

《组织工程医疗器械产品 软骨支架与细胞相互作用的评价试验》（N2022103-T-zjy）行业标准编制说明

一、工作简况

（一）任务来源

根据药监综械注〔2022〕47号《国家药监局综合司关于印发2022年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》的规定和要求，标准项目《组织工程医疗器械产品 软骨支架与细胞相互作用的评价试验》（N2022103-T-zjy）由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会归口，主要起草单位为中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心，浙江大学，中国人民解放军总医院，四川大学，康膝生物医疗（深圳）有限公司，浙江星月生物科技股份有限公司，华夏司印（上海）生物技术有限公司。

（二）工作过程

在“软骨支架与细胞相互作用的评价试验”标准立项获得初步通过后，第一提案单位于2022年2月对“标准框架和评价方法要素”开展了问卷调研。在2022年3月，召开了标准制定启动会和标准草案研讨会，组成了标准起草工作组，确定了第一起草单位。在研讨会上，中国人民解放军总医院、四川大学、康膝生物医疗（深圳）有限公司、浙江星月生物科技股份有限公司、华夏司印（上海）生物技术

有限公司等单位代表介绍了部分进入创新医疗器械通道、已开展临床试验和正在预研中的软骨支架产品的相关研究情况，同时反馈并讨论了“标准框架和评价方法要素”调研问卷。在会后，根据讨论会的意见，标准起草工作组在标准提案的基础上，修改形成了标准草案，并根据草案中的技术条款，启动了标准验证工作。

在 2022 年 5 月，标准起草小组召开了起草和验证工作交流会，会上介绍了美国 FDA 在 2022 年“以突破性医疗器械”批准了的首个骨软骨修改支架的相关情况，该支架在评价试验中使用了离体关节骨软骨组织的三维培养体系，标准起草小组对相关技术内容的标准编写和试验方法的开发验证工作进行了安排。

2022 年 10 月，标准起草小组根据标准起草制定的工作进度，特别是对体外三维培养评价体系的开发验证工作进展，向组织工程医疗器械产品分技术委员会提出了标准制定周期延期 1 年的申请，分技委按程序向标准管理部门提出了申请并获得批准。

2023年6月，标准起草小组召开了起草和验证工作交流会，在会上对国内批准的进口韩国Ubiosis Co., Ltd（优拜奥斯）生产的创新产品“胶原蛋白软骨修复支架”的相关情况进行了讨论，并对可能涉及的标准技术内容和验证工作进行了分析，进一步完善了标准草案。在此基础上形成了征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的依据

（一）本标准制定背景

在生物相容性新定义的框架下，软骨支架应具有预期的调节/影响细胞生物学特性的作用，目前的评价标准未涵盖这一内容，因此制定本标准进行规范。

医疗器械术语“生物相容性”定义中已纳入了“在宿主引起预期反应”的内涵，而组织工程术语“支架”的定义里对这一内涵做了细化，描述为具有预期调节细胞生物学特性（包括但不限于粘附、迁移、增殖、分化）的作用。对软骨支架而言，就是预期在软骨缺损部位，能支持宿主细胞的生长、迁移或分化。在研发过程中，通常会对软骨支架支持细胞生长、分化或迁移等进行试验研究，但不同研究中使用的细胞类型、细胞培养条件、试验方法等存在不同，因此，为规范评价软骨支架对细胞增殖、迁移、分化等影响的体外试验方法，制定本标准。

软骨支架预期具有的调节/影响细胞生物学特性的作用，与支架的材料物理化学、形态学和表面特性（Physico-chemical, morphological and topographical, PMT）等有关，GB/T16886.19 中虽然给出了与生物学评价和生物材料预期用途有关的 PMT 的指标和测试方法指南，但同时也指出生物材料 PMT 表征与其生物相容性（预期用途）之间的关联性并不明确，也就是软骨支架的表征结果不能代替/预测软骨支架的作用。为进行不同类型/批次间的软骨支架的比较和一致性控制，在制定软骨支架表征标准的基础上，需要制定评价软骨支架调节/影响细胞生物学特性的试验及方法标准。

（二）本标准编制原则

本标准按照 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。坚持适用性和有效性为准则，并结合当前行业发展现状与特点，提高标准贯彻实施的实用性和可操作性。

