

国家药监局药审中心关于发布《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》的通告（2022年第30号）

发布日期：20220531

为规范和指导免疫细胞治疗产品的药学研发、生产和注册，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》（见附件）。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。

附件：免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）

国家药监局药审中心
2022年5月26日

相关附件	
序号	附件名称
1	免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）.pdf

免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术 指导原则（试行）

国家药品监督管理局药品审评中心

2022 年 5 月

目 录

一、前言	1
二、适用范围	1
三、一般原则	2
(一) 研究开发规律	3
(二) 产品特点相关技术考量	5
四、风险评估与控制	7
五、生产用物料	9
(一) 原材料	9
(二) 辅料	16
(三) 耗材	16
六、生产工艺	16
(一) 工艺研究	17
(二) 过程控制	22
(三) 工艺验证	23
七、质量研究与质量控制	24
(一) 质量研究	24
(二) 质量控制	29
八、稳定性研究	34
(一) 基本原则和贮存稳定性研究	34
(二) 运输稳定性研究	35
(三) 使用稳定性研究	36
(四) 贮存条件标识	36
九、包装及密封容器系统	37
十、参考文献	38

一、前言

近年来，生物技术的发展迅速，促进了免疫细胞治疗产品的研发，为一些严重及难治性疾病提供了新的治疗手段。2017 年，原国家食品药品监督管理总局发布了《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》，该指导原则对按照药品进行研究和申报的细胞治疗产品药学技术要求进行了总体阐述。由于不同免疫细胞治疗产品的细胞来源、类型、体外操作等方面差异较大，质量研究和质量控制相较传统药物更加复杂，为规范和指导免疫细胞治疗产品按照药品管理规范进行研发和评价，制定本指导原则。

本指导原则仅基于当前的科学认知，对免疫细胞治疗产品的药学研究提出一般性技术原则和建议，内容不具有强制性。申请人/持有人也可基于产品具体情况采用其他有效的方法开展研究，并说明合理性。随着技术的发展、认知的深入和经验的积累，将逐步修订和完善相关产品的技术要求。

二、适用范围

本指导原则中免疫细胞治疗产品是指源自人体(自体/异体)细胞或人源细胞系的细胞，经过体外操作，包括但不限于分离、纯化、培养、扩增、诱导分化、活化、遗传修饰、细胞库(系)的建立、冻存复苏等，再输入或植入到患者体内，通过诱导、增强或抑制机体的免疫功能而治疗疾病的免疫细胞治疗产品，例如嵌合抗原受体 T 细胞(Chimeric

Antigen Receptor T-Cell, CAR-T)、树突状细胞(Dendritic Cell, DC)等。

胰岛细胞、软骨细胞等体细胞,以及细胞与非细胞成分的组合产品的细胞部分也可以参考本指导原则。细胞衍生产品,如细胞外泌体、细胞裂解物、灭活细胞等产品,其细胞部分的药学研究也可能适用。对于经基因修饰的免疫细胞治疗产品(如 CAR-T 等),其细胞部分可以参考本指导原则,基因修饰部分可以参考其他相关技术指南。本指导原则不适用于干细胞、输血或移植用的造血干细胞、生殖细胞,以及由细胞组成的类组织、类器官产品等。

本指导原则适用于按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的免疫细胞治疗产品,主要适用于上市申请阶段的药学研究。

三、一般原则

按照药品研发和申报的免疫细胞治疗产品应符合《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》、《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)等相关法律法规的要求。免疫细胞治疗产品的生产过程应当符合《药品生产质量管理规范》(简称 GMP)的基本原则和相关要求。生物安全性方面,应符合国家相关法律法规要求。人体组织、细胞、基因的来源和处理应符合国家人类遗传资源管理的相关法律法规要求。

（一）研究开发规律

免疫细胞治疗产品的药学研究遵循药品研发的一般规律，贯穿产品的整个生命周期。该类产品个性化较强、工艺复杂多样、对环境敏感、非冷冻状态下有效期较短，同时细胞本身具备体内生存、自主增殖和/或分化、细胞间相互作用等能力，其药学研究应充分考虑产品的以上基本特征和特殊性，在符合不同阶段技术要求的同时，药学研究需要不断优化和完善，提高产品的质量。

1. 申报临床试验阶段

申报临床试验阶段的药学技术要求需结合产品的自身特点和生产工艺具体情况进行整体的评价与判断。为了保障受试者的安全，临床试验申请通常重点关注与安全性相关的方面，例如生产用原材料的质量控制、降低混淆/污染/交叉污染风险的措施、工艺稳定性、与安全性相关的关键质量属性、非临床研究样品/非注册临床研究样品（如适用）与临床试验样品的质量可比性等。另外，临床试验样品的生产条件应符合 GMP 的基本原则。

一般情况下，申报临床试验时需要完成以下研究：对生产过程中使用的原材料和辅料，尤其是人源/动物源性材料，开展充分的安全性分析，评估使用的必要性和合理性。生产工艺需经过实验室工艺至临床试验用工艺的转化研究评估，确定与临床试验阶段相适应的细胞生产工艺的步骤、参数，

以及生产过程控制措施等，支持工艺的合理性和稳定性，能够满足临床试验用样品的产能需求，保证产品的安全性和质量可控性。完成安全性相关的质量研究，例如外源因子、杂质等，并完成相关方法学确认。质量控制方面，设定与临床试验阶段相适应的质量标准，安全性相关的质量控制可结合质量研究并可参考同类产品的已有安全性标准或共识标准。另外，需要比较分析非临床研究、非注册临床试验（如适用）与临床试验的生产工艺（广义的包括原材料、场地、生产工艺、规模等）和样品质量的异同，必要时，进行风险评估和深入的研究。申报临床试验阶段，贮存、运输和使用的稳定性研究条件应具有代表性，稳定性研究数据应能支持临床样品的实际贮存等条件。直接接触样品的材料需经过安全性和适用性的评估。

2. 申报上市阶段

在充分的工艺开发和研究基础上，建立成熟稳定的商业化生产工艺，能持续稳定地生产出安全、有效、质量可控的产品。商业化生产工艺应经过全面的工艺验证，严格控制生产用材料的质量，明确关键生产步骤、关键工艺参数范围、关键过程控制项目和可接受标准。经过充分的质量研究、方法学验证和稳定性研究，建立合理的质量标准。根据规范的稳定性研究和包材相容性研究，制定产品有效期，明确运输、使用过程中的条件和时长，以及确定合适的包装容器/材料。

