

「ICH Q5A (R2)：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等のウイルス安全性評価」に関する御意見の募集について」に対して寄せられたご意見等について

令和 7 年 1 月 9 日
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

「ICH Q5A (R2)：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等のウイルス安全性評価」について、令和5年1月20日から令和5年2月19日まで厚生労働省のホームページ等を通じてご意見等を募集致しました。

お寄せいただいたご意見等と、それらに対する当省の考え方について、別添のとおり取りまとめましたので、御報告いたします。なお、いただいたご意見等のうち、同じ主旨のものは適宜集約し、また、ご意見等を募集した対象に関する事項についてのみ考え方を示しております。

今回、ご意見等をお寄せいただきました方々の御協力に厚く御礼申し上げます。

(別添) ICH Q5A(R2)「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等のウイルス安全性評価」
(案件番号:495220336, 公示日:令和5年1月20日)に関する御意見・御提案

御提案機関 (匿名化済)	対象となるセクション	御意見 募集時の 行番号	対象となる記載内容	御意見・御提案	御意見・御提案の理由	御回答
A	1. 緒言	1	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品(以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品(遺伝子治療用製品に該当するものを含む。以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)	記載整備	原文も意味は明確であるため変更しないこととしました。ご提案の表現だと遺伝子治療用製品が国内で「医薬品」に分類されるものとの誤解を生むおそれもあります。
B	1. 緒言	1	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品(以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品(遺伝子治療用製品に該当するものを含む。以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)	日本語表現の整備	同上
C	1. 緒言	2	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品(以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)のウイルス安全性にかかわる試験及び評価のあり方に関するものであり、これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の承認申請書に添付されるべきデータの概略を述べたものである。	当該ガイドラインによって修正された点については、過去発出された関連するガイドラインについても見直しを提案する。 具体的には、Q5AR2の対象ではない、治験薬のウイルス安全性ガイドライン EMEA/CHMP/BWP/39849 8/2005 GUIDELINE ON VIRUS SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGICAL	治験薬(IND)については参照ガイドライン少なく、左記EUのものよく参照されている。Q5AR2との関連性高いことから、ICH Expert 内の EUメンバへもご提案いただきたい。	今後の活動の参考とさせていただきます。

				INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS		
B	1. 緒言	2	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品(以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)のウイルス安全性にかかわる試験及び評価のあり方に関するものであり、これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の承認申請書に添付されるべきデータの概略を述べたものである。	当該ガイドラインによって修正された点については、過去発出された関連するガイドラインについても見直しを提案する。 具体的には、Q5AR2の対象ではない、治験薬のウイルス安全性ガイドライン EMEA/CHMP/BWP/39849 8/2005 GUIDELINE ON VIRUS SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGICAL INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS	治験薬(IND)については参照ガイドライン少なく、左記EUのものよく参照されている。Q5AR2との関連性高いことから、ICH Expert 内のEUメンバへもご提案いただきたい。	同上
C	1. 緒言	2	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品(以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)のウイルス安全性にかかわる試験及び評価のあり方に関するものであり、これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の承認申請書に添付されるべきデータの概略を述べたものである。	以下を追記 治験薬用の製品については、この要件すべてに準拠する必要はない	本ガイドラインは、製造販売承認のために提出されるべき要件を明確に示している。治験用製品についても関係性高く、改定による影響大きいため、臨床段階にある製品のデータ要件についてのコメントを入れておくことを提案する	承認申請時の評価であることは明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	2	本ガイドラインは、バイオテクノロジー応用医薬品及び遺伝子治療用製品(以下、バイオテクノロジー応用医薬品等と呼ぶ)のウイルス安全性にかかわる試験及	以下を追記 治験薬用の製品については、この要件すべてに準拠する必要はない	本ガイドラインは、製造販売承認のために提出されるべき要件を明確に示している。治験用製品についても関係性高く、改定による影響大きいため、臨床段階に	同上

			び評価のあり方に関するものであり、これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の承認申請書に添付されるべきデータの概略を述べたものである。		ある製品のデータ要件についてのコメントを入れておくことを提案する	
D	1. 緒言	4	これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の承認申請書に添付されるべきデータの概略を述べたものである。	これらのバイオテクノロジー応用医薬品等の製造販売承認申請書に添付されるべきデータの概略を述べたものである	当該修正提案箇所に対応する英語原文の 2-6 行目と英文原文の 432-433 行目の文章には” marketing application and registration packages”との同じ英語が記載されているが、和文は別々の表記となっている。同じ英語(” marketing application and registration packages”)が、和文の 4 行目では「承認申請書に添付されるべきデータ」と記載されているが、417 行目では「製造販売承認申請及び登録資料」と記載されている。前者(和文の 4 行目)の記載にほぼ合わせる形で、「承認申請書」の記載は「 <u>製造販売承認申請書</u> 」と修正することを提案する。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	1. 緒言	7	「ウイルス」という用語には、ホ乳類のプリオンに関連するような従来の範疇にはない伝播因子は含まないものとする	「ウイルス」という用語には、ホ乳類のプリオンのような従来のウイルスの範疇にはない伝播因子は含まないものとする	記載整備	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	7	「ウイルス」という用語には、ホ乳類のプリオンに関連するような従来の範疇に	「ウイルス」という用語には、ホ乳類のプリオンのような従来のウイルスの範疇に	日本語表現の整備	同上

			はない伝播因子は含まないものとする	はない伝播因子は含まないものとする		
E	1. 緒言	7	<p>バイオテクノロジー応用医薬品等には、ヒト又は動物（木乳類、鳥類、昆虫類など）由来の特性解析されたセル・バンクを出発基材とした細胞培養により生産された生物学</p> <p>的製剤及び特定の生物由来製品が含まれる。</p> <p>Biotechnology products include biotherapeutics and certain biological products derived from cell cultures initiated from characterised cell banks of human or animal origin (e.g., mammalian, avian, insect).</p>	<p>biological product の和訳は、生物起源由来医薬品、が適当と考えます。</p>	<p>他の ICH Q5 シリーズおよび Q6B に合わせておいた方がよいと思います。（特定の生物由来製品、とすると、特定生物由来製品と混同される懸念があります）</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>
F	緒言	11	<p>～インターフェロン、モノクローナル抗体及び組換えサブユニットワクチンを含む<u>遺伝子組換え技術を用いた</u> in vitro 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。</p>	<p>文言の削除</p> <p>～インターフェロン、モノクローナル抗体及び組換えサブユニットワクチンを含む<u>遺伝子組換え技術を用いた</u> in vitro 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。</p>	<p>ヒト白血球系などの細胞株を用いた、遺伝子組み換えではないインターフェロンなども本ガイドラインの対象になると考えられるため。</p>	<p>議論の結果、文章の変更は行いませんが、遺伝子組み換え技術を用いてない場合であっても本ガイドラインは参考にすることができません。</p>

A	1. 緒言	11	本文書は、インターフェロン、モノクローナル抗体及び組換えサブユニットワクチンを含む遺伝子組換え技術を用いた in vitro 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。	本文書は、インターフェロン、モノクローナル抗体及びサブユニットワクチン等の遺伝子組換え技術を用いた in vitro 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。	遺伝子組み換え技術を用いたと記載があるので、サブユニットワクチンの頭に「組換え」と付ける必要はないと思う。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	11	本文書は、インターフェロン、モノクローナル抗体及び組換えサブユニットワクチンを含む遺伝子組換え技術を用いた in vitro 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。	本文書は、インターフェロン、モノクローナル抗体及びサブユニットワクチン等の遺伝子組換え技術を用いた in vitro 細胞培養により製造される医薬品を対象とする。	遺伝子組み換え技術を用いたと記載があるので、サブユニットワクチンの頭に「組換え」と付ける必要はないと思います。	同上
A	1. 緒言	19	バキュロウイルス発現ウイルス様粒子 (VLPs)	ウイルス様粒子 (VLPs)	文脈から考えて、ウイルス様粒子 (VLPs) だけで良い気がする。また、用語解説における「ウイルス様粒子 (VLPs)」の説明と用語の用法が一致していない。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	1. 緒言	19	また、バキュロウイルス発現ウイルス様粒子 (VLPs)、タンパク質サブユニット及びナノ粒子を用いたワクチンや治療薬など、ウイルスベクター由来の遺伝子組換えタンパク質も含まれる。	また、ウイルス様粒子 (VLPs)、ウイルスのサブユニットタンパク質等を用いたワクチンや治療薬など、ウイルスベクター由来の遺伝子組換えタンパク質も含まれる。	ナノ粒子の医薬品は、ウイルスベクター由来の遺伝子組換えタンパク質ではないため削除。「サブユニット」だけだと適切なイメージと直結しないため、「ウイルスのサブユニットタンパク質」のような表現にした方が、意図がより適切に表現できると思う。	mRNA ワクチンは培養細胞を用いないため対象ではありません。ナノ粒子を用いたワクチンはタンパク質を用いたものが想定されています。この点を明確にするために、Step4 文書では当該箇所は “nanoparticle-based protein vaccines” に修正されており、Step4 文書と訳版でも、「ナノ粒子ベースの

						タンパク質ワクチン」との記載になっています。
B	1. 緒言	19	バキュロウイルス発現ウイルス様粒子 (VLPs)	ウイルス様粒子 (VLPs)	記載整備、より一般的な用語にすべき	同上
A	1. 緒言	21	さらに、バキュロウイルスや単純ヘルペスウイルス又はアデノウイルスなどをヘルパーウイルス等として用いることにより製造されるアデノ随伴ウイルス (AAV) 遺伝子治療用ベクターも適用範囲とする。	さらに、アデノ随伴ウイルス (AAV) 遺伝子治療用ベクターについても、バキュロウイルスや単純ヘルペスウイルス又はアデノウイルスなどをヘルパーウイルスとして用いて製造した場合は、それらを不活化/除去することが求められることから、本ガイドラインの適用範囲とする。	ヘルパーウイルスを用いないケースは、Q5A のスコープとならないという理解でよいのか確認したい。また、ヘルパーウイルスを用いるケースにおいて Q5A が適用となる理由を明記する方が解釈しやすい。	ヘルパーウイルスの使用ではなく、品質に影響を及ぼさずにウイルスクリアランス工程を設定できるものが本ガイドラインの適用範囲内ですので原文が適切と判断しました。
A	1. 緒言	26	製品へのウイルス汚染のリスクは	製品のウイルス汚染のリスクはもしくは製品へのウイルス混入リスクは	記載整備	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。

A	1. 緒言	27	そのようなウイルス汚染が発生すれば	製品のウイルス汚染が発生すれば	記載整備:「そのような」は不要(そのが何を指しているのか不明瞭)	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	27	そのようなウイルス汚染が発生すれば	製品のウイルス汚染が発生すれば	日本語表現の整備:「そのような」は不要(そのが何を指しているのか不明瞭)	同上
A	1. 緒言	28	製品のウイルス汚染は、バイオテクノロジー応用医薬品等の生産基材としての細胞株自身のウイルス汚染、	製品のウイルス汚染は、製造用基材として用いられる細胞株自体のウイルス汚染、	記載整備:生産基材⇒製造用基材 「バイオテクノロジー応用医薬品等の」は文脈から自明なため不要	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	28	製品のウイルス汚染は、バイオテクノロジー応用医薬品等の生産基材としての細胞株自身のウイルス汚染、	製品のウイルス汚染は、製造用基材として用いられる細胞株自体のウイルス汚染、	日本語表現の整備: 生産基材⇒製造用基材 「バイオテクノロジー応用医薬品等の」は文脈から自明なため不要	同上
A	1. 緒言	29	あるいは製造過程における外部からの外来性ウイルスの迷入によりもたらされる可能性があるが	あるいは製造過程において使用される原材料等や製造環境に由来する外来性ウイルスの迷入によりもたらされる可能性があるが	記載整備	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	29	あるいは製造過程における外部からの外来性ウイルスの迷入によりもたらされる可能性があるが	あるいは製造過程において使用される原材料等や製造環境に由来する外来性ウイルスの迷入によりもたらされる可能性があるが	日本語表現の整備	同上

A	1. 緒言	30	今日まで、細胞株由来のバイオテクノロジー応用医薬品等によりウイルス感染が発生したという事例はない。	削除	ガイドラインの趣旨を考えると、この一文は不要。文脈上、その次につながる「しかし、…」とも整合しない。記載するなら、脚注とか尚書きとか、補足説明的に記載するのが良いのではないか。	事実を記載することに意義はあると判断したため削除はしませんが、整合性が合うように記載を整備しました。
B	1. 緒言	30	今日まで、細胞株由来のバイオテクノロジー応用医薬品等によりウイルス感染が発生したという事例はない。	今日まで、細胞株由来のバイオテクノロジー応用医薬品等に由来するウイルス感染により健康被害が発生したという事例は報告されていない。	ウイルス感染が発生していないことを証明できないので不適切な表現である。引用文献をつけてはどうか。	同上
A	1. 緒言	31	しかし、ウイルス汚染に関するこれらの製品の安全性は、しかるべき方策によって合理的に保証することができる。	しかし、ウイルス汚染に関するバイオテクノロジー応用医薬品等の安全性は、しかるべき方策によって合理的に保証することができる。	記載整備:「これら製品」が何を指すのか不明瞭	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	31	しかし、ウイルス汚染に関するこれらの製品の安全性は、しかるべき方策によって合理的に保証することができる。	しかし、ウイルス汚染に関するバイオテクノロジー応用医薬品等の安全性は、しかるべき方策によって合理的に保証することができる。	日本語表現の整備:「これら製品」が何を指すのか不明瞭	同上
A	1. 緒言	34	バイオテクノロジー応用医薬品等において発生する可能性があるウイルス汚染を防ぐためには、以下の3つの主要な相補的アプローチがある。	バイオテクノロジー応用医薬品等において発生する可能性があるウイルス汚染を防ぐためには、以下の3つの主要なアプローチを相補的に用いる。	「主要な相補的なアプローチ」という日本語の表現はでは理解が困難である。主要なアプローチが3つあり、それらを相補的に用いることでウイルス安全性の保証を達成するという事がわかるような表現にすべき。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。

B	1. 緒言	34	バイオテクノロジー応用医薬品等において発生する可能性があるウイルス汚染を防ぐためには、以下の3つの主要な相補的アプローチがある。	バイオテクノロジー応用医薬品等において発生する可能性があるウイルス汚染を防ぐためには、以下の3つの主要なアプローチを相補的に用いる。	「主要な相補的なアプローチ」という日本語の表現では理解が困難である。主要なアプローチが3つあり、それらを相補的に用いることでウイルス安全性の保証を達成するという事がわかるような表現にすべき。	同上
A	1. 緒言	36	不要な感染性ウイルスの存在を否定するため	望ましくない感染性ウイルスの存在を否定するため	要・不要の問題ではなく、ヒトへの健康被害という観点で、望ましくないウイルスが存在していないことを確認するという事ではないか。原料等の時点で、不要なウイルスをすべて否定することは困難だと思う。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	36	不要な感染性ウイルスの存在を否定するため	望ましくない感染性ウイルスの存在を否定するため	要・不要の問題ではなく、ヒトへの健康被害という観点で、望ましくないウイルスが存在していないことを確認するという事ではないでしょうか。原料等の時点で、不要なウイルスをすべて否定することは困難だと思います。	同上
A	1. 緒言	38	製造工程の感染性ウイルス不活化/除去能力を評価すること。	製造工程の持つウイルス不活化及び/又はウイルス粒子除去の性能を評価すること。	ウイルスの感染性を奪うのが不活化であるため、「感染性」はなくても意味は同じ。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	38	製造工程の感染性ウイルス不活化/除去能力を評価すること。	製造工程の持つウイルス不活化及び/又はウイルス粒子除去の性能を評価すること。	「/」の意味を明確にすべきである。	ご意見を踏まえ修正しました。

A	1. 緒言	39	製造工程の適切な段階において、製品の感染性ウイルス否定試験を行うこと	製造工程の適切な段階において、適切な方法でウイルス試験を行うこと	バルクハーベストなど中間体での試験を意味するのであれば、「製品の」は不要。また、「感染性ウイルス否定試験」だと、In vivo 試験や In vitro 試験を適用する必要があるかのように読めるので、「感染性」も不要。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	39	製造工程の適切な段階において、製品の感染性ウイルス否定試験を行うこと	製造工程の適切な段階において、適切な方法でウイルス試験を行うこと	バルクハーベストなど中間体での試験を意味するのであれば、「製品の」は不要。また、「感染性ウイルス否定試験」だと、In vivo 試験や In vitro 試験を適用する必要があるかのように読めるので、「感染性」も不要。	同上
A	1. 緒言	40	遺伝子組換えウイルスベクターやウイルスベクター由来製品の製造の際に用いられる一部のウイルスクリアランス工程は、遺伝子組換えタンパク質に対し用いられる工程ほど効果的でない可能性がある。	遺伝子組換えウイルスベクターやウイルスベクター由来製品の製造で適用されるウイルスクリアランス工程は、遺伝子組換えタンパク質の製造で適用されるクリアランス工程ほど効果的でない可能性がある。	記載整備	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	40	遺伝子組換えウイルスベクターやウイルスベクター由来製品の製造の際に用いられる一部のウイルスクリアランス工程は、遺伝子組換えタンパク質に対し用いられる工程ほど効果的でない可能性がある。	遺伝子組換えウイルスベクターやウイルスベクター由来製品の製造で適用されるウイルスクリアランス工程は、遺伝子組換えタンパク質の製造で適用されるクリアランス工程ほど効果的でない可能性がある。	日本語表現の整備	同上

A	1. 緒言	44	低濃度のウイルスを検出する	低頻度で存在するウイルスを検出する	記載整備	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
A	1. 緒言	45	製品中に感染性ウイルス汚染物質が存在しない	製品中に感染性ウイルスが存在しない	記載整備:「汚染物質」は不要	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	45	製品中に感染性ウイルス汚染物質が存在しない	製品中に感染性ウイルスの <u>混入がない</u>	日本語表現の整備:「汚染物質」は不要	同上
A	1. 緒言	48	製造工程の各段階でどのようなウイルス試験及びウイルスクリアランス試験をどの程度実施すべきかは	製造工程の各段階でどのようなウイルス試験を実施し、また製造工程中にどのようなウイルスクリアランス工程を適用すべきかは	ウイルスクリアランス試験は、通常はウイルスクリアランス工程の性能測定のための試験を指すと思われるので、原文の表現は適切ではないと思う。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	48	製造工程の各段階でどのようなウイルス試験及びウイルスクリアランス試験をどの程度実施すべきかは	製造工程の各段階でどのようなウイルス試験を実施し、また製造工程中にどのようなウイルスクリアランス工程を適用すべきかは	ウイルスクリアランス試験は、通常はウイルスクリアランス工程の性能測定のための試験を指すと思われるので、原文の表現は適切ではないと思われます。	原文は必ずしも工程内管理試験に限定した表現ではないため原文で問題ないと判断しました。

A	1. 緒言	50	考慮すべき要素としては、 ①セル・バンクの特性解析と適格性確認	考慮すべき要素としては、 ①セル・バンクの特性と由来細胞の適格性	「要素」にあたるのは、特性解析と確認ではなく、特性と適格性かと思う。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	50	考慮すべき要素としては、 ①セル・バンクの特性解析と適格性確認	考慮すべき要素としては、 ①セル・バンクの特性と由来細胞の適格性	「要素」にあたるのは、特性解析と確認ではなく、特性と適格性かと思えます。	同上
A	1. 緒言	53	ウイルス試験及びウイルスクリアランスの評価に	ウイルス試験及びウイルスクリアランス性能の評価に	記載整備	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	1. 緒言	53	ウイルス試験及びウイルスクリアランスの評価に	ウイルス試験及びウイルスクリアランス性能の評価に	日本語表現の整備	同上
A	1. 緒言	56	製造業者は、	バイオテクノ ロジー応用医薬品等の製造及び/又は販売に関わる企業は、	基本的には、製品のライセンスホルダーが戦略を立て、アプローチを説明する責任を負うものと考え。単に「製造業者は」とすると、CMOのような企業を中心に指しているような印象を与える。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	56	製造業者は、	バイオテクノ ロジー応用医薬品等の製造及び/又は販売に関わる企業は、	基本的には、製品のライセンスホルダーが戦略を立て、アプローチを説明する責任を負うものと考えます。単に「製造業者は」とすると、CMOのような企業を中心に指しているような印象を与えます。	同上

