



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

細胞治療製劑製程中使用自動化系統之法規科學

何俊翰、楊清純¹

前言

自動化系統對細胞治療領域的助益

在細胞治療製劑的生產上，導入自動化製程系統，可解決人為操作程序引起之批次再現性問題^[1]，以及降低人為操作而帶來的汙染風險。

人類細胞治療製劑依據細胞來源，可分為自體細胞或是異體細胞。當異體細胞治療製劑要擴大生產規模時，相對於傳統的手動操作，自動化製程系統方能有效的達成製程批量的經濟效益^[2]。而自體細胞治療製劑為個人化醫療，每一位患者之專屬批次，為獨立的製程，人為操作程序易產生批次再現性問題，若導入自動化生產，相同製造程序之生產平台，透過自動化系統來達成，可降低人力成本及呈現製程再現性。自動化生產平台一般設計為封閉系統，為一座縮小版製造場所或製造區域，可設置在醫療中心附近，甚至在醫療中心內，達成照護點製造(point-of-care manufacturing)的新型服務型態。

歸結細胞治療製劑的生產導入自動化，有機會滿足無論是同種異體細胞治療所需的製程放大(scale-up)，或是自體細胞治療近年衍生的新型服務型態所需的技術橫向擴展(scale-out)，自動化製程系統將為細胞治療領域帶向新的一片藍海。

簡介

自動化系統與模組的樣態

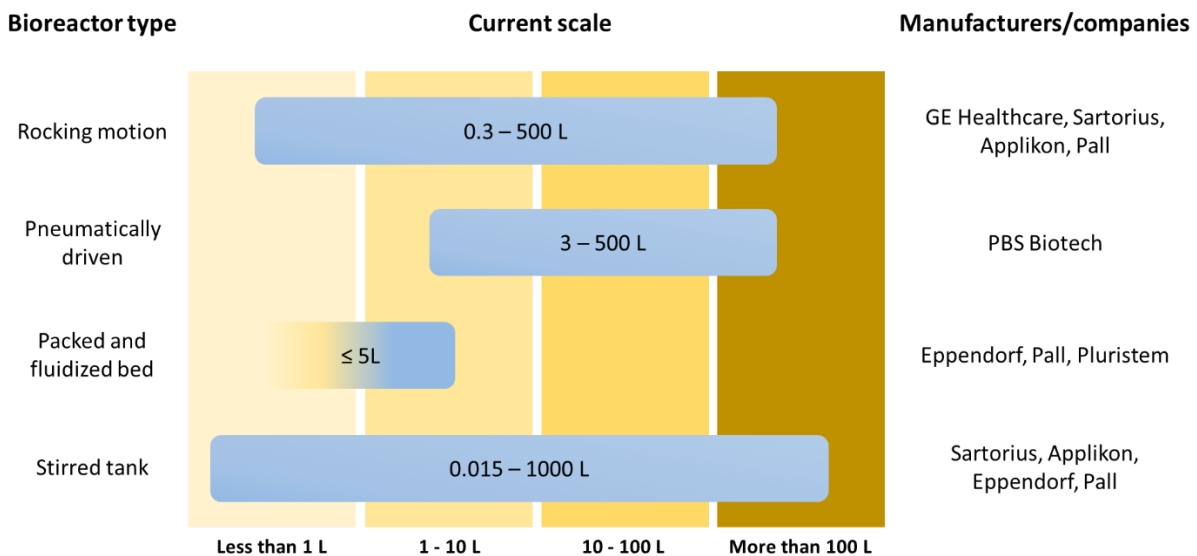
關於細胞治療製劑製造過程中使用的自動化系統類型，雖然市面上已有將細胞治療製劑製程步驟中，會用到的各個功能性模組整合為一個封閉的自動化平台的形式(如 CliniMACS Prodigy[®])，也有很多細胞治療製劑製程根據製程設計所需，由各個不同功

