

ICS: 11.120.10

CCS: C00

T/SZBMPA

深圳市生物医药促进会团体标准

T/SZBMPA 002—2026

人间充质基质细胞来源细胞外囊泡冻干粉质量要求

Quality Requirements for Lyophilized Powder of Human Mesenchymal
Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles

2026-1-13 发布

2026-1-13 实施

深圳市生物医药促进会 发布

全国团体标准信息平台

目 次

前 言	2
引 言	3
人间充质基质细胞来源细胞外囊泡冻干粉质量要求	4
1.范围	4
2.规范性引用文件	4
3.术语和定义	5
4.缩略词	7
5.人间充质基质细胞要求	8
6.细胞外囊泡冻干粉制备	8
7.细胞外囊泡冻干粉关键质量属性	9
8.检验方法	11
9.检验规则	14
10.包装、储存和运输	15
11.使用前要求	16
12.废弃物处理	16
参考文献	17

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。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由深圳市生物医药促进会提出和归口。

本文件起草单位：深圳汇芯生物医疗科技有限公司、深圳市药品检验研究院（深圳市医疗器械检测中心）、香港中文大学（深圳）、深圳市北科生物科技有限公司、深圳市人民医院、南方科技大学、广州实验室、璞赛生物科技（成都）有限公司、深圳市宝舜泰生物医药股份有限公司、北昊干细胞与再生医学研究院有限公司、广州外泌体生物科技有限公司、杭州星源未来科技有限公司、北京瀛海蓝鲸生物科技有限公司、北京大学第三医院、日本生命科学服务株式会社、西湖艾凯利元（杭州）生物科技有限公司、北京汉氏联合生物技术股份有限公司、美国Cellese股份有限公司、深圳恒通瑞安生物科技有限公司、郑州大学第一附属医院、国家高性能医疗器械创新中心、深圳市第三人民医院、四川大学、优锐生命科技（江苏）有限公司、贵州星博元生物医学科技有限公司、喀什地区第一人民医院、喀什广东科学技术研究院、河北禾沐春生物科技有限公司、广州表观生物科技有限公司、湖北泰木各科技有限公司、深圳科兴药业有限公司、南开大学、中国人民解放军总医院、清华大学深圳国际研究生院、福建医科大学附属协和医院、广东医科大学、广西壮族自治区人民医院、黑龙江八一农垦大学。

本文件主要起草人：杨一杰、向愿、赖运浩、李萌、朱凤秋、吴熙、王尔一、李晨钟、蒋成、蔡车国、孟硕、李富荣、赵柏松、杨令延、Chan Yunshen、马峰、赖默温、祁振强、唐芳、黄春艳、邓志攀、翟绍华、余堪健、孟一然、王涵、刘子源、吴华、刘冠宏、刘晓东、胡博文、冯春敬、别鹏飞、Robert Knight、张弛、王瑞宁、唐俊楠、郭嘉城、路阳、胡柯、吕炎、郑峰、吴芬芳、王书崎、王启光、樊渝江、王勇、朱海影、赵星、郭毅、许爱敏、何川疆、谢绍建、石动力、杨学敏、陈永顺、范丽娜、潘腾、秦锁富、杨经安、王悦冰、张翠萍、谭英、陈小松、彭新生、周艳芳、黄奔、耿子健。

本文件首次制定。

引 言

随着生命科学的快速发展，细胞外囊泡已成为医学、生物技术及再生医学领域的重点与前沿方向。国家药品监督管理对治疗药物管理逐渐加严，相关部门正在推动细胞外囊泡纳入先进治疗药物。这一举措标志着细胞外囊泡产品监管属性由既往相对宽松的器械或化妆品范畴，转入与创新药一致的严格监管框架。在此背景下，建立统一、规范的人间充质基质细胞来源细胞外囊泡冻干粉（Extracellular Vesicles Lyophilized Powder）质量要求具有必要性，保障细胞外囊泡冻干粉的安全性、有效性和可控性。

