

いて再度点検を行うこと。

平成 15 年 5 月 20 日には生物由来原料基準(厚生労働省告示第 210 号)が制定され、ウシ等反芻動物に由来する原料には同基準中の反芻動物由来原料基準が適用されることとなった。カナダでの BSE 感染牛の確認を受けて、平成 15 年 5 月 22 日「カナダ産のウシ等由来物を原材料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保について」が通知され、続いて米国での BSE 感染牛の確認を受けて、平成 15 年 12 月 25 日「米国産のウシ等由来物を原材料として製造される医薬品、医療用具等の自主点検について」が通知された。平成 16 年 3 月 30 日(厚生労働省告示第 157 号)、平成 16 年 7 月 5 日(厚生労働省告示第 262 号)の生物由来原料基準の一部改正により、使用可能なウシ等の原産国から、それぞれカナダ、米国が削除され、平成 16 年 7 月 5 日の一部改正では、原材料として使用を禁止する部位にせき柱骨、頭骨、三叉神経節及び背根神経節が追加されるとともに、米国産ウシ等由来原料についての経過措置も定められた。

このようにプリオンや BSE の研究、調査において新たな事実が判明する都度、適時に通知が発行され、プリオンによる被害阻止の努力がなされている。参考までに平成 19 年 7 月時点での BSE 発生国、発生のリスクの高い国又は低い国を表 3 に示す。生物由来原料基準の反芻動物由来原料基準では、ウシ等由来原材料の原産国として、表 3 の BSE 発生リスクの低い国の使用が認められている。

なお、生物由来原料基準反芻動物由来原料基準において使用が禁止された部位を含む原材料又は使用可能な原産国に適合しないウシ等由来原材料を使用する場合であっても、医薬発第 1069 号の記の 2 の(1)の②に示された以下の全ての条件を満たす場合は、規制当局により反芻動物由来原料基準の(5)に該当するとみなされ、当該原材料をやむを得ず使用可能と判断される場合もある。

(ア)以下のとおり、原料のウシ等に BSE の疑いがないことを証明する当該国又は当該国を

含む地域の政府等公的機関の発行する文書を手に入れること。

- 1) 当該原料又は原料となっているウシ等の動物について、サーベイランス等で報告された BSE 感染動物(サーベイランス体制が実施されるまでの間は BSE の疑いのあるもの)及びその属する動物群の動物が原料として使用されていないこと。
  - 2) BSE に関する届出義務があり、感染動物が廃棄される規制となっている原産国であること。
  - 3) 原産国において BSE の疑いのある動物を臨床的に又は研究室で診断することが義務づけられている原産国であること。
  - 4) 動物性飼料(反芻動物の肉骨粉等をいう。)の使用を禁止している原産国であること。
- (イ)以下のとおり、(ア)の原産国において BSE 防疫体制が組まれていることを政府等公的機関による証明書又は製造業者により認証できること。
- 1) BSE 高発生国の BSE のウシ等の動物の輸入を行っていないこと。
  - 2) BSE 感染動物の仔の輸入を行っていないこと。
  - 3) BSE 発生国からの動物性飼料の輸入を行っていないこと。
- (ウ)動物性飼料使用禁止後に誕生したウシ等に由来する原料であること又は動物性飼料を使用したことがないウシ等に由来する原料であることを、政府等公的機関の証明書又は企業において認証できること。
- (エ)と畜場等でのサーベイランスの対象とならない原料については、(ア)から(ウ)までと同様の方法により、企業等において認証できること。

人由来原材料に関する取り扱いについては、以下の対応がなされている。

血液製剤については、医薬発第 0414004 号にお

表3 BSE発生国、発生のリスクの高い国又は低い国

国名	
BSE発生国	*英国 <sup>註1)</sup> 、*ポルトガル <sup>註1)</sup> 、スイス、フランス、チェコ、アイルランド、オマーン、オランダ、ベルギー、デンマーク、ルクセンブルク、ドイツ、ギリシャ、イタリア、スペイン、リヒテンシュタイン、日本、オーストリア、フィンランド、ポーランド、スロバキア、スロベニア、イスラエル、カナダ <sup>註2)</sup> 、米国 <sup>註3)</sup>
BSE発生リスクの高い国	アンドラ、アルバニア、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、ノルウェー、クロアチア、ユーゴスラビア、ハンガリー、マケドニア、モナコ、ルーマニア、スウェーデン、サンマリノ、キプロス、エストニア、リトアニア、チリ
BSE発生リスクの低い国 <sup>註4)</sup>	アルゼンチン(1)、オーストラリア(1)、ボツワナ(2)、ブラジル(2)、コスタリカ(2)、エルサルバドル(2)、ナミビア(1)、ニカラグア(1)、ニュージーランド(1)、パナマ(1)、パラグアイ(1)、シンガポール(1)、スワジランド(2)、ウルグアイ(2)、コロンビア(2)、インド(2)、ケニア(2)、モーリシャス(2)、ナイジェリア(2)、パキスタン(2)、ニューカレドニア <sup>註5)</sup> (1)、バヌアツ <sup>註5)</sup> (1)

註1) \*はBSE高発生国

註2) 平成15年5月22日に「カナダ産のウシ等由来物を原材料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保について」で改正

註3) 平成16年2月18日に「米国産のウシ等由来物及びウシ等のせき柱骨等を原材料として製造される医薬品、医療用具等に関する品質及び安全性の確保について」で改正

註4) 生物由来原料基準でウシ等由来原材料の原産国として使用が認められている国  
 国名の後ろの(1)：欧州委員会の地理的リスク評価でBSEのリスクがほとんどない国  
 国名の後ろの(2)：同評価でBSEのリスクは少ないが、否定できない国

註5) 生物由来原料基準において、「使用することができる原産国」として追加(平成16年3月30日付「生物由来原料基準の一部改正について」)

いて、

(1)血漿分画製剤の製造工程においては異常プリオンタンパクが除去されることを示す文献報告があるところであるが、血漿分画製剤の製造業者等においては、異常プリオンタンパクの除去に関して、スパイクテストを行う等の方法により、バリデーションの実施により確認することを検討すること。

(2)血漿分画製剤の原材料となる血液については、英国、フランス、イタリア、アイルランド(平成17年2月9日薬食発第0209003号で追加)、オランダ(平成17年6月29日薬食発第0629001号で追加)並びにポルトガル及びスペイン(平成17年12月13日薬食発第1213002号で追加)で採血されたものを使用してはならないこと。なお、今後、英国長期滞在者以外のvCJDが発生した国においては、同様に当該国で採血

された血液を使用しないこととするものであること。

(3)輸血用血液製剤の採血に関する対応については、別途通知するものであること。とされている。

医薬品等の原材料となる人尿については、医薬品第0414004号において、英国、フランス、イタリア、アイルランド(平成17年2月9日薬食発第0209003号で追加)、オランダ(平成17年6月29日薬食発第0629001号で追加)並びにポルトガル及びスペイン(平成17年12月13日薬食発第1213002号で追加)で採取されたものを使用してはならないこと。なお、今後、英国長期滞在者以外のvCJDが発生した国においては、同様に当該国で採取された人尿を使用しないこととされている。また薬食発第0209003号では、vCJD発生国以外の採取国・原産国の人由来原材料を使用する



場合であっても、万が一の感染を防止するため、人由来成分については異常プリオンタンパクの除去に効果があるといわれているエタノール分画処理、イオン交換カラム、限外濾過等の処理を行うことを検討することとある。

BSE 関連の通知は、科学的知見を取り込み、早急な対応を要求し、比較的頻繁に追加・改定等されるという都合上、そこに指示される「通知承認審査等の取扱いについて」も通知ごとに少しずつ異なり、また期限付きの内容が多い。各通知で共通的に見られる内容は概ね以下のようである。

