

バイオ医薬品等のウイルス安全性評価への次世代シーケンシング利用に関する日本国内製薬企業を対象とした意識調査

平澤 竜太郎¹, 高倉 美智子², 平井 孝昌³, 河野 健^{3,4}, 佐藤 陽治^{3*}

¹ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 研究支援・推進部 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3-3-2

² 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 再生・細胞医療・遺伝子治療事業部 〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1

³ 国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26

⁴ 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 創薬事業部 〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1

要旨：バイオ医薬品等のウイルス安全性評価に次世代シーケンシング（NGS）技術を利用するための議論が、この10年で欧米を中心に活発になっている。また、ウイルス検出を想定したNGS性能評価試験の実施や解析ツールの整備など、NGS試験の導入に向けた具体的な検討が、産学官の連携により積極的に進められている。一方、日本国内では、この規制トピックに対する製薬企業および規制当局の意向や検討状況は現時点では明確に示されておらず、欧米を中心とした国際議論の把握状況も不明である。今回、ウイルス安全性評価試験としてNGSを利用することについて、国内製薬業界の状況や意向を把握し、今後のレギュラトリーサイエンス研究推進の参考とするために、製薬企業を対象としたアンケート調査を実施した。調査の結果からは、いくつかの企業はNGS利用について前向きな理解を示した一方で、多くの企業はNGSの利用経験に乏しく、ウイルス安全性評価への利用も積極的でないという状況が示唆された。現在、関連するICHガイドラインの改定が既に進んでいることを踏まえると、国内の製薬企業や規制当局も国際動向を適切に把握し、具体的な議論を進めていくことは急務であろう。

キーワード：ウイルス安全性、次世代シーケンシング、ICH Q5A、生物製剤

ハイライト

バイオ医薬品等のウイルス安全性評価にNGSを利用することに関する議論が欧米の関係者を中心に進められているが、日本の製薬業界を対象にアンケート調査を実施した結果、多くの国内企業はNGS解析の経験に乏しく、ウイルス安全性評価にNGSを利用することについても現時点では積極的ではないことが明らかとなった。

背景

バイオ医薬品やワクチン、遺伝子・細胞治療製品等の多くは、その製造にヒト・動物由来の細胞基材や原料等が使用される。生物由来の組織・体液には様々なウイルスが存在することが知られているが、その種類や量、ヒトへの感染性・病原性の程度等の全容を把握することは極めて困難である。そのため、製品の予期せぬウイルス汚染により患者が不要な感染リスクを負わないよう、科学的な根拠に基づいたウイルス混入防止策を講じ、製品のウイルス安全性を確保する必要がある。バイオ医薬品におけるウイルス安全性確保については、国際調和したガイドライン（ICH Q5A）により基本的な考え方が示されている [1]。また、

遺伝子・細胞治療製品やワクチンについても、国内ではICH Q5Aの考え方に準じたウイルス混入防止策を講じることが求められている。

ICH Q5Aガイドラインは、発出から既に20年余りが経過している。その間に発展した新規技術や蓄積された知見を反映するための改定作業が2019年より進められており、改定に向けたトピックの1つとして、NGS等の分子生物学的な網羅的ウイルス検出法の利用が議論されている。このような議論を行うに至った背景としては、Agnosticアプローチ（どのようなウイルスが存在するか不明な状況でターゲットを絞らず網羅的に調査する方法）によるウイルス検出が、NGS技術の実用化により飛躍的に進歩したことが挙げられる。特に、市販の生ウイルスワクチンの性状をNGS解析した2010年の報告では、ロタウイルスワクチンの中に

*責任著者:佐藤陽治 yoji@nihs.go.jp

受付日 2022年4月27日 受理日 2022年6月9日

迷入したブタサーコウイルス1型（後の追加解析でセルバ
ンク作製に用いたブタ由来トリプシンが原因であることが判明）を検出しており [2], 多くの関係者がウイルス安全性評価にNGSを用いることの利点を再認識するきっかけとなった。また、製造プラットフォームの多様化により、使用経験が十分でない細胞基材や原料等が使用されるようになったことも、Agnosticアプローチによるウイルス混入リスクを把握することの重要性を高めている。さらに、製薬業界でも動物実験3Rs原則（Replacement, Reduction, Refinement）を推進し、*in vivo*試験の代替法を積極的に検討しようという国際動向も、NGS利用の議論を後押ししてきた。特に欧州では、動物実験3Rsに向けた規制当局の取り組みが活発であり、欧州医薬品庁の規制科学に関する取り組みの1つに掲げられているほか [3], *in vivo*試験をNGS等で代替する際の要件などが欧州薬局方に追記されている [4, 5]。

このような状況の中、2012年頃からは、NGSによるウイルス安全性評価の実装を目標とした産・学・官による学術的な活動が欧米を中心に行われてきている [5–10]。具体的な取り組みとしては、技術的な検討事項に関する議論 [11, 12], NGSの性能評価を目的とした多施設合同試験の実施 [5, 13], 参照ウイルスゲノムデータベースおよびスパイク試験用の標準ウイルスの整備などが進められており [5, 14, 15], ICH Q5A改定議論においてもNGS利用の具体的なイメージを共有するための支えとなっている。しかしながら現時点では、このような国際的な取り組みに国内の製薬企業が参画しているか不明であり、ウイルス安全性評価にNGSを利用することについてどのような意向を持っているかも明らかではない。そのため、国内製薬業界の状況や意向を把握し、関連するレギュラトリーサイエンス研究を国内で推進する必要性などを検討することを目的に、製薬企業を対象としたアンケート調査を実施した。

アンケート調査の方法

アンケート調査は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が実施する再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（遺伝子治療製造技術開発）の一環として、当該事業の研究協力機関である国立医薬品食品衛生研究所が主体となり、日本製薬工業協会（JPMA, <http://www.jpma.or.jp>）バイオ医薬品委員会のメンバー企業（参加企業名および企業数は非公表）を対象に、2021年8月5日～10月1日の期間で実施した。アンケートは、6セクション・52問からなる多肢選択式である（[Supplementary Information](#)）。アンケートは、ウイルス安全性およびNGS技術の有識者の助言を参考に、筆者らが作成した。

結果および考察

アンケートの実施期間内に何らかの回答があった企業は19社であった。ウイルス安全性の検討が必要な製品の製造・販売・開発を国内で行っていない等の理由により、白紙回答（回答辞退）が1社、セクション1のみの回答が1社含まれていたため、本調査では当該2社を除いた17社を分析対象とした。以下に、セクションごとの結果概要を述べる。また、本調査で用いたアンケートの設問および選択肢ごとの回答数は[Supplementary Information](#)に示した。

ウイルス安全性との関わり

セクション1では、各企業が国内での自社業務において、ウイルス安全性にどの程度関わっているかを調査した。“ウイルス安全性の確保が必要な製品”について、本アンケート実施時点において、国内で製造・販売していると回答したのは分析対象17社のうち15社であり（質問1-1）、その製品モダリティとして、バイオ医薬品、血液製剤、ワクチンが回答された（遺伝子・細胞治療製品を製造・販売しているとした企業はなかった）（質問1-2）。また、残りの2社も、「開発中もしくは開発を予定している具体的な品目がある」もしくは「将来的な開発を視野に入れている」と回答しており（質問1-3）、分析対象17社全てにウイルス安全性に関連した検討を行った経験があると推測される。

ウイルス安全性関連の試験を主に国内／国外のどちらで実施しているかについては、ほとんどの企業が「主に海外の試験施設で実施している」と回答した（質問1-4, 1-5）。また、実生産スケールでの細胞／ウイルス培養施設を「国内に保有している」と回答した5社に絞っても、3社が「主に海外の試験施設で実施している」、2社が「国内・海外の試験施設を使い分けている」と回答した（質問1-4, 1-5, 1-6）。ウイルス安全性関連試験を海外で実施しているケースが多いのは、主な大手グローバル受託試験企業が試験拠点を欧米に構えていることに加え、海外施設と比較して国内の受託試験施設は実施キャパシティが低く、経験や実績も少ないことが理由のひとつであろうと推察される。また、ウイルス感染性や感染力価を測定可能な自社施設を保有していると回答した企業は計7社であり、うち3社が「国内に保有している」と回答した（質問1-7）。ただし、7社のうち4社は質問1-2でワクチンの製造・販売していると回答していることから、ウイルスワクチンの解析等を目的とした施設も含まれるものと思われる。

