

CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品共线生产质量 风险管理研究

王美^{1,2}, 武志昂^{1*} (1. 沈阳药科大学, 沈阳 110016; 2. 北京希济生物科技有限公司, 北京 100730)

摘要 目的: 降低 CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品多品种共线生产中质量风险, 确保产品质量。方法: 根据拟共线生产 CAR-T 细胞治疗产品的操作工序大致相同的特点, 采用失效模式、影响及危害性分析法, 结合文献分析法、专家访谈法, 建立 CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品共线生产质量风险管理模型。结果与结论: 将建立的流程应用于拟共线产品, 运用流程中共线生产产品可行性评估表、适用性评估表、风险评估与控制表, 从人、机、料、法、环对多品种共线生产带来的新风险进行评估, 对中、高风险增加控制措施后共线风险最终均可接受。应用所建流程后共线环节的风险指数显著下降, 可为 CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品共线生产风险管理效果的提升提供参考。

关键词: CDMO 企业; CAR-T 细胞治疗产品; 共线生产; 质量风险管理; 失效模式、影响及危害性分析法

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2025)07-0756-008

doi: 10.16153/j.1002-7777.2025-03-0006

Research on the Quality Risk Management of CDMO Enterprises CAR-T Cell Therapy Products in Co-Production

Wang Mei^{1,2}, Wu Zhi'ang^{1*} (1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Beijing Xiji Biotechnology Co., Ltd, Beijing 100730, China)

Abstract Objective: To reduce the quality risks in the multi-product co-production of CAR-T cell therapy products by CDMO enterprises and ensure product quality. **Methods:** Based on the characteristic that the operation procedures of the proposed co-produced CAR-T cell therapy products were roughly the same, failure mode, effects and criticality analysis (FMECA) method was adopted, combined with the literature analysis method and expert interview method, to establish a quality risk management model for co-production of CAR-T cell therapy products in CDMO enterprises. **Results and Conclusion:** The established process was applied to the proposed co-produced products. Using the feasibility assessment table, applicability assessment table, risk assessment and control table of the process, the new risks brought by multi-product co-production were evaluated from the aspects of personnel, machinery, materials, methods and environment. After adding control measures for medium and high risks, the final co-production risks could all be acceptable. After applying the process, the risk index of the co-production link had significantly decreased. The model provided a reference for the improvement of the risk management effect of co-production of CAR-T cell therapy products in CDMO enterprises.

Keywords: CDMO enterprises; Car-T cell therapy products; co-production; quality risk management; FMECA

合同研发生产组织 (Contract Development and Manufacturing Organization, CDMO) 企业为降低因固定资产引起的生产成本增加, 合理利用厂房设施、设备, 将多种产品进行共线生产以降低企业运营成本^[1]。药品生产质量管理规范 (Good Manufacture Practice, GMP) (2010年修订) 第46条指出, 应当综合考虑药品的特性、工艺和预定用途等因素, 确定厂房、生产设施和设备多产品共用的可行性, 并有评估报告^[2]。因此, 基于现行 GMP 允许多品种共线生产, 但该模式存在潜在的交叉污染和污染隐患, 需加强过程监控。与传统制药生产企业相比, 以嵌合抗原受体 T (CAR-T) 细胞治疗为代表的细胞治疗产品, 初始物料是患者活的 T 细胞, 多采用小规模、小批量生产, 其生产工艺多依赖人工操作, 非终端灭菌^[3]。

CAR-T 细胞治疗产品车间内进行多品种共线生产, 并且更换频繁, 生产秩序必然比单品种复杂, 质量风险也随之提高。因此, 对 CAR-T 细胞治疗产品在 CDMO 企业实施共线生产时, 需建立风险管理标准体系, 通过系统性风险评价制定精准的防控策略, 确保风险处于受控状态。

