

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

无源外科植入物 重组胶原蛋白植入剂专用
要求

Nonactive surgical implants - Specific requirements for injectable recombinant
collagen protein implant

(工作组讨论稿)

2024-05

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

目次

前言 III

引言 III

1 范围 1

2 规范性引用文件 1

3 术语和定义 1

4 概述 3

5 预期性能 3

6 设计属性 3

7 材料 3

8 设计评价 4

 8.1 总则 4

 8.2 临床前评价 4

 8.3 生物学性能 6

 8.4 生物学评价 6

9 临床评价 6

10 上市后监督 7

11 制造 7

12 包装 7

13 由制造商提供的信息 7

 13.1 通则 7

 13.2 植入剂材料 7

 13.3 标称装量 7

 13.4 有关预期寿命的信息 7

 13.5 使用说明书 7

 13.6 标签 8

 13.7 告知患者的信息 8

参考文献 9

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。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会（SAC/TC 110）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

引 言

本文件应用于无源外科植入物时，除了一级标准中的要求外，还针对外科植入物的基本原则提供了相应方法。

应用于临床使用的重组胶原蛋白植入剂时，本文件也提供了验证方法，无源外科植入物有三个等级的标准。如下所述(一级为最高)：

一级：无源外科植入物的通用要求

二级：无源外科植入物的特殊要求

三级：无源外科植入物的专用要求

本文件是三级标准，包含重组胶原蛋白植入剂的专用要求。

一级标准（即 YY/T 0640）包含所有适用于无源外科植入物的要求。这也表明，二级标准和三级标准中还另有要求。

为了满足所有的要求，标准实施应从最低水平的开始。

无源外科植入物 重组胶原蛋白植入剂专用要求

1 范围

本文件规定了以纯化的（非交联/交联的）重组胶原蛋白为主要原料制备的注射型重组胶原蛋白植入剂的专用要求，包括产品预期性能、设计属性、材料、设计评价、试验方法、临床评价、上市后监督、制造、包装和由制造商提供的信息等。

本文件适用于真皮层和/或皮下注射的重组胶原蛋白植入剂。

注：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可参考本文件，但需要根据具体的产品特性和生产工艺进行质量控制。

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 6682 分析实验室用水规格和试验方法

GB 15810 一次性使用无菌注射器

GB 15811 一次性使用无菌注射针

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

GB/T 16886.9 医疗器械生物学评价 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架

GB/T 16886.13 医疗器械生物学评价 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性和定量

GB/T 16886.16 医疗器械生物学评价 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计

GB/T 16886.20 医疗器械生物学评价 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验和方法

YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求

YY/T 1805.3 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

YY/T 1849 重组胶原蛋白

YBB 00052005 注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞

YBB 00062004 预灌封注射器用硼硅玻璃针管

YBB 00072004 预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞

YBB 00082004 预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞

YBB 00112004 预灌封注射器组合件(带注射针)

YBB 00302002 低硼硅玻璃管制注射剂瓶

《中华人民共和国药典》

3 术语和定义

YY/T 0640和YY/T 1849中界定的，以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

重组胶原蛋白 recombinant collagen

采用重组DNA技术，对编码所需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。

[来源：YY/T 1849-2022, 3.2]

3.2

外科植入物 surgical implant

通过外科侵入手段且术后予以保留的全部植入人体或取代上皮表面或眼表面的器械，或通过外科侵入手段部分导入人体但至少保持 30 天的医疗器械。

[来源：YY/T 0640-2016, 3.8]

3.3

无源外科植入物 non-active surgical implant**植入物 implant**

除了由人体或重力直接产生的能量外，不依靠电能或其他能源运行的外科植入物（3.2）。

[来源：YY/T 0640-2016, 3.6]

3.4

可注射型植入物（植入剂） injectable implant

可通过注射方式导入人体的真皮层和/或皮下，用于皮肤组织整形美容的液体或凝胶状植入物（3.3），其在体内的保留时间因其降解特性的不同而异。

3.5

生物降解 biodegradation

生物环境引起的降解。

注：可采用体外试验模拟生物降解。

[来源：YY/T 16886.16-2021, 3.3]

3.6

生物吸收 bioresorption

生物材料在生理环境中发生降解以及降解产物清除和/或吸收的过程。

[来源：YY/T 16886.16-2021 3.4]