3. 工艺变更

鼓励申请人/持有人不断改进和优化生产工艺，持续提高产品质量。如发生工艺变更，应根据变更情况开展相应的可比性研究，分析变更前、后产品质量的可比性，以证明变更不对产品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。

（二）产品特点相关技术考量

1. 生产用原材料

免疫细胞治疗产品生产用原材料来源多样且存在不同程度的风险，应按照《中国药典》的相关要求进行风险评估和质量控制，建立良好、规范的生产用原材料的质量管理体系。优先选用质量标准级别高的或风险级别低的原材料，对人源/动物源性原材料进行生物安全性评估和控制，降低外源因子的引入或传播的风险。

免疫细胞治疗产品生产用细胞可为自体来源、同种异体来源、人源细胞系来源等。涉及细胞/组织采集时需建立合理明确的医疗机构质量评估内容、审核和筛选的原则及标准。建议申请人/持有人对合作医疗机构进行质量评估、审核和筛选，通过建立和使用采集操作文件等方式确保采集过程的规范性。另外，结合质量研究情况，需建立供者筛查标准和制定采集细胞/组织的质量要求，并对采集后细胞/组织的保存、运输和入厂检验等过程建立明确的操作规范。

2. 生产工艺

免疫细胞治疗产品生产工艺复杂，无病毒清除、终端灭菌步骤，其生产应遵循 GMP 的原则和要求，生产工艺经过验证并建立清晰的过程控制。应特别关注人员、厂房与设备、原材料控制、环境与设施等。生产厂房的总体分区布局应合理，各区根据工艺步骤及相应的洁净度级别应合理设计、布局及运维，能符合免疫细胞治疗产品生产的质量管理要求，建议尽量采用自动化的、连续的、封闭或半封闭的生产设备，使用专用的、产品特定的、可以满足控制污染风险的装置，最大限度降低微生物、各种微粒的污染风险。建立开场和清场制度，建立全过程控制体系，避免生产用原材料和生产操作过程中可能引入的外源性污染或交叉污染。生产过程中，应注意不同供者批次细胞的操作时间和空间隔离，避免不同批次样品的混淆、交叉污染。建立产品可追溯的管理体系，以确保产品从供者到受者全过程的可追溯性。

3. 质量控制

免疫细胞治疗产品的质量控制策略包括物料质量控制、生产工艺过程控制、中间样品质量检验、终产品放行检验以及留样检验等。原则上，每批产品均需通过质量控制并检验合格后放行。但是，考虑到免疫细胞治疗产品的特殊性，在最大程度控制风险的前提下，可结合临床使用紧急程度、产品贮存和运输的方式/时间等，制定合理、灵活的质量控制策略。

4. 贮存和运输

免疫细胞治疗产品的贮存和运输过程可能涉及到冷冻或冷藏，贮存和运输的条件、时间，以及相应的包装等应经过验证。对于冷冻产品，需关注冻融对产品质量的影响，复苏后产品质量应能满足临床使用要求。对于不需冷冻的新鲜产品，贮存及运输的条件和时间既要保证产品质量，又需要满足临床使用的时效需求。

四、风险评估与控制

免疫细胞治疗产品具有多样性、异质性、复杂性等特点，不同类型产品可能存在不同程度的风险。因此，需要基于产品的特点，从原材料、生产过程、产品质控、稳定性、临床应用过程等多方面因素，进行综合风险评估。可参考 ICH Q9 的风险管理理念，科学利用风险评估工具，对具体品种的各类风险因素进行识别、分析和评估，并根据风险评估结果制定相应的风险控制措施。风险评估和控制贯穿于整个产品生命周期，需随着研究的深入、产品认知的积累，不断对风险因素进行跟踪分析和更新，收集数据以进一步确定其风险特征并制定相应控制策略。

根据目前产品研究情况，免疫细胞治疗产品药学方面的风险因素可能来源于以下几大类：

（1）细胞的来源（如自体/同种异体、人源细胞系等）、获取方式、类型和生物学特点（如增殖、分化、迁移能力、

细胞自身功能、分泌活性物质、启动/增强/抑制免疫应答的能力等）。

（2）物料的安全性风险，如人源/动物源性原材料的使用。

（3）细胞的生产过程，如设备开放/密闭性、生产过程可能的混淆、内外源性污染/交叉污染；对细胞的操作程度，如体外培养/扩增/活化/诱导/基因修饰/冷冻贮存/复苏/运输等；操作对细胞特性的影响程度，如基因修饰对细胞功能的影响等。

（4）质量研究和质量控制，已有的研究和检验手段或方法是否能充分表征产品的特性和控制产品的质量，如生物学活性、纯度研究（例如非目的细胞群、杂质残留、非细胞成分）等。检测方法和检测指标是否适用，新建检测方法验证是否充分，例如，新建检测方法是否与药典方法等效，新型快速检测方法出现假阴性或假阳性结果的风险等。

（5）生产用细胞和细胞终产品的贮存、运输条件和时间，贮存容器的密封性、相容性等。

（6）与非细胞材料（生物活性分子或结构材料）形成组合产品等。

其他的风险因素类型可能包括：给药方式（如系统性输注、局部应用或经手术应用）；受者的不同条件（如是否需要对受者进行预处理，疾病的种类、分期、严重程度或进展

速度等)对产品的质量、生产周期、贮存方式或运输时间的要求;既往类似产品的经验或相关经验的可借鉴性等。

五、生产用物料

生产用物料系指免疫细胞治疗产品生产过程中的所有原材料、辅料和耗材等,其来源应当清晰,质量应有保证,应特别关注防止外源因子的引入或传播。物料供应商及合同生产商需经过评估、审核,必要时,通过签订质量协议等方式控制质量风险。

(一) 原材料

原材料直接关系到产品的质量,应按照《中国药典》“生物制品生产用原材料及辅料的质量控制”的要求进行风险评估和质量控制,建立良好、规范的原材料质量管理体系。基于免疫细胞治疗产品自身的特点及其生产工艺的特点,建议尽量采用符合药典标准或已经批准用于人体的原材料,否则应尽量使用质量标准级别高、风险级别低的原材料,并确保其安全性和适用性。原材料包括起始原材料(如生产用细胞、生产辅助细胞、体外基因修饰系统)和其他原材料(如培养基、添加因子、其他生化试剂等)。