¹ 財團法人醫藥品查驗中心藥劑科技組



能的模組做串聯來達成，可包含移液、清洗濃縮、細胞培養與製程放大系統、細胞純化、製程參數，即時監控分析系統及回饋系統等不同的功能性模組。

目前在細胞製程所利用的細胞培養方式有 adherent cell culture (如 Compact Select™ automated cell culture system)、rotating flasks (roller bottles) (如 SaniSure® RC-40 roller bottle system)及 hollow fiber bioreactors (如 Quantum® cell expansion system)等方式。而關於製程放大技術系統有 rocking-motion bioreactors (如 Biostat® RM system)、pneumatically driven bioreactors (如 Vertical-Wheel™ technology)、packed and fluidized bed (如使用 Fibra-Cel® disks)及 stirred tank bioreactors (如 Allegro™)等技術系統^[3]，目前製程放大技術系統規模如圖一所舉之例子：



圖一、細胞治療製程放大時可用的生物反應器與對應的技術範例^[3]

目前在細胞製程所使用的清洗濃縮系統的分類機制有 centrifugation-based、counterflow centrifugation-based、filtration-based 及 acoustic wave-based 等^[4]，其輸入體積範圍整理如表一。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表一、目前於細胞治療製程放大時，不同設計設備的細胞處理能力比較。

Separation mechanisms ^[4]	Device Name	Cell processing capacity
Centrifugation-based	Sefia™	Process initial volumes up to 10 L, with a wide range of final volumes ^[5]
	COBE® 2991	One cell processing bag with a capacity of approximately 630 mL; up to three cell processing bags by using Triple Processing Set ^[6]
	CARR® Unifuge Pilot	1.8 L ^[7]
Counterflow centrifugation-based	Rotea™	0.05 ~ 20L ^[8]
	kSep® 400	400 mL ^[9]
	kSep® 6000S	6000 mL ^[9]
Membrane filtration-based	LOVO®	1 ~ 22L ^[10]
	Xcell ATF®	2 ~ 5000L ^[11]
Acoustic-based	Ekko™	0.15 ~ 5L ^[4]

關於細胞純化，常見的方式是以抗體為基礎，所設計而成的純化/分離磁珠，藉由磁珠表面交聯的特定抗體，可以純化或分離特定細胞。

關於製程參數即時監控分析系統之開發則非常多元化，例如可藉由影像學為基礎對細胞型態與細胞數量進行觀測，並搭配人工智慧(artificial intelligence, AI)進行分析判斷數據與學習，可使用質譜技術、蛋白質體學分析技術與分析細胞培養基中之代謝物，了解細胞生長與代謝狀態，當然也可取一些細胞利用標定(如抗體)之方式，來分析細胞表面之標記(cell surface markers)。

以上根據功能性模組列出可搭配對應之技術，並介紹細胞自動化生產的模組樣態，然而，若要開發或導入自動化系統，應根據所生產細胞之特性及細胞製程，設計與串聯



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

所需的機能性模組。而必要時，可將細胞製劑製程中各個步驟，所需之各個機能性模組，整合成一個自動化封閉系統，以減少可能的汙染。

開發或導入自動化系統之考量

本段將探討開發或導入自動化系統於細胞製程中，對設備的設計、規範、驗證、糾正和預防措施，以及檔案的要求^[12]。

一、一般考量

由於細胞製劑之主要成分是活細胞，不適合對細胞製劑作最終滅菌，此外，細胞的大小往往比微生物來的大，也無法經由過濾的方式去除微生物，因此必須在無菌條件下生產細胞製劑，以確保安全及無菌性。而在傳統細胞製備環境中，通常搭配潔淨室與生物安全櫃，除了降低微生物的汙染可能外，也可減少顆粒物進入細胞製劑中。而不論在傳統細胞製備或是自動化生產設備，在耗材上(如管線或收集袋)都逐漸採用一次性耗材。在各個一次性處理的步驟單元或一次性系統，尚未整合成一個大型的封閉系統前，建議使用適合的無菌連接方式，以儘可能減少汙染物導入細胞製程的風險。而對細胞製程會使用到的試劑或耗材，都須要確保可追溯性。此外，在自動化生產過程中，所用軟體及其中參數、文件及檔案，皆應具有可追溯性並具有相關驗證及保證。

