

## 医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品分野における BSEのリスク評価について（事務局案）

平成13年10月2日付けの局長通知に基づき、ウシ等由来物を原料とする医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品の品質、安全性確保の強化に関する措置として、企業から報告のあった製品に係る予防的な措置（平成12年12月の措置に対応していない製品の切替えの確実な実施）を効果的・効率的に実施するため、以下のとおり、報告があった製品のリスクについて現時点での科学的知見に基づき評価してはどうか。

### 1. より詳細なリスクの評価

現在切り替えを行っている製品のウシ等由来原料のリスクを評価するために、次の（1）～（4）を考慮して作成したBSEに関するリスクのクラス分類総括表は別表1のとおり。

#### （1）原料にBSE感染牛由来の臓器等が用いられるリスクの確率

次のように、原産国のBSE発生率（頭数）を基本に推定する。

国際獣疫事務局（OIE）の基準（参考 2）に従えば、英国、ポルトガルを除くEU諸国では、ウシ 1,000,000 頭に対して、年間 1 ～ 100 頭の発生率（ $100/1,000,000 = 1/10,000$ ）。

BSEの発生国において、BSE感染動物を万が一原料の製造に使用する確率は、当該国のBSEの発生率に依存するため、これらの国の原料が使用されている場合に、BSE感染動物が万が一使用されている確率を最大に見積もると、BSE発生率と同様  $1/10,000$ （1万分の1）。

・・・・・・・・（A）

一方、BSEが発生していない国において、万が一、BSEのウシを原料に使用する確率は、 $1/1,000,000$  未満（百万分の1未満）。

・・・・・・・・（B）

#### （2）BSEの部位別リスクを踏まえた汚染の確率

医薬品等としての製品の使用を考えた場合、BSEのリスクの高い部位は、（参考 1）により、カテゴリー 及び に該当する部分と考えられる。それ以外の臓器（カテゴリー 及び ）による感染リスクは、脳等を直接使用する場合と比べ、希釈率相当で $1/100,000$ 未満。リスクの高い部位は、理論上感染性があるものとして計算（確率は1とする）。

・・・・・・・・（C）

米国FDAの推定では、感染動物を用いる場合には、最大で0.01% (1/10,000)の確率でリスクの低い部位においても汚染が起こりうるとしていることを考慮。

以上により、リスクの低い部位による理論上の感染確率については、  
の1/100,000と の1/10,000とで高い方を採用し、1/10,000とする。

．．．．． (D)

なお、リスクの高い部位について、「BSE発生がないとされている国」  
で生産されるウシ原料を含めて使用禁止とした趣旨は、感染国の拡大等  
に伴う未知のリスクに対応するためのものである。

### (3) ヒトに対する安全性 (曝露)

万が一汚染された原料を使用していた場合、最終製品中での理論的な残存量、希釈の程度、投与経路、不活化処理が、曝露の程度を決定する要因として考慮される。

次の から を総合的に勘案し、その曝露の程度から、比較的低曝露のもの  
と、高曝露のものに区分することが可能と考えられる。比較的低曝露とみな  
されるものは、(2)の と同様に、理論的な汚染リスクを考慮する((D)  
参照)。

ウシ等由来原料の製品中での残存量、希釈の程度、投与経路

リスクの高い臓器でも、1グラムあたり 1/100,000 以下まで希釈されて  
いる場合又はそれと同等の曝露の程度の場合には、理論的な感染リスク  
は、リスクの低い臓器と同等となりうる (参考 1)。

投与経路 (注射、経口、経皮)

投与経路によっても、BSEの感染リスクは異なっており、マウス等  
の動物にBSE感染した脳組織を投与する実験からは、投与経路により、  
下表のようなリスクが推定されている。(1)

また、ドイツ医薬品庁のガイドライン(参考 3)では、実験的な根拠  
は示されていないものの、健康皮膚での経皮使用では  $7 \log_{10}$  のリスクの  
減少を推定したリスクの評価を行っていることも参考とし、経口、経皮  
については、注射と比較して曝露リスクは低いと考慮される。(2)

さらに、人の体内に比較的長時間滞留する製品については、特に、リ  
スクの高い部位を使用する場合には一層の注意が必要である。

	脳内	静脈内	皮下注射		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	血管内	その他注射	粘膜	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)

