

# 腫瘍溶解性ウイルス製品の薬学研究と評価に関する 技術ガイドライン（試行）

国家医薬品監督管理局医薬品審査センター

2023 年 2 月

## 目次

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 一、前書き .....             | 4  |
| 二、適用範囲 .....            | 4  |
| 三、一般的原則 .....           | 5  |
| 四、リスク評価及び管理 .....       | 7  |
| 五、製造用材料 .....           | 9  |
| 1.出発原料 .....            | 9  |
| 1.1 ウイルスシード .....       | 9  |
| 1.2 プラスミド DNA .....     | 13 |
| 1.3 産生/パッケージング細胞 .....  | 13 |
| 2.その他の製造用材料 .....       | 16 |
| 六、製造工程 .....            | 17 |
| 1.工程の研究・開発 .....        | 17 |
| 1.1 原液の製造工程 .....       | 18 |
| 1.2 製剤の製造工程 .....       | 19 |
| 1.3 工程管理 .....          | 20 |
| 2.工程検証 .....            | 21 |
| 七、品質研究と品質基準 .....       | 22 |
| 1.品質研究 .....            | 22 |
| 1.1 同定と構造分析 .....       | 22 |
| 1.2 生物学的活性 .....        | 23 |
| 1.3 含有量 .....           | 24 |
| 1.4 純度、不純物および汚染物質 ..... | 24 |
| 1.5 その他の特性 .....        | 27 |
| 2.品質基準 .....            | 28 |
| 2.1 試験項目 .....          | 28 |
| 2.2 基準値 .....           | 29 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 2.3 分析法 .....           | 29 |
| 2.4 標準品/対照品 .....       | 30 |
| 八、外因性ウイルス病原体の検出と管理..... | 30 |
| 九、安定性試験.....            | 32 |
| 十、包装・密封容器システム.....      | 33 |
| 十一、用語解釈.....            | 34 |
| 十二、参考文献.....            | 34 |

## 一、前書き

近年、腫瘍溶解性ウイルスは、腫瘍免疫療法の分野における 1 種類の製品として広く注目されている。主に腫瘍細胞を溶解し、体内の自己免疫を活性化することによって役割を果たす。技術の継続的な発展と研究の深化により、腫瘍細胞に対する腫瘍溶解性ウイルス製品の選択性と有効性は継続的に改善され、正常細胞への影響はさらに減少し、製品の安全性はさらに改善される。その後、腫瘍溶解性ウイルス製品の種類は急速に増加しており、製品の種類によって、遺伝子設計、製造工程、および品質管理の点で違いがある可能性がある。本ガイドラインは、そのような製品の研究、開発、および評価を標準化し、導くために策定されている。

本ガイドラインは、現在の技術発展と科学的理解に基づき、腫瘍溶解性ウイルス製品の薬学研究に対する提案と一般的な技術要件を提示しており、特定の品種の適用可能性は、「具体的な問題を具体的に分析する」原則に従う必要がある。製品の研究開発の過程では、製品研究開発の実際の状況に応じて、他のより適切または効果的な方法を採用することもできるが、それらは医薬品の研究開発の規則に準拠し、科学的かつ合理的な根拠を提供する必要がある。

本ガイドラインは、主に製品の上市申請段階における薬学研究を対象として策定されたものである。製品の臨床試験段階における薬学研究は、各段階の研究開発の特徴や研究目的に応じて、本ガイドラインを参考に段階に応じた研究を行うことができる。

## 二、適用範囲

本ガイドラインにおける腫瘍溶解性ウイルス製品には、野生型、弱毒型、または遺伝子組み換えを通じて複製能を持つウイルス製品が含まれる。このような製品は、腫瘍細胞に選択的に感染したり、腫瘍細胞内で選択的に複製して腫瘍細胞を溶解したり、同時に外来遺伝子を発現させて対応する機能を改善したり、身体を刺激して免疫応答を生成することにより

治療目的を達成したりすることができる。

### 三、一般的原則

腫瘍溶解性ウイルス製品の研究開発および申請は、薬物管理に関する現行の法律および規制の要件に準拠する必要がある、ヒト用の腫瘍溶解性ウイルス製品の製造は、「医薬品生産品質管理規範」（GMP と略称）の基本原則と関連要件に準拠する必要がある。同時に、腫瘍溶解性ウイルス製品の研究開発、製造、使用、および廃棄は、バイオセキュリティに関連する法律・規制を遵守する必要がある。

#### 1. 一般的要求事項

腫瘍溶解性ウイルスは、一般に複製能を持つ生きたウイルスであり、遺伝子設計、製造工程、品質研究と管理、保管と輸送、臨床使用において多くの課題に直面しているため、医薬品開発段階と併せて対応する研究を実施すべきである。安全性を確保するために、製造用材料、製造工程管理及び/又は最終製品などの段階から、外因性要因による汚染のリスクを厳密に管理しなければならない。ウイルスの複数回の継代後の遺伝子配列及び/又はアミノ酸配列の変異のリスクに注意を払い、十分に評価し、合理的な方法と手段を使用して監視し、製品のライフサイクル全体の安全性を確保する必要がある。腫瘍溶解性ウイルス製品の特別な有効成分により、製造プロセス中の汚染および/または交差汚染のリスクの評価と管理、および製品の製造、保管と臨床使用中の人員、動物・植物、微生物と環境に対する潜在的なリスクの評価と管理にも注意を払う必要がある。

#### 2. 異なる研究開発段階の考慮事項

腫瘍溶解性ウイルス製品の研究開発は、医薬品の研究開発の一般的なルールに従い、研究開発サイクル全体を通じて徐々に改善する戦略を採用すべきである。

臨床試験の段階では、臨床試験で使用する医薬品の安全性を確保するため、医薬品の安全性に関する問題に焦点を当てる。通常の場合では、臨床試験で使用する医薬品の品質は、非臨床研究で使用する医薬品の品質よりも劣ってはならない。また、製品の特性と合わせて、次の点に注意しなければならない。例えば、ウイルス自体の安全性は、ウイルスの由来、構築/スクリーニング、継代履歴と検証、および必要な安定性試験の観点から総合的に検討する必要がある。外因性要因は、腫瘍溶解性ウイルス製品にとって特に懸念される管理項目の 1 つであり、ウイルスの構築/スクリーニング、出発原料（ウイルスシード、産生/パッケージング細胞など）、製造プロセスで 사용되는可能性のある動物/ヒト由来の材料、製造プロセス管理及び/又は最終製品などの側面から総合的な考慮し、外因性要因による汚染を回避する必要がある。同時に、臨床試験で使用する医薬品の製造工程の予備確認を行い、予備的な中間体管理項目と基準を設定すべきである。関連する品質研究を実施し、必要な方法の確認を行い、臨床品質基準を確立し、臨床試料の品質を保証する。臨床試験をサポートし、包装および密閉容器の適用性を評価できるはずの予備的な安定性試験を実施する。

