

1

2

3

4

5

免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则
(征求意见稿)

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

国家药品监督管理局药品审评中心

17

生物制品药学部

18

19

2020年9月

目 录

22	一、前言	4
23	二、范围与定义	4
24	三、风险分析和控制	5
25	四、一般原则	6
26	五、生产用材料	7
27	(一) 细胞	7
28	1、生产用细胞	7
29	2、生产过程细胞	10
30	(二) 基因转导与修饰系统	10
31	(三) 辅料	10
32	(四) 其他生产用材料	11
33	六、生产工艺	12
34	(一) 生产工艺	12
35	1、生产规模和批次定义	12
36	2、生产工艺开发	13
37	3、关键工艺步骤和参数	14
38	4、制剂处方和工艺	15
39	(二) 过程控制	16
40	(三) 工艺验证	17
41	七、质量研究与质量控制	18
42	(一) 质量研究	18
43	1、质量研究及其要求	18
44	2、质量概况	18
45	(二) 质量控制	22
46	1、质量标准	22
47	2、检验方法的验证	24
48	3、参考品	25
49	4、放行检验	25
50	5、使用前的质量核准	25
51	八、稳定性研究	26
52	(一) 稳定性研究基本原则	26
53	(二) 运输稳定性研究	27
54	(三) 使用稳定性研究	27
55	(四) 保存条件标示	28
56	九、容器和密闭系统	28
57	(一) 研究要求	28
58	(二) 研究样品	28
59	(三) 研究内容	29
60	十、工艺变更	29
61	十一、环境和生物安全性	30

62	(一) 免疫细胞产品环境风险评估的特点	30
63	(二) 环境风险评估的主要内容	31
64	1、鉴别可能造成环境风险的特征	31
65	2、评估可能造成的潜在环境风险	31
66	3、降低总体环境风险的措施	32
67	4、拟定生产操作的替代方案	32
68	(三) 外源因子的安全性评价	32
69	1、非病毒外源因子	32
70	2、病毒外源因子和非常规外源因子	33
71	十一、名词解释	33
72	十二、参考文献	34
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		

106 一、前言

107 近年来，免疫细胞治疗理论和技术发展迅速，多种相关产品相继进入临床试
108 验，为一些严重及难治性疾病提供了新的治疗手段。2017年，原国家食品药品监
109 督管理总局发布《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》，对细胞治疗
110 产品按照药品管理相关法规进行研发时的技术要求进行了总体阐述。由于免疫细
111 胞治疗产品的细胞来源、类型、体外操作等方面异质性较大，质量研究和质量控
112 制相较传统药物更加复杂。为规范和指导免疫细胞治疗产品按照药品管理规范进
113 行研发、申报和评价，制定本指导原则。本指导原则仅基于当前的科学认知，对
114 免疫细胞治疗产品的药学研究提出一般性技术要求，为药品研究、开发、生产和
115 申报提供技术指导意见，同时，也作为监管机构监管和评价免疫细胞治疗产品的
116 重要参考。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，后续将逐步修订和完善
117 相关产品的技术要求。

118 二、范围与定义

119 本指导原则适用于按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞
120 治疗产品。

121 本指导原则所涉及免疫细胞治疗产品是指采用人体自身或供体来源的免疫
122 细胞，经过体外操作，包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、诱导分化、活化、
123 遗传操作、细胞(系)的建立、冻存复苏等，再输入(或植入)到患者体内，通
124 过诱导、增强或抑制机体的免疫功能而治疗疾病的产品。包括过继性细胞治疗
125 (Adoptive Cell Therapy, ACT)产品、治疗性疫苗等。免疫细胞治疗产品类型主
126 要包括但不限于细胞因子诱导的杀伤细胞(Cytokine-Induced Killer, CIK)、肿
127 瘤浸润性淋巴细胞(Tumor Infiltrating Lymphocyte, TIL)、嵌合抗原受体T细胞
128 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)、T细胞受体修饰T细胞(T Cell
129 Receptor-engineered T-cell, TCR-T)、自然杀伤(Natural Killer, NK)细胞、树
130 突状细胞(Dendritic Cell, DC)、巨噬细胞等。肝细胞、肌细胞、胰岛细胞、软
131 骨细胞等体细胞，以及与非细胞成分的组合也可以参考本指导原则。本指导原则
132 对来源于人类细胞的非活细胞和细胞碎片可能适用。对于经基因修饰的CAR-T
133 和TCR-T类产品等，其细胞部分可以参考本指导原则；基因修饰部分可以参考

134 其他相关技术指南。本指导原则不适用于输血用的血液细胞、干细胞、生殖相关
135 细胞，以及由细胞组成的组织、器官类产品等。

136 三、风险分析和控制

137 免疫细胞产品具有多样性、异质性、复杂性、发展性等特点，不同类型产品
138 可能存在不同程度的风险。因此，需要根据多方面因素、针对不同类型产品的特
139 性进行风险评估和控制。在产品开发的初期，可以根据现有产品知识及其预期用
140 途进行初始风险分析，制订相应的风险控制方案。应使用综合风险分析来论证产
141 品开发的合理性和科学性，将综合风险分析结果用于：（1）识别、确定与产品
142 质量和安全性相关的风险因素；（2）确定非临床和临床研究期间所需进行风险
143 评估的数据范围和重点；（3）制定风险防控和处理措施。建议研究者在整个产
144 品生命周期内对其进行跟踪分析和更新，收集数据以进一步确定其风险特征并制
145 定控制策略。

146 在评估产品的总体风险时，应综合考虑各种因素对产品风险的影响，免疫细
147 胞治疗产品在药学方面的主要风险评估包括但不限于：（1）细胞的来源（自体/
148 同种异体）、类型和生物学特点（增殖、分化、迁移能力、细胞自身功能/分泌活
149 性物质、启动/增强免疫应答的能力等）；（2）细胞的生产过程、操作程度（体
150 外培养/扩增/活化/诱导/遗传操作/冷冻保存等）及操作对细胞特性的改变程度，
151 如基因修饰对细胞功能的影响、生产过程中可能的污染等；（3）纯度（非细胞
152 成分、非目的细胞群体等的毒性作用或其他非预期作用）；（4）给药方式（例
153 如系统性输注、局部应用或经手术应用），是否需要受者的预处理，是否和非
154 细胞产品（生物活性分子或结构材料）形成组合等；（5）既往类似产品的经验
155 或相关临床数据的可用性。

156 基于风险，将免疫细胞产品大致分为：

157 **1、中低风险产品：**具备以下几个特点：自体来源细胞；经过较小程度的体
158 外处理（如培养、扩增、诱导等）；发挥与内源功能相似的作用；未与其它药品
159 或医材成分并用。

160 **2、高风险产品：**异体来源的细胞；经过遗传操作的细胞；具有恶性转化风
161 险的细胞；与其他非细胞成分组合的产品；需经手术等植入人体关键组织器官。

162 产品风险分类的意义在于申请人可以更清晰设计产品研发的风险控制策略，

163 监管部门可以依据产品的风险情况建立具体的评估方案。

164 四、一般原则

165 免疫细胞治疗产品存在个性化程度较高、产品的批量有限、温度环境敏感、
166 非冻存状态下有效期较短，稳定性和批间一致性低等特点。同时由于细胞本身具
167 备体内生存、自主增殖或/和分化、细胞间相互作用等能力，在基于风险评估的前
168 提下，其药学研究应充分考虑以上产品的基本特征和特殊性，同时应符合药品质
169 量管理的一般要求。

170 免疫细胞治疗产品中的细胞来源、获取、操作以及废弃过程应当符合伦理、
171 相关法律法规及产品质量要求。研究者应建立完善的“知情与保密”管理体系。

172 免疫细胞治疗产品生产全过程应当符合《药品生产质量管理规范》的基本原
173 则和相关要求。生产过程中应特别关注人员、厂房与设备、原材料控制、环境与
174 设施等。生产厂房的总体布局应合理，各区应根据细胞特性、工艺流程及相应的
175 洁净度级别合理设计及布局，如质量控制区应与生产区分开等。严格防控不同供
176 者样品或不同批次样品的混淆。生产设施设备的设计、建造、改造和运行维护等
177 应符合细胞产品生产的质量管理要求，应满足无菌生产要求并经过验证，能有效
178 防止污染、交叉污染、混淆和差错，以及便于清洁、操作和维护。产品的生产环
179 境须满足其质量和预定用途的要求，应当最大限度降低微生物、各种微粒和热原
180 的污染风险。生产工艺应经过严格的工艺验证并建立清晰的关键过程控制点；应
181 严格控制生产用材料的质量，并建立生产线的操作规范；建立严格的开场和清场
182 制度，避免生产用原材料和生产操作过程中可能引入的外源性污染或交叉污染。

183 产品生产工艺应建立在充分的开发与研究基础之上，研究内容包括：确定目
184 标产品质量概况、确定产品的关键质量属性、通过风险评估以联接关键质量属性
185 和物料特性/工艺参数、设计空间（design space）、通过质量风险管理确定控制策
186 略、产品生命周期的管理和持续改进。研究者应对整体工艺充分理解，积累经验，
187 在此基础上明确过程控制中关键的生产步骤、关键参数、关键质控点、制定敏感
188 参数的限定范围，以保持工艺的相对稳定。必要时，还可以对生产过程中的细胞
189 进行质量监测，过程中的质量监测与细胞放行检测相结合，以互相补充，达到
190 对整体工艺和产品质量的控制的要求。研发阶段这些要素的完备程度，将会直接
191 影响产品生产阶段的稳定性和可靠性。生产过程中研究者还应建立产品可追溯的

192 管理体系，以确保产品从供者到受者全过程的可追溯性。

193 五、生产用材料

194 基于免疫细胞产品自身的特点及其生产工艺的特点，生产用材料直接关系到
195 该类产品的最终质量，因此，研究者应建立良好、规范的生产用材料的质量管理
196 体系，包括使用风险的评估、对关键生产用材料的供应商的审计和制定质量放行
197 检测机制等工作程序。

