

国家干细胞转化资源库标准规范

K/NSCTRC0005-2022

适用于临床研究的间充质干细胞资源库 建设与管理规范（试行）

Construction and management specification of mesenchymal stem cell bank for
clinical research (trial implementation)

国家干细胞转化资源库 发布

2022-09-20 发布

2022-09-20 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 | 2 |
| 4 通用要求 | 4 |
| 4.1 总则 | 4 |
| 4.2 公正性 | 4 |
| 4.3 保密性 | 4 |
| 5 结构要求 | 4 |
| 6 资源要求 | 5 |
| 6.1 总则 | 5 |
| 6.2 人员 | 5 |
| 6.3 设备 | 7 |
| 6.4 物料 | 8 |
| 6.5 信息管理系统 | 9 |
| 7 过程要求 | 9 |
| 7.1 总则 | 9 |
| 7.2 采集 | 10 |
| 7.3 制备 | 10 |
| 7.4 质检 | 12 |
| 7.5 入库 | 12 |
| 7.6 存储 | 12 |
| 7.7 出库 | 13 |
| 7.8 运输 | 13 |
| 8 管理要求 | 13 |
| 8.1 总则 | 13 |
| 8.2 质量管理 | 14 |
| 8.3 安全管理 | 16 |

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。

本文件由上海市东方医院（同济大学附属东方医院）和国家干细胞转化资源库提出并归口。

本文件起草单位：上海市东方医院（同济大学附属东方医院）、国家干细胞转化资源库、生物芯片上海国家工程研究中心、上海交通大学医学院附属儿童医院、上海交通大学医学院附属仁济医院、复旦大学附属肿瘤医院、上海原天生物科技有限公司、复旦大学、上海唐颐信息技术有限公司、上海安集协康生物技术股份有限公司、大连摩格生物科技有限公司、上海赛傲生物技术有限公司。

本标准主要起草人：刘中民、康九红、汤红明、赵庆辉、贾文文、张小燕、周君梅、康晓楠、陈欢、赵鸿莲、刘雷、唐万、王晓明、朱涛、刘琴、许啸、黎李平、鲍贝耳、白志慧、何斌。



适用于临床研究的间充质干细胞资源库建设与管理规范（试行）

1 范围

本规范规定了适用于临床研究的间充质干细胞资源库通用要求、结构要求、资源要求、过程要求和管理要求，以确保间充质干细胞的质量。

本规范适用于临床研究的间充质干细胞资源库的建设与管理。

注1：适用于临床研究是指符合《干细胞临床研究管理办法（试行）》（国卫科教发〔2015〕48号）规定的用于疾病预防或治疗的临床研究。

注2：本规范中的间充质干细胞包括人脐带间充质干细胞、人脂肪间充质干细胞、人胎盘间充质干细胞、人羊膜间充质干细胞、人牙髓间充质干细胞。

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 50591 洁净室施工及验收规范

GB/T 31540.4-2015 消防安全工程指南

第4部分：探测、启动和灭火

GB 15630-1995 消防安全标志设置要求

GB 50243-2002 通风与空调工程施工质量验收规范

GB/T 18883 室内空气质量标准

GB 19489-2008 实验室生物安全通用要求

GB 7000.2 应急照明灯具安全要求

GB 50052-2009 供配电系统设计规范

GB 50015-2019 建筑给水排水设计标准

GB/T 5458 液氮生物容器

GB/T 37864-2019 生物样本库质量和能力通用要求

GB/T 12905 条码术语

GB/T 17172 417 条码

GB/T 18347 128 条码

GB 2894 安全标志及其使用导则

GB/T 22239-2008 信息安全技术 信息系统安全等级保护基本要求

GB/T 20269 信息安全技术 信息系统安全管理要求

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 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 25068.2-2020 信息技术 安全技术 网络安全 第2部分：网络安全设计和实现指南

SZDB/Z 188-2016 细胞制备中心建设与管理规范

AABB 细胞治疗服务标准第9版（AABB Standards for Cellular Therapy Services 9th

Edition)

WHO Third Edition 实验室生物安全手册

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

间充质干细胞资源库 mesenchymal stem cell bank

用于存储间充质干细胞资源的专门机构或组织。

3.2

采集 collection

从捐赠者获取干细胞生产原料的过程。

3.3

制备 preparation

干细胞的采集、分离、纯化、扩增和传代；干细胞（系）的建立、向功能性细胞定向分化；培养基、辅料和包材的选择标准及使用；细胞冻存、复苏、分装、标记，以及残余物去除等过程。

3.4

分离 separation

从机体组织、器官分离出细胞的过程。

3.5

换液 change the culture medium

为保证干细胞生长所必需的营养水平和降低代谢产生的毒害作用，进行更换培养基的过程。

3.6

传代培养 subculture

当原代培养成功后，随着培养时间的延长和细胞不断分裂增殖，为避免发生接触性抑制，将培养物以分割成的更小的部分或者更低的细胞密度，重新接种到新的培养器皿（瓶）的培养基中进行的培养过程。

