

主编 郝和平

医疗器械 生物学评价标准 实施指南

GB/T 16886
—ISO 10993



中国标准出版社



责任编辑: 曹锐金

封面设计: 张晓平

责任校对: 马 涛

责任印制: 李京生

ISBN7-5066-2292-0



9 787506 622929 >

ISBN 7-5066-2292-0

R · 040 定价: 62.00元

医疗器械生物学评价标准 实施指南

主 编 郝和平

副主编 卜长生 刘秦玉 薛 淼
顾汉卿 奚廷斐 王爱平

中国标准出版社

2000

医疗器械生物学评价标准 实施指南

郝和平 主编
责任编辑 曹锐金

*

中国标准出版社出版
北京复兴门外三里河北街16号

邮政编码:100045

电 话:68522112

· 中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷

· 新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

版权专有 不得翻印

*

开本 787×1092 1/16 印张 24 $\frac{1}{4}$ 字数 565 千字

2000年10月第一版 2002年5月第二次印刷

*

ISBN 7-5066-2292-0/R·040
印数 1 801—3 000 定价 62.00 元

《医疗器械生物学评价标准实施指南》

编写委员会

主 编	郝和平				
副主编	卜长生	刘秦玉	薛 森	顾汉卿	奚廷斐
	王爱平				
编 委	(以姓氏笔划为序)				
	王定国	王爱平	王桂生	由少华	史弘道
	冯晓明	孙 皎	关勇彪	吴 平	陆茉珠
	林 红	张海文	姜 华	施燕平	顾汉卿
	奚廷斐	翁 杰	薛 森		
编 审	薛 森	顾汉卿	奚廷斐	王爱平	由少华
	史新立				
统 稿	吴 平	施燕平	陈宇红		

前 言

近 20 年来,随着现代科学技术的发展,医疗器械在全球范围内发展迅猛,大量新型的医疗器械产品广泛应用于临床。在造福于人类的同时,因某些产品材质选用不当,或受各种加工残留物的影响,也带来一系列不容忽视的对人体的生物学危害问题。为了保障医疗器械在临床使用的安全有效,临床前的医疗器械生物学评价及评价方法的全球统一化引起了世界各国政府及生物学评价专家的高度重视,为此国际标准化组织于 1989 年正式成立了 ISO/TC194 医疗器械生物学评价技术委员会,并相继制定颁布了 ISO 10993 系列标准。这些标准已逐步为世界各国所认同并相继采纳。

我国政府主管部门十分重视医疗器械生物学评价工作。1994 年由原国家医药管理局组团参加 ISO/TC194 年会,并申请由观察成员转为积极成员国。近年来在参与 ISO 10993 系列标准制修订工作的同时,一直致力于将 ISO 10993 系列标准等同转化为我国国家标准,即 GB/T 16886 系列标准。1997 年发布了 GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价 第 1 部分:试验选择指南》、GB/T 16886.3《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》、GB/T 16886.5《医疗器械生物学评价 第 5 部分:细胞毒性试验:体外法》、GB/T 16886.6《医疗器械生物学评价 第 6 部分:植入后局部反应试验》、GB/T 16886.11《医疗器械生物学评价 第 11 部分:全身毒性试验》等五项标准。此外 GB/T 16886.2《医疗器械生物学评价 第 2 部分:动物保护要求》、GB/T 16886.10《医疗器械生物学评价 第 10 部分:刺激与致敏试验》、GB/T 16886.12《医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照样品》等三项标准目前已完成报批稿,预期 2000 年底发布实施。为了配合 GB/T 16886 系列标准在我国的全面实施推广,在转化标准的同时,于 1998 年在国家药品监督管理局医疗器械司的组织领导下,由有关单位的专家组成了《医疗器械生物学评价标准实施指南》(以下简称“实施指南”)的编写委员会,完成本书的编写工作。

