



# 中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0606.12—2007

## 组织工程医疗产品 第 12 部分： 细胞、组织、器官的加工处理指南

Tis  
Gu

12:  
ans

2007-01-31 发布

2008-01-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

## 目 次

前言 .....	Ⅲ
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	1
4 意义及应用 .....	4
5 设施、试剂及操作程序 .....	4
参考文献 .....	8

## 前 言

YY/T 0606《组织工程医疗产品》分为：

- 第 1 部分：通用要求；
- 第 2 部分：术语学；
- 第 3 部分：通用分类；
- 第 4 部分：皮肤替代品(物)的术语和分类；
- 第 5 部分：基质及支架的性能和测试；
- 第 6 部分：I 型胶原蛋白；
- 第 7 部分：壳聚糖；
- 第 8 部分：海藻酸钠；
- 第 9 部分：透明质酸钠；
- 第 10 部分：修复或再生关节软骨的植入物体内评价；
- 第 12 部分：细胞、组织、器官的加工处理指南；
- 第 13 部分：产品保存；
- 第 16 部分：活细胞或组织的海藻酸盐凝胶固定或微囊化指南。

本部分为 YY/T 0606 的第 12 部分。

本部分由国家食品药品监督管理局提出。

本部分由中国药品生物制品检定所归口。

本部分由中国药品生物制品检定所细胞室起草。

本部分主要起草人：孟淑芳、王佑春、林林、冯建平。

## 组织工程医疗产品 第 12 部分： 细胞、组织、器官的加工处理指南

### 1 范围

1.1 YY/T 0606 的本部分规定了用于组织工程医疗产品(TEMPs)的细胞、组织和器官的加工处理、检定、生产以及质量保证的要求,包括:

- a) 细胞、组织及器官的加工处理(即:设施、试剂、接收程序、检查以及贮存;组织培养成分,生物危险因子以及操作区域);
- b) 供体(人源或非人源)及筛查;
- c) 细胞、组织和器官的检定及加工。

1.2 本部分不适用于现行药品管理法中按照生物制品进行管理的产品。

### 2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 YY/T 0606 的本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

中华人民共和国药典(2005 年版,三部)

### 3 术语和定义

下列术语和定义适用于 YY/T 0606 的本部分。

#### 3.1

**生物制品 biological product**

是应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源的组织和液体等生物材料制备,用于人类疾病预防、治疗和诊断的药品。目前,我国人用生物制品包括细菌类疫苗(含类毒素)、病毒类疫苗、抗毒素及免疫血清、血液制品、细胞因子、体内及体外诊断制品以及其他活性材料(包括毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、重组 DNA 产品、抗原-抗体复合物、免疫调节剂、微生态制剂等)。

#### 3.2

**复合产品 combination product**

复合产品包括下列几类:

- a) 由两种或两种以上批准的组分组成的一种产品,即药品/医疗器械,生物制品/医疗器械,药品/生物制品,或药品/生物制品/医疗器械,它们通过物理的、化学的、或其他方法组合或混合而成为一个整体;
- b) 将两种或两种以上批准的各自独立的产品,包装在一起或作为一个单元,如药品与医疗器械产品,生物制品与医疗器械产品,或生物制品与药品;
- c) 一种处于研发阶段的药品、医疗器械或生物制品,按照其研发计划或标签独立包装,但仅与一种已批准的有特定规格的药品、医疗器械或生物制品联合使用,它们应达到预期的使用目的、适应症或效力,而且,研发产品的批准及已批准产品的标签可能需要变更,以反映诸如使用目

的、剂型、使用强度、给药途径的改变或剂量明显变化；

- d) 任何处于研发阶段的药品、医疗器械或生物制品独立包装，按照其预期标签仅与另一种特定规格的研发药物、医疗器械或生物制品联合使用，它们应达到预期的使用目的、适应症或效力。而且，许多用于患者的体细胞产品将会与生物制品/医疗器械或药品/生物制品/医疗器械组成为复合产品。