A	1. 緒言	58	合理性がある限り適用するべきである	合理性がないと判断される場合を除き適用するべきである	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
B	1. 緒言	58	合理性がある限り適用するべきである	合理性がないと判断される場合を除き適用するべきである	日本語表現の整備	同上
B	2. ウイルス汚染の可能性	63	バイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス汚染は、細胞株に起因するものと、細胞株構築やセル・バンク作製など製造工程におけるウイルスの迷入に起因するものがある。	バイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス汚染は、細胞株もしくはその由来動物に起因するものと、 <u>製造用細胞基材</u> の構築やセル・バンク作製など製造工程におけるウイルスの迷入に起因するものがある。	細胞株と細胞基材を区別して用語を使用した方が誤解を避けられる。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	2. ウイルス汚染の可能性	68	また、組換えタンパク質、VLP 又はウイルスベクターの製造に用いられるヘルパーウイルス等も、製造工程由来不純物として管理すべきウイルスとみなされる	また、 <u>バイオテクノロジー応用医薬品等の製造</u> に用いられるヘルパーウイルス等も、製造工程由来不純物として管理すべきウイルスとみなされる	組換えタンパク質、VLP 又はウイルスベクターと個別に例示する必要はなく、「バイオ医薬品等」と記載すれば意味は通じる。	ご意見を踏まえ修正しました。
F	2.1 マスター・セル・バンクにウイルスが存在する可能性	70	2.1 マスター・セル・バンクにウイルスが～	和訳版の記載整備 2.1 マスター・セル・バンク(MCB)にウイルスが～	和訳版においては、他の「マスター・セル・バンク」の記載には必ず(MCB)が記載されているため統一を図る観点から。一方で、初出時に(MCB)との記載をすれば、その後は MCB と記載するだけでよいように思い	ご意見を踏まえ修正しました。

					ます(WCB、LIVCA、NGS、CMなども同様)。	
A	2.1 マスター・セル・バンクにウイルスが存在する可能性	73	細胞内に構成的に	細胞内に恒常的に	constitutively の適切な日本語訳	ご意見を踏まえ修正しました。
B	2.1 マスター・セル・バンクにウイルスが存在する可能性	73	細胞内に <u>構成的に</u>	細胞内に <u>恒常的に</u>	constitutively のより適した日本語訳	同上
A	2.1 マスター・セル・バンクにウイルスが存在する可能性	75	ウイルスは次のような経路によりマスター・セル・バンク(MCB)に混入してくる可能性がある。1) 感染した動物を由来とする細胞株の使用、2) 細胞株を樹立するために使用したウイルスの残存、3) 汚染された生物を由来とする試薬(例えば、選別用抗体)又は細胞培養用原料(例えば、動物又はヒト血清及びブタトリプシン)の使用、4) 細胞の取扱い中及びセル・バンク調製工程の操作に由来する汚染。	ウイルスは次のような経路によりマスター・セル・バンク(MCB)に混入してくる可能性がある。1) 細胞株の由来動物のウイルス感染、2) 細胞株の樹立時に使用したウイルスの残存、3) 生物由来の試薬(例えば、選別用抗体)又は原材料等(例えば、血清、トリプシン等)の由来動物のウイルス感染、4) 細胞培養又は遺伝子導入等の操作の操作に由来する汚染。	記載整備	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	2.1 マスター・セル・バンクにウイルスが存在する可能性	75	ウイルスは次のような経路によりマスター・セル・バンク(MCB)に混入してくる可能性がある。1) 感染した動物を由来とする細胞株の使用、2) 細胞株を樹立するために使用したウイルスの残存、3) 汚染された生物を由	ウイルスは次のような経路によりマスター・セル・バンク(MCB)に混入してくる可能性がある。1) 細胞株の由来動物のウイルス感染、2) <u>細胞株の樹立時に使用したウイルスの残存</u> 、3) 生物由来の試薬(例えば、選別用	日本語の記載整備	同上

			来とする試薬(例えば、選別用抗体)又は細胞培養用原料(例えば、動物又はヒト血清及びブタトリプシン)の使用、4)細胞の取扱い中及びセル・バンク調製工程の操作に由来する汚染。	抗体)又は原材料等(例えば、血清、トリプシン等)の由来動物のウイルス感染、4)細胞培養又は遺伝子導入等の操作の操作に由来する汚染。		
A	2.2 バイオテクノロジー応用医薬品等の製造過程で迷入する可能性	88	なお、細胞培養パラメータをモニターすれば、	なお、細胞培養パラメータ(培地 pH、細胞増殖速度等)をモニタリングすることで、	パラメータの例示、モニター⇒モニタリング	ご意見を踏まえ修正しました。
B	2.2 バイオテクノロジー応用医薬品等の製造過程で迷入する可能性	88	なお、細胞培養パラメータをモニターすれば、	なお、細胞培養パラメータ(培地 pH、細胞増殖速度等)をモニタリングすることで、	パラメータの例示、モニター⇒モニタリング	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
A	2.2 バイオテクノロジー応用医薬品等の製造過程で迷入する可能性	89	製造業者は、可能な限り製造工程におけるヒト及び動物由来原料(ヒト血清、ウシ血清、ブタトリプシンなど)の使用を避けるべきである。	製造業者は、可能な限り製造工程におけるヒト及び動物由来原料(ヒト血清、ウシ血清、ブタトリプシンなど)の使用を避けることが望ましい。	記載整備	生物由来原料は避けることが原則ですので原文が適切と判断しました。
B	2.2 バイオテクノロジー応用医薬品等の製造過程で迷入する可能性	89	製造業者は、可能な限り製造工程におけるヒト及び動物由来原料(ヒト血清、ウシ血清、ブタトリプシンなど)の使用を避けるべきである。	製造業者は、可能な限り製造工程におけるヒト及び動物由来原料(ヒト血清、ウシ血清、ブタトリプシンなど)の使用を避けることが望ましい。	表現の温度感の調整	同上

A	2.2 バイオテクノロジー ー応用医薬品等の製 造過程で迷入する可 能性	94	また可能な場合は、追加的 なウイルスリスク軽減策とし て、細胞培養培地又は培地 添加剤のガンマ線照射、ウ イルスろ過、高温短時間処 理又は深紫外線照射など の処理を実施することもで きる。	また可能な場合は、ウイル ス混入リスクのさらなる軽 減策として、細胞培養培地 又は培地添加剤のガンマ 線照射、ウイルスろ過、高 温短時間処理又は深紫外 線照射などのウイルスクリ アランス処理を実施するこ とが望ましい。	記載整備	原文の温度感が適切と判 断しました。
B	2.2 バイオテクノロジー ー応用医薬品等の製 造過程で迷入する可 能性	94	また可能な場合は、追加的 なウイルスリスク軽減策とし て、細胞培養培地又は培地 添加剤のガンマ線照射、ウ イルスろ過、高温短時間処 理又は深紫外線照射など の処理を実施することもで きる。	また可能な場合は、ウイル ス混入リスクのさらなる軽 減策として、細胞培養培地 又は培地添加剤のガンマ 線照射、ウイルスろ過、高 温短時間処理又は <u>UV-C 照射などのウイルスクリ アランス処理を実施するこ とが望ましい。</u>	日本語の記載整備、表現 の温度感の調整	同上
B	3.1.1 マスター・セル・ バンク(MCB)	100	汚染ウイルスを確実に検出 するために、細胞株の起源 及び履歴、及び細胞株構築 及び MCB の拡大培養中 に曝露する可能性のあるヒ ト又は動物由来の原材料を 考慮した試験法を用いるこ と。	<u>細胞に感染したウイルスを 確実に検出するために、細 胞株の起源及び履歴、及び 細胞株構築及び MCB の 構築過程で曝露する可能 性のあるヒト又は動物由来 の原材料を考慮して試験法 をデザインすること。</u>	日本語の記載整備	ご意見を踏まえ修正しまし た。
A	3.1.1 マスター・セル・ バンク(MCB)	104	MCB においては、内在性 及び外来性ウイルスによる 汚染の有無を徹底的に検 討する必要がある。	内在性ウイルスの発現の 有無及び外来性ウイルスに よる汚染の有無を網羅的に 把握する必要がある。	記載整備	ご意見を踏まえ修正しまし た。
B	3.1.1 マスター・セル・ バンク(MCB)	104	MCB においては、内在性 及び外来性ウイルスによる 汚染の有無を徹底的に検 討する必要がある。	<u>内在性ウイルスの発現の 有無及び外来性ウイルスに よる汚染の有無を広範に把 握する必要がある。</u>	日本語の記載整備、表現 の温度感の調整	同上

A	3.1.1 マスター・セル・バンク(MCB)	109	広範のウイルス検出試験については動物を用いる以外の新たな分析手法の導入が推奨される。	広範のウイルス検出試験について新たな分析手法の導入が推奨される	英文版に『動物を用いる以外の』に相当する記載はない。もし、動物を用いる以外の試験であることを強調する場合は、英文版にもその旨を記載して整合性を取っていただきたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.1.1 マスター・セル・バンク(MCB)	110	汚染ウイルスを確実に検出するために、細胞株の起源及び履歴、及び細胞株構築及び MCB の拡大培養中に曝露する可能性のあるヒト又は動物由来の原材料を考慮した試験法を用いること。	細胞に感染したウイルスを確実に検出するために、細胞株の起源及び履歴、及び細胞株構築及び MCB の構築過程で曝露する可能性のあるヒト又は動物由来の原材料を考慮して試験法をデザインすること。	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
B	3.1.1 マスター・セル・バンク(MCB)	110	広範のウイルス検出試験については動物を用いる以外の新たな分析手法の導入が推奨される。	広範のウイルス検出試験について新たな分析手法の導入が推奨される	Testing for adventitious viruses should include both broad and specific virus detection assays as described in Table 1. Introduction of new methodologies for detecting a broad range of adventitious viruses is encouraged. To ensure detection of contaminating viruses, the testing approach should be based on the origin and history of the cell line and the potential exposure to 118 materials of human or animal origin during cell line generation and MCB expansion.原文に『動物を用いる以外の』は原文に無し	同上

G	3.1.2	114	各 WCB については、表 1 に示す外来性ウイルス試験を実施すること。MCB に対して外来性ウイルス試験が実施されており、かつその WCB に由来する LIVCA、又は LIVCA を超えて培養された細胞で外来性ウイルスの試験が実施されている場合は、当該 WCB では同様の試験を省略してもよい。抗体産生試験は、通常、WCB については推奨されない。	このアプローチをどのように適用するか(例えば、CHO のような十分に特性解析された細胞株の WCB 及び LIVCA に対する試験項目をどう考えるべきか)並びにこのアプローチが最初の WCB に適用できるのか、又は全ての WCB に適用できるのかについて明確にしていきたい。 例えば、生物由来原料又はヘルパーウイルスの使用など製品毎のリスク評価に基づいて WCB 試験項目を判断できるといった注釈を追加するといった対応も考えられます。	表 1 に「各細胞レベルで 1 度は実施することが推奨されるウイルス試験」について示されていますが、最初の WCB で実施する必要がある試験、又は省略できる可能性がある試験が明確にされていません。 例えば、脚注 f には、「In vitro ウイルス試験は、WCB を直接用いて、または WCB から直接作製された LIVCA の細胞を用いて実施する。」と記載されています。	ご提示いただいた点における条件の明確化は、本ガイドラインの趣旨になじまないと判断しました。
F	3.1.2. ワーキングセルバンク(WCB)	117	抗体産生試験は、通常、WCB については推奨されない。	推奨されない理由の説明を記載する	推奨されない理由を記載いただけると理解が進みやすいと思います。	ご意見を踏まえ該当の文章は削除しました。
A	3.1.2 ワーキング・セル・バンク(WCB)	117	抗体産生試験は、通常、WCB については推奨されない。	抗体産生試験は、MCB で実施されている場合は、WCB を検体とした実施は必ずしも必要ではない。	「WCB については推奨されない」だと WCB で実施してはならないというニュアンスに聞こえる。	同上
B	3.1.2 ワーキング・セル・バンク(WCB)	117	抗体産生試験は、通常、WCB については推奨されない。	抗体産生試験は、 <u>MCB で実施されている場合は、WCB を検体とした実施は必ずしも必要ではない。</u>	「WCB については推奨されない」だと WCB で実施してはならないというニュアンスに聞こえる。	同上
A	3.1.3 バイオテクノロジー応用医薬品等の製造に用いられる in vitro 細胞齢の上限 121 (LIVCA) の段階にある細	126	内在性ウイルスについては、MCB で検出されないものもありうるので、	長期間の培養を経ないと検出されないウイルスもありうるので、	内在性ウイルスに限った話ではない	ご意見を踏まえ修正しました。

B	3.1.3 バイオテクノロジー応用医薬品等の製造に用いられる in vitro 細胞齢の上限 121 (LIVCA)の段階にある細胞	126	内在性ウイルスについては、MCB で検出されないものもありうるので、	<u>長期間の培養を経ないと検出されないウイルスもありうる</u> ので、	内在性ウイルスに限った話ではない	同上
G	3.1.3 バイオテクノロジー応用医薬品等の製造に用いられる in vitro 細胞齢の上限 (LIVCA)の段階にある細胞	128	「LIVCA の段階の細胞は製造終了時の細胞 (End of Production Cells: EOPC) と呼ばれる」	「LIVCA の段階の細胞は製造終了時の細胞 (End of Production Cells: EOPC) と呼ばれることもある」	862 行目に「EOPC とは LIVCA まで又は LIVCA を超えて培養された CAL のことを指す」と記載されており、現在の記載だと LIVCA を超えて培養された CAL が含まれていない記載となっていて、用語集の記載と整合していません。	本ガイドラインにおける EOPC の定義上問題ないと判断しました。
D	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	128	End of Production Cells	End of Production Cells	誤記訂正	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	134	内因性及び外来性ウイルス	内在性及び外来性ウイルス	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
B	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	134	内因性及び外来性ウイルス	内在性及び外来性ウイルス	他の個所では endogenous は内在性とされているため、用語の統一が望ましいと考えます。	同上
A	3.2 ウイルス検出および確認のために推奨される試験	143	ウイルスを検出するための特異的試験又は他のアプローチが必要であろう。試験法の十分な感度と特異性を確認するために適切なコントロールを置く必要がある。 次世代シーケンシング (NGS) は～	<u>ウイルスを検出するための特異的試験又は他のアプローチが必要であろう。製造に用いられる細胞がヒト又はヒト以外の霊長類由来である場合、妥当な理由がない限り、免疫不全症や肝炎などの疾病を引き起こす可能性のあるヒトウイルスに関する試験を追加実施すべ</u>	前版: R1 の記載 (下線部分) が削除されています。追記が必要ではないか。	ご提示いただいた R1 の文章は EWG の議論において不要として R2 からは削除されました。

				<p>きであり、その試験法の十分な感度と特異性を確認するために適切なコントロールを置く必要がある。</p> <p>次世代シーケンシング (NGS)は～</p>		
A	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	145	<p>次世代シーケンシング (NGS)は広範なウイルス検出に、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)などの核酸増幅法 (NAT)は特異的なウイルス検出にそれぞれ適切な方法である。</p>	<p>次世代シーケンシング (NGS)は広範なウイルス種の検出に、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)などの核酸増幅法 (NAT)は特異的なウイルス種の検出にそれぞれ有用な方法である。</p>	NGS や PCR が「適切」は言い過ぎではないか。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	145	<p>次世代シーケンシング (NGS)は広範なウイルス検出に、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)などの核酸増幅法 (NAT)は特異的なウイルス検出にそれぞれ適切な方法である。こ</p>	<p>次世代シーケンシング (NGS)は広範なウイルス種の検出に、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)などの核酸増幅法 (NAT)は特異的なウイルス種の検出にそれぞれ有用な方法である。こ</p>	NGS や PCR が「適切」は言い過ぎ	同上

A	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	146	これらの試験は、現在推奨されている in vitro 及び in vivo 試験との体系的な直接比較なしに導入することができる。	これらの試験を、従来より使用されてきた in vitro 及び in vivo 試験に置き換えて使用する場合は、試験性能の直接的な比較は必ずしも求められない。	ガイドラインが改定されるのだから、「現在推奨されている」は、表現として時系列的におかしい。また、「直接比較なしに導入することができる」では意味が通じない。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	146	これらの試験は、現在推奨されている in vitro 及び in vivo 試験との体系的な直接比較なしに導入することができる。	これらの試験を、 <u>従来より使用されてきた in vitro 及び in vivo 試験に置き換えて使用する場合は、試験性能の直接的な比較は必ずしも求められない。</u>	ガイドラインが改定されるのだから、「現在推奨されている」は、表現として時系列的におかしい。また、「直接比較なしに導入することができる」では意味が通じない。	同上
A	3.2.1 レトロウイルス試験	158	レトロウイルス試験は、MCB 及び製造のために in vitro 試験齢の上限 (LIVCA) まで培養された細胞又は LIVCA を超えて培養された細胞について実施する。	【修正案提示無し】WCB について実施しなくても良いとする理由について簡単に触れて頂きたい。	本ガイドラインでは、WCB について外来性ウイルス試験を実施すること、と明確に示されている(L114)ものの、レトロウイルス試験については言及がないため。	表1からWCBでレトロウイルス試験が不要であることは明確です。
G	3.2.1 レトロウイルス試験	159	「LIVCA を超えて培養された細胞について実施」	「LIVCA を超えて培養された細胞(CAL)について実施」	もし CAL を残すということであれば、この部分にも記載した方が分かりやすいです。	R1 で用いていた CAL は本ガイドラインから削除されました。
G	3.2.1 レトロウイルス試験	159	レトロウイルス試験には、直接法又は共培養法による感染性試験、逆転写酵素 (RT) 活性試験、及び透過型電子顕微鏡法観察	6.3 項の 616-618 行に記載されているように、核酸増幅法 (NAT) による定量又はレトロウイルス様粒子	現行は、「…及び透過型電子顕微鏡法観察 (TEM) による粒子の評価が含まれる。」と記載されている。	ご意見を踏まえ修正しました。

			(TEM)による粒子の評価が含まれる。	(RVLP)を含めることを推奨する。		
G	3.2.1 レトロウイルス試験	163	「PCR 法による RT 試験」など	「PCR 法による RT 活性試験」? など	160 行目で「逆転写酵素 (RT) 活性試験」と定義されているが、全体として「逆転写酵素」及び「逆転写酵素活性」の両方が RT と定義されて略語の定義が場所によってぶれています。また、Reverse transcriptase assay の訳語も全体で「逆転写酵素活性試験」と「逆転写酵素試験」と2つの訳語が存在しているようです。全て同じものを指しているということであれば、記載を統一された方が読みやすいです。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2.1 レトロウイルス試験	164	PCR 法による RT 試験は	RT 試験は	PCR ではない検出法もあるので、「PCR 法による」は不要。	英文を尊重して文章の修正は不要と判断しました。
B	3.2.1 レトロウイルス試験	164	PCR 法による RT 試験は、 <u>すべての</u> レトロウイルスの RT 活性を検出できるため特に有用であるが	PCR 法による RT 試験は、レトロウイルスの RT 活性を検出できるため特に有用であるが	「すべてのレトロウイルス」に対する根拠がなく、過大表現と考えます。	ご意見を踏まえ修正しました。

G	3.2.1 レトロウイルス試験	170	「RT 活性が予想されるため、PCR 法による RT 試験は不要と考えられる」	「RT 活性が予想されるため、その細胞株に対して PCR 法による RT 試験を実施することは不要と考えられる」	170 行目は細胞株を用いた PERT が不要という意味で、175 行目は感受性細胞を用いた PERT という解釈であると理解できないわけではありませんが、読み方によっては混乱する可能性が懸念されます。175 行目に「例:PERT 試験」と記載されているため、現在の記載だと逆転写酵素試験が必要なのか不要なのかやや分かりにくい記載となっている印象です。	PERT 試験は感染性を確認する試験の例示ですので、前述のレトロウイルスの存在を確認する試験とは目的が異なります。
H	3.2.1 レトロウイルス試験	174	Mus dunni 細胞及び SC-1 細胞	Mus dunni 細胞, SC-1 細胞	両細胞での試験が必要と読み取れるため、「及び」を削除し、併記としていただきたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2.1 レトロウイルス試験	175	と(例:PERT 試験、S+L-焦点アッセイ、XC プラークアッセイ、又は広範な分子生物学的手法)	と(例:PERT 試験、S+L-フォーカスアッセイ、XC プラークアッセイ、又は NGS 等の広範なウイルスが検出可能な分子生物学的手法)	「広範な分子生物学的手法」では意味が通じないので、理解しやすい表現に修正	ご意見を踏まえ修正しました。
B	3.2.1 レトロウイルス試験	175	と(例:PERT 試験、S+L-焦点アッセイ、XC プラークアッセイ、又は広範な分子生物学的手法)	と(例:PERT 試験、S+L-フォーカスアッセイ、XC プラークアッセイ、又は <u>NGS 等の広範なウイルスが検出可能な分子生物学的手法</u>)	「広範な分子生物学的手法」では意味が通じないので、理解しやすい表現に修正	同上
H	3.2.1 レトロウイルス試験	179	製造工程で使用での使用が否定される	製造工程で使用が否定される	誤記訂正	ご意見を踏まえ修正しました。
E	3.2.1 レトロウイルス試験	179	内在性レトロウイルス粒子を発現している細胞株であっても、第 3.3 章及び第 5	リスクアセスメントを実施し、受容可能なレベルにリ	リスクアセスメントの実施だけでは不十分と考えます。	ご意見を踏まえ修正しました。

