

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

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《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,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、准确真实的基本要求。检查时应重点关注:

(1) 员工应定期接受数据可靠性培训;

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

(3) 文件和记录的发放、使用和销毁应受控,已经填写的记录
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;

(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、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;

(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;

(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情况;

(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

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

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

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

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新。

2) 企业应建立具体、明确的岗位职责；关键职责不得有空缺；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授权人的资质和相关职责所作的明确规定。职责描述、授权范围应以书面形式进行确认，并通过双方签字确认授权。

(2) 资质、培训和卫生要求

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应的培训要求。检查时应重点关注：

1) 药品上市许可持有人的企业负责人、质量负责人、生产负责人、质量授权人应当为企业全职人员，资质条件和职责应当符合药品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，持有人的生产负责人、质量负责人、质量授权人均应当具有至少五年从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量管理的实践经验。

2) 从事生产、质量保证、质量控制及其他相关人员（包括储运、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、异常情况处理等。

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执行。

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、有效性的指标以及控制情况。

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，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落实处理措施。

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、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),企业应当对其开展培训和考核。

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、电子监测系统的使用、可能出现的异常情况的处理等。

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、丙型肝炎、梅毒、艾滋、EB 病毒等必要的病原微生物筛查。

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检验的人员,企业应建立严格的行为管理规范,以保护人员。

5. 确认与验证

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,工艺验证,分析方法确认与验证,无菌工艺模拟验证,再确认和再验证、持续工艺确认等。检查时关注重点参见相关章节。

6. 产品放行

企业应按照注册证明文件和《药品生产质量管理规范》要求,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、正确且可追溯。检查时应重点关注:

(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审核回顾,还应包含环境监测和中间过程控制的数据审核;

(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

确认其与患者之间的匹配性；

(3) 产品的质量评价应有明确的结论，如批准放行或不合格。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、安全性、有效性的影响评估应客观、科学且充分，并符合注册证明文件及产品预定用途；

(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，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，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序。

7. 变更管理

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、操作流程更新、设备新增或更换、厂房设施改造等多种情况。在检查时应重点关注：

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

(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，合理判断变更等级，并按照类别进行补充申请、备案或年度报告；

(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；变更风险评估输出行动与变更行动措施应保持一致。

8. 偏差管理

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

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，并有记录。检查时应重点关注：

（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差调查；

（2）偏差调查范围是否全面，调查方式是否科学，根本原因分析是否充分；

（3）偏差发生后的紧急措施是否合理且获得 QA 批准；

（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；

（5）重复偏差定义以及相应的偏差分级是否合理，重复偏差输出的措施是否有效；

（6）是否存在偏差以外的异常事件处理程序，相关程序是否清晰且有效执行。

9. 物料供应商管理

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应商在质量协议中明确规定物料的来源、生产、检测、运输、投诉、召回（如涉及）、变更通知、异常处理、数据可靠性等管理要求以及责任划分。具体检查要点详见（四）物料及产品的 1. 物料。

10. 产品质量回顾

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，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。检查时应重点关注：

（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

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饰载体或其他赋予其特定功能的材料（如病毒、质粒、RNA、抗原肽、抗原蛋白、蛋白质-RNA 复合物等）的质量分析及趋势；对产品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上市后研究情况等；

（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，以识别趋势变化；

（3）质量回顾报告中的数据应与原始数据的一致；

（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 的设定值，环境监测行动限/警戒线的设定值等）。

11. 投诉、退货、和召回管理

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，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，必要时启动召回程序。

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。如有退货后再销售的情况，应有相关管理文件、质量评估和风险控制措施，避免对细胞治疗产品质量以及追溯性产生影响。

12. 委托生产、外包活动管理

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。检查时需重点关注：

（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

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
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
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
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
置责任等事项。

（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
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
追溯系统运行故障、采集过程中设备运行故障等。

（3）药品上市许可持有人和/或受托生产企业的管理层（包括
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
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
置、上市后研究、产品年度报告等事项有序开展。

（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
保持有人履行药品质量安全主体责任。

（5）细胞治疗产品上市许可持有人如将计量、维保、确认与验
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，
明确第三方资质要求、质量审核和评估要求，并有记录。

13. 自检

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
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
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
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。

（三）厂房与设施设备

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
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
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
毒载体）生产设施设备、检验设施设备、仓储设施设备。

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

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。

1. 厂房设施

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，其生产应单独设置专用生产区域，并具备独立的空调净化系统。

