

平成 29 年度第 2 回再生医療等製品・生物由来技術部会について

生物由来原料基準の一部改正について

1 生物由来原料基準について

- 生物由来原料基準（以下、「基準」という。）は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 42 条第 1 項（第 68 条の 19 において準用）及び第 2 項に基づき、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（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。）に由来する原料等（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たものである。
- ウシ等の反芻動物に由来する原料等については、基準第 4 の 1（反芻動物由来原料基準）において使用不可能な部位及び使用可能な原産国を定めており、これに適合しない原料等を用いた医薬品等の製造販売を原則禁止している。

2 改正の背景

- 平成 28 年度日本医療研究開発機構（AMED¹）医薬品等規制調和・評価研究事業において、ウシ等由来原料に関する伝達性海綿状脳症（TSE²）リスクに関する情報収集を行い、反芻動物に由来する一部の臓器のリスク評価及びそれを原料等として用いる際のリスクについて、最新の科学的知見がとりまとめられたことから、その結果を踏まえて基準を改正する。

3 改正の内容

- 現在、反芻動物由来原料基準で、医薬品等の原料等に用いてはならないとされているウシ由来の脾臓、胎盤のうち、国際獣疫事務局（OIE³）において、国際的な牛海綿状脳症（BSE⁴）の安全性格付け（BSE ステータス）の最上位である「無視できる BSE リスク」の国等に認定された原産国のものについて、適切なトレーサビリティを前提として使用可能とする。
- 具体的には、ウシ由来の脾臓及び胎盤を医薬品等の原料等として使用可能とする基準の改正を行う（新旧対照表参照）。なお、反芻動物由来の原料等を用いる際の原産国及びトレーサビリティの確保に関する要件は、すでに基準にて規定している（基準第 4 の 1（反芻動物由来原料基準）（2）及び（3））。

¹ Japan Agency for Medical Research and Development

² Transmissible spongiform encephalopathy

³ World Organization for Animal Health

⁴ Bovine Spongiform Encephalopathy

4 再生医療等製品・生物由来技術部会での主な意見と回答

- BSE の臨床症状を呈したウシの脾臓において、極めて高感度の手法を用いるとプリオンが検出されたとのことであるが、臨床症状を呈していないウシの脾臓からは検出されないのか。
 - プリオンの感染後はまず脳等の危険部位に蓄積するものと考えられており、臨床症状を呈さないウシの脾臓ではプリオンは検出されていない。
- なぜウシの脾臓と胎盤のみを検討の対象としたのか。
 - 海外での部位規制緩和の状況や使用ニーズを踏まえ、ウシの脾臓と胎盤を検討の対象とした。

5 スケジュール

再生医療等製品・生物由来技術部会審議：平成 29 年 10 月 11 日

パブリックコメント：平成 29 年 11 月 1 日から 11 月 30 日

WTO⁵／TBT⁶通報：平成 29 年 12 月 1 日から平成 30 年 1 月 29 日

⁵ World Trade Organization（世界貿易機関）

⁶ Technical Barriers to Trade（貿易の技術的障害に関する協定）

生物由来原料基準の一部改正 新旧対照表

○ 生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）

改 正 案	現 行
<p>第 4 動物由来原料総則</p> <p>1 反芻動物由来原料基準</p> <p>(1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。</p> <p>ア 下垂体</p> <p>イ 胸腺</p> <p>ウ 硬膜</p> <p>エ 三叉神経節</p> <p>オ 松果体</p> <p>カ せき髄</p> <p>キ せき柱骨</p> <p>ク <u>胎盤（ウシ由来のものを除く。）</u></p> <p>ケ 頭骨</p> <p>コ 腸</p> <p>サ 脳</p> <p>シ 脳せき髄液</p> <p>ス 背根神経節</p> <p>セ <u>脾臓（ウシ由来のものを除く。）</u></p> <p>ソ 副腎</p> <p>タ 扁桃</p> <p>チ 眼</p> <p>ツ リンパ節</p> <p>(2) ～ (5) (略)</p>	<p>第 4 動物由来原料総則</p> <p>1 反芻動物由来原料基準</p> <p>(1) 医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他の適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。</p> <p>ア 下垂体</p> <p>イ 胸腺</p> <p>ウ 硬膜</p> <p>エ 三叉神経節</p> <p>オ 松果体</p> <p>カ せき髄</p> <p>キ せき柱骨</p> <p>ク 胎盤</p> <p>ケ 頭骨</p> <p>コ 腸</p> <p>サ 脳</p> <p>シ 脳せき髄液</p> <p>ス 背根神経節</p> <p>セ 脾臓</p> <p>ソ 副腎</p> <p>タ 扁桃</p> <p>チ 眼</p> <p>ツ リンパ節</p> <p>(2) ～ (5) (略)</p>

(注) 下線部を変更

(参考) ウシ臓器に関する最新の科学的知見の概要とその使用について (AMED 事業における報告の概要)

1 ウシ脾臓について

2010年に公開されたWHO報告書⁷及び2011年欧州委員会告示⁸(以下、「TSE報告書及び告示」という。)において、ウシ脾臓は低感染性臓器に分類され、感染性及びプリオンの存在は指摘されていないが、BSEに特徴的な臨床症状を呈したウシについて、極めて高感度のプリオン検出方法を用いた手法では、プリオンが検出されたとの報告⁹もある。

そのため、原料として用いられるウシ脾臓は、OIE基準により「無視できるBSEリスク」に認定された国の、健康ウシから採取されたものであることが確認できる必要がある。また、脾臓を原料に用いる医薬品等の製造工程において、プリオンの濃縮・増幅過程を有さないことが必要である。

2 ウシ胎盤について

TSE報告書及び告示において、ウシ胎盤は低感染性臓器と分類されており、感染性は試験されておらず、プリオンの存在は指摘されていないほか、他の科学論文等でもウシ胎盤の感染性及びプリオンの存在を明らかにしたものはない。

しかし、TSE報告書及び告示では、ヒツジ、ヤギ、シカ及びエルクにおけるTSEでは胎盤に感染性やプリオンの存在が指摘されている。またヒトTSEにおいても胎盤には感染性を有するとの報告もあることから、ウシ胎盤の使用については、一定の監視・管理措置が必要と考えられる。

そのため、ウシ胎盤の使用にあたっては、OIE基準により「無視できるBSEリスク」に認定された国の、健康ウシから採取されたものであることが確認できる必要がある。

⁷ WHO 2010 Table on Tissue Infectivity Distribution in TSE (伝達性海綿状脳症の臓器別感染性分布表)

⁸ Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3) (ヒト用医薬品および動物用医薬品による動物海綿状脳症病原体の伝播リスクを最小にするためのガイダンス)

⁹ PLoS One. 2010;5(10):e13152