



令和3年5月17日～
令和3年6月16日

第21回医薬品等ウイルス安全性シンポジウム
「ウイルス安全性に関する最近のトピック」 演題4

バイオ医薬品のウイルス安全性評価国際ガイドライン
(ICH Q5A)の改定作業の現状と方向について

国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部
ICH Q5A(R2)トピックリーダー
佐藤 陽治

本発表で述べられている見解は、国立医薬品食品衛生研究所および厚生労働省の
現在の公式な見解では必ずしもありません



Disclaimer

- Expert Working Group members are appointed by their nominating ICH Member or Observer party and are responsible for representing the views of that party, which may not necessarily reflect their personal views.
- Working Group experts do not respond personally to external inquires but are directed to forward any inquiries they receive to their nominating party or the ICH Secretariat for a response on behalf of either their ICH party or the ICH Association as appropriate.



本日の内容

- 経緯／背景
- ICH Q5A(R2)専門家作業部会（EWG）の構成
- ICH Q5A(R2) EWGの活動
 - 2019年11月のシンガポール会合での進捗
 - 見直し対象テーマ
 - バーチャル・バンクーバー会合（2020年5月）の概略
 - バーチャル・アテネ会合（2020年11月）の概略
- 活動予定：今後の主要マイルストーン



経緯／背景

- ICH Q5A(R1) は、**1999年**に最終化されたものである。このガイドラインは、ヒトまたは動物起源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のウイルス安全性の試験と評価について考察したものである。
- **現在の科学的知見やバイオテクノロジーの進歩を反映するための改訂が必要だと認識されている：**
 - 製造技術
 - 先進的な製品
 - 分析技術
 - ウイルスクリアランス工程評価戦略
- ICH Q5A(R2)コンセプトペーパーの概略は、2019年6月のアムステルダム会合で承認
- ICH Q5A(R2)コンセプトペーパーとビジネスプランは、2019年11月のシンガポール会合で承認



ICH Q5A(R2) 専門家作業部会の構成

Dr. Joel Welch, Rapporteur (FDA, United States)

Dr. Johannes Blümel, Regulatory Chair (EC, Europe)

Ms. Grace Gnall, Rapporteur Supporter (FDA, United States)

Expert List

ANVISA, Brazil Ms. Silmara Cristiane da Silveira Andreoli	EC, Europe Dr. Johannes Blümel Dr. Wahiba Oualikene-Gonin	MFDS, Republic of Korea Dr. Daehyun Baek	MHLW/PMDA, Japan Dr. Akira Sakurai Dr. Yoji Sato
EDQM Dr. Laurent Mallet	EFPIA Dr. Marie Murphy	NMPA, China Mr. Wenbo SAI	PhRMA Lianchun Fan Anne Stokes
FDA, United States Dr. Arifa Khan Dr. Kathryn King	Health Canada, Canada Dr. Christopher Storbeck	Roszdraznadzor, Russia Ms. Evgeniya Postnova	Swissmedic, Switzerland Dr. Christoph Berger
HSA, Singapore Dr. Zhang Wei	IFPMA Ms. Wei GONG	TFDA, Chinese Taipei Dr. Fong-Chun Huang	TGA, Australia Mr. Dennis Dowhan
IGBA Dr. Andrej Francky Dr. Parag Goyal	JPMA Dr. Nao Nakamura Mr. Kazuhisa Uchida	USP Dr. Fouad Atouf	WHO Dr. Ivana Knezevic



2019年11月のシンガポール会合での進捗

- Joel Welch (US FDA) をRapporteurとして承認
- コンセプトペーパーとビジネスプランの最終版に関する議論
 - 最終版は管理委員会（MC）にて承認
- 作業計画（Work Plan）に関する議論と合意
- トピックスのアウトライン初版の完成
- サブチームの発足および技術文書（Technical Document）作成の戦略立案
- 外部の関係者向けプレゼン資料の作成
 - 科学に関する公的会議を通じた関係者との早期の交流の必要性を認識



2019年11月のシンガポール会合での進捗（続）

- 改訂の最終テーマについての合意：

1. **バイオテクノロジー製品の新しいクラス**（ウイルス様粒子（VLP）、サブユニットタンパク質、ウイルスベクター製品）
2. **新しいウイルスアッセイと代替分析方法**（PCR、NGSなど）
3. **ウイルスクリアランスのための工程評価アプローチの追加**（モジュール工程評価など）
4. **先進的な製造のためのウイルスクリアランス工程評価とリスク低減戦略**（連続生産など）
5. **ウイルスクリアランス工程評価について新規なもしくは改善された点**