臨床試験中は、臨床被験者の安全上のリスクを増加させないことを前提として、プロセスの最適化と質の高い研究を迅速に推進し、初期の薬学研究開発データが後期の臨床試験の実施をサポートできるようにする。製品の品質特性と製造工程の理解が継続的に深まり、臨床試験データと製品の品質特性との間の相関分析が継続的に蓄積されるにつれて、プロセス手順、主要なプロセスパラメーター、および重要品質特性を徐々に確認し、製造工程管理項目および受け入れ基準を確立し、品質研究と品質基準を改善する。原則として、検証的臨床試験の前に、製造工程と処方、製造場所、主要な製造用材料のソース、および製品の品質基準を確認することを勧める。製造工程は基本的に安定しており、工程の規模と管理は商業生産

に匹敵する必要がある。製品の安全性と有効性に影響を与える可能性のある重大な薬学的変更は、検証的臨床段階または検証的臨床試験の後、可能な限り避ける必要がある。

上市申請段階では、製品特性、製造工程、品質属性の詳細な調査とデータ蓄積に基づいて、製品の重要品質特性と主要なプロセスパラメータを決定し、包括的なプロセス検証を完了し、商業生産工程と処方箋を決定する。品質基準には、試験項目、分析法、基準値を明確にしなければならない。分析方法を全面的に検証され、根拠に基づいて基準値を設定する必要がある。安定性試験および包装と密閉容器システムの適合性研究は、代表的なサンプルを使用して実施し、研究内容とデータは完全かつ包括的でないといけない。

#### 四、リスク評価及び管理

腫瘍溶解性ウイルス製品には多くの種類があり、遺伝子設計、生物学的特性および作用メカニズムは複雑であり、使用される産生/パッケージング細胞の種類は多様であり、製造工程および品質研究もそれぞれであるため、異なる種類の腫瘍溶解性ウイルス製品については、品質リスク特性に基づいて対応する制御手段を策定することができる。

腫瘍溶解性ウイルス製品の品質に関連するリスクには、一般に次の側面が含まれる。

##### 1. 製造用材料

(1) ウイルスの感染性、病原性、毒性に関する不十分な研究と理解、および対応するリスク管理措置の欠如によってもたらされるリスク

(2) ウイルスの遺伝子組み換え及び/又は複数回の継代によるウイルスの遺伝子変異のリスク、および細胞ゲノムへのウイルス遺伝子の挿入による発がん性のリスク

(3) 細胞マトリックスに関する不十分な知識、不完全な検証項目、および腫瘍細胞、宿主細胞由来 DNA、宿主由来タンパク質による残存リスク

(4) 製造工程で添加される製造用原料、特に動物/ヒト由来材料の外因性要因の不完全な制御によるリスク

(5) ヒト用の新しい添加剤の安全性と免疫原性のリスク

## 2.製造工程

(1) 製造工程に関わる作業により、ウイルスの物理的および化学的性質や生物学的活性に悪影響を及ぼすリスク

(2) 製造プロセス中の汚染/交差汚染のリスク

## 3.品質研究

(1) 品質研究プロジェクトの不完全によってもたらされるリスク

(2) 分子バリエーション、不完全にパッケージングされたウイルス（非エンベロープウイルス粒子、中空ウイルス粒子など）、誤パッケージングされたウイルス粒子、不活性なウイルス粒子、ウイルス粒子の凝集体、生物学的活性などの限られた分析法またはより大きな変動性によってもたらされるリスク

上記の品質関連リスクに基づき、対応するリスク管理戦略を策定しなければならない。例えば、製造用材料のリスクについて総合的な研究とリスク評価を行い、製造工程に対する十分な研究と検証を行い、異なるウイルスの特性に基づいて全面的な品質研究と品質管理を実施し、品質管理方法に対する全面的な検証を行い、包括的な安定性試験と包装容器の適合性研究を実施し、合理的な廃棄方法の設定、適切な生物学的保護条件下での製品の処分など、さまざまな方法を使用して環境および人へのリスクを軽減する。

## 五、製造用材料

本ガイドラインにおける製造用材料とは、主に腫瘍溶解性ウイルス製品を製造するために使用される物質または材料を指し、出発原料（ウイルスシード、産生/パッケージング細胞など）、製造プロセスで使用または追加される原材料（培地およびその添加成分、精製試薬など）、添加剤、および製造消耗品（培養バッグ、リザーバーバッグ、ピペットチューブ、膜フィルターなど）などを含む。製造用材料は、製品の安全性と有効性に直接関係しており、適切で標準化された品質管理システムを確立し、「中国薬局方」などの関連要件に従ってリスク評価と品質管理を実施する必要がある。

### 1. 出発原料

#### 1.1 ウイルスシード

##### 1.1.1 ウイルス選択に関する一般的な考慮事項

ウイルスの選択は、一般に、臨床応用の目的、安全性（ウイルス研究履歴、疫学データ、分子構造、既往使用経験と *in vivo* での安全性データ、ウイルスベクター設計の成熟度と研究基盤など）、*in vivo* での作用メカニズム、生物学的特性（病原性、宿主範囲、腫瘍指向性特性）および製造工程規模のスケラビリティが十分に考慮される。現在十分に理解されていないウイルスを開発に使用した場合、安全上のリスクを総合的に評価し、対応する対策を策定する必要がある。腫瘍溶解性ウイルス製品の開発に一般的に使用されるウイルス源には、野生型ウイルス、弱毒型ウイルス、および遺伝子組み換えウイルスが含まれている。

野生型ウイルスや弱毒型ウイルスを製品開発に使用する場合、ウイルスの由来、スクリーニング、弱毒化操作、継代履歴を明らかにし、ウイルスの構造や作用メカニズム、宿主範囲、人への病原性、ウイルス継代の安定性などに関する研究とリスク評価を行う必要がある。また、弱毒型ウイルスは、その弱毒化操作と弱毒化対象を組み合わせる病原性評価試験を行う

必要がある。

遺伝子組み換え技術を製品開発に利用する場合は、最初のウイルスの由来、培養状態（該当する場合）、継代履歴（該当する場合）、最初のウイルスの遺伝情報などを明らかにする必要がある。遺伝子組み換えの過程では、工具の選択と設計、操作プロセス、およびスクリーニング方法を適切に検討し、スクリーニング結果と組み合わせてそれらの合理性を説明する必要がある。研究結果は、遺伝子組み換えの期待される目的、例えば、遺伝子サイレンシングや発現などを達成したかどうか、遺伝子組み換えをした後、ウイルスが感染活性、複製特性、毒性および病原性に関して予想外の影響を与えるリスクがあるかどうか、および腫瘍溶解性ウイルス製品開発の品質要件を満たしているかどうかを説明する必要がある。

#### 1.1.2 ウイルス遺伝子組み換えの設計に関する一般的な考慮事項

ウイルス遺伝子組み換えは、通常、正常細胞の致死率の低下、腫瘍細胞ターゲティングの強化、腫瘍微小環境の最適化、および安全性と有効性の向上を目的としている。一般的な遺伝子組み換えには、次のものが含まれる（ただし、これらに限定されない）。

- (1) 正常な細胞での複製に比較的重要なウイルスコーディング遺伝子の変異
- (2) ウイルスの初期遺伝子発現を制御するための腫瘍特異的プロモーターの挿入
- (3) ウイルスの組織指向性またはウイルスの細胞への侵入法の変更
- (4) ウイルスゲノムへの外来遺伝子の挿入など
- (5) ウイルス自体の免疫原性と抗原性を低下させるためのウイルス外殻タンパク質の改変と修飾

