

DIN EN ISO 18362

ICS 11.080.01

Einsprüche bis 2018-11-28

Entwurf

**Herstellung von zellbasierten Gesundheitsprodukten –
Kontrolle der mikrobiellen Risiken während der Verarbeitung
(ISO 18362:2016);
Deutsche und Englische Fassung prEN ISO 18362:2018**

Manufacture of cell-based health care products –
Control of microbial risks during processing (ISO 18362:2016);
German and English version prEN ISO 18362:2018

Manufacture de produits de soins de santé fondés sur les cellules –
Contrôle des risques microbiologiques durant le processus (ISO 18362:2016);
Version allemande et anglaise prEN ISO 18362:2018

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf mit Erscheinungsdatum 2018-09-28 wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt.

Weil die beabsichtigte Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieses Entwurfs besonders zu vereinbaren.

Stellungnahmen werden erbeten

- vorzugsweise online im Norm-Entwurfs-Portal von DIN unter www.din.de/go/entwuerfe bzw. für Norm-Entwürfe der DKE auch im Norm-Entwurfs-Portal der DKE unter www.entwuerfe.normenbibliothek.de, sofern dort wiedergegeben;
- oder als Datei per E-Mail an named@din.de möglichst in Form einer Tabelle. Die Vorlage dieser Tabelle kann im Internet unter www.din.de/go/stellungnahmen-norm-entwuerfe oder für Stellungnahmen zu Norm-Entwürfen der DKE unter www.dke.de/stellungnahme abgerufen werden;
- oder in Papierform an den DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED), 10772 Berlin, Burggrafenstr. 6, 10787 Berlin.

Die Empfänger dieses Norm-Entwurfs werden gebeten, mit ihren Kommentaren jegliche relevanten Patentrechte, die sie kennen, mitzuteilen und unterstützende Dokumentationen zur Verfügung zu stellen.

Gesamtumfang 98 Seiten

DIN-Normenausschuss Medizin (NAMED)

Nationales Vorwort

Der Text von ISO 18362:2016 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als prEN ISO 18362:2018 durch das Technische Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat von BSI (Vereinigtes Königreich) gehalten wird.

Das zuständige deutsche/nationale Normungsgremium ist der Arbeitsausschuss NA 063-01-12 AA „Aseptische Herstellung“ im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed).

Um Zweifelsfälle in der Übersetzung auszuschließen, ist die englische Originalfassung beigelegt. Die Nutzungsbedingungen für den deutschen Text des Norm Entwurfes gelten gleichermaßen auch für den englischen Text.

Für die in diesem Dokument zitierten internationalen Dokumente wird im Folgenden auf die entsprechenden deutschen Dokumente hingewiesen:

ISO 11135	siehe	DIN EN ISO 11135
ISO 11137 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 11137 (alle Teile)
ISO 13022:2012	siehe	DIN ISO 13022:2014-06
ISO 13408-1:2008	siehe	DIN EN ISO 13408-1:2011-09
ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013	siehe	DIN EN ISO 13408-1:2015-12
ISO 13408-7:2012	siehe	DIN EN ISO 13408-7:2015-11
ISO 14160	siehe	DIN EN ISO 14160
ISO 14644-4	siehe	DIN EN ISO 14644-4
ISO 14937	siehe	DIN EN ISO 14937
ISO 14971	siehe	DIN EN ISO 14971
ISO 17665-1	siehe	DIN EN ISO 17665-1
ISO 20857	siehe	DIN EN ISO 20857
ISO 22442 (alle Teile)	siehe	DIN EN ISO 22442 (alle Teile)
ISO 25424	siehe	DIN EN ISO 25424

Nationaler Anhang NA (informativ)

Literaturhinweise

DIN EN ISO 11135, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Ethylenoxid — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 11137 (alle Teile), *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Strahlen*

DIN ISO 13022:2014-06, *Medizinische Produkte, die lebende Zellen menschlichen Ursprungs beinhalten — Anwendung des Risikomanagements und Anforderungen an die Praxis der Handhabung (ISO 13022:2012)*

DIN EN ISO 13408-1, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen*

DIN EN ISO 13408-1:2011-09, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008); Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2011*

DIN EN ISO 13408-1:2015-12, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 1: Allgemeine Anforderungen (ISO 13408-1:2008, einschließlich Amd 1:2013); Deutsche Fassung EN ISO 13408-1:2015*

DIN EN ISO 13408-7:2015-11, *Aseptische Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Teil 7: Alternative Verfahren für Medizinprodukte und Kombinationsprodukte (ISO 13408-7:2012); Deutsche Fassung EN ISO 13408-7:2015*

DIN EN ISO 14160, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Flüssige chemische Sterilisiermittel für Medizinprodukte für den einmaligen Gebrauch, bei denen tierische Gewebe und deren Derivate verwendet werden — Anforderungen an die Charakterisierung, Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 14644-4, *Reinräume und zugehörige Reinraumbereiche — Teil 4: Planung, Ausführung und Erst-Inbetriebnahme*

DIN EN ISO 14937, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Allgemeine Anforderungen an die Charakterisierung eines sterilisierenden Agens und an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 14971, *Medizinprodukte — Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*

DIN EN ISO 17665-1, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Feuchte Hitze — Teil 1: Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 20857, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Trockene Hitze — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Lenkung der Anwendung eines Sterilisationsverfahrens für Medizinprodukte*

DIN EN ISO 22442 (alle Teile), *Tierische Gewebe und deren Derivate, die zur Herstellung von Medizinprodukten eingesetzt werden*

DIN EN ISO 25424, *Sterilisation von Produkten für die Gesundheitsfürsorge — Niedertemperatur-Dampf-Formaldehyd — Anforderungen an die Entwicklung, Validierung und Routineüberwachung von Sterilisationsverfahren für Medizinprodukte*

— Leerseite —

Herstellung von zellbasierten Gesundheitsprodukten — Kontrolle der mikrobiellen Risiken während der Verarbeitung (ISO 18362:2016)

Manufacture de produits de soins de santé fondés sur les cellules — Contrôle des risques microbiens durant le processus (ISO 18362:2016)

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

ICS:

Deskriptoren

Dokument-Typ: Europäische Norm
Dokument-Untertyp:
Dokument-Stage: CEN-Umfrage
Dokument-Sprache: D

STD Version 2.9d

Inhalt

	Seite
Europäisches Vorwort	4
Anhang ZA (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte [OJ L 189]	6
Anhang ZB (informativ) Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden EU-Richtlinie 93/42/EWG über medizinische Geräte [OJ L 169]	8
Vorwort	10
Einleitung	11
1 Anwendungsbereich	13
2 Normative Verweisungen	13
3 Begriffe	14
4 Elemente eines Qualitätsmanagementsystems	17
5 Definition des Verfahrens	18
5.1 Allgemeines	18
5.2 Risikomanagement	19
5.2.1 Allgemeine Betrachtungen	19
5.2.2 Risikobeurteilung von zellbasiertem Ausgangsmaterial	20
5.2.3 Risikobeurteilung für CBHP-Verfahren	20
5.2.4 Anwendung von Verfahren und Instrumenten der Risikobeurteilung zur Bereitstellung von CBHPs für den Einsatz in klinischen Studien	21
6 Herstellungsumgebung	21
6.1 Allgemeines	21
6.2 Alternative Verfahren	21
6.3 Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung	22
6.3.1 Eindämmungsbereich	22
6.3.2 Konstruktionsmerkmale der Eindämmung	22
6.4 Räumliche Anordnung	22
6.5 Material- und Personalfluss	23
6.5.1 Allgemeines	23
6.5.2 Ausrüstung	23
6.5.3 Handhabung von Abfallmaterial	23
6.6 Raumlufttechnische Anlage	23
6.7 Medienversorgung und Hilfsgeräte	24
6.8 Umgebungs- und personalbezogene Überwachungsprogramme	24
7 Ausrüstung	24
7.1 Allgemeines	24
7.2 Zusätzliche Anforderungen	24
8 Personal	24
8.1 Allgemeines	24
8.2 Personalverfahren	24
8.3 Umkleideverfahren für Schutzkleidung	25