国際的に評価されたアルカリ、加熱等の処理により、感染リスクを減ずることができることが知られており、それが製造工程中で行われているかも評価の対象となる。

#### (4) 外国での規制状況

##### 医薬品等(参考 4)

医薬品等については、米国は国単位での原料の規制を主に行っている。欧州においては、動物の原産国、使用部位、動物の成育方法等を総合的に勘案した原料の評価を行っている。いずれの場合においても、BSEを原因として行政的な命令による回収措置をとっているケースはない。

##### 化粧品(参考 5)

米国においては、化粧品原料として、BSE汚染国を原産国とする場合に、プラセンタ等リスクの高い部位(クラスI及びII相当)を使用することを制限している。EUにおいては、国、地域にかかわらず、脳、眼、脊髄、脾臓(羊、ヤギ)及びその抽出液を化粧品の原料として使用することを禁止している。いずれの場合においても、BSEを原因として行政的な命令による回収措置をとっているケースはない。

## 2. より詳細なリスク評価に基づく分類

報告のあった製品については、1.の考え方に基づくより詳細なリスク評価に基づき、別表2のように、区分(イ)、(ロ)及び(ハ)に分類される。なお、これらは、いずれも、理論的に存在するリスクを科学的に評価したものであり、また、現時点で、製品の使用に伴う人への感染について、科学的知見が示されているものではないことに留意すべきである。

BSEに関するリスクのクラス分類表

別表 1

(感染牛、発生国・リスク国、危険部位、曝露のクライテリアによる分類)

区分	類型	原料		リスクの目安
		地域	部位	
リスクの起点	BSE感染牛の危険部位 $\frac{1}{1} \times \frac{1}{1}$			1
	BSE感染牛 + 危険部位以外 $\frac{1}{1} \times \frac{1}{1万}$	-	-	1/1万 (a)
区分(イ)	発生国等 + 危険部位(高曝露) $\frac{1}{1万} \times 1$			1/1万(注) (b)
	発生国等以外 + 危険部位(高曝露) $\frac{1}{100万} \times 1$	-		1/100万(注) (c)
区分(ロ)	発生国等 + 危険部位(低曝露) $\frac{1}{1万} \times \frac{1}{1万}$			1/1億 (d)
	発生国等 + 危険部位以外 $\frac{1}{1万} \times \frac{1}{1万}$	-		1/1億 (d)
区分(ハ)	発生国等以外 + 危険部位(低曝露) $\frac{1}{100万} \times \frac{1}{1万}$	-		1/100億 (e)
区分(ニ)	発生国等以外 + 危険部位以外 $\frac{1}{100万} \times \frac{1}{1万}$ (未滿)	-	-	1/

あり  
↑  
リスク  
↓  
なし

注：(b)(c)は、仮に感染した動物の原料を使用していたと仮定した場合、当該製品に、理論的には感染リスクが薄まらずに存在することとなり、それが流通する場合を想定した保健衛生上のインパクトが大きいものである。また、原料プールでの部位の混合等によりリスクが増大するなどの影響を受けやすいとも考えられる。(例えば、100個の危険部位臓器を採取する場合は、 $100 \times 1/100万 = 1/1万$ となる。)

- (a) 感染牛の危険部位が、万が一、他の部位を汚染する最大リスクの確率は、米国FDAのリスクの低い部位での感染の確率を用いて、 $1/10,000$  ……((D)参照)
- (b) BSE発生国で万が一感染牛の危険部位を使用した場合のリスクの確率は、欧州でのBSEウシの最大限の発生率(発生頭数/総ウシ頭数)を用いて、 $1/10,000 \times 1$  ……((A)参照)
- (c) BSEが発生していない国で万が一BSEが起こり、感染牛の危険部位を使用した場合のリスクの確率は、OIEの基準に基づく最低限の発生率(発生頭数/総ウシ頭数)を用いて、 $1/1,000,000 \times 1$  ……((B)参照)
- (d) BSE発生国で万が一感染牛の臓器を使用(確率は $1/10,000$ )したとしても、使用部位が他の部位である場合又は危険部位であっても希釈されている場合(リスクの確率は $1/10,000$ )、原料が汚染される確率は、 $1/10,000 \times 1/10,000 = 1/100,000,000$  ……((A)及び(D)参照)
- (e) BSEが発生していない国で万が一BSEが起こり、感染牛の危険部位を使用したとしても(確率は $1/1,000,000$ )、希釈されている場合(リスクの確率は $1/10,000$ )、原料が汚染される確率は、 $1/1,000,000 \times 1/10,000 = 1/10,000,000,000$  ……((B)及び(D)参照)

