

Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products

Draft Guidance for Industry

사람 세포 및 유전자 치료제 제조 변경과 동등성

This guidance document is for comment purposes only.

Submit one set of either electronic or written comments on this draft guidance by the date provided in the Federal Register notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://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. You should identify all comments with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

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

July 2023

[목차]

- I. 서론(INTRODUCTION)
- II. 배경(BACKGROUND)
- III. 제조 변경 관리 관련 고려 사항(CONSIDERATIONS FOR THE MANAGEMENT OF MANUFACTURING CHANGES)
 - A. 리스크 관리(Risk Management)
 - B. 안정성 및 전달 장치 조화성(Stability and Delivery Device Compatibility)
 - C. 비임상 시험(Nonclinical studies)
 - D. 임상 시험(Clinical studies)
- IV. 규제 기관에 제조 변경 보고(REGULATORY REPORTING OF MANUFACTURING CHANGES)
 - A. 새로운 IND 제출이 요구되는 CMC 변경(CMC Changes Requiring a New IND Submission)
 - B. IND 제조 변경 보고(Reporting Manufacturing Changes to an IND)
 - C. BLA 제조 변경 보고(Reporting Manufacturing Changes to a BLA)
- V. 동등성 평가와 보고(COMPARABILITY ASSESSMENT AND REPORT)
 - A. 리스크 평가(Risk Assessment)
 - B. 분석 동등성 시험 디자인(Analytical Comparability Study Design)
 - C. 분석 방법(Analytical Methods)
 - D. 결과(Results)
 - E. 통계(Statistics)
- VI. 조직 공학 의료 제품과 관련된 특별 고려 사항(SPECIAL CONSIDERATIONS FOR TISSUE-ENGINEERED MEDICAL PRODUCTS)
- VII. FDA와 커뮤니케이션(COMMUNICATION WITH FDA)
- VIII. 참고 문헌(REFERENCES)

**Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy
Products**
Draft Guidance for Industry

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA or Agency) on this topic.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 법규의 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 management of manufacturing changes presents many challenges for human cellular therapy¹ or gene therapy² (CGT) products due to the complexity of these products. We, FDA,

¹ For the purposes of this guidance "cellular therapy products" include certain tissue-engineered medical products (referred to in this guidance as TEMPs) that contain living cells (see section VI of this guidance) and are regulated under section 351 of the Public Health Service (PHS) Act (42 U.S.C. 262).

이 가이드 문서에서 "세포 치료제 제품"은 살아있는 세포를 함유하고(이 가이드 문서의 섹션 VI 참조) PHS법 섹션 351(42 USC 262)에 따라 규제되는 특정 조직 공학 의료 제품(이하 "TEMP")을 포함한다.

² Human gene therapy seeks to modify or manipulate the expression of a gene or to alter the biological properties of living cells for therapeutic use. FDA generally considers human gene therapy products to include all products that mediate their effects by transcription or translation of transferred genetic material, or by specifically altering host (human) genetic sequences. Some examples of gene therapy products include nucleic acids, genetically modified microorganisms (e.g., viruses, bacteria, fungi), engineered site-specific nucleases used for human genome editing, and ex vivo genetically modified human cells.

are providing you, sponsors of Investigational New Drug Applications (INDs) and applicants of Biologics License Applications (BLAs) for CGT products, with recommendations regarding product comparability and the management of manufacturing changes for investigational and licensed CGT products.³ The purpose of this guidance is to provide FDA's current thinking on 1) management and reporting of manufacturing changes for CGT products based on a lifecycle approach, and 2) comparability studies to assess the effect of manufacturing changes on product quality.^{4,5}

사람 유전자 치료제는 치료를 목적으로 특정 유전자의 발현을 변형 또는 조작하거나 살아있는 세포의 생물학적 특성을 변경하기 위한 것이다. FDA는 일반적으로 전달된 유전 물질의 전사 또는 번역이나 숙주(사람) 유전 서열의 특이적 변화 방식으로 효과를 나타내는 모든 제품이 사람 유전자 치료제 제품에 해당되는 것으로 간주한다. 핵산, 유전자 변형 미생물(예, 바이러스, 세균, 진균), 사람 유전체 편집에 사용되며 조작 처리된 부위 특이적 핵산 분해 효소, 탈체 유전자 변형 사람 세포가 유전자 치료제 제품의 예에 해당된다.

- ³ Cellular and gene therapy products meet the definition of "biological product" in section 351(i) of the PHS Act (42 U.S.C. 262(i)) when such products are applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings (see Federal Register Notice: Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy Products (58 FR 53248, October 14, 1993), <https://www.fda.gov/media/76647/download>).

세포 및 유전자 치료제 제품이 사람 질병 또는 질환의 예방, 치료 또는 치유에 적용되는 경우, PHS법 섹션 351(i)(42 USC 262(i))의 "생물학적 제품"에 대한 용어 정의에 부합된다(연방 관보 고시: 사람 체세포 치료제 제품과 유전자 치료제 제품에 현행 법적 권한 적용(58 FR 53248, 1993년 10월 14일, <https://www.fda.gov/media/76647/download>) 참조).

- ⁴ This guidance does not apply to vaccines for infectious disease indications, bacteriophage products, live biotherapeutic products, fecal microbiota for transplantation (FMT) products and allergenic products.

이 가이드 문서는 감염성 질병을 적응증으로 하는 백신, 박테리오파지 제품, 생균 바이오 치료 제품, 분변 미생물 이식(FMT) 제품, 알레르겐 제품에 적용되지 않는다.

- ⁵ For the purposes of this guidance, the term "product quality" refers to identity, strength, quality, purity, and potency of a product, as these factors may relate to the safety or effectiveness of the product.

이 가이드 문서에서 "제품 품질"은 제품 안전성 또는 유효성과 관련이 있는 확인, 함량,

사람 세포 치료제 또는 유전자 치료제(CGT) 제품의 복잡성 때문에, CGT 제품의 제조 변경 관리에 어려움이 많다. 임상 시험 CGT 제품과 기허가 CGT 제품의 제조 변경 관리 및 제품 동등성과 관련된 권장 기준을 CGT 제품 IND 임상 시험 의뢰자와 BLA 신청업체에 제공한다. 이 문서의 목적은 1) 라이프사이클 방식에 따른 CGT 제품의 제조 변경 관리 및 보고와 2) 제조 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 평가하는 동등성 시험에 대한 FDA의 방침을 제시하는 것이다.

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.

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 간주한다. FDA 가이드 문서에서 "should"라는 표현은 어떤 것을 제안 또는 권고한다는 의미이지 반드시 그래야 한다는 의미는 아니다.

II. 배경(BACKGROUND)

CGT products are regulated under the existing framework for biological products. Manufacturing and control of CGT products can often be affected by unique factors, including limited knowledge of product quality attributes, limited manufacturing experience, limited and variable starting materials, limited amount of product, complex manufacturing processes, and limited product shelf life. These aspects of CGT products may make the management of manufacturing changes more challenging than for other biological products.

CGT 제품은 기존 생물학적 제품 프레임워크에 따라 규제된다. 제품 품질 특성 요소에 대한 제한된 지식, 제한적인 제조 경험, 충분하지 않고 변동성이 큰 출발 물질, 제한된 제품 생산량, 복잡한 제조 공정, 제한적인 제품 유효기간을 포함해 독특한 요소가 CGT 제품 제조 및 관리에 영향을 줄 수 있다. CGT 제품의 이와 같은 독특한 요소 때문에, 다른 생물학적 제품과 비교해 제조 변경 관리가 더 어려울 수 있다.

A CGT product manufacturer may seek to implement a manufacturing change for a variety of reasons, including improving product quality, expanding product supply, or improving

품질, 순도, 역가를 의미한다.

manufacturing efficiency. The risk that a manufacturing change may adversely impact product quality should be prospectively assessed under the manufacturer's quality risk management processes (Refs. 1, 2). We note that while improvement of product quality is always desirable and encouraged, if the results of comparability studies indicate an improved product quality suggesting a significant benefit in effectiveness and/or safety, the pre- and post-change products may be different products and, therefore, not comparable.

제품 품질 개선, 제품 공급 확대, 제조 효율 개선을 포함해 여러 가지 이유에서 CGT 제품 제조업체가 제조 변경을 추진할 수 있다. 제조 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 리스크를, 제조업체의 품질 리스크 관리 절차에 따라 미리 평가해야 한다(참고 문헌 1, 2). 제품 품질 개선이 바람직하고 권장되는 것이지만, 동등성 평가 시험 시에 제품 품질이 개선되어 제품 유효성이나 안전성 측면의 유의성이 커졌음을 의미하는 결과가 확보되는 경우, 이는 변경 전/후 제품이 다르고, 그러므로 동등하지 않다고 볼 수 있다.

Risk assessment should be performed for all types of manufacturing changes, regardless of the stage of product development. If a risk assessment indicates that a manufacturing change has the potential to adversely affect product quality, comparability studies should be performed to evaluate the impact of the proposed manufacturing change. It can be difficult to fully characterize CGT products using analytical methods, and in some cases analytical studies alone may not be sufficient to reach a conclusion regarding comparability. In such cases, additional data from nonclinical studies may help to support comparability. Otherwise, additional clinical studies may be warranted.

제품 개발 단계에 상관없이, 모든 종류의 제조 변경에 대하여 리스크 평가를 실시한다. 제조 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있다는 리스크 평가 결과가 확보되면, 예정 제조 변경의 영향을 평가하기 위한 동등성 시험을 실시한다. 분석 방법으로 CGT 제품의 특성을 충분하게 평가하기 어려울 수 있다. 분석 시험만으로는 동등성에 대한 결론을 내리기에 충분하지 않은 경우도 있다. 이럴 때는 비임상 시험 데이터를 추가로 확보하는 것이 동등성을 뒷받침하는데 도움이 될 수 있다. 아니면 임상 시험을 추가로 해야 할 수도 있다.

The extent of analytical evaluation needed to adequately evaluate a manufacturing change in comparability studies generally increases with the stage of clinical and product development and should be supported by knowledge of critical quality attributes (CQAs) (Ref. 3), accumulated manufacturing experience, and further understanding of the mechanism of action (MOA). For both licensed and investigational products, assessing the risks of manufacturing

changes is essential before designing comparability studies. For licensed products, applicants are required to assess the effects of "each change in the product, production process, quality controls, equipment, facilities, responsible personnel, or labeling established in the approved license application(s)" (Title 21 of the Code of Federal Regulations (CFR) 601.12(a)(1)-(2)).⁶ Applicants must also demonstrate through appropriate validation and/or other clinical and/or nonclinical laboratory studies that each manufacturing change does not adversely affect product quality before distributing a product manufactured using the change (21 CFR 601.12(a)(2)). For investigational products, sponsors must provide sufficient chemistry, manufacturing, and control (CMC) information to assure product safety, identity, quality, purity, and strength (including potency) of the product (21 CFR 312.23(a)(7)(i)), and some manufacturing changes without adequate comparability data may result in a clinical hold (21 CFR 312.42(b)).

일반적으로 임상 시험과 제품 개발이 진행되면서 동등성 시험 시에 제조 변경을 적절하게 평가하는데 필요한 분석 평가 수준도 높아진다. CQA에 대한 지식(참고 문헌 3), 축적된 제조 경험, 작용 기작(MOA)에 대하여 추가로 확보된 정보를 토대로 분석 평가 수준의 타당성을 뒷받침한다. 기허가 제품과 임상 시험용 제품 모두, 동등성 시험 설계에 앞서 제조 변경 관련 리스크를 평가하는 것이 필수적이다. 기허가 제품인 경우에 신청업체는 "승인 받은 허가 신청 문서에 규정된 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비, 시설, 책임자 또는 표시 사항의 변경"에 따른 영향을 평가해야 한다(21 CFR 601.12(a)(1)-(2)). 또한 신청업체는 변경 조건에서 제조된 제품의 출하에 앞서, 적절한 밸리데이션 시험 및/또는 기타 임상 및/또는 비임상 시험을 통해, 각 제조 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명해야 한다(21 CFR 601.12(a)(2)). 임상 시험 제품인 경우에 임상 시험 의뢰자는 제품 안전성, 확인, 품질, 순도, 함량(역가 포함) 보증에 충분한 CMC 정보(21 CFR 312.23(a)(7)(i))를 제공해야 하고, 적절한 동등성 데이터 없이 제조 변경을 추진한 경우에는 임상 시험 승인이 보류될 수 있다(21 CFR 312.42(b)).

The guidance entitled "Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products" dated April 1996 (Ref. 4) contains general recommendations applicable to biological products, but it does not address the

⁶ For purposes of this guidance, the term "manufacturing change" in the context of a licensed product, refers to a change (other than a labeling change) that would fall within the types of changes described in 21 CFR 601.12(a)(1).

이 가이드 문서에서 기허가 제품의 "제조 변경"은 21 CFR 601.12(a)(1)에 기술된 변경 유형에 해당되는 변경(표시 자재 변경 이외)을 의미한다.

specific challenges of performing comparability studies with CGT products. The guidance entitled "Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process" dated June 2005 (Ref. 5) contains principles that may be useful for comparability studies of CGT products. However, its scope is limited to certain proteins and polypeptides that can be highly purified and characterized, which are typically less complex, better characterized, and manufactured to more stringent tolerances than CGT products. Other FDA guidance documents related to management of manufacturing changes and risk management for biological products generally do not address specific CGT product challenges (e.g., Refs. 1, 2, 6). The purpose of this guidance is to provide recommendations for managing manufacturing changes and assessing comparability for both investigational and licensed human CGT products while considering the unique challenges that apply to these products.

생물학적 제품에 적용되는 일반적인 권고 기준이 가이드 문서 "생명 과학 유래 치료 제품을 포함한 사람 생물학적 제품의 동등성 증명"(1996년 4월)(참고 문헌 4)에 정리되어 있다. 하지만 CGT 제품의 동등성 시험에 관한 구체적인 부분은 다루고 있지 않다. 가이드 문서 "Q5E 제조 공정 변경 대상 생명 과학/생물학적 제품의 동등성"(2005년 6월)(참고 문헌 5)에 CGT 제품의 동등성 시험에 유용할 수 있는 원칙이 정리되어 있다. 하지만 이 문서의 적용 범위는 일반적으로 CGT 제품보다 덜 복잡하고 더 우수하게 특성 평가가 되어 있고 더 엄격한 기준에 따라 제조되는, 고도로 정제하여 특성 평가를 할 수 있는 특정 단백질과 폴리펩타이드에 한정된다. 생물학적 제품의 제조 변경 관리 및 리스크 관리와 관련된 다른 FDA 가이드 문서도 CGT 제품과 관련된 부분을 구체적으로 다루고 있지 않다(예, 참고 문헌 1, 2, 6). 이 가이드 문서의 목적은 임상 시험용 사람 CGT 제품과 기허가 사람 CGT 제품의 독특한 문제를 고려하여, 이들 제품의 제조 변경 관리 및 동등성 평가에 대한 권고 기준을 제시하는 것이다.