- (1) 新たな規制を満たさないウシ等由来原料を用いている場合は可及的速やかに他の原材料に切り替え、GMP 省令等に規定する製品標準書等において明確に位置づけること。指定された日までに一部変更承認申請すること。
- (2) 当該原材料等の変更ができない場合は承認整理届けの提出等必要な手続きを行うこと。
- (3) 規制への適合性の確認ができない原材料を使用している場合は、すみやかに医薬食品局安全対策課に連絡すること。

組換え医薬品や細胞培養医薬品の場合のウシ等由来成分として、さしあたり考える必要があるのは、培地に添加される可能性があるウシ血清あるいはウシ胎児血清である。これ以外にも無血清培地等において添加される可能性がある動物由来の物質には、細胞成長因子、ホルモン(インスリン等)、結合タンパク質(トランスフェリン、アルブミン等)、細胞接着因子、脂質等がある。これらは当然、先述の生物由来原料基準で使用が禁止されているものいづれにも該当しないものを使用する必要がある。

組換え医薬品等の添加剤については、ヒトアルブミンが最も関心の的となる。これに関連する血液製剤関係の TSEs 対策については、1998 年末から 1999 年にかけての中央薬事審議会伝達性海綿状脳症対策特別部会において、当面の我が国の対策方針に関する審議を行った結果、以下のような見解に至った。

1) クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)やスクレイピーといった伝達性海綿状脳症(TSE)由来の組織や体液の接種により発症させた動物の血液又はその成分を同種動物の脳内に接種すると TSE が発症することがあるとの実験結果があることから、TSE 発症者の血液に感染物質が存在する可能性を否定することはできない。

しかしながら、CJD のうち古典的 CJD については、輸血や血液製剤の使用によりヒトに感染するとの疫学的証拠は、これまで、我が国の調査結果をはじめ、諸外国においても存在しない。

2) 一方、CJD のうち新変異型 CJD については、症例数は少ないものの、これまでに得られている知見では、牛海綿状脳症(BSE)と関連している可能性があり、病態も相違し、若干発症が多く、また、リンパ組織へのプリオン沈着等古典的 CJD とは多くの点で異なっている。新変異型 CJD が血液を介して感染する可能性についても未知の部分が多いことから、より慎重に取り扱う必要がある。

また、硬膜移植後の CJD も古典的 CJD と相違する点が多いことに留意する必要がある。

3) 我が国においては、これまで供血者が CJD を発症していることが明らかとなった場合には、当該供血者の血液より製造された血液製剤について念のための回収等を指導してきたところであるが、近年、古典的 CJD に関する疫学的知見が集積されたことなどを踏まえ、昨年、国際的にも以下の措置が講じられている。

① EU は CJD が輸血や血漿由来製剤によってヒトに感染したとの証拠はないとして、これまで供血者が CJD であることが後日判明した場合に血液製剤の回収措置を講じていなかったが、新変異型 CJD については古典的 CJD と異なることから、供血者が新変異型 CJD であることが判明した場合は回収措置を講じることとした。(平成 10 年 2 月 25 日)

② 米国は、これまで供血者が CJD であること

が後日判明した場合に血液製剤の回収措置を講じてきたが、古典的 CJD が血液を介して感染したという疫学的証拠がないことから、供血者が古典的 CJD であることが判明しても製剤の回収を指示しないこととし、他方、供血者が新変異型 CJD であることが判明した場合には引き続き製剤の回収を指示することとした。(平成 10 年 9 月 8 日)

- ③ カナダは、これまで供血者が CJD であることが後日判明した血液製剤については回収措置を講じてきたが、古典的 CJD については、血液あるいは血液製剤を介して伝播することを示唆する科学的あるいは医学的証拠は存在しないとして、古典的 CJD 患者由来の製剤の出荷を認めた。(平成 10 年 12 月 24 日)

同部会は、上記 1)～3)を踏まえ、今後当面の我が国の行政の対応に関して慎重に審議した結果、以下 1)～3)に示す方針が妥当なものと判断した。しかしながら、今後得られる新たな知見に十分な注意を払い、必要があれば速やかに方針を見直すことが重要であるとの認識も示した。

なお、背景因子の分析等も含めた日本における CJD に関する更なる疫学調査が望まれること、血液製剤投与後の CJD に関して、さらに調査・検討が必要であること、CJD の早期診断方法や体液中プリオンの高感度で迅速な検出法の開発が望まれること等、今後とも CJD について一層の調査研究が必要である旨も付言している。

- 1) 問診によって CJD の危険因子のある供血は、極力事前に排除されるべきである(注《現在の献血前の問診では、① CJD 及び類縁疾患と医師にいわれたことがある、② 血縁者に CJD 及び類縁疾患と診断された人がいる、③ 人由来成長ホルモンの注射を受けたことがある、④ 角膜移植を受けたことがある、⑤ 硬膜移植を伴う脳外科手術を受けたことがある、に該当するかどうか確認している。》)が、供血者が CJD を発症したことが供血後に判明した場合、

それが明らかに古典的 CJD である場合を除き、念のため、血液製剤の回収を引き続き指導する。なお、供血前に硬膜移植を受けた供血者が古典的 CJD を発症した場合についても、引き続き関連製剤の回収を指導する。

- 2) 新変異型 CJD 対策として、血液製剤からの白血球除去(注《白血球除去は、フランス、イギリス、アメリカ等で導入あるいは導入の方向にある。》)、問診のあり方、供血者の選択、血液製剤のリスクに関する情報提供のあり方などについて、引き続き検討を進める。
- 3) なお、疫学的調査等、今後得られる新たな知見に十分な注意を払い、必要があれば、速やかに本方針を見直す。

この意見を受けて、1999 年 2 月に厚生省医薬安全局安全対策課長、監視指導課長、血液対策課長名で血液製剤関係の伝達性海綿状脳症対策について通知が出され、その後 CJD 及びその類縁疾患に関する研究が進み、CJD がプリオン病としてより詳細に分類されるようになったため、2004 年 3 月付「血液製剤関係のプリオン病対策について」として改訂された。その内容を改めて述べると、以下のようなものであった。

- 1) CJD 等プリオン病の危険因子を有する者による供血は極力事前に排除されるべきであるが、供血者が CJD 等プリオン病を発症したことが供血後に判明した場合、それが血液を介し感染する可能性がある感染性プリオン病(変異型 CJD、硬膜移植による CJD 等)である場合は、念のため関連する血液製剤を回収すること。
- 2) 製造業者等は CJD 等プリオン病に関する内外の新たな知見及び情報に十分留意し、血液製剤に係る安全対策に遺漏なきを期するとともに、当該知見等を入手した場合には、遅滞なく、安全対策課に報告すること。

ヒトアルブミンについては、以上のような要件を充たしたものが用いられているはず(べき)である。先に述べた EU、米国、カナダにおける見解や措



置にみられるように、血液や血液製剤が古典的CJDの伝搬に関与することを示唆する証拠はなく、むしろ伝搬の可能性に否定的な証拠が疫学的知見を中心に蓄積してきている。ヒトアルブミンについても同様である。また、実験科学的にも、例えばアルブミンの精製過程に濾過工程を組み込めば、異常プリオンタンパクと分離可能であるといわれている。したがって、ヒトアルブミンがプリオン伝搬のリスクファクターになる可能性は限りなく低いといえる。しかし、我が国では、新変異型CJDはもとより硬膜移植後のCJDも古典的CJDと相違する点が多いことに留意する必要があること、ヒトアルブミンが臨床で大量に投与される可能性なども考慮して、より慎重に対応しようとしている。

## 5. 感染性物質評価資料作成に関するICHコモンテクニカル文書の勧告

2000年にICHで国際調和文書として合意されたコモンテクニカル文書では、外来性の感染性物質による汚染の可能性に関するリスク評価については、1つのセクションにまとめて示すよう勧告されている。