质量风险管理包含系统化的风险识别、风险评估和风险控制, 需贯穿产品全生命周期。当前实施的《细胞治疗产品生产质量管理指南 (试行)》^[4] 尚未对质量风险管理形成细化规范, 传统经验管理模式在共线生产风险识别层面存在系统性不足的问题。失效模式、影响及危害性分析法 (Failure Mode, Effect, and Criticality Analysis, FMEA)^[5] 在制药领域风险管理中具有应用优势^[6-8], 该工具通过量化评估潜在失效模式的风险优先级, 可针对性建立风险控制策略, 为构建 CAR-T 细胞治疗产品共线生产的动态风险管理提供科学路径。

1 研究范围界定

为明确研究范围, 本文对研究涉及的共线研究范围进行界定。本研究建立的共线生产质量风险管理流程适用于 CDMO 企业拟承接 CAR-T 细胞治

疗产品前按已建立的流程展开评估, 若最终风险可控, 则可引进新品种进行共线生产。本流程首先按照拟共线生产产品可行性评估表 (包括法规符合性、产品特性、产品预定用途)、拟共线生产产品的适用性评估表 (包括车间、空调系统、公用工程、生产设备) 完成标准化评估, 判定具备共线生产的基础后, 按照流程应用风险评估与控制表对拟共线所有品种带来的新风险完成风险评估与控制, 但不对 CAR-T 细胞治疗产品生产所带来的一般性风险进行评估。

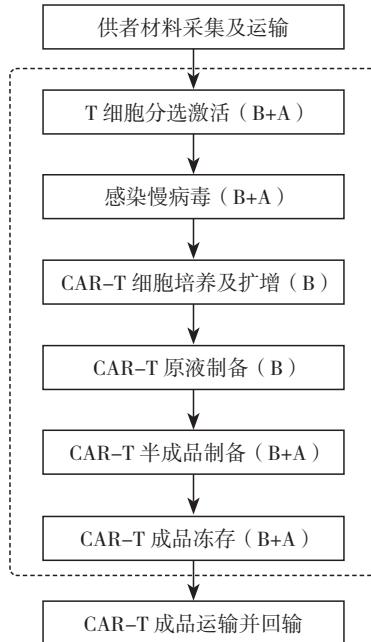
2 主要研究方法介绍

本研究采用 FMECA, 结合文献分析法、专家访谈法建立并应用 CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品共线生产质量风险管理模型。FMECA 是通过统计、分析、预测等方法寻找产品中可能出现的所有失效模式, 并根据每一个失效模式的严重性、发生频率和可测性予以风险排序的分析方法。根据风险等级提出应该采取的改进措施并对这些措施进行预测或持续追踪。最后, 完成 FMECA 报告。

对于本研究而言, 失效模式是指 CAR-T 细胞治疗产品共线生产过程中可能导致不同品种污染及交叉污染的事件, 失效影响是指影响不同品种污染及交叉污染的事件所造成的具体后果。

3 CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品共线车间质量风险管理模型的建立、应用、效果分析

拟共线生产 3 个品种的 CAR-T 细胞治疗产品采用相同的工艺流程^[9] (图 1), 具有共同的操作工序, 因此共线生产在同一车间内, 共用厂房、生产设施和设备。本研究确定采取阶段性生产方式, 指在其用生产区内, 在一段时间内集中生产某一产品, 再对相应的共用生产区、设施、设备、工器具等进行彻底清洁, 更换生产另一种产品的方式。本研究以 3 个品种的 CAR-T 细胞治疗产品共线车间为例, 建立质量风险管理模型。



B: B 级洁净区; A: A 级层流。

图 1 共线生产工艺流程图

3.1 质量风险管理模型的建立

组建由生产、质量保证、质量控制、工程等部门的技术人员组成质量风险管理评估小组，在该生产线将拟共线生产产品投入使用前对其进行风险评估和控制。

3.1.1 可行性评估

对拟共线生产产品进行可行性评估与确认，包括法规符合性、产品特性、产品预订用途。拟共线生产的 3 个品种均为 CAR-T 细胞注射液，不存在法规明确禁止共线的产品。分析 3 个品种及其活性成分的理化性质，规格均为 50 mL 的可回输型存储袋装的静脉注射液，分别用于治疗肝癌、骨肉瘤、结直肠癌。主要活性成分为 3 个品种的 CAR-T 细胞，辅料均一致。不具有毒性、致敏性，且非活性微生物，不同品种之间不存在相互作用及配伍禁忌。

