

T/CMBA

团 体 标 准

T/CMBA 021—2023

细胞治疗产品 生产用原材料的质量管理规范

Specification of quality management for ancillary materials present during the
production of cellular therapeutic products

(ISO/ DIS 20399 Biotechnology-Ancillary materials present during the
production of cellular therapeutic products and gene therapy products, NEQ)

2023-09-14 发布

2023-09-14 实施

中国医药生物技术协会 发布

目 次

前言	I
引言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 符号和缩略术语	3
5 基本原则	3
6 风险评估标准和降低风险的措施.....	5
7 表征和质量属性	7
8 生产和生物安全性.....	9
9 性能	11
10 特殊类别及其质量要求.....	12
11 文件	15
12 组分变更管理	18
参考文献	19

前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第 1 部分：标准化文件的结构和起草规则》，GB/T 1.2-2020《标准化工作导则 第 2 部分：以 ISO/IEC 标准化文件为基础的标准化文件起草规则》给出的规则起草。

本文件使用重新起草法修改采用国际标准 ISO/DIS 20399 Biotechnology — Ancillary materials present during the production of cellular therapeutic products and gene therapy products，一致性程度为非等效。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由中国医药生物技术协会（CMBA）提出并归口。

本文件起草单位：解放军总医院骨科医学部、中国食品药品检定研究院、军事医学研究院辐射医学研究所、北京大学基础医学研究院、北京清华长庚医院生物治疗研究中心、中国医药生物技术协会骨组织库分会、中国医药生物技术协会再生医学分会、中国医药生物技术协会生物安全专业委员会、北京艺升医疗科技有限公司、湖南源品细胞生物科技有限公司、上海安集协康生物技术股份有限公司、友康生物科技（北京）有限公司、北京三有利和泽生物科技有限公司、吉林省中科生物工程股份有限公司、北京华龛生物科技有限公司、北昊干细胞与再生医学研究院有限公司。

本文件主要起草人：郭全义、孟淑芳、徐丽明、赵翔、睦翔、王华、靳继德、王健、王闻雅、王君、李劲松、王晓明、沈政、刘伟、李海峰、张立娜。

本文件为首次发布。

引 言

伴随先进治疗产品的快速发展，细胞治疗产品生产用原材料的需求不断增长。为了确保临床用细胞治疗产品的安全性、质量稳定性和可追溯性，需要对其生产过程中使用的生产用原材料的质量要求做出规定，以进一步控制细胞治疗产品的质量。

生产用原材料可以是包含多组分的复杂混合物，如盐类、缓冲液、培养基、添加因子（如生长因子、酶类、免疫纯化用抗体）等。如果一种生产用原材料含有多种组分（如培养基），则其中所有组分都属于生产用原材料的范围。该材料在不同批次间的组分变化，可能会影响具有特定质量属性的细胞治疗产品生产的一致性，因此，生产用原材料可能对细胞治疗产品的安全性和有效性造成影响，应通过基于风险管理的方法开展对生产用原材料的质量管理。

本文件给出了生产用原材料的定义和基本质量要求，以期对生产用原材料的一致性和质量控制提供指导；描述了为证明生产用原材料的批次间一致性应考量的原材料文件；并进一步给出了某些特定组分或类型的生产用原材料，如血清和血清替代类、重组蛋白类、组织提取蛋白类等的专属特点和质量要求。本文件旨在确保细胞治疗产品生产过程中使用的生产用原材料的质量和稳定性，防止病原微生物的引入和传播，避免污染、差错等风险，有助于细胞治疗产品的质量控制，以确保其生物学效用和功能符合预期的用途。

细胞治疗产品生产用原材料的质量管理规范

1 范围

本文件给出了细胞治疗产品生产用原材料的质量要求，以及某些特定组分或类型的生产用原材料，如血清和血清替代类、重组蛋白类、组织提取蛋白类等的专属特点和质量要求。

本文件适用于细胞治疗产品的生产用原材料的质量管理，旨在帮助生产用原材料的供应者和使用者在标识、纯度、储存和稳定性、生物安全性和性能方面实现/进行质量管理。

本文件不适用于作为细胞治疗产品起始材料、中间品或终产品的细胞、饲养细胞、器具和设备以及用于生物制备后的添加物，如细胞治疗产品辅料等。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 19000 质量管理体系基础和术语

GB/T 36988 组织工程人源组织操作规范指南

中华人民共和国药典

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

细胞治疗产品 cellular therapeutic product

以细胞为活性物质的细胞治疗或基因治疗的产品。

注1：细胞治疗产品包括以细胞为终产品的基因治疗产品。

注2：细胞治疗产品不包括重组蛋白。

3.2

生产用原材料 ancillary material (AM) for production

在生产过程中与细胞治疗产品直接接触，但不期望在终产品中存在的材料。

注1：本文件中生产用原材料不包括与细胞或组织接触的非生物学性质的耗材（如组织培养瓶、袋、管、移液管、针）和其他塑料制品，但包括含有生物源性成分的耗材（如已包被细胞因子的培养皿、细胞制备用微载体等）。

注2：在某些文献中生产用原材料也称为生产用辅助材料。

3.3

细胞起始材料 cellular starting material

被部分或全部纳入细胞治疗产品的细胞及所有来源于细胞的活性物质。

3.4

辅料 excipient

细胞治疗产品配方中所使用的辅助材料。

示例：稳定剂、缓冲液、细胞冻存液。

3.5

生产用原材料使用者 AM user

在细胞治疗产品生产中使用生产用原材料的实体。

注：当某个细胞治疗产品的生产机构同时也生产相关的生产用原材料时，机构内生产用原材料的使用部门被视为生产用原材料使用者。

3.6

生产用原材料供应者 AM supplier

为生产用原材料使用者生产和/或供应生产用原材料的实体。

注：当某个细胞治疗产品的生产机构同时也生产相关的生产用原材料时，机构内生产用原材料的生产部门被视为生产用原材料供应者。

3.7

化学限定成分 chemically defined component

在分子水平上已识别或已明确化学结构的物质。

3.8

无动物源性成分 animal-derived component free, ADCF

不存在动物源性成分。

注1：定义 ADCF 类型的主要目的是为使用者开展生产用原材料的风险评估提供必要的信息。

3.9

生产用原材料的杂质 AM impurity

生产用原材料中的非目标成分。

3.10

储存期限 shelf life

在规定条件下储存时，预期生产用原材料能符合说明书规定的保存时间。

3.11

稳定性 stability

在规定的保存条件下存放规定的时间段时，生产用原材料的特性指标保持在规定范围内的性能。

3.12

监管链 chain of custody

当生产用原材料在每个工艺环节间传递时对其的监管或控制。

注：本文件中的“监管链”是生产用原材料从生产到最终客户的完整路径。它涵盖了生产用原材料的控制、分销和送到使用者的物流。

3.13

产品标准 specification

包括检测清单、分析方法参比物以及符合预期用途的可接受标准。

3.14

可追溯性 traceability

能追溯对象的历史、应用和位置的能力。

注：当以产品或服务为追溯对象时，可追溯性涉及：其材料和零件的来源；其加工的历史记录；其在交付后的分布和位置。

4 符号和缩略术语

下列符号和缩略术语适用于本文件。

ADCF	无动物源性成分	animal-derived component free
AM	生产用原材料	ancillary materials for production
BSE	牛海绵状脑病	bovine spongiform encephalopathy
CoA	分析证明	certificate of analysis
CoC	合规证明	certificate of compliance
CoO	原产地证明	certificate of origin
GMP	药品生产质量管理规范	good manufacturing practice
SDS	安全信息单	safety data sheet
TSE	传染性海绵状脑病	transmissible spongiform encephalopathy

