

～お知らせ～

本参考情報改正案は、ICHガイドラインVIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN Q5A(R2)が2023年11月1日にStep 4に到達したことに伴い、その内容を考慮するものです。本改正案においては当該ガイドラインの国内通知の番号部分を伏字(例：医薬薬審発●●第○○○号通知)で記載しています。今後、必要に応じて国内通知との整合性について見直される可能性があります。

日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件〈G3-13-190〉

次のように改める。

1. はじめに

日局に収載された医薬品の品質規格は、当該医薬品の品質管理や品質の恒常性確保はもとより、有効性、安全性を確保する上にも基本的な役割を果たすべきものと考えられている。一方、近年、医薬品の品質や安全性等の確保に関する時代の要請は極めて厳しいものとなってきている。生物起源由来の医薬品やバイオテクノロジー技術応用医薬品などの生物薬品に関しては、特に安全性確保の面での懸念が強くなってきていることに留意した対応が望まれている。生物薬品の場合、最終製品の品質規格のほかに、その起源の選択と適格性評価、製造工程の妥当性評価とその恒常性維持及び特異的な物性をいかにコントロールするかが品質、安全性確保上のキーポイントとなる。これらの点をふまえ、局方の枠組みの中でいかにその品質、安全性などを確保するかが改めて問われてきていると考えられる。そこで、本参考情報はこれらの課題を解決するためにどのようなアプローチがあるかについて述べている。

日局収載医薬品の品質・安全性などの確保は、科学の進歩、経験の蓄積を反映してその時代における最も先進的な方法、考え方でなされることが望ましい。本参考情報では、現時点における科学的考察の到達点を示すことを試みた。これにより、日局収載医薬品のみならず、生物薬品の品質・安全性確保が時代を反映したより科学的根拠に基づくものとなり、また、各条収載に関する効率的な審議の推進につながることを期待される。

1.1. 日局生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための基本方策

日本薬局方生物薬品には、哺乳類などの生体組織や体液(尿、血液など)に由来するものが含まれる。ヒト又は動物細胞株由来のタンパク質医薬品(組換え医薬品、細胞培養医薬品などのバイオ医薬品)も含まれる。これら日局生物薬品のウイルスに対する総合的な安全性確保を図るための必要な基本的方策には、次のようなものが挙げられる。1)ウイルス汚染の可能性(汚染源)について熟知すること、2)原材料及びその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎重に吟味すること、及び医薬品の製造基材と定めた段階の試料(例えばプールした体液や細胞バンクなど)において徹底的な解析とスクリーニングを行い、ウイルスの存在の有無及び存在するウイルスの種類・性質について検討すること、3)ウイルスやウイルス様粒子が存在した場合、どの程度ヒトへの有害性が高いかを検討・確認すること、4)ヒト

に感染性や病原性を示すウイルスが存在しないような製造関連物質(試薬、抗体カラムなど)を選択すること、5)必要に応じて最終製品を含む製造工程の適当な段階の製品のウイルス否定試験を実施すること、6)製造工程によるウイルスクリアランスを達成するために工程中にウイルスの除去・不活化に関する効果的な方法を用いること、各種の方法の組合せによるより高いウイルスクリアランスの達成に留意すること、7)周到なウイルスクリアランス試験計画を立てること、8)ウイルス不活化及び除去を評価する試験を実施し、評価すること。これらの方策を、段階的にかつ相互補完的に活用していくことによって、生物薬品のウイルス面での安全性を確保、向上させることが可能になるものと考えられる。

1.2. 各条及び参考情報におけるウイルス安全性確保策

1.1.で示した日局生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための方策は、本参考情報に一括して必要な留意事項、具体的情報を記載している。各条では、当該各条に特殊な留意事項がある場合は別にして、一般には、「健康な動物から製し、原材料又は医薬品の製造基材及び生物起源由来の製造関連物質にはヒトに感染性や病原性を示すウイルスの存在は否定されている」こと、又は「ウイルス安全性に関し適格性及び妥当性が評価された細胞株及び培養方法を用いて製し、生物起源由来の製造関連物質にはヒトに感染性や病原性を示すウイルスの存在は否定されている」こと、及び「感染性や病原性を示すウイルスを除去できるような製造工程で製造されている」などの趣旨を記載して、ウイルス安全性を考慮すべき製品との注意を喚起すると共に、安全性上懸念されるウイルスについての必要な試験や工程評価試験はなされていることを明らかにしておくべきと思われる。

1.3. 本参考情報において盛り込んだ事項と内容

ヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品のウイルス安全性については、ICH国際合意文書を受けた国内版通知「「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」の改正(仮)」(令和●●年●●月●日付医薬薬審発●●第○○○号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知)があり、また、血漿分画製剤については、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインの一部改正について」(令和6年3月29日付医薬発第0329第16号厚生労働省医薬局長通知)がある。日局生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための本参考情報は、基本的にこれらのガイドラインに盛り込まれた事項を参考にしながら、日局に収載されている生物薬品はもとより、将来収載される可能性のある全ての生物薬品、すなわち生体組織や尿などの体液に由来する生物薬品、更にはヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品などのウイルス安全性確保に必要な一般的留意事項及び各論を盛り込んでいる(表1)。

表1 日局生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための参考情報に含まれる事項

1. はじめに
1.1. 日局生物薬品のウイルスに対する安全性確保のための基本方策
1.2. 各条及び参考情報におけるウイルス安全性確保策
1.3. 本参考情報において盛り込んだ事項と内容
2. 一般的事項
2.1. 目的
2.2. 背景

2.3.	ウイルス安全性確保策における未知のリスク問題
2.4.	適用範囲
2.5.	日局生物薬品がウイルスに汚染される可能性(ウイルスの汚染源)
2.6.	ウイルス安全性確保の基本
2.7.	ウイルス試験の限界
2.8.	ウイルスクリアランス試験の役割
3.	原材料・医薬品製造基材
3.1.	原材料・医薬品製造基材の起源たる動物種と採取部位に依存した問題と対策
3.2.	原材料・医薬品製造基材の供給源としてのヒトや動物の適格性評価試験
4.	製造及びウイルス試験にかかわる留意事項
4.1.	精製工程前のウイルス試験
4.2.	中間原料等の受入れ試験としてのウイルス検査
4.3.	最終製品におけるウイルス試験
5.	ウイルスクリアランスに関する工程評価
5.1.	ウイルスクリアランスの工程評価の意義、目的、一般的留意事項
5.2.	ウイルスの選択
5.3.	ウイルスクリアランス試験の設計
5.4.	ウイルスクリアランス試験結果の解釈
5.4.1.	ウイルスクリアランス指数の評価
5.4.2.	ウイルスクリアランス指数の計算法
5.4.3.	結果の解釈及び評価上留意すべき事項
6.	統計
6.1.	ウイルス力価測定における統計学とその留意点
6.2.	ウイルスクリアランス試験の再現性、信頼限界
7.	ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合
8.	ウイルスクリアランス試験にかかわる測定法
8.1.	ウイルス感染価の測定法
8.2.	核酸増幅法(NAT)による検査
9.	記録と保存
10.	その他
11.	おわりに

99 2. 一般的事項

100 2.1. 目的

101 哺乳類などの生体組織や体液に由来する生物薬品及びヒト又
102 は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品のウイルスに対する
103 総合的な安全性確保策についての考え方について提示すること
104 を目的とする。すなわち、①ウイルス汚染源についての配慮、
105 ②原材料の選択及びその起源たるヒトや動物の適格性に関する
106 適切な評価、③医薬品の製造基材段階におけるウイルス試験と
107 その解析・評価、④生物起源の製造関連物質(試薬、抗体カラ
108 ムなど)の選択に関する適切な評価、⑤製造工程の適当な段階
109 の製品における必要に応じたウイルス否定試験の実施、⑥ウイ
110 ルスクリアランス試験計画の立案、⑦ウイルスクリアランス試
111 験の実施と評価、などに関する方策や留意事項について記述し、
112 これらの要素を相補的に適切に組み合わせることによって、生
113 物薬品のウイルス面での安全性を確保、向上させることを包括
114 的に示すことを目標とする。

115 2.2. 背景

116 ヒト又は動物を直接起源とする生物薬品や、ヒト又は動物起
117 源細胞株由来のタンパク質医薬品(組換え医薬品、細胞培養医
118 薬品などのバイオ医薬品)において留意すべき安全性上の極め
119 て重要な課題の一つにウイルス汚染の可能性がある。ウイルス
120 汚染が発生すれば、臨床使用において深刻な事態を招く可能性
121 がある。ウイルス汚染は、原材料・医薬品製造基材に由来して
122 起きる可能性がある。また、製造工程中に外来性因子として混
123 入した結果生じる可能性もある。

124 日局生物薬品や細胞株由来タンパク質バイオ医薬品は、従来

125 から医療に多大の貢献を果たしてきており、また、過去にウイ
126 ルスによる安全性上の問題が生じたことはない。しかし、より
127 慎重なかつ科学的合理性に基づいた安全性確保措置をとること
128 により、不測の事態を未然に防ごうとすることは、健康被害の
129 未然防止に関する社会の強い関心を考慮すると社会的要請とし
130 て重要である。生物起源由来の医薬品のウイルス安全性をどの
131 ような視点でどこまで追求すべきかは、関係者にとって常に大
132 きな関心事であり課題でもある。

133 この課題を論ずるにあたって、まず二つの基本的なことを再
134 確認しておく必要がある。その一つは、医薬品が持つ科学的側
135 面、医学的側面、社会的側面を考慮する必要があるということ
136 である。すなわち、「医薬品はリスクとベネフィットを科学的、
137 社会的に勘案して医療のために活用するという特徴を持つ社会
138 的資産である」ということである。社会的資産である医薬品を
139 医療現場へいかに速やかに効率よく安定供給し、患者に福音を
140 もたらすかが医薬品関係者の目標であり使命であるということ
141 である。

142 もう一つは、ウイルス安全性は個別医薬品の成分本体にかか
143 わる安全性(狭義の安全性)とは独立した、いわばより一般的な
144 医薬品安全性(広義の安全性)にかかわる課題であると整理して
145 考える必要があるということである。日局医薬品のように当該
146 医薬品が長期間にわたり臨床で使用されてきたものの場合、広
147 義の安全性については疫学的に立証されているものと考えられ
148 るので、その実績は極めて重い意味を持つ。しかし、個別医薬
149 品(成分)本体の安全性とは異なり、ウイルス汚染の可能性とい
150 うことの本質を考えれば、実績のみで将来にわたる当該医薬品
151 のウイルス安全性を必ずしも保証できないことも考慮しなければ
152 ならない。実績を評価しつつ、適切な予防的措置についても
153 配慮を尽くすという方策が、日局生物薬品のウイルス安全性と
154 いう広義の医薬品安全性を確保する上での基本となるべきであ
155 ると考えられる。

