

免疫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** 为协助免疫细胞制剂制备机构(以下简称机构)在制备过程中避免污染、交叉污染、混淆及差错,且保证免疫细胞制剂的安全性、生物学效应,参照《药品生产质量管理规范》等相关规定和指导原则,制定本规范。
- 第二条** 本规范所称的免疫细胞是指人体组织来源(骨髓、外周血、胸腹水、脐带血、淋巴结、肿瘤组织等)中获得的用于治疗为目的免疫细胞。
- 第三条** 本规范适用于免疫细胞制剂制备的所有阶段。

第二章 质量管理体系

- 第四条** 机构应建立与免疫细胞制剂相符的质量管理体系,并配备保证质量管理体系正常运行的对应条件。
- 第五条** 质量管理体系应涵盖影响免疫细胞制剂质量的所有因素,包括物料、免疫细胞制剂的制备、控制、放行、储存和运输的全过程,确保制备的免疫细胞制剂符合预定用途。
- 第六条** 质量管理体系应建立完整的文件体系,包括质量手册、管理文件、标准操作规程、记录,确保系统的有效运行。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的设计、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。
- 第七条** 质量管理体系应当包括对错误、意外事件、可疑不良事件、偏差、变更和投诉等进行调查、评估、文档记录及报告的程序和措施。

第三章 人 员

- 第八条** 机构应配备与免疫细胞制剂制备相适应的人员,关键人员至少应包括机构负责人、制剂制备负责人、质量管理负责人和质量授权人。制剂制备负责人、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),同时应具有三年以上的相关工作经验或接受过相应的专业培训。制剂制备负责人与质量管理负责人、质量授权人

不得相互兼任。

第九条 机构应配备专职质量管理负责人，且不得与制剂制备负责人相互兼任。

质量管理负责人应当参与所有与质量有关的活动，负责审核和批准所有与本规范有关的文件。质量管理负责人不得将职责委托给质量受权人以外的人员。

第十条 机构应配备与其规模相适应的、经过培训并获得相应岗位资质的工作人员，仅执行其资质授权的职责，其学历、经历、资格证书、继续教育与健康记录，应予建档保存。

第十一条 机构应当建立人员卫生操作规程，最大限度地降低人员对细胞制备造成污染的风险。人员卫生操作规程应当包括与健康、卫生习惯及人员着装相关的内容。参观人员和未经培训的人员不得进入制备区和质控区。

第十二条 机构应当对工作人员健康进行管理，并建立健康档案。人员上岗前应当接受健康检查，合格者方可从事细胞制剂制备工作，以后每年至少进行一次健康检查。

第十三条 机构应当采取适当措施，避免体表有伤口、患有传染病或其他可能污染制剂疾病的人员从事细胞制备工作。员工患病康复后要求上岗，须到指定医院体检，合格后方可上岗。

第四章 场所及设施

第十四条 免疫细胞制剂制备场所的设计与建设应遵循物理隔离的建筑设计原则，以细胞制剂安全为核心，应能够最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，同时确保人员工作环境的安全无害。制备场所的面积应能满足机构开展细胞制剂制备各项功能的需要。

第十五条 免疫细胞制剂制备场所分为洁净区及非洁净区。洁净区各功能区包括细胞制备区、细胞储存区、质控区等，质控区应独立于制备区。非洁净区包括办公室、资料档案室、物料储存室、气体储存室等，不应与洁净区交叉过往。

第十六条 洁净区应当根据制备流程及相应的洁净度级别要求合理设计、布局和使用。洁净区应以温湿度、微粒、微生物、压差为主要控制参数。静态洁净度达到不低于 C 级背景下的 A 级。质控区及其空调系统应单独设立，洁净度级别应与制备区要求一致。

