

ICS 11.220
C 04

DB22

吉 林 省 地 方 标 准

DB 22/T 3203—2020

干细胞质量管理规范

Stem Cell Quality Management Standard

2020 - 11 - 23 发布

2020 - 12 - 30 实施

吉林省市场监督管理厅 发布

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。

本文件由吉林省卫生健康委员会提出并归口。

本文件起草单位：吉林省干细胞学会、东北师范大学、吉林大学、吉林省药品检验所、吉林省人民医院。

本文件主要起草人：李玉新、杨晓光、杨永广、孙丽光、申玉华、方艳秋、谭岩、蔡勇、李明虹、鲍永利、田洪斌、易静雯、孙佳玲。

干细胞质量管理规范

1 范围

本文件规定了干细胞质量相关的组织管理、人员、设备、物料、采集、制备、检测、存储和文件记录。

本文件适用于临床研究和治疗使用的干细胞的采集、制备、检测、存储和发放的质量管理。

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 19489 实验室生物安全通用要求
- GB 50016 建筑设计防火规范
- GB 50052 供配电系统设计规范
- GB 50333 医院洁净手术部建筑技术规范
- GB 50346 生物安全实验室建筑技术规范
- GB 50395 视频安防监控系统工程设计规范
- GB 50396 出入口控制系统工程设计规范
- GB 50457 医药工业洁净厂房设计标准
- GB 50591 洁净室施工及验收规范
- 《中华人民共和国药典》2015版
- 《医疗废物管理条例》 国务院令 第380号 自2001年7月3日起施行

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

干细胞 stem cell

一类能够自我更新，具有多向分化潜能，能分化成多种细胞类型的细胞。

3.2

采集 procurement

由能力评估合格的专业人员，使用经批准的方法，从供者获得含有干细胞的生物样本，用于制备干细胞的行为。

3.3

供者 donor

提供生物样本用于制备干细胞的个体，供者可以分为自体供者和异体供者。

3.4

受者 recipient

接受干细胞制品输入或植入的个体。

3.5

供者筛查 donor screening

对供者进行既往病史和家族病史的调查，进行传染性疾病的检测，根据供者的健康报告对供者可能存在的风险因素进行评估，从而保证供者和受者的权益，避免明确性疾病和传染性疾病的传播。

3.6

制备 processing

从生物样本中获得目的干细胞的过程。

3.7

扩增 amplificaiton

干细胞在经培养后，数量得到增加的过程。

3.8

冻存 cryopreservation

使干细胞脱离生长状态而保存其细胞特性的低温冷冻过程。

3.9

发放 administration

将符合应用要求或标准的干细胞产品进行放行和转运的活动。

3.10

物料 material

在干细胞采集、制备、检测、存储和发放过程中，与干细胞制品有直接或间接接触的物质或材料，包括培养基、细胞因子等添加成分、冻存保护剂、采集容器、培养容器、储存容器、纯化试剂和检测试剂等。

4 组织管理

4.1 组织结构

4.1.1 应建立清晰明确的组织结构，确定各层级和各岗位人员的资质、职责、权限及关系，并形成书面文件进行管理。

4.1.2 应建立由机构负责人、医务人员、技术人员和质量人员组成的管理层，对与干细胞质量相关的采集、制备、检测、存储和发放等工作负责。

4.1.3 应组建伦理委员会，按照国家法律法规和行业标准要求，对干细胞采集、制备、检测、存储和发放中涉及的伦理问题进行审查，保护供者、受者及相关人员的权益和安全。

4.1.4 应组建专家委员会，按照国家法律法规和行业标准要求，对干细胞采集、制备、检测、存储和发放中涉及的科学技术问题进行审查，保护供者、受者及相关人员的权益和安全。

4.2 质量管理体系

4.2.1 应建立保证干细胞质量符合临床研究和治疗应用需求的质量管理体系。

4.2.2 应为干细胞的质量管理建立支持性的制度，使质量管理体系持续有效运行。

4.2.3 应制定符合法律法规及行业标准的质量政策，制定可被测量和监控的质量目标和质量标准。

4.2.4 应配备数量足够、资质符合的人员、设施、设备和物料，用以保证质量目标的实现。

4.2.5 应制定与干细胞质量相关的政策、程序及规程，并由管理层审批，形成受控的文件体系。

- 4.2.6 应建立保障干细胞质量的确认和验证体系，对影响干细胞质量的物料、设备设施、操作环境、制备工艺和检测方法等进行确认或验证。
- 4.2.7 应在生产用于临床研究和治疗应用的干细胞产品前，完成相关的确认和验证工作。
- 4.2.8 应建立管理偏差、不合格和不良反应的程序，定义偏差、不合格和不良反应的内容并分级，明确偏差、不合格和不良反应的报告、调查、分析和处置方式。
- 4.2.9 应建立管理改进和变更的程序，使改进和变更受控，对可能影响干细胞质量的改进或变更，应进行验证，验证结果经审批通过后，方可实施。
- 4.2.10 应明确内部和外部可能存在的安全风险，建立安全管理制度，建立应急预案并组织实施演练，降低各类危险因素对人员的危害。
- 4.2.11 应建立沟通管理程序，保证干细胞质量管理相关信息的传达与沟通，使质量和安全问题能够汇报和反馈。

