

附件 1

细胞治疗药品药学变更研究与评价技术指导原则 (征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2025 年 6 月

目录

一、前言	1
二、适用范围	2
三、一般原则	3
(一) 基本原则	3
(二) 细胞治疗药品变更研究的特殊性	5
1、统筹性规划、前瞻性计划	5
2、细胞样品异质性和稀缺性的研究策略	6
3、全生产流程变更风险评估及控制	7
四、药学可比性研究技术要求	9
(一) 生产工艺可比性研究	11
1、生产用原材料变更可比性研究	12
2、工艺变更可比性研究	12
3、生产模式及产能变更研究	14
4、自体细胞治疗药品的变更研究	14
(二) 质量可比性研究	15
1、质量研究	15
2、质量标准	16
3、分析方法	18
4、质量可比性研究结果	20
(三) 稳定性可比性研究	21
五、其他方面的考虑	22

六、参考文献	24
附件：自体细胞治疗药品上市后阶段不同类别变更举例	26

1 一、前言

2 随着细胞治疗领域技术的发展和研究经验的逐步积累，
3 全球范围内细胞治疗药品的研发和申报数量不断增加。按照
4 药品研发的规律，在临床试验期间和上市后阶段，细胞治疗
5 药品可能由于提升产品质量、扩大生产产能、降低生产成本
6 等原因发生一系列药学变更。与传统生物制品不同，细胞治
7 疗药品结构设计及细胞组成多样、生产工艺复杂、质量属性
8 表征手段有限、技术更新迅速，质量属性与临床安全性、有
9 效性的相关性仍在探索中，因此细胞治疗药品变更的风险评
10 估、变更分类、研究方案设计和实施等均存在较大挑战。

11 为指导申请人/持有人科学地开展细胞治疗药品药学变
12 更研究，规范细胞治疗药品全生命周期的研究与管理，根据
13 《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》和《药
14 品上市后变更管理办法（试行）》等相关规定和要求，制定本
15 技术指导原则。

16 由于细胞治疗药品的变更研究与其他生物制品存在一
17 定差异，本指导原则基于当前的科学认知，结合细胞治疗药
18 品的特性，重点从药学研究的角度阐述变更研究的基本考虑，
19 主要用于指导申请人/持有人开展临床试验至上市后阶段的
20 药学变更研究。本指导原则不具有强制性，若有可替代或适
21 用的其他研究方法，或有不适用的内容，申请人/持有人可提
22 供相应说明及相关替代研究的支持理由和依据。本指导原则

23 为细胞治疗药品药学变更研究的一般性技术要求，仅反映现
24 阶段的认知和观点，随着技术的发展、认知的深入和经验的
25 积累，本指导原则内容后续将逐步修订和完善。

26 二、适用范围

27 本指导原则所述的细胞治疗药品是指源自人体（自体/异
28 体）细胞或人源细胞系的细胞，经过体外操作，再输入或植
29 入到患者体内，通过调节细胞的活性、免疫学特性和代谢状
30 态，和/或通过体内细胞替换和功能重建发挥作用的药品。例
31 如嵌合抗原受体 T 细胞（Chimeric Antigen Receptor T-Cell,
32 CAR-T）、肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor Infiltrating Lymphocyte,
33 TIL）、胰岛细胞、软骨细胞、干细胞及其衍生细胞等。结合
34 现阶段细胞治疗药品药学变更研究和审评经验，本指导原则
35 正文部分示例和附件内容主要针对自体细胞治疗药品，对于
36 间充质细胞、通用 CAR-T 细胞、成体干细胞等其他异体细胞
37 治疗药品，经评估也可适当参考。对于细胞与非细胞成分的
38 组合产品，细胞衍生产品如细胞外囊泡、细胞裂解物、灭活
39 细胞等，其细胞部分的药学变更研究也可能适用于本指导原
40 则。

41 本指导原则不适用于输血用的血液成分，已有规定的、
42 未经体外处理的造血干细胞移植，生殖细胞，以及由细胞组
43 成的组织、器官类产品等。

44 从根本上改变药品设计或性质的变更不包括在本指导

45 原则的适用范围内，例如同种异体变更为自体供体、脂肪来
46 源细胞变更为脐带来源细胞等关键细胞起始物料的变更)；
47 活性成分细胞类型的变更（如 CD4⁺T 细胞变更为 CD8⁺T 细
48 胞)；目的基因序列的变更或目的基因的添加（如嵌合抗原受
49 体的细胞外靶抗原结合结构域的变更）等。

50 三、一般原则

51 （一）基本原则

52 申请人/持有人是变更管理的责任主体，对变更研究及研
53 究结果的评估负责。鼓励申请人/持有人通过工艺优化持续提
54 高产品的质量和安全性，同时证明变更对产品的安全性、有
55 效性和质量可控性无不良影响。

56 在遵循生物制品变更研究一般规律的基础上，需在充分
57 考虑细胞治疗药品特殊性的基础上，开展相应的变更研究。
58 基于细胞治疗药品技术迭代和研发流程的特点，鼓励申请人
59 /持有人基于“质量源于设计”的研发理念，探索生产模式、生
60 产用物料和生产工艺等各个药学方面对产品质量和安全性的
61 影响。在早期研发阶段探索并逐步明确产品的关键质量属
62 性，有利于更深入地理解产品质量属性与临床安全性、有效
63 性的相关性，也有利于评估变更对产品质量的可能影响。在
64 关键质量属性、临床有效性不明确的情况下，建议对生产工
65 艺进行全过程控制。工艺优化过程中，鼓励申请人/持有人采
66 用安全性更高的原材料和更安全的基因修饰系统，开发密闭

