

· 质量管理 ·

肿瘤浸润淋巴细胞产品现场检查关注点分析与要点探讨

马岩松¹, 康鹰¹, 董方¹, 孟淑芳^{2*} (1. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心, 北京 100076; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 **目的:** 旨在结合国内外监管要求及产业实践, 系统分析肿瘤浸润淋巴细胞 (TIL) 产品生产现场检查的核心关注点, 为监管机构和相关企业提供参考。**方法:** 分析 TIL 产品自体来源、个性化制备及活细胞操作的特性, 在此基础上, 围绕 TIL 产品特点与药品生产质量管理规范 (GMP) 现场检查要点, 对生产现场检查的核心关注点进行系统分析, 并针对 TIL 产品的特殊性问题提出合规建议。**结果与结论:** 通过分析 TIL 培养面临起始原材料肿瘤组织异质性高、带菌风险高、生产工艺流程复杂、需要严格的长时间无菌控制等难题, 以及 TIL 产品的 GMP 生产面临比嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞疗法更严格的挑战, 包括无菌控制、工艺稳健性及质量控制等, 系统探讨 TIL 产品生产现场检查在厂房设施与设备、无菌工艺模拟、工艺验证、最大产能验证等关键环节的核心关注点, 并针对肿瘤组织异质性、长周期培养风险等 TIL 特有的问题提出了供者材料管理、无菌工艺模拟、工艺验证策略及质量控制与放行等方面的建议。通过对 TIL 产品特点及其 GMP 生产挑战的分析, 提出对其生产现场检查核心关注点的系统探讨和合规建议, 为提升 TIL 产品质量管理体系提供实践路径, 推动 TIL 治疗产业高质量规范发展。

关键词: 肿瘤浸润淋巴细胞; 现场检查; 无菌工艺模拟; 工艺验证; 最大产能验证; 质量控制; 细胞治疗产品

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2026)03-0274-010
doi: 10.16153/j.1002-7777.2025-08-0005

Analysis and Practical Discussion of the on-site Inspection of Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL) Products

Ma Yansong¹, Kang Ying¹, Dong Fang¹, Meng Shufang^{2*} (1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100076, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract **Objective:** By integrating domestic and international regulatory requirements with industrial practices, this study aims to systematically analyze the core concerns of on-site inspections of TIL products manufacturing, thereby providing practical references for regulatory authorities and relevant enterprises. **Methods:** First, the inherent attributes of TIL products, such as autologous origin, personalized manufacturing workflow, and live-cell manipulation were characterized. Subsequently, by aligning these product-specific features with the core principles of Good Manufacturing Practice (GMP) for on-site inspections, a structured

第一作者: 马岩松 Tel: (010) 68441677; E-mail: mays@cfdi.org.cn

* 通信作者: 孟淑芳 Tel: (010) 53851753; E-mail: mengsf@nifdc.org.cn

analysis of the core concerns of on-site inspections of TIL products manufacturing was conducted. Tailored compliance recommendations were also formulated to address the specific challenges for TIL products.

Results and Conclusion: TIL production faces multiple hurdles, such as high heterogeneity of tumor tissues as the starting raw material, high risk of microbial contamination, complex manufacturing processes, and the necessity for stringent long-term aseptic control. Moreover, GMP-compliant production of TILs faced more rigorous challenges compared to chimeric antigen receptor T (CAR-T) cell therapies, particularly in areas of aseptic control, process robustness, and quality assurance. This study systematically explored the core concerns of on-site inspections of TIL products manufacturing across critical domains, including facility and equipment qualification, aseptic process simulation, process validation, and maximum capacity verification. In response to the specific challenges associated with TIL products—such as tumor tissue heterogeneity and risks associated with long-term culture—recommendations are provided on donor material management, aseptic process simulation, process validation strategies, and quality control and release. Through the analysis of the distinctive attributes of TIL products and the challenges in their GMP-compliant manufacturing, a systematic framework for identifying core inspection priorities and evidence-based compliance recommendations were provided. These insights not only outline a practical pathway for enhancing the quality management systems of TIL products but also support the high-quality and standardized advancement of the TIL cell therapy industry.

