

自体嵌合抗原受体 T 细胞产品上市后药学变更申报情况和审评考虑

王靖宇,王 雪,卢加琪,韦 薇*

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 自体嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)产品近年来成为生物制品研发和申报热点,由于其生产工艺复杂、研究经验尚在积累,为该类产品上市后的药学变更研究带来了较大挑战。本文就近年来体外基因修饰自体 CAR-T 产品上市后药学变更的申报和审评情况以及细胞生产工艺变更、病毒载体生产工艺变更、质量标准变更、生产用原材料变更、有效期延长、包装和运输条件变更等现阶段常见药学变更事项的研究思路和审评技术考虑进行探讨,以供企业参考。

[关键词] 自体嵌合抗原受体 T 细胞产品;上市后药学变更;研究思路;审评考虑

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2025)24-2629-06

Post-approval CMC submissions and regulatory considerations for autologous CAR-T cell products

WANG Jing-yu, WANG Xue, LU Jia-qi, WEI Wei*

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] Autologous chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapies have emerged as a prominent area for biopharmaceutical development and regulatory submissions in recent years. Their complex, patient-specific manufacturing and the still-accumulating clinical and commercial experience present substantial challenges in managing post-approval chemistry, manufacturing, and controls (CMC) changes. Drawing on recent submission and review experiences for licensed autologous CAR-T cell products, this article discusses common post-approval CMC topics. These include changes to the CAR-T cell manufacturing process, viral vector manufacturing process, specifications, raw materials, drug product shelf-life, and container closure & storage conditions. The paper aims to explore recommended study approaches and key regulatory considerations for these changes, with the goal of providing guidance to industry sponsors.

[Key words] autologous chimeric antigen receptor T cell products; post-approval chemistry, manufacturing, and controls changes; study approach; regulatory considerations

体外基因修饰的嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell,CAR-T)产品在过去几十年间发展迅猛,特别是在血液恶性肿瘤的临床治疗中展现出了高响应率和长期缓解潜力的可观成果,CAR-T 细胞疗法已成为对抗肿瘤最具前景的治疗选择之一。

由于自体 CAR-T 产品创新性高、技术迭代快,已批准的该类产品上市后出于供应链稳定、降低生产成本、提高生产效率等方面考虑或者生产用原材料自身发生变更等原因引发了主动或被动的上市后变更。由于研究经验仍在积累且其生产工艺复杂,自体 CAR-T 产品的上市后药学变更相较于成熟生物制品而言,对企业和监管机构均带来了较大挑战。本文结合目前自体 CAR-T 产品上市后药学变更的申报和审评情况进行了变更研究的初步探讨,以期后续 CAR-T 产品的药学变更研究提供参考。

1 自体 CAR-T 产品上市后变更申报情况

截至 2025 年 8 月,国家药品监督管理局共批准

[作者简介] 王靖宇,女,主管药师,主要从事生物制品药学审评工作。E-mail:wangjy@cde.org.cn。

[通讯作者] * 韦薇,女,主任药师,主要从事生物制品药学评价工作。联系电话:(010)80996186,E-mail:weiw@cde.org.cn。

[DOI] 10.20251/j.cnki.1003-3734.2025.24.009

7 款自体 CAR-T 产品上市(见表 1),包括 CD19 和 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen,BCMA)这 2 个靶点,首次批准的适应证集中在血液瘤领域,上市后适应证范围仍不断扩大^[1]。

