



中华人民共和国国家标准化指导性技术文件

GB/Z XXXXX—XXXX

生物技术 生物过程 用于治疗用细胞制 造设备系统的一般要求和考虑

Biotechnology — Bioprocessing — General requirements and considerations for
equipment systems used in the manufacturing of cells for therapeutic use

(ISO/TS 23565: 2021, IDT)

(征求意见稿)

(本草案完成时间：)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由××××提出。

本文件由××××归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

生物技术 生物过程 用于治疗用细胞制造设备系统的一般要求和考虑

1 范围

本文件规定了治疗用细胞制造设备的最低要求和一般考虑，包括硬件、软件和耗材。这包括用于治疗用细胞的设备，从细胞分离/分选、扩增、洗涤和体积缩减开始，从细胞终末处理直至用于治疗用细胞储存的冷冻保存。

本文件从目标方（即供应商或用户）和相关任务阶段（即设计、使用或维护）等方面为供应商和用户提供了设备和设备系统的设计、使用和维护指导。

本文件适用于任何单独或组合使用的用于治疗用细胞制造的单元操作系统，以满足用户要求。本文件适用于用于监测设备状态的设备。

本文件不适用于：

- 在护理点使用的治疗用细胞处理设备；
- 用于分析目的的设备；
- 生物安全柜，常规细胞培养设备（如CO₂培养箱等），以及控制多个设备系统或多个单元操作的软件。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

国际标准化组织（ISO）和国际电工委员会（IEC）在以下地址维护用于标准化的术语数据库：

- ISO在线浏览平台：<https://www.iso.org/obp>
- IEC电子百科：<https://www.electropedia.org/>

3.1

批次 batch

被视为单一单元且具有唯一参考标识的物料量。

注1：批次主要是一个处理术语。

[来源：ISO 15270:2008, 3.3]

3.2

治疗用细胞 cells for therapeutic use

含有以细胞作为活性物质的产品。

示例：细胞治疗医药产品（同种异体、自体、体细胞、基因改造）、组织工程产品。

注1：在本文件中，“细胞”是指人体细胞和自体及异体组织。

[来源：ISO 21973:2020, 3.1, 有修改—示例已被替换。注2及注3已被删除。]

3.3

耗材 consumable

对生物制剂或用于生产**治疗用细胞**（3.2）的其他耗材进行转移、培养或用作容器的管子、过滤器、培养容器、袋子或瓶子。

3.4

纠正措施 corrective action

消除不符合项原因并防止其再次发生的措施。

注1：不符合项的原因可能不止一个。

注2：采取纠正措施是为了防止再发生，而采取**预防措施**（3.15）是为了防止发生。

[来源：ISO 9000:2015, 3.12.2, 有修改—注3已被删除。]

3.5

关键质量属性 critical quality attribute**CQA**

在适当的限度、范围或分布范围内，确保细胞治疗产品所需质量和一致性的物理、化学、生物或微生物的性质或特性。

注1：CQA通常与产品的临床疗效和安全性有关。

3.6

设备 equipment

执行特定现场操作的装置或机器。

[来源：ISO 11783-1:2017, 3.20, 有修改—注1已被删除。]

3.7

设备系统 equipment system

一套共同作用以生产**治疗用细胞**（3.2）的设备（3.6）。

3.8

杂质 impurity

不属于最终配方的产品成分。

3.9

安装确认 installation qualification**IQ**

通过客观证据确定**工艺设备**（3.6）和辅助系统安装的所有关键方面符合经批准的设备规范的过程。

[来源：ISO 11139:2018, 3.220.2, 有修改—“经批准的设备规范”已取代“经批准的规范”。]

3.10

管线清理 line clearance

移除（管线清洗）与先前生产运行相关的一切。

[来源：ISO 15378:2017, 3.5.4, 有修改—注1已被删除。]

3.11

批 lot

在相同条件下、于基本同一时间段生产的尽可能由单一类型、类别、尺寸及成分的生产单元构成的生产单位。

[来源：ISO 24408:2005, 3.1]

3.12

监测 monitoring

持续或重复检查、监督、严格观察、测量或确定系统状态，以确定与预期性能水平或基线的差异，从而控制系统。

3.13

运行确认 operational qualification

OQ

获取和形成文件证明安装的设备（3.6）在按照其操作程序使用时在预定的范围内运行的证据的过程。

3.14

性能确认 performance qualification

PQ

通过客观证据确定该工艺在预期条件下持续生产出符合所有要求产品规范的过程。

[来源：ISO 11139:2018, 3.220.4，有修改—“所有要求产品规范”已取代“所有预定要求”]

3.15

预防措施 preventive action

消除潜在不符合项或其他潜在不良状态原因的措施。

注1：潜在不符合项的原因可能不止一个。

注2：采取预防措施是为了防止发生，而采取纠正措施（3.4）是为了防止再发生。

[来源：ISO 9000:2015 3.12.1]

