**使用国际标准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**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2020年9月4日**

**文件草案发布日期：2013年4月23日**

**本文件取代2016年6月16日发布的《使用国际标准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》**

如对本文件有任何疑问，请发送电子邮件至CDRH.Biocomp@fda.hhs.gov或致电（301）-796-5701，联系产品评价和质量办公室（OPEQ）/临床和科学政策工作人员，或者拨打1-800-835-4709、240402-8010或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，联系CBER交流、外联和发展办公室（OCOD）。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心****生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至http://www.regulations.gov，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2013-D-0350。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号1811-R1和指南的完整标题。

**CBER**

您可通过以下方式获取更多指南副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903；或拨打1-800-835-4709或240-402-8010；或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov；或者登录https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

**目录**

[**I.** **引言** 4](#_Toc97827694)

[**II.** **范围** 6](#_Toc97827695)

[**III.** **生物相容性评价的风险管理** 9](#_Toc97827696)

[**A.** **医疗器械的风险评定** 9](#_Toc97827697)

[**B.** **潜在风险的识别** 10](#_Toc97827698)

[**C.** **考虑用于识别和降低风险的现有信息** 12](#_Toc97827699)

[**D.** **提交和解释** 16](#_Toc97827700)

[**IV.** **ISO 10993-第1部分和FDA修改矩阵** 18](#_Toc97827701)

[**A.** **局部和全身风险评价** 19](#_Toc97827702)

[**B.** **ISO 10993-1的FDA应用** 20](#_Toc97827703)

[**C.** **FDA修改矩阵** 23](#_Toc97827704)

[**D.** **终点评估** 24](#_Toc97827705)

[**V.** **一般生物相容性试验注意事项** 24](#_Toc97827706)

[**A.** **使用医疗器械最终产品或典型供试品** 25](#_Toc97827707)

[**B.** **原位聚合和/或可吸收材料的试验** 25](#_Toc97827708)

[**C.** **器械机械故障导致的生物学反应** 26](#_Toc97827709)

[**D.** **亚微米或纳米技术成分** 27](#_Toc97827710)

[**E.** **用于浸提试验的供试品制备** 28](#_Toc97827711)

[**F.** **在单一供试品中纳入多个组分或材料** 30](#_Toc97827712)

[**VI.** **试验特定考虑因素** 30](#_Toc97827713)

[**A.** **细胞毒性** 30](#_Toc97827714)

[**B.** **致敏性** 31](#_Toc97827715)

[**C.** **血液相容性** 33](#_Toc97827716)

[**D.** **致热原性** 38](#_Toc97827717)

[**E.** **植入** 39](#_Toc97827718)

[**F.** **遗传毒性** 40](#_Toc97827719)

[**G.** **致癌性** 43](#_Toc97827720)

[**H.** **生殖和发育毒性** 45](#_Toc97827721)

[**I.** **降解评价** 45](#_Toc97827722)

[**VII.** **化学制品评价** 46](#_Toc97827723)

[**VIII.** **标签64器械为“不含-”** 50](#_Toc97827724)

[**附件A：供考虑的评价终点** 51](#_Toc97827725)

[**附件B：用于生物相容性评价的器械主文件** 55](#_Toc97827726)

[**附件C：生物相容性文件总结** 57](#_Toc97827727)

[**附件D：生物相容性评价流程** 59](#_Toc97827728)

[**附件E：试验报告的内容** 61](#_Toc97827729)

[**附件F：组件和器械文件示例** 63](#_Toc97827730)

[**A.** **组件文件** 63](#_Toc97827731)

[**B.** **器械文件** 63](#_Toc97827732)

[**C.** **新工艺/灭菌变更** 64](#_Toc97827733)

[**D.** **配方变更** 65](#_Toc97827734)

[**附件G：术语表** 66](#_Toc97827735)

**使用国际标准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》**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

1. **引言**

美国FDA已开发本指南文件，以辅助行业对与人体1直接或间接接触的医疗器械制备上市前申请（PMA）、人道主义器械豁免（HDE）、试验用器械申请（IDE）、上市前通告（510(k)）和创新产品申请，以确定人体与器械部件材料接触是否会产生毒性。本指南旨在提供与使用国际标准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》相关的更多分类和更新信息，以支持向FDA提交申请。本指南取代了器械评价办公室（ODE）蓝皮书备忘录#G95-1（1995）《使用国际标准ISO 10993，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》。本指南文件还纳入了一些新考虑因素，包括使用基于风险的方法来确定是否需要进行生物相容性试验、化学评价建议，以及对含有亚微米或纳米技术成分的器械和由*原位*聚合和/或可吸收材料制成的器械的生物相容性试验物品准备建议，这些因素均是G95-1中之前未讨论的内容。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1鉴于本文件的目的，术语“人体”指患者组织或临床实践者。例如，应对旨在由临床实践者进行保护性使用的口罩或手套进行生物相容性评价。同样，也应对如植入物或皮肤电极等医疗器械进行生物相容性评价。

