ICS 11.040.40
C 45

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0606.3—2007

组织工程医疗产品　第3部分：通用分类

Tissue engineered medical products—Part 3：General classification

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 …… I
1　范围 …… 1
2　规范性引用文件 …… 1
3　术语和定义 …… 1
4　组织工程医疗产品的分类 …… 1
5　组成成分 …… 2
6　TEMPs 的表征 …… 2
7　相互作用 …… 3
8　评价分析 …… 3
9　正常生物学 …… 3
10　输送系统 …… 3
11　微生物安全性以及传染性物质 …… 4
12　临床试验 …… 5
附录 A（资料性附录）　组织工程背景 …… 6

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3部分。

本部分的附录A是资料性附录

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。

本部分起草单位：中国药品生物制品检定所医疗器械检验中心。

本部分主要起草人：王春仁、奚廷斐、陈亮。

组织工程医疗产品　第3部分：通用分类

1　范围

YY/T 0606的本部分规定了组织工程医疗产品分类标准的相关方面，以保证组织工程医疗产品对病人和使用者的安全和有效性。本部分不包括传统意义上的器官和组织移植以及活细胞治疗。

本部分适用于组织工程产品的分类要求，不包括其他标准中包括的特定内容。

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。

GB/T 16886.9—2001　医疗器械生物学评价　第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架（idt ISO 10993-9:1999）

GB/T 16886.13—2001　医疗器械生物学评价　第13部分：聚合物降解产物的定性和定量（idt ISO 10993-13:1998）

GB/T 16886.14—2003　医疗器械生物学评价　第14部分：陶瓷降解产物的定性和定量（ISO 10993-14:2001，IDT）

GB/T 16886.15—2003　医疗器械生物学评价　第15部分：金属与合金降解产物的定性和定量（ISO 10993-15:2000，IDT）

GB/T 16886.16—2003　医疗器械生物学评价　第16部分：降解产物与可溶出物毒代动力学研究设计（ISO 10993-16:1997，IDT）

ISO 14155.1—2003　用于人体的医疗器械临床研究——第1部分：通用要求

ISO 14155.2—2003　用于人体的医疗器械临床研究——第2部分：临床研究方案

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

组织工程　tissue engineering

一门将生命科学和工程学的原理与技术相结合，发展具有生物活性功能的替代物或移植物，用于修复、改善、再生组织和器官的结构和功能的交叉学科。

3.2

组织工程医疗产品　tissue engineered medical products　TEMPs

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。组织工程医疗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。

4　组织工程医疗产品的分类

TEMPs根据产品组成成分、作用部位、治疗靶点、治疗效果、作用模式、治疗过程和作用期限等各方面进行分类（参见图A.1）。TEMPs由细胞、生物分子、组织和生物材料中的一种或几种成分组成，采用组织工程原理进行设计、制作和成型。人体是由几个器官系统组成的，互相协调完成生命所需的各

项功能。为了制定 TEMPs 标准，器官和组织系统分类参见附录 A 第 A.2 章。

5 组成成分

5.1 TEMPs 通常是一类多组分产品，正是这些组分间的相互作用促进了组织和器官功能的修复和再生。支架材料、细胞和细胞产物（治疗性生物分子）用来提供生物信息以启动修复功能。另外，三维支架材料（天然或合成的材料）提供细胞及生物活性物质的支撑结构。不同组分的相互作用使产品融合到病人体内，维持产品的生物完整性，以及产品和病人细胞间的信息控制。

5.2 细胞是指自体、同种异体或异种组织或器官来源的细胞，可以成为组织工程产品的组成成分。细胞可以是存活的、未激活的或失活的；可以是胚胎来源的细胞、新生儿细胞、成人细胞、干细胞或祖细胞。因此，TEMPs 的生产过程很重要，比如细胞或组织来源、获取、良好的组织操作、生产设备、存贮、转运以及销售。用于 TEMPs 的细胞的其他性质包括基因型、表型的表征和安全性，以及无传染性物质，同时应该提供可行的、标准检测方法。

5.2.1 含细胞 TEMPs 的产品具有特异性。因此，TEMPs 开发商可以依据适合于细胞类型和种属的适当的标准和方法。比如，如果 TEMPs 是由非人类细胞组成，那么必须考虑异种细胞的特性和安全性（例如遗传安全性）以及免疫反应，包括道德和公众意见在内的监督管理。

