

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考えられる。

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、安全に使用してきたものの、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數発生した 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することで差し支えないものと考える。

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、これら的一部(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・不活性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考える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ことすると、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か国)	実施	B型サーベイラントを実施中 ※ 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、他のは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型サーベイラントを実施中 ※ 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、他のは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、英國、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 ^ペ ロヒ ^ド オノ酸ベタメタゾン	モノステアリン酸グリセリン
L-アスパラギン酸及びその塩類	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 ^ペ ロヒレングリコール
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グリコール
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-カルボシスティン	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	デ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	デキサメタゾン・ソジウムメタスルホベンツアート	ラクトロース
L-チロジン	デキサメタゾン	ラクトビオン酸
L-トリロファン	デスオキシコール酸ナトリウム	ラクトビオン酸エリスロマイシン
L-トレオニン	デヒド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-ヒドロキシプロリン	トリアムシノロンアセトニト	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	リンゴ酸システィン
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	ホリエチレングリコール脂肪酸エステル	アルファカルシトール
L-塩酸システィン	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-システィン	ホリオキシエチレンコレタノール	ウルソデオキシコール酸
N-ステアロイル-L-ケ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	ウルソデスオキシコール酸
N-ラウロイル-L-ケルタミン酸ジ(コレステリル・オクチルドデシル)	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	エビジヒドロコレステリン
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
コハク酸プロドニゾロン	ホリソルベート	オレイン酸
コレカルシフェロール	ビタミン B12	塩酸 L-メチルシスティン
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	マクロゴール 400	カ ^ペ ラクトース
シアノバラミン	モノオレイン酸ホリエチレングリコール	カルシトリオール
オレイン酸デシル	モノオレイン酸ソルビタン	グリセリルトリアセチン
カプロリル酸、カプロリン酸	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	酢酸デキサメタゾン

グリセリンオレイン酸エステル	ブランカルボン酸モメタゾン	酢酸パラメタゾン
グリセリン脂肪酸エステル	フルオシノニト	酢酸ヒドロコルチゾン
ケノデオキシコール酸	フルオシノロンアセトニト	酢酸プロセリン
ケノ酸	プロレドニゾロン	酢酸プロレドニゾロン
ゲラニオール変性アルコール	プロチレリン	中鎖脂肪酸トリグリセリド
コール酸	ペタメタゾン	乳酸カルシウム
乳糖	ペントオレイン酸デカグリセリル	
ハイドロキシアバタイト	ペントステアリン酸デカグリセリン	
パナセート 810	リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム	
パルミチン酸イソプロピル	リン酸ペ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	
ヒオデオキシコール酸メチル	レシチン	
ビタミン A+D2 末	塩酸 L-エチルシステイン	
ビタミン D2	吉草酸ペタメタゾン	
ビタミン D3	吉草酸酢酸プロレドニゾロン	
ヒド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リセリン	
ヒドロコルチゾン	親油型モノステアリン酸グリセリン	
フルネシル酸プロレドニゾロン	酢酸コナトレン	
ジステアリン酸ホリエレンクドリコール 6000	モノオレイン酸ホリグリセリル	

注) 上記のリストに収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収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 sl: 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。

○厚生労働省告示第三百七十五号

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（昭和三十五年法律第百四十五号）第四十一一条第一項（同法第六十八条の十九において準用する場合を含む。）及び第二項の規定に基ても、生物由来原料基準（平成十五年厚生労働省告示第一百十号）の一部を次のように改正し、平成二十六年十一月二十五日から適用する。ただし、この告示の適用前に同法第十四条第一項又は第十九条の二第一項の承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器については、なお従前の例による。がどうか。