3.7

收获 harvest

当干细胞生长到一定时间或生长到一定数量，收集细胞的过程。

3.8

冻存 cryopreservation

通过低温保存以降低细胞新陈代谢，同时减少细胞损伤，使细胞暂时脱离生长状态而保存细胞的方法及过程。

3.9

复苏 thawing

使干细胞从低温环境的休眠状态恢复生长活力的过程。

3.10

存储 storage

在特定时间内，将干细胞保持在特定条件下的过程。

3.11

分发 distribution

向接收者或用户提供经选择的干细胞或相关数据的过程。

3.12

过程 process

将输入转化为预期结果的相互关联或相互作用的一系列活动。

3.13

深低温保藏 deep cryopreservation

在深低温条件下保存干细胞的方法。

3.14

洁净区 clean zone

洁净区一般指洁净室，系指对空气洁净度、温度、湿度、压力、噪声等参数根据需要进行控制的密闭性较好的空间。

3.15

质量控制 quality control

系指为达到资源库质量要求所采取的作业技术和活动。

3.16

生物安全 biosafety

为了防止病原体和毒素的意外暴露及意外泄露发生，采取的原则、技术和规程。

3.17

标识 tagging

粘贴或附着在对象上的用于识别、追溯或提供其他信息的标记、注释或条码。

3.18

可追溯性 traceability

通过审查文件和记录，追溯所考虑对象如捐赠者、受试者、关键物料、关键设备、操作流程、细胞、样本或服务等的历史、应用情况或所处位置的能力。

3.19

珍稀生物样本 rare specimen

稀缺而珍贵的生物样本。

3.20

公正性 impartiality

体现客观性。

注3：客观性是指不存在利益冲突，或对资源库活动造成不利影响的利益冲突已解决。

注4：其他可用于传达公正性的术语有独立、摆脱偏见、摆脱成见、中立、公正、开放性、公平性和平衡。

3.21

编码 code

根据编码规则对样本进行编号的过程。

3.22

捐赠者 donor

提供生物样本或数据的人或机构。

3.23

不相容样本 incompatible samples

系指不同样本之间存在交叉污染的风险，导致不能放置于同一区域或环境中。

3.24

让步入库 concession warehousing

当样本不符合质量规定，不应当允许入库的时候，出于某些特殊的需求，允许降低质量标准，让样本获得临时的、特殊的授权进行入库。

3.25

让步出库 concession delivery

当样本出于某些特殊的需求，需要紧急出库时，允许降低出库标准，让样本获得临时的、特殊的授权进行出库。

4 通用要求

4.1 总则

应遵守相关法律法规和伦理规范，建立能指导工作人员进行各种间充质干细胞的全流程技术活动的程序。

4.2 公正性

4.2.1 应建立在学术委员会和伦理委员会指导下开展业务的工作机制。

4.2.2 资源库应承诺：

- a) 始终坚持公正性的原则；
- b) 不受任何干扰，公平公正地审核各项申请，公平公正地对待生物样本，按照各项技术标准，秉公做出正确的处理和保存；
- c) 把公正服务作为行为准则，保持业务工作的独立性，不受来自政治、行政、商务、财务等方面的干扰和影响；
- d) 避免卷入任何可能降低能力、公正性、判断力、运作诚实性或可信度的活动。

4.2.3 应建立《公正性保证程序》，定期评估并识别运行过程中可能影响公正性的风险因素。一旦识别出潜在或存在的风险，应及时采取干预措施，确保风险消除或最小化。

4.3 保密性

4.3.1 应做到不泄露工作中访问到的相关数据，严格遵守保密规定。

4.3.2 应保证不会通过拷贝、电子邮件、社交软件或复印等各种途径/方法将资料（包括电子文件和纸质文件）带出工作场所或泄露给无关人员。

4.3.3 应通过做出具有法律效力的承诺，对其日常活动中所获得或产生的保密信息承担管理责任。

4.3.4 当根据法律要求公开隐私信息时，应告知捐赠者需要公开的信息内容，法律禁止的情形除外。

4.3.5 应建立信息保密管理程序，明确对客户信息隐私保密的要求。

5 结构要求

5.1 资源库应是法人实体或法人实体的独立部分，能对其任何行为负法律责任。

5.2 应指定其不同专业背景、负有全面责任的专业管理层，并对质量管理体系的变化进行监管；同时针对质量管理体系的持续改进，包括员工在内的利益相关方进行沟通等。

5.3 应有相应的管理机构以指导科学建设、技术或管理行政等其他事项，并明确对活动结果有影响的所有管理、操作、确认或验证人员的职责、权利和相互关系。

5.4 应对其设施或专用场地中的活动行为负责。

5.5 应由一系列举措来界定和处理因其活动而产生的责任。

5.6 应形成符合本标准的文件规定，应声明仅其规定范围内的活动符合本标准，不包括标准规定外的活动。

6 资源要求

6.1 总则

应有专用场地和基础设施、设备、信息系统、专职人员等，应建立质量管理体系，并进行持续改进。

6.2 人员

6.2.1 岗位职责

应设置资源库相关部门，同时为各个部门配备足够数量并具有相应资质的专业技术人员和管理人员，并明确每个岗位的工作职责。

6.2.2 人员资质要求

6.2.2.1 工作人员应接受相应岗位的岗前培训，并通过定期考核，以保证其有能力胜任所承担岗位工作。

6.2.2.2 管理人员应具有3年以上生物医药行业相关工作（以往工作、进修学习或实习）的经验。

6.2.2.3 技术人员应具有1年以上生物医药行业相关工作（以往工作、进修学习或实习）的经验，一般具有大专及以上学历。

6.2.3 人员培训与考核

6.2.3.1 应建立新员工入职管理制度，为新员工提供岗前培训。直到确认该人员有能力胜任指定的工作职责，并定期评估培训效果。

6.2.3.2 应根据岗位职责，制定不同的岗前培训内容，并通过对其能力评估考核。考核未通过时，需进行再次培训，并重新考核。

6.2.3.3 全体人员应接受相关的内部或外部培训，并定期更新培训内容，满足员工获取新知识、保持工作能力的需求。

6.2.3.4 对于涉及到的特种职业的岗位执业人员应接收专业培训并持证上岗。

6.2.4 人员健康管理

6.2.4.1 所有工作人员应无传染病史，包括梅毒、艾滋、甲肝、乙肝、丙肝等。特定岗位技术人员应无色盲、色弱等。应建立员工健康档案，且按照健康管理要求每年进行一次体检。