5 基本原则

5.1 生产用原材料的基本概念

5.1.1 生产用原材料指在生产过程中与细胞治疗产品直接接触，但不期望在终产品中存在的材料。每种细胞治疗产品的生产用原材料由细胞治疗产品的生产工艺和最终形式确定。

5.1.2 在细胞治疗产品生产工艺中，生产用原材料使用者应建立和实施能保证生产用原材料合格状态的措施，包括对各种生产用原材料的质量管理。对生产用原材料的管理级别宜与该生产用原材料所构成的风险相适应，涉及其原产地、生产或供应链的完整性。

5.1.3 生产用原材料的质量及一致性、安全性和监管链可能对细胞治疗产品的生产和质量属性产生影响，有必要采用基于风险的方法对其进行选择和质量评估。

5.1.4 生产用原材料对细胞治疗产品质量属性影响的评估和控制主要基于：

- 生产用原材料供应者提供的信息；
- 生产用原材料使用者、供应者或两者从生产用原材料的特性和检测中或从细胞治疗产品的生产中得到的信息；
- 公布的标准；
- 生产用原材料使用者对其供应者的现场审计。

5.2 供应者和使用者的任务分工

生产用原材料使用者和生产用原材料供应者就预期用于细胞治疗产品的生产用原材料的产品标准达成一致，并根据具体情况确定各自在工作流程各项活动中的任务分工。对工作流程中一些活动由谁来承担的建议见表 1。

注：工作流程中许多活动的任务分工是由生产用原材料使用者和供应者共同确定的，所以生产用原材料使用者和供应者之间的关系是合作和透明的。保持这种关系非常重要，否则可能会给生产用原材料使用者带来额外的风险，例如无法得到生产用原材料供应者的技术支持。表 1 提供了关于每项活动的任务分工的建议信息，实际工作中这些活动的任务分工需要根据具体情况确定。

表1 工作流程中的相关活动及其任务分工

活动内容	任务分工
提供文件证明生产用原材料及其成分在相关的动物源性疾病（如 BSE/TSE）方面是安全的	生产用原材料供应者
起草并提交生产用原材料的主文件（如适用）	生产用原材料供应者
评估生产用原材料的稳定性	生产用原材料供应者
通知生产用原材料使用者所有肯定或可能会影响生产用原材料的变更（例如：根据质量协议）	生产用原材料供应者
对生产用原材料的容器密闭系统进行评估	生产用原材料供应者
提供生产用原材料的 CoA、CoO 和 SDS 等文件	生产用原材料供应者
生产用原材料生产过程污染控制策略相关文件	生产用原材料供应者
根据生产用原材料供应者提供的信息，或与生产用原材料供应者合作，对生产用原材料的使用进行风险评估，例如：故障模式和影响分析	生产用原材料供应者和使用者
对生产用原材料进行表征检测并确定产品质量标准（例如：鉴别、纯度、功能性、微生物污染、动物源性等）	生产用原材料供应者和使用者
确认有关细胞治疗产品的关键 CoA 检测结果（例如功能分析）	生产用原材料供应者和使用者
执行质量和供应协议	生产用原材料供应者和使用者
执行基于风险的生产用原材料供应者资质评价流程，通常包括初始筛选、现场审核、正式批准、持续监控/监督	生产用原材料使用者
决定是否需要进行生物相容性、生物分布、细胞毒性或外来物质检测，或者是否认可生产用原材料供应者提供的检测结果（如适用）	生产用原材料使用者
针对替代供应者制订类似的保证和计划	生产用原材料使用者
评估生产用原材料的性能是否满足预期用途	生产用原材料使用者
评估生产用原材料批次间变化对终产品的影响	生产用原材料使用者
为生产用原材料的使用制订并实施质量评价计划	生产用原材料使用者

5.3 生产用原材料合格评定的考虑因素

5.3.1 生产用原材料的合格评定包括以下方面：

- a) 生产用原材料的信息，包括特性和材料属性（即鉴别、纯度、稳定性、功能和性能）；
- b) 所有生产用原材料的文件，包括其成分、质量等级、每种成分的来源、浓度和纯度的报告；
- c) 阐述生产用原材料生产步骤中的批次间一致性，特别是与生产用原材料的鉴别和性能相关的批次间一致性；
- d) 适当的生物安全水平，包括避免引入因治疗给患者带来直接或间接危害的物质；
- e) 引入毒性或致病性污染物的风险，如可行，应对相关指标如检测限（limit of detection）或容许限（limit of tolerance）进行确定和验证；
- f) 生产用原材料具备持续稳健发挥其使用目的功能的性能。生产用原材料供应者应根据生产用原材料预期用途选择能满足其预期功能的制备工艺；
- g) 生产用原材料供应者应提供完整的随附文件，向生产用原材料使用者传达生产用原材料的信息，帮助后者确保其细胞治疗产品的质量；
- h) 用于细胞治疗产品生产的生物材料的质量声明；
- i) 生产用原材料使用时的风险评估、标准以及降低风险的措施；
- j) 生物材料的表征；
- k) 生产用原材料的变更管理。

5.3.2 生产用原材料使用者负责生产用原材料适用于其细胞治疗产品生产的合格评定。

5.3.3 如适用，生产用原材料的鉴别检测或纯度检测宜由生产用原材料供应者提供。当生产用原材料供应者委托第三方（sub-suppliers）负责部分环节时，针对第三方不符合资质评价的情况宜制订应对方案。

5.3.4 生产用原材料使用者宜评估最终细胞治疗产品中是否存在残留的生产用原材料。

5.3.5 生产用原材料使用者宜对生产用原材料供应者进行审计以确认生产用原材料的质量符合性。

5.3.6 生产用原材料供应者负责生产用原材料的一般性能的质量符合性评价，而生产用原材料使用者负责预期目的的质量符合性评价。

6 生物源性生产用原材料的评估标准和降低风险措施

6.1 原材料选择的评估标准

生产用原材料使用者宜从多个方面评估生产用原材料是否适用于细胞治疗产品的生产，其评估不应受到生产用原材料供应者声称的等级或质量标准的影响。评估生产用原材料是否适用于细胞治疗产品生产的关键因素和考量见表 2。

