

团体标准

实验室人源性干细胞检测通用要求

General requirements of human stem cell detection for laboratory

(征求意见稿)

中国研究型医院学会

发布

目 次

前言	I
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 管理要求	9
4.1 组织和管理责任	9
4.2 质量管理体系	9
4.3 文件控制	10
4.4 服务协议	11
4.5 受委托实验室的检验	12
4.6 沟通	12
4.7 偏差、不符合的识别和控制	12
4.8 过程改进	13
4.9 记录控制	13
4.10 评估和审核	15
4.11 管理评审	15
5 技术要求	15
5.1 人员	15
5.2 设施和环境条件	16
5.3 设备	17
5.4 物料与试剂	18
5.5 检验前过程	19
5.6 检验过程	21
5.7 检验结果质量的保证	23
5.8 检验后过程	23
5.9 结果报告	23
5.10 实验室信息管理	24

前 言

本标准按照GB/T1.1-2020给出的规则起草。

本标准由中国研究型医院学会提出并归口。

本标准起草单位：广州金域医学检验集团股份有限公司 中国人民解放军总医院301医院 广州呼吸健康研究院 中国合格评定国家认可委员会 云南省第一人民医院 上海交通大学医学院附属仁济医院 同济大学附属上海市第四人民医院 中国人民解放军总医院第五医学中心 上海长征医院 复旦大学附属中山医院 遵义医科大学附属医院 上海国际医学中心 深圳市北科生物科技有限公司 聊城市人民医院 北京汉氏联合生物技术股份有限公司 徐州医科大学 北京泰圣康源生物医学研究院 原能细胞科技集团 唐颐控股（深圳）有限公司 上海临床研究中心 广东赛尔生物科技有限公司 上海朗尼健康咨询有限公司 同济大学 宁波思成生物科技有限公司

本标准主要起草人：周红梅 李慧源 何君 李时悦 刘军权 徐玉兵 刘明 徐立顺 程雅婷 吕京 赵秀梅 田亚平 徐绍坤 康晓楠 满秋红 刘劼 吴伟忠 蒋尔鹏 王雪琦 刘妍 王从容 范振海 何晓文 李晶 赵云山 贾文文 雷颖 陈俊峰 李婵 曲学彬 何新月 韩忠朝 朱爱红 王泰华 姚瑞芹 任少达 刘广成

引 言

干细胞是一类具有多向分化潜能，并在非分化状态下自我更新的细胞，主要包括成体干细胞、胚胎干细胞及诱导的多能性干细胞。应用人自体或异体来源的干细胞为人类一些疑难疾病的治疗提供了新的治疗思路 and 希望，日益受到国内外制药企业及各国政府部门的高度关注，已成为国际医学前沿重点发展领域。

近年来，相关科研院所、高校和企业 在干细胞领域的研究呈现迅猛发展和日趋激烈的态势，不断取得新的研究成果。目前国内外已开展了多项干细胞临床应用研究，涉及多种干细胞类型及多种疾病类型。随着干细胞基础理论、技术和临床转化研究的不断深入，对于干细胞的质量检测与评价的需求不断增长。干细胞体外操作所涉及提取、分离、纯化、培养、扩增、基因编辑或基因修饰、干细胞（系）的建立、诱导分化、冻存及复苏等过程。干细胞全生命周期的质量管理和风险管控，包括检测前干细胞来源可能涉及的风险、负担和伦理敏感性，转运的冷链保持与实时监控；检测中的环境洁净等级、原辅材料与试剂、检测方法的标准化、污染控制以及检测后的结果分析与反馈等，都体现了干细胞检测技术和方案具有多样性、复杂性和特殊性。

鉴于此，制定实验室人源性干细胞检测应遵循的一般管理原则与技术通用要求至关重要，不仅有助于规范人类干细胞的研究、开发与评价，而且为临床级干细胞安全性、有效性和质量可控性提供技术支撑，从而推动和促进我国干细胞领域的高质量健康发展。

实验室人源性干细胞检测通用要求

1 范围

本标准规定了实验室进行人源性干细胞检测管理与技术规范的通用要求。

本标准适用于所有从事人源性干细胞检测的实验室,包括基础研究、临床前研究、临床研究及转化应用的人源性干细胞检测。

本标准不适用于由干细胞组成的组织、类器官、器官类产品的检测等。

注:用于诊疗目的的干细胞检测,需在有资质的医学实验室中进行,遵守ISO15189和相关标准规定的要求。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。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 25916.1-2010 洁净室及相关受控环境 生物污染控制第1部分:一般原理方法
- GB/T 25916.2-2010 洁净室及相关受控环境 生物污染控制第2部分:生物污染数据的评估与分析
- GB/T 29765-2013 信息安全技术数据备份与恢复产品技术要求与测试评价方法
- GB/T 22576.1-2018/ISO 15189 医学实验室质量和能力的要求 第1部分 通用要求
- GB/T 37864-2019/ISO 20387:2018 生物样本库质量和能力通用要求
- GB/T 27025-2019/ISO/IEC 17025 检测和校准实验室能力的通用要求
- GB/T 25068.1-2020 信息技术安全技术网络安全第1部分:综述和概念
- GB/T 39725-2020 信息安全技术 健康医疗数据安全指南
- GB/T 38736-2020 人类生物样本保藏伦理要求
- GB 39707-2020 医疗废物处理处置污染控制标准
- GB 19781 医学实验室 安全要求
- GB/T 39729-2020 细胞纯度测定通用要求 流式细胞测定法
- GB/T 39730-2020 细胞计数通用要求 流式细胞测定法
- GB/T 37864-2019 生物样本库质量和能力通用要求
- WS 233 病原微生物实验室生物安全通用准则
- WS/T 496-2017 临床实验室质量指标
- WS/T 574-2018 临床实验室试剂用纯化水
- WS T 661_2020 静脉血液标本采集指南
- WS T 403-2012 临床生物化学检验常规项目分析质量指标
- WS T 406-2012 临床血液学检验常规项目分析质量要求
- WS T 494-2017 临床定性免疫检验重要常规项目分析质量要求
- DB 33/T 2030-2017 人间充质干细胞库建设与管理规范
- DB 13/T 5162-2019 细胞制备中心建设与管理规范
- CNAS-CL02-A001 医学实验室质量和能力认可准则的应用要求
- CNAS-GL028: 2018 临床微生物检验程序验证指南
- CNAS-GL037: 2019 临床化学定量检验程序性能验证指南
- CNAS-GL038: 2019 免疫定性检验程序性能验证指南
- CNAS-GL039: 2019 分子诊断检验程序性能验证指南
- ISO/TS 20658-2017 医学实验室 样品采集、运送、接收和处理指南
- ISO 15190-2003 医学实验室安全要求

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

伦理审查委员会 ethical review committee

负责对科学研究中涉及伦理道德进行评估和审查的专门组织。

3.2

知情同意 informed consent

具有完全民事行为能力的自然人在重复获取信息并准确理解其内容后，作出参与研究的决定，此决定不受恐吓、利诱或其他不当行为的影响。

3.3

干细胞 stem cell

一类具有多向分化潜能、自我更新能力的细胞，能够产生至少一种类型的、高度分化的子代细胞。

3.4

全能干细胞 totipotent stem cell

具有自我更新和分化形成任何类型细胞的能力，有形成完整个体的分化潜能。

注：具有分化为胚胎和胚外组织的能力，如受精卵和早期卵裂时期的胚胎。

3.5

多能干细胞 pluripotent stem cell

具有产生多种类型细胞的能力，但却失去了发育成完整个体的能力，发育潜能受到一定的限制。

注：如骨髓间充质干细胞可以分化为多种中胚层组织的细胞（如骨、软骨、肌肉、脂肪等）及其他胚层的细胞（如神经元）。将向某一类型组织的不同细胞分化的干细胞称为多能干细胞，如造血干细胞、神经干细胞等。