3.16

质量源于设计 quality by design

QbD

从预先定义的目标开始，强调产品和过程理解以及过程控制，在商品的设计、开发和制造中采用统计、分析和风险管理方法的系统发展方法。

3.17

基于风险的方法 risk-based approach

允许根据先前的数据分析确定活动优先级的方法。

3.18

贮存期 shelf life

产品能够在推荐条件下储存并且能够保持可接受产品质量的具体时间。

3.19

软件 software

信息处理系统的全部或部分程序、步骤、规则和相关文档。

[来源：ISO/IEC 2382:2015, 2121278，有修改—注1至3已被删除。]

3.20

稳定性 stability

材料在指定储存条件下，保持其特定属性值在规定范围内达规定时间的能力。

[来源：ISO指南30:15, 2.1.15，有修改—“材料”取代了“参考材料”，“特定属性值”取代了“规定属性值”。注1已被删除。]

3.21

无菌 sterility

无活微生物的状态。

注1：在实践中，不存在微生物这样的绝对陈述不能被证明。

[来源：ISO 11139:2018, 3.274]

3.22

供应商 supplier

为用户（3.25）制造细胞处理设备（3.6）的实体。

3.23

毒性 toxicity

物质对生物体产生不利影响的能力。

[来源：ISO 472:2013, 2.767]

3.24

单元操作 unit operation

制造过程中明确定义的环节。

[来源：ISO 11139:2018, 3.309]

3.25

用户 user

赞助商 sponsor

治疗剂制造商 therapeutic manufacturer

使用细胞处理设备（3.6）制造治疗用细胞（3.2）的实体。

3.26

验证 validation

通过提供客观证据确认特定预期用途或应用的要求已得到满足。

[来源：ISO 9000:2015, 3.8.13, 有修改一注1至3已被删除。]

4 一般考虑

4.1 一般事项

本文件规定了用于治疗用细胞制造的设备和设备系统的最低要求和一般考虑。现有针对细胞处理设备的监管指导文件。生物制品制造过程中使用的生物加工设备相关文件也已发布（示例参见参考书目）。

注：在本文件中，包含与设备供应商或用户或两者有关要求的句子的主语是设备本身。包含仅与设备供应商有关要求的句子的主语是供应商。包含只与设备用户有关要求的句子的主语是用户。

在治疗用细胞的制造中，各类设备系统用于：

- a) 细胞收获或细胞收集；
- b) 细胞提取或细胞纯化（如：离心机、生物安全柜）；
- c) 细胞培养、或细胞扩增或细胞分化（如生物反应器）；
- d) 细胞洗涤和体积缩减（如自动洗涤装置）；
- e) 终产品配置或罐装或终产品制备；
- f) 细胞储存（如程控冷冻机）。

用于制造治疗用细胞的设备系统通常包括三个不同的组成部分，它们需要采用不同的质量保证和风险管理方法：硬件、软件和耗材。综合评估需涵盖整个设备系统，即各独立组件的总和，并统筹考量上下游工艺对全流程的影响。

硬件和软件宜合格，相关工艺宜进行验证。如果适用，硬件对细胞产品质量以及洁净室环境的影响宜进行评估。

软件宜进行验证，宜建立相应系统来确保可访问性控制、可追溯性、数据完整性和存储。

耗材对确保安全很重要。由于细胞产品在生产结束时不能灭菌，因此在无菌条件下生产。宜采用使用一次性耗材（如管路和收集袋）的设备，此类设备能够允许以基于风险的方法在低级别洁净室空间内进行处理。

若存在开放式操作步骤，则需配备合适的操作环境。用户宜根据操作环境（如洁净等级）及维持患者安全的必要要求，确定设备的密闭等级。

4.2 将设备和测试纳入治疗用细胞的制造流程

细胞处理工作流程通常需要使用不同的处理方法和设备类型来进行一系列单元操作。

宜实施过程中检测和放行检测，以确保每台仪器或机器按预期运行。

注：对于过程中检测或/和控制(关键)过程参数，在适用情况下，业界普遍认为相关标准以质量源于设计（QbD）理念为基础建立。质量源于设计（QbD）关注的是，质量是通过对产品及其开发和制造过程的理解，以及关于制造产品所涉及的风险以及如何最好地减轻这些风险的知识而构建到产品中的。

治疗用细胞的制造流程中设备的成功整合包括无菌性和完整性的维持，这是通过使用合适的环境控制、连接器或封闭系统，或上述的组合来保持工艺均一性，并隔绝潜在的外部污染物来实现。