本文件规定了人间充质基质细胞来源细胞外囊泡冻干粉的制备与放行中的质量要求，适用于研究者发起的临床试验（Investigator-Initiated Trial, IIT）和新药临床试验申请（Investigational New Drug, IND）阶段。内容涵盖：细胞采集与培养、细胞外囊泡制备、冻干处方与工艺、质量控制与稳定性考察、包装、储存、运输及标签等，为相关研究与产品开发提供可操作的技术依据与一致性评价基础。

人间充质基质细胞来源细胞外囊泡冻干粉质量要求

1. 范围

本文件规定了人间充质基质细胞来源细胞外囊泡冻干粉的质量要求及管理规范，包括细胞来源的伦理规范、样本采集与运输、EVs冻干粉制备、关键质量属性、检测方法、检验规则、包装、储存、运输及标签及废弃物处置等内容。

本文件适用于以人间充质基质细胞为来源，经标准工艺制备并经过冻干过程获得的EVs制剂，适用于科研、工业、医疗以及相关应用中的质量控制和评价。

2. 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

- GB/T 191 包装储运图示标志
- GB/T 6682 分析实验室用水规格和试验方法
- GB/T 2828.1 计数抽样检验程序
- GB 19489 实验室生物安全通用要求
- GB/T 42466-2023 生物样本库多能干细胞管理技术规范
- WS/T 213-2018 丙型肝炎诊断
- WS/T 273-2018 梅毒诊断
- WS/T 293-2019 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断
- T/CSCB 0001-2020 干细胞通用要求
- T/CSCB 0003-2021 人间充质干细胞
- T/CRHA 001-2021 人间充质干细胞来源的小细胞外囊泡
- T/CRHA 002-2021 人多能干细胞来源的小细胞外囊泡
- T/SZJCH 0003-2022 细胞外泌体通用技术要求
- T/CSCB 0015-2022 人干细胞来源细胞外囊泡制备通用要求
- T/SBIAORG 001-2023 间充质干细胞外泌体质量控制标准
- T/FDSA 0049—2024 人源间充质干细胞外泌体制备与检验规范
- T/CEAC 045—2024 皮肤抗衰中干细胞外泌体的应用技术要求
- T/CEAC 057—2024 干细胞外泌体载药技术规范
- T/CQAP 3015—2025 人间充质干细胞药品生产和质量控制规范
- 中华人民共和国药典（2025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（2010年修订）

药品生产质量管理规范（2010年修订）无菌药品附录征求意见稿

医疗废物管理条例

国家危险废物名录（2025年版）

中华人民共和国生物安全法

先进治疗药品的范围、归类和释义（征求意见稿）

干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）

人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（试行）

人源干细胞产品非临床研究技术指导原则

细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）

3.术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

人间充质基质细胞 human Mesenchymal Stromal Cell, hMSC

来源骨髓、脂肪组织、胎盘、脐带及脐带血等组织。主要通过免疫调节和旁分泌作用参与组织修复与微环境调控。其表型特征为表达包括但不限于CD73、CD90、CD105等阳性标志物，同时缺乏CD14、CD34、CD45、HLA-DR等造血及免疫相关等阴性表面标志物。

3.2

细胞外囊泡 Extracellular Vesicles, EVs

由细胞分泌的、具有磷脂双分子层结构的囊泡，涵盖不同大小和生物发生途径的亚群。常见小尺寸EVs的粒径为 30~200 nm，内含蛋白质、脂质和 RNA 等多种生物活性物质，可介导细胞间信息传递。

3.3

冻干保护剂 Lyoprotectant

指在冻干过程中用于保护活性物质结构和功能的一类添加剂，常见类型包括糖类（如蔗糖、海藻糖）、多元醇类（如甘露醇）等。其作用为减缓相变损伤，并维持EVs的形态与结构完整性。