3.6

单能干细胞 unipotent stem cell

只能向单一方向分化，产生一种类型或密切相关的两种类型的细胞，是发育等级最低的干细胞。

注：如上皮组织基底层的干细胞、肌肉中的成肌细胞又叫肌卫星细胞。这种组织是处于一种稳定的自我更新的状态。

3.7

胚胎干细胞 embryonic stem cell

具有体外培养无限增殖、自我更新和多向分化的特性，在体外还是体内环境都能被诱导分化为机体几乎所有的细胞类型。

3.8

造血干细胞 hematopoietic stem cell

具有高度自我更新能力和多向分化潜能的造血前体细胞，可分化成红细胞、白细胞、血小板。

3.9

诱导性多能干细胞 induced pluripotent stem cell

通过基因转染或小分子化合物培养处理等细胞重编程技术人工诱导获得，具有类似于胚胎干细胞多能性分化潜力的一类干细胞。

3.10

成体干细胞 adult stem cell

存在于一种已分化组织中的未分化细胞，这种细胞能够自我更新并且能够特化形成组成该类型组织的细胞。

3.11

间充质干细胞 mesenchymal stem cell

间充质干细胞是中胚层来源的具有高度自我更新和多项分化潜能的多能干细胞。能够在特定条件下分化为神经细胞、软骨细胞、成骨细胞、脂肪细胞、肌肉细胞等。

3.12

饲养层细胞 feeder layer cell

通过细胞-细胞相互作用，或分泌蛋白或其他物质，位于胚胎干细胞和诱导多能细胞的培养底层，以支持这些干细胞生长的动物源性或人源性细胞。

3.13

协议 agreement

两方或多方之间（如干细胞检测实验室与其客户）的合同与订单，并进行书面文档记录。

3.14

协议审查 agreement review

为防止争议的发生，在最终确定协议之前，由两个或多个参与方对协议进行的系统审查活动，以确保对需求进行充分规定，避免歧义，最终形成文件并确保被委托方能满足所规定的需求。

3.15

分析物 analyte

被分析的物质或化学成分。

3.16

原材料 source material

从供者采集而未操作或处理的细胞、组织或器官。

3.17

评估 assessment

一项系统的独立的检查活动，以确定活动是否按原计划进行以及这些活动是否有效实施且能够实现目标。评估还包括将结果与预期结果进行比较，类型包括外部评估、内部评估、同行评审和自我评估等。

3.18

校准 calibrate

在规定条件下，为确定测量仪器或测量系统所指示的量值，或实物量具或参考物质所代表的量值，与对应的由标准所复现的量值之间关系的一组操作。

3.19

能力 competence

经证实的应用知识和技能的本领。

3.20

污染 contamination

从环境或其他细胞中引入多余的化学或生物物质。

3.21

持续监控continuous monitoring

对过程或体系的监视机制，以确保正常操作并发现控制异常，是风险管理流程中的关键部分并为其风险管理决策提供支持。

3.22

关键要素 critical elements

直接影响干细胞或检测质量的要素（例如材料、设备、步骤或活动）。

3.23

冷冻保存 cryopreservation

低温冷冻和储存干细胞的过程，目的是为了保留干细胞解冻后的活力和功能。

3.24

冷冻保护剂 cryoprotectant

为防止干细胞冷冻和/或解冻过程引起的损伤所添加的一种溶液或添加剂。

3.25

细胞培养 cell culture

在体外培养基中进行增殖和/或分化细胞，需要监测气体水平、温度、湿度和无菌性。

3.26

处置 disposition

在实验室中干细胞的最终状态或控制；或保存期结束时对记录的处理。

3.27

文件 document

形成的书面或电子信息（即质量手册、方针、过程、程序、协议/合同、标识或表单等）。

3.28

供者 donor

干细胞来源的生者或死者。

3.29

供者筛查 donor screening

通过回顾性审查当前供者病史访谈（包括高危行为）、体检结果和其他相关医疗记录，确定相关传染病、遗传性疾病等风险因素的过程。

3.30

无菌技术 aseptic technology

在实验室，用于防止细胞、试剂、物料、人员受到微生物感染的操作。

3.31

不合格供者 ineligible donor

通过检测和/或供者筛查史发现供者的干细胞可能具有传染病、遗传病风险的供者。

3.32

偏差 deviation

未能遵循适当的政策、过程或程序，或未能满足实验室、干细胞标准或适用法律法规的可接受标准。偏差可以是计划内的，也可以是计划外的。并非所有的偏差都会导致干细胞或结果不合格。

3.33

设备 equipment

在过程或程序中使用的耐用品、仪器或装置，包括生产设备（如细胞分离器、冰箱、分选装置、离心机）或检验、测量或测试设备（如温度计、细胞计数器、天平）。

3.34

特征 identity

一种干细胞鉴别于另一种干细胞的一系列因子。特征通常用细胞表达的特定阳性和阴性标记物来表示。

3.35

过程标识 in-process label

由于空间或尺寸限制而无法使用完整标识时，在任何中间处理步骤中用于识别细胞的标识。

3.36

运输内包装容器 inner shipping container

在运输过程中，外包装容器内存放标识干细胞的盒子、箱子或袋子等。

3.37

审查 inspect

测量、检验或检测干细胞的一个或多个特征，并将结果与特定的要求进行比较。

3.38

标签 label

粘贴或附在干细胞容器上用于识别的字符。

3.39

实验室着装 laboratory attire

在实验室内穿着的服装与防护用品，保护人员或细胞免受污染。包括手套、口罩、实验室外套、发套、面罩、鞋套和无菌套袖。

3.40

实验室主任 laboratory director

具有相关博士学位或高级职称且有三年以上相关工作经验的合格人员，对干细胞检测的所有技术方面负责。

3.41

实验室医学主任 laboratory medical director

具有执业医师资格，对临床用途的干细胞检测服务的所有医学方面负有总体责任。

3.42

授权人 designee

具有适当经验或专业知识，有权承担特定责任的个人。

3.43

复苏 thawing

使细胞从脱离生长状态重新获得生长活力的过程。

3.44

扩增 amplification

细胞在无菌条件下进行培养，使其数量得到增加的过程。

3.45

细胞纯度 cell purity

具有相同生物学特性(如细胞表面标志物、遗传多态性及生物学活性等)的细胞占全部细胞的百分比。

3.46

细胞存活率 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。

注：细胞存活率具有多样性。可测定细胞多种生理指标和关键要素，如细胞钙调活性酯酶的功能，基于琥珀酸脱氢酶测定的噻唑蓝(MTT)法、染料排除法(台盼蓝染色)、凋亡标记物、细胞氧化还原电位、膜电位、增殖率(DNA含量)、线粒体功能和膜的完整性等。

3.47

功能 function

干细胞特殊的、正常的或适当的生理活性，其可以被定性或定量地评估(例如，通过体外、体内或离体分析)。

3.48

干细胞分化潜能 stem cell differentiation potential

干细胞经细胞分裂产生形态、结构和功能上具有稳定性差异的子细胞的能力。

3.49

干细胞制剂 stem cell-based medicinal products

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。

3.50

材料 materials

用于制备干细胞过程或程序中使用的物质或供应物品，包括细胞、培养基、细胞因子、各种添加成分、冻存液、辅料和试剂（无论是购买还是内部自制）等。

3.51

环境监测 environmental monitoring

用于监测以下任何或所有情况的政策、过程和程序：特定区域内的温度、湿度、微粒和微生物污染。在适当的情况下，还包括采样地点、采样频率以及超出规定限度时应采取的调查和纠正措施。

3.52

追溯性 traceability

通过审查文件和记录，在两个方向追踪过程、产品、关键材料供应或服务的历史能力。

3.53

批 batch

在同一生产周期中，用同一来源、同一方法、同一时间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。

3.54

成瘤性 tumorigenicity

细胞接种动物后在注射部位和（或）转移部位由接种细胞本身形成肿瘤的能力，即接种的细胞自身形成肿瘤的能力。

3.55

致瘤性 oncogenicity

细胞裂解物中的化学物质、病毒、病毒核酸或基因以及细胞成分接种动物后，导致被接种动物的正常细胞形成肿瘤的能力，即接种物（细胞和/或裂解物）促使正常细胞转变为肿瘤细胞的能力。

3.56

隔离 quarantine

为了防止污染和（或）交叉感染，将细胞、物料等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。

3.57

工作流程 workflow

与过程相关的人员、物料或数据策划的物理动向，或指与过程相关的活动策划的时间顺序。

3.58

不符合 nonconformity

未满足要求。

注：常用的其他术语包括：事故、不良事件、差错、事件等。

3.59

检验后过程 post-examination processes

分析后阶段 postanalytical phase 检验之后的过程，包括结果复核、临床材料保留和储存、样品（和废物）处置，以及检验结果的格式化、发布、报告和留存等。

3.60

检验前过程 pre-examination processes

分析前阶段 preanalytical phase 按时间顺序自医生申请至分析检验启动的过程，包括检验申请、患者准备和识别、原始样品采集、运送和实验室内传递等。

3.61

周转时间 turnaround time

经历检验前、检验和检验后过程中的两个指定点之间所用的时间。

3.62

生长因子 growth factors

促进特定细胞类型或谱系增殖和/或分化的重组细胞因子。某些生长因子可用于体内（例如，造血祖细胞的动员）或离体（例如，细胞扩增，疫苗开发和过继性细胞疗法）。

4 管理要求

4.1 组织和管理责任

4.1.1 组织

4.1.1.1 人源性干细胞检测实验室或其所在组织应是能为其活动承担法律责任的实体。医疗机构的实验室或者其所属医疗机构应有医疗机构执业许可，许可的诊疗科目中应有相应设置；自获准执业之日起，开展医学检验（检查）工作至少2年。非医疗机构应有从事相关检测活动的法律证明文件。

4.1.1.2 实验室应建立组织架构，规定人员的责任、权力和关系并形成文件，人员应满足执行、验证或管理干细胞检测所涵盖的工作，包括但不限于干细胞的接收、处理、储存、检测、报告和咨询等，临床级干细胞检测包括供者资格的溯源、检测、确定以及关键的质量职能。

4.1.1.3 应明确实验室执行管理层，担负运行责任和职权，制定或更改机构的质量和运行政策、流程和程序。

4.1.1.4 应任命一名质量负责人，与技术负责人相互独立、配合与监督，应有明确的独立授权，以确保建立、实施和维护质量管理体系所需的过程并遵守人源性干细胞检测标准和所有适用的法律政策法规。

4.1.1.5 涉及临床研究的干细胞检测实验室应任命一名实验室医学主任和一名干细胞制剂质量授权人。

4.1.2 管理责任

4.1.2.1 实验室主任应负责所有技术方面的问题，涉及干细胞检测全过程以及咨询和支持服务。包括但不限于与干细胞检测活动有关的人、机、料、法、环达到要求，包括人员的能力、设备的使用、样本和消耗品的控制管理、方法的选择、检测环境的控制等，通过有效的手段和决策，保证实验室检测结果和数据的准确。

4.1.2.2 实验室质量负责人具有保证质量管理体系有效运行的职责和权力，以决策和解决质量管理体系方面存在的问题，包括管理规定的健全、不符合情况的监控、客户要求的关注、管理体系内部的定期

审核评价、接受外部审核、改进跟踪等，实验室质量负责人应至少每季度向实验室主任报告质量体系活动，并酌情向其他工作人员报告，这些报告应用于质量管理体系的管理评审和改进。

4.1.2.3 实验室质量负责人可兼任质量授权人职责，但需满足 5.1.1c 对质量授权人的相关资质要求，干细胞制剂质量授权人应经主要负责人、实验室负责人等正式授权，质量授权人负责审核干细胞批记录，确保每批临床研究用干细胞制剂的检验均符合相关要求。

4.1.2.4 实验室医学主任应对处理临床干细胞检测相关服务有关的医疗活动负有责任和职权。当实验室医学主任因特殊情况将责任委托给另一名合格的医疗专业人员如授权人时，实验室医学主任仍对最终结果负责。

4.1.2.5 实验室应提供工作人员对干细胞供者人群隐私及结果保密的声明及签字；干细胞原料的获取应通过伦理审查委员会的审批，还应获得供者或其法定代表人在自愿原则下签署的知情同意书。

4.2 质量管理体系

4.2.1 质量方针

4.2.1.1 实验室管理层应确定政策方针并形成文件，以实现和保持干细胞检测所涵盖的所有活动的质量。质量政策方针应描述实验室的质量目标及其对质量的承诺。管理层应确保本质量政策方针在实验室的各级得到理解、实施和遵循。

4.2.1.2 建立和保持质量体系，以确保与客户供者有关的活动，以及干细胞检测前、中、后的过程控制符合规定的要求。

4.2.2 政策、过程和程序

4.2.2.1 实验室应制定并实施质量与运行方面的政策、过程和程序，以确保满足干细胞检测标准的要求。4.2.2.2 所有政策、过程和程序形成书面或电子文档，并应得到遵守。

4.2.2.3 实验室主任应审查和批准实验室的所有技术政策、过程和程序。

4.2.2.4 实验室医学主任应审查和批准所有医学实验室的政策、过程和程序。

4.2.2.5 所有政策、流程和程序的变更或出现异常时均需要视具体情况得到实验室主任、医学主任的证实和事先批准。

4.3 文件控制

4.3.1 总则

实验室应制定、实施并维护相关政策、过程和程序，以控制与干细胞检测标准要求相关的所有文件，文件应受到保护，以防止未经授权的访问以及意外或未经授权的修改、删除或销毁。

4.3.2 文件格式

实验室建立的政策、过程和程序应采用标准化格式。

4.3.3 文件审核、批准和分发

实验室在使用前应审核并批准所有受控文件。文件控制过程应确保相关政策、过程和程序符合以下要求：

- a) 由在干细胞检测主体领域中受过培训和（或）有资质的人员进行评审；
- b) 由授权人员批准；
- c) 有现行版本和生效日期标识；
- d) 在所有按检测标准要求执行的活动场所均可获得；

- e) 无效或作废时不得使用；
- f) 在归档或作废时进行适当标识。

4.3.4 文件变更

- 4.3.4.1 在新的和（或）修订的程序生效前，应由被授权人员对文件所做的更改进行审核和批准。
- 4.3.4.2 实验室应有跟踪文件变更的流程。

4.3.5 文件清单

实验室应保持所有现行政策、过程、程序、标识、表格及其他与干细胞检测标准要求相关文件的完整清单。

4.3.6 政策、过程和程序的审核

实验室每项政策、过程和程序的审核应由被授权人员执行，至少每年审核1次。

4.3.7 文件保存

- 4.3.7.1 实验室应确定应当归档、销毁或作废的文件。
- 4.3.7.2 文件的保存方式应保持其完整性和易读性，防止意外或未经授权的访问、丢失、销毁或修改。

4.3.8 文件检索

实验室应确保文件能按规定可供访问和及时检索。

4.4 协议

4.4.1 总则

实验室应建立、实施和维护用于制定、批准和审查协议的政策、流程和程序。

4.4.2 协议审查

- 4.4.2.1 在接受口头或书面协议之前，实验室或部门应审查协议以确保：
 - a) 充分明确送检方需求；
 - b) 协议要求及根据协议所提供的干细胞检测或相关服务之间的任何分歧均已得到解决；
 - c) 实验室具有满足协议要求的能力。
- 4.4.2.2 应定期对协议进行审查，以确保协议的条款继续符合要求。

4.4.3 协议变更

应明确如何对协议进行变更并将变更通知受影响的各方。

4.4.4 干细胞相关过程、材料和服务相关的协议

- 4.4.4.1 干细胞检测前原材料采集与制备所涵盖活动的职责涉及多个机构或部门时，应对协议明确以下内容：
 - a) 原材料采集程序之前获得伦理审查委员会的批件，源于人体的干细胞需获得供者知情同意、医嘱等；
 - b) 处理机构在原材料处理程序之前获得医嘱的职责；
 - c) 临床机构采集和处理提供医嘱的职责；

- 4.4.4.2 供者知情同意，应当明确以下事项：

a) 供者知情同意模板应由参与项目的相关医生或具有相应资质的医生审查和批准；
b) 在从供者采集干细胞原材料之前，应获得供者或其法定代理人签署的知情同意书；
c) 检测后的干细胞储存条款和期限、隐私保护、转交到另一机构的可能性及处置，包括废弃，应明确告知供者或其法定代理人。

4.4.4.3 干细胞在部门或机构之间转运与移交时，应当明确以下事项：

- a) 在转运过程中维护监管的职责；
- b) 干细胞交付的时间安排；
- c) 干细胞运输与签收标准要求

4.4.4.4 干细胞检测申请与报告单，应当明确以下事项：

- a) 送样要求、检测项目、内容、方法学、周转时间；
- b) 报告时间、检测结果与限值、对报告的解释。

4.4.4.5 实验室材料的获取，应当明确以下事项：

- a) 建立并保持政策、过程和程序，以确保采购、捐赠或以其他方式获得的材料符合规定要求；
- b) 确保关键材料或服务供应商是合格的，要根据供应商满足规定要求的能力进行选择；
- c) 审查所有传染病检测试剂和试剂盒包装内的说明书，以验证使用的可接受性；
- d) 确保材料来源机构已经获得授权、指定、许可、注册和（或）认证；
- e) 基于材料对检测质量的影响，根据需要监控关键供应商的业绩，一旦供应商不能满足规定要求，应采取纠正措施并上报实验室主任；
- f) 实验室和供应商之间的协议应包括在收到不合格材料时告知运输机构和制造商（如适用）的程序。

4.5 受委托实验室的检验

4.5.1 实验室负责组织制定委托检验与分包检测管理程序，实验室主任负责批准生效实施。对于为复杂检测提供意见和解释的顾问进行评估、选择和监控，确保委托实验室有能力进行所要求的检验，满足送检方的要求。

4.5.2 与受委托实验室的检验协议，应当明确以下事项：

- a) 对受委托实验室的能力与质量监控要求；
- b) 对检验结果最佳报告方式的规定。

4.6 沟通

实验室应建立与送检方沟通的程序，确保检测前、中、后过程及质量体系的有效运行，包括但不限于以下内容：

- a) 使送检方了解实验室所提供的干细胞检测与服务内容，以便于做出选择；
- b) 为检测结果提供科学咨询和专业判读；
- c) 使个人能匿名投诉或反馈意见，沟通质量或安全问题。

4.7 偏差、不符合的识别和控制

4.7.1 总则

实验室应制定政策、过程和程序，以获取、调查、评估和报告偏差、不符合。

4.7.2 偏差

4.7.2.1 发现可能对干细胞检测产生偏差的不利影响后应尽快上报。

4.7.2.2 应评估偏差以确定是否需要采取纠正和预防措施。

4.7.3 不符合的识别和控制

4.7.3.1 实验室应建立并维护政策、过程和程序，以防止意外使用不合格材料或发放错误报告。该控制措施应有识别、文件记录、评估、隔离（适当情况下，如合格与不合格供者的原材料或干细胞）和不合格材料及送检细胞的处置。

4.7.3.2 应向送检方报告任何送检干细胞的丢失、损坏或微生物污染等不当处理的情况；并尽快报告已发生的不符合。

4.7.3.3 应明确对不符合处置的权限与处理措施，如返工满足要求、让送检方接受、销毁。

4.8 过程改进

4.8.1 总则

实验室应建立、实施、保持纠正和预防措施计划的政策、过程和程序，以解决导致偏差和不符合的根本原因。管理层应审查所采取的纠正或预防措施的相关信息。为消除实际或潜在不符合的原因而采取的任何纠正或预防措施应与问题的严重程度和遇到的风险成正比。

4.8.2 纠正措施

纠正措施的过程应包括：

- a) 调查与干细胞检测全过程和质量体系有关的不符合的根本原因；
- b) 对投诉的调查；
- c) 确定消除不符合原因所需的纠正措施；
- d) 确保纠正措施有效。

4.8.3 预防措施

预防措施的过程应包括：

- a) 分析适当的信息来源（如影响检测或服务质量的政策、过程和程序，评估结果，熟练程度、能力验证结果，质量控制记录，顾客投诉和其他汇总数据），以发现、分析和消除不符合的潜在原因；
- b) 确定处理任何需要采取预防措施的问题所需采取的步骤；
- c) 启动预防措施并实施控制，以确保其有效。

4.8.4 实施改进

实验室实施改进应跟踪和识别与其运作相关的质量体系实施，以确定改进的机会。

4.9 记录控制

4.9.1 原始记录

4.9.1.1 实验室应制定并保持相关政策、过程和程序，以确保原始记录的识别、收集、索引、访问、归档、保存、维护和处置。

4.9.1.2 记录系统应确保以下所有内容的可追溯性：

- a) 实施的关键活动；
- b) 执行活动的人员；
- c) 执行活动的日期，时间（若适用）；
- d) 使用的方法；

- e) 使用的设备;
- f) 使用的关键物料;
- g) 获得的结果。

4.9.2 记录保管

4.9.2.1 应保留记录以证明检测及相关物料、服务符合规定的要求且质量体系有效运行。来自供应商的信息应作为记录保管的一部分。

4.9.2.2 应制定政策以确保供者、员工和供者记录的保密性。人员与供者记录（不仅限于知情同意书、基因及传染性指标检测信息）应按现行法律法规的要求以保密的方式保管。

4.9.2.3 关于质量控制，人员培训和资格审核，客户维护、管理，投诉或其它机构工作的收集记录应至少保留 10 年，或按照现行法律法规或项目或实验规定的可能超过此期限的要求保存。

4.9.2.4 涉及临床研究的干细胞制剂相关所有资料的原始记录须做到准确、清晰并有电子备份，保存至临床研究结束后 30 年。

4.9.3 电子记录

4.9.3.1 数据及信息的记录与访问

应控制数据的访问。应当防止未经授权访问和发布数据及信息,符合下列要求:

- a) 应有确保所有记录真实性、完整性和保密性的体系，电子系统应保证所有送检干细胞相关供者身份的唯一性;
- b) 应控制数据及信息的访问，规定授权输入、更改和发布的人员，防止意外或未经授权访问或修改、丢失、变质、损坏、销毁、混淆和发布;
- c) 电子记录应包括进行更改的人员身份和日期。

4.9.3.2 数据完整性

应保持数据的完整性以确保数据可检索和可使用，并符合以下要求:

- a) 数据应从输入点及时准确、可靠地发送到最终目的地;
- b) 数据在整个保存期内允许检索。

4.9.3.3 存储介质

应保护数据存储介质免受损坏或意外破坏，在整个保存期内保持记录的可读性和完整性。

4.9.3.4 数据备份

机构应规定并备份所有关键数据,并符合以下要求:

- a) 备份的数据应实行异地存储;
- b) 备份数据应受到保护，防止未经授权的访问、丢失或修改;
- c) 应定期测试从备份系统检索数据的能力。

4.9.4 记录的销毁

记录应以保护其机密内容的方式执行销毁。在销毁原始记录前，应确认记录的副本是否包含原始内容，且清晰、完整、易于查阅。

4.10 评估和审核

4.10.1 实验室应评估验证质量体系 and 运行活动是否符合规定要求。

4.10.2 建立、实施和保持计划、实施、记录和审查内部评估的政策、过程和程序。内部评估应由独立于对评估活动负有直接责任的人员进行。

4.10.3 实验室可参考相关标准建立适宜的质量指标，如 WS/T 496。干细胞检测实验室：应包括原料样本采集时间与方式、样本保存介质、样本储存温度、运输方式、保存时间、处理环境监测合格率、干细胞基本生物学属性、干细胞微生物学安全性、干细胞生物学安全性、干细胞生物学有效性、报告周期、投诉处理等、投诉处理率等。

