

び特性解析 医薬審第 873 号 平成 12 年 7 月 14 日

厚生労働省医政局研究開発振興課長通知

異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針 医政研発第 0709001 号 平成 14 年 7 月 9 日

「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針 医政研発第 0702001 号 平成 16 年 7 月 2 日

Marcus-Sekura C, *et al*, *Biologicals* 2011 39(6) 359-369.

清水則夫, 細胞組織医薬品のウイルス感染リスク評価に関する研究 分担総合研究報告書

表1 細胞組織加工製品に混入する可能性のあるヒト由来のウイルス

(*はドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルス, **は妊娠可能性のある女性が患者の場合に注意すべきウイルス; それぞれ厚生労働省検疫所 (<http://www.forth.go.jp/>), 国立感染症研究所 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/>) のホームページを参考にした)

ウイルス名	略称	分類
アストロウイルス		アストロウイルス科アストロウイルス属
ヒトアデノウイルス	HAdV	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
ガナリトウイルス*		アレナウイルス科アレナウイルス属
サビアウイルス*		アレナウイルス科アレナウイルス属
フニンウイルス*	JUNV	アレナウイルス科アレナウイルス属
マチュポウイルス*		アレナウイルス科アレナウイルス属
ラッサウイルス*	LASV	アレナウイルス科アレナウイルス属
インフルエンザウイルス	FLU	オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルス A, B 属
鳥インフルエンザウイルス*		オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルス A, B 属
ノロウイルス		カリシウイルス科カリシウイルス属
サッポロウイルス		カリシウイルス科サポウイルス属
サポウイルス	SaV	カリシウイルス科サポウイルス属
サーズコロナウイルス	SARS-CoV	コロナウイルス科
新型コロナウイルス	MERS-CoV	コロナウイルス科
ヒトコロナウイルス 229E	HCV-229E	コロナウイルス科コロナウイルス属
ヒトコロナウイルス OC43	HCV-OC43	コロナウイルス科コロナウイルス属
西部ウマ脳炎ウイルス*	WEE	トガウイルス科アルファウイルス属
チクングニアウイルス*	CHIKV	トガウイルス科アルファウイルス属
東部ウマ脳炎ウイルス*	EEE	トガウイルス科アルファウイルス属
ベネズエラウマ脳炎ウイルス*	VEE	トガウイルス科アルファウイルス属
ロスリバーウイルス	RRV	トガウイルス科アルファウイルス属
風疹ウイルス**	RUBV	トガウイルス科ルビウイルス属
ヒトパピローマウイルス**	HPV	パピローマウイルス科パピローマウイルス属
ニパウイルス*	NiV	パラミクソウイルス科
ヒトメタニューモウイルス	HMPV	パラミクソウイルス科ニューモウイルス亜科メタニューモウイルス属
ヒトRSウイルス	HRSV	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
パラインフルエンザウイルス	HPIV	パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属
麻疹 (はしか) ウイルス*	MeV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属

