

附件 1

间充质干细胞产品药学研究与评价技术指导原则
(征求意见稿)

国家药品监督管理局药品审评中心

2026 年 05 月

目 录

一、前言	1
二、适用范围.....	2
三、一般原则.....	2
四、药学研究与评价技术要求	3
(一) 生产用物料	3
1. 起始原材料.....	3
2. 其他原辅料.....	5
(二) 生产工艺	6
1. 批次批量要求.....	7
2. 工艺控制要求.....	8
3. 细胞库研究和检定要求.....	9
(三) 质量研究和质量标准.....	12
(四) 稳定性研究	16
五、变更研究与评价考虑	16
(一) 关键原材料变更.....	16
(二) 生产场地和生产工艺变更.....	17
(三) 细胞库变更	18
六、参考文献.....	18
七、名词解释.....	19

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

一、前言

间充质干细胞（mesenchymal stem cell, MSC）产品一般是指以MSC为主要活性成分，可能通过旁分泌、迁移效应、分化潜能，以及与驻留微环境的相互作用等，实现免疫调节和组织修复等功能的一类自体或异体细胞治疗药品。

间充质干细胞产品（以下简称为“MSC产品”）具有起始原材料多样性和异质性、生产工艺差异性和动态性、质量属性复杂性和波动性、表征手段有限性、以及分析方法局限性等特点，因此此类产品质量控制难度大，为产品成药性研究和全生命周期持续进行质量优化提升带来较大挑战。

为指导申请人/持有人科学规范地开展MSC产品的药学研究与评价，根据《中华人民共和国药品管理法》、《药品注册管理办法》等相关法律法规制定本技术指导原则。本指导原则适用于按照药品研发和申报路径的MSC产品，并基于MSC产品的研发现状和当前科学认知起草，主要关注MSC产品注册上市申请阶段药学研究与评价的技术要求，以促进此类产品的规范研究与创新发展。

因不同产品在设计思路和临床应用方面可能存在差异，具体品种的药学研究亦可参考已发布的其他细胞和基因治疗产品相关的药学技术指导原则，并遵循具体问题具体分析的原则。随着科学研究与技术的进步，以及行业实践的发展，本指导原则的内容将不断完善和适时更新。

23 二、适用范围

24 本指导原则主要适用于异体MSC产品全过程的质量研
25 究与质量控制，包括对人体组织分离的原代细胞经体外培养
26 扩增获得的MSC产品，对多能干细胞（pluripotent stem cell,
27 PSC）系/库进行诱导分化获得的MSC产品，以及对MSC进行
28 基因修饰获得的功能增强型MSC产品等。对于自体MSC产品，
29 因其在免疫相容性设计、污染和交叉污染风险控制、生产工
30 艺和质量标准等方面可能与异体MSC产品存在一定差异，经
31 评估可适当参考。

32 本指导原则适用于按照药品开发和管理的MSC产品上
33 市申请阶段的药学研究与评价，其他符合药品属性的基于通
34 用型细胞的再生医学产品，如MSC来源的细胞外囊泡
35 （Extracellular vesicle, EV）的细胞部分，PSC分化获得的神经
36 细胞、胰岛细胞、心肌细胞、类器官、组织工程产品等的
37 细胞部分，如适用也可适当参考。

38 三、一般原则

39 MSC产品的药学研究与评价应符合《中华人民共和国药
40 典》（简称《中国药典》）的要求，人体用药的制备和生产
41 应符合《药品生产质量管理规范（2010年修订）》及《临床
42 试验用药品（试行）》附录的要求。MSC产品的制备通常起
43 始于多种人体组织，需符合国家伦理、人类遗传资源管理、
44 生物安全等相关法律法规的要求。

