

团 体 标 准

T/FDSA XXXX—XXXX

自体骨组织库

Autologous bone tissue bank

（征求意见稿）

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

中国食品药品企业质量安全促进会 发 布

目 次

前言 II

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 总则 1

5 质量管理体系 1

6 基础设施设备 3

7 收集 4

8 处理 5

9 储存 5

10 包装与灭菌 6

11 标签标识及随附文件 6

12 分发 7

13 使用和废弃 7

14 可追溯性 8

参考文献 9

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。

请注意本文件中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。

本文件由四川大学华西医院提出。

本文件由中国食品药品企业质量安全促进会归口。

本文件起草单位：四川大学华西医院。

本文件主要起草人：

自体骨组织库

1 范围

本文件规定了自体骨组织库的总则、质量管理体系、基础设施设备、收集、处理、储存、包装与灭菌、标签标识及随附文件、分发、使用和废弃、可追溯性。

本文件适用于自体骨组织库的管理。

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/T 19633.1 最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求

GB/T 19633.2 最终灭菌医疗器械包装 第2部分：成型、密封和装配过程的确认的要求

GB/T 42061 医疗器械 质量管理体系用于法规的要求

《中华人民共和国药典》（2020 年版）（第四部）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

自体骨组织库 autologous bone tissue bank

提供自体骨组织收集、处理、检验、储存、灭菌、分发等技术服务的机构或系统。

3.2

自体骨组织 autologous bone tissue

来源于及预期应用于患者自身的骨组织。

3.3

可追溯性 traceability

追溯自体骨组织的能力。通过记录在案的唯一标识来验证自体骨组织收集、处理、检验、储存、灭菌、分发、使用和废弃等全过程信息的能力。

4 总则

本文件规定的所有要求均以保证自体骨组织库安全有效运行为目标，按照可追溯、智能化、无菌化管理的原则，以期维持自体骨组织活性、减少感染等并发症，提高手术成功率，实现安全、有效的临床回植。

5 质量管理体系

5.1 单位资质

5.1.1 自体骨组织库的建立应取得国家或当地卫生主管部门的许可。

5.1.2 自体骨组织库应按照 GB/T 42061 建立质量管理体系，形成文件并保证其有效运行。

5.2 机构与人员

5.2.1 机构

自体骨组织库应建立并保持适当的组织结构，明确各部门的职责和权限，配备与自体骨组织制备相适应的具有专业知识、制备经验、组织能力及熟悉国家有关规定的管理人员和技术人员，以确保组织库所有活动或服务符合本文件的要求。

5.2.2 自体骨组织库负责人

自体骨组织库应有明确的负责人，该负责人应对法规、标准、组织库运行具有丰富经验及相关知识；对自体骨组织质量负主要责任，应履行以下职责：

- a) 确保自体骨组织库有效运行所需的人力资源、基础设施和工作环境等；
- b) 组织实施管理评审，定期对质量管理体系运行情况进行评估及改进；
- c) 批准自体骨组织的收集、处理和储存过程，质量控制等标准操作规程的制定和实施；
- d) 负责自体骨组织放行；
- e) 可参照本文件组织自体骨组织技术服务。

5.2.3 管理者代表

自体骨组织库负责人应指定一名管理者代表。管理者代表应当履行以下职责：

- a) 贯彻执行有关法律、法规、规章和标准等；
- b) 负责建立和实施质量管理体系，并保持其科学、合理与有效运行；
- c) 向自体骨组织库负责人报告体系的运行情况和改进需求；
- d) 制定相应的规范性文件、技术标准、业务相关的培训制度并实施培训方案。

5.2.4 医学总监

自体骨组织库应设医学总监，医学总监应具有临床实践或组织库操作经验。医学总监可以由非专职的医学专家担任，应履行以下职责：

- a) 审查自体骨组织供体的病史、体检、化验结果等，并决定自体骨组织的适用性；
- b) 调查自体骨组织回植不良反应并形成报告，提供改进建议；
- c) 提供自体骨组织应用的咨询服务。