ヘンドラウイルス*	HeV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属
ムンプス（流行性耳下腺炎） ウイルス	MuV	パラミクソウイルス科ルブラウイルス属
パルボウイルス B19 型*	B19	パルボウイルス科エリスロウイルス属
ヒトボカウイルス	HBoV	パルボウイルス科ボカウイルス属
エコーウイルス	EV-3, 6, etc.	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
エンテロウイルス	EV-68, 71	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
コクサッキーウイルス	CAV-2, etc.	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
パレコウイルス	EV-22, 23	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ポリオウイルス*	PV-1, 2, 3	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ライノウイルス		ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
Saffold ウイルス	SAFV	ピコルナウイルス科カルジオウイルス属
アイチウイルス		ピコルナウイルス科コブウイルス属
A 型肝炎ウイルス	HAV	ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属
エボラウイルス*	EBOV	フィロウイルス科フィロウイルス属
マールブルグウイルス*	MBGV	フィロウイルス科フィロウイルス属
クリミア・コンゴ出血熱ウイ ルス*	CCHFV	ブニヤウイルス科ナイロウイルス属
ハンタウイルス		ブニヤウイルス科ハンタウイルス属
重症熱性血小板減少症候群ウ イルス	SFTSV	ブニヤウイルス科フレボウイルス属
リフトバレー熱ウイルス*	RVFV	ブニヤウイルス科フレボウイルス属
G 型肝炎ウイルス	HGV	フラビウイルス科
ウエストナイルウイルス*	WNV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウェッセルズブロンウイルス	WSLV	フラビウイルス科フラビウイルス属
黄熱ウイルス*	YFV	フラビウイルス科フラビウイルス属
中部ヨーロッパ脳炎ウイルス	CEE	フラビウイルス科フラビウイルス属
デングウイルス*	DENV	フラビウイルス科フラビウイルス属
日本脳炎ウイルス	JEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
マレーバレー脳炎ウイルス	MVEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ロシア春夏脳炎ウイルス	RSSEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
C 型肝炎ウイルス	HCV	フラビウイルス科ヘパシウイルス属
B 型肝炎ウイルス**	HBV	ヘパドナウイルス科オルトヘパドナウイルス 属
E 型肝炎ウイルス**	HEV	ヘペウイルス科ヘペウイルス属
カポジ肉腫関連ヘルペスウイ ルス	KSHV, or HHV-8	ヘルペスウイルス科

ヒトヘルペスウイルス 7 型	HHV-7	ヘルペスウイルス科
B ウイルス	CHV-1	ヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科シンプレックスウイルス属
単純ヘルペスウイルス 1 型	HSV-1, or HHV-1	ヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科シンプレックスウイルス属
単純ヘルペスウイルス 2 型	HSV-2, or HHV-2	ヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科シンプレックスウイルス属
水痘帯状疱疹ウイルス	VZV, or HHV-3	ヘルペスウイルス科アルファヘルペスウイルス亜科バリセロウイルス属
EB ウイルス	EBV, or HHV-4	ヘルペスウイルス科ガンマヘルペスウイルス亜科リンホクリプトウイルス属
サイトメガロウイルス	CMV, or HHV-5	ヘルペスウイルス科ベータヘルペスウイルス亜科サイトメガロウイルス属
ヒトヘルペスウイルス 6 型	HHV-6A, 6B	ヘルペスウイルス科ベータヘルペスウイルス亜科バラ疹ウイルス属
牛痘ウイルス		ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
サル痘ウイルス*	MPXV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
天然痘ウイルス	VARV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
ワクチニアウイルス	VACV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
オルフウイルス	ORFV	ポックスウイルス科パラポックスウイルス属
偽牛痘ウイルス	PCPV	ポックスウイルス科パラポックスウイルス属
サルポリオーマウイルス	e.g., SV40	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
JC ウイルス	JCV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
BK ウイルス	BKV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
狂犬病ウイルス*	RABV	ラブドウイルス科リッサウイルス属
レオウイルス	REOV	レオウイルス科オルビウイルス属
ロタウイルス	HRV	レオウイルス科ロタウイルス属
サルレトロウイルス	SRV	レトロウイルス科
サルリンパ球指向性ウイルス	STLV	レトロウイルス科 BLV-HTLV レトロウイルス属
ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型	HTLV-1	レトロウイルス科 BLV-HTLV レトロウイルス属
ヒト T 細胞白血病ウイルス 2 型	HTLV-2	レトロウイルス科 BLV-HTLV レトロウイルス属

サル泡沫状ウイルス	SFV	レトロウイルス科スプーマウイルス属
トリ白血病ウイルス	ALV	レトロウイルス科トリ C型レトロウイルス属
サル免疫不全ウイルス	SIV	レトロウイルス科レンチウイルス属
ヒト免疫不全ウイルス 1型	HIV-1	レトロウイルス科レンチウイルス属
ヒト免疫不全ウイルス 2型	HIV-2	レトロウイルス科レンチウイルス属

表 2-1 細胞組織加工製品に混入する可能性のあるウシ由来のウイルス

(*は表 1 と共通するウイルス)

