

SZDB/Z

深圳市标准化指导性技术文件

SZDB/Z 188-2016

细胞制备中心建设与管理规范

Specifications for establishment and management of cellular therapy
product manufacturing facility

2016-06-14 发布

2016-07-01 实施

深圳市市场监督管理局

发布

目 次

前言	II
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 建设要求	2
4.1 总体原则	3
4.2 功能分区	3
4.3 建筑要求	3
4.4 环境要求	4
4.5 装修装饰要求	4
4.6 设施设备要求	4
4.7 细胞储存区要求	6
5 中心设置和人员要求	6
5.1 设置原则及要求	6
5.2 关键人员职责及能力要求	6
6 管理要求	7
6.1 人员管理	7
6.2 设备管理	8
6.3 物料管理	9
6.4 过程控制	10
6.5 标签与编码管理	11
6.6 细胞产品管理	11
6.7 运输和转运	12
6.8 不合格细胞产品的处理和废弃	13
6.9 安全管理	13
6.10 信息化管理	14
附录 A (资料性附录) 中心设施设备配置	15
附录 B (规范性附录) 仪器设备的技术特征及要求	17

前 言

本标准按照GB/T 1.1-2009 给出的规则起草。

本标准由深圳市发展和改革委员会提出和归口。

本标准起草单位：深圳市北科生物科技有限公司、深圳市标准技术研究院。

本标准主要起草人：胡祥、刘沐芸、徐绍坤、曾碧静、梁晓、张学峰、苏华莹、钟振忠、何静。

本标准为首次发布

细胞制备中心建设与管理规范

1 范围

本标准规定了细胞制备中心（以下简称“中心”）的建设要求、中心设置以及管理要求。
本标准适用于新建、改建与扩建细胞制备中心的设计、施工建设和运营管理。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是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/T 14174 大口径液氮容器

GB/T 16292 医药工业洁净室(区)悬浮粒子的测试方法

GB/T 16293 医药工业洁净室(区)浮游菌的测试方法

GB/T 16294 医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法

GB 19489 实验室生物安全通用要求

GB/T 20269 信息安全技术 信息系统安全管理要求

GB/T 27025 检测和校准实验室能力的通用要求

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规范

GB 50591 洁净室施工及验收规范

GA 576 防尾随联动互锁安全门通用技术条件

SN/T 2294.5 检验检疫实验室管理 第5部分：危险化学品安全管理指南

ISBT 128 Standard --Labeling of Cellular Therapy Products

AABB--Standards for cellular therapy services

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1

细胞制备中心 cellular therapy product manufacturing facility

是一个以精准性、个体化的预测与干预为特点的医学范式而建立的链接生物治疗技术与临床转化应用的细胞制备技术服务中心。

3.2

危险废物 hazardous waste

是指机构在采集、运输、接收、制备、储存及发放等相关活动中产生的具有直接或者间接感染性、毒性以及其他危害性的废物。

3.3

不良反应 adverse reaction

是指合格的细胞产品在常规临床输注过程中出现的一系列非预期的临床不适反应。

3.4

洁净区 clean area

需要对环境中尘粒及微生物数量进行控制的房间（区域），其建筑结构、装备及其使用应当能够减少该区域内污染物的引入、产生和滞留，区域内温度、湿度、压力等其他参数按照要求受控。

3.5

交叉污染 cross contamination

不同原料、辅料、样本及细胞产品之间发生的相互污染。

3.6

镜像保存 mirror image storage

是指将同一来源的细胞产品或细胞资源分成若干份，分别在不同区域的不同的储存容器中进行长期保存，以防止不可抗性因素所导致的损坏或丢失，确保保存的细胞产品或细胞资源的安全性。

3.7

冻存的细胞产品 cryopreserved cells products

是指经过程序性降温冷冻，并利用深低温冷冻储存技术，以减少细胞代谢活动，保存其较高的生物学活性而进行长期储存的细胞产品。

3.8

非冻存的细胞产品 non-cryopreserved cells products

是指未经过深低温冷冻储存的活细胞产品。

4 建设要求

4.1 总体原则

4.1.1 中心的选址、设计及布局应符合《药品生产质量管理规范》和 AABB 要求，质量检测区同时应符合 GB/T 27025 的要求。

4.1.2 中心应具备细胞分离纯化、培养扩增、收集冻存、检测质控、细胞复苏、细胞产品运输、设备及环境参数远程监控等功能。

4.2 功能分区

4.2.1 中心应分为洁净区和非洁净区。

4.2.2 洁净区至少包含：

- 更衣区；
- 缓冲区；
- 细胞制备区；
- 细胞培养区；
- 配液区；
- 微生物检测区。

4.2.3 非洁净区至少包含：

- 样本接收区；
- 免疫检测区；
- 细胞生物学检测区；
- 理化检测区；
- 物料存放区；
- 清洗消毒区；
- 气体储存区；
- 信息中心区；
- 细胞储存区；
- 档案存放区。

