ICS 11.080.01
CCS C 47

中华人民共和国国家标准

GB/T 45351—2025

基于细胞的医疗器械生产加工过程中微生物风险控制

Manufacture of cell-based medical devices—Control of microbial risks during processing

（ISO 18362:2016，Manufacture of cell-based health care products—Control of microbial risks during processing，MOD）

2025-02-28 发布　　2026-09-01 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会　发布

目　　次

前言 …… Ⅲ
引言 …… Ⅴ
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 2
4　总体要求 …… 4
5　过程定义 …… 5
6　生产环境 …… 7
7　设备 …… 9
8　人员 …… 9
9　产品生产 …… 10
10　过程模拟和过程确认 …… 11
11　成品放行:无菌检查 …… 12
12　成品放行:无菌检查无法测定的生物污染的检测 …… 13
附录A（资料性）　过程定义典型要素 …… 14
附录B（资料性）　基于细胞的医疗产品微生物风险示例 …… 15
附录C（规范性）　细胞起始物料风险评估应用决策树 …… 16
附录D（资料性）　防护设施 …… 18
附录E（规范性）　基于细胞的医疗器械起始物料 …… 25
附录F（规范性）　采购的非无菌起始物料进入生产区前的防护要求 …… 27
参考文献 …… 28

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。

本文件修改采用ISO 18362：2016《基于细胞的医疗产品生产　加工过程中微生物风险控制》。

本文件与ISO 18362：2016相比做了下述结构调整：

——附录A对应ISO 18362：2016中的附录F；

——附录B对应ISO 18362：2016中的附录A；

——附录C对应ISO 18362：2016中的附录B；

——附录D对应ISO 18362：2016中的附录C；

——附录E对应ISO 18362：2016中的附录D；

——附录F对应ISO 18362：2016中的附录E。

本文件与ISO 18362：2016的技术差异及其原因如下：

——更改了本文件的产品适用范围，将其限定为基于细胞的医疗器械（见第1章），以适应我国技术条件；

——增加了“其他基于细胞的医疗产品参考本文件使用”（见第1章），以明确本文件在其他基于细胞的医疗产品的加工过程微生物风险控制中的可参考性；

——用规范性引用的GB 18278.1替换了ISO 17665-1（见5.1.3），以适应我国技术条件；

——用规范性引用的GB 18279替换了ISO 11135（见5.1.3），以适应我国技术条件；

——用规范性引用的GB(/T) 18280（所有部分）替换了ISO 11137（所有部分）（见5.1.3），以适应我国技术条件；

——用规范性引用的GB/T 19974替换了ISO 14937（见5.1.3），以适应我国技术条件；

——用规范性引用的YY 0970替换了ISO 14160（见5.1.3），以适应我国技术条件；

——用规范性引用的YY/T 1276替换了ISO 20857（见5.1.3），以适应我国技术条件；

——用规范性引用的YY/T 1464替换了ISO 25424（见5.1.3），以适应我国技术条件；

——用规范性引用的YY/T 0567.1替换了ISO 13408-1［见第3章、5.1.4、5.2.3c）和附录C］，以适应我国技术条件；

——用规范性引用的YY/T 0567.7替换了ISO 13408-7［见5.1.4、5.2.3c）和附录C］，以适应我国技术条件；

——增加了规范性引用文件GB/T 42061［见9.2.1a）］，以适应我国技术条件；

