

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬局長

ウシ等由来物及び人由来物を原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の強化について

ウシ及びその他類縁反芻動物（以下「ウシ等」という。）由来物を原料（以下「ウシ等由来原料」という。）として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品、医療用具等」という。）については、平成13年10月2日付け医薬発第1069号厚生労働省医薬局長通知（以下「局長通知」という。）をもって、製造業者、輸入販売業者及び外国製造承認取得者の国内管理人（以下「製造業者等」という。）において品質及び安全性確保対策を講ずるよう通知したところである。今般、国際的な動向も踏まえて、ウシ等由来原料を使用する医薬品、医療用具等に対する一層の安全対策を強化するための予防的な措置として、次の措置を追加するものであるので、貴管下関係業者に対して指導方お願いする。

記

1. 使用部位等からみて注意すべきウシ等由来原料

- (1) 原材料に関するBSE感染リスクが高い部位の汚染を防止するための対応を行うこと。
- (2) 医薬品、医療用具等の製造に使用するウシ等の血液、体液等については、と畜前に採取したものであること。また、胎児血清については、胎盤、子宮等の母獣由来の臓器・組織の汚染がない方法で採取されたものであること。
- (3) ウシ等由来原料として、頭骨、脊椎、三叉神経節、背根神経節を原産国にかかわらず医薬品、医療用具等の製造に使用してはならないこと。ただ

し、ゼラチン等の製造に用いる骨については、これらの部位が分離できない場合であっても、ゼラチン等の製造工程においてアルカリ処理を施すもの（平成13年10月16日付け医薬審発第1434号医薬局審査管理課長通知の記の7の（2）に示す条件と同等の処理を施したものと及びそれと同等のものをいう。）については、異常プリオンの不活化効果を勘案し、欧州委員会における地理的リスク評価（以下「GBR」という。）が1の国を原産国とするものと及びGBRが2であって、局長通知の記の2の（1）の②の内容を満たすことが確認できるものはその限りではないこと。なお、GBRが2の原産国についてはBSE対策に関して欧州委員会による一定の評価を受けている国であることから、当該条件の（ア）及び（イ）は、確保されていると見なすことができるものであること。

（4）ウシ等由来原料として、脳心臓浸出液（BHI）を使用しないこと。なお、ワクチン等の製造におけるマスターシードの構築等に用いていないか等について製造業者・輸入業者等において再度点検を行うこと。

2. 血液製剤に関する取扱い

（1）血漿分画製剤の製造工程においては異常プリオン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。

3. 人尿由来製剤の取扱いについて

医薬品等の原材料となる人尿については、英国、フランス、イタリア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するものであること。

4. 承認等の取扱い

（1）ウシ等由来原料を用いて製造される医薬品、医療用具等については、平成

15年9月30日までに、上記1、2の(2)及び3への適合性について自主的に確認し、すみやかに適合する原料を使用したものの製造・輸入に切り替え、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。当該措置は一層の予防的な措置であることを踏まえ、切り替えを行ったこと又は行うことに対しては、他の一部変更承認申請の機会に併せて承認書に措置内容の記載を整備することで差し支えないこととする。

(2) 血液製剤については、上記2の(1)の確認を行った場合は、一部変更承認申請を行い、承認書に確認内容の記載を行うこと。

(3) 上記1の(3)及び1の(4)、2の(2)及び3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、すみやかに医薬局安全対策課に連絡すること。

(参考1) 日本の現在の規制において、原料としての使用が認められている原産国に関する欧州委員会の地理的リスク評価

| | |
|-----------|---|
| BSE 低リスク国 | アルゼンチン(1)、オーストラリア(1)、ボツワナ(1)、ブラジル(1)、チリ(1)、コスタリカ(1)、エルサルバドル(1)、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)、カナダ(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)、米国(2) |
|-----------|---|

(1) : GBR-1 の国、

(2) : GBR-2 の国

(参考2) 欧州委員会の地理的リスク評価

GBR-1 BSEのリスクはほとんどない国

GBR-2 BSEのリスクは少ないが、否定できない国

GBR-3 BSEのリスクがある国

GBR-4 BSEのリスクが高い国



薬食審査発第 0725001 号
薬食血発第 0725002 号
平成 15 年 7 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