二、安全性

(一) 生物相容性

直接或間接與細胞接觸的材料應該具有生物相容性。與細胞直接接觸的物料包括樣品收集容器、收穫袋、生物反應器、細胞轉移管和直接接觸傳感器。袋子等塑料部件，以及在細胞製劑製造過程中，任何與細胞接觸時間較長的塑料建議可符合 ISO 10993 系列^[13]之規範，而其中若有使用聚氯乙烯樹脂(polyvinyl chloride, PVC)且含有鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(di(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP)，則請參考我國於民國 100 年 5 月 23 日公布之「署授食字第 1001603415 號公告」^[14]：若使用有 DEHP 作為塑化劑的 PVC 材質，細胞產品應加註警語，提醒醫療專業人員將 DEHP 之健康風險疑慮，納



入臨床治療之考量因素。

間接材料包括培養基和緩衝液混合器、儲存和運送容器以及管道(非細胞接觸)。若該材料已被批准可用於醫療用途，而運用在細胞製造設備組件時，則此材料在生物相容性上，可提供更多的保證。

其他材料的生物相容性建議，應參考最新版標準(例如 ISO 10993-1^[15])的評估流程^[12]，依材質與細胞接觸的用途、時間、風險等，選擇合適的生物相容性測試項目進行評估。且應避免使用含有潛在過敏原的材料，例如乳膠。

(二) 顆粒物

最終產品殘留之顆粒物可能造成安全或品質疑慮，故細胞處理設備應避免引入顆粒物。透過最終的過濾步驟去除異物僅限於明顯大於細胞的顆粒，亞可見顆粒(sub-visible particles)很難透過過濾去除，因此從控管各個可能導入顆粒物的源頭，可降低此類問題發生的風險。

細胞生產設備製造商應積極開發和實施製程中的控制措施，以降低顆粒污染或產生的風險。

(三) 可浸出物(extractables)與可滲出物(leachables)

可浸出物是可以從較嚴苛的實驗室條件下，直接或間接接觸細胞溶液的系統組件中，以浸出溶劑(extraction solvent)所能萃取的化合物。可滲出物是細胞溶液在正常操作條件下，由直接或間接接觸的系統組件滲出，經由遷移並累積在最終的細胞製劑中。對於由塑膠材料組成的組件，應評估與細胞材料接觸而可滲有毒化合物的可能性。隨著一次性材料的廣泛使用，可浸出物與可滲出物應有適當的分析與評估，可參閱本中心於民國112年11月2日所發表之藥品可浸出物及可滲出物之研發策略指導原則^[16]。

可滲出物包括揮發性、半揮發性和非揮發性有機化合物以及無機元素。潛在的可滲出化合物包括塑化劑和源自粘合劑的環酯。製程中的可滲出物(在製造過程中釋放的化



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

合物)·可能是細胞製劑製造中特別關注的問題·因為可滲出物可能直接影響細胞存活率和細胞活性·即使它們不存在於最終的細胞製劑中^[12]。

細胞製程設備的設計·應減少使用具潛在有毒可滲出物的容器與管線材質。可使用多種方法評估滲出性·例如：色譜法和光譜法。理想情況下·對可滲出物的研究應在廣泛的操作條件下進行·包括時間、溫度、pH、具代表性的緩衝液·或在最嚴苛操作條件下進行^[12]。

(四) 無菌性與無熱源性^[12]

在細胞製劑的製程中缺乏終端無菌過濾和熱原去除步驟·因此在細胞製程中·應儘量減少導入微生物及熱源的機會。確保設備無菌的策略包括對組件高壓滅菌 (autoclaving)、原位滅菌(*in situ* sterilization)等。物料供應商所做的無菌聲明(sterility claim)中·應有無菌和內毒素認證項目。設備的設計和使用應儘量減少過程中連接(例如·管線間的連接)的數量·以降低污染風險。此外·設備的設計應儘量能在不打開系統的情況下·進行製程過程中的採樣。如果必須在開放環境下進行採樣·則應評估採樣頻率和技術是否存在影響無菌性和無熱原性的風險(例如·用酒精對樣品端口進行消毒·可能有助於減少生物負荷)。即使對於封閉系統·製造商應利用通過壓力保持(pressure hold)的方式·證明使用前的完整性(pre-use integrity)。除菌級過濾器在使用後·應通過適當的方法(例如 bubble point、diffusive flow 或 pressure hold test)評估其完整性。使用後·測試除菌過濾器的完整性·有助於確定在滅菌過程中·是否發生流體路徑的破裂。