8.4	Gesundheitszustand von Mitarbeitern.....	25
9	Herstellung des Produktes.....	25
9.1	Allgemeines	25
9.2	Kontrolle von Ausgangsmaterial	26
9.2.1	Zellbasierte Ausgangsmaterialien	26
9.2.2	Andere Ausgangsmaterialien.....	26
9.3	Herstellungsverfahren	27
9.4	Kontrollen des Verfahrensablaufs und Prozessüberwachung	27
9.5	Beseitigung und Inaktivierung von Viren	27
10	Verfahrenssimulation und Prozessnachweis.....	27
10.1	Allgemeines	27
10.2	Verfahrenssimulation	28
10.3	Prozessnachweisstudien	28
10.4	Auswahl der Medien und Förderung des Wachstums.....	28
11	Endproduktfreigabe: Prüfung auf Sterilität	29
11.1	Allgemeines	29
11.2	Zusätzliche Anforderungen	29
12	Endproduktfreigabe: Prüfung auf biologische Kontamination, die durch die Prüfung auf Sterilität nicht bestimmt werden kann	30
12.1	Allgemeines	30
12.2	Extrinsische biologische Kontamination.....	30
12.3	Intrinsische biologische Kontamination.....	30
	Anhang A (informativ) Beispiele mikrobieller Risiken für CBHP	31
	Anhang B (normativ) Entscheidungsbäume zur Anwendung der Risikobeurteilung für zellbasierte Ausgangsmaterialien.....	32
	Anhang C (informativ) Eindämmungseinrichtungen	34
C.1	Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung mit biologischer Sicherheitswerkbank.....	34
C.2	Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung mit Isolator oder geschlossene(m)/(n) System(en).....	37
	Anhang D (normativ) Ausgangsmaterialien für CBHP.....	41
D.1	Allgemeines	41
D.2	Zellbasierte Ausgangsmaterialien	41
D.2.1	Biologische Kontamination von Zellsubstraten.....	41
D.2.2	Andere Ausgangsmaterialien mit biologischer Auswirkung.....	41
D.3	Beschaffung	42
D.4	Wareneingangsprüfung	42
D.5	Kreuzkontamination	42
D.6	Freigabesystem	42
D.7	Verpackung und Transport	43
	Anhang E (normativ) Anforderungen an die Eindämmung von beschafften unsterilen Ausgangsmaterialien vor dem Einbringen in den Herstellungsbereich	44
	Anhang F (informativ) Typische Elemente der Definition eines Verfahrens	45
	Literaturhinweise.....	46

Europäisches Vorwort

Der Text von ISO 18362:2016 wurde vom Technischen Komitee ISO/TC 198 „Sterilization of health care products“ der Internationalen Organisation für Normung (ISO) erarbeitet und als prEN 18362:2018 durch das Technische Komitee CEN/TC 204 „Sterilisation von Medizinprodukten“ übernommen, dessen Sekretariat vom BSI gehalten wird.

Dieses Dokument ist derzeit zur CEN-Umfrage vorgelegt.

Dieses Dokument wurde im Rahmen eines Mandates erarbeitet, das die Europäische Kommission und die Europäische Freihandelszone CEN erteilt haben, und unterstützt grundlegende Anforderungen der EU-Richtlinien.

Zum Zusammenhang mit EU-Richtlinien siehe informativen Anhang ZA und Anhang ZB, die Bestandteil dieses Dokuments sind.

Die folgenden zitierten Dokumente sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei undatierten Verweisungen gilt die unten aufgeführte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen). Bei datierten Verweisungen gilt ZA oder ZB stets überprüfen, ob in Bezug genommene Dokumente ersetzt worden sind und ob deren betreffende Inhalte weiterhin als der allgemein anerkannte Stand der Technik erachtet werden können.

Wenn im Text der ISO-Norm auf eine IEC-oder ISO-Norm verwiesen wird, muss dies als normative Verweisung auf die entsprechende EN-Norm, sofern vorhanden, und andernfalls auf die datierte Ausgabe der ISO- oder IEC-Norm, wie unten aufgeführt, verstanden werden.

ANMERKUNG Die Art und Weise, wie auf diese in Bezug genommenen Dokumente in normativen Anforderungen verwiesen wird, bestimmt das Ausmaß (als Ganzes oder teilweise), in dem sie gelten.

Tabelle — Zusammenhang zwischen normativen Verweisungen und datierten EN- und ISO-Normen

Normative Verweisungen wie in Abschnitt 2 der ISO-Norm aufgeführt	Entsprechende datierte Norm	
	EN	ISO
ISO 11135	EN ISO 11135:2014	ISO 11135:2014
ISO 11137 (alle Teile)	EN ISO 11137-1:2015 EN ISO 11137-2:2015 EN ISO 11137-3:2017	ISO 11137-1:2006 ISO 11137-2: 2013 ISO 11137-3: 2017
ISO 13022:2012		ISO 13022:2012
ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013	EN ISO 13408-1:2015	ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013
ISO 13408-7:2012	EN ISO 13408-7:2015	ISO 13408-7:2012
ISO 14160	EN ISO 14160:2011	ISO 14160:2011
ISO 14644-4	EN ISO 14644-4:2001	ISO 14644-4:2001
ISO 14937	EN ISO 14937:2009	ISO 14937:2009
ISO 14971	EN ISO 14971:2012	ISO 14971:2007
ISO 17665-1	EN ISO 17665-1:2006	ISO 17665-1:2006
ISO 20857	EN ISO 20857:2013	ISO 20857:2010
ISO 22442 (alle Teile)	EN ISO 22442-1:2015 EN ISO 22442-2:2015 EN ISO 22442-3:2007	ISO 22442-1:2015 ISO 22442-2:2015 ISO 22442-3:2007
ISO 25424	ISO 25424:2011	ISO 25424:2009

ANMERKUNG Einige der von ISO 18362 normativ in Bezug genommenen Normen sind undatiert. Diese in Bezug genommenen Normen enthalten ebenfalls normative Verweisungen auf andere datierte und nicht datierte Normen. Bei undatierten normativen Verweisungen sollte immer davon ausgegangen werden, dass die letzte Ausgabe gilt.

Anerkennungsnotiz

Der Text von ISO 18362:2016 wurde von CEN als prEN ISO 18362:2018 ohne irgendeine Abänderung genehmigt.

Anhang ZA (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden EU-Richtlinie 90/385/EWG über aktive implantierbare medizinische Geräte [OJ L 189]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Mandates M/023 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG vom 20. Juni 1990 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über aktive implantierbare medizinische Geräte bereitzustellen [OJ L 189].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZA.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der 90/385/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EG stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 4, 5, 8, 9 und 10 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZA beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in der Tabelle ZA.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZA.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 90/385/EWG [O J L 189]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 90/385/EWG	Abschnitte dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
7	4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	Diese Norm behandelt die Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen, die eine Kontrolle der lebensfähigen und nicht lebensfähigen mikrobiellen Kontamination erfordern. Diese einschlägige grundlegende Anforderung ist in dieser Europäischen Norm teilweise und nur in Verbindung mit der geltenden Norm zur Validierung und Routinekontrolle des verwendeten Sterilisationsverfahrens abgedeckt. Auslegung und Verpackung für die Aufrechterhaltung der Sterilität während des Transports und der Aufbewahrung sind nicht abgedeckt. Aspekte der Herstellung, die sich nicht auf die Sterilisation beziehen, werden nicht abgedeckt.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — Für Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Anhang ZB (informativ)

Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und den grundlegenden Anforderungen der abzudeckenden EU-Richtlinie 93/42/EWG über medizinische Geräte [OJ L 169]

Diese Europäische Norm wurde im Rahmen eines von der Europäischen Kommission erteilten Mandates M/023 erarbeitet, um ein freiwilliges Mittel zur Erfüllung der grundlegenden Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG vom 14. Juni 1993 bezüglich medizinischer Geräte bereitzustellen [OJ L 169].

Sobald diese Norm im Amtsblatt der Europäischen Union im Sinne dieser Richtlinie in Bezug genommen worden ist, berechtigt die Übereinstimmung mit den in Tabelle ZB.1 aufgeführten normativen Abschnitten dieser Norm innerhalb der Grenzen des Anwendungsbereiches dieser Norm zur Vermutung der Konformität mit den entsprechenden grundlegenden Anforderungen der Richtlinie und der zugehörigen EFTA Vorschriften.

ANMERKUNG 1 Wenn in einem Abschnitt dieser Norm auf den Risikomanagement-Prozess Bezug genommen wird, muss der Risikomanagement-Prozess in Übereinstimmung mit der 93/42/EWG, geändert durch die Richtlinie 2007/47/EC stehen. Dies bedeutet, dass, gemäß dem Wortlaut der entsprechenden grundlegenden Anforderung, Risiken „weitestgehend“ verringert, „auf ein Minimum“ verringert, „soweit wie möglich“ verringert, „minimiert“ oder „ausgeschlossen/beseitigt“ werden müssen.

ANMERKUNG 2 Die Politik des Herstellers zur Festlegung des akzeptablen Risikos muss in Übereinstimmung mit den grundlegenden Anforderungen 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11 und 12 der Richtlinie stehen.

ANMERKUNG 3 Dieser Anhang ZB beruht auf den normativen Verweisungen nach der Tabelle mit den Verweisungen im Europäischen Vorwort, die die Verweisungen im Haupttext ersetzen.

ANMERKUNG 4 Wenn eine grundlegende Anforderung nicht in der Tabelle ZB.1 erscheint, bedeutet dies, dass sie nicht in dieser Europäischen Norm abgedeckt ist.

