



# 中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.1—××××/ISO 10993-1:2018

代替GB/T 16886.1-2011

## 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 10993-1:2018, IDT)

(征求意见稿)

(本稿完成日期：2020.6.5)

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。

建议本标准自发布之日起12个月实施。

××××-××-××发布

××××-××-××实施

国家市场监督管理总局

中国国家标准化管理委员会

发布



## 目 次

前言 .....	I
引言 .....	III
1 范围 .....	1
2 规范性引用文件 .....	1
3 术语和定义 .....	2
4 医疗器械生物学评价基本原则 .....	5
5 医疗器械分类 .....	5
5.1 总则 .....	5
5.2 按人体接触性质分类 .....	5
5.2.1 非接触器械 .....	5
5.2.2 表面接触器械 .....	9
5.2.3 外部接入器械 .....	9
5.2.4 植入器械 .....	9
5.3 按接触时间分类 .....	9
5.3.1 接触时间分类 .....	9
5.3.2 瞬时接触医疗器械 .....	9
5.3.3 多种接触时间分类的医疗器械 .....	9
6 生物学评价过程 .....	9
6.1 生物学风险分析物理和化学信息 .....	9
6.2 差距分析和生物学评定终点的选择 .....	10
6.3 生物学试验 .....	10
6.3.1 总则 .....	10
6.3.2 评价试验 .....	11
7 生物学评价数据的解释和生物学风险的总体评定 .....	14
附录 A(资料性附录) 生物学风险评定涉及的终点 .....	15
附录 B(资料性附录) 风险管理过程中生物学评价实施指南 .....	18
附录 C(资料性附录) 建议的文献评审程序 .....	28
参考文献 .....	30



## 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。

本文件为 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》的第1部分。GB/T 16886 已经发布了以下部分：

- 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：降解产物和可沥滤物的毒代动力学研究设计；
- 第17部分：可沥滤物允许量的确立；
- 第18部分：材料化学表征
- 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则与方法

本文件代替 GB/T 16886.1-2011《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 GB/T 16886.1-2011 相比，除结构调整和编辑性改动以外，主要技术变化如下：

- a) 修改了附录 A “生物学风险评定终点”，增加的新栏目包括：“物理和/或化学信息”和“材料介导致热性”以及“慢性毒性”，“致癌性”，“生殖/发育毒性”，和“降解”，现在用“E”来表示考虑的“终点”（以前是用“X”来表示要进行“试验”）；
- b) 用“风险管理过程中实施生物学评价指南（YY/T 1512-2017）”来代替附录 B “风险管理过程指南”；
- c) 增加了 GB/T 16886 系列标准中使用的部分术语和定义；
- d) 增加了“非接触医疗器械”的评价信息和“瞬时接触医疗器械”的新评价信息；
- e) 增加了纳米材料和可吸收材料评价信息；
- f) 增加了 ISO 18562(所有部分)“医疗应用中气体呼吸管路的生物相容性评价”的参考资料；
- g) 全文的显著编辑性修改。

本文件使用翻译法等同采用 ISO 10993-1:2018《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》。与本文件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 16886.2-2011 医疗器械生物学评价 第2部分：动物保护要求（ISO 10993-2:2006，IDT）

GB/T 16886.3-2019 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 10993-3:2014，IDT）

GB/T 16886.4-20XX 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 10993-4:2017，

IDT)

GB/T 16886.5-2017 医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验 (ISO 10993-5:2009, IDT)

GB/T 16886.6-20XX 医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验 (ISO 10993-6:2016, IDT)

GB/T 16886.7-2015 医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量 (ISO 10993-7:2008, IDT)

GB/T 16886.9-2017 医疗器械生物学评价 第 9 部分：潜在降解产物的定性定量框架 (ISO 10993-9:2009, IDT)

GB/T 16886.10-2017 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 10993-10:2010, IDT)

GB/T 16886.11-20XX 医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验 (ISO 10993-11:2017, IDT)

GB/T 16886.12-2017 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品 (ISO 10993-12:2012, IDT)

GB/T 16886.13-2017 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定量 (ISO 10993-13:2010, 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定量 (ISO 10993-15:2000, IDT)

GB/T 16886.16-20XX 医疗器械生物学评价 第 16 部分：降解产物和可沥滤物的毒代动力学研究设计 (ISO 10993-16:2017, 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)

GB/T 16886.18-2011 医疗器械生物学评价 第 18 部分：材料化学表征 (ISO 10993-18: 2005, IDT)

GB/T 16886.20-2015 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 (ISO/TS 10993-20:2006, IDT)

YY/T 0316-2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 (ISO 14971:2007 更正版, IDT)

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。

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

本文件起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、。

本文件主要起草人：。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——1997年首次发布为GB/T 16886.1-1997，2001年第一次修订，2011年第二次修订；

——本次为第三次修订。

---

## 引言

本文件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，本文件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，旨在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价，并将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。本文件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相关的生物学反应进行全面的生物学评价。术语“医疗器械”具有广泛的含义，可以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。

本文件涉及通常情况下对医疗器械生物学反应的确定，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评价，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生物学终点。另见 3.14，注 1。

生物学危害的范围既广又复杂，在考虑组织与组成材料的生物学反应时，不能绝然脱离器械的总体设计。因此，在一个器械的设计中，在生物相容性方面最好的材料未必能使器械有好的性能，生物相容性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。

一种材料在某种应用中产生的被认为不良的生物学反应，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，即使是已证实是成熟的材料，也会有一些患者产生不良反应。

本文件的首要作用是策划医疗器械生物学评价提供框架。次要作用是利用我们对组织反应基本原理掌握的科学进步，在能获得与体内模型同等相应信息的情况下，优先采用化学、物理学、形态学和拓扑表征试验和体外模型，以使试验动物的使用数量和接触程度为最小。

本文件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。

GB/T 16886 系列标准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。

资料性附录 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生物相容性评价中所推荐的终点。资料性附录 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

本文件规定了：

- 风险管理过程中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；
- 所有来源的已有数据的评价；
- 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。

本文件适用于下列直接或间接接触材料和器械的评价：

- 在预期使用过程中患者的身体；
- 使用者的身体，如果该医疗器械是用于防护（如，外科手套、面罩等）。

本文件适用于各种类型医疗器械的生物学评价，包括有源、无源、植入和非植入性医疗器械。

本文件也给出了由下列情况引起的生物学危害的评定指南：

- 作为全部生物学安全性评定的一部分，由医疗器械随时间变化引起的风险；
- 医疗器械或医疗器械组件的破损导致机体组织接触到新材料。

GB/T 16886 其他部分包含生物学评定和相关试验的具体内容。器械特定标准或产品标准中给出力学试验。

本文件不适用于与细菌、真菌、酵母、病毒、传播性海绵状脑病（TSE）因子和其他病原体相关的危害。

## 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。

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种 (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：降解产物和可沥滤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：可沥滤物允许限度的确立 (Biological evaluation of medical devices -- Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ISO 10993-18 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 10993-20 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: 2007 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

下列术语与定义适用于 GB/T 16886 的本文件。

ISO 和 IEC 保留用于标准化的术语数据库，地址如下：

— IEC 电子媒体：访问 <http://www.electropedia.org/>

— ISO 在线浏览平台：访问 <http://www.iso.org/obp>

#### 3.1

**生物相容性 biocompatibility**

某一医疗器械 (3.14) 或材料 (3.12) 在特定应用中具有适宜宿主反应的能力。

#### 3.2

**生物学风险 biological risk**

由医疗器械 (3.14) 或材料 (3.12) 与人体间相互作用相关的不良反应引起的健康伤害发生的概率，以及该伤害的严重程度的组合。

#### 3.3

**生物学安全性 biological safety**

在预期使用中无不可接受的生物学风险 (3.2)。

#### 3.4

**化学成分 chemical constituent**

材料 (3.12) 和/或医疗器械 (3.14) 制造过程中使用的任何合成的或天然物质，包括基材、添

加剂（抗氧化剂、UV 稳定剂、着色剂、染色剂等）和加工助剂（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（如物理和/或化学表征、毒性数据等）。

### 3.6

#### 直接接触 direct contact

医疗器械（3.14）或医疗器械组件与机体组织间发生物理接触。

### 3.7

#### 外部接入医疗器械 externally communicating medical device

医疗器械（3.14）或医疗器械组件的部分或全部置于机体外部，但是与体内体液和/或组织直接或间接接触。

### 3.8

#### 最终产品 final product

经受过所有加工过程处于“待上市”的医疗器械（3.14）或医疗器械组件，其加工过程包括包装以及灭菌（如适用）。

### 3.9

#### 几何形状 geometry

#### 器械构造 device configuration

医疗器械（3.14）的形状和各部分的相对排列。

### 3.10

#### 植入物 implant

通过临床干预预期全部被引入人体或者代替上皮表面或眼表面，并在放置后预期保留在原位的医疗器械（3.14）。

### 3.11

#### 间接接触 indirect contact

液路或气路与机体组织发生物理接触之前，通过医疗器械（3.14）或医疗器械组件的液路或气路（在这种情况下，该医疗器械或医疗器械组件本身不与机体组织物理接触）。

### 3.12

#### 材料 material

用于医疗器械（3.14）及其部件的合成或天然的聚合物、金属或合金、陶瓷或混合物，包括无活性的组织。

### 3.13

#### 材料表征 material characterization

收集某一材料化学、结构和其他特性的已有信息和新数据（如适宜）的广泛和通用的过程，以便于这些特性的评价。

### 3.14

#### 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医疗目的用于人类的，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、体外应用试剂、软件、材料（3.12）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来提供医疗信息；

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。医疗器械包括齿科器械。

注：在某些监管机构可能认为是医疗器械，但在其他监管机构则不包括在内的产品是：

- 消毒物质；
- 残疾人员的辅助用品；
- 含有动物和人类组织的器械；
- 体外受精器械或辅助生殖技术。

[源自：GHTF/SG1/N071：2012，修改的 5.1 包含齿科器械]

### 3. 15

**纳米材料 nanomaterial**

外部尺寸为纳米级的材料或内部结构或表面结构为纳米级的材料（3.12）。

[源自：ISO/TR 10993-22：2017，修改自 3.7 已删除注]

