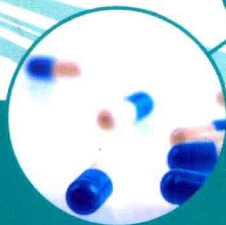
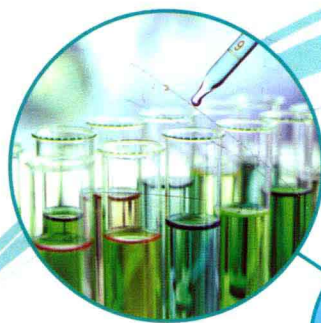


SHENGWU ZHILIAO SHIYANSHI
ZHILIANG KONGZHI
YU LINCHUANG GUANLI

生物治疗实验室 质量控制与临床管理

主 编 / 李贵新 唐兆生 梁文龙



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

中华人民共和国卫生部
国家食品药品监督管理局
国家中医药管理局

生物治疗实验室 质量控制与临床管理

■ 主编 曹广 副主编 曹广 曹广 曹广

人民卫生出版社

生物治疗实验室 质量控制与临床管理

SHENGWU ZHILIAO SHIYANSHI
ZHILIANG KONGZHI YU LINCHUANG GUANLI

主 编 李贵新 唐兆生 梁文龙



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

生物治疗实验室质量控制与临床管理/李贵新,唐兆生,梁文龙主编. —北京:人民军医出版社,2013.1

ISBN 978-7-5091-6238-5

I. ①生… II. ①李… ②唐… ③梁… III. ①生物疗法—实验室管理—质量管理
IV. ①R456-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 306299 号

策划编辑:程晓红 文字编辑:杨善芝 责任审读:陈晓平

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8718

网址:www.pmmp.com.cn

印、装:北京华正印刷有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:18.25 字数:441千字

版、印次:2013年1月第1版第1次印刷

印数:0001—2000

定价:65.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

本书共分4篇。第一篇参照国内GMP标准关于医药洁净室建设的技术要求,以及AABB和ISSCR的相关细胞治疗指导性理念,概括和总结了细胞实验室建设方面的知识;第二篇为本书的核心内容,系统介绍了实验室质量管理体系,包括设备、环境、物料、试验方法、检测及过程控制管理,参照国家相关指导文件制定的实验室质控管理体系规范性文件,以及对实验室进行动态管理所需要的系列表格;第三篇根据卫生部关于第三类医疗技术的管理要求,编写了临床医疗质量管理体系文件;第四篇为附录,收集了与开展肿瘤免疫细胞治疗实验室建设、质控体系建设等相关的国际和国内重要指导性文件,便于读者查阅。本书为提高医院细胞学实验室的管理水平提供了具有指导性、操作性的工具,适用于各级医院在实验室建设过程中参考。

编委会名单

主 编 李贵新 唐兆生 梁文龙

主 审 于金明 井西学

副主编 韩兆东 毕作木 何 洁 管春梅 于兆学

编 委 (以姓氏笔画为序)

马长庚	王 婧	王文浩	王玉英	王田田
王会东	王树庆	尹凤玲	玄桂英	术慧青
巩佃霞	朱 旭	庄迪迪	刘 康	刘 锦
刘红玲	刘欣梅	刘洪明	孙 伟	孙秀梅
李 云	李 爽	李文美	李方超	李世平
李春莲	李鹏鑫	冷梅芳	吴 红	何 静
张 静	张永庆	张旭光	张旭艳	陈建红
步立强	周太荣	周燕华	郑世良	赵姝姝
胡爱云	段全红	夏 凡	高 洁	郭 璐
黄 琰	曹贵文	傅 玲	路 中	薛晓燕
魏 红	魏玉臻	魏素臻		

序

美国洛克菲勒大学细胞生理学和免疫学实验室教授拉尔夫·斯坦曼(Ralph Marvin Steinman)在1973年提出了树突状细胞的概念。他因对树突状细胞的研究获得一系列奖项,包括阿尔伯特·拉斯克基础医学研究奖(2007)、盖尔德纳基金会国际奖(2003)以及癌症研究协会威廉·科利奖(1998)。

