

GB

中国

国家

标准

汇编

2011年 修订-14

中国国家标准汇编

2011 年修订-14

中国标准出版社 编

中国标准出版社

北 京

图书在版编目(CIP)数据

中国国家标准汇编:2011年修订.14/中国标准出版社编. —北京:中国标准出版社,2012
ISBN 978-7-5066-6946-7

I. ①中… II. ①中… III. ①国家标准-汇编-中国-2011 IV. ①T-652.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 197800 号

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100013)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235
读者服务部:(010)68523946

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 35.25 字数 1 056 千字
2012 年 10 月第一版 2012 年 10 月第一次印刷

*

定价 220.00 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)68510107

出 版 说 明

1. 《中国国家标准汇编》是一部大型综合性国家标准全集。自 1983 年起,按国家标准顺序号以精装本、平装本两种装帧形式陆续分册汇编出版。它在一定程度上反映了我国建国以来标准化事业发展的基本情况和主要成就,是各级标准化管理机构,工矿企事业单位,农林牧副渔系统,科研、设计、教学等部门必不可少的工具书。

2. 《中国国家标准汇编》收入我国每年正式发布的全部国家标准,分为“制定”卷和“修订”卷两种编辑版本。

“制定”卷收入上一年度我国发布的、新制定的国家标准,顺延前年度标准编号分成若干分册,封面和书脊上注明“20××年制定”字样及分册号,分册号一直连续。各分册中的标准是按照标准编号顺序连续排列的,如有标准顺序号缺号的,除特殊情况注明外,暂为空号。

“修订”卷收入上一年度我国发布的、被修订的国家标准,视篇幅分设若干分册,但与“制定”卷分册号无关联,仅在封面和书脊上注明“20××年修订-1,-2,-3,……”字样。“修订”卷各分册中的标准,仍按标准编号顺序排列(但不连续);如有遗漏的,均在当年最后一分册中补齐。需提请读者注意的是,个别非顺延前年度标准编号的新制定的国家标准没有收入在“制定”卷中,而是收入在“修订”卷中。

读者配套购买《中国国家标准汇编》“制定”卷和“修订”卷则可收齐由我社出版的上一年度我国制定和修订的全部国家标准。

3. 由于读者需求的变化,自 1996 年起,《中国国家标准汇编》仅出版精装本。

4. 2011 年我国制修订国家标准共 1 989 项。本分册为“2011 年修订-14”,收入新制修订的国家标准 19 项。

中国标准出版社

2012 年 8 月

目 录

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	1
GB/T 16886.2—2011	医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求	24
GB/T 16886.11—2011	医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验	39
GB/T 16886.18—2011	医疗器械生物学评价 第18部分:材料化学表征	65
GB/T 16886.19—2011	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	83
GB 16895.21—2011	低压电气装置 第4-41部分:安全防护 电击防护	100
GB 16899—2011	自动扶梯和自动人行道的制造与安装安全规范	123
GB/T 16927.1—2011	高电压试验技术 第1部分:一般定义及试验要求	195
GB/T 16935.4—2011	低压系统内设备的绝缘配合 第4部分:高频电压应力考虑事项	260
GB/T 17001.1—2011	防伪油墨 第1部分:紫外激发荧光防伪油墨	309
GB/T 17003.1—2011	防伪纸 第1部分:防涂改纸	321
GB 17018—2011	地方性氟中毒病区划分	329
GB/T 17153—2011	公用网之间以及公用网和提供数据传输业务的其他网之间互通的一般原则	335
GB/T 17178.5—2011	信息技术 开放系统互连 一致性测试方法和框架 第5部分:一致性评估过程对测试实验室及客户的要求	386
GB/T 17178.7—2011	信息技术 开放系统互连 一致性测试方法和框架 第7部分:实现一致性声明	425
GB/T 17215.701—2011	标准电能表	480
GB/T 17215.911—2011	电测量设备 可信性 第11部分:一般概念	506
GB 17258—2011	汽车用压缩天然气钢瓶	519
GB/T 17261—2011	钢制球形储罐型式与基本参数	551



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, ID1)

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 16886.2—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:可沥滤物允许限度的确立(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:可沥滤物允许限度的确立(Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances)

ISO 10993-18:2005 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织(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。