1. 起始原材料

1.1 生产用细胞

根据目前生物技术的发展,生产用细胞来源包括人体供者来源(自体细胞、同种异体细胞)和人源细胞系来源。供

者细胞的来源应符合国家相关的法律法规和伦理的要求，并建立“知情与保密”管理体系。细胞系应来源明确、传代历史清楚、安全性风险可控。

1.1.1 供者来源的生产用细胞

供者的筛选：

为了保证产品质量以及生产环境和生产人员的生物安全性，基于研究、产品风险和供者细胞使用需求，需建立合理的供者筛选程序和标准，并尽量收集供者的相关特征，包括但不限于年龄、性别、既往已知的用药情况和辐射暴露、疫区停留情况、既往病史、家族史、病原微生物筛查信息、HLA（human leukocyte antigen）分型信息、血型、血常规检测等。供者筛选的标准因产品特点而异，但需要合理设定且能控制相应风险。

病原微生物筛查方面，同种异体供者应至少符合国家对于献血的相关规定，如筛查供者是否存在人类免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus，HIV）、乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus，HBV）、丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus，HCV）、梅毒螺旋体等感染。根据产品实际情况，还可增加相应的检测项目，对于一些特定产品，有明确风险且有明确病毒检测要求的则需要进行检测，如T细胞治疗产品的供者除上述病原微生物外，还建议进行人巨细胞病毒（Human cytomegalovirus，HCMV）、人EB病毒、人类嗜T淋巴细胞

病毒（Human T-cell Leukemia Virus，HTLV）的筛查。自体供者也需要开展相应的病原微生物筛查，以确保生产过程和产品使用不会造成污染，或不会对患者自身增加额外的风险。根据供者健康/疾病史或疫区生活停留等的具体情况还可适时增加相应的筛查项目，并建立验收的标准和程序。为了确保检测方法的灵敏度和检测结果的可靠性，建议采用经监管机构批准的试剂盒，并优先采用血源筛查试剂盒检测病原微生物。同种异体供者还需考虑窗口期对病原微生物筛查的影响。

除病原微生物检测外，根据临床使用和生产需求，可增加对供者的筛查项目，例如对于同种异体来源的产品，建议适时评估包括多态性的分型，例如血型、供者和受者之间主要组织相容性抗原（I类和/或II类HLA）的匹配，在某些情况下可能需关注次要组织相容性抗原，明确并建立分型程序和标准。

细胞/组织的获取、处理和检验：

为了保证供者细胞质量满足生产要求，需对负责细胞/组织采集的医疗机构进行评估和审核，选择具有相关资质的医疗机构作为供者细胞/组织获取的机构，建立合作医疗机构名单，制定相应的细胞采集操作规范，并鼓励签订相关质量协议，同时定期对医疗机构采集供者细胞/组织和临床应用细胞终产品的质量情况进行回顾分析和评估。

细胞/组织的获取操作过程需经过充分研究。根据产品特点并基于研究，确定细胞或组织来源、采集方法和其他相关识别信息，包括但不限于采集场所/环境要求、使用的设备和程序、采用的试剂耗材、采血量等。细胞/组织获取包括单采血采集、外周血采集、淋巴组织分离、脐带血采集、肿瘤组织分离等多种采集方式，建议综合考虑细胞类型、供者健康状况和细胞需求量等，优先选用易于标准化操作的采集方式，如血液成分单采技术等。对获得细胞/组织的方法需进行研究和论证，包括但不限于有关酶的类型、抗凝剂、血分仪器和程序（循环血量、流速等）、手术方式等。采集中尽量减少相关杂质，如细胞碎片、非目的细胞含量等，并考虑降低对供者组织、器官施加的破坏程度。避免不必要的或不适当的加工和处理步骤，以避免损坏细胞的完整性和/或功能，进而降低发生不良反应或者治疗失败的风险。采集细胞/组织的医务人员必须经过严格培训，获得相应的资质和授权方可上岗操作，培训应当有记录。实施采集操作的环境应能保证采集细胞/组织的微生物安全性。采集过程中应对微生物污染、样品交叉污染或混淆风险进行控制。

采集的细胞/组织如果需要进一步处理，如混合、分批、包装、保存、运输等，需开展相应的研究、验证工作，并根据研究情况确定适宜的保存条件、运输方式和时间，制定相应操作规范。

采集的细胞/组织在入厂时，需进行外观、包装完整性等方面的检查，以及运输温度、时间和供者信息等方面的确认。生产前，根据工艺要求、产品特点等，可进行细胞类型、数量、表型、活率以及微生物等方面的检测，如细胞类型可通过相关的基因型和/或表型标志物进行鉴定和确认，标志物阳性的细胞比例可以作为预期细胞群指标评估的依据。鼓励研究与成品质量相关的细胞/组织质量指标，并纳入采集细胞/组织质量放行标准中。

1.1.2 细胞系来源的生产用细胞

人源细胞系来源的免疫细胞治疗产品，其使用的细胞系应满足来源清楚，传代历史明确，检定结果全面且合格等要求。原则上，应对细胞系建立细胞库并进行分级管理，以用于生产。细胞库的层级可根据细胞自身特性、生产情况和临床应用情况综合考虑；并参照《中国药典》、ICH Q5A、ICH Q5D 等相关要求建立细胞库的检验标准，检验结果应符合要求。细胞系可能经过基因修饰后用于生产，如有可能，建议对基因修饰后的细胞系进行建库和检验。

1.1.3 生产用细胞的贮存

建议建立或采用稳定可控的细胞存储体系或平台，研究确定供者细胞或细胞系合适的保存条件和包装材料，在不改变细胞特性的情况下，对细胞进行妥善的保存，确保贮存过

程中不增加微生物污染风险，并且细胞的活率、密度、纯度和生物学功能等可满足生产要求。

1.2 生产辅助细胞

根据用途或功能，生产辅助细胞可能为病毒包装细胞、滋养细胞（Feeder cells）等。生产辅助细胞，应符合来源和培养传代历史清楚、安全性风险可控、进行细胞库分级管理（如适用）、检验结果合格的基本原则。生产辅助细胞如需要扩大培养，建议尽可能一次性完成最终生产辅助细胞的扩大培养，或确保每次扩大培养工艺和质量的一致性，并评估扩大培养过程中是否引入了新的风险。如适用，建议建立不同生产步骤/阶段的检测程序，如检测时间、检验项目、检测方法和验收标准等。需要关注其种属特异性病毒检测和可能引入的安全性风险。涉及滋养细胞失活处理的工艺，如辐照或添加药物等，应经过研究与验证。

1.3 基因修饰系统

如涉及基因修饰，基因修饰系统部分请参考相关技术指南，不在本文赘述。

2. 其他原材料

细胞的采集、分选、培养以及对细胞进行基因修饰过程中还需要使用多种材料，如培养基、酶、抗体、细胞因子、血清、抗生素、磁珠、其他化学品或固体支持物（例如凝胶基质）等，这些材料的使用可能会影响免疫细胞治疗产品的

