间充质干细胞药品生产质量管理关注要点

Key Points for Quality Management in the Production of Mesenchymal Stem Cell Drugs

董　方，马岩松，康　鹰，周一萌*

（国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100076）

DONG Fang, MA Yansong, KANG Ying, ZHOU Yimeng*

(*Center for Food and Drug Control, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

摘要：随着科技发展，间充质干细胞（MSC）技术成为生物医药热点，全球已有十余款 MSC 药品上市。2025 年 1 月，我国首款 MSC 药品获批上市，标志着我国进入了 MSC 商业化时代。但 MSC 药品生产流程复杂，产品质量受多种因素影响，且无菌生产面临的挑战大，构建其科学质量管理体系至关重要。文章围绕 MSC 药品生产系统，从原材料控制、细胞库管理、生产过程控制、质量检测等环节展开讨论，系统剖析了 MSC 药品生产质量管理要点，为提升 MSC 药品质量与安全性、降低产品风险、推动行业规范化发展提供参考。

关键词：间充质干细胞药品；生产系统；质量管理；质量检测

中图分类号：R95；TQ464.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0230-06

引用：董　方, 马岩松, 康　鹰, 等. 间充质干细胞药品生产质量管理关注要点[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 230-235. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.014

随着科技发展，干细胞技术已成为生物医药研究的热点。间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSC）作为干细胞的一种特定类型，归属于成体干细胞范畴，具备自我更新及多向分化等干细胞的基本特性。然而，相较于广义的干细胞（例如胚胎干细胞），MSC 的分化潜能存在一定局限性，主要向骨、软骨和脂肪等间充质组织进行分化。MSC 具有独特的免疫调节功能及促进组织修复特性，能为多种炎症性疾病提供新的治疗手段[1]。目前，全球已有十余款 MSC 药品获批上市[2]。

2025 年 1 月，国家药品监督管理局药品审评中心基于优先审评审批程序附条件批准我国首款 MSC 药品（艾米迈托赛注射液）上市，用于治疗 14 岁以上、以消化道受累为主且激素治疗失败的急性移植物抗宿主病[3]，标志着我国正式迈入 MSC 药品的商业化时代。MSC 药品的生产流程复杂，包括 MSC 分离培养、传代扩增以及冷冻保存等多个环节，且质量极易受到供者材料异质性、原材料质量波动、环境因素以及操作过程等影响。值得注意的是，MSC 药品既不耐受终端灭菌，又无法通过过滤除菌，导致其在无菌生产方面面临更高的挑战。

如何基于风险管理理念，构建科学、严谨的药品生产质量管理体系，是保障 MSC 药品质量的关键。因此，文章围绕 MSC 药品生产系统，针对其质量管理核心要点展开详细讨论，旨在为 MSC 药品的生产质量管理实践提供具有实操性的参考。

1　原材料控制

细胞治疗药品的生产用原材料通常分为起始原材料和其他原材料。起始原材料包括生产用组织 / 细胞、生产辅助细胞、体外基因修饰系统；其他原材料则涵盖培养基、血清、添加因子以及其他生化试剂[4]。生产用原材料是 MSC 药品质量的基础，应进行全面、系统的质量控制。

1.1　起始原材料

MSC 药品是以供者材料为生产技术路线的起始点，经体外扩增后再回输至患者体内的生物制品。因此，供者材料的质量状况决定了最终产品的安全性。供者的传染性疾病携带情况、基础疾病状态以及年

收稿日期：2025-10-28

作者简介：董　方，主管药师，从事药品 GMP 检查方向的研究。

通信作者：周一萌，研究员，从事药品监管科学、药品技术审评及现场核查、药品质量的研究。

龄等因素，均会影响获取细胞的质量及安全性[5]。

在采集供者材料前需严格遵循《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国生物安全法》《细胞治疗产品生产检查指南》《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》等相关行业指南和法规要求，对供者开展全面、严格的筛选，检验和风险评估，并基于风险级别及临床使用需求，制定科学、合理的供者筛选标准及供者材料采集规范[6]。

