

细胞治疗产品供者筛查的风险控制与技术考虑

刘丹,贾东晨,崔靖,韦薇

(国家药品监督管理局药品审评中心,北京 100076)

[摘要] 我国细胞治疗产业发展迅猛。随着越来越多的细胞治疗产品实现商业化,对此类产品的安全性及有效性提出了更高的要求。供体材料作为细胞治疗产品的关键起始原材料,其质量直接影响到细胞产品的安全性和质量可控性,因此供者筛查的风险控制至关重要。其中,传染性病原体筛查是细胞疗法病毒安全性及生物安全的重要保障。目前,行业尚未针对供者筛查质量管理体系形成统一的标准或共识,监管框架尚待逐步完善。本文就当前供者筛查的难点与挑战、总体风险控制策略以及传染性病原体检测技术考虑进行探讨与分析,并梳理汇总国内外相关监管指南及要求,以期后续细胞治疗供者筛查的标准化、规范化及监管要求制定提供借鉴和参考。

[关键词] 细胞治疗;供者筛查;传染性病原体;风险控制

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)24-2489-06

Risk management and technical considerations on donor screening for cellular therapy products

LIU Dan, JIA Dong-chen, CUI Jing, WEI Wei

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076, China)

[Abstract] Cellular therapy industry is booming in China. As increasing cellular therapy products are authorized and commercialized, hence higher requirements are set for the safety and efficacy of cellular therapy. As the essential starting raw material, the quality of donor materials directly affects the safety and quality of cell products, thus, the risk management of donor screening is crucial. Herein, the screening of infectious pathogens is a vital guarantee for the viral safety and biosafety of cellular therapeutics. Currently, no uniform standards or consensus have been reached for donor screening quality management system, thus the regulatory framework needs to be further supplemented. This paper discusses the current obstacles and challenges in donor screening, overall risk management strategies and technical considerations on infectious pathogen detection, and meanwhile reviews the relevant regulatory guidelines and requirements at home and abroad, aiming to provide reference for subsequent standardization and regulatory requirements for donor screening in cellular therapeutics.

[Key words] cellular therapy; donor screening; infectious pathogen; risk management

以细胞疗法为代表的先进治疗产品(advanced therapy medical products, ATMP)已成为全球生物医药领域的新赛道,也是我国健康产业的重点发展方向。据不完全统计,我国细胞与基因治疗产品的注册临床试验数量位居世界第2位,自2021年起,以

嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)为代表的细胞疗法在我国逐步实现商业化^[1],行业发展迅猛。由于其自身特点和复杂性,以免疫细胞疗法及干细胞为典型代表的细胞疗法,其生产工艺、临床应用方式及安全性风险均不同于传统生物制品,最显著的特点是以供者材料作为技术路线的起点,细胞活性组分经体外操作扩增后回输至患者体内,可能携带供者病毒污染;此外,用于传统重组生物制品的病毒去除/灭活工艺通常不适用于细胞产品。供者材料作为细

[作者简介] 刘丹,女,工程师,主要从事生物制品药学审评工作。

联系电话:(010)80996147,E-mail:liudan@cde.org.cn。

[通讯作者] 韦薇,女,主任药师,主要从事生物制品药学审评工作。

联系电话:(010)80996186,E-mail:weiw@cde.org.cn。

胞疗法的关键起始原材料,其质量直接影响到细胞终产品的安全性和质量可控性。根据不同的细胞疗法类型,供者材料可能取自人体外周血、脐带或肿瘤等组织样本或体液,受供者个体健康状况的影响,供者材料可能给受试者引入传染性病原体、异常染色质、组织排异等风险。其中,供者传染性病原体筛查是保障细胞治疗产品病毒安全性及生物安全的重要环节,传染性病原体筛查环节的缺失、漏检或误检,可能增加产品质量不合格及患者感染的风险;另一方面,可能造成生产环境的交叉污染或人员感染,引发病原体的传播风险。因此,有必要从源头进行严格的风险控制。随着临床需求的增长及技术不断革新,用于异体治疗的通用型细胞疗法将不断涌现^[2],供者筛查风险控制的重要性将更加凸显,且单一的标准可能无法满足不同类别产品风险控制的要求。全面规范的供者筛查及供者材料质量管理,有助于尽可能排除或降低临床应用风险,为细胞治疗产业长远健康发展提供有力保障。

