



再生醫療製劑之製程變更和比較 性試驗之研發策略指導原則 草案

若對此指導原則(草案)有任何建議，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw
收集至 115 年 9 月 2 日止，後續將公布正式版

中 華 民 國 1 1 5 年 8 月 1 9 日
財團法人醫藥品查驗中心

序言

相較於傳統小分子藥品，再生醫療製劑具有製程複雜、起始物料特性差異及批次數量限制等特性，製程的變更對於製劑品質、安全性及有效性造成非預期影響之風險較高。因再生醫療製劑近年發展快速，我國目前尚未對於此類製劑發布比較性試驗之技術指導文件，為協助業界建立符合科學原則之研發與製造策略，爰研擬本「再生醫療製劑之製程變更和比較性試驗研發策略指導原則」，提供關於臨床試驗和上市許可的人類再生醫療製劑製程變更管理、比較性試驗之設計與分析，以及製造與品質管制等法規科學建議與參考。

【撰寫團隊】

楊惠文、呂佳馨、李倍慈、黃豐淳、葉嘉新、陳可欣、徐麗娟、劉明勳

目錄(Table of Contents)

1	前言	4
2	管理製程變更的考量	4
2.1	風險管理	4
2.2	安定性和藥物遞送裝置之相容性	5
2.3	非臨床研究	5
2.4	臨床研究	5
2.4.1	研發中製劑	5
2.4.2	已核准上市製劑	5
3	製程變更之申請方式	5
3.1	因 CMC 變更而須另案申請藥品臨床試驗	5
3.2	藥品臨床試驗製劑的製程變更	6
3.3	核可上市製劑的製程變更	6
4	可比性評估與報告	6
4.1	風險評估	6
4.2	分析比較性試驗的設計	7
4.2.1	執行比較性試驗的製劑批次撰擇	7
4.2.2	對於具變異性之細胞起始物的特殊考量	7
4.2.3	用於離體 (Ex-Vivo)細胞修飾之載體的特殊考量	8
4.2.4	效價評估	8

4.2.5	比較性試驗之允收標準	8
4.3	分析方法	9
4.3.1	分析方法的精密度	9
4.3.2	方法性能的一致性	10
4.4	結果	10
4.5	統計數據	10
5	複合製劑之特殊考量	10
6	參考文獻	11

本指導原則(草案)係參考美國 FDA 公告之 Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products – Draft Guidance for Industry、國際上之相關規範及審查經驗，亦代表醫藥品查驗中心 (Center for Drug Evaluation, CDE) 對此議題的當前想法。如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。本指導原則(草案)非審查基準，若有不同的研發方式，可透過諮詢管道與查驗中心討論。凡涉及政策方向及法規解釋與適用，仍應依中央衛生主管機關之指示為準。

若對此指導原則(草案)有任何疑問，歡迎來信至 feedbackbox@cde.org.tw

1 前言

因再生醫療製劑具製程複雜、製劑批量小、起始物料數量受限且特性差異性高、效期較短以及確立關鍵品質屬性 (Critical Quality Attributes, CQAs) 之困難性等，製程變更前後之可比性評估相對更困難。製程變更前，應依據風險管理流程，評估變更對於品質特性、安全性及有效性之風險，若比較性試驗結果不足以支持變更前後之可比性，應以非臨床研究之數據支持，或執行臨床研究。本指導原則提供再生醫療製劑之製程變更與比較性試驗之建議及要求，為臨床試驗及核可上市所需，而這些原則亦可用於開發階段策略參考。

2 管理製程變更的考量

有效的品質管理系統可以在整個製劑生命週期中，維持製劑品質的一致性，包含對製程變更的管理。一般而言，製程變更應有管控之程序，進行變更的評估與紀錄。對於開發階段的製劑，應透過 CQA 和關鍵製程參數 (Critical Process Parameters, CPPs) 的管控來維持製程變更後製劑的品質一致性，並提供製劑的臨床試驗之支持性數據而獲得法規單位的核准。由於再生醫療製劑和製造流程的複雜性，有效地管理製程變更對於再生醫療製劑十分重要。

2.1 風險管理

建議採用系統性策略管理品質的風險，以鑑別、評估、分析和降低潛在風險。於製程變更前定義 CQA 之允收標準和 CPP 的操作範圍，有助於製程變更的風險評估。例如，含手動清洗步驟的細胞製劑，若變更前已建立細胞清洗時間的允收標準，將易於變更至自動化清洗方式。產品和製程的相關知識、方法的驗證/確效，及臨床開發階段等因素，均應列入製程變更的風險評估。

