

Table 2 EP 準拠市販マイコプラズマ検出キットの特徴

キット名		MycoTOOL (PCR)	MycoTOOL (real-time PCR)	MycoSEQ	CytoCheck	MilliProbe
会社		Roche Diagnostics		Life Technologies	Greiner bio-one	Merck Millipore
特化		CHO		-	-	-
抽出	推奨検体量	1 mL		100 μ L-10 mL	1mL	20mLまで可能
	細胞濃度/ 細胞数上限	5 \times 10 ⁶ cells/mL		1 \times 10 ⁶ cells (1 \times 10 ⁶ ~ 2 \times 10 ⁸ cellsでは上清を使用)	上清	細胞と分離後抽出
核酸増幅	ターゲット	16S rRNA (DNA)	16S rRNA (DNA)	非公開(DNA)	16S-23S rRNA spacer (DNA)	16S rRNA
	プライマー・プローブ配列	公開	非公開	非公開	非公開	非公開
	PCR原理	Touch down PCR	Real-time Touch down PCR	Real-time PCR	PCR	TMA法
	検出	PAGE	プローブ法	SYBR Green法	DNA-chip	蛍光プローブ
公表検出下限		< 10CFU/mL	< 10 CFU/mL	< 10 CFU/mL (10mL使用時)	< 10 CFU/mL	< 10 CFU/mL

Table 3 検体量 0.1mL でのマイコプラズマ検出の陽性頻度

菌種	MycoSEQ	MycoTOOL PCR
<i>A. laidlawii</i>	1/4	4/4
<i>M. arginini</i>	1/4	1/4
<i>M. fermentans</i>	2/4	4/4
<i>M. hyorhinae</i>	0/4	1/4
<i>M. orale</i>	0/4	0/4
<i>M. pneumoniae</i>	2/4	4/4
<i>M. salivarium</i>	0/4	4/4

細胞懸濁液：VERO 細胞、5 \times 10⁶ cells

マイコプラズマ：10CFU/mL

検体量：0.1mL

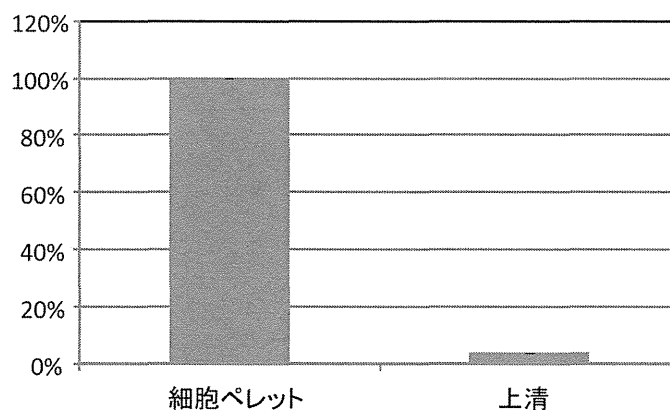


Fig. 2 マイコプラズマ汚染細胞での細胞と上清のマイコプラズマの比率
M. hyorhinis 感染 Vero 細胞の MycoTOOL real-time PCR による測定

Table 4 培養上清からのマイコプラズマの濃縮 (検出: MycoTOOL PCR)

処 理	10 CFU/ml	1 CFU/ml
未処理(細胞懸濁液) 1ml	4/4	1/4
未処理(培養上清) 1ml	9/12	4/12
上清 10 ml、遠心 pellet	2/6	1/6
上清 50 ml、遠心 pellet	6/6	1/6
上清 10 ml、細胞添加、遠心 pellet	6/6	0/6
上清 50 ml、細胞添加、遠心 pellet	6/6	5/6