### 3. 16

**不接触 non-contacting**

用于表明该医疗器械（3.14）或器械组件与人体组织无直接或间接接触。

### 3. 17

**物理和化学信息 physical and chemical information**

配方、加工过程、几何和物理特性以及人体接触类型和临床使用方面的资料，用于确定是否还需要附加的生物学或材料表征试验。

### 3. 18

**风险分析 risk analysis**

系统运用现有信息来确定危险（源）并估计其风险的过程。

[源自：ISO 14971:2007，修改的定义 2.17，已删除注]

### 3. 19

**风险评定 risk assessment**

包括风险分析（3.18）和风险评价（3.20）的全过程。

[源自：ISO 14971:2007，定义 2.18]

### 3. 20

**风险评价 risk evaluation**

将估计的风险和给定的风险准则进行比较，以确定风险可接受性的过程。

[源自：ISO 14971:2007，定义 2.21]

### 3. 21

**风险管理 risk management**

用于风险分析、评价、控制和监视工作的管理方针、程序及其实践的系统运用。

[源自：ISO 14971:2007，定义 2.22]

### 3. 22

**毒性 toxic**

导致某一不良生物学反应的能力。

### 3. 23

**毒理学危害 toxicological hazard**

考虑到反应的性质和诱发反应所需的剂量，化合物或材料（3.12）引起不良生物学反应的可能性。

### 3. 24

**毒理学风险 toxicological risk**

针对特定的接触水平，发生特定**程度**不良反应的概率。

**3. 25****毒理学阈值 toxicological threshold**

限值，如可耐受摄入量（TI），可耐受接触量（TE），允许限量（AL）值，或毒理学关注阈值（TTC），低于该限值就不会有相关生物学终点的不良反应。

**3. 26****瞬时接触 transitory contact**

医疗器械（3.14）或器械组件与人体组织非常短暂的接触。

**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评价应是按 ISO 14971:2007 附录 I 开展的风险管理过程中结构性生物学评价计划的组成部分（如图 1 所示）。风险管理过程包括生物学危害的识别、相关生物学风险的估计和风险可接受性的确定。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。

风险管理计划宜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) 医疗器械构造（如尺寸、几何形状、表面特性）和组成材料清单（定性）以及必要时，该器械中每一材料的比例和量/质量（定量）；

b) 各种材料的结构和成分的物理特性和化学特性；

注：这种信息在器械风险管理中已形成文件，可包括在参考文献中。

c) 任何临床使用史或人体接触数据；

注：可能与先前的法规批准史相关。

d) 产品和组件材料、分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；

e) 试验程序。

评价可包括相关的已有临床前和临床数据以及实际试验的评审。这样的评价可能得出这样的结论：如果材料具有可证实的安全使用史，并且具有与所设计的医疗器械等同的使用途径和物理形态，则不需要进行试验。附录 B 中包含了有助于证明等同性的信息类型。当已经能够获得充足的信息进行材料和/或医疗器械的风险评定时，通常不需要再进行试验（见附录 C）。

4.2 在选择制造器械所用材料时，应首先考虑材料表征和特性对其用途的适宜性，包括化学、毒理学、物理学、电学、形态学和力学等性能。

4.3 器械总体生物学评价应考虑以下方面：

a) 材料的构成（即所有与组织直接和间接接触的材料）；

b) 预期的添加剂、工艺污染物和残留物（例如，环氧乙烷残留应根据 ISO10993.7 进行测试）；

c) 与医疗器械直接或间接接触的包装材料，可能向医疗器械迁移化学物间接地作用于患者或医护人员；

d) 可沥滤物质（见 ISO10993-17 和 ISO10993-18）；

e) 降解产物（基本原理见 ISO10993-9，聚合物、陶瓷和金属降解产物分别见 ISO10993-13、ISO10993-14 和 ISO10993-15）；

f) 其他组件及其在最终产品中的相互作用；

g) 最终产品的性能与特性；

h) 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(见图 1)之前描述医疗器械的化学成分并考虑材料表征,包括化学表征(见 ISO 10993-18)。具有适宜毒理学阈值的化学表征可用来确定是否需要进一步试验(见附录 B, ISO 10993-17 和 ISO 10993-18)。

如果器械的物理作用影响生物相容性,应加以考虑。

注:参见 ISO/TR 10993-19。

因为纳米材料具有潜在的独特性,所以包含、产生纳米材料或由纳米材料组成的医疗器械可对生物学评价提出特定的挑战(见 ISO/TR 10993-22)。

风险评价应同时考虑局部和全身作用。

4.4 生物学评价应始于医疗器械的分类(见第 6 章)。已有信息的评定有助于数据缺陷的分析以便于选择适宜的试验。生物学评价的必要性主要由接触性质、程度、频次、时间和对该医疗器械或材料所识别出的危害来确定。当可以获得充分信息对该材料和/或医疗器械进行风险评定时,试验通常是不必要的(见附录 C)。例如,如果材料表征(如物理和化学)结果表明该器械或材料与已经过评定具有明确安全性的医疗器械或材料具有等同性,则通常不需要进行试验(见 ISO10993-18 和 ISO10993-19)。

数据的解释应考虑该材料的化学成分,包括该医疗器械或其组件与人体的接触性质、程度、频次和时间。

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,但这并不意味着对所有的潜在危害进行测试都是必要的或可操作的(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、致敏导致的变态反应、遗传毒性、致癌(致肿瘤)性和对生殖或发育的影响,包括致畸性。

4.6 如果需要进行试验,任何体外或体内试验(见附录 A)都应根据预期使用来选择。

应在体内试验前选择经过适当验证,具有合理性、可操作性、可靠性和重复性的体外试验方法(见 ISO10993-2)。任何初步的风险评定预示需要进行体内试验时,只要可能,应在体内试验之前先进行体外筛选试验。应提供试验策略和试验选择的原则。试验数据,其完整程度要能进行独立的分析,并应由有能力、有经验的专业人员进行评价并应予以保留。

特殊情况下,对于特定医疗器械或生物学终点的评定,如需要使用非标准化和非确认性试验,宜提供相应的试验设计原则和结果解释的附加信息。

4.7 制造商应在全生命周期内对某一医疗器械进行生物安全性评价。

4.8 对于复用医疗器械,应在制造商确认的最大数量过程循环进行生物学安全性评价。

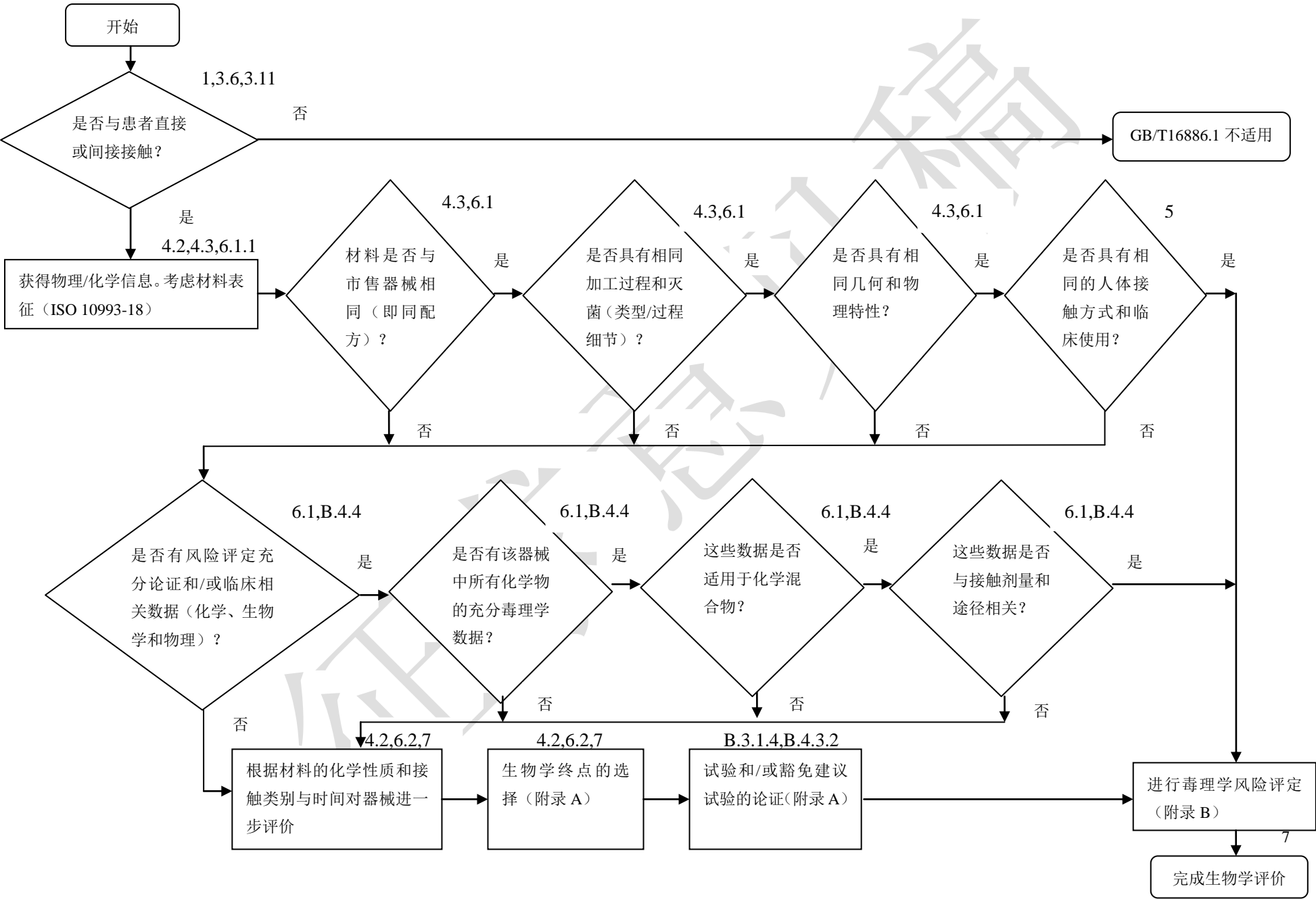


图 1 作为风险管理组成部分的医疗器械生物学评价的系统方法框图

4.9 在下列任一情况下，应对材料或最终产品重新进行生物学风险评定：

- a) 制造产品所用材料来源或技术规范的任何改变；
- b) 产品配方、工艺、初包装或灭菌的任何改变；
- c) 制造商对有关贮存的指示或期望的任何改变，如货架期和/或运输；
- d) 产品预期用途的任何改变；
- e) 表明产品用于人体后出现了不良生物反应的任何证据。

