

医疗器械 生物学评价

奚廷斐 主编



中国质检出版社
中国标准出版社

医疗器械生物学评价



责任编辑：曹锐金
封面设计：徐东彦
责任校对：周学惠
责任印制：程 刚

销售分类建议：工业技术 / 一般工业技术

ISBN 978-7-5066-6915-3



9 787506 669153 >

定价：80.00元

医疗器械生物学评价

奚廷斐 主编

辛仁东 薛 森 张兴栋 王爱平 副主编

中国质检出版社
中国标准出版社

北 京

图书在版编目 (CIP) 数据

医疗器械生物学评价/奚廷斐主编. —北京: 中国标准出版社, 2012

ISBN 978-7-5066-6915-3

I. ①医… II. ①奚… III. ①医疗器械—生物学—评价 IV. ①TH77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 191352 号

中国质检出版社 出版发行
中国标准出版社

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 787×1092 1/16 印张 24 字数 518 千字
2012 年 10 月第一版 2012 年 10 月第一次印刷

*

定价 80.00 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

《医疗器械生物学评价》编委会

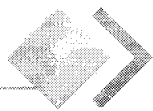
主 编 奚廷斐

副主编 辛仁东 薛 森 张兴栋 王爱平

主 审 奚廷斐 张兴栋 王爱平
由少华 孙 皎

编 委 (按姓氏笔画排序):

于振涛	王延伟	王定国
王爱平	由少华	冯晓明
刘成虎	关勇彪	孙 皎
吴 平	辛仁东	张兴栋
张其清	林 红	侯 丽
施燕平	姜 华	骆红宇
顾汉卿	奚廷斐	薛 森



医疗器械生物学评价系列标准（即 GB/T 16886/ISO 10993）是医疗器械安全性评价两大基础标准之一，对于保证医疗器械安全性起着重要作用。

为了宣贯 GB/T 16886 系列标准，1999 年全国医疗器械生物学评价标准技术委员会组成编委会编写了《医疗器械生物学评价标准实施指南》（2000 年由中国标准出版社出版）。但是十一年多以来，ISO 10993 系列标准制修订工作进展很快，许多新修订的标准转化为我国国家标准：有 16 个标准进行了修订，有的标准还做了多次修订；同时又发布了三个新标准。由于 GB/T 16886（ISO 10993）系列标准发生了如此快的变化，医疗器械的研发、生产、使用和检验单位的技术人员急需对这些标准有新的认识和理解，因此全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会决定重新编写《医疗器械生物学评价》一书。

在这次编写中，增加了许多内容，重点强调了以下三方面：

1. 正确理解 GB/T 16886.1 风险管理过程中的评价和试验标准。该标准与 GB/T 16886-2001 有很大的不同。对于一个医疗器械产品进行生物学评价时，需要采用正确的评价程序，应首先在“材料定性和定量”基础上利用已有的信息进行生物学评价，然后再确定是否需要进行生物学试验。同时也要用风险管理程序对医疗器械的安全性进行评价。

2. 针对已发布的 GB/T 16886 标准，在编写本书时力求忠实于原标准，把基本指导原则和试验方法原理讲清楚，使读者能正确理解 GB/T 16886 系列标准。

3. 由于 ISO 10993 系列标准还在发展，因此对于一些新

修订和新发布的标准，本书也做了前瞻性描述，例如 ISO 10993.3，ISO 10993.6，ISO 10993.11，ISO 10993.12，ISO 10993.18，ISO/TS 10993.19 和 ISO/TS 10993.20。

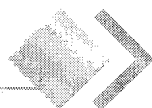
本书在编写过程中，编委会虽经过多次审核和校对，但难免会有错误和不当之处，欢迎读者批评指正。我们期望，本书的出版能够帮助读者正确理解 GB/T 16886/ISO 10993 系列标准，指导我国医疗器械生物学评价和试验工作深入开展，进一步保障医疗器械产品安全，促进我国医疗器械产业发展。

