

・使用する標準品

- ① 国際標準品
- ② 国際標準品とのデータの互換性が保証された国内標準品
- ③ 国際標準品又は国内標準品に対して校正された自社標準物質等（参照品）

のいずれかを使用すること。

なお、ウイルス量の表示は国際標準品が制定されている場合はIUでの表示が望ましい。

バリデーション試験が実施された自動抽出装置や自動反応装置を用いる場合には、機器の製造メーカーが実施したバリデーション試験を引用することも可能であるが、導入に当たっては各施設で機器の性能が担保されていることを確認する試験を行う必要がある。

2-7) 交差汚染がないことの評価

交叉汚染が防止できていることを示すために、陰性プール血漿と陰性プール血漿に高い濃度で目的とするウイルスをスパイクした陽性検体（濃度としては 95%の確率で検出されるウイルス量の 100 倍量以上）について、少なくとも 20 検体をランダムに配置するなどして、試験することにより確認しておくこと。（*6）

2-8) 判定基準の設定に関する事項

- ① 陽性及び陰性の判定基準の文書化

陽性及び陰性の判定基準を文書化しておく必要がある。

- ② 再試験を行う時の基準及び判定基準の文書化

再試験を行うときの基準、再試験での判定基準についても文書化しておく必要がある。例えばミニプールで陽性反応を検出したにもかかわらず個別検体では全て陰性であった場合の対応について明確にしておくこと。

2-9) 従事者の技術の標準化と向上に関する事項

NAT は、数分子から数十分子のウイルス遺伝子の検出が可能とされる高感度検査であるため、操作中の汚染やピペット操作や試験チューブの開閉等を含め従事者の技能がその試験の成否を大きく左右する。市販のキットを試験法の一部または全てに使用する場合で、キットの製造元で実施されたバリデーション資料がある場合はユーザーによるバリデーションデータに加えることができる。しかし、その目的に応じたキットの性能を示す必要がある。

例えば、二人以上の者が試験を実施する場合、試験者ごとに、目的とするウイルスの陽性コントロール（95%の確率で検出される検出感度の 3 倍量の標準品あるいは標準物質等を陰性プール血漿あるいは試験を行うのと同様の組成の陰性試料にスパイクしたもの）に

ついて試験を実施すること。この試験（8本の試験検体）を別々の日に3回繰り返すこと（すなわちのべ3日の試験により計24試験が実施されることになる）。その結果が全て陽性になることを確認し、結果を保存しておくこと。

①作業手順の標準化と作業手順書の作成

NATは分析法のバリデーションや試験結果そのものが種々の要因の影響を受け易いので、試験操作法を標準化し、正確な作業手順書を作成すること。作業手順書には以下の項目を含むものとする。

- ・ サンプルングの方法（容器の種類等）
- ・ ミニプールの調製方法
- ・ 試験までの保存条件
- ・ 交叉汚染やウイルス遺伝子・試薬・標準検体（陽性コントロール）の劣化を防止するための試験条件の正確な記述
- ・ 使用する装置の操作方法と保守についての正確な記述
- ・ 統計解析を含む結果の詳細な計算式

②検査従事者を対象とした教育・訓練、技能検査の実施

NATの恒常性を担保するには検査従事者の教育と技能向上が非常に重要である。NAT従事者に対して教育・訓練を行うとともに必要に応じて定期的にその技能検査を行うことが推奨される。

③作業記録の作成、保管・管理

作業記録を作成し、必要に応じ照会できるよう必要な期間にわたって適切に保管・管理を行うこと。

2-10) 汚染防止に関する事項

① 試験操作中の器具などを介した汚染の防止策

試験操作中において器具などを介した汚染の防止策を講じておく必要がある。

② 着衣、履物等を介した汚染拡大の防止策

着衣、履物等を介した汚染の防止策を講じておく必要がある。

③ 増幅産物の飛散等による汚染の防止策

増幅産物の飛散による汚染の防止策を講じておく必要がある。

バリデーション試験が実施された自動抽出装置や自動反応装置を用いることにより閉鎖系としてウイルス遺伝子の抽出・増幅・検出が行える場合には、これらの対応が必ずしも必

要というわけではない。ただしそれ以外に、不測の事態・不具合が起こったとき等、機器の性能が担保されていることを確認すること。また、このような自動反応装置を使う場合であっても機器からの廃液等による汚染についても十分考慮すること。特に複数の機器を同時に使用している場合、機器間の交差汚染に対して十分な対策をとっておくことが求められる。

3. 試験、検出結果の意義づけ

3-1) 「陽性」と判定した結果の意義

NATで「陽性」と判定した際に、取るべき手順を文書化しておくこと。

3-2) 「陰性」と判定した結果の意義

NATで「陰性」と判定した結果について、検出限界を考慮したその意義を考察しておくこと。また、他の事由から結果が偽陰性の可能性がでてきた場合、取るべき手順を文書化しておくこと。

3-3) 必要とされる検出限界値 (*7) について

必要とされる検出限界値については、対象となるウイルス毎に別途に示す。

4. 新技術の導入に関する事項

NAT 及び NAT 関連技術の進歩は急速であるため、可能な限り最新の科学的水準に基づいた技術導入を図ること。なお、その際には、導入される新技術について適切な評価を行っておくこと。

(付 録)

【用語集】

○ 標準品

国際的ないしは国内の公機関によって制定された国際標準品あるいは国内標準品

○ 標準物質（参照品）

標準品に対して校正された標準となる物質

注意事項*1

「原則として下記の条件を満たしていることが望まれる」とは、自動化された閉鎖系での抽出装置を用いるなど、交差汚染を防ぐ装置が用いられていたり、調製済みのキット製品等が採用されている場合などでは、「下記の条件」を満たすことが可能な場合もあることを意味している。この場合、そうした対策の妥当性を説明するとともに、必要に応じて交差汚染防止が十分に成されていることを示すデータの提示が求められるであろう。

注意事項*2

2-3) 及び 2-4) 等で、試薬製造メーカーのデータを提出することによって必要とされるデータに代えようとする場合にどの程度のデータが必要とされるかは、採用しようとしている試験法等に依存するためにケースバイケースで判断する必要がある。しかし、少なくともガイドラインの趣旨に添ったデータが提出される必要があり、もし十分なデータが試薬製造メーカーによって提供されない場合には、各申請者が必要なデータを作成しなくてはならないケースも想定される。また企業の知的財産等の関係で試薬製造メーカーから全てのデータが申請者に提出されない場合、診断薬等としてすでに承認を受けている場合には、その承認書に関するデータを試薬製造メーカーより直接規制当局へ提出するか、あるいはドラッグマスターファイルに準じた取り扱いが必要となると考えられる。但し、診断薬としての承認に必要とされるデータと血漿分画製剤の NAT において必要とされるデータは必ずしも同一ではない可能性があり、追加のデータが必要となることも考慮すべきである。