ウシ等由来物及び人由来物を原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の強化について

先般、平成 15 年 4 月 14 日付け医薬発第 0414004 号「ウシ等由来物及び人由来物を原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の強化について」を通知したところであるが、同通知中「2. 血液製剤に関する取扱い」については、下記のとおりであるので、貴管下関係業者に対して指導方お願いしたい。

記

1. 「2. 血液製剤に関する取扱い」(1) について

- (1) 血漿分画製剤の製造工程における異常プリオン除去に関する評価方法については、国際的にコンセンサスが得られた統一的な基準がないところであるが、製造業者等はその評価に用いることができる情報を最大限収集し、また、必要に応じて実験を重ねながら、自主的に自社製品の安全性を確認する必要があること。
- (2) 安全性の確認方法は当面、スパイクテストによるバリデーションに限定するものではないが、入手できる情報及び実験結果に基づき合理的に安全性の検証を行う必要があること。
- (3) 国際的にコンセンサスが得られた評価方法が確立した場合には、我が国におけるガイドラインの作成を検討することとしていること。
- (4) 具体的な確認の方法については、製品ごとに異なることが想定されることから、求めがあれば、両課において相談に応ずるものであること。

2. 「2. 血液製剤に関する取扱い」(2) について

今般の措置は、リスクをできる限り低減するための原則を示しているものであり、今後、vCJD 患者が発生した国に係る対応については、必要に応じ、審議会等で検討することとしていること。

平成15年3月26日 伝達性海綿状脳症対策調査会の検討結果(抄)
血液製剤及び医薬品等のTSE伝播の予防措置の改訂等について

1. 血液製剤及び人尿由来製剤

- (1) 血液を介したvCJDの伝播については、vCJDが感染者でリンパ系に移行すること等からみて、リスクに対する注意が必要である。特に、輸血用血液製剤・血液成分製剤については注意が必要であり、献血者において、BSEの発生頻度が高い国等での滞在経験者を排除する等の措置を継続し、対象国について拡大する。(別紙1)
- (2) また、白血球除去についての効果は、必ずしも、完全な効果が期待できるものではないが、一定のリスク低減効果は期待されており、欧州においても評価されていることから、国内の採血業者(輸血用血液製剤、血液成分製剤は国内自給)に対しても導入を指導する。
- (3) 血漿分画製剤については、スクレイピーのプリオンのスパイクテストからみて、エタノール分画その他の分画工程によりリスクが低減する効果がみられているが、工程については検証が必要。
 - 国内製造の血漿分画製剤については採血時の問診等からみて原料レベルでの問題は無い。
 - 輸入血液製剤については、現在、次の分画製剤が、それぞれ表に示す国から輸入されている実態(別紙2)、同種間での血液を介したプリオン病の伝播の実験データに基づく、vCJDの伝播リスクを踏まえ、次のように対応する。
 - 以下の対応に関して、国内外の血漿分画製剤においても、製造工程中でのプリオン除去能力に関するバリデーションデータを提出することを各社に通知で指導する。

<欧州産の原料血漿案>

欧州で採血された原料血漿を使用している製剤においては、分画工程においてリスクが低減されることを示す文献等があることを考慮しつつも、人でのvCJD発生国(英国、フランス、イタリア)の血液を使用しない。

→ 現在の原料血漿の採血国はドイツ、オーストリア、スウェーデン。

※参考: 英国においては、<欧州産の原料血漿案>の措置を平成15年2月に実施。

- (4) 北米産の血漿分画製剤については、現時点では、米国当局においてもCWDと米国内での若年CJDの関連については否定されているところからも、プリオン病対策としての特段の措置は行わないが、引き続き情報収集する。

安全技術調査会における TSE 対策に係る審議結果について

血液対策課

1. 調査会開催日

平成 15 年 3 月 25 日 (火)

2. 審議結果

(1) 欧州渡航歴を有する者からの献血受入制限

- 現在の欧州 10 カ国 (6 ヶ月以上の渡航歴) を対象とした献血受入制限を欧州の他の国に拡大 (対象を拡大する国(26 カ国)については渡航歴 5 年以上) する方向で検討すべき。
- ただし、献血の現場において、問診等でこのような対策をとることについて対応できるかどうか日本赤十字社に意見を聞くべき。
- 以上を踏まえ、血液事業部会で審議することが適当。