198 为保证临床应用的安全性，最大程度的降低安全性风险，生产用材料应尽可能
199 选择药用级产品，否则建议选择质量标准级别高的材料。所有生产用材料来源
200 应当清晰、合法；质量应保证安全、有效，特别应关注防止外源因子的引入或传
201 播的风险。

202 (一) 细胞

203 1、生产用细胞

204 1.1 供者的筛选

205 基于研究，研究者应建立合理的供者筛选程序和标准。基于产品风险和供者
206 使用需求，应明确供体的任何相关特征，包括但不限于年龄、性别、既往辐射暴
207 露、在危险疫区停留情况、既往病史、家族史、病原微生物筛查信息、HLA (human
208 leukocyte antigen) 等。病原微生物筛查方面，同种异体供者至少应符合献血者的
209 标准，筛查供者是否存在 HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、梅毒螺旋体等感染，
210 也可根据供体健康/疾病史或区域流行病区生活逗留的具体情况适时增加相应的
211 筛查项目，并建立验收的标准和程序。供者筛查过程中，建议采用监管当局批准
212 的试剂盒检测病原体，检测方法应经过验证。对于高风险产品，建议在适当时评
213 估包括多态性（例如血型）的分型、供者和受体之间组织相容性抗原（I类和/或
214 II类 HLA，在某些情况下可能为次要抗原）的匹配，明确并建立分型程序和标
215 准，并根据生产要求，增加对供者细胞质量的筛查项目。建议研究者记录和保存
216 供者的血清学、临床诊断和病史等数据，必要时应对供者进行随访。

217 1.2 供者细胞的来源

218 供者细胞根据来源可分为自体细胞、同种异体细胞。供体细胞的来源应符合
219 国家相关的法律法规和伦理的要求，供者细胞的获取、运输、分选、检验或保存
220 等操作步骤应经过研究和验证，并在此基础上制订明确的规范和要求，比如供者

221 细胞的特征、培养情况、代次、生长特性、保存状态、保存条件以及检验情况等。
222 供者细胞的采集、运输、接收、体外操作等一系列过程应当建立溯源系统和质控
223 体系并定期回顾其适用性，及时优化相应的控制。

224 1.3 供者细胞的获取

225 免疫细胞产品的供者材料采集和产品的使用常常涉及医疗机构的参与。研究
226 者应当选择具有合法资质的医疗机构作为供者材料采集和产品使用的机构，对医
227 疗机构进行评估和审计，建立合格医疗机构名单及其质量档案，并与经批准的合
228 格医疗机构签订质量协议、制定相应的产品操作规范。定期对医疗机构采集供体
229 材料和使用产品的情况进行回顾和评估。相关的主要工作包括：明确医疗机构的
230 资质、选择的原则、质量评估方式、评估标准及合格医疗机构批准的程序，并明
231 确现场质量审计的内容、周期、审计人员组成及资质。质量协议的内容应当包括
232 供者材料的采集方法、保存条件和质量标准。定期回顾与评估中，一旦发现医疗
233 机构出现不符合操作规程，且可能会对患者造成不利影响的情况，应当及时要求
234 医疗机构采取纠正措施和预防措施，必要时不再纳入合格医疗机构名单。

235 医疗机构的操作规范考虑要点：

236 ● 严格按照生产者制定的供者筛查标准进行筛查，严格遵守生产者制
237 订的供者材料采集、运输、接收标准操作规程。操作规程应详细说明供者材
238 料的采集方法、保存和运输条件以及接收的标准。

239 ● 严格遵守生产者制定的详细的产品使用操作规程。产品在医疗机构
240 使用前需要现场配制的，生产者应当详细描述复苏方法、稀释清洗方法、配
241 制的环境、无菌要求、暂存时间和温度、转运方式等，必要时可以图片或视
242 频形式说明。

243 ● 所有进行免疫细胞产品操作的医务人员必须经过相应的严格培训，
244 并获得相应的操作资质和授权方可上岗操作。培训应当有记录。

245 ● 所有操作进行前，至少进行以下的检查和核对，包括操作前查、操作
246 中查、操作后查；查对床号、查对姓名、查对药名、查对剂量、查对时间、
247 查对浓度、查对用法。

248 ● 在细胞采集或使用过程中，必须建立定时和不定时的观察制度，严密
249 观察，及时发现和处理不良反应，并做好观察记录。

250 免疫细胞的获取操作过程应经过研究与验证。在符合伦理和知情同意的情况
251 下，工艺研究中建议纳入患者来源的细胞开展相应的研究，并尽量采用与临床应
252 用情景类似的患者细胞。由于不同供者来源的细胞可能存在质量差异，应考虑采
253 用具有代表性的、不同供者来源的细胞对生产工艺进行研究。根据产品特点并基
254 于研究，确定细胞收集方法、组织来源和其他相关识别信息，包括但不限于收集
255 场所、使用的设备和/或程序等。免疫细胞获取存在单采血采集、外周血采集、淋
256 巴结组织分离、脐带血采集、肿瘤组织分离等多种组织取材方式。应当提供细胞
257 收集方法、组织来源和其他相关识别信息，包括但不限于收集场所、使用的设备
258 和/或程序等。建议综合考虑免疫细胞类型及供者健康状况等，优先选用血液成
259 分单采技术等方式规范进行免疫细胞的采集。建议对获得细胞的方法进行研究和
260 论证，包括但不限于有关酶的类型、抗凝剂、血分仪器和程序（循环血量、流速
261 等）、手术方式等。尽量减少产品中的细胞衍生杂质，如细胞碎片、其他非目标
262 细胞的残留等，并考虑降低对供者器官、组织施加的破坏程度。避免不必要的和
263 不适当的加工和处理步骤，以避免损坏细胞的完整性和/或功能，进而导致治疗
264 失败甚至不良反应。细胞收集过程中应对微生物污染和样品交叉混淆风险进行控
265 制。

266 **1.4 供者收集细胞的处理和质量控制**

267 收集到的细胞在应用于生产前，如果需要进一步处理，如混合、分批、包装、
268 冻存、运输等，应开展相应的研究、验证，并根据研究情况制定相应操作规范。

269 收集到的细胞在应用于生产前，建议进行细胞类型、数量、表型、活力、微
270 生物等方面的检定。细胞类型鉴别可通过相关的基因型和/或表型标志物进行鉴
271 定和确认，标志物阳性的细胞比例可以作为预期细胞群指标评估的依据。对于收
272 集细胞的质量研究与控制，可以更大程度的保证最终生产的成功率。鼓励研究与
273 终产品质量相关的收集细胞质量指标，并纳入收集细胞质量放行标准中。

274 **1.5 细胞系来源免疫细胞**

275 对于生产用细胞来自于免疫细胞系的产品，原则上，应对细胞系建立细胞库
276 用于生产。细胞库的层级可根据细胞自身特性、生产情况和临床应用情况综合考
277 虑；并应建立细胞库的检验标准，检验应满足安全性、质量可控性和有效性的基
278 本要求。免疫细胞系应满足来源清楚、合法，培养过程无明显质量风险，细胞质

279 量与特性满足产品质量需要等要求。对于细胞系来源的免疫细胞高风险产品，须
280 对细胞系建立细胞库并进行分级管理。

281 **1.6 生产用细胞的储存**

282 建议建立或采用稳定可控的细胞存储体系和平台，研究确定供者细胞或细胞
283 系合适的保存条件和包装材料，保证在不改变细胞特性的情况下，对细胞进行妥
284 善的保存，确保细胞的活力、密度、纯度、无菌性和生物学功能的稳定。

285 **2、生产过程细胞**

286 生产过程细胞，如生产病毒用细胞，原则上应该符合来源和历史培养情况清
287 楚、安全性风险可控、符合生产技术的需要和建立细胞库分级管理的基本原则。
288 应当采用历史培养情况清晰明确、来源合规、质量能够满足与研发阶段相适应、
289 且可确保产品的质量安全的菌株或细胞，建议根据所购买细胞的具体途径提供其
290 溯源信息，包括但不限于证明性文件、培养过程、传代及检定信息等。建议尽可
291 能一次性完成最终生产细胞的扩大培养，或确保每次扩大培养工艺和质量的一致
292 性，并评估扩大培养过程中是否引入了新的风险，例如引入污染和/或载体完整
293 性受到破坏。还应建立不同生产步骤的检测程序，如检测时间表、检测方法、获
294 取信息和验收标准等。对于滋养层细胞，还需要额外关注特定病毒检测和可能引
295 入的安全性风险；滋养层细胞失活处理的工艺，如辐照或添加药物等，应经过研
296 究与验证。。

297 对于细胞库的分级管理，分级可包括初级细胞库、主细胞库和工作细胞库，
298 建议在满足中国药典、ICH 及相关指导原则的前提下，结合产品的实际情况建立
299 进行分级和全面的检定。

300 **(二) 基因转导与修饰系统**

301 高风险产品涉及到对供者细胞的体外基因编辑，用于基因编辑的基因转导系
302 统包括病毒载体、核酸物质等，相关的药学专业技术要求请参照《基因转导与修
303 饰系统药学研究与评价技术指导原则》。

304 **(三) 辅料**

305 细胞治疗产品中辅料的使用、用量和质量情况应加以研究和验证，证明其使
306 用的必要性、安全性和合理性。宜优选经批准可用于人体的辅料，否则需要开展
307 全面的研究与评估。对于新型的辅料应开展适当的非临床安全性研究，具体可以
308 参考《新药用辅料非临床安全性评价指导原则》。