第十七条 医疗废弃物应有独立的放置场所，其处理应按照《医疗废弃物管理条例》的要求执行。

第十八条 感染性样本与非感染性样本的处理及制备场所应在独立的物理空间。

感染性样本制备间建议采用正压送风过滤后外排，不再回流循环，或采用负压制剂室。污物传递直接通向污物活室。

第十九条 非临床研究目的的工作不得与免疫细胞制剂制备间及设备共用。

第二十条 制备场所应设置门禁，以避免未经授权人员进入。

第五章 设备

第二十一条 设备的选型、安装、改造和维护必须符合预定用途，且应不致对细胞制剂、环境及人员安全产生不良影响，应当尽可能降低产生污染、交叉污染、混淆和差错的风险，并置于适当地点以便操作、清洁、维护，以及必要时进行的消毒或灭菌。

第二十二条 应当建立设备采购、安装、使用、清洁、维护维修、校准等操作程序并保存相关记录。经改造或重大维修的设备应当进行再确认，符合要求后方可用于制备。最近期间的使用记录应置于各相关设备附近供查阅。

第二十三条 应当按照操作规程和校准计划定期对制备和检验用衡器、量具、仪表、记录和控制设备以及仪器进行校准和检查，并保存相关记录。校准的量程范围应当涵盖实际制备和检验的使用范围。

第二十四条 感染性样本与非感染性样本的处理及制备所使用的设备不应交叉使用。

第六章 样本及物料

第二十五条 免疫细胞制剂制备所用的物料是指制备及检测过程中所使用的试剂耗材与细胞制剂直接接触的包装材料及外包装材料。

第二十六条 免疫细胞制剂制备所用的样本及物料应当符合相应的质量标准。进口物料应当符合国家相关的进口管理规定。

第二十七条 应当建立样本及物料的操作规程，确保样本及物料的正确标识、接收、检验、储存、发放、使用和发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

第二十八条 样本及物料接收应准确记录，记录应包括交货单和包装容器上所注样本及物料的名称，机构内部所用样本及物料名称和（或）代码，接收日期，供应商和生产商（如不同）的名称，供应商和生产商（如不同）标识的批号，质量报告，接收总量和包装容器数量，接收后机构指定的批号或流水号，有关说明（如包装状况）。

第二十九条 样本及物料的外包装应当有标签，并注明规定的信息，必要时还应当进行清洁，发现外包装损坏或其他可能影响样本及物料质量的情况应当向质量管理部门报告，并进行调查和记录。

第三十条 样本及物料应当根据其性质有序分批贮存和周转，发放及发运应当符合先进先出和近效期先出的原则。

第三十一条 使用计算机化仓储管理的，应当有相应操作规程，防止因系统故障、停机等特殊情况而造成样本、物料和产品的混淆和差错。使用完全计算机化仓储管理系统进行的，物料等相关信息可不必以书面可读的方式标出。

第三十二条 机构应建立物料的质量标准，并检验和放行。对生物活性的试剂，机构应有相应的措施确定效期和保存条件，并在效期内使用，并建立相应的程序验证试剂的有效性。

第三十三条 物料供应商和样本采集机构的确定及变更应当对其提供的物料和样品进行检测和质量评估，并经质量管理部门批准后方可采购和接收。

第三十四条 机构自制的试剂（如血浆、抗原等），应建立质量标准、编号及批号编制操作规程、制备记录，并经检验合格后使用，每种物料均应当编制唯一的编号。

第三十五条 样本的要求：

样本包括人体组织来源的骨髓、外周血、胸腹水、脐带血、淋巴结、肿瘤组织等，应按照如下要求进行接收：

（一）样本的信息：来源、体积/重量、采集方式、采集时间、采集机构与人员，运输方式、运输时间；

（二）样本的接收要求包括包装完整、标签完整清晰、样本运输方式和时间符合要求；

（三）样本送达时应附细胞制备申请单，内容包括：

1. 供者基本信息：姓名、性别、年龄、身份证号等必要信息；
2. 供者的临床医学信息：既往史、现病史、临床诊断、病理诊断；
3. 实验室检测的结果：血常规及分类、病毒四项检查（HIV、HCV、HBV、梅毒）、肝肾功能；
4. 治疗方案：细胞的种类、治疗次数、回输方式等；
5. 知情同意书。