若在申請再生醫療製劑查驗登記前進行多項製程變更，應進行廣泛的比較性試驗，全面地評估製程變更對於製劑品質的風險，並增加其結果可信度，證明變更不會對製劑品質產生不良影響。若目前的製程確效報告無法代表預期的商業化製程，則在開發後期或上市後階段製劑的製程變更，可能須提供額外的製程確效報告。對於已確效的製程，應依據製程變更後的結果，評估是否對於持續的製程驗證 (Continued Process Verification) 計劃進行調整。

對於開發中與已核准上市製劑，即使未進行製程變更，仍每年至少評估一次是否須更改產品規格或製程/管控程序，以維持產品的品質標準。此外，製劑開發過程的數據持續累積

與趨勢分析，有助於確認製程變更不會隨著時間推移而導致生產穩定性發生偏移。

2.2 安定性和藥物遞送裝置之相容性

若容器封蓋系統、配方、成品濃度或運送條件變更，皆應考量是否須進行安定性和/或藥物遞送裝置相容性試驗。安定性試驗應評估產品的安定性品質屬性 (Stability-Indicating Quality Attributes)，並設定合適的允收標準。很多再生醫療製劑會進行長時間的冷凍儲存，在壓力條件下所進行的加速安定性試驗，可能有助於鑑別安定性指標特徵。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，以支持製程變更不影響產品品質。

2.3 非臨床研究

如果僅憑分析研究不足以確定製程變更對再生醫療製劑品質的影響，可藉由非臨床研究協助證明變更前後製劑之可比性。

2.4 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再生醫療製劑的製程變更前後可比性。在適合的情況下，評估藥物動力學/藥物效力學 (PK/PD)之參數，可提供變更前後製劑之間的可比性證據。當無法透過前述研究來確立可比性時，先前提交變更前製劑在臨床試驗中所累積的安全性和有效性證據，將不足以支持變更後製劑的查驗登記申請，申請者應及早與主管機關討論變更後製劑進行額外臨床研究的安全性和/或有效性計畫。

2.4.1 研發中製劑

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，則申請者應與主管機關討論變更後製劑的安全性評估計畫。如果比較性試驗顯示製程變更不會對製劑的安全性產生不良影響，但不足以排除對製劑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製劑有效性，以支持變更後製劑後續的查驗登記申請。

2.4.2 已核准上市製劑

如果分析和/或非臨床比較性試驗，無法證明已核准上市製劑的製程變更不會對產品品質產生不良影響，建議申請者與主管機關討論替代方法，主管機關將依據實際情況進行評估，必要時應使用變更後的製劑進行新的臨床研究，以確認其安全性和有效性。

3 製程變更之申請方式

申請之類型、提交申請時間以及所需的資訊量將根據製劑與臨床開發的階段以及製程變更的性質而有所不同，詳如下述。

3.1 因 CMC 變更而須另案申請藥品臨床試驗

某些改變可能徹底地改變產品的設計或屬性，因而成為新產品，並須另案申請藥品臨床試驗，舉例如下：

- 變更細胞製劑的細胞起始物料（例如同種異體與自體提供者；脂肪來源細胞與臍帶來源細胞）
- 變更細胞製劑的細胞類型（例如變更 CD4⁺ T 細胞為 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 的混合細胞）
- 變更複合製劑之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。
- 變更病毒載體的蛋白殼體或套膜，造成體內基因治療的病毒載體之趨向性 (Tropism) 或血清型改變。
- 變更轉殖基因序列或新增轉殖基因（例如變更嵌合抗原受體的細胞內訊號傳遞區域）。
- 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表現的啟動子）。
- 變更基因體編輯製劑的目標基因，例如增加目標基因。

3.2 藥品臨床試驗製劑的製程變更

在使用製程變更後的臨床試驗製劑批次前，應提交修訂後之 CMC 資料供主管機關審查。若未提供證據證明變更後的製劑具有可接受的安全性，或製程變更可能對製劑有效性產生不利影響，且未提供證據證明變更前後的製劑具有可比性，該臨床試驗將無法准許使用變更後的製劑。