309 **（四）其他生产用材料**

310 细胞的收集、选择、培养甚至基因或表型修饰需要多种材料，如培养基、其
311 他细胞、酶、抗体、细胞因子、血清和抗生素、其他化学品或固体支持物（例如
312 磁珠、凝胶基质）等，这些材料的使用可能会影响免疫细胞产品的质量、安全性
313 和有效性。原材料的使用应参考《中国药典》“生物制品生产用原材料及辅料
314 的质量控制规程”，具体说明原材料的来源、组分、功能、使用阶段、质量标准等，
315 提供相关的文件（如来源证明、检验报告书（COA）、包装说明书、无 TSE/BSE
316 声明等）证明其符合拟定标准，适用于其预期用途。尽量采用已经获得批准用于
317 人体或符合药典标准的原材料。若需要使用非临床级材料作为关键材料，应尽量
318 使用质量标准级别高的产品，并确保其安全性和适用性，其中与细胞直接接触的
319 材料的生产过程原则上应符合 **GMP** 的相关要求。

320 产品生产过程中如需使用抗原，需充分评估其可能引起的免疫学风险，包括
321 引起自身免疫性疾病、细胞因子风暴以及导致的超敏反应等。在满足生产需求的
322 同时，尽量采用来源清楚、风险低、质量均一稳定的抗原产品。申请时提供抗原
323 选择依据、序列信息、生产工艺及质量控制等资料。

324 尽量避免使用具有潜在致敏性的材料，如某些动物血清、特定蛋白质、血型
325 物质、 β -内酰胺类抗生素（如青霉素）等。尽量避免使用动物源性材料，尽可能
326 用规定组成成分的非动物源性试剂替代。如果必须使用动物来源原材料，需要提
327 供相关的研究资料说明使用的必要性和合理性，并针对原材料的物种来源、生产
328 地区、生产工艺建立完整的质控体系，评估 **TSE/BSE** 安全性风险，并对终产品
329 中的动物源材料残留量进行检测及开展安全性风险评估。严禁使用疫病流行区来
330 源的动物血清，不得使用未经过安全性验证的血清。如生产过程使用自体血清或
331 自体血浆，应说明血清/血浆的生产工艺，并对包装、存放条件和时间等进行研
332 究。如果使用同种异体血清，其使用的原则与安全性风险控制要求参考上述动物
333 来源原材料的要求，使用中重点关注人源外源因子的风险监控和不同来源、不同
334 批次血清质量差异可能对产品生产过程产生的影响。人源性材料（如白蛋白、免
335 疫球蛋白等）可以参考血液制品的质量要求和检测方法。

336 生产过程中使用的培养瓶、管路、过滤器等一次性耗材、培养与包装容器，及
337 与中间样品接触的生产设备和材料等应经过严格的筛选，开展适用性和生物安全

338 性的评估。建议尽量使用监管机构批准的产品，否则建议使用适合产品的高质量
339 级别的产品。

340 根据生产用材料本身的安全性风险等级以及在终产品中可能残留的情况，基
341 于风险建立工艺中去除步骤和/或产品中定量残留检测方法，并设定浓度阈值。
342 如果添加成分不能有效去除，则应当在动物或其他有效系统中进行安全性和毒性
343 评估。

344 免疫细胞治疗产品可能与其他独立医疗器械、活性植入性医疗器械、基质、
345 微囊、包涵体等材料形成组合产品。医疗器械可参考器审中心的相关技术要求。
346 组合产品应当考察和评估细胞与器械等材料的互相作用及风险。细胞终产品的所
347 有结构成分均应进行详细描述和论证，并评价其安全性和预期用途的适用性。

348 六、生产工艺

349 免疫细胞治疗产品的生产工艺包括从细胞采集到最终细胞收获及保存和临
350 床使用前的全过程。研究者应对整个产品的生产工艺进行研究和验证，包括但不
351 限于细胞采集、运输、体外操作、与产品其他成分的组合、包装、冻存复苏、制
352 剂等，以证明生产工艺的可行性和稳健性。组合产品生产工艺的研究和验证应包
353 括单独成分到最终组合产品的所有工艺步骤，以保证生产的一致性。

354 工艺研究中建议尽量采用与生产实际来源、质量一致的细胞，如果样品量有
355 限（如自体细胞产品），建议采用具有相似特征、但有足够数量的细胞产品进行
356 更充分更广泛的工艺研究及验证。研究者应不断优化生产工艺，减少不必要的工
357 艺步骤，尽量采用连续的生产工艺，尽量采用封闭的或半封闭的生产工艺，尽可
358 能使用专用的、产品特定的或一次性使用的装置，以减少污染和交叉污染的风险。

359 （一）生产工艺

360 生产工艺的设计应建立在对整体工艺的充分理解和对产品的累积经验基础
361 上，应避免细胞发生非预期的或异常的变化，并满足去除相关杂质的要求；需建
362 立从供体材料收集开始的整个工艺流程，建立规范的工艺操作步骤、工艺控制参
363 数和废弃标准，并标明关键步骤和半成品（如中间细胞产物等）。应对生产的全
364 过程进行监控，包括工艺参数和过程控制指标的监测等。

365 生产工艺要求的考虑要点通常包括但不限于：

366 1、生产规模和批次定义

367 免疫细胞产品的生产规模由细胞特性、生产工艺和临床用途等多方面的因素
368 共同决定。合适的生产规模应满足产品质量的要求，以及临床前研究和临床试验
369 对每批免疫细胞产品数量的要求。生产规模的大小直接影响到后续患者接受细胞
370 产品的次数、产品的一致性和稳定性等。

371 自体细胞的生产规模应结合细胞特点和治疗方案，合理确定，通常应保证患
372 者接受至少一次的治疗剂量。同种异体的生产规模可适当扩大，保证患者接受多
373 次或多名患者的治疗剂量。建议在保证细胞产品质量的基础上适当扩大生产规模，
374 以满足药物评价和临床试验的需求，并有利于减少产品的批次间差异。

375 在免疫细胞治疗产品从实验室制备向工业生产转化的阶段，应关注生产规模
376 扩大的方式，开展研究保证产品质量。如果在生产规模扩大研究中，始终保持生
377 产工艺不变和每批产品规模不变，而是通过增加批次的方式成比例地扩大生产规
378 模时，应重点关注工艺稳健性和批次间的质量差异，以及防止混淆和交叉污染的
379 发生。如果在生产规模扩大研究中，引入了新的生产工艺，如采用了多层细胞工
380 厂或者细胞反应器等设备，应重点关注工艺变更对质量的可能影响，以及防止新
381 工艺导致的污染的发生。

382 批次定义的目的是保证细胞产品的一致性和可追溯性。一般情况下，在单一
383 容器中充分混合的一定数量的细胞为一批。该单一批次所生产出来的所有细胞的
384 总量为此次生产的批量。研究者应提供从供者材料收集到给药前终产品的生产批
385 次的明确定义，包括但不限于生产规模、细胞传代次数、编号规则、目的细胞比
386 例和数量、细胞合并规则等。

387 2、生产工艺开发

388 免疫细胞治疗产品工艺开发应根据目标产品质量概况，结合理化特性和生物
389 学特征，合理设计试验，逐步建立从实验室规模到商业规模的生产工艺。应明确
390 生产工艺的选择、控制和优化过程。在生产工艺研究和优化过程中，逐步确定关
391 键工艺参数。

392 对于目标产品质量概况研究，应从多个研究方面对细胞产品的特征如表面标
393 志物、细胞活率、纯度、生物学活性、目的基因转导效率等进行分析，并从中确
394 定可能影响产品安全性和有效性的关键质量属性。对于中低风险产品，早期工艺
395 研发内容包括但不限于：起始细胞分离培养，原材料使用，细胞扩增工艺及细胞

396 扩增时间等。对于高风险产品，早期研发内容包括但不限于：异体细胞的培养，
397 基因转导与修饰，细胞诱导分化操作等。应定义关键工艺参数，并建立相匹配的
398 参数范围来限制可能影响质量属性的过程参数发生变异。确定了关键质量属性和
399 关键工艺参数后，应当进行风险评估和研究论证。随着产品研发的不断深入和经
400 验数据的不断积累，工艺关键参数和关键质量属性应当不断优化。

401 在细胞体外培养过程中，应当考虑细胞体外生长的可行性和任何操作对细胞
402 的影响，保持细胞的完整性和功能特性。对操作的步骤（换液、传代、激活、基
403 因修饰、诱导等）、添加的成分（基础培养基组成，重组蛋白及相关生长因子的
404 添加）、培养容器、培养条件（如温度/溶氧/pH）、杂质去除、培养时间、最大
405 传代次数、培养规模和参数设置等都应当进行研究和验证，并根据工艺设计和控
406 制进行密切监测和优化。对于供体细胞/细胞系来源的细胞等，应明确其相关基
407 因型和表型，并确定其培养寿命和稳定性。应当建立检测方法和标准，持续监测
408 细胞培养扩增后细胞的基因型和/或表型以及功能的变化。

409 如果细胞的培养介质不是液态培养基，而是直接在非液态基质/器械/支架内
410 （上）培养细胞，需考虑非液态基质/器械/支架等培养介质对细胞生长、功能和
411 完整性的影响，如可降解生物材料可能引起的细胞环境变化（如 pH 值、离子浓
412 度、气-液界面等改变），同时还应考虑细胞可能对非液态基质/器械/支架产生的
413 影响（如降解速率、介质形态、介质组成成分等）。

414 若对细胞进行体外诱导，应对诱导的方法和条件、细胞生长特性的变化、细
415 胞的表型和/或基因型的变化、细胞功能的变化、诱导物质的残留、目的细胞群和
416 非目的细胞群的比例变化进行研究和验证，并不断优化。

417 若对细胞进行遗传操作，应对转导试剂的选择及合理性、病毒感染复数
418 （MOI）、遗传操作的方法和条件、目的基因的转导/转染效率、目的基因在染色
419 体中的整合情况、目的基因遗传稳定性、细胞基因型和/或表型、功能的变化、风
420 险基因的残留和去除、病毒复制能力回复突变、插入突变等进行研究和验证，并
421 持续优化。