156 予防的措置に対する取組みとしては、とりえず規制や試験
157 実施を理論的に考えられる最大限行って安全性を保証するとい
158 う方策もないわけではない。しかしそうした方策を科学的吟味
159 や使用実績に対する評価を十分に行うことなく一般的に適用す
160 ると、必ずしも科学的合理性を持たない過度な規制や試験実施
161 の要求となる。その結果、実績がある医療上重要な医薬品の医
162 療現場への速やかで効率的な供給に支障をきたし、医薬品とい
163 う社会的資産が必ずしも有効に活用されない結果になる可能性
164 がある。医薬品の最大の特徴は、有効性と安全性上の要件とい
165 う両刃を持ちながら医療に活用しようとする剣である。有効性
166 と安全性上の要件というのはその時点での科学の結晶として導
167 き出され、有用性というバランスシートで相対的に評価される
168 べきものである。適正な科学的合理性に基づかない安全性上の
169 過度な懸念にウエイトを置くあまり、有用性評価がバランスを
170 欠くものになってはならない。バランスのとれた適切な科学的
171 有用性評価に時の社会的関心、評価が加味され、当該医薬品は
172 社会的資産として活かされることになる。言い換えれば、医薬
173 品という社会的資産は、その時点での科学の結晶を社会が医療
174 のために活用するという特徴を持つ共通の資産であり、活用
175 あたっのキーポイントは科学的、社会的評価に基づくリスク
176 とベネフィットのバランスにある。生物起源由来の日局医薬品
177 のウイルス安全性をどのような視点でどこまで追求すべきかは、
178 これらの要素を勘案しながら検討する必要がある。

179 また、一般に医薬品のリスクとベネフィットは、当該医薬品
180 が使用される分野における他の医薬品や治療法との相対的な比
181 較において論じられるべきものであり、代替薬や類薬、代替治
182 療法の有無とそれらとのリスクとベネフィットの比較評価に
183 よって当該医薬品の有用性が最終的に評価されることになる。

184 このような背景の下、本稿の目的は、科学的に合理性のある
185 日局生物薬品のウイルス安全性に関する方策を論じることにあ
186 る。科学的合理性のある方策とはあくまで現時点の科学的知識
187 で想定できる問題に対して、現状の科学水準に基づき、適切か
188 つ効果的に対応することである。言い換えれば、汚染の可能性
189 を想定するウイルスは、種類、形態、粒子サイズ、物理的・化
190 学的性質などにおいて既存のウイルス学の知見の範囲にあるも
191 のであり、また、当該生物薬品の起源であるヒト又は動物、組
192 織や体液、製造過程に使用する試薬、資材、添加物などに存在
193 が予測されるウイルスである。試験としては、これらのウイル
194 スを対象とした検出法を適用し、ウイルスクリアランス試験を
195 考慮することになる。

196 2.3. ウイルス安全性確保策における未知のリスク問題

197 リスクの問題には既知のリスクと未知のリスクがある。

198 医薬品(医薬品成分)が本質的に有しているか、品質上の限界
199 から不可避的に存在するいわば既知のリスクに対しては、試験
200 方法や評価基準を明確にしやすいし、リスクをいわば定量化す
201 ることも可能である。すなわち、既知のリスクはベネフィット
202 との関係においてバランスシートにのせて評価しやすい。日局
203 医薬品はこの点に関しては既に相応の評価が定まっているもの
204 と考えられる。

205 一方、ウイルス安全性確保上、不可避的に課題となる未知の
206 リスクは対象も特定できず、量的な概念も適用しにくいので、
207 対策や評価は必ずしも容易ではない。これは、医薬品関係者が
208 英知を結集して対処しなければならない課題である。

209 未知のリスクについて考慮するとき、“未知であるから危険
210 である”という視点と、“何が未知でそれに対していかに安全
211 性確保を図るか”という視点がある。

212 “未知であるから危険である”というのは、それ自体既に一
213 つの評価であり、医薬品としての可否を決定づける最終判断に
214 つながるものである。こうした評価・判断に至るときは、合理
215 性のある科学的又は社会的な判断根拠に立脚しているべきであ
216 る。

217 例えば、「医薬品生産のある工程にウイルス、ウイルス様粒
218 子又はレトロウイルス様粒子が検出されたが、同定確認ができ
219 ず、したがって危険性も否定できない」というケースでは、
220 “未知であるから危険である”という評価に科学的合理性、妥
221 当性がある。しかし一方、「医薬品生産のある工程にウイルス、
222 ウイルス様粒子又はレトロウイルス様粒子が検出されないが、
223 未知の何かがあるかもしれない‘おそれ’がある」として“未
224 知であるから危険である”とするような評価の仕方は、その限
225 りでは合理性のある科学的又は社会的な判断根拠に立脚してい
226 るとはいえない。ウイルス安全性問題に関しては、慎重の上にも
227 慎重であるべきことはいままでもないが、少なくとも‘おそれ’
228 の内容について明確に説明できるのでなければ、‘おそれ’
229 は、社会的資産である医薬品を医療に活用しようとする意義あ
230 る使命との間で齟齬をきたす可能性がある。

231 科学的観点から英知を發揮すべきは、「未知の何かがあるか
232 もしれない‘おそれ’がある」として、「危険である」とする

233 のではなく、“何が未知でそれに対していかに安全性確保を図
234 るか”という課題に取り組むことであろう。その際、現段階で
235 の科学的知識を基に、“何が未知であるか”という問題を立て
236 られるもの、立てるべきものを明確にすることが重要である。
237 それによって初めて“安全性確保を図る”ための方策を考える
238 ことが可能になるからである。

239 ウイルス安全性における未知のリスクの防止という概念を
240 “何が未知であるか”という前提なしにつきつめていけば、理
241 論的には「未知なるものは」どこまでも残るので際限のない問
242 いかけになる。このようなアプローチをすると、「問題」と
243 「対策」を科学的に関係付けることはできなくなり、結果的に
244 は過度な規制や試験実施の要求につながることになる。しかし、
245 そうしてみても科学的に関係付けのない「対策」が「何が未知
246 であるかわからないという問題」に有効である可能性は極めて
247 少ないであろう。

248 例えば、「製造工程中にどのようなウイルスが迷入してきて
249 も、精製工程がウイルスをクリアランスできる十分な能力を有
250 することを評価する」という場面における“何が未知であるか”
251 は、「どのような既存ウイルスが迷入してくるかが未知」とい
252 う問題設定であるべきである。「どのようなウイルスが世に存
253 在しているかが未知」ということではない。前者の問題設定で
254 は、DNAウイルス又はRNAウイルス、エンベロープを有する
255 ウイルス又は有しないウイルス、粒子サイズ、物理的・化学的
256 性質など、現在われわれが知り得るウイルスを前提とした上で
257 の問題設定となる。迷入してくるウイルスは未知でも、そのウ
258 イルスは種類、形状、諸性質などにおいて既存の学問、知識の
259 範囲内にあるものという前提である。そうした前提をふまえ、
260 既存の学問、知識の範囲内にあるウイルスのいずれかが迷入し
261 た場合の工程が持つクリアランス能力を評価するというので
262 あれば、核酸の種類、エンベロープの有無、粒子サイズ、物性
263 等の異なる3種類程度のモデルウイルスを適切に組み合わせ
264 て精製工程のウイルスクリアランス特性解析試験を行えば、既存
265 の全てのウイルスのクリアランス状況をシミュレートしたこと
266 になり、“安全性確保を図る”ための方策になる。

267 「どのようなウイルスが世に存在しているかが未知」という
268 点に関しては、ウイルス学の将来の研究課題としてあり得るが、
269 ウイルスクリアランス試験における問題設定としては適切とはい
270 えない。また仮に、現在知られているいかなるウイルスよりも
271 粒子サイズが小さい未知ウイルス、又はいかなるウイルスも
272 持たない物理的・化学的性質を持つ未知ウイルスが存在するか
273 もしれないという問題設定が机上でできたとしても、そのよう
274 なウイルスモデルが現に存在しない以上、現在の科学水準では
275 実験的には対応のしようがない。また、想定されるウイルス粒
276 子サイズや性質が不明な以上、既存のいかなる方法や技術を駆
277 使してウイルスクリアランス試験を行ってみても“安全性確保
278 を図る”ための方策にはならない。同様に、現在のスクリー
279 ング法では検出できない‘未知’のウイルスが存在するかもし
280 れないと問題設定してみても、対応のしようはなく、どのよう
281 な段階で、どのようなウイルス検出試験を課してみても“安全
282 性確保を図る”ための方策とはならない。

283 科学的合理性を過度に超えた規制や試験実施の要求は、医薬
284 品供給側に人的、経済的、時間的負担の増大をもたらすことにな
285 るが、これはひいては医療現場への迅速、効果的、経済的な
286 医薬品供給に影響を及ぼすことになる。医薬品が科学的に評価

287 されるべきものであり、社会的資産であることを考慮すれば、
288 いかにか科学的に合理性のあるアプローチで人的、経済的、時間
289 的負担を最小限にして最大限の安全性を確保するかが課題であ
290 ると思われる。

291 ここで、これらの課題の達成は、医薬品供給側の適切な対応
292 を全ての前提にしていることを改めて確認する必要がある。例
293 えば、前述の「医薬品生産のある工程にウイルス、ウイルス様
294 粒子又はレトロウイルス様粒子が検出されないが、未知の何か
295 があるかもしれない‘おそれ’がある」という問題設定では、
296 「医薬品生産のある工程にウイルス、ウイルス様粒子又はレト
297 ロウイルス様粒子が検出されない」と判断した試験が、その時
298 点の科学的水準から見て妥当なものであることを当然の前提条
299 件としている。こうした前提の成立に疑問がある場合は、「未
300 知の何かがあるかもしれない‘おそれ’がある」と問われるの
301 は当然である。

302 2.4. 適用範囲

303 国内で使用される生体組織や体液に由来する日局生物薬品及
304 びヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品を適用対象
305 とする。一方、血液製剤に関しては、生物学的製剤基準に記載
306 され、また「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関
307 するガイドライン」が適用されるので、日局参考情報の適用対
308 象外とする。更に生物起源由来物質でもアミノ酸、糖類、グリ
309 セリンなどのような比較的低分子の化合物や、感染性や病原性
310 を示す高分子化合物でもゼラチンのようなものは、その製法や
311 精製法からウイルスの迷入の可能性が考えられないケースが多
312 く、また、タンパク質には適用できないような強力なウイルス
313 不活化/除去操作を適用することも可能なので、これらについ
314 ては、適用対象外とするのが合理的である。ただし、本情報に
315 盛り込まれた事項のうち合理的に適用できる部分があれば、参
316 考にすればよい。なお、日局には記載されていない生物薬品で
317 あっても、本文書の適用対象となる日局生物薬品と同様なもの
318 については、本参考情報を参考にしてウイルスに対する総合的
319 な安全確保対策をとることが推奨される。