全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会顾问，前主任委员

北京大学 奚廷斐 研究员

2012.6.6

目 录



绪 论	1
参考文献	23
第一章 风险管理过程中的评价与试验 (GB/T 16886.1—2011/ ISO 10993-1: 2009)	25
第一节 概述	25
第二节 标准内容简介	26
第三节 实施 GB/T 16886.1—2011 应注意的问题	38
参考文献	49
第二章 动物福利要求 (GB/T 16886.2—2011/ISO 10993-2: 2006)	50
第一节 概述	50
第二节 范围	51
第三节 术语和定义	51
第四节 要求	54
参考文献	60
第三章 材料化学表征 (GB/T 16886.18—2011/ISO 10993-18: 2005)	61
第一节 概述	61
第二节 基本概念	61
第三节 材料的分类	63
第四节 表征原则	64
第五节 表征步骤	65
第六节 组分信息的确认	66
第七节 数据报告	70
第八节 毒理学风险评定中所用化学表征数据的产生步骤流程简图	70
第九节 化学表征的信息来源	71
第十节 判定毒理学等同性的原则	74

参考文献	74
第四章 材料的物理化学、形态学和表面特性表征	
(GB/T 16886. 19—2011/ISO/TS 10993-19: 2006)	76
第一节 概述	76
第二节 范围	77
第三节 术语和定义及符号、缩略语	78
第四节 材料表征的基本原则	79
第五节 材料表征步骤	80
第六节 表征参数和分析方法	83
参考文献	85
第五章 样品制备和参照材料 (GB/T 16886. 12/ISO 10993-12: 2007)	87
参考文献	95
第六章 体外细胞毒性试验 (GB/T 16886. 5/ISO 10993-5: 2009)	96
第一节 概述	96
第二节 定义和基本概念	99
第三节 试验的一般原则与要求	100
第四节 试验的基本步骤	103
第五节 细胞毒性的判定与结果评价	105
第六节 细胞毒性试验报告	107
第七节 常用的细胞毒性试验方法	107
参考文献	123
第七章 刺激与皮肤致敏试验 (GB/T 16886. 10/ISO 10993-10: 2010)	124
第一节 概述	124
第二节 范围	125
第三节 术语和定义	125
第四节 总则与评价程序	127
第五节 试验前的考虑	128
第六节 刺激与致敏试验通用要求	129
第七节 刺激试验	131
第八节 致敏试验	141
参考文献	148

第八章 全身毒性试验 (GB/T 16886. 11—2011/ISO 10993-11: 2006)	149
第一节 概述.....	149
第二节 全身毒性试验方法.....	161
参考文献.....	170
第九章 遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验 (GB/T 16886. 3—2008/ ISO 10993-3: 2003)	171
第一节 遗传毒性试验.....	172
第二节 致癌性试验.....	188
第三节 生殖和发育毒性试验.....	196
参考文献.....	202
第十章 植入后局部反应试验 (GB/T 16886. 6/ISO 10993-6: 2007)	203
第一节 概述.....	203
第二节 范围.....	204
第三节 术语和定义.....	205
第四节 植入试验方法通则.....	205
第五节 常用试验方法.....	212
参考文献.....	218
第十一章 与血液相互作用试验选择 (GB/T 16886. 4—2003/ ISO 10993-4: 2002)	222
第一节 概述.....	222
第二节 范围.....	226
第三节 术语和定义.....	226
第四节 与血液接触的医疗器械分类.....	229
第五节 试验原则.....	230
第六节 常用的血液相容性评价试验方法及种类.....	234
参考文献.....	243
第十二章 潜在降解产物的定性和定量框架 (GB/T 16886. 9/ ISO 10993-9: 2009)	244
第一节 概述.....	244
第二节 降解研究设计原则与研究方案.....	249

第十三章	聚合物医疗器械降解产物的定性与定量 (GB/T 16886. 13/ ISO 10993-13: 2010)	253
第一节	概述	253
第二节	范围	255
第三节	术语和定义	255
第四节	降解试验方法	255
第十四章	陶瓷降解产物的定性与定量分析 (GB/T 16886. 14—2003/ ISO 10993-14: 2001)	265
第一节	概述	265
第二节	范围	269
第三节	术语和定义	270
第四节	试验的一般原理与要求	270
	参考文献	278
第十五章	金属与合金降解产物的定性与定量 (GB/T 16886. 15—2003/ ISO 10993-15: 2000)	279
第一节	概述	279
第二节	范围	279
第三节	术语和定义	280
第四节	试验方法	280
第十六章	可沥滤物允许限量的建立 (GB/T 16886. 17—2005/ ISO 10993-17: 2002)	285
第一节	概述	285
第二节	术语和定义	287
第三节	医疗器械化学可沥滤物允许限量的建立	289
	参考文献	294
第十七章	环氧乙烷灭菌残留量 (GB/T 16886. 7/ISO 10993-7: 2008)	295
第一节	概述	295
第二节	术语和定义	296
第三节	基本原理	296
第四节	EO 残留量的测定	302

