

附件

**细胞治疗药品药学变更研究与评价技术指导原则
(试行)**

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 1 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. 生产全过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) 研究策略和内容	9
1. 研究策略	9
2. 研究内容	10
(二) 生产工艺变更可比性研究	11
1. 生产用原材料变更可比性研究	12
2. 生产设备变更可比性研究	12
3. 工艺变更可比性研究	13
4. 生产模式及产能变更研究	15
5. 自体细胞治疗药品变更可比性研究样品的考虑	15
(三) 质量可比性研究	16
1. 质量研究	16
2. 可比性验收标准	17

3.分析方法	19
（四）稳定性对比研究	20
（五）药学可比性研究结果	20
五、其他方面的考虑	22
六、参考文献.....	24
附录：已上市自体细胞治疗药品变更举例	27

一、前言

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

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

本指导原则基于当前的科学认知，结合细胞治疗药品的特性，重点从药学研究的角度阐述变更研究的基本考虑，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药学变更研究。本指导原则不具有强制性，若有可替代或适用的其他研究方法，或有不适用的内容，申请人/持有人可提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，仅反映现阶段的认知和观点，随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，本指导原则内容后续将逐步修订和完善。

二、适用范围

本指导原则所述的细胞治疗药品是指人源细胞系来源或人体来源的自体或异体细胞，经体外操作生产，再输入或植入到患者体内，通过调节细胞的生物活性、免疫特性或代谢状态，和/或通过体内细胞替换、再生和功能重建，进而用于人体实现预期用途的，以细胞作为活性成分发挥作用的药品。例如嵌合抗原受体 T 细胞 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)、肿瘤浸润淋巴细胞 (Tumor Infiltrating Lymphocyte, TIL)、胰岛细胞、软骨细胞、干细胞及其衍生细胞等。结合现阶段细胞治疗药品药学变更研究现状和审评实践情况，本指导原则正文部分示例和附件内容主要针对自体细胞治疗药品，对于其他异体细胞治疗药品，如间充质细胞、通用 CAR-T 细胞、成体干细胞等，经评估也可适当参考。对于细胞与非细胞成分的组合产品，细胞衍生产品如细胞外囊泡、细胞裂解物、灭活细胞等，其细胞部分的药学变更研究也可能适用于本指导原则。

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

从根本上改变药品设计或性质等，且不能证明变更对产品的结构、功能、作用机制以及安全性、有效性等方面保持一致的情形，不包括在本指导原则的适用范围内，例如关键细胞起始物料的变更（如同种异体变更为自体供体、脂肪来源细胞变更为脐带来源细胞等）；活性成分细胞类型的变更（如 CD4⁺T 细胞变更为 CD8⁺T 细胞）；目的基因序列的改变或目的基因的添加（如嵌合抗原受体的细胞外靶抗原结合结构域的变更或靶抗原单靶点变更为多靶点）等。

三、一般原则

（一）基本原则

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

在遵循生物制品变更研究一般规律的基础上，需充分考虑细胞治疗药品特殊性，开展相应的变更研究。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/持有人基于“质量源于设计”的理念，探索生产模式、生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影响。从早期研发阶段开始探索并逐步明确产品的关键质量属性，有利于更深入地理解产品质量属性与临床安全性、有效性的相关性，也有利于评估变更对产品质量的可能影响。工艺优化过

程中，鼓励申请人/持有人采用安全性更高的原材料和更安全的基因修饰系统，开发密闭性更强的设备，提高质量控制能力等。基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，减少非预期变更对产品研发进程的影响。随着研发数据的不断积累，持续修订和完善变更研究计划。

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

根据细胞治疗药品变更所处研究阶段的不同和药学变更情况的差异，相应的技术要求有所不同。如临床试验期间发生的药学变更，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充申请，批准后实施，或经评估认为不影响受试者安全，直接实施并在研发期间安全性更新报告中报告。考虑到细胞治疗药品的复杂性，鼓励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、有效性和质量可控性的影响和程度，

分为重大变更、中等变更、微小变更，并可根据规定的路径进行申报、备案或报告。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别，供申请人/持有人参考。

变更可比性研究是递进式的，且可能需要多学科综合研究与评估。目前细胞治疗药品的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/持有人应根据当下的科学认知、生产经验、平台知识等，系统性地评估拟引入药学变更的风险并制定相应的风险控制措施，以保障产品质量不受影响。当药学可比性研究数据显示变更前、后产品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对产品安全性、有效性有潜在影响，或者评估认为药学变更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/或临床的桥接研究。

（二）细胞治疗药品变更研究的特殊性

1. 统筹性规划、前瞻性计划

细胞治疗药品的活性成分通常为高度“个性化”和“异质性”的活细胞，生产工艺可能涉及细胞采集、分离纯化、活化、基因修饰、细胞扩增、细胞收获等操作，中间样品的质量处于动态变化中，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物制品，细胞治疗药品生产使用的设备设施、耗材、原材料、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工艺和/或药品质量。同时，由于该类药品的质量分析手段不仅受到细胞相关分析技术的限制，而且与工艺变更相关的药品质量属性往往需要进一步确认或重新识别，当药学变更风险较大时，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，还可能探索新的质量分析手段，并重新验证产品的安全性和有效性。随着技术的发展，新型的基因修饰系统及修饰工艺、自动化生产设备和新型在线过程控制分析等创新技术的快速应用，在工艺优化、质量提高、产能扩增等的同时，也可能为变更研究引入新的风险因素。

基于细胞治疗药品变更研究的特殊性和复杂性，建议在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响。随着研发数据的不断积累，持续修订和完善变更研究计划。对于上市后变更，建议结合细胞治疗药品持续改进、产品供应等需求总体布局、统筹推进各类药学变更，合理制定变更研究策略并拟定科学的风险控制措施，从而更前瞻性地管理细胞治疗药品全生命周期的药学变更。

2. 细胞样品异质性和稀缺性的研究策略

细胞治疗药品的质量属性容易受到细胞本身的生物学

变异性影响，供者的个体差异对细胞产品质量属性、安全性或有效性的影响可能大于生产工艺变更相关变化的影响。对于自体细胞治疗药品，大部分供者细胞将用于产品制备，可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方案。该类药品研发各阶段难以建立标准品/对照品，需要结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时应深入探索，尽可能考虑供者细胞个体间的差异、原材料的质量变异性、工艺研究模型的代表性，并基于科学认知，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，必要时应关注更有代表性的扩展表征属性等，在完善相关方法学验证/确认的基础上，开展充分的可比性研究。

考虑到起始细胞原材料的稀缺性和质量变异性，经评估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样品（如健康供者样品）进行，但需根据具体情况充分评估替代样品的代表性。为了降低起始细胞原材料的异质性和对变更研究的影响，细胞治疗药品的可比性研究常采用相同供者来源的起始细胞一分为二（split-based approach）进行头对头可比性研究。可比性研究方案设计时，可考虑结合变更程度、研究阶段和统计学效力等合理设定研究用批次数量，并相应采用配对检验等统计学方法进行统计分析。

3. 生产全过程变更风险评估及控制

细胞治疗药品的变更风险分析可能受限于药品本身的特殊性、当前研发阶段有限的研究数据、生产经验以及科学认知等，存在较大不确定性。例如细胞不能耐受终端灭菌、病毒灭活处理，变更无菌控制措施可能直接影响微生物安全性，需进行充分的风险评估。细胞治疗药品的制备工艺复杂，相关变更可能对细胞的质量特性产生较大程度的影响（如 T 细胞耗竭状态、干细胞分化能力或成瘤性改变等），并与安全性、有效性密切相关。细胞治疗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能随着贮存时间延长急剧下降，涉及中间样品储存、容器封闭系统、成品储存、运输及使用条件等方面的变更均可能影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中，因而变更的风险评估和控制更具挑战性。

因此申请人/持有人必须具备足够的细胞治疗药品知识积累，具备风险识别、风险评估和风险管控的能力。风险评估方面，除了评估细胞治疗药品变更事项本身潜在的风险，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，并适当的覆盖可比性研究的深度以及范围，开展“生产全过程”药学可比性研究。建议根据变更风险评估设计可比性研究方案，如适用，变更研究中深入开展生产原材料对比研究、各工艺阶段中间

样品对比研究和细胞产品质量对比研究等，以评估并确认变更前后产品质量的可比性。

四、药学可比性研究技术要求

药学可比性研究的目的在于确认生产工艺变更前后的产品质量是否具有可比性。可比性研究的范围以及深度应基于现有的科学理解以及风险评估结论等合理制定。

（一）研究策略和内容

1. 研究策略

变更可比性研究策略的制定应基于全方位的差异分析及风险评估，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等综合评估。通常，细胞治疗药品可比性研究可采用两种策略：变更前后批次的头对头可比性分析（head-to-head or side-by-side comparison）和变更后批次与变更前历史批次数据的对比分析。考虑到工艺和质量分析等的变异性，头对头可比性研究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更为可靠，更有助于得出明确的可比性研究结论。对于历史批次对比的研究策略，由于变量较多，多变量的叠加可能会影响判断分析，需要对可比性研究结果进行谨慎地评估，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的适用性等。因此，建议申请人/持有人根据变更风险评估情况合理拟定研究策略，在开展变更后批次与变更前

历史批次数据对比研究的基础上，如条件允许，建议优先采用头对头可比性研究策略。开展与历史批次的数据对比分析研究时，需要评估分析方法、生产用物料、生产操作人员、生产设备等方面的差异对可比性分析的影响。

可比性研究方案可包括工艺可比性、产品质量可比性和稳定性可比性分析等。对于涉及工艺的变更，建议进行工艺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留样节点进行变更前后可比性分析。例如，可以收集不同步骤对应的样品，进行细胞数量、活率等指标的对比分析。质量可比性分析方面，建议在质量标准研究项目的比对分析基础上，进行扩展的质量属性（如细胞表型等）的比对分析。稳定性对比研究方面，建议根据变更事项进行评估，开展代表性批次长期、加速（如适用）、偏离预期贮藏运输（如适用）和临床使用（如适用）等条件下的比对分析，分析时选择敏感的指标，特别是经评估有潜在影响的指标。

2. 研究内容

变更可比性研究内容包括研究样品的选择、可比性验收标准的制定、可比性研究数据分析等方面。

研究样品方面，建议结合产品特点和具体变更事项，选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者间起始原材料的差异，建议根据研究阶段、变更事项和所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

及批次数量的合理性。

可比性研究通过预设的可比性验收标准客观评价变更前后产品质量是否具有可比性。可比性验收标准制定时，可以结合研究阶段、样品来源（如健康供者、患者）及样本量等的具体情况，考虑采用变更前的工艺研究批次、临床试验批次等历史批次的数据（包括最大值、最小值、平均值、中位数等）进行分析。细胞治疗药品的质量变异性较大，计算可比性验收标准范围时使用的统计学方法和统计过程可能更为复杂，需结合对比研究数据的分布、数据量合理设定统计学方法。数据收集方面，建议尽可能收集变更前多个批次（检测结果符合拟定质量标准）的数据，避免选择性挑取批次。数据分析时建议综合考虑样品来源及变更分组等具体情况对验收标准制定和可比性结果判断的影响。

当现有的科学知识和生产经验无法有效的评估变更内容可能的影响时，比如有限的科学知识、有限的生产经验、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学变异性等，申请人/持有人应全面评估变更的风险，并适当的扩大可比性研究的深度以及范围，应结合产品的特性、具体变更事项、研发阶段等因素考虑合适的可比性研究策略，以评估并确认变更前后产品质量的可比性。

（二）生产工艺变更可比性研究

细胞治疗药品常见的工艺变更包括生产用原材料变更、

生产设备变更、工艺步骤及参数变更和产能变更等。考虑到细胞治疗药品生产工艺的复杂性，工艺变更可比性研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略或选择适用于可比性分析的质量属性和工艺参数。

1. 生产用原材料变更可比性研究

细胞治疗药品生产通常起始于供者细胞，供者的个体差异对细胞终产品质量属性、安全性或有效性的影响可能大于生产工艺变更相关变化的影响。如发生供者细胞采集方法和相关试剂的变更，建议关注变更对供者细胞、后续工艺中间样品质量的影响，结合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究。对于起始原材料是细胞系/株或细胞库的细胞治疗药品，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性，从而拟定合理的可比性研究策略。

细胞治疗药品的生产用原材料成分复杂，病毒载体、磁珠、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，原材料的变更研究中除开展原材料本身的工艺、质量等变更可比性研究外，还需要开展细胞治疗药品的可比性研究，关注与原材料变更密切相关的中间样品等的变化情况。

2. 生产设备变更可比性研究

随着细胞治疗药品制造技术的迭代升级，其生产设备正逐步由传统的人工操作、开放/半开放式系统，向高度自动化、连续化及全密闭/半密闭的先进制造模式演进。此类新设备的引入，在显著提升工艺稳健性、降低人为干预风险的同时，也可能从根本上改变细胞所处的物理环境与过程动力学，从而可能对细胞的关键质量属性产生潜在的影响。因此，关键生产设备的变更应作为一项可能影响生产工艺与产品质量的系统性的工艺变更，建议进行科学、充分的可比性研究。

生产设备变更时，建议分析变更前后的设备在结构设计、操作原理及程序设置、与细胞直接接触的材料、生产能力等方面的变化，评估设备变更对产品特定工艺流程、生产过程控制（如微生物污染、微粒含量控制等）、产品质量等的影响，结合变更前后设备性能研究，开展相应的细胞治疗药品变更可比性研究。对于中间样品直接接触的生产设备和材料，需开展适用性和生物安全性评估，并根据评估结果开展相应的相容性研究。

3. 工艺变更可比性研究

对于工艺步骤和工艺参数的变更，研究时建议分析评估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的影响程度，检测分析方法的适用性和研究结果，结合生产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变更本身的影响，建议申请人/持有人研究变更对下游生产

工序的潜在影响，以及对每个工艺相关质量属性的影响，例如对中间样品质量、过程控制以及在某些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比性研究的检测指标，筛选需重新评估的过程控制和放行检验项目、可接受标准或分析方法等。对于生产工艺变更后的工艺的过程控制，建议评估是否需要进行确认、部分修改或重新设置，以保障产品质量。

在工艺可比性研究结果的评估中，建议申请人/持有人全面收集相关数据，包括与质量属性相关的适宜理化特性和生物特性的分析数据，使用生产工艺中具有代表性的样品（如中间样品、目的细胞、最终产品等）的分析结果，工艺研究或验证批次的数据，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（例如细胞纯度和分化、衰老状态以及细胞分泌因子能力）等。另外，为了解生产工艺变更对最终产品的有效性、安全性和质量的影响，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制点（例如细胞分选工艺等）和工艺控制策略的合理性。

如现有的生产过程以及质量属性检测无法有效的得出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

艺原理是否存在差异等其他因素综合评估变更可比性。

4. 生产模式及产能变更研究

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

5. 自体细胞治疗药品变更可比性研究样品的考虑

自体细胞治疗药品的起始细胞来自不同供者，且存在医疗机构端供者细胞采集过程，不同供者细胞的组成、扩增能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供者细胞不能准确体现变更对患者来源细胞的影响，建议在细胞数量充足时，经过充分的知情同意优先采用剩余的患者来源细胞进行研究。如果采用健康供者细胞进行研究，建议

结合对健康供者和患者细胞生产过程中的参数控制、过程样品检测、产品质量属性数据等进行总结和比较，说明工艺的稳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分为二后分别生产，开展配对可比性研究。同时，建议考虑采用统计学方法，如配对检验（paired test）等，进行可比性研究评估。

（三）质量可比性研究

1. 质量研究

为了更好地分析评估药学变更对细胞治疗药品质量的可能影响，需要采用代表性样品开展充分的质量研究。建议使用适当的方法进行质量属性分析，包括纯度、杂质、含量测定、生物学活性、多种细胞功能（如适用）、免疫学性质（如适用）等。一些细胞治疗药品目前缺乏明确的可以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性的比对分析，分析时建议采用基于不同原理的正交分析方法。考虑到产品细胞组成复杂，建议开展对不同亚型、活性和代谢状态的细胞亚群等的检测分析，深入研究细胞样品目的细胞群和非目的细胞群的变化等。另外，该类产品通常具有多元化作用机制（Mechanism of Action, MOA），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分析方法，在可能的范围内评估变更前后样品活性的变化。

为了评估生产工艺变更对产品质量的影响，需仔细考虑生产工艺与质量属性相关的所有可预期的变化。例如建议评估变更细胞分选工艺前后产品的目的细胞和非目的细胞/有害细胞的种类、含量是否保持在一定范围内。如果检测到新的非目的细胞，需要分析其来源，对细胞类型和含量进行检测，并结合产品的研发阶段研究其对产品安全性和有效性的潜在影响。对于生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物，需研究明确其类型和含量。对于上述发现的新杂质，必要时需要进行非临床或临床试验，以确认新杂质对产品安全性和有效性的影响。

在充分的质量研究基础上，对工艺研究数据、研发各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性和安全性产生不利影响。一般来说，首先积累生产工艺变更前后产品质量的相关数据。然后，通过综合评估，对所有质量评估数据，例如常规批次分析、过程控制检测、生产工艺研究/验证、特性分析以及稳定性数据等进行分析。将上述分析结果与预设的可比性验收标准进行比较研究，客观地评估变更前后产品的可比性。在这种情况下，建议采用基于风险的评估原则，根据质量属性与安全性、有效性的关系或影响的严重性来确定各质量属性的优先级。

2. 可比性验收标准

产品放行质量标准中的检测项目和分析方法是为了确认每批产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量属性。因此仅使用质量标准项目用于变更质量对比通常不足以判定变更对产品的影响。建议根据研发阶段、风险评估以及历史数据等，设定合理的可比性验收标准限度范围用于评估变更前后产品的质量可比性。基于变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变更前后产品质量的比较，或针对已有一定数据积累的变更，采用统计学分析方法。不同方法的选用需要结合检测项目的具体情况和药品所处研究阶段等评估确定。

如果采用统计学方法制定可比性验收标准的范围，需说明统计方法的合理性和依据。可考虑采用对历史数据统计分析的质量范围（Quality Range）、等效法（Equivalence）等统计学方法定义可比性验收标准。当需要直接比较变更前和变更后的数值并确定它们是否足够相似时，等效法通常适用于评估 CQA 的可比性。对于正态分布的数据，等效界值应定义为总体平均值的最大可接受差异，超过这个限度将被认为变更后的生产工艺对产品质量有影响。当样本量有限，质量属性变化很大或数据呈非正态分布时，应阐明所用统计方法的合理性。

无论使用何种方法，理想情况下，可比性验收标准应基

于质量属性对产品安全性和有效性的潜在影响的理解，而不仅是基于变更前产品的历史数据的统计分析。如果有临床或生产经验表明质量属性的差异会对产品的安全性或有效性产生影响，则应使用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，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验收标准（例如，基于标准偏差），则建议论证基于统计的可接受标准如何足以确保变更后产品的安全性和有效性（即证明基于统计的参数与生物学上有意义的差异如何相关）。

3. 分析方法

为了获得更多可靠的涉及理化性质和生物特性等方面的研究数据，建议应用先进的多种分析手段获得可靠性更高的评估结果，并尽可能采用基于不同原理的理化/生物学分析方法，收集与同一质量属性相关参数的数据，以便最大限度地识别到因生产工艺变更而产生的产品变化。

由于部分分析方法的局限性（如精密度、专属性、耐用性、检测限等），可能很难检测到产品质量属性的变化。因此，建议申请人/持有人关注以下几个方面：

（1）所有用于证明可比性的放行分析方法都应经过确认或验证。用于扩展表征的分析法不一定需要经过确认，但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差异，并提供可靠的结果。

(2) 现有的检测方法应适用于变更样品分析。例如工艺变更对细胞治疗药品的质量产生的影响经评估无法用现有方法测定质量变化时，需要进一步优化或开发新的检测方法。通常这些新的检测方法优于现有特性分析或常规检测所用的方法。

(3) 由于技术的进步和/或对作用机制的理解不断加深，分析方法通常会在细胞治疗药品生命周期过程中变更、增加或转移至新场地。需要关注变更前后分析方法的精密度、准确度、专属性和灵敏度等是否发生变化，评估变更前后分析方法的等效性。例如，将 ELISA 试剂盒的手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著差异。建议通过检测相同的样品来评估新旧分析方法的等效性。同样，应进行方法转移研究以确保在多个场地进行相同检测的可重现性，检测中应采用相同的样品或共同的标准品以确保检测结果的一致性。

(4) 在产品生命周期的所有阶段，当变更合并有分析方法发生变更时，应该对分析方法变更进行风险评估，以确定是否对产品质量评估有潜在影响，包括是否对可比性研究的评估有潜在影响。

(四) 稳定性对比研究

细胞治疗药品的贮存条件可能包括冷藏、冷冻、室温等多种条件。由于细胞治疗药品通常对外界条件敏感，生产工

艺变更，包括生产过程、中间样品存放、原液或制剂的运输与贮存方式的变更，可能会对细胞治疗药品的稳定性产生影响。研究时需要充分评估变更对细胞治疗药品稳定性的潜在影响，结合风险评估结果设计合理的稳定性可比性研究方案。

建议开展代表性批次稳定性研究项目的比对分析，考察条件应能代表实际最差条件。基于目前的科学认知，变更后细胞治疗药品的有效期应基于长期储存条件下获得的实时稳定性数据拟定。建议对变更前后批次的长期稳定性研究数据进行对比分析，评估变更对产品稳定性的影响。加速稳定性研究可能有助于确定能够表征稳定性的属性，建议进行变更前后样品的加速稳定性对比分析。如涉及运输条件的改变，应开展相应的运输稳定性研究。

当病毒载体等生产用关键原材料变更时，在研究变更对原材料稳定性影响的基础上，应评估变更是否可能引起目的细胞的特性或含量、或者非目的细胞谱或非细胞杂质谱变化等，必要时，需研究变更对细胞终产品稳定性的影响。

细胞治疗药品的药学变更也可能影响制剂与给药装置的相容性。建议申请人/持有人评估变更对产品质量的影响，必要时采用中间样品、原液或制剂进行相容性研究。

（五）药学可比性研究结果

药学可比性研究结果可能包括以下三类情况：

1. 根据当前科学技术水平认知，相关质量属性对比的结

果显示变更后产品的质量分析数据符合可比性验收标准，且变更事项不具有潜在风险或不确定性，则认为该变更不会影响产品的有效性和安全性。

2. 如果变更事项比较复杂或风险比较高，使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性的变化，则应考虑进行扩展质量研究（如表征或杂质分析），以获得明确的结论。如适用，建议对确证性临床试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次预先进行深入、全面的特性分析，有助于后续的可比性评估。

3. 通过对产品质量属性的对比研究发现了质量差异，且不能排除对有效性和安全性产生不良影响的可能性，在这种情况下，仅收集和分析质量属性的扩展数据，认为不足以支持质量可比性；或者评估认为药学变更存在较大风险或不确定性。以上两种情形下，应考虑进行一定程度的非临床试验和/或临床试验，以评估可比性，具体研究内容可与监管机构沟通交流。

五、其他方面的考虑

在细胞治疗药品的研发过程中，申请人/持有人应根据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/或临床桥接研究（如适用）。在进行变更前后的非临床和/或临床桥接研究设计时，推荐采用递进式的研究策略。

首先，通过分析药学可比性研究评估变更前后的可比性，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对安全性和有效性的影响。例如，若变更涉及关键原材料、生产工艺的调整等，非临床研究可以帮助评估其对产品生物学活性、免疫原性等安全性指标的影响，也可以评估变更对产品体内存续时间和分布行为、分化状态的影响，以及对系统毒性的影响等。

其次，在非临床研究的基础上，若仍存在不确定性，临床桥接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，应综合考虑产品类型特点、质量属性差异、质量属性与安全性/有效性的关联、现有的非临床/临床数据等，以确保变更后产品的安全性和有效性与变更前产品具有足够的可比性。

对于临床试验期间的细胞治疗药品，若可比性结果显示药学变更对临床试验的安全性或有效性可能产生影响（如改变免疫原性、产生新杂质等），或当特定的质量属性与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属性存在差异时，需要合理的规划正在进行临床试验，以最大程度的桥接和证明变更对产品质量的影响。例如，若药学比对发现变更导致了细胞治疗药品的生物学活性、免疫原性或杂质谱的改变，则可能需要开展相应的非临床研究（如细胞毒性、

刺激试验、溶血试验等)或必要时,进一步通过人体药代动力学/药效学(PK/PD)研究为可比性提供证据。

如果上述药学可比性研究、非临床研究、PK/PD 研究等均无法充分证实变更前后的可比性,申请人/持有人应与监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安全性或有效性评估。例如,可能需要考虑扩大特别关注的不良事件范围、使用变更前后产品的受试者交替入组、修改研究终止标准、增加使用变更后产品受试者数量以及开展额外的剂量探索研究或安全性有效性研究等。如果计划将接受变更前/后产品的受试者的临床数据汇总,应充分证明变更前后可比性,并证明该临床研究设计适合数据汇总分析,建议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通。

对于已上市细胞治疗药品,当特定质量属性与安全性和有效性之间的关系尚未确定,且观察到变更前后产品该质量属性存在差异的情况下,应实施非临床和/或临床桥接性或确证性临床试验。具体研究内容可与监管机构沟通交流。

六、参考文献

- [1]国家药品监督管理局.《药品上市后变更管理办法(试行)》[EB/OL]. 2021年1月. <https://www.nmpa.gov.cn/xgk/fgwj/xzhgfxwj/20210113142301136.html>

