

《NK 细胞扩增试剂》

“浙江制造”标准编制说明（征求意见稿）

1 项目背景

NK 细胞是一种先天性免疫细胞，被誉为是人体抗癌的第一道防线。“NK 细胞扩增试剂”是一种在体外大规模制备 NK 细胞（包括 CAR-NK）的扩增试剂，适用于 PBMC、脐血、纯化后的 NK 扩增、ipsc 诱导来源的 NK，主要用于药企、科研院所、医院进行 NK 细胞制备等相关研究。

NK 细胞是目前已知的杀死发生肿瘤免疫编辑的肿瘤细胞的最主要的免疫细胞之一，也是临床研究中进行肿瘤细胞免疫治疗的重要手段之一，临床研究表明，异体和自体的 NK 细胞免疫治疗是安全的。2009 年卫生部就曾发布了《自体免疫细胞（T 细胞、NK 细胞）治疗技术管理规范（征求意见稿）》，把 NK 细胞免疫治疗技术作为第三类医疗新技术列入了临床治疗的应用范围，但在之后的近十年中，NK 细胞治疗技术并没有在医院得到广泛的应用，在前期的一些临床试验中，自体 NK 细胞疗法临床应用的疗效并不明显，其中根本原因是，无法得到足够数量和活性的 NK 免疫细胞影响了 NK 细胞的治疗效果，可以想象，在肿瘤负荷较大的患者，如果回输的 NK 细胞 90% 的以上处于沉默状态，而不是激活状态，那它对肿瘤细胞肯定不能有很好的杀伤作用，另外根据体外试验证明当 NK 细胞与肿瘤细胞在效靶比为 10:1 时，杀伤效率可达到 80% 以上，但是如果回输的 NK 细胞量远远小于体内的肿瘤细胞量，这个治疗效果就会减弱。因此，如何在体外实现 NK 细胞大规模扩增是目前 NK 细胞治疗的关键问题。

目前，国内外并没有该产品的行业标准或者国家标准，NK 细胞在体外的大规模制备主要有两种途径，一是以纯细胞因子为刺激物的制备方法，另外一种就是以滋养细胞为刺激物的制备方法。两者相比，细胞因子由于是直接使用工业化的产品，所以相对来说，安全性方面更容易得到市场的认可，但是由于技术壁垒低，所以制造商五花八门，产品也是良莠不齐，此外使用该方法制备 NK 细胞稳定性较差，如果不经过纯化，其纯度的平均值大概在 30-80% 之间。而滋养细胞制备 NK 细胞方法的稳定性好，制备出的终产品 NK 细胞基本都能达到 90% 以上的纯度，而且扩增倍数高，杀伤功能强，此外该方法的技术壁垒相对较高。本次申报产品可以在短期内实现 NK 细胞体外的大规模扩增，基于现在 NK 细胞扩增试剂的发展趋势，我们建议浙江制造基于“国际先进、国内一流”的理念，发布 NK 细胞

扩增试剂标准，为同行树立基准标杆，可大大提升产品的可靠性能，为用户提供更有保障的产品。

建议标准名称修改为“NK 细胞扩增试剂”，标准范围更具适用性。

2 项目来源

由杭州中赢生物医疗科技有限公司向浙江标准在线提出立项申请，经省市场监督管理局论证通过，项目名称：《NK 细胞扩增试剂》。

3 标准制定工作概况

3.1 标准制定相关单位及人员

3.1.1 本标准主要起草单位：杭州中赢生物医疗科技有限公司。

3.1.2 本标准参与起草单位：。

3.1.3 本标准起草人为：。

3.2 主要工作过程

3.2.1 前期准备工作

◆ 企业现场调研

对主要起草单位进行现场调研，主要围绕“浙江制造”标准立项产品的设计、原材料、生产制造、检测能力、技术指标、质量承诺等方面进行调研，并开展先进性探讨。

◆ 成立标准工作组

根据省质监局下达的“浙江制造”标准《NK 细胞扩增试剂》制订计划，杭州中赢生物医疗科技有限公司为了更好地开展编制工作，召开了标准起草准备会，成立了标准工作组，明确了 NK 细胞扩增试剂标准研制的重点方向。