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、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、周期性再确认时的实施策略，以满足细胞治疗产品持续生产的需求。

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。关注跨洁净级别的传递窗、安全门、更衣室、缓冲间、穿墙管道、（双扉）灭菌柜等设计与建造是否符合相应洁净室要求。

生产区内人物流（包括产品流/样品流）、废弃物流向应清晰，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、灭活过程。

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计划相适应，关注是否具备足够空间，防止混淆、差错。

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数量的低温储存区域，如液氮罐，并有适当的监控。

(1) 细胞治疗产品生产区

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。

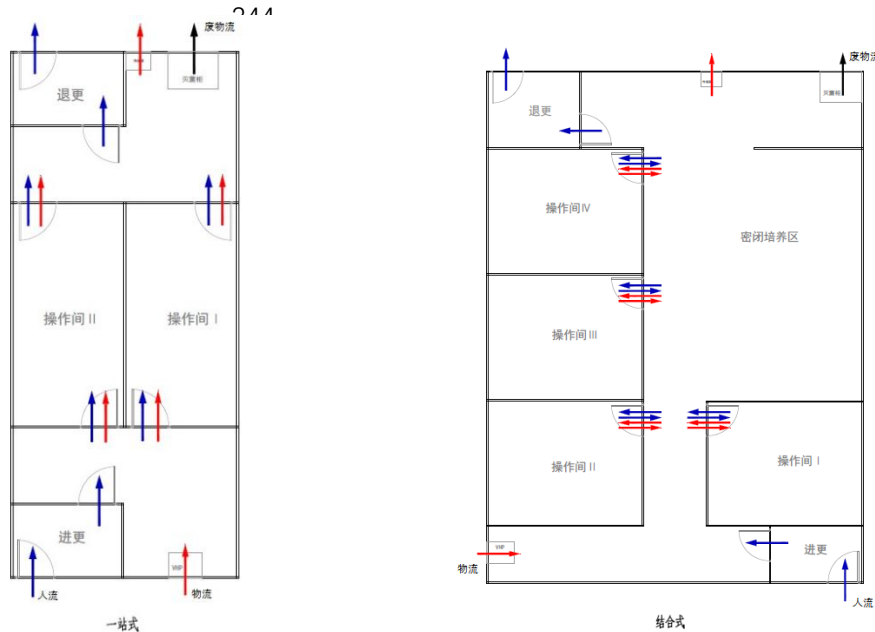


图 1. 自体 CAR-T 细胞治疗产品的典型设计举例示意图

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）。

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。

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无菌控制策略。

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 级洁净区非必要设施、设备、仪器、器具、试剂、耗材等的放置或频繁传递，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、表面微生物监测等相应的管控措施。

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，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操作。

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

(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定功能的材料生产区

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区域，其生产区域应符合《药品生产质量管理规范》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产区为例，检查中应关注内容主要包括：

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，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间传递时，应防止污染其他区域和产品。

应建立出现外溢事件时的防护和清洁程序。

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。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、过滤器等的处理措施，降低不同病毒类载体之间交叉污染的可能性。病毒载体“有毒区”和“无毒区”的空调系统宜独立设置，如果采用回风方式，应能避免污染和交叉污染。

对于非病毒类载体的生产厂房，如转座子（质粒），其发酵区域与纯化区域应分开，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）采取适当处理措施。

（3）洁净厂房维护与确认

洁净厂房确认、维护与维修应确保持续满足工艺要求。

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。

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，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），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。

（4）洁净区清洁消毒及洁净环境控制

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。

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，并配以生物安全柜、离心机等进行生产操作和二氧化碳培养箱进行细胞培养，使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

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）后采取的措施是否妥当、有效。

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，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据与趋势。

(5) 含传染病病原体供者材料生产厂房

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。

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、储存均应在专用的独立区域内，配备原位灭活设备。

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《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，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置设施。

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实施情况等相关内容。

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

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去污染管控文件。

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

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。含传染病病原体的生产区域内可配置中间控制区域,尽量减少外送样品的测试。

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处置流程进行处理。

(6) 质量控制区域的要求

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。

2. 设备

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,应从设备的设计应用、生命周期以及合规性方面进行检查。

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、生物反应器、细胞复苏仪和程序降温仪等。

(1) 细胞治疗产品生产设备的基本要求

1) 应对设备进行确认,确认设备满足工艺要求,并保证持续确认状态。

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收标准,相关要求参考(四)物料与产品。

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(例如通过压力测试和/或监测)。

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,相关处理要求应符合注册工艺。

(2) 无菌接管机与无菌热合仪

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。无菌热合仪可将包袋或一次性管路加热密封断开。应关注:

