

《已上市血液制品生产场地变更质量可比性研究技术指导原则（征求意见稿）》起草说明

一、起草背景

近年来，随着血液制品产业不断发展和智慧化监管等政策法规升级需求，生产场地变更申报量逐年增多。为指导血液制品上市许可持有人开展血液制品上市后场地变更质量可比性研究，引导和促进血液制品持有人利用场地变更进行生产工艺升级优化和硬件系统改造，加强对已上市血液制品药学变更的监督管理，确保变更后产品不会增加安全性风险，起草小组在前期调研的基础上，结合国内外相关法规和技术要求，本着科学性、可操作性、前瞻性和先进性相结合原则，起草了本技术指南。

二、适用范围

本指导原则所称的血液制品场地变更是指血液制品生产企业在产品上市后，于异地或原址新建、改建或扩建生产厂房，涉及品种的场地转移，以及相关联的变更。本指导原则适用于人血浆来源的血液制品，对于动物血源产品（如马免疫血清制品、猪源纤维蛋白粘合剂等等），可借鉴本指导原则的基本理念并参考国内外其他相关指导原则开展相应的变更研究。

三、起草过程

2023年3-4月：成立起草工作小组，形成初稿。

2024年1月12日：召开第一次专家会座谈会，对初稿进行讨论。

2024年2月27日：召开第二次小范围专家讨论会，邀请监管机构及代表企业专家参会，对修订稿再次进行完善。

2024年7月24日：召开专业会，最后确定上网征求意见稿。

四、结构框架

本指导原则分为四个部分，包括前言、基本考量、变更类型和技术要求、其他考量。

第一部分介绍了本指南制定背景、主要内容及适用范围等。

第二部分基于基本的变更策略和逻辑，从变更的科学规划，到变更后的研究及验证，以及变更可比性研究等方面进行了介绍，并明确了相关要求，同时基于血液制品场地变更的特点，在保证变更后产品安全性及质量可控性的前提下，提出了减免部分研究的考虑，以更好的指导并鼓励申请人科学地进行场地变更及工艺优化升级。

第三部分例举了血液制品场地变更及其关联变更的类型，并针对不同类型提出了具体要求。所列举的变更类型不能涵盖所有血液制品场地变更及其关联变更的情况，同时，

若《已上市生物制品药学研究及变更指导原则》中已涵盖，则遵照执行，本指导原则中不再赘述。

第四部分从技术层面提出了新增生产线、非临床/临床桥接研究，以及变更等级及备案情况的相关考虑。

五、需要说明的问题

（一）定位

本指导原则系《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》基础上针对血液制品场地变更的特殊性，围绕血液制品场地变更存在的突出问题起草。本指导原则不再简单重复《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》中包含的共性问题。涉及本指导原则范围内，以本原则为准；对于本指导原则范围之外的其他药学变更，可参考《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》。对于另有规定和技术要求的，也应遵照执行。

（二）科学规划

鉴于血液制品之间生产的连续性和相似性，鼓励持有人一次性完成血液制品品种整体场地变更，若因品种较多和/或生产场地、设备、人员受限等特殊情况下无法一次性完成所有品种的场地变更时，生产企业应根据产品特点及生产情况，科学规划、合理安排品种场地转移次序及阶段，首个转移阶段通常最为关键，需进行全面、系统、完整的变更研究，考虑相关研究作为后续研究的基础，转移品种应有代表性；

后续转移阶段品种的验证程度、研究内容可基于首个阶段的研究结果进行完善。

（三）沟通交流

血液制品场地变更常伴随其他关联变更，鉴于血液制品风险高、血浆资源稀缺、不同申请人研发基础不同、拟进行场地转移的策略不同等原因，鼓励持有人按照相关要求，通过沟通交流途径，就预期的已上市血制品场地变更及相关变更策略、变更类别、支持变更的可比性方案和研究内容、上市后变更管理方案等关键技术问题与相应药品监管部门及技术单位进行沟通，特别是对于血液制品质量产生影响的重大变更。

根据血液制品生产智慧监管行动计划，生产企业在场地变更过程中应同步建立覆盖全过程的信息化管理体系。此外，对于信息化管理体系转型升级期间的变更可参照本指南相应的变更要求执行。鼓励就相关变更策略、研究方案等进行沟通交流。

（四）病毒安全性

整体应该按照血液制品病毒安全控制的相关法规及指南开展研究。本指南中对于血液制品病毒安全性控制主要强调了以下两个方面：

一是对原料血浆的控制，在满足《中国药典》相关要求的基础上，鼓励企业建立原料血浆集中检验中心，采用先进

检测技术(如核酸检测等),加强对原料血浆检验检测体系的统一管控;鼓励企业增加对 B19 等病毒检测的研究。

二是对病毒去除/灭活工艺的设置和验证。对于静丙等品种,应采用两步机制互补的工艺进行产品病毒安全风险的控制,建议在场地变更中同步完善工艺设置及对应的生产区域设计,开展工艺升级研究。

考虑场地转移通常伴随其他药学变更,因此,通常应重新进行病毒去除/灭活验证。对于工艺完全相同的同类产品进行场地转移时,首次转移的产品需重新开展全面的病毒去除灭活验证。后续产品可基于第一阶段验证情况经全面评估后进行部分验证的简化。

场地变更后全面的病毒去除灭活验证总体上遵循《血液制品去除/灭活病毒方法及验证指导原则》,包括特定设备的性能验证、特定设备或工艺步骤对指示病毒去清除/灭活方法再验证。根据产品工艺控制情况、变更后规模放大及设备变更情况、工艺参数变更情况、变更对中间产物质量影响的程度等考虑开展病毒去除/灭活验证的范围、验证方法及可接受标准。

(五)关于“其他考量”本指导原则第四部分涉及的内容,仅从技术角度进行阐述及明确,相关政策要求应关注相关法律法规变化情况。

(六)简化研究情况

根据血液制品及其场地变更的特点，在确保变更后产品质量不低于变更前，不会产生安全性风险的前提下，本指导原则明确部分可简化研究的内容，包括如代表性品种、代表性验证规模、代表性规格及验证批次等，对于相关减免要求，目前仅适用于血液制品。