			章で説明されているリスクアセスメントを実施するのであれば、製造工程で使用での使用が否定されるものではない。	スク低減策が講じられるのであれば		
G	3.2.1 レトロウイルス試験	180	誘導試験(Introduction)は誤記ではないでしょうか？	誘導試験(Induction)	英語版原文は「Induction studies」となっています	ご意見を踏まえ修正しました。
D	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	180	誘導試験(Introduction)	誘導試験(Induction study)	誤記訂正	同上
D	3.2 ウイルス検出及び確認のために推奨される試験	181	有用でないことは示されている	有用であることは示されていない	”Induction studies have not been found to be useful”が英語原文であり、有用である場合も例示されており、現行案の和文の記載内容では矛盾が生じるため。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2.2 In vitro 細胞培養感染性試験	190	被検試料(表 3 参照)を接種することにより実施する。	被検試料(表 2 参照)を接種することにより実施する。	誤記	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2.2 In vitro 細胞培養感染性試験	198	ウイルスの検出のための分子生物学的手法は、細胞培養試験を補完する試験～	ウイルスの検出のための分子生物学的手法は、細胞培養試験の <u>検出力の限界</u> を補完する試験～	In vitro 細胞試験の検出力は対象ウイルスにより異なり、検出できないウイルスもあるため、下線部を追記。	ご意見を踏まえ修正しました。

F	3.2.3 in vivo 試験	201	<p>NGS はウイルスの検出範囲が広く、また NGS の使用により動物試験の代替、削減及び苦痛軽減という世界的な目標が推進されるため、in vivo 試験の代替試験として用いることが期待される。バリデーション資料を提出することにより、in vivo 試験の代わりに NGS を使用することの妥当性を示すことが可能かもしれない。In vivo 試験では、リスクアセスメント及び全体的な試験戦略に基づき、乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵への被験物質(表2参照)の接種などが行われる。細胞基質の特性や由来によっては、動物種を追加して試験を実施する場合もありうる。比肩動物の健康状態を観察し、異常が認められた場合は、その原因を調査すること。</p>	<p>205 行「in vitro 試験では」～208 行の文章を最初に記載する。もしくは、202～205 行の文章を削除。</p> <p>In vivo 試験では、リスクアセスメント及び全体的な試験戦略に基づき、乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵への被験物質(表2参照)の接種などが行われる。細胞基質の特性や由来によっては、動物種を追加して試験を実施する場合もありうる。比肩動物の健康状態を観察し、異常が認められた場合は、その原因を調査すること。<u>NGS はウイルスの検出範囲が広く、また NGS の使用により動物試験の代替、削減及び苦痛軽減という世界的な目標が推進されるため、in vivo 試験の代替試験として用いることが期待される。バリデーション資料を提出することにより、in vivo 試験の代わりに NGS を使用することの妥当性を示すことが可能かもしれない。</u></p>	<p>in vitro 試験の項目で最初に NGS の記載が出てくるのは違和感があります。NGS については 3.2.5 章に詳しい説明もあるので、202～205 行の文章はなくてもよいかもしれません。</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>
---	------------------	-----	---	---	---	-----------------------

A	3.2.3 In Vivo 試験	202	<p>NGS はウイルスの検出範囲が広く、また NGS の使用により動物試験の代替、削減及び苦痛軽減という世界的な目標が推進されるため、in vivo 試験の代替試験として用いることが期待される。バリデーション資料を提出することにより、in vivo 試験の代わりに NGS を使用することの妥当性を示すことが可能かもしれない。</p>	<p>動物を用いる試験を他の手法で代替する、使用する動物を削減する、動物の苦痛を軽減するという 3Rs の原則はウイルス安全性においても遵守されるべきである。NGS の利用は、in vivo 試験と同等以上に広範囲なウイルス検出性能が期待できることから、in vivo 試験の代替法として用いることが期待される。</p>	<p>NGS が動物実験 3Rs を推進するわけではない。NGS はあくまでも手段の一つ。「バリデーション資料を提出することにより、in vivo 試験の代わりに NGS を使用することの妥当性を示すことが可能かもしれない。」は、「3.2.5.2 次世代シーケンシング」の項に記載すべき内容。</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>
A	3.2.3 In vivo 試験	202	<p>NGS はウイルスの検出範囲が広く、また NGS の～(中略)～示すことが可能かもしれない。In vivo 試験では、～</p>	<p>In vivo 試験では、～(中略)～調査すること。但し、動物試験の代替、削減及び苦痛軽減という世界的な目標推進のため、ウイルスの検出範囲が広い NGS を in vivo 試験の代替試験として用いることが期待される。バリデーション資料を提出することにより、in vivo 試験の代わりに NGS を使用することの妥当性を示すことが可能かもしれない。</p>	<p>項タイトルが in vivo 試験なので、文頭に NGS の説明が来ると唐突感がある。順序を入れ替えてはどうか。</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>

B	3.2.3 In Vivo 試験	202	NGS はウイルスの検出範囲が広く、また NGS の使用により動物試験の代替、削減及び苦痛軽減という世界的な目標が推進されるため、in vivo 試験の代替試験として用いることが期待される。バリデーション資料を提出することにより、in vivo 試験の代わりに NGS を使用することの妥当性を示すことが可能かもしれない。	動物を用いる試験を他の手法で代替する、使用する動物を削減する、動物の苦痛を軽減するという 3Rs の原則はウイルス安全性においても遵守されるべきである。NGS の利用は、in vivo 試験と同等以上に広範囲なウイルス検出性能が期待できることから、in vivo 試験の代替法として用いることが期待される。	NGS が動物実験 3Rs を推進するわけではない。NGS はあくまでも手段の一つ。 「バリデーション資料を提出することにより、in vivo 試験の代わりに NGS を使用することの妥当性を示すことが可能かもしれない。」は、「3.2.5.2 次世代シーケンシング」の項に記載すべき内容。	同上
I	3.2.3 in vivo 試験	204	バリデーション資料を提出することにより	(“バリデーション資料”について具体例を加筆を希望)	145-149 の記載を前提とした質問ですが、204 に記載している「バリデーション資料」がどのようなものを想定しているのか、具体例の記載を希望します。(バリデーション資料に直接比較試験が含まれるのであれば、145-149 に記載している事項と矛盾するため)	原文から比較試験が不要であることは明確です。
F	3.2.3 in vivo 試験	205	In vivo 試験では、リスクアセスメント及び全体的な試験戦略に基づき、乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵への被験物質(表2参照)の接種などが行われる。	和訳表現を修正 リスクアセスメント及び全体的な試験戦略に基づき、in vivo 試験には乳飲みマウス、成熟マウス及び発育鶏卵への被験物質(表2参照)の接種が含まれる場合がある。	和訳における in vivo 試験の推奨表現のレベルが原文と異なるため、誤解を避ける目的で、適切な和訳表現に修正していただきたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2.4 抗体産生試験	217	ウイルス特異的 PCR 法又は標的分子法は、表 3 に記載した	ウイルス特異的 PCR 法又は標的分子法は、表 2 に記載した	誤記	ご意見を踏まえ修正しました。

H	3.2.5	220	分子生物学的手法は、細胞培養を用いた in vitro 試験及び in vivo 動物試験の補完試験又は代替試験として用いることができる。	分子生物学的手法は、細胞培養を用いた in vitro 試験、in vivo 試験及び抗体産生試験の補完試験又は代替試験として用いることができる。	「抗体産生試験」を確実に対象と明示するために追加いただきたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
I	3.2.5.1 核酸増幅法	224	単独でまたは複合的に用いられる。	シングルまたはマルチプレックス形式で用いられる。	PCR の「マルチプレックス」と呼ぶ方が一般的と考えられる。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
B	3.2.5.2 次世代シーケンシング	234	次世代シーケンシング(NGS)(ハイスループットシーケンシングとも呼ばれる)など、幅広いウイルスについて検出能力が実証されている新規の高度な分子生物学的手法が利用できるようになった。	次世代シーケンシング(NGS)(ハイスループットシーケンシングとも呼ばれる)などの新規の高度な分子生物学的手法については、その検出能力を示したうえで、幅広いウイルスの検出に使用してもよい。	原文 248 「New advanced molecular methods such as NGS (also known as high-throughput sequencing) are available with demonstrated capabilities for broad virus detection.」	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2.5.2 次世代シーケンシング	237	使用する NGS 法については、承認申請の際に使用する妥当性を示すためにバリデーション資料を提出すること。またバリデーション資料には、適宜、分析法バリデーション及び定量法又はマトリックス固有の適格性評価を含めること。	削除	他の試験同様、必要であれば審査中の照会でバリデーションレポートを要求すれば済む話であること、268-269 で「NGS は複雑なワークフローを有するため」とあるが、他の試験と比較して複雑なフローであるとは考えられないこと、さらに、254-260 で詳細なフローについて考慮することとあるため、バリデーション資料の提出を明記するほどの必要性は感じられない為。さらに言うと、他の試験と異なる扱いにしまうと、NGS 試験法への移行が抑制(躊躇)されてしまう可能性が考えられる。	国際合意された規制要件であるため削除は不要と判断しました。

E	3.2.5.2 次世代シーケンシング	238	またバリデーション資料には、適宜、分析法バリデーション及び定量法又はマトリックス固有の適格性評価を含めること。 This includes the method validation and assay or matrix-specific qualification, as suitable.		・NGSの使用が推奨され、既存方法との比較も不要とされていることを踏まえ、バリデーションの要件について、もう少し具体的な記載があった方がよいと思います。 ・この文章における assay が定量法の意味であるのか、ご確認をお願いします。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	3.2.5.2 次世代シーケンシング	239	「定量法」、「分析法」という異なる用語	正しく使い分け	「定量法」、「分析法」という異なる用語が、原文である「assay」に対して用いられている。	同上
B	3.2.5.2 次世代シーケンシング	258	4)異なるウイルス科の多様なウイルス配列表示を有するデータベースに対する包括的な生物情報学的(バイオインフォマティクス)評価などがある。	4)異なるウイルス科の多様なウイルス配列が登録されたデータベースに対する包括的な生物情報学的(バイオインフォマティクス)評価などがある。	日本語の修正	ご意見を踏まえ修正しました。
B	3.2.5.2 次世代シーケンシング	264	広範なウイルス検出のために多様なウイルス配列を試験する際には、包括的なウイルスデータベースを使用すること。	広範なウイルス検出のための試験を行う際には、多様なウイルス配列が登録された包括的なウイルスデータベースを使用すること。	日本語の記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
A	3.2.5.2 次世代シーケンシング	268	NGSは複雑なワークフローを有するため、製造業者は、分析法バリデーション及びデータ提出の見込みについて管轄の規制当局と協議することが推奨される。	削除	他の試験同様、必要であれば審査中の照会でバリデーションレポートを要求すれば済む話であること、268-269で「NGSは複雑なワークフローを有するため」とあるが、他の試験と比較して複雑なフローであるとは考えられないこと、さらに、254-260で詳細なフローについて考慮することとあるため、	国際合意された推奨であるため削除は不要と判断しました。

					バリデーション資料の提出を明記するほどの必要性は感じられない為。さらに言うと、他の試験と異なる扱いにしてしまうと、NGS 試験法への移行が抑制(躊躇)されてしまう可能性が考えられる。	
G	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	280	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	『1.緒言』も参考に本項の適用範囲には、バッチ製造及び連続生産並びにすべてのモダリティが含まれていることが明確になるように文章を追加していただきたい。	本項の適用範囲がバッチ製造及び連続生産、並びにすべてのモダリティに適用されるかどうかを明記していただきたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	286	未加工/未精製バルクは、培養後にハーベストされた細胞及び培養液の単一又は複数のプールからなる	該当箇所がバッチ製造及び/又は連続生産に関するものが明確になるような記載にしていきたい。		ご意見を踏まえ修正しました。
G	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	287	未加工/未精製バルクとして典型的なサンプルは、培養槽から取り出されたのち処理を行っていないものである。これは、外来性ウイルス汚染の可能性を高確率で検出するのに最も効果的な段階の1つである。	サンプルの選択にある程度の柔軟性を考慮することを検討してください。例えば『細胞分離技術及びフィルターが目詰まりの進行が…に及ぼす潜在的な影響(292～293 行目)』を考慮すると精製されたハーベストも最適なサンプルとして選択することも可能と思われます。	未加工/未精製バルクの検査は、AVA 検査に最適ではない可能性があります。これは、連続生産のための検体採取に関する記載(289～292 行目)と一致しています。	あくまで典型的なサンプルの例示ですので修正は不要と判断しました。

G	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	287	未加工/未精製バルクとして典型的なサンプルは、培養槽から取り出されたのち・・・細胞を容易に得られない場合がある(例えば、中空繊維又は類似の精密ろ過システムの使用により)。	マイクロキャリアを使用した培養プロセスでは、マイクロキャリアから細胞を除去する工程、又は破碎された細胞や及び上清を試験するといった考慮が必要となることから、マイクロキャリアを用いた培養も含まれた形でサンプル選択の柔軟性を考慮することを検討してください。 292～293 行目の記述も考慮すると精製されたハーベストも最適なサンプルとして選択することも可能だと思われる。	マイクロキャリアを用いた接着細胞株の培養に関するシナリオを考慮すべきである。	あくまで典型的なサンプルの例示ですので修正は不要と判断しました。
H	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	292	細胞分離技術及びフィルターの目詰まりの進行がこれら未加工/未精製バルクの試験サンプルの代表性に及ぼす潜在的な影響を考慮すること	(削除)	「代表性」の証明が薬事要件になることが懸念されるため、当該記述を削除するかサイエンス/リスクベースの考え方の記載に修正していただきたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	4. 未加工未精製バルクにおけるウイルス試験	294	試験細胞培養液に毒性を示す	試験細胞培養に毒性を示す	培養液ではなく培養系の意味であると考えため、「液」は不要。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	4. 未加工未精製バルクにおけるウイルス試験	294	試験細胞培養液に毒性を示す	試験細胞培養に毒性を示す	原文考慮し、培養液ではなく培養系のことと判断したため、「液」は不要と考えます。	同上

G	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	297	連続的なハーベストを含む工程については、外来性ウイルスや内因性ウイルス粒子が細胞培養期間に変動する可能性があるため、サンプリング戦略(サンプリング周期やサンプルの組成を含む)の妥当性を示す必要がある(第7章参照)	バッチ製造に対する予想と一致させるために、バッチ製造のためのガイダンスを規定するか、相互参照することを提案します。 また(TEM 又は qPCR による)RVLP 試験のみに限定する必要もあると思います。 第5項のケース B、C 及び D(352~388 行目)を参照してください。	「外来性ウイルスや内因性ウイルス粒子が細胞培養期間に変動する可能性がある」と書かれていますが、このガイダンスでは、試験を実施する必要がある期間(ロット数など)を指定しておらず、外来性感染性因子の試験を含むバッチ製造の RVLP 試験の要件よりも広がっています。バッチ製造に対する要件と一致させるために、連続生産の要件を規定するか、バッチ製造のガイダンス部分を相互参照することを提案します。	ウイルスリスクの変動に応じてケースバイケースで考える必要があります。
F	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	300	外来性ウイルス試験	外来性ウイルス試験	和訳版における脱字	ご意見を踏まえ修正しました。
A	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	300	外来性ウイルス試験は、各未加工/未精製バルクに対して実施すること。	外来性ウイルス試験は、アセスメントにより特定されたウイルス混入リスクに基づき設計し、各未加工/未精製バルクに対して実施すること。	文章の補足 【問合せ事項】承認申請時には少なくとも3ロットのウイルス試験データが必要、であることから製造ごとに実施が必要となったとの理解で宜しいでしょうか。	工程内管理試験としての外来性ウイルス試験の要件は R1 から変化はありません。
A	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	300	外来性ウイルス試験	外来性ウイルス試験	誤記	同上
B	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	300	外来性ウイルス試験は、各未加工/未精製バルクに対して実施すること。	外来性ウイルス試験は、アセスメントにより特定されたウイルス混入リスクに基づき設計し、各未加工/未精製バルクに対して実施すること。	文章の補足	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。

G	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	300	外来性ウイルス試験には	外来性ウイルス試験には	誤記の修正	同上
D	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	300	ウイルス試験	ウイルス試験	誤記訂正	同上
E	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	300	外来性ウイルス試験は、各未加工/未精製バルクに対して実施すること。 Adventitious virus testing should be routinely applied to each unprocessed bulk.	routinely の和訳が抜けていますので、追加が必要と考えます。	改定前の記載では、3ロットのデータ提出が求められていましたが、日常的な試験については曖昧でした。本改訂において、routinely と明記されているのは、この点を明確にする上で重要なポイントと考えますので、和訳にもきちんと記載をお願いしたいと思います。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	302	リスクアセスメント(細胞基材、動物由来原料又は試薬の使用、工程のウイルスクリアランスの程度を考慮する)に基づき、指標細胞の培養観察期間は2週間以上とすること。	2週間の観察を正当なものとするリスク評価及びリスクのレベル(例えば具体例)を明確にしていきたい。	『リスクアセスメント(細胞基材、動物由来原料又は試薬の使用、工程のウイルスクリアランスの程度を考慮する)に基づき、指標細胞の培養観察期間は2週間以上とすること。』と記述していますが、どのレベルのリスクで2週間の観察が必要なのかが明確ではありません。一律に2週間の観察が必要と読むこともできますし、2週間未満又は2週間を超える観察が必要な事例もあるのかが明確ではありません。	ご提示いただいた点における条件の明確化は、本ガイドラインの趣旨になじまないと判断しました。

J	4. 未加工/未精製バルクにおけるウイルス試験	308	未加工/未精製バルクの段階で外来性ウイルスが検出された場合は、妥当な理由がない限り、ハーベストを製品の製造に使用しないこと。	左記の文章の次に「なお、連続生産プロセスにおいて迅速検査法によりウイルス検出を実施の場合、ICG Q13を参照し、外来性ウイルスが検出されなかったサンプリング周期のタイミングからRTD (Residence Time Distribution: 滞留時間分布)等を考慮し、製品製造可能な範囲の妥当性を検討すること。」と追記。	<p>バッチと異なり連続生産プロセスの場合のハーベストの廃棄範囲が不明瞭であるため。ICH Q13 の下記を参照にダイバージョン範囲を管理戦略として策定しておくことで、逆に製品製造へ使用可能な範囲も設定可能と考える。</p> <p>ICH Q13 3.1.2 ...</p> <p>Additionally, understanding RTD and process dynamics enables the tracking of material and supports the development of sampling and diversion strategies, where applicable. ...</p> <p>ICH Q13 においてウイルス関連については ICH Q5A 参照とあり、ICH Q5A において連続生産プロセスにおけるウイルス検出時の取扱いについて明記しておく必要があると感じたため、追記を希望する。</p>	ご意見は参考にさせていただきませんが、排出戦略は工程に応じて異なるため、本ガイドラインで具体的な方針を記載することはなじまないと考えます。
A	5. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領	318	ウイルススクリアランスの評価試験	ウイルススクリアランスの工程評価試験	後の文章との文言統一という観点から「工程評価試験」と修正	ご意見を踏まえ修正しました。

B	5. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領	318	ウイルススクリアランスの評価試験	ウイルススクリアランスの工程評価試験	原文では process evaluation とは記載はないのですが、この後の文章との文言統一として「工程評価試験」とすることが良いと考えます。	同上
D	5. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領	357	承認申請の際には、パイロットプラントスケール又は実生産スケールで製造された少なくとも 3 ロットの精製バルクに関するウイルス試験データを提出すること。	1008-1009 行目からの表 4 のケース B の記載が正しいのであれば、矛盾を解消するため左記の文章の削除を提案する。357-358 行の記載が正しいのであれば、矛盾しないよう 1008-1009 行目からの表 4 のケース B について適切な注釈を付与することを提案する。	357-358 行のケース B に関する記載では「承認申請の際には、パイロットプラントスケール又は実生産スケールで製造された少なくとも 3 ロットの精製バルクに関するウイルス試験データを提出すること。」とある一方で、1008-1009 行目からの表 4 のケース B では「承認申請の際には、パイロットプラントスケール又は実生産スケールで製造された少なくとも 3 ロットまたは 3 バッチの精製バルクに関するウイルス試験データを提出すること。」の記載を含む注釈 8(1025-1026 行)は付与されていない。統一する必要があると考える。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	5. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試験の意義、考え方及び実施要領	364	同様のアプローチは、十分に特性解析された内因性レトロウイルス様粒子を産生する昆虫細胞株(Sf9 など)にも適用できる可能性がある。	同様のアプローチは、十分に特性解析された内因性レトロウイルス様粒子を産生するげっ歯類以外の動物に由来する細胞株にも適用できる可能性がある。	Sf9 を特出しする理由はない。ケース C に SfRV に関する記載があるので、記載整備。	SF ラブドウイルスフリーの Sf9 細胞が B に該当する可能性を示すため必要と考えます。
B	5. ウイルスクリアランス試験と精製バルクにおけるウイルス試	364	同様のアプローチは、十分に特性解析された内因性レトロウイルス様粒子を産生する昆虫細胞株(Sf9 など)	同様のアプローチは、十分に特性解析された内因性レトロウイルス様粒子を産生するげっ歯類以外の動物に	Sf9 を特出しする理由はない。ケース C に SfRV に関する記載があるので、舌を噛む記載になっている。	同上

