

《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）》

二〇二四年八月

目 录

一、前言.....	2
二、基本考量.....	3
1、科学规划.....	3
2、场地变更的基本要求.....	4
(1) 血浆来源控制.....	4
(2) 病毒安全及病毒去除/灭活验证.....	5
(3) 工艺验证.....	7
3、可比性研究.....	8
4、沟通交流.....	10
三、变更类型及技术要求.....	10
四、其他考量.....	17
1、增加生产场地/生产线.....	17
2、非临床研究及临床试验.....	17
3、风险管控.....	17
五、参考文献.....	18

1 一、前言

2 为指导血液制品上市许可持有人（以下简称持有人）开展血
3 液制品上市后场地变更药学研究，引导和促进血液制品持有人利
4 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
5 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
6 性风险，按照《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办
7 法》、《药品生产监督管理办法》、《药品上市后变更管理办法（试
8 行）》、《中国药典》，以及《血液制品管理条例》等的相关规定和
9 要求，制定本指导原则。

10 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
11 品（如马免疫血清制品、猪源纤维蛋白粘合剂等），可参考国内
12 外其他相关指导原则并借鉴本指导原则的基本理念开展相应的
13 变更研究。

14 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
15 业在产品上市后，于异地或原址新建、扩建或改建生产厂房，通
16 常涉及一个或多个品种的场地转移。本指导原则系在《已上市生
17 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
18 品的特殊性，围绕血液制品场地变更存在的突出问题起草。涉及
19 本指导原则范围内，以本原则为准；本指导原则未涉及的以及本
20 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
21 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，
22 也应遵照执行。

23 持有人是血液制品上市后变更管理的责任主体，承担血液制
24 品全生命周期管理义务，应当按照药品监管法律法规的相关要求，
25 建立血液制品场地变更控制体系，对血液制品场地变更及其关联
26 变更药学研究的科学性、完整性、真实性负责。鼓励持有人不断
27 改进和优化生产工艺，持续提高产品质量，开展充分的验证和可
28 比性研究以证明变更不会对产品的安全性、有效性和质量可控性
29 产生不良影响。严格实施药品生产质量管理规范（GMP）和建立
30 有效的药品质量管理体系（PQS）是执行血液制品上市后药学变
31 更的前提和必要条件。

32 本指导原则仅是对血液制品场地变更及其关联变更药学研
33 究的技术要求，不涉及变更分类和申报途径。同时对于变更管理，
34 持有人应基于具体变更事项及研究数据自行开展风险评估。

35 本指导原则仅反映当前对血液制品的科学认知，随着对产品
36 认识的不断深入及政策法规的变化，将不断对此指导原则进行相
37 应更新和完善。

38 二、基本考量

39 1、科学规划

40 由于不同血液制品自身特点不同，变更事项、变更程度及先
41 验知识等不同，变更带来的潜在风险也会有所差别。为保证变更
42 研究有序开展，减少变更造成的非预期影响，应在场地变更前对
43 药学研究和变更策略进行科学地规划和管理。持有人应具备足够
44 的知识积累，具备风险识别、风险评估和风险管控的能力。在实

45 施变更时持有人应基于变更和风险控制策略，充分开展研究和验
46 证。既往产品注册阶段、以及上市后生产过程中积累的研究和生
47 产数据为血液制品场地变更研究的基础。研究工作越系统、越深
48 入，生产过程中积累的数据越充分，对血液制品场地变更的研究
49 和风险评估越有帮助。

50 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
51 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
52 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
53 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
54 阶段是整体变更的基础，需进行全面、系统的变更研究，建议考
55 虑转移产品生产工艺、规格、规模等方面的代表性，并对首个转
56 移阶段对后续转移阶段的支持性予以论证；后续转移阶段品种的
57 验证程度、研究内容可基于首个阶段的研究结果经评估后确定。

58 鼓励企业尽快完成信息化系统的建立，增强血浆来源、生产
59 及检验过程中的全面可溯源性及真实性监测。

60 2、场地变更的基本要求

61 (1) 血浆来源控制

62 进行血液制品生产场地变更时，若涉及新增或变更浆站或
63 涉及浆站设置主体变更的，均应符合相关要求。

64 鼓励企业建立原料血浆集中检验中心，采用先进检测技术
65 （如核酸检测等）加强对不同浆站、不同生产地点原料血浆检验
66 检测体系的统一管控，确保检测体系的规范和完善。