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

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、管路尺寸等，一般采取细菌污染测试和泄露测试等。

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，接口是否均匀等。

(3) 生物安全柜

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备和无菌操作设备。检查时应关注：

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。

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。环境监测系统尽可能少地扰乱气流流型。

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《生物安全实验室建筑技术规范》（GB 50346）。

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

(4) 隔离器

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 级洁净度级别，确保关键区域有初始气流保护。

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

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经过验证，如 VHP 的注射率，注射量和注射时间，通风时间等。

应制定环境监测措施，对操作舱体内部的压差、风速、温湿度、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。

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微生物负载监测情况。

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

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完整性测试。

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。

应确认隔离器无菌状态维持时长。

（5）单功能或多功能细胞处理设备

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项或多项功能。该设备一般搭配配套的一次性耗材。

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，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、分装体积和分装精度。

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

洁验证（如有）和灭菌验证（如有），关注配套 pH 和溶氧电极的保养情况，重复灭菌使用的 pH 电极、溶氧电极的更换应有程序规定；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足生产的需求。

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，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，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。

（8）程序降温仪和细胞复苏仪

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）的报警和记录功能。

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的隔离措施。

（四）物料及产品

1. 物料

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，供者材料管理详见（九）供者材料与医疗机构管理。

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

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，成品才能放行。

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用到的人血清、白蛋白、饲养细胞等。检查时，应关注引入TSE/BSE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（如去病毒工艺的运用）、相应的病毒检测等。

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。

（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定功能的材料

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为例，主要关注以下方面：

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，以及质粒生产用细胞的来源及细胞库管理及检定情况。

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。

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。

内包材：细胞治疗产品通常在（气相）液氮条件下进行贮藏和运输，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量控制，例如外观、可见异物（颗粒物等）、完整性检查以及无菌性等，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，以确定产品的包装完整性。

（3）物料供应商管理

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，与主要物料供应商签订质量协议并对其进行现场质量审计。

关注企业是否依据风险对供应商进行分类管理。

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，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。

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《药品生产质量管理规范》及其相关附录的要求；

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

系统运行情况等。其检查要点参见本指南相关章节。

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、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性影响。

2. 产品

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）产品追溯系统。

（1）储存

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，检查主要关注以下内容：

1）关注气相液氮罐开盖取用产品对罐内其他产品的影响，并有验证数据支持。

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进行定期维护，并建立流程对报警信息进行处置。

3）气相液氮罐温度探头设置与温度分布验证结果应一致。

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储存。

（2）运输

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

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能力及时长。

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，并根据验证数据制定运输规程。

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预案等管理。

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。检查时，应关注对产品冻存后暴露风险进行的评估，其验证数据应能覆盖其最大的可能暴露次数、暴露温度和暴露时间。

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光检查的执行情况。

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。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、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，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、

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，需关注不同批次供者材料所制备细胞库的一致性。一些异体细胞治疗产品需要配型成功后方可使用，该类产品生产工艺同样受到供者材料个体化差异的影响，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《药品生产质量管理规范》及其相关附录的要求。