45 MSC产品全过程的药学研究与评价应贯穿药物研发全
46 过程，与研发阶段相适应。申报临床试验阶段，应重点关注
47 安全性风险控制以及注册临床批次与非临床研究批次的质
48 量可比性，注册临床批次的质量不得劣于非临床研究批次。
49 临床试验期间，应进一步完善生产工艺和质量研究，持续积
50 累对产品和工艺的足够认识和深入理解，明确产品关键质量
51 属性，尤其关注“功能标签”的确证。上市申请阶段，应基于
52 对药物研发全过程的科学风险评估，结合产品设计、细胞特
53 性、工艺特点以及变更计划等逐步建立和完善整体的质量控
54 制策略。整体质量控制策略应包括对生产用物料、生产工艺、
55 质量标准、稳定性等方面的全面、可靠控制。

56 MSC产品质量控制的难度大，鼓励符合MSC产品生产工
57 艺和质量研究特点的新技术、新方法、新设备等的开发应用，
58 以提高产品批间质量一致性和可控性。建议将既往积累的先
59 验经验与系统化的知识管理理念融入新情境下的质量研究
60 和质量控制，以科学、规范的方式整合现有认知，并加强新
61 情境下的沟通交流。

62 **四、药学研究与评价技术要求**

63 **（一）生产用物料**

64 1. 起始原材料

65 **组织来源：**MSC产品通常起始于多种人体组织，如脐带、
66 骨髓、血液、囊胚，进而制备细胞系或细胞库进行生产。由

67 于不同人体组织/细胞来源产品的生产产能及工艺质量控制
68 等存在差异，建议结合风险获益情况合理选择组织来源，优
69 先选择风险较低、控制良好的人体组织。

70 **供者筛查：**人体组织/细胞获取前，需参考《人源干细胞
71 产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》对供者进行筛
72 查，明确供者种族和地域来源，制定合理的、可溯源的供者
73 筛查程序和标准。

74 合理的供者筛查程序和标准是控制外源因子引入和/或
75 传播的基础，也是有效保证MSC产品批间质量可控性的重要
76 环节。筛查内容应涵盖供者健康状况（如年龄范围、性别、
77 体重指数等）与病史信息（传染病史、遗传病史、不良孕产
78 史等）。建议根据组织类型、供者健康状况及其旅居史等完
79 善病原微生物检测项目，明确控制标准。为控制病原微生物
80 检测窗口期的假阴性风险，建议基于各病原体特点和检测方
81 法等合理设置检测间隔；对于血源筛查项目，一般建议参考
82 单采血浆检疫期的要求，设定检测间隔不低于90天。

83 **组织采集、运输和入厂接收：**为了确保人体组织的质量
84 不会对临床试验用样品的质量产生明显不良影响，建议选择
85 具有相关资质的医疗机构进行合作，负责生物材料的采集工
86 作。建议申请人对合作医疗机构进行质量评估、审核和筛选，
87 签订质量协议。

88 申请人需参考国内外相关规范要求建立生物材料的质

89 量管理体系及标准化操作规程，明确采集参数（如组织大小、
90 体积、密度、储存液成分等）和操作细节，重点关注污染和
91 交叉污染的防控措施，如严格的消毒程序、无菌保存液的使用、
92 必要的鉴别与微生物检测等，可通过建立采集操作文件
93 等方式确保组织采集的可靠性。

94 应开展适宜的运输稳定性研究，以支持人体组织/细胞的
95 冷链运输环节，需对组织从获取到入厂的时间窗口进行确认，
96 以保证组织在运输过程中的新鲜度和细胞活性。人体组织/细
97 胞作为起始原材料，其入厂标准一般应至少满足无菌、无支
98 原体、低内毒素等基本质量要求，为后续生产工艺提供符合
99 要求的起始原材料。

100 2. 其他原辅料

101 MSC 产品生产中涉及的其他原材料复杂多样，可能包括
102 药用级别和非药用级别、化学小分子试剂和生物大分子试剂、
103 核酸、活病毒等，建议加强供应商审核和管理，参考《中国
104 药典》和相关指导原则建立风险相适应的质量控制标准。

