



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(下篇)

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資料來源：[Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products- Draft Guidance for Industry](#)

重點內容：

1. 本指引草案之目的，乃提供目前美國 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。本期延續本刊第 158 期：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)，提供第二部分 CGT 產品製程變更的比較性試驗之思維。
2. 可比性評估與報告  
建議在規劃重大製程變更和設計比較性試驗時，先諮詢美國 FDA。為了精簡審查過程，應提供預計進行的變更、變更的理由、預計實施變更的時間表，以及比較性試驗設計的合理性論述。比較性試驗報告，應評估整體的比較性數據，包含製程的歷史數據，以確定變更前後的產品具有可比性。建議總結比較性試驗的結果，討論和分析該數據對結論的支持性，並應包含該報告之任何潛在限制的相關討論。如果產品的品質屬性，不符合預先設定的比較性試驗之允收



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

標準，但仍認為變更前後的產品具有可比性，則應提供理由和/或其他科學資訊支持其結論，以供美國 FDA 審查。

### (1) 風險評估

可能對產品品質帶來潛在風險的製程相關變更，包括製造地點、製造流程、原物料、容器封蓋系統、檢測、儲存和運輸條件的變更等。為了評估變更是否會影響產品品質，應依照 ICH Q9 中的建議，進行詳細的風險評估。風險評估應考量製程變更，對下游製程步驟和製程參數的潛在影響及對於產品的影響。建議逐步選擇於比較性試驗中，應評估的品質屬性和製程參數；首先，應該確定哪些屬性可能會受到特定變更的影響，然後應依據風險的機率、嚴重性和可檢測性，為每個屬性設定一個分數。此分數可用於確定每個屬性的整體風險，被認定對產品品質具有高風險的製程變更，則應有更廣泛的比較性試驗做為支持，另可使用更有針對性的方法，來評估較低風險之變更。

應考慮風險評估會受到對預計變更類型相關的產品知識差距所限，因而增加風險並可能須進行更廣泛的比較性試驗。僅依靠已既定的放行檢測和製程中管控，通常不足以評估製程變更的影響。因此，建議考量製程變更對品質屬性的潛在影響，這些品質屬性通常不會透過常規的放行檢測和製程中管控被評估，並視情況考慮其他的特性研究。此外，風險評估應考量是否應使用多種分析方法，評估其特定屬性，此方式對於高風險屬性可能有所幫助，特別是效價的評估方面。在風險評估報告中，應說明所選擇的品質屬性和製程參數如何，評估變更對於產品品質的潛在影響。

風險評估報告可使用統計方式呈現可比性。高風險屬性通常比



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

低風險屬性，須要更嚴格的統計分析。對於受製程變更影響屬於低風險之屬性，可允許視覺比較的並排或圖形表示(例如點圖)，代替統計分析。製程變更可能會影響產品之安定性，應進行影響產品安定性和藥物遞送裝置相容性的潛在風險評估。若預計進行多項變更，建議評估每項單一變更的風險，和多項變更對於整體產品品質的潛在影響，可能可以在單一比較性試驗評估此多項變更。

## (2) 分析比較性試驗(comparability test)的設計

比較性試驗必須足夠穩健(robust)，才能得到具可比性的明確結論。因此，選擇相關的品質屬性、分析方法、允收標準和統計方法非常重要。比較性試驗的範圍應依風險評估的結論而定，其結論應為以下選擇提供資訊：1) 一組相關的品質屬性，用於衡量製程變更對於產品品質的影響；2) 適當的檢測方法；及 3) 證明製程變更對產品品質，無不良影響的可比性允收標準。為了充分評估製程變更對產品品質的影響，比較性試驗經常須要包含產品放行檢測之外的屬性檢測。在設計比較性試驗時，建議考量以下因素：

### A. 用於比較性試驗的產品批次選擇

通常應使用以全量規模(full scale)生產的批次進行比較性試驗。小規模的批次生產經驗可用於鑑別產品的品質，和製程管控的潛在風險並幫助比較性試驗的設計。若無法生產全量規模的批次進行比較性試驗，應對包含 CPPs、CQAs (包含效價)和其他相關的產品特性，進行由數據所驅動(data-driven)的風險評估，以證明縮小的製程流程可以充分地評估，製程變更對於產品品質的影響。