III. 제조 변경 관리 관련 고려 사항(CONSIDERATIONS FOR THE MANAGEMENT OF MANUFACTURING CHANGES)

An effective quality system maintains consistency in drug product (DP) quality throughout the product lifecycle, including by adequately managing manufacturing changes. In general, manufacturing changes should be thoroughly assessed and documented using effective change control procedures. For investigational products, maintaining product quality by control of CQAs and critical process parameters (CPPs) during manufacturing changes is important for obtaining interpretable clinical study data that can support licensure. A robust

framework for managing manufacturing changes is especially valuable for CGT products because of the complexity of these products and their manufacturing processes.

제품 라이프사이클 전체에 걸쳐 제조 변경의 적절한 관리를 포함해 의약품 품질의 일관성을 유지하는 효과적인 품질 시스템을 갖춰야 한다. 일반적으로 효과적인 변경 관리 절차에 따라 제조 변경을 철저하게 평가하고 문서화해야 한다. 임상 시험 제품인 경우에는 제조 변경 시에 CQA와 CPP를 관리하여 제품 품질을 유지하는 것이, 제품 허가를 뒷받침하는 해석 가능한 임상 시험 결과를 확보하는데 중요하다. CGT 제품과 제품 제조 공정의 복잡성을 고려하면, CGT 제품인 경우에 견고한 제조 변경 관리 프레임워크를 갖추는 것이 특히 중요하다.

A. 리스크 관리(Risk Management)

Managing manufacturing changes can be challenging for CGT products due to difficulty in identifying risks to product quality and uncertainty about how to mitigate risk. Therefore, we recommend that you apply a systematic approach to quality risk management designed to identify, assess, analyze, and mitigate potential risks. Such an approach can facilitate science-based decision-making and enable a risk-based evaluation of manufacturing changes (Ref. 1). CGT 제품은 제품 품질 리스크 파악의 어려움과 리스크 완화 방법에 대한 불확실성 때문에 제조 변경 관리에 어려움이 많다. 그러므로 잠재 리스크를 파악하고 평가하고 분석하고 완화하기 위한 체계적인 품질 리스크 관리 방식을 적용할 필요가 있다. 그래야 과학적인 의사 결정이 촉진되고 리스크 기반 제조 변경 평가가 가능하다(참고 문헌 1).

Defining acceptable ranges for CQAs and establishing operating ranges for CPPs prior to making a manufacturing change facilitates conducting a risk assessment and evaluating the change. For example, for a cellular product that has a manual wash step, it would generally be easier to transition to an automated wash process if the acceptable operating range for the duration of the cell washes has already been established, because this parameter can impact product CQAs and process performance.

제조 변경을 추진하기 전에 CQA 허용 범위를 규정하고 CPP 운영 범위를 확립해야 리스크 평가 실시와 변경 평가가 촉진된다. 예를 들어 수동 세척 단계가 있는 세포 제품인 경우, 세포 세척 기간에 대한 허용 범위가 설정되었다면 자동 세척 공정으로 전환하기가 더 용이할 것이다. 이 파라미터가 제품 CQA와 공정 성능에 영향을 줄 수 있기 때문이다.

Factors such as product and process knowledge, qualification/validation of methods, and the

stage of clinical development should be considered when assessing the risk of the manufacturing change. In particular, you should carefully assess risks to product quality if extensive manufacturing changes are introduced shortly before BLA submission. In such a situation, a comparability study should be comprehensive and should provide high confidence that the change does not adversely impact product quality (section V of this guidance). Additionally, introducing a manufacturing change at this late stage of development or after licensure could require additional process performance qualification studies if the existing qualification study is not representative of the intended commercial process (e.g., 21 CFR 211.22, 211.100, 211.110(a) and 211.165). For a process that has already been validated, you should also determine whether there is a need for any changes to the plans for continued process verification as a result of the manufacturing change (Ref. 7). For these reasons, we recommend that any extensive manufacturing changes be introduced prior to initiating clinical studies that are intended to provide evidence of safety and effectiveness in support of a BLA.

제품 및 공정 지식, 시험법 적격성평가/밸리데이션, 임상 시험 단계 등 여러 가지 요소를 고려하여 제조 변경 리스크를 평가한다. 특히 BLA 제출이 얼마 남지 않은 시점에 광범위한 제조 변경을 추진한다면, 제품 품질 리스크를 신중하게 평가할 필요가 있다. 이러한 경우에는 동등성 시험이 포괄적이어야 하고, 변경에 따라 제품 품질이 부정적인 영향을 받지 않음을 높은 수준으로 신뢰할 수 있는 결과가 확보되어야 한다(이 가이드 문서의 섹션 V). 또한 후기 개발 단계나 허가 이후에 제조 변경을 추진하는 경우, 기존 적격성평가 시험이 예정 상업적 공정을 대표하지 않는다면 공정 성능 적격성평가 시험을 추가로 실시할 필요가 있다(예, 21 CFR 211.22, 211.100, 211.110(a), 211.165). 밸리데이션이 완료된 공정인 경우, 제조 변경의 결과로 지속적 공정 베리피케이션 계획의 변경 필요성을 평가한다(참고 문헌 7). 그러므로 광범위한 제조 변경을 추진한다면, BLA를 뒷받침하는 안전성 및 유효성 증거를 확보하기 위한 임상 시험을 시작하기 전에 하는 것이 권장된다.

To facilitate manufacturing changes during rapid clinical development, CGT product manufacturers should ensure that the pace of product development is aligned with the stage of clinical development. For example, if you initiate clinical studies using product generated by a manufacturing process designed with a potential for scalability, this will help decrease the likelihood of delays later in clinical development when the manufacturing process is scaled up.

신속 임상 시험 과정에서 제조 변경을 추진하는 CGT 제품 제조업체는, 제품 개발 속도를 임상 시험 단계에 맞춰야 한다. 예를 들어 스케일 조정이 가능하게 설계된 제조 공정으로 제품을 제조하고 이 제품으로 임상 시험을 시작한다면, 후기 임상 시험 단계에서 제조 공정

스케일업을 추진해도 임상 시험이 지연될 가능성이 적을 것이다.

For both investigational products subject to 21 CFR part 211 and licensed products, you must evaluate data at least once a year to determine if changes in product specifications or manufacturing or control procedures are needed to maintain the quality standards of the product, even when no manufacturing changes are undertaken (21 CFR 210.2, 211.180(e) and 601.2(d)). Data trend analysis throughout product development can also be useful for verifying that manufacturing changes do not lead to shifts in manufacturing consistency over time.

기허가 제품과 21 CFR 파트 211이 적용되는 임상 시험 제품 모두, 최소 연 1회 데이터 평가를 실시하여, 제품 품질 기준을 유지하기 위해 제품 규격이나 제조 또는 관리 절차를 변경할 필요가 있는지 확인한다. 제조 변경을 추진하지 않은 경우에도 실시한다(21 CFR 210.2, 211.180(e), 601.2(d)). 또한 제품 개발 과정 전체적으로 데이터 경향 분석을 하는 것도, 시간 경과에 따라 제조 변경 때문에 제조 일관성이 변화되지 않았음을 확인하는데 도움이 될 수 있다.

B. 안정성 및 전달 장치 조화성(Stability and Delivery Device Compatibility)

Product stability may be adversely affected by manufacturing changes, including changes made during processing, holding steps for intermediates, and shipping or storing the drug substance (DS) or DP. CGT products are often sensitive to storage and handling conditions. DP stability should be thoroughly assessed after changes to the container closure system, formulation, product concentration, or shipping conditions.

공정, 반제품 보관 단계, 원료의약품(DS)이나 완제의약품(DP) 운송 또는 보관 관련 변경을 포함해 제조 변경이 제품 안정성에 부정적인 영향을 줄 수 있다. CGT 제품은 보관 및 취급 조건에 민감하다. 용기 마개 시스템, 조제 방법, 제품 농도 또는 운송 조건 변경 이후에 DP 안정성을 철저히 평가해야 한다.

Manufacturing changes to CGT products may also have the potential to affect compatibility of the DP with delivery devices.

또한 CGT 제품 제조 변경은 DP와 전달 장치의 조화성에 영향을 미칠 수 있다.

When evaluating the risk of a manufacturing change, we recommend that you determine if there is a need to perform stability and/or delivery device compatibility studies to assess the effect of the change on product quality, and whether any such studies should evaluate in-

process material, DS, or DP. Stability studies should focus on the evaluation of stability-indicating quality attributes. The stability testing plan should define appropriate acceptance criteria, which may be different from the acceptance criteria for release of the product.

제조 변경 리스크 평가 시에, 안정성 시험 및/또는 전달 장치 조화성 시험을 실시하여 변경이 제품 품질에 미친 영향을 평가할 필요가 있는지, 이때 공정 물품, DS 또는 DP를 평가해야 하는지 확인할 것을 권고한다. 안정성 지시성 품질 특성 요소의 평가에 중점을 두어 안정성 시험을 실시한다. 허용 기준을 적절하게 설정하여 안정성 시험 계획에 규정한다. 이 허용 기준은 제품 출하 승인에 적용하는 허용 기준과 다를 수 있다.

Many CGT products are stored frozen for a significant length of time. Accelerated stability studies performed under stress conditions may be useful for identifying stability-indicating attributes, but shelf life should be based on real-time stability data obtained at the long-term storage condition. Generating real-time long-term stability data can delay product development, especially when manufacturing changes that have the potential to adversely affect stability are implemented during late stages of product development. For post-licensure manufacturing changes, there may be a need to generate real-time stability data with the post-change product to demonstrate a lack of adverse effect on product quality, and generating these data could severely delay the implementation of the manufacturing change. 많은 CGT 제품이 동결 상태로 장기간 보관된다. 스트레스 조건에서 실시하는 가속 안정성 시험이 안정성 지시성 특성을 파악하는데 도움이 될 수 있다. 하지만 장기 보관 조건에서 확보한 실시간 안정성 데이터를 토대로 유효 기간을 설정해야 한다. 실시간 장기 안정성 데이터 생산 때문에 제품 개발이 지체될 수 있다. 안정성에 부정적인 영향을 미칠 가능성이 있는 제조 변경을 후기 제품 개발 단계에서 추진하는 경우에 특히 그렇다. 허가 이후 제조 변경인 경우에는, 변경 이후 제품의 실시간 안정성 데이터를 확보하여 제품 품질에 미치는 부정적 영향이 없음을 증명할 필요가 있으며, 이와 같은 데이터를 생산하느라 제조 변경 추진이 상당히 지체될 수 있다.

C. 비임상 시험(Nonclinical studies)

Nonclinical studies may be needed to support manufacturing changes for an investigational product after clinical studies have been initiated (Ref. 8), or for a licensed product (21 CFR 601.12(a)(2)). If analytical studies alone are insufficient to determine the impact of the manufacturing changes on CGT product quality, then nonclinical studies may contribute to a demonstration of comparability.

임상 시험을 시작한 이후에 임상 시험 제품의 제조 변경을 추진하거나(참고 문헌 8) 기허가 제품의 제조 변경을 추진할 때(21 CFR 601.12(a)(2)), 제조 변경을 뒷받침하기 위하여 비임상 시험이 필요할 수 있다. 분석 시험만으로는 제조 변경이 CGT 제품 품질에 미칠 영향을 평가하는데 충분하지 않으면, 비임상 시험 결과가 동등성 증명에 도움이 될 수 있다.

D. 임상 시험(Clinical studies)

We recommend that comparability of investigational or licensed CGT products be evaluated through analytical assessment and, if appropriate, nonclinical studies. When applicable and feasible, studies evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) parameters may be used to contribute evidence in support of comparability between the pre- and post-change products. When comparability cannot be established through analytical, nonclinical, and/or PK/PD studies, the evidence of safety and effectiveness accumulated during clinical investigation with the pre-change product will be insufficient to support a BLA for the post-change product, and the sponsor should contact FDA to discuss plans for additional clinical investigations of the safety and/or effectiveness of the post-change product.

분석 평가와 적절한 경우에는 비임상 시험을 통해 임상 시험 CGT 제품이나 기허가 CGT 제품의 동등성을 평가할 것을 권고한다. 해당되고 가능한 경우에는, PK/PD 변수를 평가하는 시험을 실시하여 변경 전/후 제품의 동등성을 뒷받침하는 증거를 확보할 수 있다. 분석 시험, 비임상 시험 및/또는 PK/PD 시험을 통해 동등성을 확립할 수 없다면, 변경 이전 제품으로 실시한 임상 시험 시에 축적된 안전성 및 유효성 증거는 변경 이후 제품의 BLA를 뒷받침하기에 충분하지 않으며, 임상 시험 의뢰자는 변경 이후 제품의 안전성 및/또는 유효성 평가를 위한 추가 임상 시험 계획을 FDA와 협의해야 한다.

Investigational Products

임상 시험 제품

If analytical and/or nonclinical comparability studies are insufficient to assure that a manufacturing change will not adversely affect safety, then the sponsor should discuss with the FDA (section VII of this guidance) their plans for safety evaluation of the post-change product, which may include conducting new clinical studies and/or incorporating additional safeguard measures and safety evaluations in ongoing clinical studies. For example, it may be appropriate to consider broadening the scope of the adverse events of special interest, staggering enrollment of subjects, modifying study stopping rules, and conducting additional

dose-finding studies.

분석 동등성 시험 및/또는 비임상 동등성 시험으로 제조 변경이 안전성에 부정적인 영향을 주지 않음을 확인하기에 충분하지 않으면, 임상 시험 의뢰자는 새로운 임상 시험 실시 및/또는 현재 진행 중인 임상 시험에 안전 대책과 안전성 평가 항목 추가를 포함해, 변경 이후 제품의 안전성 평가 계획을 FDA와 협의해야 한다(이 가이드 문서의 섹션 VII 참조). 예를 들어 특별 관심 대상 이상 사례의 범위를 넓히고, 시차를 두고 시험 대상자를 등록하며, 시험 중지 규칙을 변형하고, 용량 선정 시험을 추가로 실시하는 방안을 고려할 수 있다.

If comparability studies demonstrate that the manufacturing change does not adversely affect product safety but are insufficient to exclude an adverse impact on product effectiveness, then the sponsor will need to evaluate the effectiveness of the post-change product in clinical studies to support a BLA for the post-change product.