——用规范性引用的GB/T 42062替换了ISO 14971［见5.2.1a）］，以适应我国技术条件；

——用规范性引用的GB/T 25915.4替换了ISO 14644-4［见6.4c）］，以适应我国技术条件；

——用规范性引用的YY/T 0771（所有部分）替换了ISO 22442（所有部分）［5.2.2b）、9.2.1a）］，以适应我国技术条件；

——删除了European GMP Part Ⅱ［见9.2.1a）］，以满足本文件的可实施性要求；

——删除了ICH Q7［见9.2.1a）］和ICH Q9［见5.2.1a）］，以满足本文件的可实施性要求。

本文件做了下列编辑性改动：

——将标准名称改为《基于细胞的医疗器械生产　加工过程中微生物风险控制》；

——纳入了ISO 18362：2016/Amd.1：2022的修正内容，所涉及的条款外侧页边空白位置用垂直双线（‖）进行了标示；

——用资料性引用的 GB/T 42061 替换了 ISO 13485(见 4.1 的注);
——更改了 H14 的描述,以避免产生理解偏差[见 6.6d)];
——删除了欧盟药典适用性证书(CEP)(见 9.2.1),以适应我国国情。
——用资料性引用的 YY/T 0771.3 替换了 ISO 22443-3(见 9.5);
——用资料性引用的 GB/T 19973.1 替换了 ISO 11737-1(见 12.2.3);
——删除了表 B.1 中生物制品的风险示例(见附录 B),以与标准适用范围保持一致;
——更改了 ISO 洁净度控制等级,将其转化为对应我国规定的洁净等级(见附录 D),以避免产生理解偏差;
——用资料性引用的 GB/T 42062 替换了 ISO 14971(见 E.1);
——用资料性引用的 YY/T 0771(所有部分)替换了 ISO 22442(所有部分)(见 E.1);
——删除了 European GMP Part Ⅱ(见 E.1)。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国消毒技术与设备标准化技术委员会(SAC/TC 200)归口。

本文件起草单位:浙江泰林生物技术股份有限公司、广东省医疗器械质量监督检验所、济南鑫贝西生物技术有限公司、山东新华医疗器械股份有限公司、冠昊生物科技股份有限公司、浙江省食品药品检验研究院、浙江药科职业大学、成都英德生物医药装备技术有限公司。

本文件主要起草人:孙巍群、刘国光、钟静、袁文虎、李春阳、夏晓久、沈政、陈军峰、陈君豪、屠冰、韩飞飞。

引　言

0.1　概述

基于细胞的医疗器械的主要成分包括原核/真核细胞或由细胞衍生的生物实体。生产该类医疗器械时使用的基于细胞或由细胞衍生的起始物料可以处于存活或灭活状态，其来源可包括人类、动物、微生物或植物。该类医疗器械的一个共同特点是它们的效力来源于自身的生物学特性。

基于细胞的医疗器械对灭菌和纯化过程的耐受力可能具有一定的局限性。本文件主要考量产品加工过程，而非产品本身。本文件规定了将基于风险的方法应用于该类医疗器械加工过程时所需考虑的要素，以降低产品内源污染增加的可能性，同时防止产品引入外源污染。为尽可能降低污染风险，需考虑以下关键要素，包括过程设计、设备、设施、公用介质、制备条件、缓冲液和试剂的添加以及操作人员的培训。

0.2　有“无菌”标示的基于细胞的医疗器械

有“无菌”标示的基于细胞的医疗器械一般通过最终灭菌过程进行灭菌，或通过无菌方式进行加工。

采用最终灭菌方式灭菌的基于细胞的医疗器械示例包括但不限于：骨松质、脱钙骨基质、羊肠线、生物心瓣膜和组织补片。该类医疗器械的无菌保证是通过合理的环境设计和控制、起始物料和包装的控制以及适当的生产加工过程设计和确认（包括最终灭菌过程和合理的在线控制及检测的应用）来实现的。基于细胞的医疗器械，其最终灭菌过程的要求和指南可按适用情况分别在 GB 18278.1、ISO/TS 17665-2、GB 18280.1、GB 18280.2、GB/T 18280.3、GB 18279、YY 0970、YY/T 1276、GB/T 19974 和 YY/T 1464 中查阅。