422 3、关键工艺步骤和参数

423 质量概况和关键质量属性的确定应根据免疫细胞治疗产品的类型、特点并基
424 于对产品的现有认知。关键工艺参数应依据产品的关键质量属性确定，并应随着

425 工艺过程知识的发展而不断改良，可能的关键工艺参数包括但不限于：起始细胞
426 数量，基础培养基组成，重组蛋白及相关生长因子的添加，细胞扩增相关工艺参
427 数等。

428 研究者对操作方法和条件参数应进行反复论证，不断优化，结合多批次工艺
429 参数和质量属性的统计分析结果设置合理的可接受标准，制定详细完整的关键工
430 艺步骤、工艺参数、过程控制参数和可接受标准，并在工艺验证研究中进行研究，
431 确定关键工艺步骤和参数设置的可行性和工艺生产的稳健性。随着产品研发的不
432 断深入和经验数据的不断积累，工艺关键参数和属性应当不断优化。

433 4、制剂处方和工艺

434 制剂研发的目的是确保产品的安全性、有效性、稳定性和便利性。制剂的类
435 型可能影响产品的质量、安全和疗效。制剂研究的总体目标是确保剂型选择的合
436 理性，处方合理，工艺稳定，有效控制生产过程，适合工业化生产。研究者应当
437 根据产品自身的特性(如作用机理、稳定性等)和临床应用情况决定产品的剂型、
438 制剂处方和处方工艺。制剂研究一般包括：

439 (1) 剂型的选择

440 根据免疫细胞产品的特性和临床应用的需求，选择合适的剂型。免疫细胞治
441 疗产品一般为注射剂。如果使用其他剂型，应当说明其合理性。

442 (2) 处方研究

443 根据免疫细胞产品的特性、稳定性研究结果等，结合剂型特点、用法和给药
444 途径，合理设计试验，进行处方筛选和优化，最终确定处方。处方研究主要关注
445 规格、辅料成分和用量、用法，以及产品在储存、运输、使用等过程中的稳定性
446 表现等。

447 制剂处方应与储存条件相适用，免疫细胞产品常见涉及冷藏和/或冷冻。研
448 究中，应验证细胞冷藏和/或冷冻条件和时间等对细胞特性和活力状态的影响，
449 以确定制剂处方和保存条件。

450 细胞冷冻保护剂主要分为穿透性冷冻保护剂（如二甲基亚砷（DMSO）、甘
451 油、乙二醇等）和非穿透性冷冻保护剂（如聚乙烯吡咯烷酮、白蛋白、蔗糖、海
452 藻糖等）。研究中应当验证细胞冻存保护剂（如 DMSO 等）的成分、用量和合理
453 性。如果细胞产品在给受者使用前需要经过物理状态改变、过滤、清洗、容器转

454 换、调整剂量、与其它材料联用等操作，应当进行充分的研究和验证。

455 考虑因素如下：

- 456 ● 细胞冷冻保护剂本身的毒性及免疫原性（如 DMSO、白蛋白等）；
- 457 ● 对细胞特性、功能及稳定性的影响；
- 458 ● 去除方法或残留量的可接受标准；
- 459 ● 冷冻的设备和程序方法；
- 460 ● 细胞冷冻保护剂的来源、生产批次、用量、用法等；

461 (3) 制剂工艺研究

462 根据细胞产品的特性、稳定性研究结果、临床前安全性评价等情况，结合生
463 产条件和设备，进行工艺研究和验证，确定制剂生产工艺并建立适当的过程控制
464 标准。如适用，应当进行工艺放大研究，必要时对处方、生产工艺等进行调整。
465 制剂工艺研究可以单独进行，也可以结合处方研究同时进行。制剂工艺还应考虑
466 防止混淆和引入污染，细胞浓度和数量，包装对细胞的吸附，灌装产生的剪切力
467 对细胞的影响等。鼓励采用自动化灌装工艺进行制剂灌装，如早期研究时采用手
468 动灌装工艺，应关注细胞污染风险、装量一致性、含量均匀度等，并开展充分的
469 验证研究。

470 (4) 包装材料（容器）的选择

471 根据细胞产品的特性、稳定性研究结果、制剂与包材相容性研究结果及容器
472 和密闭系统安全性评估结果等，确定内包装材料（容器），并通过稳定性试验继
473 续考察包材的防冻性、密封性及与细胞产品的相容性等。建议优选监管部门批准
474 的、有临床使用安全性经验的包装材料（容器）。

475 (二) 过程控制

476 免疫细胞产品本身无法耐受微生物去除/灭活工艺的操作处置，也无法进行
477 终端灭菌或除菌过滤，设计、测量、监测和控制关键工艺参数的过程控制是保证
478 细胞产品质量的关键。建议合理设立生产过程控制的取样时间点、检测项目和验
479 收标准，并依据相关的过程控制要点，适时调整改进工艺参数，以确保产品生产
480 工艺的稳健性和不同批次间质量的一致性。

481 过程控制应特别关注：（1）防止样品混淆和交叉污染，包括生产过程中的
482 供体材料、中间样品和产品，尤其注意不同患者的细胞操作应进行严格的时间/

483 空间隔离；一批次样品的生产操作前和生产操作后，设施和环境必须进行彻底的
484 清场、清洁和消毒确认；（2）防止微生物和病毒外源因子污染，应在关键时间
485 点对适合的中间样品开展无菌、支原体等安全性相关检测；（3）生产全过程
486 （包括从组织/细胞采集过程、生产、运输到临床应用整个过程）的可追溯性；（4）
487 细胞产品的生产过程中应对细胞进行细胞活率、增殖能力、细胞表型、杂质含量、
488 生物学活性等方面的质量监控，过程中的质量监控与细胞放行检测可相互结合与
489 互补。半成品或中间细胞产物是指在生产工艺过程中可分离可获取的产物；应建
490 立这些中间细胞产物的检测项目和质量标准，以确保生产工艺的可重复性和终产
491 品的一致性。对于封闭式细胞培养体系，可依据封闭系统结构、取样流程等特点
492 酌情减少过程控制的取样操作，防止污染。

493 （三）工艺验证

494 工艺验证的实施应当在生产工艺的开发设计和对产品的充分认知的基础上
495 开展。免疫细胞治疗产品工艺验证遵循生物制品工艺验证的一般原则，工艺验证
496 中需考虑：应尽量采用与临床应用情景类似的供者细胞进行工艺研究；验证中关
497 注同时生产最大产能的验证与研究。完成商业化生产工艺验证后，应进行持续工
498 艺确认，保证工艺处于受控状态。

499 与传统的药物相比，免疫细胞产品具有特殊性，也决定了其生产工艺的特殊
500 性。建议验证的内容包括但不限于：

- 501 ● 关于生产环境及设备设施的验证
- 502 ● 关于生产用原材料的验证
- 503 ● 关于细胞体外操作步骤的验证
- 504 ● 关于样本代表性的验证
- 505 ● 关于细胞放行检测和质量控制的验证
- 506 ● 关于细胞容器包材的验证
- 507 ● 关于细胞制剂的验证
- 508 ● 关于细胞运输与储存的验证

509 工艺验证研究中，通过批间分析可研究生产工艺一致性和质量的稳定性。研
510 究者应当开展批间测试，建立合理可靠的检测方法和检测时间点，并制定适当的
511 规格，以确保免疫细胞产品在使用过程中的一致性和稳定性，保障患者的安全。

512 如适用，应当对原料和产品进行批间分析，尽可能评估所有原料和产品的规格以
513 及可能潜在的杂质，以全面评估产品的一致性。批次间一致性建议通过多个连续
514 生产批次的产品进行验证，纳入多种、多批次的生产材料进行验证。

515 七、质量研究与质量控制

516 (一) 质量研究

517 1、质量研究及其要求

518 免疫细胞产品研发中起始细胞、生产过程中细胞和终产品的质量研究是保证
519 产品质量及其在临床应用的有效性和安全性的前提，也是建立细胞产品质量相关
520 的生产环节，如产品的特征分析、工艺设计、风险控制、质量检测、持续改进等
521 环节的基础。因此，质量研究贯穿在免疫细胞产品的全生命周期过程中。

522 质量研究的样品应是来自有代表性的生产批次或合适生产阶段的细胞，如初
523 始分离的细胞、生产过程中细胞、培养结束收获的细胞或成品等，应全面研究各
524 项细胞特性，并确定关键质量属性。

525 当预期的免疫细胞产品在生产过程中需进行添加成分刺激（如诱导、抗原负
526 荷等），或者进行遗传操作（如基因编辑、外源基因表达等）时，除了对刺激或
527 操作后的终产品进行质量研究外，还应对刺激或操作前的细胞开展质量研究，并
528 分别确定各自的关键质量属性。

529 某些情况下，免疫细胞产品的生产过程和/或使用过程可能涉及多种细胞类
530 型或基因型/表型，其质量研究的样品选择可按以下思路开展：在生产过程中需
531 要由多种不同类型或不同基因型/表型细胞混合制备成免疫细胞产品时，可对产
532 品的混合特性进行质量研究，并确定混合产品的关键质量属性。当在使用过程中
533 需要先混合多种不同类型或不同基因型/表型的免疫细胞产品时，应对各独立的
534 免疫细胞产品分别开展相关质量研究，分别确定各自的关键质量属性。

535 2、质量概况

536 通过质量研究，应能确定免疫细胞产品的质量概况和关键质量属性。免疫细
537 胞的质量概况一般可分为：安全性研究、功能性研究、细胞纯度研究、其他项目
538 的研究等，也可根据产品的自身特性增加其他相关的研究。

539 (1) 安全性研究

540 免疫细胞产品的安全性研究可以分为微生物学安全性研究和产品本身的安全
541 性研究两个方面。前者是指细胞产品都应满足无微生物污染和无微生物代谢产
542 物污染的质量要求，如真菌、细菌、支原体、病毒、内毒素等；后者是指细胞产
543 品应排除由生物学特性决定的风险因素导致安全性问题的质量要求，如细胞恶性
544 转化、不良反应等问题。应根据细胞产品的细胞种类和来源、生产工艺和相关物
545 料特点进行上述两方面的安全性研究，并选择合适的检验项目作为关键质量属性。