제조 변경이 제품 안전성에 부정적인 영향을 주지 않음이 동등성 시험에서 증명되지만, 제품 유효성에 부정적인 영향을 미칠 가능성을 배제하기에 충분하지 않다면, 임상 시험 의뢰자는 변경 이후 제품의 BLA를 뒷받침하기 위하여 임상 시험 시에 변경 이후 제품의 유효성을 평가할 필요가 있다.

It is important to critically evaluate any manufacturing change that has the potential to affect product effectiveness when the change is proposed after initiation of studies intended to provide substantial evidence of effectiveness in support of a BLA. In addition, evidence demonstrating a prospect of direct benefit of a pre-change investigational CGT product to pediatric subjects, as required for studies conducted in accordance with 21 CFR 50.52, may not be adequate to demonstrate prospect of direct benefit with respect to the post-change product. If comparability cannot be established between the pre- and post-change product, the sponsor should discuss with the FDA (section VII of this guidance) any proposed modifications to the clinical development program for the post-change product. Such modifications could include an increase in the number of subjects exposed to the post-change product and initiation of new clinical studies with the post-change product. In the case of pediatric studies for which a prospect of direct benefit is required, nonclinical data demonstrating prospect of benefit may be sufficient during early-stage clinical development. BLA를 뒷받침하는 실질적인 유효성 증거를 확보하기 위한 임상 시험을 시작한 이후에 제조 변경을 추진한다면, 제품 유효성에 영향을 미칠 가능성이 있는 제조 변경을 엄밀하게 평가하는 것이 중요하다. 또한 21 CFR 50.52에 따라 실시되는 시험에 요구되는 것처럼, 소아

시험 대상자에 대한 변경 이전 임상 시험 CGT 제품의 직접적인 잠재 유익성을 증명하는 증거는, 변경 이후 제품과 관련된 직접적인 잠재 유익성을 증명하는데 적절하지 않을 수 있다. 변경 전/후 제품의 동등성을 확립할 수 없다면, 임상 시험 의뢰자는 변경 이후 제품과 관련해 임상 개발 프로그램의 변경 방안을 FDA와 협의해야 한다(이 가이드 문서의 섹션 VII). 이때 변경 이후 제품에 노출되는 시험 대상자 수 증가와 변경 이후 제품으로 새로운 임상 시험 개시를 포함하여 임상 개발 프로그램을 변경할 수 있다. 직접적 잠재 유익성이 요구되는 소아 시험인 경우, 초기 임상 시험 단계에서는 잠재 유익성을 증명하는 비임상 데이터면 충분할 수 있다.

If you wish to pool clinical data from subjects treated with the post-change product and subjects treated with the pre-change product, you should demonstrate that the products are comparable and justify that the clinical study designs are appropriate for pooling. We also recommend that you seek FDA's advice (section VII of this guidance) on the design of the pooled data analysis, preferably before conducting late-phase studies intended to demonstrate product effectiveness in support of a BLA.

변경 이후 제품을 투여 받은 시험 대상자와 변경 이전 제품을 투여 받은 시험 대상자의 임상 데이터를 종합하여 분석하기를 원한다면, 제품이 동등함을 증명하고 임상 시험 디자인이 데이터 종합 분석에 적절함을 타당하게 증명해야 한다. 또한 바람직하게는 BLA를 뒷받침하는 제품 유효성 증명 자료를 확보하기 위한 후기 단계 시험을 시작하기 전에, 데이터 종합 분석 방법에 대한 FDA의 조언을 구할 필요가 있다(이 가이드 문서의 섹션 VII).

Licensed Products

기허가 제품

If analytical and/or nonclinical comparability studies are unable to demonstrate that a manufacturing change to a licensed product has no adverse effect on product quality, FDA will not be able to approve the manufacturing change based on those studies (21 CFR 601.12). In such cases, we recommend that you discuss alternative approaches with the FDA (section VII of this guidance), which will be evaluated on a case-by-case basis. For example, you may consider initiating new clinical studies with the post-change product under an IND to obtain evidence of its safety and effectiveness.

기허가 제품의 제조 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 분석 동등성 시험 및/또는 비임상 동등성 시험으로 증명할 수 없으면, FDA는 이와 같은 시험에 근거한 제조 변경을 승인할 수 없다(21 CFR 601.12). 이러한 경우에는 FDA와 대안을 논의할 필요가

있다(이 가이드 문서의 섹션 VII). 상황별로 대안을 평가한다. 예를 들어 안전성 및 유효성 증거를 확보하기 위해 IND에 의거하여 변경 이후 제품으로 새로운 임상 시험을 시작하는 방법을 검토할 수 있다.

IV. 규제 기관에 제조 변경 보고(REGULATORY REPORTING OF MANUFACTURING CHANGES)

IND sponsors must notify FDA of manufacturing changes through an amendment if manufacturing information previously submitted no longer accurately reflects the current state of manufacturing because essential information is missing (21 CFR 312.31(a)(1)). Applicants must notify FDA of manufacturing changes through a BLA supplement or annual report in accordance with 21 CFR 601.12 (Ref. 6). When submitting an IND amendment or a BLA supplement for a manufacturing change, your cover letter should clearly describe the purpose of the amendment and highlight proposed changes (Ref. 9). For amendments containing extensive changes, we recommend that you provide a "Reviewer's Guide" or a comprehensive summary of the changes in Common Technical Document (CTD) sections 1.2 or 1.11.1, respectively.⁷ Module 3 and any other relevant sections of the IND or BLA should be modified to include the change, and the developmental history of the manufacturing process should be updated in the pharmaceutical development sections (3.2.S.2.6 and 3.2.P.2.3) of your IND or BLA. The type of submission, timing of submission, and amount of information required in the submission will vary depending on the stage of product and clinical development and the nature of the manufacturing changes, as described further below.

필수 정보가 누락되어 앞서 제출했던 제조 정보가 현 제조 상태를 더 이상 정확하게 반영하지 못하는 경우, IND 임상 시험 의뢰자는 변경 절차를 통해 제조 변경을 FDA에 신고해야 한다(21 CFR 312.31(a)(1)). 신청업체는 21 CFR 601.12(참고 문헌 6)에 따라 BLA 변경 신청 절차나 연차 보고 절차를 통해 제조 변경을 FDA에 신고해야 한다. 제조 변경과 관련해 IND 변경 신청 문서나 BLA 변경 신청 문서를 제출할 때, 표지 서신에 변경 목적을 명확하게 기술하고 예정 변경을 강조하여 설명한다(참고 문헌 9). 광범위한 변경에 해당되는 경우, CTD 섹션 1.2나 1.11.1에 각기 "심사관 가이드"나 종합적인 변경 요약 정보를 기술할 것을 권고한다. IND나 BLA의 모듈 3과 기타 관련 섹션을 변경하고, IND나 BLA의 의약품

⁷ For information on electronic CTD (eCTD) submission requirements, please see the FDA website <https://www.fda.gov/drugs/electronic-regulatory-submission-and-review/electronic-common-technical-document-ectd>.

eCTD 기준에 관한 자세한 사항은 FDA 웹사이트를 참조한다.

개발 항목(3.2.S.2.6과 3.2.P.2.3)의 제조 공정 개발 이력을 업데이트한다. 제출 문서 종류, 제출 시기, 제출 문서에 기술할 정보의 양은 제품 및 임상 개발 단계와 제조 변경의 특성에 따라 다르다. 이 부분을 아래에서 더 자세히 설명한다.

A. 새로운 IND 제출이 요구되는 CMC 변경(CMC Changes Requiring a New IND Submission)

Some changes can fundamentally alter the design or nature of the product, resulting in a new product. Initiation of clinical studies with the new investigational product generally requires the submission of a separate IND (21 CFR 312.20). We recommend that you seek FDA advice (section VII of this guidance) regarding any manufacturing changes that could alter the product and require a new IND. Some examples of changes that may require a new IND include:

제품 디자인이나 제품 특성을 근본적으로 변화시키는 변경도 있다. 그에 따라 완전히 다른 제품이 되기도 한다. 새로운 임상 시험 제품으로 임상 시험을 시작하려면, 일반적으로 별도 IND를 제출해야 한다(21 CFR 312.20). 제품을 변화시켜 새로운 IND 제출이 필요할 수 있는 제조 변경과 관련해 FDA의 조언을 구할 것을 권고한다(이 가이드 문서의 섹션 VII). 새로운 IND 제출이 필요할 수 있는 변경의 예는 다음과 같다.

- Change in the cellular starting material of a cellular product (e.g., allogeneic vs. autologous donor; adipose-derived cells vs. umbilical cord-derived cells)
세포 제품의 세포 출발 물질 변경(예, 동종 vs. 자가 기증자, 지방 유래 세포 vs. 제대 유래 세포).
- Change to the types of cells in a cellular product (e.g., mixture of CD4+ and CD8+ T cells instead of solely CD4+ T cells)
세포 제품의 세포 유형 변경(예, CD4+ T 세포 대신 CD4+와 CD8+ T 세포 혼합)
- Change to the scaffold or matrix component of the final construct in a TEMP (e.g., changes to chemical or physical properties) causing significant modification to the product characteristics
TEMP의 최종 구성물 가운데 스캐폴드 또는 매트릭스 컴포넌트 변경(예, 화학적 또는 물리적 특성 변경)에 따른 제품 특성의 중대한 변화.

- Change in a viral vector capsid or envelope that changes the tropism or serotype of a viral vector used for in vivo gene therapy
체내 유전자 치료제에 사용되는 바이러스 벡터의 굴성이나 혈청형을 변화시키는, 바이러스 벡터 캡시드나 외피 변경.
- Change to the sequence of a transgene or addition of a transgene (e.g., changes to the intracellular signaling domain of a chimeric antigen receptor)
전이 유전자 서열 변경 또는 전이 유전자 추가(예, 키메라 항원 수용체의 세포내 시그널 부위 변경).
- Change in expression control elements of a viral vector (e.g., change from a tissue-specific to a ubiquitous promoter)
바이러스 벡터의 발현 조절 요소 변경(예, 조직 특이적인 것에서 보편적인 프로모터로 변경).
- Change of target gene for genome editing products, including addition of a target gene
표적 유전자 추가를 포함하여 유전체 편집 제품의 표적 유전자 변경.

B. IND 제조 변경 보고(Reporting Manufacturing Changes to an IND)

FDA regulations require all sponsors of investigational new drug products, including investigational CGT products, to describe the CMC information for the DS (21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(a)) and the DP (21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b)). The CMC information in your IND must be sufficient to assure the safety, identity, quality, purity, and strength (including potency) of the investigational product (21 CFR 312.23(a)(7)(i)). The CMC information in an IND describes a sponsor's commitment to perform manufacturing and testing of the investigational product as stated in the IND or in a cross-referenced IND or master file. If a manufacturing change could affect product quality, we consider the manufacturing change essential information that must be submitted in an information amendment to the IND (21 CFR 312.31(a)(1)). The sponsor should submit such amendments for FDA review prior to use of the changed product in clinical investigations. The FDA will review data or study reports submitted to support the change, and may provide comments (section V of this guidance). In addition, each year you must submit an annual report that provides a summary of any significant manufacturing changes made during the past year (21 CFR 312.33(b)(7)).

FDA 규정에 따르면 임상 시험용 CGT 제품을 포함해 모든 IND 임상 시험 의뢰자는 DS(21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(a))와 DP(21 CFR 312.23(a)(7)(iv)(b))에 대한 CMC 정보를 기술해야 한다. IND에 기술하는 CMC 정보는 임상 시험 제품의 안전성, 확인, 품질, 순도, 함량(역가 포함)을 보증하기에 충분해야 한다(21 CFR 312.23(a)(7)(i)). 또한 IND의 CMC 정보는 임상 시험 의뢰자가 IND 또는 상호 참조된 IND 또는 MF에 명시된 바에 따라 임상 시험 제품 제조 및 시험을 수행하겠다는 서약에 해당된다. 제조 변경이 제품 품질에 영향을 줄 수 있다면, 제조 변경을 IND 정보 변경 신청 문서로 제출해야 하는 필수 정보로 간주한다(21 CFR 312.31(a)(1)). 임상 시험 의뢰자는 변경된 제품을 임상 시험에 사용하기 전에, 변경 문서를 제출하여 FDA 심사를 받아야 한다. FDA는 변경과 관련해 제출된 근거 데이터나 시험 보고서를 심사하고 의견을 제시할 수 있다(이 가이드 문서의 섹션 V). 또한 전년도에 추진한 중요 제조 변경을 요약한 연차 보고서를 해마다 제출해야 한다(21 CFR 312.33(b)(7)).

If a manufacturing change has the potential to adversely affect safety, and if you do not submit evidence to your IND demonstrating that the post-change product has an acceptable safety profile, then your IND may be placed on clinical hold at any phase of clinical development (21 CFR 312.42(b)(1)(i), 21 CFR 312.42(b)(1)(iv), and 21 CFR 312.42(b)(2)(i)). Evidence may be provided as an amendment to the IND in the form of analytical comparability data or other analytical data relevant to safety. If these data do not allow for a conclusive determination that the manufacturing change has no adverse effect on product quality as it relates to safety, then you should consider performing a toxicology study to evaluate whether the post-change product has an acceptable safety profile.

제조 변경이 안전성에 부정적인 영향을 미칠 수 있고, 변경 이후 제품의 안전성 프로파일이 적합함을 증명하는 증거가 포함된 IND 변경 문서를 제출하지 않으면, 해당 IND는 임상 시험 도중 언제든지 임상 보류 대상이 될 수 있다(21 CFR 312.42(b)(1)(i), 21 CFR 312.42(b)(1)(iv), 21 CFR 312.42(b)(2)(i)). 분석 동등성 데이터나 기타 안전성과 관련된 분석 데이터 형식으로 증거 자료가 포함된 IND 변경 신청 문서를 제출할 수 있다. 제조 변경이 안전성과 관련된 제품 품질에 부정적인 영향을 주지 않음을 이 데이터로 결론 내릴 수 없다면, 변경 이후 제품의 안전성 프로파일이 적합한지 평가하기 위하여 독성 시험 실시를 고려해야 할 것이다.

If you make a manufacturing change that has the potential to adversely impact the effectiveness of the product without submitting evidence to your IND demonstrating that the post-change product is comparable to the pre-change product, this may also result in a clinical hold for certain clinical studies (21 CFR 312.42(b)). FDA's review of an IND submission for a

phase 2 or 3 clinical study includes assessing the likelihood that the study will yield data capable of meeting statutory standards for marketing approval (21 CFR 312.22(a)), and a phase 2 or 3 study may be placed on clinical hold if the plan or protocol for the study is clearly deficient in design to meet its stated objectives (21 CFR 312.42(b)(2)(ii)). If, for example, a phase 3 study intended to provide substantial evidence of effectiveness to support a BLA for a post-change product uses lots of both pre- and post-change product, but those products are not comparable, then the study may lack statistical power to demonstrate effectiveness of the post-change product. Such a study may be considered clearly deficient in design to meet its stated objectives and placed on clinical hold if the IND submission does not provide evidence demonstrating comparability of the pre- and post-change products.

