

美国食品药品监督管理局（FDA）对人体细胞和组织的监管

幻灯片 1

本演示文稿将重点关注人体细胞和组织并详细介绍对这些产品的监管方法。为了帮助您理解监管方法，本演示文稿将首先简要介绍监管方法的发展历史，并说明《美国联邦法规》（CFR）第 21 篇第 1271 部分所涵盖的细胞和组织的内容。

幻灯片 2

20 世纪 90 年代初期，美国疾病控制与预防中心的报告表明，艾滋病病毒通过人体组织移植进行传播。也有报道表明可能不安全的移植组织正输入美国。FDA 局长下令进行调查，并指出需要紧急保护公众健康免受因移植不适当的组织而引起的疾病传播，尤其是艾滋病病毒、乙肝病毒和丙肝病毒。对此，FDA 于 1993 年 12 月发布了暂行最终条例，并立即予以执行。FDA 根据美国《公共卫生服务法》（即《PHS 法》，具体是第 361 节的规定）颁布了此条例，《PHS 法》第 361 节授权制定并执行必要的法规，防止传染病的引入、传播或扩散。

经过一段时间的意见公示后，最终条例于 1997 年 7 月发布。此条例称为第 1270 部分，要求对用于移植的人体组织进行特定传染病检测、供体筛查以及记录保存。此条例涵盖的范围有限，因为其仅针对从无生命供体获得的组织进行供体筛查和检测，具体来说肌肉骨骼组织、眼组织和皮肤。

同年，即 1997 年，FDA 提出了一种包含范围更广的统一监管方法，涵盖更多的细胞和组织，但同时又是一种基于风险的分层监管方法，使 FDA 能够只在适当的程度上进行监管以保护公众健康。FDA 宣布此方法时，声明此方法适用于人体细胞、组织以及基于细胞和组织的产品（简称 HCT/P）。

方法宣布后，便是根据公众和利益相关者的反馈，制定规则。由于较为复杂，该方法通过三个单独的规则实施。这些规则现已编入 CFR 第 21 篇第 1271 部分，并于 2005 年 5 月 25 日生效。

幻灯片 3

CFR 第 21 篇第 1271 部分提供了所有 HCT/P 产品监管的基础，对于其中部分产品，即所谓的“361 HCT/P”，这是唯一的法规要求。FDA 根据为预防传染病的引入、传播或扩散的《PHS 法》第 361 节的规定，对这些产品进行监管。只根据此规定进行监管的 HCT/P 产品必须符合 CFR 第 21 篇第 1271.10 (a) 部分所述的所有四个标准。此类 HCT/P 产品不需要进行上市前审批。很多 HCT/P 产品符合仅根据《PHS 法》第 361 节进行监管的标准。这个级别的监管与产品带来的风险是相当的。

不符合仅根据《PHS 法》第 361 节进行监管标准的 HCT/P，作为药品、医疗器械和/或生物制品进行监管。此类情况需遵守药品、生物制品或医疗器械的具体规定以及第 1271 部分关于组织的规定。

使用这种基于风险的分层方法，有助于防止可能污染或损坏组织的不当处理或加工，同时确保如下 HCT / P 产品的临床安全性和有效性：经过高度加工、用于非同源目的、与另外有新的临床安全性问题的物质相结合、或有系统性影响。

幻灯片 4

首先，我们需要了解什么是 HCT/P。根据法规的定义，HCT/P 包括任何包含人体细胞或组织并用于植入、移植、输注或转移至人类受体的物品。这涵盖了受 FDA 监管的多种产品。

幻灯片 5

此表列出了几例视为 HCT/P 并作为 361 HCT/P、生物制品或医疗器械进行监管的细胞和组织。这些示例并不全面或详细，也就是说，这些示例是一般性的举例，仅供说明之用。第一列中的示例，比如骨骼、肌腱、软骨、眼组织、皮肤以及生殖细胞和组织，如果符合 CFR 第 21 篇第 1271.10 (a) 部分规定的所有标准，则一般作为 361 HCT/P 进行监管。

作为生物制品进行监管的 HCT/P 包括无关联的异基因造血干细胞、同种异体胰岛和培养的软骨细胞。

作为医疗器械进行监管的 HCT/P 包括含有肌腱组织、松质骨和用于韧带重建的涤纶缝线的产品；以及具有某些处理剂（比如甘油、透明质酸钠或明胶）的脱钙骨。

幻灯片 6

此幻灯片列出的产品明确排除在 HCT/P 的定义之外。这些产品的大多数由 FDA 其他部门或美国卫生与公共服务部监管。例如，血液制品由 FDA CBER 内部的血液研究和审评办公室监管，胶原蛋白和体外诊断产品由 FDA 医疗器械和辐射健康中心监管。卫生资源和服务管理局负责监督血管器官和随器官恢复的血管，以及血管复合同种异体移植和微处理骨髓。

