**《人源间充质干细胞外泌体》团体标准**

**征求意见稿 标准编制说明**

1. **任务来源及背景**

按照《中国食品药品企业质量安全促进会团体标准管理办法（试行）》的有关规定和要求解读，为推进外泌体领域标准化工作，推动细胞外泌体科研和应用，助力产业良性发展，培育和促进团体标准化建设。由青岛海尔生物科技有限公司提出立项申请，促进会秘书处组织专家按程序审议后予以立项。该标准起草单位为：青岛海尔生物科技有限公司、山东省千佛山医院、北京华龛生物科技有限公司、北京第一生物化学药业有限公司、成都康景生物科技有限公司、中科聚研干细胞有限公司、上海纳米技术及应用国家工程研究中心有限公司等企业。

1. **标准编制原则和确定标准主要内容及其论据，如项目的社会意义和经济性、技术指标、性能要求、检验方法、检验规则等；**

近年来，外泌体（exosomes）的研究快速进展，无论是基础研究还是技术开发都呈现指数上升。外泌体是一种细胞分泌的囊泡，里面含有丰富的核酸和蛋白质等物质，可通过信息物质如穿梭性功能核酸的传递影响细胞功能，从而对基因进行调控，并可在全身水平发挥调控功能，与多种疾病的发生发展有关。其主要产生途径为细胞内吞产生的小囊泡融合形成的核内体，随着胞质内RNA、蛋白、脂质等内涵物的进入，演变成多泡体，多泡体与细胞膜融合释放到胞外形成外泌体。作为细胞间的一种通讯方式，多种细胞在正常及病理状态下均可分泌外泌体，外泌体可在体外培养的动植物细胞产物和多种生物体液中检测到，例如条件细胞培养基、血液、唾液、尿液、脑脊液和乳汁中。人体中大约每天产生10^14个外泌体，平均每个细胞产生1000～10000个。

外泌体已经被广泛应用于临床诊断、食品、化妆品、科研试验和药物申报中，具有十分广阔的应用前景。例如干细胞外泌体具有免疫调节、抗炎和抗纤维化、抑制氧化应激、增强血管生成等作用。间充质干细胞（MSCs）外泌体富含糖酵解相关酶，可增加ATP的产生，减少组织细胞死亡。MSCs外泌体还含有VEGF、TGF-β、IL-6、IL-10和HGF等细胞因子，有利于血管生成和免疫调节。而肿瘤细胞产生的外泌体在肿瘤生长、免疫逃逸、耐药和转移中发挥着重要作用，可以用作肿瘤早期检测和癌症复发监测的生物标志物。此外，外泌体可以作为一种药物递送工具，或是一种疾病的治疗制剂，或者作为疾病的新型诊断标志物。在科研领域，有关外泌体的论文发表数量也呈近爆炸式增长，平均每年外泌体相关论文都在3000篇以上。

尽管外泌体拥有无限应用前景，但也有很多挑战，包括制备均一稳定的外泌体产品，且制备方法可重复。制定细胞外泌体纯化、鉴别和质量控制标准等细胞外泌体质量技术规范，对于推动细胞外泌体科研和应用具有关键意义。然而国内对于间充质干细胞的制备、鉴定尚未有标准约定，因此为了推动间充质干细胞外泌体的科学研究和转化应用，根据国内外细胞外泌体相关文献、规范性和指导性文件、专家共识等资料，结合参编单位的科学研究和应用实践经验，制定本标准。

本标准规定了人源间充质干细胞外泌体的鉴定方法、检验要求、检验规则、标签、包装、储存、运输和废弃物处理要求。适用于人源间充质干细胞外泌体的制备和检验。

1. **标准编制原则及依据**

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。

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法/WS 213 丙型肝炎诊断/WS 273 梅毒诊断/WS 293 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断标准/WS 299 乙型病毒性肝炎诊断标准/中华人民共和国药典（2020 年版）/全国临床检验操作规程（第 4 版）/《药品生产质量管理规范》/T/CSCB 0001-2020 干细胞通用要求/T/CSCB 0003-2020 人间充质干细胞。

