

ICS 11.120.10

CCS C 27

团 体 标 准

T/CQAP 3015—2025

人间充质干细胞药品生产和质量 控制规范

Specification for production and quality
control of human mesenchymal stem cell drugs

2025-08-10 发布

2025-11-10 实施

中国医药质量管理协会 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.....	2
5 总体要求.....	2
6 人员与培训.....	2
6.1 人员要求.....	3
6.2 培训.....	3
7 厂房设施与设备.....	3
7.1 厂房设施.....	3
7.2 设备.....	4
8 生产用物料.....	5
8.1 一般要求.....	5
8.2 原材料.....	5
8.3 辅料.....	7
8.4 接触性耗材、容器和包装材料.....	7
9 目标产品质量概况.....	8
10 生产工艺.....	8
10.1 工艺开发.....	8
10.2 工艺和优化.....	9
10.3 工艺变更.....	11
10.4 工艺验证.....	11
11 质量控制.....	12
11.1 关键质量属性.....	12
11.2 质量标准.....	14
11.3 质量放行控制.....	17

12 稳定性考察.....	17
12.1 通用要求.....	17
12.2 传代稳定性.....	18
12.3 冻存稳定性.....	18
12.4 细胞制剂稳定性.....	18
12.5 运输条件稳定性.....	18
13 标签、说明书、包装、运输和贮存.....	18
13.1 标签.....	18
13.2 说明书.....	19
13.3 包装.....	19
13.4 运输和贮存.....	20
14 质量风险管理.....	20
14.1 质量风险管理的基本步骤.....	20
14.2 质量风险管理措施.....	21
14.3 质量风险管理方法.....	22
15 质量保证.....	22
15.1 生产质量文件管理体系、文件与记录管理.....	22
15.2 产品的放行、审核及留样管理.....	23
15.3 纠正与预防措施.....	24
15.4 偏差管理.....	26
15.5 变更管理.....	27
15.6 自检.....	28
15.7 不良反应监测、不合格品处理与召回管理.....	28
15.8 阶段性质量回顾与质量统计.....	29
16 持续改进.....	30
参考文献.....	32

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。

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。

本文件由中国医药质量管理协会细胞和基因治疗药物质量研究专业委员会提出。

本文件由中国医药质量管理协会归口。

本文件起草单位：北京贝来药业有限公司、北京三有利和泽生物科技有限公司、天津和创生物技术有限公司、深圳市明鉴检测专业技术有限公司、康妍葆（北京）干细胞科技有限公司、重庆福美干细胞生物科技发展有限公司、北京贝来生物科技有限公司、江苏赛亿生物技术有限公司、昆明市延安医院、秦皇岛市第一医院、河北生命原点生物科技有限公司、大兴中关村生物医药产业基地研究院。

本文件主要起草人：刘拥军、龙浩淼、王皓、刘广洋、周勇、刘冬梅、闫凤英、梁士民、慈小燕、梅秋红、杜宏武、李颖娴、张毅、马岩松、孟淑芳、张可华、纳涛、张凤梅、刘琨、刘燕鲁、徐翔、李伟强、侯宗柳、李磊、孟明耀、李琳、王益民、刘飞、贾琼、薛光耀、聂书君。

引 言

近年来，我国政府加大了对干细胞产品研究与开发的扶持力度，先后发布了《“十三五”国家科技创新规划》《“健康中国 2030”规划纲要》《“十四五”生物经济发展规划》等多项指导性政策文件，并在 2023 年发布的《产业结构调整指导目录（2024 年本）》和 2024 年发布的《全链条支持创新药发展实施方案》，明确鼓励我国干细胞产业的发展。人间充质干细胞（hMSC）是一类具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞，广泛存在于成体组织中，因其具有免疫调控和损伤组织修复能力，hMSC 已成为细胞治疗研究热点。

本文件参考《药品生产质量管理规范》（GMP）等相关法规，融入质量源于设计（QbD）理念，结合 hMSC 的特性和制备工艺相关风险因素，对 hMSC 药品生产工艺、质量标准和控制策略进行全面系统的规范化管理，为 hMSC 药品的开发、生产经营活动提供指导，并为 hMSC 药品商业化生产提供参考，积累经验。

人间充质干细胞药品生产和质量控制规范

1 范围

本文件规定了人间充质干细胞（hMSC）药品生产和质量控制的总体要求，人员与培训，厂房设施与设备，生产用物料，目标产品质量概况，生产工艺，质量控制，稳定性考察，标签、说明书、包装、运输和贮存，质量风险管理，质量保证，持续改进。

本文件适用于注册临床试验和商业化阶段的异体 hMSC 药品生产和质量控制，自体来源 hMSC 产品、基因编辑或修饰的 hMSC 产品可以根据产品特性，经评估后参考本文件相关内容。

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。

药品生产质量管理规范（2010 年修订）（国家药品监督管理局）

药品生产质量管理规范附录-临床试验用药品（试行）（国家药品监督管理局公告 2022 年第 43 号）

细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）（国家药品监督管理局食品药品审核查验中心 2022 年 第 4 号）

中华人民共和国药典（国家药监局 2025 年第 32 号）

人源干细胞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 2023 年第 33 号）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

人间充质干细胞 **human mesenchymal stem cell; hMSC**

来源于人体间质组织的，具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞。

注：人间充质干细胞主要来源于骨髓、牙髓、脂肪、宫血、脐带和胎盘等组织。

3.2

供者 donor

提供用于 hMSC 产品生产用细胞或组织的个体。

3.3

起始原材料 starting materials

从符合筛查标准的供者获得的用于 hMSC 产品生产的细胞或组织等。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

CD: 白细胞分化抗原 (cluster of differentiation)

GMP: 药品生产质量管理规范 (good manufacturing practice)

HBV: 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus)

HCV: 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus)

HIV: 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus)

HTLV: 人类嗜 T 细胞病毒 (human T-lymphotropic virus)

hMSC: 人间充质干细胞 (human mesenchymal stem cells)

QA: 质量保证 (quality assurance)

QbD: 质量源于设计 (quality by design)

QTPP: 目标产品质量概况 (quality target product profile)

SOP: 标准作业规程 (standard operating procedure)

5 总体要求

hMSC 产品的生产和质量控制应符合《药品生产质量管理规范》(GMP)的要求,从业人员应具备相关专业技能,并定期接受岗位操作、政策法规、药品质量管理体系等相关培训。生产过程需有明确的操作步骤、工艺参数和品质标准并经过验证,确保每批产品质量的一致性和可靠性。质量控制体系应全面,涵盖原材料检测、设备校准、工艺监测、产品分析等环节。生产环境需定期监控,并开展清洁验证,防止微生物污染;应建立完善的数据记录和管理系统,确保数据的完整性、真实性和可追溯性。

6 人员与培训

6.1 人员

6.1.1 通用要求

参与 hMSC 药品生产的人员应具有细胞与基因治疗相关理论知识和实际操作经验，具有适当的资质，并经培训取得相应的资质证明，具备履行相应职责的能力。药品生产和质量管理的人员不应互相兼任。

6.1.2 临床试验阶段人员要求

6.1.2.1 参与临床试验用药品制备和检测的人员应经培训，具备履行相应职责的能力。负责制备和质量管理人员不应互相兼任。临床药品生产企业应配备放行责任人，负责临床试验用药品的放行。

6.1.2.2 具体按照《药品生产质量管理规范附录-临床试验用药品（试行）》中对人员的要求执行。

6.1.3 上市后人员要求

6.1.3.1 生产管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应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。

6.1.3.2 从事细胞产品生产、质量保证、质量控制及其他相关工作（包括清洁、维修等）的人员应经过生物安全防护的培训，培训合格后方可上岗，所有培训内容应符合国家关于生物安全的相关规定，尤其是预防传染病病原体传播的相关知识培训。

6.1.3.3 生产期间，从事其他生产活动的人员（如载体生产等高风险生产活动）若未按规定采取有效的去污染措施不应进入细胞产品的生产区域，直接接触含有传染病病原体供者材料的人员不应进入其他生产区域。

6.1.3.4 具体按照《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》中对人员的要求执行。

6.2 培训

应根据人员培训需求，设计培训课程，并定期组织相关人员参加培训，包括但不限于质量管理知识、操作技能、检验方法等内容。应对人员培训效果进行评估，并建立培训档案，记录培训过程和结果。

