

# 细胞治疗产品生产现场检查指南 (征求意见稿)

2024年7月

# 目 录

一、目的.....	1
二、适用范围.....	1
三、法规依据.....	1
四、检查要点.....	2
(一) 总体要求.....	2
(二) 质量管理.....	3
1. 风险管理.....	3
2. 数据可靠性管理.....	4
3. 管理评审.....	4
4. 机构和人员.....	4
5. 确认与验证.....	6
6. 产品放行.....	6
7. 变更管理.....	7
8. 偏差管理.....	7
9. 物料供应商管理.....	8
10. 产品质量回顾.....	8
11. 投诉、退货、和召回管理.....	9
12. 委托生产、外包活动管理.....	9
13. 自检.....	10
(三) 厂房与设施设备.....	10
1. 厂房设施.....	11
2. 设备.....	16
(四) 物料及产品.....	20
1. 物料.....	20
2. 产品.....	24
(五) 生产管理.....	26
1. 品种概述.....	26
2. 生产工艺及控制.....	27
3. 直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特定功能材料的生产.....	31
4. 无菌保证、防污染及交叉污染、防差错混淆.....	34
5. 无菌工艺模拟.....	37
6. 工艺验证.....	39
(六) 质量控制.....	40
1. 实验室设施和环境.....	43
2. 仪器设备管理.....	43
3. 检验及留样.....	44
4. 检验用菌种、细胞及标准物质.....	46
5. 检验样品管理.....	46
6. 检验过程管理.....	47
7. 稳定性考察.....	48
8. 委托检验.....	49
9. 分析方法验证.....	50

（七）包装和标签.....	50
1. 包装容器及标签.....	51
2. 产品包装生产管理.....	51
（八）产品追溯系统.....	52
1. 概述.....	52
2. 细胞治疗产品全过程的追溯.....	52
3. 产品追溯系统的管理.....	53
（九）供者材料与医疗机构管理.....	54
1. 供者材料.....	54
2. 医疗机构管理.....	56
参考资料：.....	57

# 细胞治疗产品生产现场检查指南

## 一、目的

为指导检查员对细胞治疗产品生产现场检查，依据《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及附录，结合现阶段我国细胞治疗产品生产质量管理实际制定本指南。检查员可参照本指南的要求，对企业的生产和质量管理进行检查，结合现场实际及基于风险，评价其生产和质量管理的情况。

细胞治疗产品科学技术的发展迅速，本检查指南基于现有法律法规、科学知识和实践经验编写。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，后续视情况进一步修订和完善。

## 二、适用范围

本指南所述的细胞治疗产品是指按药品批准上市的经过适当的体外操作（如分离、培养、扩增、基因修饰等）而制备的人源活细胞产品，包括经过或未经过基因修饰的细胞，如自体或异体的免疫细胞、干细胞、组织细胞或细胞系等产品；不包括输血用的血液成分、已有规定的移植用造血干细胞、生殖相关细胞以及由细胞组成的组织、类器官产品等。

本指南涉及细胞治疗产品的生产现场检查，包括从供者材料的运输、接收、产品生产和检验到成品放行、储存和运输的全过程，也包括直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特定功能的材料的生产、检验和放行等过程。

## 三、法规依据

1. 《中华人民共和国药品管理法》
2. 《中华人民共和国生物安全法》
3. 《病原微生物实验室生物安全管理条例》
4. 《药品生产监督管理办法》
5. 《药品注册管理办法》
6. 《中华人民共和国药典》（2020年版）
7. 《药品检查管理办法（试行）》
8. 《药品记录与数据管理要求（试行）》

- 31 9. 《药品生产质量管理规范》及附录  
32 10. 《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》  
33 11. 《国家药监局关于加强药品上市许可持有人委托生产监督管理工  
34 作的公告》（2023 年第 132 号）  
35 12. 《国家药监局综合司关于印发药品上市许可持有人委托生产现场  
36 检查指南的通知》（药监综药管〔2023〕81 号）  
37 13. 《实验室生物安全通用要求》（GB 19489）  
38 14. 《生物安全实验室建筑技术规范》（GB 50346）  
39 15. 药品监督管理部门核准的制造及检定规程

#### 40 四、检查要点

##### 41 （一）总体要求

42 1. 细胞治疗产品供体材料来源于人体，具有天然的个体差异性，  
43 其来源、类型、用途、性质、功能、生物学活性、可能携带的传染性  
44 病原体等特征，都有可能对产品质量与生产工艺造成影响。鉴于细胞  
45 治疗产品特殊性，检查员应基于产品知识、运用质量风险管理的方法，  
46 结合产品的设计、工艺复杂程度、生产操作方式、厂房设施设备的布  
47 局与配置等，以系统的思维开展检查。

48 2. 细胞治疗产品不能终端除菌和除病毒，外源因子污染风险高，  
49 生产过程中使用的材料和加工条件为特定细胞和微生物的生长提供  
50 条件，生产过程需要精心设计和控制，以免进一步增加产品的可变性，  
51 因此检查时应特别关注无菌生产过程、安全性指标的监测，应重点检  
52 查企业基于充分的风险评估，采取与已识别风险相适应的控制措施及  
53 有效性评价，如隔离或专用特定操作区域、适当的清洁程序、使用密  
54 闭系统、使用一次性系统等。细胞治疗产品上市许可持有人应制定污  
55 染控制策略，并随着企业工艺、厂房等变更持续更新。

56 3. 基于细胞的产品，生物材料引入的可变性在生产过程或者过程  
57 控制中无法消除，因此检查时应特别关注企业对生物材料的有效控制、  
58 稳定的生产过程和过程控制。

59 4. 细胞治疗产品的供者材料（如血液、组织等）与产品，对贮存  
60 与运输温度要求严格，稳定性易受影响。应在供者材料运输、接收及

61 产品生产、储存、运输全过程中监控供者材料、产品或生产环境的温  
62 度及操作时限，确保在规定的温度和时限内完成相应的操作。

63 5. 细胞治疗产品的生物材料主要来源于人体组织、细胞、血液等，  
64 应特别关注病原微生物感染筛查，尤其对于同种异体供者。但由于认  
65 知的有限，也可能存在未知的、未能检测出的病原微生物等，检查时  
66 应注意对人员、产品和环境的生物安全防护。

67 6. 细胞治疗产品应严格避免来源于不同供者材料发生混淆、差错，  
68 确保供者材料或细胞与患者之间的匹配性。因此，应重点关注自供者  
69 材料采集到产品使用全过程的正确标识系统与可追溯体系。该系统宜  
70 采用经验证的计算机化系统，以实现对产品从供者到患者或从患者到  
71 供者的双向追溯。

72 7. 上市产品持有人与所有相关方（如：细胞治疗产品生产企业、  
73 生物材料供应方、储运服务方、委托检验方、医疗机构等）之间应签  
74 订协议，检查时应关注协议规定的责任和技术要求等。

## 75 (二) 质量管理

76 细胞治疗产品上市许可持有人应在《药品生产质量管理规范》  
77 以及相关附录要求基础上，建立与细胞治疗产品特点和生产模式相  
78 适应的质量管理系统。检查时应重点关注细胞治疗产品上市许可持  
79 有人已经建立的质量管理系统程序执行的有效性，尤其是细胞治疗  
80 产品特有风险在质量管理体系中的管控程序及措施执行的有效性，  
81 确保药品生产企业能持续稳定的生产出符合预定用途和注册要求的  
82 产品。

### 83 1. 风险管理

84 基于细胞治疗产品的特异性和多样性，检查时应重点关注企业是  
85 否按照 ICH Q9《质量风险管理》建立风险管理流程文件并执行。企业  
86 应在污染控制策略、变更、偏差、验证、共线生产、工艺参数评价、  
87 不良反应调查、投诉、召回和产品回顾中应用质量风险管理（QRM）  
88 原则，风险评估工具的选择应合适，风险评分应客观合理，质量控制  
89 措施应能有效降低相应风险。检查时应重点关注企业在运用基于风险  
90 评估结果制定管理策略时，不应改变对法规中明确规定的条款的执行。

## 2. 数据可靠性管理

91  
92 细胞治疗产品上市许可持有人应在《药品生产质量管理规范》及  
93 《药品记录与数据管理要求》要求基础上,建立数据可靠性管控程序,  
94 确保自供体材料运输到产品运输过程中的运输、生产、检验、存储等  
95 环节产生的数据应满足归属至人、清晰可溯、同步记录、原始一致、  
96 准确真实的基本要求。检查时应重点关注:

97 (1) 员工应定期接受数据可靠性培训;

98 (2) 批生产、检验、追溯系统、辅助记录的可靠性、准确性、可  
99 追溯性以及纸质记录与电子记录数据的一致性;

100 (3) 文件和记录的发放、使用和销毁应受控,已经填写的记录  
101 的修改应有程序控制,同时,注意对患者及供体信息记录的保密;

102 (4) 与数据可靠性的相关操作,如关键数据的第二人复核情况、  
103 数据备份管理、电子设备和计算机化系统的用户权限管理、打印条的  
104 管理、电子系统的时间和时区修改权限控制及用于记录的钟表管理;

105 (5) 计算机化系统的验证情况和电子设备的校验的执行情况;

106 (6) 企业应尽量采用具有审计追踪的仪器设备,对于没有审计  
107 追踪的仪器设备,要有明确的流程规定确保数据的可追溯性,有审计  
108 追踪的仪器设备要有文件规定如何进行权限管理以及审计追踪执行  
109 情况;

110 (7) 由电子方式产生的原始数据应当显示数据的留存过程,包  
111 括所有原始电子数据的信息、相关的审计追踪、每一个分析过程(若  
112 数据进行再次数据分析),以及数据分析的设计参数等。

## 3. 管理评审

114 企业建立管理评审的书面程序,制定合理的管理评审的频率,明  
115 确评审内容和参加人员,提供必要的数据分析和评审材料,并做好记  
116 录与报告。企业管理评审内容通常包含产品质量关键系统运行情况如  
117 产品召回、不合格批处置、自检、法规更新等,对潜在风险进行前瞻  
118 性识别并输出改善行动。

## 4. 机构和人员

### (1) 组织架构和管理职责

120 细胞治疗产品上市许可持有人高层管理人员应当确保实现既定  
121

122 的质量目标，不同人员及供应商、医疗机构、经销商、服务商等共同  
123 参与并承担各自的责任。检查时应重点关注：

124 1) 组织结构设置以及变更情况，如企业应设立独立的质量管理  
125 部门，履行质量保证和质量控制的职责；当出现组织架构和人员变动  
126 时，相应人员是否具备适当资质，其培训档案和授权文件是否及时更  
127 新。

128 2) 企业应建立具体、明确的岗位职责；关键职责不得有空缺；  
129 企业应对企业负责人、生产管理负责人、质量管理负责人和质量受权  
130 人的资质和相关职责所作的明确规定。职责描述、授权范围应以书面  
131 形式进行确认，并通过双方签字确认授权。

## 132 (2) 资质、培训和卫生要求

133 细胞治疗产品上市许可持有人应建立相应的人员岗位要求和对  
134 应的培训要求。检查时应重点关注：

135 1) 药品上市许可持有人的企业负责人、质量负责人、生产负责  
136 人、质量受权人应当为企业全职人员，资质条件和职责应当符合药品  
137 生产质量管理规范要求，并经过培训。委托生产细胞治疗产品的，持  
138 有人的生产负责人、质量负责人、质量受权人均应当具有至少五年从  
139 事药品生产和质量管理的实践经验，其中至少三年无菌药品生产和质  
140 量管理的实践经验。

141 2) 从事生产、质量保证、质量控制及其他相关人员（包括储运、  
142 清洁、维修人员）均应经过与生产细胞产品相关的专业知识和安全防  
143 护要求的培训，包括病原微生物风险、更衣、设备操作、异常情况处  
144 理等。

145 3) 无菌操作人员应建立相应的资质和培训考核程序并按照规定  
146 执行。

147 4) 产品放行人员应当具有必要的专业理论知识，并经过与产品  
148 放行有关的培训，清楚审核内容，熟悉影响细胞治疗产品临床安全性、  
149 有效性的指标以及控制情况。

150 5) 现场操作人员和管理人员应熟知所负责生产阶段的产品工艺，  
151 在现场处理偏差时，及时准确上报偏差情况，并按照规定及时准确地  
152 落实处理措施。



153 6) 企业应确保医疗机构参与供者材料采集、细胞产品输注的医  
154 疗机构人员经过相应培训,熟悉供者材料采集流程及细胞治疗产品的  
155 使用和风险处置方法。对于涉及供者材料采集,以及产品接收、转运、  
156 使用及其管理的医疗机构人员(临床医生、护士、药事管理人员等),  
157 企业应当对其开展培训和考核。

158 7) 针对供者材料和产品的物流运输人员,企业应重点对运输过  
159 程进行培训,包括供者材料/产品的运输流程、运输环境及装载方式、  
160 电子监测系统的使用、可能出现的异常情况的处理等。

161 8) 直接从事产品生产和检验的人员、供者材料采集人员的卫生  
162 状况与药品质量相关,应制定规程对上述人员进行健康管理,包括入  
163 职体检、在职定期体检、离职体检等,体检内容宜涵盖乙型肝炎、丙  
164 型肝炎、梅毒、艾滋、EB病毒等必要的病原微生物筛查。

165 9) 细胞治疗产品生产人员还应尽量减少不同区域间交叉污染的  
166 风险,如从事载体生产的人员未按照规定采取有效的去污染措施不得  
167 进入细胞产品的生产区域;可能接触含有传染病病原体供者材料的人  
168 员不得进入其他生产区域;针对从事含传染病病原体供者材料生产和  
169 检验的人员,企业应建立严格的行为管理规范,以保护人员。

## 170 5. 确认与验证

171 细胞治疗产品上市许可持有人应建立验证总计划,确定需完成的  
172 确认与验证工作,包括厂房、设施、设备确认,运输确认,清洁验证,  
173 工艺验证,分析方法确认与验证,无菌工艺模拟验证,再确认和再验  
174 证、持续工艺确认等。检查时关注重点参见相关章节。

## 175 6. 产品放行

176 企业应按照注册证明文件和《药品生产质量管理规范》要求,  
177 建立产品批准放行的操作规程,明确批准放行的标准、职责,并有  
178 相应的记录。放行前的质量评价应当确认每批产品的信息完整、正  
179 确且可追溯。检查时应重点关注:

180 (1) 产品放行的质量评价应包含对批生产记录和批检验记录的  
181 审核回顾,还应包含环境监测和中间过程控制的数据审核;

182 (2) 自体细胞产品或采用异体供者材料生产的需与患者配型使  
183 用的细胞产品,产品放行前应当核实供者材料或细胞的来源信息,并

184 确认其与患者之间的匹配性；

185 (3) 产品的质量评价应有明确的结论，如批准放行或不合格。  
186 每批产品应由质量授权人签名批准放行。对于产品生产或质量控制过  
187 程中发生偏差的相关批次的产品放行处置决定，偏差对产品的质量、  
188 安全性、有效性的影响评估应客观、科学且充分，并符合注册证明文  
189 件及产品预定用途；

190 (4) 由于细胞治疗产品可能存在效期短、临床需求急迫等特点，  
191 细胞治疗产品生产企业使用经注册批准的快速微生物检测方法用于  
192 产品上市放行。产品检验和放行程序应严格按注册证明文件要求开展，  
193 当采用药典无菌检查法的结果出现异常时应建立相应的应急管理程  
194 序。

## 195 7. 变更管理

196 细胞治疗产品上市许可持有人发起的变更类型多样，存在生产场  
197 地新增/转移，基因修饰系统变更，生产频次变更，贮藏运输和使用  
198 条件变更、分析方法优化、生产用原材料替换、质量标准和限度变更、  
199 操作流程更新、设备新增或更换、厂房设施改造等多种情况。在检查  
200 时应重点关注：

201 (1) 应建立变更管理程序，明确变更定义和分级要求，应用质  
202 量风险管理工具开展变更控制；

203 (2) 变更分级应合理以确保变更控制流程与注册和监管的要求  
204 衔接充分。由于细胞治疗产品的特殊性，企业除执行《药品生产质量  
205 管理规范》对变更控制的要求外，还应参照已经颁布的《已上市生物  
206 制品变更技术指导原则》及《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究  
207 的问题与解答》等指南，基于风险充分确定相关技术研究内容，合理  
208 判断变更等级，并按照类别进行补充申请、备案或年度报告；

209 (3) 质量风险评估范围与变更范围（如生产用原材料替换还是  
210 新增、该变更影响某一产品还是多个产品）应一致；变更风险评估输  
211 出行动与变更行动措施应保持一致。

