

(以下附錄節錄自中華人民共和國國家食品藥品監督管理總局的網站，全文可參閱
<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/221700.html>)

附錄

总局关于发布动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）的通告
（2017年第224号）

为加强医疗器械产品注册工作的监督和指导，进一步提高注册审查质量，国家食品药品监督管理总局组织制定了《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》（见附件），现予发布。

特此通告。

附件：动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）

食品药品监管总局
2017年12月25日

附件

动物源性医疗器械注册技术审查指导原则 (2017年修订版)

本指导原则旨在指导注册申请人对动物源性医疗器械的注册申报资料进行准备。某些医疗器械可能含有动物来源的材料，这些材料是多种多样的，可以构成该器械的主要部件（例如牛/猪源心脏瓣膜、羊肠缝合线、止血材料等）、涂层或者浸渗剂（例如肝素、明胶、胶原等），也可成为生产过程中所用的辅助材料（例如牛脂等）。动物组织及其衍生物的使用可能会比非生物来源的材料（例如金属、塑料以及织物等）使医疗器械具有更好的性能，但是在另一方面，它们应用到人体则又会增加病毒传播和免疫原性等方面的安全风险，且存在材料表征上的困难，因此对于动物源性医疗器械安全性的评价，需要考虑比常规医疗器械更多方面的内容。如果注册申请人在准备医疗器械注册申报资料时有上述考虑，将有助于更加充分、科学地评价医疗器械产品的风险受益比。

本指导原则是在注册申报资料中有关的技术性文件（研究资料、风险分析资料、产品技术要求及产品说明书）满足一般性要求的基础上，针对动物源性医疗器械产品的特点提出的需特别关注和增加论述的内容要求。此外，注册申请人还应按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）、《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）以及总局发布的其他相关文件要求并参考YY/T 0771/ISO 22442系列标准等技术性文件提交注册申报资料。注册申请人应当依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。若不适用，应详细阐述其理由及相应的科学依据。注册申请人还应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对注册申请人和医疗器械相关管理部门技术审评人员的指导性文件，不限制相关管理部门对该类产品的技术审评以及注册申请人对注册申报资料的准备工作。本指导原则不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

本指导原则为2009年发布的《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》的修订版。主要修订内容包括：根据《医疗器械监督管理条例》及配套规章调整了指导原则的结构、各级标题和相关内容；增加了动物源性医疗器械免疫原性研究、评价与控制的原则；细化了动物源性医疗器械病毒灭活/去除有效性验证的原则并将之由正文调整至附录；调整了病毒灭活/去除工艺有效性判断的标准等。

一、适用范围

本指导原则适用于全部或部分采用动物组织制成的或取材于动物组织的医疗器械产品（体外诊断用医疗器械除外）的注册申报。本指导原则同样适用于采用动物组织衍生物或由动

物体自然获取物质（例如：牛奶、羊毛等）制成的医疗器械产品注册申报。

二、基本要求

动物源性医疗器械的产品注册申报资料在满足一般性要求的基础上，还需增加下述内容：

（一）研究资料

对于动物源性医疗器械，研究资料需增加涉及控制病毒和/或传染性因子感染以及免疫原性风险方面有关的技术内容。

鉴于不同种类和不同数量的病毒和/或传染性因子感染人体的概率不尽相同，而不同动物种类易感染病毒和传染性因子的种类和程度也千差万别，因此动物种类的确定对于动物源性医疗器械的风险评价起着重要作用。此外，动物的地理来源、年龄、取材部位、组织类型的不同也直接影响着动物源性材料所具有风险的高低。

对于感染病毒和传染性因子的风险控制需至少从源头控制和工艺过程控制两方面着手，仅依靠源头控制或仅依靠工艺过程控制都无法确保风险降至最低。为确保风险的可控性，企业应按照医疗器械生产质量管理规范的相关要求在生产质量管理体系中建立一套专门针对动物源性风险因素的控制和追溯体系。在动物源性材料或医疗器械的生产工艺中需考虑设置病毒灭活/去除的相关步骤。这些步骤可以借用生产过程中已有的工艺步骤。如果已有的生产工艺不能满足病毒灭活/去除的要求，则需额外增加适宜的病毒灭活/去除步骤。企业需要充分考虑该步骤对医疗器械产品性能的影响。