5.2.5 部门员工

自体骨组织库部门设置及其员工要求如下：

- a) 自体骨组织库应至少设置技术部、生产部、质量部、储存部，销售服务部等部门并有相应的负责人；
- b) 技术、生产和质量部门的负责人应具有大专以上学历，应熟悉相关法律法规，应具有生物学、生物化学、微生物学、临床医学、免疫学、材料学等专业知识，应具有组织库质量管理实践经验，有能力判断和处理生产和质量控制中的实际问题；
- c) 生产部和质量部负责人不得互相兼任；
- d) 与产品直接接触的员工应建立健康档案，每年进行一次体检，患有艾滋病、传染性肝炎、梅毒、结核等传染性疾病的员工，不能成为自体骨组织库的员工；
- e) 技术岗位员工应具有大专以上学历，经专业技术培训，具有与组织库工作相应的基础理论知识和实际操作技能；
- f) 所有员工要进行定期的专业培训并形成记录，特殊操作岗位的员工，应在培训合格后持证上岗。

5.3 文件控制

文件控制包括对质量手册、程序文件、技术文件和记录等的控制，具体包括：

- a) 应建立质量手册，对质量管理体系作出规定；程序文件应当根据产品生产和质量管理过程中需建立的各种工作程序而制定，包含本标准所规定的各项程序；技术文件应当包括自体骨组织质量标准及相关标准、工艺规程、作业指导书、检验操作规程、服务规程等相关文件。记录包括患者信息、收集、处理、检验、储存、灭菌、分发、使用和废弃等全流程信息和数据；
- b) 文件的起草、修订、审核、批准、替换或者撤销、复制、保管和销毁等应进行控制，并保持记录；

- c) 作废文件应当进行标识，防止误用；
- d) 各项记录应及时、完整、真实、无涂改、可追溯；记录的保存期限应不少于回植后或约定期限到期后 2 年，或符合相关法规要求。

5.4 风险控制

质量管理体系应建立风险评估和应急预案，以预防和快速解决可能出现的突发事件。

6 基础设施设备

6.1 总则

- 6.1.1 自体骨组织库应具有与自体骨组织技术服务相适应的收集、处理、检测、储存场所及配套设施设备。如空调净化系统、工艺用水系统和工艺用气系统等。
- 6.1.2 应当对相关设施设备进行验证并开展日常监测和维护，确保符合预期用途。
- 6.1.3 应当建立设备和仪器档案，包括但不限于设备和仪器的采购、安装、确认等文件和记录。
- 6.1.4 应当建立主要设备和仪器的使用、维护和维修操作规程，并保存相关记录，确保相关活动可追溯。
- 6.1.5 主要设备和仪器应当标明编号与名称。出现异常情况时，应当配备异常状态标识，防止非预期使用。
- 6.1.6 应当按照操作规程和校准或者检定计划，定期对主要设备和仪器进行校准或者检定，校准的量程范围应当涵盖实际使用范围。
- 6.1.7 应当对经过改造或者重大维修的设备和仪器进行再确认，符合要求后方可使用。

6.2 处理设施设备

- 6.2.1 自体骨组织的处理应在不低于 10 000 级洁净室（区）内进行生产，避免生产中的污染。空气洁净级别不同的洁净室（区）之间的静压差应大于 5 帕，洁净室（区）与室外大气的静压差应大于 10 帕，并应有指示压差的装置。相同洁净级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。处理场所应合理布局，至少包括表面处理、超声清洗、灭活和内包装等独立的功能间。
- 6.2.2 应对洁净室（区）的尘粒、浮游菌或沉降菌、换气次数或风速、静压差、温度和相对湿度进行定期检（监）测，并保存检（监）测记录。检（监）测的要求按表 1 执行。

表1 自体骨组织处理场所洁净室（区）环境监测要求

监测项目	技术指标		监测频次
	100 级	10 000 级	
温度、℃	(无特殊要求时) 18~28		1次/班
相对湿度, %	45~65		1次/班
风速, m/s	水平层流≥0.4 垂直层流≥0.3	—	1次/月
换气次数, 次/h	—	≥20	1次/月
静压差, Pa	不同级别洁净室(区)及洁净室(区)与非洁净室(区)之间≥5		1次/月
	洁净室(区)与室外大气≥10		
尘埃数, 个/m ³	≥0.5 μm	≤3 500	1次/季
	≥5 μm	0	
浮游菌数, 个/m ³	≤5	≤100	1次/季
沉降菌数, 个/m ³	≤1	≤3	1次/周
注: 骨组织库洁净室(区)在静态条件下检测的尘埃数、浮游菌数或沉降菌数、换气次数(100 级层流风速)、静压差、温度、相对湿度必须符合规定, 应按监测频次对上述参数行动态测试。			

