

# 药品生产质量管理规范-细胞治疗产品附录

(征求意见稿)

## 第一章 范 围

**第一条【范围】** 本附录所述的细胞治疗产品(以下简称细胞产品)是指人源的活细胞产品,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、器官类产品等。

**第二条【适用范围】** 本附录适用于细胞产品从供者材料的运输、接收、产品生产和检验到成品放行、储存和运输的全过程。

直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料(包括:病毒、质粒、RNA、抗原肽、抗原蛋白、蛋白-RNA复合体等)的生产、检验和放行等过程应符合现行版《药品生产质量管理规范》正文及其相关附录以及本附录的要求。

**第三条【通用要求】** 因细胞产品的供者材料来源于人体,其生产还应当符合国家相关规定,防止引入或传播传染病病原体。

## 第二章 原 则

**第四条【特殊性】** 细胞产品具有以下特殊性：

(一)【供者材料的安全性】 供者材料来源于人体，可能含有传染病病原体；

(二)【生产工艺特点】 供者材料的质量受其来源、类型、特性等因素影响，具有差异性。受其影响，产品生产工艺可能需要根据供者材料的质量差异，并在产品注册批准的范围内进行必要的调整；

(三)【生产批量特点】 受供者材料来源及使用范围的限制，产品生产批量通常较小，生产组织模式相对灵活，生产与临床需求结合更为紧密；

(四)【温度的影响】 温度对供者材料和产品的质量具有更为显著的影响；

(五)【防止污染和交叉污染】 供者材料采集后的生产过程，由于产品为活细胞，容易受到微生物污染或交叉污染，且污染物不易去除；

(六)【防止混淆和差错】 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产品，一旦发生混淆，造成供者材料或细胞与患者之间的不匹配，可能会对患者产生危及生命的严重后果。

**第五条【特殊控制】** 鉴于细胞产品的以上特殊性，企业应当对供者材料采集和产品生产的全过程采取特殊控制措施，至少包括：

(一) 对产品及其从供者材料的接收直至成品储存运输的全过程进行风险评估, 制定相应的风险控制策略, 以保证产品的安全、有效和质量可控;

(二) 建立生物安全管理制度和记录, 具有保证生物安全的设施、设备, 预防和控制产品生产过程中的生物安全风险, 防止引入、传播病原体;

(三) 在供者材料运输、接收及产品生产、储存、运输全过程中监控产品或生产环境的温度及操作时限, 确保在规定的温度和时限内完成相应的操作;

(四) 产品生产全过程应当尤其关注防止微生物污染或交叉污染, 包括载体的生产过程可能对产品带来的交叉污染, 以及不同载体生产过程中可能存在的交叉污染等;

(五) 从供者材料采集到患者使用的全过程中, 产品应当予以正确标识且可追溯, 防止混淆和差错。

### 第三章 人 员

第六条【关键人员资质】 生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应当具有相应的专业知识(微生物学、生物学、免疫学、生物化学、生物制品学等), 并能够在生产、质量管理中履行职责。

第七条【人员安全防护培训】 从事细胞产品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员(包括清洁、维修人员)应当经过

