

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¹⁾。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°C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	<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
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	<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 ロヒ ^{オン} 酸ヘ ^タ メタゾ ^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 ル ^ア ル ^コ ール	モノステアリン酸ブ ^ロ ヒ ^レ ンク ^リ コ ^{ール}
L-アルギ ^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 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 ^ウ 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 ^ト ソ ^{ース}
L-チロ ^ジ ン	テ ^キ サ ^メ タ ^ゾ ン	ラク ^ト ヒ ^オ ン ^酸
L-トリブ ^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 ブ ^ロ リ ^ン	ト ^リ ア ^ム シ ^ノ ン ^ア セ ^ニ 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-ブ ^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 ^ル (コ ^レ ス ^テ リ ^ル ・ ^オ ク ^チ ルト ^テ シ ^ル)	ホ ^リ オ ^キ シエ ^チ レン ^ソ ル ^ビ タ ^ン モノ ^オ レ ^エ ト	エ ^タ ノ ^{ール} ・無 ^水 エ ^タ ノ ^{ール}
α ^{モノ} イ ^ソ ス ^テ ア ^リ ル ^ク 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 ^ヒ 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 ブ ^レ ト ^ニ ゾ ^ン	ホ ^リ ソ ^ル ベ ^ー ト	オ ^レ イ ^ン 酸
コ ^レ カ ^ル シ ^フ エ ^ロ ール	ビ ^タ ミ ^ン B12	塩 ^酸 L-メ ^チ ル ^シ ス ^テ イ ^ン
コ ^レ ス ^テ ロ ^{ール}	ビ ^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 ^ハ 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 ^ブ リ ^ル 酸、カ ^ブ 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 ^ゾ 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 ^オ キシコール酸	フルオシノロンアセトニト ^ク	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 ^レ リセリト ^ク
コール酸	ヘ ^タ メタゾ ^ン	乳酸カルシウム
乳糖	ヘ ^ン タオレイン酸テ ^カ グ ^レ リセル	
ハイト ^ロ キシア ^パ タイト	ヘ ^ン タステアリン酸テ ^カ グ ^レ リセリン	
パ ^ナ セト 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	リン酸リホ ^フ ラビ ^ン ナトリウム	
ヒオテ ^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	酢酸ゴ ^ナ ト ^レ リン	
ジ ^ス 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 ク ^レ リセル	

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 Yunokita, 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。

切な説明を行い、文書により同意を得ていること。

(フ) ヒト細胞組織原料等の使途

(ク) 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

(ケ) 代諾者となることは任意であること。

(コ) 代諾者の同意の撤回に関する事項

(カ) 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。

(キ) ヒト細胞組織原料等の提供に係る費用に関する事項

(ク) 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

(ケ) ドナー及び代諾者の個人情報保護に関する事項

(コ) 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

(サ) 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^胚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はヒトの胚性幹細胞^胚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^胚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。
(ア) 生殖補助医療に用いる目的で作成された受精卵^胚であつて、当面当該目的に用いる予定がないものうち、当該受精卵^胚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。

(イ) 凍結保管がされているものであること。

(ウ) 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^胚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。

保、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行われていることを確認しなければならない。

薬 4 の ② や ⑤、 ⑥、 ⑦、 ⑧、 ⑨、 ⑩、 ⑪、 ⑫、 ⑬、 ⑭、 ⑮、 ⑯、 ⑰、 ⑱、 ⑲、 ⑳、 ㉑、 ㉒、 ㉓、 ㉔、 ㉕、 ㉖、 ㉗、 ㉘、 ㉙、 ㉚、 ㉛、 ㉜、 ㉝、 ㉞、 ㉟、 ㊱、 ㊲、 ㊳、 ㊴、 ㊵、 ㊶、 ㊷、 ㊸、 ㊹、 ㊺、 ㊻、 ㊼、 ㊽、 ㊾、 ㊿、

(3) 動物に由来する特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産される製品については、適切な段階において、ウイルス試験を行わなければならない。この試験においては、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、セルバンクによる原料等であって、本基準の適用の現に構築され、かつ、品質及び安全性の確保の観点から、原料等として用いることについて当該試験により確認される妥当性と同等以上の妥当性を有することが確認され、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものにあつては、この限りでない。

