



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.1—2022/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)

2022-04-15 发布

2023-05-01 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	I
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	3
4 医疗器械生物学评价基本原则	6
5 医疗器械分类	9
5.1 总体要求	9
5.2 按人体接触性质分类	9
5.2.1 非接触医疗器械	9
5.2.2 表面接触医疗器械	9
5.2.3 外部接入医疗器械	10
5.2.4 植入医疗器械	10
5.3 按接触时间分类	10
5.3.1 接触时间分类	10
5.3.2 瞬时接触医疗器械	11
5.3.3 多种接触时间分类的医疗器械	11
6 生物学评价过程	11
6.1 生物学风险分析的物理和化学信息	11
6.2 差距分析和生物学评估终点的选择	11
6.3 生物学试验	12
6.3.1 总体要求	12
6.3.2 评价试验	13
7 生物学评价数据的解释和生物学风险的总体评估	16
附录 A (资料性) 生物学风险评定涉及的终点	17
附录 B (资料性) 风险管理过程中生物学评价实施指南	20
附录 C (资料性) 建议的文献评审程序	30
参考文献	32

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 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和定量；
- 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：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和方法。

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) 增加了进行生物学危险(源)评估的适用和不适用范围(见第 1 章)；
- b) 增加了 GB/T 16886 中使用的部分术语和定义(见第 3 章)；
- c) 增加了纳米材料(见 3.15、4.3、6.1、6.3.2、6.3.2.13、6.3.2.14、6.3.2.15、B.3.1.2、B.4.1.4)和可吸收材料评价信息(见 B.4.3.3、B.4.4.2)；
- d) 增加了医疗器械的生物学评价程序[见 4.1 a)]；
- e) 增加了医疗器械总体生物学评价的内容[见 4.3 c)]；
- f) 增加了“医疗器械全生命周期”和“可重复使用的医疗器械”的生物学安全评价要求(见 4.7、4.8)；
- g) 更改了“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”(见图 1, 2011 年版的图 1)；
- h) 增加了当本文件版本更新时,对已上市医疗器械进行生物学风险评价的要求(见 4.11)；
- i) 增加了“非接触医疗器械”的评价信息(见 5.2.1)和“瞬时接触医疗器械”的评价信息(见 5.3.2)；
- j) 更改了与组织、骨或牙髓/牙本质系统接触医疗器械的描述[见 5.2.3 b)], 2011 年版的 5.2.2 b)]；
- k) 增加了“差距分析和生物学评估终点的选择”(见 6.2)；

- l) 增加了选择生物学试验应考虑的程序[见 6.3.1 列项 b) 中 5)];
- m) 增加了进行急性全身毒性试验或风险评定的要求(见 6.3.2.6);
- n) 增加了使用动物试验进行生物学终点研究的原则(见 6.3.2.9);
- o) 更改了考虑生物降解试验的情况(见 6.3.2.13, 2011 年版的 6.2.2.13);
- p) 更改了考虑毒代动力学研究的情况(见 6.3.2.14, 2011 年版的 6.2.2.14)。

本文件等同采用 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》。

本文件做了以下最小限度的编辑性改动:

——增加了 6.3.2.14 体内毒代动力学研究中 PBPK 模型的提示。

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、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

本文件主要起草人:施燕平、刘成虎、史新立、赵鹏、孙晓霞、刘文博、邢丽娜、王昕。

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。

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 的注。

生物学危险(源)的范围既广泛又复杂,在考虑组织与组成材料的生物学反应时,不能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。因此只能谨慎地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为策划医疗器械生物学评价提供框架。次要作用是在我们对基本机理的理解中利用科学的进步,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(所有部分)预期供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、科学文献评审以及前期的临床经验所提供的医疗器械当前认知的情况下,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。

GB/T 16886 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。目的是保护人类由于使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,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。
- 第 2 部分:动物福利要求。目的在于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构架。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和定量。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。目的是为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：材料化学表征。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。目的是为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 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基本分类;
- 所有来源的已有相关数据的评价;
- 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的评估。

本文件适用于预期直接或间接接触下列情况的材料和医疗器械的评价:

- 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作用(如,外科手套、口罩等)。

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所引起的生物学危险(源)的评估指南:

- 作为全部生物学安全评估的一部分,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人体组织接触到新材料或创新材料。

GB/T 16886 其他部分包含生物学评估和相关试验的具体内容。医疗器械特定标准或产品标准中给出了机械性能测试。

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)因子和其他病原体有关的危险(源)。

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 16886.2—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)

GB/T 16886.11—2021 医疗器械生物学评价 第 11 部分:全身毒性试验(ISO 10993-11:2017, IDT)

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

ISO 10993-2 医疗器械生物学评价 第 2 部分:动物保护要求(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)

注: 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)

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