

中外细胞治疗产品生产质量管理指南比较及标准衔接研究

姓名刘柯彤

(单位: 长春瑞宙生物制药 单位邮编: 单

位所在城市: 长春)

摘要: 由于细胞治疗产品具有高风险等特点, 其制造过程中的质量控制是保证其安全性和疗效的关键。虽然许多国家已经制定了专门的质量管理规范, 但是在体系结构和控制规则上却有很大的不同。本文从框架范围、物料控制、过程控制、检测放行、人员环境等五个层面, 比较国内外细胞治疗产品的质量规范的共性和差异, 并分析其在规范对接、过程融合、检测统一、监管协同等方面的实际障碍, 对于我国企业与国际标准接轨, 完善质量控制体系, 实现跨境合规流转具有一定的借鉴意义。

关键词: 细胞治疗产品; 生产质量管理; 中外指南; 标准对比; 标准衔接

细胞疗法作为生物医学的新的研究方向, 其生产过程需要一定程度的精确和经验, 整个工艺生产过程中的质量管理措施、质量控制和环境污染控制也因此提出了更高的要求。在国外, 已经有了较为完善的、自主的质量管理标准, 而我国也根据行业的发展, 制定了相应的标准。由于监管理念和产业基础的不同, 在适用范围和控制细节上存在着不同的理解, 这不仅制约了跨国企业的市场准入, 也限制了我国企业的国际化发展。通过国内外相关指南进行横向比较, 找出不同之处的关键所在, 探寻一条切实可行的准则连接途径, 对于促进该产业的规范化和国际化具有重要的实践价值。

一、中外细胞治疗产品生产质量管理指南比较

(一) 体系框架与适用范围

国际主流指南将细胞疗法定义为一种独立的高端的新生物技术生物制剂, 它与常规的药品质量控制系统略有不同, 建立了涵盖研发、生产、运输和上市后整个过程的全过程控制架构, 其规则划分层级分明、监管严格。在我国已有的生物药品 GMP 的基础上进行了扩展和改进, 没有建立起单独的监管机制, 更多地关注于商业过程中的过程控制, 缺乏对研发过程衔接和上市后管理的指导。

(二) 起始物料管控

删除[刘柯彤]: 而又

删除[刘柯彤]: 繁琐

删除[刘柯彤]: 对生产过程的

在全球范围内，对起始物料建立了高标准的追溯体系，对供体筛选和生物材料资质进行规范，对培养基和关键辅料进行了强制性的登记和验证，在源头上构建了一套有效的预防和控制体系^[1]。我国虽然已经构建了物料控制的框架，但是具体的细节还很欠缺，尤其是供体追踪和辅料专用的标准还不够健全，追溯体系的可操作性还不够，控制多停留在原则性的表达上，缺少强制的细化条款，在源头上的精细化控制上还存在着一些缺陷。

（三）制备工艺管控

国际标准以质量源自设计为核心，注重技术表征、技术参数固化和全程监控，建立核心技术（细胞编辑、扩增等）的独立操作规范，推进全自动封闭制造，并对个性化的产品进行分类。我国主要关注技术符合性，对技术特性和动态监控的要求比较宽松，缺乏对关键技术的专门规范，批量的划分也比较笼统，没有实现自动化的强制性要求，技术控制主要依赖于终末验证，缺乏对整个过程的可控性。

（四）质量检测与放行

国际指南构建多维度的产品释放系统，确定关键指标的判断临界点，研究基于风险适应的释放机理，注重测试方法的检验，采用流程和结果的集成，为产品的放行提供参考。我国主要采用定性指标验证的方式，检验手段识别的标准比较含糊，缺少分级放行的逻辑，以最终检验为唯一标准，流程性数据可采纳性不够，与临床需求相匹配的放行准则也有缺失。

（五）人员与环境管理

国际指南对职业进行分级资格管理，制定了岗位培训和技能评价规范；根据不同的生产条件，对不同的技术进行不同的危险程度的控制，建立单独的隔离区，并进行高频率的动态监控。国内指南对人才的基本素质要求较高，专业训练和能力评价标准欠缺；净化环境采用统一的标准，缺乏对高风险技术的专门规范，如细胞编辑，对环境监控和异常处理过程的规范性不足。

二、中外细胞治疗产品生产质量管理指南标准衔接

（一）标准衔接现存核心壁垒

国际上主要是以单独的专用规章为基础，而我国则是以一般 GMP 为基础进行扩展，两者之间的不相容造成了条款与标准的不一致。由于产业间的技术规范不一致，在测试方法、过程确认、材料备案等各个子环节缺少共同认可的规范，导致企业在跨国制造过程中容易产生可采纳性的矛盾^[2]。国内外监管审查模式存在差异，国外的审查重点是数据的完整和全程的追踪，而我国的审查重点是现场硬件设施和流程，不同的核查尺度增加了标准衔接难度。

