

ICS 11.040.40

CCS 45

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—XXXX

组织工程医疗器械产品 生物源性周围神经 修复植入物通用要求

Tissue engineering medical device products—Generic requirement for bio-derived
peripheral nerve repair implant

征求意见稿

(2022 年 7 月)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

建议标准发布 12 个月后开始实施

XXXX—XX—XX 发布

XXXX—XX—XX 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 性能要求	2
4.1 组成与结构	2
4.2 物理性能	2
4.3 化学性能	2
4.4 生物性能	4
4.5 生物学评价	4
5 检验方法	5
5.1 组成与结构	5
5.2 物理性能	5
5.3 化学性能	6
5.4 生物性能	7
5.5 生物学评价	8
6 原材料安全性要求	8
6.1 动物源性材料	8
6.2 同种异体材料	8
7 标志	8
8 包装、运输和贮存	9
参考文献	10

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组织工程医疗器械产品分技术委员会（SAC/TC110/SC3）归口。

本文件起草单位：中国食品药品检定研究院、南通大学、中山大学附属第一医院、南开大学、中国人民解放军总医院、四川大学、天津市医疗器械质量监督检验中心、北京汇福康医疗技术股份有限公司、江苏益通生物科技有限公司、广州中大医疗器械有限公司、天新福（北京）医疗器材股份有限公司、山东隼秀生物科技股份有限公司。

本文件主要起草人：

引 言

在我国科技重点研发计划和国家自然科学基金的大力支持下,神经组织修复与再生研究得到长足发展,在周围神经和脊髓损伤再生的基础研究和应用研究领域均取得了诸多创新成果。近年来不断有周围神经组织修复与再生植入类产品获证,推进了临床应用,解决了神经组织再生困难的诸多瓶颈问题。国内已上市产品,如:可吸收神经套接管(GEM Neurotube, 美国)、可吸收外周神经套接管(Neurolac Peripheral Nerve guide, 荷兰)、去细胞同种异体神经修复材料(神桥, 广州中大医疗)、人工神经鞘管(天新福医疗)、脱细胞基质周围神经修复膜(山东秀秀)、周围神经修复移植物(江苏益通)、周围神经套接管(北京汇福康)。国际上也有多款周围神经组织修复与再生植入类产品上市,如: Avance Nerve Graft (AxoGen, Inc)、Axoguard Nerve Connector (AxoGen, Inc)、Axoguard Nerve Protector (AxoGen, Inc)、Axoguard Nerve Cap (AxoGen, Inc)、NeuraWrap™ (Integra Lifesciences)、NeuroMatrix (Collagen Matrix)、NeuroFlex (Collagen Matrix)、NeuroMedn (Collagen Matrix)、NeuraGen (Integra Lifesciences)。

然而,目前国内外还没有神经修复与再生植入类产品质量评价相关标准,缺少临床前评价的规范要求和指导性文件,限制了产品研发的进程和产业的高质量发展。我国“十四五”重点研发计划“诊疗装备与生物医用材料”重点专项中,2022年度定向申报项目“组织工程类医疗器械产品安全性有效性评价技术研究”专项里,“神经及血管组织工程医疗器械产品评价技术研究”作为课题之一,列入了系统地开展神经植入物标准体系建设和研究的内容。国家药品监督管理局“十四五”监管科学研究计划项目“神经修复再生医疗器械评价技术研究”将神经修复与再生植入类医疗器械产品的研发和标准化工作列入重点研究任务。作为上述研究项目的主要承担单位,中国食品药品检定研究院(组织工程医疗器械产品分技术委员会秘书处、国家药品监督管理局医疗器械质量研究与评价重点实验室)和南通大学(国家药品监督管理局组织工程技术产品研究与评价重点实验室)于2022年1月联合组织召开了“神经修复与再生研究、产品研发及质量评价学术论坛”,了解神经修复再生治疗基础研究和产品研发成果和最新进展;了解神经修复再生治疗关键技术、质量评价要点及临床转化瓶颈;收集和整理有关质量评价和安全性有效性评价关键技术和标准需求;搭建神经修复与再生标准体系框架,制定标准制修订规划,从体外神经毒性及神经再生有效性评价方法、体内安全性和有效性评价动物试验模型和方法,到神经植入物产品通用要求标准建立,将有序开展标准预研、立项申请和制定工作。