それに対応して、ウイルスの遺伝子組み換えは、一般的に次の側面に注意を払う必要がある（ただし、これらに限定されない）。

(1) 神経毒性遺伝子、潜在的ながんリスク遺伝子など、ウイルス内の安全性に関連する病原性の原因となる遺伝子を削除または変異させる。

(2) 製造用ベクターとパッケージング細胞間の相同配列を減らし、パッケージングプラスミド間の相同配列を減らす。製造用ベクターとヒト感受性ウイルスまたは内在性ウイルスとの間の相同配列を減らすことによって、復帰突然変異または相同組換えのリスクを低減する。

(3) 遺伝子組み換え後のウイルスの遺伝的安定性に関する研究を行い、遺伝子組み換えをした後の遺伝子の安定性に特に注意を払い、配列変異によって導入される潜在的な安全性リスクまたは有効性に対する影響を評価する。

(4) 遺伝子組み換え後のウイルスの増殖特性、腫瘍細胞に対する選択性および感染特性、細胞内複製能、および神経毒性（該当する場合）の変化を研究する。

### 1.1.3 ウイルスシードロットの確立と検証

製品品質の一貫性と安定性を確保するために、製造用ウイルスは、シードロットシステムによって管理される必要がある。ウイルスシードロットの確立中に、ウイルスのモノクローナルスクリーニングのための合理的なスクリーニング技術を使用する。最初のウイルス、プラスミド DNA、およびパッケージング細胞など、ウイルスシードロットの確立に使用される可能性のある原材料は、適切な研究と品質管理を行う必要がある。

ウイルスシードロットが確立された後、対応する検証を実施しなければならない。検証項目は、「中国薬局方」またはその他の一般的な技術ガイドラインの関連規定に準拠する必要がある。対応する検証項目は、ウイルスシード自体の特性に従って設定する必要がある。一般に、検証項目には、同定（遺伝子配列、血清型、電子顕微鏡形態など）、ウイルス力価、外因性要因（細菌、真菌、マイコプラズマ、マイコバクテリア[該当する場合]、ウイルスなど）、最初のウイルス（または野生型ウイルス）、機能試

験（腫瘍選択性、ウイルス複製能、腫瘍細胞を溶解/殺す能力など）、抗ウイルス薬感度（該当する場合）、標的タンパク質の同定と機能試験（該当する場合）、ウイルスの物理的特性（該当する場合）などが含まれている。

ウイルスシードロット保存容器、凍結保存剤、および凍結保存条件は、研究によって確認する必要がある。シードロットのレベル（レベル 2 またはレベル 3 のシードロット）と数量は、製造の要件を満たさなければならない。

#### 1.1.4 ウイルスシードロットの安定性

継代プロセス中のウイルスの遺伝的安定性と生物学的特性の安定性を確保するために、標準的な継代安定性研究をウイルスシードロットで実施する必要がある。継代研究条件は、実際の製造条件を満たしているか、代表的なものでなければならない。研究項目は、全ゲノムシーケンシングをカバーし、特定の遺伝子配列分析、製品品質（ウイルス力価、腫瘍細胞を溶解/殺す能力など）、標的タンパク質の同定と機能試験（該当する場合）、最初のウイルス（または野生型ウイルス）などに焦点を当てることを勧める。継代安定性試験の結果によると、ウイルスシードロットの限定継代数は合理的に作成され、実際の製造プロセスで限定される。一部のウイルスは、複数回の継代後に遺伝子配列やアミノ酸の変異さえも起こしやすいことに注意する必要があるため、ウイルスの分子バリエーションに関する研究を強化することが推奨される。一般的には、マスターシードと生産限界継代ウイルスについてゲノムワイドな解析を行い、複数回の継代後のウイルスの遺伝子配列やアミノ酸配列の変化に注意する必要がある。高感度で定量可能な検出方法を使用し、ウイルスの全ゲノムに関するすべての変異を特定し、形質転換領域またはコーディング領域の遺伝子変異に特に注意を払い、製品の安全性と有効性に対する変異の影響を十分に評価することができる。

さらに、保存中のウイルスシードロットの安定性を確保するために、標準化された方法で保存安定性試験を実施する必要がある。

## 1.2 プラスミド DNA

プラスミド DNA を使用してウイルスシードを調製でき、腫瘍溶解性ウイルスは、一過性トランスフェクションによって生成することもできる。研究により、さまざまなプラスミド DNA の由来、配列情報、主成分、機能を確認する。

通常、ウイルスシードを調製するためのプラスミド DNA は、構築プロセス中に一回使用され、一般に細菌シードロットを確立する必要はない。従って、操作中に外因性要因による汚染のリスクを回避しながら、プラスミド DNA シーケンスの完全性と精度を確認する必要がある。組換えウイルスシードは、モノクローナルスクリーニング、バンキング、検証などが必要である。詳細は上記を参照してください。

一過性トランスフェクション法は、腫瘍溶解性ウイルス製品のプラスミド DNA を生成するために使用される。一般に、製造用の細菌シードロットを確立する必要がある。特定の要件については、「*In vivo* 遺伝子治療用製品の薬学研究と評価に関する技術ガイドライン（試行）」を参照してください。

## 1.3 産生/パッケージング細胞

### 1.3.1 産生/パッケージング細胞の選択に関する一般的な考慮事項

本ガイドラインの産生/パッケージング細胞は、ウイルスの培養に使用される細胞を指し、一般にウイルスシードの構築に使用される細胞基質とウイルス産生に使用される細胞マトリックスを含む。二つの細胞マトリックスは同じまたは異なる可能性がある。原則として、産生/パッケージング細胞の選択と使用は、適用性と安全性を確保するため、明確なソース、明確な歴史的培養プロセス、制御可能なリスク、および包括的な検証の要件を満たす必要がある。細胞マトリックスを選択する際には、次の点を考慮する

ことができる（ただし、これらに限定されない）。

- (1) 細胞種と組織の源
- (2) ウイルスに対する細胞の感受性およびウイルスを安定して産生する能力
- (3) 細胞の特性および包括的な検証の実現可能性
- (4) 製造工程の利便性と実現可能性
- (5) 下流の精製プロセスで危険因子を除去できる可能性、達成された安全レベル、および使用経験など

現在、腫瘍溶解性ウイルス製品の開発に適用できる多くの種類の産生/パッケージング細胞があり、例えば、正常細胞集団の連続継代によって確立された細胞系/株（Vero など）、腫瘍細胞系/株（Hela、A549 など）、発癌性遺伝子を含む継代細胞系/株（HEK293 など）など。内因性ウイルスを含む細胞マトリックスの使用は原則として避けるべきであり、ウイルス生産に本当に必要な場合は、十分な安全性評価研究データを提供する必要がある。該当する場合は、内因性ウイルスと腫瘍溶解性ウイルスの物理的および化学的性質の違いを組み合わせ、製造工程でウイルス除去/不活性化ユニットを設定し、製品または収穫液段階でそのような内因性ウイルスの高感度検出法を確立することも必要である。腫瘍細胞または腫瘍遺伝子を保有する細胞株は、腫瘍形成または腫瘍原性のリスクが高いため、慎重に選択することを勧める。腫瘍形成性細胞を使用する場合、使用の必要性、合理性、および安全性は、臨床上のリスクベネフィット、投与経路、不純物（残存生細胞、残存腫瘍原性遺伝子断片など）を除去する製造工程の能力と組み合わせて評価される必要がある。腫瘍原性細胞の使用は一般的に推奨されない。新型細胞マトリックス及び新しい細胞株/系については、「中国薬局方」の関連要件を参照して、関連する安全上のリスク（腫瘍形成または腫瘍原性など）を評価し、対応する研究を実施することを勧める。

