

血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について
(株式会社オーファンパシフィック提出資料)

1. サル痘ウイルスについて

サル痘ウイルスは、仮性狂犬病ウイルス (PRV) やウシアルファヘルペスウイルス (BoAHV1) などのヘルペスウイルスと物理化学的特性を共有している。これらはすべて大きなエンベロープ DNA ウイルスである。したがって、両方のヘルペスウイルスはサル痘ウイルスのモデルウイルスと見なすことができる。

2. ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターの製造における安全対策について

リンスパッド点滴静注用 1000mg の原薬であるヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターの製造工程では、ウイルス不活化/除去処理として、分画 II+III、PEG 沈殿、デプスフィルターろ過、TNBP/ポリソルベート 20 処理及びナノろ過工程を実施している。これらの工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、製造工程が一定のウイルスクリアランス能力を有することが示された (表 1)。

表 1 ヒト α_1 -プロテイナーゼインヒビターのウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀) ^{a)}						
	HIV-1	BVDV	PRV	VSV	Reo3	HAV	PPV
分画 II + III	■	■	■	■	■	■	■
PEG 沈殿	■	■	■	■	■	■	■
デプスフィルターろ過	■	■	■	■	■	■	■
TNBP/ポリソルベート 20 処理	■	■	■	■	■	■	■
ナノろ過	■	■	■	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥ 24.6	≥ 18.9	≥ 20.7	≥ 9.7	≥ 12.7	≥ 11.7	≥ 10.9

a) 各工程におけるウイルスクリアランス指数は、独立した複数回数の試験のうち、最も低い値を採用。

HIV-1 : human immunodeficiency virus type 1 (ヒト免疫不全ウイルス 1 型)

BVDV : bovine viral diarrhea virus (ウシウイルス性下痢ウイルス)

PRV : pseudorabies virus (仮性狂犬病ウイルス)

VSV : vesicular stomatitis virus (水泡口炎ウイルス)

Reo3 : reovirus 3 (レオウイルス 3 型)

HAV : hepatitis A virus (A 型肝炎ウイルス)

PPV : porcine parvovirus (ブタパルボウイルス)

3. ヘミンの製造における安全対策について

ノーモサング点滴静注 250mg の原薬であるヘミンの製造工程では、ウイルス不活化/除去工程として、85%ギ酸存在下及び ■■■ 存在下での熱処理を実施している。これらの

工程におけるウイルスクリアランス能力を評価するため、表2のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施されている。その他、原薬の製造工程では[]及び[]存在下での []~[]℃、 []~[]時間の []等の処理が行われている。

表2 ヘミンのウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)					
	PRV	BVDV	SV40	HIV-1	HAV	PPV
85%ギ酸存在下での75℃、1時間処理	> 4.82	> 5.20	> 5.08	> 3.83	> 5.33	> 5.28
[]存在下での []℃、 []時間処理	3.43	4.42	2.60	2.45	> 4.17	> 4.68
総ウイルスクリアランス指数	> 8.25	> 9.62	> 7.68	> 6.28	> 9.50	> 9.96

PRV: pseudorabies virus (仮性狂犬病ウイルス)

BVDV: bovine viral diarrhea virus (ウシウイルス性下痢ウイルス)

SV40: simian virus 40 (シミアンウイルス 40)

HIV-1 : human immunodeficiency virus type 1 (ヒト免疫不全ウイルス 1型)

HAV : hepatitis A virus (A型肝炎ウイルス)

PPV : porcine parvovirus (ブタパルボウイルス)

以上