6.2.4.2 工作人员身体状况不适宜进行某项操作时，应避免进入相应工作区域；发生职业暴露的人员应暂时调离工作岗位，健康检查合格后方可再次上岗。

6.2.4.3 捐赠者的身体健康要求应和临床研究项目相适应。一般地，捐赠者应无血液系统疾病、内分泌系统疾病、恶性肿瘤史、吸毒史以及一般传染性疾病或其他遗传疾病等。

6.2.5 人员权限管理

6.2.5.1 应建立工作人员及外来人员的准入制度，并建立相应的人员准入管理制度。

6.2.5.2 应设置门禁系统，非工作人员须经管理层审批后，由指定工作人员陪同进入，未经允许不得随意触碰仪器设备、翻阅文件记录、拍照或携带物品进出。

6.2.5.3 应禁止有严重免疫系统疾病，或正在服用免疫抑制药物者以及身体有开放式损伤者或有传染性疾病或病毒携带者进入资源库。

6.2.5.4 应对工作人员设置权限，系统操作均需密码才能进入，未授权人员不得进入系统浏览或获取相关信息。

6.2.6 场地/设施

应明确规定其活动所需的场地设施和环境条件等资源配置，并建立相关程序以确定、控制和维持符合其活动所需的要求。对开展不相容样本保存的相邻区域进行有效隔离，避免交叉污染；当环境影响生物样本及相关数据的质量或人员健康安全时，应对环境条件进行检测和记录，并采取有效措施及时纠正。

6.2.7 场地要求

6.2.7.1 应配备足够的场地，并根据操作需求设立不同洁净程度的功能区域和办公区域，其中细胞制备、质检、存储等实验场地应相对独立，制备实验室应包含有 B+A 的生产环境；质检实验室应防止样本间的交叉污染，如微生物实验室的无菌检测要满足 C+A 的环境等，以保证其活动正常开展。

6.2.7.2 根据资源库的可持续发展考虑，应预留足够场地和库存容量。

6.2.7.3 场地选址要适合业务开展需求，应远离空气严重污染、水质严重污染或病原微生物富集的地区，同时远离振动或噪声干扰的区域。

6.2.7.4 场地设计应符合 GB 50591 要求，布局合理，且应符合人员、物料和医疗废物分流的原则。人流通道与洁净区入口应设缓冲室。同时应建立并实施防潮、防虫、防鼠、防花粉等措施。

6.2.8 设施要求

6.2.8.1 消防系统

应符合 GB/T 31540.4-2015、GB 15630-1995 的规定，其设计应根据生产的火灾危险性、建筑物耐火等级以及建筑物的体积等因素确定。应设有明确的警示标识、消防疏散及紧急逃生通道和安全出口（全封闭的玻璃门应备有安全锤），确保紧急逃生通道畅通。

6.2.8.2 新风系统

应符合 GB 50243-2002、GB/T 18883、GB 19489 的规定，气流由“清洁”空间向“污染”空间流动，最大限度减少室内回流与涡流，保证良好的通风或换风，防止潮湿及冷凝，并有足够的温度和湿度控制。百级、万级区域一般控制温度为 20~24℃，相对湿度为 45~60%；十万级区域一般控制温度为 18~28℃，相对湿度为 50~65%。液氮罐区氧浓度应不低于 19.5%。

洁净区与非洁净区之间、不同空气洁净度的洁净区之间的压差应 > 10Pa。洁净区内不同功能级别房间之间宜保持 5Pa 的压差梯度，以防止交叉污染。

6.2.8.3 照明系统

应符合 GB 19489-2008 规定，核心工作区照度不低于 350 流明，其它区域不低于 200 流明。应考虑光源是否影响样本质量或存储条件，在冷冻样本附近宜使用荧光灯或其他冷光源照明。应配备应急照明设备并定期维护做好相应记录，必要时进行更换。

6.2.8.4 电力供应系统

应符合GB 50052-2009、GB 19489-2008的规定，确保用电安全。部分特殊仪器设备（即断电直接影响细胞质量的设备）应配备双路供电或配置备用供电设施，备用供电设施供电时间应不少于30分钟，以应对可能的断电。

6.2.8.5 消毒系统

应配备必要的消毒装置或消毒试剂，如锐器处理装置、高压灭菌装置、紫外消毒装置、防渗漏容器、有效氯消毒剂、75%酒精、臭氧消毒装置等，以确保环境、器械及物料达到使用要求。

6.2.8.6 供排水系统

应符合GB 50015-2019和GB 19489-2008中生物安全二级实验室的供排水系统的要求。

6.2.8.7 监控系统

应符合GB 19489-2008的要求，满足实时监控、记录和存储有控制要求的参数、关键设施设备的运行状态，包括液氮供给系统、存储设备、冷链系统、细胞培养设备、电力系统、环境温湿度监测以及氧浓度监测等；应有详细的监控与记录、包括发生时间和持续时间，并可实现及时报警（远程报警最佳）；应可以随时查看记录，并定期审核复查。