一、主要内容简介

鉴于 ISO 10993 系列标准是一个不可分割的生物学评价体系,因此“实施指南”在宣贯 GB/T 16886 系列国家标准的同时,还向读者全面介绍了 ISO 10993 系列标准的其他已发布的标准和工作中的标准草案。在本书的绪论中,论述了医疗器械生物学评价的重要意义以及国内外医疗器械生物学评价的发展概况;在第一篇中主要介绍了医疗器械生物学评价的基本原则和生物学试验的一些通用要求。第一章试验选择指南详细讲解了 GB/T 16886.1—1997—ISO 10993-1:1992。该标准是 GB/T 16886—ISO 10993 系列标准中的一份纲领性标准,对于 GB/T 16886 系列标准的应用具有重要的指导意义。该篇的其他章节介绍了诸如动物保护、试验参照材料的选择及样品制备等通用要求。第二篇生物学试验与评价中介绍了 GB/T 16886—ISO 10993 系列标准的 6 大类生物学试验方法,这些方法是医疗器械生物学

评价的重要组成部分。考虑到不同专业领域读者的需求,在有些章节中简要介绍了一些试验原理基础知识,同时为使各实验室内试验结果更具可比性,在依据标准的基础上,还就试验设计和选择、试验步骤、结果评价等进行了必要的阐述。该篇的最后两章分别介绍了降解产物与可溶出物的毒物动力学研究设计及医疗器械加工和灭菌残留物允许限量的建立。第三篇主要介绍了 ISO 10993 系列标准中关于聚合物、陶瓷、金属与合金降解产物的定性与定量以及总则的四项标准或标准草案。第四篇中对 ISO 10993-7:1995《医疗器械生物学评价——第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量》、ISO/CD10993-18《医疗器械生物学评价——第 18 部分:材料化学定性》进行了讲解,分别介绍了环氧乙烷残留量及其化学测定方法和医疗器械/材料的化学定性。以往人们往往孤立地开展生物学评价,忽视了生物学评价前的材料定性(化学、物理)分析对生物学评价所起的作用。近年来 ISO/TC194 已意识到医疗器械/材料定性定量分析是生物学评价的一个很重要的环节。生物学家要开展好医疗器械/材料生物学评价,离不开化学家和物理学家的协作。因此 ISO/TC194 将材料的定性与定量列入 ISO 10993 的评价框架。现已推出了几项标准和标准草案,在最近修订的一些生物学试验方法标准中,都涉及到了材料的定性定量的问题。第五篇牙科医疗器械生物相容性临床前评价介绍了与 ISO 10993 相关的标准 ISO 7405:1997《牙科学——用于牙科的医疗器械生物相容性临床前评价——牙科材料试验方法》,虽然我国现行口腔材料生物学评价标准主要依据 ISO/TR7405:1984,但近期将要进行 ISO 7405:1997 标准的转化工作。GB/T 16886.1—ISO 10993-1 中的术语“医疗器械”包括牙科器械。ISO 7405 亦引用了 ISO 10993 系列标准,因此将其列入本书一并宣贯。第六篇介绍了 ISO 10993 相关标准 YY/T 0297—1997—ISO 14155:1997 医疗器械临床调查。

二、实施 GB/T 16886—ISO 10993 系列标准应注意的几个问题

1. 使用 GB/T 16886—ISO 10993 系列标准的各级人员应首先重点学习掌握 GB/T 16886.1—ISO 10993-1。该标准对于 GB/T 16886—ISO 10993 系列标准的应用具有重要的指导意义,它从宏观的角度回答了为什么进行、何时何地、由谁进行、怎样进行医疗器械生物学评价的问题,因此,该标准不仅是对从事医疗器械生物学评价人员的指南,同时也是医疗器械设计和医疗器械管理人员的指南。

2. ISO/TC194 在 ISO 10993 系列标准的实施过程中发现,人们常将《医疗器械生物学评价——第 1 部分:试验选择指南》中所列试验指南表简单的理解为应进行的试验项目,这种情况在我国也同样存在。因此应强调的是,在进行医疗器械生物学评价中应切实理解掌握 GB/T 16886—ISO 10993 系列标准的基本思想,切忌简单的对号入座。GB/T 16886—ISO 10993 系列标准的主导思想就是应根据医疗器械/材料与人体接触的途径和时间及其他有关因素,按照标准规定的生物学评价程序,设计提供一套动物使用数量最少、评价速度最快、最科学合理的生物学评价方案,对医疗器械/材料进行综合性评价。