67 (2) 病毒安全及病毒去除/灭活验证

68 【血浆控制】原料血浆的检测应符合《中国药典》及其他相
69 关规定要求，混浆的例数应符合试剂盒/检测方法的灵敏度要求。

70 【工艺设置和病毒风险评估】基于血液制品的安全性风险，
71 建议针对除人血白蛋白外的品种采用作用机制互补的两种以上
72 方式进行病毒去除/灭活。生产企业应按照相关要求确定产品的
73 有效病毒去除/灭活工艺步骤及工艺参数，并对产品制备的全工
74 艺步骤（包括醇沉和层析步骤）的病毒清除能力进行评估。鼓励
75 血液制品企业在场地变更过程中合理优化生产工艺（如增加层析
76 步骤）和增设病毒去除/灭活步骤。

77 原则上，首次进行生产的场地应遵循《血液制品去除/灭活
78 病毒方法及验证指导原则》，采用变更后代表性工艺批次重新开
79 展病毒灭活/去除验证；对于同类产品，在已有产品完成充分验
80 证的前提下，其他产品的验证可酌情简化。验证原则上应至少包
81 括自验证及中检院复核验证，自验证应尽可能全面，除包括相关
82 生产设备的性能验证、特定设备或工艺步骤去除/灭活病毒的效果
83 验证外，建议开展对全工艺病毒去除/灭活能力的评估及验证。
84 中检院的病毒去除/灭活复核验证可仅对特定步骤开展。

85 申请人需对影响病毒去除/灭活效果的以下因素进行重点评
86 估：

87 (1) 是否存在可能影响病毒清除效果的病毒去除/灭活工艺
88 变更，如，去除/灭活方法或工艺参数发生变化；

89 (2) 是否存在可能影响去除/灭活病毒效果的中间品质量指
90 标检测结果超出历史检测范围的情况(如 pH、蛋白质浓度、纯度、
91 杂质、保护剂含量或其他可能干扰灭活过程的物质含量等);

92 (3) 用于病毒去除/灭活设备是否发生变更,设备工作原理
93 与变更前是否相同;

94 (4) 是否存在多年停产后重新恢复生产且伴随场地变更和/
95 或设备、工艺变更的情况;

96 (5) 既往产品病毒去除/灭活方法验证研究是否充分。

97 生产企业应对病毒去除/灭活工艺、步骤、方法进行全面评
98 估,除了需进行全面的病毒去除/灭活效果验证外,还应特别关
99 注该病毒去除/灭活方法对产品质量和安全性、有效性的影响。
100 应考虑灭活剂-蛋白等可能的相互作用、工艺对目的蛋白的含量
101 和完整性、结构及临床效果的影响、是否会产生新的免疫原性,
102 以及可能引入的有毒残留物风险等,建议开展活性成分的分子结
103 构和关键质量属性等的比较研究,以确保产品质量和安全性不受
104 影响。

105 如使用新的病毒去除/灭活方法,需参照上述要求证明该方
106 法的科学、有效,未对产品质量产生不良影响,并充分验证。

107 对于场地变更后病毒去除/灭活工艺验证,应特别关注特定
108 灭活步骤工艺参数的确定和设备的再验证,包括对设备性能及溶
109 液均一性进行验证。应提供病毒去除/灭活工艺条件(如制品的
110 蛋白浓度、pH、离子强度、加温方式、温度、时间、载量、过滤

111 压力等) 与实际操作工艺参数对比表, 证明病毒去除/灭活工艺
112 的代表性。鼓励对拟定的工艺参数范围的病毒清除效果耐用性
113 (病毒灭活/去除最差条件) 开展研究和验证。

114 (3) 工艺验证

115 对于任何场地变更后, 均应参照 GMP 相关条款及相关技术指
116 南要求开展全面的设备验证, 以确保用于生产的设备性能与变更
117 前一致或更优。对于设备变更和/或规模放大的, 则需开展设备
118 变更对生产工艺参数(搅拌速度、时间、升温时间长短等)、产品
119 均匀度(如, 病毒灭活剂的分布等)及产品质量影响的研究, 确
120 认变更后工艺参数并开展全面的设备和工艺验证。