67 或半密闭的制备工艺，提高质量标准，优化分析方法等。基
68 于细胞治疗药品的特殊性和变更研究的复杂性，建议在研发
69 期间提早制定变更研究的研发计划和策略，减少非预期变更
70 对产品研发进程的影响。随着研发数据的不断积累，持续修
71 订和完善变更研究计划。

72 考虑到细胞治疗药品的工艺特点、起始原材料的变异性和
73 和现有科学认知的局限性等方面，原则上，应在确证性临床
74 试验开始前完成重大药学变更，锁定生产工艺，使确证性临
75 床试验阶段的场地、产能、工艺、物料、检测、质量等方面
76 与商业化生产密切衔接。一般不建议在确证性临床试验完成
77 后实施药学重大变更，如有充分理由确需发生，应开展充分
78 的可比性研究，并鼓励与监管机构进行沟通交流。

79 根据细胞治疗药品变更所处研究阶段的不同和药学变
80 更情况的差异，相应的技术要求有所不同。如临床试验期间
81 发生的药学变更，其研究与评估的重点为变更对受试者安全
82 的影响和对临床有效性分析的影响，根据评估结果可提出补
83 充申请，批准后实施，或经评估后直接实施并在研发期间安
84 全性更新报告中报告。考虑到细胞治疗药品的复杂性，鼓励
85 收集更多变更后样品的临床试验数据以评估变更的影响。上
86 市后的药学变更，按照药学变更可能对细胞治疗药品安全性、
87 有效性和质量可控性的影响和程度，分为重大变更、中等变
88 更、微小变更，并可根据规定的路径进行申报、备案或报告。

89 本指导原则的附录例举了自体细胞治疗药品部分上市后药
90 学变更事项，基于科学和风险评估界定了具体变更事项的类
91 别，供申请人/持有人参考。

92 变更可比性研究是递进式的研究，目前细胞治疗药品的
93 关键质量属性仍在不断完善中，其与体内安全性和有效性之
94 间的相关性尚需积累更多研究数据。申请人/持有人应根据当
95 下的科学认知、生产经验、平台知识等，系统性地评估拟引
96 入药学变更的风险并制定相应的风险控制措施，以保障产品
97 质量不受影响。当药学可比性研究数据显示变更前、后产品
98 的质量属性存在差异，且基于现有科学认知认为该差异可能
99 对产品安全性、有效性有潜在影响，或者评估认为药学变更
100 存在较大风险或不确定性，质量研究手段尚无法充分评估变
101 更前后的可比性时，都可能需要进行非临床试验和/或临床的
102 桥接研究。

103 (二) 细胞治疗药品变更研究的特殊性

104 1、统筹性规划、前瞻性计划

105 细胞治疗药品的活性成分通常为高度“个性化”和“异质
106 性”的活细胞，生产工艺涉及细胞采集、分离纯化、扩增、活
107 化或基因修饰等复杂操作，中间产品的质量处于动态变化中，
108 工艺变更对细胞质量的影响往往难以预测。相对于生产用物
109 料质量控制、工艺及产品质量研究等方面较为成熟的传统生
110 物制品，细胞治疗药品生产使用的设备设施、耗材、原材料、

111 生产工艺和分析方法等的变更均可能更大程度地影响生产
112 工艺和/或药品质量。同时，由于该类药品的质量分析手段不
113 仅受到细胞相关分析技术的限制，而且与工艺变更相关性关
114 联的药品质量属性往往需要进一步确认或重新识别，当药学
115 变更风险较大时，仅采用有限的质量分析手段完成的质量可
116 比性研究往往很难确定变更前后细胞样品的可比性，还可能
117 需要重新验证产品的安全性和有效性。随着技术的发展，新
118 型的基因修饰系统及修饰工艺逐渐应用于细胞治疗药品的
119 制备，自动化生产设备和新型在线过程控制分析等创新技术
120 的快速应用可能为变更研究引入较多未知的风险因素。

121 基于细胞治疗药品变更研究的特殊性和复杂性，建议在
122 研发期间对可能发生的药学变更进行预判，提早制定药学变
123 更研究的研发计划和策略，减少非预期变更对研发进程的影
124 响。随着研发数据的不断积累，持续修订和完善变更研究计
125 划。对于上市后变更，建议结合细胞治疗药品持续改进、产
126 品供应等需求总体布局、统筹推进各类药学变更，合理制定
127 变更研究策略并拟定科学的风险控制措施，从而更前瞻性地
128 管理细胞治疗药品全生命周期的药学变更。

129 **2、细胞样品异质性和稀缺性的研究策略**

130 细胞治疗药品的质量属性容易受到细胞本身的生物学
131 变异性影响，供者的个体差异对细胞产品质量属性、安全性
132 或有效性的影响可能大于生产工艺变更相关变化的影响。对

133 于自体细胞治疗药品，大部分供者细胞将用于产品制备，可
134 用于变更研究的样品稀缺，需要拟定相应的变更可比性研究
135 方案。该类药品研发各阶段难以建立标准品/对照品，需要结
136 合分析方法研究等充分评估细胞样品纯度、生物学活性等检
137 测结果的准确性。因此申请人/持有人在制定可比性研究策略
138 时应深入探索，尽可能考虑供者细胞个体间的差异、原材料
139 的质量变异性、工艺研究模型的代表性，并基于科学认知，
140 选择与变更更为相关的质量属性，包括并不限于生物学属性，
141 必要时应关注更有代表性的拓展表征属性等，在完善相关方
142 法学验证的基础上，开展充分的可比性研究。

