

T/CMBA

团 体 标 准

T/CMBA 016—2022

自体脂肪基质血管组分制备质量管理规范

Code of manufacturing quality management for autologous adipose
Stromal Vascular Fraction (SVF)

2022 - 3 - 1 发布

2022 - 3 - 1 实施

中国医药生物技术协会 发 布

目 次

前言 III

引言 V

1 范围 1

2 术语和定义 1

3 基本要求 1

4 脂肪组织的采集 2

5 脂肪组织的转运与接收..... 2

6 脂肪 SVF 的制备..... 2

7 脂肪 SVF 的质量控制与放行 3

8 脂肪 SVF 的冻存、运输与复苏..... 3

9 记录与追溯..... 3

参考文献 5

前 言

本文件按照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》的规定起草。

本文件由中国医药生物技术协会提出。

本文件由中国医药生物技术协会归口。

本文件起草单位：中国医药生物技术协会皮肤软组织修复与重建技术分会、国家骨科与运动康复临床医学研究中心、中国人民武装警察部队特色医学中心、辽宁省退役军人总医院、华夏再生（北京）生物科技有限公司、上海葆年生物科技有限公司、上海乔源生物制药有限公司、迈迪速能医学技术（天津）有限公司、山东省齐鲁干细胞工程有限公司、山东大学第二医院、中国人民解放军北部战区总医院。

本文件主要起草人：汤苏阳、郭全义、张美荣、张辉、毛晓伏、陆丽丽、李一佳、姜笃银、刘国军、孙洪涛、杨洋、范兆心、郑岩、陈晓芳、于卉影、魏欣。

本标准为首次发布。

引 言

2013年国际脂肪治疗与科学联合会(IFATS)和国际细胞治疗学会(ISCT)发表联合声明,提出将人体脂肪组织中蕴含的,具有再生医学巨大应用价值的功能细胞群定义为脂肪基质血管组分,并针对自体脂肪基质血管组分的制备,制订了行业规范指南。随着脂肪基质血管组分技术在我国临床推广,脂肪基质血管组分的质量日益受到行业关注,迫切需要制订脂肪基质血管组分制备质量管理规范。

参照国内外已发布的行业规范指南,制订《自体脂肪基质血管组分制备质量管理规范》团体标准,有助于从源头保证脂肪基质血管组分技术临床应用的规范性和安全性,也使行业监管和评估有标准可依,更为广大生物医药从业人员和临床医务工作者提供可共同遵照执行的技术规范和质量控制要求,进而推进脂肪基质血管组分技术在组织修复与重建中的临床应用。

自体脂肪基质血管组分制备质量管理规范

1 范围

本规范给出了脂肪组织采集、转运与接收，脂肪基质血管组分制备、质量控制与放行、冻存、运输与复苏全过程的质量管理要求，旨在确保制备的脂肪基质血管组分符合预定用途和质量标准。

本规范适用于采用酶消化法工艺制备自体脂肪基质血管组分，不适用于机械法制备工艺。

2 术语和定义

2.1

脂肪组织 adipose tissue

由脂肪细胞聚集，并被薄层疏松结缔组织分隔成小叶，广泛分布于人体皮下及内脏器官周围。

2.2

基质血管组分 stromal vascular fraction, SVF

脂肪组织经酶消化及过滤离心获得的具有干细胞活性的异质细胞群，包括脂肪干细胞、内皮细胞、内皮祖细胞、周细胞、脂肪前体细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等。

2.3

胶原酶 collagenase

化学名为胶原蛋白水解酶，能在生理pH和温度条件下，特异性地水解天然胶原蛋白的三维螺旋结构，而不损伤其他蛋白质及组织。

2.4

洁净区 clean zone

空气悬浮粒子浓度受控的限定空间。它的建造和使用应减少空间内诱入、产生及滞留粒子。空间内其他有关参数，如温度、湿度、压力等按要求进行控制。

2.5

细胞活率 cell viability

细胞群中活细胞占总细胞数量的百分比。

2.6

细胞表型 cell phenotype

细胞特定基因型在一定环境条件下在细胞表面表达存在的分子，可通过检测分化抗原(cluster of differentiation, CD)鉴定。

3 基本要求

3.1 开展自体脂肪基质血管组分制备的机构应根据脂肪基质血管组分的特性及其制备工艺建立相应的质量管理体系。

3.2 应建立与脂肪 SVF 制备相关的书面质量管理文件，包括质量手册、工艺规程、标准操作程序和管理制度等。

3.3 应有专人负责脂肪 SVF 的质量管理。脂肪 SVF 质量负责人应当参与所有与质量有关的活动，负责审核和批准所有与本规范相关的文件。

3.4 应配备专业的、符合健康要求的脂肪 SVF 制备操作人员和质量检测人员，相关人员应具备生物学或医学相关专业学历背景，并接受过 SVF 相关操作技能的培训。

3.5 应具备满足脂肪 SVF 制备需要的空间、设施和设备，设置具有独立空间的功能区，包括制备操作区、质量检验区、医疗废物存放区和其他辅助区等。功能区设计布局合理，应严格控制微生物、各种微粒和热原的污染风险。