121 鼓励企业利用场地变更的机会进行生产工艺的升级优化, 如
122 采用创新和改进工艺(包括对乙醇分离工艺的改进), 提高血浆
123 利用率; 使用层析的方法提高产品纯度、去除有害残留或有关物
124 质(如 IgA、铝离子等)和杂质(如其他血液蛋白成分); 使用不
125 高于 20nm 膜过滤提高病毒去除能力等。

126 鼓励企业加强生产过程控制, 提升产品质量标准, 如, 增
127 加相关病毒(或特异性抗体)、IgA、铝离子等检测。

128 通常对于血液制品场地变更后应至少进行连续三批完整工
129 艺验证, 但鉴于血浆资源的稀缺性, 若工艺验证批次无法覆盖最
130 大商业化投浆规模, 应至少在动态核查批次中包含最大商业化投
131 浆规模批次, 并完成全项注册检验及可比性研究。

132 **【产品代表性】**对于工艺完全相同、仅投料血浆不同的产品,

133 如人免疫球蛋白和某些特异性人免疫球蛋白，若某种代表性产品
134 （通常为人免疫球蛋白）工艺验证充分，在其他人免疫球蛋白申
135 报时，则可以用代表性产品工艺验证数据替代其验证工作，但采
136 用替代研究的免疫球蛋白经批准后上市时，前三批产品需在批签
137 发时进行全项检验，并按照《已上市生物制品变更事项及申报资
138 料要求》开展相应的稳定性研究。

139 对于血液制品同品种仅为装量不同的多规格情况，可根据风
140 险评估结果，采用一个代表性规格连续三批、其他规格各一批的
141 方式进行工艺验证、质量研究、检验（包括注册检验）和稳定性
142 考察。其中，连续三批验证的代表规格通常选择常规生产批数最
143 多规格。

144 对于浓度不同的情况，无论装量相同或不相同情形（如 20%
145 的白蛋白和 5%的白蛋白，5%的静丙和 10%的静丙等），均应对每
146 个规格各三批进行工艺验证、质量和稳定性考察检验（包括注册
147 检验）。

148 3、可比性研究

149 可比性研究是一个体系，包括研究设计、实施及对研究数据
150 的评价等。血液制品企业作为主体责任人，应基于风险，根据产
151 品特性和工艺特点合理、规范、科学地进行可比性研究设计。药
152 学可比性研究一般包括生产场地变更前后生产用原材料、设备、
153 生产工艺及工艺参数、过程控制、产品质量及稳定性等的比较研
154 究，旨在证明场地变更后产品质量不低于变更前，变更未对产品

155 的安全性、有效性产生不利影响。采用的比较方式包括与历史数
156 据的比较（如：工艺可比性等）或平行试验比较（如：质量属性
157 可比性研究和稳定性可比性等）。

158 工艺可比性研究中，应明确场地变更前后工艺变更的依据及
159 目的，并以表格的形式提交两个生产场地的设备、生产工艺、工
160 艺参数和产能等的对比。工艺可比性研究不仅仅需要对关键工艺
161 参数及控制范围进行比较，还应对变更前后生产批次的实际工艺
162 操作参数进行比较，同时对于各步工艺的工艺性能（收率、杂质
163 去除率等）、中间体检测结果（蛋白质含量、纯度等）进行全面比
164 较。

165 质量可比性研究中，除基于质量标准对变更前后的多批次检
166 定结果进行比较外，建议进行变更前后产品拓展的质量属性研究，
167 并进行比较。此外，应明确质量分析项目、分析方法（包括检定
168 场所）、判定标准是否发生变更，原则上质量标准不应降低。鼓
169 励采用更为灵敏的分析方法，若由于分析方法升级导致质量标准
170 限度变更，则应进行充分的分析方法确证研究及方法桥接研究，
171 以表明变更后质量标准并未实质性降低。检定场所变更应按照相
172 关要求开展方法转移研究。

173 稳定性可比性研究中，在场地变更后有限的长期稳定性研究
174 中可能无法发现明显差异，加速和/或强制降解稳定性研究可更
175 直观且快速地反映产品的降解模式、降解途径和降解速率，因此，
176 除对场地变更前后多批次样品进行长期稳定性可比性研究外，还

177 应合理选择敏感指标,对强制降解、加速稳定性进行可比性研究,
178 以明确变更前后降解趋势、降解速率等的可比性。如果原液的变
179 更可能会影响制剂的稳定性,则应同时对原液和制剂进行强制降
180 解和/或加速稳定性可比研究和长期稳定性考察。