薬 4 の ② や ⑤、 ⑥、 ⑦、 ⑧、 ⑨、 ⑩、 ⑪、 ⑫、 ⑬、 ⑭、 ⑮、 ⑯、 ⑰、 ⑱、 ⑲、 ⑳、 ㉑、 ㉒、 ㉓、 ㉔、 ㉕、 ㉖、 ㉗、 ㉘、 ㉙、 ㉚、 ㉛、 ㉜、 ㉝、 ㉞、 ㉟、 ㊱、 ㊲、 ㊳、 ㊴、 ㊵、 ㊶、 ㊷、 ㊸、 ㊹、 ㊺、 ㊻、 ㊼、 ㊽、 ㊾、 ㊿、 「(3)及び2動物細胞組織製品原料基準(2)」や「(2)及び動物細胞組織原料基準(3)」と「⑧、⑨、⑩、⑪、⑫、⑬、⑭、⑮、⑯、⑰、⑱、⑲、⑳、㉑、㉒、㉓、㉔、㉕、㉖、㉗、㉘、㉙、㉚、㉛、㉜、㉝、㉞、㉟、㊱、㊲、㊳、㊴、㊵、㊶、㊷、㊸、㊹、㊺、㊻、㊼、㊽、㊾、㊿」から得られた原材料」や「動物由来原料等」と「㉘、㉙、㉚、㉛、㉜、㉝、㉞、㉟、㊱、㊲、㊳、㊴、㊵、㊶、㊷、㊸、㊹、㊺、㊻、㊼、㊽、㊾、㊿」

ただし、当該処理を行わない合理的な理由がある場合であつて、その旨が、製造販売の承認の際に交付される承認書に記載されているものについては、この限りでない。

薬 4 の ② や ⑤、 ⑥、 ⑦、 ⑧、 ⑨、 ⑩、 ⑪、 ⑫、 ⑬、 ⑭、 ⑮、 ⑯、 ⑰、 ⑱、 ⑲、 ⑳、 ㉑、 ㉒、 ㉓、 ㉔、 ㉕、 ㉖、 ㉗、 ㉘、 ㉙、 ㉚、 ㉛、 ㉜、 ㉝、 ㉞、 ㉟、 ㊱、 ㊲、 ㊳、 ㊴、 ㊵、 ㊶、 ㊷、 ㊸、 ㊹、 ㊺、 ㊻、 ㊼、 ㊽、 ㊾、 ㊿、 「原材料」や「動物由来原料等」と「㉘、㉙、㉚、㉛、㉜、㉝、㉞、㉟、㊱、㊲、㊳、㊴、㊵、㊶、㊷、㊸、㊹、㊺、㊻、㊼、㊽、㊾、㊿」

のただし書を加える。

ただし、医薬品等の材料の由来となるものであつて、使用実績があり、特性解析されたセルバンクを出発基材とした細胞培養により生産されるものを除く。

薬 4 の ② や ⑤、 ⑥、 ⑦、 ⑧、 ⑨、 ⑩、 ⑪、 ⑫、 ⑬、 ⑭、 ⑮、 ⑯、 ⑰、 ⑱、 ⑲、 ⑳、 ㉑、 ㉒、 ㉓、 ㉔、 ㉕、 ㉖、 ㉗、 ㉘、 ㉙、 ㉚、 ㉛、 ㉜、 ㉝、 ㉞、 ㉟、 ㊱、 ㊲、 ㊳、 ㊴、 ㊵、 ㊶、 ㊷、 ㊸、 ㊹、 ㊺、 ㊻、 ㊼、 ㊽、 ㊾、 ㊿、 「の製品」や「の医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器」と「(5)」や「(4)」と「㉘、㉙、㉚、㉛、㉜、㉝、㉞、㉟、㊱、㊲、㊳、㊴、㊵、㊶、㊷、㊸、㊹、㊺、㊻、㊼、㊽、㊾、㊿」

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
(医薬品等規制調和・評価研究事業))
分担総合研究報告書

ウシ等由来原料の基準に関する研究

研究分担者 飛梅 実 国立感染症研究所・感染病理部・主任研究官

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。

飛梅 実 国立感染症研究所・感染病理部・主任研究官

協力研究者

桶本優子 (国立感染症研究所)

萩原健一 (国立感染症研究所)

A. 研究目的

1 : BSE 罹患牛の発生頻度は減少傾向にある。また近年、国際獣疫事務局(OIE)において、日本、米国を含む複数国が新たに「無視できるリスク国」に指定された。これらを踏まえ、医薬品等に用いる原料の基準について、改めてリスク評価を行い、原料基準のあり方の検討に資するため整理・検討する。

2 : 従来知られている定型 BSE(c-BSE)に加え、非定型 BSE に分類される L-BSE や H-BSE が本邦をはじめとした国々より報告されている。本研究では、定型、非定型 BSE の鑑別診断法確立を目的とし、L-BSE の高感度検出、培養細胞を用いた感染性検出法等について検討する。

B. 研究方法

1 : 欧州での BSE の地理的リスク評価 (GBR) の国際獣疫事務局(OIE)評価への移行に伴う欧米各国の現行規制を精査、また、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った。