143 考虑到起始细胞原材料的稀缺性和质量变异性，经评估
144 细胞治疗药品的变更研究通常可以采用具有代表性的替代
145 样品（如健康供者样品）进行。为了降低起始细胞原材料的
146 异质性对变更研究的影响，细胞治疗药品的可比性研究常采
147 用相同供者来源的起始细胞等分（**split-based approach**）进行
148 头对头可比性研究。可比性评估时，可考虑结合变更程度、
149 研究阶段和统计学效力等合理设定研究用批次数量，并相应
150 采用配对检验等统计学方法进行统计分析。

151 **3、全生产流程变更风险评估及控制**

152 细胞治疗药品的变更风险分析可能受限于当前研发阶
153 段有限的研究数据、生产经验以及科学认知等，存在较大不
154 确定性。例如细胞不能耐受终端灭菌、病毒灭活处理，变更

155 无菌控制措施可能直接影响微生物安全性，需进行充分的风
156 险评估。细胞治疗药品的制备工艺复杂，相关变更可能永久
157 改变细胞的质量特性（如 T 细胞耗竭状态、干细胞分化能力
158 或成瘤性改变等），并与安全性、有效性密切相关。细胞治疗
159 药品通常对贮存和操作条件敏感，细胞活率或生物学活性可
160 能随着贮存时间延长急剧下降，涉及中间产物储存、容器封
161 闭系统、成品储存、运输及使用条件等方面的变更均可能影
162 响产品质量和稳定性。考虑到相关认知仍处于逐步积累过程
163 中，对于变更的影响往往难以预测，因而对变更的风险评估
164 和控制更具挑战性。

165 因此申请人/持有人必须具备足够的细胞治疗药品知识
166 积累，具备风险识别、风险评估和风险管控的能力。风险评
167 估方面，除了评估细胞治疗药品变更事项本身潜在的风险，
168 还应考虑执行变更中伴随的不确定风险。基于细胞治疗药品
169 药学变更的影响因素及范围，申请人/持有人应尽可能基于科
170 学理论或实验数据全面评估变更的风险，并适当的覆盖可比
171 性研究的深度以及范围，开展“全过程”药学可比性研究。
172 如适用，建议变更研究中深入开展生产原材料对比研究、各
173 工艺阶段中间产品对比研究和细胞产品质量对比研究等，或
174 根据变更风险评估设计可比性研究方案，以保障变更前后的
175 产品质量具有可比性。制定风险控制措施时，建议考虑在预
176 防性措施失效的情况下，现有的质量控制策略是否可以及时

177 监测不良信号的发生，并具备快速反馈不良信号的机制，同
178 时也应关注新的风险控制手段是否会引入额外的产品质量
179 风险。

180 四、药学可比性研究技术要求

181 药学可比性评估的目的在于确认生产工艺变更前后的
182 产品的质量是否具有可比性。可比性研究的范围以及深度应
183 基于现有的科学理解以及风险评估结论等合理制定，同时也
184 应该关注细胞层面可比性研究的受限因素。

185 变更可比性研究策略的制定应基于全方位的差异分析
186 及风险评估，需仔细分析变更事项对生产工艺和产品质量可
187 能造成的影响，并结合生产经验以及对变更事项的科学理解
188 等综合评估。通常，细胞治疗药品可比性研究可采用两种策
189 略：变更前后批次的头对头对比分析 (**head-to-head or side-by-**
190 **side comparison**) 和变更后批次与变更前历史批次数据的对比
191 分析。考虑到工艺和质量分析等的变异性，头对头对比研究
192 的变量较少且研究全过程基本可控，获得的可比性研究结果
193 更为真实可靠，更有助于得出明确的可比性研究结论。对于
194 历史批次对比的研究策略，由于变量较多，多变量的叠加可
195 能会影响判断分析，需要对可比性研究结果进行谨慎地评估，
196 评估时建议综合考虑研究批次的选择依据和统计分析方法
197 的适用性等。因此，如条件允许，建议申请人/持有人优先采
198 用头对头的可比性分析策略；同时，辅以与历史批次的数据

199 对比分析，包括评估分析方法、生产用物料、生产操作人员、
200 生产设备等方面的差异对可比性分析的影响。变更可比性研
201 究包括研究样品的选择、研究方案的设计、可比性验收标准
202 的制定、可比性研究数据分析等方面。

203 研究样品方面，建议结合产品特点和具体变更事项，选
204 择代表性样品进行可比性研究。考虑到细胞治疗药品不同供
205 者间起始原材料的差异，建议根据研究阶段、变更事项和所
206 用统计方法等具体情况，充分评估可比性研究样品的代表性
207 及批次数量的合理性。

208 可比性研究方案可包括工艺可比性、产品质量可比性和
209 稳定性可比性分析等。对于涉及工艺的变更，建议进行工艺
210 参数和过程输出参数的比对。可在适宜的关键生产阶段设置
211 留样节点进行变更前后可比性分析。例如，可以收集不同步
212 骤对应的细胞培养物，进行细胞生长、活率等指标的对比分
213 析。质量可比性分析方面，建议在质量标准研究项目的比对
214 分析基础上，进行扩展的质量属性（如细胞表型等）的比对
215 分析。稳定性对比研究方面，建议根据变更事项进行评估，
216 开展代表性批次长期、加速（如适用）、偏离预期贮藏运输（如
217 适用）和临床使用等条件下的比对分析，分析时选择敏感的
218 指标，特别是经评估有潜在影响的指标。