在供者病原微生物感染筛查方面，可参照采供血管理的相关要求，对于同种异体供者，重点筛查乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）、梅毒螺旋体等感染情况；同时，根据 MSC 的组织来源，针对性地纳入其他病原体检测。例如，白细胞丰富的材料需考虑检测人类嗜 T 细胞病毒、人巨细胞病毒、EB 病毒（epstein-barr virus，EBV）、人疱疹病毒等；脐带、胎盘等围产期组织来源的材料还需考虑检测人乳头状瘤病毒、沙眼衣原体、滴虫等生殖系统易感病原体。

病原体检测结果受多种因素影响。一方面，病原体感染存在“检疫期”；另一方面，病原体检测方法多样，不同检测指标和方法存在特异性、敏感度差异[7]。因此，采取合理的取样策略、检测指标和方法，是病原筛查准确性和可靠性的前提[6]。尤其在制备通用型干细胞产品时，必须充分考虑检疫期对供者病原微生物感染筛查的影响。此外，有研究[8]表明不同年龄段供者来源的 MSC 在增殖能力等生物学特性方面存在显著差异。因此，胎盘、脐带等围产期组织在采集过程中还需详细记录供者年龄、胎儿性别等信息。

对于 MSC 药品的供者材料管理，应建立完善的质量评估和质量控制机制。2022 年，国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布了《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》，参照其中的相关要求，药品生产企业应通过资质筛选、现场质量审计等方式对医疗机构进行全面质量评估，在与符合条件的医疗机构签署质量协议。此外，还需对医疗机构相关人员开展供者材料采集的相关培训，待其考核合格后，方可进行供者材料采集。药品生产企业应将采集供者材料的医疗机构纳入供应商管理范畴，定期进行质量回顾，以确保医疗机构在供者筛查和检测、供者材料采集等环节均符合相关要求。同时，药品生产企业应通过制定相应的管理规程和标准操作规程，对供者材料的采集、标识、包装、转运、接收、贮存、检验、放行、使用和后续生产排产等流程进行严格管理和记录，避免发生交叉污染和混淆的情况，确保生产全流程可追溯。

供者材料采集须按标准规程进行操作，严格遵循无菌操作规范，最大限度降低微生物污染风险。采集设备和耗材须经严格灭菌处理，采集环境的洁净级别应符合卫生主管部门对供者组织采集所涉及医疗操作的规定要求。关于样本贮存、运输等环节的条件和时限，需制定明确的标准操作规程和关键控制参数，并完成必要的验证，以确保细胞活性和质量不受影响。例如，脐带组织采集后通常须使用特定保护液保存，运输过程中的温度必须控制在 2 ～ 8 ℃，且须配备完善的监控记录系统，实时记录温度等关键数据，以便追溯。

对于供者材料的接收，也应建立规范的交接流程，进行信息复核及质量检查，包括确认运输全程的温度记录、采集容器的完整性、运输时限、传染病病原体的筛查及检测结果等。同时，须按照注册批准证明文件的要求，在放行前对供者材料进行入厂检验和确认。若在传染病病原体筛查结果未完全出具之前进行风险放行，供者材料的生产操作应在符合生物安全要求的专用生产区域内进行，生产区域应配备直排不回风独立空调净化系统。如果采用非密闭系统，产品暴露于环境的操作须在 B 级生产区域的 A 级环境中进行，且 B 级生产区域与周边车间应设有负压井或其他经验证有效的隔离措施，以防潜在的病毒污染风险。对于不符合质量标准的供者材料，应制定明确的处理流程，包括销毁决策、执行、记录以及与采集医疗机构的信息反馈等。

