

中华人民共和国国家标准

GB/T XXXXX—XXXX

组织工程医疗产品通用要求

General requirements of tissue-engineered medical products

(ISO/TS 21560:2020, IDT)

(工作组讨论稿)

(本草案完成时间：2021 年 4 月 30 日)

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

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

目 次

前 言	II
引 言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 组织工程医疗产品通用要求	4
5 材料	5
5.1 概述	5
5.2 原料	5
5.3 加工助剂	6
5.4 辅料	6
6 制造过程	6
7 表征和控制策略	7
8 开发研究	7
9 包装容器	7
10 运输	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。

本文件使用翻译法等同采用ISO/TS 21560:2020《组织工程医疗产品通用要求》。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会（SAC/TC110/SC3）归口。

本文件起草单位：中国食品药品检定研究院。

本文件主要起草人：

引 言

生物科学领域的发展使得生产应用于人体的新型医疗产品成为了可能，它们可用于修复、替代、再生或增强人体受损组织或器官功能。

在人活细胞应用中获得的广泛经验产生了关于质量要求和和使用相关风险的可靠知识。

组织工程医疗产品（TEMPs）并非是简单地从人类供体或通过分离活组织而获得，而是从各种来源细胞生长而来的，并在制造过程中进行操作以满足患者的医疗需求，并针对患者的利益，在质量要求和风险管理方面提出新的挑战。

尽管TEMPs使用的人源材料的种类繁多，对于其安全使用却有一系列共同的质量要求。这类产品在污染控制方面需要特别注意，例如传染因子传播性疾病（例如肝炎、HIV和TSE等）和有害化学物质，在任何制造过程的任一步骤中的不当操作引起的非预期分解或降解、潜在致瘤性、在受者体内引起的免疫反应以及细胞、关键材料和最终产品的可追溯性等等都是产品质量及其安全使用的关键因素。本文件旨在帮助生产商和监管机构等有关方面制定适当的质量参数和规范，控制组织工程医疗终产品、细胞、关键材料、加工步骤和适当的控制措施，以保证组织工程医疗产品的安全性。

组织工程医疗产品通用要求

1 范围

本文件规定了再生医学中使用的组织工程医疗产品(tissue-engineered medical products, TEMPs)的通用要求。本文件概述了对于TEMPs相关材料、制造过程、质量控制和非预期的生物学效应等安全性方面的要求。本文件不涉及对临床试验和有效性的要求。

本文件不适用于用于诊断、体外测试或体外治疗(例如使用TEMP组分进行透析)的组织工程产品,同样不适用于含有活的异种细胞、基因编辑细胞或衍生自异常细胞或组织(例如癌组织)的TEMPs。除了由人工合成材料和(或)天然来源(例如动物来源)材料构成的支架,本文件也不适用于TEMPs与医疗器械的组合。

注:国际、国家或地方法规或要求,或药典也适用于本文件中涵盖的特定主题。

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。

ISO 13022, Medical products containing viable human cells—Application of risk management and requirements for processing practices

ISO/TS 20399-1, Biotechnology—Ancillary materials present during the production of cellular therapeutic products—Part 1: General requirements

ISO/TS 20399-2, Biotechnology—Ancillary materials present during the production of cellular therapeutic product:—Part 2: Best practice guidance for ancillary material suppliers

ISO/TS 20399-3, Biotechnology—Ancillary materials present during the production of cellular therapeutic products—Part 3: Best practice guidance for ancillary material users

ISO 22442-1, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives —Part 1: Application of risk management

ISO 22442-2, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 2: Controls on sourcing, collection and handling

ISO 22442-3, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives —Part 3: Validation of the elimination and/or inactivation of viruses and transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents

ISO/TR 22442-4, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives—Part 4: Principles for elimination and/or inactivation of transmissible spongiform encephalopathy(TSE) agents and validation assays for those processes

3 术语和定义

ISO/IEC相关标准界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

活性物质 active substance

由成品TEMP中经人为操作的细胞、工程化的组织或其他材料组成，具有生物活性可实现预期用途。

3.2

同种异体 allogenic

细胞、组织或器官的供者和受者在遗传上是同一物种的不同个体的。

[来源：ASTM F2312-11：2020，第4条，已删除替代术语。]