Keywords: tumor infiltrating lymphocytes; on-site inspection; aseptic process simulation; process validation; maximum production capacity verification; quality control; cell therapy product

肿瘤浸润淋巴细胞（Tumor-Infiltrating Lymphocytes, TIL）是从患者肿瘤组织中分离出的具有肿瘤特异性杀伤能力的淋巴细胞群体，能够精准地攻击肿瘤细胞，为实体瘤治疗带来新的希望。自史蒂文·罗森伯格^[1]教授首次报道 TIL 疗法治疗黑色素瘤的临床成果以来，TIL 疗法历经 30 余年的发展，在黑色素瘤、宫颈癌、非小细胞肺癌等癌种中展现疗效。2024 年 2 月，美国食品药品监督管理局（FDA）加速批准全球首款 TIL 产品 Lifileucel（Amtagvi[®]），

标志着 TIL 疗法进入产业化阶段^[2]。截至 2025 年 12 月，我国国家药品监督管理局（NMPA）已批准 11 款 TIL 产品的临床试验申请（见表 1），目前已有 3 款进入关键 II 期临床试验阶段，预示我国即将迈入 TIL 产业化阶段。本文基于现行法规与行业实践，结合 TIL 产品的特性，探讨 TIL 产品现场检查的关键关注点，为企业质量管理体系建设和合规生产，以及监管部门的科学决策提供参考。

表 1 NMPA 已批准临床试验申请的 TIL 产品

序号	企业	产品	获批时间	适应证	在研进度
1	苏州沙砾生物科技有限公司	GT101 注射液	2022/4/22	转移或复发的实体瘤	II 期
2	上海君赛生物科技有限公司	自体天然肿瘤浸润淋巴细胞注射液（GC101）	2022/4/24	晚期实体瘤	II 期
3	苏州蓝马医疗技术有限公司	LM103 注射液	2023/7/13	晚期实体瘤	II 期
4	广州智瓴生物医药有限公司	ZLT-001 注射液	2023/1/28	晚期复发或转移性宫颈癌	I 期
5	杭州厚无生物医药科技有限公司 广东天科雅生物医药科技有限公司	HV-101 注射液	2023/1/29	晚期复发或者转移性实体瘤	I 期
6	苏州沙砾生物科技有限公司	GT201 注射液	2023/7/12	复发或者转移性的实体瘤	I 期

续表 1

序号	企业	产品	获批时间	适应证	在研进度
7	北京安韦森生物医药有限公司	ReT01 ACT 注射液	2023/8/1	晚期实体瘤	I 期
8	青岛华赛伯曼医学细胞生物有限公司	HS-IT101 注射液	2023/11/29	晚期实体瘤	I 期
9	武汉翊寿科技有限公司	自体肿瘤浸润淋巴细胞注射液	2023/12/18	肝癌等实体瘤	I 期
10	广州百吉生物制药有限公司	BST02 注射液	2024/1/23	晚期肝癌	I 期
11	上海君赛生物科技有限公司	GC203 TIL 细胞注射液	2024/4/28	晚期实体瘤	I 期

1 TIL 产品概述

TIL 产品来源于患者自身肿瘤组织，通常由手术切除或活检获取。其生产流程主要包括肿瘤组

织采集、肿瘤组织处理、TIL 细胞培养扩增、制剂分装与冻存、质量检测与放行和复苏后回输等环节（见图 1）。

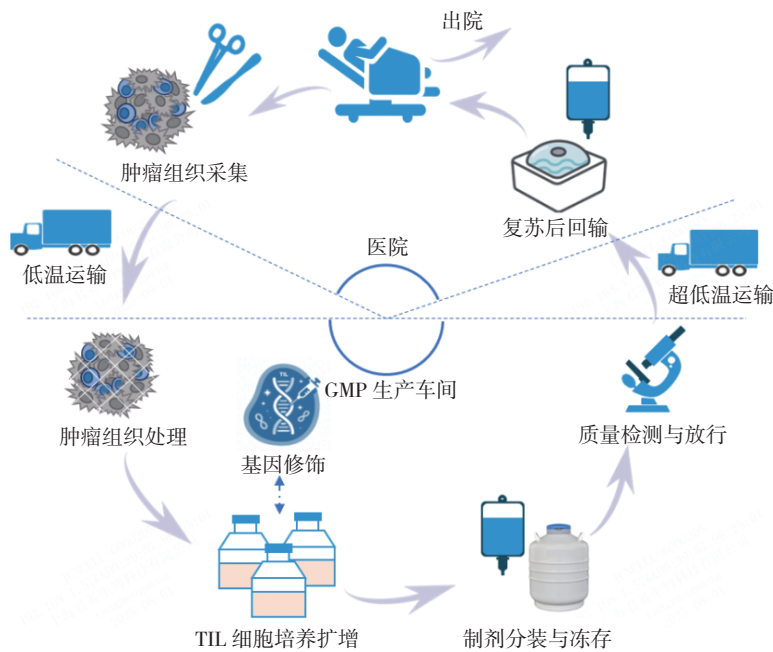


图 1 TIL 产品生产流程图

TIL 包含 CD45+CD3+(T) 细胞和 CD45+CD3-CD56+(NK) 细胞等多种淋巴细胞亚群，其核心优势在于：（1）多克隆识别：TIL 在体内已被肿瘤抗原致敏，具有高度的肿瘤识别能力和杀伤活性，且通过多克隆 T 细胞受体（T-Cell Receptor, TCR）靶向多种肿瘤抗原，可克服实体瘤异质性难题；（2）趋向能力强：TIL 高表达趋化因子受体，可归巢至肿瘤部位发挥杀伤作用，避免全身副反应；（3）安全性高：天然 TIL 人体可耐受剂量高，且脱