三、一次性耗材

有關使用自動化系統時所搭配之一次性耗材(如：管線或收集袋等)·可能須驗證·建議參考的標準與規範舉例如下：連接(connections)、完整性(integrity)及洩漏(leakage)等之功能相關的驗證·可參考相似耗材類產品·如：醫療用一次性輸血設備之國際標準 ISO 1135-4^[17]；微生物之不滲透性(impermeability to microorganisms)·則可經由如微生物挑戰研究(microbial challenge study)及生物性密封試驗(bioseal



test)^[18]等的驗證結果做支持。

四、設備性能^[12]

設備性能除了上述安全和無菌方面的考慮外，應根據產品產量、加工效率、儀器反應時間、靈敏度、製程中參數監控系統、機械性能、溫度控制和氣流等，為一個或多個細胞製程單元操作選擇合適的設備。而若該分析項目包含在細胞製劑之原料藥或成品之放行規格中，其分析方法必須遵循 ICH Q2^[19]進行分析方法確效，包含準確度、精密度、靈敏度、專一性、偵測極限及線性範圍等。

(一) 關於偵測細胞品質屬性系統

一般來說，關鍵的細胞品質屬性包括細胞數、細胞存活率、細胞鑑別及細胞活性等。

在細胞數的測定上，常利用影像學取得影像及分析數據。而與細胞數相關的細胞產量或稱細胞回收量，對於不用於細胞擴增、濃縮或以其他方式改變細胞數量的設備，細胞回收率可定義為處理前後細胞數量的比率。在這些過程中，設備的運作及設備的材質不應導致顯著的細胞損失。

細胞存活率是另一個重要的質量屬性，一般來說，細胞生產設備的設計應能維持細胞仍處於存活的狀態，必要時可設計能即時監控細胞存活狀態的功能。

細胞鑑別則是確認所擴增和/或分化出的細胞是目標細胞，其確認方式常利用細胞膜上的分子標記，以及搭配細胞形態來鑑定目標細胞。

與細胞活性與功能相關的其他品質屬性也為重要測試項目，細胞功能通常在擴增和/或分化一段時間後進行評估，例如形態學、細胞倍增時間、生物標記表達、細胞聚集程度、相關細胞表面標記、細胞活化標記的測量，以及急性損傷(如細胞凋亡)或延遲細胞損傷(如附著效率和增殖能力)等測試項目，均可能反應細胞功能及細胞品質。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(二) 關於製程中參數監控系統

設備能設定及監控的參數可能包括溫度、時間、pH 值、氣體壓力或氣體分壓(如 pO_2 與 pCO_2)、管線流體流速與壓力、液體容量及置換液體量、離心機轉速、震盪速率、培養基成分分析、細胞代謝物分析及特定物質分析等一系列物理力或化學偵測數值，必要時可設置回饋或警報系統。

五、設備相關的驗證與認證^[12]

(一) 設備和操作過程參數的驗證

生產設備的功能性驗證包含生產細胞製劑的硬體與軟體。驗證包括三個核心要素：

- (1) 安裝驗證(installation qualification, IQ)：包括根據製造商的規格檢查該儀器、正確的硬體安裝和軟體驗證。
- (2) 操作驗證(operational qualification, OQ)：通過測試設計要求來確認設備運作，可能包括在正常負載和壓力條件下測試軟體和硬體功能，以評估設備和系統是否正常工作。
- (3) 性能驗證(performance qualification, PQ)：確認設備在特定環境中(如使用者的實際使用狀況)運作時能夠執行或控制預期的單元操作。以驗證實際使用這個設備時能不能符合需求。