4.3 建筑要求

4.3.1 基本要求

4.3.1.1 中心总建筑面积宜不小于 1000m²。

4.3.1.2 洁净区使用面积宜不小于 500m²。

4.3.1.3 洁净室的净高度应在 2.5-2.8m 之间。

4.3.2 总体布局

4.3.2.1 中心总体平面布局应符合 GB 19489、GB 50333、GB 50346、GB 50457 的要求。

4.3.2.2 中心洁净区内各功能室的布局应清晰合理，不应交叉混合使用，且应符合人、物分流的原则。

4.3.2.3 人流通道与洁净区入口应设缓冲室。

4.3.2.4 废物和污染物应设置专用传递窗，不应与细胞产品或洁净物品合用一个传递窗。

4.3.2.5 传递窗送风方式应采用上送侧回的方式。

4.3.2.6 通道门的开启方向应由低洁净级向高洁净级的方向开启。

4.3.2.7 所有洁净区（除更衣室外）不应安装水池和地漏。

4.4 环境要求

4.4.1 中心的环境设计应符合 GB 19489、GB 50346、GB 50457、《药品生产质量管理规范》和 AABB 的要求。

4.4.2 洁净区的环境技术指标应符合以下要求：

- 空气洁净度等级划分应符合表 1 要求；
- 二更、缓冲、细胞制备区、细胞培养区的空气洁净度应符合表 1 中的 C 级。细胞制备操作相关区域的空气洁净度至少应在 C 级背景下的 A 级环境中进行；
- 温度应控制在 $22 \pm 4^{\circ}\text{C}$ ，湿度应控制在 45%~65%为宜；
- 洁净区与非洁净区之间、不同空气洁净度的洁净区之间的压差应 $>10\text{Pa}$ 。洁净区内不同功能及级别房间之间宜保持适当的压差梯度，以防止污染和交叉污染；
- 总送风量中（非单向流）应有 10%~30%的新风量；
- 噪声级（空态）应 $\leq 65\text{dB(A)}$ ；
- 一般照明的照度值宜 $>300\text{LX}$ ，对照度有特殊要求的区域（细胞产品灯检区）应设置局部照明。

表1 洁净区空气洁净度等级

洁净级别	悬浮粒子数最大允许数（颗粒数 / m^3 ）				含菌浓度			
	静态		动态		沉降菌 ($\Phi 90\text{mm}$, $\text{cfu}/\text{皿}/4\text{h}$)	浮游菌 (cfu/m^3)	表面微生物	
	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$			接触碟 ($\Phi 55\text{mm}$, $\text{cfu}/\text{皿}$)	5 指手套 ($\text{cfu}/\text{手套}$)
A 级	3520	20	3520	20	<1	<1	<1	<1
B 级	3520	29	352000	2900	≤ 5	≤ 10	≤ 5	≤ 5
C 级	352000	2900	3520000	29000	≤ 50	≤ 100	≤ 25	-
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定	≤ 100	≤ 200	≤ 50	-

4.5 装修装饰要求

- 4.5.1 洁净区建筑装饰的材料应具有隔热、隔声、防震、防虫、防腐、防火、防静电等功能,应能保证洁净室的气密性,材料表面应不产尘、不吸尘、不积尘、易清洗。
- 4.5.2 洁净区内所有房间均应安装具有自动关闭功能的房门。通道门应装有联动互锁装置,联动互锁装置应符合 GA 576 的要求。门的内边缘宜采用密闭性好并易于清洁的圆角设计。
- 4.5.3 中心所有观察窗应采用双层中空透明安全玻璃,并应与墙体表面保持平整。
- 4.5.4 中心所有传递窗应具备自净、紫外线杀菌功能。

4.6 设施设备要求

- 4.6.1 中心的设施设备的设计、安装、维护应确保其适用于预定用途。
- 4.6.2 中心的设施设备应具备标准数据通信接口或能通过数据转换接口输出有关参数,以支持中央数据处理系统对数据的统一和汇总,并进行控制与综合分析处理。
- 4.6.3 中心安装的空气净化设备、空调通风系统以及中心内的送风管道、气流组织应符合《药品生产质量管理规范》的相关要求,应有加湿除湿装置。
- 4.6.4 中心应配备门禁系统,其设计应符合 GB 50396 的要求。
- 4.6.5 中心应配备设备及环境远程监测系统。
- 4.6.6 中心应配备视频监测系统,其设计应符合 GB 50395 的要求。

- 4.6.7 中心应建立一体化的在线控制供气系统，包括二氧化碳、液态氮气和负压真空系统等。
- 4.6.8 中心应配备应急救援设备及物资，如洗眼器、医疗箱。
- 4.6.9 中心的标识应符合以下要求：
- 出入口应有明显的名称标识牌；
 - 逃生通道应有明确辨认的指示标识；
 - 有潜在危险的任何区域应有明确、醒目的警示标识；
 - 物料传递窗和污物传递窗应有明确、醒目的标识；
 - 应设置消防疏散警示标识。
- 4.6.10 中心的强电系统应符合以下要求：
- 用电负荷等级和供电要求应符合 GB 50052 的要求；
 - 电源线宜采用桥架和预埋线槽布线，电源进线应设置切断装置，并宜设在非洁净区便于操作管理的地点；
 - 应能保证中心主要设备设施的不间断的电力供应，如细胞培养箱、冰箱、门禁系统、视频监控系统等。
- 4.6.11 中心的照明系统应符合以下要求：
- 照明灯宜选用净化型平板 LED 节能灯；
 - 照明灯宜嵌入式安装，灯具与顶棚在同一水平面。灯具与顶棚接合处应采用可靠密封措施。
- 4.6.12 中心的弱电系统应符合以下要求：
- 各弱电系统管线布置应有防干扰措施，弱电系统设施及其终端布线应采用桥架和预埋线槽方式；
 - 洁净区各房间应预留不少于 4 个系统集成控制的网络通讯端口。
- 4.6.13 中心的消防系统应符合以下要求：
- 中心各功能区的防火设计应符合 GB 50016 要求；
 - 应设置紧急逃生通道和安全出口；
 - 应配置相应的灭火器材和防爆电器，并定期维护；
 - 应配备应急照明灯，应急照明时间不应≤30min；
 - 洁净区内不应设置自动洒水灭火喷头。
- 4.6.14 中心的仪器设备包括：
- 必配仪器设备：
- 洁净工作台；
 - 生物安全柜；
 - 冷冻离心机；
 - 二氧化碳细胞培养箱；
 - 倒置荧光显微镜；
 - 4℃医用冰箱；
 - 负 20℃医用冰箱；
 - 负 80℃超低温冰箱；
 - 灭菌柜；
 - 电热鼓风干燥箱；
 - 三分类血液分析仪；
 - 自动细胞计数仪；
 - 微生物培养仪；
 - 普通光学显微镜；
 - 流式细胞仪。