鉴于大量已上市的周围神经修复和再生植入物属于同种异体或动物源生物材料来源,本文件就“生物源性周围神经修复植入物”制定通用要求行业标准,以规范该类产品的研发,促进其高质量发展。

组织工程医疗器械产品 生物源性周围神经修复植入物通用要求

1 范围

本文件规定了用于神经修复的生物源性周围神经植入物的通用要求，包括：性能指标、检测方法、包装标识及贮存、运输等要求。本文件适用于生物源性周围神经修复植入物。本文件不适用于非生物源性周围神经植入物。

注：周围神经修复植入物主要包括：用于不同程度神经缺损修复的周围神经植入物；通过小间隙套接法，用于为损伤神经或断裂神经自发修复提供神经生长微环境，引导神经纤维选择性生长（趋化诱导）的周围神经套接管；用于神经损伤局部防粘连，或者防止神经瘤形成的周围神经植入物。

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 14233.1 医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法
- 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 16886.3 医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
- GB/T 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验
- GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验
- GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量
- GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验
- GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照样品
- 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
- GB/T 36988 人源组织操作规范指南
- YY 0167 非吸收性外科缝线
- YY/T 0313 医用高分子产品包装和制造商提供信息的要求
- YY/T 0466.1 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
- YY/T 0513.1 同种异体修复材料 组织库基本要求
- YY/T 0606.25 组织工程医疗产品 第25部分：动物源性生物材料DNA残留量检测-荧光染色法
- YY/T 0771.1 动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用
- YY/T 0771.2 动物源医疗器械 第2部分：来源、收集与处置的控制
- YY/T 0771.3 动物源医疗器械 第3部分：病毒和传播性海绵状脑病（TSE）因子去除与灭活的确认
- YY/T 1453 组织工程医疗器械产品 I型胶原蛋白表征方法
- YY/T 1561 组织工程医疗器械产品 动物源性支架材料残留 α -Gal抗原检测
- YY/T 1577 组织工程医疗器械产品 聚合物支架微结构评价指南
- YY/T 1699 组织工程医疗器械产品 壳聚糖
- YY/T 1670.1-2019 医疗器械神经毒性评价 第1部分：评价潜在神经毒性的试验选择指南
- YY/T XXXX 《组织工程医疗器械产品 丝素蛋白》
- 《中华人民共和国药典》2020年版

3 术语和定义

YY/T 1670.1界定的，以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

脱细胞基质 decellularized extracellular matrix, dECM

经破坏和/或去除细胞和细胞成分，同时保持细胞外基质材料的关键结构和/或组成特性的生物材料。

3.2

生物源性周围神经修复植入物 bio-derived peripheral nerve repair implant

由脱细胞基质（同种异体组织及动物组织）、胶原蛋白、壳聚糖、丝素蛋白等一种或多种材料制备的，用于周围神经修复和/或诱导再生的植入物。

注：生物源性周围神经修复植入物可包含非生物源性材料。

4 性能要求

4.1 组成与结构

4.1.1 组成

应描述产品的组成。非单一材料组成时（如生物源材料复合高分子材料，或者2种及2种以上生物源材料组成）应以合适的手段进行必要的组成分析，其结果应符合预期设计。

4.1.2 结构

应以合适的手段进行必要的结构表征与分析。特别当结构特性与预期使用性能密切相关时，宜进行详细的表征。其结果应符合预期设计。

注1：对于脱细胞基质（dECM）类材料，宜分析脱细胞等工艺对基质结构完整性的影响。

注2：若为脱细胞神经基质或仿生技术制备的用于神经缺损治疗的移植物，宜与生理性神经结构对比，分析其一致性或相似性。

4.2 物理性能

4.2.1 外观

应描述产品的外观、形状及形貌，如：颜色、清洁与否及可见异物污染情况、有无瑕疵、斑点、撕裂等缺陷。

4.2.2 尺寸

应规定规格尺寸，并确定变异允差控制要求。

4.2.3 力学性能

4.2.3.1 概述

应根据产品类型和预期用途、使用部位、预期修复神经的长度及粗细等规定相应的力学性能要求。

4.2.3.2 用于桥接神经缺损的植入物或套接管

用于桥接神经缺损的移植物，多呈条索状（如脱细胞神经基质）、柱状（导管+填充物）或管状，应根据其用于修复神经的粗细和缺损长度规定相应的力学指标和要求。适用时，宜包括：