- 6.2.3 应配备与自体骨组织处理相适应的制水设备，为清洗、清洁工具等提供工艺用水，并符合相关管理规定。
- 6.2.4 工艺用水质量要求：工艺用水需符合《中华人民共和国药典》的规定，如纯化水的电导率率应不大于 5 us/cm，微生物限度为 100 CFU/mL，制备和储存过程应防止微生物滋生和污染。

6.2.5 应配备专业的骨组织处理设备，设备与骨组织接触材质应符合医用级标准，且在使用过程中性能稳定、精度可靠。

6.2.6 处理设备、器具及操作台应光滑、平整、不脱落尘粒和纤维、不易积尘且便于清洁和消毒。

6.2.7 所有与组织接触的非一次性处理工具，在使用之前，应进行适当的清洁、消毒和灭菌处理。

6.2.8 处理区内应设置与清洁程度相适应的工作服或处理工具的清洗、消毒和灭菌场所及设备。

6.3 检测设施设备

6.3.1 应当具备无菌、微生物限度和阳性对照的检测能力和条件。

6.3.2 自体骨组织库应设置理化检验室和微生物检测室。微生物检测室应包括无菌检验室、阳性对照室、微生物限度室三个独立部分，其中阳性对照室应具备独立的空气净化系统。

6.3.3 微生物的操作应在 10 000 级下局部 100 级下进行。

6.3.4 应配置与自体骨技术服务相适应的检验、测量和测试的仪器设备，如生物安全柜、培养箱、灭菌设备、臭氧发生器等。

6.4 储存设施设备

6.4.1 储存库样本量应具备可扩展性，-196℃库区储存容量应不小于 15 万份。

6.4.2 自体骨组织库应具备至少 15 年的骨组织深低温储存能力。

6.4.3 自体骨组织库应配备不小于 600 m² 的储存专用场地，用于自体骨组织的深低温储存。

6.4.4 储存场地应设在无地下室的一楼，或满足承重 4 000 kg/m² 的要求，以确保设施的安全性和稳定性。

6.4.5 应配备有效容积不小于 1 800 L 的气相液氮储存罐，并配置有效容积不小于 300 L 自动补液系统及低液位报警系统，以保障自体骨组织的长期稳定深低温储存。

6.4.6 储存场地应具备良好的通风条件，并配备强排风系统，以防止液氮泄漏导致的氧气浓度过低。

6.4.7 储存场地应设置氧浓度检测装置，实时监测环境中的氧浓度，确保人员安全。

6.4.8 储存场地应配备完善的人防和安防设施，实现全面监控，保障储存环境的安全与稳定。

6.4.9 应配备温度监控系统，记录自体骨组织存储温度。

7 收集

7.1 知情同意

7.1.1 专业人员应向患者详细解释自体骨组织收集、处理、储存及回植的目的、流程、潜在风险和受益等信息。

7.1.2 患者在充分理解后签署知情同意书，同时与自体骨组织库签订自体骨组织技术服务合同，明确双方权利与义务。

7.1.3 知情同意应至少包含以下信息：

- a) 供体姓名；
- b) 授权人姓名、与供体关系、电话、地址；
- c) 自体骨组织信息，如类别、位置等；
- d) 技术服务信息及特殊要求；
- e) 组织库查看供体相关医疗档案授权信息；
- f) 自体骨组织技术服务可能的风险及受益信息等；
- g) 患者本人或授权委托人的签名。

7.2 筛查

7.2.1 临床医生应详细询问患者的病史，核查患者医疗档案，并进行必要的检查。若患者存在以下情况，则应被排除：

- a) 患有丙型肝炎、乙型肝炎（大三阳）、梅毒或艾滋病等传染性疾病；
- b) 患有恶性肿瘤；
- c) 患有自身免疫性疾病。

7.3 收取

- 7.3.1 自体骨组织的收取应该在手术室受控条件下进行。
- 7.3.2 手术取出的自体骨组织，用无菌生理盐水冲洗，去除表面杂质与污染物。
- 7.3.3 清洗后的骨组织采用无菌包装材料进行包装，并清晰标识患者信息（姓名、性别、年龄、身份证号）、骨组织来源部位、取骨时间等关键信息。
- 7.3.4 包装好的自体骨组织可临时在 -20 ℃ 冰箱内暂存，不超过 20 d。
- 7.3.5 自体骨组织库应建立足够的控制措施，保证收取的自体骨组织被唯一识别，以防止骨组织之间的混淆，确保后续过程能追溯到供体。