105 MSC产品的生产用培养基中可能添加胎牛血清、人AB
106 血清等人源/动物源性原材料，或使用血清替代物等含人源/
107 动物源性成分的原材料，外源病毒污染风险较高。应进行充
108 分的TSE/BSE风险评估，选择非疫区、供应稳定、质量标准
109 级别高的物料来源，并结合物料生产工艺和质量控制措施等
110 评估病毒安全性风险，进而制定科学合理的内控策略。如可

111 行，建议传代扩增阶段避免使用人源/动物源血清，若确需使
112 用，建议参照9 CFR要求完善牛源病毒的检测和控制，并制定
113 合理的牛血清白蛋白残留标准。

114 考虑到抗生素残留有安全性风险（如过敏反应）和耐药
115 菌传播等环境问题，对于MSC产品，非必要不使用抗生素，
116 不得使用 β -内酰胺类抗生素。其中，诱导分化获得的MSC产
117 品在种子构建阶段应避免使用氨苄抗性基因。如生产中不得
118 不使用微量的其他抗生素，应符合《中国药典》的相关要求，
119 并明确抗生素选择依据、使用量、检测方法及残留水平，检
120 测方法应经过充分方法学验证。临床应用应制定预防过敏反
121 应的相关措施，如说明书中标注“含微量抗生素残留”，并列
122 出具体种类或在临床试验中纳入过敏反应监测指标（如血清
123 类胰蛋白酶、组胺水平等）。建议后续持续进行无抗生素替
124 代工艺路线的开发。

125 MSC产品可能添加多种制剂辅料，建议关注辅料的风险
126 识别和控制。在制剂开发期间完善辅料筛选研究，尽可能选
127 择风险低、级别高、质量控制体系完善的辅料，优化辅料用
128 量，确保制剂辅料使用的必要性、科学性和合理性。

129 （二）生产工艺

130 MSC产品通常经过组织分离、体外培养、诱导分化、基
131 因修饰、配制灌装、低温冻存等步骤制成，不同生产工艺可
132 能导致产品引入的风险程度存在差异。应遵循QbD的理念进

133 行生产工艺开发，明确目标产品质量概况（quality target
134 product profile, QTPP），对影响产品质量的生产工艺进行研
135 究和验证，并基于工艺理解、科学原理和质量风险管理，确
136 定生产工艺控制策略。

137 1. 批次批量要求

138 MSC产品生产中，同一生产周期中生产出来的一定数量
139 的产品定义为1批。由于供者年龄、性别、健康状况等可能显
140 著影响产品质量，因此原则上同一批次MSC产品应来源于单
141 一供者同一时期采集的组织。临床试验期间关注多个不同供
142 者及同一供者不同时期（如适用）来源组织对产品质量、安
143 全性和有效性的影响，合理收紧供者筛选标准。

144 MSC为贴壁细胞，工艺设备通常为细胞培养瓶、细胞工
145 厂、3D微载体等，配合不同自动化水平（如手动操作、全封
146 闭自动化系统）和培养体系，由于不同设备的物理特性（如
147 接触面积、粘附基质）、环境控制能力（如氧张力、剪切力）、
148 操作差异（如培养基质、基因修饰条件、消化方法）等的不同，
149 细胞在扩增过程中可能表现出显著的生长差异和异质性
150 （如形态、表面标志物、分化潜能、分泌组特征、基因组稳
151 定性等）。在批量放大等工艺变更过程中，这些差异可能被
152 进一步放大，造成产品质量不均一或不稳定的潜在风险。因
153 此，MSC产品临床试验用药需达到一定的批量要求，以满足
154 临床试验期间质量和稳定性研究、临床用药等需求。临床试