546 建议安全性研究应至少包括以下几个方面：

547 **外源因子：**外源因子污染可能来源于起始细胞；也可能来源于培养和生产过
548 程中使用的生物材料，比如人源和/或动物源性成分，或者生物材料在其自身的
549 生产过程中引入外源因子。因此，在产品的质量研究中应根据可能引入的外源因
550 子，结合体内和体外方法开展特定外源因子（含逆转录病毒）的检测。例如，细
551 胞生产若使用牛源材料，须进行牛源特定病毒的检测；若使用胰酶等猪源材料，
552 须进行猪源特定病毒的检测；细胞在生产过程中若使用动物源性滋养层细胞，需
553 进行滋养层细胞相关特定动物源性病毒的全面检测。在开展涉及人源传染病的外
554 源因子检测时，应关注细胞及其起始细胞可能处于感染过程中的窗口期的可能，
555 必要时开展二次取样和检测。另外，外源因子还可能由生产操作过程中引入，
556 因此，外源因子检测除特异性来源外源因子检测外，如可行，还建议采用非特异
557 性的外源因子检测方法进行风险控制。

558 **病毒载体回复突变（复制型病毒 RCV）：**对于使用病毒载体进行遗传操作
559 的免疫细胞治疗产品，如 CAR-T，其病毒载体的回复突变是产品安全性的主要
560 风险之一，因此在产品设计和质量研究时应充分考虑，且需要在后期的研究中长
561 期监测。当选择慢病毒包装系统时，在设计层面建议使用安全性更高的质粒系统
562 包装慢病毒，以及选择含有末端自我失活（Self Inactivating, SIN）结构的病毒载
563 体；在质量研究层面，应对慢病毒载体的潜在风险进行全面评估后开展安全性研
564 究，并以研究结果作为依据说明所选择病毒载体的合理性。当采用慢病毒载体进
565 行遗传操作时，RCL（replication-competent lentivirus）作为一个重要安全性风险
566 关注点，申请人除了在生产过程中对病毒（上清液、病毒生产终末期细胞）采用
567 敏感的指示细胞培养法检测 RCL，还应在放行检验中对细胞终产品采用经方法
568 学验证的快速方法进行 RCL 的检测放行，同时还应进行留样，必要时用指示细

569 胞培养法进行回溯检测分析。每批检测时都设置合理的阳性、阴性对照，检测方
570 法的灵敏度和检测样本量需达到临床研究使用剂量的安全性要求，以及考虑病毒
571 颗粒对 RCL 检测的抑制效果等。当选用的质粒系统风险较高（如存在病毒包装
572 非必要元件、多个包装元件存在于同一质粒等情况）时，还应进一步提高慢病毒
573 复制回复突变的检测要求。如果采用其他的病毒系统，如逆转录病毒系统，也应
574 遵循以上的安全性风险控制原则。

575 **细胞恶性转化：**某些高风险情况下，细胞产品有发生恶性转化（包括但不限
576 于成瘤性、致瘤性等）的可能性，如具有转化潜力的异体来源的免疫细胞产品，
577 或经过体外诱导转化操作的自体细胞产品等。在这类情况下应结合体内和体外实
578 验对细胞发生恶性转化的可能性进行安全性研究和评估。

579 **不良反应：**因其细胞特征和治疗机制的特殊性，免疫细胞治疗产品在临床应
580 用时可能发生某些特定的不良反应，如 CAR-T 细胞产品在临床应用时可能发生
581 脱靶效应、细胞因子风暴、过敏等。应结合体内和体外实验针对细胞产品导致不
582 良反应的可能性开展安全性研究和评估。

583 **杂质：**包括工艺中引入的杂质，如残余的蛋白酶、分化诱导试剂、血清、病
584 毒载体、以及残留的磁珠、纤维和塑料微体等；和产品相关的杂质，如非目的细
585 胞、细胞非预期表达的产物、死细胞残余和其他可能的生物降解产物等。对于终
586 产品中所有可能存在的添加材料，应当建立和明确去除方法和残留定量检测方法，
587 并根据人体暴露最大剂量设定浓度阈值。如果添加成分不能有效去除，则应当在
588 动物模型或其他系统中进行安全性和毒性评估。

589 (2) 功能性研究

590 功能性研究是通过体外功能分析实验来评价免疫细胞治疗产品（或其相关样
591 品）是否具备合格的临床治疗功能的相关研究。开展功能性研究时，应针对细胞
592 产品的性质、特点和预期用途（适应证），尤其是实现临床治疗效果的具体机制
593 和指标，选择正确的作用机制相关质量属性作为关键质量属性，建立和验证合适
594 的体内/外功能性分析方法，用于产品的研究与分析。

595 免疫细胞治疗产品实现临床治疗效果的机制可包括：

596 **通过细胞直接作用：**是指产品细胞和靶细胞结合，进一步启动靶细胞发生反
597 应（如启动细胞溶解反应、诱导细胞凋亡或增殖）的作用机制。这类机制的体外

598 功能性研究一般可通过将细胞产品与不同靶细胞共培养并检测相关指标变化来
599 开展。

600 **通过释放活性物质作用：**是指细胞产品通过释放各种活性物质来发挥治疗作
601 用的一种机制，包括直接作用如阻断靶细胞表面受体活化或诱导靶细胞再生等；
602 间接作用如增强人体免疫能力或抑制周边血管生成等发挥作用。这类机制的功能
603 性研究一般可通过检测对相关因子的释放或表达来开展。

604 **以上两者兼具：**可通过对以上两种机制的分别检测来开展功能性研究。

605 可能包括但不限于以下研究方面：

606 **分化/发育潜能：**研究的范围应涵盖该产品所含各类细胞的各种可能的分化/
607 发育方向。其中与适应证和临床应用安全性和有效性相关的分化功能应作为代表
608 性评价内容纳入质量控制。

609 **对外源性刺激的应答：**外源性刺激可以来自培养基中添加的各种活性物质如
610 诱导因子、单抗、小分子化合物等，或来自其他细胞如基底细胞、靶细胞的作用，
611 或来自外界培养条件的刺激如低氧环境、机械剪切力等。对外源性刺激的应答一
612 般可通过研究外界相关因素作用于细胞后产生的细胞学反应，如细胞形态的改变、
613 细胞增殖能力的改变、细胞因子的分泌、表型的变化、信号通路的改变、代谢的
614 改变等。

615 **表达产物的定性与定量研究：**当细胞产品及其功能涉及内源或外源基因产物
616 的表达时，应开展对表达产物的研究，如表达产物的种类、特性、表达水平、修
617 饰程度（如糖基化、磷酸化等）、聚合性（如同源或异源聚合物等）、转运（如
618 胞内转运、分泌等）、代谢产物等定性及定量研究。

619 **（3）细胞纯度研究**

620 免疫细胞产品的质量和效力往往和产品中功能性细胞的纯度相关。实际情况
621 可能比较复杂：一方面，应关注不同类型产品对免疫细胞产品中的功能细胞纯度
622 的阈值要求各不相同；另一方面，也应注意同一产品中不同的功能亚群细胞对细
623 胞产品整体治疗效力的影响能力也各不相同，需要单独研究不同亚群的细胞纯度，
624 比如 CAR-T 细胞治疗中记忆性 T 细胞亚群及其纯度对最终疗效的影响可能较大；
625 在某些情况下，产品中非功能性细胞的纯度也可能直接影响产品治疗效果，甚至
626 是安全性，例如 CAR T 细胞产品中残留的患者 B 细胞具有较高的安全性风险。

627 所以在开展免疫细胞产品的细胞纯度研究时，应结合产品的性质、特点、治疗机
628 制和治疗效果，选择正确的细胞组分作为关键质量属性开展纯度研究，并在之后
629 的其他研究中进一步验证细胞纯度研究的方法设计和结果是否适用。

630 细胞纯度研究的分析对象可包括：

631 **活细胞比率：**当细胞产品为单一细胞种类并具有均一性时，一般可以通过直
632 接检测产品中活细胞的比率来研究产品的纯度。

633 **细胞亚群比率：**当细胞产品为多种不同类型或不同基因型/表型细胞所组成
634 的混合物时，建议通过检测与治疗效果相关的各个不同细胞亚群的比率来研究产
635 品的纯度，并进一步综合评估产品的质量和有效性。某些情况下，也可以对产品
636 细胞按代谢类别、成熟阶段（幼稚、衰老、耗竭等）进行分类。

637 **功能性细胞的比率：**当细胞产品中同时存在功能性和非功能性细胞时，如进
638 行了基因修饰/改造或体外诱导等操作后的细胞产品，建议通过检测功能性细胞
639 比率来研究产品的纯度。比如在 CAR-T 产品中，在进行了嵌合抗原受体基因转
640 入的操作后，纯度分析的目标细胞群应选择能同时正确表达嵌合抗原受体(CAR)
641 和 T 细胞标记的功能性细胞，不能包括未表达 CAR 的 T 细胞和虽表达 CAR 但
642 T 细胞标记不正确的细胞。

643 **非目的细胞群体的比率（如适用）：**当细胞产品中某些非目的细胞群体可能
644 对产品的临床用途带来影响和/或风险时，建议细胞纯度研究还应包括非目的细
645 胞群体的定性和/或定量研究，并根据研究数据进一步开展质量控制。同时，对非
646 目的细胞开展安全性研究和功能性研究，必要时进行针对性的工艺设计去除非目
647 的细胞，并进行质量控制。

648 (二) 质量控制

649 申请人应建立免疫细胞治疗产品的质量控制策略。建议采用中间样品质量检
650 验、终产品放行检验并结合留样检验的机制进行质量控制。

651 1、质量标准

652 随着研究的不断深入（如从临床前阶段进行至临床阶段及上市阶段），工艺
653 相关信息应逐渐累积，检验方法应逐步完善，以适应各阶段的质量控制要求。免
654 疫细胞治疗产品的质量控制一般应考虑鉴别、生物学效力、纯度、杂质、转基因