（三）本标准制定参考的主要依据

本标准的标准化对象是软骨支架，而支架被定义为“由合成或天然来源的材料组成的支持物、结构成分、投送载体或基质，用于调节生物特性（包括但不限于粘附、迁移、增殖、分化），或外源性和/或内源性细胞的转运，和/或生物活性因子的结合与转运。目前，同时涉及“支架”和“细胞”的通用/专用标准包括：YY/T 1562 组织工程医疗器械产品 生物材料支架 细胞活性试验指南、YY/T 1744-2020 组织工程医疗器械产品 生物活性陶瓷多孔材料中细胞迁移的测量方法（ISO 19090:2018，MOD）、ASTM F3089-14 胶原基产品和相关的胶原与细胞相互作用的表征标准指南、ASTM F2664-19e1 细胞在生物材料表面粘附的物理评价方法等。本标准在构建支架与细胞的培养体系时参考了这些标准中的相关技术内容。

同时，本标准在起草过程中，对目前已获批、进入创新通道和正在研发的软骨支架产品，进行的相关细胞生物学效应评价试验内容进行了广泛的调研，包括“产品预期的临床使用方式、修复缺损类型/面积、细胞试验样品尺寸、细胞、培养基、特殊培养条件（如力学载荷）、细胞迁移试验方法、细胞增殖试验方法、细胞功能（基因表达、基质分泌）、组织学”等要素，作为本标准技术内容确定的依据。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果。

本标准在“细胞培养”章中规定了细胞类型、细胞培养基和试验步骤等内容。在细胞培养基方面，由于已有文献研究和目前正在进行的研发表明，特定设计的软骨支架可定向诱导软骨分化，这是组织诱导生物材料的预期特性，因此规定了非软骨诱导培养基的适用条件。

在试验步骤方面，为模拟软骨缺损部位进行微骨折等处理后，骨髓细胞从软骨支架底部进入的途径，规定的接触方式之一是在培养细胞层上放置样品。另一方式是采用离体关节骨软骨组织，将软骨自家样品放置在制备的全层软骨缺损部位

在细胞迁移、细胞增殖的试验方法中参考了已有标准《YY/T 1744 组织工程医疗器械产品 生物活性陶瓷多孔材料中细胞迁移的测量方法》、《YY/T 1562 组织工程医疗器械产品 生物材料支架 细胞活性试验指南》。

在细胞分化方面，软骨分化基因表达、软骨基质成分测定、组织学分析等指标是软骨支架基础研究中常用的指标。软骨基质成分测定也参考了报批行标《YY/T 1810 组织工程医疗产品 用以评价软骨形成的硫酸糖胺聚糖（sGAG）的定量检测》的方法。

上述的试验方法在标准制定过程中进行了验证。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比的情况。

目前国外尚无针对软骨支架进行细胞生物学效应评价的相关标准，但制定有部分评价生物材料或支架与细胞相互作用的试验方法和指南标准，如：ISO 19090:2018 组织工程医疗器械产品 生物活性陶瓷多孔材料中细胞迁移的测量方法、ASTM F3089-14 胶原基产品和相关的胶原与细胞相互作用的表征标准指南、ASTM F2664-19e1 细胞在生物材料表面粘附的物理评价方法、ASTM 2739-19 生物材料支架内细胞活性及相关属性的定量测定。

这些标准虽然未与软骨支架直接相关，但提示对软骨支架而言，在软骨支架调节/影响细胞生物学特性的试验及方法等方面进行标准化工作也是必要的。

五、与有关的现行法令、法规和强制性国家标准、行业标准的关系。

本标准按照《中华人民共和国标准化法》和相关医疗器械标准制修订法规的要求进行编写，符合相关法律、法规。与现有的强制性国家标准、行业标准不冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

本标准在起草过程中无重大分歧。

七、作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

本标准属于试验方法标准，没有规定技术指标要求，考虑到组织工程技术属于新兴领域仍在发展中，建议本标准按推荐性标准实施。

八、贯彻行业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）

建议标准发布后 12 个月内，将根据各方反馈意见择期召开标准

宣贯会议。向监管部门、技术审评部门、检验机构、生产企业等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。建议本标准发布后 12 个月开始实施。

九、废止现行有关标准的建议

无。

十、其他应予说明的事项

无。

全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会
组织工程医疗器械产品分技术委员会

2023 年 9 月