

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 Q&A案

Q1. (1 序論、1.1 目的)

「混入するリスクのあるウイルスに係る試験のタイミング及び試験法についての考え方を示す」とありますが、「試験」の指す内容の明示をお願いします。

A1.

ウイルス安全性については、製造工程におけるウイルス除去処理及び不活化処理のみならず、製造工程の適切な段階でのウイルス検査を併用することにより安全性を確保することを目的としており、上記の「試験」はウイルスクリアランス試験に加えて、ドナースクリーニングや原血漿の受入れ試験、中間工程でのウイルス否定試験などを指します。

Q2. (1 序論、1.2 対象)

「健康被害をもたらす可能性が指摘され血液に混入リスクのあるその他のウイルスも含む」とありますが、安全性確保の対象となるウイルスは病原性を有するウイルスに限定されるのでしょうか。

A2.

本ガイドラインで挙げているウイルスは例示であって、多くの人の血漿をプールして製造される血漿分画製剤においては、検査対象とされていないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があることから、徹底した安全対策が必要であり、安全性確保の対象とするウイルスは、現時点で病原性を有することが判明しているウイルスに限定していません。

Q3. (1 序論、1.2 対象)

「生物由来原料基準」(平成15年厚生労働省告示第210号)の「第2 血液製剤総則」の「2 血漿分画製剤総則」(以下「生物由来原料基準」)において検査対象となっているB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV)以外の血液に混入リスクのあるウイルスについても、原血漿や中間原料、製品の製造工程において検査の実施を求めているのでしょうか。

A3.

「1.4 安全性確保の基本」に示すような想定されるリスクに応じて、ウイルスに対する安全性確保の対策を講じる必要があります。HBV、HCV及びHIV以外のウイルス汚染リスクが想定される場合には、適切な工程でのウイルス検査の実施のほか、製造工程のウイルスクリアランス能を評価する必要があります。

Q4. (1 序論、1.3 感染性因子)

原血漿や中間原料、製品の製造工程において、HTLV-1に対するウイルス検査を行う必要があると考えてよいでしょうか。

A4.

HTLV-1に対するウイルス検査の要否は、製造する製品のHTLV-1感染症のリスクに応じて判断されるべきものと考えます。なお、本邦で採血された献血を原料とする場合は、採血された血液に対して保存前白血球除去処理が行われていること、また、血漿分画製剤の製造工程においてウイルス不活化/除去がなされていること等を踏まえると、一律にHTLV-1に対するウイルス検査が必要とまでは考えておりません。

Q5. (1 序論、1.4 安全性確保の基本)

「献(供)血血液」や「ミニプール血漿(又はプール血漿)」のウイルス検査とは、具体的に何を指しているのでしょうか。

A5.

献(供)血血液に対するウイルス検査としては、現時点では採血事業者が実施している血清学的検査及び核酸増幅検査(NAT)を想定して記載しています。ミニプール血漿(又はプール血漿)に対するウイルス検査としては、血漿分画製剤メーカーが実施している血清学的検査、プールNAT等を指しています。

Q6. (1 序論、1.4 安全性確保の基本)

「原血漿に関する最新の感染症情報を採血事業者より入手する」とありますが、採血事業者と血漿分画製剤の製造販売業者の間で、具体的にはどのような情報のやり取りを想定されているのでしょうか。

A6.

例えば、原料血漿に関連する感染症定期報告の情報やこれまで採血事業者と血漿分画製剤の製造販売業者で相互にやり取りしてきた遡及調査に関連する情報(NATで陽性となったことが判明した血液が混入していた原血漿や、血漿分画製剤の投与によるウイルス感染が疑われる事例等)に加えて、研究レベルでの情報(原血漿に混入リスクのあるウイルスに関する遺伝子変異情報等)の相互のやり取りを想定しています。

Q7. (1 序論、1.4 安全性確保の基本)

「製品との関連が疑われる感染症の情報を集める」とありますが、具体的にはどのような情報を入手すればよいでしょうか。

A7.

血液製剤の製造販売業者による副作用等報告や、血漿分画製剤の原料等に関連する感染症定期報告に関する情報を想定しています。

Q8. (3 製造及び検査、3.2 中間血漿分画物(中間原料)の管理)
中間原料製造業者から、中間原料の製造工程におけるウイルスクリアランス能などウイルスに対する安全性に関する情報が入手できない場合、どのように対応したらよいのでしょうか。

A8.

中間原料のウイルス安全性に関しては、中間原料を用いて製造した製剤を提供する製造販売業者が責任を持って説明する必要があり、十分な情報を得られるような契約をするべきと考えます。なお、DMFにおいても安全性に関する事項は共有することが求められていることに留意してください。

Q9. (4 ウィルスクリアランス試験、4.2 ウィルスの選択)
ウィルス工程特性解析試験において、非特異的モデルウィルスを選択する際の具体的な考え方を教えてください。

A9.

ICH Q5Aの考え方にに基づき、製造工程における広範囲のウイルスクリアランス能を評価するために、物理的・化学的に広範な特性を持ったウイルスを選択する必要があります。エンベロープの有無、ゲノムの種類(DNA型、RNA型)、粒子径の大小、物理的・化学的処理に対する耐性の高さを考慮して、製造工程に応じて、少なくとも4種類以上のウイルスを選択する必要があります。非特異的モデルウイルスの代替として特異的モデルウイルスを選択することは可能ですが、選択したウイルスの特性が上記の選択基準に適合していることが必要です。

Q10. (4 ウィルスクリアランス試験、4.2 ウィルスの選択)
今回の改正ではモデルウイルスとしてウイルスゲノム(DNA, RNA)、脂質膜の有無、ウイルス粒子の大きさ、物理的抵抗性等を考慮して広範な特性を持つウイルスのクリアランス能を評価できるように4種類以上のウイルスを選択することとしています。3種類以上のウイルスを組み合わせることとされているICH Q5Aとの違いについて説明してください。

A10.

