



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.23—2023/ISO 10993-23:2021

医疗器械生物学评价 第 23 部分：刺激试验

Biological evaluation of medical devices—Part 23: Tests for irritation

(ISO 10993-23: 2021, IDT)

2023-11-27 发布

2024-12-01 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

目 次

前言	V
引言	VI
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	2
4 基本原则——逐步评价法	4
5 试验前的考虑	4
5.1 总体要求	4
5.2 材料类型	4
5.2.1 基本考虑	4
5.2.2 陶瓷、金属和合金	5
5.2.3 聚合物	5
5.2.4 生物衍生材料	5
5.3 化学组成方面的信息	5
5.3.1 总体要求	5
5.3.2 现有的数据来源	5
6 体外刺激试验	5
6.1 总则	5
6.2 体外重建人表皮模型	6
6.2.1 试验系统——重建人类表皮模型	6
6.2.2 试验原则	6
6.2.3 预测模型	7
6.3 材料	7
6.3.1 重建人类表皮模型——产品说明	7
6.3.2 医疗器械浸提液制备	7
6.4 方法	8
6.4.1 总则	8
6.4.2 试验步骤	8
6.4.3 培养基和终点溶液	9
6.4.4 试验样品和对照制备	9
6.5 试验的注意事项	10
6.5.1 重建人表皮组织的接收	10
6.5.2 准备及预培养	10

6.6	加样和冲洗	10
6.6.1	总则	10
6.6.2	准备	10
6.6.3	试验浸提液及对照的接触	10
6.7	用于测定接触阶段后 RhE 组织活性的 MTT 试验	11
6.7.1	MTT 培养和异丙醇萃取	11
6.7.2	吸光度测量	11
6.8	试验接受准则	12
6.9	数据计算步骤	12
6.9.1	总则	12
6.9.2	RhE 试验中 OD 测定的异丙醇背景对照	12
6.9.3	DPBS 或 PBS 处理的阴性对照	12
6.9.4	阳性对照	12
6.9.5	试验浸提液和 VC 样品(TTs)	13
6.10	数据解释-预测模型	13
6.11	方法记录单	13
7	体内刺激试验	14
7.1	总则	14
7.2	皮肤接触的动物刺激试验	14
7.2.1	原则	14
7.2.2	试验材料	14
7.2.3	动物与管理	15
7.2.4	试验步骤	15
7.2.5	动物观察	16
7.2.6	结果评价	17
7.2.7	试验报告	18
7.3	皮内(皮肤内)途径的动物刺激试验	19
7.3.1	概述	19
7.3.2	应排除的试验材料	19
7.3.3	试验样品	19
7.3.4	动物与管理	19
7.3.5	试验步骤	19
7.3.6	动物观察	20
7.3.7	结果评价	21
7.3.8	试验报告	21
8	人体皮肤刺激试验	22
8.1	通则	22

8.2 初步考虑	22
附录 A (规范性) 刺激试验材料制备	23
附录 B (资料性) 用重建人皮模型进行体外刺激试验的试验方法核对清单	25
附录 C (资料性) 重建人表皮模型的方法记录表示例	27
附录 D (规范性) 特殊刺激试验	31
附录 E (规范性) 人体皮肤刺激试验	45
附录 F (资料性) 刺激试验背景信息	49
参考文献	51

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。

本文件是 GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》的第 23 部分。GB/T(Z) 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和定量框架；
- 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验；
- 第 11 部分：全身毒性试验；
- 第 12 部分：样品制备与参照材料；
- 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：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计；
- 第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第 18 部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 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和方法；
- 第 22 部分：纳米材料指南；
- 第 23 部分：刺激试验。

本文件等同采用 ISO 10993-23:2021《医疗器械生物学评价 第 23 部分：刺激试验》。

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：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国食品药品检定研究院、北京市医疗器械检验研究院(北京市医用生物防护装备检验研究中心)。

本文件主要起草人：范春光、王国伟、陈亮、王蕊、陈丽媛、贺学英、刘香东。

引 言

本文件用于评估医疗器械可能引起的刺激性接触危险。

医疗器械中所含有的某些材料已进行过试验,其潜在的皮肤、黏膜刺激性已被确认。其他一些未做过试验的材料及其化学成分在与人体组织接触时可能会产生不良作用。因此,制造商有责任在投放市场前评价器械的潜在不良作用。

医疗器械或其组件的潜在刺激性能通过体内动物刺激试验或通过经确认可用于医疗器械的体外刺激试验进行预测。

GB/T 16886.2 描述了为医疗器械生物学评价进行动物研究的动物福利方面的内容,因此本文件中也强调了动物研究的替代、减少和优化的 3R 原则。本文件描述了通过体外试验或体内试验来检测医疗器械、材料或其浸提液的刺激性的试验。在经适当验证同样能提供体内试验获取的相关信息时,体外试验优先于体内试验(见 GB/T 16886.1 和 GB/T 16886.2)。

