ICS 07.080
CCS A 40

中华人民共和国国家标准

GB/T 47528—2026/ISO 20399:2022

生物技术　细胞治疗产品和基因治疗产品生产过程中存在的辅助材料

Biotechnology—Ancillary materials present during the production of cellular therapeutic products and gene therapy products

（ISO 20399:2022，IDT）

2026-04-30 发布　　2026-11-01 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会　发布

目　　次

前言 …… Ⅲ
引言 …… Ⅳ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 1
4　缩略语 …… 3
5　策略 …… 4
5.1　辅助材料的核心理念 …… 4
5.2　辅助材料相关责任 …… 4
5.3　辅助材料的合格性鉴定 …… 5
5.4　辅助材料的动物源性成分 …… 6
5.4.1　通则 …… 6
5.4.2　使用动物源性成分时的关键考虑因素 …… 6
5.4.3　病毒灭活 …… 6
6　含生物材料的辅助材料的评估标准和风险缓解措施 …… 7
6.1　辅助材料选择的评估标准 …… 7
6.2　风险缓解 …… 8
6.2.1　科学方法 …… 8
6.2.2　供应商审计和问卷调查 …… 9
6.2.3　风险评估 …… 9
7　辅助材料特性和质量属性 …… 9
7.1　辅助材料成分、特性和纯度 …… 9
7.1.1　通则 …… 9
7.1.2　成分的鉴别和含量 …… 9
7.1.3　纯度和杂质 …… 10
7.1.4　含有专有成分的辅助材料的批次间一致性 …… 10
7.2　辅助材料储存和稳定性 …… 10
7.2.1　通则 …… 10
7.2.2　辅助材料稳定性和储存条件 …… 10
8　辅助材料生产和生物安全 …… 11
8.1　质量管理体系 …… 11
8.2　生产工艺 …… 11
8.3　容器和密封系统 …… 12

8.4 动物源和人源性成分 …… 12
8.5 对细胞和人类的安全性 …… 12
9 辅助材料性能 …… 13
9.1 通则 …… 13
9.2 质量和测试 …… 13
9.3 资格确认活动 …… 13
9.4 性能检测 …… 14
9.5 性能检测结果 …… 14
10 辅助材料文档 …… 14
10.1 通则 …… 14
10.2 报告要求 …… 14
10.3 分析证书 …… 15
10.4 其他证书 …… 16
10.4.1 原产地证书 …… 16
10.4.2 合规证书 …… 16
10.4.3 辐照证书 …… 16
11 管理要素变更 …… 16
11.1 要素变更的影响 …… 16
11.2 管理要素变更的措施 …… 16
附录 A（资料性） 辅助材料决策图 …… 18
附录 B（资料性） 从辅助材料供应商到辅助材料用户的工作流程示例 …… 20
附录 C（资料性） 关于辅助材料及其生产原料的信息 …… 21
附录 D（资料性） 辅助材料的表征考量 …… 23
附录 E（资料性） 用于细胞治疗产品生产的生物材料质量声明 …… 24
参考文献 …… 25

前　言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则　第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件等同采用ISO 20399:2022《生物技术　细胞治疗产品和基因治疗产品生产过程中存在的辅助材料》。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由全国生物过程标准化工作组(SAC/SWG 36)提出并归口。

本文件起草单位：中国标准化研究院、北京华龛生物科技有限公司、山西锦波生物医药股份有限公司、苏州华辰生物科技有限公司、北京百普赛斯生物科技股份有限公司、天津全和诚科技有限责任公司、北京干细胞与再生医学研究院、青岛奥克生物开发有限公司、深圳瑞吉生物科技有限公司、常州南京大学高新技术研究院、珠海恺瑞生物科技有限公司、首玺(广州)医疗科技有限责任公司、珠海贝索细胞科学技术有限公司、湖南丰晖生物科技有限公司。

本文件主要起草人：赵琳、刘伟、云振宇、吴希、张晓波、吴琦、赵同标、王宇彤、王建、王甜甜、孙振华、鄢晓君、张天赋、石晓娟、范毓慧、刘茜、朱艳泽、宋艳民、周经经、吴利霞、武芝、徐连强、华子春、武军、胡鹏男、孔伟圣、蓝欣、许澎。

引　言

辅助材料是指在细胞处理过程中与细胞治疗产品接触，但不作为最终产品成分的材料。辅助材料决策图见附录A。

辅助材料可能是由多种成分组成的复杂混合物。辅助材料包括盐类、缓冲液、培养基、补充剂(如生长因子)、酶和用于免疫纯化的抗体等。对于多种材料组成的物质(如培养基)，所有成分都是辅助材料。批次之间的成分差异可能会影响生产具有特定质量属性且质量稳定的细胞和基因治疗产品的能力。

因此，辅助材料可能对细胞和基因治疗产品的安全性和有效性产生影响。辅助材料的适当控制需基于风险评估的方法来确定。

本文件明确了辅助材料的定义。

本文件向辅助材料供应商及用户提供了建议与要求，旨在确保辅助材料生产的一致性及其性能的可靠性。本文件还详述了可获取并提供给用户的信息，以证明辅助材料在鉴别、纯度、储存与稳定性、可追溯性、生物安全及性能方面的批次间一致性。此外，本文件还提供了建议和要求，以确保辅助材料的质量能够支持生产安全有效的最终产品。

目前，许多标准和指导文件规定了细胞和基因治疗产品的正确处理流程，以确保其安全性和有效性。然而，这些标准仅与辅助材料间接地相关。本文件独立于规范细胞处理要求的标准，专门针对辅助材料相关问题，并明确了辅助材料供应商和用户的期望。

生物技术　细胞治疗产品和基因治疗产品
生产过程中存在的辅助材料

1　范围

本文件规定了对辅助材料供应商和用户的要求并提供了相关指导，以提升用于生产人类细胞治疗产品和基因治疗产品的生物（人类和动物）来源和化学来源的辅助材料的一致性和质量。

本文件适用于在细胞处理过程中与活性物质接触且不作为最终细胞和基因治疗产品成分的材料。

示例 1：试剂、抗凝剂、细胞因子、生长因子、酶、抗体、血清（人血清或牛血清）、缓冲溶液、培养基、培养皿（涂有生物材料）、微珠（包被有生物材料）、冷冻保护剂（用于冷冻保存的试剂）、活化剂/试剂、非哺乳动物细胞（如昆虫细胞、细菌细胞）、质粒、病毒载体。

本文件不适用于非细胞处理用途的材料、不与活性物质接触的材料或作为最终细胞和基因治疗产品成分的材料。

示例 2：作为细胞治疗产品的起始材料、中间体或最终形式的细胞、饲养层细胞、生物处理后使用的添加剂、支架、非生物消耗品（例如微珠、培养皿、组织培养瓶、袋子、管子、移液器、针头）、与细胞或组织接触的塑料器皿、装置、仪器。

决策图见附录 A。

2　规范性引用文件

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

ISO 8601-1　日期和时间　信息交换表示法　第 1 部分：基本规则（Date and time—Representations for information interchange—Part 1：Basic rules）

注：GB/T 7408.1—2023　日期和时间　信息交换表示法　第 1 部分：基本原则（ISO 8601-1:2019，IDT）

3　术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护的用于标准化的术语数据库网址如下：

——ISO 在线浏览平台：https://www.iso.org/obp

——IEC 电工百科：https://www.electropedia.org/

3.1

活性物质　active substance

具有生物活性的物质，用于细胞治疗产品（3.9）的预期用途。

3.2

辅助材料　ancillary materia；AM

在细胞加工过程中与细胞治疗产品（3.9）接触的材料，但不成为最终产品配方的一部分，不包括支架、非生物消耗品和塑料制品。

注 1：由于辅助材料在细胞加工过程中与细胞治疗产品接触，因此辅助材料对细胞治疗产品的质量和安全至关重要。

注 2：附录 A 的决策图说明了某种材料是否在本文件适用范围内。

3.3

辅助材料杂质　ancillary material impurity

辅助材料(3.2)中存在的任何非所需的实体成分。

3.4

辅助材料供应商　ancillary material supplier

为辅助材料用户(3.5)生产或供应(或两者兼有)辅助材料(3.2)的实体。

3.5

辅助材料用户　ancillary material user

使用辅助材料(3.2)并对细胞治疗产品(3.9)进行细胞处理的实体。

3.6

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

不含动物或人类来源材料。

注 1：对不含动物或人类来源材料类型进行定义为用户对辅助材料(3.2)的风险评估(3.13)提供了必要的信息。

注 2：在某些情况下，不含动物或人类来源材料被描述为“无动物来源 (AOF)”。

注 3：在不含动物或人类来源材料的情况下，通常使用术语“无异源物”。

3.7

生物材料　biological material

任何源自有机体(如人类、动物、植物、微生物或非动物或植物的多细胞生物)的物质或部分物质(例如褐藻、真菌)。

[来源：ISO 20387:2018，3.7，有修改]