整合不同设备模块组成完整工艺流程的责任完全由用户承担。但供应商宜在开发产品时支持上述工艺流程的构建。

4.3 单元操作设备系统

只要可行，最佳实践宜包括在每个单元操作步骤中使用封闭系统。

当单元操作或系统不完全封闭时，处理步骤或系统宜在设计合理的设施、生物安全柜或其他合适的系统中操作，以减少产品污染或/和掺假的可能性。

4.4 连接到上游或下游处理设备，或同时连接到两者

当设备需要连接到上游或下游处理设备时，**应**使用合适的无菌连接器，并以无菌的方式操作，以最小化污染物引入的风险。连接器的选择取决于制造环境和操作类型(封闭系统对生物安全柜)，以及转移物的性质、速率和体积。**宜**使用能够无菌焊接和无菌密封的无菌连接器或管道，或两者同时使用。或者，宜使用带有适当附件和管道的合格无菌转移袋在单元操作之间转移物料。

连接器宜由供应商设计，确保其兼容并适用于指定任务。在用于制造之前，设计者和用户应验证连接器是否兼容并适用于指定任务，因为设备和连接器未必来自同一供应商。

未经供应商确认的耗材接头设计，应由用户进行确认。

4.5 监控和监视软件

细胞处理设备的供应商宜引入监控仪器关键参数和软件应用的途径。如果嵌入的软件不具备监视功能，则用户宜连接外部软件和硬件(例如药物监视系统)来监控设备故障或技术问题。

细胞处理设备的用户宜评估单个工艺流程中连接不同设备的监控需求。宜制定以纠正和预防措施为基础的缓解战略，以允许在设备发生故障时抑制治疗用细胞的风险。

4.6 杂质和毒性对最终治疗用细胞的影响

任何与过程相关的杂质，如直接接触细胞的设备部件可浸出物，都可能被转入到最终的治疗用细胞中。供应商和用户宜尽可能了解和获取每台处理设备产生杂质的信息。

如果下游单元操作中包括原料药中间体或药品的洗涤，能够降低上游工艺杂质相关的某些风险。

对耗材、提取物和浸出物的评估参考6.3.4。

4.7 无菌性和无热原性

由于去除热源的下游处理步骤有限，终端无菌过滤缺乏，以及与治疗用细胞相关微生物检测窗口的减少，因而治疗用细胞处理设备的无菌性和无热原性的鉴定和维护尤为重要。供应商作出无菌声明的所有材料都应获得无菌和内毒素认证。可重复使用装置宜具备原位灭菌和原位清洁的特性。

设备的设计和使用宜最大程度减少工艺过程中的连接操作（如管道焊接）的数量，以减少污染的风险。宜评估采样频率和技术是否存在损害无菌性和无热原性的风险（例如，在进入之前用酒精对取样口进行消毒有助于减少生物负载）。为了尽量减少安全壳破裂的风险，宜在使用前或使用后对封闭系统的完整性进行评估，例如压力保持的证明。宜在使用后对灭菌级过滤器进行完整性评估。

非内毒素热原，包括材料介导热原，如适用^[43]也宜纳入考虑。

5 设备整体性能特点及评价

5.1 一般事项

宜表征设备性能，并由供应商提供性能数据，以证明设备符合预期用途的一致性。设备性能可以作为用户选择和确认设备的参考依据。

5.2 性能特征描述

性能特征定义了设备的操作特性，以便最好地阐明可用设备如何运行，以及哪些设备可以完成工作。宜使用可靠的统计方法来接受或拒绝对生物过程的给定验证。

性能特征特定于设备的类型及其预期执行的作用。通常，细胞处理设备的性能特征包括产量、处理效率、仪器响应时间、灵敏度和机械性能等。在确定性能特性时，宜考虑操作条件的控制水平，如温度、空气流速、介质或缓冲液的pH值。

对正常运行的设备的评估应基于最终产品的质量，并由用户进行评估。通常，正常运行设备的终点指标是在批次放行前通过治疗用细胞的生物学和功能性读数（最终产品的质量）进行测量的。这些读数包括测定产品的免疫化学、生化或分子属性或多重属性的检测方法。更具体地说，属性可能包括以下内容：

- a) 细胞回收率，指通过设备处理后的“细胞总收率”，为处理后的细胞数与处理前的细胞数之比，由实验测定。它给出了由于设备运行、处理或操作人员错误而造成的细胞损失量。

注1：细胞恢复不能推断存活（功能）细胞。

- b) 细胞活力，是对活细胞的衡量。活细胞表现出生命的属性（即代谢活动、复制能力或恢复这些功能的能力）。细胞活力检测通常在处理完成后即刻通过活细胞计数进行。

注2：可采用基于自动细胞计数设备或传统细胞计数方法如手动染料测定法或三磷酸腺苷（ATP）测定法的细胞活力测定方法。这些方法的设备表征和使用这些方法的过程性能表征是独立的活动。

- c) 细胞表型，这是设备处理后定义细胞产品的关键性能指标之一。与细胞活力和细胞回收率不同，特定细胞群的表型不能在每个过程步骤中进行表征，而需要在一段时间的扩张或/和分化之后进行。

