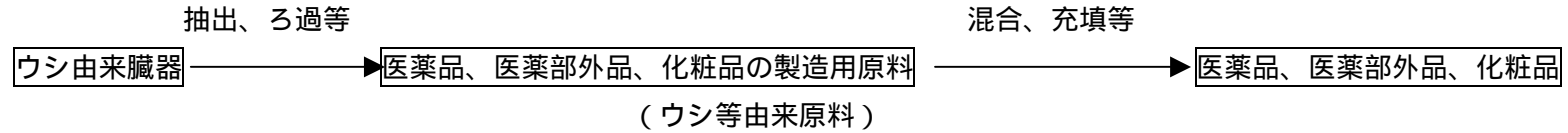


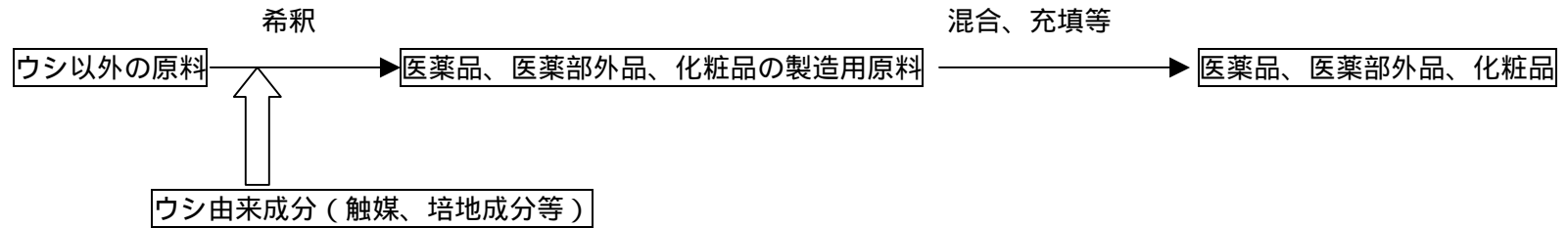
原料、製造工程等による曝露評価一覧

製造工程

タイプ（Ⅰ） ウシ由来臓器から直接製造する原料



タイプ（Ⅱ） 製造工程中使用する場合



投与経路による感染リスクの減衰（動物実験によるリスク評価等）

	脳内投与	静脈注射	皮下注射等		経口（消化管）		
リスク推計(1)	1	1/9	1/24,500		1/10万		
リスク推計(2)	1	1/10	1/100	1/10,000	1/10万	1/100万	1/1000万
	脳内投与	血管内	その他注射	粘膜適用	経口（消化管）	経皮	健康皮膚

(1) Kimberlin RH, An Overview of bovine spongiform encephalopathy Dev Biol Stand, 75:75-82, 1991

(2) Quantitative Classification of the Safety of Individual Medicinal Products (ドイツ医薬品庁)

成分別評価

成分名	部位	臓器 リスク 分類	区分	工程 タイプ	希釈率 (重量減少率) (原料)	希釈率 (製品)	×	希釈 レベル	プリオン 不活化処理 等	投与 経路	曝露 評価
糖タンパク質	脳	1	化	I	約 100%	1.0%	約 1.0%	10 ⁻²	なし	経皮	低
脳脂質	脳	1	化	I	約 100%	0.01 ~ 0.05%	約 0.01 ~ 0.05%	10 ⁻⁴	なし	経皮	低
ヒアルロン酸	脳(培地)	1	化・薬	II	約 10 ⁻⁸	0.1 ~ 0.001%	約 10 ⁻¹¹ ~ 10 ⁻¹³	10 ^{-11 ~ 13}	なし	経皮	低
		1	薬	II	約 10 ⁻⁸	1%	約 10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹⁰	なし	手術	低
		1	薬	II	約 10 ⁻⁸	1%	約 10 ⁻¹⁰	10 ⁻¹⁰	なし	注射	低
ペントグリカン	眼	1	化	I	約 100%	0.50%	約 0.50%	10 ⁻³	なし	経皮	低
トロンピン	脳(トロンホ プラスチン)	1	薬	II	0.5g	0.5/224 L	0.0002%	10 ⁻⁶	なし	創傷	高
脾臓エキス	脾臓	2	化	I	約 100%	0.001 ~ 0.5%	約 0.001 ~ 0.5%	10 ^{-3 ~ 5}	限外濾過	経皮	低
ヘパリン類似物質 及びヘパリン Na	腸	2	化	I	約 100%	0.10%	約 0.10%	10 ⁻³	なし	経皮 植込	低 高
トリコサッカライド	腸	2(1)	化	I	0.6% 10kg 60g	0.7%	0.4%	10 ⁻³	なし	経皮	低
胸腺エキス	胸腺	3(2)	化	I	16 ~ 50% (5kg 0.8kg) (100kg 25-50L)	0.01 ~ 0.1%	0.0016 ~ 0.05%	10 ^{-4 ~ 5}	なし	経皮	低
胎盤エキス	胎盤	2	化	I	10 ~ 200% (1kg 1 ~ 2kg、	0.01 ~ 2.5%	0.001 ~ 5.0%	10 ^{-2 ~ 5}	なし	経皮	低

					100kg 10kg、 150kg ~ 150Kg)						
牛脂	牛脂	-	化	I	約 100%	0.05 ~ 4.0%	約 0.05 ~ 4.0%	$10^{-2\sim4}$	200 以上	経皮	低
インスリン	膵臓	3	薬	I	約 100%	0.01 ~ 0.1%	約 0.01 ~ 0.1%	$10^{-3\sim4}$	なし	注射	低
酢酸ブセレリン	膵臓 (酵 素)	3	薬	II	約 3.3% (30kg 1kg)	10^{-4}	約 3.3×10^{-6}	10^{-6}	プリオン添 加回収試験	粘膜	低
血液	血液	4	化	I	約 100%	0.001 ~ 1.0%	約 0.001 ~ 1.0%	$10^{-2\sim5}$	なし	経皮	低
血液除タンパク	血液	4	化	I	10 ~ 20% (5 ~ 10L 1L)			10^{-1}	なし	経皮	低
ソルコセリル	幼牛血	4	薬	I	約 100%	100%	約 100%	1	限外濾過 プリオン添 加回収試験	経皮 注射	低
エラスチン	腱	4	化	I	約 100%	0.001 ~ 4.0%	約 0.001 ~ 4.0%	$10^{-2\sim5}$	なし	経皮	低
チトクロームC	心臓	4	薬	I	約 100%	5%	約 5%	10^{-2}	なし	経口 注射	低
ヘルツゲン	心臓	4	薬	I	約 80%	2.4% (2kg/84kg)	約 1.92%	10^{-2}	なし	経口	低
ムコ多糖	軟骨	4	化	I	約 100%	0.5 ~ 3.0%	約 0.5 ~ 3.0%	$10^{-2\sim3}$	なし	経皮	低
コラーゲン	皮	4	化	I	約 100%	0.15 ~ 4.9%	約 0.15 ~ 4.9%	$10^{-2\sim3}$	なし	経皮	低
ゼラチン(アルカリ 処理)	骨、皮	4		I	約 100%	約 100%	約 100%	1	石灰処理 加熱処理	多用途	低
ゼラチン(酸処理)	骨	4		I	約 100%	約 100%	約 100%	1	加熱処理	多用途	低

希釈過程が不明なものについては、残存率として 100%とした。

(参 考)

曝露評価の計算方法 (試案)

- (1) 複数の臓器を収集して製造される場合があるため、BSEに感染した動物の臓器1gを出発原料と仮定し、その感染単位(希釈倍率相当)を基本に計算 (A)。
- (2) 臓器1gあたりの感染単位が、希釈工程、投与経路により、論理的に減じられる希釈倍率相当のリスクの減少を計算。(B)
- (3) BがAを十分に上回れば、曝露に関するリスクは低いと考えうる仮説を設定。