320 2.5. 日局生物薬品がウイルスに汚染される可能性(ウイルス 321 の汚染源)

322 日局生物薬品がウイルスに汚染される可能性(ウイルスの汚
323 染源)について注意を喚起し、また対応策について言及してお
324 くことは、ウイルス汚染の可能性をもとから絶ち、安全性確保
325 の確率を高めるという意味において重要である。生物薬品の多
326 くはヒト又は動物の組織、体液等を起源・原材料とした「医薬
327 品製造基材」から製造され、その精製過程や製剤化の過程にお
328 いても生物起源由来の試薬、カラム材料又は医薬品添加剤とし
329 て生物起源由来物質を用いる場合があることより、これらを汚
330 染源として伝播するウイルスについて十分な安全対策を実施し
331 なければならない。また、ヒト又は動物起源細胞株由来のタン
332 パク質医薬品についても医薬品製造基材である細胞株及びそれ
333 以降の製造過程におけるウイルス汚染の可能性について配慮が
334 必要であることは医薬業審発●●第〇〇〇号通知に述べられて
335 いるとおりである。

336 なお、ここで「医薬品製造基材」とは、原薬の品質・安全性
337 を確保する上で決定的に重要な位置付けにあると定めた原薬製
338 造のための出発素材と定義する。「医薬品製造基材」は、ヒト
339 又は動物の組織、体液等そのものである場合もあり、尿等に
340 っってはプールしたものである場合もあり、また、一定の処理を

341 経たものである場合もある。ウイルス汚染に関する本格的な試
342 験、評価及び管理は「医薬品製造基材」を起点とする考え方で
343 実施するのが合理的であることも多いと思われる。「医薬品製
344 造基材」段階で試験、評価、又は品質管理の程度を徹底化すれ
345 ばするほど、より上流段階の原材料や個体レベルでの評価や管
346 理は合理化することができる。逆に、上流段階の原材料や個体
347 レベルでの評価や管理の程度を厳密にすることによって、「医
348 薬品製造基材」段階での試験、評価、又は品質管理の程度を合
349 理化することもできる。

350 現在日局に記載されている生物薬品のウイルスに対する安全
351 性確保のための方策は、個々の製剤に規定された製造方法や規
352 格試験法にうかがわれるが、起源・原材料・医薬品製造基材か
353 ら精製工程、最終製品に至る全体を俯瞰した、総合的かつ合理
354 的なウイルス安全性確保対策についての統一された方針や情報
355 については明確にされてこなかった。まず第一に重要な要素は、
356 起源動物、原材料、医薬品製造基材のいずれかの段階でウイル
357 ス汚染の可能性を徹底的に排除する方策を講ずることである。
358 生物薬品の例ではないが、原材料・医薬品製造基材からのウイル
359 ス汚染の例としては、古くは血液分画製剤においてA型肝炎
360 ウイルス(HAV)やC型肝炎ウイルス(HCV)が混入したケースが
361 知られている。また、1980年代の血漿分画製剤によるヒト免
362 疫不全ウイルス(HIV)感染も記憶に新しいところである。今回
363 の参考情報ではこのような歴史的教訓に学びながら、日局生物
364 薬品のウイルスに対する総合的な安全性を確保するための具体
365 的な指針を示そうとするものである。ヒト由来で病原性を持つ
366 感染性ウイルスで、医薬品原材料等に混入する可能性があり、
367 注意すべきものとして現在までに明らかになっているものには、
368 HIV、HAV、B型肝炎ウイルス(HBV)、HCV、ヒトT細胞白血
369 病ウイルス(HTLV-I/II)、ヒトパルボウイルスB19、サイ
370 トメガロウイルス(CMV)などがある。ヒト又は動物由来の組
371 織、体液などを原材料・医薬品製造基材とする生物薬品には、
372 常にこのようなヒトに対して病原性が知られているウイルスに
373 による汚染やその他のウイルス潜在の可能性があり、安全対策は
374 徹底して実施する必要がある。また、原材料・医薬品製造基材
375 とする生体成分以外の材料からのウイルス汚染の可能性、例え
376 ば、製造工程で酵素やモノクローナル抗体カラムを用いる場合
377 又は安定化剤にアルブミンなどを用いる場合には、それぞれの
378 起源動物あるいは細胞由来のウイルスなどによる汚染の可能性
379 に対する注意も必要である。更に、製造施設環境から汚染され
380 る可能性や製造従事者より汚染される場合、又は製品取扱い中
381 におけるウイルス汚染の可能性も考えられないわけではないの
382 で、これらにも留意した対策が必要である。

383 ヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品の場合、細
384 胞には、潜伏感染又は持続感染状態のウイルス(例えば、ヘル
385 ペスウイルス)又は内在的なレトロウイルスが存在している可
386 能性がある。また、1)感染した動物からの細胞株の入手、2)細
387 胞株を樹立するためのウイルスの使用、3)汚染された生物起源
388 由来の試薬(例:動物血清成分)の使用、4)細胞取扱い中におけ
389 る汚染などにより、外来性のウイルス汚染が発生する可能性が
390 ある。医薬品製造過程では、1)培養などに使用する血清成分の
391 ような生物起源由来の試薬の汚染、2)目的タンパク質をコード
392 する特定の遺伝子の発現を誘導するためのウイルスの使用、3)
393 精製等に使用するモノクローナル抗体アフィニティーカラムの
394 ような試薬の汚染、4)製剤化に使用する添加剤の汚染、5)細胞

395 及び培養液の取扱い中における汚染などの原因により外来性ウ
396 イルスが最終製品に迷入する可能性がある。なお、細胞培養バ
397 ラメーターをモニターすれば、外来性ウイルスの汚染の早期発
398 見に役立つとされている。

399 2.6. ウィルス安全性確保の基本

400 ヒト又は動物由来の組織、体液、細胞株等を原材料・医薬品
401 製造基材とする生物薬品のウイルスに対する安全対策は、次に
402 示す複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成される。

- 403 (1) ウィルス汚染の可能性(汚染源)について熟知すること
- 404 (2) 原材料及びその起源たるヒトや動物の適格性に関して慎
405 重に吟味すること、及び医薬品の製造基材と定めた段階の試料
406 において徹底的な解析とスクリーニングを行い、ウイルス存在
407 の有無及び存在するウイルスの種類・性質について検討するこ
408 と
- 409 (3) ウィルスやウイルス様粒子が存在した場合、どの程度ヒ
410 トへの有害性が高いかを検討・確認すること
- 411 (4) ヒトに感染性や病原性を示すウイルスが存在しないよう
412 な生物起源製造関連物質(試薬、抗体カラムなど)を選択するこ
413 と
- 414 (5) 必要に応じて最終製品を含む製造工程の適当な段階の製
415 品のウイルス否定試験を実施すること
- 416 (6) 製造工程によるウィルスクリアランスを達成するために
417 工程中にウイルスの除去・不活化に関する効果的な方法を用い
418 ること。各種の方法の組合せによるより高いウィルスクリア
419 ランスの達成に留意すること
- 420 (7) 周到なウィルスクリアランス試験計画を立てること
- 421 (8) ウィルス不活化及び除去を評価する試験を実施し、評価
422 すること

423 製造業者は、それぞれの製品や製造工程について、ウイルス
424 に対する安全性を保証するための総合戦略の中で採用したアプ
425 ローチを説明し、その妥当性を示す必要がある。その際、参考
426 情報で推奨されているアプローチを合理性がある限り適用す
427 べきである。

428 2.7. ウィルス試験の限界

429 ウィルスの存在の有無を検出するにはウイルス試験を実施す
430 る。しかし、ウイルス試験には、それだけでウイルスが存在し
431 ないことを決定的に結論づけたり、製品の安全性を確立するの
432 に十分であるというものはなく、限界があることを認識してお
433 く必要がある。例えば、1)統計的理由により低濃度のウイルス
434 を検出するときの感度がサンプルサイズに依存するなど定量性
435 の面で固有の限界がある。また、2)通常、いかなるウイルス試
436 験法にも検出限界が存在するため、ウイルス試験の結果が陰性
437 であってもウイルスの存在を完全に否定できないこともある。
438 更に、3)用いたウイルス試験法がヒト又は動物由来の組織、体
439 液等に存在するウイルスの検出に特異性や感度において必ずし
440 も適切ではなく、それらを検出できない場合もあり得る。

441 ウィルス試験の方法は学問や技術の進歩と共に向上するため、
442 試験の実施にあたりその時点での科学的に最高水準の技術を取
443 り入れ、適切に行うことでウイルス検出の確度を高める努力を
444 前提とすることはいうまでもないが、それでも、上記の様々な
445 限界を完全に乗り越えることはできない。また一方、生物薬品
446 の製造過程では、ウイルスが混入してくる可能性を完全には否
447 定できないので、これらを念頭に置いた上で安全対策を講ずる
448 必要がある。

449 したがって、最終製品に感染性ウイルスが存在しないという、
450 より確実な保証は、多くの場合、原材料・医薬品製造基材や製
451 品を直接試験して否定することのみでは得られず、その精製法
452 のウイルス不活化/除去能力を併せて示すことによって得られ
453 ると考えるべきである。

454 2.8. ウィルスクリアランス試験の役割

455 前項で述べたウイルス試験の限界及びヒト・動物由来の生物
456 薬品の原材料・医薬品製造基材にはウイルス潜在の可能性があ
457 ること、又は製造過程での外来性ウイルス迷入の可能性を前提
458 にすると、ウイルスに対する安全対策の上で重要なことの一つ
459 は、原材料などにおいて検出できなかったウイルス及びその後
460 の不測の事態で迷入したウイルスを製造工程でいかに除去や不
461 活化ができるかである。ウィルスクリアランス試験を実施する
462 目的は、精製工程や、製造工程中に組み込まれたウイルス除去
463 や不活化過程が、どのようなウイルス除去/不活化能力を有し
464 ているかを実験的に評価することである。このためにウイルス
465 粒子のサイズ、形状、エンベロープの有無、核酸の種類(DNA
466 型、RNA型)、耐熱性や化学的処理に対する抵抗性などの特性
467 を考え、適切なウイルスを選択し、実験室規模での添加試験
468 (スパイク試験)を実施することにより、原材料などにおいて検
469 出できなかったウイルス及びその後の不測の事態で迷入したウ
470 イルスに対する除去及び不活化能力を検討・評価することが必
471 要である。

