

Q5d

人用药品注册技术要求 国际协调会

ICH三方协调指导原则

用于生物技术产品及生物制品
生产的细胞基质的来源和鉴定

ICH指导委员会在
1997年7月16日
ICH进程第四阶段推荐采纳

该指导原则由相应的ICH专家小组制定，按照ICH进程，已递交管理部门讨论。在ICH进程第四阶段，最终草案被推荐给欧盟、日本和美国的管理机构采纳。

用于生物技术产品及生物制品 生产的细胞基质的来源和鉴定

目 录

1. 前言	(158)
1.1 目的	(158)
1.2 基本原理	(158)
1.3 范围	(158)
2. 指导原则	(159)
2.1 细胞基质的来源、历史和产生	(159)
2.1.1 前言	(159)
2.1.2 细胞的起源、来源和历史	(160)
2.1.3 细胞基质的产生	(161)
2.2 细胞库	(161)
2.2.1 细胞库系统	(162)
2.2.2 细胞建库的步骤	(163)
2.3 细胞库鉴定和检测的一般原则	(164)
2.3.1 鉴别试验	(165)
2.3.1.1 后动物细胞	(165)
2.3.1.2 微生物细胞	(166)
2.3.2 纯度的检测	(166)
2.3.2.1 后动物细胞	(166)
2.3.2.2 微生物细胞	(167)
2.3.3 细胞基质的稳定性	(168)

2.3.4 细胞核学和致瘤性试验·····	(169)
3. 术语·····	(170)
附件：原代细胞基质·····	(171)

用于生物技术产品及生物制品生产的细胞基质的来源和鉴定

1. 前言

1.1 目的

本指导原则的目的是对用于生产生物技术产品及生物制品的人和动物细胞系、微生物细胞系及其细胞库的制备和鉴定建立合适的标准提供指导意见。本文件还为申请产品上市时在哪些方面应申报哪些资料提出了建议。

1.2 基本原理

历史上，由于细胞源性的生物制品存在外来污染或出于对用于制备产品的细胞特性的担忧，引发了一些对产品质量的关切。重组DNA (rDNA) 制品的质量也与细胞基质中构建的表达载体有关。由此，业界达成共识，认为细胞基质的特性以及与之相关的事件将影响产品的质量 and 安全性。为有效地控制产品质量，需对细胞基质操作的各方面进行适宜的控制。

本文件对从后生动物和微生物细胞培养来源的制品生物学方面的有关质量问题作了补充。

1.3 范围

本指导原则涵盖了所有具备细胞库系统的细胞基质。本文中的“细胞基质”是指微生物细胞或来自于人或动物的细胞系，它们具有生产供人类体内或体外使用的生物技术产品及生物制品的全部潜能。体外诊断试剂不在本文件范围之内。动物来源的细胞系是指所有后生动物，包括体外永生化的传代细胞系以

及有限传代的二倍体细胞。微生物的来源包括细菌、真菌、酵母和其他单细胞生物。

“生物技术产品及生物制品”是指从细胞库培养的细胞中制备的任何产品，不包括细胞代谢物如抗生素、氨基酸、碳水化合物和其他低分子物质。用于制备基因治疗产品或疫苗的细胞库也应遵循本指导原则。某些生物制品，如某些病毒疫苗，是直接从动物组织或器官的原代细胞培养物中制备的原代细胞、不建库，因此，在本文中未被提及。但适用于原代细胞的其他要求，在本文的附录1中作了进一步的讨论。

2. 指导原则

2.1 细胞基质的来源、历史和产生

2.1.1 前言

为确保制品的质量和安全性，需提供一份支持性文件，记载生产生物技术产品及生物制品的细胞基质的历史，还应记载它们全部或部分来源于母细胞系的历史，以便将细胞基质在研究和开发阶段所发生的事件与生产制品所用的特定细胞基质相联系来全面评估其风险。

