

日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）新規モダリティ医薬品等の開発のための生物由来原料基準の更新に資する研究
（英語）Study for the revision of “the Standards of Biological Raw Materials” for
development of emerging medicinal/medical products

研究開発実施期間：令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）佐藤 陽治
（英語）Yoji SATO

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・部長
（英語）Head, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

（日本語）

＜本研究開発のねらい＞

生物由来原料を製造において使用する新規医薬モダリティの開発環境整備、並びに最近の科学的知見を踏まえた合理的規制を実現するため、現在の「生物由来原料基準」に関する問題点を、規制当局・関連業界団体等へのインタビューや文献等で調査し、本邦での「生物由来原料基準」のあり方の取りまとめに資するエビデンスの構築を行う。また、その成果を踏まえ「生物由来原料基準」の改正案としてまとめることを目的とする。

＜本研究開発の背景＞

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）として製造される生物由来製品の品質・有効性・安全性を確保するためには、これらの製品の製造に使用する原料等の品質と安全性の確保が必要である。そのため、「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」に基づき製造販売される医薬品等の製造において使用されるヒトその他の生物（植物を除く）に由来する原料等については、「生物由来原料基準」に適合している必要がある。「生物由来原料基準」は牛海綿状脳症（BSE）が深刻な社会問題となっていた西暦2000年代の平成15年に厚生労働省告示第210号

として制定され、その後、幾度かの改正が行われ、現在は平成 30 年 2 月 28 日厚生労働省告示第 37 号が最新となっている。しかし、遺伝子治療、再生・細胞医療をはじめとする新規モダリティ医薬品等の開発は活発に進んでおり、それに伴ってこれまでに経験のない原料等が使用されるようになってきた。一方、原料等の安全性に関する科学的知見も積み重ねられており、「生物由来原料基準」も時代に応じた規制に随時アップデートすることが求められている。この他、本邦の「生物由来原料基準」と海外で要求される生物由来原料の基準の違いから、海外製品の国内導入への遅れや、国内開発製品の海外展開への支障となっているケースも報告されている。本邦においては薬害エイズ、薬害肝炎等の歴史的な背景から、生物由来原料に対する議論は慎重に進める必要があり、単純に海外の規制に合わせることで社会的な理解が得られないと考えられる。そこで、本研究では、アカデミア、規制当局、レギュラトリーサイエンス、感染症の専門家によるワーキンググループを立ち上げ、関連業界団体等からの意見も取り入れつつ議論を進める。改正案の作成にあたっては、業界団体からの要望に沿って規制を緩和するのではなく、最終製品のリスクに明らかに影響を及ぼすと想定される原料等中のリスクファクターを、現在の学問・技術で可能かつ合理的な範囲において排除し、その科学的妥当性を明らかにすることが重要である。

＜本研究開発の方法・成果＞

- I. 課題開始時にワーキンググループは、関連業界 5 団体（日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会（PhRMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA Japan）、再生医療イノベーションフォーラム（FIRM）、日本バイオテック協議会）から、医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発における現行の生物由来原料の問題点についてのヒアリングを実施し、これに基づき以下の 1～9 を解決すべき検討課題に設定した。

1. 日本以外の国での医薬品として承認済みの原料等の扱い

「生物由来原料基準」の通則 10 では、「製造販売の承認を受けた医薬品等が、他の医薬品等の原料等として適切に用いられている場合には、当該製造販売の承認を受けた医薬品等については本基準に適合した原料等とみなす」とされる。文面で明示はされていないものの、この規定は国内承認品のみが対象であり、海外承認品は「生物由来原料基準」適合とみなされない。また、海外承認品の製造方法が開示されない場合があり、情報入手が困難な場合がある。

2. 「生物由来原料基準」の規定を満たさない原材料を用いた MCB（マスターセルバンク）等

「生物由来原料基準の運用について」（平成 26 年 10 月 2 日付 薬食審査発 1002 第 1 号／薬食機参発 1002 第 5 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長／厚生労働省大臣官房参事官（医療機器・再生医療等製品審査管理担当）通知、以下「運用通知」）の 1(2)では、「病原体に関する十分な特性解析及び病原体による汚染の否定がされた医薬品等の製造に用いるマスターセルバンク又はマスターシードであって、その樹立過程で使用された原材料。ただし、基準に規定される原材料への該当性が承認審査において確認されたものに限る。」とされる。比較的古くに作成されたワクチン、ウイルスベクターの MS 及び MCB 作成に使用された原材料は、「生物由来原料基準」の対象ではあるが、詳細情報が入手できず「生物由来原料基準」適合あるいは「生物由来原料基準」に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 27 年 6 月 30 日付 事務連絡 厚生労働省医薬食品局審査管理課／厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品担当参事官室、以下「Q&A」）の条件への適合を確認することは困難である。

3. ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理

「生物由来原料基準」ヒト細胞組織原料基準(3)ウでは、「ウインドウピリオドを勘案した検査又は管理がなされていること。」とされる。海外で採取した細胞組織は日本のウインドウピリオドの基

準に適合しないことがあり、一旦入手した原料に対してレトロスペクティブに問診、検査等を行うことは難しい。

4. 新生児由来の原料等の感染検査

新生児から原材料を入手する場合、1 回の採血量で必要な検査を完了することはできず、ウインドウピリオド内に再採血を行う事も出来ないことがある。新生児の原料に対する検査の規定は「生物由来原料基準」に明文化されていないが、実態として、PMDA から複数回採血を指示されている。

5. 「運用通知」別添 2（基準対象外品目、いわゆる「過酷な精製をしたもの」）の更新

「運用通知」別添 2 には、過酷な精製工程を経ていると考えられるもののリストがある。リストは当初のままであり、現在の科学水準をもとに追加を検討すべき。

6. 「生物由来原料基準」への適合についての照会の機会

原料基準への適合は GMP 調査（定期・一部変更・新薬）、製造販売業許可更新、製造業許可更新等、当局から照会を受ける機会が複数あり、複数の調査で同様の資料の提出/審査をする労力がかかる。

7. 反芻動物由来原料基準に係る「運用通知」の改正について

反芻動物由来原料基準について、使用可能となる国は「運用通知」で「国際獣疫事務局において、当該国における牛海綿状脳症の病原体の伝播のリスクが無視できることとされた国」を提示しているところ。しかし、当該項が作成された 2014 年から状況が大きく異なっているにもかかわらず更新はされていない。また、通知における国際獣疫事務局のリンクも失われている。また、一部の国については一度はリスクが無視できる国とされながらも、そのあと解除された事例があり、取扱いを検討する必要がある。

8. 反芻動物のせき柱骨、頭骨について

反芻動物由来原料のせき柱骨、頭骨については反芻動物由来原料基準(1)のキ及びケで使用禁止とされており、採取国等に関わらず使用が認められていない。一方で、本邦の食品の規制においては、特定危険部位（SRM）としてのせき柱骨、頭骨は月齢が 30 月を超える場合に限るとされており、月齢が 30 月以下のものについては食品への使用は規制されていない（平成 24 年より）。また、OIE の推奨も同様であり、世界的に月齢が 30 月以下のせき柱骨、頭骨を用いた原材料（特にゼラチン）が流通しているが、これらの原材料については本邦の食用や世界の医薬品においては使用可能にもかかわらず、本邦の医薬品でのみ使用できないことから、開発等の障壁となっている。本邦の食品の規制緩和が行われてから 10 年以上が経過したことを踏まえ、医薬品においてもせき柱骨、頭骨の緩和を行うことは可能とではないか。なお、平成 27 年より本邦の食用目的のゼラチンについては、過酷な処理条件を経ていることを前提として、BSE 発生国の月齢が 30 月以下のウシから得られたせき柱骨のゼラチン等への使用を認めている。

9. ヒト由来原料の採取国について

人を由来とした原料については、「人由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の品質及び安全性の強化について」の一部改正について」（平成 17 年 12 月 13 日付け薬食発第 1213002 号厚生労働省医薬食品局長通知）36）において、vCJD 発生国とみなした英国、フランス、イタリア、アイスランド、オランダ、ポルトガル及びスペインで採取されたものを使用してはならないと通知してきたところ。しかし、「人由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の品質及び安全性の強化について」（平成 17 年 2 月 9 日付け薬食発第 0209003 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「局長通知」という。37)）については以下の 2 点の課題がある。

- ✓ 「生物由来原料基準」とは別個に発出されており、「運用通知」にも統合されなかったため影響の大きさと比較して認知度が低い。
 - ✓ 当該通知が発出されてから 18 年が経過し、vCJD の発生状況が大きく変化したにもかかわらず、通知は一切更新されておらず、一部過剰な規制となっている。
- II. 上記 1～9 の検討課題に関連する海外、特に欧米の薬事規制及び WHO のガイドライン並びに関連論文について、文献調査を実施した。また、上記検討課題に関連する病原性感染因子について、感染因子の種類ごとの検出試験法の開発動向及び各試験法の性能とバリデーションに関する文献調査を行うとともに、病原性感染因子の検出試験の信頼性保証及び技能試験に関する欧米と日本の規制及び実施状況についての文献調査を実施した。さらに、反芻動物における TSE 発生及びヒトにおける vCJD 発生に関する国際動向、並びにこれらに罹患した個体に由来する原料のリスク評価に関する国際動向についての文献調査を行った。
- III. 文献調査結果をもとにワーキンググループは、上記検討課題への対応策の議論と取りまとめを行った。対策案に基づき、「生物由来原料基準」、「運用通知」、「Q&A」のそれぞれについての改正案初稿を作成した。
- IV. 「生物由来原料基準」、「運用通知」、「Q&A」の各改正案初稿を、ワーキンググループのオブザーバー（産官の関連団体・組織）に配布し、意見募集を行った。これらの関係者から寄せられた意見についてワーキンググループで議論を行い、必要と考えられた修正を行うことで改正案最終版を完成させた。