生物安全防护的培训,尤其是预防经供者材料传播传染病病原体的相关知识培训,所有培训内容应符合国家关于生物安全的相关规定。

**第八条【人员活动限制】** 生产期间,未按规定采取有效的去污染措施,从事载体生产的人员不得进入细胞产品的生产区域,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。

#### 第四章 厂房、设施与设备

**第九条【厂房分区设计】** 直接用于细胞产品生产的基因修饰病毒载体应与细胞产品及其他载体或生物材料分别在各自独立的生产区域进行,并配备独立的空调净化系统。

**第十条【含有传染病病原体的供者材料生产厂房要求】** 使用含有传染病病原体的供者材料生产细胞产品时,其生产操作应当在独立的专用生产区域进行,并采用独立的空调净化系统,保持产品暴露于环境的生产区域相对负压。

**第十一条【密闭系统】** 宜采用密闭系统或设备进行细胞产品的生产操作;密闭系统或设备放置环境的洁净度级别可适当降低。

**第十二条【生产操作环境的洁净度级别】** 细胞产品、直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料,其生产操作环境的洁净度级别可参照表格中的示例进行选择。

洁净度级别	细胞产品生产操作示例
-------	------------

B 级背景下的 A 级	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.处于未完全密闭状态下的生产操作和转移;</li> <li>2.无法除菌过滤的溶液、培养基的配制;</li> <li>3.载体除菌过滤后的分装。</li> </ol>
C 级背景下的局部 A 级	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.生产过程中采用注射器对处于密闭状态下的产品和生产用溶液进行取样;</li> <li>2.病毒载体生产用细胞的传代操作;</li> <li>3.可除菌过滤的溶液和培养基的配制;</li> <li>4.载体的除菌过滤。</li> </ol>
C 级	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.采用非密闭系统（如使用透气盖的细胞培养瓶等）在培养箱中培养;</li> <li>2.载体的纯化操作。</li> </ol>
D 级	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.采用密闭管路转移产品、溶液或培养基;</li> <li>2.采用密闭系统或设备进行细胞产品、载体的生产操作（如在隔离器中进行产品的无菌分装）、取样;</li> <li>3.质粒生产用工程菌或病毒载体生产用细胞在密闭罐中的发酵。</li> </ol>

备注：表格中除 D 级以外的生产操作示例，均指在非密闭系统下的操作。

**第十三条【隔离贮存】** 含有传染性疾病病原体的供者材料和相应细胞产品应有单独的隔离区域予以贮存，与其它不含有传染性疾病病原体的供者材料和相应细胞产品的储存区域分开，且采用独立的储存设备，隔离区域和储存设备都应当有明显标识。

**第十四条【检验实验室】** 供者筛查、供者材料和细胞产品检验实验室用于传染病病原体标记检查,或对含有传染病病原体样品进行检测的,应符合国家关于实验室生物安全的相关规定,必要时应当有原位灭活或消毒的设备。

## 第五章 供者筛查与供者材料

**第十五条【供者筛查标准和供者材料质量标准】** 企业应当根据细胞产品注册批准的要求建立供者筛查标准和供者材料的质量标准,并综合考虑微生物的生物安全等级、传染病类别和细胞产品的预定用途等因素进行风险评估,定期回顾其适用性。

**第十六条【医疗机构资格】** 企业应当选择具有合法资质的医疗机构作为供者材料采集和细胞产品使用的机构,并明确双方职责。质量管理部门应当对医疗机构进行质量评估,并会同企业有关部门对医疗机构进行现场质量审计,以确保医疗机构供者筛查、供者材料采集以及产品的使用符合相关要求。

**第十七条【对医疗机构的认可程序】** 企业应当建立对医疗机构进行质量评估和批准的操作规程,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的程序,并明确现场质量审计的内容、周期、审计人员组成及资质。

**第十八条【合格机构名单和质量档案】** 企业质量管理部门应当指定专人负责医疗机构的现场质量审计,确定经认可的合格医疗机构名单,并建立每家医疗机构的质量档案。

**第十九条【质量协议】** 企业应当与经认可的合格医疗机构

签订质量协议。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，供体材料的采集方法、保存条件、质量标准接收规程和产品的使用。

**第二十条【医疗机构资格取消】** 企业应当定期对医疗机构采集供者材料和使用产品的情况进行回顾和评估，一旦发现医疗机构出现不符合操作规程，且可能会对患者造成不利影响的情况，应当及时要求医疗机构采取纠正措施和预防措施，必要时不再纳入合格医疗机构名单。

**第二十一条【采集操作规程】** 企业应当制订供者材料采集、运输、接收的书面要求，详细说明供者材料的采集方法、保存和运输条件以及接收的标准。

**第二十二条【供者材料接收】** 企业对每批接收的供者材料，至少应当检查以下内容：

(一) 来源于合法且经企业评估认可的医疗机构；

(二) 运输过程中的温度和时限监控记录完整，温度和时限符合规定要求；如对供者材料采集后的储存温度有特殊要求，还应有完整的温度监控记录，且符合标准要求。

(三) 包装完整无破损；

(四) 包装标签内容完整，至少含有能够追溯到供者的个体识别码、采集日期和时间、采集量及实施采集的医疗机构名称等信息；如采用计算机化系统的，包装标签应当能追溯到上述信息；