7 厂房设施与设备

7.1 厂房设施

hMSC 药品的厂房设施应符合 GMP 的要求，内容如下。

- a) hMSC 药品的生产操作区域应进行区域划分（根据不同工序，划分区域，如分离区、培养区、制备区等），应有独立专用生产操作间，并采用独立的空调净化系统，产品暴露于环境的生产区域应至少在 B 级背景下的 A 级进行。
- b) 起始原材料操作环境需采用合适的空气流向、过滤和压差控制，以确保洁净和无菌环境的要求。
- c) 应配有原位灭活或消毒的设备。
- d) hMSC 产品、直接用于 hMSC 产品生产材料，其生产操作环境的洁净度级别可参照表 1 中的示例进行选择，其中：
- 1) 密闭系统进行生产：密闭细胞生产系统+C 级洁净区；
 - 2) 非密闭系统进行生产：局部 A 级（超净工作台或生物安全柜）+B 级洁净区。

表 1 生产操作与洁净度级别匹配示例

洁净度级别	生产操作示例
B 级背景下的 A 级	1) 处于未完全密闭状态下的生产操作和转移； 2) 无法除菌过滤的溶液和培养基的配制
C 级背景下的局部 A 级	1) 生产过程中采用无菌注射器对处于密闭状态下的产品和生产用溶液进行穿刺取样等操作； 2) 可除菌过滤的溶液和培养基的除菌过滤
C 级	可除菌过滤的溶液和培养基的配制
D 级	1) 采用密闭管路转移产品、溶液或培养基； 2) 采用密闭系统或设备进行 hMSC 产品的生产操作（如在隔离器中进行产品的无菌分装）、取样
注：表中除 D 级以外的生产操作示例，均指在非密闭系统下的操作。	

7.2 设备

7.2.1 设备类型

hMSC 药品生产与质量检测需用到的设备，分为培养设备、分离和纯化设备、无菌操作设备、检测和分析设备、低温储存设备、清洗和消毒设备等生产和质量控制相关设备，以及环境监测、数据记录和监控管理等系统。

7.2.2 设备要求

hMSC 药品属于全部工序采用无菌生产工艺的非最终灭菌产品，其设备的设计和筛选不应应对 hMSC 产品的质量造成不良影响。在 hMSC 药品早期开发中就应该进行设备的设计和筛选，主要要求如下：

- a) 应根据 hMSC 药品生产工艺和质量控制的需求, 评估筛选符合相关法规和标准的设备;
- b) 放置设备的区域空间应充足, 设备摆放符合 GMP 的要求, 不应形成死角或不利于清洁维护;
- c) 设备的内、外表面应光滑平整、无死角、不易产生脱落物且容易清洗、消毒和杀菌;
- d) 设备不应应对 hMSC 产品造成污染, 与 hMSC 直接接触的设备部位材质应为不释放颗粒、不吸附药物、不与药物有反应、消毒灭菌后不变质、不变形的材料;
- e) 设备应运行稳定、可靠且维修方便, 在连续生产过程中不易出现故障。

7.2.3 设备管理

hMSC 产品生产设备的主要管理要求如下:

- a) 设备应进行安装确认 (IQ)、操作确认 (OQ) 和性能确认 (PQ), 并按照既定参数运行;
- b) 所有操作设备的人员应经过相应设备的培训, 按照操作规程使用设备, 并记录;
- c) 应按照管理程序和操作规程运行, 定期清洁、消毒和维护, 并记录;
- d) 应定期对设备进行校准。根据关键工艺参数 (CPPs) 制定合理的设备偏差范围, 一旦出现超预期偏差应立即报告, 并启动偏差调查;
- e) 设备应有适当的状态和信息标识, 包括但不限于运行状态、清洁状态、维护周期和操作参数等;
- f) 应对任何设备变更进行控制, 评估其对产品质量和生产过程的影响;
- g) 当设备到达使用寿命或不再符合 GMP 要求时, 应有程序安全退役和处置。

8 生产用物料

8.1 一般要求

在工艺开发阶段宜充分了解生产用物料的来源和质量, 对物料进行风险评估和分级管理, 并对物料供应商和生产商进行评估和审核。原材料宜参照《中华人民共和国药典》中“生物制品生产用原材料及辅料质量控制”和“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”的相关要求进行风险评估和质量控制。

8.2 原材料

8.2.1 起始原材料

8.2.1.1 通用要求

起始原材料可能来源于供者或细胞库，应保证其稳定性和质量一致性，并建立符合知情和保密原则的管理体系。在起始原材料采集和操作过程中，除遵守国家的法律法规和伦理的要求外，还应取得相关人员的知情同意，并保障供者的知情权和隐私权。

8.2.1.2 供者筛查

8.2.1.2.1 供者筛查过程中，应搜集供者的详细资料，包括年龄、性别、血型、健康状况、生活习惯、过往病史、家族病史（特别是传染性和遗传性疾病）、用药史和辐射接触史等信息。同时，应根据自体供者和异体供者的不同风险水平，采取相应的筛选措施和要求。

8.2.1.2.2 应根据微生物安全等级、传染病种类和产品的预期用途等因素进行综合风险评估，确定供者筛查和检测的质量标准。不合格的供者材料不应被用于 hMSC 产品的生产。

8.2.1.3 采集机构要求

8.2.1.3.1 应选择具有合法资质的医疗机构作为供者材料的采集机构，并明确双方的职责。

8.2.1.3.2 生产企业质量管理部门应定期对合作医疗机构进行质量评估，必要时进行现场质量审计，应制定医疗机构质量评估和审计的操作规程，并指派专人负责现场质量审计，确定合格医疗机构名单，并建立相应的采集机构档案，应与合格医疗机构签订质量协议，包括但不限于职责划分、采集方法、储存条件、质量标准、接收规程等关键内容。生产企业应定期回顾和评估医疗机构的供者材料采集情况，对不符合规范的操作进行及时的指导和纠正，必要时不再纳入采集机构名单。

8.2.1.4 起始原材料采集

8.2.1.4.1 起始原材料的采集工作应由具备医师或护士执业证书且经过专业培训的医护人员执行。

8.2.1.4.2 企业应对采集人员进行培训和指导，并提供详细的采集指南，包括但不限于采集操作规程、质量标准、信息记录、保存条件、包装和发运等操作规程和标准。

8.2.1.4.3 企业应对所提供的无菌试剂和物料进行质量控制，确保采集人员使用的试剂和物料质量符合标准，并在有效使用期内使用。

8.2.1.5 起始原材料接收

8.2.1.5.1 起始原材料接收时，应确认采集物的相应材料齐全且符合标准，包括但不限于供者知情同意、供者筛查和临床检测结果、采集物保存和运输相关记录，以及备份样品等。

并确定采集物的包装完好无损，且包装标签包含所有必要的信息。材料不齐全，且无法补充的起始原材料不应接收入库。

8.2.1.5.2 一旦发现起始原材料含有传染病病原体，如特定传染病病原体（包括但不限于 HIV、HBV、HCV 及梅毒螺旋体等），应将其与其他供者材料隔离，做好保护措施并进行明显标识。

8.2.1.5.3 起始原材料接收后，应按照确定的质量标准进行质量控制，以确保 hMSC 产品的质量。检测不合格的起始原材料不应进入后续生产工艺环节，应按照相应程序进行废弃处理，质量部门应及时记录并通告相关部门。

8.2.2 其他原材料与风险等级分级

8.2.2.1 在产品药学研发过程中，应确定所使用的原材料的类型，明确其来源、成分、应用目的、用量和质量控制等信息，并参照《中华人民共和国药典》的相关要求进行风险评估，确认原材料的风险等级，建立不同风险等级原材料的质量控制程序和标准。

8.2.2.2 风险等级较低的原材料，重点关注安全性和供应稳定性，应确认其供应商、来源、成分和质量控制等相关符合企业相应原材料质量标准。对于高风险的原材料，应在产品研发早期评估其必要性，探索替代物或替代来源，并进行动物体内安全性评估。

8.2.2.3 在细胞制备过程中，不应使用青霉素等 β -内酰胺类抗生素。对于可能影响产品安全性的原材料，如果评估结果显示其残留无害，则在最终产品或相应阶段应对残留物进行评估和控制，并依据临床使用剂量设定残留限值。