在开发过程中应详细记录细胞基质的操作。对细胞历史的记载仅是鉴定细胞基质的内容之一。一般来说，对细胞历史资料的缺乏不会影响产品的批准，但就会更多的依赖其他方法对细胞基质进行鉴定。

2.1.2 细胞的起源、来源和历史

应说明所用细胞基质的细胞来源(实验室制备或来源于菌种库)，引证科学文献上的相关参考资料。直接从实验室获得的资料是首选的，如果没有这些资料，也可以利用文献。

对于人源细胞系，应相应描述原供体的下述特征：组织或器官的起源、人种和地理位置、年龄、性别和一般的生理状况。如有材料，应将供体致病因子的检查结果与健康状况或病史一并报告。特别是人二倍体成纤维细胞，由于供体的年龄可能影响细胞系的体外寿命，应尽可能提供。至于动物细胞系的来源，应提供物种、品系、饲养条件、组织或器官的起源、地理位置、年龄和性别、致病因子的检查结果以及原供体的一般生理状况。

对于微生物细胞，应提供产生细胞系的物种、株和已知的遗传和表型特征。如可能，还应提供其致病性、毒素产物和其他生物危害方面的资料。

应记录细胞的培养历史，包括最初分离细胞的方法、细胞体外培养的方法以及建立细胞系的方法（例如，任何物理、化学或生物学的方法，或附加的核苷酸序列）。还应提供所有对基因操作和筛选的描述、细胞内源性和外源性因子的鉴别、特性和检测结果等资料。

对于来源于后生动物的传代细胞系，通常通过估计其群体的倍增数，或在规定的稀释倍数下的传代次数或所需天数，来决定其培养周期。对于体外有限传代的二倍体细胞系，应在整个研究、开发和生产阶段，准确估计其群体倍增数。对于微生物细胞，只需记录细胞基质产生后的传代次数。

关于细胞基质的产生，应提供详细的制备过程中接触的传染因子。应提供培养基的组分，特别是提供关于人或动物来源的物质，如血清、酶、水解产物或其他活细胞方面的资料。提供的资料还应包括来源、制备和质控方法、检测结果和质量保证。还应提供有关上述方面的文献。这些资料将用于详细分析

外源因子来源的可能途径，并作为制品风险—获益评估的一部分。

2.1.3 细胞基质的产生

对于重组产品，选择合适的母细胞系是关键的一步。母细胞系通常是未转染的受体细胞系。建议采用经鉴定的母细胞库，但这不是必需的。特别是当多个细胞系产生于同一种母细胞系时，采用鉴定的母细胞库能提供一套对主细胞库(MCB)进行质量评估的信息。比如，骨髓瘤细胞系可以作为母细胞系建立杂交瘤细胞系。

在细胞系的构建期间，可利用一种或多种特定的方法使细胞系具有所需的特性。这些方法包括细胞融合、转染、筛选、克隆分离、克隆、基因扩增和对特定培养条件或培养基的适应。用于开发细胞系的方法学资料有助于了解细胞系的详细历史。有些细胞系，如人二倍体成纤维细胞，可能不需在建库前作额外的处理或克隆。

对于重组产品，细胞系是指克隆自一个祖细胞且含有所需序列的转染细胞。关于生产重组DNA修饰细胞系的更多资料，可参阅其他有关(如地区或国际性)指导原则。对于非重组产品或非重组疫苗，细胞系是指来源于那些选择用作制备主细胞库且未经进一步修饰的母细胞系的细胞。对源于杂交瘤的产品，细胞基质是指骨髓瘤母细胞系和其他母细胞系融合后产生的杂交瘤细胞系，如免疫脾细胞。

2.2 细胞库

用连续传代培养的细胞生产生物技术产品及生物制品的最大优点是每批产品都有一个经检定过的共同起源，即保存的细

胞库。生产商可制备自己的细胞库，也可从外部获得。生产商有责任对每个细胞库进行检验，以确保其质量。

2.2.1 细胞库系统

二级细胞库的概念，即主细胞库（MCB）传代产生工作细胞库（WCB），通常被认为在连续生产产品时细胞基质供应的最实际方法。生产商应说明持续提供细胞的策略方案，包括生产用细胞库的预期利用率、制备新细胞库所预期的间隔时间以及细胞库的合格标准。

