

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分担研究」班

- ◎ 吉倉 廣 国立感染症研究所名誉所員
- 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
- 甲斐智恵子 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
- 飛梅 実 国立感染症研究所感染病理部第三室主任研究官
- 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生物薬品部主任研究官
- 山本 茂貴 東海大学海洋学部水産学科食品科学専攻教授

生物由来原料基準(平成15年告示第210号)について

- 薬事法第42条に基づき、保健衛生上特別の注意を要する医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器について設けられた基準。
- 医薬品等に使用される人その他の生物に由来する原料又は材料について、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ることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性を確保することを目的とするもの。
- 具体的には、生物由来の原料又は材料について、その製造段階においてウイルス、細菌等による汚染が無いことの確認(原産地、使用部位、コンタミネーションの有無、ドナーの健康状態、除去工程の有無等)を義務づけているもの。

課題

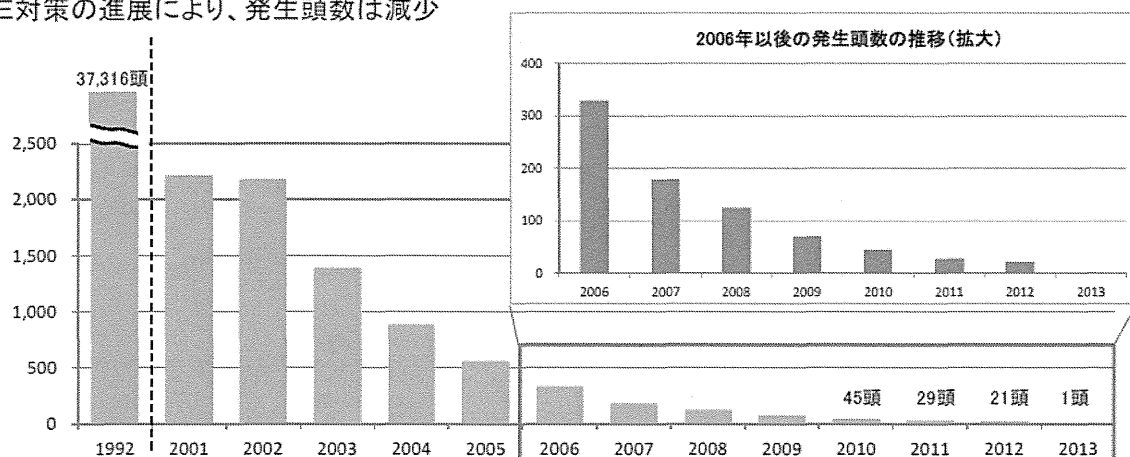
生物由来原料に対する

- 1: 現在の原料国規制の見直し
- 2: 部位別のリスクの見直し
- 3: 最新の知見を踏まえたリスク低減法についての整理

OIEの規制を踏まえた 生物由来原料基準改正の方向性について提言

世界のBSE発生件数の推移

- ・発生のピークは1992年
- ・BSE対策の進展により、発生頭数は減少



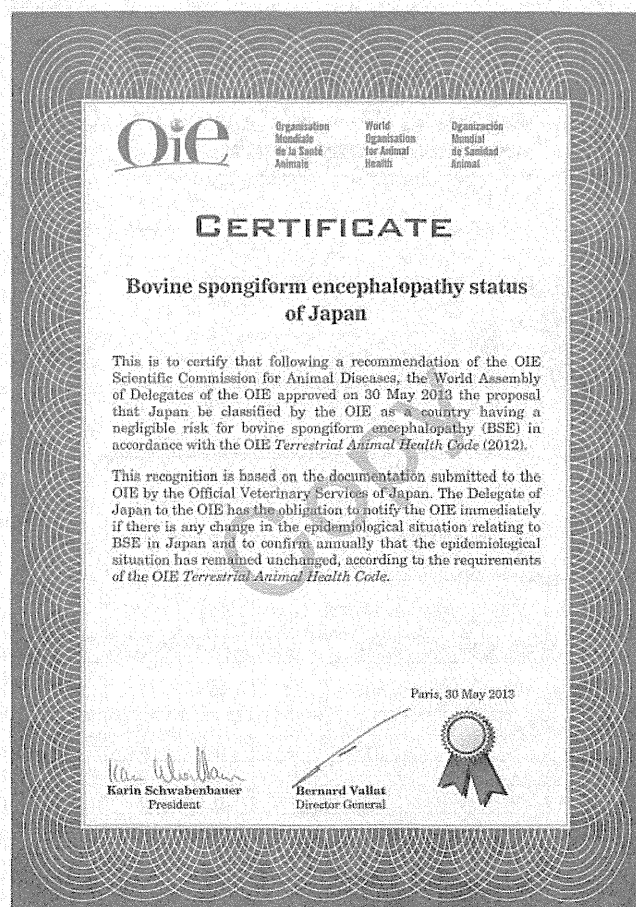
	1992	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	累計 (※1)
全体	37,316	2,215	2,179	1,389	878	561	329	179	125	70	45	29	21	1	190,644
欧州 (英国除く)	36	1,010	1,032	772	529	327	199	106	83	56	33	21	16	1	5,962
英国	37,280	1,202	1,144	611	343	225	114	67	37	12	11	7	3	0	184,621
アメリカ	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	3
ブラジル	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
カナダ	0	0	0	2 (※2)	1	1	5	3	4	1	1	1	0	0	20 (※3)
日本	0	3	2	4	5	7	10	3	1	1	0	0	0	0	36
イスラエル	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