可选配仪器设备：

- 程控降温仪；
- 气相液氮罐；
- 快速细胞分析仪；
- 纯水仪；
- 五分类全血细胞分析仪；
- 全自动酶免工作站；
- 核酸检测工作站；
- 酶标仪；
- 梯度 PCR 仪；
- 凝胶成像系统；
- 小型微量冷冻离心机。

4.6.15 中心设施设备配置参考附录 A。

4.6.16 细胞制备区和质量检测区的仪器设备的技术特征及要求应符合附录 B 的要求。

4.6.17 洁净区的日常空气消毒设施宜采用臭氧消毒和紫外线消毒两种系统。

4.6.18 洁净区的设备，应满足无菌、防尘、防微生物污染的要求。

4.6.19 洁净区一更室应设有自动洗手和洁净风烘干设备，二更室应设有感应式消毒液给液设备。

4.7 细胞储存区要求

4.7.1 应配置安全防护用品及设施，并配备实时环境、安全监控及报警系统。如温湿度监测系统、氧浓度监测系统等。

4.7.2 应配置液氮储存主系统和备用系统，其设计应符合 GB/T 14174 要求。

4.7.3 应对液态储存系统安装温度监控系统，并设定系统的温度警戒线，确保超过警戒线时系统能及时通知人员进行处理。

5 中心设置和人员要求

5.1 设置原则及要求

5.1.1 中心应建立统一领导、分级管理、职责明确的管理机构，并有明确的组织架构图。

5.1.2 管理机构应有相匹配的人员配置，关键人员应至少包括最高管理者、医学负责人、技术负责人、质量负责人等。

5.1.3 中心应设置独立的质量管理部门，直属最高管理者管辖。

5.2 关键人员职责及能力要求

5.2.1 关键人员职责及能力要求应符合表 2 要求。

表2 关键人员职责及能力要求

角色	职责	能力要求
最高管理者	1. 保证体系严格按照国家标准、行业标准、地方标准和法律法规要求开展； 2. 负责提供必要资源，合理计划、组织和协调工作； 3. 建立和变更质量和运营方针；	1. 具有细胞产品应用与管理方面 5 年以上经验； 2. 熟悉细胞行业相关信息，如前沿技术发展、市场分布、政策法规、竞争

	4. 定期组织管理评审，确认质量体系运行符合国家标准、行业标准或地方标准的要求，推动体系持续改进。	者动态等； 3. 具有风险管控能力。
医学负责人	1. 负责中心所有细胞产品在采集、制备、检测、发放和临床使用等环节的一切涉及医学事务的咨询和审核工作； 2. 所有样本采集和相关服务所涉及医疗方面事项的处理； 3. 所有细胞产品发放和相关服务所涉及医疗方面事项的处理。	1. 取得《医师资格证书》，具有临床经验； 2. 具有至少五年细胞产品应用与管理方面的实践经验； 3. 接受过细胞治疗专业知识培训。
技术负责人	1. 负责中心所有细胞产品在采集、制备和检测等环节的一切涉及技术的咨询和审核工作； 2. 所有细胞发放和相关服务所涉及技术方面事项的处理； 3. 更新在制备和储存方面最新的技术； 4. 检测试剂、检测方法变更的审核。	1. 具有至少五年细胞细胞产品制备实践及管理经验； 2. 接受过细胞相关专业知识培训； 3. 具有 GMP 相关经验。
质量负责人	1. 负责质量管理体系建设、维护和持续改进工作； 2. 负责向最高管理者汇报质量运行情况，并定期提交质量运行报告； 3. 负责偏差、变更、纠正预防、投诉、验证等的审核； 4. 负责原料及细胞产品的放行评价； 5. 负责企业质量体系内部自检、外部质量审计以及细胞产品不良反应报告、细胞产品召回、合规性评价等质量管理活动。	1. 至少具有生物相关专业本科以上学历； 2. 具有至少五年从事细胞制备和质量管理的实践经验，其中至少三年的细胞产品质量管理经验； 3. 接受过与所制备细胞相关专业知识培训； 4. 具有 GMP 相关经验。