3.8

生物安全　biosafety

生物安全实践和控制，可降低生物材料(3.7)意外暴露或释放的风险。

注：本定义包括意外暴露，例如，接触病原体和毒素，或其意外释放并作为生物安全风险。

[来源：ISO 35001:2019，3.22，有修改]

3.9

细胞治疗产品　cellular therapeutic product

含有细胞作为活性物质(3.1)的产品，用于细胞治疗或基因治疗。

示例：细胞和基因治疗产品、组织工程产品、药物产品。

注 1：由细胞生产的用于基因治疗的产品包括在细胞治疗产品的定义中，因为细胞不一定是所有基因治疗的活性物质。

注 2：重组蛋白不包含在细胞治疗产品的定义中。

3.10

监管链　chain of custody

对材料在流程的每个步骤中的流动进行负责或控制。

注：监管链是辅助材料(3.2)从辅助材料生产到最终辅助材料用户(3.5)的不间断路径。它涵盖了到辅助材料用户期间的控制、分配和物流。

3.11

化学成分明确的组分　chemically defined component

其化学结构在分子水平上被确定的物质。

3.12

分析证书　certificate of analysis;CoA

证明辅助材料(3.2)已进行了指定的测试并取得指定结果的文件。

注 1：一份分析证书通常包含对某个批次的辅助材料进行测试所获得的实际结果，作为质量控制的一部分。

注 2：分析证书通常代表辅助材料供应商(3.4)和辅助材料用户(3.5)之间的协议。

3.13

风险评估　risk assessment

涵盖了风险识别、风险分析和风险评估的综合流程。

3.14

风险管理　risk management

指导和控制机构风险的一系列协调的活动。

3.15

保质期　shelf life

在规定条件下储存时，辅助材料(3.2)预期符合规格(3.16)的期限。

3.16

规格　specification

为证明其适用于预期用途而需满足的检测项目清单、分析方法参考资料及相应的合格判定标准。

3.17

稳定性　stability

在规定的存储条件下，材料在限定时间内维持其特定属性值于设定界限内的特质。

[来源：ISO Guide 30:2015，2.1.15，有修改]

3.18

可追溯性　traceability

追溯客体的历史、应用情况或所处位置的能力。

注 1：在考虑产品或服务时，可追溯性可涉及：

——原材料和零部件的来源；

——加工的历史；

——产品或服务交付后的分布和所处位置。

注 2：在计量学领域，采用 ISO/IEC Guide 99 中的定义。

[来源：GB/T 19000—2016，3.6.13]

3.19

用户需求规格书　user requirement specification；URS

基于辅助材料用户(3.5)在制备目标细胞治疗产品(3.9)及基因治疗产品时的需求，来规定辅助材料(3.2)的规格(3.16)文件。

4　缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ADCF	无动物源性成分 (animal-derived component free)
AM	辅助材料 (ancillary material)
AOF	无动物源性 (animal origin free)
BSE	牛海绵状脑病 (bovine spongiform encephalopathy)
CoA	分析证书 (certificate of analysis)
CoC	合规证书 (certificate of compliance)
CoI	辐照证书 (certificate of irradiation)
CoO	原产地证书 (certificate of origin)
EDQM CEP	欧洲药品质量和医疗保健局适用性证书 (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare certificate of suitability)
GMP	药品生产质量管理规范 (good manufacturing practice)
ICH	人类用药品技术要求国际协调会 (International Council for Harmonization of Technical for Pharmaceuticals for Human Use)

QC	质量控制（quality control）
QMS	质量管理体系（quality management system）
RP-HPLC	反相高效液相色谱法（reverse phase high performance liquid chromatography）
SDS	安全数据表（safety data sheet）
SDS-PAGE	十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfate poly acrylamide gel electrophoresis）
TSE	传染性海绵状脑病（transmissible spongiform encephalopathy）
USP	美国药典（United States Pharmacopeia）

5 策略

5.1 辅助材料的核心理念

每种细胞治疗产品对应的辅助材料由细胞治疗产品的生产工艺和最终形态决定（见附录 A）。

辅助材料用户有责任在其操作流程中确保辅助材料的合规性，并执行相应的监督措施。监督等级宜与特定辅助材料引发的风险水平相匹配，涵盖其原产地、生产及供应链的完整性。采用风险驱动的方法对辅助材料进行选择与验证是十分必要的。

辅助材料对细胞治疗产品的质量属性产生显著影响：

a) 辅助材料在细胞生产中扮演关键角色，其品质与一致性对细胞治疗产品的生产至关重要；

b) 细胞治疗产品的辅助材料的安全性与监管链的完整性对细胞治疗产品的质量属性起着决定性作用。

辅助材料用户评估和控制辅助材料对细胞治疗产品质量属性影响的相关活动是基于：

——辅助材料供应商提供的信息；

——辅助材料用户或辅助材料供应商（或双方）从辅助材料性能测试、质量检测或细胞治疗产品生产过程中获得的数据；

——已公布的标准或经同行评审的科学方法（或等效方法）。

5.2 辅助材料相关责任

附录 B 详细描绘了辅助材料从供应商向用户流转的典型工作流程。

辅助材料用户和供应商可以通过该工作流程，就应用于细胞治疗产品的辅助材料规格达成共识。

一般工作流程旨在明确辅助材料用户与供应商在使用辅助材料生产细胞治疗产品的过程中各自的责任领域。

表 1 提供了关于主导这些活动的责任归属及负责方的推荐方案。

注：辅助材料用户与供应商之间协作且透明的关系是非常重要的。众多责任是双方共同努力的结果。这些活动因供应商与用户之间的良好关系而获益。如果缺乏这种关系，则可能会给用户带来额外风险，例如供应商技术支持的缺失。尽管如此，这些活动的责任分配需依据具体情况进行确定。

表 1 主导本次活动的职责和责任方建议

活动	负责方	参考更多信息
提供充分的文件证据，证明辅助材料是安全的，不会传播源自动物的疾病，例如牛海绵状脑病（BSE）或传染性海绵状脑病（TSE）	辅助材料供应商	6.1（表 2）、6.2.1（表 3）、8.4 第 3 段、附录 C、附录 E
如适用，准备并提交辅助材料的主文件	辅助材料供应商	7.1.4 第 3 段、附录 C
对辅助材料进行稳定性分析	辅助材料供应商	7.2.2

表 1　主导本次活动的职责和责任方建议（续）

活动	负责方	参考更多信息
及时通知辅助材料用户任何可能或已知的变更，尤其是那些可能影响辅助材料质量或适用性的变更，例如涉及质量协议的变动	辅助材料供应商	8.1 第 1 段、第 11 章
详尽评估辅助材料容器封闭系统的安全性与适用性	辅助材料供应商	8.3
提供辅助材料分析证书(CoA)、原产地证书(CoO)、安全数据表(SDS)等必要文件	辅助材料供应商	10.2 第 2 段和第 4 段、10.3、10.4.1
执行辅助材料的特性测试，创建包含身份、纯度、功能性、病毒污染风险及动物源性成分在内的规格文件	辅助材料供应商和辅助材料用户	6.1(表 2)、6.2.1(表 3)、6.2.2 第 1 段、第 7 章、8.4、8.5、第 9 章、10.3、附录 C、附录 D
落实质量和供应协议的各项要求	辅助材料供应商和辅助材料用户	9.3 第 6 段、10.2 第 2 段、11.2、附录 C
向辅助材料供应商提供用户需求规范	辅助材料用户	附录 B
辅助材料供应商需执行基于风险的资格审查流程，包括初步筛选、现场审计、正式批准、持续监控	辅助材料用户	5.3、第 6 章、8.4 注、9.2、9.3、附录 E
确定是否需要进行生物相容性、生物分布、细胞毒性或外来因子测试(或者如适用，可从辅助材料供应商处获得测试结果)	辅助材料用户	5.4、6.1(表 2)、8.2 第 2 段和第 3 段、10.3、附录 D
根据辅助材料供应商提供的信息或与其供应商合作，对辅助材料的使用进行风险评估，如故障模式和影响分析	辅助材料用户	5.4.2、6.2.3、8.4 第 1 段、9.3 第 5 段、附录 E
为辅助材料设立替代供应商的保证体系与计划	辅助材料用户	5.4.2 第 2 段、6.1(表 2)、11.2
验证辅助材料在预期应用中的性能	辅助材料用户	6.1(表 2)、6.2.1(表 3)、第 9 章、10.2、10.3、附录 D
确认分析证书上对细胞产物至关重要的测试结果，如功能性检测	辅助材料用户	6.1(表 2)、6.2.2 第 7 段、9.3 第 6 段、10.3、附录 C、附录 D
评估辅助材料批次间差异对最终细胞产品的影响	辅助材料用户	7.1.4、第 11 章
建立并实施辅助材料使用资格计划	辅助材料用户	9.3 第 6 段