通常，MCB直接从最初的克隆或源于最初克隆的初级主细胞库中制得。对某些类型的细胞，不必从克隆制备细胞库（如二倍体细胞，它们的体外寿命有限或其他的技术因素使细胞克隆不切合实际；或未被克隆的细胞群体，对某种用途来讲已足够均质）。

WCB来源于一支或多支MCB。WCB是直接用于生产的细胞。如果需要，可从MCB中生产更多的WCB。新制备的WCB应通过鉴定和检测，以证明合格。

必须指出，MCB和WCB在诸如培养基组分和培养条件方面也许有差别，制备MCB和WCB的培养条件也许与产品生产时不同，如果细胞培养条件的改变不影响产品质量，就不必重新克隆细胞或重新制备MCB或WCB库。重要的是经过鉴定的细胞库可生产稳定的产品。

如每年生产的产品仅需有限的几支细胞时，仅建有MCB而没有WCB的单级细胞库，原则上亦是允许的。

在一些微生物表达系统中，对每批新细胞基质进行新的转化，这种新的转化要使用经过彻底检验的宿主细胞库和质粒库，

每次转化的细胞基质库都要经过检验。这个转化的细胞基质库可被看做为MCB,它被用作生产用细胞基质的来源。宿主细胞库、质粒库和MCB均需用适宜方法进行保存。因为细菌和酵母的转化通常是重复性好、操作容易,不像转染后生动物细胞那样复杂,因此,这种经过改变的表达系统是符合要求的。生产商应提供有关宿主细胞、重组DNA分子(如质粒)、转化及细胞建库的方法以及鉴定结果等方面的资料。

2.2.2 细胞建库的步骤

避免被污染的细胞基质(或细胞库)用于生产是十分重要的,否则,由于受污染的细胞库不能使用,必须重新生产细胞库,这将延误产品上市或开发的时机。应该认识到没有哪一种细胞库检测方案能检测出所有可能潜在的污染;因此,只有在细胞建库期间采取预防措施,才是确保细胞不被污染,为生产提供可靠的细胞基质。

生产商应说明所用建库系统的类型、细胞库的大小、所用的容器(瓶子、安顿或其他合适的器皿)和密闭系统,用于制备细胞库的方法包括所用的冻存剂、培养基以及细胞保存和贮藏的条件。

生产商应阐明避免微生物污染和避免被实验室中其他类型细胞交叉污染的方法,还应介绍可追踪细胞库容器的方法,包括记录系统,以及能经受保存、贮藏和从贮藏中复苏时容器的标签不会丢失。

生产商应说明细胞建库的过程。细胞建库通常是逐步增加容器数量或扩大容器培养以获得足够量的细胞,并将其分装到足够量的容器中。为了确保每个容器中的内容物完全一致,如

培养细胞采用几个器皿的，应把所有培养器皿中的细胞混合再分装。

将悬浮在培养基中的一批细胞，定量分装到无菌容器中并在适宜条件下密封和贮藏。例如，含有细胞冻存剂的培养基中的动物细胞，在规定和控制的条件下，分装到密封容器中冷冻，然后转移到液氮的气体或液态中或在相当的超低温条件下保存。其他的保存和贮藏方法也是可用的，但要根据细胞的性质而定。总之，应使细胞保持一定的生存能力，来满足生产及产品一致性的要求。

为确保持续正常生产，生产商应采取措施，防止如火灾、断电和人为错误等事故的发生而造成的细胞库不能用于生产。生产商应提供预防计划，例如，在多个冷藏罐中分别保存细胞库，使用备用电源，使用自动液氮填充系统，将部分MCB和WCB保存在较远的场所，及MCB的再生等。

