

可复制型病毒风险控制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 7 月

目 录

一、概述	1
二、适用范围.....	2
三、基因设计.....	2
(一) γ 逆转录病毒载体基因设计的考虑	2
(二) 慢病毒载体基因设计的考虑.....	4
四、生产工艺和过程控制	6
(一) 原材料检测和控制	7
1. 主细胞库 (Master cell bank, MCB)	7
2. 工作细胞库 (Work cell bank, WCB)	8
3. 生产终末细胞 (End of production cell, EOPC)	8
(二) 生产过程控制	9
(三) 体外转导细胞检测和控制.....	9
五、质量控制.....	10
(一) 检测量	10
(二) 检测方法 (细胞培养法)	11
1. 共培养细胞	11
2. 阳性对照病毒	12
3. 检测方法选择	13
4. 方法开发和验证.....	14
(三) 方法变更.....	15

1. 变更风险较高的情形.....	15
2. 变更风险较低的情形.....	17
六、参考文献.....	18
名词解释	19

1 一、概述

2 近年来，逆转录病毒作为基因递送载体广泛应用于细胞
3 治疗药品和基因治疗药品，其中 γ 逆转录病毒和慢病毒是使
4 用最为广泛的两类逆转录病毒载体。逆转录病毒载体可以直
5 接作为产品将目的基因递送至人体，也可以在体外介导目的
6 基因在靶细胞（如 T 细胞、NK 细胞、干细胞等）的转移和
7 表达以制备基因修饰细胞用于人体。虽然这类病毒载体通常
8 设计为复制缺陷型病毒载体，以降低可能产生可复制型病毒
9 （Replication competent virus, RCV）的风险，但是在生产过
10 程中转移质粒、包装质粒以及生产用细胞中的内源性逆转录
11 病毒基因元件可能会通过同源或非同源重组形成 RCV。

12 RCV 具有在体内不可控复制、随机插入体内基因组、引
13 入免疫原性等风险，不仅影响产品安全性，而且给临床患者
14 带来风险。因此，为规范和指导细胞治疗药品和基因治疗药
15 品 RCV 风险控制，建立 RCV 的全流程风险控制和评价标准，
16 制定本指导原则。病毒设计不同、产品类型不同，具体品种
17 的 RCV 的控制策略可采用具体问题具体分析的原则，但应
18 确保产品的安全性。

19 本指导原则基于当前的科学认知，对 RCV 全流程风险
20 控制研究与评价提出一般要求，相关技术要求将随着行业水
21 平提高和技术进步，以及产品认知的积累逐步完善。

二、适用范围

本指导原则适用于按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的细胞治疗药品和基因治疗药品中 RCV 的整体风险控制要求。本指导原则中，细胞治疗药品指采用 γ 逆转录病毒和慢病毒载体进行体外基因修饰的细胞治疗产品，基因治疗药品指以 γ 逆转录病毒和慢病毒为基础开发的体内基因治疗产品。复制缺陷型腺病毒载体产品、腺相关病毒载体产品、溶瘤病毒产品等在生产或临床使用过程中也可能产生潜在 RCV，本指导原则中关于基因设计、生产用原材料控制、工艺过程控制及质量控制等方面的技术要求如适用也可参考。随着技术的不断迭代更新，其他类型病毒载体也可能应用，如适用，其药学研究亦可参考本指导原则。

三、基因设计

逆转录病毒载体基因设计时应以有效递送和表达目的基因为核心，同时降低载体自身的致病性、重组风险和突变风险。就基因组结构而言， γ 逆转录病毒与慢病毒不同：前者无调控基因 *tat*、*rev* 和辅助基因 *vif*、*vpr*、*vpu* 和 *nef*，仅包括 *gag*、*pol* 和 *env*。其中，*gag* 编码衣壳蛋白，*pol* 编码病毒酶(如逆转录酶、整合酶和蛋白酶)，*env* 编码包膜蛋白。