幻灯片 7

如前所述，第 1271 部分关于人体组织的法规于 2005 年 5 月 25 日生效。此部分的法规分为六个子部分：总则、企业注册和列表、供体资格、现行人体组织良好操作规范、附加要求以及检查和执行。

幻灯片 8

子部分 A 解释了人体组织法规的范围和目的，并提供了法规中使用的某些术语的定义。第 1271 部分人体组织法规的目的之一是为生产 HCT/P 产品的企业创建电子注册和列表系统。另一个目的是设立供体资格、现行人体组织良好操作规范以及其他程序，防止 HCT/P 引入、传播和扩散传染病。该子部分所述的一个重要术语的示例即为生产。生产是指人体细胞或组织的获取、加工、存储、标记、包装或分配，或细胞或组织供体的筛查或检测的任何或所有步骤。例如，对供体血液样品的传染病检测符合生产的定义，因为这属于检测细胞或组织供体的步骤。

幻灯片 9

子部分 A 还解释了仅根据《PHS 法》第 361 节进行监管的产品必须符合的四个标准。符合所有上述四个标准的人体细胞、组织或基于细胞或组织的产品，仅需遵守《PHS 法》第 361 节和 CFR 第 21 篇第 1271 部分的规定，不需要上市前审批。子部分 A 还说明了明确定义的法规除外的某些情况。

幻灯片 10

第 1271 部分的子部分 B 是关于注册和列表的。作为规则制定的一部分，为使监管体系能有效预防疾病传播，必须获得有关 HCT/P 行业及其产品的基本信息。此基线数据有助于 FDA 迅速应对新发现的风险并进行检查。因此，生产 HCT/P 的企业必须注册并提交该企业生产的所有 HCT/P 产品的列表。注册必须在开始运营后的 5 日内以电子方式提交。即使没有任何变更，注册也必须至少每年更新一次，如有所有权、地址和代理商信息的变更，则必须在变更后 30 日内进行更新。如果对正在生产的 HCT/P 进行变更，则企业必须在变更时或每年的 6 月或 12 月（以变更后临近的月为准）更新其列表。

幻灯片 11

将 HCT/P 出口到美国的外国企业必须注册并提供产品清单列表。此类企业必须确定一个位于美国并具有美国地址和电话号码的美国代理商。美国代理商必须协助与外国企业沟通并安排检查。FDA 的要求是所有在美国销售的 HCT/P 产品均按照 FDA 的法规要求进行生产。

幻灯片 12

FDA 将为每个地址分配一个永久注册号。需要强调的是，注册与上市前审批不同，也不能确保企业遵守所有法规规定。FDA 通过定期检查确定企业是否合规。注册为 FDA 提供了需要检查的企业列表及其生产的产品列表。企业一旦注册，在 FDA 检查之前就可以销售和分配 HCT/P 产品。

幻灯片 13

提醒一下，第 1271 部分的重点是防止传染病的引入、传播和扩散。这始于评估细胞和组织的来源，即评估供体。子部分 C 规定了通过供体资格 (DE) 测定完成评估的要求。DE 测定基于对某些传染性疾病的供体筛查和供体检测的结果。在确定供体合格之前，不得植入、移植、输注或转移 HCT/P。也就是说，此过程必须先行完成并进行审核，然后才能使用供体的细胞或组织。

有一个例外情况，可以在完成 DE 测定之前使用 HCT/P。也就是有备案的紧急医疗需求的情况，即由于没有可用的替代性 HCT/P，受体很可能会死亡或严重发病。如果出现备案的紧急医疗需求，还可以使用从不合格供体处获得的 HCT/P。此外，还有其他对来自不合格供体的 HCT/P 有限使用的情况，比如用于供体的一级或二级血亲。

某些例外情况无需确定供体资格，例如，HCT/P 自体使用或供体性亲密伴侣的生殖性使用。对于生殖用胚胎，也规定了其他例外情况。在任何此类情况下使用 HCT/P，必须遵守法规中所述的特殊标记要求。

幻灯片 14

根据法规规定，必须对 HCT/P 供体就以下方面进行筛查：

- 感染传染病的风险因素，
- 以及感染传染病的临床证据。

供体筛查包括审查当前的病史访谈以了解相关的风险因素或状况，对无生命供体进行身体评估或对有生命的供体进行检查以寻找疾病的物理证据，并审查医疗和其他记录以寻找疾病的风险因素或临床证据。对于无生命供体的筛查，可用的医疗记录可能包括验尸报告或尸检报告或其他可提供信息以帮助评估传染病风险的可用记录。