社内におけるウイルス安全性を専門とする人材の確保や育成を行っているかについては、13社が「業務の中で関連する知識・技術等を学べる機会が提供されている」と回

答した一方で、「国内において社内でウイルス安全性を専門とする人材の育成・確保を行っている」と回答した企業はなく、「ウイルス安全性に関わる専門人材を特に必要としていない」と回答した企業も2社あった（質問1-8）。また、ウイルス安全性関連業務は、自社内で行うより社外の専門企業等に委託する方が、費用対効果が高いという意見もあった。国内で“ウイルス安全性の確保が必要な製品”の開発等を行っている製薬企業においても、社内の人材がウイルス安全性に関する議論や学術的検討に触れる機会はあまり多くないことが、セクション1の結果から推察される。

NGS解析との関わり

セクション2では、各企業におけるNGS解析（ウイルス安全性評価に限らない）の経験と解析環境の保有状況を調査した（Fig. 1）。自社業務におけるNGS解析の実施頻度について、「恒常的に実施している」または「使用頻度に波はあるが実施している」と計7社が回答した一方で、「ほとんど実施していない」または「実施したことがない」という回答が計9社あり（1社未回答）、実施経験の有無が明確に分かれる結果となった（質問2-1）。NGSの利用目的は主に「基礎研究・創薬研究」であったことから（質問2-2）、各社の基礎研究・創薬研究への取り組みの程度が反映された結果と推察される。また、自社業務における将来的なNGS利用機会について「増えていくと思う」と回答した企業は8社であり（質問2-3）、このうち3社は質問2-1でNGS解析の実施機会がない／ほとんどないと回答した企業であった（Fig. 1）。将来的に見込まれるNGS利用の目的については、基礎研究・創薬研究だけではなく、非臨床試験・臨床試験・品質評価・製造工

程開発などを複数の企業が選択しており（質問2-4）、今後の幅広い活用が見込まれる。

NGS解析環境の保有状況については、NGS解析の経験がある9社のうち、6社が自社内にNGS解析が可能な施設を保有していると回答し、うち5社はシーケンシング作業（ウェット工程）およびデータ解析（ドライ工程）の両方、1社はデータ解析のみ自社内で可能であるとしている（質問2-5、2-8）（Fig. 1）。また、NGS解析の社外組織の委託状況については、自社施設を保有する6社のうち3社は「目的や手法に応じて自社施設と社外組織を使い分けている」と回答しており、シーケンシング作業とデータ解析のどちらも「主に自社の施設・ラボで実施している」と回答した企業は2社にとどまった（質問2-6、2-9）。また、社外組織に委託するケースの委託先としては、アカデミア等の非営利組織より、受託試験の営利企業が多いとの回答が得られた（質問2-7、2-10）。NGS解析を社外委託するケースが多いのは、現時点での主な利用目的が基礎研究・創薬研究であることに加え、NGSは技術の進歩が速い領域であり導入したシステムがすぐに旧型化する可能性が高いことや、データ解析のためのインフォマティシャンやシステムオペレーター等の人材確保にコストがかかり、自社内での運用は費用対効果が低いことも影響していると推測する。今後、システムの導入・運用コストが低下すれば、品質評価や製造工程開発などでのNGS利用を検討する際には、自社で解析環境を整えることを検討する企業も増えてくるかもしれない。

国際動向の把握状況

セクション3では、ウイルス安全性評価にNGSを利用することに関する国際動向の把握状況および各企業の意向

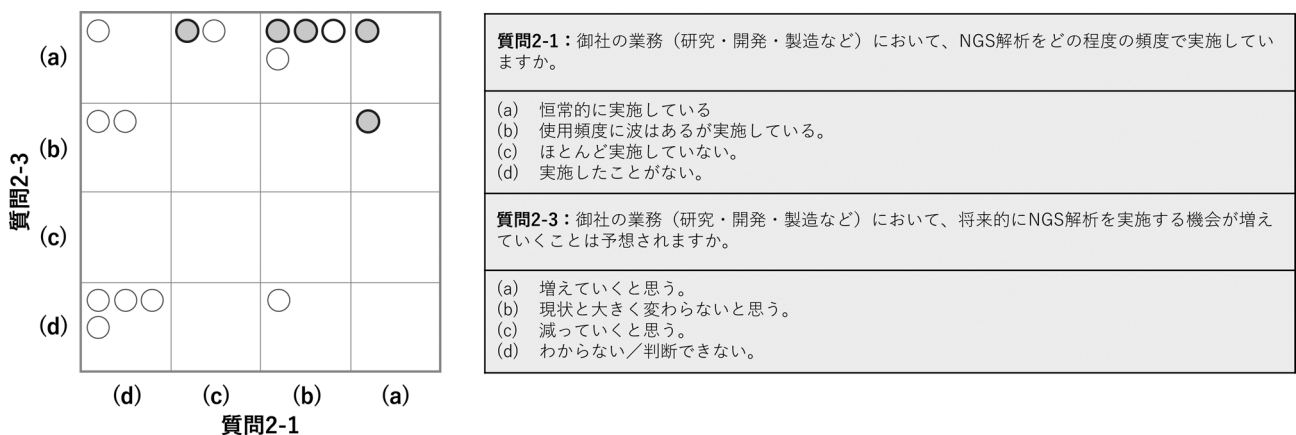


Fig. 1. 回答企業におけるNGS解析の実施頻度.

横軸を質問2-1（現在の実施頻度）、縦軸を質問2-3（将来的な実施機会の予想）の各選択肢（a）～（d）とし、回答企業の分布を表した。灰色および太線はそれぞれ、「シーケンシング作業（ウェット工程）を実施可能な自社施設を保有」と回答した企業（質問2-5の選択肢（a））および「パイオインフォマティクス解析（ドライ工程）を実施可能な自社施設を保有」と回答した企業（質問2-8の選択肢（a））を示す。

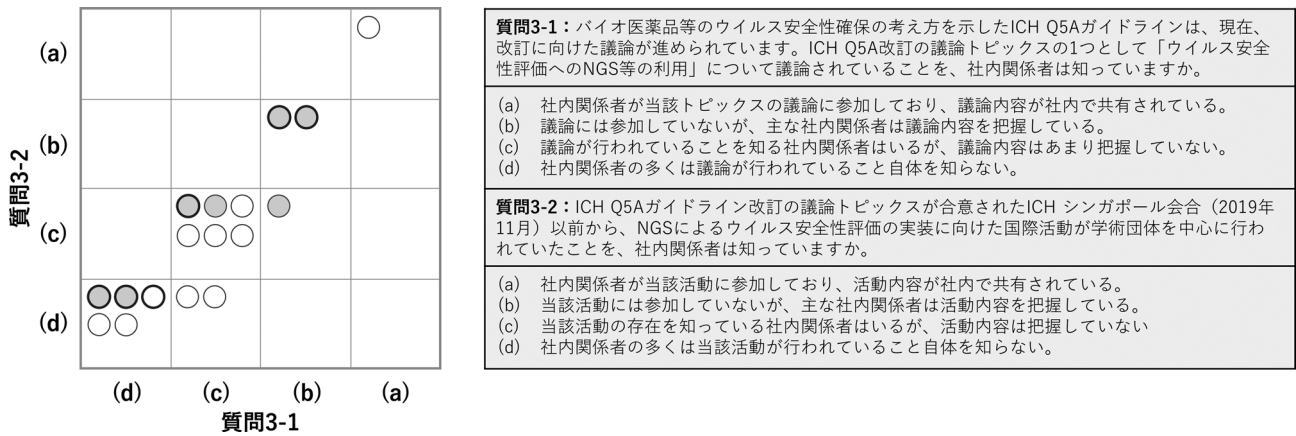


Fig. 2. ウイルス安全性評価にけるNGS利用に向けた国際議論の認知度。

横軸を質問3-1 (ICH Q5Aの議論トピックスとしての認知度)、縦軸を質問3-2 (NGS試験の実装に向けた国際活動の認知度)の各選択肢 (a) ~ (d) とし、回答企業の分布を表した。灰色および太線はそれぞれ、ウイルス安全性評価にNGSを利用することについて社内で「議論や検討を行っている」または「議論や検討を行うための情報収集を行っている」と回答した企業 (質問3-3の選択肢 (b) または (c)) 並びにウイルス安全性評価を目的としたNGS解析を自社製品に導入することを想定した場合にNGS解析環境を「自社内に整備したい」または「状況により自社内に整備することを検討したい」と回答した企業 (質問3-9の選択肢 (a) または (b)) を示す。