在对新器械进行评价时，如果器械不与组织直接或间接接触，申请人应明确声明，2并且无需提供进一步的生物相容性信息。

在评价器械改良情况时，如果改良不会变更任何与组织直接或间接接触的组件，申请人应作出明确声明，并且，无需提供进一步的生物相容性信息。但是，如果变更会对其它未经变更的、与组织直接或间接接触的器械部件造成影响，应进行生物相容性评价以确定变更可能造成的影响。例如，如果新增不与组织接触的内部组件，但是，需要通过加热使其与其它患者接触的组件相连，那么在加热时，可能影响与患者接触的组件，从而生物相容性也会受到影响，则应进行评价。

请登录FDA共识标准数据库获取在本文中所引用的现行版FDA认可的标准。3

在本指南中，术语“我们（的）”和“本机构（的）”，均指FDA的工作人员。“您”和“您的”指代申请人。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了本机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2非接触性器械不与身体进行直接或间接接触（例如，独立软件），因此，进行生物相容性评价将足以确定组织与组件之间无直接或间接接触，并且，无需提供进一步生物相容性信息。但是，对于短暂接触的器械，应进行生物相容性风险评定，以决定是否需要进行试验。

3可登录以下网址获取https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。

1. **范围**

本文件及其附件仅适用于对与人体直接或间接接触的无菌或非无菌医疗器械进行生物学评价。本文件明确涵盖了ISO 10993-1的使用，但是，也与其它生物相容性标准（例如，ISO4 10993系列标准、ASTM、5ICH、6OECD、7USP8的其它部分）相关。

本文件对下述专题进行了讨论：

* 针对申报医疗器械的生物相容性评价结果进行风险评定；
* 使用ISO 10993-1和FDA修改矩阵（附件A）来确定评价的相关生物形容性终点；
* 生物相容性一般试验的注意事项，包括供试品的制备；
* 下述试验的具体注意事项：细胞毒性、致敏、血液相容性、热原、植入、遗传毒性、致癌、生殖和发育毒性以及降解评价；
* 化学评价建议；9和
* 将器械标记为“不含-”的注意事项。

此外，本指南包括下述旨在作为资源的附件：

* 附件B：用于生物相容性评价的器械主文件（MAF），包括本机构建议纳入到MAF中的信息；

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4 ISO代表国际标准化组织（International Organization for Standardization），是一个国际标准制定组织。有关更多信息，请参见http://www.iso.org/iso/home.html。

5 ASTM代表美国材料试验协会，是一个国际标准制定组织。更多信息，请参见http://www.astm.org/ABOUT/overview.html。

6 ICH代表国际协调会议，是一个国际标准制定组织。更多信息，请参见http://www.ich.org/about/vision.html。

7 OECD代表经济合作与发展组织，是一个国际标准制定组织。更多信息，请参见http://www.oecd.org/。

8 USP代表美国药典委员会，是一个美国标准的制定组织。更多信息，请参见http://www.usp.org/about-usp。

9从本指南的草案中删除了与医疗器械中着色剂评价相关的所有问题，其目的是为了在单独指导性文件中解决这些内容的问题。

* 附件C：生物相容性文件概述，包括本机构建议对用于支持申报的生物相容性信息进行概述的示例表；
* 附件D：阐述了如何进行生物相容性评价的流程图；
* 附件E：生物相容性报告的内容，包括试验报告的推荐内容；
* 附件F：组件和器械文档示例，将供试品成分与医疗器械成品成分进行比较或将之前在美国合法上市的器械成分与现行器械成分进行比较时，对本机构推荐使用的示例文档语言进行了概述；
* 附件G：术语，包括本指南中所使用的术语和定义。