これには、細菌、真菌、マイコプラズマ、TSEs関連物質などのような、非ウイルス性の外来性危険因子の感染をいかに回避したか、どのよ

うにコントロールしたかについて詳細な情報を提供すべきとされている。例えば、原料や添加剤に関する品質・安全性保証書や試験・検査データ、プロセスコントロール(適宜、原材料、プロセス、試薬に対するコントロールを含む)などに関する情報を盛り込む。

ウイルスに関しては、本稿の1で述べたようなウイルス安全性評価試験について詳細なデータを示す必要がある。ウイルス安全性評価試験では、製造に使用する原材料が安全であり、かつ、医薬品製造に際して考えられる安全性上の問題について試験し、評価し、あるいはリスクを排除するための方策が適切であることを示す必要がある。

動物又はヒト起源の原材料(体液、組織、臓器、細胞株等)についても、ウイルス安全性評価に必要な事項を記述する必要がある。

さらに、細胞基材、未加工/未精製バルク、製品など様々な製造段階でのウイルス安全性評価試験やウイルスクリアランス試験結果を総括して、製品のウイルス安全性を評価する必要がある。

謝辞：本稿を作成するにあたり、山脇範彦氏(ニプロ㈱、前東洋紡㈱)、岡村元義氏(前㈱パシフィックバイオロジックス)に貴重な情報提供を頂いたことに感謝致します。

(早川堯夫/福永悟史)

## 第9節 生物由来製品の指定

### はじめに

2002年の薬事法改正に伴い、新たに生物由来製品及び特定生物由来製品という規制区分が設けられ、2003年7月から施行された。

その背景には、生物起源由来の医薬品や医療機器については、その安全性上の最重要関心事の1つとして、それまでも様々な形で、感染性物質に対する安全性対策等が講じられてきたが、なお、一層の合理的な方策が必要であると認識されたこと、また、これからの「バイオ/ゲノムの世紀」に対応した安全性確保対策の充実に向けて法的整備が必要であると認識されたということがある。すなわち、今後さらに、人や動物の生きた組織の利用等による先端的医療技術や製品の開発促進が見込まれ、再生医療等の新規な有効性に基づく有望で新たな治療が期待されるという状況の一方で、これらの原材料の汚染に由来する感染リスク等については特別な注意を払う必要があり、そのリスクの可能性の高さに応じて合理的な対応が必要であるということである。そこで、分野横断的な安全性規制の枠組を構築し、原材料採取・製造から市販後まで一貫した安全確保対策を導入して、安全性をさらに向上させ、使用者を保護することを目指し、そうした安全性確保策をとることにより先端技術への信頼を深め、さらに新規製品が適正にかつ合理的に開発できるための方向性を指し示すというねらいが込められている。

具体的には、まず第1に、現在知られているか、あるいは予測できるリスクを最小限にするための努力、つまりリスク評価とリスク管理(例えば、

最新の科学技術に対応した製品の品質確保対策や不活化/除去処理と汚染の最小限化)をきちんと行う方策を講ずる。第2に、完全に予測できない未知のリスクに対しても、そのリスクのインパクトをできるだけ少なくする方策を図る、すなわち、理論的なリスクを推定し、発生時を想定したリスクの管理(例えば、予防的な原則、可能な限り早期の発見、発生拡大の防止、被害者の救済)を従来にも増して、さらに一貫して、かつ合理的に行うということである。

薬事規制上の取り扱いとしては、ヒト・その他の生物(植物以外)に由来する原材料を用いて製造される医薬品や医療機器個々について、当該製品による感染症伝播に関するリスク評価等に基づき「保健衛生上特別の注意を要するもの」は「生物由来製品」として指定する。生物由来製品の中でも科学的見地もしくは行政的にみて感染症伝播に関するリスクについてさらに厳重な注意が必要、すなわち「保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」は個別に「特定生物由来製品」として指定する。「生物由来製品」あるいは「特定生物由来製品」として指定されたものについてはその区分に応じて、製造販売業者による原材料の安全性確保、原材料記録の保管管理、構造設備や製造管理、品質管理の方法についての基準の設定、直接の容器・被包・添付文書等への適切な表示、ドナー記録・販売記録の保管、製品又は原材料による感染症に関する情報収集・分析・評価結果の定期報告などが義務付けられることとなる。医療機関、薬局においては、患者へ使用に係るリスクとベネフィットを説明し、理解を得ること、患者や使用製品の



記録と保管、危害の発生や拡大を防止するために必要がある場合に患者等の利益になるときに限り記録情報の企業への提供などが必要になってくる。

本稿では、生物由来製品の指定の考え方、製造管理者、製造所の許可権者等、表示・添付文書、記録の保管管理、生物由来原料基準、感染症定期報告などについて概略を紹介する。

## 1. 生物由来製品の指定の考え方

### 1.1 生物由来製品及び特定生物由来製品の定義

薬事法では生物由来製品を「人その他の生物(植物を除く)に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器のうち、保健衛生上特別の注意を要するものとして、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう」と定義している。また、特定生物由来製品については、「特定生物由来製品とは、生物由来製品のうち、販売し、賃貸し、又は授与した後において当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なものであって、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するものをいう」と定義している。

### 1.2 指定分類の基本的考え方とリスク評価

上記の生物由来製品指定のベースとなる「保健衛生上特別の注意を要するもの」とは、主に病原性の細菌、ウイルス、プリオン等による感染リスクに着目している。このうちプリオンについては、いわゆる BSE 対策等により、反芻動物由来の原料に関する原産国、使用部位の規制や英国等での滞在者の献血規制などで対策が講じられている。また、病原性の細菌については、個体の健康状態

や製品の無菌試験等で対策が講じられている。したがって、指定の科学的論議の中心は、ウイルス安全性問題であるといえる。ウイルスについては、問題とその対策がバラエティに富んだものであり、これらの点を総合的に勘案した上で指定分類作業が行われている。「保健衛生上特別の注意を要するもの」の中でも、感染症の発生リスクが理論的にも、かつ、経験的にもより高く、「販売し、賃貸し、又は授与した後において保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」を「特定生物由来製品」として位置付け、さらに厳しい安全対策措置を行うこととする、ということである。

#### (1) 最終製品の感染症リスクに関する理論的アプローチ

指定分類に際しての主な指標としての最終製品の理論的リスクについては、1)生物由来原材料自体の感染性物質のリスク又は製造工程中での生物由来原料に由来する汚染リスクに対して、2)リスク低減措置や、3)投与経路・投与量・使用期間等の安全性を割引いて評価するというアプローチがとられている。「生物由来原材料自体の感染性物質のリスク」については、原材料を

- ① 人由来細胞・組織、血液
- ② ウイルス・病原菌
- ③ 培養用の株化細胞(人・動物)
- ④ 動物由来の成分
- ⑤ 非病原菌

などに分けてリスクの程度を相対化して考慮する。

「リスク低減措置」については、

- ① ドナースクリーニング等の検査を行うことによるリスクの低減
- ② 不活化処理、病原体除去工程によるリスクの低減

などを考慮する。「投与経路・投与量・使用期間等の安全性への影響」では、注射の方が、経口よりもリスクが高い、生涯の使用等相当長期の使用

はリスクが高いことなどを考慮する。

上記の考え方にに基づき、製剤の有効成分、非有効成分(添加剤、製造中に使用される材料)等のあらゆる成分について検討、最終製品としてのリスクを評価し、(1)血液製剤レベルの理論的なリスクが比較的高い物は、「特定生物由来製品」に指定、(2)化学合成品レベルの理論的なリスクが比較的低い物は、指定せず、(1)、(2)以外は、「生物由来製品」に指定することを基本とする。