——轴向拉伸强度（包括屈服强度和最大拉伸力）；

——径向抗压强度；

——拉伸伸长率；

——缝线牵拉强度；

——抗折弯性能。

4.2.3.3 用于神经损伤局部防黏连或防止神经瘤形成的植入物

用于无实质缺损或经缝合的周围神经损伤辅助修复的植入物，应根据其用于修复神经的实际场景设定相应的力学指标和要求。宜包括：

——拉伸强度；

——拉伸伸长率。

4.3 化学性能

4.3.1 常规化学性能

4.3.1.1 酸碱度

检验液与空白液pH之差应 ≤ 1.5 。

4.3.1.2 还原物质（易氧化物）

如工艺中存在引入还原物质的风险时，应进行还原物质的控制，其残留量按检验液（浸提液）与空白液所消耗的高锰酸钾溶液（ $c(\text{KMnO}_4)=0.002 \text{ mol/L}$ ）体积之差应 $\leq 2.0 \text{ mL}$ 。

4.3.1.3 重金属和微量元素含量

总重金属含量（以Pb计）应 $\leq 10 \mu\text{g/g}$ （质量分数）。适用时，其他微量元素，砷应 $\leq 1 \mu\text{g/g}$ （质量分数）；铬、镉、铜、铁、汞、镍、铅、钼总量应 $\leq 50 \mu\text{g/g}$ （质量分数），必要时，单独制定某种微量元素残留限量。

4.3.1.4 炽灼残渣（或灰分）

如原材料及工艺中存在引入无机成分的风险时，应进行炽灼残渣的控制，其残留量应 $\leq 20 \text{ mg/g}$ （质量分数）。

4.3.1.5 干燥失重

如产品中存在可挥发性物质时，应规定干燥失重数值。

4.3.1.6 含水率

适用于水凝胶类产品。制造商应规定产品的含水率，允差应在 $\pm 10\%$ 以内。

4.3.1.7 溶胀性能

适用时，制造商应根据产品的材料来源、工艺特点及预期用途，测试产品的溶胀性能。应规定满足产品结构性能和力学性能时的溶胀体积变化范围和/或吸水率。

4.3.1.8 紫外吸光度

适用时，浸提液/检验液吸光度应 < 0.1 。

注：脱细胞基质类材料可不做。

4.3.1.9 试剂残留量

应对工艺中使用的试剂进行残留量控制，按以下考虑规定安全限值。

- 按《中华人民共和国药典》2020年版规定：甲醇应 $\leq 0.3\%$ （质量分数）；乙酸应 $\leq 0.5\%$ （质量分数）；乙醇残留量应 $\leq 0.5\%$ （质量分数）；脱氧胆酸钠（单次人体最大允许限量）应 $\leq 20 \mu\text{g}$ ；Triton X-100（单次人体最大允许限量）应 $\leq 150 \mu\text{g}$ 。
- 其他试剂的限量要求参照相关标准执行。没有可参照标准时需要结合人体暴露的安全阈值分析，确定合理的限量值。
- 采用环氧乙烷灭菌时，参照 GB/T 16886.7 的规定，应对环氧乙烷残留进行检测，残留量应 $\leq 10 \mu\text{g/g}$ 。

4.3.1.10 交联剂残留

若产品工艺中使用了交联剂，制造商应作出说明，并补充对应检验项目及相应的测试方法，必要时规定残留限量要求。

4.3.2 特殊化学性能

4.3.2.1 壳聚糖类材料

产品由壳聚糖类材料组成，或含有壳聚糖类材料时，应对以下项目进行检测：

- 不溶物
应 $\leq 0.5\%$ （质量分数）。
- 脱乙酰度

应 $\geq 90\%$ 。

c) 蛋白质残留量

应 $\leq 0.2\%$ (质量分数)。

d) 傅里叶红外光谱 (FT-IR)