(2) 血液製剤に関する TSE 伝播の予防措置

- 輸血用血液製剤については、白血球除去基準を早急に作成し、それを踏まえ白血球除去を行うことを採血事業者に対し指導すべき。
- 欧州で採血された原料血漿を使用している血漿分画製剤において、分画工程を考慮しつつも、人での vCJD 発生国 (英国、フランス、イタリア) の血液を使用しない。
- すべての血漿分画製剤について、製造工程中でのプリオン除去能力に関する検証データを提出することを各社に指示する。

外国産原料血漿を使用する製品の割合等(試算)

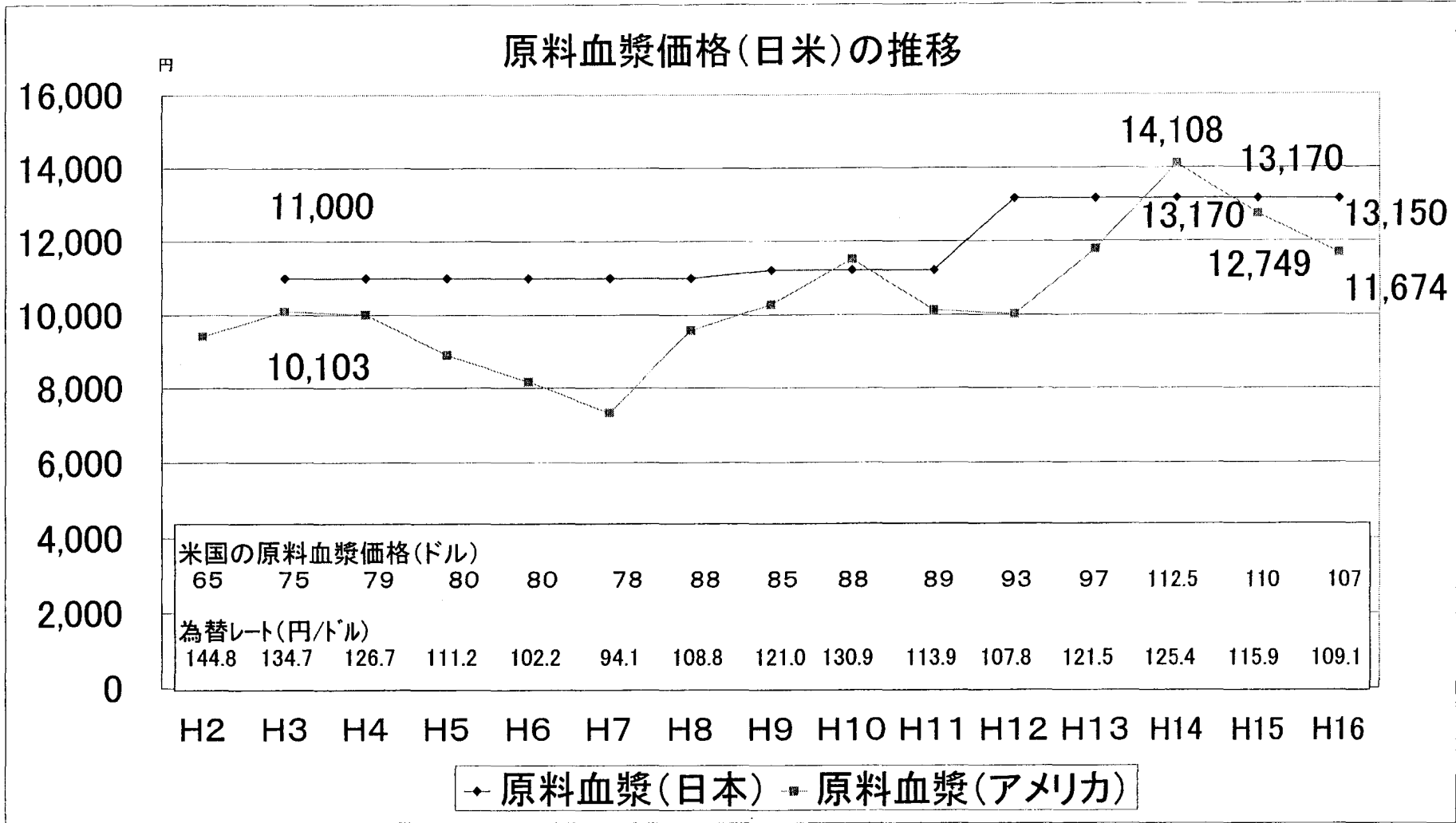
(平成16年度の供給見込等届出書 ベース)