3.1.2 适用性评估

对拟共线生产产品适用性进行评估和确认，包括厂房适用性、暖通空调（Heating, Ventilation and Air Conditioning, HVAC）系统、公用工程、生产设备。厂房适用性需评估产能匹配度、功能区域分隔规划、人物废弃物流规划；HVAC 系统需确认洁净等级分区、压差梯度、回排风设计、换气次数。公用工程需验证工艺用水、工艺气体等质量指标。生产设备需开展产能匹配性及工艺流程适用性确认。通过以上适用性评估，确认 3 个品种具备共线基础。

3.1.3 风险评估与控制

共线生产体系中的质量风险主要源于微生物污染及化学残留引发的交叉污染，其形成机制涉及机械转移、残留、空气传播和混淆^[10]。基于质量风险管理模型开展的失效模式评估，可通过分级实施清洁验证强化、环境动态监控优化及防混淆程序升级等控制手段，实现对交叉污染风险的闭环管控^[11~13]，最终确保产品合规性与患者安全。

本研究整合 ICH Q9 质量风险管理框架与生产实践要求^[5]，创新构建适用于 CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品共线生产质量风险管理 FMECA 模型（图 2），该模型遵循风险识别、评估、控制、回顾的系统管理循环，通过整合工艺特性分析与质量体系要素，为细胞治疗产品多品种共线生产提供风险管理解决方案（图 3）^[2,5]。

采用三维评价体系（严重性 S、可能性 O、可测性 D）对潜在失效模式进行定量评分，均为 4 个等级，由高到低分别赋值 4~1。FMECA 评价原则采用风险优先数（RPN）来表示（公式 1）。

$$\text{RPN} \text{ 风险等级} = \text{严重性} \times \text{可能性} \times \text{可测性} \quad (\text{公式 1})$$

