

ウイルス等感染性因子安全性評価に関する研究

小林哲, 遊佐敬介, 川崎ナナ[#]

Evaluation of the safety of innovative drugs against viruses and infectious agents

Tetsu Kobayashi, Keisuke Yusa, Nana Kawasaki[#]

Recently, several novel cellular therapy products and biological drugs are being developed to treat various previously untreatable diseases. One of the most important issues regarding these innovations is how to ensure safety over infectious agents, including viruses and prions, in the earliest treatments with these products. The object of this study is a risk assessment of cases of human infectious with the agents and to present a sample risk management plan based on a collaboration among the National Institute of Health Sciences, universities, marketing authorization holders, and scientific societies. There are three subjects of study: (1) the viral safety of cellular therapy products, (2) the viral safety of biological drugs, and (3) the safety of prions. In this report, we describe the objects of the study, the project members, the study plan outline, and the ongoing plans. The results of the viral risk identification and the risk analysis of cellular therapy products will also be described, based on a review of the literature and case reports obtained during the first year of this project.

Keywords: virus safety, cellular therapy product, infectious agents

1. 目的

有効な治療法がない疾患などを対象として、細胞組織加工製品や新規なバイオ医薬品などの開発・臨床研究が進められている。研究成果の早期実用化に向けて、ウイルス・プリオン等感染性因子の安全性確保は最優先課題である。ウイルス等による感染が、国民の健康を著しく損ねる危険性があることは周知の事実であるが、ウイルス等の特性が十分に解明されていないこと、現在の科学水準では検出に限界があることを理由に、ウイルス等感染性因子を一律厳格に規制することは、国民が新たな治療の機会を失うことにもつながる。ウイルス・プリオン等の感染リスクを理解し、科学とリスクマネジメントを取り入れたアプローチにより安全性を確保することが望まれる。一方で、蓄積された知識の有効活用や、新たな分析技術の開発を続けることにより、既存の基準やリスクマネジメントプロセスを見直すことも肝要である。

本研究では、文献調査、事例調査、臨床検体のウイルス検査、ウイルスの特性解析、細胞表面プロテオミクスによるウイルス受容体の解析、及び高感度ウイルス・プリオン検出法の開発等を通じて、ウイルス・プリオン感染リスクアセスメント、リスク対応方策の開発及び例示、あるいは従来のリスク評価の検証を行うものである。本研究の成果は、革新的医薬品の治験における被験者の安全性確保、及び市販後安全性確保に直結するものであり、革新的医薬品の開発と実用化に不可欠なものである。

本研究の研究期間は3年間を予定しており、現時点ではまだ1年しか経過していないので、本稿では、本研究の目的、研究班の構成、研究計画の概略、初年度得られた研究成果の一部、及び今後の予定について概説する。

2. 研究班の構成

本研究は以下のように、国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部、医療機器部、及び衛生微生物部、ウイルス及びプリオン研究で実績のある東京医科歯科大学、熊本大学、大阪大学、酪農学園大学、一般財団法人日本血液製剤機構、及び日本PDA (Parental Drug Association) 製薬学会バイオウイルス委員会SALLY分科会の研究者

[#] To whom correspondence should be addressed:
Nana Kawasaki; Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501; Tel: +81-3-3700-9064; Fax: +81-3-3700-9084; E-mail: nana@nihs.go.jp

により実施される。

生物薬品部	川崎ナナ, 橋井則貴, 遊佐敬介, 小林 哲, 山口照英
医療機器部	新見伸吾
衛生微生物部	菊池 裕
東京医科歯科大	清水則夫
熊本大学大学院	前田洋助
大阪大学大学院	生田和良
酪農学園大大学院	萩原克郎
日本血液製剤機構	柚木幹弘, 坂井 薫, 久保 純, 大久保祐士
日本PDA製薬学会	バイオウイルス委員会SALLY分科 会

3. 研究計画の概略

本研究で取り扱う研究テーマは、(1)細胞組織加工製品のウイルス安全性評価研究、(2)バイオ医薬品ウイルス安全性評価研究、及び(3)プリオン安全性評価研究、の3つである。