细胞分离工艺对 MSC 药品质量有重要影响，应严格按照工艺规程进行。从供者材料中分离获得原

代细胞或经初步扩增后，应检测细胞类型、数量、表型、活率、微生物等关键指标，确保符合工艺要求的细胞进入后续生产流程。

1.2 其他原材料

对于MSC药品生产用原材料，应依据ChP 2025年版三部生物制品通则中“生物制品生产用原材料及辅料质量控制”的相关要求。根据原材料的来源、生产、对生物制品潜在的毒性、外源因子污染风险等，对生产用原材料进行风险评估，准确认定原材料的风险等级，建立不同风险等级的质量控制标准，并按要求进行入厂检验放行。当原材料的检验周期较长时，经风险评估并采取必要的控制措施后，可在检验完成前投入使用，但只有全部检验结果符合标准时，成品才能放行。生产过程中使用的原材料应具备完整的档案，包括原材料的来源证明、检验报告、说明书、传染性海绵样脑病（transmissible spongiform encephalopathy，TSE）/牛海绵状脑病（bovine spongiform encephalopathy，BSE）风险分析等。

在原材料选择方面，优先选用质量标准级别高、风险等级低的原材料。若生产过程中使用研究级试剂（如培养基、细胞因子、小分子化合物），为确保产品的一致性和质量稳定性，应关注生产商的生产及质量管理情况[9]。对于可能影响产品安全性的原材料，须在最终产品或生产合适阶段的过程样品中，对此类原材料的残留量进行评估和控制，确保其符合注册批准的要求。

①培养基。培养基是MSC生长和扩增的重要营养来源，其质量直接关系到细胞的活性、增殖速率和功能特性。为降低批次间差异和动物源性污染风险，应优先选用无血清或化学成分明确的培养基。培养基的质量标准涵盖多个方面，包括主要营养成分的种类和含量、渗透压、pH值、无菌性、内毒素以及促生长能力等。生产企业应对每一批次采购的培养基进行检测，确保每一批次产品均符合质量标准要求。若培养基中含有人血液成分（如白蛋白等），应明确其来源、批号，并提供质检报告，且尽可能采用国家批准的临床应用产品[10]。

②血清及血清替代物。在MSC的培养过程中应尽量减少血清使用，且不可使用同种异体的人血清或血浆。若必须使用动物血清，应确保其无特定动物源性病毒污染，并严格控制终产品中血清相关杂质的残留量。为避免传统血清中异源蛋白或潜在的病原体污染等安全性风险，部分培养工艺中用血清替代物来促进MSC生长，如人血小板裂解液。对于血清替代物，也应建立严格的质量标准，除应具备与血清相似的促细胞生长能力外，还须具备更高的安全性。血清替代物的检测项目主要包括蛋白质含量、促生长能力、细胞毒性、无菌性以及病毒安全性等。

③生长因子及其他。MSC培养过程中通常会加入表皮生长因子（epithelial growth factor，EGF）、碱性成纤维细胞生长因子（basic fibroblast growth factor，bFGF）和血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）等不同生长因子组合。生长因子的质量控制重点在于活性、纯度和稳定性。对于MSC分离、传代过程中常用的胶原酶、胰蛋白酶等其他生产用原材料，同样应进行全面的安全性评估，根据不同风险等级制定相应的质量控制程序。在选择生长因子、酶和激素等原材料时，建议优先使用人工表达或合成的材料替代动物源性材料[11]。

2 细胞库管理

为保证生产用细胞的批间一致性和稳定性，通常会在细胞扩增培养的特定代次建立细胞库，并采用二/三级库管理模式。细胞库的建立、检定、放行和使用应按照注册批准的要求进行。商业化生产规模的建库频率应依据产品自身特性和批产量等因素综合确定。针对需要重新采集供者材料建立新细胞库的情况，例如脐带MSC产品，须关注不同来源供者材料建立的细胞库的批间质量均一性，包括细胞群体倍增水平（population doubling level，PDL）、生物学特性、遗传学特性、建库规模等。细胞库的检定可参考ChP或ICH相关指南，并结合MSC的生物学特性开展，检测项目主要包括细胞的生物学活性、鉴别，以及微生物和成瘤性等安全性相关指标。