3.3

自体的 autologous

细胞、组织或器官的供者和受者是同一个体。

[来源：ASTM F2312-11：2020，第4条，已删除替代术语。]

3.4

生物活性物质 bioactive agent

由天然存在的或重组的机体、组织或细胞系（或此类分子的合成类似物）产生（并纯化）的物质（例如肽或蛋白质）或这类物质的类似物。

3.5

细胞治疗产品 cellular therapeutic product

用以修复、修饰或再生受者的细胞、组织或器官或/和它们的结构和功能或两者兼而有之的细胞。

[资料来源：ASTM F2312-11：2010，条款4，经修改的术语从“细胞疗法”中修改而来]

3.5.1

细胞系 cell line

原代细胞培养经首次传代培养后所繁殖的细胞群体。

注1：细胞系可以是有限的或无限的。

3.6

药用辅料 excipient

给患者的TEMP（3.18）中除活性物质外的其它成分。

示例：冷冻保存成分。

3.7

成品 TEMP finished TEMP

最后制成的在密封包装中的TEMP。

3.8

基因编辑的 genetically modified

具有改变或修饰的遗传物质的。

[资料来源：ASTM F2312-11：2020，第41条]

3.9

生命周期 lifespan

某事物存在的期限。

[资料来源：ISO 19108:2002，4.1.21]

3.10

医疗器械 medical device

供人类单独或组合使用的，具有一种或多种特定医疗用途的仪器、设备、机器、电器、植入物、试剂，以及软件、材料或其他类似或相关的物品。

具体医疗目的包括：

——诊断、预防、监测、治疗或缓解疾病；

- 诊断、监测、治疗、减轻或修复损伤；
- 对解剖结构或生理过程的研究、替换、改进或支持；
- 支持或维持生命；
- 妊娠控制；
- 医疗器械消毒；
- 通过体外检查人体来源样本以提供信息；以及
- 不能通过药理、免疫或代谢手段在人体内或体外实现其主要预期作用，但可以通过此类手段辅助其预期功能。

[资料来源：ISO/IEC 指南 63:2019, 3.7]

3.11

医疗产品 medical product

药物、生物制品、医疗器械或它们的组合。

[资料来源：ISO 13022: 2012, 3.4]

3.12

加工助剂 ancillary material (AM)

在制造过程中与TEMP接触的材料，但不会成为最终产品组成的一部分。

注1：AM不包括与TEMP或其组件接触的非生物消耗品（例如组织培养瓶、袋子、管子、移液管、针头）和其他塑料制品，但包括具有生物成分的消耗品（例如涂层、碟子或珠子）。

注2：AM不包括细胞（例如，饲养层细胞）。

注3：在某些情况下，AM被描述为原材料。

[资料来源：ISO/TS 20399-1:2018, 3.1]

3.13

再生医学 regenerative medicine

修复，替换或再生人体细胞、组织或器官以恢复或建立正常功能的过程。

[资料来源：PAS 84:2012, 2.266]

3.14

支架 scaffold

用于替代、修复、或再生组织的支持物，具有促进细胞迁移、结合、输送、或生物活性因子输送功能。

[资料来源：ASTM F2312-11:2020, 第4条]

3.15

原料 starting material

细胞、组织和/或其他物质等，构成TEMP必不可少的组成部分，例如支架、生物材料、生物活性物质。

3.16

组织 tissue

来源相同、功能相关的细胞借细胞间质按一定方式结合在一起并发挥特定功能的细胞群体。

[资料来源：ASTM F2312-11: 2020, 条款4]

3.17

组织工程 tissue engineering

将生命科学与工程学的原理与技术相结合，发展具有生物活性功能的用于替代、修复或再生组织、器官和（或）其结构和功能的替代物或移植物的交叉学科

3.18

组织工程医疗产品 tissue-engineered medical product (TEMP)

由经人为改造的细胞或经工程学处理的组织组成的，带有或不带有合成或天然来源的支架的医疗产品，可修复、修饰、替换、恢复或再生受者细胞、组织或器官或它们结构和功能。

[资料来源：ASTM F2312-11：2020，条款4]