(1) 細胞組織加工製品のウイルス安全性評価研究は、川崎ナナ, 橋井則貴, 遊佐敬介, 小林哲, 清水則夫, 前田洋助が担当する。本研究チームは、感染性ウイルスのリスト化、感染リスク要因の考察、リスク分析及びリスク評価を通じて、患者、ドナー、製造及び品質管理等の特性を考慮したリスクマネジメントのあり方を考察するとともに、ウイルス試験法等の開発を行い、対応方策の例として提示する。

(2) バイオ医薬品ウイルス安全性評価研究は、新見伸吾及びPDA学会が担当する。リスク対応として要求されるウイルスクリアランス試験の具体化に向けたモデルウイルスと除去/不活化率目標値の提案、及び事例を参考とした製造工程におけるリスク要因の抽出と対応策の考察を行う。

(3) プリオン安全性評価研究には、山口照英, 菊池裕, 生田和良, 萩原克郎, 柚木幹弘, 坂井薫, 久保純, 及び大久保祐士が参画する。国際的動向の調査、及び高感度異常プリオン検出法の開発とそれをを用いた再リスク分析を行い、現在の評価基準を科学的見地から検証する。

4. 研究成果

本研究は前述したように3つのテーマから構成されるが、本稿では、細胞組織加工製品のウイルス安全性研究の成果の一部を紹介する。

1) ウイルス感染リスクアセスメント

2012年に厚生労働省から、ヒト細胞加工医薬品に関す

る通知が発出されている¹⁻⁵⁾。自己(体性幹細胞, iPS(様細胞)に関する指針によれば^{1,3)}、「採取細胞・組織を介して感染する可能性がある各種感染症を考慮して感染症に関する検査項目を定め、その妥当性を明らかにすること。特にB型肝炎(HBV), C型肝炎(HCV), ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症, 成人T細胞白血病(HTLV)に留意すること」とされている。また同種(体性幹細胞, iPS(様細胞)及びES細胞に関する指針によれば^{2,4,5)}、ドナーの選択基準として「特にHBV, HCV, HIV, HTLV, パルボウイルスB19(B19)感染症については、問診及び検査により否定すること。また、サイトメガロウイルス(CMV), エプスタインバーウイルス(EBV)及びウエストナイルウイルス(WNV)感染については必要に応じて検査により否定すること」とされている。つまり、同種に関する指針では、HBV, HCV, HIV, HTLV及びB19は最優先の対応が求められるウイルスであることが明示され、その具体的対応策も示されているが、CMV, EBV, WNVについては、どのようなケースでどの程度の対応が必要であるのかは具体的に示されていない。また、自己及び同種共に他に考慮すべきウイルスの種類やその具体的対策については示されていない。なお、体細胞治療に関する2008年のFDAガイダンスにおいてもWNVの記載こそないものの、HBV, HCV, HIV-1 & 2, HTLV-1 & 2, CMV, EBV, B19については明示されている⁶⁾。そこで、ウイルス感染を考慮すべきケースと対応策の例を整理し、医療従事者及び患者に提示することを目的として、ウイルス感染のリスクアセスメントを開始した。

2) ウイルスリストの作成

ウイルス感染のリスクを特定する上で、ウイルス、患者、ドナー、その他の原材料、製品、及び製造工程の特性・特徴を考慮することが肝要である。まず、ウイルス側の要因を整理するため、細胞組織加工製品を移植するにあたって、患者への影響を排除できないウイルスをリスト化した。リスト化にあたっては、ワクチン生産に関する2010年のFDAガイダンス、日本薬局方の参考情報、ICH Q5A, 学術論文、その他の資料を参考とした⁷⁻²²⁾。これらの資料から抽出したウイルスリストを表1にまとめた。前述の通知¹⁻⁵⁾に示されているHBV等を含む138種のウイルスをリスト化した。

3) 患者及びドナー側のリスク要因

リスト化されたウイルスにより健康が脅かされるリスクの程度、すなわち感染による健康被害の重篤性と頻度は、ウイルスの特性だけでなく、細胞組織加工製品、患者側、ドナー側、製造方法及び品質管理側に存在するリ