5 人员

5.1 基本要求

- 5.1.1 应制定人员管理的政策、流程和程序，对从事干细胞采集、制备、检测、存储和发放的人员从招聘、培训、考核和继续教育等方面进行管理。
- 5.1.2 应建立员工档案，为每个员工分配唯一识别码，对员工的任职资历、培训情况、能力评估情况和健康状况进行管理，相关资料应保存 30 年以上。
- 5.1.3 应建立人员培训流程和程序，明确各岗位的培训内容，对员工进行入职培训和上岗培训，与其他单位进行合作时，应对合作单位的相关人员进行培训。
- 5.1.4 应明确各培训项目的培训师资质，培训应由经过授权的培训师执行。
- 5.1.5 应建立人员能力评估流程和程序，对员工进行上岗考核和定期的能力评估，评估考核通过后方可上岗，评估考核不合格的人员要进行培训或调岗。
- 5.1.6 应建立人员健康管理程序，明确防护措施，保护干细胞产品质量和相关人员健康。
- 5.1.7 对直接执行干细胞采集、制备、检测、存储和发放操作的人员应有健康要求，每年应至少进行一次健康检查，有以下情况的人员，不得执行干细胞采集、制备、检测、存储和发放的操作，不得进入干细胞采集、制备、检测和存储区域。
- 有呼吸道感染症状；
 - 患有传染性疾病；
 - 体表有伤口；
 - 疾病导致的发热状态；
 - 其他可能导致干细胞产品污染或人员受到伤害的情况。
- 5.1.8 应建立人员授权管理程序，人员执行影响干细胞质量的工作，进入影响干细胞质量的区域，均应经过授权。
- 5.1.9 工作人员将自己的职责授权给他人时，应签署授权文件，被授权人应满足岗位任职要求，授权人保留其最终权责。

5.2 关键人员管理

- 5.2.1 关键人员是在决策和管理方面能够影响干细胞质量的人员，应至少包括医学负责人、技术负责人、质量授权人、采集负责人、生产制备负责人和质量检测负责人。

5.2.2 采集负责人与质量检测负责人、质量授权人不得互相兼任，生产制备负责人与质量检测负责人、质量授权人不得互相兼任。

5.2.3 关键人员应具有与任职岗位相关的职业资格和本科及以上学历，有5年以上干细胞再生医学或生物制药相关的工作经验，接受过与岗位职责相关的培训。

5.2.4 关键人员每年应至少接受10个学时以上的继续教育。

5.3 重要人员管理

5.3.1 重要人员是在操作实施方面能够影响干细胞质量的人员，应至少包括直接参与干细胞采集、制备、检测、存储和发放的操作人员，负责设施设备清洁和维修的人员，负责物料或产品储存管理的人员。

5.3.2 重要人员应具有与任职岗位相关的职业资格和专科及以上学历，接受过与岗位职责相关的培训。

5.3.3 重要人员的培训和能力评估考核内容应至少包括法律法规、技术理论、操作技能、安全防护和应急预案等。

5.3.4 重要人员每年应至少进行一次能力评估考核，评估考核合格方可上岗。

6 设施设备

6.1 基本要求

6.1.1 应建立流程、程序和标准规程，管理设备的采购、安装、调试、确认、校验和维护。

6.1.2 设施设备在采购前应制定用户需求，明确用途、技术参数和维护需求。

6.1.3 应建立设备管理台账，为所有的设备分配唯一识别号，管理设备识别信息、设备及其备件的位置位置、维护信息和负责人等信息。

6.1.4 应对设备进行分级，以是否影响干细胞质量为依据，区分关键设备和非关键设备。

6.1.5 关键设备在正式使用前应完成安装确认、运行确认和性能确认，设备在进行维修或升级改造后，要进行评估或再次确认。

6.1.6 应为每个设备建立使用标准操作规程，设备的使用、监控及维护应根据厂家说明书进行，由经过培训的员工使用，由经过授权的人员进行维修。

6.1.7 应建立设备的维护保养计划，定期对设备进行校验、维护、清洁、消毒和灭菌。

6.1.8 对用于检查和测量的设备，应建立校准程序和计划，明确校准的时间点、周期、方法、参数要求、使用的物料和执行人员的资质。

6.1.9 设备使用应具有可追溯性，发现设备的校准失效或设备状态异常时，应确认此设备参与采集、制备、检测和存储的产品是否合格。

6.1.10 在干细胞的采集、制备、检测、储存和发放的过程中使用的计算机系统，也是设备的一种，应纳入设备管理的体系，计算机系统的使用和变更应受控。

- a) 应建立台账，管理计算机系统软件的版本号和投入使用时间；
- b) 应设置计算机系统的登录和使用权限；
- c) 应定期对计算机系统的电子数据进行备份；
- d) 计算机系统发生故障时，应有替代系统保证工作的进行。