(二) 硬體設備性驗證

有關硬體設備的驗證，例如：生產設備的安全性驗證，可能與製程是否失敗及操作者使用上的安全性相關，也可能影響藥品使用者的安全性，因此應有相關的驗證，其中可能包含電性安全、電磁相容、生物相容性等，建議依設備之產品類別、預期用途等，參考 IEC/EN/ISO 國際標準進行相關驗證。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

(三) 軟體系統驗證

對於電腦控制的設備(如自動化設備)的系統驗證可依據風險管理的考量，參考優良自動化生產規範(good automated manufacturing practice, GAMP)，從 GAMP 的框架可瞭解如何驗證和記錄系統的問題。有關自動化儀器之電子紀錄和簽名以及實驗室訊息管理系統(laboratory information management systems)相關規範，可參閱美國 FDA 發布及歐盟 EMA 的指引^[20-22]。

自動化細胞製程可能須監控之參數-以 CAR-T 製程為例

嵌合抗原受體 T 細胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T)製劑，是一種利用基因工程改造之 T 細胞治療方式，若是自體 CAR-T 會從病人周邊血液取得白血球後，可利用例如病毒傳遞遺傳物質來編輯 T 細胞，讓 T 細胞的細胞膜表現能識別腫瘤特異性分子的蛋白之嵌合抗原受體，最後將製造出具有辨識及毒殺腫瘤細胞的病人 T 細胞回輸於病人體內。CAR-T 製程通常包含以下幾個主要步驟：白血球分離、細胞篩選、細胞活化及基因轉導、細胞擴增及細胞凍存或直接輸注。各個製程步驟與可能須要何種功能性模組，以及可能須要的參數控管項目如下：

1. 白血球分離(leukapheresis)：

病人從醫院進行白血球分離術，取得白血球。

須設定或控管的參數可能有：

- 自病人取得白血球時之循環量、最終白血球產物體積、白血球總量、T 細胞總量、其他可能須控管的細胞品質以及無菌性等。
- 取得符合所設定規格之白血球後，可能須設定將固定 T 細胞(或固定白血球)數目之細胞，進入後續自動化製程。

2. 細胞篩選：

此步驟一般使用以抗體為基礎所設計而成的純化/分離磁珠，並將細胞流經可用磁



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

力分選細胞之設備，接著進入細胞培養儀器中，而細胞通過不同之功能性模組，可藉由移液的設備移動細胞與細胞培養液，也可藉由管線連通不同的功能性模組，此時可能須要管線接合之儀器進行管線無菌接合。

關於細胞篩選步驟，須設定或控管的參數可能有：

- 使用磁珠量、各個試劑濃度、培養基用量、清洗用緩衝液用量及清洗次數、溫度、壓力、細胞與磁珠反應時間，及各個分解動作的時間設定、細胞或清洗液之流速、篩選前起始細胞數量、篩選後細胞數量、篩選後細胞純度，及其他可能須控管的細胞品質等。
- 有關自動化涉及儀器軟體控制相關之功能，可能有設置製程參數之步驟、設置可能須輸入之參數、數值能容許之上下界及啟動回饋機制等，可設計編輯與輸入功能，理論上各個機器運作時，所設置的參數、輸入的參數以及製程中，所有的監控參數等紀錄，應要產生無法任意修改之檔案。

3. 細胞活化及基因轉導

此步驟將細胞進行短暫的培養與活化後，進行基因轉導(如使用慢病毒載體進行轉導)，以得到 CAR-T 細胞，接著進入下一步驟細胞擴增/培養，因此需要細胞培養的儀器，在培養時，須有試劑、緩衝液或是培養基的添加或移除，故須要移液的設備，或藉由管線連通不同的功能性模組，若採用管線連通，此時可能需要管線接合之儀器進行管線無菌接合。