## (2) 指定分類の具体例

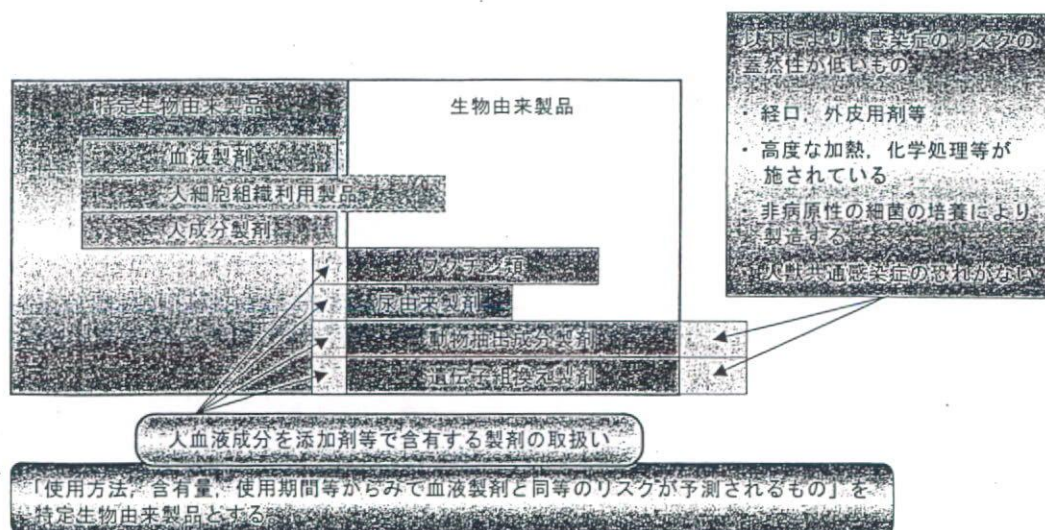
「生物由来製品」、「特定生物由来製品」、「生物由来の原材料を用いるものであっても指定の対象とならないもの」の指定分類は、最終製品における理論的、経験的感染症の発生リスクを主たる根拠にしながら、製品の特徴も加味して、以下に示すような考え方にに基づき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて行われている。また、指定の考え方を模式的に図1に示した。ただし、これらの考え方は現時点で想定される感染症の発生リスクを

基としたものであり、新型の感染症の発現等、感染症に対する重大な新たな知見が得られた場合、見直しの検討を行う必要があるものである。

## 1) 生物由来製品

製品における感染症の発生リスクがあり、一般的に次のような特徴を持つもの。

- ① 病原性の細菌、ウイルスを原料として、一定の不活化、弱毒化等の措置が講じられているもの(例：ワクチン、抗毒素等)
- ② 人又は動物の管理された細胞株又は管理された動物個体(遺伝子組換えを含む)より生産されるタンパク質性医薬品で、ウイルス等病原体の存在否定の確認、不活化・除去工程評価が行われているもの(例：遺伝子組換えタンパク質性医薬品、培養細胞由来タンパク質性医薬品等)
- ③ 健康の確認された不特定多数の動物から得られた原材料を用いたものであり、病原体に関する一定の不活化・除去等が行われて



(医薬品製造販売指針 2006, じほうから引用)

図1 生物由来製品の指定の考え方



いるもの(例：ヘパリン等の動物抽出成分由来医薬品等)

## 2) 特定生物由来製品

製品における感染症の発生リスクが理論的にも、かつ、経験的にもより高いものであり、その原料に関して次のような特徴を持つもの。

- ① 不活化処理等の感染症に関する処置に対して限界があるもの(例：輸血用血液製剤、細胞組織利用医薬品等、ただし、人血液成分や異種フィーダー細胞等を使用しない自己由来細胞・組織製剤の場合は生物由来製品になる可能性がある)
- ② 不特定多数の人から採取された原料を使用する製品であって、病原体に関する一定の不活化・除去等が行われているが、感染性物質を内在するリスクがあるもの(例：人血漿分画製剤、臓器抽出医薬品等)

## 3) 原材料が生物由来でも指定の対象とならないもの

現在の科学的知見において、感染性のリスクの蓋然性が極めて低い以下のようなもの。

- ① 健康の確認された不特定多数の動物から得られた原材料を用いる製品であっても製造工程による管理の内容(過激な処理条件)、又は投与経路(経口・経皮)等から見て、明らかに感染症についてのリスクの蓋然性が低いもの(例：ゼラチン等)
- ② 病原菌を使用せず、人・動物の血清等を製造工程等で使用していないもので、明らかに感染症のリスクの蓋然性が低いもの(例：大腸菌由来組換え医薬品、抗生物質等)
- ③ 人畜共通感染症の蓋然性の低い動物種を原料としたもの(例：カイコの糸を使用した医療用具、魚類由来のコンドロイチン硫酸等)

## (3) 反芻動物由来の原料

反芻動物由来原料で問題となるプリオンについては、BSE対策により、原産国、使用部位の規制を行ってきており、これにより、BSEに関する製品のリスクは極めて低いという評価に基づき検討する。

## (4) 指定の区分につき境界の判断を行うべき場合

以下のような事例については、個別の製品の内容に照らし、生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の区分について検討する必要がある。

(1) 人血液成分を添加剤(例：遺伝子組換え製剤の安定剤)として、あるいは製造工程中(例：培地成分)で使用する場合は、次のような考え方にに基づき、リスクを推定する。

- ① 人血液成分(アルブミン等の血漿タンパク成分)の製品中での含有量(残留量)を標準的な治療において使用した場合の累積量について、人血清アルブミン製剤が標準的な治療に用いられる量(基準量)と比較する。
- ② 使用量・期間は、一般に、使用期間中に暴露される人血清アルブミンのドナー数にも比例すると考える。
- ③ 基準量においては、未だ感染症発生の知見がないことから、比較した値が、基準量に満たないものは、生物由来製品に指定する。ただし、以下の場合、原則として特定生物由来製品に指定する(培地に人血清アルブミンを用いている遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤等)。
  - i) 累積量が、基準量に匹敵する場合。
  - ii) 疾病により、生涯使用する製剤については、累積量が小さいものであっても、未知のリスクに対する予防的な対応が必要であること。
  - iii) 同一成分かつ同効の他の製剤が特定生物由来製品である場合には製品の管理等の観点からの適正使用を促す対応が

必要であること。

- (2) 遺伝子治療用医薬品については、増殖可能ウイルスのリスク、ベクター作製に用いるウイルス自体の感染リスクとその制御面からみてどの程度コントロール可能かなどを評価することによりケース・バイ・ケースで指定区分していく。
- (3) 細菌やウイルスの組換え操作により生産される医薬品、例えば遺伝子組換え生ワクチン等が開放系で使用される場合に感染伝播のリスクに関して未知数であるものについては製品個別にリスクの評価を行い、指定の区分を検討していく。
- (4) 細胞培養、成分の加工、精製・抽出、製剤化などの医薬品等の製造工程において生物由来の成分を使用する場合には、それらのリスク評価を加味して指定の区分を検討していく(例：培地の成分、フィーダー細胞、抗体カラム成分、酵素、添加物など)。

## 2. 生物由来製品の製造管理者

薬事法等では、生物由来製品の製造業者は、自らその製造を実地に管理する場合のほか、その製造を実地に管理させるために、製造所ごとに、厚生労働大臣の承認を受けて、医師、細菌学的知識を有する者その他技術者を設置することとされている。管理者の資格要件については、

- ① 医師
- ② 歯科医師で細菌学を専攻した者
- ③ 細菌学を専攻し修士課程を修めた者
- ④ 大学等で微生物学の講義及び実習を受講し、修得した後、3年以上の生物由来製品もしくはそれと同等の保健衛生上の注意を要する医薬品、医療機器等の製造等に関する実務経験を持つ者

などがあげられている。本資格要件を満たし、承

認された場合は「同一施設において生物由来製品以外の製品を取り扱う者」の場合は製造管理者又は責任技術者との兼務が可能である。生物学的製剤の製造管理者は自動的に「生物由来製品製造管理者」とみなされる。