本文基于目前行业发展状况调研,汇总当前国内外细胞疗法供者筛查相关监管指南或标准,并结合审评经验及思考,针对供者筛查环节所面临的难点与挑战,总体风险控制策略及传染性病原体筛查检测技术考虑展开讨论,供研发者借鉴和参考。除技术要求以外的其他方面,如伦理符合性、商业使用的权责约定等方面不在本文讨论范围内。另外,本文所论述的供者筛查仅适用于拟按照药品申报注册的细胞治疗产品,按照医疗技术管理用于输血的血液成分、移植的造血干细胞、生殖细胞、组织和器官等制品不在本文讨论范围内。此外,本文重点针对供者筛查中的传染性病原体筛查/检测部分深入开展论述。

1 概述

针对人源细胞、组织来源的细胞治疗产品,涉及患者或健康人供体材料的采集、运输、储存、加工及使用,供者材料来源应符合相关法律法规及医疗管理规定,在采集之前需对供者进行必要的筛选、检验及合格判定,基于风险级别及临床使用需求,建立供者筛选标准及供者材料采集规范,以确保适用于细胞产品的生产及相应临床用途。广义上,供者筛查包括:供者健康状况的全面调查(包括一般信息、既往病史和遗传病、传染病等,免疫和接种史及疫区停留等)、临床血常规检验、传染性病原体的筛查与检测,同种异体产品还包括供者与患者的类白细胞抗

原(HLA)配型检查等。美国FDA 21 CFR 1271 法规将上述过程定义为供者资格认定(donor-eligibility determination),其包括供者筛查(donor screening)和供者检测(donor testing)两方面,其中供者检测主要针对供者样本进行传染性病原体的实质性检测,筛查与检测两者互为补充^[3]。纵观我国细胞治疗产品相关指南及法规,“供者筛查”使用频率相对较高,为相对广义的概念,但对“供者筛查”尚无明确的定义描述与概念细分,其涵盖范围至少包括供者健康状况审查、血常规及病原体检测等内容,因此在概念上“供者筛查”等同于美国FDA指南体系的“供者资格认定”。

2 供者筛查风险控制难点与挑战

2.1 采集涉及多元化主体,需明确各方责任,加强全方位的风险控制

细胞治疗产品类型众多,供体材料来源多样,包括健康志愿者捐献、患者或各类生物样本库(干细胞库、组织样本库)等。根据国内当前行业现状分析,供者材料采集多涉及医疗机构参与,供者健康状况审查、传染性病原体筛查及供者材料采集一般由医疗机构主导开展,遵循医疗机构内部质量管理体系,企业/申办方的质量管理体系不一定能全面覆盖。对于部分干细胞产品,供者材料来源于生物样本库,供者筛查中病原检测多委托第三方机构开展。部分企业仅根据医疗机构或第三方检验结果审核放行,少部分企业在接收供体材料后进一步开展传染性病原体的复核检测或扩展项目检测。由于目前各类医疗机构尚未建立统一的供者材料采集质量管理体系,且大部分医疗机构仅限于按照输血要求开展4项法定传染病检测,不能完全满足不同类别细胞产品供者筛查病毒风险控制的要求。上述情况为保障细胞治疗患者利益、排除传染性疾病预防潜在风险带来了挑战。因此,需要加强供者筛查主体责任意识,建立全方位的质量控制体系。

2.2 不同产品类别风险等级不同,质量控制难度大

基于不同细胞产品类别特点及风险,供者筛查质量控制要求有所不同。对于自体治疗(如CAR-T细胞)产品,供者材料取自患者自体,终产品仅限患者自身回输使用,受试者被外源病原体感染的风险相对较低,但考虑到对生产环境及人员的潜在交叉污染及暴露风险,仍需进行病原检测^[4],主要参照输血管理要求进行人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、乙型肝炎病毒

(hepatitis B virus, HBV)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 及梅毒螺旋体 (treponemapallidum, TP) 筛查^[5]。对于异体治疗产品(如干细胞、通用/现货型细胞疗法等),供体材料对患者应用的风险较高,因此供者筛查的标准要求更严格,除上述 4 项(HIV, HBV, HCV 及 TP)以外,还需结合产品特性、组织来源、传染病流行情况等,考虑增加传染病筛查项目。鉴于上述诸多特殊考虑,对于不同类别的细胞治疗产品难以形成统一的供者筛查质量控制标准。