關於細胞活化及基因轉導步驟，須設定或控管的參數可能有：

- 使用的質體量(或是如病毒量)、轉導前後，及活化前後之細胞數與細胞純度、質體與細胞之比例(或是使用病毒轉導時之病毒感染劑量(multiplicity of infection, MOI))、轉導率及其他可能須控管的細胞品質等。
- 在基本操作上同時需包含各個試劑濃度、培養基用量及移除量、清洗用緩衝液用量及移除量與清洗次數、溫度、氣體之分壓(如 pO_2 及 pCO_2)、各個分解動



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

作的時間設定(含反應時間)、清洗液或培養基於添加；或是移除之流速、內部流體壓力、細胞培養時搖晃之轉速及頻次等參數之設定及控管。

- 有關自動化涉及儀器軟體控制相關之功能，及須注意之事項，如本章節 2. 細胞篩選段最後一點之描述。

4. 細胞擴增/細胞培養

此步驟將 CAR-T 細胞進行擴增與培養，到最後的細胞收穫，因此需要細胞培養的儀器，以及細胞收穫模組，在試劑、緩衝液或是培養基的添加或移除，需要移液的設備，或藉由管線連通不同的功能性模組，此時可能須要管線接合之儀器進行管線無菌接合。

關於細胞擴增/細胞培養步驟，須設定或控管的參數可能有：

- 細胞培養期間與細胞收成時對細胞數、細胞存活率、細胞純度與細胞的族群進行分析或監控、及其他可能須控管的細胞品質等。
- 在基本操作上同時須包含各個試劑濃度、培養基用量及移除量、清洗用緩衝液用量及移除量與清洗次數、溫度、氣體之分壓(如 pO_2 及 pCO_2)、各個分解動作的時間設定、清洗液或培養基於添加或是移除之流速、內部流體壓力、細胞培養時搖晃之轉速及頻次、甚至培養基養分及細胞代謝物含量等參數之設定及控管。
- 有關自動化涉及儀器軟體控制相關之功能及須注意之事項，如本章節 2. 細胞篩選段最後一點之描述。

5. 細胞調劑與細胞凍存

此步驟為將已收穫的 CAR-T 細胞進行調劑、凍存等步驟，因此需要培養基、緩衝液或賦形劑的清洗、移除與置換，須要移液或液體置換的設備，或藉由管線連將細胞液充填於特定容器中，此時可能須要管線接合之儀器進行管線無菌接合。若有設置凍存步驟，則可能須要程序降溫儀，以及 $-80^{\circ}C$ 冰箱或細胞液態氮儲存桶。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

關於細胞調劑或細胞凍存步驟，須設定或控管的參數可能有：

- 細胞製劑放行相關檢驗(含安全性、品質與活性相關等)、各個試劑及賦形劑濃度、培養基用量及移除量、清洗用緩衝液/賦形劑用量及移除量與清洗次數、溫度、各個分解動作的時間設定等參數之設定及控管。
- 有關自動化涉及儀器軟體控制相關之功能及須注意之事項，如本章節 2. 細胞篩選段最後一點之描述。

而關於 CAR-T 細胞製程導入自動化平台，與製程設計及細胞控管相關之其他特別須留意事項如下：

- 有關製程中檢驗或是放行檢驗，於自動化生產系統所串連的功能性模組，不一定會串連能及時檢驗某些項目的模組，此時可設計採樣的功能，在不影響製程以及儘量不導入汙染風險之情況下進行採樣，將樣品做進一步的分析。
- 產品放行時，需有安全性檢驗之結果，如無菌性、黴漿菌以及內毒素等，而若 CAR-T 細胞如上述舉例，是以慢病毒進行轉導而來，則於物料(慢病毒)上或製程中，設置有以細胞測定方法(cell-based assay)所建立之具複製能力慢病毒(replication-competent lentivirus, RCL)檢驗，並確認無 RCL。
- 若 CAR-T 細胞製劑採用凍存設計，對產品放行檢驗會較有充裕的時間，此外若 CAR-T 細胞製劑須要運送或是安排病患回輸的時程，安排上較有彈性。
- 根據目前細胞自動化生產平台發展趨勢，以全自動封閉系統進行生產，有著減少汙染、降低人為干擾、減少製程所需空間，以及易於將技術與服務橫向擴展等優勢。

