

令和6年2月3日
東京農工大学 府中キャンパス, 東京



第24回 医薬品等ウイルス安全性シンポジウム

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」最終版の概要

佐藤 陽治

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
ICH Q5A(R2) EWG/IWG トピックリーダー



本発表で述べられている見解は発表者の私見であって、国立医薬品食品衛生研究所
又は厚生労働省の公式な見解では必ずしもありません。

ICHの正式な手続き

規制当局の
トピックリーダーによる
サインオフ

a. 総会による承認
b. 規制当局による承認

トピックリーダー
によるサインオフ

サインオフ、承認、採用は、
対面または電子的な方法で
行われます。



改訂の経緯

- 1999年に最終化されたICH Q5A(R1)は、ヒトまたは動物由来の特性解析された細胞株から得られるバイオテクノロジー製品のウイルス安全性の試験および評価について書かれたものである。
- ICH Q5A(R2)への改訂の方針(コンセプトペーパー)とスケジュール(ビジネスプラン)は、2019年11月にシンガポール会合で承認されている。
- 2022年9月29日にステップ2文書として署名され、ICH規制メンバーによって各国でパブリックコメント募集
- 各国の規制制度に組み込まれるべき文書(ステップ4文書)として2023年11月にプラハ会合で最終化

改訂の背景

- オリジナルの文書(ICH Q5A(R1))はこれまで頻繁に参照され、非常に有用であると考えられてきた。
- しかし、現在の科学的知識とバイオテクノロジーの進歩を反映させるために改訂が必要であるとの認識が関係者の間に広がっている：
 - 製造（関連技術・知識が成熟する一方で、継続的に新規技術が出現）
 - ウイルスクリアランスが可能な新しいタイプの製品（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など）
 - 利用価値が期待できる分析技術（例：次世代シーケンス[NGS]）
 - 従来のウイルススクリアランスのバリデーション戦略を代替する方法（事前知識活用など）

改訂の基本原則

- ICH Q5A(R1)の元の構成と科学的原則を文書に保持
- 基本的な科学的原則を強調し、リスクベースのアプローチなどにより、科学と知識の進化に柔軟に対応できるようにする
- 動物実験の代替・削減・改良（3R）の原則に沿った新技術の使用を支持し、奨励する
- ウイルス安全性に関する新たな進歩を導入
 - 新しい製品と製造プロセスに関連するウイルス安全性の観点からの主要な側面について記載
 - 連続製造 (CM) のウイルス安全性に関する具体的な留意事項について記載
 - ウイルス検出のための次世代シーケンシング(NGS)を導入
 - ウイルスクリアランス評価のためのプラットフォームアプローチを導入

ガイドラインの目的

- ウイルスのクリアランス、特性、試験の評価に関する調和を促進する主要な科学的および規制上の留意事項を把握
- 潜在的なウイルス汚染を管理するための3つの主要な補完的なアプローチを記載
 - 望ましくない感染性ウイルスが存在しないことを確認するための細胞株および培地成分を含むその他の原材料の選択と試験
 - 製造工程が外来ウイルスと内因性ウイルスを除去する能力の評価
 - 感染性ウイルスの汚染の有無に関する適切な製造ステップにおける製品の試験
- 既存のガイドライン、特にICH Q2、ICH Q5D、ICH Q13と組み合わせて使用することを想定

寄せられたパブリックコメントを受けて

- 新たに対象となる製品の追加説明
- 用語集への定義の追加
- Limit of *In Vitro* Cell Age(LIVCA)とEnd of Production Cells(EOPC)の関係をより明確にするための説明を追加
- 次世代シーケンシング(NGS)などの新技術とその活用について、より丁寧に説明
- 以前の付録1に記載のあった「特性解析されたセル・バンクに由来し、その後*in vivo*で増殖させた製品」を削除

Q5A(R2)本文の目次

| Section | Title | Comment |
|---------|---|---------------|
| 第1章 | Introduction 緒言 | Major Changes |
| 第2章 | Potential Sources of Viral Contamination ウイルス汚染の可能性 | Minor Changes |
| 第3章 | Cell Line Qualification: Testing for Viruses 細胞株適格性試験：ウイルス試験 | Major Changes |
| 第4章 | Testing for Viruses for Unprocessed Bulk 未加工／未精製バルクにおけるウイルス試験 | Major Changes |
| 第5章 | Rationale and Action Plan for Viral Clearance Studies and Virus Tests on Purified Bulk 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 | Major Changes |
| 第6章 | Evaluation and Characterization of Viral Clearance Procedures ウイルスクリアランスの工程評価及び工程特性解析 | Major Changes |
| 第7章 | Points to Consider for Continuous Manufacturing 連続生産の留意点 | New |
| 第8章 | Summary まとめ | Minor Changes |
| 第9章 | Glossary 用語解説 | Major Changes |
| 第10章 | References 参考文献 | New |