出典:OIE

関連年表

	欧州	日本
1986	BSE (ウシ海綿状脳症) 報告	
1992	イギリスでのBSE発生ピーク	
1993	vCJD症例の発生	
2001		全頭検査開始、BSE摘発
2002	欧州でのBSE発生ピーク	
2003	EFSAによるGBR評価	原材料基準に対する到達 (平成15年告示第210号)
2006		日本での発生ピーク (10/36頭)
2007	EFSA GBRからOIE Risk Statusへ移行	
2013		OIEによる「無視できるリスク国」認定

BSE: Bovine Spongiform Encephalopathy
 vCJD: Variant Creutzfeldt-Jakob disease
 EFSA: European Food Safety Authority
 GBR: Geographical BSE Risk
 OIE: World Organisation for Animal Health



認定理由

- 日本における輸入規制、飼料規制その他のBSE管理措置は、OIE陸生動物規約(OIEコード)第11.5.条を満たしている。
- 日本のBSEサーベイランスポイントは過去7年間(2005年度~2011年度)に合計1,107,723ポイントを獲得しており、これはOIEコード第11.5.22.条のA型サーベイランスの目標ポイント数(the points target)を上回っている。
- 国内のBSE発生例のうち、最も新しい生年月日は2002年1月13日である。

関連法令

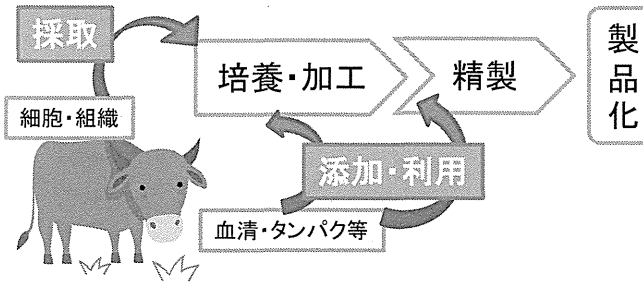
- 牛海綿状脳症対策特別措置法(2002年6月14日 法律第70号)(別添1)
- 家畜伝染病予防法(1951年5月31日 法律第166号)(別添2)
- と畜場法(1953年8月1日 法律第114号)(別添3)
- 飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律(1953年4月11日 法律第35号)(別添4)
- 食品衛生法(1947年12月24日 法律第233号)(別添5)
- 牛の個体識別のための情報の管理及び伝達に関する特別措置法(2003年6月11日 法律第72号)(別添6)
- 業事法(1960年8月10日 法律第145号)(別添7)
- 食品安全基本法(2003年5月23日 法律第48号)(別添8)