生産のニーズに応じて、細胞マトリックスの遺伝子組み換えをした場合（ウイルスタンパク質の付与、ウイルスの複製またはパッケージングの許可など）、遺伝子組み換えの必要性和組み換え方法の適用性を考慮する必要がある。組み換えプロセスは追加の安全性リスクを増加させてはならず、組み換え遺伝子の選択は、ウイルスパッケージングプロセス中の組換えのリスクを回避または低減するように努めるべきである。

### 1.3.2 産生/パッケージング細胞のバンキングと検証

製品品質の安定性を確保するために、産生/パッケージング細胞のバンクを構築して管理しなければならない。細胞バンクの作成と検証は、「中国薬局方」「生物由来製品の生産と検証のための動物細胞の調製と品質管理」および ICH Q5D の関連要件に準拠する必要がある。検証項目には一般的に、同定、細胞数および生存率、腫瘍形成及び/又は腫瘍原性（該当する場合）、外因性要因などが含まれる。

遺伝子組み換えにより樹立された安定継代細胞系/株については、上記の検証項目に加えて、遺伝子配列、組み換え部位、コピー数、発現レベル等の遺伝子組み換えの結果についても調査・確認する必要がある。

### 1.3.3 産生/パッケージング細胞の安定性

産生/パッケージング細胞が継代プロセス中に期待される品質の腫瘍溶解性ウイルスを安定して産生できることを確認するために、産生/パッケージング細胞は標準化された継代安定性試験を実施する必要がある。継代安定性試験の条件は、商業生産工程を表すかシミュレートする必要がある、その研究項目には、一般に、同定、外因性要因、細胞増殖特性、ウイルス生産能力、ウイルス製品の品質などを含めるべきである。新しく確立された細胞株の継代安定性試験では、細胞の継代に伴う腫瘍形成及び/又は腫瘍原性のリスクの増加にも注意を払わなければならない。遺伝子組み換えにより樹立された細胞系/株の継代安定性に関する研究では、遺伝子配列、コピー数、タンパク質発現安定性など、継代過程における遺伝子組み換え部分

の安定性にも注意を払わなければならない。継代安定性試験の結果によると、合理的な限界継代数を確立し、実際の生産プロセスで制限する必要がある。

また、細胞バンクの保存安定性に関する標準化された研究を実施し、合理的な保存安定性調査計画を策定し、長期保存中の細胞生存率、細胞増殖特性、およびウイルス生産能力の変化に注意を払う必要がある。研究結果に基づいて細胞バンクの保存条件を決定する。細胞バンクは、提案された保存条件の下で生産ニーズを満たすことができる。

## 2.その他の製造用材料

その他の製造用材料とは、上記の出発原料以外の製造に使用される原材料を指し、例えば、培地、細胞培養および製造における添加成分、精製試薬、添加剤、および製造プロセスで使用される主要な消耗品などである。

その他の製造用材料の品質は、意図された用途を満たす必要があり、それらの選択は、それらのソース、組成、使用目的および品質管理条件などを考慮する必要がある。最終製品またはプロセスの最も適切な段階で、製品の品質に影響を与える可能性のある原材料の残留物について調査とリスク評価を実施し、必要に応じて監視のための合理的な制限を設定する必要がある。

原則として、動物/ヒト由来の材料（ウシ血清、トリプシンなど）または製品に意図しない影響を与える可能性のある原材料（酵素、抗体、サイトカイン、血清、抗生物質、溶解剤、ウイルス安定剤など）の使用は、製造プロセス中に可能な限り回避する必要がある。研究では、その使用の必要性、合理性および安全性を十分に評価し、使用段階および投与量を明確にし、その使用目的を説明し、サプライヤーの試験報告書と安全性評価に基づいて合理的な企業内部統制基準を策定する必要がある。一部の重要な原材料の検出基準が微生物限界である場合は、安全性をさらに確保するために、使用前に滅菌濾過を行うことを勧める。ウシ血清、動物トリプシンな

どについては、可能であれば、成分が明確な血清代替物または組換え由来の製品（組換えトリプシンなど）に置き換えることを勧める。研究結果に基づき、使用が必要と考えられる場合は、そのソース（使用動物は伝染性疾病の発生していない地域由来であるかどうかなど）、製造工程（ガンマ線照射を行っているかなど）、品質基準（総合的な外因性要因の検出を行うかどうかなど）、TSE/BSE リスクを十分に評価し、企業の内部統制基準を策定する必要がある。さらに、ペニシリンなどの  $\beta$ -ラクタム系抗生物質、ストレプトマイシン、および臭化エチジウムなどの他の毒性試薬を製造プロセスで使用してはならない。

添加剤の関連要件については、「六、製造工程」の「1.2.2 添加剤」を参照してください。

単回使用バイオリアクター、ピペットチューブ、単回使用液体分配バッグ/リザーバーバッグ、単回使用滅菌フィルター/フィルターメンブレンパックなど、製造プロセスで使用される主要な消耗品は、安定した物理的または化学的特性を持ち、直接接触する溶液や中間生成物との適合性が良好でなければならない。消耗品や容器の安全性を、消耗品の材質、使用段階、サプライヤーの試験報告書、生体適合性試験などと組み合わせて総合的に評価する。

## 六、製造工程

### 1. 工程の研究・開発

製造工程の開発は、製品に対する既存の認識、研究基盤とリスク評価、および工程パラメータと製品の重要品質特性の相関性に基づき、工程手順と重要な工程パラメータを徐々に確立する。

工程開発には、工程の最適化と調整を伴うことが多く、これらの変更が製品の品質に与える影響を十分に評価し、対応する同等性研究を実施する必要がある。ICH Q5E などの関連ガイドラインの要件を参考できる。臨床試験の初期段階では、製造工程が完備中でロット数が少ないため、限られたロットでの研究結果に基づいて同等性研究を比較することが可能であるが、変更による製品の安全性（不純物の残留など）、力価、純度、生物学的活性などの関連品質特性への影響に注目する必要がある。研究開発プロセスが進歩し続け、製品の製造工程と品質特性に対する認識が深まり続けるにつれて、同等性研究は、一般に工程性能（工程パラメータとプロセス管理）、リリース試験、拡張特性と安定性試験などを含む、より包括的である必要がある。現在の限られた知識のために、一部の分析法の変動性は大きくなる可能性があり、重要品質特性と臨床的有効性との相関性が明確ではないか、確立するのが困難であるため、薬学的比較可能性に大きな不確実性をもたらす。その故、研究で観察された品質の違いに対して十分な評価を行うことが推奨される。既存の認識またはプラットフォームの経験により、製品の安全性および/または有効性に対する品質特性の違いの影響を予測できない場合は、非臨床および/または臨床ブリッジング試験をさらに検討することを考慮しなければならない。

