

国家标准《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》编制说明
(征求意见稿)

《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准起草组

2024 年 8 月

目录

（一）工作简况	3
（二）国家标准编制原则、主要内容	4
（三）经济与社会效益	6
（四）与国际、国外同类标准技术内容的对比.....	7
（五）与有关的现行法律、行政法规及相关标准的关系.....	7
（六）重大分歧意见的处理经过和依据	8
（七）涉及专利的有关说明	8
（八）实施国家标准的要求，以及组织措施、技术措施、过渡期和实施日期建议等措施建议.....	8
（九）其他应予说明的事项	9

国家标准《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》编制说明

（一）工作简况

1、任务来源

本标准根据国标委公布的2024年第一批国家标准计划项目（国标委综合（2024）16号），本项目计划编号为20240060-T-469，名称为生物快速检测方法选择与确认。

本标准由全国生化检测标准化技术委员会（SAC/TC 387）提出并归口。

本标准由中国测试技术研究院生物研究所、成都中科奥格生物科技有限公司、成都奇璞生物科技有限公司、北京理化分析测试中心等联合起草。

2、目的和意义

在基于细胞治疗的过程中，患者的安全至关重要。然而，在及时评估微生物污染方面，对新型细胞治疗提出了许多挑战。由于许多细胞疗法产品的保质期较短，它们在配制后数小时内需要施用于患者。除了对终产品进行微生物检测之外，细胞库和产品中间体微生物的测试也很常见。微生物检测包括对细菌、真菌、支原体和病毒外源因子的检测。基于培养的测试方法（例如药典方法）已被工业界广泛采用。然而，基于培养的检测方法可能需要几天到几周的时间才能获得结果。为了确保在产品给药前患者的安全，需要更快速的微生物检测方法。因此，本文件期望并支持灵敏、准确适用广泛微生物快检的方法开发和使用。

截至2022年3月9日，药品审评中心(CDE)共受理了135个细胞治疗产品的各类申请，在132个临床申请中（包括近期受理、尚在审评中的品种），共有88个获批临床。细胞治疗市场的春天已然到来。我国药监局也在2023年10月31日，正式发布了《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》，用于规范细胞治疗产品的生产质量。而病原微生物检测技术本身已经相当成熟，并已形成相关标准。细胞治疗产品病原微生物快速检测方法相关的标准正当时。

3、协作单位

中国测试技术研究院生物研究所、成都中科奥格生物科技有限公司、成都奇璞生物科技有限公司、北京理化分析测试中心。

4、标准编制过程和主要工作过程

(1) 2023年1月至2023年8月，标准起草单位组织相关技术人员对《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准项目进行了预研，课题组成员广泛收集了国内外标准、文献，了解了国内外相关技术动态，并且明确了工作思路和进程安排。

(2) 2023年9月标准起草组向全国生化检测标准化技术委员会提交了项目建议书以及国家标准草案，并于2023年9月16日会议全体委员通过评估。

(3) 2024年4月收到全国生化检测标准化技术委员会(2024)5号文件《关于下达2024年第一批推荐性国家标准计划的通知》以及该标委会转发的国标委综合(2024)16号《国家标准委关于下达2024年第一批国家标准制修订计划的通知》立项文件，计划编号：20240060-T-469。

(4) 2024年5月，起草小组对全国生化检测标准化技术委员会汇报了《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准的起草工作，与会专家就《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准(草案)进行了讨论，提出了宝贵的意见和建议。标准起草小组根据专家意见进行了修改和完善。

(5) 2024年6月至2025年3月，进行《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准的起草研制工作。完成了《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准的编制说明，并对全国生化检测标准化技术委员会汇报了《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准(草案)进一步完善和修改情况，向全国生化检测标准化技术委员会提交了《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》标准(征求意见稿)和编制说明。