5.3　辅助材料的合格性鉴定

辅助材料的鉴定包括：

a)　评估辅助材料的理化特性，包括其特性和材料属性(如特征、纯度、稳定性、功能及性能)；

b)　审查所有辅助材料的完整文档，涵盖成分、质量或等级、每种成分的来源、浓度和纯度的详细信息；

注 1：每种成分的组成和浓度能视为专有成分。建议参照药物主文件(DMF)。

注 2：有关生产细胞治疗产品时使用的生物材料质量声明的示例见附录 E。

c)　验证辅助材料在预期的细胞生产过程中的批次间一致性，特别是其特征和性能；

d)　确保达到适当的生物安全水平，避免引入任何可能对治疗效果造成不利影响，或直接、间接对患者造成伤害的有害物质；

e)　引入生物和非生物因子的致病或毒性污染的风险；相关指标，如检测限(LOD)或允差限(LOT)，应在可行的情况下确定和验证；

f)　辅助材料在提供预期效果方面的一致性和稳健性；辅助材料应在其供应商所选定的、与其预期

用途相适配的模型细胞生产工艺中，发挥其预期功能；

g) 随附文件：辅助材料供应商应提供足够的文件，以传达辅助材料的信息，以便辅助材料用户确保其细胞治疗产品的质量；

注 3：在某些情况下，由于保护知识产权，文件数量有限。

h) 用于生产治疗用细胞的生物材料所使用辅助材料的质量声明和风险缓解；

i) 生物材料的特性；

j) 辅助材料的管理变更。

辅助材料供应商负责一般性能的鉴定，但辅助材料用户负责预期用途的鉴定。

辅助材料用户负责其细胞治疗产品生产中所用的全部辅助材料进行鉴定。如适用，辅助材料供应商宜提供鉴别(ID)或纯度测试。如果使用次级供应商，辅助材料供应商宜制定预案，以应对次级供应商鉴定未通过的情况。

如适用，辅助材料用户宜评估最终细胞产品中残留辅助材料的存在。

辅助材料用户宜审核辅助材料供应商以确保材料合格。

5.4 辅助材料的动物源性成分

5.4.1 通则

生物来源的材料，尤其是人类或动物来源的材料，可能存在特定风险，包括外来因子的传播或生物杂质的引入。但这并一定限制将生物衍生成分在生产辅助材料或细胞治疗产品生产下游所用材料中的应用。因此，推荐采用基于风险的策略来甄选与鉴定辅助材料。

5.4.2 使用动物源性成分时的关键考虑因素

应采用基于风险评估的方法来评价动物源性成分的安全性。

在处理人类或动物来源的成分时，应考量以下几个关键问题：

a) 成分是否经过最终灭菌；

b) 生物材料的来源是什么；

c) 是否能够追溯到生物材料的来源；

d) 除了审核辅助材料供应商外，还对生物材料采取了哪些风险缓解措施；

示例 1：从 TSE 低风险地区获取的原料、具备病毒去除或灭活工艺、选用药典级别的物料、对辅助材料及其组成成分或子成分进行病毒清除，以及对外来因子的检测，都是风险缓解的有效手段。

e) 在生产过程中，辅助材料是否可能因为接触到润滑剂(一种用于降低薄膜间以及薄膜与设备间摩擦的添加剂)而遭受污染的风险。

示例 2：缺乏充分的病毒去除或灭活步骤的验证、未执行外来因子的检测，以及不充足的害虫控制措施，这些都属于潜在的风险点，需要得到重视与改进。

辅助材料供应商宜保持其供应的持续性和可靠性，稳定地向辅助材料用户供应这些材料。辅助材料用户宜与多个辅助材料供应商建立起相似的合作关系。

5.4.3 病毒灭活

当动物源性或人类源性生物材料被用于辅助材料的生产和配制时，宜根据辅助材料暴露于细胞治疗产品的风险评估，采取病毒去除或灭活的步骤。这些步骤能够在辅助材料层面、成分层面或二者结合的层面上进行。相关研究和记录宜提供给辅助材料用户。

在辅助材料生产中使用的人类血液制品宜进行病毒清除或灭活。

对于未进行病毒灭活处理的情况，应记录外源因子测试或缓解措施的证据。例如，当次级供应商不进行病毒去除处理时，对猪胰蛋白酶进行的猪源病毒测试或缓解。

6 含生物材料的辅助材料的评估标准和风险缓解措施

6.1 辅助材料选择的评估标准

无论辅助材料供应商声称的等级或质量标准如何，辅助材料用户在评估生物材料是否适合用于细胞治疗产品生产时，应对多项因素进行综合权衡（详情见表 2）。

表 2 评估用于细胞治疗产品生产的材料时考虑的因素、关键要求与建议以及核心问题

因素	关键要求与建议	核心问题
来源	确保辅助材料的特征、活性、纯度和质量，其关键在于从源头即其原材料或生产起点着手。辅助材料的来源本身蕴含额外风险，如外来物质的传播或生物杂质的引入。因此，辅助材料用户宜运用基于风险的方法来慎重选择关键辅助材料的来源。 宜定期关注最新的信息资源，包括各类指南和监管文件，这些都能为选择适宜的生物源性辅助材料来源提供指导	材料的来源能否有效降低外来物质污染的风险？例如，参考文献[25]提供了从非 TSE 国家获取的牛源材料的最新信息。 辅助材料是否可被一种风险更低的材料替代？例如，重组胰蛋白酶相比猪源胰蛋白酶，具有更高的病毒安全性，因此是更佳的选择。 辅助材料是否拥有经过验证的病毒安全性记录
生产	辅助材料用户宜尽可能获取与生物来源辅助材料相关的生产工艺信息。例如，某些辅助材料本身可能并非生物来源，但其生产过程仍可能涉及使用生物来源的原材料	例如，辅助材料是否在专用设施中生产，以尽量减少可能的交叉污染？如果辅助材料不是在专用设施中生产的，采取了哪些措施来避免其他辅助材料的生产污染，例如，生产线清理、设施清洁、其他辅助材料的储存？ 如果辅助材料不是在专用设施中使用，有哪些保障措施可以避免该材料的交叉污染？例如，生产线清理程序、清洁。 辅助材料的生产过程中是否使用了生物材料？如果使用了重组蛋白，它是使用哺乳动物还是细菌表达系统生产的？ 如果辅助材料是使用动物源性成分生产的，或者辅助材料是动物源性的，是否已采取措施减少潜在病原体？如果是，这些步骤是否已得到验证
测试	宜遵循 ICH Q5A(R1)中阐述的准则，包括对辅助材料进行病毒检测、验证生产流程的病毒去除效能及监控产品中潜在的病毒污染。 利用辐射或热灭活等手段处理辅助材料（如细胞培养基或血清）是常用的方法，不过这种方法可能会受到不同批次间差异性的影响。 宜建立分析或测试结果与用户协议之间的关联性	对生物来源辅助材料进行哪些特性分析以显示来源、纯度和性能水平？ 如适用，辅助材料的供应商是否在发布前进行了足够的病毒灭活步骤或安全测试？ 辅助材料是否具有病毒安全性概况记录
可追溯性	辅助材料的可追溯性信息（从最初的来源直至供应商环节）宜尽可能完备，以此来保证在整个供应链中不会引入额外的安全或质量问题，尤其是防止任何污染的发生。 辅助材料成分的可追溯性资料应记录并可供审核，以确保辅助材料的病毒安全性	供应商是否有辅助材料及其所有成分的记录，以确保辅助材料的风险控制？特别是，这些生物来源的辅助材料、成分和子成分是否可以追溯到其来源？ 辅助材料是否遵守质量管理体系的情况下生产？如果是，质量管理体系是否能够确保辅助材料的安全性和性能

表 2　评估用于细胞治疗产品生产的材料时考虑的因素、关键要求与建议以及核心问题（续）

因素	关键要求与建议	核心问题
供应连续性	一旦某辅助材料被选定，对应的供应商应确保能够满足持续可靠供应该辅助材料的要求。若供应商无法提供符合要求品质的辅助材料，将会对细胞或基因疗法的生产产生负面影响。因此，辅助材料用户应评估替代供应商能否在同等条件下提供等效的材料。除了辅助材料的质量之外，其生物功能性的合格验证同样至关重要。 当市场上无法购得适宜质量的辅助材料，且无法对其进行有效验证时，能够选择在内部自行生产或通过合同外包生产，并在相应的控制下确保等同的可追溯性。然而，辅助材料用户应权衡供应的稳定性与从辅助材料供应商处购买所能获得的全面质量控制（QC）的能力，包括成本和时间因素在内的考量	如果辅助材料不再可用，有哪些替代方案？ 考虑哪些特性来确保替代辅助材料能被视为同等效果？ 如果没有合适的替代品，辅助材料能在内部生产吗？ 供应商是否愿意签署供应合同？ 提供的材料等级是多少？另见表 E.1 中给出的辅助材料供应商使用的用于生产细胞治疗产品的辅助材料的公认质量声明示例。 供应商是否受到采购限制？ 是否有特殊的辅助材料处理注意事项以确保功能？ 是否有控制要求以确保工艺无菌？ 在工艺中添加辅助材料是否存在相关风险，无论是上游还是下游，即容器、工艺无菌、辅助材料稳定性