靶毒性低。

此外，部分新型 TIL 产品探索基因修饰路径，例如基因编辑敲除免疫检查点分子，或引入细胞因子、趋化因子受体、新抗原特异性 TCR 等，以增强其扩增能力、持久性或抗肿瘤活性。

与自体嵌合抗原受体 T（Chimeric Antigen Receptor T, CAR-T）细胞疗法产品相比，TIL 产品的生产和质控面临着独特挑战（见表 2）。

表 2 TIL 与自体 CAR-T 的核心差异及 GMP 管理挑战

对比维度	自体 CAR-T 产品	TIL 产品	TIL 产品的 GMP 管理挑战
起始物料采集	血液科	外科、肿瘤内科	院端多科室协作，需严格规范取材要求及运输条件
起始物料	外周血单核细胞 (低带菌风险)	肿瘤组织 (高带菌风险)	生物安全柜无法满足无菌控制对环境的要求，需在独立空调系统的操作间内的隔离器中操作，以降低污染或交叉污染风险
起始物料异质性	较低	极高	工艺稳健性存在挑战，不同个体生长趋势差异大，需要在工艺设计空间内动态调整工艺参数，设立应急管理预案，并结合制备情况进行偏差管理
工艺周期	7~10 天	3~4 周	工艺复杂，周期长，染菌风险高，需强化无菌保障措施
效力检测	IFN- γ 分泌、细胞杀伤	IFN- γ 分泌、细胞杀伤	效力检测需要考虑模拟产品在体内的杀伤机制，方法标准化难度大，方法学建立与验证更加复杂
杂质残留	靶抗原明确	没有明确靶抗原	需要对多种肿瘤细胞标志物进行筛查，方法学建立和验证更加复杂
基因修饰 (如适用) 导入 CAR 基因		敲除检查点、导入细胞因子、趋化因子受体等	增加工艺验证、放行检测、长期安全监测等方面的复杂性

(1) 肿瘤组织采集作为生产起始环节，其质量直接影响终产品的安全性与有效性。由于肿瘤组织具有高度异质性，不仅具有个体差异，且同一患者不同部位其肿瘤组织的细胞组成、抗原表达也存在较大差异，个体差异和肿瘤取材部位的差异可能导致 TIL 扩增效率与成分产生较大波动，工艺标准化存在挑战。

(2) 肿瘤组织可能携带多种病原体，例如宫颈癌组织 (HPV 病毒)、肠道肿瘤组织 (肠道菌群) 等，增加了生产过程中微生物污染风险。

(3) TIL 体外培养周期较长 (通常为 3~4 周)，长于 CAR-T 细胞培养周期 (通常为 7~10 天)，进一步加大了无菌保障难度。

(4) 天然 TIL 产品缺乏明确的体外效力检测方法，需建立模拟产品在体内杀伤机制的效力检测 (Potency)，并探索其与临床疗效的相关性。

(5) 肿瘤细胞残留与产品的安全性密切相关，由于 TIL 细胞产品无明确靶抗原，很难用一种肿瘤标记物来标记，因此需建立多种肿瘤标记物联合筛查的检测方法并进行验证。这些特性决定 TIL 细胞产品的生产需采用更为严格的质量管理，现场检查也需关注其特殊性带来的差异化，以更好地保障产品的安全性、有效性和质量可控性，从而为患者的用药安全提供有力保障。

2 GMP 现场检查的基本框架与法规依据

2.1 国内现行 GMP 体系简介

我国现行 GMP 体系以《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》^[3] 为核心。细胞治疗产品需满足 GMP 通则、无菌药品附录^[4]、生物制品附录^[5]，并参考血液制品附录相关内容^[6]，临床试验用样品还应满足临床试验用药品附录的要求^[7]。

国家药品监督管理局食品药品审核查验中心 (CFDI) 于 2022 年发布的《细胞治疗产品生产质量管理指南 (试行)》^[8] 和 2025 年发布的《细胞治疗产品生产检查指南》^[9] 是 TIL 产品现场检查的核心依据。