6.2 环境设施要求

6.2.1 采集应在有资质的医疗机构进行，采集操作环境应符合GB 50333的要求。

6.2.2 采集操作环境的洁净等级，应依据生物样本采集所需的医疗方式确定。

6.2.3 干细胞制备、检测、存储和发放机构应有专用场所，其选址、设计、布局、建造、改造和维护应符合 GB 50016、GB 50052、GB 19489、GB 50346、GB 50457 和 GB 50591 的要求。

6.2.4 应建立程序，管理干细胞采集、制备、检测、存储和发放操作区域的进入权限。

6.2.5 应在干细胞采集、制备、检测、存储和发放操作开始前，完成环境的确认和验证工作。

6.2.6 用于干细胞制备的洁净区在使用期间，应定期进行环境监测。

- a) 温湿度和压差监测至少每天一次；
- b) 悬浮粒子和沉降菌监测至少每月一次；
- c) 浮游菌监测至少每季度一次；
- d) 风速风量监测至少每半年一次；
- e) 每两年应由具备资质的第三方机构进行一次全面的环境监测。

6.2.7 如干细胞制备、检测和存储的工作中断，再次启用工作环境前，应检测各项环境指标，结果合格方可使用。

6.3 设备配置要求

6.3.1 应配置气体供应系统，保证二氧化碳和液氮的持续供应。

6.3.2 应配置多路供电系统，包括主供电系统、备用供电系统和不间断供电系统。

6.3.3 应配置符合 GB 50395 要求的视频监控系统。

6.3.4 应配置符合 GB 50396 要求的门禁系统。

6.3.5 应配置具有在线查询和超标报警功能的温湿度监控系统。

6.3.6 开展干细胞制备工作，应根据所制备干细胞的属性，配置可在操作过程中对干细胞数量、活性、形态进行观察和记录的设备。

6.3.7 开展干细胞存储工作，应配置程序降温设备、液氮罐、液氮供应设备、独立排风系统和气体监测设备。

7 物料

7.1 基本要求

7.1.1 应建立流程、程序和标准规程，管理物料的采购、接收、检验、储存、放行、使用和运输。

7.1.2 应建立物料编码程序，为每个物料分配唯一识别码，并建立管理台账。

7.1.3 应对物料进行分级管理，以是否影响干细胞质量为依据，区分关键物料和非关键物料，关键物料应至少包括：

- a) 直接接触供者的物料；
- b) 直接接触采集所得生物样本的物料；
- c) 直接接触干细胞产品的物料；
- d) 直接接触受者的物料；
- e) 影响干细胞质量检测结果的物料。

7.1.4 应制定物料的质量标准，对需要检测的物料，应明确抽样方式和检测方法。

7.1.5 关键物料必须进行质量检测和和使用测评，经质量部门评估合格后方可放行使用。

7.1.6 应制定供应商评估程序，建立供应商档案，明确关键物料供应商的筛选和评估标准。

7.2 物料接收

7.2.1 在物料接收时，应检查外观及包装的清洁度和完整性，确认运输方式是否正确。

7.2.2 应收集物料生产厂家提供的各类文件，包括说明书、合格证、检验报告和化学安全信息等。

7.2.3 在接收关键物料的过程中，应记录的信息至少包括：

- a) 物料名称、批号和数量；
- b) 生产厂家及供应商；
- c) 生产日期、有效期和接收日期；
- d) 接收时外观检查的结果；
- e) 接收状态标识；
- f) 接收人员、决定接收或拒收人员的识别信息。