注3：形态、生物标志物表达和生物活性的测量是关键指标。源自生物活性的效力检测比细胞质量检测更为复杂，它反映细胞对外界刺激（例如分化能力），预计与细胞在患者体内的治疗效果有关。

注4：根据用户的过程，用户能够定义过程中的特性和控制，以及最终产品（即治疗用细胞）的表征和控制。

5.3 性能参数及其与细胞质量属性的关联

细胞处理设备的性能宜通过设备处理前后细胞在既定指标上的特性来评估。供应商能够对一系列不同的细胞类型（代表该设备预期应用的细胞类型）进行特性分析。用户宜结合自身的工艺流程及所选细胞类型对设备的性能进行验证。

处理性能评估宜包括细胞活力、特定靶细胞产量、回收细胞浓度和设备中的处理时间。

对回收细胞的评估宜考虑分析细胞活力和治疗用细胞的关键质量属性，包括细胞形态、细胞聚集程度、相关细胞表面标记（如表型标记）和细胞激活标记。对回收细胞的评估还宜考虑急性损伤（如细胞凋亡）或延迟性细胞损伤（如贴壁效率和增殖能力）的测试。

6 设备系统组成

6.1 硬件

6.1.1 一般事项

细胞处理硬件宜符合其预期用途。供应商宜确保其符合规格要求。用户宜确保治疗用细胞的完整性、质量和功能不会因硬件操作而受损。

注1：细胞处理硬件是指执行特定现场操作所需的设备的物理部件或组件。

当实验室或制造现场只使用一台设备时，用户宜明确备份硬件。

每个硬件，包括被指定为备份硬件的硬件，在首次使用前都宜进行确认和验证，包括但不限于安装确认（IQ）、运行确认（OQ）和性能确认（PQ）。

注2：每种硬件的确认和验证也是工艺验证的一部分。

用户宜建立对所有硬件的监督管理并形成文件，包括确保其符合安装确认（IQ）/运行确认（OQ），维护和校准计划和程序。

6.1.2 物理完整性

用于制造治疗用细胞的处理设备或仪器的物理完整性主要是指对潜在生物危害性材料的控制要求。设备制造后运输到用户期间，物理完整性应作为初始安装确认（IQ）的一部分进行验证。

注：国际安全运输协会（ISTA）程序2A可用作此类验证的基础^[44]。

6.1.3 物理强度

设备的物理强度宜根据其预期用途进行评估。供应商宜提供设备部件的破损和泄漏数据。

6.1.4 包装

设备的包装宜由供应商验证，且宜适合设备和所有部件，以在储存、运输和处理过程中保持设备的物理完整性。

供应商宜进行适当的评估，确保设备的物理完整性，包括使用合适的包装材料。

6.1.5 细胞回收

宜采用基于风险的方法来评估是否需要在设备故障时制定细胞回收的策略。如果需要在设备故障时回收细胞，则宜验证该过程。如果验证过程失败，宜评估失败的原因。供应商可推荐确保最大限度地回收细胞并最小化污染风险的程序。应用这些建议的责任在于用户。

6.1.6 性能确认的验证

设备在既定参数及运行范围内的操作宜进行验证并形成文件。验证宜在预期的使用条件和最坏情况场景下进行，包括组件测试和整个系统测试。

如果设备提供操作范围，并且能由用户更改，则宜清晰识别能更改的相关参数，更改范围宜形成文件并由用户确认。

对特别关键的操作或应用的访问宜受到保护，且仅允许受培训人员进行。操作过程中产生的电子记录宜包括过程运行标识以及负责该操作的人员标识。宜提供有效的备份系统，以防止电子数据和记录丢失。

6.1.7 设备与细胞样品相互作用的物理评估

设备操作不宜在物理化学特性或细胞的生物活性方面对细胞造成意外损伤。供应商宜实施安全措施（如设置警报），以防止出现可能损伤细胞的情况，如温度过高和物理外力作用。如果这种情况发生在治疗用细胞的制造过程中，用户需要评估对细胞的潜在损伤以及对患者给药的潜在风险，并将评估结果和相应措施形成文件。

6.1.8 细胞损伤

细胞处理设备的操作不宜对细胞造成意外的物理损伤。供应商宜证明控制措施到位，以防止在设备内的整个细胞处理操作过程中出现过高温或物理外力。若设备无法自动调节温度，设备的温度参数将依赖于对环境的适当控制。供应商宜将向用户推荐的环境的适当温度控制形成文件，作为设备预期用途的一部分。

供应商能提供技术和生物性能数据，以证明设备在最低和最高操作条件下的重复操作不会由于整个流道中产生的过多热量、压力、离心力或流体剪切应力而导致相关细胞成分发生功能改变或受损。用户应在最坏的情况下验证单个过程，以确定设备在单个工作流程中的操作极限。