4.10.4 应参与外部评估计划；应有人员对评估结果进行审查，确定是否需要采取纠正和预防措施，与相关人员进行沟通并向执行管理层报告。

4.11 管理评审

4.11.1 实验室的执行管理层应审查质量体系，以确保体系符合干细胞检测标准的要求。

4.11.2 应按策划的时间间隔对体系所有的要素、过程、部门等进行评审，每年至少一次。

4.11.3 应记录评审的输入与输出，确保体系持续的适宜性、有效性、和充分性。

5 技术要求

5.1 人员

5.1.1 岗位资质

应有程序确保有足够数量、符合资质的人员，关键岗位人员满足以下要求：

a) 实验室负责人应具有相关的博士学位或高级职称和相应的专业知识（如微生物学、细胞生物学、免疫学、生物化学等），至少具有 3 年从事生物制品或细胞制备、检测或质量管理的实践经验，通过培训和（或）有经验及相关继续教育，具有开展干细胞检测工作的资格；

b) 质量负责人和质量授权人应当具有相应的专业知识（如微生物学、细胞生物学、免疫学、生物化学等），至少具有 5 年从事生物制品或细胞制备、质量保证、质量控制等相关工作实践经验；

c) 质量授权人应具有正高级专业技术职称和医学相关专业背景，应当具备从事干细胞制剂（或相关产品）制备和质量管理的实践经验，从事过相关产品过程控制和质量检验工作并具有良好的科研信誉；

d) 实验室医学主任是经培训和（或）有经验的合格执业医师，至少有 1 年干细胞制剂临床相关工作经历，应在实验室按标准进行干细胞检测活动中接受相关的继续教育。

5.1.2 岗位职责

5.1.2.1 应基于教育、培训和工作经验确定每个工作岗位的任职要求。

5.1.2.2 应建立和维护岗位说明书以确定与干细胞检测要求相关的每个岗位的角色和职责。

5.1.3 人员培训

5.1.3.1 应建立并维护培训需求的政策、流程和程序，以实现入职、上岗和在岗工作能力提升的持续培训以及与质量体系相关的培训。

5.1.3.2 应当规定培训师所需的资历。

5.1.3.3 应按照干细胞检测标准要求，规定所有执行关键任务的员工在开展活动中相关继续教育的要求，并使其满足以下要求：

a) 特殊岗位技术人员（如抗HIV抗体初筛、产前筛查、新生儿疾病筛查、分子生物学检测等）应取得相关规范要求的上岗证；

b) 有颜色视觉障碍的人员不应从事涉及到辨色的相关检验（检查）项目，如微生物学及细胞形态学检验人；

c) 从事干细胞制备与检测、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，尤其是经过预防经供体材料传播疾病方面的知识培训，以防止传染性疾病的病原体在物料、细胞和人员之间传播以及对环境潜在的影响；

d) 独立执行指定活动之前应当进行人员的能力评估，对规定的任务和活动每年至少进行一次评估。

5.1.4 能力评估

5.1.4.1 实验室应制定员工能力评估的内容、方法、频次和评估标准。评估间隔以不超过1年为宜。

5.1.4.2 对新进员工，尤其是从事细胞检测相关人员，在最初6个月内应至少进行2次能力评估。

5.1.4.3 当职责变更时，或离岗6个月以上再上岗时，或政策、程序、技术有变更时，应对员工进行再培训和再评估，合格后方可继续上岗，并记录。

5.2 设施和环境条件

5.2.1 实验室应合理设计功能区域以适合所进行的活动，可参考相关国际/国家/行业标准，如ISO 15190、GB 19781、GB/T 25916、WS 233等建立安全的实验室环境。实验室开展人源性干细胞检测活动包括但不限于样本与原料的接收、复苏、培养、检测、分离、分化、冻存（可根据实际设置二级或三级细胞库）、质控等核心功能区。

5.2.2 应根据所开展干细胞检测项目设置实验功能区域（细胞培养间，代谢组学、蛋白质组学、核酸、电生理检测区，动物实验室，数据处理平台等），包括且不仅限于对干细胞形态学、干细胞分化潜能、表面标志物、细胞存活率、纯度、均一性、无菌性以及生物学效力等的检测。

5.2.3 涉及临床级干细胞制剂检测服务的实验室，应当符合《药品生产质量管理规范》（GMP）（2010修订）基本原则和相关要求，其洁净设施应满足GMP附录-细胞治疗产品（2010修订），第三章第九条规定的基本原则和相关级别要求。

5.2.4 应配备充足的照明、通风、消毒、排水、空调、环境（温湿度、氧气与二氧化碳浓度）与消防、闭路、液氮液位等24小时不间断监控系统 and 报警系统并提供双电路供电，确保断电时的应急供电，如需要控制温度和连续监测的分析仪、培养箱、细胞库存储设备、实验室信息系统（LIS）服务器和数据处理有关的计算机等的正常工作。

5.2.5 设计、批准和实施环境控制系统，满足以下要求：

a) 应对控制参数、关键设施的运行状态进行实时监控、记录、存储，控制对象包括但不限于检测设备、细胞培养设备、冷链系统（冰箱、液氮罐等）、电力系统等；

b) 应有机构清洁卫生、环境状态和环境控制系统检查的文件，保证适宜的操作条件，环境监测程度应针对不同级别干细胞所要进行的操作；

c) 含有传染性病原体病原体的供体原料，其操作应当在独立的专用区域进行，并采用独立的空调净化系统，保持相对负压，避免传染病的引入、传播或扩散；

d) 应实施安全风险评估，设置不同的控制区域，划分足够的阳性细胞存储空间并有效隔离，避免干细胞检测全过程的不合理标识，混淆，污染或交叉污染，制定针对生物、化学、放射及物理等危害的防护措施及合适的警告；

e) 优化人员的安全保障设施，减少细胞污染或意外接触传染病源，实施保卫以避免非授权人员进入；

f) 应配备必要的安全设施，如生物安全柜、通风设施，以及口罩、帽子、手套等个人防护用品；

g) 依据所用分析设备和实验过程的要求, 制定环境温湿度控制要求并记录。应有温湿度失控时的处理措施并记录, 用以保存干细胞和试剂的储存设施应设置目标温度(必要时包括湿度)和允许范围, 并记录, 实验室应有温(湿)度失控时的处理措施并记录;

h) 易燃易爆、强腐蚀性等危险品、特殊传染病阳性样品与细胞按有关规定分别设库, 单独贮存, 双人双锁, 并有完善的登记和管理制度;

i) 应依据用途(如制备用水、试剂用水、分析仪用水、RNA检测用水), 参考国家/行业标准如WS/T 574, 制定适宜的水质标准(如电导率或电阻率、微生物的含量、除RNase等), 并定期检测。

5.3 设备

5.3.1 实验室应当建立并保持用以识别、控制、维护和监督关键设备的政策、过程和程序。

5.3.2 应当控制设备的以下要素:

- a) 在购买设备前确定规格参数;
- b) 确认各个设备符合预期用途, 包括精密度和准确度;
- c) 确保所有设备有唯一标识。

5.3.3 应校准设备确保精度, 实验室应当具备下列职能:

- a) 确定设备保持在已校准状态;
- b) 确定要进行的测量以及所要求的准确度与精密度;
- c) 规定设备校准的程序, 包括设备型号、唯一标识、位置、检查频率、检查方法、验收标准和局限性等详细信息;
- d) 设备在使用前、维修后和按规定的的时间间隔进行校准;
- e) 使用经认证符合国家认可测量标准的设备。如没有法定测量标准, 应描述和记录校准的依据;
- f) 保护设备免于不当之调整而使其校正设定失效;
- g) 规定程序以应对设备超出校准或规范。当发现设备超出校准或规范时, 应评估先前检查和测试结果的有效性, 以及所提供的检测及服务与规范要求的一致性。

5.3.4 应对设备实施监测、维护和检修, 明确以下方面:

- a) 规定每台设备的清洁和消毒方法及间隔时间, 至少对测量结果有重要影响的性能进行校准, 如加样、检测、温控等;
- b) 确保环境条件适合校准、检验、测量和测试;
- c) 规定当设备出现故障/停用时的应急预案, 并有通知工作人员的流程;
- d) 监控设备以确保维持规定的运行参数;
- e) 确保设备的操作、维护和存放以保持设备适于使用;
- f) 检验项目校准及校准验证周期应由有资质的人员遵循制造商的建议进行; 在试剂批号改变、失控处理需要时、仪器重要部件更换后应再做项目校准。

5.3.5 应保存设备的使用记录, 以便于在特定情况下进行设备追踪, 满足下列要求:

- a) 任何一份干细胞或一个被分析物、标准品或质控品都可追踪到与其运输、处理、存储、检验和分析的所有设备;
- b) 识别和召回与特定设备相关的所有干细胞检测报告。

5.4 物料与试剂

5.4.1 总则

5.4.1.1 应制定政策、过程和程序规定干细胞在采集、处理与检测中所有物料与试剂的鉴定、接收、处理、储存和使用, 关键物料与试剂应进行标识并可追溯。

5.4.1.2 所有关键物料及试剂（包括用于细胞收集、处理、保存和储存的容器和溶液，以及用于检测的所有试剂）应使用经评估合格的供应商（见 4.4.4.5 规定）的产品。

