

ICS 11.120.01

C 2761

# 团 体 标 准

T/QMHIP A 004-2022

## 细胞制备中心干细胞制剂放行检验规范

Specification of Release Testing  
for Stem Cell-based Medicinal Products of Cell Preparation Center

2022 - 8 - 15 发布

2022 - 8 - 15 实施



青岛市医养健康产业促进会发布

# 前言

本规范按照 GB/T1.1—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》给出的规则起草。

本规范由青岛市医养健康产业促进会提出并组织实施。

本规范起草单位：青岛海尔生物科技有限公司、宁波海益生物科技有限公司、中山阿拉丁生物科技有限公司、深圳华大基因细胞科技有限责任公司、青岛中德华大细胞科技有限责任公司、青岛华赛伯曼医学细胞生物有限公司、青岛赛尔斯干细胞库有限公司、青岛瑞思德生物科技有限公司、青岛中康原能细胞生物科技有限公司、万链指数（青岛）信息科技有限公司。

本规范主要起草人：曹启龙、李云霄、初相伍、李沙沙、亓文争、李学凯、赵鹏、徐凤萍、刘成龙、王丹、刘文娜、姜磊、王春亮、贾艳华、陈梦梦、张炳强、于亚平、王琳娜、王仕林。

## 目录

前言	I
目录	II
1 总则	1
1.1 范围	1
1.2 规范性引用文件	1
1.3 术语和定义	2
1.4 缩略语	3
1.5 检验项目	3
2 干细胞制剂放行准备	4
2.1 总原则	4
2.2 干细胞制剂放行样本的留样	4
2.3 检验样本标签管理	5
2.4 检验样本保存和放行检验时间	5
3 检验样本接收和转移	5
3.1 总原则	5
3.2 检验样本的接收	5
3.3 检验样本的运输	6
4 放行检验与干细胞制剂放行	6
4.1 总原则	6
4.2 检验方法及标准	7
4.3 人员	9
4.4 仪器设备	10
4.5 试剂和耗材	11
4.6 检验环境	11
4.7 不合格结果处理和质量风险管理	12
5 检验报告管理程序	12

5.1 总原则 .....	12
5.2 报告格式与要素 .....	12
5.3 报告审核 .....	13
5.4 检验报告单批准 .....	13
5.5 报告存档 .....	13
6 附则 .....	14
附件 1: 干细胞制剂放行检验报告单 .....	15

中国团体标准信息平台

# 细胞制备中心干细胞制剂放行检验规范

## 1 总则

### 1.1 范围

1.1.1 本规范适用于所有人源性干细胞制剂，不包括脐带血造血干细胞制剂。不具有干细胞特性的细胞，若制备、质检和存储等过程与干细胞类似，可参考本规范。

1.1.2 干细胞制剂的放行，指干细胞制剂直接用于非临床研究或临床（包括临床研究、临床试验）之前的阶段。

1.1.3 本规范适用于所有参与干细胞制剂制备、质检、存储、质控和临床研究的机构和（或）部门。

### 1.2 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。未注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

《药品生产质量管理规范》

《药品生产质量管理规范—细胞治疗产品附录（征求意见稿）》

GB 50073-2013《洁净厂房设计规范》

《中华人民共和国药典》三、四部2020版

CNAS-CL02《医学实验室质量和能力认可准则》

《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》

《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》

《干细胞临床研究管理办法（试行）》

《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》

《脐带血造血干细胞库技术规范（试行）》

《干细胞制剂制备与质检行业标准（试行）》

《干细胞制剂制备质量管理自律规范》

T/QMHIP A 001-2022《细胞制备中心建设与管理规范》

T11/CSSCR 001-2017《干细胞通用要求》

## 1.3 术语和定义

### 1.3.1

#### 干细胞 stem cell

干细胞是一类具有不同分化潜能，并在非分化状态下自我更新的细胞。

### 1.3.2

#### 细胞活率 cell viability

能够增殖、保持正常代谢活性等的细胞占全部细胞的百分比。

### 1.3.3

#### 台盼蓝 trypan blue

细胞活性染料，常用于检测细胞膜的完整性，检测细胞是否存活。活细胞因细胞膜结构完整会排斥台盼蓝，而丧失活性或者细胞膜结构不完整的细胞则会被台盼蓝染成淡蓝色。

### 1.3.4

#### 吖啶橙/碘化丙啶(AO/PI) Acridine Orange/Propidium Iodide

吖啶橙为一种荧光染料，该染料具有膜通透性，能透过细胞膜，使核 DNA 和 RNA 染色。碘化丙啶是一种 DNA 结合性染料，无膜通透性，不能透过活细胞膜，只能染死细胞。