6.2　风险缓解

6.2.1　科学方法

一旦从辅助材料供应商处购得生物来源的辅助材料，确保该材料适用于预期用途的责任就完全由用户承担。因此，在细胞治疗产品的加工或生产（或两者兼有）过程中使用辅助材料时，用户宜考虑多项因素。

表 3 列出了辅助材料使用者为降低生物来源辅助材料相关风险而应研判的一系列因素，无论供应商声称该材料达到何种等级或质量标准。

表 3　降低细胞治疗产品生产所用生物材料相关风险的因素、关键建议与考量以及核心问题

因素	关键建议与考量	核心问题
针对特定应用或流程的验证	由于单个辅助材料可应用于多种不同且复杂的生产过程（例如，酶之间的复杂关系使得在没有实验方案设计的情况下，很难推断其他应用），以生产多种不同的细胞治疗产品。例如，某些细胞因子或生长因子（或两者兼有）存在于各种细胞培养过程和产品中。 辅助材料用户不宜假设其适用于生产过程中某一步骤的同时也适用于该过程中的其他步骤。因此，辅助材料用户宜考虑验证研究，这些研究测量生物来源辅助材料在应用于特定流程时对最终产品质量的影响	如果辅助材料不适用，对最终细胞或基因治疗产品质量的具体风险和影响是什么？ 辅助材料在生产过程中的哪个环节使用？生产过程中是否与其他成分隔离？ 采用了哪些灭菌或其他去污染措施？ 是否在特定质量体系下生产辅助材料，且满足特定质量标准？ 人源性材料的类型和组织来源是什么？ 进行了哪一级供体测试？供体居住在哪个国家？材料的捐赠和采购是否符合监管要求，例如供体同意
测试和表征	如果生物来源辅助材料不能持续提供足以达到其预期用途的生物活性水平，即使它不存在直接的安全风险，也仍然不适合使用。生物来源辅助材料供应商提供的 CoA 中的规格可作为起点，但它不宜成为确保质量的唯一基础，因为 CoA 通常仅包含无菌性和纯度等基本信息。辅助材料用户有责任对每批进货材料进行表征。 对于与安全和最终产品质量有直接影响的分析测试方法，宜从一开始就对这些方法进行验证。所有测试方法都应证明其恰当的用途	辅助材料的哪些属性对最终产品质量最为关键？ 如何测试辅助材料？方法或试剂是否适合其用途？ 在无法识别和隔离最适合生产细胞或基因治疗产品的单批辅助材料的情况下，是否考虑了批次之间的潜在差异？ 对产品进行了哪些特性分析，例如放行测试或规范 辅助材料中是否有任何动物成分，如果有，是什么类型的？ 对辅助材料进行了哪些病毒测试，是否进行了任何病毒清除步骤？ 如果存在牛源性材料，是否已采取任何措施将 TSE 传播的风险降至最低

6.2.2 供应商审计和问卷调查

提高辅助材料用户对辅助材料质量信心的一个有效途径是对辅助材料供应商进行审计。此类审计赋予辅助材料用户一项重要权利，用以佐证辅助材料自生产源头至末端分发全程的可追溯性。若辅助材料供应商遵循经权威认证的质量管理体系运作，则更进一步彰显其对记录管理系统的维护以及确保控制状态的程序制定能力。通过审计，能全面评估生产流程、出货及分销程序，同时涵盖各项测试规程，从而构建起一套全面的质量保证框架。对于辅助材料供应商进行的每项测试（例如，过程测试、最终QC测试），应制定标准操作程序，并为执行相关测试的每位员工提供相关培训记录。

辅助材料用户宜在与供应商合作的各阶段，对辅助材料供应商施行定期审计，确保质量一致性和连续性。

在对辅助材料供应商进行审计之前，辅助材料用户能够向辅助材料供应商提交一份问卷，其中包含一些核心问题，可让辅助材料用户评估相关辅助材料的适用性和品质。

问卷旨在获取与相关辅助材料相关的关键信息，编制时务必周全，以识别并评估任何潜在的安全风险点。

除却辅助材料供应商所做出的质量声明，生物来源辅助材料还宜接受更为细致的审查。表2和表3中包含了辅助材料用户可在供应商评估问卷中使用的示例问题。

尤其当涉及牛血清的使用时，辅助材料用户应检查有关在细胞治疗产品生产中使用的牛血清具体准则。

辅助材料用户宜索要CoA与CoO，以此验证辅助材料的规格参数、组成成分及其确切来源。

6.2.3 风险评估

辅助材料用户能够将生物来源辅助材料供应商所提供的资料作为风险评估的基础。在这种情况下，风险评估的目的是采用系统且一致的流程，针对特定辅助材料的特定风险，评估其发生可能性与后果严重程度。

实施风险评估可能涉及大量资源投入，因而宜优先聚焦于高风险领域。用户宜采用适宜的风险评估工具，如质量功能展开（QFD）等，来量化风险等级。风险评估应嵌入至全面的风险管理框架之中，涵盖风险的辨识、评估（具体指发生几率）、管控及定期复检的环节。

辅助材料用户应界定可接纳的风险水平及风险减缓的程度。低、中、高风险等级的辅助材料阈值宜具有合理性，并且采取的策略宜确保低风险状态的达成相比中、高风险更为严苛。同样，对所涉及的辅助材料采取的风险缓解程度应使用可靠的科学依据进行论证。

在监管申报中纳入风险评估会非常有用。然而，宜注意的是，风险评估的目的仅在于评定辅助材料关联的安全与质量风险，不涉及生物功能性评估，亦不对产品本身的品质与效能做出任何判断。

7 辅助材料特性和质量属性

7.1 辅助材料成分、特性和纯度

7.1.1 通则

供应商宜承诺依据协商确定的规格，持续稳定地生产辅助材料。分析方法在适用场景下宜遵照药典执行。而对于非药典规定的方法，则由供应商自行完成验证工作。

7.1.2 成分的鉴别和含量

对于由化学定义成分组成的辅助材料，供应商应阐明每种成分的鉴定信息。对于由多种成分混合而成的产品，辅助材料供应商还应阐明所有已识别的分子成分及其相对浓度，并确定有关批次间变化和通用可接受范围。辅助材料供应商和用户均应执行具有适当特异性的鉴别试验。若供应商提供的试验对用户的应用场景而言特异性不足，使用者需开发替代试验。

若条件允许，所有化学组分均宜满足相关药典要求。

若无法定义或披露所有物质成分（或两者兼有），则宜基于辅助材料的活性来对其进行评估。

辅助材料供应商宜明确是否包含任何专有成分（不论是单独存在还是组合形式）及其相应浓度，并

宜尽可能提供有关分子组成类型或用途的信息。

辅助材料供应商应出具动物源材料的 CoO，记录内容宜包括原产国，以及供体动物、群体或种群的健康状况声明，以及材料无病原体污染的证据，例如病毒灭活验证、无菌性测试的结果。

需对人源材料进行病毒组检测。辅助材料用户应熟悉并遵循使用国对于此类材料的具体法规要求。

7.1.3 纯度和杂质

对于由分离或纯化（或两者兼有）的单一成分构成的辅助材料，供应商宜当对该成分的纯度进行界定与测定，并向用户提供相关数据。对于由多种组分构成的辅助材料，宜对其中活性成分的纯度进行定义、测定与记录。对于定义不明确的生物材料（如含有胶原酶活性的培养上清液）作为辅助材料的情况，宜评估其在细胞生产流程中可能对材料活性产生的影响，同时也应评估任何可能引发不良反应的物质（例如内毒素）所带来的潜在影响。

若辅助材料为多批次生产，应对每一批次进行纯度测试。若批次间纯度在可接受范围内波动，则宜提供该可接受范围，同时说明各批次在该范围内的分布情况。

应酌情识别并记录杂质，并应建立相应的杂质检测方法和可接受限值。

如可行，辅助材料供应商宜提供适用的检测方法，使辅助材料用户能够对其细胞治疗产品进行辅助材料残留检测的验证。

7.1.4 含有专有成分的辅助材料的批次间一致性

如果无法披露分子成分的具体信息，辅助材料供应商宜通过不指明特定分子或浓度的情况下，证明批次间的一致性。例如，针对每个未命名的分子成分，宜提供一份声明——即按混合物总量的特定百分比波动，或在预设目标百分比的特定误差范围内波动（如适用），来说明批次间的差异。

对于包含未知或未披露成分的辅助材料，宜考虑提供一致性证明作为补充证据。

专有信息可能直接提交给监管机构（例如，通过主文件档案或作为对监管文件中特定询问的直接回应）。关于辅助材料供应商与用户之间需共享何种信息，宜由合成双方协商并达成一致。

若辅助材料用户接收到关于辅助材料成分的专有信息，有责任评估该材料在这些组分上是否具备足够的一致性，并宜开展相应的研究加以验证。这些研究包括但不限于污染物、无菌性、内毒素、病毒、支原体、pH 和渗透压的检测。

