

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°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²⁾と考える。

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 $10^5 \sim 10^6$ 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 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 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	ジプロピ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	ステアリアルアルコール	モノステアリン酸プロピレングリコール
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	ステアリン酸ポリオキシル類	モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
L-カルボシステイン	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ー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・ソジウムメタスホヘンツァート	ラクツロース
L-チロジン	デキサメタゾン	ラクチビオン酸
L-トリプトファン	デオキシコール酸ナトリウム	ラクチ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	トリアミノロンアセトニド	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	リンゴ酸システイン
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-塩酸システイン	ポ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	ポリオキシエチレンコレスタノール	ウルソデオキシコール酸
N-ステアロイル-L-グルタミン酸ナトリウム	ポリオキシエチレンセチルエーテル	ウルソデオキシコール酸
N-ラウロイル-L-グルタミン酸ジ(コレステリル・オクチルドデシル)	ポ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	ポ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
アセチルしょ糖変性アルコール	ポリオキシエチレンラノリン	オレイルアルコール
コハク酸プロトニゾロン	ポリソルベート	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	マクロゴール 400	ガラクトース
シアノコバラミン	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
カプリル酸、カプリン酸	モノオレイン酸ポ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

ケ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	酢酸パラムタゾン
ケリセリン脂肪酸エステル	フルオシニト	酢酸ヒトコロチゾン
ケノテオキシコール酸	フルオシノロンアセト	酢酸ブセリン
ケノ酸	プレトニゾロン	酢酸プレトニゾロン
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	ベタメタゾン	乳酸カルシウム
乳糖	ヘンタオレイン酸テカケリセル	
ハイトロキシアタイト	ヘンタステアリン酸テカケリセル	
ハナセト 810	リン酸ヒトコロチゾンナトリウム	
ハルミチン酸イソプロピル	リン酸ベタメタゾン及びその塩類	
ハルミチン酸セチル	リン酸リボフラビンナトリウム	
ヒオテ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	吉草酸ベタメタゾン	
ビタミン D3	吉草酸酢酸プレトニゾロン	
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ケリセリン	
ヒトコロチゾン	親油型モノステアリン酸ケリセリン	
ファルネシル酸プレトニゾロン	酢酸ゴナドレリン	
ジステアリン酸ポリエチレングリコール 6000	モノオレイン酸ポリグリセリル	

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 Yunokia, 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