5.2.2 TEMPs 的其他方面需要开发商使用独特的方法，以及需要管理机构认可的细胞类型的特异表征、处理过程、测试方法、最终产品的使用和性能。由于使用活细胞，因此应强调维持的细胞存活以及基因型/表现型功能的完整性。微生物的安全性是重要的，所以必须明确无传染性物质以及制作过程中的污染物质，并且提供检测方法。

5.2.3 编制的标准应包括用于组织工程医疗产品的细胞处理、基质和组织的通用方法、细胞和组织贮存的方法、细胞扩增的方法、细胞和组织存活度的表征、TEMPs 体外生产和测试的通用试验方法，以及鉴别细胞一般特性的方法。

5.3 生物材料用作支架结构或作为治疗用细胞或生物分子的载体系统。原始材料能够加工成为用于承载细胞的支架或作为组织形成的框架或包被细胞。材料控制、支架表面以及内部的特性、毒性、降解和替换率需要选择方法和开发方案。一旦加工成支架，就要评估与其他组成成分之间和与病人之间的相互作用以及生物相容性。

5.4 生物分子作为一种特殊的成分添加到产品中，可以作为产品组成成分的细胞产生，也可以通过产品由病人组织诱导产生。当加入的或由产品产生的生物分子用于增强疗效时，应当使用特殊的标准及测试方法来确定其标识、特性以及功能。同时还需要控制那些可能有抗原性或有毒的无效生物分子的水平。

6 TEMPs 的表征

6.1 组织表征对于产品的最终结构和成分都很重要。从体外试验到售后监督对于产品开发的整个过程都很重要。由于试验的多样性，所以选择恰当的能够显示安全性和有效性的方法就非常重要。TEMPs 可以通过图像模型、机械测试和生化测试进行表征。

由于组织工程产品在很多情况下会发生改变，在使用过程中发生的改变应该在和宿主组织整合过程中的不同关键时间点进行监测。特别是设计采用的成分能降解和被宿主取代的情况下，生物降解和取代速率的平衡将受产品中材料特性和宿主对材料反应的影响，这一点也和产品的生物相容性有关，因此在产品使用寿命关键时期的监测是非常必要的。

6.2 图像分析：图像分析包括所有的光学显微镜（包括光谱、荧光和光学断层）、电子显微镜和采用其他能量的影像。

6.3 力学性能：力学性能包括所有实验室力学性能的测试，以及针对特殊用途的新的测试方法。如果没有现成的标准，有必要开发数据分析和校准的标准。

6.4 生化性能：生化性能包括所有测定任何化学成分的活性、含量、纯度或鉴别的测试方法。
6.5 基因表达分析：基因安全可以通过基因表达分析的方法检测，当采用异种细胞时更为重要。

7 相互作用

7.1 产品成分和宿主组织之间的相互作用的表征是 TEMPs 标准主要的焦点。产品的性能就是基于这些相互作用，而且在临床医学中的应用，也依赖于这些相互作用的最优化能力。应该强调对安全性和有效性的最重要方面。这包括与其他产品以及与受体的相互作用。
7.2 组织表征对于产品的最终结构和成分都很重要(见 6.2)。结构表征方法适用于构件、产品以及彼此相应的界面和宿主组织。
7.3 功能表征对于产品的最终结构和成分都很重要(见 6.3)。功能表征方法适用于构件、产品以及彼此相应的界面和病人组织。
7.4 材料—组织界面以及它们的变化可以用图像分析、物化探针和终点法进行表征。
7.5 与时间相关的物理特性：在与病人组织/器官接触后随时间变化的物理特性的表征是很重要的。对于可降解的生物材料构成的产品监控是非常关键的。降解速率的确定和获得组织修复所需要的降解率，都要有恰当的方法来测定，而且要与下列适用的一项或多项标准的生物降解测试要求相一致：GB/T 16886.9—2001、GB/T 16886.13—2001、GB/T 16886.14—2003、GB/T 16886.15—2003、GB/T 16886.16—2003。