为降低动物源性材料的免疫原性风险，一般需在生产工艺中采取相应处理措施以降低其免疫原性，如脱细胞处理、提纯，以及采用其他物理或化学方法对具有潜在免疫原性的物质（如核酸、蛋白、多糖、脂质和其他小分子物质等）进行去除或对其抗原表位进行消除/隐藏。生产企业需对其降低材料免疫原性的有效性进行验证。然而，这些处理措施以及灭活和去除病毒和/或传染性因子的处理步骤有可能是以牺牲材料本身的使用性能或增加新的风险为代价的，生产企业需充分评估其对产品的不利影响，以保证产品最终能够安全有效地使用。

因此，研究资料至少需增加以下内容：

1.动物的种属（若风险与品系有关还需明确品系）、地理来源（对于无法确定地理来源的种属，宜提供来源动物生存期间的识别与追溯信息）、年龄（与风险有关时适用，例如动物对自然发生的传播性海绵状脑病的易感性）、取材部位和组织的类型、动物及取材组织健康状况的具体描述；

2.对生产过程中灭活和去除病毒和/或传染性因子工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料（灭活和去除病毒验证的原则见附录1）；

3.对降低动物源性材料免疫原性的方法和/或工艺过程的描述、质量控制指标与验证性实验数据或相关资料（免疫原性研究、评价与控制的原则见附录2）。

（二）风险分析资料

对于动物源性医疗器械，这一部分的资料需要增加对病毒和/或传染性因子感染以及免疫原性风险的分析、控制以及残余风险的分析。

鉴于使用动物源性材料所带来的潜在风险，注册申请人需具体说明在所申报的医疗器械中使用动物源性材料同使用非动物源性材料相比具有哪些优势，以便充分评价使用动物源性材料的风险/受益比。

对于不同的动物源性医疗器械，其免疫原性风险也会因取材动物的种类、取材部位的不同而不同，因此需在充分分析免疫原性风险的基础上再对其进行有效的控制。

对感染病毒和/或传染性因子的风险分析需包括动物的饲养、运输、屠宰，动物源性材料的取材、加工处理，以及动物源性医疗器械在人体的使用等各个环节。

因此，产品风险分析报告需至少增加以下内容：

1.使用动物源性材料的依据以及动物源性材料与其他材料的比较分析，对于所用动物源性材料未使用其他材料进行替代的风险/受益分析；

2.对动物在饲养过程中可能感染病毒和/或传染性因子的风险分析（包括饲养方式、饲养条件、动物源性蛋白质饲料的使用情况、防疫情况、运输等方面）和相应的控制措施；

3.对取材和加工处理等过程中产品可能感染病毒和/或传染性因子的风险分析和相应的控制措施；

4.对产品使用过程中人体可能由动物源性医疗器械感染病毒和/或传染性因子的风险分析和相应的控制措施；

5.对产品使用过程中人体可能因为接触动物源性材料而产生的免疫原性方面的风险分析和相应的控制措施。

注：该项内容可按照 YY/T 0771/ISO 22442 提供。

（三）产品技术要求

注册申请人需在产品技术要求中制定出终产品免疫原性相关性能的控制指标，这些控制指标一般是通过体外试验测定的能够间接地反映产品免疫原性得到有效控制的终产品的性能指标，例如残留 DNA 含量、残留抗原含量、残留杂蛋白含量等（基于风险分析，根据不同情况选择适宜的指标）。若产品的免疫原性风险主要取决于生产过程控制，且用于控制免疫原性的性能指标所涉及的体外试验无法针对终产品进行操作，则需在研究资料中提供中间品的相关控制资料。

产品性能研究资料中需提供制定上述控制指标具体限值及检测方法的科学依据以证明产品的免疫原性可以控制在可接受范围（可以依据相关标准、文献数据、与已上市产品的对比和/或免疫毒理学试验结果进行提供）。