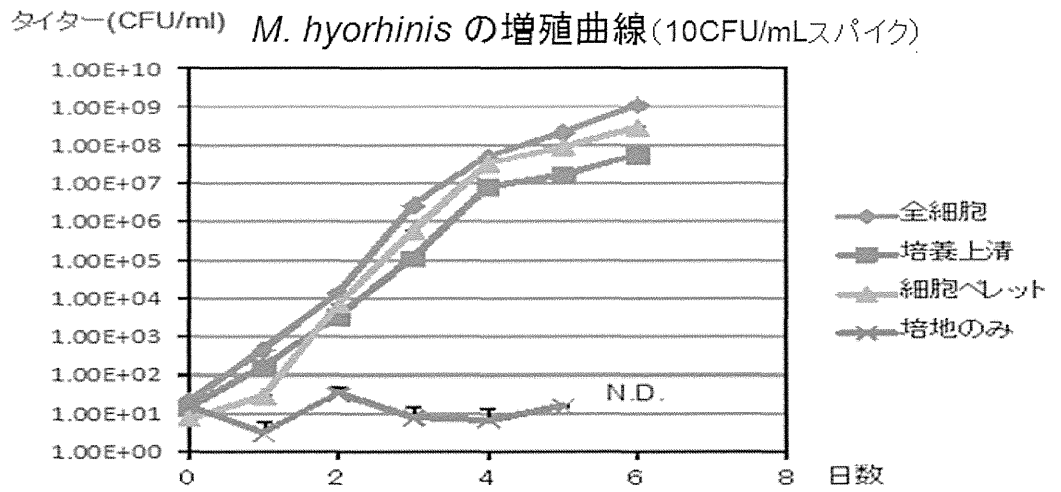
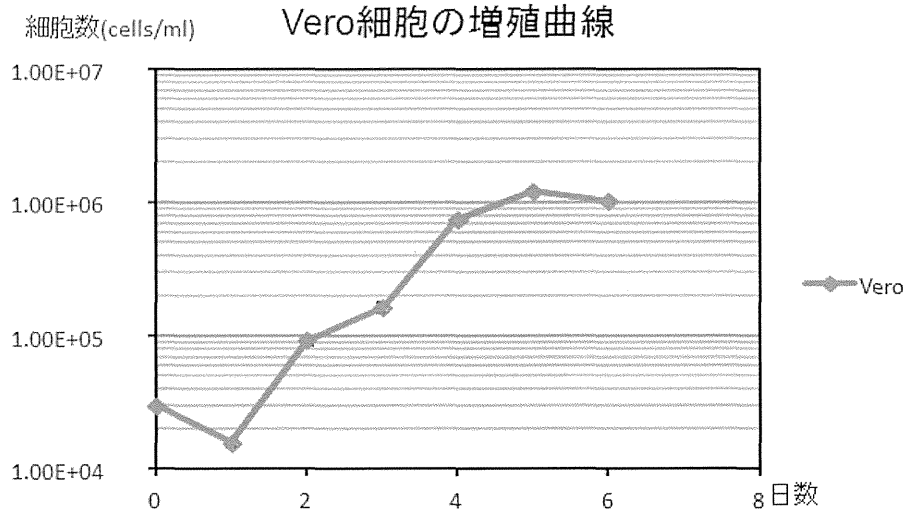


Fig. 3 Vero 細胞によるマイコプラズマの増幅 (検出: MycoTOOL real-time PCR)

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業)
分担研究報告書

ウシ等由来原料の基準に関する研究
研究分担者 吉倉廣 国立感染症研究所 客員研究員

本研究では、国際獣疫事務局 (OIE) において、日本、米国等が新たに牛海綿状脳症 (BSE) の「無視できるリスク国」に指定されたことを踏まえ、海外規制状況、国内規制に対する国内研究者の意見等について調査を行うとともに、医薬品等に用いる原料規制のあり方を提言する。

協力研究者

飛梅 実 (国立感染症研究所)
小野寺節 (東京大学大学院)
甲斐智恵子 (東京大学医科学研究所)
北本哲之 (東北大学大学院)
四方靖 (株式会社エーザイ)
中村好一 (自治医科大学)
毛利資郎 (東北大学)
山口照英 (国立医薬品食品衛生研究所)
山本茂貴 (東海大学)

A. 研究目的

生物由来原料を用いる医薬品等については、最終製品の安全性を確保するため、薬事法に基づき、当該生物由来原料に対して細菌やウイルス安全性に係る基準 (平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号 生物由来原料基準) を定めている。特に、細胞培養技術等を活用して製造される医薬品等については、培地等にウシ血清をはじめとする反芻動物由来原料が用いられていることから、伝達性海綿状脳症 (TSE) の発生リスクに応じて、原料として使用可能な部位および原産国等を定めて規制している。

2013 年に国際獣疫事務局 (World Organisation for Animal Health : OIE) において、日本、米国等が新たに牛海綿状脳症 (BSE) の「無視できるリスク国」に指定されたことを踏まえ、海外規制状況、国内規制に対する国内研究者の意見等について調査を行うとともに、医薬品等に用いる原料規制のあり方を提言する。

B. 研究方法

平成 25 年度の研究において整理された欧米を中心とした海外での規制状況から原材料に関する原産国規制ならびに原材料リスクについて協力研究者による検討会議を行った。加えて、国内規制に対する国内研究者および業界団体の意見を基に、原料規制等個別の事項について提言をとりまとめた。

C, D. 研究結果および考察

1 : 原産国規制の見直し

2003 年より EU 食品安全機関 (EFSA) は [地理的 BSE リスク評価 (GBR) を行ってきた。CVO/EU 議会による BSE 分類は可能な限り

OIE 基準に基づく必要があるとの結論により、EFSA は GBR 評価手法を OIE 基準の枠組みに一致させる方針を決めた。現時点では、WTO の SPS 協定のリファレンスとされる OIE 基準が、国際的なスタンダードとして受け入れられる基準にあたると思われる。EFSA による GBR 評価と OIE 基準による status 認証に大きな乖離は無いこと、GBR 評価の妥当性が確認されていることから、わが国においても原則的に OIE 基準に沿った原産国評価をすべきであると結論した。GBR 評価によりリスクが無いとされていたが OIE 基準による認証を受けていない国に関しても、GBR 評価時よりリスクの上昇が認められないことから、従来の GBR 評価を直ちに見直す必要というレベルではないと判断された。しかしながら、今後は、OIE の作業を見極めつつ、OIE 基準による status 認証国への切り替えを進めるべきと考える。