関連機関

- 10) 検査診断サービス及び研究活動
- a) 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所
 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究所(以下、「動物衛生研究所」)には、2012年5月時点で123名の研究職員を含む229名の職員が在籍しており、家畜衛生に係る研究活動を実施している。研究職員の90パーセントは獣医学を修了しており、その他の職員は薬学、畜産学その他の学問を修めている。
 プリオン病研究センターは2002年に設置され、農林水産省との協働により家畜保健衛生所のBSE迅速検査で陽性になった農場での死亡牛等からの試料の確定検査を実施、プリオンの増幅メカニズムの解明や診断技術開発のようなプリオン病研究、OIEのリアレンスラボラトリーとして研修や会議の実施による国際協力を実施している。
- b) 国立感染症研究所
 国立感染症研究所は厚生労働省に属しており、感染症を抑制し、国民の保健医療の向上を図る予防医学の立場から、広く感染症に関する研究を先導的、独創的かつ総合的に行っている。国立感染症研究所では、食肉衛生検査所におけるBSEスクリーニング検査(ELISA法)で陽性となったと畜場で採材された検体の確定検査を実施している。
- c) 動物医薬品検査所
 BSE検査キットを含む動物用生物学的製剤は農林水産大臣に指定された機関による国家検査を受けることが義務付けられており、動物医薬品検査所(NVAL)は、これらの検査を実施する国内唯一の施設である。また、2010年に、NVALは動物衛生研究所と共同でアジアにおける家畜疾病の診断及び防疫並びに動物用医薬品評価を協力分野とするOIEのコロラレーティング・センターとして認定された。いくつかの特定の動物用診断薬その他の農林水産大臣の指定を受けた動物用医薬品等はNVALによる検査に合格しなければ、販売、譲渡、貯蔵及び販売・譲渡を目的とした展示をしてはならない。検査に不合格となった動物用医薬品は薬事監視員の立会いのもと処分される。

医薬品等に使用する反芻動物由来原料の安全性の確保等に関する研究

医薬品等の製造工程におけるウシ等由来原料の利用のイメージ



医薬品等の原料に用いる細胞・組織や、製造工程中に利用・添加する血清等に対して、原産国・使用部位に係る基準が存在

平成25年5月、OIEにおいて日本、米国が新たに「無視できるリスク国」にステータス認定
→医薬品においても基準見直しの必要性

研究内容

①海外規制状況の調査

米国、欧州において、医薬品等にウシ等に由来する原料を使用する場合、どのような規制が存在するか調査。

②リスク評価

①の結果及びOIEにおけるBSEリスクの考え方を踏まえ、国内の研究者等から寄せられている意見等の内容について検討を行うとともに、我が国で医薬品等に使用する原材料に係る基準について、改めてリスク評価を実施。

医薬品等に用いる原料の基準のあり方の提言

医薬品、再生医療等製品の迅速な実用化

日本再興戦略の着実な実施

OIEの定めるBSEステータスごとの主要要件(2013年)

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 2007年認定/2008年認定/2009年認定/2010年認定 /2011年認定/2012年認定/2013年認定
無視できるリスク (25カ国)	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(例:日本の飼養規模の場合15万ポイントが必要)	【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年以内に自国内で生まれた牛で発生がないこと	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
				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 チリ インド、ペルー デンマーク、パナマ オーストリア、ベルギー、ブラジル、コロンビア 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 (27カ国)	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(例:日本の飼養規模の場合30万ポイントが必要)	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	カナダ、スイス、台湾
				キプロス、チェコ、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スペイン、英国、リヒテンシュタイン、メキシコ 韓国 クロアチア、ニカラグア ブルガリア、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			※ 以下は生原基では掲載しているがOIEステータスでは不明とされているもの エルサルバドル、ケニア コスタリカ、スワジランド ナイジェリア、ニカラグア ニューカレドニア パキスタン、バヌアツ ボツアナ、モーリシャス

EFSA GBR とOIE status 評価項目比較

		EFSA GBR	OIE
	生体牛の輸入	○	○
	肉骨粉の輸入	○	○
	輸入された動物飼料及び飼料原料		○
侵入リスク	牛に給与された可能性がある、反すう動物に由来する輸入製品		○
	牛の体内(in vivo)利用に供される 反すう動物由来の輸入製品		○
	上記物品の処分に対する疫学的調査結果		○
暴露・増幅リスク	飼料規制	○	
	自国産反すう動物群由来の肉骨粉 又は獣脂かすの生産		○
	遵守状況と交差汚染の可能性	○	○
	特定危険部位 (SRM) の利用 (レンダリング)	○	○
	BSE の暴露・増幅リスクシナリオ (モデル)		○

EFSA GBR とOIE status 評価項目比較

		EFSA GBR	OIE
サーベイランスによる検証	サーベイランス	○	○
	母集団の構造	○	
と畜処理の各プロセス	と畜前検査 (高リスク牛の排除)		○
	と畜場でのBSE 検査 (スクリーニング)		○
	スタンニングの方法		○
	ピッシング		○
食肉等のリスク	BSE プリオンの生体内分布		○
	食肉及び先進的機械回収肉 (AMR)		○
	内臓		○
	関係者を対象とした 周知プログラム		○
	認定機関での検査実施		○