2.2 国际对细胞治疗产品的 GMP 合规性要求

FDA 依据 21 CFR Part 1271 (HCT/P)^[10] 和 21 CFR Part 211 (cGMP)^[11] 进行细胞治疗产品的监管。欧盟将细胞治疗产品归类为先进治疗药品 (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs)，遵循 EU GMP 指南及附录 1 无菌药品生产 (2022)^[12] 和 Part IV ATMPs 专项要求^[13]。国际药品监查合作计划组织 (PIC/S) 的《GMP 指南，附录 2A：适用于先进治疗医学产品》^[14] 及国际制药工程协会 (ISPE) 的《指南：先进治疗医学产品——自体细胞治疗》^[15] 也提供了重要参考。其核心原则聚焦质量风险控制、无菌与生物安全、可追溯性与记录完

整性和质量管理体系的持续改进。

2.3 GMP 体系下 TIL 产品面临的挑战

现场检查作为 GMP 监管的重要手段,旨在全面评估企业在人员、厂房、设施设备、物料、工艺及记录等方面的合规性。细胞治疗产品具有“过程即产品 (Process is Product)”的特性,其质量属性高度依赖生产过程控制。在无菌保障和工艺稳健性等方面,TIL 产品与其他自体免疫细胞产品具有共同特性,但是在原材料采集和质量控制环节有其特殊性。首先,CAR-T 产品通常从外周血中分离 T 细胞,取材相对便捷,细胞组成相对单一(主要为 T 细胞);而 TIL 产品的起始原材料为实体瘤患者的肿瘤组织,细胞组成复杂(包含肿瘤细胞、基质细胞、免疫细胞等),且不同患者肿瘤组织的异质性极大,因而建立稳健的工艺控制和放行标准,以保持不同批次 TIL 产品的质量和功能的稳定性是个难点。其次,CAR-T 产品的工艺验证可以采用健康人外周血进行模拟,而 TIL 产品需要采用患者的肿瘤组织进行工艺验证,这在临床样本获取和标准化操作方面提出了更高要求。再者,TIL 产品作为多克隆淋巴细胞群体,包含不同表型的 T 细胞和 NK 细胞,其功能性评价需要通过对自体肿瘤细胞的杀伤能力来评估,但是获取足够数量的自体肿瘤细胞进行体外杀伤试验可能非常困难,所以开发能反映体内作用机制和临床疗效的替代性功能检测方法成为关键挑战。因此,除了细胞产品的共性特征外,在现场检查中需重点关注 TIL 产品的特殊性,以保障产品的安全性、有效性和质量可控性。

3 TIL 产品现场检查的核心要点

现场检查作为 GMP 监管的重要手段,旨在评估企业在人员、厂房、设备、物料、工艺、记录等方面的合规情况。根据《细胞治疗产品生产检查指南》,在现场检查中,通常围绕质量管理、厂房与设施设备、物料及产品、生产管理、质量控制、包装和标签、产品追溯系统、供者材料与医疗机构管理等核心要素开展工作。

3.1 质量管理与偏差管理

企业应建立风险导向的全生命周期质量管理体系,完善质量风险管理 (Quality Risk Management, QRM) 机制,定期开展风险管理活动,通过有效的风险管理与偏差管理体系,及时识别、评估并控制生产过程中的潜在风险。风险识别与评估工

具,例如故障模式与影响分析 (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA)、危害分析与关键控制点 (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP) 等,可用于识别和评估 TIL 产品生产全过程中的潜在风险因素,并制定相应的控制措施,将质量风险降低到可接受水平,确保产品的质量和安全。例如使用 FMEA 工具评估组织异质性风险,并在需要时触发再次生产。当出现制备或质量问题时,应通过纠正与预防措施 (Corrective Action and Preventive Action, CAPA) 系统进行调查、分析、纠正,制定与实施系统性的预防措施,以实现质量管理体系的持续改进。偏差分类与处理流程应明确、规范,确保各类偏差能够得到及时、有效的处理,避免对产品质量和患者安全造成影响。此外,TIL 产品所使用的供者材料为肿瘤组织,相比 CAR-T 产品的单采外周血,存在更高的异质性。肿瘤组织的异质性不可避免地会引起生产过程的异常情况,需要关注生产过程中异常情况的处理措施是否合理。

3.2 厂房设施与设备

合理的厂房布局和适宜的设施、设备是确保 TIL 产品质量的基础。厂房应根据生产流程和工艺需求进行合理分区,包括生产区、质量控制区、仓储区、辅助区等,不同区域之间应有明确的分隔和压差控制,以防止污染和交叉污染。

TIL 产品的生产厂房需严格遵循“人流、物流分开,污染区与洁净区分隔”的原则,合理规划肿瘤组织处理区、细胞培养区、制剂制备区等功能区域。其中,肿瘤组织处理环节作为高风险操作,建议设置独立的操作间在隔离器内进行操作,并配备专用空调净化系统。不同带菌风险的组织可以分空间或分时段生产,例如带菌风险高的组织可在具有独立空调系统的区域进行生产,与其他的组织生产区域隔离。