2011年拉尔夫·斯坦曼凭借“发现树突状细胞及其在后天免疫系统中的作用”而与朱尔·A·奥夫曼和布鲁斯·博伊特勒分享诺贝尔生理学或医学奖。

随着新技术的不断涌现,肿瘤生物治疗的临床疗效不断提高。越来越多的医疗机构开展了肿瘤生物治疗,肿瘤生物治疗技术已经造福越来越多的患者。

肿瘤生物治疗的规范化管理是临床有效性和安全性的保证,目前在临床治疗单位加强生物治疗技术管理已经成为当务之急。

各个医院对于生物治疗临床细胞实验室的管理经验相对缺乏,所能参考的文献也屈指可数。本书通过总结实际工作经验介绍了肿瘤生物治疗临床细胞实验室的建设、细胞实验室质控体系建立及临床管理规范建设,尽管内容稍显粗糙,实属难能可贵。

通过不断积累和总结,不断进步和提高,通过经验交流,共享进步成果。肿瘤生物治疗技术将会不断进步和完善,共同造福于人民的健康事业。

山东省肿瘤医院院长

中国工程院院士



2012年10月

前 言

近年来,随着对肿瘤发生、发展的分子机制的深入研究和生物技术的迅速发展,生物治疗作为继手术、放疗、化疗等传统疗法之外的第4种治疗手段,在肿瘤的综合治疗中发挥着日渐重要的作用。广义的生物治疗包括细胞因子治疗、肿瘤疫苗、单克隆抗体、分子靶向治疗、基因治疗、生物反应调节剂治疗、化疗药物免疫导向治疗,以及过继性免疫细胞治疗;狭义的生物治疗所指的就是过继性免疫细胞治疗技术,其核心是利用各种技术对免疫细胞进行实验室技术处理并使之规范地应用于临床。肿瘤生物治疗是一种新的肿瘤治疗模式,即利用免疫系统来治疗肿瘤,调节机体的防御功能,抑制或消灭肿瘤细胞。肿瘤生物治疗的发展方向将是通过开发新型的生物治疗手段,打破机体的免疫耐受状态,从而进一步提高生物治疗的临床疗效。通过大宗病例的对照研究,对生物治疗确切的疗效做深入、客观的评价,寻找可以有效预测免疫治疗效果的生物标志物,提高患者的生存率和生命质量,对于生物治疗在临床的推广和应用具有重要的意义。

由于过继性细胞免疫治疗基本是以自体免疫细胞治疗为主,因此,生物治疗的突出优势就是这种治疗手段几乎没有毒副作用。生物治疗的安全性是较容易控制的,其最大的风险来自于细胞污染,因此,生物治疗实验室的质量控制和检测就显得尤为重要。本书重点阐述了实验室人员、设备、环境、物料、检测、流程及技术规范性的管理,目的在于向医院实验室管理者提供一套完整的实验室管理思路和管理规范性文件,协助各医院提升实验室的管理水平。

临床管理的规范性是疗效的保证。严格遵守国家卫生管理机构制定的自体免疫细胞治疗的管理规范是进行有效临床管理的基本保证。我们通过查阅和检索相关文献,总结临床经验,收集整理了与肿瘤生物治疗技术相关的细胞实验室建设、实验室技术质量控制体系,以及相关的临床管理制度和规范。

由于目前肿瘤生物治疗相关政策的限制及工作经验的不足,本书内容难免有不足之处,望读者批评指正。随着相关政策的逐步实施和实际经验的不断积累,我们会对内容及时修订。在此特别向进行资料收集和整理的潍坊医学院肿瘤研究所的临床工作者和护理工作、生物治疗实验室相关人员表示感谢。

潍坊医学院肿瘤研究所 李贵新 教授

2012年10月

目 录

第一篇 细胞实验室建设

第 1 章 洁净室的原理和要求	(3)
一、洁净室的定义	(3)
二、洁净室基本工作原理	(3)
三、洁净室的污染控制	(5)
第 2 章 细胞实验室建设注意事项	(7)
一、一般规定	(7)
二、环境参数的设计要求	(7)
三、选址和总平面布置	(8)
四、工艺设计	(8)
五、设备	(9)
六、建筑	(10)
七、空气净化	(10)
第 3 章 细胞实验室招标及建设参考	(12)
一、依据	(12)
二、范围及内容	(12)
三、主要技术参数	(12)
四、实验室装修	(12)
五、其他要求	(15)
六、实验室设计举例	(16)
第 4 章 细胞培养实验室的设置及设备	(17)
一、细胞培养实验室的设置	(17)
二、细胞培养实验室的设备	(18)