2：原材料のリスクの見直し

ウシ由来原材料を用いる場合に、①バイオ医薬品の製造に用いる細胞基材がプリオンの蓄積・増幅を引き起こすことがないこと、②プリオンの濃縮につながる工程がないことを前提として、精製工程等の製造過程でのクリアランス値に加え、培養工程での希釈等による除去によるクリアランス値も考慮することにより、プリオンの感染リスクがどの程度低減化されるかを見積もることが可能であると考えられる。近年の知見では、BSE 由来プリオンに対して感受性高いウシ化マウスを用いたバイオアッセイによると検出限界希釈は 10^{-5} から 10^{-6} と考えられている。これに 1000 倍のリスクマー

ジンを考慮すると 10^{-9} がリスク評価の際の目安になり得ると考える。

3：高度精製品の見直し

「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」(平成 15 年 5 月 20 日付医薬審発第 0520001 号・医薬安発第 0520001 号・医薬監麻発第 0520001 号・医薬血発第 0520001 号 4 課長通知) の別添 1 で示されている高度精製品については、反芻動物由来原料としては高度精製品と見なされてこなかった。しかし、ウシ由来原料の一部については、局方収載の添加剤として国際調和されているものや既に海外で長年にわたり広くこれらの原料が使用され、製品として流通している。その製造段階におけるプリオンの除去・不活化に寄与する工程を考慮すると、ウイルスと同様に BSE の感染リスクは十分無視し得ると考えられる。

4：非定型 BSE に対する考え方

従来の定型 BSE (c-BSE) に加え、L および H-BSE 等の非定型 BSE の発生が、我が国を含めた国々で報告されている。ヒトへの感染性は不明であるが、L-BSE に関してはサルへの感染性が感染実験において証明されている。しかしながら、日本で確認された 23 か月齢の 1 事例を除けば非定型 BSE 罹患牛は 6.3 歳～18 歳で確認されており、高齢のウシで発生するものと考えられる。また、その発生頻度は、非定型 BSE の発生が多くみられているフランスでも、30 か月齢以上の牛 100 万頭当たり、H-BSE は、0.41 頭、L-BSE は 0.35 頭と非常にまれである。このことより、従来の定型 BSE に対する規制に

より非定型 BSE のリスクも無視できるレベルまで低減できると考えられる。

E. 結論

「生物由来原料基準」（平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号）によって規定されるウシ等由来原料の基準について、世界の BSE 発生状況、欧米を中心とした現行規制を調査・検討した。これに、科学的知見を加味し、我が国における医薬品等原料のリスクに応じた規制のあり方について提言を作成した。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 参考資料

資料 1 研究班提言

資料 2 生物由来原料基準の一部を改正する件（案）に関する意見の募集について

資料 3 生物由来原料基準の一部を改正する件（平成 26 年厚生労働省告示第 375 号）

資料 4 生物由来原料基準の一部を改正する件について（平成 26 年 10 月 2 日薬食発 1002 第 27 号厚生労働省医薬食品局長通知）

資料 5 生物由来原料基準の運用について（平成 26 年 10 月 2 日薬食審査発 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）

医薬品等のウシ由来原料の BSE リスク評価について

平成25年度厚生労働科学研究費補助金
「ウシ等由来原料の基準の研究に係る研究班」

1 現状

生物由来原料を用いる医薬品等については、最終製品の安全性を確保するため、薬事法に基づき、当該生物由来原料に対して細菌やウイルス等の安全性確保のための基準(「生物由来原料基準」(平成15年5月20日厚生労働省告示第210号))を定めている。

特に、細胞培養技術等を活用して製造される医薬品等については、培地等にウシ血清をはじめとする反芻動物由来原料が用いられていることが多く、伝達性海綿状脳症(TSE)の発生リスクに応じて、原料として使用可能な部位、原産国を定め規制している。

平成25年5月に国際獣疫事務局(OIE)において、日本、米国等が新たに牛海綿状脳症(BSE)の「無視できるリスク国」に指定されたことを踏まえ、海外規制状況や現時点で得られている科学的知見を元に、我が国における医薬品等原料のリスクに応じた規制のあり方について提言するものである。なお、この提言は、本基準が医薬品等の原料が満たすべき最低限度の基準を定めるものであって、医薬品等が、製造販売業者により一定の製造管理のもとで生産され、保健衛生上の危害の発生を防止するため適切にリスク管理が行われることを前提としたものである。

2 これまでの原料規制について

平成15年に制定された生物由来原料基準では、その制定にあたって、欧州で BSE リスクの評価に用いられていた地理的 BSE リスク(GBR)に基づき、原産国の規制が検討された。

平成17年に CVO/EU 議会は、BSE 分類は可能な限り OIE 基準に基づく必要があると結論を示した。これを受け、EFSA は、GBR 評価手法は OIE 基準の枠組みに一致させる方針を決めた。現時点では、WTO の SPS 協定のリファレンスとされる OIE 基準が、国際的なスタンダードとして受け入れられる基準にあたると思われる。