3.3 核可上市製劑的製程變更

核可上市製劑之製程變更須於變更前向主管機關申請，檢附資料建議應包含風險評估資料，且須包含為評估變更對製劑品質的影響而進行之適當研究的數據。

4 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主管機關。為了加速審查流程，應提供預計進行變更之項目、理由及實施時程表，以及比較性試驗設計之合理性論述。於比較性試驗報告中，應對整體的比較性數據進行評估，其中應包含製程的歷史數據，以確定變更前後的製劑具有可比性。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標準，但仍認為變更前後的製劑具有可比性，則應提供相關說明和/或其他科學資訊支持其結論，供主管機關審查評估。

4.1 風險評估

對產品品質可能帶來潛在風險的製造相關變更，包括但不限於製造地點、製造流程、原材料、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，及對最終製劑的影響。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，應評估可能會受到特定變更影響的屬性，之後依據風險的機率、嚴重性和可檢測性為每個屬性設定分數，此分數可用於確定每個屬性的整體風險，被認為對產品品質具有高風險的製造變更，則應有廣泛的比較性試驗做為支持。例如將製程轉移至新的製造廠，除了技術轉移之外，還涉及製

程、運送、製造設備、檢測設備和操作人員改變等，故應進行廣泛地風險評估，包含方法等效性 (Equivalence)和 CPPs 評估等。

應考量風險評估是否對於產品之知識所限制，僅依靠放行檢測和製程管控通常不足以評估製程變更的影響，建議評估變更可能影響的品質屬性，並考量是否須額外的特性分析研究、使用多種分析方法評估可能受影響的品質屬性。在風險評估報告中，應說明所選擇的品質屬性和製程參數，如何用以全面性地評估變更對於品質特性的影響。

風險評估報告可使用統計方法呈現可比性。高風險屬性通常比低風險屬性需要更嚴謹的統計分析。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安定性，故亦應進行影響產品安定性和給藥遞送裝置相容性的潛在風險評估。若預計進行多項變更，建議不僅要評估各單一變更項目的風險，還要評估這些變更對品質特性的潛在累積影響，然此多項變更可能可於單一比較性研究之中進行整體評估。

4.2 分析比較性試驗的設計

比較性試驗必須足夠穩健才能得到明確且具可比性的結論。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果而定，其結果為以下事項之依據：(1)一組相關的品質屬性，用於衡量製造變更對產品品質的影響，(2)適當的檢測方法，(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。為了充分評估製造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。

4.2.1 執行比較性試驗的製劑批次選擇

通常應以實際生產規模批次進行比較性試驗。小規模的批次生產經驗可能用於鑑別產品品質和製程管控的潛在風險，並幫助比較性試驗的設計。若無法以實際生產規模批次進行比較性試驗，應對包含 CPPs、CQAs 和其他相關產品特性進行由數據所驅動 (Data-Driven)的風險評估，以證明縮小規模的製程可以充分地評估製造變更對於產品品質的影響。

比較性試驗的設計，可將變更前的歷史檢測數據與變更後批次的數據比較。為了提供有助於判斷的數據，製程變更前後之分析方法需要具等效性。如果分析方法已改變，則可能須將變更前批次樣品重新使用目前的分析方法進行評估。此外，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的唯一差異，應是比較性試驗所評估的製程變更。如果變更前的製劑是使用多種製程或設備所製造，則應再將變更前的不同批次納入評估，以證明在導入新變更之前的批次已具可比性。

4.2.2 對於具變異性之細胞起始物的特殊考量

由於細胞起始物本身具有內在變異性，源自不同的細胞提供者所製造之細胞治療製劑，其批次間常具有不同的特性，因此，若欲進行具統計學有效性的可比性研究，須納入分析的批次數可能相當龐大，故建議比較性試驗盡可能採分源 (Split-Source)研究的設計方式，此設計係將單一細胞原料分成兩等份，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。如果比較性試驗無法採分源設計，且已知對於特定製劑和臨床適應症而言，其 CQAs 即使在較大的一定範圍內變動，仍不會對產品品質產生任何不良影響，則在比較性試驗設定較寬範圍的允收標準可能可以接受，而這將可減少比較性試驗所須的批次數量。