## 212 8. 偏差管理

213 细胞治疗产品生产工艺复杂，且细胞治疗产品生产使用的供者  
214 材料易受供者状态影响而导致偏离企业既定要求，存在生产失败概

215 率。细胞治疗产品上市许可持有人应建立相应的偏差处理程序，规  
216 定偏差的报告、记录、调查、处理以及采取的纠正和/或预防措施，  
217 并有记录。检查时应重点关注：

218 (1) 偏差定义是否清晰明确，企业应严格按照程序及时开启偏  
219 差调查；

220 (2) 偏差调查范围是否全面，调查方式是否科学，根本原因分  
221 析是否充分；

222 (3) 偏差发生后的紧急措施是否合理且获得 QA 批准；

223 (4) 偏差影响评估是否充分，如是否有效识别关联偏差产生的  
224 累积影响；是否充分评估该偏差对产品注册及相关法规合规影响；

225 (5) 重复偏差定义以及相应的偏差分级是否合理，重复偏差输  
226 出的措施是否有效；

227 (6) 是否存在偏差以外的异常事件处理程序，相关程序是否清  
228 晰且有效执行。

## 229 9. 物料供应商管理

230 细胞治疗产品生产过程使用的物料种类繁多，包含直接用于细  
231 胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予其特定功能的材料、生物源  
232 性物料、辅料、内包材及检验用关键试剂耗材等。药品上市许可持  
233 有人应基于风险建立物料的质量标准和物料供应商管理程序，定期  
234 对物料供应商（制造商和/或分销商）进行质量审核，并对主要物料  
235 供应商进行现场审核，以确认它们符合要求。企业应与主要物料供  
236 应商在质量协议中明确规定物料的来源、生产、检测、运输、投  
237 诉、召回（如涉及）、变更通知、异常处理、数据可靠性等管理要  
238 求以及责任划分。具体检查要点详见（四）物料及产品的 1. 物料。

## 239 10. 产品质量回顾

240 细胞治疗产品上市许可持有人应建立产品质量回顾管理程序，  
241 每年对所生产的产品进行产品质量回顾分析并形成书面报告，并采  
242 取必要的纠正和预防措施，以及时管控识别的不良趋势或风险。检  
243 查时应重点关注：

244 (1) 质量回顾内容应完整，除常规产品质量回顾分析所列内容  
245 外，还应涵盖：不同医疗机构的供者材料质量分析；医疗机构的批

246 准、备案或删减情况；不同批次的直接用于细胞产品生产的基因修  
247 饰载体或其他赋予其特定功能的材料（如病毒、质粒、RNA、抗原  
248 肽、抗原蛋白、蛋白质-RNA 复合物等）的质量分析及趋势；对产品  
249 质量可能有直接影响的物料（如磁珠、细胞培养基等）的变更，尤  
250 其是新增供应商；中间体（如有）的稳定性考察结果及任何不良趋  
251 势；生产过程关键工艺参数的波动情况；已批准或补充申请药品的  
252 上市后研究情况等；

253 （2）质量年度回顾分析方法是否科学，关键指标应使用统计学  
254 工具进行分析，且应与上一年度回顾数据进行对比分析，以识别趋  
255 势变化；

256 （3）质量回顾报告中的数据应与原始数据的一致；

257 （4）产品质量年度回顾应对异常趋势进行有效分析，并明确预  
258 防行动，如是否基于回顾情况明确限度标准调整结论（如 OOT 的设  
259 定值，环境监测行动限/警戒线的设定值等）。

## 260 11. 投诉、退货、和召回管理

261 企业应建立投诉负责部门并配备相关人员以及投诉管理流程，  
262 应重点检查投诉来源、分类、调查和处理。对潜在与产品质量相关  
263 的投诉进行调查，对投诉调查的根本原因和整改措施的执行情况进行  
264 确认，并考虑这些原因和措施对产品风险管理的影响，必要时启  
265 动召回程序。

266 企业应按照相关法规要求建立退货/召回程序，并按程序执行。  
267 如有退货后再销售的情况，应有相关管理文件、质量评估和风险控  
268 制措施，避免对细胞治疗产品质量以及追溯性产生影响。

## 269 12. 委托生产、外包活动管理

270 对委托他人生产细胞治疗产品的上市许可持有人，基于具体检  
271 查任务，还应关注《药品生产监督管理办法》《关于加强药品上市  
272 许可持有人委托生产监督管理工作的公告》及《药品上市许可持有  
273 人委托生产现场检查指南》中的有关规定与要求。检查时需重点关  
274 注：

275 （1）药品上市许可持有人和受托方之间应明确建立委托协议和  
276 质量协议，明确产品的出厂放行和上市放行责任；工艺验证、清洁

277 验证、检验方法验证审批职责；共线生产风险评估审批职责；物料  
278 供应商的审批及管理职责；产品相关变更、偏差审批职责；产品质  
279 量回顾分析职责；投诉、退货、不良反应和召回的责任和义务；医  
280 疗机构管理、经销商管理、承运商管理、GMP 服务商等活动管理的  
281 责任和义务；上市后变更的管理和责任；上市后风险管理和安全处  
282 置责任等事项。

283 (2) 上市许可持有人和受托方应基于风险建立突发事件应急措  
284 施预案及沟通机制，以确保对产品质量有潜在影响的异常情况/突发  
285 事件及时上报上市许可持有人，且经充分评估和有效管理，如电子  
286 追溯系统运行故障、采集过程中设备运行故障等。

287 (3) 药品上市许可持有人和/或受托生产企业的管理层（包括  
288 企业负责人、生产负责人、质量负责人等关键人员）的相关职责应  
289 覆盖产品生产和质量全生命周期管理，确保上市后药品质量事件处  
290 置、上市后研究、产品年度报告等事项有序开展。

291 (4) 药品上市许可持有人应对受托生产方进行现场审核，以确  
292 保持有人履行药品质量安全主体责任。

293 (5) 细胞治疗产品上市许可持有人如将计量、维保、确认与验  
294 证、检验等 GMP 活动外包给第三方，应对此类活动建立管理程序，  
295 明确第三方资质要求、质量审核和评估要求，并有记录。

### 296 13. 自检

297 细胞治疗产品上市许可持有人应建立相应的自检的程序，明确检  
298 查人员组成要求、检查重点和频率等要求，并有记录。除《药品生  
299 产质量管理规范》规定的自检项目，自检范围还应结合细胞治疗产  
300 品特有的风险点，如供者筛查与供者材料、产品追溯系统等内容。

### 301 (三) 厂房与设施设备

302 细胞治疗产品的生产车间布局、洁净级别、设备布局等设计应与  
303 生产工艺/操作、产能相适应，最大限度地避免污染、交叉污染、混  
304 淆和差错。厂房设施设备包括有细胞治疗产品生产设施设备、直接用  
305 于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予其特定功能的材料（如病  
306 毒载体）生产设施设备、检验设施设备、仓储设施设备。

307 细胞治疗产品不同生产步骤中间产品、供者材料、主要物料的储

308 存、传递、使用的厂房设计应防止污染与交叉污染、混淆和差错，考  
309 虑因素包括生物安全、物料准备（车间暂存）、不同生产操作间人物  
310 流流向、物料传递方式、废弃物处理和传递、工艺设备是否密闭、清  
311 洁消毒等。细胞治疗产品、直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或  
312 其他赋予其特定功能的材料若存在共线生产的情况，应评估多产品或  
313 多基因修饰载体共线生产的风险，并采取恰当措施降低风险。

### 314 1. 厂房设施

315 细胞治疗产品和直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他  
316 赋予其特定功能的材料的生产应相互隔离，并配备独立的空调净化系  
317 统；若涉及含传染性疾病病原体的供者材料的细胞治疗产品，其生产  
318 应单独设置专用生产区域，并具备独立的空调净化系统。

319 应结合细胞治疗产品工艺的特点，评估洁净区的平面布局设计合  
320 理性，工艺特点相关考虑因素包括工艺设备是否密闭、非密闭无菌工  
321 艺操作环境的设计（生物安全柜、隔离器等）、非密闭操作复杂程度、  
322 物料与产品转移、生产用特殊储存条件的物料处置与存放等。评估生  
323 产区域布局还应考虑不同品种（如有）、不同批次（例如自体细胞治  
324 疗产品）的共线生产方式，考虑厂房设施维护保养、周期性再确认时  
325 的实施策略，以满足细胞治疗产品持续生产的需求。

326 厂房洁净区的设计应与相应的洁净级别相适应，关键洁净区的气  
327 流模型应能证明最大程度减少污染。洁净区表面材质应与洁净区清洁  
328 消毒策略相适应，如耐受 VHP 空间消毒、杀孢子剂等消毒剂的腐蚀。  
329 关注跨洁净级别的传递窗、安全门、更衣室、缓冲间、穿墙管道、（双  
330 扉）灭菌柜等设计与建造是否符合相应洁净室要求。

331 生产区内人物流（包括产品流/样品流）、废弃物流向应清晰，  
332 关注是否存在交叉污染风险，重点关注存在高污染风险的废弃物传递、  
333 灭活过程。

334 如设置物料准备和/或暂存区域，相应区域应与产能及生产排产  
335 计划相适应，关注是否具备足够空间，防止混淆、差错。

336 仓储区应设置独立的供者材料接收区域，成品的存储应配置足够  
337 数量的低温储存区域，如液氮罐，并有适当的监控。

338

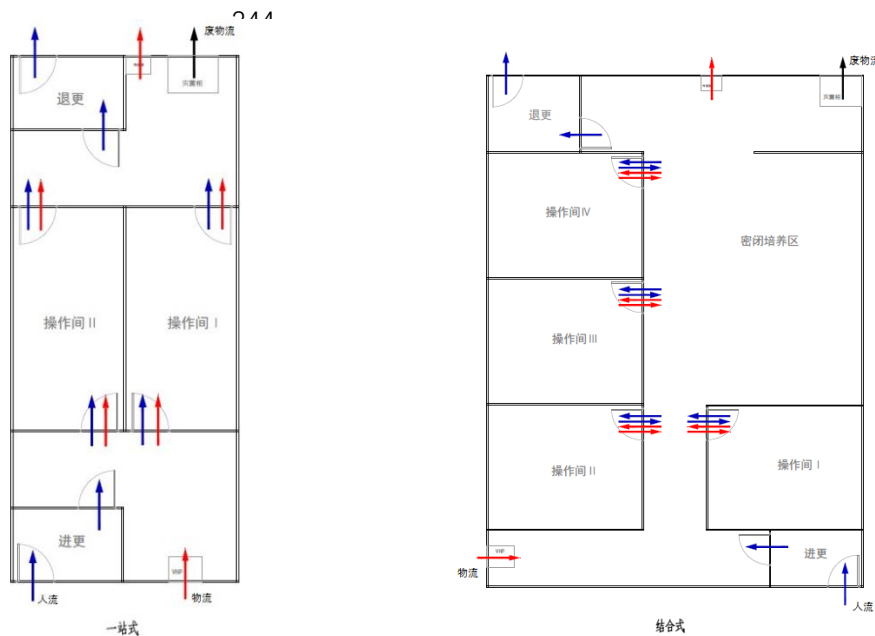
### (1) 细胞治疗产品生产区

339

340

以自体 CAR-T 细胞治疗产品为例，当前其生产厂房的设计大致可分为两类：一站式工作站布局设计和结合型布局设计，需要注意同一种类型也可能会基于产品本身的工艺特点而有差异性的布局设计，图 1 为自体 CAR-T 细胞治疗产品的厂房设计举例，实际可有更多的灵活性。

343



355

356

图 1. 自体 CAR-T 细胞治疗产品的典型设计举例示意图

357

358

359

360

361

一站式工作站布局设计往往是在同一个生产区域内设计多个生产操作间或隔间，一个生产操作间或隔间内可完成所有工序生产直至该批次生产结束。检查一站式工作站布局时，应结合布局特点（操作间或隔间），关注其人物物流交叉污染风险，如人/物/废弃物流向是否为单向流，压差设计、气流流型情况（必要时）。

362

363

364

365

366

367

368

结合型布局设计，往往是在同一个生产区域内设计多个生产操作间，每个生产操作间可以完成细胞治疗产品生产中的某个或多个生产步骤（比如细胞分离/分选，激活，转导，扩增，收获与制剂），通过多个生产操作间的串连完成一个批次的生产。检查结合型布局时，应结合其对应的产品工艺设计，关注涉及敞口操作的工序间是否存在物料或产品在不同洁净级别间的穿梭（比如 B 级→C 级→B 级），关注产品不同工序生产之间的混淆及交叉污染的控制，关注其无菌控制。

369 检查应结合细胞治疗产品工艺设计及细胞治疗产品生产厂房的  
370 布局开展，操作间的数量应满足现有产品的工艺和产能需求，应在文  
371 件中明确各个操作间的功能，且现场有明确标识，关注生产过程中的  
372 转移操作、房间压差控制、是否跨越房间操作、生产操作人员的交叉  
373 移动、设备的定置管理、灭活与消毒以及人物流流向等，关注企业关  
374 于产品共线生产的控制策略，重点关注非密闭转移操作或敞口操作的  
375 无菌控制策略。

376 关注企业对于 A/B 级洁净区的管理与设计，应尽可能减少 A/B 级  
377 级洁净区非必要设施、设备、仪器、器具、试剂、耗材等的放置或频  
378 繁传递，如确实无法避免，则应重点关注长期放置或频繁传入 A、B 级  
379 洁净区上述物品的清洁、消毒、消除活性生物负荷、灭菌、表面微生  
380 物监测等相应的管控措施。

381 对于人/物/废弃物流的设计应避免污染与交叉污染的发生，包括  
382 人物流进入消毒与废弃物传出前的灭活，重点关注物料进入关键区域  
383 的传递方式及其有效性；关注实际工作中的时间和空间管理的合理性，  
384 避免人员及物料之间交叉污染，如同一生产区域的不同操作间进行各  
385 自批次产品的敞口操作时，操作人员进出其它操作间后返回进行敞口  
386 操作。

387 洁净区动态洁净级别确认应模拟日常运行状态，关注最差条件下  
388 确认情况，如最大允许的操作人员数量。

## 389 (2) 直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特 390 定功能的材料生产区

391 直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特定功  
392 能的材料的生产区域，其生产区域应符合《药品生产质量管理规范》  
393 及其相关附录要求，其厂房设施应与其风险相适应，最大限度地避免  
394 污染、交叉污染、混淆和差错。以病毒类和非病毒类基因修饰载体生  
395 产区为例，检查中应关注内容主要包括：

396 基因修饰载体、细胞治疗产品应在各自独立的生产区域进行生产，  
397 配备独立的空气净化系统；相关中间产品、物料在区域内移动或区域  
398 间传递时，应防止污染其他区域和产品。

399 应建立出现外溢事件时的防护和清洁程序。



400 对于病毒类载体生产厂房，如逆转录病毒载体和慢病毒载体，其  
401 病毒转染/纯化区域应与细胞培养区域分开，配备独立的空气净化系  
402 统。非密闭生产细胞传代的操作应至少在 C 级背景下的局部 A 级的环  
403 境下进行。病毒载体的无菌分装应设计在 B 级背景下的 A 级环境或隔  
404 离操作器中进行。尽可能避免多种病毒类载体共线生产，一条生产线  
405 同时只能生产一种病毒载体，同一空间同时只能生产一种病毒载体。  
406 在每种病毒载体生产结束后，需对生产线进行灭活和清洁，然后再进  
407 行其他病毒类载体的生产。同时应当考虑增加对空调系统如风管、过  
408 滤器等处理措施，降低不同病毒类载体之间交叉污染的可能性。病  
409 毒载体“有毒区”和“无毒区”的空调系统宜独立设置，如果采用回  
410 风方式，应能避免污染和交叉污染。

411 对于非病毒类载体的生产厂房，如转座子（质粒），其发酵区域  
412 与纯化区域应分开，宜配备独立的空气净化系统。生产中的敞口操作  
413 尽可能在生物安全柜等设备保护下进行，避免质粒气溶胶的扩散，同  
414 时应当基于风险评估对空气净化系统（如风管、过滤器等）采取适当  
415 处理措施。

### 416 (3) 洁净厂房维护与确认

417 洁净厂房确认、维护与维修应确保持续满足工艺要求。

418 企业应定期开展厂房设施的密封性检查和维护，关注修补和更换  
419 等厂房维护活动是否能保证厂房符合洁净区要求，持续保持验证状态。

420 重点关注企业对洁净厂房高效空气过滤器进行的定期检测确认，  
421 再确认频率应与厂房洁净级别及其空调净化系统风险相适应，如对  
422 B+A 洁净区每半年进行再确认（如风量、风速、高效检漏、压差等），  
423 C/D 级则每年进行一次周期性再确认。再确认项目应经过评估。