注意事項*3

遺伝子型の分類として、HBV と HCV ではジェノタイプが、HIV については主としてサブタイプという表現が使用されている。HIV のサブタイプ等とは HIV-1 M グループ内の各サブタイプ、HIV-1 のその他のグループ及び HIV-2 等の広義の HIV 遺伝的変異を包括する。ここでの記載の目的は、NAT によるウイルス遺伝子の検出に当たって、ウイルス遺伝子の塩基配列の差異によらず、できる限り多くのジェノタイプやサブタイプ等を検出できることを示すことを求めているものである。従ってここでは、それらを全て包含することを目

的として「等」としている。

注意事項*4

ここで述べられている詳細な情報とは、プライマー等の特性解析結果としての純度、最適
量、ロット間の一定性等を含めた情報であり、さらにロット間のイールド等のデータも含
めて情報を明らかにしておくことにより、イールド等がその基準に達しないときには製造
されたプライマーの品質が何らかの問題がないか検討する必要性を指摘したものである。

注意事項*5

2-5)試験の最適化と特異性の確認や 2-6) 検出感度は NAT によるウイルス検出の根幹であ
り、市販試薬等でその製造メーカーからの情報ではその妥当性が立証されない場合が想定
され、必要に応じて複数のウイルスジェノタイプ等の検出能や、国内あるいは国際標準品
を用いた検出感度の評価が必要になることもあると思われる。この点に関して、試薬製造
メーカーからガイドラインで求められている程度に必要なデータが提供される場合に
は、それで代えることも可能である。

注意事項*6

陰性血漿とウイルスをスパイクした血漿を合わせて 20 本以上を適切な比率でならべて試験
を行う。具体的な比率については自動化された機器をもちいるのか、用手法によるのか等
によって異なると考えられる。

注意事項*7

NAT による検出感度について、安全技術調査会で議論を行い、輸血用血液製剤のプール前
の原血漿に対して HCV、HBV については 2000IU/mL、HIV については 4000IU/mL とす
るとの結論を出している。なお、血漿分画製剤については、プール後の原料血漿の NAT の
検出限界が 100IU/mL を担保できるべく精度管理を行うこと。

<参考資料 3>

血液製剤の安全性確保対策に関する検討小委員会 資料

平成26年3月19日

国立医薬品食品衛生研究所

内田 恵理子

パルボウイルスB19 DNA参照パネル候補品の力価の評価

1. 経緯

パルボウイルス B19 (以下 B19) は血液製剤での検査は必須とはされていないが、輸血による感染事例が認められていることから、血液製剤関連各社により自主的に NAT 検査が実施されている。しかし、市販の B19 NAT 測定キットのうち、Genotype 1 を検出するが Genotype 2 を検出できないものがあると報告され、キットの幅広い検出能を評価するために参照パネルを用いた NAT の検出確認の必要性が指摘されている。これまで、国内では B19 ジェノタイプパネルは整備されていなかったが、B19 参照パネル候補品が国立医薬品食品衛生研究所に供与されたことから、厚生労働科学研究班によりパネルの樹立を行うこととした。平成 24 年度第 1 回の「血液製剤の安全性確保対策に関する検討小委員会」では、B19 参照パネル候補品の調製と均一性試験及び保存安定性について報告するとともに、今後、共同検定によりパネルの力価を測定することを報告した。今回、国内外 11 施設による共同研究を実施し、国際標準品の力価に基づいて参照パネル候補品の力価を決定した。

2. 参加施設

以下の 3 カ国、11 施設 (国内 9、ヨーロッパ 2) が共同検定に参加し、全施設が結果を報告した。内訳は血漿分画製剤製造所及び原料血漿検査所 9 施設、公的機関 2 施設である。

国立医薬品食品衛生研究所

国立感染症研究所

一般財団法人 化学及血清療法研究所

一般社団法人 日本血液製剤機構 千歳工場

一般社団法人 日本血液製剤機構 京都工場

日本製薬株式会社 成田工場

日本赤十字社 血液事業本部中央血液研究所

日本赤十字社 近畿ブロック血液センター

日本赤十字社 北海道ブロック血液センター

バクスター株式会社

CSL ベーリング株式会社

なお、参加施設の記載順と報告書及び関連資料中の施設コード番号とは無関係である。

3. 参照パネル候補品の製造

B19 参照パネル候補品は、株式会社ベネシス(現・一般社団法人日本血液製剤機構)が調製し、国立医薬品食品衛生研究所に供与されたものを用いた。候補品の調製は以下のように行われた。まず、米国で採血された B19 ゲノム陽性のヒト血漿を原料血漿として入手し、高濃度サンプルとして Genotype 1 の F15 と genotype2 の F27 を選択して血清化した。これらの未希釈血清のゲノム濃度は artus parvo B19 TM PCR Kit (QIAGEN) を用いた測定により、Genotype 1 (F15)は 11.2 Log₁₀ IU/mL、Genotype2 (F27)は 11.0 Log₁₀ IU/mL であった。これらの未希釈サンプルを希釈用ヒト血清 (Anti-HIV、Anti-HCV、HBsAg、HIV-RNA、HAV-RNA、HBV-DNA、HCV-RNA、B19-DNA、Anti-B19 陰性) を用いて約 10¹⁰ 及び 10⁵ IU/mL となるように希釈してそれぞれ高濃度及び低濃度サンプルとした。Genotype 1 と 2 の高濃度サンプル及び低濃度サンプルをそれぞれ 0.5mL ずつ分注したものの、及び陰性コントロール血清(希釈用血清)をパネルの 1 セットとして-80℃で保存した。調製時の F15 と F27 の高濃度及び低濃度サンプルのゲノム量は F15 高濃度 : 10.0 Log₁₀ IU/mL、F15 低濃度 : 4.4 Log₁₀ IU/mL、F27 高濃度 : 10.1 Log₁₀ IU/mL、F27 低濃度 : 4.2 Log₁₀ IU/mL であった。また、F15 と F27 は HIV-RNA、HAV-RNA、HBV-DNA、HCV-RNA、HEV-RNA、HBsAg、Anti-HIV、Anti-HCV、Anti-HEV、anti-B19 IgG がいずれも陰性であることが確認されている。これらのサンプルが国立医薬品食品衛生研究所に 305 セット供与された。なお、パネル候補品は、分注の均一性と-80℃での保存安定性が確認されている(平成 24 年度第 1 回 NAT 小委員会で報告済)。