宽峰数值偏差 $\leq 150\text{ cm}^{-1}$, 其他峰数值偏差 $\leq 20\text{ cm}^{-1}$ 。

注: 针对原材料进行测定。

4.3.2.2 动物源脱细胞基质类材料

产品由动物源脱细胞基质类材料组成, 或含有动物源脱细胞基质类材料时, 应对以下项目进行检测:

a) DNA 残留量

根据产品预期使用量及相关风险评价规定残留限量, 其结果应以单位质量干重计。

注: Biomaterials, 2011, 32(12):3233-3243建议动物源脱细胞基质类材料DNA残留量宜低于50 ng/mg (干重)。

b) 异种免疫原 (Gal 抗原) 残留量

根据产品预期使用量及相关风险评价规定残留限量, 其结果应以单位质量干重计。

c) 基质成分

应对基质材料的主要成分进行定性和定量分析, 如: 总胶原蛋白和总糖/糖胺聚糖 (GAG) 等, 并对含量百分比进行规定。

4.3.2.3 同种异体脱细胞基质类材料

应对基质材料的主要成分进行定性和定量分析, 如: 总胶原蛋白和总糖/糖胺聚糖 (GAG) 等, 并对含量百分比进行规定。

4.3.2.4 蛋白类生物材料

产品由蛋白类生物材料组成, 或含有蛋白类生物材料时, 应对以下项目进行检测:

a) 蛋白质含量

胶原蛋白类材料其蛋白质含量应 $\geq 90\%$ (以干燥品计算), 丝素蛋白的蛋白质含量应 $\geq 96\%$ (以干燥品计算)。

b) 杂蛋白

适用于组织提取的胶原蛋白类材料, 应结合安全性评价 (包括免疫原性评价) 的风险可接受情况规定杂蛋白的限量。

注: YY/T 0954-2015规定杂蛋白 $\leq 1\%$; ASTM F 3089-14规定高纯度胶原蛋白其杂质 $< 2\%$ (质量分数)。

c) 丝胶残留量

适用于丝素蛋白类材料, 由脱胶后蚕丝制备的丝素蛋白其丝胶残留 $\leq 2\%$ (质量分数)。

d) 傅里叶红外光谱 (FT-IR)

1) 胶原蛋白的特征红外光谱应与同一相应种属及型别的胶原蛋白对照品 (国家医药标准物质) 一致; 没有特定种属和类型的胶原蛋白对照品时, 可自行建立参比品, 不同批次或不同贮存时间等样品的红外光谱图通过与参比品的一致性相比判断工艺稳定性。

2) 丝素蛋白红外光谱实测谱带中应在 $1700\sim 1600\text{ cm}^{-1}$, $1590\sim 1460\text{ cm}^{-1}$, 以及 $1280\sim 1190\text{ cm}^{-1}$ 处存在特征峰, 分别对应丝素蛋白的酰胺 I 带、酰胺 II 带以及酰胺 III 带。

4.4 生物性能

4.4.1 细菌内毒素

应 $\leq 2.15\text{ EU/件}$ (每人份总使用量)。

4.4.2 无菌

应无菌。

4.5 生物学评价

4.5.1 概述

应按GB/T 16886.1的要求进行生物学评价。评价项目包括短期和长期的潜在影响，具体包括但不限于，细胞毒性、皮肤致敏、皮内反应、全身毒性、遗传毒性、局部植入反应、热原和免疫原性等。

宜在材料的化学表征和有关毒性风险评价的科学数据基础上对可沥滤物进行毒理学评价。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。

4.5.2 体外降解

如适用，应模拟体内预期使用环境进行体外降解研究（包括机理），给出降解趋势图。结合预期使用部位和产品性能要求及材料特性，描述在特定时间点的特异性指标变化，包括降解产物的表征。