比較性試驗的設計，可以為變更前的歷史檢測數據與變更



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

後批次的數據比較。為了提供有助判斷的數據，會須要分析方法在產品批次之間具相等性。如果分析方法已改變，則可能須要保留變更前批次的樣品，再重新使用目前的分析方法進行評估，另應避免偏頗地選擇歷史資料。理想情況下，變更前的歷史批次和變更後批次之間唯一差異，應是比較性試驗所評估的製程變更。如果變更前的產品是使用多種製程或設備所製造的，則應將變更前的不同批次納入，以證明在進行新變更的比較性試驗之前的批次具可比性。

#### B. 對於起始原物料具變異性之產品的特殊考量

由於每個產品批次之細胞，可能都源自不同的細胞提供者，細胞治療產品之批次間常具有不同的特性，為了比較性試驗之統計具有意義，須要列入分析的批次數量可能非常大。建議比較性試驗儘可能設計分源研究(split-source study)的設計方式。分源設計為將單個細胞原料分成兩等份，兩部分分別使用變更前及變更後的製程條件，以減少細胞本身變異性的影響。經分源設計所獲得的結果，應符合製程中和放行檢測的允收規格，並能代表相關的歷史批次資料。配對差異分析(paired difference analysis)亦是常用的方法。如果比較性試驗無法進行分源設計，但已知對於特定產品和臨床適應症而言，其 CQAs 可以在較大的一定範圍內變化，而並不會對產品的品質產生任何不良的影響，則可以接受在比較性試驗中，設定較寬範圍的允收標準，這將可減少比較性試驗所須的批次數量。

在製造比較性試驗之細胞產品批次時，建議使用與產品製造相同類型的細胞原料。若因為原料來源有限或其他原因



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

而不可行，則可改以小規模生產或使用替代細胞原料方式。例如，如果無法獲得病患的細胞，則可考慮改用健康捐贈者的細胞。如果來自單一捐贈者的細胞數量，不足以生產足夠批次數量，以進行比較性試驗，則或可改用來自同一或多個受試者匯集的細胞。在比較性試驗報告中，應說明替代細胞原料的相關性，包含：1) 使用替代細胞原料是否可能會造成製程參數的差異；以及 2) 使用替代細胞原料，是否可以有效地評估產品品質。例如，對於經基因修飾的細胞產品，如果轉導(transduction)效率不同，則健康捐贈者的細胞，或許不適合做為病人細胞的替代品。此外，在產品用於治療遺傳疾病的情況下，健康捐贈者細胞因無該遺傳缺陷，也可能會干擾效價的檢測。

#### C. 用於離體(ex-vivo)細胞修飾之載體的特殊考量

通常應使用載體放行檢測(包含載體生物活性的檢測)，以及任何合適之相關特性分析來評估載體的可比性。此外，應在比較性試驗中納入足夠數量的載體、原料藥和/或成品批次，以評估載體之製程變更，對離體基因修飾細胞品質的影響。

在一批次載體即足以製造大量成品批次的情況下，可用於比較性試驗之載體批次數量可能很少。於此情況下，如果製程開發或先導批次(engineering runs)階段之載體批次的製造，與用於臨床試驗批次成品製造時，使用之載體的製程類似，則這些載體批次均可納入比較性試驗。載體變更部分遭遇之困難，可能會導致臨床試驗的延遲或上市產品的短缺，故風險管理策略應確保有足夠的載體批次，可用於未來的比較性試驗。



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

#### D. 效價評估

製程變更可能會影響 CGT 產品的生物活性，因此建議在進行比較性試驗時，應包含定量效價檢測。如果常規使用的分析方法不夠精確，或無法完整評估可能受製程變更影響的產品作用機制(mechanism of action, MOA)，建議使用多種分析方法評估其效價。對於某些產品，動物模式試驗結果，或可用於支持變更前後產品之生物活性的可比性。

因為產品的複雜性、具多種活性成分的存在，以及複雜的 PK/PD 特徵等，CGT 產品可能具有多方面的作用機制，導致 CGT 產品相關生物活性之檢測方法開發具有挑戰性，及其檢測方法通常有變異性。這些困難可能會使效價檢測和允收標準的建立延遲，導致直到臨床研究後期，對於產品的 MOA 與其安全性和有效性之間的關連，仍可能未充分地理解。然而，若比較性試驗中未包含效價分析，將會影響比較性試驗之結論。為了避免此情況，建議保留所有批次的樣品，以便於未來進行效價分析，以支持可比性。此外，建立比較性試驗的效價分析之允收標準時，應考量效價之顯著增加及顯著減少，均可能使產品的品質受到不良影響。