### 1.3.5

#### 放行 release

对干细胞制剂进行质量评价，作出批准使用或其他决定的操作。

### 1.3.5

#### 放行检验 release testing

在干细胞制剂已完成质量检验的基础上，对每一种类型的每一批次干细胞制剂，在冻存入库及出库前所进行的相对快速和简化的检验。

### 1.3.6

#### 复核检验 review testing

由第三方专业机构对干细胞制剂进行的检验，出具质检报告；机构内部对放行检验有异议的检测样本进行重复检验。

### 1.3.7

## 留样 retention samples

按规定保存，用于质量追溯或调查的供者材料、关键物料和成品。

### 1.3.8

#### 方法验证 method verification

实验室通过试验设计和测试，对方法学参数进行全面的验证，以证明方法适用于拟定检验用途，由方法建立者进行，即谁建立方法谁负责验证，方法建立者必须要证明所建立的方法能满足期望的检测用途。

### 1.3.9

#### 不符合项 non-conformance term

对质量管理体系活动，当某一活动或其结果没有满足要求。

## 1.4 缩略语

下略缩略语适用于本规范：

PCR	聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
DNA	脱氧核糖核酸 (DNA deoxyribonucleic acid)
HBV	乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus)
HCV	丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus)
HIV	人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus)
EBV	人类疱疹病毒 (epstein-barr virus)
CMV	巨细胞病毒 (cytomegalo virus)
GMP	生产质量管理规范 (good manufacturing practices)

## 1.5 检验项目

编号	检测内容	放行检测方法	结果验证方法
1	细胞形态观察	显微镜观察	/
2	细胞数量和活率测定	细胞计数 (台盼蓝染色法/AOPI)	/
3	细胞制剂可见异物检查	灯检法	《中国药典》四部 通则 0904

4	细菌内毒素检查	凝胶法或光度测定法	《中国药典》四部 通则 1143
5	细菌检查	自动培养系统	《中国药典》四部 通则 1101
6	真菌检查	自动培养系统	《中国药典》四部 通则 1101
7	支原体检查	荧光定量 PCR 法*/支原体检测试剂盒	《中国药典》四部 通则 3301
8	细胞标志物鉴定	流式细胞术	
9	其他必要检查项目	根据检查项目要求	/

注\*：非药典规定的检验方法（即替代方法）应按药品微生物检验替代方法验证指导原则（《中国药典》2020年版四部—指导原则 9201）进行验证。

## 2 干细胞制剂放行准备

### 2.1 总原则

2.1.1 干细胞制剂进入实验室检测区检测前，需遵循病原微生物阴性准入原则，即样本病原微生物筛查报告（HBV、HCV、HIV、EBV、CMV、HTLV 和梅毒螺旋体等），审核通过后方可将样本传入实验室检测区进行检测。

2.1.2 所有放行检验的干细胞制剂留样需在无菌条件下进行，留样量应当至少满足质量检验和回溯的需要，在留取后无菌密封保存，确保运输过程中的安全。采样后尽快通知实验室进行检测准备，必要时提前告知实验室进行预约检测。

### 2.2 干细胞制剂放行样本的留样

2.2.1 干细胞制剂的放行检验样本须和放行干细胞制剂一致，在无菌条件下留取部分干细胞制剂进行检验。

2.2.2 复核检验与放行检验留样一致，在检测结果有异议的情况下进行复检。

2.2.3 留档回溯的样本包括部分干细胞制剂和同批次的细胞培养基以供溯源，保存时间至少保存到产品有效期后一年。

2.2.4 保存时间超出产品有效期，留样样本应采用适当的方法（如低温冻存）以满足留样的预定目的。如干细胞制剂低温冻存后可作为无菌检查或病毒检测的样品，不再作为表征质量的样品。

## 2.3 检验样本标签管理

2.3.1 干细胞制剂放行检验标签，应包括样本编码、样本类型、产品批号）、终产品生产日期、有效期、规格、细胞数量、装量、保藏温度等详细信息。对每一个样本及追溯的供体编制具有唯一性的标识，避免发生标识错误或遗漏。