### 424 (4) 洁净区清洁消毒及洁净环境控制

425 洁净区清洁消毒及洁净环境控制应确保持续洁净级别要求。

426 对于存在非密闭生产系统的或存在较多敞口操作的工艺，其细胞  
427 治疗产品生产区域往往存在相对较大范围的 B 级洁净区，并配以生物  
428 安全柜、离心机等生产操作和二氧化碳培养箱进行细胞培养，使  
429 得对于洁净区的清洁消毒和洁净环境的控制存在相当的挑战，检查应  
430 关注企业对洁净区进行清洁消毒的方式方法与频率，关注洁净区内相

431 应设备的管理，关注企业相应消毒剂的使用与消毒效力验证，关注洁  
432 净区的清洁消毒验证与周期性再确认情况，以及企业环境监测数据与  
433 趋势，特别是出现异常情况（如洁净区频繁检出霉菌或细菌芽孢）后  
434 采取的措施是否妥当、有效。

435 对于采用密闭生产系统进行生产或采用隔离器系统进行生产的，  
436 应重点关注隔离器的灭菌与环境控制，关注隔离器验证情况，关注验  
437 证中化学指示剂、生物指示剂的布点与依据，以及日常的环境监测数  
438 据与趋势。

### 439 (5) 含传染病病原体供者材料生产厂房

440 若涉及含传染病病原体的供者材料生产厂房，检查应关注防止交  
441 叉污染、混淆、差错风险控制措施及防止传染病病原体传播相关措施。

442 含有传染病病原体的供者材料应在专用的独立区域进行生产，从  
443 含传染病病原体的供者材料的接收到最终产品生产、储存均应在专用  
444 的独立区域内，配备原位灭活设备。

445 含传染病病原体的生产区域应满足生物安全要求，企业应按照  
446 《生物安全法》《病原微生物实验室生物安全管理条例》等有关规定，  
447 对病原微生物的生物安全防护水平进行评估，并根据评估等级进行管  
448 理。企业应配备与病原微生物风险相适应的生物安全防控和废弃物处  
449 置设施。

450 企业应对含传染病病原体的生产区域防差错、混淆、污染和交叉  
451 污染措施进行风险评估，应涵盖如排产管理、生产区域清洁消毒措施  
452 实施情况等相关内容。

453 关注含传染病病原体生产区域的人、物流布局，含传染病病原体的  
454 的供者材料接收、转移、人员进出、物料/样品传递、废弃物处理应  
455 防止混淆、交叉污染的风险。

456 进入含传染病病原体生产区域的生产人员，当天不应再进入其他  
457 生产区域，企业应制定生产人员离开含传染病病原体的生产区域后的  
458 去污染管控文件。

459 含传染病病原体的生产区域应配备独立的空调净化系统。关注含  
460 传染病病原体的生产区域内关键房间的送排风设计、压差布局、关键  
461 操作或敞口操作区域的气流流型。产品暴露于环境的生产区域应保持

462 相对负压,暴露操作在隔离器内进行的,隔离器内应采用全排风设计。  
463 含传染病病原体的生产区域内可配置中间控制区域,尽量减少外送样  
464 品的测试。

465 应针对生物泄露的情况设置紧急处置预案,生物泄露应按规定的  
466 处置流程进行处理。

## 467 (6) 质量控制区域的要求

468 质量控制区域的布局设计及使用应符合国家关于实验室生物安  
469 全的相关规定。详见(六)质量控制系统的1.实验室设施和环境。

## 470 2. 设备

471 细胞治疗产品生产设备不同于其他生物工艺领域的大型设备,都  
472 以小型化为主,多涉及配套无菌一次性耗材。在检查时,应从设备的  
473 设计应用、生命周期以及合规性方面进行检查。

474 常见设备主要包括无菌接管机、无菌热合仪、生物安全柜、隔离  
475 器、单功能或多功能细胞处理仪、细胞制备一体机、电转设备、生物  
476 反应器、细胞复苏仪和程序降温仪等。

### 477 (1) 细胞治疗产品生产设备的基本要求

478 1) 应对设备进行确认,确认设备满足工艺要求,并保证持续确  
479 认状态。

480 2) 应建立与设备相配套无菌一次性耗材的来料验收流程与可接  
481 收标准,相关要求参考(四)物料与产品。

482 3) 密闭系统或设备放置环境的洁净度级别应与其设计以及使用的  
483 工艺相适应,应当定期检查密闭系统或设备的完整性(例如通过压  
484 力测试和/或监测)。

485 4) 必要时,应建立生产过程中设备出现异常情况下的处理规程,  
486 相关处理要求应符合注册工艺。

### 487 (2) 无菌接管机与无菌热合仪

488 对于密闭工艺步骤的衔接,目前无菌接管机与无菌热合仪具有关  
489 键作用。无菌接管机可将同种特定材质(PVC,C-FLEX等)的管路通过  
490 刀片切割后融合的方式连接到一起,整个过程中刀片始终保持无菌。  
491 无菌热合仪可将包袋或一次性管路加热密封断开。应关注:

492 1) 无菌接管机和无菌热合仪的设备确认应包括管路密封性,密

493 封性确认应涵盖实际生产使用场景，如管路干燥程度、管路材质、管  
494 路尺寸等，一般采用细菌污染测试和泄露测试等。

495 2) 应关注企业对无菌接管机和无菌热合仪在对接和热合后管路  
496 密封性检查规定及执行，如管路连接后对齐是否在同一水平面上，接  
497 口是否均匀等。

### 498 (3) 生物安全柜

499 生物安全柜是能防止实验操作处理过程中某些含有危险性或未  
500 知性生物微粒发生气溶胶散逸的箱型空气净化负压安全装置，一般是  
501 细胞治疗产品生产车间生物安全中防护屏障中最基本的安全防护设  
502 备和无菌操作设备。检查时应关注：

503 1) 生物安全柜的摆放位置和空调系统应不影响 B 级洁净区气流。

504 2) 如生物安全柜提供 B 级背景下的 A 级的洁净度级别，宜配备  
505 在线悬浮粒子监测设备，生产全过程进行沉降微生物监测，在关键干  
506 预操作后离开生物安全柜前，应对手套进行表面微生物监测，并在继  
507 续操作之前更换外层手套。应根据污染控制策略制定浮游菌监测频次。  
508 环境监测系统尽可能少地扰乱气流流型。

509 3) 设备确认应关注高效过滤器完整性测试、风速确认、可视化  
510 气流流型等内容，可视化气流流型试验应能证明对操作的保护，应通  
511 过试验明确柜内物品摆放位置。确认频率应与洁净级别相适应。生物  
512 安全柜的级别和相应风速，循环风，排风设置可参考《生物安全实验  
513 室建筑技术规范》（GB 50346）。

514 4) 应关注设备使用前后的清洁消毒情况，清洁和消毒效果应经过  
515 确认，日常维护应关注紫外灯管、高效过滤器寿命等内容。

### 516 (4) 隔离器

517 隔离器根据具体细胞治疗产品生产工艺的需求，一般包括操作舱  
518 和传递舱，操作舱可配备离心机、显微镜、摇床、温控模块、废弃物  
519 传出口和快速传递接口（RTP）等设备，隔离器内部环境应达到 A 级  
520 洁净度级别，确保关键区域有初始气流保护。

521 细胞制备隔离器性能确认项目包括使用杀孢子剂消除活性生物  
522 负荷的效果确认、杀孢子剂排残确认、操作舱的洁净度确认、密封性  
523 确认等。确认状态应与实际生产工艺需求相符合，如物料和工具的装

524 载量和装载方式。使用杀孢子剂消除活性生物负荷程序的工艺参数需  
525 经过验证，如 VHP 的注射率，注射量和注射时间，通风时间等。

526 应制定环境监测措施，对操作舱体内部的压差、风速、温湿度、  
527 粒子、微生物等进行在线监测，以确保整个生产操作过程中操作舱体  
528 内部无菌环境的有效性。监测数据应有记录，并可被追溯。隔离器废  
529 液排出系统应确认防污染情况；隔离器内如配备生产设备，应关注杀  
530 孢子剂效果确认时指示剂位点的选择、设备表面是否全覆盖。

531 应建立在传递舱使用杀孢子剂消除细胞样本表面活性生物负荷  
532 的程序，关注此过程对细胞样本可能造成的影响和细胞样本外表面的  
533 微生物负载监测情况。

534 在利用快速传递接口（RTP）进行无菌传递时，对于 RTP 对接后  
535 形成的外露密封圈，应及时用无菌的消毒剂进行处理，在传递过程中  
536 应遵循无菌操作要求，避免触碰密封圈。

537 每批次产品生产前，应对隔离器内舱体、温控模块舱体和离心机  
538 舱体等进行清洁和消毒，清洁和消毒方式应经过确认。应定期检查无  
539 菌隔离器的密封完整性，至少应在每批生产的开始和结束时进行手套  
540 完整性测试。

541 应关注细胞产品批次间切换时，隔离器防污染措施和有效性评估。  
542 应确认隔离器无菌状态维持时长。

### 543 **（5）单功能或多功能细胞处理设备**

544 单功能或多功能细胞处理设备是细胞治疗产品密闭自动化生产  
545 工艺中的核心设备。设备采用轴向离心/逆向流离心/旋转膜过滤等不  
546 同方式对细胞进行包括但不限于单个核细胞分离、血浆去除、病毒载  
547 体离心转导、分选磁珠孵育、细胞分选、洗涤浓缩以及制剂分装等一  
548 项或多项功能。该设备一般搭配配套的一次性耗材。

549 1) 应对不同程序的细胞处理能力上限进行确认，包括但不限于  
550 单个核细胞分离的起始细胞数量和体积的上限，分离后的体积精度，  
551 洗涤收获可处理体积和细胞量的上限，分装程序的最大分装袋数、分  
552 装体积和分装精度。

553 2) 设备在生产使用过程中，存在较多人为干预操作（包括耗材  
554 的安装，管路无菌热合等），应建立相关的操作程序。

## 555 (6) 细胞电转染设备

556 细胞电转染（电转）是一种非病毒转导的方式，也称为细胞电穿  
557 孔。电转是把外源大分子物质 DNA、RNA、siRNA、蛋白质等以及一些  
558 小分子导入细胞膜内部的重要方法。在瞬间强大电场的作用下，溶液  
559 中细胞的细胞膜具有了一定的通透性，带电的外源物质以类似电泳的  
560 方式进入细胞膜。设备一般配备细胞冷却功能，使得电转染过程中的  
561 温度不至于对细胞造成损伤。

562 1) 设备应具有调整设置电转脉冲电压、脉冲间隔、脉冲次数与  
563 脉冲宽度等功能。

564 2) 设备运行确认应包括电转设备电压强度和稳定性、电场的持  
565 续时间、细胞冷却功能。

566 3) 设备性能应满足工艺需求，例如细胞处理量，处理时间和处  
567 理后细胞活率等。

## 568 (7) 细胞培养设备

569 细胞培养常用设备包括二氧化碳培养箱、生物反应器和蜂巢式培  
570 养箱。生物反应器分为搅拌式生物反应器和波浪式生物反应器，搅拌  
571 式生物反应器分为不锈钢和一次性系统；波浪式生物反应器需搭配一  
572 次性细胞培养袋使用。蜂巢式培养箱由蜂巢式多工位模块及配套的无  
573 菌密闭二氧化碳培养箱组成，工位上的各培养箱应采用密闭设计，培  
574 养期间的气体交换需经除菌级过滤器处理，配置快速传递接口(RTP)  
575 与细胞制备隔离器无菌对接。

576 细胞培养是耗时最长也是最可能出现问题的步骤。应为细胞培养  
577 设备配备 UPS 电源。若未使用 UPS 电源，需检查在意外断电恢复后，  
578 细胞培养设备如何恢复到断电之前的运行状态，建立完整、清晰的操  
579 作步骤。应关注细胞培养设备所用的压缩空气、氮气、二氧化碳和氧  
580 气气源是否符合标准，纯度是否达标，是否符合生物反应器的气源要  
581 求，是否经过除菌过滤并符合无菌工艺要求。

582 当使用二氧化碳培养箱进行细胞培养时，应配备温度和二氧化碳  
583 浓度在线实时监测探头并具备报警功能，探头需定期校准和检查。

584 生物反应器如配备通气过滤器，应满足工艺要求，使用后应经过  
585 完整性测试。针对搅拌式生物反应器，应检查设备的确认和维护、清

586 洁验证（如有）和灭菌验证（如有），关注配套 pH 和溶氧电极的保  
587 养情况，重复灭菌使用的 pH 电极、溶氧电极的更换应有程序规定；  
588 针对波浪式生物反应器，其控制系统的控制能力和报警功能确认应满  
589 足生产的需求。

590 蜂巢式培养箱的各个二氧化碳培养工位上宜实现独立的参数控  
591 制，应确认各培养箱与细胞制备隔离器进行快速无菌对接的过程符合  
592 无菌工艺要求。工位上的各培养箱应逐个进行确认，确认内容包括密  
593 封性、温度、湿度和二氧化碳浓度等。培养箱使用杀孢子剂应确认消  
594 除活性生物负荷的效果及其维持时间，维持时间确认应模拟实际生产  
595 过程，包括所需的隔离器与培养箱对接频率。培养箱与隔离器一起使  
596 用杀孢子剂消除活性生物负荷后，后续对接均应采取无菌对接的方式，  
597 维持培养箱的控制状态。如生产含有传染病病原体的细胞治疗产品，  
598 培养系统各个独立培养箱舱体的进排气应防止传染病病原体传播，如  
599 根据病原体风险采用净化处理、培养过程中内部控制为负压等。

#### 600 (8) 程序降温仪和细胞复苏仪

601 程序降温仪应确认程序降温速率，低温下温度维持功能应满足生  
602 产需求，应具备过程温度数据的实时监测和记录功能，应具备对于过  
603 程中异常操作（例如意外打开腔体、降温速率异常）的报警和记录功  
604 能。

605 细胞复苏仪宜采用无水加热方式，如使用水加热方式应采取对水  
606 的隔离措施。

#### 607 (四) 物料及产品

##### 608 1. 物料

609 细胞治疗产品生产用物料包括供者材料、直接用于细胞产品生  
610 产的基因修饰载体或其他赋予其特定功能材料、内包材、培养  
611 基、一次性耗材及密闭系统、磁珠和激活抗体等，供者材料管理详  
612 见（九）供者材料与医疗机构管理。

613 企业应当综合考虑所生产的产品质量风险、物料用量以及物料  
614 对产品关键质量属性的影响程度等因素，依据风险对物料进行管  
615 理。应按照风险级别对物料制定验收标准并按要求进行入厂检验放  
616 行，当原辅料的检验周期较长时，经风险评估并采取必要的控制措

617 施后可在检验完成前投入使用，但只有全部检验结果符合标准时，  
618 成品才能放行。

619 细胞治疗产品、直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他  
620 赋予其特定功能的材料的生产过程中，可能涉及使用一些人或动物  
621 来源的材料，例如载体生产的牛血清、细胞治疗产品生产中可能使  
622 用到的人血清、白蛋白、饲养细胞等。检查时，应关注引入TSE/BSE  
623 和其他外源病毒因子的风险评估，并制定相应控制措施，例如供者  
624 筛查管理、供应商评估、物料的生产工艺控制（如去病毒工艺的运  
625 用）、相应的病毒检测等。

626 有温度控制的物料，企业应评估物料转运过程中可能的脱冷链  
627 状态对物料造成的影响，根据风险评估制定物料转运方式，选择的  
628 转运方式不应对物料的质量造成影响。物料传递至洁净区，需注意  
629 其消毒方式不应对物料的质量和产品的生产造成影响，尤其是直接  
630 接触产品的一次性耗材，应评估其消毒剂残留对生产的影响。

### 631 (1) 直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特 632 定功能的材料

633 经基因修饰的细胞治疗产品，其基因修饰载体多为慢病毒载体  
634 或逆转录病毒载体。慢病毒载体通常由质粒转染293T细胞或其他相  
635 应细胞的方式进行生产，往往采用多种质粒共转染；逆转录病毒载  
636 体一般通过建立稳转细胞系进行生产。本检查指南以基因修饰载体  
637 为例，主要关注以下方面：