219 可比性研究通过预设的可接受标准客观评价变更前后
220 产品质量是否具有可比性。可比性验收标准制定时，可以结

221 合研究阶段、样本（健康供者、患者）及样本量等的具体情
222 况，考虑采用变更前的工艺研究批次、临床试验批次等历史
223 批次的的数据（包括最大值、最小值、平均值、中位数等）进
224 行分析。细胞治疗药品的质量变异性较大，计算可验收标准
225 范围时使用的统计学方法和统计过程可能更为复杂，需结合
226 对比研究数据的分布、数据量合理设定统计学方法。数据收
227 集方面，建议尽可能收集变更前多个批次（检测结果符合拟
228 定质量标准）的数据，避免选择性挑取批次。数据分析时建
229 议综合考虑样品来源（如患者、健康供者）及变更分组等具
230 体情况对验收标准制定和可比性结果判断的影响。

231 当现有的科学知识和生产经验无法有效的评估变更内
232 容可能的影响时，比如有限的科学知识、有限的生产经验、
233 有限的样品数量、检测方法本身的变异性和细胞本身的生物
234 学变异性等。申请人/持有人应全面评估变更的风险，并适当
235 的扩大可比性研究的深度以及范围，应结合产品的特性、具
236 体变更事项、研发阶段等因素考虑合适的可比性研究策略，
237 以保障变更前后的产品质量具有可比性。

238 （一）生产工艺可比性研究

239 考虑到细胞药品生产工艺的复杂性，工艺变更可比性研
240 究可采取循序渐进的方式，逐级分析变更对产品质量的潜在
241 影响，也可以根据积累的生产经验和数据选取合适的研究策
242 略或选择适用于可比性分析的质量属性和工艺参数。细胞治

243 疗药品常见的工艺变更包括原材料变更、工艺步骤及参数变
244 更和产能变更等。

245 **1、生产用原材料变更可比性研究**

246 起始原材料方面，供者的个体差异对细胞终产品质量属
247 性、安全性或有效性的影响可能大于生产工艺变更相关变化
248 的影响。如发生供者细胞采集方法和相关试剂的变更，建议
249 关注变更对供者细胞、后续工艺中间产品质量的影响，结合
250 工艺变更的程度及不同供者细胞的差异开展相应的变更研
251 究。对于起始原材料是细胞系/株或细胞库的细胞治疗药品，
252 需要识别该原材料与终产品安全性和有效性相关的质量特
253 性，从而拟定合理的可比性研究策略。

254 细胞治疗药品的生产用原材料成分复杂，病毒载体、磁
255 珠、培养基等关键原材料的变更对于细胞终产品的组成和生
256 物学活性等方面可能存在显著的影响。如经评估原材料工艺
257 变更可能影响细胞的安全性和有效性时，原材料的变更研究
258 中除开展原材料本身的工艺、质量等变更可比性研究外，还
259 需要开展细胞治疗药品可比性研究。

260 **2、工艺变更可比性研究**

261 对于工艺步骤和工艺参数的变更，研究时建议分析评估
262 生产工艺变更对细胞样品纯度及杂质、理化性质和生物特性
263 的影响程度，检测分析方法的适用性和研究结果，结合生产
264 经验和历史数据进行可比性分析。风险分析中除了评估工艺

265 变更本身的影响，建议申请人/持有人研究变更对下游工艺的
266 影响后续生产工序的潜在影响，以及对每个工艺相关质量属
267 性的影响，例如对中间产品质量、过程参数控制以及在某些
268 情况下对其他特性分析项目的影响。这些研究有助于选择可
269 比性研究的检测指标，筛选需重新评估的过程控制检验项目、
270 放行检测的可接受标准或分析方法等。对于生产工艺变更后的
271 的工艺的过程控制，建议评估进行确认、部分修改或重新设
272 置，以保障产品质量。

273 在工艺可比性研究结果的评估中，建议申请人/持有人全
274 面收集相关数据，包括与质量属性相关的适宜理化特性和生
275 物特性的特性分析数据，使用生产工艺中具有代表性的样品
276 （如中间产品、目标细胞、最终产品等）的分析结果，工艺
277 验证批次的数据，历史上生产工艺变更时所发现的质量属性
278 波动与有效性和安全性之间关联性的知识（例如细胞纯度和
279 分化、衰老状态以及细胞分泌因子能力）等。另外，为了解
280 生产工艺变更对最终产品的有效性、安全性和质量的影响，
281 建议申请人/持有人考虑寻找和测定新变化因素或新的质量
282 属性指标的必要性，关注生产工艺中影响产品特性的关键控
283 制点（例如细胞分选工艺等）和工艺控制策略的合理性。

284 如现有的生产过程以及质量属性检测无法有效的得出
285 变更前后产品可比的结论，也可考虑使用质量标准以外的其
286 他检测手段来增加可比性研究的稳健性，还可以结合生产工