复合产品可适用于 TEMP<sub>s</sub>。

### 3.3

#### 细胞 cell

构成有机体的具有独立功能的最小结构单位，含有单个或多个细胞核、细胞质及各种细胞器，并具有半透膜性质的细胞膜。虽然所有的细胞都必须在某一阶段合成蛋白质及核酸，利用能量并增殖，但细胞的结构和功能具有多样性及特异性。细胞或细胞群可能来源于任一生物体、或不同的组织类型、或不同的发育阶段，可能是存活的或非存活的，也可以是在基因或其他方面经过改造的。细胞可以作为 TEMP<sub>s</sub> 的一个组分。

### 3.4

#### 干细胞 stem cells

具有自我复制、增殖、分化为功能细胞潜能的原细胞。

### 3.5

#### 组织 tissue

一群细胞与细胞外基质(可溶的和不可溶的，纤维性的和非纤维性的生物材料)的集合，具有特定的结构和功能。在胚胎后期和胎儿早期，有形式各异的四种最基本的组织：

- a) 上皮、间皮、内皮，或三者的组合；
- b) 结缔组织(如：脂肪、血液、骨、软骨以及疏松结缔组织)；
- c) 肌肉组织(平滑肌、骨骼肌、心肌)；
- d) 神经组织。

在一个已经分化的器官里包含了所有四种基本的组织类型。

组织及其衍生物可以作为 TEMP<sub>s</sub> 的成分。

### 3.6

#### 器官 organ

生物体中具有特殊功能的已分化的部分。器官是生物体的组成部分，在胚胎后期及胎儿早期，器官由四种基本的组织类型构成，即上皮组织/间皮/内皮、结缔组织、肌肉组织和神经组织。这些组织形成特殊的结构。例如：帮助消化的肠道是由上皮层、疏松结缔组织、神经组织以及平滑肌组成。器官及其衍生物可以作为 TEMP<sub>s</sub> 的成分。