3.7

可降解植入物 degradable implant

可在生物环境中发生降解，并在生理环境中其降解产物能够被清除和/或吸收。

[来源：YY/T 16886.16-2021 3.4]

4 概述

重组胶原蛋白植入剂为可注射型且可降解植入物，包括溶液、凝胶、海绵、冻干粉等多种剂型。用于注射到真皮层和/或皮下组织，以填充及增加组织容积。

5 预期性能

作为外科植入物，其基本预期性能参照YY/T 0640-2016第4章的要求。

由于重组胶原蛋白植入剂中的主要成分为重组胶原蛋白，具有重组胶原蛋白的特性，因此预期性能研究除了考虑产品本身特性（可参照《YY 0954 无源外科植入物 I型胶原蛋白植入剂》专用要求），还需考虑重组胶原蛋白的特性（可参照《YY/T 1849 重组胶原蛋白》）。

具体产品性能指标的设定可参考《整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料技术审评要点（试行）》附件的表1制定，对于可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标，应将其列入产品技术要求。同时需依据具体产品的特性确定各性能指标是否适用。如产品有特定设计，还应根据产品设计特征设定相应的性能指标，适用时并将其列入产品技术要求。

其中需重点关注的安全性和有效性指标包括但不限于：可能影响产品质量和品质一致性的原材料的异质性、纯度等，产品降解及其降解产物的吸收和代谢、长期反复注射时的潜在免疫原性、硬结或肉芽肿形成等风险、局部填充等功效的持久性（发挥预期效应的时间及其体内性能表征和评价）等。

注：对于片段拼接的重组胶原蛋白产品，宜特别关注其长期反复注射时的潜在免疫原性硬结或肉芽肿形成等风险评价。

6 设计属性

参照 YY/T 0640-2016 第 5 章的要求。

为达到预期性能，具体设计属性应重点考虑以下方面：

- a) 产品的降解特性包括降解周期、降解产物和可沥滤物对人体局部和全身（长期反复使用时）的影响；
- b) 重组蛋白材料的纯度、异质性及杂质对预期产品性能的影响；
- c) 制备过程（包括灭菌、交联、温度）对蛋白材料特性和预期产品性能的影响；
- d) 植入剂中如有重组胶原蛋白之外的成分，其组成材料之间以及植入剂组成材料与其他材料和物质之间的相互作用，对植入剂及其预期功能可能产生的影响；
- e) 处于可植入状态下的植入剂的生物相容性；
- f) 研究产品使用剂量/频率，包括单次单部位最大用量、单次个体最大用量、两次注射的最短间隔时间等。
- g) 发挥预期效应的时间。

7 材料

参照 YY/T 0640 — 2016 第 6 章要求。

重组胶原蛋白原料，应符合YY/T 1849的要求。

预灌封注射器器件、注射针或玻璃瓶等相关器件可参考对应的GB 15811一次性使用无菌注射针、YBB 00062004 预灌封注射器用硼硅玻璃针管、YBB 00072004 预灌封注射器用氯化丁基橡胶活塞、YBB 00082004 预灌封注射器用溴化丁基橡胶活塞、YBB 00112004 预灌封注射器组合件(带注射针)、YBB 00302002 低硼硅玻璃管制注射剂瓶、YBB 00052005 注射用无菌粉末用卤化丁基橡胶塞等标准, 相关包材应逐批检验, 合格方可入厂。

8 设计评价

8.1 总则

参照YY/T 0640—2016第7章要求。

在设计和制备重组胶原蛋白植入剂时, 应注意以下问题:

- a) 不能危及患者的身体健康及生命安全、临床状况;
- b) 重组胶原蛋白植入剂用于美容和/或组织填充, 让使用者或患者达到美学和心理效果, 应充分考虑原料中以及使用过程中的杂质所带来的风险或者副作用, 应控制这些风险在可接受范围。