成分名	部位	臓器リスク分類	(A) 1gあたりの 感染単位数 (希釈倍率)	判定	(B) 成分 1g あたりの 推定曝露リスク減少 率(希釈率相当) (1) × (2) × (3)	希釈率 (1)	投与経路別 リスク減衰率 (2)	投与 経路	プリオン不 活化処理 (3)	その他
糖タンパク質	脳	1	10 ⁷	<	10 ⁹	10 ²	10 ⁷	経皮		
脳脂質	脳	1	10 ⁷	<	10 ¹¹	10 ⁴	10 ⁷	経皮		
ヒアルロン酸	脳(培地)	1	10 ⁷	<	10 ^{18~20}	10 ^{11~13}	10 ⁷	経皮		
			10 ⁷	<	10 ¹¹	10 ¹⁰	10 ¹	手術		
			10 ⁷	<	10 ¹²	10 ¹⁰	10 ²	注射		
ペンタグリカン	眼	1	10 ⁷	<	10 ¹⁰	10 ³	10 ⁷	経皮		
トロンピン	脳(トロンボプラスチン)	1	10 ⁷		10 ⁸	10 ⁶	10 ²	創傷		
脾臓エキス	脾臓	2	10 ⁴	<	10 ^{10~12}	10 ^{3~5}	10 ⁷	経皮		限外濾過
ヘパリン類似物質及びヘパリン Na	腸	2	10 ⁴	<	10 ¹⁰	10 ³	10 ⁷	経皮		
			10 ⁴		10 ⁵	10 ²	植込			

トリサッカライド	腸	2(1)	10^7	<	10^{10}	10^3	10^7	経皮		
胸腺エキス	胸腺	3(2)	10^4	<	10^{11-12}	10^{4-5}	10^7	経皮		
胎盤エキス	胎盤	2	10^4	<	10^{9-12}	10^{2-5}	10^7	経皮		
牛脂	牛脂	-	10^4	<	10^{14-16}	10^{2-4}	10^7	経皮	10^5	200 以上
インスリン	膵臓	3	10^2	<	10^{5-6}	10^{3-4}	10^2	注射		
酢酸ブセレリン	膵臓(酵素)	3	10^2	<	10^{19}	10^6	10^4	粘膜		プリオン添加回収試験あり
血液	血液	4	-		10^{9-12}	10^{2-5}	10^7	経皮		
血液除タンパク	血液	4	-		10^8	10^1	10^7	経皮		
ソルコセリル	幼牛血	4	-		10^7 10^2	1 10^2	10^7 10^2	経皮 注射		限外濾過 プリオン添加回収試験あり
エラスチン	腱	4	-			10^{2-5}	10^7	経皮		
チトクロームC	心臓	4	-		10^7 10^4	10^2	10^5 10^2	経口 注射		
ヘルツゲン	心臓	4	-		10^7	10^2	10^5	経口		
ムコ多糖	軟骨	4	-		10^{9-10}	10^{2-3}	10^7	経皮		
コラーゲン	皮	4	-		10^{9-10}	10^{2-3}	10^7	経皮		
ゼラチン(アルカリ)	骨、皮	4	-		不活化 + 10^{2-7}	1	10^{2-7}	他用途		石灰処理、加熱処理*
ゼラチン(酸)	骨	4	-		10^{2-7}	1	10^{2-7}	他用途		加熱のみ

注) 投与期間、単位日数あたりの投与量については考慮していない。

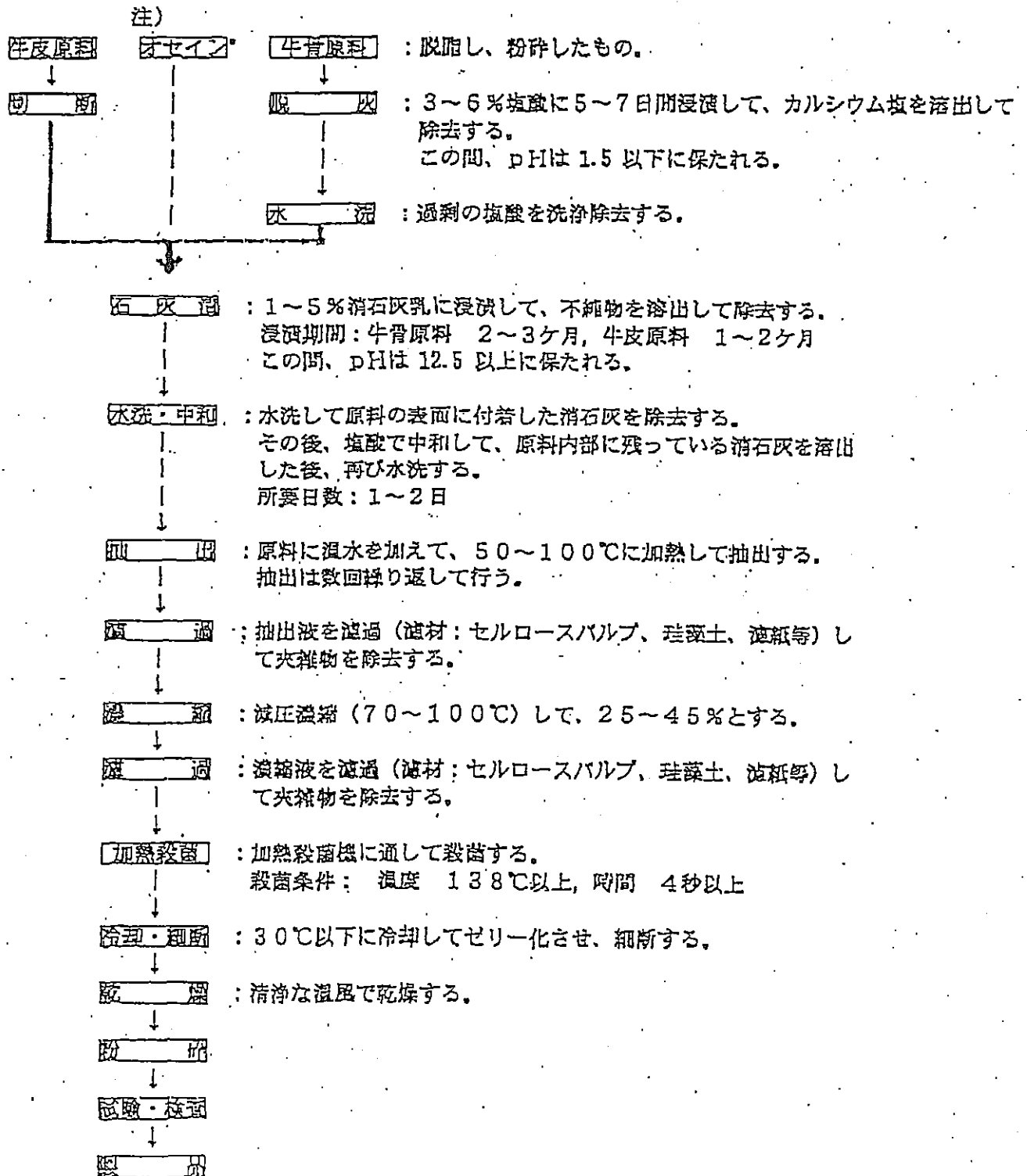
* EU委員会が勧告する方法：石灰溶液 (pH12.5 を超える) で 20-50 日、138-140 で 4 秒

医薬品、医療用具の分野で使用されるウシ由来物の製造工程の例

ゼラチン	P 7
酸処理ゼラチン	P 8
牛胎盤抽出液	P 9
牛胸腺エキス	P 11
水溶性コラーゲン	P 13
ヒアルロン酸	P 15
トロンボプラスチン	P 19
加水分解エラスチン液	P 20
ウシ血液除タンパク液	P 21
精製牛脂	P 22
牛脾臓エキス	P 23

