



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.1—2011/ISO 10993-1:2009
代替 GB/T 16886.1—2001

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

Biological evaluation of medical devices—

Part 1: Evaluation and testing within a risk management process

(ISO 10993-1:2009, IDT)

2011-06-16 发布

2011-12-01 实施



中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》，由下列部分组成：

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第2部分：动物福利要求；
- 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第4部分：与血液相互作用试验选择；
- 第5部分：体外细胞毒性试验；
- 第6部分：植入后局部反应试验；
- 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量；
- 第9部分：潜在降解产物的定性与定量框架；
- 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照样品；
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量；
- 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量；
- 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量；
- 第16部分：降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计；
- 第17部分：可沥滤物允许限量的确立；

本部分为 GB/T 16886 的第1部分。

有关其他方面的生物试验将有其他部分的标准。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 GB/T 16886.1—2001《医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验》，与 GB/T 16886.1—2001 相比主要修改内容如下：

- 修改了标准名称；
- 修改了“引言”；
- 修改了“范围”；
- 增加了“规范性引用文件”；
- 修改了“医疗器械”的定义；增加了“化学成分”和“数据组”两个术语；
- 修改了“医疗器械生物学评价基本原则”；
- 修改了“医疗器械分类”；
- 增加了“生物学评价过程”，包括“材料表征”和“生物学评价试验”两部分内容；
- 取消了“生物学评价试验选择”和“试验方法保证”；
- 增加了“毒代动力学研究”和“免疫毒性”；
- 增加了“生物学评价数据的解释和生物学安全性总体评定”；
- “附录 A”改为“生物学评价试验”；删除了“附录 A 中表 2”；
- “附录 B”改为“风险管理过程指南”；
- 增加了“附录 C 建议的文献评审程序”。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 10993-1:2009《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》。与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

GB/T 16886.1—2011/ISO 10993-1:2009

- GB/T 16886.2—2000 医疗器械生物学评价 第2部分:动物保护要求(ISO 10993-2:1992,IDT)
- GB/T 16886.3—2008 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(ISO 10993-3:2003,IDT)
- GB/T 16886.4—2003 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择(ISO 10993-4:2002,IDT)
- GB/T 16886.5—2003 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验(ISO 10993-5:1999,IDT)
- GB/T 16886.6—1997 医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验(ISO 10993-6:1994,IDT)
- GB/T 16886.7—2001 医疗器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量(ISO 10993-7:1995,IDT)
- GB/T 16886.9—2001 医疗器械生物学评价 第9部分:潜在降解产物的定性与定量框架(ISO 10993-9:1999,IDT)
- GB/T 16886.10—2005 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验(ISO 10993-10:2002,IDT)
- GB/T 16886.11—1997 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验(ISO 10993-11:1993,IDT)
- GB/T 16886.12—2005 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品(ISO 10993-12:2002,IDT)
- GB/T 16886.13—2001 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与定量(ISO 10993-13:1998,IDT)
- GB/T 16886.14—2003 医疗器械生物学评价 第14部分:陶瓷降解产物的定性与定量(ISO 10993-14:2001,IDT)
- GB/T 16886.15—2003 医疗器械生物学评价 第15部分:金属与合金降解产物的定性与定量(ISO 10993-15:2000,IDT)
- GB/T 16886.16—2003 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(ISO 10993-16:1997,IDT)
- GB/T 16886.17—2005 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的确立(ISO 10993-17:2002,IDT)

YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2007,IDT)

本部分由国家食品药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC 248)归口。

本部分起草单位:国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人:吴平、由少华、刘成虎。

本部分所代替标准的历次版本发布情况为:

——GB/T 16886.1—2001;GB/T 16886.1—1997。

引言

GB/T 16886/ISO 10993 本部分的主要目的是保护人类由于使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,本部分综合了多个关于医疗器械生物学评价的国际标准、国家标准和指南,可作为医疗器械风险管理过程(各种医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分)中进行生物学评价的指导性文件。本部分采用对所有来源的已有数据进行评审与必要时选择补充试验相结合的方式,对各医疗器械的使用安全性进行全面的生物学评价。必须要认识到,术语“医疗器械”具有广泛的含义,可以是由具有一种以上物理形态的单一材料组成,也可以是由多种材料制成的多个组件组成的复杂仪器或器械组件。

GB/T 16886/ISO 10993 涉及通常情况下医疗器械和材料对组织作用的确定,不涉及特殊应用的器械。因此,为了对医疗器械进行完整的生物学安全性评价,先对医疗器械在预期使用中与人体组织接触的性质和时间进行分类,以矩阵的形式指示出各类医疗器械所需考虑的一组生物学数据。

生物学危害的范围既广又复杂,在考虑组织与组成材料的相互作用时,不能决然脱离器械的总体设计。因此,在一个器械的设计中,在组织作用方面最好的材料未必能使器械有好的性能,材料与组织间的作用仅是在选择材料时要考虑的特性之一。生物学评价需涉及的是,在执行器械功能时材料预期与组织间的相互作用。

组织相互作用是指一种材料在某种应用中导致的不良反应,但在其他应用中未必会出现。生物学试验一般基于体外和半体外试验方法以及动物模型,不能完全断定在人体内也出现同样的反应。因此只能以警示的方式判断器械用于人体时的预期作用。另外,个体间对同种材料反应方式的差异性表明,即使是已证实是好的材料,也会有一些患者产生不良反应。

本部分的作用是为策划医疗器械生物学评价提供框架,即随着科学进步和对组织反应基本机理的掌握,在能获得与体内模型同等相应信息的情况下,应优先采用化学分析试验和体外模型,以使试验动物的使用数量为最小。

GB/T 16886/ISO 10993 不期望硬性规定一套试验方法,包括合格/不合格准则。因为这样做会出现两种可能,一种可能是使新医疗器械的开发和应用受到不必要的限制,另一种可能是对医疗器械的使用产生虚假的安全感。在一些被证明是特殊应用的情况下,生产领域或使用领域的专家可以在具体的产品标准中建立特殊的试验和指标。