表1 細胞組織加工製品に混入する可能性のあるウイルス

ウイルス名	略称	分類
アストロウイルス	AstV	アストロウイルス科アストロウイルス属
ヒトアデノウイルス	HA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
ウシアデノウイルス	BA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
ブタアデノウイルス	PA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
マウスアデノウイルス	MA d V	アデノウイルス科マストアデノウイルス属
トルクテノウイルス	TTV	アネロウイルス科
ブタ繁殖呼吸器病症候群ウイルス	PRRSV	アルテリウイルス科アルテリウイルス属
乳酸脱水素酵素ウイルス	LDV	アルテリウイルス科アルテリウイルス属
ラッサウイルス	LASV	アレナウイルス科アレナウイルス属
フニンウイルス	JUNV	アレナウイルス科アレナウイルス属
サビアウイルス		アレナウイルス科アレナウイルス属
ガナリトウイルス		アレナウイルス科アレナウイルス属
マチュポウイルス		アレナウイルス科アレナウイルス属
リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス	LCMV	アレナウイルス科アレナウイルス属
インフルエンザウイルス	FLU	オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルスA、B属
鳥インフルエンザウイルス		オルトミクソウイルス科インフルエンザウイルスA、B属
ノロウイルス	NoV	カリシウイルス科カリシウイルス属
サッポロウイルス		カリシウイルス科サポウイルス属
ベシウイルス2117		カリシウイルス科ベシウイルス属
サーズコロナウイルス	SARS-CoV	コロナウイルス科
新型コロナウイルス	HCoV-EMC	コロナウイルス科
伝染性胃腸炎ウイルス	TGEV	コロナウイルス科コロナウイルス属
血球凝集性脳髄膜炎ウイルス	HEV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ブタ呼吸器コロナウイルス	PRCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ブタ流行性下痢症ウイルス	PEDV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ウシコロナウイルス	BCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
マウス肝炎ウイルス	MHV	コロナウイルス科コロナウイルス属
ヒトコロナウイルス229E	HCV-229E	コロナウイルス科コロナウイルス属
ヒトコロナウイルスOC43	HCV-OC43	コロナウイルス科コロナウイルス属
ラットコロナウイルス	RCV	コロナウイルス科コロナウイルス属
唾液腺涙腺炎ウイルス	SDAV	コロナウイルス科コロナウイルス属
トロウイルス		コロナウイルス科トロウイルス属
ブタサーコウイルス	PCV	サーコウイルス科サーコウイルス属
東部ウマ脳炎ウイルス	EEE	トガウイルス科アルファウイルス属
西部ウマ脳炎ウイルス	WEE	トガウイルス科アルファウイルス属
ベネズエラウマ脳炎ウイルス	VEE	トガウイルス科アルファウイルス属
チクングニアウイルス	CHIKV	トガウイルス科アルファウイルス属
風疹ウイルス	RUBV	トガウイルス科ルビウイルス属
ヒトパピローマウイルス	HPV	パピローマウイルス科パピローマウイルス属
ウシパピローマウイルス	BPV	パピローマウイルス科パピローマウイルス属
ニパウイルス	NiV	パラミクソウイルス科
ウシRSウイルス	BRSV	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
ヒトRSウイルス	HRSV	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
マウス肺炎ウイルス	PVM	パラミクソウイルス科ニューモウイルス属
パラインフルエンザウイルス3型	BPIV3	パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属
センダイウイルス	SeV、HVJ	パラミクソウイルス科パラミクソウイルス属
ヒトメタニューモウイルス	HMPV	パラミクソウイルス科メタニューモウイルス属
偽牛痘ウイルス	PCPV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属
ヘンドラウイルス	HeV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属
麻疹（はしか）ウイルス	MeV	パラミクソウイルス科モービリウイルス属
ムンプス（流行性耳下腺炎）ウイルス	MuV	パラミクソウイルス科ルブラウイルス属
バルボウイルスB19型	B19	バルボウイルス科エリスロウイルス属
ウシバルボウイルス	BPV	バルボウイルス科バルボウイルス属
ブタバルボウイルス	PPV	バルボウイルス科バルボウイルス属
マウス微小ウイルス	MVM、MMV	バルボウイルス科バルボウイルス属
キルハムラットウイルス	KRV	バルボウイルス科バルボウイルス属
トーランウイルス		バルボウイルス科バルボウイルス属