287 艺原理是否存在差异等其他因素综合评估变更可比性。

288 **3、生产模式及产能变更研究**

289 细胞治疗药品的生产可能存在不同生产模式，如按工艺
290 步骤或按批次划分生产区域等不同的情形。产能扩大策略包
291 括增加批生产量(scale-up)和增加生产频次但保持生产工艺、
292 批生产量不变(scale-out)等不同情况。因此，针对产能变更，
293 常见的方式有增加场地和增加生产频次，考虑到不同产品的
294 生产模式存在差异，根据产品所处阶段合理开展产能确认
295 或验证研究，鼓励在开展研究前与监管机构进行沟通交流。
296 考虑自体细胞治疗药品具有工艺特殊性以及批量小、生产频
297 次高等特点,需结合产能扩大策略对应开展产能确认研究。

298 **4、自体细胞治疗药品的变更研究**

299 自体细胞治疗药品的起始细胞来自不同供者，且存在医
300 疗机构端供者细胞采集过程，不同供者细胞的组成、扩增能
301 力和其他质量属性均可能存在差异。供者细胞采集和处理过
302 程相关的变更研究可能使用不同供者的样品，供者细胞的个
303 体差异使得变更研究相对复杂。选择研究样品时建议考虑患
304 者来源细胞与健康供者细胞的差异。考虑到一些情况下健康
305 供者细胞不能准确体现变更对患者来源细胞的影响，建议细
306 胞数量充足时，经过充分的知情同意优先采用剩余的患者来
307 源细胞进行研究。如果采用健康供者细胞进行研究，建议结
308 合对健康供者和患者细胞生产过程中的参数控制、过程样品

309 检测、产品质量属性数据等进行总结和比较，说明工艺的稳
310 健性及健康供者细胞的代表性。建议将同一供者起始细胞一
311 分为二后分别生产，开展配对可比性研究。同时，建议考虑
312 采用配对检验（paired difference）统计学方法进行可比性研
313 究评估。

314 （二）质量可比性研究

315 1、质量研究

316 为了更好地分析评估药学变更对细胞治疗药品质量的
317 可能影响，需要采用代表性样品开展充分的质量研究。建议
318 使用适当的方法进行质量属性分析，包括纯度、杂质、含量
319 测定、生物学活性、多种细胞功能（如适用）、免疫学性质（如
320 适用）和污染物等。一些细胞治疗药品目前缺乏明确的可以
321 认为与体内作用直接相关的或对安全性和有效性直接相关
322 的关键质量属性，因此可比性研究可能需要进行更多质量属
323 性的比对分析。考虑到产品细胞组成复杂，建议开展对不同
324 亚型、活性和代谢状态的细胞亚群等的检测分析，深入研究
325 细胞样品目的细胞群和非目的细胞群的变化等。另外，该类
326 产品通常具有多元化作用机制（Mechanism of Action, MOA），
327 研究时需要建立可精确、稳定的反映作用机制的生物学活性
328 分析方法，在可能的范围内评估变更前后样品活性的变化。。

329 为了评估生产工艺变更对产品质量的影响，需仔细考虑
330 生产工艺与质量属性相关的所有可预期的变化。例如建议评

331 估变更细胞分选工艺前后产品的目标细胞种类、含量和非目
332 标细胞/有害细胞的种类、含量是否保持在一定范围内。如果
333 检测到新的非目标细胞，需要分析其来源，对细胞类型和含
334 量进行检测，研究其对产品安全性和有效性的影响。对于生
335 产用原材料和辅料的变更，如检测到新的非细胞杂质或污染
336 物，需研究明确其类型和含量。对于上述发现的新杂质，必
337 要时需要非临床或临床试验，以确认新杂质对产品安全
338 性和有效性的影响。

339 在充分的质量研究的基础上，对工艺研究数据、研发各
340 阶段质量分析数据等合理进行统计分析，建立可比性验收标
341 准，从而根据现有知识充分保证变更不会对最终产品的有效
342 性和安全性产生不利影响。一般来说，首先积累生产工艺变
343 更前后产品质量的相关数据。然后，通过综合评估，对所有
344 质量评估数据，例如常规批次分析、过程控制检验、生产工
345 艺验证、特性分析以及稳定性数据等进行分析，开展变更前
346 后样品对比研究。根据可比性验收标准对所得结果进行比较
347 研究，客观地评估变更前后产品的可比性。在这种情况下，
348 对于作为可比性判定依据的质量属性，根据其与安全性和有
349 效性的关系或影响的严重性来确定各质量属性的优先级。

350 **2、质量标准**

351 质量标准中的检测项目和分析方法是为了确认每批产
352 品的质量符合放行要求，并不能涵盖细胞治疗药品的全部质

353 量属性。因此仅使用质量标准项目对比通常不足以判定变更
354 对产品的影响。虽然符合放行标准，但如果得到的结果显示
355 出偏离以往实际生产数据的趋势，则产品可能发生了变化，
356 因此可能需要进行新的分析。如果获得的数据或信息表明变
357 更前设定的检测项已经不再适合对变更后产品的批次分析，
358 则应考虑变更、删除检测项或增加新的检测项。在研究生产
359 工艺变更后产品的质量标准时，建议参考 ICH Q6B 等指导原
360 则中质量标准设定的基本原则，结合已验证的生产工艺、质
361 量特性分析数据、批分析数据、稳定性数据、非临床和临床
362 数据等进行综合评估。

