

ICS xxxx

中国标准文献分类号

团体标准

团体标准编号

重组胶原蛋白植入物

Recombinant collagen implant

2021-XX-XX 发布

202X-XX-XX 实施

中国生物材料学会 发布

目 次

1 范围	4
2 规范性引用文件	4
3 术语和定义	4
4 质量控制	5
4.1 通则	5
4.2 重组胶原蛋白植入物的原料控制	5
4.3 重组胶原蛋白植入物的质量控制	5
4.4 非人胶原蛋白的风险	5
5 检测项目、要求和检测方法	5
5.1 通则	5
5.2 理化项目（检测项目及检测方法，分开列明）	6
5.3 重组胶原蛋白 定量定性分析	7
6 稳定性	7
7 生物学评价	7
7.1 总则	7
7.2 安全性评价	7
7.3 有效性评价	8
7.4 生物降解评价	8
8 使用说明书	11
9 标志	11
10 包装、运输和贮存	12
10.1 包装	12
10.2 运输	12
10.3 贮存	12

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。

本文件由江苏创健医疗科技有限公司提出。

本文件由中国生物材料学会归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

重组胶原蛋白植入物

1 范围

本标准提供以重组胶原蛋白植入物的基本质量控制要求、检测指标及其检测方法。本文件适用于重组胶原蛋白为主要结构组成的用于植入人体的医疗器械。

注：鉴于目前重组胶原蛋白医疗器械现状，本文件中的重组胶原蛋白主要指基于人的胶原蛋白基因重组的产物。基于非人胶原蛋白基因的重组胶原蛋白或类胶原蛋白产物制备的医疗器械植入物可参考本文件。

2 规范性引用文件

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。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

YY/T 1894-2022 重组胶原蛋白

YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

YY 0466.1 医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号

YY 0954 无源外科植入物 I型胶原蛋白植入剂

YY/T 1453 组织工程医疗器械产品 I型胶原蛋白表征方法

《中华人民共和国药典》

3 术语和定义

3.1 胶原蛋白（胶原） collagen

一类含有至少 20 种在遗传学上不同类型的分泌蛋白质家族，主要承担机体的结构支撑功能，具有独特的三条多肽链（被称为 α 链）组成的三螺旋构型，并具有一定的生物学功能。

3.2 重组胶原蛋白 recombinant collagen protein

采用重组 DNA 技术，对编码所需胶原蛋白质的基因进行遗传操作和（或）修饰，利用质粒或病毒载体将目的基因带入适当的宿主细胞（细菌、酵母或其它真核细胞等）中，表达并翻译成胶原蛋白(3.1)或类似胶原蛋白(3.1)的多肽，经过提取和纯化等步骤制备而成。

3.3 植入物（植入器械） implantable medical device

借助手术全部或者部分进入人体内或腔道（口）中，或者用于替代人体上皮表面或眼表面，并且在手术过程结束后留在人体内 30 日（含）以上或者被人体吸收的医疗器械。

4 质量控制

4.1 通则

质量控制体系主要包括重组胶原蛋白原材料质量控制、原辅料质量控制、生产工艺和过程控制及最终成品的检测等。应通过成品检测、过程控制和工艺验证相结合的方法。产品描述应全面、详细，至少应包括产品名称、产品性状、产品组成成份及比例（一一列明，并使用国际通用规范化学名称）、结构（相应图示）、尺寸、原材料（国际通用规范化学名称）、适用部位、预期用途、产品作用机理、技术性能指标、关键性能指标、体内吸收及降解情况、降解产物、规格型号划分的依据以及是否符合相关标准。

4.2 重组胶原蛋白植入物的原料控制

重组胶原蛋白植入物是一种使用重组胶原蛋白作为主要成分的医疗器械，其原料应当参照《YY/T 1849-2022 重组胶原蛋白》中要求，包括：采用重组 DNA 技术，对编码所需的人胶原蛋白质的基因进行遗传操作和（或）修饰，利用质粒或病毒载体将目的基因带入适当的宿主细胞（细菌、酵母或其他真核细胞等）中，表达并翻译成胶原蛋白或类似胶原蛋白的多肽，经过提取和纯化等步骤制备而成。