另外，檢視目前已較被廣泛使用於臨床之自動化生產平台，其細胞生產所需的重要原物料或試劑，例如慢病毒以及分選細胞所需之純化/分離磁珠等試劑之完整化學製造管制資料(其中也包含相關的安全性資料)，是臨床試驗申請案審查時的重點，同時也是各個研發團隊會遇到在法規上的議題之一，因此若於自動化平台建置時，在周邊試劑耗材上，若有較完善的配套支援或是可與前述試劑耗材有相當高的相容性，對於推廣該自



動化平台，應有直接的益處。

結語

由於近年來細胞治療的蓬勃發展，能滿足患者的細胞治療方式越來越多元，無論是運用自動化系統將異體細胞治療製劑生產進行製程放大(scale-up)，或是運用自動化系統來滿足自體細胞療法，近年衍生的新型服務型態所需的技術橫向擴展(scale-out)，都可能是創造成功的細胞治療產品很有效的策略。細胞治療製劑的生產平台為能符合各種細胞療法，很難以一套“萬能”的細胞自動化生產平台來達成，可能必須利用串聯多個自動化功能性模組之專門設計來達成。此外，從目前成功推廣的案例中，我們可以學習到，若是除了優良的自動化系統之外，週邊的配套支援或是相容性，如試劑與耗材能否在使用者申請臨床試驗時提供相關資料，也是非常重要的一環。

參考文獻

1. Moutsatsou, P et al. “Automation in cell and gene therapy manufacturing: from past to future.” *Biotechnology letters* vol. 41,11 (2019): 1245-1253
2. Doulgkeroglou, Meletios-Nikolaos et al. “Automation, Monitoring, and Standardization of Cell Product Manufacturing.” *Frontiers in bioengineering and biotechnology* vol. 8 811. (2020)
3. Rafiq, Qasim A et al. (2016). “Scalable Manufacture for Cell Therapy Needs.” *Bioreactors: Design, Operation and Novel Applications*, Chapter 4
4. Li, Anqi et al. “Advances in automated cell washing and concentration.” *Cytherapy* vol. 23,9 (2021): 774-786
5. <https://www.cytivalifesciences.com/en/us/shop/cell-therapy/systems/sefia-s-2000-cell-processing-instrument-p-09627>
6. <https://www.terumobct.com/2991/disposables>
7. https://www.carrbiosystems.com/docs/default-source/default-document-library/carr_ufmini_single_use_centrifugation_product_brochure.pdf?sfvrsn=d8ca1c47_6



8. <https://www.thermofisher.com/tw/zt/home/clinical/cell-gene-therapy/cell-therapy/cell-therapy-manufacturing-solutions/rotea-counterflow-centrifugation-system/features.html#scale-smoothly>
9. <https://www.sartorius.com/download/9112/data-ksep-systems-s-2010-e-data.pdf>
10. https://www.fresenius-kabi.com/en-ca/images/3132D_lovo_brochure.pdf
11. <https://www.repligen.com/products/upstream-filtration/xcell-atf/xcell-atf-technology>
12. Lin-Gibson, Sheng et al. "Points to Consider for Cell Manufacturing Equipment and Components" Cell Gene Therapy Insights vol. 3,10 (2017): 793-805
13. ISO 10993 Series of Biological evaluation of medical devices
14. 民國 100 年 5 月 23 日行政院衛生署「署授食字第 1001603415 號公告」
15. ISO 10993-1:2018 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
16. 民國 112 年 11 月 2 日財團法人醫藥品查驗中心「藥品可浸出物及可滲出物之研發策略指導原則」
17. ISO 1135-4:2015 Transfusion equipment for medical use - Part 4: Transfusion sets for single use, gravity feed
18. IEC 61010-2-020:2016 Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 2-020: Particular requirements for laboratory centrifuges
19. ICH Q2 (R2): Validation of analytical procedures
20. USFDA: Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures - Scope and Application
21. USFDA: Electronic Systems, Electronic Records, and Electronic Signatures in Clinical Investigations: Questions and Answers
22. EMA: Guideline on computerized systems and electronic data in clinical trials