控制措施宜到位，以确保设备运行过程中的流道部件没有突兀过渡、尖锐边缘、意外夹紧或急弯，这些情况可能损伤细胞成分。这些控制措施宜通过评估治疗用细胞来进行验证，涵盖设备预期处理的一系列细胞类型。

在可行的情况下，设备验证宜包括根据预先设定的规格对细胞活力和功能的评估。

6.1.9 对洁净室环境的影响

治疗用细胞制造设备通常放置在受控的洁净室环境中。用户应确认设备对“运行中”验证颗粒水平的影响。任何额外的计算机化设备(如笔记本电脑)，如果可能，应符合其所在房间的相关洁净室要求。作为清洁验证的一部分，还宜对设备制定和实施适当的清洁或消毒程序。

注：参见ISO 14644系列^[10]和ISO 14698^[11]系列。

同样，细胞处理设备的供应商宜对设备进行表征，以确定预期的颗粒负荷。宜对观察到的颗粒进行表征，以确定颗粒(大小和性质)以及颗粒进入设备或细胞处理过程的可能进入途径。设备还宜设计成易于清洁，并由耐洗涤剂的部件构成。

6.1.10 监测

治疗用细胞制造过程可能涉及用于自体使用的患者来源材料。这些材料通常不容易复制，且医疗需求可能要求紧急制造，这使得样品损失的影响极大。监测设备宜便于实时识别设备故障，以便用户能够启动已准备好的替代患者护理程序计划。对于诸如培养箱和生物反应器等需长时间保存细胞材料的设备，实时设备监测尤其重要。对于关键参数，宜确定最优值以及最小和最大可接受限度。宜确定监测频率相关参数，并制定确保进行监测的计划(例如，对于培养箱，每六个月校准一次恒定二氧化碳(CO₂)监测系统，无恒定系统时每天检查二氧化碳水平，或根据制造商的规格进行)。

6.2 用于制造治疗用细胞的设备软件

软件是许多治疗用细胞制造设备系统不可或缺的一部分。在设备系统中有两种类型的软件，即控制构成设备系统的多个设备的软件（不在本文件的范围之内）和嵌入单个设备的软件（设备软件）。与硬件协同工作的设备软件应进行使用验证。目标是产生文件证据，它高度确保了系统上线时所有部件始终会正确运行。设备软件的验证通常与相应设备的安装确认（IQ）、运行确认（OQ）和性能确认（PQ）同时进行。

注：良好自动化生产规范（GAMP®¹⁾）有关于计算机系统验证的指南，这些指南建议用户和供应商共同工作，以便明确验证过程中的职责。对于用户而言，GAMP®提供了书面保证，确保系统在“上线”之前符合预期的用途。供应商能够使用GAMP®来测试供应系统中可避免的缺陷，以确保出厂产品质量良好。GAMP®框架阐述了系统如何进行验证和记录。公司不需要遵循GAMP®框架的同一套程序和流程来达到令检查人员满意的验证和确认水平。相反，GAMP®检查的是自动化系统的系统开发生命周期（SDLC）——这是一个概念模型，列出了GAMP®所需的可交付文档——以识别验证、合规性和文档记录方面的问题。

参考文献[46]中描述了用于验证操作设备软件的基于风险的方法的更多详细信息。

6.3 耗材

6.3.1 一般事项

在制造过程中，细胞接触到的任何耗材都有可能产生杂质，这些杂质可能会带入到最终的治疗用细胞中。

耗材供应商应仔细评估和记录与细胞或试剂接触的材料产生杂质或与蛋白质、生长因子、抗体等发生交联的可能性。

对于一次性耗材的使用，宜探索一种方法，在管道、管子、容器或器皿引起泄漏、溢出或排放到处理环境之前，检测其潜在的完整性或结构问题。此外，宜根据对设备和一次性用品进行的风险评估，研究二次遏制方法。

6.3.2 生物相容性

所有与细胞直接或间接接触的消耗品材料的生物相容性都宜予以考虑。与细胞直接接触的材料包括但不限于样品收集和收获袋、生物反应器、细胞转移管和直接接触传感器。与细胞间接接触的材料包括但不限于储存和输送容器以及转移管。宜使用已批准用于直接医疗用途的材料和有生物相容性记录的材料。未经测试的材料宜采用基于风险的方法，通过适当的生物相容性检测进行评估。宜尽量避免使用含有已知过敏原的材料，如乳胶。

ISO10993-1^[4]给出了材料生物相容性测定的进一步指导。

6.3.3 化学灭菌剂的毒性

应对耗材的原位清洗和原位蒸汽灭菌过程进行验证，以确保有效灭菌和去除清洗剂。使用一次性系统可以避免使用化学消毒剂。对于使用供应商预灭菌设备与内部清洗和灭菌的情况，宜考虑用于耗材的化学消毒剂的潜在毒性。应验证灭菌后的清洗过程，这有助于确保在引入任何与细胞接触的材料之前，化学消毒剂已被充分去除。