在製造用於比較性試驗之批次時，建議使用與平時常規製造製劑時相同類型的細胞原料。若因為原料來源有限或其他原因而不可行，則或可改以小規模生產或使用替代細胞原料方式。例如若難以用源自病人之細胞製造，則可以考慮改用源自健康捐贈者的細胞。如果來自單一提供者單次提供的細胞數量，不足以生產足夠批次進行比較性試驗，則或可改用來自同一或多個提供者匯集的細胞。若需以替代細胞原料方式，在比較性試驗報告中應有相關說明，包括：(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製劑，如果源自健康捐贈者的細胞與病人細胞的轉導 (Transduction)效率不同，則前者可能不適合做為替代原料評估可比性。此外，在製劑用於治療遺傳疾病的情況下，因健康捐贈者之細胞無該遺傳基因缺陷，可能無法實際呈現製劑的生物活性，而影響效價檢測結果。

4.2.3 用於離體 (Ex-Vivo)細胞修飾之載體的特殊考量

進行此類載體的製程變更時，除了評估載體品質與載體製程之風險外，也須評估對於基因修飾細胞的品質與製程的潛在風險。載體的可比性評估，通常使用載體的放行檢測(包含生物活性的檢測)與相關特性分析結果，而為了評估載體之製程變更對於基因修飾細胞品質的影響，應在比較性試驗中納入足夠數量的載體、基因修飾細胞原料藥和/或成品批次。

若單一批次載體即可供製造大量成品，且製程開發或工程批次 (Engineering Runs)階段之載體，與用於臨床試驗製造之載體製程相似，則可將其納入比較性試驗。因載體變更失敗，可能會導致臨床試驗的延遲或上市製劑的短缺，故依風險管理策略，應確保有足夠的載體批次供未來的比較性試驗使用。

4.2.4 效價評估

在進行比較性試驗時建議應包含定量之效價檢測。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產品的作用機制 (Mechanism Of Action, MOA)，建議使用多種分析方法評估其效價。對於某些製劑，動物模式試驗結果或可用於支持變更前後製劑之生物活性的可比性。因為製劑的複雜性、具多種活性成分的存在，以及複雜的 PK/PD 特徵等，再生醫療製劑可能具有多方面的作用機制，且作用機制與其安全性和有效性之間的關聯理解可能具困難性，導致再生醫療製劑相關生物活性之檢測方法開發具挑戰性。這些困難可能會使效價檢測和其允收標準的建立延遲到後期臨床研究階段。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，應考量效價分析結果之顯著差異。

4.2.5 比較性試驗之允收標準

若有特定變更不會對產品品質影響之依據，則變更前後 CQAs 的檢測結果即使不相同，仍可說明變更前後具可比性。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，且若非有合理論述，分析結果例如平均值、標準差、中位數，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依據總和，例如若有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 (Power)，方能證明未來適當比例的批次可落於品質範圍內。

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產品安全性和有效性的潛在影響，而不是僅基於對變更前製劑的歷史數據的統計分析。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)，則應該說明依統計所設定的允收標準，是否可以確保變更後製劑的安全性和有效性。

4.3 分析方法

於比較性試驗中若使用不夠精密、不夠靈敏或不一致的分析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。所有用於證明臨床試驗批次製劑可比性的放行檢測，均應依臨床研究的階段進行驗證或確效。用於特性分析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，以及足夠精確 (Precise) 以檢測產品品質是否有顯著差異，並提供可靠的結果。提供資料中應包含檢品採樣 (例如檢品採樣點、檢品體積和儲存溫度)之相關描述，並說明製程變更前後的採樣是否所有差異。以下為再生醫療製劑之檢測方法確效可能面臨的挑戰：

4.3.1 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再生醫療製劑品質屬性的微小差異。例如，若特定細胞標記(cell marker)的 5%變化，即代表產品品質已具有意義的差異，則若以具有 20%變異係數 (Coefficient Of Variation)的中間精密度之流式細胞儀分析，將不足以評估變更前後的產品屬性是否存在有意義的差異。

4.3.2 方法性能的一致性

由於技術的進步和/或對 MOA 的了解，在再生醫療製劑生命週期中，分析方法經常會變更、新增或轉移。為了確認可比性，建議對變更前後的產品屬性進行同步測試 (Side-By-Side Testing)，或於同一測試場所使用相同分析方法分析所有樣品。若可行，分析時應使用標準品。在製劑生命週期的所有階段，當分析方法變更或轉移至新的檢測場所時，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，可能會導致靈敏性或精密度部分產生差異。新舊分析方法之間的等效性，應透過以每種分析方法檢測相同的樣品進行評估。若使用多個場所進行相同檢測時，應進行方法轉移研究以確保其再現性，並應檢測相同的樣品或共同的標準品以確保分析方法性能的一致性，且將分析方法轉移至新場所後，可能也須進行額外的分析方法驗證或確效。