5、国家标准主要起草人及其所做的工作

(二) 国家标准编制原则、主要内容

1、标准编制原则

本标准依据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》和GB/T 1.2-2020《标准化工作导则 第2部分：以ISO/IEC标准化文件为基础的标准化文件起草规则》的要求进行编制。

本标准等同采用了在ISO 24190-2023《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险

考虑的微生物快速检测方法选择与确认》。本标准遵循以下原则：一是基于风险的方法，全面评估微生物污染风险，确保检测方法的有效性；二是注重实用性，提供切实可行的方法选择和验证指导，满足行业实际应用；三是保证科学性，各项技术指标和要求均有科学依据，确保标准的可靠性；四是追求先进性，纳入最新的检测技术和理念，推动行业技术进步。

对标准的结构编排、编写格式和内容表达方法等按 GB/T 1.1-2020 等系列标准的规定进行编写，使标准规范化。

2、确定国家标准主要内容

本标准全文分为 12 章和 9 个附录。标准的主要内容如表 1 所示：

表1 本标准的主要内容

章条	名称	内容简要
1	范围	明确适用于细胞治疗产品和细胞中间体中的微生物污染检测，排除病毒测试，依据细胞治疗产品制造过程中的微生物检测需求确定。
2	规范性引用文件	本文件没有规范性引用文件，表明标准内容的独立性和自包含性。
3	术语和定义	参照ISO和IEC维护的术语数据库，结合微生物检测领域的专业知识，对准确度、分析灵敏度、分析特异性等38个术语进行定义，为标准的理解和应用提供统一的基础。
4	一般性考量	考虑到细胞治疗产品的特性，如依赖活细胞活性、小样品量、短保质期等，提出选择快速方法时应综合考虑样品保质期、体积、待测样品数量等多方面因素，确保检测方法的适用性。
5	微生物污染风险管理	采用基于风险的方法，从生产过程和微生物检测两个层面进行风险管理。在生产过程中，考虑细胞起始材料、原材料、生产环境等潜在污染来源，制定相应的风险缓解措施；在微生物检测中，以确定用户需求规格（URS）为基础进行风险评估，降低验证风险。

6	选择合适的检测方法	明确用户需求和测定预期用途是选择检测方法的关键，需考虑方法的科学原理、检测能力、特异性、灵敏度、稳健性等多方面性能，同时对测定选择、套件或系统选择以及不同测试类型的注意事项进行详细阐述，并规定了用户要求规范的各项指标，如速度、样品体积、特异性等。
7	验证	规定了定量测量和定性测量的验证内容，包括分析灵敏度、特异性、检测限等指标。选择与细胞治疗产品和制造方法相关的微生物进行验证，确保方法在实际应用中的有效性。对方法验证的质量设计、再验证方法、系统验证、参照物使用以及验收标准等方面进行详细规定，保证验证过程的科学性和可靠性。
8	微生物快速检测的使用和应用	对样品的数量和类型、测试环境、灵敏度、分析特异性、可比测试数据等方面提出要求，规范微生物快速检测在细胞治疗产品制造中的实际应用。同时，制定对阳性无菌结果的调查流程，明确人员培训、文档记录和检测报告的要求，确保检测过程的规范性和可追溯性。
9	对阳性无菌结果的调查	规定了阳性无菌结果调查要求。
10	培训	规定了相关人员应受过专业培训，并取得资格证书
11	文档	应具有文档管理程序，建议了文档管理内容
12	附录	附录A - I提供了丰富的资料性内容，如微生物污染识别框架、风险分析、验证方法、微生物清单、快速检测方法介绍、环境控制等，为标准的实施提供了详细的参考和指导。

（三）经济与社会效益

经济效益：本标准的实施有助于细胞治疗产品生产企业更科学地选择和验证微生物检测方法，减少因检测方法不当导致的产品质量问题和经济损失。同时，统一的标准有利于

规范市场竞争，促进检测技术和产品的优化升级，推动细胞治疗产业的健康发展，从而带来显著的经济效益。

社会效益：保障细胞治疗产品的质量和安全性，降低微生物污染对患者的健康风险，提高医疗服务的可靠性。促进细胞治疗技术的广泛应用和发展，为更多患者带来有效的治疗手段，具有重要的社会效益。