638 1) 关注病毒载体生产用细胞的来源及细胞库管理及检定情况，  
639 以及质粒生产用细胞的来源及细胞库管理及检定情况。

640 2) 对基因修饰载体的检验，除关注其携带基因的准确性，还应  
641 当关注例如逆转录病毒载体或慢病毒载体的潜在的可复制病毒的控制。  
642

643 3) 基因修饰载体的储存条件应与其生物学特性相适应。涉及冷  
644 冻贮藏的，应关注其冻存和复苏后的活性变化，以及转运和复苏的  
645 条件，应明确融化复苏后在限定时间内使用，融化后不得再次入库



646 储存等。

647 4) 应评估基因修饰载体在转库、领用、核对等过程中潜在脱冷  
648 链的风险，并制定其脱冷链后允许暴露的温度和持续时间。

649 5) 基因修饰载体是主要物料，企业应可追溯每批细胞治疗产品  
650 使用的基因修饰载体的批号和数量。对于按感染滴度投料的基因修  
651 饰载体，应有程序保证其滴度的准确性，在使用前计算用量并得到  
652 复核。

## 653 (2) 其他主要物料及包材

654 培养基：培养基是细胞生长的主要营养成分，培养基的配方及  
655 配制应与批准的注册证明文件一致。检查时应关注：确实需要使用  
656 动物来源成分的培养基时，企业应评估其引入外源因子的风险。培  
657 养基中添加的白介素、胰岛素等细胞刺激因子，应尽量选用药用等  
658 级。企业配制的培养基应制定有效期，有效期应有数据支持，数据  
659 应覆盖其存储以及使用至培养结束的周期。

660 磁珠和激活抗体：产品生产过程中，通常还涉及微珠/磁珠或抗  
661 体等材料用于激活或分选特定细胞类群，抗体可单独使用，也可将  
662 抗体交联或吸附于微珠/磁珠，在后续工艺中通过适当的方法（如磁  
663 场作用）捕获或去除微珠/磁珠，企业在验收和检验中，应确认其浓  
664 度、游离抗体、无菌和功能性等质量情况。这些物料由于成本较高  
665 且工艺用量少等，可能选择物料分装使用的情形，应关注分装用器  
666 具的密闭性及材质适用性、分装的均一性、分装后物料的无菌性、  
667 物料分装的无菌工艺模拟、以及分装后物料的贮存与稳定性研究，  
668 应对分装后的物料进行质量评价和放行。

669 一次性耗材及密闭系统：应关注企业是否根据使用的工序、接  
670 触物料的化学相容性、接触的时间、无菌控制等完成相应的风险评  
671 估，并按风险等级分级管理；是否基于风险评估进行必要的入厂检  
672 验。对于直接接触产品或培养过程中的一次性耗材，还应关注其可  
673 见异物（颗粒物）的情况。对于需组装的无菌密闭系统，如生物反  
674 应器，企业应在组装完成后进行必要的密闭性检查。

675 内包材：细胞治疗产品通常在（气相）液氮条件下进行贮藏和  
676 运输，内包材一般采用细胞冻存袋或冻存管，细胞冻存液成分中含  
677 有一定浓度的DMSO（二甲基亚砷）和其他物质。关注包材相容性研  
678 究，例如包材相容性研究使用的DMSO含量与制剂中DMSO实际浓度是  
679 否一致。关注内包材和其他直接接触产品的组件是否进行必要的质  
680 量控制，例如外观、可见异物（颗粒物等）、完整性检查以及无菌  
681 性等，以降低其他异物引入的风险。应关注低温情况下细胞治疗产  
682 品包装材料相容性和产品的无菌性，相容性验证详见（七）包装和  
683 标签系统。企业应在产品复苏使用前进行外观检查，以确定产品的  
684 包装完整性。

### 685 (3) 物料供应商管理

686 企业应当对所有生产用物料的供应商进行质量评估，制定合格  
687 供应商清单并及时更新，建立合格供应商档案，与主要物料供应商  
688 签订质量协议并对其进行现场质量审计。

689 关注企业是否依据风险对供应商进行分类管理。

690 细胞治疗产品中直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他  
691 赋予细胞特定功能的材料应作为主要物料进行管理。目前，直接用  
692 于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特定功能的材料分  
693 为企业自行生产、物料采购两种情形。对于外购的直接用于细胞产  
694 品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特定功能的材料的原材料，  
695 企业应对其供应商进行质量评估，对提供物料的质量进行监控，并  
696 定期对供应商进行审计，以保证供应商能稳定的提供合格的物料。

697 细胞治疗产品生产企业应定期对载体供应商进行现场审核，对  
698 其人员机构、厂房设施和设备、物料管理、生产工艺流程和生产管  
699 理、质量控制实验室的设备、仪器、文件管理等进行检查，以全面  
700 评估其质量保证系统，以确认载体的生产、检验和放行等过程符合  
701 《药品生产质量管理规范》及其相关附录的要求；

702 细胞治疗产品生产企业对供应商进行现场审核时，应关注生产  
703 过程中的病毒污染控制、与其他载体或其他基因物质交叉污染的  
704 可能性、工艺杂质及产品杂质的控制、传染性海绵状脑病的控制、生  
705 产过程共线评估以及相关的风险评估、无菌保证能力水平以及相关

706 系统运行情况等。其检查要点参见本指南相关章节。

707 细胞治疗产品使用的原辅料和耗材，大多为无菌产品，应关注  
708 企业对供应商无菌保证能力的评价。对采用辐照灭菌的耗材，应关  
709 注辐照验证和辐照规程，评估其辐射剂量、辐射时间、包装材质、  
710 装载方式等关键过程，并考察包装密度变化对灭菌效果的影响，降  
711 低物料的潜在微生物污染；对采用环氧乙烷灭菌的，应监控灭菌过  
712 程中的温湿度、压力、环氧乙烷的浓度、灭菌时间，并对灭菌物品  
713 中的环氧乙烷残留物和反应产物进行监控，以证明对产品没有破坏  
714 性影响。

## 715 2. 产品

716 细胞治疗产品对温度条件敏感，产品储运过程中应关注温度波  
717 动对产品质量的影响，以及其它可能的干扰因素。宜配备产品追溯  
718 系统，以保证产品与患者的匹配性，具体要求详见（八）产品追溯  
719 系统。

### 720 (1) 储存

721 细胞治疗产品的有效成分是活的细胞，通常储存在气相液氮  
722 罐。气相液氮罐通过底部的液氮蒸发保持罐体内的温度，通常在罐  
723 体的中部和顶部设置温度探头。液氮的补充形式可以是自动的，也  
724 可以是手动的。细胞产品通常置于不锈钢或铝制冻存盒中，检查主  
725 要关注以下内容：

726 1) 关注气相液氮罐开盖取用产品对罐内其他产品的影响，并有  
727 验证数据支持。

728 2) 企业应对气相液氮罐的液位监控、罐体报警和远程报警系统  
729 进行定期维护，并建立流程对报警信息进行处置。

730 3) 气相液氮罐温度探头设置与温度分布验证结果应一致。

731 4) 成品储存和其他产品譬如T细胞或供者材料是否分开或隔离  
732 储存。

### 733 (2) 运输

734 冻存状态的细胞治疗产品的运输，通常采用气相液氮罐，或采

735 用干冰运输。运输方式应有验证数据支持，关注运输容器低温保持  
736 能力及时长。

737 运输使用的气相液氮罐，除液氮罐本身的验证外，还应当进行  
738 产品的运输确认，并根据验证结果在运输程序文件中确定型号、液  
739 氮充装数量和可维持时间等要求。液氮罐的验证通常应挑战最差的  
740 运输条件，如高温，运输振荡，最小液氮充装量等。使用干冰运输  
741 的，也需要检查其运输包装是否经过适当验证，并根据验证数据制  
742 定运输规程。

743 产品运输确认应当考虑和评估数据过程中影响产品的因素，如  
744 运输路程、运输时间、颠簸影响等，覆盖所有可能的使用终端，并  
745 对运输后产品活性指标进行确认。细胞治疗产品通常采用委托运输  
746 的方式进行配送，应检查其供应商的管理、运输协议和质量协议是  
747 否明确相关责任，并保证与产品的运输要求相一致。如使用供应商  
748 提供液氮罐和温度计，应确认企业对供应商液氮罐的验证和温度计  
749 的校验管理。同时还应当检查企业对运输供应商的人员培训和应急  
750 预案等管理。

751 产品在厂区内的转运、产品放入运输液氮罐、产品转移时进行  
752 的核对和产品在医院中取出核对等都会造成产品在室温中的暴露。  
753 检查时，应关注对产品冻存后暴露风险进行的评估，其验证数据应  
754 能覆盖其最大的可能暴露次数、暴露温度和暴露时间。

755 基于产品特性和运输安全的考虑，细胞治疗产品在运输全程  
756 中，其运输液氮罐通常不宜被打开，也不宜接受X光照射，检查中应  
757 关注运输产品的完整性检查（如封签）和安检不接受X光检查的执行  
758 情况。

759 当产品发运后，关注企业对无法按计划进行输注产品的管控。  
760 如产品存放于DTP药房，DTP药房存储区域是否具备24小时视频监  
761 控，液氮罐温度是否得到相应控制，是否更换液氮罐或补充液氮、  
762 更换液氮罐或补充液氮是否经过验证、更换液氮罐的次数导致产品  
763 脱冷链的时长和次数是否有验证数据支持等。如产品退回至企业，  
764 企业的接收、确认和存储控制措施，是单独存放还是与其他产品罐  
765 共同存储。

### 766 (3) 不合格中间品及产品

767 由于细胞治疗产品或其主要物料（如载体和质粒等）的制备过  
768 程中，通常会用到细菌、病毒等涉及生物安全的物料。因此，在细  
769 胞治疗产品的不合格中间品及产品的处理过程中，除常见的不合格  
770 品处理审批流程外，处理过程应遵循生物安全相关的规程，例如暂  
771 存管理、台账追踪、个人防护用品佩戴、灭活操作及记录，灭活设  
772 施的验证和定期监测等。

773 细胞治疗产品通常采用连续生产的工艺，除非在注册批准的工  
774 艺中已明确有返工或再加工的描述，不合格中间品通常不得通过返  
775 工和再加工来进行继续生产。

### 776 (五) 生产管理

777 细胞治疗产品的生产应符合药品生产许可和注册批准的要求。本  
778 章节所列工艺步骤及生产流程图均为列举，不同细胞治疗产品工艺存  
779 在差异，检查员应按照注册证明文件批准的工艺开展检查。

#### 780 1. 品种概述

##### 781 (1) 基因修饰和未经基因修饰的细胞治疗产品

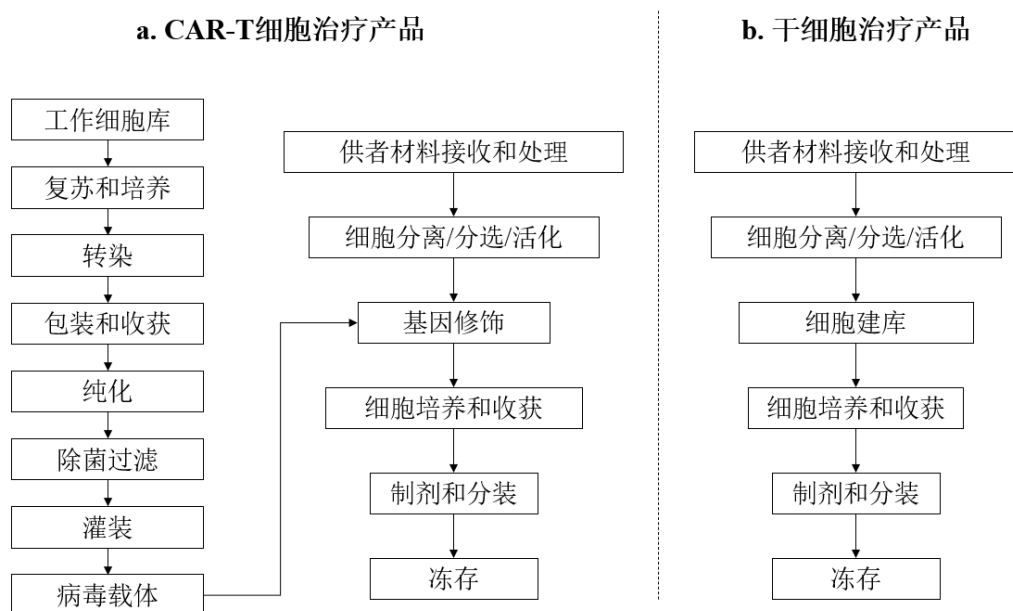
782 经基因修饰的细胞治疗产品多为自体细胞治疗产品，如 CAR-T 细  
783 胞产品、CD34+造血干细胞产品等。供者材料在体外经过分离、活化、  
784 基因修饰、培养扩增、制剂分装、冻存（鲜活细胞制剂不适用）等工  
785 艺步骤获得成品，在医疗机构回输给患者。通常所用的基因修饰载体  
786 包括逆转录病毒载体、慢病毒载体、基因编辑系统（如 CRISPR-Cas9）、  
787 转座子系统，其生产、检验和放行等应符合《药品生产质量管理规  
788 范》及其相关附录的要求。该产品供者材料存在较大个体差异性，  
789 其生产工艺需充分考虑个体化差异的影响，需制定合理的工艺步骤和  
790 参数范围并在经注册批准的范围内实施生产。

791 未经基因修饰的细胞治疗产品包括自体 and 异体细胞治疗产品，供  
792 者材料来源多样，包括：角膜上皮细胞、皮肤成纤维细胞、外周血单  
793 个核细胞、骨髓和脂肪来源的间充质干细胞、造血干细胞、胰腺细胞、  
794 肿瘤浸润淋巴细胞、EBV 特异性 T 细胞等。供者材料采集方式存在较  
795 大差异，采集完成后在体外通常经过组织处理或细胞分离、细胞活化、

796 细胞建库、培养扩增、分装制剂、冻存（鲜活细胞制剂不适用），在医  
 797 疗机构输注给患者。其中异体细胞治疗产品通常包括体外建库步骤，  
 798 需关注不同批次供者材料所制备细胞库的一致性。一些异体细胞治疗  
 799 产品需要配型成功后方可使用，该产品生产工艺同样受到供者材料  
 800 个体化差异的影响，需制定合理的工艺步骤和参数范围并在经注册批  
 801 准的范围内实施生产。对于在体外经抗原肽、抗原蛋白等功能性材料  
 802 活化（注：该功能性材料为细胞最终产品的组成部分）的未经基因修  
 803 饰细胞治疗产品（如抗原肽活化的抗原呈递细胞等），抗原肽、抗原  
 804 蛋白等功能性材料的生产、检验和放行等过程应符合《药品生产质量  
 805 管理规范》及其相关附录的要求。

806 (2) 生产流程图 (a. 以 CAR-T 细胞为例；b. 干细胞)

807 本章此处生产流程（图 2）仅为示意图，检查应基于注册批准工  
 808 艺开展。



809 图 2. CAR-T 细胞产品 (a) 和干细胞产品 (b) 生产流程示意图

810 2. 生产工艺及控制

811 细胞治疗产品的生产工艺主要包括但不限于：供者材料领用、组  
 812 织解剖和消化、细胞分离、细胞分选、细胞建库、细胞冻存和复苏、  
 813 细胞活化、基因修饰系统和/或其他赋予细胞特定功能材料的转导、  
 814 细胞扩增培养、细胞收获、制剂和分装、细胞产品冻存等。具体工艺  
 815 步骤视产品注册批准情况执行。

816           **(1) 生产工艺及控制基本要求**

817           细胞治疗产品为全流程无菌生产工艺，生产的无菌保证及控制尤  
818 其重要。同时，生产过程用到大量一次性无菌耗材，关键耗材使用前  
819 应确认其完整性，并关注对耗材可见异物的控制措施。

820           由于供者材料存在个体差异，细胞治疗产品生产工艺应充分考虑  
821 差异性的影响，并制定合理的工艺步骤和工艺参数操作范围，并在注  
822 册批准范围内实施生产。

823           1) 应关注细胞生产过程中各操作环节的操作温度和时限，特别  
824 关注生产过程中间体的储存条件和时限要求。

825           2) 应关注生产过程检测，明确过程检测的用途，用于过程控制  
826 和产品放行的检测结果应在注册标准范围内。

827           3) 应关注生产过程的工艺性能相关指标（如细胞倍增时间、细  
828 胞分选效率、洗涤得率、复苏得率等），明确工艺性能监测措施，关  
829 注工艺性能的批间一致性，并对异常趋势开展调查和分析。

830           4) 应关注生产过程中生产异常情况的相关处理、调查、评估对  
831 细胞质量的影响及风险控制措施；生产异常情况的紧急处理措施应经  
832 过质量部门批准，确保对产品质量无影响后方可实施。