3. 鉴于生物学试验是一门不断发展中的实验科学,GB/T 16886—ISO 10993 系列标准中的生物学试验方法标准对试验步骤、结果判定等一般均未详细规定,而是提供评价程序、试验方案等一些指导性基本原则。这就要求检验人员应具有丰富的专业理论知识和实践经验,即应具备根据医疗器械/材料的特性选择适宜的评价程序或试验方法的能力,同时能够

对结果作出科学合理的评价。

本书中的绪论由奚廷斐编写；第一章由吴平编写；第二章由薛森编写；第三章、第四章由奚廷斐编写；第五章由王爱平编写；第六章由史弘道、姜华编写；第七章由孙皎编写；第八章由王定国编写；第九章由由少华编写；第十章由王爱平编写；第十一章由关勇彪编写；第十二章由冯晓明编写；第十三章、第十四章由顾汉卿编写；第十五章由翁杰编写；第十六章由王桂生编写；第十七章由施燕平编写；第十八章由顾汉卿、张海文、陆莱珠编写；第五篇由林红编写；第六篇由薛森编写。

本书在编写过程中，虽然经过三次编委会工作会议，反复讨论统一主题思想，力求忠实于所介绍的标准，但由于介绍的内容庞杂，同时有些国际标准还处于草案阶段，也在不断的修改之中，以及中英文转化过程中的理解误差等原因，因此难免会有一些错误和不当之处，欢迎本书的读者批评指正。我们期望，这本书的问世能够帮助读者正确理解 GB/T 16886—ISO 10993 系列标准，能够指导我国医疗器械生物学评价工作的开展，使我国医疗器械生物学评价工作走上有序状态，切实与国际接轨，在保障人体安全、促进我国医疗器械行业的发展中发挥应有的作用。

国家药品监督管理局医疗器械司

2000 年 8 月

目 录

绪论	1
第一篇 医疗器械生物学评价原则与试验通用要求	23
第一章 试验选择指南	24
第二章 动物保护要求	42
第三章 生物学试验参照样品的选择和定性指南	46
第四章 样品制备和参照样品	48
第二篇 生物学试验与评价	55
第五章 遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验	56
第六章 与血液相互作用试验选择	81
第七章 细胞毒性试验	100
第八章 植入后局部反应试验	111
第九章 刺激与致敏试验	120
第十章 全身毒性试验	135
第十一章 降解产物与可溶出物的毒物动力学研究设计	155
第十二章 医疗器械加工和灭菌残留物允许限量的建立	168
第三篇 降解试验与评价	179
第十三章 潜在降解产物的定性与定量总则	180
第十四章 聚合物医疗器械降解产物的定性与定量	187
第十五章 陶瓷降解产物的定性与定量分析	198
第十六章 金属与合金降解产物的定性与定量	206
第四篇 理化试验与评价	213
第十七章 环氧乙烷灭菌残留量	214
第十八章 材料的化学定性	224
第五篇 牙科医疗器械生物相容性临床前评价	231
第六篇 医疗器械临床调查	249

附件 1 GB/T 16886.1—1997 医疗器械生物学评价 第 1 部分:试验选择

指南	259
附件 2 GB/T 16886.3—1997 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	273
附件 3 GB/T 16886.5—1997 医疗器械生物学评价 第 5 部分:细胞毒性试验: 体外法	285
附件 4 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	296
附件 5 GB/T 16886.11—1997 医疗器械生物学评价 第 11 部分:全身毒性 试验	310
附件 6 ISO 10993-2:1992 医疗器械生物学评价——第 2 部分:动物保护要求	323
附件 7 ISO 10993-10:1995 医疗器械生物学评价——第 10 部分:刺激与致敏 试验	330
附件 8 ISO 10993-12:1996 医疗器械生物学评价——第 12 部分:样品制备和 参照样品	365

