

干细胞制剂制备质量管理自律规范

中国医药生物技术协会

第一章 总 则

第一条 为加强干细胞制剂制备质量管理的行业自律，避免干细胞制剂制备过程中污染、交叉污染以及混淆、差错等风险，确保持续稳定地制备出符合质量标准和预定用途的干细胞制剂，参照国内外相关规定和指南，制定本规范。

第二条 干细胞制剂是指用于治疗疾病或改善健康状况的、以不同类型干细胞为主要成分、符合相应质量及安全标准，且具有明确生物学效应的细胞制剂。

第三条 本规范适用于干细胞制剂制备的所有阶段。

第二章 一般要求

第四条 干细胞制剂的制备应遵循《药品生产质量管理规范》（GMP）的基本原则及其相关规定以及其他适用的规范性文件。

第五条 干细胞制剂制备机构（以下简称制备机构）应建立符合 GMP 要求、完整的干细胞制剂制备质量管理体系，并设立独立的质量管理部门，履行质量保证和质量控制的职责。

第六条 制备机构应根据每种干细胞制剂的特性及其制备工艺进行风险评估，并建立合理的质量管理策略。

第七条 制备机构的工作区域应合理设计及布局。各功能区域应相对独立，应有满足其功能需要的空间、设施、设备和洁净度要求。质量控制区应与制备区实施物理隔离，行政区、生活区及辅助区等应不妨碍干细胞制剂的制备。

第八条 干细胞制剂制备的内、外环境应满足其质量保证和预定用途的要求，应严格控制微生物、各种微粒和热原的污染风险。

第九条 干细胞制剂制备管理负责人、质量管理负责人和质量授权人应具有与职责相关的专业知识（细胞生物学、微生物学、生物化学或医药等），同时应具有 5 年以上的相关工作经验或接受过相应的专业培训，应能够履行干细胞制剂制备或质量管理的职责。制备管理负责人与质量管理负责人、质量授权人不得相互兼任。

第十条 从事干细胞制剂制备、质量保证、质量控制及其他相关人员（包括清洁、维修人员、物料仓储管理人员等）均应根据其工作性质进行专业知识、安全防护、应急预案的培训和继续教育。制备机构应建立人员档案，包括卫生及健康档案。对直接进行制备和质控

操作的已离职员工档案，应至少保留 30 年。

第十一条 从事干细胞制剂制备的人员、质量控制人员、包装人员应及时记录并报告任何可能导致污染的情况，包括污染的类型和程度。制备机构应采取严格的措施，避免体表有伤口、患有传染性疾病或其他可能污染干细胞制剂的人员从事制备、质量控制和包装的操作。

第十二条 应建立设备、仪器、设施的管理档案，并建立唯一的编码标识系统，确保其使用情况的可追溯性，并对相关设备按照其说明书要求建立完善的使用及维护管理制度。

第十三条 与细胞制备、质量控制直接相关的仪器、设备，如灭菌柜、超净工作台、生物安全柜、空气净化系统和工艺用水系统等，应经过验证或确认，经质量管理部门批准后方可使用，并进行计划性校验和维护。

第十四条 如采用电子信息系统进行管理，制备机构应建立电子信息系统设计、运行、使用、升级、变更等管理程序，并对其运行的准确性和完整性进行定期验证。

第三章 供者与采集

第十五条 制备机构应建立并执行干细胞供者评估标准，通过筛查既往病史、家族史、当前健康报告，必要时还应包括出入疫区等其他情况的报告及样本检测（包括但不限于 HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、CMV、梅毒螺旋体等）进行干细胞供者的评估，以预防传染性疾病和明确的遗传性疾病通过干细胞制剂进行传播。