4.10 生物学评价应考虑相似医疗器械或材料的临床前试验、临床研究以及上市后经验以及其他相关信息（见附录 B）。

4.11 不应该用本文件来强制要求已经用本文件的适宜版本进行评定过的产品进行重新试验。但是，应提供豁免进一步测试的理由来证明其符合该新版本。当根据附录 A 推荐的终点评定与先前发布的版本不一致时，临床安全使用史可用来说明为什么不需要对某一已上市医疗器械进行附加试验。但是，如果出现 4.9 章中描述的变化，应该使用当前版本对该变化相关的生物学风险进行评价。

## 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（见资料性附录 A）。

任何一种未归入下述类别的器械，应按本文件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。

示例：对于包含植入组件和输送系统的器械，输送系统只用于手术过程中放置该器械，宜将植入组件与输送系统分开评定；

示例：对于仅与患者间接接触的气路器械组件，宜使用特定的器械标准来进行相应类型的生物相容性评价（见 ISO 18562 系列标准）

### 5.2 按人体接触性质分类

#### 5.2.1 非接触医疗器械

包括不与人体直接或间接接触的医疗器械（或组件），不需要生物相容性信息。诊断性软件、体外诊断器械和血样采集管是非接触器械的实例。

#### 5.2.2 表面接触医疗器械

包括与以下部位接触的医疗器械：

##### a) 皮肤

— 仅与完好皮肤表面接触的医疗器械。

示例：电极、体外假体、固定带、压缩绷带和各种类型的监测器。

注：某些在无菌或非无菌环境中使用的医疗器械（组件）可能与使用者的未带手套的手部接触，如电子设备的人机界面（如计算机键盘、拨号器或按钮、触摸屏、SD 卡、U 盘）；可能与任何完好皮肤接触的电子监测器或程序的外壳（如手机、平板电脑等电子设备）；或者可能与使用者带手套的手部接触的组件（如导管手柄）。如果能证明这些类型的组件是使用具有相似接触性质的其他通常使用的产品中的材料制备而成，则不需要进一步的生物学评价。

##### b) 黏膜

— 与完整黏膜接触的医疗器械。

示例：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) 破裂或损伤表面

— 与伤口或其他损伤体表面接触的医疗器械。

示例：用于溃疡、烧伤、肉芽组织的敷料或促愈合器械和封闭敷贴。



### 5.2.3 外部接入医疗器械

外部接入医疗器械应按其与下列应用部位的接触分类：

#### a) 血路，间接

— 不与血路直接接触，但作为通路向血管系统输入液体的医疗器械或组件。

示例：输液器具、延长器、转移器和输血器具等。

#### b) 组织/骨/牙本质

— 与组织、骨或牙髓/牙本质系统接触的医疗器械。

示例：腹腔镜、关节内窥镜、引流系统、牙科充填材料和皮肤钉等。

— 不与组织或骨直接接触，但是作为通路向组织或骨输送液体的医疗器械或组件。

示例：输液管路以及同时与患者和液体接触的医疗器械组件。

#### c) 循环血液

— 与循环血液接触的医疗器械。

示例：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。

### 5.2.4 植入医疗器械

植入医疗器械应按其与下列应用部位的接触分类：

#### a) 组织/骨

— 主要与骨接触的医疗器械。

示例：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医疗器械。

示例：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、结扎夹和不通过化学活性发挥主要功能的子宫内器械。

#### b) 血液

— 在心血管系统内主要与循环血液接触的医疗器械。

示例：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。

注：大部分组织中含有循环血液，但是该分类不包含植入到瞬时释放血液的组织中的器械（如疝气修补片）。

## 5.3 按接触时间分类

### 5.3.1 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)：一次、多次或重复接触，累计时间在 24h 以内的医疗器械；

b) 长期接触(B)：一次、多次或重复接触，累计时间在 24h 以上 30d 以内的医疗器械；

c) 持久接触(C)：一次、多次或重复接触，累计时间超过 30d 以上的医疗器械。

### 5.3.2 瞬时接触医疗器械

某些与机体短期接触(A)的医疗器械非常快速/短暂接触机体（如使用时间小于 1min 的手术刀、皮下注射针、毛细管），通常不需要生物相容性试验。然而，某些产品的材料，如涂层或润滑剂在器械移除后可能会留在所接触的机体组织内，因此可能需要更详细的生物相容性评定。还宜考虑累积使用时间。

### 5.3.3 多种接触时间分类的医疗器械

如果一种材料或医疗器械兼属于一种以上的时间分类，应采用较严的试验和/或评价考虑。对于预期多次接触的器械，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。如果一种医疗器械预期在使用寿命期间发生变化，比如在原位发生聚合和/或降解，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可吸收胶，该器械的不同状态就包括：原始组份、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 生物学风险分析的物理和化学信息

图1给出了如何将物理和/或化学表征过程与总体生物学评价判断点相联接的一般步骤。

收集医疗器械或组件的物理和化学信息是生物学评价过程以及相关的材料表征中至关重要的第一步。这些数据足以回答图 1 流程图的前两行的问题。所需物理和/或化学表征的程度取决于对材料配方的掌握、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。另外，对于植入器械或血液接触器械，可能需要某些物理表征信息。材料表征应按照 ISO 10993-18 中的描述进行，ISO/TR 10993-22 中描述了纳米材料表征。

如果在其预期应用中所有材料、化学物和过程的组合已有确立了的安全使用史，并且物理学特性没有改变，则可能不必要进一步开展表征和附加数据组（例如可提取物的化学分析或生物学试验）。在这种情况下，应记录理由，并形成文件。

宜对任何新材料和新化学物开展定性和定量分析或测量。

对于具有与预期接触（剂量、途径和频率）相关的足够毒理学数据的器械可浸提物和可沥滤物，不需要进一步测试。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。对于已知可沥滤化学混合物的医疗器械，可沥滤物之间可能存在相互作用。

在医疗器械的制造、灭菌、运输、贮存和使用条件下有潜在降解时，适用时，降解产物的存在与属性应根据 ISO 10993-9、ISO 10993-13、ISO 10993-14 和 ISO 10993-15 进行表征。

对于可能释放磨损微粒的材料和/或医疗器械，宜根据ISO/TR 10993-22来考虑纳米颗粒的潜在释放。

## 6.2 差距分析和生物学评定终点的选择

评定可用信息并与评定医疗器械生物安全性所需的数据组进行比较(见附录 A 和附录 C，第 4 章)。识别进行风险评定需要的完整数据组所需补充的其他合理且切实可行的数据或试验。

表征数据差距并确定其对生物学终点（附录 A）的评定和总体生物学风险评定的意义。识别可解决数据差距的数据组的选项。

例如，药典中塑料测试通常在原材料上进行，但是 GB/T16886 是评价该医疗器械的最终状态。因此，在不具有适宜论证的情况下，从药典测试得到的数据不足以说明该最终状态的医疗器械。

已识别化学物的风险分析结果可能得出需要附加材料表征的结论。适宜的浸提试验可用于估计该化学成分的临床接触水平（见 ISO 10993-18）。应通过比较从该医疗器械中浸提出的每一化合物的量与根据 ISO 10993-17 得出的各自相关毒理学阈值来确定该可沥滤物的估计水平的可接受性。

注：例如，如果在使用过程中沥滤出了某一特殊化学物的全部量，而认为安全范围不充分时，可能要使用适宜的浸提试验。

本文件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和接触程度为最小。ISO 10993-2 适用于所有体内试验。下列情况不应考虑进行附加的体内试验：

1) 从先前进行的相关研究中获得结果，或

2) 已有非临床和临床数据，包括安全使用史，符合生物学评价的要求，因此再进行动物试验不符合伦理要求。在评定数据与某一先前使用材料生物学评价相关性过程中，宜考虑历史数据的可信水平。ISO 10993-18: 2005 附录 C 给出了一些判定化学等同性的资料性原则。

## 6.3 生物学试验

### 6.3.1 总则

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) 试验应在最终医疗器械上、或取自最终器械上有代表性的样品上、或与最终医疗器械同样方式加工（包括灭菌，如需要）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) 最终医疗器械的化学和物理性质;
  - 3) 最终医疗器械配方中化学物质的毒理学活性;
  - 4) 如排除了可沥滤化学物质的存在(根据 ISO10993-18), 或化学成分已按 ISO10993-17 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从而被允许安全使用的情况下, 这些生物学试验(即设计成评价全身作用的试验)不认为是合理的;
  - 5) 器械表面积与受试者身体大小和质量的比例(例如, 在动物模型中用于植入试验的微型器械);
  - 6) 已有的文献、以前的经验和非临床试验方面的信息;
  - 7) 考虑试验的灵敏性和特异性与有关生物学评价数据组的影响之间的关系;
  - 8) ISO10993-2:2006, 4.4 章要求所有对动物造成的疼痛、痛苦、抑郁或持续伤害应为最小。
- c) 如果是制备医疗器械的浸提液, 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)相适应应根据 ISO10993-12 来制备。如可能, 所选择的浸提条件宜代表最低的、加严的使用条件。
- 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。进行生物学试验时, 应按照良好实验室质量管理规范。

注: ISO/IEC 17025 或同等条件。

试验方法宜是可再现的(实验室间)和可重复(实验室内)并稳定的。

### 6.3.2 评价试验

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 6.3.2.1 至 6.3.2.15 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 和附录 C)。

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终点的试验并非都是必须要进行的或可行的(见 ISO 14971)。应根据每种器械的具体情况考虑应做的试验。当使用常规的医疗器械试验系统评价纳米材料以及试验结果解释时, 纳米材料可能会提出特定的挑战, 如分析干扰(见 ISO/TR 10993-22)。

表中未给出的其他试验终点可能是必须的(如生殖毒性、发育毒性、降解和毒代动力学试验)。

#### 6.3.2.1 细胞毒性

采用细胞培养技术的细胞毒性试验可用于确定由医疗器械、材料和/或其浸提液引起的细胞死亡(如细胞溶解)、细胞生长抑制、集落形成和其他细胞方面的作用。如进行试验, 应根据 ISO10993-5 来进行。