(一) γ 逆转录病毒载体基因设计的考虑

γ 逆转录病毒载体通常使用载体生产用细胞 (Vector

43 producer cell, VPC) 进行生产, VPC 经工程化改造后含有表
44 达逆转录病毒辅助基因和病毒载体部分基因序列。逆转录病
45 毒辅助基因序列编码病毒载体颗粒所需的逆转录病毒结构
46 蛋白和酶蛋白, 逆转录病毒载体基因组序列通常已经删除了
47 部分病毒蛋白编码序列基因, 同时保留了将载体 RNA 包装
48 到载体系统、将 RNA 逆转录成 DNA、将 DNA 整合进宿主
49 细胞 DNA 以及转录病毒 mRNA 所必须的顺式作用元件。为
50 了生产 VPC, 通常可通过转染多个编码病毒载体基因组的质
51 粒或转导一个携带所需病毒载体基因组的逆转录病毒载体
52 至包装细胞中, 再经单克隆筛选和表征研究获得稳定高效生
53 产病毒载体的细胞。同时, γ 逆转录病毒载体也可通过多质
54 粒瞬时转染方式生产, 通常是将病毒包装相关基因、包膜蛋
55 白编码基因和转移载体分别构建于不同的质粒中, 生产复制
56 缺陷型 γ 逆转录病毒载体。

57 尽管 γ 逆转录病毒载体被设计为复制缺陷病毒, 但是如
58 果在 VPC 中出现相关逆转录病毒序列之间的重组, 或者多
59 个质粒之间发生多次的偶然重组, 仍有可能产生 RCV, 因此
60 针对 γ 逆转录病毒载体生产系统, 载体基因设计时应考虑以
61 下方面 (包括但不限于) 以尽可能降低产生 RCV 的风险:

62 (1) 尽可能删除非必需基因。

63 (2) 对于多质粒表达系统, 建议将病毒复制包装相关基

因、包膜蛋白编码基因和转移载体基因分别构建于不同的质粒中，并尽量减少各元件基因序列之间的重叠区域，降低病毒载体发生重组或回复突变的几率。

(3) 尽可能降低病毒蛋白编码基因序列和包装细胞中的内源性逆转录病毒基因序列之间的同源性。

(4) 尽可能降低病毒载体基因序列与 VPC 基因序列之间发生同源重组的风险。

(5) 鼓励构建 γ 逆转录病毒自失活载体。

(6) 鼓励使用异源启动子，如 EF1 α 、CAG、和 PGK1 等，或根据使用目的采用组织/细胞特异性启动子。

(7) 尽可能将 γ 逆转录病毒载体的包膜蛋白替换为其他类型病毒包膜蛋白，通常可根据病毒载体嗜性和不同细胞转导需求选择相应的病毒包膜蛋白。

(8) 其他基因序列设计，如将终止密码子引入开放阅读框，一旦发生重组，可终止逆转录病毒蛋白的表达等。

(二) 慢病毒载体基因设计的考虑

慢病毒载体常见的有人慢病毒（人类免疫缺陷病毒（HIV-1、HIV-2））、非人灵长类（猴免疫缺陷病毒（SIV））和非灵长类慢病毒（马传染性贫血病毒（EIAV）、猫免疫缺陷病毒（FIV）、牛免疫缺陷病毒（BIV）等）等载体。由于不同的慢病毒结合受体和其他宿主限制性因素，目前慢病毒载

体通常通过改变包膜以扩展宿主范围或增强对特定细胞的易感能力。

慢病毒载体的生产普遍采用多个质粒如转移质粒（含有目的基因）、辅助质粒瞬时转染细胞进行生产。同时，使用 VPC 进行慢病毒生产的工艺也在逐步应用。针对慢病毒载体生产过程中潜在的 RCV 产生风险，基因设计时应考虑以下方面（包括但不限于）以尽可能降低产生 RCV 的风险：

（1）删除慢病毒载体的非必需基因，如 *tat*、*nef*、*vif*、*vpr*、*vpu* 等。

（2）将必需基因拆分至不同质粒，应尽可能降低辅助质粒和转移质粒间的序列同源性。

（3）使用自失活的慢病毒载体，如删除位于转移载体 3'LTR U3 区域的启动子和增强子元件。

（4）最少化病毒载体基因与人体易感或内源性病毒的同源序列。尤其针对病毒载体产品，需要考虑病毒载体元件和有病毒感染和携带病毒的病人体内相关病毒元件重组的潜在可能。

（5）鼓励删除病毒本身 promoter/enhancer，引入内源性的 promoter 和调控序列，以降低对插入位点附近的基因表达的影响，或者引入细胞特异性启动子（如神经元特异性、干细胞特异性）进行选择表达。