若供应商声称辅助材料为无菌产品，那么宜详细记录所采用的灭菌方法，并将此信息与用户共享。

7.2 辅助材料储存和稳定性

7.2.1 通则

辅助材料供应商应提供关于辅助材料储存条件的充分信息，包括如何确定产品稳定性的说明，以及与这些储存条件相关的稳定性数据。

辅助材料供应商宜报告添加的任何稳定剂信息。

辅助材料用户应根据预期用途验证并测试储存条件下的产品性能表现。

7.2.2 辅助材料稳定性和储存条件

辅助材料供应商应进行稳定性测试，以确定所有辅助材料形态的有效期及推荐储存条件。稳定性指示参数遵循 ICH Q1 和 ICH Q5C（如适用）的原则来确定。测试类型和适用性应通过 ICH Q1 和 ICH Q5C 的原则来确定。

辅助材料供应商应向辅助材料用户提供以下有关稳定性和储存的信息：

a) 生产日期；

b) 失效日期或有效期；

注：如适用，能提供冷冻温度范围（实验室冰箱或深冷冰箱）的有效期和解冻后在冰箱中的有效期。

c) 单一温度或多个独立温度下的稳定性（如适用）；

d) 辅助材料每种可用形式的稳定性；

e) 暴露于其他相关有害环境参数(如强光或震动)时的建议措施。

如适用，稳定性信息和失效日期宜以供应商的实测数据为依据，并基于辅助材料维持其关键活性水平或性能，以及保持完整性的能力(如降解特性与杂质谱)来确定。

在推荐的储存条件下，辅助材料的活性或性能应在其有效期内保持不变。

辅助材料供应商应提供相应的储存条件建议。示例条件包括：

——温度；

——光照；

——湿度；

——pH 敏感度；

——震动敏感性；

——氧化/还原敏感性。

若辅助材料以不同于其最终使用形式或状态的方式交付(如复溶、解冻或分装)，则辅助材料供应商应推荐该替代形式或状态下的适宜储存条件，并尽可能提供相关的稳定性数据。供应商还应提供复溶操作程序，并将复溶对稳定性及其他特性的影响告知用户。

若辅助材料在运输和储存期间的任何时间点需要维持冷冻状态，辅助材料供应商提供以下信息：

——冻融是否会影响辅助材料的稳定性和活性；

——建议的最大冻融循环次数；

——如适用，每个冷冻温度范围内的有效期(如实验室冰箱或深冷冰箱)；

——如适用，解冻后在冰箱中的有效期。

8 辅助材料生产和生物安全

8.1 质量管理体系

辅助材料供应商应建立并运行 QMS，并接受定期审核(见 6.2.2)。辅助材料供应商应实施不合格品处理流程，并接受用户审核。此流程应涵盖实施有效纠正措施的计划，即消除不合格的根本原因并防止再发生的行动，以及对已识别的关键问题及时整改。

注：ISO 13485 和 ISO 9001 是相关 QMS 的基本示例。重要的是根据具体情况评估是否满足现有管理系统标准(包括 ISO 9001 和 ISO 13485)中的要求。

QMS 的典型要素包括：

a) 一般原则；

b) 生产设施、环境；

c) 生产供应能力、交付和供应系统；

d) 生产记录保存系统；

e) 基于计划-执行-检查-处理(PDCA)循环的维护系统；

f) 教育和培训记录；

g) 安全管理；

h) 供应商管理；

i) 设备管理；

j) 辅助材料的生产物料管理程序，包括物料追溯记录。

辅助材料供应商宜具备稳固的供应链，并能满足辅助材料用户的需求。

8.2 生产工艺

已知会影响辅助材料产品质量与一致性的生产工艺要素应实施控制、记录并传达给相关方。

已知可能改变外来因子或内毒素污染风险的生产工艺要素应实施控制与记录。

涉及使用动物源性成分的生产工艺要素应告知辅助材料用户。除提供原产国的证明文件外，还宜提供降低外源因子风险的措施。

若使用抗生素，宜提供辅助材料产品中抗生素的种类和用量。

注：β-内酰胺类抗生素的使用可能带来免疫原性风险。在生产过程中，严格控制抗生素的使用，以防环境对抗生素耐药性的增加。

宜记录导致产品降解的生产工艺，包括加工过程中产生的降解产物和生物制品的酶切降解。

宜尽量减少颗粒物的污染；若可行，宜采取措施去除颗粒物。如能获取，宜提供辅助材料中颗粒物的测量值和数量。

宜记录采用化学或物理处理以减少或消除污染的生产工艺，并验证其有效性。

宜记录涉及使用辐射灭菌的生产工艺，并验证辐射剂量范围。

污染控制宜通过优化生产工艺控制、环境控制、隔离措施、工程控制、专用设备使用以及清洁程序来实现。宜将内毒素污染降至最低。

8.3 容器和密封系统

辅助材料供应商宜确保辅助材料的容器密封完整，以防止材料遭受污染或未授权改动。宜验证在极端温度和运输过程中遇到的意外情况下所使用的特定密封系统的可靠性。

容器和密封系统本身宜保证无菌。在条件允许的情况下，建议使用一次性容器以减少交叉污染的风险。供应商宜评估并告知辅助材料用户关于所选容器的潜在浸出物信息。

8.4 动物源和人源性成分

在细胞治疗产品的开发初期，宜启动对动物源性成分的风险评估。动物源性成分的风险评估基于其预期用途确定。

界定“无动物源性成分(ADCF)”时涵盖以下视角：

a) 产品成分：辅助材料不含任何动物源或人源性成分(例如使用重组蛋白作为主要成分的/人源性成分细胞培养基)；

b) 生产历史：辅助材料的生产不使用任何动物或人源材料。

注：ISO 13022、ICHQ9、USP〈1043〉及参考文献[26]和[27]等文件提供了关于制定基于风险的辅助材料质量评估框架的建议。

对于源自动物或人类的辅助材料，应建立一套全面的追溯系统，并严格执行与记录。推荐使用可检索且能快速获取的数据库信息，并以电子格式进行信息交换。关于标准格式，可参考 ASTM E3077。所有成分应根据其来源进行相关的疾病筛查。辅助材料供应商保存 CoO，其中包含材料采集机构的注册信息，以及所有相关的测试和记录结果，这些资料应在需要时可提供给用户。

对于含有动物源性成分或人源性成分(或两者兼有)的辅助材料，应明确标识并记录这些成分。当辅助材料含有某些不能公开披露的成分时，供应商应向辅助材料用户提交一份声明，清楚地说明该产品是否含有动物源性成分或人源性成分(或两者兼有)。

以人源起始材料生产的辅助材料宜从持证机构获取。这类辅助材料应由采集点进行检测与记录。

8.5 对细胞和人类的安全性

辅助材料供应商宜符合其制定的污染控制规范，包括微生物和病毒污染、非生物性污染，以及其他产品的交叉污染。

辅助材料供应商应向用户提供关于如何实施和验证无菌测试与灭菌程序的信息，同时提供有关单一批次的数量和无菌保证水平的详情。

注：此类信息对于辅助材料用户判断细胞治疗产品的安全性和无菌性至关重要，因为该产品通常无法进行终端灭菌。

辅助材料用户宜执行额外的测试以证实其对细胞和人体的安全性。必要时，辅助材料用户宜评估辅助材料对细胞特性的影响。依据辅助材料的风险等级，这些测试包括但不限于以下项目：

a) 细胞增殖；

b) 遗传毒性；
c) 细胞毒性；
d) 细胞可塑性；
e) 细胞迁移；
f) 细胞形态；
g) 基因表达；
h) 染色体稳定性；
i) 任何其他适当的测试。

9 辅助材料性能

9.1 通则

辅助材料的性能测试可由供应商和用户开展。通常情况下，供应商执行此类测试以展示辅助材料的通用性能；而用户则是为了辅助材料的预期用途而进行测试。

若需声明产品一致性，尤其是性能一致性，辅助材料供应商应提供一项或多项性能测试的结果。

当辅助材料中成分间的微小变化可能会引起与细胞相互作用产生可测量的影响时（例如，在复杂细胞培养基或血清的情况下），辅助材料供应商宜提供性能测试的数据。

此外，在无法获知或公开具体成分及浓度的情况下，辅助材料用户可能借助性能测试作为一种替代手段，以验证细胞治疗产品的一致性。

9.2 质量和测试

辅助材料用户宜在反映材料风险级别的资质框架下评估辅助材料。

在细胞和基因治疗产品的开发过程中，辅助材料用户宜对辅助材料进行全面鉴定，包括评估材料的来源、特性、纯度、生物安全性以及特定材料的整体适用性。辅助材料用户若能提供适当的理由，则有机会采取基于风险的方法来减少适用性测试，例如辅助材料供应商已获得资质，并且对产品进行了合理说明和常规评估。