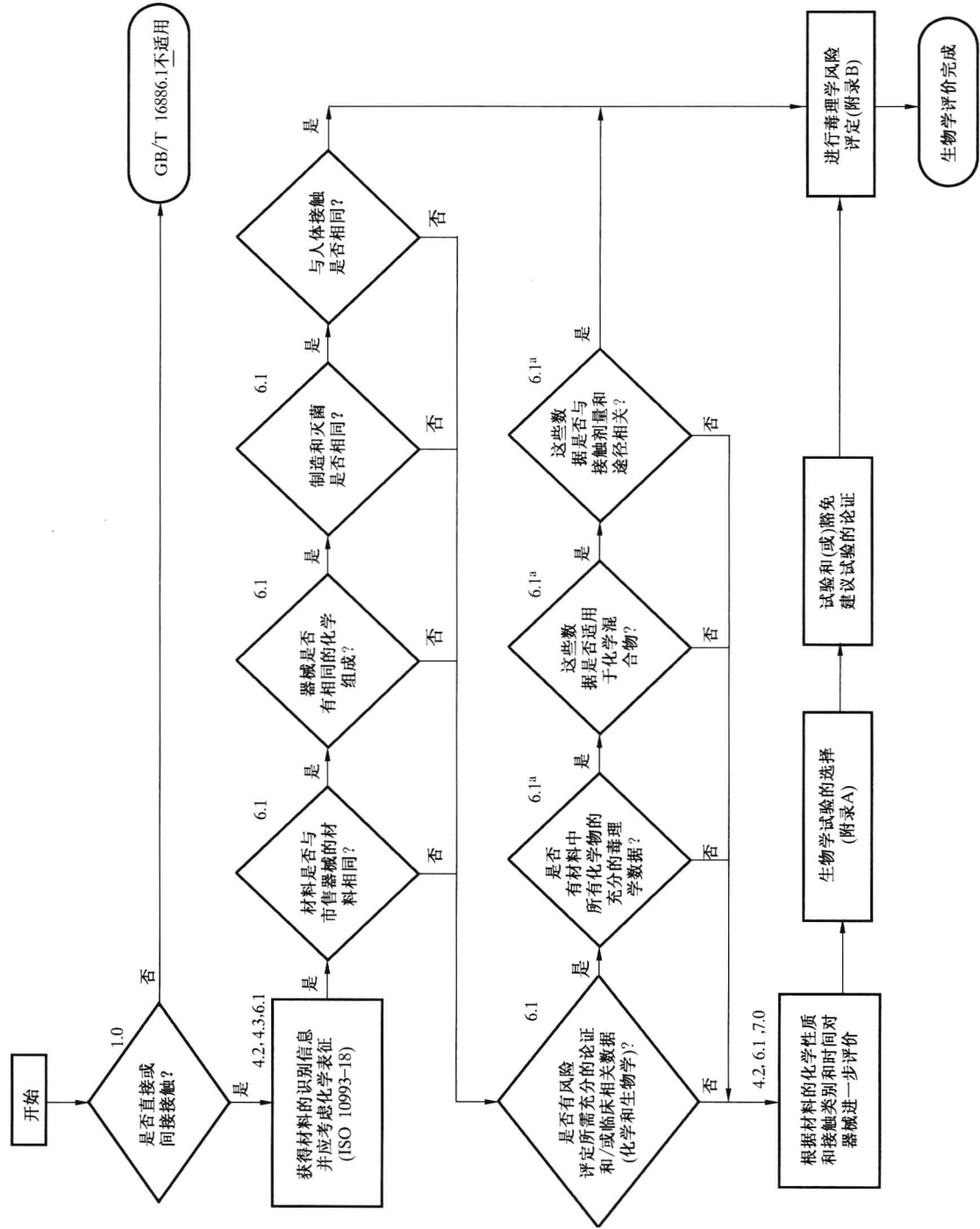
评价可包括相关的临床前和临床经验研究以及实际试验,采用这样的评价,如果材料与设计中器械在规定的使用途径和物理形态具有可证实的安全使用史,就可以给出不必进行试验的结论。

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)。



^a 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 14971)。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,采用细胞毒性试验来测定由器械、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,用一种适宜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,因为即使是少量可溶出物的使用或接触也可能导致变态或致敏反应。

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。