472 このように、ウィルスクリアランス試験の役割は、製造工程
473 が有するウイルス除去及び不活化能力をモデル試験により推測
474 することであり、ヒト又は動物由来の個々の生物薬品がウイル
475 ス安全性に関して受け入れられるレベルに達しているという科
476 学的根拠を得ることに寄与するものである。

477 ウィルスクリアランス試験の実施に際しては、個々の製品ご
478 とにその起源、原材料・医薬品製造基材や製造方法の特徴を十
479 分に考慮して、最終製品がウイルス安全性において問題がない
480 ことを最も確実にかつ合理的に保証できるよう適切なアプロ
481 ーチ法を採用する必要がある。

482 3. 原材料・医薬品製造基材

483 3.1. 原材料・医薬品製造基材の起源たる動物種と採取部位に 484 依存した問題と対策

485 現在日局に収載されている生物薬品でウイルスに対する安全
486 対策が必要なものの原材料・医薬品製造基材は、動物種とし
487 ては主にヒト、ウシ、ブタ、ウマなどより得ている。いずれも健
488 康な個体由来であるべきことは当然である。動物の場合、野生
489 の動物は避け、可能な限り適切に規定された特定病原体感染防
490 止条件(SPF: specific pathogen-free)に適合したコロニー由来
491 で、適切な微生物汚染防止策や汚染監視システムを含む衛生管
492 理の行き届いた環境下で飼育された動物個体を使用する。食肉
493 基準がある動物種についてはこれを満たした動物個体を使用す
494 る。動物種に応じて考慮対象とすべきウイルスが異なってくる
495 が、動物個体の衛生管理状況、食肉基準等への適合状況によっ
496 ては、検討すべきウイルスを更に絞り込むことも可能であろう。
497 一方、同一の動物種であっても、原材料・医薬品製造基材を採
498 取した部位に応じて対策を講じる必要がある。例えば、血液
499 やある特定の組織から原材料・医薬品製造基材を得る場合には、
500 それぞれに特徴的に存在する可能性があるウイルスのリスク度
501 やそのウイルスが増殖するリスクについて考慮する必要がある。
502 その方策は、尿や乳汁などの体外排泄物や分泌物が原材料・医

503 薬品製造基材である場合のそれとは異なるかもしれない。なお、
504 下垂体などの原材料を用いる場合は伝達性海绵状脳症(TSEs)
505 に対する考慮も必要となるであろうが、これらの病原体に対す
506 る方策は本参考情報では対象範囲外とする。基本は、当該動物
507 にTSEsの汚染の報告がない国(地域)由来の原材料などやTSEs
508 に感染していない動物あるいは感染の危険性が報告されていな
509 い動物種由来の原材料などを使用することである。使用する原
510 材料などとTSEsに対する考慮事項について明確でない点があ
511 る場合にはあらかじめ規制当局と協議することが推奨される。

512 わが国における生物薬品の製造に用いられる原材料・医薬品
513 製造基材としては以下のものがある。

514 (1) ヒト由来生物薬品

515 ヒト由来生物薬品の原材料を得るソースとしては、血漿、胎
516 盤、尿などが用いられている。これらの原材料については、
517 各々の原材料を得た個人ごとにその適格性を問診したり検査し
518 たりすることが可能なケースと原材料の種類によっては個人レ
519 ベルでの十分な検査ができない場合がある。個人レベルで十分
520 な検査が不可能な場合は、その後の製造工程における適切な段
521 階、例えば医薬品製造基材と規定した段階でウイルス汚染を否
522 定する検査を行う必要がある。

523 (2) ヒト以外の動物を用いて製造される生物薬品

524 動物由来の生物薬品としては、ウシ、ブタ、ウマなどの血漿
525 や各種組織より、ヘパリンや性腺刺激ホルモンなどが製造され
526 ている。

527 (3) ヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品

528 ヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品の場合、ヒ
529 ト又は動物起源細胞株が実質的な原材料であり、医薬品製造の
530 直接の製造基材はクローン化された細胞株から調製された細胞
531 バンク(マスター・セル・バンク、ワーキング・セル・バンク)
532 である。ウイルス安全性面での適格性は、一般には細胞バンク
533 レベルで十分に検討すればよいと考えられるが、起源たる動物
534 のウイルス面に関する情報やマスター・セル・バンクの基で
535 ある細胞株樹立の経緯が詳細であればあるほど、マスター・セ
536 ル・バンクの適格性評価試験をより適切かつ合理的に計画及び
537 実践できることはいうまでもない。

538 3.2. 原材料・医薬品製造基材の供給源としてのヒトや動物の 539 適格性評価試験

540 (1) ヒト由来生物薬品

541 ヒト由来生物薬品にあつては、健康なヒトから得た体液など
542 を用いることが必須である。更に、各々の原材料を得た個人ご
543 とにその適格性を問診したり検査したりすることが可能でかつ
544 必要なケースでは、適切なプロトコルに従って問診を行うと
545 共に、特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いて
546 血清学的検査を行い、少なくともHBV、HCV及びHIVの存在
547 が否定されたヒトより得た原材料を用いるべきである。また、
548 特異性、感度及び精度が十分に評価された核酸増幅法(NAT)を
549 用いてHBV、HCV及びHIVの遺伝子の検査を実施する必要が
550 ある。

551 一方、ヒト尿のように各々の個人レベルでは通常健康診断
552 程度以上の十分な検査を行うことができないか又は個別検査す
553 ることが合理的ではない原材料にあつては、プールした原材料
554 を医薬品製造基材として、特異性、感度及び精度が十分に評価
555 された抗原検査やNATなどを用いて少なくともHBV、HCV及
556 びHIVの存在を否定しておくべきである。

557 (2) ヒト以外の動物を用いて製造される生物薬品

558 生物薬品の製造に用いられる動物は、適切な健康管理を行わ
559 れており、様々な検査によりその動物が健康であることが明ら
560 かにされている必要がある。更には、飼育されている群が適切
561 に管理された飼育条件にあつて全く異常な個体が発生していな
562 いことも必要である。また、ヒトに感染症や疾病をもたらすこ
563 とが知られている各々の動物特有のウイルスの存在については、
564 否定できる情報や科学的根拠を示すか、血清学的又はNATな
565 どを用いて否定しておくべきである。各々の動物に感染するこ
566 とが知られている人獣共通感染ウイルスの例を表2に暫定的に
567 示した。表2は更に吟味して完成する必要があるが、これら全
568 てについて、各動物個体、原材料となる組織、体液など、又は
569 プールした原材料(医薬品製造のための直接の基材)のレベルな
570 どで実際に試験を行って否定することが必須であるという意味
571 では必ずしもない。表2は動物の由来、健康状態、健康管理や
572 飼育状況、食肉基準に適合しているか否かなど、多くの関連情
573 報を含め、ある特定の動物種を起源とした場合にどのようなウ
574 イルスに着目して試験を行うべきか、必ずしも行う必要がない
575 かなどを総合的に考察するための参考資料の一つとして利用す
576 るためのものである。個々のケースについてはどのようなウイル
577 スを対象にどのような検討を行えば現実問題として合理的な
578 のかについて十分に吟味し、その根拠を明らかにすることが重
579 要である。

580 (3) ヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品

581 医薬品製造基材であるマスター・セル・バンク(MCB)にお
582 いて、医薬品審発●●第○○○号通知に記載された要領に沿っ
583 て内在性及び非内在性のウイルスによる汚染の有無を徹底的に
584 検討する必要がある。また、医薬品製造のためにイン・ビトロ
585 細胞齢の上限にまで培養された細胞(CAL)についても、適切な
586 外来性ウイルス試験(例えば*in vitro*及び*in vivo*試験)及び内在
587 性ウイルスの存在の有無について試験を実施し、評価する必要
588 がある。医薬品製造のための出発細胞基材としての各ワーキン
589 グ・セル・バンク(WCB)については、それ自体を対象に又は
590 各WCBを培養したCALの段階で、外来性ウイルスに関する試
591 験を実施すること。適切な非内在性ウイルスの試験がWCBの
592 もとであるMCBで実施され、かつ、そのWCBに由来するCAL
593 において外来性ウイルスの試験が実施されている場合、同様の
594 試験は当該WCBでは不要である。

595 4. 製造及びウイルス試験にかかわる留意事項

596 ヒトあるいは動物由来の組織、体液などからウイルス面で安
597 全性が高い生物薬品を製造するには、2.5.で述べたようなウイル
598 スの汚染源に配慮しつつ、原材料となる組織や体液など又は
599 医薬品製造基材からのウイルス汚染の可能性を排除すると共に、
600 製造工程や製品取扱い中の汚染、製造従事者や製造施設環境か
601 らのウイルスなど汚染の可能性を極力低減させるため、適切な
602 製造条件及び技術の採用、製造環境の整備などを行う必要があ
603 る。

604 更に、近年のめざましい技術進歩をふまえ、有用なウイルス
605 検査技術やウイルス不活化/除去技術を積極的に導入する必要
606 がある。ウイルス不活化/除去については、原理の異なる二つ
607 以上の工程を採用することが望ましい。また、医薬品と同程度
608 の品質を持つ試薬を用いることによりウイルスの迷入の可能性
609 に対する安全性を高める必要がある。代表的な不活化/除去工
610 程としては、①加熱(例えば、55～60℃、30分の加熱で肝炎

611 ウイルスのような一部の例外を除き大部分のウイルスが不活化
612 するとされている。血液や尿由来の製品では液状60℃、10～
613 24時間処理、乾燥加熱処理の例もある)、②有機溶媒・界面活
614 性剤処理(S/D処理)、③膜ろ過(15～50 nm)処理、④酸性処
615 理、⑤放射線処理(γ線照射など)、⑥カラムクロマトグラフィー
616 処理(例えば、アフィニティークロマトグラフィー、イオン
617 交換クロマトグラフィー)、⑦分画処理(例えば有機溶媒分画、
618 硫酸アンモニウム分画処理)、⑧抽出処理、などがある。

619 4.1. 精製工程前のウイルス試験

620 (1) ヒト由来生物薬品

621 精製工程前のウイルス試験の試験試料として想定されるのは、
622 多くの場合、原材料として得られた個人の体液や組織、又はこ
623 れらをプールしたり、抽出物とした医薬品製造基材である。こ
624 れらのケースでは、既に3.2.(1)で述べたように、特異性や感度、
625 精度が十分に評価された試験法を用いて少なくともHBV、
626 HCV及びHIVの存在を否定しておく必要がある。精製工程前
627 の未精製バルクが医薬品製造基材より下流にある場合でも、医
628 薬品製造基材段階で適切なウイルス試験がなされ、ウイルスの
629 存在が否定されていれば、製造基材段階から生物起源由来の試
630 薬などを用いて調製される特別なケースなどを除いて、精製工
631 程前ウイルス試験を重複して実施する必要は必ずしもないと
632 われる。