本部分预期由经过培训且具有实践经验的专业人员使用,在考虑器械的全部相关因素、具体应用、科学文献评审以及以前的临床经验所提供的医疗器械当前知识的情况下,能够对标准的要求做出解释并对器械的评价结果进行判断。

附录 A 提供了一份资料性表格,一般用来根据医疗器械与人体的接触类型和临床接触时间识别医疗器械评价中所推荐的生物学数据组。附录 B 提供了围绕生物学评价的医疗器械风险管理过程的应用指南。

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

1 范围

GB/T 16886 的本部分描述了:

- 医疗器械风险管理框架内指导医疗器械生物学评价的基本原则;
- 按器械与人体接触性质和时间的一般分类;
- 所有来源的相关数据的评价;
- 建立在风险分析基础之上的可用数据组中缺陷的识别;
- 医疗器械生物学安全分析所需其他数据组的识别;
- 医疗器械生物学安全性的评定。

本部分不包括不直接或不间接与患者身体接触的材料和器械的试验,也不包括任何机械故障引起的生物学危害。前言中给出了 GB/T 16886 的其他部分所包括的具体试验。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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。

ISO 10993-2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求(Biological evaluation of medical devices—Part 2:Animal welfare requirements)

ISO 10993-3 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(Biological evaluation of medical devices—Part 3:Tests for genotoxicity,carcinogenicity and reproductive toxicity)

ISO 10993-4 医疗器械生物学评价 第4部分:与血液相互作用试验选择(Biological evaluation of medical devices—Part 4:Selection of tests for interactions with blood)

ISO 10993-5 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验(Biological evaluation of medical devices—Part 5:Tests for in vitro cytotoxicity)

ISO 10993-6 医疗器械生物学评价 第6部分:植入后局部反应试验(Biological evaluation of medical devices—Part 6:Tests for local effects after implantation)

ISO 10993-7 医疗器械生物学评价 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量(Biological evaluation of medical devices—Part 7:Ethylene oxide sterilization residuals)

ISO 10993-9 医疗器械生物学评价 第9部分:潜在降解产物的定性与定量框架(Biological evaluation of medical devices—Part 9:Framework for identification and quantification of potential degradation products)

ISO 10993-10 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验(Biological evaluation of medical devices—Part 10:Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity)

ISO 10993-11 医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验(Biological evaluation of medical devices—Part 11:Tests for systemic toxicity)

ISO 10993-12 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品(Biological evaluation of medical devices—Part 12:Sample preparation and reference materials)

ISO 10993-13 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与定量(Biological evaluation of medical devices—Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices)

ISO 10993-14 医疗器械生物学评价 第14部分:陶瓷降解产物的定性与定量(Biological evaluation of medical devices—Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics)

ISO 10993-15 医疗器械生物学评价 第15部分:金属与合金降解产物的定性与定量(Biological evaluation of medical devices—Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys)

ISO 10993-16 医疗器械生物学评价 第16部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计(Biological evaluation of medical devices—Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables)

ISO 10993-17 医疗器械生物学评价 第17部分:可沥滤物允许限量的确立(Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ISO 10993-18:2006 医疗器械生物学评价 第18部分:材料化学表征(Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of materials)

ISO/TS 10993-19 医疗器械生物学评价 第19部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征(Biological evaluation of medical devices—Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials)

ISO/TS 10993-20 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与方法(Biological evaluation of medical devices—Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices)

ISO 14971 医疗器械风险管理对医疗器械的应用(Medical devices—Application of risk management to medical devices)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的,不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或者其他相似或相关物品。这些目的是:

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解;
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿;
- 解剖或生理过程的研究、替代、调节或者支持;
- 支持或维持生命;
- 妊娠控制;
- 医疗器械的消毒;
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得,但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

注1:该定义由全球协调工作组(GHTF)制定。

[YY/T 0287—2003,定义3.7]

注2:在有些管辖范围内可能认为是医疗器械,但尚无协调途径的产品是:

- 1) 残疾/身体有缺陷人员的辅助用品;
- 2) 用于动物疾病和伤害的治疗/诊断的器械;

- 3) 医疗器械附件(见注 3);
- 4) 消毒物质;
- 5) 满足上述定义要求,但受到不同控制的、含有动物和人类组织的器械。

注 3: 制造商指定与“母体”医疗器械一起使用能使该器械达到预期目的附件,宜适用于 GB/T 16886/ISO 10993。

注 4: 医疗器械不同于药品/生物制品,其生物学评价的方法也不同。

注 5: 医疗器械可包括牙科器械。

3.2

材料 material

任何用于器械及其部件的合成或天然的聚合物、金属、合金、陶瓷或其他无活性的物质,包括无活性的组织。

3.3

最终产品 final product

由制造商技术规范或标签中明确的“使用”状态的医疗器械。

3.4

化学成分 chemical constituent

材料和(或)医疗器械制造过程中使用的任何合成的或天然物质,如添加剂(抗氧化剂、UV 稳定剂、着色剂等)、加工助剂(溶剂、润滑剂、消泡剂等)。

3.5

数据组 data set

用以表征器械生物学反应所需的各种来源的信息。

4 医疗器械生物学评价基本原则

4.1 预期用于人体的任何材料或器械的选择和评价应是按 ISO 14971 开展的风险管理过程中生物学评价程序的组成部分(如图 1 所示)。附录 B 提供了这一过程的指南。生物学评价应由掌握理论知识和具有经验的专业人员来策划、实施并形成文件。如何进行现有数据的文献评审见附录 C。

风险管理计划应对生物学评价所需的专业技术资质进行识别,并应对从事生物学安全评价的人员进行识别。

该评价程序应包括以文件形式发布的决定,评定下列方面的优缺点和适宜性等:

- a) 各种候选材料的物理特性和化学特性;
- 注: 这种器械信息在风险管理中已形成文件,可包括在参考文献中。
- b) 任何临床使用史或人体接触数据;
- c) 产品和组成材料、裂解产物和代谢物的任何现有的毒理学和其他生物学安全性数据;
- d) 试验程序。