8.2 临床前评价

8.2.1 总则

应符合YY/T 0640—2016中7.2的要求。

根据实验的要求, 所有测试样品应是最终灭菌后的植入剂或者组分。

样品数量的选择应符合本文件的要求。

注: 本文件中对临床前评价所采用的已经验证的测试方法反映了当前的技术发展水平。

8.2.2 理化特性

8.2.2.1 通则

重组胶原蛋白植入剂成品的质量控制可参考《整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料技术审评要点(试行)》综合考虑重组胶原蛋白原料与产品的性能指标要求。如与重组胶原蛋白原料有关的分子量、宿主蛋白残留量、残余抗生素含量及活性、肽聚糖等。

重组胶原蛋白植入剂的理化特性包括但不限于以下方面。

8.2.2.2 外观

符合制造商规定的外观性状。

取供试品在室温和非阳光直射下(置于自然光或日光灯下)目测观察外观。

8.2.2.3 有效使用量(或装量)

应为标示装量的93%~120%。

按照《中华人民共和国药典》四部通则 0942 最低装量检查法中规定的重量法测定。

8.2.2.4 动力黏度

如适用, 应在标示范围内。

按照《中华人民共和国药典》四部 通则0633黏度测定法测试。

8.2.2.5 渗透压摩尔浓度

应在 200 mOsmol/kg~400 mOsmol/kg 之间。

按照《中华人民共和国药典》四部 通则 0632 渗透压摩尔浓度测定法中规定的方法测定。

8.2.2.6 重组胶原蛋白鉴别

对于非交联的产品：适用时，可参考YY/T 1849 5.3鉴别部分的检验方法；

对于交联的产品：可经红外检测，符合制造商规定的红外图谱特征峰，按照《中华人民共和国药典》四部 通则 0402红外分光光度法规定的方法进行测定。

8.2.2.7 重组胶原蛋白含量

应为标示量的80 %~120 %。

按YY/T 1849 5.6中的重组胶原蛋白含量检测方法，或按《中华人民共和国药典》四部 通则 0731 蛋白质含量测定法中经验证的蛋白质含量检测方法进行测定。

8.2.2.8 宿主蛋白残留量分析

宿主蛋白总量应在总蛋白的0.05 %以下。

按照《中华人民共和国药典》中相应宿主蛋白质残留量测定法或采用经验证的酶联免疫试剂盒进行测定。

8.2.2.9 残余抗生素含量/活性

如适用，应根据工艺中采用的表达体系和使用的抗生素类型，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。不应有残余抗生素活性。

残余抗生素活性按照《中华人民共和国药典》“抗生素残留量检查法（培养法）”进行测试。

残余抗生素含量可按照《中华人民共和国药典》“免疫化学法”的“酶联免疫吸附法”进行测试。其中，氨苄西林残留量也可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。

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≤50 g/剂。

8.2.2.10 促炎性污染物（肽聚糖等）

如适用，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。

8.2.2.11 pH

应在5.0~8.0范围。

按照《中华人民共和国药典》四部0631 pH值测定法中规定的方法进行测定。

8.2.2.12 炽灼残渣

应不大于10 mg/g(质量分数)。

按照《中华人民共和国药典》四部 通则0841炽灼残渣检查法中规定的方法测定。

8.2.2.13 重金属和微量元素

重金属总量（以铅Pb计）：应不大于10 μg/g；按照《中华人民共和国药典》四部 通则0821重金属检查法中规定的方法二测定。

微量元素：砷(As)≤1 μg/g，汞(Hg)≤4 μg/g，铅(Pb)10 μg/g，铬(Cr)、镉(Cd)、铜(Cu)、钼(Mo)、铁(Fe)、镍(Ni)总量应≤50 μg/g；按照《中华人民共和国药典》四部 通则0412电感耦合等离子体质谱法或通则0406原子吸收分光光度法测定。