4.4 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、數據統計結果摘要，以及預先設定之允收標準的對照表格。在適當的情況下，建議以圖形格式顯示數據結果，及描述並分析變更前和變更後製劑之間的所有差異。

4.5 統計數據

在設計再生醫療製劑的比較性試驗時，應使用適當的統計方法來確定變更前後之製劑的可比性。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。當樣本數量有限、品質屬性具高度變異性或數據不呈現常態分佈時，選擇合適的統計方法證明變更前後製劑的可比性將更具挑戰性，建議與主管機關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，可以有多種適當的統計方法，評估變更後製劑的分析數據是否在預定的可接受限度 (Acceptable Limit) 內，及應依基本統計概念進行比較性試驗的設計分析。

5 複合製劑之特殊考量

複合製劑通常包含活細胞和支架，細胞會接種到支架表面或嵌入支架內。複合製劑通常旨在模擬體內細胞微環境，然而，對產品品質、體外細胞和支架之間的相互作用、產品與接受者體內環境的相互作用，以及複合製劑對製程變更的靈敏性可能仍相當有限。基於上述原因，此類製劑的製程變更具挑戰性，變更造成之影響可能難以預期，以及難以使用目前檢測技術偵測。

建議變更前應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) 和最終成品結構的潛在影響。以風險評估結果判定是否須要進行比較性試驗，以研究製程變更對產品品質的任何潛在影響，包含該比較性試驗是否應分別評估細胞、支架、細胞支架中間體和/或細胞支架製劑。

在評估複合製劑的製造變更時，應考量支架特性，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、與細胞因子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)。同理，應考量相關的細胞特性，包括但不限於細胞形態、密度、聚集、生長、存活率以及適應症的相關生物功能。在細胞和支架結合之前的製程變更，以及在細胞和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，均可能對整體複合製劑的生物活性和/或效能產生重大影響。因此，即使在組合細胞和支架之前，僅對支架或細胞進行製程變更，複合製劑的比較性試驗仍常包含產品品質的整體評估。

此外，某些變更可能於給藥後對製劑在安全性和效能產生影響，從而影響產品品質，故應評估變更對製劑給藥後品質的潛在影響，例如重塑 (Remodeling)、降解。依據風險評估的結果，可能須要在生理相關環境中評估複合製劑的效能以證明其可比性，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，為了保持複合製劑完整性和結構，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)內製造的製劑，可能會進一步增加樣本採集之難度；於支架上的接種和生長的細胞分布可能不均勻，亦將導致難以取得代表性的樣品。因此，在比較性試驗規劃中納入這些考量相當重要。如果適當，可以在臨床批次生產期間同步製造、或為可比性研究生產特定替代複合製劑。當需進行破壞性 (Destructive)採樣，進行別於常規批次放行的其他 CQAs 時，此替代複合製劑可能特別有用。此外，若培養基被認為製劑特定 CQA 的代表性成份時，則替代方法可對此培養基而非製劑本身進行採樣檢測。

6 參考文獻

1. US FDA: Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products; July 2023.
2. ICH Q9: Quality Risk Management, June 2006.
3. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System, April 2009.
4. ICH Q8(R2): Pharmaceutical Development, November 2009.
5. Guidance for Industry: Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, April 1996.
6. ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, June 2005.
7. Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products; Guidance for Industry, June 2021.
8. US FDA: Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA, October 2022.
9. US FDA: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products, January 2011.
10. EMA: Questions and answers On Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP), December 2019.
11. PMDA: Guideline for Comparability of Human Cell-Processed Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, March 2024.
12. 衛生福利部：生物技術/生物性藥品比較性試驗基準，民國 103 年 12 月 02 日
13. 當代醫藥法規月刊：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，第 159 期，呂佳馨，2024

14. 中華藥典第九版(5048)再生醫療細胞治療與組織治療製劑
15. 中華藥典第九版(5050)基因治療製劑
16. 中華藥典第九版(5072)無菌短效期製劑放行之快速微生物檢測：基於風險之方法
17. 中華藥典第九版(5152)人或動物來源細胞株衍生之生技藥品病毒安全性評估
18. 中華藥典第九版(8226)分析方法確效指引