传统上,人体试验之前要先进行小动物试验以助于预测人体反应。最近,还增加了作为辅助或替代的体外试验以及人体试验。利用重建人表皮(RhE)模型开发了用于纯化学物皮肤刺激试验的体外试验。该方法被应用于检测医疗器械浸提液中的刺激性化学物质。一项测试两种类型 RhE 模型的大型比对试验结果表明,这些模型也可用于检测常用于制造医疗器械的高分子材料[聚氯乙烯(PVC)和硅树脂]中浸提出的刺激性化学物质。在检测一些低浓度强刺激性化合物时,本方法与人斑贴试验和兔皮内反应试验相比同样敏感。因此,刺激物检测的逐步评价程序可以从 RhE 模型体外试验开始。

成熟的和经验证的 RhE 模型适用于预测皮肤组织的刺激反应。推荐探索使用其他体外替代模型来评估应用于黏膜或眼上皮器械的潜在刺激性。

进行这些研究用于注册申报时遵循 GLP 或适用于相关国家的 ISO/IEC 17025,并遵守与动物福利有关的规则。建议在适宜的情况下对数据进行统计分析。

本文件由经过培训的且有经验、有适当资格的专业人员使用,能够解释标准要求并能考虑与器械全部相关因素,包括器械的预期用途、由科学文献的评审和先前临床经验给出的该医疗器械的当前知识,来判定每一医疗器械的评价结果。

本文件所包括的试验是安全产品开发的重要工具。前提是它们由经过培训的人员进行试验并解释试验结果。

本文件以诸多标准和导则为基础,包括经济合作与发展组织(OECD)试验导则(TG)、美国药典和欧洲药典。本文件旨在作为基础文件,用于选择和实施能评价与医用材料和器械安全性相关的刺激反应的试验。

附录 A 中给出了具体涉及以上试验材料制备的说明。附录 D 中描述了几种特殊的体内刺激试验,用于非皮肤区域应用的医疗器械。此外,附录 E 提供了进行人体皮肤刺激试验的信息。

GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成:

- 第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类免于因使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,并在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价,将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。
- 第 2 部分:动物福利要求。目的是最大限度利用科学合理的非动物试验,确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。
- 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。

- 第4部分:与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。
- 第5部分:体外细胞毒性试验。目的是为评估医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。
- 第6部分:植入后局部反应试验。目的是为评估医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。
- 第7部分:环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷(EO)灭菌的单件医疗器械上EO及2-氯乙醇(ECH)残留物的允许限量、EO及ECH残留量提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提供检测方法。
- 第9部分:潜在降解产物的定性和定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的生物降解以及生物降解研究的设计与实施提供基本原则。
- 第10部分:刺激与皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激和皮肤致敏提供评价步骤。
- 第11部分:全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。
- 第12部分:样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。
- 第13部分:聚合物医疗器械降解产物的定性与定量。目的是为用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供通用要求。
- 第14部分:陶瓷降解产物的定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。
- 第15部分:金属与合金降解产物的定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。
- 第16部分:降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是提供与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。
- 第17部分:可沥滤物允许限量的建立。目的是为医疗器械可沥滤物允许限量的建立提供方法。
- 第18部分:风险管理过程中医疗器械材料的化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量(必要时)以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。
- 第19部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是识别与评价最终医疗器械材料的物理特性,如物理化学、形态学和表面特性(PMT)的各种参数和试验方法。
- 第20部分:医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。
- 第22部分:纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提供指南。
- 第23部分:刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

医疗器械生物学评价

第 23 部分:刺激试验

1 范围

本文件规定了医疗器械及其组成材料潜在刺激的评估步骤,包括以下内容:

- 刺激试验前的考虑,包括皮肤接触方面的计算机模拟试验和体外方法;
- 详细的体外和体内刺激试验步骤;
- 结果解释的关键因素。

本文件适用于根据 ISO 10993-1 和 ISO 10993-2 对医疗器械、材料或其浸提液的潜在刺激性进行预测和分类。

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 16886.1—2022 医疗器械生物学评价 第 1 部分:风险管理过程中的评价和试验(ISO 10993-1:2018, IDT)

ISO 10993-1 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(Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

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)

注: GB/T 16886.2—2011 医疗器械生物学评价 第 2 部分:动物福利要求(ISO 10993-2:2006, IDT)

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和定量框架(Biological evaluation of medical devices—Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products)

注: GB/T 16886.9—2022 医疗器械生物学评价 第 9 部分:潜在降解产物的定性和定量框架(ISO 10993-9:2019, IDT)

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

注: GB/T 16886.12—2023 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照材料(ISO 10993-12:2021, IDT)

ISO 10993-13 医疗器械生物学评价 第 13 部分:聚合物医疗器械的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)

注: GB/T 16886.13—2017 医疗器械生物学评价 第 13 部分:聚合物降解产物的定性与定量(ISO 10993-13:2010, IDT)

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 ce-