633 (2) ヒト以外の動物を用いて製造される生物薬品

634 4.1.(1)と同様に、精製工程前のウイルス試験の試験試料とし
635 て想定されるのは、多くの場合、原材料として得られた動物の
636 体液や組織、又はこれらをプールしたり、抽出物とした医薬品
637 製造基材である。これらのケースでは、生物薬品の製造に用い
638 られる動物に存在することが知られており、ヒトに感染症や疾
639 病をもたらすことが明らか又はその可能性が高いウイルスに
640 ついて、既に3.2.(2)で述べたように存在を否定できる情報を示
641 すか、特異性や感度、精度が十分に評価された血清学的検査あ
642 るいはNATなどを用いてその存在を否定しておく必要がある。
643 精製工程前の未精製バルクが医薬品製造基材より下流にある場
644 合の考え方は、(1)の場合と同様である。

645 (3) ヒト又は動物起源細胞株由来のタンパク質医薬品

646 この場合は、一般に、医薬品製造基材は細胞バンクであり、
647 細胞培養後ハーベストされた細胞及び培養液の単一又は複数の
648 プールからなる未加工/未精製バルクが精製工程前の試験試料
649 となる。未加工/未精製バルクが必ずしも細胞を含まず培養液
650 からなる場合もある。MCBやWCBレベルでのウイルス試験に
651 よるウイルス存在の否定は、培養終了後の未加工/未精製バル
652 クにおけるウイルス存在の否定を必ずしも意味するものではない。
653 また、CALでの試験も通常一回行われるのみなので、バリ
654 デーションとしての意味合いは大きい。恒常的なウイルス
655 否定を保証するものではない。培地に血清や生物起源由来の成
656 分が使用されるときには、これらのロット更新という変動要因
657 もあるので、CALでの試験をロット更新ごとに行わない限り
658 未加工/未精製バルクレベルでの恒常的なウイルス否定を保証
659 することはできない。

660 未加工/未精製バルクとして典型的なサンプルは培養槽から
661 取り出された後、処理を行っていないものである。これは、細
662 胞培養中に迷入した外来性ウイルス汚染の可能性を高確率で検
663 出するのに最も効果的な段階の一つである。ウイルス試験はこ
664 の未加工/未精製バルクの段階で適切に実施されるべきである。

665 ただし、ごく一部工程を進めることによってウイルス試験がよ
666 り高感度に行える場合には、この限りではない(例：未加工/
667 未精製バルクがウイルス試験に用いる培養細胞に毒性を示すが、
668 部分的に処理したバルクにおいては毒性を示さないようなケー
669 ス)。培養槽から取り出されたそのままの細胞、破碎細胞及び
670 培養上清からなる混合物を処理を施すことなく試験することが
671 適切な場合もある。

672 未加工/未精製バルクについては、パイロットプラントスケ
673 ール又は実生産スケールから得た未加工/未精製バルクの少な
674 くとも3ロットについてウイルス試験を行うことが最低限の要
675 求として求められる。更に、それ以降の各製造バッチについて
676 も何らかの外來性ウイルス試験を実施することを考慮してみ
677 ることが望まれている。この未加工/未精製バルクにおけるウ
678 イルス試験の範囲、程度及び頻度を決定するにあたっては、以
679 下のような諸点を考慮する必要がある。例えば、目的産物を生産
680 するために用いられる細胞株の種類・性質、細胞株の適格性試
681 験のため実施されたウイルス試験の程度と試験結果、培養方法、
682 原材料の起源とウイルスクリアランス試験の結果などである。
683 未加工/未精製バルクにおける試験として一般に用いられてい
684 るのは、一種又は数種の細胞株を用いる*in vitro*スクリーニン
685 グ試験である。なお適宜、NAT試験その他の適切な試験法を
686 用いるとよい。

687 一般に、外来性ウイルスが検出されたハーベストは、医薬品
688 などを製造するために用いるべきではない。もしこの段階で何
689 らかの外来性ウイルスが検出されたならば、その汚染の原因を
690 突きとめるために製造工程を注意深く点検し、適切な対応をと
691 るべきである。

692 4.2. 中間原料などの受入れ試験としてのウイルス検査

693 ヒト又は動物由来の組織、体液などから生物薬品を製造する
694 場合、原材料や医薬品製造基材として部分的に加工された中間
695 原料を他の製造業者より購入し製造に用いる場合もある。この
696 場合、原材料など製造業者により既に本参考情報に沿った試験が
697 行われている場合は、これらの中間原料を購入し、生物薬品を
698 製造するメーカーにおいて、受入れ試験としてどのようなウ
699 イルス検査を実施すれば適切かについて検討し、検査の実施の有
700 無、検査する試験の内容を含めてその合理的根拠を明らかにし
701 ておく必要がある。

702 一方、原材料など製造業者により本参考情報に沿った試験が
703 行われていない場合は、本文書に沿い中間原料を直接の医薬品
704 製造基材とみなし、必要な全てのウイルス否定試験を行う必要
705 がある。

706 4.3. 最終製品におけるウイルス試験

707 最終製品(又はそれに至る製造段階のいずれかの製品)におい
708 てどの程度のウイルス試験を実施すべきかは、原材料や医薬品
709 製造基材の種類、原材料や医薬品製造基材の各種ウイルス検査、
710 製造工程におけるウイルス除去及び不活化工程の評価試験の結
711 果、及び製造工程においてウイルスが迷入する可能性がどの程
712 度あるかなどを勘案して総合的に決定する必要がある。原材
713 料・医薬品製造基材の選択、原材料・医薬品製造基材又は中間
714 原料に対するウイルス試験、製造工程中の適切な段階でのウ
715 イルス試験、ウイルスクリアランス試験を的確に実施することな
716 どによりウイルス汚染に対する総合的な安全確保が図られるで
717 であろうことは当然期待される。しかし、原材料が例えば不特定
718 多数のヒト由来のものであり、ウインドウ期のウイルスの存在

719 の可能性があり、若しくはウイルス試験に固有の検出上の限界
720 などがあるといった特殊な事情が背景にあった場合で、万一、
721 製造プロセスに何らかの欠陥(例えば、ろ過膜が破損)や人為ミ
722 スによる原材料などの取違えなどが生じると、最終製品にウイ
723 ルスが汚染してくる可能性もある。このような偶発性のウイル
724 ス汚染を防ぐために、最終製品において原材料などに存在する
725 可能性があるものでも特に危険度の高いウイルスに着目した
726 NATによる検査などを行うことが推奨される場合もあるかも
727 知れない。

728 5. ウイルスクリアランスに関する工程評価

729 5.1. ウイルスクリアランスの工程評価の意義、目的、一般的 730 留意事項

731 ウイルス不活化や除去に関する工程評価はヒト又は動物由来
732 の組織、体液などに由来する生物製品の安全性を確立するため
733 に重要である。このウイルススクリアランスに関する評価を行う
734 ことは、原材料などに存在する可能性がある、若しくは不測の
735 事態により迷入する可能性があるウイルスを除去できるという
736 ことの一定限の保証となる。ウイルススクリアランス試験は、綿
737 密な試験のデザインの下、適切な方法により実施し、合理的に
738 評価される必要がある。

739 ウイルスクリアランス試験の目的は、ウイルスの不活化や除
740 去に有効であると考えられる工程について評価すること、それ
741 らの各工程を合わせて全体としてウイルスがどの程度減少した
742 かを定量的に評価することにある。この目的を達成するには、
743 製造・精製工程における様々な段階にしかるべき量のウイルス
744 を意図的に添加し、以降のそれぞれの工程を経る間に添加され
745 たウイルスがどの程度除去又は不活化されるかを示す必要があ
746 る。その際、必ずしも製造工程の全ての工程について評価する
747 必要はなく、十分なクリアランスが示される幾つかの工程につ
748 いて試験し、評価することによりよい。しかし、評価対象以外のス
749 テップがウイルスの不活化/除去に関する結果に間接的に影響
750 を与える可能性についても留意しておくべきである。なお、ウ
751 イルスクリアランス試験に用いたアプローチについて説明し、
752 その妥当性を明らかにできるようにしておく必要がある。

753 ウイルス量(感染性)は、ウイルス粒子の除去又はウイルス感
754 染性の不活化により減少する。ウイルススクリアランスに関して
755 評価の対象とした各製造工程については、ウイルス量の減少の
756 メカニズムが不活化によるのか除去によるのかに関して推定し
757 ておく必要がある。不活化を評価しようとする工程における試
758 験に際しては、検体を時間を変えてサンプリングし、不活化曲
759 線が描けるように計画するべきである。

760 5.2. ウイルスの選択

761 ウイルスクリアランス試験に使用されるモデルウイルスとし
762 ては、広範囲にウイルス除去/不活化の情報を得るという観点
763 から、DNAウイルス及びRNAウイルス、エンベロープの有無
764 や粒子径の大小において差異があるもの、及びウイルスクリ
765 アランス能力を試験する目的に叶う物理的・化学的処理に対する
766 抵抗性が高いものなどを含む広範な特性を持つウイルス類を選
767 択することが望ましい。これらの特性を網羅するには3種類程
768 度のモデルウイルスを組み合わせたことが必要になる。

769 モデルウイルスを選択する際、原料に存在している可能性の
770 あるウイルスに類似している、若しくは同じ特性を持っている
771 などの理由でウイルスを選択する場合もある。この際、2種類
772 以上のウイルスが候補として選択可能な場合には、原則として

773 ウイルス除去及び不活化処理に対して、より抵抗性の強いウイ
774 ルスを選択する。また、高力価の材料が調製できるウイルスが
775 望ましい(ただし、これがいつも可能であるとはいえない)。更
776 に、使用するそれぞれのウイルスの検出法に関しては、試験対
777 象の各製造工程段階における試料の状態などによって検出感度
778 が影響される可能性もあるので、それぞれの段階において効果
779 的で信頼性の高いアッセイができるようなウイルスを選択する
780 必要がある。なお、ウイルスの選択にあたっては、クリアラン
781 ス試験従事者に健康被害をもたらす可能性も考慮するべきであ
782 る。

783 その他ウイルスの選択に際しての留意事項は、医薬審発●
784 ●第○○○号通知を適宜参考にするといよい。また、バイオ医薬
785 品のウイルススクリアランス試験に用いられるウイルスを表3に
786 示した。これは医薬審発●●第○○○号通知を参照したもの
787 である。ただし、医薬審発●●第○○○号通知はヒト又は動
788 物細胞株由来の製品のウイルス安全性を対象としているので、
789 生物製品の起源・原料によっては、より適切なモデルウイルス
790 を選択する必要があると思われる。