について調査した (Fig. 2)。ICH Q5A改定議論においてNGS利用がトピックスのひとつとなっていることについて、「議論内容はあまり把握していない」または「議論が行われていること自体を知らない」と回答したのは計13社であった (質問3-1)。同様に、NGS試験の実装に向けた国際活動について、「活動内容は把握していない」または「当該活動が行われていること自体を知らない」と回答した企業は計14社であった (質問3-2)。また、バイオ医薬品のウイルス安全性評価にNGSを利用することについて、「導入に向けて具体的な検討を行っている」と回答した企業は1社もなく、10社が「現時点では何もしていない」と回答している (質問3-3)。少なくとも本アンケート調査からは、国内製薬企業の多くは、ウイルス安全性評価へのNGS利用という規制トピックスや関連する国際動向についてあまり関心を持っていない状況が伺える。ウイルス安全性評価へのNGS利用について、計7社が「議論や検討を行っている」または「議論や検討を行うための情報収集を行っている」と回答したが、国際動向の把握状況との関連性は見受けられなかったことや (Fig. 2)、欧米と比較して国内の議論は遅れていると感じるかという質問に対し13社の回答が「わからない/判断できない」であったのは (質問3-4)、このような状況を反映しているものと考えられる。ICH Q5A改定を進める専門部会 (Expert Working Group) にはJPMAもメンバーとして参加しており、国内での報告会等を通して業界内の情報共有は行われていると思われるが、ウイルス安全性評価にNGSを積極的に導入しようという意識は、国内ではまだ低いように見受けられる。

国内でオープンな議論を行う場があれば参加したいかについては、「前向きに参加を考えたい」または「内容によっては考えたい」と回答した企業は計8社あった (質問3-5, 3-7)。その一方で、2社は「必要性を感じない」、7社は「わからない/判断できない」と回答している。議論のリーダーシップを取るべき立場については、7社が「規制当局やレギュラトリーサイエンスの専門家を中心に進めるのが望ましい」と回答しており、ウイルス安全性評価へのNGS利用について、「規制当局と相談したい」または「状況によっては相談を検討したい」と回答した企業は13社であった (質問3-6, 3-8)。国内製薬企業からは、規制当局の関与も期待されていることが示唆される。

自社内にNGS解析を実施可能な環境を整備することを検討したいとした企業と、国際動向を把握している企業にも相関はなかったが (Fig. 2)、NGS解析の経験がある企業の多くは前向きな回答をしているのに対し、経験がない企業は特に必要性を感じていないようである (質問3-9)。データベースを自社内で整備したいかという問いについては、計15社が「自社で整備したいとは思わない/社外リソースの利用を考えたい」または「わからない/判断できない」と回答している (質問3-10)。用いるデータベースによって、NGSの解析結果が異なる可能性があることから、自社でデータベースの信頼性を担保するよりも実績のある公開データベースを利用する想定が大きいかもしれない。

国内における受託試験ビジネスについては、10社が「ある程度の需要は見込めると思う」と回答した (質問3-11)。現状のウイルス安全性関連試験は海外で行ってい

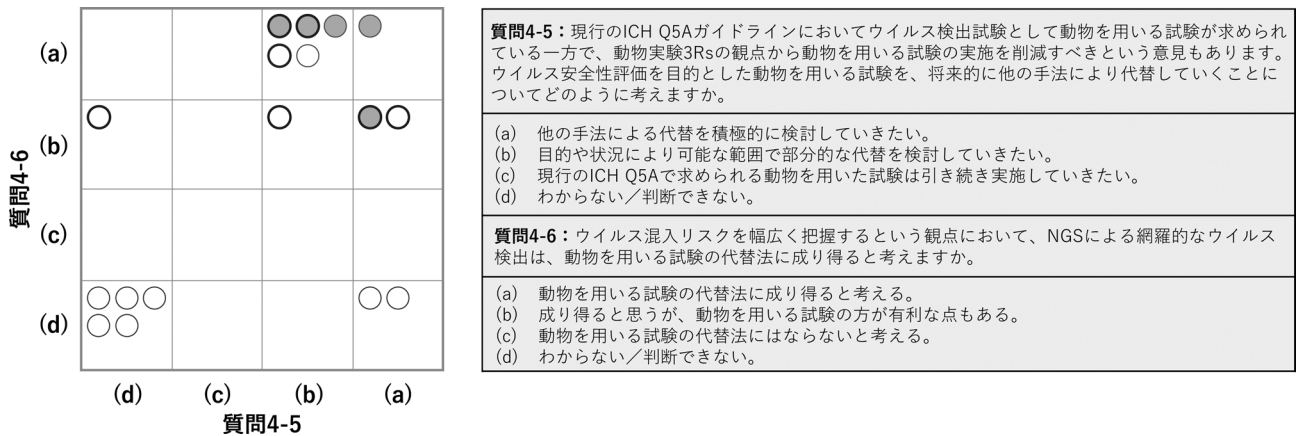


Fig. 3. 動物を用いるウイルス検出試験をNGSにより代替することに対する考え。

横軸を質問4-5（代替法の検討に対する意識）、縦軸を質問4-6（NGS試験が動物試験の代替法になりうるかに対する意見）の各選択肢（a）～（d）とし、回答企業の分布を表した。灰色および太線はそれぞれ、セルバンクのウイルス安全性評価へのNGS利用を「業界の動向次第では考えたい」と回答した企業（質問4-2の選択肢（b））並びにウイルス安全性確保において動物を用いる試験は「有効な手段である」または「一定の実施意義がある」と回答した企業（質問4-4の選択肢（a）または（b））を示す。

るケースが多いが、NGSを用いた試験については、国内の受託試験企業がパッケージ化されたサービスを提供できるようになれば、利用を検討したいという意向もあるのかもしれない。

細胞基材のウイルス安全性評価について

セッション4では、バイオ医薬品等の製造用細胞基材に対するウイルス安全性評価にNGS試験を導入することについて、各企業の意向を伺った。特に、動物を用いる試験をNGS試験で代替することの国際議論が盛んになっていることを踏まえ [5, 16], *in vivo*試験や抗体産生試験等の動物を用いるウイルス検出試験の必要性や、分子生物学的手法に置き換えることについての考えを調査した (Fig3)。現時点では、細胞基材のセルバンクに対するウイルス安全性評価にNGSを利用したことがある企業はいなかった (質問4-1)。将来的な利用については、「現時点でのNGSの利用は考えていない」または「わからない/判断できない」という回答が計12社であった (質問4-2) が、一方で、5社がNGSの利用を「業界の動向次第では考えたい」と回答しており (質問4-2)、その利用方法として既存の試験法との置き換えという位置づけを想定していた (質問4-3)。

動物を用いる試験の実施意義については、「十分なウイルス安全性を確保するために有効な手段である」と考える」との回答が2社、「一定の実施意義はあると考える」と回答が6社であった (質問4-4)。しかしながら、「現行のICH Q5Aで求められる動物を用いた試験を引き続き実施していきたい」と回答した企業はなく、計11社が他の手法への代替を検討したいと回答しており (質問4-5)、そ

の多くはNGSが代替法に成り得ると回答した (質問4-6) (Figure 3)。また、NGSによる代替について、技術的要件や考え方についてオープンな議論に参加することについては、計11社が前向きな回答をした (質問4-7)。

セッション4の回答結果からは、動物を用いた試験をNGSで代替することについて多くの企業が前向きに考えていることが推察される。国際動向やICH Q5A改定の議論が国内でさらに周知されることにより、ウイルス安全性評価へのNGS利用について議論する土壌が国内でも醸成されるかもしれない。

細胞基材のゲノム配列取得について

セッション5では、細胞基材のウイルス安全性評価を行うことを想定した際の、細胞基材のゲノム配列情報の必要性について、各企業の意見を伺った。細胞内のウイルスをNGSで検出する場合、細胞由来の核酸配列とウイルスゲノム配列を正確に識別できるかが、試験結果の精度に大きく影響する。ヒト・動物のゲノム中に存在する多数のウイルス様配列が偽陽性シグナルの原因となることも想定されことから、検体となる細胞の非遺伝子領域も含めた精緻なゲノム配列情報を入手することは、信頼性の高いウイルス検出を実行するために有用と考えられる。そのため、配列の由来を適切に判別するための基礎情報として、細胞基材のゲノム配列をどの程度詳細に把握することが必要と考えるかを調査した。

新規に樹立された細胞基材の全ゲノム情報をNGSで取得することを考えるかについては、多くの企業が「わからない/判断できない」と回答しており、NGSによる全ゲノム配列の取得を考えたいと回答した企業はなかった (質問

