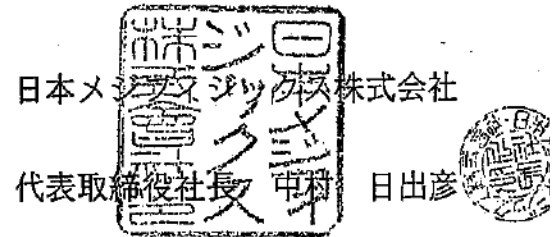


平成15年1月6日

厚生労働省医薬局審査管理課
課長 安倍 道治 殿



特定生物由来製品・生物由来製品の指定（案）について

平成14年12月18日付の特定生物由来製品・生物由来製品指定成分一覧（案）のうち、特定生物由来製品として掲載されています弊社下記3品目（成分）につきましては、

- ① 原則的に単回投与の診断薬であること
- ② 人アルブミン含量が、人アルブミン製剤の基準量（標準的な治療に用いられる量；12g～37.5g（4g×3日～12.5g×3日））の1/1200～1/75000であること
- ③ 製剤化工程においては、生物学的製剤基準に適合する人血清アルブミンを用い、キレート剤との化学反応（アシアロシンチ注及びプールシンチ注）又は熱変性処理（ラングシンチ Tc-99m 注）を行った後、HPLCによる精製処理等を行っていること

から、平成14年12月18日付「生物由来製品の指定の考え方について（案）」に基づき科学的に考慮すると、「特定生物由来製品」ではなく「生物由来製品」に該当するものと思料されます。

記

I. 品目名（公表成分名）及び対象など

1. アシアロシンチ注（ガラクトシル人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム（^{99m}Tc）注射液）

（効能・効果）シンチグラフィによる肝臓の機能及び形態の診断

（対象疾患）急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、アルコール性慢性肝炎、脂肪肝、閉塞性黄疸、肝腫瘍などが疑われる患者

2. プールシンチ注（人血清アルブミンジエチレントリアミン五酢酸テクネチウム（^{99m}Tc））

（効能・効果）RIアンギオグラフィ及び血液プールシンチグラフィによる各種臓器・部位の血行動態及び血管性病変の診断

（対象疾患）心疾患（虚血性心疾患、先天性心疾患、不整脈、弁膜症、心筋症、ほか）、大血管病変（大動脈瘤、大動脈閉塞・狭窄、ほか）、抹消循環障害（動脈及び静脈閉塞・狭窄、精索静脈瘤、ほか）、脳疾患（虚血性脳疾患、くも膜下出血、ほか）、その他の疾患（肝腫瘍、ほか）、などが疑われる患者

3. ラングシンチ Tc-99m 注 (テクネチウム大凝集人血清アルブミン (^{99m}Tc))

(効能・効果) 各種肺疾患並びに肺循環障害を併発する心疾患の肺血流分布異常部位の
診断

(対象疾患) 各種肺疾患 (肺癌, 気管支拡張症, 肺のう腫性疾患, 慢性肺気腫, 気管支炎,
気管支喘息, 肺結核, 肺線維症, 肋膜炎, ほか)

肺循環障害を併発する心疾患 (弁膜症, 心疾患による肺水腫, 中隔欠損,
炎症, ほか)

などが疑われる患者

上記のように, これらの体内診断用放射性医薬品は, 悪性腫瘍, 心臓病, 肺疾患など重度の疾患について, X線CTやMRIなどの形態学的診断方法では得られない, 各種臓器の生理機能を診断する方法として医療現場において重要な位置を占めています。

その使用にあたっては, 概ね 200 床以上の専門診療部門を有する全国約 1200 施設において, 専門医の適切な管理の元に使用されています。

II. 含量

上記 3 製剤の人アルブミンの含有量は次のとおりです。

- ・アシアロシンチ注 3mg/バイアル (基準量の 1/4000~1/12500)
- ・プールシンチ注 10mg/バイアル (基準量の 1/1200~1/3750)
- ・ラングシンチ Tc-99m 注 0.5mg/バイアル (基準量の 1/24000~1/75000)

以上

平成14年12月26日

特定生物由来製品指定に関する意見書

薬事・食品衛生審議会薬事分科会
生物由来製品臨時部会
部会長 池田康夫 様

薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会
委員 大平勝美
委員 花井十伍

1. 特定指定の重要性と非公開審議の問題点

今回の「薬事法および採血及びあっせん業取り締まり法の一部を改正する法律」成立の過程において、私どもは、血液製剤を生涯使用し続ける立場から、また血液製剤の使用によって、当時全く未知の病原体であったHIVに感染した患者の立場からさまざまな意見を申し述べてきました。とりわけ、「薬害エイズ」と同様の悲劇を未然に防止するために、多くの犠牲から得られた教訓のなかでも、患者が医療現場において医師から製剤に関する説明を受けられること、また未知のリスクにも対処できる遡求調査体制を確保することは、譲れない一線として主張を繰り返してきました。

ご案内のように、改正薬事法において特定生物由来製品に指定された製剤には、

- ① インフォームドコンセント（改正薬事法六八条の七）、
- ② 遡及調査体制の一環である、医療関係者、施設管理者の記録保管（同法六八条の九の3、同4）
- ③ 添付文書における義務的記載事項（局長通知指導事項：冒頭「警告」の項の前に、段抜きや枠囲いで「感染症伝播の危険性がある」「治療上の必要性を考慮し最小限の使用とすること」等を記載。採血国、採血の区別（献血または非献血）、使用者に対する説明義務、使用記録の作成保管義務等を記載）
- ④ 直接の容器、被包等の義務的記載事項（施行規則に定める事項として、人血液成分が使用されている場合に原料となる血液が採取された国及び献血、非献血の区別の記。その他、通知で定める事項）