791 5.3. ウイルスクリアランス試験の設計

792 ウイルスクリアランス試験は、目標とする特定の製造工程段
793 階で意図的にウイルスを添加し、当該製造工程のウイルス除去
794 や不活化能力を定量的に評価するものである。

795 ウイルスクリアランス試験の計画を立案する際、検討するこ
796 とが望ましい留意点を以下に示す。

797 (1) 高力価の材料が調製できるウイルスを選択することが望
798 ましいが、その場合には凝集を避けるよう注意を払うべきであ
799 る。凝集が起これば、物理的除去が過大に評価されたり、不活
800 化が過小に評価され、実際の製造での状況を反映しなくなる可
801 能性が生じる。

802 (2) 使用するそれぞれのウイルスの検出法は、ウイルスクリ
803 アランス指数の算定に大きく影響するので、可能な限り検出感
804 度の高い方法を用い、事前に、用いる方法の検出感度を把握し
805 ておく必要がある。それぞれの製造工程段階において十分な感
806 度と再現性を有し、有用で信頼性の高い結果が得られるアッセ
807 イ法である必要がある。結果に関して統計的に適切で妥当な処
808 理が行えるよう、十分な測定サンプル数で実施する必要がある。
809 感染性試験を行う際には、感度保証のために適切なウイルスコ
810 ントロールを含むべきである。感染性を指標としない定量試験
811 もその妥当性を明らかにした上で使用してもよい。また、低濃
812 度のウイルス試料(例えばウイルス粒子数が1 L当たり1 ~
813 1000)を取り扱う場合、ウイルス試料のサンプリングの仕方
814 によって生じる統計学上の問題を考慮に入れるべきである。

815 (3) ウイルスクリアランス試験は、製造業者が当該生物製品
816 の製造工程の規模を縮小した試験系で実施する。GMP上、製
817 造に用いないウイルスを製造施設に持ち込むことはできないの
818 で、ウイルススクリアランス試験は、製造設備とは別のウイルス
819 試験設備で行わなければならない。このためウイルスクリ
820 アランス試験は、ウイルス学的研究を行う設備のある隔離された別
821 の施設で、ウイルスの専門家と精製工程のスケールダウンを設
822 計し、準備に関与した製造技術者が協同で行う必要がある。そ
823 の際のウイルススクリアランス試験はGLPの基本理念に基づき
824 実施しなければならない。

825 (4) この製造規模の縮小版で行うウイルススクリアランス試験
826 における工程の各要素は、実生産規模での製造工程のそれを可

827 能な限り反映したものとし、その妥当性を明らかにする必要がある。クロマトグラフィー装置については、カラムベッド高、
828 線流速、ベッド容量に対する流速の比率(すなわち接触時間)、
829 緩衝液、カラム充填剤の種類、pH、温度、タンパク質濃度、
830 塩濃度、目的物質濃度に関して、全て実生産スケールの製造に
831 相応している必要がある。また、溶出のプロフィールも同様の
832 相応している必要がある。また、溶出のプロフィールも同様の
833 ものが得られなければならない。同様な考え方をその他の工程
834 についても適用すること。やむを得ない事情により実際の製造
835 工程を反映させることができない場合には、それが結果へどの
836 ような影響を及ぼすかを考察しておくべきである。

837 (5) 製造工程のうち、ウイルス不活化/除去に関して原理が
838 異なると考えられる二つ以上の工程を選択し、検討することが
839 望ましい。

840 (6) ウイルスを不活化/除去することが予想される工程につ
841 いて、そのクリアランス能力を個々に評価し、それぞれが不活
842 化工程なのか、除去工程なのか、又は不活化/除去いずれにも
843 関与するのか慎重に検討し、試験を計画すべきである。一般に
844 ウイルスクリアランス試験では、試験対象となる各段階ごとに
845 ウイルスを添加し、当該工程を経た後の感染性の減少度を評価
846 するが、ある工程段階に高力価のウイルスを添加し、工程間の
847 ウイルス濃度を試験することで十分である場合もある。ウイル
848 ス除去が分離・分画操作による場合、可能な範囲で、ウイル
849 がどのように分離・分画されたのか(マスバランス)を検討する
850 ことが望ましい。

851 (7) ウイルスの不活化を評価するためには、試験対象とする
852 工程前の試料に感染性のウイルスをスパイクし、工程を経る間
853 における減少度を計算すべきである。その際、ウイルスの不活
854 化は単純な一次反応でなく、通常、速い“第一相”と遅い“第
855 二相”から構成される複雑な反応であることに留意すべきであ
856 る。したがって試験に際しては、時間を変えて検体をサンプリ
857 ングし、不活化曲線が描けるように計画すべきである。不活化
858 試験においては、最短曝露時間でのポイントに加えて、曝露ゼ
859 ロ時より長く、かつ最短曝露時間よりも短い時間でのポイント
860 を少なくとも1点はとることが望ましい。少なくとも2回の独
861 立した試験を実施して不活化において再現性があることを示す
862 必要がある。ヒトへの病原性が知られているウイルスが迷入す
863 る可能性がある場合には、その不活化に効果的な工程をクリア
864 ランス試験に組み込むよう計画し、可能な範囲で当該ウイルス
865 (若しくは同種又は密接に関連しているウイルス)を試験対象と
866 して更に詳しいデータ(より多数のポイント)をとることが、特
867 に重要である。ウイルス負荷量は、スパイクした出発物質中の
868 ウイルス量の実測値に基づいて定めるべきであるが、實際上こ
869 れが困難な場合には、スパイクに用いたウイルス溶液の力価か
870 らウイルス負荷量を算出することになる。試験対象の工程条件
871 下では不活化があまりにも速く、不活化曲線を作成することが
872 できない場合、不活化により事実上感染性が失われていること
873 を適切な試験系により示す必要がある。

874 (8) 工程前の試料中にウイルスに対する抗体が存在する場合
875 には、ウイルス除去及び不活化工程におけるウイルスの挙動に
876 影響を及ぼす可能性があるため、このことを考慮に入れた上で
877 クリアランス試験を実施する必要がある。

878 (9) 工程前の試料中に添加するウイルス量は、その製造工程
879 のウイルス除去及び不活化能力を評価するのに十分な量とする。
880 ただし、添加するウイルスが製品の特性を変えたり希釈による

881 製品中のタンパク質の挙動を変えたりすることがないよう、工
882 程前の試料の容量に対してできるだけ少量とするのが望ましい。
883 (10) 被験試料中のウイルスは、可能な限り超速心分離、透析、
884 保存などの操作を行わずに定量することが望ましい。しかし、
885 阻害物質や毒性物質の除去のための操作、又は全ての試料を同
886 時に定量するために一定期間保存することなど、定量前に何ら
887 かの処理をすることが避けられない場合もある。希釈、濃縮、
888 ろ過、透析、保存など、測定試料調製のための操作を伴う場合
889 は、それによるウイルス感染性における変化を評価するために、
890 同様な調製手順を経るコントロール試験を並行して行う必要が
891 ある。

892 (11) 緩衝液又は製品(に含まれる目的タンパク質やその他の
893 成分)が指示細胞に望ましくない影響を及ぼす可能性がある。
894 したがって、これらのウイルス力価測定法に対する毒性作用又
895 は干渉作用をそれぞれ個別に評価して、測定に支障のないよう
896 な対策を講ずるべきである。仮に、緩衝液がウイルス試験に用
897 いる指示細胞に対して毒性を有する場合は、希釈、pHの調整、
898 又はスパイクウイルスを含む緩衝液の透析等を試みるとよい。
899 製品(目的タンパク質など)が抗ウイルス活性を持っている場合、
900 クリアランス試験を疑似工程(mock run)、すなわち目的タンパ
901 ク質などそのものは含まない条件下でのクリアランス試験を実
902 施する必要がある。しかし、製造工程によっては、目的タンパ
903 ク質などを除くことや抗ウイルス活性を持たない類似タンパク
904 質で代替することがウイルスの挙動に影響することもあり得る。
905 (12) 同様な緩衝液又はカラムを複数の精製工程で繰り返し使
906 用するケースでは、データを解析する際に、この繰り返し使用
907 の影響を考慮すべきである。ウイルス除去の効果は、その方法
908 が製造工程のどの段階で使用されるかにより変化する可能性が
909 あることに留意する必要がある。

910 (13) 非常に強い殺ウイルス性を有している製造条件を用いて
911 いる場合又は緩衝液などが指示細胞に対し非常に強い毒性や殺
912 ウイルス性を有している場合には、総ウイルスクリアランス指
913 数は過小評価される可能性があるため、ケース・バイ・ケース
914 の考え方に立脚して考えるべきである。逆に総ウイルスクリア
915 ランス指数は、ウイルスクリアランス試験に固有の限界ないし
916 は不適切な試験計画のために過大評価される場合もあることに
917 留意する必要がある。

918 (14) ある特定のウイルス除去/不活化工程のクリアランス能
919 はウイルスの種類によって異なることを考慮する必要がある。
920 ウイルス除去/不活化工程のうち、特異的な作用原理・機構に
921 よりウイルスクリアランスを発揮する工程は、その作用機構に
922 当てはまるウイルス類に対しては極めて有効であるが、それ
923 以外のウイルスに対しては有効でない可能性がある。例えば、
924 S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理は、一般に脂質膜を有する
925 ウイルスに対しては有効であるが、脂質膜を有しないウイルス
926 に対しては有効でない。また、ウイルスによっては通常の加熱
927 工程(55 ~ 60°C, 30分)にも抵抗性を示すものもある。このよ
928 うなウイルスに対してクリアランスを期待する場合は、条件を
929 更に強くするか、作用原理・機構が異なる工程の導入を考慮す
930 る必要がある。S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理や加熱処理
931 とは原理が異なるウイルス除去膜処理工程は、膜の特性上、こ
932 れを通過できないサイズを持つ広範囲のウイルスに対して有効
933 である。一方、目的タンパク質を特異的に吸着させるアフィニ
934 ティークロマトグラフィー工程は、目的タンパク質以外のウイ

935 ルスなどを徹底して洗い流すことも可能なので、ウイルス除去
936 に一般に有効である。イオン交換クロマトグラフィーやエタノ
937 ール分画処理工程などにおいては、製品中の目的タンパク質と
938 各種ウイルス類との分離・分画状況は様々な様相を呈するが、
939 これらの工程が他の処理工程で十分に不活化・除去できないウ
940 イルスのクリアランスに有効であるケースも少なくない。