4.3 重组胶原蛋白植入物的质量控制

重组胶原植入物的质量控制包括生产过程控制和生产工艺变更控制和质量体系控制。重组胶原植入物的生产过程应当可控（原料、半成品、成品可控），生产工艺应该稳定（交联或非交联、辅料添加），需要进行生产工艺变更的应予以合理说明，建立质量控制体系。重组胶原植入物的质量控制包括采用参比品和经验验证的方法评估已知和（或）潜在的成品相关物质和工艺相关物质，以及采用适宜的方法对成品鉴别、生物学安全性和有效性以及杂质等进行检测和分析。

4.4 重组蛋白的风险

重组胶原蛋白包括重组人胶原蛋白和重组非人胶原蛋白。重组非人胶原蛋白序列不同于人胶原蛋白，采用非人胶原蛋白生产的重组胶原植入物需要合理解释非人胶原蛋白的风险规避，并对其有效性和安全性进行说明。

天然胶原蛋白有一定的糖基化，不同工程菌以及制备工艺得到的重组胶原蛋白，尤其是非人序列的重组胶原蛋白，均可能影响产品的生物学功能和免疫原性，宜进行适当的特性研究，必要时宜对目标分子中与相应部分进行分析确证，包括对这些结构的生物化学鉴别（如蛋白质、低聚糖、糖蛋白、糖脂）和相关适合的特征研究（如氨基酸序列和糖型）。

对于部分人胶原蛋白和非人胶原蛋白核酸序列进行编辑组合而重组的蛋白质产物，不仅可能影响产品的生物学功能，也可能引起预测不到的免疫原性，特别是长期反复使用时，因此，宜进行免疫化学特性分析和充分的免疫原性评价。

5 要求

5.1 通则

重组胶原植入物的检测项目取决于原料来源和工艺验证和成品一致性确认。应当采取适当方法对植入物的质量进行检测验证。必要时应当与参比品进行比较。参比品，宜选择

已证明足够稳定或用一个代表性批次作为参比品，用于鉴别、理化和生物学活性等各种分析，并按特性分析要求进行全面分析鉴定。用于理化测定等方面的对照品，如用于肽图或等电点测定的对照品，可用原液直接分装制备，一般-70℃保存。根据重组 DNA 蛋白制品特性，对照品宜进行必要的分析鉴定，包括：蛋白质含量、等电点、纯度、N 端氨基酸序列、质谱分子量、液质肽图、指纹肽图谱库、二硫键分析及糖基分析（酵母或其它真核细胞表达）等。

5.2 物理化学性能

5.2.1 外观

应符合制造商规定要求。

5.2.2 可见异物

适用时，应无明显异物，或符合制造商规定要求。

5.2.3 渗透压摩尔浓度

根据产品实际临床使用状态检测，应符合制造商规定要求。

5.2.4 pH

根据产品实际临床使用状态检测，应符合制造商规定要求。

5.2.5 重金属及微量元素含量

5.2.5.1 重金属元素

应符合制造商规定要求。

5.2.5.2 残留重金属总量

重金属总量（以 Pb 计）应 $\leq 10 \mu\text{g/g}$ （质量分数）。

5.2.5.3 残留金属元素

应符合限量要求：砷（As） $\leq 1 \mu\text{g/g}$ ，汞（Hg） $\leq 4 \mu\text{g/g}$ ，铅（Pb） $\leq 15 \mu\text{g/g}$ ，铬（Cr）、镉（Cd） $\leq 50 \mu\text{g/g}$ （质量分数）。预期植入用的重组胶原蛋白成品中铜（Cu）、钼（Mo）、铁（Fe）、镍（Ni）均 $\leq 50 \mu\text{g/g}$ （质量分数）。

5.2.6 炽灼残渣

应符合制造商规定要求。

5.2.7 动力黏度

如适用，根据产品实际临床使用状态检测，应符合制造商规定要求。

5.2.8 热稳定性

如适用，应符合制造商规定要求。

5.2.9 装量及其差异

应符合制造商规定要求。

5.2.10 添加剂、加工助剂和辅剂

如适用，应符合制造商规定要求。

5.3 重组胶原蛋白 定量定性分析

应符合制造商规定要求。

5.4 生物学评价

5.4.1 通则

按照国家相关标准对重组胶原蛋白植入物产品进行相应的生物学评价。重组胶原蛋白是采用部分人胶原蛋白核酸序列进行编辑组合而重组的蛋白质产物，可能引起人体预测不到的免疫原性，特别是长期反复使用时。因此，如果不能排除免疫原性风险，则宜增加免疫学研究。