106 (6)通过对病毒整合酶及相关辅助因子的改造,改变其
107 整合特异性,提高整合能力,或者将其改造为非整合性病毒。
108 对于整合酶突变的非整合性病毒,建议对整合酶进行多个位
109 点突变以防止病毒整合能力的回复突变,并通过测序对突变
110 位点进行确认,关注整合位点的遗传稳定性,同时采用灵敏
111 的方法对非整合特性进行研究,例如开展整合位点研究、整
112 合情况分析、整合率研究等,并开展充分的风险评估。

113 (7)对于构建稳转细胞株进行慢病毒生产的,通常涉及
114 多个包装基因以及目的基因的插入,应关注每个基因的插入
115 情况,如插入位点、基因完整性、拷贝数等。在稳转细胞株
116 进行单克隆筛选后,建议采用单细胞测序等分子生物学方法
117 对单克隆细胞基因组中多个基因的插入情况进行检测,关注
118 是否有非预期的基因重组,并对 RCV 出现的风险进行评估。
119 在生产用细胞库的传代稳定性研究中,应特别关注传代过程
120 中的基因完整性、基因拷贝数的变化和染色体的完整性,建
121 议结合充分的研究数据限定细胞库限传代次。如细胞株构建
122 过程使用转座酶系统,应评估其转座酶活残留的风险,以降
123 低 RCV 风险。

124 四、生产工艺和过程控制

125 逆转录病毒载体通常采用瞬时转染生产工艺和稳转细
126 胞库生产工艺进行生产,在构建稳转细胞株和建立细胞库、

127 多质粒共转染/稳转细胞库生产、体外转导细胞等生产工艺过
128 程中均可能产生 RCV。因此，应根据病毒载体特点、生产工
129 艺特点采用多阶段控制策略以控制整体风险。通常建议对载
130 体生产使用的稳转细胞库、病毒载体上清液、生产终末细胞、
131 体外转导细胞进行复制型逆转录病毒（Replication competent
132 retrovirus, RCR）或复制型慢病毒（Replication competent
133 lentivirus, RCL）的检测。

134 （一）原材料检测和控制

135 病毒生产用细胞根据生产工艺不同通常包括用于瞬时
136 转染生产工艺的生产用细胞和 VPC。

137 生产用细胞可根据细胞的来源，驯化、传代历史和改造
138 情况，综合评估 RCV 存在的风险。通常情况下，应按照《中
139 国药典》2025 年版和 ICH Q5D 要求规范建库和检定。

140 对于 VPC，应建立细胞库并对细胞库进行 RCV 检测，
141 以确认细胞株构建和建库过程是否存在 RCV。

142 具体可参考如下要求。

143 1. 主细胞库（Master cell bank, MCB）

144 MCB 和上清液应根据生产病毒载体的亲本病毒嗜性选
145 择合适细胞系进行 RCV 检测。例如，含有长臂猿白血病毒
146 （GALV）包膜或水泡性口炎病毒糖蛋白（VSV-G）包膜的
147 VPC 通常在人源细胞系上进行检测。其他逆转录病毒包膜以

148 及进行额外修饰的病毒包膜需要选择相应的易于 RCV 感染
149 的细胞系，根据所选择包膜蛋白的情况开展阳性对照病毒和
150 敏感细胞系的研究和验证，所选的敏感细胞系应可以支持包
151 膜替换或修饰后病毒的感染和复制，同时所选的阳性对照病
152 毒应具有代表性。

153 如果使用病毒载体构建稳转细胞系，应考虑 VPC 细胞
154 构建中使用的病毒载体包膜情况，例如 VPC 通过采用亲嗜
155 性小鼠白血病病毒 (Ecotropic murine leukemia virus, Ecotropic
156 MuLV) 构建，在 MCB 检测时，除检测兼嗜性 RCV 外，还
157 应检测亲嗜性 RCV。

158 2. 工作细胞库 (Work cell bank, WCB)

159 使用经过全面检定的 MCB 传代扩增后制备 WCB，若
160 MCB 已按照相关指导原则完成全面检定，也采用了合适的
161 方法对 RCV 进行了检测，则无需对 WCB 进行 RCV 检测，
162 如果 MCB 未开展 RCV 检测，也可以选择 WCB 开展 RCV
163 检测。

164 3. 生产终末细胞 (End of production cell, EOPC)

165 目前病毒载体的上游生产模式主要包括贴壁培养、悬浮
166 培养、灌流培养等。生产终末细胞通常来源于病毒收获液分
167 离获得的细胞，如果需要多次收获，生产终末细胞通常
168 指多次病毒收获液分离后最后获得的细胞。建议每个临床试

