

INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR
PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED GUIDELINE

사람 또는 동물 기원 세포주 유래 생명 공학 제품의
바이러스 안전성 평가
(Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products
Derived From Cell Lines of Human or Animal Origin)
Q5A(R2)

Final version

Adopted on 1 November 2023

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of ICH regions.

Q5A(R2)
Document History

Q5A

Code	History	Date
Q5A	Approval by the Steering Committee under Step 2 and release for public consultation	1 December 1995
Q5A	Approval by the Steering Committee under Step 4 and recommendation for adoption to the three ICH regulatory bodies	5 March 1997

Revision of Q5A

Code	History	Date
Q5A(R1)	Approval by the Steering Committee of the post Step 4 editorial corrections	23 September 1999

Revision of Q5A(R1)

Code	History	Date
Q5A(R2)	Endorsement by the Members of the ICH Assembly under Step 2 and release for public consultation	29 September 2022
Q5A(R2)	Adoption by the Regulatory Members of the ICH Assembly under Step 4.	1 November 2023

Legal notice: This document is protected by copyright and may, with the exception of the ICH logo, be used, reproduced, incorporated into other works, adapted, modified, translated or distributed under a public license provided that ICH's copyright in the document is acknowledged at all times. In case of any adaption, modification or translation of the document, reasonable steps must be taken to clearly label, demarcate or otherwise identify that changes were made to or based on the original document. Any impression that the adaption, modification or translation of the original document is endorsed or sponsored by the ICH must be avoided.

The document is provided "as is" without warranty of any kind. In no event shall the ICH or the authors of the original document be liable for any claim, damages or other liability arising from the use of the document.

The above-mentioned permissions do not apply to content supplied by third parties. Therefore, for documents where the copyright vests in a third party, permission for reproduction must be obtained from this copyright holder.

gmpeye

ICH HARMONISED GUIDELINE
VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL
LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN
Q5A(R2)
ICH Consensus Guideline

목차

1. 서론(INTRODUCTION)
2. 바이러스 오염원(POTENTIAL SOURCES OF VIRUS CONTAMINATION)
 - 2.1 MCB에서 발생할 수 있는 바이러스(Viruses that Could Occur in the Master Cell Bank)
 - 2.2 생산 도중 유입될 수 있는 외래성 바이러스(Adventitious Viruses that Could be Introduced During Production)
3. 세포주 적격성평가: 바이러스 시험(CELL LINE QUALIFICATION: TESTING FOR VIRUSES)
 - 3.1 MCB, WCB, 생산용 체외 세포 연령 한계 세포의 권장 바이러스 시험(Virus Tests for Master Cell Bank, Working Cell Bank, and Cells at the Limit of In Vitro Cell Age Used for Production)
 - 3.1.1 MCB(Master Cell Bank)
 - 3.1.2 WCB(Working Cell Bank)
 - 3.1.3 생산용 LIVCA 세포(Cells at the Limit of In Vitro Cell Age Used for Production)
 - 3.2 권장 바이러스 검출 및 확인 분석(Recommended Virus Detection and Identification Assays)
 - 3.2.1 레트로바이러스 시험(Tests for Retroviruses)
 - 3.2.2 체외 세포 배양 감염성 분석(In Vitro Cell Culture Infectivity Assays)
 - 3.2.3 체내 분석(In Vivo Assays)
 - 3.2.4 특이적 바이러스 시험(Tests for Specific Viruses)
 - 3.2.5 분자 방법(Molecular Methods)
 - 3.3 세포주 적합성(Acceptability of Cell Lines)
4. 미가공 벌크의 바이러스 시험(TESTING FOR VIRUSES IN UNPROCESSED BULK)
5. 정제 벌크 바이러스 시험과 바이러스 클리어런스 시험의 근거와 조치 계획(RATIONALE AND ACTION PLAN FOR VIRAL CLEARANCE STUDIES AND VIRUS TESTS ON PURIFIED BULK)
6. 바이러스 클리어런스 절차의 평가 및 특성 분석(EVALUATION AND

CHARACTERISATION OF VIRAL CLEARANCE PROCEDURES)

