

团 体 标 准

T/CEAC 044—2024

免疫细胞分离制备与储存安全管理规范

Safety management regulations for the isolation, preparation, and storage of immune cells

2024 - 08 - 30 发布

2024 - 09 - 30 实施

目 次

前言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义、缩略语 1

4 一般要求 2

5 分离制备要求 3

6 质量控制要求 3

7 储存要求 4

8 记录与报告 5

参考文献 6

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。

本文件由朗姿赛尔生物科技（广州）有限公司提出。

本文件由中国商业经济学会归口。

本文件起草单位：朗姿赛尔生物科技（广州）有限公司、广东赛尔生物科技有限公司、广州沙艾生物科技有限公司、中海峡（福建）细胞生物科技有限公司、海图生物科技（上海）有限责任公司、青岛西凯生物技术有限公司、中科聚研（长春）生物医药有限公司、常州南京大学高新技术研究院、江苏靶标生物医药研究所有限公司、上海水大技术转移有限公司、森普瑞斯（北京）细胞技术有限公司、东营市干细胞库医疗科技有限公司、长沙干细胞与再生医学工业技术研究院、迈赛凯尔（山东）生命科学有限公司、陕西医赛尔生物科技有限公司、北京佳和益生医疗诊所有限公司、深圳格泰赛尔生物科技有限公司、广州安捷生物医学技术有限公司、河北水熊基因科技有限公司、山东格林医学科技有限公司、首玺（广州）医疗科技有限责任公司、厦门润椿生物科技有限公司、**天津灏洋华科生物科技有限公司**、山东省第四人民医院、上海循源生物科技有限公司、云南杰美科技有限公司、深圳市宝迪生物工程有限公司、臻叶生物科技有限公司、来复赛尔（厦门）生物科技有限公司。

本文件主要起草人：陈忠平、程远星、陈则姜、王泰华、徐智峰、马如彪、叶华衍、吴金芸、闫小君、罗进、沈晓延、韩坤、张世冬、姜延明、付春旭、华子春、胡敏进、刘洋、邱李辉、王清明、李丽、赵谦、卢海源、关策文、付雨阳、郑春兵、王爱婷、姜翠翠、闫佳旭、杨劲鹏、李博、丁梅、史辛艺、尹海滨、殷路、吝宏、马常凯、胡鹏男、孙秉泽、**高旭、张嫣、张翠坤**、张磊升、王端贺、艾辉、王宝金、王亚力、资亚军、王超、严春敏、蒋晓峰。

免疫细胞分离制备与储存安全管理规范

1 范围

本文件规定了免疫细胞的一般要求、分离制备要求、质量控制要求、储存要求、记录与报告。
本文件适用于免疫细胞分离制备与储存。

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。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 3095 环境空气质量标准
GB 19489 实验室 生物安全通用要求
GB 50073 洁净厂房设计规范
GB 50346 生物安全实验室建筑技术规范
GB 50591 洁净室施工及验收规范

3 术语和定义、缩略语

3.1 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1.1

免疫细胞 immune cells

参与免疫反应的白细胞，能够识别和攻击病原体、异常细胞，维护身体健康。

3.1.2

免疫细胞产品 immune cell products

源自人体细胞或人源细胞系的细胞，经过体外操作，如分离、纯化、培养、扩增、诱导分化、活化、遗传修饰等，再输入或植入到患者体内，通过诱导、增强或抑制机体的免疫功能而治疗疾病的细胞产品。

3.1.3

洁净区 clean zone

需要对环境中尘埃及微生物数量进行控制的房间（区域），其建筑结构、装备及其使用应当能够减少该区域内污染物的引入、产生和滞留。

3.1.4

细胞活率 cell viability

能够增殖、保持正常代谢活性的细胞占全部细胞的百分比。

3.2 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

HAV: 甲型肝炎病毒 (Hepatitis A Virus)

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)

HTLV: 人类嗜T细胞病毒 (Human Thymic Leukemia Virus)