（四）产品说明书

出于对患者知情权的考虑，需在产品说明书中明示出产品取材于何种动物的何种组织。

三、其他需要注意的问题

1.对于由动物组织的衍生物或天然获取的物质（如壳聚糖、蚕丝、蜂蜡等）制成的医疗器械，也需参照此指导原则。对于一些可能不直接适用的条款，注册申请人需进行相应说明，阐述不适用的理由。

2.对于某些组成成分中不含动物组织或其衍生物，但在生产过程中使用或接触了本指导原则所包括的动物源性材料的医疗器械（如在采用微生物发酵法制备透明质酸钠的过程中使用了含动物源成分的培养基），原则上也需提交相应的风险分析和控制措施，以及相关的验证数据或资料。

3.对于通常情况下不用于医疗器械方面的动物种类需提供该物种适合用于人体使用的相关研究资料。

4.对于 YY/T 0771.1 / ISO 22442-1《动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用》附录中提到的动物脂衍生物、动物炭和氨基酸，若证明其处理过程符合 YY/T 0771.1 / ISO 22442-1 附录中的相关要求，则可不再提交其处理过程的病毒去除/灭活有效性验证研究资料。

四、名词解释

动物：除人类以外的脊椎动物或无脊椎动物〔包括两栖动物、节肢动物（如甲壳纲动物）、鸟类、珊瑚虫、鱼类、爬行动物、软体动物和哺乳动物等〕。

衍生物：通过制造工艺从动物材料中获得的物质。例如：透明质酸、胶原、明胶、单克隆抗体、壳聚糖、白蛋白。

传染性因子：细菌、霉菌、酵母菌、寄生虫、病毒、TSE 因子以及未被分类的病原体。

去除：使病毒和传染性因子的数量减少的过程。

灭活：降低病毒和/或传染性因子引起感染或者致病反应能力的过程。

五、参考文献

- 1.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）
- 2.《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）
- 3.《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）
4. YY/T 0771.1-2009/ISO 22442-1:2015《动物源医疗器械 第1部分：风险管理应用》
5. YY/T 0771.2-2009/ISO 22442-2:2015《动物源医疗器械 第2部分：来源、收集与处置的控制》
6. YY/T 0771.3-2009/ISO 22442-3:2007《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》
7. YY/T 0771.4-2015/ISO 22442-4:2010《动物源医疗器械 第4部分：传播性海绵状脑病（TSE）因子的去除和/或灭活及其过程确认分析的原则》
- 8.《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》（国药监注〔2002〕160号）
9. YY/T 0606.25-2014《组织工程医疗产品 第25部分：动物源性生物材料 DNA 残留量测定法：荧光染色法》
10. ISO/TS 10993-20:2006 Biological evaluation of medical devices Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices
11. Stephen F. Badylak and Thomas W. Gilbert. Immune Response to Biologic Scaffold Materials. Semin Immunol. 2008 April ; 20 (2) : 109-116.

六、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心

附录：1. 动物源性医疗器械病毒灭活/去除有效性验证的原则

2. 动物源性医疗器械免疫原性研究、评价与控制的原则

附录 1

动物源性医疗器械病毒灭活/去除 有效性验证的原则

为了提高动物源性医疗器械的安全性，生产过程中需存在特定的灭活/去除病毒工艺步骤。为确认这些工艺步骤对于灭活/去除病毒的有效性，需进行相应的验证工作。

注：关于进行灭活和去除病毒和/或传染性因子工艺有效性验证的验证机构的资质要求需遵循相应的法规。考虑到某些病毒可能会对从事验证研究的人员造成健康危害，宜考虑采取适宜的保护措施。

对这些工艺的灭活/去除病毒有效性的验证，需至少遵循以下原则：

一、验证研究的设计

1.病毒灭活/去除有效性验证研究通常是已知量的指示用活病毒，加入到待验证的工艺步骤处理前的模拟原材料或中间品中，然后定量测定经工艺步骤处理后指示病毒数量下降的幅度，由此评价生产工艺的去除/灭活病毒效果。需合理设计与实际生产工艺相关的病毒去除/灭活研究试验方案。一般只对可能或预期具有病毒去除/灭活效果的工艺步骤进行验证，不必对每个生产工艺步骤都进行验证。