169 验用批次和商业化生产批次的生产终末细胞均需要采用细
170 胞培养法进行 RCV 检测。

171 （二）生产过程控制

172 病毒载体的生产工艺应基于质量源于设计的理念进行
173 开发，尽量采用密闭、自动化、连续的生产工艺，减少生产
174 过程中的环境暴露环节，降低生产过程中引入污染的风险。

175 RCV 可能发生在生产过程中的任何一个环节，应结合病
176 毒载体生产工艺特点，选择最有可能检出 RCV 的工艺阶段
177 样品进行检测。常见的检测样品包括未处理的病毒载体上清
178 液、经浓缩处理的病毒载体上清液、病毒成品等。病毒载体
179 生产过程中样品的选择可参考《可复制型慢病毒检测共性问题
180 和技术要求》的相关要求。此外，以上检测样品如因不能
181 及时检测需进行放置或冻存时，应开展相应的存储条件研究，
182 明确存储条件是否对 RCV 的检测产生影响。

183 （三）体外转导细胞检测和控制

184 对于使用病毒载体进行体外转导生产的细胞产品，如
185 CAR-T、TCR-T、CAR-NK 等，虽然使用的是 RCV 检测合格
186 的病毒载体，但不排除病毒载体中可能存在低于方法检测限
187 的 RCV，体外转导细胞后 RCV 在培养过程中被扩增，因此
188 建议每批次临床试验用细胞产品进行 RCV 检测。

189 对于体外转导细胞产品的 RCV 检测，考虑到其时效性

190 以及在病毒载体阶段总体控制策略和风险评估情况，可采用
191 经方法学验证的快速方法如 PCR 法进行产品放行检测放行，
192 同时进行留样，必要时用指示细胞培养法进行回溯检测分析。
193 对于风险较高的产品（如基于质粒系统的选用），RCV 的检
194 测要求需适当提高。

195 五、质量控制

196 （一）检测量

197 MCB/WCB/生产终末细胞取样量按照总细胞量的 1%计
198 算或 1×10^8 个细胞取样，以较小细胞量作为检测量。除
199 MCB/WCB 进行 RCV 检测外，还需对建立 MCB/WCB 阶段
200 的上清液取样检测 RCV，此阶段上清液通常指建立细胞库时
201 收获细胞阶段的总上清液，取样量建议按照总上清液的 5%
202 取样检测。

203 病毒载体生产过程中样品的检测量可参考《可复制型慢
204 病毒检测共性问题和技术要求》的相关要求。

205 体外转导细胞检测量按照总细胞量的 1%计算或 1×10^8
206 个细胞取样，以较小细胞量作为检测量。当细胞放行检测采
207 用快速检测方法（如 PCR 法）时，建议进行留样，必要时用
208 细胞培养法进行回溯检测分析。

209 (二) 检测方法 (细胞培养法)

210 1. 共培养细胞

211 原材料和病毒载体生产过程中样品的 RCV 检测建议采
212 用细胞培养法,即将待检样品和敏感细胞共培养以扩增可能
213 潜在的 RCV。共培养细胞的选择和病毒的包膜蛋白有关,同
214 时也要考虑细胞可否支持病毒的复制,通常选择病毒易感和
215 易复制的细胞系作为共培养细胞。例如,针对亲嗜性 MuLV
216 包膜的逆转录病毒载体,可选用 Mus dunni 细胞;针对 GALV
217 包膜蛋白的 γ 逆转录病毒载体,可选用 HEK293 细胞;针对
218 VSV-G 包膜蛋白的 HIV 病毒载体,可选用 C8166 细胞等。
219 如选用其他细胞系应开展全面的方法学研究,并验证方法达
220 到等效性后方可考虑作为共培养细胞。共培养细胞应按照
221 《中国药典》2025 年版检定用细胞相关要求提供全面的研究
222 资料。

223 对于其他假型化包膜改造或对包膜进行修饰的病毒,可
224 能会改变病毒载体的嗜性,进而影响 RCV 检测所使用的共
225 培养细胞的选择,应结合假型化包膜类型或对包膜蛋白修饰
226 的情况,充分评估包括蛋白本身的安全性(如免疫原性、毒
227 性等)以及与人体内源性病毒发生重组的潜在风险。同时,
228 应通过评估病毒在多种细胞系中的复制能力选择合适的共
229 培养细胞。

2. 阳性对照病毒

阳性对照病毒对于 RCV 方法开发和验证至关重要，建议选择或开发一个可代表载体属性（如包括遗传背景、包膜蛋白和辅助蛋白缺失）的病毒作为阳性对照病毒，以用于方法开发和验证。