2 :
ア : 中枢神経系組織の他組織への混入、残量を評価する系として、現在 TSE 検査に用いられているプリオン検出エライザの有用性について検討した。本邦では一社のみ製品が供給されており、これを用いた。プリオン検査では正常プリオン蛋白質を除くためプロテアーゼ(PK)処理を行うが、本検討ではこの工程を省き、正常プリオン量を中枢神経系組織の混入・残留指標として用いることを想定した。

イ : c-BSE のヒトへの感染は vCJD として知られており、日本人患者も報告されている。L-BSE はヒトへの感染は報告されていないが、サルへの感染実験から伝播の可能性が示唆されている。L-BSE 感染サル脳組

織を用いて免疫組織化学的手法による検出条件の最適化について検討した。

ウ：ヒトへの非定型 BSE 由来プリオンの感染性について不明なことから、プリオン感受性ヒト細胞を用いた in vitro 検出系作出について検討した。

(倫理面への配慮)

報告事項なし

C. 研究結果

1： 従来欧州で用いられてきた GBR 評価は対象国より提供されたデーターを基に、ほとんど可能性の無いカテゴリー I から高いレベルで確認されているレベル IV までの 4 段階に分類している。一方、OIE におけるリスク評価では、無視できる BSE リスク、管理された BSE リスクおよび不明な BSE リスクの 3 段階に分類されている。GBR 評価と OIE 基準の調査項目に大きな乖離は無く、移行による精度変動は無いものと思われる。また、GBR 評価では、カテゴリー III に分類された国での BSE 発症例、アクティブサーベイランスでの BSE 症例が報告されており GBR 評価手法の妥当性が確認されている。このことから、OIE 基準により BSE リスク不明となった国々においても、GBR 評価等を参考に規定された平成 15 年 5 月 20 日厚生労働省告示第 210 号・生物由来原料基準において原材料原産国として認められていた国に関しても無視できるリスクに留まると推定される。

非定型 BSE は頻度は低いものの症例の報告がなされており、本邦においても L-BSE 例が報告されている。発生が最も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。また、発症例は日本の 23 か月齢のウシを除き 6.3 歳から 18 歳と高齢のウシで報告されており、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。

2：

ア：TSE 検査用エライザキット ニッピブルがマウス prion (PrPsc) およびプリオンタンパク質への反応性を有することを確認した。

イ：L-BSE 感染サル脳組織を病理学的に検索した結果、C-BSE 感染サルや vCJD 患者とは異なり、プリオンはシナプスタイプのパターンを示し空胞変性が高度であった。これは、およそ 100 万人に一人程度の発症が認められる孤発性 CJD の組織像と類似しており、臨床症状も似ていた。免疫組織化学的手法を用いた L-BSE 特異的な染色法は見いだせなかったが、染色前処理に NaOH および PK を用いることでシグナルの向上が図れることを明らかにした^{図1)}。

ウ：プリオン感受性ヒト細胞株からプリオン蛋白質遺伝子欠損株の作成を試みた。CRISPR/Cas9 の系および細胞の限界希釈法を用いプリオン蛋白質遺伝子欠損株を樹立した。この細胞株に再度プリオン遺伝子発現発現プラスミドを導入し、細胞表面へのプリオン蛋白質発現を確認できた^{図2)}。

D. 考察

1： OIE による BSE リスク認証の妥当性を確認した。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ており、本邦における規制に関しても新たなリファレンスのもとで再検討されるべきと考える。また、最新のプリオン研究により得られた知見等を加味し、ウシ等由来原料の基準に対する提言をまとめた。また、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、時代あった原料規制の見直しを今後も進めるべきと考える。

2 : L-BSE 由来プリオン感染サルおよびヒト孤発性 CJD 患者脳組織の病理学的特徴に差異は無かった。このことは、ヒトへ L-BSE 由来プリオンが侵入した場合、鑑別が非常に困難なことを示している。本研究では免疫組織学的手法を用いた鑑別診断法の開発には至らなかったが、前処理法、使用抗体の選別を進め、鑑別診断法の確立を目指す。同時に、プリオン感受性ヒト細胞株を用い、非定型 BSE 由来プリオンのヒト細胞への感受性を確認していく。

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。

生物由来原材料基準の一部を改正する件については、平成 26 年 7 月パブリックコメン

ト募集、平成 26 年 11 月 27 日、薬事法等の一部を改正する法律(平成 25 年法律第 84 号)公布となっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Murayama Y, Masujin K, Imamura M, Ono F, Shibata H, **Tobiume M**, Yamamura T, Shimozaki N, Terao K, Yamakawa Y, Sata T. Ultrasensitive detection of PrP(Sc) in the cerebrospinal fluid and blood of macaques infected with bovine spongiform encephalopathy prion. *J Gen Virol.* 2014 Nov;95(Pt 11):2576-88

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし