

《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答》

国家药品监督管理局药品审评中心
2023 年 11 月

目录

一、概述	3
二、常见问题与技术要求	4
1、药学变更一般原则	4
2、变更研究的特殊性	6
3、变更可比性研究方案	8
4、生产场地、生产线（生产模块）、生产频次的变更（工艺不变）	10
5、生产场地、生产线的变更（工艺改变）	12
6、基因修饰系统变更	13
7、其他关键生产用原材料变更	16
8、制剂处方的变更	17
9、贮藏、运输和使用条件的变更	18
10、分析方法变更	19
11、质量标准项目和限度范围变更	21
三、参考文献.....	21

一、概述

近年来，中国自体 CAR-T 细胞治疗产品（以下简称 CAR-T 产品）的申报量增加，不同阶段的临床试验在全面开展，多个产品不同适应症在中国批准上市。该领域技术迭代速度快，生产工艺、检测方法以及临床试验设计和实施与传统生物制品不同，业界对产品工艺和质量等方面的理解仍处于逐步加深过程中，因此临床试验期间和上市后常出现工艺优化等各个方面的药学变更。其中，生产场地新增/转移，基因修饰系统工艺变更，生产用原材料更新换代以及分析方法的优化等是常见的变更事项。自体 CAR-T 产品为个性化治疗产品，生产用原材料种类多，供者细胞采集、CAR-T 细胞生产、检验、保存、运输和回输过程复杂，起始原材料、工艺和质量的变异性大，每批细胞产量有限，质量管理体系特殊，变更研究的设计和和实施存在较大挑战。

技术指南方面，CAR-T 产品上市后药学变更研究总体可参照 ICH Q5E 和我国 2021 年发布的《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》的基本理念和要求^[1-2]。以上两个指南提供了蛋白、多肽及其衍生物等药学变更可比性研究的技术要求，CAR-T 产品生产使用的病毒载体和重组蛋白等原材料方面的变更研究，如适用，可适当参考。但考虑到自体 CAR-T 产品的特殊性，这些指南中具体的变更技术要求可能不完全适用。欧盟药品监督管理局（European Medicines Agency, EMA）在 2019 年 12 月发布的问题和解答文件中撰写了先进治疗产品可比性研究的考虑^[3]。2022 年，中国药品监督管理局（National Medical Products Administration, NMPA）在相关文件中提及了细胞治疗产品药学变更研究的一般原

则^[4]，然而未对具体的药学变更事项发布对应技术要求。2023年7月，美国食品药品监督管理局（US Food and Drug Administration, US FDA）发布了相关研究的技术指南，尚处于征求意见阶段^[5]。

因此，在遵循生物制品药学变更研究一般规律的基础上，需充分考虑自体 CAR-T 类产品的特殊性进行相应的药学变更研究。本文结合现阶段对自体 CAR-T 产品的科学认知和审评经验，对临床试验至上市后阶段的自体 CAR-T 产品申报和沟通交流中常见的药学变更问题进行了答复，供申请人/持有人参考。本文件仅反映当前对自体 CAR-T 产品药学变更研究的监管考虑，随着科学技术的发展和 CAR-T 产品监管经验的逐步积累，相关内容将不断完善和更新。

本文主要适用于自体 CAR-T 产品，其他细胞治疗产品的药学变更研究，例如 TCR-T 细胞、TIL 细胞、成体干细胞等产品，如经评估适用，也可以参考。

二、常见问题与技术要求

1、药学变更一般原则

问题：对于 CAR-T 类细胞治疗产品的药学变更，有哪些研究设计的一般原则？

答复：

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，同时证明变更不对产品产生任何不良影响。

（1）变更计划

考虑到 CAR-T 产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”的研发理念，探索 CAR-T 产品生产模式、

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。在研发阶段研究并逐步明确 CAR-T 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/持有人采用安全性级别更高的原材料和更安全的基因修饰系统，开发封闭或半封闭的制备工艺，提高质量标准，优化分析方法等。基于 CAR-T 产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 CAR-T 产品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。在产品批准上市后，建议基于科学的风险评估，合理拟定变更计划。对于上市后的频繁变更，建议及时与监管机构沟通相关研究与补充申报策略。

(2) 基于风险的变更研究设计原则

建议申请人/持有人基于研发阶段、变更事项等情况，进行变更风险分析，科学设计相应的变更研究方案。

研发期间，变更可比性研究的程度一般随着临床研究的推进而不断加强。通常，由于早期临床阶段的生产工艺处于不断优化过程中，该阶段发生的药学变更，可结合临床试验进展重点关注安全性风险，适当进行有效性评估，基于风险程度设计变更研究方案。考虑到 CAR-T 产品的工艺特点、自体产品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阶段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。

变更事项方面，终产品的质量与供者细胞采集、CAR 元件的设计、生产用原材料、体外操作复杂程度、生产模式、运输贮藏条件、检验方法等方面的变化密不可分，不同类型的变更对 CAR-T 产品质量的影响存在较大差异。一般地，变更程度越高，变更事项越复杂，对产品安全性、有效性的影响可能更大，风险可能更高。例如，关键原材料改变（如基因修饰系统工艺变更）、重要细胞培养操作的改变等可能显著影响 CAR-T 产品的质量。当多个较低风险的变更事项关联时，可能导致整体变更的风险提升，建议关注多项关联变更对产品质量产生的叠加影响。因此，变更研究设计时应遵循具体情况具体分析的原则，基于科学评估综合分析变更的潜在风险因素和关联影响。

变更可比性研究是递进式的研究，目前 CAR-T 产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。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时，不论是在临床试验阶段还是产品上市后，都可能需要进行非临床试验和/或临床的桥接研究。

2、变更研究的特殊性

问题：自体 CAR-T 产品的药学变更研究中，有哪些方面与传统生物制品不同？

答复：

CAR-T 产品在生产用物料、生产工艺、质量研究等方面的药学变更研究存在特殊性，并且，CAR-T 产品为活细胞产品，性质结构

复杂且研究积累经验有限，变更研究的风险和挑战较大。

(1) 生产用物料方面，自体 CAR-T 产品是个体化细胞治疗产品，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有差异。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。另外，其他生产用原材料成分多样，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。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，还需要关注原材料对 CAR-T 产品的影响。

(2) 生产工艺方面，CAR-T 产品的生产可能存在不同生产模式。CAR-T 产品生产厂房设计特殊，存在按工艺步骤或按批次划分生产区域等不同的情形。产能扩大策略也包括增加批生产量（scale-up）和增加生产批次但保持生产工艺、批生产量不变（scale-out）等不同情况。生产过程涉及细胞的体外基因修饰操作，工艺步骤中缺少病毒去除/灭活步骤，而且工艺步骤较多，生产时间相对较长，产品外源因子污染的风险相对较高。随着技术的发展，新型的基因修饰系统及修饰工艺逐渐应用于 CAR-T 制备，细胞培养环节常见自动化生产设备和新型在线过程控制分析技术的应用。上述先进生产模式和技术的应用在变更研究中可能引入较多未知的风险因素，也为变更可比性研究的设计和实施带来较大挑战。

(3) 质量研究和分析方法方面，CAR-T 产品细胞组成复杂，表征研究中常涉及对不同亚型、活性和代谢状态的细胞亚群等的质量分析，产品相关杂质分析涉及目的细胞群和非目的细胞群的研究和界定等。考虑到起始细胞为自体来源，不同供者经历的放化疗治疗

手段等和自身响应程度各有不同，供者之间 T 细胞的亚群组成、分化状态和功能等也存在差异，且细胞数量有限，获得足够的代表性样品用于可比性研究较为挑战。另外，由于 CAR-T 产品作用机制复杂，建立可精确反映作用机制的稳定的生物学活性分析方法仍存在困难。此外，表面标志物的多样性和方法的变异性也提高了质量比较和结果判读的难度。

(4) 数据收集与分析方面，现阶段 CAR-T 产品相关科学研究不断进展，建议申请人/持有人持续收集变更后的数据，对变更研究的内容、方法、结果等进行回顾性分析，进一步确认变更对产品质量的影响，加深对产品质量属性的认知，有利于更好地进行质量和风险控制。

因此，CAR-T 产品变更研究需要对细胞生产过程中的各种变量有深刻的理解和合理的控制，同时需要关注质量管理体系对风险控制和质量控制的有效性。需重点关注的内容包括供者细胞采集和运输过程，原材料审计和质量控制，生产厂房、公共设施、工艺路线的设计与验证，混淆、污染及交叉污染防控的策略，质量分析方法的适用性和精准度，以及生产、检验人员与产能的匹配性等多个方面。

3、变更可比性研究方案

问题：如何设计自体 CAR-T 产品药学变更可比性研究方案？

答复：

CAR-T 产品可比性研究可采用两种策略：变更前后批次的头对头对比分析（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，如条件允许，建议申请人/持有人优先采用头对头的可比性分析策略。同时，辅以与历史批次的数据对比分析，包括评估分析方法、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。

变更可比性研究包括研究样品的选择，研究方案的设计和可比性验收标准的制定等方面。研究样品方面，建议结合 CAR-T 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。考虑到自体产品的个体差异，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选择合理性。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，建议细胞数量充足时，优先采用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。为减少供者细胞的变异性对可比性研究的影响，建议将同一供者单采血细胞一分为二后分别生产，开展配对可比性研究（split-based approach）。对于涉及质量标准的变更，标准制修订时建议主要参考患者来源细胞产品相关数据，谨慎使用健康供者样品来源的数据。

可比性研究方案可包括工艺可比性、表征特性、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控制参数的比对。可在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细胞培养物，进行细胞生长、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。

可比性验收标准制定时，可以结合研究阶段、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的数据（包括最大值、最小值、平均值、中位数等）进行分析。采用统计学方法计算可验收标准范围时，应说明统计学方法的合理性。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（患者、健康供者）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。

由于不同阶段及不同变更事项的风险存在差异，针对具体问题的可比性研究内容，建议申请人/持有人与监管机构沟通交流。现阶段 CAR-T 产品的质量属性与安全性及有效性之间的关系仍未充分建立，如果变更风险较高，或对产品质量影响存在不确定性，或者变更后产品的质量属性与变更前产品存在差异，经评估对产品安全性、有效性有潜在影响时，可能需要进行非临床和/或临床桥接研究。例如，可以开展变更前、后样品的体内外活性比较，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。

4、生产场地、生产线（生产模块）、生产频次的变更（工艺不变）

问题（1）：生产场地、生产线发生“镜像”增加，但生产工艺、批次规模等均不改变，应如何开展变更相关研究？

答复：

如发生生产场地、生产线的“镜像”增加，首先，新增的生产场地需符合现行的药品生产质量管理规范的要求。在厂房布局、质量管理体系不变的前提下，需充分评估新增生产场地或生产线后的生产环境、公共设施、生产人员、分析检测人员及设备是否满足生产的需求。场地变更后需在新的生产厂房进行无菌工艺模拟验证，并根据生产模式，设计合理批次的生产研究，确认或/和验证其是否可正常运行并稳健地生产出质量符合标准的样品。同时，对场地变更前后的样品开展充分的可比性研究，具体参考本文问题 1、3。

此外，根据产品所处阶段合理开展产能验证研究。验证条件应根据产品生产模式、厂房布局和工艺特点，尽可能模拟扩大产能后不同生产区域或操作间同时段的相同或不同工序的最差生产条件（建议重点关注人员干预多、混淆风险大、产品暴露或复杂工序等操作步骤）。考虑到不同产品的生产模式存在差异，建议申请人/持有人开展研究前与监管机构进行沟通交流。

问题（2）：对于生产工艺、生产场地、生产线不发生变更，仅通过增加生产频次以扩大产能的情况，应如何开展变更相关研究？

答复：

如通过生产频次改变以增加产能，而生产设备、工艺和人员等未发生变更，申请人/持有人需首先结合生产经验和工艺特点等评估生产频次变更的合理性以及增加生产频次可能引入的风险。评估时建议分析既往生产偏差是否与生产频次相关，如有，需进行相应的整改和优化。重点评估生产环境、公共设施、生产人员、分析检测人员及设备、清场/清洁/消毒（或灭菌）程序等，以及其他辅助功能的适配性，并结合生产经验、历史数据以及无菌工艺模拟验证等综合

分析，拟定产能验证方案，开展产能确认研究。以产能确认研究的生产频次为基础，结合厂房布局和工艺特点等，充分评估最差排产情况和极端条件下生产人员、QC 检测能力、设施设备等实际情况，综合拟定产能。另外，建议重点关注复杂操作步骤等在相同生产区域或操作间的同时段生产过程中出现混淆、污染、交叉污染等的风险。考虑到不同产品的生产模式存在差异，建议申请人/持有人开展研究前与监管机构进行沟通交流。

5、生产场地、生产线的变更（工艺改变）

问题：在生产场地、生产线变更的同时变更生产工艺，如改变细胞培养操作，改变培养基组分等，应如何开展可比性研究？

答复：

这类变更可能对产品的质量有较大的影响，鼓励申请人/持有人进行全面的可比性研究，通过工艺优化提高产品质量和安全性，同时合理安排变更计划，积累工艺和产品相关知识，深入探索工艺变更对 CAR-T 产品质量的影响。

场地变更如伴随工艺改变，建议结合产品研发阶段、场地变更前生产和临床使用等情况，基于变更事项对产品安全性、有效性等影响的程度进行评估，参考本文问题 1、3 开展相应可比性研究。对于变更工艺步骤，建议开展针对性的取样检验和研究。例如可以增加连续取样频次，基于对工艺过程的理解，开展适宜的工艺性能监测。也可以通过开展扩展的检验分析或采用更精确的检验方法，细化对变更后中间产物和产品的质量属性的研究，以加强对生产过程的风险管控等。对于变更生产用原材料，请参考问题 6、7 开展变更研究。研究时建议纳入多个代表性批次，关注对比项目的全面性、

预设可比性验收标准的合理性、检测方法的有效性和检测结果分析的客观性等。研究结果应证明变更后的工艺能稳健地生产出符合质量标准的 CAR-T 产品。

6、基因修饰系统变更

本文涉及的基因修饰系统变更，是指在不改变基因修饰系统类型的情况下（例如不改变慢病毒载体的病毒结构和生物特性），其生产用原材料、生产工艺、质量标准等方面改变的情形。

由于不同类型基因修饰系统的药学研究存在较大差异，建议就具体变更情况与药审中心开展沟通交流。

问题（1）：慢病毒载体工艺变更如何开展可比性研究？

答复：

采用病毒载体对 T 细胞进行基因修饰是 CAR-T 产品生产的重要步骤。对于病毒载体变更，需评估其生产用原材料、生产工艺、质量属性、稳定性等方面的变化。建议根据变更内容开展风险评估，设计研究方案。如变更的风险较高，建议开展完整的病毒载体工艺、质量和稳定性可比性研究。如经评估病毒载体工艺变更可能影响 CAR-T 细胞的安全性和有效性时，需开展病毒载体可比性研究和 CAR-T 细胞可比性研究。

对于采用质粒瞬转工艺制备病毒载体的情况，质粒变更研究相关技术要求见问题 6、（2）。

病毒载体质量可比性研究除了放行检测项目的对比外，还需要结合变更事项（包括质粒、宿主细胞等）进行风险综合分析，必要时开展扩展的质量属性的对比。例如，可能需关注病毒载体生产过程中外源因子污染情况、病毒载体的全基因组序列、病毒载体纯

度、转导效率、工艺相关杂质和载体相关杂质等有无变化，以支持病毒载体变更后的安全性和有效性。研究中建议结合变更事项和风险评估结果等综合考虑开展头对头可比性研究和/或与历史批次载体数据的对比研究，采用科学的统计学方法设定合理的病毒载体分析可比性研究验收标准。