将每个影响因素评分作为权相乘，确定 RPN 数值，评分根据数值大小确定其风险等级。其值越大，则风险度越高，具体见多产品共线 RPN 等级判定表（表 1）。

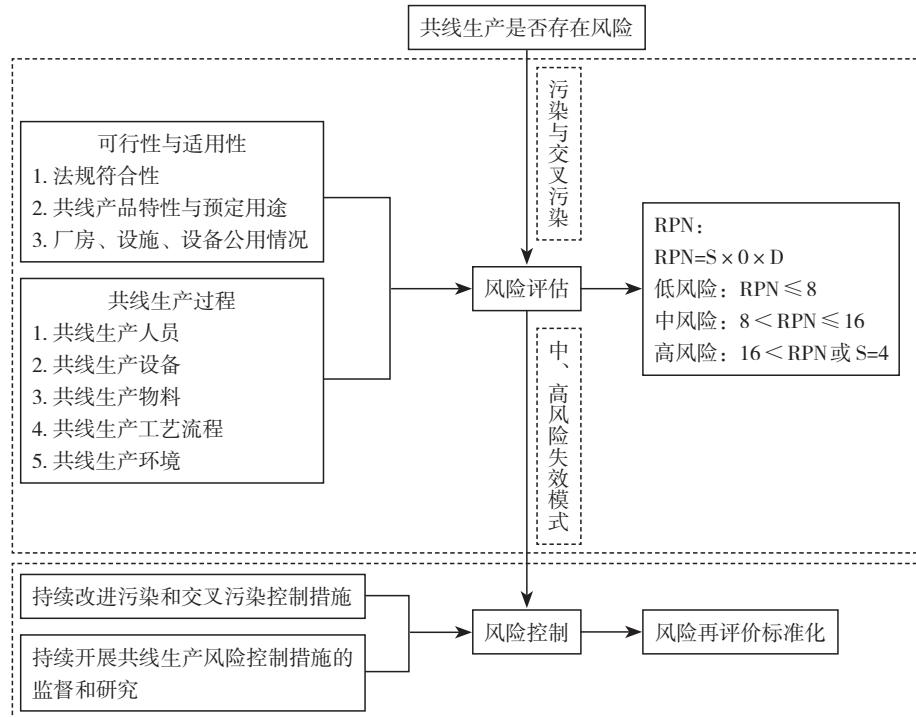


图 2 CAR-T 细胞治疗产品共线生产质量风险评估与控制模型

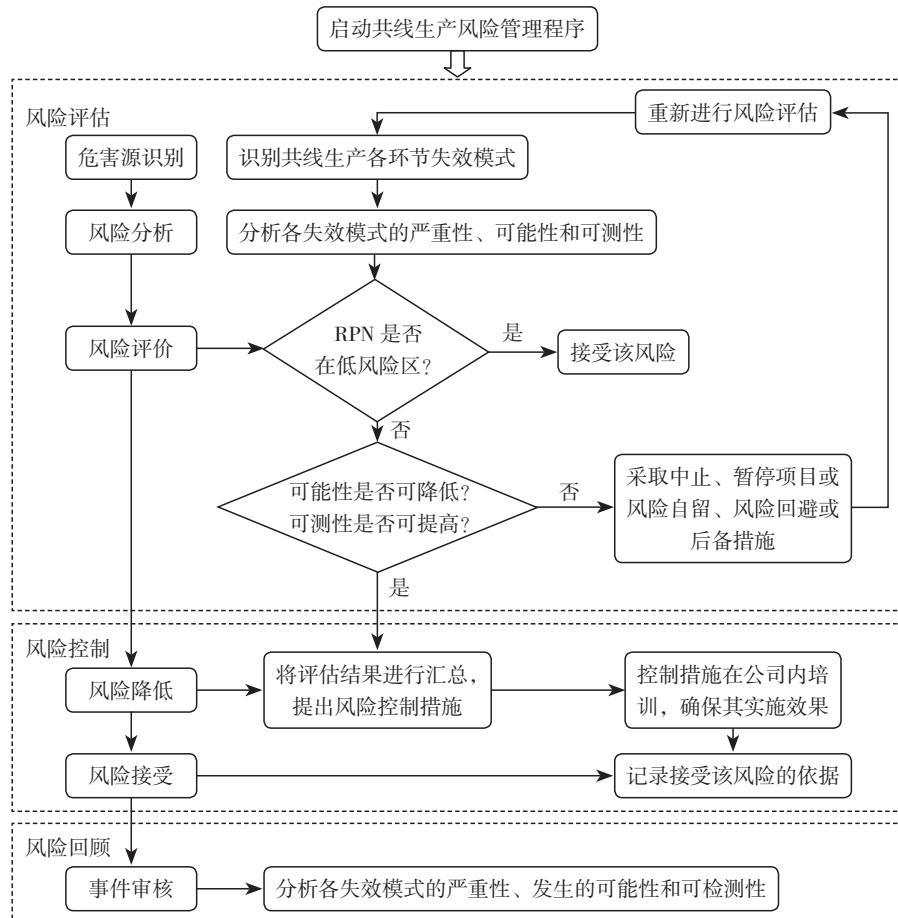


图 3 CAR-T 细胞治疗产品共线生产质量风险管理流程

表 1 RPN 风险等级判定表

风险等级	高风险	中风险	低风险
RPN	$RPN > 16$ 或 $S=4$	$16 \geq RPN > 8$	$RPN \leq 8$

根据 RPN 风险等级结果：高风险需立即采取纠正行动；中风险应制定措施将风险控制在合理最低水平；低风险可维持现行管控措施。

3.2 质量风险管理模型的应用

基于既定评估模型（图 2、图 3），组织风险评估小组对共线生产全流程的各个环节（图 1）进行系统性失效模式识别，针对中、高风险失效模式制定额外管控措施，重点降低风险发生的可能性或提高风险的可测性，实施后需开展残余风险评估。