第二篇 实验室质控管理体系

第 5 章 设备管理	(25)
------------	------

第一节	实验室标识管理规程	(25)
第二节	实验室定置管理规程	(28)
第三节	计量管理规程	(28)
第四节	压力容器管理规程	(31)
第五节	设备编码管理规程	(32)
第六节	设备清洁与检查管理规程	(34)
第七节	空调机组使用维修保养标准操作程序	(34)
第八节	空调机组过滤器清洗更换标准操作程序	(35)
第 6 章	环境管理	(37)
第一节	工作服管理规程	(37)
第二节	工作服清洗灭菌标准操作程序	(38)
第三节	洁净室卫生管理规程	(39)
第四节	实验室洁净区物品进出标准操作程序	(41)
第五节	实验室洁净区人员进出标准操作程序	(41)
第六节	洁净室清洁消毒标准操作程序	(42)
第七节	器械清洗消毒灭菌标准操作程序	(43)
第八节	实验室防虫、防鼠管理规程	(44)
第九节	物料进出洁净区标准操作程序	(45)
第十节	洁净区传递窗标准操作程序	(46)
第十一节	洁净区内使用的容器和器械管理规程	(46)
第十二节	净化空调系统管理规程	(47)
第十三节	消毒灭菌管理规程	(50)
第十四节	质量检验室管理制度	(53)
第十五节	消毒剂、清洁剂管理规程	(55)
第 7 章	物料管理	(57)
第一节	物料管理规程	(57)
第二节	物料号、收料号设定管理规程	(59)
第三节	物料接收管理规程	(60)
第四节	不合格品处理管理规程	(62)
第五节	剧毒物品管理规程	(64)
第六节	质量检验室检验试剂管理规程	(69)
第七节	仓库安全管理规程	(71)
第八节	化学试剂/危险品储存管理规程	(72)
第九节	供应商管理规程	(73)
第十节	物料发放标准操作程序	(78)

第十一节 物料进仓编码工作程序	(80)
第 8 章 试验方法管理	(81)
第一节 无菌操作管理规程	(81)
第二节 细胞制备过程控制管理规程	(82)
第三节 细胞冻存复苏管理规程	(88)
第四节 细胞培养/发放过程中使用溶液配制标准操作程序	(93)
第五节 细胞冻存标准操作程序	(95)
第六节 细胞复苏标准操作程序	(96)
第 9 章 检测管理	(99)
第一节 细菌内毒素检测标准操作程序	(99)
第二节 支原体检测标准操作程序	(105)
第三节 无菌检测标准操作程序	(109)
第四节 革兰染色标准操作程序	(112)
第五节 洁净室尘埃粒子检测标准操作程序	(113)
第六节 洁净室沉降菌检测标准操作程序	(116)
第七节 流式细胞术检测标准操作程序	(119)
第八节 细胞计数标准操作程序	(122)
第九节 紫外线消毒灯辐照强度检测标准操作程序	(122)
第十节 更衣效果检测标准操作程序	(124)
第十一节 物料检验标准操作程序	(124)
第十二节 物料抽样标准操作程序	(126)
第十三节 细胞类产品抽样标准操作程序	(128)
第十四节 临时样品送检/抽检标准操作程序	(130)
第十五节 委托检验标准操作程序	(135)
第十六节 洁净服检测标准操作程序	(136)
第十七节 实验室环境监控标准	(137)
第 10 章 过程控制管理	(139)
第一节 实验室发现细胞污染的标准操作程序	(139)
第二节 样品管理规程	(142)
第三节 委托检验管理规程	(144)
第四节 检验报告书管理规程	(145)
第五节 记录管理规程	(146)
第六节 质量体系内部审核管理规程	(148)
第七节 管理评审管理规程	(150)
第八节 产品质量年度回顾管理规程	(151)

第九节 质量月报报告规程	(155)
第十节 变更处理管理规程	(156)
第十一节 偏差处理管理规程	(157)
第十二节 细胞不良反应调查标准操作程序	(163)
第十三节 细胞质量投诉调查标准操作程序	(165)
第十四节 细胞制剂放行审核管理规程	(167)
第十五节 细胞发放标准操作程序	(169)