Tabelle ZB.1 — Zusammenhang zwischen dieser Europäischen Norm und Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG [O J L 169]

Grundlegende Anforderungen der Richtlinie 93/42/EWG	Abschnitte dieser Europäischen Norm	Erläuterungen/Anmerkungen
8.1	4, 5 ,6, 7, 8 ,9, 10, 11, 12	Diese Norm behandelt die Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen, die eine Kontrolle der lebensfähigen und nicht lebensfähigen mikrobiellen Kontamination erfordern. Diese einschlägige grundlegende Anforderung ist in dieser Europäischen Norm teilweise abgedeckt. Die Auslegung, die eine einfache Handhabung ermöglicht und, sofern erforderlich, die Kontamination des Gerätes durch den Patienten oder umgekehrt während der Verwendung minimiert, ist nicht abgedeckt.
8.3	4, 5 ,6, 7, 8 ,9, 10, 11, 12	Diese Norm behandelt die Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen, die eine Kontrolle der lebensfähigen und nicht lebensfähigen mikrobiellen Kontamination erfordern. Diese einschlägige grundlegende Anforderung ist in dieser Europäischen Norm teilweise und nur in Verbindung mit der geltenden Norm zur Validierung und Routinekontrolle des verwendeten Sterilisationsverfahrens abgedeckt. Auslegung und Verpackung für die Aufrechterhaltung der Sterilität während des Transports und der Aufbewahrung sind nicht abgedeckt. Aspekte der Herstellung, die sich nicht auf die Sterilisation beziehen, werden nicht abgedeckt.
8.4	4, 5 ,6, 7, 8 ,9, 10, 11, 12	Diese einschlägige grundlegende Anforderung ist in dieser Europäischen Norm nur teilweise abgedeckt. Andere Aspekte der Herstellung als die der Bestimmung der Population von Mikroorganismen sind nicht abgedeckt.
8.5	6	Diese einschlägige grundlegende Anforderung ist in dieser Europäischen Norm nur teilweise abgedeckt.

WARNHINWEIS 1 — Die Konformitätsvermutung bleibt nur bestehen, so lange die Fundstelle dieser Europäischen Norm in der im Amtsblatt der Europäischen Union veröffentlichten Liste erhalten bleibt. Anwender dieser Norm sollten regelmäßig die im Amtsblatt der Europäischen Union zuletzt veröffentlichte Liste einsehen.

WARNHINWEIS 2 — ür Produkte, die in den Anwendungsbereich dieser Norm fallen, können weitere Rechtsvorschriften der EU anwendbar sein.

Vorwort

ISO (die Internationale Organisation für Normung) ist eine weltweite Vereinigung von Nationalen Normungsorganisationen (ISO-Mitgliedsorganisationen). Die Erstellung von Internationalen Normen wird normalerweise von ISO Technischen Komitees durchgeführt. Jede Mitgliedsorganisation, die Interesse an einem Thema hat, für welches ein Technisches Komitee gegründet wurde, hat das Recht, in diesem Komitee vertreten zu sein. Internationale Organisationen, staatlich und nicht-staatlich, in Liaison mit ISO, nehmen ebenfalls an der Arbeit teil. ISO arbeitet eng mit der Internationalen Elektrotechnischen Kommission (IEC) bei allen elektrotechnischen Themen zusammen.

Die Verfahren, die bei der Entwicklung dieses Dokuments angewendet wurden und die für die weitere Pflege vorgesehen sind, werden in den ISO/IEC-Direktiven, Teil 1 beschrieben. Im Besonderen sollten die für die verschiedenen ISO-Dokumentenarten notwendigen Annahmekriterien beachtet werden. Dieses Dokument wurde in Übereinstimmung mit den Gestaltungsregeln der ISO/IEC-Direktiven, Teil 2 erarbeitet (siehe www.iso.org/directives).

Es wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass einige Elemente dieses Dokuments Patentrechte berühren können. ISO ist nicht dafür verantwortlich, einige oder alle diesbezüglichen Patentrechte zu identifizieren. Details zu allen während der Entwicklung des Dokuments identifizierten Patentrechten finden sich in der Einleitung und/oder in der ISO-Liste der empfangenen Patenterklärungen (siehe www.iso.org/patents).

Jeder in diesem Dokument verwendete Handelsname wird als Information zum Nutzen der Anwender angegeben und stellt keine Anerkennung dar.

Eine Erläuterung der Bedeutung ISO-spezifischer Benennungen und Ausdrücke, die sich auf Konformitätsbewertung beziehen, sowie Informationen über die Beachtung der Grundsätze der Welthandelsorganisation (WTO) zu technischen Handelshemmnissen (TBT, en: Technical Barriers to Trade) durch ISO enthält der folgende Link: www.iso.org/iso/foreword.html.

Das für dieses Dokument verantwortliche Komitee ist ISO/TC 198, Sterilization of health care products.

Einleitung

0.1 Allgemeines

Ein Produkt für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen (CBHP, en: cell-based health care product) enthält als einen wesentlichen Bestandteil prokaryotische oder eukaryotische Zellen oder von Zellen stammende biologische Einheiten. Zellbasiertes oder von Zellen stammendes Ausgangsmaterial, das bei der Herstellung eines CBHP verwendet wird, kann lebensfähig und nicht lebensfähig und menschlicher, tierischer, mikrobieller oder pflanzlicher Herkunft sein. Ein gemeinsames Merkmal von CBHPs ist, dass ihre Wirksamkeit auf ihren biologischen Eigenschaften beruht. Sie sind als Arzneimittel, Medizinprodukte, biologische Produkte oder Kombinationsprodukte klassifiziert, abhängig von den internationalen, nationalen und/oder regionalen Bestimmungen, die die Bereitstellung dieser Produkte regeln.

CBHPs könnten in ihrer Fähigkeit eingeschränkt sein, Sterilisations- und Reinigungsverfahren zu widerstehen. Diese Internationale Norm legt ihren Schwerpunkt auf das Verfahren und nicht auf das Produkt. Sie beschreibt die Mindestelemente, die für einen risikobasierten Ansatz bei der Herstellung eines CBHP erforderlich sind, um eine mögliche Erhöhung der intrinsischen Kontamination des Produkts zu mindern und eine extrinsische Kontamination des Produkts zu vermeiden. Die Auslegung der Verfahren, Geräte, Einrichtungen, Betriebsmittel, die Bedingungen für die Vorbereitung und Zugabe von Puffern und Reagenzien sowie die Schulung der Bediener sind wesentliche Faktoren, um Kontamination zu minimieren.

02 Als „steril“ gekennzeichnete CBHPs

Ein CBHP, das als „steril“ gekennzeichnet ist, wurde durch ein Sterilisationsverfahren in der Endverpackung sterilisiert oder aseptisch hergestellt.

Beispiele für in der Endverpackung sterilisierte CBHPs sind unter anderem Spongiosa, demineralisierte Knochenmatrix, Katgutnähte, biologische Herzklappen und Gewebepflaster. Die Sicherstellung der Sterilität für diese CBHPs wird durch eine geeignete Gestaltung und Überwachung der Umwelt, Kontrollen der Ausgangsmaterialien und Verpackung, eine geeignete Auslegung und Qualifizierung von Herstellungsverfahren, einschließlich des Verfahrens zur Sterilisation in der Endverpackung, und die Anwendung von geeigneten Kontrollen und Prüfungen des Verfahrensablaufs, erreicht. Anforderungen und Anleitung für die Sterilisation in der Endverpackung sind in ISO 17665-1, ISO/TS 17665-2, ISO 11137-1, ISO 11137-2, ISO 11137-3, ISO 11135, ISO 14160, ISO 20857, ISO 14937 und ISO 25424 enthalten, sofern anwendbar.

Kontrollen für einige infektiöse Agenzien, z. B. Viren und Protozoen, könnten einen vielschichtigen Ansatz erfordern, um die Qualität und Sicherheit der Produkte sicherzustellen. Diese Art von Agenzien sind in den bestehenden Normen für die Sterilisation in der Endverpackung oder die aseptische Herstellung nicht eigens berücksichtigt.

Ein CBHP, das als „steril“ gekennzeichnet ist und nicht in der Endverpackung sterilisiert werden kann, ist aseptisch hergestellt. Die Sicherstellung der Sterilität für diese CBHPs wird durch eine geeignete Gestaltung und Überwachung der Umwelt, Kontrollen der Ausgangsmaterialien und Verpackung, eine geeignete Auslegung und Qualifizierung von Herstellungsverfahren, Prozesssimulation (in Übereinstimmung mit den Anforderungen der ISO 13408-Reihe), die Anwendung von geeigneten Kontrollen des Verfahrensablaufs während der Herstellung und Prüfungen für den Nachweis der Erfüllung aseptischer Herstellungsbedingungen erreicht. Eine Voraussetzung dafür ist, dass Ausgangs- und Verpackungsmaterialien durch validierte Verfahren sterilisiert sind. In diesem Zusammenhang wiederholt diese Internationale Norm nicht die Anforderungen für bestimmte Verfahren, die während der Herstellung eines als „steril“ gekennzeichneten CBHP verwendet werden. In Fällen, in denen ein CBHP aseptisch hergestellt und als „steril“ gekennzeichnet ist, wird auf die ISO 13408-Reihe verwiesen.