7.2.4 物料接收后，应按照物料储存要求处置接收到的物料。

7.2.5 当物料不符合接收条件时，应汇报质量部门并向供应商反馈。

7.3 物料储存

7.3.1 应设置空间足够的，符合物料储存条件要求的物料储存区域。

7.3.2 物料储存应进行分区管理，区分待验区、合格品区、不合格品区和危险品区。

7.3.3 应建立管理程序，避免物料在储存期间出现混淆、污染、损坏、降解和误分发。

7.3.4 应持续监控物料存储区域的环境温度和湿度。

7.4 物料使用

7.4.1 物料的使用应具有追溯性，应避免在使用过程中出现混淆、污染和误用。

7.4.2 非独立包装的关键物料，分装或使用应受控，不影响剩余物料的使用，无法终端灭菌的关键物料的配制或分装操作，应在 B 级背景下的 A 级环境进行。

7.4.3 关键物料的分装和配制应进行验证，验证结果应明确分装和配制操作对物料的重要理化指标、无菌情况、有效期和储存条件等的影响。

7.4.4 关键物料经过分装和配制后，应进行检测，经质量部门评估合格后方可放行使用。

7.4.5 投入使用的物料应根据干细胞产品的批次进行区分，存放期间应有隔离措施，避免混用。

7.4.6 非一次性使用的关键物料，在使用前应采用经过验证有效的洗消灭菌方法进行处理。

8 采集

8.1 基本要求

8.1.1 应建立管理采集工作的政策、流程、程序和相关的应急预案，保证采集完成质量，保障供者和采集工作人员的健康和安全。

8.1.2 应根据干细胞制备所要采集的生物样本的属性，建立适合的标准操作规程，明确采集人资质、采集物料、采集条件、采集方法、采集标准、生物样本的存储和运输条件等要求。

8.1.3 应建立供者识别、生物样本识别和干细胞识别的统一管理程序，用于干细胞制品的追溯，供者识别应使用身份证号等具有唯一性的信息，采集所得的生物样本应分配与供者有匹配关系的唯一性识别编码。

8.1.4 采集人员和相关医务人员应对接触到的供者信息进行保密。

8.1.5 提供给供者及相关人员的教育宣传资料应有医学负责人的审批，资料中介绍的信息应有医学或科技文献支持，不得有虚假和夸大的成分。

8.1.6 提供给供者及相关人员的知情同意书应经过医学负责人、专家委员会和伦理委员会的审批。

8.1.7 供者知情同意书的内容应至少包括采集发起原因和采集要求的描述，供者筛查和获得个人及家族健康信息的要求，采集流程和对采集所得生物样本实施的处理的描述，知情同意项目的授权。

8.1.8 应向供者及相关人员介绍和解释供者知情同意书的内容，确定供者和相关人员在签署前已经理解条款内容和存在的风险或利益关系，知情同意书应在采集前完成签署。

- a) 脐带血、脐带和胎盘组织的供者知情同意书，应由供者母亲在生产前完成签署。
- b) 乳牙等未成人生物样本的供者知情同意书，应由供者和其法定监护人共同在采集前完成签署。
- c) 诱导多能干细胞应以体细胞的供者为干细胞供者，知情同意书由体细胞供者在采集前完成签署。
- d) 胚胎干细胞的供者知情同意书，应由胚胎所有人在采集前完成签署，并经过伦理委员会批准。
- e) 死亡供者的知情同意书，应由供者在生前签署完成，或由供者的配偶、成年子女、父母在供者死亡后，采集开始前完成签署。

8.2 供者筛查

8.2.1 应建立管理供者筛查程序，供者筛查应在干细胞制备操作开始前完成，工作项目应至少包括：

- a) 既往病史和家族病史的调查；
- b) 传染性疾病的检测；
- c) 近期旅行或居住史调查；
- d) 当前健康状况报告及相关医疗记录的审阅等。

8.2.2 供者筛查所需的传染性疾病预防，应由有资质的检测机构执行，在样本采集前的7天内完成，如供者在采集样本前进行了输血，或在传染性疾病预防的采血操作前进行了大量输液等稀释血液的医疗操作，应由医学负责人进行风险评估并补充相关的检测。

8.2.3 胚胎干细胞的胚胎来源应为体外受精技术产生的多余胚胎，提供机构应为经国家相关部门批准的专业机构，其供者筛查应追溯到配子的供者。

8.2.4 传染性疾病预防的检测项目应至少包括 TP、HIV、HBV、HCV、EBV 和 CMV 相关的蛋白水平检测，以及 HIV、HBV 和 HCV 的核酸检测。

8.2.5 既往患有严重传染性疾病或明确遗传性疾病的供者，不得作为异体使用干细胞的供者。

8.2.6 应制定对新发现的传染性疾病进行筛查和防护的应急方案。

8.2.7 在向干细胞制备机构运输前，发现采集的生物样本的供者筛查结果或其他指标不符合干细胞制备要求，应按照《医疗废物管理条例》的要求及时进行无害化处理。

8.3 采集操作

8.3.1 在采集开始前，应由采集机构的医生出具采集相关的医嘱，如采集所制备的干细胞有明确的受者，则应在采集前获得受者医生的医嘱。

8.3.2 采集操作人应掌握标准规程中操作方法、采集质量、采集信息记录、采集所得生物样本的包装和暂时性储存等要求。

8.3.3 采集操作人在采集开始前应确认采集环境和所需物料，做好人员安全防护等准备工作。

8.3.4 采集开始前，应对供者的健康状态进行评估，确定采集的适宜性。

8.3.5 采集操作应保证供者的健康和安全，采集过程中，发生任何异常情况或不良反应时，应及时告知供者，停止采集并在采集记录中说明。

8.3.6 采集完成后，采集操作人应及时填写采集记录，内容应至少包括：

- a) 供者和生物样本的识别信息；
- b) 采集地点；
- c) 采集使用的物料；

- d) 采集所得生物样本的质量情况;
- e) 关键操作的描述;
- f) 采集完成时间;
- g) 采集操作人员的识别信息。

8.3.7 采集记录应由采集负责人、技术负责人、医学负责人及质量授权人进行审阅。

8.3.8 采集所得生物样本从采集机构运输到制备机构的交接环节应由双人执行, 互相复核确认。

8.3.9 生物样本运输过程中, 应持续监控样本温度, 避免样本受到放射线照射, 应有运输记录, 内容至少包括:

- a) 生物样本的识别信息、种类和数量;
- b) 运输起始时间、地点;
- c) 运输结束时间、地点;
- d) 运输过程的情况描述;
- e) 运输人员的识别信息。

9 制备

9.1 接收管理

9.1.1 应建立生物样本的接收程序和操作规程, 制定生物样本的接收标准, 明确处置要求。

9.1.2 生物样本的接收工作应由双人执行, 互相复核确认, 接收过程中应至少完成以下操作:

- a) 确认供者和生物样本的识别信息;
- b) 确认包装的完整性;
- c) 确认运输时限和运输温度;
- d) 对生物样本的数量和重量等信息进行检查核对;
- e) 审阅采集记录及供者筛查相关的记录;
- f) 填写生物样本接收记录;
- g) 将生物样本信息录入样本库系统;
- h) 记录接收人员识别信息。

9.1.3 应在生物样本的接收处设置合格区、待检区和隔离区, 接收的生物样本之间应有隔离措施。

9.1.4 生物样本如有传染性疾病污染或其他不适合进行干细胞制备的异常情况, 应按照《医疗废物管理条例》的要求及时进行无害化处理。

9.2 制备管理

9.2.1 应根据每一种干细胞的属性, 建立覆盖全过程的制备控制程序和标准工艺规程。

9.2.2 制备工艺应经过专家委员会的审批, 并进行验证, 验证方案和报告的内容应至少包括:

- a) 干细胞分离、扩增、传代、冻存和复苏的操作信息;
- b) 制备和检测过程所用的设备信息;
- c) 制备和检测过程所用物料信息;
- d) 制备过程中的控制点和关键参数;
- e) 中间产品的质量要求;
- f) 终产品的组分、含量和质量标准。

- 9.2.3 应建立管理干细胞批次的程序，制定干细胞批次的质量标准，对产品的稳定性、安全性和有效性等参数进行规范，对于同一生产周期内，单一供者及组织来源，采集和制备工艺相同，所用物料相同，并经检测确定质量参数符合要求的产品，可划归为一个批次。
- 9.2.4 应建立管理干细胞代次的程序，对不同代次的干细胞进行分级管理，从生物样本组织中获得的干细胞初始细胞为原代细胞，每经过一次消化和培养，细胞的代次增加1次。
- 9.2.5 干细胞制备过程中，应尽量避免使用抗生素、人源或动物源血清，不得使用同种异体的人血清或血浆。
- 9.2.6 应建立防止干细胞制备过程中发生污染、交叉污染、混淆及传播传染性疾病的程序和应急处置预案。
- 9.2.7 制备操作人员应根据统一识别系统的要求，在制备过程中对干细胞进行清晰准确的标识，关键的操作步骤，应进行双人复核。
- 9.2.8 制备操作人员应在制备过程中填写干细胞制备记录，内容应至少包括：
- 供者、样本和干细胞产品的唯一识别信息；
 - 制备步骤的描述；
 - 执行制备操作的场所、日期和时间；
 - 操作人员的识别信息；
 - 关键物料信息，包括名称、生产厂家、批号、有效期和用量等；
 - 制备所用设备的信息；
 - 产品处置或观察情况。
- 9.2.9 制备记录应由生产制备负责人、技术负责人、医学负责人及质量授权人进行审阅。
- 9.2.10 干细胞制备过程中，处于开放式状态下的操作和转移工作，应在B级背景下的局部A级环境进行，采用注射器或封闭管路状态下的操作和转移工作，可在C级背景下的A级送风环境进行。
- 9.2.11 因临床研究和治疗的特殊要求，需要使用病毒载体或质粒，或使用含有传染性病原体病原体的样本制备干细胞时，应在医学负责人、技术负责人、质量授权人、专家委员会和伦理委员会的审核批准后实施，执行操作的人员应知情同意。
- 9.2.12 干细胞制备过程中，如使用病毒载体或质粒，或制备材料中含有传染性病原体，进行制备和存储的机构应具有相关资质，操作应在配有独立空调净化系统的专用区域进行，所制备的产品应隔离存储。