第三十六条 培养基的要求：

（一）免疫细胞体外扩增培养应避免使用异种、异体血清或血浆。所有成分应明确并符合无菌、低内毒素的质量标准。

（二）若培养基中含有人的血液成分，如白蛋白等，应明确其来源、批号、

质量检定合格报告，并尽量采用国家已批准的可临床应用产品。如上述成分未获国家批准临床应用，应参照国家对相应产品质控要点，提供质量标准，并对每批产品提供详尽的质量检定报告。

(三) 培养基禁用 β -内酰胺类抗生素，应尽量避免使用其他类型抗生素。

第七章 工 艺

第三十七条 免疫细胞制剂的制备包括样本的接收、细胞操作、包装的全过程。

免疫细胞制剂的制备应当按照经过验证后批准的工艺规程和操作规程的要求进行，并有相关记录，以确保细胞制剂达到规定的质量标准。

第三十八条 进行细胞制剂制备前，应再次确认细胞样本符合接收的要求。在制备中使用的物料进行再次确认和核对，符合要求方可使用，并作相应记录。

第三十九条 制备开始前应按照清场操作规程进行检查，确保设备和制备场所没有上批遗留的产品、文件或与本批产品制备无关的物料，设备处于已清洁及待用状态。检查结果应当有记录。

第四十条 在感染性样本的制备区内，操作人员应当穿戴该区域专用的防护服。

第四十一条 应当建立细胞制剂批号编制规程和确定收获日期的操作规程。收获日期应明确日期及时间。每批细胞制剂均应当编制唯一的批号。

第四十二条 每次制备结束后应当进行清场，确保设备和制备场所没有遗留与本次制备有关的物料、产品和文件。

第四十三条 应当尽可能避免出现任何偏离工艺规程或操作规程的偏差。如出现偏差，应当按照偏差处理操作规程执行。

第四十四条 采用经过验证或已知有效的清洁和去污染操作规程对环境、设备和器械进行清洁灭菌；必要时，应当对与物料直接接触的设备表面的残留物进行检测。

第四十五条 细胞制剂制备过程所用试剂应按照产品说明进行使用。对未使用完毕的试剂，机构应有相应的措施确定效期和保存条件，并在效期内使用，并建立相应的程序验证试剂的有效性。

第四十六条 包装操作规程应当规定降低污染和交叉污染、混淆或差错风险的措施。

第四十七条 包装操作前，还应当检查所领用的包装材料正确无误，核对待包装产品和所用包装材料的名称、规格、数量、质量状态，且与工艺规程相符。

第四十八条 细胞制剂分装、封口后应当及时贴签。同一操作空间不能同时有其他批次细胞存在，避免发生混淆或贴错标签等差错。

第四十九条 因包装过程产生异常情况而需要重新包装细胞制剂的,必须经专门检查、调查并由指定人员批准。重新包装应当有详细记录。

第五十条 机构应留取每批细胞制剂样本至少到疗程治疗结束后三个月。

第八章 检测与放行

第五十一条 机构应具有免疫细胞制剂的检测能力,并配备相关专业技术人员和设备,建立制剂质量控制检测标准和操作规程,确立制剂质量检验和放行的操作规程。

第五十二条 质控标准检测应参照现行版《中国药典》生物制品相关规程,检测项目至少包括内毒素检测、无菌检测、支原体检测、细胞数量、效应细胞比率、细胞存活率、细胞表型等。

第五十三条 机构内部应在免疫细胞制剂制备过程中开展质量检测,制剂的检验应当由机构负责人指定有资质的人员进行。机构可以委托有资质的第三方开展制剂的质量检测。检测结果应当有质量负责人或质量授权人审核。

第五十四条 对于机构用于质量检验的仪器设备的可靠性、准确性、精确性和运行状态的监控应当有明确规定。

第五十五条 符合放行标准的免疫细胞制剂由质量管理负责人或质量授权人批准后方可放行。放行标准应包括:细胞免疫治疗申请单、免疫细胞制剂制备记录、免疫细胞制剂质量检验报告、免疫细胞制剂标签、免疫细胞制剂包装、免疫细胞制剂放行单等。