管理者の承認申請手続き、管理者の専従、管理者の業務、管理者の氏名、住所の変更等についてはそれぞれ規定があり、これらに従う必要がある。このうち、管理者の業務は、“保健衛生上支障を生ずるおそれがないように、当該製造所に勤務する従業者を監督し、構造設備、器具、物品等を管理し、医薬品製造業の業務につき必要な注意を払わなければならない”ものと規定されている。

## 3. 生物由来製品を取り扱う製造所の許可権者等

生物由来製品を取り扱う製造所の許可権者等に関連することとして、

- ① 業許可権限
- ② 大臣許可医薬品
- ③ 構造設備
- ④ 製造管理・品質管理

などがあり、それぞれ必要な事項について規定がなされている。

特定生物由来製品の製造所等は、製品製造に係わる構造設備又は原材料の特性から高度な管理を必要とすることから大臣(地方厚生局長)許可施設となっている。

遺伝子組換え技術応用医薬品や細胞培養技術応用医薬品のうち、特定生物由来製品以外のものである、精製工程、充填工程までのものが大臣許可医薬品(「地方厚生局長許可医薬品」)であり、それ以降のものは対象外である。

製造管理及び品質管理については、以下のような方策が求められている。

- ① 特定生物由来製品及び人の血液を原材料と



した生物由来製品について有効期間プラス30年、その他の生物由来製品には有効期間プラス10年の記録保存を義務付け、感染症発生の際の追跡調査を可能とすること

- ② 生物由来原料の原材料の採取から製品の出荷までの全ての段階の記録を管理し、原料、資材又は製品における問題発生や、製品による感染症発生に際しての製品の特定や原因の調査・追跡を可能にしておくこと
- ③ 未知の感染症を含む感染症に係わる安全対策を実施する上での原因究明に供するため、特定生物由来製品の参考品を有効期間プラス10年間保存すること
- ④ 製造工程の一部を他の製造業者の製造所に行わせる場合は、生物由来製品である旨の情報提供、記録の保存期間、参考品の保存期間、委託者と受託者間での記録の適及性の確保、その他当該製品の製造管理又は品質管理に必要な事項を取り決めておくこと
- ⑤ 生物由来製品が輸入品の場合、製造工程の管理、記録の保存期間、参考品の保存期間、記録の適及性等が輸入先の製造所において適切に実施されていることの確認

#### 4. 生物由来製品の表示・添付文書

生物由来製品の指定に伴う表示や添付文書の整備に関して様々な規定が設けられている。

##### 4.1 表示

例えば、直接の容器又は直接の被包には白地、黒枠、枠囲い黒字をもって「生物」又は「特生物」と表示をする。また、ロットに対応した製造番号・記号についても表示する。また、流通段階での識別がしやすいように、外箱、段ボール箱等にも表示する。

さらに、血液製剤及び血液製剤と代替性のある遺伝子組換え製剤には、原料となる血液の採血国、献血又は非献血の区別を表示する。なお、献血・非献血の区別について、「献血」とは、「自発的な無償の供血」を意味する。そして採血国の政府の「献血」の定義が、「自発的な無償の供血」と同じ趣旨であり、その「献血」の定義にそって採血されたことが確認できる場合に「献血」と表示される。しかし、献血・非献血の区別は、採血方法について区別したものにすぎない。

##### 4.2 添付文書

従来の医療用医薬品添付文書記載要領に併せ、追加記載すべき事項や記載要領に従って添付文書を整備する必要がある。「特定生物由来製品」についての留意事項は以下のとおりである。

- ① 名称の前に「特定生物由来製品」と記載
- ② 遺伝子組換え製剤では、名称の下に「遺伝子組換え」である旨を記載
- ③ 本文の冒頭、「名称」と「警告」の間に、感染症伝播のリスクに関する全般的な注意を記載
- ④ 「(製法の概要及び)組成・性状」の項に、製造工程で使用されている人その他の生物に由来する成分の名称並びに当該製品の原材料である人その他の生物の名称及び使用部位等、人血液を原材料としている場合は、採血国及び採血方法(献血又は非献血の別)を記載
- ⑤ 「重要な基本的注意」として、当該製品の有効性及び安全性その他適正な使用のために必要な事項について、患者に対して説明し、理解を得るよう努めなければならない旨を記載
- ⑥ 「使用上の注意」「有効成分に関する理化学的知見」等の適切な項に、原材料の採取の際に行った感染症検査の詳細や不活化処理

の詳細、安全対策の限界等を記載

- ⑦「取扱い上の注意」として、当該製品を使用した場合は、医薬品名(販売名)、製造番号又は製造記号(ロット番号)、使用年月日、使用した患者の氏名・住所等を記録し、その記録を少なくとも20年間保存する旨を記載する

「生物由来製品」については、上記の①、②、④が適用される。ただし、①における「特定生物由来製品」は「生物由来製品」、④「人血液を原材料としている場合」を「人血液又は人血液由来の成分を有効成分としている場合」に読み替える。

なお、セル・バンク(MCB, WCB)や作製に使用する原材料や抗体カラム作製の細胞株等原材料も添付文書の記載対象であるが、セル・バンクや細胞株について特性解析やウイルス安全性評価がなされている場合は、記載の対象外である。

## 5. 生物由来製品に関する記録の保管管理

記録保管の意義は、

- ① 感染症がプリオンのような長い潜伏期間を取る場合がありうるからこれに備えて長期保管の必要性があること
- ② 感染症発生時の安全対策のための綿密な遡及調査に資する、すなわち原材料提供者/動物から使用者に至るまでのトレーサビリティの確保を図る
- ③ 感染症等救済制度(平成16年4月施行)の運用における原因究明

といったところにある。記録の保管の責務は一般に製薬企業にあるが、特定生物由来医薬品の場合の患者使用記録は医療機関にある。この記録の保管の期間をどう規定するかについては、様々な角度から綿密な討議があった。その際、例えば、保存期間として必要な期間について硬膜移植におけるCJDの潜伏期間等からシミュレートした例、

あるいは英国のvCJD感染シミュレーション値の最大値(人口割合)を日本の献血人口にあてはめて推定した例が検討された。そこでは潜伏期間は20年を越える場合もあるが、30年には至らないという結果がみてとれた。また、諸外国の血液製剤関係の記録の保管状況や、人由来の硬膜、角膜、下垂体成長ホルモンや下垂体成長ゴナドトロピンによる医原性CJDの潜伏期間も参考にされた。その結果、およそ20年から30年が記録の保管の期間として妥当であろうと考察された。

結論として、特定生物由来製品の場合、医療機関で患者使用記録を20年、製薬企業で採血・製造記録を30年保管することとなった。生物由来製品については、予防的なBSE対策等によりプリオン病に対するリスクの蓋然性は非常に低いため、製薬企業で10年の保管で十分とされた。しかし、人血液成分を使用しているものについては、人由来成分についてのvCJD等の長期リスクの可能性に備えた対応のため30年ということになった。

### 5.1 生物由来製品の承認取得者等が行う記録及び保存

生物由来製品又は特定生物由来製品につき承認を受けた者又は選任製造販売業者(以下「生物由来製品の承認取得者等」)は、以下の事項を記録する必要がある。

- ① 製品を譲り受けた者の氏名又は名称及び住所
- ② 製品の名称及び製造番号又は製造記号
- ③ 製品の数量
- ④ 製品を譲り渡した年月日
- ⑤ 製品の使用期限
- ⑥ 製品に係わる保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための必要な事項

これらの記録は、特定生物由来製品又は人の血液を原材料(製造工程において使用される場合を含む)として製造される製品については、その出荷日から起算して少なくとも30年間、それ以外



