

3502 生产用细胞标准

1 禽源原代细胞

生产用禽源原代细胞应来自健康家禽（鸡为 SPF 级）的正常组织。每批细胞均应按下列各项要求进行检验，任何一项不合格者，不得用于生产，已用于生产者，产品应予以销毁。

1.1 无菌检验 按附录 3306 进行检验，应无菌生长。

1.2 支原体检验 按附录 3308 进行检验，应无支原体生长。

1.3 外源病毒检验 每批细胞至少取 75 cm^2 的单层，按附录 3305 进行检验，应无外源病毒污染。

2 非禽源原代细胞

生产用非禽源原代细胞应来自健康动物的正常组织。每批细胞应进行下列各项检验，任何一项不合格者，不得用于生产，已用于生产的，产品应予销毁。

2.1 无菌检验 按附录 3306 进行检验，应无菌生长。

2.2 支原体检验 按附录 3308 进行检验，应无支原体生长。

2.3 外源病毒检验 每批细胞至少取 75 cm^2 的单层，按附录 3305 进行检验，应无外源病毒污染。

3 细胞系

生产用细胞系一般由人或动物肿瘤组织或发生突变的正常细胞传代转化而来；或者是通过选择或克隆培养，从原代培养物或细胞系中获得的具有特殊遗传、生化性质或特异标记的细胞群。

3.1 一般要求

3.1.1 应保存细胞系的完整记录，如果细胞来源、传代史、培养基等。

3.1.2 按规定制造的各代细胞至少各冻结保留 3 瓶，以便随时进行检验。

3.1.3 应对每批细胞的可见特征进行监测，如镜检特征、生长速度、产酸等。

3.2 按下列各项要求进行检验，任何一项不合格的细胞系不能用于生产，已用于生产的，产品应予销毁。

3.2.1 无菌检验 按附录 3306 进行检验，应无菌生长。

3.2.2 支原体检验 按附录 3308 进行检验，应无支原体生长。

3.2.3 外源病毒检验 每批细胞至少取 75 cm^2 的单层，按附录 3305 进行检验，应无外源病毒污染。

3.2.4 胞核学检验 从基础细胞库细胞和生产中所用最高代次的细胞，各取 50 个处于有丝分裂中的细胞进行检查。在基础细胞库中存在的染色体标志，在最高代次细胞中也应找到。这些细胞的染色体模式数不得比基础细胞库高 15%。核型必须相同。如果模式数超过所述标准，最高代次细胞中未发现染色体标志或发现核型不同，则该细胞系不得用于生物制品生产。

3.2.5 致瘤性检验 对基础细胞库细胞和生产中所用最高代次的细胞进行检验。下列方

法任择其一。

3.2.5.1 用无胸腺小鼠至少 10 只，各皮下或肌肉注射 10^7 个被检细胞；同时用 HeLa 或 Hep-2 细胞或其他适宜细胞系作为阳性对照细胞，每只小鼠各注射 10^6 个细胞；用二倍体细胞株或其他适宜细胞作为阴性对照细胞。

3.2.5.2 用 3~5 日龄乳鼠或体重为 8.0~10 g 小鼠 6 只，用抗胸腺血清处理后，各皮下接种 10^7 个被检细胞，并按 3.2.5.1 设立对照。

对 3.2.5.1 或 3.2.5.2 中的动物观察 14 日，检查有无结节或肿瘤形成。如果有结节或可疑病灶，应继续观察至少 1~2 周，然后解剖，进行病理组织学检查，应无肿瘤形成。对未发生结节的动物，取其中半数，观察 21 日，对另外半数动物观察 12 周，对接种部位进行解剖和病理学检查，观察各淋巴结和各器官中是否有结节形成，如果有怀疑，应进行病理组织学检查，不应有转移瘤形成。

阳性对照组观察 21 日，应出现明显的肿瘤。阴性对照组观察 21 日，应为阴性。

3.2.6 对于高度纯化且不含细胞的制品，通过工艺验证研究或出厂检验分析，制品中宿主细胞 DNA 残留稳定保持在可控限度内，则其生产用细胞系可豁免胞核学检验和致瘤性检验。

3.3 重组细胞的特殊要求

对于通过 DNA 重组技术获得的含有特定基因序列的细胞系，除按本标准 3.2 项的规定进行检验外，还应进行以下检验：

3.3.1 稳定性检验 对基础细胞库细胞和生产中所用最高代次的细胞进行检验，包括遗传稳定性（如插入基因拷贝数、插入位点、插入基因的序列等）、目的基因表达稳定性、目的产品持续生产的稳定性、以及保存期内的稳定性等。

3.3.2 鉴别检验 通过检测目的蛋白基因或目的蛋白进行鉴别检验。