4. 配付試料

参加各施設に以下の試料を配付した。

- ・パルボウイルス B19 参照パネル候補品 4 セット
 - 1 セットの内容 (1)Genotype 1 高濃度サンプル(ラベル : B19-G1 F15conc)
 - (2)Genotype 1 低濃度サンプル(B19-G1 F15)
 - (3)Genotype 2 高濃度サンプル(B19-G2 F27conc)
 - (4)Genotype 2 低濃度サンプル(B19-G1F27)
 - (5)陰性コントロール (B19 Negative control)
- ・パルボウイルス B19 DNA 第二次国際標準品 (99/802) (力価 10⁶ IU/mL) 1 本
- ・希釈用陰性血漿 (日本赤十字社より供与)

5. 力価の測定

参加各施設は、定量 NAT または定性 NAT(エンドポイント法)によりパネル候補品の力価測定を行った。試験毎に新たに候補品を融解し、日を変えて 3 回測定した。

定量 NAT : 高濃度サンプルは希釈用陰性血漿を用いて 10,000 倍程度に希釈後、さらに 3 段階以上の 10 倍希釈列を調製した。低濃度サンプルは原液または測定可能な濃度に希釈し

て使用した。B19 DNA 第二次国際標準品は3段階の10倍希釈列を調製し、定量のスタンダードとした。各サンプルについて定量PCRを実施し、国際標準品の力価で換算して力価をIU/mLで算出した。測定は1回につき3重測定を行った。

定性NAT：希釈用陰性血漿を用いて検出限界付近の0.5 Log 希釈段階系列を作成し、連続して陽性となった最高希釈倍数から力価をIU/mLで算出した。国際標準品も同様に希釈列を作成して力価を算出し、得られた力価を 6.0Log_{10} IU/mLと置いて候補品の力価を換算した。

6. 測定値の分析

参加各施設から返送された結果を基に、国立医薬品食品衛生研究所が統計解析を行い、各パネルの力価を算出した。パネル候補品について、施設毎に測定値を対数力価で算出し、3回の試験より得られた力価の平均値と標準偏差を算出した。また、各施設から得られた対数力価の平均値を基に、全施設及び定量NATを実施した施設全体の平均値と標準偏差及び95%信頼区間を算出した。

7. 結果

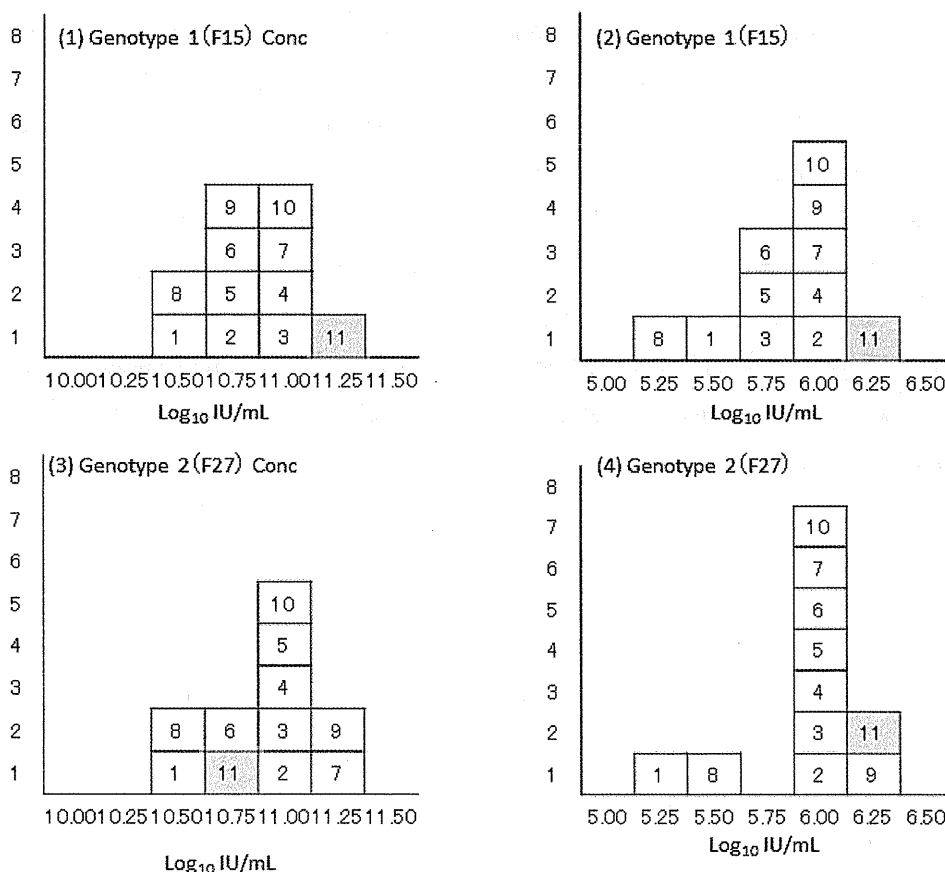
11施設から11組の結果が得られた。10施設が定量NAT、1施設が定性NATを実施した。定量NATでは、6施設がReal-time PCR法に基づく市販の試験法で測定し、残りの4施設はそれぞれ異なるプライマーとプローブを用いたTaqMan PCR法で測定した(Table 1)。

各パネルの施設毎の推定対数力価をFig.1に示す。施設間で測定値にはややばらつきが認められた。定量NATでは特定の測定法による偏りは認められなかったが、定性NATは定量NATよりもやや高めの値を示した。各パネルの力価を求めるため、定量NATのみの対数力価の平均と、定性NATの値も加えた全体の平均を算出したところ、両者の差は最大で 0.05Log_{10} (1.1倍)であり、また各施設の測定値のばらつきはいずれも2SDの範囲で一致した(Table 2)。この結果より、全体の平均値を各パネルの力価として決定することとした。なお、パネル(5)の陰性コントロール血清はどの施設も陰性であった。

Table 1 実施された試験法と施設数

NATの方法	定量 NAT : 10 施設 定性 NAT: 1 施設
核酸抽出法	Cobas s201 NAT system 4 施設 QIA Symphony Virus/Pathogen mini kit 2 施設 SMI-TEST EX R&D 3 施設 MagNA Pure 96 system 1 施設 QIAamp MinElute virus spin 1 施設
核酸増幅法	Cobas TaqScreen DPX test 4 施設 Artus parvo B19 1 施設 RealStar ParvoB19 PCR kit 1 施設 マインストパ°ル ウィルス B19 遺伝子定性キット Ver2 1 施設 In house 4 施設

Fig.1 Histograms of the potencies of each panel member relative to the 2nd International Standard (99/802)



(Results from quantitative assay is shown as gray box.)