EBV: 人类疱疹病毒 (Epstein-barr Virus)

CMV: 巨细胞病毒 (cytomegalo virus)

PCR: 聚合酶链式反应 (Polymerase chain reaction)

4 一般要求

4.1 安全管理

4.1.1 合规性

所有操作需要符合国家及地方的法律法规要求, 遵循相关行业标准。

4.1.2 风险预防

在免疫细胞分离制备与储存的全过程中, 应识别、评估并控制可能的风险, 确保人员、环境和细胞的安全。

4.1.3 持续改进

基于实际操作反馈和风险评估结果, 不断优化和完善安全管理措施。

4.2 人员要求

4.2.1 免疫细胞分离制备与储存机构应分别设立免疫细胞制备负责人、质量管理负责人和质量授权人岗位。由法人授权任命, 任职资质应符合《药品生产质量管理规范》的要求, 定期接受岗位专业培训, 制备技术负责人与质量管理负责人、质量授权人不得相互兼任。

4.2.2 免疫细胞分离制备与储存技术人员应具备的健康要求: HAV、HBV、HCV、HIV 及梅毒的抗体检测应为阴性, 并且(矫正)视力正常, 无色盲、色弱。

4.2.3 免疫细胞分离制备与储存技术人员应半年接受体检一次, 有呼吸道感染或发热等疾病状态下不得进入洁净操作区, 需完全康复后方可恢复岗位操作。

4.2.4 所有参与免疫细胞分离制备与储存的人员应接受相关的安全培训, 包括但不限于细胞生物学、生物安全、个人防护等方面。

4.2.5 相关操作人员应具备相应的专业资质, 如生物技术、生物安全等背景, 并定期进行资格审核。

4.3 设施与环境要求

4.3.1 设施要求

4.3.1.1 免疫细胞分离制备选址应符合《药品生产质量管理规范》要求, 空气质量标准应符合 GB 3095 标准分级二级标准。

4.3.1.2 免疫细胞分离制备实验室或厂房应由具有洁净实验室设计建设资质的工程公司设计与建造, 并应符合 GB 19489、GB 50073、GB 50346 和 GB 50591 的规定。建设完成后, 各功能区域的洁净级别应由专业机构进行检测并出具合格证明。

4.3.1.3 免疫细胞分离制备应配备符合要求的实验设备, 如生物安全柜、离心机、细胞培养箱等, 并定期维护和校准。

4.3.2 实验室环境

实验室应满足生物安全等级要求, 具备相应的洁净度、温度和湿度控制。

4.4 设备和耗材

4.4.1 免疫细胞分离制备与储存机构应优先选用符合《药品生产质量管理规范》的要求, 获得国家资质认证的设备、仪器、耗材和试剂。

4.4.2 免疫细胞分离制备与储存机构应对设备、仪器、耗材和试剂供应商进行资质审核认证, 要求供应商提供产品质量报告和批次检验报告, 并对耗材及试剂进行质量抽检, 避免采购质量不合格的产品。

4.4.3 免疫细胞分离制备与储存机构设备和仪器正式使用前应做安装确认(IQ)、运行确认(OQ)和性能确认(PQ), 并定期进行第三方校准, 不得使用有安全隐患的仪器操作样本及细胞制品。

4.4.4 免疫细胞分离制备与储存机构应对设备与仪器进行编号建档，并建立标准操作流程(SOP)，确保使用、运行、保养、维修记录完整可追溯，对于关键工艺相关设备参数应进行实时监测，及时对状态异常的设备进行校对和维修。