3 原産国規制の見直し

本研究班では、海外での規制状況等を踏まえ、わが国は、原則的に OIE 基準に沿った原産国評価をすべきであると結論した。

しかし、平成15年制定の我が国の生物由来原料基準には、原産国として、現在 OIE 未評価の国々が含まれている。これらの国由来の原材料については、生物由来原料基準制定以来、安全に使用されてきたものの、再度、現時点でのリスク評価が必要とされた。その検討結果は以下の通りである。

(1) 1990年代前半をピークとして、英国を中心に欧州において多数発生したBSEは、1992年に

年間 37,316 頭の発生報告があったが、その後、飼料規制の強化等により発生頭数は大幅に減少し、2013 年には年間 7 頭の発生となっている。ウシとヒトとの間に存在する種間障壁等を踏まえると、今後ヒトへのBSE感染はほぼ無くなるか、あっても極めて少数にとどまると推測される²⁾。更に、世界的な飼料規制の強化により、わが国がGBRのリスク評価に基づき規制した時点よりもBSEのリスクが増大している可能性のある国はないと考える。なお、これは非定型BSEの発生リスク¹⁾を考慮に入れたとしても同様と考える³⁾。

- (2) ①前述のとおり、世界的な BSE リスクが下降傾向であることを踏まえるとこれらの国を原産国とするウシ由来原材料を使用したとしても、直ちにリスクが高まるとは考えられないこと、②これら原材料の原産国及び臓器部位からみたリスクについて、現時点で得られている知見から改めて検討しても、その相対リスクは依然として極めて低いと考えられること、③2013 年の OIE の「無視できるリスク国」とはされていないが平成 15 年以降使用を許可していたこれらの原産国に由来する原材料は広く用いられており、製造された医薬品等で、これまで特段安全性に問題となる報告もないこと、を踏まえると、これらの国由来ウシ由来原材料については、いずれは切り替えを進めるべきであるが、直ちに使用禁止等の対応が必要というレベルではないと判断された。

以上の事から、製造販売業者が最新の OIE 基準に基づき、ウシ由来原料への切り替えを考慮する場合には、医薬品等の安定供給の観点から、上記リスク評価を考慮の上、個別に製造販売業者が判断をすることで差し支えないものとする。

4 原材料の範囲について

- (1) 個別の原材料のリスクの見直し

ア ゼラチン（コラーゲンを含む）

これまで得られた科学的知見等から、皮及び骨由来ゼラチン（コラーゲンを含む）については、アルカリ処理等の高度処理工程を経て製造されるため、その原産国にかかわらず BSE の感染リスクは極めて低いと考えられ、低リスク原材料として使用可能と考える^{4),5),6)}。なお、危険部位であるせき柱骨や頭骨については、引き続き原材料として用いるべきではないと考える。

イ ウシ乳及び乳由来成分

ウシ乳については、海外の規制状況、最近の科学的知見等を踏まえると、現時点において、BSE の感染リスクは極めて低いと考えられ、低リスク原材料として使用可能と考える^{4),6)}。

さらに乳糖など乳由来成分については、既に海外で長年にわたり広く使用され、製品として流通しているものであることから、BSE の感染リスクは十分無視し得ると考える。

ウ 骨炭

¹ 非定型 BSE についてはヒトへの感染の可能性が L-BSE プリオン（非定型 BSE の 1 つ）を用いたサルでの動物実験から示唆されているものの、非定型 BSE の発生が多くみられているフランスでも、発生頻度は、30 か月齢以上の牛 100 万頭当たり、H-BSE（非定型 BSE の 1 つ）は、0.41 頭、L-BSE は 0.35 頭と非常にまれである。

また非定型 BSE はほとんど 8 歳超の高齢牛であり、日本で確認された 23 か月齢の 1 事例を除けば、6.3 歳～18 歳で確認されていることから、高齢のウシでまれに発生するものと考えられる。

これらの知見から、従来の定型 BSE に対する規制により非定型 BSE のリスクも無視できるレベルまで低減できると考えられる。

骨炭は熱処理(800℃以上)により製造されるものであり、その製法条件が守られる限り、骨炭中にタンパク質成分が存在しないことから、BSEの感染リスクは十分無視し得ると考える^{7),8)}。

(2) 高度精製品の見直し

「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」(平成15年5月20日付医薬審発第0520001号・医薬安発第0520001号・医薬監麻発第0520001号・医薬血発第0520001号4課長通知)の別添1で示されている高度精製品については、反芻動物由来原料としては高度精製品と見なされてこなかった。しかし、ウシ由来原料であって、これらの一部(表2)については、局方収載の添加剤として国際調和されているものや既に海外で長年にわたり広くこれらの原料が使用され、製品として流通しているものであり、その製造段階におけるプリオンの除去・不活化に寄与する工程を考慮すると、ウイルスと同様にBSEの感染リスクは十分無視し得ると考えられる。

