



Q5A(R2)

**Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products
Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin**
(ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー
応用医薬品のウイルス安全性評価)

Q5A(R2) MHLW/PMDA DTL
櫻井 陽

背景

- ICH Q5A(R2)は2023年11月のプラハ会合を経てにStep4に到達した。
- ICH Q5A(R2)の改訂作業は、2019年11月のシンガポール会合にて承認されたコンセプトペーパーとビジネスプランに基づいて行われた。



ICH Press Release

ICH Assembly Meeting, Prague, Czech Republic, October/November 2023

Excellent Progress made on ICH Harmonisation Activities

Geneva, 8 November 2023

The Assembly of the International Council for Harmonisation (ICH) met in-person on 31 October & 1 November 2023, in Prague, Czech Republic in parallel of meetings of 16 Working Groups, and preceded by meetings of the ICH Management Committee and the MedDRA Management Committee.

The ICH continues to expand and welcomed PPBHK, Hong Kong, China as a new ICH Observer, bringing ICH to a total of 21 Members and 37 Observers.

Progress on ICH Guideline Development and Important Revisions

- ICH Q5A(R2) Revised Guideline on “Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell lines of Human or Animal Origin” reached *Step 4* and was adopted by the ICH Assembly Regulatory Members. The revision retains key principles of the original Guideline and provides additional recommendations on the established and complementary approaches to control the potential viral contamination of biotechnology products.
- ICH Q2(R2) Revised Guideline on “Validation of Analytical Procedures” and new Q14 Guideline on “Analytical Procedure Development” which were developed in parallel by the Q2(R2)/Q14 EWG reached *Step 4* and were adopted by the ICH Assembly Regulatory Members. The scope of the revision of ICH Q2(R1) includes validation principles that cover analytical use of spectroscopic or spectrometry data (e.g., NIR, Raman, NMR or MS) some of which often require multivariate statistical analyses. While Q14 provides principles relating to the description of analytical procedure development process. This new guideline is intended to improve regulatory communication between industry and regulators and facilitate more efficient, sound scientific and risk-based approval as well as post-approval change management of analytical procedures. Following the adoption of the ICH Q2(R2)/Q14 Guidelines under *Step 4*, the EWG will transition to an IWG allowing the development of training materials.

Q5A改訂のポイント

- ICH Q5A(R1)は依然としてバイオ医薬品の審査におけるウイルス安全性の評価において重要なガイドラインであるが最終化されたのは1999年であり、20年以上の間に発生した新技術を反映していない。
- 改訂の目的の一つとして、科学的な原則を明確にし、リスクベースのアプローチを含む科学や知識の発展を踏まえた柔軟性を許容することを示した。
- 動物愛護の観点から、動物試験の代替として新たな技術の使用をサポートし推奨することとした。
- 以下について、ウイルス安全性の観点から新しい技術を提示した。
 - 新しい種類の製品や製造方法をウイルス安全性の観点から論点を説明した。
 - 連続生産におけるウイルス安全性について説明した。
 - ウイルス検出試験としての次世代シーケンシング (NGS)を提示した。
 - ウイルスクリアランスの評価として、プラットフォームアプローチを提示した。

Table of Contents

Section	Title	Comment
Section 1	Introduction	新しい製品への適用 Major Changes
Section 2	Potential Sources of Viral Contamination	Minor Changes
Section 3	Cell Line Qualification: Testing for Viruses	Major Changes
Section 4	Testing for Viruses for Unprocessed Bulk	Major Changes
Section 5	Rationale and Action Plan for Viral Clearance Studies and Virus Tests on Purified Bulk	NATやNGSの追加 Major Changes
Section 6	Evaluation and Characterisation of Viral Clearance Procedures	既存知識の利用 Major Changes
Section 7	Points to Consider for Continuous Manufacturing	連続生産 New
Section 8	Summary	Minor Changes
Section 9	Glossary	Major Changes
Section 10	References	引用資料 New

Annexes

Annex	Title	Comment
Annex 1	The Choice Of Viruses For Viral Clearance Studies	Minor Changes
Annex 2	Statistical Considerations For Assessing Virus And Virus Reduction Factors	Minor Changes
Annex 3	Calculation Of Reduction Factors In Studies To Determine Viral Clearance	Minor Changes
Annex 4	Calculation Of Estimated Particles Per Dose	Minor Changes
Annex 5	Examples Of Prior Knowledge Including In-house Experience To Reduce Product-specific Validation Effort	New 既存知識の利用
Annex 6	Genetically-engineered Viral Vectors And Viral Vector-Derived Products	New 新しい製品への適用