2.3 病原筛查检测易受多种因素影响,单一结果不能保证排除感染风险

传染性病原体检测结果受复杂因素影响。一方面,病原体存在感染窗口期(机体感染至相关指标可检出的时段),不同病原体窗口期不同且与检测指标/方法相关,单次取样检测可能出现假阴性结果,能否指征感染状态需进一步复核;另一方面,病原体检测指标多样,包括血清学抗原/抗体指标、核酸等,可供选择的检测方法及试剂众多,如血清学检测技术(酶联免疫法等)、核酸扩增检测技术、即时快速检测法等,不同指标与方法的特异性及敏感度不同,不同指标可能指征不同的感染状态,受血清转换窗口期、钩状效应(hook effect)、干扰物质及病毒变异等影响,方法性能不足也可能导致漏检或误检。因此,适当的取样、选择合适的检测指标及方法是保障病原筛查准确性及可靠性的前提。

2.4 供者材料质量管理体系监管要求还需进一步完善

欧盟(EU)在 2004/23/EC, 2006/17/EC 及 2006/86/EC 等法令中,对人源细胞的捐赠、采集、检验及配送等提出了具体技术要求^[6-7]。欧洲 EMA 在早期发布的《人类细胞药物指南》及《基于异种细胞的药物产品指南》中还强调了异体细胞产品的风险评估及病原检测,建议评估感染病毒转移至异体体内被重新激活的风险,并关注基质(抗生素等)的检测干扰^[8-9]。美国通过联邦法规 21CFR 1271 明确规定了人体细胞或组织产品的供者资格认定的具体要求^[3]。此外,全球先进输血和细胞治疗联盟(Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide, AABB)于 2019 年发布的《细胞治疗服务标准》第九版(Standards for Cellular Therapy Services, 9th edition)中,提出了细胞治疗产品供者资格的通用要求^[10],可供国内行业参考。

目前,我国的监管指南如《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》、《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》及《细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)》等,分别在原材料部分针对供者筛查提出了总体原则及技术要求概述^[11-14],但未具体展开论述。2022 年,我国牵头制定全球首个多能干细胞国际标准^[15],其中对人源干细胞系的传染性病原检测提出了通用要求。2023 年,中国医药生物技术协会发布《细胞治疗产品生产用原材料的质量管理规范》团体标准,将原材料的病毒检测及安全性档案纳入评估生产用原材料是否适用于生产的关键因素和考量^[16]。针对供者筛查的技术要求分散于各个指南或标准部分,目前尚缺少统一且清晰的供者细胞采集质量管理规范,待进一步完善。

3 风险控制总体策略

3.1 基于风险与获益综合评估,制定相应的病原筛查策略及质控标准

3.1.1 基于风险的考量

不同类别的细胞治疗产品临床应用的风险等级不同,相应的供者筛查策略有所不同。对于异体及自体供者,应参照当前输血相关医疗管理规定、血液制品相关要求及更新情况,将必查病原类型(如 HIV, HBV, HCV, TP 等)纳入筛查检测;此外,戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)、甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)属于我国血浆中较易被检出的病毒,鼓励纳入筛查范围^[17]。对于风险较高的异体供者,要求进行全面规范的病原体筛查检测,除以上 4 类,建议根据产品特点考虑纳入其他候选病原体,如白细胞来源材料,考虑纳入人类嗜 T 细胞病毒(human T-cell lymphotropic virus, HTLV-1/2)、人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)、EB 病毒(epstein-barr virus, EBV)等组织易感病原体;对于脐带来源供者材料,考虑纳入人乳头状瘤病毒(human papillomavirus, HPV)、沙眼衣原体(chlamydia trachomatis, CT)、滴虫(trichomonas vaginalis, TV)等生殖系统易感病原检测^[18]。对于间充质干细胞供者材料建议关注单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus 1, HSV-1)和 HCMV 等病毒检测^[19]。对于 CAR-T 细胞等自体治疗产品,存在人群感染率较高的自体潜伏病毒经细胞扩增回输后在体内再激活的风险^[20-21],建议关注人疱疹病毒、多瘤病毒、腺病毒及细小病毒科病毒(如 HSV-6, HCMV, EBV, BJ/JC 多瘤病毒等)的