181 4、沟通交流

182 血液制品场地变更常伴随其他关联变更,本指导原则的内容
183 不能就全部变更情况逐一列举,且变更分类往往需要结合研究结
184 果、产品知识等进行风险评估和综合判断。鉴于血液制品的高风
185 险性和稀缺性,以及考虑到原料血浆的综合利用度,鼓励持有人
186 按照《药品上市后变更管理办法(试行)》及生物制品变更技术
187 指导原则的相关要求,通过沟通交流途径,就预期的已上市血液
188 制品场地变更及关联变更策略、变更类别、支持变更的可比性方
189 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
190 监管部门及技术单位进行沟通,特别是可能对血液制品质量产生
191 影响的重大变更。

192 三、变更类型及技术要求

193 血液制品场地变更往往不是独立发生的,可能伴随或引发其
194 他变更,即关联变更。如,同时伴随生产设备及生产工艺的变更、
195 处方中辅料变更、质量标准变更等。本指导原则对仅场地变更及
196 其可能的关联变更事项进行例举,并提出相关研究的技术要求。

197 关联变更需要在场地变更研究的基础上,参考各项变更要求
198 分别开展研究工作,并开展全面的变更可比性研究。当多个较低

199 风险的变更事项关联时，可能导致整体变更风险的升级，建议关
 200 注多项关联变更对药品安全性、有效性和质量可控性产生的叠加
 201 影响。具体分类原则参照上市后变更指导原则要求执行，本指南
 202 仅以表格方式提出不同变更事项需要开展的技术研究考虑。

203 由于各企业实际情况不同，存在多种变更情形，本指导原则
 204 不能涵盖所有关联变更事项，对于本指导原则不涵盖的变更事项，
 205 请申请人按照《药品上市后变更管理办法（试行）》及《已上市生
 206 物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》，结合企业实际情况
 207 开展相应的可比性研究。

变更事项	具体变更内容描述	技术要求
仅生产场地变更	①新生产厂/厂房/生产线为已批准的同类产品的生产场地。 ②生产线复制(不包括生产工艺和/或过程控制的实质性变更)。 ③新生产厂/厂房/生产线与当前生产厂房受控于同一质量保证/质量控制(QA/QC)体系。	1-6, 19, 20
生产场地变更的关联变更		
原料血浆和生 产用原材料	新增浆站	1-9, 19, 20
	主要生产用原材料变更	1, 3-6, 10, 19, 20
主要生产设备变更		1, 3-6, 11, 12, 19, 20
扩大规模和/或生产工艺变更		1, 3-6, 13, 14, 19, 20
质量标准变更	增加标准检项和/或提高标准限度和/或变更分析方法	1-6, 15, 19, 20
辅料变更	辅料种类、比例变更	1-6, 16, 17, 19, 20

	辅料供应商变更	1-6, 19, 20
包材变更	变更包材种类或新增包材供应商	1, 3-6, 18, 19, 20
规格变更	仅装量变更	1-6, 19, 20
	有效成分浓度变更	1-6, 16, 17, 19, 20

208 **技术要求：**

209 1、说明变更理由。对生产场地变更情况具体描述，包括生产
210 厂的名称（全称）、地址（具体到厂房/车间、生产线、地理位置
211 等）和功能等。新增浆站，应符合国家卫生行政管理部门的相关
212 要求并经过备案。

213 2、如涉及，明确设备和生产原材料（级别、检定方法、质量
214 标准）、生产规模和工艺、质量标准（分析项目、方法和限度）、
215 与药品直接接触的包装材料和容器等是否有改变，关注变更前后
216 生产设施设备的性能、工作原理、生产能力等与生产工艺的匹配
217 性。如涉及，提供支持性资料。

218 3、进行连续三批原液、半成品和制剂生产工艺验证，至少一
219 批涵盖商业生产规模（若涉及多个规格，且仅灌装量不同，应至
220 少对生产批数最多规格进行连续 3 批、其他规格进行一批工艺验
221 证）。应明确验证批次规模（是否与设计生产能力相符）、生产工
222 艺代表性的分析（如，是否可覆盖常规生产规模范围）。工艺验
223 证应包括对连续生产批次符合其预定过程控制标准及质量标准
224 进行的分析；对无菌生产、灭菌工艺的验证；工艺对产品相关杂
225 质种类和含量影响的分析验证；对工艺相关杂质的去除能力验证；