| 製 剤 名 | 規格・単位 | 製造・輸入 見込量計 (本) | うち外国産 血漿を使用 する製品 (本) | 外国産血漿 を使用する 製品の割合 (%) | 国内需要(供給量) | 国内業者の製 造能力 (本) | 国産原料・製品在庫量 |
|---------------------------|------------------|----------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------|------------------------|----------------------|
| | | | | | (14~16見込平均) (本) | | 16年3月(製品換算)(本 相当) |
| アルブミン | 25%50ml瓶 換算(瓶) | 3,912,787 | 1,966,260 | 50.3% | 3,702,006 | 2,530,000 | 3,720,000 |
| 乾燥人フィブリノゲン | 1 g 50 ml | 3,500 | 0 | | 2,125 | | (製品66万本+原料306万本) |
| 組織接着剤 | 接着面積換算(cm2) | 11,789,158 | 7,764,158 | 65.9% | 10,224,372 | | |
| 血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組 換え型製剤含む) | 1000単位瓶 換算(瓶) | 297,880 | 0 | 0.0% | 268,621 | 170,000 | } 250,000 |
| 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 | 1000単位瓶 換算(瓶) | 34,239 | 0 | 0.0% | 30,522 | | |
| インヒビター製剤(遺伝子組換 え型製剤含む) | 延べ人数換算(人) | 10,812 | 3,920 | 36.3% | 10,847 | | |
| 乾燥濃縮血液凝固第ⅩⅢ因子 | (瓶) | 213,600 | 213,600 | 100.0% | 166,029 | | |
| トロンビン(人由来) | 10000単位瓶 換算(瓶) | 8,870 | 0 | 0.0% | 91,741 | | |
| 人免疫グロブリン | 2.5g瓶 換算(瓶) | 1,455,854 | 180,080 | 12.4% | 1,423,162 | 1,780,000 [※] | 3,980,000 |
| 抗HBs人免疫グロブリン | 1000単位瓶 換算(瓶) | 20,187 | 19,575 | 97.0% | 18,781 | | (製品43万本+原料355万本) |
| 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブ リン | 1000 倍 2 ml | 15,766 | 15,766 | 100.0% | 8,951 | | |
| 抗破傷風人免疫グロブリン | 250単位瓶 換算(瓶) | 140,752 | 140,752 | 100.0% | 108,723 | | |
| 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | 500単位瓶 換算(瓶) | 340,541 | 41,600 | 12.2% | 344,688 | | |
| 乾燥濃縮人活性化プロテインC | 2500 U(瓶) 5 ml | 0 | 0 | | 150 | | |
| 人ハプトグロビン | 2000 U(瓶) 100 ml | 43,000 | 43,000 | 100.0% | 44,764 | | |
| 乾燥濃縮人C1-インアクチ ベーター | 500 倍(瓶) 10 ml | 800 | 800 | 100.0% | 423 | | |