- 6.1 바이러스 클리어런스 평가 및 특성 분석을 위한 바이러스 선택(The Choice of Viruses for Evaluation and Characterisation of Viral Clearance)
 - 6.1.1 *관련 바이러스와 모델 바이러스(Relevant Viruses and Model Viruses)*
 - 6.1.2 *기타 고려 사항(Other Considerations)*
- 6.2 바이러스 클리어런스 평가 및 특성 분석 시험의 디자인과 의미(Design and Implications of Viral Clearance Evaluation and Characterisation Studies)
 - 6.2.1 *시설 및 작업자(Facility and Staff)*
 - 6.2.2 *생산 공정의 스케일다운 모델(Scaled-Down Model of the Production Process)*
 - 6.2.3 *단계별 바이러스 클리어런스 분석(Analysis of Step-Wise Clearance of Virus)*
 - 6.2.4 *물리적 제거 vs. 불활화(Determining Physical Removal versus Inactivation)*
 - 6.2.5 *불활화 평가(Inactivation Assessment)*
 - 6.2.6 *칼럼의 기능 및 재생(Function and Regeneration of Columns)*
 - 6.2.7 *특정 주의 사항(Specific Precautions)*
- 6.3 바이러스 클리어런스 시험의 해석(Interpretation of Viral Clearance Studies)
- 6.4 바이러스 클리어런스 시험의 한계(Limitations of Viral Clearance Studies)
- 6.5 통계(Statistics)
- 6.6 바이러스 클리어런스 평가에 선행 지식 적용(Application of Prior Knowledge for Evaluation of Viral Clearance)
- 6.7 바이러스 클리어런스의 재평가(Re-Evaluation of Viral Clearance)
7. **연속 제조 공정 관련 고려 사항(POINTS TO CONSIDER FOR CONTINUOUS MANUFACTURING)**
 - 7.1 CM 공정의 바이러스 안전성(Viral Safety in Continuous Manufacturing)
 - 7.2 CM 공정의 바이러스 클리어런스 관련 일반 고려 사항(General Considerations for Virus Clearance in Continuous Manufacturing)
 - 7.3 CM 공정의 바이러스 클리어런스 관련 고려 사항(General Considerations for Virus Clearance in Continuous Manufacturing)
 - 7.2.1 *긴 생산 배양 생산 기간과 관련된 잠재 리스크(Potential Risk Related to Longer Periods in Production Culture)*
 - 7.2.2 *바이러스 클리어런스 시험 방식(Approach to Viral Clearance Study)*
8. **요약(SUMMARY)**
9. **용어 정의(GLOSSARY)**
10. **참고 문헌(REFERENCES)**

ANNEX 1: 바이러스 클리어런스 시험을 위한 바이러스 선택(THE CHOICE OF VIRUSES FOR

VIRAL CLEARANCE STUDIES)

ANNEX 2: 바이러스 및 바이러스 감소율 평가 시의 통계학적 고려 사항(STATISTICAL CONSIDERATIONS FOR ASSESSING VIRUS AND VIRUS REDUCTION FACTORS)

ANNEX 3: 바이러스 클리어런스 시험 시의 감소율 계산(CALCULATION OF REDUCTION FACTORS IN STUDIES TO DETERMINE VIRAL CLEARANCE)

ANNEX 4: 투여 용량별 입자 추정치 계산(CALCULATION OF ESTIMATED PARTICLES PER DOSE)

ANNEX 5: 제품 특이적 밸리데이션 활동 감소에 도움이 되는, 내부 경험을 포함한 선행 지식의 예(EXAMPLES OF PRIOR KNOWLEDGE INCLUDING IN-HOUSE EXPERIENCE TO REDUCE PRODUCT-SPECIFIC VALIDATION EFFORT)

ANNEX 6: 유전 공학적 바이러스 벡터와 바이러스 벡터 유래 제품(GENETICALLY-ENGINEERED VIRAL VECTORS AND VIRAL VECTOR-DERIVED PRODUCTS)

VIRAL SAFETY EVALUATION OF BIOTECHNOLOGY PRODUCTS DERIVED FROM CELL LINES OF HUMAN OR ANIMAL ORIGIN

1. 서론(INTRODUCTION)

This guideline describes the evaluation of the viral safety of biotechnology products including viral clearance and testing, and it outlines what data should be submitted in marketing applications for those products. Biotechnology products include biotherapeutics and certain biological products derived from cell lines of human or animal origin (e.g., mammalian, avian, or insect). In this document, the term virus excludes nonconventional transmissible agents like those associated with mammalian prions (e.g., bovine spongiform encephalopathy, scrapie). Applicants are encouraged to discuss transmissible spongiform encephalopathy associated issues with the appropriate regulatory authorities as they are not in scope of this guideline.

이 가이드라인은 바이러스 클리어런스과 시험을 포함해 생명 공학 제품의 바이러스 안전성 평가에 관한 것으로, 판매 신청 문서에 포함시켜 제출해야 하는 데이터의 종류를 제시한다. 사람 또는 동물(예, 포유류, 조류, 곤충류) 기원 세포주 유래 특정 생물학적 제품과 바이오 치료제가 생명 공학 제품에 해당된다. 이 문서에서 "바이러스"라는 용어는 포유류 프리온(예, BSE, 스크래피)과 관련된 것과 같은 일반적이지 않은 전염성 인자를 제외한다. TSE 관련 사항은 이 가이드라인의 적용 대상이 아니므로 해당 규제 기관과 협의할 것을 권장한다.