226 委托中检院开展病毒灭活/去除效果验证；必要时，验证内容还
227 可能涉及中间产物贮藏时间的验证，超滤膜和层析介质使用寿命
228 的研究等。

229 4、提供变更可比性研究方案及研究结果。除特殊要求外，应
230 对至少三批变更后原液制剂进行质量分析，研究（鉴别、生物活
231 性、纯度、杂质、污染等），并与变更前数据（放行对比至少包括
232 最近三年内数据）进行可比性研究。若涉及，检测场地发生变更
233 的，需提供检测方法学转移确认资料。

234 5、除特殊要求外，提供变更前后原液和制剂至少 3 个月加
235 速和/或降解条件下的结果（或做到不合格为止）。提供变更前后
236 原液和制剂至少 3-6 个月的实时/实际条件下的稳定性研究数据。
237 对变更前后的原液和制剂的加速和/或强制降解以及实时/实际
238 条件下的稳定性进行可比性研究。变更前的数据可为历史稳定性
239 检定结果。若涉及，应进行运输稳定性研究。

240 6、制定稳定性研究方案。继续进行批准后长期稳定性研究，
241 以确证原液和制剂的放置时间/有效期。承诺报告长期稳定性研
242 究中出现的不合格情况。

243 7、原料血浆不应从血液传染病高危人群中收集。提供原料
244 血浆采集中心新近至少 6 个月的献浆者中确认的阳性血清转化
245 的发生率（根据献浆者例数和捐献血液次数）和新献浆者中确认
246 阳性的患病率的流行病学统计资料。提供原料血浆复核检验质量
247 回顾及风险评估资料。

248 8、具备采浆机构完整资料和资质证明。具有生产企业与供
249 浆机构的合同文件。境外生产产品应具备原料血浆来源于非疯牛
250 病疫情地区/国家的证明。原料血浆的采集、检验、贮藏和运输
251 应当符合相关规定。

252 9、应当与单采血浆站建立信息交换系统，出现情况及时交
253 换信息。应当建立原料血浆的追溯系统，确保每份原料血浆可追
254 溯至供原料血浆者，并可向前追溯到供血浆者最后一次采集的血
255 浆之前至少检疫期内所采集的原料血浆，或该献浆员的血液标本。
256 该献浆员在某一次献血浆后不再献血浆，可用其血液标本检定，
257 合格时才能放行检疫期前的原料血浆。

258 10、说明原材料变更理由。生产用原材料应满足生产需求，
259 且符合《中国药典》及相关指导原则规定。提供变更后生产用原
260 材料的来源、质量标准、检定报告等资料。对于变更来源的，变
261 更后级别和质量应不低于变更前。生产过程中有机溶剂的使用及
262 残留限值的规定应严格按照《中国药典》、ICH“残留溶剂测定法”
263 的规定，避免使用第一类溶剂，限制使用第二类溶剂。如采用有
264 机溶剂或其他物质进行提取、纯化或灭活处理等，后续纯化工艺
265 应保证可有效去除制品中的有机溶剂或其他物质，去除工艺应经
266 验证；如涉及，修订原液/制剂质量标准，设定残留物的检定项，
267 并对新方法进行方法学验证。对变更后生产用原材料进行安全风
268 险评估，除原料血浆外，原则上不使用人源或动物源性材料；如
269 涉及，应提供充分的依据，并提供生产原料不存在 BSE/TSE 潜

270 在风险的信息和证据，如供应商名称、原料来源的种属和组织、
271 动物的原产地、使用情况。对于自制的生产用原材料（如层析填
272 料等），应提供其全套生产、质量、稳定性等研究资料。

273 11、说明变更理由。明确拟变更设备的信息，进行变更前后
274 设备操作原理和关键技术参数的相似点和差异性的对比。对新增
275 设备开展运行确认（OQ）和性能确认（PQ）。如涉及冻干机变更，
276 则须重新开展对变更后产品冻干和干热步骤（如有）的病毒灭活
277 验证，应通过商业化批次生产验证冻干工艺参数、冻干曲线等数
278 据，确证变更前后冻干工艺对产品质量尤其是对生物活性等方面
279 影响的可比性。