表 1 我国已批准上市的自体 CAR-T 产品

产品名称	上市许可持有人	首次批准上市时间	靶点	载体类型	适应证
阿基仑赛注射液	复星凯特生物技术有限公司	2021 年 6 月 23 日	CD19	γ-逆转录病毒	既往接受二线或以上系统性治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤成人患者(包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤和滤泡淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤);一线免疫化疗无效或在一线免疫化疗后 12 个月内复发的成人大 B 细胞淋巴瘤患者
瑞基奥仑赛注射液	上海药明巨诺生物科技有限公司	2021 年 9 月 1 日	CD19	慢病毒	经过二线或以上系统性治疗的成人复发难治性大 B 细胞淋巴瘤患者;复发或难治性滤泡淋巴瘤经过包括布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂治疗在内的二线及以上系统性治疗的成人复发或难治性套细胞淋巴瘤患者
伊基奥仑赛注射液	南京驯鹿生物医药有限公司	2023 年 6 月 30 日	BCMA	慢病毒	复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者,既往经过至少三线治疗后进展(至少使用过 1 种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂)
纳基奥仑赛注射液	合源生物科技(天津)有限公司	2023 年 11 月 8 日	CD19	慢病毒	成人复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病
泽沃基奥仑赛注射液	恺兴生命科技(上海)有限公司	2024 年 2 月 23 日	BCMA	慢病毒	复发或难治性多发性骨髓瘤
西达基奥仑赛注射液	南京传奇生物科技有限公司	2024 年 9 月 12 日	BCMA	慢病毒	既往接受过至少三线治疗后进展(至少使用过 1 种蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂)的复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者
雷尼基奥仑赛注射液	上海恒润达生生物科技股份有限公司	2025 年 7 月 30 日	CD19	γ-逆转录病毒	经过二线或以上系统性治疗后成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、伴 MYC 和 BCL2 基因重排的高级别 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤非特指型

自首款自体 CAR-T 产品上市以来,截至 2025 年 5 月 31 日,国家药品监督管理局药品审评中心共完成涉及药学变更的自体 CAR-T 产品上市后补充申请 30 件,共 55 个药学变更事项,其中 CAR-T 细胞相关变更事项占比 62%、病毒载体相关变更事项

占比 31%、质粒相关变更事项占比 7%。全部申请事项中,申请数量较多的为病毒载体质量标准变更 11 个、CAR-T 细胞生产工艺相关变更 7 个、CAR-T 细胞质量标准变更 6 个(见图 1)。

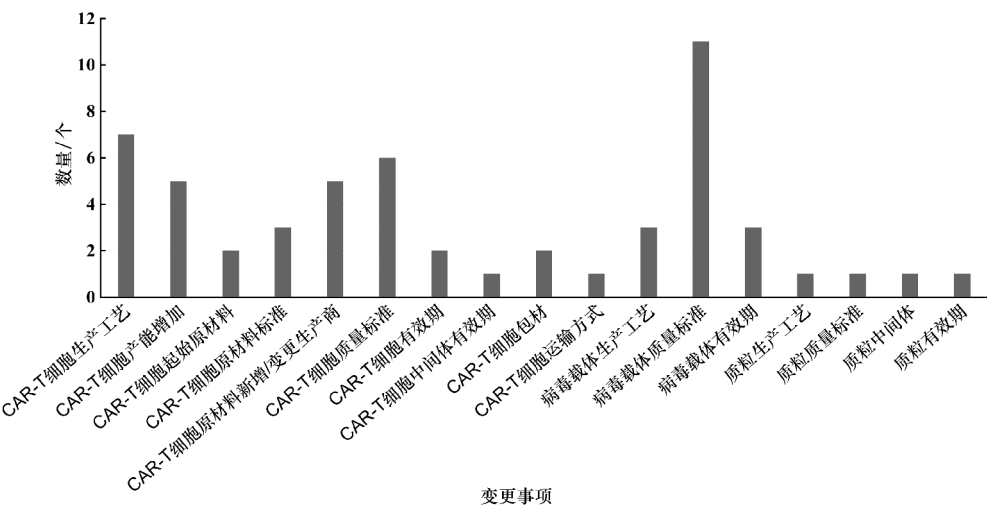


图 1 自体 CAR-T 产品上市后变更事项申报情况

从上市后变更的申报量可以看出企业在获批上市后仍在持续优化和完善药学研究工作,在审评过程中也能发现随着工艺研究的逐步深入、研究数据的逐步累计,企业能够主动开展较为复杂的变更事项,并且在变更研究早期能主动与药品审评中心进行沟通交流。由于该类产品生产工艺复杂,质量研究手段有限,其变更较难统一研究策略,即使同一变更事项,也可能存在不同的研究策略,因此建议就变更研究策略加强与监管机构的沟通。