第五节 产品放行·····	311
参考文献·····	313
第十八章 降解产物与可沥滤物的毒代动力学研究设计（GB/T 16886.16/ ISO 10993-16：2010） ·····	314
第一节 概述·····	314
第二节 术语和定义·····	316
第三节 降解产物和可沥滤物的毒代动力学研究实验设计·····	322
第四节 毒代动力学实验的实施·····	324
参考文献·····	327
第十九章 医疗器械免疫毒性试验原则和方法（GB/T 16886.20/ ISO/TS 10993-20：2006） ·····	329
第一节 概述·····	329
第二节 范围·····	329
第三节 术语和定义·····	330
第四节 总则·····	330
第五节 风险评定与风险管理·····	332
第六节 危害的判定·····	332
第七节 免疫毒性评定方法·····	334
第八节 免疫毒理学实验设计·····	338
第九节 免疫毒性试验简介·····	339
参考文献·····	341
第二十章 口腔医疗器械生物学评价 ·····	342
第一节 概述·····	342
第二节 范围·····	347
第三节 术语和定义·····	347
第四节 口腔医疗器械分类·····	348
第五节 生物学评价步骤·····	351
第六节 生物学试验内容·····	354
第七节 口腔材料生物学试验试样制备·····	355
第八节 口腔材料专用试验方法·····	357
参考文献·····	368

绪 论

一、概述

1. 国内外医疗器械发展状况

近年来全球医疗器械发展较快，每年以 5%~8% 的速度递增，2008 年的产值约 2 500 亿美元，药品和医疗器械产值的比例约为 10 : 7，见图 0-1。

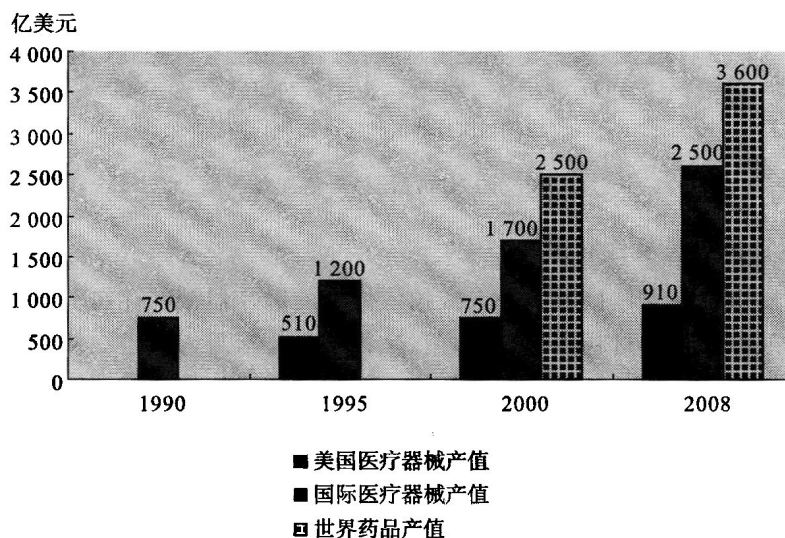


图 0-1 国际医疗器械产值变化图

中国医疗器械虽然底子薄，技术含量较低，但近年来随着国内高新技术发展，医疗器械产业的面貌变化很大，每年以约 15% 的速度递增，到 2008 年 5 月底全国医疗器械生产企业共 12 242 家，其中，Ⅰ类医疗器械生产企业 3 085 家，Ⅱ类医疗器械生产企业 7 081 家，Ⅲ类医疗器械生产企业 2 076 家。有效医疗器械注册证 45 717 个，其中境内Ⅰ类医疗器械 12 374 个，Ⅱ类医疗器械 17 348 个，Ⅲ类医疗器械 5 578 个；港澳台医疗器械 282 个；进口医疗器械 1 035 个。2009 年国内医疗器械产值约为 2 000 亿元人民币，其中与人体接触、介入或植入体内的医疗器械约占整个市场的 40%，约为 800 亿元人民币。2010 年我国出口医疗器械 146.99 亿美元，以敷料（12.2 亿美元），高分子制品，医用仪器为主；进口医疗器械 79.57 亿美元，以影像，介入，植入器械为主。但