6 管理要求

6.1 人员管理

6.1.1 人员培训与考核

- 6.1.1.1 应对员工提供上岗、转岗培训，应对高风险操作人员进行专门的岗位培训和能力考核。
- 6.1.1.2 特种职业的岗位执业人员应持证上岗。
- 6.1.1.3 应由专人负责培训管理工作，并建立整体的培训实施计划，培训记录应予以保存。
- 6.1.1.4 对内部培训讲师应建立选聘及考核评定制度，确保其胜任内部培训工作。
- 6.1.1.5 应对在岗技术人员每年定期开展职业技能能力确认工作，确保其能胜任相应工作岗位要求，对不能满足岗位要求的员工应制定相应的处理机制。

6.1.2 人员档案管理

应对中心所有员工建立信息档案，档案资料至少包括：

- 人员履历基本信息表；
- 岗位职责书；
- 资质证明；
- 培训考核记录；
- 健康体检记录。

6.1.3 人员出入管理

- 6.1.3.1 应依据中心不同功能区级别设置相应的门禁系统，工作人员经授权后方可进入。
- 6.1.3.2 经批准进入工作区的非本工作区人员应实行登记签名制度，并按照工作区工作人员的指引进出。

6.2 设备管理

6.2.1 设备采购及验收

- 6.2.1.1 设备采购前应完成性能需求、用途及设备供应商的调研，保证设备符合预期细胞制备及检测要求。
- 6.2.1.2 设备采购应签订采购合同。合同内容应包括对设备售后维护、维修及验证的详细说明。
- 6.2.1.3 仪器设备在安装验收合格后，应配置唯一识别码，安装调试记录纳入设备确认文件中。

6.2.2 设备校准

- 6.2.2.1 对具有测量功能的设备应在完成校准合格后方可投入正常运行。
- 6.2.2.2 应按照设备的使用说明书及使用频次设定校准周期、方法及合格标准等。
- 6.2.2.3 设备的校准应由有资质的机构执行。

6.2.3 设备确认

- 6.2.3.1 设备应经确认后方可投入使用，确认的内容应包括：
 - 3Q 确认（安装确认、运行确认和性能确认）；
 - 确认的周期、方法及合格标准等。
- 6.2.3.2 设备发生以下情况时（包括但不限于以下情况），应对设备进行再确认：
 - 设备大修后；
 - 设备更新升级后；
 - 设备发生系统性偏差后；
 - 设备改造后。

6.2.4 设备使用

- 6.2.4.1 设备使用时应注意以下事项：
 - 设备现场应配有操作和维护规程；
 - 设备所处的环境应符合其放置、使用、检测等条件要求；
 - 设备应在确认的参数范围内使用，设定的参数不得随意调整或更改；
 - 设备应有明确的状态标识，包括：设备编号、运行状态和校准状态标识；
 - 不合格设备宜搬出洁净区域，未搬出前，应有醒目的状态标识。
- 6.2.4.2 设备使用后应注意以下事项：
 - 严格按照维护规程要求对设备进行清洁、消毒及维护保养并予以记录；
 - 使用人员应及时填写使用记录，确保仪器设备与细胞产品的关联性，确保仪器设备出现故障时能够识别并召回所有相关细胞产品。