	験の意義、考え方及び実施要領		にも適用できる可能性がある。	由来する細胞株にも適用できる可能性がある。		
A	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	399	ウイルス汚染の過去の事例は、存在が知られていない、あるいは予測だにされていなかったウイルスにより引き起こされている。	削除	本記載は不要。	R1 から存在する文章であり、削除の必要性を認めませんでした。
B	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	399	ウイルス汚染の過去の事例は、存在が知られていない、あるいは予測だにされていなかったウイルスにより引き起こされている。	削除	不要な一文	同上
A	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び特性解析	409	(すなわちスパイク)	(スパイク)	すなわち、の記載は不要。	ご意見を踏まえ修正しました。
H	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	416	3 回の細胞培養作業、3 ロット、又は 3 バッチ	3 回の細胞培養作業又は 3 ロット	ロットとバッチは同義であるため。(もし、当該記載でロットとバッチが異なるサンプルを意図しているのであれば、理解できるよう明記していただきたい)。また、連続生産では、3 回の細胞培養作業(3 回の WCB 融解から始まる異なるキャンペーン)は必須ではないことを明記いただきたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
E	6. ウイルス 397 クリアランスの工程評価及び工程特性解析	416	一般に、精製工程に投入される内在性ウイルス粒子の量を測定するためには、3 回の細胞培養作業、3 ロット、又は 3 バッチについて定量試験を実施する必要がある。	3 ロット、又は 3 バッチ どちらかを記載	ICH Q7 において、ロットとバッチは同義語とされているため、特に区別する必要がある場合は、どのような意図か補足をお願いします。	ご意見を踏まえ修正しました。

A	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び特性解析	417	製造販売承認申請及び登録資料の一部として	製造販売承認申請及び申請データパッケージの一部として	何を指すのかが不明瞭のため、申請データパッケージ等、適切な記載があれば修正頂きたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
D	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	417	このデータは、製造販売承認申請及び登録資料の一部として提出すること。	このデータは、製造販売承認申請書に添付されるべきデータの一部として提出すること。	当該修正提案箇所に相当する英語原文の 432-433 行目と、英語原文の 2-6 行目の文章には” marketing application and registration packages”との同じ英語が記載されているが、和文は別々の表記となっている。同じ英語(” marketing application and registration packages”)が、和文の 4 行目では「承認申請書に添付されるべきデータ」と記載されているが、417 行目では「製造販売承認申請及び登録資料」と記載されている。前者(和文の 4 行目)の記載にほぼ合わせる形に修正し、「承認申請書」の記載はこの 417 行目の記載のまま「製造販売承認申請書」とすることを提案する。	同上
C	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	430	それ以外のウイルスを除去又は不活化する能力に関する工程の特性を評価する試験を行うべきである	それ以外のウイルスを除去又は不活化する能力に関する工程の特性を解析する試験を行うべきである	誤訳と思われる: 429 以降は、工程特性解析の記述箇所である。工程評価と工程特性解析の記載が、混在している。英語原文は 44-445「studies to <u>characterise</u> the ability to remove or	ご意見を踏まえ修正しました。

					inactivate other viruse」なので、左記修正を提案する。	
A	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	430	それ以外のウイルスを除去又は不活化する能力に関する工程の特性を評価する試験を行うべきである	それ以外のウイルスを除去又は不活化する能力に関する工程の特性を解析する試験を行うべきである	「特性解析」が妥当な訳だと考える。	同上
B	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	430	それ以外のウイルスを除去又は不活化する能力に関する工程の特性を <u>評価</u> する試験を行うべきである	それ以外のウイルスを除去又は不活化する能力に関する工程の特性を <u>解析</u> する試験を行うべきである	誤訳と思われる： 429 以降は、工程特性解析の記述箇所である。工程評価と工程特性解析の記載が、混在している。英語原文は 44-445「studies to <u>characterise</u> the ability to remove or inactivate other viruse」なので、左記修正を提案する。	同上
H	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	431	未知又は予測できない生化学的及び生物物理学的特性を有するウイルスを用いた試験の目的は、特定の不活化又は除去の目標を達成するためではなく、その手法の頑健性の特性解析をすることである	(削除)	日局生物薬品のウイルス安全性確保の基本要件の考え方にに基づき、「未知」「予測できない」特性のウイルスを用いた試験は不要と考える。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	6.1.1 「関連ウイルス」と「モデルウイルス」	464	これらの粒子にに対して感染性試験は実施できない	これらの粒子に対して感染性試験は実施できない	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。

G	6.1.1 「関連ウイルス」と「モデルウイルス」	464	「これらの粒子に」に対しては誤記とします	これらの粒子に対して	記載整備を意図しております	同上
D	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	464	これらの粒子に	これらの粒子に	誤記訂正	同上
A	6.1.2 その他の留意事項	488	ウイルスの選択にあたっては、クリアランス試験従事者に健康被害をもたらす可能性を考慮するべきである。	ウイルスの選択にあたっては、クリアランス試験従事者に健康被害をもたらす可能性を考慮し、ヒトへの病原性が知られるウイルスの使用を避けるなど適切な試験系を設計するべきである。	人命に影響のある記載のため、具体性を持たせた記載にしてほしい。	本ガイドラインへ記載する必要性を認めませんでした。
F	6.2.2 製造システムのスケールダウン	499	クロマトグラフ装置	和訳表現の修正 クロマトグラフ(装置を削除)	クロマトグラフが装置を意味するため	ご意見を踏まえ修正しました。
H	6.2.2 製造システムのスケールダウン	501	・・・、pH、温度、タンパク濃度、塩濃度及び目的物質濃度のすべて・・・	・・・、pH、温度、塩濃度及び目的物質濃度のすべて・・・	目的物質濃度とタンパク質濃度が実質的に重複した内容であるため(また、生産培養直下のクロマトグラフィーで、細胞由来タンパク質等のタンパク質濃度をスケールダウンモデルと実生産スケールで相応させることも現実的では無いため)	ご意見を踏まえ修正しました。
G	6.2.2 製造システムのスケールダウン	502	溶出のプロフィール	溶出のプロファイル	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
A	6.2.3 ウイルス不活化/除去に関する製造段階毎の解析	516	殺ウイルス能	ウイルスの不活化効果がある	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
B	6.2.3 ウイルス不活化/除去に関する製造段階毎の解析	516	殺ウイルス能	<u>ウイルスの不活化効果がある</u>	日本語の修正	同上

H	6.2.5	550	少なくとも 2 回の独立した試験を実施して、クリアランスにおいて再現性があることが示されればよい	<複数のデータ(LRV)におけるデータ採用基準(平均値、最小値など)を明示いただきたい。>	当局が要求される基準を明確にしていきたい。(ウイルスクリアランス試験において工程パラメーターはワーストケースで実施されるため、複数の繰り返し試験におけるデータ(LRV)の最小値をワーストケースとして採用することは過剰なワーストケースの考慮にあたるとも考えられる。)	本ガイドラインに明記する必要はないと判断しました。
I	6.2.5 不活化に関する事前評価	554	適切な試験系により示す必要がある。	適切なコントロールを用いた試験により示す必要がある。	原文に含まれているコントロールという言葉が抜けており、コントロールの必要性を明確にすべきである。	ご意見を踏まえ修正しました。
H	6.2.6 カラムの機能と再利用	557	クロマトグラフ用培地/樹脂の耐用期間	560 行目と同じく「クロマトグラフィー担体/樹脂」への修正を検討いただきたい。	文言の整合性	ご意見を踏まえ修正しました。
G	6.2.6 カラムの機能と再利用	557	培地	担体	誤記の修正	同上
A	6.2.6 カラムの機能と再利用	559	事前知識	蓄積された知見	「事前知識」という用語は、日常的に使用される用語ではなく、適切な日本語訳ではないと考える。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	6.2.6 カラムの機能と再利用	559	事前知識	蓄積された知見	「事前知識」という用語は適切な日本語訳ではないと感じます。	同上
E	6.2.6 カラムの機能と再利用	559	プロテイン A アフィニティークロマトグラフィーについては、事前知識(prior knowledge)によると、ウイルス除去効果はクロマトグラフィー担体/樹脂		プロテイン A カラムに使われているプロテイン A には、様々な改変体がありますが、改変プロテイン A も含めて、ここに記載された事前知識が適用されるの	類似製品については個別に判断することになります。

			が使用済み(使用終了時等)であっても影響を受けない、又はウイルス除去効果がわずかに増加することが確認されている。		か、改変体の場合は個別に評価が必要なのか、明確にして頂きたいと思います。	
A	6.2.6 カラムの機能と再利用	562	事前知識は、ウイルスクリアランスに関わる他の種類のクロマトグラフィー(例えば、陰イオン交換又は陽イオン交換クロマトグラフィー)にも適用できる。したがって、他のクロマトグラフィータイプでの繰り返しの樹脂の使用を裏付けるためには、	事前知識は、ウイルスクリアランスに関わる他の種類のクロマトグラフィー(例えば、陰イオン交換又は陽イオン交換クロマトグラフィー)にも適用できるが、他のクロマトグラフィータイプでの繰り返しの樹脂の使用を裏付けるためには、	事前知識のあるプロテイン A クロマトグラフィーは試験を実施する必要がないことが述べられ、事前知識は他のクロマトにも適用できると結んだあとにその要件が記載されていますが、要件を述べる場所の接続詞が「したがって」であるため文章をしっかりと読まないと他のクロマトもプロテイン A 同様に試験は必要ないと解釈される恐れがある。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
H	6.2.6	562	事前知識は、ウイルスクリアランスに関わる他の種類のクロマトグラフィー(例えば、陰イオン交換又は陽イオン交換クロマトグラフィー)にも適用できる。	<p><記載例> クロマトグラフィー単体を使用済みであってもウイルス除去効果に影響しないという事前知識は、プロテイン A アフィニティキャプチャークロマトグラフィー以外の他の樹脂(例えば、陰イオン交換又は陽イオン交換クロマトグラフィー)にも適用できる。</p> <p>申請者は事前知識を活用することで、ウイルスクリアランスに関わる他の種類のクロマトグラフィー(例えば、陰イオン交換又は陽イオン交換クロマトグラフィー)に</p>	主語の「事前知識」がどの事前知識を指すのか(樹脂の種類によらず、使用済樹脂がウイルス除去効果に影響しないという事前知識なのか、あるいは、何らかの事前知識で他の種類のクロマトグラフィーで製品固有の試験を省略するアプローチを取ることを許容するという意図なのか)示していただきたい。	他の種類のクロマトグラフィーについては個別に判断することになります。

				おいても使用済樹脂を用いた製品固有の試験を実施する必要はない。		
H	6.2.6	562	事前知識は、ウイルスクリアランスに関わる他の種類のクロマトグラフィー(例えば、陰イオン交換又は陽イオン交換クロマトグラフィー)にも適用できる。	事前知識は、ウイルスクリアランスに関わる他の種類のクロマトグラフィー(例えば、陰イオン交換、陽イオン交換、マルチモード、又は疎水クロマトグラフィー)にも適用できる。	追記した分離モードのクロマトグラフィー樹脂もバイオ医薬品の精製において広く一般的に使用されているため。	追記の必要性を認めませんでした。
I	6.2.7 特別な留意事項	591	希釈、pHの調整、あるいはスパイクウイルスを含む緩衝液の透析などを試みるとよい。	スパイクウイルスを含む緩衝液の希釈、pHの調整、あるいは透析などを試みる必要がある。	日本語の修正	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
G	6.2.7 特別な留意事項	592	「製品そのものが抗ウイルス活性を持っている場合、(中略)製品そのものは含まない条件下でのクリアランス試験を実施する必要があるらう」	「製品そのものが抗ウイルス活性を持っている場合、(中略)製品そのものは含まない条件下でのクリアランス試験を実施する必要がある場合や、第6.6章に記載したように事前知識が適用できる場合もあろう。」	ケースによっては妥当性を説明した上で事前知識が活用できることもあると考えられますので、「クリアランス試験を実施する必要がある」という限定的とも受け取れる記載ではなく、そういうケースもあるという記載になっていた方が望ましいと思います。	ご意見を踏まえ修正しました。

C	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	632	潜在的なウイルス汚染物質を幅広く除去する下流工程を設計することが推奨される	潜在的なウイルス汚染物質を幅広くクリアランス(もしくは低減)する下流工程を設計することが推奨される	工程としての除去・不活化と除去・不活化による低減(クリアランス)の表記が混在している。区別して記載することを提案する。英語原文は、646clear	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
A	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	632	潜在的なウイルス汚染物質を幅広く除去する下流工程を設計することが推奨される	潜在的なウイルス汚染物質を幅広く低減化可能な下流工程を設計することが推奨される	工程としての除去・不活化と、除去・不活化による低減(クリアランス)の表記は区別した方が良い。	同上
B	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	632	潜在的なウイルス汚染物質を幅広く除去する下流工程を設計することが推奨される	潜在的なウイルス汚染物質を幅広くクリアランスする下流工程を設計することが推奨される	工程としての除去・不活化と除去・不活化による低減(クリアランス)の表記が混在している。区別して記載することを提案する。英語原文は、646clear	同上
C	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	634	製造工程の 1 つの工程ステップでは、非エンベロープウイルスを効果的に除去する必要がある。通常、ウイルスクリアランス工程として有効であることを示すためには、少なくとも <u>2 回以上の独立した試験</u> により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある。しかし、1~3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルス	下記の追記。 <u>「2 回以上の独立した試験」には、同一試験日や同一ロットの工程液での n = 2 (duplicate run)での結果を含めることが可能である。</u> 修正案： 通常、ウイルスクリアランス工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある	「2 回以上の独立した試験」が 同一試験日や同一ロットの工程液での n = 2 (duplicate run)での結果で可能かどうか明記されるべき。産業側の意見としては、ウイルスクリアランス試験の実行は重要且つ負荷の大きいもので、通常 n = 2 (duplicate run)で行っているのが実状であり、許容されるよう記載を検討いただきたい。必ずしも異なる試験日や異なるロットの工程液での試験が必須ではないことを確認したいと考えて	提示された具体的な記載は本ガイドラインには不要と判断しました

			スクリアランスの評価において考慮に入れてもよい。	る。「2 回以上の独立した試験」には 同一試験日や同一ロットの工程液での $n = 2$ (duplicate run)での結果を含めることが可能である。しかし、1~3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において考慮に入れてもよい。	あります。 あるいは上記が難しい場合は、「同一ロットの工程液の場合ウイルススパイクを独立して行った 2 回以上の試験が含まれる」ことを明記することを提案いたします。	
C	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	634	製造工程の 1 つの工程ステップでは、非エンベロープウイルスを効果的に除去する必要がある。通常、ウイルススクリアランス工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験 により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある。しかし、1~3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において考慮に入れてもよい。	下記の追記を考慮していただければ幸いです。 「2 回以上の独立した試験」には 同一試験日や同一ロットの工程液での $n = 2$ (duplicate run)での結果を含めることが可能である。	「2 回以上の独立した試験」が 同一試験日や同一ロットの工程液での $n = 2$ (duplicate run)での結果で可能かどうか明記されるべき。産業側の意見としては、ウイルススクリアランス試験の実行は重要且つ負荷の大きいもので、通常 $n = 2$ (duplicate run)で行っているのが実状であり、許容されるよう記載を検討いただきたいと存じます。必ずしも異なる試験日や異なるロットの工程液での試験が必須ではないことを確認したいと考えております。	同上

C	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	634	製造工程の 1 つの工程ステップでは、非エンベロープウイルスを効果的に除去する必要がある。通常、ウイルススクリアランス工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある。しかし、1~3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において <u>考慮に入れてもよい</u> 。	しかし、1~3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において <u>考慮に入れることは可能である</u> 。	非エンベロープウイルスを除去する工程において、プロセスによっては、可能な限りの最適化を行っても 4 log 以上を達成できない可能性が有ります。このため 1~3 log の低減を達成する再現性のある工程であれば、非エンベロープウイルスの除去工程においてそのクリアランス値を算入できることを旨をより明記することを検討いただきたければ幸いです。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
C	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	635	通常、 <u>ウイルススクリアランス工程として有効</u>	通常、 <u>ウイルス除去工程として有効</u>	誤訳と思われる： 原文は、650「An effective virus removal step」と明確に記載している。クリアランス工程は不活化・除去両方含まれるので、ウイルス除去工程と修正	文意としては原文が正しいと判断しました。
C	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	635	通常、 <u>ウイルススクリアランス工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある</u> 。	通常、 <u>ウイルス除去工程として有効であることは、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを示している</u> 。	4log 以上の低減は、要求事項なのか？記載が不明瞭である。原文と意図あっているのか？ 英語原文記載「An effective virus removal step generally gives reproducible reduction of virus load in the order of 4 logs or more shown by at least two independent studies.」を見ると、「effective virus	ご意見を踏まえ修正しました。

					<p>removal step」は、「generally」に「reproducible reduction of virus load in the order of 4 logs or more」を gives であり、require や necessary、should の記載なく、日本語版記載のような「立証することが必要がある」という、記載ではない。要求事項ともとられかねないので、英語原文と意図を合わせた修正を提案する。</p>	
A	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	635	<p>通常、ウイルスクリアランス工程として有効であることを示すためには、少なくとも2回以上の独立した試験により添加ウイルス量の4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある。しかし、1~3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルスクリアランスの評価において考慮に入れてもよい。</p>	<p>通常、ウイルス除去工程として効果的であることを示すためには、少なくとも2回以上の独立した試験により添加ウイルス量の4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある。「2回以上の独立した試験」には同一試験日や同一ロットの工程液での n = 2 (duplicate run)での結果を含めることが可能である。しかし、1~3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルスクリアランスの評価において考慮に入れてもよい。</p>	<p>原文は An effective virus removal step であるため、「ウイルス除去工程として効果的」が和訳として適切。なお、「有効」としてしまうと、「クリアランスに関して特定の数値目標達成される必要はない」と記載もあることから、4Log 以下が「無効」と解釈されかねないため、「効果的」と表現する方が適切である。また、「2回以上の独立した試験」が、同一試験日や同一ロットの工程液での n = 2 (duplicate run)での結果で可能かどうかの解釈を明記していただきたい。ウイルスクリアランス試験は、通常 n = 2 (duplicate run)で行うケースが多く、慣習的に許容されてきたと理解しているが、もしハーモナイズ可</p>	<p>提示された具体的な記載は本ガイドラインには不要と判断しました</p>

					能な対応であると判断される場合は、それが読み取れるような記載にしてほしい。	
B	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	635	通常、 <u>ウイルススクリアランス工程</u> として有効	通常、 <u>ウイルス除去工程</u> として有効	誤訳と思われる： 原文は、650「An effective virus removal step」と明確に記載している。クリアランス工程は不活化・除去両方含まれるので、ウイルス除去工程と修正	同上
B	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	635	通常、 <u>ウイルススクリアランス工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを立証する必要がある。</u>	通常、 <u>ウイルス除去工程として効果的であることは、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の 4 log 以上の低減に再現性があることを示している。</u>	4log 以上の低減は、要求事項なのか？記載が不明瞭である。原文と意図合っているのか？ 英語原文記載「An effective virus removal step generally gives reproducible reduction of virus load in the order of 4 logs or more shown by at least two independent studies.」を見ると、「effective virus removal step」は、「generally」に「reproducible reduction of virus load in the order of 4 logs or more.」を「gives」であり、	同上

					require や necessary、should の記載なく、日本語版記載のような「立証することが必要がある」という、記載ではない。要求事項ともとられかねないので、英語原文と意図を合わせた修正を提案する。	
B	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	636	有効であること	効果的であること	436 行に記載の「クリアランスに関して特定の数値目標達成される必要はない」ということを考慮し、「有効」という言葉を使用すると 4Log 以下が無効という印象を与えかねないと考えます。またその前の行では「effective」を「効果的」としていることから矛盾はありません。4Log という数値に対して「有効」とするような表現は全体を通して避けるべきと考えます。	ご意見を踏まえ修正しました。
C	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	637	しかし、1～3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において <u>考慮に入れてもよい</u> 。	しかし、1～3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において <u>考慮に入れることができる</u> 。	非エンベロープウイルスを除去する工程において、プロセスによっては、可能な限りの最適化を行っても 4 log 以上を達成できない可能性が有る。このため 1～3 log の低減を達成する再現性のある工程であれば、非エンベロープウイルスの除去工程においてそのクリア	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。