质量。其风险评估内容包括原材料的来源、组分、功能、使用阶段、质量控制等，需要具备的相关文件包括来源证明、检验报告书（COA）、说明书、无 TSE/BSE 声明等，以证明其符合使用要求，适用于其预期用途。基于风险情况，其生产过程可参照 GMP 的相关原则或要求。

生产过程中如需使用抗原，需满足来源清楚、风险和质量可控的要求。重组表达或合成的抗原需明确选择依据、抗原的序列、生产工艺相关的风险因素和质量控制，明确抗原的杂质控制（包括外源病毒因子等）情况。肿瘤细胞裂解物抗原需关注生产工艺的稳定性和质量相关风险，如成瘤性或外源因子污染等。需充分评估免疫细胞治疗产品中抗原残留可能引起的免疫相关风险等。

生产过程中尽量避免使用具有潜在致敏性的材料，如 β -内酰胺类抗生素（如青霉素）等。尽量避免使用动物源原材料，如动物血清、动物来源的蛋白质，尽可能使用成分明确的非动物源性材料替代。如果必须使用动物源原材料，需要开展相应的研究证明其使用的必要性和合理性，根据原材料的物种来源、生产地区、生产工艺等特点建立完整的质控体系，评估 TSE/BSE 安全性风险，并对动物源原材料残留量进行检测及开展安全性风险评估。严禁使用疫区来源的动物血清/血浆，不得使用未经过安全性验证的血清/血浆。如生产过程使用自体血清或自体血浆，需要开展血清/血浆的生产工艺、

质量、稳定性、包装、贮存等研究。生产过程中尽量避免非药用异体人血源性材料的使用，如确需使用，需要基于风险，可以参考血液制品的相关要求，开展外源因子污染、有效性和批间一致性等方面的研究，并结合生产商放行检测标准制定合理的内控标准。

（二）辅料

辅料请见“生产工艺”章节中“制剂处方和工艺”部分。

（三）耗材

生产过程中使用的培养瓶、管路、滤器等一次性耗材、培养与包装容器，及与中间样品接触的生产设备和材料等需经过严格的筛选，开展适用性和生物安全性评估，并根据评估结果开展相应的相容性研究。

免疫细胞治疗产品可能与其他医疗器械、基质、微囊等材料形成组合产品。细胞部分可以参考本指导原则。整体组合产品需考察和评估细胞与器械等材料的互相作用及风险。

六、生产工艺

免疫细胞治疗产品生产厂内的生产工艺通常包括从供者细胞/组织接收或细胞系起始培养到最终细胞收获、制剂、贮存和运送出厂的全过程。整体生产工艺需进行充分的研究和验证，以确定稳定可行的商业化生产工艺，包括但不限于细胞接收、采集细胞的冻存（如适用）、体外操作、制剂、产品冷冻等。确定的生产工艺包括合理的工艺操作步骤和参

数、生产过程控制和可接受标准等。生产的全过程需进行监控，包括工艺参数和过程控制指标的监测等。组合产品生产工艺的研究和验证还需包括单独成分组合形成最终组合产品的所有工艺步骤，以保证生产工艺的可行性和稳定性。

（一）工艺研究

随着研究的深入，生产工艺需不断优化。工艺研究中建议尽量采用与生产实际来源、质量一致的细胞/组织开展研究。如果细胞量有限（如自体细胞产品），可考虑采用具有相似特征、具有代表性且有足够数量的细胞进行研究。

1. 生产产能和批次定义

免疫细胞治疗产品生产产能的大小直接影响到可接受治疗的患者人数、治疗的次数及产品的质量，由细胞特性、生产工艺、厂房、人员、设施设备、临床用途等多种因素决定。生产产能的制定需要经过研究验证。在从实验室制备向工业生产转化的阶段，需关注生产产能扩大的方式，开展研究保证产品质量。如果在生产产能扩大研究中，始终保持生产工艺不变和每批产品批生产量不变，而是通过增加生产批次的方式扩大生产产能时，需重点关注原辅料、人员、公共设施、设备、生产环境和质量监控及检验等方面的验证，以确保产能扩大不会对产品质量产生影响。如果在生产产能扩大研究中，引入了新的生产工艺，如采用了多层细胞工厂或者细胞反应器等设备，需重点关注变更工艺对质量的可能影

响，开展相应的可比性研究或评估。

定义批次的目的是保证免疫细胞治疗产品的质量均一性和可追溯性。同一批次的产品，应来源一致、质量均一，按规定要求抽样检验后，能对整批产品做出质量评定。由于免疫细胞治疗产品工艺多样、复杂，可结合产品工艺特点制定适用的批次定义。根据现有产品工艺情况，免疫细胞治疗产品批次可考虑定义为：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此次生产的批量。

2. 生产工艺开发

免疫细胞治疗产品工艺开发需根据目标产品质量概况，结合理化特性和生物学特征，合理设计试验，不断优化，逐步建立稳定的生产工艺和关键工艺参数。对于目标产品质量概况研究，需从多个方面对产品的特征如表面标志物、细胞活率、纯度、生物学活性、目的基因转导效率等进行分析，并从中初步获得可能影响产品安全性和有效性的关键质量属性。根据工艺参数对关键质量属性的影响来确定关键工艺参数，并建立相匹配的参数范围，随着工艺研究的深入和经验的积累而不断优化。可能的关键工艺参数包括但不限于：起始细胞数量，培养基组成，细胞扩增、诱导、基因修饰操作相关工艺参数等。

在细胞体外培养工艺开发中，需考虑细胞体外生长的条件和任何操作可能对细胞的影响，以保持细胞的完整性和功能特性。对操作的步骤（换液、传代、激活、基因修饰、诱导等）、添加的成分（培养基、重组蛋白及相关生长因子、血清替代物、磁珠、病毒载体、核酸物质、促转导/转染试剂等）、培养容器、培养条件（如温度、溶氧、pH 等）、杂质去除、培养时间或最大传代次数、培养规模和参数设置等都应该进行相应的研究和验证。为了监测细胞质量情况，建议建立检测方法和标准，持续监测生产过程中细胞的特性情况，如细胞培养扩增后细胞的基因型和/或表型以及功能的变化等以确定或优化生产工艺。

如果细胞的培养介质不是液态培养基，而是非液态基质/器械/支架内（上）等培养介质，需考虑其对细胞生长、功能和完整性的影响，例如可降解生物材料可能引起的细胞环境变化（如 pH 值、离子浓度、气-液界面等改变），同时还应考虑细胞可能对培养介质产生的影响（如降解速率、介质形态、介质组成成分等）。