8.3 辅料

根据辅料的来源、生产过程以及其对生物制品潜在的毒性和安全性影响，参照《中华人民共和国药典》的要求进行风险评估，确认辅料的的风险等级。应优先选择低风险的辅料，并尽量使用药用级别的辅料。对于高风险等级的辅料，应在产品研发的早期阶段评估其必要性，并探索其他替代物或替代来源。对于新型辅料的使用，应按照相关法规要求，开展相应的安全性研究与评估，确保其不会影响 hMSC 产品的安全性。

8.4 接触性耗材、容器和包装材料

8.4.1 应对中间品/产品直接接触的耗材、容器和包装材料进行风险评估和测试验证。

8.4.2 应从对中间品/产品的保护性、与中间品/产品的相容性，以及材料的安全性、适用性和合规性等方面进行风险评估和测试，测试内容包括但不限于透气性、密封性、抗渗透性和材料的稳定性测试。

9 目标产品质量概况

hMSC 生产工艺和质量控制应遵循 QbD 理念，以目标产品质量概况（QTPP）和生产过程中质量风险控制为基础，设计生产质量框架。首先要确定目标产品质量概况，识别出产品关键质量属性，验证关键工艺参数，hMSC 产品的 QTPP 应涵盖临床用途、产品鉴定、产品有效性和安全性等方面内容，具体如下。

- a) 临床用途：根据目标适应症，选择给药途径、剂型、剂量、处方组成和有效期等，并确定成品的外观、装量、pH、渗透压等标准。
- b) 产品鉴定：细胞鉴别（如 STR 鉴定）、细胞基本生物学属性（如细胞形态、表面分子标志物等）。
- c) 产品有效性：包括 hMSC 的一般生物学特性及适应症相关的有效性，其中：
 - 1) 一般生物学特性：主要包括细胞活性、直径、生长曲线、细胞周期、克隆形成率等基本生长特性，以及干性、分化能力、免疫调控能力、促进组织再生功能等；
 - 2) 适应症相关有效性：采用不同的组学或蛋白质研究方法，找出与目标适应症相关联的细胞分泌产物或者表面标志物，用以评价产品治疗特定适应症的潜能。
- d) 产品安全性：包含 hMSC 产品的生物学安全性和微生物学安全性，其中：
 - 1) 生物学安全性：如纯度、工艺相关杂质（如添加因子残留、高风险原材料残留、培养试剂残留）、成瘤性、致瘤性、促瘤性、异常免疫学反应和基因组稳定性（单核苷酸多态性、基因插入或删除、染色体核型）等；
 - 2) 微生物学安全性：主要包括细菌、真菌、支原体、内毒素、人源特异性病毒、内外源逆转录病毒、非特定病毒等。

10 生产工艺

10.1 工艺开发

10.1.1 应根据 hMSC 的特性、预期用途和市场需求来设计合适的生产工艺。hMSC 产品工艺开发过程应包括对生产过程的可行性研究、工艺参数优化、工艺流程设计等，其生产工艺流程一般包括：细胞的获取（细胞分离培养）、纯化、复苏、传代或扩增、细胞库建立、制剂制备、灌装、运输等多个工艺步骤。在设计生产工艺时，应深入理解整个生产过程，需重点关注关键质量属性（CQA），并识别出关键的工艺参数（CPPs）。

10.1.2 hMSC 产品工艺开发过程中应充分考虑产品质量和安全性，包括对生产过程中的无菌控制、细胞活性保持、产品质量标准设定等方面。通过工艺开发和工艺表征，逐步明确生产工艺步骤、工艺参数及其限定范围、生产过程控制、可接受标准和废弃标准等，明确生产规模和批次、批量的定义，关注上下游工艺规模的匹配性，保证工艺相对稳定可靠。

10.2 工艺和优化

10.2.1 细胞获取及纯化

不同组织来源的 hMSC 的获取和分离生产工艺有所不同，应开展关键工艺参数和关键物料的工艺研究与优化，包括以下工艺环节。

- a) 起始原材料的采集：按照 8.2.1 的要求，采集起始原材料（如骨髓、脂肪、脐带、胎盘、牙髓和宫血等），应对采集条件、采集体系、保存与运输条件等进行工艺设计和优化。
- b) 组织准备和处理：将采集到的组织在无菌条件下进行清洗，并去除血液或其他杂质。使用酶消化或其他特定方法处理组织，以分离出单个细胞。应对组织处理条件、处理方法等进行工艺设计和优化。
- c) 初步分离和培养：通过过滤、离心或组织剥离等方法去除非细胞成分，采用完全培养基将得到的单个细胞或组织碎块在适当的培养器皿中培养。应对细胞分离、处理方法、培养条件等进行工艺设计和优化，以降低细胞的损失、提高细胞的收率和细胞活性。
- d) 细胞筛选或纯化：通过贴壁优势培养或其他方式，筛选出 hMSC，去除杂质，并进行细胞扩增和进一步纯化。应对细胞筛选或纯化的方法进行工艺设计和优化，以提高细胞的纯度及活性。
- e) 冷冻保存：在适当扩增至一定密度时收集获取，并使用冷冻保护液对细胞进行深低温冷冻保存。应对细胞冻存方法、冷冻保存液、冻存条件等进行工艺设计和优化。

10.2.2 细胞扩增与建库

hMSC 扩增和建库的工艺开发应综合考虑细胞培养条件、培养方式、细胞鉴定、贮存条件、合规性等多个方面的因素，应符合 GMP 的要求，参照《中华人民共和国药典》“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”的相关章节。hMSC 扩增和建库的主要工艺应包含以下内容。

- a) 培养体系的选择和生长条件优化，内容应包括培养基组分的选择、培养基配方的优

化、生长因子和细胞外基质的添加等，以促进细胞的增殖和维持其干细胞特性。

- b) 培养条件和优化：应确定适当的细胞密度、培养容器类型和规模、培养时间等参数，应优化培养过程中的环境，如温度、pH 控制等操作条件。
- c) 培养过程中细胞鉴定和表征：在扩增过程中，应定期对不同代次的细胞进行鉴定，包括但不限于细胞的活力、生物学效力、分化潜能和染色体等项目。
- d) 细胞库建立和管理：应结合细胞特性和生产工艺需求，在生产过程中建立细胞库，对 hMSC 进行二级库或三级库管理。商业化生产规模的建库频率依据产品自身特性和批产量等确定。hMSC 细胞库管理需根据组织来源和工艺阶段进行区域划分，并采取库区物理隔离措施，需建立详细台账，记录放置位置、容器编号、分装及冻存数量、取用情况等。每支细胞应有细胞代次、批号、编号、冻存日期、贮存容器编号等信息。
- e) 细胞库的贮存工艺：应设计制定适宜的贮存工艺方案并优化贮存工艺，并对冻存工艺进行稳定性考察，包括但不限于细胞的冻存温度、冻存液配方、冻存容器的选择等。详见 12.3。
- f) 细胞库的质量控制：细胞库需要建立严格的质量控制系统，入库细胞的质量应符合要求，并记录和追踪所有关键步骤和参数，以便对生产过程进行审查和追溯。
- g) 持续改进：应通过持续监控和评估细胞扩增和建库过程的性能，并采取措施进行改进，不断提高工艺的效率、稳定性和质量。

10.2.3 制剂工艺

制剂工艺包括以下内容。

- a) 剂型选择：根据产品的临床应用、储存和运输的稳定性和安全性等因素，确定最终剂型和使用方式，如确定是冻存细胞还是新鲜细胞，是游离细胞还是与基质结合，是冻存细胞复苏后直接给药还是经洗涤等工艺处理后再给予患者等。
- b) 处方的设计和筛选：通过风险评估，经过充分的处方筛选研究和验证，选择合适的处方成分，验证选用辅料的科学性和安全性，并明确辅料的来源、质量和用量。处方的设计应与剂型相适应，例如保护剂、冻存剂或载体材料等。
- c) 制剂规格的开发和优化：应根据临床应用的情况对制剂规格开展研究和优化，对处方的组成、成分浓度、pH 值和细胞浓度等关键参数进行优化。
- d) 制剂工艺流程：hMSC 制剂工艺流程，包括细胞收集、洗涤、浓缩、冻存、灌装等