8 评价分析

8.1 产品研发/临床前评价的目的就是建立产品研发相应的原则、标准和试验方法，通过体外安全试验选择合适的动物模型表明其特定医学应用的临床有效性。
8.2 临床前安全评价包括细胞毒性、全身毒性、刺激、热原、致瘤性、遗传毒性、生殖毒性、免疫原性和血液相容性。除了用于生物材料的标准测试方法，组织工程医疗产品采用和组织工程产品物理接触的细胞和组织的体内和体外试验方法，以及组织工程医疗产品产生的物质对细胞和组织影响的适当测试方法。
8.3 体外试验包括细胞、组织和器官培养，以及采用细胞生物学、生物化学的和分子生物学的方法。体内评价方法包括植入、免疫反应和解毒的组织和 TEMPs 产生物质的靶组织的组织学/组织形态学。
8.4 用于修复、再生或替代组织或器官的结构的组织工程产品，应对产品的力学和物理特性进行评价。
8.5 采用生物化学评价方法测定组织的功能。从分子水平评价用于测定组织的表现型是否得以维持或恢复。体内评价测定宿主或时间依赖性变化对组织工程产品效果的影响(改变材料的特性如形态、硬度和孔隙率、纤维包囊、支架降解和生物活性因子释放动力学、细胞死亡或转基因丢失)。
8.6 尽管这些原则、标准和试验方法不能绝对预测在人体使用的结果，但可以给出产品有效性和预期风险的某些指征。应研发与特定医疗用途相关的标准。这一标准的使用者应判断这些临床前评价标准以决定他们的产品在临床研究使用的相关程度。

9 正常生物学

9.1 对人类组织和器官的正常生物学功能的了解有助于建立在没有疾病和机体损伤时应有的功能水平。如果 TEMPs 不能完全恢复组织或器官，可以确立这些功能水平的期望目标值。对每个器官和组织的各种参数正常范围标准也将帮助临床医生了解 TEMPs 是如何发挥正常生物学作用。
9.2 植入人体后，伤口的愈合过程会影响预期的生物功能，这其中的差别需要明确并作出规定。

10 输送系统

10.1 TEMPs 的输送系统的目的是将产品放置到适当的部位，在特定的时间里对特定的治疗靶组织/

器官产生预期的治疗效果。建立输送系统所使用的材料、方法以及规程对于 TEMPs 的综合作用效果是非常重要的。由于 TEMPs 的复杂性，存在许多种输送系统构成整个产品以达到治疗效果。不同种类输送系统的分类，将会有助于输送系统标准及其未来使用的发展。许多 TEMPs 包括多种成分，至少一种成分具有治疗效果，但是可能有其他的成分具有辅助功能，包括那些与治疗成分的输送相关的成分。最广义的输送系统分类是用于传送整个 TEMPs 到达病人病灶的系统；影响治疗性成分释放的 TEMPs 的成分。前者称为“产品输送系统”，而后者则称为“成分释放系统”。

10.2 产品输送系统：是指用于传送整个包括细胞、组织、生物分子和生物材料组合的 TEMPs 到达预定的作用位点的技术、方法以及设备(如图 A.1)。在大多数情况下，作用位点是在体内的，典型的传送方式包括局部放置、注射、植入、以及内窥镜。有创程度、无菌、产品预处理以及持续时间等因素是很重要的。

10.3 成分输送系统：有些 TEMPs 的成分是在 TEMPs 产品被输送系统输送到位之后用来影响治疗性成分释放的。成分输送系统进一步分为两种：传送治疗效果到达指定靶组织/器官的输送成分(治疗靶点输送系统)和控制治疗效果输送至靶点的成分(治疗效果调控系统)。

10.3.1 治疗靶点输送系统：是指用于加强治疗成分至靶点的输送(比如，将经过表面修饰的纳米粒子连接到特殊细胞的表面受体)，在靶点上含有治疗成分(比如，含有 BMP 的支架，用凝胶连接于损伤区域)，或在靶点处保护治疗成分(比如，用选择性渗透密闭膜来保护被移植的细胞免于被病人的机体免疫系统识别)的材料、方法和机制。这些输送系统的重要因素包括：输送效率、稳定性(比如对于材料或材料与治疗性成分的连接)、材料强度、选择性渗透、截留分子量以及器械的尺寸和结构。

10.3.2 治疗效果调控系统：是指用于控制治疗效果在治疗成分和其标靶组织/器官之间的输送的基质和材料特性。例如，多孔膜的可渗透性或者生物吸收性聚合体支架的降解动力学，都能够用来取得对治疗细胞、生物分子或生物材料的特定的输送速率。

10.4 包囊系统：通过将细胞用天然的或合成的聚合体包被使植入细胞(比如同种异体或异种)能够和受体的免疫系统隔离。将组织在聚合物囊中包被隔离也使最终将组织从受体中清除更容易。包囊系统非常复杂并且需要上述所有形式的输送系统。