2 自体 CAR-T 产品上市后变更的研究思路

现阶段已批准的自体 CAR-T 产品生产工艺均较为复杂,一般涉及质粒(使用慢病毒载体生产的 CAR-T 细胞)、病毒载体和 CAR-T 产品 3 个生产阶段,其上市后可能涉及的变更事项也较为复杂。本文结合目前该类产品上市后药学变更的实际申报事项,对不同类别变更事项的一般研究思路以及可比性标准设定进行初步探讨。

2.1 一般变更事项

自体 CAR-T 产品药学研究中的质量标准(含分析方法)、包装容器、运输条件、有效期等的变更研究与其他生物制品研究思路基本一致,可参考既往已发布的相关指南开展研究^[2-3],同时在研究中需要考虑到 CAR-T 细胞阶段的制剂一般为低温冻存,需要关注细胞制剂的细胞活率、细胞数量、生物学活性等质量属性在冻存前后的变化以及及产品接触的包装容器在低温条件下的密封性是否满足要求。

2.2 CAR-T 细胞生产工艺变更

尽管 CAR-T 细胞领域对药品质量属性和工艺的理解正在快速加深,但目前大多数 CAR-T 细胞产品的表征尚不明确,特别是在分子层面可能尚未完全研究透彻。鉴于当前产品表征研究的局限性,生产、检测技术的复杂性以及产品质量属性与体内数据的相关性仍不明确等风险因素,评估其生产工艺变更的影响相较于传统生物制品往往具有较大挑战,也较难形成统一的研究策略。由于上述产品特殊性,此类产品的变更研究有时难以仅凭药学可比性研究数据证明工艺可比性,往往需要多学科协同论证以证明生产工艺变更未对产品的质量、安全性和有效性造成负面影响,但自体 CAR-T 产品变更研究基本原则仍可参考已发布的生物制品变更指南。

由于自体细胞产品起始原材料的变异性,在工艺变更研究中可能会掩盖工艺变更引起的变化,因此监管机构近期发布的变更研究指南中均建议在自

体 CAR-T 产品的工艺变更研究中使用等分血(即相同供者细胞一分为二)的方法^[4-6],减少供者变异的影响,以便更清晰地评价工艺的变更。减少供者个体差异的影响应作为企业在细胞工艺变更研究设计中的重要考虑点,同时应考虑供者之间的差异,因此建议尽可能使用多个供者细胞开展研究。自体 CAR-T 产品上市后变更研究中往往较难获取临床患者材料开展可比性研究,对于使用健康供者细胞开展变更研究时企业应评估健康供者细胞的代表性,结合以上考量点以及该类产品本身的特点(如有较多的人工操作、检测方法本身的变异性等),建议持续收集如临床研究批次、商业化批次等关键批次的工艺和质量研究数据,并分析关键批次生产中出现偏差、异常数据等原因,在可比性研究中作为支持性数据进行比对,进而更全面地了解产品的变化。