(五) 供者材料采集记录；

(六) 供者筛查的临床检验结果，至少应当有检查特定传染病

病原体标记的结果。

**第二十三条【阳性供者材料】** 已知含有传染病病原体的自体供者材料，企业应当隔离存放，每个包装都有明显标识。

企业不得接收不符合注册标准的异体供者材料。

**第二十四条【质量评价】** 投产使用前，企业应当对每批供者材料进行质量评价，内容至少应当包括：

(一) 确认供者材料来自于合法的且经过企业评估批准的医疗机构及符合筛查标准的供者，并按照第二十一条第(四)款内容核对相关信息；

(二) 运输过程中的温度监控记录完整，温度符合规定要求；如对供者材料采集后的储存温度有特殊要求，还应有完整的温度监控记录，且符合标准要求；

(三) 供者材料从医疗机构采集结束至企业放行用于生产前的储存温度和时限符合规定要求；

(四) 供者材料包装完整，无破损；

(五) 运输、储存过程中出现的偏差已按相关规程进行调查和处理。

**第二十五条【阳性供者材料隔离】** 含有传染病病原体的供者材料在运输、接收、贮存、发放或发运过程中应当与其他供者材料彼此隔离。

## 第六章 物料与产品

**第二十六条【原材料控制】** 细胞产品生产用的生物材料，



如细胞株、工程菌、载体、动物来源的试剂和血清等，企业应当保证其来源合法、安全并符合质量标准，防止引入或传播传染病病原体。

**第二十七条【关键物料】** 企业应当对物料进行风险评估，以确定关键物料（如直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料、细胞因子、生长因子、酶、血清等），关键物料确定应当有记录。对关键物料应开展入厂检验，并考虑特定风险及降低风险的其他措施（如加强质量控制）。

**第二十八条【体外诊断试剂】** 用于特定传染病病原体（HIV、HBV、HCV 及梅毒螺旋体）标记检查的体外诊断试剂及其管理，应采用经国家药品监督管理部门批准的体外诊断试剂。

**第二十九条【运输确认】** 供者材料和细胞产品的运输应当经过确认。

**第三十条【不合格材料处理】** 应当建立安全和有效地处理不合格供者材料、中间产品、成品的操作规程，处理应当有记录。

## 第七章 生产管理

**第三十一条【批的划分】** 细胞产品根据其工艺特点批次可定义为在同一生产周期中，采用相同生产工艺、在同一生产条件下生产的一定数量的质量均一的产品为一批。单一批次所生产出来的所有细胞的总量为该批次生产的批量。

**第三十二条【工艺调整】** 因供者材料固有的质量差异而需对细胞产品的生产工艺参数进行调整的，企业应当在产品注册批

准的范围内进行调整。

**第三十三条【无菌工艺模拟】** 细胞产品、直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料的无菌工艺模拟试验至少应当符合以下要求：

(一) 采用非密闭系统进行无菌生产操作的，无菌工艺模拟试验应当包括所有人工操作的暴露工序；

(二) 采用密闭系统进行无菌生产操作的，无菌工艺模拟试验应当侧重于与密闭系统连接有关的步骤；如有未模拟的无菌生产操作，应当进行风险评估，并书面说明不模拟的合理性；

(三) 需要较长时间完成的无菌生产操作，应当结合风险评估，说明缩短模拟某些操作（如离心、培养）时长的合理性；

(四) 对微生物生长有抑制作用从而可能影响无菌工艺模拟试验结果的无菌生产操作（如冻存），经风险评估后可不包含在培养基模拟试验中；

(五) 同一生产区域有多条相同生产线的，每条生产线在成功通过无菌工艺模拟试验的首次验证后，可采用极值法或矩阵法，或两者联用的方法每班次每半年再进行一次无菌工艺模拟试验。

使用相同设备和工艺步骤生产的不同产品，可采用极值法进行无菌工艺模拟试验，模拟某些生产操作的极端条件；如采用矩阵法进行无菌工艺模拟试验，应当模拟相似工艺步骤的最差条件；采用两者联用方法的，应当书面说明理由及其合理性，模拟应当包括所有的无菌生产操作及最差条件、所有生产用的设备类型。

**第三十四条【工艺验证】** 细胞产品生产工艺应该经过验证，

其工艺验证应当至少符合以下要求：

(一) 采用自体供者材料生产细胞产品的生产工艺有一定的特殊性，其验证所用的供者材料可来源于健康志愿者；如果来源于患者的，可采用同步验证的方式。

(二) 应当根据风险评估考虑实际生产中的最差条件。如同一生产区域有多条相同生产线的，或者同一生产操作间内有多个隔离器或采用密闭系统的，最多可同时进行生产操作的生产线数量，或隔离器、密闭系统的数量，同时还应将生产环境、操作人员及实验室检验能力等影响因素作为最差条件予以考虑，并经过验证。