其中，工作组成员单位为：杭州中赢生物医疗科技有限公司、杭州方信企业管理有限公司等。

◆ 研制计划

- 1) 2022 年 04-12 月前期调研阶段：完成实地调研和相关标准的收集整理；
- 2) 2023 年 01-02 月：起草阶段：编写标准（草案），及标准编制说明；
- 3) 2023 年 02 月中旬：召开标准启动会暨研讨会。

4) 2023 年 03 月中旬：启动会后形成标准（征求意见稿），并向利益相关方等发送电子版标准征求意见稿，征求意见，并根据征求意见，汇总成征求意见汇总表。

5) 2023 年 04 月底：标准研制工作组探讨专家意见，并修改、完善征求意见稿、标准编制说明等材料，编制标准送审稿及其它送审材料并推荐评审专家，提交送审材料并等待评审会召开。

6) 2023 年 05 月初：评审阶段，召开标准评审会。专家对标准送审稿及其它送审材料进行评审，给出评定建议。

7) 2023 年 05 月中旬：根据评审会专家评定建议，根据专家意见对标准（送审稿）进行修改完善，形成标准（报批稿），同步完善其它报批材料，并提交等待标准发布。

3.2.2 标准草案研制

本标准（草案）已于 2022 年 10 月 24 日研制完成；确定了本标准的先进性；充分考虑了“浙江制造”标准制订框架要求、编制理念和定位要求等，全面体现了标准的先进性。具体说明如下：

本标准的型式试验项目规定的全技术指标是在中赢企业标准 Q/ZYSW J001-2018 的基础上，参考韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学、加拿大顶尖大学麦克马斯特大学技术研究数据，以及国内高端客户要求江苏银丰生物工程有限公司技术水平，从产品的本文件规定了 NK 细胞扩增试剂的标准要求，包括术语和定义、基本要求、技术要求、试验方法、检验规则、标志、标签、使用说明书、包装、运输和贮存和使用说明书及质量承诺。等方面对该产品进行标准的编制，在培养的 NK 细胞纯度、培养的 NK 细胞倍数（12 天 2L 体系）、培养的 NK 细胞杀伤活性等这些核心技术要求上均高于国内高端（客户江苏银丰生物工程有限公司），以及 Pohang University of Science and Technology、Sungkyunkwan University(韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学)和 McMaster University（加拿大顶尖大学麦克马斯特大学）的相关技术要求（见附表 1），并从产品的安全性角度出发，相较于该些标准新增了体外成瘤性、体内成瘤性、致瘤性的相关要求，体现了本产品的先进性，也符合“浙江制造”标准“对标国际”的研制理念和“国内一流，国际先进”的定位要求。

◆ 产品基本要求的研讨情况

为响应“浙江制造”标准作为产品综合性标准的理念，从产品全生命周期角度出发，“NK 细胞扩增试剂”浙江制造团体标准研制工作组围绕 NK 细胞扩增试剂的设计研发、原材料、工艺及装备、检验检测等方面，进行先进性提炼，涵盖了产品的整个生命周期。

(1) 在设计上，标准研制工作组从“自主创新、**精心设计**”的角度出发，对 NK 细胞扩增试剂的设计工具和设计能力（应具备 NK 细胞扩增试剂产品工艺设计能力。应依托细胞转染技术，构建细胞库）方面进行提炼，体现了其产品设计的先进性。

(2) 在原材料方面，标准研制工作组从“**精良选材**”的角度出发，以**产品突出的安全性能为结果导向**，对细胞株终端溯源至 ATCC 的细胞株和胎牛血清应具备生物安全性说明方面提出了要求，从源头保障了产品的可靠性。

(3) 在生产制造方面，标准研制工作组从产品应具备纯化水制备系统、完善的超低温保存体系，通过程序降温，液氮储存设备，保证产品质量的稳定性，以及具备空气净化系统，保证 C+A 生产车间的洁净级别等方面，以凸显“浙江制造”标准“**精工制造**”的定位要求。

(4) 在检测能力方面，标准研制工作组从具备准确度、精密度、线性范围、稳定性等相关性能的检测能力，配备 CO₂ 培养箱、恒温水浴锅、离心机、细胞计数仪、流式细胞仪、恒温培养箱等检测设备，全方位来保障产品的可靠性。