833           **(2) 供者材料的领用和处理**

834           1) 关注供者材料厂内转运过程的温度管控措施和记录；

835           2) 关注不同批次供者材料采集量，如偏离既定范围，应启动调  
836 查并评估对产品质量影响；

837           3) 如需对供者材料进行冻存，应关注冻存液配制、混匀、分装  
838 时长、分装后运输温度和时间、程序降温等工艺参数；应关注程序降  
839 温曲线的批间一致性，如出现异常，应开展相关调查、评估，并采取  
840 合理的风险控制措施；应明确冻存条件和时间，并有稳定性研究数据  
841 支持；

842           4) 如需对供者组织进行加工处理，应关注组织解剖、灌流、消  
843 化等步骤工艺参数（如灌注流速、消化酶用量、消化时间和温度等）。

844           **(3) 细胞分离和分选**

845           1) 如需复苏供者材料，在运输至复苏操作过程中，应关注运输  
846 温度和时间记录；复苏应在规定时间和条件下完成；关注复苏前后不

847 同批次细胞相关指标（如：细胞活率、活细胞密度等）数值变化的一  
848 致性；关注复苏后供者材料洗涤步骤工艺参数；

849 2) 关注细胞分离工艺参数（如分离液比例、离心转速、离心时  
850 间、洗液比例、洗涤次数、洗涤时间等）的监测和控制措施，应确保  
851 参数在规定范围内并符合批准工艺；

852 3) 关注细胞分选工艺参数（如分选磁珠比例、细胞密度、混匀  
853 方式、孵育时间等）的监测和控制措施，应确保参数在规定范围内并  
854 符合批准工艺；

855 4) 关注细胞分选和/或分离工艺步骤的工艺性能评价指标（如分  
856 选纯度、分离效率等），监控工艺的稳定性，如出现异常，相关调查、  
857 评估及风险控制措施；

858 5) 细胞分离和分选工艺步骤细胞投料量应在注册批准范围内，  
859 应关注其批间一致性，及其对后续生产规模和时间的影响；

860 6) 关注剩余供者材料管理的相关规定及处理措施、记录等；

861 7) 如需对细胞进行冻存，关注点参考本章节的（2）供者材料的  
862 领用和处理部分关于冻存的相关要求。

#### 863 (4) 细胞库制备

864 细胞库的建立是一些细胞治疗产品（如：干细胞产品）生产工艺  
865 中的重要步骤，细胞库系统的建立、维护和检定应符合药品注册批准  
866 文件、《中华人民共和国药典》及《药品生产质量管理规范》生物制  
867 品附录等要求，在检查中应关注以下内容：

868 1) 细胞库的建立、检定、放行和使用按照注册批准的要求进行。  
869 细胞库的传代次数应符合注册证明文件，不应超过规定的代次。

870 2) 应关注不同来源供者材料建立细胞库的批间一致性，包括传  
871 代代次、生物学特性、遗传学特性、建库规模等，以及不同来源供者  
872 材料对产品质量的影响，并有相关研究数据支持。

#### 873 (5) 细胞的复苏和活化

874 1) 如需复苏分离/分选后的细胞，或复苏工作细胞库中的细胞，  
875 关注点参考（3）细胞分离和分选部分的相关要求。

876 2) 分离或分选后细胞及工作细胞库复苏后的细胞数量应在注册  
877 批准范围内，应关注其批间一致性，及其对后续生产规模和时间的影响。



878 响。

879 3) 关注剩余细胞管理的相关规定及处理措施记录，是否允许再  
880 次投产，是否符合注册要求。

881 4) 应关注活化过程的工艺参数（如细胞密度、活化试剂用量/比  
882 例、活化时间、换液要求等）的监测和控制措施，应确保参数在规定  
883 范围内并与批准工艺一致。

884 5) 应关注活化后相关评价指标（如活化效率等），并关注其批间  
885 一致性。

#### 886 (6) 基因修饰系统和/或其他赋予细胞特定功能材料的转导

887 1) 重点关注转导步骤的工艺参数（如细胞转导密度、病毒感染  
888 复数、病毒复苏温度和时间、Cas9 和 sgRNA 配比和用量、转导时间、  
889 换液要求、电转参数等）的监测和控制措施，应确保参数在规定范围  
890 内并与批准工艺一致。

891 2) 用于转导的投料细胞总量应在注册批准范围内，应关注其批  
892 间一致性及其对后续生产规模和时间的影响。

#### 893 (7) 细胞扩增培养及收获

894 1) 培养基组分、用量是否与批准的配方一致，培养基配制后的  
895 保存是否有保存条件、效期及验证数据；配制后的培养基如重复开启  
896 使用，应关注使用稳定性。

897 2) 关注扩增培养阶段的工艺参数（如细胞接种密度、饲养细胞  
898 比例、培养温度、二氧化碳浓度、培养时间、补液/换液策略、分袋策  
899 略等）的监测和控制策略，应确保参数在规定范围内并与批准工艺一  
900 致。

901 3) 如采用灌流培养方式，关注补液量和排液量的控制、细胞截  
902 留的有效性。

903 4) 重点关注达到收获条件并终止细胞培养的标准及执行情况；  
904 单批次多袋细胞培养时，应关注不同培养袋细胞的质量均一性及取样  
905 代表性。

906 5) 关注未达到收获条件终止细胞培养的标准、终止培养的处理  
907 措施及相关记录，相关调查、评估和风险控制措施应符合要求；。

908 6) 达到收获条件后，关注后续工艺参数（如：工艺相关杂质-磁

909 珠去除的参数、浓缩洗涤相关参数等)的监测和控制策略,应确保参  
910 数在规定范围内并与批准工艺一致。

911 7) 关注收获阶段相关工艺性能指标(如磁珠去除率、浓缩洗涤  
912 阶段细胞得率等),并关注其批间一致性,当出现异常情况时,应开  
913 启相关调查,评估其对产品收获判定、产品质量的影响以及相关风险  
914 控制措施。

### 915 (8) 制剂和分装

916 1) 应重点关注制剂阶段半成品配制时处方比例是否符合注册证  
917 明文件。

918 2) 半成品配制前如使用滤器过滤残余的细胞团块,应关注该过  
919 滤工序的控制,如过滤器析出和溶出、细胞损失率。

920 3) 半成品配制时,应关注细胞的混匀方式及混合后的质量均一  
921 性。

922 4) 分装前应确保内包材的完整性,且内包材无异物。

923 5) 分装时应重点关注分装相关控制措施,如分装的均一性和装  
924 量的准确性,以及热合前冻存袋中空气残留情况。

925 6) 应对细胞产品进行人工目检,并应有目检记录。关注目检工  
926 序异常情况的处置,应当有相应的处理措施和调查记录。

927 7) 应关注从半成品配制至细胞放入程序降温仪前的操作时长和  
928 操作温度等,工艺参数应在注册批准范围内,当出现异常情况时,应  
929 开展相关调查、评估对细胞质量的影响及风险控制措施的适用性。

### 930 (9) 细胞产品冻存

931 1) 应关注程序降温仪相关参数设置符合注册批准要求。

932 2) 应关注程序降温曲线的批间一致性,如出现异常,应开展相  
933 关调查、评估对细胞质量的影响及风险控制措施和适用性。

934 3) 关注冻存袋/管从程序降温仪转移至气相液氮罐/箱的时限、  
935 温度和方式。

936 4) 应明确冻存条件和时间,并有稳定性研究数据支持。

## 937 3. 直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特定 938 功能材料的生产

939 直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予其特定功能

940 的材料包括病毒载体、质粒、RNA、抗原肽、抗原蛋白、蛋白质-RNA  
941 复合物等，其生产、检验和放行等过程应符合《药品生产质量管理规  
942 范》及其相关附录的要求，最大限度的避免污染、交叉污染、混淆与  
943 差错，保证产品质量符合预定用途和注册批准要求。目前细胞治疗产  
944 品所用的基因修饰系统分为病毒载体（如逆转录病毒载体和慢病毒载  
945 体）和非病毒载体（如 CRISPR-Cas9 系统和转座子系统）。

946 逆转录病毒载体源自  $\gamma$ -逆转录病毒，其感染谱广泛、可随机整  
947 合并稳定遗传表达外源基因，但仅可感染分裂期细胞，是较为常用的  
948 基因治疗载体。慢病毒载体源自 HIV-1（1 型人类免疫缺陷病毒）具  
949 有感染谱广泛、可以有效感染分裂期和静止期细胞、随机整合并稳定  
950 遗传表达外源基因的特点，是临床应用最广泛的基因治疗载体。

951 CRISPR-Cas9 系统是一种源自细菌的后天免疫系统，是一种以  
952 RNA 为向导的基因编辑工具，其含有两个主要组分：Cas9 核酸酶和  
953 sgRNA（single guide RNA，单链向导 RNA），Cas9 和 sgRNA 结合形成  
954 Cas9 核糖核蛋白（RNP），可以在整个基因组环境中结合并切割特定的  
955 DNA 靶标。该系统可以实现精确的基因敲除、基因敲入、基因置换和  
956 修复。

957 转座子系统由转座酶和转座序列组成，转座酶通过识别末端重复  
958 序列将转座序列（目的基因）整合入基因组。转座子系统可以通过病  
959 毒载体或非病毒载体的方式转导或转染目的细胞。通常采用非病毒载  
960 体方式，即由一个携带转座序列的质粒和一个携带转座子酶的质粒组  
961 成转座子系统，通过转染方式进入目的细胞，转座酶在基因组进行特  
962 定切割并将转座序列整合入基因组，从而实现转座子系统中目的基因  
963 的稳定表达。常用的转座子系统有睡美人转座子（Sleeping Beauty）、  
964 PiggyBac 等。

### 965 (1) 病毒载体生产

966 病毒载体的生产工艺与重组蛋白类和抗体类药品的生产工艺类  
967 似，包括上游工艺和下游工艺，上游工艺主要包括工作细胞复苏、细  
968 胞扩增培养、质粒转染、病毒包装和收获等步骤，达到收获终点后，  
969 一般通过离心和/或过滤步骤收获上清液，上清液通过超滤、酶消化、  
970 层析等纯化步骤，经超滤浓缩、配制、除菌过滤后，进行灌装形成病

971 毒载体。在检查过程中应主要关注以下方面：

972 1) 如采用瞬时转染工艺，应重点关注转染步骤工艺参数（如质  
973 粒比例、转染试剂与质粒比例、质粒转染量、转染复合物配制条件等），  
974 并确保参数在规定范围内并与批准工艺一致；应关注转染后过程检测  
975 或中间控制，确保检测结果在注册标准范围内。

976 2) 如采用包装细胞系或生产细胞系生产病毒，应重点关注表达  
977 诱导工艺参数（如诱导剂加入时间、用量等）的监测和控制措施，并  
978 确保参数在规定范围内并与批准工艺一致；应关注批次间诱导工艺参  
979 数的一致性；并关注包装细胞系或生产细胞系的细胞库系统的管理情  
980 况。

981 3) 如有多次收获的情况，应关注收获条件、补液策略和收获节  
982 点，单次收获液的储存温度和时长应有相应研究数据支持；应确保单  
983 次收获液及合并收获液符合质量要求，并对多次收获液的混合过程进  
984 行监控和记录。

985 4) 由于病毒具有传播和复制的可能性，一条生产线同时只能生  
986 产一种病毒载体，同一空间（共用空调系统）同时只能生产一种病毒  
987 载体；共线生产时，如生产工艺为非密闭、非一次性生产工艺，应重  
988 点关注生产结束后对生产区域、设施、生产设备的灭活和清洁措施及  
989 相关验证数据，降低不同病毒载体之间交叉污染的可能性。相关要求  
990 详见《药品共线生产质量风险管理指南》。

## 991 (2) CRISPR-Cas9 生产

992 通常情况下，CRISPR-Cas9 系统的生产包括 Cas9 蛋白的生产和  
993 sgRNA 的生产，其中 Cas9 蛋白源于细菌，通常选用原核表达（如大肠  
994 杆菌），生产工艺包括工作菌种复苏、菌种培养、菌种发酵、诱导表  
995 达、收获、纯化、除菌过滤和灌装等步骤；sgRNA 一般为化学合成，  
996 其生产工艺包括化学合成、裂解和脱保护、纯化、超滤、除菌过滤、  
997 灌装、冻干等步骤。在检查过程中应主要关注以下几个方面：

998 1) 关注 sgRNA 合成所用亚磷酸胺单体的质量控制。

999 2) 重点关注 sgRNA 的生产工艺、过程控制和成品检验标准是否  
1000 符合注册证明文件；重点关注生产过程中可能影响安全性的杂质谱是  
1001 否超出注册标准或存在发生不良变化的趋势。

1002 3) 关注 sgRNA 是否存在共线生产情况, 如有, 应关注不同 sgRNA  
1003 共线生产防混淆、防交叉污染的措施和有效性。

### 1004 (3) 转座子生产

1005 以转座子为例的非病毒载体生产检查要点, 转座子一般由质粒组  
1006 成。质粒生产多采用原核生物进行, 生产工艺包括工作菌种库复苏、  
1007 菌种扩增、发酵培养、菌种收获、菌种裂解、中和、层析、超滤、除  
1008 菌过滤和分装等步骤。在检查过程中应特殊关注以下几个方面:

1009 1) 关注质粒上游发酵和下游纯化步骤工艺参数的监测和控制措  
1010 施, 并确保参数在规定范围内并与批准工艺一致。

1011 2) 由于质粒不易彻底清洁, 同一空间(共用空调系统)不能同  
1012 时生产多种质粒; 共线生产时, 如生产工艺为非密闭、非一次性生产  
1013 工艺, 应重点关注生产结束后对生产区域、设施、生产设备的灭活和  
1014 清洁措施及相关验证数据, 降低不同质粒之间交叉污染的可能性。相  
1015 关要求可参考《药品共线生产质量风险管理指南》。

### 1016 4. 无菌保证、防污染及交叉污染、防差错混淆

1017 细胞治疗产品均为非终端灭菌, 生产全过程不能进行终端除菌过  
1018 滤; 每批次产品量小, 不能如传统无菌药品大批量生产以满足检测样  
1019 品(中间品产品、产品)需求(如微生物负载和无菌检查)。因此应在  
1020 整个生产过程中采用无菌操作, 最大限度控制各种微生物、热原和颗  
1021 粒的污染。

1022 生产过程的污染风险在很大程度上取决于整体的生产工艺设计。  
1023 细胞治疗产品生产企业, 应制定污染控制策略, 在生产系统的检查中  
1024 应关注无菌保证关键要素的定义、控制范围和手段, 以及共线生产控  
1025 制措施。

1026 在检查过程中, 应对以下内容进行检查。

#### 1027 (1) 洁净区工作人员资质和权限管理。

1028 1) 进入洁净区人员应确保经过无菌保证相当的培训, 并取得相  
1029 应的资质和权限。重点关注关键无菌岗位的培训。

1030 2) 应建立无菌洁净服管理程序和记录, 包括洁净服的采购(应  
1031 为非棉质, 应当无脱落材质)、发放、清洗(洗衣机, 洗衣用水, 洗涤  
1032 剂)、灭菌(灭菌设备参数的设定)、使用(使用次数/期限及记录, 应

1033 进行过粒子透过率和粒子脱落率的测试以确定使用次数/期限)、回收  
1034 过程等。洁净服委外清洗灭菌的,应当关注供应商管理,尤其是对清  
1035 洗及灭菌工艺和防止交叉污染的审计;如果洁净服采用湿热灭菌,出  
1036 高压灭菌柜时,应当干燥;关注洁净服使用前、后的转运,采取必要  
1037 的措施,避免交叉污染(如使用转运箱密闭转运);更衣资质的评估  
1038 应包括洁净服表面取样,取样点应涵盖污染风险高的部位。应对更衣  
1039 资质进行定期的重新评估并记录。

1040 (2) 检查过程中,对生产过程无菌生产过程的观察应包括人员  
1041 操作、物料传递等操作,无菌操作的合理性应有相应的气流研究数据  
1042 支持,并制定适当的环境监控程序监测无菌操作过程。

1043 1) 发烟的位置、角度、浓度,应能准确显示气流流型,气流应当  
1044 可以覆盖到所有的操作区域和关键物品。

1045 2) 气流流型能证明 A 级区的气流方向为单向层流。在遇到障碍  
1046 物时,不形成涡流和反弹。

1047 3) 敞口操作工艺,及主要物料开口应被初始气流(First Air)  
1048 有效地保护,特别关注动态生产的气流流型,无菌操作动作不应影响  
1049 气流流型。