6.2.5 设备维护维修

- 6.2.5.1 仪器设备均应按照维护规程执行定期分级别的维护保养，并予以记录。

6.2.5.2 应建立完善的仪器设备维修程序，内部维修人员应经厂家工程师培训考核后方可执行维修工作，委外维修应保留维修记录。

6.3 物料管理

6.3.1 采购

6.3.1.1 应建立完善的供应商筛选、登记、考察、年度资格评审程序。

6.3.1.2 新增或变更物料供应商应进行质量审计或评估，并对新物料开展试验验证，确认符合细胞产品工艺要求。

6.3.1.3 细胞产品制备、检测、储存和发放等环节所使用的直接接触细胞制品或影响检测结果的物料，应符合下列条件：

- 符合国家法律法规要求；
- 适用于人体，或经过验证对人体健康无影响；
- 对检测结果的精确性和灵敏度无影响。

6.3.2 验收

6.3.2.1 应建立物料接收、检验、放行程序和物料质量标准，对抽样检测的物料，应在质量检测合格后方可放行入库。

6.3.2.2 验收时，对于需冷链运输的物料，应确认物料是依据其产品说明书所要求条件进行运输配送。

6.3.2.3 验收不合格的物料应及时将不合格信息反馈至供应商，在未换货之前应放置在指定区域并标识，防止发生混淆及差错。

6.3.2.4 应建立每种物料的信息档案，档案资料至少包括：

- 物料质量标准；
- 供应商物料检测报告书；
- 化学品安全技术说明书（如适合）；
- 物料验收和检测结果。

6.3.3 库存管理

6.3.3.1 应配置与产能相匹配的物料存放区，关键物料（包括采集运输容器、制备、细胞产品的冻存、检测等所用物料）应按厂家说明书和具体的技术要求进行储存。

6.3.3.2 应建立紧急物料管理程序，对于未经检验或临时紧急采购的物料应进行有效管控。

6.3.4 使用

6.3.4.1 物料应严格按照其说明书使用，不得超越其规定范围。

6.3.4.2 物料使用过程中应及时填写物料使用记录，确保其与细胞产品的关联性，便于细胞产品的追溯和召回。

6.3.4.3 非独立包装物料使用过程中应有防止污染、交叉污染、混淆和差错的措施。

6.4 过程控制

6.4.1 制备过程控制

应依据所培养制备的细胞产品类型和用途，建立完善的过程控制程序。过程控制包括但不限于以下方面：

- 应确保使用经过批准的质量方针、工艺标准和作业指导书来开展细胞制备及相关服务活动；
- 应确保各项活动的开展和实施符合质量方针、管理程序及操作手册的要求；
- 应确保监控制备和检测过程中所使用的仪器设备、物料耗材以及工作环境符合国家标准或行业标准的要求；
- 应确保监控制备和检测过程中所涉及的人员已经过培训、能力确认和考核；
- 应确保原材料和捐献者经过质量评估并完成征询程序，资料完善齐全；
- 应确保样本、关键物料及细胞产品的储运过程受控，储运环境符合样本和细胞产品特性要求；
- 应确保偏差和不合格细胞产品及服务的处理符合要求；
- 应监督审核细胞产品的召回和销毁；
- 应确保各项确认及验证均已完成，如工艺验证、设备确认、无菌技术验证、方法学确认等；
- 应及时调查和评估各类污染事件。

6.4.2 细胞产品检测管理

- 6.4.2.1 中心应建立独立的质量检测实验室，负责对样本、中间细胞产品、细胞产品、关键试剂耗材、自配试剂等的检测。
- 6.4.2.2 应针对细胞产品类型和用途建立相应的质量检测控制关键点和质量标准。
- 6.4.2.3 应制定标准检测程序，用于样本、中间细胞产品、细胞产品、关键试剂耗材、自配试剂的取样、检测工作。
- 6.4.2.4 应建立留样制度，对需要留样的样本按照要求留样管理。
- 6.4.2.5 检测所用的关键试剂耗材、试剂盒等需经过 CFDA 或相关管理机构批准认可或经过确认和验证后方可投入使用。
- 6.4.2.6 如需委托检测，应对委托方进行审计，审计通过后方可进行委托检测。

6.4.3 洁净区环境控制

- 6.4.3.1 洁净区净化指标的检测应采用第三方检测和自检相结合的方式，第三方检测应由具有资质的省级以上专业机构进行。
- 6.4.3.2 第三方检测项目应符合《药品生产质量管理规范》和 GB 50457 的要求。检测周期不得低于两年一次。
- 6.4.3.3 自检项目应符合《药品生产质量管理规范》、GB50591 和 GB 50457 的要求。其中悬浮粒子和沉降菌至少每月监测一次，结果应符合 GB/T 16292、GB/T 16294 的要求；浮游菌至少每季监测一次，结果应符合 GB/T 16293 的要求；压差和温湿度至少每天监测一次；其他项目每年监测一次，结果应符合 GB 50591 的要求。

6.4.4 质量保证

依据《药品生产质量管理规范》和AABB要求应至少建立以下质量保证活动：

- 物料和细胞产品的放行；
- 细胞产品稳定性考察；
- 变更控制；
- 偏差处理；
- 不合格品/物料管理；
- 供应商管理；
- 细胞产品质量年度分析；
- 内外部审计；

- 纠正措施和预防措施；
- 退货及召回；
- 投诉处理；
- 不良反应调查。

6.5 标签与编码管理

应建立一套完善的标签与编码管理程序，具体要求包括：

- 标签与编码设计应符合当地法律法规、ISBT 128 Standard 和 AABB 细胞治疗服务标准要求；
- 标签与编码规则应具有唯一性和溯源性；
- 对打印的标签与编码实行验证制度，以保证标签与编码内容与样板内容的一致；
- 对关键环节的标签与编码实行双人复核制度；
- 对未使用的标签与编码应在受控的条件下进行储存或销毁；
- 应保持标签与编码的可辨性和易读性。