ゼラチンの製造方法について

注) 日本にかわ・ゼラチン工業組合より一般的な製造方法に関して提供を受けたもの。



酸処理ゼラチンの製造工程

牛骨（危険部位の除かれた） - 粉碎 - 脱脂（温水 80 度 - 100 度で 30 分以上）

- 脱灰（塩酸 3 - 6%、PH1.5 以下で 5 - 7 日） : オsein

牛骨（オsein） - 水洗浄 - 酸漬け（ H_2SO_4 ・PH2 以下で 6 時間以上）

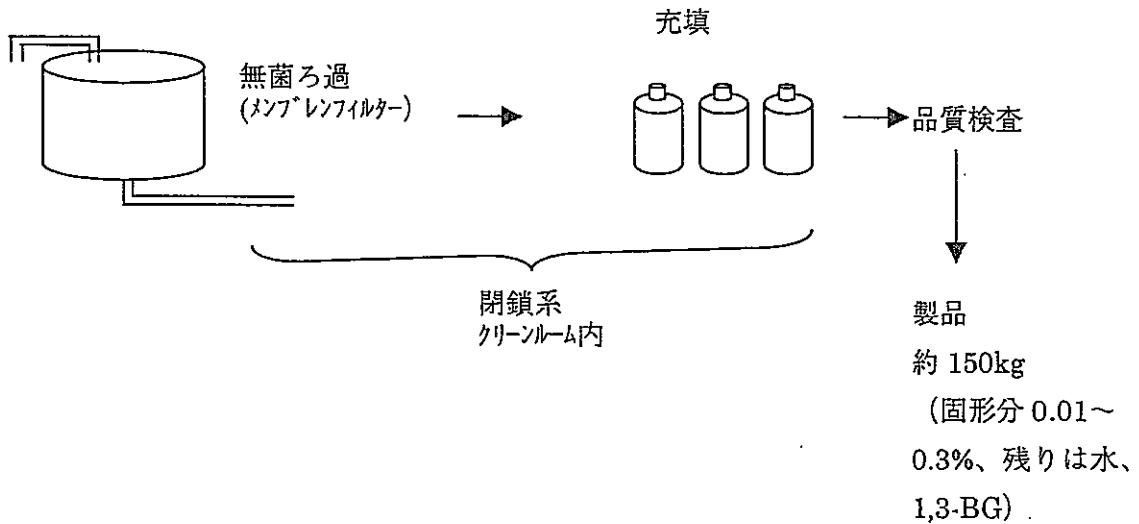
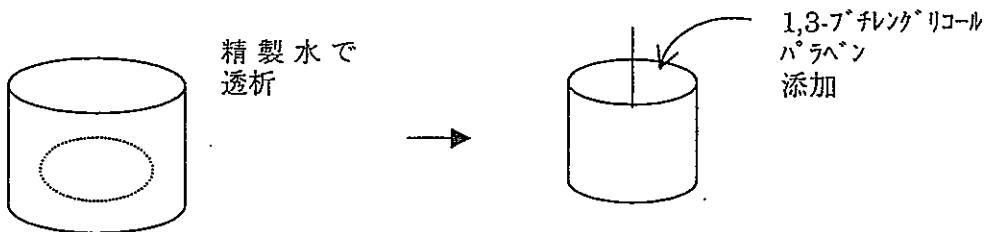
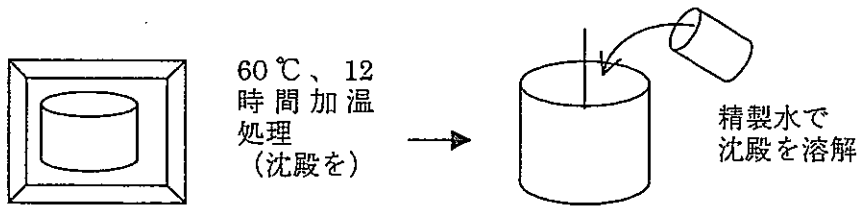
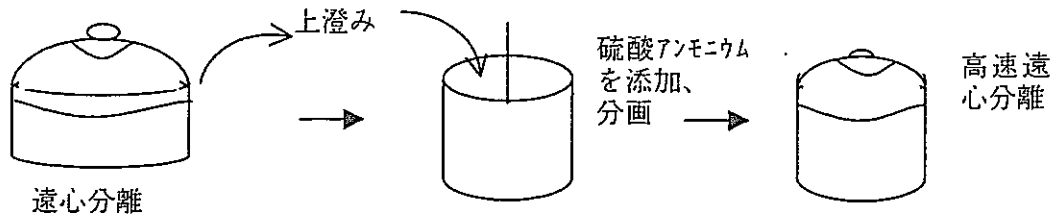
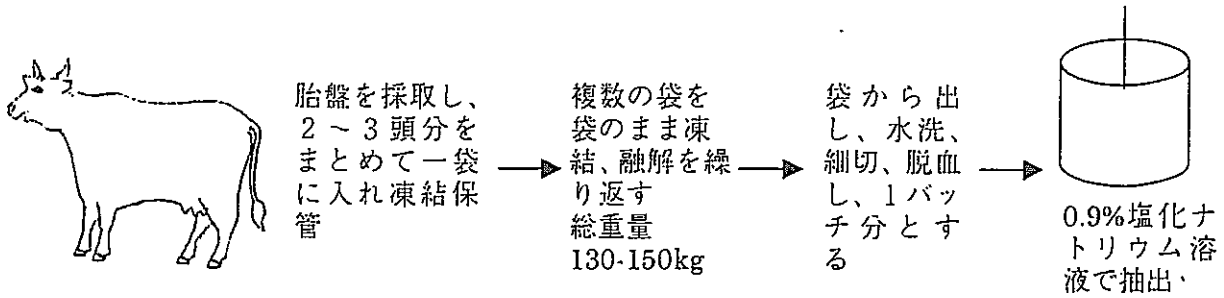
- 水洗浄 - 温水抽出（60 度から 100 度の温水） - 濾過 - 脱イオン

- 濃縮 - 殺菌（140 度で 4 秒間以上） - 冷却 - 乾燥（32 度から 60 度）

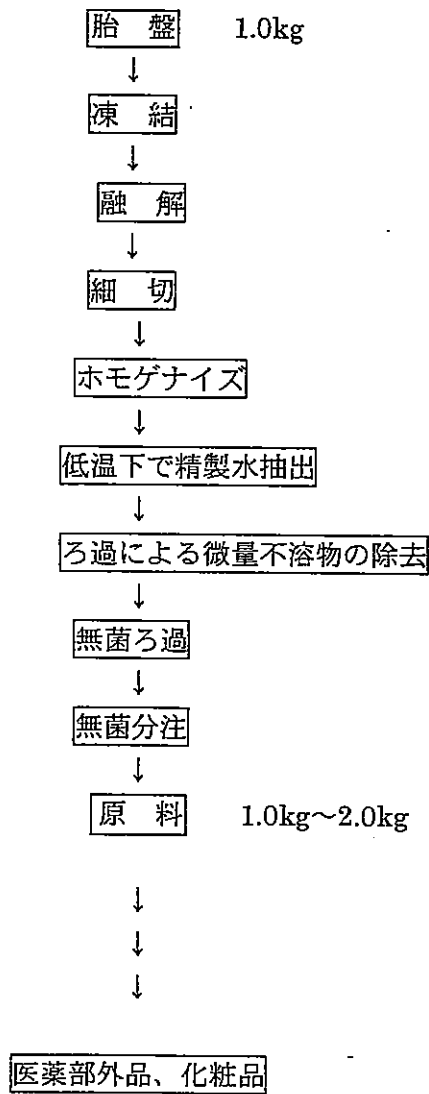
- 粉碎（粒度調整） - プリント（規格調整） - 製品化 - 出荷

生産者 : SKW Biosystems. (Beigium)