目前 CAR-T 细胞生产工艺中工艺过程控制大多考虑细胞数量、细胞活率、CAR 阳性率等指标,并未深度挖掘生产工艺对细胞质量的影响。虽然现阶段对于 CAR-T 细胞生产工艺参数与其质量属性之间关系的认知尚不明确,但近年来有研究证明 T 细胞的干性、记忆与效应功能对于 CAR-T 细胞的临床疗效具有重要影响^[7],T 细胞亚群中的初始/干性细胞记忆 T 细胞(naive T/stem cell memory T cell, $T_{N/SCM}$)生产的初始/干性记忆 CAR-T 细胞($CAR-T_{N/SCM}$)在体内具有更强的扩增能力、更持久的存续性,这也是实现完全应答并预防复发的关键因素,同时 $T_{N/SCM}$ 可以减轻细胞耗竭并改善记忆表型,不易引发严重细胞因子释放综合征,具有更好的安全性^[8]。而生产工艺中工艺参数(如细胞因子、代谢物、氨基酸、培养条件及生物反应器类型)能通过降低或阻断细胞糖酵解代谢并增强氧化磷酸化调控体外培养中的 T 细胞分化过程,以获得干性细胞记忆 T 细胞(stem cell memory T cell, T_{SCM})和中央记忆 T 细胞(central memory T cell, T_{CM})等低分化状态的细胞群,维持 T 细胞疗法的持久性和有效性^[9-10]。工艺过程控制可采用不同的技术测量和分析 T 细胞生产过程中的培养基(细胞因子、代谢物、氨基酸水平)、培养环境(温度、pH 值、溶解氧)以及细胞表型,以实现有效的工艺过程控制^[9,11]。这些研究均为 CAR-T 细胞生产工艺的研究以及关键工艺参数的确认提供了参考,也建议企业在变更研究中设置更细致的工艺比对研究方案,充分积累研究数据以帮助建立工艺、质量和临床有效性三者之间的关系。

2.3 原材料变更

对于 CAR-T 细胞生产用原材料的变更,若该原材料对于细胞的生产具有较大影响(如单采血、生产过程中添加的细胞因子、病毒载体等)或评估后认为对细胞质量影响较为复杂(如细胞培养装置的变更),应参考 CAR-T 细胞工艺变更研究思路开展研究。

CAR-T 产品使用的病毒载体作为关键原材料,其生产工艺、质量控制等较为复杂。对于变更风险识别较为明确的病毒载体变更,如分析方法变更、质量标准变更、按照已批准流程新建工作细胞库、新增生产线(不伴随工艺变更)等变更事项,其研究策略的制定可借鉴其他成熟生物制品的经验,在病毒阶段完成变更研究。

由于病毒载体的质量表征手段仍在不断发展,现有检测方法的变异性相对较大,建议采用 ICH Q9 (R1) 的理念充分评估风险的病毒变更事项,对于影响较为复杂的变更事项,如病毒生产用宿主细胞系变更、下游纯化增加层析步骤等生产工艺变更,可能需要结合 CAR-T 细胞阶段的研究数据判断变更前后的可比性。

2.4 CAR-T 细胞的可比性数据分析

对于经评估可能影响产品质量的变更,变更的可比性分析往往需要结合变更前的多批次数据设置合理的可比性接受标准。对于成熟生物制品,由于其生产工艺和分析方法的成熟度和稳健性较好,因此通常会采用(平均值 $\pm$ nSD)、95%/99% 容忍区间等方法进行可比性标准的设置。细胞产品相较于其他生产成熟生物制品存在对工艺的理解尚在积累、人工操作引入的变异较多、分析方法变异较大等挑战,因此较难采用单一统计分析方法进行可比性标准设置。基于现有认知,对于数值型数据目前可能采用 95%/99% 容忍区间、(平均数 $\pm$ nSD) 等统计学方法,并辅以区间范围、箱型图等多种数据展示方式进行数据分析,同时建议在使用等分血研究策略的变更研究中进行配对差异分析(paired difference analysis)。由于现阶段对于该类产品的认知有限,因此更加鼓励使用正交的方法,采用多种适当的统计学工具进行可比性分析,以更全面地评价研究结果。同时,设定可接受标准时每个质量属性的验收标准建议与生物学意义进行关联,因为统计学存在显著性差异也可能没有生物学意义;而无统计学显著性差异也可能仅表明缺乏统计学效力,并非工艺

