
人类细胞，组织和细胞组织产品的同源使用

行业和FDA工作人员指南草案

这一指南文件仅用于评论目的

对于这一指南草案，可以在指南草案注册公告声明的可行性部分中的规定日期内提交电子或书面评论。可提交电子评论至<http://www.regulations.gov>。可提交书面评论至Division of Dockets Management (HFA-305)，Food and Drug Administration，5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。需确认所有带有记事表编号的评论都被列入到联邦登记出版的可行性声明部分中。

对于本指南内容中的问题，可联系 CBER，通讯、外联和发展办公室（OCOD），800-835-4709 或 240-402-8010。对于本文件中提及的由CDRH监管的产品问题，可联系中心主任办公室 301-796-5900。如果你需要针对组合产品监管的协助，请联系OCP 301-796-8930。

美国健康和人类服务部门
食品药品监督管理局生物制剂
食品和药物管理中心（CBER）设备和辐射健康中心
（CDRH）组合产品办公室（OCP）
2015年10月

人类细胞，组织和细胞组织产品的同源使用

行业和FDA工作人员指南草案

额外副本可以从以下渠道获取：

通讯、外联和发展办公室，
生物制剂评估和研究中心
食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave., W071, Room 3

128 Silver Spring, MD 20993

电话：800-835-4709 或 240-402-8010

ocod@fda.hhs.gov <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm> 或

中心主任办公室指南和政策发展
食品药品监督管理局设备和辐射健康中心
10903 New Hampshire Ave., W066, Room 5
431 Silver Spring, MD 20993
电话：301-796-5900

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm> 或

组合产品办公室特殊医疗项目办
公室

委员办公室
食品药品监督管理局
10903 New Hampshire Ave., W0-32 Hub 5129
Silver Spring, MD 20993
电话：301-796-8930; Fax:301-796-8619

<http://www.fda.gov/CombinationProducts/GuidanceRegulatoryInformation/ucm109110.htm>

包含非约束性建议

草案 - 不用于执行

目录

I.	介绍	1
II.	背景	2
III.	问题与回答.....	3
1.	同源使用的定义是什么?	3
2.	FDA对于修复、改造、替代 或者补充受试者的细胞和组织的含义是什么?	4
3.	FDA在定义同源使用过程中“相同的基本功能或功能”的含义是什么? ...	4
4.	我的HCT/P必须被应用至相同的解剖部位来发挥 相同的基本功能或功能么?	6
5.	FDA在21 CFR 1271.10(a)(2)中“供同源使用”的含义是什么?	7
6.	FDA在21 CFR 1271.10(a)(2)中“制造商目标意图”的含义是什么?	7

人类细胞，组织和细胞组织产品的同源使用

行业和FDA工作人员指南草案

本篇行业指南草案在定稿后将代表食品和药品管理局（FDA）对于本话题的当前观点。它不为任何人确立任何特权，对FDA及公众也没有约束性。如果有替代方法能满足法律法规的要求，您也可以使用该方法。若要讨论替代方法，请通过首页提供的方式，联系负责本指南的FDA员工。

I. 介绍

我们，FDA，根据申请美国联邦法规（CFR）21条，1271部分，特别是21 CFR 1271.10(a)(2) 同源使用标准的推荐，现将提供给你们人类细胞，组织和细胞组织产品（HCT/P）设施，健康保障人员和FDA工作人员。同源使用标准和相关定义在行业利益相关人员针对HCT/Ps的规则制定过程中已经被纳入考虑范围。这一指南，在定稿后，将会改善利益相关者对于21 CFR 1271.3(c) 中对同源使用的定义的理解，以及如何将21 CFR 1271.10(a)(2) 的调整标准用到HCT/Ps中去。

FDA的指南文件，包括这一指南，不会承担法律强制性的责任。相反的，指南描述的FDA目前针对本问题的观点仅可被用于推荐，除非有特别引用的法规或法定要求。FDA指南中用到的*should*一词代表着某些是建议或推荐的，但不是必需的。

包含非约束性建议

草案 - 不用于执行

II. 背景

在21 CFR 1271.3(d)中HCT/Ps的定义是，包括或由人类细胞或组织构成的物质，这些细胞或组织用于植入，移植，融合或者转给受试者。¹ FDA已经实施了一种基于风险的方法来监控HCT/Ps。在PHS法案的第361部分授权的情况下，FDA建立了对所有HCT/Ps的规章来预防传染性疾病的发生和传播。这些条例在21 CFR第1271部分。