Table 2 Overall means and inter-laboratory variation for potencies of panel members relative to 2nd International Standard (09/802)

samples	Assay Type	N	Overall Mean log ₁₀ IU/mL	Std. Dev.	Min.	Max.	Range	95% Confidence Interval log ₁₀ IU/mL	
(1)B19-G1 F15conc	Quant.	10	10.77	0.16	10.44	10.92	0.48	10.67	10.87
	All	11	10.82	0.22	10.44	11.30	0.86	10.69	10.95
(2)B19-G1 F15	Quant.	10	5.78	0.20	5.35	5.96	0.61	5.66	5.91
	All	11	5.82	0.23	5.35	6.22	0.87	5.69	5.96
(3)B19-G1 F27conc	Quant.	10	10.86	0.27	10.40	11.15	0.75	10.69	11.03
	All	11	10.85	0.26	10.40	11.15	0.75	10.69	11.00
(4)B19-G1 F27	Quant.	10	5.89	0.28	5.32	6.20	0.88	5.72	6.06
	All	11	5.92	0.29	5.32	6.25	0.93	5.74	6.10

8. 結論

本共同研究によって、次の通り B19 参照パネルを樹立し力価を決定した。なお、参照パネルの表示力価及び 95%信頼区間は測定の際の参考情報として提示するものである。WHO 国際標準品に基づいて力価を定めた国内標準品は別に制定されており、本パネルをもって国内標準品に代えるものではない。

パルボウイルス B19 参照パネル (ラベル表記)	容量 (mL)	表示力価 (IU/mL)	95%信頼区間 (IU/mL)
Genotype 1 高濃度サンプル (B19-G1 F15conc)	0.5	6.6×10^{10}	$4.9 \sim 8.9 \times 10^{10}$
Genotype 1 低濃度サンプル (B19-G1 F15)	0.5	6.6×10^5	$4.9 \sim 9.1 \times 10^5$
Genotype 2 高濃度サンプル (B19-G2 F27conc)	0.5	7.1×10^{10}	$4.9 \sim 10.0 \times 10^{10}$
Genotype 2 低濃度サンプル (B19-G2 F27)	0.5	8.3×10^5	$5.5 \sim 12.6 \times 10^5$
陰性コントロール血清 (B19 Negative control)	0.5	-	-

原料：ヒト血漿
HIV-RNA, HAV-RNA, HBV-DNA, HCV-RNA, HEV-RNA, HbsAg, Anti-HIV, Anti-HCV, Anti-HEV, Anti B19 IgG のいずれも陰性
保存温度：-80℃
BSL2
注：参照パネルの表示力価及び 95%信頼区間は測定の際の参考情報として示すものであり、本パネルをもって国内標準品に代えるものではない。

謝辞：参照パネル候補品は、株式会社ベネシス（現・一般社団法人日本血液製剤機構）の協力により、厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「血液製剤への核酸増幅検査（NAT）の実施及びその精度管理に関する研究」班に供与されたものである。本共同研究は、厚生労働省科学研究費補助金により実施された。

研究成果の刊行に関する一覧表

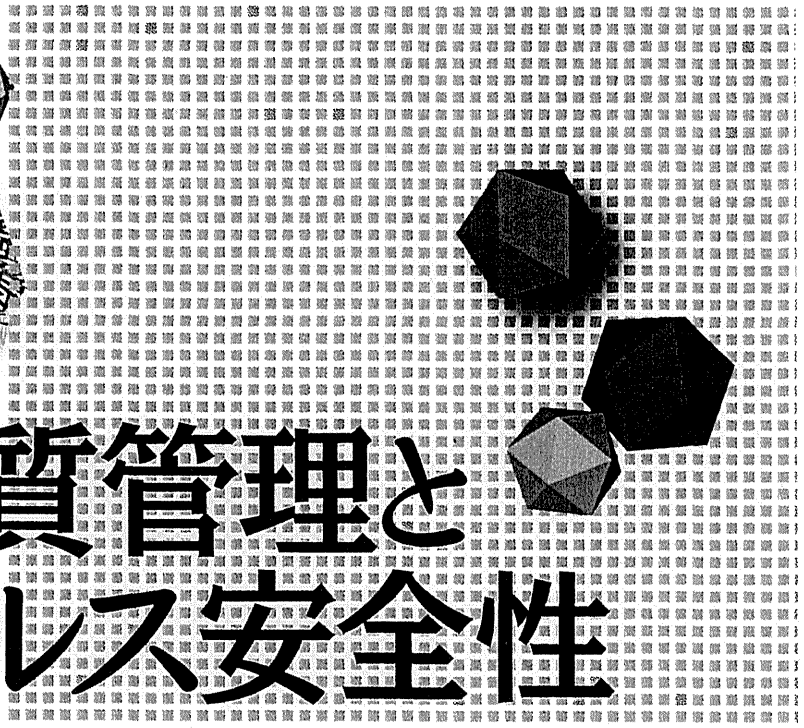
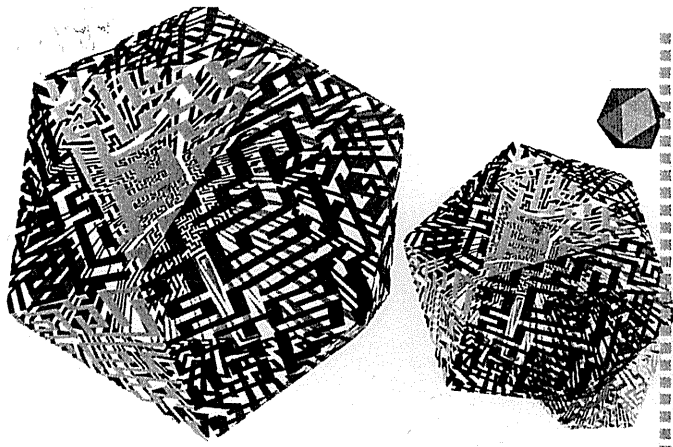
書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山口 照英	バイオ医薬品の薬事法改正におけるウイルス安全性確保および関連する国内外の	日本医薬品等ウイルス安全性研究会	医薬品の品質管理とウイルス安全性	文光堂	東京	2011	42-52
内田 恵理子	バイオ医薬品・生物医薬品のウイルス安全性に関する国際動向	日本医薬品等ウイルス安全性研究会	医薬品の品質管理とウイルス安全性	文光堂	東京	2011	53-63
山口 照英	バイオ(抗体)医薬品・後続品のコンパラビリティ(同等性/同質性)評価方法とバイオ後続品としての抗体医薬品の要件.		バイオ抗体医薬品・後続品におけるCMC研究・申請と同等性確保.	サイエンス&テクノロジー(株)	東京	2012	1-16