表2 评估生产用原材料是否适用于细胞治疗产品的生产

因素	关键考量、要求和指导	关键问题
检测	<p>宜用第 9 条款中概述的原则，例如对生产用原材料中病毒的检测、对生产工艺中病毒去除能力的检测以及对细胞治疗产品中病毒污染的检测</p> <p>对生产用原材料如细胞培养基或血清的辐照或热失活是常用措施，但可能会受到批次差异的影响</p> <p>宜建立在分析/检测项目与供应者要求及使用者必须遵守的使用者协议（user protocol）之间相关性</p>	<p>对生产用原材料中生物材料采用哪些表征以显示特性、纯度和性能水平</p> <p>如适用，生产用原材料供应者在生产用原材料放行前是否采取了充分的病毒灭活措施/安全性检测</p> <p>生产用原材料生产记录中是否有病毒安全性档案</p>
可追溯性	<p>生产用原材料的可追溯性信息（从来源到供应者）宜尽可能完整，以确保供应链的所有后续步骤不会对生产用原材料的安全性或质量带来进一步的风险，例如污染</p> <p>有关生产用原材料组分的可追溯性信息应记录并经过审核，以确保生产用原材料在病毒方面的安全性</p>	<p>生产用原材料供应者是否对生产用原材料及其所有成分进行记录，以确保对生产用原材料的风险控制？特别是这些生产用原材料、组分及亚组分是否可以追溯到其来源</p> <p>生产用原材料是否在质量管理体系下生产？如果是，质量管理体系是否适合确保生产用原材料的安全性和性能</p>
供应连续性	<p>当一种生产用原材料被认可后，应评估生产用原材料供应者能否持续可靠地供应。如果供应者方面未能按要求的质量水平提供所需的生产用原材料，可能会对细胞治疗产品的生产产生负面影响。生产用原材料使用者应评估生产用原材料的替代供应者成为等效供应者所需达到的程度。对此，生产用原材料的生物功能性鉴定和质量鉴定都是必不可少的</p> <p>当质量合适的生产用原材料无法在市场上买到或者无法有效评价时，可在具有同等可追溯性的相关控制条件下，开展内部生产或通过合同订货。然而，生产用原材料使用者应在成本和时间方面进行权衡，是选择能保证供应一致性的内部生产或根据合同定制，还是选择向有能力提供完整质量控制的供应者采购</p>	<p>如果一种生产用原材料断供，有哪些替代方案可用</p> <p>为了确保替代生产用原材料可以被认可为等效生产用原材料，哪些表征是必须的</p> <p>如果没有合适的替代品，该生产用原材料是否可以在内部生产</p> <p>供应者是否愿意签署供货合同？供应者是否受到采购的约束？是否规定了交付周期</p> <p>所提供生产用原材料的质量等级是什么</p> <p>生产用原材料是否经过特殊处理以确保其功能</p> <p>是否为确保无菌工艺设置控制要求</p> <p>工艺中添加生产用原材料时是否存在上游或下游的风险，例如容器、工艺的无菌性、生产用原材料的稳定性</p>

6.2 降低风险的措施

6.2.1 科学方法

当一种生物源性生产用原材料被用于细胞治疗产品的加工和生产时，其使用者宜从多个方面采取措施降低该生物源性生产用原材料的风险，采取的措施不受生产用原材料供应者声称的等级或质量标准的影响。可用于降低生产用原材料风险的关键因素和考量见表 3。

表3 降低生物源性生产用原材料风险的关键因素和考量

因素	关键考量	关键问题
相关特定应用/工艺的验证	当一种生产用原材料可被多种不同且复杂的工艺用于生产多种不同的细胞治疗产品的生产时，生产用原材料使用者宜通过验证研究来评估该生产用原材料在每个特定工艺中对细胞治疗终产品的影响。不能因生产用原材料可以用于其中一个产品的生产过程，就假设它适用于其他产品的生产工艺	<p>如果生产用原材料不能满足预期目的，其对最终细胞治疗产品的质量会产生什么具体风险/影响</p> <p>生产用原材料在生产工艺中的应用环节，以及其在生产过程中是否与其他组分隔离</p> <p>采取了哪些灭菌或其他去微生物污染措施</p> <p>生产用原材料是否在特定的质量体系下生产？是否有特定的质量标准</p> <p>人源性材料的类型和来源组织是什么</p> <p>进行了何种程度的供者检测？供者居住在哪个国家？材料的捐赠和采购是否符合监管要求，如供者知情同意书</p>
检测/表征	当一种生物源性生产用原材料在持续供货中无法保持满足预期目的的生物学活性水平时，即使其不含有直接的安全性风险，该生物源性生产用原材料仍然不适合使用。生产用原材料供应者为该生物源性材料提供的 CoA 产品标准可以作为确保质量的初始依据，但不宜作为确保质量的唯一依据。因为 CoA 通常只包含无菌和纯度等基本信息。宜由生产用原材料使用者负责每批原材料的表征认定。所有对终产品的安全性和质量有直接影响的分析试验方法宜从一开始就进行验证，并证明符合预期目的	<p>生产用原材料的哪些属性对终产品质量最为关键</p> <p>生产用原材料是如何检测的？检测方法/试剂是否适合预期用途</p> <p>当不能识别出并取得最适合细胞治疗产品的生产用原材料批次时，是否考虑了生产用原材料批次间差异的可能性？在批次之间需要确保哪些性能指标</p> <p>产品的表征是什么，如放行检测/质量标准</p> <p>生产用原材料中是否有动物源性成分？如果有，是什么类型？如果存在牛源的材料，是否已采取措施将 BSE/TSE 传播风险降至最低</p> <p>对生产用原材料进行了哪些病毒检测？是否采取了病毒去除步骤</p>

6.2.2 供应商审计和调查问卷

6.2.2.1 生产用原材料使用者可对生产用原材料供应者开展供应商审计，以确保存在足够的记录 and 文件化信息，证明该生产用原材料从其来源到供应者的可追溯性。

6.2.2.2 供应商审计用于评价生产用原材料的整个生产工艺、装运和分销程序，以及所有检测程序。例如：生产用原材料供应者进行的每项检测（如过程中检测、最终质量控制检测）应制订标准操作程序，进行相关检测的员工应提供相关培训记录。

6.2.2.3 生产用原材料使用者应在确定生产用原材料采购之前进行供应商审计，并在之后进行定期审计，以确保生产用原材料的质量水平和风险级别保持不变。

6.2.2.4 在进行供应商审计之前，生产用原材料使用者可向供应者提交调查问卷，调查问卷含有关键问题，便于生产用原材料使用者评估该原材料的适用性和质量。

6.2.2.5 当开展生物源性生产用原材料的供应商审计时，生产用原材料使用者除了审核供应者就质量提出的所有声明之外，宜对该生物源性生产用原材料开展额外的审查。表 2 和表 3 给出了生产用原材料使用者可以在调查问卷中采用的问题示例。

6.2.2.6 如适用，当开展供应商审计的生产用原材料涉及牛血清时，生产用原材料使用者同时应遵守我国关于牛血清使用的相关要求。

6.2.2.7 在供应商审计中生产用原材料使用者宜要求供应者提供 CoA 和 CoO，以证明生产用原材料的规格、组分和来源。

6.2.3 风险评估

6.2.3.1 生产用原材料使用者可以使用生物源性生产用原材料的供应者提供的信息作为风险评估的基础。在这种情况下，风险评估的目的是使用系统和一致的程序来评估特定的生产用原材料发生特定风险的可能性和后果的严重性。

6.2.3.2 执行风险评估可以是一项风险源密集的活动，宜优先考虑最高风险。生产用原材料使用者宜使用适当的风险评估工具（如质量/功能组合）开展风险评估。风险评估应作为更广泛的风险管理程序的一部分进行，包括识别、评估（如发生的可能性）、控制和审查措施。

6.2.3.3 生产用原材料使用者应制订可接受的风险等级和降低风险等级的措施；宜合理确定低、中、高风险生产用原材料的阈值，并采用加权方法进行衡量，以确保低风险状态比中风险或高风险状态更难实现。同样，应根据科学原理来确定降低风险等级的措施。

6.2.3.4 在提交细胞治疗产品的质量管理文件中纳入生产用原材料的风险评估是有益的，宜注意风险评估是评价与生产用原材料相关的安全性和质量风险，而不是评价其生物学功能及其对细胞治疗产品的质量和功能的最终影响。

7 表征和质量属性

7.1 组分、鉴别和纯度

7.1.1 通用要求

生产用原材料供应者宜尽可能使生产用原材料与协议的质量要求一致。如适用，宜采用《中华人民共和国药典》收录的分析方法。当采用非药典收录的分析方法时，宜由供应者进行验证。