## カテゴリー別 医薬品、医療用具、医薬部外品・化粧品等の成分分類

リスク高い

区分	類 型	成 分			医薬品	医療用具	医薬部外品 化粧品
		種別	成分 / 組成	部位 経路			
イ	発生国等 + 危険部位 (高曝露)	具	腸線縫合糸	腸 植	0	10	0
		具	腸線縫合糸	腸 植	5	29	0
	薬	トロンボプラスチン(トロンビンの製造工程)	脳 外傷				
	発生国等以外 + 危険部位 (高曝露)	具	ヘパリン	腸 植込			
ロ	発生国等 + 危険部位 (低曝露)	化	胎盤エキス	胎盤 皮	1	0	427
		化	糖タンパク質	脳 皮			
化		脳脂質、スフィンゴ脂質	脳 皮				
化		脾臓エキス	脾臓 皮				
化		ヘパリン類似物質	腸 皮				
化		トリサッカライド	腸 皮				
化		ペンタグリカン	眼・軟骨 皮				
	発生国等 + 危険部位以外	薬	子羊胃粘膜抽出物	胃 口	61	2	336
具		コラーゲン	皮 植				
化		コラーゲン	皮 皮				
化		牛脂	牛脂 皮				
化		アルブミン	血液 皮				
化		血液	血液 皮				
化		血液除タンパク	血液 皮				
薬		幼牛血(リコセル)	血液 外注				
薬		トロンピン(配合剤)	血液 創傷				
化		エラスチン	腱 皮				
薬		心臓	心臓 口				
薬		チトクロームC	心臓 口、注				
薬		ヘルツゲン	心臓 口				
薬		インスリン	膵臓 注				
薬		酢酸ブセレリン	膵臓 粘膜				
薬		コール酸	胆汁 口				
薬		胆汁エキス	胆汁 口				
化	骨髄脂 骨脂質	骨 皮					
薬	ゼラチン(ソフトカプセル)	骨等 口					
ハ	発生国等以外 + 危険部位 (低曝露)	化	胸腺エキス	胸腺 皮	27	0	3037
		化	胎盤エキス	胎盤 皮			
		薬	胎盤エキス	胎盤 口			
		薬	ヘパリン類似物質	腸 皮			
		化	スフィンゴ脂質	脳 皮			
		薬・化	ヒアルロン酸	脳 皮			
		薬	ヒアルロン酸	脳 注・手術			
		薬	副腎エキス	副腎 皮			
化	骨髄	骨髄 皮					
ニ	発生国等以外 + 危険部位以外	報告の対象ではない。(H12.12の措置の適合範囲)					

リスクなし

【種別】 薬： 医薬品、 化： 医薬部外品・化粧品、 具： 医療用具

## 主な成分別の安全性に関する評価の例：

## 1．コラーゲン

コラーゲンは、BSEのリスクの低い（カテゴリーⅣ）ウシの皮に由来し、皮を分解して生成すること、皮膚に使用することから、コラーゲンによるBSEの人への感染のリスクは低いと考えられる。

## 2．ウシ胎盤エキス

胎盤は、リスクの高い部位（カテゴリーⅡ）とされているが、発生国等以外の国に由来する原料を使用し、製品化されるときに希釈され、健康な皮膚に塗布される場合には、胎盤エキスによるBSEの人への感染のリスクは低いと考えられる。

## 3．ウシ胸腺エキス、脾臓エキス

胸腺 又は脾臓は、リスクの高い部位（カテゴリーⅡ相当）とされているが、発生国等以外の国に由来する原料を使用し、製品化されるときに希釈され、健康な皮膚に塗布される場合には、胸腺又は脾臓のエキスによるBSEの人への感染のリスクは低いと考えられる。

胸腺は、「臓器別リスク分類（EMEA ガイドライン）及びリスク評価」（参考 1）では、カテゴリーⅢであるが、食品において国際的に採用されている国際獣疫事務局（OIE）の評価では、高発生国から輸入する場合に除去すべき部位とされていることを踏まえ、平成12年12月の局長通知において、医薬品等の原料としての使用を禁止する「14部位」に含めることとしたもの。

## 4．加水分解エラスチン液

エラスチンは、BSEのリスクの低い（カテゴリーⅣ）ウシの靭帯に由来し、靭帯を分解して生成すること、皮膚に使用することから、エラスチンによるBSEの人への感染のリスクは低いと考えられる。