第五十六条 受到污染和(或)违反本规范所制造的免疫细胞制剂不得放行,并记录;同时向质量管理负责人汇报。

第五十七条 仅细胞数量不符合放行标准的免疫细胞制剂在对细胞制剂的紧急医疗需求下,经主治医师申请,机构质量负责人签字同意后放行。

第九章 储存与运输

第五十八条 应建立储存与运输管理制度和标准操作规程,以防止细胞制剂与物料的混杂、混淆、变质、污染、交叉污染及任何对细胞制剂效用与完整性的不良影响,并防止不当的放行。

第五十九条 免疫细胞制剂应在特定的温度下储存,以保证细胞的活性及完整性。

(一)以液体状态储存的细胞制剂应当在特定的温度范围内储存以维护存活

率和功能，时间不应超过操作规程中规定的时限。

(二) 冻存的细胞制剂应当在操作规程中规定的温度范围内储存，此温度范围适用于细胞制剂和使用的冷冻保护液。

第六十条 细胞制剂与物料应分别储存，感染性与非感染性应分别储存。应当建立避免交叉污染和混淆的操作规程。

第六十一条 应有机制确保液氮冻存柜中的液氮水平得到持续的维护以保证细胞制剂保持在特定的温度范围内。

第六十二条 用于存放细胞制剂或试剂的储存设备应有持续工作的报警系统。警报应当设置预警温度和液氮水平，以保障有充分的时间处理细胞制剂。

第六十三条 如果工作人员不是一直在储存设备的附近区域，在办公区域合适的位置应建立能在异常情况向多个负责人和工作人员发出警告的报警系统。报警系统应当有声音信号或者其他有效的通知方法。

第六十四条 机构应根据免疫细胞制剂的种类、制备程序、贮存条件、稳定性及包装来制定其有效期。因故无法符合贮存条件时，应采取矫正措施并作记录。

第六十五条 免疫细胞制剂运输前，机构应检验并记录其是否符合放行标准。运输的条件应由质控负责人员核准并作记录。

第六十六条 免疫细胞制剂在运输过程中应建立相应的管理制度和操作规程，经确效后执行，并应做到以下要求：

(一) 运输过渡时间应当缩到最短；

(二) 直接接触细胞制剂的容器应放在另一个密封无泄漏的次级容器里；

(三) 细胞样本和制剂运输至非毗邻的机构应当放在由能抵御内容物泄漏、碰撞压力、压力改变、温度改变、戳刺的材料制成的外部容器里进行运输；

(四) 要求温度控制的细胞制剂和长时间转移或运输的细胞制剂应当在经验证能维持在规定温度范围内的容器中进行转移或运输；

(五) 运输容器应当根据相关法律和管理规范中关于使用低温材料和生物物质运输的规定进行标注；

(六) 细胞样本和制剂的转移和(或)运输应当有随同记录，细胞样本的随同记录包括供者、采集者的姓名、采集方式、时间及注意事项；细胞制剂的随同信息应包括制备者、运输者、检测报告，未完成检测项目应注明及接受者的名称、地址、联系方式等；

(七) 感染性和非感染性细胞样本或细胞制剂应分别置于独立的容器中运输。

第六十七条 免疫细胞制剂不应通过用于检测金属物体的 X 射线装置。如果检查是必须的，容器内容物应当人工检查。

第六十八条 转移和运输记录应当能追溯免疫细胞制剂从一个机构到另一个机构的流转过程。转移和运输记录应当包括：免疫细胞制剂发放和接受的日期和时间、运输过程中的任何延误或其他突发状况引起的问题及相应的处置记录。

第十章 标识与追溯

第六十九条 机构应建立一套完整的标识标签系统和免疫细胞制剂编码系统，以确保细胞制剂的辨识并防止制剂混杂，确保细胞制剂的唯一性和可追溯性。标注应当遵循相关法律和规范的要求。

第七十条 免疫细胞制剂的标识标签系统包括对细胞制剂制备全过程样本接收、制备、储存、检验、发放、运输和使用进行标注管理。在有追溯要求的情况下，实现细胞制剂的可追溯性。