7.1.2 成分的种类和数量

7.1.2.1 当生产用原材料由化学限定成分组成时，生产用原材料供应者应鉴定并记录其成分。

7.1.2.2 当生产用原材料由多种成分组成时，生产用原材料供应者宜鉴定并记录所有已知分子组分及相对浓度。

7.1.2.3 应记录与生产用原材料成分浓度的批次间差异和可接受范围的相关信息。

7.1.2.4 生产用原材料的供应者和使用者需要选择合适的特定检测方法用于鉴别。当使用者认为供应者的检测方法无法满足自己的预期用途时，使用者可开发不同的特异性检测方法。

7.1.2.5 在可能的情况下，生产用原材料的所有化学成分宜满足《中华人民共和国药典》相关要求。

7.1.2.6 当生产用原材料含有未知和/或需要保密的成分时，宜通过活性进行评价。

7.1.2.7 当生产用原材料含有一种或多种混合的专有成分时，供应者宜标明该专有成分及相对浓度，并宜提供与其分子组成类型或用途有关的全部可共享信息。

7.1.2.8 动物源性生产用原材料应有 CoO 文件。证明文件宜包括该动物源性材料的原产国/原产地。证明文件也可包括该材料来源的动物、畜群或群体的健康声明，以及没有病原体的证明（如病毒去除工艺验证、无菌试验）。

7.1.2.9 人源性生产用原材料应按照国家的相关要求进行病毒检测。

7.1.3 纯度和杂质

7.1.3.1 当生产用原材料的成分是一种经过分离和/或纯化的分子物质时，宜规定、测量并提供该成分的纯度。

7.1.3.2 当生产用原材料由多个组分组成时，宜规定、测量并记录其中活性成分的纯度。

7.1.3.3 当生产用原材料来自成分不明确的生物源性材料（如含有胶原酶活性的培养上清液）时，宜评价该原材料在细胞治疗产品生产过程中可能影响效能的活性，同时应评估所有可能导致不良反应的物质（如内毒素）的影响。

7.1.3.4 生产用原材料供应者应对生产用原材料进行纯度检测。当生产用原材料的纯度存在批次间差异时，供应者宜向使用者提供纯度批次间差异的可接受范围，以及各批次纯度在可接受范围内的分布情况。

7.1.3.5 如适用，生产用原材料供应者应对生产用原材料的杂质进行鉴别和记录。如适用，还应建立杂质的检测方法和可接受的限度。

7.1.3.6 如可能，生产用原材料供应者应向使用者提供适用的检测方法，供使用者用于检测细胞治疗产品中生产用原材料的残留。

7.1.4 含专有成分的生产用原材料的批次间一致性

7.1.4.1 当生产用原材料的分子组分浓度需要保密时，供应者宜在不透露具体分子组分及浓度的情况下证明该生产用原材料的批次间一致性。例如：为每一个需要保密的名字组分提供一份声明，说明其批次间差异占总混合物的特定百分比，或说明其批次间差异在预定浓度的特定误差范围内（如适用）。

7.1.4.2 当生产用原材料含有未知或未披露成分且浓度未知或未披露时，宜考虑纳入一致性证明。

7.1.4.3 专有信息可直接提交给监管机构（如通过主文件提交或作为特定查询的回复在监管支持文件中提交）。生产用原材料供应者和使用者之间宜通过协商决定专有组分的可共享信息。

7.1.4.4 生产用原材料使用者负责确定该材料在一致性上是否合适，宜进行研究确认，其相关研究包括但不限于：污染物、无菌性、内毒素、病毒、支原体、pH值、渗透压检测。

7.1.4.5 当生产用原材料是无菌产品时，供应者宜记录灭菌方法并提供给使用者。

7.2 生产用原材料的储存和稳定性

7.2.1 通用要求

7.2.1.1 生产用原材料供应者应提供生产用原材料适当储存条件的充分信息，并说明为获取这些储存条件下的相关稳定性信息所使用的稳定性分析方法。

7.2.1.2 建议报告所有稳定剂的添加情况。

7.2.1.3 使用者应验证和检测生产用原材料在预期用途储存条件下的性能。

7.2.2 稳定性和储存条件

7.2.2.1 应开展稳定性检测，确定生产用原材料在所有保存形态下的储存期限和建议的储存条件。可根据《中华人民共和国药典》中的“生物制品稳定性试验指导原则”以及稳定性研究（ICH Q1），和生物技术产品质量要求（ICH Q5C）的原则决定稳定性指示参数和适当的稳定性试验类型及其适用性。

7.2.2.2 生产用原材料的稳定性/储存信息应包括：

- a) 生产日期；

- b) 失效日期或保存期限；
- c) 如适用，可提供每个冷冻保存温度范围（实验室冷冻柜或深低温冷冻柜）的保质期，解冻后冷藏条件下的保质期，单个或多个单独温度下的稳定性数据（如适用）；
- d) 生产用原材料在每种可能保存形态下的稳定性；
- e) 当暴露于强光或振动等其他相关有害环境时的建议措施。

7.2.2.3 生产用原材料的稳定性信息和失效日期宜通过供应者获得的测量数据确定，宜能反映生产用原材料的关键活性水平或性能，并能反映生产用原材料的完整性如降解和杂质概况（如适用）。

7.2.2.4 当储存在推荐的适宜储存条件时，生产用原材料的活性/性能应在整个保存期限中保持一致。

7.2.2.5 生产用原材料供应者应对生产用原材料的储存条件给出建议，示例条件包括：

- a) 温度；
- b) 光照；
- c) 湿度；
- d) pH 敏感性；
- e) 振动敏感性；
- f) 氧化/还原敏感性。

7.2.2.6 当生产用原材料在交付时的状态和使用时的状态不同时（如重构、解冻、分装），供应者应给出生产用原材料在使用状态时的推荐储存条件及其稳定性数据（如适用）。供应者应向使用者提供重构的操作程序，以及重构给稳定性和其他属性带来的变化。

7.2.2.7 当生产用原材料在运输和储存过程中都应持续保持冷冻时，供应者可提供以下信息：

- a) 冻融是否影响生产用原材料的稳定性和活性；
- b) 建议的最大冻融循环次数；
- c) 如适用，每个冷冻温度范围内的保存期限（如实验室冷冻柜或深度冷冻柜）；
- d) 如适用，解冻后在冷藏条件下的保存期限。

8 生产和生物安全性

8.1 质量管理体系

8.1.1 生产用原材料生产者应建立并实施质量管理体系，并定期接受审计。

8.1.2 生产用原材料供应者应建立和实施经过生产用原材料使用者审核的对不符合质量规定项目（non-conformance）的处理流程，包括制订计划以实施有效纠正措施，如消除导致不符合项的原因并预防其再次发生的方法等，以及对已识别的关键问题进行及时补救。

8.1.3 质量管理体系的要素包括但不限于：

- a) 一般原则；
- b) 生产设施、环境；
- c) 生产供应能力、交付、供应系统；
- d) 生产记录保存系统；
- e) 基于计划-执行-检查-行动循环的维护系统；
- f) 教育和培训记录；
- g) 安全管理；
- h) 供应商管理；
- i) 设备管理；
- j) 对生产用原材料的原料管理程序，包括对可追溯性记录的保管。

8.2 变更和工艺控制

8.2.1 当生产用原材料发生变更时，如发生生产工艺、组分、容器/密闭系统的变更，生产用原材料供应者应在变更生效前足够的时间内通知生产用原材料使用者。建议双方签订质量协议，以满足这一要求。