辅助材料用户亦应评估辅助材料供应商，并对其 QMS 及材料测试程序进行审核。

注：UPS〈1043〉为制定基于风险的辅助材料资质框架提供了指导建议。

在可行的情况下，宜选用具备可验证质量标准的优质材料作为辅助材料。

9.3 资格确认活动

辅助材料用户宜为细胞治疗产品的生产工艺选择合适的辅助材料及辅助材料供应商。

辅助材料用户宜采用阶段性策略管理辅助材料，在细胞和基因治疗产品开发的不同阶段，平衡风险控制与成本控制的需求。

辅助材料用户应为每种辅助材料制定相应的规范，以确保其在细胞治疗产品生产过程中的性能一致性。辅助材料用户还应验证用于制定这些规范的测试方法和检测方法。相关验证的正确指南可参照以下标准：ISO 5725-1、ISO 5725-2、ISO 5725-3、ISO 5725-4、ISO 5725-5、ICH Q2(R1)以及 ISO/IEC 17025。

若辅助材料用户计划在供应商规定的规格范围外使用辅助材料，则应验证辅助材料的预期储存条件、规格及有效期。

若实施了辅助材料或细胞治疗产品的工艺修改，风险评估程序可能需要重新评估新的做法，并应在相关方之间进行沟通。

辅助材料用户的 QC 程序，例如遵循药品生产质量管理规范(GMP)，应通过已制定并实施的资质确认方案，持续验证每种辅助材料在其预期用途中的质量表现。典型的 QC 策略通常还宜覆盖以下内容：

a) 对来料进行接收、隔离、检查和放行(使用前)管理；

b) 辅助材料供应商与辅助材料用户之间签订的质量和供应协议；
c) 持续评估批次间差异，分析这些差异对最终产品的影响；
d) 供应商审计与认证；
e) 检测报告 CoA 的验证测试；
f) 处理不合格材料的政策和程序；
g) 稳定性计划(测试结果可由 AM 供应商提供)；
h) 取样注意事项(例如，为调查需求准备的备用取样方案)；
i) 留样存储；
j) 原产地证明 CoO(如适用)；
k) 运输和存储条件(运输应经过验证)。

辅助材料用户宜在符合本文件要求的管理系统内，定义、记录和实施细胞治疗产品生产的质量控制策略。

9.4 性能检测

辅助材料供应商应设计并验证性能检测方法，以证明辅助材料对细胞的影响，或证明批次间的一致性，或两者。检测方法可包括测量细胞正常功能(如细胞存活率、增殖能力)或更具体的细胞特性和功能(如细胞特异性基因表达或细胞功能的性能检测)。

辅助材料用户宜根据辅助材料的预期用途来选择性能检测方法。辅助材料供应商宜向用户提供详尽的检测细节，以便用户判断评估检测生成的数据是否适用于其使用场景。

9.5 性能检测结果

辅助材料用户应记录预期用途的性能检测结果。辅助材料供应商进行的通用性能检测结果也可供辅助材料用户。如可行，宜以有助于辅助材料的合理选择或适用性判断，或两者兼具的方式提供给用户。

可根据要求提供证明辅助材料批次间一致性的结果。性能检测结果可包括：

a) 量化结果；
b) 批次在可接受范围内的分布情况；
c) 使用生物检测方法时结果的测量不确定度。

辅助材料供应商与用户宜共同确定足够的数据量。在权衡信息量与性能测定特异性时，宜重点提供足够的信息以证明批次间一致性符合预期用途。

10 辅助材料文档

10.1 通则

由于辅助材料旨在依据本文件的要求用于生产细胞治疗产品，辅助材料供应商应通过使用标签或目录(或两者同时使用)向辅助材料用户提供此类信息，例如标注“适用于细胞治疗产品或基因治疗产品的生产”。

注：辅助材料的适用性基本上由辅助材料用户决定。

10.2 报告要求

辅助材料供应商应提供充分的质量评估数据信息，以确保数据的共同理解和可比性。信息宜包括但不限于：

a) 原始数据；
b) 处理后的数据；
c) 定量或相对数据的尺度；
d) 与已知/参考值的基准对比；
e) 元数据(详细说明样品、程序、条件等)；

f) 控制策略的结果(以确保检测方法的可靠性);
g) 产品性能;
h) 稳定性;
i) 质量控制;
j) 分析测试方法。

辅助材料供应商有责任提供 CoA 和 CoO。辅助材料供应商应认识到,所提供的信息将由用户进行评估,且在某些情况下,供应商可能需要配合用户的审计并提供详细信息。若有任何新信息可用,辅助材料供应商提供的信息可让辅助材料用户订阅并获取供应商发布的最新信息。建议辅助材料供应商与用户宜提前通过协商,就需共享的数据达成一致,并宜将相关约定写入质量协议中。

辅助材料的商业化阶段应遵循 GMP。GMP 框架可加强辅助材料供应商与用户之间的合作关系。

所有物质和混合物均应提供安全数据表(SDS),例如遵循参考文献[28]中描述的物理、健康或环境危害标准,以及所有含有致癌性、生殖毒性或靶器官毒性成分且浓度超过相关文件规定阈值的混合物。信息宜包含根据辅助材料供应到的国家或地区可能适用的任何禁令或限制。

辅助材料的报告要素应包括:

——标题(例如"质量报告"或"材料证书");
——辅助材料身份特征和来源细胞的描述(如细胞类型、批号或标识符、生产日期及来源);
——生产设施的名称和地址,以及报告中活动发生的地点(如果不同于生产设施地址);
——采用 ISO 8601-1 标准格式的报告发布日期;
——报告的唯一标识(如序列号),以及每页上的标识,以确认页面属于报告的一部分,并明确标注报告结尾;
——生物材料的标识或特定属性(如果辅助材料含有生物来源);
——测试方法的描述,包括测试方法的灵敏度、特异性和放行标准;
——测试结果(如适用)及测量单位;

注:测量单位采用国际单位制(SI)单位,或为报告目的特别定义的其他单位。

——意外的观察结果。

此外,辅助材料的报告还可能包括:

——辅助材料质量信息和关联数据;
——储存条件;
——有效期。

10.3 分析证书

辅助材料供应商应为辅助材料出具分析证书。在开发过程中,如果需要更换辅助材料,宜寻求科学上和监管上等效的替代辅助材料。

注:分析证书实现辅助材料间的比较,从而在替换时能够做出合理判断。这凸显了对辅助材料进行详尽表征的必要性。辅助材料的表征考量见附录 D。

所有辅助材料都宜附带分析证书,适用时包括数量、批号、特定批次的测试结果和有效期。测试涵盖以下内容(有时每个类别可能不止一项)。

a) 鉴别:
鉴别方法宜尽可能具备特异性,例如蛋白质 N 端序列鉴定或对受知识产权保护的材料(如细胞培养基)进行针对性的鉴别测试。
b) 数量:
- 定量方法宜尽可能特异,例如利用蛋白质的特定吸收光谱进行定量;
- 对于某些液体,除了体积测量,还可以通过称重的方式来确定其数量。

c) 纯度和杂质:
测量所需物质和潜在污染物含量的检测(例如 SDS-PAGE、RP-HPLC)。
d) 安全性:

安全性检测宜采用药典方法或经验证的检测方法，且检测量足以满足适用要求，或同时采用这两种方法。根据材料和潜在安全性，测试可包括无菌性、内毒素、支原体和外源病毒检测。

e) 性能/生物活性：
对于通常具有生物功能的辅助材料，宜在功能测定中测量其生物活性。活性可以表示为比活性。测定宜参照公认的国际标准（如世界卫生组织发布的标准）进行校准，并设定有实际意义的可接受范围。如果缺乏相关标准，对生物活性的测量应当包含相关且可信的测试，同时清楚地阐明测试的局限性。

f) 生化特性。

g) 渗透压。

h) pH。

10.4 其他证书

10.4.1 原产地证书

辅助材料供应商应管理所有材料的供应链，并能够提供原产地证书，特别是动物源或人源的材料，包括血清、胰蛋白酶、乳制品和其他生物液体或衍生物。详细信息应包含在 CoO 中，如 8.4 中描述的 ADCF 信息。

10.4.2 合规证书

如适用，辅助材料供应商可提供文件以支持其关于符合特定质量体系或标准的声明。

10.4.3 辐照证书

如适用，辅助材料供应商可提供 CoI，尤其适用于那些经过辐照处理或其他病毒减活步骤的材料，如胎牛血清。

11 管理要素变更

11.1 要素变更的影响

在某些情况下，为保障细胞治疗产品的质量，辅助材料供应商需要对辅助材料进行变更。当辅助材料供应商出现以下情况时，特别需要保持辅助材料质量的稳定性：

a) 改变其生产工艺（包括生物来源辅助材料的成分）；

b) 停止生产；

c) 改变生产地点。

解决辅助材料变更的指导框架参考 ICH Q12 指南。

在开发的任一阶段，对生物来源辅助材料的工艺或成分进行的某些变更，都可能会对细胞治疗产品的质量产生影响。这可能会影响变更前已完成研究的有效性。

辅助材料供应商应对每项变更的重要程度进行分类，并确定是否需要通知辅助材料用户。例如，在一些国家的监管框架中，对于辅助材料变更，设有明确的报告分类（如关键、重要、次要等），并非所有变更都需要报告。若变更可能影响到最终生物产品的质量、安全或效能时，应遵循生物警戒流程进行报告。在开发过程中，需要报告的变更通常比在产品进入商业化阶段时具有更高的灵活性。