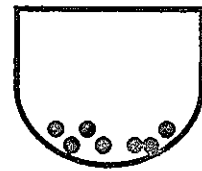
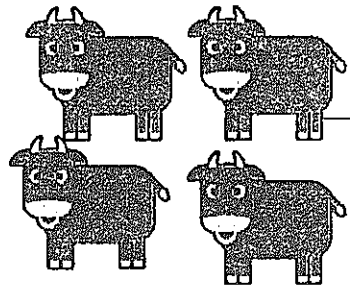
牛胎盤抽出液製造工程



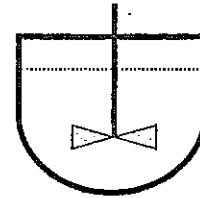
胎盤エキス



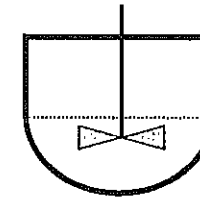
牛胸腺エキスの製造工程



1. 凍結した子牛の
胸腺100kgを細かく砕く

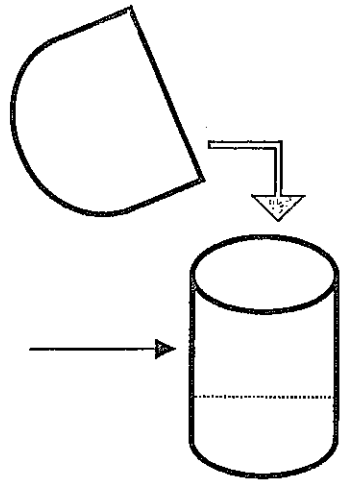


2. 有機溶媒(アセトン)
約100Lで油分を取り除く

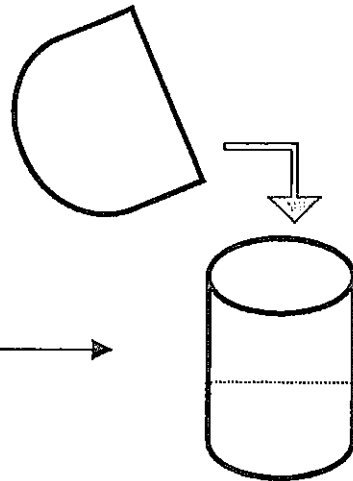


3. 残ったものに溶媒①
50Lを加えてかき混ぜる

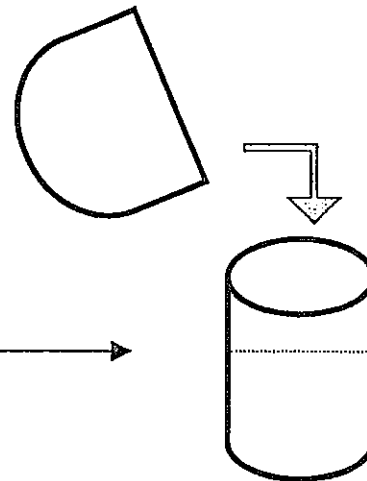
次の段
左へ



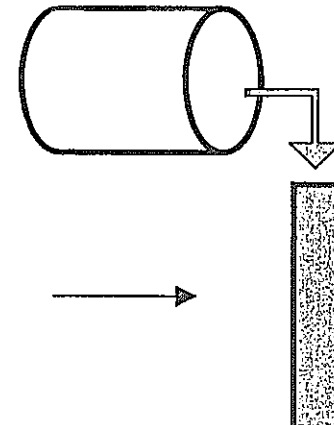
4. 溶けたものを
別の容器に移す



