团 体 标 准

《细胞治疗Leukopak原材料采集和免疫细胞分离技术要求》

（征求意见稿）

编制说明

标准起草工作组

2024年5月

一、工作简况

（一）任务来源

根据2024年全国标准化工作要点，加强质量支撑和标准引领，深入推进国家标准化发展纲要各项重点任务实施，以标准有力引领现代化产业体系建设，推动标准化更好服务经济社会高质量发展。依据《中华人民共和国标准化法》和《团体标准管理规定》（国标委联[2019]1号）的相关要求，中国商业经济学会批准立项并联合相关单位共同制定《细胞治疗Leukopak原材料采集和免疫细胞分离技术要求》团体标准。

（二）制定背景

近年来，细胞治疗技术在全球范围内得到了快速发展，其在肿瘤治疗、自身免疫性疾病治疗等领域取得了显著成效。然而，细胞治疗技术的成功应用离不开高质量的细胞原材料，特别是Leukopak等富含免疫细胞的血液制品。Leukopak是一种特殊的血液制品，其白细胞浓度远高于全血，且红细胞浓度显著降低。这种特性使得Leukopak成为细胞治疗研究和药物开发的理想起始材料。此外，Leukopak中的PBMC因其高纯度和良好的细胞活性而受到高度重视。

制定标准《细胞治疗Leukopak原材料采集和免疫细胞分离技术要求》的目的和意义如下：

一、规范采集与分离过程：确保Leukopak原材料在采集和免疫细胞分离过程中遵循统一的流程和技术要求，以提高操作的规范性和标准化水平。

二、保障细胞质量与安全：通过明确的技术要求和质量控制措施，确保Leukopak原材料中免疫细胞的活性、纯度和安全性，为细胞治疗提供高质量的原材料。

三、促进技术创新与发展：推动行业内的技术创新和进步，鼓励新技术、新方法的研发和应用，提高细胞治疗的整体水平和效果。

四、提升细胞治疗安全性：规范的采集和分离技术要求能够降低污染风险，确保免疫细胞的活性和纯度，从而提高细胞治疗的安全性和有效性。

五、促进临床应用推广：高质量的Leukopak原材料是细胞治疗成功的关键之一。制定标准有助于提升原材料的质量，推动细胞治疗在临床上的广泛应用和推广。

六、加强行业自律与监管：通过制定标准，加强行业自律和监管，提高行业整体素质，增强行业信誉度和公信力。

（三）起草过程

3.1 标准研制阶段

2023年11～2024年2月，起草组通过企业调研，了解企业实际生产情况，并组织收集、整理相关标准化资料、专业文献等，经成分分析、研讨、论证后编写完成《细胞治疗Leukopak原材料采集和免疫细胞分离技术要求》立项申请书及标准框架相关内容，并向中国商业经济学会提出标准立项申请。

3.2 标准立项阶段

2024年3月6日，中国商业经济学会正式发布了《细胞治疗Leukopak原材料采集和免疫细胞分离技术要求》团体标准立项通知，并在全国团体标准信息平台进行公示。

3.3 标准起草阶段

2024年3～2024年5月，依据《中华人民共和国标准化法》、《国务院关于深化标准化工作改革方案》等文件的要求，按照团体标准的制修订程序组织有关技术人员成立标准起草工作组，通过相关信息化手段进行多次内容讨论和交流，并向相关单位和专家咨询，在广泛听取各方意见和充分论证的基础上，对标准初稿进行了完善和修改后经起草组确认，同意作为征求意见稿，公开征求意见。

二、编制原则

在标准制定过程中，标准起草工作组按照GB/T 1.1—2020 给出的规则编写，主要遵循以下原则：

（1）协调性: 保证标准与国内现行国家标准、行业标准协调一致。

（2）规范性：严格按照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》给出的规则起草，保证标准的编写质量。

（3）适用性：结合生产企业管理实践和产品的主要环境影响，提出对企业产品的具体质量要求和生产经营规范。

三、主要技术内容及其确定依据

本文件细胞治疗Leukopak原材料采集和免疫细胞分离的基本要求、原材料采集要求、免疫细胞分离技术要求、质量控制与安全要求。

本文件适用于细胞治疗Leukopak原材料采集和免疫细胞分离。

本文件给出了免疫细胞分离的术语和定义。将免疫细胞分离定义为：从Leukopak或其他生物样本中，通过物理、化学或生物学方法，将免疫细胞（如T细胞、B细胞、自然杀伤细胞等）从其他细胞类型中分离出来的过程。