8.2.2 生产用原材料供应者宜具有能满足使用者需求的能力和稳健的供应链。

8.2.3 应对已知会影响生产用原材料产品质量和一致性的生产工艺进行控制、记录和沟通。

8.2.4 应对已知会改变外源因子或内毒素污染风险的生产工艺进行控制和记录。

8.2.5 应对已知使用动物源性成分的生产工艺进行沟通。除了提供动物源性成分原产国的记录之外，还宜提供降低外源因子污染风险的措施。

8.2.6 如适用，宜提供在生产用原材料中的抗生素种类和数量。

注1：使用 β -内酰胺类抗生素可能导致免疫原性风险。

注2：严格控制抗生素在生产中的使用，以限制在环境中产生抗生素耐药性的影响。

8.2.7 宜对导致产品降解的生产工艺进行记录，包括因加工和酶解导致生物源性产品的降解。

8.2.8 宜尽可能减少颗粒物的数量。在可能的情况下，宜采取去除颗粒的措施。如可行，宜对生产用原材料中的颗粒物进行测量和计数。

8.2.9 宜关注使用化学或物理方法减少或清除污染的生产工艺，并证明其有效性。

8.2.10 宜关注使用辐照方法的生产工艺，验证辐照的剂量安全范围，确保辐照后不影响预期功能。

8.2.11 宜通过生产工艺、环境控制、隔离、工程控制、使用专用设备和清洁过程来控制污染。宜尽量减少内毒素的污染。

8.3 容器和密闭系统

8.3.1 宜检查容器的密闭完整性，以确保装载的材料不会受到污染或毁损。

8.3.2 为应对极端温度环境或者可能的运输事故宜采用经过验证的特定密闭系统。

8.3.3 容器和密闭系统宜无菌。建议尽可能使用一次性容器。

8.3.4 宜向生产用原材料使用者提供所用容器发生析出的可能性及其对细胞和人体安全性的影响。

8.4 污染控制

8.4.1 生产用原材料供应者宜遵守关于生产用原材料防止污染的质量要求。污染包括微生物和病毒污染，非生物性污染，来自其他产品的交叉污染等。

8.4.2 为了确保生产用原材料的安全性和无菌状态，生产用原材料的供应者应提供生产用原材料的灭菌工艺验证和无菌检测方法，所提供的无菌保证等级等。

8.5 其他

生产用原材料使用者宜进行其他的检测，以证明生产用原材料对细胞和人体的安全性。如需要，使用者还宜评估生产用原材料对细胞表型的影响。根据生产用原材料的风险，生产用原材料使用者宜进行的检测项目可包括但不限于：

- a) 细胞增殖；
- b) 遗传毒性；
- c) 细胞毒性；
- d) 细胞可塑性；
- e) 细胞迁移；
- f) 细胞形态；
- g) 基因表达；
- h) 染色体稳定性；

i) 其他适当的检测。

9 性能

9.1 总体要求

9.1.1 当生产用原材料供应者就产品一致性（特别是性能一致性）提出声明时，应提供一种或多种性能检测的报告。

9.1.2 当生产用原材料某个成分的特性和浓度未知或无法披露时，使用者进行的性能检测可作为证明产品一致性的替代方法。当生产用原材料组分之间的微小变化可能导致生产用原材料与细胞之间的相互作用发生可测量的变化时（如复杂细胞培养基或血清组分变化对细胞产生可测量的影响），生产用原材料使用者的性能检测数据是证明产品一致性的重要证据。

9.2 质量和检测

9.2.1 生产用原材料使用者宜在反映生产用原材料风险水平的资质评价框架内评估生产用原材料。

9.2.2 生产用原材料使用者宜在细胞治疗产品研发的全过程中更全面地开展生产用原材料的合格评定。合格评定宜包括对生产用原材料来源、鉴定、纯度、生物安全性的评估，以及对特定材料整体适用性评估。

9.2.3 在适当评估后，如当该生产用原材料供应者有资质，并且对产品进行了充分评估和日常评价时，生产用原材料使用者可以采用基于风险的方式减少适用性检测。

9.2.4 生产用原材料使用者应评价生产用原材料供应者的资质，并应对其质量管理体系和检测程序进行审计。《中华人民共和国药典》三部“生物制品生产用原材料及辅料的质量控制”就开发基于风险的生产用原材料资质评价提供了建议。在可能的情况下，使用者宜采用具有可证明质量标准的优质材料作为生产用原材料。

9.3 资质评价活动

9.3.1 选择合适的生产用原材料用于细胞治疗产品的生产工艺，以及选择合适的生产用原材料供应者，对于生产用原材料使用者都是重要的。

9.3.2 生产用原材料使用者宜在细胞治疗产品研发的不同时期对生产用原材料进行分阶段的资质评价，从而能够在降低风险措施和物料成本控制之间达到平衡。

9.3.3 生产用原材料供应者应为每种生产用原材料制订产品标准，以保证生产工艺的一致性和质量。

9.3.4 如果生产用原材料使用者对生产用原材料的预期用途超出了其产品标准的规定范围，生产用原材料使用者应根据预期用途对生产用原材料的保存、产品标准和保存期限进行评价。

9.3.5 如果生产用原材料或细胞治疗产品的生产工艺发生变更，生产用原材料供应者或使用者可根据风险评估程序要求重新评估新的工艺，并应和另一方进行沟通。

9.3.6 生产用原材料使用者应在质量控制策略中建立和实施合格评定计划，验证每种生产用原材料在其预期应用中的持续质量性能。典型的质量控制策略宜包括：

- a) 通过接收、隔离、检查和（使用前）放行对收到的生产用原材料进行管理；
- b) 生产用原材料供应者和使用者之间签订的质量和供应协议；
- c) 持续评估批次间的可变性，并分析对终产品的影响；
- d) 供应商审计；
- e) CoA 的验证检测；
- f) 不合格材料的处理流程和处理方式；
- g) 稳定性计划（检测结果可由生产用原材料供应者提供）；
- h) 抽样注意事项（如需要调查时的备份抽样计划）；
- i) 留存样品的保存；

- j) CoO（如适用）；
- k) 运输和储存条件（运输应经过验证）。

9.4 性能分析

9.4.1 性能分析的设计和验证应能证明生产用原材料对细胞的影响，或证明批次间的一致性，或两者兼备。分析项目可包括普通细胞功能检测（如细胞活率、增殖）或特异性细胞功能检测（如特异性基因表达）。

9.4.2 性能分析项目的选择宜基于生产用原材料的预期用途。生产用原材料供应者宜向生产用原材料使用者详细说明分析项目，并由生产用原材料使用者根据对检测结果的评估决定是否采用该生产用原材料。

9.5 性能分析结果

9.5.1 生产用原材料使用者应记录生产用原材料在预期用途上的性能分析结果。

9.5.2 生产用原材料供应者可将生产用原材料在一般用途上的性能分析结果提供给生产用原材料使用者。如适用，供应者对生产用原材料性能分析结果的提供形式宜能满足使用者为预期用途选择合适的生产用原材料，或为生产用原材料选择合适的用途，或两者兼备。

9.5.3 当生产用原材料使用者要求时，生产用原材料供应者可提供证明生产用原材料批次间一致性的性能分析结果，该结果可包括：

- a) 量化的结果；
- b) 在可接受范围内的批次分布；
- c) 当使用生物学检测方法时，检测结果的不确定性。

9.5.4 性能分析数据是否充分宜由生产用原材料供应者和使用者共同决定。当需要平衡性能分析信息数量，以及决定性能分析特异性时，宜重点关注所提供的信息数量是否能充分证明生产用原材料在其预期用途上的批次间一致性。