6.2.8.8 门禁系统

应符合GB 19489-2008的规定，保持门禁处于受控状态，仅对被授权人员开放。

6.2.8.9 报警系统

应符合GB 19489-2008的规定，应区分一般报警和紧急报警，且报警信号能够实时传送至相应责任人。

6.2.8.10 液氮供给系统

应符合GB/T 5458的规定。液氮罐和管道系统须配置减压阀和安全阀，以防止爆炸，并定期检查液氮余量，液氮箱（罐）宜设置为自动充液模式确保液位恒定，应保证维持正常功能至少7天的液氮余量。液氮罐应配置报警系统，确保液氮及时补给。

6.3 设备

6.3.1 总则

6.3.1.1 应符合 GB/T 37864-2019 的要求，建立完整的设备采购、验收、使用、维保和报废流程以及完善的设备管理制度，为每台设备建立档案，并编写操作规程。

6.3.1.2 关键设备应能达到所要求的精密度，应定期开展校准和调试工作。

6.3.1.3 应配备足够的存储设备，并设置专职管理岗和安全岗，明确设备管理员的职责。

6.3.1.4 应建立应急预案，保证关键设备出现故障或断电等情况时能采取及时有效的补救措施。

6.3.2 设备采购

应制定设备采购预算，组织申请和招采，并根据对供应商评审的结果，进行设备的采购。

6.3.3 设备验收

应做好设备验收工作，包括但不限于设备的安装调试、试运行和性能验证。

6.3.4 设备使用

- 6.3.4.1 计量器具应有计量鉴定证书或合格标记，对证书或标记缺失或超期的，应及时进行补办或重新进行校准。
- 6.3.4.2 设备使用前应制定好详细的操作规程，制度上墙，方便工作人员查看，使用应定人定机，严格执行岗位责任制。
- 6.3.4.3 设备使用人员操作前应经过理论和操作培训，考核合格后方可独立操作设备。
- 6.3.4.4 关键设备及其软件应采取防护措施，防止被改动产生无效结果。
- 6.3.4.5 设备的使用应有详细、完整的记录，做到谁使用谁记录，并定期将记录表单进行归总。
- 6.3.4.6 由专业人员确认设备状态，并配有设备状态卡，绿卡状态为可用，红或黄卡表示故障状态。
- 6.3.4.7 设备应有明确的状态标识，包括设备编号、运行状态、校准状态标识等。
- 6.3.4.8 不使用设备宜搬出实验或洁净区域，未搬出前，应有醒目的状态标识。

6.3.5 设备维护保养

- 6.3.5.1 应遵循 GB/T37864-2019 的要求制定维护计划，按规定进行设备的日常维护，并定期检查维护情况。
- 6.3.5.2 设备管理员应根据各仪器设备的要求和实际情况，制定设备维护计划，建立和维持测量结果的计量溯源性。
- 6.3.5.3 应及时记录设备维保记录，并建立设备维保档案。

6.3.6 设备报废

- 6.3.6.1 符合报废条件的设备，如设备故障无法修复和计量检定达不到要求时，应申请报废，经管理层审核批准后予以报废处理。
- 6.3.6.2 报废的设备应由设备管理员贴上明显标识并隔离存放。
- 6.3.6.3 对带有数据存储的设备在报废前，应先将原有数据转移或备份，以便对设备使用过程中产生的数据进行查询、追溯。

6.4 物料

应建立物料采购的操作规程，确保物料的正确标识、接收、检验、存储、发放、使用和发运，防止污染、交叉污染、混淆和差错。

6.4.1 物料采购

- 6.4.1.1 应具备质量检测合格证明文件，并尽量采用国家已批准可临床应用的产品。
- 6.4.1.2 应建立供应商管理制度，必须经审核合格后方可列为定点采购单位。如需变更供货单位，需经物资采购部门进行重新评审，合格后方可采购。

6.4.2 物料验收

- 6.4.2.1 应设立物料待检区，进行初检，核对采购合同，确保货物与合同中的内容一致。
- 6.4.2.2 按照质量管理规定，由技术人员对关键物料进行抽检，检测合格后方可登记入库。

6.4.3 物料贮存

6.4.3.1 物料按品种、规格、验收时物料编号（批号）分区、分批贮存。对有危害的物品（如易燃易爆或易致毒易致爆）应实施安全隔离和双人双锁管理；对易碎的物品应限制叠放层数。

6.4.3.2 尚未抽检的物料在待验区存放，抽检合格的物料在合格区存放。不合格物料在不合格区存放，并及时移除。

6.4.4 物料使用

6.4.4.1 物料应严格按照指导方法正确使用。

6.4.4.2 物料的使用应记录，包括物料的名称、厂家、批号、适用范围、使用人、使用时间等信息。

6.4.4.3 物料宜遵循先进先出原则，尤其应注意临近效期产品的使用。

6.4.5 物料废弃

不合格物料包括：抽检不合格的物料；因管理不当造成的不合格品；过期物料。

6.4.5.1 对过期物料应立即停止使用，并贴上“过期”标签，并将其放入过期报废物料区，并上交物料管理员。

6.4.5.2 物料管理员每月月底汇总，核实后交给领导审批。

6.4.5.3 确认报废的物料应分类按医疗废弃物或生活垃圾定期进行处理。

6.5 信息管理系统

6.5.1 信息系统安全保护等级应符合 GB/T 22239-2008 中第 2 级别的要求。

6.5.2 应有统一和完整的信息管理系统，用于样本信息的记录与存储，并满足安全性、可追溯、可检索的需求。

6.5.3 应具备实用性与便捷性，并能联机获取联机帮助说明书、操作说明书、操作演示视频等供用户使用。

6.5.4 信息管理系统设计开发应具备个性化模块开发功能，确保系统能满足用户需求。同时信息管理系统应具备与其他单位或组织的相关信息管理系统进行数据共享、对接交互的功能。