### 3.7

#### 细胞培养 cell culture

细胞在体外生长或维持的过程。

### 3.8

#### 遗传修饰 genetical modification

对任何来源的细胞、组织或器官在遗传物质上进行改变或修饰。

### 3.9

#### 供体 donor

提供细胞、组织、细胞/组织的生物体。这些细胞或组织可用于研究，也可按照已有的医学标准和程序进一步处理用于移植。

## 3.10

受体 recipient

接受移植或植入材料的个体或生物体。

## 3.11

同源性 syngeneic

供体的细胞、组织或器官与受体具有无反应性的基因型。

## 3.12

异种或异源 xenogeneic

细胞、组织和器官的供体和受体属于不同的物种。

## 3.13

获取 recovery

获得可用于 TEMP 的细胞、组织或器官的过程。

## 3.14

加工 processing

任何对细胞、组织或器官所进行的处理活动,如:为了贮存和包装所进行的制备和保存,但不包括获取活动。

## 3.15

加工过程中使用的材料 processing materials

在加工过程中与细胞、组织或器官接触,但不属于 TEMP 成分的任何组分或材料。

## 3.16

再加工 reprocessing

对加工的某一特定阶段不合格的细胞或组织进行返工,通过一个或更多的附加操作使其质量合格。

## 3.17

消毒 disinfection

通过物理或化学的方法(例如:酒精、抗生素、杀菌剂)破坏或降低致病性的或其他类型的微生物。

## 3.18

交叉污染 cross-contamination

细胞或材料中混入了其他的非目的用的细胞或材料。

## 3.19

生产过程控制 in-process control

对生产过程进行监测,必要时对生产过程作出调整以保证整个生产过程符合要求。对环境及设备的控制可以是生产过程控制的一部分。

## 3.20

移植 transplantation

出于治疗的目的,将细胞、组织或器官从身体的一个部位植入到另一个部位,或从一个个体植入到另一个个体的过程。

## 3.21

自体移植 autograft

供体与受体为同一个体的细胞、组织和器官。

## 3.22

同种异体移植 allograft

供体与受体为同一物种但遗传基因不同的个体的细胞、组织和器官。



### 3.23

#### 异种移植 xenotransplantation

将非人类动物来源的活细胞、组织或器官,或体外与非人类动物来源的活细胞、组织或器官接触过的人类的体液、细胞、组织或器官,通过移植或输注的方式进入人受体的过程。

### 3.24

#### 植入 implantation

将材料(如:细胞、组织或器官)埋入体内用于治疗的过程。TEMPs 可以植入或移植到受体。

## 4 意义及应用

4.1 本部分描述并分析了用于 TEMP<sub>s</sub> 生产的细胞、组织和器官处理的产品研发标准总则。本部分中的细胞、组织和器官可以来源于处于任何发育阶段和任何健康状态的任何生物体。

4.2 细胞、组织和器官可与组织工程支架材料结合,也可含有局部或全身作用的生物分子或药品。这类 TEMP<sub>s</sub> 为“复合产品”。

## 5 设施、试剂及操作程序

### 5.1 设施

接收、检查和贮存:

与细胞、组织及器官处理相关的设施,如建立与产品特性及处理过程相应级别的洁净间;人员培训;环境监测;取样计划;限制标准等,应符合我国现行相关标准的要求,并建立科学合理的质量保证程序,包括:

- a) 信息的可溯源性;
- b) 各种材料的危险性评估;
- c) 特异的鉴定方法。

### 5.2 试剂

#### 5.2.1 组织培养基成分

细胞、组织及器官的生长、维持用的所有培养基及试剂应按照我国现行 GMP 的要求进行生产,或从符合我国现行相关标准的供应商购买,并对供应商资质进行审核。为降低病毒或朊病毒污染或传播的机会,应尽可能使用非动物来源的或不含动物来源组分的培养基及试剂。如必须使用动物来源的组分,为减少感染的危险性,则至少应充分证明这些培养基或试剂采用已验证的程序进行了病毒灭活。动物细胞、组织及其衍生物等生物活性材料应尽可能从特定的饲养单位(如:封闭的无病原体种群)获取,并应对原种进行控制。

##### 5.2.1.1 基础培养基及其添加成分

5.2.1.1.1 培养基的制备过程应符合国家药品管理部门关于无菌药品无菌生产过程的相关要求。

5.2.1.1.2 应详细列出培养过程中使用的各种成分,如基础培养基、动物来源或非动物来源的各种添加成分、酶、饲养细胞、培养基质(二维或三维的;外源性的或内源性的)等,它们与细胞生长、分化、选择及纯化等密切相关,应说明其种属来源、使用目的、使用的终浓度及可接受标准,包括纯度、活性、安全性等。添加成分尽可能使用国家批准临床应用的产品。如使用非国家批准临床用产品,则尽可能从符合 GMP 要求的供应商购买,同时应明确规定此产品的质量标准。另外,应详细记录所有成分,包括基础培养基、血清及其他添加成分的来源和批号。

5.2.1.1.3 除能证明体细胞培养或激活需要血清外,应避免使用任何血清。如必须使用动物血清,应对每批血清进行外源因子检查。如必须使用牛血清,应证明牛血清来源于无牛脑海绵体脑病地区的健康牛群,其质量应符合《中华人民共和国药典》(2005 年版,三部)附录Ⅺ D《小牛血清检测要求》所规定的标准,同时应验证生产过程不会造成牛源性病毒的扩增。

5.2.1.1.4 如需使用人血白蛋白,则必须使用具有国家药品管理部门批准文号的合格制品。如必须使用同种异体人血清或血浆成分,应向国家药品管理部门咨询,且必须验证培养系统不会造成传播性病原微生物的扩增。

