

推荐性医疗器械行业标准计划项目建议书

项目名称 (中文)	重组胶原蛋白免疫原性评价试验通则		
项目名称 (英文)	General guidance for immunogenicity evaluation of recombinant collagen		
起草单位	中国食品药品检定研究院	技委会或归口单位 国内代号及名称	SAC/TC110/SC3 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
制定或修订	制定	被修订标准编号	/
拟采用国际标准名称(中文)	/		
拟采用国际标准名称(英文)	/		
国际标准号	/	ICS分类号	11. 040. 40
标准类别(注1)	方法标准	一致性程度标识	/
计划起始时间	2025 年 1 月	计划完成时间	2025 年 12 月
目的、意义	为评价重组胶原蛋白免疫原性，本文件规定了重组胶原蛋白抗体检测的试验设计考虑、检测方法的开发和验证，以及筛选试验、确证试验、滴度试验的基本要求。免疫原性指能够刺激免疫系统的细胞引起某种抗原特异性免疫应答。可能具有免疫原性的物质是蛋白质、多糖、核酸和脂类。重组胶原蛋白的免疫原性可能受不同的序列设计、表达体系、蛋白结构、聚集体、糖基化、杂质、配方成分等因素的影响；同时重组胶原蛋白临床使用的途径、剂量和频率也影响其免疫原性。这类免疫反应的影响广泛，包括无临床意义的抗体的一过性出现，也可能导致过敏反应和细胞因子释放综合征等不良反应。不良免疫反应一般是由体液免疫机制介导的免疫应答所致，因此重组胶原蛋白抗体检测是评估免疫原性的主要途径，通常应评价重组胶原蛋白抗体的发生率、滴度、存续时间等。虽然基于动物试验的重组胶原蛋白免疫原性		

	研究结果预测人体免疫原性具有局限性，但非临床研究中进行免疫原性评价仍然具有一定意义。免疫原性数据有助于安全性数据的整体分析，因此是重组胶原蛋白非临床安全性研究的重要组成部分。应用新技术（新兴的生物信息学、体外和体内模型，包括人源化动物模型）也有助于重组胶原蛋白的免疫原性评价。因此在国家药监局第三批监管科学研究项目“重组胶原蛋白产品质量控制和评价技术研究RS2024X009”中对重组胶原蛋白免疫原性也开展了相关研究。国家局器审中心发布《重组人源化胶原蛋白原材料评价指导原则》中指出“免疫原性检测可设计为检测不期望的生物或生理结果的抗体，重组人源化胶原蛋白抗体可能降低效果或者引起过敏等反应”；同时提出了“基于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，特别是长期反复使用时，可能引起人体预测不到的免疫原性。因此，不能完全排除其免疫原性风险，宜增加免疫学研究”的要求；并要求需提供免疫原性检测范例的理论依据，需使用经完全验证的检测法进行检测，并提供支持该检测法的全面验证的数据。因此，制定重组胶原蛋白免疫原性评价通则，将为满足监管需求提供有力的技术支撑。
范围和主要技术内容	本文件规定了重组胶原蛋白抗体检测的试验设计考虑、检测方法的开发和验证，以及筛选试验、确证试验、滴度试验的基本要求。本文件适用于重组胶原蛋白免疫原性评价。主要技术内容见标准草案。
主要强制的内容和强制的理由	/
与有关法律、法规和强制性标准的关系	与有关法律、法规和强制性标准无冲突，是对现有标准体系的完善。有利于重组胶原蛋白产品的质量控制和监管。
标准所涉及的产品清单	目前市场出现了多家上市企业参与和主导重组胶原蛋白研发，主要的企业主要有锦波生物、巨子生物、创健医疗、聚源生物、南京东万、吴中美学、典晶生物等，并且原生物制品领域多家企业也跨赛道开发重组胶原蛋白，涉及的工艺路线涵盖了大肠杆菌、酵母菌、哺乳动物细胞等多种工艺。在国际上，CollPlant，FibroGen和Trautec等公司致力于重组胶原蛋白的研发，并开发了一系列的重组胶原蛋白。
国内外有关情况与发展趋势	生物制品领域的企业在开发重组胶原蛋白时，结合监管部门对蛋白类医疗产品的要求，在开发过程中已经在关注重组胶原蛋白免疫原性研究。在标准化方面，目前等同转化ISO 10993.20的国家标准《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原则和方法》关注的是免疫毒性相关的炎症、免疫抑制、免疫刺激、超敏反应、自身免疫等，未对免疫原性评价给出试验原则和方法。行业标准YY/T 1465.2《医疗器械免疫原性评价方法 第2部分：血清免疫球蛋白和补体成分测定ELISA法》推荐的是采用市售ELISA试剂盒检测动物血清总抗（包括IgG和IgM等），未对重组胶原蛋白抗体进行要求。行业标准《YYT 0606.14-2014 组织工程医疗产品第14部分评价基质及支架免疫反应的实验方法-ELISA法》提出了对免疫原性物质的检测要求，并仅以“实验组血样样本的光密度值与对照样品比较，若二者的