2.3.2 对储存有特殊要求的放行检验样本，要在标签的醒目位置注明。

2.3.3 放行检验样本标签中的有效期按照年、月、日、时、分的顺序标注，年份用四位数字表示，月、日用两位数字表示，时用 24 时制表示，标注格式示例：“YYYY-MM-DD（2022-11-08） hh:mm（13:00）”。

## 2.4 检验样本保存和放行检验时间

2.4.1 若无特殊情况，干细胞制剂检验样本于 2-8℃ 条件下储存。具体存放条件（如所使用的保存液、存放温度、运输方式、细胞重悬方式等）和存放时间需制备机构经时效稳定性试验验证后提供给检验机构，确保样本的细胞活率不低于放行标准。

2.4.2 干细胞放行检验的样本接收后，质检人员需在 6 小时内尽快完成放行检验。如条件难以满足，放行检验样本须存放于 2-8℃，快速检验项目必须在干细胞制剂有效存放时间（包括样本运输、接收和检验等全部时间）内完成。

## 3 检验样本接收和转移

### 3.1 总原则

规范干细胞放行检验样本接收、登记、包装及运输流程，符合实验室样本质量和安全要求，减少工作中的安全危害，保障样本、人员及环境安全。

### 3.2 检验样本的接收

3.2.1 干细胞放行检验样本接收时包装应完好，查看样本储存管、无菌采样袋、储存管盖等储存容器是否完好，以防样本渗漏和污染。

3.2.2 核对送检样本标签

3.2.2.1 送检样本的标签应与样本检测申请单上对应的标签一致，且信息清晰可辨，标签应至少包括：样本编码、取样时间等。

3.2.2.2 送检样本标签与申请单上的标签不同，需经送检单位确认相符或予以更正，确认不符的则按照不合格样本处理。

3.2.2.3 如送检样本没有标签或标签不完整需经送检单位确认。对于无法确认的送检样品，应开具不合格样本退单通知，作退单处理。

### 3.2.3 核对申请单的内容

送检申请单的信息填写按照项目要求，必须符合质量规范，信息应全面、完整、清晰、容易辨认，以确保资料录入时样本信息的准确性。送检申请单需包括：送检单位的完整名称、样本编码、送检项目、采样时间等必要信息，缺少的信息都必须与送检单位确认并补充完整。

### 3.2.4 检查送检样本的质量

3.2.4.1 采样容器：送检样本应当按照检测项目要求，正确使用采样容器取样，特殊样本需使用特殊采样容器。

3.2.4.2 送检样本量：送检样本的送检样本量需要满足该检验项目的检验需求。

### 3.2.5 送检样本拒收准则

3.2.5.1 信息缺失或不符：送检样本容器上无标签或标签不清；样本容器上标签与检验申请单上信息不符；检验申请单上缺失送检信息、检测项目和样本类型等信息的任何一项。

3.2.5.2 送检样本不符合要求：样本污染和泄漏；样本类型或保存温度与送检要求不符；未按特定要求采集样本（特殊送检项目应用特殊采样容器）。

3.2.6 送检样本拒收后的处理：样本拒收后会出具不合格样本退单通知书，告知退单原因。拒收样品直接退回或依照医疗废物处理原则处理。

## 3.3 检验样本的运输

3.3.1 运输人员应现场与送检单位确认样本无误，确保满足收样要求的合格送检样本，由运输人员进行现场交接，包括样本信息登记、拍照、唯一标识（如条形码）、数量清点与统计、分类储存与运输。

3.3.2 接收样本时，应按不同检验项目的要求接收并分开存放，方便分拣和送达不同检验区进行检验。

## 4 放行检验与干细胞制剂放行

### 4.1 总原则

4.1.1 为确保干细胞制剂在非临床研究及临床应用中的安全性和有效性，样本检验方法优先选择现行版《中国药典》的方法，但根据放行检验快速检验要求，可以选择检验周期短的方法，若无国际、国家、行业、地方规定的检验方法时，自定方法需经方法学验证后方可用于放行检验。

4.1.2 细胞制备中心应设立独立的质量管理部，履行质量保证和质量控制的职责，对流程监测、质量审核及相关人员进行监督管理。建立和实施明确的人员管理程序，对人员资格确认、任用、授权和能力保持等进行规范管理。