3.6 制备脂肪 SVF 所用仪器设备应定期校验、维护，以确保其正常运行；涉及脂肪 SVF 低温储存后转运的过程，应配备专用设备并定期校验，或委托具备资质的第三方完成转运程序。

4 脂肪组织的采集

4.1 脂肪组织采集工作应在取得《医疗机构执业许可证》的机构中实施。采集人员应有外科专业医师执业证书，并经过相应的吸脂专业技术培训。

4.2 应建立脂肪组织采集标准操作程序，并制订脂肪组织采集应急预案。采集过程应在层流手术室内进行，避免污染及交叉感染的发生。

4.3 采集前应对健康状况进行相应检查，包括但不限于生命体征、血常规、凝血功能、血糖、肝肾功能、传染病筛查（乙肝、丙肝、梅毒、艾滋）等，由临床医生进行评估。

4.4 采集前应签署知情同意书。

4.5 采集的脂肪组织应按操作程序转移至标准配置的无菌容器内，并检查确认采集量是否符合要求，容器标签信息应双人复核。

5 脂肪组织的转运与接收

5.1 应制订脂肪组织的接收标准，以及转运和接收标准操作程序，并设置脂肪组织接收工作区，执行登记、初检、核对、暂存及交接等程序。

5.2 接收脂肪组织时应填写接收记录，内容包括但不限于：运输装置内温度及接收日期和时间、脂肪组织存放容器完整密封性、标签信息、脂肪组织采集量、附带文件清单等。

5.3 脂肪组织有异常或特殊情况时，接收人员应填写记录并及时通知质量负责人。如脂肪组织不符合接收标准，应以书面通知的方式告知相关的机构和人员。

6 脂肪 SVF 的制备

6.1 脂肪 SVF 的制备应按照经过验证的标准操作程序进行。脂肪 SVF 制备的操作程序包括但不限于：消化用酶的配制，脂肪组织的洗涤和消化，脂肪 SVF 的分离、收集和包装等。

6.2 脂肪 SVF 制备前，应确认脂肪组织样本符合接收标准，确认制备中使用的物料符合要求，并做相应记录。

6.3 任何无菌操作步骤应在洁净度不低于 C 级背景下的局部 A 级环境进行，如采用无菌隔离器，可在洁净度不低于 D 级背景的环境进行。

6.4 脂肪 SVF 制备过程中应尽量采用已经获得批准用于人体的或符合药品标准的原材料。如消化用酶，应使用符合药品标准的胶原酶溶液制备，应对物料供应商进行能力和信用审核。

6.5 脂肪 SVF 制备前和操作后，应对操作间进行清场。同一操作间不应同时开展两个及以上批次的脂肪 SVF 制备，以免发生混淆和交叉污染。

6.6 应建立脂肪 SVF 批号编制规程，每批脂肪 SVF 均应编制唯一的编码；脂肪 SVF 分装封口后应及时贴签。

7 脂肪 SVF 的质量控制与放行

7.1 应建立脂肪 SVF 制备的质量控制标准和相应的标准操作程序，对采集的脂肪组织、使用的物料和制备的脂肪 SVF 开展质量检测，实行有效的质量控制。

7.2 应建立脂肪 SVF 的质量标准，检测项目应至少包括：无菌检测、支原体检测、内毒素检测、总有核细胞数量、总有核细胞活率等。此外，宜根据脂肪 SVF 的用途和作用机制等，增加与功效相关的检测项目如细胞表型、分泌因子等。

7.3 质量检测的方法应尽量采用现行《中国药典》规定的方法，如《中国药典》没有规定，应对检测方法进行验证，确保检测方法稳定可靠。

7.4 应具备脂肪 SVF 质量检测能力，如需委托第三方开展部分检测项目的检测，第三方应有开展相应检测项目服务的资质，其检测结果应经质量负责人审核。

7.5 应建立脂肪 SVF 的放行标准和相应的标准操作程序。质量负责人应履行对相关资料进行审核的职责，审核内容包括但不限于：脂肪 SVF 制备记录、标识的准确性和完整度、质量检测报告等，审核合格由质量负责人签署后方可批准放行。

7.6 如脂肪 SVF 制备后需立即临床使用，可采用经过验证的快速检测方法进行质量检测后放行，同时进行标准检测方法检验。应建立快速检测方法检验合格但标准检测方法检验不合格案例的应对措施。