1. **与现行法律法规、强制性标准和其他有关标准的关系，采用国际标准的程度及水平的简要说明；**

本标准与现行法律、法规和强制性国家标准及行业标准无冲突和交叉。

没有采用国际标准。

1. **重大分歧意见的处理经过和依据；**

主要修改内容如下：

**1.条款3.2 人源间充质干细胞 human mesenchymal stem cell**

一类存在于多种人体组织(如骨髓、脐带血和脐带组织、胎盘组织、脂肪组织等），具有多向分化潜力，非造血干细胞的成体干细胞。这类干细胞具有向多种间充质系列细胞（如成骨、成软骨及成脂肪细胞等）或非间充质系列细胞分化的潜能，并具有独特的细胞因子分泌功能。

依据：与标题呼应，增加人源要求。

**2.条款5 人源间充质干细胞要求**

应建立细胞采集的供者评估和筛选标准、采集方法、运输标准和交接标准，保证供者和细胞的安全。需提供干细胞的获取方式和途径以及相关的临床资料，包括供者的一般信息、既往病史、家族史等。既往史和家族史要对遗传病(单基因和多基因疾病,包括心血管疾病和肿瘤等）相关信息进行详细采集。供体应筛查确认无HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、HCMV和TP感染。

应建立细胞培养的工艺标准、质量标准、储存标准和检验标准，保证制备外泌体原材料的质量可控及安全性。

依据：参考干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行），增加对供者的临床资料要求。

**3.条款6.2.3 标志蛋白**

需同时满足以下条件。CD9、CD63以及CD81任意两个表达阳性；Alix、Tsg101任意一个表达阳性；Calnexin、histone 3以及GM130任意两个表达阴性。

依据：加上条件约定，减轻歧义。

**4.条款6.2.4 微生物**

真菌、细菌、支原体、HIV、HBV、HCV、HTLV、EBV、HCMV、TP、外源病毒因子、内毒素为阴性。

依据：内毒素也是对安全重要影响条件之一。

**5.条款6.2.5 纯度**

外泌体颗粒数与蛋白量比值不低于1×10^11 particles/mg。

依据：外泌体属于颗粒物，加上纯度的要求，更能清晰反映产品的质量。

**6.条款7.2 数量、粒径、浓度**

按照纳米流式检测法、纳米颗粒跟踪分析仪或纳米库尔特粒度仪分析。依据：这三种设备都能够实现需求。

**7.条款7.5.13 内毒素**

按照《中华人民共和国药典》通则“1143细菌内毒素检查法”检测。

**8.条款8.1 总原则**

在一个制备周期中，同一来源、同一批次、同一方法、同一生产线制备出来的产品为一批

依据：细胞具有复杂性，不同代次的状态可能不同，同一批次能够保证工艺一致性。

**9.条款8.2.1 每一批产品中随机抽取一定数量最小包装单元进行检验。取样量一般应为检验需求量的2倍。抽样原则根据实际情况可参考《药品抽样原则及程序》（国药监药管〔2019〕34号）制定。**

**10.条款8.2.3 每一批制剂均应进行放行检验，并附检验报告。**

**11.条款8.3.1 每一批外泌体必须留样，在无菌条件下留取适量外泌体进行留样。留样量一般至少应当能够确保按照相应质量标准满足2次全检，并至少保留一件最小包装的成品。**

依据：参考GMP的要求，符合药物开发/生产的条件。

**12.条款8.5 放行检验项目全部符合6.3关键质量属性规定，即判为合格产品；有1项及以上不符合的，则被判为不合格产品。**

依据：本次修改删除了复检要求，所以进行了调整，关键质量属性必须全部满足条件才可放行。

**13.条款9.1.1 直接与产品接触的包装材料，应选择低吸附、对外泌体关键质量属性无影响的材料和容器。**

**14.条款9.1.2 直接与产品接触的包装材料应满足无菌、无热原要求。**

依据：包装材料直接影响产品质量，应充分考虑其安全性。

**15.条款9.4 冻存的外泌体应在干冰环境下运输，非冻存的外泌体应在2~8℃条件下运输**。

依据：外泌体依据需求不同，可能处在不同的环境下，进行区分和约定，更符合使用场景

1. **贯彻促进会标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）、标准实施建议等；**

标准发布后1年内，将根据各方反馈意见择期召开标准宣贯会议。向业内标准使用单位发放标准宣贯资料，并解答标准中相关技术难点和疑点。

1. **其他应予说明的事项。**

无。