若存在细胞体外诱导的操作，需对诱导的方法和条件进行研究，结合细胞生长特性的变化、细胞的表型和/或基因型的变化、细胞功能的变化、诱导物质的残留、目的细胞群和非目的细胞群的比例变化进行研究和验证，并不断优化。

若存在细胞体外基因修饰的操作，需对操作的方法（如电转、病毒载体转导等）和条件，例如促转导/转染试剂的选择、转导设备（如电转仪）、病毒感染复数（MOI）等条件进行研究，并可结合目的基因的转导/转染效率、目的基因在染色体中的整合情况、目的基因表达稳定性、细胞基因型和/或表型、功能的变化、致癌性等风险基因的残留和去除、病毒复制能力回复突变、插入突变或插入位点等进行工艺的研究、优化和验证。

3. 制剂处方和工艺

制剂研究的总体目标是确保剂型和处方合理，工艺稳定，有效控制生产过程，适合工业化生产。研究中根据产品自身的特性和临床应用情况确定产品的剂型、制剂处方和处方工艺。制剂研究一般包括：

（1）剂型的选择

免疫细胞治疗产品一般为注射剂。如果使用其他剂型，应当结合临床使用情况合理选择。

（2）处方研究

根据免疫细胞治疗产品的特性、稳定性研究结果等，结合剂型特点、用法和给药途径，合理设计试验，进行处方筛选和优化，最终确定处方。处方研究主要关注规格、辅料成分和用量、用法，以及产品在贮存、运输、使用等过程中的稳定性表现等。制剂处方应与贮存条件相适应，免疫细胞治

疗产品常涉及冷藏和/或冷冻。研究中，应验证细胞冷藏和/或冷冻条件和时间等对细胞特性和活力状态的影响，以确定制剂处方。非冷冻免疫细胞治疗产品的贮存时间通常较短，其制剂处方应能满足在贮存、运输和使用期间产品质量稳定的要求。

辅料的使用、用量和质量情况应加以研究和验证，证明其使用的必要性、安全性和合理性。宜优选药用或经批准可用于人体的辅料，否则需要开展全面的研究与评估。对于新型的辅料，除以上研究外，建议开展适当的非临床安全性研究，具体可以参考已经发布的相关技术指导原则。冷冻的免疫细胞治疗产品常用冷冻保护剂，其主要分为穿透性冷冻保护剂（如二甲基亚砷（DMSO）、甘油、乙二醇等）和非穿透性冷冻保护剂（如聚乙烯吡咯烷酮、白蛋白、蔗糖、海藻糖等）。在选择细胞冷冻保护剂时，可能考虑的因素：细胞冷冻保护剂本身的毒性及免疫原性（如 DMSO、白蛋白等），对细胞特性、功能及稳定性的影响，去除方法或残留量的可接受标准，冷冻的设备和程序方法，细胞冷冻保护剂的质量、来源、成分、用量、用法等。研究中应当验证细胞冷冻保护剂（如 DMSO 等）的成分、用量及其合理性。结合选用的冷冻保护剂，如果产品在给受者使用前需要经过物理状态改变、过滤、清洗、容器转换、调整剂量、与其他材料联用等操作，应进行充分的研究和验证。

（3）制剂工艺研究

根据免疫细胞治疗产品的特性、稳定性研究结果等情况，结合生产条件和设备，进行工艺研究和验证，确定制剂生产工艺并建立适当的过程控制标准。制剂工艺研究可以单独进行，也可以结合处方研究同时进行。制剂工艺研究需要考虑混淆和污染的风险防控，制剂工艺过程中接触材料（容器）对细胞的吸附或作用，灌装产生的剪切力对细胞的影响等，同时确保细胞数量和密度等满足要求。

（二）过程控制

良好的过程控制是保证产品质量的关键。合理设立生产过程控制的取样时间点、检测项目和标准或相关工艺参数的输出标准，以确保产品生产工艺的稳定性和不同批次间产品质量的一致性。对于封闭式细胞培养体系，可依据封闭系统结构、取样流程等特点酌情安排过程控制的取样操作，防止污染。

根据产品和生产工艺特点建立合理的过程控制策略，建议关注以下几个方面：（1）监控样品混淆和交叉污染，包括生产过程中的供者材料、中间样品和产品，尤其注意不同供者或细胞系来源的细胞操作应进行时间/空间有效隔离；每次生产结束后需进行清场，采用经验证的标准程序进行清洁及消毒处理。每次生产操作前，对清场情况进行确认。（2）监控微生物及其代谢产物/衍生物（如内毒素）污染，如适用，

建议在关键时间点对适合的中间样品开展无菌、支原体等安全性相关检测或采取相关的措施加以控制。（3）监控生产过程中的关键工艺参数或关键质量属性，如细胞活率、增殖能力、细胞表型、杂质含量、生物学活性等。过程中的质量监控与放行检测可相互结合与补充。（4）确保生产全过程样品和生产物料（包括从细胞/组织采集过程、生产、运输到临床应用整个过程）的可追溯性。

（三）工艺验证

免疫细胞治疗产品工艺验证可遵循生物制品工艺验证的一般原则，对已经确定生产工艺的各个操作单元、中间样品存储条件和时间、培养基/缓冲液制备和存储条件、运输过程等进行工艺验证。工艺验证应当能证明生产工艺按照规定的工艺参数能够持续生产出符合预定用途和注册要求的产品。

在符合伦理和知情同意的情况下，工艺验证中建议采用与临床应用情境类似的细胞（如患者来源细胞）开展相应的研究；在工艺研究充分的情况下，自体细胞治疗产品或其他细胞来源受限的产品，也可以考虑采用经研究和评估认为具有代表性的健康供者细胞进行相关工艺验证，并同时考虑在上市后开展同步验证。

验证工作中需关注同时同阶段生产最大产能的研究与验证，实际生产的最大产能不得超过经验证的最大产能，产

能的增加需要经过适当的验证。研究中需考虑原辅料、人员、设施设备、环境、质量检测能力、整体运行能力等方面对最大产能的支持能力，考虑对最差条件的验证。完成商业化生产工艺验证后，还需进行持续工艺研究与验证，保证工艺处于受控状态。

七、质量研究与质量控制

（一）质量研究

质量研究是工艺优化与改进、制定整体控制策略及保证产品质量的基础，贯穿于产品的全生命周期，全面的质量研究有利于关键质量属性的确定，需随着对产品认识的深入和技术的发展不断补充和完善。质量研究需采用相应研究阶段（如非临床研究批次、临床试验批次、商业化生产批次）或适当步骤（如供者细胞或细胞系细胞、生产过程中间样品或成品）的代表性样品。