					ランス値を算入できることを旨をより明記することを検討いただきたい。	
B	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	637	しかし、1～3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において <u>考慮に入れてもよい</u> 。	しかし、1～3 log の低減を達成する再現性のある工程は、ウイルス安全性に寄与しているため、全体的なウイルススクリアランスの評価において <u>考慮に入れることができる</u> 。	非エンベロープウイルスを除去する工程において、プロセスによっては、可能な限りの最適化を行っても4 log 以上を達成できない可能性が有る。このため1～3 log の低減を達成する再現性のある工程であれば、非エンベロープウイルスの除去工程においてそのクリアランス値を算入できることを旨をより明記することを検討いただきたい。	同上
F	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	640	低 pH 条件下での <u>培養</u>	和訳表現の修正 低 pH 条件下での <u>保持</u>	原文は低 pH 処理を指していると考えられるため、和訳は保持の方が適切と思います。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	640	又は低 pH 条件下での培養	案①又は低 pH 条件下での保持案②又は低 pH 条件による処理	記載整備	同上
B	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈 他多数	640	低 pH 条件下での <u>培養</u>	低 pH 条件下での <u>インキュベーション</u>	インキュベーションの方が適した日本語と考えられる	同上

B	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	641	小型パルボウイルス又はポリオーマウイルスについては、小型ウイルスの除去用に設計されたウイルスフィルターによるろ過も有効なウイルススクリアランス工程ステップである	小型ウイルスの除去用に設計されたウイルスフィルターによるろ過は、小型パルボウイルス又はポリオーマウイルスに対しても有効なウイルススクリアランス工程ステップである	ウイルスフィルターによるろ過は型パルボウイルス又はポリオーマウイルスに対してを含めた広範囲なウイルスに対して有効な工程であり、修正前の原文だと小型パルボウイルス又はポリオーマウイルスのみに有効だという解釈も可能のため	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
G	6.3 ウイルスクリアランス試験の解釈	657	濾過工程	ろ過工程	記載の統一	ご意見を踏まえ修正しました。
I	6.4 ウイルスクリアランス試験	679	不活化を免れたウイルスは	最初の不活化を免れたウイルスは	2相性あるなかの最初のものということを強調(原文に first inactivation とある)	ご意見を踏まえ修正しました。
A	6.6 ウイルスクリアランスの評価に関する事前知識(Prior Knowledge)の適用	700	本項全体	ICH Q9 リスクアセスメントの概念を取り入れた考え方であるなら、そのような記載を追記。	リスクアセスメントの考え方に基づくことがわかるような記載を追記することで、より理解が深まると考える。	今後の活動の参考とさせていただきます。
K	6.6 ウイルスクリアランスの評価に関する事前知識(Prior Knowledge)の適用	701	一般的な原則として、ウイルススクリアランスは、各製品の各工程段階から得られた工程中間体にウイルスをスパイクする試験によって評価する。製造業者が、確立され、十分に特性解析された工程により(すなわち、同一のプラットフォーム技術を用いて)類似の製品を開発している場合は、他の製品から得られたウイルススクリアランスデータを、同一の工程ステップを用いた新規製品の製造に適用できる場合がある。しかし、他製品の工程ステップのデータを利	一般的な原則として、ウイルススクリアランスは、各製品の各工程段階から得られた工程中間体にウイルスをスパイクする試験によって評価する。製造業者が、確立され、十分に特性解析された工程により(すなわち、同一のプラットフォーム技術を用いて)類似の製品を開発している場合は、他の製品から得られたウイルススクリアランスデータを、同一の工程ステップを用いた新規製品の製造に適用できる場合がある。しかし、他製品の工程ステップのデータを利	「抗体医薬品の品質評価のためのガイダンス」では、事前知識を利用した製品固有のウイルススクリアランス試験の省略は開発初期段階に限った対応であり、承認申請データとしては、製品固有のウイルススクリアランス試験が求められている。ICH Q5A での事前知識の利用範囲として、開発初期段階だけでなく、承認申請段階も含まれる旨を明確にしていきたい。	本ガイドラインが承認申請時に係るものであることは明確なので修正の必要はないと判断しました。

			<p>用するためには、その工程ステップについて十分に理解していなければならない。そのため、その工程ステップについての事前知識を他製品の製造に適用することの妥当性を明確に示す必要がある。社外及び社内での経験に基づく事前知識を適用する際は、以下に概説する要件を全て満たすこと。</p>	<p>用するためには、その工程ステップについて十分に理解していなければならない。そのため、その工程ステップについての事前知識を他製品の製造に適用することの妥当性を明確に示す必要がある。社外及び社内での経験に基づく事前知識を適用する際は、以下に概説する要件を全て満たすこと。なお、事前知識の他製品への適用は、製品の開発初期段階のみならず、承認申請段階においても使用できる。</p>		
G	6.6 ウイルスクリアランスの評価に関する事前知識 (Prior Knowledge) の適用	702	<p>製造業者が、確立され、十分に特性解析された工程により(すなわち、同一のプラットフォーム技術を用いて)類似の製品を開発している場合は、他の製品から得られたウイルススクリアランスデータを、同一の工程ステップを用いた新規製品の製造に適用できる場合がある。</p>	<p>『工程ステップのウイルススクリアランス能を過大評価するリスクを避けるために、保守的な LRV を主張することを推奨する。(739～741 行目)』の記述を、保守的な主張の定義と照らし合わせてより明確にする(例えば「事前知識データセットから得られた平均値とする」)ことを提案します。</p>	<p>この記述は、様々な製品の実際の LRV 値が使用される可能性があり、それを明示的に含めることができることを意味していますか？ そのような場合に主張できる LRV の数に上限値がありますか？ これらの観点をより明確に説明していただきたい。 (740 行目では『保守的な LRV を主張することを推奨する』と書かれています。特に、補助的にウイルス安全性に寄与する工程に対して他の製品の LRV を適用することができるか、あるいは補助的にウイルス安全性に寄与する工程とウイルススクリアランスとして有効な工程</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。なお、具体的な記載については追記の必要はないと判断しました。</p>

					それぞれに対してどの程度他製品のデータが使用できるかについては、より具体的な指針が必要と考えます。)	
G	6.6 ウイルスクリアランスの評価に関する事前知識(Prior Knowledge)の適用	703	「同一のプラットフォーム技術を用いて」とあるがこれは、用語説明にある「プラットフォーム製造」の指している内容と同じか？	プラットフォーム技術とプラットフォーム製造の違いがあれば明確にする	違いがあるのならばあるで明示してもらわないと意味を混同してしまう。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	6.6 ウイルスクリアランスの評価に関する事前知識(Prior Knowledge)の適用	712	ウイルスと製品との相互作用がウイルススクリアランスに影響を及ぼさないことを明確にすること	ウイルスと製品との相互作用がウイルススクリアランスに影響を及ぼさないこと、又は影響する可能性がある場合は、事前知識を他製品の製造に適用することの妥当性を明確にすること。	592 行目の「製品そのものが抗ウイルス活性を持っている場合」にも、場合によっては事前知識が適用できる可能性があると考えます(類似タンパク質を用いたクリアランス試験が認められる可能性があるのであれば、同一プラットフォームで製造されるタンパク質も類似タンパク質と見なせると考えます)。現在の記載では、相互作用がある時点で事前知識が使えないという記載になっていますので、妥当性を説明した上で同一プラットフォーム技術が使用できるという記載になってい	ご意見を踏まえ修正しました。

					る方が望ましいと思います。	
A	6.6 ウイルスクリアランスの評価に関する事前知識(Prior Knowledge)の適用	730	ないことの保証を実証することによって	ないことを実証することによって	意味が重複しているため、記載整備。	ご意見を踏まえ修正しました。
D	6. ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析	730	保証を実証することによって妥当性を説明する必要がある。	保証を提示することによって妥当性を説明する必要がある。	外部の公表データについて、「同等性/同質性」や「影響を及ぼさないことの保証」を「実証」することはできないと考えるため、英語原文の Demonstration の訳としては「提示」が妥当ではないか。	同上
H	6.6	738	事前知識を使用して総クリアランス指数(LRV)を想定する場合は、関連するプラットフォームデータから得られた全てのLRVを考慮して、主張の妥当性を示す必要がある。	事前知識を使用してある工程のクリアランス指数(LRV)を想定する場合は、関連するプラットフォームデータから得られた全てのLRVを考慮して、主張の妥当性を示す必要がある。	When deriving a LRV claim using prior knowledge という原文と日本語訳で“a LRV”の解釈が変わっていると読めるため、より適切と考える日本語訳を提案したい。	ご意見を踏まえ修正しました。

K	6.6 ウイルスクリアランスの評価に関する事前知識(Prior Knowledge)の適用	738	事前知識を使用して総クリアランス指数(LRV)を想定する場合は、	事前知識を使用してクリアランス指数(LRV)を想定する場合は、	LRV は Log Reduction Vaule(クリアランス指数)の略語だが、現在の記載だと「総クリアランス指数」の略語のように誤解されてしまう。 英語の記載も”When deriving a LRV claim using prior knowledge, ”であり、クリアランス指数に「総」を付ける妥当性は認められないため、「総」は削除するのが望ましい。	ご意見を踏まえ修正しました。
H	6.6	739	工程ステップのウイルスクリアランス能を課題評価するリスクを避けるために、保守的な LRV を主張することを推奨する。	(削除)	上位セクション(56-58 行)にも記載のように、製品や製造工程に応じたウイルス安全性を保證するアプローチを説明し、妥当性を示す必要性が言及されている。従って、文書内一貫性の観点から、一律で保守的なアプローチを求めることを明記するのではなく、妥当性の説明を示すまでの要求で十分と考える。	ご意見を踏まえ修正しました。
H	7. 連続生産プロセスを行う場合に考慮すべき点	756			将来、ICH Q13 step 6 文書に合わせた用語の整合をお願いしたい。	今後の活動の参考とさせていただきます。
E	7. 連続生産プロセスを行う場合に考慮すべき点	757	連続生産(CM)プロセスは、原材料、工程中間体、出発物質が連続的に製造工程に投入され、製品が製造工程を通じて排出され続けるといった、複数の単位操作が統合された動的システムである。	CM では、製造工程への投入原料の連続供給、工程内での中間体/中間製品の変換及び工程からの生産物の連続的な取り出しが伴う。(Q13 パブコメ版より)	Q5A が適用される製品では出発物質はセルバンクと考えられますので、細胞が連続的に投入されるというのは、奇異な感じがします。 Q13 に準じて、Q5A のスコープ内の製品に合わせた	ご意見を踏まえ修正しました。

					記載にすることが適当と考えます。	
E	7. 連続生産プロセスを行う場合に考慮すべき点	761	治療用タンパク質の製造のための CM 工程の種類説明は、ICH Q13 (付録 3)に示されている。	タンパク質医薬品	therapeutic protein の和訳は、日局に合わせて、タンパク質医薬品、として頂くことを希望します。Q13 EWG にもお願いしました。	ご意見を踏まえ修正しました。
D	7. 連続生産プロセスを行う場合に考慮すべき点	764	起動/停止時のモニタリング頻度	スタートアップ/シャットダウン時のモニタリング頻度	ICH Q13 の Step 2 ではスタートアップ/シャットダウンとなっていたので、統一すべき。	ご意見を踏まえ修正しました。
L	7	765	継続的工程確認(ベリフィケーション)	(ベリフィケーション)を削除	原文では(verification)の記載はない。ベリフィケーションを単独に使用すると継続的工程確認とは意味合いが状況によって異なるので、誤解を招く。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	7.1 CM プロセスにおけるウイルス安全性	773	本項全体	ICH Q9 リスクアセスメントの概念を取り入れた考え方であるなら、そのような記載を追記。	リスクアセスメントの考え方に基づくことがわかるような記載を追記することで、より理解が深まると考える。	今後の活動の参考とさせていただきます。
A	7.1 CM プロセスにおけるウイルス安全性	779	策定すること	策定すること。	句点を追記。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	7.1 CM プロセスにおけるウイルス安全性	779	策定すること	策定すること。	句点がない	同上
G	7.2 CM におけるウイルスクリアランスについての一般的な留意事項	787	クや混合タンクの使用)の潜在的リスク	クや混合タンクの使用)による潜在的リスク	文章が少し読みづらいため	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。

M	7.2 CMにおけるウイルスクリアランスについての一般的な留意事項	788	<p>意図しない外乱又は外来性のウイルス汚染を検出するために適切な工程モニタリング及びサンプリング戦略を整備すること。リアルタイムの意思決定を実施する場合は、外乱又は汚染が排出された物質の品質及び製品に及ぼす影響を判断する手順を含める必要がある。影響に応じて、生産物の流れから不適合の恐れのある物質のダイバート又は処分を考慮することが望ましい。</p>	<p>左記の文章の次に「なお、連続生産プロセスにおいて迅速検査法によりウイルス検出を実施の場合、ICG Q13を参照し、外来性ウイルスが検出されなかったサンプリング周期のタイミングからRTD (Residence Time Distribution: 滞留時間分布)等を考慮し、製品製造可能な範囲の妥当性を検討すること。」と追記。</p>	<p>バッチと異なり連続生産プロセスの場合のハーベストの廃棄範囲が不明瞭であるため。ICH Q13 の下記を参照にダイバージョン範囲を管理戦略として策定しておくことで、逆に製品製造へ使用可能な範囲も設定可能と考える。 ICH Q13 3.1.2 ... Additionally, understanding RTD and process dynamics enables the tracking of material and supports the development of sampling and diversion strategies, where applicable. ... ICH Q13 においてウイルス関連については ICH Q5A 参照とあり、ICH Q5A において連続生産プロセスにおけるウイルス検出時の取扱いについて明記しておく必要があると感じたため、追記を希望する。</p>	<p>ご意見は参考にさせていただきませんが、排出戦略は工程に応じて異なるため、本ガイドラインで具体的な方針を記載することはなじまないと考えます。</p>
---	-----------------------------------	-----	--	---	---	--

A	7.2 CMにおけるウイルスクリアランスについての一般的な留意事項	789	リアルタイムの意思決定を実施する場合は、外乱又は汚染が排出された物質の品質及び製品に及ぼす影響を判断する手順を含める必要がある。影響に応じて、生産物の流れから不適合の恐れのある物質のダイパート又は処分を考慮することが望ましい。	ウイルス汚染の有無の判断を、バッチごとではなくリアルタイムに近いモニタリングに基づいて行う場合(例えば、自動化されたNGSやPCRによりサンプリングから数時間程度で試験結果を得る場合など)は、汚染が検出された場合のその後の対応手順を予め規定しておく必要がある。ウイルス汚染が製品品質に与える影響に応じて、汚染された中間物を系外排出するか、もしくは全量の処分を検討することが望ましい。	留意事項であることを踏まえても、何を言いたいのか全く伝わらない文章のため、適切に修正いただきたい。また、リアルタイムにウイルス安全性の判断を行う場合に必要な事項、考慮すべき留意点を具体的に明示してほしい。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	7.2 CMにおけるウイルスクリアランスについての一般的な留意事項	789	リアルタイムの意思決定を実施する場合は、外乱又は汚染が排出された物質の品質及び製品に及ぼす影響を判断する手順を含める必要がある。影響に応じて、生産物の流れから不適合の恐れのある物質のダイパート又は処分を考慮することが望ましい。	生産工程の稼働中に意思検定を実施する場合は、ICH Q13に従って外乱を含めた工程の動的特性の把握が必要となる。ウイルス汚染時あるいはウイルス混入が懸念される時には、その影響する範囲を判断するための手順を管理戦略に含め、必要に応じて生産物の流れから不適合の可能性のある物質のダイパート又は処分を考慮することが望ましい。	理解しにくい文章であるため、適切に修正いただきたい。また、この文章は、ウイルスクリアランスに限った話ではないと思うので、適切な場所に移動するか、項目のタイトルを「7.2 CMにおけるウイルス安全性に関する一般的な留意事項」などと修正することが望ましいと考えます。	同上

D	7. 連続生産プロセスを行う場合に考慮すべき点	790	リアルタイムの意思決定を実施する場合は、外乱又は汚染が排出された物質の品質及び製品に及ぼす影響を判断する手順を含める必要がある。	リアルタイムの意思決定を実施する場合は、外乱又は汚染が生産物の品質及び製品に及ぼす影響を判断する手順を含める必要がある。	ICH Q13 の Step 2 では output material は「生産物」となっていたので、統一すべき。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	7.2 CMにおけるウイルスクリアランスについての一般的な留意事項	791	不適合の恐れのある物質のダイバート	不適合の恐れのある物質の分離	ダイバートは、カタカナ日本語として一般的でなく、理解しにくいと感じる。	ご意見を踏まえ修正しました。
L	7.2	791	物質のダイバート又は処分	もののダイバート又は製造されたものの処分	1) 処分については原文は製造された全体の集合体を意味しているが、案では stream からの一部のように捉えられる誤解を生む(原文の表現を飛ばして翻訳している)。 2) ここでいう material は物質というよりブツとしての集合体を意味する。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	7.2 CMにおけるウイルスクリアランスについての一般的な留意事項	791	影響に応じて、生産物の流れから不適合の恐れのある物質のダイバート又は処分を考慮することが望ましい。	バリデーションに対する要件を ICH Q13 と整合させることを提案します。	連続生産について、ウイルスクリアランス及び不活化の観点で、外乱が生じた場合にダイバージョンを実施することに対する要件が明確になっていません。簡略化と一貫性のために、ICH Q13 を相互参照することを提案します。	10章参考資料として Q13 を追加しました。
L	7.2	797	停止	滞留	Flow rate の項で流れの留まりを言っていないか。停止では何を言っているか具体的に理解し難い。	ご意見を踏まえ修正しました。
L	7.2	798	試料負荷能力	作業負荷能 or 稼働時負荷能力 など	「試料」は原文と異なるとともに、何を言っているか理解できないだろう。	ご意見を踏まえ修正しました。

E	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	808	このような期間のリスクは、本ガイドラインの他の箇所では取り上げられているクリアランス試験のベストプラクティスを行うことで対処することができる。		ベストプラクティスの意味が分かるような記載(補足)をお願いしたいと思います。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	811	クロマトグラフィー …接続された2つ以上の単位操作について同時にバリデーションを実施することは選択肢の一つとしてもよい。ただしすべての単位操作がウイルスクリアランスにおいて評価される場合に限る。…	接続された単位操作における個々の単位操作に対するバリデーションの要件についてもガイダンスに追加することを検討してください。 参考文献: Seidel et al. https://doi.org/10.1002/bit.27736	ガイドラインでは、すべての単位操作をバリデーションする場合に限り、接続された単位操作について同時にバリデーションを実施できると記述していますが、1つの単位操作のバリデーションに対する要件が明確になっていないと思われます。装置の関係で2つの単位操作を別々に行うことができないが、そのうち1つの単位操作だけがウイルスクリアランスに寄与することが明らかになっている場合は、どのように評価するか明らかにしていただきたい。 また、該当箇所の記述は782～784行目の記述と矛盾すると思われます。『製造工程は部分的に連続運転又は連結操作モードで行う場合があり、適切な場合は、バッチ製造工程から得られたウイルスクリアランス試験の設計に関する知識/経験を単位操作の評価に使用することができる。』	ご意見を踏まえ修正しました。

