

レベル 3) で実施しなければならない。多数の動物を扱うことができ、かつ長期の臨床観察を実施できるレベル 2 又はレベル 3 の施設は、ヨーロッパにはほとんどない。このような試験に要する費用は、アッセイの煩雑さ、発症までの潜伏期間の長さ及び必要となる封じ込め条件を考慮すると、最終的には非常に高額となる。それにもかかわらず、すでに公表されている製造工程の TSE クリアランスに関する研究の大部分では、感染性アッセイの要素がある程度含まれている。試験を実施するには、性質がよく調べられている試験系（系統及び指標動物）を用いるべきである。

感染性の存在を確認したり、感染性の程度を定量化するために利用できる *in vitro* 試験法について、一般的に適用可能なものはまだ存在しない。N2a、GT1 のような培養細胞株は感受性が高く、マウスで馴化された TSE のいくつかの系統が感染する (Klöhn P. C., *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. 100: 11666-11671 (2003))。一方、PrP 遺伝子をトランスフェクトした培養細胞株の中には、いくつかのスクレイピーの系統を増殖・複製させることが可能なものもある。

また、公表されている研究において、これと並んでよく用いられている他のアッセイ法は、PrP<sup>sc</sup> を検出するというものである。多数の実験結果から、TSE 病原体は宿主蛋白質である PrP が異常な立体構造をとって集合したものの自体であろうと示唆されているものの、TSE 病原体の正確な性質は現在まだ知られていない。その異常な立体構造をもつ蛋白

質 (PrP<sup>sc</sup>) は、プロテイナーゼ K (これにより PrP<sup>sc</sup> が生じる) に対して比較的抵抗性をもち、また、正常プリオン蛋白質 (PrP<sup>c</sup>) を除去するグアニジン塩酸塩のような変性剤に対しても高濃度まで比較的抵抗性をもち、動物組織における PrP<sup>sc</sup> 又は PrP<sup>sc</sup> の検出は、感染性についての代替指標とみなすことができる。しかし、感染性と PrP<sup>sc</sup> の量との間の相関関係は系統によって異なるし、感染性又は PrP<sup>sc</sup> を測定するために採用した方法によってもおそらく異なるであろう。公表されている研究の中には相関関係が確認されているケースもいくつかあるものの (Lee, D. C., *et al.* Transfusion 41: 449-455 (2001))、このような考慮すべき事項により、PrP<sup>sc</sup> の除去量から評価されるクリアランスを感染性のクリアランスに関連づけようとする際の信頼性が影響を受ける。PrP<sup>sc</sup> 検出のための生化学的アッセイと感染性を測定する生物学的アッセイとの間に相関関係が確認された場合には、生化学的アッセイによって感染性プリオン蛋白質の分配/不活化を示すことが適切であろう。

生化学的アッセイ又は生物学的アッセイを用いての段階的アプローチに関するさらなるガイダンスは、2004 年 6 月の CHMP 見解声明中の「9.2.3 血漿由来製品の製造工程」に示されている。

### 2.3.5. 製造工程の選択

すでに知られているとおり例えば加熱などの従来広く用いられているウイルス不活化法に対して TSE 病原体は抵抗性をもち、ことを念頭にお

きながら、TSE 病原体の除去／分配が期待される工程を評価の対象として選択する必要がある。そのため有機溶媒／界面活性剤 (S/D) 処理工程及び加熱処理工程を対象として評価を行うことにはほとんど意味がなく、TSE 病原体の除去にかなり有効であるといくつかの研究から示されているエタノール分画工程、沈殿工程、クロマトグラフィー工程及びろ過工程に焦点をあてるべきである。

他方、ある工程段階での試料にスパイクする病原体の性質は、それより前の処理によって影響を受ける可能性があることに留意しなければならない。例えば、感染性をもつ凝集塊を S/D 処理により分解できることから、低分子量化した感染性物質はろ過膜を容易に通過できるようになり、したがって S/D 処理を実施していない病原体をろ過工程のクリアランス評価に用いると当該工程のクリアランス能を過大評価することになる。

すべての製造者は、公表されているデータと照らし合わせながら、各自の製造工程を注意深く評価しなければならない。各製品に固有のクリアランス評価における段階的アプローチに関しては、2004 年 6 月の CHMP 見解声明の 9.2.3 項にガイダンスが示されている。

#### 2.3.6. データの解釈と制限

ウイルスクリアランス評価においていくつか存在する制約は、TSE 除去能に関する工程評価においてはさらに厳しい制約となる。その制約とは以下の事項を含んでいる。

① 製造工程をスケールダウンしてモデル化することが適切に行われていない可能性があること。

ウイルスクリアランス評価において、信頼性をもってウイルス分離工程をスケールダウンすることは困難である。これは、TSE 病原体の除去に特に重要である可能性をもつエタノール分画工程において、特によくあてはまる。

② 2 工程のクリアランス評価を行う際に、当該工程の総クリアランスを各工程のクリアランスの合計で近似してよいと仮定していること。

特にスパイクする病原体が不均一なものである場合には、1 つの工程で特定の病原体画分のみが優先的に除去され、次の工程でも同じ病原体画分が除去されることもあり得ることから、この仮定があてはまらない可能性がある。

③ 病原体の前処理がクリアランスに影響を及ぼす可能性があること。

例えば、病原体試料が界面活性剤の処理により分解されれば、それを行わない場合に比べて、例えばろ過などの以後の工程においてより容易に通過してしまい、除去が困難になる可能性がある。

④ 適用可能なアッセイ法が必ずしも理想的なものではないこと。

感染性アッセイは費用を要するし時間も要する。一般的には PrP<sup>sc</sup> の量と感染性との間に相関関係が存在するが、これは PrP<sup>sc</sup> 量及び感染性を測定するために採用した

方法に依存する可能性がある。現在までのところ、大部分の研究では、最も適切と考えられる感染性アッセイを用いて結果が確認されている。

- ⑤ スパイクする病原体の系統及び由来する動物種が適用可能なアッセイ法を限定してしまう可能性があること。

現在までのところ、除去工程にこの点が重大な影響を与えるという証拠はないが、得られるクリアランス値がスパイクする病原体の由来によって影響を受ける可能性はいまだ否定できない。

