

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

1 细胞治疗产品生产现场检查指南

2 一、目的

3 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
4 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
5 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
6 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
7 和质量管理的状况。

8 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
9 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
10 积累，后续视情况进一步修订和完善。

11 二、适用范围

12 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
13 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
14 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、
15 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
16 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
17 器官产品等。

18 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
19 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
20 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
21 的材料的生产、检验和放行等过程。

22 三、法规依据

- 23 1. 《中华人民共和国药品管理法》
- 24 2. 《中华人民共和国生物安全法》
- 25 3. 《病原微生物实验室生物安全管理条例》
- 26 4. 《药品生产监督管理办法》
- 27 5. 《药品注册管理办法》
- 28 6. 《中华人民共和国药典》（2020年版）
- 29 7. 《药品检查管理办法（试行）》
- 30 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。

91 2. 数据可靠性管理

92 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
93 《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，
94 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
95 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、
96 准确真实的基本要求。检查时应重点关注：

97 (1) 员工应定期接受数据可靠性培训；

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

100 (3) 文件和记录的发放、使用和销毁应受控，已经填写的记录
101 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；

102 (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、
103 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
104 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；

105 (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；

106 (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
107 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
108 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
109 情况；

110 (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
111 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
112 数据进行再次数据分析），以及数据分析的设计参数等。

113 3. 管理评审

114 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
115 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
116 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
117 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
118 性识别并输出改善行动。

119 4. 机构和人员

120 (1) 组织架构和管理职责

121 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

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/718027003006006114>