第十六条 有下列情况的人员不应作为异体干细胞制剂的供者：

（一）现病史或既往病史有严重传染性疾病；

（二）家族史有明确的遗传性疾病；

（三）未排除可能感染严重传染病（如近期出入过严重传染病疫区等），或其他不宜作为供者的情况。

第十七条 自体干细胞制剂的供者，应根据所制备干细胞制剂的来源、特性和预定用途，制定合理的自体供者的评估标准和制备要求，并完成上述病原体筛查。

第十八条 如使用诱导的多能性干细胞作为干细胞的来源，应能追溯到体细胞的供者，应进行供者评估所需的筛查和检测。

第十九条 如使用体外授精术产生的多余胚胎作为建立人类胚胎干细胞系的主要来源，应能追溯配子的供者，应进行供者评估所需的筛查和检测。在使用多余胚胎前，应取得胚胎所有人的知情同意和授权，并经过伦理委员会批准。

第二十条 所有人源采集物的采集必须得到供者或其法定代表人、监护人的同意，并签署知情同意书。

第二十一条 采集机构应是取得《医疗机构执业许可证》的具有供者筛查能力的医疗机构。胚胎干细胞提供机构，必须是经国家相关部门批准的专业机构。制备机构应对采集机构

或提供机构的资质进行确认，并定期进行评估。

第二十二条 采集工作应由采集机构的医护人员实施。采集人员应持有医师或护士执业证书，并经过相应的培训后方能进行采集。制备机构应向采集机构和采集人员明确采集物的质量标准、对采集信息和采集记录的要求、采集物发运前在采集场所的临时保存条件以及对采集物包装和发运的要求，必要时制备机构应对采集人员进行培训和指导。

第二十三条 采集机构应制定采集标准操作规程，并备有采集过程中的应急预案。采集过程应严格执行标准操作规程并有真实记录，采集信息应双人复核。

第二十四条 采集过程应采取措施保护供者的健康和安全，并通过无菌技术操作最大限度降低污染、感染和病原传播的风险。采集用的接触采集物的试剂和物料应无菌、符合临床安全标准，且在有效使用期内。需由制备机构提供的无菌试剂和物料，应经过制备机构质量控制部门的验证并合格。

第二十五条 采集机构应向制备机构提供采集物的获取方式、途径以及相关的临床资料，包括但不限于供者的一般信息、既往病史、家族史和当前健康报告等。既往病史和家族史要对遗传性疾病相关信息进行详细收集，必要时应收集供者的 ABO 血型、HLA-I 类和 II 类分型资料及 DNA 样本以及过去三个月内出入疫区的情况报告，以备追溯性查询。采集机构和制备机构应建立供者个人隐私保护机制，确保个人信息受控。

第二十六条 应建立采集物的唯一标识系统，以配合后续的各个标识系统满足干细胞制剂的可追溯性。

第四章 接收与制备

第一节 接收

第二十七条 制备机构应制定并执行每一种采集物的质量标准和接收标准操作规程。应设置采集物的接收取样工作区，执行采集物的登记、编号、初检、核对、取样和暂存功能。接收取样工作区应与制备区隔离并有独立的洁净环境，接收时的取样操作应在 A 级洁净环境下进行。

第二十八条 接收人员收到采集物时应对采集物登记并进行唯一识别编码，并准确填写交接信息。

第二十九条 接收人员应对采集物进行初检，初检内容包括但不限于：

- (一) 采集物信息核对，包括名称、数量、重量、供者信息、健康调查、表单等；
- (二) 检查采集物内外包装及运输容器是否完整、密封状态等；
- (三) 目检采集物是否有变质、损坏或污染；
- (四) 取样并送检。

第三十条 采集物如有异常或特殊情况，接收人员应及时通知质量管理人员。制备机构应建立采集物异常或特殊情况处置操作规程，进行无害化处理。

第三十一条 当采集物某些检测项目周期较长时，可先进行后续工艺操作，但应对细胞进行有效的识别和隔离，待检验合格后方可对由该采集物制备的干细胞和干细胞制剂予以放行。

第二节 制 备

第三十二条 制备机构应对每种干细胞制剂制备的全过程，建立相应的工艺规程，包括干细胞的富集、扩增、诱导、收获、冻存、分装等操作，并进行全面的工艺研究和验证。

第三十三条 干细胞制剂制备的工艺规程内容包括但不限于：

（一）细胞的富集、分离、纯化、扩增和传代、冻存、细胞系细胞库的建立、向功能性细胞定向分化；

（二）培养基、辅料和包材的选择标准及使用；

（三）细胞复苏、分装和标记，以及残留物去除；

（四）干细胞制剂成分及含量；

（五）干细胞制剂制备标准操作规程；

（六）过程质量控制点和中间制剂的质量标准；

（七）终制剂质量标准；

（八）包装标准操作规程。

第三十四条 应为干细胞制剂的制备设立专用和独立的制备区、制备设施和设备。应建立干细胞制剂制备区、质量控制区和包装区的标识制度，包括但不限于工序标识、功能间/区标识、状态标识、警示标识、应急处置标识等。

第三十五条 应按照工艺规程设计相应操作区的洁净度级别，非完全密封状态下的细胞操作（如分离、培养、灌装等）以及与细胞直接接触的无法终端灭菌的试剂和器具的操作，应在 B 级背景下的 A 级环境中进行。

第三十六条 应建立严格的清场操作规程和建立完整的洁净区环境监测操作规程，并对每项监测指标制定相应的检测方法和频次。

第三十七条 应合理安排制备工序的操作区域，不同质量标准或者工艺规程的干细胞制剂应在不同的房间操作；试剂的准备，干细胞的分离、扩增和诱导分化，干细胞制剂的配制和灌装或分装等操作，应在洁净区内分区域进行；不同批次的干细胞制剂不应同一时间在同一 A 级区域内操作。

第三十八条 干细胞制剂应严格按照经批准的重悬液的配方进行配制和灌装，应尽可能缩短从细胞消化到制剂灌装的间隔时间。

第三十九条 根据干细胞的特性及制备工艺，应在工艺的不同阶段（包括细胞库）制定相应的过程控制项目及质量标准，包括无菌、支原体、内外源病毒、细胞鉴别、细胞活力及生长特性、细胞纯度及均一性、细胞染色体核型、生物学效力、临床适应证特定指标、异常免疫学反应、内毒素及致瘤性等检测。

第四十条 应建立干细胞制剂批次和记录的管理规程。每批干细胞制剂均应编制唯一的批号，并且该批号能追溯到该批次干细胞相应的所有制备信息。

第四十一条 为保证干细胞制剂批次的稳定性、安全性和有效性，可根据干细胞的特性、制备工艺及预期用途，建立细胞库分级管理体系，如胚胎干细胞可建立细胞种子、主细胞库和工作细胞库的三级管理体系。

第四十二条 应根据干细胞制剂的质量标准及制备工艺，明确限定各级细胞库和干细胞制剂所使用的干细胞的传代水平（细胞群体倍增水平或传代次数），不得随意变更。

第三节 培养基与其他

第四十三条 制备机构应建立并执行物料的采购、接收、检验、贮存、发放、使用和运输的标准操作规程，并予以记录。关键物料应得到药品监督管理部门的注册批准，进口物料应同时符合国家进口管理规定。

第四十四条 干细胞制备所用物料的供应商应经过质量管理部门的供应商评估并合格。物料接收前应确认供应商提供的该批物料的说明文件完整并符合相应的质量管理要求，说明文件包括但不限于说明书、合格证、组成成分说明、质量分析证书和化学品安全数据说明书等。如需要，应由专业检定机构对物料进行质量检验，并出具检验报告。

第四十五条 与干细胞直接接触的物料，应选择国家批准的临床应用产品，并建立抽样检验制度，达到所规定的质量标准之后由质量管理部放行以供使用。如无国家批准的临床应用产品，应符合国家相关管理要求。

第四十六条 干细胞体外扩增培养所用的培养基应无菌、无病毒、无支原体及低内毒素，干细胞制剂中残留的培养基成分对受者应无不良影响。

第四十七条 培养基在满足干细胞正常生长的情况下，不得影响干细胞的生物学活性。

第四十八条 应尽可能避免在干细胞培养过程中使用人源或动物源性材料。如需要使用动物血清，应确保其无特定动物源性病毒污染。如需要使用猪源胰酶，应确保其无猪源细小病毒污染。严禁使用来自海绵体状脑病疫区的牛血清。

第四十九条 若培养基中含有人的血液成分，如白蛋白、转铁蛋白等生物源性成分，应尽量采用国家已批准的可临床应用的产品，并明确其来源、批号、制造商及制造商提供的质量检定合格报告。

第五十条 干细胞培养过程中，尤其是在最后的培养阶段中，除非必要，不应使用抗生素。

第五十一条 干细胞制剂制备过程中所用的培养用液体，如盐溶液、消化液、缓冲液、水等，所有成分应满足要求的纯度级别（例如水应符合注射用水标准），并应无菌、无病毒、无支原体及低内毒素。

第五十二条 干细胞制剂中的重悬液成分应采用国家已批准的可临床应用的产品，每种成分应满足现行《中华人民共和国药典》的质量要求。如无临床应用产品，应符合国家相关管理要求。

第五十三条 用于特定病原体（HIV、HBV、HCV、EBV、HTLV、CMV 及梅毒螺旋体等）检查的体外诊断试剂，应使用国家批准的试剂，并严格按照检测规范进行检测。

第五章 干细胞制剂的贮存和放行

第一节 贮存

第五十四条 制备机构应建立干细胞中间制剂和终制剂贮存管理规程，并有足够的贮存容器。贮存方式应满足质量要求，应能防止差错、混淆、污染和交叉污染。未经检验合格批准放行的干细胞制剂，应在待检区域中隔离存放。

第五十五条 干细胞制剂的贮存区应建立标准规程管理人员进出、安全保障、应急事故处理等。干细胞制剂的入库、出库应建立台账，并进行相关记录信息的核对确认，交接双方应遵循交接标准规程操作。

第五十六条 干细胞制剂在制备完成至检验合格批准放行阶段的贮存，应根据干细胞制剂的生物学特性确定贮存方式和管理规程。干细胞制剂的冻存、贮存、复苏等应有记录。

（一）无需冻存的干细胞制剂，因质检、包装等原因需暂时存放的，其暂存期间的环境要求、安全保障、转移交接等应按相应的管理规程执行并记录。

（二）因工艺规程、检测时间、预定用途等原因，需深低温冻存后再进入放行程序的干细胞制剂，无论是否需要复苏，都应按照细胞库质量管理规范执行并记录。

第五十七条 干细胞制剂深低温贮存库的设计和建造应确保良好的存放条件，冷冻保存温度不应高于 -150°C ，应有通风和照明设施，以及必要的气体监控设施。

第五十八条 干细胞制剂深低温贮存库应根据所储存干细胞制剂的制备阶段、生物学特性、储存目的和终极应用目标采用分级管理制度。分级管理的级别包括但不限于初级细胞库，主细胞库和工作细胞库。不同的分级库应根据各自用途制定相应的质量标准、检验项目和管理规程。

第二节 放行

第五十九条 制备机构应在符合干细胞制剂质量标准的基础上制定干细胞制剂的放行标准。

第六十条 干细胞制剂的放行应至少符合以下要求：

- （一）在批准放行前，应对每批干细胞进行质量评价；
- （二）干细胞制剂的质量评价应有明确的合格结论；
- （三）每批干细胞制剂均应由质量授权人签名批准放行。

第六十一条 干细胞制剂放行前的质量评价包括但不限于：

- （一）干细胞来源供者筛查和采集物检测结果符合相应标准要求；
- （二）试剂、耗材等物料的检测结果显示符合相应标准要求；
- （三）干细胞制剂在冻存前或收获发放前各项质量控制点均符合质量标准要求，所有必

须的检查、检测已完成，相关的管理人员已签字确认；

（四）主要制备工艺和检验方法已经过验证；

（五）留样检测已启动，制备记录真实完整；

（六）干细胞制剂的制备全过程符合其要求的环境下进行；

（七）变更已经经过质量管理部门批准并已按照相关规程处理完毕；

（八）对变更或偏差已完成所有必要的取样、检查、检验和审核；

（九）所有与该批次干细胞制剂有关的偏差均已有明确的解释或说明，或者已经过彻底调查和适当处理；如偏差还涉及其他批次制剂，也一并得到了处理；

（十）经过质量管理部门综合评价后，由质量授权人确认准予放行。

第六章 运输与追溯

第一节 采集物的运输

第六十二条 采集物从采集机构到制备机构的运输应保证采集物的完好以及运输人员的健康和安

全。

第六十三条 采集物的运输容器应能够将运输过程中的温度控制在规定的标准范围内并减少运输过程中温度的变化。运输容器的性能应定期进行确认和验证，以确保其能为采集物提供符合要求的贮运条件。

第六十四条 采集物运输容器表面应有明确的标识，包括但不限于：内容物名称、发运人及联系方式，接收人及联系方式、运输条件、警示标志等。

第六十五条 采集物运输应有完整运输记录。根据运输记录，应能够追溯采集医疗机构的名称、采集物的名称、采集物的采集时间、离开采集医疗机构的时间、送达干细胞制剂制备机构时间以及交接的确认。

第六十六条 运输过程中应保证采集物不被放射线照射。

第二节 干细胞制剂的运输

第六十七条 干细胞制剂的运输条件应经过验证，应尽量缩短干细胞制剂从制备机构到应用机构的运输时间。应建立发生紧急或意外情况时的运输应急预案，确保干细胞制剂运抵使用时仍在有效期内。

第六十八条 每批次干细胞制剂均应有发运记录，并能够追踪每批次干细胞制剂的运输过程，必要时能够及时全部追回。发运记录内容应包括但不限于：干细胞制剂名称、批号、规格、数量、接收单位和地址、发运方及联系方式、承运方及联系方式、发运时间、运输方式等。

第六十九条 对于存在安全隐患决定召回的干细胞制剂，或者未使用和使用后剩余的干细胞制剂，应就地封存，由制备机构进行合法和符合伦理要求的处置并记录存档。

第七十条 制备机构如委托第三方机构运输干细胞制剂，应评估承运机构的资质。承运人应接受制备机构相应的培训确保其可按照细胞制剂运输要求完成运输过程。

第三节 干细胞制剂的标识

第七十一条 制备机构应建立并执行完整的干细胞制剂编码标识系统，确保干细胞制剂的唯一性和可追溯性。

第七十二条 干细胞制剂编码与标识应由采集物的唯一捐献码和制剂识别码及状态标识信息等组成。干细胞制剂标识内容至少应包含以下信息：干细胞制剂唯一性字母或数字识别码、干细胞制剂名称、属性（自体使用或异体使用）、规格、细胞数量、使用方式、制备机构及联系方式、制备日期及时间、失效日期及时间、贮存温度等环境要求、生物危害标识以及其他特殊描述说明（如适用）等。

第七十三条 应建立完善的标识的制版、批准、印制、发放、使用、回收销毁的管理规程，确保标识的准确性和唯一性。

第七十四条 应明确规定不同标识的使用用途和使用节点，确保在采集物的采集和接收，干细胞制剂的制备、冻存、贮存和发运时正确使用相应的标识，使用时应确保至少双人或由经验证的机器识别系统进行审核确认。

第四节 记录与档案管理

第七十五条 记录系统应涵盖从采集物采集至输入（或植入）到受者体内的全过程。

第七十六条 每批次干细胞制剂应有批记录，包括批接受记录、批制备记录、批包装记录、批检验记录和批干细胞制剂放行审核记录等与本批次干细胞制剂有关的记录。

第七十七条 每批干细胞制剂的质量检验记录应包括采集物、中间制剂（种子细胞、主细胞库、工作细胞库等）和干细胞制剂的检验记录，可追溯该批次干细胞制剂所有相关的质量检验结果。

第七十八条 制备记录的要素应至少包括：细胞制剂编码、关键制备参数、制备工序实施日期和时间、制备操作人员、关键试剂耗材的名称、货号、生产商/供应商、批号和有效期、数量、使用仪器设备的信息、审核人员等。

第七十九条 应确保相关记录内容的受控管理，保证纸质记录和电子版备份记录的真实性、保密性和可追溯性。

第八十条 干细胞制剂的批记录纸质记录和电子版备份记录应保存至这批干细胞制剂提取使用后的三十年，电子影像记录应至少保存三年。

第七章 附 则

第八十一条 本规范为制备机构开展干细胞制剂制备质量管理的基本要求。机构应当根据各自的实际情况确定是否还需要遵照其他的规范。

第八十二条 本规范下列术语含义是：

原代培养：从一个或多个器官或组织直接分离细胞开始培养，到通过亚培养获得细胞系之前的阶段。

细胞系：从组织或原始培养物中通过亚培养或者系列传代培养产生的具备指定特性的细胞群，可用于细胞储存。

群体倍增水平：一个细胞系自开始体外培养至一段时间后的群体倍增数。群体倍增数 = $\log_{10} (N/N_0) \times 3.33$ ，其中 N_0 是该细胞系起始培养时的细胞数； N 是该细胞系生长一段时间后的细胞数。

胚胎干细胞：一类来源于胚胎，处于未分化状态，可以长期自我分化和自我更新，具有在一定条件下分化形成各种组织细胞潜能的细胞。

诱导的多能性干细胞：一类通过基因转染等细胞重编程技术人工诱导获得的，具有类似于胚胎干细胞多能性分化潜力的干细胞。

成体干细胞：位于各种分化组织中未分化的干细胞，这类干细胞具有有限的自我更新和分化潜力。

批：在同一生产周期中，用同一来源、同一方法制备出来的一定数量的一批制品，在规定限度内，批具有同一性质（均一性）和同一数量。

采集：使用经批准的方法从供者获得细胞或其来源组织或器官的行为，包括但不限于，捐赠者的血浆分离置换、骨髓、脐带血收集、器官或组织获得。

采集物：从供者身上采集的或从相关提供机构获得的未经过操作、加工或制备的细胞、组织或器官。

异体供者：所提供的采集物或者细胞制备的制剂有可能用于另一个体的供者。异体供者可以与接受者有遗传关系，也可以没有遗传关系。

自体供者：所提供的采集物或者细胞制备的制剂将只限于用于自身的供者。

洁净区：洁净区在洁净厂房设计规范 **GB50073-2001** 的定义为：空气悬浮粒子浓度受控的限定空间。它的建造和使用应减少空间内诱入、产生及滞留粒子。空间内其他有关参数如温度、湿度、压力等按要求进行控制。洁净区可以是开放式或封闭式。洁净度标准与现行版 **GMP** 一致。

污染：从周围环境或其他细胞治疗产品引入的有害化学或生物物质。

隔离：为了防止污染和（或）交叉感染，将细胞、采集物或物料存放在规定的物理分隔区域内，或者用其他标准程序加以鉴别的操作。

第八十三条 本规范自发布之日起实行，由中国医药生物技术协会负责解释。

（2016 年 10 月 25 日）