对于液体化学消毒剂，宜考虑选择那些容易通过冲洗去除的消毒剂。

1) 出于公共利益或者公共安全的原因而提供该商标。这些信息皆为便利文档使用者而提供，并非ISO的宣传。

在选择化学消毒剂时宜基于其特性，包括毒性、效力、活性动力学、材料相容性、易用性和使用成本以及处置过程。宜避免使用人用药品技术要求国际协调理事会（ICH）Q3C规定的1类和2类溶剂。宜从灭菌剂供应商处获取杀菌剂的最终产品配方或活性成分或两者的毒性概况。

ISO14160^[9]中给出了关于化学消毒剂和灭菌程序的进一步指导。

6.3.4 提取物和浸出物的毒性

可提取物是在极端工艺条件下，能从制造设备耗材中提取的化合物。可浸出物是可提取物的一部分，在正常操作条件下进入制造工艺流程，并可能在最终产品中被检测到。宜评估制造过程中有毒化合物浸出的可能性，特别是对含有塑料材料的一次性处理单元。宜在广泛的代表性操作条件下评估浸出性，包括时间、温度、pH值和具有最大操作提取倾向的代表性介质或缓冲液。潜在的可浸出化合物示例包括增塑剂以及由粘合剂材料产生的环状酯。此外，辐射灭菌可能导致聚合物材料的降解并形成低分子质量的化合物，这是可提取物的潜在来源。因此，宜谨慎进行辐射灭菌过程，以避免其对浸出性的影响。

潜在可浸出物类别包括：

- a) 挥发性、半挥发性和非挥发性有机化合物；
- b) 无机元素和离子。

在治疗用细胞的制造中，工艺过程中的浸出物（制造过程中释放的化合物）特别值得关注。尽管工艺过程中的浸出物对患者的直接风险可以最小化，但这些化学物质可能直接影响治疗用细胞的活力、完整性和效应功能。

注：参考文献[47]报道了一项使用中国仓鼠卵巢（CHO）细胞作为细胞培养基的一次性袋子的研究。

应对对患者的影响和对治疗用细胞功能的影响两方面，评估浸出物和工艺过程中浸出物的毒性。已知的可浸出化合物的患者安全阈值水平能够获取^{[48][49]}，但可能需要额外研究来评估细胞毒性水平。

ISO10993-1^[4]中给出了有关耗材以及提取物和浸出物评估的进一步指导。

6.3.5 颗粒物

宜注意尽量减少颗粒物进入用于生产治疗用细胞的设备系统。细胞处理耗材不宜引入过量的非细胞颗粒物到产品中，因为通过终端过滤去除外来颗粒物仅限于那些明显大于细胞的颗粒物，且通过过滤去除亚可见颗粒物通常是不可能的。

治疗用细胞中颗粒物的合适上限因产品而异，并且可能取决于治疗用细胞的性质和给药途径、污染颗粒物的大小和材质，以及颗粒物对安全性或细胞功效的潜在影响。

在封闭系统中制造治疗用细胞的工作流程极大地限制了设备外部颗粒物对产品质量的影响。在这种情况下，耗材宜具有适当的控制和屏障（如空气过滤器），以将颗粒物限制在设备预期用途可接受的水平。然后，用户能够根据供应商提供的信息进行风险评估，并制定缓解战略。

由于最终药品中颗粒物的检测会因细胞的存在而受到干扰，供应商宜在其制造过程中实施适当的控制，以降低颗粒物污染或产生的风险。由于尚未制定针对一次性使用的技术或设备的特定标准或方法，供应商能采用经过适当修改的药典方法来检测颗粒物。药典标准中描述了亚可见和可见颗粒物限度的检测。