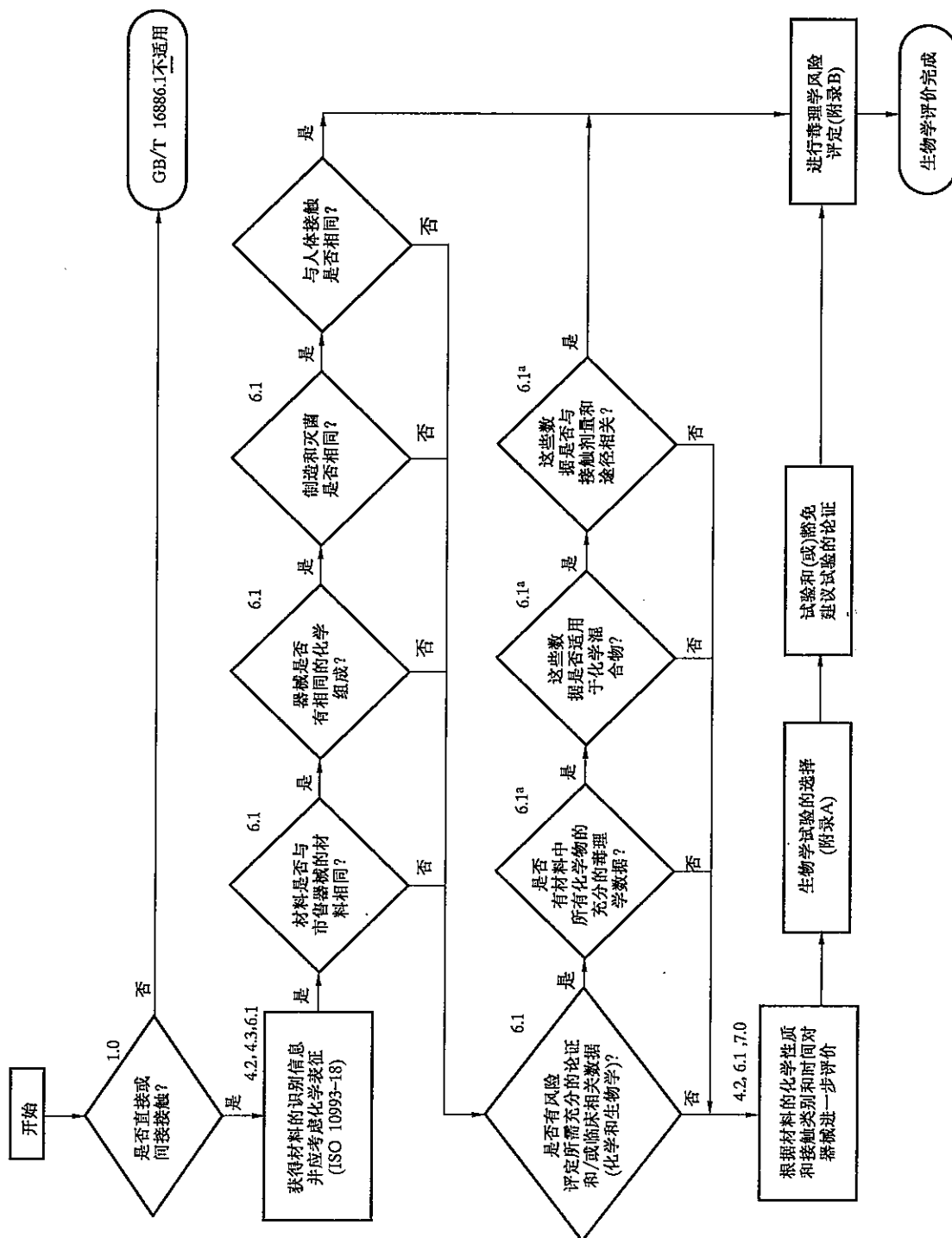
评价可包括相关的临床前和临床经验研究以及实际试验,采用这样的评价,如果材料与设计中器械在规定的使用途径和物理形态具有可证实的安全使用史,就可以给出不必进行试验的结论。

4.2 在选择制造器械所用材料时,应首先考虑材料特性对其用途的适宜性,包括化学、毒理学、物理学、电学、形态学和机械等性能。

4.3 器械总体生物学评价应考虑以下方面:

- a) 制造所用材料;
- b) 预期的添加剂、工艺污染物和残留物(环氧乙烷残留见 ISO 10993-7);
- c) 可沥滤物质(见 ISO 10993-17);
- d) 降解产物(见 ISO 10993-9, 聚合物、陶瓷和金属降解产物基本原理分别见 ISO 10993-13、ISO 10993-14 和 ISO 10993-15);
- e) 其他组件及其在最终产品中的相互作用;

- f) 最终产品的性能与特点；
g) 最终产品的物理特性，包括但不限于：多孔性、颗粒大小、形状和表面形态。
应在进行任何生物学试验之前鉴别材料化学成分并考虑其化学表征(见 ISO 10993-18)(见图 1)。



* 本过程只适用于与患者身体直接或间接接触的医疗器械。

图1 作为风险管理组成部分的医疗器械生物学评价的系统方法框图

如果器械的物理作用影响生物相容性,应加以考虑(见 ISO 10993-19)。对于植入器械,风险评价时,除了考虑全身作用外,还宜考虑局部作用。

4.4 在选择生物学评价所需的试验和数据以及对其进行解释时,应考虑材料的化学成分,包括接触条件和该医疗器械及其组件与人体接触的性质、程度、频次和时间,以便于确定器械的类别并选择适宜的试验(见第5章)。生物学评价的必要性主要由接触性质、程度、时间和频次和对材料所识别出的危害来确定。

4.5 对每种材料和最终产品都应考虑所有潜在的生物学危害,但这并不意味着所有的潜在危害试验都是必需的或可操作的(见第5章和第6章)。试验结果不能保证无生物学危害,因此,生物学研究之后还要在器械临床使用中对非预期的人体不良反应或不良事件进行认真的观察。

潜在生物学危害范围很广,可能包括短期作用(如急性毒性、对皮肤、眼和黏膜表面刺激、溶血和血栓形成)和长期或特异性毒性作用(如亚慢性或慢性毒性作用、致敏、变应性、遗传毒性、致癌(致肿瘤)性和对生殖的影响,包括致畸性)。

4.6 所有体外或体内试验都应根据最终使用来选择。所有试验都应在公认的现行有效的实验室质量管理规范(如 GLP 或 ISO/IEC 17025)下进行,试验数据应由有能力、有经验的专业人员进行评价。

体外试验方法经过相应的确认,具有合理性、可操作性、可靠性和重复性,应考虑比体内试验优先选择使用。只要可能,应在体内试验之前先进行体外筛选试验。试验数据(其完整程度要能得出独立的分析)应予以保留。

4.7 在下列任一情况下,应对材料或最终产品重新进行评价:

- a) 制造产品所用材料来源或技术规范改变时;
- b) 产品配方、工艺、初包装或灭菌改变时;
- c) 涉及贮存的制造商使用说明书或要求的任何改变,如贮存期和(或)运输改变时;
- d) 产品预期用途改变时;
- e) 有证据表明产品用于人体后出现了不良反应时。

4.8 生物学评价应结合制造器械所用材料成分的性质及其变动性、其他非临床试验、临床研究以及上市后情况进行总体评定。

5 医疗器械分类

5.1 总则

医疗器械应按 5.2 和 5.3 所述的与人体接触性质和时间分类。医疗器械分类便于识别出相应的数据组(见附录 A)。

任何一种未归入下述类别的器械,应按 GB/T 16886 本部分所述的基本原则进行评价。某些器械可能兼属多个类别,这种情况下宜考虑进行所属各类相应的评价。

5.2 按人体接触性质分类

5.2.1 表面接触器械

包括与以下部位接触的器械:

a) 皮肤

——仅与皮肤表面接触的器械;

例如:电极、体外假体、固定带、压缩绷带和各种类型的监测器。

b) 黏膜

——与无损伤黏膜接触的器械;

例如:接触镜、导尿管、阴道内或消化道器械(胃管、乙状结肠镜、结肠镜、胃镜)、气管内插管、支气管镜、某些义齿和正畸矫治器。

c) 损伤表面

——与伤口或其他损伤体表面接触的器械。

例如：用于溃疡、烧伤、肉芽组织的敷料或护理器械和封闭敷贴。

5.2.2 外部接入器械

外部接入器械应按其与下列应用部位接触分类：

a) 血路，间接

——与血路上某一点接触，作为管路向血管系统输入的器械；

例如：输液器、延长器、转移器和输血器等。

b) 组织/骨/牙本质

——与组织、骨或牙髓/牙本质系统接触的器械；

例如：腹腔镜、关节内窥镜、引流系统、牙科水门汀、牙科充填材料和皮肤钉等。

c) 循环血液

——与循环血液接触的器械。

例如：血管内导管、临时性起搏电极、氧合器、体外氧合器管路及附件、透析器、透析管路及附件、血液吸附剂和免疫吸附剂。

5.2.3 植入器械

植入器械应按其与下列应用部位的接触分类：

a) 组织/骨

——主要与骨接触的器械；

例如：矫形钉、矫形板、人工关节、骨假体、骨水泥和骨内器械。

——主要与组织和组织液接触的器械。

例如：起搏器、植入性给药器械、神经肌肉传感器和刺激器、人工肌腱、乳房植入物、人工喉、骨膜下植入物、结扎夹和宫内器械。

b) 血液

——主要与血液接触的器械。

例如：起搏器电极、人工动静脉瘘管、心脏瓣膜、人工血管、体内给药导管和心室辅助器械。

5.3 按接触时间分类

医疗器械应按以下预期接触时间分类：

a) 短期接触(A)：在 24 h 以内一次、多次或重复使用或接触的器械；

b) 长期接触(B)：在 24 h 以上 30 d 以内一次、多次或重复长期使用或接触的器械；

c) 持久接触(C)：超过 30 d 以上一次、多次或重复长期使用或接触的器械。

如果一种材料或器械兼属于两种以上的时间分类，应采用较严的试验和(或)评价考虑。对于多次接触的器械，对器械分类应考虑潜在的累积作用和这些接触总的跨越时间。如果一个器械在使用寿命期间发生变化，比如在原位发生聚合或生物降解，应分别对器械的不同状态进行评价。例如，预期在原位发生聚合的生物可降解胶，该器械的不同状态就包括：原始组分、中间反应产物、完全聚合的材料和降解产物。

6 生物学评价过程

6.1 材料表征

生物学评价过程中的材料表征是至关重要的第一步。所需化学表征的程度取决于现有的临床前、

临床安全和毒理学数据以及该医疗器械与人体接触的性质和时间；但是表征至少应涉及组成器械的化学物和生产中可能残留的加工助剂或添加剂。ISO 10993-18 和 ISO 10993-19 给出了材料表征。

图 1 给出了如何将化学表征过程中各阶段与总体生物学评价判断点相联接。

如果在其预期应用中所有材料、化学物和过程的结合已有确立了的安全使用史，则可能不必要进一步开展表征和生物学评价。

宜对新材料和新化学物开展定性和定量分析或测量。

对于已知具有与预期剂量相关毒理学数据、并且接触途径和接触频次显示有足够安全限度的器械溶出物和可沥滤物，很少需要进一步试验，或不必再进行试验。对于已知具有可沥滤化学混合物的器械，宜考虑这些可沥滤化学物潜在的协同作用。