4.1.3 为确保检验结果的有效性，检验所使用的主要仪器设备应定期进行校准和维保，设备的校准应由有资质的机构执行，并保存相关记录。检验所需试剂在每批次使用前应进行有效验证，保证仪器设备、试剂符合检验要求。

4.1.4 为规范检验流程，检验前对样本信息进行查看和确认，对符合检验要求的样本进行检验，检验过程按照标准操作规程进行，检验后出具检验报告。如检验结果不满足放行要求，应立即上报质量管理负责人，对不合格样本进行处理，并及时告知送检单位。

## 4.2 检验方法及标准

### 4.2.1 放行检验方法的选择标准

4.2.1.1 干细胞制剂放行检验，包括但不限于细胞形态观察、细胞计数和活率、细菌、真菌、支原体、内毒素检测等。检测方法优先选择现行版《中国药典》的方法，若考虑成本、生产量、快速检测等需求，可以采用非药典规定的检验方法（即替代方法），但应进行替代方法的验证，确认其应用效果优于或等同于药典的方法。

4.2.1.2 选择替代方法时，可选择以下正式颁布的标准：

——国际和区域标准；本国与其他国家的标准；

——本国的行业标准或政府发布的技术规范；

——本国地方标准；

——知名技术组织或科学书籍与期刊公布的方法。

4.2.1.3 若无相关标准方法，为保证干细胞制剂的生物有效性，放行检验内容可在行业认可的方法内选择快速检验的方法，该方法的使用由质量管理负责人组织进行方法学确认并制定标准操作规程，以确保检验数据稳定、可靠，同时应征得质量受权人同意。可从以下方法中选择一种，或是其中几种方法的组合以通过核查并提供客观证据，证实某一特定预期用途的要求可得到满足：

——使用参考标准或标准物质进行校准；

——与其他方法所得的结果进行比较；

——与其他实验室进行比对；

——对影响结果的因素作系统性评审。

### 4.2.2 放行检验方法及标准

#### 4.2.2.1 细胞形态观察

用于制剂制备的细胞应进行细胞形态观察，在 40 倍镜光学显微镜下观察，细胞应形态特征正常，细胞膜清晰。

#### 4.2.2.2 细胞数量和活率检测

选用血球细胞计数板或细胞计数仪进行细胞计数，将待检测干细胞制剂使用台盼蓝或 AO/PI 荧光染料染色，读取细胞数并计算活率。细胞数量的放行标准为干细胞制剂目标剂量（90%–110%），细胞活率的放行标准建议放行的干细胞制剂活率不低于 90%。

#### 4.2.2.3 细胞制剂可见异物检查

应依据现行版《中国药典》（通则 0904）中可见异物检查法进行检测。在明视距离，手持容器颈部，轻轻旋转和翻转容器，使细胞制剂中可能存在的可见异物悬浮，分别在黑色和白色背景下目视检查。检查时，细胞制剂的光照度应在 3000~4000lx。

细胞制剂中不得检出金属屑、玻璃屑、长度超过 2mm 的纤维、最大粒径超过 2mm 的块状物以及静置一定时间后轻轻旋转时摇不散的沉淀，以及在规定时间内较难以计数的蛋白质絮状物等明显可见异物。如检出点状物、2mm 以下的短纤维和块状物、小于约 1mm 的细小蛋白质絮状物或蛋白质颗粒等微细可见异物，数量不能超过《中国药典》中结果判定的要求。

#### 4.2.2.4 细菌内毒素检查

应依据现行版《中国药典》（通则 1143）中细菌内毒素检测法对内毒素进行检测。利用鲎试剂来检测或量化由革兰氏阴性菌产生的细菌内毒素。干细胞样本内毒素限值： $L=K/M$ ，L 为供试品的细菌内毒素限值，以 EU/ml、EU/mg、EU/U（活性单位）表示。注射剂  $K=5\text{EU}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ，M 是每 kg 每 h 的最大用制剂量。各细胞制备中心可根据不同干细胞制剂要求制定内毒素限值，但不能超过《中国药典》内毒素限值要求。

#### 4.2.2.5 无菌检查

可采用荧光定量 PCR 方法/自动培养系统进行检测。同时依据现行版《中国药典》（通则 1101）生物制品无菌检查法进行验证，确保方法的有效性。干细胞制剂无菌检查放行标准为阴性。