5.4.2 安全性评价

5.4.2.1 无菌

产品植入人体部分应无菌。

5.4.2.2 细菌内毒素

产品植入人体部分中所含内毒素应符合制造商规定要求。

注1：医疗器械产品的细菌内毒素限量要求与其与人体的接触方式等因素有关，宜考虑这些因素来规定作为原材料的重组胶原蛋白的细菌内毒素限值。

注2：《中华人民共和国药典》规定，对注射剂，人每千克体重每小时最大可接受的内毒素剂量为5 EU。

5.4.2.3 热源

产品植入人体部分中应无热源。

5.4.2.4 外源性 DNA 残留量

产品植入人体部分中所含外源性 DNA 残留量应符合制造商规定要求。

注1：宜根据预期临床用途（作为植入物体内使用，还是作为敷料等体表、粘膜使用）、使用量等，确定含重组胶原蛋白的产品临床最大使用量的外源性 DNA 残留量限值。如果含重组胶原蛋白的产品预期为体内植入剂，推荐参考生物制品外源性 DNA 残留限量要求，结合残留 DNA 宿主类型及其风险程度设定每人每次最大使用量限值。

注2：生物制品中大肠杆菌或酵母菌表达的基因工程重组产品外源性 DNA 残留量，如：注射用人生长激素不得过 1.5 ng/mg，或注射用人干扰素≤10 ng/每剂；CHO 细胞表达的基因工程重组产品（如人促红素）外源性 DNA 残留量≤100 pg/每剂（10 000 IU）；重组乙型肝炎疫苗（CHO 细胞）应不高于 10 pg/剂。

5.4.2.5 残余抗生素含量/活性

如适用，产品植入人体部分中所含残余抗生素含量/活性的限度应符合制造商规定要求。

注：根据风险分析规定可接受的限量要求。如疫苗抗生素残留规定：应不高于 50 ng/剂。

5.4.2.6 促炎性污染物（肽聚糖等）

如适用，产品植入人体部分应符合制造商规定要求。

6 试验方法

6.1 物理化学性能

6.1.1 外观

肉眼直接观测，应满足 5.2.1 的规定。

6.1.2 可见异物

按照《中华人民共和国药典》“可见异物检查法”的“灯检法”进行检测，应符合 5.2.2 的规定。

6.1.3 渗透压摩尔浓度

根据产品实际临床使用状态检测。液体剂型按照《中华人民共和国药典》“渗透压摩尔浓度测定法”测定，凝胶剂型，若适用，固体剂型按照《中华人民共和国药典》“渗透压摩尔浓度测定法”提取浸提液，并测定，应符合 5.2.3 的规定。

6.1.4 pH

根据产品实际临床使用状态检测。液体剂型按照《中华人民共和国药典》“pH 值测定法”测定，凝胶剂型，若适用，固体剂型按照《中华人民共和国药典》“pH 值测定法”提取浸提液，并测定，应符合 5.2.4 的规定。

6.1.5 重金属及微量元素含量

6.1.5.1 重金属元素

对工艺中添加的重金属元素，应按照《中华人民共和国药典》通则 0411 “原子吸收分光光度法”，或“电感耦合等离子体质谱法”进行测定，应符合 5.2.5.1 的规定。

6.1.5.2 残留重金属总量

总量按照《中华人民共和国药典》“重金属检查法”检测，应符合 5.2.5.2 的规定。

6.1.5.3 残留金属元素

按照《中华人民共和国药典》“原子吸收分光光度法”、“电感耦合等离子体质谱法”，应符合 5.2.5.3 的规定。

6.1.6 炽灼残渣

按照《中华人民共和国药典》“炽灼残渣检查法”测定，应符合 5.2.6 的规定。

6.1.7 动力黏度

若产品植入人体部分为液体或凝胶，应当对产品的黏弹性予以表征。若产品剂型为凝胶，按照《中华人民共和国药典》“黏度测定法”的“旋转黏度计测定法”测定，需要详

细描述实验条件；若产品剂型为水剂，可调整为流变仪测试，需要详细描述实验条件。动力黏度值应符合 5.2.7 的规定。

6.1.8 热稳定性

采用差示扫描量热分析（DSC）进行解聚温度分析。按照《中华人民共和国药典》“热分析法”进行。初始温度 20℃，以 2℃/min 速度升温至 200℃，记录热分析曲线。根据样品的通常贮存性状（如凝胶等）和预期使用性状进行相同或相似样品条件下的差示扫描量热分析，应符合 5.2.8 的规定。