如有其它经FDA认可的、用于解决特定类型器械的生物相容性问题的共识标准10（例如，ISO 7405《牙科学-牙科中所使用的医疗器械生物相容性评价》），应遵循更具有器械针对性的标准。在某些情况下，比如对于牙科器械，应使用器械标准中的生物相容性建议而不是使用在ISO 10993-1中概述的建议。反之，一些针对性器械的指南包含了与生物相容性评价相关的建议，应结合ISO 10993-1进行考虑。例如，FDA指南《传统和高渗透性血液透析器上市前通告内容指南》11中明确规定，由于血液透析器的膜组件表面积较大，因此，建议对子组件进行试验，并且，仅在“浸提条件（如供试品单位表面积所使用的溶剂体积）比ISO 10993中推荐的条件更苛刻”时，推荐对整个器械进行试验。在这种情况下，如果对最终产品进行血液透析器生物相容性试验，FDA推荐在血液透析器中灌满溶剂，以获取更大的表面积-浸提体积比（与ISO 10993-12《医疗器械生物学评价-第12部分：样品制备和参考材料》中的推荐比例相比）。但是，如果单独对不含膜的组件进行试验，则可使用ISO 10993-12中针对供试品制备的建议。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

10有关在评价医疗器械上市前申请时认可和使用国家和国际共识标准的信息，请参见FDA的《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用：面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》（ https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices）。

11可登录以下网址获取https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and- radiation-emitting-products/content-premarket-notifications-conventional-and-high-permeability-hemodialyzers-guidance-industry

此外，如果产品属于组合器械，12请注意，除了遵循本指南的一般原则，可能13也需要执行附加或改进试验。例如，生物制品-器械组合产品的样品制备可能独立于产品的类型和待评价终点，并且，针对这种组合产品的生物相容性评价的详细指南不在本文件的范围内。同样，本机构鼓励您与相关审评部门来讨论组合产品，他们将酌情通过组合产品办公室就针对组合产品生物相容性的关注点启动合理协商。

此外，本机构还认识到ISO标准需要定期审查和修订。通过FDA标准识别过程，本机构通过发布在FDA网站上的补充信息表来提供与ISO 10993系列标准和其它生物相容性标准的识别程度相关的信息。14由于ISO 10993系列标准包括可用于多种用途的通用方法，并且，在某些情况下，不包含可接受准则或不对结果进行评价，因此FDA建议为所有进行的试验提供完整的测试报告。15因此，在为ISO 10993系列中经FDA识别的标准提供符合性声明时，也应提供用于支持声明的补充信息副本（例如，附件E中所述的研究试验报告副本）。16FDA将酌情升级本指南文件，对ISO 10993-1或其它经FDA认可的导致本文件中的建议出现重大变更的生物相容性标准进行进一步修订。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

12请参见21 CFR 3.2(e)以获取组合产品的定义。

13此处和整个文件中使用术语“可能”一词，以指示是否需要提供附加信息的最终决定将取决于供考虑最终器械的特性。

14参见FDA认可的共识标准数据库并在补充信息表中输入“10993-1”。

15在简化510(k)申请过程的情况下，通常需要对方法进行汇总以确保采用与同品种器械相同的方法进行试验，并且，使用了相同的评价标准。如果对于申请人来说提交试验报告的副本（FDA未作要求）更容易，这应是可接受的。对于特殊510(k)，请参见指南《特殊510(k)项目》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/special-510k-program，以了解更多关于FDA建议应包括的生物相容性信息。

16有关在评价医疗器械上市前申请时认可和使用国家和国际共识标准的信息（包括符合这些标准的声明），请参见FDA的《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用：面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》。

在决定对任何新器械材料开始长期试验之前，建议申请人与相应中心和审评部门发起一次讨论，以保证试验选择正确。

1. **生物相容性评价的风险管理**

如ISO 10993-1中所声明的，应在风险管理过程中对医疗器械（或该医疗器械的材料组成）进行生物学评价。在这一过程中，首先对器械进行评价，包括材料组成、制造工艺、器械的临床使用（包括预期解剖部位、和接触频率和接触时间）。考虑到该信息，应识别生物相容性方面的潜在风险。此类风险可能包括化学毒性、针对器械的物理特性产生无法接受的生物学反应以及可能改变器械物理化学性能并可能造成生物相容性反应发生变化的制造和工艺方面。一旦识别出风险，申请人应评价针对这些风险可使用哪些信息，并识别出存在的知识缺口。考虑到潜在的生物学影响，应制定一项计划，通过生物相容性试验或可合理解决风险的其它评价来应对知识缺口问题。应在合理的受益-风险背景下考虑对总体生物相容性评价做出解释。

1. **医疗器械的风险评定**

风险评定应对器械的最终产品进行评价。FDA仅会对以最终成品形式提供的医疗器械进行上市审批。本机构不会为医疗器械装配过程中所使用的单独材料进行许可或批准。因此，风险评定不仅应评价器械中所使用的材料，也应评价材料的工艺、制造方法（包括灭菌工艺）以及在过程中所使用的制造辅助工具的任何残留物。