3.19

异种的 xenogenic

细胞、组织或器官的供者和受者属于不同物种。

[资料来源：ASTM F2312-11：2020，已删除修改的替代术语。]

3.20

验证 validation

通过提供客观证据确认已满足特定预期用途或应用的要求。

注1：验证所需的客观证据是测试或其他确定形式（例如进行可用于代替的计算或查看文献）的结果。

注2：“已验证”一词用于表示相应的状态。

注3：验证的使用条件可以是真实的或模拟的。

[资料来源：ISO 9000：2015, 3.8.13]

4 组织工程医疗产品通用要求

TEMP可能包含经人为操作的细胞或经工程学处理的组织，带有或不带有3.14中定义的合成或天然来源的支架。任何部件和成品TEMP的质量控制均应包含在制造过程和整个使用寿命内。以下几个方面在定义TEMP的关键质量参数时都应考虑，本文件中还会进行更详细的讨论：

- 应尽量减少偶然因素的存在。
- 应减少有害辅料的存在。
- TEMP制造过程应得到充分控制和验证。
- 应评估任何必要的细胞操作对致瘤性的影响。
- 应避免使用引起免疫原性反应而对患者造成严重伤害的材料。
- 细胞、关键材料和最终产品的可追溯性是保证产品质量和安全使用TEMP的关键。
- TEMP应具有预期的治疗效果。

由于TEMP的复杂性，应采用基于风险评估的方法对与TEMP的质量控制、安全性和有效性有关的技术文档中的制造信息以及非临床和临床数据进行判断。

注意：非临床数据包括临床前（动物）数据和体外数据。

风险管理应根据ISO 13022:2012，条款4进行，并应涵盖TEMP的整个开发过程。要考虑的风险因素包括但不限于细胞来源（自体与异体）和细胞类型（例如原代细胞或细胞系）及其加工程度，细胞增殖或（和）分化的能力，TEMP启动或（和）维持免疫应答的能力，细胞与生物活性剂或（和）结构材料（例如支架材料）的结合，使用方式和预期用途以及加工材料的来源和质量（例如纯度）。其他类似类型TEMP相关的经验（如：可获取的非临床和临床数据）也可以纳入风险分析中进行考虑。应提供上市许可人、发起人或调查者打算建立和维护的可追溯系统的说明。制成的TEMP及其原料、辅料和加工助剂，包括与活性物质接触的所有物质，应在采购、制造、包装、存储、转运和交付等一系列过程中进行追溯。

另请参阅ISO 13022:2012，附件1。在TEMP的处理中，应考虑降低成品TEMP的内在外在污染的可能性。

应当详细描述TEMP的化学和物理特性与功能性能以及其制造方法。另外也应描述细胞和组织与结构组件之间的相互作用和相容性，以及TEMP和宿主组织之间的相互作用和相容性，即生物相容性。