当病毒载体工艺变更可能影响载体的纯度、杂质水平和生物学活性等方面，进而影响 CAR-T 细胞的安全性和有效性时，需要在 CAR-T 细胞水平开展可比性研究，研究时建议纳入变更前后的多个代表性病毒载体批次。建议采用等分血（即相同供者细胞一分为二）进行多个 CAR-T 产品批次的生产，开展配对可比性研究，关注采用变更前、后病毒载体生产的 CAR-T 细胞的质量差异。需要对比的细胞产品关键的质量属性可能包括细胞活率、转导效率、载体拷贝数、CAR 基因表达水平、生物学活性、复制型病毒等。如有，可结合 CAR-T 临床批次或工艺验证批次数据，并根据统计分析拟定合理的 CAR-T 分析可比性验收标准。

目前，病毒载体可能存在自行生产、委托生产、购买等多种来源，不同来源病毒载体的变更可比性研究遵循相同的技术要求。如病毒载体通过委托生产或购买获得，供应商应及时将变更情况告知申请人/持有人，申请人/持有人需做好变更的研究计划，并通过与供应商签订质量协议等措施进行风险控制。申请人/持有人可结合对病毒载体的供应商审计、放行检测、质量控制策略及批次供应等情况，对病毒载体质量控制的风险进行整体的评估，建立合理的内控质量标准。同时，结合运输验证研究情况充分评估病毒载体在运输过程中的稳定性，确保病毒载体质量符合 CAR-T 产品生产要求。

确证性临床试验开展后，包括上市后阶段，建议谨慎考虑变更

病毒载体工艺，如确需发生病毒载体工艺重大变更，经变更研究或评估认为风险较大时，需要开展体内桥接研究，具体研究内容可与药审中心沟通交流。

问题（2）：慢病毒载体包装用质粒变更，如何开展可比性研究？

答复：

慢病毒载体包装系统变更包括包装系统改变（包装细胞、质粒个数改变）、质粒序列改变和质粒生产工艺的变更等多种情况。

慢病毒载体包装系统改变一般属于慢病毒载体变更风险较高的情况。该情况下，可参考问题6、（1）开展慢病毒载体可比性研究和CAR-T细胞可比性研究。

如果所用质粒序列发生变更，需要根据CAR序列（CAR氨基酸序列变化的情况除外）和其他元件序列的具体变化情况综合评估。如果抗生素抗性、调控元件、增强子、启动子等元件序列发生变化，可根据序列是否包装进入病毒载体基因组、对转基因表达水平的影响等评估序列变更对病毒载体以及细胞终产品质量的影响。如改变的序列不包装进入病毒载体基因组，且对转基因表达影响较小，建议开展慢病毒载体可比性研究，结合病毒载体的可比性研究结果综合评估，拟定CAR-T产品的可比性研究方案。如改变的序列进入慢病毒载体基因组，建议开展慢病毒载体和CAR-T产品的可比性研究。经可比性研究或评估认为风险较大时，需要开展体内桥接研究，具体研究内容可与药审中心沟通交流。考虑到CAR元件是影响CAR-T细胞安全性和有效性的重要元件，如果CAR元件的氨基酸序列改变，建议与药审中心沟通交流后按照新产品进行研究与申报。

如质粒序列不变，仅发生质粒生产工艺变更，建议结合具体工艺变更事项开展风险评估，分析变更前后质粒质量的变化。当变更后质粒的纯度和杂质水平变化较大时（例如超螺旋比例、残留宿主 DNA 等），建议开展慢病毒载体工艺和质量可比性研究，分析质粒工艺变更对慢病毒载体工艺及质量等方面的影响。如质粒变更对慢病毒载体质量影响较大，应进一步开展 CAR-T 细胞可比性研究。

7、其他关键生产用原材料变更

问题：工艺优化过程中将生产过程使用的自体血清变更为血清替代物，改变磁珠的供应商，应如何开展可比性研究？

答复：

鼓励申请人/持有人工艺优化时采用化学成分确定的原材料替代人源/动物源性原材料，或替代使用质量控制等级更高的生产用原材料（例如采用药用级别原材料进行替代）。当关键原材料（例如血清、磁珠、培养基等）发生变更时，如经评估可能影响 CAR-T 细胞的质量，需开展原材料自身的可比性研究和 CAR-T 细胞可比性研究。