#### 6.3.2.2 致敏

致敏(如迟发型超敏反应)试验可用一种适宜的动物模型评估医疗器械、材料和/或其浸提液潜在的接触过敏反应。如进行试验, 应根据 ISO 10993-10 来进行。

这些试验是很重要的, 因为重复接触或接触即使很少量的潜在可沥滤物都可能导致致敏, 从而导致过敏反应。

#### 6.3.2.3 刺激(包括皮内反应性)

刺激试验可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, 并应根据 ISO 10993-10 来进行。

皮内反应试验可用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)。

#### 6.3.2.4 血液相容性

血液相容性试验可用一个相应的模型或系统评价与血液接触的医疗器械或材料对血液或血液成分的影响。

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设计成模拟临床应用时医疗器械或材料的形状、接触条件和血流动态，测定血液/材料/器械的相互作用。

应根据 ISO 10993-4 进行试验。

#### 6.3.2.5 材料介导的热原性

热原试验作为生物学评价的一部分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（见 ISO 10993-11: 2017, 附录 G）。材料介导热原性是稀少的。曾在含有生物源材料的医疗器械中发现材料介导热原性。

#### 6.3.2.6 急性全身毒性

急性全身毒性试验可评估在一个动物模型中 24h 内一次或多次接触医疗器械、材料和/或其浸提液潜在危害的影响，这些接触可能会有毒性可沥滤物和降解产物的潜在吸收。这些试验应采用适宜的接触途径并应根据 ISO 10993-11 进行试验。

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。

当根据表 A.1 规定进行评价时，生物学试验或风险评定应包括机体组织内潜在生物学反应的评定（如根据 ISO 10993-11: 2017, 附录 E），包括与该医疗器械临床使用相关的器官系统。

#### 6.3.2.7 亚急性和亚慢性毒性

亚急性和亚慢性试验可用于测定在大于 24h 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/或其浸提液的影响。

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。

如果进行亚急性和亚慢性毒性试验，应根据 ISO 10993-11 进行。

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。

#### 6.3.2.8 慢性毒性

慢性毒性试验可用于测定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/或其浸提液的影响。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。如果进行慢性毒性试验，则应根据 ISO 10993-11 进行。

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。

#### 6.3.2.9 植入反应

植入试验可用于评定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。如进行试验，则应根据 ISO 10993-6 来进行。

如可行，可将植入试验方案扩展为评价局部和全身作用，来满足急性、亚急性、亚慢性和慢性毒性试验要求（见 ISO 10993-6）。如适用和可行，可包含血液相容性的评价（见 ISO 10993-4）。

当设计模拟使用动物研究时，这些研究将被用于说明包括物理和生物学风险的一系列终点（即毒理学危害和/或毒理学风险）。例如，可用一个研究包含慢性/亚慢性/亚急性和急性全身毒性终点。可以考虑在某一试验设计中，在相关器官或组织中植入临床相关量的材料来评定局部反应，在远端部位植入临床预期加严量，因此该全身接触提供了一种合适的加严检测。

#### 6.3.2.10 遗传毒性

ISO 10993-3 中描述的遗传毒性试验可用于评定由医疗器械、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。最初采用一组体外遗传毒性试验。如进行试验，应根据 ISO 10993-3 来进行。

注：ISO/TR 10993-33 中给出了附加信息。

如果任一体外试验出现阳性，可进行包括杂质、可浸提或可沥滤化学物的化学识别或附加试验的后续评价。应根据风险评定的结果来接受遗传毒性风险，包括：例如患者接触、可获得的证据权重（WOE）

和作用方式（MOA）信息（如果有）。

#### 6.3.2.11 致癌性

ISO 10993-3 中讨论了在试验动物的大部分寿命期内评价医疗器械、材料和/或其浸提液致癌性的策略。致癌性可能通过风险评定来说明，包括杂质、可浸提或可沥滤化学物的化学识别、患者接触这些化学物情况、可获得的证据权重（WOE）和作用方式（MOA）信息（如果有）。致癌性信息宜与暴露或接触的途径和时间相适应，并可以从毒性文献中获得。当缺乏明显致癌性风险时，只有极少数的医疗器械考虑做致癌性试验。然而，如果最终医疗器械确定需要进行致癌性试验时，使用动物寿命期研究或转基因动物模型研究可能适用。如 OECD 指南 453 中所述，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。

#### 6.3.2.12 生殖与发育毒性

ISO 10993-3 中描述的生殖与发育试验可用于评价医疗器械、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影响。生殖毒性终点可能通过风险评定来说明，包括杂质、可浸提或可沥滤化学物的化学识别、患者接触这些化学物情况、可获得的证据权重（WOE）和作用方式（MOA）信息（如果有）。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/发育毒性评价。另外，对于孕期使用的器械或材料宜考虑进行发育毒性评价。

新材料、具有已知生殖或发育毒性材料、用于特定人群的器械（如妊娠妇女），和/或器械材料有在生殖器官中存留潜能的器械宜进行生殖和发育毒性评价。

#### 6.3.2.13 降解

应提供在人体内具有降解潜能的存留在组织内的所有医疗器械、医疗器械组件或材料的降解信息。

在下列情况下应考虑生物降解试验：

- a) 器械设计成可吸收的，或
- b) 最终医疗器械被公认为在人体接触期间可能会释放毒性降解物质。

应描述影响降解速率的参数和降解程度并形成文件。

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

如果该可吸收器械已经进行过体外和体内降解比较，并且体外降解研究表明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，则不必进行体内降解试验。当产生降解微粒时，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已存在足够的关于预期使用中该物质和降解产物的降解数据时，则可不进行降解试验。

ISO 10993-9 中给出了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。

当存在纳米材料降解微粒时，宜根据 ISO/TR 10993-22 来设计试验。

#### 6.3.2.14 毒代动力学研究

进行毒代动力学研究的目的是评价化学物的吸收、分布、代谢和排泄（ADME）。

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/或其浸提液的可沥滤物或降解产物的吸收、分布、代谢和排泄（见 6.3.2.13 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沥滤物）都应予以考虑（见 6.3.2.13）。

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) 医疗器械被设计成可吸收性的，或
- b) 医疗器械是持久接触的植入物，并已知或可能是可降解的或会发生腐蚀、和/或可沥滤物由器械向外迁移，或
- c) 医疗器械在临床使用中，可能或已知有大量的潜在毒性或反应性降解产物和可沥滤物从器械释

放到体内，或

- d) 医疗器械在临床使用中，可能或已知有大量的纳米颗粒从器械释放到体内，或
- e) 药械组合产品。

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沥滤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沥滤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沥滤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浸提/可沥滤物的毒代动力学研究设计。如进行试验，应根据 ISO 10993-16 来进行研究。

#### 6.3.2.15 免疫毒性

虽然没有在附录 A 中特别说明，但是 ISO/TS 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。免疫毒性试验应基于制造材料的化学性质和提示免疫毒理学作用的原始数据进行考虑，或者在化学物质的潜在免疫原性未知的情况下考虑进行免疫毒性试验。如果进行免疫毒性试验，应根据 ISO/TS 10993-20 来进行。

ISO/TR 10993-22 中提供了纳米材料免疫毒性的特殊考虑。

### 7 生物学评价数据的解释和生物学风险的总体评定

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) 根据风险管理计划确定材料对预期目的的可接受性准则；
- c) 材料表征的充分性；
- 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 给出了在生物学风险评定中针对各器械和时间分类宜考虑的基本评价终点。

---

附录 A  
(资料性附录)  
生物学风险评定涉及的终点

A.1 总则

下列内容是一个制定生物相容性评价的框架，不是一个试验核查清单。当表 A.1 表明某一终点与评定相关时，宜评价与该终点相关的已有数据组以确定是否还需要附加的数据组。对一些特殊医疗器械，可能需要比预期终点更多或更少的终点。

在表 A.1 中，X 表示某一风险评定需要的信息；E 表示在风险评定中需要评价的终点（可通过使用已有数据、附加的终点特异性试验或终点评定不需要附加数据组评定的理由）

宜对生物学风险评定中的任何改变进行论证。宜考虑特定器械标准中关于生物相容性方面的具体建议。

表 A.1 生物学风险评定终点

A.2 表 A.1 中终点说明

器械分类			生物学评价终点														
人体接触性质		接触时间	物理和 或化学信息	细胞 毒性	致敏 反应	刺激 或皮内 反应	材料介 导热原 <sup>a</sup>	急性全 身毒性 <sup>a</sup>	亚急性 毒性 <sup>a</sup>	亚慢性 毒性 <sup>a</sup>	慢性毒 性 <sup>a</sup>	植入反 应 <sup>a</sup>	血液相 容性	遗传毒 性 <sup>a</sup>	致癌性 <sup>a</sup>	生殖发 育毒性 <sup>a, b, c</sup>	降解性 <sup>a</sup>
分类	接 触	A-短期 (≤24h) B-长期 (>24h~30d) C-持久 (>30d)															
表面接 触 医疗器 械	完好皮肤	A	X <sup>g</sup>	E <sup>h</sup>	E	E											
		B	X	E	E	E											
		C	X	E	E	E											
	黏膜	A	X	E	E	E											
		B	X	E	E	E		E	E			E					
		C	X	E	E	E		E	E	E	E	E		E			
	破裂或损伤表 面	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
外部接 入医疗 器械	血路,间接	A	X	E	E	E	E	E					E				
		B	X	E	E	E	E	E	E				E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	组织/骨/牙本质 <sup>i</sup>	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	循环血液	A	X	E	E	E	E	E					E	E <sup>j</sup>			
		B	X	E	E	E	E	E	E				E	E	E		
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
植入 医疗器 械	组织/骨 <sup>i</sup>	A	X	E	E	E	E	E									
		B	X	E	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	血液	A	X	E	E	E	E	E				E	E	E			
		B	X	E	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