基本要求：场地与设施

a）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构选址应符合《药品生产质量管理规范》的要求，空气质量标准应符合 GB 3095 标准分级二级标准。

b）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构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。

c）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构各功能区应按采集和分离工艺进行各区域设计，符合《药品生产质量管理规范》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》的要求。机构应配备独立质量检测实验室，并符合 GB 19489 和 GB 50346 的规定。

设备和耗材

a）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构应优先选用符合《药品生产质量管理规范》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》要求，取得相关质量认证的设备、仪器、耗材和试剂。

b）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构应对设备、仪器、耗材和试剂的质量报告进行审核，必要时对耗材及试剂进行质量抽检，避免采购质量不合格的产品。

c）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构在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)，使用后应进行周期性再确认并定期进行第三方校准。

d)Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离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。

人员管理

a）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构应分别设立制备负责人、质量管理负责人和质量受权人等技术人员。由法人授权任命，任职资质应符合《药品生产质量管理规范》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则》要求，定期接受岗位专业培训，制备负责人与质量管理负责人、质量受权人不应相互兼任，质量管理负责人和质量受权人可以兼任。

b）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构技术人员应具备的健康要求：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。

c)Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构技术人员应一年接受体检一次，有呼吸道感染或发热等疾病状态下不应进入洁净操作区，需完全康复后方可恢复岗位操作。

d）Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构技术人员上岗前应经过专业培训，内容包括但不限于干细胞理论与实践、生命伦理、干细胞法律法规、GMP 管理、细胞培养基础、生物安全、仪器设备使用与维护方法、物料管理与清洁卫生、岗位职责、操作规范等内容。

Leukopak 原材料采集和免疫细胞分离机构技术人员在独立执行所委派的工作之前应进行能力评估并通过，确保在岗人员具备相应资质。

Leukopak 原材料采集要求：采集前的准备工作

供体准备

a）向供体详细说明采集过程和可能的风险，并获得其知情同意。

b）根据需要，为供体提供适当的饮食和休息指导，以确保其在采集时处于最佳状态。

供体评估与选择

a）应建立供者筛选标准，至少应包括既往病史和家族病史的调查、传染性疾病的结果、近期旅居史调查和当前健康状况报告。供者筛选宜参考 GB 18467 相关要求。

b）对供体进行健康评估，确保其符合采集 Leukopak 的条件。确认供体没有传染性疾病、血液系统疾病及其他可能影响 Leukopak 质量的疾病。

c）记录供体的基本信息，包括年龄、性别、健康状况等。

设备与材料准备

a)准备血液采集设备，并确保这些设备处于无菌状态且符合相关质量标准。

b）检查并校准用于采集过程中可能使用到的所有仪器设备，确保其准确性和可靠性。

人员培训与准备

a）采集人员应接受专业培训，熟悉采集流程、设备操作和应急处理措施。

b）采集人员应穿戴符合要求的防护服装，包括无菌手套、口罩和帽子等。

文件记录准备

准备必要的文件记录表格，用于记录采集过程中的关键信息，如供体信息、采集时间、采集量等。

确保所有文件记录符合相关法规和标准的要求。

采集过程的技术要求：采集设备与技术

a)应使用经过验证和批准的采集设备，确保其性能和安全性。

b）采集过程中应严格遵守无菌操作规范，防止污染。

c）所有与供体血液直接接触的器具和耗材必须是无菌的，并在使用前进行检查。

血液流速与压力控制

a）采集过程中应严格控制血液流速，避免对供体造成不适或损伤。

b）应保持适当的压力，以确保血液顺畅流动，并防止凝血或溶血现象。

采集量控制

a）根据供体的身体状况和采集目的，确定合理的采集量。

b）在采集过程中应实时监控采集量，确保不超出预定范围。

抗凝与保存

a）采集过程中应使用适当的抗凝剂，以防止血液凝固。

b）采集后的 Leukopak 应按规定条件保存，以确保其质量和活性。

监测与记录

a）在采集过程中应持续监测供体的生命体征和采集设备的运行状态。

b）应详细记录采集过程中的关键参数，如采集时间、流速、压力、采集量等。

应急处理

a）应制定应急处理预案，以应对可能出现的异常情况，如供体不适、设备故障等。

b）采集人员应熟悉应急处理流程，并能迅速采取措施以保障供体安全和采集过程的顺利进行。

采集后的处理和保存

标识与记录

采集完成后，应对 Leukopak 原材料进行唯一性标识，并记录相关信息，包括但不限于供体信息、采集时间、采集量、采集人员等。

初步处理

采集后的 Leukopak 应进行初步检查，确认无溶血、无污染等现象。如有需要，可对 Leukopak 进行适当的抗凝和稳定处理，以确保在保存和运输过程中的细胞活性。

