

**Potency Assay Considerations for Monoclonal
Antibodies and Other Therapeutic Proteins Targeting
Viral Pathogens
Guidance for Industry**

**바이러스 병원체를 표적으로 하는 단일 클론 항체와 기타
치료 단백질 제품의 역가 시험 관련 고려 사항**

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For questions regarding this draft document, contact Natalia Comella at 301-796-6226.

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**March 2023
Pharmaceutical Quality/CMC**

Potency Assay Considerations for Monoclonal Antibodies and Other Therapeutic Proteins Targeting Viral Pathogens

Guidance for Industry

바이러스 병원체를 표적으로 하는 단일 클론 항체와 기타
치료 단백질 제품의 역가 시험 관련 고려 사항

Additional copies are available from:

*Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002*

*Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400; Fax: 301-431-6353; Email: druginfo@fda.hhs.gov
<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>*

**U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**March 2023
Pharmaceutical Quality/CMC**

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 역가 분석 관련 고려 사항(POTENCY ASSAY CONSIDERATIONS)
- IV. 역가 측정 및 모니터링 관련 고려 사항(MEASURING AND MONITORING POTENCY CONSIDERATIONS)
 - A. 방법(Methods)
 - 1. 결합 분석(Binding Assays)
 - 2. 바이러스 중화 분석(Viral Neutralization Assays)
 - 3. Fc 작용기 기능 분석(Fc-effector Function Assays)
 - B. 추가 고려 사항(Additional Considerations)

참고 문헌(REFERENCES)

Potency Assay Considerations for Monoclonal Antibodies and Other Therapeutic Proteins Targeting Viral Pathogens
Guidance for Industry¹

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the FDA staff responsible for this guidance as listed on the title page.

이 가이드 문서 초안이 마무리되면, 이 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다. 이 문서는 어느 누구에게 일체의 권리를 부여하지 않으며 FDA 또는 일반 대중을 구속하지도 않는다. 관련 법규에 제시된 기준을 만족시킬 수 있는 다른 방법이 있다면, 그 방법을 활용할 수도 있다. 다른 방법을 협의하고자 한다면, 이 문서의 표지에 기재된 FDA 담당자에게 문의한다.

I. 서론(INTRODUCTION)

The purpose of this guidance is to provide to sponsors recommendations that assist in the development of monoclonal antibodies (mAbs) and other therapeutic proteins² that directly target viral proteins or host cell proteins mediating pathogenic mechanisms of infection.³ A

¹ This guidance has been prepared by the Office of Pharmaceutical Quality in the Center for Drug Evaluation and Research at the Food and Drug Administration.

이 가이드 문서는 FDA CDER의 OPQ가 작성했다.

² The term protein is one of the statutory categories of biological products (section 351(i)(1) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(i)(1))). Under 21 CFR 600.3(h)(6), a protein is any alpha amino acid polymer with a specific, defined sequence that is greater than 40 amino acids in size.

"단백질"이라는 용어는 법적 생물학적 제품 카테고리 가운데 하나이다(PHS법 섹션 351(i)(1)(42 USC 262(i)(1))). 21 CFR 600.3(h)(6)에 따라, 단백질은 아미노산이 40개 이상이고 특이적인 지정 서열을 갖는 알파 아미노산 중합체를 의미한다.

³ In January 2021, FDA published the guidance for industry COVID-19: Potency Assay Considerations for Monoclonal Antibodies and Other Therapeutic Proteins Targeting SARS-CoV-2 Infectivity, which focuses solely on addressing potency assays as they relate

critical quality control measure for these products is the development and implementation of a potency assay(s)⁴ adequate to ensure that each lot is produced consistently with the potency⁵ necessary to achieve clinical efficacy and that such potency is maintained over the shelf life of the product. This guidance provides detailed recommendations to drug developers with the goal of helping to ensure that drug developers provide adequate information to assess potency at each stage of a product's life cycle.

이 가이드 문서의 목적은 병원성 감염 메커니즘을 매개하는 바이러스 단백질 또는 숙주

to mAbs and other therapeutic proteins that directly target SARS-CoV-2. That guidance states it is intended to remain in effect only for the duration of the public health emergency related to Coronavirus Disease 2019 declared by the Secretary of Health and Human Services under section 319 of the Public Health Service Act (section 319 public health emergency). FDA is issuing this draft guidance because many of the recommendations set forth in the 2021 guidance are applicable outside the context of the section 319 public health emergency and are applicable to mAbs and other therapeutic proteins directly targeting any viral surface (glyco)proteins mediating pathogenic mechanisms of infection, not just SARS-CoV-2.

2021년 1월에 FDA는 "코로나-19: SARS-CoV-2 감염성을 표적으로 하는 단일 클론 항체와 기타 치료 단백질의 역가 분석 관련 고려 사항"을 발행했는데, 이 문서는 SARS-CoV-2를 직접적인 표적으로 삼는 mAb와 기타 치료 단백질과 관련된 역가 분석만을 대상으로 했다. PHS법 섹션 319에 따라 HHS 장관이 선포한 코로나바이러스 질환 2019 관련 공중 보건 비상 사태("섹션 319 공중 보건 비상 사태") 기간에만 시행된다고 이 가이드 문서에 기술되어 있다. 2021년 가이드 문서에 기술된 많은 권고 사항이 섹션 319 공중 보건 비상 사태 이외에도 적용될 수 있고, SARS-CoV-2만이 아니라 병원성 감염 메커니즘을 매개하는 바이러스 표면 (당)단백질을 직접적인 표적으로 삼는 mAb와 기타 치료 단백질에 적용될 수 있으므로, FDA는 이 가이드 문서 초안을 발행한다.

⁴ See 21 CFR 610.10.

21 CFR 610.10 참조.

⁵ Under 21 CFR 600.3(s), potency is interpreted to mean the specific ability or capacity of the product, as indicated by appropriate laboratory tests or by adequately controlled clinical data obtained through the administration of the product in the manner intended, to effect a given result.

21 CFR 600.3(s)에 따르면, 역가는 적절한 대조 임상 시험에서 예정 방식으로 제품을 투여하여 확보한 임상 시험 데이터나 적절한 시험을 통해 지정 결과를 달성하는 것으로 평가된, 제품의 특이적 능력 또는 기능을 의미하는 것으로 해석된다.

세포 단백질을 직접적인 표적으로 삼는 단일 클론 항체(mAb)와 기타 치료 단백질 개발에 도움이 되는 권고 사항을 제공하기 위한 것이다. 이들 제품의 품질 관리에서 핵심적인 부분은, 임상 유효성을 달성하는데 필수적인 역할을 갖춘 제품 로트가 일관되게 생산되며, 이 역가가 제품 유효 기간 동안 유지되는지 확인하는데 적절한 역가 시험 방법을 개발하고 구축하는 것이다. 의약품 개발업체가 제품 라이프사이클 단계별로 역가 평가에 적절한 정보를 제공할 수 있게 지원하기 위하여, 구체적인 권고 사항을 이 문서에서 정리한다.