之间没有差异^[12]。

3 自体 CAR-T 产品上市后变更常见事项的审评考虑

3.1 原材料变更

3.1.1 一般原材料 CAR-T 产品/病毒载体生产和检验通常涉及较多原材料,出于供应链稳定性考虑而进行供货商变更可能引起原材料级别和标准变更,一般情况下变更后的级别不应低于变更前。同一原材料不同供货商的检验报告标准可能存在差异,此种情况下应基于风险进行评估,如该原材料为《中华人民共和国药典》收录,变更后应至少满足《中华人民共和国药典》要求,同时在此基础上还应评估变更后原材料的检测结果是否满足拟定的原材料控制标准。原材料内控标准的制定应基于目标产品的生产和质量需求而不应仅基于供货商的检验报告。对于关键原材料的变更,如核酸酶、细胞因子等,还应使用变更前后的原材料进行病毒载体/CAR-T 细胞的生产,以进一步评估可比性。

病毒载体生产用质粒作为病毒生产的关键原材料,其变更可能对病毒载体产生较大影响。目前上市后较常见的质粒变更包括按照已批准流程新建工作种子库、新增生产线(工艺和标准不变),此类变更可参考《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》开展适当研究。根据既往对质粒质量研究和控制情况,可能会延伸至病毒载体阶段进行可比性研究,以支持质粒的变更。

3.1.2 起始原材料 单采血作为 CAR-T 产品生产的起始原材料,如上市后拟变更单采程序/设备,应基于对单采设备和单采程序的认知,明确变更前后的采集逻辑和采集样品组成是否存在差异,基于变更前后的差异开展风险评估并合理设计可比性研究方案,以证明变更前后产品质量可比。目前自体细胞治疗产品的单采血采集阶段均委托合作医疗机构进行,在该类产品上市审评过程中发现,部分企业对单采血采集存在不清楚单采设备/程序、未制定单采血采集操作过程的关键控制指标等情况,企业应加强主体责任意识,对产品全流程进行有效控制。

3.1.3 病毒载体生产工艺变更 目前病毒载体生产工艺的上市后变更包括 3 种情况。① 病毒载体新增生产线、工艺不变;② 新增生产厂/新增生产线,并在主要工艺流程不变的情况下,对生产工艺进行优化,如减少动物源性物料使用、优化工艺提高收率等;③ 病毒新增生产厂,伴随生产工艺发生重大

变更,如贴壁工艺变更为悬浮工艺、下游纯化增加工艺步骤等。对于第一种情况,可按照已发布生物制品上市后变更相关指南开展病毒载体的可比性研究,新生产线生产的病毒质量应不劣于已批准生产线。对于第二种情况,由于目前对病毒载体的表征研究尚不充分,因此除在病毒阶段开展全面的可比性研究外,还应在 CAR-T 细胞阶段开展可比性研究,明确病毒变更对于最终产品的影响。对于第三种情况,由于上游贴壁生产和悬浮生产使用的生产用宿主细胞发生变化,且 2 种培养方式对于病毒载体质量的影响存在较明显差异,同时基于现阶段对于该类产品的认知,该类变更除考虑病毒载体和 CAR-T 细胞的药学全面可比性研究外,可能需要涉及非临床和临床桥接研究。

以上举例仅基于现阶段已上市产品的变更申报情况,实际研究中病毒生产工艺的变更可能存在更复杂的情况,建议在对变更风险充分评估的基础上,提前与监管机构进行沟通,以帮助拟定合理的变更研究策略。

3.2 CAR-T 细胞生产工艺变更

自体细胞治疗产品上市后,会出现已批准产能无法满足实际生产需求的情况。目前常见的产能增加申请主要为生产工艺不变的情况下,在已批准生产区增加生产频次或者镜像增加生产模块的变更。该类变更的研究可参考近期发布的《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答》和《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)》中的相关要求开展。

常见的自体 CAR-T 产品上市后的工艺变更包括:变更/增加起始原材料的处理工艺、增加一次性组件、收紧关键工艺参数范围如感染复数(multiplicity of infection, MOI)等。对于 CAR-T 细胞的工艺变更,应明确变更原因,合理地设计和规划产品的变更。对于可能影响完整工艺流程的变更,应从工艺性能、工艺过程样品的质量、细胞制剂放行检测数据、扩展的表征研究、稳定性等方面开展全面的变更前后可比性研究。对于仅部分独立工序发生变更的,应合理选择工艺过程样品进行比对,例如:变更后的过程样品如涉及长期存储的,除过程样品本身的稳定性研究外,应考虑使用稳定性末过程样品进行后续细胞生产以证明存储后样品可满足生产需求。由于目前对于 CAR-T 细胞的质量控制手段有限,因此在变更可比性研究中除常规的检测项目外,