保存条件

Leukopak 应保存在适当的温度和湿度条件下，避免暴露于过高或过低的温度。保存环境应保持清洁，避免污染。

保存容器

应使用无菌、密封性好的专用保存容器或血袋来储存 Leukopak。容器材料应与 Leukopak 相容，不会对其质量产生负面影响。

保存期限

应明确 Leukopak 的保存期限，并在保存期限内使用。若需长期保存，应考虑使用适当的保存方法，如低温冷冻保存，并确保解冻过程不会对 Leukopak 的质量产生负面影响。

运输要求

a）样本运输人员应经过专业培训并考核合格，对样本运输应制定规范及应急预案，并对样本运输全程做记录，包括但不限于运输的方式、条件、路径、时

间、人员、地址及样本信息，相关记录入档保留至少 30 年。样本运输应采用平稳、安全、快速的运输途径，宜采用冷藏运输车或专用标本冷藏运输箱运输。

b）运输过程中应防渗漏、防辐射、抗震动、耐压、耐热等，样本包装应贴上唯一识别码进行标识，粘贴生物安全类标识，提示样本的生物安全风险。样本运输温度应维持在 2℃～8℃，运输时间应经过验证。

c）运输容器应经过验证并定期进行再验证，确保其处于有效运行状态。运输箱内应配备温度记录仪，保证全程监控样本温度。

免疫细胞分离技术要求

分离前的准备工作

实验室环境与设备准备

a）确保实验室环境符合细胞操作的无菌和温控要求。

b）检查并校准所有将使用的仪器设备，确保其处于良好工作状态。

试剂与耗材准备

a）准备所有必需的试剂，如分离液、培养基、缓冲液等，并确保它们在有效期内。

b）准备充足的实验耗材，如移液管、离心管、培养皿等，且这些耗材应为无菌状态。

样品接收与检查

a）接收 Leukopak 原材料时，应检查其标识、数量、质量及保存状态。

b）确认 Leukopak 未过期、无污染、无泄漏，并记录相关信息。

实验操作计划与记录

a）制定详细的实验操作计划，包括实验步骤、时间节点、预期结果等。

b）准备实验记录本，用于记录实验过程中的关键数据和观察结果。

人员培训与分工

a）确保实验人员熟悉免疫细胞分离的技术要求和操作流程。

b）对实验人员进行明确的任务分工，确保实验的顺利进行。

c）样品预处理根据实验需要，对 Leukopak 进行必要的预处理，如解冻、稀释等。确保预处理过程符合操作规程，避免对样品造成不必要的损伤。

分离过程的技术要求

操作前准备

a）确保所有相关仪器、试剂和材料已经准备妥当，并按照无菌操作要求进行摆放。

b）实验人员应进行充分的个人防护，包括穿戴无菌手套、实验服、护目镜等。

样品处理

a）将 Leukopak 原材料从保存环境中取出，轻轻摇晃以混匀其中的细胞。

b）根据实验需要，对 Leukopak 进行适当的预处理，如升温、稀释等，以确保细胞处于最佳分离状态。

细胞分离

a）采用密度梯度离心法或其他适当的细胞分离技术进行免疫细胞的分离。若使用 Ficoll 等分离液，应严格按照产品说明书进行操作。

b）在分离过程中，应控制离心速度和时间，以避免对细胞造成过度损伤。

细胞洗涤与纯化

a）分离后的细胞应进行洗涤，以去除残留的分离液和其他杂质。

b）使用适当的培养基或缓冲液进行洗涤，并确保洗涤过程中细胞的损失最小化。

细胞计数与活性检测

a）对分离后的免疫细胞进行计数，以确定细胞的数量。

b）使用适当的染色方法（如台盼蓝染色）检测细胞的活性，确保分离的细胞质量。

记录与质量控制

a）详细记录分离过程中的所有关键步骤和参数，包括离心速度、时间、细胞计数和活性检测结果等。

b）定期对分离过程进行质量控制检查，以确保分离效果的一致性和可靠性。

安全与清洁

a）在分离过程中，应严格遵守实验室安全规范，避免交叉污染和生物安全风险。

b）分离完成后，及时清理实验台面和仪器设备，确保实验室的整洁和卫生。

分离后的细胞质量评估

细胞数量评估

a）使用细胞计数器或流式细胞仪等设备，对分离后的免疫细胞进行准确计数，以确定获得的细胞总数。

b）评估分离过程中细胞的损失情况，计算细胞回收率。

细胞活性检测

a）采用如台盼蓝染色、MTT（3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide）法或其他细胞活性检测方法，评估分离后免疫细胞的活性。