一些传染性病原体（如病毒和原生动物）可能需要采取多方面的控制手段来确保产品的质量和安全。现行的最终灭菌或无菌加工标准并未对此类病原体进行具体规定。

有“无菌”标示但不能最终灭菌的基于细胞的医疗器械一般是通过无菌方式进行加工的。该类医疗器械的无菌保证是通过合理的环境设计和控制、起始物料和包装的控制、合理的生产加工过程设计和确认、过程模拟[根据 YY/T 0567（所有部分）的要求]、合理的生产过程在线控制的应用以及无菌加工条件的检测来实现的。起始物料和包装材料需使用已验证的灭菌过程进行灭菌。本文件并未对有“无菌”标示的基于细胞的医疗器械特定无菌加工过程要求进行重述。若涉及有“无菌”标示的该类医疗器械的无菌加工过程，参见 YY/T 0567（所有部分）。

0.3　无“无菌”标示的基于细胞的医疗器械

无“无菌”标示的基于细胞的医疗器械（如角膜组织或活性植皮）的加工过程包含了加工各阶段使用的无菌技术。在成品组装或组合之前，其组分可能需要先经过处理来减少生物负载，从而降低产品内源污染增加概率，并防止产品引入外源污染。在该类医疗器械的加工过程中，所采取的维持产品质量的控制及技术手段可能与有“无菌”标示的该类医疗器械不同。

一些传染性病原体（如病毒和原生动物）可能需要采取多方面的控制手段来确保产品的质量和安全。

无“无菌”标示的基于细胞的医疗器械微生物质量保证是通过环境的控制、起始物料和包装的控制、适当的生产过程设计和确认、过程确认和过程模拟研究以及适当过程控制和测试的应用来实现的。风险评估是无“无菌”标示的基于细胞的医疗器械选择适用微生物质量标准的基础。此类文件根据规定数量产品中是否存在微生物或根据规定数量产品中微生物总数来确定产品的可接受性，确保成品不会对患者构成微生物风险。

基于细胞的医疗器械生产加工过程中微生物风险控制

1 范围

本文件规定了对微生物污染有控制要求的基于细胞的医疗器械在使用以风险为基础的方法加工时所需满足的最低要求，并为其提供指南。

本文件适用于有“无菌”标示和无“无菌”标示的基于细胞的医疗器械。其他基于细胞的医疗产品参考本文件使用。

本文件不适用于：

——用于加工基于细胞的医疗器械的细胞起始物料的采购和转运，

——体外诊断试剂。

本文件未规定生物安全防护要求。

本文件不能替代与基于细胞的医疗器械生产和质量控制相关的法规。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB 18278.1 医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(GB 18278.1—2015，ISO 17665-1：2006，IDT)

GB 18279 医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(GB 18279—2023，ISO 11135：2014，IDT)

GB/T 18280(所有部分) 医疗保健产品灭菌 辐射[ISO 11137(所有部分)]

注：GB 18280.1—2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求(ISO 11137-1：2006，IDT)

GB 18280.2—2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量(ISO 11137-2：2006，IDT)

GB/T 18280.3—2015 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南(ISO 11137-3：2006，IDT)

GB/T 19974 医疗保健产品灭菌 灭菌因子的特性及医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的通用要求(GB/T 19974—2018，ISO 14937：2009，IDT)

GB/T 25915.4 洁净室及相关受控环境 第4部分：设计、建造、启动(GB/T 25915.4—2010，ISO 14644-4：2001，IDT)

GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(GB/T 42062—2022，ISO 13485：2016，IDT)

GB/T 42062 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(GB/T 42062—2022，ISO 14971：2019，IDT)

YY/T 0567.1—2013 医疗保健产品的无菌加工 第1部分：通用要求(ISO 13408-1：2008，IDT)

YY/T 0567.7—2016 医疗保健产品的无菌加工 第7部分：医疗器械及组合型产品的替代加工(ISO 13408-7：2012，IDT)

YY/T 0771(所有部分) 动物源医疗器械[ISO 22442(所有部分)]

注：YY/T 0771.1—2020 动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用(ISO 22442-1：2015，MOD)