免疫细胞治疗产品的质量研究一般包括安全性研究、纯度和杂质研究、功能性研究、其他项目的研究等，也可根据产品的自身特点增加其他相关的研究。

1. 安全性研究

主要包括微生物安全性研究和产品本身相关的安全性研究。前者是指对微生物污染和微生物代谢产物/衍生物污染的研究，如真菌、细菌、支原体、病毒、内毒素等；后者是指除微生物学安全性外，对产品本身可能导致安全性问题的

相关研究，如细胞恶性转化、非目的细胞残留等。根据细胞种类、特性和来源、生产工艺和相关物料特点进行上述两方面的安全性研究。建议至少包括以下几个方面（如适用）：

外源因子：生产用细胞、生产辅助细胞、其他人源/动物源性原材料，以及生产过程中都可能引入外源因子。在进行常规外源因子检测的基础上，根据可能引入的外源因子，可结合体内和体外方法开展特定外源因子的检测。例如，生产中若使用牛血清，需进行牛源特定病毒的检测；若使用猪胰酶，需进行猪源特定病毒的检测；若使用滋养细胞，需进行细胞种属特异性病毒的检测。对于同种异体治疗产品，在开展人源病毒检测时，应关注供者处于感染窗口期的可能，适时开展二次取样和检测。

复制型病毒（**Replication competent virus, RCV**）：**RCV**通过病毒载体回复突变产生，是与产品安全性相关的重要检测项目，需要通过适用的检测方法进行研究。

细胞恶性转化：某些情况下，产品中的细胞有发生恶性转化（包括但不限于成瘤性、促/致瘤性等）的可能性。在此种情况下，可根据免疫细胞的来源、产品中目的细胞的特点或残留杂质情况等因素，结合体内和体外实验对细胞发生恶性转化的可能性进行研究和评估。

基因插入位点和拷贝数：由于其关系到产品的安全性和有效性，需采用适用的检测方法进行研究，探索其与安全性和疗效的相关性。

异常免疫反应：建议对异体来源的细胞产品选择适用的方法进行免疫学反应检测。

非目的细胞和杂质研究：具体见下文。

2. 纯度和杂质研究

免疫细胞治疗产品的质量和生物学活性往往和产品中目的细胞的纯度相关。实际情况可能比较复杂：一方面，不同类型产品对目的细胞纯度要求各不相同；另一方面，同一类型产品中不同的细胞群或亚群对产品生物学活性的影响也各不相同，需要研究不同细胞群或亚群的细胞比例。细胞纯度研究可能包括但不限于：

活细胞比例：需要采用适用的方法对活细胞比例进行研究。当免疫细胞治疗产品为单一细胞种类并具有均一性时，可以通过直接检测产品中活细胞的比例来研究产品的纯度。

细胞群或亚群比例：当免疫细胞治疗产品为多种不同类型或不同基因型/表型细胞所组成的混合物时，建议研究样品中细胞的组成成分，如细胞群或亚群的组成和比例。如，根据成熟阶段（幼稚、衰老、耗竭等），对免疫细胞群或亚群进行研究。

目的细胞的比例：可通过检测目的细胞比例来研究产品的纯度。比如在 CAR-T 产品中，在进行了 CAR 转入的操作后，纯度分析的目的细胞群应选择能同时正确表达 CAR 和 T 细胞表面标志物的目的细胞，不能包括未表达 CAR 的 T 细胞和虽表达 CAR 但 T 细胞表面标志物不正确的细胞。

非目的细胞的比例：非目的细胞对产品质量可能具有不利的影响，因此，细胞纯度研究还应包括非目的细胞的定性和/或定量研究。例如肿瘤细胞、iPS 细胞等非目的细胞的残留具有较高安全性风险，因此需要进行其比例的研究并进行严格的控制。经研究，当非目的细胞对产品安全性和有效性不产生影响时，需研究其组成和比例，必要时，控制批间一致性。

杂质：

工艺相关杂质：是指工艺中引入的杂质，如残留的蛋白酶、诱导试剂、促转导/转染试剂、血清、病毒载体、以及残留的磁珠、纤维和塑料微体、滋养细胞等，需采用适用的方法进行研究。

产品相关杂质：如非目的细胞、细胞非预期表达的产物、死细胞残留、细胞碎片和其他可能的降解产物等，需采用适用的方法进行研究。

对于产品中可能存在的高风险杂质成分，应当建立和明确去除方法及残留定量检测方法，如果杂质成分不能有效去

除，则应当在动物模型或其他系统中进行安全性和毒性评估，并根据人体暴露最大剂量或体内安全性研究结果设定残留限度。

3. 功能性研究

功能性研究是通过体内/外功能分析实验来评价免疫细胞治疗产品是否具备预期的生物学功能的研究。根据细胞产品的性质、特点和预期用途（适应症），尤其是实现临床治疗效果的具体机制和指标，建立和验证合适的体内/外功能性分析方法，开展功能性研究。其功能性研究可能包括但不限于以下方面：

分化/发育潜能：可涵盖产品中细胞可能的分化/发育方向。其中，与临床应用安全性和有效性相关的分化/发育功能建议作为代表性评价内容纳入质量控制。

表达产物的定性与定量研究：当免疫细胞治疗产品功能涉及内源或外源基因产物的表达时，应开展对表达产物的研究，例如表达产物的种类、特性、表达水平、修饰程度（如糖基化、磷酸化等）、聚合性（如同源或异源聚合物等）等。

对外源性刺激的应答：可研究相关因素作用于细胞后产生的细胞学反应，如细胞形态的改变、细胞增殖能力的改变、细胞因子的分泌、表型的变化、信号通路的改变、代谢的改变等。

生物学活性：根据产品特点和作用机制，开展与产品体内预期功能相应的生物学活性研究，如靶细胞的效应（如溶解反应、诱导细胞凋亡或增殖）、分泌特定因子等。如果生产过程中通过添加成分刺激（如诱导、抗原负荷等），或者进行基因修饰（如基因编辑、外源基因表达等）后获得功能性细胞，需对刺激或操作前、后的细胞开展适用的生物学活性研究，对比分析刺激或操作前、后细胞的功能情况。当直接的研究试验受到所需细胞数量或其他条件限制时，可研发和实施合理的替代性检测方法。