변경 이후 제품이 변경 이전 제품과 동등함을 증명하는 증거를 포함한 IND 변경 문서를 제출하지 않고 제품의 유효성에 부정적인 영향을 줄 수 있는 제조 변경을 추진한다면, 일부 임상 시험은 임상 보류 대상이 될 수 있다(21 CFR 312.42(b)). 2상 또는 3상 임상 시험을 위해 제출된 IND 문서를 FDA가 심사할 때, 법적 판매 승인 기준에 부합하는 데이터가 해당 임상 시험에서 확보될 가능성을 평가하며(21 CFR 312.22(a)), 시험 계획이나 프로토콜이 지정 목표를 달성하는데 적절하지 않게 설계되었음이 명확하다면, 2상 또는 3상 임상 시험은 임상 보류 대상이 될 수 있다(21 CFR 312.42(b)(2)(ii)). 예를 들어 변경 이후 제품의 BLA를 뒷받침하는 실질적인 유효성 증거를 확보하기 위한 3상 임상 시험 시에 변경 전/후 제품 로트를 모두 사용하지만 이들 제품이 동등하지 않다면, 변경 이후 제품의 유효성을 증명할 통계적 검정력을 갖추지 못할 수 있다. 변경 전/후 제품의 동등성을 증명하는 증거를 IND 문서에 포함시켜 제출하지 않으면, 이와 같은 시험은 지정 목표를 달성하는데 적절하지 않게 설계되었음이 명확한 것으로 간주되고 임상 보류 대상이 될 수 있다.

In addition, FDA may place studies on clinical hold if subjects would be exposed to an unreasonable and significant risk of illness or injury (21 CFR 312.42(b)(1)(i) and 312.42(b)(2)(i)). If you make a manufacturing change that could adversely affect the effectiveness of the investigational product without demonstrating comparability, then the capacity of the post-change product to provide a potential benefit to subjects may be in doubt. This may lead to a conclusion that a significant risk of illness or injury involved in a clinical investigation is unreasonable, and the study may be placed on clinical hold.

이외에도 비합리적이고 중대한 질병 또는 상해 리스크에 시험 대상자가 노출될 수 있는 시험도 FDA가 임상 보류 조치를 취할 수 있다(21 CFR 312.42(b)(1)(i), 312.42(b)(2)(i)). 동등성을 증명하지 않고 임상 시험 제품의 유효성에 부정적인 영향을 줄 수 있는 제조 변경을 추진한다면, 변경 이후 제품이 시험 대상자에게 유익성을 제공할 수 있을지

의심스러울 것이다. 이에 따라 임상 시험과 관련된 질병 또는 상해 리스크가 중대하고 비합리적이라고 판단하고 임상 보류를 결정할 수 있다.

C. BLA 제조 변경 보고(Reporting Manufacturing Changes to a BLA)

For licensed products, you must report each change in the product, production process, quality controls, equipment, facilities, responsible personnel, or labeling established in the approved license application, in accordance with the requirements in 21 CFR 601.12. When reporting these changes, your supplement or annual report should include a risk assessment report and must include data from appropriate studies performed to evaluate the effect of the changes on product quality as required under 21 CFR 601.12(b)(3)(iv)-(v), 21 CFR 601.12(c)(3), or 21 CFR 601.12(d)(3)(ii) (Ref. 6).

기허가 제품인 경우에는 21 CFR 601.12의 기준에 따라, 승인 받은 허가 신청 문서에 규정된 제품, 생산 공정, 품질 관리, 설비, 시설, 책임자 또는 표시 사항 변경 각각을 보고해야 한다. 변경 보고 시에는 리스크 평가 보고서를 변경 신청 문서나 연차 보고서에 포함시키며, 21 CFR 601.12(b)(3)(iv)-(v), 21 CFR 601.12(c)(3), 또는 21 CFR 601.12(d)(3)(ii)(참고 문헌 6)에 규정된 바에 따라 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 평가하기 위한 시험에서 확보된 데이터를 포함시켜야 한다

To facilitate management of post-approval manufacturing changes, you may submit one or more comparability protocols to your BLA for FDA review, as described in 21 CFR 601.12(e). These protocols may be submitted either in the original BLA or, if the application is already approved, in a prior approval supplement (Ref. 10). Comparability protocols should be located in section 3.2.R of your BLA. Upon approval, this protocol becomes an agreed-upon plan for implementation of the manufacturing change using the reporting category specified in the approved comparability protocol submitted under 21 CFR 601.12(e), provided that there is successful completion of the plan for implementation of the change(s) as described in the comparability protocol (including achievement of all of the predefined acceptance criteria for success in the approved comparability protocol) (Ref. 10).

승인 이후 제조 변경을 적절하게 관리하기 위하여, 21 CFR 601.12(e)에 기술된 바와 같이 하나 이상의 동등성 프로토콜을 BLA에 포함시켜 제출하고 FDA 심사를 받을 수 있다. 이러한 프로토콜을 최초 BLA에 포함시켜 제출하거나, BLA가 이미 승인되었다면 PAS 문서로 제출할 수 있다(참고 문헌 10). BLA의 섹션 3.2.R에 동등성 프로토콜을 포함시킨다. 프로토콜이 승인되면, 이 프로토콜은 21 CFR 601.12(e)에 따라 제출하여 승인 받은 동등성

프로토콜에 규정된 보고 카테고리에 따라 제조 변경을 추진하는 합의된 계획서가 된다. 다만 동등성 프로토콜에 기술된 바에 따른 변경 추진 계획이 성공적으로 완료되어야 한다(승인 받은 동등성 프로토콜에 규정된 지정 허용 기준의 충족 포함)(참고 문헌 10).

V. 동등성 평가와 보고(COMPARABILITY ASSESSMENT AND REPORT)

Comparability between the pre-change and post-change products is generally demonstrated by evidence that the change does not adversely affect product quality for the licensed (21 CFR 601.12(a)(2)) or investigational product. However, if the change is intended to improve product quality, such that there is a significant benefit in effectiveness and/or safety, then the post-change product may be considered a different product, and therefore not comparable to the pre-change product. We recommend that you seek FDA advice (section VII of this guidance) when planning significant manufacturing changes and when designing study protocols for comparability studies. Section V of this guidance describes considerations for designing a comparability study, analyzing comparability data, and submitting a comparability study report. For information on reporting manufacturing changes to FDA, please refer to sections IV.B of this guidance for reporting changes to an IND and section IV.C of this guidance for reporting changes to a BLA.

일반적으로 변경이 기허가 제품(21 CFR 601.12(a)(2))이나 임상 시험 제품의 품질에 부정적인 영향을 주지 않는다는 증거를 확보하여, 변경 이전 제품과 변경 이후 제품의 동등성을 증명한다. 하지만 제품 품질을 개선하기 위한 변경이고 이에 따라 유효성 및/또는 안전성 측면에서 상당한 유익성이 있는 경우에는, 변경 이후 제품이 변경 이전과 동등한 것이 아니라 변경 이후 제품을 다른 제품으로 간주할 수 있다. 중대한 제조 변경을 계획하고 동등성 시험 프로토콜을 설계할 때 FDA의 조언을 구할 필요가 있다(이 가이드 문서의 섹션 VII). 동등성 시험 설계, 동등성 데이터 분석, 동등성 시험 보고서 제출 시에 고려해야 할 사항이 이 가이드 문서의 섹션 V에 기술되어 있다. FDA에 제조 변경을 보고하는 방법은, IND 변경 보고에 관한 이 가이드 문서의 섹션 IV.B와 BLA 변경 보고에 관한 섹션 IV.C를 참조한다.

When submitting a comparability study report to an IND or BLA, you should include a cover letter or reviewer's guide outlining the submission contents to streamline the FDA review process. In the cover letter or reviewer's guide, you should provide a description of the proposed change, rationale for the proposed change, proposed timeline for implementing the change, and justification for the design of the comparability study. Further, to aid FDA review

of your study, we recommend that you provide a short summary of your current relevant manufacturing and clinical experience. When submitting a comparability study report to your IND, for example, it is helpful to describe the stage of clinical development, the number of subjects to whom the pre-change product will be administered, and the number of subjects expected to receive the post-change product. You should provide a summary of relevant previous manufacturing changes and their effect on process consistency and product quality. You should also note any previous changes made to product specifications (for DP, DS, and key intermediates) and provide a description of any CQAs for which an analytical method is still under development.

IND 또는 BLA에 동등성 시험 보고서를 포함시켜 제출할 때는, FDA의 원활한 심사를 위해 제출 문서의 내용을 정리한 표지 서신 또는 심사관 가이드를 포함시켜야 한다. 표지 서신이나 심사관 가이드에 예정 변경, 예정 변경의 근거, 변경 추진 일정, 동등성 시험 디자인의 타당성을 기술한다. 또한 FDA의 검토를 지원하기 위해, 현재 관련 제조 및 임상 경험 정보를 간략하게 요약하여 제출할 것을 권고한다. 예를 들어 동등성 시험 보고서를 IND에 포함시켜 제출할 때, 임상 시험 단계, 변경 이전 제품 투여 대상자 수, 변경 이후 제품을 투여 받을 것으로 예상되는 시험 대상자 수를 기술할 수 있다. 과거에 추진했던 관련 제조 변경과 이 변경이 공정 일관성 및 제품 품질에 미친 영향을 요약한다. 또한 과거에 추진했던 제품 규격 변경(DP, DS, 중요 반제품)을 기술하고, 분석 방법을 아직 개발하고 있는 CQA 항목을 정리한다.

Comparability study reports should be submitted to CTD sections 3.2.S.2.6 or 3.2.P.2.3 of the BLA or IND, as appropriate. Your comparability study report should evaluate the totality of the comparability data, including historical manufacturing data, to determine if the pre- and post-change products are comparable. We recommend that you summarize the findings of the comparability study and discuss how the data and analyses support your conclusion from the study. You should also include a discussion of any potential limitations of the study. If a product quality attribute does not meet the pre-defined acceptance criterion for comparability, but you still consider the pre- and post-change products to be comparable, you should provide justification and/or additional scientific information to support your conclusion for FDA review.

BLA나 IND의 CTD 섹션 3.2.S.2.6이나 3.2.P.2.3에 동등성 시험 보고서를 포함시켜 제출한다. 동등성 시험 보고서에 과거 제조 데이터를 포함해 동등성 데이터의 종합적인 평가 결과와 변경 전/후 제품의 동등성에 대한 결론을 기술한다. 동등성 시험 결과를 요약하고 시험 데이터와 분석 결과를 토대로 결론을 어떻게 도출했는지 기술한다. 또한 시험의 한계도

설명한다. 제품 품질 특성 요소가 지정 동등성 허용 기준에 부합하지 않지만, 그래도 변경 전/후 제품이 동등하다고 생각한다면, FDA의 심사를 위하여 이 결론을 뒷받침하는 추가적인 과학적 정보와 타당성을 제시한다.

A. 리스크 평가(Risk Assessment)

Manufacturing changes that can present potential risk to product quality include, but are not limited to, changes to the manufacturing site, manufacturing process, materials, container closure, testing, storage, and shipping conditions. To evaluate whether the proposed manufacturing change may impact product quality, you should conduct a detailed risk assessment as recommended in International Council for Harmonisation (ICH) Q9 dated June 2006 (Ref. 1). The process of evaluating the risk of a manufacturing change for a CGT product is similar to risk evaluation for other types of drugs, and the same tools can generally be applied.

제품 품질에 리스크가 될 수 있는 제조 변경으로는 제조소, 제조 공정, 물품, 용기 마개, 시험, 보관, 운송 조건 변경이 있으나 이에 국한되지 않는다. 예정 제조 변경이 제품 품질에 영향을 미칠지 평가하려면, ICH Q9(2006년 6월)(참고 문헌 1)에 따라 리스크 평가를 실시해야 한다. CGT 제품의 제조 변경 관련 리스크 평가 절차는 다른 의약품 종류의 리스크 평가와 유사하며, 일반적으로 동일한 도구를 사용할 수 있다.

We recognize that risk assessment for changes to the manufacturing of CGT products may be more challenging than for other product types because the effects of manufacturing changes are often difficult to predict for these complex products. For example, manufacturing changes may unexpectedly alter product purity (increase process-related impurities, cellular impurities, aggregates, or particulates), reduce product stability, or change product potency.

CGT 제품 제조 변경의 리스크 평가가 다른 종류의 제품보다 더 어려울 수 있다. 이 복잡한 제품의 제조 변경에 따른 영향을 예측하기 더 어렵기 때문이다. 예를 들어 제조 변경이 예상치 못하게 제품 순도에 영향을 주거나(공정 관련 불순물, 세포성 불순물, 응집물 또는 미립자 증가) 제품 안정성을 떨어트리거나 제품 역가를 변화시킬 수 있다.

Transferring a manufacturing process to a new manufacturing facility is generally considered a major change that may require extensive comparability evaluation in addition to technology transfer, because it may involve changes to the manufacturing process, shipping, manufacturing equipment, testing equipment, and operators. Performing a thorough risk

assessment, including consideration of method equivalence and CPPs, is essential when transferring a manufacturing process to a new facility.

제조 공정을 새로운 제조 시설로 이전하는 것은 일반적으로 기술 이전 이외에도 광범위한 동등성 평가가 필요한 중요 변경에 해당된다. 제조 공정, 운송, 제조 설비, 시험 설비, 작업자 등의 변경이 수반되기 때문이다. 제조 공정을 새로운 시설로 이전할 때는, 시험법 동등성과 CPP를 포함하여 철저한 리스크 평가가 필수적이다.

Your risk assessment should consider potential impacts of the change on the manufacturing steps and in-process parameters that are downstream of the manufacturing change, as well as the impact on the product. We recommend that you take a stepwise approach to select all quality attributes and process parameters to be evaluated in a comparability study; first, you should determine which attributes might be affected by the particular change, and then you should assign a score to each attribute based on the probability, severity, and detectability of the risk. The assigned score can be used to determine the overall risk for each attribute. Manufacturing changes that are determined to have a high risk to product quality should be supported by an extensive analytical comparability study, while it may be possible to evaluate low-risk changes using a more focused approach.