3.4

冻干粉 Lyophilized Powder

指通过真空冷冻干燥工艺将制品悬液中的水分移除后形成的粉末状或块状制剂，具有良好的稳定性和便于储运的特点。

3.5

复溶 Reconstitution

指通过加入特定溶剂（如无菌生理盐水或无菌注射用水）并轻柔混匀，使其恢复为溶液或悬浮液的过程。复溶应在规定条件和时限内进行。

3.6

粒子总数 Particle Concentration

指每一成品包装单元中所含EVs的粒子数量。

3.7

粒径分布 Particle Size Distribution

指复溶后EVs在一定粒径范围内的分布特性。

3.8

标志蛋白 EV Marker Proteins

指用于鉴定EVs存在与来源的特征性蛋白。常见的阳性标志物包括CD9、CD63、CD81等跨膜蛋白，以及Alix、TSG101等胞内EV相关蛋白；常见的阴性标志物包括Calnexin、Histone H3和GM130等非EV相关蛋白。

3.9

颗粒蛋白比 Particle-to-Protein Ratio

指冻干制品复溶后EVs的粒子浓度与蛋白浓度的比值。

3.10

放行检验 Release Testing

指产品完成全部生产流程后，在上市或交付使用前，依据本标准中规定的质量指标进行的全项或必要项检验，用于判断该批产品是否予以放行及流通。

3.11

留样 Retention Sample

指企业对每一批产品按规定留存的具有代表性的样本，用于复核检测、质量追溯或监管抽查。

3.12

复核检验 Retest

指在首轮检验结果存在争议、质疑或质量纠纷时，由具有检测资质的第三方机构或企业内部质量管理部门对该批次产品重新进行的检验。

3.13

异常批次 Deviated Batch

指在生产、检验或放行过程中，出现质量不合格、检验偏差、封装问题或其他不符合标准要求情况的产品批次。

3.14

供试品前处理 Pre-treatment of Test Sample

指在正式检验前，对供试样品进行的标准化准备过程，以确保检测条件一致、样品状态稳定，检测结果具有可比性和科学性。

3.15

效期 Shelf Life

指在规定的储存条件下，产品能保持其规定质量标准和预期功效的时间期限。

4. 缩略词

下列缩略语适用于本文件。

CFSE: 羧基荧光素琥珀酰亚胺酯 (Carboxyfluorescein Succinimidyl Ester)

EBV: 人类疱疹病毒 (Epstein-Barr Virus)

GMP: 药品生产质量管理规范 (Good Manufacturing Practice)

HBV: 乙型肝炎病毒 (Hepatitis B Virus)

HCMV: 人巨细胞病毒 (Human Cytomegalovirus)

HCV: 丙型肝炎病毒 (Hepatitis C Virus)

HIV: 人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus)

HTLV: 人类T淋巴细胞病毒 (Human T-lymphotropic Virus)

hMSC: 人间充质基质细胞 (human Mesenchymal Stromal Cell)

TP: 梅毒螺旋体 (Treponema Pallidum)

NTA: 纳米颗粒跟踪分析 (Nanoparticle Tracking Analysis)

TEM: 透射电子显微镜 (Transmission Electron Microscopy)

5. 人间充质基质细胞要求

5.1 来源要求

人间充质基质细胞/组织来源应符合国家相关的法律法规和伦理要求, 经具备资质的医疗机构或区域伦理委员会审批, 并获得供者签署的知情同意书 (用于研究或应用)。

人间充质基质细胞获取应建立完整的供者筛选和采集制度: 如供者健康评估和筛选标准、组织/细胞采集的操作规范、标本的包装与运输、接收与交接流程、以及全过程的记录与追踪体系。相关流程应经过研究和验证, 并据此制订明确的规范和要求, 比如供者细胞的特征、培养情况、代次、生长特性、保存状态、保存条件及检验情况等。

人间充质基质细胞获取过程中应配套完整的资料记录, 包括供者基本信息、当前健康状况、组织来源、既往病史、家族史 (尤其关注传染病和遗传病)、检测报告、运输和交接记录等。对既往史和家族史中的遗传病信息应详细采集; 传染病检测内容应包括但不限于HBV、HCV、HIV、HTLV、EBV、HCMV 和 TP。必要时, 还应补充供者近期出入疫区或相关接触史等流行病学信息, 以保障生物安全。所有信息需真实、完整、可追溯。