10 检测

10.1 检测管理

- 10.1.1 应针对每一种干细胞的属性，建立适合的干细胞质量检测流程、程序和标准规程。
- 10.1.2 应建立干细胞制备的过程控制标准和产品质量标准，并明确检测方法，检测方法宜采用《中华人民共和国药典》中的方法。
- 10.1.3 检测操作人员在干细胞检测过程中应做好防护，避免污染、交叉污染、混淆及传播传染性疾病等情况的发生。
- 10.1.4 检测操作人员应在检测过程中填写干细胞检测记录，内容应至少包括：
- 供者、样本和干细胞产品的唯一识别信息；
 - 检测步骤的描述；
 - 执行检测步骤的场所、日期和时间；
 - 操作的人员的识别信息；

- e) 关键物料信息，包括名称、生产厂家、批号、有效期和用量；
- f) 检测所用设备的信息；
- g) 干细胞的检测结果。

10.1.5 检测记录应由质量检测负责人、技术负责人、医学负责人及质量授权人进行审阅。

10.1.6 应根据收集到的制备过程控制检测数据及产品质量检测数据，统计分析制备过程及产品质量的稳定性，每季度向管理层汇报质量情况。

10.1.7 应参加外部机构组织的室间质评，技术负责人和医学负责人应审阅每次的室间质评结果，室间质评的结果不合格时，应调查不合格原因并制定必要的纠正措施。

10.1.8 当干细胞采集、制备、检测和存储过程中出现偏差或不合格时，应对异常结果进行调查，必要时评估检测结果和检验方法的有效性。

10.2 检测项目及要求

10.2.1 在干细胞供者筛查、制备过程、入库保存和放行使用等阶段，均应执行质量检测。

10.2.2 供者筛查阶段的通用检测项目及标准，详见表1要求。

表1 供者筛查的通用检测要求

检测项目	要求
人免疫缺陷病毒抗体(Anti-HIV-I/II)	阴性
乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)	
丙型肝炎病毒抗体(Anti-HCV)	
梅毒螺旋体抗体(TPPA)	
人疱疹病毒(EA-IgA、EB-VCA-IgA)	
乙型肝炎病毒核酸(HBV DNA)	
丙型肝炎病毒核酸(HCV RNA)	

10.2.3 制备干细胞的生物样本为血液，或在制备过程中有免疫细胞的富集，在供者筛查阶段应补充的检测项目及标准，详见表2要求。

表2 供者筛查的补充检测要求

检测项目	要求
巨细胞病毒抗体(CMV-IgM)	阴性
人类嗜T淋巴细胞病毒I/II抗体(Anti-HTLV-I/II)	

10.2.4 如因临床研究或治疗的需求，必须从携带有传染性疾病病原体的供者处采集用于制备干细胞的生物样本，应至少满足以下条件：

- a) 有明确医嘱和采集必要性的支持证据；
- b) 有经医学负责人、技术负责人和质量授权人共同审批通过的证据；
- c) 操作执行人应知情同意；
- d) 采集、制备、检测、存储和发放的过程应有隔离措施；

- e) 采集、制备、检测、存储和发放的场所应符合相关法律法规的要求。
- 10.2.5 生物样本在接收过程中的应进行的检测项目及标准，详见表3要求。

表3 接收过程中的检测要求

检测项目	要求
生物样本运输温度	应在2-10℃范围内
生物样本运输时限	应在12小时内
生物样本的数量、重量、长度或体积	应符合规定的采集质量要求
外观及污染	外观正常，无肉眼可见污染

- 10.2.6 干细胞在分离制备过程中应进行的检测项目及标准，详见表4要求。

表4 分离制备过程中的检测要求

检测项目	要求
需氧菌	阴性 (分离制备上清液或培养液)
厌氧菌	
真菌	
细胞形态	符合干细胞属性
细胞数量	满足临床研究或治疗的需求
细胞活率	≥90%

- 10.2.7 造血干细胞产品冷冻存储的检测项目及标准，详见表5要求。

表5 造血干细胞冷冻存储的检测要求

检测项目	要求
需氧菌	阴性 (含终产品的制备上清)
厌氧菌	
真菌	
有核细胞数	满足研究或治疗的需求
细胞活率	≥90%
支原体	阴性
内毒素	≤0.5EU/mL
CD34阳性表达率	满足临床研究或治疗的需求
克隆形成能力	≥30个克隆/10 ⁵ 个细胞

10.2.8 间充质干细胞产品冷冻存储的检测项目及标准，详见表6要求。

表6 间充质干细胞冷冻存储的检测要求

检测项目	要求
需氧菌	阴性 (含终产品的制备上清)
厌氧菌	
真菌	
细胞数量	满足临床研究或治疗的需求
细胞形态	梭形，贴壁生长
细胞活率	≥90%
支原体	阴性
内毒素	≤0.5EU/mL
CD73\CD90\CD105的阳性表达率	各项结果均应≥95%
CD14\CD19\CD34\CD45\HLA-DR的阴性表达率	各项结果合计应≤2%
细胞诱导分化能力	能够成骨细胞、成脂肪细胞和成软骨细胞分化，或满足临床研究和治疗的需求
克隆形成能力	无克隆形成