This guidance applies only to mAbs and other therapeutic proteins regulated by the Center for Drug Evaluation and Research that are designed to bind to viral proteins or their receptors on host cells, inhibit viral entry, and/or elicit Fc-mediated effector function, and are subject to licensure under section 351(a) or section 351(k) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262(a) or (k)). This guidance does not apply to other biological products such as immunomodulatory drugs (e.g., cytokines or cytokine antagonists), vaccines, hyperimmune globulins, gene therapies, cell therapies, and convalescent plasma.⁶

이 가이드 문서는 바이러스 단백질이나 기타 숙주 세포 수용체에 결합하거나, 바이러스 유입을 저해하거나, Fc 매개 작용기 기능을 유도하도록 설계되고, PHS법 섹션 351(a) 또는 351(k)(42 USC 262(a) 또는 (k))에 따른 허가 대상이며, CDER이 규제하는 mAb와 기타 치료 단백질을 적용 대상으로 한다. 면역 조절 의약품(예, 사이토카인이나 사이토카인 길항제), 백신, 고면역글로불린, 유전자 치료제, 세포 치료제, 회복기 혈장 같은 기타 생물학적 제품에는 이 가이드 문서가 적용되지 않는다.

The guidance describes approaches that sponsors should use to develop potency assay methods for release and stability that assess comprehensively known or potential mechanism(s) of action of the product. The sensitivity of such methods must be established,⁷ for example, to conduct the appropriate laboratory determination of satisfactory conformance to final specifications for the drug product (i.e., to demonstrate lot-to-lot consistency). In

⁶ Manufacturers of vaccines and certain medical devices (e.g., in vitro diagnostics) should consult the center review offices regarding appropriate assays and methods for products regulated by the Center for Biologics Evaluation and Research and the Center for Devices and Radiological Health.

백신과 일부 의료기기(예, 체외 진단 제품) 제조업체는 CBER과 CDRH 규제 대상 제품의 적절한 분석 항목 및 방법과 관련해 해당 센터의 심사 부서에 문의한다.

⁷ See 21 CFR 211.165(a) and (e), 21 CFR 601.2(d), and 21 CFR 610.10.

21 CFR 211.165(a)와 (e), 21 CFR 601.2(d), 21 CFR 610.10 참조.

addition to release and stability methods, other methods that demonstrate the biological function(s) of the product may be needed for characterization and comparability studies. The guidance describes methods that sponsors should use to ensure the potency of mAbs and other therapeutic proteins intended to prevent or treat a viral infection.

제품의 기저 작용 메커니즘이나 잠재적 작용 메커니즘을 포괄적으로 평가하는 승인 시험 및 안정성 시험용 역가 분석 방법을 개발하는데 활용할 수 있는 방법을 이 문서에서 설명한다. 예를 들어 적절하게 시험하여 완제의약품 최종 규격에 부합함을 확인하기 위하여(즉, 로트간 일관성 증명), 이와 같은 방법의 민감성을 확립해야 한다. 승인 시험 방법과 안정성 시험 방법 이외에도, 특성 평가 시험과 동등성 시험을 위해 제품의 생물학적 기능을 증명하는 다른 방법도 필요할 수 있다. 바이러스 감염증을 예방하거나 치료하기 위한 mAb와 기타 치료 단백질의 역가를 확인하는데 활용할 수 있는 방법을 이 문서에서 설명한다.

Although assays and model systems vary with different viruses, the principles in this guidance, where applicable, are relevant to mAbs and other therapeutic proteins under development for the prevention or treatment of viral infections.⁸ Because this field is dynamic and continually evolving, the principles are also intended to be flexible to accommodate new assays or technologies. If circumstances warrant, this guidance may be revised to inform sponsors of additional methodologies to consider.

바이러스에 따라 분석 방법과 모델 시스템이 다르지만, 이 가이드 문서의 기본 원칙은 바이러스 감염증 예방 또는 치료 용도로 개발 중인 mAb와 기타 치료 단백질과 관련된 것이다. 이 분야는 역동적이고 계속 발전하고 있으므로, 새로운 분석 방법이나 새로운 기술에 맞춰 유연하게 적용할 수 있게 원칙을 정리했다. 상황에 따라서는 추가로 고려할 수 있는 방법에 대한 정보를 제공하기 위해 이 가이드 문서를 개정할 수 있다.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word should in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

⁸ As an example, some mAbs do not demonstrate both virus neutralization and Fc-mediated effector functions as their mechanisms of action; therefore, only the principles relevant to the particular mAb would apply under those circumstances.

예를 들어 작용 메커니즘으로 바이러스 중화와 Fc 매개 작용기 기능 모두를 갖지 않는 mAb가 있다. 그러므로 이러한 경우에는 특정 mAb와 관련된 원칙만 적용된다.

일반적으로 FDA 가이드 문서는 법적 강제성을 갖지 않는다. 다만 가이드 문서는 특정 주제에 대한 FDA의 생각을 기술하며, 구체적인 법적 기준이 제시되어 있지 않으면 일종의 권고 사항으로 간주해야 한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

The Agency receives investigational new drug applications (INDs) and biologics license applications (BLAs) for mAbs and other therapeutic proteins designed to bind to viral surface (glyco)proteins or their receptors on host cells, inhibit viral entry, and/or elicit Fc-mediated effector function. Monoclonal antibodies and mAb cocktails⁹ being developed to target viral pathogens, including newly emerging viruses, generally use mechanisms of action that may include virus neutralization, Fc-mediated effector functions, or both. Monoclonal antibodies may neutralize the virus by binding the viral attachment protein or the host cell receptor (e.g., angiotensin-converting enzyme 2 for coronaviruses, sialic acid for influenza), thereby blocking attachment to host cell receptors; may prevent the fusion of the viral and host cell membranes (e.g., respiratory syncytial virus F protein); and/or may inhibit other viral or host factors necessary for entry. These products are referred to as neutralizing mAbs. Some mAbs directed against viruses mediate Fc-effector functions in addition to or instead of neutralizing virus entry. Other mAbs may target alternative cellular receptors or cellular proteins that facilitate virus infection.

FDA는 바이러스 표면 (당)단백질이나 숙주 세포 수용체에 결합하거나, 바이러스 유입을 저해하거나, Fc 매개 작용기 기능을 유도하도록 설계된 mAb와 기타 치료 단백질에 대한 IND와 BLA를 접수한다. 새로운 바이러스를 포함해 바이러스 병원체를 표적으로 하여 개발되는 단일 클론 항체와 mAb 콕테일 제품은 일반적으로 바이러스 중화, Fc 매개 작용기 기능 또는 이 두 가지를 모두 포함하는 작용 메커니즘을 활용한다. 단일 클론 항체는 바이러스 부착 단백질 또는 숙주 세포 수용체(예, 코로나바이러스인 경우에 안지오텐신 전환 효소 2, 인플루엔자인 경우에 시알산)와 결합해 숙주 세포 수용체에 부착되는 것을

⁹ In general, the term mAb cocktails refers to two or more mAbs administered at a fixed ratio. They may be filled in a single vial or separate vials. For the purposes of this guidance, the term refers to two or more mAbs filled in a single vial.