(3) リスク低減処理について

わが国では、伝達性海綿状脳症(TSE)の発生リスクに応じて、原料として使用可能な部位、原産国を定め規制を行っている。

近年のプリオンに関する研究の進展に伴い、ウシ由来原材料を用いる場合に、①バイオ医薬品の製造に用いる細胞基材がプリオンの蓄積・増幅を引き起こすことがないこと、②プリオンの濃縮につながる工程がないことを前提⁹⁾として、ウシ由来原材料の製造過程でのクリアランス値に加え、製剤自体の製造工程におけるクリアランス値も考慮することにより、プリオンの感染リスクがどの程度低減化されるかを見積もることが可能であると考えられる。すなわち、製造工程での希釈等の効果(希釈係数)や精製工程(イオン交換クロマトグラフィー、イムノアフィニティークロマトグラフィー、ナノフィルトレーション、深層ろ過、沈殿工程など)におけるプリオンの低減率のシミュレーション^{10),11),12)}などをもとに、ウシ由来原材料(1g)に混入する可能性のある異常プリオンのクリアランス値を推計することで、最終製品を介したプリオンの感染リスクをある程度判断することができるものとする²⁾。

その際、現時点で得られているプリオンの感染価に関する科学的知見をもとに、一定のリスクマージン(安全域)を考慮した値をリスク評価に当たっての目安³⁾として設定することが有用と考えられる。

5 おわりに

ウシ由来原料に係るリスクに関する科学的知見は、日々集積しており、それらの知見等を踏まえ、医薬品等の医療におけるリスク・ベネフィットを考慮の上、時代にあった原料規制の見直し

²⁾ 例えば、細胞培養用の培地成分である組換えタンパク質等原材料の製造にウシ由来の抽出物を用いるケースで、本文中①及び②の前提を満たし、かつ培地成分である組換えタンパク質の製造過程においてプリオンのクリアランス値の目安があることが推測されるのであれば、製剤自体の製造工程中にさらなるリスク低減工程があることをもって、当該ウシ由来の抽出物を生物由来原料基準上の原材料とは見なさないことも可能と考える。

³⁾ 医薬品等に用いられる原材料からヒトへの感染リスクを評価するに当たり、ヒトへの感染性を示すデータが無いことから、BSEに対する感受性が高いウシ化マウスを用いたバイオアッセイのデータを用いるとすると、検出限界希釈は $10^5 \sim 10^6$ である。これに1000倍のリスクマージンを考慮すると 10^9 がリスク評価の際の目安になり得ると考えられる。

を今後も進めるべきである。

表1 OIEの定めるBSEステータス(平成26年6月現在)

ステータス	リスク評価	サーベイランス	リスク低減措置	認定を受けた国	
無視できるリスク (37 各国)	実施	B型サーベイランスを実施中 ※ 5万頭に1頭のBSE感染牛の検出が可能なサーベイランス	<p>【BSE発生なし/輸入牛のみで発生】</p> <p>①報告・教育等が7年以上かつ</p> <p>②飼料規制*が8年以上実施され、他のほ乳類由来の飼料による交差汚染について、適切な水準の管理及び査察が行われていること</p> <p>(※反すう動物由来肉骨粉の反すう動物への給与禁止)</p> <p>【国内発生あり】</p> <p>上記①かつ②</p> <p>+</p> <p>過去11年以上に自国内で生まれた牛で発生がないこと</p>	2007	アルゼンチン、ウルグアイ、オーストラリア、シンガポール、ニュージーランド
				2008	フィンランド、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン、パラグアイ
				2009	チリ
				2010	インド、ペルー
				2011	デンマーク、パナマ
				2012	オーストリア、ベルギー、ブラジル、コロンビア
				2013	イスラエル、イタリア、日本、オランダ、スロベニア、米国
				2014	ブルガリア、クロアチア、エストニア、ハンガリー、ラトビア、ルクセンブルグ、マルタ、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、韓国及び中国(香港及びマカオを除く)
管理されたリスク (17 各国)	実施	A型サーベイランスを実施中 ※ 10万頭に1頭のBSE感染牛の検出が可能なサーベイランス	<p>報告・教育等が行われており、また効果的な飼料規制が実施され、他のほ乳類由来の飼料による交差汚染について、適切な水準の管理及び査察が行われているが</p> <p>①報告・教育等が7年未満</p> <p>又は</p> <p>②飼料規制が8年未満</p>	2007	カナダ、スイス、台湾
				2008	キプロス、チェコ、フランス、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、リトアニア、ポーランド、スペイン、英国、リヒテンシュタイン、メキシコ
				2012	ニカラグア
				2013	コスタリカ
不明のリスク(その他の国)	無視できるリスク、管理されたリスクのいずれにも該当しない場合				