<sup>a</sup> 见 ISO10993-11:2017 附录 F。<sup>b</sup> 如果包含并评定了足够的动物数和时间点,那么从综合植入评定获得的信息,包括急性全身毒性、亚急性毒性、亚慢性毒性和/或慢性毒性可能是适宜的。并不总是需要单独进行急性、亚急性和慢性毒性研究。<sup>c</sup> 宜考虑相关的植入部位。如与完好粘膜接触的器械宜考虑进行完好粘膜接触研究。<sup>d</sup> 如果该医疗器械可能含有致癌性、致突变性和/或生殖毒性物质,宜在风险评定中考虑该终点。<sup>e</sup> 新材料、具有已知生殖或发育毒性材料、用于特定人群的器械(如妊娠妇女),和/或器械材料有在生殖器官中存留潜能的器械宜进行生殖和发育毒性评价。<sup>f</sup> 患者体内的任何有降解潜能的器械、器械组件或材料宜提供生物降解信息。<sup>g</sup> X 表明某一风险评定需要获取的必要信息。<sup>h</sup> E 表明风险评定中需要评价的终点(可通过已有资料、附加的终点特异性试验或该终点不需要附加资料组评定的理由来评定)。如果某一医疗器械由未在医疗器械中使用过的新型材料加工而成,文献中无毒理学数据,还宜考虑除表中标记“E”的附加终点。对一些特殊医疗器械,可能需要比预期终点更多或更少的终点。<sup>i</sup> 组织包括组织液和皮下部位。对于只与组织间接接触的气路器械或组件,见与器械生物相容性信息相关的特定器械标准。<sup>j</sup> 适用于所有体外循环器械。



本文件的第四版（2011 版）不包括下列终点。以下是本版部分对每一包含终点的说明。

— **物理和/或化学信息（所有接触类型和接触时间的全部类别医疗器械）。**

该信息用于确定所有类型医疗器械是否还需要进一步的生物学试验。

— **刺激或皮内反应（间接血路接触和长期接触的外部接入医疗器械）。**

长期间接触血液的组件（如输液系统）刺激物可能进入血流，宜作为生物学风险评定的一部分进行说明。

— **材料介导的致热性和急性全身毒性（与破损或损伤表面接触的全部接触时间的医疗器械）。**

可浸提物/可沥滤物可能通过破裂或破损表面进入全身循环，因此宜考虑材料介导的致热性和急性全身毒性。

— **材料介导的致热性（全部接触类型和接触时间的外部接入医疗器械和植入医疗器械）**

可浸提物/可沥滤物可能进入全身循环、淋巴系统和/或脑脊液，因此宜考虑材料介导的致热性。

— **急性全身毒性（和粘膜表面长期或持久接触的医疗器械；和组织/骨/齿科短期接触的外部接入医疗器械；和组织/骨/齿科短期接触的植入医疗器械）**

可浸提物/可沥滤物可能通过粘膜进入全身循环、淋巴系统和/或脑脊液，因此宜考虑急性全身毒性。

— **亚急性毒性（全部长期和持久接触医疗器械）**

对于使用超过 24h 的医疗器械/组件，可浸提物/可沥滤物可能进入全身循环、淋巴系统和/或脑脊液，因此宜考虑亚急性全身毒性。

— **亚慢性和慢性毒性（全部长期接触医疗器械）**

对于使用至少 30d 的医疗器械/组件，可浸提物/可沥滤物可能进入全身循环、淋巴系统和/或脑脊液，因此宜考虑亚慢性和/或慢性毒性。

— **植入反应（粘膜表面长期或持久接触的医疗器械；和破裂或破损表面长期或持久接触医疗器械）**

对于这种接触类型的医疗器械/组件，宜考虑植入的局部和全身作用。对于重复使用将接触时间从短期改变为长期或持久接触的医疗器械/组件，组织中化学物的潜在累积信息可用来是否需要考虑植入试验。

— **植入反应（与血路长期间接触的外部接入医疗器械）**

长期间接触血液的组件（如输液系统），可浸提物/可沥滤物可进入血流影响该医疗器械直接接触血液的组件（如适用）的炎症反应。如果可以获得说明所有可浸提物/可沥滤物的文献资料并且没有直接接触组件，那么对于该类型医疗器械可能将无需进行植入评定。

— **遗传毒性（血液循环短期接触的外部接入医疗器械）**

对于在体外循环中使用的医疗器械/组件，可浸提物/可沥滤物可能进入血流并在医疗器械移除后还会存在，因此宜考虑遗传毒性。

— **遗传毒性（血液短期接触的植入医疗器械）**

可浸提物/可沥滤物可能进入血流并在医疗器械移除后还会存在，因此宜考虑遗传毒性

— **致癌性（破裂或破损表面长期接触的表面医疗器械；和所有外部接入的长期接触医疗器械和植入医疗器械）**

可浸提物/可沥滤物可能进入全身循环、淋巴系统和/或脑脊液，因此宜将致癌性作为生物学风险评定的一部分进行说明。

---

**附录 B**  
**（资料性附录）**  
**风险管理过程中生物学评价实施指南**

## **B.1 背景信息**

### **B.1.1 总则**

本附录为依据本文件的要求实施医疗器械生物学评价提供了指南。虽然本文件为医疗器械生物学评价提供了一个总的框架，但在实际使用该标准时还需要更详细的指南。因此，本附录为本文件的使用者提供指南。本指南可用于更好地理解本文件的要求并阐述了满足要求的多种方法。

生物学评价是一个在较为宽泛的风险管理过程范畴内的一组设计验证活动。因此，本附录包括依据ISO 14971的要求在风险管理过程中应用本文件的指南。作为一个医疗器械总体评价和开发的一部分，在建立和维持一项生物学评价的风险管理过程中，可以考虑本附录描述的概念和方法。

随着科学的发展，使得我们对于组织反应基本机理的掌握不断深入，生物学评价可改变为建立在对相关科学数据的评审、物理和化学表征以及所需的体外和体内试验基础之上，体内试验只是在填补我们理解不足时才进行。本文件规定了一个策划生物学评价的框架，该评价优先选择那些能够与体内模型获得相同的相关信息的化学成分测试和体外模型，从而最大程度地减少试验动物的数量和暴露。为某一特定医疗器械选择适宜的方法将取决于器械的特性、相关科学数据的可获得程度以及风险评定。

在判定本附录中指南的可用性时，宜考虑适用的法规要求和法规指南。

组织团体可自愿将本附录的指南全部或部分采纳到其风险管理过程中。

本附录中所包括的指南可被风险管理过程的评定者、合格评定机构以及监管部门用作背景信息。

### **B.1.2 其他标准、指南文件和法规要求的关系**

本文件、本附录、医疗器械生物学评价标准和一般风险管理标准的关系归纳如下：

—本附录为本文件的应用提供指南；

—生物学评价是风险管理的组成部分，本附录包含用ISO 14971实施生物学评价的指南。

本附录没有增加或改变本文件的要求。本附录不包含用于法规检查或认证评定活动的要求。

## **B.2 生物学评价是一种风险管理行为**

### **B.2.1 总则**

B.2 和 B.3 描述了某一制造商能够识别与医疗器械相关的生物学危害，估计和评价其风险，控制这些风险以及监视控制有效性的持续过程。通过权衡医疗器械的风险和受益来合理保护患者是该生物学评价计划的一个基本要素。患者从医疗器械的使用中获益的同时也承受潜在的风险。这些风险将根据特定医疗器械的特性和预期用途而有所不同。特定器械可接受的风险水平由该器械的预期收益所决定。

医疗器械的生物学风险的考虑只是其宜考虑诸多方面的风险评定的一方面。有些情况下，特别有必要考虑材料生物安全性以外的其他特性方面的收益。例如，获得最好生物安全的材料可能不具有可接受的机械强度。这种情况下，就有必要考虑更换强度更高的材料是否具有可接受的生物安全性。实施生物学评价的前提是，要认识到这只是医疗器械的设计和开发中所需的全部风险管理过程的一部分。

材料选择和风险分析是医疗器械设计过程的不可或缺的部分。材料的选择在生物安全性评价中

起着决定性作用，并且以系统的方式入手时，就可以收集到相关数据。根据 YY0287 和 ISO 14971，宜在设计过程之初确定可接受生物学风险的准则。由于初始材料、配方和包括包装、运输和老化的过程的变化可能会影响最终产品的生物相容性，宜将这些考虑引入到风险评定之中。宜设计和执行生物学评价，并基于风险分析的结果和/或相同材料的使用历史证明其达到指定的安全标准。作为风险管理计划的一个组成部分，这一评价围绕所有危害的识别和相关风险的估计。充分的风险评定需要对毒理学危害和接触程度以及其它潜在的医疗器械生物学反应进行表征。

危害识别中一个主要的内容是材料表征（见 ISO10993-18 和 ISO/TR 10993-19）。可通过下面的步骤进行识别：

- 定义和表征每种材料（包括合适的替代材料）；
- 识别材料、添加剂、加工助剂等的危害；
- 识别下游加工过程（如材料组分间的化学反应或最终产品的灭菌）对最终产品中化学物的潜在影响；
- 识别产品使用过程中可能释放出的化学物（如某一可降解植入物的中间或最终降解产物）；
- 估计接触量（总量或临床可摄入量）；
- 评审毒理学和其他生物安全性数据（发表的或可获得的）。

待评审的生物安全性信息包括：

- 相关组成材料或化合物的毒理学数据；
- 相关组成材料或化合物的以前的使用信息；
- 生物安全性试验的数据。

宜对识别出的危害进行风险评价。在此阶段，可确定出材料是否具有不适当的毒理学风险。

如果从已有数据能够推断出风险是可接受的，则不需要额外的试验来支持生物学安全性。如果发现风险是不可接受的，则不宜进行试验。如已有数据不充分，则宜获得更多的信息。试验的目的是为了获取有助于得出结论的更多数据。因此，试验的原则宜建立在从已有数据得出相关风险分析基础之上。

宜对任何试验的结果进行评定。试验报告宜包括证据描述、结果评定以及它们可接受性的定性评定。

评定人员宜确定可获得信息是否足以满足生物安全性评价的目的，如果是，则记录如何得出安全性结论，包括任何决定的理由测试结果和其他信息对评价的影响。

该评价宜形成一份文件化的报告以准确、清晰和易懂的方式表明所有相关证据的出处和意义、以及所有结论的科学依据。重要的是，对每一导致结论的因素都要给予充分的讨论，并为每一项判断、识别和每一决定的所有不确定性附以简明和准确的说明。