MSC在传代过程中可能产生异质性细胞，且高

代次干细胞存在潜在的安全风险。因此，无论是建库干细胞还是非建库干细胞，传代次数均应符合注册批准证明文件，不得超过规定代次。同时，须对细胞库进行冻存稳定性研究，考察冻存条件对细胞质量的影响，考察项目应与细胞库全检项目相同，以确保 MSC 在长期冻存过程中的质量属性稳定。

3 生产过程控制

3.1 细胞培养与扩增

培养基配方、配制方法以及用量应与注册批准的工艺保持一致，同时应明确培养基配制后的保存条件、有效期，并需要验证数据予以支持。药品生产企业应对细胞培养扩增阶段的工艺参数进行监测和控制，包括细胞接种密度、培养温度、二氧化碳浓度、溶氧、培养时间以及补液 / 换液策略等，确保参数在规定范围内并与批准工艺一致。

在培养过程中应定期取样，通过细胞计数监测细胞生长和增殖状态，再根据细胞生长曲线以及推算的细胞群体倍增时间（population doubling time，PDT）来评估细胞的增殖能力。此外，在二维培养工艺中，还须密切关注细胞形态的变化，确保细胞在培养扩增过程中保持正常的生物学特性。

3.2 细胞收获与处理

生产工艺规程中应明确收获条件以及终止细胞培养的标准。在细胞处理过程中，须严格控制试剂的使用量和作用时间，以免对细胞造成损伤。采用合适的细胞分离、洗涤方法，可有效减少消化酶、冻存液等在产品中的残留，以免对终产品产生不良影响。应制定未达收获条件时终止细胞培养的标准及处理措施，做好详细记录，同时开展调查，评估其对产品质量的影响，并制定相应的风险控制措施。

3.3 制剂制备

为确保制剂的理化特性符合注册批准的质量标准要求，须严格控制各类辅料的质量和添加量，同时采用通过验证的混匀方式和参数，确保质量均一性。优先采用自动化灌装设备，保证装量的准确性和一致性。此外，须关注制剂的稳定性，应对已上市的 MSC 药品进行持续的稳定性考察。

3.4 污染和交叉污染控制

细胞治疗产品无法进行终端灭菌或过滤除菌，因此污染控制至关重要，须从影响药品质量的六要素，即人员、设备、环境、物料、工艺过程、检测与预防入手，制定并实施有效的污染防控策略[12]。

①人员。需特别关注人员的无菌操作培训、考核与资质确认（更衣确认、无菌工艺模拟试验等），尤其是涉及开放式操作的工序，应配备适宜的无菌操作防护设备（如护目镜、洁净服、无菌手套、无菌袖套等）[13]。

②设备。自动化封闭式生产工艺中可能会使用大量的一次性使用系统，因此应考虑一次性使用系统的密封性，须对无菌焊接过程进行评估与验证。

③环境。应基于 MSC 药品生产过程中是否存在产品暴露于环境的操作进行设计。例如，若存在产品暴露情况，则操作均应在 B 级背景下的 A 级环境或 A 级隔离器条件下完成；而利用密闭系统生产，则操作可在 C/D 级环境中完成。此外，不同批次产品在同一区域进行生产时，须具备有效的隔离设施等。环境监测包括环境监测程序、监测计划和监测实施 3 个方面[14]，同时应注意，在涉及传染病病原体检测结果尚未明确的情形下，必须使用具备相对独立空调系统的专用生产区域，且该区域要符合生物安全方面的相关要求。

④物料。落实与无菌保证相关的生产用物料的控制措施；在物料的贮存、转运过程中，应最大限度地降低污染或交叉污染风险；生产用一次性无菌耗材和容器灭菌和使用应经过验证。

⑤工艺过程。通过科学的无菌工艺模拟试验以及对生产过程中的合理监控，确保 MSC 药品在生产过程中的无菌保证始终处于受控状态。无菌工艺模拟试验应尽可能全面地模拟 MSC 药品的无菌生产全流程，从人员、设备、物料、方法、环境这 5 个方面进行充分设计与考量。结合生产工艺特性完成风险评估后，开展无菌工艺模拟验证。在生产过程中，需设置合理的污染监控点，动态监测微生物污染情况。