5.2.1.1.5 用于生产的培养基中应尽可能不使用抗生素,如必须使用 $\beta$ -内酰胺类抗生素,则必须告知使用者,并具有相应的应急处理措施。

### 5.3 操作程序

#### 5.3.1 生物危险因子

##### 5.3.1.1 外源因子的检测

生物材料必须进行外源因子的检测。人源材料应评估包括 HBV, HCV, HIV 病毒, 梅毒螺旋体等病毒微生物可能造成的污染。

培养基成分以及加工过程中所用的试剂应进行热源的检测,如内毒素检测法。可采用鲎试剂法或比色法,两种方法主要用于人用生物制品的终端产品的内毒素检测,因此,这两种方法是否适用于检测 TEMPs,应进行充分的验证。

##### 5.3.1.2 微生物限度检测

用于 TEMPs 的非细胞组分必须消毒灭菌,并符合无菌要求,特别是在加入活细胞或其他生物成分之前必须无菌。如果在终产品中含有活细胞,无论细胞、组织或器官来源于自体、同种异体,异种或经过遗传修饰,均应在加入到产品之前证明这些活性材料的安全性。

#### 5.3.2 操作区域

操作区域内的设备及操作程序必须遵守国家的相关指南,以确保污染控制在最低水平。

##### 5.3.2.1 环境监测控制

环境控制应包括建立并定期维护洁净间级别,以保证洁净间级别处于稳定的水平。

关键性的无菌处理操作过程所在区域应满足百级环境的要求。

定期对空气、水、表面、洁净间以及操作人员进行密切的微生物学监测,以确保洁净间环境监控的充分性。

用已建立的警戒水平对环境进行常规监测,通常可以在其超过警戒水平之前对清洁卫生程序提供早期的预警。

除对生产区域进行环境监测外,还应在关键生产步骤对产品进行微生物学检查。

##### 5.3.2.2 定期维修程序及常规校准

应定期对仪器设备进行维护及校验。

校验应根据可溯源性标准进行。

### 5.4 供体筛选

#### 5.4.1 人源供体

供体是否可以使用,可参考美国 FDA 颁布的 21CFR 1271 的 B 部分进行供体资质的确认。一般应考虑两个方面,即疾病(微生物或病毒)检测及一般安全性筛查。这些检测项目可由生产单位采用已经过验证的方法检测或由通过一定资质认证的检测实验室检测。

如果是自体来源的生物材料,建议对用于移植的供体材料筛查及检测;

如果使用同种异体供体,则必须对用于移植的供体材料进行筛选及检测。

供体材料的筛查及检测必须使用国家管理部门批准的供体筛查试剂盒,并严格按照试剂盒使用说明书操作。病毒筛查的种类,依据所用细胞及组织类型的不同而有所不同。对所有组织类型的供体,应至少检测人类免疫缺陷病毒 I 型及 II 型(HIV-I 型及 II 型),乙型肝炎病毒(HBV)及丙型肝炎病毒(HCV)、梅毒螺旋体,并应均为阴性。应无人海绵状脑炎病毒,包括人克-雅氏病病毒的传播的可能性。对活细胞的、富含淋巴细胞的细胞及组织供体,还应至少检测人 T 淋巴细胞病毒 I 型及 II 型(HTLV-I, II),应均为阴性。对于生殖细胞或组织供体,还应至少检测沙眼衣原体及奈瑟氏球菌,且应为阴性。



#### 5.4.2 建立供体记录及样品档案

应记录并保存供体的种属、年龄、性别、细胞、组织及器官的来源(包括国家来源)的数据。细胞、组织和器官的获取应符合我国相关部门的管理规定,特别是组织供体的登记、记录保存、标签、产品溯源、传染性疾病检测结果等应符合相关规定的要求。