#### E. 比較性試驗之允收標準

若證據顯示製程變更，不會對產品的品質產生不良影響，則變更前後 CQAs 的檢測結果不必相同，亦可提出具可比性之結論。在比較性試驗進行之前，應透過風險評估找出可能會受製程變更所影響的 CQAs，並設定可比性之允收標準。對於定量屬性，比較性試驗之允收標準，可定義



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

為變更前後屬性的最大可接受之差異範圍(即相等性臨界值(equivalence margin))，或變更後屬性的可接受範圍(即品質範圍(quality range))。除了符合比較性試驗之允收標準，比較性試驗所使用之批次，應符合製程中和放行檢測之允收標準，且除非另有說明，否則其結果應須能代表變更前之相關歷史批次的數據。

相等性方法(equivalence approach)通常適合用於評估 CQAs 的可比性。對於常態分佈的數據，相等性臨界值應定義為，總體平均值的最大可接受差異範圍。品質範圍方法(quality range approach)為評估變更後的品質結果，是否在所定義的範圍內。此範圍通常應該比相同品質屬性的放行檢測允收標準更窄。品質範圍方法可用於不同風險等級的屬性，但較高風險的屬性，應使用更嚴格的相等性方法來評估。使用品質範圍方法時，變更後批次之數量是否足夠進行比較性試驗，取決於支持製程變更對產品品質無不良影響之證據總和。例如，如果其他研究(例如不純物之清除研究或其他製程特性研究)的相關數據，證明製程變更不會對特定的品質屬性產生不良影響，則可以接受比較性試驗使用較少的變更後批次數量。否則，應計算所須的變更後批次數量，以確保比較性試驗的設計具有足夠的檢定力，以高信賴度(confidence)證明未來批次的合適比例將落於品質範圍內。

無論使用哪種方法，理想情況下，比較性試驗之允收標準，應基於了解該屬性對於產品安全性和有效性之潛在影響，而不是僅基於對變更前的產品歷史數據之統計分析。如果有臨床或製造經驗支持 CQAs 的差異會對產品品質產生



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

負面和/或正面影響，應該在比較性試驗中，依此資料進行適當的品質範圍或相等性臨界值之選擇。相反地，如果使用歷史資料的統計分析，來定義比較性試驗之允收標準(例如，依據其標準差)，則應說明依統計所設定的允收標準，該如何確保變更後產品的安全性和有效性。

### (3) 分析方法

於比較性試驗中，若使用不夠精密、不敏感或不一致的方法可能會導致該研究之結論無效，建議以表列方式提供比較性試驗的分析方法和檢測地點。對於臨床試驗批次產品的可比性，所有用於證明可比性的放行檢測，均應依臨床研究的階段進行驗證或確效。用於延伸特性分析(extended characterization)的檢測方法，不一定須進行驗證，但應具有科學合理性並符合預期之用途，以及足夠精密以檢測產品品質，是否有顯著差異並提供可靠的結果。另應於提供資料中包含檢品採樣(例如，製程步驟、樣品體積和儲存溫度)之相關描述，並說明製程變更前後的採樣部分是否所有差異。以下為 CGT 產品之檢測方法進行方法確效可能面臨的挑戰：

#### A. 分析方法的精密度

當分析方法精密度不夠時，不容易測量出可能會影響 CGT 產品品質的微小屬性差異。例如，若特定細胞標記(cell marker)的 5%變化代表產品品質具有意義的差異，則使用具有 20%變異係數(coefficient of variation)的中間精準度之流式細胞儀進行分析時，將不足以評估是否存在有意義的差異變化。

#### B. 方法性能的一致性

由於技術的進步和/或對 MOA 的了解，在 CGT 產品的生





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

命週期，分析方法經常會變更、新增或轉移至新設施。為了更容易解釋比較性試驗之結果，建議對變更前後的產品屬性進行同步測試(side-by-side testing)，或於同一檢測設施使用相同的分析方法分析所有樣品。若可行，應使用標準品。