注1：亚可见颗粒物污染的检测在协调一致的文件中有描述，包括ICH指南以及国际、区域和国家药典^{[25][37][38][39][40]}。

注2：注射剂中可见颗粒的检测见参考文献[41]。

宜评估在模拟使用场景下的颗粒物产生情况。在操作参数极限条件下或设备长时间运行期间，也宜评估颗粒物产生情况。

6.3.6 一次性使用组件的稳定性

与制造过程中使用的细胞材料直接接触的一次性组件的供应商宜根据经过验证的测试方案,包括无菌维持测试和关键功能特性评估,提供有效期和货架寿命的预估。

注:美国材料试验学会(ASTM)F1980-07(2007)提供了与一次性使用系统测试相关的加速老化指南。

一次性使用材料在按照供应商指示使用的整个使用过程中,包括运输、安装、运行和拆卸,都宜保持其完整性。供应商提供适用于设备的温度、压力和化学相容性方面的使用限制。

7 变更的文件记录与通知

7.1 文件记录

7.1.1 一般事项

宜有充分的文件记录来描述设备、其预期用途和使用说明,以及校准和维护记录。

供应商宜提供清晰、简明的说明,阐述特定设备的技术特点和设备的预期使用方式。

设备的预期用途宜与其预期用于治疗用细胞的性能特征相兼容。如适用,已知与设备不兼容的特定用途也宜进行记录。

供应商应提供设备或设备设计规格、及其操作范围(如流速、压力、离心机转速、温度)。如果设备能由用户编程,则供应商宜提供可编程范围的列表。

宜有充分的文件,以便在生产现场进行设备的安装确认(IQ),运行确认(OQ)和性能确认(PQ)。能考虑药品主文件(DMF)或类似文件来支持监管备案。

7.1.2 现货设备或仪器的文件记录

现货设备或仪器的文件记录宜包括:

- a) 功能规格;
- b) 工艺描述;
- c) 验收测试规范[工厂验收测试(FAT)、现场验收测试(SAT)];
- d) 验收测试结果(FAT、SAT);
- e) 用户手册和技术手册,宜酌情包括:
 - 1) 操作方法;
 - 2) 清洁方法;
 - 3) 维护方法;
- f) 机械安装的装配图和材料清单;
- g) 商业产品的规格表;
- h) 电气原理图;
- i) 软件程序;
- j) 设备/仪器和记录系统的计划预防性维护程序说明;
- k) 确认和校准,包括计算机化系统验证的记录体系和规程。

7.1.3 为设备或仪器定制的供应商文件包

为设备或仪器定制的供应商文件包宜包括:

- a) 功能规格;
- b) 工艺描述;
- c) 验收测试规范[工厂验收测试(FAT)、现场验收测试(SAT)];
- d) 验收测试结果(FAT、SAT);

- e) 用户手册和技术手册，宜酌情包括：
 - 1) 操作方法；
 - 2) 清洁方法；
 - 3) 维护方法；
- f) 机械安装的装配图和材料清单；
- g) 商业产品的规格表；
- h) 电气原理图；
- i) 软件程序。

8 设备的使用和维护

8.1 设备使用

用户宜基于风险确定设备再鉴定或再验证的常规流程，该风险评估需考虑设备对工艺和产品质量的关键程度。用户应定期对设备进行监测，并宜为所有关键设备配备充足的备用电源。此外，在为关键参数设定了性能指标的上下限后，用户宜监测性能趋势，以便在故障发生之前采取预防措施。在进行实时设备监测时，用户宜观察并记录其趋势，以便及时降低细胞材料面临的风险。

如涉及无菌加工，用户宜定期验证设备和工艺在无菌工艺模拟或培养基灌装过程中保持无菌状态的能力。

如果在同一生产区域处理多个批或批次，用户宜仔细记录并保持细胞样品的可追溯性。作为限制批次间污染的程序的一部分，宜在批或批次生产之间执行设备清场程序。

一般来说，建议使用一次性处理单元或一次性系统。宜在一次性处理设备上采用二次防护措施，以妥善处理任何溢出情况。

如果用户对设备操作进行更改，这些更改宜在供应商规定的设备功能范围内，并由用户进行验证（见 6.1.6）。供应商应将设备的任何更改通知用户，包括设备升级、设备制造中使用的原材料变更或部件供应商变更。用户应根据供应商提供的信息评估与设备变更相关的潜在风险。对于任何可能影响设施、设备和工艺验证状态的任何变更，都宜执行变更控制。

8.2 设备维护

用户宜在生产场所定期维护和校准关键的细胞处理设备。用户宜留存维护记录，并张贴设备校准通知。

供应商能设置预警系统，提示定期维护的必要。用户宜对所有设备进行监督，包括符合安装确认（IQ）或运行确认（OQ），维护和校准计划和程序。

用户宜安排合格人员定期对关键部件进行检查、评估和测试，以防止泄漏。检查、评估和测试宜针对容器、相关管道、阀门及附属装置，以及其他与产品直接接触且可能导致设计完整性失效的设备和部件进行。相关活动能包含以下一项或多项：

- a) 对容器、管道、阀门、附属装置、基础和支撑结构进行外部目视检查；
- b) 对某些容器进行无损检测（检查），以评估其完整性；
- c) 根据需要进行额外评估，以评估设备是否适合继续使用。

检查方案的类型及其范围将取决于现场具体条件、良好工程规范的应用情况、以及对适用行业标准或供应商要求（或两者）的遵守情况。检查、评估和测试方案宜规定程序、计划或频率、涵盖的设备类型、执行活动的人员以及记录保存规范。