3.2.1 风险评估与采取措施后再评估结果

某 CAR-T 细胞治疗产品共线项目通过系统评估共梳理出 20 项潜在失效模式，经现行控制措施预评估显示：6 项高风险项、2 项中风险项及 12 项可接受风险项（表 2）。通过完善污染和交叉污染控制 SOP 文件体系、强化设备验证、实施批间清洁确认及质量保证扩展等举措，最终将 8 项中、高风险降至可控水平，且未引发次生风险（表 3）。

表 2 共线生产风险评估结果

共线 范畴	风险 类型	失效模式	失效影响	S	现有控制手段	O	可发现手段	D	RPN	风险 等级
生产人员	机械转移	人员未按规定进出洁净区，更衣/退更不规范	产生污染和交叉污染	3	生效人员进出 B 级细胞区 SOP；出入的门互锁不得反向进出	1	现场质量保证人员（Quality Assurance, QA）定期监察；各区装有在线监控视频	2	6	低
混淆	混淆	更换品种时，人员在操作时弄错品种或批号	造成混淆，产生污染	3	车间生产状态标识含产品信息，现场仅放置当批次文件	1	主操 / 辅操双人复核	2	6	低
		人员用错物料或混淆	造成混淆，产生污染	3	按生产指令物料清单（Bill of Materials, BOM）批前领取，现场仅放当批次物料	1	出库 / 生产使用前双人复核登记	3	9	中
		生产计划和生产安排不合理	产生污染与交叉污染	3	制定合理可行的周生产计划，严格执行	2	周生产计划表可追溯	1	6	低
生产设备	残留	接管机 / 焊管机操作中出现耗材破损导致产品漏出，残留设备表面清洁不彻底	产生污染和交叉污染	3	接管机为一次性专用刀片；操作中若破损，对污染区域使用消毒剂消毒	3	主操 / 辅操双人复核，若破损可直接发现，QA 全程监察	3	27	高
	混淆	气相液氮罐存放不同品种产品导致混淆	造成混淆，产生污染与交叉污染	3	成品标签上有成品信息；气相液氮罐分区	2	标签粘贴生产记录中	4	24	高
		培养箱存放不同品种产品导致混淆	车间同一时间仅生产同一品种，故不会出现此情况	1	车间同一时间仅生产同一品种	1	生产有状态标识	1	1	低

续表 2

共线 范畴	风险 类型	失效模式	失效影响	S	现有控制手段	O	可发现手段	D	RPN	风险 等级
生产 物料	机械 转移	未按验证程序传递物料	产生污染和交叉污染	3	物料进出 B 级洁净区 SOP, 且已验证	1	QA 定期监察, 传递窗运行日志	2	6	低
		口罩、洁净服、护目镜重复使用	产生污染和交叉污染	3	口罩无菌一次使用, 洁净服 / 护目镜使用后重新清洗灭菌	2	人流单向流, 无法重复使用	3	18	高
		废弃物处理流程不合理	产生污染和交叉污染	3	废弃物处理流程 SOP	3	清场后确认无废弃物, QA 复核	1	9	中
	混淆	领错、用错或混放供者材料 / 慢病毒	造成混淆, 产生污染	3	生产和 QA 双人入厂验收供材, 生产复核, QA 打印标签并粘贴	2	生产使用前双人复核, 登记生产记录	4	24	高
		安全柜操作有气溶胶落到洁净区内设备外表面	人员洁净服 / 手套接触后带入另一产品造成交叉污染	3	人员培训无菌生产 SOP; 生产设备清洁消毒 SOP; 汽化过氧化氢 (VHP) 消杀合格	2	QA 现场监察; 设备清洁记录; VHP 设备审计追踪	3	18	高
	生产 工艺 流程	用错工艺导致设备参数设错	造成混淆	3	依据生产指令单从 QA 处领取专项批记录, 含参数设置值	1	主操 / 辅操双人复核, 关键工序 QA 现场监察	1	3	低
		洗液、培养基配制错误	造成混淆	3	操作人员均培训后方可操作	1	主操 / 辅操双人复核, 写批记录	1	3	低
		成品配制比例错误	造成混淆, 产生污染	3	操作人员已培训, 成品制备记录含比例	2	主操 / 辅操双人复核, 写批记录	1	6	低
	生产 环境	厂房布局不合理导致人 / 物 / 废弃物流通道混用	产生污染和交叉污染	3	厂房具有独立人 / 物 / 废弃物单向流, SOP 详细规定	2	登记记录, 可判断单向流执行	1	6	低
		清洁不到位, 导致破坏 B 级环境	产生污染和交叉污染	3	按 B 级洁净区清洁消毒 SOP 执行	1	厂房清洁 / 消毒剂领用、配制记录	2	6	低
		产生气溶胶进入洁净区及空调系统	产生污染和交叉污染	3	全排风, 无回风	2	QA 现场监察; 安全柜环境清洁记录; VHP 审计追踪	3	18	高
		工作区域标识不到位	造成混淆, 产生污染	3	悬挂标识, 执行清场操作	1	标识上填写有效期	2	6	低
		清场不到位	造成混淆, 产生污染	3	生产前对清场效果进行确认, 生产后清场	1	在清场记录中登记, QA 复核	1	3	低