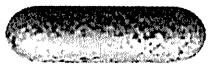
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
内田 恵理子	こうすればできる 日本薬局方 微生物試験7 日局生物医薬品のウイルス安全性確保の基本要件	防菌防黴	40(7)	435-444	2012
Teruhide Yamaguchi Eriko Uchida	Oncolytic Virus: Regulatory Aspects from Quality Control to Clinical Studies	Current Cancer Drug Targets			印刷中
Yamaguchi T Kanayasu-Toyoda T Uchida E	Angiogenic cell therapy for severe ischemic diseases	Chem.Pharm. Bull.	36	176-181	2013
K. Sakai-Kato, K. Nanjo, T. Yamaguchi, H. Okuda, T. Kawanishi	High-performance liquid chromatography separation of monoclonal IgG2 isoforms on a column packed with nonporous particles	Analytical Methods	5	5899-5902	2013
山口照英	バイオシミラーについて.	分子標的薬(日本臨床)		671-677	2012

山口照英	第十六局方第一追補に記載された生物薬品と関連する試験法について.	<i>PharmTech Japan</i>	28(14)	39-46	2012
Sally A. Baylis Saeko Mizusawa Yoshiaki Okada Kay-Martin O. Hanschmann	Collaborative Study to Establish a World Health Organization International Standard for Hepatitis E Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT)-Based Assays	World Health Organization	WHO/BS/2011.2175	1-30	2011
Miyauchi K, Urano E, Takeda S, Murakami T, Okada Y, Cheng K, Yin H, Kubo M, Komano J.	Toll-like receptor(TLR) 3 as a surrogate sensor of retroviral infection in human cells.	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i>	424(3)	519-523	2012
Krayukhina E, Uchiyama S, Nojima K, Okada Y, Hamaguchi I, Fukui K.	Aggregation analysis of pharmaceutical human immunoglobulin preparations using size-exclusion chromatography and analytical ultracentrifugation sedimentation velocity.	<i>J. Biosci Bioeng.</i>	115 (19)	104-110	2013
Odaka C, Kato H, Ostubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose S, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I.	Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan, A pilot study.	<i>Transfus Apher Sci</i>	48	95-102	2013
Baylis,SA,Blumel,J, Mizusawa,S, Matsubayashi,K, Sakata,H, Okada,Y, Nubling,CM, Hanschmann,KM, HEV collaborative Study Group	World Health Organization International Standard to harmonize Assays for detection of hepatitis E Virus RNA	<i>Emerg.Infect.Dis.</i>	19(5)	729-735	2013
岡田 義昭	輸血用血液における病原体不活化技術の現状と新規技術の開発	検査と技術	42	4-7	2014