155 验期间合理设计和开展批量放大研究及生产产能研究，加强
156 风险评估，结合生产工艺变更的相关要求完善研究与验证。

157 2. 工艺控制要求

158 MSC产品的工艺控制策略应包括工艺设计控制、工艺参
159 数控制、工艺过程控制和工艺验证控制，申报临床阶段应明
160 确生产工艺流程和参数，临床期间逐步完善关键工艺参数和
161 过程控制。

162 MSC产品的临床使用情况可能存在一定特殊性，建议尽
163 量避免或减少在医疗机构对产品进行“再处理”。如必须进行
164 “再处理”，建议申请人在与医疗机构签订的质量协议中，明
165 确双方在设施配置、操作规范、过程监控、质量核准、培训
166 考核、异常处理等方面的技术要求。如可能，建议确保终端
167 操作具备GMP要求的洁净环境和管理体系，以全面保障产品
168 质量和患者安全。

169 MSC产品生产的关键步骤一般包括组织处理、种子制备、
170 细胞培养、基因修饰、细胞收获和制剂配制等，关键工艺参
171 数通常涉及时间、温度、酶解条件、添加剂用量、pH、氧气
172 或二氧化碳浓度、细胞密度、离心力等，过程控制指标可包
173 括细胞形态、数量、活率、表型、无菌、内毒素、支原体、
174 细胞纯度和收率。需系统辨识关键工艺参数、关键过程控制
175 与关键质量属性之间的关联，提升工艺理解和控制水平。对
176 于工艺时间较长、动态复杂性较高的生产过程，可通过建立

177 细胞库等方式提高工艺可控性，并深入探索细胞库下游阶段
178 确定性的表面标记物，进行产品特性相关的过程控制，鼓励
179 在线检测技术的开发和应用。

180 MSC产品的生产工艺验证可遵循传统生物制品工艺验
181 证的一般原则，验证内容一般包括全流程连续代表性批次工
182 艺确认、杂质去除能力验证、无菌模拟工艺验证、混合和灌
183 装均一性验证、运输验证、培养基/缓冲液储存时限验证、一
184 次性管路/耗材相容性验证等。其中连续代表性批次工艺验证
185 应能涵盖商业化生产最大产能的验证/确认。对于已建立经过
186 充分溯源和全面检定的主细胞库，若且其规模可覆盖MSC产
187 品开发和商业化的全生命周期，上市申请阶段连续代表性批
188 次工艺验证可酌情简化为从主细胞库开始至成品阶段的验
189 证。

190 3. 细胞库研究和检定要求

191 MSC产品在生产过程中涉及多个阶段建立生产用细胞
192 库的情形，考虑到细胞库的复杂性和表征的局限性，应将其
193 视为关键中间体和/或中间产品。建议按照《中国药典》“0234
194 生物制品生产用动物细胞基质制备及质量控制的要求”开展
195 各个阶段生产用细胞库的建立、研究和检定。

196 3.1 微生物学安全性

197 应对细菌和真菌、分枝杆菌、支原体进行检查，并优先
198 采用药典规定的方法开展。细胞库内外源病毒污染检查应采

199 用药典规定的体外不同细胞接种培养法开展。逆转录病毒检
200 查应针对细胞库筛选和构建过程中引入的风险开展检定。

201 对于人源性病毒，建议采用经监管机构批准的高灵敏度
202 聚合酶链式反应（polymerase chain reaction, PCR）方法进行
203 检查，病毒类型应考虑全面，包括但不限于人EB病毒、人巨
204 细胞病毒（HCMV）、人逆转录病毒（HIV-1/2、HTLV-1/2）、
205 人肝炎病毒（HAV、HBV、HCV）、人细小病毒B19、人乳
206 头瘤病毒HPV、人多瘤病毒、人腺病毒和人疱疹病毒-6/7/8等。
207 建议优先选择更高级别的检测试剂盒。申报临床阶段需提供
208 分析方法原理和操作规程等，并完成初步的适用性确认。若
209 采用qPCR方法进行检测，通常建议设定可提供足够灵敏度的
210 Ct值且无扩增曲线（或为引物二聚体）作为阴性结果的判定
211 标准；若出现非特异性扩增，需进一步分析（如测序）。临
212 床期间完善全面的方法学验证，如特异性、灵敏度及抗干扰
213 性等。