Q5A(R2) 付録の構成

| Annex | Title | Comment |
|-----------------|---|------------------|
| Annex 1 付録 1 | <u>THE CHOICE OF VIRUSES FOR VIRAL CLEARANCE STUDIES</u> ウイルスクリアランス試験のためのウイルスの選択 | Minor Changes |
| Annex 2 付録 2 | <u>STATISTICAL CONSIDERATIONS FOR ASSESSING VIRUS AND VIRUS REDUCTION FACTORS</u> 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 | Minor Changes |
| Annex 3 付録 3 | <u>CALCULATION OF REDUCTION FACTORS IN STUDIES TO DETERMINE VIRAL CLEARANCE</u> ウイルスクリアランス試験でのクリアランス指数の計算方法 | Minor Changes |
| Annex 4 付録 4 | <u>CALCULATION OF ESTIMATED PARTICLES PER DOSE</u> 投与量当たりの推定ウイルス粒子数の計算方法 | Minor Changes |
| Annex 5 付録 5 | <u>EXAMPLES OF PRIOR KNOWLEDGE INCLUDING IN-HOUSE EXPERIENCE TO REDUCE PRODUCT-SPECIFIC VALIDATION EFFORT</u> 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 | New |
| Annex 6 付録 6 | <u>GENETICALLY-ENGINEERED VIRAL VECTORS AND VIRAL VECTOR-DERIVED PRODUCTS</u> 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 | New |

ガイドラインの概要

主な更新 1 – 新しい製品タイプ

- 製品に悪影響を与えることなく **ウイルスクリアランスが可能な製品** を対象範囲とする
- **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** を含む
 - **製造用ウイルス** を用いて発現される組換えタンパク質
(例: **組換えバキュロウイルス** または単純ヘルペスウイルスやアデノウイルスなどの **ヘルパーウイルス** を使用する場合)
 - 製造にヘルパーウイルスを必要としない **ウイルスベクター**
- **ウイルス様粒子(VLP)、タンパク質サブユニット、ナノ粒子を利用したタンパク質ワクチン** などのウイルスベクター由来製品も含むようになった

製品カテゴリー/タイプ

ICHQ5A(R1)

含む

- *in vitro*細胞培養由来の製品：
 - インターフェロン
 - モノクローナル抗体
 - 組換えDNA由来製品
 - 組換えサブユニットワクチン
 - 腹水として*in vivo*で増殖させたハイブリドーマ細胞由来の製品

含まない

- 不活化ワクチン
- 自己複製する要素を含むすべての生ワクチン
- 遺伝子組換えベクター

ICH Q5A(R2)

含む

- *in vitro*細胞培養由来の製品：
 - サイトカイン
 - モノクローナル抗体
 - 組換えDNA由来製品
 - 組換えサブユニットワクチン
 - 遺伝子組換えウイルスベクターおよびウイルスベクター由来製品（ウイルスクリアランスが可能な場合)
 - 例：ウイルス様粒子(VLP)およびタンパク質サブユニット

含まない

- 不活化ワクチン
- 自己複製する要素を含むすべての生ワクチン
- 腹水として*in vivo*で増殖させたハイブリドーマ細胞由来の製品
- 遺伝子組換えウイルスベクター（ウイルスクリアランスが適さない)
- 細胞治療製品

製品の例

ICHQ5A(R1)

含む

- モノクローナル抗体
- 組換えタンパク質
- 組換えサブユニットワクチン
- ワクチンの一部
- インターフェロン

含まない

- 不活化ウイルスワクチン
- 弱毒生ワクチン: 麻疹、おたふくかぜ、風疹
- レンチウイルス、AAV、アデノウイルスのベクター

ICH Q5A(R2)

含む

- モノクローナル抗体
- 組換えタンパク質
- 組換えサブユニットワクチン
- ワクチンの一部
- サイトカイン
- ヘルパー依存性AAVおよび一過性または安定トランスフェクションによって産生されるAAV
- バキュロウイルスで産生されるVLPワクチンや遺伝子治療製品（バキュロウイルスで発現させたAAV）
- バキュロウイルスで発現させたタンパク質サブユニット