5-1, 5-2, 5-6) . また、非遺伝子領域の配列やフェーズ情報が細胞基材の品質管理の観点から有用と考えるかについても、多くの企業が「わからない／判断できない」と回答している（質問5-3, 5-4, 5-7, 5-8）. 実際に細胞を検体としたAgnosticアプローチでのウイルス検出の経験がないと回答が難しいと質問であるため、現時点では、科学的根拠に基づきこれらの質問に回答した企業はほとんどなかったであろうと推測される。

シーケンシングにかかる費用についても、12社が「わからない／判断できない」と回答しており、1千万円以上と回答した企業はなかった（質問5-5）. 精緻な全ゲノム配列を新規に取得する場合、シーケンシングおよびデータ解析の費用を受託試験企業に外注すると数千万円かかることも想定されるが、このようなイメージの乖離は、NGS解析の経験不足を反映しているのかもしれない。

NGSデータの信頼性担保について

セクション6では、NGSを用いた試験法の信頼性担保のアプローチについて、現時点での企業の認識を調査した。信頼性をどこまで担保すべきかについては、NGSをどのような目的で使用するかにより変わり得るが、GMP製造下での利用を想定する場合は、データインテグリティの考え方は重要な論点となるであろう。

ウイルス安全性評価試験としてNGSを利用する場合に、信頼性担保の考え方を新たに議論する必要があると考えるかについては、「考え方は既存試験から流用可能だと思う」と回答した企業が11社と多数を占めた（質問6-1）. また、議論の場への参加意向については、「参加の必要性を感じない」との回答も2社あったものの、「前向きに参加を考えたい」および「内容によっては考えたい」と回答した企業はそれぞれ2社および8社であった（質問6-2）. 議論のリーダーシップについては、「製薬企業を中心に議論を進めるのが望ましい」との回答が3社あった一方で、6社は「規制当局やレギュラトリーサイエンスの専門家を中心に進めるのが望ましい」と回答した（質問6-3）.

国内のNGS解析の受託企業において、NGSデータの信頼性担保の考え方を理解している企業およびウイルス安全性評価の目的や技術的要求事項を理解している企業があると思うかについては、過半数が「わからない／判断できない」としており、「ないと思う」との回答もそれぞれ3社および5社であった（質問6-4, 6-5）. 現状、製薬企業側としては、NGSによるウイルス安全性評価を委託できる環境は国内に整っていないという評価なのであろう。このような状況を反映してか、受託試験企業に対する認証制度は信頼性保証という観点から有用かという質問に対し計10社が「大変有用だと思う」または「参考にはなると思

う」と回答している（質問6-6）. これは、委託先選定の指標となるという観点に加え、NGS受託業界全体の実力の底上げにつながる可能性に対する期待も含まれるのかもしれない。

試薬・用具等に由来するバックグラウンドノイズの情報を開示・共有することについては、計12社が「大変有用だと思う」または「参考にはなると思う」と回答している（質問6-7）. NGSで検出した配列が検体由来ではなく、実はライブラリ作製時の試薬等に由来していたという事例が複数報告されていることから分かるように[17-21], AgnosticアプローチによるNGS解析では、想定外の配列がバックグラウンドノイズとして検出されることは珍しいことではない。その際の調査の手間を軽減できるという点では、情報を開示・共有するシステムがあると有用であろう。

信頼性担保のために保管されるべき原資料は、一般的には測定機器等から最初に出力されたいわゆる“オリジナルレコード”であるべきだが、NGSに関しては「わからない／判断できない」という回答が半数を占めた（質問6-8）. その他の回答は、「シーケンサーより生成された未加工の配列セット」が5社、「シーケンサー内のセンサーにより直接読み取られる電気信号や画像情報」が1社であり、加工したリードデータを選択した企業はなかった（質問6-8）. NGSデータの原資料に関するコンセンサスは今後形成されていくことを期待するが、データ容量の膨大さを考慮すると電気信号や画像情報の長期保管は現実的ではないため、データインテグリティが確保されていることを前提に、未加工の塩基配列データを原資料と見做すとするのが現時点では妥当ではないだろうか。トリミング等の配列加工がなされたデータを原資料と見做せるか否かも含めて、NGSデータの信頼性担保の在り方については、更なる議論が必要であろう。

総括および今後の展望

今回のアンケート調査からは、ウイルス安全性評価へのNGS利用について、一部の企業は関心があるように見受けられるものの、業界全体としては、ICH Q5A改定の動向やNGSをウイルス安全性評価に利用に向けた国際議論の把握を積極的に行っている状況ではないことが推察された。

ウイルス安全性にNGSを利用すること、技術的要件、信頼性担保の考え方について、オープンな議論の場が国内にあれば参加したいかという3つの質問（質問3-5, 4-7, 6-2）に対して、1つでも「前向きに参加を考えたい」と回答した企業は3社あり、「内容によっては考えたい」まで含めると13社あった。国内の企業が議論したい点を汲み取って議論の場を設けることで、NGS利用への意識も高まる可能性がある。また、その際のリーダーシップ

を規制当局やレギュラトリーサイエンスの専門家に求める回答も多かったことから（質問3-6, 6-3）、当該分野における行政側に対する啓発も進めていく必要があるだろう。

謝辞

本アンケート調査の実施にあたり、回答者へのアンケート依頼および趣旨説明にご協力いただいたJPMAバイオ医薬品委員会の事務局および内田和久氏（協和キリン株式会社／神戸大学大学院科学技術イノベーション研究科）に御礼申し上げます。また、アンケート内容については、AMED再生医療・遺伝子治療の産業化に向けた基盤技術開発事業（遺伝子治療製造技術開発）事業のプログラムスーパーバイザーおよびプログラムオフィサーにご助言をいただきました。