平成二十六年九月二十六日

厚生労働大臣 塩崎 恭久

第一の一の「及び医療機器」や「医療機器及び再生医療等製品」と、「人」や「ヒト」と、「原料又は材料」や「原料等」に沿る、第二の「原料又は材料」や「原料等」に沿る、第三の「いう」や「いい」、「原料等」とは、原料若しくは材料又はそれらの原材料をいう」と沿る、第四の「原材料」を「原料等」と沿る、第五の「人細胞組織製品」や「医薬品等」と、「原料又は材料」や「原料等」に改る、第六の「動物細胞組織製品」や「医薬品等」と、「原料又は材料」や「原料等」に改る、第七の「生物由来製品」や「医薬品等」と、「原料又は材料」や「原料等」に沿る、第八の「薬事法に基づく」と、「製造販売の」と、「本基準の」と、「本基準の」に沿る、第一の三次の「」に沿るべ。

10 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。

第一の二の「（医薬品等の製造工程において添加剤、培地等に用いられるものを含む。以下同じ。）」や「原材料」や「原料等」と、「病原体」や「細菌、真菌、ウイルス等」と沿る、「薬事法に基づく」と、「限りでは」と、「限りで」と沿る、第二の「（医薬品等の製造工程において添加剤、培地等として用いられるものを含む。以下同じ。）」や「原材料」や「原料等」と、「病原体」や「細菌、真菌、ウイルス等」と沿る、「薬事法に基づく」と、「本基準の」と、「本基準の」に沿るべ。

第三の懸念や「ヒト由来原料総則」と沿る、第一の懸念や「ヒト細胞組織原料基準」と沿る、第二の「人細胞組織製品（人に由来する原料又は材料（血液及び血液から製造される成分を除く。）から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。）の原料又は材料として用いる細胞及び組織」や「医薬品等（血液製剤を除く。）を構成する原料等として用いるヒトに由来する細胞又は組織（以下「ヒト細胞組織原料等」という。）」と、「するために」と、「にあたって」と、「行うのに」と、「行うために」と沿る、第三の「人細胞組織製品の原材料として用いる細胞又は組織」と、「ヒト細胞組織原料等」と沿る、第四の「当該細胞又は組織」と、「ヒト細胞組織原料等」と、「お

ける」や「おいて」による、匡へのうの由「細胞又は組織」や「ヒト細胞組織原料等」による、匡へのうの由「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」による、「なお、人細胞組織製品」が「ただし、医薬品等」による、匡へのうの由「当該細胞又は組織」や「ヒト細胞組織原料等」による、匡へのうの由「ウインドウピリオドを勘案して適切な時期に行われること」による「適切な時期に行われている等ウ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」による、匡へのうの由による。

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ない。

概の由の由の由の由。

(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っては、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使途その他ヒト細胞組織原料等の採取に関する必要な事項について、できる限り平易な表現を行い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得てこと。

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行い、文書により適切な説明を行い、文書により同意を得てこと。

- (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
- (カ) 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っては、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行い、文書により適

切な説明を行い、文書により同意を得てのこと。

(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) 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が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

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に用いることについて同意した場合であって、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 ヒトの受精胚^(はい)の提供を受ける場合にあっては、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の樹立に供す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 ヒトの受精胚^(はい)の提供を受ける場合にあっては、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胚^(はい)であって、当面当該目的に用いる予定がないもののうち、当該受精胚^(はい)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。

ケ ヒト細胞組織原料等の採取を行う場合にはあっては、ヒト細胞組織原料等の採取を優先し、医学的処置、手術及びその他の治療の方針を変更することにより採取されたヒト細胞組織原 料等でないこと。