绪 论

一、概述

1. 国内外医疗器械发展状况

近 20 年来,随着现代科学技术发展,具有高新技术的医疗器械工业迅速发展,在医疗卫生事业中起到越来越重要的作用。1997 年全世界医疗器械产值达到 1 370 亿美元,按目前 10% 的增长率,医疗器械在不久将来会达到药品的总产值(目前药品的总产值约为 2 000 亿美元)。1997 年美国的医疗器械产值为 577 亿美元(占世界的 42.1%,215 美元/人·年),欧共体为 370 亿美元(占世界的 27.0%,120 美元/人·年),日本为 198 亿美元(占世界的 14.5%,157 美元/人·年),加拿大为 8 亿美元(占世界的 0.6%,27 美元/人·年),澳大利亚为 11 亿美元(占世界的 0.8%,58 美元/人·年),中国约为 30 亿美元(占世界的 2.2%,2.5 美元/人·年)。

近年来我国医疗器械发展很快,每年以约 15%~20% 速度递增。但国内医疗器械是一个新兴产业,起点很底,例如,1982 年我国医疗器械产值只有 0.65 亿美元,即使 1997 年增加到近 30 亿美元,也只占世界的 2.2%,人均消耗只有发达国家的 1%~5%。目前国内生产的医疗器械除某些领域的产品外,一般技术含量不高,高技术密集型医疗器械基本上依赖进口。生产的医疗器械品种、规格不全。导致进口医疗器械每年以很快的速度递增。1998 年进口 12 亿美元医疗器械,约占 40% 国内市场份额(这还不包括国内独资企业的产值),同时随着国民经济的高速发展,人民生活水平的提高和医疗技术的普及,国内医疗器械的使用量将会有很大增长。1998 年国内医疗器械市场容量达到 300 亿人民币,特别是随着人口老龄化,需要的各种医疗器械将会大幅度增加。据推测,到 2000 年国内医疗器械市场会增长 40%,达到五十多亿美元(四百多亿人民币)。其中,与人体接触的医疗器械约占整个医疗器械市场的 40%~50%。

2. 安全性评价的重要性和意义

在医疗器械中,与人体相接触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;人工器官是指当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的组织和血液相接触,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年或几十年。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。

医疗器械与人体接触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 0-1 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中时,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突变,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,而导致下述后果:

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,材料变性产物会蓄积在纤维囊内或界面形成肿胀。

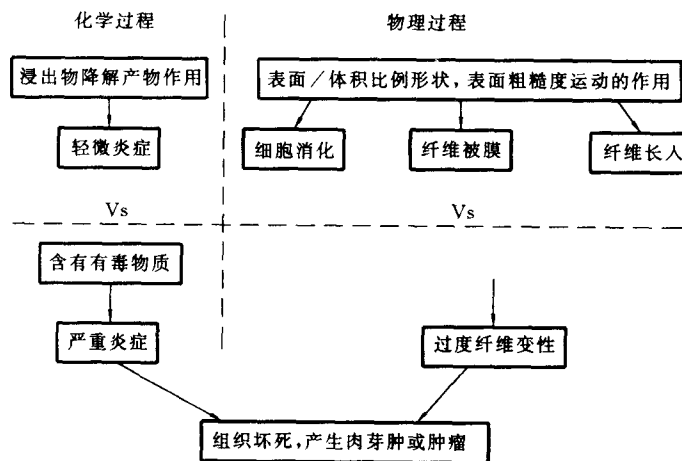


图 0-1 医疗器械形成的组织反应

(2) 血液反应:图 0-2 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:目前有些医疗器械在和人体接触时(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,植入患者的约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,造成植入的人工器官失败。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。机械瓣由于易发生血栓栓塞,而要求患者终生服抗凝剂。目前直径小于4 mm的人工血管一直未能在临床大量使用,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注目的问题。最近的报道说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。