表2 高度処理品

DL-セリン	ジブ`ロヒ`オン酸へ`タメタツ`ン	モノステアリン酸グ`リセリン
L-アスパ`ラキ`ン酸及びその塩類	ショ糖脂肪酸エステル	モノステアリン酸ソルビ`タン
L-アラニン	ステアリアルアルコール	モノステアリン酸プ`ロヒ`レンク`リコール
L-アルキ`ニン	ステアリン酸及びその塩類	モノステアリン酸ホ`リエチレンク`リコール
L-イソロイシン	ステアリン酸ホ`リオキシル類	モノステアリン酸ホ`リオキシエチレンソルビ`タン
L-カルホ`システイン	セスキオレイン酸ソルビ`タン	モノラウリン酸ソルビ`タン
L-シスチン	セタノール	ヤシ油脂肪酸加水分解コラーゲ`ントリエタノールアミン
L-システイン	ソルビ`タン脂肪酸エステル	ヨークレシチン
L-システイン塩酸塩	タンニン酸アルブ`ミン	ラウリルアルコール
L-セリン	テ`オキシコール酸ナトリウム	ラウリル硫酸ナトリウム
L-チロシン	テ`キサメサゾ`ン・ソジ`ウムメタスルホヘ`ンツアート	ラクツコース
L-チロジン	テ`キサメタツ`ン	ラクトヒ`オン酸
L-トリプトファン	テ`スオキシコール酸ナトリウム	ラクトヒ`オン酸エリスロマイシン
L-トレオニン	テ`ヒト`ロコール酸及びその塩類	ラノリン
L-バ`リン	トリアセチン	ラノリンアルコール
L-ヒト`ロキシプ`ロリン	トリアミノロンアセト`ド`	ラノリン脂肪酸コレステロールエステル
L-フェニルアラニン	トリオレイン酸ソルビ`タン	リンコ`酸システイン
L-プ`ロリン	トリステアリン酸ソルビ`タン	アマコール CAB
L-ロイシン	ホ`リエチレンク`リコール脂肪酸エステル	アルファカルシト`ール
L-塩酸システイン	ホ`リオキシエチレンオレイルエーテル	イソステアリン酸
N-アセチル-L-システイン	ホ`リオキシエチレンコレスタノール	ウルソテ`オキシコール酸
N-ステアロイル-L-グ`ルタミン酸ナトリウム	ホ`リオキシエチレンセチルエーテル	ウルソテ`スオキシコール酸
N-ラウロイル-L-グ`ルタミン酸シ` (コレステリル・オクタルト`テ`シル)	ホ`リオキシエチレンソルビ`タンモノオレエート	エタノール・無水エタノール
αモノイソステアリルグ`リセリルエーテル	ホ`リオキシエチレンソルビ`タン脂肪酸エステル	エビ`シ`ヒト`ロコレステリン
アセチルシ`ョ糖変性アルコール	ホ`リオキシエチレンラノリン	オレイルアルコール
コハク酸プ`レト`ニゾ`ロン	ホ`リソルベ`ート	オレイン酸
コレカルシフェロール	ヒ`タミン B12	塩酸 L-メチルシステイン
コレステロール	ヒ`タミン D	還元ラノリン
コレステロールラノリン脂肪酸エステル	マクロコ`ール 400	ガ`ラクトース
シアノコバ`ラミン	モノオレイン酸ホ`リエチレンク`リコール	カルシトリオール
オレイン酸テ`シル	モノオレイン酸ソルビ`タン	グ`リセリルトリアセチン
カプ`リル酸、カプ`リン酸	モノオレイン酸ホ`リオキシエチレンソルビ`タン	グ`リセリン
自己乳化型モノステアリン酸グ`リセリン	フェニルエチルアルコール変性アルコール	酢酸テ`キサメタツ`ン

グ ^レ リセリンオレイン酸エステル	フランカルボ ^ン 酸モメタゾ ^ン	酢酸パ ^ラ メタゾ ^ン
グ ^レ リセリン脂肪酸エステル	フルオシノニト ^ク	酢酸ヒト ^コ ルチゾ ^ン
ケノテ ^ラ オキシコール酸	フルオシノロンアセト ^{ニト}	酢酸ブ ^レ セリン
ケノ酸	ブ ^レ ト ^ニ ゾ ^ロ ン	酢酸ブ ^レ ト ^ニ ゾ ^ロ ン
ケ ^ラ ニオール変性アルコール	ブ ^ロ チレリン	中鎖脂肪酸トリグ ^リ セリト ^ク
コール酸	ヘ ^タ メタゾ ^ン	乳酸カルシウム
乳糖	ペンタオレイン酸テ ^ラ カグ ^リ セリル	
ハイト ^ロ キシア ^パ タイト	ペンタステアリン酸テ ^ラ カグ ^リ セリン	
パ ^ナ セート 810	リン酸ヒト ^コ ルチゾ ^ン ナトリウム	
パ ^ル ミチン酸イソ ^ロ ビ ^ル	リン酸ヘ ^タ メタゾ ^ン 及びその塩類	
パ ^ル ミチン酸セチル	リン酸リボ ^フ ラビ ^ン ナトリウム	
ヒオテ ^ラ オキシコール酸メチル	レンチン	
ビ ^タ ミン A+D2 末	塩酸 L-エチルシステイン	
ビ ^タ ミン D2	吉草酸ヘ ^タ メタゾ ^ン	
ビ ^タ ミン D3	吉草酸酢酸ブ ^レ ト ^ニ ゾ ^ロ ン	
ヒト ^ロ キシステアリン酸コレステリル	自己乳化型モノステアリン酸グ ^レ リセリン	
ヒト ^コ ルチゾ ^ン	親油型モノステアリン酸グ ^レ リセリン	
ファルネシル酸ブ ^レ ト ^ニ ゾ ^ロ ン	酢酸コ ^ナ ト ^レ リン	
ジ ^ス テアリン酸ホ ^リ エチレンク ^リ コール 6000	モノオレイン酸ホ ^リ グ ^リ セリル	