图 B.1（出自 ISO 14971）概述了风险管理的组成。一项生物学评价过程的不同要素可视为是整个风险管理过程的要素。

总之，生物学评价宜被认为是风险管理活动的一个要素。因此，实施医疗器械生物学评价宜同时满足本文件和 ISO 14971 的要求。

## B.2.2 生物学评价计划

ISO 14971:2007 中 3.4 要求应事先策划风险管理活动。既然生物学评价是一种风险管理活动，那就需要有一个生物学评价计划，并作为风险管理计划的一部分。需要强调的是，简单地按附录 A 所识别的所有生物相容性策划试验并不符合 ISO 14971 或本文件的要求。ISO 18562-1 中给出了将本指南用于某一医疗器械的一个示例。

生物学评价计划宜由具有丰富知识和经验的团队制定。计划至少包括：

- 安排从已发表的文献（包括信息资源和检索策略）、内部资料和供应商资料以及其他来源

资料中收集适用信息，以进行风险分析；

- 安排进行评价，包括对器械特定应用相关的任何特殊技术资质的要求；
- 作为总的设计控制过程的一部分，安排评审和批准计划；
- 安排评审最终评价结论以及批准任何追加所需试验程序；
- 安排最终评审和批准生物学风险评定结果，包括适用的风险控制措施和对任何剩余风险形成的文件，以及通过产品标签等手段披露剩余风险。

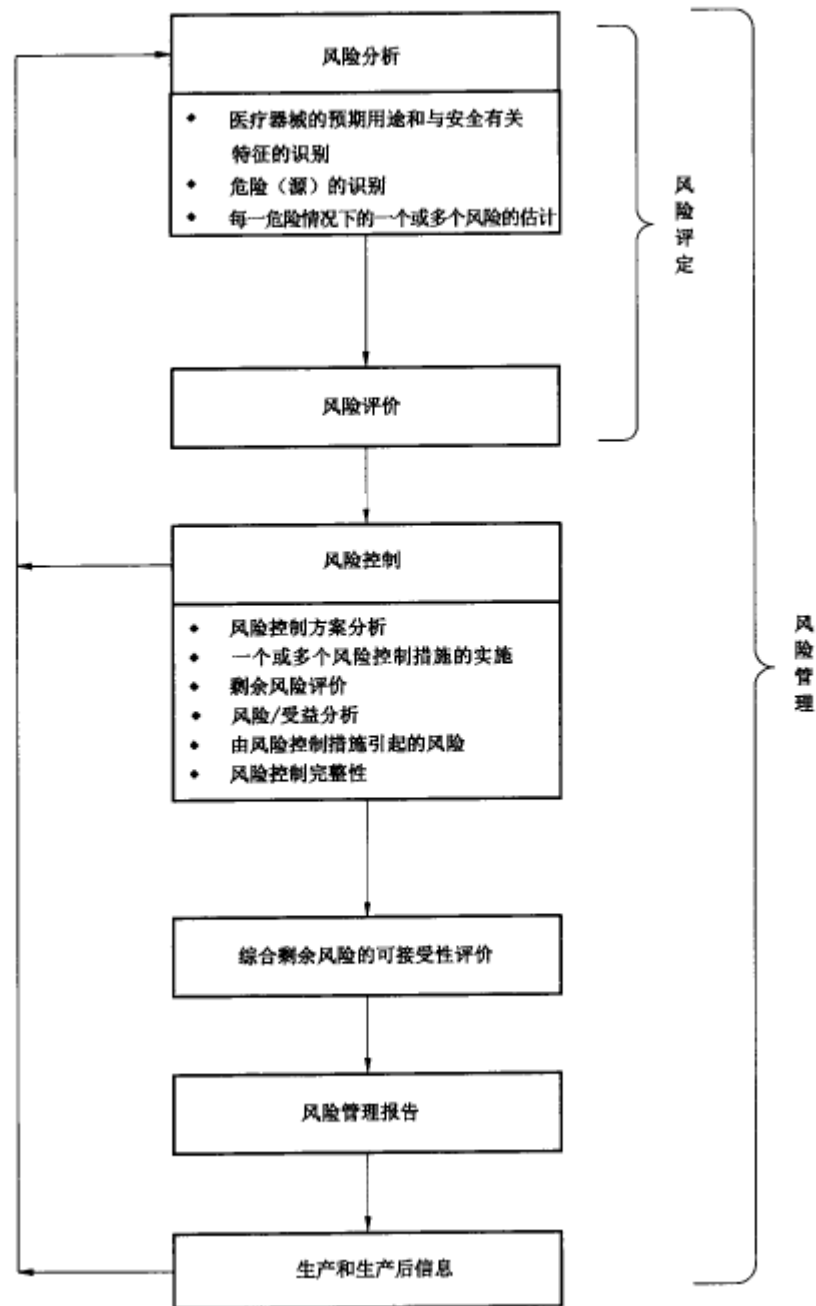


图 B.1 风险管理过程示意图（源自 ISO 14971）

B.3 风险管理指南

---

### B. 3. 1 风险评定

#### B. 3. 1. 1 引言

风险评定是风险分析、估计和风险评价过程的组合。风险分析是对风险进行识别，风险评价是对风险进行评价以识别那些需要降低的风险（风险控制）。

#### B. 3. 1. 2 风险分析

风险分析是识别特定危害并对评定其重要性的过程。在生物学评价中，一个重要的考虑因素是材料组分的潜在毒性和接触途径。另一个重要的考虑因素是物理性质如何影响生物反应。风险分析宜有条不紊地对每种材料/组分的每种接触途径和毒性作用的风险进行估计。

因此，风险分析首先要对与患者间接和直接接触组织的材料和医疗器械组件进行识别和表征。考虑到任何生产添加剂、加工助剂或其他潜在污染物如灭菌残留剂的存在，风险分析宜在器械制造状态的最终产品上进行。还宜考虑加工过程对材料成分和化学物的影响（包括对基体和表面的影响）。特别是，当反应性或有害成分已经用于或可以通过材料的生产、加工、贮存或降解形成时，宜考虑存在有毒残留物的可能性。还宜考虑包装材料引入的污染物以及它们间的相互作用。

材料的物理和化学特性与生物安全性相关，需要在此阶段进行识别，这可能包含下列一个或多个方面内容：

- 磨损、负载、疲劳，例如特别是承受载荷的器械，如全关节假体以及相关的微粒（可能包含纳米材料）或材料降解产物；
- 摩擦和相关刺激，如导管的应用；
- 材料组合间的相互作用（化学作用）如，不同的柔软性、电位腐蚀、磨蚀；
- 热（如，热降解或其他热引起的材料改变）；
- 制造过程，如所产生的内部应力能促使环境应力开裂（ESC）、形态改变或降解；
- 环境相互作用，如内窥镜（胃酸）、敷料（外部环境）、紫外线、清洁剂、去污和灭菌过程；
- 电，如短路、退化、加热、肌肉刺激；
- 不同组件间的潜在相互作用；
- 物理形态的作用，如可能包含纳米材料的微粒；
- 加工；
- 运输和老化。

可通过文献评审、供货商资料、内部资料或与市场上其生产过程和配方已知并和待评价器械相同的上市产品进行比较来获取材料信息。

注1：资料性附录 C 提供了进行文献评审的指南。

在化学表征之后宜考虑已知材料成分的毒理学。宜考虑毒性作用的特性和剂量反应关系。

毒理学作用的范围非常广泛。第5章和资料性附录A为不同接触途径和接触时间的相关毒理作用提供了指南。

除了可浸提物和可沥滤物的表征外，宜考虑器械的物理特性，如几何形状、粗糙度等对其生物学反应的不利影响。

注2：对于微粒的表征和试验，纳米材料需要特别关注，因为亚微米材料（即纳米材料）在许多情况下表现出与相应的大尺寸材料具有不同的作用，因此从较大尺寸材料进行数据推断这类材料可能是不合适的。

#### B. 3. 1. 3 风险估计

从化学毒性的角度来看,除了对已识别材料组分的毒理学考虑,风险估计还包括对预期接触的考虑,如可沥滤物或可溶成分的生物利用度(见ISO10993-17)。从材料特性的角度来看,风险评估还包括由于使用医疗器械而可能预见的风险。

风险通常是根据伤害发生的概率和伤害的严重程度来估计。在一般的毒理学术语中,可通过毒性成分的实际摄入量和相关组织中的已知剂量反应来估计可能性;可根据毒性反应的特性来评定严重程度。从材料特性的角度来看,可通过物理测试(例如磨损碎片)来估计可能性,并且可根据文献或动物研究的生物反应的性质来评定严重程度。

如果从出版的文献、内部数据和形成文件的临床使用史中被评价医疗器械或材料不能获得足够的信息,风险估计可能需要进行化学或物理表征或生物学试验来对已有知识不能确定的危害进行估计或量化。宜依据GB/T16886的其他适用部分选择适宜的研究。

由于试验宜只是针对文献评审中短缺的知识所开展,因此只能在对已有文献评审完成之后为风险估计选择试验(见附录C)。

风险分析所需数据广度和分析的深度依其预期用途而有所不同,并且取决于与患者的组织接触性质和时间。与患者间接接触的材料,只接触完好皮肤的医疗器械,不与人体组织、输注液、黏膜或损伤皮肤组织直接接触的任何器械组件,一般无需严格的资料要求。

#### B.3.1.4 风险评价

风险评估建立在风险分析的基础上,下一步是评价风险分析中定义的风险的重要性,并确定需要降低的风险和要求(风险控制)。风险估计之后,需要降低那些超过某一规定水平的风险。宜认识到,包括了对医疗器械所有组件的评价才是对整个医疗器械的完整评价。

对于一个特定材料,只能在与一系列特定情况相互关联的情形下证明其生物相容性,其中包括器械的使用目的和器械所接触的组织。例如,宜根据接触途径和接触时间结合潜在毒性物质的实际摄入量对可浸提/可沥滤化学品进行毒理学考虑。考虑任何临床使用史或从相关的相似应用中获得的人类接触数据是非常重要的。例如,临床研究表明某一最终产品无刺激性可用于论证免于开展动物刺激研究。然而,一般植入性材料的临床研究可能不足以论证能免于某一最终产品的植入研究,因为多个材料的组合可能导致某一不良生物学反应。

重要的是,开展生物学评价的评定团队宜具有必要的能确定合适的评价策略、能对可获得数据进行严格评定、且能对需求开展的附加试验进行合理判断的知识和技能,这对于生物学风险评价的完整性非常重要(见第7章)。