1 : 原産国規制の見直し

- 1 : SSC/EFSA GBRの2007年の再評価により、GBR評価手法の妥当性が確認されている
- 2 : EFSA GBR からOIE status認証への移行に伴うリスク増大は認められない
- 3 : OIE未評価国であるが、EFSA GBRを基に原材料の原産国として認められてきた国のリスクの増大因子は認められない

- ・ OIE基準に沿った原産国規制への移行。
- ・ OIE未評価国（平成15年告示第210号では認証）のリスク増大因子は認められず、使用制限の必要はない（いずれは切り替えられるべき）

2 : 部位別のリスクの見直し

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。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。

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

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。

3 : 最新の知見を踏まえたリスク低減法についての整理

- 1 : 原料として使用可能な原産国、使用部位の指定
- 2 : ウシ化マウスを用いたバイオアッセイデータを基にした希釈値の指標 : 10^{-9}
(ウシ化マウスへのc-BSE由来プリオン接種における検出限界希釈値 : $10^{-5} \sim 10^{-6}$ 、リスクマージン : 10^{-3})
- 3 : 非定型BSEに対するリスクは、現行のc-BSEに対する規制によりクリアされる
(フランスでの発生頻度 (100万頭あたり)
H-BSE: 0.41、L-BSE:0.35、発症齢 : 6.3~18歳
(日本での23か月齢を除く))