일반적으로 mAb 콕테일이라는 용어는 고정된 비율로 투여되는 2개 이상의 mAb를 의미한다. 단일 바이알에 충전하거나 별도 바이알에 충전할 수 있다. 이 가이드 문서에서 이 용어는 단일 바이알에 충전된 2개 이상의 mAb를 의미한다.

차단하여 바이러스를 중화하거나, 바이러스와 숙주 세포막의 융합을 방지하거나(예, 호흡기 세포 융합 바이러스 F 단백질), 유입에 필수적인 다른 바이러스 또는 숙주 요소를 저해할 수 있다. 이들 제품을 중화 mAb라고 부른다. 바이러스를 표적으로 하는 일부 mAb는 바이러스 유입 중화를 대신하거나 이에 추가하여 Fc 작용기 기능을 매개한다. 또한 바이러스 감염을 촉진하는 다른 세포 수용체나 세포 단백질을 표적으로 하는 mAb도 있다.

In addition to mAbs, other protein therapeutics intended to target viral entry may be developed to prevent or treat viral infection. These include scaffold proteins, which are engineered to have similar mechanisms as neutralizing mAbs, bifunctional molecules engineered to interfere with different steps of viral entry, or recombinant virus receptor proteins, which serve as decoy receptors to inhibit viral infectivity. As the science evolves, other novel proteins with other mechanism(s) of action may also be developed and submitted to the Agency.

mAb 이외에도 바이러스 유입을 표적으로 하는 기타 치료 단백질을 바이러스 감염증 예방이나 치료 목적으로 개발할 수 있다. 예를 들어 중화 mAb와 유사한 메커니즘을 갖도록 설계된 스캐폴드 단백질, 다양한 바이러스 유입 단계를 저해하도록 설계된 이중 기능성 분자, 또는 유인 수용체로 작용하여 바이러스 감염성을 저해하는 재조합 바이러스 수용체 단백질이 있다. 과학 발전에 따라 다른 작용 메커니즘을 가진 새로운 단백질이 개발되어 FDA에 제출될 수도 있을 것이다.

III. 역가 분석 관련 고려 사항(POTENCY ASSAY CONSIDERATIONS)

To ensure mAbs and therapeutic proteins' clinical effectiveness through product expiry, a sponsor must develop a method or methods to monitor the potency of the biological product.¹⁰ Potency assays for mAbs and therapeutic proteins should be designed to measure the binding to viral receptors on host cells, the inhibition of viral entry, and/or to elicit Fc-mediated effector function. Potency assays also should be designed to reflect the biological activity of the mAb or therapeutic protein in vivo. Potency measurements from these methods should be used to demonstrate that only product lots that meet defined specifications or acceptance criteria are administered during all phases of clinical investigation and after approval.

제품 유효 기간 동안 mAb와 치료 단백질의 임상적 효과를 확인하기 위해, 임상 시험

¹⁰ See 21 CFR 610.10.

21 CFR 610.10 참조.

의뢰자는 생물학적 제품의 역가를 모니터링하는 방법을 개발해야 한다. 숙주 세포 바이러스 수용체 결합, 바이러스 유입 저해 및/또는 Fc-매개 작용기 기능 유도를 평가할 수 있게 mAb와 치료 단백질의 역가 분석 방법을 설계한다. 또한 mAb나 치료 단백질의 체내 생물학적 활성을 반영해 역가 분석 방법을 설계한다. 이와 같은 분석 방법으로 확보한 역가 측정 결과를 활용해, 지정 규격 또는 허용 기준에 부합하는 제품 로트만 모든 임상 시험 단계와 제품 승인 이후에 투여됨을 증명한다.

All potency assays used for release and stability testing must comply with applicable biologics and current good manufacturing practice regulations.^{11, 12} When evaluating the

¹¹ See, for example, 21 CFR 610.10 (regarding tests for potency for biological products); 21 CFR 211.165(e) (regarding the establishment and documentation of the accuracy, sensitivity, specificity, and reproducibility of test methods); 21 CFR 211.160(b) (regarding laboratory controls); and 21 CFR 211.194(a)(2) (regarding laboratory records of testing methods).

예를 들어 21 CFR 610.10(생물학적 제품 역가 시험 관련), 21 CFR 211.165(e)(시험 방법의 정확성, 민감성, 특이성, 재현성 확립과 문서화 관련), 21 CFR 211.160(b)(시험 관리 관련), 21 CFR 211.194(a)(2)(시험 방법의 시험 기록 관련) 참조.

¹² Sponsors should consider potency assay development in their overall drug development program. The IND regulations at 21 CFR 312.23(a)(7)(i) require that, in each phase of the investigation, sponsors submit sufficient information "to assure the proper identification, quality, purity, and strength of the investigational drug," and indicate that "the amount of information needed to make that assurance will vary with the phase of the investigation, the proposed duration of the investigation, the dosage form, and the amount of information otherwise available." For additional information, see the guidances for industry Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products (November 1995) and INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies; Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (May 2003). We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

임상 시험 의뢰자는 전반적인 의약품 개발 프로그램을 고려하여 역가 분석 방법을 개발해야 한다. 21 CFR 312.23(a)(7)(i)의 IND 규정은 시험 단계별로 임상 시험 의뢰자가 "임상 시험 의약품의 확인, 품질, 순도, 함량을 적절하게 보증"하는데 충분한 정보를 제출할 것을 요구한다. 또한 "이와 같은 보증에 필요한 정보의 양이 임상 시험 단계,

appropriateness of a potency assay for a specific mAb or other therapeutic proteins for treating or preventing a viral infection, FDA may consider various factors, including: (1) product characteristics; (2) manufacturing processes; (3) the stage of development in which the assay will be used; (4) the strength of the sponsor's risk-based quality assessment; and (5) the totality of the information provided by the sponsor.

승인 시험과 안정성 시험에 사용되는 모든 역가 분석은 해당 생물학적제제 기준과 CGMP 규정에 부합해야 한다. 바이러스 감염증 치료 또는 예방을 위한 특정 mAb나 기타 치료 단백질 역가 분석 방법의 적절성을 평가할 때, FDA는 (1) 제품 특성, (2) 제조 공정, (3) 이 역가 분석 방법을 사용하는 제품 개발 단계, (4) 임상 시험 의뢰자가 실시한 리스크 기반 품질 평가 정도, (5) 임상 시험 의뢰자가 제공한 모든 정보를 포함해 여러 가지 요소를 고려한다.

IV. 역가 측정 및 모니터링 관련 고려 사항(MEASURING AND MONITORING POTENCY CONSIDERATIONS)

Sponsors developing mAbs or other therapeutic proteins for the treatment and/or prevention of a viral infection should implement potency assays for release and stability testing specifically designed to demonstrate the biological function(s) of the product¹³ and provide justification for how assays used for release and stability testing measure comprehensively known or potential mechanism(s) of action of the product. Sponsors should develop a manufacturing control strategy that will identify potential shifts in the product's critical quality attributes known to affect each known and/or potential mechanism of action and detect changes in the performance of the manufacturing process before beginning phase 3 trials.