10.4.1 例如，含细胞聚合物的微囊、微球和微管的植入，都需要新的外科器械以及植入方法，尤其要考虑预期植入点的多样性(比如，胰岛要植入到腹腔、多巴胺分泌细胞要植入到颅内)。包被细胞的聚合物膜必须有足够强度以包含细胞，而且要在特定的部位能通过营养和废物。这种膜还应该控制(限制)免疫成分(免疫球蛋白，补体等)的大量进入囊内，以及囊内的细胞免疫物质渗透出囊外。

10.4.2 许多应用(比如分泌胰岛素胰岛的包囊)需要一个输送系统来加强在包被细胞和循环系统之间胰岛素和营养物质(比如氧气)的传输。细胞包囊指南列举了所有包囊系统的通用的重要因素。包囊系统的分类依据是：膜的材料(比如藻酸盐、琼脂糖、聚丙烯酸酯、改性 PEG 等)；器件结构(比如球形囊、中空纤维、片状器件、血液接触与扩散装置等)、膜形成机制(比如滴落成型、包被方法、挤压成型、原位聚合等)，以及细胞类型(比如胰岛细胞、肝细胞等)。在此基础上可以研制特定的测试方法，导则以及标准方法。

11 微生物安全性以及传染性物质

11.1 在 TEMPs 的发展过程中对于潜在的感染性外源物质的安全性也是很重要的。动物产品可以通过病毒和疯牛病蛋白传染疾病，例如传染性海绵样脑病等。正在制定的标准将会要求在使用 TEMPs 中防止介入、传播以及可传播疾病的扩散，通过如下措施：

11.1.1 产品在生产过程中不应被污染。

11.1.2 产品的临床使用中不应当成为传染源。

11.1.3 产品不应因为设计失误和不正确的制造工艺而损伤其免疫和生物学功能。

11.2 标准/导则要防止在关键控制点发生污染：材料来源/获取、材料加工、终产品以及运输和储存。

11.3 现有的灭菌方法用于活细胞和组织可能有一定的困难，因此应研究和开发新的方法并对其进行有效性确认。

12 临床试验

12.1 TEMPs 的临床试验应按 ISO 14155.1:2003 和 ISO 14155.2:2003 的规定进行。

12.2 临床试验数据的评价将有助于开发商进一步地改进产品，研究未来使用设计的选择和问题。

12.2.1 适用于每一个产品类型和靶点的关键区域的临床结论应基于前期的使用经典药物和使用 TEMPs 的经验而得出。

12.2.2 统计学评价，流行病学以及售后监督都有利于提高产品的持续安全性和性能保证。

附 录 A
（资料性附录）
组织工程背景

A.1 组织工程的背景

A.1.1 组织工程是一个刚刚被命名的新兴的技术领域。参加1988年第一届组织工程会议的专家将组织工程定义为“应用工程和生命科学的原理与方法，旨在深刻理解哺乳动物组织的正常及病理状态下的结构与功能的关系，发展可以修复、维持和促进组织功能的生物替代物”。组织工程医疗产品发展作为生物替代物用于修复、维持和促进组织功能的产品。“以上可以引申出组织工程学的精髓：使用活细胞，单独或与天然或合成的细胞外成分一起，用于功能的修复或替代的植入物或器械”。

A.1.2 组织工程是新兴再生生物学和医学的一部分。再生生物学寻求理解机体组织是如何自然再生替代的，通过研究多种动物模型，包括具有强大再生能力的两栖动物这样的低级脊椎动物。

A.1.3 再生医学寻求使用这种理念采用三种技术去恢复那些不能自然再生的人类受损组织的结构和功能。第一种，将替代细胞植入受伤或疾病部位（细胞治疗）。第二种，用抑制因子的药物抑制作用在原位导致再生和/或采用因子刺激再生（药物/基因治疗）。组织工程是第三种技术，包括将细胞种入天然的或合成材料的支架中的体外生物合成组织的构建，然后用作体外装置或将其植入体内（联合装置和生物治疗）。