检测。

此外,建议结合供者材料来源地区当前传染病流行现状及危害程度,参考《中华人民共和国传染病防治法》及国家卫生健康委员会更新的传染病名录^[22],适时调整筛查项目,纳入威胁生命、具有潜在高度传播风险的地域性、时限性传播病原体类别,如新型冠状病毒(SARS-CoV-2)等,以及未来新发传染性病原体。

3.1.2 兼顾临床获益的考虑 在严格审慎的监管框架下,基于风险等级及获益综合评估,筛查可考虑纳入一定的灵活性。针对用于某些特定临床用途的自体 and 异体产品,建议基于临床治疗目的、患者受益及风险的综合考虑,增加相应的筛查指标(如病毒核酸/载量等),制定合理的供者资质合格标准^[23]。如用于 HBV 阳性肝癌患者、EBV 阳性鼻咽癌患者或 HIV 患者的自体治疗产品,仍需充分评估自体携带病原体的供者材料放行用于生产及临床使用的安全性风险,如用于后续生产,应建立放行操作规范且应符合相关生产质量管理规范^[14]及病原微生物实验室安全相关要求^[24],以保障患者用药及生物安全。

3.2 加强产品生产全流程的风险管控

供者筛查环节并不能保证准确筛查出所有的感染病原体,一方面由于病原检测窗口期、方法灵敏度不足等可能导致假阴性结果,对于潜伏性病毒,还存在感染受试者后体内再次被激活的潜在风险。此外,细胞治疗产品尚无适宜的病毒清除/灭活工序,供者材料与受试者感染或病原传播风险密切相关。因此需采取全面有效的风险控制策略,对供者病原相关风险进行全流程的管控,包括供者筛查、细胞库检定、生产过程控制及放行检测环节,质量管理体系及资料的整理及回溯性要求。

3.2.1 起始原材料阶段 为了从生产源头上控制风险,需选择具有相应资质的医疗机构或检测机构,尽可能建立全面的供者材料质量管理标准,包括合作医疗机构或第三方检测机构对供者的资格认定标准(入选及排除标准)、企业/申办方对供者材料的验收及内控放行标准,以严格限定供者入选要求。需进一步完善医疗机构的供者筛选标准,至少包括一般信息、疾病史(遗传病史、肿瘤史及传染病)、疫区停留、传染源接触史及免疫与接种史调查,以及血常规检验及传染病实验室检测,必要时增加 HLA 配型及血型鉴定。采集前传染源接触史及行为风险调

查,建议根据地区流行病学特点纳入更广泛的病原体类型,如 HIV, HBV, HCV, TP, HEV, HAV, HTLV, SARS-CoV-2 等,以充分识别传染病风险^[9]。此外,建议医疗机构与企业/申办方共同完善供者材料筛选、采集、接收、保存、运输及使用过程的标准规范制定。建议企业/申办方在供者材料接收阶段加强内控放行标准控制,对于异体治疗产品,必要时增加病原体扩展检测或复核,以确保使用安全。

3.2.2 细胞库阶段 为进一步保障供者材料的病毒安全性,对适用于建库的生产环节(如干细胞产品生产),需参照《中华人民共和国药典》2020 年版三部“生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制”对人源细胞库的检定要求,除采用体外及体内法进行细胞库内、外源病毒因子检查和其他相关种属(牛源、猪源,如适用)病毒检测以外,还需考虑以下人源病毒检测:人逆转录病毒(HIV-1/2, HTLV-1/2)、人肝炎病毒(HAV, HBV, HCV)、TP、人细小病毒 B19、EBV、HCMV、HPV、人多瘤病毒(human polyoma Virus, HPYV)、人腺病毒(human adenovirus, HADV)、人疱疹病毒(human herpesvirus 6/7/8, HHV-6/7/8)等,采用敏感的体外检测方法如分子检测技术,结果为阴性方可放行。细胞传代稳定性研究中,建议关注人源病毒的检测。