图1为TEMPs风险管理流程图。

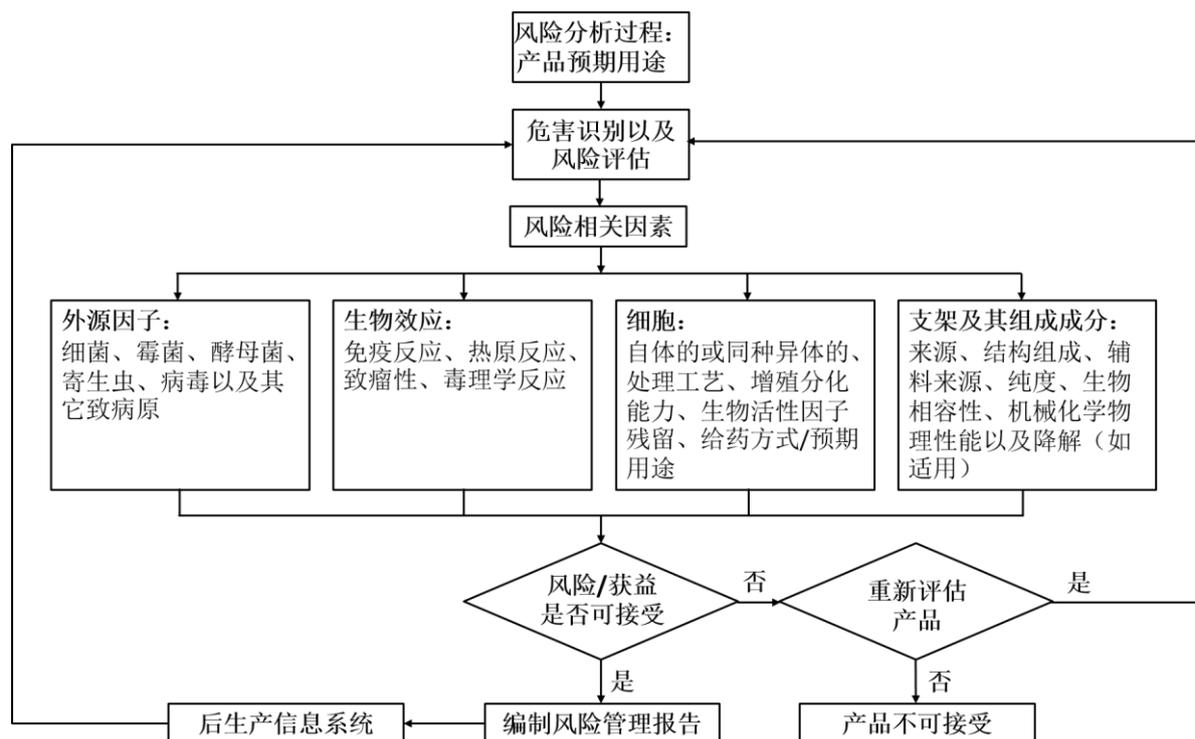


图1 TEMPs风险管理流程图（修改采用自ISO 13022:2012 附录B）

5 材料

5.1 概述

对于制造TEMP所用的所有材料，包括原料、辅料和加工助剂，其预期用途决定了其应达到的标准，并应在使用前基于风险进行评估。对于所有源于人类和动物的材料，严格的采购要求也应基于其预期用途，并应符合ISO 13022和ISO 22442-2。

5.2 原料

5.2.1 细胞和组织

用于TEMP的细胞可以包括原代细胞或细胞系。对于自体或异体来源的细胞或组织，应提供有关供者资格（例如筛查和检测）、捐赠、获取、组织来源和细胞类型，以及预防传染性物质传播采取的预防措施等汇总信息。如果混合不同供者的细胞，需对同种异体混合的细胞群可能增加受者发生不期望的免疫反应以及传染源传播的可能性进行风险分析。如果有必要混合不同供者的细胞，则应描述细胞混合方案和检测措施以确保可追溯性。

应建立制造TEMP相关的主细胞库（MCB）和工作细胞库（WCB）。对于从明确已知的细胞库系统中获得的细胞，应提供其相关历史、来源及衍生情况，在衍生、培养和储存过程中使用的材料及检测结果的汇总信息。

细胞鉴别和检测包括但不限于细胞计数、活率、鉴定（例如表型、基因型或其他标记），纯度（例如杂细胞的鉴定合限量），外源因子（例如微生物，支原体，病毒和朊病毒），内毒素，效力（例如相关活性、细胞成熟度），细胞核型，致瘤性和针对预期用途的适用性。还应说明细胞的遗传和表型稳定性。

注1：细胞治疗产品技术可应用于组织工程中以产生TEMP。

注2：ISO 13022（第4节和附件）的要求适用于产品的人体细胞部分。

注3：ISO 20387（所有部分）的要求适用于生物样本库。

5.2.2 支架和其他物质

用于构建或构成工程组织或与细胞结合形成终产品TEMP的支架和其他物质，例如生物活性剂，应视为原料。

对于支架，应提供有关安全性、适用性和生物相容性的简要信息。

应考虑支架的物理、机械、化学、降解（如适用）和生物学特性。支架的测试方案也应予以描述和证明。对于属于医疗器械定义的支架，应根据ISO 10993-1进行生物相容性测试。