	差值大于对照组标准差的2倍时，可视为明显增高”作为判断标准，未按规定免疫原性抗体检测的试验设计考虑、检测方法的开发和验证，以及筛选试验、确证试验、滴度试验的基本要求；并且该标准适用于组织工程医疗器械支架材料，一般情况下是细胞外基质等复合蛋白类材料。因此，目前对重组胶原蛋白等单一纯化免疫原性材料的抗体检测标准是缺乏的。国家局器审中心发布《重组人源化胶原蛋白原材料评价指导原则》中指出“免疫原性检测可设计为检测不期望的生物或生理结果的抗体，重组人源化胶原蛋白抗体可能降低效果或者引起过敏等反应”；同时提出了“基于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，特别是长期反复使用时，可能引起人体预测不到的免疫原性。因此，不能完全排除其免疫原性风险，宜增加免疫学研究”的要求；并要求需提供免疫原性检测范例的理论依据，需使用经完全验证的检测法进行检测，并提供支持该检测法的全面验证的数据。综上，反映了制定重组胶原蛋白免疫原性评价通则的监管需求。
制定标准拟采用的方法和技术依据	通过收集并整理免疫原性检测相关的文献，并参考相关免疫原性研究技术指导原则和分析方法验证指导原则的要求，建立酶联免疫吸附法的检测方法，并在方法建立过程中通过在样品基质中加阳性对照抗体来进行待测样品模拟，结合统计学原理，通过合适的自然样品群基质建立待测样品的基底信号值。
拟开展的主要工作（注2）	收集国内外相关研究文献和指导原则，展开专家咨询，建立试验方法，并开展试验验证。
与标准制修订相关的工作基础条件	标准提案单位在重组胶原蛋白评价方面有一定的研究基础和工作经验，对重组胶原蛋白免疫毒性评价方面有较为深入的了解。在此基础上，开展了重组胶原蛋白免疫原性评价，已经完成了多种重组胶原蛋白抗体检测的试验，并开展了免疫系统人源化小鼠用于重组胶原蛋白抗体检测的试验研究。
合作单位与任务分工	提案单位作为项目提案单位及第一起草人单位，负责标准的制定工作。中国食品药品检定研究院作为归口负责协调组织，并参与标准制定。征集的其他标准起草单位负责参与标准制定。

项目预算	序号	列支项目	参考标准	数量	预算金额
	1	出版印刷费	1	1	1
	2.1	资料费			
	2.1.1	标准资料和相关资料的查询、检索费	0.1	1	0.100
	2.1.2	资料购买费	0.2	0	
	2.1.5	市场调研费	0.2	0	
	2.2	起草费			
	2.2.1	标准初稿、征求意见稿、送审稿、报批稿及相关附件(编制说明等文本)的编写、文字打印	0.2	1	0.200
	2.2.2	校对费	0.7	0	
	2.2.3	印刷	0.2	0	
	2.3	试验费	3	0	
	2.4	差旅费			
	2.4.1	标准调研工作差旅费	0.3	6	1.800
	2.4.2	标准审定会专家差旅费(交通)	0.3	0	
	2.4.3	工作组专家差旅费(交通)	0.3	6	1.800
	2.5	咨询费	0.3	6	1.800
	2.6	验证费			
	2.6.1	标准验证装置研制、标准验证试验用品用具费用	6	3	18.000
	2.6.2	验证人员劳务费	0.3	8	2.400
	2.7	会议费			
	2.7.1	标准审定会会议费	0.055	30	1.650
	2.7.2	标准工作组研讨会	0.055	10	0.550
	2.8	审查费	0.08	0	
		预算合计			22.000

工作进度（注明时间）	2025.1-3月：成立标准起草工作组，完成工作组草案； 2025.4-8月：开展验证工作，完善工作组草案； 2025.9-11月：形成标准征求意见稿，公开征求意见； 2025.12：完成标准审定、报批。				
起草审查	2025.1-3月：成立标准起草工作组，完成工作组草案； 2025.4-8月：开展验证工作，完善工作组草案；2025.9-11月：形成标准征求意见稿，公开审定	征求意见 报 批	征求意见稿，公开征求意见； 2025.12：完成标报批。		
备注	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（SAC/C110/SC3）表决，赞成票超过 2/3，反对票不超过 1/4。				
与相关的国际标准、国外区域或国家标准（如欧美日等）技术水平的对比情况	目前国际上尚无重组胶原蛋白相关标准。中国食品药品检定研究院正在提出重组胶原蛋白原材料质量控制的国际标准提案。				
起草单位 意见	（签字、盖章） 年 月 日	技委会或归口单位意见	（签字、盖章） 年 月 日	主管部门意见	（签字、盖章） 年 月 日

注 1：“标准类别”分为产品、基础、方法、管理、安全、其他。

注 2：“拟开展的主要工作”应包括调查、收集文献资料、试验、测试、方法标准验证、样品标准研制与定值、标准及编制说明的编写等工作。

注 3：无标准草案或技术大纲的计划项目原则上不予批准。