利益相反関係

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

引用文献

1. ICH Q5A (R1) Quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin. Step 4 finalized on 23 September 1999 (Implemented in Japan on 1 February 2000 as PMSB/ELD Notification No. 329).
2. Victoria, J. G., Wang, C., Jones, M. S., Jaing, C., McLoughlin, K., Gardner, S. and Delwart, E. L. 2010. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. *J. Virol.* **84**: 6033–6040. [Medline] [CrossRef]
3. EMA Regulatory Science to 2025, European Medicines Agency (EMA/110706/2020), Published on 31 March, 2020. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf).
4. Substitution of in vivo methods by in vitro methods for the quality control of vaccines. General chapter 5.2.14. Ph.Eur. tenth ed. Council of Europe; Strasbourg, France: 2020.
5. Khan, A. S., Blümel, J., Deforce, D., Gruber, M. F., Jungbäck, C., Knezevic, I., Mallet, L., Mackay, D., Matthijnsens, J., O’Leary, M., Theuns, S., Victoria, J. and Neels, P. 2020. Report of the second international conference on next generation sequencing for adventitious virus detection in biologics for humans and animals. *Biologicals* **67**: 94–111. [Medline] [CrossRef]
6. Duncan, P. 2014. Summary of the advanced virus detection technologies users group efforts-2013. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **68**: 548–551. [Medline] [CrossRef]
7. Khan, A. S. and Vacante, D. A. 2014. Introduction and workshop summary: advanced technologies for virus detection in the evaluation of biologics-applications and challenges. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **68**: 546–547. [Medline] [CrossRef]
8. Khan, A. S., Vacante, D. A., Cassart, J. P., Ng, S. H., Lambert, C., Charlebois, R. L. and King, K. E. 2016. Advanced Virus Detection Technologies Interest Group (AVDTIG): Efforts on High Throughput Sequencing (HTS) for virus detection. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **70**: 591–595. [Medline] [CrossRef]
9. Khan, A. S., Benetti, L., Blümel, J., Deforce, D., Egan, W. M., Knezevic, I., Krause, P. R., Mallet, L., Mayer, D., Minor, P. D., Neels, P. and Wang, G. 2018. Report of the international conference on next generation sequencing for adventitious virus detection in biologics. *Biologicals* **55**: 1–16. [Medline] [CrossRef]
10. Cleveland, M. H., Anekella, B., Brewer, M., Chin, P. J., Couch, H., Delwart, E., Huggett, J., Jackson, S., Martin, J., Monpoeho, S., Morrison, T., Ng, S. H. S., Ussery, D. and Khan, A. S. 2020. Report of the 2019 NIST-FDA workshop on standards for next generation sequencing detection of viral adventitious agents in biologics and biomanufacturing. *Biologicals* **64**: 76–82. [Medline] [CrossRef]
11. Lambert, C., Braxton, C., Charlebois, R. L., Deyati, A., Duncan, P., La Neve, F., Malicki, H. D., Ribrioux, S., Rozelle, D. K., Michaels, B., Sun, W., Yang, Z. and Khan, A. S. 2018. Considerations for Optimization of High-Throughput Sequencing Bioinformatics Pipelines for Virus Detection. *Viruses* **10**: 528. [Medline] [CrossRef]
12. Ng, S. H., Braxton, C., Eloit, M., Feng, S. F., Fragnoud, R., Mallet, L., Mee, E. T., Sathiamoorthy, S., Vandeputte, O. and Khan, A. S. 2018. Current perspectives on High-Throughput Sequencing (HTS) for adventitious virus detection: upstream sample processing and library preparation. *Viruses* **10**: 566. [Medline] [CrossRef]
13. Khan, A. S., Ng, S. H. S., Vandeputte, O., Aljanahi, A., Deyati, A., Cassart, J.P., Charlebois, R. L. and Taliaferro, L.P. A multicenter study to evaluate the performance of High-Throughput Sequencing for virus detection. 2017. mSphere **2**(5): e00307–e00317.
14. Goodacre, N., Aljanahi, A., Nandakumar, S., Mikailov, M., Khan, A.S. A Reference Viral Database (RVDB) to enhance bioinformatics analysis of High-Throughput Sequencing for novel virus detection. 2018. mSphere **3**(2): e00069–e00018.
15. WHO/BS/2020.2394 –Proposed 1st International Virus Reference Standards for Adventitious Virus Detection in Biological Products by Next-Generation Sequencing (NGS) Technologies (CBER-5), 7 September 2020.
16. Charlebois, R. L., Sathiamoorthy, S., Logvinoff, C., Gisonni-Lex, L., Mallet, L. and Ng, S. H. S. 2020. Sensitivity and breadth of detection of high-throughput sequencing for adventitious virus detection. *NPJ Vaccines* **5**: 61. [Medline] [CrossRef]
17. Naccache, S. N., Greninger, A. L., Lee, D., Coffey, L. L., Phan, T., Rein-Weston, A., Aronsohn, A., Hackett, J. Jr., Delwart, E. L. and Chiu, C. Y. 2013. The perils of pathogen discovery: origin of a novel parvovirus-like hybrid genome traced to nucleic acid extraction spin columns. *J. Virol.* **87**: 11966–11977. [Medline] [CrossRef]
18. Smuts, H., Kew, M., Khan, A. and Korsman, S. 2014. Novel hybrid parvovirus-like virus, NIH-CQV/PHV, contaminants in silica column-based nucleic acid extraction kits. *J. Virol.* **88**: 1398. [Medline] [CrossRef]
19. Krupovic, M., Zhi, N., Li, J., Hu, G., Koonin, E. V., Wong, S., Shevchenko, S., Zhao, K. and Young, N. S. 2015. Multiple layers of chimerism in a single-stranded DNA virus discovered by deep sequencing. *Genome Biol. Evol.* **7**: 993–1001. [Medline] [CrossRef]
20. Lysholm, F., Wetterbom, A., Lindau, C., Darban, H., Bjerkner, A., Fahlander, K., Lindberg, A. M., Persson, B., Allander, T. and Andersson, B. 2012. Characterization of the viral microbiome in patients with severe lower respiratory tract infections, using metagenomic sequencing. *PLoS One* **7**: e30875. [Medline] [CrossRef]
21. 菅原敬信. 次世代シーケンシングによるバイオ医薬品等のウイルス安全性評価「第10回 核酸の混入がNGS解析に与える影響」. 2020. *Pharm. Tech. Japan* **36**(5): 851–859.

Attitude and perception survey for the pharmaceutical industry in Japan on utilization of the next generation sequencing for the virus safety assessment of biologics

Ryutaro HIRASAWA¹, Michiko TAKAKURA², Takamasa HIRAI³, Ken KONO^{3,4} and Yoji SATO^{3*}

¹ Office of Research Promotion, Center for Regulatory Science, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, 3-3-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0013, Japan

² Department of Regenerative Medicine and Cell and Gene Therapies, Japan Agency for Medical Research and Development, 1-7-1 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, Japan

³ Division of Cell-Based Therapeutic Products, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki Ward, Kawasaki City, Kanagawa 210-9501, Japan

⁴ Department of Innovative Drug Discovery and Development, Japan Agency for Research and Development, 1-7-1 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, Japan

Abstract. In the last decade, broad virus detection methods as represented by the next generation sequencing (NGS) technology gain more recognition as an effective approach to assess the virus safety of biologics such as antibody drugs, vaccines, and gene therapy/cell therapy products. For further discussion on this regulatory topic and to facilitate implementation of NGS testing in the virus safety assessment of biologics, a global group was organized as a joint effort by regulatory and industry scientists from the United States and Europe. This global activity has proactively promoted practical studies for performance evaluations of virus detection by NGS and development of analytical tools such as reference virus reagents and a virus database. On the other hand, in Japan, it is ambiguous so far whether this regulatory topic concerns domestic pharmaceutical companies and the regulatory body. Therefore, we conducted a questionnaire survey to get a picture of the Japanese pharmaceutical industry regarding the utilization of NGS as a virus safety assessment for biologics. The survey results show that most respondents have little or limited experience of NGS and passive attitude to NGS utilization for the virus safety assessments. Only some companies have a positive attitude to NGS utilization. In the light of the ongoing amendment of the relevant guideline, ICH Q5A, concerned parties in Japanese industry and regulatory body urgently need to catch up the global discussions on NGS utilization for the virus safety assessment of biologics and get involved in the international movement.

Key words: virus safety, next generation sequencing, ICH Q5A, biologics

Highlights

Although regulatory and industry scientists from the United States and Europe have actively facilitated discussions on implementation of the NGS testing for the virus safety assessment of biologics, the questionnaire survey conducted by the authors show that many of pharmaceutical companies in Japan have little or limited experience of NGS and passive attitude to NGS utilization for the virus safety assessment.

*Correspondence to: Sato, Y.: yoji@nihs.go.jp
Received: Apr. 27, 2022; Accepted: Jun. 9, 2022

アンケート調査

「バイオ医薬品等のウイルス安全性評価における次世代シーケンシングの利用について」

留意事項

- 設問は Section 1～6 に分かれており、回答は選択方式です。
- 日本国内の状況・意見等の把握を主な目的としております。主な拠点が海外にある場合においても、国内の状況や国内法人としての意見等をご回答いただけますと幸いです。なお、持ち株会社などによる企業グループを形成している場合は、国内のグループ企業の状況を含めてご回答いただいても差し支えございません。
- 回答は御社の公式回答である必要はありません。ただし、本調査の目的を踏まえ、関連業務に携わる社内関係者の状況・意見等が可能な限り反映された回答としていただけましたら幸いに存じます。

Section 1：ウイルス安全性との関わりについて

本 Section では、ウイルス安全性の確保が求められる治療用医薬品等（バイオ医薬品、再生医療等製品、ワクチン、血液製剤など、ヒト・動物由来の細胞基材や原料等を用いる製品全般で、疾病予防を目的としたものを含む。ただし、医療機器・体外診断用製品に該当するものを除く。）との関わりについてお聞きします。御社（当該医薬品等の製造・販売・開発に関わる国内のグループ企業等を含めても構いません）の、現時点における国内での状況をご回答ください。

質問 1-1：現在、バイオ医薬品、再生医療等製品、ワクチン、血液製剤など、ウイルス安全性の確保が求められる製品を国内で製造・販売していますか（これらの製品について日本国内の薬事承認をお持ちですか）。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) はい	15
(b) いいえ	2

質問 1-2：現在、御社が国内で製造・販売している「ウイルス安全性の確保が求められる製品」は、以下の選択肢のどれに分類されますか。

選択肢（複数選択）	回答数
(a) バイオ医薬品（抗体医薬品、組換えタンパク質など）	13
(b) 血液製剤（主に献血を原料とする製品）	1
(c) 感染症予防用ワクチン（組換えワクチンを含む）	5
(d) 細胞加工製品（ <i>ex vivo</i> 遺伝子治療製品を含む）	0
(e) 遺伝子治療用製品（治療用ウイルスベクター、腫瘍溶解性ウイルスなど）	0
(f) 該当する製品を国内で製造・販売していない（質問 1-1 で「(b) いいえ」の場合）	2

質問 1-3：「ウイルス安全性の確保が求められる製品」を国内で開発する予定はありますか。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 開発中もしくは開発を予定している具体的な品目がある（開発フェーズは問いません）	15
(b) 具体的な開発予定はないが将来的な開発を視野に入れている	1
(c) 開発予定はない／わからない	1