含まない

- 不活化ウイルスワクチン
- 弱毒生ワクチン: 麻疹、おたふくかぜ、風疹
- 細胞治療製品
- レトロウイルスベクター（例：レンチウイルスなど）などのウイルスクリアランスが適さないウイルスベクター

ガイドラインの概要

主な更新 2 – セクションの場所

- 緒言 – 対象範囲の拡張についての記載を追加
- 第2章 - 新たな対象製品と関連する記述について参考文献を追加
- 第5章 - 製造用ウイルスが製品製造に使用される場合を想定した新しいケース「ケース F」を追加
- ヘルパーウイルス除去用の関連／モデルウイルスの使用を表4で提示
 - 表A-1「ウイルスクリアランス試験に用いられたことのあるウイルスの例」に追加の例示
- 付録6 - 新しいタイプの製品に関する具体的な留意点を含む新しい付録
 - 製造における試験と関連する手順について、新たな表を提示

ガイドラインの概要

主な更新 3 – 連続生産

- セクションを新設（第7章:連続生産の留意点）
- 連続生産に特有のウイルス安全性の留意点に限定
- ICH Q13と並行して読むことを想定した記述
- 連続生産に特有の側面に焦点をあてて記載
 - 細胞の培養期間が長い
 - 不適合の恐れのある物質のダイバート（排除）・処分（分離）を行う可能性がある
 - ユニット操作が統合されたものである
 - 培養細胞のサプリングにおける留意事項
（第4章「未加工／未精製バルクにおけるウイルス試験」も参照）
- ユニット操作ベースでの具体的な留意事項を記載
 - クロマトグラフィー工程
 - 低pH/溶剤界面活性剤の不活化
 - ウイルス濾過

ガイドラインの概要

主な更新 4 – 新規試験法（1 / 2）

- 新しい代替試験の活用を奨励（次世代シーケンシング（NGS）とポリメラーゼ連鎖反応（PCR）など）
- 既存の方法と head-to-head で（すべての要素について個別に）比較することを推奨していないことを明記
- NGS が限度試験(ICH Q2) と見なされるとしている
- 分子生物学的試験法に関する新しいセクション(核酸増幅技術と NGS のサブセクションを含む)を細胞株適格性試験の章（第 3 章）に追加

ガイドラインの概要

主な更新 4 – 新規試験法 (2 / 2)

- 既存の手法を特定標的のNGSまたは網羅的な（ノンターゲット）NGSに置換できる場合を具体的に提示して強調
 - 抗体産生試験
 - *In Vivo*アッセイ
 - *In Vitro*アッセイ
- PCRベースの方法のような核酸増幅技術(NAT)は、ウイルス特異的検出の代替として使用し得る
 - 抗体産生試験
- 推奨事項は本文全体で説明され、表の脚注で特に強調表示

ガイドラインの概要

主な更新 5 – 樹脂の再利用

- 科学的進歩や理解の進展のうち重要なポイントをガイドラインに反映させるべく作成
- 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の場合、使用済みクロマトグラフィー担体/樹脂（例：寿命の来た担体/樹脂）でも、ウイルス除去は影響を受けないか、わずかに増加することがこれまでの知見から示されている
 - 使用済み樹脂を用いた製品固有の試験は要求されないことを明示
- ウィルス除去に関与する他のクロマトグラフィー（陰イオン交換クロマトグラフィー（AEX）、陽イオン交換クロマトグラフィー（CEX）等）にも、事前知識の利用が可能であることをガイドラインに明記
 - 寿命の来た樹脂を用いた製品固有のウィルスクリアランス試験の代わりに、社内経験などの同等な予備知識及び詳細な正当化理由を提示することが望ましい（⇒ 主な更新 6 参照）

ガイドラインの概要

主な更新 6 – 予備知識 (1 / 2)

- 第6章に新しいサブセクション6.6が追加され、予備知識を適用するために必要な具体的原則を概説
- 新しい付録5「製品固有のバリデーションを削減するための社内経験などの予備知識」を作成
 - 予備知識の具体例を紹介
 - 予備知識は、文献と販売承認取得者ごとの経験を反映したものである必要があることを強調
- 堅牢なウイルスクリアランスを確立し、予備知識を使用するためには：
 - 動作条件は類似しており、よく理解されてること
 - 製品中間体の組成は、ウイルスクリアランス試験で使用される中間体を代表するものであること（又は影響がないことが実証されていること）

ガイドラインの概要

主な更新 6 – 予備知識 (2 / 2)

