[Day 1] 9월 30일(월)

이희진 주무관 | 식품의약품안전평가원

[Q2(R2)/Q14] 시험법 밸리데이션 가이드라인(Q2(R2))의 주요 개정사항 및 시험법 개발 가이드라인(Q14)의 이해

Q 1	임상 1상과 2상 단계에서 시험법 validation을 수행할 때 허가 단계와 같이 full validation을 수행해야 하는지, 또는 간소화 가능한지 여부가 궁금합니다.
A 1	ICH Q2 가이드라인은 허가 시 제출되어야 하는 자료를 안내하는 것으로, 임상 개발 단계에서는 가이드라인의 원칙을 적절하게 적용할 수 있습니다. 임상단계별로 요구되는 임상시험용의약품의 시험법 밸리데이션 자료는 '임상시험용의약품의 품질 가이드라인'(민원인 안내서)를 참고하시기 바랍니다.
Q 2	1) 정확성 평가 시 이론값과 측정값은 보고값(예. %area)인지 또는 signal response(예. area)인지? 2) 작업 범위(working range)에서 정확성은 평가되지 않아도 되는지? 3) 단백량 대비 signal response에 대한 calibration model의 적합성 평가(r^2 등)는 기존 가이드라인의 linearlity에 해당하는지, reportable range의 linearlity는 평가되지 않아도 되는지?
A 2	1) 정확성은 알고 있는 양의 분석대상물질이 첨가된 검체에 대한 평균 회수율 또는 평균과 허용된 참값의 차이로 평가합니다. 2) 정확성은 측정항목에 적합한 보고가능 범위에 걸쳐 평가되는 것으로, 보고가능 범위는 검체 준비(예, 희석) 및 선택한 시험방법에 따라 하나 이상의 적절한 작업 범위를 사용하여 결정될 수 있습니다. 일반적으로 작업 범위는 신뢰할 수 있는 결과를 제공하는 분석기기에 제시된 최저 및 최고 검체 농도 또는 순도 수준을 의미합니다. 3) 시험방법의 범위는 시험방법이 적절한 수준의 반응(response), 정확성 및 정밀성을 가지는 최저 결과와 최고 결과 사이의 간격입니다. 시험방법에 따라 분석대상물질의 농도와 반응(response) 사이의 관계는 선형(linear), 비선형(non-linear), 다변량(multivariate) 반응일 수 있다는 것이므로, 농도와 반응 사이의 관계에 적합한 평가방법을 적용하기 바랍니다.

홍혜숙 상무 | 유빅스테라퓨틱스 **[Q2(R2)/Q14] ICH Q2(R2)/Q14 가이드라인 기반 시험방법 밸리데이션 및 시험방법 개발 사례**	
Q 1	반복성을 볼 때, 여러 lot을 평가해야 하는지 혹은 하나의 lot으로 봐도 되는지요?
A 1	반복성은 분석방법에 대한 재현성을 확인하는 시험으로 같은 샘플을 6회 이상 반복했을 때의 정밀성을 확인하는 시험입니다. 그러므로 1lot/ 100% 6회 또는 1lot/3농도 각각 3회의 방법으로 시험하시면 됩니다.
Q 2	디자인스페이스는 생물학적제제 등에서도 적용이 가능한가요? 불가능하다면 AQbD를 적용하여 분석법 개발을 하였을 때 변경 허가에 해당하는 내용을 보고수준으로 낮출 수 있는 장점이 없어지는 것인지 궁금합니다.
A 2	생물학적 제제에도 적용 가능합니다. ICH Q14 ANNEX 13.1.2의 Measurement of Potency for an anti-TNF-alpha Monoclonal Antibody 참고 부탁드립니다.
Kai Yin Po | MSD **[Q5A(R2)] ICH Q5A(R2) 생명공학응용의약품 바이러스 안전성 평가 가이드라인 주요 업데이트 사항**	
Q 1	Are viral safety studies required for Recombinant Gene Product using E. coli? If so, what level of studies are required compared to human/animal cell-derived drugs?
A 1	The ICH Q5A (R2) guideline primarily applies to biotechnology products include biotherapeutics and certain biological products derived from cell lines of human or animal origin (e.g., mammalian, avian, or insect). The guideline is not directly applicable to products from bacterial cells. Animal/human viruses do not replicate in bacteria and using sterile (autoclaved) media provides another barrier for animal/human virus entry. However, materials used at downstream processing or as excipients should be evaluated on their risk for contamination with animal/human viruses. In addition, it is advised to have some safety/control strategy with respect to bacteriophages that could enter the fermenter although these viruses usually do not pose a human health risk.
Q 2	Your opinion on whether the lentiviral vector is classified as a drug substance or raw material when measuring the residual amount of lentiviral vector used in the production of CAR-T or CAR-NK
A 2	When it comes to the specific classification of lentiviral vectors as a drug substance or raw material, the determination may depend on factors such as the intended use, the stage of product development, and the specific regulatory framework in a given jurisdiction. Regulatory authorities provide guidance on

	how to assess and control residual amounts of lentiviral vectors and other raw materials to ensure the safety and quality of the final cell therapy product. Therefore, developers and manufacturers of CAR-T and CAR-NK cell therapies using lentiviral vectors should refer to the relevant guidance documents and engage in early dialogue with regulatory authorities to clarify the classification and control of lentiviral vectors in their specific product development and manufacturing processes.