5.4.1.3 不同批号、相同批号不同试剂盒、同一试剂盒内的不同组分不应混用，如果混用则实验室应提供混用的方法及确认程序和结果。

5.4.1.4 新批号试剂和同批号不同货运号试剂，应与之前或正在应用的旧批号、旧试剂用适宜检测区间内的供者样品或质控物进行平行检测比对。用于定性检验的试剂，选择阴性和弱阳性的样品或质控物进行试剂批号验证；用于定量检验的试剂，应进行新旧试剂批间差验证。

5.4.2 物料与试剂的接收

5.4.2.1 物料与试剂接收时应确保与干细胞接触的或直接影响细胞质量的材料在检验或以用其他方式验证符合要求后才能被使用。

5.4.2.2 物料与试剂的接收记录应包括：

- a) 物料与试剂的标识；
- b) 制造商名称；
- c) 批号；
- d) 接收日期；
- e) 生产日期和（或）有效期；
- f) 接收时的目测外观检查结果（如适用）；
- g) 接收物料与试剂的人员的身份（如适用）
- h) 接收或拒收的标识；
- i) 决定接收或拒收物料与试剂的人员的身份；
- j) 分析报告、制造商说明书或同等文件（如适用）；
- k) 数量。

5.4.3 物料与试剂的鉴定

5.4.3.1 与干细胞接触的物料与试剂（如生物因子、饲养层细胞、抗凝剂或其他添加剂）应无菌，并具有预期用途的适当等级，在可能的情况下，应经国家药品监督管理局（NMPA）或相关主管部门批准使用。

5.4.3.2 未经 NMPA 或相关主管部门批准使用的物料与试剂应根据医学文献支持使用的标准进行评定。

5.4.3.3 机构应进行检测，以确保物料与试剂适合其预期用途。

5.4.3.4 室内制备的试剂应进行确认与验证。

5.4.4 物料与试剂的保存与使用

5.4.4.1 应按照制造商的书面说明进行储存和使用，并应满足规定的要求。

5.4.4.2 物料与试剂应保存在合适环境条件下，保持安全、卫生和整洁的状态，避免混淆或错误使用。

5.4.4.3 应按照规定对非一次性的辅料进行清洁和杀菌，清除传染物质。

5.4.4.4 避免失效试剂和物料的使用。

5.4.4.5 物料与试剂如在未能最终验收前，需应对紧急情况使用时，应对其进行标识，以便于相关检测报告的召回。

5.5 检验前过程

5.5.1 总则

5.5.1.1 实验室应与送检机构充分沟通签署书面协议，协议应明确以下事项：

- a) 实验室所能提供的干细胞检测项目（名称、方法学、合格标准）申请单/表，检测报告及保密性承诺及无利益冲突声明，应明确可能涉及的基因分析(如果有)，以及如何管理人类遗传资源信息；
- b) 干细胞原料获取应遵循的相关伦理与法规要求；
- c) 干细胞原料的获取、处理方式与途径；
- d) 干细胞送检要求（运输内包装容器、外包装、标识与运输）；
- e) 干细胞接收与随附信息。

5.5.1.2 实验室应建立文件规定检验前的过程要求，必要时提供理论指导与培训，对运行过程中存在的问题及时反馈给送检机构以确保送检细胞的质量。

5.5.2 伦理与法规要求

5.5.2.1 人源性干细胞检测，其来源和获取过程应当符合伦理原则和法律规定，原料的获取应有伦理审查批复，还应获得供者或其法定代理人在自愿原则下签署的知情同意书。

5.5.2.2 临床干细胞制剂供者应按规定的质量要求、筛查标准及项目进行体检（包括供者的一般信息、既往病史、家族史等）与在收集前7天或收集后7天内传染病因子（包括HIV（1/2）、HBV、HCV、HTLV、EBV、CMV（CMV--IgG, CMV--IgM）及梅毒螺旋体等的筛查，以及必要的遗传疾病筛查，必要时收集供者的ABO血型、HLA-I、II类分型信息。

5.5.3 干细胞原料样本的采集与处理

5.5.3.1 干细胞原料样本的采集宜参考相关规范，如ISO/TS 20658、《全国临床检验操作规程》；以及相关国家/行业标准的要求，如WS/T 661。

5.5.3.2 建立并执行干细胞送检标准，供者样本来源应符合国家相关的法律法规和伦理的要求，供者细胞的获取操作步骤应符合规范。

5.5.3.3 由临床医师或有资质的人员进行干细胞原料样本的采集，应记录采集人员的姓名、科室/单位、采集过程和采集日期与时间，并包括对所采集样本的性状和数量的描写。

5.5.3.4 干细胞原料获取后立即对样本容器进行标识或编码，并确保实验室接收后应将新标识/编码与原有的标识/编码进行关联。

5.5.3.5 采集并记录干细胞原料样本的获取方式、途径以及相关的临床资料（如一般信息、既往病史、家族史及遗传性疾病相关信息等）。

5.5.3.6 干细胞原料获取与处理的过程应始终使用无菌技术，以最大限度减少污染、感染和病原传播的风险。

5.5.3.7 干细胞原料的获取与处理如非同一机构操作，应由最终送检机构按要求将前序信息汇总，随样本一起送达实验室。

5.5.4 包装与运输

5.5.4.1 实验室应建立并维护在运输过程中保护干细胞质量的政策、过程和程序，并与送检方确认，以减少变质，防止损坏，确保运输过程中干细胞的完整性和安全性。

5.5.4.2 应对包装进行必要的控制，以确保符合国家和（或）国际运输和航运法规规定的要求。

5.5.4.3 运输容器应在规定的时间间隔内进行性能确认，以确保其在预期的运输或装运期间保持在可接受的温度范围内，非冻存干细胞的主容器应被放置在密封防漏的二级容器中。

5.5.4.4 干细胞运输应根据检验项目需求，提供不同层级的温控环境。液体状态运输的干细胞应保存在指定温度范围内，维持活率、功能和特征，抑制传染物质，在运输阶段中不超过标准操作规程中指定的温度；冷冻保存的干细胞应保存在标准操作规程中指定的、适合干细胞和冷冻保护剂的温度范围内。

5.5.4.5 应按照相关法律法规关于低温材料和生物材料运输的规定对转运容器进行标识（贴上标签），标签是确认干细胞身份的凭证，应加强标签的管理工作，一份细胞对应一份标签，干细胞标签在接收、登记、制备，检测及冻存过程中应均有体现。标签必须清晰、粘贴牢固、适宜，便于后序制备、贮存等过程的管理识别。贴签前、中、后应核对条码一致性，检查标签中的信息与产品是否一致，确保能够正确识别并使承运人知晓适当的处理方式。

5.5.4.6 应规定并持续监控细胞运输中温度的范围，且与运输持续时间相适应。

5.5.4.7 转运容器中应附有的文件应包括但不仅限于伦理批件、供者知情同意书、体检与筛查报告的副本，以及干细胞的获取、处理方式及生物学性状信息、途径和相关的临床评估资料等，应单独密封包装，附随送检干细胞信息表及检测申请单一起装运（见附录 A 表 A.1 送检干细胞信息表，A.2 检测申请单）。

5.5.5 接收

5.5.5.1 应制定并执行待检干细胞接收、退回和隔离的程序。

5.5.5.2 接收应记录转运容器达到时的温度，对于冷藏干细胞，接收记录应包括运输过程中的容器温度。

5.5.5.3 每份干细胞在接收时应视情况检查细胞，以确定其可接受性。应当且不限于保持以下记录：

- a) 送检机构与采集机构名称；
- b) 供者名称；
- c) 唯一供者标识（如果适用，身份证号）；
- d) 干细胞名称；
- e) 干细胞ID(或条形码)；
- f) 干细胞代次、干细胞数量及体积；
- g) 接收日期和时间；
- h) 采集和（或）制备的日期和时间；
- i) 有效期（如适用）；
- j) 接收时应检查（如适用）包括：外观、温度可接受性、是否存在明显的污染迹象、容器的完整性、标识的完整性；
- k) 供者的筛查与检测信息
- l) 接收和（或）检查人员；
- m) 接收、隔离或拒收的标识。