## 1.1 原液の製造工程

現在一般的な原液の製造工程には、細胞培養、ウイルス感染、ウイルス回収、ウイルス精製などの一連の操作プロセスが含まれる。研究にあたっては、ウイルスと製造用細胞の特性に合わせて適切な培養方法を採用するとともに、ウイルスの品質制御性、プロセスのスケラビリティ、技術成熟度、プロセス操作の利便性などを考慮して原液の製造工程を設計し、策定しなければならない。

十分な工程研究と開発を組み合わせ、培養時間、培養温度、細胞密度、ウイルス感染多重度（MOI）またはプラスミドトランスフェクション比（該当する場合）、ウイルス回収条件などの細胞培養と回収工程に関するパラメータを決定し、合理的な工程パラメータ範囲を作成する。一般的に、ロット間の製品品質の一貫性を確保するために、ウイルスを接種・培養する時に、同じワーキングシードロットは研究に基づき、一定範囲のMOIに従って接種・培養を行う必要がある。精製プロセスは、ウイルスの物理的および化学的性質、ウイルス活性及び不純物除去効果などを十分に考慮した上で開発と研究を行い、その研究結果に基づき、工程手順と工程パラメータを決定する必要がある。

## 1.2 製剤の製造工程

### 1.2.1 製剤の処方に関する研究

品質研究と安定性試験を組み合わせ、添加剤の種類、投与量などをスクリーニングする際、研究プロセス中のウイルス力価、純度、生物学的活性、不溶性微粒子、不溶性異物などの品質特性の変化に注目することを勧める。製剤の種類が凍結乾燥剤の場合、凍結乾燥と再構成後のサンプルの外観、pH値、水分などの品質特性の変化を調べる必要がある。腫瘍溶解性ウイルス製品は低温凍結条件で保存されることが多いため、製剤処方には通常、凍結保護剤、凍結乾燥保護剤などの機能性添加剤が含まれている。処方スクリーニング研究においては、凍結保護剤と凍結乾燥保護剤の種類と投与量についての研究を十分に行うことを勧める。製品の安定性を確保することを前提に、できるだけ成分が明確で、品質が制御可能で、安全性のリスクが低い添加剤を選択する。

### 1.2.2 添加剤

製剤添加剤の品質は、期待される機能を満たし、「中国薬局方」通則にある「生物由来製品の製造用原料及び添加剤の品質管理」の関連要件を満たさなければならない。

添加剤の選択と投与量は、適切な製剤処方に基づいて十分なスクリーニング研究と開発を実施する必要がある。処方には、動物/ヒト由来添加剤の使用を可能な限り避ける必要があり、使用しなければならない場合は、その使用の必要性、安全性と合理性を証明するために十分な調査を実施しなければならない。処方に新たな添加剤を使用する場合、製造工程、品質、安定性などについて十分な研究を行い、サプライヤー審査などをしっかりと行い、対応する品質基準/内部統制基準を策定し、「新薬用添加剤の非臨床安全性評価ガイドライン」を参照して関連する研究を行わなければならない。

### 1.2.3 製剤工程に関する研究

製剤製造工程とは、一般に、原液の精製または原液の調製（該当する場合）から最終製剤までのプロセスを指す。製剤工程の研究では、調製、滅菌・ろ過（該当する場合）、充填・凍結乾燥（該当する場合）などの操作手順を考慮、工程開発と研究を組み合わせ、合理的な工程手順とパラメータ範囲を策定する必要がある。腫瘍溶解性ウイルスは複製能を持つ生きたウイルスであるため、製造プロセスでの伝播リスクを低減するために、できるだけ密閉充填法を採用することを勧める。また、製剤の製造規模は原液の製造規模と一致し、異なるロットの原液を混合して半製品または最終製品を調製する状況を回避するように努めることを勧める。ウイルスの物理的性質に限られ、工程手順で滅菌・ろ過操作を行うことができない場合があり、その時、製造用原料の品質管理と製造工程の管理を強化し、汚染のリスクを管理するための対応する措置を策定しなければならない。

## 1.3 工程管理

工程の再現性と製品品質のロット間の一貫性を確保し、製造プロセスに

おけるリスク調査を強化するために、合理的な工程管理項目と受け入れ基準を策定しなければならない。工程管理項目は、細胞継代数、細胞密度、細胞生存率、ウイルス力価、純度と不純物、生物学的活性などの工程特性と製品特性を組み合わせ、総合的に考慮して決定しなければならない。さらに、工程管理では、微生物安全性に関する項目の検出と制御にも注目しなければならない。製造工程の適切な段階で、微生物限度または無菌性、エンドトキシン、外因性ウイルス病原体、マイコプラズマなどの安全性項目の監視を行うことを勧める。一部の工程管理項目は、迅速な検出方法を採用する必要があるとき、十分な研究と検証を行い、「中国薬局方」の方法と比較研究を行うことを推奨する（該当する場合）。

## 2. 工程検証

工程検証の目的は、決定された製造工程が、提案された工程手順とパラメータに従って、期待される基準を満たす製品を継続的かつ安定的に製造できるかどうかを証明することである。一般的には、商業生産工程が決定された後、代表的な商業生産工程と規模を使用して上市申請前の規範的な工程検証を行い、上市申請時に完全な工程検証報告書を提供する必要がある。検証研究のロット数は工程の複雑さ、工程の可変性のレベル、初期の工程研究の十分性とデータの蓄積レベル、および製造工程に対する認識のレベルなどと組み合わせて総合に考慮しなければならない、一般的に 3 ロット以上であり、その他の特殊な状況がある場合、事前に監督管理機関と連絡を取ることを勧める。検証研究の結果は、工程のロバスト性、制御可能性、およびプロセス管理項目と合否判定基準の設定の合理性を証明できるはずである。さらに、検証研究には、培地/緩衝液の調製と保管条件の検証、クロマトグラフィー充填剤の使用寿命の検証、滅菌・ろ過の検証、無菌工程のシミュレーション検証、主要な原材料の滅菌性能の検証などが含まれる可能性があるが、これらに限定されない。製造プロセス中に中間体の一時保管に関わる場合は、その一時保管条件と時間を裏付ける検証デー

タを提供しなければならない。

## 七、品質研究と品質基準

製品の研究開発のプロセスでは、製品の品質に関する包括的、体系的かつ詳細な研究を行い、科学的、合理的かつ実行可能な品質基準を策定し、それらを継続的に改訂・改善し、その安全性と有効性を確保しなければならない。

### 1.品質研究

品質研究では、代表的な工程ロット（非臨床研究ロット、臨床研究ロット及び/又は商業化工程ロットなど）及び適切な製造段階のサンプル（出発原料、工程中間体、原液、製剤など）を研究対象とし、物理的・化学的、生物学及び免疫学などの一連の分析法を用いて研究を行う必要がある。研究項目は、包括的かつ十分である必要があり、製品の安全性と有効性に関連する可能性のあるすべての品質項目を可能な限りカバーする必要がある。これには、一般的に、同定と構造分析、生物学的活性、含有量、純度、不純物と汚染物質、およびその他の特性が含まれる。