为达到有效地去除/灭活效果，生产工艺中通常会联合使用灭活与去除步骤，甚至多个从机制上能够互补的去除和/或灭活步骤。如果产品的生产工艺中包含了采用不同病毒去除/灭活方法（这里指不同机制的方法）的灭活/去除工艺步骤，需对这些步骤分别进行病毒去除/灭活效果验证。每一灭活/去除工艺步骤的病毒降低系数计算公式如下：

$$\text{降低系数 } R = \log_{10} [(V_1 \times T_1) / (V_2 \times T_2)]$$

其中， V_1 为步骤开始前材料的体积， V_2 为步骤完成后的材料的体积， T_1 为步骤开始前材料中的指示病毒滴度， T_2 为步骤完成后材料中的指示病毒滴度。

注意：降低系数计算时要基于样品中可检测的指示病毒量，而不是基于所加入的指示病毒量。

2.为避免将任何病毒人为的引入实际生产设施，验证工作应在单独的实验室中进行，因此通常采用缩小规模的生产工艺来模拟实际生产工艺。采用缩小规模生产工艺的方法，需尽可能模拟真实生产过程，按照能代表去除和/或灭活病毒能力最差情况的条件进行设计。需分析生产工艺中各种参数的偏差对病毒去除/灭活效果的影响。

3.病毒灭活/去除的有效性同材料的结构、尺寸和形状以及病毒在材料中的分布有关，在研究设计中宜对此予以考虑。当验证样品为固体材料时，需尽量模拟生物材料的病毒负载方式，使负载指示病毒充分而且均匀地浸入到材料的内部。若此法不可行，则需尽可能采用对于去除/灭活效果更为不利的指示病毒负载方式。

4.要获得对每个灭活/去除工艺步骤的准确评价，必须保证每个步骤在起始时加入了足够多的指示病毒负载量。然而，所加入的指示病毒悬液的体积不宜超过试验样品总体积的 10%，以使试验样品在成分方面与生产材料保持相近。

5.如果可能，含有指示病毒的试验样品除所验证的病毒灭活/去除步骤之外不宜再经过进一

步的处理（如超速离心、透析）或储存而直接进行检测。在进一步处理或储存无法避免时，宜采用适当的对照，以确定这些处理和储存过程对研究结果的影响。需详细说明样本制备及验证试验的过程并论证其合理性。

6.所采用的病毒定量检测分析方法需具有充分的灵敏度和可重复性，需设计适宜的重复样本试验和对照，以确保结果具有统计学意义上足够的精确性（同一检测方法内样本组内和组间差异的 95%可信限宜达到 $\pm 0.5\log$ 以内，否则需对检测结果的可信度进行充分的论证）。需考虑研究材料中的某些特殊成分可能会对检测的准确度造成干扰，尽量设计采取相应措施避免这些干扰。若无法避免，必要时需对干扰进行定量评估。若采用感染性病毒检测以外的其他方法进行病毒测定，需提供充分的论证依据和理由。

7.灭活研究宜设计为在不同的时间点（包括零时）采样，从而建立灭活动力学曲线。

8.在进行去除研究时，如生产工艺中去除病毒的原理是通过将病毒分离为沉淀物或去除某些组分来降低病毒的感染性，则需对被除去的样品也进行研究。宜尽可能给出病毒在不同部分间的对比分布。

二、指示病毒的选择

首先，需要选择与实际生产用的动物源性材料中可能含有的病毒种类相关的指示病毒，不能用相关病毒的，要选择与其理化性质尽可能相似的指示病毒；第二，所选择的指示病毒理化性质需有代表性（病毒大小、核酸类型以及有无包膜），其中至少需包括一种对生产工艺所涉及的物理和/或化学处理有明显抗性的病毒；第三，指示病毒初始滴度需要尽可能高（一般需 $\geq 10^6/\text{mL}$ ）。

表 1 列举了已用于病毒灭活/去除研究的指示病毒。病毒的耐受性与特定的处理方式有关，只有在了解病毒生物特性和生产工艺特定情况下才能使用这些病毒，而且实际结果会随着处理情况的变化而变化。