第七十一条 免疫细胞制剂标签的内容应包括供者姓名、细胞制剂名称、批号、收获日期及时间、规格（细胞数量/体积）、储存条件、效期（精确时间）等。

第七十二条 免疫细胞制剂制备区标识包括但不限于功能间/区标识、状态标识、警示标识等，避免发生混淆和差错。免疫细胞制剂制备过程中使用的容器、设备或设施所用标识应当清晰明了。除在标识上使用文字说明外，还可采用不同的颜色区分被标识物的状态（如感染性和非感染性等）。

第七十三条 标签宜在细胞制剂制备负责人或指定人员审核并确认与已批准的标准模板保持一致性后，方可使用。用于不同细胞制剂的未使用的标签库存应当以受到控制管理的方式存放以避免错误。废弃标签必须销毁。

第七十四条 标签程序必须建立检查体系，以防止将信息转移到标签时发生错误。标注程序中应逐项核对，以避免转移信息到标签上时出错。输入到容器标签上的信息应当双人复核。

第七十五条 标签附在容器上时，应当确保容器上留有足够的区域能够检查其中的内容物。从原容器分离之前，细胞制剂必须贴上新的标签，随后重新包装进新的容器。标签在各个阶段都应当呈现在细胞制剂包装上。

第七十六条 每份免疫细胞制剂必须编制唯一的编码，通过它能追溯到供者来源以及该细胞制剂操作和最终处理的所有记录，并建立相关程序能够关联新旧编码。

（一）同一供者提供的样本、血浆、组织等采集时必须使用相同的编码及识别码进行标识区分；

（二）如果同一供者来源的不同免疫细胞被合并，合并后的标识应能够追踪

到原样本和制剂。

第七十七条 细胞制剂容器只能贴加部分标签的,容器上须至少贴上制剂的独特数字或字母识别符,并附详细产品信息说明单,其内容应包括完整产品信息,并以恰当的方式与该制剂一同保存。

第七十八条 机构将免疫细胞制剂运输至临床应用的医疗机构时或之前,应以书面方式告知其相关追溯的规定要求,将经植入、移植、输入、转移至接受者的细胞制剂,都记载于接受者的病历或相关联的记录。

第十一章 附 则

第七十九条 本规范为机构开展免疫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(如经基因修饰的免疫细胞制剂的制备)确定是否还需要遵照其他的规范。

第八十条 出于标准的使用,本规范条款称“应”时,指的是应当在任何时候都遵循这条标准。本规范条款称“宜”时,指的是这是项推荐和建议的活动,同时也可能有其他有效的处理方案。本规范条款称“可”时,是允许的意思,主要用来明细事宜。

第八十一条 本规范下列术语含义是:

静态:是指所有细胞制备设备均已安装就绪,但没有制备活动且无操作人员在场的状态。

供者:细胞制剂的细胞或组织所来源的个体。

标注:用于标识原始细胞制剂制备和其他任何制备细胞制剂的步骤,包括完成相关审查的步骤和贴附相应标签的步骤。

放行:当符合特定标准时,将产品从隔离状态或处理状态中取出。

放行标准:细胞制剂离开制备机构的监控必须满足的要求。

采集时间:细胞治疗产品采集程序结束时的当天时间。

收获日期:细胞培养过程中,当细胞数量、细胞表型或某种产物等达到一定的指标后,将细胞从培养容器中移出,去除培养基后加入适宜的保护液用于特定的目的,这个时间段称为细胞收获日期。

紧急医疗需求:在没有细胞制剂治疗的情况下,接受者有可能死亡或者有严重病情。

验证:用检查和客观证据来确认能够始终如一的达到特定的要求。一个流程可以通过客观事实来验证,即这个流程生产出的细胞制剂能够满足起初定义的规范。

感染性样本：从感染性疾病患者采集的组织或细胞。

非感染性样本：从健康个体或无感染性疾病患者采集的组织或细胞。

第八十二条 本规范自发布之日起实施。

(2016 年 10 月 10 日)