10 特殊类别及其质量要求

10.1 动物源性成分的质量要求

10.1.1 动物源性成分是指来源于动物的材料，包括人源性材料。无动物源性成分则是指生产用原材料成分中不包含任何动物源性材料，且在生产过程中未使用任何动物源性材料。

10.1.2 含有生物源性成分的材料，尤其是含有动物源性成分，可能会带来特殊的风险，包括外源因子的传播或生物杂质的引入。建议采用基于预期用途的风险分析和评估方法选择和鉴定含有动物源性成分的生产用原材料，但这并不代表禁止将生物衍生成分用于生产用原材料以及下游细胞治疗产品的生产。

10.1.3 使用动物源性成分需要评估的关键问题包括：

- a) 该动物源性成分是否经过终端灭菌；
- b) 该动物源性成分的来源是什么；
- c) 该动物源性成分的来源是否可追溯；
- d) 该动物源性成分是否采取了其他降低风险的措施；

示例：采购来自“BSE/TSE 低风险来源”的牛血清、病毒去除或灭活措施、选用药物级材料、开展生产用原材料/成分/子成分病毒去除或外源因子检测等。

- e) 使用该动物源性成分是否仍存在潜在风险因素；

示例：未充分验证病毒去除或灭活步骤，未进行外源因子检测，未进行充分的害虫防治等。

- f) 在生产过程中，是否存在通过接触用于减少薄膜之间以及薄膜与设备之间摩擦的爽滑剂导致污染的风险。

10.1.4 对于含有动物源性成分（特别是人源性成分）的生产用原材料，应在生产用原材料的产品

说明中对上述成分进行鉴别和记录。当某个生产用原材料包含无法披露的组分时，供应者应向使用者提供该生产用原材料是否包含动物源性（特别是人源性成分）的声明。

10.1.5 动物源性（特别是人源性）生产用原材料应根据材料的来源对所有成分进行相关疾病的筛查。

10.1.6 含动物源性成分的生产用原材料的病毒灭活措施

10.1.6.1 当生产用原材料的生产或配方中使用了动物源性生物材料，包括人源性生物材料时，应根据可能接触细胞治疗产品的风险进行评估，并进行病毒去除和/或灭活。去除和/或灭活措施的对象可以是动物源性成分本身，或是生产用原材料，或者两者兼有。去除和/或灭活病毒的工艺需要经过验证，验证文件宜向生产用原材料使用者提供。

10.1.6.2 生产用原材料生产中使用的类血液制品应经过病毒去除和/或灭活。

10.1.6.3 当发现含动物源性成分的材料未经过病毒去除/灭活处理时，生产用原材料供应者应采取外源因子检测或降低风险措施并记录。如当猪胰蛋白酶的第三方供应者未开展病毒去除工艺时，生产用原材料供应者应采取相关猪源病毒检测或降低病毒风险措施。

10.1.7 应对动物源性或人源性生产用原材料的可追溯性建立质量管理体系并严格执行和记录。

10.1.8 生产用原材料的动物源性成分应提供 CoO，记录的信息应包括该成分的原产国，材料收集机构的注册信息，来源动物的相关健康声明，以及没有病原体的证明（如病毒检测、无菌检测）。如适用，还应包括与原产国相关的特定病原体检测证明。

10.1.9 CoO 应由生产用原材料供应者保存，并在必要时对外提供。

10.1.10 生产用原材料的人源性成分应由有资质的机构采集，采集应符合伦理要求，应参照 GB/T 36988 等建立评估和检测的标准。

10.2 血清和血清替代物的质量要求

10.2.1 血清和血清替代物是指动物来源血清或者其他与血清用途相似，含有无法准确定义组分的类似物。根据其来源和类型可分为但不限于：

- a) 牛血清；
- b) 人血清、人血小板裂解液；
- c) 从组织、细胞培养液上清中分离得到的条件培养基；
- d) 其他无法准确定义成分的添加物；
- e) 含有上述成分的合成培养基。

10.2.2 同批次的血清、组织或细胞裂解液应视为可能存在质量差异的生产用原材料。在用于细胞治疗产品生产前应检测其批次间的一致性。

10.2.3 当一批血清或血清替代物是来自同一种动物的多个供体的混合物时，应建立有效的病毒去除/灭活工艺，否则应对供体数量的上限加以规定。

10.2.4 条件培养基的来源细胞应按照细胞库质量管理体系的要求进行管理。条件培养基生产过程中来源细胞的去除方法（如适用，来源细胞产生内源性杂质的清除方法）应经过验证。

10.2.5 可利用某一批次血清或血清替代物建立参比品，通过待测血清或血清替代物与参比品的比较来评价待测品的质量。

10.2.6 除生产用原材料的基本质量要求以外，应增加血清或血清替代物的质量检测项目，包括但不限于：

- a) 总蛋白、白蛋白与血红蛋白含量；

- b) 种属特异的病毒污染：如牛血清产品可参考《中华人民共和国药典》通则（3604 新生牛血清检测要求）进行检测，人血浆产品可参考《中华人民共和国药典》三部“血液制品生产用人血浆”的相关要求进行检测。
- c) 如适用，来源细胞和其产生的内源性杂质。

10.2.7 血清和血清替代物的功能检测项目应包括促进细胞生长的功能检测。

10.2.8 细胞培养过程中，应尽量避免使用动物源性成分（特别是人源性）的物质，如应尽量避免血清的使用。若必须使用血清，需要提供相关的研究资料说明使用的必要性和合理性。严禁使用疫病流行区来源的动物血清。不得使用未经过安全性验证的血清。

10.3 重组蛋白的质量要求

10.3.1 重组蛋白是指利用重组 DNA 技术生产的蛋白和多肽，根据其类型和功能包括但不限于：

- a) 生长因子、细胞因子和激素：如用于细胞培养的添加物，帮助细胞生长、分化、激活或失活等；
- b) 酶类和其他蛋白：如用于组织或体液中活性物质的分离（如胶原酶），或帮助细胞黏附（如纤维连接蛋白）等；
- c) 单克隆抗体：如经过或未经过化学修饰的单克隆抗体或抗体片段，用于特定成分的检测、筛选、分离、富集、刺激或活化等。

10.3.2 重组蛋白所用到的宿主-载体体系。如适用，重组蛋白生产使用的宿主-载体体系应有标识和记录，应参照《中华人民共和国药典》三部“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”中相关要求进行管理。

10.3.3 重组蛋白生产使用的原材料如培养基、牛血清、添加因子、转染试剂（如钙转试剂、PEI、Lipo2000 等）以及核酸酶等同样应满足本文件的质量要求。

10.3.4 应严格控制重组蛋白产品中生产工艺相关杂质的含量，以满足细胞治疗产品的质量要求。

10.3.5 除生产用原材料的基本质量要求外，应增加重组蛋白的质量检测项目，包括但不限于：

- a) 宿主细胞蛋白、残留的宿主细胞 DNA 和载体 DNA；
- b) 与重组蛋白相关的其他检测项目：如重组蛋白的不同修饰（糖基化、甲基化、磷酸化基团修饰等）、聚合物、氧化产物、降解产物等。