表 3 采取风险控制措施后再评价结果

共线 范畴	风险 类型	失效模式	增加控制措施	S	O	D	RPN	风险 等级
生产 人员	混淆	人员用错物料或混淆	新增清场 SOP, 保证不遗漏上批产品物料, 清场后 QA 发清场合格证	3	1	2	6	低
生产 设备	残留	接管机 / 焊管机操作中出现耗材破损导致产品漏出, 残留设备表面清洁不彻底	接管机 / 焊管机进行 3Q 验证; 表面擦拭取样及附近区域的关键点位气体采样检测确保未检出上一个产品残留	3	1	2	6	低
	混淆	气相液氮罐存放不同品种产品导致混淆	增加产品出入库台账, 产品出库申请表, CAR-T 细胞产品运输记录, 全程有 QA 现场监督及复核	3	2	1	6	低
生产 物料 转移	机械	口罩、洁净服、护目镜重复使用	洁净服、护目镜清洁及灭菌参数进行补充验证, 更新设备 SOP	3	1	1	3	低
		废弃物处理流程不合理	灭废灭菌柜参数经补充验证后更新至设备 SOP	3	1	1	3	低
	混淆	领错、用错或混放供者材料 / 慢病毒	出库时登记出入库台账, 有 QA 现场监督及复核	3	2	1	6	低
生产 工艺 流程	空气 传播	安全柜操作有气溶胶落到洁净区设备外表面	增加安全柜验证, 确保关键设备关键点位气体采样未检出上一个产品残留	3	1	1	3	低
生产 环境	空气 传播	产生气溶胶进入洁净区及空调系统	生物安全柜操作全程监测在线粒子及微生物; 清场清洁消毒及 VHP 空间消毒效果验证	3	2	1	6	低

3.2.2 持续清洁效果确认

清洁工艺验证可确保既定程序具有可重复性, 通过关键参数在线监测与清洁效果持续确认, 实现清洁过程动态管控。清洁验证主要验证化学残留和微生物残留, 一般通过评估选择最差条件进行验证, 确保残留不会影响到下一批产品质量或引入新的残留风险^[12]。因 CDMO 企业承接项目品种及批次不固定, 所以以每批清洁确认方式替代清洁验证, 且在下一品种开始生产前清洁确认至合格方可引入下一品种^[9]。建立常态化风险管理机制, 包括定期开展共线生产风风险回顾及持续进行清洁效果确认趋势分析, 这是 CDMO 企业质量管理体系的核心要素。