の生物由来製品については、その出荷日から起算して少なくとも10年間保存する必要がある。

## 5.2 特定生物由来製品を取り扱う医療関係者が行う記録及び保存

特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者(以下「特定医療関係者」)は、以下の事項を記録する必要がある。

- ① 製品の使用の対象者の氏名及び住所
- ② 製品の名称及び製造番号又は製造記号
- ③ 製品の使用の対象者に使用した年月日(以下「使用日」)
- ④ 製品に係わる保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための必要な事項

特定医療関係者が作成したこれらの記録は、薬局の管理者又は病院若しくは診療所等の管理者が、使用日から起算して少なくとも20年間は保存する必要がある。これはvCJDも含め、感染症発症の把握性を高めるためである。

また、薬局で特定生物由来製品を使用する場合にあつては、医療機関から求めがあつた場合において、特定生物由来製品の使用に関して薬局が保存する情報をすみやかに提供する体制が確保されるよう求められている。

なお、記録及び保存とは直接関係しないが、特定生物由来製品を取り扱う医療機関にとっての重要な義務として、当該製品使用の対象者である患者へ製品使用の便益と感染リスクを説明し、理解を得るよう努めることが挙げられる。

## 5.3 販売業者が行う情報提供

生物由来製品の販売業者等(一次卸等)には、製品の納入先、納入製品に係る情報の作成・承認取得者等への提供義務がある。

すなわち、薬局開設者、生物由来製品の製造販売業者、販売業者又は病院、診療所の開設者に対

し、生物由来製品を販売し、又は授受したときは、その譲受者に関する情報を、当該生物由来製品の承認取得者等に提供する必要がある。地方公共団体に販売等を行う場合も、同様に譲渡先等に関する情報を、承認取得者等に提供する必要がある。

特定生物由来製品の販売業者等は、記録及び保存の事務が円滑に行われるよう、当該特定医療関係者又は薬局の管理者若しくは病院、診療所等の管理者に対する説明その他の必要な協力を行う必要がある。

## 5.4 医療関係者が行う情報提供

薬局又は病院若しくは診療所(「医療機関等」)の管理者は、特定生物由来製品の承認承認取得者等からの要請に基づいて、当該特定生物由来製品の使用による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずるために必要と認められる場合で、かつ同製品の使用対象者の利益になるときに限り、上記5.2の①～④の記録を承認取得者等に提供しなければならない。

## 5.5 その他

上記に述べた事項以外に、「記録又は保存の事務の委託」、「医療機関等の廃止に伴う特定生物由来製品に関する記録の取扱い」、「採血国の国名及び採血方法に係わる表示等の確認のために保管すべき資料」などの事項があるが、省略する。

ここで、主に情報提供、記録の保管等に関連して各関係者に求められる役割を上記とは別の視点も交えて改めてまとめてみると以下のようになる。

### (1) 承認取得者等

- ① 医療機関・薬局に対して、表示、添付文書等を用いた情報提供
- ② 納入先販売業者、納入先医療機関・薬局、納入製品に係る記録の作成・保存義務

- ③ 使用の対象者に係る情報の守秘義務
  - ④ 感染症定期報告
- が求められている。

(2) 販売業者等

- ① 納入先、納入製品に係る情報の作成・承認取得者等への提供義務
  - ② 特定医療関係者の記録作成・保存に係る説明等の協力義務
- がある。

(3) 医療機関、薬局

- ① 患者への特定生物由来製品に係る便益と感染リスク説明
  - ② 特定生物由来製品に係る、遡及調査のための使用の対象者・製品記録の作製・保存
  - ③ 承認取得者等への特定生物由来製品の使用の対象者等に係る情報の提供(感染症発生時等)
  - ④ 感染症発生時等で、危害の発生、拡大を防止するために必要がある場合には、承認取得者等のみならず、医師等から国に直接報告すること
- などが求められている。

## 6. 生物由来原料基準

生物由来原料基準は、生物由来製品並びに生物由来の原材料から製造する原料又は材料を製造工程において使用するすべての医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の当該原料又は材料について、薬事法第42条の規定に基づき、品質及び安全性確保の観点からこれを定めたものである。また、製造工程の適切な段階において微生物汚染に関してチェックすべきことや微生物の不活化・除去処理などにも一部言及しているのが特徴である。さらに倫理面での配慮や原材料等に関連する記録の作成と保存等にも言及している。この基準を満た

さない原料又は材料は、品質及び安全性についての情報が十分でないことから、製造業者は、これらを原料として医薬品等を製造すべきではない。

本基準は、表1に示すように、「通則」、「血液製剤総則」：(1)輸血用血液製剤総則、(2)血漿分画製剤総則、「人由来製品原料総則」：(1)人細胞組織製品原料基準、(2)人尿由来原料基準、(3)人由来原料基準；「動物由来製品原料総則」：(1)反芻動物由来原料基準、(2)動物細胞組織製品原料基準、(3)動物由来原料基準」から構成されている。このうち、第2の血液製剤総則以下のそれぞれの基準の内容は、各種関連製品や原料に対する既存の基準やガイドライン、例えば生物学的製剤基準、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」(医薬発第1047号、平成11年8月30日付厚生省医薬安全局長通知)、「細胞・組織利用医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」(医薬発第1314号、平成12年12月26日付厚生省医薬安全局長通知)、「人又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(医薬審第329号、平成12年2月22日付厚生省医薬安全局審査管理課通知)、「日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本的要件」(第15改正日本薬局方、参考情報)などを改めて確認して、その原則的なところを盛

表1 生物由来原料基準

第1 通 則
第2 血液製剤総則
1 輸血用血液製剤総則
2 血漿分画製剤総則
第3 人由来製品原料総則
1 人細胞組織製品原料基準
2 人尿由来原料基準
3 人由来原料基準
第4 動物由来製品原料総則
1 反芻動物由来原料基準
2 動物細胞組織製品原料基準
3 動物由来原料基準



り込んだものとなっている。したがって、詳細については、本原料基準そのものや既存の基準、ガイドライン等を参照することを前提にして、ここでは要点のみを解説する。

## 6.1 通則

通則には、内容を大別すると「目的」、「適用範囲」、「用語の定義」、「例外規定」が定められている。

### (1) 目的

医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器(以下「医薬品等」という)に使用される人その他の生物(植物を除く)に由来する原料又は材料(添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む)について、製造に使用される際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することであるとされている。

### (2) 適用範囲

上記に掲げた「医薬品等」であり、体外診断用医薬品その他人体に直接使用されることのない製品に使用される原料又は材料並びにワクチン等の製造に用いられる微生物及びウイルスには本基準は適用しないものとされている。

### (3) 用語の定義

まず、「原材料」について、“医薬品等の製剤に使用する原料又は材料の由来となるものをいう”と定義している。その他「原血漿」、「ドナー」などいくつかの用語の定義がされている。

### (4) 例外規定

医薬品等の品質及び安全性について、本基準中の規定により求められるものと同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が薬事法に基づく承認等の際に交付される承認書に記載されてい

る医薬品等については、本基準の当該規定を適用しないものとする、ことが述べられている。

## 6.2 血液製剤総則

血液製剤の安全対策については薬事法、安定供給と適正使用については血液法に基づいて、施策が講じられることになった。

血液製剤総則には輸血用血液製剤総則及び血漿分画製剤総則があるが、ウイルス安全性に関して血液の提供者(輸血用血液製剤の場合は献血者、血漿分画製剤の場合は供血者)及び製剤の原材料として用いる血液(あるいは原血漿)におけるウイルス安全性確保策は基本的に同じである。すなわち、血液の提供者にあつては、十分な適格性の確認(問診、自己申告、検査履歴・輸血用は献血者由来であることなど)をする必要がある。また、製剤の原材料として用いる血液については、輸血用血液製剤の原材料として用いる血液については、献血者から採取された血液ごとに、少なくとも梅毒トレポネーマ、HBV、HCV、HIV-1及びHIV-2、HTLV-1の血清学的検査、血漿分画製剤の原材料として用いる血液については、少なくともHBV、HCV、HIV-1及びHIV-2、HTLV-1の血清学的検査を行い、陰性であることを示す必要がある。さらに、製剤の原材料として用いる血液(血漿分画製剤の場合は主に原血漿)については、少なくともHBV、HCV、HIVに対する核酸増幅検査(NAT)を実施し、陰性であることを示す必要がある。NATは国内献血では、20人のプールについて行われている。なお、輸血用血液製剤の場合は検体保管措置、分画用原料血漿や輸血用の新鮮凍結血漿の場合は6ヵ月の期間を設ける貯留保管措置によって、採血後情報や輸血後情報が反映されることで、より原材料/原料、材料段階でのセーフティネットがはられている。