11.2 管理要素变更的措施

若辅助材料发生变更（如生产工艺、成分，或是容器及封闭系统的变更），辅助材料供应商应及时或在变更生效前预留足够时间通知辅助材料用户。为此，辅助材料供应商与用户之间应通过质量协议明确此项要求。

同样，辅助材料用户应识别并认证生物来源辅助材料的替代供应商，这是由于首选的辅助材料供应

商有可能终止其生产活动。因此，辅助材料用户所执行的质量协议中，应包含明确的供应连续性条款。

辅助材料用户应建立适当的文件体系，以便对替代或改良的生物来源辅助材料开展可比性研究。辅助材料用户宜在与相关生物来源辅助材料供应商的初始协议中加入相应条款，明确规定：一旦该辅助材料的生产工艺需要进行任何变更，生物来源辅助材料供应商应向用户发出通知，并明确所需的通知期限。

附 录 A
（资料性）
辅助材料决策图

辅助材料决策图如图 A.1 所示。

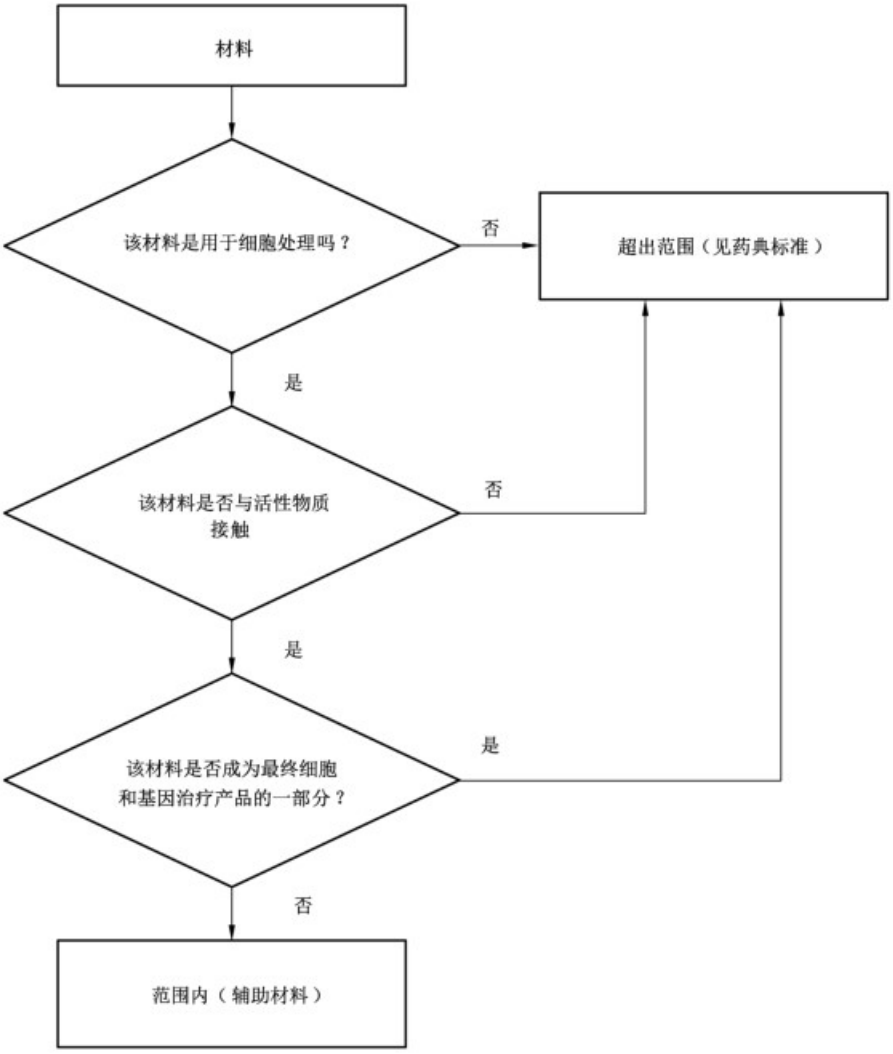


图 A.1 界定材料是否在本文件适用范围内的决策图

就本文件而言，辅助材料包括但不限于以下项目：

a) 试剂；
b) 抗凝剂；
c) 细胞因子；
d) 生长因子；
e) 酶；
f) 抗体；
g) 血清（人血清或牛血清）；
h) 缓冲溶液；
i) 培养基；

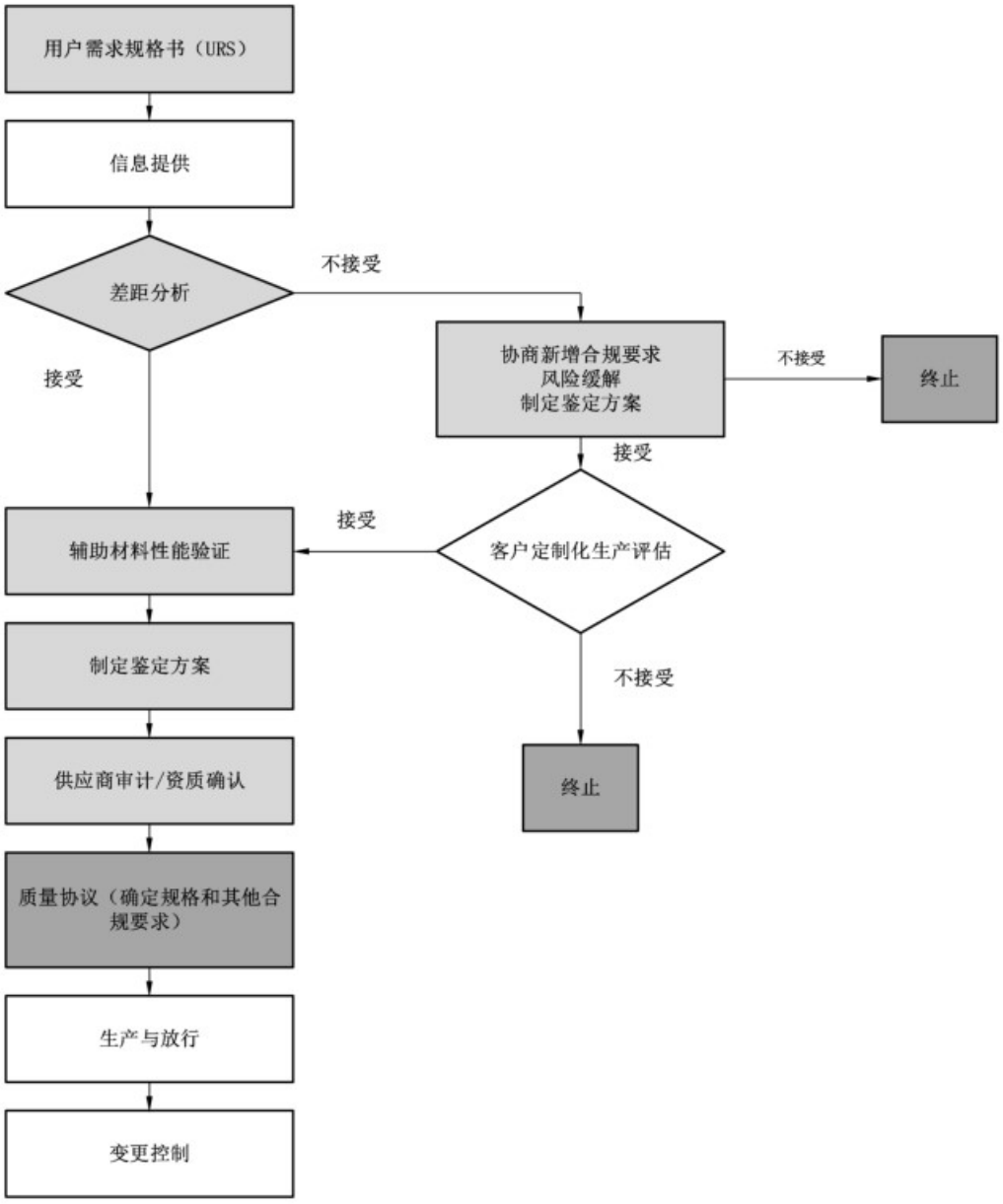
j) 培养皿(涂有生物材料);
k) 微珠(包被有生物材料);
l) 冷冻保护剂(用于冷冻保存的试剂);
m) 活化剂/试剂;
n) 非哺乳动物细胞(例如昆虫细胞、细菌细胞);
o) 质粒;
p) 病毒载体。

就本文件而言,辅助材料不包括以下项目:

a) 作为细胞治疗产品的起始材料、中间体或最终形式的细胞;
b) 饲养层细胞;
c) 生物处理后使用的添加剂;
d) 支架;
e) 非生物消耗品(例如微珠、培养皿、组织培养瓶、袋子、管子、移液器、针头);
f) 与细胞或组织接触的其他塑料器皿;
g) 设备;
h) 仪器。