214 当细胞具有其他特定风险因素，可能携带外源病毒或潜
215 伏人畜共患病原体（比如接触动物源材料、使用安全性信息
216 不足的人源或动物源性试剂、使用未知来源的细胞和/或对细
217 胞培养历史与方法了解不充分等）时，或体外检测方法可能
218 无法覆盖所有病毒（如未知病原体、低拷贝数病原体）时，
219 需补充动物体内接种法和种属特异性病毒检测法进行外源
220 病毒检测。另外，如采用高通量测序方法替代体内法检测病

221 毒污染，可参考ICH Q5A (R2)、《中国药典》的相关要求
222 开展研究，并制定相应的风险控制策略。

223 3.2 工艺相关杂质

224 对于诱导分化或基因修饰获得的MSC产品，生产过程中
225 可能残留病毒和重编程质粒载体，建议建库后进行检测，并
226 建立合理的残留限度标准。临床期间充分验证后续生产工艺
227 对上述杂质的去除能力和效果，并在原液或制剂质量标准中
228 对高风险杂质进行严格控制。若使用复制缺陷型病毒载体进
229 行诱导和基因修饰，还需进行可复制性病毒的检测与控制。
230 对于整合型载体修饰的MSC产品，还需检测载体拷贝数
231 (VCN)，建议VCN尽量低于5copies/cell且99%置信区间
232 <10copies/cell。

233 3.3 生物学安全性

234 基因修饰细胞和高代次原代细胞具有基因组遗传变异
235 的风险，建议系统开展遗传变异的全面检测和风险评估。基
236 因组遗传稳定性检测应包括染色体检查、基因拷贝数以及序
237 列突变等，可采用遗传学与分子生物学技术相结合的方法进
238 行研究和评价。

239 建议采用全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)
240 方法，测序深度至少应为50X，并对目标区域进行测序确认。
241 测序结果应与癌症和疾病相关突变数据库进行比对，以鉴别
242 脱靶编辑、在靶编辑、载体整合及其他有义突变。应提供详

243 细的测序方法、读取深度以及与产品安全性相关的结论证明。

244 除WGS外，鼓励研发者采取更多技术手段，如全外显子
245 组测序（whole exome sequencing, WES）、单细胞测序、转
246 录组测序及表观遗传分析等进行遗传稳定性分析。

247 此外，需结合主细胞库基因组稳定性、生长特性稳定性、
248 以及与非临床致瘤性研究用细胞的可比性等数据，综合分析
249 评估体外细胞库的致瘤性风险。

250 （三）质量研究和质量标准

251 MSC产品的生物学特性复杂，临床期间需加强产品质量
252 与临床安全有效性的关联研究，并对产品“功能标签”进行确
253 证。以物质组成为MSC产品的质量研究项目考虑要点如下：

254 **一般检查：**外观、颜色、pH值、装量、渗透压摩尔浓度、
255 明显可见异物、平均细胞直径等，其中外观检查中应无外源
256 性可见颗粒，尽量避免产生内源性可见颗粒，如有，应在生
257 产工艺中予以去除，并表征和记录细胞聚集体的组成、大小、
258 数量、出现频率等，制定合理的控制策略。

259 **细胞鉴别：**MSC产品中细胞成分可能复杂多样，需采用
260 多途径、多方法进行细胞身份鉴定，包括但不限于细胞形态、
261 细胞表型、DNA指纹图谱和HLA型别等特异性基因或蛋白标
262 志物检测、代谢酶亚型谱分析等。