### 6.3 人細胞組織製品原料基準

本件に関連する詳細は、本書第2部第1章に記述した。安全性に関しては、まず、製品の原材料である細胞・組織を提供する「ドナー」の適格性が問われることになる。ドナースクリーニングでは、利用の目的に応じて問診、検診、検査等により、細菌、真菌、ウイルス等の感染性が否定されている必要がある。これらの検査項目及び検査方法が感染症等に関する最新の知見に照らして適切であるべきはいままでもない。基準には明記していないが、ウイルスについては、特に HBV、HCV、HIV、HTLV、パルボウイルス B19 感染症について、問診及び検査(血清学的試験や NAT 等)により否定するべきである。また、CMV 及び EBV 感染については必要に応じて検査により否定する。その他、

- ① 梅毒トレポネーマ、クラミジア、淋菌、結核菌等の細菌による感染症
- ② 敗血症及びその疑い
- ③ 悪性腫瘍
- ④ 重篤な代謝及び内分泌疾患
- ⑤ 膠原病及び血液疾患
- ⑥ 肝疾患
- ⑦ 伝達性海綿状脳症及びその疑い並びにその他の痴呆症

については既往歴、問診等の診断を行うとともに、輸血、移植医療を受けた経験の有無等を勘案してドナーとしての適格性について判断する必要がある。ただし、人細胞組織製品の使用の対象者とドナーが同一の者である場合は必ずしもドナースクリーニングを必要としない。

細胞・組織を採取する者や施設の適格性、採取過程の汚染防止措置、採取された細胞・組織が病原微生物や疾病原因となるものに汚染されていない旨の確認なども必須事項とされている。人細胞組織製品の場合には、採取した細胞が製品に直結しているので、ドナースクリーニングがきわめて厳

密に行われるという安全性確保策がとられている。

基準ではさらに、採取にあたっての倫理面での留意事項、文書による説明と同意、無対価による細胞・組織の採取、採取に関わる記録保管などにも言及している。

### 6.4 人尿由来原料基準

感染性物質汚染防止対策としては、原材料として用いる尿又はプール尿の適切な段階において、感染症に関する適切な検査が行われ、病原微生物に汚染されていないことを確認する必要がある。製造過程での不活化・除去操作によりこれらの懸念が払拭され、承認されている場合はこの限りではない。

また、原材料として用いる尿又はプール尿の適切な段階において、少なくとも HBV、HCV、HIV に対する核酸増幅検査(NAT)を実施し、陰性であることを示す必要がある。

さらに、原材料として用いる尿の製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等が不活化・除去されることが確認されていなければならない。

基準ではさらに、

- ① 無対価による尿の採取
- ② 原材料として用いる尿について、品質及び安全性確保上必要な情報が確認できるよう、プール尿の作製や検査に関連する記録と保管などにも言及している。

### 6.5 人由来原料基準

血液、尿及び人細胞組織製品の原材料以外の人に由来する原料又は材料の原材料が対象である。具体的には、原材料として用いる細胞又は組織で未承認のものが対象である。人に対して感染性及び病原性を示す可能性のあるウイルスの存在の有無を確認するための必要なウイルス検出試験(ウイルス試験)の実施が求められる。また、未加



工／未精製バルクの段階において、適切にウイルス試験を実施する必要がある。詳細は、本書第2章感染性物質概論の1項や「人又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」（医薬審第329号，平成12年2月22日付厚生省医薬安全局審査管理課通知）を参照するとよい。

原材料について、製造過程において、細菌、真菌、ウイルス等を不活化・除去する処理を行わなければならない。

基準ではさらに、原材料について、品質及び安全性確保に必要な情報が確認できるよう、原材料の作製や検査、その他品質／安全性確保に関連する記録と保管などにも言及している。

#### 6.6 反芻動物由来原料基準

反芻動物に由来する原材料について、

- ① 使用禁止部位に関する規定
- ② 使用可能な原産国に関する規定
- ③ 品質及び安全性確保に必要な情報が確認できるよう、記録を要する事項と保管規定
- ④ 例外規定：承認書に例外使用の妥当性が記載できる場合

などが述べられている。①、②に関する詳細は、本書第2章感染性物質概論の第4項を参照されたい。

#### 6.7 動物細胞組織製品原料基準

動物由来細胞組織製品は、本邦で未だ承認あるいは開発中のものはないが、本基準では、製品の原材料となる細胞・組織による感染症等の発生を防御するための留意事項を挙げている。そのうち、主なポイントは以下のとおりである。

- ① 細胞・組織の採取の過程での病原微生物汚染の防止
- ② 動物種毎の微生物学的特性を考慮したドナー動物の選択

- ③ 動物種に応じた適切な感染症に関する試験項目の設定
- ④ ドナー動物の受入れに際して、感染症等の伝播を防止するための適切な措置
- ⑤ ドナー動物の飼育管理に関する実施方法及び標準操作手順書の作成
- ⑥ 感染症等の伝播を防止するため、ドナー動物の飼育管理が封じ込め設備その他の適切な設備を有する施設で行われていることの確認
- ⑦ ドナー動物が動物福祉の精神に基づいて取り扱われていること
- ⑧ 動物の生きた細胞又は組織を用いる場合にあっては、ウイルス感染リスクの検証を行うこと
- ⑨ 品質及び安全性確保に必要な情報が確認できるよう、記録を要する事項と保管規定
- ⑩ 採取に必要な衛生管理を行うのに十分な人員及び設備を有する施設での採取

#### 6.8 動物由来原料基準

動物細胞組織製品の原材料以外の動物に由来する原料又は材料の原材料における感染等リスク防止のための安全性確保策が定められている。そのうち主なポイントは以下のとおりである。

- ① 原材料は、健康な動物に由来する必要がある。それが確認できない場合にあっては、無菌性が担保されていること、及びウイルス感染リスクの検証が行われていることの確認が必要である
- ② 原材料について、動物の原産地、使用部位、細胞又は組織の入手方法の明確化
- ③ 特性解析された動物(哺乳類、鳥類及び昆虫類)に由来するセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、ヒトに対して感受性や病原性を示す可能性があるウイルスの存在の有無を確認す

るために、細胞株や培養終了後の細胞について、ウイルス試験を少なくとも1度は実施すること。また、未加工/未精製パルクの段階において、適切にウイルス試験を実施して、陰性であることを確認する必要がある。詳細は、本書第2章感染性物質概論の1項や「人又は動物細胞を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」(医薬審第329号、平成12年2月22日付厚生省医薬安全局審査管理課通知)を参照するとよい

- ④ 生きた動物全体を出発基材として生産される製品については、上記③及び6.7項の②～⑦の規定を準用する
- ⑤ 細胞、組織又は体液から得られた原材料について、製造工程において細菌、真菌、ウイルスに対する不活化・除去処理を実施すること
- ⑥ 原材料について、品質及び安全性確保上必要な情報が確認できるよう、原材料の作製や検査等に関連する記録と保管
- ⑦ 生物由来製品に指定された製品以外の製品については、②～⑤の規定は適用しない