- ⑥ スパイクする病原体の物理化学的な性質が重要である可能性が存在すること。

TSE 病原体が血中に存在するとして、血中での TSE 病原体の物理化学的な形状についての情報は現在何も得られていない。異なる膜画分をそれぞれ含有するスパイク用病原体試料について評価を行った研究成果がすでに公表されているが、それによると評価対象としたすべての沈殿工程において各病原体試料とも非常に類似した様式で除去された。それとは対照的に、膜に結合していない形のスパイク用病原体試料は、特定の沈殿工程においてより容易に除去された (Vey, M., *et al.* *Biologicals* 30: 187-196 (2002))。沈殿工程以外の特定の工程 (例えば、吸着工程) においては、逆のことが起き得る。したがって、最も厳格な結果が得られるスパイク用試料の種類は、製造工程によって異なる可能性が

ある。

- ⑦ クリアランス評価用の試料溶液にスパイクする病原体は可能なかぎり高い力価のものを用いるとされているにもかかわらず、動物実験では血中に存在する病原体の量が少ないこと。

高濃度のスパイク用病原体試料を用いた場合に比べて、低濃度のスパイク用試料を用いた場合には病原体の除去効率が劣る可能性がある。

- ⑧ ウイルス除去／不活化工程の評価においては、例えば製造パラメータを変動させた場合のクリアランスへの影響を調べるなどして、工程の頑健性に関する評価も実施する必要があること。

*In vitro* でのアッセイ法のみを用いる場合を除けば、TSE を使用するこの種の評価の実施が困難であるということは、すなわちこのような試験を頻繁に繰り返して実施することがないであろうということである。

したがって、ある製造工程のもつモデルウイルスに対する除去能を表す値の信頼性に比べて、TSE 病原体に対する除去能を表す値の信頼性は低い。

### 2.3.7. TSE クリアランスの再評価

ウイルスバリデーション評価の場合と同様、製造工程の重大な変更が行われた際には、製造工程の TSE クリアランスデータの再評価が必要となるであろう。評価の実施が困難であること及び得られる結果の信頼

性を踏まえると、再評価が必要となる製造工程の変更とはおそらく本当に重大な変更のみに限られると考えられる。その代わり、例えば、感染性のアッセイが *in vitro* で可能になるなど、科学技術の進歩によってクリアランス評価が容易に実施できるようになれば、さらなる評価を実施する必要が生じるであろう。

### 2.3.8. 設備の消毒

従来から知られている汚染除去方法によるプリオンの不活化については、多くの研究で評価されている。TSE 感染性の不活化は特に難しく、数年にわたって環境中で感染性を保持していた病原体試料も見出されている。いくつかの処理方法（例えば、アルキル化剤処理、界面活性剤処理）は通常の処理条件では無効であることが知られているが、一方で、極めて有効な処理方法も知られている（例えば、2%以上の漂白剤又は1~2 Mの水酸化ナトリウム溶液への60分間の浸漬処理、一定の圧力及び時間での134~138℃オートクレーブ処理）。WHOによっていくつかの処理方法が標準的処理方法又は推奨する処理方法として挙げられており（WHO Laboratory Biosafety Manual 2003 (2003)）、実際に医療機器又は医療廃棄物の処理に使われている。しかしながら、これらの方法が適用できるケースは、以下の理由からかなり限定されている。これらの方法の大部分は苛酷な条件下での方法であり、生物由来製品に対してダメージを与える可能性が高い。また、これらの方法は、製造設備に対する腐食性があったり、他の感染性

物質に対しては限られた有効性しか示さない（例えば、水酸化ナトリウムは殺芽胞作用をもたないと報告されている）。いくつかの実験的な処理方法（例えばアルカリ性のクレンザー、プロテアーゼなど）については、汚染除去方法として有効であるかどうか現在評価中であり、まだ適用可能ではない。

TSE 病原体が不活化に抵抗性をもつこと及びステンレス鋼やその他の材料に付着しやすい性質をもつことから、TSE 病原体を除去/不活化できる分離装置を用いた汚染除去方法について考慮することは特に重要である。また、カラムの消毒及び再利用についても、適用可能な処理方法の TSE 感染性に対する効果を踏まえて考慮することが必要である。分画工程の多くで、最後にウイルスろ過工程が導入されていることに留意する必要がある。この工程で使用されるろ過膜は使用後に廃棄される。この工程が除去に効果的であることが示されれば、製造設備から浸出する感染性による製品汚染のリスクは当該工程で減少することになる。

金属表面に固着した TSE 病原体の除去/不活化について評価することは大変困難であろう。TSE 試料の中に浸した鋼線を、その TSE に感受性をもち発症する動物の脳に移植するとの試験系が開発されている。このような試験系を用いることによって、すなわち病原体試料を異なる倍率で希釈した各液で処理した鋼線を動物に移植し、感染性がみられなくなる試料の希釈倍率を決定することによって、鋼線が消毒されているかどうかをモニタリングできる可能

性がある。プリオンに汚染された医療機器の新しい消毒方法を開発する研究の中で、このアプローチの例が最近報告されている (Fichet, G., *et al.* Lancet 364: 521-526 (2004))。このような研究結果を実生産レベルの設備にまで外挿することは難しいかも知れない。製造設備の汚染除去方法として、水酸化ナトリウム溶液が一般的に使われている。0.1 M 水酸化ナトリウムによる処理は、溶液中又は金属表面に吸着した PrP<sup>sc</sup> をプロテアーゼ感受性型に変換することが示されている (Kasermann, F., *et al.* J. Gen. Virol. 84: 3173-3176 (2003))。これらの研究結果は感染性アッセイによって確認される必要がある。