为了提高细菌、真菌的检出率，应增加细胞涂片细菌镜下观察，具体方法为制备细胞悬液涂片后进行革兰氏染色，油镜下观察。干细胞制剂无菌检查镜下观察法的放行标准应为阴性。

#### 4.2.2.6 支原体检查

可采用 PCR 法或者支原体检测试剂盒进行检查。同时应依据现行版《中国药典》（通则 3301）培养法和指示细胞培养法（DNA 染色法）进行验证，以确保方法的有效性。

干细胞制剂支原体检查放行标准为阴性。

#### 4.2.2.7 细胞标志物鉴定

为确定细胞种类，应依据现行版《中国药典》（通则 3429）中流式细胞术法鉴定细胞标志物。通过使用特异性识别不同细胞类型标志物的抗体，从而鉴定和分类细胞制剂中的细胞。通常，某一标志物并非干细胞特有表达或缺失，因此建议采用多种抗体评估干细胞标志物的特异性表达。

### 4.3 人员

#### 4.3.1 管理人员

细胞制备中心应设立干细胞制备负责人、质量管理负责人和质量授权人。相应的岗位负责人应具备与职责相关的专业知识（细胞生物学、微生物学、生物学、免疫学、生物化学、生物制品学等检验医学、药学、生物化学等），应获得本科及以上学历，能够在生产、质量管理中履行职责。干细胞制备负责人应当具有至少五年从事生物制品或细胞产品实验室或质量管理的实践经验，接受相关的专业知识培训。质量管理负责人应当具有至少五年从事生物制品或细胞产品生产、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，接受过相关专业知识的培训。质量授权人应当具有至少五年从事生物制品或细胞产品生产、质量管理的实践经验，其中至少三年生产过程控制和质量检验工作。

干细胞制备负责人与质量管理负责人不得相互兼任。质量管理负责人和质量授权人可以兼任。应当制定操作规程确保质量授权人能够独立履行职责，不受企业负责人和其他人员的干扰。

#### 4.3.2 技术人员

大专及以上学历，接受过细胞生物学、生物学、免疫学、生物化学、生物制品学、药学等专业知识和实验技能的培训，能够履行职责要求。检验技术人员不得与制备技术人员相互兼任。机构应建立人员档案，定期组织人员进行知识技能培训和考核。主要职责包括但不限于：

- 严格按照标准（规程或规范）或作业指导书开展检测活动；
- 负责记录检验数据和结果；
- 负责设备维护、期间核查、能力验证和比对以保证检验结果真实有效；
- 负责检验数据的出具校核、报告证书的编制以及分管项目的数据统计工作；
- 负责检验方法的改进，研发的设计、修改、验证和确认工作的实施。

#### 4.3.3 人员安全

4.3.3.1 从事干细胞产品生产、质量保证、质量控制及其他相关成员（包括清洁、维修人员）应当经过生物安全防护知识和技术培训，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，避免人员感染，防止实验室事故。

4.3.3.2 实验室技术人员必进行的上岗前体检，不符合岗位健康要求不得从事相关工作。实验室技术人员要在身体状况良好的状况下从事相关工作，发生发热、呼吸道感染、开放性损伤等情况时不得参与实验室工作。

## 4.4 仪器设备

### 4.4.1 采购

细胞制备中心尽量采用符合国家医疗器械许可的分离、培养、检验等仪器设备，并在投入使用前进行校准和消毒。同时细胞制备中心应对仪器设备进行安装确认、运行确认、性能确认等质量验证。

### 4.4.2 使用

仪器设备应由经过培训考核合格并授权的人员操作。应当编制仪器设备使用、清洁、维护和维修的操作规程，使用时填写操作记录。

### 4.4.3 校准

4.4.3.1 用于检验的关键设置，分辨率和稳定性等技术指标应符合标准或规范的要求。对检验结果有重要影响的仪器的关键量值，应制订校准计划，定期送有资质的第三方校准机构校准。