7.4 转运及接收

- 7.4.1 自体骨组织收取后应尽快运往自体骨组织库。运输温度不高于 10 ℃，时长不超过 72 h。
- 7.4.2 运输过程中应对温度进行实时监测，保留监测记录。
- 7.4.3 自体骨组织库应制定自体骨组织的接收规定。
- 7.4.4 由专员对自体的病史及检查结果，收取时间，自体骨数量、种类，运输情况记录，自体骨组织可追溯的唯一标识符进行审核确认，符合要求方可接收。
- 7.4.5 接收后的自体骨组织应立即放入不高于 -40 ℃ 的低温环境中。

8 处理

- 8.1 收集的自体骨组织需要经过进一步的处理过程，包括表面处理、切割（如适用）、灭活（如适用）、清洗和包装等工序，以满足长期储存及使用的要求。
- 8.2 各工序环境洁净度应符合表 2 的规定。

表2 自体骨处理工序环境洁净度要求

工序	最低洁净度级别	备注
表面处理	10 000 级	自体骨组织处理,宜采用使污染降至最低限的处理技术。在考虑处理环境的洁净度级别时,应与处理技术结合起来。当处理技术不能保证自体骨组织使用表面不受污染或不能有效排除污染时,处理环境的洁净度应在条件许可的前提下,尽量提高
切割（如适用）	10 000 级	
灭活（如适用）	10 000 级	
清洗	10 000 级	
包装	10 000 级	
洁净服的清洗、干燥、更换	10 000 级	

- 8.3 应对所有工序进行研究和验证，确保有效并予以记录，必要时需再验证；应根据验证结果制定标准操作规程，严格按规程操作并记录。
- 8.4 应对各工序设置质量控制点，对每一批次的骨组织处理过程进行质量监控。
- 8.5 每一个自体骨组织应独立处理，防止交替污染。
- 8.6 应在 30 d 内完成自体骨组织处理，并转移至气相液氮库进行深低温长期储存。
- 8.7 过程防护
 - 8.7.1 应制定人员、物料清洁及防护制度。
 - 8.7.2 所有进入清洁区或洁净区的操作人员均应戴手套、口罩、穿着无菌防护服，防护服应符合相关规范要求。
 - 8.7.3 骨组织表面处理及切割操作人员应佩戴面部护具。
 - 8.7.4 处理人员手部不得有外伤，无感染性疾病，如上呼吸道感染等。

9 储存

- 9.1 自体骨组织库应建立储存过程控制程序并形成文件。

- 9.2 经处理合格的自体骨组织应独立包装，并转移至 $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ 气相液氮库中储存，每个自体骨组织应有独立的储存位置。
- 9.3 冻存库应建立编号索引管理系统，自体骨组织放入时应建立完善的储存档案，记录储存位置、时间、出入库情况等信息。
- 9.4 深低温储存包装应能长期耐受气相液氮库内环境条件，防止低温破损、冻裂。
- 9.5 实时监测气相液氮库内温度、湿度、压力等参数并形成记录，确保储存条件稳定。
- 9.6 储存过程应进行确认，并形成文件记录。

10 包装与灭菌

10.1 包装

- 10.1.1 自体骨组织的包装应符合 GB/T 19633.1 和 GB/T 19633.2 的规定。
- 10.1.2 来源于患者同一切口内的自体骨组织应作为一个独立包装单元处理。
- 10.1.3 包装设备应定期进行维护和监测，确保其正常运行。
- 10.1.4 每个自体骨包装单元应明确标注“仅供自体使用”、“包装破损禁止使用”等警示信息。
- 10.1.5 在包装的适宜位置应粘贴辐照变色指示片，以便区分是否完成辐照灭菌处理。
- 10.1.6 最终灭菌自体骨组织的包装材料应满足下列要求：
- a) 初包装材料应为医用级材料，符合无菌医疗器械包装标准，应满足灭菌适应性要求；
 - b) 宜采用三重包装，标签应置于第二重包装外，以防止标签损坏和脱失；
 - c) 宜采用密封包装，应对包装过程进行确认，确保每一重包装的密封完好性及密封强度；
 - d) 最小包装应附有质量合格标识；
 - e) 外包装应具备足够的强度，防止产品因外力而受损。

10.2 灭菌

- 10.2.1 自体骨组织在使用前应采用辐照灭菌处理，确保达到无菌状态。灭菌过程应符合相关辐射安全与灭菌标准的要求。
- 10.2.2 辐照剂量应根据生物负载确定，建议范围为 $8\text{--}25\text{ kGy}$ 。
- 10.2.3 灭菌过程应进行确认，并形成文件记录。