A	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	812	サブバッチを繰り返す(例えば、マルチカラム)製造工程では、十分に妥当性が示された目標工程条件(例えば、流速、樹脂負荷対カラム過負荷、樹脂洗浄性)においてバッチプロセスをスケールダウンモデルとして使用することができる。	サブバッチを繰り返す(例えば、マルチカラム)製造工程では、十分に妥当性が示された目標工程条件(例えば、流速、樹脂負荷対カラム過負荷、樹脂洗浄性)において、代表的なサブバッチに対してバッチプロセスをスケールダウンモデルとして使用することができる。	代表的なサブバッチに対する検証を行うことで許容される旨が理解しやすいように明記。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	812	サブバッチを繰り返す(例えば、マルチカラム)製造工程では、十分に妥当性が示された目標工程条件(例えば、流速、樹脂負荷対カラム過負荷、樹脂洗浄性)においてバッチプロセスをスケールダウンモデルとして使用することができる。	サブバッチを繰り返す(例えば、マルチカラム)製造工程では、十分に妥当性が示された目標工程条件(例えば、流速、樹脂負荷対カラム過負荷、樹脂洗浄性)において、 <u>サブバッチの代表的な運転サイクルに対してバッチプロセスをスケールダウンモデルとして使用することができる。(なお、樹脂の再利用の考え方は6.2.6 カラムの機能と再利用に準ずる)</u>	全てのサブバッチの繰り返しを一つのバッチプロセスのスケールダウンに置き換えるのか、1つのサブバッチをバッチプロセスに置き換えるのか、あるいはサブバッチの中の1サイクルだけ抽出しても良いのかわかりにくい。また、繰り返しにおいて、樹脂の再利用の考え方はバッチプロセスと同じことを注記すべき。	同上
G	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	816	陽イオン交換クロマトグラフィー(GIEX)の表記はAEXと揃えるようCEXとしてはいかがでしょうか？	陽イオン交換クロマトグラフィー(GEX)	記載整備を意図しております	ご意見を踏まえ修正しました。

J	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	819	ただし、すべての単位操作がウイルススクリアランスにおいて評価される場合に限る。接続した単位操作において、チャレンジ物質の負荷量がバッチ操作と変わらない場合は、従来のスケールダウンモデルでの評価が可能である。	「この場合、接続した2つの工程それぞれのウイルススクリアランス評価を実施する必要があり、チャレンジ物質の負荷量がバッチ操作時と変わらないよう留意すること。」	当該文章の「従来のスケールダウンモデル」というのがバッチ操作のスケールダウンモデルと同義であれば、修正提案の文章のように留意点を明確にした方が良いでしょう。	ご意見を踏まえ修正しました。
H	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	820	接続した単位操作において、 <u>チャレンジ物質の負荷量</u> がバッチ操作と変わらない場合は	単に「負荷量」とすることをご検討いただきたい。	確かに英文は the challenge material となっているが、日本語では負荷量で十分意味が通じると思われる。	ご意見を踏まえ修正しました。
E	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	826	ウイルス不活化(例:pH 処理及び溶媒/界面活性剤による処理)については、関連する動的工程パラメータの管理を確実にする必要があります	必要がある		ご意見を踏まえ修正しました。
A	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	827	あります。	ある。	記載整備	同上
G	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	827	必要があります	必要がある	文体の統一	同上
A	7.2.2 ウイルスクリアランス試験へのアプローチ	839	原料のダイバージョン	フィルターの交換	ダイバージョンは、カタカナ日本語として一般的でなく、理解しにくいと感じる。原料というのがフィルターのことを指しているのかも不明瞭。	ご意見を踏まえ修正しました。
L	7.2.2	839	原料の	ものの or 生産物の など	原文の material は必ずしも原料だけを意味していない。中間体や中間体に至る	ご意見を踏まえ修正しました。

					溶液状態も含み、製品を含むこともありうる。	
A	8. まとめ	846	ヒト細胞指向性の判定又はヒト感染についての知見により潜在的リスクを評価すること。	ヒト細胞指向性の判定又はヒト感染についての知見により汚染ウイルスの潜在的リスクを評価すること。	何のリスクが分かりやすいように追記。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	8. まとめ	850	ウイルスクリアランスを最大限達成するために、製造工程中にウイルスの除去/不活化に関する各種の方法を用いること。	最大限のウイルスクリアランス効果を得るために、製造工程中にウイルスの除去または不活化に関する原理の異なる複数の方法を用いること。	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
C	8. まとめ	851	ウイルスクリアランスを最大限達成するために、製造工程中に <u>ウイルスの除去/不活化に関する各種の方法</u> を用いること。	ウイルスクリアランスを最大限達成するために、製造工程中に <u>ウイルスの除去または不活化に関する異なる(複数の)方法</u> を用いること。	原文 876Careful design of viral clearance studies using different methods of virus inactivation or removal in the same production process to achieve maximum viral clearance また、日本語版	同上

					633-634 にそれぞれの作用機序を補完する 2 つの異なる有効な工程ステップを設定することが望ましい。記載もあり、修正を提案する	
B	8. まとめ	851	ウイルスクリアランスを最大限達成するために、製造工程中に <u>ウイルスの除去/不活化に関する各種の方法</u> を用いること。	ウイルスクリアランスを最大限達成するために、製造工程中に <u>ウイルスの除去または不活化に関する機序の異なる方法</u> を用いること。	原文 876Careful design of viral clearance studies using <u>different methods of virus inactivation or removal</u> in the same production process to achieve maximum viral clearance また、日本語版 633-634 にそれぞれの作用機序を補完する 2 つの異なる有効な工程ステップを設定することが望ましい。記載もあり、修正を提案する	同上
A	9. 用語解説	854	—	「非内在性ウイルス」の用語解説を加筆	Q5A(R1)から削除されているようだが、表 1 に非内在性ウイルスという用語が使用されているため、削除は不当だと考える。	ご提示いただいた R1 の文章は EWG の議論において不要として R2 からは削除されました。

A	9.用語解説	859	<p>製造終了時の細胞(EOPC) (End of Production Cells) MCB 又は WCB から(製造 で使用するものと同等の条 件で)ハーベストした細胞 を、製造終了時の継代レベ ル又は細胞数倍加レベルと 同等又はそれを超えるレベ ルまで培養したもの。つま り、製造終了時の細胞 (EPOC)とは in vitro 細胞 齢の上限(LIVCA)まで又は LIVCA を超えて培養された 細胞(CAL)のことを指す。</p>	<p>製造終了時の細胞(EOPC) (End of Production Cells) 実製造、もしくはそれと同等 レベルの条件における試験 製造において、細胞培養工 程の終了時にハーベストし た細胞。</p>	<p>本ガイドラインの対象が多 様なモダリティに適用されう ることを考慮すると、未加工 /未精製バルクハーベスト の試験として製造終了後の 細胞を用いた方が合理的な 場合も想定され、かつ当該 用語の定義においても、未 加工/ 未精製バルクには 細胞が含まれる。したがっ て、このような場合を指して EOPC を定義することに意 義があると考えため、 EOPC の定義について再考 していただきたい。</p>	<p>本ガイドラインにおいては EOPC は LIVCA 細胞と同 義と定義しました。</p>
B	9.用語解説	859	<p>製造終了時の細胞(EOPC) (End of Production Cells) MCB 又は WCB から(製造 で使用するものと同等の条 件で)ハーベストした細胞 を、製造終了時の継代レベ ル又は細胞数倍加レベルと 同等又はそれを超えるレベ ルまで培養したもの。つま り、製造終了時の細胞 (EPOC)とは in vitro 細胞 齢の上限(LIVCA)まで又は LIVCA を超えて培養された 細胞(CAL)のことを指す。</p>	<p>製造終了時の細胞(EOPC) (End of Production Cells) 実製造、もしくはそれと同等 レベルの条件における試験 製造において、細胞培養工 程の終了時にハーベストし た細胞。</p>	<p>EOPC の定義が CAL や LIVCA というのは違和感あ る。</p>	<p>同上</p>

F	9.用語解説	860	<p>MCB 又は WCB から(製造で使用するものと同等の条件で)ハーベストした細胞を製造終了時の継代レベル又は細胞数倍加レベルと同等又はそれを超えるレベルまで培養したもの。</p>	<p>原文及び和訳の表現修正</p> <p>MCB 又は WCB から(製造で使用するものと同等の条件で)製造終了時の継代レベル又は細胞数倍加レベルと同等又はそれを超えるレベルまで培養した細胞をハーベストしたもの。 Harvested cells cultured from MCB or WCB (under conditions equivalent to those used in production) to a level equal to or exceeding the passage level or cell doubling level at the end of production.</p>	<p>EoPC のハーベストのタイミングは、MCB/WCB 直後ではなく、LIVCA と同等もしくは LIVC を超えるレベルまで培養された後であることから、和訳及び原文の表現では誤解を招く可能性がある。</p>	同上
F	9.用語解説	861	<p>つまり、製造終了時の細胞(EPOC)とは、in vitro 細胞齢の上限(LIVCA)まで又は LIVCA を超えて培養された細胞(CAL)のことを指す。</p>	<p>和訳の修正(CAL の削除)</p> <p>つまり、製造終了時の細胞(EOPC)とは、in vitro 細胞齢の上限(LIVCA)まで又は LIVCA を超えて培養された細胞のことを指す。</p>	<p>原文本文には略語として”CAL”の表記はない。加えて、CAL を「LIVCA を超えた細胞」とした和訳者の解釈には誤解があると思われる。</p> <p>i.e. CAL: Cells at LIVCA</p>	ご意見を踏まえ修正しました。
H	9.用語解説	861	<p>EOPC の説明文: つまり、製造終了時の細胞(EPOC)とは in vitro 細胞齢の上限(LIVCA)まで又は LIVCA を超えて培養された細胞(CAL)のことを指す。</p>	<p>下線部の「(CAL)」の削除をご検討いただきたい。</p>	<p>ICH Q5A (R1)で定義されていた CAL=医薬品製造のために in vitro 細胞齢の上限にまで培養された細胞である。 LIVCA を「バイオテクノロジー応用医薬品等の製造に用いる際の細胞の in vitro 細胞齢の上限」と本改訂では定義されており、LIVCA を超えた細胞は R1 での</p>	同上

					CALと一致しない。 加えて、本改訂でCALという用語は出てこないため、混同を避けるためにも使用しないことを提案したい。	
F	9.用語解説	862	EPOC	和訳版の修正 EOPC	和訳版のタイプミス	ご意見を踏まえ修正しました。
A	9.用語解説	862	製造終了時の細胞(EOPC)	EOPC	859行の用語解説中の略語記載に統一。	同上
G	9.用語解説	862	「LIVCAを超えて培養された細胞(CAL)のことを指す。」について、CALは削除してはいかがでしょうか？	「LIVCAを超えて培養された細胞のことを指す。」	元々のQ5Aでは、CALは「医薬品製造のためにin vitro細胞齢の上限にまで培養された細胞」とされており、字面上は「LIVCAを超えて培養された細胞」と定義が一致しないように思いました。 また、英語版Q5AでもCALという用語はございませんので、CALは削除いただいても良いように思いました。	同上
E	9.用語解説	862	製造終了時の細胞(EOPC)とはin vitro細胞齢の上限(LIVCA)まで又はLIVCAを超えて培養された細胞(CAL)のことを指す。		L.127では、LIVCA=EOPCと説明されています。 これまで、EOPC<CALと理解しておりました。 EOPC<LIVCA<CALということでしょうか。 明確に整理をお願いします。	同上

F	9.用語解説	872		Limit of In Vitro Cell Age Used for Production の追記。	用語解説のセクションにおいて、Limit of In Vitro Cell Age Used for Production と表記しつつ、説明を追加していただきたい。 また、和訳においては、3.1.3 のタイトルや記述から LIVCA の英語の正式表記を直接的に想起することは難しい。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	9. 用語解説	877	マスターウイルスシード(ストック、ロット又はバンク)	MVS(ストック、ロット又はバンク)	876 行の用語解説中の略語記載に統一。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	9. 用語解説	880	不活化処理段階における時間設定の根拠となった最大限の不活化に必要な最短時間。実際の製造工程における曝露時間は、最短曝露時間を十分超えた時間として設定される。	英語版での記載「The shortest period for which a treatment step will be maintained.」を和訳した内容	英語版と内容が一致していないため。	ご意見を踏まえ修正しました。
L	9	894	現行の工程知識に従い、他製品から得られたウイルス減少データなど社内経験を含む事前知識を使用して新規の類似製品のウイルスクリアランスを主張することと定義される。	新規の類似製品のクリアランス指数を言う(述べる)ために、最新の知識に従って、他製品から得たウイルスクリアランスデータによる社内の経験を含む事前知識を活用することと定義される。	文脈上の誤訳？ Reduction は Q5A(R1)参考	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
E	9. 用語解説	894	また本文書ではプラットフォームバリデーションとは、現行の工程知識に従い、他製品から得られたウイルス減少データなど社内経験を含む事前知識を使用して新規の類似製品のウイルスクリ	また本文書ではプラットフォームバリデーションとは、現行の工程知識に従い、当該プラットフォーム製造工程において、他製品から得られたウイルス減少データなど社内経験を含む事前知識を使用して新規の類似製品	プラットフォーム製造工程に関することであることを明記して頂きたいと思います。	ご意見を踏まえ修正しました。

			アランスを主張することと定義される。	のウイルスクリアランスを主張することと定義される。		
F	9.用語解説	901	<p>ウイルスクリアランス工程特性解析試験(Process Characterization of <u>Viral</u> Clearance)</p> <p>ウイルスクリアランス工程評価試験(Process Evaluation Studies of <u>Viral</u> Clearance)</p> <p>ウイルスクリアランス工程の頑健性(Process Robustness of <u>Viral</u> Clearance)</p>	<p>語句の変更</p> <p>ウイルスクリアランス工程特性解析(Process Characterization of <u>Virus</u> Clearance)</p> <p>ウイルスクリアランス工程評価解析(Process Evaluation Studies of <u>Virus</u> Clearance)</p> <p>ウイルスクリアランス工程の頑健性(Process Robustness of <u>Virus</u> Clearance)</p>	<p>原文の本文では virus clearance が多用されているため、“Viral” clearance を“Virus” clearance と修正し統一を図るべきではないでしょうか。</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>

F	9.用語解説	901	<p>ウイルスクリアランス工程特性解析試験(Process Characterization of Viral Clearance) 製造工程がウイルスの不活化/除去能力を確実に発揮するという面での特性(robustness)を解析することを目的に、「非特異的モデルウイルス」を用いて行われるウイルスクリアランス試験。</p> <p>ウイルスクリアランス工程評価試験(Process Evaluation Studies of Viral Clearance) 存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を解析することを目的に、「関連ウイルス」や「特異的モデルウイルス」を用いて行われるウイルスクリアランス試験。</p> <p>ウイルスクリアランス工程の頑健性(Process Robustness of Viral Clearance) 「頑健性」という用語は、ウイルスクリアランス工程の2つの異なる特性の内の1つの特性を説明するために用いられる。1つ目の特性である、ウイルスの除去</p>	<p>和訳表現の修正</p> <p>ウイルスクリアランス工程特性解析(Process Characterization of Virus Clearance) 非特異的なモデルウイルスを用いて、ウイルスを除去及び/又は不活化する製造プロセスの頑健性を評価するウイルスクリアランス試験。</p> <p>ウイルスクリアランス工程特性解析(Process Characterization of Virus Clearance) 非特異的なモデルウイルスを用いて、ウイルスを除去及び/又は不活化する製造プロセスの頑健性を評価するウイルスクリアランス試験。</p> <p>ウイルスクリアランス工程の頑健性(Process Robustness of Virus Clearance) 頑健性という用語は、2つの異なる特性を説明するために用いられる。1つは、ある工程もしくは工程ステップが材料の変動や工程の変更に対して、ウイルスクリアランスにマイナスの影響を与えることなく耐えられるこ</p>	<p>工程特性解析及び特性評価については、和訳には一部意識があるために、後の工程の頑健性の解説との関連性の理解を難しくしている。R2改訂を機会に和訳を修正していただきたい。</p> <p>工程の頑健性については、和訳版は原文と比べて表現が難解なため、Q11の用語の表現も参考に、和訳表現を修正していただきたい。</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>
---	--------	-----	--	---	---	-----------------------

			<p>に負の影響を及ぼすことなく、材料の変動や工程の変更に耐える工程又は工程ステップの能力を頑健性という。ウイルスクリア ICH Q5A(R2)ガイドライン ランス工程の 2 つ目の特性は、広範囲の特異的及び非特異的モデルウイルスを除去する能力である</p>	<p>とを示す。もう1つは、広範囲の特異的及び非特異的モデルウイルスを除去できることを示す。</p>		
E	9. 用語解説	902	<p>製造工程がウイルスの不活化/除去能力を確実に発揮するという面での特性 (robustness)を解析することを目的に、「非特異的モデルウイルス」を用いて行われるウイルスクリアランス試験。</p>	<p>製造工程がウイルスの不活化/除去能力を確実に発揮するという面での頑健性を評価することを目的に、「非特異的モデルウイルス」を用いて行われるウイルスクリアランス試験。</p>		<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>
C	9.用語解説	904	<p>存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を<u>解析</u></p>	<p>存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を<u>評価</u></p>	<p>「非特異モデルウイルスを用いた工程特性解析」と「関連ウイルスや特異的モデルウイルスを用いて行われる</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>

					工程評価」の説明が混在しているので、修正	
A	9. 用語解説	904	存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を解析	存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を評価	記載整備	同上
B	9.用語解説	904	存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を解析	存在が知られているか予測されるウイルスに関して製造工程が有する不活化/除去能力を評価	「非特異モデルウイルスを用いた工程特性解析」と「関連ウイルスや特異的モデルウイルスを用いて行われる工程評価」の説明が混在しているので、修正	同上
A	9. 用語解説	928	ゲノムが細胞株と同一の生物種のジャームライン(生殖系列の遺伝子)の一部であり、親細胞株の起源動物のゲノム中に共有結合的に組み込まれたウイルス。本ガイドラインでは、細胞基材を不死化するために用いられたエプスタインバーウイルス(Epstein-Barr Virus、EBV)またはウシパピローマウイルス(Bovine Papilloma Virus)など、意図的に導入され、宿主ゲノムには組み込まれていないウイルスを指す	ゲノムが細胞株と同一の生物種のジャームライン(生殖系列の遺伝子)の一部であり、親細胞株の起源動物のゲノム中に共有結合的に組み込まれたウイルス。本ガイドラインでは、細胞基材を不死化するために用いられたエプスタインバーウイルス(Epstein-Barr Virus、EBV)またはウシパピローマウイルス(Bovine Papilloma Virus)など、意図的に導入され、宿主ゲノムには組み込まれていないウイルスについても含む	EBV などのみを指すわけではないので、「宿主ゲノムには組み込まれていないウイルスについても」とするのが妥当。	ご意見を踏まえ修正しました。

B	9.用語解説	928	ノムが細胞株と同一の生物種のジャームライン(生殖系列の遺伝子)の一部であり、親細胞株の起源動物のゲノム中に共有結合的に組み込まれたウイルス。本ガイドラインでは、細胞基材を不死化するために用いられたエプスタイン-バーウイルス(Epstein-Barr Virus、EBV)またはウシパピローマウイルス(Bovine Papilloma Virus)など、意図的に導入され、 <u>宿主ゲノムには組み込まれていないウイルスを指す</u>	ノムが細胞株と同一の生物種のジャームライン(生殖系列の遺伝子)の一部であり、親細胞株の起源動物のゲノム中に共有結合的に組み込まれたウイルス。本ガイドラインでは、細胞基材を不死化するために用いられたエプスタイン-バーウイルス(Epstein-Barr Virus、EBV)またはウシパピローマウイルス(Bovine Papilloma Virus)など、意図的に導入され、 <u>宿主ゲノムには組み込まれていないウイルスについても含む</u>	英語原文では、文章が完結していないのでそちらも修正が必要とされる。ゲノムが組み込まれるレトロウイルスの他に EBV と Bovine Papilloma Virus が入るという解釈が妥当であり、修正が必要。	同上
C	9.用語解説	950	ウイルスクリアランス(Viral Clearance) 対象ウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により <u>排除</u> すること。	ウイルスクリアランス(Viral Clearance) 対象ウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により <u>低減</u> すること。	原文の Wording を日本語に置き換える場合、排除、除去、低減、分離と意図に応じた言葉の使い分け必要と思われる。物理的な除去工程では、「除去」を、不活化/除去のクリアランスでは「低減」と統一させてはどうか？	ご意見を踏まえ修正しました。
A	9.用語解説	950	ウイルスクリアランス(Viral Clearance) 対象ウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により <u>排除</u> すること。	ウイルスクリアランス(Viral Clearance) 対象ウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により <u>低減</u> すること。	記載整備	同上
B	9.用語解説	950	ウイルスクリアランス(Viral Clearance) 対象ウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス	ウイルスクリアランス(Viral Clearance) 対象ウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化すること。	排除とは物理的な除去の様にもとれる。ウイルスクリアランスには、不活化も含まれるので、シンプルな表現を提案する。	同上