◆ 质量承诺

为体现“浙江制造”标准的“精诚服务”这一理念，浙江制造标准研制工作组从对产品的质保承诺和响应时间出发，对产品质量的保证能力提出了要求。

● 标准研讨会研讨情况

本标准于 2023 年 2 月 24 日在杭州召开了《IL-21 NK 细胞扩增试剂》浙江制造标准启动会暨研讨会，工作组成员和有关专家在会上对标准进行研讨以下主要修改建议：

- 1、在范围中明确滋养细胞；
- 2、核对“规范性引用文件”章节；

- 3、术语和定义修改为“SN/T 2242 界定的...”；
- 4、4.2 原材料、4.3 工艺和装备明确化；
- 5、致瘤性指标描述清楚；
- 6、试验方法章节同一把培养基修改成试剂盒；
- 7、同步修改编制说明。

3.2.3 征求意见

3.2.4 专家评审

3.2.5 标准报批

4 标准编制原则、主要内容及确定依据

4.1 编制原则

标准研制工作组遵循浙江制造标准“合规性、经济性、先进性、适用性、可操作性”的“五性并举”编制原则，尽可能与国际通行标准接轨。此外，本标准严格按照《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》（GB/T 1.1—2020）的规范和要求撰写。

4.1.1 合规性

本标准符合相关法律法规、产业政策以及强制性标准的要求，本标准核心指标之外的基本指标均符合相关国、行标的要求。

4.1.2 必要性

本标准所有指标均以消费者角度出发。

本标准对基于滋养细胞的NK细胞制备产品的终产品的细胞数量、细胞纯度、培养时间、杀伤能力进行了提升。提升了产品的安全性、有效性、操作简便性，切实满足了临床研究的实际使用需求，是本标准提出并制定的出发点。

4.1.3 先进性

本标准是在中赢企业标准 Q/ZYSW J001-2018 的基础上，参考韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学、加拿大顶尖大学麦克马斯特大学技术研究数据，以及国内高端客户要求江苏银丰生物工程有限公司技术水平。先进性的主要表现：

- 1、扩增倍数高，12 天内达到 3000 倍以上；

- 2、效应细胞纯度高，第 9 天左右可以达到 90%以上；
- 3、杀伤功能强：在效靶比为 20:1 的情况下，4 小时对靶细胞的杀伤度达到 80%以上；
- 4、操作简便；
- 5、与第三代技术相比，精简了分子组合，去除了杂信号的干扰；
- 6、与第三代技术相比，滋养细胞培养代数更早，避免了传代培养产生的变异，功能更强。。

4.1.4 经济性

产品更加耐用，质量更加可靠，适用性更广，在不增加成本的基础上实现生产更高质量的产品。

4.1.5 可操作性

标准的技术要求均明确了对应的标准检测方法，且可由第三方实验室检测；质量承诺要求均可追溯。

4.2 主要内容及确定依据

标准主要内容包括术语和定义、基本要求、技术要求、试验方法、检验规则、标志、标签、使用说明书、包装、运输及贮存和质量承诺。等方面对标准进行编制。其中基本要求涵盖了产品设计、原材料、工艺及装备及检测四方面；技术要求包括外观、装量、无菌检查、内毒素检查、支原体检查、NK 细胞扩增试剂扩增后 NK 细胞质量（培养的效应细胞纯度（第 12-14 天）、培养的 NK 细胞扩增倍数（第 12-14 天）、培养的 NK 细胞杀伤能力（第 12-14 天））、精密度（批内精密度、批间精密度）成瘤性（体外成瘤性、体内成瘤性、致瘤性）、效期稳定性九大项指标要求，其基本要求、技术要求、试验方法、检验规则、标志、包装、运输、贮存、质量承诺的确定依据如下：

➤ 基本要求

基本要求基于浙江制造团体标准的研制要求及标准研制工作组根据杭州中赢生物科技有限公司对于 NK 细胞扩增试剂生产全生命周期的先进性调研结果制定。

➤ 技术要求

技术要求基于浙江制造标准“国内一流，国际先进”的研制定位，标准研制工作组参考了韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学、加拿大顶尖大学麦克马

斯特大学技术研究数据,以及国内高端客户要求江苏银丰生物工程有限公司技术水平,结合了本公司对于 NK 细胞扩增试剂产品的实际生产水平,充分论证后确定技术项目和指标值。