在生产中体外细胞的寿命应从解冻一个或多个容器MCB开始算起。对于二倍体细胞系，其体外寿命应以细胞的倍增水平估算，还应检测二倍体细胞发生衰老时的细胞倍增水平。

2.3 细胞库鉴定和检测的一般原则

对建库细胞基质的鉴定和检测是生物技术产品及生物制品质量控制的重要组成部分。通过对MCB的鉴定，生产商可评估是否存在来自其他细胞系的细胞、外源和内源因子以及其他污染物(如来自于宿主的毒素或抗生素)。检测的目的是为了证实用于生产的细胞基质的特性、纯度和适用性。在有些情况下，其他方面如致癌性或细胞核学的检测也是有用的。对某一细胞基质选择何种检测方案要根据细胞的生物学特性(如生长的需

求)、培养历史(包括人源和动物源性生物试剂的使用)以及可应用的试验方法而定。细胞基质的鉴定程度将影响以后的生产阶段所需的常规检测的类型或水平。生产商应对每个MCB作一次纯度试验和鉴别实验,对将要注册的每一产品在细胞培养期间作一次稳定性试验。此外,还要对每一个WCB作纯度检测和必要的鉴别试验。申请人亦应参考ICH指导原则中有关病毒安全性方面的内容,进行以下所列的有关试验并在申请制品上市时将试验内容和试验结果一并上报。

对于含有外源构建的表达载体的细胞系,应参照ICH指导原则中有关rDNA表达载体方面的内容,进行核苷酸和氨基酸序列方面的鉴定。也可用类似的方法对基因序列明确并已鉴定的某些非重组DNA来源的细胞系的编码序列进行检测。但是,没有必要对那些编码复杂的天然产品序列进行分析,如相关的基因产品系列、微生物疫苗抗原或来自于杂交瘤的单克隆抗体。

如条件具备,应鼓励生产商在细胞基质鉴定和检测中使用先进方法和技术改进,但新方法的特异性、灵敏度和精密度至少应与现有方法相当。

如理由充分,生产商也可选择对WCB进行鉴定,而不是MCB。

2.3.1 鉴别试验

应采用合适的试验证明建库的细胞就是它本身。鉴别试验可利用细胞的表型或遗传型特征,但不必作所有的试验。通常对MCB作鉴别试验,而对每个WCB仅作有限的鉴别试验。

2.3.1.1 后生动物细胞

对于贴壁生长的人或动物细胞,可采用形态学分析与其他试验相结合的方法。在大多数情况下,同工酶分析足以确证人

或动物细胞库的种属来源；依据细胞系的历史情况，可采用其他合适的试验。对于种族来源亦可用其他替代技术予以确认，如用染色体条带分析或种属特异性抗血清的方法。替代方法可显示其独特的标志物。例如，通过使用染色体细胞遗传学来检测独特的标记染色体，或用DNA分析来检测基因组多态性(例如，限制性片段长度多态性，串联重复数目的变化，或基因组双核苷酸重复数目)。只要能确证其起源物种或某种已知细胞系独特性标记物的存在，就可认为是适宜的鉴别试验方法。目标产品的表达可作为鉴别试验的一种补充手段。

2.3.1.2 微生物细胞

对于大多数微生物细胞，分析细胞在选择性培养基上生长情况就可用以确证宿主细胞库的宿主细胞种属特性。对于大肠杆菌时，由于有许多不同的株，可考虑采用生物学鉴别方法，如噬菌体分类，作为鉴别试验的补充。对于质粒库，可按ICH文件中有关表达载体分析的内容进行特性评估。目标产品的表达也可用以确证微生物表达系统的特性。

2.3.2 纯度的检测

评估MCB和WCB的生物学纯度，即游离的外源微生物和外源细胞污染，是细胞开发和建库的关键部分。在设计和进行这些试验时，应考虑选择性试剂和抗生素对检测外源微生物污染的影响。