			感染性の不活化により排除すること。			
B	9.用語解説	951	電子顕微鏡下で形態的に既知ウイルスとの関連性がうかがわれる構造体。	ウイルス試験においては、電子顕微鏡下で形態的に既知ウイルスとの関連性がうかがわれる構造体を示す。また、医薬品においては、特定ウイルスの外殻構造体を示す。	医薬品におけるVLPについても記述が必要と考えられるため。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	9.用語解説	952	電子顕微鏡下で形態的に既知ウイルスとの関連性がうかがわれる構造体。	電子顕微鏡下で形態的に既知ウイルスとの関連性がうかがわれる構造体。製品モダリティとしては、ウイルスの外殻構造体を利用した医薬品等を指す。	本来、VPLと呼ばれるのは、後者のモダリティの名称だと思われる。	同上
A	9.用語解説	959	ウイルスベクター由来製品(Viral Vector-Derived Product)遺伝子組換えウイルスによってコードされ、発現される製品。遺伝子組換えウイルスベクターの製造にはヘルパーウイルス等が必要となる場合がある。	ウイルスベクター由来製品(Viral Vector-Derived Product)遺伝子組換えウイルスにより産生した遺伝子発現産物を含む製品。遺伝子組換えウイルスベクターの製造にはヘルパーウイルス等が必要となる場合がある。	記載整備	ご意見を踏まえ修正しました。
A	9.用語解説	965	ワーキングウイルスシード(ストック、ロット又はバンク)	WVS(ストック、ロット又はバンク)	964行の用語解説中の略語記載に統一。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表1	966	脚注のアルファベットの記載順番	jをfに修正。それに伴い現f以降を1つ後ろにずらし、g以降を附番する	アルファベットの附番が表上部からの順番に従うとeの次にjとなっているのは不適切であると思われる。	ご意見を踏まえ修正しました。

G	表 1	966	表 1: 感染性試験	3.2.1 項の 162~176 行目の記述と一致するように、リスク評価又はその他の裏付けデータ(TEM または RT の結果が陽性)に基づいて、感染性試験が必要とされる場合を明確に示すよう修正することを提案します。	表 1 で、MCB 及び LIVCA の感染性試験は+と記載されています。これはすべての細胞株に適用されると思われませんが、細胞株が RVLP を産生しない場合や TEM もしくは RT の結果が陰性である場合が考慮されていません。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	表 1 脚注 g	966	表 1: In vitro 試験又は NGS 脚注 g	3.2.1 項の記載を引用し脚注 g では in vivo 試験が必要となる限定されたケース(例えば、新規の細胞基材)だけを記述することを提案します。	脚注 g は、非常に広範囲で、かつ複雑だと思えます。in vivo 試験を行う際の決定プロセスを簡素化することを提案します。	ご意見を踏まえ修正しました。
H	表 1	977	ただし、CHO 細胞、NS0 細胞及び SP2/0 細胞等、特性が十分に明らかになっている細胞株については、細胞株の履歴、事前知識、またリスクに基づく検討事項に基づき判断できるため、in vivo 試験は不要である。	ただし、CHO 細胞、NS0 細胞及び SP2/0 細胞等、特性が十分に明らかになっている細胞株については、細胞株の履歴、事前知識、またリスクに基づく検討事項に基づき判断できるため、in vivo 試験及び NGS は不要である。	994-996 の記載から、in vivo 試験を実施しない場合には「広範な NGS の検討」が必要と読み取れる。977-979 で in vivo 試験が不要と明記された細胞で細胞株の履歴、事前知識、リスクに基づく検討事項に基づき in vivo 試験は不要と判断した場合、「広範な NGS」が必要なのか不要なのか、現在の記載からは読み取れない。「広範な NGS」は不要であると本文中から推察できるため、適切な解釈をしやすいように修正案を提案する。	ご意見を踏まえ修正しました。
I	表 1	981	親細胞バンクから MCB への分化誘導管理	親細胞バンクから MCB に派生した細胞の管理	親細胞バンクから派生した細胞の管理ということであり、分化誘導をさせているわけではない	ご意見を踏まえ修正しました。


D	表 1. 各細胞レベルで1度は実施することが推奨されるウイルス試験	981	親細胞バンクから MCB への分化誘導管理	親細胞バンクから MCB の調製の管理	英語原文の control of the derivation of the MCB は、MCB の分化誘導を意味していないと考えられるため。	同上
A	表 1	989	h. げっ歯類由来細胞株に対する試験の例として、マウス抗体産生 (MAP) 試験、ラット抗体産生 (RAP) 試験、ハムスター抗体産生 (HAP) 試験がある。NGS は、例えば、関連する原材料及び試薬を含む細胞株の起源及び履歴に基づき、動物試験の代替試験として使用することができる。	h. げっ歯類由来細胞株に対する試験の例として、マウス抗体産生 (MAP) 試験、ラット抗体産生 (RAP) 試験、ハムスター抗体産生 (HAP) 試験がある。NGS は、例えば、関連する原材料及び試薬を含む細胞株の起源及び履歴に基づき、動物試験の代替試験として使用することができる。	特異的分子生物学的手法の例を示していると推察するが、前半の抗体産生試験の例のように具体的な試験名を記載することを検討してはどうか。記載する場合、修正案の NGS は一例のため、適切な記載を検討頂きたい。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 1	989	h. げっ歯類由来細胞株に対する試験の例として、マウス抗体産生 (MAP) 試験、ラット抗体産生 (RAP) 試験、ハムスター抗体産生 (HAP) 試験がある。ウイルス特異的 PCR 法又は標的分子法は、例えば、関連する原材料及び試薬を含む細胞株の起源及び履歴に基づき、動物試験の代替試験として使用することができる。	【問合せ事項】	標的分子法のみでは具体的にどのような試験なのかが分からないので、定義をご教示頂きたい。また、必要に応じて NGS 等の具体的な試験名の記載へ修正してはどうか。	同上
A	表 1	993	i. 例えば、関連する原材料及び試薬を含む細胞株の起源及び履歴に基づく。	i. <u>ヒト由来細胞株、ヒト以外の霊長類由来細胞株あるいはげっ歯類以外の動物由来細胞株である場合は、それぞれの細胞株に適切な試験を適宜実施すること。</u>	前版: R1 の h に該当する内容 (下線部分) が削除されている。前版の記載と調和がとれる記載への修正、あるいは記載を戻すことを検討してはどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。

A	表1、表 A-1	994	該当する場合は、in vivo 試験の代わりに広範な NGS の実施を検討すべきである	該当する場合は、in vivo 試験の代わりに広範なウイルス種を検出可能な条件下で NGS 等の分子生物学的試験の実施を検討することができる。	「検討すべき」という表現が妥当かは要検討と考える。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	表1 表 A-1	994	該当する場合は、in vivo 試験の代わりに広範な NGS の実施を検討すべきである	該当する場合は、in vivo 試験の代わりに広範なウイルス種を検出可能な条件下で NGS 等の分子生物学的試験の実施を検討することができる。	いずれの表でも『又』はの表記があり、混乱を招く恐れがあり統一した表現を提案する。	同上
H	表 1	996	レトロウイルス及び内在性ウイルス試験 感染性試験 電子顕微鏡観察 逆転写酵素活性 その他細胞種特異ウイルス試験 非内在性ウイルス又は外来性ウイルス試験 In vitro 試験又は NGS In vivo 試験又は NGS 抗体産生試験又は特異的分子生物学的手法 その他細胞種特異ウイルス試験	レトロウイルス及び内在性ウイルス試験 感染性試験 電子顕微鏡観察 逆転写酵素活性 その他細胞種特異ウイルス試験 非内在性ウイルス又は外来性ウイルス試験 In vitro 試験又は NGS In vivo 試験又は NGS 抗体産生試験又は特異的分子生物学的手法 その他細胞種特異ウイルス試験	太字、罫線/下線、インデントなどの利用により、「」と「」の区切りを明確にしていたきたい。左記を一例として示す。	ご意見を踏まえ修正しました。
N	997 行	997	細胞由来酵素の活性の存在、また一部の濃縮試料のバックグラウンドにより評価が困難な場合がある。	細胞由来酵素の活性の存在、また一部の濃縮試料のバックグラウンド、試験に使われるプライマーの特異性により評価が困難な場合がある。	プライマーの配列設計が適切ではない場合、レトロウイルスに検出はできないため、逆転写酵素活性 (RT) の試験方法としての限界についてバリデーション済みの有効なプライマーの適用、使用が必須だと思います。	全ての試験評価を困難とする要件を記載する必要はないと判断しました。ご意見を踏まえ修正しました。

A	表 2	997	試験方法:NGS の検出可能な対象:広範なウイルス	試験方法:NGS の検出可能な対象:広範なウイルス塩基配列	NGS で検出できるのは NAT と同様ウイルスの塩基配列であるため、追記してはどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 3	1000	表中のレイアウト	ウイルス名の記載レイアウトを左揃えから中央揃えに修正	前版:R1 よりも見えずらく、SV5 は見落とす可能性もある印象を受けた。前版と同じレイアウトへ修正してはどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 3	1000	脚注の番号の記載順番	4 を 1 に修正。それに伴い現 1 以降を 1 つ後ろにずらし、2 以降を附番する	番号の附番が表上部からの順番に従うと最初から 4 となっているのは不適切であるため、修正してはどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 3	1005	4. PCR 法や他の標的分子法などの核酸増幅法(NAT)は、特定のげっ歯類ウイルス試験の代わりに用いることができる。	4. PCR 法や他の標的分子法などの核酸増幅法(NAT)は、特定の抗体産生試験の代わりに用いることができる。	げっ歯類ウイルス試験が抗体産生試験のことを指しているのであれば、具体的な記載に修正してはどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。
H	表 4	1009	[細胞や未精製バルクでのウイルス試験結果] ウイルスの存在 1 ウイルス様粒子の存在 1 レトロウイルス様粒子の存在 1 ウイルスの分離同定の否定 ヒト感染性ウイルス ヘルパーウイルス等の存在 [必要とする対応] 「非特異的モデルウイルス」を用いたウイルスクリアランス工程特性解析試験 ...	[細胞や未精製バルクでのウイルス試験結果] ウイルスの存在 1 ウイルス様粒子の存在 1 レトロウイルス様粒子の存在 1 ウイルスの分離同定の否定 ヒト感染性ウイルス ヘルパーウイルス等の存在 ----- ----- [必要とする対応] 「非特異的モデルウイルス」を用いたウイルスクリアラン	[細胞や未精製バルクでのウイルス試験結果]と、[必要とする対応]の区切りが不明瞭であり解釈の間違いが生じうるため、太字や罫線を用いるなどの対応により区切りを明確にしていたきたい。左記を一例として示す。	ご意見を踏まえ修正しました。

				ス工程特性解析試験 ...		
H	表 4	1009	精製目的産物でのウイルス 否定試験	精製バルクでのウイルス否 定試験	文書内整合性 本ガイドライン中に、精製目 的産物という表現はこの箇 所しか記載がなく、他は精 製バルクという用語が用い られており表記の統一が望 ましいと思われる。 加えて、他と異なる表現と なる精製目的産物が、何を 指すかわかりづらいつわ れる。	ご意見を踏まえ修正しまし た。
I	表4	1009	ウイルス分離同定の否定	同定されたウイルスの存在 または既知のウイルスの存 在	表中の前後の文章とそろえ た方が良い。	ご意見を踏まえ修正しまし た。
I	表4	1009	精製目的産物	精製バルク	表のタイトルと表現をそろえ る。	同上
B	付録 1: 特性解析され たセル・バンクを in vivo で増殖すること により生産される製 品	1034	特性解析されたセル・バン クを in vivo で増殖すること により生産される製品	特性解析されたセル・バン クを in vivo で増殖させる ことにより生産される製品	誤訳と思われる	付録 1 はその後の EWG の 議論において不要として R2 からは削除されました。

A	付録 2	1063	SV40(Macaca mulatta polyomavirus)、動物パルポウイルス又はその他の小型の非エンベロープウイルス	【問合せ事項】	前版で記載があった、ヒトポリオウイルス Sabin 1 型 (Human Polio Virus1 (Sabin)) の記載が削除された経緯をご教示頂きたい。	近年ポリオウイルスは試験に用いられていないため、最新の状況を反映しました。
A	表 A-1	1082	パポーバウイルス科	ポリオーマウイルス科	パポーバウイルス科は現在の分類では使用されていない。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	表 A-1	1085	パポーバウイルス科 ポリオーマウイルス属	ポリオーマウイルス科 ベータポリオーマウイルス属	パポーバウイルス科は現在使用されていないため。	同上
A	表 A-1	1086	b. 昆虫細胞で検出されるラ ブドウイルスの関連モデル	b. 昆虫細胞で検出されるラ ブドウイルスの特異的モデル ウイルス	「関連モデルウイルス」ではなく「特異的モデルウイルス」が用語としては適当。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	表 A-1	1086	b. 昆虫細胞で検出されるラ ブドウイルスの関連モデル	b. 昆虫細胞(Sf9 等)で検出 されるラブドウイルスの特 異的モデルウイルス	昆虫細胞から検出されたウ イルスではないので、特異 的モデルウイルスが適当と 考えられる。	同上
I	表 A-1	1101	定量法にはプラーク法がな どがある。	全文削除	そのすぐ後に、「定量法に は分子生物学的手法 やプラーク法などが含まれ る。」とあり、同じ文章を重 複して挿入されたと考えら れる。	ご意見を踏まえ修正しました。

D	付録 3: ウイルス及びウイルスクリアランス指数の評価に関する統計学的考察	1101	定量法としてはプラーク法などがある。定量法には分子生物学的手法やプラーク法などが含まれる。	定量法には分子生物学的手法やプラーク法などが含まれる。	「定量法としてはプラーク法などがある。」が重複していると思われる。	同上
I	付録4	1155	工程クリアランス	クリアランス工程	日本語の修正	ご意見を踏まえ修正しました。
K	付録 5	1168		記載を整備する(イコールの位置がずれている。分母と分子の記載がずれている)。	数式が分かり難くなっているため。	ご意見を踏まえ修正しました。
E	付録 5	1180	マスター卵巣(CHO)細胞についてのケース B のシナリオでは、in vitro 試験で感染性レトロウイルスの存在が確認されなかった場合、遺伝子組換えタンパク質のレトロウイルス様粒子(RVLP)について、1 回の投与あたり 10-4 個未満の安全域は許容可能と考えられる。		可能でしたら、根拠論文等の提示をお願いします。通常、もう少し厳しい管理になっているように思われます。	安全性に関する情報、経験が蓄積したため、議論の結果、安全域を記載しました。
F	付録6	1199	低 pH 条件下での培養	和訳の修正 低 pH 条件下での保持	原文は低 pH 処理を指していると考えられるため、培養ではなく保持が正確・適切ではないかと思えます。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	付録 6 低 pH 条件下でのインキュベーション	1199	低 pH 条件下での培養	低 pH 条件下での保持	記載整備(培養を保持に修正)	同上
E	付録 6	1221	トリトン	Triton	普通は、トライトンと読むと思います。カタカナ記載はあまり見かけないため、アルファベットのままでもよいと思います。また、Triton は	ご意見を踏まえ修正しました。

					商標ですが、ICHガイドライン内で商標の記載は問題ないか、ご確認をお願いします。	
E	付録6	1227	HCCF に付加するモノクローナル抗体 by addition to HCCF.		Triton X-100 を HCCF に添加する、という意味ではないでしょうか。和訳の確認をお願いします。	ご意見を踏まえ修正しました。
F	付録6	1231	代替洗剤	和訳表記の統一 代替界面活性剤	和訳における表記ゆれがある。用語として統一してはいかがでしょうか。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	付録6:製品固有のバリデーションの削減における社内経験を含む事前知識適用の例 6	1231	製薬業界は代替洗剤	製薬業界は代替界面活性剤	日本語の修正	同上
E	付録6	1231	洗剤	界面活性剤		同上
E	付録6	1236	60 分間培養	60 分間インキュベーション	incubation を培養と訳されている箇所が多数ありますが、培養工程ではないので、変だと思えます、他の箇所も含め、ご確認をお願いします。	ご意見を踏まえ修正しました。
D	付録6:製品固有のバリデーションの削減における社内経験を含む事前知識適用の例	1238	0.5%のトリトン濃度	製品への影響を考慮した上で0.2%より高い保守的なトリトン X-100 濃度(例 0.5%)	「0.5%のトリトン濃度」は0.2%より高い濃度の保守的な濃度の例示であることを明確にするため。	提示された具体的な記載は本ガイドラインには不要と判断しました
E	付録6	1238	製品固有の試験を省略する場合は、有効かつ信頼性の高い不活化を保証するために、0.5%のトリトン濃度を		0.5%の Triton 濃度で、製品に影響がないか、十分に確認されているでしょうか。	個別のクリアランス試験は省略しても製品の品質への影響は個別に確認が必須です。

			適用することが推奨される。			
K	付録 6	1241	培養時間	処理時間	Incubation time の直訳だと思われるが、SD 又は界面活性剤による処理及び低 pH 処理は培養ではないため「処理時間」とするのが適切と思われる。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	付録 6 低 pH 条件下でのインキュベーション	1250	低 pH 処理では、ウイルスエンベロープに存在するタンパク質を変性させることによってエンベロープウイルスを不活化し、脂質エンベロープを破壊する。	低 pH 処理では、ウイルスエンベロープに存在するタンパク質を変性させ、脂質エンベロープを破壊することによってエンベロープウイルスを不活化する。	「低 pH によりタンパク質が変性し、脂質膜の構造が崩れることによりウイルスが不活化される」という原理だと思うのでこちらの順番の方がより適切ではないか。	ご意見を踏まえ修正しました。
E	票 A-2	1252	生成物プールによる	生成物プールにおける		ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 A-3	1259	培養時間	保持時間	記載整備(培養を保持に修正)	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 A-3	1259	・塩化ナトリウムの濃度の濃度が $\leq 500\text{mmol/L}$ の場合は影響は認められないため(表 A-3) ・pH3.6 以下、 15°C 以上で 30 分以上、塩化ナトリウム濃度 500mmol/L 以下で低 pH 処理を行う場合、XMuLV は効果的に不活化される。	pH 3.9 以下、 15°C 以上で 30 分以上、塩化ナトリウム濃度 $50\text{--}100\text{mmol/L}$ で低 pH 処理を行う場合、XMuLV は効果的に不活化される。	塩化ナトリウムの濃度について、pH3.7 以上の場合でも 500mM 以下の場合影響が認められないとあるが、 100mM 以下の場合の添加濃度でウイルス不活化の頑健性を向上させる可能性が示唆されています(米国特許 US2021/0348131 A1)	提示された事例の記載は本ガイドラインには不要と判断しました

C	付録 6:製品固有のバリデーションの削減における社内経験を含む事前知識適用の例	1277	<p>小型ウイルス用フィルターによる効率的なレトロウイルス除去に影響を及ぼすことがよく知られている因子としては、例えば膜の種類、流量又は圧力制御ろ過モード、及び圧力遮断などの工程パラメータの変動が挙げられる。ウイルス除去の予測性及び頑健性に基づき、この工程ステップはプラットフォームバリデーションアプローチに適していると考えられる。</p>	<p>小型ウイルス用フィルターによる効率的なパルポウイルス除去に影響を及ぼすことがよく知られている因子としては、例えば膜の種類、流量又は圧力制御ろ過モード、及び圧力遮断などの工程パラメータの変動が表 A-4 に挙げられる。ウイルス除去の予測性及び頑健性に基づき、この工程ステップは、<u>小ウイルス除去フィルターによる大型のレトロウイルス除去を適用する場合</u>、プラットフォームバリデーションアプローチに適していると考えられる。</p>	<p>原文 1302-1035: Factors that impact efficient retrovirus removal by small-virus filters are well understood with respect to variation of process parameters such as membrane type, flow- or pressure-controlled filtration mode, and pressure interruptions. Based on predictability and robustness of virus removal this process step is considered suitable for a platform validation approach.にも修正必要。表 A-4 は小型ウイルス除去フィルターを用いたパルポウイルスのクリアランスについても工程パラメータおよびその潜在的影響の要約であり、大型のレトロウイルスに関してまとめたものではない。また、プラットフォームのバリデーションが適用できるケースをより明確にするために、説明を修正することを提案します。</p>	<p>原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。</p>
---	---	------	--	--	---	------------------------------------