源の「ヒト細胞組織原料等」は「細胞組織製品の原材料となる人の細胞又は組織」と「ヒト細胞組織原料等」は「当該細胞又は組織」又は「ヒト細胞組織原料等」は「人細胞組織製品」又は「医薬品等」は「原材料として人の尿が用いられる医薬品等」又は「医薬品等の原料等として用いるヒトの尿又はpee（提供者ごと又は複数の提供者から提供された尿を集めて混合したもの）」（以下同じ。）（以下「ヒト尿」という。）」と、「人尿由來原料基準を適用するほか、1人細胞組織製品原料基準（9）」又は「ヒト細胞組織原料基準（4）」又は「ものとする」と「原材料として用いる尿又はpee（提供者ごと又は複数の提供者から提供された尿を集めて混合したもの）」の」「「ヒト尿については、」と、「薬事法に基づく当該」と「当該」は「原材料として用いる尿については、」と、「pee（原材料として用いる尿については、」と、「原材料」又は「原材料等」は「原材料等」は「原材料として用いる尿について」又は「ヒト尿については」と、「除去される」又は「除去されている」とある、区別のためつづけたものである。

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って、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。

源の「原材料として用いる尿」又は「ヒト尿」は「pee（原材料として用いる尿）」又は「pee（ヒト尿）」又は「ヒト尿」は「ヒト由來原料基準」は「ヒト由來原料基準」又は「ヒト由來原料基準」である。

(1) 医薬品等（血液製剤を除く。）の原料等として用いるヒトに由来するもの（ヒト細胞組織原料等、ヒト尿及び細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「ヒト由來原料等」という。）の由来となる細胞又は組織（セルバンクを出発基材とし細胞培養により生産される製品については、細胞株や培養終了後の細胞を含む。）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、外来性ウイルスが検出された場合には、原則として、当該ヒト由來原料等を医薬品等を製造するために用いてはならない。ただし、ヒトに由来するセルバンクによる原料等であつて、本基準の適用の際現に構築され、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っては、この限りでない。

(2) ヒトの血液に由来するヒト由来原料等の提供者は、問診等により、血液によって伝播される疾患にかかっている疑いがなく、かつ、ヒト由来原料等となる血液を提供するに十分な適格性を有するものであると認められる者でなければならない。

猿のうのうのう「原材料」や「ヒト由来原料等」は名も、匡のうのうのうのうのうのう。

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って、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。

猿のうのうのう「原材料」や「ヒト由来原料等」は名も、匡のうのうのうのうのうのうのう。

猿のうのうのう「動物由来原料総則」は名も、匡のうのうのうのうのうのう「反芻動物の次に掲げる部位を医薬品等の原材料に用いてはならない。」や「医薬品等の原料等として用いる反芻動物に由来するもの（高温及びアルカリ処理により製する原料等その他適切な処理により製するものを除く。以下「反芻動物由来原料等」という。）については、次に掲げる部位を用いてはならない。」は名も、匡のうのうのうのうのうのうのうのうのう。

(3) 反芻動物由来原料等の原産国は、国際獣疫事務局において、当該国における牛海绵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及び次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛、乳、骨及び皮由来ゼラチン（コラーゲンを含む。）（以下「低リスク原料等」と

いう。）並びにカナダを原産国とする反芻動物由来原料等（以下「カナダ産原料」という。）を使用して細胞培養により製造される注射剤（セルバンクにのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）その他これに準ずるもの、カナダ産原料を使用して製造されるワクチン（経口ワクチンに限る。）、カナダ産原料を使用して微生物培養により製造される注射剤（種培養にのみカナダ産原料を使用しているものに限る。）若しくは経口剤その他これに準ずるもの又はカナダ産原料を使用して製造される外用剤については、この限りでない。

ア エルサルバドル
イ ケニア
ウ コスタリカ
エ スワジランド
オ ナイジェリア
カ ナミビア
キ ニカラグア
ク ニューカレドニア
ケ パキスタン
コ バヌアツ