4.4.3.2 新购和损坏修复后的仪器设备在投入使用前应进行校准或核查以证实其满足标准或规范的要求。

4.4.3.3 精密仪器设备、移动使用的仪器设备或停用时间过久的仪器设备，在每次使用前应进行核查或校准。

### 4.4.4 维修维护

仪器设备的维护和维修不得影响产品检验，应当制定仪器设备的定期维护计划和相应的记录。经改造或重大维修的仪器设备应当进行再确认和校准，符合要求后方可用于检测。

### 4.4.5 建立档案

建立对检验有重要影响的仪器设备及其软件的记录并存档，确保记录的可追溯性。该记录包括但不限于：

——仪器设备的识别，包括软件和硬件版本；

——制造商名称、型式标识、系列号或用于检验并对结果有影响的仪器设备及其软件，均应加以唯一性标识；

——对仪器设备是否符合规范的核查验收；

——制造商的说明书；

——所有校准报告和证书的日期、结果；

——仪器设备维护使用记录。

#### 4.4.6 标识

如果仪器设备发生了过载、误操作或处置不当、显示出可疑结果或已显示出缺陷、超出规定限度，均应停止使用，记录上述现象。尽可能单独存放停用的仪器设备以防误用，同时加贴标识以表明该仪器设备已停用，直至修复并通过校准或检测表明能正常工作为止。所有经校准的仪器设备，应使用标签、编码或其他明显标识表明其校准情况，包括校准日期和再校准日期。

### 4.5 试剂和耗材

#### 4.5.1 采购

检测所购的试剂和耗材应当符合相应的质量标准，建议采购时优先选择符合资质认证的试剂和耗材。若无符合医疗器械认证的试剂和耗材供选择，建议根据性能指标择优选择。供应商的确定及变更应当进行质量评估，并经质量管理负责人批准后方可采购，避免采购无授权或授权过期的供应商提供的商品。

#### 4.5.2 验收

4.5.2.1 试剂和耗材的运输条件应保证其质量的要求，对运输有特殊要求的，应对运输条件予以确认。同一批次试剂和耗材使用前由检测人员进行检测验收，验收合格的进行入库管理。

4.5.2.2 更换供应商或供应商更换产品批次时，质量管理部门应对不同批次试剂和耗材进行批次质量检验，检验合格后方可进行入库管理。

4.5.2.3 采购的试剂和耗材，应要求供应商提供产品质量报告和批次检验报告。对于关键试剂和耗材，在接收时除要求供应商提供产品质量报告和批次检验报告外，应对关键试剂和耗材进行细菌培养、内毒素、支原体、PH值等检测。

#### 4.5.3 储存

试剂耗材的储存应当按照操作规程执行，并记录存档。试剂耗材应当根据其性质有序分批储存和周转，发放采用先进先出和近效期先出的原则。检验所使用的试剂盒和耗材进行物料平衡检查。对有危害的物品应实施安全隔离，对易变形、易碎的物品应限制叠放层数。对存储有温度、湿度要求的物品应建立对储存环境的监控手段并规定环境记录的要求。

### 4.6 检验环境

#### 4.6.1 环境要求

4.6.1.1 检验区的设计应当确保其适用于预定的用途，并能够避免混淆和交叉污染，应当有足够的区域用于样本处置、留样以及记录的保存。

4.6.1.2 检验区域与干细胞制剂制备区及办公场所应相对独立，为防止不兼容检验活动的相互影响，应将不兼容的检验活动进行区域隔离。

4.6.1.3 检验区需设立一定面积的洁净环境，满足部分检验操作的洁净度要求，并通过相关的环境评价。

#### 4.6.2 环境监测

4.6.2.1 应根据环境标准的要求，对环境条件进行监测，环境监测设施或设备按照设备管理要求进行检定，检定应采用第三方检测和自检相结合的方式。

4.6.2.2 建立环境监测的操作规程，并对监控操作进行记录。监测项目应包括空气悬浮粒子、浮游菌、沉降菌、表面微生物及物理参数（温度、相对湿度、换气次数、气流速度、压差、噪声等）。

4.6.2.3 非质量人员未经批准不得进入检验区域。

### 4.7 不合格结果处理和质量风险管理

4.7.1 检测不合格结果上报，由质量管理负责人对检测结果进行评估，若检测结果无效，需进行复核检测，若检测结果有效，质量管理部发放干细胞制剂不符合放行标准的检验报告。