6.5.5 信息管理系统能够对捐赠者进行唯一编码管理，通过唯一编码来追溯该捐赠者样本在干细胞临床研究应用过程中的全部信息，包括捐赠者基本信息、样本类型、采集信息、交接信息、生产过程参数、细胞质控审核节点参数、细胞放行参数和细胞临床研究进展等，涉及受试者的隐私信息需进行脱敏处理。

6.5.6 信息管理系统应记录研究过程中所有关键操作，包括但不限于操作内容、操作时间、操作人，可按时间进行检索，并支持批量导出功能。

7 过程要求

7.1 总则

样本的采集、制备、质检、入库、存储、出库、运输等过程应制定相应的操作标准及管理规范，在符合《药品生产质量管理规范》（Good Manufacturing Practice of Medical Products, GMP）的基础上严格执行相关标准及规范，并执行捐赠者评估标准，通过筛查既往病史、家族史、传染病报告等，必要时还应包括出入疫区等其他情况的报告及样本检测进行干细胞捐赠者的评估，以预防传染性疾病和明确的遗传性疾病通过干细胞制剂进行传播。

7.2 采集

应针对不同样本制定相应的采集方法和制备流程,应由专业的医护人员或接受过样本采集专业培训并考核通过的人员进行采集。人类生物样本的采集应依据相关伦理要求进行。以下方法为资源库建议或可采用的采集方法。

7.2.1 脐带的采集

7.2.1.1 新生儿分娩出后,立即进行脐带采集操作。

7.2.1.2 采用生理盐水清洗干净脐带,并结扎两端。

7.2.1.3 将大于 15 cm 长度的脐带,转移至含有保存液的无菌转运箱、转运瓶或转运袋,并密封包装贴上标识码,于 2~8℃条件暂存。

7.2.2 脂肪的采集

7.2.2.1 在手术室无菌环境下取出无菌采集袋或无菌采集瓶和一次性无菌采集管,并核实其上粘贴带捐赠者信息的标签。

7.2.2.2 进行脂肪采集手术,采集脂肪 100mL 临时保存于 2~8℃环境温度,并抽取捐赠者静脉血 5mL。

7.2.2.3 将采集好的脂肪组织和一次性无菌采血管放入转运盒中,并密封包装贴上标识码,于 2~8℃条件暂存。

7.2.3 胎盘的采集

7.2.3.1 新生儿分娩出后,等胎盘完全分离后,用生理盐水充分清洗胎盘,再用 75%的医用酒精快速冲洗表面。

7.2.3.2 迅速将胎盘组织放入采集盒中,再加入保存液予以完全浸润,并密封包装贴上标识码,于 2~8℃条件暂存。

7.2.4 牙髓的采集

7.2.4.1 乳牙采集要求 5~12 周岁二级松动乳牙,恒牙采集年龄要求不超过 22 周岁,无牙周病变,无严重龋齿(未接受过根管治疗)。

7.2.4.2 采集前清洁口腔,并用棉球擦拭牙齿四周进行消毒。

7.2.4.3 牙齿采集应保持牙体完整无破碎,置于无菌采集盒中,加入保存液将牙体全部浸没,并密封包装贴上标识码,于 2~8℃条件暂存。

7.2.5 羊膜的采集

7.2.5.1 羊膜采集要求产妇孕龄需 \geq “35 周”且 \leq “39 周+4 天”。

7.2.5.2 羊膜应在离体 24h 内进行处理,用生理盐水清洗胎盘,将羊膜剥离胎盘表面,除去羊膜表面的血渍。

7.2.5.3 迅速将羊膜放入采集盒中,再加入保存液予以完全浸润,并密封包装贴上标识码,于 2~8℃条件暂存。

7.3 制备

应制定干细胞产品制备工艺的标准操作流程及每一过程的标准操作程序(SOP)并定期审核和修订,从整个干细胞产品的制备过程到输入(或植入)到受试者体内全过程,需要追踪观察并详细记录。

应对干细胞产品制备的全过程建立相应的工艺规程，包括干细胞的分离、传代、换液、收获与分装、冻存等操作，并进行全面的工艺验证，制定合适的工艺参数和质量标准，确保对每个过程的有效控制。

7.3.1 间充质干细胞的分离

7.3.1.1 脐带间充质干细胞分离

- a) 新鲜采集的脐带应在 24h 内进行处理，剥离出华通氏胶后，用组织块培养法或酶消化法等方法进行培养，分离出原代细胞；
- b) 原代细胞收集完成后，置于 37°C、5% CO₂ 培养箱中培养。

7.3.1.2 脂肪间充质干细胞分离

- a) 脂肪组织采集后应在 48h 内进行操作；
- b) 通过胶原酶消化法，加入脂肪组织消化液后置于 37°C 恒温摇床内震荡消化；
- c) 收集消化后的细胞，置于 37°C、5% CO₂ 培养箱中培养。

7.3.1.3 胎盘间充质干细胞分离

- a) 去除胎盘表面组织，剪去脐带近端的胎盘组织，清洗干净；
- b) 通过酶消化法分离胎盘间充质干细胞，置于 37°C、5% CO₂ 培养箱中进行培养。

7.3.1.4 牙髓间充质干细胞分离

完整剥离牙齿样本中的牙髓，以酶消化法分离牙髓间充质干细胞，置于 37°C、5% CO₂ 培养箱中进行培养。

7.3.1.5 羊膜上皮间充质干细胞分离

- a) 去除羊膜表面的杂质（血液、保存液），清洗后用胰蛋白酶消化法消化；
- b) 收集羊膜细胞，清洗并计数，加入培养基置于 37°C、5% CO₂ 培养箱中进行培养。

