



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

ICH 於 2022 年 9 月發表 Q5A(R2) 「人類或動物細胞株衍生之生物技術產品的病毒安全性評估」指引草案

發表單位： 國際醫藥法規協和會 摘要整理： 黃豐淳
發表時間： 2022/9/29 內容歸類： 生物製劑
類 別： 指引草案 關 鍵 字： Viral clearance study、Viral safety evaluation

資料來源： [Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin Q5A \(R2\)-Draft Version](#)

- 重點內容：
1. 本指引草案為 Q5A(R1)的再編修，因應新興生物技術以及科學知識發展，納入新穎的生物製劑種類、分子檢測方法 (molecular methods)以及先進製程的內容，並導入病毒清除能力之既有知識的原則。本文針對再編修之新增內容整理。
 2. 新增適用本指引的生物製劑種類，包括腺相關病毒 (adeno-associated virus, AAV)之基因治療載體和病毒載體衍生的重組蛋白。
 - (1) 於附錄 7 說明此新增生物製劑種類的特殊考量，係根據基因工程技術衍生之病毒載體，以及病毒載體衍生之生物製劑的製造技術與病毒汙染風險，建議適當的病毒管控策略，以及病毒清除步驟和確效的可行方案。
 3. 建議儘可能避免使用人類或動物衍生的原物料，例如：人類血清、胎牛血清或豬胰蛋白酶。若必須使用，則須有相關資料支持其適用性，例如：原物料之來源國家和來源組織、原物料製備過程之病毒清除步驟、以及原物料執行之病毒檢測項目。
 4. 反轉錄病毒檢測依細胞株特性有不同考量。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

- (1) 若細胞株已知具反轉錄病毒顆粒，則反轉錄酶之聚合酶鏈反應 (polymerase chain reaction, PCR) 分析可能不需要，應以穿透式電子顯微鏡 (transmission electron microscopy, TEM) 檢測反轉錄病毒顆粒，並以容許感染細胞株進行反轉錄病毒傳染力試驗確認其感染力。
 - (2) 若細胞株未知具反轉錄病毒顆粒，須以 TEM 和反轉錄酶之 PCR 分析之，若任一結果呈陽性，應以反轉錄病毒傳染力試驗進一步確認。
 - (3) 若使用新的細胞株且內生性反轉錄病毒之風險未知，則風險評估下，可用誘導試驗 (induction studies) 進行反轉錄病毒傳染力試驗，以探討潛藏 (latent) 之 DNA 或 RNA 病毒。
5. 建議外來病毒檢測可使用新穎或偵測範圍廣泛的分子檢測方法，例如：次世代定序 (next generation sequencing, NGS) 和核酸擴增技術 (nucleic acid amplification technique, NAT)。經適當評估下，分子檢測方法可補充或取代體外 (*In vitro*) 細胞培養試驗及/或體內 (*In vivo*) 動物試驗。
- (1) 若某些干擾的限制 (例如：檢品具細胞毒性)，使細胞培養法無法評估外來病毒，則 NAT 法可補充 *In vitro* 試驗，進行特定病毒之偵測。
 - (2) 基於 NGS 以生物資訊學之數據分析而可偵測特定病毒或廣泛病毒的特性。NGS 可取代 *In vivo* 試驗檢測未知或未預期之病毒；NGS 亦可取代或補充 *In vitro* 試驗檢測已知、未知或未預期之病毒；並且，NGS 可取代抗體生成試驗 (antibody production tests) 或其他特定病毒之 PCR 試驗檢測已知病毒。
 - (3) 應依分子檢測方法使用目的，申請者應提供適切之分析方法確效報告，若適用，亦應提供特定基質下之方法驗證報告。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

6. 建議製程應有兩個不同機轉且有效的病毒清除步驟，其中一個步驟應針對非套膜病毒 (non-enveloped viruses)。在兩次獨立試驗，且為 4 個 logs 病毒降低的再現結果，證實為有效的病毒清除步驟。
7. 開發商以相同生產平台技術製備相似的生物製劑，在基於製程對病毒清除能力的通盤了解，可引用先前已建立的製程知識，並可參考外部知識 (例如：文獻)來評估病毒清除能力。
 - (1) 附錄 6 中舉例說明，如何以先前知識減少特定產品之病毒清除確效。平台確效方法(platform validation approach)應說明先前知識或數據適用於新產品的理由依據，須進行製程各個步驟之製程參數與中間物的比對，分析關鍵因子和可能影響的程度。
 - (2) 若相關資料不足以支持，仍須執行特定產品之病毒清除確效。
8. 連續製程技術雖不同於批次製造，但仍可基於對製程的了解，以及科學性的風險研究進行病毒安全性評估。
 - (1) 對連續製程可能汙染來源 (包括起始物料、原物料和細胞培養期間導入)之風險、製程清除病毒能力以及病毒檢測效能來評估。並且，基於該評估建立外來病毒檢測時機與檢測頻率的管控策略，證實整個製程 (細胞培養和下游純化步驟)無病毒汙染。
 - (2) 病毒清除確效應考量連續製程可能發生的各種情境。例如：連續製程可能有不穩定的期間，像是製程開始、結束或短暫發生干擾，該期間若有病毒汙染，可能會一個短暫較高病毒含量的期間，應於病毒清除確效中考量此期間發生時的風險。