0.3 CBHPs, geliefert ohne Etikettangabe für Sterilität

Bei einem CBHP, das ohne Etikettangabe für Sterilität geliefert wird, z. B. Hornhautgewebe oder lebensfähige Hauttransplantate, beinhaltet die Herstellung die Anwendung geeigneter aseptischer Techniken in allen Phasen der Herstellung. Komponenten könnten während der Vorbereitung vor ihrer Zusammensetzung oder Kombination zu einem fertigen Produkt einer Reduzierung der Keimbelastung unterzogen werden. Dies ist notwendig, um eine mögliche Erhöhung der intrinsischen Kontamination des Produkts während der Herstellung zu minimieren und um eine extrinsische Kontamination des Produkts zu vermeiden. Die Kontrollen und Techniken zur Aufrechterhaltung der Produktqualität während der Herstellung dieser CBHPs könnten sich von denen unterscheiden, die für die Herstellung eines als „steril“ gekennzeichneten CBHPs verwendet werden.

Kontrollen für einige infektiöse Agenzien, z. B. Viren und Protozoen, können einen vielschichtigen Ansatz erfordern, um die Qualität und Sicherheit der Produkte sicherzustellen.

Die Sicherstellung der mikrobiologischen Qualität für ein CBHP, das ohne Etikettangabe für Sterilität geliefert wird, wird durch Überwachung der Umwelt, Kontrollen der Ausgangsmaterialien und Verpackung, eine geeignete Auslegung und Qualifizierung von Herstellungsverfahren, Prozessnachweis- und Prozesssimulationsstudien und die Anwendung von geeigneten Kontrollen und Prüfungen des Verfahrensablaufs erreicht. Die Risikobeurteilung unterstützt die Auswahl geeigneter mikrobiologischer Qualitätskriterien für ein CBHP, das ohne eine Etikettangabe für Sterilität geliefert wird. Diese Kriterien legen die Annehmbarkeit von Produkten auf Grundlage von Abwesenheit oder Anwesenheit oder Anzahl von Mikroorganismen pro definierter Produktmenge fest, um sicherzustellen, dass ein Endprodukt kein mikrobiologisch bedingtes Risiko für den Patienten darstellt.

1 Anwendungsbereich

Diese Internationale Norm legt die Mindestanforderungen fest und stellt eine Anleitung für einen risikobasierten Ansatz für die Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen (CBHPs) bereit, die eine Kontrolle der lebensfähigen und nicht lebensfähigen mikrobiellen Kontamination erfordern. Sie ist anwendbar sowohl für CBHPs mit der Kennzeichnung „steril“ als auch für CBHPs ohne die Kennzeichnung „steril“.

Diese Internationale Norm ist nicht anwendbar für:

- Beschaffung und Transport von zellbasiertem Ausgangsmaterial, das bei der Herstellung eines CBHP verwendet wird;
- Zellbanken;
- Kontrolle genetischen Materials;
- Kontrolle nicht-mikrobieller Produktkontamination;
- In-vitro-Diagnostika; oder
- Naturheilkunde.

BEISPIEL Vitamine und Mineralstoffe, pflanzliche Heilmittel, homöopathische Arzneimittel, traditionelle Arzneimittel wie traditionelle chinesische Arzneimittel, Probiotika, andere Produkte wie z. B. Aminosäuren und essentielle Fettsäuren.

Diese Internationale Norm legt keine Kontaminationsanforderungen für die Biosicherheit fest.

Diese Internationale Norm ersetzt keine nationalen oder regionalen Bestimmungen, die für die Herstellung und Qualitätskontrolle eines CBHP gelten.

2 Normative Verweisungen

Die folgenden Dokumente, die in diesem Dokument teilweise oder als Ganzes zitiert werden, sind für die Anwendung dieses Dokuments erforderlich. Bei datierten Verweisungen gilt nur die in Bezug genommene Ausgabe. Bei undatierten Verweisungen gilt die letzte Ausgabe des in Bezug genommenen Dokuments (einschließlich aller Änderungen).

ISO 11135, *Sterilization of health-care products — Ethylene oxide — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 11137 (all parts), *Sterilization of health-care products — Radiation*

ISO 13022:2012, *Medical products containing viable human cells — Application of risk management and requirements for processing practices*

ISO 13408-1:2008, *Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements*

ISO 13408-1:2008/Amd.1:2013, *Aseptic processing of health care products — Part 1: General requirements / Amendment 1*

ISO 13408-7:2012, *Aseptic processing of health care products — Part 7: Alternative processes for medical devices and combination products*

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*

ISO 14644-4, *Cleanrooms and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up*

ISO 14937, *Sterilization of health care products — General requirements for characterization of a sterilizing agent and the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 14971, *Medical devices — Application of risk management to medical devices*

ISO 17665-1, *Sterilization of health care products — Moist heat — Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 20857, *Sterilization of health care products — Dry heat — Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ISO 22442 (all parts), *Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives*

ISO 25424, *Sterilization of medical devices — Low temperature steam and formaldehyde — Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices*

ICH Q7, *Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients, International Conference for Harmonization; identical to Annex 18 of the EU-GMP-Guideline*

ICH Q9, *Quality Risk Management*

European GMP Part II — Good Manufacturing Practice — Medicinal Products for Human and Veterinary Use — Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials

3 Begriffe

Für die Anwendung dieses Dokuments gelten die Begriffe nach ISO 13408-1 und die folgenden Begriffe.

3.1 aktiver Inhaltsstoff

jede chemische oder biologische Komponente, die in der Rezeptur eines Produktes für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen in ausreichender Konzentration vorliegt, um den vorgesehenen therapeutischen Zweck des betreffenden Produktes zu erfüllen

3.2 Tier

Wirbel- oder wirbelloses Tier (einschließlich Amphibie, Arthropode (z. B. Krustentier), Vogel, Koralle, Fisch, Reptil, Molluske und Säugetier), mit Ausnahme des Menschen (*Homo sapiens*)

[QUELLE: ISO 22442-1:2007, 3.1]

3.3 aseptische Technik

Bedingungen und Verfahren zum Ausschluss einer Einschleppung einer mikrobiellen Kontamination

[QUELLE: ISO 14161:2009, 3.2]

3.4

biologische Kontamination

Vorhandensein von anderen Zellen oder biologischen Einheiten als den vorgesehenen Komponenten

Anmerkung 1 zum Begriff: Es kann sich dabei um extrinsische und/oder intrinsische Kontaminationen handeln.

BEISPIEL Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen, mehrzellige Parasiten, kontaminierende eukaryotische Zellen, abnormale, als Prione bekannte Proteine, Endotoxine oder aktive DNS/RNS.

3.5

biologische Einheit

funktionale Gruppe von biologischen Molekülen oder Strukturen

Anmerkung 1 zum Begriff: Bei einer biologischen Einheit kann es sich um einen Enzymkomplex, eine Membranstruktur, Ribosome usw. oder eine Kombination aus all diesen handeln, die im Verband bleiben, um ihre biologische Funktionalität aufrechtzuerhalten.

3.6

CBHP

(en: cell-based health care product)

Produkt für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen

Produkt für die Gesundheitsfürsorge, das pro- bzw. eukaryotische Zellen oder aus Zellen stammende biologische Einheiten als wesentlichen Inhaltsstoff enthält oder daraus besteht

3.7

zellbasiertes Ausgangsmaterial

jegliches zellbasierte oder aus Zellen stammende Material, Inhaltsstoff, Komponente oder Reagens, das in der Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen verwendet wird

Anmerkung 1 zum Begriff: Von Zellen stammende Materialien sind beschaffte Zellen, Gewebe, biologische Einheiten, Zwischenprodukte.

Anmerkung 2 zum Begriff: Dies kann Gewebeproben und/oder biologische Flüssigkeiten ohne eine klar definierte Struktur umfassen. Dies geht über die Festlegung des Anwendungsbereichs für aktive pharmazeutische Inhaltsstoffe (API, en: active pharmaceutical ingredients) nach ICH Q7 hinaus.

3.8

CPA

(en: cell-processing area)

Zellaufbereitungsbereich

Bereich, in dem zellbasierte Materialien aufbereitet werden und der verschiedene Zonen für die Aufbereitung und gegebenenfalls Eindämmung umfasst

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Bereiche können aseptische Arbeitsbereiche (APA, en: aseptic processing area) (siehe ISO 13408-1:2008, 3.5 für eine Definition für APA) und/oder andere Bereiche sein, in denen die Aufbereitungsumgebung kontrolliert ist, um eine extrinsische Kontamination des Produktes zu minimieren.

3.9

geschlossenes System

System zur Vermeidung des Austretens von gefährlichen Agenzien und von Eintragung von Kontaminationen von außen

3.10

Eindämmung

Kombination von Gebäuden, ingenieurstechnischen Funktionen, Geräten und Arbeitspraktiken, die den sicheren Umgang mit gefährlichen biologischen oder chemischen Agenzien ermöglichen und die versehentliche Freisetzung dieser Agenzien in die Umwelt außerhalb der Einrichtung zu verhindern

3.11

Eindämmungsbereich

bestimmter Bereich, der einen Zellaufbereitungsbereich und den zugehörigen Raum zum Ablegen etwaiger Schutzkleidung umfasst

Anmerkung 1 zum Begriff: Isolatoren werden als ein Eindämmungsbereich berücksichtigt.