6.1.9 装量及其差异

按照《中华人民共和国药典》“最低装量检查法”，根据样品性状（固体、溶液、凝胶等）和装量的不同确定装量的允差要求，应符合 5.2.9 的规定。

6.1.10 添加剂、加工助剂和辅剂

若生产过程中加入添加剂、加工助剂和辅剂，应提供质量控制指标或限量要求，及对应的检测方法，应符合 5.2.10 的规定。

6.2 重组胶原蛋白 定量定性分析

根据产品临床使用状态进行产品定性分析，若产品为纯胶原蛋白，根据《中华人民共和国药典》中的“蛋白质含量测定法”中“凯氏定氮法”或“双缩脲法”或《YY/T 1805.3-2022 组织工程医疗器械产品 胶原蛋白 第 3 部分：基于特征多肽测定的胶原蛋白含量检测——液相色谱-质谱法》中“特征多肽法”测定。若产品为交联后胶原蛋白，可不进行上述测定，但需说明生产活动中过程可控，如交联后产品需说明交联反应发生，反应过程中，各工艺步骤得到有效控制。应符合 5.3 的规定。

6.3 生物学评价

6.3.1 安全性评价

6.3.1.1 无菌

按《中华人民共和国药典》“无菌检查法”规定的方法进行，应符合 5.4.2.1 的规定。

6.3.1.2 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》“细菌内毒素检查法”规定的方法测定，应符合 5.4.2.2 的规定。

6.3.1.3 热源

按《中华人民共和国药典》“热源检查法”规定的方法进行，应符合 5.4.2.3 的规定。

6.3.1.4 外源性 DNA 残留量

按照《中华人民共和国药典》“外源性 DNA 残留量测定法”的“荧光染色法”或“定量 PCR 法”进行测定，“荧光染色法”的样品加标回收率应满足 70 %~130 %；“定量 PCR

法”的样品加标回收率应满足 50 %~150 %，应规定残留限量。如果样品中外源性 DNA 残留量低于“荧光染色法”的检测限，则应采用“定量 PCR 法”进行测定。应符合 5.4.2.4 的规定。

6.3.1.5 残余抗生素含量/活性

应根据重组胶原蛋白植入物的生产工艺中使用了抗生素，应根据抗生素类型采用经验证的方法测定残余抗生素含量/活性，并根据风险分析规定可接受的限量要求。不应有残余氨苄西林或其他抗生素活性。氨苄西林残留量采用高效液相色谱质谱法。推荐液相色谱条件可采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂，流动相 A 为水（甲酸 0.1%），流动相 B 为乙腈（甲酸 0.1%）梯度洗脱；质谱采用电喷雾电离离子源（ESI）为离子源。也可采用酶联免疫吸附法（通则 3429）试验。应符合 5.4.2.5 的规定。

6.3.1.6 促炎性污染物（肽聚糖等）

若重组胶原蛋白植入物的生产过程有可能引入促炎性污染物（肽聚糖等）的风险，应采用经验证的方法或经验证的市售细菌肽聚糖检测试剂盒（ELISA）检测残留肽聚糖，应根据其致热 反应风险规定可接受的限量要求。应符合 5.4.2.6 的规定。

7 生物降解评价

5.5.1 体外降解研究

模拟体内条件（例如：37℃的环境下，蛋白水解），研究产品完全吸收降解所需时间及所有的降解产物。结合产品特性及临床应用建立合理的体外降解研究方法。参照已有的标准方法并与已上市的同类产品进行比较。体外降解研究观察指标可包括：产品溶解性、降解周期、降解所需的条件及降解速度与降解条件之间的关系，降解的主要产物及含量、形态改变（崩解过程、是否有碎片掉落、碎片溶胀等）。