但是，如果一个特定化学物的溶出物总量超出了安全限度，应采用相应的模拟临床接触的浸提液试验来确立临床接触该化学物的速率，并估计总接触剂量。

风险评定的结果还会得出需要增加对材料进行表征的结论。例如，如果认为某种特定化学物的溶出物总量超出了安全限度，在这种情况下，可采用相应模拟临床接触的浸提液试验来估计临床接触这种化学成分的程度。应按 ISO 10993-17 建立可沥滤物的可接受水平。

在器械的制造、灭菌、运输、贮存和使用条件下有潜在降解时，应按 ISO 10993-9、ISO 10993-13、ISO 10993-14 和 ISO 10993-15 对降解产物的存在与属性进行表征。

6.2 生物学评价试验

6.2.1 总则

对所有现有的合理并适用的信息进行分析，并与器械生物学安全性分析所需的数据组（见附录 A 和第 4 章）进行比较。识别风险评定完整数据组需要补充的其他数据或试验。

ISO 10993-2 适用于任何体内试验。在下列情况下，不应进行体内试验：

- 1) 可从先前所进行过的相关研究中得出结果；或
- 2) 现有的临床前和临床数据（包括安全使用史）满足生物学评价要求时，再进行动物试验就是不道德的。在分析一种材料以前的应用与本次生物学评价的相关性时，宜考虑其历史数据的置信水平。ISO 10993-18:2005 附录 C 给出了判定毒理学等效性的参考原则。

除了第 4 章规定的基本原则之外，作为总风险管理过程的一部分，当认为有必要进行医疗器械生物学试验时还应做到以下几点：

- a) 试验应在无菌的最终产品上、或取自最终产品上有代表性的样品上、或与最终产品同样方式加工（包括灭菌）的材料上进行；
- b) 选择试验程序应考虑：
 - 1) 该器械在正常预期使用中与人体接触的性质、程度、时间、频次和条件；
 - 2) 最终产品的化学和物理性质；
 - 3) 最终产品配方中化学物的毒理学活性；
 - 4) 如排除了可沥滤化学物的存在，或化学成分已按 ISO 10993-17 进行了安全使用的评价，并按 ISO 14971 进行了风险评定，得知具有可接受的毒性，可能就不需要再进行某些试验（如设计成评价全身作用的试验）；
 - 5) 器械表面积与接受者身体大小的关系；
 - 6) 已有的文献、以前的经验和非临床试验方面的信息；
 - 7) 考虑试验的灵敏性及其与有关生物学评价数据组的特异性；
 - 8) GB/T 16886 本部分的主要目的是保护人类，第二个目的是确保动物的福利并使试验动物的数量为最小。

c) 如果是制备器械的浸提液,所用溶剂及浸提条件宜与最终产品的性质和使用以及试验方法的预测性(如试验目的、原理、灵敏性和特异性等)相适应(见 ISO 10993-12);

d) 适宜时,宜使用阳性对照和阴性对照;

生物学评价中所用的试验方法应灵敏、精密并准确,所有试验都应在公认现行有效的良好实验室质量管理规范(如 GLP 或 ISO/IEC 17025)下进行。

试验结果宜是可再现的(实验室间)和可重复(实验室内)并稳定的。

6.2.2 试验描述

6.2.2.1 总则

对于特定的医疗器械,要使生物学评价的数据组完整,应考虑进行 6.2.2.2 至 6.2.2.15 所描述的评价试验。当有适宜的现有数据时,则不需要再进行试验(见附录 A)。

由于医疗器械的多样性,对于某种给定的器械而言,对一类器械所识别出的所有试验并非都是必须要进行的或可行的(见 ISO 10971)。应根据每种器械的具体情况考虑应做的试验。

表中未给出的其他试验也可能是必须的(如生物降解和毒代动力学试验)。

6.2.2.2 细胞毒性

应利用细胞培养技术,采用细胞毒性试验测定由器械、材料和(或)其浸提液引起的细胞溶解(细胞死亡)、细胞生长抑制、克隆形成和细胞方面的其他影响(见 ISO 10993-5)。

6.2.2.3 迟发型超敏反应性

应采用超敏反应试验,用一种适当的动物模型评估器械、材料和(或)其浸提液潜在的接触过敏反应(见 ISO 10993-10)。

这些试验是很重要的,因为器械或材料可能出物的使用或接触引起过敏反应或致敏反应。

6.2.2.4 刺激(包括皮内反应性)

应采用刺激试验,在一种适宜模型的相应部位(如皮肤、眼和黏膜)上测定医疗器械、材料和(或)其浸提液的潜在刺激作用。试验的进行应与使用或接触的途径(皮肤、眼、黏膜)和时间相适应(见 ISO 10993-10)。

应采用皮内反应试验来评价组织对医疗器械浸提液的局部反应。皮内反应试验还可用于不适宜于用皮肤或黏膜试验测定刺激的医疗器械(如植入或与血液接触的医疗器械)。

皮内反应试验也适用于疏水性浸提液(见 ISO 10993-10)。

6.2.2.5 全身毒性(急性)

应采用急性全身毒性试验评估在一个动物模型中 24 h 内一次或多次接触医疗器械、材料和(或)其浸提液的潜在危害作用(见 ISO 10993-11)。

该类试验包括热原试验,用于检测医疗器械或材料浸提液的材料性致热反应。靠单项试验不能区分热原反应是因材料本身还是内毒素污染所致。

如可行,可将急性全身毒性试验结合到亚急性和亚慢性毒性以及植入试验方案中。

6.2.2.6 亚急性和亚慢性毒性

应采用亚急性和亚慢性试验测定在大于 24 h 但不超过试验动物寿命的 10% 的时间内(如大鼠是 13 周)、一次或多次作用或接触医疗器械、材料和(或)其浸提液的作用。

如已有的相关材料慢性毒性数据足够评价亚急性和亚慢性毒性,则应免做这类试验。生物学评价总报告中应包括试验豁免的理由。这些试验应与器械或材料的接触途径和接触时间相适应。