ウイルス名	略称	分類
ウシアデノウイルス	BAdV	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
トルクテノウイルス	TTV	アネロウイルス科
ノロウイルス*	NV	カリシウイルス科カリシウイルス属
ウシコロナウイルス	BCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
トロウイルス	BtoV	コロナウイルス科トロウイルス属
ウシサーコウイルス	BCV	サーコウイルス科サーコウイルス属
ロスリバーウイルス*	RRV	トガウイルス科アルファウイルス属
ウシパピローマウイルス	BPV	パピローマウイルス科パピローマウイルス属
ウシ RS ウイルス	BRSV	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
パラインフルエンザウイルス 3 型	BPIV-3	パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属
ウシホコウイルス	BHoV	パルボウイルス科
ウシアデノ随伴ウイルス	BAAV	パルボウイルス科デペンドウイルス属
ウシパルボウイルス		パルボウイルス科パルボウイルス属
セネカバレーウイルス	SVV	ピコルナウイルス科
口蹄疫病ウイルス	HMDV	ピコルナウイルス科アフトウイルス属
ウシエンテロウイルス 1 型	BEV-1	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ウシエンテロウイルス 2 型	BEV-2	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
プーマラウイルス	PUUV	ブニヤウイルス科ハンタウイルス属
カシエ溪谷ウイルス	CVV	ブニヤウイルス科ブニヤウイルス属
ウェッセルスbronウイルス *	WSLV	フラビウイルス科フラビウイルス属
セントルイス脳炎ウイルス	SLEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
跳躍病ウイルス	LIV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウシウイルス性下痢症ウイルス	BVDV	フラビウイルス科ペスチウイルス属
ヒツジペスチウイルス	BDV	フラビウイルス科ペスチウイルス属
E 型肝炎ウイルス*	HEV	へペウイルス科へペウイルス属
ウシヘルペスウイルス	BHV	ヘルペスウイルス科
ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス	BoHV-1	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
アラサツバウイルス		ポックスウイルス科
カンタガロウイルス		ポックスウイルス科
牛痘ウイルス*		ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
ウシ丘疹性口内炎ウイルス	BPSV	ポックスウイルス科パラポックスウイルス属

偽牛痘ウイルス*	PCPV	ポックスウイルス科パラポックスウイルス属
ウシポリオーマウイルス	BPyV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ボルナ病ウイルス	BDV	ボルナウイルス科
水疱性口内炎ウイルス	VSV	ラブドウイルス科ベシキュロウイルス属
バンナウイルス	BAV	レオウイルス科コルチウイルス属
伝染性出血熱ウイルス	EHDV	レオウイルス科オルビウイルス属
ブルータンゲウイルス	BTV	レオウイルス科オルビウイルス属
ロタウイルス*	HRV	レオウイルス科ロタウイルス属
ウシ泡沫状ウイルス	BFV	レトロウイルス科スプーマウイルス属
ウシ白血病ウイルス	BLV	レトロウイルス科 BLV-HTLV レトロウイルス属

表 2-2 細胞組織加工製品に混入する可能性のあるブタ由来のウイルス

(*は表 1 または表 2-1 と共通するウイルス)

