

四川省地方标准
《人牙源性间充质干细胞质量规范》

编制说明

牵头编制单位：四川省干细胞技术与细胞治疗协会

时间：2023 年 9 月

目 录

一、工作简况	3
二、标准编制原则	6
三、标准的主要内容	7
四、采标情况	9
五、其他应予以说明的事项	9

《人牙源性间充质干细胞质量规范》

地方标准编制说明

一、工作简况

（一）任务来源

2022 年 6 月，四川省市场监督管理局关于下达 2022 年度地方标准制修订项目立项计划（第三批）的通知（川市监函 357 号），批准《人牙来源牙囊间充质干细胞质量规范》地方标准的制定，项目编号为 202203/T011。该项目由四川省干细胞技术与细胞治疗协会、成都世联康健生物科技有限公司牵头，联合中国测试技术研究院。

（二）制订背景

牙源性间充质干细胞包括牙囊干细胞、脱落乳牙干细胞、牙髓干细胞、牙周膜干细胞、根尖牙乳头干细胞等，这些细胞经诱导可生成牙周膜样纤维组织、牙骨质样结构、牙本质样组织、骨组织、神经组织等，是组织工程再生医学领域重要的新型种子细胞。牙源性间充质干细胞可从临床拔除的未发育完成的第三磨牙、脱落乳牙、正畸减数牙等获取，获取窗口期长，组织量大，具有良好的增殖能力、多向分化能力和免疫调节能力，具有广泛的干细胞药物开发和临床应用前景。干细胞制剂是一种全新的生物制品，具有（1）细胞来源、细胞类型、细胞制备技术的多样性；（2）不同批次、代次、培养体系甚至操作者之间的差异性；（3）在制剂成分、安全性、有效性上的高度复杂性；（4）在生产、存储、运输等方面必须的稳定性；（5）其特殊性状决

定细胞产品不能终末消毒和过滤，产品开发过程成本高。干细胞制剂规范和质量控制涉及到生产制备机构和医疗使用机构两大主体，贯穿干细胞采集、制剂制备和使用全过程，亟需建立规范化和个性化干细胞制剂质量标准 and 规范。良好的干细胞制剂规范和质量标准，既可以成为干细胞药物的研发生产的驱动力，也是管理部门监管、维护市场正常有序发展的依据。目前，牙源性间充质干细胞在组织再生领域的已被诸多研究所证实，人牙源性间充质干细胞制剂用于临床研究也已经获得国家卫健委批准，但目前国内外尚未出台关于人牙源性间充质干细胞制剂规范和质量标准，因此，亟需建立牙源性间充质干细胞制剂规范和标准，推动牙源性间充质干细胞治疗临床转化的规范性，促进干细胞行业健康稳定发展。

拟制定的标准《人牙源性间充质干细胞质量规范》从原辅料要求、细胞关键质量属性、细胞制备过程控制、细胞质量检验方法、检验规则和废弃物处理等全流程加以规范，从而确保四川省的人牙源性间充质干细胞质量，促进行业健康有序的发展。

（三）起草过程

本项目列入四川省 2022 年地方标准制定项目计划，项目编号为 202203/T011。

标准编制工作从 2022 年 7 月开始，历时 6 个月时间，由四川省干细胞技术与细胞治疗协会、成都世联康健生物科技有限公司、中国测试技术研究院共同承担。

第一阶段：前期资料研究和调研检测

标准编制组通过收集、整理和研读现行有效的国内外相关法规及标准，在此基础上，四川省干细胞技术与细胞治疗协会、成都世联康健生物科技有限公司、中国测试技术研究院根据国内外干细胞相关法

规规定、参考标准并结合四川省实际情况，为本标准的顺利起草奠定了基础。标准编制组还多次到相关行业协会、高等院校、研究机构、生产企业和行业内专家、教授进行交流，参加有关会议，搜集相关资料，为该地方标准的编制工作提供了大量素材。

第二阶段：标准起草

在前期的调研工作的基础上，逐渐梳理出规范性要素。在此期间，对标准编写方面的系列国标 GB/T1.1-2020、T/CSCB 0001、T/CSCB 0003、GB/T 40365-2021、中华人民共和国药典、干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）（国卫办科教发〔2015〕46 号）、《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》等进行了学习，并参加了相关培训。然后根据四川省和干细胞行业特性搭建标准框架，细化各条款内容，形成了内部初稿。目前，该标准的内容主要包括：范围、规范性引用文件、术语和定义、缩略语、技术要求、检测方法、检验规则、废弃物处理。

第三阶段：组会研讨

XXX 年 XX 月，起草组将初稿及相关材料在 xxxx 网站挂网公布，面向社会公开征求意见；同时为了扩大范围，起草组将相关材料发送至干细胞行业协会、生产企业，以及行业内影响较大的权威机构，另一方面组织行业协会在内的专家教授进行研讨。起草组将多方意见收集后，采纳了有效意见，进一步完善了标准的内容，提高了标准的质量，增强了标准的操作性和实用性。