5 分离制备要求

5.1 样本采集

5.1.1 明确免疫细胞的来源，确保来源合法、合规，并符合伦理标准。

5.1.2 明确供体健康状况，进行传染性疾病因子筛查与检测（包括 HIV、HBV、HCV、梅毒、HTLV、EBV 与 CMV）。

5.1.3 采集场所应达到Ⅲ级洁净手术室要求。

5.1.4 采集人员应具有医师职业证，且经过相应的技术培训。

5.2 分离及培养

5.2.1 免疫细胞分离与培养应符合《药品生产质量管理规范》要求的车间内进行。

5.2.2 所有操作应事先制定标准规范，由经专业培训的技术人员严格遵照执行，并进行记录登记，相关记录入档保留至少 30 年。

5.2.3 分离与培养过程中应标识细胞的名称、代次、批次、操作日期、培养条件、操作人员姓名等信息。

5.2.4 所使用试剂应采用符合《药品生产质量管理规范》、《中华人民共和国药典》要求的药品辅料或已获批的药品，应出具产品质检合格报告，并对各批次试剂进行质量抽检。

5.2.5 应避免人源或动物源性血清及蛋白，不得使用同种异体人血清或血浆。如必须使用动物血清，应确保其无特定动物源性病毒污染。严禁使用海绵体状脑病流行区来源的牛血清。

5.2.6 应准备适宜的培养基和细胞培养条件，包括适宜的温度、湿度和氧气。

5.2.7 免疫细胞样本可以从不同的来源收集，如外周血或组织。收集后，样本需要进行离心处理，以去除血浆或细胞上清液。

5.2.8 使用合适的方法将目标免疫细胞从混合细胞群中分离出来。常用的方法包括梯度离心法和免疫磁珠法。梯度离心法利用不同细胞在密度梯度介质中的沉降速度差异进行分离；而免疫磁珠法则是利用特异性抗体与细胞表面抗原的结合，通过磁场作用将目标细胞分离出来。

5.2.9 分离得到的免疫细胞需要进行洗涤，以去除残留的培养基和杂质。洗涤后，细胞密度也需要进行调整，以满足后续实验或治疗的需求。通过细胞计数仪进行计数，并根据计数结果调整细胞密度。

6 质量控制要求

6.1 生物安全要求

6.1.1 根据操作涉及的病原体风险，确保实验室达到相应的生物安全等级，并符合国家和地方相关法规要求。

6.1.2 所有工作人员必须穿戴适当的个人防护装备，如实验服、手套、护目镜等，以降低病原体暴露的风险。

6.1.3 定期对实验室进行清洁和消毒，保持实验环境的卫生状况，减少病原体存活和传播的机会。

6.2 操作安全与风险控制

6.2.1 制定详细的操作规程，确保工作人员遵循正确的操作步骤，减少操作错误和事故发生的可能性。

6.2.2 定期对免疫细胞分离制备与储存过程中的风险进行评估，识别潜在的安全隐患，并采取相应的控制措施。

6.2.3 制定应急处理预案，包括意外事件、设备故障等情况的应对措施，确保在紧急情况下能够迅速、有效地应对。

6.3 培训与意识提升

6.3.1 对所有工作人员进行定期的安全培训，提高员工的安全意识和操作技能，降低安全风险。

6.3.2 通过宣传、教育等方式，提高工作人员对生物安全和个人防护的重视程度，增强安全意识和自我保护能力。

6.4 质量检验内容

6.4.1 细胞数量及细胞活率检测

新鲜产品细胞活率不低于80%，如采用冻存制剂形式，复苏解冻后活率应不低于70%。

6.4.2 鉴别、均一性及纯度检测

细胞鉴别、均一性和纯度的检测内容需反应终末细胞产品和基因修饰结果。表型及含量质量控制应进行研究，并建立相应的质量标准，如采用基因修饰形式；还应对导入的基因片段进行确证性检测，如采用基因测序的方式。