＜本研究開発の意義・将来展望＞

本研究開発により作成された各文書の改正案については、行政通知化することを国内規制当局に働きかける。また同時に、海外の規制当局・関連業界団体にも提示することにより、将来の国際規制調和の基盤となると期待できる。各文書の改正により、生物由来原料に関する国際調和の取れた規制が構築されれば、生物由来原料を使用する新規モダリティ医薬品等の国内外での開発及び流通をより円滑に進めることが可能になり、国民の健康保健及び医療産業振興に貢献できると期待できる。

（英 語）

To promote the development of new pharmaceutical modalities that use biological raw materials in manufacturing and to achieve their sound regulations based on recent scientific findings, we investigated issues related to the current Standards for Biological Raw Materials (SBRM) through literature surveys, following interviews with regulatory authorities and related industry groups. The results of the surveys were used to develop evidence that contributes to the revision of the SBRM. Based on the results, we drafted revisions to the SBRM.

BACKGROUND:

In order to ensure the quality, efficacy and safety of biological products manufactured as drugs, quasi-drugs, cosmetics, medical devices and regenerative medical products (hereinafter referred to as drugs, etc.), it is necessary to ensure the quality and safety of the raw materials used in the manufacture of these products. Therefore, raw materials derived from humans and other living organisms (excluding plants) used in the manufacture of drugs, etc. which are manufactured and distributed under the Pharmaceuticals and Medical Devices Act, must comply with the SBRM. However, the development of new pharmaceutical

modalities, including cell and gene therapy products (regenerative medical products), is actively progressing, and as a result, raw materials that have not been used before are being used. On the other hand, scientific knowledge on the safety of raw materials is being accumulated. In addition, there have been reported cases where the differences between Japan's SBRM and the standards for biological raw materials required overseas have caused significant delays in the domestic introduction of overseas products and hindered the overseas distribution of domestically developed products. Therefore, in this study, a working group consisting of experts from academia, regulatory authorities, regulatory science, and infectious diseases were established, and discussions were carried out while incorporating opinions from stakeholders from industries and regulatory authorities.

METHODS & RESULTS:

- I. At the start of the project, the working group conducted interviews with five related industry organizations (JPMA, PhRMA, EFPIA Japan, Forum for Innovation in Regenerative Medicine, and SAMURAI Biotech Association) regarding the current issues with biological raw materials in the development of drugs etc., and based on their opinions, set the following 1 to 9 as issues to be addressed:
 1. Acceptability of raw materials approved as pharmaceuticals in countries other than Japan
 2. Acceptability of master cell banks using raw materials that do not meet the SBRM's provisions
 3. Methods for virus safety control of human cells/tissues taking into account the window period
 4. Methods of virus safety control of raw materials derived from human newborns
 5. Update of Appendix 2 of the SBRM Operation Notification on raw materials after rigorous treatment
 6. Opportunities for inquiries regarding compliance with the SBRM
 7. Revision of the section of the SBRM Operation Notification related to Ruminant Raw Materials
 8. Acceptability of ruminant spines and skulls
 9. Update of countries where human-derived raw materials can be collected
- II. A literature survey was conducted on overseas drug regulations, especially in Europe and the United States, WHO guidelines, and related papers related to the above issues. In addition, we conducted another literature survey on the recent trend of detection test methods for each type of infectious agent and the performance and validation of each test method for pathogenic infectious agents related to the above issues, as well as on regulations and implementation status in Europe, the United States, and Japan regarding reliability assurance and proficiency testing for detection tests of pathogenic infectious agents. Furthermore, a literature survey was conducted on international trends regarding the occurrence of TSE in ruminants and vCJD in humans, as well as international trends regarding risk assessment of raw materials derived from individuals affected by these diseases.
- III. Based on the results of the literature surveys, the working group prepared the first drafts of the proposed revisions for the SBRM, the SBRM Operation Notification, and the SBRM Q&A.
- IV. The first drafts were distributed to industry and government stakeholders for comment. The working group reviewed and discussed the comments received from the stakeholders and made additional revisions to complete the final drafts of the proposed revisions.

FUTURE PROSPECTS:

We request the Japanese regulatory authority to issue revised versions of the SBRM and related documents reflecting the revisions proposed in this study. Presenting these revised versions to foreign regulatory authorities and related industry associations will serve as a basis for future global regulatory harmonization, and facilitate the development and distribution of new pharmaceutical modalities using biological raw materials in Japan and overseas, contributing to the improvement of the public health and the promotion of the medical industry.