➤ 试验方法

本标准提出的**外观检测**在自然光下,以白色为背景,正视观察测定;**装量检测**采用适用的量具进行测试;**无菌**按照 2020 版《中国药典》四部通则 1101 无菌检查法检查;**内毒素检测**按照 2020 版《中国药典》四部通则 1143 细菌内毒素检查法检查;**支原体检查**按照 2020 版《中国药典》四部通则 3301 支原体检查法检查;**细胞纯度**按照使用流式细胞仪检测细胞纯度;**NK 细胞扩增倍数**按照产品说明书进行细胞培养,培养到 12~14 天后,将混匀的细胞悬液使用血球计数板计数,计数结果与初始的 NK 细胞数量进行对比;**细胞杀伤能力**使用 RTCA(Real Time Cellular Analysis)检测台观察 NK 细胞对 A549 细胞生长的影响;**批内精密度**取同一批号培养基各 10 套,测定同一份外周血标本,计算 10 套样品的测定结果的变异系数 CV(%),检测项目为使用培养基后的 NK 细胞质量分裂指数;**批间精密度**取 3 个批号培养基,每个批号 3 套,分别测定同一份外周血标本,计算 3 批培养基的分裂指数测定总均值和总标准差,得到出变异系数 CV (%),检测项目为使用培养基后的 NK 细胞质量;**体外成瘤性**采用软琼脂克隆形成法考察滋养细胞在体外的潜在的形成肿瘤的能力。以一定密度的本试剂进行加样,每个密度设 6 个复孔,培养 19 天后,使用显微镜观察计数每孔形成的细胞克隆数,计算克隆形成率(%)。同时采用人胚胎肺成纤维细胞(MRC—5)作为同期阴性对照,人喉癌表皮样细胞(Hep—2)作为同期阳性对照;**体内成瘤性**采用 BALB/c 裸鼠单次皮下注射给予本试剂,连续观察 16 周,考察细胞在体内的形成肿瘤的能力。试验均为雌性 BALB/c 裸鼠。其中滋养细胞经单次皮下注射给予。溶媒对照组经相同给药途径给予相同容量的 0.9 %氯化钠注射液,阳性对照组经相同给药途径给予 Hep—2 细胞。主要观察指标包括:死亡和濒死情况,临床观察,体重和体格检查。观察 16 周后所有存活动物进行大体解剖,取材主要组织脏器(接种部位、胸骨骨髓、脑、心脏、肾脏、肝脏、肺脏、肠系膜淋巴结、颌下淋巴结、脾脏)进行组织病理学检查,判定接种细胞是否形成肿瘤或有转移瘤;**致瘤性试验**采用新生(出生 3 日龄内)的 SD 大鼠皮下注射给予本试剂的细胞裂解物,连续观察 16 周,考察细胞裂解物在体内的形成肿瘤的能力。滋养细胞组经单次皮下注射

给予滋养细胞的细胞裂解物。阴性对照组经相同给药途径给予与相同容量的 0.9%氯化钠注射液，阳性对照组经相同给药途径给予与相同剂量的 Hep—2 细胞裂解物。主要观察指标包括：死亡和濒死情况，临床观察，体重和体格检查。观察 16 周后所有存活动物进行大体解剖，取材主要组织脏器（接种部位、胸骨骨髓、脑、心脏、肾脏、肝脏、肺脏、肠系膜淋巴结、颌下淋巴结、脾脏）进行组织病理学检查，判定接种细胞是否形成肿瘤或有转移瘤；**稳定性试验**参照 2020 版《中华人民共和国药典》三部，按市售包装，在-130℃或液氮条件下贮存，检测外观、装量、无菌、细菌内毒素、支原体、培养后 NK 细胞的质量指标变化情况。其结果应符合规定。

➤ 检验规则

NK 细胞扩增试剂检验分为出厂检验和型式检验。

➤ 标志、标签、使用说明书、包装、运输、贮存

1) 标志、标签、使用说明书

文件应符合 GB/T 191-2008 标志的规定，按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（2014 年局令第 6 号）要求编写。

2) 包装

试剂内包含两支冻存管，装量为 $[(4\text{ ml}\pm0.2)+(1\text{ ml}\pm0.1)]$ /套，内包装瓶上贴标签，外包装盒内放说明书。