建议尽可能多地开展扩展表征的研究进行比对,考虑对不同分化程度的 T 细胞亚群进行控制,如初始 T 细胞(T_n)、 T_{CM} 、效应记忆 T 细胞(T_{EM})、 T_{SCM} 等多个亚群进行检测,并考虑对细胞耗竭相关表型进行检测,进行多种细胞因子分泌的检测、多种原理的细胞杀伤检测等。同时也鼓励采用单细胞测序等分子层面的研究手段,累积转录组学的研究数据,识别与工艺、临床有效性相关的关键质量属性^[9]。

3.3 质量标准变更

对于上市后质量标准变更,质粒和病毒载体体现阶段主要的质量标准变更包括:新增/变更检验厂、分析方法优化、变更质量标准范围、方法变更同时变更质量标准范围。对于优化分析方法、新增检验厂,应完成变更/转移后的方法学验证、桥接研究等。对于方法优化且优化后的方法性能明显提升导致检测结果发生变化的,应基于经临床或商业验证的多批次质粒/病毒载体在方法变更前后的检测数据,统计分析方法变更前后检测结果的相关性,合理拟定变更后的标准范围。如变更前后无明确相关性,应依据使用变更后方法的多批次检测数据合理拟定标准。如因上市时拟定的标准范围在商业化阶段不适用而拟变更标准范围的,应提供充分依据进行支持,特别是经体内研究验证的数据。

现阶段 CAR-T 细胞的质量标准变更主要包括:依据上市批件要求新增检项、《中华人民共和国药典》方法之间的变更、收紧质量标准等。此类变更应对新增/变更的分析方法开展方法学验证,质量标准的收紧应基于临床和商业化积累的多批次数据合理拟定。

3.4 病毒载体或细胞制剂效期延长、关键中间体的有效期延长

有效期延长应提供代表性工艺多批次样品的长期稳定性研究数据和趋势分析图,明确病毒载体/细胞制剂在稳定性考察期间的稳定性变化趋势。对于存在明显变化的检项应充分分析其对样品安全性、有效性的影响。

部分细胞生产工艺可能涉及过程样品暂存,细胞生产过程样品的质量影响后续生产工序以及最终制剂的质量情况。目前细胞治疗产品过程检测可使用的检测手段较少,因此过程样品效期延长不应仅考虑过程样品自身的长期稳定性检测数据,还应使用稳定性末过程样品进行后续细胞制剂生产,结合后续的细胞生产过程控制和质量情况综合评估。考

虑到不同供者来源单采血的个体差异,如可行则建议采用同一供者样品开展中间体稳定性研究,并与临床批次和变更前商业化批次的数据进行比对。

3.5 制剂包材变更

细胞制剂常见的内包材为冻存袋或冻存管。无论是企业基于自身对于供应链稳定性的需求进行的主动变更或由于包材生产商自身变更而引起的被动变更,申请人均需要明确变更前后包材的材质、组成、规格、生产工艺、质量标准(包材检测报告和入场检验标准)等的变化情况,建议对使用变更后包材的制剂至少开展长期稳定性、使用中稳定性考察,并与变更前数据进行比对,变更后稳定性不应劣于变更前。对于变更后内包材应开展相容性评估/研究,特别是材质存在差异的包材组件,同时考察变更后包装材料的密封性是否符合要求。

3.6 运输条件变更

目前已批准的自体 CAR-T 产品均为冷冻保存和运输。细胞制剂在完成生产后以冷冻状态运输至回输的医疗机构进行后续回输操作,由于不同地区的合作医疗机构在运输距离和地理环境上存在较大差异,因此在早期设计制剂运输方式时不仅要充分考虑产品本身对于运输条件的要求,如运输温度、运输时间等,同时应考虑商业化后运输的便捷性和复杂运输条件下运输方式的温度保持能力。在临床研究期间应结合临床样品的运输情况,确认最终商业化的运输方式和运输条件,并在上市申报前完成运输验证。