4. 其他项目的研究

理化特性方面，可根据产品特性和剂型，对外观、pH、渗透压、明显可见异物等进行研究。

细胞活率和增殖能力方面，可采用适用的检测方法，如活细胞计数、细胞倍增时间分析、细胞周期分析、克隆形成率分析等进行研究。

某些免疫细胞治疗产品的生产和/或使用可能需要将多种不同类型的细胞产品进行混合，可对产品的混合特性进行质量研究，并确定混合产品的关键质量属性。在混合前，应对各独立的免疫细胞治疗产品分别开展相关质量研究，分别确定各自的关键质量属性。

（二）质量控制

1. 质量标准

质量标准需基于全面的风险分析、积累的生产和临床研究经验以及统计分析（如适用）、可靠的科学知识，并结合质量研究、稳定性研究等结果而制定。质量标准包括检验项目、检测方法与标准限度。可依据检测需求合理设置样品检测阶段，如中间样品、放行检测、留样样本等，以有效控制产品质量。检验项目一般包括鉴别、生物学活性、纯度、杂质、转基因拷贝数（如适用）、细胞数量（活细胞数、功能细胞数/比例等）和一般检测（如 pH、渗透压、无菌、支原体、细菌内毒素、外观、明显可见异物等）等。

（1）检验项目和检测方法

细胞鉴别：建议采用适用的、特异性强的检测方法，必要时，采用多种方法进行鉴别。采用的方法可能为细胞形态、HLA 分析、遗传多态性分析、核型分析、STR 分析、代谢酶亚型谱分析、细胞表面标志物及特定基因表达产物分析等。

纯度：结合质量研究，根据产品特征选用纯度检测的指标，如细胞表面标志物、特定生物学活性等。

无菌和支原体：依据《中国药典》无菌检查法和支原体检查法，对细菌、真菌及支原体进行检测。当检验样品量有限，或需要快速放行等特殊情况下，如药典方法无法满足，可考虑开发新型的无菌和支原体的检测方法进行放行检测，但是新型检测方法应经过充分验证。在积累数据阶段，可以并行采用经充分验证的新型方法和药典方法。

细菌内毒素：依据《中国药典》中的细菌内毒素检查法对细菌内毒素进行检测，或采用其他经过验证的适用方法。

细胞内源和外源病毒因子：根据质量研究的结果确定免疫细胞治疗产品及其生产过程中可能引入的内、外源病毒因子，在此基础上选择合适的方法如细胞培养法、核酸或蛋白检测法、荧光抗体检测法等进行内、外源病毒因子检测。

复制型病毒（RCV）：对于使用病毒载体进行基因修饰的免疫细胞产品，RCV 作为重要的安全性风险关注点，除了病毒载体阶段的检测控制外，细胞终产品还需建立完善的检测 and 风险控制策略。当细胞放行检测采用快速 RCV 检测方法时，建议进行留样。在临床试验阶段或上市早期阶段用指示细胞培养法采用留样进行并行检测分析，积累数据；在上市后成熟阶段，留样可以作为必要时的研究分析。

生物学活性：建议选择可表征产品生物学活性且适宜用于放行检测的方法。某些情况下，如产品具有多种作用机制，或单一检测方法不能充分反映其作用机制的情况下，可考虑采用一种以上的方法进行生物学活性检测。

杂质控制：根据生产工艺和质量研究的结果，明确产品生产过程中残留的、可能影响产品质量的工艺相关杂质和产品相关杂质，选择适用的方法进行检测和控制。对于一般工艺相关杂质，如经充分验证证明工艺可对其有效、稳定地清除，可结合工艺进行控制。

成瘤性/致瘤性：如适用，可根据质量研究结果，考虑是否纳入成瘤性/致瘤性控制项目。

除以上例举的检测项目和方法外，可以结合实际研究情况进行合理的调整。

（2）标准限度

质量标准限度制定可依据产品研发相关数据、非临床研究批次检测数据、临床试验批次检测数据、工艺验证数据以及稳定性研究数据等，同时可兼顾产品的特点和目前的科学认知与共识。建议重点依据临床试验批次的检测数据制定标准限度。

2. 检测方法的验证

检测方法应经过研究与验证，特别是自建的产品特异性的方法。药典中收录的方法应进行适用性确认。药典方法经过修订或替代时，需验证其合理性。

方法学验证研究需关注阳性对照、阴性对照、抑制性对照（如适用）、供试品取样代表性和取样量、检测指标、判定标准等方面的合理性。

对于有效期短或样本量小的产品，可考虑采用快速、微量的新型检测方法。新型检测方法应进行充分的验证，并与药典检测方法进行比较和评估（如适用）。

研发过程中如出现检测方法的变更，应对变更方法进行评估和研究，证明拟变更方法优于或等效于变更前方法。

3. 标准品/对照品

在条件许可的情况下，可依据需要建立标准品/对照品，以满足检测的需求，并有助于确定设备和试剂在规定的范围内工作，提高检测结果的可靠性和准确性。

建立的标准品/对照品需有明确的预期用途，采用经验证的检测方法进行检验和标定，开发各个阶段使用的标准品/对照品应可以溯源，并且还需开展相应的稳定性研究。

4. 其他情况

产品放行检测是确保产品质量满足临床应用的重要保障，但是部分免疫细胞治疗产品因时效较短，可能无法在临床使用前完成全部放行检测。在这种情况下，如果风险被充分研究评估，并经过验证证明可控的情况下，可以考虑在完整放行检测结果获得前先行使用（使用放行）；当风险未被充分研究评估或评估认为可能造成严重的无法挽回的后果时，则不建议考虑使用放行。

为加强质量控制，降低风险，建议考虑以下一些措施：

（1）在放行检测时间受限时，可考虑加强原材料的质量控制和过程控制，将其与放行检测相结合，控制风险。

（2）检测方法方面，可采用快速替代检测方法进行检测，以最大程度控制风险。在充分完成替代检测方法验证前，需开展药典方法和替代检测方法的平行检测，积累数据并在研究中不断优化。

(3) 在使用放行的同时,应继续完成完整的放行检测。需充分考虑相关风险,提前制定措施,当后置的放行检测结果出现异常或不合格时,需启动相关风险适用的紧急预案。

5. 使用前的质量核准

产品在给药前需进行质量核准,特别是存在使用前细胞复苏、稀释等操作的情况。核准的内容可包括但不限于:标签核对;贮存和运输条件复核;操作步骤复核;外观、明显可见异物的观察;细胞形态观察(如适用);活细胞数及比例测定(如适用);快速无菌检测(如适用)等。

八、稳定性研究

免疫细胞治疗产品的稳定性研究是通过设计试验,获得其质量属性在各种环境因素(如温度、冻融等)的影响下随时间变化的规律,是产品质量标准和产品有效期(或中间样品暂存期)制定的重要依据。同时,也可用于判定工艺参数、制剂处方、包装材料等是否合理。