5.6 检验过程

5.6.1 检验过程控制

实验室应识别、设计、变更并确认对干细胞检测过程及质量有影响的政策、过程和程序。这些关键要素应包括：

- a) 规定过程测试干细胞特性的可接受结果的标准；

- b) 对适宜的过程参数和干细胞特性加以监控；
- c) 使用所需的统计技术来建立、控制和验证过程要求和干细胞特性。

5.6.2 检测方法的选择、确认与验证

5.6.2.1 干细胞实验室应依据 ISO15189 5.5.1 规定建立方法学的选择、确认与验证程序。

5.6.2.2 检验程序应至少符合国家标准、卫生行业标准或中国药典规定的程序。

5.6.2.3 检验程序的验证宜参考相关国家/行业标准，如 WS/T 403、WS/T 406、WS/T 494 等，以及 CNAS 相关指南要求，如 CNAS-GL028、CNAS-GL037、CNAS-GL038、CNAS-GL039。

5.6.2.4 定量检验程序的分析性能验证内容至少应包括正确度、精密度和可报告范围；定性检验程序的分析性能验证内容至少应包括符合率，适用时，还应包括检出限、灵敏度、特异性等。

5.6.2.5 实验室应建立干细胞检测全过程中使用的程序（如复苏、培养、分离、分化、冻存等）并对程序进行确认。

5.6.3 检测过程控制

5.6.3.1 实验室应建立干细胞检测过程中（培养、分离、分化、冻存等）使用的政策、过程和程序，应包括以下方面：

- a) 实验室着装、净化服和个人防护装备的使用；
- b) 生物安全柜或其他检测环境受控空间（如适用）的使用；
- c) 每个特定工序所需的物料和设备；
- d) 物料的操作；
- e) 关键计算步骤；
- f) 原料、干细胞、培养基或容器间试剂的转运；
- g) 原料、干细胞、培养基、试剂或其他用于干细胞处理材料的取样；
- h) 温度、湿度和气体（如氧气和二氧化碳）的可接受控制限值（如适用）；
- i) 干细胞副产物和废物的处置。

5.6.3.2 实验室的检测过程控制应防止混淆和污染，避免操作影响干细胞的特性、功能、安全性、纯度、效力和完整性等，从而确保检验的准确性并防止传染病的传播，需明确下列内容：

- a) 工作区域中物料（包括废物）和设备的移动、存放及工作流程；
- b) 设备或材料的物理和（或）时间维度上的隔离；
- c) 不同干细胞或不同批次干细胞处理过程的物理和（或）时间维度上的隔离；
- d) 可能对干细胞检测质量产生不利影响的材料的使用和存储；

注：对胚胎干细胞和诱导多能干细胞（iPSC）培养过程中所使用的滋养细胞，根据其细胞来源，也需进行针对相关风险因素的质量控制和检验；

- e) 干细胞操作间隔过程中空间和设备的清洁和设置；
- f) 过程标识；
- g) 关键步骤的文本标识检查；
- h) 干细胞制剂或原料如胚胎/生殖细胞、骨髓、血液等，进行合法、妥善并符合伦理的处理与销毁。

5.6.3.3 应完整记录操作过程关键步骤（处理技术、检测方法、冷藏保存过程、标识等）的所有细节，包括下列内容：

- a) 干细胞的ID号；
- b) 干细胞名称及属性；

- c) 关键步骤的操作日期和时间（如适用）；
- d) 每一操作步骤负责人的姓名；
- e) 过程中关键物料的名称、制造商、生产批号和有效期；
- f) 使用试剂的数量；
- g) 使用设备的标识；
- h) 最终处置的文件；
- i) 实验室政策、过程和程序所规定的最终审核。

5.6.4 存储

5.6.4.1 实验室应建立针对待检干细胞、中间品与原料（如适用）存储的政策、过程和程序。

5.6.4.2 对来源不同的批次、代次的干细胞在检测前与检测过程中的暂存或检测后的长期保存可根据情况建立多级细胞库，如种子库、主细胞库和工作细胞库，或分区域（物理隔离）保存以减少不同批次细胞在过程中的变异性。

5.6.4.3 干细胞应存储于气相液氮中，温度应保持在 $-135^{\circ}\text{C}\sim-196^{\circ}\text{C}$ ，每24小时记录一次温度，保存过程中应减少温度的变化（如可能引入自动化存储设备）。

5.6.4.4 存储设备应配备温度连续监控与报警系统。

5.6.4.5 干细胞液氮存储与环境管理应符合 GB/T 37864 生物样本库质量和能力通用要求 7.7 的规定。

5.7 检验结果质量的保证

5.7.1 总则

5.7.1.1 实验室应在规定条件下进行检验以保证检验质量并实施适当的检验前和检验后过程。

5.7.1.2 实验室应保证检测结果的真实、准确性，不应编造结果。

5.7.2 质量控制

5.7.2.1 实验室应建立充分全面的质量控制计划，以确保材料（包括试剂）、设备和分析程序按规定要求执行。

5.7.2.2 质量控制失效应在检测结果发布前进行调查。

5.7.2.3 当发生质量控制失效时，应对检测结果和方法的有效性以及所提供的服务的可接受性进行评价。

5.7.3 能力验证

实验室应参加外部质量评价计划或能力验证计划，且至少满足下列要求：

- a) 行业权威机构组织的能力验证项目；
- b) 在没有外部能力验证项目时，应进行与外部实验室检测结果的比对；
- c) 对每个检测项目的能力验证应至少每年进行2次；
- d) 能力验证结果应由实验室主任审核，能力验证失败时应进行调查并采取纠正措施。

5.8 检验后过程

5.8.1 结果复核

5.8.1.1 实验室应建立对结果审核的程序，实验室负责人应对报告的内容和格式进行审核、批准。

5.8.1.2 应有防止数据传输错误的程序文件和记录，并核查实验室信息管理系统内的最终检验报告结果与原始输入数据是否一致。应定期核查数据在处理及存储过程中是否出现错误。当计算机系统出现变更时，如 LIS 软件升级或者更换数据中心服务器等情况时，应再核查。

5.8.2 干细胞留样、保存与处置

实验应制定干细胞、中间品等的废弃与处置政策、过程和程序，且应与机构的知情同意程序和适用的法律法规要求相符。需明确以下事项：

- a) 应按法规要求销毁生物危害材料和医疗废物；
- b) 实验室应按与送检机构的协议指明的保存期和对干细胞转运或销毁详细要求的情况进行处理；
- c) 实验室应保留干细胞检测样品，供临床应用的干细胞样本应保存30年，留样保存的时间、地点（送检机构或干细胞检测实验室）应与协议的明确要求相一致，并满足对结果的复核与追溯。

5.9 结果报告

5.9.1 实验室应建立报告的发布程序，规定报告的格式和介质（即电子或纸质）及其从实验室发出的方式，并保证结果的准确。

5.9.2 检验项目的结果报告应符合相关规范及标准要求，干细胞检测报告应由 2 名以上相关技术人员核对，经质量授权人审核后方可签发。

5.9.3 报告应包括解释检验结果所必需的信息。

5.10 实验室信息管理

5.10.1 实验室应策划并控制计算机系统软件、硬件和数据库的实施和改进。策划和持续控制的要素应包括：

- a) 包含使用日期的系统版本名称；
- b) 在实施前对系统软件、硬件、数据库和用户定义表的确认/验证；
- c) 满足内部开发软件的生命周期需求；
- d) 已规定的系统运行和维护流程；
- e) 对于系统的授权与文档修订建立规定的流程；
- f) 系统的安全性方面需防止未经授权的访问；
- g) 使用用户可以理解的术语编制政策、过程和程序以及其他的指导性文件；
- h) 具有在最终验收添加或更改之前，允许显示和验证数据的功能；
- i) 规定程序用于监视关键数据元素的数据完整性；
- j) 建立并保持供者、干细胞及其检测报告（如适用）的唯一身份标识系统设计；
- k) 对使用信息系统的人员进行培训与能力培养；
- l) 建立程序以确保受保护信息的保密性。

5.10.2 实验室应具有替代系统，以确保在电子数据和计算机辅助功能不可用的情况下，关键信息的获取和关键活动的持续运行，且应定期测试可替代的信息系统。

附录 A

(资料性附录)