3.2.3 整体生产环节 目前大多数细胞治疗产品在非封闭式或半封闭式环境生产,涉及供者材料采集、储存、运输、生产等多环节,多场地及人员衔接。生产过程的供者材料病毒风险控制需全面考虑对人员、环境及产品共线交叉污染的潜在影响。根据细胞治疗产品生产质量管理指南的要求,涉及供者材料的生产活动应有特殊考虑,如独立的专用生产区域(包括独立空调净化系统等)、单独的隔离区域或储存设备、生产人员的活动限制、独立的包装、相应的警示标识、接触传染病病原体的设施设备消毒处理等。如涉及病原体阳性样本,应遵循相应生物安全等级的病原体操作规范及管理要求。此外,对于不适用于建库及细胞库检定的异体产品,结合风险评估情况,必要时可考虑增加过程取样(如未处理收获液或生产终末细胞)的监测。

3.2.4 放行检测环节 对于风险较高的异体治疗产品,还应考虑在放行检测中纳入特定人源病毒的检测,以控制相应风险。

3.2.5 质量管理体系及资料 为保障供者材料与产品的可追溯性及受试者安全,企业/申办方应

完善整理供者筛查相关的文件资料,包括但不限于:医疗机构合作协议与资质证明文件、伦理审查表、知情同意书、供者健康调查表、供者体检报告、传染性病原体检验报告单、采集登记表、供者样本运输及接收记录等。同时,还应保障供者个人信息得到充分的保护。为确认病原筛查检测方法已通过验证且适用,需详细整理病原筛查方法及试剂信息(包括生产厂家、注册批准号等)。另外,参考美国 FDA 对基于细胞和组织的产品(HCT/PS)、CFR 等规定,相关记录文件还需包括传染病检测实验室资质的符合声明(如适用)、供者合格/不合格认定的声明等,另外对相关记录保存的期限(自给药之日起至少 10 年)也作出了要求。

3.3 加强多方协调与监管

尽管供者材料筛查、采集及供应环节大多由医疗机构遵照医疗管理相关规定执行,传染病检测或委托第三方检验机构开展,但作为质量与风险控制的第一责任人,企业/申办方需加强对合作医疗机构、检验机构的审计与评估,对于相关科室按照供应商审计的原则进行管理,尽可能加强供者筛查过程的风险管理。对病原体检验机构或中心实验室,评估应包括审查所有传染病检测试剂说明书,以确认其适用性^[9];此外,还应符合生物安全相关规定,按照病原等级要求进行相关检测、废弃物处理等规范操作及环境保障。未来,仍有待加强业界、医疗机构与监管机构的探讨与合作,探索适合我国国情、科学可行的监管框架与质量管理规范。

4 病原体检测技术考虑

传染性病原筛查准确性直接关系到细胞产品的病毒安全性。鉴于病原体检测易受窗口期、检测指标特性及方法性能的影响,且不同产品类型对供者筛查要求不同,在开展病原检测时,需重点关注供者材料取样、检测指标与方法选择以及放行标准设定的合理性及适用性。

4.1 取样要求

不同细胞产品可能涉及不同供者材料,病原体筛查取样需根据供者材料类型、筛查指标或方法选取适宜的样本,不限于供体材料,包括外周血、血清、脐血/带、脂肪组织、肿瘤样本、鼻咽拭子等。对于脐血/带供者,检测样本建议由新生儿脐带血样本扩展到适当时间间隔内的母体外周血,采集前建议审查供者母亲的疾病史及传染病暴露情况等^[10]。取样时间范围方面,病原体检测样本的采集与供者材料

采集时间间隔不宜太长。此外,鉴于病原感染窗口期的影响,可考虑参考血液制品检疫的要求^[25],根据具体细胞产品类别进行合理时间间隔的留样检测或二次取样检测。样品预处理及保存方面,建议关注采集过程添加物(如抗凝剂、抗生素等)是否会对检测造成干扰。

4.2 检测指标与方法选择

对于潜伏感染病毒携带者、处于早期感染窗口期或既往感染的情形,仅进行血清学抗原或抗体检测,存在漏检或误判的风险,建议基于风险评估及不同病原体类别,必要时在血清学指标基础上增加核酸检测。鼓励采用具有不同感染指征意义的病原指标及方法组合检验^[5],如 HIV-1/2 抗体/抗原 + HIV RNA、乙肝表面抗原(HBsAg) + HBV DNA、HCV 抗体/抗原 + HCV RNA 组合;对于 CMV 和 EBV 等人群血清阳性率较高且存在终生潜伏感染的病原类型及新发传染病原,建议开展核酸检测作为有效补充,以区别早期感染、病毒活动期、既往感染或康复期的情形。另外,建议根据传染病病原体流行病学及调查情况,考虑选择相应的检测方法/试剂,以识别不同的病毒血清型或突变株。检测试剂方面,建议优先选择经批准的血源筛查试剂盒,如检定项目无相应血源筛查试剂的,应采用经监管机构批准/认证的体外诊断试剂,以确保筛查结果的准确性和可靠性。如采用即时快速检测方法/试剂(如胶体金试纸等),建议关注检测方法的灵敏度与特异性。