第三篇 临床应用管理制度

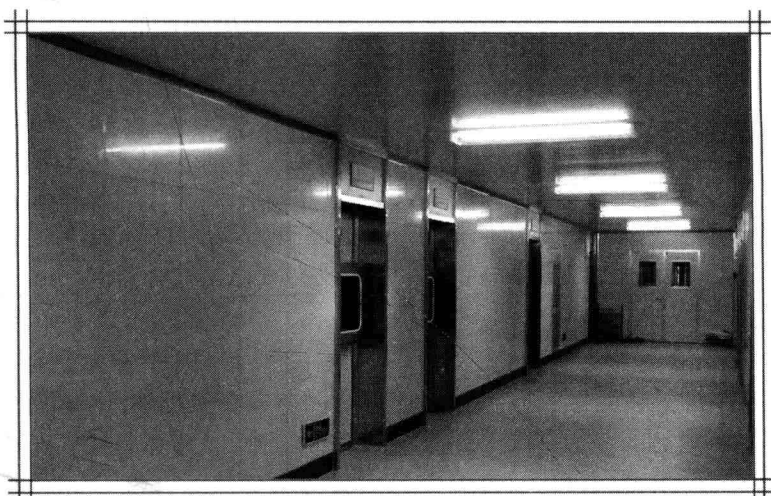
第 11 章 自体免疫细胞技术临床应用研究实施方案	(173)
一、自体免疫细胞临床应用组织体系	(173)
二、自体免疫细胞技术临床应用研究的支持保障体系	(174)
三、自体免疫细胞技术临床应用研究的人员配备要求	(175)
四、自体免疫细胞技术临床应用实施计划	(175)
第 12 章 自体免疫细胞技术临床应用研究的责任体系	(177)
一、医学伦理委员会职责	(177)
二、自体免疫细胞临床应用领导小组职责	(177)
三、科室负责人职责	(177)
四、医师职责	(178)
五、护士长职责	(178)
六、病房护士职责	(179)
七、治疗室护士职责	(179)
第 13 章 自体免疫细胞技术临床应用研究的管理制度	(181)
一、自体免疫细胞知情同意管理制度	(181)
二、细胞治疗室工作制度	(181)
三、观察室工作制度	(182)
四、自体免疫细胞病人随访管理制度	(182)
五、自体免疫细胞治疗患者的病历管理制度	(182)
六、自体免疫细胞临床应用病历信息管理规定	(183)
第 14 章 自体免疫细胞技术临床应用研究的质量管理体系	(184)
一、质量管理组织体系	(184)
二、质量标准和指标的设定和修订	(185)
第 15 章 临床应用的不良反应监测规定	(187)
一、不良反应监测的目的和意义	(187)

二、组织架构及职责	(187)
三、不良反应报告流程	(188)
四、不良反应监测的评价	(188)
第 16 章 自体免疫细胞技术临床应用应急处理预案	(189)
一、适用范围	(189)
二、职责分工	(189)
三、风险评估	(189)
四、预案启动程序	(190)
五、应急处理工作程序	(190)
第 17 章 自体免疫细胞技术临床应用常用表格举例	(192)

第四篇 附 录

附录 A Guidance for Industry	(199)
附录 B 卫生部办公厅文件	(259)
附录 C 人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则	(261)
附录 D 细胞移植治疗技术管理规范	(266)
附录 E 自体免疫细胞(T 细胞、NK 细胞)治疗技术管理规范	(269)
附录 F 细胞、组织、器官的加工处理指南	(272)
参考文献	(278)

第一篇 细胞实验室建设



洁净室的原理和要求

一、洁净室的定义

洁净室是指将一定空间范围内空气中的微粒子、有害气体、细菌等污染物排除,并将室内温度、洁净度、室内压力、气流速度与气流分布、噪声振动及照明、静电控制在某一需求范围的特别设计的房间。亦即不论外在空气条件如何变化,其室内均具有维持原设定要求的洁净度、温度、湿度及压力等性能的特性。

二、洁净室基本工作原理

1. 通过专业设备进行空气过滤(air filtration)。

2. 对气流进行组织和控制达到洁净的目的。气流的控制(control over airflow)又分为层流洁净室(laminar flow clean room)和混合流洁净室(mixed flow clean room)。