10.2.9 干细胞产品发放用于临床研究或治疗应用，放行审核应完成的检测项目及标准应符合以下要求：

- a) 应根据干细胞的属性，完成供者筛查、接收、分离制备和冷冻存储所需的全部检测，检测结果应符合临床研究和治疗应用的需求。
- b) 应根据制备过程中添加抗生素、细胞因子、血清或冻存保护剂的情况，对干细胞的终产品进行残留检测，检测结果应符合《中华人民共和国药典》的要求。
- c) 应完成干细胞种属、纯度和均一性的鉴定，确定细胞为单一来源的人源细胞，染色体无缺失、异位和重排现象。
- d) 应对干细胞终产品进行外源致病因子的检测，检测项目包括供者筛查涉及的人源病毒，培养过程中使用动物源成分的特定动物源病毒，制备过程中使用的动物源性细胞的特定病毒，以及制备过程中使用的病毒载体或质粒的检测，检测结果应证明干细胞产品的安全性符合临床研究和治疗应用的要求。
- e) 应根据药品注册和干细胞临床研究项目备案的要求，完成干细胞的安全性分析，干细胞产品应无致瘤性，无植入后的毒性反应。
- f) 应根据药品注册和干细胞临床研究项目备案的要求，完成干细胞的生物学活性和有效性分析，如免疫功能调节检测，特定分化功能或分泌特定因子的检测，并通过动物模型证明干细胞产品的安全性和有效性。

10.2.10 干细胞产品在发放用于临床研究或治疗应用前，应完成稳定性和有效期的确定，并完成放行所需的快速检测方法的验证。

11 存储

11.1 存储管理

11.1.1 应建立管理干细胞制品冻存、存储和出库的流程、程序和标准规程。

11.1.2 应根据干细胞的制备阶段或用途，对干细胞的存储库进行分级管理，可分为主细胞库和工作细胞库等。

- a) 不同级别的细胞库应制定相应的入库质量标准。
- b) 各级细胞库的细胞入库和出库均应经过审批。
- c) 各级细胞库的编码程序和库存台账等信息应统一进行管理。

11.1.3 应建立防止干细胞在存储过程中出现混淆、污染或损坏的管理程序，制定应急预案。

11.1.4 干细胞的冻存、入罐存储、出罐提取和信息录入等操作，应由至少两个人共同完成，并在操作过程中进行复核。

11.1.5 应根据每种干细胞制品属性和规格，制定适合的程序降温方法，监控程序降温过程。

11.1.6 干细胞存储期间，应制定干细胞制品的有效期验证和稳定性考察计划，每一批次的干细胞产品均应设置留样细胞，定期提取留样细胞进行质量稳定性检测评估，并出具质量稳定性考察报告。

11.1.7 存储操作人员应在存储过程中填写干细胞存储记录，内容应至少包括：

- a) 干细胞产品名称、批号和唯一识别信息；
- b) 冻存体积、细胞活力、细胞数量或浓度；
- c) 冷冻保护剂的名称、体积或浓度；
- d) 冻存过程的温度记录；
- e) 干细胞产品和留样细胞的存储位置；
- f) 操作场所、开始和完成时间；
- g) 所用设备信息及操作人员识别信息。

11.1.8 存储记录应由生产制备负责人、技术负责人、医学负责人及质量授权人进行审阅。

11.1.9 对使用液氮的设备进行液氮补充操作时，应由至少两个人共同完成。

11.1.10 如存储库内的细胞制品因不合格或其他原因需要进行废弃，应按照《医疗废物管理条例》的要求进行无害化处理。

11.2 存储条件

11.2.1 用于干细胞存储的区域应相对独立，并建立进入权限的管理程序。

11.2.2 干细胞产品应存储在 $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 及以下的气相或液相液氮中，用于留样检测的细胞应与其代表的终产品存放在同一储罐内。

11.2.3 存储干细胞产品的液氮罐应配置能够自动报警的监控系统，持续监控并定期记录温度和液氮液位水平，浸没在液氮里的干细胞制品，应至少每 24 小时记录一次温度，未浸没在液氮里的干细胞制品，应至少每 4 小时记录一次温度。