655 拷贝数（如适用）、细胞数量（活细胞数、功能细胞数等）和一般检测（如 pH、
656 渗透压、无菌、支原体、内毒素、外观、除细胞之外的其他外源性异物等）等。

657 结合质量研究，质量标准的制定应有充分的依据。制定依据应基于风险控制
658 分析、可靠的科学知识和统计方法，并有研究数据支持，数据可包括产品研发阶
659 段的可用性数据、非临床和/或临床研究中使用批次的检测数据、工艺验证数据
660 以及稳定性研究的数据等，同时兼顾产品的特性和当下的科学认知与共识。

661 免疫细胞质量标准应包括检定项目、检验方法与标准限度。

662 (1) 质量标准的检测项目和检验方法

663 质量控制一般应考虑的检验项目和方法包括但不限于：

664 **细胞鉴别：**细胞鉴别的方法可包括细胞形态、HLA 分析、遗传多态性分析、
665 核型分析、STR 分析、代谢酶亚型谱分析、表面标志物及特定基因表达产物分析
666 等多种检测方法。建议采用特异性强的检测方法对不同类型及不同来源（供者）
667 的细胞产品进行综合的细胞鉴别。

668 **存活率及增殖能力：**建议采用不同原理的检测方法，如活细胞计数、细胞倍
669 增时间分析、细胞周期分析、克隆形成率分析等，检测细胞的活率和增殖能力。

670 **纯度和均一性：**建议通过检测细胞标志物、遗传多态性及特定生物学活性等
671 分析方法，对产品进行细胞纯度或均一性的检测。

672 **无菌试验和支原体检测：**应依据现行版《中华人民共和国药典》中的生物制
673 品无菌检查法和支原体检查法，对细菌、真菌及支原体进行检测。如药典传统方
674 法无法满足免疫细胞治疗产品检验样品量有限、快速放行等的要求，申请人可以
675 开发新型的无菌和支原体的检测方法进行放行检测，但是检测方法应经过充分验
676 证。在未能充分验证新型方法可以完全替代药典传统方法时，建议在使用新型检
677 测方法进行放行检测的同时，留样采用药典传统方法进行平行检测。

678 **内毒素检测：**应依据现行版《中华人民共和国药典》中的细菌内毒素检查法，
679 对内毒素进行检测或采用其他经过验证研究的适用方法。

680 **细胞内、外源因子的检测：**建议根据质量研究的结果确定细胞产品及其生产
681 过程中可能引入并影响产品质量和安全性的关键内外源因子，在此基础上选择合
682 适的方法如细胞培养法、核酸或蛋白检测法、荧光抗体检测法等进行内、外源因
683 子检测。对于使用逆转录/慢病毒载体转导的基因修饰的细胞产品，RCV 作为一

684 个重要安全性风险关注点，申请人除了在生产过程中对病毒（上清液、病毒生产
685 终末期细胞）采用经验证的指示细胞培养法完成 RCV 标准检测以外，还应在放
686 行检验中对细胞终产品采用经方法学验证的快速方法进行 RCV 的检测放行，同
687 时还应进行留样，必要时用指示细胞培养法进行回溯检测分析。

688 **异常免疫反应：**建议对异体来源的细胞产品选择合适的方法进行免疫学反应
689 检测。

690 **成瘤性：**对于高风险产品，应通过合适的体内或体外方法如裸鼠成瘤性试验、
691 软琼脂克隆形成试验、端粒酶活性检测、核型分析等直接或间接的方法对细胞产
692 品的成瘤性进行检测。对于中低风险产品，建议根据风险程度的不同酌情开展成
693 瘤性分析。

694 **生物学效力试验：**根据产品特点和作用机制，采取合适的检测方法，如对靶
695 细胞的效应、分泌特定因子等，进行生物学效力检测。当直接的检测试验受到所
696 需细胞数量限制时，可研发和实施替代性的检测方法。

697 **培养体系中其他添加成分残余量和非功能杂细胞群的检测：**根据质量研究的
698 结果，明确对产品生产过程中残余的、可能影响细胞产品质量和安全性的工艺相
699 关杂质（如牛血清蛋白、抗生素、消化酶、细胞因子、磁珠等）和产品相关杂质
700 （如非功能杂细胞群、细胞碎片等）的控制，并选择适用的方法进行检测。对于
701 一般工艺相关杂质，如经充分验证证明工艺可对其有效、稳定地清除，可结合工
702 艺进行控制。

703 (2) 质量标准的标准限度

704 质量标准的标准限度的类型（如定性或定量标准限度等）、用途（如控制限、
705 放行限、监管限等）和范围应可保证免疫细胞治疗产品的安全性、有效性和质量
706 可控性。标准限度应通过临床前研究、临床研究和验证研究，以及其他相关研究
707 （如经验、文献报道和稳定性研究等）的数据确定。

708 免疫细胞产品的质量控制内容应涵盖整个生产过程，对于生产过程中的重要
709 的生产用原材料，如质粒和病毒载体等，也应建立质量标准进行风险控制。

710 2、检验方法的验证

711 放行检验用方法应经过研究与验证，特别是对于建立的产品特异性方法应进
712 行全面的验证，对于药典中收录的方法应进行适用性的验证。药典方法经过修订

713 或替代时，应验证其合理性。方法学验证研究应关注阳性对照、阴性对照、抑制
714 对照、供试品取样代表性和取样量、检测指标、判定标准等方面的合理性。

715 对于有效期短和样本量小的产品，可采用快速、微量的新型检测方法。研究
716 者应对新型检验方法与传统检测方法进行比较和评估，必要时，在产品放行检验
717 时可采用两种检验方法进行相互验证。

718 产品研发过程中如出现检测方法的变更，应开展方法学桥接对比研究。

719 **3、参考品**

720 在条件许可的情况下，检验项目与检测方法可与适当的参考品做比较。选择
721 适当的检测对照品，以实现不同批次产品间的可比性，或者实现不同批次检测结
722 果间的可比性，并有助于确定设备和试剂在规定的范围内工作。参考品在建立时
723 应当说明其预期用途和计量学溯源，在使用时应遵照规定的检测方法进行标定。
724 在产品开发的各个阶段使用的参考品应开展稳定性研究。申报时，应明确参考品
725 的来源、制备信息和用途，提供参考品质量研究、标定研究和稳定性研究数据。

726 **4、放行检验**

727 部分免疫细胞治疗产品因时效较短，在完成全部的质量检验之前，生产者可
728 对这类产品进行放行检验作为临床应用的依据。

729 放行检验应考虑以下基本原则：

730 (1) 在放行检测时间受限时，可考虑过程中的质量监控，将过程控制、放
731 行检验与留样检验相结合，可通过过程控制简化放行检验。

732 (2) 在检验方法的设计上，可根据方法的时效性和便捷性研究并验证替代
733 方法进行放行检测。在完成充分验证前，应开展药典传统方法和替代检测方法的
734 平行检测，积累数据并在后续研究中不断优化。

735 (3) 在放行检验的同时，应留样开展全面的质量检验。放行检验与留样检
736 验结果不一致时，应充分考虑相关风险。

737 **5、使用前的质量核准**

738 一些免疫细胞产品在给药前还需经过一系列操作步骤如稀释、混匀、复苏等，
739 在研发时应开展模拟使用前操作的相关研究，根据研究结果明确使用前的操作步
740 骤和注意事项，并指导临床医护工作者正确操作使用。由于免疫细胞产品的批次
741 间差异，在临床使用前仍可能出现非预期的质量变化，因此临床使用前应实施质

742 量核准步骤，核准的内容可包括但不限于：

- 743 ● 细胞形态观察；
- 744 ● 活细胞数及比率测定；
- 745 ● 颜色、外源性异物的观察；
- 746 ● 如适用，快速无菌检测（如取培养液及/或沉淀物用丫啶橙染色或革
747 兰染色等）；
- 748 ● 标签核对和操作步骤复核。

749 八、稳定性研究

750 免疫细胞治疗产品的稳定性研究是基于对产品及其生产工艺的系统研究和
751 理解，通过设计试验获得其质量特性在各种环境因素（如温度、冻融等）的影响
752 下随时间变化的规律，以认识和预测细胞产品的稳定趋势，并以此作为产品有效
753 期（或中间产品保存期）设定的依据，产品质量标准制订的基础，以及工艺参数、
754 制剂处方、包装材料等各项选择是否合理的判定标准。

755 （一）稳定性研究基本原则

756 细胞治疗产品稳定性研究的基本原则可参照一般生物制品稳定性研究的要
757 求，并根据产品自身的特点、临床用药的需求，以及包装、保存和运输的情况设
758 计合理的研究方案。

759 研究用样品：应依据特定细胞的可获及性，选择代表性样本开展研究，包括
760 采集的起始细胞、生产过程中间样品、细胞成品、临床使用过程中样品等，研究
761 用样品的细胞密度和体积范围应可代表实际生产和使用条件。样品的包装容器与
762 密闭系统应选择与实际储存相同或同材质的小规格包装容器与密闭系统。对于自
763 体用途的细胞产品，出于使用患者材料的伦理考虑，采用自体细胞样品开展稳定
764 性研究可能会面临挑战。在这种情况下，可以先使用健康供者的细胞进行早期稳
765 定性评估，并在后续研究过程中就健康供者样品对患者材料的代表性进行论证和
766 研究。

767 考察条件：对于细胞产品的保存、运输，应根据产品特点和保存、运输条件
768 开展保存、运输稳定性来支持产品在生产中和生产后的保存期间和运输有效期
769 内的细胞完整性和产品稳定性。对于需冷冻保存的细胞成品、起始细胞或中间产品，
770 应验证其在冻存和复苏条件下细胞质量（如细胞数量、完整性、活率等）的变化