質問 1-4：御社が国内で製造を行うウイルス安全性の確保が求められる製品（治験用製品を含む）について、製造工程のウイルスクリアランス能を評価する試験は、主に国内・海外のどちらで実施していますか（主に利用する試験施設の所在地は国内・海外のどちらですか）。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 主に国内の試験施設で実施している。	1
(b) 主に海外の試験施設で実施している（代理店が国内にある場合も含む）。	11
(c) 品目や試験内容により国内・海外の試験施設を使い分けている。	1
(d) ウイルスクリアランスを実施する製品を国内で製造していない。	4

質問 1-5: 御社が国内で製造を行うウイルス安全性の確保が求められる製品について、セルバンク又はウイルスシードの特性解析としてのウイルス安全性評価試験は、主に国内・海外のどちらで実施していますか（主に利用する試験施設の所在地は国内・海外のどちらですか）。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 主に国内の試験施設で実施している。	0
(b) 主に海外の試験施設で実施している（代理店が国内にある海外試験施設場合も含む）。	12
(c) 品目や試験内容により国内・海外の試験施設を使い分けている。	2
(d) セルバンク/ウイルスシードを用いる製品の製造・開発を行っていない。	3

質問 1-6: 実生産スケールで細胞やウイルスの培養が可能な自社施設を国内に保有していますか（バイオ医薬品や再生医療等製品などを製造するための自社施設を国内に保有していますか）。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 国内に保有している。	5
(b) 国内にはないが、海外に自社施設を保有している。	5
(c) 自社施設は保有しておらず、他社に製造委託している。	5
(d) 該当する製品の製造・開発を行っていない。	2

質問 1-7: ウイルスの感染性や感染力価を測定可能な自社施設を国内に保有していますか（細胞株や動物を用いたウイルス感染試験を実施するための自社施設を国内に保有していますか）。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 国内に保有している。	3
(b) 国内にはないが、海外に自社施設を保有している。	4
(c) 自社施設は保有しておらず、他社に試験委託している。	8
(d) ウイルスの感染性や感染力価の測定を必要とする製品の製造・開発を行っていない。	2

質問 1-8: 国内において、バイオ医薬品等のウイルス安全性を専門とする社内人材の育成・確保を行っていますか（研究、製造、薬事など幅広い領域を考慮して構いません）。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 社内でウイルス安全性を専門とする人材の育成・確保を行っている。	0
(b) 行っていないが、様々な業務の中で関連する知識・技術等を学べる機会が提供されている。	13
(c) 社内での人材確保や教育は行っていないが、社外の専門家と連携している。	2
(d) ウイルス安全性に関わる専門人材を特に必要としていない。	2

Section 2: 次世代シーケンシングとの関わりについて

本 Section では、次世代シーケンシング（NGS）解析との関わりについてお聞きします（ウイルス安全性に関する利用に限りません）。御社（研究・開発・製造などで連携している国内のグループ企業等を含めても構いません）の、現時点における国内での状況をご回答ください。

質問 2-1: 御社の業務（研究・開発・製造など）において、NGS 解析をどの程度の頻度で実施していますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 恒常的に実施している。	2
(b) 使用頻度に波はあるが実施している。	5
(c) ほとんど実施していない。	2
(d) 実施したことがない。	7

※1 社未回答

質問 2-2 : 現在、御社では主にどのような目的で NGS 解析を利用していますか。

選択肢 (複数選択)	回答数
(a) 基礎研究・創薬研究	8
(b) 非臨床試験	0
(c) 臨床開発	1
(d) 治験品の品質評価・製造工程開発	1
(e) 市販後の品質評価・製造工程内管理	1
(f) 市販後の安全性解析	0
(g) NGS 解析を実施していない (質問 2-1 で「(d) 実施したことがない」の場合)。	7

※1 社未回答

質問 2-3 : 御社の業務 (研究・開発・製造など) において、将来的に NGS 解析を実施する機会が増えていくことは予想されますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 増えていくと思う。	8
(b) 現状と大きく変わらないと思う。	3
(c) 減っていくと思う。	0
(d) わからない/判断できない。	6

質問 2-4 : 御社での NGS 解析を実施する機会が将来的に増えるとしたら、主にどのような目的での増加が見込まれますか。

選択肢 (複数選択)	回答数
(a) 基礎研究・創薬研究	9
(b) 非臨床試験	3
(c) 臨床開発	4
(d) 治験品の品質評価・製造工程開発	8
(e) 市販後の品質評価・製造工程内管理	3
(f) 市販後の安全性解析	0
(g) NGS 解析の実施機会の増加は見込まれていない。	5

質問 2-5 : NGS 解析のシーケンシング作業 (ウエット工程) を実施可能な自社の施設・ラボを国内に保有していますか (自社内にライブラリ調製を行う設備や次世代シーケンサーを保有していますか)。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) はい	5
(b) いいえ	12

質問 2-6 : NGS 解析のシーケンシング作業 (ウエット工程) は、主に自社施設・社外組織のどちらで実施しますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 主に自社の施設・ラボで実施している。	2
(b) 主に社外組織 (受託試験機関、アカデミアの共同研究先など) に委託している。	4
(c) 目的や手法に応じて自社施設と社外組織を使い分けている。	3
(d) NGS 解析を実施していない。	7

※1 社未回答

質問 2-7 : NGS 解析のシーケンシング作業 (ウエット工程) を社外に委託する場合、主にどこに委託しますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 主に NGS 解析受託企業等 (営利企業) に委託している。	7
(b) 主に大学等のアカデミア組織 (非営利組織) に委託している。	1
(c) 受託企業もアカデミアもどちらも利用している。	0
(d) シーケンシング作業を社外に委託していない/NGS 解析を実施していない。	8

※1 社未回答

質問 2-8 : NGS 解析のバイオインフォマティクス解析（ドライ工程）を実施可能な自社の施設・ラボを国内に保有していますか（自社内に NGS データの解析を行うための計算機や人材を保有していますか）。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) はい	6
(b) いいえ	10

※1 社未回答

質問 2-9 : NGS 解析のバイオインフォマティクス解析（ドライ工程）は、主に自社施設・社外組織のどちらで実施しますか。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 主に自社の施設・ラボで実施している。	3
(b) 主に社外組織（受託試験機関、アカデミアの共同研究先など）に委託している。	3
(c) 目的や手法に応じて自社施設と社外組織を使い分けている。	3
(d) NGS 解析を実施していない。	7

※1 社未回答

質問 2-10 : NGS 解析のバイオインフォマティクス解析（ドライ工程）を社外に委託する場合、主にどこに委託しますか。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 主に NGS 解析受託企業等（営利企業）に委託している。	7
(b) 主に大学等のアカデミア組織（非営利組織）に委託している。	1
(c) 受託企業もアカデミアもどちらも利用している。	0
(d) シーケンシング作業を社外に委託していない／NGS 解析を実施していない。	8

※1 社未回答

Section 3 : ウイルス安全性評価に NGS 技術を利用することについて

本 Section では、バイオ医薬品、再生医療等製品、ワクチン、血液製剤などのウイルス安全性を NGS 技術により評価することについてお聞きします。御社（ウイルス安全性評価の検討を行う国内のグループ企業等を含めても構いません）の、現時点における国内での状況や考えをご回答ください（該当する製品の製造・開発を行っていない場合も、可能な範囲でご回答ください）。なお、質問文における「社内関係者」とは、ウイルス安全性関連の業務（薬事、製造、開発など）に関わる国内の社員または部署を想定しています（範囲は特に限定しておりません）。

質問 3-1 : バイオ医薬品等のウイルス安全性確保の考え方を示した ICH Q5A ガイドラインは、現在、改訂に向けた議論が進められています。ICH Q5A 改訂の議論トピックスの1つとして「ウイルス安全性評価への NGS 等の利用」について議論されていることを、社内関係者は知っていますか。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 社内関係者が当該トピックスの議論に参加しており、議論内容が社内で共有されている。	1
(b) 議論には参加していないが、主な社内関係者は議論内容を把握している。	3
(c) 議論が行われていることを知る社内関係者はいるが、議論内容はあまり把握していない。	8
(d) 社内関係者の多くは議論が行われていること自体を知らない。	5

質問 3-2 : ICH Q5A ガイドライン改訂の議論トピックスが合意された ICH シンガポール会合（2019 年 11 月）以前から、NGS によるウイルス安全性評価の実装に向けた国際活動が学術団体を中心に行われていたことを、社内関係者は知っていますか。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 社内関係者が当該活動に参加しており、活動内容が社内で共有されている。	1
(b) 当該活動には参加していないが、主な社内関係者は活動内容を把握している。	2
(c) 当該活動の存在を知っている社内関係者はいるが、活動内容は把握していない。	7
(d) 社内関係者の多くは当該活動が行われていること自体を知らない。	7