在21 CFR 1271.10中，条例根据PHS法案第361部分和21CFR第1271部分确定了唯一的标准。如果HCT/P符合所有如下标准，那么它将接受PHS法案第361部分和21CFR第1271部分的唯一监管。

- 1) HCT/P是微创操作的；
- 2) HCT/P仅用于同源使用，如标签，广告或者制造商的其他适应症所示。
- 3) HCT/P的制造并不包括将细胞或组织与其他物质相混合，除了水，晶体或消毒，保存，或存储等不会增加其临床风险的操作；以及
- 4) 如下之一：
 - i) HCT/P没有全身作用，而且不依赖于存活细胞的代谢活性来发挥基本作用；或
 - ii) HCT/P有全身作用或不依赖于存活细胞的代谢活性来发挥基本作用，而且
 - a) 它是为自体使用的；
 - b) 它是为一级或二级亲属异体使用的；或
 - c) 它是为生育使用的。

如果HCT/P不能满足21 CFR 1271.10(a)中的所有标准，而且HCT/P的制造商无法符合21 CFR 1271.15中的任意一项预期效果，那么HCT/P将会被当做药物，设备和/或生物制剂被联邦食品、药品及化妆品法案（FD&C法案），和/或PHS法案第351部分和相关条例包括21CFR第1271部分所监管，并且需要上市前的审查。

¹ HCT/Ps的例子包括，但不限于，骨、韧带、皮肤、硬脑膜、心脏瓣膜、角膜、来源于外周和脐带血的造血干/祖细胞，治疗脱臼的自体软骨细胞，合成基质上的上皮细胞，以及精液或其他生殖组织。以下物质不认为是HCT/Ps：（1）带血管的人体移植器官；（2）21 CFR第607和207部分分别列出的全血或血液组分或血液制品；（3）人体分泌物或提取物，比如乳汁，胶原蛋白和细胞因子等，但不包括精液；（4）用于同源使用的微创骨髓，而且没有和其他物质进行融合（除了水，晶体，或消毒，保存或储存，如果新增物质不会对骨髓的临床使用带来安全隐患）；（5）用于HCT/P制造的配套产品；（6）非人类的动物来源的细胞，组织或器官；（7）21 CFR 809.3(a)中规定的体外诊断产品；以及（8）42 CFR 121.2中规定的从器官中获得的血管，这些被用于器官移植，并标有“仅用于器官移植”。(21 CFR 1271.3(d))

包含非约束性建议

草案 - 不用于执行

1271.10(a)(2) (21 CFR 1271.10(a)(2))部分提供了HCT/P受PHS法案第361部分唯一监管的标准“HCT/P仅被用于同源使用，通过标签，广告和制造商的其他适应症反映。”如同21 CFR 1271.3(c)中定义的，同源使用意味着修复，重建，替代或补充受试者的细胞和组织，通过HCT/P在受试者中发挥如同捐赠者中的基本作用或作用。这个标准反映了该机构提出的对于HCT/Ps在非同源使用情况下会有更大的安全和有效性风险的结论，因为针对产品性能有较少的结论支持，而且HCT/Ps的同源使用可以合理的预测其功能（假设其他所有条件都满足）。² 在应用同源标准的时候，FDA将会明确HCT/P的使用目的是什么，正如标签，广告和制造商的其他适应症所示，然后相应的运用同源使用的定义。

FDA已经收到了来自制造商关于他们的HCT/Ps是否达到21 CFR 1271.10(a)(2)规定的同源使用标准的很多问题。而且，移植和医疗保健提供者经常需要了解关于在病人身上使用的HCT/Ps的信息。这一指南提供了HCT/Ps的不同种类和如何根据21 CFR 1271.10(a)(2)进行监管，而且提供了在将来可能被用于HCT/Ps的大致规则。在部分案例中，HCT/Ps可能无法达到21 CFR 1271.10(a)中四条之一的标准。

III. 问题与回答

1. 同源使用的定义是什么？

同源使用意味着修复，重建，替代或补充受试者细胞或组织，通过HCT/Ps在受试者身上发挥同捐赠者一样的基本功能或功能(21 CFR 1271.3(c))，包括当这些细胞或组织用于自体使用的情况。我们主要考虑HCT/P在同源使用中用于修复，重建，替代或补充：

- 受试者与捐赠者的细胞或组织是相同的（比如，皮肤对皮肤），而且在受试者和捐赠者中发挥一种或几种都相同的基本作用；或，
- 受试者与捐赠者细胞是不同的，或受试者与捐赠者组织是不同的，但是在受试者和捐赠者中可以发挥一种或多种相同的基本作用。³

² 细胞和组织产品的监管方法，FDA摘要. 编号. 97N-0068 (二月. 28, 1997) 页码 19.