#### B.3.2 风险控制

风险控制是识别并采取措施以降低风险的过程。就生物安全性而言,这可包括诸如考虑改变设计等活动。可能的策略示例:

- 改变设计,避免有较大危害的接触途径或减少接触时间;
- 改变设计,优化几何表面特性以使由低血流可能导致血栓形成的面积最小;
- 改变设计,避免可能导致不良生物学反应的医疗器械使用失败(如微粒形成或涂层脱落)
- 通过改变配方或材料来降低毒性;
- 改变生产过程来降低或消除危害残留物或过程添加剂。

还可以通过比基于最坏情况默认的假设更为准确的风险估计数据来控制风险。宜基于首次风险分析选择试验,以识别风险的不确定性和最合适解决方式。在某些情况下,可通过用非试验的方法(如警示、禁忌症)来降低某些不确定性的风险。

如控制措施产生新的危害或更高的风险结果,可能需要重新进行一些试验。

宜强调,为降低风险而进行动物毒性试验,宜在所有其他措施(已有知识的评审、化学或物理表征、体外评价或降低风险的替代方法)都使用之后才被考虑。

### B. 3.3 剩余风险可接受性的评价

风险分析和评价以及完成风险控制之后,有必要对这些活动的结果进行评审并将剩余风险形成文件,同时决定是否对这些剩余风险再进行明示,如通过合适的标签、注意事项或警告。

### B. 3.4 生产后监视

风险评定的过程基于人们使用可获得信息的判断,需要时辅以开展生物学试验。这一评定宜根据上市后实际临床使用中监视器械性能和安全性所获得的新信息进行适时更新。监视宜包括与特定可疑器械相关的不良事件的趋势以及从其他相关的相似器械或材料获得的新信息。监视还宜包括对相关科学文献的适时评审。

## B. 4 生物学评价的特定方面的指南

### B. 4.1 材料表征

#### B. 4.1.1 化学表征

出于可操作性考虑,以下情况下化学表征数据在生物学评定中最有用,当:

- 材料不涉及专利属性争议时;
- 器械中只有一个或少量化学成分改变时;
- 容易获得该化合物的毒性数据时;
- 浸提/分析性化学研究容易进行时。

#### B. 4.1.2 生物学评价中化学表征数据的使用

本文件中有多章/条要求使用者对器械生物学评价时进行化学表征。例如,4.3 指示使用者考虑预期的添加剂、工艺污染物、残留物和可沥滤物对器械总体生物学评价的相关性。然而,并没有对某一特定物质在进行生物学评价时如何考虑这一信息给出具体的指南。

从危害识别的角度,器械中释放化合物的信息对选择合适生物学评价试验可能有用。例如,如果已知一种化合物对肾脏有毒害作用,按 ISO 10993-11 进行急性或亚慢性毒性试验时就需要特别关注该终点。这种信息有助于将生物学试验策略集中于说明临床最相关的终点。

化学表征数据也可能有助于对风险估计。如果在模拟使用环境条件下,能得到从器械中化合物释放速率的数据,并且如果能得到该化合物某一相关毒理学阈值或化学特定限量(见 ISO 10993-17 和 ISO 10993-18)的充分数据,就可以通过比较患者接受化合物的剂量与该相关阈值或限量来评定副作用发生的可能性。

#### B. 4.1.3 专利材料配方

当器械制造商因为专利信息保密而不能从材料供应商处获得所需的数据(如完整的配方数据)时,器械制造商宜向材料供应商询问能否得到材料推荐应用相关的生物学评价。在某些情况下,材料供应商可通过将各自的生物学评价数据提交给独立的评定机构或管理机构备案(在某些管辖区被称为“主文档”)的方式来解决专利配方的管理保密性问题。按法规要求,器械制造商只需提交这些数据的备案编号,然后由相关的符合性评定机构或管理机构结合器械提交的资料以保密的方式进行评审。

#### B. 4.1.4 物理表征

对于微粒和纳米材料（在医疗器械中使用），需要进行物理表征，ISO/TR 10993-22中描述了纳米材料的物理表征。另外，在某些情况下，器械的物理形态（如几何形状、颗粒大小、多孔性、表面质地）可能会对机体与医疗器械间生物学作用产生重大影响并且可能影响安全性。这种情况下，将其作为风险评价的一部分考虑是重要的。如果不能从文献或其他来源获得用于估计风险的充分资料，那么可能需要进一步使用适宜的功能性模型或其他物理形态作用进行研究。实例包括：

- 几何形状对血流和血液相容性的评价；
- 多孔性对组织内生长的评价；
- 释放的磨损颗粒对局部和远部组织反应；和
- 表面质地（拓扑学）对细胞粘附、表型表达和生长的评价。

#### B. 4. 1. 5 加工过程的影响

考虑材料加工条件的影响以及添加剂的使用或污染物的存在是非常重要的。一般来说，为了支持生物安全性，试验宜在与最终器械加工方式（包括灭菌，如适用）相同的试验材料上进行。如果材料加工过程与用于产生试验数据的样品的加工有所不同时，需要对此给予论证，说明该差异对确定生物安全性没有影响。宜给予特别考虑的方面包括：

- 会引起基材或表面的材料特性发生变化的过程，如模塑、表面处理、焊接或机加工；
- 预期的添加剂或加工助剂，如催化剂、抗氧剂、颜料、表面处理剂及其他；
- 潜在的过程污染物，如清洗剂/消毒剂/灭菌剂、蚀刻剂、脱模剂、切削液和微粒、机器污染物如润滑剂；
- 生产和加工、临床使用和贮存过程中的降解；
- 潜在的化学物和添加剂的残留物。

#### B. 4. 2 已有数据的收集

在进行数据间隙分析之前，宜确定相关数据的范围，包括：

- 组成材料或组分或其他相关化合物的毒理学数据（附录C）；
- 组成材料或产品的已有生物学安全性数据；
- 临床使用史或人类接触数据。

#### B. 4. 3 器械试验考虑

##### B. 4. 3. 1 生物学试验的递进方法

当有必要进行附加试验来收集支持风险评价的进一步资料时，宜采用递进的方法。宜首先进行化学和物理表征和体外筛选试验。宜在动物试验前对表征和体外试验的结果进行评审。

##### B. 4. 3. 2 何时做长期试验（慢性毒性、生殖毒性、生物降解和致癌性研究）

需要按预期用途，特别考虑并论证是否需要进行长期试验的必要性。

在下列情况下，当接触的性质和程度确认患者接触物质的水平非常低，小于相关毒理学阈值，正确开展风险评定可为不进行长期试验提供论证。下列因素可有助于不进行长期试验的论证：

- 接触量（即每个患者接受总器械/材料量）；
  - 接触时间；
  - 生物利用度；
- 下列情况可能表明需要进行长期试验：
- 材料的量和接触时间表明要关注长期毒性反应；
  - 化合物组分是已知有毒，或认为可能具有毒性；



- 
- 该材料（或与其非常相近的材料）没有充分的长期应用的既往数据；
  - 有表明有特定慢性毒性的特定化学原因（如特殊的分子结构）；
  - 短期筛选（如体外遗传毒性筛选）表明要关注潜在长期毒性；
  - 对特定级别的被评价材料的生物稳定性已受到关注时，且无充分的支持性数据。如，从相关的、确认过的模型中获得特定材料或配方的加速试验数据。

宜注意的是，在长期试验领域内存在一些有争议的试验选择，并且在国际上对长期试验的要求存有差异。

#### B. 4. 3. 3 可吸收材料体外试验中 pH 和渗透压代偿

预期在体内被吸收的聚合物、金属或陶瓷材料会释放可溶性组分或降解产物。如果某一材料释放速率足够快，一种或多种释放产物的浓度升高可能会改变体外试验系统的pH和/或渗透压。因为体内存在灌注和碳酸盐缓冲系统，所以当评价可吸收材料时，可能需要调整体外试验系统的pH和/或渗透压以维持相应的生理条件-从而允许其他因果关系的评价并为该调整提供一个科学论证以及不进行pH和/或渗透压调整对体外试验系统的影响，并在报告中以文件形式记录。因为调整可能掩盖重要的考虑因素，所以宜比较标准试验和调整试验的结果。

#### B. 4. 4 生物学安全性评定

##### B. 4. 4. 1 风险评定临床相关数据的使用

如果在生物学评价中确定器械与已使用器械具有不同的化学成分、物理特性（如几何形状和表现特性）或人体接触方式，图1指导使用者确定是否有风险评定所需的充分论证和/或临床相关数据（物理的、化学的和生物的）。

风险评定的充分论证可能基于多种因素，包括器械中使用的所有材料是否具有相同应用的长期安全使用史。如果最终医疗器械中材料与现有医疗器械是化学等同的（考虑到配方和加工），接触性质是相同的，相关生物相容性靶终点分析的临床信息是可获得的，那么基于材料表征方法进行风险评定就可以论证用来评定生物安全性。

注：ATSDR和日本指南中有医疗使用中安全使用史数据使用指南。

##### B. 4. 4. 2 组成“充分毒理学数据”包括剂量和途径相关性的内容是什么

虽然在化学表征中判定从器械释放各化学物的量是可能的，但对某些化学物是不可能获得临床相关的接触途径的毒理学数据的。

虽然有进行途径到途径的剂量外推方法，包括6. 3. 2. 14中描述的PBPK模型，但宜谨慎使用这些方法并宜考虑“入口”效应。

需谨慎解释试验中所观察的与临床使用中实际接触相关的高剂量水平效应。同理，可能需要对体外试验系统中样品浓度进行调整以确保该试验系统可代表生理条件，特别在评定可吸收材料时（见B. 4. 3. 3可吸收材料pH和渗透压代偿指南）。

ISO 10993-17中讨论了外推动物试验数据至临床使用条件时宜考虑的不同因子。

##### B. 4. 4. 3 依据 ISO 10993-17 确定可沥滤物（允许限量）的可接受水平

ISO 10993-17中指出，风险表征包括将患者或医生接受一种化合物剂量与“安全”剂量或可耐受摄入量（TI）进行比较。如果剂量/TI比大于1，那么器械接触患者和/或使用者的不良反应的可能性增加。然而，该剂量/TI比也不宜被视为确定该可沥滤物可接受水平的“分界线”值；剂量/TI比值越大，患者发生不良反应的可能性就越高；然而，重要的是还要考虑诸如所研究的不良反