質問 3-3: バイオ医薬品等のウイルス安全性評価に NGS を利用することについて、社内関係者は議論や検討を行っていますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 導入に向けて具体的な議論や検討を行っている。	0
(b) 将来的な導入の可能性について議論や検討を行っている。	1
(c) 議論や検討に進むための情報収集を行っている。	6
(d) 現時点では特に何もしていない/該当する製品の開発・製造を行っていない。	10

質問 3-4: バイオ医薬品等のウイルス安全性評価に NGS を利用することについて、国内の製薬業界における議論や検討の状況は、欧米と比較して後れを取っていると感じますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 欧米に比べ後れを取っているとは感じない。	0
(b) 欧米に比べ後れを取っていることは否めないが、日本がリードできる部分もある。	0
(c) 欧米に比べ全般的に後れを取っていると感じる。	4
(d) わからない/判断できない。	13

質問 3-5: バイオ医薬品等のウイルス安全性評価に NGS を利用することについて、オープンな議論を行う場が国内にあれば参加したいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 前向きに参加を考えたい。	2
(b) 内容によっては考えたい。	6
(c) 参加の必要性を感じない。	2
(d) わからない/判断できない。	7

質問 3-6: バイオ医薬品等のウイルス安全性評価に NGS を利用することについて国内で議論を行う場合、議論のリーダーシップは誰がとることが望ましいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 製薬企業を中心に進めるのが望ましい。	5
(b) NGS 解析の受託試験機関を中心に進めるのが望ましい。	1
(c) 規制当局やレギュラトリーサイエンスの専門家を中心に進めるのが望ましい。	7
(d) わからない/判断できない。	4

質問 3-7: バイオ医薬品等のウイルス安全性評価に NGS を利用することについて、実際のデータ等を基に複数の組織(企業)が合同で技術的要件等について検討を行うプロジェクトが企画されたら参加を検討しますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 前向きに参加を考えたい。	1
(b) 内容によっては考えたい。	6
(c) 参加の必要性を感じない。	3
(d) わからない/判断できない。	7

質問 3-8: ウイルス安全性評価を目的とした NGS 解析を、御社が国内で開発・製造する製品に対して導入する場合(仮定の話としてご回答ください)、評価法の適切性や技術的要件などについて規制当局に相談する機会は必要と考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 規制当局と相談したい。	2
(b) 状況によっては相談を検討したい。	11
(c) 相談の必要性を感じない。	1
(d) わからない/判断できない。	3

質問 3-9： ウイルス安全性評価を目的とした NGS 解析を、御社が国内で開発・製造する製品に対して導入する場合（仮定の話としてご回答ください）、自社内に NGS 解析を実施可能な環境を整備したいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) NGS 解析が実施可能な環境を自社内に整備したい (既に整備されている場合を含む)。	2
(b) 状況によっては検討したい。	4
(c) 自社内に整備したいとは思わない/社外への委託を考えたい。	6
(d) わからない/判断できない。	5

質問 3-10： ウイルス安全性評価を目的とした NGS 解析を、御社が国内で開発・製造する製品に対して導入する場合（仮定の話としてご回答ください）、配列の照合を行う参照ウイルスゲノムのデータベースは自社で整備したいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 参照ウイルスデータベースは自社で整備したい。	0
(b) 試験目的や状況に応じて自社での整備を検討したい。	2
(c) 自社で整備したいとは思わない/社外リソースの利用を考えたい	10
(d) わからない/判断できない。	5

質問 3-11： ウイルス安全性評価を目的とする NGS 解析を請け負う受託試験ビジネスは、国内の製薬業界において将来的に需要が生じると思いますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 国内で十分な需要が見込めると思う。	0
(b) ある程度の需要は見込めると思う。	10
(c) 国内製薬企業からの需要は、ほとんど見込めないと思う。	1
(d) わからない/判断できない。	6

Section 4：セルバンクのウイルス安全性評価に NGS を利用することについて

本 Section では、バイオ医薬品等の製造用細胞基材のセルバンクを対象としたウイルス安全性評価に NGS を利用することについてお聞きます。御社（ウイルス安全性評価の検討を行う国内のグループ企業等を含めても構いません）の、現時点における国内での状況や考えをご回答ください（該当する製品の製造・開発を行っていない場合も、可能な範囲でご回答ください）。

質問 4-1： 現在、御社が国内で開発・製造するバイオ医薬品等について、細胞基材のセルバンクに対するウイルス安全性評価に NGS を利用したことはありますか（ウイルス安全性管理戦略の基礎検討等で用いる場合を含む）。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) はい	0
(b) いいえ	17

質問 4-2： 御社が国内で開発・製造するバイオ医薬品等について、細胞基材のセルバンクに対するウイルス安全性評価に NGS を利用することを考えていますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) NGS の利用を考えている (既に利用している場合を含む)。	0
(b) 業界の動向次第では考えたい。	5
(c) 現時点の NGS の利用は考えていない。	4
(d) わからない/判断できない	8

質問 4-3：細胞基材のセルバンクに対するウイルス安全性評価に NGS を利用することを想定した場合、ICH Q5A ガイドラインで求められる試験法 (*in vivo* 試験、*in vitro* 試験、NAT 法、抗体産生試験、電子顕微鏡観察など) に対して、NGS をどのような位置付けで利用したいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 補完的な位置付けで利用 (従来の試験は減らさずに NGS 解析をさらに加える)。	1
(b) 代替的な位置付けで利用 (従来の試験のいずれかと NGS 解析を置き換える)。	6
(c) 現時点で NGS の利用を考えていない。	4
(d) わからない/判断できない。	6

質問 4-4：現行の ICH Q5A ガイドラインでは、セルバンクに対するウイルス検出試験として動物を用いる試験 (*in vivo* 試験、抗体産生試験) の実施が求められています。バイオ医薬品等のウイルス安全性確保という観点から、動物を用いる試験の実施は有効な手段と考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 十分なウイルス安全性を確保するために有効な手段であるとする。	2
(b) 有効かはわからないが、一定の実施意義はあるとする。	6
(c) 実施意義をあまり感じない (実施しなくてもウイルス安全性の確保は可能とする)。	4
(d) わからない/判断できない	5

質問 4-5：現行の ICH Q5A ガイドラインにおいてウイルス検出試験として動物を用いる試験が求められている一方で、動物実験 3Rs の観点から動物を用いる試験の実施を削減すべきという意見もあります。ウイルス安全性評価を目的とした動物を用いる試験を、将来的に他の手法により代替していくことについてどのように考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 他の手法による代替を積極的に検討していきたい。	5
(b) 目的や状況により可能な範囲で部分的な代替を検討していきたい。	6
(c) 現行の ICH Q5A で求められる動物を用いた試験は引き続き実施していきたい。	0
(d) わからない/判断できない。	6

質問 4-6：ウイルス混入リスクを幅広く把握するという観点において、NGS による網羅的なウイルス検出は、動物を用いる試験の代替法に成り得ると考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 動物を用いる試験の代替法に成り得ると考える。	6
(b) 成り得ると思うが、動物を用いる試験の方が有利な点もある。	4
(c) 動物を用いる試験の代替法にはならないと考える。	0
(d) わからない/判断できない	7

質問 4-7：ウイルス安全性評価を目的とした動物を用いる試験を NGS で代替していくことを想定した場合、技術的要件や考え方についてオープンな議論を行う場が国内にあれば参加したいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 前向きに参加を考えたい。	3
(b) 内容によっては考えたい。	8
(c) 参加の必要性を感じない (NGS の利用を考えていない)。	1
(d) わからない/判断できない。	5

Section 5：細胞基材のゲノム配列の取得について

本 Section では、バイオ医薬品等の製造用細胞基材のセルバンクのウイルス安全性評価という観点から、細胞基材のゲノム配列情報の必要性についてお聞きします。御社（ウイルス安全性評価の検討を行う国内のグループ企業等を含めても構いません）の、現時点における国内での状況や考えをご回答ください（該当する製品の製造・開発を行っていない場合も、可能な範囲でご回答ください）。

質問 5-1：新規に樹立された細胞基材をバイオ医薬品等の製造に用いる場合、NGS 解析による当該細胞のゲノム配列情報取得を考えますか（ICH Q5D ガイドラインで求められる特性解析なども踏まえてお答えください）。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 可能な限り取得を考えたい。	0
(b) 品質管理戦略等の検討状況に応じて取得を検討したい。	4
(c) 当面は考えない（ゲノム情報利用の優先順位は低い）。	5
(d) わからない／判断できない。	8

