

ICS 11.020
C 05
备案号:49735—2016

DB31

上海市地方标准

DB31/T 979—2016

临床组织工程技术平台基本要求

Essential requirements of tissue engineering technology platform for
clinical therapy

2016-03-09 发布

2016-06-01 实施

上海市质量技术监督局 发布

目 次

前言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 缩略语	2
5 平台设置总体原则	3
6 平台硬件设置要求	3
6.1 用房分区要求	3
6.2 环境要求	3
6.3 布局要求	3
6.4 用房装饰要求	3
6.5 公用设施要求	3
6.6 装备设施配置要求	4
6.7 仪器设备要求	5
6.8 质量检测设施配备基本要求	5
7 平台基本生产工艺操作要求	5
7.1 组织样本获取工艺操作要求	5
7.2 临床级种子细胞制备工艺操作要求	6
7.3 支架材料处理工艺操作要求	7
7.4 临床级工程化组织构建工艺操作要求	7
8 平台质量控制要求	8
8.1 总体要求	8
8.2 试剂与耗材质控基本要求	8
8.3 组织样本质控基本要求	9
8.4 种子细胞质控基本要求	9
8.5 支架材料质控基本要求	10
8.6 工程化组织质控基本要求	10
8.7 废弃物及生物垃圾处理基本要求	11
9 平台管理要求	11
9.1 总则	11
9.2 机构和人员	11
9.3 质量控制	13
9.4 管理制度	14
9.5 仪器设备管理	14
9.6 验收管理	14

9.7 文件资料可追溯性管理 14

9.8 风险评估及应急预案 14

附录 A (规范性附录) 平台洁净度等级及微生物检测参数表 16

附录 B (资料性附录) 平台内仪器设备配备及其基本技术特征与要求 17

附录 C (资料性附录) 平台各功能室内基本设备配置表 18

附录 D (规范性附录) 组织工程技术临床级种子细胞质量控制常规检测项目 19

附录 E (规范性附录) 组织工程技术临床级再生组织质量控制常规检测项目 20

参考文献 21

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准由上海市医学会提出。

本标准由上海市医疗服务标准化技术委员会归口。

本标准主要起草单位：上海交通大学医学院附属第九人民医院、组织工程国家工程研究中心、上海奇康生物科技开发有限公司。

本标准参加起草单位：上海交通大学医学院、中国食品药品检定研究院、四川大学、中国人民解放军总医院、南通大学、上海交通大学生物医学工程学院、中国医学科学院血液学研究所、第四军医大学、上海交通大学附属胸科医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、上海交通大学附属第一人民医院、第二军医大学、第二军医大学东方肝胆外科医院、上海市儿童医院、首都医科大学宣武医院、第二军医大学附属长海医院、复旦大学附属中山医院。

本标准主要起草人：曹谊林、戴尅戎、周广东、刘伟、许锋、严整辉、何爱娟。

本标准参加起草人：张兴栋、付小兵、张志愿、顾晓松、范先群、陈红专、吴皓、王艳、高维强、韩忠朝、金岩、王春仁、徐丽明、孟淑芳、邵安良、汤亭亭、蒋欣泉、傅瑶、谷平、张文杰、郭全义、高文、谭强、张传森、钱其军、周君梅、沈尊理、谷涌泉、肖仕初、阎作勤、张智勇、付宇兰。

临床组织工程技术平台基本要求

1 范围

本标准规定了临床组织工程技术平台(以下简称平台)的设置总体原则、硬件设置要求、基本生产工艺操作要求、质量控制要求和管理要求。

本标准适用于新建、改建与扩建平台的设计、施工、检验、维护、运行管理及验收。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅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 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 19489 实验室生物安全通用要求

GB 50016 建筑设计防火规范

GB 50052 供配电系统设计规范

GB 50333 医院洁净手术部建筑技术规范

GB 50346 生物安全实验室建筑技术规范

GB 50457 医药工业洁净厂房设计规范

GB 50591 洁净室施工及验收规范

DB31/T 687 临床细胞治疗技术平台设置基本要求

ISO 14644 洁净室及其受控环境

中华人民共和国卫生部 79 号令《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》

3 术语和定义

DB31/T 687 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

组织工程技术 **tissue engineering technology**

根据细胞生物学和工程学的原理,将具有特定生物学活性的组织细胞与生物支架材料结合,在体外或体内形成组织或器官,以维持、修复、再生或改善受损组织或器官结构和功能的一项生物技术。

3.2

组织工程种子细胞 **seed cell of tissue engineering**

组织工程技术构建组织或器官过程中所用的细胞。

3.3

生物支架材料 **biomaterial scaffold**

组织工程技术构建组织或器官过程中所用的可降解生物材料。

3.4

工程化组织 **engineered tissue**

利用组织工程技术构建的组织。

3.5

工程化组织构建 construction of engineered tissue

将种子细胞接种到生物可降解支架材料上,经体外培养形成工程化组织的过程。

3.6

临床组织工程技术平台 technical platform of tissue engineering for clinical therapy

实施临床级组织工程化组织制备的软硬件集成系统。该系统采用物联网信息技术实现细胞/支架材料/组织制备环境参数受控、数据图像处理和设备集成等智能化管控功能,满足医疗专业人员从事临床级支架材料处理、人体细胞/组织样本采集、细胞分离纯化、培养扩增、人体组织体外构建、培养、功能鉴定与质控等技术的临床应用。

3.7

临床细胞治疗体外制备技术 technology of in vitro preparation for clinical cellular therapy

人体细胞采集、加工、处置和运输等或其他改变细胞生物学行为的临床级体外处理技术。

3.8

临床组织工程化组织体外构建技术 in vitro construction technology of tissue engineered tissue for clinical therapy

将人体细胞与特定生物可降解支架材料复合,在体外特定培养条件下再生活体功能性组织的临床级体外处理技术。

3.9

中央数据处理追溯系统 central data processing and tracking systems

由在线环境检测、视频监控、入侵报警、出入口控制(门禁)系统和电子标识等监测监视监控设备集成的中央信息化溯源系统。

3.10

电子标识 electronic identification

采用电子信息技术对所有物料进行溯源管理的一种载体。

3.11

组织代码 tissue code

采用电子信息技术对组织标本来源及其衍生细胞或再生组织进行溯源管理时所设定的唯一的标识码。

3.12

操作偏差 operation deviation

与标准 SOP 不一致的操作。

4 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

SOP 标准操作程序 (Standard Operation Procedure)

GMP 优质生产规范 (Good Manufacturing Practice)

SMP 标准管理程序 (Standard Management Procedure)

HIV 人体免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus)

HBV 乙型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus)

HCV 丙型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus)

HTLV 人体 T 细胞白血病病毒 (Human T-cell Leukemia Virus)

EBV 病毒 (Epstein-Barr virus EB)

CMV 巨细胞病毒 (Cytomegalovirus)

HLA-I 人类白细胞抗原 (Human Leukocyte Antigen)

5 平台设置总体原则

- 5.1 平台设置应符合组织工程化组织特定的生产工艺流程和技术特点。
- 5.2 平台设置应满足组织工程化组织制备及其临床应用的生物安全性、技术稳定性和质量可控性。
- 5.3 平台设置应满足无菌操作要求,应能避免外源致病微生物引入以及供体间的交叉污染。
- 5.4 平台设置应满足可追溯运行管理要求。

6 平台硬件设置要求

6.1 用房分区要求

- 6.1.1 平台用房分为洁净区和非洁净区。
- 6.1.2 洁净区包括:支架材料处理室、组织样本处理室、细胞分离室、细胞培养室、组织构建室、组织培养室、无菌质量检测与控制室、清洗消毒室、废弃物灭活处理室等;非洁净区包括组织学检测室、分子生物学检测室、储存室、监控中心、资料档案室等。

6.2 环境要求

- 6.2.1 环境设计应符合 GB 19489、GB 50333、GB 50346、GB 50457、DB31/T 687 的要求。
- 6.2.2 环境参数(温度、湿度、照度、新鲜空气量等)应符合 GB 50591、DB31/T 687 的要求。
- 6.2.3 平台以控制微生物污染为核心,洁净度等级及微生物检测参数要求见附录 A,不得有污染源。
- 6.2.4 洁净区内不同洁净度级别对应的功能分区
 - 6.2.4.1 B 级环境背景、局部 A 级:包含细胞/组织制备处理过程相关的功能分区,与细胞/材料/组织制备直接相关的操作应在生物安全柜内操作。
 - 6.2.4.2 C 级环境背景、局部 A 级:包含材料/组织预处理以及无菌质量检测与控制相关的功能分区,与细胞/材料/组织处理直接相关的操作应在生物安全柜内操作。
 - 6.2.4.3 C 级环境背景:包含洗衣、清洗、消毒功能分区。
 - 6.2.4.4 D 级环境背景:包含废弃物灭活处理相关功能分区。
- 6.2.5 洁净区应由具有资质的第三方专业机构定期进行净化指标的检测,检测方法应符合 GB/T 16292、GB/T 16293、GB 50591 的要求。

6.3 布局要求

平台总体平面布局应符合 GB 19489、GB 50333、GB 50346、GB 50457 的要求,应有利于环境净化、避免交叉污染等要求。建筑平面和空间布局应具有适当的灵活性。主体结构的耐久性应与室内装备、装修水平相协调。清洁物与污物的放置应严格分隔。洁净区内物品传递距离应尽可能短捷,清洁物与污物传递通道应严格分开。

6.4 用房装饰要求

平台用房装饰要求原则应符合 GB 19489、GB 50333、GB 50346、GB 50457 的要求。

6.5 公用设施要求

- 6.5.1 空气净化、空调通风系统、送风管道、气流组织和水气供应系统应符合《药品生产质量管理规范

(2010 年修订版)》的相关要求。

6.5.2 在平台入口处应设置自动洗手和洁净风烘干设备。

6.5.3 细胞培养所需二氧化碳(CO₂)、氮气等供气设备应置于净化室旁的非洁净区。

6.5.4 标识系统应符合以下要求：

6.5.4.1 平台的出入口应设有显示平台工作状态的文字或灯光标识；

6.5.4.2 平台内所有房间的出口和逃生路线应有在黑暗中可明确辨认的指示标识，有潜在危险的任何区域应有明确和醒目的标识；

6.5.4.3 污物和清洁传递窗应有明确和醒目的标识。

6.5.5 强电系统应符合以下要求：

6.5.5.1 平台的用电负荷等级和供电要求应符合 GB 50052 的工艺要求；

6.5.5.2 平台的电源线宜采用桥架和预埋线槽布线，电源进线应设置切断装置，并宜设在非洁净区便于操作管理的地点。

6.5.6 照明系统应符合以下要求：

6.5.6.1 照明灯具安装要求应符合 DB31/T 687 的工艺要求；

6.5.6.2 平均照度值宜 ≥ 300 lx，且应满足材料、细胞、组织制备的照度要求。

6.5.7 弱电系统应符合以下要求：

6.5.7.1 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并符合相关标准的要求；

6.5.7.2 各房间均应预留 ≥ 4 个系统集成控制的网络通信端口。

6.5.8 消防系统应符合以下要求：

6.5.8.1 平台房间均应按 GB 50016 的要求安装火灾自动烟感报警装置、设置紧急逃生通道和安全出口（可为全封闭的玻璃门，并备有铁锤），安全出口大小尺寸应兼顾相应的仪器设备进出口；

6.5.8.2 平台技术夹层宜安装火灾自动报警装置，平台内不应设置自动洒水灭火喷头；

6.5.8.3 应设置消防警示标识，消防应急照明时间应 ≥ 30 min。

6.6 装备设施配置要求

6.6.1 平台装备设施配置应符合 GB 19489、GB 50333、GB 50346、GB 50457、GB 50591、DB31/T 687 的要求。

6.6.2 平台装备设施应包括电子标识系统、环境监测系统、视频监控系统、出入口控制（门禁）系统、入侵报警系统、消防安全系统与中央数据处理可追溯系统等相关设施设备组成。

6.6.3 装备设施的设计、安装、维护应符合灭菌、防尘、防微生物污染和工艺合理的要求。

6.6.4 配备要求如下：

6.6.4.1 平台应设置通信对话系统和计算机网络系统，以实现平台内部与外部系统交换资料和数据。宜预留通信端口，以实现数字医疗和电子病历对接。

6.6.4.2 平台中央数据处理追溯系统（监测、监视与监控总控系统）应实时记录平台内有控制要求的参数、关键设施设备的运行状态；应能监控、记录和存储发生故障的现况、发生时间和持续时间；应可随时查看历史记录。对平台样本检测、人员活动应实行实时监测、监视与监控报警。管理软件系统应与总控系统集成。

6.6.4.3 环境监测系统应符合以下要求：

- a) 环境监测系统应由远程在线粒子计数器及探测器、远程在线温湿度探测器、远程在线压差探测器、在线监控软件及系统组成；
- b) 平台内环境生物安全应实行全过程和实时监控（包括实时监控、显示、记录和储存平台各区域的尘埃粒子数、相对湿度、温度、压差等参数，以及记录生物安全柜、净化工作台、CO₂ 培养箱、

超低温冰箱等主要实验设备的运行状态),各参数应易于区分和识别,并能随时追溯历史记录。

6.7 仪器设备要求

6.7.1 平台配备的临床级细胞制备仪器设备应符合专业认证要求;应由有资质的专业人员按照生产商的说明对每台仪器设备的运行性能以及完整性进行认证,平台基本设备配置参见附录 B,各功能室内基本设备配置表参见附录 C。

6.7.2 细胞/组织制备设备和仪器应为平台机构自有、专用,不应与其他机构共用;制备不同种类细胞所使用的必备设备和仪器不应混用;共用的仪器设备应包括检测、检验设备仪器,应明确标识,并应建立严格的管理规程,杜绝可能出现的交叉污染。

6.7.3 技术平台设备和仪器应具备标准的数字通信接口或通过统一数据接口输出有关参数,应支持实现数据统一汇总中央数据处理追溯系统进行统一格式下的综合分析处理与控制。

6.7.4 进行材料处理、细胞分离培养、组织构建等无菌操作应使用 A/B 型生物安全柜。净化工作台不宜用于生物制品处理。

6.8 质量检测设施配备基本要求

6.8.1 平台应配备相对独立的质检洁净区,生产洁净区与质检洁净区不能混用。质检洁净区总体平面布置应符合 GB 19489、GB 50333、GB 50346、GB 50457、DB31/T 687 的要求,应有利于环境净化,避免交叉污染,人流物流严格区分。质检洁净区内的功能区宜包含清洗消毒室,应具有无菌检测室、微生物限度室、培养室、阳性对照室及废弃物灭活处理室。

6.8.2 无菌检测室与微生物限度室应设置为相对独立的功能区,不能混用,室内空气洁净度要求为 C 级以上,所有与生物制品直接接触的处理操作宜在 A/B 型生物安全柜中进行。

6.8.3 培养室为相对独立的功能区,空气洁净度要求为 C 级。

6.8.4 阳性对照室应为洁净区外相对独立的功能区,应设立独立的回风系统,空气洁净度要求为 D 级以上,所有与阳性菌直接接触的处理操作宜在 A/B 型生物安全柜中进行。

6.8.5 质检洁净区的基本操作要求与生产洁净区一致;进出洁净区均应经过缓冲并更换无菌操作衣。待检样品需经带自净功能的传递窗传入无菌检测室或微生物限度室。

6.8.6 质检平台设置宜配备组织学检测室、分子生物学检测室、力学测定室等相关质控功能区,以满足对组织工程化组织结构及功能全面质控检测的要求。

7 平台基本生产工艺操作要求

7.1 组织样本获取工艺操作要求

7.1.1 临床组织样本采集

7.1.1.1 临床组织样本采集应符合医学伦理要求并获得患者/供者知情同意。

7.1.1.2 临床组织样本采集前应对患者/供者的一般信息、既往病史、家族史等进行详细记录,同时进行全面的体格检查以明确其是否符合组织/细胞供者资质及质控要求。

7.1.1.3 临床组织样本采集应满足 GB 50333 规定的操作人员及环境等基本要求。

7.1.1.4 临床组织样本采集应遵循最小损伤原则和无菌操作原则,应依据不同组织样本特点制定相应规范化的标准操作程序(SOP)并在采集过程中严格遵守。

7.1.1.5 临床组织样本包装应满足无菌原则和组织活性要求。

7.1.1.6 每一例组织样本应设定唯一的组织代码,该组织代码标识应贯穿该组织样本全部后续处理过程,并可用于该患者/供者相关信息的追溯查询。

7.1.2 临床组织样本保存及运输

7.1.2.1 临床组织样本应根据各自组织特点制定规范化的保存及运输方式。

7.1.2.2 临床组织样本应注明保存及运输注意事项,确保无菌和组织活性并提供相应追溯性验证资料。

7.1.3 临床组织样本接收及预处理

7.1.3.1 临床组织样本接收应具备完整的可追溯记录。

7.1.3.2 临床组织样本脱包和传递应符合《药品生产质量管理规范(2010年修订版)》洁净区无菌物流操作规范要求。

7.1.3.3 临床组织样本预处理应遵循最小损伤原则和无菌操作原则,应依据不同组织样本特点制定相应规范化的 SOP 并在预处理过程中严格遵守。

7.1.3.4 临床组织样本预处理前后均应留样做无菌性检测及质控评估。

7.2 临床级种子细胞制备工艺操作要求

7.2.1 临床组织样本处理

临床组织样本处理过程不应影响组织细胞活性,应依据不同组织样本特点和细胞类型制定相应规范化的 SOP 并在处理过程中严格遵守。

7.2.2 种子细胞分离

7.2.2.1 应依据组织样本/种子细胞的类型和特点合理选择相应的细胞分离方法。

7.2.2.2 种子细胞分离相关操作和流程不宜影响细胞活性和功能,应依据不同组织样本特点和细胞类型制定相应规范化的细胞分离 SOP 并在操作过程中严格遵守。

7.2.2.3 种子细胞分离过程应符合可追溯规范要求。

7.2.3 种子细胞培养和扩增

7.2.3.1 应依据种子细胞类型和特点合理选择相对应的培养体系和扩增模式。

7.2.3.2 种子细胞培养和扩增相关操作和流程不应影响细胞活性和功能,应依据不同细胞类型和特点制定规范化的 SOP 并在培养和扩增过程中严格遵守。

7.2.3.3 种子细胞培养和扩增过程应符合可追溯规范要求。

7.2.4 种子细胞收集

7.2.4.1 种子细胞收集过程不应影响细胞活性和功能,应依据不同细胞类型和特点制定相应规范化的 SOP 并在细胞收集过程中严格遵守。

7.2.4.2 种子细胞收集后应留样做无菌性检测及质控评估。

7.2.4.3 种子细胞收集过程应符合可追溯规范要求。

7.2.5 种子细胞冻存与复苏

7.2.5.1 应依据种子细胞类型和特点合理选择冻存体系与复苏方法。

7.2.5.2 种子细胞冻存与复苏相关操作和流程不应影响细胞活性和功能,应依据不同细胞类型和特点制定相应规范化的 SOP 并在冻存与复苏过程中严格遵守。

7.2.5.3 种子细胞冻存与复苏前后均应留样做无菌性检测及质控评估。

7.2.5.4 种子细胞冻存与复苏过程应符合可追溯规范要求。

7.3 支架材料处理工艺操作要求

7.3.1 支架材料获取

7.3.1.1 商品化支架材料应符合国家医用可植入材料相关规范要求。

7.3.1.2 个性化支架材料应符合国家医用可植入材料生物安全性规范要求。

7.3.1.3 支架材料获取过程应符合可追溯规范要求。

7.3.2 支架材料质量评估

7.3.2.1 支架材料质量检测样本应能代表同批次支架材料的整体性能,样本抽查流程应符合医学统计规范要求。

7.3.2.2 支架材料质量检测应依据不同支架材料特点制定相应规范化的 SOP 并在检测过程中严格遵守,检测项目范围应能满足工程化组织构建特定要求。

7.3.2.3 支架材料质量评估应符合可追溯规范要求。

7.3.3 支架材料处理

7.3.3.1 支架材料脱包和传递操作与流程应符合《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》物流相关规范要求。

7.3.3.2 支架材料处理包括支架材料再加工、三维塑形、消毒灭菌等工艺流程和环节,应依据不同支架材料的特点制定规范的 SOP 并在操作过程中严格遵守。

7.3.3.3 支架材料再处理前后均应留样做无菌性检测及质控评估。

7.3.3.4 支架材料处理过程应符合可追溯规范要求。

7.4 临床级工程化组织构建工艺操作要求

7.4.1 种子细胞接种

7.4.1.1 应依据拟构建组织类型以及种子细胞、支架材料的特点合理选择和确定种子细胞的接种方式及接种参数。

7.4.1.2 种子细胞接种相关操作和流程不应影响细胞活性和功能,应依据不同支架材料和种子细胞特点制定相应规范化的 SOP 以及细胞浓度、接种介质等详细参数并在细胞接种过程中严格遵守。

7.4.1.3 种子细胞接种前后均应留样做无菌性检测以并进行细胞粘附率、增殖活性等生物相容性相关的质控评估。

7.4.1.4 种子细胞接种过程及质量检测应符合可追溯规范要求。

7.4.2 工程化组织培养

7.4.2.1 应依据拟构建组织类型和支架材料特点合理选择工程化组织培养体系。

7.4.2.2 工程化组织培养相关操作和流程不应影响工程化组织活性和功能,应依据不同组织类型特点制定规范的 SOP 以及培养时间、培养方式、培养体系等关键培养技术参数并在操作过程中严格遵守。

7.4.2.3 工程化组织培养过程中的半成品应定期留样做无菌性检测及质控评估。

7.4.2.4 工程化组织培养过程及质控评估应符合可追溯规范要求。

7.4.3 工程化组织质量检测与评估

7.4.3.1 工程化组织质量检测样本应能代表同批次工程化组织的整体性能,样本抽查流程应符合医学统计规范要求。

7.4.3.2 工程化组织质量检测应依据不同组织类型和特点制定相应规范化的 SOP 并在检测过程中严格遵守,检测项目范围应能满足工程化组织评估特定要求。

7.4.3.3 工程化组织质量评估应符合可追溯规范要求。

7.4.4 工程化组织包装、保存和运输

7.4.4.1 工程化组织包装应依据不同组织类型特点选择特定包装材料、制定规范化的 SOP 并在包装过程中严格遵守,包装方式应能满足工程化组织保存、运输和临床技术应用规范要求。

7.4.4.2 工程化组织保存和运输应依据不同组织类型和特点制定规范化的保存条件和运输方式并在保存和运输过程中严格遵守。

7.4.4.3 工程化组织包装、保存和运输过程不宜影响工程化组织活性和功能。

7.4.4.4 工程化组织包装、保存和运输过程应符合可追溯规范要求。

8 平台质量控制要求

8.1 总体要求

8.1.1 平台质量控制总体目标是实现组织工程制品的质量可控性和临床治疗的安全性、有效性,同时应确保平台内操作环境、操作人员的生物安全性。

8.1.2 所有直接用于组织再生的原材料应符合无菌、无致病微生物、无内毒素、不损害细胞活性与功能等临床级种子细胞培养及组织再生基本质控要求,并提供相关资质证明或质量合格检测报告。

8.1.3 所有半成品及成品制备过程应严格遵循无菌原则和相应的 SOP。

8.1.4 重要原材料以及半成品、成品制备过程中的关键操作环节应常规留样进行质量检测验证与评估。

8.2 试剂与耗材质控基本要求

8.2.1 试剂和耗材包括了所有直接参与种子细胞、支架材料、工程化组织生产制备过程的试剂、制品及工具。

8.2.2 试剂和耗材供应商资质要求:

8.2.2.1 试剂和耗材供应商应具有合法的经营资质,且应具有完善的产品质量检测及质控体系。

8.2.2.2 供应商应能出具相关质检报告以明确出售的试剂和耗材满足无菌、无致病微生物、无内毒素、不损害细胞活性与功能等临床级种子细胞及工程化组织制备基本质控要求。

8.2.2.3 供应商应提供试剂和耗材样品经由平台或专业检定机构进行严格的质检验证以明确是否符合质控要求,对符合质控要求的供应商应签署长期购买协议作为相对固定的供应商。

8.2.2.4 重要试剂和耗材应确定不少于两家符合质控要求的供应商。新增加或更换供应商应进行严格的资质审核及质检验证评估。

8.2.3 试剂和耗材质量检测基本要求:

8.2.3.1 直接用于生产过程的试剂和耗材必须是无菌、无致病微生物、无内毒素且不损害细胞活性与功能的,长期固定使用的试剂和耗材必须事先经由平台或专业检定机构进行严格的供应商资质审核和质检验证与质量评估。

8.2.3.2 试剂和耗材的供应商、型号、货号、生产批号等任何来源和规格等信息发生改变时,应由平台或专业检定机构重新对其进行严格的供应商资质审核和质检评估验证。

8.2.3.3 对于培养基、血清、生长因子等直接影响种子细胞及工程化组织活性和功能的重要试剂和耗材,即使来源和规格等所有信息均未发生改变,也应定期抽样进行必要的质检验证与质量评估。

8.2.3.4 用于包装人体细胞/组织制品的物品必须能防止破损和泄露,且能维持特定种子细胞或工程化

组织要求的规范储存条件。

8.2.4 试剂和耗材可追溯系统：

8.2.4.1 应建立试剂和耗材使用的可追溯系统，可追溯系统应包含：试剂和耗材的接收和使用记录，包括名称、型号、数量、制造商、批号、使用日期和有效期；试剂和耗材的证明及质检评估记录，包括平台内部自检评估结果及制造方提供的质检报告等。

8.2.4.2 可追溯系统相关资料应长期保留以备核查，保留期限应 ≥ 10 年。

8.3 组织样本质控基本要求

8.3.1 临床组织样本采集前应对患者/供者的既往病史、家族史等进行询问，同时进行全面的体格检查以明确其是否符合组织/细胞供者资质及质控要求。

8.3.2 常规传染性疾病检查主要包括人源特定病毒(包括 HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、CMV 等)以及梅毒螺旋体等。

8.3.3 根据适应症入选标准及患者实际情况，可对供体的质量要求、筛查标准及检验项目进行相应调整。必要时还应收集供者的 ABO 血型、HLA- I 类、II 类分型等相关资料，以备受供者组织配型的可追溯性查询。

8.3.4 临床组织样本采集应符合医学伦理要求并获得患者/供者知情同意。

8.3.5 临床组织样本采集应满足操作人员及环境等相关资质要求。

8.3.6 临床组织样本采集应遵循最小损伤原则和无菌操作原则，应制定规范化的 SOP 及其验证程序并在采集过程中严格遵守。

8.3.7 临床组织样本包装应满足无菌原则和组织活性要求并配备可追溯标识。

8.3.8 应详细记录供者相关临床资料及临床组织样本采集参加人员、操作环境、采集过程、包装等详细信息，形成可追溯性临床资料。

8.3.9 临床组织样本应根据各自组织特点选择相应保存及运输方式，制定规范化的 SOP 及其验证程序并严格遵守。

8.3.10 临床组织样本应注明保存及运输注意事项，确保无菌和组织活性并提供相应可追溯性验证资料。

8.3.11 临床组织样本接收应具备完整详细的可追溯记录。

8.3.12 临床组织样本脱包和传递应符合无菌操作原则及规范要求。

8.3.13 临床组织样本预处理应遵循最小损伤原则和无菌操作原则，应制定规范化的 SOP 及其验证程序，并在符合临床级细胞生产《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》要求基础上严格执行。

8.3.14 临床组织样本预处理前后均应留样做无菌性检测及质控评估。

8.4 种子细胞质控基本要求

8.4.1 组织样本处理及种子细胞制备过程中的各个环节均应制定规范的 SOP、验证程序及其管理程序，并在符合临床级种子细胞生产《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》要求基础上严格执行且应符合可追溯规范要求。

8.4.2 种子细胞制备相关 SOP 及管理程序应包括操作人员培训；各种试剂与耗材、仪器、设备等的使用和管理；组织样本处理以及细胞分离、纯化、培养、传代扩增、冻存与复苏等种子细胞制备过程中各个环节的标准操作细则与注意事项；清洁环境标准、常规维护、检测及运行管理，以及相应的工艺验证程序等。

8.4.3 种子细胞的制备工艺应符合临床级细胞制备安全性及质量可控性规范要求，种子细胞制备的标准化工艺流程及检定规程应报备中国食品药品检定研究院审核。在重要试剂与耗材、制备工艺、场地或规模等发生变化时，需重新对多批次种子细胞制备工艺进行验证及质量检测，以确保制备工艺符合临床

级种子细胞制备安全性、有效性及质量可控性规范要求。

8.4.4 应详细记录种子细胞制备过程及相关验证信息,形成完备的可追溯资料并长期保存。

8.4.5 应依据不同类型种子细胞各自特点建立相应的质量检测体系。

8.4.6 种子细胞质量检测体系应包括细胞鉴别、存活率及生长活性、纯度和均一性、无菌性验证、支原体等外源致病微生物检测以及细胞特异性功能评估等,详见附录 D。

8.4.7 种子细胞质量检测与功能评估应符合临床级种子细胞制备安全性、有效性和质量可控性规范要求,种子细胞质量检测体系应报备中国食品药品检定研究院审核并连续获得多批次种子细胞制备安全性、有效性合格检测报告。

8.4.8 应详细记录种子细胞质量检测过程及相关验证信息,形成完备的可追溯记录资料并长期保存。

8.5 支架材料质控基本要求

8.5.1 支架材料是工程化组织制备专用的核心原材料,是细胞生长、组织再生依托的主要载体。

8.5.2 支架材料质控要求应不低于常规试剂和耗材在供应商资质、质量检测及可追溯验证等方面的本质控要求(详见 7.2 试剂和耗材质控基本要求)。

8.5.3 商品化支架材料应符合国家医用可植入材料相关规范要求并提供相关质控标准及质量检测报告。个性化支架材料或非商品化自产支架材料应符合国家医用可植入材料生物安全性检测规范要求,并提供相关质控标准及专业检定机构出具的生物安全性质检报告。

8.5.4 支架材料的获取、脱包和传递、常规预处理、再加工三维塑形、消毒灭菌等常规处理工艺流程和环节均应制定规范的 SOP、验证程序及其管理程序,并在符合医用支架材料生产《药品生产质量管理规范(2010 年修订版)》要求基础上严格执行且应符合可追溯规范要求。

8.5.5 支架材料质量检测样本应能代表待评估支架材料的整体性能,应符合医学统计规范要求。

8.5.6 支架材料质量检测应满足无菌、无致病微生物、无内毒素且不损害细胞活性与功能等常规试剂和耗材质量检测基本要求。

8.5.7 支架材料质量检测应包括细胞在支架材料上的粘附率、增殖活性、表型及功能等生物容性评估,以及支架材料生物力学性能、降解速率、降解产物生物毒性等工程化组织构建特定质量检测要求及性能评估。

8.6 工程化组织质控基本要求

8.6.1 工程化组织制备过程中的各个工艺环节均应制定规范的 SOP、验证程序及其管理程序,并在符合临床级组织工程制品生产《药品生产质量管理规范(2010 年修订版)》要求基础上严格执行且应符合可追溯规范要求。

8.6.2 工程化组织制备相关 SOP 及管理程序应包括操作人员培训;各种试剂与耗材、仪器、设备等的使用和管理;支架材料预处理、种子细胞收集、细胞接种、细胞-支架材料复合物构建、组织培养、包装与运输等工程化组织制备过程中各个工艺环节的标准操作细则与注意事项;清洁环境的标准、常规维护、检测及运行管理;以及相应的工艺验证程序等。

8.6.3 工程化组织制备工艺应符合临床级组织工程制品制备安全性及质量可控性规范要求,在重要试剂与耗材、制备工艺、场地或规模等发生变化时,需重新对多批次工程化组织制备工艺进行验证及质量检测,以确保制备工艺符合临床级工程化组织制备安全性、有效性及质量可控性规范要求。

8.6.4 应详细记录工程化组织制备过程及其相关验证信息,形成完备的可追溯资料并长期保存。

8.6.5 应依据不同类型工程化组织各自特点建立相应的质量检测体系。

8.6.6 工程化组织质量检测体系应包括无菌性验证、致病微生物检测、组织表型鉴别、组织学结构评估、组织特异性细胞外基质基因表达及其蛋白定量以及工程化组织特异性功能评估等,详见附录 E。

8.6.7 工程化组织质量检测与功能评估应符合临床级组织工程制品制备安全性、有效性和质量可控性

规范要求,用于质量检测的工程化组织样本应能代表工程化组织再生的整体水平并符合医学统计学规范要求。

8.6.8 应详细记录工程化组织质量检测过程及相关验证信息,形成完备的可追溯记录资料并长期保存。

8.7 废弃物及生物垃圾处理基本要求

8.7.1 废弃物及生物垃圾收集和传送

平台产生的废弃物及生物垃圾应采用专用的塑封袋收集,经污物传递窗及专用通道传至洁净区内专用灭活处,废弃物及生物垃圾传递过程中应始终保持密封。

8.7.2 废弃物及生物垃圾原位灭活

废弃物及生物垃圾应采用专用消毒设备高温高压灭活处理。

8.7.3 废弃物及生物垃圾后处理

灭活后的废弃物及生物垃圾需经专用通道传出,在指定地点用指定方法销毁。

9 平台管理要求

9.1 总则

9.1.1 平台管理体系应参照国家卫生行政主管部门相关管理要求和规定,建立严格、规范的管理程序和管理制度。

9.1.2 平台管理程序和管理制度应依据组织工程技术特点和工艺流程进行制定,应明确平台内人员、设备、设施等软硬件资质及运行管理规范。

9.1.3 平台运行管理应满足质量控制、可追溯体系、风险评估及应急处理等相关管理规范要求。

9.2 机构和人员

9.2.1 配备要求

9.2.1.1 平台应建立完善的管理机构和运行程序规范。每个部门和每个岗位的分工和职责应清晰、明确,不应有空缺或重叠。各机构人员应明确并理解自己的工作范围和职责,应熟悉与其职责相关的要求,应具有履行本岗位职责的技术和管理能力,并应接受专业的岗前培训和教育及继续教育,取得相应资质后再被授权进行不同项目的工作。

9.2.1.2 平台应建立技术管理机构、运行管理机构和质量管理机构。各个管理机构的负责人不应互相兼任,并应实行质量否决和问责制。

9.2.1.3 质量管理机构应包含独立的质量检测部门和质量保证部门,并应配备专职质量检测人员,且应与细胞/组织制备部门关系独立,工作地点分开。

9.2.1.4 质量管理机构应参与所有与质量有关的活动和事务,应负责审核所有相关文件。质量管理部门人员的职责不应委托给其他部门的人员。

9.2.1.5 平台操作人员,应符合下列要求:

- a) 具备严谨的科学作风和良好的职业道德以及相应的学历,经过专业培训,具备所承担研究工作需要的知识结构、工作经验和业务能力;
- b) 熟悉本规范的基本内容,严格履行各自职责,熟练掌握并严格执行与所承担工作有关的 SOP;
- c) 能准确客观地进行试验观察记录,对实验中发生的可能影响实验结果的任何情况应及时向专

题负责人书面报告；

- d) 根据工作岗位的需要着装,遵守健康检查制度,确保供试品、对照品和实验系统不受污染;
- e) 所有人员每年按期进行体检,患有影响研究的传染性疾病人员,不得参加本研究工作;
- f) 通过培训、考核,并取得上岗资质。

9.2.1.6 平台负责人应具备医学、药学或其他生物技术相关专业本科以上学历及相应的业务素质和工作能力。平台负责人职责为:

- a) 全面负责平台的建设和组织管理;
- b) 建立工作人员学历、专业培训及专业工作经历的档案材料;
- c) 确保各种设施、设备和实验条件符合要求;
- d) 确保有足够数量的工作人员,并按规定履行其职责;
- e) 聘任质量保证部门的负责人,并确保其履行职责;
- f) 制定主计划表,掌握各项研究工作的进展;
- g) 组织制定和修改 SOP,并确保工作人员掌握相关的 SOP;
- h) 每项研究开始前,聘任专题负责人,有必要更换时,应记录更换原因和时间;
- i) 审查批准实验方案和总结报告;
- j) 及时处理质量保证部门的报告,详细记录采取的措施;
- k) 确保供试品、对照品的质量和稳定性符合要求;
- l) 与协作或委托单位签订书面合同。

9.2.1.7 研究平台应设立独立的质量保证部门,其人员的数量根据平台的规模而定。质量保证部门负责人的职责为:

- a) 保存主计划表、实验方案和总结报告的副本;
- b) 审核实验方案、实验记录和总结报告;
- c) 对每项研究实施检查,并根据其内容和持续时间制定审查和检查计划,详细记录检查的内容、发现的问题、采取的措施等,并在记录上签名,保存备查;
- d) 定期检查环境设施、实验仪器和档案管理;
- e) 向平台负责人和/或专题负责人书面报告检查发现的问题及建议;
- f) 参与 SOP 的制定,保存 SOP 的副本。

9.2.1.8 每项研究工作必须聘任专题负责人。专题负责人职责为:

- a) 全面负责该项研究工作的运行管理;
- b) 制定实验方案,严格执行实验方案,分析研究结果,撰写总结报告;
- c) 执行 SOP 的规定,及时提出修订或补充相应的 SOP 的建议;
- d) 确保参与研究的工作人员明确所承担的工作,并掌握相应的 SOP;掌握研究工作的进展,检查各种实验记录,确保其及时、直接、准确和清楚;
- e) 详细记录实验中出现的意外情况和采取的措施;
- f) 实验结束后,将实验方案、原始资料、应保存的样本、各种有关记录文件和总结报告等归档保存;
- g) 及时处理质量保证部门提出的问题,确保研究工作各环节符合要求。

9.2.2 人员设置及培训

9.2.2.1 人员设置应包括:细胞/组织制备平台总负责人、材料制备专业技术负责人、细胞/组织培养专业技术负责人、质量控制负责人、各体系中的部门负责人及其技术人员。

9.2.2.2 细胞/组织制备平台负责人、材料制备专业技术负责人、细胞/组织培养专业技术负责人、质量控制负责人应为本平台的全职人员。

9.2.2.3 平台工作人员应当进行岗位培训,包括平台管理体系和安全知识及技能和平台设施设备的安全使用等培训。

9.2.2.4 平台细胞/组织制备平台应指定专职人员负责培训管理工作,应有经制备技术管理负责人或质量管理负责人审核或批准的培训方案或计划,培训记录长期保存。

9.2.2.5 高污染风险区(如:高活性、传染性的制备区)工作的人员应接受专门的生物安全培训,应急措施与现场救治,并应取得相应资质。

9.2.2.6 质控人员和质量检验人员应接受卫生行政管理部门认证的专业技术培训,并应取得相应资质。

9.2.2.7 培训和继续教育的实际效果应进行定期检查和评估。

9.2.3 人员卫生

9.2.3.1 所有人员都应接受符合本岗位要求的卫生培训,细胞/组织制备平台应按岗位建立人员卫生操作规程,应最大限度地降低人员对细胞/组织制备过程造成的污染风险。

9.2.3.2 人员卫生操作规程应包括:人员健康、卫生习惯及人员着装等相关内容。

9.2.3.3 平台人员应建立健康档案,并符合以下要求:

- a) 所有人员在招聘时均应接受体检;
- b) 初次体检后,应根据工作需要及人员健康状况每年进行一次体检;
- c) 直接接触制备技术的制备技术人员应每半年体检一次;
- d) 体检内容以具有传染性病原微生物疫病为主。

9.2.3.4 平台细胞/组织制备平台应采取严格措施,患有传染性疾病的人员不应进入细胞制备区域(洁净区和非洁净区)。

9.2.3.5 体表有未愈合伤口的人员不应从事直接接触细胞/组织制备的操作。

9.2.3.6 非直接操作人员不应进入洁净区和质量检测区。紧急情况时,应按相关规定进行人员净化后,方可进入。

9.2.3.7 任何进入细胞/组织制备区域(洁净区和非洁净区)的人员均应穿着工作服。工作服的选材、式样及穿戴方式应与所从事的工作和空气洁净度等级要求相适应。

9.2.3.8 进入细胞/组织制备洁净区的人员身体各部位不应化妆和佩带饰物。

9.2.3.9 细胞/组织制备区内(含净化区和非净化区)不应吸烟和饮食,应禁止存放食品、饮料、香烟和与制备操作无关的物品。

9.2.3.10 操作人员不应裸手直接操作和直接接触包装材料及设备的表面。

9.3 质量控制

9.3.1 细胞、组织制备过程实施全方位质量控制。应按细胞/组织制备操作工艺流程确定质量控制点。所有涵盖的流程(包括:支架材料预处理、细胞载体采集、运输、细胞分离培养、传代、扩增、刺激诱导、定向分化、收集、冻存、复苏、生物学鉴定、病毒和病原微生物检测、分装、原辅材料、运输等)均应设置两个以上的质控点。实施全程跟踪记录全覆盖,以确保临床级细胞/组织的安全性、有效性和可控性。

9.3.2 应对所有质量控制点实施全程动态跟踪检测。对外源因子的检测应涵盖病毒、细菌、内毒素的检测。

9.3.3 对细胞质量的检测应涵盖细胞数量、活率、纯度和圆度及均一性以及生物学效应。对于经过数代培养的细胞应进行细胞鉴定、无污染和其他添加成分残余量检测,检测项目参见附录 D。

9.3.4 对体外再生组织质量的检测应涵盖组织外观、质地、力学强度、关键特异性标志物含量、特征性组织学结构、组织学均质性以及生物学效应体外评估等。对于长期体外培养的组织还应进行组织学鉴定、无污染和其他添加成分残余量检测,检测项目参见附录 E。

9.3.5 应建立涵盖本规范的细胞/组织体外制备技术质量保证系统,确保细胞体外制备技术质量符合

预定要求。应制定完整的、系统的 SOP 文件形式明确规定质量保证措施,并应监控其实施的有效性。

9.4 管理制度

9.4.1 平台细胞/组织制备平台应严格按照细胞体外制备工艺技术的流程和质量目标,制定系统的、无缝隙的、可实施的内部管理制度。确保本平台所有技术和管理活动均有章可遵、有规可循。

9.4.2 细胞/组织制备平台应建立涵盖全部操作流程的 SOP,至少应包括以下几个方面:行政管理、档案管理(电子和纸质档案)、细胞载体的采集和运输管理、细胞/组织制备过程管理、质量管理、仪器设备管理、物料供应管理、临床应用管理、后续服务管理。

9.4.3 平台细胞/组织制备平台的总负责人应对 SOP 的制定、培训、实施、效果评价和版本更新负全责。细胞制备平台的全体人员对本岗位的 SOP 应全面掌握并按其内容要求规范所有操作行为。

9.5 仪器设备管理

9.5.1 平台应拥有符合细胞体外制备工艺技术要求设施、仪器设备。

9.5.2 必备仪器和设备不应混用。共用的仪器设备包括检测、检验设备仪器,应明确标识,并应建立严格的管理规程,应杜绝可能出现的交叉污染。

9.5.3 应建立仪器和设备管理文件系统(SOP、SMP 文件等),并按流程顺序作好记录,以确保组织工程治疗技术平台管理和具体操作符合管理监督的要求。

9.5.4 应建立仪器设备档案,包括设备名称、资产编号、分类号、型号、规格、单价、说明书原件、组件附件、生产商家及出厂编号和购入日期、验收标准及记录、当前位置、维护记录和年度维修计划、校准记录和校准计划、损坏、故障、改装或维修记录、预计更换日期或使用寿命、安全检查记录。

9.5.5 平台设备和仪器的使用、维护和维修应严格执行相关的管理规程,规范化、制度化,并应保存相应的电子数据和纸质记录。记录保存应 ≥ 10 年。

9.6 验收管理

9.6.1 净化工程验收参照 GB 50591、DB31/T 687 要求进行。

9.6.2 验收应包括建设设计文件、施工文件、施工记录、监理质检文件和综合性能的评定文件。

9.6.3 应由第三方检测平台对已竣工验收的洁净室环境净化项目的等级指标和技术指标进行全面检测和评定,并应出具检测报告。

9.6.4 应成立相应的专家组对具体的临床应用项目进行审核。

9.7 文件资料可追溯性管理

9.7.1 平台建设文件资料可追溯性管理:指平台建设过程相关的文件管理,包括平台规划、设计、建设、验收、管理制度、工艺流程、操作规范等平台建设过程中所有相关文件资料的记录、存档和可追溯性管理。

9.7.2 平台运行文件资料可追溯性管理:平台运行过程、维护、维修等相关文件的管理,包括管理制度、工艺流程、操作规范等文件资料的修订以及仪器设备设施的使用、维护、添置等平台运行过程中所有相关文件资料的记录、存档和可追溯性管理。

9.7.3 临床应用文件资料可追溯性管理:指平台组织工程技术单病种临床应用过程中所有相关文件的管理,包括患者信息、临床方案、组织样本、各种原材料信息、操作记录、质控及质检信息等所有原始资料、文字记录和总结报告原件的存档和可追溯性管理。

9.7.4 保密文件应做到严格保密,重视供者和受者的隐私保护。电子数据和纸质记录保存应 ≥ 10 年。

9.8 风险评估及应急预案

9.8.1 平台硬件运行产生的风险及应急预案:平台硬件运行及仪器设备设施使用过程中产生的突发故

障应向主管部门报告并及时处理,相关制品提交质保部门评估并及时采取相关纠正及补救措施,记录分析故障原因并提交跟踪报告。

9.8.2 平台技术操作偏差产生的风险及应急预案:每一项操作偏差都应向主管部门报告,相关制品提交质保部门评估并及时采取相关纠正及补救措施,记录分析偏差原因并提交跟踪报告。

9.8.3 原材料供应产生的风险及应急预案:因原材料供应环节产生的突发事件应及时向主管部门报告,相关制品提交质保部门评估并及时采取相关纠正及补救措施,记录分析事件产生原因并提交跟踪报告。

9.8.4 供受体个体差异产生的风险及应急预案:因供受体个体差异产生的突发事件应及时向主管部门报告,及时分析事件产生的原因并采取相关补救措施,记录并提交跟踪报告。

9.8.5 客户及服务对象投诉处理:

9.8.5.1 任何形式的(书面的、口头的或是电子邮件)的投诉或建议都应保留存档。投诉或建议文档的信息应尽量全面,便于分析评估是偶发事件或是普遍问题。

9.8.5.2 所有投诉或建议均应给出明确的处理意见并记录存档。

9.8.5.3 相关规定中限定的投诉必须尽快向卫生主管部门报告。

附 录 A
(规范性附录)

平台洁净度等级及微生物检测参数表

平台洁净度等级及微生物检测参数见表 A.1。

表 A.1 平台洁净度等级及微生物检测参数表

空气 洁净度	悬浮粒子最大允许数/m ³				平台微生物监测			
	静 态		动 态		沉降菌 (ϕ 90 mm CFU/皿, 0.5 h 计)	浮游菌 CFU/m ³	表面微生物	
	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$	$\geq 0.5 \mu\text{m}$	$\geq 5.0 \mu\text{m}$			接触 (ϕ 55 mm) CFU/皿	5 指手套 CFU/ 手套
A 级	3 520	20	3 520	20	<1	<1	<1	<1
B 级	3 520	29	352 000	2 900	≤ 3	≤ 5	≤ 5	≤ 5
C 级	352 000	2 900	352 000	29 000	≤ 25	≤ 100	25	—
D 级	352 000	29 000	不作规定	不作规定	≤ 50	≤ 200	50	—
注 1: 表中各数值均为平均值,本表数据来源参照 ISO 14644、《药品生产质量管理规范(2010 年修订版)》、DB31/T 687 相关要求。 注 2: 平台微生物(沉降菌、浮游菌、表面微生物)动态监测与评估应参照 GB/T 16293—2010、GB/T 16292—2010、《药品生产质量管理规范(2010 年修订版)》、DB31/ 2026—2014 的相关要求。								

附 录 B
(资料性附录)

平台内仪器设备配备及其基本技术特征与要求

平台内仪器设备配备及其基本技术特征与要求参见表 B.1。

表 B.1 平台内仪器设备配备及其基本技术特征与要求

序号	设备名称	技术特征及要求
一	必备仪器设备	
1	A 级净化工作台	垂直或水平洁净空气,并确保达到实时 A 级净化要求;带紫外灭菌消毒功能;自带或可安装视频和粒子监测可追溯系统
2	A/B 型生物安全柜	达到动态 A 级净化要求,对人、样品和环境的三重保护功能;配备风速风压监控系统,工作面与环境之间压差不应 ≤ 5 Pa;配备紫外灯定时功能;自带或可安装视频和粒子监测可追溯系统
3	恒温摇床	温度在 $0^{\circ}\text{C}\sim 65^{\circ}\text{C}$ 范围内精确可调,用于组织细胞消化分离
4	低速细胞离心机	大容量多功能细胞离心分离功能;可配置适用于 15 mL/50 mL/250 mL/500 mL 离心管,25/75 cm^2 培养瓶,采血袋等细胞容器分离的适配器;最大容量不小于 2.0 L;可在 50 g 样品重量差异范围内自我修正平衡,并可配备数据输出口功能
5	消毒细胞培养箱	可配备内部分割培养空间功能,内置红外精确高温检测探测器,工业级要求内腔预热技术,高效双盘加湿系统,备有设备端口通信功能和软件管理功能
6	倒置显微镜系统	微分干涉性能,可以直接通过塑料培养皿观察细胞,聚光镜可以向后移动,无使用范围限制。 图像采集功能,备有设备端口通信功能和软件管理功能
7	热合封管仪	生物安全密闭封管、接管功能
8	细胞质量分析仪	3 min 内实现细胞质量检测并通过 CCD 实时成像技术实现对细胞形态指标(大小分布,圆度,浓度)及细胞存活质量各方面分析和图像记录,备有设备端口通信功能和软件管理功能
9	-80°C 深低温冰箱	-80°C 低温稳定功能,具有实时温度监控输出端口和软件,远程网络控制及远程报警功能
10	4°C 冰箱	普通冷藏
11	液氮罐	备有设备液位报警和管理功能
12	高压灭菌柜	用于原位灭活
二	应有仪器设备	
13	流式细胞仪	配备检测四种荧光波长以上的功能,采用半导体激光器作为光源,备有设备端口通信功能和软件管理功能
14	酶标仪	通过免疫诊断技术快速检测病源并备有设备端口通信功能和软件管理功能
15	荧光定量 PCR 仪	在基因水平快速诊断并备有设备端口通信功能和软件管理功能
16	微生物培养鉴定仪	能够时间检测病源微生物并备有设备端口通信功能和软件管理功能
17	普通生物显微镜	用于细胞计数观察

附 录 C
(资料性附录)

平台各功能室内基本设备配置表

平台各功能室内基本设备配置参见表 C.1。

表 C.1 平台各功能室内基本设备配置表

序号	功能室	实验操作台设备	数据可追溯 系统设备	仪器设备
1	总控室	专门工作台	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	总控操作平台、模块集成机柜、可追溯数据图像储存机柜
2	样本收发室	不锈钢工作台	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	
3	细胞采集室	不锈钢工作台 不锈钢治疗车	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	单采机、采集床、4℃冰箱、无菌消毒柜
4	细胞分离制备室	不锈钢工作台 不锈钢治疗车	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	大容量冷冻离心机、生物安全柜/净化台、热合封管仪、细胞计数仪、4℃冰箱
5	细胞培养处理室	不锈钢工作台 不锈钢治疗车	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	CO ₂ 细胞培养箱、CO ₂ 气体供应管道系统、倒置显微镜、生物安全柜、大容量离心机、4℃冰箱
6	质量检测室	不锈钢工作台 不锈钢治疗车	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	细胞质量鉴定分析仪、流式细胞仪、外源因子检测设备、倒置显微镜、生物安全柜、CO ₂ 细胞培养箱、细胞计数仪、4℃冰箱、无菌消毒柜
7	消毒室	不锈钢工作台	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	高压灭菌锅、干燥箱
8	准备室	不锈钢工作台	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	-80℃冰箱、4℃冰箱、热合封管仪、 无菌消毒柜
9	更衣室	更衣柜 不锈钢鞋箱 防护服存衣柜		自净消毒洗手器
10	储藏室	不锈钢工作台 不锈钢储藏柜	电脑及信息终端、 电子标识读写设备	-80℃深低温冰箱、液氮罐、程序降温仪
11	洁具室	专用洁具		
注 1：电脑及信息终端：计算机与数据采集端口设备、视频探测器、在线环境监测探测器（尘埃粒子、温湿度、压差、浮游菌）。				
注 2：不锈钢工作台不设抽屉等易积灰尘等部件。				

附录 D (规范性附录)

组织工程技术临床级种子细胞质量控制常规检测项目

D.1 细胞载体采集阶段:应对采集细胞的技术方法的安全性、可行性、稳定性进行控制,应采取预防微生物及病毒等有害因子污染、预防共用设备和设施可能带来的交叉污染等措施,应从源头上保证细胞原材料符合国家标准。

D.2 细胞制备阶段:应在其适当阶段对细胞进行质控检定,包括细胞的收率、存活率、纯度、圆度、均一性等。

D.3 细胞培养再处理阶段:应在细胞培养和保存过程中尽可能采用人源成分或明确的化学成分取代动物源成分,以减少有害的化学或生物学材料以及病源传播的风险。应对每批自制的培养基(已加入血清及生长添加剂等)进行无菌试验和病毒检测,以及对拟给病人用的体外培养细胞的激活及/或支持生长试验。

D.4 细胞体外制备制剂检测内容:即细胞制品外源因子的检测,应参照现行版《中国药典》细胞规程进行细菌、病毒、真菌、支原体和内毒素检测。

D.4.1 细菌检测:培养开始后 3 d~4 d 起应每间隔一定时间取培养液样品,包括患者回输前 48 h 取样,应按现行版《中国药典》细胞无菌试验规程进行。在患者使用前,应进行细胞悬液留样并检测外源感染因子。

D.4.2 支原体检测:应进行长期培养的细胞必须进行。快速 PCR 法(支原体检测试剂盒)。

D.4.3 病毒检测:常规的病毒检测应包括:巨细胞病毒(CMV)DNA、梅毒螺旋体特异抗体测定(TPPA)、梅毒螺旋体非特异抗体不加热血清反应素试验(TRUST)、人免疫缺陷病毒抗体测定(Anti-HIV)、甲型肝炎病毒抗体 IgM 测定(Anti-HAV IgM)、丙型肝炎病毒抗体测定(Anti-HCV)、乙肝三系定性等。除常规检测方法以外,可用电镜检测、免疫组织病理学,免疫荧光抗体、放射免疫、酶联免疫吸附法测定和多聚酶链反应等方法进行。

D.4.4 内毒素检测:应利用鲎试剂来检测和量化由革兰氏阴性菌产生的细菌内毒素,以判断供试品中内毒素的限量是否符合规定的一种方法。

D.5 细胞质量指标参数应符合以下要求:

D.5.1 细胞来源确认,样本有明显的标识。

D.5.2 细胞有效得率(回收率):于制备完毕及输注前应进行细胞得率检定。

D.5.3 细胞计数:细胞数量需满足临床最低需求,一般为 $\geq 3 \times 10^7$ 个。

D.5.4 细胞形态参数:细胞直径大小分布、细胞圆度等。

D.5.5 细胞存活率:采用经典台盼蓝(Trypan Blue)方法 $\geq 85\%$ 。

D.5.6 细胞纯度和均一性:达到临床应用水平(细胞纯度 $\geq 70\%$,细胞活性 $\geq 85\%$)。

D.5.7 细胞生物学效应:检测每份细胞具备正常功能和生物学效应(活力增殖力)。细胞具有的某种生物学功能,分泌某种产物的能力,表达某种标志的水平等。

D.5.8 临床细胞体外制备制剂其他添加成分残余量检测:血清蛋白、抗体、血清、抗生素、固相微粒等。

D.5.9 临床细胞体外制备制剂的稳定性检测。

D.5.10 细胞鉴定及无污染检查:对于经过数代培养的细胞应进行细胞鉴定及无污染检查,以保证未被其他类型细胞污染或取代。对于细胞体外操作中所用的非人成分应测定其成品中的含量,并制定相应的限量指标。

D.5.11 应具有细胞制备及检定过程的原始记录和检定的电子和书面报告,并永久保存。

附 录 E
(规范性附录)

组织工程技术临床级再生组织质量控制常规检测项目

E.1 组织样本采集阶段:应对采集组织样本技术方法的安全性、可行性、稳定性进行控制,应采取预防微生物及病毒等有害因子污染、预防共用设备和设施可能带来的交叉污染等措施,应从源头上保证细胞原材料符合国家标准。

E.2 组织样本预处理及细胞分离阶段:操作前应先取部分组织样本进行无菌性验证,同时对分离细胞的质量进行检定,包括细胞的收率、存活率、纯度、圆度、均一性等。

E.3 细胞培养再处理阶段:应在细胞培养和保存过程中尽可能采用明确的化学成分取代动物源成分,以减少有害的化学或生物学材料以及病源传播的风险。应对每批自制的培养基(已加入血清及生长添加剂等)进行无菌试验和病毒检测,以及对拟给病人用的体外培养细胞的激活及/或支持生长试验。

E.4 细胞体外制备制剂检测内容:即细胞制品外源因子的检测,应参照现行版《中国药典》细胞规程进行细菌、病毒、真菌、支原体和内毒素检测,检测方法内容同临床级组织工程种子细胞检测(详见本标准附录 D.4.1~D.4.4)。

E.5 细胞质量指标参数要求同附录 D.5。

E.6 支架材料相关质控:支架材料种类随构建组织不同而有所不同,相对通用的基本质控要求包括:

E.6.1 支架材料纯度:应用符合通用医用质品标准要求,所含杂质应无毒无害。

E.6.2 支架材料理化特性:支架材料的规格、力学强度、分子量、酸碱度、降解性能应符合该材料的通用标准要求。

E.6.3 支架材料生物相容性:支架材料对细胞应有良好的亲和力,细胞接种效率应 $\geq 85\%$,支架材料植入体内后无明显的炎症反应,代谢终产物无毒,应符合医用标准要求。

E.6.4 支架材料无菌性控制:支架材料应严格规范消毒,外源微生物检测应参照现行版《中国药典》规程进行细菌、病毒、真菌、支原体和内毒素检测,检测方法内容同种子细胞检测(详见附录 D.4.1~D.4.4)。

E.7 组织构建阶段:应同时预检细胞和支架材料的无菌性,同时预检细胞的活力和关键性功能指标,包括细胞的收率、存活率、纯度、圆度、均一性等。接种细胞于支架材料后,应控制细胞接种效率、接种细胞活力等关键指标。

E.8 组织培养阶段:应在组织培养和保存过程中尽可能采用人源成分或明确的化学成分取代动物源成分,以减少有害的化学或生物学材料以及病源传播的风险。应对每批自制的培养基(已加入血清及生长添加剂等)进行无菌试验和病毒检测,以及对拟给病人用的体外培养组织的激活及/或支持生长试验。

E.9 组织出厂阶段:应取小部分同期构建的组织,依据其组织类型针对性地检测特征性结构或功能是否达到标准要求,同时,还应预检以下几点,以保证其应用的安全性:

E.9.1 无菌性检测:对构建组织及其接触过的培养基进行无菌试验和病毒检测。

E.9.2 组织生物学效应:检测构建组织是否具备类似正常组织的功能和生物学效应(力学强度、收缩功能、搏动功能、分泌某种产物的能力等)。

E.9.3 临床组织体外制备制剂其他添加成分残余量检测:血清蛋白、抗体、血清、抗生素、固相微粒等。

E.9.4 临床组织体外稳定性检测:检测构建组织在规定的保存、运输条件下,在规定时间内稳定性(生物活性及功能)。

E.9.5 应具有材料、细胞、组织制备及检定过程的原始记录和检定的电子和书面报告,并永久保存。

参 考 文 献

- [1] ASTM F04.16 F1983-99 Standard Practice for Assessment of Compatibility of Absorbable/Resorbable Biomaterials for Implant Applications
 - [2] ASTM F04.40 F1906-98 Standard Practice for Evaluation of Immune Responses In Biocompatibility Testing Using ELISA Tests, Lymphocyte Proliferation, and Cell Migration
 - [3] ASTM F04.40 F2103-11 Standard Guide for Characterization and Testing of Chitosan Salts as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue Engineered Medical Product Applications
 - [4] ASTM F04.40 F2210-02 Standard Guide for Processing Cells, Tissues, and Organs for Use in Tissue Engineered Medical Products
 - [5] ASTM F04.40 F2347-11 Standard Guide for Characterization and Testing of Hyaluronan as Starting Materials Intended for Use in Biomedical and Tissue Engineered Medical Product Applications
 - [6] ASTM F04.40 F2383-11 Standard Guide for Assessment of Adventitious Agent in Tissue Engineered Medical Products
 - [7] ASTM F04.40 F2386-04 Standard Guide for Preservation of Tissue Engineered Medical Products
 - [8] ASTM F04.40 F2450-10 Standard Guide for Assessing Microstructure of Polymeric Scaffolds for Use in Tissue Engineered Medical Products
 - [9] ASTM F04.40 F2451-05 Standard Guide for in vivo Assessment of Implantable Devices Intended to Repair or Regenerate Articular Cartilage
 - [10] ASTM F04.40 F2664-11 Standard Guide for Assessing the Attachment of Cells to Biomaterial Surface by Physical Methods
 - [11] ASTM F04.40 F2739-08 Standard Guide for Quantitating Cell Viability Within Biomaterial Scaffolds
 - [12] Cellular Therapy Standards (2005)
 - [13] Guidance for Industry—Current Good Tissue Practice (cGTP)
 - [14] Guidelines for the Clinical Translation of Stem Cells (2006)
 - [15] 药物临床试验质量管理规范(GCP)
 - [16] 优良实验室规范(GLP)
 - [17] 《医疗废物管理条例》国务院第 380 号令
-

上海市地方标准
临床组织工程技术平台基本要求

DB31/T 979—2016

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.75 字数 46 千字
2017年3月第一版 2017年3月第一次印刷

*

书号: 155066·5-0533 定价 27.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



DB31/T 979-2016