ウイルス名	略称	分類
ヒトボカウイルス	HBov	バルボウイルス科ボカウイルス属
口蹄疫ウイルス	HMDV	ピコルナウイルス科アフトウイルス属
エンテロウイルス 1 型	PEV1	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
非ポリオエンテロウイルス	e.g., EV71	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ポリオウイルス	HPV	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
ライノウイルス	HRV	ピコルナウイルス科エンテロウイルス属
脳心筋炎ウイルス	EMCV	ピコルナウイルス科カルジオウイルス属
マウス脳脊髄炎ウイルス	TMEV	ピコルナウイルス科カルジオウイルス属
アイチウイルス		ピコルナウイルス科コブウイルス属
A型肝炎ウイルス	HAV	ピコルナウイルス科ヘパトウイルス属
エボラウイルス	EBOV	フィロウイルス科フィロウイルス属
マールブルグウイルス	MBGV	フィロウイルス科フィロウイルス属
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	CCHFV	ブニヤウイルス科ナイロウイルス属
ハンタウイルス		ブニヤウイルス科ハンタウイルス属
カシエ溪谷ウイルス	CVV	ブニヤウイルス科ブニヤウイルス属
リフトバレー熱ウイルス	RVFV	ブニヤウイルス科フレボウイルス属
重症熱性血小板減少症候群ウイルス	SFTSV	ブニヤウイルス科フレボウイルス属
C型肝炎ウイルス	HCV	フラビウイルス科C型肝炎様ウイルス属
マレーバレー脳炎ウイルス	MVEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
跳躍病ウイルス	LIV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウェッセルズブロンウイルス	WSLV	フラビウイルス科フラビウイルス属
日本脳炎ウイルス	JEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ロシア春夏脳炎ウイルス	RSSEV	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウエストナイルウイルス	WNV	フラビウイルス科フラビウイルス属
デングウイルス	DENV	フラビウイルス科フラビウイルス属
黄熱ウイルス	YFV	フラビウイルス科フラビウイルス属
中部ヨーロッパ脳炎ウイルス	CEE	フラビウイルス科フラビウイルス属
ウシウイルス性下痢症ウイルス	BVDV、BDV	フラビウイルス科ベスチウイルス属
ブタコレラウイルス	HCV	フラビウイルス科ベスチウイルス属
ヒツジベスチウイルス	BDV	フラビウイルス科ベスチウイルス属
B型肝炎ウイルス	HBV	ヘパドナウイルス科オルトヘパドナウイルス属
E型肝炎ウイルス	HEV	ヘペウイルス科ヘペウイルス属
カボジ肉腫関連ヘルペスウイルス	KSHV、HHV-8	ヘルペスウイルス科
ブタサイトメガロウイルス	SuHV-2	ヘルペスウイルス科
ウシヘルペスウイルス	BHV	ヘルペスウイルス科
ヒトヘルペスウイルス 7 型	HHV-7	ヘルペスウイルス科
マウス胸腺ウイルス	MTV	ヘルペスウイルス科
サイトメガロウイルス	CMV、HHV-5	ヘルペスウイルス科サイトメガロウイルス属
Bウイルス	CHV-1	ヘルペスウイルス科シンプレックスウイルス属
単純ヘルペスウイルス 1 型	HSV-1、HHV-1	ヘルペスウイルス科シンプレックスウイルス属
ヒトヘルペスウイルス 6 型	HHV-6A & 6B	ヘルペスウイルス科バラ疹ウイルス属
ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス	BoHV-1	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
仮性狂犬病ウイルス	PRV、SuHV-1	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
水痘帯状疱疹ウイルス	VZV、HHV-3	ヘルペスウイルス科バリセロウイルス属
マウスサイトメガロウイルス	MCMV	ヘルペスウイルス科ミュロメガロウイルス属
EBウイルス	EBV、HHV-4	ヘルペスウイルス科リンホクリプトウイルス属
牛痘ウイルス	CPV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
ワクチニアウイルス	VACV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
天然痘ウイルス	VARV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
サル痘ウイルス	MPXV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
エクトメリアウイルス	ECTV	ポックスウイルス科オルトポックスウイルス属
ブタポックスウイルス	SWPV	ポックスウイルス科スイポックスウイルス属
ウシ丘疹性口内炎ウイルス	BPSV	ポックスウイルス科パラポックスウイルス属
オルフウイルス	ORFV	ポックスウイルス科パラポックスウイルス属
サルポリオーマウイルス	e.g., SV40	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ウシポリオーマウイルス	BPvV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
JCウイルス	JCV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
BKウイルス	BKV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属