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を今後も進めるべきである。

平成26年7月、パブリックコメント募集

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。

平成26年11月、薬事法の一部改正施行

定型・非定型BSE由来プリオンの検出ならびにヒトへの感染性評価系の検討

国立感染症研究所：細胞科学部 中村（桶本）優子、感染病理部 飛梅 実

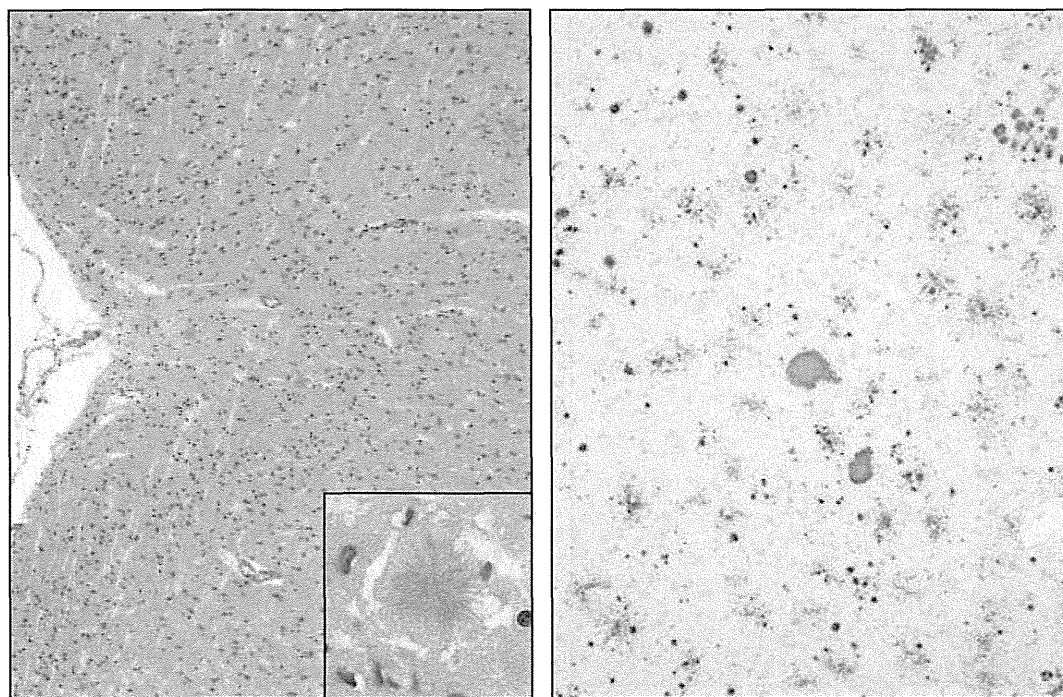
目的：

- ・プリオン種ごとの高感度検出系の検討
- ・プリオン種ごとのヒトへの感染性リスクの細分化

これまでの結果：

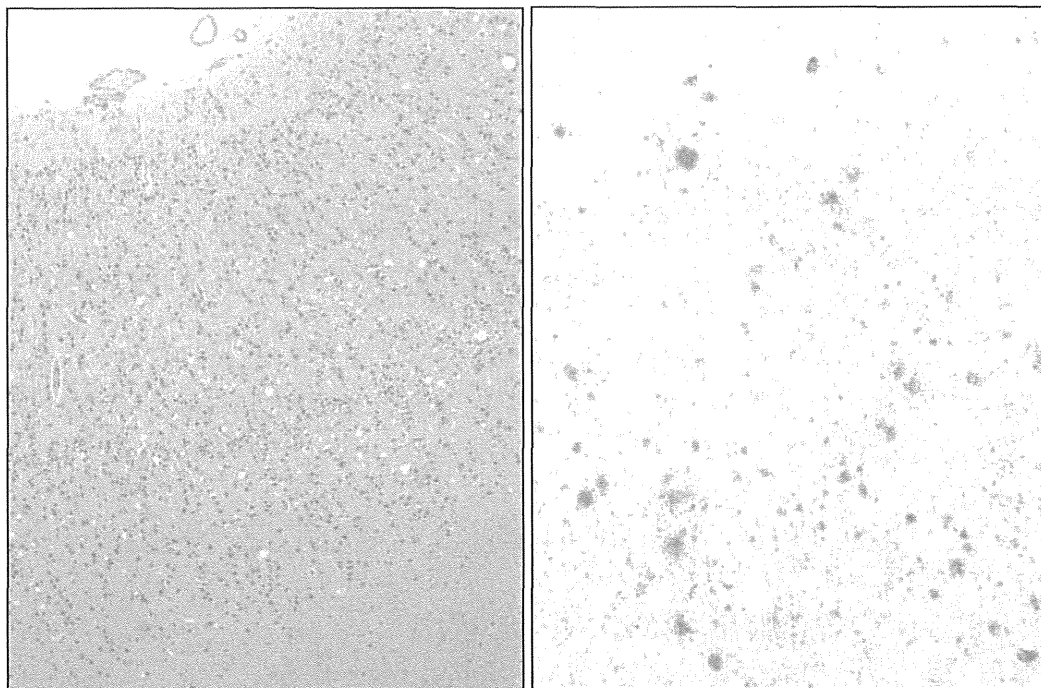
- 1： ニッピ ブル（検査用ELISA Kit)でのL-BSEの検出
- 2： ニッピ ブルを用いたPrPcの検出

定型BSE(c-BSE)由来プリオンのヒトへの感染



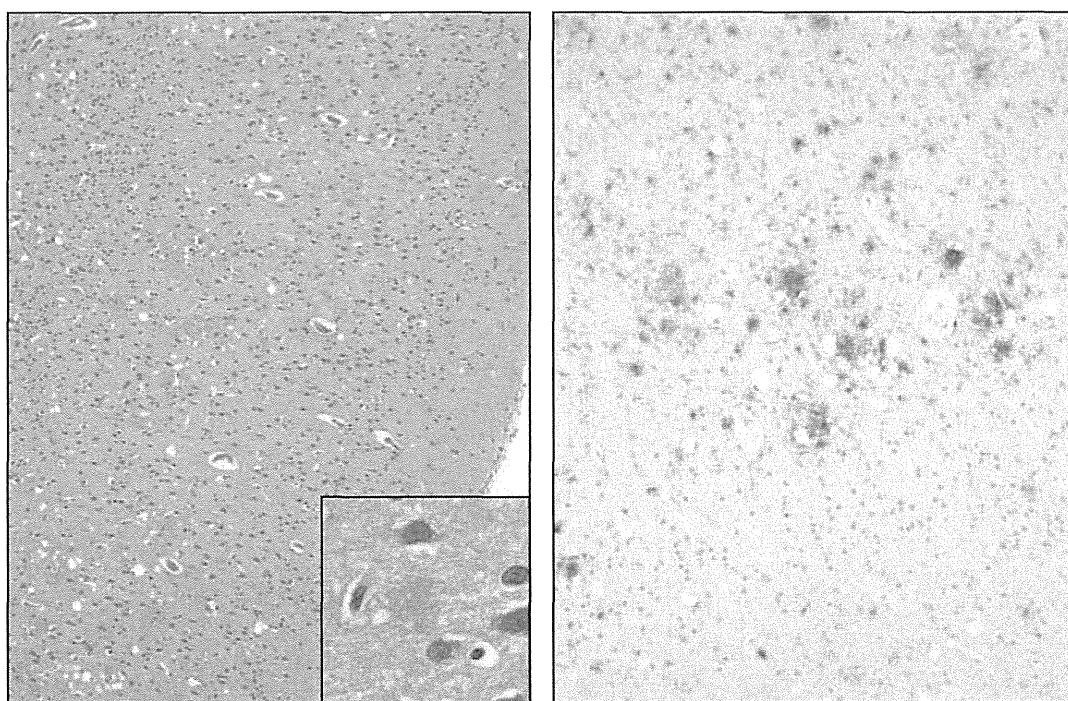
vCJD (変異型CJD: ヒト症例)