3.12

Eindämmungseinrichtung

Kombination aus Produktionsräumen einschließlich des Eindämmungsbereichs und zugehöriger Räume innerhalb einer physikalischen Eindämmungsbarriere

Anmerkung 1 zum Begriff: Dies kann Luftschleusen, Zugänge, Räume für Unterstützungsarbeiten, Laboratorien und Korridore einschließen.

Anmerkung 2 zum Begriff: Eine Eindämmungseinrichtung nutzt eine Reihe von Barrieren (erste, zweite und dritte), um die Freisetzung gefährlicher Agenzien gegenüber den Beschäftigten der Einrichtung, der Bevölkerung oder der Umwelt zu minimieren, z. B. Trennelement(e) (die, falls erforderlich, mit Unterdruck arbeiten), Sicherheitswerkbänke (der Klasse I, II oder III), Unterdruck-Reinraum, Schutzkleidung für das Personal, angemessene Arbeitspraktiken, angemessene Entsorgung von gefährlichen Abfällen, Einschränkung des Zutritts zur Einrichtung.

3.13

extrinsische Kontamination

Eindringen von Material fremder Herkunft (lebensfähig oder nicht lebensfähig) während des Herstellungsprozesses

3.14

Produkt(e) für die Gesundheitsfürsorge

Medizinprodukt(e) einschließlich In-vitro-Diagnostika oder Arzneimittel einschließlich Biopharmaka

[QUELLE: ISO/TS 11139:2006, 2.20]

3.15

inaktiver Wirkstoff

chemische oder biologische Komponente, bei der es sich nicht um einen in einer Rezeptur enthaltenen aktiven Wirkstoff handelt

Anmerkung 1 zum Begriff: Wird auch als inaktiver Arzneimittelträger bezeichnet.

BEISPIEL Pufferlösung, Gerüstsubstanzen, Wasser.

3.16

intrinsische Kontamination

in einem zellbasierten Ausgangsmaterial vorhandene Fremdkörper oder Fremdstoffe (lebensfähig und nicht lebensfähig)

3.17

mikrobielle Kontamination

Vorhandensein von unerwünschten Bakterien, Pilzen, Protozoen oder Viren

Anmerkung 1 zum Begriff: Es kann sich dabei um extrinsische und/oder intrinsische Kontaminationen handeln.

3.18

Mikroorganismus

Lebewesen von mikroskopischer Größe aus den Bereichen Bakterien, Pilze, Protozoen und Viren

[QUELLE: ISO/TS 11139:2006, 2.26]

3.19

Unterdruckraum

Raum, in dem das Be- und Entlüftungssystem so ausgelegt ist, dass der Druck im Raum unter dem der Umgebungsbereiche liegt

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Auslegung des Raums und des Be- und Entlüftungssystems für den Raum stellt sicher, dass sich die im Raum erzeugte Luftkontamination nicht auf andere Teile der Einrichtung verteilt.

3.20

Prozessnachweisstudien

Untersuchung die dafür ausgelegt ist, den festgelegten Zustand der intrinsischen mikrobiellen Kontrolle von Herstellungsprozessen von zellbasierten Produkten für die Gesundheitsfürsorge nachzuweisen

3.21

Verfahrenssimulation

Untersuchung, die das Herstellungsverfahren oder Teile des Verfahrens simuliert, um die Fähigkeit des aseptischen Verfahrens, eine mikrobielle Kontamination zu verhindern, nachzuweisen

Anmerkung 1 zum Begriff: Die Verfahrenssimulation mit einem sterilen Ersatzprodukt kann dafür verwendet werden, um das Ausbleiben eines Eindringens einer extrinsischen mikrobiellen Kontamination in Verfahren mit unsterilen Ausgangsmaterialien, die mit aseptischen Techniken verarbeitet werden, nachzuweisen.

Anmerkung 2 zum Begriff Viren sind von der Verfahrenssimulation ausgenommen.

[QUELLE: ISO 13408-7:2012, 3.2, modifiziert — Der Ausdruck „mikrobielle Kontamination“ ersetzt „biologische Kontamination“.]

3.22

Herstellung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen

Handhabung von Produkten für die Gesundheitsfürsorge auf der Basis von Zellen in einer kontrollierten Umgebung, in der Luftzufuhr, Materialien, Geräte und Personal überwacht werden, um eine extrinsische biologische Kontamination des Produkts zu vermeiden und eine mögliche Erhöhung der intrinsischen biologischen Kontamination des Produkts zu minimieren.

3.23

Reagens

Material, das für das Zellwachstum, die Differenzierung, Auswahl, Purifizierung oder sonstige kritische Herstellungsschritte verwendet wird, aber nicht dazu bestimmt ist, Bestandteil des Endproduktes zu sein

BEISPIEL Fötales bovines Serum, Kulturmedien.

4 Elemente eines Qualitätsmanagementsystems

Es muss ein Qualitätsmanagementsystem, das der Art der Arbeitsabläufe entspricht, implementiert werden, um die Lenkung aller Tätigkeiten sicherzustellen, die die CBHP Herstellung beeinflussen. Sofern keine ersetzende nationale, regionale oder internationale Gute Herstellungspraktik (en: Good Manufacturing Practice, GMP) angewendet wird (z. B. die GMP der Weltgesundheitsorganisation), muss ein Qualitätsmanagementsystem angewendet werden, z. B. ISO 13485, Good Tissue Practice (GTP), Gute klinische Praxis (en: Good Clinical Practice, GCP).

ANMERKUNG Eine Anleitung zur Auswahl eines geeigneten Modells ist in ISO 9004 und ISO/TR 14969 angeführt.

5 Definition des Verfahrens

5.1 Allgemeines

5.1.1 In Abhängigkeit von den Endproduktspezifikationen können bei der Herstellung von CBHP viele einzelne Arbeitsschritte beteiligt sein, die wirksam zu kombinieren und zu kontrollieren sind, um

- a) die Möglichkeit intrinsischer biologischer Kontamination in dem Ausgangsmaterial zu minimieren,
- b) die Ausbreitung intrinsischer biologischer Kontamination in dem Verfahren zu begrenzen,
- c) die extrinsische biologische Kontamination des Produkts zu vermeiden, und
- d) ein Endprodukt mit festgelegten biologischen Kennwerten sicherzustellen.

Der Zweck der Definition des Verfahrens ist das Erreichen eines umfassenden Verständnisses der Integration all der unterschiedlichen erforderlichen Elemente zur erfolgreichen und sicheren Herstellung der CBHP. Typische Elemente sind in Anhang F angeführt.

5.1.2 Die Definition des Verfahrens für ein CBHP muss erfolgen, nachdem die Spezifikation des Ausgangsmaterials und die Spezifikation des CBHP-Endprodukts festgelegt wurden. In diesen Dokumenten festgelegte Annahmekriterien sind als Eingabeanforderungen zu verwenden.

5.1.3 Wenn ein CBHP durch ein Verfahren zur Sterilisation in der Endverpackung sterilisiert wird, müssen ISO 14937, die ISO 11137-Reihe, ISO 17665-1, ISO 20857, ISO 14160, ISO 11135 und ISO 25424 (wie anwendbar), befolgt werden.

Insbesondere muss folgendes berücksichtigt werden:

- a) die systematische Analyse von zellbasierten Ausgangsmaterialien zur Identifizierung des Risikos mikrobieller Kontamination während der Herstellung (siehe angeführte Beispiele in Tabelle A.1);
- b) die systematische Analyse der Möglichkeit für das Einbringen extrinsischer mikrobieller Kontamination in dem Verfahren; und
- c) die Entwicklung von Prozessnachweisstudien (z.B. Behandlung der Keimbelastung vor der Sterilisation).

5.1.4 Wenn ein CBHP steril sein soll und nicht in der Endverpackung sterilisiert werden kann, muss es aseptisch hergestellt werden. ISO 13408-1 und ISO 13408-7 (wie anwendbar) müssen befolgt werden.

Insbesondere muss die systematische Analyse von zellbasierten Ausgangsmaterialien zur Identifizierung des Risikos mikrobieller Kontamination während der Herstellung (siehe angeführte Beispiele in Tabelle A.1) berücksichtigt werden.

5.1.5 Wenn ein CBHP nicht in der Endverpackung sterilisiert oder aseptisch hergestellt werden kann, muss folgendes gelten:

- a) systematische Analyse von zellbasierten Ausgangsmaterialien zur Identifizierung des Risikos intrinsischer mikrobieller Kontamination während der Herstellung (siehe angeführte Beispiele in Tabelle A.1);
- b) die systematische Analyse der Möglichkeit für das Einbringen extrinsischer mikrobieller Kontamination in dem Verfahren;
- c) Entwicklung von Prozessnachweisstudien.