제조 변경 지점 이후 제조 단계와 공정 파라미터에 변경이 미칠 영향과 제품에 미칠 영향을 고려하여 리스크 평가를 실시한다. 동등성 시험에서 평가할 모든 품질 특성 요소와 공정 파라미터를 단계적 방식으로 선정할 것을 권고한다. 첫째, 특정 변경의 영향을 받을 수 있는 특성 요소를 결정한다. 다음에 리스크 발생 확률, 심각성, 감지성을 토대로 특성 요소별로 점수를 부여한다. 이렇게 부여된 점수를 활용하여 각 특성 요소의 전체 리스크를 결정한다. 제품 품질에 대한 리스크가 크다고 판단되는 제조 변경은 광범위한 분석 동등성 시험을 통해 근거를 확보하고, 리스크가 낮은 변경은 보다 집중적인 방식으로 평가할 수 있을 것이다.

You should consider whether your risk assessment is constrained by gaps in product knowledge related to the type of change being proposed. Gaps in knowledge typically raise the level of risk and may necessitate a more extensive comparability study. Please note that relying solely on established release tests and in-process controls is generally insufficient to assess the impact of manufacturing changes. Therefore, we recommend that you consider the potential impact of manufacturing changes on quality attributes that are not routinely evaluated by established release tests and process controls, and consider additional characterization studies as appropriate. Additionally, your risk assessment should evaluate

whether more than one analytical method should be used to evaluate a particular attribute. Such an approach could be useful for high-risk attributes, particularly with respect to assessment of potency, as described in section V.B of this guidance. In your risk assessment, you should justify how the selected quality attributes and process parameters can be used to comprehensively evaluate the potential effect of the change on product quality.

예정 변경의 종류와 관련된 제품 지식 부족 때문에 리스크 평가가 제한되는지 고려해야 한다. 지식 부족 시에는 일반적으로 리스크 수준이 높아지고, 더 광범위한 동등성 시험이 필요할 수 있다. 설정된 출하 승인 시험과 IPC에만 의존하는 것은 일반적으로 제조 변경의 영향을 평가하는데 충분하지 않다. 그러므로 설정된 출하 승인 시험과 공정 관리 방법으로 평가되지 않는 품질 특성 요소에 제조 변경이 미칠 영향을 고려하고, 추가적인 특성 평가 시험을 검토한다. 이외에도 리스크 평가 시에 특정 특성 요소의 평가에 하나 이상의 분석 방법을 사용해야 하는지 평가한다. 이 가이드 문서의 섹션 V.B에 기술되어 있듯이, "고 리스크" 특성 요소, 특히 역가 평가 시에 이와 같은 방식이 유용할 수 있다. 또한 선정된 품질 특성 요소와 공정 파라미터를 활용해 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 포괄적으로 평가하는 방법의 타당성을 리스크 평가 시에 제시해야 한다.

Your risk assessment should also inform the statistical approach to comparability. Higher risk attributes typically warrant a more stringent statistical analysis than lower risk attributes. Side-by-side or graphical presentations (such as dot plot) to allow visual comparison, in lieu of statistical analysis, may be sufficient for characterization of attributes at low risk of being impacted by a manufacturing change.

리스크 평가 결과를 반영해 통계적 동등성 평가 방법을 정한다. 리스크가 적은 특성 요소와 비교해 리스크가 큰 특성 요소인 경우에는 더 엄격한 통계 분석이 필요하다. 제조 변경에 따라 영향을 받는 특성 요소이지만 리스크가 적은 경우에는, 통계 분석 대신 데이터를 나란히 정리하거나 그래프로 정리(예, 점도표)하여 시각적으로 비교하는 정도면 특성 평가에 충분할 수 있다.

It is important to note that a manufacturing change may affect product stability even if the change has no other effect on product quality or process performance. As discussed in section III.B, you should assess the potential risk to product stability and delivery device compatibility. 제조 변경이 제품 품질이나 공정 성능에 별다른 영향을 미치지 않더라도 제품 안정성에 영향을 줄 수 있음을 인식해야 한다. 섹션 III.B에 기술했듯이, 제품 안정성과 전달 장치 조화성에 대한 잠재 리스크를 평가해야 한다.

Finally, if multiple changes are to be implemented simultaneously, we recommend that you assess the risk of each individual change and the potential cumulative effect of the changes on product quality. It may be possible to evaluate these multiple changes under a single comparability study. However, if you fail to demonstrate comparability in this single study, it will likely be difficult to identify which of the changes caused an adverse effect on product quality.

마지막으로 여러 변경을 동시에 추진한다면, 개별 변경의 리스크와 여러 변경이 제품 품질에 미칠 누적 영향을 평가할 필요가 있다. 이와 같은 여러 변경을 단일 동등성 시험에서 평가하는 것도 가능하다. 하지만 이 단일 시험에서 동등성이 증명되지 않으면, 여러 변경 가운데 어떤 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 주는지 파악하기 어려울 것이다.

B. 분석 동등성 시험 디자인(Analytical Comparability Study Design)

It is essential that a comparability study be sufficiently robust to reach a definitive conclusion regarding comparability. Therefore, it is important to carefully select relevant quality attributes, analytical methods, acceptance criteria, and statistical methods. Prior to conducting a comparability study for a CGT product that is licensed or being studied under an IND, we recommend that you submit a detailed study protocol (comparability protocol) and request feedback from the FDA (section VII of this guidance) on the study design and statistical approach. As noted above, the regulations also provide for applicants to submit and seek FDA approval of a comprehensive, prospectively written plan for assessing the effect of a proposed post-approval manufacturing change(s) on product quality (21 CFR 601.12(e) and Ref. 10). These comparability protocols can be submitted in an original BLA or in a prior approval supplement (21 CFR 601.12(e)).

동등성에 대하여 확정적인 결론을 내리기에 충분한 정도로 견고하게 동등성 시험을 설계하고 실시해야 한다. 그러므로 관련 품질 특성 요소, 분석 방법, 허용 기준, 통계 방법을 신중하게 선정하는 것이 중요하다. 허가를 받았거나 IND에 따라 시험하고 있는 CGT 제품의 동등성 시험을 실시하기 전에, 구체적인 시험 프로토콜(동등성 프로토콜)을 제출하고, 시험 디자인과 통계 방식에 대한 FDA의 의견(이 가이드 문서의 섹션 VII)을 구할 필요가 있다. 앞서 설명한 바와 같이, 신청업체는 예정 승인 이후 제조 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 평가하기 위한 계획 문서를 사전에 포괄적으로 작성하고 제출하여 FDA의 승인을 받아야 한다(21 CFR 601.12(e), 참고 문헌 10). 동등성 프로토콜을 최초 BLA나 PAS에 포함시켜 제출할 수 있다(21 CFR 601.12(e)).

The extent of a comparability study should be driven by the conclusions from the risk assessment, which should inform your selection of: 1) a relevant set of quality attributes to measure the effect of the manufacturing change on product quality, 2) appropriate test methods, and 3) comparability acceptance criteria that are adequate to demonstrate a lack of adverse effect of the manufacturing change on product quality, as discussed later in this section. To adequately evaluate the impact of the manufacturing change on product quality, a comparability study will frequently need to include measurement of attributes that are not routinely used for product release.

리스크 평가 결론을 토대로 동등성 시험의 정도를 결정한다. 리스크 평가 결과를 고려해 1) 제조 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 평가하기 위한 관련 품질 특성 요소 세트, 2) 적절한 시험 방법, 3) 이 섹션의 뒤에서 설명하는 바와 같이 제조 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하는데 적절한 동등성 허용 기준을 선정한다. 제조 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 적절하게 평가하려면, 일상적으로 제품 출하 승인에 사용되지 않는 특성 요소도 포함하여 동등성 시험을 할 필요가 있을 것이다.

We recommend that you consider the following factors when designing a comparability study: 다음 요소를 고려하여 동등성 시험을 설계할 것을 권고한다.

Selection of product lots for the study

시험에 사용할 제품 로트 선정

A comparability study should generally be performed using lots that have been manufactured at full scale. Experience with smaller scale lots can be used to identify potential risks to product quality and process controls and to aid the design of a comparability study. If it is not feasible to manufacture full-scale lots for the comparability study, you should perform data-driven risk assessment of CPPs, CQAs (including potency), and other relevant product characteristics to justify that scaling down the manufacturing process provides for an adequate evaluation of the effects of the manufacturing change on product quality.

일반적으로 실제 스케일로 제조된 로트를 이용해 동등성 시험을 실시한다. 더 작은 스케일로 제조된 로트와 관련된 경험과 정보를, 제품 품질과 공정 관리와 관련된 잠재 리스크를 파악하고 동등성 시험의 설계를 지원하는데 활용할 수 있다. 동등성 시험에 사용할 로트를 실제 스케일로 제조하는 것이 가능하지 않다면, CPP, CQA(역가 포함), 기타 관련 제품 특성에 대하여 데이터 기반 리스크 평가를 실시하여, 스케일다운 제조

공정으로도 제조 변경이 제품 품질에 미치는 영향을 적절하게 평가할 수 있음을 타당하게 증명할 필요가 있다.

A comparability study may be designed as a comparison of historical pre-change testing data to newer data from post-change lots. Such a study design requires that the analytical test methods are equivalent across product lots to provide interpretable data. If analytical methods have changed over time, retained samples from pre-change lots may need to be reanalyzed using the current analytical methods. You should avoid biased selection of historical data. Ideally, the only differences between the historical pre-change lots and the post-change lots should be the manufacturing changes that are being evaluated in the comparability study. If the pre-change product was manufactured using multiple processes or facilities, comparability should be demonstrated across the pre-change lots before they are included in a comparability study evaluating a newly proposed change.

변경 이전에 확보된 과거 시험 데이터와 변경 이후 로트의 데이터를 비교하는 식으로 동등성 시험을 설계할 수 있다. 이와 같은 방식으로 동등성 시험을 설계하려면, 제품 로트 전체적으로 분석 시험 방법이 동등해야 한다. 그래야 해석 가능한 데이터가 확보된다. 시간이 지나면서 분석 방법도 변경되었다면, 변경 이전 로트의 보관 검체를 현 분석 방법으로 다시 시험할 필요가 있다. 과거 데이터를 편향되게 선정해서는 안 된다. 동등성 시험의 평가 대상인 제조 변경이 변경 이전 과거 로트와 변경 이후 로트의 유일한 차이인 경우가 가장 이상적이다. 변경 이전 제품을 여러 공정으로 제조하거나 여러 시설에서 제조했다면, 새로운 예정 변경을 평가하는 동등성 시험에 변경 이전 로트를 포함시키기 전에, 변경 이전 로트 전체적으로 동등성을 증명해야 한다.

For some CGT products, the number of lots may be very small due to, for example, limited manufacturing for rare disease indications, rapid development timelines during clinical studies, or difficulty obtaining cellular starting materials from an adequate number of donors. An insufficient number of lots could compromise statistical power and be insufficient to demonstrate comparability, particularly if there is high lot-to-lot variability, as discussed later in section V.E of this guidance.

일부 CGT 제품은 여러 가지 이유에서 제조 로트의 수가 매우 적을 수 있다. 예를 들어 희귀 질환을 적응증으로 하기 때문에 제한적으로 제조되는 제품도 있고, 임상 시험 단계에서 제품 개발이 빠르게 진행되어 제조 로트가 적을 수 있으며, 또는 적절한 수의 기증자로부터 세포성 출발 물질을 확보하기 어려워 많이 제조하지 못하는 경우도 있다. 제조 로트의 수가 충분하지 않으면, 통계적 검정력이 훼손되고 동등성 증명이 어려울 수

있다. 이 가이드 문서의 섹션 V.E에 설명된 바와 같이, 로트간 편차가 큰 경우에 특히 그렇다.

Special considerations for products derived from a variable cellular starting material
변동성이 큰 세포성 출발 물질에서 유래한 제품과 관련된 특별 고려 사항

Cell-based products where each product lot is derived from a different donor often have product characteristics with very wide ranges due to the inherent variability of the cellular source materials. The number of lots that might be used for such products to perform a statistically valid comparability study could be quite large, or even unfeasible in some cases. However, there are study design considerations that may be useful for decreasing the number of lots included for the comparability study. We recommend that you use a split-source study design, whenever possible. A split-source design limits the impact of cellular variability by splitting individual cellular source materials into two equal portions. One portion of each source material is then subjected to the pre-change manufacturing conditions, and the other portion is subjected to the post-change manufacturing conditions. As described in Comparability acceptance criteria later in this section, the results obtained from the split runs should meet the in-process and release specifications and be representative of relevant historical data. Paired difference analysis is typically performed. If a split-source study design is not possible, and it is already known that CQAs for a specific product and clinical indication can vary within a wide range without any adverse impact on product quality, then accordingly, it may be acceptable to set wide acceptance criteria for comparability studies, which would reduce the number of lots for the study.

각 제품 로트가 다른 기증자에게서 유래하는 세포 기반 제품은, 세포성 기원 물질의 내재적 변동성 때문에 제품 특성의 범위가 굉장히 넓다. 이러한 상황에서 통계적으로 유효한 동등성 시험을 하는데 활용할 수 있는 제품 로트의 수가 많을 수도 있고, 때로는 동등성을 평가하기 어려울 정도로 굉장히 적을 수 있다. 동등성 시험에 사용할 로트의 수를 줄이는데 도움이 될 수 있는 시험 디자인 관련 고려 요소가 있다. 가능하면 기원 물질 분할 시험 디자인을 권고한다. 기원 물질 분할 시험 디자인은 각 세포성 기원 물질을 동등한 2개 부분으로 분할하여 세포 변동성의 영향을 제한하는 것이다. 2개 기원 물질 부분 가운데 1개는 변경 이전 제조 조건으로 처리하고, 나머지 1개 부분은 변경 이후 제조 조건으로 처리한다. 이 섹션의 뒤에서 동등성 허용 기준과 관련해 설명하듯이, 분할된 부분의 제조 작업 이후 확보된 결과가 공정 규격과 출하 승인 규격에 부합하고, 관련 과거 데이터를 대표할 수 있어야 한다. 일반적으로 대응 차이 분석을 실시한다. 기원 물질 분할 시험

디자인이 가능하지 않고, 특정 제품과 임상 적응증과 관련된 CQA의 편차 범위가 상당히 넓으나 제품 품질에 미치는 부정적인 영향은 없는 것으로 알려진 경우에는, 동등성 시험의 허용 기준을 넓게 설정하는 것이 가능할 수 있고, 그에 따라 시험에 사용할 로트의 수를 줄일 수 있다.