8.2.2.14 外源性 DNA 残留量

应不大于10 ng/剂。

按照《中华人民共和国药典》四部 通则3407第三法 3407 外源性DNA残留量测定法进行测定。

8.2.2.15 原料的特性表征

与产品预期性能相关时，宜对重组胶原蛋白原料的异质性、纯度进行分析，为产品的质量评价和预期使用性能评价提供数据支持。

异质性分析按 YY/T-XXXX （重组胶原蛋白肽图指纹图谱分析方法）进行。

纯度按 YY/T 1849 中的纯度检测方法进行。

8.3 生物学性能

8.3.1 无菌

应无菌。

按照《中华人民共和国药典》四部 通则1101 无菌检查法进行测定。

8.3.2 细菌内毒素

应小于 0.5 EU/mL（原液）。

按照《中华人民共和国药典》四部 通则 1143 细菌内毒素检查法中规定的方法进行测定。

8.4 生物学评价

8.4.1 总则

应按 GB/T 16886.1 的要求对重组胶原蛋白植入剂进行生物学评价。

应在材料的化学表征、毒代动力学和有关毒性风险评价的科学数据基础上进行毒理学评价。如有必要，还应该基于详细测试并获得数据后再进行毒理学评价。

评价包括短期和长期的潜在影响，按照植入部位、接触时间来选择需进行生物学评价的项目。

此外还应关注产品是否有免疫原性的风险。

8.4.2 其他生物安全性评价

宜对产品的体内外降解代谢及其降解产物进行评价。

9 临床评价

YY/T 0640—2016中7.3要求适用。

ISO14155-1和ISO14155-2的要求适用于临床研究。

注：ISO14155-1的附录A提供了文款综述的其他信息。

临床评价是为了评估局部并发症发生的频率和几率。应明确临床评价的认可标准，以便为风险/效益评估提供植入物在安全、性能方面的证据。应对足够数量的患者进行较长时间的随访记录，准确分析结果，得出植入物的临床数据。

制造商提供的临床数据应该由以下两方面获得：

- 按适当的程序，对重组胶原蛋白植入剂植入后产生的疑问，有预期的进行临床研究；
- 文献，以往的临床研究结果或植入剂使用经验的资料（这些重组胶原蛋白植入剂与将要评价的重组胶原蛋白植入剂具有类似设计参数和性能特征）。

采用文献数据或者得到使用其他产品的数据时，应该遵循以下准则：在关键设计参数和性能特征方面，被评价的产品与其他报告中的产品的等同性要进行论证。

所有的数据应该来源于严格的临床试验、对照试验和病例记录。临床数据出自于有丰富经验和知识的专家，并进行了严格的评估。单独案例汇总或者来源于缺乏事实根据的观点不能作为临床评价的证据。

10 上市后监督

YY/T 0640—2016中7.4的要求适用。

11 制造

YY/T 0640—2016中第8章要求适用。

12 包装

YY/T 0640—2016中第10章要求适用。

13 由制造商提供的信息

13.1 通则

YY/T 0640—2016中第11章的要求以及下列要求适用。

13.2 植入剂材料

制造商应给出植入剂材料说明。

13.3 标称装量

应注明植入剂标称装量。

13.4 有关预期寿命的信息

制造商应按照预先设计输入和设计验证（结合体内外降解研究数据）提供植入剂预期持续效能的相关信息（包括规定储存条件下的有效期和使用后在体内发挥预期效应的时间）。这些相关信息包括对植入剂实际寿命有重要影响因素的指征。

注：实际上，不可能精确预知植入剂的实际寿命，这种预测仅仅是设计要求。

13.5 使用说明书

如果适用，使用说明书宜包括如下信息：

- a) 制造商名称和地址；
- b) 植入剂的描述，包括类型、主要的化学成分；
- c) 如果适用，包装中内容物为无菌和所使用灭菌方法的表示；
- d) 植入剂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) 植入剂的预期目的的明确陈述；
- g) 植入剂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) 植入剂使用前，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) 对于植入剂如不能一次使用完，任何专门的贮存和/或处理条件。

13.6 标签

应包括至少两个附加标签贴附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。

13.7 告知患者的信息

一份关于要求医生保证能够向患者提供以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) 植入剂的描述，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) 实际注射量；
- e) 预期寿命；
- f) 术前警告“注射植入剂的过程为不可逆过程，一旦注射通过任何方法都不可能取出这些植入剂”；
- 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、炎性反应、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、移位激痕）等：需要向外科医生咨询医疗随访事宜；
- j) 提示患者当怀疑有并发症发生的时候应该向医生咨询。

参考文献

- [1] 《整形美容用重组人源化胶原蛋白注射材料技术审评要点（试行）》附件.
 - [2] YY/T 0962-2021 整形手术用交联透明质酸钠凝胶.
 - [3] YY 0954-2015无源外科植入物 I型胶原蛋白植入剂.
-