试剂应有完好的外包装盒，盒内应附有产品使用说明书。

3) 运输

产品应使用干冰运输，轻搬轻放，严禁撞击，重压。

4) 贮存

产品应贮存于液氮中，有效期 6 个月。

➤ 质量承诺

主要以标准起草工作组调研结果为基础，按照“浙江制造”标准制订框架要求，增加了质量承诺的内容。

主要参考标准和技术规范：

GB/T 191—2008 包装储运图示标志

2020 年版《药典》三部、四部

《医疗器械说明书和标签管理规定》（2014 年局令第 6 号）

《体外诊断试剂说明书编写指导原则》

根据以上国家标准、行业标准、国际标准指导标准研制，同时：

- ◆ 考虑了：企业的检测能力和实验的可重复性。
- ◆ 结合了：浙江制造的定位理念及研制要求。

5 标准先进性体现

5.1 型式试验内规定的所有指标对比分析情况。

以杭州中赢生物医疗科技有限公司为主要起草单位研制的《NK 细胞扩增试剂》标准的型式试验项目规定的全技术指标是在中赢企业标准 Q/ZYSW J001-2018 的基础上，参考韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学、加拿大顶尖大学麦克马斯特大学技术研究数据，以及国内高端客户要求江苏银丰生物工程有限公司技术水平，从产品的本文件规定了 NK 细胞扩增试剂的标准要求，包括术语和定义、基本要求、技术要求、试验方法、检验规则、标志、标签、使用说明书、包装、运输和贮存和使用说明书及质量承诺。等方面对该产品进行标准的编制，在培养的 NK 细胞纯度、培养的 NK 细胞倍数（12 天 2L 体系）、培养的 NK 细胞杀伤活性等这些核心技术要求上均高于国内高端（客户江苏银丰生物工程有限公司），以及 Pohang University of Science and Technology、Sungkyunkwan University(韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学)和 McMaster University（加拿大顶尖大学麦克马斯特大学）的相关技术要求（见附表 1），并从产品的安全性角度出发，相较于该些标准新增了体外成瘤性、体内成瘤性、致瘤性的相关要求，体现了本产品的先进性，也符合“浙江制造”标准“对标国际”的研制理念和“国内一流，国际先进”的定位要求。

◆ 附表 1 分析可见，该标准：

- 提升“培养的 NK 细胞数量（12 天 2L 体系）”指标要求：本标准对比韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学、加拿大顶尖大学麦克马斯特大学技术研究数据，以及国内高端客户要求江苏银丰生物工程有限公司技术水平，结合实际临床需求，提升“过培养的 NK 细胞数量（12 天 2L 体系）”要求，大大保障了产品的有效性。

提升理由说明：该项目数据是利用 NK 细胞进行免疫治疗时，NK 细胞发挥效

应的重要指标。在一定范围内 NK 细胞数量越多，对肿瘤细胞的杀伤效果越明显。扩增出的 NK 细胞数量多还可以提供更多次数的治疗，为临床应用提供便利。既往方法使用细胞因子扩增 NK 细胞的数量比较低，两周时间 NK 细胞扩增倍数从几倍到上千倍。本方法可达到一万倍。

- **提升“培养的 NK 细胞纯度”的要求：**本标准对比韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学、加拿大顶尖大学麦克马斯特大学技术研究数据，以及国内高端客户要求江苏银丰生物工程有限公司技术水平，结合实际临床需求，**提升“培养的 NK 细胞纯度”要求**，大大保障了产品的有效性。

提升理由说明：该项目数据是利用 NK 细胞进行免疫治疗时，NK 细胞发挥效应，减少副作用的重要指标。本技术使用滋养细胞与外周血单个核细胞直接混合后经过一段时间培养即可得到高纯度的 NK 细胞，同时其它免疫细胞很少增殖，简化了扩增过程，减少扩增成本。纯度高意味着细胞总数量相同的情况下，NK 细胞数量更多，以及一些抑制免疫作用的细胞更少。高纯度的 NK 细胞还便于在临床上用于异体免疫细胞治疗。既往方法使用细胞因子扩增外周血单个核细胞，得到的 NK 细胞的纯度一般高的平均可达到 40%-60%，稳定性也有待提高。本方法可平均达到 90%以上。