10.3.6 重组蛋白的功能检测应包括其生物学活性检测，一般用每毫克总蛋白中检测活性的数值表示。

10.4 组织提取蛋白的质量要求

10.4.1 组织提取蛋白是指从生物源性材料中分离得到的各类蛋白，包括但不限于：

- a) 各种酶类，如猪源胰酶和猪源内切酶；
- b) 多克隆抗体；
- c) 其他生物源性蛋白，如白蛋白和转铁蛋白。

10.4.2 组织提取蛋白的来源包括了人、动物、植物或微生物等各种生物体，提取工艺多种多样，在提取过程中应严格控制组织提取蛋白产品中生产工艺相关杂质的含量，以满足细胞治疗产品的质量要求。

10.4.3 除生产用原材料的基本质量要求以外，还应增加组织提取蛋白的质量检测项目，包括但不限于：

- a) 工艺相关杂质的检测，如无关的血液组分、组织碎片或污染蛋白等；
- b) 与组织提取蛋白相关的其他成分，如组织提取蛋白的聚合物、氧化产物、降解产物等。

10.4.4 组织提取蛋白的功能检测应包括其生物学活性检测，如胰蛋白酶的生物学活性检测可参考

《中华人民共和国药典》二部“胰蛋白酶”的相关要求进行检测。

10.5 辅助载体的质量要求

10.5.1 辅助载体是指在重组 DNA 技术中不含有表达目标的遗传信息，但是通过表达其他相关蛋白或核酸从而帮助获得表达目标的外源载体，包括但不限于：

- a) 帮助目标病毒载体包装的辅助质粒，如慢病毒包装辅助质粒载体；
- b) 提高目标蛋白表达水平的辅助质粒，如宿主细胞内表达稀有密码子转运 RNA 的辅助质粒载体。

10.5.2 本文件涉及的辅助载体不包括那些含有目标遗传信息的质粒载体、病毒载体、转座子载体、感染用工程菌载体（如用于感染植物细胞的农杆菌）等。

10.5.3 当生产用原材料涉及辅助载体时，所用到的载体和宿主信息应有标识和记录。

10.5.4 辅助载体生产使用的宿主-载体体系应参照《中华人民共和国药典》三部“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及检定规程”中相关要求进行管理。

10.5.5 辅助载体生产使用的材料如培养基、牛血清、添加因子、转染试剂（如钙转试剂、PEI、Lipo2000 等）以及核酸酶等同样应满足本文件的质量要求。

10.5.6 应严格控制辅助载体产品中生产工艺相关杂质的含量，以满足细胞治疗产品的质量要求。

10.5.7 辅助载体的质量检测可参照《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则》（试行）的相关要求进行。

11 文件

11.1 总体要求

当生产用原材料的预期用途是用于生产本文件范围内的细胞治疗产品时，生产用原材料的供应者应为其产品给出相应的标识，如“适用于生产细胞治疗产品”。

11.2 数据报告的要求

11.2.1 应提供质量评估相关数据的详细报告，用于对数据进行理解和比较。信息可包括但不限于：

- a) 原始数据；
- b) 处理后的数据；
- c) 定量或相对数据的阈值；
- d) 已知/参考值的基准；
- e) 元数据（样本、步骤、条件等的详细说明）；
- f) 控制策略的结果；
- g) 产品性能；
- h) 稳定性；
- i) 质量控制；
- j) 分析检测的方法。

11.2.2 生产用原材料供应者负责提供 CoA、CoO 和 CoC 中的所有信息，应允许生产用原材料使用者对这些信息进行评估，在某些情况下为配合生产用原材料使用者的审计需提供进一步的详细信息。

11.2.3 生产用原材料使用者也可通过订阅的方式来使用供应者提供的数据报告，当信息更新时，生产用原材料使用者可以主动向供应者索取。

11.2.4 生产用原材料供应者和使用者宜通过讨论就需要共享的数据达成一致，并宜将其纳入质量协议中。

11.2.5 生产用原材料伴随商业化阶段时应遵循 GMP 的规定。GMP 框架有助于加强生产用原材料供应者和使用者之间的合作关系。

11.2.6 对于具有危险性的物质和混合物应编制 SDS，如相关法规所规定的具有物理危害、健康危害或环境危害的物质和混合物；含有致癌性、生殖毒性或靶器官毒性成分且所含浓度超过相关文件规定限值的混合物等。SDS 的信息宜包括供应该生产用原材料国家的相关禁止和限制。

11.2.7 生产用原材料数据报告的要素可包括：

- a) 标题（如“质量报告”或“材料证明”）；
- b) 生产用原材料的身份标识号、细胞描述符（例如：细胞类型、批号或标识符、生产日期、来源）；
- c) 生产设施的名称和地址，以及报告中所提及活动的地点（如果与生产设施的地址不同）；
- d) 报告的发布日期；
- e) 报告的唯一标识（如序列号），在报告的每一页上都添加标识以确认该页是报告的一部分，在报告的结尾加注报告结束的标识；
- f) 生物源性材料的标识或特性（当生产用原材料为生物源性时）；
- g) 生产用原材料的相关质量信息及关联数据；
- h) 检测方法的说明，包括检测方法的灵敏性、特异性以及放行的标准；
- i) 检测结果，如适当，包括测量的单位；
- j) 测量单位可以是国际单位制，也可以是根据报告目的而定义的其他单位。
- k) 储存和运输条件；
- l) 失效日期；
- m) 非预期的观察。

11.3 分析证明（CoA）

11.3.1 CoA 是生产用原材料已通过指定检测并获得指定结果的证明文件。通常 CoA 代表所提供的生产用原材料与生产用原材料使用者要求一致。

11.3.2 CoA 由生产用原材料供应者签发，通常包含某个产品的一个独立批次在质量控制检测中获得的实际结果。

11.3.3 在细胞治疗产品研发阶段，当使用者需要替换生产用原材料时，CoA 可用于生产用原材料之间的比较，作为使用者在替换生产用原材料时的依据。CoA 中生产用原材料的表征方法应是稳定的。

11.3.4 生产用原材料使用者或供应者或两者均可完成生产用原材料的检测/表征，以确保生产用原材料的质量符合其标准。当生产用原材料使用者接收了生产用原材料后，该材料的质量控制以及所有关联文件由生产用原材料使用者负责。

11.3.5 通常可通过检测来获得生产用原材料各项表征的进一步信息，这些检测的程度取决于供应者开展检测的水平及其所提供数据的可靠性。生产用原材料的相关各项表征概括如下：

- a) 外观：对生产用原材料外表的简短描述；
- b) 鉴别：确认期望物质存在的检测；
- c) 纯度：衡量目的物质纯净程度的指标；
- d) 杂质：杂质种类包括：

①生产用原材料杂质——生产用原材料的典型分解产物，但对于生物源性材料，生产用原材料杂质可能包括原始材料中其他不需要的物质。值得注意的是这种情况适用于可利用已有技术来有效评估生物制剂的情况；

②工艺相关杂质——生产过程中的残留物；

③污染物——由起始材料引入生产过程的所有致病原，通常为细菌、真菌、内毒素和其他外源因子，但也可包括工艺相关的杂质（溶剂、浸出液等）。

- a) 内容物（数量）：期望物质在容器中的数量/浓度；
- b) 生物活性：生产用原材料具有生物活性，如酶活性和细胞因子活性（需要使用参比品，当参比品不可用时，可使用内部参考标准）；
- c) 其他相关特性：如 pH 值、渗透压、电导率、体积、质量（物理学术语）、密度、含水量、可见/亚可见颗粒和夹杂物。