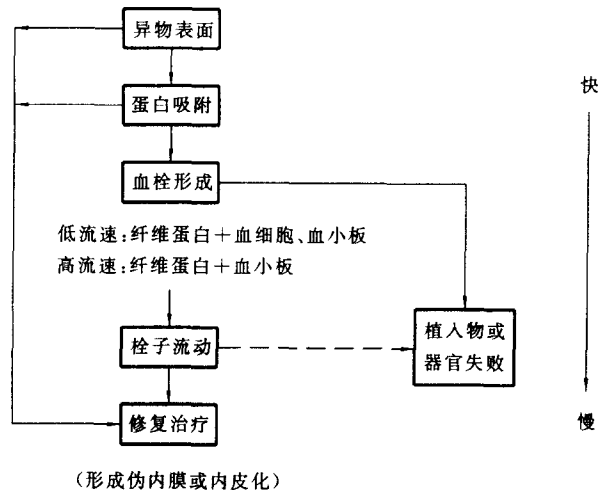


图 0-2 医疗器械形成的血液反应

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或在体内使用的医疗器械,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,并通过以上试验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,必须进行安全性评价和临床研究。

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,并在设计上保证使其造成的危害减至最低程度。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、紫外吸收等是产品标准中的重要指标,其实质也是安全性指标。该耐疲劳试验是在加速情况下,人工心脏瓣膜样品至少连续完成3亿8千万次关闭(相当于正常人15年的瓣膜关闭次数)。对于接触人体或在体内使用的医疗器械,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值、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,即是否可以在临床使用。

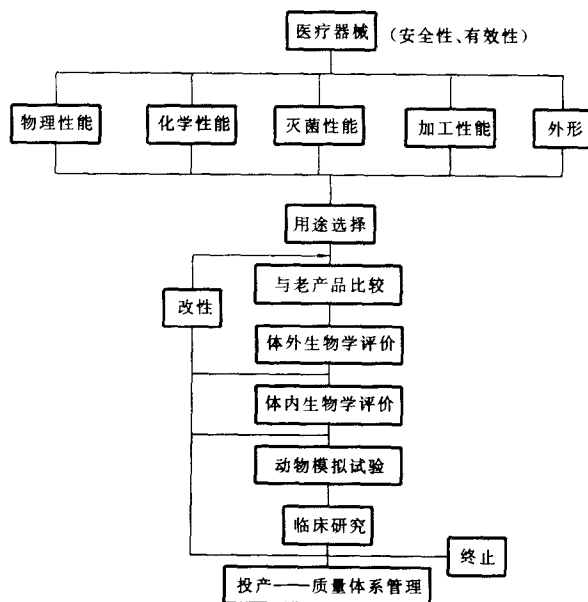


图 0-3 与人体接触的医疗器械产品正式投产的全过程

图 0-3 是一个与人体接触的医疗器械产品正式投产的全过程。其中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;合格后再进行体内动物学评价试验和

动物实体模拟试验,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,就终止产品开发或进入再改进的程序;如果临床研究成功,就可投入试生产,并通过质量管理体系保证每一个产品达到安全和有效性要求。

二、生物学评价进展概况

1. 国际上医疗器械生物学评价发展和现状

为了保障医疗器械在临床使用的安全有效性,美国是最早立法的国家,在1976年美国国会通过了《医疗器械修正案》,授权食品与药品管理局(FDA)管理医疗器械,建立并实行售前审批制度。随后西欧、日本、加拿大、澳大利亚等政府也相继进行强制性管理。与此同时,国际各学术机构和团体加强了医疗器械的安全性评价研究。1979年美国国家标准局和牙科协会(ANSI/ADA41—1979)首先发布了“口腔材料生物学评价标准”。1982年美国材料试验协会(ASTM)发布了“医疗器械的生物学评价项目选择标准”(ASTM F748—1982),并随后相继颁布了相关的生物学评价试验标准。1984年国际标准化组织(ISO)颁布了“口腔材料生物学评价标准”。1984年加拿大颁布了“生物材料评价试验方法标准”。1986年美国、英国和加拿大的毒理学和生物学专家制定了“医疗器械生物学评价指南”。1987年美国药典(USP)发布了“医用塑料的生物学评价试验方法(体外)”,1988年又发布了“医用塑料的生物学评价试验方法(体内)”。1989年英国发布了“医疗器械的生物学评价标准”。1990年德国发布了“生物材料的生物学评价标准”。1992年日本完成了“生物材料和医疗器械的生物学评价指南”。与此同时,ISO在1989年专门成立TC194技术委员会负责研究制定医疗器械生物学评价系列标准。目前该委员会已发布或将要发布的ISO 10993系列标准有18个:

- ISO 10993-1:1997 评价与试验;
- ISO 10993-2:1992 动物保护要求;
- ISO 10993-3:1992 遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验;
- ISO 10993-4:1992 与血液相互作用试验选择;
- ISO 10993-5:1999 细胞毒性试验:体外法;
- ISO 10993-6:1994 植入后局部反应试验;
- ISO 10993-7:1995 环氧乙烷灭菌残留量;
- ISO/FDIS 10993-8:2000 生物学试验参照样品的选择和定性指南;
- ISO 10993-9:1999 潜在降解产物的定性和定量;
- ISO 10993-10:1995 刺激与致敏试验;
- ISO 10993-11:1993 全身毒性试验;
- ISO 10993-12:1996 样品制备和参照样品;
- ISO 10993-13:1998 聚合物降解产物的定性与定量;
- ISO/DIS 10993-14:1999 陶瓷制品降解产物的定性和定量;
- ISO/FDIS 10993-15:2000 金属与合金降解产物的定性和定量;
- ISO 10993-16:1997 降解产物和可溶出物毒性动力学研究设计;
- ISO/DIS. 2 10993-17 用健康风险评价建立可溶出物质允许限量的方法;

ISO/CD 10993-18:1997 材料化学定性。

同时还颁布了 ISO 14155:1996 医疗器械临床研究¹⁾。我国在 1994 年正式组团参加该技术委员会会议,并申请由观察成员国转为积极成员国。其中,第 3、4、10、12 部分正在修订中。

TC194 在 1989 年成立以来,每年召开一次会议,制定和讨论修改 ISO 10993 系列标准。对已制定的标准基本上是每 5 年修订一次,例如 ISO 10993-1 标准在 1992 年颁布,1997 年又进行修订、并重新发布。目前 TC194 委员会由 26 个正式(P)会员国和 13 个观察(O)会员国组成。同时 ISO 的 TC76、TC84、TC106、TC121、TC150、TC157、TC168、TC172、TC173、TC198 和 TC210 委员会以及 EUComD(欧洲医疗器械同盟),FDI(世界牙科联盟),IAPM(国际医学修复制造商协会)、OECD(经济共同协作和发展组织)、WHO(世界卫生组织)派人列席会议。TC194 委员会现任主席为 Dr. W. Muller-Lierheim(德国)、秘书为 Dr. H. P. Keller(德国),下设 15 个工作组开展工作。

注:ISO 标准的形成的一般程序:新工作项目(NP)→委员会草案(CD)→标准草案阶段(DIS)→最终草案(FDIS)→国际标准(ISO)。

WG1:生物学评价和术语工作组(召集人为美国的 Dr. J. Anderson);

WG2:与生物学试验相关的降解工作组(召集人为美国 FDA 的 Dr. E. Mueller);

WG3:动物保护工作组(召集人为法国的 Dr. R. F. Harmand);

WG4:人类临床研究工作组(召集人为瑞士的 Dr. W. J. Ziegler);

WG5:细胞毒性工作组(召集人为法国的 Dr. M. F. Harmand);

WG6:基因突变、致癌和生殖毒性工作组(召集人为德国的 Dr. W. Muller-Lierheim);

WG7:全身毒性工作组(召集人为瑞士的 Dr. R. Leimgruber);

WG8:刺激和致敏工作组(召集人为英国的学者);

WG9:血液相互作用工作组(召集人为美国的 Dr. J. Goggins);

WG10:植入试验工作组(召集人为挪威的 Dr. A. Hensten-Pettersen);

WG11:环氧乙烷和其他消毒过程残留物工作组(召集人为美国的 Mr. C. Hechs);

WG12:样品制备和参照样品工作组(召集人为美国的 Dr. D. F. Marlowe);

WG13:毒物动力学研究工作组(召集人为挪威的 Dr. J. E. Dahl);

WG14:材料特性工作组(召集人为英国的 Dr. J. Lang);