When manufacturing cell-based product lots for use in comparability studies, we recommend using the same type of cellular source material that would normally be used to manufacture your product. If this is not feasible due to limited source material or other justified reasons, it may be appropriate to use small-scale manufacturing runs or alternative cellular source material. For example, if patient cells are not available, using cells from healthy donors could be considered. If the number of cells from a single donor is not sufficient to manufacture a large enough lot for the comparability study, it may be possible to use cells pooled from multiple cell collections from the same or multiple donors. In your comparability study report, you should explain why the alternative cellular source material is relevant, including: 1) whether there are differences in process parameters that might occur when using the alternative material, and 2) whether product quality can effectively be evaluated using the alternative source material. For example, for a product consisting of genetically modified cells, healthy donor cells may not be an appropriate alternative for patient cells, if transduction efficiency is different. Additionally, in the case of product intended to treat a genetic disease, the lack of the genetic defect in healthy donor cells may interfere with measurement of potency.

동등성 시험에 사용할 세포 기반 제품 로트를 제조할 때는, 제품 제조에 일반적으로 사용하는 것과 동일한 종류의 세포성 기원 물질을 사용할 필요가 있다. 기원 물질을 확보하기 어렵거나 다른 타당한 이유가 있어 이렇게 할 수 없으면, 소규모 제조 작업 방식이나 다른 세포성 기원 물질을 이용하는 것이 적절할 수 있다. 예를 들어 환자 세포를 확보할 수 없다면, 건강한 기증자에서 확보한 세포를 이용하는 방법을 고려할 수 있다. 단일 기증자로부터 확보한 세포의 수가 동등성 시험에 사용할 정도의 로트를 제조하기에 충분하지 않으면, 동일 기증자나 여러 기증자로부터 확보한 여러 세포를 혼합하여 사용하는 것도 가능할 수 있다. 1) 다른 물질을 사용할 때 공정 파라미터의 차이가 발생할 수 있는지, 2) 다른 기원 물질을 이용해 제품 품질을 효과적으로 평가할 수 있는지 여부를 포함해, 다른 세포성 기원 물질을 사용한 이유를 동등성 시험 보고서에 기술한다. 예를 들어 유전자 변형 세포로 구성된 제품인 경우, 형질 도입 효율이 다르다면 건강한 기증자 세포가 환자 세포의 적절한 대체 물질이라 할 수 없을 것이다. 이외에도 유전병 치료를 적응증으로 하는 제품인 경우, 건강한 기증자 세포의 유전적 결함 결여가 역가 평가를 저해할 수 있다.

Special consideration for vectors used for ex vivo cell modification

탈체 세포 변형에 사용되는 벡터와 관련된 특별 고려 사항

GT vectors⁸ used for ex vivo cell modification must be manufactured in compliance with current good manufacturing practices (cGMP) under section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), as appropriate for the stage of development (Ref. 11). This should include effective quality risk management and change control activities (Ref. 1). Changes to the manufacturing of GT vectors should be carefully evaluated not only for risks to the quality of the vector and the performance of the vector manufacturing process, but also for risks to the quality and manufacturing process performance for the ex vivo gene-modified cells.

개발 단계에 맞춰 적절하게 FD&C법 섹션 501(a)(2)(B)의 CGMP 기준에 따라 탈체 세포 변형에 사용되는 GT 벡터를 제조해야 한다(참고 문헌 11). 효과적인 품질 리스크 관리와 변경 관리 활동도 여기에 포함된다(참고 문헌 1). GT 벡터의 제조 변경을 추진할 때는, 벡터 품질과 벡터 제조 공정 성능과 관련된 리스크와 탈체 유전자 변형 세포의 품질 및 제조 공정 성능 관련 리스크를 평가한다.

Analytical comparability of the vector should typically be evaluated using the vector release assays (including an assay that measures the biological activity of the vector), as well as any relevant characterization assays, if appropriate. In addition, the effect of the vector manufacturing change on the quality of the ex vivo gene-modified cells (DS and/or DP) should be evaluated in an analytical comparability study using an adequate number of vector, DS and/or DP lots.

⁸ For the purposes of this guidance, a "vector" is defined as a vehicle consisting of, or derived from, biological material that is designed to deliver genetic material. Examples include plasmids, viruses, and bacteria that have been modified to transfer genetic material. (Long Term Follow-Up After Administration of Human Gene Therapy Products; Guidance for Industry; January 2020, at 29, available at <https://www.fda.gov/media/113768/download>).

이 문서에서 "벡터"는 유전 물질을 전달하도록 설계된 생물학적 물질로 구성되거나 생물학적 물질에서 유래한 매개체를 의미한다. 유전 물질을 전달하도록 변형된 플라스미드, 바이러스, 세균을 예로 들 수 있다. (사람 유전자 치료제 투여 이후 장기 추적 조사; 업계 가이드 문서, 2020년 1월, <https://www.fda.gov/media/113768/download>)

벡터 승인 시험(벡터의 생물학적 활성을 평가하는 시험 포함)과 다른 적절한 관련 특성 분석 시험을 실시하여 벡터의 분석 동등성을 평가한다. 이외에도 적절한 수의 벡터, DS, 및/또는 DP 로트를 이용해 분석 동등성 시험을 실시해, 벡터 제조 변경이 탈체 유전자 변형 세포의 품질(DS 및/또는 DP)에 미치는 영향을 평가한다.

The number of vector lots available for comparability studies may be small in situations where each lot of vector is sufficient for the manufacture of large numbers of DP lots. In such cases, it may be appropriate for comparability studies to include vector lots that were manufactured during process development or engineering runs, if manufacture of these vector lots is similar to the manufacture of the vector lots used to manufacture DP for clinical studies. Your risk management strategy should ensure that sufficient vector lots will be available for future comparability studies because difficulties in implementing vector manufacturing changes can cause delays in clinical studies or shortages in licensed products.

각 벡터 로트가 DP 로트를 많이 제조하기에 충분한 상황이면, 동등성 시험에 사용하는 벡터 로트의 수가 적을 수 있다. 이럴 때는 벡터 로트 제조 공정이 임상 시험용 DP 제조에 사용했던 벡터 로트 제조 공정과 유사하다면, 공정 개발이나 엔지니어링 작업 시에 제조했던 벡터 로트를 동등성 시험에 포함시키는 것이 적절할 수 있다. 벡터 제조 변경 추진이 어려워 기허가 제품의 공급 부족이나 임상 시험 지연이 유발될 수 있으므로, 추후 동등성 시험 시에 충분한 수의 벡터 로트를 활용할 수 있게 리스크 관리 전략을 수립할 필요가 있다.

Assessment of potency

역가 평가

The biological activity of CGT products can be highly sensitive to manufacturing changes. Therefore, we recommend that a quantitative potency assay (Ref. 12) be included when performing analytical comparability studies. You may wish to consider using several analytical methods to evaluate potency if the routinely used analytical method is imprecise or unable to assess all aspects of the product's MOA that might be affected by the manufacturing change. For some products, animal models may be used to supplement a relevant quantitative assay(s) to demonstrate that the product has the desired biological effect and to provide supportive evidence for comparable biological activity of the pre-change and post-change product.

CGT 제품의 생물학적 활성은 제조 변경에 상당히 민감할 수 있다. 그러므로 정량적 역가

시험(참고 문헌 12)을 분석적 동등성 시험에 포함시킬 것을 권고한다. 일상적으로 사용하는 분석 방법이 정밀하지 않거나 제조 변경의 영향을 받을 가능성이 있는 제품 MOA 관련 모든 측면을 평가할 수 없다면, 여러 가지 분석 방법을 사용해 역가 평가를 하는 방안을 고려할 수 있다. 제품이 바람직한 생물학적 효과를 나타냄을 증명하고 변경 전/후 제품의 생물학적 활성이 동등하다는 근거 증거를 확보하기 위해, 동물 모델을 이용하여 관련 정량 분석을 보완할 수 있는 제품도 있다.

CGT products may have multifaceted mechanisms of action due to, for example, product complexity, the presence of multiple active ingredients, and complex PK/PD profiles. Assays that measure relevant biological activities of CGT products are challenging to develop, and these assays are often inherently variable. These difficulties can delay establishing a potency assay and release acceptance criteria until later-stage clinical studies because the relationship between the product's MOA and safety and effectiveness may not be well understood. Yet, exclusion of potency analysis from a comparability evaluation compromises the conclusions drawn from a comparability study. To avoid this situation, we recommend that samples be retained from all lots to facilitate future analysis of potency to support comparability.

CGT 제품은 예를 들어 제품 복잡성, 여러 활성 성분의 존재, 복잡한 PK/PD 프로파일 때문에 작용 기작이 다면적일 수 있다. CGT 제품의 관련 생물학적 활성을 평가하는 분석 방법을 개발하기가 쉽지 않고, 분석 방법 자체가 변동성이 큰 경우도 있다. 이러한 어려움 때문에 후기 임상 시험 단계까지 역가 분석 방법과 허용 기준 설정이 지연되기도 한다. 제품 MOA와 안전성 및 유효성 사이의 관계가 충분히 파악되지 않을 수 있기 때문이다. 하지만 동등성 평가 시에 역가 분석을 제외한다면, 동등성 시험에서 결론을 도출하기 어렵다. 이러한 상황을 피하기 위하여, 추후 동등성 시험 시의 역가 분석을 위하여 모든 로트의 보관 검체를 구비할 것을 권고한다.

When establishing an acceptance criterion for potency in comparability studies, you should consider that product quality may be adversely affected not only by a significant decrease in potency, but also if there is a significant increase in potency. A manufacturing change that significantly increases potency, even if intentional, may raise safety concerns. In such cases, if you are unable to demonstrate that the change will not adversely affect safety, the post-change product will not be considered comparable to the pre-change product.

동등성 시험을 위한 역가 허용 기준을 설정할 때, 중대한 역가 감소 이외에도 중대한 역가 증가에 따라 제품 품질이 부정적인 영향을 받을 수 있음을 고려해야 한다. 의도적인 경우라고 할지라도, 중대한 역가 증가를 유발하는 제조 변경은 안전성 문제로 이어질 수

있다. 이럴 때는 변경이 안전성에 부정적인 영향을 주지 않음을 증명하지 못한다면, 변경 이후 제품이 변경 이전 제품과 동등하다고 볼 수 없다.

Comparability acceptance criteria

동등성 허용 기준

It is not necessary for the measurements of pre- and post-change CQAs to be identical to reach a conclusion of comparability if there is evidence demonstrating that there is no adverse impact of the change on product quality. A comparability acceptance criterion should be defined prior to initiating the comparability study for each CQA determined, through risk assessment, to have a potential to be impacted by the change. For quantitative attributes, a comparability acceptance criterion may be defined as the largest acceptable difference between the pre-change and post-change attribute (an equivalence margin) or as an acceptable range for the post-change attribute (a quality range). In addition to meeting the comparability acceptance criteria, lots used in comparability studies should also meet the established in-process and release acceptance criteria, and, unless otherwise justified, the results should be representative of data (e.g., mean, standard deviations, median) from relevant pre-change historical lots.

변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명하는 증거가 있다면, 동등하다는 결론을 내리는데 변경 전/후 CQA 평가 결과가 동일할 필요는 없다. 동등성 시험 시작에 앞서, 리스크 평가를 거쳐 변경의 영향을 받을 가능성이 있는 것으로 파악된 CQA별로 동등성 허용 기준을 규정한다. 정량적 특성 요소인 경우에는 변경 전/후 특성 요소의 최대 허용 차이(동등성 마진) 또는 변경 이후 특성 요소의 허용 범위(품질 범위)로 동등성 허용 기준을 규정할 수 있다. 동등성 허용 기준 충족 이외에도, 동등성 시험에 사용된 로트가 지정 공정 기준과 승인 시험 허용 기준에 부합해야 하고, 달리 타당성을 제시할 수 없으면 변경 이전 과거 로트의 데이터를 대표하는 결과여야 한다(예, 평균, 표준 편차, 중앙값).

An equivalence approach is often appropriate for evaluating comparability of CQAs when it is important to directly compare the pre- and post-change values and determine whether they are sufficiently similar. For normally distributed data, the equivalence margin should be defined as the maximum acceptable difference in population means.

변경 전/후 값을 직접 비교하고 충분하게 유사한지 판단하는 것이 중요할 때, 동등성 마진 방식이 CQA의 동등성 평가에 적절하다. 정규 분포 데이터인 경우에 집단 평균의 최대 허용 차이로 동등성 마진을 규정한다.

Exceeding this margin would be interpreted as an adverse effect of the post-change manufacturing process on product quality.

이 마진을 초과한다면 변경 이후 제조 공정이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치는 것으로 해석할 수 있다.

A quality range approach evaluates whether the post-change quality results fall within a defined range. This range should often be narrower than the release acceptance criteria for those same quality attributes. The quality range approach can potentially be used for attributes with various risk levels, but higher-risk attributes should be evaluated using the more rigorous equivalence approach. The number of post-change lots sufficient for a comparability study when using the quality range approach will depend on the totality of evidence supporting the lack of adverse effect of the change on product quality. For example, if additional relevant data from other studies (such as impurity clearance studies or other process characterization studies) provide evidence that the manufacturing change does not have an adverse effect on a particular quality attribute, then this may justify the use of a smaller number of post-change lots in the comparability study. Otherwise, you should ensure that the comparability study is designed with sufficient power by calculating the number of post-change lots needed to demonstrate with high confidence that an appropriate proportion of future lots will fall within the quality range.

품질 범위 방식은 변경 이후 품질 평가 결과가 지정 범위 이내인지 평가하는 것이다. 동일한 품질 특성 요소에 대해 설정된 출하 승인 허용 기준보다 더 좁게 범위를 설정한다. 리스크 수준이 다양한 특성 요소에 품질 범위 방식을 적용할 수 있다. 하지만 리스크가 큰 특성 요소는 더 엄격한 동등성 방식으로 평가해야 한다. 품질 범위 방식을 채택하여 동등성 시험을 하는데 충분한 변경 이후 로트의 수는, 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 뒷받침하는 모든 증거를 고려하여 정한다. 예를 들어 다른 시험(예, 불순물 클리어런스 시험이나 기타 공정 특성 평가 시험)에서 추가로 확보된 데이터로 제조 공정이 특정 품질 특성 요소에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명할 수 있다면, 더 적은 수의 변경 이후 로트를 동등성 시험에 사용할 수 있을 것이다. 그렇지 않으면 앞으로 생산되는 로트 가운데 적절한 비율의 로트가 품질 범위 이내임을 높은 신뢰 수준으로 증명하는데 필요한 변경 이후 로트의 수를 계산하여 충분한 검정력을 갖춘 동등성 시험이 되도록 설계해야 한다.