4.7.2 应妥善处理不合格样品及其他废弃物，处理方式应符合国家和地方法规的要求，并应交由当地环保部门资质认定的单位进行最终处置，并进行书面记录和存档。

4.7.3 质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。

4.7.4 质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相对应，并对不符合项进行评估和报告。

## 5 检验报告管理程序

### 5.1 总原则

检验报告是检验结果的最终表达，应规范结果报告的各种要求，有效控制和管理检测结果，保证出具的检测报告准确、及时、可靠。

### 5.2 报告格式与要素

5.2.1 报告单的格式依据项目要求统一设计。

5.2.2 质量管理部发出的所有报告单必须清晰显示报告单所需要素完整，包括申请单号、样本编码、样本名称、样本状态申请人、样本类型、细胞数量、细胞编码、规格型号、报告日期、检验项目、标准规定、检验结果等。

5.2.3 样本状态中除了描述送检的细胞类型，还应对样本外观和完整性等进行描述。

5.2.4 每份报告中应显示检测人、审核人和批准人的签名及对应的日期。

5.2.5 参考报告格式见附件 1。

### 5.3 报告审核

5.3.1 报告批准前需由质量管理负责人对当天质控环境进行审核，对失控的项目详细分析原因，并及时采取整改后再检测发出当日样本检测报告。

5.3.2 结果记录前审核检验项目的编号是否与当天样本送检清单上编号一致，以防止误录和错位情况。

5.3.3 检验结果应在报告正式批准前由另一名质检人员进行复核确认。

5.3.4 检验结果的校核

5.3.4.1 检验结果记录后技术人员必须认真校核记录的结果是否与原始数据一致，确保样本结果的真实。

5.3.4.2 当出现记录的结果与原始数据不一致时，应认真查找原因，通过合适的方法进行改正，并记录原因。

5.3.4.3 结果复核：如果因非预期事项需要对结果进行复核，复核的结果若与原结果的偏差小于  $1/2$  ALE（最大允许误差），则可判定原结果与复核结果一致。原则上以原结果为准发出报告。如果复核结果与原结果不一致，则要认真查找原因并进行纠正，必要时委托第三方实验室进行复核确认，最终报告以复核确认的结果为准。

### 5.4 检验报告单批准

5.4.1 检验结果必须由质量授权人对报告单进行审批，在批准结果报告时应审核其中是否有重大书写及分析错误；若不能纠正则应上报进行处理，若有超出承诺发单时间的应及时发放迟发单。

5.4.2 基本资料和实验结果经审核后方能进行报告批准，确保每一份报告单均经两人审核，且审核人与批准人不能为同一人，以确保检验项目与应用需求一致，避免漏检与错检的情况发生。对于有异议的检测报告单和异常检测结果，按有关规定由质量管理负责人及时组织相关人员处理。

### 5.5 报告存档

5.5.1 所有检验报告或档案应保存在档案室内。纸质记录应有电子备份。电子记录应有打印的纸质备份。记录与备份不应在同一房间保存。

5.5.2 所有结果报告应及时存档，报告保存时间至少保存到细胞制剂有效期后五年。在规定时效内，可随时检索到所需要的样本检测结果。

5.5.3 实验室所有放行检验的原始数据应包含相关人员（至少包括检测人、审核人和批准人）签名及对应的日期并进行归档。超出期限的检验报告单，经批准后销毁。

## 6 附则

本规范仅为细胞制备中心干细胞制剂放行检验环节提供操作规范。

对于干细胞临床转化及治疗，各细胞制备中心应按照《干细胞临床研究管理办法（试行）》、《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》、《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》及《药品注册管理办法》等法律法规及指导原则合理合规、健康安全地开展临床应用活动。

本规范自公布之日起生效。

## 附件 1：干细胞制剂放行检验报告单

表格编号：

<b>申请单号</b>		<b>出库时间</b>		<b>申请人</b>	
<b>样本类型</b>		<b>细胞数量</b>		<b>样本编码</b>	
<b>制剂批号</b>		<b>规格型号</b>		<b>报告日期</b>	
<b>序号</b>	<b>检验项目</b>	<b>标准规定/参考值</b>	<b>检验结果</b>	<b>结果判定</b>	
1					
2					
3					
4					
5					
<b>检验结论</b>					
<b>主检人</b>		<b>审核人</b>		<b>批准人</b>	
<b>检验日期</b>		<b>审核日期</b>		<b>批准日期</b>	

注：1、如对结果有疑义，请在收到结果后\_\_\_\_个工作日内与我们联系，逾期不予受理；

2、本报告经涂改、增删或未加盖本中心检验报告专用章的复印件均无效。