（2）生产流程图（a. 以 CAR-T 细胞为例；b. 干细胞）

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艺开展。

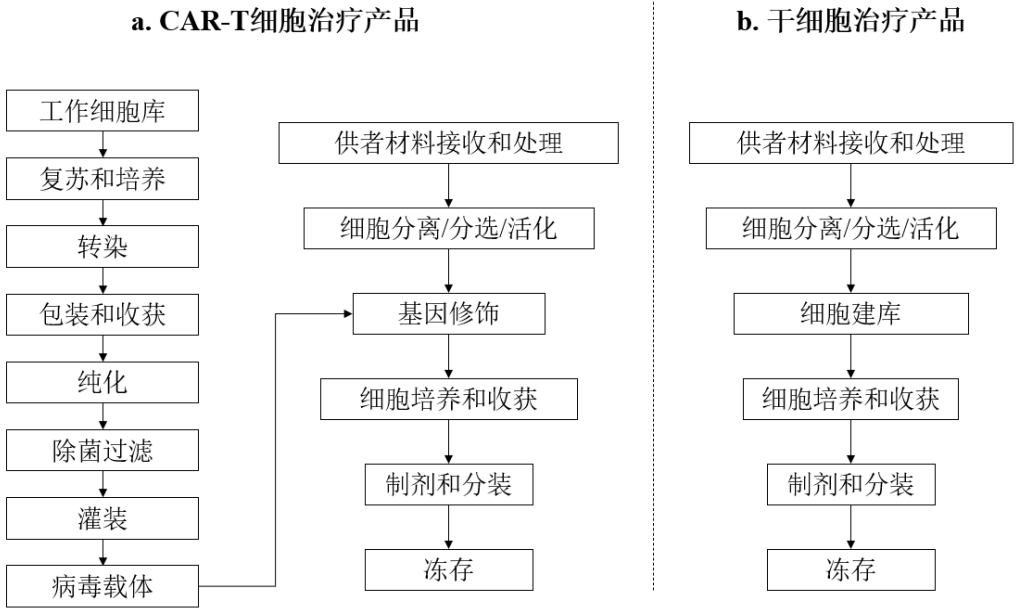


图 2. CAR-T 细胞产品（a）和干细胞产品（b）生产流程示意图

2. 生产工艺及控制

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、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、细胞扩增培养、细胞收获、制剂和分装、细胞产品冻存等。具体工艺步骤视产品注册批准情况执行。

(1) 生产工艺及控制基本要求

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，关键耗材使用前应确认其完整性，并关注对耗材可见异物的控制措施。

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，并在注册批准范围内实施生产。

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

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

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，关注工艺性能的批间一致性，并对异常趋势开展调查和分析。

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过质量部门批准，确保对产品质量无影响后方可实施。

(2) 供者材料的领用和处理

1) 关注供者材料厂内转运过程的温度管控措施和记录；

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

3) 如需对供者材料进行冻存，应关注冻存液配制、混匀、分装时长、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支持；

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

(3) 细胞分离和分选

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

同批次细胞相关指标（如：细胞活率、活细胞密度等）数值变化的一致性；关注复苏后供者材料洗涤步骤工艺参数；

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

3）关注细胞分选工艺参数（如分选磁珠比例、细胞密度、混匀方式、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符合批准工艺；

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、评估及风险控制措施；

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，应关注其批间一致性，及其对后续生产规模和时间的影响；

6）关注剩余供者材料管理的相关规定及处理措施、记录等；

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

（4）细胞库制备

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》生物制品附录等要求，在检查中应关注以下内容：

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。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。

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，以及不同来源供者材料对产品质量的影响，并有相关研究数据支持。

（5）细胞的复苏和活化

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，关注点参考（3）细胞分离和分选部分的相关要求。

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。

响。

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

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, 应确保参数在规定的范围内并与批准工艺一致。

5) 应关注活化后相关评价指标(如活化效率等), 并关注其批间一致性。

(6) 基因修饰系统和/或其他赋予细胞特定功能材料的转导

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

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

(7) 细胞扩增培养及收获

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使用, 应关注使用稳定性。

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、分袋策略等)的监测和控制策略, 应确保参数在规定的范围内并与批准工艺一致。

3) 如采用灌流培养方式, 关注补液量和排液量的控制、细胞截留的有效性。

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; 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代表性。

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;。

6) 达到收获条件后, 关注后续工艺参数(如: 工艺相关杂质-磁

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

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控制措施。

(8) 制剂和分装

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明文件。

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

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匀性。

4) 分装前应确保内包材的完整性,且内包材无异物。

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量的准确性,以及热合前冻存袋中空气残留情况。

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

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。

(9) 细胞产品冻存

1) 应关注程序降温仪相关参数设置符合注册批准要求。

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

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、温度和方式。

4) 应明确冻存条件和时间,并有稳定性研究数据支持。

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

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 γ -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

毒载体。在检查过程中应主要关注以下方面：

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），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或中间控制，确保检测结果在注册标准范围内。

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况。

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行监控和记录。

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。相关要求详见《药品共线生产质量风险管理指南》。

(2) CRISPR-Cas9 生产

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

1) 关注 sgRNA 合成所用亚磷酸胺单体的质量控制。

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

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

(3) 转座子生产

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、菌种扩增、发酵培养、菌种收获、菌种裂解、中和、层析、超滤、除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:

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施, 并确保参数在规定范围内并与批准工艺一致。

2) 由于质粒不易彻底清洁, 同一空间 (共用空调系统) 不能同时生产多种质粒; 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。相关要求可参考《药品共线生产质量风险管理指南》。