263 **细胞活性：**细胞活性和剂量是影响MSC产品安全性和有
264 效性的关键质量属性，可通过细胞活率、活细胞数和浓度、

265 细胞周期、群体倍增时间、克隆形成率（CFU）、端粒酶活
266 性等指标进行研究或控制，其中成品（新鲜制剂或冻存复苏
267 制剂）在货架期内细胞活率建议至少为85%，否则应提供充
268 分合理的支持性依据。

269 **纯度：**MSC产品中细胞异质性较强，目前基于细胞形态、
270 表面标志物检测及三系分化潜能的传统方法，难以充分区分
271 功能活性亚群，尚不足以充分表征产品纯度。鼓励结合单细
272 胞测序（如scRNA-seq）、深度学习、多组学分析等先进技术，
273 进行与产品生物学功能相关的“功能标签”探索和研究，进而
274 通过优化生产工艺选择性地对目的细胞的分离纯化，建议
275 以产生功能活性的细胞群成分及其比例作为产品纯度的核
276 心指标，并制定明确的纯度可接受标准限度，如基因修饰细
277 胞比例等。经研究，当非目的细胞对产品安全性和有效性无
278 显著不良影响时，需研究其组成和比例，并尽量通过工艺控
279 制确保批间一致性。

280 在MSC产品表面标志物检测中，若采用流式细胞术方法，
281 可遵循ICH Q14等一般方法开发原则，对设备状态与质控、
282 样品处理、荧光抗体的选择及用量、荧光补偿、残留感染、
283 门控策略等方面进行开发和论证。需建立标准化的操作流程
284 和质量控制体系，设计合理的荧光标记抗体组合，并配套使
285 用活/死细胞鉴别染料，所有抗体和染料均需进行特异性验证
286 和补偿矩阵优化。需建立科学的用于定义检测到的每个细胞

287 群的圈门策略，关注设置阴性对照（同型对照、荧光减一对
288 照（FMO））、阳性对照/质控品，并确定每个对照的系统适
289 应性标准。应对流式细胞分析放行检测方法进行全面验证，
290 需涵盖特异性、检测限、精密度等关键指标，每个荧光标记
291 均需单独验证，并提供多批次代表性检测结果谱图。为满足
292 数据完整性要求，细胞计数仪和流式细胞仪均需配置审计追
293 踪功能。

294 **生物学活性：**明确MSC产品的药理活性和作用机制是此
295 类药物开发的关键，需积极探索和明确此类药品的功能活性。
296 一般情况下，MSC产品主要通过旁分泌机制和与体内微环境
297 的相互作用发挥免疫调节和组织修复功能。如产品设计和作
298 用机制涉及MSC产品在体内分化为特定细胞类型的情况，还
299 需要关注其干性维持及体内分化潜能的研究确认。

300 MSC产品功能活性复杂，在申报临床试验阶段，建议开
301 发能够代表其作用机制的生物学活性测定方法，重点关注
302 MSC与众多免疫细胞间的接触作用及其分泌的可溶性因子
303 谱，采用“效价矩阵法”和“漏斗式”策略逐步筛选代表性的质
304 量控制项目，并确认其与目标适应症的相关性。另外，由于
305 此类药品可能具有干细胞特性或基因修饰功能增强特性，生
306 物学活性测定研究中应予以考虑，并建立定量检测方法。基
307 于当前科学和行业研究进展，针对免疫调节生物学活性的检
308 测，建议考虑淋巴细胞增殖抑制/促进、关键炎症因子（如IFN-

309 γ 、TNF- α 、IL-6等)及抗炎因子(如IL-10、PGE2、IDO等)
310 的表达调控情况。

311 **工艺和产品相关杂质残留:**对于工艺过程中可能引入的
312 杂质,如重组胰酶、微载体、有害细胞残留、诱导分化试剂
313 等,需结合其添加量、工艺去除能力研究与验证、检测方法
314 灵敏度和检测结果,并参照体内最大暴露量、每日允许暴露
315 量(Permitted Daily Exposure, PDE)、杂质安全因子(impurity
316 safetyfactor, ISF)等进行风险评估或制定合理的控制标准。