## 5．ヒアルロン酸（培養）

菌の培養で生成するヒアルロン酸の製造工程中の種培養の培地に使用されるウシ脳抽出物は、発生国等以外の国を原産国とするものが使用され、製造工程中で十分に希釈されていることから、皮膚に使用する場合には、ヒアルロン酸によるBSEの人への感染のリスクは低いと考えられる。

## 6．ゼラチン

ゼラチンは、リスクの低い（カテゴリーⅣ）皮又は骨に由来し、BSE不活化に関して、国際的にも評価されているアルカリ処理、高温加熱工程を経て製造されるため、BSEの人への感染のリスクは低いと考えられる。

( 参考 1 )

臓器別リスク分類 ( E M E A ガイドライン ) 及びリスク評価

カテゴリー	感染伝播リスク	臓器等	脳内投与時の ID <sub>50</sub> /g	リスク
I	高リスク	脳、脊髄、眼	10 <sup>7</sup>	1
I I	中リスク	回腸、リンパ節、近位結腸、脾臓、扁桃、( 硬膜、松果体、胎盤 )、脳脊髄液、下垂体、副腎	< 2.5 × 10 <sup>4</sup>	400 分の 1 以下
I I I	低リスク	末梢結腸、鼻粘膜、末梢神経、骨髄、肝臓、肺、膵臓、胸腺	< 100	10 万分の 1
I V	リスクなし	血液凝固物、便、心臓、腎臓、乳腺、乳、卵巣、唾液、唾液腺、精嚢、血清、骨格筋、精巣、甲状腺、子宮、胎児組織、( 胆汁、骨、軟骨、結合組織、髪の毛、皮、尿 )	< 0.1	1 億分の 1

注： スクレイピー感染ヒツジ及びヤギの組織等の感染実験に基づく分類。( ) 内の臓器は、この感染実験には含まれていないが、他の研究報告により感染性の程度が示唆されたもの

国際獣疫事務局 ( O I E ) の基準 ( 抜粋 )

1 . B S E 高発生国・地域

- ( 1 ) 過去 1 2 ヶ月の B S E 発生率 ( 2 4 月齢以上の動物 ) が、100/1,000,000 頭を超える国又は地域。
- ( 2 ) 肉骨粉の食餌、輸入等に関する要因、教育プログラム、BSE 兆候のウシの調査、サーベイランス体制、ウシの脳等の検査体制を満たさない国で、1 ~ 100/1,000,000 頭の発生率の国又は地域。

2 . B S E 低発生国・地域

- ( 1 ) 過去 1 2 ヶ月の B S E 発生率 ( 2 4 月齢以上の動物 ) が、1 ~ 100/1,000,000 を超えることのない国又は地域。
- ( 2 ) 過去 4 年間の B S E 発生率 ( 2 4 月齢以上の動物 ) が、1/1,000,000 頭未満の国又は地域。

## BfArM ( ドイツ医薬品庁 ) のウシ等由来原料の対数的リスク評価の例

	クラス毎のリスクの対数 ( log 10 減少 )										
動物の由来	未知	1/10,000頭 EU level		1/100,000頭 低発生国		発生頭数 なし US level		英国から の動物輸 入なし		隔離され た動物群	
	1	4		5		6		7		4 - 8	
動物の部位	クラス III			胎児組織			クラス I V				
	5			7			8				
不活化・除去	L o g 10 減少										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8		
部位の使用量	単位重量 / 最大一日用量		1 k g		100g		10g		1g		0.1g
			0		1		2		3		4
年間使用単位	長期使用 1 0 0 単位 / 年			短期使用 1 0 単位 / 年			適時使用 1 - 9 単位 / 年				
	0			1			2				
投与経路	中枢神 経	血 管 内	その他の注 射		粘膜		経口 ( 飲 )		外皮		外皮 創傷回避
	0	1	2		4		5		6		7

(参考 4)