(一) 基本原则和贮存稳定性研究

免疫细胞治疗产品可参照一般生物制品稳定性研究的要求,并根据产品自身的特点、临床用药的需求,以及包装、贮存和运输的情况设计合理的研究方案。

研究用样品:依据特定生产工艺的需要和相应细胞的可获得性,选择代表性样本开展研究,包括采集的起始细胞、生产过程中间样品、细胞成品、临床使用过程中样品等,研

究用样品的生产、使用和质量（如总细胞密度和体积范围等）应可代表实际情况。样品的包装容器与密封系统应选择与实际贮存相同或同材质的小规格包装容器与密封系统。对于自体免疫细胞治疗产品，如患者细胞使用受限时，可采用经评估具有代表性的健康供者细胞开展研究。

考察条件：根据产品在贮存、运输和使用过程中的实际情况和可能的暴露条件选择合理、全面的稳定性考察条件。例如，对于需冷冻贮存的细胞成品、起始细胞或中间样品，需研究其在冷冻和复苏条件下细胞质量（如细胞数量、活率、外观完整性、功能等）的变化情况；需要时，还可研究多次冻融的影响。此外，可根据产品在贮存、运输、使用中可能暴露的剧烈条件，开展如高温、辐照、振荡等影响因素研究。

检测指标和检测方法：通常结合产品特性，设定合理、全面的检测指标，包括但不限于理化特性、细胞活率、目的细胞比例、生物学活性、微生物安全性指标等。研究需合理设置各项指标的考察频次，如至少在拟定有效期的初期和末期进行无菌试验或替代试验（如容器/密封系统的完整性试验）。若稳定性数据提示辅料在有效期内可能发生氧化、降解等对产品质量产生不良影响时，有必要在稳定性试验中对辅料含量或相关活性加以监测。所用的检测方法应经过验证研究，可灵敏地反映产品稳定性变化趋势。

（二）运输稳定性研究

免疫细胞治疗产品通常要求冷链运输，对产品的运输过程应进行相应的稳定性模拟验证研究。稳定性研究需充分考虑运输路线、交通工具、距离、季节、时间、条件（如温度、辐射、振动情况等）、产品包装情况（如外包装、内包装等）、产品放置情况和监控器情况（如温度监控器的数量、位置等）等各方面因素，建议模拟实际运输的最差条件开展研究。对于悬浮在液体中保存的细胞成品、起始细胞或中间样品，需要在研究中关注产品的放置方向（如正立、倒立或水平放置等）和振荡对细胞的影响。通过运输稳定性研究，确认产品在运输过程拟定的贮存条件下可以保持产品的稳定性。并建议评估产品在短暂的脱离拟定贮存条件（如产品脱离冷链的温度、次数、总时间等）对产品质量的影响。

（三）使用稳定性研究

使用稳定性研究设计时应考虑临床实际使用的场景对产品质量的影响，如注射器及针头种类、抽吸与推注及滴注的速率、静脉滴注的输液管道种类、输注压力，以及给药环境条件（如温度、光照等）和时间等。对于在使用过程中需要复苏、稀释、混合和/或暂存的样品，需开展研究来支持产品在使用贮存期的稳定性。使用稳定性研究中，还需关注操作过程中引入微生物污染的风险。根据使用稳定性研究数据合理拟定产品解冻或临床配伍后的放置条件和时间。

（四）贮存条件标识

根据稳定性研究结果，需在产品说明书和/或标签中明确产品的贮存条件和有效期。不能冷冻的产品需另行说明。若产品要求防辐射或避免冻融等，建议在各类容器包装的标签和说明书中注明。

九、包装及密封容器系统

为避免生产过程中接触样品的材料、存储容器和包装材料对免疫细胞治疗产品质量产生非预期影响，需对其进行安全性评估、相容性研究和功能适用性研究。

安全性评估方面，需对材质成分及其来源、生产工艺过程可能引入的风险（如适用）和质量控制等进行充分的安全性评估。可采用供应商对包装材料进行的基本性能测试和生物安全性评估等结果作为参考依据。

相容性研究方面，其基本原则可参照一般生物制品包材相容性研究的要求。基于风险评估，可对直接接触的材料或容器开展可提取物/浸出物研究，并进行安全性评估。研究中需充分评估相容性风险较高的成分（如辅料 **DMSO**）与材料或容器的相互作用等。

功能适用性方面，一般可考虑容器密闭性/密封性、冷冻适用性等方面的研究等。

另外，对于运输用的次级包装容器（非直接接触细胞）或材料也应开展验证研究，研究的项目包括但不限于保温性、密封性、抗机械压力和遮光性（如需要）等方面。

十、参考文献

1. U.S. FDA. Guidance for Industry Guidance for Human Somatic Cell. 1998.
2. U.S. FDA. Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products (HCTPs). 2007.
3. U.S. FDA. Content and Review of Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Somatic Cell Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)— — Guidance for FDA Reviewers and Sponsors. 2008.
4. EMA. Human cell-based medicinal products. 2008.
5. EMA. Risk-based approach according to Annex I, part IV of Directive 200183EC applied to advanced therapy medicinal products. 2001.
6. EMA. Xenogeneic cell-based medicinal products.2009.
7. Canada. GUIDANCE DOCUMENT: Preparation of Clinical Trial Applications for use of Cell Therapy Products in Humans, Health Products and Food Branch. 2015.
8. EMA. guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials. 2019.

9. EMA. guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells. 2019.
10. U.S. FDA. Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs); Draft Guidance for Industry. 2018.
11. EMA. Scientific requirements for the environmental risk assessment of gene-therapy medicinal products. 2008.
12. EMA. Quality, preclinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products. 2018.
13. U.S. FDA. Considerations for the Design of Early-Phase Clinical Trials of Cellular and Gene Therapy Products; Guidance for Industry. 2015.
14. U.S. FDA. Guidance for Industry; Potency Tests for Cellular and Gene Therapy Products. 2011.
15. U.S. FDA. Guidance for Industry ; Preparation of IDEs and INDs for Products Intended to Repair or Replace Knee Cartilage. 2011.
16. U.S. FDA. Determining the Need for and Content of Environmental Assessments for Gene Therapies, Vectored Vaccines, and Related Recombinant Viral. 2015.

- 17.国家食品药品监督管理总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）. 2017.
- 18.国家食品药品监督管理总局. 生物制品稳定性研究技术指导原则（试行）. 2015.
- 19.《中国药典》通则“血液制品生产用人血浆”.
- 20.卫医发[2000] 184 号 《临床输血技术规范》.