771 情况；如适用，还应验证多次反复冻融的影响。对于在使用过程中需要暂存、复
772 苏、稀释或混合的产品，应开展使用过程稳定性研究来支持和论证产品在使用有
773 效期中的细胞完整性和产品稳定性。

774 检测指标和检测方法：长期稳定性研究方法通常采用产品放行检测用方法。
775 结合产品特性，设定合理、全面的检测指标，包括但不限于理化特性、细胞活率、
776 功能细胞比例、生物学活性、纯度、杂质、微生物安全性指标等。应合理设置各
777 项指标的考察频次，如至少在拟定有效期的初期和末期进行无菌试验或替代试验
778 （如容器/密封系统的完整性试验）。若稳定性数据提示辅料在有效期内氧化、降
779 解等对产品质量有不良影响，有必要在稳定性试验中对辅料含量加以监测。中间
780 产物或原液及成品加速、强制条件试验检测用方法应根据研究目的和样品的特点
781 采用合理、敏感的方法。

782 申报临床试验阶段的稳定性研究数据，应可以初步说明产品的稳定性并可以
783 支持临床试验使用。申报生产上市时，稳定性研究数据应为有效期（保存期）的
784 制定提供有效依据。

785 （二）运输稳定性研究

786 细胞产品通常要求冷链运输，对产品的运输过程应进行相应的稳定性模拟验
787 证研究。稳定性研究中需充分考虑运输路线、交通工具、距离、时间、条件（如
788 温度、反复冻融、辐射、振动情况等）、产品包装情况（如外包装、内包装等）、
789 产品放置情况和监控器情况（如温度监控器的数量、位置等）等各方面因素。对
790 于悬浮在液体中保存的细胞成品、起始细胞或中间产品，需要在研究中关注振荡
791 对细胞的影响，并考虑到产品的放置方向，如正立、倒立或水平放置等。设计稳
792 定性研究时，应模拟运输时的最差条件，如高温季节、运输距离、振动频率和幅
793 度及脱冷链等。通过验证研究，应确认产品在运输过程中处于拟定的保存条件下
794 可以保持产品的稳定性，并评估产品在短暂的脱离拟定保存条件下对产品质量的
795 影响。对于需要冷链运输的产品，建议对产品脱离冷链的温度、次数、总时间等
796 进行研究。

797 （三）使用稳定性研究

798 使用稳定性研究设计时应考虑临床实际使用的场景对产品稳定性的影响，如
799 注射器及针头种类、抽吸与推注的速率、使用前的配制或稀释的影响等，如适用，

800 还应包括静脉滴注的输液管道种类，以及给药条件（如温度、光照等）和时间的
801 影响。应根据使用稳定性研究数据合理拟定产品解冻或临床配伍后的放置条件和
802 时间，防止放置过程中出现微生物污染。

803 **（四）保存条件标示**

804 根据稳定性研究结果，需在产品说明书或标签中明确产品的保存条件和有效
805 期。不能冷冻的产品需另行说明。若产品要求防辐射或避免冻融等，建议在各类
806 容器包装的标签中和说明书中注明。对于使用前需冻融、稀释或混合的产品，应
807 明确产品在操作后的稳定性，其中应包括冻融、稀释或混合后的保存条件和最长
808 保存期。

809 **九、容器和密闭系统**

810 为避免由于存储而导致的产品质量发生非预期变化，研究者应对免疫细胞产
811 品生产过程中的样品和/或成品保存用的包装容器和密闭系统进行安全性评估和
812 相容性研究，以说明其使用的合理性。

813 **（一）研究要求**

814 免疫细胞治疗产品与包装容器和密闭系统相容性研究的基本原则可参照一
815 般生物制品包材相容性研究的要求，并根据产品自身的特点以及包装、保存、运
816 输和使用的设计合理的研究方案。

817 在开展临床试验之前，在保证临床试验用样品安全性的前提下，包材相容性
818 研究可采用供应商对包装材料进行的基本性能测试和生物安全性评估结果作为
819 参考依据，也可采用符合临床试验需要的初步稳定性研究结果作为依据。在临床
820 试验期间，应根据细胞制剂组分和保存条件，按照相关指导原则规范开展完整的
821 相容性研究，并在上市申报中提供全面的包材相容性和功能性研究数据。

822 **（二）研究样品**

823 容器或包装系统的相容性安全性评估和功能性研究的对象应包括细胞产品
824 直接接触的包装容器，以及在生产过程中与细胞直接接触的容器（如培养瓶、各
825 类移液管/枪头、针筒、细胞冻存管、冻存袋等）。

826 1、当研究对象是与细胞产品直接接触的包装容器时，建议采用多批细胞产
827 品包装于拟选用的材料或容器后进行相容性试验；当研究对象是在细胞产品生产
828 过程中与细胞直接接触的容器时，包括培养瓶、各类移液管/枪头、针筒和细胞冻

829 存管等，应在充分考虑相容性的前提下开展生产过程中的适用性验证。

830 2、在经过评估，具有代表性的前提下，可采用小规格同材质的包装容器或
831 直接接触材料作为样品。

832 (三) 研究内容

833 容器和密闭系统的安全性评估的基本内容应包括容器和包材的来源、质量标
834 准、生物安全性研究数据等信息。容器和密闭系统的相容性研究的基本内容应根
835 据产品特点、包材特点、保存条件和运输条件合理设置，对特定条件下的密闭保
836 存容器还应进行相应条件下的功能适用性研究，如容器密闭性、冷冻适用性等，
837 以及容器与特殊辅料成分（如 DMSO）的相容性等。

838 相容性研究试验项目：可根据细胞产品在保存、运输和生产过程中使用的容
839 器材料的种类划分需重点考察的项目，包括但不限于：

840 (1) 聚合材料（如塑料、聚合纤维素等）：建议重点考察水蒸气、氧气的
841 渗入；水分、挥发性药物的透出；高分子材料对药物的吸附；细胞与高分子材料
842 的作用；高分子材料中添加剂、加工时分解产物对细胞的影响；以及微粒、密封
843 性研究等。

844 (2) 玻璃：建议重点考察玻璃中碱性离子的释放对细胞产品 pH 的影响；有
845 害金属元素的释放；不同温度（尤其冷冻时）、不同酸碱条件下玻璃的脱片；
846 含有着色剂的避光玻璃被某些波长的光线透过，影响细胞活性；玻璃对细胞的吸
847 附；玻璃容器的针孔、瓶口歪斜等问题。

848 (3) 金属：建议重点考察细胞产品对金属的腐蚀；金属离子对细胞稳定性
849 的影响；金属上保护膜在试验前后的完整性等。

850 (4) 橡胶：加以重点考察其中各种添加物的溶出对细胞的作用；橡胶对细
851 胞的吸附以及填充材料在溶液中的脱落。

852 申请人除了细胞产品生产过程中的样品和/或成品保存用的包装容器和密闭
853 系统进行安全性评估和相容性研究以外，对于运输用的次级包装容器（非直接接
854 触细胞）或材料也应开展验证，验证的项目包括但不限于保温性、密封性、抗机
855 械压力和遮光性（如需要）等方面。

856 十、工艺变更

857 如果发生工艺变更，应根据生产工艺变更的具体情况进行变更类别的评估

858 (微小变更、中等变更、重大变更), 参考国内外有关变更相关技术指导原则开
859 展充分研究, 分析变更前后产品安全性、有效性和质量可控性等方面的可比性,
860 以确保生产工艺变更前后的产品质量一致。工艺变更对产品安全性、有效性和质
861 量可控性的影响, 通常可包括对细胞理化特性、微生物安全性、表型、生物学活
862 性、稳定性等方面。申报时, 应详细描述具体变更内容、变更原因和针对变更开
863 展的研究。

864 生产工艺研究过程中, 应关注非临床研究样品制备工艺、临床试验用样品制
865 备工艺以及商业化生产工艺(广义的包括生产工艺、场地、原材料、规模等)等
866 几个重要生产阶段的生产工艺情况, 如果存在变更, 应评估变更可能对产品质量
867 产生的影响。一般不建议在关键性临床试验开始后发生影响产品安全性和质量的
868 关键性变更; 若确需变更, 应进行充分的工艺变更前后可比性研究和评估, 必要
869 时, 还需开展动物或人体临床桥接试验。鼓励申请人针对变更研究方案和药审中
870 心开展沟通交流。

871 变更前后产品质量和稳定性比较, 可以根据免疫细胞治疗产品的生产规模、
872 工艺、质量特点, 采用变更前、后多个批次的样品进行可比性研究。如适用, 生
873 产工艺变更后产品可与产品参考品进行比较。如条件许可, 应对各研发阶段的细
874 胞产品进行留样, 留样的数量和保存条件应能满足后续工艺、质量对比研究的需
875 要。

876 十一、环境和生物安全性

877 作为以临床治疗为主要用途的细胞产品, 其生产和使用过程中应遵守药品的
878 相关基本要求, 包括细胞产品对其生产和使用环境的要求, 以及细胞产品在生产
879 和使用过程中对环境潜在风险的防控要求等。对于细胞产品在生产和使用过程中
880 对环境的潜在风险, 应通过环境风险评估进行研究并采取对应措施和替代方案。

881 (一) 免疫细胞产品环境风险评估的特点

882 当免疫细胞产品的细胞不属于自然存在的细胞种类, 或者在生产过程中发生
883 了显著改变如遗传操作时, 则该细胞产品在研发、生产和使用过程中建议开展环
884 境风险评估, 以明确其对环境的潜在风险。