예정 시험 기간, 제형, 기타 활용 가능한 정보의 양에 따라 다르다"고 기술되어 있다. 자세한 사항은 "특성 평가가 적절하게 완료된 생명 공학 유래 치료 제품을 포함해 의약품 1상 임상 시험을 위한 IND 문서의 형식과 내용"(1995년 11월)과 "임상 2상 시험과 3상 시험을 위한 IND: CMC 정보"(2003년 5월)을 참조한다. FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>).

¹³ See the ICH guidance for industry Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (August 1999).

ICH 업계 가이드 문서 Q6B "규격: 생명 공학/생물학적 제품의 시험 절차와 허용 기준"(1999년 8월) 참조.

바이러스 감염증 치료 및/또는 예방용 mAb 또는 기타 치료 단백질을 개발하는 임상 시험 의뢰자는, 제품의 생물학적 기능을 증명할 수 있게 설계된 승인 시험 및 안정성 시험용 역가 분석 방법을 구축하고, 승인 시험과 안정성 시험에 사용되는 분석 방법이 제품의 기지 작용 메커니즘이나 잠재적 작용 메커니즘을 포괄적으로 측정할 수 있음을 타당하게 설명해야 한다. 임상 시험 의뢰자는 기지 작용 메커니즘 및/또는 잠재적 작용 메커니즘에 영향을 주는 것으로 알려진 제품 CQA의 변화 가능성을 파악하고 제조 공정 성능의 변화를 감지하는 제조 관리 전략을 3상 임상 시험 시작에 앞서 개발해야 한다.

Depending on the proposed mechanism(s) of action, one or more assays should be developed to support the control strategy for confirming the biologic's potency.¹⁴ If the mAb or other therapeutic protein has multiple mechanisms of action (e.g., neutralization and Fc-effector function), multiple potency assays should be used. All quality-control release test methods, including potency assays for demonstrating the mechanism(s) of action, should be shown to be suitable for their intended purposes during development and must be validated by the time of a BLA submission.¹⁵ The development of quality-control release methods should be informed by the product characterization. Special consideration should be given for emerging or highly pathogenic viruses. Additional parameters may need to be incorporated into the development of the potency assay(s). Sponsors should consult FDA for further guidance.¹⁶

¹⁴ Ibid.

상동.

¹⁵ See 21 CFR 211.165(e) and as described in the guidance for industry Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (July 2015). See also the ICH draft guidance for industry Q2(R2) Validation of Analytical Procedures (August 2022); when final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic.

21 CFR 211.165(e)와 가이드 문서 "의약품과 생물학적제제의 분석 절차 및 시험법 밸리데이션"(2015년 7월)을 참조한다. 또한 ICH 가이드 문서 Q2(R2) "분석 절차 밸리데이션"(2022년 8월)(초안)을 참조한다. 이 문서가 확정되면, 이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

¹⁶ Although this guidance covers in vitro approaches for potency assays, there may be situations in which an in vivo assay is the only approach that can ensure product quality; however, these situations are rare and should be discussed with the Agency.

이 가이드 문서는 체외 역가 분석 방법을 대상으로 하지만, 체내 분석이 제품 품질을 확인하는 유일한 방법인 경우도 있다. 하지만 이러한 경우는 매우 드물며, FDA와 미리 협의해야 한다.

예정 작용 메커니즘에 따라 하나 이상의 분석 방법을 개발하여, 생물학적제제의 역가 확인을 위한 관리 전략을 뒷받침한다. mAb나 기타 치료 단백질이 복수의 작용 메커니즘을 갖는다면(예, 중화와 Fc 작용기 기능), 복수의 역가 분석 방법을 사용해야 한다. 작용 메커니즘 증명을 위한 역가 분석을 포함해 모든 QC 승인 시험 방법은, 개발 단계에서 예정 목적에 적합함을 확인하고 BLA 제출 시점에 밸리데이션을 완료해야 한다. 제품 특성 평가 정보를 활용해 QC 승인 시험 방법을 개발한다. 새로운 바이러스나 고병원성 바이러스인 경우에 특별히 고려해야 할 것이 있다. 역가 분석 개발 시에 파라미터를 추가로 포함시킬 필요가 있다. FDA에 문의하여 조언을 구한다.

This section provides examples of assays, depending on the mechanism(s) of action, that can be included as part of the overall control strategy.

전반적인 관리 전략의 한 부분으로 포함시킬 수 있는 분석 방법(작용 메커니즘에 따른)의 예를 아래에서 설명한다.

A. 방법(Methods)

Because a binding assay demonstrates binding between the mAb or therapeutic protein and its target, it is generally sufficient to serve as a potency assay at the early stages of drug development. However, a binding assay assesses only one aspect of the potency of a product. Therefore, sponsors should subsequently develop methods that more comprehensively monitor the proposed mechanism(s) of action of the products. These methods should be incorporated into drug substance and drug product release testing and stability protocols. Potency assays should be described, justified, qualified, and validated to support a BLA.

결합 분석 방법은 mAb나 치료 단백질과 표적 사이의 결합을 증명하므로, 일반적으로 의약품 초기 개발 단계에서 역가 분석 용도로 충분하다. 하지만 결합 분석은 제품 역가의 한 가지 측면만 평가한다. 그러므로 임상 시험 의뢰자는 이후에 제품의 예정 작용 메커니즘을 더 포괄적으로 모니터링하는 방법을 개발해야 한다. 이 방법을 원료의약품과 완제의약품 승인 시험과 안정성 프로토콜에 반영한다. BLA 제출 시에 역가 분석 방법을 기술하고 타당성을 제시하며 적격성평가와 밸리데이션을 실시한다.

This section addresses considerations for possible assays.

여러 가지 분석 방법에 대해 고려해야 할 사항을 정리한다.

1. 결합 분석(Binding Assays)

For the purposes of this guidance, binding assays are defined as assays that quantify the binding between the mAb or other therapeutic protein and its target. These assays are established early in product development, typically in the form of a direct binding assay such as an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) or a surface plasmon resonance (SPR) assay. Product lots should be compared to an appropriately qualified in-house reference material and activity should be expressed as a percentage of the reference material value. Although helpful in the initial phases of development, these assays do not directly confirm the product's ability to inhibit the target protein's activity and should not be used in lieu of methods that confirm potency.

이 가이드 문서에서 결합 분석은 mAb나 기타 치료 단백질과 표적 사이의 결합을 정량적으로 평가하는 분석을 의미한다. 이와 같은 분석 방법을 제품 개발 초기에 확립한다. 일반적으로 ELISA나 SPR 분석 같은 직접 결합 분석 방법을 확립한다. 적절하게 적격성평가가 완료된 자체 참조 물질과 제품 로트를 비교하고, 참조 물질의 값에 대한 백분율로 활성을 나타낸다. 제품 개발 초기 단계에서는 도움이 되지만, 이 분석 방법으로는 제품의 표적 단백질 활성 저해 능력을 직접적으로 확인하지 못하며, 그러므로 역가를 확인할 수 있는 방법을 대신하여 사용해서는 안 된다.