12 发放

12.1 基本要求

12.1.1 应建立干细胞发放的流程和程序，对干细胞制品的放行审核、发放操作和运输进行管理。

12.1.2 干细胞制品发放用于临床研究或治疗应用时，应给临床应用机构提供干细胞制品使用说明书、供者筛查情况说明和干细胞产品质量检测报告。

12.1.3 干细胞制品的发放操作应由至少两人共同完成，并在操作中相互复核。

12.1.4 干细胞制品发放用于临床研究或治疗应用前应进行审核，审核的内容应至少包括：

- a) 临床应用申请文件；
- b) 产品名称、批号和数量；
- c) 产品的外观状态，标识的准确性和完整性；
- d) 产品的放行审核状态；

注：必要时供者和受者的身份识别信息。

12.2 放行审核

12.2.1 干细胞产品发放前，应由质量授权人进行放行审核。

12.2.2 干细胞产品放行审核的内容应至少包括：

- a) 干细胞供者筛查、采集、运输和接收的记录；
- b) 干细胞产品的批制备和存储记录；
- c) 干细胞产品的批检测记录；

注：供者与受者的血型、HLA等配型结果（需要时）。

12.2.3 干细胞放行审核通过的合格标准应至少包括：

- a) 与干细胞采集、制备、检测和存储有关的记录真实完整，且具有可追溯性；
- b) 参与干细胞采集、制备、检测和存储的人员均符合相关要求；
- c) 用于干细胞采集、制备、检测和存储的设备和物料均符合相关要求；
- d) 干细胞制备和检测涉及的工艺和检测方法应已通过验证；
- e) 供者筛查已完成且合格，干细胞制品及留样已通过全部的质量检测且结果合格；
- f) 同批次产品留样的检测结果符合质量要求；
- g) 相关管理人员已经完成各项记录的审阅，质量授权人同意放行。

12.2.4 干细胞的供者在既往病史中患有严重传染性疾病或明确遗传性疾病的，干细胞制品不得放行用于异体使用。

12.3 运输

12.3.1 运输干细胞产品所用的车辆、工具、容器及包装形式等应符合相关法律法规的要求。

12.3.2 盛装干细胞制品的容器应在使用前完成相关的验证。

12.3.3 应保证干细胞制品的运输过程中温度符合质量要求，且不受污染、损坏和放射线照射。

12.3.4 运输干细胞过程中如使用液氮，运输人员应携带氧含量监测仪。

12.3.5 运输操作人员应填写干细胞运输记录，内容应至少包括：

- a) 干细胞产品的名称、批次识别信息和数量；
- b) 发运机构和接收机构的名称；
- c) 运输条件和所用设备信息；
- d) 运输开始时间、结束时间；
- e) 发运人及联系方式；
- f) 接收人及联系方式；
- g) 运输过程的描述和运输人员识别信息。

12.3.6 运输记录应一式两份，分别在干细胞发放机构和临床研究或治疗机构保存。

13 文件记录

13.1 文件管理

- 13.1.1 应建立程序，管理文件的起草、审阅、批准和分发。
- 13.1.2 文件应有统一的格式，并分配唯一的编码，建立文件清单。
- 13.1.3 文件应标识版本和生效日期。
- 13.1.4 文件生效后应进行培训，并存放在需要使用的位置，方便查询和调阅。
- 13.1.5 失效和作废的文件原件应被标识并统一归档存放。

13.2 记录管理

- 13.2.1 应建立程序，管理记录的打印、分发、使用、归档、存放和备份。
- 13.2.2 记录系统应保证干细胞产品的可追溯性，记录的信息应覆盖从供者采集到受者应用的全过程，至少包括供者筛查、采集、接收、制备、检测、冻存、存储、放行和运输等环节。
- 13.2.3 记录的填写应满足以下要求：
 - a) 字迹工整、内容清晰且不能被擦除。
 - b) 每项关键工作的记录应与工作同步进行。
 - c) 修改记录时应明确修改人、修改日期和修改原因，并保证原记录信息清晰可辨。
- 13.2.4 电子记录应满足纸质记录管理的要求，同时符合电子数据的管理要求，产生和存储电子记录的信息系统应设置登录权限，电子数据在从生成、收集、保存到销毁的过程内均应完整、准确、可靠。
- 13.2.5 记录填写完成后，应由部门负责人或其授权人审阅。
- 13.2.6 所有质量相关的记录都应被保存在安全且受控的区域，记录的保存期限应为该批产品使用后、处置后或过期后的 30 年。
- 13.2.7 记录在整个保存期限内应完整、清晰，易获取和检索，不能被非授权的获取，损毁，混淆或修改。
- 13.2.8 应建立保密程序，保护记录上的供者、员工及受者相关信息不被泄露，销毁记录时亦应保护记录上的保密信息不被泄露。
- 13.2.9 电子记录应进行备份，备份的电子数据应储存在可靠的存储媒介上，并将存储媒介存放在安全且受控的区域，应保证备份内容的安全和保密性。

13.3 标签管理

- 13.3.1 应建立标签管理程序，以保证干细胞产品在采集、制备、检测、存储和发放过程中的唯一识别性和可追溯性。
 - 13.3.2 干细胞采集、运输、制备、检测、储存和发放过程中使用的相关标签，应有规范统一的模板，标签的模板应纳入到文件体系中进行管理。
 - 13.3.3 标签的打印、分发、使用、回收或销毁均应受控，应保证标签的准确性和唯一性。
 - 13.3.4 干细胞的采集、制备、检测、存储和发放过程中，在涉及标签使用的关键节点，应有双人复核，或有识别系统进行审核确认。
-