隔离器相较于生物安全柜具有多重优势,国际制药工程协会 (ISPE) 的 ATMP 指南中也推荐在细胞治疗的生产中使用隔离器^[15]。隔离器的密封性与灭菌效果直接影响产品无菌保证水平,需经过严格的验证,核查灭菌程序的有效性、灭菌剂残留验证、密封性测试结果及日常维护记录,以确保在隔离器内进行的细胞操作能够在无菌环境下进行。同时,隔离器内关键操作点的环境监测数据及其趋势分析也是检查重点。

环境监测系统的灵敏度和准确性、暖通空调系统 (Heating, Ventilation and Air Conditioning, HVAC) 系统的温湿度控制、压差梯度设置等也是检查重点。环境监测系统应能够实时监测生产区域的温度、湿度、压差、浮游菌、沉降菌等参数, 浮游菌监测应覆盖关键操作点, 培养皿暴露时间应覆盖最长操作时间, 并及时记录和报警, 以便及时发现和处理潜在的环境风险。HVAC 系统作为维持厂房洁净环境的核心设备, 其运行状况直接影响空气质量, 需定期进行维护、保养和验证, 确保其能够持续稳定地提供符合要求的洁净空气。生产企业应评估 HVAC 系统维护的可接受时间点和时长, 还应具有 HVAC 系统发生意外故障时的应对措施。

3.3 供者材料管理

肿瘤组织的管理应涵盖患者材料的采集、标识、包装、转运、接收、贮存、检验、放行和使用全流程, 避免污染和混淆。需关注以下内容:

(1) 每次采集的肿瘤组织标签上应有唯一性的追溯码;

(2) 采集前应对患者进行传染病病原体筛查, 确认筛查结果符合要求。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, 应优先选择药品监督管理部门批准的产品, 且是首选获批的用于血源筛查的产品。

(3) 肿瘤组织的采集应在具有合法资质、经过审计且签署质量协议的医疗机构实施。企业需要对医疗机构人员进行采集培训和考核, 明确资质要求并提供标准操作规程 (SOP)。肿瘤组织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。采集实施前应确认患者身份信息, 采集结束后应及时标识采集容器, 防止混淆。

(4) 肿瘤组织应在经过验证的保存时限、温度及环境条件下贮存和运输。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。

(5) 肿瘤组织的接收应有交接、信息复核及质量检查流程, 包括运输全程温度、采集容器完整性、运输时限、传染病病原体筛查及检测结果确认等。肿瘤组织可能带菌, 如果在组织保存、生产过程中使用抗生素, 应关注抗生素使用的合理性, 以及能否在生产过程中有效去除。

3.4 物料管理

原材料与辅料的质量控制是保证 TIL 产品质量

的基础, 应对关键原材料和辅料的供应商进行严格审计和评估, 确保其质量和供应的稳定性。对于需要进行二次无菌分装的物料, 需要采取措施确保物料符合预定的质量标准。包装材料应进行容器密封性、完整性验证。中间品和成品包装材料与标签需要满足超低温储存和运输等要求, 且经过评估与验证。物料、中间品和成品的标签, 其黏合剂和油墨对内容物的影响需要评估。

3.5 无菌工艺模拟

无菌工艺模拟 (Aseptic Process Simulation, APS) 是验证 TIL 产品生产过程无菌保证能力的关键手段, 通过模拟实际生产操作, 评估操作人员、设备、环境等因素对无菌状态的影响^[16]。TIL 产品生产过程中的无菌操作环节众多, 例如肿瘤组织的处理、细胞分离、培养、制剂等, 每个环节都可能存在潜在的污染风险, 因此 TIL 产品的 APS 设计需充分考虑其生产特点, 并尽量模拟真实的生产操作持续时间、班次频率和人员操作行为等。

在 APS 的设计中, 应选择合适的培养基并确保培养基接触工艺物料内的所有表面, 以有效检测细菌和真菌的污染风险。同时, 还需关注批次频率是否模拟真实生产时间与班次, 根据生产规模和风险评估确定合理的模拟频次。在检查 APS 时, 重点关注的内容包括模拟范围是否完整, 是否模拟最差条件 (例如最长培养周期、最大并行操作批次、最大人员容量等), 是否包括所有班次人员, 是否覆盖所有关键操作环节 (例如肿瘤组织处理、细胞培养和收获等), 是否考虑极端情况 (例如非常规干预、人员操作失误及特殊情况处置等), 以及培养基的灌装量、容器的密封性等是否符合要求。对于非密闭系统, 需覆盖所有暴露工序; 对于密闭系统, 则侧重工艺中的组件装配以及连接步骤的验证。此外, 需对 APS 结果进行科学评估, 及时发现无菌操作过程中的易污染位点或薄弱环节, 开展彻底调查, 制定并采取有效的 CAPA, 例如加强人员培训、优化操作流程、改进设备设施、制定应急程序等, 以降低实际生产中的污染风险。当设施或工艺发生重大变更时, 需重新启动 APS 并至少连续进行 3 次模拟。