原则上, 对于适合建立细胞库的供者细胞, 应建立细胞库进行保存和生产。细胞库建库、检定和管理应参照《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则 (试行)》等相关要求。细胞库的层级可根据自身特性、生产情况及临床应用需求综合考虑, 并应建立细胞库的检验标准, 检验应满足安全性、质量可控性和/或有效性的基本要求。

5.2 培养要求

细胞培养应在符合GMP要求的环境中进行, 建立细胞培养的工艺标准、质量控制规范、储存和检验标准。用于上清收获的培养基宜使用成分明确的条件培养基, 建议选用无外泌体、化学成分限定培养基。在人间充质基质细胞进入稳定生长状态后, 根据细胞生长状态定期收获培养上清; 建议在P5代收集培养上清, 以保证制备EVs的生物活性和均一性。

6. 细胞外囊泡冻干粉制备

6.1 冻干保护剂

应选用对人体无害、经验证安全有效、符合注射级标准、非动物来源的冻干保护剂原材料。冻干保护剂体系应能有效地减轻相变应力, 维持EVs的完整结构、生物活性和稳定

性。冻干保护剂常用成分包括蔗糖、海藻糖、甘露醇等，其辅料成分组成及浓度的确认应通过工艺验证。

6.2 细胞外囊泡冻干粉制备

生产企业应建立符合中国《药品生产质量管理规范》要求的洁净生产环境，并需获得GMP认证资质。冻干过程应需控制晶核形成速率，控制冰晶形成大小，减少对细胞外囊泡膜损伤。同时对关键工艺条件（如预冻速率、升温速率、真空控制）及相关设备进行工艺验证，生产过程应有完整记录。

冻干结束后，应在无菌条件下完成封装，并对封口密闭性进行验证（如真空密闭测试或染色测试）。封装结束后，制品应贴上标识，内容至少包括制品名称、批号、规格、数量、分装或冻干日期等。

7. 细胞外囊泡冻干粉关键质量属性

7.1 外观

冻干粉应为白色疏松体，无明显萎缩、塌陷现象。

7.2 复溶性

按标示量加入生理盐水或无菌注射用水，复溶后应在规定时间内为无色、澄明、无可见异物的均一悬液。

7.3 形态

EVs应呈现茶托状或杯状形态，具有清晰的膜结构，边缘清晰，不聚团、无破损。

7.4 水分

冻干粉水分含量应 $\leq 3\%$ 。

7.5 可见异物

依法检查（通则0904），应符合规定。

7.6 不溶性微粒^a

若产品用于静脉注射，应检测不溶性微粒。依法检查（通则 0903 第一法），应符合规定，即复溶后每支含 $10\mu\text{m}$ 及 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 6000 粒，含 $25\mu\text{m}$ 及 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒数不得过 600 粒。

^a 产品用于静脉注射需检测不溶性微粒。

7.7 装量差异

0.05g-0.15g冻干产品的装量应在标识值 $\pm 10\%$ 范围内。不在此范围参照药典“0102注射剂”通则中相应重量范围的允差。

7.8 标志蛋白

需同时满足以下条件：表面跨膜蛋白（CD9、CD63、CD81 和 CD82）任意两种为阳性；胞内蛋白（Alix、Flotillin 1/2、TSG101）任意一种为阳性；细胞污染蛋白（Calnexin、Histone H3 和 GM130）应检测为阴性或在可忽略水平。