表 1 已用于病毒灭活/去除研究的指示病毒举例

病毒	科	属	天然宿主	基因组	囊膜	大小 (nm)	形状	耐受性
水泡性口炎病毒 (VSV)	弹状病毒	水泡性病毒	马、牛	RNA	有	70×175	子弹状	低
副流感病毒 (PIV)	副粘液病毒	副粘液病毒	多种	RNA	有	100—200	多面体/球形	低
鼠白血病病毒 (MuLV)	逆转录病毒	C 型肿瘤病毒	小鼠	RNA	有	80—110	球形	低
辛德比斯病毒 (SbV)	披盖病毒	阿尔发病毒	人	RNA	有	60—70	球形	低
牛病毒性腹泻病毒 (BVDV)	披盖病毒	瘟病毒	牛	RNA	有	50—70	多面体/球形	低
伪狂犬病毒 (PRV)	疱疹病毒	水痘病毒	猪	DNA	有	120—200	球形	中

病毒	科	属	天然宿主	基因组	囊膜	大小 (nm)	形状	耐受性
脊髓灰质炎萨宾1型病毒 (PV1)	微小 RNA 病毒	肠道病毒	人	RNA	无	25—30	二十面体	中
脑心肌炎病毒 (EMCV)	微小 RNA 病毒	心病毒	小鼠	RNA	无	25—30	二十面体	中
呼肠孤病毒 3 型 (Reo-3)	呼肠孤病毒	正呼肠孤病毒	各种	RNA	无	60—80	球形	中
猿猴空泡病毒 40 (SV40)	多瘤病毒	多瘤病毒	猴	DNA	无	40—50	二十面体	很高
人类免疫缺陷病毒 (HIV)	逆转录病毒	慢病毒	人	RNA	有	80—100	球形	低
甲型肝炎病毒 (HAV)	微小 RNA 病毒	肝炎病毒	人	RNA	无	25—30	二十面体	高
细小病毒 (犬、猪) (CPV、PPV)	细小病毒	细小病毒	犬、猪	DNA	无	18—24	二十面体	很高

三、效果的判定

对于病毒去除/灭活效果的判断，应考虑同时达到以下两个要求：

(一) 去除/灭活降低系数的要求

病毒去除/灭活有效性验证的目的是为了确定生产工艺去除/灭活病毒的能力，因此需获得生产全过程中估计去除/灭活病毒的总降低系数。一般每种指示病毒的总降低系数为各步骤降低系数的总和。但是由于验证方法的局限性，如分步骤中指示病毒降低系数 $\leq 1 \log$ ，则不宜将其计算在总量中。在分析试验结果时需注意，如果将多步骤的去除/灭活病毒降低系数相加（特别是将去除/灭活效果不明显的步骤相加）或者将工艺过程中重复采用的同样或者类似去除/灭活机制形成的去除/灭活效果累加，可能会高估工艺实际能达到的效能。需考虑有效步骤对指示病毒的去除/灭活效果可能与实际生产工艺中使用的效果有一定偏差。

一般来说，医疗器械的生产过程中去除/灭活病毒的总降低系数宜达到 6 logs 以上（即病毒数量下降到进行去除/灭活前数量的百万分之一以下），并且原则上需至少有一个病毒去除/灭活步骤的降低系数达到 4 logs 以上（如因检测方法的灵敏度造成检测出的病毒降低系数接近但小于 4 logs 时，应盲传三代，如无病毒检出，亦可认为是有效地去除/灭活病毒步骤）。如果采用总降低系数达 6 logs 的病毒灭活/去除工艺将导致医疗器械产生不可接受的性能改变，则需要根据动物源性材料的来源、采集及处理过程控制情况以及对患者的风险/受益分析来判断其可接受性，但其单一去除/灭活病毒步骤的降低系数仍需达到 4 logs 以上。

即使验证研究证明了去除/灭活病毒工艺的有效性，这仅说明动物源性材料中残留病毒的感染性大幅度降低，但其数值永远不可能降至零。

(二) 病毒灭活动力学要求

评价验证结果不能仅考虑病毒降低量，同时也要考虑病毒灭活动力学。需以作图的形式报

告灭活动力学验证结果。如果指示病毒残留量很快降到最低检出限度值，则说明此方法灭活病毒效果较好；如果指示病毒灭活速率缓慢，在灭活结束时才达到最低检出限度值，则不能认为是一个有效的病毒灭活方法。