363 对于质量可比性研究的可接受标准（可比性验收标准），
364 建议根据研发阶段、风险评估以及历史数据等，设定合理的
365 可比性验收标准以评估变更前后产品的质量可比性。基于变
366 更风险和质量属性特点等评估，可比性结果的分析可存在多
367 种方式，例如可采用数据或图形展示等直接比较的方式进行
368 变更前后产品质量的比较。针对已有一定数据积累的临床试
369 验后期的变更，通常需采用统计学分析方法。可考虑采用对
370 历史数据的统计分析（Quality Range）、等效法（Equivalence）
371 等统计学方法定义可比性验收标准。如果采用统计学方法制
372 定可接受标准范围，需说明统计方法的合理性。当需要直接
373 比较变更前和变更后的数值并确定它们是否足够相似时，等
374 效法通常适用于评估 CQA 的可比性。对于正态分布的数据，

375 等效界值应定义为总体平均值的最大可接受差异，超过这个
376 限度将被认为变更后的生产工艺对产品质量有不利影响。当
377 样本量有限，质量属性变化很大或数据呈非正态分布时，采
378 用统计方法以证明变更前后产品的可比性具有挑战性。

379 无论使用何种方法，理想情况下，可比性可接受标准应
380 基于属性对产品安全性和有效性的潜在影响的理解，而不仅
381 是基于变更前产品的历史数据的统计分析。如果有临床或生
382 产经验表明 CQA 的差异会对产品质量产生影响，则应使用
383 此信息为可比性研究选择适当的质量范围或等效界值。相反，
384 如果申请人/持有人使用历史数据的统计分析来定义可比性
385 可接受标准（例如，基于标准偏差），则应论证基于统计的可
386 接受标准如何足以确保变更后产品的安全性和有效性（即证
387 明基于统计的参数与生物学上有意义的差异如何相关）。

388 鼓励申请人/持有人在临床试验期间和产品上市后持续
389 收集临床数据，探索临床安全性、有效性和药学数据的相关
390 性，结合积累的研究数据，定期进行回溯性质量趋势分析，
391 进一步修订和完善质量标准。

392 **3、分析方法**

393 为了在可能的范围内涵盖理化性质和生物特性，如果可
394 能，应用多种分析手段获得可靠性更高的评估结果，尽可能
395 采用基于不同原理的理化/生物学分析方法，收集与同一质量
396 属性相关的参数的数据，以便最大限度地识别到因生产工艺

397 变更而产生的产品变化。

398 由于分析方法的局限性（如精密度、专属性、耐用性、
399 检测限等）使得复杂性增加，为生产工艺变更前的产品设定
400 的一系列分析方法可能很难检测到产品的变化。因此，建议
401 申请人/持有人关注以下几个方面：

402 （1）所有用于证明可比性的放行分析方法都应经过确
403 认或验证。用于扩展表征的分析法不一定需要经过确认，但
404 应科学合理并适合其预期用途，足够精确以检测产品质量的
405 重大差异，并提供可靠的结果。

406 （2）现有的检测方法针对其预期使用是否仍然适合或
407 者是否应对检测方法进行优化。如果现有方法无法测定质量
408 属性的变化，需要开发新的检测方法。如果合理地预测到工
409 艺变更（例如，原材料的变更，细胞扩增培养工艺的部分变
410 更）的结果可能会对最终产品的质量属性产生重大但无法用
411 现有方法测定的变化，则需要开发新的适当的分析方法。在
412 这种情况下，适当的方法是采用优于现有特性分析或常规检
413 验（标准测试、过程控制检验等）所用分析方法的方法。

414 （3）由于技术的进步和/或对作用机制的理解不断加深，
415 分析方法通常会在细胞治疗药品生命周期过程中变更、增加
416 或转移至新场地。为了提供支持可比性研究有力的数据，建
417 议对变更前和变更后的产品属性执行头对头检验，或使用在
418 同一检验场地中执行的相同分析方法分析所有样品。如果适

419 用，也应使用标准品。

420 在产品生命周期的所有阶段，当变更分析方法或将分析
421 方法转移至新的检验场地时，应该对分析方法变更进行风险
422 评估，以确定是否对产品质量评估有潜在影响，包括是否对
423 可比性研究的评估有潜在影响。例如，将 ELISA 试剂盒的手
424 动方法变更为自动方法可能会导致灵敏度或精密度出现显
425 著差异。应通过每种分析方法检测相同的样品来评估新旧分
426 析方法的等效性。同样，当在多个场地进行相同的检测时，
427 应进行方法转移研究以确保可重复性，并且检测应包括相同
428 的样品或共同的标准品以确保检测结果的一致性。将分析方
429 法转移到新场地后，也可能需要进行额外的分析方法确认或
430 验证。

431 4、质量可比性研究结果

432 质量可比性研究结果可能包括以下三类情况：

433 (1) 根据当前科学技术水平，对相关质量属性进行对比
434 的结果显示变更前后产品的质量相似性较高，认为该变更不
435 会影响保证产品有效性和安全性所必需的质量属性（关键质
436 量属性），即可比，不会对有效性和安全性产生不利影响。

437 (2) 如果变更前后的产品具有较高的质量相似性，但使
438 用的分析方法不能充分识别可能影响该产品有效性和安全
439 性的变化，则应考虑进行额外的质量研究（如表征或杂质分
440 析），以获得明确的结论。在可能的范围内，对确证性临床试

441 验中所用批次或采用与所用批次相同的生产工艺生产的批
442 次预先进行深入、全面的特性分析，有助于后续的可比性评
443 估。

444 (3) 虽然变更前后的产品具有较高的质量相似性，但通
445 过对产品质量属性的对比研究发现了差异，且不能排除对有
446 效性和安全性产生不良影响的可能性。在这种情况下，仅收
447 集和分析质量属性的补充数据，认为不足以支持变更或者经
448 可比性研究或评估认为风险较大。因此，应考虑进行一定程
449 度的非临床试验和/或临床试验，以评估可比性，具体研究内
450 容可与监管机构沟通交流。