7.9 粒径

复溶后EVs粒径分布应主要集中在30~200 nm 范围内且占比大于70%，主峰粒径应在此范围内。本标准适用的对象为 hMSC 来源的小尺寸 EVs。

7.10 粒子总数

复溶后粒子总数应为标识值的85%~115%。

注：该范围是基于工艺波动性及工艺验证确认设定。

7.11 生物学效能评价

生物学活性检测应采用经过验证的、与预期作用机制相匹配的适当方法，如免疫调节、促血管生成、抗凋亡、细胞增殖实验、迁移实验等功能实验。应根据目标适应症选择至少一项生物学活性检测，并建立相应的参比品或对照品。

7.12 pH 值

复溶悬液pH应在6.0-8.0范围内。

7.13 颗粒蛋白比

复溶后EVs的颗粒数与蛋白含量比值应不低于 1.0×10^8 particles/ μg protein。

7.14 微生物

真菌、细菌、支原体、HCV、HIV、HBV、HTLV、EBV、HCMV、TP等常见病原体检测结果应为阴性，不得有外源病毒污染。

7.15 内毒素

按照《中华人民共和国药典》“细菌内毒素检查法”，质控标准：药品、生物制品的细菌内毒素限值（L），按公式 $L=K/M$ 确定

式中：

K--人每千克体重每小时最大可接受的内毒素剂量，单位为EU/(kg•h)；

M--人用每千克体重每小时的最高供试品剂量，单位为mL/(kg•h)

7.16 复溶后保存稳定性

复溶后样品应在2-8℃条件下保存，使用时限应不超过24 h，或应提供验证数据支持的更长的复溶后稳定性时间。

稳定性判定标准：24小时内平均粒径相对变化不超过±10%，粒子总数不低于初始值的90%，且无明显沉淀或蛋白降解，并结合生物学活性作为评价指标，生物学活性应结合临床适应症进行检测。

注：细胞外囊泡冻干粉复溶后保存稳定性是货架稳定性重要研究的一部分，复溶后的可使用时间，企业应有相关的验证数据。

8. 检验方法

8.1 外观

外观应于自然光或白光下肉眼观察，检查冻干粉的色泽、形态和有无明显萎缩、塌陷等异常。

8.2 复溶性

按标识量向EVs冻干粉中加入生理盐水或无菌注射用水，室温摇匀复溶，观察所得悬液是否无色、澄清、无可见异物。

8.3 形态

使用TEM进行观察。样品应经负染处理，透射电镜观察在100nm--200nm尺度下观察细胞外囊泡形态。

8.4 水分

参照《中华人民共和国药典》通则“0382 水分测定法”进行检测。结果以百分比（%）表示。

8.5 可见异物

参照《中华人民共和国药典》通则“0904可见异物检查法”检测。

8.6 不溶性微粒

参照《中华人民共和国药典》通则“0903不溶性微粒检查法”检测。

8.7 装量差异

参照《中华人民共和国药典》通则“0102 注射剂”中的关于装量差异的规定进行检测。抽样应覆盖每一批次中多个包装单元。

8.8 标志蛋白

采用免疫印迹法（Western Blot）检测EVs标志蛋白：表面跨膜蛋白（CD9、CD63、CD81和CD82）任意两种为阳性；胞内蛋白（Alix、Flotillin 1/2、TSG101）任意一种为阳性。细胞污染蛋白（Calnexin、Histone H3 和 GM130）应检测为阴性或处于可忽略水平。可参考《中华人民共和国药典》2025版通则“3401免疫印迹法”检测。也可使用纳米流式细胞术等方法进行等效检测，前提是需要完成等效性验证。

8.9 粒径分布

优先使用纳米颗粒跟踪分析仪（NTA）或纳米流式测定。结果应以纳米（nm）为单位，并提供粒径分布曲线图。标识值应基于经过验证的定标方法（如NTA或纳米流式）确定。

8.10 粒子总数

使用纳米颗粒跟踪分析仪（NTA）或纳米流式测定复溶后悬液的EVs粒子浓度，并结合复溶体积计算粒子总数。检测前样品应适当稀释至合适范围（具体根据使用的检测设备的要求），并与标识值进行对比，以计算粒子保留率。（标识值应基于经过验证的定标方法（如NTA、纳米流式等方法）确定）。