参 考 文 献

- [1] ISO 472:2013, *Plastics—Vocabulary*
- [2] ISO 9000, *Quality management systems—Fundamentals and vocabulary*
- [3] ISO 9001, *Quality management systems—Requirements*
- [4] ISO 10993-1, *Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process*
- [5] ISO 11139:2018, *Sterilization of health care products—Vocabulary of terms used in sterilization and related equipment and process standards*
- [6] ISO 11783-1:2017, *Tractors and machinery for agriculture and forestry—Serial control and communications data network—Part 1: General standard for mobile data communication*
- [7] ISO 13022, *Medical products containing viable human cells—Application of risk management and requirements for processing practices*
- [8] ISO 13485, *Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes*
- [9] ISO 14160, *Sterilization of health care products - Liquid chemical sterilizing agents for single-use medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Requirements for characterization development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*
- [10] ISO 14644 (all parts)²⁾, *Cleanrooms and associated controlled environments*
- [11] ISO 14698 (all parts)³⁾, *Cleanrooms and associated controlled environments — Biocontamination control*
- [12] ISO 15270:2008, *Plastics—Guidelines for the recovery and recycling of plastics waste*
- [13] ISO 15378:2017, *Primary packaging materials for medicinal products—Particular requirements for the application of ISO 9001:2015, with reference to good manufacturing practice (GMP)*
- [14] ISO 17966, *Assistive products for personal hygiene that support users—Requirements and test methods*
- [15] ISO/TS 19930, *Guidance on aspects of a risk-based approach to assuring sterility of terminally sterilized, single-use health care product that is unable to withstand processing to achieve maximally a sterility assurance level of 10⁻⁶*
- [16] ISO 21973:2020, *Biotechnology—General requirements for transportation of cells for therapeutic use*
- [17] ISO 24408:2005, *Ships and marine technology-Position-indicating lights for life —saving appliances-Testing, inspection and marking of production units*
- [18] ISO Guide 30:2015, *Reference materials—Selected terms and definitions*
- [19] ISO/IEC 2382:2015, *Information technology—Vocabulary*

2) 截至2021年1月, ISO 14644系列由14个文件组成。

3) 截至2021年1月, ISO 14698系列由2个文件组成。

- [20] ISO/IEC 13066-1:2011, *Information technology—Interoperability with assistive technology (AT) —Part 1: Requirements and recommendations for interoperability*
- [21] ASTM F1980-07 (2007), *Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices*
- [22] BSI PAS 84:2012, *Cell therapy and regenerative medicine. Glossary*
- [23] BSI PAS 157:2015, *Evaluation of materials of biological origin used in the production of cell-based medicinal products. Guide*
- [24] ICH Q3C, *Impurities: Guideline for Residual Solvents*
- [25] ICH 04B, *Annex 3, Evaluation and Recommendation of Pharmacopoeial Texts for Use in the ICH Regions on Test for Particulate Contamination: Sub-visible Particles General Chapter*
- [26] ICH 07, *Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients*
- [27] ICH 08 (R2), *Pharmaceutical Development*
- [28] ICH Q9, *Quality Risk Management*
- [29] ICH Q10, *Pharmaceutical Quality System*
- [30] 21 CFR 211.80, *General Requirements*
- [31] 21 CFR 610.15, *General Biological Products Standards*
- [32] 21 CFR 1271.210, *Supplies and Reagents*
- [33] FDA Guidance for Industry: *Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy*. March 1998
- [34] FDA Guidance for Industry: *Class II Special Controls Guidance Document: Cord Blood Processing System and Storage Container* February 2007, updated March 2011
- [35] FDA Guidance Document: *General principles of software validation; Final guidance for industry and FDA staff*, January 2002
- [36] EMA/410/01/rev 3 *Note for guidance on minimizing the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products*
- [37] The International Pharmacopoeia Ninth Edition 2019, 5.7 Tests for particulate contamination World Health Organization
- [38] European Pharmacopoeia 6.0, 2.9.19, *Particulate contamination: Sub-visible particles*
- [39] The U.S. Pharmacopeia, <788> *Particulate matter in injections*
- [40] Japanese Pharmacopeia 17th Edition, 6.07 *Insoluble Particulate Matter Test for Injections*
- [41] The U.S. Pharmacopeia, <790> *Visible particulates in injections*
- [42] Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). *Supplier Qualification and Management Guideline*. December 2009 [viewed 6 January 2021]. Available from: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Guideline%20Supplier%20Qualification_Dec09FINAL%20.pdf
- [43] SANDLE, T. Assessing non-endotoxin microbial pyrogens in relation in pharmaceutical processing. *Journal of GXP Compliance*. 2015, 19(1)
- [44] (ISTA) Procedure 2A: *Packaged-Products weighing 150 lb (68 kg) or Less*. International Safe Transit Association. 2011
- [45] ASME BPE-2012, *Bioprocessing Equipment*
- [46] ISPE GAMP® 5 Guide: *A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems*. International Society for Pharmaceutical Engineering, 2008