A	付録 6	1277	<p>小型ウイルス用フィルターによる効率的なレトロウイルス除去に影響を及ぼすことがよく知られている因子としては、例えば膜の種類、流量又は圧力制御ろ過モード、及び圧力遮断などの工程パラメータの変動が挙げられる。ウイルス除去の予測性及び頑健性に基づき、この工程ステップはプラットフォームバリデーションアプローチに適していると考えられる。</p>	<p>小型ウイルス用フィルターによる効率的なパルポウイルス除去に影響を及ぼすことがよく知られている因子としては、例えば膜の種類、流量又は圧力制御ろ過モード、及び圧力遮断などの工程パラメータの変動が表 A-4 に挙げられる。ウイルス除去の予測性及び頑健性に基づき、この工程ステップは、粒子径の小さいウイルスの除去フィルターによる大型のレトロウイルス除去を適用する場合、プラットフォームバリデーションアプローチに適していると考えられる。</p>	<p>表 A-4 は大型のレトロウイルスに関してまとめたものではない。また、プラットフォームのバリデーションが適用できるケースをより明確にするため日本語表現を修正。</p>	同上
B	付録 6:製品固有のバリデーションの削減における社内経験を含む事前知識適用の例	1277	<p>小型ウイルス用フィルターによる効率的なレトロウイルス除去に影響を及ぼすことがよく知られている因子としては、例えば膜の種類、流量又は圧力制御ろ過モード、及び圧力遮断などの工程パラメータの変動が挙げられる。ウイルス除去の予測性及び頑健性に基づき、この工程ステップはプラットフォームバリデーションアプローチに適していると考えられる。</p>	<p>小型ウイルス用フィルターによる効率的なパルポウイルス除去に影響を及ぼすことがよく知られている因子としては、例えば膜の種類、流量又は圧力制御ろ過モード、及び圧力遮断などの工程パラメータの変動が表 A-4 に挙げられる。ウイルス除去の予測性及び頑健性に基づき、この工程ステップは、<u>小ウイルス除去フィルターによる大型のレトロウイルス除去を適用する場合</u>、プラットフォームバリデーションアプローチに適していると考えられる。</p>	<p>原文 1302-1035: Factors that impact efficient retrovirus removal by small-virus filters are well understood with respect to variation of process parameters such as membrane type, flow- or pressure-controlled filtration mode, and pressure interruptions. Based on predictability and robustness of virus removal this process step is considered suitable for a platform validation approach.にも修正必要。表 A-4 は小型ウイルス除去フ</p>	同上

					フィルターを用いたパルボウイルスのクリアランスについても工程パラメーターおよびその潜在的影響の要約であり、大型のレトロウイルスに関してまとめたものではない。また、プラットフォームのバリデーションが適用できるケースをより明確にするために、説明を修正することを提案します。	
K	付録 6	1277	小型ウイルス用フィルター 小型ウイルスフィルター 小型ウイルス用フィルター 小型ウイルス除去フィルター ウイルスフィルター	小型ウイルス用除去フィルター 小型ウイルス用除去フィルター 小型ウイルス用除去フィルター 小型ウイルス用除去フィルター 小型ウイルス用除去フィルター ウイルス除去フィルター	用語の統一。	ご意見を踏まえ修正しました。
K	付録 6	1281	小型ウイルスフィルターを用いたウイルス除去のためのオプションの 1 つは、より大型の球状/正 20 面体ウイルス及びエンベロープウイルスにパルボウイルスの LRV を適用することである。	小型ウイルス用除去フィルターを用いてウイルス除去する場合、オプションの 1 つは、より大型の球状/正 20 面体ウイルス及びエンベロープウイルスに対して、パルボウイルスの LRV を適用することである。	記載整備。 英語の記載は“For virus removal using small virus filters, one option is to apply parvovirus log reduction values for larger spherical/icosahedral viruses and enveloped viruses.”	ご意見を踏まえ修正しました。
I	表 A-3	1291	圧力遮断の影響、並びにバイオテクノロジー応用医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準の条件を反映した容積処理量及びフ	バイオテクノロジー応用医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準を反映した条件として、圧力遮断の影響、容積処理量及びフ	日本語の修正	ご意見を踏まえ修正しました。

			フィルター洗浄容量を完全に理解する必要がある。	フィルター洗浄容量を完全に理解する必要がある。		
K	付録 6	1291	圧力遮断の影響、並びにバイオテクノロジー応用医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準の条件を反映した容積処理量及びフィルター洗浄容量を完全に理解する必要がある。	圧力中断の影響、並びに実製造条件を反映した処理容量及びフィルターフラッシュ容量を十分に理解する必要がある。	記載整備。 “Pressure interruption”はその後の説明によると、“if occurring during filtration or at switching from filtration of product intermediate to filter flush”とのことなので、遮断よりは中断の方がより適切ではないか。 「バイオテクノロジー応用医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準の条件」は、英語の記載は“good manufacturing practice conditions”であり、GMP を機械的に訳してしまったものと思われる。内容的には、直訳でなく「実製造条件」とする方が理解しやすいのではないか。	ご意見を踏まえ修正しました。
K	付録 6	1300	容積処理量	処理容量	記載整備。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。

K	付録 6	1300	<p>圧力はフィルター操作の上限圧力を超えないこと。ただし、フィルター膜の種類によっては、圧力が低いとクリアランスの結果が悪化する場合があります。圧力遮断(ろ過中又は製品中間体のろ過からフィルターフラッシュへの切り替え時に発生する場合)を考慮すること。</p>	<p>圧力はフィルター操作の上限圧力を超えないこと。フィルター膜の種類によっては、低圧がワーストケースになる可能性がある。圧力中断(ろ過中又は製品中間体のろ過からフィルターフラッシュへの切り替え時に発生する場合)を考慮すること。</p>	<p>記載整備。 英語の記載は“Pressure should not exceed the upper limit for filter operation. Low pressure can be worse case for a specific membran type. Pressure interruption (if occurring during filtration or at switching from filtration of product intermediate to filter flush) should be considered.” “Low pressure can be worse case for a specific membran type.”は、“Pressure should not exceed the upper limit for filter operation.”の「ただし書き」をしているのではなく、フィルターによっては高圧ではなく低圧がワーストケースである場合がある旨の独立した説明ではないか？</p>	<p>原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。</p>
K	付録 6	1300	<p>製品の種類 低 ウイルス粒子と製剤の相互作用の可能性 低</p>	<p>製品の種類 高 ウイルス粒子と製剤の相互作用の可能性 高</p>	<p>ウイルス粒子と製剤の相互作用の可能性の評価理由の説明 (Specific interaction between virus and antibody can enhance virus retention)を考慮すると、抗体製剤のような特定の種類の場合、ウイルス粒子と特異的に結合することでフィルターによるウイルスの保持が強化されるということ</p>	<p>フィルターの本質的な性能への影響ですので原文が適切と判断しました。</p>

					あり、その場合、製品の種類やウイルス粒子と製剤の相互作用によるウイルス除去フィルターへの潜在的影響は「高」になるのではないか？	
G	付録 7 7.1	1323	さらに、製造に使用するヘルパーウイルス等は、製造工程由来ウイルス汚染物質とみなされる。	『…ヘルパーウイルス等は…』の部分を『…ヘルパーウイルスや発現系関連ウイルスは…』若しくは『…ヘルパーウイルスやタンパク質発現ウイルスベクターは…』に修正することを提案します。	ヘルパーウイルスに対する要件について明確にしたい。 例えば、バキュロウイルスも製造工程由来のウイルス汚染物質とみなすべきではないでしょうか？	「製造用ウイルス」を定義し内容を明確にしました
G	付録 7 7.1	1325	新規のタイプのウイルス安全性及び迷入管理は、原料の調達から適切な製造段階におけるウイルス試験、製造工程による外来性ウイルス及びヘルパーウイルス等の除去/不活化を含む包括的なプログラムを適用することによって担保すること。	『…製造工程による外来性ウイルス及びヘルパーウイルス等の除去/不活化を含む…』を『…製造工程による外来性ウイルス、ヘルパーウイルス及びタンパク質発現ウイルスベクターの除去/不活化を含む…』に修正することを提案します。	外来性ウイルス及びヘルパーウイルスについては指針が明らかになっているが、タンパク質発現ウイルスベクターについては明確になっていないので、分類とクリアランスの要件を明確にしたい。 例えば、ヘルパー非依存性バキュロウイルスは、1313行目で定義された「タンパク質発現ウイルスベクター（組換えバキュロウイルス等）」に該当すると考えることができると思います。	同上

A	付録 7.2 ウイルス試験	1336	ベクターハーベスト	未加工/未精製バルクのハーベスト	何か理由があって当該記載としているのでなければ、919 行の用語解説の記載を参考に統一してどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	付録 7.2	1342	考慮することが望ましい因子には、細胞基材又はウイルスベクターの起源、継代歴及び特性、使用した原材料、試薬及び培養方法、ヘルパーウイルス等への依存性、製造工程がウイルスを不活化又は除去する能力などがある。	『…ヘルパーウイルス等への依存性、製造工程がウイルスを…』の部分『…ヘルパーウイルスヘルパーウイルス及びタンパク質発現ウイルスベクターへの依存性、製造工程がウイルスを…』に修正することを提案します。	管理戦略に関してタンパク質発現ウイルスベクターへの期待について明確することを提案します。	同上
I	表 A-5	1345	外来性ウイルス	レトロウイルス	表の項は内在性ウイルスであり、誤訳と思われる。	ご意見を踏まえ修正しました。
D	付録7:遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品 7.2 ウイルス試験 表 A-5: 該当する製造段階で実施すべき試験	1345	表 A-5 中の「複製可能ウイルス」の行の「MCB、WCB、LIVCA 段階の細胞」の列の「+」の記載と、「未加工/未精製バルク(ハーベスト)」の列と「原薬」の列の「(+）」について	表 A-5 中の「MCB、WCB、LIVCA 段階の細胞」の列の「複製可能ウイルス」の行について「+」と示されているが、「+」への修正(1393 行目にある注釈)「リスクアセスメントに基づく試験」を付すことを提案する。同表・同行の「未加工/未精製バルク(ハーベスト)」の列と「原薬」の列の「(+）」についても同様に「(+ ¹⁾ 」への修正(1393 行目にある注釈)「リスクアセスメントに基づく試験」を付すことを提案する。	表 A-5 では、「MCB、WCB、LIVCA 段階の細胞」の「複製可能なウイルス」の試験について、「MCB、WCB、LIVCA 段階の細胞」、「ウイルスシード」、「未加工/未精製バルク」及び「原薬」において試験の実施が必須であることが示されている(表に「+」または「(+）」として示されている)。しかしながら、アデノウイルスベクターワクチンの製造用セルバンクはベクターを含まないため、試験の実施を必須とすることは	ご意見を踏まえ修正しました。

					論理的ではないと考える。また、「未加工/未精製バルク」及び「原薬」についても同様に、特にベクターが複製能力を獲得または再獲得するリスクがリスク評価で無視できることが示されている場合は、必ずしもこの試験を必須とする必要はないと考える。	
I	表 A-5	1348	アロウイルス	アルポウイルス	日本語の修正	ご意見を踏まえ修正しました。
G	付録7: 遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品 7.2 ウイルス試験	1356	血清成分又はトリプシンを使用する場合はウシ又はブタウイルスが含まれる	血清成分又はトリプシンを使用する場合はウシ又はブタウイルスなどが含まれる	ウシ以外の動物種由来の血清が使われるケースがあると考えられるため	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 A-5	1361	3 回以上の細胞培養キャンペーン	3 回以上の細胞培養作業	1029 行目の記載に合わせたほうが言葉として適切だと思う。	ご意見を踏まえ修正しました。
A	表 A-5	1362	未加工バルク(ハーベスト)	未加工/未精製バルクのハーベスト	何か理由があって当該記載としているのであれば、919 行の用語解説の記載を参考に統一してはどうか。	同上

D	<p>付録7:遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品</p> <p>7.2 ウイルス試験表 A-5 の注釈 g</p>	1370	<p>g 複製可能ウイルス(RCV)は、製造工程のあらゆる段階(例えば、最初のトランスフェクション又は形質導入段階、または製造全体を通じて)において発現する可能性がある。</p>	<p>g <u>ベクターの設計による</u>が、複製可能ウイルス(RCV)は、製造工程のあらゆる段階(例えば、最初のトランスフェクション又は形質導入段階、または製造全体を通じて)において発現する可能性がある。</p>	<p>1370-1371 行の内容は正確ではないと考える。複製能のあるウイルスが形成されるかは、ベクターの設計に完全に依存し、ベクターの E1 領域と相補細胞の E1 遺伝子との間の配列相同性を必要とします。配列相同性がない場合、相同組換えは起こり得ず、これにより、ベクターが複製能力を獲得または再獲得する可能性が効果的に排除される。よって修正案(下線部の挿入)を提案する。</p> <p>参考までに、英語原文においても同様の文言の挿入を提案する。</p> <p>Replication Competent Virus (RCV), <u>depending on vector design</u>, may develop at any step during manufacturing</p>	<p>あくまで一般論における可能性の議論ですので修正の必要はないと判断しました。</p>
---	--	------	---	--	--	--

D	<p>付録7: 遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品</p> <p>7.2 ウイルス試験表 A-5 の注釈 g</p>	1371	<p>そのため現在では、遺伝子組換えを検出するため、また親細胞型又は野生型の表現型に復帰するベクターウイルスを検出するために、製造工程の複数の段階で RCV の試験を実施することが推奨されている。製造段階及び試験方法は、必要に応じて製品の状況に従い実施すること。</p> <p>英語原文: Current recommendations include testing for RCV at multiple stages of manufacture to detect for recombination or for the vector virus to revert to parental or wild type phenotype. The manufacturing stages and test methods are when applicable and product dependent.</p>	<p>そのため現時点では、遺伝子組換えを検出するため、また親細胞型又は野生型の表現型に復帰するベクターウイルスを検出するために、製造工程の複数の段階で RCV の試験を実施することが推奨されている。<u>ただし、RCV の試験の実施は、リスク評価に基づき、個々の未精製のバルクハーベスト、または個々の原薬の最終ロットごとには必要がない場合がある。</u>製造段階及び試験方法は、必要に応じて製品の状況に従い実施すること。</p>	<p>英語原文の Current の和訳としては、「そのため現時点では」の方が適切と考える。</p> <p>また、左記の下線部を挿入する修正提案の理由は、1370-1371 行に関する弊社からの修正提案の理由(*)と同じ理由である。参考までに、英語原文においても同様の文言の挿入を提案する。</p> <p>Current recommendations include testing for RCV at multiple stages of manufacture to detect for recombination or for the vector virus to revert to parental or wild type phenotype. <u>RCV testing may not be required on each unprocessed bulk harvest or at each drug substance/final lot based on a risk assessment.</u> The manufacturing stages and test</p> <p>(* 1370-1371 行の内容は正確ではないと考える。複製能のあるウイルスが形成されるかは、ベクターの設計に完全に依存し、ベクターの E1 領域と相補細胞の E1 遺伝子との間の配列相同性を必要とします。</p>	<p>ご意見を踏まえ修正しました。</p>
---	---	------	---	--	---	-----------------------

					配列相同性がない場合、相同組換えは起こり得ず、これにより、ベクターが複製能力を獲得または再獲得する可能性が効果的に排除される。よって修正案(下線部の挿入)を提案する。	
A	表 A-5	1376	各未加工バルクハーベスト	未加工/未精製バルクのハーベスト	何か理由があって当該記載としているのであれば、919 行の用語解説の記載を参考に統一してはどうか。	同上
D	付録7: 遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品 7.2 ウイルス試験 表 A-5 の注釈 g	1378	例えば、複製可能ウイルスの試験は、表中に(+) と示したアデノ随伴ウイルス(AAV)を使用した製品に対する検出性あるいは原薬ステップを保証するために、	例えば、アデノ随伴ウイルス(AAV)を使用した製品では、複製可能ウイルスの試験は、表中に(+) と示すとおり、検出性あるいは原薬ステップを保証する	AAV の場合の事例であり、そのことが明確となるようにより適切な和訳への修正を提案する。	ご意見を踏まえ修正しました。

			通常、未加工/未精製バルクのハーベットの段階で実施される。	ために、通常、未加工/未精製バルクのハーベットの段階で実施される。		
A	表 A-5	1380	h 干渉により試験結果に影響が生じる可能性がある場合、ウイルスシード及び未加工/未精製バルクのハーベットの段階で同時に培養した対照細胞の試験を行う。	【問合せ事項】	対照細胞培養と NGS どちらを実施するのが適切かについては、どう判断すべきか。	個別で判断すべき内容でありガイドラインに記載する内容ではないと判断しました。
H	付録7: 遺伝子組換えウイルスベクター及びウイルスベクター由来製品 7.2 ウイルス試験	1380	干渉により試験結果に影響が生じる可能性がある場合、ウイルスシード及び未加工/未精製バルクのハーベットの段階で同時に培養した対照細胞の試験を行う。	干渉により試験結果に影響が生じる可能性がある場合、ウイルスシード及び未加工/未精製バルクのハーベットの段階で同時に培養した対照細胞(例えば、 <u>ウイルスを接種することなくウイルスの生産培養と同時並行的に培養して得られた細胞</u>)の試験を行う。	ICH 見解「腫瘍溶解性ウイルス」の 2.3 項に基づき、「同時に培養した対照細胞」をより明確な記載内容に修正していただきたい。	原文でも意味は明確であるため変更しないこととしました。
A	表 A-5	1389	ワーキングウイルスシード (WVS)	WVS	964 行の用語解説中の略語記載に統一してはどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。

A	表 A-5	1389	試験は、処理前のウイルスシードを用いて実施すること。	削除	「処理前のウイルスシード」の処理前とは何を意味するのか不明瞭。文脈から考え、削除してもよい位置文化と考える。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	表 A-5	1389	試験は、処理前のウイルスシードを用いて実施すること。	削除	「処理前のウイルスシード」の「処理前」の意味が不明瞭かつ、この一文が何を意味するのかよく解らない。	同上
A	表 A-5	1394	(+): 代替試験段階	【問合せ事項】	セルバンク、ウイルスシードでの試験の代替という解釈で良いか。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	付録 7 7.3	1402	ウイルスクリアランス工程のバリデーションでは、外来性ウイルス、内因性ウイルス及び可能であれば関連するヘルパーウイルス等について、それぞれを代表するモデルウイルスを使用すること。	『…外来性ウイルス、内因性ウイルス及び可能であれば関連するヘルパーウイルス等について、…』の部分 を『…外来性ウイルス、内因性ウイルス及び可能であれば関連するヘルパーウイルス及びタンパク質発現ウイルスベクターについて、…』に修正することを提案します。	ヘルパーウイルスにウイルスクリアランスが期待されるのであれば、タンパク質発現ウイルスベクターでもウイルスクリアランスが期待されることを明確にすべきだと思います。タンパク質発現ウイルスベクターについての記述を追記することを提案します。	同上
A	付録 7 7.3 ウイルスクリアランス	1405	行動計画	実施要領	1009 行、表 4 のタイトルに合わせたほうが言葉として適切。	ご意見を踏まえ修正しました。

A	付録 7 7.3 ウイルスクリアランス	1415	することができることが、	できることが、	意味が重複しているため、記載整備。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	付録 7 7.3	1420	ヘルパーウイルス等は、製造工程由来ウイルス汚染物質とみなされる。	該当箇所に、タンパク質発現ウイルスベクターを追加して、『ヘルパーウイルス及びタンパク質発現ウイルスベクターは、製造工程由来ウイルス汚染物質とみなされる。』に修正することを提案します。	タンパク質発現ウイルスベクターも製造工程由来ウイルス汚染物質であることを明確にするために、本文を修正することを提案します。	同上
A	付録 7 7.3 ウイルスクリアランス	1421	対数減少係数	LRV	意味する内容が同じであれば、他の記載と合わせて LRV と統一してはどうか。	ご意見を踏まえ修正しました。
G	付録 7 7.3	1421	そのため、製造工程ではヘルパーウイルス等を確実に除去する必要がある。	該当箇所に、タンパク質発現ウイルスベクターを追加して、『…ヘルパーウイルス及びタンパク質発現ウイルスベクターを確実に除去する必要がある。』に修正することを提案します。	タンパク質発現ウイルスベクターもヘルパーウイルス等に含まれることを明確にするために、本文を修正することを提案します。	同上
A	全体	General	<ul style="list-style-type: none"> 多様な解釈を生みかかない日本語表現が散見される 英文と対比して誤訳と思われる箇所が散見される 一般的に馴染みのない日本語訳が見受けられる 	左記の点について、Step5に進む前に国内の有識者等で日本語表現の適切性や文中で使用される用語の統一等を議論し、Q5A(R2)の意図が的確に表現されるようにしていただきたい。必要に応じて、日本語版の	誤訳、使用される用語のバラつき、誤解を招く日本語表現等が、文章全体にわたって散見されるため。ICH Q5A(R2)発出後に、独自の解釈をする企業等が出てこないよう、また解釈について PMDA 等が改めて説明の	ご意見を踏まえ修正しました。

				みでの用語解説を追加することも提案したい。	機会を設けなくても済むよう、本来意図された内容が適切に日本語で表現できるようにしていただきたい。	
B	全体	General	迷入・混入	きちんと使い分け	adventitious の訳語として迷入・混入が混用されている。	ご意見を踏まえ修正しました。
B	全体	General	ウイルス否定試験・ウイルス試験		どちらかに統一	ご意見を踏まえ修正しました。