以上の考慮すべき点を踏まえると、血漿処理設備に関する新しい科学的知見が利用可能になるまで、現時点では推奨すべき特定の処理方法はない。

#### 2.4. 本指針のまとめ/結論

すべての製造者は、公表されているデータと照らし合わせながら、各自の製造工程を注意深く評価しなければならない。各製品に固有のクリアランス評価における段階的アプローチに関しては、2004年6月のCHMP 見解声明の9.2.3項にガイダンスが示されている。除去工程の評価に際しては、TSE 病原体のどの系統を選択しても問題がないことから、使用する系統は実務的な要因を踏まえて決定してよい。スパイクする病原体として、異なるものを使用することができる。実験室レベルで製造工程を評価する際には、クリアランスが最小となるケースでの評価

が行えるものとして、除去/不活化が最も困難であると推測されるスパイク用試料を選択すべきである。いずれの場合においても、スパイクする病原体の系統、由来する動物種及び調製方法を選択した理論的根拠は示さなければならない。

クリアランス評価においては、モデル系としての性格、及び実生産レベルでの製造工程を実験室レベルで評価ができるよう近似を行っていることから、これにより得られるデータに制限があることはよく認識されている。しかしながら、血漿分画製剤の製造工程における TSE 病原体の除去能について、これら実験室レベルでの評価が有用な情報を提供してくれると期待される。

#### 3. 血漿分画製剤製造工程の PrP<sup>sc</sup> クリアランス能の評価結果

現在わが国で承認されている血漿分画製剤に関して、個々の製品の各製造工程における PrP<sup>sc</sup> クリアランス能について文献調査及び自社試験成績に基づいて各製造/輸入業者が評価を行った結果 (2004年10月20日時点) が、厚生労働省から公表されている (厚生労働省薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会 (2005年1月21日開催) 配付資料; 資料⑤)。それによれば、C.2で指摘したとおり PrP<sup>sc</sup> のクリアランス能の評価に際しては現時点でもコンセンサスの得られた方法はなく、例えば、クリアランス試験に用いられた試料の種類 (脳破砕液、ミクロソーム画分、カベオラ様ドメイン又は精製 PrP<sup>sc</sup>) や由来、検出方法の不統一などの理由から、製品間の比較を安易に行うことはできないものの、製造

工程全体を通じて概ね表 2 のような総推定クリアランス指数 (RF) が各製品について得られている。

この結果を踏まえて、厚生労働省では各製造/輸入業者に対して、①各製品において存在する製造工程に対してすべての工程の評価を引き続き行うこと、②その際、可能なかぎり自社の工程での試験を行い製品に固有の製造工程におけるデータを評価するよう努めること、③ Cohn の冷エタノール分画法における Fraction I から製造される製品 (フィブリノゲン、トロンビン、血液凝固第 VIII 因子) については、プリオンの除去に効果があると考えられる精製工程等を追加することにより、さらなる安全性の確保に努めること、を指導することとしたとのことである (資料⑤)。

さらに、製品別ではなく、各製造工程ごとの PrP<sup>sc</sup> クリアランス能について、主要な学術文献等 11 報に示されたデータをまとめたものが表 3 である。この結果から、Cohn の冷エタノール分画工程、ポリエチレングリコール分画工程、グリシン分画工程及びナノフィルトレーション工程では、PrP<sup>sc</sup> の除去/不活化に一定の効果が期待できることが明らかとなった。

#### D. 考察

##### 1. vCJD リスクに関する血漿分画製剤の製造工程の評価に関する EMEA ガイドライン

遺伝子組換え技術応用医薬品等、細胞培養技術応用医薬品等の製造工程における PrP<sup>sc</sup> 除去/不活化効果に関する評価・検証方法については、国際的にコンセンサスの得られた統一的な基準が存在していないが、2004 年 10 月

に欧州医薬品審査庁 (EMA) から初めて、血漿分画製剤の製造における PrP<sup>sc</sup> クリアランス評価のための指針 (CHMP, EMA. "Guideline on the Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-derived Medicinal Products with Regard to vCJD Risk." (CPMP/BWP/CPMP/5136/03, 21 Oct. 2004); 資料②) が示された。当該指針の直接的な対象は血漿分画製剤ではあるが、クリアランス評価における基本的な考え方自体は細胞培養技術応用医薬品でも共通であると考えられる。

当該指針の内容は C.2 に示したとおりであり、大半の点、例えば、①製造工程で得られた試料に対してスパイクする病原体試料の容積は、元の試料の 10 % を超えないこと、②クリアランス試験は実生産工程を適切に反映するようスケールダウンした系で行うこと、③クリアランス試験は、実生産の現場から隔離された実験室内で、よく制御され、かつ文書により管理された方法により、適切な資格をもつ人員が実施すべきであること、④不活化/除去への寄与が期待される工程のみを評価すればよいこと、⑤ 1 未満のクリアランス指数は総クリアランス指数を算出する際には含めないこと、などの点については、ICH ガイドライン Q5A 「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」(厚生省医薬安全局審査管理課長通知 医薬審第 329 号、2000 年 2 月 22 日) に示されているとおり、ウイルスクリアランス評価における留意点と共通である。一方、TSE 病原体特有の問題、すなわち①実際に感染を引き起こす感染体の物理的・化学的性質について依然未解明である

こと、②クリアランス試験に使用する病原体として、由来動物や調製方法を含めて多種多様の選択肢が存在し、いずれが最適なものであるかコンセンサスが得られていないこと、③生物学的アッセイの実施に長期の時間及び多額の費用を要すること、④ウイルスに比べて物理的・化学的抵抗性が高いこと、などの理由から、PrP<sup>sc</sup> クリアランス試験から得られる RF に対する信頼性は、現在のところウイルスクリアランス評価における RF に比べて低くなることは否めない。しかし、このことが医薬品等の PrP<sup>sc</sup> リスク評価を実施しないとする理由にはならず、医薬品等の製造／輸入業者は各自の製造工程について公表データ等を参考にしながら責任をもって注意深く評価すべきであると考えられる。実験室レベルでの慎重な PrP<sup>sc</sup> クリアランス評価の結果が、医薬品等の PrP<sup>sc</sup> 安全性確保に関する有用な情報を提供することになり、さらに、これらの蓄積により安全対策の向上につながることを期待される。