5. 残ったものに溶媒②
40Lを加え、3、4の
操作を繰り返す



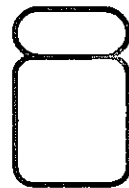
6. 残ったものに溶媒③
60Lを加え、3、4の操
作を繰り返す



次の段
左へ

7. 透析でたんぱく
質を取り除く

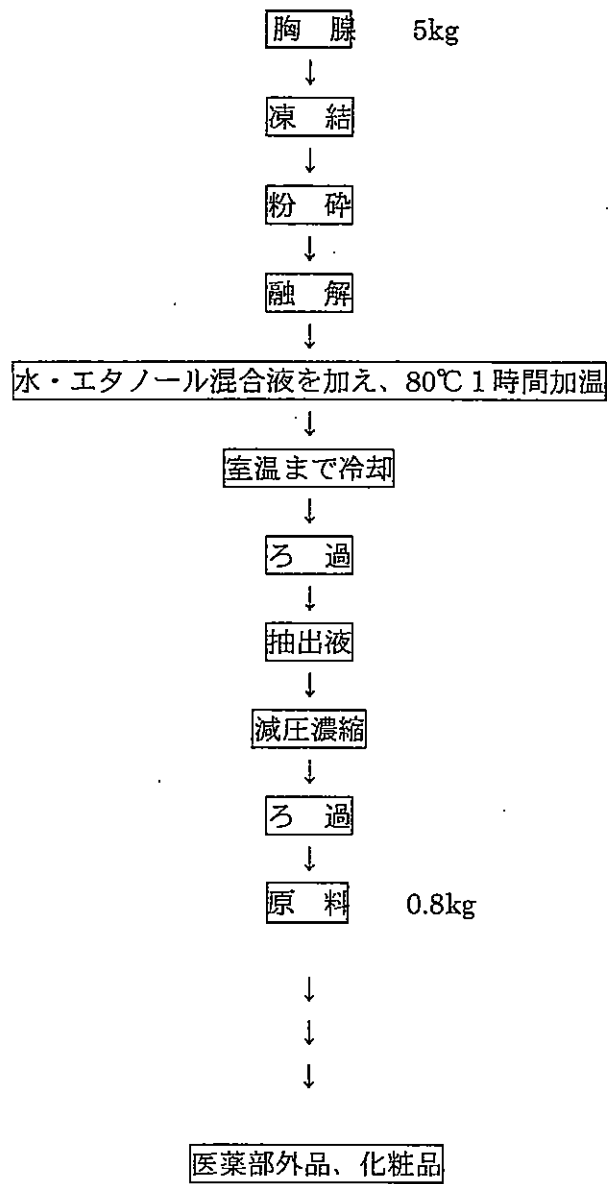
濃縮して防腐剤を加える



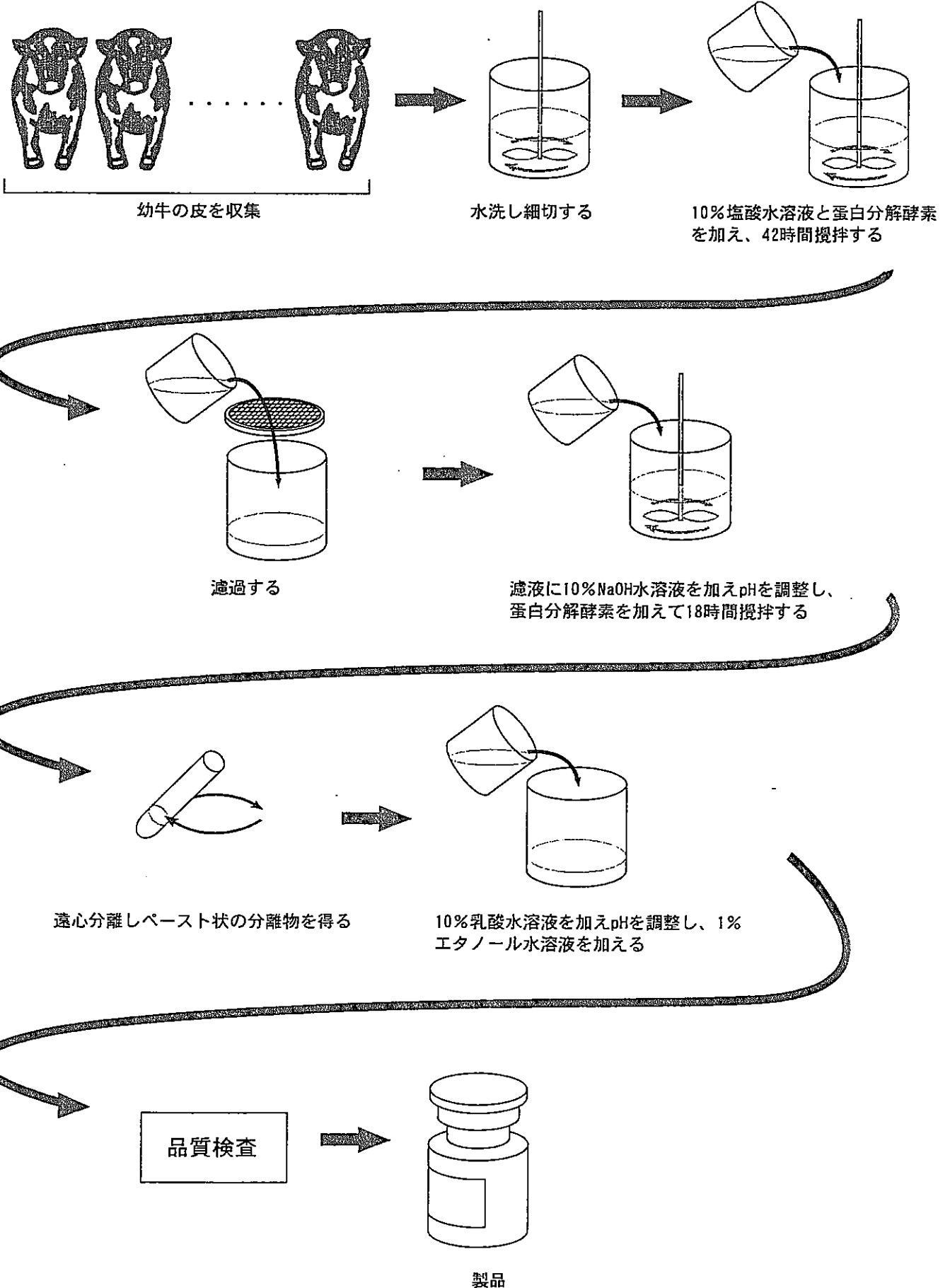
エキス製品
約25-50L

溶媒①リン酸緩衝液
溶媒②塩化亜鉛、クエン酸、コハク酸の水溶液
溶媒③たんぱく質分解酵素溶液

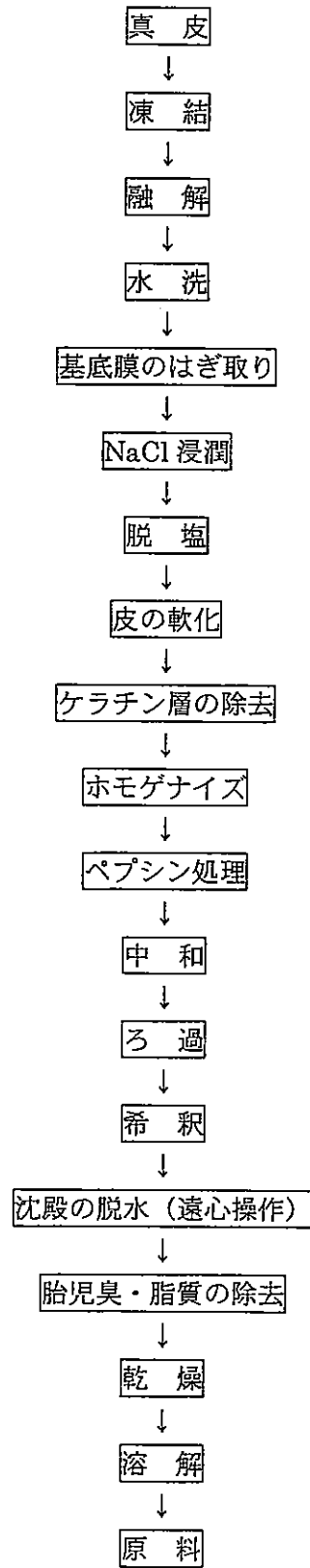
胸腺



水溶性コラーゲン(牛) 製造工程



水溶性コラーゲン



ヒアルロン酸の製造工程(培養法)

培地:大豆等を
栄養源として活
用



又は



培地:仔牛臓器の一部を水で
浸出した液を栄養源として活用
(たんぱく質の濃度として培地中
に0.45%)