5.5.2 体内降解研究

根据体内或预期使用方法、使用部位选择受试动物种类和植入部位以及产品植入量、植入形状等进行研究。体内降解研究应根据产品降解周期选取多个中间时间点进行观察，并根据该器械在临床使用时患者可能接触到的一次性最大用量（应当提供用量确定的依据），在动物体内植入时进行科学的换算，降解研究报告应说明组成材料、材料来源、研究设备、试验方案、试验步骤、支持性科学文献等。体内降解研究应根据初始植入物尺寸、植入物的量、植入物物理机械性能、残留植入物尺寸、植入部位组织学反应、镜下切片、局部炎症反应、周围组织长入或修复情况等观察指标对器械的降解程度评价产品的降解和吸收价。

8—有效性评价

应对重组胶原蛋白植入物进行有效性评价，证明其达到预期性能。应确定预期性能已达到的程度并形成文件。预期性能应通过临床前和临床评价以及上市后跟踪进行确定。

9 稳定性

重组胶原蛋白产品的稳定性受多种因素影响，包括制备工艺、灭菌方式、包装贮存条件等。重组胶原蛋白的产品，稳定性变化，如降解，可能会直接影响产品的安全性和有效性，因此，应对其稳定性进行动态评价和分析。

在相关工艺条件无变化时，每年选取三批次生产样品测试稳定性，其中至少一个生产条件最差（如夏天平均温度高于 35℃ 最热，冬天最冷）的批次作为具有代表性的产品留样测试。在工艺条件有变化时，应考虑对稳定性的影响，必要时进行再次验证。

10 使用说明书

如果适用，使用说明书须包括如下信息：

- a) 制造商名称和地址；
- b) 植入物的描述，包括类型、主要化学成分；
- c) 如果适用，包装中内容物为无菌和所使用的灭菌方法的表示；
- d) 植入物预期一次性使用的说明；
- e) 预期寿命，根据 13.4 进行的表述；
- f) 植入物的预期目的的明确陈述；
- g) 植入物的预期性能和任何非预期的副作用；
- h) 贮存条件；
- i) 禁忌症；
- j) 使用说明（特别是过敏的皮试和判断规则）；
- k) 单次注射的最大剂量和注射频次；
- l) 植入物使用前，所需的任何处理和操作细节；例如，最终装配、清洁、灭菌等；
- m) 潜在的并发症以及相应的解决办法；
- n) 手术及术后护理注意事项；
- o) 医疗随访的建议；
- p) 对于植入物如不能一次使用完，任何专门的贮存和/或处理条件。

11 标志

9.1 应包括至少两个附加标签贴在手术记录和联系卡片上。

附加标签应列出：

- a) 产品名称和商品名；
- b) 制造商名称和地址；
- c) 产品序列号和/或批号；
- d) 注射部位及注射量；
- e) 患者姓名和联系方式。

9.2 告知患者的信息

一份关于要求医生保证能够向患者提供一下描述的最少信息的声明；以下信息应该在手术前由使用者告知患者，一些相关告知的内容还应该在手术后以适当的方式提供（例如填写在患者卡上）；

- a) 产品名称或商品名，制造商地址；

- b) 植入物的描述，包括类型、主要的化学成分；
- c) 追溯用的制造商识别卡（例如：序列号和批号）等；
- d) 实际使用量；
- e) 预期寿命；
- f) 术前警告“植入过程为不可逆过程，一旦植入，可能存在通过任何方法都不可能取出这些植入物的风险”；
- g) 预期效果；
- h) 预期风险信息包括所有潜在的局部并发症，例如：过敏反应、炎症反应、流动或者位移至非预期部位，还应该说明其他潜在的影响健康的全身反应；
- i) 副作用：例如疼痛、感染、外形不满意（不对称、位移、瘢痕）等；
- j) 需要向外科医生咨询医疗随访事宜；
- k) 提示患者当怀疑有并发症的时候应该向医生咨询。

12 包装、运输和贮存

10.1 包装

重组胶原蛋白植入物包装按照《无源外科植入物》要求，应符合所标示范围。

10.2 运输

重组胶原蛋白植入物运输按照《包装储运图示标志》、《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求》要求，应符合所标示范围。

10.3 贮存

重组胶原蛋白植入物贮存按照《包装储运图示标志》、《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求》要求，应符合所标示范围。