3.6 工艺验证策略

TIL 产品的生产工艺复杂且个性化, 涉及多个关键工艺参数 (Critical Process Parameter, CPP)

和质量属性,因此建立有效的工艺验证策略至关重要。工艺验证应遵循 ICH 和中国 GMP 对细胞产品工艺验证的基本要求,涵盖工艺设计(PD)、工艺性能确认(PPQ)和持续工艺验证(CPV)阶段。其中,PPQ 是确认商业化生产工艺能够持续生产出符合预定质量标准产品的关键阶段。

PPQ 的核心要求包括:(1)使用冻存的肿瘤组织进行工艺验证时,应评估冻存肿瘤组织的代表性;(2)根据前期工艺开发、小试/中试数据、稳定性研究结果、风险评估以及产品特性,科学设定合理的可接受标准,不仅包括最终放行标准,还应包括关键中间步骤的中间控制标准;(3)采用至少连续 3 批生产进行验证,应尽可能覆盖更多患者人群特征、肿瘤组织来源部位以及预期的最差条件(例如最小肿瘤组织量、最长运输时间)等;(4)对 PPQ 批次的生产过程进行比常规生产更密集的监控和取样,严格控制和记录 CPP(例如培养时间、培养环境参数、关键物料添加量及时间等),检测关键中间步骤和终产品的关键质量属性(CQA)(例如细胞活性、纯度、数量、安全性、有效性指标等),收集培养过程的动态数据(例如细胞增殖曲线等),以分析工艺稳定性和批间/批内一致性;(5)PPQ 期间出现的任何超标/超趋势(OOS/OOT)应得到彻底调查,应用统计过程控制(SPC)方法监控 PPQ 批次中 CPP 和 CQA 的趋势,识别变异是随机波动还是存在特殊原因,分析个体差异与工艺本身变异的影响;(6)完成 PPQ 后,需撰写详尽的报告,内容包括方案、执行情况、所有数据、统计分析结果、偏差处理、对可接受标准的符合性评估、结论以及对未来工艺验证(CPV)的建议。

CPV 阶段通过对商业化规模生产批次数据的持续收集和趋势分析,确认工艺处于受控状态。应特别关注个体差异对关键工艺步骤的影响趋势,定期进行产品质量回顾,评估工艺的持续稳定性。

3.7 最大产能验证

最大产能验证是评估 TIL 产品生产体系在极限条件下的运行能力和产品质量稳定性的关键环节。由于 TIL 产品的生产受到多种因素的限制,例如洁净区空间、操作人员数量、设备处理能力、物料供应、检测通量等,因此在进行最大产能验证时,需进行全面分析和评估。初次产能验证可采用代表性

批次测试,重点考察设备运行效率、人员操作负荷及物料供应能力。最大产能验证可采用时间压力测试(连续生产多批次)、多批次并行模拟(在有限洁净区内同时作业,评估设施设备共用影响)、物料供应极限测试等方法,模拟在极端生产负荷下的生产过程,以考察环境、设备、人员、物料、检测仪器等各方面在极限条件下的运行与应对能力。

在现场检查时,应重点关注企业是否对极限条件下的产品质量稳定性进行充分评估,产品是否符合预定的质量标准;是否考虑人员疲劳对操作质量的影响,是否考虑不同时间段作业对人员操作的影响,是否采取相应的措施来确保人员操作的规范性和准确性;是否有完善的应急预案和风险控制措施(例如备用隔离器切换等),以应对突发的生产情况和质量问题;是否基于质量风险评估和清洁验证确认分析共线生产的可行性,避免污染和交叉污染。

3.8 质量控制与放行

严格的质量控制与放行标准是 TIL 产品安全有效的保证。需关注中间品与成品放行控制是否严格按照预定的质量标准和检验方法规范进行,检测方法是否经过验证和确认,以及不合格品是否被定义,是否得到有效隔离并按照规定进行处理。由于肿瘤患者对 TIL 产品的急需性,TIL 产品通常采取输注放行和最终放行两步放行策略,因此需要重点关注快速无菌检测方法和 qPCR 支原体检测法的方法验证和替代性研究是否充分,最终放行需要基于药典方法进行放行。由于 TIL 产品来源于患者的肿瘤组织,因此 TIL 产品的肿瘤细胞残留检测是确保产品安全性和有效性的关键环节,需要考虑采用高特异性、高灵敏度的检测方法完成方法学验证,关注质控样本的代表性以及对照品的设置,并结合关键临床批次质控情况制定合理的限度。对于效力检测,建立细胞杀伤体外检测方法,模拟产品在体内的杀伤机制,关注模拟肿瘤的细胞系来源是否明确、建库是否有完整记录且符合 GMP 要求,其生物学特性、功能性、均一性和稳定性是否得到确认,是否有成品效力检测与临床疗效的关联性分析。