ウイルス名	略称	分類
ブタアデノウイルス	PAdV	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
ブタ繁殖呼吸器病症候群ウイルス	PRRSV	アルテリウイルス科アルテリウイルス属
トルクテノウイルス*	TTV	アネロウイルス科
ノロウイルス*	NV	カリシウイルス科カリシウイルス属
サポウイルス*	SaV	カリシウイルス科サポウイルス属
血球凝集性脳髄膜炎ウイルス		コロナウイルス科コロナウイルス属
伝染性胃腸炎ウイルス	TGEV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ブタ呼吸器コロナウイルス		コロナウイルス科コロナウイルス属
ブタ流行性下痢症ウイルス	PEDV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ブタサーコウイルス 1 型	PCV-1	サーコウイルス科サーコウイルス属
ブタサーコウイルス 2 型	PCV-2	サーコウイルス科サーコウイルス属
ロスリバーウイルス*	RRV	トガウイルス科アルファウイルス属
メナンブルウイルス	MENV	パラミクソウイルス科
ブタホコウイルス	PHoV	パルボウイルス科
ブタパルボウイルス	PPV	パルボウイルス科パルボウイルス属
セネカバレーウイルス*	SVV	ピコルナウイルス科
ブタエンテロウイルス 1 型	PEV-1	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ブタエンテロウイルス 9 型	PEV-9	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ブタエンテロウイルス 10 型	PEV-10	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
脳心筋炎ウイルス	EMCV	ピコルナウイルス科カルジオウイルス属
ポワッサンウイルス	POWV	フラビウイルス科
ブタコレラウイルス		フラビウイルス科ペスチウイルス属
跳躍病ウイルス*	LIV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウェッセルズブロンウイルス*	WSLV	フラビウイルス科フラビウイルス属
E 型肝炎ウイルス*	HEV	へぺウイルス科へぺウイルス属
ブタサイトメガロウイルス	PCMV, or SuHV-2	ヘルペスウイルス科
仮性狂犬病ウイルス	PRV, or SuHV-1	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
ブタポックスウイルス		ポックスウイルス科コルドポックスウイルス 亜科スイポックスウイルス属
バンナウイルス*	BAV	レオウイルス科コルチウイルス属

ロタウイルス*	HRV	レオウイルス科ロタウイルス属
内在性レトロウイルス	PERV	レトロウイルス科

表 2-3 細胞組織加工製品に混入する可能性のある齧歯類由来のウイルス

ウイルス名	略称	分類
マウスアデノウイルス	MAdV	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
乳酸脱水素酵素ウイルス	LDV	アルテリウイルス科アルテリウイルス属
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	LCMV	アレナウイルス科アレナウイルス属
ベシウイルス 2117		カリシウイルス科ベシウイルス属
マウス肝炎ウイルス	MHV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ラットコロナウイルス	RCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
唾液腺涙腺炎ウイルス	SDAV	コロナウイルス科コロナウイルス属
マウス肺炎ウイルス	PVM	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
センダイウイルス		パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属
マウス微小ウイルス	MVM, or MMV	パルボウイルス科パルボウイルス属
キルハムラットウイルス	KRV	パルボウイルス科パルボウイルス属
トーランウイルス		パルボウイルス科パルボウイルス属
マウス脳脊髄炎ウイルス	TMEV	ピコルナウイルス科カルジオウイルス属
マウス胸腺ウイルス	MTV	ヘルペスウイルス科
マウスサイトメガロウイルス	MCMV	ヘルペスウイルス科ベータヘルペスウイルス 亜科ミュロメガロウイルス属
エクトロメリアウイルス	ECTV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス 属
K ウイルス	KV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ラットポリオーマウイルス		ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
マウスロタウイルス	MRV	レオウイルス科ロタウイルス属
異種指向性マウス白血病ウイルス	X-MLV	レトロウイルス科
マウス白血病ウイルス	MLV	レトロウイルス科哺乳類 C 型レトロウイルス 属