注) 上記のリストに記載されているものと同等の成分（例えば、アルキル基の異なるエステル、側鎖の長さ等が異なるのみの脂肪酸、界面活性剤、重合度が異なる脂肪酸エステル等）については、客観的に上記のリストに記載されているものと同様とみなすことができる。

○参考文献

- 1) Opinion of the scientific panel on biological hazards on the revision of the Geographical BSE risk assessment(GBR) methodology. The EFSA Journal (2007)463:1-35
- 2) SCIENTIFIC REPORT OF EFSA. Scientific and technical assistance on the minimum sample size to test should an annual BSE statistical testing regime be authorised in healthy slaughtered cattle1. EFSA Journal 2012;10(10):2913 page60
- 3) 「牛海綿状脳症（BSE）対策の見直しに係る食品健康影響評価」に関する Q&A 内閣府食品安全委員会（平成 24 年 11 月 2 日改訂）
- 4) Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products (EMA/410/01 rev.3) (2011/C 73/01)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003700.pdf
- 5) The Sourcing and Processing of Gelatin to Reduce the Potential Risk Posed by Bovine Spongiform Encephalopathy (BSE) in FDA-Regulated Products for Human Use
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125182.htm>
- 6) Question and answers on bovine Spongiform Encephalopathies (BSE) and vaccines. EMEA/CPMP/BWP/819/01 (2001)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/09/WC500003715.pdf
- 7) QUESTIONS AND ANSWERS BSE FEED REGULATION, 21 Code of Federal Regulations (CFR) 589.2000, U.S. FDA Center for Veterinary Medicine July 1998
- 8) Junichi T, Recycling of meat and bone meal for food safety and security, Obihiro Asia and the Pacific Seminar on Education for Rural Development(OASERD)(2005): 1-7
- 9) Grassmann,A. Wolf,H. Hofmann,J. Graham,J. Vorberg,I. Cellular Aspects of Prion Replication in vitro. Viruses 5, 374-405 (2013)
- 10) J. BOOTH, S. VICIK, M. TANNATT, C. GALLO, B. KELLEY: Transmissible spongiform encephalopathy agent clearance by the immunoaffinity and anion-exchange chromatography steps of the ReFacto® manufacturing process. Haemophilia, 13, 580–587, 2007
- 11) Mikihiro Yunokia, et al: Prion removal by nanofiltration under different experimental conditions. Biologicals, 36, 27–36, 2008
- 12) TSE Advisory Committee September 18, 2006 Dorothy Scott, M.D. FDA/CBER, TSE Clearance Studies for pdFVIII: Study Methods and Clearance Levels.

厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
平成25年度「ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究」

「ウシ等由来原料の基準の研究に係る研究」班名簿

- 吉倉 廣 国立感染症研究所客員研究員
- 小野寺 節 東京大学大学院農学生命科学研究科食の安全研究センター教授
- 甲斐知恵子 東京大学医科学研究所附属実験動物研究施設教授
- 北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科教授
- 四方 靖 エーザイ・プロダクトクリエーション・システムズ日本バイオケミストリー
開発室
- 中村 好一 自治医科大学公衆衛生学教授
- 毛利 資郎 東北大学客員教授
- 山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所主任研究官
- 山本 茂貴 東海大学海洋学部水産学科食品化学専攻教授
- 飛梅 実 国立感染症研究所感染病理部第三室主任研究官

(オブザーバー)

- 萩原 健一 国立感染症研究所細胞化学部第一室室長
- 中村(桶本)優子 国立感染症研究所細胞化学部第一室主任研究官

生物由来原料基準の一部を改正する件（案）に関する意見の募集について

平成 26 年 7 月
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・再生医療等製品審査管理室

生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省告示第 210 号）は、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 42 条第 1 項（第 68 条の 5 において準用する場合を含む。）及び第 2 項の規定に基づき、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器に使用される人その他の生物に由来する原料等について、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す。

今般、平成 25 年 11 月に薬事法等の一部を改正する法律（平成 25 年法律第 84 号）が成立し、新たに再生医療等製品が医薬品、医療機器とは別に、法律上位置付けられることとなったこと等を踏まえ、本基準の一部改正を予定しております。

つきましては、生物由来原料基準の一部を改正する件（案）の概要に関して、御意見のある場合には、下記により御提出をお願いいたします。

なお、御提出いただいた御意見に対して、個別の回答はいたしかねますので、あらかじめ御了承ください。

記

1 御意見の募集期間

平成 26 年 7 月 30 日（水）～平成 26 年 8 月 28 日（木）（必着）

2 御意見の提出方法

（1）電子政府の総合窓口（e-Gov）の意見提出フォームを使用する場合

「パブリックコメント：意見募集中案件詳細」画面の [意見提出フォームへ](#) のボタンをクリックし、「パブリックコメント：意見提出フォーム」より提出を行ってください。