ウイルス名	略称	分類
Kウイルス	KV	ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ラットポリオーマウイルス		ポリオーマウイルス科ポリオーマウイルス属
ボルナ病ウイルス	BDV	ボルナウイルス科
水疱性口内炎ウイルス	VSV	ラブドウイルス科ベシキュロウイルス属
狂犬病ウイルス	RABV	ラブドウイルス科リッサウイルス属
レオウイルス	REOV	レオウイルス科オルビウイルス属
ブルータンクウイルス	BTV	レオウイルス科オルビウイルス属
伝染性出血熱ウイルス	EHDV	レオウイルス科オルビウイルス属
ロタウイルス	RV	レオウイルス科ロタウイルス属
マウスロタウイルス	MRV	レオウイルス科ロタウイルス属
サルレトロウイルス	SRV	レトロウイルス科
内在性レトロウイルス	PERV	レトロウイルス科
異種指向性マウス白血病ウイルス	X-MLV	レトロウイルス科
異種指向性マウス白血病関連ウイルス	X-MRV	レトロウイルス科
ヒトT細胞白血病ウイルス1型	HTLV-1	レトロウイルス科BLV-HTLVレトロウイルス属
ヒトT細胞白血病ウイルス2型	HTLV-2	レトロウイルス科BLV-HTLVレトロウイルス属
サルリンパ球指向性ウイルス	STLV	レトロウイルス科BLV-HTLVレトロウイルス属
サル泡沫状ウイルス	SFV	レトロウイルス科スプーマウイルス属
トリ白血病ウイルス	ALV	レトロウイルス科トリC型レトロウイルス属
マウス白血病ウイルス	MLV	レトロウイルス科哺乳類C型レトロウイルス属
ヒト免疫不全ウイルス1型	HIV-1	レトロウイルス科レンチウイルス属
ヒト免疫不全ウイルス2型	HIV-2	レトロウイルス科レンチウイルス属
サル免疫不全ウイルス	SIV	レトロウイルス科レンチウイルス属

スク要因によっても左右される。そこで、患者及びドナー側に存在するリスク要因を探ることを目的として、ウイルス感染が報告された事例等における患者及びドナーの特徴をまとめた。

その結果、感染の有無や重篤性は、患者が免疫抑制状態にあるか否か（表2）、患者の妊娠可能性（表3）、ドナーの海外渡航歴（表4）、その他に影響されることがわかった。特に、多くの同種移植においては免疫抑制剤の併用が予想されることから、免疫抑制状態の有無はもっとも重要なリスク要因の一つと考えられた。そこで、予備危険源分析法（PHA法）によるウイルス安全性のリスク分析を試み、免疫抑制状態において感染リスクが

高いと思われるウイルスを予測した（平成24年度報告書に示す）。その結果、我が国の通知や海外のガイダンスに掲載されているウイルスについては、掲載されていないウイルスよりも感染リスクが高いという結果が得られ、我々が用いたリスク分析方法は概ね妥当と考えられた。また、リスク分析の結果、免疫抑制作用のある医薬品の種類によって、感染頻度の高いウイルスの種類が異なることが明らかになり、感染メカニズムの違いを考慮する必要性が示唆された。今後、表3及び表4に示したウイルスについても、感染リスク分析を実施する予定である。

表2 免疫抑制状態にある患者で感染報告のあるウイルスと関連疾患

ウイルス名	関連疾患
ヒトアデノウイルス	肺炎, 腸炎, 肝炎
パルボウイルスB19	伝染性紅斑・りんご病, 赤芽球癆
ヒトパピローマウイルス	子宮頸癌
E型肝炎ウイルス	E型肝炎
ヒトサイトメガロウイルス	間質性肺炎, 腸炎, 網膜炎
単純ヘルペスウイルス	口唇ヘルペス, ヘルペス脳炎
ヒトヘルペスウイルス6型	突発性発疹, 脳症
水痘帯状疱疹ウイルス	水痘, 帯状疱疹
EBウイルス	伝染性単核球症, リンパ腫, 胃癌
JCウイルス	出血性膀胱炎, 進行性多巣性白質脳症
BKウイルス	腎障害