4. 无菌保证、防污染及交叉污染、防差错混淆

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、热原和颗粒的污染。

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。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, 以及共线生产控制措施。

在检查过程中, 应对以下内容进行检查。

(1) 洁净区工作人员资质和权限管理。

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

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
为非棉质, 应当无脱落材质)、发放、清洗 (洗衣机, 洗衣用水, 洗涤剂)、灭菌 (灭菌设备参数的设定)、使用 (使用次数/期限及记录, 应

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。应对更衣资质进行定期的重新评估并记录。

(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支持,并制定适当的环境监控程序监测无菌操作过程。

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

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

3) 敞口操作工艺,及主要物料开口应被初始气流(First Air)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气流流型。

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

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,应纳入到常规环境监测取样点。

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体现;

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

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

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，应采取有效的杀孢子及去残留的措施。

(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规标准）和标准（警戒限、行动限）等；

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

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析并能够基于趋势分析适当调整无菌保证策略；

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

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、产品工艺需求的质量标准以及超标时的处理要求。

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（包括转运进入微生物检测洁净区）应有管理和控制措施。

(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。

(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的措施防止交叉污染及混淆，如适当的时间或空间隔离。

5. 无菌工艺模拟

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全过程。应从人、机、料、法、环各个方面充分设计和考虑，结合生产工艺特点，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

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

（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，有因无菌工艺模拟）及实施频率、培养基的选择、前提条件等；

（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（如最大产能生产模式）；

（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、无菌工艺时长、干预情形等。如缩短模拟某些操作（离心、培养）时长等，需有合理的评估及书面说明；

（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 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，经评估可选用极值法或矩阵法，或两者联用的方法开展；

（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、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保证水平；

（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，如不包含应有书面说明；

（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式，比如注射器穿刺连接后转移物料；

（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；

（9）关注无菌工艺模拟试验的结果确认，无菌培养样品范围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

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。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察,应有专门的培训;

(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,调查开展是否充分,是否找出污染源及污染的途径,纠正与预防措施是否充分;

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

6. 工艺验证

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产。

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,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,但保持生产工艺、批生产量不变(scale-out)等不同情况。

检查应关注:

(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

性的审核和调整；

(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；

(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，如生产过程中细胞的存储条件和时长；

(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，是否根据验证结果制修订相关操作规程和开展实际生产；

(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，对验证结论影响评估是否充分；

(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；

(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则对变更后工艺开展验证。

(六) 质量控制

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。

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），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

对于细胞治疗产品的检验项目、检测方法、仪器设备，以 CAR-T 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，

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，举例如下：

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求，应进行重复性和不同浓度下线性关系的性能验证。

实时荧光定量 PCR 仪，不能进行绝对定量，应根据不同的检测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，宜涵盖实时监测扩增反应曲线、自动设定荧光基线、自动计算荧光阈值等功能。

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。

流式细胞仪，应关注仪器质量控制，通过检测激光功率，激光延迟，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小的变异系数（CV 值）。

（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、保存和具备可追溯性，电子数据保存时限应不少于纸质记录保存时长。

3. 检验及留样

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，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面说明。

（1）供者材料的取样及留样

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

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

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

（2）主要物料的取样及留样

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、检验和放行。

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

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），应对取样环境洁净度、取样人员的无菌操作资质进行规定。

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存和留样。

（3）产品的取样及留样

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

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。

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

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。留样的包装方式和包装材质应当与上市产品相同或相仿。

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

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样）。

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

4. 检验用菌种、细胞及标准物质

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

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

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

（3）原辅料、成品检验应当优先使用国家标准物质。应按照标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用。

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

（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（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、检验放行的相关原始记录。

（6）企业自制工作标准品或对照品的（例如：CAR-T 产品放行检验项目“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（试行）》规定的“标准品/参考品”要求开展研究工作，并进行新旧标准品/参考品等效性评估。

5. 检验样品管理

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

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。

(1) 建立样品收检流程，明确样品运输及接收、分装及标识、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性。

(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、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支持性记录。

6. 检验过程管理

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规范进行操作和生物废弃物处理，确保实验操作人员安全。

(1) 取料、中间产品、待包装产品和成品检验应当有书面操作规程，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下内容：

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

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

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

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OOS调查。

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- γ 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

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，应使用与注册批准成品相同或同材质的小规格包装容器与密封系统。