对于其他物质，例如用作原料的生物活性剂和化学物质，应提供有关TEMP的来源、生产、等级、安全性、纯度、效力和适用性的信息。应考虑其化学和生物学特性或活性（例如对细胞或组织的影响）。测试方案应集中在上述参数上。对于那些未经批准或未作为药物或生物制剂进行监管的药物，应考虑临床前数据，并应研究与细胞或组织的相互作用以及一切体内作用。注意如果条件允许，建议使用经批准的药物。对于动物来源的物质，例如支架，动物来源信息（例如地理来源，畜牧业，年龄），特定的接收标准，预防和监测源/供体动物感染的措施，测试动物的传染原，包括垂直传播的微生物以及病毒，并提供动物设施适用性的证据。此外，在风险评估中应考虑病毒安全性，并应符合ISO 22442-3。

5.3 加工助剂

3.12中定义的辅料是在制造过程中用于细胞生长、分化、选择、成熟或其他关键制造步骤的材料。实例包括培养基，添加剂（例如胎牛血清、生长因子、细胞因子、单克隆抗体、抗生素），消化酶（例如胰蛋白酶、胶原酶），细胞分离或纯化剂。此类材料最终不会成为TEMP的组件，并且会被去除。

应提供简要信息，包括特定制造步骤中使用的所有加工助剂的清单、物种来源、供应商、质量和等级（例如临床等级）、制造条件（例如GMP制造）以及特定制造步骤中使用的浓度。应描述和证明辅料的测试方案，包括一致性、纯度、洁净度、功能性或生物活性，并且不存在外来因子。此外，应定义每种加工助剂的验收标准。用作加工助剂的任何动物源材料均应符合ISO 22442系列标准。

对于对受体有潜在毒性的加工助剂，应在生产过程中或在制成的TEMP中通过敏感及定量的测定方法来定义和控制可接受的标准限值。应描述所使用的分析程序并进行充分验证。

应考虑相关标准，例如ISO 20399系列。可在TEMP的处理中加入细胞治疗产品，这样，加工助剂可能会对细胞治疗产品及最终的TEMP产品的安全性和有效性产生影响。对于加工助剂来说的适当的控制是通过基于风险的方法来确定的。

5.4 辅料

应提供关于成品TEMP中存在的辅料的所有信息的清单，包括其来源、浓度、认证和使用每种赋形剂的原理。应详细描述细胞或组织与辅料之间的相互作用。应提供相应的信息来表明材料符合标准，适用于其预期用途。对于在用于人的TEMP中首次使用的辅料或通过新颖的给药途径给药的辅料，应提供制造、表征和控制的完整详细信息，并交叉引用支持其安全性的数据（包括非临床的和临床的）。应提供包含详细的经过验证的化学，制药和生物表征过程的文件。

对于每种辅料，应详细说明规格及其依据。应描述分析程序并充分验证。

6 制造过程

应验证制造过程，以确保批次和过程的连续性，适当的分化状态以及细胞、组织乃至终产品的功能完整性，并能在整个TEMP的制造和运输直至TEMP使用的过程中始终保持。如果细胞直接在支架内部或支架上生长，则应提供有关细胞培养过程，构建体功能和完整性方面的信息。

对于TEMP的加工，应该考虑减少产品内在污染的可能性，并避免产品的外在污染。用于生产TEMP的原材料可能包含在医疗器械和药品加工过程中通常不会考虑的污染物。在过程风险评估的指示下，可能需要特别考虑在TEMP加工过程中预防、去除或灭活此类污染物。为了控制细胞、组织和最终产品加工过程中的微生物风险，可以参考ISO 18362。应避免在制造过程的任何阶段因不当操作而引起TEMP意外分解或降解。

7 表征和控制策略

对于每个TEMP，都应建立表征和控制策略，该策略应涵盖产品制造的每个步骤，包括对所用材料，过程中和最终TEMP的控制。在测量和确保所需的产品质量时所应考虑的参数包括关键的质量属性，所用的原材料和其他材料、制造过程、预期用途和风险评估。