941 (15) ウイルスクリアランスは、例えば、不活化工程が2段階
942 以上ある場合、相互補完的分離工程が複数ある場合、又は不活
943 化及び分離工程が複数組み合わせられたような場合に効果的に達
944 成される。分離工程においては、個々のウイルスの物理的・化
945 学的特性がゲル・マトリクスとの相互作用や沈降特性に大きく
946 影響し、ウイルスごとに分離状況に違いが生じる可能性がある。
947 しかし、こうした変動要因にもかかわらず、相互補完的分離工
948 程の組合せや、又は不活化工程と分離工程との組合せにより、
949 効果的なクリアランスが達成される。また、クロマトグラフィ
950 ー工程、ろ過工程及び抽出工程などの分離工程で、目的ウイル
951 スとモデルウイルスの分離に影響する項目などをふまえて十分
952 に吟味してデザインしたものは、適切にコントロールされた条
953 件下で操作を行った場合、効果的なウイルス除去工程となり得
954 る。

955 (16) ウイルスクリアランス工程として有効であることを示す
956 ために、少なくとも2回以上の独立した試験により添加ウイル
957 ス量の低減に再現性があることを立証できるよう試験計画を立
958 てる必要がある。

959 (17) クロマトグラフィー用カラムなどのウイルスを除去する
960 能力が、繰り返し使用した後又は経時的に低下する可能性がある。
961 カラムなどの繰り返し使用ができるかどうかはカラムを数
962 回使用した後にウイルスクリアランスに関する性能を示す指標
963 を測定することにより評価できる。

964 (18) その他、生物薬品のウイルスクリアランス試験の設計に
965 関しては医薬審発●●第○○○号通知を適宜参考にすること。

966 5.4. ウイルスクリアランス試験結果の解釈

967 5.4.1. ウイルスクリアランス指数の評価

968 ウイルスクリアランス指数は、製造工程においてクリアラン
969 ス試験の対象とした各製造段階を経る間のウイルス量(ウイル
970 ス感染性：力価)の減少度を対数で表したものである。製造工
971 程全体における総ウイルスクリアランス指数は、これら各製造
972 段階でのウイルスクリアランス指数のうち適切に評価できるも
973 のを加算することにより得られる。

974 得られた各ウイルスクリアランス指数及び総ウイルスクリア
975 ランス指数が受入れ可能かどうかについて、原材料及び製造過
976 程に混入(迷入)する可能性が現実的に考えられる全てのウイル
977 スを念頭において評価し、その妥当性を示すべきである。

978 齧歯類の細胞基材由来のバイオ医薬品のケースのように医薬
979 品製造基材などに何らかのウイルス粒子の存在が認められる場
980 合、当該ウイルスが排除又は不活化されたということのみでな
981 く、ウイルスクリアランスに関して、必要な度を上回る能力
982 が精製工程に組み込まれていて、最終製品の安全性が適切なレ
983 ベルに確保されていることを示すことが重要である。製造工程
984 により除去され、又は不活化されたウイルスの量は、医薬品製
985 造基材などに存在が推定されるウイルス量と比較されるべきで
986 ある。比較をする上で、原材料・医薬品製造基材など中のウ
987 イルス量を測定することが重要である。この測定値は、感染性の
988 測定又はその他の方法、例えば電子顕微鏡(TEM)により、得ら

989 れるべきである。精製工程全体を通して評価した場合、1回の
990 臨床投与量に相当する原材料・医薬品製造基材など中に存在す
991 ると推定されるウイルス量よりはるかに上回るウイルス量を排
992 除することができなければならない。しかし、医薬品製造基材
993 などにウイルスの存在が推定されるというケースは、齧歯類の
994 細胞基材由来のバイオ医薬品を除いては極めてまれであろう。
995 当該医薬品が他の製法では得られず、臨床上也不可欠であり、
996 存在するウイルス粒子に関する感染性を含む情報が明らかであ
997 るなどの特別な場合を除いて、そのような原材料・医薬品製造
998 基材などは、原則として医薬品生産には使用できない。

999 通常は、生物薬品の製造基材には、何らかの試験・検査によ
1000 りウイルスの存在は否定されている。そのような場合、可能性
1001 が現実的に考えられる特定のウイルスをモデルとすることもあ
1002 りうるが、一般的には、5.2.で述べたように、広範囲なウイル
1003 スに関する工程のクリアランス能を示すことのできる適切なモ
1004 デルウイルス類の組合せを選択し、クリアランス試験をすること
1005 になる。このような場合には、ウイルスクリアランスに関する
1006 一般的な数値目標は特に設定できない。工程のウイルスクリ
1007 アランス指数の妥当性は、医薬品製造基材などのウイルス汚染
1008 の現実的可能性をめぐる各種の情報やウイルス否定試験の検出
1009 感度、その他文献の事例などを勘案しながら考察することにな
1010 る。

1011 5.4.2. ウイルスクリアランス指数の計算法

1012 ウイルス除去及び不活化工程のウイルスクリアランス指数*R*
1013 は、次式で示される。

$$1014 R = \log [(V_1 \times T_1) / (V_2 \times T_2)]$$

1015 ここで、*R*=対数で表される減少度であり、*V*₁=工程処理前
1016 の試料の容量、*T*₁=工程処理前のウイルス量(力価)、*V*₂=工程
1017 処理後の試料の容量、*T*₂=工程処理後の試料のウイルス量(力
1018 価)である。

1019 ウイルスクリアランス指数を算出する場合には可能な限り、
1020 試料に添加したウイルス力価でなく、添加後の工程処理前の試
1021 料中に検出されるウイルス力価に基づき算出する。これが不可
1022 可能な場合、スパイクに用いられるウイルス溶液の力価からウ
1023 イルス負荷量を算出することになる。

1024 5.4.3. 結果の解釈及び評価上留意すべき事項

1025 ウイルス不活化/除去工程の有効性に関するデータを解釈、
1026 評価する際には、①試験に使用されたウイルスの適切さ、②ク
1027 リアランス試験のデザイン、③対数で表されるウイルス減少度、
1028 ④不活化の時間依存性、⑤工程のウイルス不活化/除去に影響
1029 する要素・項目、⑥ウイルスアッセイ法の感度、⑦ある不活化
1030 /除去工程が特定種類のウイルスに特に有効である可能性など、
1031 様々な要因を組み合わせて考察する必要がある。更に補足的事
1032 項を以下に示した。

1033 これら様々な要因が結果に影響することをふまえて、適正な
1034 解釈、評価に導くようにする必要がある。

1035 (1) 試験に使用したウイルスの挙動

1036 ウイルスクリアランス試験の結果を解釈するにあたって、ク
1037 リアランスの機構は試験に使用したウイルスの種類によって異
1038 なる可能性があることを認識しておく必要がある。また、使用
1039 されるウイルスは、通常組織培養で製造されるが、製造工程中
1040 において、組織培養ウイルスの挙動は自然界に存在するウイル
1041 スの挙動とは異なっている可能性がある。例えば、自然界に存

1042 在するウイルスと培養ウイルスとでは純度や凝集の程度が異
1043 なっている場合がある。また、分離工程の特性によっては、糖
1044 鎖付加のようなウイルスの表面特性の変化が、分離状況に影響
1045 する可能性がある。これらの点を念頭に置き、結果を解釈する
1046 必要がある場合も考えられる。

1047 (2) 試験の設計

1048 製造工程の変動要因、規模縮小における変動要因などを考慮
1049 に入れてウイルスクリアランス試験は設定されているはずであ
1050 るが、実生産スケールそのものではないのでやむを得ず差異が
1051 生じている可能性もある。データの解釈上、こうした差異を考
1052 慮したり、試験に限界があることに留意する必要がある場合も
1053 考えられる。

1054 (3) ウイルス減少度データの取捨選択

1055 総ウイルスクリアランス指数は、対数で表された各製造段階
1056 での減少度を加算することによって算出される。しかし、複数
1057 の工程、特にほとんど減少を伴わない工程(例えば1 log₁₀以下
1058 の工程)の減少率を加算すると、工程全体を通してのウイルス
1059 除去/不活化能力を過大評価してしまう可能性がある。したがっ
1060 て、1 log₁₀以下のウイルス力価における除去/不活化は正当な
1061 理由がない限り通常計算に入れるべきではない。なお、同一又
1062 は近似した方法を繰り返して達成されたウイルスクリアランス
1063 指数は、合理的な理由がない限り加算するべきではない。

1064 (4) 不活化の時間依存性

1065 ウイルス感染性の不活化は、急速な初期相とそれに続く遅い
1066 相からなる2相性の曲線を示すことも多い。そのような不活化
1067 工程で不活化を免れたウイルスは次の不活化工程で抵抗力がよ
1068 り強くなる可能性がある。例えば、不活化を免れたウイルス
1069 (抵抗性画分)が凝集形態をとった場合、各種化学処理や熱処理
1070 に対しても抵抗性を示す可能性がある。

1071 (5) 対数で表されるウイルス減少度の評価

1072 ウイルス力価の減少度を対数で表してウイルスクリアランス
1073 指数とするため、残存感染性ウイルス量が著しく低減すること
1074 は示せるが、力価は決してゼロにはならないという限界がある。
1075 例えば、mL当たり8 log₁₀感染単位を含む標品から8 log₁₀の
1076 ファクターで感染性の低減があっても、試験の検出限界をも考
1077 慮すれば、mL当たりゼロlog₁₀すなわち1感染単位を残してい
1078 ることになる。

1079 (6) 製造工程の変動因子

1080 スパイクされた試料と緩衝液やカラムとの接触時間などの製
1081 造工程の変動因子の僅かな変動に対しウイルスの除去及び不活
1082 化効果が影響を受けやすい場合も考えられる。このような場合
1083 には、これらの因子の変動が当該製造工程のウイルス不活化効
1084 果に対していかに影響していたかを考慮する必要があるかもし
1085 れない。

1086 (7) 抗ウイルス抗体の存在

1087 試料中に試験に用いるウイルスに対する抗体が存在すると、
1088 ウイルスの分配や不活化処理に対する感受性に影響を与える可
1089 能性がある。ウイルスの感染性を中和するのみでなく、試験結
1090 果の解釈を複雑化する。したがって、試料中のウイルスに対す
1091 る抗体の存在は一つの重要な変動要素であると考えられる。

1092 (8) 不活化/除去工程の新規導入

1093 ウイルスクリアランスが製品の安全性確保にとって重要な因
1094 子と考えられるにもかかわらず、製造工程による感染性に関す
1095 るクリアランスの達成度が不十分である場合には、目的に特に

1096 叶うと考えられる不活化/除去機構を特徴とする工程を新規に
1097 導入したり、既存の工程と相互補完できるような不活化/除去
1098 工程を追加導入すべきである。