1050 4) 物品传递到 A 级区的过程应有烟雾测试的验证,确保物料传  
1051 递过程没有外界空气进入 A 级操作区。

1052 5) 关键操作的背景区域,应有烟雾测试证明背景环境的空气不  
1053 会进入关键操作区域。经评估可能存在的紊流且风险较高的区域,应  
1054 纳入到常规环境监测取样点。

1055 6) 烟雾测试中发现的无菌控制关键点,应在岗位操作规程中有  
1056 体现;

1057 7) 观察现场人员的常规无菌操作行为(或视频录像)规范性,  
1058 应有气流流型测试数据支持。

1059 8) 应建立无菌操作相关的环境监测程序,明确无菌操作执行的  
1060 监测频率(关键区域是否为每批次操作监测)、监测点位(是否考虑  
1061 到了关键操作污染情况)、操作人员或环境监测超标处理流程等,并  
1062 与实际操作相符。采用生物安全柜开展无菌操作的,关注 A 级洁净级  
1063 别的确认及日常监控。

1064 9) 应建立有环境监测标准, 并定期进行趋势分析, 趋势分析结  
1065 果应能够指导污染控制策略制修订。

1066 (3) 清洁、消毒、灭菌、清场程序, 是无菌保证和防止混淆的有  
1067 效措施, 检查中应结合环境监测程序和产品、中间产品检测程序和无  
1068 菌工艺验证情况, 重点关注非一次性使用物品、器具的清洗、消毒、  
1069 灭菌的管理, 是否考虑到了交叉污染及其控制措施。

1070 1) 应关注企业是否有明确的清洁、消毒、灭菌、清场管理要求;

1071 2) 消毒剂的效力验证应按照法规规定对所有表面材料进行测试  
1072 或风险评估, 风险评估中应考虑消毒剂去残留的分析和措施、结合污  
1073 染情况使用常见的环境菌株来挑战选用的消毒剂;

1074 3) 清洁、消毒灭菌验证应包括使用后保存时限, 清洁保存时限,  
1075 和灭菌保存时限, 灭菌后容器的密闭性应有数据支持;

1076 4) 常规清洁、消毒程序是否根据验证及其结果制定和实施, 并  
1077 有相应的记录。如消毒剂作用时间应在清洁、消毒规程中有规定, 并  
1078 且在常规使用过程中有效执行;

1079 5) 应定期确认高压灭菌柜灭菌工艺的有效性, 装载模式应有规  
1080 程指导, 最差条件的装载模式应至少每年开展周期性再确认, 确认参  
1081 数中, 应包含灭菌结束后的干燥程序;

1082 6) 关注清洁、消毒以及清场的操作, 如在夜间或不便于监督人  
1083 员进入的区域进行, 质量保证部门也应采用适当的方法定期监督上述  
1084 操作。

1085 (4) 生产用物料控制中与无菌保证相关要求:

1086 批次间(不同供者间)供者材料应有适当的隔离措施。

1087 关注无菌工艺过程中生产用工艺用水、用气的控制措施以及相应  
1088 的过滤器使用、管理方式。

1089 共线生产应尽可能使用一次性耗材和容器, 并采取相应的控制措  
1090 施, 其化学兼容性, 相容性等, 应经过验证并符合使用条件。无菌容  
1091 器的灭菌应经过验证, 最终灭菌产品中的微生物存活概率(即无菌保  
1092 证水平, SAL)不得高于  $10^{-6}$ 。

1093 物料(原、辅料, 耗、包材)的转运, 应从源头控制。物料的生  
1094 产、储存、运输过程中, 应最大限度地降低污染的风险。物料在转运

1095 至洁净区的清洁消毒应有相应的措施。细胞治疗产品采用外表面擦拭  
1096 传递物料时，应考虑微生物负载水平。在向洁净区传递的过程，应采  
1097 取有效的杀孢子及去残留的措施。

1098 (5) 应当制定环境监测程序。基于评估确定环境监测的取样位  
1099 点、取样频率、取样方法（包括使用的设备和取样量是否符合相关法  
1100 规标准）和标准（警戒限、行动限）等；

1101 1) 监测中超出警戒限、行动限应有相应的处理程序，关注霉菌  
1102 和芽孢杆菌的控制及管理；

1103 2) 应有定期的环境监测和趋势分析，包括环境检出菌的趋势分  
1104 析并能够基于趋势分析适当调整无菌保证策略；

1105 3) 微生物监测取样人员应具备相应的知识，如果是由生产人员  
1106 进行日常监测，应由质量部门进行定期监督；

1107 4) 应当建立洁净公用系统监测程序，明确取样点、取样频率和  
1108 取样量；如果外购工业气体（氮气、氧气、二氧化碳等），应确保气体  
1109 的质量。应有明确的取样检测程序，并建立符合相关法规、产品工艺  
1110 需求的质量标准以及超标时的处理要求。

1111 5) 取样方法应能够保证产品和样品的无菌性，取样工具和容器  
1112 的材质，应该不会对产品造成污染，也不会影响样品的检测结果（例  
1113 如细菌内毒素的取样容器不应吸附细菌内毒素）。样品的转运过程（包  
1114 括转运进入微生物检测洁净区）应有管理和控制措施。

1115 (6) 应当制定生产过程防差错防混淆的控制措施，明确同品种  
1116 不同批次间或不同品种切换的清场要求，相应标识应当清晰明确。

1117 (7) 涉及共线生产的，不同品种或不同批次是否能够采取适当  
1118 的措施防止交叉污染及混淆，如适当的时间或空间隔离。

## 1119 5. 无菌工艺模拟

1120 细胞治疗产品的原液和制剂生产一般为连续生产过程，且含有细  
1121 胞的生产工序无法采用除菌过滤或最终灭菌的方式来保证产品的无  
1122 菌性，因此其无菌工艺模拟试验应尽可能模拟细胞治疗产品无菌生产  
1123 全过程。应从人、机、料、法、环各个方面充分设计和考虑，结合生  
1124 产工艺特点，厂房设施设计的实际情况完成风险评估，继而开展无菌  
1125 工艺模拟验证，确保生产工艺的无菌保证水平始终处于受控状态。无



1126 菌工艺模拟的具体要求可以参见《无菌工艺模拟试验指南（无菌制  
1127 剂）》，细胞治疗产品应重点关注：

1128 （1）关注企业是否建立无菌工艺验证的管理规程，明确无菌工  
1129 艺模拟试验类型（包括首次无菌工艺模拟，周期性无菌工艺模拟，有  
1130 因无菌工艺模拟）及实施频率、培养基的选择、前提条件等；

1131 （2）是否对无菌生产工艺及生产管理开展风险评估，基于评估  
1132 制定无菌工艺模拟方案，明确需验证的无菌工艺。应设计干预操作（固  
1133 有干预及纠正性干预）和频次，以及需要模拟的最差条件（如最大产  
1134 能生产模式）；

1135 （3）无菌工艺模拟应能模拟日常无菌生产工艺，并包括所有的  
1136 关键生产步骤，包括生产线及设备、物料传递、工艺流向、人员班次、  
1137 无菌工艺时长、干预情形等。如缩短模拟某些操作（离心、培养）时  
1138 长等，需有合理的评估及书面说明；

1139 （4）关注每条生产线首次无菌工艺模拟试验是否开展了连续 3  
1140 批合格的无菌工艺模拟。之后至少每班次半年进行 1 次，每次至少一  
1141 批。同一生产区域有多条相同生产线的，成功通过首次试验后，经评  
1142 估可选用极值法或矩阵法，或两者联用的方法开展；

1143 （5）关注对产品无菌保证有影响的工艺操作、班次或人员数量、  
1144 设施设备的重大变更，是否开展无菌工艺模拟以确保变更不影响无菌  
1145 保证水平；

1146 （6）无菌工艺模拟试验中使用的培养基模拟物的包装形式，是  
1147 否涵盖实际细胞治疗产品生产采用的物料种类及包装规格类型，如不  
1148 包含应有书面说明；

1149 （7）检查物料的转移方式是否被充分模拟，包括对物料的集中  
1150 打包操作、无菌接管的方式、连接后转移物料；非无菌接管连接的方  
1151 式，比如注射器穿刺连接后转移物料；

1152 （8）无菌工艺模拟试验应当包括所有人工操作的暴露工序，如  
1153 非密闭敞口的试剂添加、配制、吹打混匀、分装、取样等操作，模拟  
1154 的试剂配制、分装及取样后样品也应当进行无菌培养并报告结果；

1155 （9）关注无菌工艺模拟试验的结果确认，无菌培养的样品范围  
1156 是否包括所有无菌操作产生的样品，产生的废液袋（如扩增培养工序

1157 中产生的) 也应当进行培养; 如细胞治疗产品生产会使用非透明材质的  
1158 的袋子, 在完成 14 天培养后的目检时是否转移至透明容器内观察。  
1159 结果确认人员要经过相应的培训, 特别对于非透明材质或磨砂瓶的观  
1160 察, 应有专门的培训;

1161 (10) 结合产品年度质量回顾报告, 偏差记录等关注企业是否存在  
1162 在无菌生产失败的批次, 企业是否采取额外的无菌模拟试验辅助调查,  
1163 调查开展是否充分, 是否找出污染源及污染的途径, 纠正与预防措施  
1164 是否充分;

1165 (11) 对于细胞治疗产品生产用载体的生产线, 检查是否对无菌  
1166 工艺开展相应的无菌工艺模拟。

## 1167 6. 工艺验证

1168 企业应开展产品工艺验证、持续工艺确认等活动, 确保产品的生  
1169 产工艺和质量处于受控状态。针对细胞治疗产品、直接用于细胞产品  
1170 生产的基因修饰载体或其他赋予其特定功能材料的生产工艺应当经  
1171 过验证, 其验证可遵循生物制品工艺验证的一般原则, 对关键质量属  
1172 性、关键工艺参数进行确认, 并考虑额外测试项目和取样, 以获得充  
1173 分的数据来评价工艺和产品质量, 确保药品的有效性和安全性。首次  
1174 生产工艺验证应经过至少连续 3 批、完整工艺的商业化规模批次的生  
1175 产。

1176 对于自体细胞治疗产品, 其工艺验证需结合工艺特点, 考虑产品  
1177 生产模式、原辅料、人员排班、生产线设施设备布局、环境微生物负  
1178 载挑战、质量检测能力、整体运行能力等方面的匹配性, 对生产最差  
1179 条件开展产能验证确认同时同阶段最大产能, 如同天开启最大批次数,  
1180 同天同时段操作最大批次数, 同天在线生产最大批次数, 同天收获操  
1181 作最大批次数等情形。产能验证包括最初的产能研究与验证, 以及上  
1182 市后进行的产能扩大验证, 应严格执行经批准的最大产能。产能扩大  
1183 一般包括增加批生产量 (scale-up) 和增加生产批次, 但保持生产工  
1184 艺、批生产量不变 (scale-out) 等不同情况。

1185 检查应关注:

1186 (1) 应建立工艺验证的管理流程, 明确定期对商业化生产的产品  
1187 质量进行监控和趋势分析, 对持续工艺确认的范围和频率进行周期

1188 性的审核和调整；

1189 (2) 在进行工艺验证时，企业应充分评估研究样品选择的合理  
1190 性。当供者材料短缺时如自体细胞治疗产品的患者细胞，在验证过程  
1191 中使用替代材料（如健康供者细胞）是可以接受的，但是应考虑患者  
1192 来源细胞与健康供者细胞的差异并确认健康供者细胞的代表性；

1193 (3) 工艺验证应能有效证明生产工艺的稳定性和适用性，应基  
1194 于完善的风险评估识别 CPP 以及 CQA，如验证批次 CAR-T 细胞生产中  
1195 各步骤的细胞投料量，转导使用病毒载体 MOI 值，细胞扩增培养温度  
1196 及二氧化碳浓度，收获前培养时限等参数，且能代表最差条件，如生  
1197 产过程中细胞的存储条件和时长；

1198 (4) 关注验证的工艺参数是否与产品制造与检定规程中的规定  
1199 一致；检查企业是否对生产工艺进行持续工艺确认，是否根据验证结  
1200 果制修订相关操作规程和开展实际生产；

1201 (5) 关注工艺验证过程中的偏差以及异常处理的调查是否彻底，  
1202 对验证结论影响评估是否充分；

1203 (6) 应关注药品注册证明文件中关于产能的规定及企业执行情  
1204 况，当发生产能变更时，应参考《自体细胞治疗产品药学变更问题与  
1205 解答》等相关指导原则开展研究并获得上市后变更批准后执行；

1206 (7) 关注基因修饰载体或其他赋予其特定功能材料、细胞治疗  
1207 产品生产工艺相关变更，企业是否结合变更事项的风险评估及指导原  
1208 则对变更后工艺开展验证。

## 1209 (六) 质量控制

1210 细胞治疗产品是一类“活细胞药物”，具有起始细胞来源及类型  
1211 多样、批次规模小、全程无菌生产、最终制剂成品批量小、临床使用  
1212 需求急迫等特点，故细胞治疗产品的生产工艺及产品质量特征有别于  
1213 其他化学药品和生物制品，应关注细胞治疗产品企业制订的质量控制  
1214 策略，以确保产品按照注册批准的方法进行全项检验并符合要求。

1215 对于直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予其特定  
1216 功能的材料的检验项目、检测方法、仪器设备，以 CAR-T 细胞产品生  
1217 产使用的慢病毒载体为示例（实际以企业获得批准的注册标准为准），  
1218 其主要检验项目列举如下：

类别	主要检验项目	主要检测方法	主要仪器设备
常规检查	外观	目视法	灯检台
	可见异物	灯检法	灯检台
	pH 值	电位法	pH 计
	渗透压	冰点下降法	渗透压仪
鉴别	病毒全序列测定	测序法	测序仪
含量与活性	物理滴度	ELISA 法	酶标仪
	感染滴度	流式细胞法	流式细胞仪
	生物学活性	T 细胞转导法	流式细胞仪、酶标仪或多功能实时无标记细胞分析仪等
杂质	核酸酶残留	ELISA 法	酶标仪
	BSA（牛血清）残留		
	宿主细胞残留		
	宿主蛋白残留		
	宿主细胞 DNA 残留	qPCR 法/ddPCR 法	实时荧光定量 PCR 仪或数字 PCR 仪
	宿主转移基因（SV40/E1A）残留		
	转染试剂残留	液相色谱法	高效液相色谱仪
安全性	细菌内毒素	鲎试剂检测法、重组 C 因子法	细菌内毒素检测仪和酶标仪
	支原体	药典方法	/
	无菌检查	药典方法	/
	外源病毒因子	药典方法	/
	可复制性慢病毒（RCL）	指示细胞培养法	实时荧光定量 PCR 仪、酶标仪

1219 对于细胞治疗产品的检验项目、检测方法、仪器设备，以 CAR-T  
1220 细胞产品为示例（实际以企业获得批准的注册标准为准），其主要检  
1221 验项目列举如下：

质量属性	检验项目	主要检测方法	主要仪器设备
常规检定	外观	目视法	灯检台
	pH 值	电位法	pH 计
	渗透压	冰点下降法	渗透压仪
鉴别	CAR-T 细胞	流式细胞法	流式细胞仪
含量及纯度	CAR-T 细胞阳性率	流式细胞法	流式细胞仪
	活细胞密度	荧光法	细胞计数仪
	CAR 阳性 T 细胞含量	流式细胞法	流式细胞仪
	CAR 阳性基因拷贝数	qPCR 法/ddPCR 法	实时荧光定量 PCR 仪或数字 PCR 仪
	细胞活率	荧光法	细胞计数仪
	T 细胞比例	流式细胞法	流式细胞仪
活性	生物学活性	流式细胞法或基于酶标仪的光检测法	流式细胞仪或酶标仪
非目的细胞残留及工艺相关杂质	工艺相关杂质（例如：细胞因子等）	qPCR 法或 ELISA 法	实时荧光定量 PCR 仪或酶标仪
	产品相关杂质（例如：非目的细胞残留）	流式细胞法	流式细胞仪
	磁珠残留	显微观察法/流式细胞法	显微镜/流式细胞仪
安全性	细菌内毒素	鲎试剂检测法、重组 C 因子法	细菌内毒素检测仪或酶标仪
	支原体	药典方法	/
		qPCR 法	实时荧光定量 PCR 仪
	无菌检查	药典方法	/
ATP 生物发光法/固相细胞计数/呼吸作用等		无菌快检相关设备	