- **提升“培养的 NK 细胞杀伤活性”的要求：**本标准对比韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学、加拿大顶尖大学麦克马斯特大学技术研究数据，以及国内高端客户要求江苏银丰生物工程有限公司技术水平，结合实际临床需求，**提升“培养的 NK 细胞杀伤活性”要求**，大大保障了产品的有效性。

提升理由说明：该项目数据反应了扩增的 NK 细胞的质量。NK 细胞在大量扩增过程中可能会伴随活性降低，杀伤力下降。NK 细胞在免疫治疗中主要用于肿瘤免疫治疗。NK 细胞对肿瘤细胞的杀伤能力与 NK 细胞的临床有效性直接相关。既往方法使用细胞因子扩增的 NK 细胞会出现细胞寿命缩短，活性下降的情况。本方法得到的 NK 细胞活性无下降。

- **新增“体外成瘤性、体内成瘤性、致瘤性”的要求：**本标准对比行业标准 YY 0286.1-2019《专用输液器 第 1 部分：一次性使用微孔过滤器》，以及 ISO 8536-4《医用输液器具 第 4 部分：一次性使用输液器 重力输液式》相关技术指标，结合实际临床需求，**新增“体外成瘤性、体内成瘤性、致瘤性”要求**，大大保障了产品的安全性。

提升理由说明：1、体外成瘤性：该项目数据反应了扩增 NK 细胞的安全性。

本品是 K562 工程细胞，在辐照后与 PBMC 共培养，可使 NK 细胞在体外得到大规模的扩增激活。本试验是采用软琼脂克隆形成法考察滋养细胞在体外的潜在成瘤性；2、体内成瘤性：该项目数据反应了扩增 NK 细胞的安全性。本品是 K562 工程细胞，在辐照后与 PBMC 共培养，可使 NK 细胞在体外得到大规模的扩增激活。本试验是采用 BALB/c 裸鼠皮下注射给予滋养细胞，连续观察 16 周，考察滋养细胞在体内的潜在成瘤性；3、致瘤性：该项目数据反应了扩增 NK 细胞的安全性。本品是 K562 工程细胞，在辐照后与 PBMC 共培养，可使 NK 细胞在体外得到大规模的扩增激活。本试验是采用新生的 SD 大鼠皮下注射给予滋养细胞，连续观察 16 周，考察细胞裂解物在体内的形成肿瘤的能力。

5.2 基本要求(型式试验规定技术指标外的产品设计、原材料、关键技术、工艺、设备等方面)、质量承诺等体现“浙江制造”标准“四精”特征的相关先进性的对比情况。

◆ **设计**

- 应具备 NK 细胞扩增试剂产品工艺设计能力。
- 应依托细胞转染技术，构建细胞库。

说明：采用先进细胞转染技术，提高产品研发的质量与速度。从而极大地缩短产品的研制周期，提高生产率和降低生产成本。

◆ **原材料**

- 应采用细胞株终端溯源至 ATCC 的细胞株。
- 胎牛血清应具备生物安全性说明。

说明：通过对产品主要原材料提出高要求从源头保障产品的安全性能。

◆ **工艺及装备**

- 应具备纯化水制备系统。
- 应具备完善的超低温保存体系，通过程序降温，液氮储存设备，保证产品质量的稳定性。
- 具备空气净化系统，保证 C+A 生产车间的洁净级别。

说明：劳动强度低，降低工人风险，避免可能发生的人身伤害；由自动化设备操作控制，生产效率高，保证产品质量稳定，安全环保洁净。

◆ **检验检测**

- 应具备准确度、精密度、线性范围、稳定性等相关性能的检测能力。

- 应配备 CO2 培养箱、恒温水浴锅、离心机、细胞计数仪、流式细胞仪、恒温培养箱等检测设备。

说明：配备各种类型检测设备，对产品从进货，到过程，再到出厂的全生命周期进行检验，大大保障了产品的可靠性能。

◆ 质量承诺

- 在规定的包装、贮存条件下，自生产之日起，原包装产品有效期不低于 6 个月。
- 产品均能够保证每个最小包装的可追溯性。客户接收产品后，如对产品质量有异议，在 3 个工作日内予以答复和解决。设置专业的技术支持人员，负责解答客户相关问题，必要时，可派驻专业技术人员协助客户解决问题。