应的严重程度、化合物毒代动力学、化合物从器械上浸提的条件、所用器械的TI是否保守等因素。ISO 10993-17包含医疗器械临床使用信息和替代材料的可获得性来推导出一个允许限量（AL）并评定某一医疗器械中可沥滤化合物水平是否可接受。

#### B. 4. 4. 4 毒理学关注阈值（TTC）

当认识到材料中存在的潜在毒性成分浓度很低，并且从文献中无法得出可耐受摄入量（TI）时，宜考虑“毒理学关注阈值”的概念。通过参考所讨论的物质的已知毒性作用，特别是它的毒性剂量，可能可以确定当该物质含量足够低时无显著性风险。

#### B. 4. 4. 5 混合物风险评定指南

ISO 10993-17 指出，患者或医生很少一次性只接触一种化合物，更多的情况是接触从器械上释放多种化合物。与单独给予某一化合物相比，同时接触多种化合物可能增加或降低混合物组分的毒性。

图1中要求使用者考虑，单一化合物成分的毒性数据是否适用于患者或医生接触含有该化合物的混合物。由于很难得到混合物中某种成分的反应数据，这就要求使用单独化合物的毒性数据进行医疗器械的生物学评价时需要设置一个非常高的标准。然而，当医疗器械中多个化合物的释放率明显低于各自的TI值，并且化合物结构也不相似时，混合物组分间相互反应的可能性就非常小。另外，化合物间有可能会发生化学反应而生成新的化学物质，这就会引入类似的或新的毒理学风险。ISO 10993-17的附录B中给出了混合物风险评定的方法。

#### B. 4. 5 一般指南

##### B. 4. 5. 1 需要重新评价生物安全性的改变

传统的医疗器械设计规范要求，当设计发生改变时，需要重新进行风险评定。如果是改进设计，器械的变化可能会改变器械的生物学性能。因此，评价改变的影响非常重要。宜识别、评价、评定和控制改变所产生的生物学风险。如果发现风险是不可接受的，仅依靠试验是不能保证降低风险的，宜进一步获取信息。试验只宜在判断其有助于得出结论时才开展。因此，开展试验的说明宜是建立在对已有数据的相关风险分析的基础之上。

重要的是知晓，虽然材料改变导致需要进行重新评价，重新评价的范围宜与改变的性质相适应，宜把注意力集中在发生改变的特定材料、器械的特性和使用以及潜在的相互作用。

如果认为必需进行试验，宜采用与初次试验相同的递进方法，依次进行：

- 1) 物理和化学表征；
- 2) 体外实验；
- 3) 动物试验。

动物试验仅在材料表征或体外试验不能提供充分信息时才进行。

可能改变材料或最终器械生物学性能的典型改变包括，但不仅限于：

- 加工过程，如灭菌、清洗、表面处理、焊接、注塑、机加工和初始包装；
- 材料来源，如新供应商、新生产设备；
- 材料技术要求，如指标放宽、有新技术要求；
- 配方，如新材料、新添加剂、改变允差；
- 贮存条件，如延长有效期、贮存条件放宽、新运输条件；
- 生物学环境（即，临床使用中的变化）。

材料改变后考虑的特性包括，但不仅限于：

- 化学成分，如成分、纯度、可沥滤成分；

- 
- 物理特性，如形态学、拓扑学；
  - 力学性能，如耐磨性、强度；
  - 生物稳定性、环境稳定性和化学稳定性；
  - 电学特性和EMC的生物学效应。

就毒理学而言，可在风险评定中运用化学表征数据来判定某一被评定材料与临床接触类型相同并已被临床认可的材料是否具有等同性。ISO 10993-18: 2005的附录C中描述了判定毒理学等同性的原则。

#### B. 4. 5. 2 良好实验室规范

用于支持生物学评价的试验被认为是生产商的质量管理体系的一个组成部分，因此和任何质量控制试验一样，也具有确认和可追溯性要求。试验发现的安全性结论关系到产品的开发和上市的决策，需要有足够的保证。安全性评定只能靠数据做支持。因此，必须验证一项评定各方面的科学完整性。适合于非临床试验的质量体系控制被称之为实验室质量管理规范（GLP）。GLP研究是由政府策划且在国际上推行的符合规定的质量标准的实验室内进行。典型的研究是在符合ISO/IEC 17025或等效标准的实验室质量体系下开展。

#### B. 4. 5. 3 生物相容性评价文件化

根据可行性和必要性的程度，生物相容性评价的文件化宜包括：

- 医疗器械的总体描述或图示；
- 材料组成/配方的定量信息和 5. 2 中定义的直接或间接接触的所有医疗器械组分的物理特征的定量或定性信息；
- 可能引入生产污染物的加工条件的描述；
- 可获得毒性数据的评审和 5. 2 中定义的与直接或间接组织接触的每一医疗器械组分相关的先前使用数据；
- 生物学试验的报告；
- 数据的评定；
- 一份确认已经完成风险分析和风险控制的声明。

宜将收集到的信息整合入该医疗器械设计文件化中作为设计控制过程的一部分（例如 ISO 13485:2016，第 7 章）。也宜作为风险管理文件的一部分（ISO 14971-2016，2. 23）。非临床和临床研究是设计验证和确认的一方面，（例如 ISO 13485-2016，7. 3. 6 和 7. 3. 7）。符合 ISO 13485 设计控制的产品设计文件可明确包含特定的设计输入要求（包括生物学安全性要求）和非临床试验记录，临床研究以及证实该医疗器械设计满足这些要求的设计评审。

---

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,宜制定一个识别、选择、整理和对所有现有研究/数据评审的计划。该计划宜形成文件,最好是建立在公认的科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。宜规定与这些目的相关的研究类型,考虑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。GLP 数据优先于非 GLP 数据。为了避免出版偏见,所有可获得的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材料或医疗器械在工艺、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材料或医疗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:

- a) 作者的结论是否被现有数据证实;
- b) 文献是否能反映当前医学实践和技术水平;
- c) 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;
- d) 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。完成器械及其预期用途的文献评审后,宜按一定格式出具评审报告,内容包括:

- 
- 材料或器械，包括其预期用途的简要描述；
  - 所有选择文献和数据的分析，包括有利的和不利的；
  - 危害、相关风险和适当安全措施重要性的评价；
  - 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；
  - 评价中适用的参考出版物目录；
  - 附有论证的结论，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）；
  - 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] ISO 9000, Quality management systems — Fundamentals and vocabulary
- [3] ISO 9001, Quality management systems — Requirements
- [4] ISO 9004, Quality management — Quality of an organization — Guidance to achieve sustained success
- [5] ISO/TR 10993-22, Biological evaluation of medical devices — Part 22: Guidance on nanomaterials
- [6] ISO/TR 10993-33, Biological evaluation of medical devices — Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3
- [7] ISO 13485:2016, Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes
- [8] ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [9] ISO 18562 (all parts), Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in health care applications
- [10] Previews B.I.O.S.I.S. Ovid Technologies, Inc, available at: <https://www.ovid.com/>
- [11] Guideline on the limits of genotoxic impurities, European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (EMA), available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002903.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf)
- [12] Black, J., Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility, CRC Press, 2006
- [13] Boutrand J. ed. Biocompatibility and Performance of Medical Devices. Woodhead Publishing, 2012
- [14] Bush R.B. A Bibliography of Monographic Works on Biomaterials and Biocompatibility; Update II. J. Biomed. Mater. Res. 1999, 48 pp. 335–341 [Appl Biomater]
- [15] Tinkler J.J.B. Biological Safety and European Medical Device Regulations. Quality First International Press, London, 2000
- [16] Williams D.F. Fundamental aspects of biocompatibility. Biocompatibility. 1 CRC. 1980
- [17] Williams D.F. Definitions in Biomaterials. Progress in Biomedical Engineering. 1987, 4pp. 1–72
- [18] EMBASE. Elsevier B.V., available at: <https://www.embase.com/>
- [19] IPCS. World Health Organization, available at: <https://www.who.int/ipcs/en/>
- [20] IRIS. U.S. Environmental Protection Agency, available at: <https://www.epa.gov/IRIS/>
- [21] PubMed. U.S. National Library of Medicine, available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

- 
- [22] SciFinder, American Chemical Society, available at: <https://www.cas.org/SCIFINDER/SCHOLAR/index.html>
- [23] SciSearch® – A Cited Reference Science Database, Dialog, LLC, available at: <https://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0034.html>
- [24] Toxnet. U.S. National Library of Medicine, available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov>
- [25] ToxGuides. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR), available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/index.asp>
- [26] OECD Guidelines for the Testing of Chemicals — Section 4: Health Effects
- [27] Japan, Good Laboratory Practice for Preclinical Biological Tests of Medical devices; MHLW Ordinance No. 37 and No. 115 (03-23-2005 and 06-13-2008, respectively)
- [28] Japan (bilingual in Japanese and English): Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices, YAKUJI NIPPO, Ltd. Tokyo, 2012
- [29] USA. Code of Federal Regulations Title 21 Part 58 Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies
- [30] Use of International Standard. ISO 10993-1, “Biological evaluation of medical devices — Part 1: Evaluation and testing within a risk management process — Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, June 16, 2016, available at: <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm348890.pdf>
- [31] ICH Q3A Impurities in New Drug Substances, available at: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3A\\_R2/Step4/Q3A\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3A_R2/Step4/Q3A_R2_Guideline.pdf)
- [32] ICH Q3B Impurities in New Drug Products, available at: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3B\\_R2/Step4/Q3B\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3B_R2/Step4/Q3B_R2_Guideline.pdf)
- [33] ICH Q3C Impurities: Guideline for Residual Solvents, available at: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C\\_R6\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3C/Q3C_R6_Step_4.pdf)
- [34] ICH Q3D Impurities: Guidelines for Elemental Impurities, available at: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q3D/Q3D_Step_4.pdf)
- [35] ICH M7 ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK. available at: [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M7/M7_Step_4.pdf)
- [36] ISO/TR 10993-19<sup>1)</sup>, Biological evaluation of medical devices—Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of material

---

<sup>1</sup> ISO/TS 10993-19:2006 正在修订。