4 总结和展望

由于 CAR-T 产品的自身特点,其药学变更对企业和监管机构带来了很大挑战,上述上市后变更案例和审评考虑仅基于部分上市后变更的研究情况和现阶段对该类产品的认知进行讨论。随着自体 CAR-T 产品批准上市数量的增加以及持有人降低生产成本、提高产品可及性的需求越来越迫切,未来该类产品的药学变更情形将会更加复杂,因此与监管机构沟通对于该产品更加重要。由于现阶段科学认知有限、行业成熟度相对较低、监管经验相对较少等问题,目前行业和监管机构对于该产品变更的管理模式还在不断完善,各方对变更的分类界定可能存在差异^[13-14]。未来随着该类产品生产工艺研究和病毒载体、细胞质量属性表征研究的深入以

及生产经验的积累等,将逐步建立完善质量与工艺的相关性以及药学研究与临床研究数据的相关性评价体系。同时随着各级监管机构监管经验的逐步积累、监管工具的逐步丰富,对于自体 CAR-T 产品的科学认知将会更加深入,上市后变更的监管也将会更加成熟和灵活,这都将更好地促进行业发展以满足患者的用药需求。

[参 考 文 献]

- [1] 韩冬梅,崔靖,韦薇. 自体 CAR-T 细胞治疗药品上市申请药学申报资料常见问题和审评关注要点分析[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(6): 619-624.
- [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]. (2021-06-25). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7ef3a0d630aea8a49186f49f31a6fd3c>.
- [3] ICH. Q5E Guideline: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process [EB/OL]. (2024-11-18). <https://database.ich.org/sites/default/files/Q5E%20Guideline.pdf>.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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)[EB/OL]. (2025-07-01). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/3fdadc971216a811a0a142c574e5a267>.
- [5] FDA. Manufacturing Changes and Comparability for Human Cellular and Gene Therapy Products [EB/OL]. (2023-07). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/manufacturing-changes-and-comparability-human-cellular-and-gene-therapy-products>.
- [6] 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]. (2023-11-16). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/c3f9529f349b29b47a8e483f0219ecb6>.
- [7] GOLUBOVSKAYA V, WU LJ. Different subsets of T cells, memory, effector functions, and CAR-T immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2016, 8(3): 36.
- [8] ARCANGELI S, BOVE C, MEZZANOTTE C, et al. CAR T cell manufacturing from naive/stem memory T lymphocytes enhances antitumor responses while curtailing cytokine release syndrome[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(12): e150807.
- [9] CHEN SX, NGUYEN TD, LEE KZ, et al. Ex vivo T cell differentiation in adoptive immunotherapy manufacturing: Critical process parameters and analytical technologies[J]. *Biotechnol Adv*, 2024, 77: 108434.
- [10] TAO ZF, CHYRA Z, KOTULOVÁ J, et al. Impact of T cell characteristics on CAR-T cell therapy in hematological malignancies[J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14(1): 213.
- [11] WATANABE N, MO FY, MCKENNA MK. Impact of manufacturing procedures on CAR T cell functionality[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 876339.
- [12] CLÉMENT N, KASSIM SH, LEBLANC D, et al. The comparability tales: a phase-appropriate roadmap for CGT drug product development[J]. *Mol Ther Meth Clin Dev*, 2024, 32(1): 101170.
- [13] 曹晓平,王武成,等. 自体嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗产品药学变更更实践与思考[J]. 中国食品药品监管, 2024(9): 16-25.
- [14] 丁辉,黄哲. 基于已上市药品变更管理制度下的 CAR-T 细胞治疗产品上市后的变更管理与挑战[J]. 上海医药, 2022, 43(23): 59-62.

编辑:刘卓越/接受日期:2025-10-16