步骤。应结合产品特点、处方、剂型和产能规模等因素开发并优化制剂工艺。

- e) 产品放行策略：根据临床应用和剂型选择，开发适用于制剂质量控制的分析方法和放行标准，包括标准放行、过程控制放行、快速放行和留样放行等策略。
- f) 稳定性考察：应开展制剂的稳定性考察，评估制剂在不同储存和运输条件下的稳定性。详见 12.4。

10.3 工艺变更

10.3.1 在药品生命周期的不同阶段，hMSC 产品的工艺变更应根据其自身特点、变更事项、变更程度等因素，确定变更的类型、评估变更的潜在风险、设计变更的研究和验证方案，制定变更的风险控制措施。

10.3.2 hMSC 产品的生产工艺复杂，一项工艺变更可能伴随或引发其他变更，多项变更叠加可能导致整体变更的风险提升，应评估多项变更对药品安全性、有效性和质量可控性的叠加影响，开展总体的变更可比性研究工作。

10.3.3 在实施变更时，应基于风险，设计变更规划，开展充分的研究和必要的验证。当 hMSC 产品现有药学表征方法不足以全面评估变更的影响，或变更前后产品的质量属性存在差异时，应开展非临床和/或临床桥接性或确证性研究，以充分证明工艺的变更不会对 hMSC 产品的安全性、有效性和质量可控性产生不良影响。

10.4 工艺验证

hMSC 产品生产工艺的工艺验证主要包括以下内容。

- a) hMSC 产品工艺验证流程包括：制定计划和方案、确定参数标准、实施验证、数据分析评估、编写报告、审查批准、归档文件和培训。
- b) 验证内容包括：确认工艺参数，验证工艺过程重复性、记录批次变化等。在 hMSC 产品生产过程中，工艺验证不应只进行一次，而应持续进行。持续工艺验证应包括对工艺过程的监测、对产品质量的评估、对验证结果的记录和分析等。
- c) 在 hMSC 工艺验证前，应进行培养基模拟灌装以确认无菌生产线符合 GMP 标准。包括选用适当培养基、连续三次成功灌装、确保灌装量符合统计要求、模拟最差生产条件下灌装、适宜温度培养并计数。还需鉴别污染菌、检查培养基灵敏度、监控环境，并根据结果评估合格标准和污染概率。
- d) 在 hMSC 产品工艺验证中，重点考量体外扩增能力、代次、分化效率和纯度对产能的支持，确定关键工艺参数（如 hMSC 密度、培养时间、条件）和质量标准。

- e) 在商业化生产条件下，需连续多批次生产 hMSC 产品，考虑原材料等对质量的影响，并研究最大产能下的挑战，评估人员、设备、物料、环境和检测等对产能的综合支持能力。
- f) 应进行 hMSC 的传代稳定性考察和验证，重点关注有限传代次数下的生长特性稳定性、遗传稳定性、成瘤/致瘤性等，详见 12.2。
- g) 应对 hMSC 产品的运输方式、院端使用方法、处理时间和储存条件、储存期限等进行验证。重点关注临床操作导致的细胞失活、聚团等所引起的风险以及微生物污染的风险。

11 质量控制

11.1 关键质量属性

11.1.1 通用要求

hMSC 产品的关键质量属性应包括细胞特性、安全性、生物学活性、理化特性、纯度和杂质等。产品的质量研究应全面且持续，建议选取具有代表性的批次和阶段样品进行研究。质量分析方法包括药典和非药典方法，药典方法应确认适用性，非药典方法应全面验证，涵盖专属性、准确性等多项指标。按照《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》，重点关注 hMSC 的基本生物学属性、安全性和有效性。

11.1.2 细胞特性

hMSC 产品的细胞特性分析应包括细胞形态、细胞鉴别、细胞活性、生物标志物等。可结合各种成像技术进行细胞形态观察，帮助确定细胞的状态；建议从细胞的表型或遗传型等多种维度，采用种属鉴别和细胞谱系等多种方法对细胞进行鉴别；可通过细胞活率、群体倍增时间（PDT）、细胞周期等对细胞活性进行综合评价；多种表面标志物可对细胞类型、多能性、谱系、终末分化和/或功能进行表征，可通过流式细胞术进行细胞特性分析。

11.1.3 安全性

11.1.3.1 微生物学安全性

11.1.3.1.1 应基于 QbD 理念，在 hMSC 产品药学开发阶段设计、研发并验证生产工艺不同阶段的微生物安全性质量控制标准和检测方法，可对不同质控节点采用不同的检测方法。hMSC 产品微生物学安全性的检测项目应包括细菌、真菌、支原体、各类病毒等。其微生物检测建议按照《中华人民共和国药典》中规定的方法进行。

11.1.3.1.2 hMSC 产品的病毒污染包括种属特异性病毒（如人源/动物源病毒）、内外源逆转录病毒以及其他非特定病毒，应根据产品特性于工艺的适当阶段进行相关检测，综合生产全过程评估产品的病毒污染风险。可通过相关病原物（如核酸、蛋白、多糖）或微生物代谢物进行检测，也可利用细胞模型或动物模型对相关微生物的存在和效应进行间接分析。

11.1.3.1.3 hMSC 产品的细菌、真菌检测也可采用经充分验证的全自动细菌/分枝杆菌培养监测系统、革兰氏染色法显微镜检查，或者针对特定病原体的核酸或代谢物进行无菌性检测；hMSC 产品的支原体检测，也可以采用经验证的核酸 Q-PCR 快速检测或磁珠分选法检测。

11.1.3.1.4 hMSC 产品的微生物学安全性还涉及对产品在整个生产和处理过程中的微生物污染的控制，包括对生产环境、设备和工作人员的严格控制，以及使用过滤、无菌操作和消毒等手段来防止微生物污染。

11.1.3.2 生物学安全性

在对 hMSC 生物学安全性进行评估时，应考虑相关细胞的临床适应症、给药途径、剂量等与临床治疗直接相关的因素，并利用合适的体内、体外试验模型对相关的生物学安全性进行有效评估。hMSC 生物学安全性包括遗传稳定性、成瘤性和致瘤性等。遗传稳定性分析可通过染色体核型分析、基因测序、CMA 芯片等方法进行评估并验证建立质量控制方法，成瘤性和致瘤性应通过动物体内法进行过评估，且成瘤性应结合软琼脂克隆试验或端粒酶活性分析等方法进行评估并验证建立质量控制方法和标准。

11.1.4 生物学活性

hMSC 生物学活性主要包括多向分化功能、免疫调控功能、组织再生功能以及与其产品治疗适应症机制相关的功能。具体内容如下。

a) 多向分化功能

hMSC 多向分化功能评价应包括成骨细胞、成脂细胞、成软骨细胞分化功能的评价，可根据临床适应症的不同，选择适应症相关的目标分化细胞（如肝上皮细胞、神经细胞、胰岛细胞等）的分化功能进行评价。

b) 免疫调控功能

hMSC 免疫调控功能的评价方法包括检测其分泌免疫调控因子水平或分析其对免疫细胞的调控作用。应结合上述的分析结果评估 hMSC 的免疫调节功能，方法应结合体内体外实验，进行评估和分析方法验证，并建立质量控制方法和标准。

c) 组织再生修复功能

hMSC 可通过检测其分泌的不同类型生长因子（如 HGF、VEGF、IGF-1、GDNF、BDNF 和 FGF 等）的水平，评估其组织修复能力该方法应结合 hMSC 针对适应症的体内体外实验，进行评估和分析方法验证，并建立质量控制方法和标准。

d) 与适应症有关的功能

宜考虑 hMSC 产品的临床适应症、给药途径、剂量和治疗机制等与临床治疗直接相关的因素，对细胞与适应症相关的生物功能进行研究。hMSC 产品的生物学活性应重点关注基于产品与临床相关的治疗活性或预期的生物学效应，并开发能够代表产品作用机制的定量生物学活性/功能测定方法。

11.1.5 理化特性

hMSC 产品的理化特性分析需结合产品类型和制剂特征开展研究，包括外观、颜色、pH 值、明显可见异物、渗透压摩尔浓度、装量等项目。

11.1.6 纯度和杂质

11.1.6.1 hMSC 产品应根据产品类型和工艺特点，进行全面规范的纯度和杂质研究。纯度分析可能包括：细胞活率、细胞群或亚群比例、目的细胞比例和非目的细胞比例等。