5.1.6 Auf der Grundlage der Definition des CBHP-Verfahrens ist eine Beurteilung von Risiken bei der Herstellung durchzuführen. Verfahren und/oder Verfahrensweisen zur Beherrschung dieser Risiken sind zu beschreiben und einzuführen (siehe 5.2). Restrisiken müssen begründet werden.

ANMERKUNG 1 Beispiele für spezifische Verfahrensrisiken im Zusammenhang mit CBHP umfassen: Verwendung von Ausgangsmaterial mit intrinsischer biologischer Kontamination, unzureichende Inaktivierung (oder selektive Steigerung) von intrinsischer biologischer Kontamination, das Eindringen von extrinsischer Kontamination, Inaktivierung biologischer Aktivität und unbeabsichtigte Freigabe gefährlicher Substanzen aus der Eindämmungseinrichtung.

ANMERKUNG 2 Beispiele spezifischer Kontaminationsrisiken für CBHP sind in Anhang A angegeben.

5.1.7 Die Definition des Verfahrens muss das gesamte Verfahren berücksichtigen und eine Begründung enthalten, in der beschrieben ist, wie jedes in das Verfahren eingebundene Element zum Erreichen der Produktspezifikation beiträgt. Die Definition des Verfahrens ist vom benannten Personal zu dokumentieren und zu bestätigen.

5.1.8 Die Definition des Verfahrens muss immer dann überprüft werden, wenn eine Änderung auftritt.

ANMERKUNG Ein Leitfaden zur Identifizierung kritischer Qualitätseigenschaften, Verfahrensparameter und Materialeigenschaften, die bei der Entwicklung einer Definition des Verfahrens notwendig sind, ist in ICH Q8 angegeben.

5.2 Risikomanagement

5.2.1 Allgemeine Betrachtungen

Für Materialien, die bei der Herstellung von CBHPs verwendet werden, müssen die Verhinderung, Entfernung oder Inaktivierung von Kontaminanten während des Prozesses der Risikobeurteilung berücksichtigt werden.

- a) Ein Risikomanagementprozess muss nach ISO 14971 und ICH Q9 festgelegt und implementiert werden.
- b) Eine Risikobeurteilung muss erfolgen, um mit der Herstellung verbundene Risiken und mit dem speziellen CBHP verbundene Risiken zu identifizieren und zu beurteilen, und um die Wechselwirkung dieser Risiken zu verstehen. Die Ergebnisse der Risikobeurteilung müssen als Beitrag für Maßnahmen der Risikominderung und für die Auslegung der Verfahrenssimulation und Prozessnachweisstudien verwendet werden.

ANMERKUNG 1 Durch zellbasierte Ausgangsmaterialien verursachte intrinsische biologische Kontaminationsrisiken und deren Beitrag zu Kreuzkontaminationsrisiken zwischen den Chargen sind von größter Bedeutung bei der Herstellung von CBHP.

ANMERKUNG 2 Es können Instrumente des Risikomanagements ausgewählt und über den Lebenszyklus des Produkts eingesetzt werden, beispielsweise in der Produkt- und Verfahrensauslegung, den Entwicklungs- und Validierungsstufen.

- c) Maßnahmen zur Kontrolle von Verfahrensrisiken für die Herstellung von CBHP müssen festgelegt und implementiert werden. Restrisiken, die als akzeptabel erachtet werden, müssen dokumentiert und begründet werden.
- d) Die Leistung/Ergebnisse des Risikomanagementprozesses muss/müssen unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse und Erfahrungen überprüft werden. Sobald ein Managementprozess für das Qualitätsrisiko eingeführt wurde, muss dieser Prozess weiterhin für Ereignisse verwendet werden, die die ursprüngliche Managemententscheidung hinsichtlich des Qualitätsrisikos beeinflussen könnten.

5.2.2 Risikobeurteilung von zellbasiertem Ausgangsmaterial

- a) Ein Risikobeurteilungsprozess für zellbasiertes Ausgangsmaterial muss festgelegt und implementiert werden (siehe auch Bild B.1).
- b) Für die Risikobeurteilung von lebensfähigen Substanzen menschlichen Ursprungs muss ISO 13022 gelten. Für die Risikobeurteilung von Substanzen tierischen Ursprungs muss ISO 22442 (alle Teile) gelten. Für Substanzen pflanzlichen Ursprungs müssen infektiöse Agenzien (z. B. Mykoplasma, Bakterien, Pilze, Hefen, Protozoen und Viren) nach den lokalen behördlichen Anforderungen berücksichtigt werden.
- c) Es ist bekannt, dass intrinsische biologische Kontamination in Ausgangsmaterialien vorkommen kann. Die mit einer solchen Kontamination in Ausgangsmaterialien verbundenen Annahmekriterien müssen in der Risikobeurteilung festgelegt und bestätigt, in der Spezifikation der Ausgangsmaterialien dokumentiert und bei der Verfahrensvalidierung und den Freigabekriterien berücksichtigt werden.

5.2.3 Risikobeurteilung für CBHP-Verfahren

- a) Während der Auslegung und Entwicklung eines CBHP-Verfahrens muss Risikobeurteilung zur Identifizierung und Quantifizierung biologischer Kontaminationsgefährdungen für jeden Schritt in dem Verfahren verwendet werden, um Kreuzkontamination zu vermeiden. Dies umfasst das Eindringen von extrinsischer biologischer Kontamination und die Ausbreitung intrinsischer biologischer Kontamination. Mindernde Verfahren müssen implementiert werden, wenn sie als notwendig identifiziert wurden.
- b) Sowohl die Quantifizierung von Kontaminationsrisiken als auch die Verifizierung der Wirksamkeit der mindernden Verfahren müssen bestimmt und kontrolliert werden. Dies muss umfassen, ist jedoch nicht beschränkt auf:
 - 1) intrinsische biologische Kontaminationskontrolle des Produkts, einschließlich spezifizierter Mikroorganismen,
 - 2) extrinsische biologische Kontamination des Produkts oder der Herstellungsumgebung, und
 - 3) Partikelüberwachung der Umgebung (lebensfähig und nicht lebensfähig), abhängig vom Reinheitsgrad.
- c) Die Risikobeurteilung muss für die Auslegung der Verfahrenssimulation für aseptisch hergestellte Produkte wie in ISO 13408-1 und ISO 13408-7 verwendet werden.

ANMERKUNG 1 Eine Verfahrenssimulation wird verwendet um zu verifizieren, dass das gesamte Restrisiko von extrinsischer mikrobieller Kontamination des gesamten Verfahrens akzeptabel ist.

ANMERKUNG 2 Das CBHP-Verfahren kann in einem kontinuierlichen Verfahren simuliert werden oder für Zwecke der Verfahrenssimulation in zwei oder mehr Stufen unterteilt werden, z. B. durch Verwendung von zwei oder mehr unterschiedlichen Ansätzen der Verfahrenssimulation auf Grundlage der Verfahrensschritte, vorausgesetzt, dass das gesamte Verfahren simuliert wird.

- d) Für ein unsteriles Produkt oder ein Produkt, bei dem Kontrollschritte hinsichtlich der biologischen Kontamination erforderlich sind (siehe Abschnitt 10), muss eine Risikobeurteilung des Ausgangsmaterials zur Auslegung der Verfahrenssimulation und/oder Prozessnachweisstudien verwendet werden.

ANMERKUNG 3 Die Ergebnisse der Risikobeurteilung können bei der Auslegung der Verfahrenssimulation und/oder Prozessnachweisstudien (sofern anwendbar) verwendet werden um nachzuweisen, dass das Verfahren extrinsische Kontamination verhindert und das intrinsische Kontamination kontrolliert wird.

- e) Die Anwendung von Risikobeurteilung und biologischer Prüfung ist üblicherweise ein iterativer Prozess. Während das Verfahren sich entwickelt und weiter verbessert wird, muss die CBHP-Verfahrenssimulation modifiziert werden, sofern notwendig, um sicherzustellen, dass sie das gesamte Verfahren widerspiegelt.
- f) Die ursprüngliche Risikobeurteilung muss überprüft werden und, sofern notwendig, modifiziert werden um sicherzustellen, dass alle mit dem gesamten Verfahren verbundenen Risiken identifiziert, beurteilt und kontrolliert werden.
- g) Die Unversehrtheit des Behälterverschlusses der Primärverpackung muss beurteilt werden.

5.2.4 Anwendung von Verfahren und Instrumenten der Risikobeurteilung zur Bereitstellung von CBHPs für den Einsatz in klinischen Studien

Die Entwicklung und Qualifizierung des Verfahrens zur Herstellung von CBHPs für klinische Studien muss nach den nationalen oder regionalen behördlichen Anforderungen erfolgen.

6 Herstellungsumgebung

6.1 Allgemeines

ISO 13408-1:2008, Abschnitt 6, gilt für aseptisch hergestellte CBHP. Die darin enthaltenen Grundsätze gelten für alle CBHP. Liegen triftige Gründe für die Nichtanwendung von ISO 13408-1:2008 vor, muss die Begründung für diese Entscheidung dokumentiert werden.