（四）与国际、国外同类标准技术内容的对比

本标准等同采用了在ISO 24190-2023《生物技术 分析方法 生物制造过程中基于风险考虑的微生物快速检测方法选择与确认》，本标准与 ISO 24190-2023 相比，没有技术差异。

（五）与有关的现行法律、行政法规及相关标准的关系

1、地方性法规

国内现有相关法规《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例》、《药品生产质量管理规范》、《医疗器械生产质量管理规范》

2、相关标准

20221308-T-464 基于细胞的医疗保健产品生产 加工过程中微生物风险控制，等同 ISO 18362-2016，该标准主要关注的是产品加工过程的污染因素，而本文件提供了一个灵活的基于风险的框架，用于检测细胞治疗产品和细胞中间体中的微生物污染。二者存在着互补关系，前者讲应该关注哪些污染因素，后者讲的是怎么检测和如何快速的检测。

YY/T 0606组织工程医疗产品系列，该系列标准主要关注的是组织工程医疗产品的行业规范，与本文件主要关注细胞医疗产品，侧重点不同。

YY/T 1562-2017 组织工程医疗器械产品生物材料支架细胞活性试验指南，与本文件关注点不同，主要关注细胞活性试验。

DB13/T 5332-2021 细胞免疫治疗临床操作技术规范，主要关注临床的操作技术规范，与本文件有相关，但关注点不同。

DB4403/T 121-2020 人源细胞产品运输技术与管理规范，主要关注人源细胞产品的运输运输技术与管理，同样与本文件相关，但是关注点不同。

本标准与现行的生物安全、药品生产质量管理等相关法律、行政法规相符合，确保微生物检测过程符合法律法规对生物安全 and 产品质量的要求。在相关标准方面，与微生物检测领域的其他标准相互补充，共同构成微生物检测标准体系。例如，在微生物检测技术方

面，与现有的微生物培养、鉴定等标准协同使用，为细胞治疗产品制造中的微生物检测提供全面的技术支持；在产品质量控制方面，与细胞治疗产品相关的质量标准相呼应，保障产品的质量和安全性。

（六）重大分歧意见的处理经过和依据

无重大分歧意见。

（七）涉及专利的有关说明

未提及涉及专利相关信息。

（八）实施国家标准的要求，以及组织措施、技术措施、过渡期和实施日期建议等措施建议

1. 实施要求

在标准实施前，相关企业和检测机构应组织人员对标准进行深入学习，理解标准的各项要求。确保检测人员具备相应的专业知识和技能，能够熟练运用标准中规定的检测方法和验证程序。同时，企业应根据标准要求，对现有检测流程和质量控制体系进行评估和调整，确保符合标准规定。

2. 组织措施

成立标准实施推广小组，负责组织标准的宣贯和培训工作，提高行业内对标准的认知度和应用水平。加强行业协会的作用，通过组织研讨会、技术交流活动等方式，促进企业之间的经验分享和技术交流，推动标准的顺利实施。

3. 技术措施

鼓励企业和科研机构开展相关技术创新，不断优化检测方法和技术，提高微生物检测的准确性和效率。建立标准实施的技术支持平台，为企业提供技术咨询和服务，解决标准实施过程中遇到的技术难题。

4. 过渡期

考虑到企业需要一定时间来调整检测流程和质量控制体系，建议设置6个月的过渡期。在过渡期内，企业应逐步按照标准要求进行改进，确保在过渡期结束后能够完全符合标准规定。

5. 实施日期建议

建议本标准自发布之日起6个月后正式实施，给予企业及相关机构足够的准备时间，

确保标准的顺利实施。

（九）其他应予说明的事项

无其他需要说明的事项

标准起草组

2025 年 3 月