当該指針で述べられている TSE クリアランス評価において考慮すべき要点を表 4 にまとめる。

## 2. わが国の安全性確保のための方策等について

C.1 で述べたように、わが国における医薬品等の PrP<sup>sc</sup> 安全性確保のための規制は、BSE 発症国の拡大（カナダ・米国）及び最新の科学的知見の蓄積を踏まえて速やかかつ適切に実施されていると考えられる。医薬品等製品全体としては PrP<sup>sc</sup> に関して一定の安全性は確保されているとすでに判断されているものの、個々の医薬品等（例えば、細胞培養技術応用医薬品）につ

いての各製造／輸入業者によるリスク評価においては、表 2 及び資料⑤にもみられるとおり、個別の製造工程における PrP<sup>sc</sup> 除去／不活化について実際に評価を実施したケースは今のところ多くないようであり、また、文献データに依存する割合も高いことから推定総 RF に大きな幅があるのが現状である（例えば、表 2 に示した血漿分画製剤類では、同種の製品間で 10<sup>9</sup> 以上）。さらに、表 3 に示したとおり、文献によっても類似の除去／不活化条件における RF に大きな幅がみられることから、実際の製造工程では、種々のパラメータの違いがそのクリアランス能に大きな影響を与え得ることが推察される。確かに具体的な PrP<sup>sc</sup> リスク評価の方法や個別の製造工程における PrP<sup>sc</sup> 除去／不活化効果の評価・検証方法に関する指針類は現在わが国には存在しないが、例えば、C.2 で述べた EMEA ガイドラインの内容を十分検討したり、本研究班の研究成果を有効に活用することによって、各医薬品等の個別の製造工程について適切な PrP<sup>sc</sup> クリアランス評価を行うとともに、必要に応じて自社の各製造工程におけるクリアランス試験の実施を考慮すべきであると考えられる。

## E. 結論

① BSE の国際的な発生動向や最新の科学的知見を踏まえて、生物由来原料基準が 2004 年に 2 回改訂され、ウシ等反芻動物由来原材料の原産国の見直し及び使用禁止部位の追加が行われた（資料①）。医薬品等の製造工程でウシ胎児血清を使用する場合も当該基準に適合する必要があることから、他の文献等の調査結果も踏まえて、細胞培

養技術応用医薬品等について一定の PrP<sup>sc</sup> 安全性は確保されていると判断されることを確認した（下記③参照；表1）。

- ② 英国で輸血による vCJD 感染を示唆する事例が 2004 年報告された。医薬品等の PrP<sup>sc</sup> 安全性を担保するためには、製造工程での PrP<sup>sc</sup> の不活化／除去能の評価が重要である。2004 年 10 月に欧州医薬品審査庁（EMA）から血漿分画製剤製造での TSE クリアランス評価のための指針（資料②）が示されたことから、当該指針を踏まえながら、細胞培養技術応用医薬品等の製造工程における PrP<sup>sc</sup> 除去／不活化能の評価の際の要点を明らかにした（表4）。
- ③ 現在流通している各種血漿分画製剤について製造工程の TSE クリアランス能の情報を収集・整理した結果、類似の製造工程でも個々のクリアランス能には大きな開きがあり、公表文献等のデータも踏まえて、製造時の種々のパラメータの違いが実際のクリアラン

ス能に大きく影響し得ることを明らかにした（表2、表3、資料⑤）。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本年度は該当なし。

##### 2. 学会発表

本年度は該当なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

本年度は該当なし。

##### 2. 実用新案登録

本年度は該当なし。

##### 3. その他

本年度は該当なし。



表1 ウシ等反芻動物由来原材料を用いた医薬品等のリスク分類及び米国産ウシ等反芻動物由来原材料の取扱い

<医薬品等の区分>

区分	類別	ウシ原料使用方法	投与経路	品目数	
A	①遺伝子組換え・細胞培養 医薬品	細胞培養工程等	注射	48	
	②遺伝子組換え・細胞培養 医薬品	親和性カラム等の精製工程			
	<内訳> 血栓溶解剤（遺伝子組換え）、抗悪性腫瘍抗体医薬品（同前）、腎性貧血改善剤（同前）、抗リウマチ薬（同前）、G-CSF 製剤（同前）、血液凝固因子製剤、再生不良性貧血治療薬（同前）、インターフェロン（同前）、免疫抑制剤（同前）、インスリン（同前）				
	③成分抽出製剤	抽出成分（有効成分、添加剤）	注射	9	
<内訳> 抗悪性腫瘍剤、血栓溶解剤、コンドロイチン硫酸（注射、点眼）、高カロリー輸液用微量元素製剤、組織接着剤					
B <sub>1</sub>	④植込み機器	成分・組織	植込	14	
	<内訳> 組織補填等コラーゲン、ウシ心嚢膜				
	⑤経口製剤（骨由来ゼラチン）	カプセル等	経口	1,749	
<内訳> 抗生物質、抗菌剤、癌治療薬、HIV 治療薬、免疫抑制剤、抗インフルエンザ薬、血栓溶解剤、不整脈薬、心房細動等治療薬、虚血性心疾患治療薬、狭心症治療薬、心不全治療薬、強心配糖体、循環改善薬、微小循環系賦活剤、抗プラスミン剤、ウイルソン病、抗炎症薬、抗潰瘍薬、代謝異常治療薬、リウマチ薬、子宮内膜症治療薬、神経障害治療薬、パーキンソン病治療薬、精神分裂病治療薬、抗うつ剤、自律神経剤、抗てんかん薬、カルシウム拮抗薬、高脂血症改善薬、降圧剤、抗アレルギー薬、真菌症治療薬、甲状腺機能検査薬、利胆及び鎮痙、ビタミン欠乏症、解熱鎮痛剤、鎮痙薬、骨粗鬆症、肝機能改善薬、止瀉薬、β 作動薬、感冒薬、滋養強壮剤					
B <sub>2</sub>	⑥注射剤（骨由来ゼラチン）	安定剤	注射	5	
	<内訳> 癌昇圧化学療法剤、抗悪性腫瘍剤				
	⑦成分抽出製剤	抽出成分	経口	249	
<内訳> ゴオウ、胆汁末、胆汁エキス、コンドロイチン硫酸、肝臓エキス、心臓エキス、精巣エキス					
B <sub>2</sub>	⑧低分子製剤（コール酸類）	成分粗原料	注射	9	
	<内訳> G-CSF 製剤、ウルソデソキシコール酸類（急性白血病治療薬、好中球減少治療薬）				
	⑨微生物培養医薬品／ワクチン	培養	注射	48	
<内訳> 肺炎球菌ワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン、日本脳炎ワクチン、抗悪性腫瘍溶連菌製剤、抗悪性腫瘍剤、ステロイド剤（リウマチ、抗炎症）、抗生物質					

