《组织工程类医疗产品分类界定指导原则》

编制说明

一、制定背景

为贯彻落实好《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》中“深入实施中国药品监管科学行动计划”的工作任务，根据中国药品监管科学行动计划第二批重点医疗器械项目《组织工程类医疗器械产品创新监管与评价技术研究》有关工作安排，由国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心（以下简称“标管中心”）牵头，会同国家药品监督管理局药品审评中心、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心、中国食品药品检定研究院医疗器械检定所、四川大学、组织工程技术产品研究与评价重点实验室、重庆市药品技术审评查验中心组织开展《组织工程类医疗产品分类界定指导原则》编制工作。按照课题研究工作要求，课题组制定了工作方案，成立了起草工作组，研究起草了《组织工程类医疗产品分类界定指导原则（征求意见稿）》。

二、制定过程

由标管中心成立的起草工作组基于前期原国家食品药品监管总局委托中国生物医学工程学会开展、由顾晓松院士牵头的《组织工程类医疗产品注册管理制度以及评估标准研究课题》所形成的研究报告，在梳理国内外组织工程类医疗器械注册产品现状及国内外关于组织工程类医疗产品分类政策的基础上，根据组织工程类医疗产品的技术特点和风险考量因素，依据《医疗器械监督管理条例》《医疗器械分类规则》《医疗器械分类目录》《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》等编制了本原则。

人体组织工程是生物医学工程领域的前沿研究方向。根据YY/T 0606.3-2007《组织工程医疗产品第3部分：通用分类》中的术语定义，组织工程医疗产品是用组织工程技术和工艺制备的，用于修复、改善、再生组织或器官结构与功能的医用产品，不包括传统的组织和器官移植以及体细胞及基因治疗产品。其基本原理是从人体获取少量的活体组织，通过一定方法将细胞（又称种子细胞）从组织中分离出来在体外进行培养扩增，然后将扩增的细胞与具有良好生物相容性、可降解性和可吸收的生物材料（又称支架材料）按一定的比例混合，使细胞黏附在生物材料（支架材料）上形成细胞-材料复合物；将该复合物植入机体的组织或器官病损部位，随着生物材料在体内逐渐被降解和吸收，植入的细胞在体内不断增殖并分泌细胞外基质，最终形成相应的组织或器官，从而达到修复创伤和重建功能的目的。

从组成来看，组织工程类医疗产品通常是一类多组分产品，通常包括支架材料、细胞因子和（或）细胞。从功能来看，此类产品既有支架的医疗器械用途，又有细胞因子或（和）细胞的生物活性功能。为更为清晰地明确相关产品的管理属性和管理类别，参考上述课题报告中的分类方式，按照组织工程类医疗产品的不同组成分为不同具体类型，分别明确了不同类型组织工程类医疗产品的属性界定和医疗器械产品管理类别的判定原则。

此外，为进一步促进组织工程产业的规范有序发展，本原则还明确了用于制备组织工程类医疗产品有关器具的医疗器械管理类别判定规定。

三、重点内容

（一）关于仅作为支架的组织工程类医疗产品。此类产品仅由组织工程支架材料（如脱细胞真皮基质、脱细胞肌腱和/或韧带、脱细胞骨、脱细胞软骨或脱细胞半月板等）组成，不含具有生物活性的细胞因子和细胞。如产品仅发挥支架的医疗器械用途，且不含发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分，则原则上按照第三类医疗器械管理；如产品既有支架的医疗器械用途，又有发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分（如凝血酶等），则按照药械组合产品管理，并根据产品的首要作用方式判定为以药品作用为主或以医疗器械作用为主的药械组合产品。

（二）关于含细胞因子的组织工程类医疗产品。此类产品由组织工程支架材料（如脱细胞真皮基质、脱细胞肌腱和/或韧带、脱细胞骨、脱细胞软骨或脱细胞半月板等）和细胞因子（如骨形态发生蛋白质-2等）组成，不含具有生物活性的细胞。此类产品既有支架的医疗器械用途，又有具有生物活性的细胞因子促进植入部位细胞黏附、增殖与生长的药理学作用，按照药械组合产品管理，并根据产品的首要作用方式判定为以药品作用为主或以医疗器械作用为主的药械组合产品。此外，参考《医疗器械分类目录》13-10-05中已明确规定含骨形态发生蛋白质-2的骨修复材料为以医疗器械作用为主的药械组合产品，本文件中将只含有组织工程支架和细胞因子（包括由于受目前灭活技术所限，灭活后在组织工程支架材料上残余活性成分的产品），且不含其它任何发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分（如凝血酶等）的产品也规定为按照以器械作用为主的药械组合产品进行管理。

（三）含细胞的组织工程类医疗产品。此类产品通常由组织工程支架材料（如脱细胞真皮基质、脱细胞肌腱和/或韧带、脱细胞骨、脱细胞软骨或脱细胞半月板等）和具有生物活性的细胞组成，可形成或尚未形成人体组织或器官（如皮肤、骨、软骨、半月板、肌腱、韧带和神经等），可含或不含细胞因子（如骨形态发生蛋白质-2等），也可含或不含其它发挥药理学、免疫学或者代谢作用的成分。该类型产品的管理属性是根据其中所含细胞是否按照药品管理进行区分，如所含细胞按照药品管理，则按照药械组合产品管理，并根据产品的首要作用方式判定为以药品作用为主或以医疗器械作用为主的药械组合产品；如产品中的细胞不作为药品管理，除细胞之外的其他成分，如支架、细胞因子等，应按照四（一）或四（二）中的规定确定相应的管理属性和类别。对于所含细胞是否按照药品管理，参考《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》中有关范围（2017年第216号通告）确定。

（四）关于用于制备组织工程类医疗产品的有关器具，主要参考标管中心已办理的有关产品界定结果，明确了部分具体类型产品的管理属性和管理类别。其中，明确“如产品为组织工程类医疗产品的培养液、细胞分选试剂、保存液等液体，则不作为医疗器械管理”的理由是参照生物制品培养液的管理模式，不作为医疗器械管理。