451 (三) 稳定性可比性研究

452 细胞治疗药品的贮存条件包括冷藏、冷冻、常温等多种
453 条件。细胞治疗药品通常对储存和处理条件敏感。生产工艺
454 变更，包括生产过程、中间体存放、原液或制剂的运输与贮
455 存方式的变更，可能会对细胞治疗药品的稳定性产生影响。
456 当生产工艺发生变化时，即使这些变化是生产工艺的微小变
457 更，也可能影响变更后最终产品的质量稳定性。研究时需要
458 充分评估变更对细胞治疗药品稳定性的潜在影响，结合风险
459 评估结果设计合理的稳定性可比性研究方案。当病毒载体等
460 生产用关键原材料变更时，变更前后原材料自身的稳定性变
461 化也需要研究。当对可能引起目标细胞的特性或含量、或者
462 非目标细胞谱或非细胞杂质谱变化的生产工艺进行变更时，

463 建议评估对终产品稳定性的影响。

464 稳定性对比研究方面，建议采用同材质包装容器开展代
465 表性批次长期、加速、运输及使用条件下的稳定性研究项目
466 的全面比对分析，考察条件应能代表实际最差条件。加速稳
467 定性研究可能有助于确定能够表征稳定性的属性，但基于目
468 前的科学认知，变更后细胞治疗药品的有效期应基于长期储
469 存条件下获得的实时稳定性数据拟定。如涉及运输条件的改
470 变，应开展相应的运输验证研究。

471 细胞治疗药品的生产变更也可能影响制剂与给药装置
472 的相容性。在评估生产变更的风险时，建议申请人/持有人判
473 断是否需要进行稳定性和/或给药装置相容性研究以评估变
474 更对产品质量的影响，以及此类研究是否采用中间过程产物、
475 原液或制剂进行评估。

476 五、其他方面的考虑

477 在细胞治疗药品的研发过程中，申请人或持有人应根据
478 研发阶段和具体变更事项进行详细的变更风险分析，并遵循
479 基于风险的原则设计相应的变更前后的非临床和/或临床桥
480 接研究。在进行变更前后的非临床和/或临床桥接研究设计时，
481 推荐采用递进式的研究策略。

482 首先，通过分析药学可比性研究评估变更前后的可比性，
483 若药学可比性研究数据不足以排除潜在风险或变更可能引
484 入不确定的风险时，非临床研究可用以进一步评估药学变更

485 对安全性和有效性的影响。例如，若变更涉及关键原材料、
486 生产工艺或细胞培养条件的调整等，非临床研究可以帮助评
487 估其对产品生物学活性、免疫原性等安全性指标的影响，也
488 可以评估变更对产品体内存续时间和分布行为、分化状态的
489 影响，以及对系统毒性的影响等。

490 在非临床研究的基础上，若仍存在不确定性，临床桥接
491 研究可以进一步验证变更后产品的安全性和有效性。在规划
492 变更前后的非临床和/或临床桥接研究时，应综合考虑产品类
493 型特点、质量属性差异、质量属性与安全性/有效性的关联、
494 现有的非临床/临床数据等，以确保变更后的产品在安全性和
495 有效性上与原产品具有足够的可比性。

496 对于临床试验期间的细胞治疗药品，若可比性结果显示
497 药学变更对临床试验的安全性或有效性可能产生负面影响
498 （如改变免疫原性、产生新杂质等），或当特定的质量属性与
499 安全性及有效性之间的关系尚未建立且变更前后产品质量
500 属性存在差异时，需要进行变更前后的非临床和/或临床桥接
501 研究。例如，若药学比对发现变更导致了细胞治疗药品的生
502 物学活性、免疫原性或杂质谱的改变，则可能需要开展相应
503 的非临床研究，如细胞毒性、刺激试验、溶血试验等，以评
504 估变更对产品安全性的影响。如果药学可比性研究和/或非临
505 床可比性研究不足以确保该变更不会对安全性产生不利影
506 响，可在适用时通过药代动力学/药效学（PK/PD）研究为可

507 比性提供证据。

508 如果上述药学可比性研究、非临床研究、PK/PD 研究等
509 均无法充分证实变更前后的可比性，申请人或持有人应与监
510 管方沟通其对变更后产品的额外临床研究计划，可能包括进
511 行新的临床研究和/或在正在进行的临床研究中增加额外的
512 安全性或有效性评估。例如，可能需要考虑扩大特别关注的
513 不良事件范围、使用变更前后产品的受试者交替入组、修改
514 研究终止标准、增加使用变更后产品受试者数量以及开展额
515 外的剂量探索研究或安全性有效性研究等。如果希望将接受
516 变更前/后产品的受试者的临床数据汇总，应充分证明变更前
517 后可比性，并证明该临床研究设计适合数据汇总分析，建议
518 事先与监管机构对变更前后临床数据汇总分析计划进行沟
519 通。

520 对于已上市细胞治疗药品，若变更前后产品的生产工艺、
521 质量和稳定性研究足以证明可比，则无需对变更后产品实施
522 非临床和/或临床研究。但当特定质量属性与安全性和有效性
523 之间的关系尚未确定，且观察到变更前后产品的质量属性存
524 在差异的情况下，应实施非临床和/或临床桥接性或确证性研
525 究。确实需要开展额外临床研究时，具体研究内容应与监管
526 机构沟通交流。