生产用原材料自身的可比性研究中，可结合原材料的类型，变更的具体情况以及原材料在 CAR-T 产品工艺中的作用开展相应研究。如果涉及到原材料生产场地转移、生产工艺变更等，应提供相关支持性数据，证明变更前后原材料质量具有可比性，各质量指标均在可比性研究接受标准范围内。对于重组表达生产的原材料，原材料自身的可比性研究可以参考 ICH Q5E 等生物制品变更指南开展，研究时建议重点关注原材料变更前后的成分、纯度、杂质和生物学活性等方面的变化。

如果原材料变更对 CAR-T 产品的细胞组成、生物学活性等质量属性有潜在影响，进而影响到产品安全性和有效性，应开展 CAR-T 细胞的可比性研究。考虑到供者细胞的个体化差异和统计学分析的效力（statistical power）等，对于临床试验期间的关键原材料变更，建议采用变更前后的多个批次原材料，采用等分血生产多个批次 CAR-T 产品进行可比性研究。结合 CAR-T 产品的生产过程、产品质量和稳定性分析结果等，研究原材料变更对 CAR-T 产品生产工艺性能和最终产品质量的影响，说明变更前后原材料的等效性。

对于细胞因子用量改变、培养基成分改变等变更，考虑到该类变更可能影响终产品细胞组成和生物学活性等，建议进行全面的可比性研究，可比性研究中除了在线控制测试和放行测试外，还应纳入 CAR-T 产品扩展的质量属性的对比分析，开展稳定性对比研究。

如发生供者细胞采集过程变更，建议明确供者细胞采集、保存和运输的流程、步骤及参数的变化，分析可能对产品产生影响的操作步骤，说明不同的采集过程可能对起始细胞质量、产品质量和可比性研究的影响。

8、制剂处方的变更

问题：变更 CAR-T 细胞成品的制剂处方，例如变更细胞保存液，应如何开展可比性研究？

答复：

常见的制剂处方的变更包括剂型（冻存/新鲜）、制剂规格和辅料（冷冻保护剂、细胞保存液等）的改变。发生制剂处方的变更时，应开展制剂处方的对比研究，提供新的制剂处方确定的依据，包括辅料（如细胞保存液）的药学研究数据、安全性数据、证明性

资料以及制剂处方研究、稳定性研究等支持性研究数据。

如果辅料的种类和用量不变，仅变更或增加新的供应商，需进行变更前后辅料的质量对比分析，变更后的辅料安全级别和质量标准不应低于变更前辅料。辅料变更后，不应对制剂的安全性和有效性产生影响。

辅料的种类/用量改变和剂型改变的风险相对较高。更换细胞保存液的种类时，需结合变更前后细胞制剂批次的工艺控制和实际放行数据说明细胞保存液选用的合理性。同时应开展变更前后制剂的质量可比性和稳定性可比性研究。制剂处方变更后需要开展与内包材、输液装置等的相容性评估或研究。制剂处方变更后，需依据长期贮存条件下产品实时稳定性研究数据，确定变更后制剂的有效期。

当研究数据不足以确定可比性时，或者辅料种类变更引入较高风险时，应进一步开展非临床和/或临床的桥接研究。

9、贮藏、运输和使用条件的变更

问题：CAR-T 产品工艺变更后有效期延长，CAR-T 产品从工厂运输至医院所用的保温箱变更，应如何开展变更相关研究？

答复：

发生运输、贮藏和使用条件的变更时，需根据变更事项开展对应条件下的稳定性研究和稳定性可比性研究。对于变更事项可能对产品稳定性产生较大影响的情况（例如贮藏和运输温度改变），建议采用同材质包装容器开展代表性批次长期、加速、运输及使用条件下的稳定性研究项目的全面比对分析，考察条件应能代表实际最差条件。如申请人/持有人评估认为具体变更事项对产品的稳定性影响

较小（例如仅改变产品次级包装不改变贮藏、运输温度），依据完整的温度记录等相关数据可减免部分稳定性研究。如涉及运输条件的改变，应开展相应的运输验证研究。

考虑到加速稳定性研究有利于阐明 CAR-T 产品在极端条件下的降解特征和评估现有分析方法对降解产物的检出水平，有利于评估意外暴露于非预期储存运输条件下产品的质量，鼓励申请人/持有人开展合理的加速稳定性对比研究，分析变更前后产品降解特征等方面的变化。