の規定が適用されますが、特定生物由来製品に指定されない製剤はこれら全ての規定の適用対象から除外されることとなります。従って、私たち患者としては、高度の利害関係を有する者として、薬事・食品衛生審議会生物由来製品臨

時部会における特定指定の議論への参加を求めて参りました。厚生労働省よりかかる参加申し込みが拒絶されてきたことは誠に遺憾といわざるを得ません。

結局、今般、平成14年12月18日付け「生物由来製品の指定の考え方」(案)(以下、指定案という)が公表されるまでこの議論は一切非公開で行われ、我々患者が委員として参加する血液事業部会に対しても同月19日付け郵送の「資料2」として送付されたことにより初めて情報開示があったにすぎません。本件議論は区分基準策定にかかる議論であり秘密保持の要素がない以上、本件議論における非公開取り扱いについては何らの合理性もないことは明白であり、かかる取り扱いは即刻、改められるべきものと考えます。

さらに今般の指定案の内容についても、私ども患者は、以下の通り、強い懸念を訴えるものです。

2. 指定案の問題点—特定生物由来製品の指定を人血液成分を製造工程中で使用する場合に限定するべきではないこと(対案については後述第3項)

(1) 指定案第3項(1)によれば、「人血液成分を製造工程中で使用」しない遺伝子組み換え凝固因子製剤は特定生物由来製品に指定されず、従って、上記1の①～④のような患者の熱望した安全監視規定は全て適用されないことになってしまいます。¹ すなわち、かかる区分基準によるならば、代替製剤のうちほんの一部が特定指定を受けられるに止まり、人血液成分を製造工程中で使用していない遺伝子組み換え血液凝固因子製剤である、①バクスター社の遺伝子組み換え第Ⅷ因子製剤「rAHF-PFM」(現在、日本において臨床治験中)、②ジェネティクス社の遺伝子組み換え第Ⅸ因子製剤「BeneFIX」(現在、輸入承認申請審査中)、③ノボ・ノルディスク・ファーマ社の遺伝子組み換え活性化第Ⅶ因子製剤「ノボセブン」(今回、指定対象)は、いずれも特定生物由来製品に指定されないことになってしまいます。

(2) しかしながら、凝固因子製剤を使用する血友病患者は、医療現場において血漿由来製品と遺伝子組み換え製品を同効能の製剤として使用します。例え

¹ 考え方案第3項「基本的な考え方において、境界の判断を行うべき場合について」は、「以下の事例については、個別の製品の内容に照らし、特定生物由来製品及び生物故藍製品の指定の区分について検討する必要がある。」とし、続けて「(1) 人血液成分を製造工程中で使用する場合」に限定して、「③ ただし、以下の場合は、原則として特定生物由来製品に指定する。(培地に人アルブミンを用いている遺伝子組み換え第Ⅷ因子製剤)」という区分方法を提案している。

ば、上記の

①バクスター社の遺伝子組み替え第Ⅷ因子製剤「rAHF-PFM」は、血友病A患者が血液製剤の代替製剤として長期にわたり継続使用する製剤であり、

②ジェネティクス社の遺伝子組み替え第Ⅸ因子製剤「B e n e F I X」は血友病B患者が血液製剤の代替製剤として長期にわたり継続使用する製剤であり、また、

③ノボ・ノルディスク・ファーマ社の遺伝子組み換え活性化第Ⅶ因子製剤「ノボセブン」も同様に、インヒビターの生じた血友病AないしBの患者が長期にわたり継続使用するものです。

これら製剤が指定案の基準により特定生物由来に指定されないことにより、例えば医師は血漿由来製剤及び一部の旧世代の遺伝子組み替え凝固因子製剤についてのみ説明義務が生じる事態となり、混乱が生じることになります。表示、記録作成保管についての取り扱いにおける混乱も同様です。

(3)さらに、以下述べるような遺伝子組み換え製剤特有のリスクに鑑みれば、遡求調査体制に関して、人血液成分使用の危険性のみに着目して人血液成分を使用しない製品を一律に特定生物由来製品から除外し、安全監視面において血液製剤から大きく後退した扱いにすることに大いに危惧を感じます。

すなわち、指定案は、区分の大前提として製造工程のみを問題としています。が、遺伝子組み換え医薬品に関するリスク評価においては、使用される培養細胞のリスク評価が不可欠であります。

第一に、一般に遺伝子組み換えインスリンや成長ホルモンの製造において使用される培養細胞は大腸菌等であるのに対して、例えば、

- ① バクスター社の遺伝子組み替え第Ⅷ因子製剤「rAHF-PFM」及びジェネティクス社の遺伝子組み替え第Ⅸ因子製剤「B e n e F I X」は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を、
- ② ノボ・ノルディスク・ファーマ社の遺伝子組み換え活性化第Ⅶ因子製剤「ノボセブン」ベビーハムスター腎（BHK）細胞を培養細胞として製造されています。

これらのげっ歯類細胞には内在性レトロウイルスが存在していること、また、CHO細胞は、各種のヒト及び動物ウイルスに感受性を持つことが知られております。

第二に、遺伝子組み換え医薬品のウイルス汚染は、製造工程のみならず培養細胞株の汚染によっても発生します。²

² 培養細胞自体の汚染は①感染した動物からの細胞株の入手、②細胞株を樹立するためのウイルスの使用、③汚染された生物起源の由来の試薬（例：動物血清成分）、④細胞取扱中における汚染等の経緯により生じる。（以上、添付日赤資料P1参照）