<http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/tissue/ucm062601.pdf>.

³ “建立人类细胞和组织为基础的产品的制造商的注册和上市” 63 FR 26744 在 26749 (5月 14, 1998).

包含非约束性建议

草案 - 不用于执行

1-1. 心脏瓣膜移植替代功能异常的心脏瓣膜。这是同源使用，因为捐赠者的心脏瓣膜在受试者身上发挥了相同的基本功能来保证心脏内血液的单向流动。

1-2. 心包可以用来覆盖硬脑膜伤口缺陷。这是同源使用，因为心包被用来修复或重建硬脑膜，在受试者身上发挥覆盖作用，这也是一项在捐赠者身上的基本作用。

总的来说，如果HCT/P被用来未经证实的治疗多种疾病或情况，那么它可能就不仅仅是用于同源使用了。⁴

2. FDA对于修复、改造、替代或者补充受试者的细胞和组织的含义是什么？

修复一般意味着物理性或机械性的恢复，包括覆盖和保护。比如，FDA认为从捐赠者取下皮肤然后移植到受试者身上来覆盖烧伤创口是同源使用。重建意味着重新装配或成形手术。比如，重建一般包括损伤的主动脉弓的物理完整性的重建。⁵ 替代通常意味着替换缺失的组织或细胞，比如，替代损伤或病变的角膜或给遗传性、后天获得性或骨髓治疗后患有血液系统疾病的受试者替代造血干/祖细胞。补充意味着增加或者完善，比如，FDA一般认为同源使用可以是填充真皮层至面部皱纹来补充受试者的组织，以及用骨片补充骨缺陷疾病。修复，重建，替代和补充并不是互不相关的功能，并且HCT/P针对某种用途可以发挥一种以上的功能。

3. FDA在定义同源使用过程中“相同的基本功能或功能”的含义是什么？

基于采用监管框架的目的，HCT/Ps在捐赠者体内发挥的的基本功能和功能，当被移植，融合或转移以后，HCT/Ps预期在受试者体内应该发挥相同的作用。HCT/P不需要再受试者体内发挥跟捐赠者体内一样的所有的基本功能，为了

“人类细胞，组织和细胞组织产品；设立注册和上市” 66 FR 5447 在 5458 (1月 19, 2001).

⁵ “目前好的针对人类细胞，组织和细胞组织产品创立；检查和执行的实践” 69 FR 68612 在 68643 (11月 24, 2004)规定，“HCT/Ps “重建和修复”的声明可由PHS法案361部分唯一监控，HCT/Ps满足 § 1271.10的所有标准，包括微创和同源使用。”

包含非约束性建议

草案 - 不用于执行

满足同源使用的定义。但是，为了满足同源使用的定义，任何受试者身上HCT/P发挥的基本功能必须是捐赠者身上基本功能的一项。

组织结构的同源使用一般是在受试者身上发挥结构功能，例如，物理支撑或者作为屏障或导管，或连接，覆盖或缓冲。

细胞或非组织结构的同源使用一般是在受试者身上的代谢或生化作用，例如，造血，免疫和内分泌功能。

3-1. 造血干/祖细胞（HPCs）的基本功能包括形成和补充造血系统。HPCs的来源包括脐血，外周血和骨髓。⁶

- a. 外周血来源的HPCs可以用来移植到由于遗传性，获得性或者清髓治疗引起的血液系统病变的人中。这是同源使用，因为外周血制品在受试者体内发挥了基本的重建造血系统的功能。
- b. 骨髓来源的HPCs通过球囊导管注入动脉内限制急性心肌梗死后的心室重构。这不是同源使用，因为限制心室重构不是骨髓的基本功能。
- c. 制造商提供的脐带血来源的HPCs可以静脉注射然后分化成神经细胞治疗脑瘫。这不是同源使用，因为并没有足够的证据支持这样的分化在捐赠者体内是基本功能。