2.3.2.1 后生动物细胞

应采用MCB和WCB的单一容器(容器总数的1%，但不少于2个)检测生物负荷(细菌和真菌)的存在。在其他方面，目前在欧洲

药典、日本药局方或美国药典所记载的用于测试微生物限度或无菌试验的方法亦是适用的。

应检测MCB和WCB是否存在支原体。目前所用的包括琼脂和肉汤培养基的方法以及指示剂细胞培养法是适用的。用于支原体测试的方法在欧洲药典、日本药局方和FDA “用于生产生物制品的细胞系鉴定的考虑要点”一文(FDA, CBER. 1993)中都有记载。仅用1支MCB或WCB来源的细胞进行测试就可以了。对非哺乳动物细胞系,供选择的测试方法/或条件应适当,采用哪种方法,生产商应咨询当地国家/地区的管理机构。

如果生物负荷和支原体测定方法通过三方进一步协调取得一致意见,则应采用科学协商后的测定方法。

对于细胞基质中可能污染病毒的检测,应根据细胞系的培养史,通过筛选和相关的特异性试验,选用可检测广谱病毒的方法。申请人应就病毒安全性问题参考ICH指南,对于那些尚未在该指南中涉及的产品类别,可参考WHO关于使用动物细胞的有关资料。

细胞基质的纯度会由于污染相同或不同种系的细胞而降低。选择什么样的纯度试验方法取决于该细胞是否存在被其他细胞系交叉污染的机会。有时,在同一实验室会同时培养几种不同的细胞系,在细胞建库过程中,当进行开放性操作时,应注意避免与其他细胞系同时开放操作而导致交叉污染。在建库的开放性操作过程中(如细胞扩增、细胞混合或细胞分装等),只要在此操作间有另一种细胞系存在,就应检测该细胞库细胞中是否污染该细胞系的细胞。在2.3.1节中介绍的细胞特性的检测方法一般亦适用于检测是否与其他细胞系存在交叉污染。另

外，从细胞基质中成功地制得所预期的产品是说明无交叉污染的另一种旁证。

2.3.2.2 微生物细胞

在设计检测微生物细胞库中外源微生物因子和外源细胞污染的特异性试验方法时，应考虑以下问题：建库细胞的性质、科技文献中报道的可能存在的污染、用于细胞培养的细胞来源、方法和材料以及存在于建库实验室中的其他生物等等。例如，可考虑采用几种微生物培养基对该细胞进行培养，其中有些培养基可使细胞生长，有些则不能，培养后采用目视法对分离的菌落进行鉴定。由于试验的目的是检测是否存在污染，因此不要求生产商鉴定研究过程中出现的抗性突变株，或弄清楚方法中出现的某些假象。

2.3.3 细胞基质的稳定性

细胞鉴定的另一个目的是考察细胞在生产中的适用性。细胞基质稳定性主要应考虑两个方面进行，即生产产品的一致性和贮存在规定条件下的细胞能否维持其生产能力。

评估培养期间的稳定性，至少应考察两个时间点。一个时间点是采用最少传代数的细胞，另一个时间点是申请上市的生产中达到或超过细胞体外传代限度的细胞。用于生产的细胞体外传代限度，应根据从中试生产规模或生产规模的细胞扩增代数到建议或超高建议的生产代次限度所得的资料来确定。生产用细胞一般通过WCB细胞扩增获得；有适当理由时，亦可直接用MCB细胞扩增。细胞基质稳定性的验证通常在每个产品上市申请时进行一次。

生产预期产品的一致性是对细胞基质进行评估的主要内容。用于此类评估的试验类型和试验项目将根据细胞基质的性质、培养方法和所生产的产品而定。对于含有重组DNA表达载体的细胞系，在其培养达到或超过体外代次限度时，应按ICH有关指南中的方法，通过核酸检测或产品分析，对表达载体上编码序列的一致性进行验证。对于非重组细胞系，其预期产品的编码序列已在建立MCB或WCB时检测过，在生产中细胞培养达到或超过体外代次限度时，应通过核酸检测或纯化蛋白质制品的分析验证其蛋白质编码序列没有改变。