必须遵守伦理及法律准则,包括对人体细胞、组织和器官的供体应使用知情同意书。

#### 5.4.3 动物来源供体

动物的来源及其筛选应最大限度地减少已知的及人畜共患病病原体潜在的种间传播。

对不同种属及不同地域来源的动物供体应进行不同项目的检测。

动物来源应符合我国实验动物管理的相关要求,包括动物设施、饲养、隔离检疫、运输、废弃动物的处理、动物保护等的相关要求。生产单位可以与具有相关经验的有资质的实验室及管理机构相联系,以鉴别并验证与动物检疫相关的检测项目。

应记录动物种群地域来源、物种、种系、动物检疫的信息,并应能够体现动物供体无 BSE 或其传染性病毒感染。

应使用来源于圈养或封闭种群的动物,应尽可能使用剖腹产获得的动物。

不得直接使用来源于中国境外的动物,也不得使用其第一代动物直接作为异种移植供体。如果必须使用境外动物,则必须设立足够长的隔离检疫期,以证明无相关的传染性因子污染。

不得从种群发生过 TSE 的国家或地区进口该动物种类。

不得使用散养的动物或野外捕捉的动物作为异种细胞及组织供体。

不得使用屠宰场的动物作为异种细胞及组织供体。

#### 5.5 细胞、组织及器官的加工及检定

##### 5.5.1 加工

每一个 TEMP 的生产单位必须在 TEMP 的设计、要求及生产时实施国家相应的管理规范。

##### 5.5.2 细胞

应按照现行相关管理规范的要求对生产工艺进行验证,验证的内容应根据产品的特性、生产工艺的特性、产品的使用目的来设计,其主要目的是保证生产程序及工艺的有效性,如无菌生产工艺的验证、病毒清除或病毒灭活工艺的验证。也可采用已经过充分验证的标准操作程序,但必须有相应的措施保证这些已验证程序的严格实施。可以由生产单位或有资质的专家进行验证。但验证过的工艺必须书面记录并在生产过程中严格按照已验证过的程序生产。验证的方法可以参照我国药品或生物制品生产相关的验证要求,并与管理当局沟通。

细胞的质量控制要求或可进行的检测项目需根据细胞的处理方法及其使用目的确定,如需进行体外传代的细胞和仅作为原代组织收集的细胞,需采用不同的检测项目。细胞库或新鲜组织保存库应有相应的维护措施。

##### 5.5.3 与细胞加工处理相关的其他质量保证体系

溶液的无菌分装程序应进行验证。

建立质量保证体系,应保证生产过程中所使用的所有组分,包括培养基和其他添加成分的质量标准满足生产的要求,应详细记录各组分的来源及相应的批号。生产环境的微生物监测应满足我国 GMP 所规定的相关要求。

##### 5.5.4 细胞检定

细胞检定可根据 WHO、FDA、ICH 关于生产用细胞的要求及《中华人民共和国药典》(2005 年版,三部)中《生物制品生产用动物细胞的制备及检定规程》的相关要求进行,主要包括以下几个方面的内容:

- a) 细胞来源、传代方法及传代过程等历史资料及该细胞系的一般检定资料,包括细胞种属鉴别及外源因子污染的检测;

- b) 细胞库体系的建立；
- c) 细胞质量控制检定。

根据细胞的来源、特性、加工工艺、产品的使用目的等确定细胞的检定项目,并参考国家对不同来源细胞的相关指南或相关要求,如对自体来源细胞、同种异体来源细胞、异种来源细胞及遗传修饰等的相关要求。细胞检定主要应包括以下几个方面:

- a) 细胞存活率;
- b) 细胞纯度及其均一性检定,如细胞形态分析、同工酶图谱分析、染色体核型分析,细胞分子表型分析,基因修饰特征分析等;
- c) 微生物污染的检测:细菌、真菌、支原体污染的检测、一般外源病毒污染的检测、逆转录病毒检测,与动物种属来源相关的特异性病毒检测等,这是细胞安全性考虑的一个重要方面;
- d) 细胞致瘤性分析:包括克隆形成率,体内致瘤性检测;
- e) 细胞功能性分析或生物学效力分析;
- f) 细胞的稳定性分析:包括细胞的遗传稳定性,功能稳定性,生产的稳定性,保存条件及保存有效期等;
- g) 细胞免疫学分析:主要与细胞在体内所诱导的免疫反应密切相关。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国药品管理法
- [2] 中华人民共和国药品管理法实施条例
- [3] 实验动物管理条例
- [4] 中国生物制品规程通则生物制品生产用动物细胞的制备及检定规程
- [5] 人体细胞治疗研究及制剂质量控制技术指导原则
- [6] 细胞培养用牛血清生产及质量控制技术指导原则
- [7] FDA, 2002, Guidance for Industry, Validation of Procedures for Processing of Human Tissues Intended for Transplantation.
- [8] FDA, 2002, Updated 510(K) Sterility Review, Guidance K90-1, Guidance for Industry and FDA.
- [9] FDA, 2003, Guidance for Industry, Source Animal, Product, Preclinical, and Clinical Issues Concerning the Use of Xenotransplantation Products in Humans.
- [10] FDA, 1997, Guidance for Industry, Screening and Testing of Donors of Human Tissue Intended for Transplantation.
- [11] FDA, 1999, Guidance For Industry, Public Health Issues Posed by the Use of Nonhuman primate Xenografts in Humans.
- [12] FDA, 2001, PHS guideline on Infectious Disease Issues in Xenotransplantation
- [13] FDA, 2003, Guidance for Reviewers, Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control(CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy Investigational new Drug Applications(INDs).
- [14] USA, Federal Register Part VIII, 21 CFR Part 1271, Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Inspection and Enforcement; Proposed Rule.
- [15] FDA, 1998, Guidance for Industry, Guidance for Human Somatic Cell Therapy and Gene Therapy.
- [16] USA, Federal Register, Part II, 21 CFR Part 210, 211, 820, and 1271, Eligibility Determination for Donors of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products; Final Rule and Notice.
- [17] United Kingdom, 2001, Xenotransplantation Interim Regulatory Authority.
- [18] EMEA, 2003, Points Consider on Xenogenic Cell Therapy Medicinal Products.
- [19] WHO, 1998, Xenotransplantation; Guidance on Infectious Disease prevention and management.
- [20] Australia TGA, 2003, The Regulation of Human tissues and emerging biological therapies, discussion Paper.
- [21] EMEA, 2001, Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products.
- [22] Federal Register, Department of Health and Human Services, FDA, Application of Current Statutory Authorities to Human Somatic Cell Therapy Products and Gene Therapy products; Notice. 1993.
- [23] FDA, 1997, Guidance for Industry, Screening and Testing of Donors of Human Tissue

Intended for Transplantation.

- [24] USA, Federal Register Part Ⅷ, 21 CFR Part 1271, 2004, 11, Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Final Rule.
  - [25] EMEA, 2001, Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic Cell Therapy Medicinal Products.
  - [26] Health Canada, Notice to Stakeholders-intent to develop a Regulatory Framework for the Safety of Cells, Tissues and Organs for Transplantation. ,2001.
  - [27] ASTM F2210-02 Standard guide for processing cells, tissues, and organs for use in tissue engineered medical products.
-



中华人民共和国医药  
行 业 标 准  
组织工程医疗产品 第 12 部分：  
细胞、组织、器官的加工处理指南  
YY/T 0606.12—2007

\*

中国标准出版社出版发行  
北京复兴门外三里河北街 16 号  
邮政编码：100045

网址 [www.spc.net.cn](http://www.spc.net.cn)

电话：68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷  
各地新华书店经销

\*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 18 千字  
2007 年 10 月第一版 2007 年 10 月第一次印刷

\*

书号：155066·2-18154 定价 16.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换

版权专有 侵权必究

举报电话：(010)68533533



YY/T 0606.12—2007