（四）起草单位及人员分工

四川省干细胞技术与细胞治疗协会、成都世联康健生物科技有限公司、中国测试技术研究院、XXX\XXXXXXXX。

序号	姓名	单位	任务分工
			织管理、标准总体设计

二、标准编制原则

为贯彻落实《药品生产质量管理规范》（卫生部令第79号）和《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》重要法规指示精神，本标准将立足于我国国情，以科学发展观为指导，结合我省间充质干细胞技术发展的实际情况，遵循科学性、可靠性、准确性和可操作性的原则。编制内容达到适用范围明确、层次清楚、内容先进可靠。标准不仅为人牙源性间充质干细胞治疗规范及其管理提供了可参考和可操作的方法，也为监管机构对间充质干细胞的监管提供技术支持，在同行业具有一定的指导性和引领性。

为了满足我省对人牙源性间充质干细胞质量规范与管理规范的要求，为我省相关监管工作提供技术支持，确定以下编制原则：

（一）规范性原则

本标准的制定应符合 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规范性要求。

（二）适用性原则

《人牙源性间充质干细胞质量规范》是为四川省人牙源性间充质干细胞质量标准及其监管工作制定的规范，从人牙源性间充质干细胞制备的原辅料要求、细胞关键质量属性、细胞制备过程控制、细胞质量检验方法、检验规则和废弃物处理等方面提出了具体的要

求。

（三）先进性原则

本标准制定遵循国家和行业、地方标准而制定，在此基础上结合我省人牙源性间充质干细胞技术发展的实际情况，遵循科学性、可靠性、准确性和可操作性的原则，进而制定本标准。标准编制组在制定时充分考虑了我省在人牙源性间充质干细胞质量标准及其监管工作需求，制定出具有前瞻性和先进性的标准。

（四）协调性原则

本标准是在参考国家、行业相关系列标准的基础上，根据我省对人牙源性间充质干细胞质量标准、操作规范和质量管理的基本要求及方法的现状制定编写的，标准中的基本要求及方法力求与国家、行业管理办法协调一致。

三、标准的主要内容

根据以上的编制原则，确定该标准主要内容如下：

3.1 范围

根据项目计划下达要求，明确了人牙源性间充质干细胞的技术要求、检验方法、检验规则和废弃物处理要求。本文件适用于人牙源性间充质干细胞的生产和检测。

3.2 规范性引用文件

3.3 术语和定义

3.4 主要技术指标的确立依据

3.4.1 细胞形态

根据国际细胞疗法协会（ISCT）制定的 MSC 基本鉴定标准，在

显微镜下观察，人牙源性间充质干细胞贴壁生长，呈长梭形或纺锤形，形态均一。

3.4.2 无菌试验

根据间充质干细胞的制备及保存要求，本产品应无菌，按照《中华人民共和国药典》（2020 年版） 通则 1101 无菌检查法规定的方法测定，应符合无菌要求。

3.4.3 细菌内毒素

根据《中华人民共和国药典》（2020 版） 四部通则 1143 规定的方法进行测定，其细菌内毒素应不大于 0.5EU/ml。

3.4.4 支原体检测

根据《中华人民共和国药典》（2020 版） 四部通则 3301 规定主细胞库、工作细胞库、病毒种子批、对照细胞以及临床治疗用细胞应进行支原体检查，应同时进行培养法和指示细胞培养法（DNA 染色法）的方法进行测定。支原体检测结果都应为阴性。

3.4.5 细胞活率

采用台盼蓝拒染法进行细胞存活率测定，各代数及批次新鲜细胞活率不得低于 90%，冻存后复苏的细胞活率 $\geq$ 80%。

3.4.6 病毒检测

实时定量 PCR 的方法，对人源特定病毒包括 HIV、HBV、HCV、EBV、CMV、HTLV 和 TP 进行检测。病毒检测结果显示均为阴性

3.4.7 细胞表型

根据国际细胞疗法协会（ISCT）制定的 MSC 基本鉴定标准，采用流式细胞术进行测定，人牙源性间充质干细胞表面标志物 CD73、

CD90、CD105 阳性率不低于 95%； CD45、CD34、CD14、CD19 和 HLA-DR 阳性率不高于 2%。

3.4.8 染色体核型

采用 G 带分析法进行测定，结果显示染色体数量应为 46，XX/XY，无染色体缺失、异位和重排现象。

3.4.9 多向分化能力

根据国际细胞疗法协会（ISCT）制定的 MSC 基本鉴定标准，采用国际惯用（条件培养基）方法，在体外条件培养基诱导培养下，能够分化成脂肪、成骨。

3.4.10 人牙源性间充质干细胞操作规范

人体组织样本的采集、运输、接收、分离、培养、冻存和复苏等涉及操作的所有过程应制定相应标准和管理规范，符合 GB/T 22278 要求，并严格按照标准和规范执行。

四、采标情况

本标准的起草，主要参考了《药品生产质量管理规范》《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》《细胞治疗产品生产质量管理指南（试行）》“T/CSCB 0003 人间充质干细胞”等标准。作为四川省第一个干细胞质量规范地方标准，能够对四川省干细胞尤其是间充质干细胞制剂制备的质量控制、质量评价、操作规范以及质量管理进行有效的规范化和标准化。

五、其他应予以说明的事项

无