4.3 检测结果评估及放行标准

供者筛查方面,建议根据产品类型、临床治疗目的及病原体风险等级综合考量,合理制定放行标准。供者及供体材料均符合相应的人组或排除标准,才可用于产品的生产。对于肿瘤患者 HBV 等自体阳性样本,可考虑基于病毒载量设定可接受标准,基于血清学及核酸结果综合分析病原感染阶段(无感染、疫苗获得免疫、感染后获得免疫、免疫活动期、非活动期或再活动期),参考《慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)》审慎评估接受抗病毒治疗的受试者是否可以入选^[26]。紧急医疗需求情况下,接受抗病毒治疗期间或感染恢复期的供者材料,应基于风险与获益充分评估确定是否放行进入后续生产。

综上所述,针对供者筛查中传染性病原体检测关键环节,总体考虑需基于细胞产品类别及临床用途,针对不同来源的供者材料,采用经批准认可的检测方法,制定科学严谨的放行标准,开展全面

的筛查检测与风险评估,并结合生产过程控制及放行检测,进行全流程的风险控制^[27]。

5 结语

随着细胞治疗产品临床试验的推进,并逐步实现商业化,对产品的安全有效性及质量可控性提出了更高的要求,因而对细胞产品的供者材料采集质量管理要求将趋于更加严格和规范。传染病原体筛查检测是细胞治疗产品病毒安全性及生物安全的重要保障。对于不同的产品类型及临床用途需基于风险及临床获益综合评估,加强全流程的风险控制。目前行业尚未针对供者筛查质量管理要求达成统一标准或共识。申办方/药品上市许可持有人应当当主体责任,加强供者筛查的风险管控,有效保障临床受试者权益及生物安全。且应当认识到,随着传染病流行的变化、医学认知的不断深入、技术水平的不断发展以及细胞治疗风险的暴露,对供者筛查的标准和要求也在不断升级和完善。鉴于细胞治疗产品的多样性以及病原感染的复杂性,全球监管机构仍在持续探索供者筛查相关的监管框架/要求及尺度,鼓励研发者与监管机构保持良好的沟通,为建立科学完备的供者筛查风险控制体系及监管要求提供参考和依据,从而进一步提高细胞治疗产品的安全性,促进行业长远健康发展。

[参 考 文 献]