11.1.6.2 hMSC 产品的杂质包括工艺相关杂质（如残留的外源蛋白、抗生素、诱导试剂、微载体等）和产品相关杂质（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）。应在 hMSC 产品的工艺研究中对杂质进行充分研究和评估分析，对于影响产品安全性的杂质成分，应在工艺中予以去除，在质量研究中予以检测，并进行定性/定量控制。

11.2 质量标准

11.2.1 供者筛查标准

筛查时应复核供者的相关特征，包括但不限于一般信息（如年龄、性别、血型、健康状况、生活习惯）、既往病史（如 HBV、HCV、HIV、HTLV-1、HTLV-2、CMV 和梅毒螺旋体等感染）和家族史（尤其关注遗传病）、用药史和辐射或疫区暴露等。供者筛查还需区别自体供者和同种异体供者的风险差异，进行不同的考虑和要求。质控标准应符合要求。

11.2.2 细胞形态

按照《中华人民共和国药典》“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”，

采用显微镜进行观察。镜下观察，为成纤维样贴壁细胞，呈漩涡状生长。

11.2.3 个体鉴别

质控标准要求同批次产品所有细胞均为同一供者来源的 hMSC，参照 ANSI/ATCC ASN-0002。

11.2.4 细胞表面标记物分析

采用流式细胞术（FCM）进行细胞表面标志物的质控。质控标准：CD73、CD90、CD105 等阳性率应不低于 95%，CD11b 或 CD14、CD19 或 CD79a、CD34、CD45 和 HLA-DR 等阳性率应不高于 2%。

11.2.5 细胞活率

通过台盼蓝拒染法或其他细胞活力测定方法测定 hMSC 的活率，冻存前活率不低于 90%，冻存复苏后活率不低于 80%。

11.2.6 细菌、真菌检测

按照《中华人民共和国药典》“无菌检查法”或经验证的其他无菌检查方法，质控标准为应符合规定。

11.2.7 支原体检测

按照《中华人民共和国药典》“支原体检查法”或经验证的其他支原体检查方法，质控标准为支原体检测应为阴性。

11.2.8 外源病毒因子检测

按照《中华人民共和国药典》“外源病毒因子检查法”，动物体内接种法未出现与待测毒种无关的可传播性因子或其他病毒感染，为符合要求。特定病毒检测：HIV-1/2、HTLV、HBV、HCV、CMV、EBV、人细小病毒 B19、多种亚型的人乳头瘤病毒（HPV）、人疱疹病毒（HHV）等特定病毒，推荐采用酶联免疫法和 Real-time PCR 相结合的方法，建议使用国家批准的体外诊断试剂进行检测；逆转录酶活性检测采用 PERT 或 PBRT 法、透射电镜观察以及利用特定的敏感细胞进行逆转录酶病毒感染性试验进行检测；生产用来源于动物的物料进行牛源病毒和猪源病毒检测，质控标准为应为阴性。

11.2.9 细菌内毒素检测

按照《中华人民共和国药典》“细菌内毒素检查法”和修订版 3309 “体外热原检查法

胞微球；

- c) 成脂检测诱导培养 14 d~21 d, 倒置显微镜下即可见胞浆内脂滴形成, 油红-O 染色可见细胞中脂滴被染成红色。

11.2.16 免疫调节检测 (淋巴细胞亚群)

与活化的淋巴细胞共培养, hMSC 能显著抑制淋巴细胞的增殖或活化, 且抑制率与细胞浓度正相关 ($p < 0.05$)。

hMSC 免疫调节功能检查也可通过检测免疫调节因子或相关蛋白 (如 sTNFR1、PGE2、IDO-1 等) 的分泌水平。该方法应结合 hMSC 对活化的 (异体) 淋巴细胞的抑制作用进行分析方法比对或验证, 确定其质控标准。

11.2.17 与适应症有关的生物标志物检测

在前期研究与临床治疗直接相关的 hMSC 生物功能基础上, 对与适应症相关的 hMSC 生物标志物进行评估, 并建立检测方法, 通过方法学验证和临床试验验证, 形成有效的放行标准。

11.3 质量放行控制

11.3.1 鉴于 hMSC 产品的多样性和特殊性, 应根据制剂的工艺特点、保存方式和有效期, 选择相适用的制剂放行控制策略, 并确定 hMSC 产品质量放行标准。

11.3.2 针对深低温保存的长效期产品, 应在制剂放行前完成全部质量检测, 其质量检测方法应为《中华人民共和国药典》规定的方法或经过全面验证的非药典方法。部分产品在临床应用前存在一定的医疗技术操作, 应明确划分 hMSC 制剂生产企业和医疗机构的职责。

11.3.3 针对冷藏保存的短效期产品应采用快速放行检验的放行控制策略。应在制剂工艺和质量研究阶段, 开发满足产品效期需求的快速放行检测方法。开发的检测方法应经过充分验证, 在未能完全验证新型方法可以替代传统药典方法之前, 建议在临床试验阶段和药品上市后, 同时使用新型检测方法和药典传统方法进行平行检测, 积累研究数据。

12 稳定性考察

12.1 通用要求

MSC 产品的稳定性考察内容应满足生产工艺、制剂剂型等的需求, 包括但不限于细胞传代稳定性、冻存稳定性、制剂稳定性和运输稳定性等研究。考察用样品的生产、使用和质量应可代表实际情况, 研究内容应能充分反映考察条件对质量的影响, 应根据稳定性考察的

目的，选择细胞特性、生物学活性、细胞纯度、理化特性、微生物安全性指标以及关键辅料含量等研究内容开展稳定性评估。

12.2 传代稳定性

hMSC 产品应开展传代稳定性考察，以评估生产工艺过程中 MSC 质量的稳定性，及高代次 hMSC 的安全性风险。建议使用群体倍增水平（PDL）或群体倍增时间（PDT）来定义细胞的传代次数，应从细胞特性、生物学活性、微生物和生物学安全性等方面开展传代稳定性考察。

12.3 冻存稳定性

hMSC 产品的生产工艺涉及原液、成品以及阶段性冻存的工艺中间品，应结合生产工艺的特点，定期选取各工艺阶段的 hMSC 进行稳定性考察。其中生产过程中 hMSC 的冻存稳定性应关注细胞特性、生物学活性、微生物和生物学安全性等内容。深低温保存的 hMSC 产品的冻存稳定性应关注细胞特性、生物学活性、细胞纯度、理化特性、微生物和生物学安全性等内容。

12.4 细胞制剂稳定性

hMSC 制剂灌装后，长期稳定性试验、加速和影响因素试验参照《中华人民共和国药典》“生物制品稳定性试验指导原则”对制剂保存温度、湿度、光照等环境因素、使用前操作、包装容器与密闭系统等，进行制剂稳定性考察。鉴于 hMSC 产品的特殊性和多样性，产品有效期的确定，宜参考长期稳定性试验结果。hMSC 制剂的稳定性考察内容应包括细胞特性、生物学活性、细胞纯度、理化特性、微生物和生物学安全性等内容。

12.5 运输条件稳定性

hMSC 制剂应开展实际或模拟运输条件的稳定性考察，运输条件应尽可能模拟实际的运输环境，以便准确评估运输过程中可能对细胞造成的影响。根据不同的产品剂型，某些特殊的稳定性要求，还需根据生产工艺和质控标准，针对性开展相关稳定性考察。研究内容应包括细胞特性、生物学活性、细胞纯度、理化特性、微生物安全性等内容。

13 标签、说明书、包装、运输和贮存

13.1 标签

13.1.1 hMSC 药品的标签主要包括内标签、外标签和用于运输、贮存的标签。鉴于 hMSC 产品的特殊性和多样性，其标签所示内容在遵守相关法律法规要求的基础上，可根据产品的实际情况调整。

13.1.2 内标签应包含药品通用名称、适应症或者功能主治、规格、用法用量、生产日期、产品批号、有效期、生产企业等内容。包装尺寸过小无法全部标明上述内容的，至少应标注药品通用名称、规格、产品批号、有效期等内容。

13.1.3 外标签应注明药品通用名称、成分、性状、适应症或者功能主治、规格、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、贮藏、生产日期、产品批号、有效期、批准文号、生产企业等内容。适应症或者功能主治、用法用量、不良反应、禁忌、注意事项不能全部注明的，应标出主要内容并注明“详见说明书”字样。