11 标签标识及随附文件

11.1 标签

- 11.1.1 标签应清晰、牢固，不易被揭掉、修改及磨损。
- 11.1.2 标签内容至少包括：
- a) 自体骨基本信息；
 - b) 自体骨组织编号、部位、唯一识别码；
 - c) 处理日期及批号；
 - d) 灭菌指示签、灭菌日期及有效期；
 - e) 自体骨组织库名称、地址及联系方式；
 - f) 使用、运输方法，推荐的储存条件；
 - g) 必要的警示、注意事项等；
 - h) 如因尺寸原因不能完全包含上述内容，应在标签中标明“其他内容详见说明书”。

11.2 随附文件

- 11.2.1 自体骨组织应附有说明书等随附文件，说明书内容至少应包括：
- a) 自体骨组织名称；
 - b) 适应症、禁忌症；
 - c) 详细的使用方法；
 - d) 产品的不良反应及解决方案；

- e) 使用前的储存条件;
- f) 灭菌情况的说明等。

12 分发

12.1 一般要求

自体骨组织库应当建立自体骨组织使用通知接收,放行和运输等分发过程的标准操作流程,并形成文件。在分发前,必须取得患者或授权代理人有效签名的授权声明。

12.2 放行

12.2.1 应对自体骨组织建立放行质量标准。放行前,应按质量标准对自体骨组织进行必要的检验并形成检测报告。检验项目应至少包括:

- a) 外观;
- b) 规格;
- c) 酸碱度;
- d) 无菌;
- e) 细菌内毒素;
- f) 包装完整性、标识准确性等。

12.2.2 自体骨组织应由专人负责放行并建立放行记录,以满足可追溯要求。

12.2.3 放行人员首先应审核患者信息,确认自体骨组织用于患者本人的回植;其次,应全面审核对应自体骨的收集、处理、储存、灭菌和检验等质量记录,确认符合自体骨放行质量标准后,再签署放行记录单。自体骨组织应与其合格性证明文件一同发放。

12.2.4 放行记录应包括组织库地址、联系方式;患者信息;组织名称、规格、数量、批号、有效期、放行日期;接收单位名称、地址、联系方式;检测报告等内容。

12.3 运输

12.3.1 放行后的自体骨组织应放入保温容器中,在不高于 10℃ 的温度环境下,72 h 内运输至患者所在医院,并形成运输记录。

12.3.2 运输包装应进行验证,以证明其保证所需环境的能力。

13 使用和废弃

13.1 回植

13.1.1 自体骨组织的回植手术应由具备相应资质的临床医生根据患者病情和医疗规范进行操作。

13.1.2 应记录回植手术的详细信息,包括手术时间、部位、骨组织使用量等。

13.1.3 使用时应先复温,然后逐层打开包装,最内层可放置于无菌台上。

13.1.4 若未能在 24 h 回植,应将骨组织置入 -20℃ 环境暂存,暂存时间宜小于 20 d,或回存自体骨组织库。

13.1.5 发现已放行的自体骨不适合回植时,应立即召回,并按不合格控制程序处理。

13.2 患者随访

13.2.1 自体骨组织库应建立患者随访制度,对接受自体骨组织回植的患者进行长期随访。

13.2.2 随访内容包括患者康复情况、有无不良反应、骨组织愈合情况等,并记录随访结果,形成随访报告。

13.2.3 组织库应处理用户投诉,并采取相应纠正和预防措施;未采取措施的,应记录其理由。

13.2.4 组织库应根据相关法规要求制定不良反应报告制度,保持对不良事件处理过程的记录,并根据不良事件发生情况对产品质量过程进行再评价。

13.3 废弃

- 13.3.1 自体骨组织库应制定并保持不合格控制程序，保持相关记录。
- 13.3.2 不适合使用或放弃使用的自体骨组织应按不合格控制程序进行标识、登记、评价、隔离和处理；
- 13.3.3 在征求患者或患者监护人同意后，不适合使用或放弃使用的自体骨组织应按照国家《医疗废物管理条例》的规定处置。

14 可追溯性

自体骨组织库应建立可追溯性控制程序，对每个自体骨组织进行唯一标识，并确定追溯路线，确保技术服务的可追溯性，能追溯到每个自体骨组织收集、处理、检验、储存、灭菌、分发、使用和废弃等全过程信息和数据。经销商及患者应保留此标识。

参 考 文 献

- [1] 《医疗废物管理条例》（中华人民共和国国务院令380号）
-