- [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变更研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2021年6月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>
- [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品药学研究和变更技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2024年6月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/e56700d8d2aaf1394610b2c47d8c6a5c>
- [4]国家药品监督管理局药品审评中心.《自体CAR-T细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答》[EB/OL]. 2023年11月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c3f9529f349b29b47a8e483f0219ecb6>
- [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学研究与评价技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2022年5月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/6f14372f020446361601bb074a09410d>
- [6]国家药品监督管理局药品审评中心.《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2022年5月. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0584963a84e01bb4d83022f559d22144>
- [7]国家食品药品监督管理总局.《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2017年12月. http://www.cfd.gov.cn/xxwfb/201712/20171214_01.htm

s://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0584963a84e01bb4d83022f559d22144

- [8]PMDA. Guideline for comparability of human cell-process products subject to changes in their manufacturing process [EB/OL]. Mar 2024. <https://www.pmda.go.jp/files/000271048.pdf>
- [9]ICH. Q5E: Comparability of biotechnological biological products subject to changes in their manufacturing process [EB/OL]. Nov 2004. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>
- [10]ICH. Q8R2: Pharmaceutical development. [EB/OL]. Aug 2009. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf
- [11]FDA. Manufacturing changes and comparability for human cellular and gene therapy products (Draft) . [EB/OL]. Jul 2023. <https://www.fda.gov/media/170198/download>
- [12]EMA. Questions and answers comparability considerations for advanced therapy medicinal products (ATMP). [EB/OL]. Dec 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/questions-and-answers-comparability-considerations-advanced-therapy-medicinal-products-atmp_en.pdf

附录：已上市自体细胞治疗药品变更举例

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

1. 重大变更举例

1.1 病毒载体变更

1.1.1 病毒载体包装所需元件变更，CAR 序列及其启动子序列密码子优化等，经评估可能影响产品质量的情况。

1.1.2 新增/变更病毒载体生产场地，同时伴随生产工艺发生变更，经评估可能影响产品质量的情况，如病毒载体生产用细胞由贴壁细胞变更为悬浮细胞；生产工艺增加纯化步骤；生产规模扩大；拓宽质量标准的限度范围等。

1.2 细胞生产场地/生产线变更

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

1.3 细胞关键原材料变更

细胞生产过程中，使用的关键原材料发生变更，经评估可能显著影响产品质量的变更，如细胞培养基主要成分改变，可能会影响到细胞的生长和分化；CAR-T 细胞生产用磁珠的

成分改变，可能会影响到细胞的分选效率或是激活效果；细胞培养过程中添加细胞因子的步骤及用量改变，可能会影响到细胞生长、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改变，可能会影响到细胞的生长等。

1.4 涉及活性或效价检测的分析方法变更

病毒载体/细胞活性或效价检测的分析方法变更，且变更后方法与变更前方法的原理不同，如 CAR-T 细胞生物学活性检测方法由检测 IFN- γ /LDH 释放量变更为靶细胞裂解率。

2. 中等变更举例

2.1 生产场地/生产线新增

通过“镜像”新增病毒载体/细胞的生产场地/生产线以扩大产能，且新生产场地/生产线与当前生产场地布局一致或经过微小调整评估后不影响产品质量、受控于同一质量保证/质量控制（QA/QC）体系，为中等变更事项。“镜像”设计是指在新车间建设时，完全复制现有成功车间的设计参数、设备配置、工艺流程及管理体系，形成“物理或逻辑上的对称结构”。这种设计模式强调：布局一致性（空间规划、设备摆放、人流/物流路径与原车间相同）；工艺同步性（生产工艺参数（如温湿度、洁净度、操作步骤）严格对齐）；设备标准化（使用相同品牌、型号的设备，减少调试差异）；文件通用性（SOP（标准操作规程）、验证文件等可直接迁移使用）；物料一致性（原则上，物料不应该发生变化）。

2.2 增加生产频次

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

3. 微小变更举例

3.1 新增工作种子库或工作细胞库

使用经批准的质粒/病毒载体的质粒工程菌主种子批/生产用细胞主细胞库，采用经批准的建库方法新建工作种子批/工作细胞库，传代代次不超过批准的代次，为微小变更事项。

3.2 质粒、病毒载体效期延长

质粒、病毒载体直接接触的包装材料和容器未变更，且贮藏条件未发生改变，长期稳定性研究中截止到拟定/贮藏期有效期末观察到显著的变化以延长质粒、病毒载体效期，为微小变更事项。