在產品生命週期的所有階段，當分析方法變更或轉移至新的檢測設施時，應對該分析方法之變更進行風險評估，以確認是否對產品品質之評估有潛在影響，包含是否會影響比較性試驗結果。例如，將 ELISA 檢測套組從手動方法變更為自動化方法，可能會導致敏感性或精密度部分產生有意義的差異。應透過每次檢測相同的樣品，以評估新舊檢測方法的等效性(equivalence)。當使用多個設施進行相同檢測時，應進行方法轉移之研究以確保其再現性，並應檢測相同的樣品或通用的標準品，以確保分析方法性能的一致性。將分析方法轉移至新設施後，可能須進行額外的分析方法驗證或確效。

#### (4) 結果

對於每個產品屬性和製程參數的評估，建議以表列方式提供每批次的結果和對應的批號，以及列出依統計數據所整理的結果摘要，與預先設定之試驗中的允收標準。在適當的情況下，也建議以圖形格式顯示數據結果，及敘述並分析變更前和變更後產品之間的任何差異。

#### (5) 統計數據

在設計 CGT 產品的比較性試驗時，應使用適當的統計方法來確定變更前後產品的可比性。在進行比較性試驗之前，應先於比較性試驗計畫書中，定義擬使用之統計方法。建議與美國



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

FDA 討論試驗設計和統計方法之前，先諮詢統計學專家。一般而言，可以使用多種適當的統計方法，評估變更後產品的分析數據，是否仍在預定的可接受限度(acceptable limit)內。

#### 4. 組織工程的醫療產品 (Tissue-engineered medical product, TEMP) 之特殊考量

TEMP 通常包含活細胞和支架，細胞會接種到支架表面或支架內。通常，TEMP 旨在模擬體內細胞微環境。儘管製造商正在累積這些產品的相關經驗，但對產品品質、體外細胞和支架之間的相互作用、產品與宿主環境的相互作用，以及 TEMP 對製程變更的敏感性，仍了解不多。由於這些原因，TEMP 的製程變更具額外的獨特挑戰性，因為當前檢測技術不易預測，或檢測出製程變更對 TEMP 產品之整體影響。建議進行全面的風險評估，包含考量製程變更對於每個組件(例如細胞、支架)，和最終的細胞支架結構之潛在影響。風險評估應確定是否須要進行比較性試驗，以評估製程變更對於產品品質的任何潛在影響，以及該比較性試驗是否應評估細胞、支架、細胞支架中間體和/或細胞支架產品。

在評估 TEMP 的製程變更時，應考慮支架特性，包含但不限於支架來源(例如天然或合成)、密度、形狀、機械和物理化學特性、與細胞激素和生長因子的相互作用，以及誘導細胞訊息傳遞的能力(例如，透過機械式轉導(mechanotransduction))。相同地，應考量相關的細胞特性，包含但不限於細胞形態、密度、聚集、生長、存活率及與適應症相關的生物功能。在細胞與支架結合之前的製程變更，以及在細胞與支架結合之後的製程變更(例如，培養條件、包裝、儲存或運輸的變化)，均可能會對整體 TEMP 的生物活性和/或效能產生重大影響。因此，即使在組合細胞和支架前，僅對支架或細胞進行製程變更，TEMP 的比較性試驗仍通常應包含產品品質的



整體評估。此外，某些變更可能於給藥後對產品的安全性和效能產生影響，進而影響產品品質，故應評估變更對產品給藥後品質的潛在影響。依據風險評估的結果，可能需要在生理相關環境中評估 TEMP 的效能以證明其可比性，而這部分可能涉及額外的非臨床研究和/或臨床研究。

一般而言，為了保持 TEMP 的完整性和結構，可能會增加取樣和保留樣品的困難性。此外，在封閉系統(例如生物反應器)內製造的產品，可能會額外增加樣品採集之困難度。於支架上接種和生長的細胞可能不均勻，亦將導致難以獲得具代表性的樣品。因此，在比較性試驗設計中考量這些困難點十分重要。如果適當，可為了比較性試驗在臨床批次生產期間並行，或特別製造替代的 TEMP。當使用破壞性(destructive)採樣，進行未於常規批次放行檢測的其他 CQAs 時，此替代的 TEMP 可能十分有用。當培養基可被認為是產品特定 CQA 之代表性樣品時，替代方法可以包含對此培養基而非產品本身進行採樣。