Zusätzliche Anforderungen, siehe 6.2 bis 6.8, müssen gelten, wenn sie auf der Grundlage der Definition des Verfahrens und der Risikobeurteilung anwendbar sind.

6.2 Alternative Verfahren

Die Art des Produkts und die Quelle von Ausgangsmaterialien könnten zusätzliche oder alternative Vorkehrungen hinsichtlich der Einrichtungen und Ausrüstung erfordern. Alternative Verfahren könnten für Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und Endprodukte akzeptabel sein, die für die Verarbeitung unter den nach ISO 13408-1 erforderlichen Bedingungen nicht geeignet sind. Diese alternativen Verfahren müssen begründet, validiert und dokumentiert werden.

Die folgenden Anforderungen müssen berücksichtigt werden:

- a) Quarantäne von möglicherweise kontaminiertem Material;
- b) Verwendung von Druckluftschleusen für Ausrüstung, Material und Personal;
- c) Eignung von Behältern und Verpackung;
- d) Notwendigkeit von Schutzausrüstung für das Personal;
- e) Notwendigkeit spezieller Entsorgung und Management möglicherweise gefährlichen und gefährlichen Abfalls;
- f) Notwendigkeit spezieller Hygienemaßnahmen;
- g) Notwendigkeit der Eindämmung, einschließlich, sofern anwendbar, von Unterdruckräumen;
- h) Grad der Umgebungskontrolle auf Grundlage des Verarbeitungsschritts und des Grads des Kontaminationsrisikos (z. B. Zellaufbereitungsbereiche);

- i) Notwendigkeit der Verwendung von Einwegkomponenten;
- j) Notwendigkeit der Kontrolle möglicherweise kontaminierter Dokumente, was ihren Eingang, Ausgang und ihre Archivierung betrifft.

6.3 Gestaltung/Auslegung der Herstellungsumgebung

6.3.1 Eindämmungsbereich

Die Anforderungen an die Eindämmung müssen berücksichtigt werden.

Der Eindämmungsbereich muss in Übereinstimmung mit der Definition des Verfahrens und der Risikobeurteilung ausgelegt sein. Die Prüfung der Auslegung muss dokumentiert werden.

6.3.2 Konstruktionsmerkmale der Eindämmung

- a) Einrichtungen müssen so konstruiert sein, dass das Entweichen von kontaminierter Luft und Abflüssen aus der Eindämmungseinrichtung in andere Teile der Einrichtung und in die äußere Umgebung verhindert wird. Siehe Anhang C für weitere Angaben zu Eindämmungseinrichtungen.
- b) Die Einrichtung muss so ausgelegt sein, dass alle Bereiche der Einrichtung leicht desinfiziert oder biodekontaminiert werden können, sofern notwendig.

ANMERKUNG Es wird auf nationale und/oder regionale Bestimmungen für die Auslegung von Eindämmungseinrichtungen aufmerksam gemacht.

6.4 Räumliche Anordnung

- a) Einrichtungen müssen in Übereinstimmung mit der Definition des Verfahrens und auf Grundlage des Risikomanagements ausgelegt sein (Beispiele sind in den Bildern C.1 bis C.8 angegeben). Für jede Einrichtung ist als Teil der Definition des Verfahrens eine Überprüfung der Auslegung durchzuführen und aufzuzeichnen.
- b) Wenn Herstellung und Prüfung von CBHP (z. B. Qualitätskontrolle, Diagnosestellung) im gleichen Gebäude erfolgen, müssen getrennte Eindämmungssysteme eingeführt und aufrechterhalten werden. Die erforderliche Sicherheitsstufe muss auf dem Risikomanagement basieren.
- c) Wenn für die Herstellung von CBHP Unterdruckbereiche oder biologische Sicherheitswerkbänke verwendet werden, müssen sie von Reinräumen umgeben sein, wie in ISO 14644-4 und/oder regionalen GMP-Richtlinien festgelegt.
- d) Biologische Sicherheitswerkbänke müssen mindestens einmal jährlich nach nationalen oder regionalen Anforderungen zertifiziert werden. Die raumluftechnische Anlage (HVAC-Anlage) darf sich auf den Luftstrom der biologischen Sicherheitsbank nicht störend auswirken.
- e) Das ordnungsgemäße Management und die Kontrolle von Luftstrom und Druckdifferenzen in der Eindämmungsanlage sind ein kritischer Aspekt bei der Sicherstellung wirksamer Eindämmung. Druckluftschleusen für Eindämmungsanlagen müssen den abgeschlossenen Bereich innerhalb der Einrichtung von anderen Einrichtungen oder anderen Räumen außerhalb der Einrichtung trennen. Druckluftschleusen müssen so ausgelegt sein, dass eine Bewegung von Personal, Geräten und Materialien möglich ist, ohne den Zustrom von Luft in den abgeschlossenen Bereich zu beeinflussen.
- f) Sofern zutreffend, müssen Verfahren zur Virusabreicherung in einem Einzeldurchlauf mit physischer Trennung der prä- und postviralen Herstellungsbereiche durchgeführt werden.
- g) Die Notwendigkeit für die Einrichtung eines Raums zum Ablegen etwaiger Schutzkleidung mit Waschbecken und/oder Personalduschen muss berücksichtigt werden.

6.5 Material- und Personalfluss

6.5.1 Allgemeines

Material- und Personalflussverfahren müssen in Übereinstimmung mit der Definition des Verfahrens festgelegt werden, um sicherzustellen, dass:

- a) Kreuzkontamination verhindert wird, und
- b) die Eindämmung nicht ausfällt.

6.5.2 Ausrüstung

Verfahren für den Transfer von Ausrüstung zu oder aus der Eindämmungseinrichtung müssen so ausgelegt sein, dass Kontamination verhindert wird.

Wenn ein Doppeltür-Autoklav über eine Barriere zwischen zwei Reinraumklassen eingebaut ist, muss er gegeneinander verriegelte Türen aufweisen.

ANMERKUNG Bio-Dekontamination kann durch thermische oder chemische Mittel erreicht werden.

6.5.3 Handhabung von Abfallmaterial

- a) Der Fluss von Abfallmaterialien muss so ausgelegt sein, dass jede Art von Kreuzkontamination verhindert wird.
- b) Kontaminierte Verbrauchsmaterialien (z. B. Filter) müssen unter Verwendung eines sicheren Verfahrens entfernt werden.
- c) Kontaminiertes Abfallmaterial (z. B. festes oder flüssiges Zellabfallmaterial, nicht-zellbasierte Materialien, kontaminiertes Kondensat von Sterilisatoren, Fermenter usw.) müssen in Übereinstimmung mit nationalen oder regionalen Bestimmungen entsorgt werden.

6.6 Raumluftechnische Anlage

- a) Auf der Grundlage der Definition des Verfahrens muss eine geeignete Lüftungsanlage bereitgestellt werden.
- b) Eine Belüftung mit einmaligem Durchlauf muss berücksichtigt und dort eingebaut werden, wenn dies erforderlich ist, um die Verbreitung von Kontamination oder die Wahrscheinlichkeit von Kreuzkontamination zu verhindern bzw. zu verringern.

ANMERKUNG 1 Für eine Reinraum-HVAC-Auslegung erfolgt die Bereichsabgrenzung üblicherweise durch die Verwendung einer getrennten Lüftungsanlage, die für jeden Bereich des Prozessbetriebs vorgesehen ist.

- c) Es muss eine visuelle und akustische Anzeige für ein Lüftungsversagen bereitgestellt werden.
- d) Sämtliche Abluft aus dem Eindämmungsbereich, die in die Umgebung freizusetzen ist, muss durch Filter führen, die für die während der Risikobeurteilung des Verfahrens identifizierte Art von Kontamination geeignet sind (z. B. HEPA-Filter ISO Klasse H45 für bakterielle Kontamination).
- e) Die Abluft aus dem Eindämmungsbereich darf nicht in andere Bereiche der Eindämmungseinrichtung zurückgeführt werden.

ANMERKUNG 2 Siehe Anhang C für weitere Angaben zu Eindämmungseinrichtungen.

6.7 Medienversorgung und Hilfsgeräte

Betriebsmedien, die in die Eindämmungseinrichtung eingebracht werden, müssen von geeigneter Qualität sein, um biologische Kontamination von Produkt, Geräten und Personal zu verhindern.

ANMERKUNG Versorgungsleitungen (z. B. Dampf, Luft, Wasser, Vakuum), die direkt mit der Verfahrensausrüstung verbunden sind, sind dem Risiko ausgesetzt, kontaminiert zu werden oder können eine signifikante Quelle biologischer Kontamination sein.

6.8 Umgebungs- und personalbezogene Überwachungsprogramme

Die Einrichtung und das Personal müssen in Übereinstimmung mit einem dokumentierten Programm auf biologische Kontamination überwacht werden, die aus dem Verfahren entsteht.