WG15:生物学评估战略工作组(召集人为美国的 Mr. B. Page,日本的 Dr. A. Nakamura,德国的 Dr. B. Krug)。

2. 国内医疗器械生物学评价发展和现状

我国从 70 年代后期开始研究医疗器械的生物学评价,基本上是和国外同步开展这方面研究的。中国医学科学院生物医学工程所、上海第二医科大学、中国药品生物制品检定所等单位进行了开拓性研究;随后天津医药科学研究所、四川劳动卫生职业病防治研究所、中山医科大学、第四军医大学、国家药品监督管理局医用高分子产品质量检测中心等单位也都开展了大量研究工作。1983 年由中国药品生物制品检定所牵头的十个研究单位承担了国家科

1) ISO 14155 正在修订中,并分为两部分。第 1 部分:一般要求;第 2 部分:临床调查方案。

委“六五课题”——《医用热硫化甲基乙烯基硅橡胶》标准研究,在该课题中对生物材料生物学评价试验项目选择(短期)和试验方法进行了研究。1987年卫生部将此标准正式发布(WS5-1—1987《医用热硫化甲基乙烯基硅橡胶》),为我国开展医疗器械的生物学评价提供了依据。为了适应我国医疗器械发展的需要,国内急需一个与国际评价标准相接轨和统一的生物学评价标准,为此中国药品生物制品检定所、上海第二医科大学、天津医药科学研究所、中山医科大学、四川劳动卫生职业病防治研究所和第四军医大学六个单位在1990年承担了卫生部科学研究基金课题——生物材料和制品的生物学评价标准研究。在卫生部支持下,经过六个研究单位的共同努力,1994年正式完成此课题,并通过卫生部组织的专家鉴定会。1997年卫生部以卫药发(1997)第81号文,将此研究成果以《生物材料和医疗器材生物学评价技术要求》下发到各省、市、自治区卫生局,要求各地遵照执行。在原国家医药管理局的支持下,原国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心在1993年制定了国标GB/T 14233.2—1993《医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分:生物试验方法》,1996年制定了国标GB/T 16175—1996《医用有机硅材料生物学评价试验方法》,在1997年将ISO 10993-1转化成国标GB/T 16886.1—1997《医疗器械生物学评价 第1部分:试验选择指南》,ISO 10993-3转化成国标GB/T 16886.3—1997《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 10993-5转化成国标GB/T 16886.5—1997《医疗器械生物学评价 第5部分:细胞毒性试验(体外法)》,ISO 10993-6转化成国标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 10993-11转化成国标GB/T 16886.11—1997《医疗器械生物学评价 第11部分:全身毒性试验》。国家药品监督管理局成立后,立即将原国家医药局和卫生部系统的有关研究人员组织起来,继续完成ISO 10993标准转化工作,2000年将ISO 10993-2、ISO 10993-10、ISO 10993-12三个标准转化成国标,同时编写本“实施指南”,以在全国开展GB/T 16886—ISO 10993系列标准的宣贯工作。

3. 医疗器械生物学评价标准中的问题和展望

经过世界各国学者的努力,目前已基本确定了医疗器械生物学评价标准的框架和基本内容(ISO的17个标准)。但由于医疗器械生物学评价的难度和复杂性,在现有的评价方法标准中还存在许多问题,还需要各国学者继续努力,进一步深入研究,不断完善。现有评价方法标准中存在的主要问题有:

- a) 血液相容性试验只涉及需要评价的内容,而无标准的试验方法;
- b) 亚急性(亚慢性)和长期毒性试验提出了原则要求,也无标准的试验方法;
- c) 局部植入试验虽然有详细的试验操作过程和要求,但对结果的评价只提出了原则要求,太含糊,不易作出准确判断;
- d) 对体内可降解的材料或器械规定需要进行体内降解试验,但无标准的试验方法;
- e) 在生物学评价项目和方法中缺少对免疫体系的评价项目和试验方法,1999年ISO/TC194委员会第15工作组提出了“医疗器械免疫学试验方法和评价原则”的新工作项目。

同时目前的生物学评价标准是通过细胞学、组织学和整体动物学来评价医疗器械对生物体的影响,而没有深入到分子水平。我们知道医疗器械植入体内后,材料的浸出物或降解物会直接作用于合成细胞的组蛋白、作用于细胞粘着的纤维蛋白、作用于细胞构架的肌动蛋