b）记录活性细胞的比例，确保细胞活性满足后续实验或治疗要求。

细胞纯度分析

a）利用流式细胞术、免疫荧光染色等技术手段，对分离后的免疫细胞进行表型分析，确定目标细胞的纯度。

b）若分离的是特定亚型的免疫细胞（如 CD3+ T 细胞、CD19+ B 细胞等），应检测这些亚型的比例。

细胞功能检测

根据需要，对分离后的免疫细胞进行功能检测，如细胞增殖能力、细胞毒性、细胞因子分泌等。

微生物污染检测

对分离后的细胞进行微生物污染检测，包括细菌、真菌、支原体、内毒素等检测项目。确保分离后的细胞未被污染，以满足安全性要求。

记录和报告

详细记录上述所有的质量评估结果，包括细胞数量、活性、纯度、功能和微生物污染情况。编写细胞质量评估报告，供相关人员参考和使用。

不符合要求的处理

a）若分离后的细胞质量不符合预定要求，应分析原因并采取相应措施，如重新分离、改进分离方法等。

b）对于不符合要求的细胞，应明确标记并妥善处理，避免误用。

质量控制与安全要求

质量控制指标

a）供者健康筛查结果应符合合格供者要求并签署了知情同意书。

b）样本的采集、运输、接收、标识以及保存符合相关要求。

c）细胞分离、处理、检测等所使用的设备应符合设备管理要求（标识清晰正确，在合格计量校验期内定期维护保养等）；与细胞接触的器械应经消毒灭菌并在有效期内。

d）细胞分离、处理、检测区域应满足操作要求，有洁净要求的操作环境应满足相应级别环境要求，应有定期环境监控；细胞分离、处理各工序完毕后均应及时清场；现场应无污染及交叉污染，如有传染病原体或污染物，应得到有效隔离或清除。

e）细胞在分离、处理及检测等过程中所涉及的人员均已通过考核合格后上岗。

f）细胞制备、检测所用物料应经确认来自合格供应商，关键物料均应经抽样检测并确认其质量合格。试剂及耗材的有效期应在规定期限内，批号应按照要求记录下来以便具有可追溯性。

g）分离后获得的免疫细胞应进行严格的质量控制，包括细胞特性分析、理化特性分析、纯度和杂质分析、安全性分析和生物学活性分析。

h）细胞分离、处理、检测和过程监控程序应与机构批准的管理文件内容一致。记录填写应真实、完整、正确，关键计算结果应进行确认。

i）样本在采集、运输、制备、分离过程中不存在任何重大偏差；若有偏差发生，均应通过合适的评价，并采取了有效的纠正措施。

j）装量细胞数量与临床需求一致；细胞包装满足运输要求，细胞的内、外包装标签内容与企业规定内容相符，经两人复核确认其准确性和完整性。

k）采集及分离过程中若出现异常，应进行调查处理，按调查处理意见执行。异常处理的有关记录应归入对应批次细胞制备档案中。安全防护措施

个人防护装备

实验室工作人员应穿戴适当的个人防护装备，包括但不限于实验服、手套、护目镜、口罩等。这些装备应定期更换，并确保在操作过程中始终保持完整和清洁。

实验室安全设施

a)实验室应具备良好的通风系统，以确保空气流通并减少有害气体的积聚。

b）实验室应安装紫外线灯或其他消毒设备，定期对实验室空间和工作台进行消毒。

生物安全柜操作

a）细胞操作应在生物安全柜内进行，以减少与外界的接触，从而降低污染风险。

b）生物安全柜应定期进行检测和维护，确保其正常工作并达到预期的防护效果。

化学品与生物材料的安全处理

a）所用化学品和生物材料应储存在指定的安全区域内，并明确标识。

b）使用化学品时，应佩戴适当的防护装备，并遵循化学品的安全操作指南。

废弃物处理

a）使用过的耗材、试剂和细胞废物应按规定进行分类和处理，以防止交叉污染和环境污染。

b）锐物、生物危险废物等应特别处理，以确保不会对人员和环境造成伤害。

培训与应急准备

a）实验室工作人员应定期接受安全培训和应急演练，以熟悉安全操作规程和应急处理措施。

b）实验室应制定应急预案，包括事故报告、紧急疏散和救援程序等。

三、标准中如果涉及专利，应有明确的知识产权说明

本文件不涉及专利及知识产权问题。

四、采用国际标准和国外先进标准情况，与国际、国内同类标准水平的对比情况

本文件为首次自主制定，不涉及国际国外标准采标情况。本文件参考依据：

GB 3095　环境空气质量标准

GB 18467　献血者健康检查要求

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

五、与有关现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本文件与相关法律、法规、规章及相关标准协调一致，没有冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

本文件在制定过程中未出现重大分歧意见。

七、贯彻标准的要求和措施建议

本文件发布后，应向相关企业进行宣传、贯彻，推荐执行该文件。

八、其他应当说明的事项

无。