※日本赤十字社が計画中の免疫グロブリン製剤の製造能力は含まない。

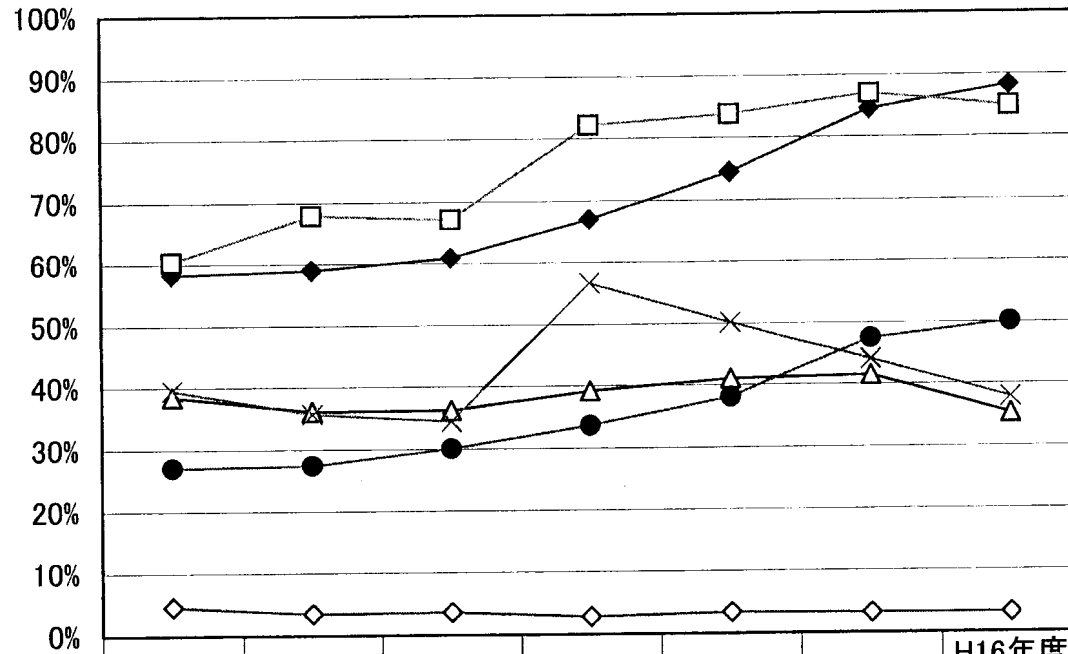
製品開発の取り組み状況(第5回検討会資料のまとめ)