ISO 10993-11 中给出了亚急性和亚慢性毒性试验。

如可行,可将亚急性和亚慢性全身毒性试验方案扩展为包括植入试验方案,来评价亚急性、亚慢性全身和局部作用。

6.2.2.7 遗传毒性

应采用一组体外遗传毒性试验,使用哺乳动物或非哺乳动物细胞培养或其他技术来测定由医疗器械、材料和(或)其浸提液引起的基因突变、染色体结构和数量的改变,以及其他 DNA 或基因毒性。

如果体外试验出现阳性,应进行体内致突变试验,否则应推断材料具有致突变性(见 ISO 10993-3)。

6.2.2.8 植入

应采用植入试验在肉眼观察和显微镜检查下评价对活体组织的局部病理作用。应用外科手术法将材料或最终产品的样品植入或放入预期应用植入部位或组织内(如特殊的牙科应用试验),这些试验应与器械或材料的接触途径和时间相适应。

如可行,可将植入试验方案扩展为评价局部和全身作用,来评价亚急性、亚慢性和慢性毒性试验要求(见 ISO 10993-6)。

6.2.2.9 血液相容性

应采用血液相容性试验,对一个相应的血液或系统评价与血液接触时医疗器械或材料对血液或血液成分的作用。

溶血试验作为血液相容性试验之一,用于在体外测定由医疗器械、材料和(或)其浸提液导致的红细胞溶解和血红蛋白释放的程度。

其他特殊血液相容性试验还可使用体外或体内应用时器械或材料对血液成分、接触条件和血流动态,测定血液/材料/器械的相互作用(见 ISO 10993-4)。

6.2.2.10 慢性毒性

应采用慢性毒性试验在不少于试验动物大部分寿命期内(如大鼠通常为 6 个月)、一次或多次接触医疗器械、材料和(或)其浸提液的作用。这些试验应与器械或材料的作用或接触途径和时间相适应(见 ISO 10993-11)。

如可行,可将慢性全身毒性试验方案扩展为包括植入试验方案,来评价慢性全身和局部作用。

6.2.2.11 致癌性

如果没有其他来源的信息,应考虑检验材料/器械的潜在致癌性。不过,只有极少数的医疗器械考虑做致癌性试验(见 ISO 10993-3)。致癌性试验应在试验动物的大部分寿命期内,测定一次或多次作用或接触医疗器械、材料和(或)其浸提液潜在的致肿瘤性。致癌性试验宜与作用或接触的途径和时间相适应;寿命期研究或转基因模型可能适用。这些试验可设计在一项实验研究中同时检验慢性毒性和致肿瘤性。

6.2.2.12 生殖与发育毒性

应采用生殖与发育试验评价医疗器械、材料和(或)其浸提液对生殖功能、胚胎发育(致畸性)、以及对胎儿和婴儿早期发育的潜在作用。只有在器械有可能影响应用对象的生殖功能时才进行生殖、发育毒性试验或生物测定。另外,对于孕期使用的器械、材料宜考虑进行这类试验。当考虑进行试验时,器

械的应用部位是主要的考虑依据。ISO 10993-3 中描述了生殖与发育毒性试验。

6.2.2.13 生物降解

在下列情况下应考虑生物降解试验：

- a) 器械设计成生物可降解的；或
- b) 器械预期植入 30 d 以上；或
- c) 材料系统被公认为在人体接触期间可能会释放毒性物质。

应描述影响降解速率的参数并形成文件。

宜描述生物降解机理。宜模拟这些机理在体外测定降解速率和潜在毒性化学物的释放来估计其作用。可能需要用体内试验来评价一种材料的生物降解。

如果可能的降解产物是在预知量以内，并且降解的速率与具有安全临床使用史的产品相似；和（或）如果微粒的物理状态（即尺寸分布和形状）与具有安全临床使用史的产品相似；或有足够的关于预期使用中该物质和降解产物的降解数据时，则可不进行生物降解试验。

ISO 10993-9 中给出了生物降解试验的基本框架。

ISO 10993-13、ISO 10993-14 和 ISO 10993-15 分别描述了聚合物、陶瓷和金属的体外降解试验。

6.2.2.14 毒代动力学研究

进行毒代动力学研究的目的是评价某种已知具有毒性或其毒性是未知的化学物的吸收、分布、代谢、和排泄（ADME）。这些研究采用生理药代动力学模型（PBPK 模型），还用于确定对靶器官的交付剂量，以评价健康危害。或许可通过性别、年龄、种属和剂量（作用）来外推试验结果，但需要资深专家对其操作和解释给予判断。

应根据体外降解研究的结果来考虑是否需要用体内毒代动力学研究来测定医疗器械、材料和（或）其浸提液的可溶出物或降解产物的吸收、分布、代谢和排泄（见 6.2.2.13 和 ISO 10993-16）。

在确定是否将毒代动力学研究作为某一医疗器械生物学评价的一个部分时，最终产品和所含的化学成分（包括器械预期使用中潜在的和设计的降解产物和可溶出物）都应予以考虑（见 6.2.2.13）。

若可行，在开展毒代动力学研究之前宜采用体外试验方式（如组织、组织匀浆或细胞）来研究理论降解过程，这不仅仅是出于 ISO 10993-2 所给出的动物福利的原因，也是为了测定可能存在的降解产物。

在下列情况下应考虑毒代动力学研究：

- a) 器械被设计成生物可吸收性的；或
- b) 器械是持久接触的植入物，并已知或可能是生物可降解的或会发生腐蚀、和（或）可溶出物由器械向外迁移；或
- c) 在临床使用中可能或已知有实际数量的潜在毒性或反应性降解产物和可溶出物从器械上释放到体内。

如果根据有意义的临床经验，已经判定某一特定器械或材料的降解产物和可溶出物所达到或预期的释出速率提供了临床接触的安全水平，或已经有该降解产物和可溶出物的充分的毒理学数据或毒代动力学数据，则不需要进行毒代动力学研究。