	可复制型病毒	指示细胞培养法	实时荧光定量 PCR 仪 或酶标仪
--	--------	---------	----------------------

## 1. 实验室设施和环境

(1) 从事无菌检查、微生物限度检查与生物检定的实验室，应当单独分设，并符合生物安全和洁净环境的有关规定。

(2) 从事分子生物学检测活动的实验室设施应当符合国家相应规定，并采取有效措施防止交叉污染。

(3) RCR（可复制性逆转录病毒）/RCL（可复制性慢病毒）检测（培养法）应基于其实验用阳性病毒的特性，设计相适应的检测实验室。

(4) 支原体（培养法）检测的实验室，如与细胞治疗产品生产厂房、及涉及细胞培养的直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他赋予细胞特定功能的材料的生产厂房设置于同一建筑内，应重点关注有效防止污染与交叉污染的控制措施。

(5) 实施生物来源的供者材料及其细胞产品（尤其对含有传染病病原体样品）检测的实验室布局及样品接收、医疗废弃物处置等应符合国家对实验室生物安全的相关要求，根据检测可能涉及的病原微生物种类，实验室应获得相应的生物安全实验室等级认可。

## 2. 仪器设备管理

(1) 仪器设备和其他装置应按照操作所要求的环境进行设计、安装、调试、校准/检定、验证、确认并维护，如仪器本身的安装要求包括空间大小、周围的间隔距离、房间温/湿度、气压、桌面承重、稳定性、电源要求等。操作要求应符合生物安全性，如 qPCR 或者 ddPCR 仪应放置在 PCR 实验室的分析间。

(2) 仪器设备的种类、数量和技术参数（如量程、精度与分辨率等）应当满足产品工艺要求的物料放行、中间过程控制、最终成品放行检验及质量控制研究等工作的需要。如流式细胞仪应用于细胞亚型分析，应关注荧光通道数量是否满足多种亚型的检测需求。

(3) 实验室仪器设备管理程序应该包括安装确认、运行确认、性能确认、计算机化系统验证、校准、使用/维护保养、维修、变更、退役等整个生命周期的管理。如期间有设备的维修或者更换，

1251 企业应根据风险采取必要的确认。以下以细胞治疗产品常用仪器设备  
1252 备，举例如下：

1253 细胞计数仪，需满足对于不同浓度下细胞治疗产品的检测需  
1254 求，应进行重复性和不同浓度下线性关系的性能验证。

1255 实时荧光定量 PCR 仪，不能进行绝对定量，应根据不同的检测  
1256 项目对特定引物进行不同浓度样本下引物的线性关系、定量限和检  
1257 出限的性能验证。采用多重检测器时，需对单个基因在多重 PCR 体  
1258 系下进行方法学验证。分析软件也应进行验证，宜涵盖实时监测扩  
1259 增反应曲线、自动设定荧光基线、自动计算荧光阈值等功能。

1260 无菌快检相关的设备，应根据设备确定无菌测试标准，并关注  
1261 经批准的替代方法与药典方法可比性，应对检验方法进行验证。

1262 流式细胞仪，应关注仪器质量控制，通过检测激光功率，激光  
1263 延迟，验证并校准增益等设置，确保仪器获得稳定的荧光强度及较  
1264 小的变异系数（CV 值）。

1265 （4）仪器设备应具有并开启审计追踪功能或要有相关文件来保  
1266 证产生数据的可追溯性。如仪器软件不能满足要求，应有其他的实  
1267 验室信息化管理系统或者纸质版的记录追溯数据。对仪器设备产生  
1268 的电子原始数据进行管理，确保其被有效备份、保存和具备可追溯  
1269 性，电子数据保存时限应不少于纸质记录保存时长。

### 1270 3. 检验及留样

1271 药品生产所用的原辅料、与药品直接接触的包装材料应当符合  
1272 相应的质量标准，应基于质量属性及物料在生产工艺用途制订物料  
1273 的取样、检验和放行管理的标准。应按批准工艺规程和放行检定标  
1274 准对生产过程中间控制样品进行检测和对最终成品进行放行检测，  
1275 并按照规定留样。由生产操作人员在生产车间现场取样的，应有规  
1276 定并明确职责，确保取样样品代表性。特殊情况下，如因供者材料  
1277 稀缺、产品批量小、有效期短和满足临床必需等，留样量、留样包  
1278 装、保存条件和留样时间可进行适当的调整，并有合理性评估和书  
1279 面说明。

#### 1280 （1）供者材料的取样及留样

1281 应有书面规程明确供者材料的取样要求，规定生产中的过程取

1282 样点、生产人员的取样操作要求、所需的取样量（取样规格及数  
1283 量）、取样容器和样品存储条件等相关质量要求。

1284 供者材料应进行留样，若为稀缺的供者材料，如需调整留样要  
1285 求或不保存留样的，应书面说明其合理性。

## 1286 (2) 主要物料的取样及留样

1287 1) 应基于物料质量属性和产品生产工艺中的使用要求进行评估  
1288 和制定主要物料验收策略，对每批主要物料进行取样、检验和放  
1289 行。

1290 2) 应制定主要物料的取样方案，明确取样场所、取样要求、取  
1291 样量等取样及留样的操作内容。

1292 3) 需无菌取样的物料，应确保取样环境不得低于该物料的工艺  
1293 使用要求。无菌分装后的物料取样（例如：细胞激活用磁珠），应对  
1294 取样环境洁净度、取样人员的无菌操作资质进行规定。

1295 4) 对有效期或复验期内的主要物料（例如：直接用于细胞产品  
1296 生产的基因修饰载体或其他赋予其特定功能的材料、细胞因子、生  
1297 长因子、酶、血清、饲养细胞等），应在其有效期或复验期内进行保  
1298 存和留样。

## 1299 (3) 产品的取样及留样

1300 1) 应依据产品批准工艺，制订产品取样策略，涵盖产品生产中的  
1301 的取样工艺步骤点、取样操作描述、取样样品量、取样容器、样品  
1302 存储条件及检验时限要求等内容。

1303 2) 按照产品批准的质量标准进行中间产品、待包装产品和成品  
1304 取样，取样策略应有评估，应保证样品的代表性。中间产品检验结  
1305 果用于成品质量评价的，应有相关研究数据证明取样代表性。

1306 3) 应根据不同细胞产品品种工艺规定的具体批量情况，明确规  
1307 定成品留样量、留样方式及留样时长。

1308 4) 无法使用成品留样的，可选择与成品相同成分的中间产品留  
1309 样，留样的包装、保存条件及期限应当满足留样的目的和要求。留  
1310 样的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

1311 5) 因产品有效期较短需延长其留样保存时间的，应当采取适当  
1312 的方法（如低温冻存）以满足留样的预定目的，并进行合理性评估



1313 和书面说明。如新鲜细胞低温冻存后不能作为表征质量的样品，但  
1314 可作为病毒检测的样品。如成品留样经冷冻保存不能满足预定目  
1315 的，企业应考虑采用替代方法（如采用中间产品的留样替代成品留  
1316 样）。

1317 6) 因满足临床必需，确实无法使用成品留样的，应当在留样记  
1318 录中附有成品的照片，能够清晰体现成品标签的完整信息。

#### 1319 4. 检验用菌种、细胞及标准物质

1320 应重点关注细胞治疗产品放行检验使用的参比品、检验用靶细  
1321 胞及检验用菌株等的使用及管理情况。

1322 (1) 检验用菌毒种和细胞株，应当明确历史、生物学特征、代  
1323 次，建立详细档案，保证来源合法、清晰、可追溯。

1324 (2) 检验用细胞库管理参考生产用细胞库管理，应满足《中华  
1325 人民共和国药典》要求。

1326 (3) 原辅料、成品检验应当优先使用国家标准物质。应按照标  
1327 准物质规定的存储条件进行保存并按照使用说明书规定的方法使  
1328 用。

1329 (4) 标准物质经过溶解配制成母液使用时，母液存储条件及使  
1330 用期限规定应有使用说明书规定或研究报告支持。

1331 (5) 用于细胞产品放行检测用的细胞参考品及检验用细胞库  
1332 (例如：流式检测实验系统适应性确认用内控细胞参考品，生物学  
1333 活性检测用靶细胞)，应有对应批次的制备、标定、检验放行的相关  
1334 原始记录。

1335 (6) 企业自制工作标准品或对照品的（例如：CAR-T 产品放行  
1336 检验项目“载体拷贝数”使用企业自制质粒标准品），企业应建立相  
1337 应的质量标准以及制备、鉴别、检验、批准和贮存的标准流程并对  
1338 每批工作标准品/对照品的制备及检验过程有相应记录。更换检验用  
1339 标准品/参考品时，应参照《已上市生物制品药学变更技术指导原则  
1340 (试行)》规定的“标准品/参考品”要求开展研究工作，并进行新  
1341 旧标准品/参考品等效性评估。

#### 1342 5. 检验样品管理

1343 细胞治疗产品检验样品多为活细胞样品，一般需在细胞取样后

1344 尽快开展检验以确保检验数据的可靠性，若不及时检验的样品应置  
1345 于相应的条件保存，存储条件及存储时限应有研究数据支持。

1346 (1) 建立样品收检流程，明确样品运输及接收、分装及标识、  
1347 存储及分发、检验时限等管理，确保样品的代表性和检验结果的可靠  
1348 性。

1349 (2) 实验室应能提供细胞治疗产品放行检验样品的取样记录、  
1350 分装记录、检验分发及剩余样品的处置记录，作为放行检验的相关  
1351 支持性记录。

## 1352 6. 检验过程管理

1353 操作人员应按照批准流程检验并填写检验记录和出具检验结  
1354 论，检验结果应符合数据完整性要求。应按照生物实验室安全要求  
1355 规范进行操作和生物废弃物处理，确保实验操作人员安全。

1356 (1) 取料、中间产品、待包装产品和成品检验应当有书面操作  
1357 规程，规定所用方法、仪器和设备，检验操作规程的内容应当与经  
1358 确认或验证的检验方法一致。检验应当有可追溯的记录并应当复  
1359 核，确保结果与记录一致。针对细胞治疗产品检验操作还应关注以  
1360 下内容：

1361 针对取样后活性细胞的稳定性变化，细胞活率检测、流式细胞  
1362 表型检测、细胞生物学功能测试等项目需收样后立即检测；

1363 流式细胞仪结果分析圈门时应关注圈门范围的合理性，待测样  
1364 品与各对照样品应采用同一圈门方法。

1365 (2) 实验室应建立调查流程，对超出警戒限/纠偏限或异常趋  
1366 势的数据进行实验室调查，确认产生原因。

1367 超标或异常趋势定义应清晰明确，企业应严格按照程序及时开  
1368 启调查；企业初步调查显示未发现实验室明显差错，应开展全面的  
1369 OOS 调查。

1370 实验室进行假设性测试应有详细方案明确检测目的和数据评价  
1371 标准，且获得 QA 批准。企业应对复检或重新取样的前提条件以及检  
1372 验结果的处理，制定清晰明确流程；重点关注企业在实验室错误证  
1373 据不足，且无法确定为实验室根本原因时，是否将任何超标或者异  
1374 常的检验结果归因于分析错误。

1375 (3) 企业应对多批次产品放行数据进行统计分析(年度质量回  
1376 顾、持续工艺确认等方式),结合细胞产品生产工艺控制要求,在注  
1377 册批准质量的标准基础上,制订工艺相关的检验项目警戒/纠偏限,  
1378 如细胞活率、磁珠残留、载体拷贝数等。

1379 (4) 实验室应当建立对人体或者环境造成危害的化学试剂(例  
1380 如易制毒、易腐蚀、易挥发物质类)、试剂盒、菌毒种和细胞株等样  
1381 品废弃和处置流程,并确保过程安全可控,防止有害物质对人体和  
1382 环境的危害。

1383 (5) 应按规定对检验过程中产生的生物危害类废弃物进行分类  
1384 处置,对生物活性废弃物进行灭活,并定期确认灭活效果。

1385 (6) 放行检测用的关键试剂级别、试剂盒供应商货号,应与检  
1386 验方法学确认要求的试剂级别和供应商保持一致。若变更,需进行  
1387 质量风险评估,必要时启动方法学确认。如 INF- $\gamma$  检测试剂盒变更  
1388 供应商货号,应开展新旧试剂盒检测结果的可比性研究确认。

1389 (7) 应按照规定存储条件在效期内使用试剂和溶液,建立关  
1390 键试剂的使用记录。实验室配制溶液的使用效期应经过确认。

1391 (8) 无菌检查、无菌工艺模拟、A级或B级洁净区环境监测等  
1392 样本中发现染菌时,应对菌种进行鉴定;C级和D级洁净区环境监  
1393 测到的微生物结果超过警戒限或纠偏限,或在分离出可能导致失  
1394 控、洁净度恶化的微生物,或难以控制的微生物(如形成霉菌或细  
1395 菌芽孢)时,应该考虑足够的鉴定频率,以确定染菌来源并采取相  
1396 应的预防控制措施。对染菌情况开展趋势分析,包括微生物菌落形  
1397 态、数量及具有生长优势的特定微生物的变化,以保证充分掌握洁  
1398 净区典型菌群情况,应特别关注难以控制的微生物,如霉菌或细菌  
1399 芽孢。

## 1400 7. 稳定性考察

1401 应对上市的细胞治疗产品进行持续稳定性考察,监测和确认在  
1402 贮存有效期内,上市产品质量是否仍保持稳定,确定其在标示的贮  
1403 存条件下,持续符合质量标准。

1404 (1) 应建立上市产品及直接用于细胞产品生产的基因修饰载体  
1405 或其他赋予其特定功能的材料的持续稳定性考察方案,明确每年的

1406 考察批次、考察项目和检测频次。稳定性考察用样品包装应尽可能  
1407 与成品包装保持一致，基于自体细胞治疗产品批量小的特点，无法  
1408 直接使用市售成品包装进行持续稳定性考察时，应使用与注册批准  
1409 成品相同或同材质的小规格包装容器与密封系统。

1410 (2) 持续稳定性考察方案应涵盖其标示有效期。基于自体细胞  
1411 治疗产品有效期短的特点，在放行检测后设置的稳定性考察点应能  
1412 进行趋势分析。稳定性考察项目可结合产品储存期间可能发生变化的  
1413 的产品安全性及有效性指标，选择经过确认的定量/定性检测的检验  
1414 方法。

1415 (3) 应对稳定性考察数据进行定期分析，及时发现效期内的产  
1416 品质量是否出现异常趋势。

1417 (4) 若发生生产工艺变更、产品运输条件改变或临床端使用条  
1418 件改变等变化时，企业应经过变更启动质量评估，考虑启动对成品  
1419 的稳定性考察研究。

1420 (5) 产品运输稳定性考察内容设计时应充分考虑运输容器的保  
1421 温能力及保温时长、模拟实际的运输交通工具和运输地点等因素，  
1422 证明产品经运输后仍符合质量标准。

## 1423 8. 委托检验

1424 基于质量控制实验室检验能力及检测设备限制，例如：病毒载  
1425 体的 RCL（培养法）可能涉及在 P3 实验室进行；较为复杂的基因测  
1426 序仪器等，企业可对相关项目采用委托检验，应对委托检验提供方  
1427 进行管理，确保满足产品检验结果可靠及检验数据的可追溯性。

1428 (1) 建立委托检验的管理流程，实施受托检验方进行质量管  
1429 理，确认检验数据结果真实可靠。

1430 (2) 提供委托检验方的书面合同，明确规定各方责任及委托检  
1431 验的内容和相关技术事项。

1432 (3) 对委托检验方进行检查或现场质量审计，质量审计报告应  
1433 有明确审计结果，确认其具备委托检验项目的检验能力，质量审计  
1434 时应重点关注方法变更、检测异常处理、检验方法验证等内容。

## 1435 9. 分析方法验证

1436 用于物料和产品的检验方法均应经过验证或确认，确保检验结  
1437 果可靠，确认企业按照经过验证或确认的检验方法进行检验，检验  
1438 方法与注册批准一致。

1439 (1) 对不需要进行验证的检验方法，应当对检验方法进行确  
1440 认，以确保检验数据准确、可靠。

1441 (2) 企业应采用注册批准的方法进行检验，若采用快速检测方  
1442 法进行产品安全性检验的，例如：支原体（qPCR 法）和无菌快速检  
1443 查法等，应进行方法学可比性研究，确认使用快速检测的灵敏度及  
1444 准确性，不得低于药典规定方法，采用药典方法与快速检测方法进  
1445 行并行检测的，也应参照以上要求进行方法学可比性研究。

1446 (3) 企业自行建立的产品专属功能性定量检测的方法，应验证  
1447 确认方法的专属性、准确性、精密度、线性等指标，应符合相关法  
1448 规（例如 ICHQ2 和中国药典）对检验方法的技术要求。