<医薬品等の区分；続き>

C	⑩細胞培養医薬品	MCB / WCB のみ	注射	15
	<内訳> 抗生物質、眼瞼痙攣治療薬、血栓溶解剤（遺伝子組換え）、ゴージェ病治療薬（同前）、ファブリー病治療薬（同前）			
	⑪微生物培養医薬品	シードのみ	注射	44
	<内訳> インスリン製剤、成長ホルモン			
	⑫微生物培養医薬品／ワクチン	培養	経口	45
<内訳> 子宮内膜症治療薬、ステロイド剤（経口、坐剤、点眼）、抗パーキンソン病薬、ヒアルロン酸（手術用）、喘息薬（吸入）、合成ホルモン剤、利尿薬、ポリオワクチン				
	⑬低分子製剤（コール酸類）	成分粗原料	経口	167
<内訳> ウルソデオキシコール酸類				
	⑭外用製剤	基材、成分等	経皮	178
<内訳> ステロイド剤（抗炎症薬、クリーム等）、消炎鎮痛貼付剤、抗リウマチ薬、コンドロイチン硫酸、コラーゲン				

注) 類別①：遺伝子組換え技術等により製造される医薬品等であり、主として、その製造工程中の細胞の培養等の工程においてウシ等由来原材料（例えば血清、インスリン及び血漿蛋白等）を使用しているもの。また、製品の投与経路が注射又はそれに準じる方法によるもの。②：アフィニティークロマトグラフィー等の製品の精製工程において、ウシ等由来原材料から作製される原料を用いるもの。また、製品の投与経路が注射又はそれに準じる方法によるもの。③：ウシ等由来原材料を有効成分又は添加剤として含有する製剤で、投与経路が注射又はそれに準じる方法によるもの。④：ウシ等由来原材料を用いて製造される、組織修復等のために身体中に埋め込まれる医療機器。⑤・⑥：製剤中に骨由来のゼラチンを含み、その投与経路が経口又は注射又はそれに準じる方法によるもの。⑦：製剤の有効成分又は添加剤としてウシ等由来原材料を用いる製剤で、投与経路が経口等によるもの。⑧：ウシ等由来原材料を原材料として用いるが、その原料製造工程において一定のプリオン不活化が認められる低分子成分を含有又は製造工程中で使用する製剤で、投与経路が注射又はそれに準じる方法によるもの。⑨：微生物の培養により製造する製品で、その培養液等の成分としてウシ等由来原材料を用いるもの。また、その投与経路が注射又はそれに準じる方法によるもの。⑩：細胞培養により製造される医薬品等であって、そのマスターセルバンク又はワーキングセルバンクにのみウシ等由来原材料を使用しているもの。また、製品の投与経路が注射又はそれに準じる方法によるもの。⑪：微生物培養により製造される医薬品等であって、種培養工程にのみウシ等由来原材料を使用しているもの。また、製品の投与経路が注射又はそれに準じる方法によるもの。⑫：製品の製造工程中に微生物培養工程があり、その培養液等の成分としてウシ等由来原材料を用いるもの。また、製品の投与経路が経口によるもの。⑬：ウシ等由来原材料を成分として用いるが、その原料製造工程において一定の不活化が認められる成分を含有又は製造工程中で使用する製剤で、投与経路が経口によるもの。⑭：外用に用いられる製剤。

**<製品類別リスク分類表>**

以下の「リスク合計値」は、厚生労働省薬事・食品衛生審議会伝達性海綿状脳症対策調査会「カナダでの BSE 発生の確認を踏まえた医薬品等の BSE リスク評価の考え方について」（2003 年 7 月 8 日）に基づき、製品中の Log ID<sub>50</sub>/g の期待値に一定の安全マージン（長期使用を前提として 2Log 分）を見込んで算出した値。原材料の中にプリオンが仮に存在した場合、プリオンが失われずに製品まで至ると仮定したときのもの。感染動物のリスクの高い部位を脳内に投与するときのリスク合計値を「+7」とする。

区分	類別	リスク合計値
A	①	+2
	②	-2
	③	0
	④	-1
B <sub>1</sub>	⑤	0~-4
	⑥	0~-4
B <sub>2</sub>	⑦	-3

区分	類別	リスク合計値
B <sub>2</sub>	⑧	-4
	⑨	-4
C	⑩	-4
	⑪	-6
	⑫	-7
	⑬	-7
	⑭	<-4

**<米国産ウシ等反芻動物由来原材料の取扱い> (2004 年 7 月 5 日～)**

- 米国での BSE 発生に伴う予防的な品質及び安全性確保の措置として、今後は米国産ウシ等反芻動物由来原材料を医薬品等の製造に原則使用してはならない。
- 1986 年以前に採取された米国産ウシ等反芻動物由来原材料については、従前のおり使用可能。
- それ以後に採取された米国産ウシ等反芻動物由来原材料を使用していた製品については、以下の取扱いとする。
  - ・ 製品区分 A (類別①～④)：2004 年 10 月 1 日以後は、低リスク国（反芻動物由来原料基準(3)に示された 23 カ国）を原産国とするウシ等反芻動物由来原材料に切り替えるか、もしくは米国産ウシ等反芻動物由来原材料を使用せずに、当該製品の製造又は輸入を行うこと。
  - ・ 製品区分 B<sub>1</sub> 及び B<sub>2</sub> (類別⑤～⑨)：2005 年 4 月 1 日以後は、低リスク国を原産国とする原材料に切り替えるか、もしくは米国産ウシ等反芻動物由来原材料を使用せずに、当該製品の製造又は輸入を行うこと。
  - ・ 製品区分 C (類別⑩～⑭)：従前のおり使用可能。
- 代替原材料の入手が困難であること又は新たな原材料の製造に相当の時間を要すること等の合理的理由により、米国産ウシ等反芻動物由来原材料の切り替えが上記の期日までに実施できない場合には、当該期日までに安全性に関する確保措置並びに使用者に対する徹底した情報提供を講じた上で、リスク評価を行うこと。