280 12、如涉及，一次性使用系统应具有供应商质量保证/质量
281 体系和核心验证文件。持有人应结合血液制品生产对一次性使用
282 系统进行验证，包括化学兼容性、吸附能力、细菌挑战、颗粒物、
283 可提取物和/或浸出物等方面。若可提取物和/或浸出物的种类及
284 含量较变更前发生变化时，应进一步评估这种变化对生产工艺
285 （包括下游工艺）及产品的影响，研究新出现的可提取物和/或
286 浸出物是否会与药物发生相互作用。

287 13、说明变更理由。详细说明变更的原因及具体变更情况（工
288 艺路线、生产过程控制、可接受范围等），进行变更前后工艺及
289 过程控制的对比。对生产工艺的变更应进行全面的研究，根据风
290 险评估分析对原液和制剂质量产生的影响。

291 14、提供生产工艺流程图，标明工艺步骤和过程控制参数，

292 显示材料加入环节。对拟定生产工艺简要叙述。明确变更后生产
293 工艺规模、流程、工艺和过程参数（如层析介质、缓冲液、洗脱
294 液、流速、填料载量、收峰条件等）、过程控制要求（如回收率、
295 纯度和杂质、微生物污染监测等）。

296 15、说明变更理由。提供变更前后质量标准对比表。提供变
297 更前后多批次质量可比性研究数据，以证明变更后质量不低于变
298 更前。对于分析方法变更的，须提供变更后方法学验证资料及变
299 更前后方法的可比性研究资料。增加标准检项和/或提高标准限
300 度和/或变更分析方法变更的，需进行中检院单项标准复核及检
301 验。

302 16、说明变更理由。提供变更前后制剂处方对比表。明确批
303 量是否发生变更。

304 17、必要时应根据产品的特点，选择进行动物安全性、有效
305 性评估，或临床研究。

306 18、说明变更理由。提供变更前后包材对比表。提供变更后
307 包材的来源、质量标准、检定报告、登记信息、包材相容性和容
308 器密封完整性等资料。预充式注射器需开展滑动力等研究，应提
309 供其检测方法及方法学验证资料，并纳入质量标准进行控制。

310 19、当药学可比性研究数据不足以支持变更可比性时，应进
311 行非临床和/或临床的桥接研究来确认可比性。否则需提供免除
312 的依据。

313 20、必要时，进行特殊安全性试验（涉及过敏、溶血和血管

314 刺激等)。

315 **四、其他考量**

316 **1、增加生产场地/生产线**

317 增加生产场地或现有生产车间增加生产线原则上应符合本
318 指南的要求。生产企业应在持续生产过程中确保不同产地产品的
319 质量可比性。

320 **2、非临床研究及临床试验**

321 血液制品场地变更后产品，非临床研究和/或临床试验的方
322 式和程度应结合药学可比性研究的结果、对产品性质了解的知识
323 水平、已完成的相关非临床和/或临床试验数据以及该产品的临
324 床应用等情形，基于具体问题具体分析的原则来确定。非临床研
325 究方面，原则上应完成制剂安全性研究（局部刺激试验及溶血试
326 验等）。临床试验方面，应充分评估变更后产品的质量属性对临
327 床安全性和有效性的影响，当特定质量属性与安全性和有效性之
328 间的关系尚未确定，或变更前后产品的质量属性存在差异的情况
329 下，应开展相应的临床试验。

330 **3、风险管控**

331 参考 ICHQ12 等先进监管模式，持有人可以自主选择使用变
332 更管理工具，如既定条件、上市后变更管理方案、生命周期管理
333 等，实现对血制品上市后变更策略性的规划和高效的管理。

334

335

五、参考文献

336

1、WHO. WHO EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL
STANDARDIZATION (52nd report: WHO TRS N°924 (A4): 2001).

337

338

Annex 4: Guidelines on viral inactivation and removal procedures

339

intended to assure the viral safety of human blood plasma products.

340

2、国家药典委员会. 中华人民共和国国家药典[S].2020 版. 北

341

京: 中国医药科技出版社版.

342

3、NMPA.血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则

343

(2002) .

344

4、NMPA. 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试

345

行)(2021) .

346

5、NMPA. 已上市疫苗药学变更研究技术指导原则(试行)

347

(2024) .

348

6、NMPA.疫苗生产场地变更质量可比性研究技术指导原则

349

(2014) .

350