3.3 质量风险管理流程应用效果分析

结合社会经济统计学原理, 通过对实施共线生产质量风险管理流程前后共线风险评估指数的对比, 建立 CAR-T 细胞治疗产品共线生产风险评估指数 (I_S), 其计算公式为:

$$I_S = [(N_{R1} \times 1 + N_{R2} \times 2 + \dots + N_{R3} \times i) \div (N_S \times i)] \times 100\% \quad (\text{公式 } 2)$$

其中 $N_{R1}/N_{R2}/N_{R3}$ 分别为低 / 中 / 高风险对应的风险事件数量, N_S 为风险事件总量, i 为风险等级, 共 3 级别, 故 $i=3$ 。在应用流程前, 共线生产中人员、设备、物料、工艺规程、环境的共线风险评估指数分别为 42%、78%、75%、50%、47%; 应用流程后 5 个生产共线环节的风险指数均下降至 33%。共线风险评估指数下降明显, 应用共线生产质量风险管理流程对共线生产风险的控制效果显著。

4 结论

运用质量风险管理理论, 采用 FMEA 法, 结合文献分析法、专家访谈法建立 CDMO 企业 CAR-T 细胞治疗产品共线生产质量风险评估与控制模型, 运用 RPN 对风险的严重性、可能性、可测性进行了定量分析, 并有针对性地提出了风险防控建议, 最终风险可接受。所建立的模型有助于明确相关 CDMO 企业在进行 CAR-T 细胞治疗产品共

线生产时的改进重点，提升风险管理效果。同时，因为 CAR-T 细胞治疗产品共线生产是一个复杂的过程，在调研过程中难免出现疏漏和知识能力的不足，在未来的学习中笔者会不断地进行完善。

参考文献：

- [1] 许斌. 质量成本管理在某制药企业的应用研究 [D]. 天津大学, 2007.
- [2] 国家市场监督管理总局. 药品生产质量管理规范 [EB/OL]. (2011-01-17) [2025-03-31]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxxgk/fdzdgknr/bgt/art/2023/art_d5e1dbaa8f284277a5f6c3e2fc840d00.html.
- [3] 董雪姣, 郭林丰, 郑天雷, 等. 基于免疫细胞治疗产品生产技术探讨监管检查关注要点 [J]. 中国药事, 2024, 38 (3): 245-249.
- [4] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 细胞治疗产品生产质量管理指南 (试行)[EB/OL]. (2022-10-31) [2025-03-31]. <https://www.fda.org.cn/resource/news/14938.html>.
- [5] ICH. Quality Risk Management Q9(R1)[EB/OL]. (2021-11-18) [2025-03-31]. https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9-R1_Document_Step2_Guideline_2021_1118.pdf.
- [6] 张春歌, 倪瑶, 柴煜莹, 等. 基于 FMEA 的质量风险管理在医疗机构外用溶液剂共线生产中的实践 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59 (13): 1267-1272.
- [7] 张威. S 公司疫苗共线生产质量风险管理的研究 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2017.
- [8] 张玲非, 智晓日, 刘亚静. 中药产品共线风险评估 [J]. 机电信息, 2016 (32): 9-11.
- [9] 刘芬, 孙程杰, 王冲. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗产品生产工艺控制及质量管理关注点探讨 [J]. 上海医药, 2022, 43 (11): 8-10, 63.
- [10] 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心. 药品共线生产质量风险管理指南 [EB/OL]. (2023-03-06) [2025-03-31]. <https://www.cfdi.org.cn/cfdi/resource/news/15186.html>.
- [11] 宋杨, 刘曦, 李林. CAR-T 细胞治疗产品工程设计要点分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51 (1): 125-129.
- [12] 陈国筭. 细胞治疗产品的工艺平面与厂房设施的设计 [J]. 上海医药, 2019, 40 (9): 71-73.
- [13] 王亚蕊. 多产品共线生产清洁验证评估及实施研究 [D]. 成都: 西华大学, 2021.

(收稿日期 2025 年 3 月 4 日 编辑 李亚微)