如果产品不能按上述方法进行分析，则其他特征诸如形态学特性、生长特性、生化标志、免疫标志、对预期产品的生产能力或其他相关的表型或遗传标志等都可用于评估细胞基质的稳定性。在某些情况下，将MCB细胞的特性直接与达到或超过细胞体外代次限度的生产用细胞比较有一定困难或不可能时，评估生产过程中细胞的稳定性，可将培养或生产最初阶段的细胞与达到或超过细胞体外代次限度的生产用细胞进行特性比较。某些指标，如氧或葡萄糖的消耗量、氨或乳酸的产率可用于这类检测。如果要延长用于生产的细胞的体外代次限度，应有体外代次已达到所建议的新限度的研究资料支持。对于二倍体细胞，应提供拟用于生产条件下的WCB细胞体外有限代次的资料。

在规定的贮藏条件下，建库细胞的稳定性一般需通过生产临床试验用样品来验证。当储存的细胞复苏生产供临床试验用样品时，对细胞存活力的测定数据可证明这些复苏细胞在储存过程中仍然保活力。通过制备临床试验用样品，可证实复苏细胞能用于生产所需的产品。以上这些资料需纳入到申报卷宗

中去，并附上对建库细胞稳定性监测的方案。这种监测应在一支或多支冷冻保藏的细胞库细胞被解冻后、用来制备生产用细胞时进行，因为这时产品或生产过程的监测方式是相近的。或当一支或多支冷冻保藏的MCB被解冻并用于制备新的WCB时进行。如果长时间未进行生产，就应按上市申请时所述的间隔时间对生产用细胞库进行活力测试。如果细胞基质的活力没有明显的减退，一般不需对MCB或WCB作进一步的检测。

2.3.4 细胞核学和致瘤性试验

根据细胞类型、产品的性质以及生产工艺，决定是否有必要采用胞核学和致瘤性试验来评价二倍体细胞系的安全性或鉴定一个新的细胞系。采用广泛的分析方法测定非整倍染色体细胞的相对丰度未必有用。啮齿类动物细胞系或已知为非二倍体的新细胞系不需要作细胞核学测定，因细胞遗传学分析足以评估细胞基质的特性或纯度。对文献已记载具有致瘤性的细胞不需重复进行致瘤性试验。

对于高度纯化和不含细胞的制品，只要通过生产工艺验证或通过批签发检测，表明残留的宿主细胞DNA符合限度要求，通常也不必进行细胞核学和致瘤性试验。

一般而言，对不能去除活细胞或几乎无下游纯化工艺（如一些传统的活病毒疫苗）的制品需要做细胞基质的细胞核学和致瘤性试验。用于非纯化制品的新细胞基质，是否需进行致瘤性试验和染色体分析，应具体情况具体分析。用已知是致癌的或具有异常细胞核的细胞系生产含有细胞或未高度纯化的制品时，应在每个产品申报时进行风险—获益的评估。

用未进行遗传修饰的MRC5或WL-38细胞生产时,不必对这些细胞进行细胞核学或致瘤性的鉴定,因为对这些细胞系已作了大量的鉴定工作,并有文献发表。但是,对于每个MRC-5或WI-38的WCB,生产商应再确认生产用细胞的生长方式符合二倍体细胞的特点,并具有所预期的代次。

对于新建的或之前未经鉴定的二倍体细胞,应采用MCB细胞证实其具有二倍体细胞的细胞核,并确认其潜在的致瘤性。细胞核学和致瘤性分析的方法可参见WHO的文献“WHO: 动物细胞作为体外细胞基质用于生物制品生产的有关要求”, 见日内瓦世界卫生组织WHO生物制品标准化专家委员会第47次报告(WHO技术报告丛书)。