四、关于朊蛋白

由于目前尚难以采用致病性朊蛋白（如传染性海绵状脑病因子）的指示因子对去除朊蛋白的工艺进行验证，因此对牛、羊源性材料制品的传染性海绵状脑病安全性还主要是对源头进行控制。基于目前对朊蛋白去除/灭活工艺验证的认知程度，对于牛、羊源性医疗器械，可以接受按照本附录第一、二、三条阐述的原则所进行的病毒去除/灭活有效性验证。随着对朊蛋白研究水平的不断提高，相应的要求也将随时调整。

附录 2

动物源性医疗器械免疫原性研究、 评价与控制的原则

关于对动物源性医疗器械免疫原性的研究、评价与控制是建立在对产品免疫原性风险分析的基础上进行的，是动物源性医疗器械风险管理的一个组成部分。动物源性医疗器械免疫原性的研究、评价与控制资料主要包括：免疫原性毒理学/临床相关文献数据资料、免疫毒理学试验资料、免疫原性风险相关的质量控制资料以及免疫原性相关不良事件资料等。免疫原性研究、评价与控制的流程见图 1。

一、免疫原性毒理学/临床相关文献数据

免疫原性毒理学/临床相关文献数据主要包括类似产品或材料作用于人体引发免疫应答的途径、发生免疫反应的种类、程度和可能性以及已报道的免疫毒理学数据等。引用文献时需注意文献数据的可靠性和与申报产品的相关性，并提供文献文本。

二、免疫毒理学试验

注册申请人可根据申报产品与已在境内上市产品在免疫原性影响因素（包括动物种类、取材组织、处理工艺原理、与人体接触方式等）上的可比性和免疫原性风险评价相关文献数据的充分性决定是否进行免疫毒理学试验。如申报产品免疫原性风险与已上市产品无可比性，且无充分的文献数据评价其免疫原性，则需进行免疫毒理学试验。免疫毒理学试验可按照 YY/T 16886.20/ISO 10993-20 进行。

注：在按照 ISO 10993-20 进行动物试验的免疫毒理学评价时宜充分考虑到动物种属对动物源性生物材料/医疗器械免疫反应的敏感性和特异性。

三、免疫原性风险相关的质量控制

即使申报产品与已上市产品免疫原性风险具有可比性或免疫原性评价的文献数据充分，甚至已通过免疫毒理学试验进行了免疫原性的评价，注册申请人也仍需进行免疫原性风险相关的质量控制。免疫原性风险相关的质量控制用于保证产品免疫原性降低工艺的稳定性，进而保证产品在批量生产后免疫原性风险持续可控。

建立免疫原性风险相关的质量控制，首先需建立能够反映免疫原性降低工艺稳定性的产品或中间品的性能指标（因体内试验不易操作且不易建立定量指标，故一般为通过体外试验建立的性能指标，如物理、化学指标），然后通过对这些性能指标进行验证和控制来实现对免疫原性降低工艺的稳定性以及批量生产产品免疫原性的控制。

注册申请人需结合动物取材组织中所含免疫原性物质的种类和数量、生产工艺中对免疫原性物质的处理方式、材料与人体接触方式等情况具体选择合适的控制方式。例如：对于通过提纯去除免疫原性物质的胶原产品，可通过杂蛋白的含量指标进行控制；对于通过脱细胞工艺去除免疫原性物质的产品，可通过残留细胞数量、残留 DNA 数量和/或残留 α -Gal 抗原的数量等指标进行控制；对于通过交联/固化方式使免疫原性物质失活或使抗原表位隐藏的产品，可通过表征交联/固化程度的指标进行控制。相关试验所涉及方法的国家/行业标准部分已发布（如 YY/T 0606.25），部分正在研究和制定中。无论是否有相关标准，申请人均应按照已经过验证的