1. 新しいクラスのバイオテクノロジー応用医薬品

- この20年の間に、新しい生産技術やバイオ製造プラットフォームが開発され、**先進的バイオテクノロジー製品**が登場してきた。
- 具体的には、新しい哺乳動物または昆虫系のベクター/細胞発現系を用い、ワクチンや遺伝子治療のために**ウイルス様粒子(VLP)、サブユニットタンパク質、ウイルスベクター製品**が開発されている。
- **これらの製品の中には、ウイルスベクターや外来因子のクリアランスを示す必要があるものがある。**
 - 例えば、バキュロウイルスによる発現されるVLPおよびタンパク質；AAVベクター；アデノウイルスベクター製品などが含まれる。
- クリアランス評価に必要なウイルスを適切に選択するためには、細胞株の由来動物種に関する既知および潜在的なウイルスの物理化学的特性を考慮する必要がある。



2. 新しいウイルス試験や代替分析法

- ICH Q5A(R1)ガイドラインの公表以降の**技術の進歩**により、追加的な議論が必要とされている。
- 具体的には、**ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)や次世代シーケンシング(NGS)などの核酸ベースの試験**により、出発原料や回収産物における外来性および内因性ウイルスの迅速かつ敏感な検出ができる可能性がある。
- さらに、定量PCRアッセイは、製造プロセスのウイルスクリアランス能力の評価に用いられうる。
 - 例えば:PCRを用いたタンパク質Aカラムクロマトグラフィー中のウイルス除去の検証; バッファーによってウイルスが不活性化される可能性があるクロマトグラフィーステップでのウイルス分離の検討
- しかし、これらの核酸ベースのアッセイは感染性粒子と非感染性粒子を区別できないために**限界があり**、シグナルが検出された場合には、リスク評価のための感染性試験による確認が必要となる。
- このため、**その使用の妥当性についての説明**の提示が必要である。さらに、今後の新しい技術の発展を支えるには、**新規の試験法や既存の試験法を代替/補完しうるものを採用する際の一般原則**を提示すべきである。



3. ウイルスクリアランスの新しい工程評価方法

- 豊富な経験を持つ製造プロセスの開発中に得られた知識を効果的に活用してウイルススクリアランスをサポートするためには、**工程評価方法に柔軟性**が必要である。
 - 例:モノクローナル抗体の処理時に特別に適用されるウイルススクリアランスステップ
- 同じウイルス除去/不活性化ユニットの操作精製工程または条件が必要な関連製品または製品クラスに対する精製ステップの**データ使用の可能性と限界**について議論する必要がある。
 - 例: マトリックスの組成とウイルススクリアランスへの干渉
- さらに、特性解析された細胞基材と製造プロセスの経験に基づいて、ウイルススクリアランス工程評価のための**代替アプローチを用いることの可能性**を議論する必要がある。
 - 例:ウイルススクリアランスの工程評価用のCHO 由来 RVLP



4. 先進的な製造のためのウイルスクリアランス工程評価とリスク低減戦略

- ICH Q5A(R1) ガイドラインに記載されている**ウイルス安全性の原則**は、従来の単位操作やバッチ操作を超えた新規または先進的な製造アプローチに適用される。しかし、**先進的な製造に特有のウイルス安全性に関する課題**は、元のガイドラインでは取り上げられていないので、追加的な議論や課題の明確化が有用と考えられる。課題としては、以下のようなものがある：
 - 連続生産中の外来性および内因性ウイルスのスクリーニングと検出
 - 従来の単位操作を適応させたウイルスクリアランス戦略の検証
 - 従来のウイルスクリアランススパイク試験用に考えられた小規模モデルは、先進的な製造システムを表現するのに適切かどうか
 - 施設設計および製造プロセス(開放系 vs. 閉鎖系)がウイルス安全性評価に及ぼすであろう影響についての考察 (ICH Q7)
- 本トピックの詳細は、**ICH Q13** 「連続生産」の策定にも役立つ。