4.5.3 体内降解

应选择适宜的动物和植入部位，模拟体内预期应用，考察植入物的体内降解动态与降解周期。适用时宜考察降解产物代谢情况。

4.5.4 细胞毒性

应无细胞毒性。

4.5.5 神经细胞生物学效应评价

适用时，通过分析周围神经植入物对神经细胞的生长、增殖和/或迁移等的影响，进行细胞生物学效应评价。

5 检验方法

5.1 组成与结构

5.1.1 组成

结合图示或/和表，描述产品的组成材料及其组成方式，结果应符合4.1.1规定。

5.1.2 结构

如适用，采用扫描电镜、透射电镜、免疫染色、共聚焦显微成像、组织学染色等技术进行结构分析，结果应符合4.1.2规定。

注：可参考YY/T 1577。

5.2 物理性能

5.2.1 外观

采用目测法检验，结果应符合4.2.1规定。

5.2.2 尺寸

采用通用量具或专用测量工具测定，结果应符合4.2.2规定。

5.2.3 力学性能

5.2.3.1 （轴向）拉伸强度、拉伸伸长率

将样品的两端固定在拉伸试验机的夹具上，小心确保样品没有被拉伸、扭曲或被夹具损坏，应尽量保持自然状态。以稳定的速率拉伸样品，直至断裂。测量屈服或断裂时的载荷，并记录样品长度的数值变化。结果应符合4.2.3的规定。

5.2.3.2 缝线牵拉强度

采用适宜的手术缝线（断裂强力需满足YY 0167的要求），在距离样品一端距边缘以下2 mm处穿过，缝合成一个半环。样品另一端固定于传感器夹口，缝线以稳定的速度（10~100 mm/min）被拉伸，记录将缝线从样品中拉出，或导致样品损坏的拉力大小和缝线尺寸。结果应符合4.2.3的规定。

5.2.3.3 径向抗压强度

记录样品内径，将样品横置于万能试验机压具中间，压具与样品接触，以稳定的速度下压，管体径向受压位移为导管内径一半（或1/3），记下此时导管所能承受的最大压力。结果应符合4.2.3的规定。

5.2.3.4 抗折弯性能

将样品放置在半径规或者标准圆轴上进行测量，要求在制造商规定的半径下，样品不发生扭结。

记录：1) 折弯过程中样品是否有断裂或其他损伤；2) 折弯是否引起样品发生扭结和管道变窄；3) 折弯作用力释放后能否满足正常使用。结果应符合4.2.3的规定。

注1：扭结定义为内径的不连续，或样品变形至管腔外径明显减少（如50%）。

注2：可根据临床使用对样品作预处理。

5.3 化学性能

5.3.1 常规化学性能

5.3.1.1 酸碱度

制备检验液[采用纯化水中（37±1）℃浸提（24±2）h，或其他适宜条件]及空白对照液。按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0631“pH值测定法”测定，结果应符合4.3.1.1规定。

5.3.1.2 还原物质（易氧化物）

按照GB/T 14233.1规定的方法测定，结果应符合4.3.1.2规定。

5.3.1.3 重金属和微量元素含量

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0821“重金属检查法”，通则0412“电感耦合等离子体质谱法”测定，结果应符合4.3.1.3规定。

5.3.1.4 炽灼残渣

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0841“炽灼残渣检查法”测定，结果应符合4.3.1.4规定。

5.3.1.5 干燥失重

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0831“干燥失重测定法”测定，在（105±2）℃下干燥至恒重，按照干燥后重量与取样量进行计算，结果应符合4.3.1.5规定。

5.3.1.6 含水率

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0832“水分测定法”测定，结果应符合4.3.1.6规定。

5.3.1.7 溶胀性能

取3个供试品，记录重量、体积或尺寸（管壁内外径/膜厚度）。分别将样品置于生理盐水中浸泡至规定时间，使其充分溶胀。取出样品，吸去表面水分后再次记录样品重量、体积或尺寸。通过比较浸泡前后测量值的变化计算溶胀率，其结果应符合4.3.1.7规定。