527 六、参考文献

528 1. 国家药品监督管理局.药品上市后变更管理办法（试

- 529 行) .2021.
- 530 2. 国家药品监督管理局药品审评中心.已上市生物制品药学
531 变更研究技术指导原则(试行) .2021.
- 532 3. 国家药品监督管理局药品审评中心.临床试验期间生物制
533 品药学研究和变更技术指导原则(试行) .2024.
- 534 4. 国家药品监督管理局药品审评中心.自体细胞治疗药品细
535 胞治疗药品药学变更研究的问题与解答.2023.
- 536 5. 国家药品监督管理局药品审评中心.体外基因修饰系统药
537 学研究与评价技术指导原则(试行) .2022.
- 538 6. 国家药品监督管理局药品审评中心.免疫细胞治疗药品药
539 学研究与评价技术指导原则(试行) .2022.
- 540 7. 国家食品药品监督管理总局. 细胞治疗药品研究与评价技
541 术指导原则(试行) .2017.
- 542 8. PMDA Guideline for comparability of human cell-process
543 products subject to changes in their manufacturing process.2024.
- 544 9. ICH Q5E: Comparability of Biotechnological Biological
545 Products Subject to Changes in their Manufacturing Process.2004.
- 546 10. ICH Q8R2: Pharmaceutical Development. 2009.
- 547 11. U.S.FDA. Manufacturing Changes and Comparability for
548 Human Cellular and Gene Therapy Products. 2023.
- 549 12. EMA Questions and Answers Comparability Considerations
550 for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). 2019

551 附件：自体细胞治疗药品上市后阶段不同类别变更举例

552 依据细胞治疗药品变更带来的风险和产生影响的程度，
553 可将变更分为：重大变更、中等变更、微小变更，以下对不
554 同风险等级变更进行举例。由于细胞治疗药品药学变更复杂
555 多样，对于本附件没有涵盖的内容，鼓励申请人/持有人就药
556 学变更类别和技术要求与药品监管部门沟通。

557 1.重大变更举例

558 1.1 新增/变更病毒载体生产场地，伴随工艺改变，经评
559 估可能影响产品质量的情况例如：

560 在病毒载体包装所需元件、CAR 序列及其启动子序列未
561 发生改变的前提下，新增/变更病毒载体生产场地，伴随生产
562 工艺发生变更，如病毒载体生产用细胞由贴壁细胞变更为悬
563 浮细胞；生产工艺增加纯化步骤；生产规模扩大；质量标准
564 发生变更等。

565 1.2 新增细胞生产场地/生产线

566 新增细胞生产场地/生产线，且伴随生产工艺的变更，经
567 评估可能影响产品质量的情况例如：增加或删除细胞培养、
568 分选、激活等步骤；更改细胞生产布局；关键生产设备工作
569 原理变更等。

570 1.3 变更细胞关键原材料

571 细胞生产关键原材料发生变更，经评估可能显著影响产
572 品质量的变更，如细胞培养基主要成分改变，可能会影响到

573 细胞的生长和分化；CAR-T 细胞生产用磁珠的成分改变，可
574 能会影响到细胞的分选效率或是激活效果；细胞培养过程中
575 添加细胞因子的步骤及用量改变，可能会影响到细胞生长、
576 分化和/或激活；直接接触细胞的培养装置的材质及作用原理
577 改变，可能会影响到细胞的生长等。

578 1.4 涉及活性或效价检测的分析方法变更

579 慢病毒/细胞活性或效价检测的分析方法变更，且变更后
580 方法与变更前方法的原理不同，为重大变更事项。如 CAR-T
581 细胞生物学活性检测方法由检测 IFN- γ /LDH 释放量变更为
582 靶细胞裂解率。

583 2. 中等变更

584 通过“镜像”新增细胞生产场地/生产线以扩大产能，且新
585 生产场地/生产线与当前生产场地布局一致、受控于同一质量
586 保证/质量控制（QA/QC）体系，为中等变更事项。

587 细胞生产工艺及过程控制不发生改变，仅在同一生产场
588 地/生产线通过增加生产频次以扩大产能的情况，为中等变更
589 事项。

590 “镜像”设计是指在新车间建设时，完全复制现有成功
591 车间的设计参数、设备配置、工艺流程及管理体系，形成“物
592 理或逻辑上的对称结构”。这种设计模式强调：布局一致性
593 （空间规划、设备摆放、人流/物流路径与原车间相同）；工
594 艺同步性（生产工艺参数（如温湿度、洁净度、操作步骤）

595 严格对齐); 设备标准化 (使用相同品牌、型号的设备, 减少
596 调试差异); 文件通用性 (**SOP** (标准操作规程)、验证文件
597 等可直接迁移使用); 物料一致性 (原则上, 物料不应该发生
598 变化)。

599 3.微小变更

600 3.1 新增工作种子库

601 使用经批准的质粒/慢病毒的质粒工程菌/生产用细胞主
602 种子库, 采用经批准的建库方法新建工作种子库, 传代代次
603 不超过批准的代次, 为微小变更事项。

604 3.2 质粒、慢病毒、细胞效期延长

605 质粒、慢病毒、细胞直接接触的包装材料和容器未变更,
606 且贮藏条件未发生改变, 长期稳定性研究中截止到拟定/贮藏
607 期有效期未观察到显著的变化以延长质粒、慢病毒、细胞效
608 期, 为微小变更事项。

609