**第三十五条【载体工艺验证】** 直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料生产工艺应当经过验证，工艺验证至少应包含三个连续的、完整生产工艺的批次。

**第三十六条【生产中污染和交叉污染的防控】** 细胞产品生产过程中应当采取措施尽可能防止污染和交叉污染，控制质量风险，如：

(一) 含有传染病病原体的自体供者材料，在生产、转运过程中不得接触其它不含有传染病病原体的供者材料或细胞产品；

(二) 采用非密闭系统或设备进行生产时，同一生产区域内不得同时生产不同品种的细胞产品，同一生产操作间内不得同时生产相同品种的不同批次细胞产品；

(三) 同一生产操作间内有多个隔离器，应当定期对其进行完整性检查，隔离器不应直接向操作间内排风，且排风不可循环利用。还应采取有效的措施避免物料、产品和废弃物的差错和混淆，

如密封转移、交替操作、定置管理、灭菌与消毒以及单向流传递等；

(四) 同一生产区域内的多个生物安全柜，分布于不同生产操作间，宜采用密闭系统同时进行同一品种不同批次细胞产品的生产；如无法保证全部生产过程的密闭控制，则应充分进行风险评估，并采取有效的措施避免物料、产品和废弃物的差错和混淆，如密封转移、房间压差控制、不得跨越房间操作、人员不得交叉走动、灭菌与消毒以及单向流传递等；

(五) 同一生产区域内采用密闭系统进行同一品种不同批次细胞产品生产的，除细胞培养步骤外应避免在同一生产操作间内同时进行多个相同或不同步骤的生产操作，在完成一个步骤生产操作后应及时进行清场。还应采取有效的措施避免物料、产品和废弃物的差错和混淆，如房间压差控制、人员管控、交替操作、定置管理、灭菌与消毒以及单向流传递等；

(六) 采用密闭系统进行细胞培养，同一生产操作间或同一培养箱内可同时培养和保存不同批次产品，但应当采取有效措施避免混淆；采用非密闭系统进行细胞培养，应对培养箱内不同批次产品进行物理隔离（如采用蜂巢式培养箱）或采用不同生产操作间的独立培养箱，培养箱内应保持一定的洁净度且可以进行消毒或灭菌。还应进行充分的风险评估，采取有效措施以避免交叉污染和混淆；

(七) 密闭系统或设备发生意外开启或泄漏的，应当进行风险评估并采取有效的应急措施。

**第三十七条【微生物污染的处理】** 应当制定监测各生产工序微生物污染的操作规程，并规定所采取的措施，确定消除污染后可恢复正常生产的条件。处理被污染的产品或物料时，应当对生产过程中检出的外源微生物进行鉴定并评估其对产品质量的影响。

应当保存生产中所有微生物污染和处理的记录。

**第三十八条【生产中混淆和差错的防控】** 细胞产品生产过程中应当采取措施尽可能防止混淆和差错，如：

(一) 生产过程中的供者材料和产品都应当有正确的标识，低温保存的产品也应当有标识；

(二) 供者材料和产品的标识信息中应当有可识别供者的具有唯一性的编号（或代码）；

(三) 生产前应当仔细核对供者材料和产品的标识信息，尤其是用于识别供者的具有唯一性的编号（或代码），核对应有记录；

(四) 生产过程中需对产品进行标识的，应当确认所标识信息的正确性，并与供者材料上用于识别供者的具有唯一性的编号（或代码）一致，确认应有记录。

**第三十九条【及时外观检查】** 细胞产品生产用包装容器及其连接容器（如有）应当在使用前和灌装后立即进行外观检查，以确定是否有损坏或污染迹象，外观检查应有记录。

**第四十条【一次性耗材】** 直接接触细胞产品的无菌耗材应当尽可能使用一次性材料。

**第四十一条【中间品转运】** 生产过程中的中间产品和物料

的转运有特殊要求的，如温度、时限等，应当对转运条件有明确的规定，并在转运过程中进行相应的监测或控制，且有相应记录。

第四十二条【废弃物处置】 生产过程中含有传染病病原体的污物、废弃物或可疑污染物品应当原位消毒，完全灭活后方可移出工作区域。处理过程应符合国家危险废物处理的相关规定。

## 第八章 质量管理

第四十三条【留样】 细胞产品的供者材料、关键物料和成品应该按规定留样。特殊情况下，如因供者材料或物料稀缺，产品批量小、有效期短和满足临床必需等，供者材料、物料和细胞产品的留样量、留样包装、保存条件和留样时间可进行如下适当的调整：