5.3.1.8 紫外吸光度

按照GB/T 14233.1规定的方法进行测定，结果应符合4.3.1.8规定。

5.3.1.9 试剂残留量

按照 YY/T 1699, GB/T 16886.7, 《中华人民共和国药典》（2020年版）等测定，结果应符合4.3.1.9规定。

5.3.1.10 交联剂残留

采用合适的测试方法，结果应符合4.3.1.10规定。

5.3.2 特殊化学性能

5.3.2.1 壳聚糖类材料

壳聚糖类材料按如下方法进行检测：

a) 不溶物

按照 YY/T 1699进行测定，结果应符合4.3.2.1规定。

b) 脱乙酰度

按照 YY/T 1699进行测定，结果应符合4.3.2.1规定。

c) 蛋白质残留量

按照YY/T 1699中的方法检测，结果应符合4.3.2.1规定。

d) 傅里叶红外光谱（FT-IR）

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0402“红外分光光度法”规定的方法测定，结果应符合4.3.2.1的要求。

5.3.2.2 动物源脱细胞基质类材料

动物源脱细胞基质类材料按如下方法进行检测：

a) DNA 残留量

按照YY/T 0606.25中的方法检测，结果应符合4.3.2.2规定。

b) 异种免疫原（Gal 抗原）残留量

按照YY/T 1561中的方法检测，结果应符合4.3.2.2规定。

c) 基质成分

按照《中华人民共和国药典》（2020版）四部通则0731“蛋白质含量测定法”中“凯氏定氮法”及YY/T 1453中的羟脯氨酸法测定总蛋白和胶原蛋白含量；按照行业标准《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》中的方法进行测定总胶原蛋白与GAG含量。结果应符合4.3.2.2规定。

5.3.2.3 同种异体脱细胞基质类材料

按照《中华人民共和国药典》（2020版）四部通则0731“蛋白质含量测定法”中“凯氏定氮法”及YY/T 1453中的羟脯氨酸法测定总蛋白和胶原蛋白含量；按照行业标准《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》中的方法测定GAG含量。结果应符合4.3.2.3规定。

5.3.2.4 蛋白类生物材料

蛋白类材料按如下方法进行检测：

a) 蛋白质含量

按照《中华人民共和国药典》（2020版）四部通则0731“蛋白质含量测定法”中“凯氏定氮法”测定总蛋白含量；参照YY/T 1453中的羟脯氨酸法测定胶原蛋白含量。结果应符合4.3.2.4规定。

b) 杂蛋白

按照YY/T 1453中的方法检测胶原蛋白的杂蛋白，结果应符合4.3.2.4规定。

c) 丝胶残留量

按照行业标准《组织工程医疗器械产品 丝素蛋白》中的方法检测，结果应符合4.3.2.4规定。

d) 傅里叶红外光谱（FT-IR）

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则0402“红外分光光度法”规定的方法测定，结果应符合4.3.2.4的要求。

5.4 生物性能

5.4.1 细菌内毒素

按照《中华人民共和国药典》（2020 年版）四部通则 1143“细菌内毒素检查法”规定的方法检验，结果应符合4.4.1 规定。

5.4.2 无菌

按照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则 1101“无菌检查法”规定的方法测定，结果应符合4.4.2规定。

5.5 生物学评价

5.5.1 总则

按照GB/T 16886.1, GB/T 16886.3, GB/T 16886.5, GB/T 16886.6, GB/T 16886.10, GB/T 16886.12, GB/T 16886.20及《中华人民共和国药典》（2020年版）四部通则1142“热原检查法”进行。

5.5.2 体外降解

模拟体内预期使用环境进行体外降解动力学研究，实验方案宜包括：降解液组成、样品和降解液比例、降解实验条件（温度、震荡速度）、降解周期、样品降解前后的性能变化（如适用，包括力学指标变化、形貌变化、降解产物等）。

5.5.3 体内降解

参照GB/T 16886.6，根据样品的预期降解特性，在降解周期内设定不同的观察点，考察植入物的体内降解动态与降解周期。

5.5.4 细胞毒性

参照YY/T 1670.1选择一种或一种以上适宜的细胞（如PC12, RSC96），将样品与神经细胞共培养后（可参考GB/T 16886.5），检测或评价其细胞毒性（活性，形态改变）。宜设定阳性对照组。结果应符合4.5.4的要求。