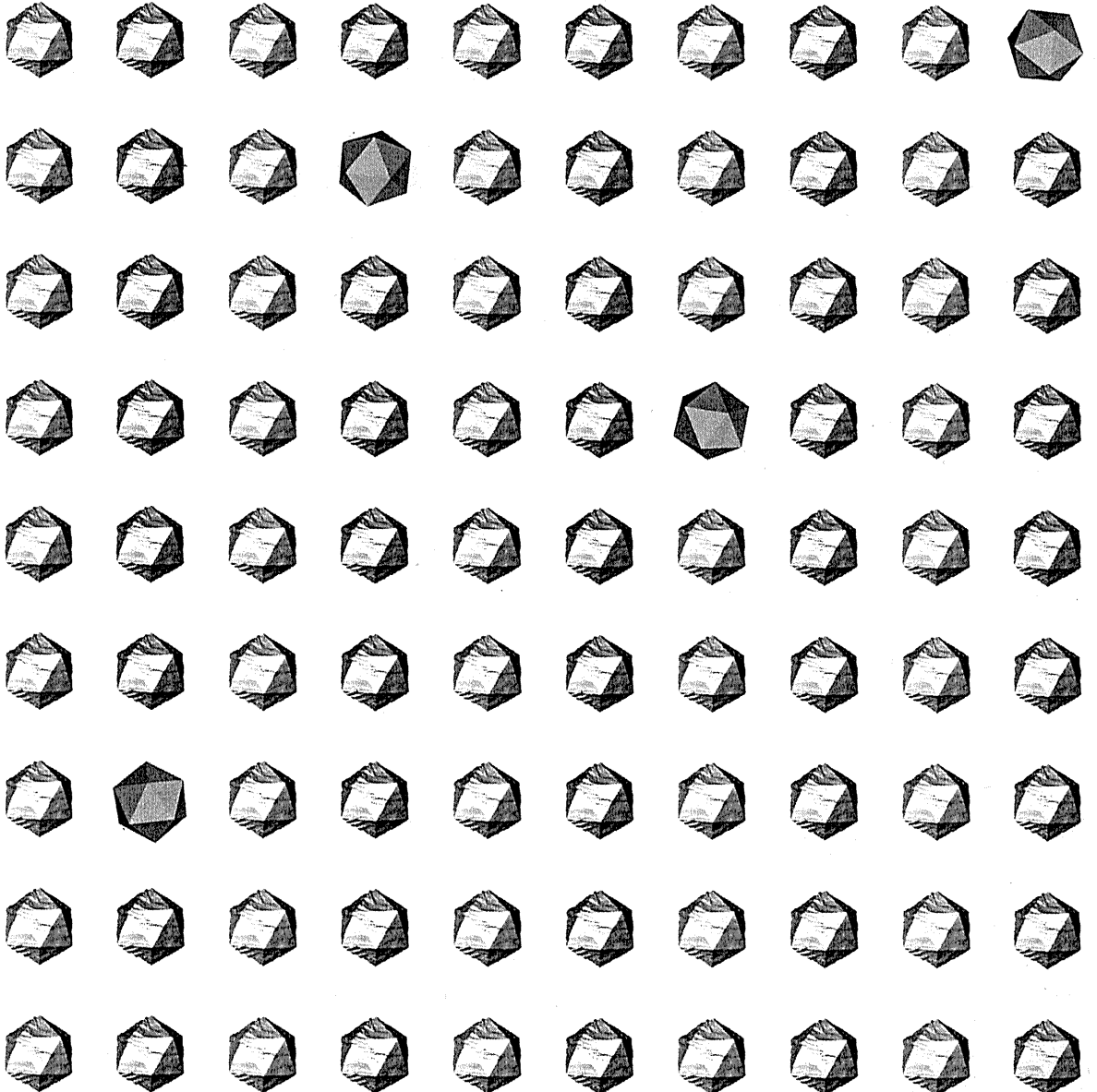


医薬品の品質管理と ウイルス安全性



編集▶

日本医薬品等ウイルス安全性研究会



第2章 医薬品に関するウイルス安全性確保と薬事法

2) バイオ医薬品の薬事法改正におけるウイルス安全性確保および関連する国内外の情報

はじめに

バイオ医薬品には、組換え DNA 応用技術や細胞培養技術を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品、ヒトや動物の血漿や体液等から製造される生物製品のほかに、遺伝子治療薬や細胞そのものを治療薬として用いるヒト細胞組織加工医薬品等の先端技術応用医薬品が含まれる。21世紀に入りバイオ医薬品の開発スピードは急速に進んできており、特に組換え DNA 技術を利用した抗体医薬品の開発が目覚ましく、2010年代の終わりには新薬の30%が抗体医薬品になるとの予測もある。腎不全患者の貧血治療薬としてのエリスロポエチンや幾つかの抗腫瘍モノクローナル抗体製品、関節リウマチや Crohn 病などの自己免疫疾患に用いられるモノクローナル抗体製品、さらにはムコ多糖症の酵素補充療法に用いられる酵素製剤など、ほかに代替のない医療上必須の製品も多い。インターフェロンによる治療法が開発され C 型肝炎ウイルス (HCV) の治療が大きく変わり、今では70%を超える患者でウイルス RNA の消失が認められようになり多くの患者で治癒可能になりつつある。また2007年に、我が国初の細胞治療薬として培養皮膚が承認され、また多くの細胞治療薬が治験中である。米国では培養皮膚や培養軟骨製品に加え、抗原提示細胞である樹状細胞製品が癌免疫細胞治療薬として承認され、細胞治療薬が抗腫瘍製品にも広がり、新たな展開が期待されている。

このような多様なバイオ医薬品が開発されてきており、タンパク質医薬品から核酸医薬品、さらには細胞治療や遺伝子治療医薬品と特性の異なるバイオ医薬品開発が行われている。このようにバイオ医薬品の重要性が急速に増しており、バイオテクノロジー応用医薬品を含むバイオ医薬品が医療上の非常に重要な位置を占めるようになりつつあるが、一方で、血液製剤等によるヒト免疫不全ウイルス (HIV) や HCV 感染といった重大な有害事象を引き起こした負の側面もよく知られている。多様化するバイオ医薬品のウイルス等の感染性因子に対するさらなる安全性確保が望まれていた。

このような負の側面を克服するために、我が国では、ウイルスや Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) などを含め感染リスクの高い原材料を用いる製品について従来のバイオ医薬品の指針や ICH ガイドラインに加え上乗せ的な規制を行うための薬事法改正を2002年に施行した。さらに薬事法の改正にあたっては、開発が進む先端医薬品としてヒト細胞治療薬のみならず異種細胞治療薬やトランスジェニック動物を用いた製品についての基本的要件も盛り込まれた。

表1 生物由来製品の安全確保対策

1. 生物由来原料基準	3. 生物由来製品・特定生物由来製品の表示
2. 生物由来製品・特定生物由来製品の指定	4. 生物由来製品・特定生物由来製品の記録保存期間の設定

1. 薬事法改正

薬事法は、医薬品・医療機器の品質、有効性および安全性確保の観点から企業が行う医薬品の製造・販売等に関して必要な規制を行うものである。同時に、国際的な整合性や、科学技術の進展等に対応し、逐次適切な見直しが必要とされている。また、ゲノムバイオ技術の進展に基づく新たな医薬品開発が本格化していくことにより、抗体医薬品の開発の急増、細胞治療製品といった生きた細胞を用いる医薬品の開発、遺伝子治療薬というヒトの遺伝子そのものを改変することにより疾病の治療を行うというこれまでにない技術、さらにはトランスジェニック動物を用いた医薬品製造等といった新たな技術を駆使した創薬の活発化によりバイオ医薬品の重要性が増してきている。一方で、これらのバイオ医薬品では生きた細胞等を使うことによるウイルス等の感染リスクが大きな懸念となっていた。特に従来のバイオ医薬品とは大きく異なる治療技術により画期的な治療法開発を目指す先端医薬品の出現により、脊髄損傷や先天性遺伝子疾患など従来の医療技術・医薬品では治療困難とされていた重篤な疾患についても治療の可能性が生まれつつあり、国民の期待は非常に高まっていた。しかし、これらの先端医薬品にはそれぞれ付随するウイルス等の感染症のリスクが大きな懸念としてあり、従来のバイオ医薬品も含めさらなる安全確保対策の充実が必要とされた。

このような時代の転換点に立って、バイオ医薬品のウイルス等の感染因子に対する安全対策に重点を置いた薬事法改正が行われた¹⁾。2002年に実際された薬事法改正では、ウイルス等の感染因子のリスクを内包する生物由来製品に対して、表1に挙げる4つの安全確保対策をとることになった。これらの4つの方策を柱とするウイルス等の安全対策は、従来の医薬品に上乗せした安全対策であり、大きな特徴は原料から医薬品製造までの安全対策のみならず、市販後の安全対策を定めるとともに、安全性を必ずしも100%担保できるわけではないことを前提に、患者への情報提供とインフォームドコンセントの取得、その時点での科学では知られていないウイルス等による感染症が発症した場合の遡及調査の体制など非常に多岐にわたる対策が盛り込まれていることである(図1)。

2. 生物由来原料基準

薬事法改正では、血液製剤をはじめとしてバイオ医薬品の原材料や材料に内包されるリスクや製造工程に用いられるウシ血清などの添加剤に由来するリスクについて、既存の薬事法に上乗せした安全対策としてどのように原料の検査や適格性を評価すべきか、さらに十分なウイルスクリアランスのある精製工程の採用など製造工程での実施すべき対応についての要件を定めている²⁾(表2)。具体的な安全対策の一つとして生物由来原料基準を制定し、感染因子に対する安全性を担保するために原材料の適格性の基準や実施すべき試験を示している。さらには、原材料や材料に内包される