供体样本必须进行检测以证明是否感染。此检测必须根据试剂盒生产企业的使用说明，通过适当的经 FDA 许可、准许或批准的供体筛查检测来完成。检测必须在经《临床实验室改进修正案》(CLIA) 认证的实验室中完成，或在其他满足联邦医疗保险和医疗补助服务中心确定的同等要求的实验室中完成。在美国以外，几乎没有获得 CLIA 认证的实验室。

子部分 C 还规定了 HCT/P 分配时必须随附的记录，包括粘贴在 HCT/P 容器上的显明识别码，以及供体是否通过筛查和检测被确定为合格或不合格的声明及支持的记录总结。

FDA 已经发布关于供体资格确定的若干指南，针对很多供体筛查和检测的问题提供了许多有用的示例。指南本身不是法规，而是提供了 FDA 目前就某些法规相关问题的考量。上述文件可在 FDA 人体组织指南的网页进行查阅。

幻灯片 15

资格确定基于对供体进行相关传染病病原体或疾病的筛查和检测。第 1271 部分通过列出一些病毒的名称（如 HIV 和梅毒），以及提供可以允许添加新发或新发现的病原体（如寨卡病毒）的标准进行了定义，并通过指南向公众沟通这些新添加的病原体。

目前，所有 HCT/P 供体必须进行以下筛查：HIV 1 型和 HIV 2 型、乙肝和丙肝病毒、梅毒螺旋体（引起梅毒的病原体）、传染性海绵状脑病（简称 TSE，包括克雅氏病（疯牛病）、西尼罗河病毒、寨卡病毒、败血症、及近期接种的天花疫苗。其中，所有供体都必须接受 HIV、乙肝和丙肝病毒、梅毒的检测，有生命的供体必须检测西尼罗河病毒。

与基于风险的方法一致，有些病原体被认为只与某些组织相关，FDA 要求进行相应的筛查和检测。生殖细胞和组织的供体必须筛查和检测沙眼衣原体和淋病双球菌。富含白细胞的细胞和组织（比如精液和造血祖细胞）的供体必须筛查和检测人类嗜 T 细胞病毒（HTLV）和巨细胞病毒（CMV），尽管由于巨细胞病毒尚未确定为相关传染病病原体，CMV 为阳性的供体不一定视为不合格。

FDA 网站上提供的指南详细描述了 FDA 认为符合这些要求的合适的具体筛查方法和检测类型。

幻灯片 16

第 1271 部分的下一个子部分-子部分 D 指出了生产企业必须遵循的要求，以确保 HCT/P 产品不含传染病病原体，未受污染以及在生产过程中不会被污染。这些现行人体组织良好操作规范的要求防止传染性疾病的引入、传播或扩散，包括病毒、细菌、真菌、寄生虫和 TSE 病原体。它们管理生产 HCT/P 所使用的方法以及设施和控制。同样，生产的定义包括人体细胞或组织的获取、加工、存储、标记、包装或分配的任何或所有步骤。

由于涵盖的人体组织种类很多，该子部分的目标宽泛，为生产企业提供了满足要求的灵活性。大多数现行人体组织良好操作规范的要求并不像经许可的生物制品良好生产管理规范或医疗器械质量体系法规那样具体。企业必须确定如何通过自己的程序实现上述目标。

幻灯片 17

此幻灯片展示了现行人体组织良好操作规范要求中涵盖的内容。如您所看到的，它非常全面，涵盖了操作流程从开始（如供体资格确定和获取）到结束的步骤（如分配和追踪）。FDA 已经发布指南以帮助生产企业遵守这些要求。

幻灯片 18

现在，让我们回顾几个现行人体组织良好操作规范（CGTP）的要求，使您更好地了解其整体详细程度，以及它们如何帮助实现 CFR 第 1271 部分的目标。其中一项要求是需要建立并维护涉及 HCT/P 生产过程中执行的所有步骤的程序，以符合现行人体组织良好操作规范。这项要求相当宽泛，允许生产企业设计和执行程序时自行决定最优方案，只要其旨在防止 HCT/P 增加传染病的引入、传播或扩散风险的情况。根据该法规，此类程序需要进行审核、批准和遵守，并且可随时供人员使用。