旧Annex1は削除された

新しいタイプの製品

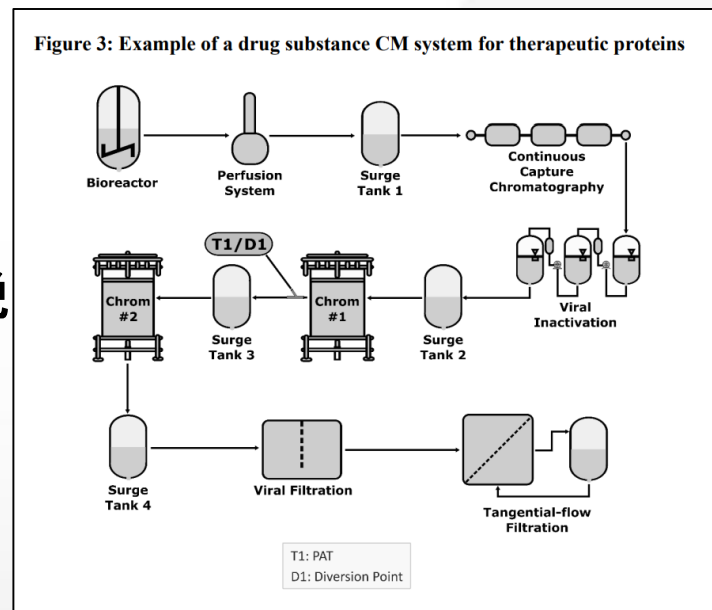
ICHQ5A(R1)	ICH Q5A(R2)
<p><u>Included:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Products derived from in vitro cell culture: • Interferons • Monoclonal antibodies • Recombinant DNA-derived products • Recombinant subunit vaccines • Products derived from hybridoma cells grown in vivo as ascites <p><u>Excluded:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inactivated vaccines • All live vaccines containing self-replicating agents • Genetically-engineered live vectors 	<p><u>Included:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Products derived from in vitro cell culture: • Cytokines • Monoclonal antibodies • Recombinant DNA-derived products • Recombinant subunit vaccines • Genetically-engineered viral vectors and viral vector derived products provided they are amenable to viral clearance <ul style="list-style-type: none"> ○ e.g., Virus Like Particles (VLPs) and protein subunits <p><u>Excluded:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inactivated vaccines • All live vaccines containing self-replicating agents • Products derived from hybridoma cells grown in vivo as ascites • Genetically-engineered viral vectors provided they are not amenable to virus clearance • Cell therapies

ウイルスベクターの場合
ウイルスクリアランスが
可能かどうかで決まる

連続生産とウイルス安全性

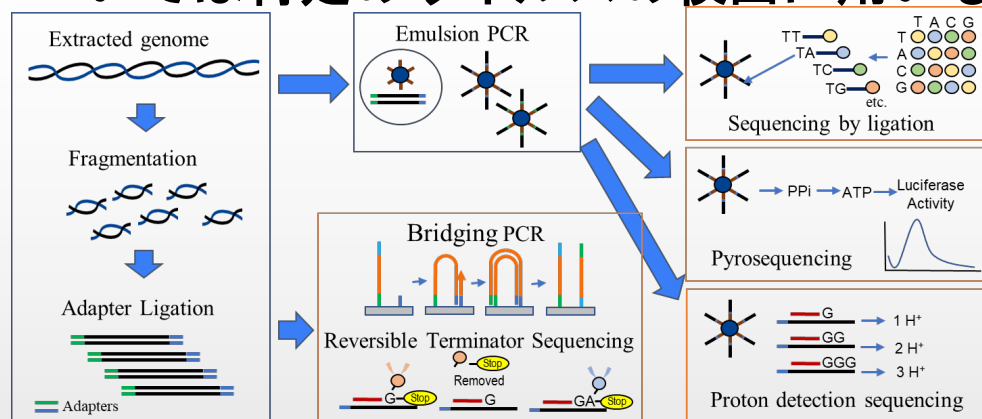
- 連続生産に特化した章として第7章を新たに作成。
- ICH Q13と並べて読むことを前提とした構成に。
- 連続生産特有の論点を明確にした。
 - バッチ生産よりも長い細胞培養時間。
 - 流路・分離等が影響を与える可能性。
 - 連続したユニット操作。
 - 細胞培養中における検体取得。
- ユニット操作による固有の影響について説
 - クロマトグラフィ。
 - 低pH又はSD処理。
 - ウイルス濾過