317 **PSC残留检测方面,**建议根据产品工艺特性研究确定特
318 异性PSC标志物组合,考虑选择分化过程中表达缓慢下降的
319 标志物,并建立灵敏的检测方法对终产品中多个标志物进行
320 检测,体外检测方法的灵敏度建议达到百万分之一及以下。
321 申报上市时结合分析方法局限性、非临床研究和临床研究情
322 况等完善产品成瘤性/致瘤性风险评估。如可能,建议持续优
323 化PSC残留体外检测方法,以提高灵敏度至满足检出限<1细
324 胞/剂量的要求。

325 **安全性:**对成品进行无菌、支原体、内毒素、体外成瘤
326 性(软琼脂克隆形成试验)、非预期分化(如适用)的检测
327 和控制,成品内外源病毒因子风险控制建议结合物料控制、
328 生产工艺控制、细胞库检定等整体风险控制情况综合考虑。

329 上市申报时,需基于对自身产品特性的理解、代表性批
330 次质量和稳定性研究数据,结合分析方法性能与工艺控制策

331 略等，拟定合理的质量标准进行控制。

332 （四）稳定性研究

333 可参考《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则
334 （试行）》的基本原则开展MSC产品长期、加速、影响因素
335 和临床使用中的稳定性研究，应确保试验条件（如细胞密度、
336 装量、规格、处方、包装材料、储存与运输条件等）能代表
337 临床配伍及给药的实际情况，特别关注稳定性研究中细胞活
338 率、有效剂量和安全性相关指标的考察。

339 五、变更研究与评价考虑

340 MSC产品研发周期中可能涉及更换供者和细胞库，转移
341 生产场地，变更培养基和设备耗材等情形，变更因素的叠加
342 和复杂情形对产品质量可控性产生较大影响，建议遵循“统筹
343 性规划、前瞻性计划”的原则管理全生命周期的药学变更，尽
344 量避免可能产生不良影响的重大药学变更，并依据变更的性
345 质、程度及潜在风险，实施分类、分级研究与评价。

346 （一）关键原材料变更

347 MSC产品的生产用物料复杂多样，关键原材料的关键物
348 料属性（critical material attributes, CMA）可能因供者组织、
349 基因修饰系统、PSC的遗传背景、技术原理等不同而受到显
350 著影响，且由于药品关键质量属性的认知差异，上述关键原
351 材料变更可能影响MSC产品同一性的认定。建议基于产品设
352 计和本质考虑关键原材料变更的边界情形：

353 (1) 出于产品技术路线迭代而变更关键原材料，导致产
354 品作用机制和/或功能发生改变的，如慢病毒载体导入外源基
355 因序列变更为CRISPR-Cas9系统调控特定基因表达的，建议
356 按新产品申报。

357 (2) 如变更改变了MSC产品的物质基础，比如供者组织
358 由脂肪来源变更为骨髓来源，建议按新产品申报。

359 (3) 出于其他原因变更关键原材料，不涉及产品有效性
360 改善的情况下，如重新筛选建立可溯源的PSC细胞库，重新
361 构建符合GMP的PSC细胞库，需提供变更前后充分的可比性
362 研究数据，结合体内研究情况判定是否为新产品。

363 (二) 生产场地和生产工艺变更

364 临床期间生产场地和生产工艺等较大的变更情形可能
365 显著增加上市申请阶段的不确定性，建议参考《人源干细胞
366 产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》和《临床试验
367 期间生物制品药学研究和变更技术指导原则（试行）》等相
368 关指导原则开展MSC产品临床试验期间的生产变更研究与
369 评价。需根据临床试验进展，递进式地开展研究，结合变更
370 事项和可比性研究结果综合判断生产工艺变更后的产品质
371 量及其影响，重点关注产品功能标签（如免疫调节相关因子
372 分泌、功能亚群比例等）是否发生偏移、效价是否降低、纯
373 度及安全性指标是否达标。若药学可比性研究不足以得出质
374 量可比的结论，额外的非临床和/或临床桥接研究可能有助于