- 一部のパラメータについてすでに確立されている既知の重要度を含む予備知識の具体的活用例を紹介
 - 溶剤／界面活性剤による不活化
 - 低pHインキュベーション
 - ウイルス濾過
- 予備知識に基づいてどのようにウイルス選択を行うのかの具体例を示す（例：ナノ濾過向けのパルボウイルスの評価）
 - ウイルス濾過の確認のためのランを実施すべき
 - プロセス条件の明確な理解が必要

ガイドラインの概要

主な更新 7 – 十分に特性解析されたげっ歯類細胞基質について

の柔軟なアプローチ

- 十分に特性解析された細胞株のための試験の柔軟性について説明
- 特に細胞基質としてのCHO細胞などの具体例
 - 付録 4 には安全係数計算の注釈が追記されている
 - CHO由来製品については、 10^{-4} 粒子/投与量未満の安全性マージンを許容範囲とみなすことができる
- CHO 細胞由来製品の場合、CHO 由来の内在性ウイルス粒子もウイルスクリアランス実験に使用できる
 - これらの粒子の感染性試験は存在しない。また、検出試験（例：分子生物学的または生化学的試験）はその使用について適格なものである必要がある
- *In vivo* 試験は実施しなくてもよい場合がある
 - 「ただし予備知識によれば、CHO、NS0、SP2/0 などの十分に特性解析された細胞株については*in vivo* 試験必要ない」と具体的に記述

ガイドラインの概要

主な更新 8 – 用語解説

- 改訂を反映して追加された新しい定義
 - 次世代シーケンシング(NGS)
- 新規製品群のために実施すべき事項に関する定義
 - ヘルパーウイルス
 - タンパク質発現用ウイルスベクター
 - ウイルスベクター由来製品
 - マスター ウイルス シードとワーキング ウイルス シード
 - 生産ウイルス (Production Virus)
- 予備知識活用のために実施すべき事項に関する定義
 - プラットフォーム・バリデーションとプラットフォーム製造
 - ウイルスクリアランスのプロセスの頑健性
 - 予備知識
- 用語を整理するための定義
 - 製造終了時の細胞(End of Production Cells, EOPC), 拡張セルバンク(Extended Cell Bank, ECB), *in vitro*細胞齢の限界の細胞 (Limit of *In Vitro* Cell Age (LIVCA) Cells)

Q5Aを活用するためのガイドライン

- 本ガイドラインの適用範囲外の製品については、一般的な留意点とアプローチを適用することができる。
- 次世代シーケンシング（NGS）のような技術のバリデーションは記載されておらず、ICH Q2の一般原則を考慮することが望ましい。
- 本ガイドラインは、ICH Q2、ICH Q5D、ICH Q13 と合わせて読む必要がある。

結論

- ICH Q5A(R2)ガイドラインは、前回の改訂以降に行われた科学的進歩に基づき、ヒトまたは動物由来の特性解析された細胞株に由来するバイオテクノロジー応用医薬品等のウイルス安全性の試験および評価に関する規制当局の期待に応えるために、調和された科学的・技術的要求事項を定めている。
- ICH Q5A(R2)ガイドラインは、オリジナルの構成と原則を維持しつつ、バイオテクノロジー製品の潜在的なウイルス汚染を管理するための確立されたアプローチ及び補完的アプローチに関して追加推奨事項を示している：
 - 望ましくない感染性ウイルスが存在しないことを確認するための細胞株及びその他の原料の選択と検査
 - 製造工程の外来性ウイルス及び内在性ウイルス除去能力の評価
 - 汚染された感染性ウイルスがないことを示すための製造の適切な段階での製品検査

今後の予定

- Q5A(R2)の和訳（着手済み）、厚労省通知化（R6年度?）
- IWG（実装作業部会）によるトレーニングマテリアル作成

| 完了予定日 | 成果 |
|----------|--|
| 2024年1月 | <ul style="list-style-type: none">• 研修開発作業の開始• ケーススタディのテーマとフォーマットの最終決定 |
| 2024年6月 | <ul style="list-style-type: none">• ケーススタディーの草案の検討、プレゼンテーションと文言の修正• Q13研修資料との整合性の確認 |
| 2024年12月 | <ul style="list-style-type: none">• トレーニング内容の完成• 発表のためのウェビナー• 研修資料の公開 |

ご清聴、ありがとうございました！

Yoji Sato, PhD Head, Division of Drugs, NIHS yoji@nihs.go.jp