附 录 B
（资料性）
从辅助材料供应商到辅助材料用户的工作流程示例

从辅助材料供应商到辅助材料用户的工作流程示例如图 B.1 所示。



标引符号说明：

□——辅助材料供应商的活动；

□——辅助材料用户的活动；

■——辅助材料供应商和辅助材料用户的活动。

图 B.1 从辅助材料供应商到辅助材料用户的工作流程示例

附 录 C
（资料性）
关于辅助材料及其生产原料的信息

以下信息能够通过非保密文件或保密文件提供。

注：保密信息的提供需遵守双方保密披露协议。

a) 关于拟供辅助材料的信息，在一项或多份规格文件、供应协议或 DMF 中详述如下相关信息。

1) 产品概况：
- 产品名称（辅助材料名称）；
- 目录编号；
- 存储条件与最长有效期；
- 生产商信息；
- 进口来源及经销商名称（如适用）。

2) 质量信息：标准和检测方法。

3) 成分：
- 成分材料；
- 成分浓度。

4) 用于生产辅助材料的成分信息：
- 是否存在人源和动物源性成分（见 5.2）；
- 是否存在有害物质（如适用）；
- 重金属成分（例如，参见 BSI PAS 157:2015，1、2a、2b、3 类）；
- 原产国。

5) 用于生产辅助材料的生物来源材料信息：
- 病原体安全性，包括病毒和 TSE/BSE；

示例 1：如适用，对于源自人或动物的血清或血浆制品，提供细胞库鉴定试验、病毒去除或灭活试验，以及病毒灭活验证等信息。
- 微生物污染检测结果；
- 原产国。

6) 质量协议。

7) 其他信息：开发历程（通常仅包含在主文件中）。

b) 代表单个批次辅助材料的信息，随批次提交。

CoA 和 CoO：
- 产品概况；
- 产品名称（辅助材料名称）；
- 目录编号；
- 批号；
- 储存条件；
- 生产商；
- 有效期；
- 进口来源名称（如适用）；
- 销售代理或经销商名称（如适用）；
- 规格和检测结果；
- 用于生产辅助材料的成分详情；
- 是否存在人源性和动物源性成分（见 5.2）；
- 是否存在有害物质（如适用）；

- 原产国；
- 确保病原体安全性，包括相关病毒及 TSE/BSE；

示例 2：对细胞库进行特性鉴定，以及实施病毒减少或灭活效能的评估测试。

- 微生物污染检测结果；
- 所供应批次的标签；
- 产品预期用途。

附 录 D
（资料性）
辅助材料的表征考量

辅助材料的用户或供应商（或双方）均能完成检测或表征，以确保辅助材料质量符合其标准。然而，一旦辅助材料用户被用户接收，其持续控制和表征的责任及相关文件管理均由辅助材料用户承担。通常，辅助材料能通过检测获取多项特性信息，但检测范围取决于供应商的检测水平及所提供数据的可靠性。简要特性包括以下方面。

a） 外观：辅助材料形态的简要描述。

b） 鉴别：确认目标物质存在的测试。

c） 纯度：物质纯度的测量。

d） 杂质：可分为：

1） 辅助材料杂质：辅助材料的典型分解产物，但生物来源辅助材料杂质可能包括原始材料中的其非目标物质；

注：此情况适用于具备有效评估生物制品技术时。

2） 工艺相关杂质：生产工艺中的残留物；

3） 污染物：由起始材料带入生产工艺的任何致病性物质，通常包括细菌类物质（如无菌性、内毒素）和外源因子，也可能包含工艺相关杂质（溶剂、浸出物等）。

e） 含量（数量）：容器中目标物质的数量/浓度。

f） 生物活性：若辅助材料具有生物活性（如酶活性、细胞因子活性单位），需使用标准品或内部参比标准（当无标准品时）。

g） 其他相关特性，例如 pH、渗透压、电导率、体积、质量、密度、水分含量、可见或不可见颗粒及内含物。

附 录 E
（资料性）
用于细胞治疗产品生产的生物材料质量声明

供应商能够为其销售的生物来源辅助材料提供多种不同的质量声明。表 E.1 提供了辅助材料供应商的质量声明清单，这些声明可确认辅助材料已获得监管机构批准、符合公认的质量等级，或两者兼具。

表 E.1 细胞治疗产品生产所用辅助材料的供应商认可的质量声明示例

质量声明	技术和监管说明
获得许可的治疗产品或药物	根据定义，获得许可的治疗产品或药物已针对其预期用途证明了质量、安全性和有效性，因此可视为最高质量标准
药典级	如果用于细胞治疗产品生产的辅助材料在相关药典中有专论，用户可引用该专论来证明其质量水平足以用于该细胞治疗产品的生产。此类专论中的章节可能包含针对辅助材料类别的通用标准，但这些标准并不针对特定辅助材料
药品级（上市前通告）	细胞培养基能满足Ⅱ类医疗器械（属中等风险范畴）的标准，故而能够通过药品级别的上市前通告途径获得许可。根据该规定，用户可通过证明与已获许可的Ⅱ类器械具有实质性等同来获得许可。药品级通告表明该产品是在 QMS 的规范下生产制造的
欧洲药品质量与保健局（EDQM）适用性认证（CEP）	生物来源辅助材料供应商若要获得 CEP（其生产已受到监管机构适当控制），需详尽披露其生产程序的详细信息，EDQM 将确认这些信息以降低 TSE 风险。随后，EDQM 将对这些程序进行审查，以确保其能有效减轻 TSE 的风险。 CEP 在所有欧盟成员国以及部分非欧盟国家（如加拿大、新西兰和澳大利亚）获得认可

关于质量声明需要考虑的要点包括但不限于以下几点。

a) 达到任何等级或标准（或两者兼有），并不能自动推断出辅助材料适用于特定的生产工艺，即便其质量达标。辅助材料的用户负有责任通过文件化的确认程序确保产品具备所需特性（如功能性和安全性特征）。

b) 关于质量声明中常用术语的确切涵义尚未达成共识。无论声明的质量等级如何，辅助材料用户有责任完成辅助材料的确认。此外，用户亦有责任了解等级、风险评估以及风险管理的相关术语。ICH Q9 指南、《美国药典》第 1240 章（USP〈1240〉），以及参考文献[29]可提供参考。

c) 对带有质量声明的辅助材料进行全面评估或鉴定其质量、安全性和适用性是至关重要的。特别重要的是，需要关注作为辅助材料组成部分或生产材料使用的动物或人源成分的存在或使用情况，是否符合 ADCF、AOF 或者无外源物质的要求（见 8.4）。

参 考 文 献

[1] GB/T 19000—2016 质量管理体系 基础和术语

[2] ISO 5725-1 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 1: General principles and definitions

[3] ISO 5725-2 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 2: Basic method for the determination of repeatability and reproducibility of a standard measurement method

[4] ISO 5725-3 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 3: Intermediate precision and alternative designs for collaborative studies

[5] ISO 5725-4 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 4: Basic methods for the determination of the trueness of a standard measurement method

[6] ISO 5725-5 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results—Part 5: Alternative methods for the determination of the precision of a standard measurement method

[7] ISO 9001 Quality management systems—Requirements

[8] ISO 13022 Medical products containing viable human cells—Application of risk management and requirements for processing practices

[9] ISO 13485 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes

[10] ISO 20387:2018 Biotechnology—Biobanking—General requirements for biobanking

[11] ISO 35001:2019 Biorisk management for laboratories and other related organisations

[12] ISO Guide 30:2015 Reference materials—Selected terms and definitions

[13] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories

[14] ISO/IEC Guide 99 International vocabulary of metrology—Basic and general concepts and associated terms (VIM)

[15] ASTM E3077 Standard Guide for Raw Material eData Transfer from Material Suppliers to Pharmaceutical & Biopharmaceutical Manufacturers

[16] BSI PAS 157:2015 Evaluation of materials of biological origin used in the production of cell-based medicinal products guide

[17] ICH Q1 Stability testing of new drug substances and drug products

[18] ICH Q2(R1) Validation of analytical procedures: text and methodology

[19] ICH Q5A(R1) Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin

[20] ICH Q5C Quality of Biotechnological Products Stability Testing of Biotechnological/Biological Products

[21] ICH Q9 Quality Risk Management

[22] ICH Q12 Technical and regulatory considerations for pharmaceutical product lifecycle management

[23] USP 〈1043〉 Ancillary Materials for Cell, Gene, and Tissue-Engineered Products

[24] USP 〈1240〉 Virus Testing of Human Plasma for Further Manufacture

[25] OIE. World organization for animal health, http://www.oie.int/

[26] APIC Dec 2009 Supplier Qualification and Management Guideline

[27] Rathore AS, Kumar D, Kateja N. Role of raw materials in biopharmaceutical manufacturing: risk analysis and fingerprinting. Curr Opin Biotechnol. 2018 Oct;53:99-105. doi: 10.1016/j.

copbio.2017.12.022. Epub 2018 Jan 4. PMID: 29306677

[28] UNECE, Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS), GHS. (Rev.7) (2017)

[29] MHLW PFSB/ELD No. 1002-1, PFSB/DC No. 1002-5, October 2, 2014, Implementation of the Standards for Biological Ingredients