375 临床试验的顺利推进。

376 (三) 细胞库变更

377 细胞库变更可能普遍发生于MSC产品的全生命周期中，
378 由于临床期间变更积累的产品和工艺知识可为上市后变更
379 提供重要的风险评估和质量控制经验，建议前瞻性地管理
380 MSC产品全生命周期中的细胞库变更。如临床期间对脐带
381 MSC产品主细胞库的来源和检定进行了充分验证和表征，则
382 上市后基于相同标准新建的供者主细胞库，可视为微小变更。

383 六、参考文献

384 [1]国家药品监督管理局. 《细胞治疗产品研究与评价技
385 术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2017年12月. [https://www.c](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=452c529b299638297210fe4a1294eb31)
386 [de.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=452c529b2996](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=452c529b299638297210fe4a1294eb31)
387 [38297210fe4a1294eb31](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=452c529b299638297210fe4a1294eb31).

388 [2]国家药品监督管理局. 《人源干细胞产品药学研究与
389 评价技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2023年4月. [https://w](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=94f1fb29e735dcaa87abd0f67a5c448b)
390 [ww.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=94f1fb29e](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=94f1fb29e735dcaa87abd0f67a5c448b)
391 [735dcaa87abd0f67a5c448b](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=94f1fb29e735dcaa87abd0f67a5c448b).

392 [3]国家药品监督管理局. 《免疫细胞治疗产品药学研究
393 与评价技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2022年5月. [https:](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=adac7701a40bf0ad8691c409324a004c)
394 [//www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=adac77](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=adac7701a40bf0ad8691c409324a004c)
395 [01a40bf0ad8691c409324a004c](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=adac7701a40bf0ad8691c409324a004c).

396 [4]国家药品监督管理局. 《体外基因修饰系统药学研究
397 与评价技术指导原则(试行)》[EB/OL]. 2022年5月. [https:](https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=adac7701a40bf0ad8691c409324a004c)

398 //www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c8d23
399 1a6cc6aee6e6ae2e49071696dc5.

400 [5]国家药品监督管理局. 《细胞治疗药品药学变更研究
401 与评价技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2026年1月. [https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d2095373f1f57](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d2095373f1f57506795743870ca09c98)
402 [506795743870ca09c98](https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d2095373f1f57506795743870ca09c98).
403

404 [6]国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2025
405 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

406 七、名词解释

407 **间充质干细胞:** 本指导原则所称“间充质干细胞
408 (mesenchymal stem cell, MSC)”沿用既往名称, 由于其自
409 我更新和多向分化的干性特征尚未完全确证, 国际上亦存在
410 间充质基质细胞(mesenchymal stromal cell, MSC)这一功能
411 性术语。基于当前科研认知, 本指南中MSC泛指一类可能源
412 自多种人体组织、体外成纤维细胞样贴壁生长、具有特定细
413 胞表面特征分子和生物学功能的细胞群体。

414 **功能标签:** 指通过一系列体外或体内实验确定的、能够
415 直接反映产品预期治疗作用(疗效)的、可定量测量的功能
416 性指标或特征集合, 是产品治疗效力的核心量化体现。如免
417 疫调节型MSC, 其“功能标签”可能包括对T细胞增殖的抑制
418 率、在炎症刺激下IDO酶活性、PEG2分泌水平、IL-10等抗炎
419 因子分泌量等; 组织修复型MSC, 其“功能标签”可能包括体

420 外成骨/成软骨/成脂分化潜能的定量评分，或促进内皮血管
421 形成能力、血管内皮生长因子（VEGF）分泌水平等。