質問 5-2：新規に樹立された細胞基材をバイオ医薬品等の製造に用いる際、当該細胞の由来動物のゲノム情報もしくは同一の由来動物から作製された他の細胞株のゲノム情報（当該細胞と相同性が高いと判断できるゲノム情報）が入手可能な場合においては、NGS 解析による当該細胞のゲノム配列情報取得を考えますか。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 可能な限り細胞基材自体の NGS 解析の実施を考えたい。	0
(b) 品質管理戦略等の検討状況に応じて細胞基材自体の NGS 解析の実施を検討したい。	2
(c) まずは由来動物等のゲノム情報の利用可能性を探りたい。	4
(d) わからない／判断できない。	11

質問 5-3：新規に樹立された細胞基材の全ゲノム配列を NGS 解析により取得する場合、非遺伝子領域（リピート配列等）の塩基配列や構造の情報は、細胞基材の品質管理の観点から有用だと考えますか。非遺伝子領域の配列情報を得るための NGS 解析にかかるコストも考慮して回答してください。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 非遺伝子領域の配列や構造の情報が多いほど有用だと考える。	0
(b) 一部の非遺伝子領域は有用な情報になり得ると考える。	2
(c) 特に必要ではないと考える。	4
(d) わからない／判断できない。	11

質問 5-4：新規に樹立された細胞基材の全ゲノム配列を NGS 解析により取得する場合、ゲノム配列のフェーズ情報（変異や導入遺伝子が相同染色体の同一アレル上にあるか否かの情報）は、細胞基材の品質管理の観点から有用だと考えますか。ゲノム配列のフェーズ情報を得るための NGS 解析にかかるコストも考慮して回答してください。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) フェーズ情報が特定された範囲が多いほど有用と考える。	0
(b) 一部の領域のフェーズ情報は有用な情報になり得ると考える。	4
(c) 特に必要ではないと考える。	2
(d) わからない／判断できない。	11

質問 5-5：新規に樹立された細胞基材の全ゲノム配列を NGS 解析により取得する場合、配列情報の取得に必要な費用はどの程度を想定しますか（細胞のゲノムサイズは哺乳動物程度で、シーケンシング及びバイオインフォマティクス解析を合わせて受託試験機関に依頼することを想定した費用）。

選択肢（1つのみ選択）	回答数
(a) 数 10 万円～100 万円程度	3
(b) 数 100 万円～1000 万円程度	2
(c) 数 1000 万円～1 億円程度	0
(d) 数億円以上	0
(e) わからない／判断できない	12

質問 5-6：細胞基材中のウイルスを NGS で検出する場合、シーケンシング後のバイオインフォマティクス解析において、細胞基材のゲノム配列情報は必要だと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 使用する細胞基材自体のゲノム情報が必要である。	1
(b) 細胞基材自体の情報が望ましいが、由来する動物種のゲノム情報等で代用可能と考える。	1
(c) 特に必要とは思わない (細胞のゲノム情報がなくてもウイルス検出は可能と考える)。	1
(d) わからない/判断できない。	14

質問 5-7：細胞基材中の内在性レトロウイルスに由来する転写産物を NGS で検出する場合、当該細胞の非遺伝子領域 (リピート配列等) のゲノム配列情報を入手することで、検出精度を高めることが可能になると考えますか (偽陽性/偽陰性の低減化を図れると考えますか)。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 非遺伝子領域の情報が多いほど、検出精度は高められると思う。	0
(b) 非遺伝子領域の情報は、検出精度の向上に一定程度寄与すると思う。	2
(c) 非遺伝子領域の情報の有無は、検出精度に大きく影響しないと思う。	1
(d) わからない/判断できない。	14

質問 5-8：細胞基材中に混入/感染した外来性ウイルスに由来する核酸を NGS で検出する場合、当該細胞の非遺伝子領域 (リピート配列等) のゲノム配列情報を入手することで、検出精度を高めることが可能になると考えますか (偽陽性/偽陰性の低減化を図れると考えますか)。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 非遺伝子領域の情報が多いほど、検出精度は高められると思う。	1
(b) 非遺伝子領域の情報は、検出精度の向上に一定程度寄与すると思う。	1
(c) 非遺伝子領域の情報の有無は、検出精度に大きく影響しないと思う。	2
(d) わからない/判断できない。	13

Section 6：ウイルス安全性評価に NGS を利用する際の結果の信頼性担保について

本 Section では、バイオ医薬品、再生医療等製品、ワクチン、血液製剤などのウイルス安全性評価試験として NGS を利用することを想定した場合の、試験の信頼性担保の考え方についてお聞きします。御社 (ウイルス安全性評価の検討を行う国内のグループ企業等を含めても構いません) の、現時点における国内での状況や考えをご回答ください (該当する製品の製造・開発を行っていない場合も、可能な範囲でご回答ください)。

質問 6-1：ウイルス安全性評価試験として NGS を利用するにあたり、試験の信頼性担保の考え方を新たに議論する必要があると思いますか (既存の他の品質管理試験等における考え方を当てはめることは可能と思いますか)。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 新たな議論が必要だと思う。	2
(b) NGS の特性を踏まえた議論は多少必要だが、考え方は既存試験から流用可能だと思う。	11
(c) 特に新たな議論の必要性を感じない。	0
(d) わからない/判断できない。	4

質問 6-2：ウイルス安全性評価試験として NGS を利用するにあたり、試験の信頼性担保の考え方についてオープンな議論を行う場が国内にあれば参加したいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 前向きに参加を考えたい。	2
(b) 内容によっては考えたい。	8
(c) 参加の必要性を感じない。	2
(d) わからない/判断できない。	5

質問 6-3：ウイルス安全性評価試験として NGS を利用するにあたり、試験の信頼性担保の考え方について国内で議論を行う場合、議論のリーダーシップは誰がとることが望ましいと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 製薬企業を中心に進めるのが望ましい。	3
(b) NGS 解析の受託試験機関を中心に進めるのが望ましい。	1
(c) 規制当局やレギュラトリーサイエンスの専門家を中心に進めるのが望ましい。	6
(d) わからない/判断できない。	7

質問 6-4：国内の NGS 解析の受託試験機関に対する印象について、NGS 解析（ウイルス安全性評価に限りません）の結果の信頼性担保に関する考え方を十分に把握/理解していると感じる受託試験機関は国内にありますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 実績のある国内の受託試験機関を知っている。	1
(b) 具体的には知らないが、あると思う。	4
(c) ないと思う（あるようには感じない）。	3
(d) わからない/判断できない。	9

質問 6-5：国内の NGS 解析の受託試験機関に対する印象について、バイオ医薬品等のウイルス安全性評価の目的や技術的要求事項について把握/理解していると感じる受託試験機関は国内にありますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 実績のある国内の受託試験機関を知っている	0
(b) 具体的には知らないが、あると思う。	1
(c) ないと思う（あるようには感じない）。	5
(d) わからない/判断できない。	11

質問 6-6：NGS によるウイルス安全性評価試験の実施を受託試験機関等に依頼することを想定した場合、試験内容が技術的要求事項を満たすことを示す認証制度等を作ることは、試験の信頼性担保という観点から有用だと思いますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 大変有用だと思う。	4
(b) 参考にはなると思う。	6
(c) 特に有用だとは思わない。	1
(d) わからない/判断できない。	6

質問 6-7：NGS 解析では試薬・用具等からの核酸混入がバックグラウンドノイズ（又は偽陽性）として結果に表れる可能性が想定されます。バックグラウンドノイズの原因となる試薬・用具等の情報が開示・共有されることは、試験の信頼性担保という観点から有用だと思いますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) 大変有用だと思う。	6
(b) 参考にはなると思う。	6
(c) 特に有用だとは思わない。	0
(d) わからない/判断できない。	5

質問 6-8：バイオ医薬品等のウイルス安全性評価試験として NGS を利用する場合、試験の信頼性担保という観点から、保管すべき原資料（生データ）として適切なデータは以下の選択肢のどれだと考えますか。

選択肢 (1つのみ選択)	回答数
(a) シーケンサー内のセンサーにより直接読み取られる電気信号や画像情報	1
(b) (a)より生成された未加工の核酸配列のデータセット	5
(c) (b)からアダプター配列等をトリミングした核酸配列のデータセット	0
(d) (c)の各リード配列に対して生物学的なアノテーションが行われたデータセット	0
(e) (d)のアノテーション情報から得られた判定結果	0
(f) その他 ((a)~(e)以外：自由記載欄にお書きください)	2
(g) わからない/判断できない。	9