阳性对照病毒应根据病毒载体的类型进行选择，目前已有 γ 逆转录病毒的 RCR 标准品，例如 4070A 病毒（如：ATCC #VR-1450）或 GALV SEATO 病毒（如：ATCC #VR-1552）。其他慢病毒载体目前尚未有国际公认的标准品，对于以 HIV-1 病毒骨架结构为基础并采用 VSV-G 包膜蛋白的慢病毒载体常见的阳性对照病毒包括野生型 HIV、减毒 HIV、条件复制型病毒等。建议结合病毒遗传背景、包膜蛋白类型、辅助蛋白缺失情况等充分论证和评估阳性对照病毒选择的合理性和代表性，并提供其可满足 RCV 验证灵敏度要求的研究数据。对于条件复制型病毒应提供相应的研究数据证明其条件复制特性。

阳性对照病毒对于确认检测方法的灵敏度至关重要，应明确其来源、主要功能元件信息、生产工艺和质量控制等，关注阳性对照病毒在贮存期间遗传特性、生长特性、生物学滴度等的稳定性。

250 3. 检测方法选择

251 慢病毒载体生产过程中样品的 RCL 终点检测方法选择
252 可参考《可复制型慢病毒检测共性问题和技术要求》的相关
253 要求。

254 γ 逆转录病毒载体生产过程中使用的起始原材料和生产
255 过程中样品的 RCR 终点检测方法通常采用指示细胞法等。
256 指示细胞法是将待测样品与敏感细胞系（如用于亲嗜性
257 MuLV 的 Mus dunni 细胞，用于 GALV 包膜蛋白的 γ 逆转录
258 病毒易感的 HEK293 细胞）共培养并至少进行 5 次传代，以
259 扩增任何潜在的 RCR，在扩增培养结束后对共培养物进行离
260 心处理，将收集的上清液加入到指示细胞中再次培养并观察
261 细胞病变情况。目前使用的指示细胞通常为 PG-4 细胞，PG-
262 4 是一种猫的细胞系，也称为 S+L-细胞（细胞基因组内含有
263 鼠肉瘤基因组（S+）而不含有鼠白血病基因组（L-）），当同
264 时表达鼠肉瘤病毒和鼠白血病病毒时，便会引起 PG-4 细胞
265 空斑的形成，从而指示 RCR 的存在。

266 除指示细胞法以外，一些定量检测方法如 PERT 法、
267 qPCR 方法也逐步应用，即将共培养过程中样品和/或共培养
268 结束收集样品采用 PERT 法、qPCR 方法等进行检测。为相互
269 佐证检测结果的准确性和可靠性，鼓励申请人采用至少两种
270 不同原理的终点检测方法进行 RCR 检测。

4. 方法开发和验证

对于 RCV 细胞培养法的开发应关注检测使用的敏感细胞自身的生长能力、对待测样品中潜在的 RCV 以及阳性对照病毒的易感性和对病毒复制的支持能力。易感性可基于文献报道、细胞表面受体表达情况等方面进行分析，初步评估候选细胞的适用性，并采用适当的试验方法进行感染能力的确认，以确定最终的检测用敏感细胞。敏感细胞对病毒复制的支持能力，可通过阳性病毒在敏感细胞中的持续复制能力进行评估等。终点检测方法可采用自建方法或商品化试剂盒进行检测，建议对使用的检测试剂盒/检测方法进行筛选，对方法/试剂盒的灵敏度进行充分验证，并通过趋势分析评估检测方法的稳健性，优选灵敏度高、稳定性好的检测方法。同时鼓励探索不同终点检测方法检测数据与活病毒颗粒的对应关系，从病毒颗粒角度评价不同方法的灵敏度。

临床试验申报时，应完成与研究阶段相适应的产品专属方法学确认/验证，如专属性、检测限和代表性样本基质干扰研究等，以确保临床试验样品的安全性和实验数据的有效性。上市申报时，可按照《中国药典》2025 年版、ICHQ2（R2）等指南的要求开展验证，同时，对于基于慢病毒和其他逆转录病毒的 RCV 方法学验证还可参考《可复制型慢病毒检测共性问题和技术要求》的相关要求开展验证。