是国内药品和医疗器械产值的比例约为 10 : 3, 远远落后于国际上的比例, 见图 0-2。这说明国内医疗器械产业有很大的发展空间, 还不能满足人民需求, 需要加大努力, 快速发展, 同时也展示在今后 10~20 年, 将给从事医疗器械研究、生产及临床应用的人们提供展示才能的大舞台。

注: 图 0-1 和图 0-2 数据来自“中国医疗器械科技创新与产业竞争力国际比较”一书(王宏广 执行主编, 科学出版社, 2011, 北京)。

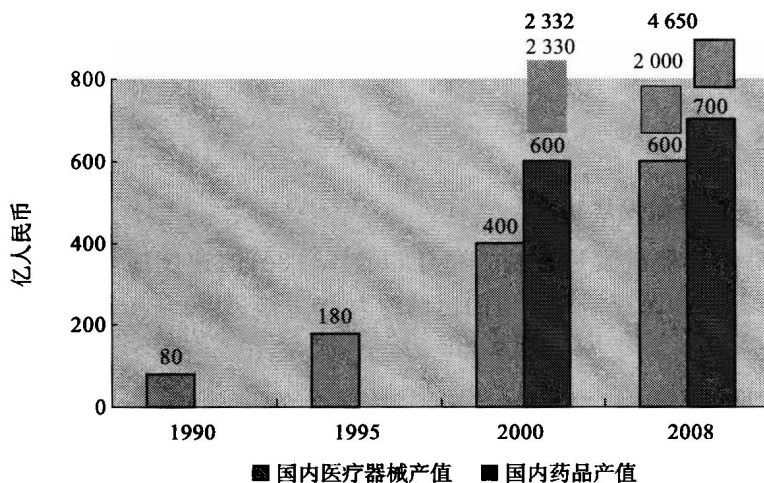


图 0-2 国内医疗器械产值变化图

2. 安全性评价的重要性的意义

在医疗器械中, 与人体接触、介入或植入体内的医疗器械都存在一定的风险性。这类医疗器械一般称为生物材料和人工器官。生物材料是指与人体组织接触或取代、修复病变组织的天然或合成材料; 人工器官是指人体因疾病或创伤而导致器官出现严重不可修复的病变时, 用模拟器官功能的人工装置暂时或永久替代已基本丧失功能的病变器官。生物材料和人工器官除少数作为诊断和康复用途外, 其中大部分是以治疗疾病为目的。它们间接或直接与人体组织和血液相接触, 有的还要在体内长期使用, 例如, 人工心脏瓣膜、人工关节、人工乳房等都要在体内植入几十年。医疗器械质量的好坏直接关系到使用者的生命安危, 因此, 在应用于临床前必须进行一系列生物学评价, 以保证其安全性。

医疗器械与人体接触、介入或植入体内后对宿主人体的影响是一个非常复杂的过程, 主要发生四种生物反应: 组织反应、血液反应、免疫反应和全身反应。

(1) 组织反应: 图 0-3 是医疗器械形成的组织反应。当植入器械出现在人体的血管外组织时, 在植入器械附近会发生程度不同的炎症。当材料含有毒性物质时, 易造成组织坏死或发生冲突, 引起癌症。但大多数医疗器械性能较稳定, 不会被很快代谢, 这时胶原纤维会包围植入器械形成被膜, 把正常组织和植入器械隔离开。医疗器械往往与纤维囊之间附着极少, 因此当受到应力时, 囊内植入器械有时会活动, 而导致下述结果:



①纤维囊变厚，从而影响组织局部血液供应或为生物化学的副产物提供积蓄场所，引起肿瘤；

②纤维囊钙化变硬，引起机械性能不相配而发生疼痛；

③由于纤维囊缺乏正常的血液供应，植入部位可发生持续性感染，同时由于没有足够的白细胞与感染作斗争，会减慢细胞残骸的消除，使感染持续、感染部位增大。

④由于循环不畅，材料变性产物会积蓄在纤维囊内或界面形成肿胀。

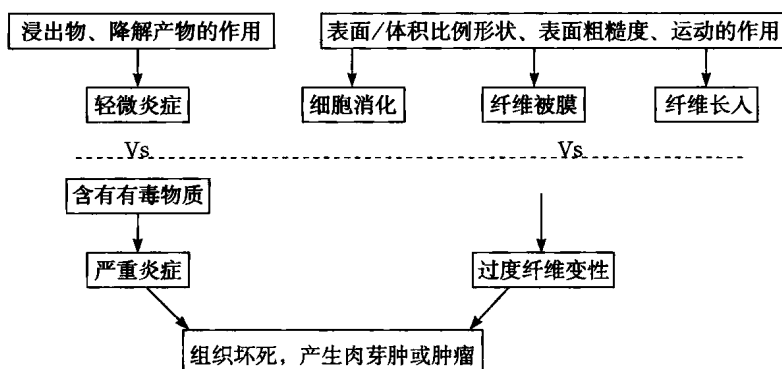


图 0-3 医疗器械形成的组织反应

(2) 血液反应：图 0-4 是医疗器械形成的血液反应。当器械与血液接触时，首先在器械表面有一层蛋白粘附，不同材料制成的器械与血液作用情况不同，血液相容性不好的材料甚至在几秒到几分钟内由血细胞和纤维蛋白形成血栓。血栓形成还与血液流速和流动方式有关。血栓有时可修复治愈，有时会发生破裂，形成栓子而随血液流动，有可能发生栓塞而危及生命。

(3) 免疫反应：目前有些医疗器械和人体接触时（有的是长期使用，有的是反复使用），可能会导致产生一系列免疫反应，包括体液反应和细胞反应。例如人工肾用的透析器纤维素膜会导致补体激活、淋巴细胞亚群的变化等；有的研究表明人工乳房中硅凝胶渗漏进入淋巴系统，会诱发一定的免疫反应。

(4) 全身反应：以上三种反应会形成局部的毒性反应，也会进一步发展形成全身整体毒性反应，同时进入体内的一些毒性物质也可诱发分子突变，甚至形成癌变。

以上这些生物学反应在临床上常出现以下并发症：

1) 渗出物反应：由于材料在合成及加工过程中有低分子物质渗入（例如，引发剂、催化剂、残留单体、增塑剂等），所以当这类材料植入体内后，在生理环境中往往会导致这些低分子物渗出，造成对人体的危害。例如，聚氯乙烯的单体会引起四肢血管的收缩而产生疼痛，并会引起痉挛；聚甲基丙烯酸甲酯的单体进入人体循环会引起肺功能障碍。

2) 感染：这是植入器械在治疗上最常见的主要并发症之一，在植入器械的患者中约 1%~10% 会发生感染。在美国每年因植入物引起的感染而导致死亡的已超过 800 例。

3) 钙化：由于营养不良性钙化，在植入器械表面会形成钙化而使材料丧失功能，造成植入的器械失败。例如由于钙化而使生物瓣缩短其使用寿命。

4) 血栓栓塞：在血液系统用的医疗器械都要求具有血液相容性，不产生血栓。由于机械瓣易发生血栓栓塞，而要求患者终生服抗凝剂。目前直径小于 6 mm 的人工血管一直未能在临床使用，就是解决不了长期不形成血栓的问题。

5) 肿瘤：医疗器械致癌性一直是一个引人关注的问题。最近的文献表明有些金属植入器械和合成纤维人工血管周围会发生肉芽肿。目前的研究表明，75% 以上肿瘤的发生是在植入 15 年后出现，有很长的潜伏期。

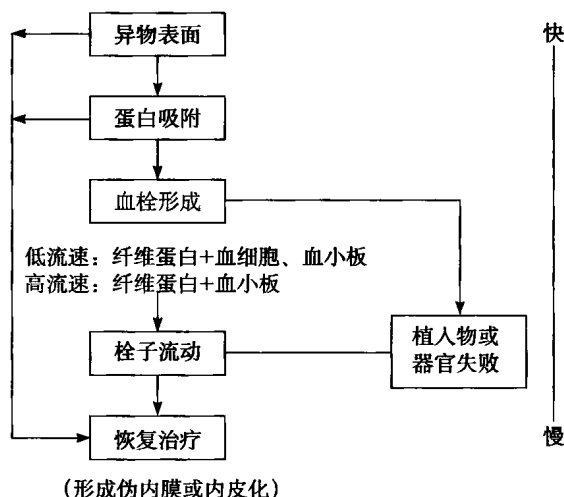


图 0-4 医疗器械形成的血液反应

医疗器械造成的生物学危害分两个方面：一是材料造成的生物学危害，二是由器械的机械故障引起的生物学危害。生物学评价标准主要是针对直接与人体接触、介入或植入体内的医疗器械，提供一套生物学评价程序，通过微生物试验（体外试验）和动物试验（体内试验）评价医疗器械对细胞和动物体的有害作用，并通过以上综合评价预测其在临床使用时是否安全。