表 A.1 送检干细胞信息表

送检方信息		机构名称_____ 部门_____ 送检人_____ 联系方式_____
干细胞来源信息	来源	姓名_____ 性别 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女 年龄_____ 籍贯_____ 临床诊断_____ 身份证_____ 家庭住址_____ 联系方式_____
	部位	<input type="checkbox"/> 脐带 <input type="checkbox"/> 胎盘 <input type="checkbox"/> 羊膜 <input type="checkbox"/> 骨髓 <input type="checkbox"/> 胚胎 <input type="checkbox"/> 外周血 <input type="checkbox"/> 皮肤 <input type="checkbox"/> 脂肪 <input type="checkbox"/> 牙髓 <input type="checkbox"/> 毛囊 <input type="checkbox"/> 脑 <input type="checkbox"/> 血管 <input type="checkbox"/> 视网膜 <input type="checkbox"/> 其他_____ <input type="checkbox"/> 备注_____
	筛查结果 (如适用)	<input type="checkbox"/> HBV_____ <input type="checkbox"/> HCV_____ <input type="checkbox"/> HIV1/2_____ <input type="checkbox"/> EBV_____ <input type="checkbox"/> CMV_____ <input type="checkbox"/> HTLV I/II_____ <input type="checkbox"/> 梅毒螺旋体_____ ABO(Rh)_____ HLA_____ <input type="checkbox"/> 其他_____ <input type="checkbox"/> 备注_____
	名称	<input type="checkbox"/> 间充质干细胞 <input type="checkbox"/> 胚胎干细胞 <input type="checkbox"/> 诱导多能干细胞 <input type="checkbox"/> 其他_____ <input type="checkbox"/> 备注_____
	分类	分化潜能 <input type="checkbox"/> 全能干细胞 <input type="checkbox"/> 多能干细胞 <input type="checkbox"/> 单能干细胞 <input type="checkbox"/> 其他_____ 发育阶段 <input type="checkbox"/> 胚胎干细胞 <input type="checkbox"/> 成体干细胞 <input type="checkbox"/> 备注_____
	采集	日期与时间 年__月__日__时__分 地点/环境_____ 采集方式_____
制备信息	添加剂	1. _____ 2. _____ 3. _____ 品牌_____ _____ 批号_____ _____
	培养基	1. _____ 2. _____ 3. _____ 品牌_____ _____ 批号_____ _____
	制备	<input type="checkbox"/> 周期 年__月__日至 年__月__日 <input type="checkbox"/> 地点: _____ <input type="checkbox"/> GMP洁净等级: <input type="checkbox"/> B+A <input type="checkbox"/> C+A <input type="checkbox"/> 其他_____
运输信息	包装状态 <input type="checkbox"/> 完整 <input type="checkbox"/> 其他_____ 运输方式_____ 容器_____ 温度_____ 启运日期与时间 年__月__日__时__分 启运地点_____	
接收信息	检查	外观 <input type="checkbox"/> 完整 <input type="checkbox"/> 其他_____ 温度__℃ 明显的污染迹象 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 容器的完整性 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 标识完整性 <input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
	样本类型 数量	<input type="checkbox"/> 终产品干细胞 ID号_____ 数量_____ 体积_____ 细胞计数_____ <input type="checkbox"/> 关键中间品 ID号_____ 数量_____ 体积_____ 细胞计数_____ <input type="checkbox"/> 培养基 ID号_____ 数量_____ 体积_____ _____ <input type="checkbox"/> 供者血液 ID号_____ 数量_____ 体积_____ (注明采集日期与时间_____) <input type="checkbox"/> 其他_____ ID号_____ 数量_____ 体积_____ 备注_____
	附件	<input type="checkbox"/> 伦理批件 _____份 <input type="checkbox"/> 知情同意书 _____份
	接收	年__月__日__时__分 接收人_____

表A.2 检测申请单

申请机构(全称)_____
样本类型与数量

<input type="checkbox"/> 终产品干细胞 ID号_____ 数量_____ 体积_____ 细胞计数_____	
<input type="checkbox"/> 关键中间品 ID号_____ 数量_____ 体积_____ 细胞计数_____	
<input type="checkbox"/> 培养基 ID号_____ 数量_____ 体积_____	
<input type="checkbox"/> 供者血液 ID号_____ 数量_____ 体积_____ (注明采集日期与时间_____)	
<input type="checkbox"/> 其他_____ ID号_____ 数量_____ 体积_____ 备注_____	
申请项目 (合计_____项)	
项目 名称 & 检测 内容	<input type="checkbox"/> 细胞形态 (<input type="checkbox"/> 生长形状 <input type="checkbox"/> 显微镜检 <input type="checkbox"/> 特殊染色_____) <input type="checkbox"/> STR图谱鉴别 <input type="checkbox"/> 细胞染色体核型分析 <input type="checkbox"/> 细胞表面标志物 (<input type="checkbox"/> CD73 <input type="checkbox"/> CD90 <input type="checkbox"/> CD105 <input type="checkbox"/> CD11 <input type="checkbox"/> CD19 <input type="checkbox"/> CD34 <input type="checkbox"/> CD45 <input type="checkbox"/> HLA-DR <input type="checkbox"/> NANOG <input type="checkbox"/> OCT4 <input type="checkbox"/> SOX2 <input type="checkbox"/> TRA-1-60 <input type="checkbox"/> 其他_____) <input type="checkbox"/> 表达基因 (<input type="checkbox"/> Stro-1 <input type="checkbox"/> SSEA-4 <input type="checkbox"/> PODXL <input type="checkbox"/> MSCA-1 <input type="checkbox"/> NANOG <input type="checkbox"/> LIN28 <input type="checkbox"/> OCT4 <input type="checkbox"/> SOX4 <input type="checkbox"/> REX1 <input type="checkbox"/> 其他_____) <input type="checkbox"/> 存活率及生长活性 <input type="checkbox"/> 纯度和均一性 <input type="checkbox"/> 细菌 <input type="checkbox"/> 真菌 <input type="checkbox"/> 支原体 <input type="checkbox"/> 内毒素 <input type="checkbox"/> 细胞内外源致病因子 _____ <input type="checkbox"/> 异常免疫反应 <input type="checkbox"/> 端粒酶活性 <input type="checkbox"/> 生物学效力 <input type="checkbox"/> 成瘤性检测 <input type="checkbox"/> 致瘤性检测 <input type="checkbox"/> 培养基及其他添加成份残余 _____ <input type="checkbox"/> 诱导分化潜能检测 <input type="checkbox"/> 成脂 <input type="checkbox"/> 成骨 <input type="checkbox"/> 成软骨 <input type="checkbox"/> 三胚层分化试验 <input type="checkbox"/> EB球形成试验 其他 _____ <input type="checkbox"/> 人源性病毒 <input type="checkbox"/> HBV <input type="checkbox"/> HCV <input type="checkbox"/> HIV1/2 <input type="checkbox"/> EBV <input type="checkbox"/> CMV <input type="checkbox"/> HTLV I / II <input type="checkbox"/> 梅毒螺旋体 <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> HHV6/7 <input type="checkbox"/> 其他 _____
申请日期_____ 申请人_____	

附录 B
(资料性附录)

参 考 文 献

- [1] 科学技术部, 卫生部. 人胚胎干细胞研究伦理指导原则, 2003.
- [2] 国家卫生计生委, 食品药品监管总局. 干细胞临床研究管理办法(试行), 2015.
- [3] 国家卫生计生委, 食品药品监管总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行), 2015.
- [4] 国家卫生计生委. 涉及人的生物医学研究伦理审查办法. 2016
- [5] 中国生物技术协会. 干细胞制剂制备质量管理自律规范, 2016.
- [6] 国家食品药品监管总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行), 2017.
- [7] 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国人类遗传资源管理条例, 2019.
- [8] 中华人民共和国全国人大常委会. 中华人民共和国生物安全法, 2020.
- [9] 药品生产质量管理规范(2020 修订)(卫生部令第 79 号).
- [10] 国家药品监管局. 中华人民共和国药典(三部), 2020.
- [11] 中华人民共和国全国人大常委会. 中华人民共和国个人信息保护法, 2021.
- [12] 国家药品监管局. 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), 2021.
- [13] 周红梅, 徐绍坤. AABB 细胞治疗服务标准(第 9 版)[J]. 中国研究型医院, 2020, 7(5): 35.