6.4.3 生物学效力的检测

需依据相关免疫细胞产品的细胞生物学特性、作用机理和临床治疗效应等，设计生物学效力检测方法，并通过相关研究和方法学验证，提出合理的检测参数范围。

6.4.4 工艺残留物的检测

应通过评估或研究，确定细胞治疗产品制备过程中添加的所有原辅料及试剂的残留量检测。应考虑以下内容：

- a) 如采用逆转录病毒/慢病毒，还应对复制型病毒、基因载体中的杂质进行进一步的检测；
- b) 如采用动物源原料，应对动物源相关杂质、病毒进行全面检测。

6.4.5 肿瘤细胞的检测

应考虑采集供者/患者肿瘤情况，应对细胞产品中肿瘤细胞残留的检测方法进行研究，建立敏感的检测方法并限定肿瘤细胞的残留水平。

6.4.6 无菌检测

参照《中华人民共和国药典》2020年版四部通则1101无菌检测法对终末细胞产品进行检测，细菌和真菌检测结果都应为阴性。

6.4.7 支原体检测

参照《中华人民共和国药典》2020年版四部通则3301支原体检测法对终末细胞产品进行检测。支原体检测结果都应为阴性。

6.4.8 内毒素的检测

参照《中华人民共和国药典》2020年版四部通则1143细菌内毒素检测法执行。各类样本中的内毒素检测值应 $\leq 0.5\text{EU/mL}$ 。

7 储存要求

7.1 储存设施与条件

7.1.1 设施要求

细胞储存设施应符合相关生物安全标准，确保环境洁净、温度稳定、湿度适宜，并提供必要的安全防护措施。

7.1.2 温度控制

细胞储存应在适宜的温度下进行，以保持细胞的活性和稳定性。应根据细胞类型和特性确定储存温度，并进行定期监测和记录。

7.1.3 储存容器

使用符合标准的细胞储存容器，确保容器的密封性、无菌性和耐用性。

7.2 储存过程中的监测与管理

7.2.1 定期监测

定期对储存的免疫细胞进行监测，包括细胞活性、形态、数量等指标，以确保细胞的质量和安全性。

7.2.2 记录管理

建立详细的储存记录，包括储存日期、温度记录、监测结果等，以便于追溯和评估细胞的储存状态。

7.2.3 异常处理

如果发现细胞储存过程中出现异常情况，应立即采取措施，如调整储存条件、重新评估细胞质量等，以确保细胞的安全性。

7.3 储存期限与有效性验证

7.3.1 储存期限

根据细胞类型和特性确定免疫细胞的储存期限，并在储存容器上明确标注。超过储存期限的细胞应及时处理，不应继续使用。

7.3.2 有效性验证

定期进行免疫细胞的有效性验证，包括细胞活性、功能评估等，以确保储存细胞的有效性。

8 记录与报告

8.1 记录管理要求

8.1.1 对于免疫细胞分离制备与储存过程中的所有关键操作、观察结果和异常情况，都应进行详细记录。

8.1.2 记录应包括但不限于以下内容：实验日期、实验人员、细胞来源、分离制备流程、关键参数、细胞质量评估结果、储存条件、温度记录、监测结果等。

8.1.3 记录应妥善保存，易于查阅和追溯。建议使用电子记录系统，确保数据的安全性和可追溯性。

8.2 报告制度

8.2.1 定期向上级管理部门或相关机构提交免疫细胞分离制备与储存的安全管理报告，汇报工作进展、安全状况和风险评估结果等。

8.2.2 对于免疫细胞分离制备与储存过程中发生的任何异常事件或事故，应立即报告给相关部门，详细描述事件经过、原因分析和采取的应对措施。

8.2.3 对于涉及数据安全的事件，如未经授权的访问、数据泄露等，应及时报告，并采取有效措施保护数据的安全性和完整性。

8.3 数据安全与保密

8.3.1 对于所有与免疫细胞分离制备与储存相关的数据，应采取适当的技术和管理措施，确保其安全性、完整性和保密性。

8.3.2 对于涉及敏感信息或商业机密的数据，应严格按照相关法规和保密要求进行管理，防止泄露和滥用。

参 考 文 献

- [1] T/CSCB 0001—2020 干细胞通用要求
 - [2] 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）（国卫办科教发〔2015〕46号）
 - [3] WHO实验室生物安全手册（第三版）
 - [4] 药品生产质量管理规范（卫生部令第79号）
 - [5] 中华人民共和国药典（2020年版）
-