加熱滅菌処理 | 121°C 20分

フラスコ培養

ヒアルロン酸
産生菌

約500gスケール

ジャーシード培養

植物由来培地

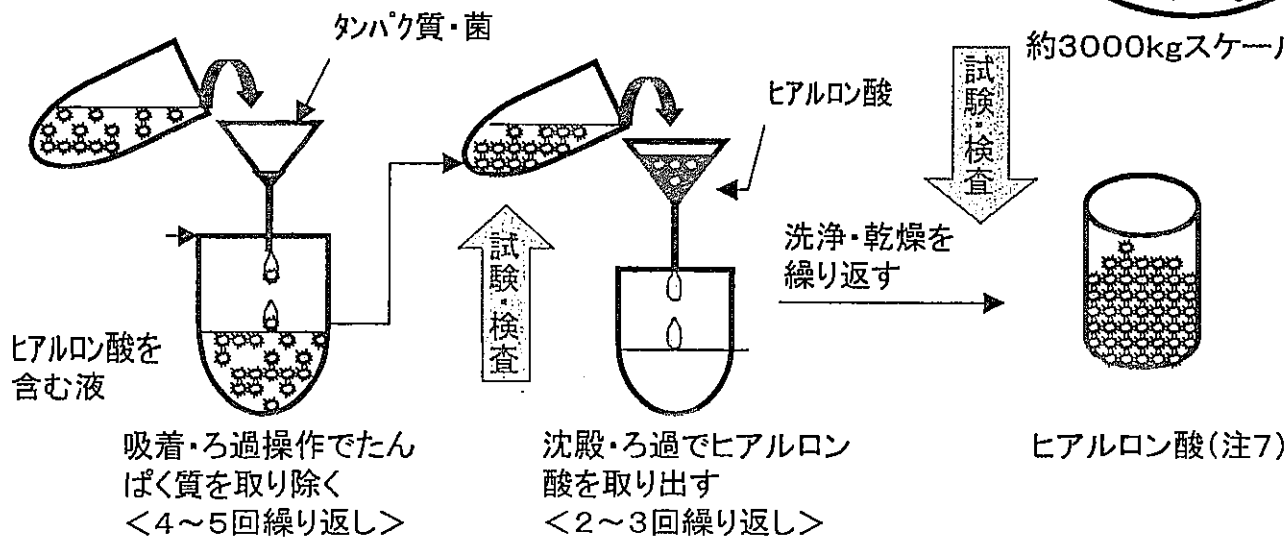
約56kgスケール

ヒアルロン酸が
菌から培養
液へ出てくる

本培養

植物由来培地

約3000kgスケール