3-2. 角膜的基本功能包括通过形成外层保护眼睛和作为折光介质。角膜移植可以帮助角膜盲的患者恢复视力。这是同源使用，因为角膜移植在捐赠者和受试者体内都发挥了相同的作用。

3-3. 静脉和动脉的基本作用包括作为全身血液流动的导管。冷冻保存的静脉或动脉可用于动静脉血液透析通路。这是同源使用，因为静脉或动脉补充血管来作为血流的管道。

3-4. 羊膜的基本功能包括覆盖，保护，作为宫外和宫内营养物质选择性透过的屏障

⁶ 骨髓如果仅仅是微创操作，那么则符合HCT/P的定义，按制造商的意图用于非同源使用或与特定药物和设备配合使用。

包含非约束性建议

草案 - 不用于执行

以及在宫内储存液体。羊膜用于骨组织置换术来支持术后骨再生修复或替代骨缺损。这不是同源使用，因为骨再生不是羊膜的基本功能。

3-5. 心包的基本功能包括覆盖，防止感染，固定心脏纵膈，并为正常心脏在胸腔内运动提供润滑作用。自体心包可以用在同一病人的心脏瓣膜替换。这不是同源使用，因为保证单项血流不是心包的基本功能。

4. 我的HCT/P必须被应用至相同的解剖部位来发挥相同的基本功能或功能么？

HCT/P可能发挥同样的基本功能或功能，即使它不在与捐赠者同样的解剖位置。⁷ 移植的HCT/P可以替代缺失组织，或修复，重建或补充缺失或损伤组织，也可以放置在相同或不同的解剖位置，只要它在捐赠者和受试者体内发挥相同的基本功能。

4-1. 皮肤的基本功能包括覆盖，保护身体免受外部力量，并作为外部环境中病原体或其他有害物质的水屏障。真皮是皮肤弹性结缔组织层，可以为外皮层提供支持并且保护身体不受机械应力。

- a. 一种非细胞真皮产品可用于补充支持，保护，加固或覆盖肌腱。这是同源使用，因为在两种解剖部位中，真皮层提供支持并保护软组织免受机械应力。
- b. 非细胞真皮产品可以用于肌腱替代或修复。这不是同源使用，因为作为肌肉和骨骼的连接不是真皮层的基本作用。

4-2. 羊膜的基本功能是作为宫内和宫外环境营养物质运动的选择性屏障，并且可以保存宫内的液体。羊膜制品可用于治疗皮肤溃疡和伤口愈合。这不是同源使用，因为伤口愈合并不是羊膜的基本作用。

4-3. 胰岛的基本功能包括调节体内葡萄糖的稳定。胰岛可通过门静脉移植到肝脏中，

⁷ “人类细胞，组织和细胞组织产品；设立注册和上市” 66 FR 5447 在 5458 (1月 19, 2001)

包含非约束性建议

草案 - 不用于执行

为了在胰腺切除术后保留内分泌功能。这是同源使用，因为调节葡萄糖稳定是胰岛的基本功能。

5. FDA在21 CFR 1271.10(a)(2)中“供同源使用”的含义是什么？

21 CFR 1271.10(a)(2)中的监管标准说明HCT/P仅用于同源使用，如标签，广告或者制造商的其他适应症所示。

标签包括HCT/P标签，任何用于补充，解释或与产品相关的手写，打印或图表材料，这些均由其制造商传播和代表。⁸ 广告包括除了标签以外的信息，来源与产品相同，用于补充，解释或与产品相关的材料（例如，打印的广告，广播，电子广告（包括互联网），公司代表的陈述）。⁹

当HCT/P的标签，广告或制造商的其他适应症仅仅用于同源使用的时候，HCT/P被认为是同源使用的。当HCT/P的标签，广告或制造商的其他适应症用于非同源使用的时候，HCT/P讲不会满足同源使用在 21 CFR 1271.10(a)(2)的标准。

6. FDA在21 CFR 1271.10(a)(2)中“制造商目标意图”的含义是什么？

制造商的目的意图由制造商或其代表的表述决定，或可能由其相关文章分布情况决定。制造商的目标意图，例如，可以由标签声明，广告内容或者制造商或其代表口头的或书面的声明得到展示。就制造商或其代表所知，HCT/P可根据目的可不做标签和广告，可能由其具体情况进行展示。

⁸ “人类细胞，组织和细胞组织产品；设立注册和上市” 66 FR 5447 在 5458-5459 (1月19, 2001).

⁹ *Id.*