#### 1.1 同定と構造分析

さまざまな技術手段と方法を使用してウイルスゲノム、ウイルス形態と構造などを同定することを勧める。ゲノムレベルは、シーケンシング、制限エンドヌクレアーゼ、PCR などの方法を使用して、ウイルスゲノム、標的遺伝子または調節遺伝子の特定の配列を確認することができる。一般的には、制限エンドヌクレアーゼや PCR などの方法では特定の特徴的な配列しか確認できず、全ゲノム配列中のその他の予期外の突然変異に関する情報が得られないため、代表的な製造工程のいくつかのロットで全ゲノムシーケンシングを行うことを推奨する。シーケンシングにおいては、遺伝子配列または遺伝子座の突然変異を発見した場合、突然変異の原因を分析し、製品の安全性と有効性に対する分子バリエーションの影響を評価し、また、文献報告および/またはタンパク質の相互作用や機能への潜在的影響の

モデルに基づく評価することもできる。

ウイルスの形態と構造の同定は一般的に、粒子の完全性と蛋白質レベルで分析され、通常、ウイルス粒子の構造、粒子径分布などを分析するために電子顕微鏡を使用できる。タンパク質の同定は、タンパク質電気泳動、ウェスタンブロッティング、免疫中和試験（血清型同定）などで分析できる。

## 1.2 生物学的活性

製品の作用メカニズム、生物学的特性、遺伝子組み換えの目的などに基づき、*In vivo* での作用メカニズムを反映できる生物学的活性指標を確立する。製品設計に複数の機能がある場合、それぞれに対応する活性検出方法を確立し、活性と製品作用メカニズムとの相関性に基づいて、品質リリース試験項目として、1 つまたは複数の適切な活性検出方法を決定することを推奨する。生物学的活性は、代表的な感受性腫瘍細胞に対する腫瘍溶解性ウイルス製品の毒性/溶解作用および/または細胞内でのその複製能力などを検出するための *in vitro* 法によって、または動物/ヒト腫瘍細胞の初代培養物によって検出することができる。*In vitro* 実験が腫瘍溶解性ウイルス製品の *in vivo* での効果を十分に反映できない場合は、動物の *in vivo* 検出方法が考慮される場合がある。一部の腫瘍溶解性ウイルス製品では、生物学的活性測定において、導入遺伝子の発現レベルと生物学的特性と組み合わせで定量的かつ定性的な分析を行う必要もある。生物学的活性分析においては、測定対象サンプルの相対的な力価を標定したり、測定対象サンプルの IC<sub>50</sub> 値を計算するために、適切な標準品を設定および使用する必要がある。

### 1.3 含有量

腫瘍溶解性ウイルス製品は、ウイルスの総粒子数、ゲノムコピー数、構造タンパク質含有量などの物理的力価、感染力価などの測定によりウイルス含有量を決定することができる。物理的力価は、物理的、生物物理的などの方法で粒子の物理量を測定するか、またはウイルス粒子内の分子量とコピー数が既知のいくつかの代表的な構造タンパク質を測定することにより、ウイルス粒子数を評価することができる。感染力価は、プラーク形成単位（PFU）、50%組織/細胞培養感染量（TCID<sub>50</sub>/CCID<sub>50</sub>）などの細胞に基づく *in vitro* 測定法を用いることができる。感染力価測定用細胞の選択は、ウイルスベクターの宿主範囲と組織親和性を考慮し、感受性が高く適切な細胞系/株を選択する必要がある。測定用細胞は、バンキングおよび管理される必要がある。「中国薬局方」の関連要求に従い、細胞バンクに対して全面的な検定を行わなければならない。また、物理的力価と感染力価の比率を調査・モニタリングすることで、製品品質のロット間の一貫性と工程のロバスト性の調査・把握、および不純物含有量のモニタリングが可能となることが推奨される。

### 1.4 純度、不純物および汚染物質

ウイルス構造の複雑さ、継代プロセス中変異及び生物学的特性の変化の発生しやすさ、および異なるウイルスを特徴付ける研究手段の限定などから、単一の純度指標で測定することは困難である。そのため、製品の純度と不純物の研究には、ウイルス構造の特徴、製造工程の特徴などと組み合わせて適切な分析法と測定項目を選択し、合理的な基準値を策定しなければならない。

#### 1.4.1 製品関連不純物/物質

製品関連不純物/物質とは、一般に分子バリエーション、不完全にパッケージングされたウイルス（非エンベロープウイルス粒子、中空ウイルス粒子など）、誤パッケージングされたウイルス粒子、不活性なウイルス粒子、ウイルス粒子の凝集体などを含む、製造中に発生する製品関連の予想外の生成物を指す。一般的には、製品の安全性及び/又は有効性に影響を与える可能性のある物質は、工程関連不純物に分類され、適切な方法で残留量を測定して安全性を評価し、必要に応じて品質基準に含めることを考慮することが推奨される。試験データから製品の安全性及び/又は有効性に影響のない物質は、工程関連物質として分類され、ロット間の一貫性を確保するために適切な段階で監視する必要がある。

現在、腫瘍溶解性ウイルスの多くは、遺伝子配列の一部を削除又は挿入する遺伝子組み換え、または選択性の向上や毒性の低減のための弱毒化操作を受けている。ウイルスのパッケージングや製造中に、これらのウイルスは組換えまたは帰復突然変異により、最初のウイルス（または野生型ウイルス）などを形成する可能性があり、また、ウイルスは複数回の継代や製造中に遺伝子配列および/またはアミノ酸配列の突然変異を発生する可能性があり、これらの予期外の分子バリエーションは、製品の複製選択性や腫瘍溶解特性を変える可能性があり、また、腫瘍細胞を殺す製品の能力、および挿入遺伝子の発現レベルと生物学特性などにも影響する可能性があるため、このような予期外の分子バリエーションに対する研究と制御が必要である。適切で先端的な分析法で分子バリエーションの研究と測定を行い、非臨床及び/又は臨床データと組み合わせて合理的な基準値を策定することを奨励する。

ウイルスの製造プロセスでは、ウイルスのパッケージングが不完全或いは誤ったパッケージングにより、不完全にパッケージングされたウイルス、誤パッケージングされたウイルス、不活性なウイルス粒子などの製品関連不純物が生成する可能性がある。粒子径、生物学的特性と物理的および化学的性質などの差異を考慮し、高速液体クロマトグラフ法、透過電子顕微鏡法、フローサイトメトリー、酵素結合免疫吸着測定法、超遠心分析、紫外可視分光法、PCR 法など、原理の異なる分析法を選択して検討することが推奨される。残留量の測定結果と組み合わせ、合理的な品質管理戦略を立てる。

ウイルス粒子は凝集しやすく、凝集体を形成することで、潜在的な安全性リスクをもたらす可能性がある。先端的で定量的な方法で測定し、*in vitro* での生物学的活性や *in vivo* での効果に対する凝集体の影響を考慮に入れてリスクを総合的に評価し、必要に応じて品質管理を行うことを奨励する。