13.1.4 用于运输、贮存的包装的标签，至少应注明药品通用名称、规格、贮藏、生产日期、产品批号、有效期、批准文号、生产企业，也可以根据需要注明包装数量、运输注意事项或者其他标记等必要内容。对贮藏有特殊要求的药品，应在标签的醒目位置注明。

13.2 说明书

13.2.1 处于临床试验阶段的 hMSC 产品说明书应提供相关法律法规要求的内容，并随临床试验研究的不断深入进行更新完善。

13.2.2 在 hMSC 产品上市申请时，按照相关法律法规的要求提供内容完整的说明书。说明书的内容应包括但不限于药品的品名、规格、生产企业、药品批准文号、产品批号、有效期、主要成分、适应症或功能主治、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项等。

13.2.3 hMSC 产品上市后，生产企业应主动跟踪药品上市后的安全性、有效性情况，需要对药品说明书进行修改的，应及时提出申请。

13.3 包装

13.3.1 hMSC 产品的包装应满足中间品/产品对包装的需求，应根据产品质量概况在工艺研究阶段设计、筛选并确定产品的包装材料，并进行相应的研究和验证。

13.3.2 hMSC 生产工艺的中间品主要为细胞库深低温贮存的细胞，其包装材料的设计、筛选应以深低温环境以及环境温度变化时的密封性、稳定性为主要考虑因素，且不会对 hMSC 的质量造成影响。

13.3.3 鉴于 hMSC 产品的多样性（如低温保存产品和深低温保存产品），内包材的选择应能满足产品保存条件的要求，且不会与 hMSC 及辅料发生相互作用，不会对 hMSC 产品的质量

造成影响。宜尽量选择已获得国家药品监督管理局批准的药品包材，如需使用未批准的包装材料，应进行详细的研究与验证。

13.3.4 hMSC 产品外包装应按照规定印有或贴有标签，文字和图案应经过国家药品监督管理局的审批，不应随意添加未经审批的内容。内容要求参考 13.1。

13.4 运输和贮存

13.4.1 hMSC 产品的贮存应满足 hMSC 中间品/产品对贮存的需求，应根据产品质量概况开展中间品/产品的贮存条件的工艺研究和验证，充分评估贮存条件对中间品/产品的质量的影响。并持续开展中间品/产品贮存条件的稳定性考察工作。

13.4.2 鉴于 hMSC 产品的特殊性，其运输方式应采用冷链运输（低温或深低温），应开展运输设备、运输条件、运输方式等因素的研究与验证，运输过程不对产品质量造成影响。应由经过相关专业培训的人员进行运送，运输过程应有准确、完整、可追溯的运输记录，包括但不限于运输方式、条件、时间、人员、地点及产品相关信息。

14 质量风险管理

14.1 质量风险管理的基本步骤

hMSC 产品种类多、差异大、性质复杂多变、研究进展快、技术更新迅速，根据风险程度不同，在质量风险评估和管理中，要充分考虑 hMSC 特点，有助于更科学地识别、降低和控制风险，确保产品质量，保障患者用药的可靠性和安全性。风险管理的基本步骤见图 1。

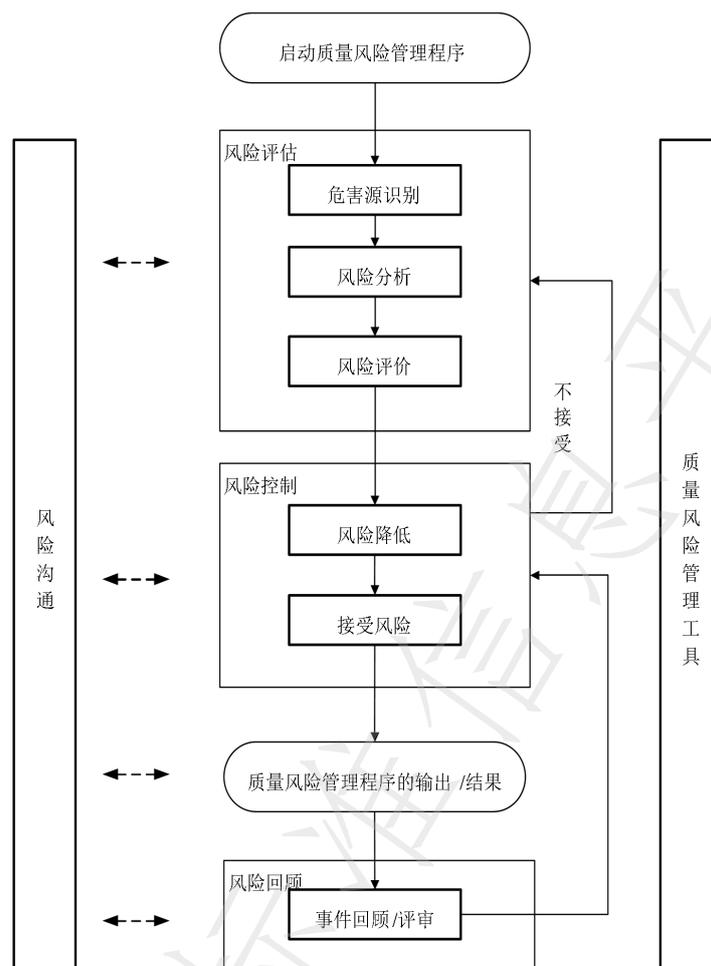


图1 质量风险管理的基本步骤

14.2 质量风险管理措施

hMSC 药品生产的质量风险管理应包括以下几点关键措施：

- a) 风险评估：评估 hMSC 生产中的质量风险，包括原材料采购、生产工艺、设备维护和人员培训等；
- b) 风险控制：基于评估结果，采取控制措施，如优化采购管理、生产工艺，以及加强设备维护和人员培训，以降低风险；
- c) 不良事件监测：建立监测体系，及时发现和报告不良事件，并采取相应措施处理和改进；
- d) 质量检测：建立质量检测体系，确保 hMSC 生产各环节的质量符合标准；
- e) 质量记录：记录 hMSC 生产、临床试验和销售过程中的所有信息，以便于追溯和分析；
- f) 质量审计：定期审计生产、临床试验和销售过程，确保操作合规，检查质量问题。

14.3 质量风险管理方法

包括但不限于以下质量风险管理方法。

- a) 基本风险评估：
 - 1) 流程图：用于描绘 hMSC 培养、扩增和收获的步骤，识别潜在风险点；
 - 2) 检查表：列出关键生产参数，确保每一步操作符合标准；
 - 3) 鱼骨图：分析 hMSC 生产过程中的问题根源，如细胞污染。
- b) 系统化风险评估：
 - 1) FMEA：分析 hMSC 生产过程中的潜在失效模式，预防质量问题；
 - 2) HACCP：识别和控制 hMSC 生产中的关键危害，如微生物污染。
- c) 统计学方法：

图形分析：监测 hMSC 生产过程中的 CQA，如细胞活性和生物学效力等。
- d) 数据汇总与趋势分析：

评估长期生产数据，优化工艺参数。
- e) 过程分析方法：

鉴于 hMSC 生产的复杂性，采用适当的过程分析技术，实时监测 hMSC 培养条件，如温度、pH 值和气体浓度等。

15 质量保证

15.1 生产质量文件管理体系、文件与记录管理

15.1.1 生产质量管理体系

生产质量管理体系应包括以下内容：

- a) 质量管理手册：描述 hMSC 生产全过程的质量控制要点；
- b) 程序文件和操作规程：详细规定细胞培养、收获、冷冻和解冻的具体操作；
- c) 记录表格：记录细胞生长数据、污染检测结果和质量检验数据；
- d) 质量标准：设定细胞活性、纯度和安全性的检验标准；
- e) 内审和管理评审计划：定期评估质量体系，确保符合最新的科研和法规要求。

15.1.2 文件与记录

15.1.2.1 保持所有 hMSC 生产活动的详细记录，包括细胞培养条件、批次信息和质量检验结果，以实现全程追溯。这些文件包括但不限于：生产工艺文件，质量控制文件，生产记录，检验记录，设备维护记录，变更管理记录，不良事件和偏差处理记录。

15.1.2.2 文档的更新是一个持续的过程，随着法规的变化、生产工艺的改进，或者产品质量控制经验的积累，相关的文件都需要被及时更新，同时也要保证旧文件被适当归档和保留。