5. ウイルスクリアランス工程評価について新規な もしくは改善した点

- ICH Q5A(R1)ガイドラインの公表以来、ウイルススクリアランス工程評価において新規な点・改善した点についても議論する予定。
例えば：
 - プロテインA樹脂あるいは他の樹脂に寿命が来た際にクロマトグラフィー樹脂の評価を推奨
 - ウイルスクリアランスを検討する際に追加的に利用する関連モデルウイルス
 - ナノフィルターのバリデーションに適したモデルウイルスの選定
- クリアランス係数の計算など、ウイルススクリアランス安全マージンに関する更なる議論。
- 原料の処理に関するリスク低減技術についても議論。
 - 例: 原料のウイルス不活性化



2020年5月バーチャル・バンクーバー会合

- 2020年5月にバンクーバーで開催予定だったICHのFace-to-FaceミーティングはCOVID-19のため中止
- 3日間連続のテレカンを開催することで、拡大バーチャル会議を行う
- 重要なセクションの草稿執筆を容易にするために、主要なトピックに関して焦点を絞って討論
- 会議の中止に伴い、進捗が遅れているため**活動予定を更新**
- 2021年5月に予定していたステップ1のサインオフが、2021年11月まで遅れる可能性がある



2020年5月バーチャル・バンクーバー会合（続）

- モジュラー・バリデーションをサポートするために、予備知識に関する追加セクション（Appendix）を設けることについて議論
 - どのような場合に使用してよいかを説明する重要原則を書き込む
 - 特定の作業ユニットに適切性を制限
 - 具体的な「ケーススタディ」や提示すべき詳細のレベルを例示
- いくつかの主要な試験（例えば、*in vivo*試験）については、現状維持すべきか、削除すべきか、あるいは広範な分子スクリーニング法（例えば、NGS）で代替できることとするかについて議論
 - 「高度に特性解析された」細胞株（“well-characterized” cell line）と「広範に利用される」生産細胞株（“highly utilized” production cell line）との区別について議論
 - リスクに関連して特定の段階（MCB、WCB、LIVCAなど）での試験を区別して議論



2020年11月バーチャル・アテネ会合

- 2020年11月にアテネで開催予定だったICHのFace-to-FaceミーティングはCOVID-19のため中止
- 4日間連続のテレカンを開催することで、拡大バーチャル会議を行う
- いくつかの検査（HAP、MAP、およびRAP）について、現状維持すべきか、削除すべきか、あるいは広範な分子スクリーニング法（例えば、NGS）で代替できるかについて引き続き議論
- NGSの詳細をどこまで書くかに関して確認
- 新規対象となる製品群の解説のための補遺（Addendum）の様式・内容を議論
 - 従来品との類似性やリスク要因（細胞基材や原料など）についてのコンセンサス形成のため
 - 試験の方法の概要
 - ウイルスクリアランスに一般的に期待されるところ
- クリアランス係数の計算に関して詳細を追加するかどうかについて議論。
 - 複数回の中の「ワースト・ケース」の値を使用することに関する限界と柔軟な対応の可能性について



2020年11月バーチャル・アテネ会合（続）

- ウィルスクリアランス工程評価、特にクロマトグラフィー樹脂の耐用期限終了時の試験の、新しいやり方または改良されたやり方について議論
 - どんな場合に具体的に推奨してよいのか、どんな場合に原則を述べなければならないか（予備知識の活用や同じプラットフォームでの経験の活用を含む）
- 先端的な製造・連続生産を対象とすることについて議論
 - 連続生産システムのどこに一般的な原則が適用できるか
 - バッチ・モードの評価が適切なのはどんな場合か
 - このような独特な留意点をガイドラインの文章にどのような形で盛り込むべきか
 - 現場は急速に進化しているとは認識



活動予定：今後の主要マイルストーン

想定終了時

マイルストーン

✓ 2020年11月

バーチャルEWG拡大会議

2021年 6月

技術文書（Technical Document）第一稿

2021年 9月

Plenary Working Party (PWP) への協力要請

2021年11月

ステップ 1サインオフ、ステップ 2 a/b 承認

2023年 5月

ステップ 3 サインオフ、ステップ 4 採択





ご清聴 ありがとうございました

佐藤陽治 (Q5A(R2)トピックリーダー)
国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部
E-mail: yoji@nihs.go.jp