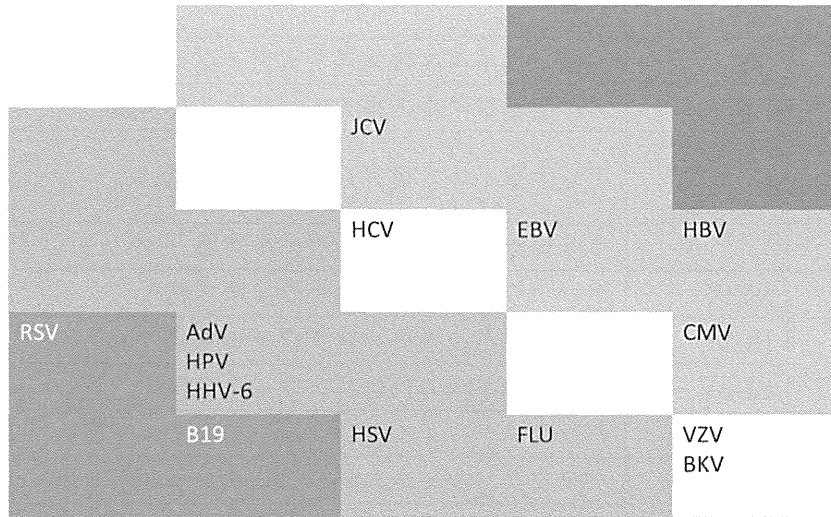


図1 JADER を用いたリスクマトリックス

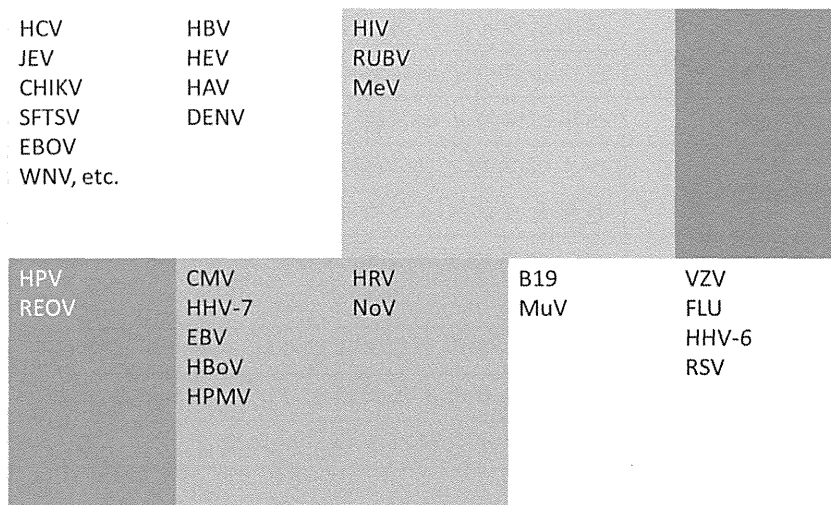


図2 IDWR, IASR を用いたリスクマトリックス

表3 JADERを使用したPHA法における頻度及び重篤度ランクの定義と尺度

(転帰が死亡・未回復・後遺症となった症例を重篤例とした。また、被疑薬と死亡との因果関係が認められないものは除外した。)

	ランク	定義
頻度	9	報告件数が160以上である
	7	80以上160未満である
	5	40以上80未満である
	3	20以上40未満である
	1	20未満である
重篤度	9	重篤例の割合が80%以上である
	7	60%以上80%未満である
	5	40%以上60%未満である
	3	20%以上40%未満である
	1	20%未満である

表4 JADERを使用したPHA法によるウイルス感染リスク評価

ウイルス名	報告件数	頻度 ランク	重篤例数	重篤例 の割合	重篤度 ランク	スコア
CMV	761	9	110	20%	3	27
VZV	690	9	87	15%	1	9
HBV	372	9	135	43%	5	45
BKV	167	9	13	13%	1	9
EBV	108	7	31	43%	5	35
FLU	91	7	7	10%	1	7
HCV	78	5	23	44%	5	25
HSV	62	5	8	17%	1	5
JCV	52	5	34	79%	7	35
B19	37	3	3	11%	1	3
ADV	32	3	7	24%	3	9
HPV	28	3	3	21%	3	9
HHV-6	24	3	4	24%	3	9
RSV	11	1	2	25%	3	3
HHV-8	9	1	2	n.d.	n.d.	n.d.
HRV	8	1	1	n.d.	n.d.	n.d.
HIV	6	1	1	n.d.	n.d.	n.d.
HHV-7	5	1	0	n.d.	n.d.	n.d.
HEV	2	1	0	n.d.	n.d.	n.d.
HGV	1	1	1	n.d.	n.d.	n.d.
HAV	1	1	0	n.d.	n.d.	n.d.

表5 IASR 及び IDWR をもとにした PHA 法における頻度及び重篤度ランクの定義と尺度
 (重篤度に関する網羅的なデータが得られなかったため、ここでは便宜上 IDWR における累積報告数の記載の有無を用いた.)