6.6 细胞产品管理

6.6.1 细胞产品分类

中心的细胞产品按贮存条件不同可分为以下两类：

- 冻存的细胞产品；
- 非冻存的细胞产品。

6.6.2 细胞产品说明书

应编制细胞产品说明书，至少包含以下内容：

- 细胞产品的贮存条件；
- 细胞产品的使用方法、适应症、禁忌症、副作用、危害、剂量和使用建议；
- 细胞产品报废的处理说明；
- 避免传染病传播或扩散的警示。

6.6.3 冻存的细胞产品管理

6.6.3.1 入库

6.6.3.1.1 应建立完善的细胞产品库信息管理系统，确保细胞产品信息的可追溯和唯一性。

6.6.3.1.2 细胞产品入库前，应暂存于暂存罐，质量负责人执行最终细胞产品的评价放行，合格细胞产品方可转移至永久储存罐。

6.6.3.1.3 细胞产品入库前应有双人以上复核，确认信息无误；

6.6.3.1.4 对使用紧急物料而生产的细胞产品进行隔离处置，待物料检验合格或质量评估无风险后细胞产品方可放行入库。

6.6.3.2 储存

6.6.3.2.1 细胞产品应保存在-150℃及以下。

6.6.3.2.2 细胞产品标签及记录应标明保存温度及储存效期。

6.6.3.2.3 储存状态的细胞产品未经批准不得随意变更储存位置和状态。

6.6.3.2.4 细胞产品的储存应注意以下事项：

- 细胞产品储存区不应保存可对细胞产品产生不良影响的物料及试剂；

- 对于浸没在液氮中的细胞产品应采用避免细胞产品间发生交叉污染的措施；
- 隔离的细胞产品应确保标签标识清晰，方便识别，避免交叉污染和不当分配。

6.6.3.2.5 应制定冻存的细胞产品长期稳定性考察计划，定期对储存系统稳定性验证及储存细胞产品的活性进行监测。

6.6.3.2.6 应使用库存管理系统确定每个细胞产品的位置和状态；如有条件，客户的细胞产品应实行镜像保存。

6.6.3.3 出库与发放

6.6.3.3.1 细胞产品的出库应有使用申请，经医学负责人的审核确认，质量负责人评价细胞产品各项质量参数符合标准后方可放行，如涉及自体储户的细胞产品还应得到自体储户的书面确认方可出库。

6.6.3.3.2 出库前应有双人复核细胞产品及出库信息，确认细胞产品包装容器的完整性。

6.6.4 非冻存的细胞产品

6.6.4.1 发放计划的下达

依据客户要求制备完细胞产品后，应向客户再次确认细胞产品使用的具体事项，确认无误后准备发放。

6.6.4.2 细胞产品发放

6.6.4.2.1 细胞产品的发放应有使用申请，经医学负责人审核批准，质量负责人评价细胞产品各项质量参数符合细胞产品标准后方可放行。

6.6.4.2.2 发放前应有双人复核细胞产品及发放信息，确保细胞产品包装容器的完整性。

6.7 运输和转运

6.7.1 应建立细胞产品运输和转运程序，对运输和转运过程进行验证，以确保运输细胞产品的安全性。

6.7.2 细胞产品运输和转运容器材质应防漏、抗震、抗压力变化等，容器应定期进行验证，确保其处于有效运行状态。

6.7.3 运输或转运前应制定详细计划，明确以下信息：

- 运输容器满足细胞产品储运要求；
- 运输路径和时间最短；
- 有紧急情况下可替换运输方式的应急计划；
- 细胞产品不应通过 X 射线设备检查；
- 连续监控冷藏保存细胞产品的转运容器温度。

6.7.4 应依照所规定的细胞产品运输和转运的温度、密闭性等参数要求，并对其进行监测，保持转运过程中细胞产品的完整性和安全性。

6.7.5 运输和转运记录应能体现细胞产品的溯源性，记录内容包括：

- 细胞产品发放机构名称、地址、发放人员、日期和时间；
- 细胞产品接收机构名称、地址、预期接收人员、日期和时间；
- 运输或转运机构资质证明；
- 细胞产品运输或转运负责人和接收负责人身份证明及联系方式；
- 授权委托书；
- 运输或转运过程中延误或问题记录；
- 运输容器的密闭性记录。