（二）法规框架层级对标衔接

我国应借鉴国外相关标准，完善我国的细胞疗法质量控制法律框架，将现有的指导意见上升到专门的标准，建立与传统的生物药物相分离的 GMP 附件，填补我国在该领域中存在的不足。通过对国内外《指南》一般性原理的研究，构建“质量风险管理”、“全过程溯源”、“过程可控”和“安全优先”四个具有共性的规范，形成共识。~~优化或细化~~我国现行《药品注册管理条例》中存在的一些不明确的~~或概括性的~~原则性条款，参考国外标准，对缺少的研发衔接、上市后管理和定制化产品控制等条款进行补充，明确法规适用范围及产品分类。构建国内外法律条文对标表，明确等同采纳、参照修订和保留特征三种类型的条款，在保证本国产业适应性的基础上，使监管体系和核心标准完全衔接。

删除[刘柯彤]: 删除

表 1 国内外细胞治疗产品生产质量管理法规框架关键对比

对比维度	国际主流（美/欧/日）	中国（现行）	对标衔接方向
法规定位	法规/省令层级，具有强制效力	指南层级，强制力较弱	上升为 GMP 附录或部门规章
框架独立性	独立于传统药品 GMP 的专门框架	以传统 GMP 为基础扩展补充	发布独立的细胞治疗 GMP 附录
风险管理	基于风险分级管控（风险适应型）	未建立系统化的风险分级制度	引入风险分级管理理念
追溯与供者	全流程双向追溯，供者标准明确	追溯框架存在，细则不健全	制定强制性供者筛查细则
工艺管控	QbD 为核心，过程参数固化	侧重终产品检验，过程管控较宽松	强化过程动态监控与参数固化
检测放行	多维放行，基于风险的分级放行	以终检为主，分级放行缺失	引入分级放行，融合过程数据
人员环境	分级资格管理+动态环境监控	基础资质要求，专门规范不足	建立分级培训与动态监控标准

（三）工艺与物料规范融合衔接

删除[administrator]:

在原料方面，参考国内外的溯源控制规范，改进供体筛查的细分指标，建立全程可追溯体系，推进关键辅料的资质审查，实现国内外原料质量判定标准的统一。过程控制层次，将质量源自设计的思想融入到过程控制中，完善过程表征、关键参数固化和技术分析等技术的运用，完善基因编辑和细胞扩增等关键工艺的操作规程。针对自体/异体制品的特点，采用工业推荐的封闭自动制造技术规范，缩短国内外过程控制的细微差别。通过构建物料标准库和过程校验的标准，使上下游材料规格和技术参数相互识别，为从制造源头和关键节点打好标准的连接基础。

（四）检测放行标准统一衔接

将国外检测的指标系统进行集成，将细胞存活率、无菌检验和残留限值等关键判断准则统一起来，引入国际分级放行理念，建立适合我国产业的分级释放机制。进一步研究新型检验技术的有效性，发展新型检验技术的鉴定准则，构建检验方法共用库，促进检验结果的相互认可。淡化单一的验证方式，将过程数据、环境监测数据和材料资质数据，实现综合放行判定，与全球范围内的全维释放逻辑的统一。增加专门放行管理办法，弥补了现行的标准中存在的不足，实现了一般和特种品种之间的互补。

（五）监管与行业体系协同衔接

我国应实现中国和外国监管部门之间的定期交流，协调实地核查的维度、数据审核标准和审查标准，促进相互认可的核查结果^[3]。参考国外人才分级培养和能力评价制度，改进我国任职资格规范，并形成职业训练和评估的经常性制度；制定清洁生产过程的分类控制办法，增加对高危生产过程的专门的环保要求，并制定相应的监控和处理规程。指导业内领先企业参照国内外质量控制系统，制定相应的内控机制，用先进的管理方法推动整个产业的标准化水平。

结束语：

国际上的细胞疗法标准在体系架构、材料过程、检验放行、人员环境等各层面均有共性，但由于监管逻辑及产业基础差异较大，导致其在法规体系、技术标准、监管口径等不同层面上难以实现统一。通过法规对接、工艺与物料规范融合、检测标准统一及监管协同四条路径，既能填补国内外标准的空白，又能在保持本国特点的前提下与世界标准相适应。通过标准衔接不仅可以使我国的产品质量控制体系更加完善，而且还可以打破跨国准入壁垒，支持国内产品的国际化和境外产品的合规进入，从而促进我国的细胞治疗产业朝着标准化和国际化的方向健康发展。

参考文献

[1]刘银珠, 谢金平, 邵蓉. 我国细胞治疗产品与欧盟先进治疗药品生产质量管理指南比较研究[J]. 中国食品药品监管, 2025, (9):108-117.

[2] 颜若曦. 细胞治疗生产质量管理特质分析与探讨 [J]. 中国新药杂志, 2025, 34(11):1121-1129.

[3]孙程洁. 《免疫细胞治疗产品生产用质粒生产质量管理指南》编制说明[J]. 上海医药, 2024, 45(S1):50-57.

作者简介：（作者姓名 刘柯彤 性别 女 籍贯 吉林省长春市 民族汉 出生年月 1996.03.25 学历 本科 ，单位： 长春瑞宙生物制药有限公司，职称 执业药师，研究方向生物制品质量管理）