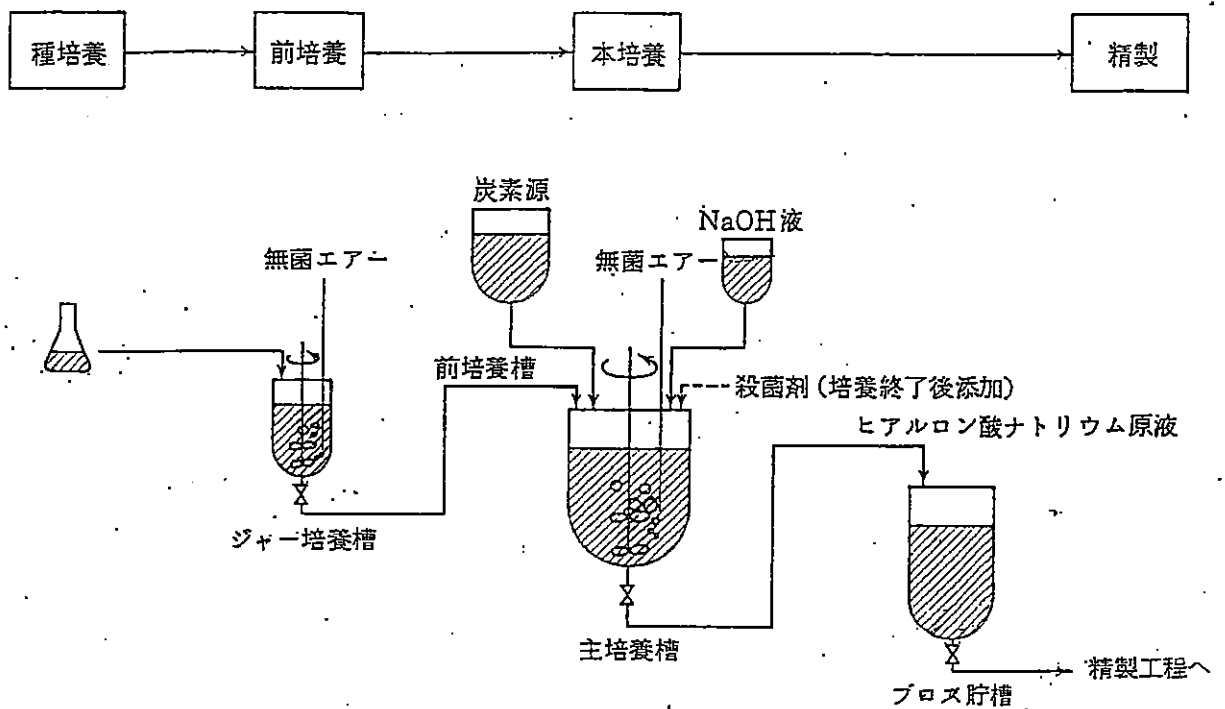


図1 培養工程概略図

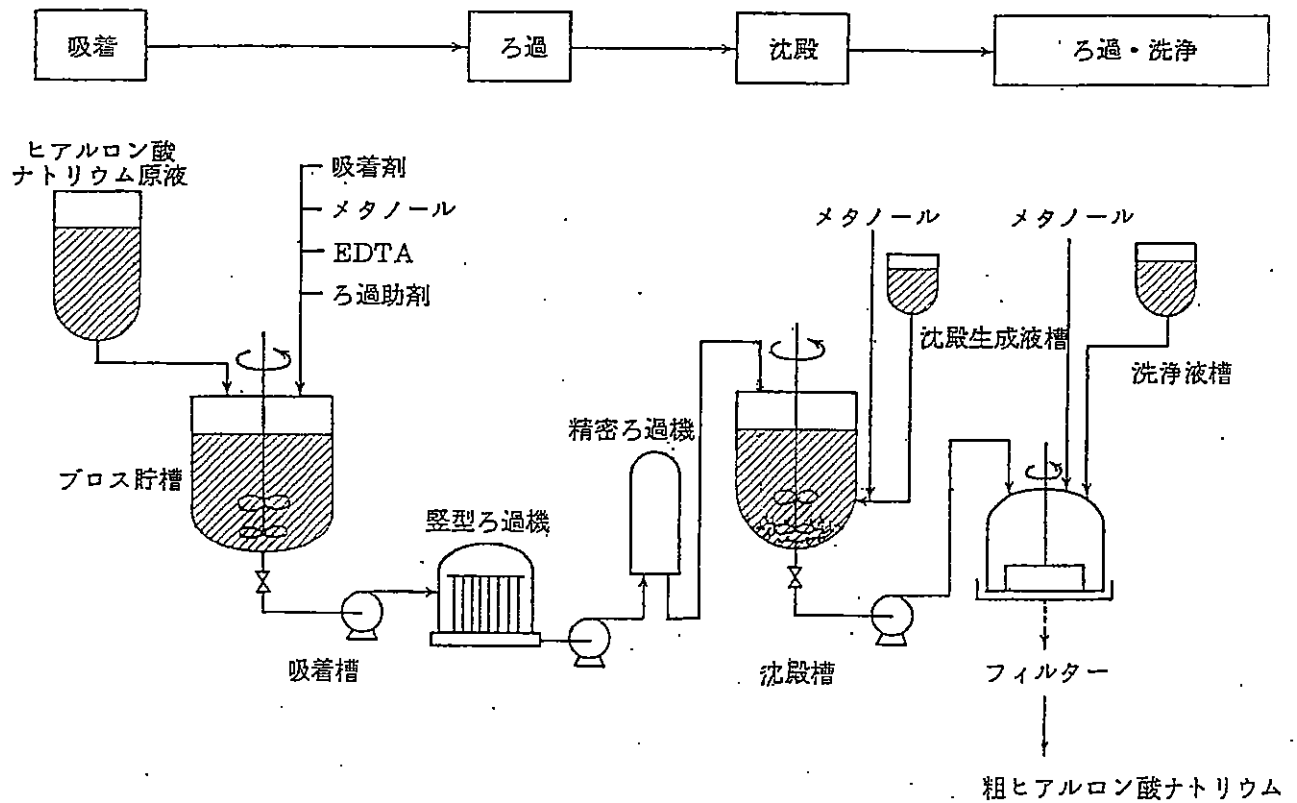
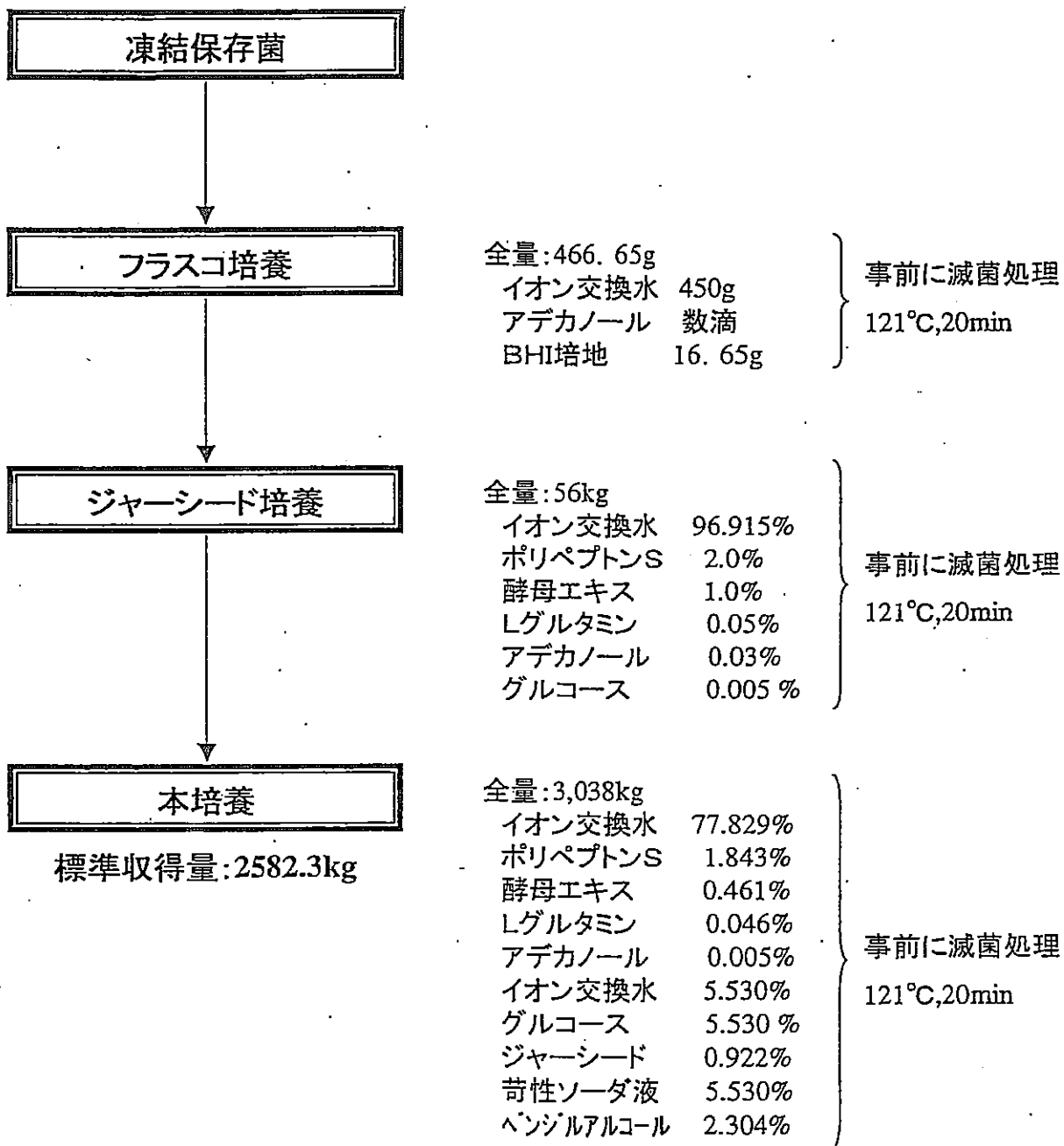
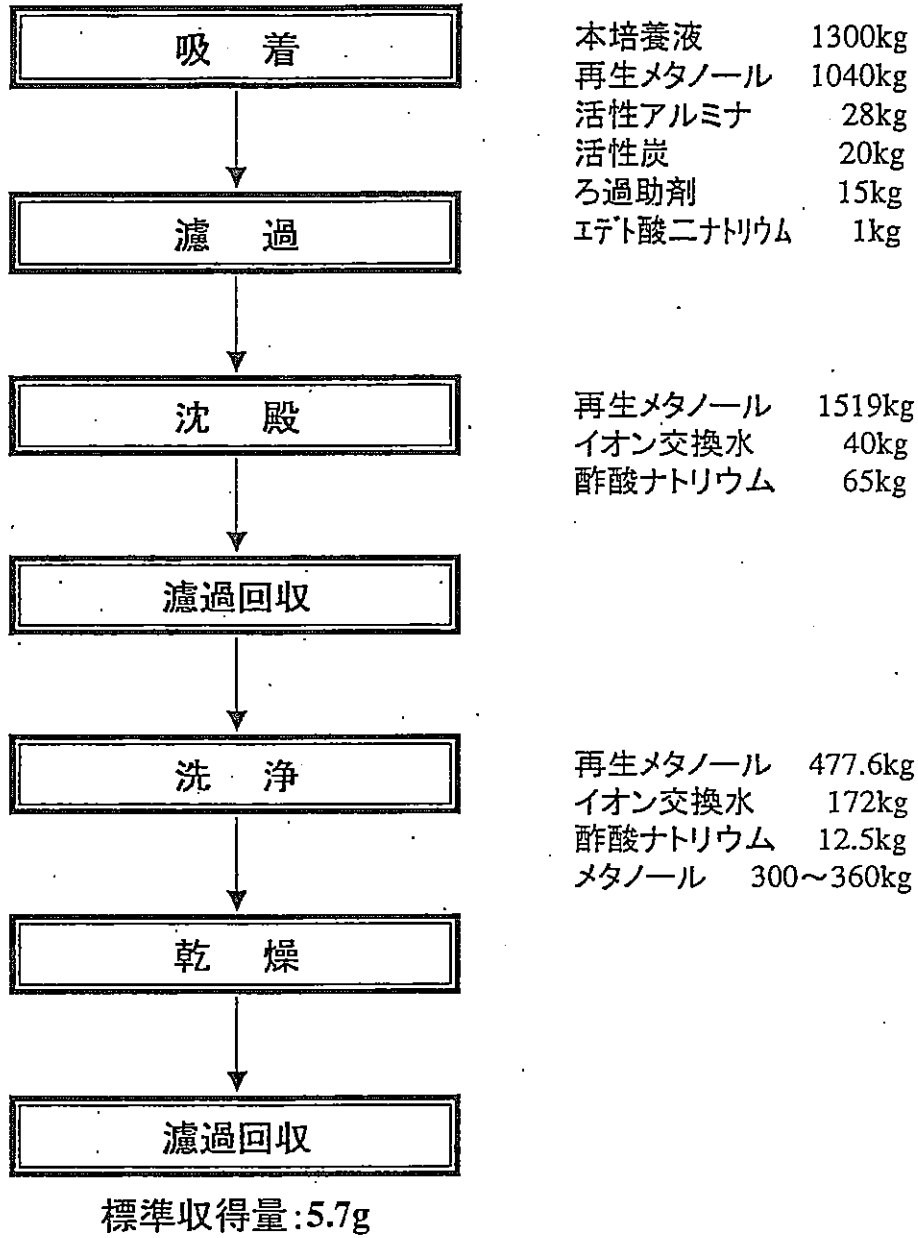