\*：厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発第 0218004 号（2004 年 2 月 18 日）、同通知 薬食発第 0705001 号（2004 年 7 月 5 日）、及び厚生労働省薬事・食品衛生審議会伝達性海綿状脳症対策調査会（2004 年 2 月 13 日開催）配付資料による。

表 2 血漿分画製剤の製造工程における異常プリオン除去効果の評価状況（2004 年 10 月 20 日現在；資料⑤を改変）

Cohn 冷エタノール分画法における	製品数*	総推定 RF
○ Fraction I から製造される製剤 (フィブリノゲン、トロンビン、 血液凝固第 VIII 因子)	16	1.5 ~ 10.7
○ Fraction II+III から製造される製剤 (血液凝固第 IX 因子、同複合体、 迂回活性複合体、血液凝固第 XIII 因子、 人アンチトロンビン III)	13	1.5 ~ 15.0
○ Fraction III から製造される製剤 (人免疫グロブリン G、ポリエチレングリコール 処理人免疫グロブリン、スルホ化/ペプシン処理 人免疫グロブリン、イオン交換樹脂/pH 4 処理 人免疫グロブリン、抗 HB 人免疫グロブリン、 抗破傷風人免疫グロブリン、破傷風抗毒素、 活性化プロテイン C、人 C1 インアクチベーター、 人ハプトグロビン)	29	3.1 ~ 19.8
○ Fraction IV-4 から製造される製剤 (人血清アルブミン、人血漿たん白)	12	5.0 ~ 15.8

\*：製造工程が同じ同一販売名・規格違い製剤については 1 つの製品として計算した。

表3 主要な学術文献等における異常プリオンの除去/不活化に関するクリアランス試験成績の概略

< Cohn の冷エタノール分画工程 >

工程 (Fraction)	条件			添加試料		検出方法	RF	文献 番号
	エタノール濃度	pH	温度	由来	調製方法			
I	7.4 %	7.2	-2 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	0.5	1
	8 %	7.4	-2 °C	Sc237 感染ソノンハススター	カベオラ様ドメイン	構造依存免疫アッセイ	0.7	2
	7.4 %	7.2	-2 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	0.8	1
	8 %	7.4	-2 °C	Sc237 感染ソノンハススター	脳破砕液	構造依存免疫アッセイ	0.9	2
	8 %	7.4	-2 °C	Sc237 感染ソノンハススター	ミクロソーム画分	構造依存免疫アッセイ	0.9	2
	8 %	-	-	VCJD	脳破砕液	ウエストアンブロット	1.0	7
	8 %	7.2	-3 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	1.1	4
	8 %	-	-	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	1.5	10
	8 %	7.4	-2 °C	Sc237 感染ソノンハススター	精製スクレイビー-PrP <sup>Sc</sup>	構造依存免疫アッセイ	3.1	2
	8 %	7.4	-2 °C	Sc237 感染ソノンハススター	精製スクレイビー-PrP <sup>Sc</sup>	構造依存免疫アッセイ	3.1	2
II+III	21 %	6.7	-5 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	ミクロソーム画分	ウエストアンブロット	1.3	11
	25 %	7.1	-7 °C	Sc237 感染ソノンハススター	ミクロソーム画分	構造依存免疫アッセイ	3.1	2
	25 %	7.1	-7 °C	Sc237 感染ソノンハススター	カベオラ様ドメイン	構造依存免疫アッセイ	3.1	2
	25 %	7.1	-7 °C	Sc237 感染ソノンハススター	脳破砕液	構造依存免疫アッセイ	3.6	2
	21 %	6.8	-6 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	≥3.9	1
	25 %	7.1	-7 °C	Sc237 感染ソノンハススター	精製スクレイビー-PrP <sup>Sc</sup>	構造依存免疫アッセイ	4.0	2
	19 %	6.7	-5 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	≥4.7	3
	21 %	6.8	-6 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	5.0	1
	19 %	6.7	-5 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	6.0	3
	12 %	5.3	-3 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	3.5	9
III	17 %	5.3	-6 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	≥4.0	1
	17 %	5.4	-5 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	≥4.0	4
	16 %	5.5	-5 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	≥4.3	3
	17 %	5.3	-6 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	5.2	1
	16 %	5.5	-5 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	5.3	3
	12 %	5.3	-3 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	3.5	9
	17 %	5.3	-6 °C	263K ハススター-菌スクリベ-因子	脳破砕液	ウエストアンブロット	≥4.0	1

<Cohn の冷エタノール分画工程；続き>

IV	35 %	5.5	-5 °C	263K ハスター-期スクレレ化-因子	ミクロソーム画分	ウエスタンブロット	≥ 3.0	11
IV-1	30 %	5.1	-5 °C	263K ハスター-期スクレレ化-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	3.7	3
IV-1+4	38 %	6.0	-7 °C	Se237 酸シアンハスター	脳破砕液	構造依存免疫アッセイ	≥ 4.1	2
IV-1+4	38 %	6.0	-7 °C	Se237 酸シアンハスター	カバオノ様ドメイン	構造依存免疫アッセイ	≥ 4.1	2
IV-1	30 %	5.1	-5 °C	263K ハスター-期スクレレ化-因子	脳破砕液	ウエスタンブロット	≥ 4.2	3
IV-4	30 %	5.8	-6 °C	263K ハスター-期スクレレ化-因子	脳破砕液	ウエスタンブロット	≥ 4.3	3
IV-4	30 %	5.8	-6 °C	263K ハスター-期スクレレ化-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	4.5	3
IV-1+4	38 %	6.0	-7 °C	Se237 酸シアンハスター	ミクロソーム画分	構造依存免疫アッセイ	≥ 4.5	2
IV-1+4	38 %	6.0	-7 °C	Se237 酸シアンハスター	精製スクレレイビープ <sup>Sc</sup>	構造依存免疫アッセイ	≥ 4.6	2