For products intended to inhibit viral protein binding to a host cell receptor, FDA recommends a potency assay that is a better reflection of the intended mechanism of action instead of a direct binding assay; for example, an inhibition assay, such as an inhibition ELISA,¹⁷ or SPR. An inhibition assay should be designed to evaluate the inhibition of virus-receptor interactions and may be appropriate to conduct in, for example, either a biosafety level (BSL)-1 or BSL-2 lab.¹⁸

¹⁷ See, for example, Tan, CW, WN Chia, X Qin, P Liu, MI-C Chen, C Tiu, Z Hu, VC-W Chen, BE Young, WR Sia, Y-J Tan, R Foo, Y Yi, DC Lye, and DE Anderson, 2020, A SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test Based on Antibody-Mediated Blockage of ACE2-Spike Protein-Protein Interaction, Nat Biotechnol.

¹⁸ Relevant biosafety considerations may be found in the National Institutes of Health's guidelines NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (April 2019) (available at https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf) and on the FAQ web page Interim Laboratory Biosafety Guidance for Research with SARS-CoV-2 and IBC Requirements under the NIH Guidelines (<https://osp.od.nih.gov/policies/biosafety-and-biosecurity-policy/interim->

바이러스 단백질과 숙주 세포 수용체의 결합을 저해하는 제품인 경우, 직접 결합 분석 대신 예정 작용 메커니즘을 더 정확히 반영한 역가 분석 방법을 권장한다(예, SPR이나 저해 ELISA나 같은 저해 분석 방법). 저해 분석 방법은 바이러스-수용체 상호작용의 저해를 평가할 수 있게 설계해야 하며, 예를 들어 BSL-1 또는 BSL-2 시험실에서 하기에 적절할 수 있다.

2. 바이러스 중화 분석(Viral Neutralization Assays)

In comparison to binding assays, in vitro viral neutralization assays more comprehensively confirm a mAb's or therapeutic protein's mechanism of action and potency in blocking infection of susceptible cells. Because of the potential importance to evaluating these products, the Agency recommends establishing an in vitro viral neutralization assay early in development. This type of assay can be useful for advancing development, quality control, and characterization of neutralizing mAbs and other products targeting viral attachment and entry. Given the diversity of mechanisms for viral attachment and entry into host cells, the assay should reflect that virus's mechanisms for attachment and entry.

결합 분석 방법과 비교하여, 체외 바이러스 중화 분석 방법은 mAb나 치료 단백질의 감수성 세포 감염 차단 역가와 작용 메커니즘을 더 포괄적으로 확인할 수 있다. 이들 제품의 평가에 있어서 중요성을 감안해, FDA는 개발 초기 단계에서 체외 바이러스 중화 분석 방법을 확립할 것을 권고한다. 이와 같은 종류의 분석 방법은 바이러스 부착 및 유입을 표적으로 하는 중화 mAb와 기타 제품의 개발, 품질 관리, 특성 평가에 유용할 것이다. 바이러스의 숙주 세포 부착 및 유입 메커니즘이 다양함을 고려해, 바이러스의 부착 및 유입

laboratory-biosafety-guidance-for-research-with-sars-cov-2-and-ibc-requirements-under-the-nih-guidelines/) and the Centers for Disease Control and Prevention's guideline Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (available at <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>).

생물 안전 관련 고려 사항은 NIH 가이드라인 문서 "재조합 또는 합성 핵산 분자 관련 연구 가이드라인"(2019년 4월)(https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf)과 FAQ 웹페이지 "NIH 가이드라인에 따른 IBC 기준과 SARS-CoV-2 연구를 위한 시험실 생물 안전 임시 가이드라인"(<https://osp.od.nih.gov/policies/biosafety-and-biosecurity-policy/interim-laboratory-biosafety-guidance-for-research-with-sars-cov-2-and-ibc-requirements-under-the-nih-guidelines/>), 그리고 CDC 가이드라인 "미생물 시험실과 생물 의료 시험실의 생물 안전"(<https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>)을 참조한다.

메커니즘을 반영한 분석 방법이어야 한다.

Assays that assess the ability of the mAbs or other therapeutic proteins to inhibit any of the binding or entry steps are predominantly cell-based assays and typically involve the use of wild-type (wt) virus,¹⁹ pseudotyped virus, or pseudotyped virus-like particles (VLP). When considering which method to use, sponsors should select a method that best monitors the binding/entry step the product is expected to target in the virus replication cycle. Although wt virus neutralization assays are considered the gold standard for in vitro potency assays, alternative methods may be acceptable. For example, a potency assay could be designed to characterize the effect of the product on a specific entry step (e.g., virus-cell fusion). Additionally, accessibility to appropriate BSL laboratories, as well as challenges to qualifying critical reagents and validating the overall assay performance, should be considered in assay selection. For methods using transfected cell lines, sponsors should also address target cell viability and variability. Whichever method is ultimately used, sponsors should observe all provisions of the select agent regulations²⁰ (if applicable) and other applicable governmental and institutional biosafety and biosecurity provisions.

mAb나 기타 치료 단백질의 결합이나 유입 단계 저해 능력을 평가하는 분석 방법은 주로 세포 기반 분석법이며, 일반적으로 야생형(wt) 바이러스, 유사형 바이러스, 또는 유사형 VLP를 사용한다. 해당 제품이 바이러스 복제 사이클 가운데 표적으로 삼는 결합/유입 단계를 모니터링하는데 가장 좋은 방법을 검토하고 선정한다. wt 바이러스 중화 분석 방법이 체외 역가 분석 방법으로 가장 적합하다고 생각되지만, 다른 방법을 선택할 수도 있다. 예를 들어 특정 유입 단계(예, 바이러스-세포 융합)에 제품이 미치는 영향을 평가하는 역가 분석 방법을 설계할 수 있다. 또한 적절한 BSL 시험 시설 활용 가능성, 중요 시약의 적격성평가 및 전체 분석 성능의 밸리데이션 관련 문제점도 고려하여 분석 방법을

¹⁹ For the purposes of potency assays discussed in this guidance, references to wt virus indicate a clinical isolate, which has not been intentionally modified, except for mutations that may occur naturally during in vitro virus passaging and expansion, compared to the initial isolate. Use of lab-adapted viruses should be appropriately justified.

이 가이드 문서에서 설명하는 역가 분석에서 wt 바이러스는 임상 분리주를 의미하며, 최초 분리주와 비교해 체외 바이러스 계대 및 증식 기간에 자연적으로 일어난 돌연변이를 제외하고, 의도적으로 변형되지 않은 것이다. 실험실에서 적응시킨 바이러스를 사용하는 방식의 타당성을 적절하게 제시한다.

²⁰ See 7 CFR part 331, 9 CFR part 121, and 42 CFR part 73.

7 CFR 파트 331, 9 CFR 파트 121, 42 CFR 파트 73을 참조한다.

선정한다. 형질 감염 세포주를 이용하는 분석 방법인 경우, 임상 시험 의뢰자는 표적 세포의 활성과 변동성도 고려해야 한다. 궁극적으로 어떤 방법을 사용하건, 임상 시험 의뢰자는 특정 인자 관리 규정(해당되는 경우)의 모든 조항과 기타 정부 및 기관 생물 안전/생물 보안 기준을 준수해야 한다.