292 （三）方法变更

293 病毒载体 RCV 检测方法可能在产品全生命周期管理中
294 发生多种类型的变更，如检测机构的变更，检测方法的升级
295 和优化，检测方法中关键要素如阳性对照病毒、共培养细胞、
296 终点检测方法等变更。建议根据变更内容、变更程度和变更
297 风险评估，系统梳理并对比变更前后检测方法原理、共培养
298 细胞、阳性对照病毒等信息，以及变更前后的方法学验证内
299 容，尤其应关注方法检测限和/或定量限是否存在差异，可考
300 虑通过建立桥接实验、实验室间比对、共验证等方法开展研
301 究和评估。原则上，变更后方法对产品质量的控制能力应与
302 变更前方法相当或更优。

303 根据 RCV 检测方法常见变更类型，变更可能对产品带
304 来的风险和影响程度，对不同变更类型及技术要求进行举例。
305 对于示例中没有涵盖的内容，鼓励申请人/持有人就具体变更
306 情形与药品监管部门沟通。

307 1. 变更风险较高的情形

308 不同检测机构变更、同一检测机构内部发生变更时，若
309 伴随检测方法关键试验要素改变，均属于变更程度较大情形。
310 典型要素变更举例如下：共培养细胞变更（细胞类型或来源
311 发生改变）、阳性对照病毒变更（毒株类型或来源发生改变）、
312 终点检测原理及结果判定标准变更、检测方法中关键步骤变

313 更（样品处理和培养过程改变）等。

314 变更研究内容应包括（但不仅限于）以下研究：

315 （1）变更后方法应根据 ICH Q2（R2）、《中国药典》2025
316 年版关于分析方法验证相关指导原则的要求开展全面验证；

317 （2）建议开展全面的变更前后检测方法性能及验证结
318 果对比，例如对比变更前后检测方法原理、样品处理的科学
319 性和合理性、共培养细胞的特性、阳性对照病毒选择合理性、
320 终点检测方法类型及检测限和/或定量限、检测结果有效性判
321 定标准等差异；

322 （3）建议开展样品基质对检测方法的干扰性/抑制性评
323 估，以证明变更后方法在真实样品环境中能够有效检出可复
324 制病毒，且灵敏度不受基质成分的影响；

325 （4）建议采用代表性样品开展并行检测，以确保变更前
326 后检测方法结果可比；

327 （5）建议提供共培养细胞或阳性对照病毒的来源、鉴别、
328 生产工艺及质量研究、冻融及长期稳定性研究等研究数据，
329 并按照《中国药典》2025 年版相关要求开展共培养细胞和阳
330 性对照病毒的建库和检定；

331 （6）建议对比变更前后细胞生长特性研究、病毒复制能
332 力等差异；

333 （7）其他支持性研究资料。

334 2. 变更风险较低的情形

335 检测机构内关键要素不变且终点检测方法原理和判定
336 标准不变，仅改变非关键要素，如非关键检测试剂、检测设
337 备、细胞培养基等；相同检测方法且方法关键要素完全一致
338 但在不同检测机构间变更。

339 变更研究内容应包括（但不仅限于）以下研究：

340 （1）根据《中国药典》2025 年版关于《分析方法转移
341 指导原则》的相关要求开展比对试验、共同验证、再验证等
342 开展研究；

343 （2）建议开展样品基质对检测方法的干扰性/抑制性评
344 估，以证明变更后方法在真实样品环境中能够有效检出可复
345 制病毒，且灵敏度不受基质成分的影响；

346 （3）其他支持性研究资料。

六、参考文献

- [1] 国家药品监督管理局.《可复制型慢病毒检测共性问题与技术要求》[EB/OL]. 2024 年 10 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=81d3c1472054b17b57c9fbdae66881c6>.
- [2] 国家药品监督管理局.《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2022 年 5 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=c8d231a6cc6aee6e6ae2e49071696dc5>.
- [3] ICH. Q5A (R2) Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin [EB/OL]. Nov2023. <https://www.cde.org.cn/ichWeb/guideIch/toGuideIch/1/0>.
- [4]国家药品监督管理局.《免疫细胞产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》[EB/OL]. 2022 年 6 月. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=adac7701a40bf0ad8691c409324a004c>.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 2025 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

[6]FDA. Testing of retroviral vector-based human gene therapy products for replication competent retrovirus during product manufacture and patient follow-up[EB/OL]. Jan 2020. <https://www.fda.gov/media/113790/download>.

名词解释

条件复制型病毒：通常是指通过对病毒进行基因改造后，使其成为仅能在特定条件下复制的病毒。