(一)过滤机制

1. 重力(gravity) 大微粒直接从空气中掉落。

2. 直接拦截(direct interception) 跟随气流移动的微粒在碰触过滤纤维的时候被收集,当微粒大于过滤器的孔径时,则直接被筛分。

3. 惯性撞击(inertial impaction) 微粒的惯性使它偏离最初的轨迹,与过滤纤维碰触而被收集。

4. 扩散(diffusion) $<0.5\mu\text{m}$ 的微粒在与气体分子碰撞时改变运动轨迹(布朗运动)。

5. 静电机制(electrostatic mechanisms) 微粒或过滤纤维上的电荷之间,或微粒与微粒之间产生吸引力。

(二)HEPA 和 ULPA 过滤器是如何工作的

HEPA 即高效过滤器,ULPA 即超高效过滤器。两种过滤器的过滤机制如图 1-1。

(三)气流控制原理

1. 层流洁净室气流控制 见图 1-2。

2. 常规(混合流)洁净室气流控制 见图 1-3。

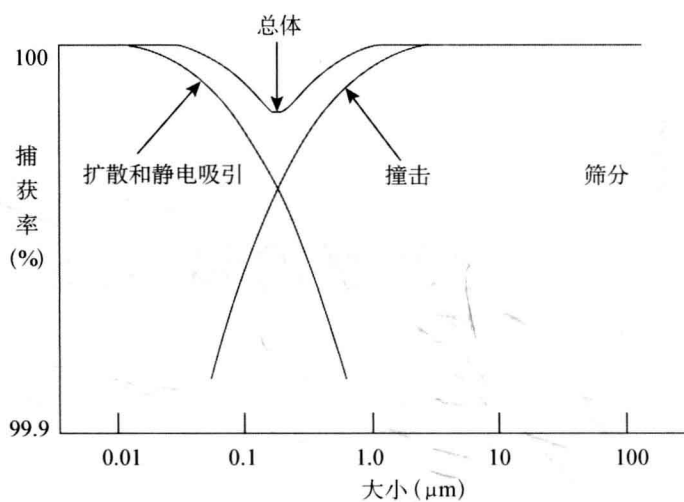


图 1-1 HEPA 和 ULPA 过滤器的机制

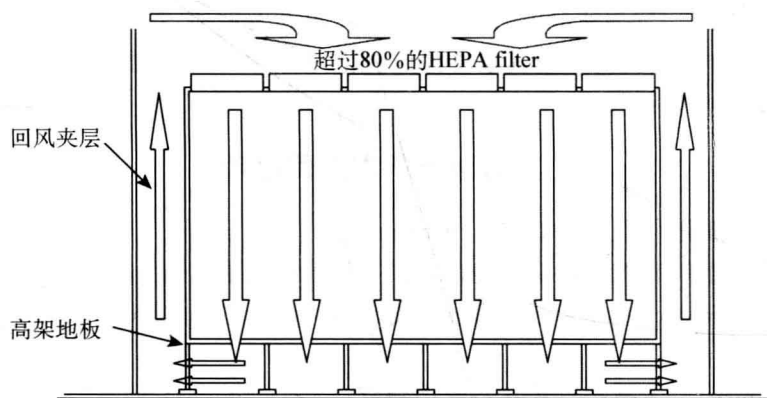


图 1-2 层流洁净室气流控制

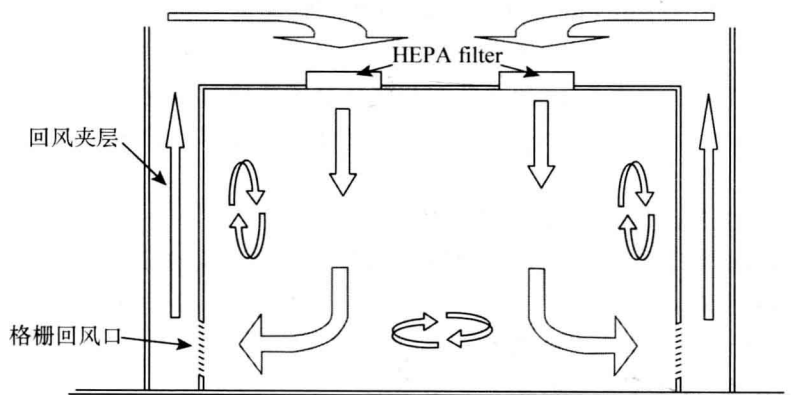


图 1-3 常规洁净室气流控制