Below is a list of assays that may be suitable for use as a potency assay, along with key considerations for each assay:

역가 분석에 적합할 수 있는 분석 방법과 분석 방법별 주요 고려 사항은 아래와 같다.

- **Virus neutralization assays.** Depending on the virus, these assays (such as plaque reduction, TCID₅₀, and microneutralization assay) involve working in the appropriate BSL laboratory. If using minimally passaged wt virus or a lab-adapted isolate(s), sponsors should determine virus titer and develop, aliquot, and store master and working virus stocks appropriately. If using a lab-adapted isolate(s), a sponsor should indicate the isolate used and justify the use of that isolate(s) in applicable submissions to FDA. Sponsors should provide details on the production, storage condition, and stability of virus stocks used in the assays as discussed in existing guidance on these topics.²¹ The qualification of any new working stock should include the sequencing of the epitope.

바이러스 중화 분석법. 바이러스에 따라 적절한 BSL 시험 시설에서 분석 작업을 실시한다(예, 플러그 감소, TCID₅₀, 마이크로 중화 분석). 최소한으로 계대한 wt 바이러스나 시험실 적응 분리주를 이용한다면, 바이러스 역가를 구하고 MVS와 WVS를 적절하게 확립하고 분주하고 보관한다. 시험실 적응 분리주를 사용한다면, 분리주 정보와 이 분리주 사용의 타당성을 FDA 제출 문서에 기술한다. 이 주제와 관련된 기존 가이드 문서에 기술되어 있듯이, 분석에 사용하는 바이러스 주의 생산, 보관 조건, 안정성에 관한 세부 정보를 제출한다. 새로운 상용 스톡의 적격성평가 시에 에피토프의 서열 분석을 실시한다.

- **Pseudotyped virus- or VLP-based assay.** An alternative to working with a wt virus is the implementation of pseudotyped virus-based methods. These methods should be

²¹ See the References section for a list of guidances regarding analytical procedures, method validation, and documentation.

분석 절차, 시험법 밸리데이션, 문서화 관련 가이드 문서 리스트는 "참고 문헌" 항목을 참조한다.

performed under appropriate biosafety conditions.²² Pseudotyped virions can be generated by replacing the surface protein(s) expressing gene of a less pathogenic virus (e.g., vesicular stomatitis virus) with the gene encoding the viral surface (glyco)protein(s)²³ of the pathogen of interest, creating engineered, replication-competent virions. Another approach is to generate fusion-competent, but replication-incompetent VLPs by co-transfecting producer cells (usually 293T cells) with a set of plasmids encoding the viral surface (glyco)protein(s) and a matrix protein(s) driving the VLP budding in trans. Retrovirus-based VLP packaging systems have already been adapted for viral surface (glyco)protein(s) pseudotyping.

유사형 바이러스 또는 VLP 기반 분석법. wt 바이러스를 이용한 분석 작업 대신, 유사형 바이러스 기반 방법을 사용할 수 있다. 이 경우에 적절한 생물 안전 조건에서 분석해야 한다. 병원성이 적은 바이러스의 표면 단백질 발현 유전자(예, 수포성 구내염

²² Relevant biosafety considerations may be found in the National Institutes of Health's guidelines NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (April 2019) (available at https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf) and on the FAQ web page Interim Laboratory Biosafety Guidance for Research with SARS-CoV-2 and IBC Requirements under the NIH Guidelines (<https://osp.od.nih.gov/policies/biosafety-and-biosecurity-policy/interim-laboratory-biosafety-guidance-for-research-with-sars-cov-2-and-ibc-requirements-under-the-nih-guidelines/>) and the Centers for Disease Control and Prevention's guideline Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (available at <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>).

생물 안전 관련 고려 사항은 NIH 가이드라인 문서 "재조합 또는 합성 핵산 분자 관련 연구 가이드라인"(2019년 4월)(https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf)과 FAQ 웹페이지 "NIH 가이드라인에 따른 IBC 기준과 SARS-CoV-2 연구를 위한 시험실 생물 안전 임시 가이드라인"(<https://osp.od.nih.gov/policies/biosafety-and-biosecurity-policy/interim-laboratory-biosafety-guidance-for-research-with-sars-cov-2-and-ibc-requirements-under-the-nih-guidelines/>), 그리고 CDC 가이드라인 "미생물 시험실과 생물 의료 시험실의 생물 안전"(<https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>)을 참조한다.

²³ In the context of this guidance, the term viral surface (glyco)protein(s) refers to virus components (molecules) involved in the virus binding and/or entry into susceptible cells. 이 가이드 문서에서 "바이러스 표면 (당)단백질"은 바이러스의 감수성 세포 결합 및/또는 유입과 관련된 바이러스 구성 성분(분자)을 의미한다.

바이러스)를 관심 대상 병원체의 바이러스 표면 (당)단백질을 인코딩하는 유전자로 대체하여 복제 가능 바이러스를 구성하는 방식으로 유사형 바이러스를 만들 수 있다. 또한 바이러스 표면 (당)단백질과 VLP 출아를 촉진하는 매트릭스 단백질을 트랜스 방식으로 인코딩하는 플라스미드 세트를 생산 세포(일반적으로 293T 세포)에 함께 형질 감염시켜, 융합 가능하지만 복제 불가능한 VLP를 만드는 방법도 있다. 레트로바이러스 기반 VLP 패키징 시스템이 바이러스 표면 (당)단백질 유사화 용도로 이미 적용되었다.

During method development of a neutralization assay using a pseudovirus or VLP, sponsors should generate data demonstrating viral surface (glyco)protein-mediated cell entry and describe the generation, isolation, purification, and concentration steps used to minimize lot-to-lot variability of the pseudovirus or VLP. Additionally, sponsors should address the following:

유사 바이러스나 VLP를 이용한 중화 분석법 개발 시에, 임상 시험 의뢰자는 바이러스 표면 (당)단백 매개 세포 유입을 증명하는 데이터를 확보하고, 유사 바이러스나 VLP의 로트간 편차를 최소화하는 생산, 분리, 정제, 농축 단계를 기술해야 한다. 또한 임상 시험 의뢰자는 다음 항목을 고려해야 한다.

- The critical reagents (i.e., producer and target cell lines, and virion constructs, as well as controls (negative and positive)) used in the assay should be described. When qualifying these critical reagents, sponsors should demonstrate long-term stability and address possible variability associated with the transfected cells lines.

분석에 사용되는 중요 시약(즉, 생산 세포주 및 표적 세포주, 바이러스 구성체, 대조(음성/양성))에 대한 정보를 기술한다. 중요 시약의 적격성평가 시에 장기 안정성을 증명하고, 형질 감염 세포주와 관련된 편차를 평가한다.