材料的表征和控制，包括原料，辅料和加工助剂，已在第5节中进行了描述。对于成品TEMP，应研究TEMP中细胞的活力、寿命、生长、分化以及细胞向周围组织迁移的可能性。（使用例如成像技术，如PET扫描）。如果适用，产生的细胞外基质应作为表征的一部分。应合理确定过程中的控制参数，尤其是在关键过程步骤中。根据表征和过程验证的结果，应确定成品TEMP的释放测试和标准，包括但不限于洁净度、内毒素、活力、同一性和有效性。如果不能在活性物质或成品TEMP上进行某些释放测试，而只能在关键中间体上进行过程中测试，那么这也是可接受的。

如果三维结构是TEMP预期功能的一部分，如果适用，理化特征应包括在非临床研究中。如果TEMP旨在提供结构支撑或功能，例如组织工程血管移植物，则还应表征其机械完整性/性能。

对于产生系统活性分子或从可降解组分释放降解产物的TEMP，应研究这些分子的生物分布、药代动力学持续时间和表达量。

应评估最终成品的潜在毒性。应考虑对活性物质、支架、加工助剂，其他物质和任何工艺产生的杂质进行单独测试。通过观察的持续时间可以预估TEMP的使用期限。对于可生物降解的TEMP，评估期应远远超过其使用期限，并提供持续时间及其理由。应研究潜在的免疫原性和免疫毒性作用。

应提供有关产品和工艺相关杂质和化学反应副产物（如果适用）以及在生产过程中能引入降解产物的任何材料的定性和定量信息。应确定合理的杂质测定范围。

人体组织和细胞引入的潜在变异性应作为以下过程的一部分，包括制造过程，活性物质和TEMP终产品的表征，测定方法的开发（例如，针对效力的测定方法）以及规格和稳定性的设置。

8 开发研究

开发计划的描述应涉及材料的选择，制造工艺和概念验证研究。特别是应探讨TEMP成品中存在的细胞群的完整性。临床前开发的原理和用于选择相关物种和模型（体外和体内）的标准应进行讨论和证明。所选动物模型可包括但不限于基本模型、免疫缺陷、基因敲除、人源化或转基因的动物。当使用同源模型（例如在小鼠中研究的小鼠细胞/组织）时，应描述其与拟用于患者的TEMP的可比性，包括制造过程。初步研究应足以证明概念验证。除了那些既不是预期内的，也不是与TEMP的预期治疗效果相关的潜在生理效应外，还应评估TEMP与周围组织的相互作用，包括宿主反应和降解情况。

9 包装容器

包装容器应适合于TEMP的存储、运输和使用。材料的设计和选择应考虑其兼容性、安全性、完整性、稳定性和性能。

其制造材料引入的潜在风险应通过评估可浸出物和可萃取物来评估。

包装容器的完整性应使用合格的物理或化学容器与密闭系统完整性测试或微生物容器与密闭系统完整性测试进行评估。

根据稳定性研究的结果，应为包装容器确定一个有效期。

10 运输

运输应符合相关的ISO文件（如适用）。比如在运输试验中，在交付给临床现场并在临床现场使用后，应证明最终TEMP质量是否过关。运输集装箱还应有资质表明该集装箱可以保持预期的存储条件。

参 考 文 献

- [1] ISO 9000:2015, Quality management systems—Fundamentals and vocabulary
- [2] ISO 10993-1, Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
- [2] ISO 18362, Manufacture of cell-based health care products—Control of microbial risks during processing
- [3] ISO 19108:2002, Geographic information —Temporal schema
- [4] ISO 20387, Biotechnology—Biobanking —General requirements for biobanking
- [5] ISO 21709, Biotechnology—Biobanking—Process and quality requirements for establishment, maintenance and characterization of mammalian cell lines
- [6] ASTM F2210-02:2010, Standard Guide for Processing Cells, Tissues, and Organs for Use in Tissue Engineered Medical Products
- [7] ASTM F2312-11:2020, Standard Terminology Relating to Tissue Engineered Medical Products
- [8] PAS 84:2012, Cell therapy and regenerative medicine. Glossary
- [9] GHF/SG1/N071, 2012, Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic (IVD) Medical Device'
- [10] Regulation(EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation(EC) No. 726/2004;2007.