从金属、合金和陶瓷中释出的可溶出物和降解产物的量一般都太低，不能用于开展毒代动力学研究，除非将材料设计为生物可降解的。

ISO 10993-16 给出了降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计。

6.2.2.15 免疫毒性

ISO 10993-20 给出了免疫毒理学综述以及医疗器械潜在免疫毒性方面的参考文献。根据制造材料的化学性质和提示免疫毒理学作用的原始数据，或如果任何化学物的潜在免疫原性是未知的情况下

应考虑免疫毒性试验。

7 生物学评价数据的解释和生物学安全性总体评定

具有必要的理论知识和实践经验的评价专家应确定以下方面并形成文件：

- a) 医疗器械生物学评价的策略和程序内容；
- b) 确定材料和预期目的在风险管理计划范畴内的可接受性准则；
- c) 材料表征的适当性；
- d) 选择和(或)豁免试验的说明；
- e) 已有数据和试验结果的解释；
- f) 完成生物学评价所需的其他数据；
- g) 医疗器械总体生物学安全性的结论。

附录 A 给出了针对各器械和时间分类宜考虑的基本评价试验。

由于医疗器械的多样性,对于某种给定的器械而言,对一类器械所识别出的所有试验并非都是必须要进行的或可行的。应根据每种器械的具体情况考虑应做的试验。

附 录 A
(资料性附录)
生物学评价试验

表 A.1 是一个评定程序的框架,不是一个核查清单(见第 6 章)。对一些特殊医疗器械,可能需要不同的试验组,或多于或少于表 A.1 中所包括的试验。除了表 A.1 所列的框架,还宜在风险评定的基础上根据具体接触性质和接触周期考虑以下评价试验:慢性毒性、致癌性、生物降解、毒代动力学、免疫毒性、生殖/发育毒性或其他器官特异性毒性。

表 A.1 要考虑的评价试验

器械分类			生物学作用							
人体接触性质 (见 5.2)	接触时间(见 5.3) A——短期(≤ 24 h) B——长期 (> 24 h~30 d) C——持久(> 30 d)		细胞 毒性	致敏	刺激或 皮内反应	全身毒 性(急性)	亚慢性毒性 (亚急性毒性)	遗传 毒性	植入	血液 相容性
分类	接触									
表面器械		A	×	×	×					
		B	×	×	×					
		C	×	×	×					
	黏膜	A	×	×	×					
		B	×	×	×					
		C	×	×	×		×	×		
	损伤表面	A	×	×	×					
		B	×	×	×					
		C	×	×	×		×	×		
外部接 入器械	血路,间接	A	×	×	×	×				×
		B	×	×	×	×				×
		C	×	×		×	×	×		×
	组织/骨 /牙本质	A	×	×	×					
		B	×	×	×	×	×	×	×	
		C	×	×	×	×	×	×	×	
	循环血液	A	×	×	×	×				×
		B	×	×	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×	×	×
植入器械	组织/骨	A	×	×	×					
		B	×	×	×	×	×	×	×	
		C	×	×	×	×	×	×	×	

表 A.1 (续)

器械分类			生物学作用							
人体接触性质 (见 5.2)		接触时间(见 5.3) A——短期(≤24 h) B——长期 (>24 h~30 d) C——持久(>30 d)	细胞 毒性	致敏	刺激或 皮内反应	全身毒 性(急性)	亚慢性毒性 (亚急性毒性)	遗传 毒性	植入	血液 相容性
分类	接触									
植入器械	血液	A	×	×	×	×	×		×	×
		B	×	×	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×	×	×

· ×表示基于风险分析之上的生物安全性评价可能所需的数据终点。当已有充分的数据时,则不需要再进行试验。

附录 B
(资料性附录)
风险管理过程指南

B.1 总则

本附录描述了制造商可以用其识别出医疗器械的生物学危害、估计并评价风险、控制这些风险,并监视控制有效性的连续过程。

B.2 风险管理过程

B.2.1 总则

在生物学风险评定中,宜采用表 A.1 来识别文献评审、临床经验和试验所涉及的领域,并应对识别出的生物学危害方面的风险进行评价。应根据具体情况对医疗器械生物学安全性评价进行策划,以便识别危害并更好地估计已知危害的风险。试验策划宜包括选择和豁免试验的说明,该说明应是一份简明、合理、具有逻辑性、科学合理的评价生物学安全性的方案,用以证实所有生物学危害都已考虑到,并且相应的风险都得到了评定和控制。

根据 ISO 14971 描述的风险管理过程,医疗器械和其材料的生物学评价应包括下列要素:

B.2.2 风险分析

B.2.2.1 预期使用/器械表征

- a) 明确各材料、器械及其应用和预知的误用;
- b) 各材料、器械的物理和化学表征。

B.2.2.2 生物学危害识别

- a) 识别材料、添加剂、加工助剂和其他潜在可沥滤物中的危害;
- b) 化学性危害的表征;
 - 组成材料的毒性数据;
 - 剂量反应关系;
 - 毒性的性质。
- c) 非化学性危害的表征。

B.2.2.3 接触评定

- a) 可溶出物释放的速率和方式;
- b) 物理形态;
- c) 估计患者接触(总量或临床摄入量)。

B.2.2.4 风险的估计

- a) 材料、添加剂、加工助剂和其他潜在可溶出物的以前使用信息;
- b) 来自生物学评价的数据;

- c) 来自临床试验和临床经验的数据；
- d) 来自危害识别和接触评价的风险估计。

B.2.2.5 风险评价

- a) 针对可接受准则(预先在风险管理计划中确定)评价估计的风险；
- b) 确定风险控制是否必要。

B.2.2.6 风险控制

- a) 风险降低；
- b) 包括可行性的方案分析；
- c) 风险控制措施的实施；
- d) 剩余风险评价和沟通；
- e) 受益评定；
- f) 风险/受益分析；
- g) 采取控制措施所产生的其他危害；
- h) 风险控制的完整信息。