ICH Q5Aでは基本的に細胞中にウイルスの存在が認められない場合又はヒトに対して病原性を有しないウイルスであることが明確になっている内在性ウイルス

スのみが存在している場合を前提としています。また、血液製剤においては検査対象とされていないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があります。また迷入ウイルスに対する評価を加えるために、より広範なウイルスを用いたクリアランス試験が求められます。

Q11. (4 ウイルスクリアランス試験、4.3 ウイルスクリアランス試験の設計)

ウイルスクリアランス試験に用いるウイルス量についての適切性をどのように考えるべきでしょうか。

A11.

工程前後で、ウイルス感染価の低減を正しく測定できるように、ウイルスを添加すべきと考えます。例えばウイルスの凝集体が含まれる場合に過剰にクリアランス値を算出する可能性もあります。ウイルススパイク量が低いと十分なクリアランス能を評価できない可能性があり、高タイターのウイルスを用いることが望ましい。

Q12. (4 ウイルスクリアランス試験、4.3 ウイルスクリアランス試験の設計)

血漿分画製剤の承認申請で活用するウイルスクリアランス試験データの取得において、どのような基準を満たしている必要があるのでしょうか。

A12.

血漿分画製剤の承認申請で活用するウイルスクリアランス試験データの取得においては、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則」(昭和36年厚生省令第1号)第43条で規定する申請資料の信頼性の基準に沿って実施することがとめられます。また特異的モデルウイルスを非特異的モデルウイルスの評価の中で用いるには、モデルウイルスの選択の要件(RNA/DNA、脂質膜の有無、粒子の大きさ、物理化学的特性)を考慮して選択する必要があり、当該特異的モデルウイルスがその要件に合致する場合に使用可能です。

Q13. (6 ウイルスクリアランス試験に用いる測定法 6.3 統計)

ウイルスクリアランス工程特性解析試験を実施する際に、統計学的手法を用いて算出する場合の留意点を明示するようにお願いします。

A13.

ウイルスクリアランス試験において、評価対象である工程の前後での感染性を定量するためのアッセイは十分な感度と再現性を有する必要があり、その結

果に関して統計学的に適切で妥当な処理が行えるよう、十分な測定サンプル数で実施することが必要です。感染性を指標としないウイルス除去を定量的に行う試験についても、その妥当性を明らかにした上で実施することで差し支えありません。

また、低濃度のウイルス試料（例えば、ウイルス粒子数が1L当たり1～1000）を取り扱う場合、ウイルス試料のサンプリングの仕方によって統計学上の大きな誤差が生じる可能性を考慮して試験を設計する必要があります。

Q14. （6 ウイルスクリアランス試験に用いる測定法 6.3 統計）
ウイルススクリアランス工程評価試験においては、明確な統計学的要件はないのでしょうか。

A14.

A13. で説明したように、ウイルススクリアランス工程特性解析試験におけるウイルス感染価及びウイルススクリアランス指数の算出には統計的な処理が可能ないようにデザインする必要がありますが、原料に混入している可能性のある関連ウイルスの評価として実施するウイルススクリアランス工程評価試験では必ずしも統計的処理を求めるものではありません。対象とする関連ウイルスのウイルススクリアランス能の評価にウイルススクリアランス工程特性解析試験の結果が使える場合には、その結果を用いて関連ウイルスに対する安全性を評価することが可能です。

関連ウイルスが非常に特殊な特性を持っているために、ウイルススクリアランス工程特性解析試験ではそのウイルススクリアランス能を説明できない場合には、関連ウイルスないしはその特異的モデルウイルスを用いてウイルススクリアランス能を評価する必要がある場合があります。ただし、その場合に上記のとおり、ウイルススクリアランス工程特性解析試験のような統計学的処理までを求めるものではありません。

なお、別添の「血漿分画製剤のウイルススクリアランス試験についての2つのアプローチ」も参考にしてください。

Q15. （用語）
ウイルススクリアランス工程特性解析試験のデータを用いてウイルススクリアランス工程評価試験を評価することが可能でしょうか。

A15.

選択したウイルスが、例えばウイルス粒子の大きさ（ナノフィルトレーション）やパスツリゼーション（熱耐性）などの評価に用いることの妥当性が示されるのであれば可能と考えられます。

血漿分画製剤のウイルスクリアランス試験についての2つのアプローチ

	対象としているウイルス	試験で使用するウイルス	ウイルスクリアランス試験の統計学的要件
ウイルスクリアランス 工程特性解析試験 (Process Characterization of Viral Clearance : PCVC)	原料血液由来及び製造 工程に迷入する可能性 のある広範囲なウイルス	非特異モデルウイルス (DNA ウイルス及び RNA ウイル ス、エンベロップの有無、粒子径 の大小を考慮し、さらに物理的処 理及び化学的処理に対する抵抗 性が高いものを選択し、少なくとも 4種類以上)	1回の試験は統計処理可能なサンプル量 で実施し、2回以上の独立した試験により 各試験の再現性を確認すること
ウイルスクリアランス 工程評価試験 (Process Evaluation Studies of Viral Clearance)	原料血漿に存在してい るかあるいは存在が予 測される特定のウイルス	関連ウイルス(評価対象ウイルス) 特異的モデルウイルス (パルボウイルスなど)	規定なし(PCVC の結果も参考に各ウイル スのクリアランス能を評価、ベリフィケーショ ンによる工程の確認も許容)