⑥检测与预防。在生产过程中合理设置检测取样点，尽可能在生产过程的早期阶段进行检测。同时，

应用新型快速检测方法，也有助于提前发现潜在污染。

3.5 生产相关的偏差处理和变更控制

在 MSC 药品的生产质量管理中，偏差处理和变更控制均应符合 GMP 的基本原则与要求。不同供者来源的 MSC 可能在细胞生长特性、生物学活性上存在一定差异，进而影响产品的生产过程和产品质量，造成生产偏差。在偏差分析中，应注意结合产品的特殊性，进行偏差影响评估和根本原因分析，并制定有效的纠正与预防措施。

在 MSC 药品生命周期的不同阶段，可能由于提升产品质量、扩大产能、降低成本等原因，发生一系列变更。工艺变更应根据变更事项、变更程度等确定变更类型，评估变更的潜在风险，设计变更的研究和验证方案，制定风险控制措施。由于 MSC 药品的生产工艺复杂，一项工艺变更可能伴随或引发其他变更，多项变更叠加还可能导致整体变更的风险提升，因此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。实施变更时，应基于风险评估结果设计变更规划，开展充分研究和必要验证。

变更分级应科学、合理，以确保变更控制流程与注册、生产、监管的要求充分衔接；应参照 GMP、《药品上市后变更管理办法（试行）》《已上市生物制品药学变更研究技术指导原则（试行）》等技术指导原则，进行充分研究、评估和必要验证，需要注册申报的变更，应在获得上市后变更批准后执行。

4 质量检测

MSC 药品生产批次规模小，且具有多样性、异质性和复杂性，通常采取中间样品质量检验和终产品放行检验相结合的质量控制策略 [5]，以确保产品按照注册批准的方法进行全项检验并符合要求。MSC 药品的质量检验通常覆盖细胞特性分析、理化特性分析、杂质分析、安全性分析和生物学活性分析等方面 [15-16]，具体如表 1 所示。

上市产品的质量控制应按照注册批准证明文件中规定的检验方法。检验方法均应经过验证或确认，确保检验结果可靠。若采用快速检测方法进行 MSC 药品的微生物安全性检验，如支原体和无菌快速检查法等，方法的灵敏度及准确性应不低于药典规定的要求。

MSC 药品一般需在细胞取样后尽快开展检验，以确保检验数据的可靠性；若不能及时检验，样品应置于相应的条件保存，且贮存条件及贮存时限应经过验证。

目前尚无统一的 MSC 标准品，药品生产企业通常需要自行开发细胞参考品 / 对照品，如作为实验系统适用性确认的内控细胞参考品、生物学活性检测用细胞参考品等。药品生产企业应建立相应的参考品质量标准，以及制备、标定、检验、批准和贮存的操作规程，并根据参考品的稳定性研究确定复验期和有效期。

此外，已上市的 MSC 药品须开展持续稳定性考察，通过监测来确认上市产品在贮存有效期内的质量能够保持稳定，明确其在标示的贮存条件下始终符合质量标准。

5 总结

MSC 药品生产的质量管理涉及原材料控制、细

表 1 MSC 药品质量检验的主要内容（示例）

Tab.1 Main Contents of MSC Drug Quality Inspection (Example)