B.2.3 总剩余风险/受益评价

- a) 针对可接受准则(预先在风险管理计划中确定)评价总剩余风险/受益；
- b) 总风险可接受性；
- c) 总受益评价；
- d) 总风险/受益分析。

B.2.4 生物学评价报告

- a) 以报告的形式对总风险/受益评价。

B.2.5 生产后信息

- a) 对生产后的经验形成文件；
- b) 风险管理经验的评审。

B.3 试验和试验报告

按 ISO 14971 的推断,如果从现有数据中得出的生物学风险评价结论认为所识别的风险是可以接受的,就不需要再进行试验。否则,还应再获取其他信息。

只有当判定需要用增加试验来支持某一结论时才宜考虑开展试验,即试验的理由应基于对现有数据相关风险的分析。

试验报告应包括描述的证据、发现的评定和其可接受性的定性评定。

应对影响结论的因素给出全面的讨论,对各判定附以简明而准确的说明,对各结论附以其不确定性的解释。

B.4 生物学评价报告

评价专家应确定所获取的信息是否充分满足生物学安全性评价的目的,如果符合要求,对如何得出

的安全性结论形成文件。

生物学评价报告宜：

- 包括总体评价结果的综述；
- 确认风险分析和风险控制已完成。

风险管理报告应由指定并授权的人员批准。

B.5 结论

作为风险管理过程相应的组成部分,ISO 10993 系列试验的使用提供了科学有效的生物学反应评价的过程,为人道使用动物给出了适当的规定,并为公众关注的医疗器械生物学安全性提供了较高的可信度。

附 录 C
(资料性附录)
建议的文献评审程序

C.1 引言

文献的评审和评价对材料或医疗器械的任何生物学评价的论证和计划是至关重要的,这种评审的目的是确定生物学评价的科学背景,也为风险/受益评估和达到 ISO 10993-2 中所要求的计划评价的伦理行为提供基本信息。

注:这种文献评审有助于评定文献中现有相关数据是否足以证实所涉及器械的生物安全性,而不必从实际试验中获得进一步的数据,或推断现有数据不够充分。

文献评审是一种宜严谨和客观进行的科学行为,宜能经受第三方验证。

C.2 方法

C.2.1 总则

进行文献评审之前,宜制定一个鉴定、选择、整理和/或所有现有数据评审的计划。该计划宜形成文件,最好是建立在公认的医学文献系统评审规范的基础之上。

C.2.2 目的

宜明确说明文献评审的目的,还应考虑与这些目的相关的因素,如材料或器械的任何已确定的知识。

C.2.3 文件选择准则

选择和排除数据的准则宜附以相应的说明。发表的数据宜出自公认的科学出版物。为了避免出版偏见,所有现有未发表的相关数据也宜得到考虑。所有数据宜附参考文献。

文献评审宜说明文献和数据的来源、数据库的检索范围或其他信息汇总。

C.2.4 文件的评定

文献评审宜明确地评定文件的质量,宜结合器械的预期用途评定文献与所考虑材料或器械特性和特征的关联程度。

宜考虑下列因素:

- a) 所选文件中的器械与所考虑的器械在工艺、重要性能、设计和操作原理方面的相似性,以评定文献的适用性;
- b) 所选研究中使用的特定实验动物对于所考虑器械的生物学评价的相关性;
- c) 所选文件中的材料或器械的使用条件和所考虑器械的预期用途。

C.2.5 文献重要性的评价

文献评审宜对不同设计的研究以及发表和未发表数据的意义和权重进行评定。如果评定中包括未发表的数据,文献评审需要对这些数据的意义加以识别并附上这些数据。

重要性的评价因素包括:

- 作者的结论是否被现有数据证实；
- 文献是否能反映当前医学实践和技术水平；
- 参考文献是否引自公认的科技出版物以及是否被同行评议的杂志所报导；
- 发表文献出自一项或多项遵循科学原理的研究成果的程度。

文献评审宜包含文献重要性的评价。在获得和评定文献后,适用的选择准则和从重要性评价中排除任何文献宜得到论证。考虑中的器械及其预期用途的文献评审即告结束,宜按一定格式出具评审报告,内容包括:

- a) 材料或器械,包括其预期用途的简要描述;
- b) 所有选择文献和数据的分析,包括有利的和不利的;
- c) 危害、相关风险和适当安全措施重要性的评价;
- d) 衡量不同文章权重方法的描述;为了避免过高评价多次发表的相同试验,宜特别注意相同作者重复发表而过分增加权重的情况;
- e) 评价中适用的参考出版物目录;
- f) 附有论证的结论,包括的评定有:在当前技术水平条件下制造商预期使用器械对健康的任何可能受益,使用器械所带来可能的损伤或疾病的风险;结论宜明确地表明文献评审的目的是如何达到的,并对所有关于安全和性能所需证据的缺失加以识别(如需要进行试验,该结论宜基于文献评审的结果给出试验的目标和设计的细节);
- g) 评审人员签名和日期。

参 考 文 献

- [1] ISO 7405, *Dentistry—Evaluation of biocompatibility of medical devices used in dentistry*
 - [2] GB/T 19000—2000 质量管理体系 基础和术语(GB/T 19000—2000, ISO 9000:2000, IDT)
 - [3] GB/T 19001—2000 质量管理体系 要求(GB/T 19001—2000, ISO 9001:2000, IDT)
 - [4] GB/T 19004—2000 质量管理体系 业绩改进指南(GB/T 19004—2000, ISO 9004:2000, IDT)
 - [5] YY/T 0287—2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求(YY/T 0287—2003, ISO 13485:2003, IDT)
 - [6] ISO/IEC 17025, *General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*
 - [7] Chemical Testing: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals—Section 4: Health Effects
 - [8] Japan, Good Laboratory Practice for Biological Safety Evaluation of Medical Devices; Notification No 37 of MHLW(03-23-2005)
 - [9] USA, GLP reference in the Federal Register
-

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
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 16886.1—2011/ISO 10993-1:2009

*

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街16号

邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.75 字数 44 千字

2011年8月第一版 2011年8月第一次印刷

*

书号: 155066·1-43355 定价 27.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68533533



GB/T 16886.1-2011