



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

美國 FDA 於 2023 年 8 月發表「人類細胞和基因治療產品的製程變更和可比性」指引草案 (上篇)

發表單位： 美國 FDA
發表時間： 2023/08/24
類 別： 指引草案

摘要整理： 呂佳馨
內容歸類： 化學製造與管制
關 鍵 字： Manufacturing change, comparability, cellular, gene, TEMP

資料來源：[Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products- Draft Guidance for Industry](https://www.fda.gov/oc/ohrt/manufacturing-changes-comparability-human-cellular-gene-therapy-products-draft-guidance-industry)

重點內容： 1. 本指引草案之目的是提供目前美國 FDA 對於 1)人類細胞或基因治療(human cellular therapy or gene therapy, CGT)產品，基於生命週期策略之製程變更的管理和報告提供建議，以及 2) 評估 CGT 產品(包含研發中及已核准上市)製程變更對產品品質影響之比較性試驗的想法。本期先提供第一部分 CGT 產品製程變更的管理和報告之建議。第二部分 CGT 產品製程變更的比較性試驗之思維，將於下期(第 159 期)提供。

2. 製程變更的管理考量

(1) 風險管理

建議採用系統性策略進行品質風險的管理，以鑑別、評估、分析和減低潛在風險。於製程變更前定義 CQAs (critical quality attributes)的可接受範圍，並建立 CPPs (critical process parameters)的操作範圍，有助於進行風險及造成之改變的評估。例如，對於包含手動清洗步驟的細胞產品，如果已建立細胞清洗時間的可接受操作範圍，會較容易變更至自動化清洗方



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

式。產品和製程之相關知識、方法的合適性/確效，以及臨床開發階段等因素，均應列入製程變更的風險評估。對於研發中及已核准上市產品，即使未進行製程變更，仍應每年至少評估一次是否須要更改產品規格或製程/管控程序，以維持產品的品質標準。

(2) 安定性和藥物遞送裝置之相容性

CGT 產品安定性與藥物遞送裝置的相容性，可能會受到製程變更的影響。在評估製程變更的風險時，建議評估是否須要進行安定性，和/或藥物遞送裝置相容性研究，以評估變更對於產品品質的影響，及評估製程中材料、原料藥或產品是否應包含於此研究。很多 CGT 產品會進行長時間之冷凍儲存，在壓力條件下進行的加速安定性試驗，可能有助於識別安定性指標特徵，但架儲期仍應基於長期儲存條件下獲得的即時安定性數據。

(3) 非臨床研究

如果分析研究不足以確定製程變更對 CGT 產品品質的影響，非臨床研究將有助於證明可比性。

(4) 臨床研究

建議透過分析評估和非臨床研究(如適用)，評估研發中或已核准上市的 CGT 產品的可比性。在適合的情況下，評估藥物動力學/藥效學(PK/PD)的參數，可提供變更前後產品之間的可比性證據。

A. 研發中產品

如果分析和/或非臨床的比較性試驗，不足以確保製程變更不會對安全性產生不良影響，則申請者應與美國 FDA 討論變更後產品的安全性評估計畫。如果比較性試驗顯示



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

製程變更不會對產品的安全性產生不良影響，但不足以排除對產品的有效性產生不良影響，申請者應於臨床試驗評估變更後的產品有效性，以支持變更後產品後續的查驗登記申請。

B. 已核准上市產品

如果分析和/或非臨床比較性試驗，無法證明已核准上市產品的製程變更不會對產品品質產生不良影響，美國 FDA 將無法根據該試驗批准製程變更，建議申請者與美國 FDA 討論替代方法，美國 FDA 將依據實際情況進行評估。

3. 須提供予法規單位之製程變更相關報告

如果先前提交的製程資訊不再能準確反映當前的製程，則須向美國 FDA 提交資料，提交類型、提交時間以及提交所需的資訊量將根據產品、臨床開發的階段以及製程變更的性質而有所不同，如下所述。

(1) 因 CMC 變更而須要另案申請 IND

某些改變可能徹底地改變產品的設計或性質，因而成為新產品，並須要另案申請 IND 進行臨床研究，舉例如下：

- A. 變更細胞產品的細胞起始物(例如，同種異體 vs.自體提供者；脂肪來源細胞 vs.臍帶來源細胞)
- B. 變更細胞產品的細胞類型(例如，混和 CD4⁺和 CD8⁺ T 細胞，代替單一 CD4⁺ T 細胞)
- C. 變更組織工程醫療產品(Tissue-engineered medical product, TEMP)中，最終結構的支架或基質成分(例如化學或物理性質的變化)，導致產品特性發生明顯改變。
- D. 變更病毒載體的蛋白殼體或包膜，導致用於體內基因治療的病毒載體的組織向性(tropism)，或血清型改變。
- E. 變更轉殖基因序列或增加轉殖基因(例如，改變嵌合抗原



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

受體的細胞內訊號傳遞區域)。

F. 變更病毒載體的表現調控元件(例如，由組織特異性的啟動子改成普遍存在的啟動子)。

G. 變更基因組編輯產品的目標基因，包含增加目標基因。

(2) IND 案件之製程變更

於使用製程變更後的臨床試驗批次產品前，應提交修訂後之 CMC 資料供美國 FDA 審查。若未提供證據證明變更後的產品具有可接受的安全性，該 IND 可能會被臨床暫停(clinical hold)；若製程變更可能對產品有效性產生不利影響，且未提供證據證明變更前後的產品具有可比性，也可能導致某些 IND 被臨床暫停。

(3) 核可上市產品之製程變更必須向主管機關報告產品、生產流程、品質管控、設備、設施、負責人員或標籤的每項變更。於補充報告或年度報告呈現這些變更時，應包含風險評估報告，且須包含為評估變更對產品品質的影響而進行之適當研究的數據。