表3 妊娠可能性のある女性が患者の場合で胎児等感染報告のあるウイルスと概要

ウイルス名	概要
風疹ウイルス	白内障・難聴・心臓と歯の奇形・小頭症
パルボウイルスB19	子宮内感染による流産・胎児水腫
B型肝炎ウイルス	母子感染の慢性肝炎への移行は約10%
E型肝炎ウイルス	妊婦への感染はしばしば重症となり、10-20%の高い死亡率
ヒトサイトメガロウイルス	聴力障害等
単純ヘルペスウイルス	産道感染、発熱・痙攣・脳炎等
水痘帯状疱疹ウイルス	低体重出生児・四肢の形成不全等

表4 ドナーに海外渡航歴がある場合に注意すべきウイルスと渡航先

ウイルス名	渡航先
ラッサウイルス	ナイジェリア・リベリア・ギニア・シエラレオネ
フニンウイルス	アルゼンチン
サビアウイルス	ブラジル
ガナリトウイルス	ベネズエラ
マチュポウイルス	ボリビア
鳥インフルエンザウイルス	東南アジア・中東・ヨーロッパ・アフリカ
東部ウマ脳炎ウイルス	北米・中南米
西部ウマ脳炎ウイルス	北米・中南米
ベネズエラウマ脳炎ウイルス	北米・中南米
チクングニアウイルス	アフリカ・東南アジア・南アジア
ニパウイルス	マレーシア・バングラデシュ
ヘンドラウイルス	オーストラリア
麻疹（はしか）ウイルス	アフリカ・東アジア・南アジア・米国・カナダ・ヨーロッパ諸国・ニュージーランド
ポリオウイルス	アフガニスタン・ナイジェリア・パキスタン・チャド・コンゴ民主共和国・中国新疆ウイグル自治区
エボラウイルス	アフリカ中央部～西部
マールブルグウイルス	サハラ以南のアフリカ
クリミア・コンゴ出血熱ウイルス	中国西部・東南アジア・中央アジア・中東・東ヨーロッパ・アフリカ
リフトバレー熱ウイルス	アフリカ
ウエストナイルウイルス	アフリカ・欧州南部・中央アジア・西アジア・北米・中南米
デングウイルス	アジア・中南米・アフリカ、とくにインド・フィリピン・インドネシア
黄熱ウイルス	アフリカ・南米
サル痘ウイルス	コンゴ民主共和国・米国
狂犬病ウイルス	世界のほとんどの地域、特にアジア・アフリカ

4) 製造方法及び品質管理側のリスク要因

細胞組織加工製品のウイルス安全性のリスク要因を製造方法及び品質管理の側から考察すると、次の7項目にまとめられる。i) ドナーの選択基準、適格性、ii) ドナー以外の生物由来原材料、iii) 細胞培養工程、iv) フィーダー細胞使用の有無、v) 培養以外の製造工程、vi) 細胞のバンク化、vii) 最終製品の品質管理、である。で

は、これらのリスク要因に対して、どのような対応が求められているのかを整理してみたい。

平成20年に発出された2指針と^{23,24)}、昨年発出された5つの指針では^{1,5)}、i) ドナーの選択基準、適格性に関して、先述したように数種類のヒト感染ウイルス(HBV, HCV, HIV, HTLV, B19等)についての制限が設けられている。iii) 及びv) に対する基本的な考え

方はGMPに示されている²⁵⁾。また、vi) フィーダー細胞を使用する場合については、「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく3T3J2株及び3T3NIH株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針等3つの指針²⁶⁻²⁸⁾を参考にした品質評価が求められている。vi) 細胞のバンク化に関しては、ICH Q5A⁹⁾等を参考にする旨が記載されている¹⁻⁵⁾。vii) 最終製品の品質管理に関しては、セル・バンクや中間製品においてウイルス否定試験が実施されていない場合、あるいはバンク化されていないケースでウインドウピリオドが否定できない場合を想定し、HBV, HCV, HIV, HTLVを増殖させる可能性があるときには、最終製品等について増殖可能性のあるウイルスについての試験を実施することが要求されている¹⁻⁵⁾。このように、細胞組織加工製品の製造・品質管理の多くのステップで、具体性には欠くものの、リスク対応策の基本的考え方は示されているといえる。しかし、ii) 原材料に関しては、生物由来原料基準²⁹⁾が参考になるとはいえ、細胞組織加工製品に特有の課題も考慮すべきと考えられる。