严谨的 OOS/OOT 调查机制是应对质量偏差的重要手段,当出现生产过程参数、中间品或成品的检验结果超标或超趋势情况时,应及时启动调查程

序, 全面分析原因, 采取 CAPA, 以防再次发生类似问题。需要关注是否设置有效的风险管控措施。此外, 产品质量需要进行定期回顾, 分析不同医疗机构来源的患者肿瘤组织质量趋势, 以及对 TIL 产品质量和疗效的影响。

3.9 产品追溯系统

完善的追溯系统是确保 TIL 产品安全有效、质量可控的重要保障。经验证的电子记录审计追踪功能可对生产过程中的各项操作和数据进行实时记录和追溯, 确保数据的真实性和完整性。同时, 仪器权限分级管理可防止未经授权的人员对仪器设备进行操作和修改, 保障生产和检测数据的可靠性。

在检查追溯系统时, 需关注电子审计追踪功能是否覆盖所有关键操作环节, 是否覆盖从院端肿瘤组织采集到成品放行后院端回输的全流程, 是否能够清晰地记录肿瘤组织来源信息、操作人员、关键物料批次信息、操作时间等信息, 组织来源信息是否可与医院手术记录双向追溯; 仪器权限分级设置是否与人员岗位和职责相匹配等。

3.10 其他

人员方面, 从事 TIL 产品生产的操作人员需要具备良好的无菌操作能力, 成功完成无菌工艺模拟试验。在生产区工作的人员应接受生物安全和防护相关培训。样品留样与稳定性研究对于产品的有效期确定和质量稳定性评估具有重要意义, 企业应按照规定制定合理的方案, 并进行样品留样和稳定性研究, 以提供产品的有效期支持。自动化设备和软件系统的验证是确保其生产过程中正常运行以及数据准确性的关键环节, 应按照相关要求对自动化设备和软件系统进行确认和验证, 确保其符合预定用途和质量要求。清洁验证是防止交叉污染的重要措施, 企业应建立完善的清洁验证方案, 对直接接触产品的设备、设施、容器等进行清洁验证, 确保清洁方法的有效性和可靠性, 并注意消毒剂对微生物的消毒效力的确认, 以及消毒剂的残留和影响。

对于基因修饰的 TIL 产品, 需进行安全性评估(例如插入突变、脱靶效应、载体或编辑工具残留检测); 使用的病毒载体、非病毒载体或基因编辑工具, 其生产、检验和放行等过程需遵循 GMP 及其相关附录的要求; 对基因修饰步骤需进行充分的工艺开发、表征和验证, 特别关注修饰效率、细

胞活性和功能的一致性; 除常规放行检测外, 需增加基因修饰相关检测(例如修饰效率、载体/编辑工具残留、功能改变等), 以及复制型逆转录病毒/复制型慢病毒(Replication-Competent Lentivirus/Replication-Competent Retrovirus, RCL/RCR)检测、脱靶效应评估(如适用); 对长期安全性和潜在风险需有更严密的风险管理计划。

4 FDA 对 Amtagvi 的现场检查经验借鉴

FDA 对全球首款 TIL 产品 Amtagvi 的审评经验显示^[17-18], 其 Iovance 细胞治疗中心(Iovance Cell Therapy Center, iCTC)生产基地的生产、放行检测、包装和贴标全流程检查结论为无需采取行动(NAI), 合同生产商的部分生产环节检查虽因无菌操作人员资质缺陷收到 483 表 1 份, 但是整改后评估为自愿行动指示(VAI), 某原材料供应商例行检查亦为 NAI。值得注意的是, 最终产品冷冻袋的容器密封性测试(CCIT)因未使用适当阳性对照导致灵敏度验证不足, 被要求作为上市后承诺(PMC)解决。

借鉴此经验, 我国 TIL 产品生产企业需完善全流程质量管理体系, 着力提升动态管控能力以应对个体化产品的标准化挑战, 并强化供应链管理和合同生产商(CMO)管理。同时, 建议监管部门采用风险导向型检查原则——对高变异环节(例如肿瘤组织处理)侧重过程控制规范性, 对成熟环节(例如冻存)侧重数据一致性核查, 在确保产品安全有效、质量可控的前提下, 对非核心缺陷灵活运用 PMC 策略。