	ランク	定義
頻度	9	IASR 及び IDWR における週平均報告数のうち多いほうが 1000 以上である
	7	100 以上 1000 未満である
	5	10 以上 100 未満である
	3	1 以上 10 未満である
	1	1 未満である
重篤度	9	IDWR に累積報告数が記載されている
	1	累積報告数が記載されていない

表6 IASR 及び IDWR を使用した PHA 法によるウイルス感染リスク評価

ウイルス名	IASR 週平均	IDWR 週平均	頻度 ランク	重篤度 ランク	スコア
VZV	1.04	6215	9	1	9
HBV		3.6	3	9	27
FLU	131	12863	9	1	9
HCV		0.72	1	9	9
B19	0.51	206.5	7	1	7
HHV-6	6.72	1304	9	1	9
RSV	23.7	3714	9	1	9
HRV	11.4	25	5	1	5
HIV		29.1	5	9	45
HEV	0.06	1.77	3	9	27
HAV	0.49	3.88	3	9	27
風疹ウイルス	1.78	82.6	5	9	45
麻疹ウイルス	13.9	6.78	3	9	27
デングウイルス	1.14	3.97	3	9	27
日本脳炎ウイルス	0.01	0.12	1	9	9
チクングニアウイルス	0.05	0.21	1	9	9
重症熱性血小板減少症候群ウイルス(SFTSV)	0.06	0.92	1	9	9
HSV	3.51	n.d.	3	1	3
CMV	3.32	n.d.	3	1	3

HHV-7	3.72	n.d.	3	1	3
EBV	2.05	n.d.	3	1	3
HPV	0.99	n.d.	1	1	1
コクサッキーウイルス	35.7	n.d.	5	1	5
エコーウイルス	11.3	n.d.	5	1	5
ポリオウイルス	0.05	n.d.	1	1	1
エンテロウイルス	8.64	n.d.	3	1	3
パレコウイルス	1.91	n.d.	3	1	3
ライノウイルス	29.2	n.d.	5	1	5
アイチウイルス	0.03	n.d.	1	1	1
Saffold カーディオウイルス	0.08	n.d.	1	1	1
パラインフルエンザウイルス	12.7	n.d.	5	1	5
メタニューモウイルス	23.7	n.d.	5	1	5
レオウイルス	0.03	n.d.	1	1	1
アストロウイルス	1.73	n.d.	3	1	3
ノロウイルス	61.9	n.d.	5	1	5
サポウイルス	8.18	n.d.	3	1	3
AdV	27.2	n.d.	5	1	5
ガナリトウイルス	n.d.	0	1	9	9
サビアウイルス	n.d.	0	1	9	9
フィンウイルス	n.d.	0	1	9	9
マチュポウイルス	n.d.	0	1	9	9
ラッサウイルス	n.d.	0	1	9	9
鳥インフルエンザウイルス	n.d.	0	1	9	9
西部ウマ脳炎ウイルス	n.d.	0	1	9	9
東部ウマ脳炎ウイルス	n.d.	0	1	9	9
ベネズエラウマ脳炎ウイルス	n.d.	0	1	9	9
ニパウイルス	n.d.	0	1	9	9
ヘンドラウイルス	n.d.	0	1	9	9
ポリオウイルス	n.d.	0	1	9	9
エボラウイルス	n.d.	0	1	9	9
マールブルグウイルス	n.d.	0	1	9	9
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	n.d.	0	1	9	9
リフトバレー熱ウイルス	n.d.	0	1	9	9
ウエストナイルウイルス	n.d.	0	1	9	9
黄熱ウイルス	n.d.	0	1	9	9
サル痘ウイルス	n.d.	0	1	9	9
狂犬病ウイルス	n.d.	0	1	9	9

平成26年6月
平成26年7月改訂

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} ~ 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か国)	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	【BSE発生なし/輸入牛のみで発生】 ①報告・教育等が7年以上かつ 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 (※反すう動物由来肉骨粉の反すう動物への給与禁止) 【国内発生あり】 上記①かつ② + 過去11年以上に自国内で生まれた牛で発生がないこと	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か国)	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	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 ①報告・教育等が7年未満 又は ②飼料規制が8年未満	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				