### （一）供者材料的留样

自体 and 异体供者材料一般应当保存留样，稀缺的供者材料如需调整留样策略或不保存留样的，应书面说明其合理性。

### （二）物料的留样

关键物料（如直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料、细胞因子、生长因子、酶、血清等）对调查产品可能出现的质量问题至关重要，企业应当在其有效期或货架期内保存留样。

### （三）成品的留样

- 1、成品留样量可以适当减少；
- 2、因满足临床必需，确实无法留样的，应当在批记录中附

有成品的照片，能够清晰体现成品标签的完整信息；

3、需要缩短留样保存时间的，企业应当进行评价并有相应报告；

4、因产品有效期较短，而需要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。如新鲜细胞低温冻存后可能不能作为表征质量的样品，但可作为无菌检查或病毒检测的样品。如成品留样经冷冻保存不能满足预定目的，企业应该考虑采用替代方法（如采用中间产品、分化的细胞的留样替代成品留样）。

5、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。

**第四十四条【产品放行前质量评价】** 细胞产品应按注册标准要求开展检验，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，否则不得放行。

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，企业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。

使用检验完成前投入使用的供者材料生产细胞产品的，放行前的质量评价应当评估供者材料对最终产品质量的影响。

**第四十五条【记录保存】** 细胞产品的批记录应当至少保存至产品有效期后五年。

采用异体供者材料生产的细胞产品，其批记录应当长期保存。

**第四十六条【质量缺陷的处理】** 企业应当建立应急处理规程，当获知细胞产品在运输和使用过程中发现有质量缺陷，如包装袋破损、标签信息错误和脱落，或者产品温度在运输过程中超标，应当立即启动应急处理并展开调查，相关应急处理和调查应当有记录和报告。必要时还应当启动产品召回。

## 第九章 产品追溯系统

**第四十七条【产品追溯系统】** 企业应当建立产品标识和追溯系统，确保在供者材料运输、接收以及产品生产和使用全过程中，来源于不同供者的产品不会发生混淆、差错，确保供者材料或细胞与患者之间的匹配性，且可以追溯。

该系统宜采用经验证的计算机化系统，应当可以实现对产品从供者到患者或从患者到供者的双向追溯，包括从供者材料接收、运输、生产、检验和放行，直至成品运输和使用的全过程。

**第四十八条【唯一供者编号】** 企业应当对每一个供者编制具有唯一性的编号（或代码），用于标识供者材料和产品。

**第四十九条【书面操作规程】** 企业应当建立书面操作规程，规定供者材料和产品在接收、运输、生产、检验、放行、储存、发放过程中正确标识与核对标识信息的操作和记录，确保可识别供者且具有唯一性的编号（或代码）不会发生标识错误或遗漏，确保供者材料或细胞与患者之间的匹配性，且具有可追溯性。

**第五十条【信息交流】** 企业应当与医疗机构建立信息交流机制，及时交流供者材料采集、产品使用以及与产品质量相关的



关键信息等，必要时采取相应的措施。

## 第十章 其他

第五十一条【产品使用指导】 企业应当制定详细的产品使用指导手册。产品在医疗机构使用前需要现场配制的，应当详细描述操作规程，如细胞复苏、稀释清洗的方法，配制的环境，无菌操作要求，产品暂存的温度和时限，转运方式等，必要时可以图片或视频形式说明。

第五十二条【培训】 企业应当对医疗机构人员进行供者材料采集要求和产品使用的培训和考核，培训和考核应当有记录。

## 第十一章 术语

第五十三条【术语】 下列术语含义是：

### (一)供者

指提供用于细胞产品生产用细胞或组织的个体，可以是健康人，也可以是患者。

### (二)供者材料

指从符合筛查标准的供者获得的用于细胞产品生产的细胞或组织等。

### (三)自体细胞产品

指将从患者采集到的细胞经生产加工后再回输到患者体内的细胞产品。

### (四)生产区域

指建筑物内一组特定的用于生产操作的房间,通常配备空调系统(包括通风、温度和必要的湿度调节,以及必要的空气过滤净化)。

#### (五)密闭系统

指为了避免产品或物料暴露于室内环境而设计和操作使用的系统。产品或物料被转入该密闭的系统时,必须以非暴露的方式(例如通过无菌连接器或密闭的转移系统)进行,避免产品或物料暴露于室内环境。如需打开密闭的系统(例如安装过滤器或进行连接),在回到密闭状态或者使用前需要进行消毒或灭菌。