885 与通过化学方式产生的药品不同, 免疫细胞产品的环境风险评估往往没有可
886 界定的环境风险阈值, 因此对免疫细胞治疗药物的环境风险评估应着重于其对

887 直接暴露的非患者人员的不良影响，以及对环境的不良影响。一旦在环境风险评估
888 估过程中发现不可接受的风险，应进一步确定降低风险的措施。

889 鉴于免疫细胞产品的异质性，环境风险评估的要求应根据具体情况制定，并
890 以该细胞产品的数量和实验数据作为评估的基础。

891 (二) 环境风险评估的主要内容

892 环境风险评估的主要内容包括：

893 1、鉴别可能造成环境风险的特征

894 可能造成环境风险的特征可以是细胞产品本身的生物安全性特征如毒性、致
895 病性、感染性、潜伏性、传播机制等，也可以是该产品在研发或生产过程中的某
896 些操作如基因编辑、病毒转导、细胞融合等，以及免疫细胞产品在使用或释放后
897 与环境发生的不可预见的变化如缺陷性病毒重组变异等。应通过科学假设和实验
898 来分析和鉴定可能对人类健康或环境造成不良影响的各项特征及其后果。

899 对于含有病毒载体的免疫细胞产品，还应考虑其病毒载体的种类、稳定性、
900 致病性等相关特征。当病毒载体是经过修饰失去复制能力和致病性的载体类型时，
901 应在环境风险评估中测定其回复为可复制型或毒性病毒的安全性特征。

902 2、评估可能造成的潜在环境风险

903 环境风险评估应评估各项潜在环境风险的种类及其影响程度和发生几率，并
904 给出总体环境风险的结论。

905 (1) 评估潜在环境风险的影响方面

906 在评估潜在环境风险时应研究其产生影响的方面，包括免疫细胞产品和/或
907 载体的特征，可能受影响的环境特征和可能发生的变异的特征等。

908 (2) 评估潜在环境风险的影响程度

909 潜在环境影响的程度可以分成不同的层次，如可忽略、有自限性、有严重效
910 应、以及导致长期永久有害后果等。评估影响程度的大小时应以已知会发生的事
911 件和可合理预期的事件为依据。

912 (3) 评估发生潜在环境风险的可能性

913 发生潜在环境影响可能性的评估依据是已知会发生的事件和可合理预见
914 的事件。如当免疫细胞产品和/或载体获得复制能力和传染能力时，应合理预见并
915 评估发生潜在环境风险。

916 (4) 评估总体环境风险

917 在完成每一项潜在环境影响的鉴别、程度与可能性后, 应将所有潜在环境影
918 响汇总成总体环境风险评估。

919 3、降低总体环境风险的措施

920 环境风险评估的内容应包括为避免或缓解总体环境风险而计划采取的措施, 如灭
921 活、清除、限制暴露、集中处理废物和监测产品在环境中的释放等。这些措施应
922 在总体环境风险评估的基础上设计和实施, 包括但不限于:

- 923 ● 设计和实施卫生措施如废物处理的要求等。
- 924 ● 设计和采用适当的生物防护条件生产、使用和处理免疫细胞产品和/
925 或其载体。尽可能减少受者与易感人群或物种的接触。
- 926 ● 设计和采取尽可能减少气雾形成的控制措施。

927 4、拟定生产操作的替代方案

928 当免疫细胞产品在生产过程中的某项操作(或某组相关操作)有潜在的不良
929 环境影响时, 应在环境风险评估中讨论与该项操作相比环境风险更小的合理替代
930 行动方案。通过拟定措施来替代或缓解相关生产操作的影响以降低总体风险水平。

931 (三) 外源因子的安全性评价

932 免疫细胞产品的生物安全性还包括对外源因子的安全性评价。根据细胞产品
933 的类型和工艺的不同, 潜在外源因子污染的种类包括病毒外源因子、非病毒外源
934 因子和非常规外源因子等, 潜在外源因子污染的来源可以是人或者除人以外的动
935 植物和微生物。应通过起始细胞控制、生产用原材料及辅料控制、设施控制、生
936 产过程控制结合对产品的检测策略等措施尽可能降低外源因子污染的风险。

937 1、非病毒外源因子

938 除细菌载体以外的免疫细胞产品要求微生物无菌。

939 由于可能无法采用加热或辐照等直接灭菌方法, 因此应通过以下多种措施确
940 保免疫细胞产品的微生物无菌性:

- 941 ● 选择和控制免疫细胞产品的起始细胞(包括种子和细胞库)、试剂、
942 辅料及设备。
- 943 ● 在生产过程中防止外源因子污染。
- 944 ● 采用可降低生物负荷的工艺步骤如过滤除菌。

945 ● 进行生产过程检查和控制,重点限制生物负荷水平和/或内毒素水平。

946 2、病毒外源因子和非常规外源因子

947 尽可能地排除生产过程中使用的外源性病毒和其他非常规外源因子及其残
948 留物(如生产和辅助病毒)的污染,比如在细菌底物上产生的与载体相关的噬菌
949 体污染,或者因生产工艺相关生物材料引入可传播海绵状脑病(Transmissible
950 spongiform encephalopathy, TSE)等。

951 ● 为此,可通过病毒清除/灭活研究来确定生产工艺中的相关步骤,以
952 及对起始细胞和其他生物来源的生产材料进行全面检测,或采用已验证的工
953 艺进行操作确保这些物料的病毒安全性,包括:选择和控制起始原料(包括
954 种子和细胞库)、原材料和设备。

955 ● 采取措施防止外来物质进入生产过程。

956 ● 防止外源因子进入生产过程。

957 在可行的情况下采用载体纯化工艺步骤对相关病毒进行清除/灭活。

958 十一、名词解释

959 **细胞治疗(Cell Therapy)**:是指应用人自体或异体来源的细胞经体外操作
960 后输入(或植入)人体,用于疾病治疗的过程。体外操作包括但不限于分离、纯
961 化、培养、扩增、活化、细胞(系)的建立、诱导、遗传操作、冻存复苏等。

962 **过继性细胞治疗(Adoptive Cell Therapy, ACT)**:是指从肿瘤患者体内分
963 离免疫活性细胞,在体外进行活化和扩增后回输患者,从而达到直接杀伤肿瘤或
964 激发机体的免疫应答杀伤肿瘤细胞的目的。

965 **原材料(Raw materials)**:指细胞治疗产品生产过程中使用的所有生物材料
966 和化学材料,不包括辅料。

967 **生产过程细胞(Ancillary cells)**:起到生产病毒载体、支持细胞生长等辅助
968 作用而不回输给受者的细胞,包括病毒包装细胞、滋养层细胞等。

969 **设计空间(Design Space)**:已被证明能保证细胞治疗产品质量的输入变量
970 (如物料属性)和工艺参数的多维组合和交互作用的范围。在设计空间内的变动,
971 在监管上不被视为变更。

972 **细胞批次(Cell batch)**:一般情况下,在单一容器中充分混合的一定数量
973 的细胞为一批。

974 目标产品质量概况 (Quality Target Product Profiles, QTPP) : 是指理论
975 上可以达到的细胞产品及其生产过程中各阶段细胞样品所含有的, 预期可能改变
976 产品临床效果 (安全性和有效性) 的所有质量方面的综合描述。

977 关键质量属性 (Critical Quality Attribute, CQA): 指细胞治疗产品的物理、
978 化学、生物或微生物性质或特征, 应在适当的限度、范围或分布之内, 以确保预
979 期的产品质量。

980 成瘤性 (Tumorigenicity) : 系指细胞接种动物后在注射部分和 (或) 转移
981 部位由接种细胞本身形成肿瘤的能力。即接种的细胞自身形成肿瘤的能力。

982 致瘤性 (Oncogenicity) : 系指细胞裂解物中的化学物质、病毒、病毒核酸
983 或基因以及细胞成分接种动物后, 导致被接种动物的正常细胞形成肿瘤的能力。
984 即接种物 (细胞和/或裂解物) 促使正常细胞转变为肿瘤细胞的能力。

985

986 十二、参考文献

- 987 1. Guidance for Industry Guidance for Human Somatic Cell, FDA, 1998.
- 988 2. Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and
989 Tissue-Based Products (HCTPs), FDA, 2007.
- 990 3. Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC)
991 Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug
992 Applications (INDs)——Guidance for FDA Reviewers and Sponsors, FDA,
993 2008.
- 994 4. Human cell-based medicinal products, EMA, 2008.
- 995 5. Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 200183EC
996 applied to advanced therapy medicinal products, EMA, 2001.
- 997 6. Xenogeneic cell-based medicinal products, EMA, 2009.
- 998 7. GUIDANCE DOCUMENT: Preparation of Clinical Trial Applications for use of
999 Cell Therapy Products in Humans, Health Products and Food Branch,
1000 Canada, 2015.
- 1001 8. guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational
1002 advanced therapy medicinal products in clinical trials, EMA, 2019.

- 1003 9. guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products
1004 containing genetically modified cells, EMA, 2019.
- 1005 10. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene
1006 Therapy Investigational New Drug Applications (INDs); Draft Guidance for
1007 Industry, FDA, 2018.
- 1008 11. Scientific requirements for the environmental risk assessment of gene-therapy
1009 medicinal products, EMA, 2008.
- 1010 12. Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products,
1011 EMA, 2018.
- 1012 13. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene
1013 Therapy Products; Guidance for Industry, FDA, 2015.
- 1014 14. Guidance for Industry; Potency Tests for Cellular and Gene Therapy
1015 Products, FDA, 2011.
- 1016 15. Guidance for Industry ; Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to
1017 Repair or Replace Knee Cartilage, FDA, 2011.
- 1018 16. Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene
1019 Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral, FDA, 2015.
- 1020 17. Lipsitz Y., Timmins N. Zandstra P. Quality cell therapy manufacturing by design,
1021 [J] Nature Biotechnology 2016, Vol 34, No. 4, 393-397.
- 1022 18. French A, Bravery C, Smith J, Chandra A, Archibald P, Gold JD, et al. Enabling
1023 Consistency in Pluripotent Stem Cell-Derived Products for Research and
1024 Development and Clinical Applications Through Material Standards. [J] Stem
1025 Cells Transl Med 2015; 4(3) : 217-23.
- 1026 19. P Mazur. Freezing of Living Cells: Mechanisms and Implications. [J] Am J
1027 Physiol. 1984 Sep;247(3 Pt 1):C125-42.

1028
1029
1030
1031
1032
1033

1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059