7.3.2 换液

为保证干细胞生长所必需的营养水平以及消除代谢产生的毒害作用，应结合细胞所处环境稳定性综合考虑是否进行换液，并严格把控质量。一般首次换液需要镜下观察到原代细胞完全贴壁和延展后方可进行，一般在原代细胞培养的第4天左右进行。

7.3.3 传代

细胞融合度是作为细胞是否可以传代操作的判定标准。当原代细胞融合度达到80%时，即可进行传代操作。应根据干细胞的特性和制备工艺，在不同阶段制定相应过程控制项目和质量标准，需有明确的细胞鉴别特征，保证无外源污染。

7.3.4 收获与分类

应制定适宜的操作工艺进行细胞的收获，一般采用酶消化法将贴壁细胞消化吹散，再用终止剂终止消化，离心收集，并按照所需冻存量进行分装即可。

7.3.5 冻存

7.3.5.1 经培养扩增后数量达到冻存要求的间充质干细胞系可进行冻存操作，冻存细胞需加入适当的冻存保护液，遵循程序降温原则，并在液氮环境中进行保存。

7.3.5.2 冻存细胞应标明类型、批号、代次、操作人员、冻存日期等信息，并具有唯一标识码。

7.4 质检

7.4.1 应具有间充质干细胞检测能力，并配备相关专业技术人员和设备，确立间充质干细胞质量检测标准和操作规程。

7.4.2 质量检测标准应参照现行版《中国药典》生物制品相关规定进行检测。在入库和放行前应完成相应的质量检测，必要时应结合中国食品药品检定研究院及中国合格评定国家认可委员会相关标准选择检测项目和方法。

7.4.3 间充质干细胞质检应包括准入检验、质量检验、放行检验以及复核检验四部分。

- a) 准入检验。应制定准入检验的项目和标准，包括但不限于供体筛查如人源特定病毒（HIV、HBV、HCV、TP 等）和捐赠者健康情况调查表以充分评估引入遗传性疾病的风险；
- b) 质量检验。应包括但不限于无菌和支原体检测、细胞形态、细胞活率、内毒素、细胞纯度和均一性、成瘤性、细胞内外源致病性因子检测、分化潜能检测、免疫调节能力检测等；
- c) 放行检验。主要包括细胞计数和活率检测，无菌检测，支原体检测，内毒素检测等；
- d) 复核检验。在临床研究之前，须由权威检验机构进行干细胞制剂的质量复核，并出具检验报告。

7.4.4 只有检测结果均合格的细胞，才能作为临床研究的备选细胞。

7.5 入库

7.5.1 应设立独立的待检区，存放未完成检测的细胞。

7.5.2 应明确细胞入库标准，包括但不限于：

- a) 标识符唯一：应设立标识符编码规则，即每份细胞生成唯一标识符，并贴附于最小包装上；
- b) 可追溯：应具备完整的批记录，包括但不限于知情同意、传染病报告、制备记录、质检记录、转运记录等，并经质量负责人审核通过；
- c) 质量合格：应具备质检报告，由质量负责人审核通过。

7.5.3 入库过程中应采用双人审核制，由质量管理部门和样本管理部门核对细胞信息及相关材料，核实无误后由质量管理部门负责人放行入库。

7.5.4 应建立细胞让步入库制度，细胞安全性指标正常，功能性指标未达到入库标准可让步接收，遇特殊情况，如珍贵来源细胞、紧急需求细胞等，质量管理部门和样本管理部门应进行评估细胞的安全性，由质量管理部门负责人审核放行。

7.5.5 入库过程中的温度应不高于待检区的温度，操作人员佩戴相应的防护器具，并记录入库的时长和温度。

7.6 存储

7.6.1 细胞存储温度应低于-150℃。

7.6.2 备用存储量应不低于全部存储量的 10%。

7.6.3 让步入库的细胞应设有独立的存储区域，并在细胞包装上明确标注，避免交叉污染和不当分配。

7.6.4 存储状态的细胞产品未经批准不得随意变更存储位置和状态。

7.6.5 存储设备应配置监控系统，对设备内的温度进行实时的监控和记录，当出现温度异

常的情况下，应发送报警提示。同时建立巡查制度，至少每天对存储设备、环境、监控设备进行巡查。

7.6.6 应建立库存核查制度，至少每年核查1次，核查的数量应不低于当年入库数量的1%。

7.6.7 应根据样本的存储周期建立质量抽检制度，至少每年抽检1次。年抽检量根据每类样本存储时间段分为远期5例、中期5例、近期5例进行抽检。根据抽检情况对每类样本的存储稳定性进行评估。对出现抽检不合格的应进行质量分析和溯源调查，并形成完整的调查报告。

7.7 出库

7.7.1 应建立出库审批制度，应至少通过项目负责人、质量管理部门负责人、临床研究机构办公室负责人和细胞库负责人的审批方可出库。如涉及自体储户的细胞产品，还应得到自体储户的确认后方可出库。

7.7.2 出库应采用双人审核制，由质量管理部门和样本管理部门审核出库申请、批记录、放行报告、标识符、数量等，并由质量管理部门负责人放行出库。

7.7.3 应建立让步出库制度，由部门负责人负责审批。如细胞未达到放行标准，应提前告知申请方，并签署知情同意后方可出库。

7.7.4 样本出库应选择合适的容器，细胞样本应在干冰或液氮中保存直到包装。从液氮罐中取出样本时应采取适当的安全防护措施，应佩戴液氮防护器具，并记录出库的时长和温度。