方法进行试验。

四、免疫原性相关不良事件

经过了免疫原性的非临床评价及相关的质量控制之后，申请人还需在动物源性医疗器械的临床试验和/或上市后的临床应用中进一步关注与免疫反应相关的不良事件。

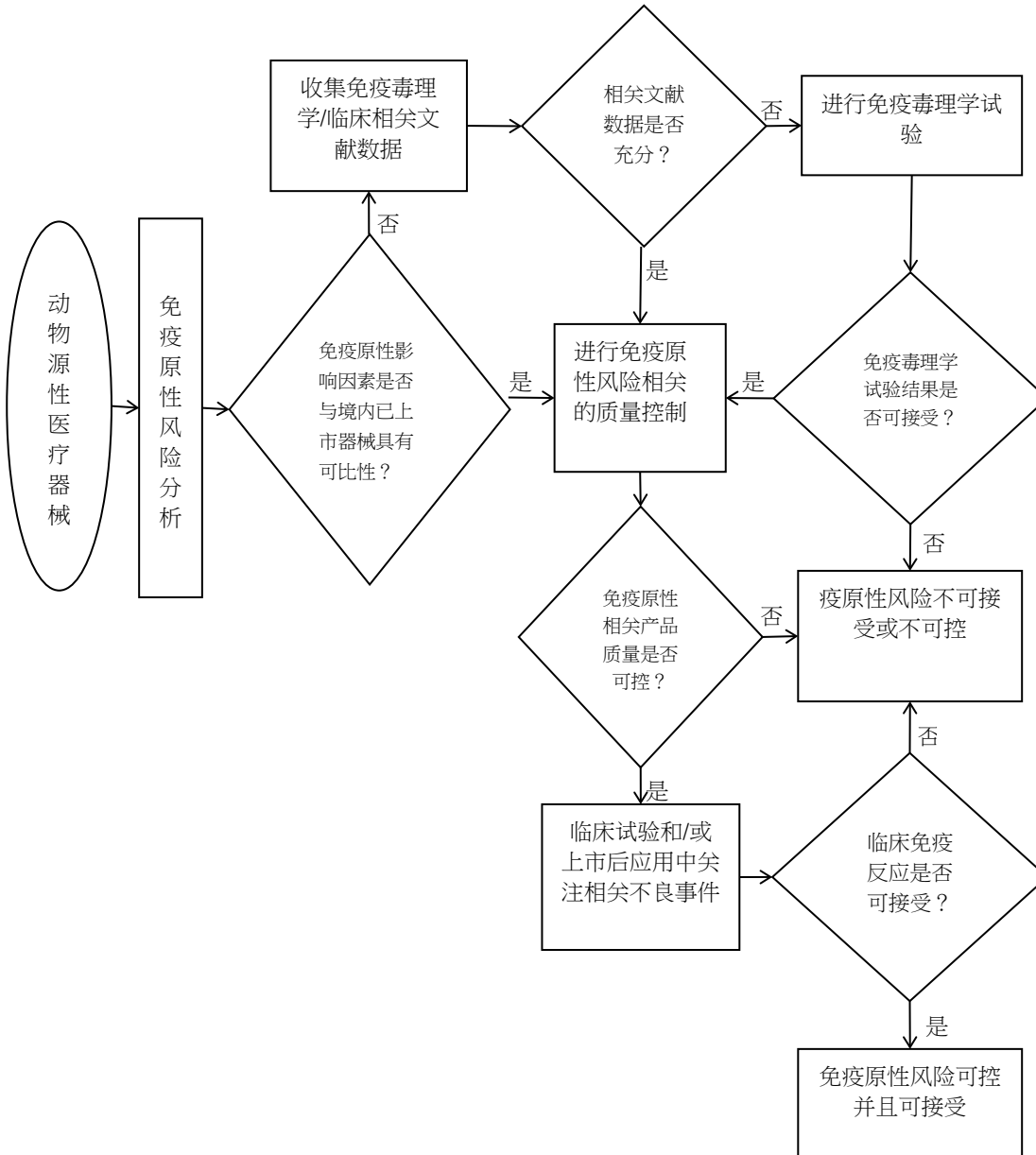


图 1 免疫原性研究、评价与控制的流程图