This guideline includes products such as cytokines, monoclonal antibodies (mAbs), and subunit vaccines produced from in vitro cell culture using recombinant DNA technologies. The guideline also includes certain genetically engineered viral vectors and viral vector-derived products (e.g., viral vaccines and gene therapy products), provided they are amenable to viral clearance, without a negative effect on the product. These products may include viral vectors, for example, adeno-associated virus (AAV), produced using transient or stable transfected cell lines, or by infection using a recombinant virus. It also includes viral vector-derived products, for example, baculovirus-expressed virus-like particles (VLPs), protein subunits and nanoparticle-based protein vaccines and therapeutics. AAV gene therapy vectors include those that depend on helper viruses such as herpes simplex virus or adenovirus for their production. Specific guidance on genetically engineered viral vectors and viral vector-derived products is provided in Annex 6.

이 문서는 사이토카인, 단일 클론 항체(mAb), 아단위 백신 등 재조합 DNA 기술을 사용해

체외 세포 배양으로 생산되는 제품을 대상으로 한다. 또한 제품에 부정적인 영향 없이 바이러스 클리어런스 공정을 적용할 수 있다면, 유전 공학적 바이러스 벡터와 바이러스 벡터 유래 제품(예, 바이러스 백신과 유전자 치료제 제품)에도 이 문서가 적용된다. 재조합 바이러스를 사용한 감염 방법으로 생산되거나 일시적 또는 안정적 형질 감염 세포주를 사용해 생산되는 AAV 같은 바이러스 벡터가 이와 같은 제품에 해당될 수 있다. 이외에도 바이러스 벡터 유래 제품, 예를 들어 바쿨로바이러스 발현 바이러스 유사 입자(VLP), 단백질 아단위, 나노 입자 기반 백신 및 치료제도 포함된다. HSV나 아데노바이러스 같은 헬퍼 바이러스를 생산에 사용하는 것이 AAV 유전자 치료제 벡터에 포함된다. 유전 공학적 바이러스 벡터 및 바이러스 벡터 유래 제품에 대한 구체적인 가이드라인은 부록 6을 참조한다.

Inactivated viral vaccines and live attenuated viral vaccines containing self-replicating agents are excluded from the scope of this guideline. Cell therapies are out of the scope of this guideline; however, the principles may be used as applicable (e.g., for biological starting or raw materials).

자가 복제 인자를 포함하는 약독화 생바이러스 백신과 불활화 바이러스 백신은 이 문서의 적용 범위에서 제외된다. 세포 치료제는 이 가이드라인의 적용 대상이 아니다. 하지만 기본 원칙을 세포 치료제에 적용할 수 있다(예, 생물학적 출발 물질이나 원료 물질).

It is no longer encouraged that materials be manufactured from hybridoma cells grown in vivo as ascites due to the contamination risk as well as to the ongoing global initiative to replace, reduce, and refine the use of animals. Where this situation exists the principles of this guideline should be followed, including replacement of the in vivo assay by Next Generation Sequencing (NGS).

동물 사용을 대체하고 줄이고 개선한다는 세계적인 추세와 오염 리스크 때문에, 체내에서 복수로 증식된 하이브리도마 세포로 제조하는 방식은 더 이상 권장되지 않는다. 이와 같은 상황이라면, 체내 분석을 NGS로 대체하는 것을 포함하여 이 가이드라인의 기본 원칙을 따라야 한다.

The risk of viral contamination is a concern for all biotechnology products derived from cell lines and needs to be reduced, because such contamination could have serious clinical consequences. This risk can arise from the contamination of the source cell lines themselves (cell substrates) or from exogenous introduction of adventitious virus during production. However, biotechnology products derived from cell lines have not been historically implicated

in the transmission of viruses. The viral safety of these products has been reasonably assured by applying a comprehensive virus testing program and assessing virus removal and inactivation achieved by the manufacturing process, as outlined below. Three principal, complementary approaches are applied to control the potential viral contamination of biotechnology products:

바이러스 오염 리스크는 모든 세포주 유래 생명 공학 제품에 공통되는 것이다. 바이러스 오염은 심각한 임상 영향을 유발할 수 있으므로 바이러스 오염 리스크를 감소시킬 필요가 있다. 기원 세포주 자체(세포 기질)의 오염이나 생산 도중 외부에서 유입된 외래성 바이러스에 의해 바이러스 오염 리스크가 발생할 수 있다. 그러나 세포주 유래 생명 공학 제품이 바이러스 전파에 관련되었던 적은 없다. 아래에 기술된 제조 공정의 바이러스 제거 및 불활화 능력 평가와 포괄적인 바이러스 시험 프로그램으로 이들 제품의 바이러스 안전성이 합리적으로 보장될 수 있다. 생명 공학 제품의 바이러스 오염 관리에 상보적인 3가지 기본 방법이 적용된다.