考虑到 CAR-T 产品的特殊性及部分适应症临床患者使用的紧迫性，如存在一批次样品或产品检测量不够的情况，可以采用多个批次互相补充研究的方式尽量最大整体呈现出样品或产品的稳定性性能。对于不满足检测量的一个批次可以基于已有相关和适宜的研究数据的支持适当减免一些稳定性考察项目（仅限于不随贮藏过程增加风险的检测项目，如工艺相关杂质等）或适当减少检测频率，但是减免需要有依据且尽量与其他批次进行互补。如样品或产品足够，建议进行全面充分的研究。稳定性研究中关注细胞活率、生物学活性、CAR 阳性细胞数量等与安全性和有效性相关的考察指标。如生产过程中存在暂停、放置等步骤，应对工艺中间产物开展稳定性研究。

如延长 CAR-T 产品有效期，需提供能够覆盖拟定效期的变更后制剂的长期稳定性研究数据，以支持全效期的批准。

10、分析方法变更

问题：CAR-T 产品分析方法优化，检测场地变更，并进行分析方法转移，相关变更研究如何开展？

答复：

随着 CAR-T 产品研发经验的积累和技术的进步，CAR-T 细胞的分析检测手段快速更新，基于不同原理的检测方法逐渐增加，分析方法的灵敏度和特异性不断增强。为准确反映产品质量属性，鼓励申请人/持有人采用更适宜的分析方法进行 CAR-T 产品的检测，并不断优化方法。

发生分析方法优化/变更，需对拟变更的分析方法进行方法学确认或验证，对变更前、后的方法进行对比分析，证明拟定分析方法与变更前方法等效或更优。一般情况下，应开展方法学桥接研究，建议使用新方法进行多个代表性批次产品的分析，并对方法变更前后的数据进行比较。如方法变更后同样品的检测数据发生变化，需确认变更后方法的合理性，并评估是否需要修订质量标准。

检测场地变更时应开展方法学转移研究，申请人/持有人需提前开展差异分析，制定方法学转移研究方案。方法学转移研究方案应包括分析方法的操作细节、材料和仪器、使用的样品、预先制定的验收标准等。对于流式细胞法，如有，可采用参考品进行不同检测场地的仪器校准，以保证仪器的一致性。完成方法学转移后，可采用相同的样品在变更前后检测场地分别进行多次的检验，以确认方法学转移前后检测方法的等效性。

用于检测 CAR 阳性率（如流式细胞法）和细胞数量等的分析方法，其变更可能对细胞给药剂量的计算产生影响，需要时，可通过调整剂量计算方式确保临床给药剂量的准确性。生物学活性作为细胞产品重要的质量属性，发生变更时建议对其开展深入充分的研究，结合体内作用机制和方法学确认或验证研究等情况，随着研究的不断推进，合理选择与作用机制相关的方法作为放行检测方法。

11、质量标准项目和限度范围变更

问题：变更 CAR-T 产品质量标准项目和限度范围，应开展哪些研究？

答复：

质量标准的制修订贯穿产品的整个生命周期。鼓励申请人/持有人在临床试验期间、上市后阶段，通过研发数据的不断积累，探索产品质量和临床疗效的相关性，不断完善 CAR-T 细胞的质量标准。

如发生 CAR-T 产品检测项目和可接受标准限度的变更，应具有充分的变更理由，以及支持性数据。相关数据包括变更前后多批次产品的质量研究数据、分析方法验证数据（包括对于参考品的研究数据）、稳定性研究数据以及人体临床批次数据等。质量标准变更不应导致产品质量控制水平的降低。如涉及稳定性研究，修订后的标准还应适用于监测产品贮藏期间稳定性的变化情况，且产品的稳定性能够符合变更后标准限度。对于中间产物的质量标准、过程控制标准的变更，可参考上述要求开展研究。

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

三、参考文献

[1] ICH Q5E, Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process, 2005.

[2] NMPA. 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》，2021.

[3] EMA. Questions and answers-Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP), 2019.

[4] NMPA. 《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》，2022.

[5] FDA. Draft Guidance for Industry-Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products, 2023.