为了确保医疗器械在临床研究时的安全性，在完成物理和化学性能、加工性能以及外形等有效性评价后，必须进行生物学评价试验，以便提供进一步有关安全性的数据和资料。由于生物学试验依赖于动物模型和微生物模型，因此在某些情况下，在动物体内出现的组织反应，在人体内不一定出现；在生物学评价中好的器械，由于人体与动物间的差异，也会在某些病人身上产生不良反应，这就需要在临床研究中进一步评价，以确保大范围临床使用时的安全性。

3. 医疗器械安全性评价程序

医疗器械是有别于一般工农业产品的特殊商品，其质量好坏直接关系到患者的生命安全，因此对医疗器械的监督管理与药品相似，是由国家统一对这类产品实行注册审批制度，必须进行生物学评价和临床研究。



为了保证医疗器械的安全性，在产品时必须预先考虑可能出现的各种危害，进行风险分析在设计上保证使其造成的危害减至最低程序。医疗器械的安全性评价程序为：物理和化学性能评价→生物学评价→临床研究。生物学评价是安全性评价的一个关键环节。

物理和化学性能评价：医疗器械的电气性能、激光能量、X射线剂量、材料的强度、透明度、耐疲劳性等物理性能不仅是有效性的指标，而且也是关系到产品的安全性。例如，人工心脏瓣膜的耐疲劳性、紫外吸收等都是产品标准中的重要指标，其实质也是安全性指标。人工心脏瓣膜耐疲劳试验是在加速情况下，其样品至少连续完成3亿8千万次关闭（相当于正常人15年的瓣膜关闭次数）。对于接触人体、介入或植入体内的医疗器械，其材料的化学性能将会直接影响人体使用的安全性，因此对材料中的残留单体、有害金属元素、各种添加剂要严加控制。例如医用聚氯乙烯中氯乙烯含量必须小于 $1\mu\text{g/g}$ 。通常控制的指标有pH、重金属含量、氧化还原物、蒸发残留量、灰分等。但仍有些残留物或使用中可能释放的降解产物无法确定和控制，只有通过生物学评价来进一步确认这些医疗器械是否安全，是否可以在临床使用。

图0-5是一个与人体接触、介入或植入体内的医疗器械产品正式投产的全过程。一般先进行体外生物学评价试验，根据体外试验结果可对产品提出改性建议；合格后再进行体内生物学评价试验和动物模拟试验，可根据体内试验结果对产品提出进一步改性建议。最后进行临床研究。进一步观察产品的安全有效性。如果临床研究失败，就终止产

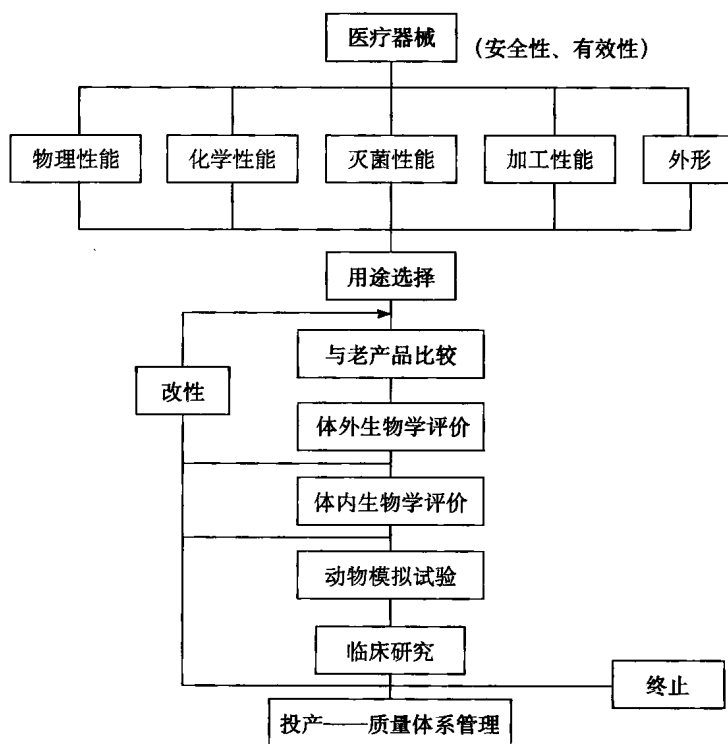


图0-5 与人体接触、介入或植入体内的医疗器械产品正式投产的全过程