15.2 产品的放行、审核及留样管理

15.2.1 产品的放行与审核

产品的放行与审核直接关系到产品的质量和安全性。下面是一些关于产品放行与审核的基本要求和流程。

- a) 制定放行标准：明确 hMSC 药品的放行标准，重点关注细胞活性、纯度、无菌性和生物学效力等关键质量属性。这些标准需综合考虑产品特性、生产工艺和质量控制要求，并严格遵循相关法规。
- b) 建立审核流程：设计清晰的审核流程，确保在产品放行前进行全面评估。指定责任人负责审核，并保留详细记录，以证明放行过程的合规性和透明性。
- c) 放行前检验：对 hMSC 药品进行必要的放行前检验，包括但不限于细胞计数、无菌检查、内毒素检测和生物学效力等。建立并定期验证检验方法，确保结果的准确性和可靠性。
- d) 审核与放行：完成检验后，由资质人员审核结果，确保所有数据符合放行标准。妥善处理所有偏差，并记录放行的详细信息，包括但不限于日期、环境监测记录、人员和标准，以便于追溯。
- e) 纠正与预防措施：如果发现产品不达标，立即采取纠正措施，如隔离或召回，并分析原因。基于根本原因分析，制定预防措施，改进生产流程，防止问题再次发生。记录所有措施，确保问题解决过程的可追溯性。

15.2.2 留样管理

hMSC 药品生产的留样管理包括对生产过程中的各个阶段留下的样品进行标识、储存、跟踪和检测，确保产品质量的连续性和一致性，同时为未来的质量回顾和问题调查提供重要数据支持。具体参照《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》中“质量管理”中的留样管理。hMSC 药品留样管理重点关注以下内容。

- a) 留样计划制定

- 1) 确定留样类型：包括生产过程中的关键阶段样本，如细胞收获、冷冻前和解冻后样本；
 - 2) 规定留样数量：确保有足够的样本进行必要的测试和未来的研究；
 - 3) 关键时间点记录：在细胞培养、加工和储存的每个阶段留样，以监控产品稳定性。
- b) 留样标识与记录
- 为每份留样分配唯一标识符，记录详细信息，如批次号、采集时间，保证全程追溯性。
- c) 留样储存环境
- 选择适宜的储存条件，如-80℃冰箱或液氮罐，以保持 hMSC 样本的活性和稳定性。
- d) 留样数据库管理
- 建立数据库，记录留样的位置、状态和有效期，实现留样信息的动态追踪。
- e) 留样质量检测
- 1) 定期对留样进行质量检测，包括细胞活性、纯度和安全性等，确保符合质量标准；
 - 2) 记录每次检测的方法、结果和执行人员，以备审核和回顾。
- f) 留样审计与记录系统
- 1) 定期进行留样审计，确保留样管理符合法规和企业标准；
 - 2) 建立全面的留样记录系统，详细记录留样信息，便于查询和追溯。
- g) 过期或不达标留样处理
- 对于过期或检测不达标的留样，按照既定程序进行妥善处理和废弃，确保产品质量不受污染。

15.3 纠正与预防措施

纠正与预防措施包括以下内容和流程。

a) 问题识别和记录

应通过定期质量回顾和审核、收集生产过程中和药品使用后的反馈信息、利用质量管理软件和工具对生产和质量数据进行分析等多种方式识别质量管理中的问题。所有问题均需详细记录，包括问题描述、发生时间和地点、影响范围、初步原因分析及采取的临时措施。

- b) 问题调查
- 1) 问题描述: 准确记录 hMSC 生产中的问题, 包括细胞生长异常或污染事件等;
 - 2) 影响评估: 评估问题对 hMSC 产品质量和患者安全的潜在影响;
 - 3) 初步原因分析: 确定问题的可能原因, 为制定纠正措施提供依据。
- c) 纠正措施
- 1) 立即行动: 对于发现的问题 (如细胞污染或生长异常), 应迅速采取相应的防控措施;
 - 2) 原因分析: 深入调查问题的根本原因, 如培养条件不当或操作失误;
 - 3) 计划实施: 制定详细的纠正措施计划, 包括责任分配、资源配置和预期结果。
- d) 预防措施
- 1) 风险评估: 持续进行风险评估, 预测可能影响 hMSC 生产的问题;
 - 2) 制定策略: 基于风险评估结果, 制定预防策略, 如改进培养条件或优化操作流程等;
 - 3) 标准化变更: 将有效的预防措施纳入 SOP, 提高生产过程的稳定性和可预测性。
- e) 实施与监督
- 1) 执行计划: 执行纠正和预防措施, 确保所有相关人员都清楚其职责;
 - 2) 监督进展: 定期检查措施的实施进度和有效性;
 - 3) 记录和文档: 记录所有相关活动, 确保完整的记录和透明的过程。
- f) 效果评估和持续监督
- 1) 效果评估: 对采取的纠正与预防措施进行效果评估, 对比措施实施前后的产品质量和生产过程;
 - 2) 持续监督: 建立完善的体系和流程, 对生产过程、产品检验和质量控制体系进行持续监督, 包括对生产过程的监测、对产品的检验、对质量控制体系的评估等, 同时, 需要对监督结果进行记录和分析。
- g) 信息传达、培训和文档更新
- 1) 信息传达: 在采取纠正与预防措施时, 需要及时向相关人员传递信息, 了解当前情况并采取相应的措施; 通信需要采用明确、及时和有效的方式;
 - 2) 培训: 对于纠正与预防措施, 需要对相关人员提供培训, 提高其对质量问题的认识和处理能力; 培训需要针对不同层次的人员制定相应的培训计划, 包括生

产人员、质量控制人员、管理人员等；

- 3) 文档更新：在采取纠正与预防措施后，需要及时更新相关文档，以反映当前的生产情况和质量控制措施。文档更新需要准确、完整和及时。

15.4 偏差管理

偏差管理包括以下内容和流程。

a) 偏差的识别与记录

- 1) 实时监控：在生产过程中使用监控系统，及时发现任何偏离 SOP 或质量标准的情况；
- 2) 员工报告：鼓励员工报告任何观察到的偏差，增强质量意识；
- 3) 记录系统：详细记录偏差，包括描述和影响，便于后续跟踪和审查。

b) 偏差评估

- 1) 立即行动：根据偏差严重性，决定是否需要暂停操作或隔离受影响批次；
- 2) 影响评估：初步判断偏差对 hMSC 产品质量、安全性和功效的潜在影响。

c) 偏差的分类

将偏差根据其性质、严重性和对产品质量的潜在影响进行分类，比如关键、主要或次要偏差。

d) 调查与根本原因分析

- 1) 调查计划：制定详细的调查计划，明确责任人、资源和时间表；
- 2) 调查执行：使用 5 Whys、鱼骨图等工具，系统地调查偏差的根本原因；
- 3) 调查报告：准备详细的调查报告，包括发现、根本原因及证据。

e) 纠正与预防措施制定

- 1) 纠正措施：基于根本原因分析，制定并实施纠正措施解决当前问题；
- 2) 预防措施：同时制定预防措施，避免未来重复出现相同或类似问题。

f) 执行与跟踪

- 1) 措施实施：执行纠正和预防措施，确保所有相关人员理解和遵守新程序；
- 2) 效果监控：监控措施的实施效果，确保能有效解决问题并预防未来偏差。

g) 结果评估与闭环

- 1) 结果评估：一段时间后评估纠正和预防措施的成效，确定问题是否已解决；
- 2) 闭环：确认措施有效后，将偏差案例标记为“闭环”，表示问题已解决。

h) 文档更新与持续改进

- 1) SOP 更新：根据需要更新或修订相关的 SOP 和培训材料；
- 2) 持续改进：将偏差管理纳入质量管理体系，促进持续优化和质量提升；
- 3) 整个偏差管理过程应该是文档化的，并且所有的步骤和决策都应该有记录。

15.5 变更管理

15.5.1 变更机构

建立由质量授权人、药品注册、质量管理和与变更相关的部门负责人组成变更机构，必要时增加其他管理人员。

15.5.2 变更分类

15.5.2.1 hMSC 产品临床试验阶段的变更，经评估后分为不影响受试者安全的和可能增加受试者安全性风险的变更，参照《临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）》执行。