7 Ausrüstung

7.1 Allgemeines

ISO 13408-1:2008, Abschnitt 7, gilt für aseptisch hergestellte CBHP. Die darin enthaltenen Grundsätze gelten für alle CBHP. Liegen triftige Gründe für die Nichtanwendung von ISO 13408-1:2008 vor, muss die Begründung für diese Entscheidung dokumentiert werden.

Zusätzliche Anforderungen, siehe 7.2, müssen gelten, wenn sie auf der Grundlage der Definition des Verfahrens und der Risikobeurteilung anwendbar sind.

7.2 Zusätzliche Anforderungen

- a) Spezifische Risiken oder Anforderungen an die Ausrüstung müssen als Teil der Definition des Verfahrens berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Die Anforderungen an die Ausrüstung können von den in ISO 13408-1 aufgeführten abweichen oder darüber hinausgehen (z. B. kann die Ausrüstung eine Auswirkung auf Biokompatibilität haben).

- b) Es muss eine für das Verfahren oder das Produkt bestimmte Ausrüstung verwendet werden.
- c) Eindämmungsfähigkeiten müssen für die gesamte in dem Eindämmungsbereich verwendete Ausrüstung beurteilt werden. Dies umfasst, ist aber nicht beschränkt auf, Zentrifugen, Filter, Lösungsmittel-extraktionseinheiten, Zellaufschlussgeräte, Gefriertrockner, Sterilisatoren, Pumpen, Ventile, Rohre, Wärmetauscher, nachgeschaltete Reinigungseinheiten und Abfallbehandlungsanlagen.

8 Personal

8.1 Allgemeines

ISO 13408-1:2008, Abschnitt 8, gilt für aseptisch hergestellte CBHP. Die darin enthaltenen Grundsätze gelten für alle CBHP. Liegen triftige Gründe für die Nichtanwendung von ISO 13408-1:2008 vor, muss die Begründung für diese Entscheidung dokumentiert werden.

Zusätzliche Anforderungen, siehe 8.2 bis 8.4, müssen gelten, wenn sie auf der Grundlage der Definition des Verfahrens und der Risikobeurteilung anwendbar sind.

8.2 Personalverfahren

- a) Der Personalfluss für Verfahren zur Virusanreicherung muss in einem Durchgang erfolgen.

- b) Die Definition des Verfahrens muss berücksichtigen, ob die durch eine einzelne Bedienungsperson durchgeführte Arbeit mit einem CBHP die Arbeit durch diese Bedienungsperson in anderen Arbeitsbereichen während der gleichen Schicht ausschließt.
- c) Wenn es für das Personal erforderlich ist, während der gleichen Schicht mit unterschiedlichen CBHP und nicht-CBHP zu arbeiten, müssen geeignete Maßnahmen und Kontrollen festgelegt und eingeführt werden, um sicherzustellen, dass keine Kreuzkontamination von Personal, Ausrüstung und Material auftritt.

8.3 Umkleideverfahren für Schutzkleidung

Sobald die Bedienungsperson die Eindämmungseinrichtung betreten hat, wird ihre Oberbekleidung als kontaminiert angesehen und muss vor dem Verlassen der Eindämmungseinrichtung abgelegt werden. Folgendes muss erforderlich sein:

- a) die Anforderungen und Verfahren der Entkleidung zum Verlassen der Eindämmungseinrichtung müssen auf der Definition des Verfahrens und der Risikobeurteilung basieren;
- b) Anforderungen an die Oberflächenbehandlung von Oberbekleidung müssen auf Grundlage der Definition des Verfahrens festgelegt werden, um die Exposition von Personal gegenüber biologischen Kontaminanten zu vermeiden.

ANMERKUNG Bei der Oberflächenbehandlung von Oberbekleidung kann es erforderlich sein, dass das Bedienungspersonal vor dem Bereich zum Ablegen etwaiger Schutzkleidung einen separaten Raum betreten muss.

8.4 Gesundheitszustand von Mitarbeitern

Der immunologische und gesundheitliche Zustand des Personals muss hinsichtlich der Produkt- und Personalsicherheit berücksichtigt werden.

ANMERKUNG Vor der Arbeit in dem APA/CPA kann Impfung erforderlich sein.

Jede Änderung des Gesundheitszustands des Personals, die die Qualität des Produkts beeinträchtigen könnte, muss Arbeiten im Herstellungsbereich ausschließen.

Für die Bediener-sicherheit müssen regionale oder nationale Leitfäden oder Bestimmungen der Arbeitsmedizin gelten.

9 Herstellung des Produktes

9.1 Allgemeines

ISO 13408-1:2008, Abschnitt 9, gilt für aseptisch hergestellte CBHP. Die darin enthaltenen Grundsätze gelten für alle CBHP. Liegen triftige Gründe für die Nichtanwendung von ISO 13408-1:2008 vor, muss die Begründung für diese Entscheidung dokumentiert werden.

Zusätzliche Anforderungen, siehe 9.2 bis 9.5, müssen gelten, wenn sie auf der Grundlage der Definition des Verfahrens und der Risikobeurteilung anwendbar sind.

9.2 Kontrolle von Ausgangsmaterial

9.2.1 Zellbasierte Ausgangsmaterialien

- a) Es muss ein dokumentiertes Verfahren zur Beschaffung und Lagerung von zellbasiertem Ausgangsmaterial festgelegt und eingeführt werden. Das Verfahren muss den anwendbaren Abschnitten von ISO 13485, GMP Teil II und/oder ICH Q7 (für aktive Inhaltsstoffe von Arzneimitteln), ISO 13022, ISO 22442 (alle Teile) und anwendbaren nationalen oder regionalen behördlichen Anforderungen entsprechen.
- b) Spezifische Anforderungen an die Eindämmung von beschafftem Ausgangsmaterial müssen festgelegt werden (siehe auch Anhänge D und E).
- c) Spezifikationen für zellbasierte Ausgangsmaterialien müssen festgelegt werden, um die Qualität des Ausgangsmaterials sicherzustellen. Spezifikationen müssen dokumentiert werden. Analytische Verfahren zur Bewertung der Eignung von zellbasierten Ausgangsmaterialien müssen für ihren vorgesehenen Zweck geeignet sein und müssen dokumentiert werden.
- d) Die Gesamtverantwortlichkeit der endgültigen Freigabe von Ausgangsmaterialien muss beim Hersteller des CBHP liegen. Alle Abweichungen von der Spezifikation des Ausgangsmaterials müssen begründet und die Begründung für getroffene Entscheidungen muss dokumentiert werden (siehe auch Anhang D).

ANMERKUNG 1 Die Beurteilung kann durch den Lieferanten, eine dritte Partei oder den Hersteller des CBHP erfolgen.

- e) Der Umfang und die Annehmbarkeit der Dokumentation des Lieferanten oder der dritten Partei muss festgelegt werden.

ANMERKUNG 2 Die Dokumentation kann beispielsweise ein Analysenzertifikat (en: Certificate of Analysis, CoA), ein Zertifikat des Europäischen Arzneibuchs (en: Certificate European Pharmacopoeia of EDQM, CEP), ein Patientenprotokoll und ein Beschaffungsprotokoll umfassen.

9.2.2 Andere Ausgangsmaterialien

- a) Spezielle Anforderungen für nicht-zellbasierte Ausgangsmaterialien, die zur Herstellung von CBHP verwendet werden, müssen festgelegt werden. Nicht-zellbasierte Ausgangsmaterialien dürfen keine Kontamination einbringen, die sich störend auf die biologische Wirkung des CBHP auswirken.

ANMERKUNG 1 Nicht-zellbasierte Ausgangsmaterialien umfassen inaktive Bestandteile, Reagenzien und alle anderen Materialien, die mit dem Produkt in Kontakt kommen und die die Aktivität von Zellen oder anderen biologischen Einheiten in dem Produkt beeinflussen können.

- b) Spezifikationen für nicht-zellbasierte Ausgangsmaterialien müssen festgelegt werden, um die Qualität des Ausgangsmaterials sicherzustellen. Spezifikationen müssen dokumentiert werden. Analytische Verfahren zur Bewertung der Eignung von nicht-zellbasierten Ausgangsmaterialien müssen für ihren vorgesehenen Zweck geeignet sein und müssen dokumentiert werden. Komponenten und Reagenzien müssen beurteilt werden.
- c) Biologische Kontamination muss aus allen Lösungen entfernt werden, einschließlich Reagenzien, Spül-, Untersuchungs-, Lagerungs- und Transportlösungen, die während der Herstellung eines CBHP verwendet wurden (sofern zutreffend).
- d) Die Gesamtverantwortlichkeit der endgültigen Freigabe muss beim Hersteller des CBHP liegen. Alle Abweichungen von der Spezifikation des Ausgangsmaterials müssen begründet und die Begründung für getroffene Entscheidungen dokumentiert werden.

ANMERKUNG 2 Die Beurteilung kann durch den Lieferant, eine dritte Partei oder den Hersteller des CBHP erfolgen.