#### 1.4.2 工程関連不純物

工程関連不純物は、主に製造工程自体に由来するもので、主に出発原料の供給源（細胞破片、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質など）、製造用原料の供給源（培養試薬、精製試薬など）及び機器/消耗品の供給源に由来する不純物を含む。試験において潜在的な工程関連不純物を同定、評価し、定性及び/又は定量分析を行い、工程関連不純物の残留レベルと合わせて安全性評価を行わなければならない。

宿主細胞由来 DNA の残留は、製品の安全性に影響を与える可能性があるため、一般的にその残留量の測定と管理が要求されている。製造中に腫瘍細胞系（Hela 細胞など）、発癌遺伝子、ウイルス形質転換配列を持つ細胞（HEK293T など）を使用する場合、宿主細胞由来 DNA 残存量と断片サイズの制御など、よりの的を絞った研究を行う必要があり、できるだけ残留 DNA を 10 ng/dose 以下、残存 DNA 断片のサイズを 200 bp 以下に制御する

よう努めることが望ましい。293T 細胞の E1A、SV40 ラージ T 抗原配列、HeLa 細胞の E6、E7 遺伝子配列など、既知の潜在的な安全性リスクを有する特定の形質転換の配列に対して、対応する残留量の測定と管理を行わなければならない。

製造工程で使用するウシ血清、ヌクレアーゼ、（遺伝子組換え）トリプシン、TritonX-100、サイトカインなどの細胞培養用添加物に対し、残留量を測定し、安全性評価を行わなければならない。

溶出物や抽出物、クロマトグラフィー充填剤の分離物など、機器/消耗品に由来する不純物は、不純物の種類、残留レベルなどと結合して相応の安全性評価を行い、製品の安全性と有効性に対する影響に注目しなければならない。

以上の工程関連不純物の許容レベルと基準値は、非臨床及び/又は臨床データ、研究経験、業界および規制当局のコンセンサスなどに照らして合理的に策定する必要がある。

### 1.4.3 汚染物質

汚染物質とは、製造工程で混入する微生物（細菌、真菌、マイコプラズマ、外因性ウイルス病原体など）または他の関連成分（エンドトキシンなど）を指す。製造プロセスで汚染物質が混入しないような対策を講じるとともに、汚染物質を適切に管理する必要がある。プロセスモニタリングに加え、リリース試験の戦略を推奨する。

### 1.5 その他の特性

試験は、製品の種類や異なる剤形と関連して実施され、外観、色、透明度、不溶性異物、不溶性微粒子、pH 値、浸透圧モル濃度、充填量/充填量の均一性、水分（該当する場合）、添加剤の含有量などを含む可能性がある。

## 2.品質基準

品質基準は、一般に、製品の品質研究に基づいて決定される。品質研究では重要品質特性を決定する必要がある。一般的に、重要品質特性は品質基準に組み込まれるべきである。製造工程は製品ごとに異なるため、工程特性に関連した異なる段階のサンプルについて、適用可能な品質基準を策定する必要がある。品質基準には、一般的に、原液（あれば）、半製品（あれば）、最終製品の品質基準が含まれる。

品質基準は、主に試験項目、基準値と分析法の 3 つの側面から構成される。包括的かつ的を絞った品質研究をもとに、製品の安全性と有効性、製造・流通・使用のあらゆる側面からの影響を十分に考慮し、製品の品質を管理する試験項目と基準値を決定し、合理的で実行可能かつ製品の特徴と品質変化を反映できる品質基準を作成し、製品の品質とロット間の品質の一貫性を効果的に管理する。

### 2.1 試験項目

品質基準の試験項目は、十分な品質研究をもとに、製品特性、品質特性、工程の相関性、安定性試験および安全性評価などに基づいて総合的に決定さなければならない。一般的には、同定、純度、不純物、含有量、生物学的活性、汚染物質、一般的な試験項目などが含まれる。

同定試験は、製品の特性に合わせ、比較的特異性のある方法を選択する必要がある。

純度と不純物の検出には、異なる原理の方法が推奨される。

生物学的活性は、薬物の *In vivo* での予期作用メカニズムと有効性を反映し、またはそれに関連するものでなければならない。

一般的な試験項目は、製剤処方と剤形などに基づいて適切な項目を策定する必要があり、「中国薬局方」に規定された通常の項目のほか、機能的添加剤の含有量測定、凍結乾燥製剤中の水分検出などの追加を検討する必要がある。

研究により重要品質特性として特定されているが、品質基準に含まれていない試験項目の場合は、十分な理由、検証研究の支持及び/又は合理的な品質管理手段が必要である。

## 2.2 基準値

品質基準の基準値の決定は、通常、安全性と有効性を考慮し、製品特性、臨床試験での暴露量、サンプル（特に臨床試験ロット）の各段階の試験データ、分析法の変動性、安定性試験などと合わせて総合的に策定する必要がある。基準値の策定には十分な根拠が必要である。

## 2.3 分析法

品質基準の分析法は、製品の品質管理の基礎となるものであり、採用された分析法が対応する試験要件に適していることを確保するために、適切な分析法を選択するため方法論研究を行い、十分な検証を行わなければならない。適用される場合、および検討した後、分析法は「中国薬局方」に規定された方法を優先的に選択する。薬局方以外の分析法を選択する場合は、薬局方の方法に対する代替方法の同等性または優位性を証明する必要がある。分析法は製品研究の進歩に伴って徐々に改良することが可能であり、検証的臨床試験用サンプルの品質が商業生産製品と一致することを保証するために、検証的臨床試験の開始前に方法論の確認または完全な検証を完了することが推奨される。臨床試験中に分析法の最適化や変更が発生した場合、2つの方法の同等性を証明するために、方法の違いを分析および論証し、変更前後の方法を比較しなければならない。

## 2.4 標準品/対照品

試験結果の信頼性と正確性を確保するために、一般的には標準品/対照品を確立する必要がある。異なる研究開発段階の品質管理要件に基づき、代表的なサンプルを用いて標準品/対照品を確立し、異なる段階の対照品/標準品のブリッジング試験を行うことが推奨される。腫瘍溶解性ウイルス製品用の標準品/対照品は、一般的に同定、物理化学的および生物学的活性の測定に使用される。標準品/対照品の確立と調製は「中国薬局方」の「生物由来製品国家標準物質の調製と標定」の関連要件を参照し、包括的な品質研究、標定と安定性試験を展開することができる。

## 八、外因性ウイルス病原体の検出と管理

腫瘍溶解性ウイルス製品の製造にはウイルス汚染のリスクが存在する可能性があり、腫瘍溶解性ウイルスは複製能力があるため、外因性ウイルス病原体の検出と管理に課題があり、一般的な制御戦略には以下のものがある。

### 1.製造用材料の管理

細胞バンク、ウイルスシードロットおよび製造中に使用される製造用原料は、外因性ウイルス病原体について全面的な検出と管理を行う必要がある。

一般に非特異的ウイルス、レトロウイルス、細胞属特異的ウイルス、ウシ由来ウイルス（ウシ血清の使用など）、豚由来ウイルス（動物由来トリプシンの使用など）、その他の潜在的外因性ウイルスなどを含む、細胞バンクの外因性ウイルス病原体の検出は、「中国薬局方」と ICH Q5D 関連要件を参照し、細胞の供給源、継代または形質転換の歴史、バンク設立時の原材料の使用などを考慮してリスク評価後に決定することができる。

