

## ヒト・動物由来 医薬品・医療機器の安全対策

### 第 117 回

1990年代には、すでにヒトの細胞や組織などを利用した製品開発が各国で進められていた。増殖させたヒト細胞を利用した創傷被覆材も欧米では商品化され、わが国でも治験が進められていた。また、胎盤や尿なども医薬品等の原料として用いられていた。血液については、従来から全血あるいは血液成分製剤として、あるいは血漿分画製剤として用いられていた。また、動物細胞はワクチンなどを製造する際に用いられていたほか、組織等は以前から医薬品や医療用具(現 医療機器)の原料として広く用いられていた。

このような製品は、化学的合成品とは異なり、有効性や安全性、特に品質や原料由来の感染症などに特段の配慮が必要であり、米国ではバイオリジックスという、医薬品、医療機器の他に別の区分を設けて規制している。

#### ■ 生物由来の医薬品等に対して自主点検などを求める

1990年代半ばには、ドイツから輸入されていたヒト乾燥硬膜が異常なプリオン蛋白により汚染されていたことによるCJDの発症が大きな社会的問題となったほか、米国から輸入された抗酸菌に汚染されていた可能性の高いウシ心嚢膜を用いて心臓手術を受けた多数の患者に不具合が発生したことが医療機関から報告されて問題となった。

ヒトや動物由来の成分を原料として製造される医薬品、医療機器、化粧品などは、製品によってヒトや動物由来の病原微生物の検出や不活化が困難なものも多く、ヒトや動物由来の感染症の伝播の危険性が懸念される。そのため厚生省は、2000年12月に「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保につい

て」<sup>1)</sup>と題する通知を発出して、中央薬事審議会バイオテクノロジー特別部会においてまとめられた「細胞・組織利用医薬品などの取扱いおよび使用に関する考え方」(基本的考え方)<sup>2)</sup>および「ヒト由来細胞・組織加工医薬品などの品質および安全性の確保に関する指針」(指針)<sup>3)</sup>に基づき、これらの製品の製造や輸入販売承認を持つ関係業者に対して、2002年3月末までに自主点検と承認書の整備を求めた。

自主点検および承認書の整備などが求められている製品の対象範囲は、①ヒトまたは動物の細胞・組織から構成される医薬品など、②ヒトまたは細胞・組織からの抽出物または分泌物に由来する成分を含有する医薬品など、③ヒトまたは動物の尿などからの抽出物に由来する成分を含有する医薬品など、④ヒトまたは動物由来細胞に対して細胞培養、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品など、⑤添加物(製造過程の培地を含む)として、①～④の成分を用いて製造される医薬品などとしていた。

ただし、生物学的製剤基準に記載されている血液製剤および専ら人体に直接使用されることのないもの(体外診断用医薬品)などは、自主点検の対象などからは除かれていた。

#### ■ 生物由来成分の製造は、科学水準に照らして適切に行うことを指示

自主点検の内容としては、①医薬品などについては、製造業者などの責任において、その品質および安全性を担保し、科学技術の進歩に応じて、製造工程、品質規格などを見直すべきものであり、「基本的考え方」や「指針」などに沿った自主的な点検を実施すること。

また、②自主点検に当たっては、品質および安全性確保

の観点から、原材料を提供するヒトまたは動物に対して実施されるドナースクリーニングの内容(検査項目や検査方法を含む)、製造工程中の細菌、真菌、ウイルスなどの不活化・除去処理などが、現在の科学水準に照らして感染症の伝播防止の観点から適切に行われていることを、製造業者などの責任において確認すること。

さらに、③自主点検に際しては、製品の投与経路や適用部位なども勘案し、原料を含めた適切な製造管理および品質管理が行われていることを確認すること。

また、承認書の取扱いについては、①原料となるヒトまたは動物由来成分の由来、②ドナースクリーニングの内容(検査項目や検査方法を含む)、③製造工程中の細菌、真菌、ウイルスなどの不活化・除去処理の方法、④品質、安全性確保の観点から重要と考えられる製造工程、については承認書に明確に記載すること。記載されていない場合には、一部変更承認申請を行い、承認書の整備を行うこと。

ヒト由来成分を原料とする医薬品などの自主点検については、①細胞組織医薬品などについては、薬事法第42条に基づく細胞組織医薬品などに関する基準に基づき、原料または材料としての適格性が確認され、関係GMP省令に従い、製造管理および品質管理が行われていることの確認、②細胞培養医薬品や遺伝子組換え技術応用医薬品などについては、関係のウイルス安全性評価基準に従いウイルス感染リスクの検証が行われていること。

さらに、③その他のヒト由来の原料を用いた医薬品などについては、原料となる成分の由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中のウイルスなどの不活化・除去処理など品質および安全性の確保の観点から重要と考えられる製造工程に監視、確認が行われていること。

つぎに、動物由来成分を原料とする医薬品などの自主点検の取扱いについては、①細胞組織医薬品などについては、細胞組織医薬品などに関する基準に基づき、原料または材料としての適格性が確認され、関係GMP省令に従い、製造管理および品質管理が行われていることの確認、②細胞

培養医薬品や遺伝子組換え技術応用医薬品などについては、関係のウイルス安全性評価基準に従い、ウイルス確認が行われていること。その際、最低限ウイルス確認を行うべきと考えられるウイルスなどについては、別途通知される。

さらに、③その他の動物の由来の原料を用いた医薬品などについては、無菌試験や滅菌バリデーションにより無菌性が担保されており、ウイルス確認が行われていることを確認すること。その際のウイルス確認の方法については別途通知される。

ただし、注射剤、埋め込み医療用具、点眼剤、創傷皮膚などに使用することを目的とした外用薬など、直接体内に投与されるものまたは直接使用者の体内組織に接するもの以外の医薬品などについては、動物由来成分の原料となる動物が食用基準を満たしていることが確認できることで差し支えない。また、原料が、人獣共通感染症の知られていない動物に由来するもの、半合成品、高度精製品は自主点検などの対象外とする。

ヒトや動物由来原料を用いた医薬品などからの感染症の危険性は、血液製剤によるHIV感染やC型肝炎ウイルスの感染、ヒト乾燥硬膜による異常なプリオン蛋白感染など、生物材料の安全性確保が国際的にも大きな課題である。ヒト材料の場合でも、現段階では未知でも今後明らかになる可能性のある病原体が存在する可能性は否定できない。また、動物由来原料についても、病原細菌や病原ウイルスなどの種類が動物ごとに異なっており、人獣共通伝染病についても全てが明らかになっているわけではないという困難さが常に内在している。現段階で取り得る現実的な対応を速やかに取ることは、このような安全対策においては重要なことである。

- 1) 厚生省医薬安全局長通知「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」、平成12年12月26発、医薬発第1314号。
- 2) 同上通知の別添1
- 3) 同上通知の別添2

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)