15.5.2.2 hMSC 产品上市后，对产品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响程度进行评估，变更可分为微小变更、中等变更和重大变更，参照《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》执行。

15.5.3 变更流程

按以下流程进行变更。

- a) 变更发起人与 QA 及相关部门沟通后，准备数据和资料，填写变更申请，QA 人员审查后，提交变更机构审核。
- b) 评估对产品安全性、有效性和质量可控性的风险和产生影响程度，确定变更类型。
- c) 根据评估结果，制定变更方案，明确责任人和时间节点。变更方案提交变更机构会签，由质量负责人最终签字确认。如果变更被否决，需提供理由，并重新评估。
- d) 责任人按计划执行变更，如有偏差，及时申请调整变更方案，并重新进行风险评估。
- e) 执行完成后，汇总确认结果，评估变更效果，确保达到预期。
- f) QA 人员确认信息后，递交质量负责人批准后，更新变更控制台账信息。

15.5.4 变更实施

完成以上变更工作后，根据变更类型，向相关监管机构报备或审批。待监管机构批准后，实施变更。

15.6 自检

自检包括以下工作流程和内容。

a) 制定自检计划

根据公司规模、业务范围和风险状况，定制自检目标，涵盖 hMSC 药品的研发、生产、质量控制和销售环节。确定自检的时间表和方法，确保全面覆盖关键质量控制点。

b) 组建自检团队

挑选具有药品生产和质控专业知识的人员组成自检团队。确保团队成员了解 hMSC 特性和生产过程中的特殊要求。

c) 进行自检培训

对自检团队进行培训，包括相关法律法规、行业标准和公司内部管理制度。强调 hMSC 药品特有的质控标准和操作规程。

d) 开展自检工作

按照计划，对 hMSC 药品的整个生产流程进行系统审查，包括细胞培养、收获、加工和储存。重点关注影响细胞质量的关键步骤和潜在风险点。

e) 形成自检报告

根据自检发现的问题和风险，提出具体的整改建议和改进措施。编制自检报告，详细记录发现的问题和建议的解决方案。

f) 跟踪整改情况

对自检报告中的整改建议和改进措施进行跟踪，确保问题得到及时解决。定期复查，验证整改措施的有效性，并确保持续改进。

g) 外审机构选择

如果选择外审，根据公司需求和外审机构的资质、经验等因素，选择具备 hMSC 药品审计经验的外审机构。

15.7 不良反应监测、不合格品处理与召回管理

不良反应监测、不合格品处理和召回管理的基本要求和流程如下。

a) 不良反应监测

- 1) 监测体系：建立一个系统，用于收集和记录使用 hMSC 药品后患者的不良反应，包括副作用、毒性反应和过敏反应；

- 2) 评估标准: 制定标准来评估和分类不良反应, 以便快速响应和管理;
 - 3) 信息报告: 确保所有不良反应都能被及时报告和评估, 以便采取适当措施。
- b) 不合格品处理
- 1) 标识与记录: 对生产过程中发现的不合格 hMSC 药品进行明确标识和记录;
 - 2) 隔离与处理: 按照既定流程隔离不合格品, 并进行评估、报告和处理;
 - 3) 追溯体系: 建立追溯体系, 记录不合格品的详细信息, 包括来源、数量和处理方式。
- c) 召回管理
- 1) 快速响应: 一旦发现质量问题, 立即启动召回流程, 迅速通报患者和医疗机构;
 - 2) 分类分级: 结合药品的有效期和保存条件, 对召回进行分类分级, 确保有效管理;
 - 3) 召回小组: 成立由质量负责人领导的召回工作小组, 负责决策、处理异常和制定计划;
 - 4) 文件保存: 召回结束后, QA 部门应归档并长期保存所有相关文件和记录。

15.8 阶段性质量回顾与质量统计

15.8.1 年度质量回顾

15.8.1.1 数据收集: 汇总全年 hMSC 药品生产数据, 包括原材料质量、过程控制参数、中间产品和最终产品检测结果。

15.8.1.2 性能指标: 定义关键性能指标, 如批次合格率、偏差事件、不合格事件、供应商回顾、顾客投诉和审核发现。

15.8.1.3 数据分析: 运用描述性统计、控制图和趋势分析工具, 监控 hMSC 生产过程稳定性和产品一致性。使用方差分析、回归分析等方法, 分析批次间差异。

15.8.1.4 年度回顾报告: 编制报告, 总结质量数据和分析结果, 识别质量趋势和问题, 为改进提供依据。

15.8.2 阶段性回顾

15.8.2.1 回顾时点: 设定定期回顾时点, 如每季度或半年, 进行更频繁的质量评估。

15.8.2.2 回顾范围: 审查回顾期内所有生产批次和质量记录, 评估关键过程参数和质量属性是否受控。

15.8.2.3 改进措施：根据发现制定并实施改进措施，如更新控制策略、修订 SOP 或员工培训。

15.8.3 批次间的统计分析

15.8.3.1 批次比较：比较连续批次间数据，验证 hMSC 生产过程的一致性和可再现性。

15.8.3.2 变异性评估：评估 hMSC 批次间变异性来源，确定是否在可接受范围内，以保证产品质量稳定性。

15.8.3.3 关联分析：分析 hMSC 不同批次间的潜在关联，识别可能影响 hMSC 药品质量的因素。

16 持续改进

PDCA 循环，即计划（Plan）、执行（Do）、检查（Check）、行动（Act），是一种有效的质量管理工具，可用于持续改进 hMSC 药品的生产过程。具体规定如下。

a) 计划

- 1) 制定生产标准：依据 hMSC 的特性，如细胞纯度和活性，设定详细的生产和质量标准；
- 2) 风险评估：识别生产中的风险点，例如污染和变异，制定控制措施，如无菌操作和细胞鉴定等；
- 3) 人员培训：确保团队熟悉 hMSC 药品的生产流程和质量控制，进行定期培训，特别是无菌技术和细胞处理等；
- 4) 设备校验：校准和维护生产设备，确保它们符合 hMSC 生产的特殊要求，如精确控制培养条件等。

b) 执行

- 1) 生产操作：按照既定标准执行 hMSC 的生产，包括供者筛选、细胞分离、培养和制剂制备等；
- 2) 过程控制：在生产过程中实施严格的质量控制，确保每一步操作符合规定，如细胞培养的无菌条件等；
- 3) 记录保持：详细记录所有生产和质量控制数据，为后续检查和分析提供依据。

c) 检查

- 1) 质量检测：对 hMSC 药品进行质量检测，检查细胞活性、纯度和安全性等关

键指标：

- 2) 数据审核：审核生产和检测数据，确保符合预设标准和法规要求；
- 3) 审计和评审：定期进行自检和评审，评估生产和质量控制体系的有效性。

d) 行动

- 1) 问题整改：一旦发现质量问题，立即分析原因并采取整改措施，如调整培养条件或改进无菌技术；
- 2) 流程优化：根据检查结果和评审反馈，优化生产流程和质量控制措施，提高 hMSC 药品的一致性和可靠性；
- 3) 持续培训：对生产人员进行持续培训，确保他们适应流程改进和新技术的应用；
- 4) 文件更新：更新操作规程和质量控制文件，反映最新的改进措施和标准。

通过 PDCA 循环，hMSC 药品的生产质量得到持续监督和改进，确保产品的安全性和有效性，同时遵守法规要求，提高生产效率，减少潜在风险。

参考文献

- [1] GB/T 19000—2016 质量管理体系基础和术语
- [2] GB/T 19001—2016 质量管理体系要求
- [3] GB/T 20001.11—2022 标准编写规则 第 11 部分：管理体系标准
- [4] ANSI/ATCC ASN-0002 Authentication of Human Cell Lines: Standardization of STR

Profiling

- [5] ICH Q9 Quality Risk Management
 - [6] ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
 - [7] 中华人民共和国药品管理法（2019 年修订）（中华人民共和国主席令第 31 号）
 - [8] 药品生产质量管理规范（2010 年修订）（卫生部令（2010）第 79 号）
 - [9] 临床试验期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）（国家药品监督管理局药品审评中心（2024）第 29 号）
 - [10] 已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）（国家药品监督管理局药品审评中心（2021）第 31 号）
 - [11] 细胞治疗产品生产检查指南（国家药品监督管理局审核查验中心 2025 年 1 月 13 日）
-