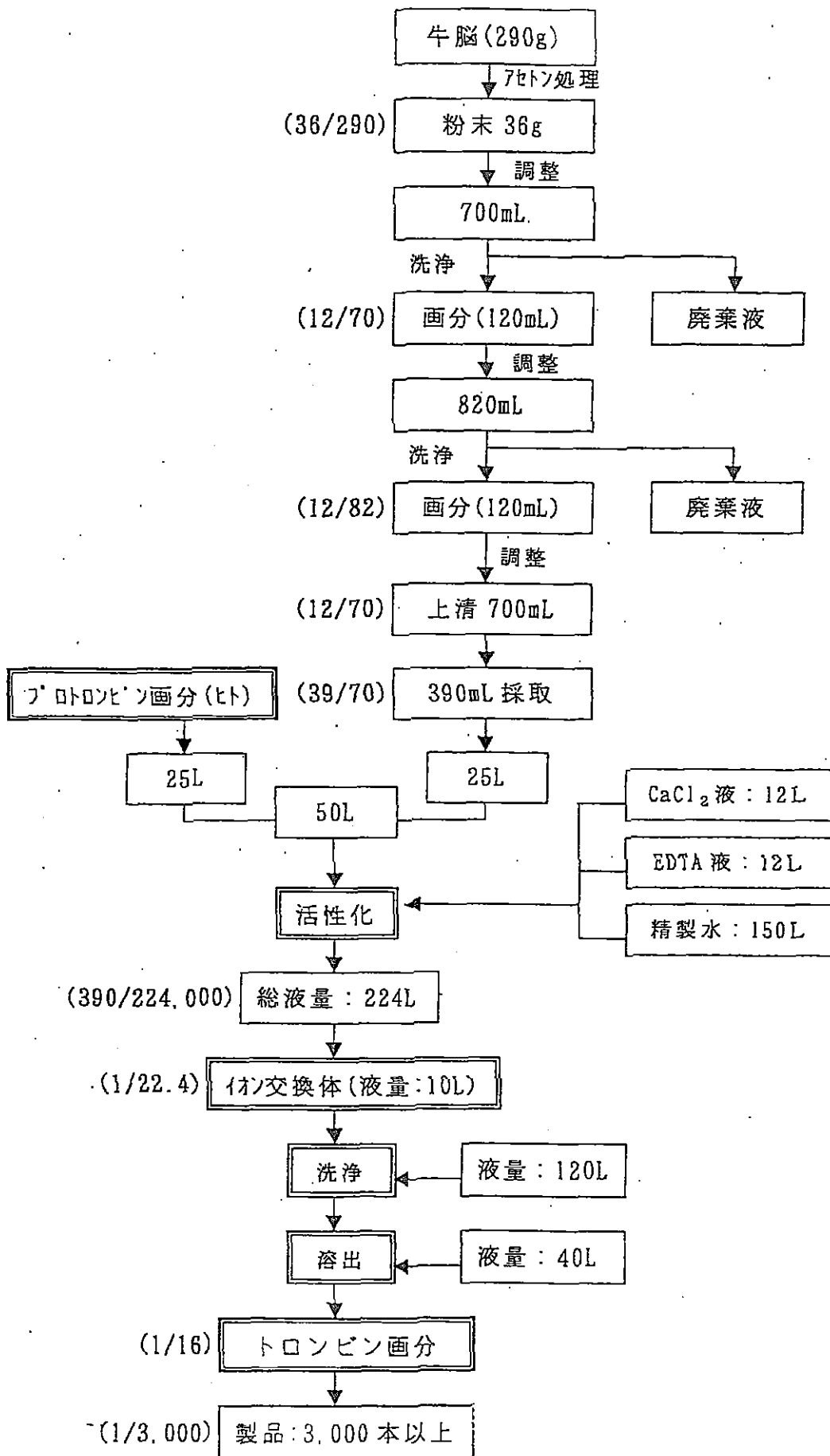
図2 精製工程概略図

培養工程概略図

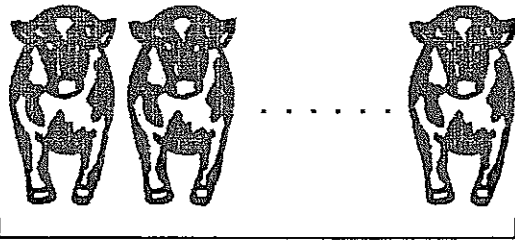


精製工程概略図

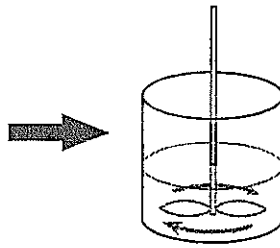




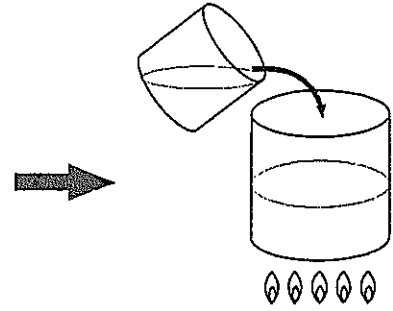
加水分解エラスチン液 製造工程



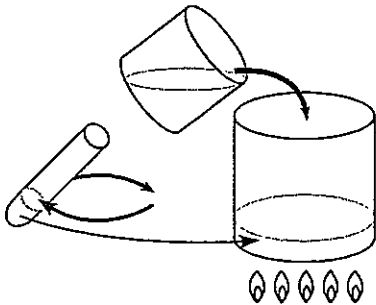
牛項靱帯を収集



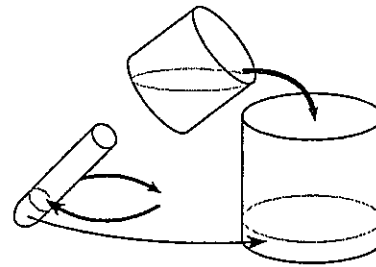
凍結乾燥後細切する



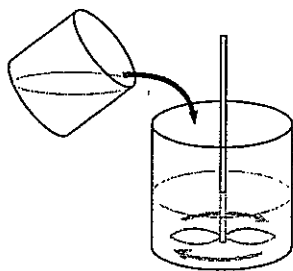
精製水とNaOHを加えアルカリ性下で1~2時間煮沸する



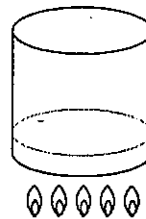
遠心分離し、得られた残留物に精製水と希硫酸を加え、酸性下で1~2時間煮沸する



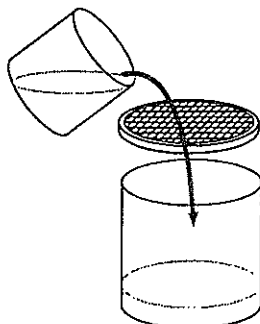
遠心分離し、得られた残留物をその洗液が中性になるまで水で洗浄する



得られた残留物を水に分散させ、攪拌しながら蛋白分解酵素にて6~8時間加温下で加水分解する

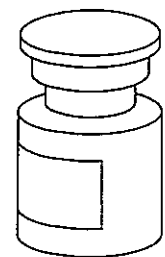


1時間煮沸し残存酵素を失活させる



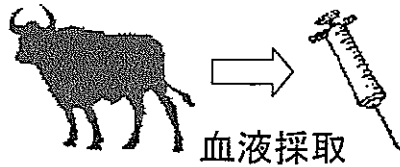
防腐剤、無水エタノールを加え濾過する

品質検査



製品

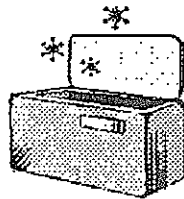
ウシ血液除たん白液製造工程



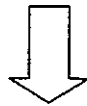
牛を屠殺後すぐに血液を採取する。



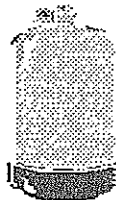
冷凍



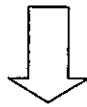
この血液をすぐに等量の精製水と混和し、防腐剤(パラオキシ安息香酸メチル)を加え $-20\sim-25^{\circ}\text{C}$ で5~6日間冷凍する。



粉碎と解凍



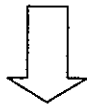
この冷凍物を粉碎し、湯浴上で溶かす。



PH調整



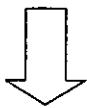
この溶液に精製水を加え、希酢酸でPH6.0に調整する。



電気分解とろ過



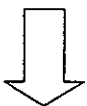
この溶液を $70\sim 90^{\circ}\text{C}$ にて、2本の炭素電極で20Aの電流を30分以内電気分解し、たん白質を沈殿させる。沈殿はフィルタープレスでろ過しろ液を得る。



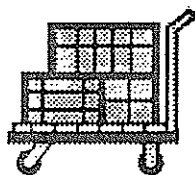
濃縮



ろ液をオートクレーブで減圧下で濃縮し、PHを7.0に調整する。発生した沈殿を再度ろ過し、減圧下でさらに濃縮し、(牛血液10Lに対し)1Lのウシ血液除たん白液を得る。

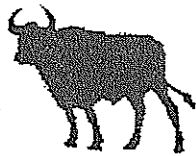


検査と出荷



品質検査を行い、充填・包装する。

精製牛脂製造工程



解体



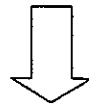
屠殺場で肉牛解体時に脂肪組織を得る。
精肉店で枝肉解体時に脂肪組織を得る。



原油の分離



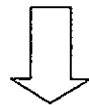
専門業者が加熱により脂肪組織より原油を分離する。
(食品・医薬品・化粧品に用いる精製牛脂には脂肪組織より得られた原油を用いる。原油中には約25ppmのたん白質が含まれる。)



脱酸



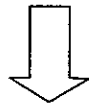
精製牛脂メーカーが、原油に3.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え80~100°Cに加熱・攪拌して脱酸・脱色・脱臭処理を行う。



水洗と酸価測定



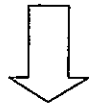
90°C以上の熱湯で水洗を2回行う。酸価を測定する。



脱色とろ過



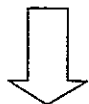
活性白土により蛋白質等の不純物を除去し、脱色する。



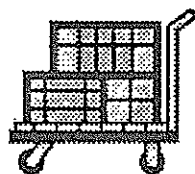
脱臭と検査



250°C, 5mmHg以下の条件で酸化を防止しながら、60分間脱臭処理を行う。酸価・ヨウ素価・色調・風味を測定する。これを精製牛脂とする。



出荷



充填・包装し出荷する。

牛脾臓エキスの製造工程