1449 (4) 发生工艺变更时，应经过风险评估，确认原分析方法适用  
1450 性。必要时进行新方法开发和新旧方法的可比性确认研究。

1451 (5) 上市产品的质量控制在按照注册证明文件中规定的检验方  
1452 法。在产品生命周期内，如变更分析方法，企业应参照《已上市生  
1453 物制品技术变更指导原则》和《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更  
1454 研究的问题与解答》等进行相关技术研究，如对替代方法进行方法  
1455 学验证，对原分析方法和替代分析方法桥接对比，确认新旧分析方  
1456 法的一致性。如需将原检验方法转移至新场地实施放行检验时，应  
1457 按照《中国药典》四部 9100《分析方法转移指导原则》要求，完成  
1458 方法学转移确认，确保在新实验室仪器设备、人员的条件下检验数  
1459 据和原实验室数据的一致性。

### 1460 (七) 包装和标签

1461 应考虑包装容器和标签材质及包装过程中可能影响产品质量的相  
1462 关因素，重点关注温度和时限对供者材料和细胞治疗产品质量的影响，  
1463 并关注供者材料或细胞产品防混淆和差错的措施。

1464  
1465  
1466  
1467  
1468  
1469  
1470  
1471  
1472  
1473  
1474  
1475  
1476  
1477  
1478  
1479  
1480  
1481  
1482  
1483  
1484  
1485  
1486  
1487  
1488  
1489  
1490  
1491  
1492  
1493  
1494

## 1. 包装容器及标签

供者材料和细胞治疗产品通常储存在低温条件下（如：气相液氮）以保持细胞活性，应关注包装容器及标签的粘附性、耐久性和易读性等特殊要求。主要关注以下方面：

（1）细胞治疗产品包装容器及标签应制订入厂验收、储存及管理

和控制程序。  
（2）细胞治疗产品的包装容器除应符合生物制品的包装容器要求外，还应能够耐受长期深低温冷冻而保持其完整性和细胞治疗产品的无菌状态。在超低温储存条件下包装容器的相容性验证和密封性验证应覆盖产品有效期。应采用经验证的方法对包装容器的密封性进行定期检查，并关注包装容器在贮藏和运输过程中受到物理冲击时不会产生碎裂。

（3）标签应选用合适的材质譬如耐液氮超低温。标签的粘附性、温度耐受性、冻融性、溶剂耐受性（如消毒酒精、杀孢子剂、水、培养基等）应经过验证，标签粘合剂应符合低温、短固化时间以及不产生迁移的要求。供体材料的标签应包含提供可追溯性所需要的相关信息，应对标签编号、内容及版本控制等进行规定。产品标签还应关注在带霜条件下便于辨认的要求。

（4）细胞治疗产品内包装、印刷包装材料及运输包装材料应符合储存和运输条件。

（5）包装容器和标签的材质、包装形式应与注册批准的一致。如发生变更，应根据变更评估结果确定需要完成的工作。

## 2. 产品包装生产管理

细胞治疗产品包装生产工艺不同于常规药品，以自体细胞产品为例，通常在产品冻存前先进行贴签，在产品发运前可能还会进行外包装，具体包装形式及工艺视产品批准情况执行。细胞治疗产品的包装通常会使用包括纸盒或金属盒的形式来对产品进行保护和支撑，包装操作过程会暴露于较大温差范围（如从气相液氮条件转移室温条件）。产品发运包装通常采用干冰运输箱或气相液氮罐的运输容器。主要关注以下方面：

（1）包装操作的温度和时限控制应符合验证要求。

1495 (2) 包装操作前检查除符合 GMP 规范要求外, 还应额外关注待  
1496 包装产品的可追溯性相关信息, 如对于自体细胞治疗产品的标签应  
1497 至少含有唯一追溯码 (见 (八) 产品追溯系统)、仅供自体回输使用  
1498 等标识。

1499 (3) 在包装过程中, 如包装袋破损、标签信息错误和脱落、超  
1500 温超时等, 应对产品质量影响进行评估和制定处理的措施。

## 1501 (八) 产品追溯系统

### 1502 1. 概述

1503 产品追溯系统宜通过信息化手段实施, 是保证供者材料采集、  
1504 运输、接收以及产品生产和使用全过程中防混淆、差错的控制措  
1505 施。

1506 建立产品追溯系统是为了实现对供者到患者、患者到供者的双  
1507 向追溯, 通过唯一的追溯码实现对各相关环节数据信息的关联、追  
1508 踪和记录。对于自体细胞产品/供体匹配细胞的追溯, 一般采用识  
1509 别链 (Chain of Identity)、监管链 (Chain of Custody) 的全  
1510 链条管理体系。对于异体细胞治疗产品的追溯, 应重点关注追溯供  
1511 者材料的来源、生产和流向。

### 1512 2. 细胞治疗产品全过程的追溯

1513 细胞产品全过程的追溯涵盖采集环节 (如患者和订单登记、供者  
1514 材料采集)、中间环节 (如供者材料运输、接收, 产品生产、检验与  
1515 放行、产品运输、产品接收)、输注环节全过程的记录和管理。在检  
1516 查中应当关注但不限于:

1517 (1) 采集环节: 应关注系统按照规则生成唯一的追溯码 (COI 的  
1518 标识符)。重点记录需要有时间戳, 如采集的记录及操作时间。一次  
1519 采集应创建唯一的追溯码。如果是含有传染病病原体的供者材料, 系  
1520 统应可以记录并告知环节相关方。

1521 (2) 中间环节: 应关注医疗机构、物流运输、经销商、生产企  
1522 业、委托生产企业等相关方在进行供者材料和细胞产品转移时, 需要  
1523 相应确认和记录。为确保可靠性, 宜通过扫码方式 (扫描标签上的追  
1524 溯码) 进行确认, 如扫码不匹配, 系统应给出错误警示。中间运输、  
1525 生产环节通过追溯码进行确认、追溯和记录, 不应涉及个人或供者具

1526 体信息。重点记录需要有时间戳，如供者材料/成品运输和接收时间  
1527 及运输温度、位置等数据。如果出现异常事件，应有记录。如产品生  
1528 产失败进行二次生产，也应纳入追溯记录。

1529 (3) 输注环节：输注环节应关注产品的流向、处置与追溯系统  
1530 记录的一致性，对于自体细胞治疗产品/供体匹配细胞在输注时还应  
1531 关注核对患者身份信息和追溯信息是否匹配。如无法或延迟进行输注，  
1532 追溯系统需有最终处理的流程及相关记录(如：液氮罐保温时限控制、  
1533 产品退回、接收、销毁等)。

1534 (4) 对于异体细胞治疗产品全过程的追溯，其流程环节和自体  
1535 细胞产品/供体匹配细胞的要求可能不尽相同，但应关注系统能够追  
1536 溯到患者和供者材料，企业需记录原始供者材料的相关信息，产品批  
1537 号以及生产过程数据等。

1538 (5) 如有委托生产的情形，应关注追溯链各环节的追溯受控，  
1539 并与质量协议权责保持一致。

1540 (6) 在全过程中，关键环节的原始证据可以通过上传文件、照  
1541 片、视频的方式进行保管。

### 1542 3. 产品追溯系统的管理

1543 (1) 追溯码是追溯系统用于标识供者材料和产品的识别符，追溯码编  
1544 制规则应具有唯一性，应与对应患者信息相匹配。

1545 (2) 企业应建立追溯系统基础数据审核批准的程序(如建立医疗机构  
1546 信息、物流运输商信息、经销商、系统用户、关键设备等数据)，以及对  
1547 基础数据库信息进行维护。

1548 (3) 用户的系统权限应有管理，权限获取前应有相应的培训与考核。  
1549 如系统涉及多个外部相关方(如医疗机构、物流运输商、委托加工方等)，  
1550 应当明确所有使用本系统人员的职责和权限，系统有严格的权限控制数  
1551 据读取和修改。

1552 (4) 企业应当建立应急管理的机制或方案，以备追溯系统出现损坏时  
1553 或无法正常使用时启用。应急方案启用的及时性应当与需要使用该方案  
1554 的紧急程度相关。

1555 (5) 供者材料、人源物料的追溯以及供者与患者关联识别等关键追踪  
1556 记录或资料，至少保存三十年。数据备份还原和灾难备份等机制应当完善、



1557 可靠，并确保恢复后的可读性。

1558 (6) 关于电子化系统中唯一追溯码标签打印和管理（供者材料和产  
1559 品），应关注系统记录标签打印时间、打印次数和数量、发放人等信息，  
1560 并核对标识的唯一性，避免产生标识错误或遗漏。

1561 (7) 追溯系统产生的数据应符合数据可靠性要求，应重点关注其审计  
1562 跟踪功能，包括操作权限，任何数据记录的修改和删除以及系统使用和变  
1563 更应都有记录。

1564 (8) 追溯系统功能应符合用户需求及计算机化系统管理要求，如追溯  
1565 流程的管理、人员权限管理、电子签名、审计追踪、数据备份及恢复等。  
1566 追溯系统应经过验证后投入使用，并形成相应操作规程。关注不同流程的  
1567 追溯情形（如二次单采、二次生产、退货等）或功能，并进行验证。

1568 (9) 追溯系统如发生功能变更，应遵从相应的变更管理程序和版本控  
1569 制，根据评估结果确定需要完成的验证工作，根据验证结果更新相应操作  
1570 规程。

## 1571 (九) 供者材料与医疗机构管理

### 1572 1. 供者材料

1573 供者材料是细胞治疗的关键起始材料，供者材料的管理应纳入企  
1574 业质量管理体系，并建立相应的质量评估和质量控制，包括生物安全  
1575 性等管理措施。药品上市许可持有人应对供者材料的采集、标识、包  
1576 装、转运、接收、贮存、检验、放行、使用和后续生产排产进行全流  
1577 程管理，避免污染和混淆。

#### 1578 (1) 供者材料的筛查与检测

1579 1) 企业应按照注册证明文件开展供者材料的筛查与检测。

1580 2) 采集前应对供者进行传染病病原体筛查，确认筛查结果符合  
1581 要求。如供者材料为异体来源，还需关注传染病病原体检测的窗口期，  
1582 及对致病基因方面的检测，以免存在引入疾病的潜在风险。

1583 3) 用于特定传染病病原体（HIV、HBV、HCV 及梅毒螺旋体等）标  
1584 志物检测的体外诊断试剂，应当优先选择获得药品监督管理部门批准  
1585 的产品，且应当首选获得药品监督管理部门批准的用于血源筛查的产  
1586 品。

1587  
1588  
1589  
1590  
1591  
1592  
1593  
1594  
1595  
1596  
1597  
1598  
1599  
1600  
1601  
1602  
1603  
1604  
1605  
1606  
1607  
1608  
1609  
1610  
1611  
1612  
1613  
1614  
1615  
1616  
1617

## (2) 供者材料的追溯

每次采集的供者材料标签上应有追溯码，追溯码应具有唯一性，具体要求详见（八）产品追溯系统。

## (3) 供者材料的采集

1) 供者材料的采集应在具有合法资质的医疗机构实施，企业对医疗机构人员进行采集要求的培训。供体材料的来源及相关操作应符合国家相关法律法规和伦理的要求。采集实施前应确认供者身份信息。采集结束后应及时标识采集容器，防止混淆。

2) 如供者材料来源于组织分离的材料，譬如淋巴组织、脐带组织或者肿瘤组织等，应关注组织的解剖环境和潜在的污染风险。

3) 供者材料采集应有流程管理，关注企业对医疗机构的采集要求，譬如单采设备、单采程序、单采的目标细胞数、循环血量、保存条件、运输条件和时长等，也包括患者或健康供者的采集标准譬如采集前病原体的确认等。

4) 关注供者材料采集记录的及时性和完整性，包括采集日期、患者/健康供者个人信息、唯一追溯码、采集机构、采集操作员、采集最终体积或质量、采集过程中使用抗凝血剂或辅助药物/试剂的用量、采集起止时间、以及采集过程患者/健康供者的不良反应及其处理和异常情况。

## (4) 供者材料的储存及运输

1) 供者材料应在经过验证的保存时限内、规定的温度及环境条件下存储。供者材料运输应始终存放于规定保存条件的设施设备中，对运输过程中可能出现的异常情况和突发状况应有应急预案。

2) 企业应根据验证数据制定供者材料的有效期。

3) 关注供者材料运输前交接流程，交接时供者材料信息以及包装运输条件的核对。

4) 供者材料运输过程中应有温度记录，温度记录设备应经过校准，运输中应有生物安全保护。

5) 原则上每个运输容器每次只允许运输同一供者的供者材料以免混淆。

6) 关注供者材料包装方式和运输过程的验证，应覆盖运输最差

1618 条件和最长时间，并明确规定运输方式。

1619 7) 若采用第三方物流，应关注企业对运输服务商的管理及质量  
1620 协议签订情况，对运输人员进行供者材料运输的定期培训，并对运输  
1621 人员名单进行管理。

### 1622 (5) 供者材料的接收与放行

1623 1) 供者材料接收应有交接流程、信息复核及质量检查，包括运  
1624 输全程温度、采集容器完整性、运输时限、和传染病病原体筛查及检  
1625 测结果确认等。

1626 2) 应按照注册证明文件，在放行前对供者材料进行入厂检验和  
1627 确认。

1628 3) 对于不符合质量要求的供者材料，应有相应的处理流程包括  
1629 销毁决策、执行、记录，以及与采集医疗机构的信息反馈。

1630 4) 供者材料在投产前应有放行标准和放行规定，并有放行记录。  
1631 若供者材料检验周期较长时，允许检验完成前（除传染病病原体检测  
1632 外）投入使用，但只有全部检验结果符合标准时，成品才能放行。

### 1633 (6) 含传染病病原体供者材料

1634 1) 如果供者材料采自含传染病病原体的患者，标签上应有明确  
1635 的标识。单采、交接、运输、接收、储存、生产等过程参与人员需知  
1636 情并有相应的操作保护措施。

1637 2) 含传染病病原体供者材料的生产应在允许的生产场地内实施，  
1638 防止污染和交叉污染。

1639 3) 含传染病病原体供者材料的储存运输应符合法规要求，包括  
1640 废物处理和销毁。

## 1641 2. 医疗机构管理

1642 药品上市持有人应对医疗机构按《细胞治疗产品生产质量管理指  
1643 南（试行）》要求进行筛选、现场质量审计、对医护人员进行产品和  
1644 产品使用及使用后副作用管理（REMS）培训及考核，符合条件的医疗  
1645 机构应签署质量协议，按供应商管理，定期进行质量回顾。

1646 (1) 企业应对医疗机构的质量进行评估，明确医疗机构的资质、  
1647 选择的原则、质量评估方式、评估标准及合格医疗机构认可等，医疗  
1648 机构的资质应能够匹配和支持相应细胞治疗产品的要求。

1649 (2) 企业应有合格医疗机构清单, 清单应及时更新, 并根据需  
1650 要上报地方药品监管部门备案。每个医疗机构应建有管理档案, 包括  
1651 资质证书、筛选标准和结果记录、现场质量审计报告(有整改的, 应  
1652 有完整的整改报告和审核记录)、医护培训记录、签署的有效质量协  
1653 议等。企业与医疗机构的质量协议的内容应当至少包括医疗机构和企  
1654 业双方的职责, 如: 供者材料的采集方法、保存条件、供者材料接收  
1655 标准、标识及可追溯性、细胞治疗产品的使用要求等。

1656 (3) 企业应能提供医疗机构可执行的采集操作、复苏、稀释清  
1657 洗、配制、无菌操作及输注等操作规程, 输注后 REMS 管理指导和产  
1658 品适用的护理指南等。

1659 (4) 企业质量管理部门应对医疗机构进行现场质量审计, 包括  
1660 医疗机构资质、供者材料采集和产品适用人员的培训及考核等, 应关  
1661 注审计的内容、周期、审计人员组成及资质等。

#### 1662 参考资料:

- 1663 1. PIC/S Annex 2A Manufacture of advanced therapy medicinal  
1664 products for human use, PE 009-17 (Annexes)
- 1665 2. PI 028-2 Aide Memoire on Packaging
- 1666 3. ICH Q9 (R1): Quality Risk Management
- 1667 4. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System
- 1668 5. 《药品生产现场检查风险评定指导原则》
- 1669 6. 《抗体类药品现场检查指南》
- 1670 7. 《药品共线生产质量风险管理指南》
- 1671 8. 《无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)》
- 1672 9. 《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》
- 1673 10. 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》
- 1674 11. 《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》
- 1675 12. 《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》
- 1676 13. 《化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南  
1677 (试行)》
- 1678 14. 关于公开征求《慢病毒载体 RCL 检测问题与解答(征求意见稿)》  
1679 意见的通知(发布日期: 2023. 10. 13)

1680 15. 《自体 CAR-T 细胞治疗产品药学变更研究的问题与解答》