（2）郵送する場合

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品審査管理室宛てに送付してください。

（3）FAX の場合

FAX 番号：03-3597-0332

厚生労働省医薬食品局医療機器・再生医療等製品審査管理室宛てに送付してください。

3 御意見の提出上の注意

御提出いただく御意見につきましては、日本語に限ります。

また、個人の場合は氏名、住所、連絡先及び職業を、法人の場合は法人名、所在地及び連絡先を記載してください。御提出いただきました御意見については、氏名、住所及び連絡先を除き、原則として公表させていただきますので、あらかじめ御承知おきください。

御意見中に個人に関する情報であって、特定の個人が識別し得る記述がある場合又は法人等の財産権等を害するおそれがあると判断される場合には、公表の際に当該箇所を伏せさせていただく場合があります。

ける」や「おいて」に於て、匡一〇〇のヤ中「細胞又は組織」や「ヒト細胞組織原料等」に於て、匡一〇〇中「人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織」や「ヒト細胞組織原料等」に、「なお、人細胞組織製品」や「ただし、医薬品等」に於て、匡一〇〇のト中「当該細胞又は組織」や「ヒト細胞組織原料等」に於て、匡一〇〇のハ中「ウイソトウピリオドを勘案して適切な時期に行われていること」や「適切な時期に行われている等ウイソト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」に於て、匡一〇〇のニに於て、

エ アからウまでの事項のほか、必要な疾病等について、問診、検診、検査等を行うとともに、輸血又は移植医療を受けた経験の有無等を勘案して、ドナーとしての適格性があると判断されなければならぬ。

兼の〇一〇のニに於て、

(4) ヒト細胞組織原料等の採取を行う者は、当該ヒト細胞組織原料等が、次に掲げる要件を満たすことを確認し、医薬品等に用いることが適切であることを確認しなければならない。

ア 死亡した者からヒト細胞組織原料等を採取する場合にあつては、礼意を失わないように注意し、遺族に対して、ヒト細胞組織原料等の用途その他ヒト細胞組織原料等の採取に関し必要な事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

イ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーに対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

(ア) ヒト細胞組織原料等の用途

(イ) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益

(ウ) ドナーとなることは任意であること。

(エ) 同意の撤回に関する事項

(オ) ヒト細胞組織原料等の提供をしないこと又はヒト細胞組織原料等の提供に係る同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。

(カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項

(キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項

(ク) ドナーの個人情報の保護に関する事項

(ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項

(コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項

ウ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、ドナーの代諾者の同意を得る場合にあつては、当該代諾者に対し、次に掲げる事項について、できる限り平易な表現を用い、文書により適

切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

(7) ヒト細胞組織原料等の使途

(4) ヒト細胞組織原料等の提供により予期される危険及び不利益

(5) 代諾者となることは任意であること。

(エ) 代諾者の同意の撤回に関する事項

(オ) 代諾者の同意を行わないこと又は代諾者の同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けないこと。

(カ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項

(キ) ヒト細胞組織原料等の提供による健康被害に対する補償に関する事項

(ク) ドナー及び代諾者の個人情報に関する事項

(ケ) ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等に係る特許権、著作権その他の財産権又は経済的利益の帰属に関する事項

(コ) その他ヒト細胞組織原料等を用いる医薬品等の内容に応じ必要な事項

エ ヒト細胞組織原料等の提供を受ける際に、代諾者の同意を得た場合には、代諾者の同意に関する記録及び代諾者とヒト細胞組織原料等を提供する者との関係についての記録が作成されていること。

オ ドナーがヒト細胞組織原料等を医薬品等を用いることについて同意した場合であつて、当該ヒト細胞組織原料等に培養その他の加工が行われるまでの間について、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。

カ ヒトの受精卵の提供を受ける場合にあつては、ヒト細胞組織原料等の提供に係る同意があつた後、少なくとも三十日間ヒトの胚性幹細胞の樹立に供することなく医療機関において当該ヒト細胞組織原料等を保管し、ドナーに対し、当該者が同意を撤回することができる機会が確保されていること。

キ ヒトの受精卵の提供を受ける場合にあつては、次に掲げる要件を満たしたものであること。

(7) 生殖補助医療に用いる目的で作成された受精卵であつて、当面当該目的に用いる予定がないものうち、当該受精卵を滅失させることについてドナーの意思が確認できたものであること。

(4) 凍結保管がされているものであること。

(ク) 凍結保管がされている期間を除き、受精後十四日以内のものであること。

(エ) その他人の胚性幹細胞の樹立の適正な実施のために必要な手続を経たものであること。

ク ヒト細胞組織原料等の提供が無償で行われたこと。ただし、ヒト細胞組織原料等の提供に際し発生した交通費その他の実費に相当するものについてはこの限りでない。