- [1] LI XL, DAI HR, WANG Y, *et al.* Regional empowerment through decentralised governance under a centralised regulatory system facilitates the development of cellular therapy in China [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(12): e942 - e954.
- [2] HU YX, FENG JJ, GU TN, *et al.* CAR T-cell therapies in China: rapid evolution and a bright future [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(12): e930 - e941.
- [3] FDA. 21 CFR 1271 Regulations [EB/OL]. (2007 - 08 - 08) [2023 - 10 - 02]. <https://www.fda.gov/search? s = HCT% 2FPs>.
- [4] 国家卫生健康委. 体细胞临床研究工作指引(公开征求意见稿)[EB/OL]. (2023 - 05 - 09) [2023 - 10 - 02]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s7938/202305/7da5d0968ee94085b034eab2bb1efa58.shtml>.
- [5] 国家卫生健康委. 血站技术操作规程(2019版)[EB/OL]. (2019 - 05 - 08) [2023 - 10 - 02]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7658/201905/bdd4f4ced15c4201bf6d9e7492d7fab.shtml>.
- [6] 欧盟. 2004/23/EC 指令[EB/OL]. (2004 - 03 - 31) [2023 - 10 - 02]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/? uri = CELEX% 3A32004L0023&qid = 1696646127679>.
- [7] 欧盟. 2006/17/EC 指令[EB/OL]. (2006 - 02 - 08) [2023 - 10 - 02]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/? uri = CELEX% 3A32006L0017&qid = 1696646407065>.
- [8] European Medicines Agency. Guideline on human cell-based medicinal products[EB/OL]. (2008 - 05 - 21) [2023 - 10 - 02]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>.
- [9] European Medicines Agency. Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products[EB/OL]. (2009 - 10 - 22) [2023 - 10 - 02]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview>.
- [10] Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide(AABB). Standards for cellular therapy services (9th edition) [EB/OL]. (2019 - 07 - 09) [2023 - 10 - 02]. https://wenku.baidu.com/view/e8efc107356baf1ffc4ffe4733687e21af45ff33.html? _wktts_ = 1696181571383.
- [11] 国家食品药品监管总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2017 - 12 - 22) [2023 - 10 - 02]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo? zdzyldCODE = 452c529b299638297210fe4a1294eb31>.
- [12] 国家药品监督管理局药品审评中心. 免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2022 - 05 - 31) [2023 - 10 - 02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0584963a84e01bb4d83022f559d22144>.
- [13] 国家药品监督管理局药品审评中心. 人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2023 - 04 - 25) [2023 - 10 - 02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1dfacaa7804aca84d648edb83b10c40b>.
- [14] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产质量管理指南(试行)[EB/OL]. (2022 - 10 - 31) [2023 - 10 - 02]. <https://www.cfdi.org.cn/resource/news/14938.html>.
- [15] 国际标准化组织生物技术委员会(ISO/TC 276). Biotechnology-Biobanking-Requirements for human and mouse pluripotent stem cells (ISO 24603) [EB/OL]. (2022 - 08) [2023 - 10 - 02]. <https://www.iso.org/standard/79046.html? browse = tc>.
- [16] 中国医药生物技术协会. 细胞治疗产品生产用原材料的质量管理规范[EB/OL]. (2023 - 09) [2023 - 10 - 02]. <http://www.cmba.org.cn/admin/index.php? m = content&c = index&a = show&catid = 116&id = 5777>.
- [17] 中国疾病预防控制中心. 戊型肝炎实况报道[EB/OL]. (2015 - 11 - 03) [2023 - 10 - 02]. https://www.chinacdc.cn/gwxx/201511/t20151103_121621.html.
- [18] 欧盟. Medical Devices (MDR); Regulation (EU) 2017/745 [EB/OL]. (2017 - 05 - 26) [2023 - 10 - 02]. <https://ec.europa.eu/search/? queryText = REGULATION + % 28EU% 29 + 2017% 2F745&op = Search>.
- [19] SUNDIN M, ORVELL C, RASMUSSEN I, *et al.* Mesenchymal stem cells are susceptible to human herpesviruses, but viral DNA cannot be detected in the healthy seropositive individual [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(11): 1051 - 1059.
- [20] LAREAU CA, YIN YJ, MAURER K, *et al.* Latent human herpesvirus 6 is reactivated in CAR T cells [J]. *Nature*, 2023, 623(7987): 608 - 615.
- [21] CHENG JL, HUANG J, CAO WY, *et al.* Case Report: fatal cytomegalovirus pneumonia after CAR-T cell therapy in the long-term follow-up [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1226148.
- [22] 国家卫生健康委员会. 中华人民共和国传染病防治法(修订草案)[EB/OL]. (2020 - 10 - 02) [2023 - 10 - 02]. <http://www.nhc.gov.cn/fzys/s3577/202010/330ecbd72c3940408c3e5a49e8651343.shtml>.
- [23] 孟淑芳, 王佑春, 吴雪伶, 等. CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点 [J]. *中国药事*, 2018, 32(6): 829 - 852.
- [24] 中华人民共和国国务院. 病原微生物实验室生物安全管理条例(2018 修订版)[EB/OL]. (2018 - 04 - 04) [2023 - 10 - 02]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5468882.htm.
- [25] 国家药品监督管理局. 关于实施血液制品生产用原料血浆检疫期的通知[EB/OL]. (2007 - 07 - 18) [2023 - 10 - 02]. https://www.gov.cn/zwgg/2007-07/20/content_691273.htm.
- [26] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. *中华传染病杂志*, 2023, 41(1): 3 - 28.
- [27] 杨菲, 韩冬梅, 何伍. 《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则(试行)》解读 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(2): 123 - 127.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2023 - 10 - 23