5.3 标准中能体现“智能制造”、“绿色制造”先进性的内容说明。（若无相关先进性也应说明）。

智能制造：实验室总面积 1800 平方米，拥有参照国际 ISBER 标准和美国 AABB 标准设计建造的软、硬件配套及样品处理能力较先进、国内规模较大的临床级细胞储存库之一，细胞生产线严格根据国家新版 GMP 标准设计，拥有 24 小时 360°全方位监控记录与不间断的液氮供应系统。

绿色制造：本公司致力于节能减排，倡导环保生产、绿色环保制造，履行社会责任。产品主要在十万级洁净车间进行生产，无噪音、无粉尘产生，公司产品采用绿色环保原料，保证产品质量的同时更环保、无污染。公司通过技改和自动、半自动化设备的投入使用，提高了员工的生产环境，使操作更加方便，生产效率更高。公司在绿色制造和智能制造的工作得到了外部专家的认可，入选了首批杭州区域细胞制备中心，符合公司绿色制造发展方向。

6 与现行相关法律、法规、规章及相关标准的协调性

6.1 目前国内主要执行的标准有：

无

6.2 本标准与相关法律、法规、规章、强制性标准相冲突情况。

本标准与相关法律、法规、规章、强制性标准无冲突。

6.3 本标准引用了以下文件：

GB/T 191—2008 包装储运图示标志

SN/T 2242 自然杀伤细胞活性试验

2020 年版《中华人民共和国药典》三部、四部
引用文件现行有效。

7 社会效益

本标准实施后，对基于滋养细胞的 NK 细胞制备产品的终产品的细胞数量、细胞纯度、培养时间、杀伤能力进行了提升。提升了产品的安全性、有效性、操作简便性，切实满足了临床研究的实际使用需求，是本标准提出并制定的出发点。

标准化的过程是一个动态过程，制定本标准后，可从执行中发现问题，解决问题，不断修改更新，对建立整个行业的 NK 细胞制备系列产品标准化体系将起到示范和引领作用。

8 重大分歧意见的处理经过和依据

无。

9 废止现行相关标准的建议

无。

10 提出标准强制实施或推荐实施的建议和理由

本标准浙江省品牌建设联合会团体标准。

11 贯彻标准的要求和措施建议

已批准发布的“浙江制造”标准，文本由浙江省品牌建设联合会在官方网站 (<http://www.zhejiangmade.org.cn/>) 上全文公布，供社会免费查阅。

杭州中赢生物科技有限公司将在企业标准信息公共服务平台 (<http://www.cpbz.gov.cn/>) 上自我声明采用本标准，其他采用本标准的单位也应在信息平台上进行自我声明。

12 其他应予说明的事项

无。

《NK 细胞扩增试剂》标准研制工作组

2023 年 4 月 17 日

附表 1 先进性技术指标对比表

序号	质量特性	关键项目	国内高端客户要求(江苏银丰生物工程有限公司)	国内优秀企业标准(中赢 Q/ZYSW J001-2018)	Pohang University of Science and Technology、Sungkyunkwan University (韩国顶尖大学浦项科技大学和成均馆大学)	McMaster University (加拿大顶尖大学麦克马斯特大学)	拟提高/增加至	备注
1	有效性	培养的 NK 细胞纯度	$\geq 85\%$	$\geq 85\%$	$\geq 85\%$	/	$\geq 86\%$	提升
2		培养的 NK 细胞倍数 (12 天 2L 体系)	12 天增殖细胞倍数 ≥ 1000 倍	12 天增殖细胞倍数 ≥ 1000 倍	28 天增殖细胞倍数 ≥ 1000 倍	21 天增殖细胞倍数 ≥ 1000 倍	12 天增殖细胞倍数 ≥ 1500 倍	提升
3		培养的 NK 细胞杀伤活性	与 A549 细胞共培养 6 小时, 杀伤率不低于 80%	与 A549 细胞共培养 6 小时, 杀伤率不低于 80%	与 K562 细胞共培养 4 小时, 杀伤率不低于 50%	与 MDA-MB-231 或 MDA-MB-453 细胞共培养 4-5 小时, 杀伤率不低于 80%	与 A549 细胞共培养 4 小时, 杀伤率不低于 80%	提升

4	安全性	体外成瘤性	/	/	/	/	无体外成瘤性	新增
5		体内成瘤性	/	/	/	/	无体内成瘤性	新增
6		致瘤性	/	/	/	/	无致瘤性	新增