Regardless of the approach used, comparability acceptance criteria should ideally be based

on understanding the potential effect of the attribute on the safety and effectiveness of the product, and not based solely on statistical analysis of historical data from the pre-change product. If there is clinical or manufacturing experience supporting the differences in CQAs that negatively and/or positively impact product quality, you should use this information to select appropriate quality ranges or equivalence margins for your comparability study. If instead you are using statistical analysis of historical data to define comparability acceptance criteria (e.g., based on standard deviation), you should justify how your statistical-based acceptance criteria are adequate to ensure the safety and effectiveness of the post-change product (i.e., justify how your statistical-based parameter is relevant to a biologically meaningful difference).

어떤 방식을 채택하건, 변경 이전 제품의 과거 데이터를 통계적으로 분석한 것에만 의존하지 않고, 해당 특성 요소가 제품 안전성 및 유효성에 미칠 영향에 대한 이해를 바탕으로 동등성 허용 기준을 설정하는 것이 이상적이다. 제품 품질에 부정적이거나 긍정적인 영향을 주는 CQA의 차이에 대한 임상 경험이나 제조 경험이 있다면, 이 정보를 활용하여 동등성 시험에 적용할 적절한 품질 범위나 동등성 마진을 설정한다. 그렇지 않고 과거 데이터의 통계 분석 결과를 토대로 동등성 허용 기준을 설정한다면(예, 표준 편차), 변경 이후 제품의 안전성과 유효성을 확인하는데 통계 기반 허용 기준이 적절함을 타당하게 증명할 필요가 있다(통계 기반 파라미터가 생물학적으로 유의미한 차이와 어떻게 관련이 있는지 타당하게 설명).

Please refer to section V.E of this guidance regarding statistical analysis of comparability study results.

동등성 시험 결과의 통계 분석에 관한 이 가이드 문서의 섹션 V.E를 참조한다.

C. 분석 방법(Analytical Methods)

Interpretation of comparability test results depends on the suitability of the analytical methods used. For example, using an imprecise, insensitive, or inconsistent method in a comparability study can invalidate the conclusions of the study. We recommend that you provide a tabular listing of the analytical methods and testing sites used in the comparability study. If method descriptions, qualification studies, or validation studies are provided elsewhere in your application, you may refer to them. For comparability studies of investigational products, all release assays used to demonstrate comparability should be qualified or validated, depending on the phase of clinical study. Assays used for extended characterization do not necessarily

need to be qualified, but they should be scientifically sound and fit for their intended use, be sufficiently precise to detect meaningful differences in product quality, and provide results that are reliable. If not described elsewhere, you should describe sample acquisition (e.g., process step, sample volume, storage temperature) and justify any differences in acquiring samples from the pre-change and post-change manufacturing processes.

동등성 시험 결과의 해석은 분석 방법의 적합성에 달렸다. 예를 들어 정밀성, 민감성 또는 일관성이 없는 분석 방법을 동등성 시험에 사용하면, 동등성 시험의 결론이 인정되지 못할 수 있다. 동등성 시험에 사용한 분석 방법과 시험 시설을 표 형식으로 정리하여 제출할 것을 권고한다. 분석 방법, 적격성평가 시험 또는 밸리데이션 시험 정보를 신청 문서의 다른 곳에 기술한다면, 해당 부분을 참조 표기할 수 있다. 임상 시험 의약품의 동등성 시험인 경우, 임상 시험 단계에 따라 동등성 증명에 사용한 모든 출하 승인 시험법의 적격성평가 또는 밸리데이션을 해야 한다. 확대 특성 평가에 사용되는 분석법은 적격성평가가 필요하지 않을 수 있으나, 과학적으로 타당하고 예정 용도에 적합하며, 제품 품질의 유의미한 차이를 감지하기에 충분한 정밀성을 갖추고, 믿을 수 있는 결과를 생산해야 한다. 다른 곳에서 관련 정보를 기술하지 않았다면, 검체 획득 방법(예, 공정 단계, 검체량, 보관 온도)을 기술하고, 변경 전/후 제조 공정에서 검체 획득 방법의 차이를 타당하게 설명해야 한다.

FDA has issued guidance providing general guiding principles to assist applicants with assay validation (Refs. 13, 14). Some of the challenges with validation of assays for CGT products are highlighted below:

FDA는 신청업체를 지원하기 위하여 분석법 밸리데이션과 관련된 기본 원칙에 관한 가이드 문서를 발행했다(참고 문헌 13, 14). CGT 제품의 분석법 밸리데이션과 관련된 주요 문제를 아래에서 설명한다.

Analytical Method Precision

분석 방법 정밀성

Small changes in an attribute can sometimes have a profound impact on the quality of CGT products. However, measuring such small changes can be challenging when the analytical methods are not precise. Therefore, it is especially important that the analytical methods used to assess the effect of manufacturing changes on product quality and process control are sufficiently precise. For example, if a 5% change in a particular cell marker represents a meaningful difference in product quality, then a flow cytometry assay with an intermediate precision of 20% coefficient of variation would not be adequate for evaluating whether there

is a meaningful difference in that attribute between the pre-change and post-change products. 특성 요소의 작은 변화가 CGT 제품의 품질에 상당한 영향을 미칠 수 있다. 하지만 분석 방법이 정밀하지 않으면, 그와 같은 작은 변화를 평가하기 어려울 수 있다. 그러므로 제조 변경이 제품 품질과 공정 관리에 미치는 영향을 평가하기 위한 분석 방법은 충분한 정밀성을 갖추는 것이 특히 중요하다. 예를 들어 특정 세포 마커의 5% 변화가 제품 품질의 유의미한 차이에 해당된다면, 실험실내 정밀성이 20% CV인 유세포 분석 방법은 변경 전/후 제품의 이 특성 요소가 유의미한 차이를 보이는지 평가하는데 적절하지 않을 것이다.

Consistent Method Performance

분석 방법 성능의 일관성

Analytical methods are often changed, added, or transferred to a new facility over the course of a CGT product lifecycle because of advancing technology and/or increasing understanding of MOA. To provide the most readily interpretable data for a comparability study, we recommend that you perform side-by-side testing⁹ of pre-change and post-change product attributes or analyze all samples using the same analytical method performed at the same testing facility. Reference material should also be used, if available.

기술 발달 및/또는 MOA에 대한 이해 증가 때문에 CGT 제품 라이프사이클 동안 분석 방법을 변경하거나 추가하거나 새로운 시설로 이전할 수 있다. 동등성 시험에서 가장 용이하게 해석 가능한 데이터를 확보하려면, 변경 전/후 제품의 특성 요소를 나란히 시험하거나 동일 시험 시설에서 동일한 분석 방법으로 모든 검체를 분석할 것을 권고한다. 가능한 경우에는 참조 물질도 사용한다.

At all stages of the product lifecycle, when changing an assay or transferring an assay to a new testing facility, you should perform a risk assessment for the assay change to determine if there is a potential impact on evaluation of product quality, including evaluations conducted in comparability studies. For example, a change to an ELISA kit from a manual to an automated method could result in meaningful differences in sensitivity or precision. The equivalence of the old and new assays should be evaluated by testing identical samples with each assay. Similarly, when using multiple facilities to perform the same assay, a method transfer study

⁹ In this guidance, side-by-side testing, also often referred to as "head-to-head" testing, means testing of the pre- and post-change samples in the same experiment.

이 문서에서 "나란히" 시험 또는 "일대일" 비교 시험은 동일 실험에서 변경 전/후 검체를 시험하는 것이다.

should be performed to ensure reproducibility, and the assays should include identical samples or common reference materials to ensure consistent assay readouts. Additional assay qualification or validation may also be warranted after transferring an assay to a new facility (Ref. 13).

제품 라이프사이클 단계 가운데 언제든지 분석 방법을 변경하거나 새로운 시험 시설로 분석 업무를 이전하려면, 분석 관련 변경에 대하여 리스크 평가를 실시하여, 동등성 시험 시에 실시하는 평가를 포함해 제품 품질 평가에 미칠 영향을 확인해야 한다. 예를 들어 ELISA 시험법을 수동 방법에서 자동 방법으로 변경한다면, 민감성이나 정밀성이 유의미하게 차이 날 수 있다. 동일한 검체를 각 분석 방법으로 시험하여, 기존 분석 방법과 새로운 방법의 동등성을 평가한다. 마찬가지로 여러 시설에서 동일한 분석 업무를 수행한다면, 분석법 이전 시험을 실시해 재현성을 확인하고, 동일한 검체나 공통 참조 물질을 이용해 분석하여 분석 결과의 일관성을 평가해야 한다. 새로운 시설로 분석법을 이전한 이후에는 추가적인 분석법 적격성평가나 밸리데이션이 필요할 수도 있다(참고 문헌 13).

D. 결과(Results)

For each product attribute and process parameter assessed, we recommend that the results for each lot and the corresponding lot numbers be provided in a tabular format, together with tables that list summary statistics for the data alongside the predefined study acceptance criteria. When appropriate, we recommend that you also display data in a graphical format. We recommend that you describe and analyze any differences in the study data between the pre-change and post-change products. Any deviations from pre-established procedures should be described and justified.

제품 특성 요소와 공정 파라미터별로 각 로트의 결과와 해당 제조 번호를 표 형식으로 정리할 것을 권고한다. 또한 사전에 정해 놓은 시험 허용 기준과 함께, 데이터의 통계 요약 자료도 표로 정리한다. 적절한 경우에는 그래프 형식으로 데이터를 표시한다. 변경 전/후 제품의 시험 데이터 차이를 기술하고 분석할 필요가 있다. 사전에 설정했던 절차를 벗어난 일탈 사항도 기술하고 타당성을 제시한다.

E. 통계(Statistics)

When designing comparability studies for CGT products, appropriate statistical methods should be used to determine if the pre- and post-change products are comparable. The statistical methods should be defined in the comparability protocol before executing the

comparability study. Selection of a statistical approach to demonstrate comparability of pre- and post-change products can be challenging when there are only a limited number of samples, when quality attributes are highly variable, or when the data is not normally distributed.

CGT 제품의 동등성 시험을 설계할 때, 적절한 통계 방법을 사용하여 변경 전/후 제품이 동등한지 판단해야 한다. 동등성 시험을 실행하기 전에 통계 방법을 동등성 프로토콜에 규정한다. 표본 수가 많지 않거나, 품질 특성 요소의 변동성이 크거나, 데이터가 정규 분포를 나타내지 않을 때는, 변경 전/후 제품의 동등성을 증명하기 위한 통계 방법의 선정이 쉽지 않을 수 있다.

We recommend that you consult with a statistician before discussing the study design and statistical approach with FDA. In general, there could be multiple appropriate statistical methods that may be used to evaluate whether data from the post-change product are within predetermined acceptable limits. To avoid errors in the design and analysis of comparability studies, a careful consideration of fundamental statistical concepts is important. For example: 시험 디자인과 통계 방법을 FDA와 협의하기 전에 통계 전문가와 상의할 것을 권고한다. 일반적으로 변경 이후 제품의 데이터가 사전 설정 허용 기준 이내인지 평가하는데 활용할 수 있는 적절한 통계 방법이 많다. 동등성 시험 디자인과 데이터 분석 시의 오류를 피하려면, 다음 예와 같이 근본적인 통계 개념을 신중하게 고려하는 것이 중요하다.

- Some statistical methods may be inappropriate for a given comparison due to invalid assumptions, a need for a very large number of samples, high variability in sample data, or limited information about the population distribution. For example, parametric tests that assume a normal population distribution should not be used if the data are not normally distributed. When justified, data transformation could be useful to meet the assumption of data normality. You should describe the statistical method, justify the assumptions of the statistical approach, justify the acceptance criteria selected, and discuss limitations. Different statistical methods may be used within the same study to analyze different CQAs, if the CQAs differ in their underlying distribution (e.g., normal vs. binomial).

유효하지 않은 가정, 매우 많은 표본의 필요성, 검체 데이터의 높은 변동성, 또는 집단 분포에 대한 제한된 정보 때문에, 일부 통계 방법은 특정 비교 분석에 적절하지 않을 수 있다. 예를 들어 데이터가 정규 분포를 나타내지 않으면, 정규 집단 분포를 가정한 비모수 검정 방법을 사용할 수 없다. 타당성이 있으면, 데이터 정규성 가정에 맞춰

데이터를 변환하는 것도 도움이 될 수 있다. 통계 방법을 기술하고, 통계 방법의 가정을 타당하게 설명하며, 선택한 허용 기준의 타당성을 제시하고, 한계를 설명해야 한다. CQA의 분포 특성이 다르면(예, 정규 분포 vs. 이항 분포), 동일한 시험에서 CQA별로 다른 통계 방법을 적용할 수 있다.

- The variability of a statistic is determined by the spread of its sampling distribution. Having only a small number of lots can lead to greater sampling variability, which can significantly reduce the statistical power. Therefore, the appropriate number of lots should be considered early, as the lack of sufficient numbers of samples may impede comparability analysis and implementation of manufacturing changes, especially during late-stage development and after licensure.

표본 분포의 스프레드로 통계량의 변동성을 평가한다. 로트 수가 적은 경우에는 표본 변동성이 더 크고, 통계적 검정력이 유의미하게 감소될 수 있다. 그러므로 충분한 수의 표본을 갖추지 못하면 특히 후기 개발 단계와 허가 이후에 동등성 분석과 제조 변경 추진이 저해될 수 있으므로, 적절한 로트 수를 조기에 고려해야 한다.

- As described in section V.C of this guidance, it can be difficult to evaluate the comparability of an attribute when using an assay that has poor precision. In such situations, an alternative to improving the precision of the assay would be to reduce measurement uncertainty by performing the assay multiple times independently for each lot and reporting the mean value. Such an approach will improve the statistical power of the comparability analysis for that attribute. It is important to note that the mean of the assay results for each lot should be treated as a single data point when analyzing comparability; it is inappropriate to treat each individual assay result as an independent data point in the comparability analysis.

이 가이드 문서의 섹션 V.C에 기술했듯이, 정밀성이 부실한 분석 방법을 사용한다면 특성 요소의 동등성을 평가하기가 어려울 수 있다. 이러한 경우에는 분석 방법의 정밀성 개선 대신, 로트별로 독립적으로 여러 차례 분석하고 평균값을 보고하는 식으로 측정 불확도를 낮추는 방법이 있다. 이와 같은 방식은 해당 특성 요소에 대한 동등성 분석의 통계적 검정력을 개선할 수 있다. 로트별 분석 결과 평균을 단일 데이터 포인트로 취급하여 동등성을 분석하는 것이 중요하다. 동등성 분석 시에 각 분석 결과를 독립적인 데이터 포인트로 취급하는 것은 적절하지 않다.