## 7. 感染症定期報告

医薬品等の感染症対策については、製造販売業者等に対して、その製造販売をし、又は承認を受けた医薬品等について、当該品目の使用によると

疑われる感染症の発生について厚生労働大臣への報告が義務付けられている。さらに、生物由来製品の製造販売業者等に対しては、当該生物由来製品の原料もしくは材料による感染症に関する最新の論文その他により得られた知見に基づき当該生物由来製品を評価し、その成果を感染症定期報告として年2回の厚生労働大臣への報告が義務付けられている。

報告事項には、

- 1) 生物由来製品の概要
- 2) 生物由来成分の概要
- 3) 調査期間
- 4) 出荷数量
- 5) 研究報告
- 6) 発生症例一覧
- 7) 措置
- 8) 報告者の見解
- 9) 添付文書
- 10) 適正使用情報

などがある。

研究報告に関わる調査を行う際には、対象となる研究報告のうち、各生物由来製品の承認取得者等の責任に基づく適正な判断のもと、

- ① 新たに判明した感染症に関するもの
- ② 感染症の発生頻度の増加に関するもの
- ③ 新たに判明した感染経路に関するもの
- ④ 重大な感染症に関するもの

など、当該製品を評価するにあたって、より重要と考えられるものから、必要な調査を実施する。

(早川堯夫)



## 概論 細胞基材由来タンパク質性医薬品の 分子特性解析・品質規格、安定性

組換え技術を応用して生産されたタンパク質性医薬品(組換え医薬品)や細胞培養技術を応用して生産されたタンパク質性医薬品(細胞培養医薬品)などのいわゆる細胞基材由来タンパク質性医薬品の品質とその恒常性の確保を図るためには、様々な要素が必要である。すなわち、

- ① 原材料の選択を含む目的物質の製造工程の明確化、有効成分の精製・不純物の除去・ウイルスクリアランス等に主要な工程の妥当性の評価・検証
- ② 製品の十分な特性解析や品質評価
- ③ ロット間の品質恒常性の立証
- ④ 安定性試験と評価
- ⑤ 製品に関する適切な規格及び試験方法の設定と実施
- ⑥ 原材料や添加剤の品質管理試験及び工程内管理試験の設定と実施
- ⑦ GMPの遵守
- ⑧ 製造方法変更後の製品の品質の同等性/同質性確保

等が品質及びその恒常性確保方策等、に必要な要素である。ICHガイドラインでは、特性解析、規格及び試験方法に関するガイドライン(Q6B)、安定性試験に関するガイドライン(Q5C)、及びコンパラビリティ(Q5E)がすでに国際調和文書として作成されており、その中で、特性解析、規格及び試験方法や安定性試験をめぐる問題はもとより、品質確保のための総合的方策についても触れられている。本稿では、ICHガイドラインで述べられている考え方を中心に、製品レベルでの特性解析、品質評価、品質規格、安定性試験を含む品質確保のあり方について概説する。なお、コンパラビ

リティ、すなわち製造方法変更後の製品の同等性/同質性評価については第4章で概説する。

### 1. 目的物質の構造解析、分子特性及び品質特性解析の必要性

組換え医薬品や細胞培養医薬品など細胞基材由来タンパク質性医薬品は人工的シナリオで得られる人工的産物で、かつ変化しやすい高分子タンパク質である。したがって、製造方法を定め、それにより得られた製品を用いて安定性試験や非臨床安全性試験、臨床試験などを実施するに先立って、まず製品レベルで実施すべき最も重要不可欠なことは、目的とするものが得られたことを確認し、その分子特性と品質特性を明らかにしておくことである。そのためには、その時点で適用可能な各種の分析方法を駆使して、製品の組成分析、構造解析はもとより、物理的・化学的性質、生物学的性質、免疫化学的性質などを含む有効成分の分子特性の解析と、有害因子や不純物の混入問題も含めた品質評価を徹底的に行う必要がある。これら特性解析や品質評価結果は、同時に製造工程全体の妥当性に関する最も重要なデータとなる。また、規格及び試験方法の設定などに際して不可欠な基礎データを提供する。

幸いなことに、生物活性タンパク質の構造解析技術や分子特性・品質解析法、不純物の分離・検出法などが、組換え医薬品等の開発と期を一にして発達し、生産物の構造解析や特性解析、品質評価に大きな威力を発揮している。

## 2. 細胞基材由来タンパク質性医薬品における成分の不均一性問題とその対応

組換え医薬品や細胞培養医薬品などの細胞基材由来タンパク質性医薬品における構造解析、特性解析、品質評価を行うにあたって、まず留意すべきことの1つは、これら医薬品の成分を物質構造面からみると、不可避免的な不均一性が存在する可能性があることである。不均一性は、組換え医薬品等の製造面の特徴及び成分の本質がタンパク質であるという物質面の特徴の双方に起因して生じる。まず、組換え医薬品や細胞培養医薬品はその生産のために、完全な人為的制御が不可能な生きた細胞による生合成過程を利用していることから、生産物であるタンパク質において分子構造的な不均一性が不可避免的に発生する可能性がある。最も典型的な例は、生産物が糖タンパク質の場合である。これは、仮に単一の遺伝子から単一の発現タンパク質に翻訳されたとしても、糖鎖付加という翻訳後の修飾により、

① 発現タンパク質各糖鎖結合部位への糖鎖付加の有無

をはじめ、

② 付加した糖鎖の種類多様性

③ 同一糖鎖結合部位に付加した糖鎖における種類の多様性と存在量の不均一性

などが生じ、結果的に生産物の構成成分が分子種としてきわめて多様な糖鎖付加体(グリコフォーム)の集合体となるケースである。目的物質が分子としての不均一性を示す原因となる翻訳後修飾には、糖鎖付加の他に、リン酸化、アセチル化、タンパク分解プロセッシング等がある。いずれの場合も、目的物質は予想される範囲内での翻訳後修飾を受けた不均一な分子種の混合物ということになる。これとは別に、非組換え有用細胞の培養で生産されたタンパク質性医薬品(細胞培養医薬品)であるインターフェロン $\alpha$ のように、生産誘導剤により

複数(10数種類)存在する遺伝子が同時発現するため、必然的に生産物が分子種の異なる複数の遺伝子発現タンパク質の混合物になるケースもある。

このような、組換え医薬品や細胞培養医薬品の製造面の特徴及びタンパク質であるという物質面の特徴に起因して生じる不可避免的かつ人為的に制御不可能な不均一性については、それを前提とした科学的で合理的な対応が必要である。

一方、不均一性は、不安定な高分子タンパク質であるという物質面の特徴に起因して、原薬又は製剤の製造中あるいは保存中にも起こりうる。これについては回避するべく可能な方策がとられるとしても、完全に回避することは難しいので、それ相応の適切な対応が必要となる。

## 3. 細胞基材由来タンパク質性医薬品における分子構造的な識別と生物活性との多様な関係

細胞基材由来タンパク質性医薬品の最大の特徴は、その生物活性にある。一方で、今日の理化学的技術の発達には、高分子タンパク質のアミノ酸1残基の変化や微細な糖鎖構造の異同を識別することを可能にしている。これにより、前項で述べたように組換え医薬品等における成分の分子的不均一性が解析されるようになった。その結果、一部の分子構造的変化が、生物活性には影響しないケースや、逆に、影響するケースなど、タンパク質性医薬品における分子構造的な識別と生物活性との多様な関係が明らかになってきた。このように従来バイオアッセイによる生物活性でほとんど包括的にその品質・特性が規定されていたタンパク質性医薬品について、今日の理化学的技術によって識別可能となった分子レベルでどう捉え直し、識別されたこれらの分子を生物活性との関係でどう有効成分と不純物に割付け直すかという課題が新たに生じ、対処することが必要となった。