Cohn の冷エタノール分画法		RF
Fr I		0.5 ~ 3.1
Fr II+III		1.3 ~ 6.0
Fr III		3.5 ~ 5.3
Fr IV (IV, IV-1, IV-4, IV-1+4)		≥ 3.0 ~ ≥ 4.6

<その他分画工程>

工程	条件	添加試料		検出方法	RF	文献番号
		由来	調製方法			
ポリエチレングリコール分画	-	-	-	-	> 3.0	6
	11.5 %	vCID	脳破砕液	ウエスタンブロット	≥ 4.0	7
	11.5 %	263K ハスター-期スクレレ化-因子	脳破砕液	ウエスタンブロット	≥ 4.9	3
	11.5 %	263K ハスター-期スクレレ化-因子	脳破砕液	バイオアッセイ	≥ 5.4	7
グリシン分画	11.5 %	263K ハスター-期スクレレ化-因子	脳破砕液	ウエスタンブロット	≥ 5.8	7
	2 M	Se237 酸シアンハスター	ミクロソーム画分	構造依存免疫アッセイ	1.7	2
	2 M	Se237 酸シアンハスター	精製スクレレイビープ <sup>Sc</sup>	構造依存免疫アッセイ	3.3	2

精製分画法	RF
ポリエチレングリコール	> 3.0 ~ ≥ 5.8
グリシン	1.7 ~ 3.3

<ナノフィルトレーション工程>

工程	条件	添加試料		検出方法	RF	文献番号	
		由来	調製方法				
ナノフィルトレーション	膜孔径 35 nm	C57B1/6 マウス腹腔スクレイベー因子	脳破砕液 + Sarkosyl	バイオアッセイ	1.6	5	
	膜孔径 35 nm	263K ハスタクター適用スクレイベー因子	ミクロソーム画分	ウエスタンブロット	2.7	8	
	膜孔径 15 nm	263K ハスタクター適用スクレイベー因子	ミクロソーム画分	ウエスタンブロット	≥ 2.7 ~	8	
	膜孔径 15 nm	C57B1/6 マウス腹腔スクレイベー因子	脳破砕液 + Sarkosyl	バイオアッセイ	≥ 4.2	5	
	-	263K ハスタクター適用スクレイベー因子	脳破砕液	ウエスタンブロット	> 4.2	9	
	膜孔径 35 nm	C57B1/6 マウス腹腔スクレイベー因子	脳破砕液	バイオアッセイ	4.4	5	
	膜孔径 15 nm	C57B1/6 マウス腹腔スクレイベー因子	脳破砕液	バイオアッセイ	4.9	5	
	-	263K ハスタクター適用スクレイベー因子	脳破砕液	バイオアッセイ	> 5.9	5	
	→ペブリン処理 (pH 4)	-	263K ハスタクター適用スクレイベー因子	脳破砕液	ウエスタンブロット	7.2	9
	→デブスライム処理 (2回目)	-	263K ハスタクター適用スクレイベー因子	脳破砕液	ウエスタンブロット	7.2	9

<文献>

- 1) Cai, K., *et al.* Biochim. Biophys. Acta 1597: 28-35 (2002)
- 2) Vey, M., *et al.* Biologicals 30: 187-196 (2002)
- 3) Lee, D. C., *et al.* Transfusion 41: 449-455 (2001)
- 4) Lee, D. C., *et al.* J. Virol. Methods 84: 77-89 (2000)
- 5) Tateushi, J., *et al.* Biologicals 29: 17-25 (2001)
- 6) Baron, H. FDA TSE Advisory Committee (20 Feb. 2003)
- 7) Stenland, C. J., *et al.* Transfusion 42: 1497-1500 (2002)
- 8) Flan, B., *et al.* Cambridge Healthtech. Institute's TSE Conference (12-13 Feb. 2003)
- 9) Gregori, L., *et al.* Biologicals 32: 1-10 (2004)
- 10) Brown, P., *et al.* Transfusion 38: 810-816 (1998)
- 11) Foster, P. R. Vox Sang. 78: 86-95 (2000)

表4 TSE クリアランス評価において考慮すべき要点 (CHMP, EMEA. "Guideline on the Investigation of Manufacturing Processes for Plasma-derived Medicinal Products with Regard to vCJD Risk." (CPMP/BWP/CPMP/5136/03, 21 Oct. 2004) ; 資料②による)

○ 実生産スケールの製造工程からの実験室レベルのクリアランス試験モデル系への適切なスケールダウン

- <留意点> ・ 原則はウイルスバリデーションの場合と共通。
- ・ スケールダウンしたモデルにおける収率、品質及び製品又は製造中間体の組成等が、実生産スケールで製造された製品の典型的なロットにおけるデータと同等であることが必要。

○ クリアランス試験用添加試料にスパイクする病原体試料の適切な選択

- <留意点> ・ 製造工程で得られる添加試料に対してスパイクする病原体試料の容積は、元の試料の 10 % 以下。
- ・ 病原体試料は脳組織が現実的には唯一の調製源。
  - ・ 可能なかぎり力価の高い病原体試料を調製。
  - ・ (不活化工程ではなく) 除去工程の評価に際しては、どの株・系統の病原体でも使用可能。
  - ・ 病原体試料の選択肢として、未精製の脳破砕液、ミクロソーム画分、カベオラ様ドメイン、精製 PrP<sup>Sc</sup> など、調製方法の違いによる物理的・化学的性質の異なるものが多種存在するが、クリアランス評価には除去/不活化が最も困難であると推測されるものを選択。

○ 病原体定量のための適切なアッセイ法の選択

- <留意点> ・ 適切な動物モデルを用いた感染性アッセイ (生物学的アッセイ) がゴールドスタンダード。
- ・ 生物学的アッセイの代替法として生化学的アッセイ (ウェスタンブロット等の *in vitro* アッセイ) を採用する場合には、生物学的アッセイとの相関関係を確認。
  - ・ 除去 (分配) 工程の評価の際には、目的とする画分以外の画分に病原体が実際に分配されていることを生化学的アッセイにより確認。