6.7.6 应制定细胞产品接收、退货和隔离的程序，接收机构在接收时应确认：

- 细胞产品容器完整性；
- 接收时细胞产品的储运温度、时长是否符合要求；
- 细胞产品转运记录和细胞产品资料信息完整；
- 细胞产品数量及标识完整、准确。

6.8 不合格细胞产品的处理和废弃

6.8.1 应废弃 HIV、梅毒、细菌和真菌检测结果为阳性的细胞产品。

6.8.2 细胞产品的处理和废弃应符合《医疗废物管理条例》要求。

6.8.3 自体储存细胞产品的处理和废弃应经医学负责人批准和储户知情同意后方可执行。

6.8.4 转基因细胞产品的处理和废弃应按照《药品生产质量管理规范》的生物制品执行，经过质量负责人审核批准方可执行。

6.8.5 对因细胞产品不合格而导致的退货及召回应按照《药品生产质量管理规范》执行。

6.9 安全管理

6.9.1 人员健康安全

6.9.1.1 中心应建立人员卫生程序，内容应包括人员健康、卫生习惯及着装等要求。

6.9.1.2 全体人员均应接受健康安全培训，直接从事细胞产品制备的人员在上岗前应接受健康检查，以后每年至少进行一次健康检查。

6.9.1.3 核查人员进入洁净区时应就细胞产品的制备、检测特殊要求进行培训。

6.9.1.4 维修人员及调试人员进入洁净区时应进行培训。

6.9.1.5 返岗人员进入洁净区时应进行确认。

6.9.1.6 操作人员应穿戴无菌手套，避免直接接触下列物质：

- 样品（包括血样、组织样品和中间品）；
- 细胞产品；
- 与细胞产品直接接触的包装材料；
- 与细胞产品直接接触的设备表面。

6.9.2 实验室安全管理

6.9.2.1 危险化学品

中心危险化学品的安全管理应符合SN/T 2294.5的要求。

6.9.2.2 生物安全

6.9.2.2.1 应根据对所操作生物样本的危害风险大小，建设相应等级的生物安全防护设施。设施建设应符合国家法律法规和GB 50346的要求。

6.9.2.2.2 应建立并维持风险评估和风险控制程序，持续进行危险识别、风险评估和实施必要的控制措施。

6.9.2.2.3 应建立生物安全应急程序，并对各种应急事件开展定期演练。

6.9.2.3 危险废物处理

6.9.2.3.1 危险废物处理和处置应符合国家和地方法规的要求，根据危险废物的性质和危险性不同分类处理和处置。

6.9.2.3.2 危险废物应弃置于专用的、有标识的容器内，装量不应超过建议的装载容量。

6.9.2.3.3 危险废物应由经过培训的人员进行处理，处理人员应穿戴适当的个体防护装备。

6.9.2.3.4 应在实验室内消毒灭菌含活性、高致病性生物因子的废物。

6.9.2.3.5 污染物应经原位灭活后集中处理，其处理措施应符合《医疗废物管理条例》的要求。

6.9.2.4 应急管理

6.9.2.4.1 应建立应急管理程序，包括应急事件分类、处理、预防以及演习等内容。

6.9.2.4.2 应制定各类“突发事件应急预案”，应对各类突发事件。

6.9.2.4.3 应急预案应包括以下内容：负责人、组织架构、应急通讯、报告内容、个体防护和应对程序、应急设备、撤离计划和路线、污染源隔离和消毒灭菌、人员隔离和救治、现场隔离和控制、风险沟通等内容。

6.9.2.4.4 中心应定期组织应急演练，让所有人员（包括来访者）熟悉应急行动计划、撤离路线和紧急撤离的集合地点。

6.10 信息化管理

6.10.1 信息化管理系统

6.10.1.1 中心应建设信息化管理系统，系统的安全管理应符合GB/T 20269要求。

6.10.1.2 信息化管理系统在经过安全性、准确性确认后方可投入使用，确认记录应保存。

6.10.1.3 应制定信息化管理程序，明确管理职责、操作规定及安全保密要求，确保系统运行安全可靠。

6.10.2 数据系统

6.10.2.1 数据系统未经授权和批准不得随意篡改或变更内容，确定需要变更或修订的应按信息化管理程序进行。

6.10.2.2 数据系统应指定授权人，并经双人复核后方可进行信息录入和发布。

6.10.2.3 应定期检查、更新和维护基础信息数据库，保证系统调用数据的准确性。

6.10.2.4 应定期备份数据和文件资料，并定期检查数据和文件资料备份情况，防止丢失。

6.10.3 备用系统

6.10.3.1 中心应建设备用系统，一旦电子数据库或电脑故障后，关键信息可以调取并重现；备用系统应定期进行测试，确保其运行稳定性。

附 录 A
(资料性附录)
中心设施设备配置

A.1 中心设施设备配置

中心设施设备的配置见表A.1。

表A.1 中心设施设备配置

序号	功能区	面积不宜低于 (平方米)	数据系统及设备	基本仪器设备
1	更衣区	30	-	自动洗手设备、洁净风烘干设备、感应式消毒液给液设备
2	缓冲区	10	-	-
3	细胞制备区	300	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	洁净工作台/生物安全柜、冷冻离心机、二氧化碳细胞培养箱、倒置荧光显微镜、普通光学显微镜、4℃医用冰箱、热合机、细胞计数仪
4	细胞培养区	100	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	洁净工作台/生物安全柜、二氧化碳细胞培养箱、倒置荧光显微镜、普通光学显微镜、4℃医用冰箱、二氧化碳气体供应系统
5	配液区	30	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	洁净工作台/生物安全柜、4℃医用冰箱
6	样本接收区	20	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	4℃医用冰箱、热合机、电子天平、恒温培养箱
7	质量检测区	200	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	全自动微生物培养监测仪、双激光4色以上流式细胞仪、细胞计数仪、三分类/五分类血细胞计数仪、酶标仪或全自动酶免工作站、梯度PCR仪、实时定量荧光PCR仪或全自动血液筛查核酸检测工作站、电泳仪、凝胶成像系统、生物安全柜、光学显微镜、离心机、荧光倒置显微镜、二氧化碳培养箱、电热恒温培养箱、电热鼓风干燥箱、纯水仪或纯化水系统、高压灭菌器、4℃医用冰箱、-20℃医用冰箱、-80℃冰箱、气相液氮罐

序号	功能室	面积不低于 (平方米)	数据系统及设备	基本仪器设备
8	物料储存区	100	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	4℃医用冰箱、-20℃医用冰箱、-80℃冰箱
9	清洗消毒区	30	-	灭菌柜、电热鼓风干燥箱、超声波清洗机、纯水仪
10	气体储存区	20	-	二氧化碳气体供应系统、液态氮气供应系统
11	档案存放区	50	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	-
12	细胞储存区	60	-	液氮罐、液氮塔、程序降温仪、4℃医用冰箱、-80℃ 冰箱、氧浓度监测设备、
13	信息中心	50	电脑及信息终端、 电子标识读写系统	信息管理系统