- Attention should be given to the manufacturing, stability, and qualification of the pseudovirus or VLP, which is a critical reagent for the assay. Lot-to-lot variability of VLPs can be observed in the quantity of the VLPs and the activity of the VLP stock. Sponsors should demonstrate VLP lot-to-lot consistency is appropriately controlled. 분석에 사용되는 중요 시약인 유사 바이러스 또는 VLP의 제조, 안정성, 적격성평가에 주의를 기울인다. VLP의 양과 VLP 스톡의 활성에서 VLP 로트간 편차가 나타날 수 있다. 임상 시험 의뢰자는 VLP 로트간 일관성이 적절하게 관리됨을 증명해야 한다.

- **Viral surface (glyco)protein(s)-mediated cell-cell fusion-based assays.** These assays can be used as an alternative to the pseudotyped virus- or VLP-based assays. Typically, the level of fusion between the viral surface (glyco)protein(s)-expressing cells and the virus receptor-expressing cells should be assessed using a reporter gene. The expression of the reporter construct is dependent on the successful fusion between the two cell populations. Alternatively, the level of syncytia formation or dye transfer also can be used to quantify cell-cell fusion. As with the pseudotyped virus-based assays, the following should be addressed:

바이러스 표면 (당)단백질-매개 세포-세포 융합 기반 분석. 유사형 바이러스 또는 VLP 기반 분석법 대신 이 방법을 사용할 수 있다. 일반적으로 바이러스 표면 (당)단백질-발현 세포와 바이러스 수용체-발현 세포의 융합 수준을 리포터 유전자를 이용해 평가한다. 리포터 구성체의 발현 정도는 두 세포 집단의 성공적인 융합 여부에 따라 달라진다. 아니면 세포 융합체 형성이나 염색 물질 전이 정도를 토대로 세포-세포 융합을 정량적으로 평가할 수 있다. 유사형 바이러스 기반 분석법과 마찬가지로 다음 항목을 고려해야 한다.

- The controls (negative and positive), cell lines, constructs, and reporter constructs used in the method should be described. When qualifying these critical reagents, sponsors should demonstrate their long-term stability and address possible variability associated with the transfected cells lines.
시험에 사용되는 대조(음성/양성), 세포주, 구성체, 리포터 구성체를 기술한다. 중요 시약의 적격성평가 시에 장기 안정성을 증명하고, 형질 감염 세포주와 관련된 편차를 평가한다.
- How well the assay mimics viral-cell fusion should be described. For example, if certain conformational or environmental (e.g., pH) changes are needed for fusion to occur, the assay should monitor those changes.
분석 방법이 바이러스-세포 융합을 얼마나 정확하게 반영하는지 기술한다. 예를 들어 융합을 위해서는 어떤 구조적 또는 환경적(예, pH) 변화가 필요하다면, 이러한 변화를 모니터링할 수 있는 분석법이어야 한다.
- The testing platform to be used with the assay should be indicated.
분석에 사용되는 시험 플랫폼을 기술한다.

- Defined quantitation criteria should be used regardless of whether a reporter construct, syncytia formation, or dye transfer is used to measure cell-cell fusion.

세포-세포 융합의 측정에 어떤 것을 사용하건(리포터 구성체, 세포 융합체 형성, 염색 물질 전이), 정량 기준을 설정하고 적용해야 한다.

Given possible differences between wt virus neutralization assay(s) and the alternative methods mentioned above (pseudotyped virus neutralization methods, VLP-based methods, or viral surface (glyco)protein(s)-mediated cell-cell fusion-based assays), FDA recommends that sponsors provide information addressing how (or whether) the assay's results correlate with wt virus neutralization.

wt 바이러스 중화 분석법과 앞서 설명한 다른 분석법(유사형 바이러스 중화 방법, VLP 기반 방법, 바이러스 표면 (당)단백질 매개 세포-세포 융합 기반 분석법)의 차이를 감안해, 분석 결과와 wt 바이러스 중화의 상관관계(정도 또는 여부)에 대한 정보 제출을 권고한다.

Although this section of the guidance focuses on neutralizing assays for products that block viral surface (glyco)protein(s)-mediated virus entry, the concepts described herein are applicable to the development of mAbs or other therapeutic proteins that block other steps in the virus replication cycle.

바이러스 표면 (당)단백질 매개 바이러스 유입을 차단하는 제품의 중화 분석법에 중점을 두어 설명했지만, 앞서 설명한 기본 개념을 바이러스 복제 사이클의 다른 단계를 차단하는 mAb나 기타 치료 단백질 개발에도 적용할 수 있다.

3. *Fc 작용기 기능 분석(Fc-effector Function Assays)*

In general, sponsors should assess mAbs for their ability to demonstrate Fc-mediated effector functions.²⁴ This can include complement activity and activities mediated through binding to

²⁴ For more information on Fc-mediated effector functions, see, for example, Jiang, X, A Song, S Bergelson, T Arroll, B Parekh, K May, S Chung, R Strouse, A Mire-Sluis, and M Schenerman, 2011, Advances in the Assessment and Control of the Effector Functions of Therapeutic Antibodies, Nature Reviews; Drug Discovery 10:101-110.

Fc 매개 작용기 기능에 관한 자세한 사항은, 예를 들어 다음 참고 문헌을 참조한다. Jiang, X, A Song, S Bergelson, T Arroll, B Parekh, K May, S Chung, R Strouse, A Mire-Sluis, and M Schenerman, 2011, Advances in the Assessment and Control of the Effector Functions of Therapeutic Antibodies, Nature Reviews; Drug Discovery 10:101-110.

Fcγ receptors, such as antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) or antibody-dependent cellular phagocytosis. For mAbs demonstrating Fc-effector functions, appropriate methods should be included as part of the specifications to ensure consistent mAb potency and functions. Fc glycosylation relevant to the mechanism of action should also be monitored and controlled throughout the product life cycle. FDA recommends including an FcγRIIIa-mediated/natural killer cell ADCC assay because that appears to be the most sensitive to changes in glycosylation.

일반적으로 임상 시험 의뢰자는 mAb의 Fc 매개 작용기 기능 발휘 능력을 평가해야 한다. ADCC 또는 ADCP 등 Fcγ 수용체 결합을 통해 매개되는 활성과 보체 활성이 여기에 포함될 수 있다. Fc 작용기 기능을 나타내는 mAb인 경우, mAb 역가와 기능의 일관성 확인에 적절한 방법을 규격에 포함시킨다. 또한 작용 메커니즘과 관련된 Fc 당화를 제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 모니터링하고 관리한다. FcγRIIIa 매개/NK 세포 ADCC 분석이 당화 변화에 가장 민감한 것으로 보이므로, 이 방법을 포함시킬 것을 권고한다.

For mAbs engineered to alter binding to Fc receptors and complement components, characterization studies should be conducted on a one-time basis to demonstrate the engineered mAb performs as designed. Fc-fusion proteins may also engage Fc receptors and complement components and thus should also be characterized for these potential effects or to confirm the intended effect of any Fc modifications. For example, the Agency recommends that virus receptor-Fc fusion proteins be characterized for their ability to carry out Fc-effector functions using methods similar to those for the characterization of neutralizing mAbs.