根据法规，生产企业可以采用其他组织的标准程序。例如，美国组织库协会作为行业协会，具有非常详细的标准。成员生产企业可以采用标准中符合相应 FDA 法规的程序。

幻灯片 19

现行人体组织良好操作规范中要求为每个生产步骤同步创建记录。也有一些具体的要求规定记录必须包含什么内容，如操作人员身份、所做操作的完整历史。此类生产记录必须在产品施用后至少保留 10 年，或者如果施用日期未知，则应在 HCT/P 分配、处理或到期之日后至少保留 10 年，以靠后的日期为准。

幻灯片 20

另一项人体组织良好操作规范的要求是企业如何进行产品追踪。FDA 要求有从供体到受托人以及从受托人

到供体的产品追踪方法。受托人通常是使用细胞或组织的医院或医生。每个 HCT/P 产品必须分配并标记一个独特的识别码，此识别码将 HCT/P 与供体以及与 HCT/P 有关的所有记录相关联。这些追踪要求将有助于调查传染病的实际或疑似传播，并采取适当及时的纠正措施。

幻灯片 21

子部分 E 适用于第 1271.10 部分中所述的仅根据《PHS 法》第 361 节进行监管的非生殖性 HCT/P。

与第 1271 部分的目标一致，子部分 E 要求报告与传染病传播风险有关或可能有关的事件。HCT/P 报告有两种类型：受体的不良反应（很可能是由 HCT/P 引起的反应）以及生产过程中发生的偏差（确定已分配的产品有可能受到污染）。

该子部分还说明了标记要求，专门适用于仅根据 CFR 第 21 篇第 1271 部分进行监管的非生殖性 HCT/P。

幻灯片 22

根据 HCT/P 不良反应报告要求，生产企业必须调查涉及与用于分配的 HCT/P 相关传染病的不良反应。如果不良反应会致命、造成永久性伤害或需要包括住院在内的医学或手术干预，则生产企业还必须在 15 个自然日内报告该不良反应。报告通过我们的 MedWatch 系统完成。表格和说明可在 FDA 网站上查阅。

幻灯片 23

所需的第二种 HCT/P 报告类型是偏差报告。与不良反应类似，所有与所分配 HCT/P 相关的偏差都必须调查，但仅需按法规规定报告与核心 CGTP 相关的偏差，包括在责任生产企业的设施内或在执行生产过程步骤的合同设施内发生的偏差。HCT/P 偏差必须在偏差发现后的 45 日内报告。可在 FDA 网站查阅表格和说明。

幻灯片 24

除报告要求之外，子部分 E 还包括仅适用于仅根据 CFR 第 21 篇第 1271 部分进行监管的非生殖性 HCT/P 的标记要求，包括标签上必须包含的信息，如产品说明、有效期（如有）和必要警告。其他标签信息，如储存温度、其他警告和使用说明，必须或出现在标签上，或随附在 HCT/P 上。请注意，这些标记要求并不像对药品、医疗器械或经许可的生物制品所要求的那样详细。

幻灯片 25

最后一个子部分-子部分 F 仅适用于仅根据《PHS 法》第 361 节进行监管的 HCT/P。该子部分描述了在有提前通知或无提前通知的情况下，按照 FDA 决定的频率进行的检查过程。FDA 检查员在美国各地以及海外的地区办公室工作，以检查将 HCT/P 产品出口到美国的外国企业。在检查过程中，FDA 可能会进行取样，询问工作人员以及审核和复印记录。FDA 会遵循对供体和受体信息进行保密的程序。

幻灯片 26

子部分 F 的其余部分涉及检查和执行的其他方面。当生产企业将 HCT/P 进口到美国时，必须将信息提供给入境口岸的 FDA 地区办公室。此要求不适用于某些进口的 HCT/P，如仅根据《PHS 法》第 361 节进行监管的外周血干细胞或来自受体的性亲密伴侣的生殖组织。这些产品通常可以直接运输至受托人，而无需扣留在入境口岸以获得入境许可。

涉及的第二个问题是如果 FDA 检查员发现企业违规从而导致对传染病风险防范不足的情况下 FDA 可能采取的措施。FDA 可以下令召回违规产品，对于特别严重的违法行为，可以停止企业生产。

幻灯片 27

此幻灯片提供了一些关于 FDA 对 HCT/P 监管有用资源的链接。

幻灯片 28

如果您有关于 FDA 对 HCT/P 监管的问题，请与 FDA 联系。此幻灯片提供了 FDA 生物制品评价和研究中心的联系电话和邮箱。

幻灯片 29

关于“FDA 对人体细胞和组织的监管”的演示文稿到此结束。在此感谢为其制作做出贡献的人员。谢谢！