ICH Q13



新しいウイルス検出技術

- NGSやPCRといった新しい代替法の使用を推奨。
- 同一条件でNGSと従来の試験を比較することは非推奨。
- NSGはQ2の限度試験に該当することを明記。
- 分子生物学的手法には新たな章を作成。
- 従来の動物試験に対してNGSが代替試験となりうることを記載。
(ただし、どの試験の代替かによって要求は異なる。)
- NAT法については特定のウイルスの検出に用いることができる。



クロマトグラフィのレジンの再利用

- 従来ガイドラインでは想定される最大使用を行ったレジンも用いてウイルスクリアランスを評価することとされていた。
- プロテインAについては、使用回数がウイルスクリアランスに影響を与えないということが知られてきたので、再利用回数については不問とする。
- それ以外のレジンについては従来通りであるが、in houseで使用回数についての十分なデータが得られていれば、既存知識を利用できる可能性について言及。

既存知識の利用

- 既存知識の活用については6.6章と付録5を追加して原則を記載。

ICH Q5A(R2) Guideline

ANNEX 5: EXAMPLES OF PRIOR KNOWLEDGE INCLUDING IN-HOUSE EXPERIENCE TO REDUCE PRODUCT-SPECIFIC VALIDATION EFFORT

5.1 Introduction

According to the general principles for a platform validation approach, robust viral clearance should be demonstrated across products from the same platform and the procedure for viral clearance should follow established and well-characterised conditions. In addition, it should be shown that the composition of the process intermediate is comparable to the intermediates used in viral clearance studies unless prior knowledge indicates robustness of viral clearance with respect to process intermediate composition.

In this context, as opposed to product-specific process validation, platform validation is defined as the use of prior knowledge including in-house (applicant-owned data) experience with viral clearance from other products, to claim a reduction factor for a new similar product. In general, viral clearance claims for a new product based on prior knowledge including in-house experience should include a discussion of all relevant platform data available and the rationale to support the platform validation approach (see Section 6.6). Part of the prior knowledge and in-house data used to reduce product-specific validation could be provided as a comparison of the new product and its manufacturing process with other in-house products, related process conditions, and process intermediates.

5.2 Inactivation by Solvent/Detergent or Detergent Alone

Based on the mechanism of action, detergent concentration of Solvent/Detergent (SD) reagents or detergent alone is an important process parameter.

In addition, hydrophobic impurities such as lipids, cell debris, or components of cell culture media such as antifoaming agents can affect virus inactivation by challenging the detergent or SD mixture in solubilizing the virus lipid envelope and therefore should be assessed.

Table A-2: Summary of Process Parameters or Factors and Their Potential Effect for Detergent Inactivation or SD-Treatment

<i>Process parameter or Factor</i>	<i>Potential Effect</i>	<i>Rationale</i>
SD or Triton X-100 concentration	high	Inactivating agent
Incubation time	high	Mechanism of inactivation is time-dependent
Temperature	high	Effect on inactivation kinetics
Pre-treatment by $\leq 0.2 \mu\text{m}$ filtration	high	Removal from the starting intermediate of aggregates potentially entrapping and protecting viral particles from detergent access
Total lipid content or surrogate parameter in HCCF	low	Low effect observed with worse-case HCCF
Type of product	low	No effect on inactivation observed for mAbs, half antibody, fusion protein or recombinant protein
Total protein content	low	Low effect observed
pH	low	Triton X-100 is a non-ionic detergent
Ionic strength	low	Triton X-100 is a non-ionic detergent
Buffer salt in HCCF	low	Triton X-100 is a non-ionic detergent
Potential interaction between virus particle and product	low	No effect on inactivation observed and disruption of lipid envelope lowers probability of interaction with product

パラメーターごとの影響を明示

げっ歯類細胞における柔軟な対応

- CHO細胞等については多くの知識が蓄えられたため、それを反映。
- CHO細胞等における安全性マージンを 10^{-4} 粒子/doseに明記
- CHO細胞等の内在性レトロウイルスを用いてウイルスクリアランスを評価してもよい。
- CHO細胞等においては、in vivo試験を不要とできる可能性がある。

今後の予定

- 通知化に向けて作業を開始。
- トレーニングマテリアル作成のIWGの結成
 - 次回の福岡会合で対面会合の予定
 - トレーニングマテリアルの完成は1年後を想定