サ ボツワナ
シ モーリシャス

様⁴の^一の^二を^三を^四の^五と^六、^七の^八と^九「反芻動物に由来する原材料」又「反芻動物由来原料等（低リスク原料等を除く。）」^十を^{十一}、^{十二}の^{十三}の^{十四}や^{十五}「原材料」又「反芻動物由来原料等」^{十六}を^{十七}、「当該原材料」又「反芻動物由来原料等」^{十八}、「及び医療機器」又「医療機器及び再生医療等製品」^{十九}、「当該原材料」又「反芻動物由来原料等」^{二十}又は^{二十一}「(1)又は(2)」^{二十二}、「適合しない原材料」又「適合しない反芻動物由来原料等」^{二十三}を^{二十四}、「薬事法に基づく製品の」^{二十五}、「適合^{二十六}の^二を^三を^四の^五と^六、^七の^八と^九「(3)」^十又「(2)」^{十一}、「原材料」又「反芻動物由来原料等」^{十二}を^{十三}、^{十四}を^{十五}、「^{十五}の^{十六}を^{十七}の^{十八}と^{十九}、^{二十}の^{二十一}懸疑又「動物細胞組織原料基準」^{二十二}を^{二十三}、^{二十四}の^{二十五}を^{二十六}、^{二十七}の^{二十八}を^{二十九}、^{三十}の^{三十一}を^{三十二}を^{三十三}。^{三十}の^{三十一}を^{三十二}を^{三十三}。

(3) 動物細胞組織原料等の使用については、ウイルス感染リスクの検証その他の必要な事項が行わかれていることを確認しなければならない。

様⁴の^二を^三を^四の^五と^六、^七の^八を^九。

(2) 動物細胞組織原料等のドナー動物は、動物細胞組織原料等を提供するに十分な適格性を有することが確認されなければならない。ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、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。

様⁴の^二を^三を^四の^五と^六、「動物細胞組織製品（人以外の動物に由来する原料又は材料から構成される医薬品又は医療機器をいう。以下同じ。）の原材料となる細胞又は組織」又「動物細胞組織原料等」^十を^{十一}、^{十二}の^{十三}の^{十四}を^{十五}。

(1) 医薬品等を構成する原料等として用いる動物に由来する細胞及び組織（以下「動物細胞組織原料等」という。）については、採取にあたって必要な衛生管理を行うために十分な人員及び設備を有する施設で採取されたものでなければならない。

様⁴の^二を^三を^四「動物細胞組織製品の原料又は材料となる動物の細胞又は組織」又「動物細胞組織原料等」^十を^{十一}、^{十二}の^{十三}を^{十四}。

ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、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。

様⁴の^二を^三を^四、^五、^六、「当該細胞又は組織」又「動物細胞組織原料等」^十を^{十一}、^{十二}の^{十三}を^{十四}、「動物細胞組織製品」又「製品」^{十五}を^{十六}、^{十七}の^{十八}を^{十九}。

(1) 医薬品等の原料等として用いる動物に由来するもの（動物細胞組織原料等及び細菌、真菌、ウイルス等の感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものを除く。以下「動物由来原料等」という。）については、健康な動物に由来する場合を除き、無菌性の担

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。

搬出の場合は、区別の必要があるべきである。

(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、本基準の適用の際現に構築され、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っては、この限りでない。

搬出の場合は、「(3) 及び2動物細胞組織製品原料基準(2)」又「(2) 及び動物細胞組織原料基準(3)」とある。区別の必要がある。「細胞、組織又は体液から得られた原材料」又「動物由来原料等」とある。区別の必要がある。

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って、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。

搬出の場合は、「原材料」又「動物由来原料等」とある。区別の必要がある。

のたたじの轍を忌べる。

ただし、医薬品等の材料の由来となるものであって、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。

搬出の場合は、「(4)」とある。区別の必要がある。「(5)」又「(4)」とある。区別の必要がある。

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トン検出エライザの有用性について検討した。本邦では一社のみの製品が供給されており、これを用いた。プリオントン検査では正常プリオント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、正常プリオント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 由来プリオントの感染性について不明なことから、プリオント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) およびプリオント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、プリオント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つたが、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：プリオントン感受性ヒト細胞株からプリオント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ト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ト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ト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、最新のプリオント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、時代あつ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 由来プリオント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 由来プリオントが侵入した場合、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、プリオント感受性ヒト細胞株を用い、非定型 BSE 由来プリオント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