8 脂肪 SVF 的冻存、运输与复苏

8.1 开展脂肪 SVF 冻存的机构应具备独立的存储空间和相应的设施设备，脂肪 SVF 的冻存程序和温度应经过验证。

8.2 应建立脂肪 SVF 贮存管理制度和标准操作程序，以防止脂肪 SVF 的混杂、混淆、变质、污染及任何对脂肪 SVF 效用与完整性的不良影响。

8.3 应建立脂肪 SVF 贮存相关警报系统和应急预案，以保证出现紧急情况时，如断电、缺氮或氮气泄漏等，可以及时采取措施保证脂肪 SVF 和人员安全。

8.4 应建立冻存后脂肪 SVF 复苏的标准操作程序，复苏方法及使用时限应经过验证。

8.5 应建立脂肪 SVF 运输标准操作程序，包括脂肪 SVF 转运记录。脂肪 SVF 运输条件应经过验证，应对运输路线进行规划，尽量缩短运输时间。应建立发生紧急或意外情况时的运输应急预案，确保脂肪 SVF 在规定的时间内到达使用场所。

8.6 如脂肪 SVF 在本机构制备并在本机构使用，应有保证脂肪 SVF 在机构内交接过程中不被污染的措施和交接记录。

8.7 如委托第三方运输，应评估承运人的资质。承运人应接受机构相应的培训，确保其可按照脂肪 SVF 运输要求完成运输。

9 记录与追溯

9.1 所有与脂肪 SVF 制备及其相关的质量管理活动均应有记录，包括管理制度、标准操作程序、制备记录、质量检测记录、设施设备维护记录、环境监测记录、人员档案和培训记录等。

9.2 应建立完整的脂肪 SVF 制备过程记录系统，包括但不限于：采集记录、制备记录、质量检测记录等与质量有关的记录，并至少保存至该份脂肪 SVF 被使用后的三年。

- 9.3 记录内容应双人复核，同时应采取措施，保证个人隐私信息不被泄露。
- 9.4 质量标准、工艺规程、标准操作程序、管理制度等重要文件应由机构批准，包括记录版本、批准日期、批准人等信息，并长期保存。
- 9.5 应定期对记录保管情况进行检查，所有记录宜有电子备份。
- 9.6 应建立标识标签系统，确保每批脂肪 SVF 均能通过其编码追溯至个体信息以及制备过程的全部记录。
- 9.7 脂肪 SVF 制备后应储存留样，并建立留样标准操作程序，根据留样的用途确定留样的储存条件、储存量、储存时间及销毁程序，留样应有记录。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [2] 中华人民共和国国务院. 医疗废物管理条例(2011修订). 2011-01-08.
- [3] 国家食品药品监管总局YBB 0014-2002药品包装材料与药物相容性试验指导原则. 2002-07-11.
- [4] 国家食品药品监管总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行). 2017-12-22.
- [5] 中国医药生物技术协会皮肤软组织修复与重建技术分会. 脂肪组织来源的干细胞提取、制备及储存质量管理专家共识. 解放军医学杂志, 2018, 43(10):811-815.
- [6] 中国医药生物技术协会. 细胞库质量管理规范. 中国医药生物技术, 2017, 12(6):484-495.
- [7] 中国医药生物技术协会. 干细胞制剂制备质量管理自律规范. 中国医药生物技术, 2016, 11(6): 481-490.
- [8] 中国医药生物技术协会. 免疫细胞制剂制备质量管理自律规范. 中国医药生物技术, 2016, 11(5): 385-393.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监管总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行). 2015-07-31.
- [10] 中国整形美容协会. T/CAPA 001-2019脂肪注射移植. 2019-12-29.
- [11] Lockhart RA, Aronowitz JA, Dos-Anjos Vilaboa S. Use of freshly isolated human adipose stromal cells for clinical applications. Aesthet Surg J, 2017, 37(suppl_3):S4-S8.
- [12] Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). Cytotherapy, 2013, 15(6):641-648.
- [13] Aronowitz JA, Lockhart RA, Hakakian CS. Mechanical versus enzymatic isolation of stromal vascular fraction cells from adipose tissue. Springerplus, 2015, 4:713.
- [14] Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, et al. Impact of the different preparation methods to obtain human adipose-derived stromal vascular fraction cells (AD-SVFs) and human adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs): enzymatic digestion versus mechanical centrifugation. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5471.
- [15] Trivisonno A, Alexander RW, Baldari S, et al. Intraoperative strategies for minimal manipulation of autologous adipose tissue for cell- and tissue-based therapies: concise review. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(12):1265-1271.
- [16] Kim YS, Suh DS, Tak DH, et al. Comparative matched-pair cohort analysis of the short-term clinical outcomes of mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid treatments through intra-articular injections for knee osteoarthritis. J Exp Orthop, 2020, 7(1):90.