細胞組織加工製品の製造工程には、細胞・組織の人為的な増殖、細胞の株化、細胞・組織の活性化、分化等を施す工程が含まれており、動物由来原材料である培養用ウシ胎児血清、タンパク質性成長因子、ブタ由来トリプシンなどに接触・暴露される可能性がある。従ってリスク要因として、原材料がウシ、ブタ、マウスなどの動物由来のウイルスにより汚染される可能性を十分考慮する必要がある。なぜなら、同様に生物由来原材料を用いるバイオ医薬品製造において、ウイルス汚染事例の多くは、ウイルスに汚染された動物由来原材料を使用したことによって引き起こされているからである。バイオ医薬品では、細胞培養技術の進歩に伴い、血清や増殖因子等の動物由来精製・分画成分を使わない方向で安全性が確保されつつあり、1990年代後半からは、動物由来原材料は、遺伝子組換えもしくは植物由来原材料へと置き換えられている。これに対して細胞組織加工製品に関しては、その技術が黎明期であることもあり、動物由来原材料を介してのウイルス汚染の可能性はもっとも注意を要する点の一つとなっている。しかもバイオ医薬品では、未精製バルクからの製造工程には、ウイルス不活化・除去工程が組み込まれ、精製工程のウイルスクリアランス評価も行われており、万が一未精製バルクがウイルスによって汚染されていても製品の汚染を防ぐように設計されている⁹⁾。これに対して細胞組織加工製品では一度ウイルス汚染が起きると、それを効率的に除くことが極めて困難である。実際、指針においても¹⁻⁵⁾、「由来動物種に特異的なウイルスに関する適切な否定試験を行い、ウ

イルス等に汚染されていないことを確認した上で使用すること」が記されている。そこで、具体的にどのようなウイルスに関する否定試験が求められるかを、ウシ血清とブタ由来トリプシン、フィーダー細胞に使用されることの多いマウスのウイルスに着目して、表5にまとめた。

5. 今後の展開

初年度抽出した細胞組織加工製品のウイルス感染リスク要因と、公的に示されているリスク対応策、及び本研究で文献情報や症例報告等を参考に抽出した感染可能性

表5 生物由来原料に混入している可能性のあるウイルス

由来	ウイルス名
ウシ胎児血清	ウシアデノウイルス
	ウシRSウイルス
	ウシパルボウイルス
	ウシウイルス性下痢症ウイルス
	ウシポリオーマウイルス
	狂犬病ウイルス
	レオウイルス
ブタトリプシン	ブルータングウイルス
	伝染性出血熱ウイルス
	伝染性胃腸炎ウイルス
	血球凝集性脳髄膜炎ウイルス
フィーダー細胞	ブタサーコウイルス
	ブタパルボウイルス
	マウスアデノウイルス
	乳酸脱水素酵素ウイルス
	リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス
	マウス肝炎ウイルス
	ラットコロナウイルス
	唾液腺涙腺炎ウイルス
	マウス肺炎ウイルス
	センダイウイルス
	マウス微小ウイルス
	キルハムラットウイルス
	トランウイルス
	マウス脳脊髄炎ウイルス
	ハンタウイルス
	マウス胸腺ウイルス
マウスサイトメガロウイルス	
エクトメリアウイルス	
Kウイルス	
ラットポリオーマウイルス	
マウスロタウイルス	

のあるウイルスリストの関係を表6にまとめた。現在、本稿で紹介した文献・症例調査と並行して、科学に基づくリスク分析を行うため、アカデミアを中心に、臨床検体を用いたウイルス感染データの収集、ウイルス汚染が起きた場合に想定されるウイルスの非宿主細胞への馴化の基礎的な解析、及びウイルス受容体のプロテオミクスの実施に向けた分析の最適化が行われている。また、網羅的ウイルス検出方法の開発が進行中であり、リスク評価に基づくリスク対応策の一つとして例示する予定である。今後、表1及び6に示したウイルス、感染リスク要因、公的ガイドライン、及びリスク対応策が整理されることにより、ウイルス、患者、ドナー、製造方法、及び品質管理の特性・特徴ごとにウイルス感染リスクマネジメントが具体的に示され、インフォームドコンセントの資料が提供できるものと期待される。