1099 (9) ウイルスクリアランス試験の限界

1100 ウイルスクリアランス試験は、最終製品がウイルス安全面か
1101 ら見て受け入れられるレベルに達しているという確証を得るの
1102 に寄与はするが、それそのものが安全性を保証するわけではない。
1103 また、上述のようなウイルスクリアランス試験のデザイン
1104 や実施にかかわる様々な要因や結果の解釈如何が製造工程のウ
1105 イルス感染性除去能力について必ずしも適正ではない評価に導
1106 く可能性もあることに留意する必要がある。

1107 6. 統計

1108 ウイルスクリアランス試験における結果の評価にあたっては
1109 データを統計学的手法を用いて解析する必要がある。また、得
1110 られた結論が支持されるためには、試験結果が統計学的に妥当
1111 性が検証されたものである必要がある。

1112 6.1. ウイルス力価測定における統計学とその留意点

1113 ウイルスの力価測定は他の生物活性の測定と同様、ばらつき
1114 が大きい。ウイルスクリアランス試験を信頼性のあるものとし
1115 ため、ウイルス力価測定の正確さとその測定値から得られる
1116 クリアランス指数の正確さ並びに試験方法の妥当性を評価する
1117 必要がある。統計学的评价の目的は実施したウイルスクリアラ
1118 ンス試験がウイルス学的に適切な水準で実施されていることを
1119 裏付けることである。

1120 1. ウイルス力価測定法には半定量法(quantal method)と定
1121 量法(quantitative method)があるが、半定量法、定量法共に、
1122 統計学的评价の対象となる。

1123 2. 試験の変動は、希釈誤差、統計的な要因、及び測定法に
1124 固有で不可避的なばらつきにより生じる。通常、独立して実施
1125 した試験間のばらつき(試験間変動)は、一試験内で得られた結
1126 果のばらつき(試験内変動)より大きい。

1127 3. 試験内変動の95%信頼限界を求めるとき、通常、平均値
1128 ±0.5 logのレベルに収まるようにするべきである。試験内変動
1129 は一般的な方法で計算する。試験間変動は試験にウイルス標準
1130 品を用いることでモニターできるが、この際のウイルス標準品
1131 の力価の実測値は、別途当該試験法を用いて研究室で測定、確
1132 立しておいた試験結果の平均値のおよそ0.5 log以内であるべき
1133 である。より低い精度の試験を採用するにはそれなりの妥当な
1134 理由が必要である。

1135 6.2. ウイルスクリアランス試験の再現性、信頼限界

1136 ウイルス不活化/除去工程として有効であることを示すため
1137 には、少なくとも2回以上の独立した試験により添加ウイルス
1138 量の低減に再現性があることを立証する必要がある。

1139 一方、クリアランス試験におけるクリアランス指数の95%
1140 信頼限界は、可能な範囲で算出することが望ましい。処理工程
1141 前の材料中のウイルス測定値の95%信頼限界が±sで、工程処
1142 理後のウイルス測定値の95%信頼限界が±aの場合、ウイルス
1143 クリアランス指数の95%信頼限界は

$$1144 \pm\sqrt{(s^2 + a^2)}$$

1145 である。

1146 7. ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合

1147 生産工程又は精製工程を変更する場合には、その変更がウイ
1148 ルスクリアランス能力に関して、直接又は間接に影響しないか

- 1149 を考え、必要に応じて変更した工程を含む全体のウイルスクリ
1150 アランス能力を再度検証する必要がある。精製工程を変更する
1151 とウイルスクリアランスの程度が変わる可能性がある。
- 1152 **8. ウイルスクリアランス試験にかかわる測定法**
- 1153 **8.1. ウイルス感染価の測定法**
- 1154 ウイルス感染価の測定法には、半定量法と定量法がある。半
1155 定量法は動物を用いた感染性試験や、CCID法(Cultured cell
1156 infectious dose：培養細胞感染性価)で、動物や培養細胞の感
1157 染の有無をスコアする方法である。感染価は、感染した動物や
1158 培養細胞の割合で決められる。定量法においては、ウイルス量
1159 と測定される感染性は直線的な関係にある。定量法としてはプ
1160 ラーク法などがある。プラーク法では1プラークが1感染単位
1161 に相当する。測定法は、十分な感度と再現性を持つべきであり、
1162 コントロールを用いて統計学的に分析可能な結果が得られるよ
1163 うにする。半定量法、定量法共に、統計学的評価の対象となる。
- 1164 **8.2. 核酸増幅法(NAT)による検査**
- 1165 核酸増幅法(NAT)による検査は、各々のウイルスに対する血
1166 清学的検査が陰性であるときでも個別の検体やプールされた原
1167 材料・医薬品製造基材又は製品中のウイルスゲノムを高感度で
1168 検出できる方法である。培養系で測定できないHBVやHCV遺
1169 伝子などの検出にも応用できる。また、HBV、HCV及びHIV
1170 に関してはウインドウ期の大幅な短縮が可能になり、ウイルス
1171 安全性評価手段として寄与することが期待されている。しかし、
1172 用いるプライマーの選択によっては検出しようとする目的ウイ
1173 ルスの全てのサブタイプを検出できないこともある。したがっ
1174 て、NATの採用にあたっては、可能な限りの様々なサブタイ
1175 プに対して検出可能かどうかをあらかじめ検討しておく必要が
1176 ある。
- 1177 NATは、ウイルスクリアランス工程評価においてウイルス
1178 除去工程の有効な評価法となりうるが、ウイルス不活化工程で
1179 は、不活化されたウイルスが依然として核酸陽性の結果を示す
1180 ことがあるために、ウイルス不活化の程度が過小評価される可
1181 能性がある。また、NATを導入する場合には、検出感度の妥
1182 当性、ランコントロールとして用いる標準品の選定、プライマ
1183 ーなど用いる試薬の品質の保証・維持及び陽性又は陰性の結果
1184 の解釈において十分な注意を払わなければならない。
- 1185 **9. 記録と保存**
- 1186 ウイルス試験及びウイルスクリアランス試験にかかわる項目
1187 については全て文書化し、保存しなければならない。
- 1188 **10. その他**
- 1189 ウイルス試験及びウイルスクリアランス試験について医薬薬
1190 審発●●第〇〇〇号通知が適切に適用できる場合にはこれを参
1191 考にすること。
- 1192 **11. おわりに**
- 1193 初めに述べたように、日局収載医薬品の品質・安全性などの
1194 確保は、科学の進歩、経験の蓄積を反映してその時代における
1195 最も先端的な方法、考え方でなされる必要がある。
- 1196 日局生物薬品のウイルス安全性を確保するための基本要件を
1197 本参考情報に示したが、ここで述べられたことは新医薬品開発
1198 を行おうとする際の安全性確保策とほぼ同レベルの方策である。
1199 これは、新薬、既承認医薬品いずれもウイルス安全面では同等
1200 の関心を払うべきとの考えに基づいている。また、その時代
1201 における最も先端的な方法、考え方で日局収載医薬品の品質・安
1202 全性などの確保を図るべきとの考え方にも基づいている。更に、
1203 考えうるあらゆるケースを考慮しながら、全ての生物薬品に対
1204 して適用できるよう、網羅的に記述されている。したがって、
1205 長年にわたり医薬品として安全に用いられてきたある個別の生
1206 物薬品の側から見れば、改めて、本参考情報に全て沿って、新
1207 薬に対すると同様のレベルのウイルス試験や工程のウイルスク
1208 リアランス試験を実施するのは必ずしも合理的ではない、とい
1209 うケースもあるかもしれない。個々の生物薬品については、そ
1210 の起源、由来、種類、製造方法、特性、臨床上の用法、過去の
1211 実績等を勘案しながら、ケース・バイ・ケースの原則で最も合
1212 理的に対処していく必要があると考えられる。
- 1213
1214 ~表2略~

表3 ウイルスクリアランス試験に用いられたことのあるウイルスの例

ウイルス	科	属	宿主	ゲノム	エンベロープ	サイズ (nm)	形状	耐性
水疱性口内炎ウイルス (VSV)	ラブドウイルス科 (Rhabdo)	ベジクロウイルス属 (Vesiculovirus)	ウマウシ	RNA	有	70×150	弾丸形	低
パラインフルエンザウイルス (Parainfluenza Virus)	パラミクソウイルス科 (Paramyxo)	レスピロウイルス属 (Respirovirus)又はオルソルブラウイルス属 (Orthorubulavirus)	多種	RNA	有	100 ~ 200+	多様/球形	低
マウス白血病ウイルス (MLV)	レトロウイルス科 (Retro)	ガンマレトロウイルス属 (Gammaretrovirus)	マウス	RNA	有	80 ~ 110	球形	低
シンドビスウイルス (Sindbis Virus)	トガウイルス科 (Toga)	アルファウイルス属 (Alphavirus)	ヒト	RNA	有	60 ~ 70	球形	低
ウシウイルス性下痢ウイルス (BVDV)	フラビウイルス科 (Flavi)	ペスチウイルス属 (Pestivirus)	ウシ	RNA	有	50 ~ 70	多様/球形	低
仮性狂犬病ウイルス (Pseudorabies Virus)	ヘルペスウイルス科 (Herpes)	バリセロウイルス属 (Varicellovirus)	ブタ	DNA	有	120 ~ 200	球形	中
オートグラフィア・カリフォルニカ核多角体病ウイルス (Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus)	バキュロウイルス科 (Baculo)	アルファバキュロウイルス属 (Alphabaculovirus)	昆虫	DNA	有	250~300	多面体	中
ベジウイルス2117 (Vesivirus 2117)	カリシウイルス科 (Calici)	ベジウイルス属 (Vesivirus)	不明	RNA	無	27 ~ 40	正20面体	中
脳心筋炎ウイルス (EMCV)	ピコルナウイルス科 (Picorna)	カルジオウイルス属 (Cardiovirus)	マウス	RNA	無	25 ~ 30	正20面体	中
ウシエンテロウイルス (BEV)	ピコルナウイルス科 (Picorna)	エンテロウイルス属 (Enterovirus)	ウシ	RNA	無	25 ~ 30	正20面体	中
レオウイルス3型 (Reovirus 3)	レオウイルス科 (Reo)	オルトレオウイルス属 (Orthoreovirus)	多種	RNA	無	60 ~ 80	球形	中
シミアンウイルス40 (SV 40)	ポリオーマウイルス科 (Polyoma)	ベータポリオーマウイルス属 (Betapolyomavirus)	サル	DNA	無	40 ~ 50	正20面体	高
パルボウイルス(イヌ, マウス, ブタ) (Parvovirus : canine, mouse, porcine)	パルボウイルス科 (Parvo)	プロトパルボウイルス属 (Protoparvovirus)	イヌ マウス ブタ	DNA	無	18 ~ 24	正20面体	高