- Selecting and testing cell lines and other raw materials, including media components, for the absence of undesirable infectious viruses
바람직하지 않은 감염성 바이러스가 없는 세포주와 기타 원료(배지 성분 포함)을 선정하고, 그와 같은 바이러스의 존재 여부를 시험한다.
- Assessing the capacity of the production processes to clear adventitious and endogenous viruses
생산 공정의 외래성 및 내인성 바이러스 클리어런스 능력을 평가한다.
- Testing the product at appropriate steps of production for demonstrating the absence of contaminating infectious viruses
적절한 생산 단계에서 제품을 시험하여 감염성 바이러스 오염이 없음을 증명한다.

Some viral clearance steps used during production of genetically engineered viral vectors and viral vector-derived products may not be as effective as those used for recombinant proteins. Therefore, considerations for further risk reduction (e.g., treatment of raw materials, extensive testing for broad virus detection) should be applied (see Annex 6).

유전 공학적 바이러스 벡터와 바이러스 벡터 유래 제품 생산에 사용되는 일부 바이러스 클리어런스 단계가 재조합 단백질의 단계만큼 효과적이지 않을 수 있다. 이러한 경우에는 추가적인 리스크 감소 방법(예, 원료 처리, 광범위 바이러스 검출 시험)을 고려한다(부록 6)

참조).

Viral tests have inherent limitations. For example, the ability to detect low virus concentrations depends for statistical reasons on the size of the sample. Therefore, no single approach will necessarily establish the viral safety of a product. Confidence that infectious virus is absent from the final product will in many instances not be derived solely from direct testing for their presence, but also from a demonstration that the purification process is capable of removing and/or inactivating (clearing) viruses.

바이러스 시험은 내재적으로 한계가 있다. 예를 들어 저농도 바이러스의 검출 능력은 통계적인 이유에서 검체 규모의 영향을 받는다. 그러므로 제품의 바이러스 안전성을 확립할 수 있는 한 가지 방법은 없다. 많은 경우에 직접적인 바이러스 시험만으로 최종 제품에 감염성 바이러스가 없다고 확신할 수 없다. 정제 공정이 바이러스를 제거 및/또는 불활화(클리어런스)할 수 있음을 증명하는 것도 필요하다.

The type and extent of viral tests and viral clearance studies performed at different steps of production will depend on various factors and should be considered on a case-by-case and step-by-step basis. The factors that should be considered include the origin of the cell line, the extent of cell bank characterisation and testing; the nature of any viruses detected, culture medium constituents, culture methods; facility and equipment design; the results of viral tests after cell culture; the ability of the process to clear viruses; and the type of product and its intended clinical use.

여러 생산 단계에서 실시하는 바이러스 시험과 바이러스 클리어런스 시험의 종류와 강도는 다양한 요소의 영향을 받으며, 경우별로 단계적으로 검토해야 한다. 고려해야 할 요소로는 세포주의 기원, 세포 은행 특성 분석 및 시험 정도, 검출된 바이러스의 특성, 배양 배지 구성 성분, 배양 방법, 시설 및 설비 디자인, 세포 배양 이후 바이러스 시험 결과, 공정의 바이러스 클리어런스 능력, 제품 종류 및 제품의 예정 임상 용도가 있다.

The recommendations presented here should be adjusted to the specific product and its production process. Moreover, the approach used to assure viral safety should be explained and justified. In addition to the detailed data, an overall summary of the viral safety assessment should be provided. This summary should contain a brief description of all aspects of the viral safety studies and strategies used to prevent virus contamination.

해당 제품과 생산 공정을 감안해 이 문서에 제시된 권고 사항을 조정해 적용한다. 바이러스 안전성 보증을 위한 방법을 설명하고 타당성을 제시한다. 구체적인 데이터 이외에도,

바이러스 안전성 평가 결과를 요약하여 기술한다. 이 요약 부분에 바이러스 오염 예방을 위한 전략과 바이러스 안전성 시험의 모든 부분을 간략하게 기술한다.

총 116페이지입니다.

파일(Printable PDF) 구입을 원하시면

gmpeye@naver.com 또는 gmpeye@hanmail.net으로 문의 바랍니다.

gmpeye