8.11 生物学效能评价

应建立与治疗作用机制相关的生物学活性测定方法（如免疫调节、促血管生成、抗凋亡、细胞存活、细胞增殖实验、迁移实验等功能），并对方法的准确性、精密度、专属性进行验证。

8.12 pH 值测定

参照《中华人民共和国药典》通则“0631溶液pH测定法”检测。样品应在室温下复溶并静置5 min后测定，测定过程应避免泡沫干扰。

8.13 颗粒蛋白比

使用NTA或纳米流式方法测定EVs颗粒浓度（单位：particles/mL），使用BCA法或荧光法测定蛋白浓度（单位： $\mu\text{g/mL}$ ），计算颗粒/蛋白比值（单位：particles/ $\mu\text{g protein}$ ）。

注：冻干保护剂含蛋白质成分（如：白蛋白），需在检测前去除或校正。

8.14 微生物污染检测

应按照以下方法检测：

8.14.1 无菌检查（细菌、真菌）

参照《中华人民共和国药典》通则“1101无菌检查法”检测。

8.14.2 支原体

参照《中华人民共和国药典》通则“3301支原体检查法”检测。

8.14.3 HIV

参照《艾滋病和艾滋病病毒感染诊断》（WS293-2019）核酸法检测。

8.14.4 HCV

参照《丙型肝炎病毒诊断标准》（WS213-2018）核酸法检测。

8.14.5 HBV、HTLV、EBV、HCMV

参照《全国临床检验操作规程》核酸法检测。

8.14.6 TP

参照《梅毒诊断》（WS273-2018）核酸法检测。

8.14.7 外源病毒因子

参照《中华人民共和国药典》通则“3302 外源病毒因子检查法”检测。

8.15 内毒素

参照《中华人民共和国药典》通则“1143 细菌内毒素检查法”检测。结果以EU/mg总重量表示。

8.16 复溶后保存稳定性检测

将复溶后的细胞外囊泡悬液于2-8℃条件下保存，分别于0、12、24小时或更长长时间后取样进行下列检测：粒径及粒子数（NTA或纳米流式）；外观变化（澄清度、沉淀）；生物学活性变化。

说明：此检测用于工艺验证阶段，也可作为企业内控项目，根据实际产品设定检测频率。

9. 检验规则

9.1 批次定义

在一个制备周期中，来源于同一供体、同一组织类型、同一工艺条件下制备完成的产品，定义为同一批次。

9.2 供试品前处理

供试品按标示量加入无菌生理盐水，于室温轻轻混匀规定时间内形成无色、澄明、无可见异物的均一悬液。复溶样品应于2~8℃条件下保存，并在复溶后24小时或经过验证时间内用于检测。

9.3 放行检验

每批产品应在放行前完成全项目质量检测。应根据最小包装单元随机抽样，抽样量宜为检验所需量的2倍。抽样原则可参照《药品抽样原则及程序》（国药监药管〔2019〕34号）制定。

放行检验项目应覆盖标准第7章全部关键质量属性。每批次产品均应附带放行检验报告。

9.4 留样

每一批EVs冻干粉应在无菌条件下留样。留样数量应满足至少2次全项检测需求，储存条件为2~8℃，与产品储存条件保持一致，保存期应至少为产品有效期后一年。

留样的包装形式应当与放行包装形式一致，标签信息完整。

9.5 复核检验

如发现批次检验存在异议或质量纠纷，应重新使用留样的样品进行检测，并委托具备资质的第三方检验机构/实验室进行复核检验，并记录复核原因、结果与处理意见。复检结果若符合质量标准且与原结果差异在方法允许误差范围内，维持原结论；否则，以复检结果为准。

9.6 判定规则

若放行检验项目全部符合第6章规定的EVs质量标准，即判为合格产品；若任1项不符合质量标准，则被判为不合格产品。对不合格产品应进行超标（out of specification, OOS）调查，以排除检验误差，并追溯原因、隔离封存、记录处理。

