

《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）》起草说明

一、起草背景和目的

近年来，国内外细胞和基因治疗产业进展迅速，新技术、新应用、新成果不断涌现，在恶性肿瘤、再生医学等多种疾病领域显示出巨大的应用潜力，世界各主要国家均将细胞和基因治疗作为生物医药领域重点支持和发展的方向。党中央、国务院制定了一系列加快细胞治疗药品和基因治疗药品发展的方针和政策，社会公众对新技术、新产品的临床需求也非常迫切。我国近年来细胞和基因治疗临床研究的数量不断攀高，上市产品申报和批准数量也陆续攀升，国内监管机构也在细胞治疗药品和基因治疗药品的药学、非临床和临床方面发布了一系列指导原则，极大程度促进了国内细胞治疗药品和基因治疗药品的快速发展。

目前大多数细胞治疗药品和基因治疗药品需要使用病毒载体，以 γ 逆转录病毒和慢病毒为代表的两类逆转录病毒载体是使用最为广泛的两类逆转录病毒载体，其可以直接作为产品将目的基因递送至人体，也可以在体外介导目

的基因在靶细胞（如 T 细胞、NK 细胞、干细胞等）的转移和表达以制备基因修饰细胞用于人体。这类病毒载体通常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（Replication competent virus, RCV）的风险，但是在生产过程中可能会通过同源或非同源重组形成 RCV。RCV 具有在体内不可控复制、随机插入体内基因组、引入免疫原性等风险，不仅影响产品安全性，而且给临床患者带来风险。目前无论是监管还是行业对 RCV 整体风险控制和技术要求尚处于研究和经验积累阶段，尚无相关的技术指导文件出台，在一定程度上成为限制细胞治疗药品和基因治疗药品持续健康发展的因素。

为规范和指导药物全生命周期中 RCV 的风险控制，我中心组织起草了《可复制型病毒风险控制研究与评价技术指导原则》，旨在明确技术标准，包括病毒基因设计、生产工艺过程控制、质量控制要求等方面的技术考虑，以期为工业界和监管机构提供指导。

二、起草过程

本指导原则起草工作于 2024 年 10 月启动，在参考国内外相关指导原则基础上，经起草小组充分调研和讨论并结合现阶段工业界面临的实际需求，明确了本技术指导原则的主要框架。

在借鉴国内外指导原则的基础上，结合审评实践，于

2025 年 12 月形成初稿，并定向征求意见。

2026 年 1 月结合意见反馈组织召开了专家座谈会，结合专家座谈会意见完善指南初稿。

2026 年 6 月经部门征求意见和部门技术委员会审核讨论，确定了本指导原则内容，形成对外公开征求意见稿。

三、起草思路

本指导原则聚焦于细胞治疗药品和基因治疗药品使用的病毒载体中 RCV 的整体风险控制要点和技术评价标准。通过分别阐述 γ 逆转录病毒和慢病毒载体上游基因设计的关键考虑，病毒载体生产工艺过程的控制策略，病毒载体以及相应细胞制剂的质量控制要求，以及分析方法开发、验证和变更考虑等，对该类产品的 RCV 整体控制策略设计和研究提供参考。

四、主要内容

本指导原则分为五个章节，分别为概述、适用范围、基因设计、生产工艺和过程控制和质量控制。

第一章 概述：主要阐述了本指导原则主要针对的病毒载体类型、RCV 形成原因和潜在安全性风险。声明该指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认知，还将随着科学研究的进展不断完善。

第二章 适用范围：明确了本指导原则主要基于 γ 逆转录病毒和慢病毒载体中 RCV 的特点进行阐述，其他复制缺

陷型腺病毒载体产品、腺相关病毒载体产品、溶瘤病毒产品等如适用也可参考本指导原则要求。

第三章 基因设计：分别基于 γ 逆转录病毒和慢病毒载体的特点，明确上游基因设计的关键考量点，在有效递送和表达目的基因的同时，降低载体产生 RCV 的相关基因设计的考虑。

第四章 生产工艺和过程控制：针对现阶段的不同病毒载体生产工艺类型，对其生产过程中的原材料控制、工艺过程控制、以及后续的细胞制剂的控制进行详细阐述，明确了取样点、样品类型、不同类型样品的检测方法等要求。

第五章 质量控制：明确了病毒载体阶段各类型样品的检测量，对病毒载体中 RCV 检测方法的关键要素，如共培养细胞的选择、阳性对照病毒的选择、终点检测方法的选择进行了详细阐述，明确了方法开发的关注点和方法学验证的要求，对于分析方法变更的不同情形以及技术要求进行了阐述。

五、其他需要说明事项

本指导原则基于当前的科学认知，对 RCV 全流程风险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平提高和技术进步，以及产品认知的积累逐步完善。病毒设计不同、产品类型不同，具体品种的 RCV 的控制策略可采用具体问题具体分析的原则，但应确保产品的安全性。