- For studies that compare two cellular manufacturing processes using split-donor starting

material, the product data from each donor are paired. In such cases, you should select a statistical test suitable for analysis of the difference between paired data, rather than a test that assumes an independent data structure.

기증자 출발 물질 분할 시험 방식으로 2개 세포성 제조 공정을 비교하는 시험인 경우, 기증자별 제품 데이터를 대응 표본 방식으로 분석한다. 이때 독립적 데이터 구조를 가정한 검정 방법보다는, 대응 표본 데이터 사이의 차이를 분석하는데 적합한 통계 검정 방법을 선정한다.

- The absence of a statistically significant difference between the pre- and post-change products (e.g., $p\text{-value} > 0.05$) does not demonstrate comparability. For example, using a two-sample t-test is not appropriate for comparability claims when the null hypothesis is that the means of CQAs of pre- and post-change products are equal, and the alternative hypothesis is that they are different. In other words, failing to reject this null hypothesis is not the same as showing equivalence.

변경 전/후 제품 사이에 통계적으로 유의미한 차이가 없음(예, $p\text{-값} > 0.05$)이 동등성을 증명하지 못한다. 예를 들어 변경 전/후 제품의 CQA 평균값이 동일하다는 것이 귀무 가설이고, CQA 평균값이 다르다는 것이 대립 가설인 경우, 2표본 t-검정은 동등성을 주장하는데 적절하지 않다. 달리 말하면, 이 귀무 가설이 기각되지 않은 것이 동등성 증명과 동일한 것은 아니다.

- To evaluate equivalence, you may consider calculating an appropriate confidence interval for the difference between the pre- and post-change data, and conclude equivalence if this confidence interval is within the equivalence margin. When the CQA of interest is a mean value, you may consider using the 'Two-One-Sided Tests procedure' (TOST) or other appropriate statistical method to establish comparability. For some attributes (e.g., impurity, viability), it may be possible to demonstrate that the manufacturing change has no adverse effect on product quality using a one-sided statistical comparison, such as non-inferiority testing or other appropriate method.

동등성 평가 시에 변경 전/후 데이터의 차이에 대하여 적절한 신뢰 구간을 계산하는 것을 고려할 수 있다. 그리고 이 신뢰 구간이 동등성 마진 이내이면 동등하다고 결론을 내릴 수 있다. 관심 대상 CQA가 평균값이면, TOST 또는 다른 적절한 통계 방법으로 동등성을 확립하는 방안을 고려할 수 있다. 비열등성 검정 같은 단측 통계 비교 방법이나 다른 적절한 방법으로 제조 변경이 제품 품질에 부정적인 영향을 미치지 않음을 증명할 수 있는 특성 요소(예, 불순물, 활성)도 있다.

- If the lots selected for the comparability study are not representative of your typical manufacturing process, the corresponding results will have limited meaningful interpretation, regardless of the particular statistical methodology applied. You should justify your selection of comparability lots and (if applicable) the cellular source material used to produce those lots.

동등성 시험용 로트가 일반적인 제조 공정을 대표하지 못하면, 어떤 통계 방법을 사용해도 결과를 유의미하게 해석하기 어려울 것이다. 동등성 로트 선정과 (해당되는 경우) 동등성 로트 생산에 사용된 세포 기원 물질 선정의 타당성을 제시해야 한다.

VI. 조직 공학 의료 제품과 관련된 특별 고려 사항(SPECIAL CONSIDERATIONS FOR TISSUE-ENGINEERED MEDICAL PRODUCTS)

Tissue-engineered medical products (TEMPs)¹⁰ commonly incorporate viable cells and scaffolds, with cells either seeded onto the scaffold's surface or embedded within the scaffold. Oftentimes, TEMPs are intended to mimic the in vivo cellular microenvironment. Although manufacturers are gaining experience with these products, there is generally still limited understanding regarding product quality, interactions between the cells and scaffolds in vitro (e.g., maturation), interactions of the DP with the host environment (e.g., remodeling), and sensitivity of TEMPs to manufacturing changes. For these reasons, manufacturing changes to TEMPs pose additional unique challenges, as changes may impact the cells, the scaffold and/or the combined cell-scaffold product in ways that are not readily anticipated or detectable based on current measurement technologies.

TEMP는 일반적으로 활성 세포와 스캐폴드로 구성되며, 세포를 스캐폴드 표면에 접종하거나 스캐폴드 내부에 내재화시킨다. 체내 세포성 미세 환경을 모의한 TEMP도 있다. 이와 같은 제품과 관련된 제조업체의 경험이 축적되고 있지만, 일반적으로 제품 품질, 세포와 스캐폴드 사이의 체외 상호작용(예, 성숙), DP와 숙주 환경의 상호작용(예, 리모델링), 제조 변경에 대한 TEMP의 민감성과 관련된 이해가 여전히 제한적이다. 이러한 이유에서 TEMP 제조 변경은 현 평가 기술로 용이하게 검출하거나 예상할 수 없는 방식으로, 세포, 스캐폴드 및/또는 세포-스캐폴드 결합 제품에 영향을 줄 수 있으므로, TEMP 제조 변경 시에는 쉽지

¹⁰ For the purposes of this guidance, TEMPs are limited to products that consist of living cells combined with a scaffold or substrate regulated under section 351 of the PHS Act. 이 가이드 문서에서 TEMP는 PHS법 섹션 351에 따라 규제되는 기질이나 스캐폴드와 결합된 살아있는 세포로 구성된 제품에 국한된다.

않은 독특한 문제를 추가로 고려해야 한다.

We recommend that you conduct a thorough risk assessment that considers the potential effects of the change on each component (e.g., cells, scaffold) and on the final cell-scaffold construct. The risk assessment should determine whether a comparability study is necessary to evaluate any potential impact of the change on product quality and whether this comparability study should evaluate the cells, scaffold, cell-scaffold intermediate(s), and/or the cell-scaffold DP.

각 구성 요소(예, 세포, 스캐폴드)와 최종 세포-스캐폴드 구성물에 변경이 미칠 영향을 고려하여 철저하게 리스크 평가를 할 것을 권고한다. 리스크 평가 결과를 토대로, 변경이 제품 품질에 미칠 영향을 평가하기 위한 동등성 시험이 필요한지, 이 동등성 시험 시에 세포, 스캐폴드, 세포-스캐폴드 중간체, 및/또는 세포-스캐폴드 DP를 평가해야 하는지 결정한다.

When assessing manufacturing changes to TEMPs, you should consider scaffold characteristics, including but not limited to the scaffold source (e.g., natural or synthetic), density, shape, mechanical and physicochemical properties, interactions with cytokines and growth factors, and capacity for inducing cell signaling pathways (e.g., via mechanotransduction). Similarly, you should consider relevant cell characteristics, including but not limited to cell morphology, density, aggregation, growth, viability, and the relevant biological function(s) for the proposed specific indication. Both manufacturing changes introduced before combining the cells and scaffold and manufacturing changes introduced after combining the cells and scaffold (e.g., changes to the culture conditions, packaging, storage or shipping) may have a significant impact on the overall biological activity and/or performance of the TEMP. Therefore, comparability studies for TEMPs should often include evaluation of the effect on DP quality even when manufacturing changes are made only to the scaffold or to the cells prior to combining these two components.

TEMP 제조 변경을 평가할 때, 스캐폴드 출처(예, 천연 또는 합성), 밀도, 형태, 기계적/이화학적 특성, 사이토카인 및 성장 인자와 상호작용, 세포 시그널 경로 유도 능력(예, 세포 역학 신호 변환)을 포함하되 이에 국한하지 않고, 스캐폴드 특성을 고려해야 한다. 마찬가지로 세포 형태학, 밀도, 응집, 성장, 활성, 특정 적응증과 관련된 생물학적 기능을 포함하되 이에 국한하지 않고, 관련 세포 특성을 고려해야 한다. 세포와 스캐폴드를 결합하기 전에 도입된 제조 변경과 세포와 스캐폴드를 결합한 이후에 도입된 제조 변경(예, 배양 조건, 포장, 보관 또는 운송 변경) 모두 TEMP의 성능 및/또는 전반적인 생물학적

활성에 중대한 영향을 미칠 수 있다. 그러므로 스캐폴드와 세포를 결합하기 이전 단계에서 스캐폴드 또는 세포와 관련된 제조 변경을 추진하더라도, DP 품질에 미칠 영향 평가를 TEMP 동등성 시험에 포함해야 한다.

Furthermore, certain changes may have a significant impact on how the DP behaves after administration in terms of safety and performance, and therefore on product quality. You should, therefore, assess the potential impact of the change on product quality post-administration (e.g., remodeling, degradation). Depending on the outcome of the risk assessment, you may need to evaluate the performance of the TEMP in a physiologically relevant environment to demonstrate comparability. This may involve additional nonclinical studies and/or clinical studies.

더구나 투여 이후에 안전성과 성능 측면에서 DP의 동태에 중대한 영향을 미치고, 그러므로 제품 품질에 중대한 영향을 미치는 변경도 있다. 변경이 투여 이후 제품 품질에 미치는 영향도 평가할 필요가 있다(예, 리모델링, 분해). 리스크 평가 결과에 따라, 생리학적으로 관련된 환경에서 TEMP의 성능을 평가하여 동등성을 증명할 필요도 있다. 이때 비임상 시험 및/또는 임상 시험을 추가로 할 수도 있다.

In general, the need to maintain the integrity and structure of TEMPs may make it difficult to acquire samples for testing and retention. In addition, products that are manufactured in a closed system, such as a bioreactor, could pose additional practical challenges to acquiring samples. Further, the seeding and growth of cells on the scaffold may not be uniform, making it difficult to obtain representative samples. Therefore, it is important to consider these unique challenges in the context of comparability study design, if relevant, surrogate¹¹ TEMPs could be manufactured in parallel during clinical lot production or manufactured during specific production for a comparability study. Such surrogate TEMPs could be particularly useful when destructive sampling is used for testing additional CQAs that are not routinely evaluated for lot release. An alternate approach could include sampling of the incubation media instead of the product itself, when the incubation media can be considered a representative sample of the product for the specific CQAs.

¹¹ For the purposes of this guidance, "surrogate" refers to an additional unit of the drug product that is manufactured in parallel to the clinical product for characterization purposes, which may include destructive testing.

이 가이드 문서에서 "대체물"은 특성 평가(파괴 시험이 포함될 수 있다) 목적으로 임상 제품과 병행하여 제조된 추가 의약품을 의미한다.

일반적으로 TEMP 구조와 완전성을 유지할 필요가 있어, 시험과 보관 용도의 검체를 확보하기 어려울 수 있다. 또한 바이오리액터 같은 폐쇄식 시스템에서 제조된 제품인 경우, 검체 확보가 실무적으로 더 어려울 수 있다. 이외에도 스캐폴드에 제품을 접종하고 증식하는 것이 균일하게 되지 않아, 대표적인 검체를 확보하기가 어려울 수 있다. 그러므로 동등성 시험을 설계할 때는 이와 같은 독특한 문제를 고려하는 것이 중요하며, 관련성이 있을 때는 임상 로트 생산 시에 병행하여 대체 TEMP를 제조하거나 동등성 시험 목적의 생산 기간에 제조할 수 있다. 로트 출하 승인 시에 일상적으로 평가하지 않는 추가 CQA 시험에 검체를 파괴적 방식으로 사용하는 경우에 이러한 대체 TEMP가 특히 유용하다. 특정 CQA 평가 시에 배양 배지가 대표적인 제품 검체로 간주될 수 있으면, 제품 대신 배양 배지를 검체로 채취하여 사용하는 방법도 있다.

VII. FDA와 커뮤니케이션(COMMUNICATION WITH FDA)

We recommend that sponsors and applicants of CGT products prospectively discuss proposed significant manufacturing changes with FDA's Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), particularly when such manufacturing changes would be implemented during later stages of the product lifecycle. Communication with the FDA can be sought either by requesting FDA comment on relevant information submitted in an IND amendment or BLA product correspondence, or through a formal meeting request (Ref. 15). The type of meeting used for such discussions depends on the stage of the product lifecycle and the issues to be considered.

CGT 제품 임상 시험 의뢰자와 신청업체가 중요한 제조 변경을 추진할 때, FDA CBER과 사전에 협의할 것을 권고한다. 이와 같은 제조 변경이 제품 라이프사이클의 후기 단계에서 추진되는 경우에 특히 그렇다. IND 변경 문서 또는 BLA 제품 공문에 기술된 관련 정보에 대한 FDA 의견을 요청하거나 공식 회의 요청 절차를 통해 FDA와 협의할 수 있다(참고 문헌 15). 이와 같은 논의를 위한 회의 종류는 제품 라이프사이클 단계와 검토 대상 주제에 따라 다르다.

VIII. 참고 문헌(REFERENCES)

1. Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management, June 2006, <https://www.fda.gov/media/71543/download>.
2. Guidance for Industry: Q10 Pharmaceutical Quality System, April 2009, <https://www.fda.gov/media/71553/download>.

3. Guidance for Industry: Q8(R2) Pharmaceutical Development, November 2009, <https://www.fda.gov/media/71535/download>.
4. Guidance for Industry: Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic Biotechnology-derived Products, April 1996, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/demonstration-comparability-human-biological-products-including-therapeutic-biotechnology-derived>.
5. Guidance for Industry: Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, June 2005, <https://www.fda.gov/media/71489/download>.
6. Chemistry, Manufacturing, and Controls Changes to an Approved Application: Certain Biological Products; Guidance for Industry, June 2021, <https://www.fda.gov/media/109615/download>.
7. Guidance for Industry: Process Validation: General Principles and Practices, January 2011, <https://www.fda.gov/media/71021/download>.
8. Guidance for Industry: Preclinical Assessment of Investigational Cellular and Gene Therapy Products, November 2013, <https://www.fda.gov/media/87564/download>.
9. Guidance for Industry: M4Q: The CTD – Quality, August 2001, <https://www.fda.gov/media/71581/download>.
10. FDA Guidance for Industry: Comparability Protocols for Postapproval Changes to the Chemistry, Manufacturing, and Controls Information in an NDA, ANDA, or BLA, October 2022, <https://www.fda.gov/media/162263/download>.
11. Guidance for Industry: CGMP for Phase I Investigational Drugs, July 2008, <https://www.fda.gov/media/70975/download>.
12. Guidance for Industry: Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products, January 2011, <https://www.fda.gov/media/79856/download>.
13. Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics; Guidance for Industry, July 2015, <https://www.fda.gov/media/87801/download>.
14. Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology: Guidance for Industry, September 2021, <https://www.fda.gov/media/152208/download>.
15. Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products; Draft Guidance for Industry, December 2017*, <https://www.fda.gov/media/109951/download>.

*When finalized, this guidance will represent FDA's current thinking on this topic.