○ クリアランス評価の対象とする製造工程の適切な選択

- <留意点> ・ 加熱工程や S/D 処理工程等、従来広く用いられているウイルス不活化工程の多くに対して TSE 病原体は抵抗性をもつことを認識した上で、TSE の除去/不活化に有効であると考えられる製造工程 (例えば、エタノール画分工程、沈殿工程、クロマトグラフィー工程、ろ過工程) を評価対象として選択。
- ・ 医薬品等の製造方法も考慮して、スパイクする病原体試料の適切な調製・前処理方法を選択。
  - ・ 複数工程を併せて評価する際には、個々の工程のクリアランスについても同時に確認。

○ クリアランス試験の結果についての適切な解釈

- <留意点> ・ 個々の工程における各 RF の合計を、複数工程の総 RF とみなしてよいとする妥当性を確認。
- 例えば、1 未満の RF は総 RF 算出の際には加算すべきではないし、同様の機序による不活化/除去工程を組み合わせた場合、及び不均一な病原体試料から特定の病原体画分のみが不活化/除去されるような工程を組み合わせた場合にも注意が必要。
- ・ 製造工程の頑健性に関する評価の実施が現実的には困難。

○ クリアランスの再評価

- <留意点> ・ ウイルスバリデーションの場合同様、製造工程の重大な変更が行われた際には再評価が必要。

○ 設備の消毒

- <留意点> ・ 物理的・化学的抵抗性も高く、金属表面等にも付着しやすいことから、製造設備・装置の病原体汚染除去を徹底。



## 反芻動物由来原料基準

生物由来原料基準

## 第4「動物由来製品原料総則」の1

平成15年5月20日制定（平成15年厚生労働省告示第210号）  
 平成16年3月30日改正（平成16年厚生労働省告示第157号）  
 平成16年7月5日改正（平成16年厚生労働省告示第262号）

(1) 反芻動物に由来する原料又は材料（脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他高温及びアルカリ処理により製するものを除く。）については、反芻動物由来原料基準によるものとする。

(2) 反芻動物の次に掲げる部位を医薬品等の原材料に用いてはならない。

- ア 下垂体
- イ 胸腺
- ウ 硬膜
- エ 三叉神経節
- オ 松果体
- カ せき髄
- キ せき柱骨
- ク 胎盤
- ケ 頭骨
- コ 腸
- サ 脳
- シ 脳せき髄液
- ス 背根神経節
- セ 脾臓
- ソ 副腎
- タ 扁桃
- チ 眼
- ツ リンパ節

(3) 反芻動物に由来する原材料（乳を除く。）を医薬品等に用いる場合には当該反芻動物の原産国は次に掲げる国でなければならない。ただし、羊毛及びラノリン並びに皮由来ゼラチン及びコラーゲンについては、この限りではない。また、乳を原材料として用いる場合には当該反芻動物の原産国は、英国及びポルトガル以外の国でなければならない。

~~アメリカ~~合衆国

- ア アルゼンチン

- イ インド
- ウ ウルグアイ
- エ エルサルバドル
- オ オーストラリア  
~~カナダ~~
- カ ケニア
- キ コスタリカ
- ク コロンビア
- ケ シンガポール
- コ スワジランド
- サ チリ
- シ ナイジェリア
- ス ナミビア
- セ ニカラグア
- ソ ニューカレドニア
- タ ニュージーランド
- チ バキスタン
- ツ パナマ
- テ バヌアツ
- ト バラグアイ
- ナ ブラジル
- ニ ボツワナ
- ヌ モーリシャス

(4) 反芻動物に由来する原材料についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認でき、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。

- ア 原産国
- イ 原材料を作製した年月日
- ウ 原材料の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況
- エ 原材料について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過
- オ 原材料のロットの番号

(5) 医薬品、医薬部外品及び医療用具については、治療上の効果が当該原材料を用いることによるリスクを上回る場合その他必要な場合において、(2)又は(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、その妥当性について、薬事法に基づく製品の製造等の承認の際に交付される承認書に記載することとする。

(6) 化粧品については、(3)に適合しない原材料をやむを得ず使用する場合は、厚生労働省医薬食品局長が定める必要な条件に適合するもののみを使用することができる。

注) 文中、平成16年厚生労働省告示第157号(平成16年3月30日)に基づく改正内容については一重下線及び一重取消線により、及び平成16年厚生労働省告示第262号(平成16年7月5日)に基づく改正内容については二重下線及び二重取消線により示している。



London, 21 October 2004  
CPMP/BWP/CPMP/5136/03

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)**

**GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF MANUFACTURING  
PROCESSES FOR PLASMA-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS  
WITH REGARD TO VCJD RISK**

<b>DISCUSSION IN THE BWP</b>	June–November 2003
<b>TRANSMISSION TO CPMP</b>	November 2003
<b>RELEASE FOR CONSULTATION</b>	November 2003
<b>DEADLINE FOR COMMENTS</b>	End March 2004
<b>EMEA EXPERT WORKSHOP</b>	January 2004
<b>DISCUSSION IN THE BWP</b>	July, September 2004
<b>TRANSMISSION TO CHMP</b>	October 2004
<b>CHMP ADOPTION</b>	October 2004
<b>DATE FOR COMING INTO OPERATION</b>	October 2004

**GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF MANUFACTURING  
PROCESSES FOR PLASMA-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS  
WITH REGARD TO VCJD RISK**

**TABLE OF CONTENTS**

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>2. SCOPE OF THE DOCUMENT:.....</b>	<b>3</b>
<b>3. INVESTIGATIONAL TSE CLEARANCE STUDIES .....</b>	<b>4</b>
3.1 General principles .....	4
3.2 Scaling down process .....	5
3.3 Choice of spiking agent.....	5
3.4 Choice of assays .....	6
3.5 Choice of manufacturing steps .....	7
3.6 Interpretation and limitations of data .....	7
3.7 Re-evaluation of TSE clearance.....	8
3.8 Sanitisation of equipment .....	8
<b>4. SUMMARY / CONCLUSION.....</b>	<b>9</b>