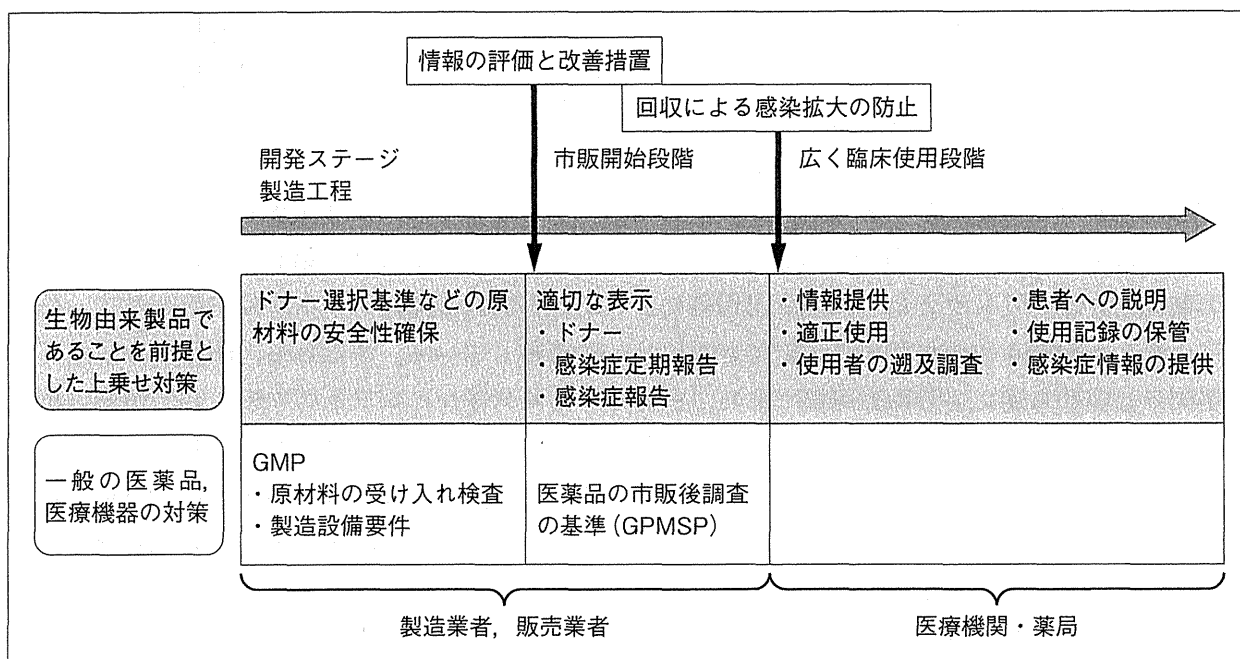


図1 特定生物由来製品に関わる安全確保対策の概要

GMP : good manufacturing practice, GPMSP : good post-marketing surveillance practice.

表2 生物由来原料基準

第1 通則	第3 人由来製品原料総則	第4 動物由来製品原料総則
第2 血液製剤総則	1 人細胞組織製品原料基準	1 反芻動物由来原料基準
1 輸血用血液製剤総則	2 人尿由来原料基準	2 動物細胞組織製品原料基準
2 血漿分画製剤総則	3 人由来原料基準	3 動物由来原料基準

2003年5月20日制定(平成15年厚生労働省告示第210号), 2004年3月30日改正(平成16年厚生労働省告示第157号), 2004年7月5日改正(平成16年厚生労働省告示第262号), 2005年3月31日改正(平成17年厚生労働省告示第177号).

リスクに応じて医薬品製造工程で感染因子を可能な限り低減化するための基本的要件を定めている。原材料の的確性と実施すべき試験や安全対策は、製品ごとに大きく変わる可能性があることから、生物由来原料基準は原材料のカテゴリーに分けた基準を制定している(表2)。

多くのバイオ医薬品のウイルス等の感染リスクは、完全には否定できないこと、さらに現時点では想定されていないウイルス等の感染症が将来発症することのリスクを考慮し、訴求調査が可能な体制をつくることを求めている。また、そのための資料の保存や投与データの保管等を製造・販売メーカーや医療機関に求めている。

薬事法改正でいう原材料とは、医薬品製造における出発原料となるもので血液製剤においてはプールした血漿であり、バイオテクノロジー応用医薬品では生産基材としての細胞である。

3. 特定生物由来製品と生物由来製品の指定とその表示

バイオ医薬品の製造には、ヒトや動物に由来する原材料や材料が用いられるか、あるいは生産基材として動物細胞や *Escherichia coli* などの原核生物が用いられる。これらのバイオ医薬品は、生

きている細胞や組織あるいは生体からの抽出物から製造されることから、感染症の制御できないリスクをもつ製品がある。このような製品を生物由来製品として指定することにより、内在するリスクについて医師や患者にその情報を提供するとともに、必要な対策を製造業者に求めることとしている。また生物由来製品の中でも、感染症の発生リスクが理論的にも経験的にも、より高いものを特定生物由来製品に指定することにより、さらに高いレベルでのリスク情報を患者等へ提供し、同時に製造・販売メーカーに十分な市販後の対応を求めている（薬事法第2条第9項、第10項）。感染症の制御できないリスクとは、無菌化工程等により対処可能な感染症のリスクは対象とせず、感染因子の混入を現時点での科学では否定できないリスクを指している。すなわち、細菌やカビなどの感染因子は無菌ろ過により除去可能であり、一方でウイルスやマイコプラズマのように通常の精製工程や無菌ろ過では完全にそのリスクを排除できない感染因子のリスクを対象としている。また、通常の製造工程では伝達性海綿状脳症 transmissible spongiform encephalopathy (TSE) の原因因子である異常プリオンが混入した場合には通常の精製・不活化工程では感染リスクの残存を否定できないとして、同様の対応を求めている。

特定生物由来製品は、主として血液製剤や同種(非自己)ヒト細胞治療薬が指定されることを前提としていた。これは、過去における HIV 等の薬害が血液製剤を介して伝播されたことが主な根拠となっていることはいうまでもない。血液製剤等で伝播される可能性のあるヒトウイルスは、重篤な感染症を引き起こす可能性があり、人獣共通感染症を引き起こすウイルスよりも重篤度が高いとされてきた。

一方生物由来製品は、動物由来原料や動物細胞を用いて製造された製品などが含まれるとされ、特定生物由来製品よりもヒトへの伝播のリスクがより低く、さらに伝播が起こったとしてもその重篤度はヒトウイルスに比べて比較的低いとされてきた。対象としている感染症としては、人獣共通感染症をもたらすウイルス等が挙げられる。もちろんこの区分は明確に分けられるものではなく、原料のみならず採用されている製造方法や投与量など様々な要素を含めて指定がされている。したがって生物由来の原材料を用いていても、現在の科学的知見から、感染症のリスクの蓋然性が極めて低いものについては、指定の対象から外されていたり、他の特定生物由来製品と同じ原材料を用いていても生物由来製品とされているものもある。さらには、バイオ医薬品の中にはその安定化剤としてヒト血清アルブミンを添加剤として用いられている製品があり、このアルブミンのリスクによって特定生物由来製品とされているものもある。

特定生物由来製品や生物由来製品の使用に際しては、患者に製品に内包されているリスクについて説明、あるいは表示による情報提供をすることが必要であり、さらには遡及調査のための使用記録の保管(特定生物由来製品)や製造記録の保管が求められている(表3)。このような使用記録の保管は将来、現時点では把握できていない感染症がこのような製品を介して伝播した可能性が出てきた場合に、その記録に基づいて患者への遡及調査やリスクによっては医療機関への受診勧告などにも利用できることを想定している。また記録の保管は医療現場や販売メーカーに課せられている。このような体制を医療機関として効率的に行うために、独自に管理システムを整備している医療機関もある³⁾。