Fc 수용체와 보체 성분에 결합하는 것을 변화시키도록 조작된 mAb인 경우, mAb가 설계대로 성능을 발휘하는지 확인하는 특성 평가 시험을 한번 실시한다. 또한 Fc 용합 단백질이 Fc 수용체와 보체 성분을 관여시킬 수 있으므로, 이와 같은 영향이 발생하는지 특성 평가를 하거나 Fc 변형에 따라 의도했던 영향이 나타나는지 확인한다. 예를 들어 중화 mAb 특성 평가와 유사한 방법으로 바이러스 수용체-Fc 용합 단백질의 Fc 작용기 기능 실행 능력을 평가할 것을 권고한다.

B. 추가 고려 사항(Additional Considerations)

Sponsors should address the following additional considerations when developing methods to monitor potency.

역가 모니터링 방법의 개발 시에 추가로 고려해야 할 사항은 다음과 같다.

- When describing a potency assay, sponsors should ensure that the virus isolate, or viral surface (glyco)protein(s), used reflects common isolates prevalent in the United States. Sponsors should discuss how the isolates or proteins were selected and whether they reflect the viruses currently in circulation. Sponsors also should provide either the full genome sequence(s) of the isolate(s) or GenBank ID(s).
역가 분석법을 기술할 때, 임상 시험 의뢰자는 사용하는 바이러스 분리주나 바이러스 표면 (당)단백질이 미국에서 유행하는 일반적인 분리주를 반영한 것임을 명시한다. 분리주 또는 단백질의 선정 방법, 현재 유행하는 바이러스를 반영한 것인지 여부를 설명한다. 또한 GenBank ID나 분리주의 전체 유전체 서열 정보를 제공한다.
- Whether using wt virus, pseudotyped virus, or VLPs, a master cell bank of producer cells should be appropriately qualified and used to generate a working bank of virus producer cells.
wt 바이러스, 유사형 바이러스 또는 VLP 가운데 어떤 것을 사용하건, 생산 세포 MCB의 적격성평가를 적절하게 실시하고, 바이러스 생산 세포의 상용 بانک 제조에 사용한다.
- Information and data submitted to support BLAs should describe any differences in the methods used for release testing and stability program compared to those used to initially characterize the potency of the mAb or other therapeutic protein during earlier development. That includes, but is not limited to, reagents, testing site(s), and testing platform(s), if applicable, to conduct the assay in question.
BLA를 뒷받침하는 정보와 데이터를 제출할 때, 초기 개발 단계에서 mAb나 기타 치료 단백질의 역가를 평가하는데 사용된 방법과 비교해, 승인 시험과 안정성 시험에 사용되는 방법의 차이를 기술한다.
- Relevant positive and negative controls should be included as part of the potency assay.
역가 분석에 관련 양성/음성 대조를 포함시킨다.
- For mAb cocktails, release testing methods should include an identity method that demonstrates the presence of each individual mAb and a quantitative method verifying the ratio of the individual mAbs. The sponsor should ensure the ratio is consistent from lot to lot.
mAb 콕테일인 경우, 각 mAb의 존재를 증명하는 확인 방법과 각 mAb의 비율을 확인하는 정량적 방법을 승인 시험 방법에 모두 포함시킨다. 로트간 비율 일관성을

확인해야 한다.

Novel mechanisms of action that are not addressed in this guidance may be identified in the future. For mAbs or other therapeutic proteins with such novel mechanisms of action, sponsors should consult the Agency for further recommendations regarding compliance with requirements for potency assays for release and stability testing.²⁵

이 가이드 문서에서 다루지 않은 새로운 작용 메커니즘이 추후 확인될 수 있다. 새로운 작용 메커니즘의 mAb나 기타 치료 단백질인 경우, 임상 시험 의뢰자는 승인 시험 및 안정성 시험용 역가 분석 기준의 준수와 관련한 권고 사항을 FDA와 협의할 필요가 있다.

gmpeye

²⁵ See 21 CFR 610.10, 211.165(e), and 211.194(a)(2).

21 CFR 610.10, 211.165(e), 211.194(a)(2) 참조.

참고 문헌(REFERENCES)

Analytical Procedures, Method Validation, and Documentation-Related Guidances for Industry²⁶

분석 절차, 시험법 밸리데이션, 문서화 관련 가이드 문서

- Guidance for industry Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics (July 2015)
- Guidance for industry Bioanalytical Method Validation (May 2018)
- Guidance for industry Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-Derived Products (November 1995)
- Guidance for industry INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies; Chemistry, Manufacturing, and Controls Information (May 2003)
- Guidance for industry Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use (February 1997)
- ICH draft guidance for industry Q2(R2) Validation of Analytical Procedures (August 2022)²⁷
- ICH guidance for industry M4Q: The CTD — Quality (August 2001)
- ICH guidance for industry Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (July 1996)
- ICH guidance for industry Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (August 1999)

Centers for Disease Control and Prevention Guideline²⁸

²⁶ We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>).

²⁷ When final, this guidance will represent the FDA's current thinking on this topic. 이 문서가 확정되면, 이 가이드 문서는 이 주제에 대한 FDA의 방침에 해당된다.

²⁸ Available at <https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html>.
<https://www.cdc.gov/labs/BMBL.html> 참조.

CDD 가이드라인

- Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories

Literature

참고 문서

- Jiang, X, A Song, S Bergelson, T Arroll, B Parekh, K May, S Chung, R Strouse, A Mire-Sluis, and M Schenerman, 2011, Advances in the Assessment and Control of the Effector Functions of Therapeutic Antibodies, Nature Reviews; Drug Discovery 10:101-110.
- Tan, CW, WN Chia, X Qin, P Liu, MI-C Chen, C Tiu, Z Hu, VC-W Chen, BE Young, WR Sia, Y-J Tan, R Foo, Y Yi, DC Lye, and DE Anderson, 2020, A SARS-CoV-2 Surrogate Virus Neutralization Test Based on Antibody-Mediated Blockage of ACE2–Spike Protein–Protein Interaction, Nat Biotechnol.

National Institutes of Health Guidelines

NIH 가이드라인

- NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules (April 2019)²⁹
- FAQ web page Interim Laboratory Biosafety Guidance for Research with SARS-CoV-2 and IBC Requirements under the NIH Guidelines (<https://osp.od.nih.gov/policies/biosafety-and-biosecurity-policy/interim-laboratory-biosafety-guidance-for-research-with-sars-cov-2-and-ibc-requirements-under-the-nih-guidelines/>)

Pharmaceutical Development Guidance for Industry³⁰

²⁹ Available at https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf.

https://osp.od.nih.gov/wp-content/uploads/NIH_Guidelines.pdf 참조.

³⁰ We update guidances periodically. For the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

FDA는 가이드 문서를 주기적으로 업데이트한다. FDA 가이드 문서 웹페이지에서 최신 가이드 문서를 확인하기 바란다(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda>

의약품 개발 관련 가이드 문서

- ICH guidance for industry Q8(R2) Pharmaceutical Development (November 2009)

gmpeye

guidance-documents).