9.7 异常批处理机制

当产品出现以下任一情况时，应启动异常批次处理机制，并由企业质量管理部门组织偏差调查、处置与记录归档：

- a. 同一批产品中任一放行检验项目不符合第6章规定质量标准；
- b. 连续两批或累计三批产品在近半年内出现相同项目的不合格；
- c. 经复核检验后确认存在重大偏差或安全隐患；
- d. 封装破损、外观异常、内毒素突升等产品质量问题引发产品召回的情形。

企业应暂停该产品批次上市或使用，并启动内部偏差调查及质量体系审查。处理结论应形成完整报告，至少保存3年备查。

10. 包装、储存和运输

10.1 包装

直接接触EVs冻干粉包装材料应具备低吸附性、低透气性及生物惰性，不得吸附或降解EVs中的活性成分。

包装材料应满足无菌、无热原要求，包装系统应进行密封完整性测试（如真空衰减法、高压放电法）以确保无菌和稳定性，并需通过相容性验证。每个最小包装单元内应配套使用说明书，并粘贴清晰、牢固的标签。

10.2 标签

标签应包括以下内容：

- a. 产品名称；
- b. EVs粒子总数；
- c. 来源细胞种类；
- d. 规格/剂量；
- e. 生产日期（至少精确至“年、月、日”）；
- f. 生产批号；
- g. 储存条件；
- h. 有效期；
- i. 使用说明；
- j. 注意事项。

10.3 储存

EVs冻干粉建议储存在2~8℃避光、干燥（相对湿度≤60%）环境中，避免剧烈温度波动和阳光直射。不得冷冻保存，也不得超过标识有效期使用。

10.4 运输

EVs冻干粉运输建议全程保持在2~8℃条件。使用经验证的冷藏箱或控温箱进行运转，并配备温度记录装置，作为产品质量文件的一部分予以保存。运输过程中应避免剧烈震动、潮湿或直接暴露于阳光下。

11.使用前要求

11.1 复溶要求

EVs冻干粉使用前应在2-8℃储存，使用生理盐水或其他溶媒按规定体积复溶；冻干粉应充分溶解，外观澄清透明、无可见异物，方可使用。复溶后的制剂应在2-8℃条件下保存，并于24小时内使用。

11.2 使用放行要求

使用前建议对粒径/粒径分布变化进行检测，检测结果应符合经验证的粒径/粒径分布相关质量标准。

12.废弃物处理

企业须建立完善的废弃物管理制度，对在BSL-2条件下制备、检验或研究过程中产生的以下材料进行规范管理：

- (1) 不合格的 EVs 冻干制剂及废弃的 EVs 污染材料；
- (2) 剩余或废弃的人间充质细胞或供体组织（如脂肪、脐带等）；
- (3) 含有 EVs 的试剂、容器及过程材料。

上述废弃物属于高风险生物废物，应依据《医疗废物管理条例》《医疗废物分类目录》等国家及地方法规进行分类和处置。

应委托具备资质的第三方单位进行无害化销毁，并形成完整处置记录，包括：

- (1) 废弃原因、时间、数量、处置方式、处置单位、人员签名及凭证。
- (2) 记录至少保存 3 年，以备内部审计或监管检查。

涉及供者身份信息材料应在废弃前完成脱敏处理，确保隐私合规。

废弃物管理由质量管理部门与环境安全责任部门共同负责，并定期评估处置流程的规范性与合规性。

参考文献

- [1] Welsh JA, Goberdhan DCI, O'Driscoll L, et al. Minimal information for studies of extracellular vesicles (MISEV2023): From basic to advanced approaches. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(2):e12404.
- [2] Hou L, Zhang X, Du H. Advances in mesenchymal stromal cells and nanomaterials for diabetic wound healing. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(4):e3638.
- [3] De Sousa PA, Perfect L, Ye J, et al. Hyaluronan in mesenchymal stromal cell lineage differentiation from human pluripotent stem cells: application in serum free culture. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15(1):130.