サルへのc-BSE由来プリオン感染実験

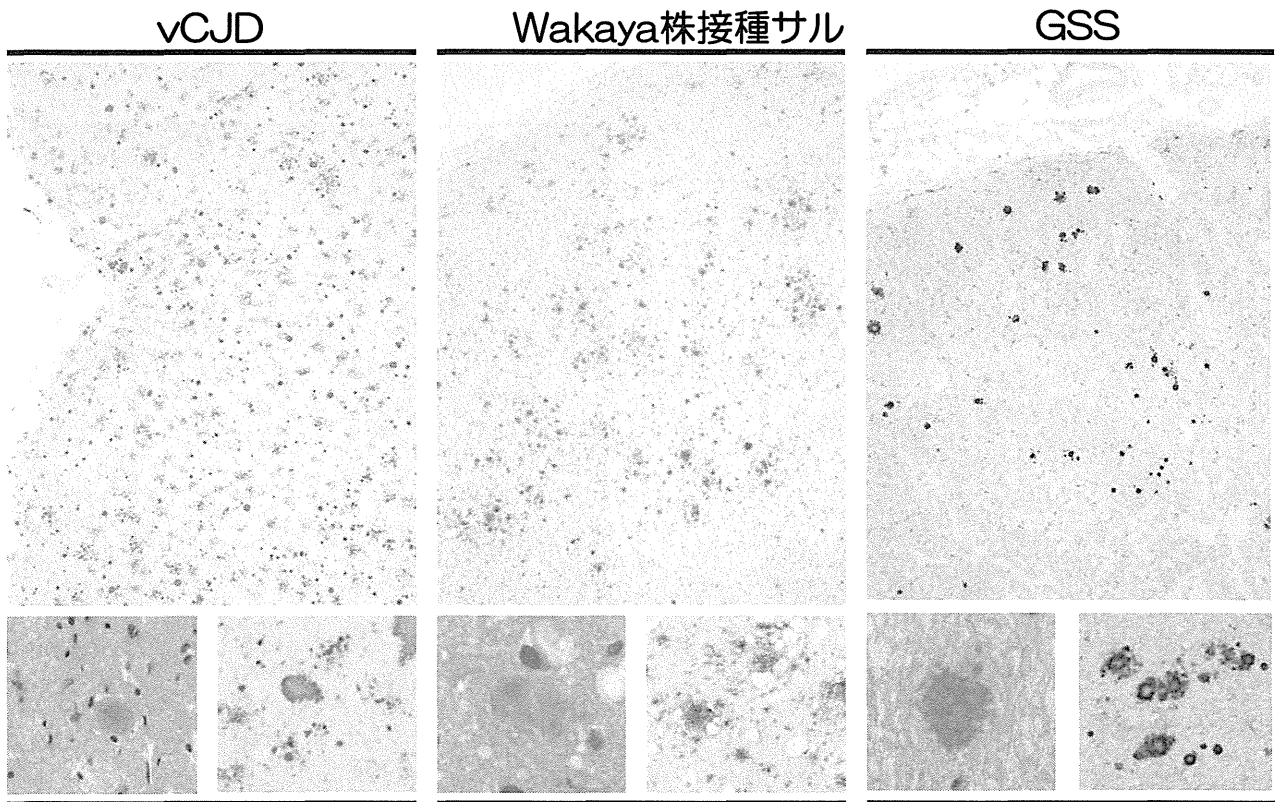


BSE 和歌山(定型BSE:cBSE)脳内接種(1代目)

サルへのc-BSE由来プリオン感染実験



BSE 和歌山(定型BSE:cBSE)継代、脳内接種(2代目)



- ・ C-BSEのヒトへの感染 → vCJDとして発現
 vCJDは比較的鑑別が容易。
 vCJDはプリオンプラークが優位な特徴的な病理像を示す。
 中枢神経系のみならず、リンパ組織や血液中に感染性プリオンが存在する。サル感染実験系はvCJDと同様の所見を呈する。

非定型BSE(L-BSE)由来プリオンはヒトへの感染例は報告がないが、サルを用いた感染実験系では高病原性を示す。