5 提升 TIL 产品 GMP 合规性的建议与展望

加强人员培训是提升 TIL 产品 GMP 合规性的关键要素。企业应制定完善的培训体系, 对生产、质量控制、质量保证等各个环节的人员进行系统的专项培训, 强化全员质量意识。企业可引入数字化系统与自动化系统, 实现生产过程的信息化管理、数据的实时采集和分析等功能。通过数字化系统的建设, 还可为产品质量的持续改进提供支持。TIL 行业内应加强交流与合作, 共同制定和完善 TIL 产品的生产、质量控制、临床应用等方面的行业标准和技术规范, 促进 TIL 产业健康发展。

随着细胞治疗技术的创新和发展, TIL 产品的监管要求和技术要求也将不断更新和完善。同时, 随着新技术、新方法的应用, 例如基因编辑技术、

细胞培养新技术、智能制造技术、实时监测技术、人工智能辅助技术等, TIL 产品的生产质量管理水平也将向智能化、标准化方向发展, 为肿瘤患者提供更加安全、有效、质量可控的治疗选择。

6 结论

TIL 产品作为一种具有潜力的实体肿瘤免疫治疗手段, 其生产过程具有专业性强、技术要求高、操作复杂等特点。本文从质量管理、厂房与设施设备、供者材料的管理、物料管理、无菌工艺模拟、工艺验证、最大产能验证、质量控制与放行、产品追溯系统等多个维度出发, 对基于风险的生产现场检查关注点进行针对性的分析和探讨, 有助于更加全面地了解 TIL 产品生产质量管理的关键环节和风险点, 为企业加强质量管理、提高 GMP 合规性提供参考。

随着我国 TIL 产品陆续进入关键临床阶段, 强化全链条的合规性将为我国 TIL 疗法产业化的高质量发展奠定坚实基础。企业应加强质量管理的主体责任意识, 持续完善质量管理体系, 确保产品的安全性、有效性和质量可控性, 为患者带来更多治疗选择和获益希望。

参考文献:

- [1] Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM, et al. Use of Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2 in the Immunotherapy of Patients with Metastatic Melanoma: A Preliminary Report [J]. N Engl J Med, 1988, 319(25): 1676-80.
- [2] Food and Drug Administration. FDA Approves First Cellular Therapy to Treat Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma [EB/OL]. (2024-02-16) [2025-07-01]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-unresectable-or-metastatic-melanoma>.
- [3] 卫生部. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) [EB/OL]. (2011-01-17) [2025-07-01]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2011/content_1907093.htm.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) 无菌药品附录 [EB/OL]. (2011-02-24) [2025-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20110224164501312.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) 生物制品附录 [EB/OL]. (2020-04-23) [2025-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426172601351.html>.
- [6] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) 血液制品附录 [EB/OL]. (2024-06-04) [2025-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20240611171530189.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订) 临床试验用药品附录 [EB/OL]. (2022-05-27) [2025-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20220527182006196.html>.
- [8] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产质量管理指南 (试行) [EB/OL]. (2022-10-31) [2025-07-01]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/14938.html>.
- [9] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产检查指南 [EB/OL]. (2025-01-13) [2025-07-01]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/16292.html>.
- [10] Food and Drug Administration. 21 CFR Part 1271 – Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue – Based Products [EB/OL]. (2001-01-19) [2025-07-01]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-L/part-1271>.
- [11] Food and Drug Administration. 21 CFR Part 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals [EB/OL]. (1978-09-29) [2025-07-01]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-C/part-211>.
- [12] European Medicines Agency. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products [EB/OL]. (2022-08-22) [2025-07-01]. https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf.
- [13] European Medicines Agency. EU GMP Part IV: Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products [EB/OL]. (2017-11-22) [2025-07-01]. https://health.ec.europa.eu/document/download/ad33d9dd-03f0-4bef-af53-21308ce2187d_en?filename=2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps.pdf.
- [14] PIC/S. Annex 2A: Manufacture of Advanced Therapy Medicinal Products for Human Use (ATMP) [EB/OL]. (2023-08-25) [2025-07-01]. <https://picscheme.org/>

- docview/8881.
- [15] The International Society for Pharmaceutical Engineering. GUIDE:Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)-Autologous Cell Therapy[EB/OL]. (2021-12-09)[2025-07-01]. <https://ispe.org/publications/guidance-documents/guide-atmps-autologous-cell-therapy>.
- [16] 国家药品监督管理局. 无菌工艺模拟试验指南(无菌制剂)[EB/OL]. (2018-09-11)[2025-07-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180911170301439.html>.
- [17] Food and Drug Administration. February 15, 2024 Summary Basis for Regulatory Action – AMTAGVI [EB/OL]. (2024-02-15)[2025-07-01]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/amtagvi>.
- [18] Food and Drug Administration. Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents – AMTAGVI. CBER CMC BLA Review Memo – AMTAGVI [EB/OL]. (2024-02-15)[2025-07-01]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/amtagvi>.

(收稿日期 2025 年 8 月 7 日 编辑 郑丽娥)