引用文献

- 1) 平成24年9月7日 薬食発0907第2号 厚生労働省 医薬食品局長通知 ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 2) 平成24年9月7日 薬食発0907第3号 厚生労働省 医薬食品局長通知 ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 3) 平成24年9月7日 薬食発0907第4号 厚生労働省 医薬食品局長通知 ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 4) 平成24年9月7日 薬食発0907第5号 厚生労働省 医薬食品局長通知 ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 5) 平成24年9月7日 薬食発0907第6号 厚生労働省 医薬食品局長通知 ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針
- 6) US FDA CBER, April 2008, Guidance for FDA reviewers and sponsors; Content and review of chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human somatic cell therapy investigational new drug applications (INDs)
- 7) US FDA CBER, February 2010, Guidance for industry; Characterization and qualification of cell substrates and other biological materials used in the production of viral vaccines for infectious disease indications
- 8) 平成23年3月24日 厚生労働省告示第65号 第十六改正日本薬局方
- 9) 平成12年2月22日 医薬審第329号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 「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」について (ICH Q5A)
- 10) 日本医薬品等ウイルス安全性研究会編集：医薬品の品質管理とウイルス安全性，文光堂（2011）
- 11) 田代真人，牛島廣治編集：ウイルス感染症の検査・診断スタンダード，羊土社（2011）
- 12) US FDA CBER, August 2007, Guidance for industry; Eligibility determination for donors of human cells, tissues, and cellular and tissue-based products (HCT/PS)
- 13) 国立感染症研究所ホームページ（2013年4月25日にアクセス：<http://www.nih.go.jp/niid/ja/from-idsc.html>）
- 14) Garnick RL, *Dev Biol Stand.* 1996;88:49-56.
- 15) Burstyn DG, *Dev Biol Stand.* 1996;88:199-203.
- 16) Oehmig A, Buttner M, Weiland F, Werz W, Bergemann K, Pfaff E, *J Gen Virol.* 2003;84:2837-45.
- 17) Nims RW, *Dev Biol (Basel)*. 2006;123:153-64.
- 18) Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, Mackay IM, Lambert SB, Wu G, Brennan DC, Storch GA, Sloots TP, Wang D, *PLoS Pathogens* 2007;3:595-604.

表6 ウイルス感染のリスク要因，関連ガイドライン及び対象ウイルス

リスク要因		関連ガイドライン等	関連表
患者	免疫抑制状態	2,4-6)	表2
	妊娠可能性	2,4-6)	表3
製造方法・品質管理	ドナーの選択基準，適格性	1-5,23-24)	表4
	ドナー以外の生物由来原材料	7,29)	表5
	細胞培養工程	25)	
	フィーダー細胞使用の有無	9,26-28)	表5
	培養以外の製造工程	25)	
	細胞のバンク化	1-5,9)	
	最終製品の品質管理	1-5)	

- 19) Harris RJC, Dougherty RM, Biggs PM, Payne LN, Goffe AP, Churchill AE, Mortimer R, *J Hyg Camb.* 1966;64:1-7.
- 20) Vannier P, Leforban R, Carnero R, Carioret R, *Ann, Rech Vet.* 1988;19:283-90.
- 21) Merten OW, *Cytotechnology* 2002;39:91-116.
- 22) Enserink M, *Science* 2013;339:1266-68.
- 23) 平成20年2月8日 薬食発第0208003号 ヒト（自己）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- 24) 平成20年9月12日 薬食発第0912006号 ヒト（同種）由来細胞や組織を加工した医薬品又は医療機器の品質及び安全性の確保について
- 25) 平成20年3月27日 薬食監麻発第0327025号 ヒト（自己）由来細胞・組織加工医薬品等の製造管理・品質管理の考え方について
- 26) 平成16年7月2日 医政研発第0702001号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知「異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針」に基づく 3T3J2 株及び 3T3NIH 株をフィーダー細胞として利用する上皮系の再生医療への指針
- 27) 平成12年7月14日 医薬審第873号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析
- 28) 平成14年7月9日 医政研発第0709001号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知 異種移植の実施に伴う公衆衛生上の感染症問題に関する指針
- 29) 平成15年5月20日 厚生労働省告示第210号 生物由来原料基準