## 医薬品等に関する日本、米国及びEUの規制状況等について

	日本	米国	EU
1. ウシの原産国についての規制	<p>BSE が発生している国及びそのリスクが高い国の原産の反芻動物及びこれらの国で育った反芻動物を原料として医薬品等に使用することを認めていない。</p> <p>&lt; BSE 発生国 &gt; イギリス、スイス、フランス、アイルランド、オマーン、ポルトガル、オランダ、ベルギー、ルクセンブルグ</p> <p>&lt; BSE 高リスク国 &gt; アルバニア、オーストリア、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、クロアチア、チェコ、デンマーク、ユーゴスラビア、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、マケドニア、ノルウェー、ポーランド、ルーマニア、リヒテンシュタイン、スロベニア、スロバキア、スペイン、スウェーデン (13年10月リスク不明国へ対象拡大等追加)</p>	<p>BSE が発生している国及びそのリスクが高い国の原産の反芻動物及びこれらの国で育った反芻動物を原料として医薬品等に使用することを認めていない。</p> <p>&lt; BSE 発生国 &gt; イギリス、スイス、フランス、アイルランド、オマーン、ポルトガル、オランダ、ベルギー、ルクセンブルグ</p> <p>&lt; BSE 高リスク国 &gt; アルバニア、オーストリア、ボスニア・ヘルツェゴビナ、ブルガリア、クロアチア、チェコ、デンマーク、ユーゴスラビア、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、マケドニア、ノルウェー、ポーランド、ルーマニア、リヒテンシュタイン、スロベニア、スロバキア、スペイン、スウェーデン</p>	<p>BSE のリスクの低い国のウシを用いることが求められている。</p>
2. ウシの部位についての規制	<p>臓器のリスクによりリスクの高い部位の使用を禁止。ただし、羊毛、ラノリン、ゼラチン、乳は適用除外</p> <p><u>使用が適当でない部位</u> 脳、脊髄、眼、腸、リンパ節、脾臓、扁桃、硬膜、松果体、胎盤、脳脊髄液、下垂体、副腎、胸腺</p>	<p>使用を禁止する部位の特定は行っていない。 ただし、ゼラチン及び乳は、地域制限の適用除外。</p>	<p>臓器をリスクにより4クラスに分類し、ハイクラスの部位の使用を禁止。 クラス：ハイリスク 脳、脊髄、眼 クラス：中リスク 回腸、リンパ節、近位結腸、脾臓、扁桃、(硬膜、松果体、胎盤)、脳脊髄液、下垂体、副腎 クラス：ローリスク 末梢結腸、鼻粘膜、末梢神経、骨髄、肝臓、肺臓、脾臓、胸腺 クラス：リスクなし 凝血、便、心臓、腎臓、乳腺、ミルク、卵巣、唾液、唾液腺、精囊、血清、骨格筋、精巣、甲状腺、子宮、死亡組織(胆汁、骨、軟骨、結合組織、髪、皮膚、尿)</p>

## 日米EUの化粧品に関するBSEの規制

	日本（反芻動物）	米国（牛）	EU（牛、羊、ヤギ）
規制方式	A又はBの禁止	AかつBの禁止	Bの禁止
原産国として 適当でない国  A	<p>(12年12月)</p> <p>BSE発生国</p> <p>BSE発生リスクの高い国</p> <p>(13年10月範囲拡大)</p> <p>BSEリスク不明国</p> <p>等の追加</p>	<p>BSE発生国</p> <p>BSE発生リスクの高い国</p>	国の限定なし
リスクの高い 部位  B	<p>以下の部位を原産国にかかわらず使用してはならない。</p> <p>( EMEA Class I, II 相当 )</p> <p>脳、</p> <p>脊髄、眼、脳脊髄液、</p> <p>腸（回腸、結腸）、</p> <p>扁桃、リンパ節、脾臓、</p> <p>松果体、硬膜、胎盤、下</p> <p>垂体、副腎、胸腺</p>	<p>発生国・リスクの高い国を原産国とする以下の部位を使用してはならない。</p> <p>( EMEA Class I, II 相当 )</p> <p>脳（脳抽出物、小脳、視床下部、頭蓋神経）、</p> <p>脊髄、眼、脳脊髄液、</p> <p>結腸、回腸、</p> <p>扁桃、リンパ節、脾臓、</p> <p>松果体、硬膜、胎盤、</p> <p>下垂体、副腎・腎上体、</p> <p>鼻粘膜、嗅覚器・腺</p>	<p>以下の部位を原産国にかかわらず使用してはならない（12月齢以上動物）</p> <p>( EMEA Class I 相当 )</p> <p>脳、</p> <p>脊髄、眼、</p> <p>扁桃、脾臓(羊・ヤギ)</p> <p>不活化処理された牛脂は除く。</p>