| | | 取扱中品目 | | 今後取扱予定品目 | | | 国内血漿の使用がないもの(国内4社) | | | | | | |
|----|------------------------|------------|----------------|------------|------------|-------|--------------------|-------|--------|-----------|--------------|---|--|
| | | 取扱中 | 安全対策のための承認一部変更 | | 承認申請中 | 臨床試験中 | 検討中 | 多額の費用 | 患者数が希少 | 原料血漿の力価不足 | その他 | | |
| | | | 申請中 | 検討中 | | | | | | | | | |
| 1 | 加熱人血漿蛋白 | 3(国内1、輸入2) | | | | | | | | | | | |
| 2 | 人血清アルブミン | 7(国内4、輸入3) | | | | | | | | | | | |
| 8 | 乾燥人フィブリノゲン | 1(国内1) | | 1(ウイルス膜導入) | | | | | | | | | |
| 9 | 人フィブリノゲン加第XIII因子 | 3(国内1、輸入2) | | 1(ウイルス膜変更) | | | | | | | | | |
| 10 | フィブリノゲン配合剤 | 1(輸入1) | | | | | | | | | | | |
| 11 | 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 | 3(国内3) | | 1(ウイルス膜変更) | 1(ウイルス膜変更) | | | | | | | | |
| | 遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子 | 2(輸入2) | | | | | 1(試験終) | | | | 1(基礎研究) | | |
| 12 | 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 | 2(国内1、輸入1) | | | | | | | | | | | |
| 13 | 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 | 2(国内2) | | | | | | | | | | | |
| 14 | 活性化プロトロンビン複合体 | | | | | | | | | | | | |
| 15 | 乾燥血液凝固第XIII因子 | 1(輸入1) | | | | | 1 | | | | | | |
| 16 | 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合 | 1(輸入1) | | | | | | | | | 1(凝固第X+凝固第Ⅶ) | | |
| 代替 | 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子 | 1(輸入1) | | | | | | | | | | | |
| 17 | トロンビン | 3(国内3) | | | | | | | | | | | |
| 18 | 人免疫グロブリン | 4(国内2、輸入2) | | | | | | | | | | | |
| 19 | 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブ | 1(輸入1) | | | | | | | | | | | |
| 20 | 乾燥スルホ化人免疫グロブリン | 1(国内1) | | | 1(ウイルス膜変更) | | | | | | | | |
| 21 | PH4処理酸性人免疫グロブリン | 1(輸入1) | | | | | | | | | 1(他社と提携) | | |
| 22 | 乾燥PH4処理人免疫グロブリン | 1(輸入1) | | | | | | | | | | | |
| 23 | 乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン | 2(国内1、輸入1) | | | | | | | | | | | |
| 24 | ホリエチレングリコール処理人免疫グロブリン | 1(国内1) | | | | | | | | | | | |
| 25 | 乾燥ホリエチレングリコール処理人免疫グロブ | 1(国内1) | | | | | | | | | | | |
| 26 | 抗HBS人免疫グロブリン | 2(国内1、輸入1) | | | 1(保存剤無添) | | | | | | | 3 | |
| 27 | 乾燥抗HBs人免疫グロブリン | 2(輸入2) | | | | | | | | | | 2 | |
| 28 | ホリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロ | 1(輸入1) | | | | | | | | | | 1 | |
| 29 | 乾燥ホリエチレングリコール処理抗HBs人免疫 | | | | | | | | | | | 1 | |
| 30 | 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン | 2(輸入2) | | | | | | | | | | 2 | |
| 31 | 抗破傷風人免疫グロブリン | 1(輸入1) | | | | | | | | | | 1 | |
| 32 | 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン | 3(輸入3) | | | | | | | | | | 3 | |
| 33 | ホリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グ | 1(輸入1) | | | | | | | | | | 1 | |
| 34 | 乾燥ホリエチレングリコール処理抗破傷風人免 | | | | | | | | | | | 1 | |
| 35 | ヒスタミン加入免疫グロブリン | 1(国内1) | | | | | | | | | | | |
| 36 | 乾燥濃縮人アントトロンビンⅢ | 4(国内3、輸入1) | | | | | | | | | | | |
| 37 | 乾燥濃縮人活性化プロテインC | 1(国内1) | | | | | | | | | | | |
| 38 | 人ハプトグロビン | 1(輸入1) | | | | | 1(献血由来品) | | | | | | |
| 39 | 乾燥濃縮人C1ーインアクチベーター | 1(輸入1) | | | | | | | | | | 1 | |
| | その他の組み替え製剤 | | | | | | 1(アルブミン) | | | | 2(アルブミン) | | |



米国における原料血漿価格はTha Plasma Fractions Markets in the United States 2003より
 (The Marketing Research Bureau Inc)
 為替レートは IMF World Economic Outlook の1997年10月版及び2004年4月版の指標を使用。

主な血漿分画製剤の自給率の推移 (供給量ベース)



| | H10年度 | H11年度 | H12年度 | H13年度 | H14年度 | H15年度 | H16年度 (見込) |
|--------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|
| ◆ 乾燥濃縮人アンチトロンビンIII | 58.28% | 58.97% | 60.86% | 67.02% | 74.48% | 84.46% | 88.23% |
| □ 人免疫グロブリン | 60.37% | 67.89% | 67.14% | 82.13% | 83.76% | 86.93% | 84.83% |
| △ 組織接着剤 | 38.47% | 36.06% | 36.18% | 39.16% | 41.05% | 41.52% | 35.25% |
| × 血液凝固第VIII因子(遺伝子組換え型含む) | 39.52% | 35.67% | 34.41% | 56.67% | 50.18% | 44.13% | 37.88% |
| ● アルブミン | 27.07% | 27.43% | 30.09% | 33.63% | 38.06% | 47.53% | 50.11% |
| ◇ 抗HBs人免疫グロブリン | 4.57% | 3.46% | 3.59% | 2.76% | 3.35% | 3.19% | 3.18% |

自給率100%のもの

乾燥人フィブリノゲン、血液凝固第VIII因子(血液由来に限る)、乾燥濃縮人血液凝固第IX因子(複合体含む)、トロンピン、乾燥濃縮人活性化プロテインC

自給率0%のもの

インヒター製剤、乾燥濃縮血液凝固第XIII因子、乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、人ハプトグロビン、乾燥濃縮人C1-インアクチベーター