附 录 B
(规范性附录)
仪器设备的技术特征及要求

B.1 细胞制备区域仪器设备的技术特征及要求

细胞制备区域仪器设备的技术特征及要求见表B.1。

表B.1 细胞制备区域仪器设备的技术特征及要求

序号	设备名称	技术特征及要求
1	洁净工作台	垂直或水平洁净空气，并确保达到实时A级净化要求；带紫外灭菌消毒功能，自带或可安装视频和粒子监测可追溯系统。
2	生物安全柜	达到动态A级净化要求，对人、样品和环境的三重保护功能；具有预约定时功能，能自动消毒、自动开关机，设备风速风压监控系统，工作面与环境之间压差不应<10Pa；配备紫外灯定时功能；自带或可安装视频和粒子监测可追溯系统。
3	冷冻离心机	可配置适用于50ml/500ml等规格离心管的适配器；最大容量不低于2.0L；不平衡检测；温度设定范围-10℃到40℃；瞬时离心功能，多程序、档位可设定。
4	二氧化碳细胞培养箱	可配备内部分隔培养空间功能，内置高精度的传感器实现环境测量功能；内置90℃湿热自动灭菌功能。分隔门设计确保快速恢复温湿度；整合气体防护系统可控开关自动转换气体；抗菌内壁防范使用过程中可能出现的污染，备有设备端口通讯功能和软件管理功能。
5	倒置荧光显微镜	具物镜转换器，具有同轴粗、微调旋钮，行程不少于9mm，备有上限位装置，双层光路设计，可同时4路采集原像的图像获取系统，具有中间2级放大率转换器，视场可变光阑调节，外置电源供应。具图像采集和传输功能，自带图像控制分析软件。
6	程控降温仪	具液氮精确注射功能；原位发泡绝热设计，确保冷冻室内样本温度均一；内置密码保护功能；高精度热藕温控探头可连续显示腔体/样本温度；自带电脑软件控制可无限编程。
7	气相液氮罐	液氮液位测量、液位自动控制；双通道温度测量，多用途可调节报警，密码保护；自动充液，后备电池；改进的液氮冷冻系统，气相基础设计，在液氮充填及样品复原过程维持稳定的-190℃低温环境，保证样本安全。
8	-80℃超低温冰箱	高精度电子温控系统，精准控制箱体内部温度，-40℃至-86℃可调，高低温报警值可按需设定；密码锁定保护功能 可防止随时调整运行参数；可选配监控模块及专用软件实现远程监控、短信报警；安全门锁设计防止开门异常，双层门封设计锁住冷气增加保温效果；鹰嘴型内门栓可选配双锁结构，防盗设置确保样本安

表 B.1 (续)

序号	设备名称	技术特征及要求
		全。
9	灭菌柜	采用微电脑控制技术, 触摸式按键, 全过程自动程序控制; 具有正压动态脉冲排气功能, 彻底排除灭菌室内冷空气, 确保蒸汽的饱和度; 具有快速排汽和慢排汽自动控制功能, 避免液体灭菌时液体的溢出; 灭菌循环结束, 蜂鸣提示。具有预热控制功能; 超温自动保护装置、防干烧保护装置、门安全联锁装置等安全设置点。
10	自动细胞计数仪	基于台盼蓝染色法, 测量细胞种类多, 全方位的细胞特征检测能力; 整合先进光学成像技术和智能图像识别技术, 自带软件系统具有图像分析功能和数据库管理功能; 具用户分级控制及系统密码保护功能; 具数据输出功能。
11	快速细胞分析仪	运行稳定, 开机自动调校, 误差率低于0.5%; 测量灵敏精确, 能够进行细胞团校正; 可存储测量标准, 确保检测标准的一致性和结果的对比性。
12	三分类血液分析仪	采用SRV旋转阀分血、自动界标、隔膜泵结合时间定量的技术保证精确的检测结果, 具有全中文操作界面、无氰化物试剂等安全、方便的特点; 具备全血和末梢血预稀释两种检测模式, 均可取得精确的19项血液参数: CBC (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT); 白细胞三分群结果 (Lymph %, #; Neut %, #; Mixed %, #); 以及RDW-SD, RDW-CV, PDW, MPV, P-LCR; 具备数据存储及联网输出功能以满足实验室对数据管理的需求。
13	4℃医用冰箱	精确微电脑控制, 风冷系统, 确保箱内温度恒定; 内置高低温报警, 传感器故障报警; 宽电压带设计, 适合电压不稳定地区。
14	-20℃医用冰箱	高精度电子温控系统, 精准控制箱体内部温度, 高低温报警值可按需设定; 密码锁定保护功能 可防止随时调整运行参数; 可选配监控模块及专用软件实现远程监控、短信报警; 安全门锁设计防止开门异常, 双层门封设计锁住冷气增加保温效果。
15	纯水仪	具有进水水质监测, UV能量探头, 确保TOC测量的准确性; 自带纯水箱再循环功能; 远程系统控制, 组件可升级, 离子交换柱可更换。
16	普通光学显微镜	采用UIS2光学系统(无限远校正系统); 物镜可平场消色差; 目镜(F. N. 12, 防霉处理); 载物台垂直运动, 具有粗、微调旋钮, 微调最小距离2.5 μ m; 内置透射光照明及聚光镜; 出色的图像分辨力, 更高的可靠性和坚固性, 卓越的图像质量。

参 考 文 献

- [1] DB 31/T687-2013 临床细胞治疗技术平台设置基本要求
 - [2] GB/T 19001-2008 质量管理体系 要求
 - [3] 《脐带血造血干细胞库设置管理规范》卫医发(2001)10号
 - [4] 《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》国家食品药品监督管理总局(2003)
 - [5] 《中华人民共和国消防法》主席令(2008)第六号
 - [6] 《医疗技术临床应用管理办法》卫医政发(2009)18号
 - [7] 《中华人民共和国药典》国家食品药品监督管理总局(2015)67号
 - [8] 《医疗废物管理条例》中华人民共和国国务院令380号
 - [9] 《药品生产质量管理规范》卫生部令第79号
-