11.3.6 如适用，所有生产用原材料均宜随附 CoA，应包含数量、批号、特定批次的检测结果和失效日期。CoA 的检测项目可包括如下类别（有时每种类别不止一个检测项目）：

- a) 鉴别：鉴别的方法宜尽可能具体（例如，如 N 端蛋白质序列鉴定，或 IP 保护材料，如细胞培养基的适当鉴别检测）。
- b) 数量：定量方法宜尽可能具体（如蛋白质的吸收系数）；某些液体的比重，允许通过测量称重和体积来检测数量；
- c) 纯度和杂质：检测目标成分和潜在污染物数量的实验（例如十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳法、反相高效液相色谱法）。安全性：安全性检测宜使用《中华人民共和国药典》的检测方法、已验证的检测方法（验证数量足以满足要求）或两者兼而有之。根据检测的材料及其潜在的安全性，检测可包括无菌、内毒素、支原体和外源因子；
- d) 性能/生物学活性：当生产用原材料通常执行生物学功能时，宜通过功能分析测量检测其生物学活性。生物学活性可以用某种特定活性来表示。在可行的情况下，生物学活性检测方法宜根据公认的标准进行校准，并规定有意义的可接受范围。在不可行的情况下，生物学活性的测量检测宜使用相关和可靠的检测方法，并充分了解所用方法的局限性。
- e) 生化特性；
- f) 渗透压；
- g) pH 值。

11.4 其他证书

11.4.1 CoO：生产用原材料供应者应对所有生产用原材料，尤其是来源于动物或人的材料，包括血清、胰蛋白酶、牛奶、其他生物液体或衍生物的供应链进行管理并提供 CoO。

11.4.2 CoC：如适用，生产用原材料供应者可提供 CoC，以声明该材料符合质量管理体系或标准。

11.4.3 辐照证明（certificate of irradiation）：如适用，生产用原材料供应者可为经过辐照的材料或者其他病毒灭活工艺提供辐照证明，如胎牛血清。

11.5 适用于细胞治疗产品生产生物源性生产用原材料的质量声明

11.5.1 生产用原材料供应者可为其销售的生物材料标注各种不同的质量声明。表 4 提供了生产用原材料供应者的质量声明列表，这些声明确认了该生产用原材料已获得监管机构的批准，或符合公认的质量等级，或两者兼而有之。遵守某个等级/标准只是证明了该生产用原材料的质量，并不代表该生产用原材料一定能满足某个特定的细胞治疗产品生产工艺。使用者仍宜确认该生产用原材料具有必要的属性，如通过文件化的合格评定过程证明该生产用原材料的功能性和安全性。

表4 用于生产细胞治疗产品的生产用原材料供应者使用的公认质量声明示例

质量声明	技术和法规说明
许可治疗产品/药物	根据定义，许可治疗产品/药物已证明其预期用途的质量、安全性和有效性，可以被视为质量方面的最高标准
药典等级	如果细胞治疗产品的生产用原材料在国家药典中有专论，生产用原材料使用者可以通过引用药典专论来证明其具有适用于细胞治疗产品生产的质量水平

11.5.2 生产用原材料供应者在生产细胞治疗产品时可能使用其他一些常见的质量声明，但这类质量声明的术语含义尚未达成共识。生产用原材料使用者对附有这些质量声明的生产用原材料仍宜进

行全面的合格评估。特别是关于 ADCF 或非动物来源或无异种成分的质量声明，生产用原材料使用者宜从质量、安全性和适用性等方面进行合格评估，考虑是否存在或使用动物源性或人源性成分作为生产用原材料的一部分或作为生产材料的情况。

12 组分变更管理

12.1 组分变更的影响

12.1.1 为了保证细胞治疗产品的质量，生产用原材料供应者在某些情况下可能需要对生产用原材料进行变更。可能影响生产用原材料质量一致性的变更包括以下任一项：

- a) 生产用原材料的生产工艺或生物源性成分发生变更；
- b) 生产用原材料的生产停止；
- c) 生产用原材料的生产场所变更；
- d) 生产用原材料的关键设备发生变更。

12.1.2 在细胞治疗产品开发过程中的所有阶段，需注意当生物源性生产用原材料的生产发生变更时可能会影响细胞治疗产品的质量，并可能影响在变更发生前已进行研究的有效性。

12.1.3 供应者应对生产用原材料的每项变更按其重要性进行分类，应向使用者报告在生物警戒过程中发现的影响终产品质量/安全性/有效性的变更，由使用者按照相关法规进行评估。

注：生物警戒是针对生物产品在采集和使用时的相关不良和意外事件开展的信息检测、收集和分析的科学活动。

12.2 供应者协议的注意事项

12.2.1 当生产用原材料供应者对生物源性生产用原材料的生产工艺或成分进行变更时，让生产用原材料的使用者在受到影响之前就先了解这些变更是重要的。

12.2.2 考虑到首选供应者可能停止生产，生物源性生产用原材料的使用者应确定替代供应者并完成合格评估。同理，生产用原材料使用者应在质量协议中加入保证供应连续性的条款。

12.2.3 生产用原材料使用者宜在与供应者签署的原始协议中加入允许针对生产用原材料的替代产品或改进产品开展可比性研究条款，并宜加入强制要求变更通知的条款，当生产用生物原材料的生产工艺发生变更时，供应者应在约定通知期限内通知使用者。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生. 药品生产质量管理规范(2010年修订). 2011-01-17.
- [2] 国家食品药品监管总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行). 2017-12-22.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行). 2022-05-31.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则(试行). 2022-05-31.
- [5] 孟淑芳, 王佑春, 吴雪伶, 等. CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点. 中国药事, 2018, 32(6):831-852.
- [6] 中国医药生物技术协会. 干细胞制剂制备质量管理自律规范. 中国医药生物技术, 2016, 11(6):481-490.
- [7] 中国医药生物技术协会. 细胞库质量管理规范. 中国医药生物技术, 2017, 12(6):484-495.
- [8] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q1 Stability. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- [9] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q5 Quality of Biotechnological Products. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- [10] United States Pharmacopeia. <1043> Ancillary materials for cell, gene, and tissue-engineered products.
- [11] United States Pharmacopeia. <90> Fetal bovine serum quality attributes and functionality tests.
- [12] United States Pharmacopeia. <92> Growth factors and cytokines used in cell therapy manufacturing.
- [13] United States Pharmacopeia. <1240> Virus testing of human plasma for further manufacture.
- [14] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia General Chapter 5.2.12: Raw materials of biological origin for the production of cell-based and gene therapy medicinal products.
- [15] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia General Chapter 5.2.8: Minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products.
- [16] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia 2262: Bovine serums.
- [17] European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. European Pharmacopoeia 1483: Products with risk of transmitting agents of animal spongiform encephalopathies.
- [18] European Medicines Agency. Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products. EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev 1.
- [19] European Medicines Agency. Guideline on the use of trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products. EMA/CHMP/BWP/814397/2011.
- [20] Japan Ministry of Health, Labour and Welfare. The Japanese Pharmacopoeia G3: Biotechnological/biological products.
- [21] MHLW Notification No. 37, Standards for biological materials Notification. 2018-02-28
- [22] MHLW Notification PFSB/ELD No.1002-1, PFSB/ELD/OMDE No.1002-5, Implementation of Standards for Biological Materials. 2014-10-02.
- [23] Tanaka T, Yoshimura K, Ryan Chang R, et al. Comparison of guidelines for biological ancillary materials used for the manufacture of gene and cellular therapy products in Asia. Cytotherapy, 2023, 25(2):220-228.