A.1.4 TEMPs可以是细胞－生物材料结构，或药物－细胞结构，可以局部应用、植入、注射或作为体内外装置使用。

A.1.5 最近，成人体内存在干细胞/祖细胞的深入研究促进了再生生物学的新的领域。很有可能所有的方法最终可以研制出医疗产品用于组织修复。

A.2 人体系统

A.2.1 人类机体的器官/组织（只列举部分而并非全部人体的器官/系统）。

A.2.2 心血管系统：心脏、瓣膜、动脉、静脉以及微血管和心肌。

A.2.3 消化系统：口腔、舌、牙齿、唾液腺、咽、扁桃体、食道、胃、小肠、结肠、胰腺（内分泌功能）、胆管、胆道、肝脏、阑尾、直肠。

A.2.4 内分泌系统：胰腺/胰岛（内分泌功能）、垂体、甲状旁腺、甲状腺、肾上腺、松果体。

A.2.5 血液系统：血液、骨髓、淋巴结、脾、胸腺、淋巴管。

A.2.6 表皮系统：皮肤（表皮和真皮）、头发、指甲、汗腺、皮脂腺。

A.2.7 肌肉骨骼系统：肌腱、韧带、骨骼、软骨（弹性、透明、纤维软骨）、骨（骨密质、骨松质）、骨架、平滑肌。

A.2.8 神经系统：脊髓、神经节、脑（小脑、大脑）、眼睛、内耳（感觉系统）、神经纤维以及任何类型的神经体。

A.2.9 呼吸系统：鼻腔、气管、喉、肺。

A.2.10 生殖系统：男：输精管、性腺（前列腺）、睾丸、附睾、阴茎；女：乳腺和乳头、卵巢、子宫、阴道、输卵管、怀孕时的胎盘。

A.2.11 泌尿系统：肾脏、膀胱、输尿管、尿道。

A.3 组织工程产品的相关方面

组织工程产品的相关方面见图A.1。

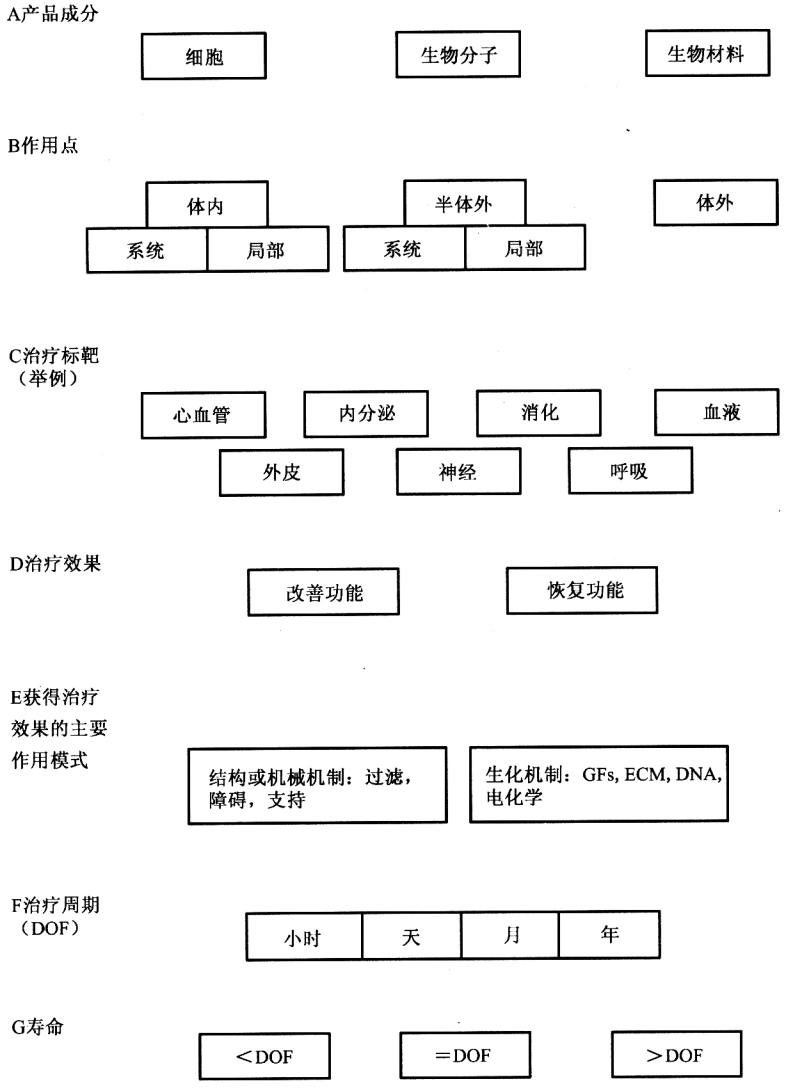

图 A.1　组织工程产品的相关方面

中华人民共和国医药
行业标准
组织工程医疗产品 第3部分:通用分类
YY/T 0606.3—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
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 0.75 字数 15 千字
2007年10月第一版 2007年10月第一次印刷
*
书号:155066·2-18150 定价 14.00 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 0606.3-2007