类别	属性	主要检验项目
常规检查	理化特性	外观、颜色、pH 值、明显可见异物、渗透压摩尔浓度、装量等
细胞特性	鉴别	短串联重复（short tandem repeat，STR）、核型分析、三系分化（成骨、成脂、成软骨）等
	纯度	细胞表型（表达 CD105、CD73、CD90 等阳性标志物的细胞比例 >95%，且表达 CD45、CD34、HLA-DR 等阴性标志物的细胞比例 <2%）
	细胞活性和含量	细胞活率、活细胞数、PDT、细胞周期等
功能、效力	生物学活性	细胞因子分泌、体外抑制 T 淋巴细胞分裂、促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型极化、淋巴细胞亚群调控等
杂质残留	产品相关杂质	非目的细胞、细胞非预期表达产物、死细胞、细胞碎片和其他可能的降解产物等
	工艺相关杂质	残留的培养基、外源蛋白、抗菌药、诱导试剂、DNA 等
安全性	生物学安全性	成瘤性评价［软琼脂克隆形成试验、比较基因组杂交（comparative genomic hybridization，CGH）、荧光原位杂交（fluorescence in situ hybridization，FISH）、端粒酶活性等方法］
	微生物学安全性	无菌性、内毒素、支原体、内外源病毒因子、人源特殊病毒等

胞库管理、生产过程监控、质量检测等多个环节，各环节相互关联、相互影响。建立全面、系统的质量管理体系，严格把控各环节的质量风险，是确保MSC药品质量与安全性的前提。未来，随着技术的不断进步，细胞治疗药品生产系统的质量管理将不断完善，推动MSC药品产业的规范化发展。

参考文献：

[1] 袁福临, 张 毅. 间充质干细胞治疗炎性疾病的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, **35**(3): 161-168.

[2] 李 敏, 郭志鑫, 付志浩, 等. 生物制品的研发现状和发展趋势[J]. 中国食品药品监管, 2023, (12): 18-33.

[3] 田春英. 2024年中国医药生物技术十大进展揭晓[J]. 中国医药生物技术, 2025, **20**(2): 121-122.

[4] 陈翠珠, 黄长发, 李 倩, 等. 人源干细胞制剂微生物污染控制及相关规范[J]. 协和医学杂志, 2025, **16**(6): 1429-1436.

[5] 余珊珊, 魏开坤. 从审评角度探讨间充质干细胞产品的质量控制策略和案例分析[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(16): 1975-1981.

[6] 刘 丹, 贾东晨, 崔 靖, 等. 细胞治疗产品供者筛查的风险控制与技术考虑[J]. 中国新药杂志, 2023, **32**(24): 2489-2494

[7] 张孝明, 杨 振, 许四宏, 等. 血源筛查核酸检测体系的发展、应用及监管[J]. 中国药事, 2019, **33**(9): 1063-1070.

[8] CHANG J, LI L, LIU X, *et al*. Influence of donor age on the biological characteristics of human umbilical cord mesenchymal stem cells [J]. *Exp Ther Med*, 2019, **18**(3): 2077-2084.

[9] 韩冬梅, 何 伍, 韦 薇, 等. 人源干细胞产品的药学评价考虑[J]. 中国新药杂志, 2023, **32**(2): 148-153.

[10] 马 洁, 刘彩霞, 谭 琴, 等. 细胞产品质量控制与质量管理[J]. 药物评价研究, 2021, **44**(2): 273-292.

[11] 卢加琪, 韦 薇, 刘伯宁, 等. 间充质干细胞的研究进展与药学评价[J]. 药学学报, 2019, **54**(7): 1317-1324.

[12] 颜若曦. 无菌药品污染控制策略要点探析[J]. 医药导报, 2023, **42**(9): 1424-1429.

[13] 颜若曦. 嵌合抗原受体T细胞产品生产系统的质量管理要点考量[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(12): 1612-1618.

[14] 颜若曦. 药品生产洁净环境监测要点的研究与分析[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(10): 1510-1516.

[15] 杨 英, 饶春明. 干细胞产品质量控制分析方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2025, **45**(1): 4-11.

[16] 张可华, 纳 涛, 韩晓燕, 等. 基于免疫调控功能的间充质干细胞生物学有效性质量评价策略[J]. 中国新药杂志, 2016, **25**(3): 283-290.