ウイルスシードロットの外因性ウイルス病原体の検出は、中和抗体を添加することにより、試験結果に対する腫瘍溶解性ウイルスの影響を除去することができる。中和抗体は、抗血清中に潜在的な外因性ウイルス病原体を中和する抗体が存在しないように選択する。使用する中和抗体の量は、腫瘍溶解性ウイルスを完全に中和する最小量とし、試験サンプルの濃度は、試験サンプルの過希釈による検出感度低下のリスクを避けるため、研究に基づいて妥当な濃度とする必要がある。中和抗体が腫瘍溶解性ウイルスを十分に中和できないために試験結果に支障をきたす場合は、ウイルスシードの製造中に対照細胞を設定することができ、対照細胞の外因性ウイルス病原体の検出は現行の「中国薬局方」の要件に合致しなければならない。また、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、ディープシーケンシング技術などの高感度アッセイの追加を考慮し、特異的な外因性ウイルス病原体による汚染リスクを排除することができる。

製造中に使用される動物/ヒト由来の材料は、原料の供給元と結合し、ヒト由来ウイルス、ウシ由来ウイルス、豚由来ウイルスなどの特異的ウイルスの検出を行わなければならない。ウイルス検出の種類は全面的で、検査方法は要件を満たさなければならない。また、このような原料のサプライヤー監査を強化し、標準化された品質管理システムを確立し、サプライヤーの検査基準とリスク評価に基づき、企業内部統制基準を確立する必要がある。

## 2.製造プロセスにおける検出と管理

製造プロセスにおける最適な段階のサンプル（未処理の培養収穫液など）を、外因性ウイルス病原体の検出と管理のために選択し、製造プロセスにおける検出段階の設定の合理性を説明するために対応する研究を実施する。

試験方法の詳細な情報は、「第 8 部 1.出発原料と製造用原料の管理」を参照してください。

上記は、このような製品の外因性ウイルス病原体検出のための一般的な管理戦略であると考えられるが、場合によっては、具体的な製品の状況、および研究と検証結果に基づいて、管理戦略を以下の管理、例えば、ウイルス除去/不活性化工程手順、リリース試験（必要に応じて原液/最終製品における外因性ウイルス因子検出の検討）と組み合わせたり、補完したりする必要がある。

## 九、安定性試験

安定性試験は、中間サンプルや最終製品の安定特性を示すための一連の実験として計画され、医薬品の有効期限の設定の根拠であり、医薬品の製造工程、製剤処方、包装材料、保管、輸送条件などの基礎となるもので、品質基準を策定する際の基礎にもなる。安定性試験は、「生物由来製品の安定性試験に関する技術ガイドライン（試行）」および ICH Q5C の一般的原則と関連要件を参照し、製品特性、臨床使用、保管、包装と輸送状況に従って設計された合理的な試験プロトコルを用いて実施することができる。プロトコルには、試験区分、試験サンプル、試験項目、試験条件、試験時間と試験結果などを含むのが一般的である。

安定性試験には一般的に影響因子試験、加速試験、長期試験などが含まれる。長期安定性試験は、製品の有効期限を決定するための主な根拠であり、その研究期間は中間サンプルまたは最終製品の提案された有効期限をカバーする必要がある。

試験サンプルは、通常、原液（該当する場合）、最終製品、一時保存が必要な中間製品（該当する場合）を含み、代表的な工程を用いて製造されたサンプルおよび商業化段階の保管容器を採用し、または実際のものと同じ材質の容器で、最悪の暴露条件を代表できる容器の中で対応する安定性試験を実施する。

試験項目と条件は、製品特性、保管、輸送と臨床使用状況に基づいて決定されるべきである。力価、純度と不純物、生物学的活性、その他の特性など、保管・輸送・使用条件に高感度な項目を試験項目に取り入れることを推奨する。これらの感度の高い試験項目は、製品の前期研究の蓄積、文献報告や研究コンセンサスなどに基づくことができる。

試験時点の設定は、「生物由来製品の安定性試験に関する技術ガイドライン（試行）」の一般的な要件に従うべきであるが、特定の製品の特異性を考慮し、試験時期の柔軟な調整を考慮することもできる。

試験結果の分析は、試験項目ごとに別々に行い、製品の安定性試験結果を総合的に評価する必要がある。

輸送安定性試験：原液（該当する場合）と製剤の実際の輸送環境と条件により、シミュレーション及び/又は実際の輸送中の安定性試験を実施する必要がある。

使用時の安定性試験：一般的には、最終製品の解凍試験、再構成試験、投与装置との適合性試験などが含まれる。実際の使用をリアルにシミュレートし、その試験結果に基づいて合理的な使用条件と操作規範を制定しなければならない。

## 十、包装・密封容器システム

一般的には、原液、中間サンプル、製剤の包装容器が含まれる。包装・密封容器システムは、最終製品の品質に直接影響するため、製品の品質を安定させ、臨床使用の要件を満たすために、機能性と安全性を考慮して選択する必要がある。包装・密封容器システムは、原則として、良好な気密性、低温耐性、表示内容の明確なトレーサビリティなどの要件を満たす必要があり、上市申請前に包括的な適合性調査および密封性調査を実施する必要がある。代表的な工程で製造された製品と代表的な包装・密封容器システムを用いて試験を実施する必要がある。研究条件の設定では、容器・密封容器システムの特殊な条件下での適合性と気密性を考慮しなければな

らない。

## 十一、用語解釈

**最初のウイルス (parental genotype virus)** : 組み換えウイルスの構築に使用される、起源が明確な最初のウイルスを指す。野生型ウイルス、弱毒型ウイルス、適応型ウイルス、または遺伝子組み換え技術によって改変されたウイルスである可能性がある。

**分子バリエーション (molecular variants)** : ウイルスのパッケージングまたは製造プロセス中に生成される意図しないバリエーションを指す。特定の遺伝子配列および/またはアミノ酸配列の突然変異によって形成されるバリエーションや、組み換えまたは帰復突然変異によって形成される最初のウイルス (または野生型ウイルス) などが含まれることがある。

## 十二、参考文献

- [1]国家食品医薬品監督管理総局.細胞治療製品の研究と評価に関する技術ガイドライン (試行) .2017.
- [2]医薬品審査センター.ワクチン製造用細胞の細胞マトリックスの技術審査に関する一般的原則.2005.
- [3]医薬品審査センター.生物由来製品の安定性試験に関する技術ガイドライン.2015.
- [4]国家薬局方委員会.「中華人民共和国薬局方」 (2020 年版) [M].2020.

- [5] European Medicines Agency (EMA). ICH Considerations: oncolytic viruses [EB/OL]. 2009.
- [6] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products [EB/OL].2018.
- [7] Food and Drug Administration (FDA). Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) Guidance for Industry [EB/OL].2020.
- [8] ICH.Q5C Stability testing of biotechnological and biological products [EB/OL]. 1995.
- [9] ICH.Q5D Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products [EB/OL].1997.
- [10] ICH.Q5 Ecomparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process [EB/OL].2004.