（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/定性检测的检验方法。

（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品质量是否出现异常趋势。

（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，考虑启动对成品的稳定性考察研究。

（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，证明产品经运输后仍符合质量标准。

8. 委托检验

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。

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

（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验的内容和相关技术事项。

（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。

9. 分析方法验证

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，检验方法与注册批准一致。

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

（2）企业应采用注册批准的方法进行检验，若采用快速检测方法进行产品安全性检验的，例如：支原体（qPCR 法）和无菌快速检查法等，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行并行检测的，也应参照以上要求进行方法学可比性研究。

（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，应符合相关法规（例如 ICHQ2 和中国药典）对检验方法的技术要求。

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

（5）上市产品的质量控制在注册证明文件中规定的检验方法。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，应按照《中国药典》四部 9100《分析方法转移指导原则》要求，完成方法学转移确认，确保在新实验室仪器设备、人员的条件下检验数据和原实验室数据的一致性。

（七）包装和标签

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，并关注供者材料或细胞产品防混淆和差错的措施。

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 and 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至室温条件）。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。

(2) 包装操作前检查除符合 GMP 规范要求外, 还应额外关注待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)、仅供自体回输使用等标识。

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

(八) 产品追溯系统

1. 概述

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、运输、接收以及产品生产和使用全过程中防混淆、差错的控制措施。

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, 一般采用识别链 (Chain of Identity)、监管链 (Chain of Custody) 的全链条管理体系。对于异体细胞治疗产品的追溯, 应重点关注追溯供者材料的来源、生产和流向。

2. 细胞治疗产品全过程的追溯

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

(1) 采集环节: 应关注系统按照规则生成唯一的追溯码 (COI 的标识符)。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, 系统应可以记录并告知环节相关方。

(2) 中间环节: 应关注医疗机构、物流运输、经销商、生产企业、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、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

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。如产品生产失败进行二次生产，也应纳入追溯记录。

(3) 输注环节：输注环节应关注产品的流向、处置与追溯系统记录的一致性，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，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、产品退回、接收、销毁等)。

(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，产品批号以及生产过程数据等。

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

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

3. 产品追溯系统的管理

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

(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)，以及对基础数据库信息进行维护。

(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。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)，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据读取和修改。

(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的紧急程度相关。

(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、

可靠，并确保恢复后的可读性。

(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，并核对标识的唯一性，避免产生标识错误或遗漏。

(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更应都有记录。

(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。追溯系统应经过验证后投入使用，并形成相应操作规程。关注不同流程的追溯情形（如二次单采、二次生产、退货等）或功能，并进行验证。

(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规程。

（九）供者材料与医疗机构管理

1. 供者材料

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、包装、转运、接收、贮存、检验、放行、使用和后续生产排产进行全流程管理，避免污染和混淆。

（1）供者材料的筛查与检测

1) 企业应按照注册证明文件开展供者材料的筛查与检测。

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，及对致病基因方面的检测，以免存在引入疾病的潜在风险。

3) 用于特定传染病病原体（HIV、HBV、HCV 及梅毒螺旋体等）标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品。

(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

条件和最长时间，并明确规定运输方式。

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，并对运输人员名单进行管理。

(5) 供者材料的接收与放行

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测结果确认等。

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确认。

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销毁决策、执行、记录，以及与采集医疗机构的信息反馈。

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。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。

(6) 含传染病病原体供者材料

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

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，防止污染和交叉污染。

3) 含传染病病原体供者材料的储存运输应符合法规要求，包括废物处理和销毁。

2. 医疗机构管理

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，符合条件的医疗机构应签署质量协议，按供应商管理，定期进行质量回顾。

(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、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，医疗机构的资质应能够匹配和支持相应细胞治疗产品的要求。

(2) 企业应有合格医疗机构清单, 清单应及时更新, 并根据需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、供者材料接收标准、标识及可追溯性、细胞治疗产品的使用要求等。

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

(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, 应关注审计的内容、周期、审计人员组成及资质等。

参考资料:

1. PIC/S Annex 2A Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use, PE 009-17 (Annexes)
2. PI 028-2 Aide Memoire on Packaging
3. ICH Q9 (R1): Quality Risk Management
4. ICH Q10: Pharmaceutical Quality System
5. 《药品生产现场检查风险评定指导原则》
6. 《抗体类药品现场检查指南》
7. 《药品共线生产质量风险管理指南》
8. 《无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)》
9. 《药品上市许可持有人委托生产现场检查指南》
10. 《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则(试行)》
11. 《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》
12. 《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》
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导原则(试行)》
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)》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》