[Day 2] 10월 1일(화)

강현우 팀장 | 유한화학

[M7(R2)] ICH M7(R2) 가이드라인 주요내용 및 잠재적 니트로사민 불순물 위험성 평가 사례

Q 1	니트로사민 불순물을 여러 균주 (ex. TA98, TA100, TA1535 등)에 서로 다른 감수성을 나타내나요?
A 1	각 균주의 고유한 특성과 니트로사민의 유전독성 메커니즘에 따라, 니트로사민 불순물은 여러 균주에 대해 서로 다른 감수성을 나타낼 수 있습니다. 먼저, 니트로사민 불순물은 각 균주에 따라 다른 반응을 보일 수 있습니다. 예를 들어, TA100의 경우 염기쌍 치환 돌연변이에 민감하고, TA98의 경우, 프레임시프트 돌연변이 검출에 효과적이며, TA1535의 경우, 특정 유형의 염기쌍 치환에 반응 합니다. 이러한 차이는 각 균주의 유전적 배경과 DNA 복구 메커니즘의 차이에서 비롯됩니다. 또한, 각 균주의 고유한 특성이 니트로사민 불순물에 대한 감수성 차이를 유발하게 되는데, 각 균주의 DNA 구조와 복구 메커니즘의 차이가 감수성에 영향을 줍니다. 또한 각 균주마다 니트로사민을 대사하는 능력이 다르며, 이는 감수성 차이로 이어지게 됩니다. 그리고 각 균주는 특정 유형의 돌연변이에 더 민감하게 반응합니다. 예를 들어, TA100은 염기쌍 치환 돌연변이에, TA98은 프레임시프트 돌연변이에 더 민감합니다. 이러한 각 균주의 특성이 감수성 차이를 일으키게 됩니다. 추가적으로, 니트로사민 불순물의 화학적 구조와 특성도 감수성 차이에 영향을 미치게 되는데, 니트로사민의 분자 크기에 따라 세포막 투과성이 달라질 수 있습니다. 또한 니트로사민의 화학적 반응성은 각 균주와의 상호작용에 영향을 줍니다. 그리고 니트로사민이 대사되는 과정에서 생성되는 중간체나 최종 산물의 특성이 감수성에 영향을 줄 수 있습니다.

이경륜 박사 | 한국생명공학연구원

[M12] ICH 약물상호작용 가이드라인의 이해

Q 1	Pharmacogenomics 관련하여, 결국 환자별로, (대상자별로) CYP 발현양이 어떻게 차이가 나는지 확인해야 하는데, (inclusion/ exclusion criteria로 적용한다면) 환자에서 어떤 tool을 이용하여 각 환자별 CYP 발현양을 측정할 수 있는지요? 그리고 weak-moderate -strong(ultra)를 어떤 기준으로 구분해야 하는 것인지요?
A 1	1. 환자별 CYP 발현양 측정 방법: 임상에서는 실제로 발현양을 측정하기보다 유전자서열을 sequencing해서 활성정도를 예측합니다. DNA는 보통 혈액에서 채취하며 타액을 이용하는 경우도 가끔 있지만 어차피 임상시험 피험자 적격성 여부 평가를 위해 혈액채취를 기본적으로 하므로 임상시험환경에서는 혈액으로부터 채취하는 것이 일반적이라고 보시면 됩니다. 2. Weak/moderate/strong 구분기준: CYP 대사효소의 활성에 대한 질문으로 이해됩니다. 보통 poor metabolizer/intermediate metabolizer/normal metabolizer/extensive metabolizer/ultrarapid metabolizer 등으로 구분하는데 (isozyme 별로 일부 카테고리 없거나 통합될 수 있음) 이것은 이미 각 isozyme 별로 어떤 genetic variant가 있을 때 어느 카테고리로 구분하는지가 어느 정도 알려져 있습니다. 아래는 CYP2C9의 예시니 참고하시기 바랍니다. (출처: https://www.uspharmacist.com/article/cyp2c9-polymorphism-and-use-of-oral-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs)