|  |  |
| --- | --- |
| ICS | · |
|  |  |

|  |
| --- |
| 61 |

陕西省地方标准

DB 61/T XXXX—XXXX

细胞制备中心建设与管理规范

Cell preparation center construction and management specificition

（本草案完成时间：2023年11月30日）

XXXX - XX - XX发布

XXXX - XX - XX实施

陕西省市场监督管理局  发布

目次

[前言 III](#_Toc152342411)

[1 范围 1](#_Toc152342412)

[2 规范性引用文件 1](#_Toc152342413)

[3 术语和定义 1](#_Toc152342414)

[3.1 洁净室（间） 1](#_Toc152342415)

[3.2 核心洁净区 1](#_Toc152342416)

[3.3 辅助区 1](#_Toc152342417)

[3.4 缓冲区 1](#_Toc152342418)

[3.5 载体 2](#_Toc152342419)

[3.6 密闭系统 2](#_Toc152342420)

[3.7 商业化生产制备 2](#_Toc152342421)

[3.8 临床试验生产制备 2](#_Toc152342422)

[3.9 研究实验生产制备 2](#_Toc152342423)

[4 总则 2](#_Toc152342424)

[5 建设要求 2](#_Toc152342425)

[5.1 总体原则 2](#_Toc152342426)

[5.2 功能分区 2](#_Toc152342427)

[5.3 一般要求 3](#_Toc152342428)

[5.4 环境要求 3](#_Toc152342429)

[5.5 装修装饰 5](#_Toc152342436)

[5.6 设施要求 5](#_Toc152342437)

[6 机构人员 6](#_Toc152342444)

[6.1 一般要求 6](#_Toc152342445)

[6.2 人员管理 6](#_Toc152342446)

[7 设备 7](#_Toc152342451)

[7.1 设备要求 7](#_Toc152342452)

[7.2 设备配置 7](#_Toc152342453)

[7.3 设备管理 8](#_Toc152342454)

[8 物料 9](#_Toc152342462)

[8.1 采购 9](#_Toc152342463)

[8.2 验收 9](#_Toc152342464)

[8.3 存储 9](#_Toc152342465)

[8.4 使用 9](#_Toc152342466)

[8.5 废弃 10](#_Toc152342467)

[9 质量控制 10](#_Toc152342468)

[9.1 洁净室（间）环境控制 10](#_Toc152342469)

[9.2 过程控制 10](#_Toc152342470)

[9.3 质量保证 10](#_Toc152342473)

[10 安全管理 11](#_Toc152342474)

[10.1 人员健康安全 11](#_Toc152342475)

[10.2 实验室安全管理 11](#_Toc152342476)

1. 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。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由陕西省药品监督管理局提出并归口。

本文件起草单位：陕西九州细胞基因工程有限公司、陕西省干细胞学会、陕西九州生物医药科技集团有限公司。

本文件主要起草人：吴昊、朱艳丽、董辉、齐晓艳、胡云立、张存柱、任林、陈静、宋少锐、王建超、白利明。

本文件由陕西九州细胞基因工程有限公司负责解释。

本文件首次发布。

联系信息如下：

单位：陕西九州细胞基因工程有限公司

电话：029-88310562

地址：陕西省西安市雁塔区科技六路196号

邮编：710065

细胞制备中心建设与管理规范

* 1. 范围

本文件规定了细胞制备中心建设与管理基本要求、建设要求、机构人员、设备、物料、质量控制、安全管理和信息化建设管理的要求。

本文件适用于细胞制备中心的建设和日常管理。

注:在不引起混淆的情况下，本文件中的“细胞制备中心”简称“中心”。

* 1. 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/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 17945 消防应急照明和疏散指示系统

GB 19489 实验室生物安全通用要求

GB/T 42398 细胞培养洁净室设计技术规范

GB 50052 供配电系统设计规范

GB 50346 生物安全实验室建筑技术规范

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 50472 电子工业洁净厂房设计规范

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

* 1. 术语和定义

GB/T 42398界定的以及下列术语和定义适用于本文件。



洁净室（间） cleanroom

空气悬浮粒子和微生物浓度，以及温度、湿度、压力等参数受控的房间或限定的区域。



核心洁净区 core clean region

洁净室（间）内进行关键工艺、操作的特定空间。



辅助区support area

洁净室（间）外，为保证洁净间空气洁净度稳定性，或为洁净室（间）做相应准备、服务工作的区域。

[来源：GB/T 42398—2023,3.4,有修改]



缓冲区 buffer area

辅助辅助区内与无洁净度要求空间的通行区域，其内可设置某些功能区。

[来源：GB/T 42398—2023,3.5]



载体vector

由生物材料组成或由生物材料衍生而成的可用于传递遗传物质的工具，如质粒、病毒或细菌等，它们被修饰以转移遗传物质。



密闭系统 closed system

为避免产品或物料暴露于室内环境而设计和操作使用的系统。产品或物料被转入该密闭的系统时，必须以非暴露的方式（例如通过无菌连接器或密闭的转移系统）进行，避免产品或物料暴露于室内环境。如需打开密闭的系统（例如安装过滤器或进行连接），在回到密闭状态或者使用前需要进行消毒或灭菌。



商业化生产制备 commercialized production

依据我国现行法规政策，完成上市申报，取得许可后，用于商业销售的生产制备活动。



临床试验生产制备 clinical trial production

依据我国现行法规政策，完成相应备案审批流程，用于人体临床试验或临床研究的生产制备活动。



研究实验生产制备 research experiment

产品用于非人体试验研究或体外实验研究的生产制备活动。

* 1. 基本要求

中心的建设和管理应做到技术先进、经济适用、安全可靠、确保质量，满足生物安全、节约能源和环境保护的规定。

中心的选址、设计及布局应符合《药品生产质量管理规范》、GB/T 42398和GB 50457的规定。

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、细胞产品运输管理、特殊设备及环境参数远程监控等功能。

* 1. 建设要求
     1. 一般规定

包括但不限于：

1. 洁净室（间）的净高度应大于2.5m；
2. 洁净室（间）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；
3. 人流通道与洁净室（间）入口应设缓冲室；
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；
5. 传递窗送风方式应采用上送侧回的方式；
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；
7. A级和B级空气洁净度要求的洁净室（间）内不应安装水池和地漏；
8. 应配备应急救援、生物安全防护所需设备及物资，如洗眼器、医疗箱等；
9. 中心的标识应符合但不限于以下要求：
   1. 出入口应有明显的标识牌；
   2. 有潜在危险的任何区域应有明确、醒目的警示标识；
   3. 物料传递窗和污物传递窗应有明确、醒目的标识；
   4. 设置消防疏散警示标识。
      1. 功能分区

洁净室（间）通常包括以下区域：

1. 更衣区；
2. 细胞制备区；
3. 细胞培养区；
4. 配液/称量区；
5. 微生物检测区。

辅助区通常包括以下区域：

1. 缓冲区；
2. 样本接收区；
3. 免疫检测区；
4. 细胞生物学检测区；
5. 理化检测区；
6. 物料存放区；
7. 清洗消毒区；
8. 气体储存区；
9. 信息中心区；
10. 细胞储存区；
11. 档案存放区。

注：5.1和5.2 适用于临床实验生产阶段和商业化生产阶段所用细胞产品制备中心的建设。

* + 1. 环境要求
       1. 洁净度级别

细胞产品、直接用于细胞产品生产的基因修饰载体或其他起始生物材料，其生产操作环境的洁净度级别选择见表1。

1. 空气洁净度要求

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 区域 | | 洁净度要求 | | |
| 商业化生产制备  （按GMP 要求） | 临床实验生产制备 | 研究实验生产制备 |
| 核心洁净区 | | A级 | A级 | 1. A级 |
| 洁净室（间）内其他区域 | 开放式操作 | B级 | B级 | C级 |
| 非开放式操作 | C级 | C级 | D级 |
| 辅助区 | | C级 | C级 | D级 |
| 缓冲区 | | D级 | D级 | D级 |
| 1. 表中未标示动态的均为静态。 | | | | |
| a一般在生物安全柜、单向流操作台或密闭空间中。 | | | | |

* + - 1. 温湿度

A、B、C、D级温度应控制在 20 ℃～25 ℃，湿度应控制在45 %～60 %。

* + - 1. 压差与气流流向

除携带感染因子细胞培养区域外，洁净室（间）应维持一定正压。

洁净室（间）缓冲区与无洁净度要求空间之间、不同洁净度的洁净室（间）之间的静压差≥8 Pa。同级别房间根据工艺要求应保持明确的气流流向。

有静压差要求的洁净室（间），在入口处应安装压力显示装置，压力显示装置量程应与洁净室压力变化范围相匹配。

* + - 1. 噪声

噪声级（空态）应≤60 dB(A)。

* + - 1. 照明

洁净室（间）一般照明的照度值≥300 LX，辅助区和缓冲区≥200 LX。

对照度有特殊要求的区域应设置局部照明。

在细胞储存区应使用荧光灯或冷光源照明。

应配备应急照明设备并定期维护做好相应记录，必要时进行更换。

* + - 1. 微生物控制

各区域的微生物控制要求应符合表2的规定。

1. 微生物控制要求

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 洁净级别 | 悬浮粒子最大允许数（颗粒数/m2） | | | | 含菌浓度 | | | |
| 静态 | | 动态 | | 沉降菌  （Ф 90mm， cfu/皿/4h） | 浮游菌  （cfu/m3） | 表面微生物 | |
| ≥0.5μ m | ≥5μ m | ≥0.5μ m | ≥5μ m | 接触碟（Ф 55mm，cfu/  碟） | 5 指手套  （cfu/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 | -- |
| 1. 表中各数值均为平均值。 2. 单个沉降菌的暴露时间大于或等于30min，小于或等于240min，同一位置允许使用多个沉降菌连续进行检测并累积计数。 | | | | | | | | |

* + 1. 装修装饰

洁净室（间）建筑装饰的材料应具有隔热、隔声、防震、防虫、防腐、防火、防静电等性能，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。

洁净室（间）内所有房间宜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，门的内边缘采用密闭性好并易于清洁的圆角设计。

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。

所有传递窗应具备自净和紫外线杀菌功能。

* + 1. 设施要求
       1. 空气净化与调节

应根据工艺要求、工序特性和设备等因素，按要求保持不同区域的洁净度级别。

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》的规定。

净化空调系统的划分应根据工艺要求，平面布置、生物安全等情况，经技术和经济两方面比较后确定，采取有效措施避免污染和交叉污染,并符合下列规定：

1. 应与无洁净度级别的区域分开设置空调系统；
2. 工艺要求不同的生产单元，应分别设置净化空调系统。

正压洁净室应采用循环风空调系统，该空调回风口处宜设置初/中效空气过滤器。

洁净室（间）气流分布应均匀，气流流速应满足生产工艺和人体卫生的规定。

非单向流洁净室内设置单向流工作台时，其位置应避免靠近送、回风口。

有局部排风装置时，宜布置在洁净室的下风侧。

携带感染因子的细胞培养室应使用单独的净化空调系统，且应与相邻区域保持负压，压差不小于10 Pa；开放式操作应在隔离器或Ⅱ级B2 生物安全柜内进行；排风应经高效空气过滤器过滤后排放，排风口应远离人员活动区域。

* + - 1. 强电和弱电

应符合以下要求：

1. 用电负荷等级和供电要求应符合 GB 50052 的规定；
2. 电源线可采用桥架和预埋线槽布线，电源进线应设置切断装置，并可设在非洁净区域便于操作管理的地点；
3. 应能保证细胞制备洁净室的主要设备设施不间断的电力供应。不间断电源系统应具有旁路功能，或采取其他措施，在不间断电源系统使用过程中进行检修或排除故障时，保证持续供电。

弱电系统应符合以下要求：

1. 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；
2. 洁净区各主要功能间应预留必要的通讯端口。
   * + 1. 照明

应符合以下要求：

1. 照明灯宜选用净化型平板 LED 节能灯；
2. 照明灯具宜采用吸顶明装或嵌入顶棚安装的方式，灯具与顶棚接合处应密封可靠，密封材料应能耐受洁净室的日常清洁和消毒；
3. 应设置应急照明和疏散照明，应符合GB 17945的规定。
   * + 1. 给排水

应符合以下要求：

1. 给排水系统应符合GB 50457、GB 50472的规定；
2. 给排水支管穿过洁净室顶棚、墙壁和楼板处应设套管，管道与管道之间应有可靠的密封措施；给水管材及配件应耐腐蚀、安装连接方便；
3. 无菌生产的A级和B级洁净区域内不应设置地漏。C级和D级洁净区域应少设置地漏。必须设置时，要求地漏材质不易腐蚀，内表面光洁，易于清洗，有密封盖，地漏建议采用上部水封密封，加上地面下部 U 型弯水封双水封密封装置；
4. 工艺用水的水质应符合生产工艺要求的质量标准。
   * + 1. 气体管道

应符合以下要求：

1. 应符合GB 50457的规定；
2. 洁净室（间）内各类气体管路均应指明内容物及流向。
   * + 1. 其它

包括但不限于：

1. 应建立一体化的供气系统，包括二氧化碳、液态氮气和负压真空系统等；
2. 消防系统应符合GB 50346的规定；
3. 洁净室（间）的日常空气消毒宜采用两种不同方式的消毒系统，各区域的消毒系统应能独立控制。
   1. 机构人员
      1. 一般规定

包括但不限于：

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；
2. 中心应设立最高管理者、细胞制备负责人、质量负责人、质量授权人等关键岗位。由企业负责人授权任命，任职资质应符合GMP和《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则》的规定，定期接收岗位专业培训。制备负责人和质量负责人、质量授权人不得相互兼任。
   * 1. 人员管理
        1. 人员培训与考核

包括但不限于：

1. 应对员工提供上岗、转岗培训，对高风险操作人员进行专门的岗位培训和能力考核。特种职业的岗位执业人员应持证上岗；
2. 从事细胞产品生产、质量保证、质量控制及其他相关人员（包括清洁、维修人员）应当经过生物安全防护的培训，尤其是预防经供者材料传播传染病病原体的相关知识培训，所有培训内容应符合国家关于生物安全的相关规定；
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。
   * + 1. 人员档案

应对中心所有员工建立信息档案，档案资料包括但不限于：

1. 人员履历基本信息表；
2. 岗位责任书；
3. 资质证明；
4. 培训考核记录；
5. 健康体检记录。
   * + 1. 人员权限

包括但不限于：

1. 应依据中心不同功能区级别分配人员相应门禁权限；系统操作均需密码才能进入，未授权人员不得进入系统浏览或获取相关信息；
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。
   * + 1. 人员健康

包括但不限于：

1. 所有工作人员应无传染病史，包括梅毒、艾滋、甲肝、乙肝、丙肝等。特定岗位技术人员应无色盲、色弱等。应建立员工健康档案，且接触直接用于人体产品采集、制备、生产和检验相关工作的人员应按照健康管理要求每年进行1次体检；
2. 工作人员身体状况不适宜进行某项操作时，应避免进入相应工作区域；发生职业暴露的人员应暂时调离工作岗位，健康检查合格后方可再次上岗；
3. 捐赠者的身体健康要求应和临床研究项目相适应。一般地，捐赠者应无血液系统疾病、内分泌系统疾病、恶性肿瘤史、吸毒史以及一般传染性疾病或其他遗传疾病等。
   1. 设备
      1. 一般规定

包括但不限于：

1. 设备的设计、安装、维护应确保其适用于预定用途；
2. 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；
3. 特殊设备宜配备远程监测系统；
4. 应当建立完整的设备采购、验收、使用、维护保养、报废流程以及完善的设备管理制度，赋予每台设备唯一标识码、建立档案并编写操作规程；
5. 关键设备应达到所要求的精密度，应定期进行校准和调试；
6. 应建立应急预案，保证关键设备出现故障或断电等情况时能采取及时有效的补救措施；
7. 洁净室（间）的设备，应满足无菌、防尘、防微生物污染的规定。
   * 1. 设备配置

包括但不限于：

1. 中心应对设备仪器的供应商进行资质审核；
2. 细胞制备区的仪器设备的技术特征及参数应满足工艺要求。
   * 1. 设备管理
        1. 设备采购及验收

包括但不限于：

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；
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。
   * + 1. 设备标识管理

在验收合格后，应配置唯一标识码，安装调试记录纳入设备确认文件中。

* + - 1. 设备校准

包括但不限于：

1. 对具有测量功能的设备应有计量鉴定证书或合格标记，对证书/标记缺失或超期的，应及时进行补办或重新进行校准；
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；
3. 设备的校准应交由有资质的机构执行。
   * + 1. 设备确认

设备应经确认后方可投入使用，确认的内容应包括：

1. 安装确认、运行确认和性能确认；
2. 确认的周期、方法及合格标准等。

设备发生包括但不限于以下情况时，应对设备进行再确认。

1. 设备大修后。
2. 设备更新升级后。
3. 设备发生系统性偏差后。
4. 设备改造后。
   * + 1. 设备使用

应注意以下要求：

1. 设备使用前应制定详细的操作规程；
2. 设备使用人员在操作前应经过理论和操作培训，合格后方可独立操作设备；
3. 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；
4. 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；
5. 不合格设备宜搬出洁净室（间），未搬出前，应有醒目的状态标识；
6. 设备的使用应有详细完整的记录。
   * + 1. 设备维护维修

应注意以下要求：

1. 应建立完善的仪器设备维修程序并建立设备维保档案；
2. 仪器设备均应按照维护规程定期维护保养，并予以记录。
   * + 1. 设备的报废

当设备符合以下条件时，要对设备进行报废。

1. 设备计量检定达不到要求或故障无法修复时，应按规定过流程予以报废处理。
2. 对具有数据存储功能的设备在报废前，应先将原有数据转移或备份，以便对设备使用过程中产生的数据进行查询、追溯。
   1. 物料
      1. 采购

应建立供应商管理制度，经过筛选、审核、评估合格后可列入合格供应商名录。

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

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的物料，应符合下列条件：

1. 经主管机构批准适用于人体，或经过验证对人体健康无影响；
2. 对检测结果的准确性无影响。
   * 1. 验收

应制定物料接收、检验、放行程序和物料质量管理制度，由检测人员对（关键）物料进行检验，检验合格后方可登记入库。检验不合格的物料，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。

需冷链运输的物料，应确认物料是按照其产品说明书所要求条件进行运输配送。应建立每种物料的信息档案，档案资料包括但不限于：

1. 物料质量标准；
2. 供应商物料检测报告书；
3. 化学品安全技术说明书（如适用）；
4. （关键）物料验收和检测结果。
   * 1. 存储

应配置与产能相匹配的物料存放区，采集运输容器、细胞制品的制备、冻存、 检测等环节所用关键物料应按厂家说明书和具体的技术要求进行储存。

应制定紧急物料管理程序，对于未经检验或临时紧急采购的物料应进行有效管控。

应制定安全库存措施。

对关键物料到货抽检前在待验区存放，抽检合格后转移至合格区存放，不合格物料在不合格区存放。

1. 8.1、8.2和8.3适用于临床后期及商业化生产阶段的物料管理。
2. 临床早期宜建立合格供应商目录，物料标准及管理程序，根据物料级别做相应管理。
3. 研究实验生产阶段宜遵守简单便捷的物料管理原则。
   * 1. 使用

物料应严格按照其说明书使用。

物料的使用应有记录，确保其与细胞产品的关联性。

非独立包装物料使用过程中应有防止污染、混淆和差错的措施。

物料使用时应遵守先进先出的原则，特别注意临近效期物料的使用。

* + 1. 废弃

应建立物料废弃管理制度，废弃物料包括抽检不合格的物料和过期物料。

废弃物料应转移至废弃物料区，按规定进行处理。

* 1. 质量控制
     1. 洁净室（间）环境控制

洁净室（间）环境指标的检测应符合《药品生产质量管理规范》的规定。悬浮粒子按照 GB/T 16292 检测，每月监测不低于1次；沉降菌按照 GB/T 16294 检测，每月监测不低于1次；浮游菌按照 GB/T 16293 检测，每季度监测不低于1次；压差和温湿度每天监测不低于1次；其他项目每年监测不低于1次。

* + 1. 过程控制
       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：

1. 应确保使用经过批准的工艺标准和作业指导书来开展细胞制备及相关服务活动；
2. 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规定；
3. 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规定；
4. 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；
5. 应确保原材料和捐献者经过质量评估并符合相关伦理要求，资料完善齐全；
6. 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；
7. 应确保制备所处环境符合工艺要求。
8. 应确保偏差和不合格细胞产品的处理符合要求；
9. 应监督审核细胞产品的召回和销毁；
10. 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；
11. 应及时调查和评估各类污染事件。
    * + 1. 监测过程控制

包括但不限于：

1. 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、关键试剂耗材等的检测；
2. 应针对细胞产品类型和用途制定相应的质量检测控制关键点和质量标准；
3. 应制定标准检测程序，用于样本、中间细胞产品、细胞产品、物料的取样和检测工作；
4. 应制定留样制度，对需要留样的物料及产品按照要求留样管理；
5. 检测所用的关键试剂耗材、试剂盒等需经过药品管理部门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. 如需委托检测，应根据所委托项目的关键程度进行审计或者现场考察。
7. 9.2.2适用于治疗用细胞产品临床后期及商业化生产阶段的过程控制。
   * 1. 质量保证

应至少建立和实施以下质量保证措施：

1. 关键物料和细胞产品的放行；
2. 细胞产品稳定性考察；
3. 变更控制；
4. 偏差处理；
5. 不合格品/物料管理；
6. 供应商管理；
7. 细胞产品质量回顾；
8. 自检和接受外部检查；
9. 纠正和预防措施；
10. 退货及召回；
11. 投诉处理；
12. 不良反应调查。
13. 9.3适用于治疗用细胞产品临床后期及商业化生产阶段的质量保证；临床早期阶段偏差及纠正预防，宜根据事件的严重程度建立相应的管理规程。
    1. 安全管理
       1. 人员健康安全

包括但不限于：

1. 应建立人员卫生管理程序，包括人员健康、卫生习惯及着装等要求；
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1次健康检查；
3. 外来人员进入洁净室（间）前应进行培训；
4. 返岗人员进入洁净室（间）时应进行健康状况确认，操作人员应穿戴手套，避免直接接触下列物质：
   1. 血样、组织样品和中间品；
   2. 细胞产品；
   3. 与细胞产品直接接触的包装材料；
   4. 与细胞产品直接接触的设备表面。
      1. 实验室安全
         1. 理化安全

危险化学品的安全管理应符合SN/T 2294.5的规定。

应对紫外线、液氮、电力等使用过程进行管理。

* + - 1. 生物安全

应建立详细的样本接收程序，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，避免传染性疾病传播，设施建设应符合国家法律法规和GB 19489的规定。

应建立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。

* + - 1. 危险废物处理

危险废物处理应符合相关国家和行业标准的规定，根据危险废物的性质和危险性不同分类处理。

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。

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。

应在实验室内消毒灭活含活性、高致病性生物因子的废物。

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》的规定。

* + - 1. 应急管理

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。

应制定各类突发事件应急预案。

应急预案应包括负责人、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。

应定期组织应急演练。

所有人员应知晓应急行动计划、撤离路线和紧急撤离的集合地点。

参考文献

[1] 《药品生产质量管理规范》

[2] 《干细胞制剂质量控制和临床前研究指导原则》

[3] 《医疗废物管理条例》

[4] 《细胞治疗产品生产质量管理指南》