生物由来製品や特定生物由来製品の指定は、原料ばかりでなく、製造工程での感染因子の低減化法の内容(強アルカリ、高温等の過酷な処理条件)、または経口・経皮など投与経路からみて、明らかに感染症についてのリスクの蓋然性が低いものは対象から外されている。これは、TSEで

表3 特定生物由来製品・生物由来製品の範囲と求められる対策

安全対策 分類	製品例	原料	製造管理	市販後		
		ドナー選択 基準	記録の 保存	表示	遡及調査/ 記録	感染症 定期報告
特定生物由来 製品	ヒト組織等由来製品(尿由来製品以外)	ドナー	+	+	+	+
	血液製剤	ドナー	+	+	+	+
	ヒト(同種)細胞組織加工医薬品	ドナー	+	+	+	+
生物由来製品	ヒト(自己)細胞組織加工医薬品		+	±	±	+
	動物細胞組織加工製品	+	+	±	±	+
	ワクチン, アレルゲン等		+	±		+
	ヒト尿由来製品	+	+	±		+
	組換えタンパク質製品(細胞由来)		+	±		+
	細胞培養製品		+	±		+
	動物由来製品		+	±		+

+ : 必要, ± : 場合によって必要

あっても同様であり、十分な不活化工程が含まれている場合にはリスクは低いものとされ、指定から外されている場合がある。E. coliを用いた製品では、明らかに感染症についてのリスクの蓋然性が低いとして生物由来製品の指定は行っていない。

4. 感染症定期報告

血液製剤による HIV 感染禍が広がってしまった大きな要因の一つとして、国内外の感染症情報の適切なモニタリングと得られた情報を医薬品の安全性に適切に反映する体制の不備があったことが挙げられる。このために市販後の安全対策の一環として、製造・販売メーカーに自ら製造しているバイオ医薬品の原材料や材料に関連する原材料や材料に関連する国内外の安全性研究報告や安全性情報等を収集することを求め、得られた情報とその情報に基づいてとられた安全対策を感染症定期報告として厚生労働省に提出することを薬事法改正の一環として求めている。さらに、提出された感染症定期報告については専門家によるレビューを実施し、必要に応じて製造・販売メーカー等に求めるべき対策について諮問している。

感染症定期報告では、ヒトに感染する可能性のある多様なウイルス、TSE、マイコプラズマ、原虫、細菌等の研究報告や論文等がピックアップされている。また、対象となっている感染因子についても病原性の極めて高いものからヒトへの病原性についてはそれほど高くないものまであり、どのような報告をするかは、製造・販売メーカーの判断に委ねられている。

輸血用血液製剤のように不活化工程がほとんどとりえない点や過去における重大な感染症伝播の経験から、報告の多くが血液製剤に関するものとなっている。また H1N1 新型インフルエンザウイルスのように社会的な感染症の伝播が急激に起きたことより、インフルエンザウイルスによるバイレミアが懸念され報告されたようなケースもあった。また、2002～2003年に中国等で発生した重症急性呼吸症候群 severe acute respiratory syndrome (SARS) の原因ウイルスとして SARS ウイルスが検出され際にも、医薬品原料への汚染の可能性と工程での不活化能についての評価が行われた。さらに、緊急対応が必要とされる場合も想定されているが、H1N1 のケースのように所掌の調

査会や部会等での議論を行い、必要な対応が検討されてきている。

これまで感染症定期報告に基づいて医薬品の回収や緊急措置がとられたことはない。しかし海外の情報によって豚島移植の製造に用いられる酵素が牛海綿状脳症 bovine spongiform encephalopathy (BSE) の混入リスクが否定できないとして、米国食品医薬品局 (FDA) から情報提供が行われ、我が国でも臨床研究を実施中であった大学等の情報提供が行われた。以下にその事例を紹介する。また、異種指向性マウス白血病ウイルス様ウイルス xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) が癌化や他の疾患との関連を示唆する報告もあり、これらの例を取り上げて感染症定期報告について紹介する。

1) リペラーゼの回収

2008年4月にFDAが、主に豚島移植で使用される「リペラーゼ HI」など9種類の試薬の製造に、米国産牛の脳神経から抽出した物質が添加されていることが判明したため、当面使用を中止するよう関連学会に通知した^{5,6)}。BSEは脳に蓄積した異常プリオンタンパク質が原因とされており、我が国でもBSEの伝播の危険性の高い脳抽出物などの使用は禁止されている。これを受け、厚生労働省も、「リペラーゼ HI」など9種類の試薬を当面使わないよう関連学会に通知した。厚労省研究開発振興課によると、リペラーゼ HIは国内のほとんどの豚島移植で使われている。豚島移植を受けた患者は2004年以降20数名いるとされており、この人たちの健康調査については、現段階では危険の度合いが不明であり、米国の対応を参考にしながら慎重に検討することとしている。非常に珍しい事例であり、直接は感染症定期報告の趣旨とは異なるが、将来多くの細胞治療製品が承認された場合のモデルケースとなるかもしれない。

2) 異種指向性マウス白血病ウイルス様ウイルス (XMRV)

2006年に前立腺癌の患者検体で定量的PCRによりXMRVゲノムを検出し、さらにXMRVタンパク質の発現も確認できたという報告がなされた⁷⁾。この報告ではXMRVが前立腺癌の進行に関係するとしており、感染症定期報告でも慎重に情報収集と対応が検討されていた。その後、前立腺癌のみならず、慢性疲労症候群 chronic fatigue syndrome の患者においてもXMRVゲノムが検出されたとの報告⁸⁾があり、複数の疾患に関連する可能性が示されたことになる。一方で、前立腺癌患者や慢性疲労症候群の患者で、XMRVや関連ウイルスは検出できないとする反論レポートが数多く出されている^{9,10)}。現時点では結論を出すに至っていない。この間、海外で慢性疲労症候群の患者の献血制限を実施する動きもみられているが、ほとんどの規制当局はこれらの疾患とXMRV等のウイルスが関連するデータが得られているとは考えられないとして、調査や審議中である。

感染症定期報告に関連して2つの事例を取り上げた。感染症定期報告を実施している主な趣旨は、製造・販売メーカーの製造に用いている原材料や材料に関連する感染症情報を収集することが求められている。したがって、必要に応じて原材料の試験やスクリーニングを検討することも考慮しなければならないとされている。血液製剤で、北海道地域に限って試験的にE型肝炎ウイルス (HEV) のミニプール検体を用いた核酸増幅検査 nucleic acid amplification test (NAT) が実施されているが、この根拠は輸血後HEV感染が北海道を中心にみられていることなどの疫学的な情報に基づいている。