5.5.5 神经细胞生物学效应评价

宜采用神经细胞和/或施万细胞，建立适宜的方法评价移植物对神经细胞的生长、增殖和/或迁移等的影响。

6 原材料安全性要求

6.1 动物源性材料

应依照YY/T 0771.1、YY/T 0771.2和YY/T 0771.3对外源因子污染进行源头控制和防止污染传播与扩散。同时，按照“动物源性医疗器械注册技术审查指导原则”（2017年修订版）的要求进行病毒灭活验证和免疫原性风险评价，其结果应满足相应的医疗器械安全有效原则的要求。

6.2 同种异体材料

应按照GB/T 36988和YY/T 0513.1进行供体筛查、组织采集和产品制备，防止外源因子传播与扩散。同时，按照“同种异体修复材料病毒灭活验证注册技术审查指导原则”（2020年修订版）的要求进行病毒灭活验证，其结果应满足相应的医疗器械安全有效原则的要求。

7 标志

7.1 包装标志

- a) 产品名称、型号、规格；
- b) 注册人或者备案人的名称、住所、联系方式，进口医疗器械还应当载明代理人的名称、住所及联系方式；
- c) 医疗器械注册证编号；
- d) 生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号；
- e) 生产日期，使用期限或者失效日期；

- f) 根据产品特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容;
 - g) 必要的警示、注意事项;
 - h) 特殊储存、操作条件或者说明;
 - i) 使用中对环境有破坏或者负面影响的医疗器械, 其标签应当包含警示标志或者中文警示说明。
- 医疗器械标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的, 至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用期限或者失效日期, 并在标签中明确“其他内容详见说明书”。

7.2 储运标志

应符合GB/T 191中的规定。

注: 可参考YY/T 0466.1中所给出的图形符号满足上述要求。

8 包装、运输和贮存

8.1 包装应采用适宜的包装, 确保产品的安全性和有效性。

8.2 产品的包装、贮存、运输应符合 YY/T 0313 的规定。

参 考 文 献

- [1] YY/T 0500-2021 心血管植入物 血管假体 管状血管移植物和血管补片
- [2] YY/T 0618-2017 医疗器械 细菌内毒素实验方法 常规监控与跳批检验
- [3] YY 0954-2015 无源外科植入物 I型胶原蛋白植入剂
- [4] 动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）
- [5] 同种异体修复材料病毒灭活验证注册技术审查指导原则（2020年修订版）
- [6] ASTM F3089-14 Standard guide for characterization and standardization of polymerizable collagen-based products and associated collagen-cell interactions
- [7] ASTM F3354-19 Standard guide for evaluating extracellular matrix decellularization processes
- [8] Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(12):3233-3243
- [9] Deepti Rana, Hala Zreiqat, Nadia Benkirane-Jessel, *et al.* Development of decellularized scaffolds for stem cell-driven tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017;11:942-965
- [10] Li T, Javed R, Ao Q. Xenogeneic Decellularized Extracellular Matrix-based Biomaterials For Peripheral Nerve Repair and Regeneration[J]. *Curr Neuropharmacol*. 2021,19(12):2152-2163
- [11] Li T, Sui Z, Matsuno A, *et al.* Fabrication and Evaluation of a Xenogeneic Decellularized Nerve-Derived Material: Preclinical Studies of a New Strategy for Nerve Repair[J]. *Neurotherapeutics*. 2020,17(1):356-370
- [12] Yu T, Wen L, He J, *et al.* Fabrication and evaluation of an optimized acellular nerve allograft with multiple axial channels[J]. *Acta Biomater*. 2020, 115:235-249
- [13] Zheng Z, Wei Y, Wang G, *et al.* Surface Properties of Chitosan Films Modified with Polycations and Their Effects on the Behavior of PC12 Cells[J]. *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, 2009, 24(1):63-82
- [14] Zhenhuan Zheng, Yujun Wei, Gan Wang, *et al.* In vitro biocompatibility of three chitosan/polycation composite materials for nerve regeneration[J]. *Neural Regen Res*, 2008, 3(8):837-842
-