3. 术语

细胞库 是指活细胞被等量均一地独立分装后保存于规定条件下的一个细胞的保存库。这个保存库里面的每一个独立包装均可以代表未被分装前的细胞系。

细胞系 是指一群来自原代细胞, 并经一系列培养传代的、能被建库的细胞群。

传代细胞系 有无限生长能力的细胞系。常被称作“永生”细胞系, 以前被称为建株细胞。

二倍体细胞系 染色体成双(整倍体)、体外寿命有限的细胞系，其结构与它们所起源的细胞是一致的。

宿主细胞 见母细胞。

体外细胞传代周期 指从MCB小瓶细胞融化至生产容器收获的这段时间，它可以用培养所耗的时间来表示，或用细胞数的倍增水平来表示，当细胞采用规定的步骤稀释培养物进行传代培养时，也可用细胞的传代次数来表示。

后生动物 具多细胞动物特征的生物体。

MCB(主细胞库) 在指定条件下从选定的细胞克隆制备而得的单批细胞，它被分装到多个容器中，并在规定的条件下贮藏。MCB通常用于制备所有的工作细胞库。新旧MCB(源自同一前代细胞克隆)的检测项目应该一致。

母细胞 可用于产生细胞基质或中间细胞系的细胞。对于微生物表达系统，通常把母细胞称作宿主细胞。对于杂交瘤，通常把母细胞称作融合细胞。

WCB(工作细胞库) 在规定的培养条件下，从培养的MCB细胞中获得的相同来源的匀质细胞悬液并进行等量分装的独立包装组合。

附件1：原代细胞基质

I. 前言

本指导原则中的一般原则通常适用于采用鉴定过的建库细胞制备的生物技术产品及生物制品。然而，许多生物制品，尤其是一些病毒疫苗是采用原代细胞制备的。

由于原代细胞是原始组织分离后的第一代细胞，因此不必像鉴定建库细胞那样在生产之前对其进行全面鉴定。此外，用原代细胞生产的生物制品通常不进行深加工处理(如纯化)。尽管存在着这些不同，但对用于生物制品生产的原代细胞基质进行适用性和安全性的检测方法在很多方面与本文件和其他指南中所介绍的方法类同。

本附件列出了用原代细胞生产的生物制品在申请上市时所需提供的与细胞基质有关的资料。这些资料分为三大类：(1)有关原代细胞的组织来源及用于制备原代细胞基质的动物源性原材料的资料；(2)有关原代细胞制备的资料；(3)为保证制品安全性对原代细胞进行检测的资料。

II. 来源组织和其他原材料

应提供制备原代细胞所用组织来源的动物资料。这些组织通常取自健康、并经兽医和实验室检测证明无致病因子的动物。如有可能，供体动物应从封闭的、无特殊病原体的群体中获得。已用于实验研究的动物不能作为供体。用于制备细胞之前的某个适当时期，应对动物进行检疫。在有些国家，动物应在制备

原代细胞的国家检疫。对一些特殊要求，生产商应咨询当地有关国家/地区的药品管理机构。

应提供用于制备原代细胞基质的原材料及组成成分的资料，包括人和动物源性的所有试剂的特征、来源，以及对动物源性成分证明检测不出污染物和外源因子的检测方法和结果。

III. 原代细胞基质的制备

应提供从组织分离细胞、建立原代细胞并维持其培养的方法。

IV. 原代细胞基质的检测

应提供对原代细胞基质检测的资料以证明其用于生产是合格的。前已提及，原代细胞在应用之前不必对其性质作全面的检测和鉴定。细胞基质的外源因子检测可与生产过程同时进行：包括在生产前、中、后期对生产的培养物或非感染的对照细胞培养物进行观察；在生产的培养液或非感染的对照培养液中分别加入各种敏感的指示细胞培养液，该培养液能检测一定范围的相关病毒，然后检查其细胞病变及血吸附病毒；必要时，还要用其他方法检查特殊因子(如相关的逆转录病毒)。其他有关特异性病毒检测的资料，可从有关国家/地区/国际的指南中获得。

要根据制备细胞的供体品系、可能存在的外源因子、产品的性质、临床用途、生产工艺以及对终产品检测的程度等情况，对用于生产特殊制品的细胞制定相应的检测方案及方法。申请人应对特殊制品所采用的检测方法进行解释并阐明其理由。