7.8 运输

7.8.1 针对不同的细胞样本，运输应采取对温度、运输方式及路径经过验证的合理方式，并提前规划运输路线，预估运输时间，由专人专车在预期的时间内完成运输。

7.8.2 除另外有规定，应采用冷链运输。运输设备应配置监控系统，对设备内的温度进行实时的监控和记录，当出现温度异常的情况下，应发送报警提示。

7.8.3 应采用经过验证的转移容器（防漏、抗震、抗压）和包装方法以满足细胞运输的质量要求。运输容器的质量应定期检定以确认在预期时间内能保证细胞质量，同时应有专人负责冷链运输设施设备进行定期维护，并建立记录和档案。

7.8.4 运输过程中可能存在难以避免的短暂脱冷链时间，应依据脱冷链时间和温度对样本质量影响的相关研究，确定可允许的脱冷链时间和可接受的温度限度。

7.8.5 细胞产品不得通过X射线设备检查。应预备可替换运输方式以应对突发紧急情况。

8 管理要求

8.1 总则

应建立、成文、实施并维持质量管理体系，能支撑、论证所建立的体系与本标准的一致性并保证间充质干细胞的质量。

8.1.1 质量体系建立

应建立、编制和保持符合本标准的质量方针和目标，并确保该方针和目标在资源库的各级人员中得到理解和执行。质量方针和目标应能体现资源库的能力、公正性。管理体系应包含、引用或链接与满足本标准要求的所有文件、过程、体系和记录等。

8.1.2 关键文件管理

应满足与控制本标准要求有关的内部和外部文件。

注5：本标准中，“文件”包含但不限于：政策声明、质量手册、程序文件、操作规程、制造商的说明书、教科书、通知、图纸、信息、记录等。这些文件可能承载在各种载体上，如纸质、电子文件、光盘等。

文件应符合以下要求：

- a) 文件有唯一性标识；
- b) 发布前由授权人员审查其充分性并批准；
- c) 定期审查文件合理性，必要时更新；
- d) 可识别文件更新内容和当前版本编号；
- e) 操作现场可适用文件的相关版本，必要时，控制发放；
- f) 防止误用作废文件，如需保留已作废文件，应有适当标识；
- g) 记录文件应：清晰记录、存档、检索、保存期和弃用所需的控制，调阅应保证机密性，且易于获得。

8.2 质量管理

8.2.1 质量风险管理

应事先对间充质干细胞全流程进行评估，可采取回顾或前瞻的方式，持续进行危险识别、风险评估和实施必要的控制机制。以做到：

- a) 确保管理体系能够达到预期目标；
- b) 增强实现资源库目的和目标的机遇；
- c) 预防或减少资源库活动中的不利影响和潜在的失败；
- d) 实现持续改进。

应建立、成文并实施应对风险和机遇的防范措施，在管理体系中整合并落实防范措施并评价防范措施的有效性。

8.2.1.1 不良反应追溯

当临床反馈不良反应之后，应配合医疗机构对包括间充质干细胞来源质量鉴定、制备工艺、存储条件、包装、运输等全流程进行技术风险评估和风险控制。

8.2.1.2 事故、偏差和投诉报告

当生产运营活动（包括制备、存储等）中突然发生的事故、结果偏差和投诉等，导致运营受阻的事件，应记录、分析、处理、决定事故相关问题，并采取措施，预防类似事件再次发生。

- a) 事故：当生产运营活动（包括制备、存储等）中突然发生的，伤害人身安全和健康，或者损坏设备设施，或者造成库存细胞质量不可控的事件；
- b) 偏差：当生产运营活动（包括制备、存储等）中发生的，导致活动结果与预期不符的各类事件；
- c) 投诉：资源库应接受来自捐赠者/接受者/使用者等就资源库的活动提出的投诉。
 - 1) 应接收和评价投诉，并对投诉做出决定。投诉处理应至少包括：对投诉的接收、确认、调查以及决定采取处理措施过程的说明；跟踪并记录投诉，包括为解决投诉所采取的措施；确保采取适当的措施。
 - 2) 利益相关方有要求时，应可获得处理过程的说明。资源库对处理过程中的所有决定负责。

8.2.1.3 应急管理

应建立可能出现的各种突发情况的应急处理程序,规范各种突发情况紧急处置的应急预案,包括对应急事件的预警、反应、处置和恢复等步骤,确保资源库人财物整体安全及在风险情况下,其基础设施/专用场地内的环境符合要求。明确各类突发状况发生时的各级负责人员,以备突发状况发生时可及时且分工明确地处理。应急处理原则为:先救治,后处理;先救人,后救物;先制止,后教育;先处理,后报告。

8.2.1.4 预防措施

应综合分析运营活动的相关可能危险因素,并从这些危险因素出发,制定科学的预防措施,提高工作安全性、保证质量。预防措施应适用于存在和潜在的危险因素,并进行验证。

8.2.1.5 改进与纠正措施

8.2.1.5.1 应识别和选择改进机遇,并采取措施。

注6:可通过评审操作程序、实施方针、总体目标、审核结果、纠正措施、管理评审、人员建议、风险评估、数据分析和能力验证结果识别改进机遇。

8.2.1.5.2 资源库应向捐赠者/接受者/使用者征求反馈,无论是正面的还是负面的。应分析和利用相关反馈,以改进管理体系、资源库活动和捐赠者/接受者/使用者的服务。

注7:反馈类型包括:满意调查、沟通记录、共同评价报告等。

当发生不符合时,资源库应:

- a) 采取措施以控制和纠正不符合、处置后果;
- b) 评审和分析不符合、确定不符合的原因、确定是否存在或可能发生类似不符合,以消除产生不符合的因素,避免其再次发生或在其他场合发生;
- c) 实施所需措施,验证所采取的纠正措施的有效性;
- d) 必要时更新在策划期间确定的风险和机遇,变更管理体系。

纠正措施应与不符合产生的影响相适应。应保存记录,作为下列事项的证据:

- a) 不符合的性质、产生原因和后续所采取的措施;
- b) 纠正措施的结果。

8.2.2 质量控制管理

应识别影响干细胞及相关数据质量的关键处理步骤。资源库应据此建立并实施质量控制程序。质量控制程序应满足:

- a) 根据已验证的技术制定并满足预期要求;
- b) 适时更新;
- c) 尽可能满足捐赠者/接受者/使用者的需求。

8.2.2.1 质量控制过程

8.2.2.1.1 应建立、成文并实施程序,规定覆盖间充质干细胞全链条的质量控制活动,并包括符合既定规范的质量控制准则。

8.2.2.1.2 质量控制应按既定的时间间隔执行,资源库应保留质量控制活动和结果的信息记录。

8.2.2.1.3 应分析质量控制数据。如不能满足既定的准则,应采取措施控制无效数据报告/不合格样本及相关数据的分发。应定期分析质量控制结果的趋势,作为持续改进过程的输入。

8.2.2.1.4 当有明确要求时,资源库应向捐赠者/接受者/使用者提供质量控制结果。

8.2.2.1.5 如资源库参加室间比对计划,当其未满足预定的评价准则时,应监控室间比对的相关结果并实施和记录纠正措施。

8.2.2.2 数据的质量控制

8.2.2.2.1 应确定能够影响细胞质量的关键数据，且至少对这些关键数据建立、成文、并实施质量控制程序。

8.2.2.2.2 应明确质量控制实施的类型和频率，注重数据的准确性、完整性、一致性和可追溯性。

8.2.2.3 样本的质量评估

8.2.2.3.1 应建立质量控制体系，通过一定的程序来监控和评估样本的质量，从而保证样本的质量。

8.2.2.3.2 在采集处理与标准流程不一致的情况下，应对影响样本质量的变化进行评估，并根据这些评估调整质量级别。

8.2.2.3.3 样本质量评估的人员必须是独立的、有经验的或者是经过特殊培训的，其结果应公开给研究使用者，允许他们判断样本质量是否能用于特定的研究。

8.3 安全管理

8.3.1 环境安全

8.3.1.1 应符合 GB/T 37864-2019 以及本规范“6 资源要求”中的要求。工作人员必须定期对基础设施进行安全检查，发现异常必须及时维修，以确保工作区环境安全稳定。

8.3.1.2 应配备工作区温度、湿度以及氧浓度检测系统，且必须定期进行检修和维护。该系统必须接入冷链网络，以便工作人员可以在任何时候了解库区环境情况，或应对突发事件。

8.3.1.3 应配备安保措施，包括门禁、监控以及人员出入规章制度等措施。

8.3.1.4 应定期检测环境微生物安全情况。

8.3.2 设施设备安全

8.3.2.1 应符合 GB/T 37864-2019 的规定，应配备有足够数量的备用设备，以应对可能发生的突发状况。

8.3.2.2 应定期对设施设备进行监测、维保，对直接影响干细胞质量的设施设备进行实时监测。

8.3.2.3 所有存储设备必须接入冷链系统，确保工作人员可以在任何时间可以通过网络检查设施、设备运行情况，并应定期巡检设施设备以确保其有效性。

8.3.3 生物安全

8.3.3.1 应建立严格的生物安全及危害性评估方案、生物安全审查制度及生物安全事故应急预案。

8.3.3.2 应建立详细的样本接收程序，特别是对捐赠者的健康状况必须有明确的要求，不得接收不符合要求的样本，以避免传染性疾病的传播。

8.3.3.3 工作人员应定期接受生物安全培训，且应当按照医院规章制度或当地法律法规接种有关疫苗，并定期检查免疫水平。

8.3.3.4 样本操作中使用的一次性吸管、枪头等，应按照医疗废弃物进行处置。样本操作中的废液、废弃的试剂与样本必须经过无害化处理，方可排放。

8.3.4 样本安全

8.3.4.1 工作人员应接受应对突发状况的培训，并定期进行演练。

8.3.4.2 对样本所涉及的所有工作流程必须有所规划，包括但不限于：知情同意流程、样本采集流程、样本制备流程、样本质控流程、样本存储流程、样本发放流程、样本转运流程、样本销毁流程等。样本在所有的工作环节中的情况必须详细记录并可追溯。

8.3.4.3 应定期检查样本质量，评价各操作环节对样本质量的影响，及时找出影响样本质量的不良因素并改进。

8.3.5 信息安全

8.3.5.1 应符合 GB/T 20269 要求。

8.3.5.2 应具备安全管理体系，由权限管理、日志管理、安全机制构成，既要实现信息资源合理共享，又能满足信息的保护和隔离；各类用户按预先审批设置的对应权限进行操作。所有数据和修改均具有可追溯性。

8.3.5.3 所有数据（除纸质原件）集中存储于服务器并应定期维护和备份，以应对信息和数据意外损坏，及时进行异地备份和历史备份。数据备份应符合 GB/T 29765-2013 要求。

8.3.5.4 信息管理系统应建立安全保障，防止黑客入侵、计算机病毒传播、数据损坏等意外情况。网络安全应符合 GB/T 25068.1-2020 和 GB/T 25068.2-2020 要求。