风险评定应考虑到器械申报的临床使用，包括解剖部位、接触时间和预期使用人群。例如，对于预期寿命受限的儿科患者，永久植入医疗器械相关风险的耐受性可能高于对在其他健康儿童中植入相同器械的耐受性。在评价潜在接触时间的过程中，也应考虑器械的哪种材料组件可能与组织直接或间接接触，并且，是否为一次性接触或持久接触或存在累积效应的间歇性接触。例如，起搏器脉冲发生器通常配有由能够对人体产生毒性的化学制品制成的内部电子元件，但是，利用合理的实验室测试能够证明脉冲发生器是密闭的并将限制这些化学制品与周围组织的接触。

1. **潜在风险的识别**

潜在生物相容性风险的评价将不仅包括化学毒性，也包括可能造成不良组织反应的物理特征。这些特征包括表面性能、周围组织受力（如机械力、热力、电磁力）、几何构造和颗粒物等。此外，制造和工艺参数的变更可能对生物相容性造成影响。例如，植入器械的初始工艺可能包括将器械置于酸浴中，以便于对植入物表面进行钝化处理。如果改变此钝化工艺，消除酸浴，以便采用其它方法对表面进行钝化处理，那么，消除酸浴可能意外造成热原物质减少程度降低，从而在植入器械后引发热原反应（发热）。其它可能影响生物相容性的普通变更是变更树脂供应商。例如，如果新的树脂供应商未清除所有加工溶剂（其中一些可能是已知的有毒化合物，如甲醛），制造出的最终器械可能产生利用原始树脂制造的器械所不会引发的未知毒性（例如，细胞毒性、刺激、致敏、遗传毒性）。

潜在生物相容性风险的信息来源包括但不限于制造商之前在优先选择的相同或相似解剖位置利用相同材料的经验；由其他制造商报告的在相同或相似解剖位置使用相同材料的经验；由材料供应商提供的信息（例如，在主文件中，17见附件B）；最终成品器械的化学分析或表面分析；以及公开发表的文献。在特定情况下，如上市后监管信息等临床经验可用于提供信息。例如，在有限时间内，患者关于与皮肤接触器械的经验（包括关于可能发生刺激或致敏的信息）可能有助于风险评定。

在为向FDA提交的新器械使用特定器械的实践经验数据时，了解如何将供试器械与研究器械进行比较至关重要。通常，供试器械与研究器械越相似（包括其预期用途），风险信息可能越适用。例如，对于利用特定聚合物制成的血管导管，引用相同聚合物在与血液接触器械中的使用经验与引用相似聚合物在仅与黏膜接触器械中的使用经验相比，更适用。同样，利用采用相同配方和工艺制成的组件的经验（例如，产品系列中的器械）与利用由不同制造商提供的组件（不清楚配方和工艺）制成的器械的使用经验相比，更合适。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

17 有关器械主文件的其他信息，可登录以下网址在线获取：https://www.fda.gov/medical-devices/ premarket-approval-pma/master-files.

如果材料、器械组件和/或器械的主文件中包含材料或组件推荐工艺的信息和任何已进行的生物学试验（见附件B），这种主文件可能是有用的。主文件中也应包含由供应商提供的风险评定，其中包括关于化学配方和材料构造或组件的讨论以及包含如何对由该材料制成的器械进行评价的信息的讨论。

在特定情况下，申请人可能计划使用已知存在毒性但可用于最终用途的材料。在这种情况下，风险评定应考虑将使用本产品的预期使用人群（例如，用于临床医生的防护面罩）或将利用器械进行治疗的人群，并且，包括使用选定材料的潜在优势的讨论和已考虑的潜在风险缓解措施（例如，气密封）。

对器械最终产品中所使用的材料进行化学分析能够提供大量信息。进行化学分析可能特别有助于证明之前经批准的医疗器械的化学毒性试验与正接受本机构审评的器械之间存在相关性。例如，在某些情况下，利用化学分析能够证明生物相容性浸提物中的可浸提物和可沥滤物未发生变化，因此，无需利用该类溶剂进行其他生物相容性试验。此外，可利用化学分析来评价从器械中洗脱出的化学制品的毒理学风险。例如，利用极限浸提技术进行的化学分析（根据ISO 10993-12）同样有助于对如潜在致癌物等长期毒性终点进行评价。也可使用浸提技术来识别体内合成（例如，原位聚合材料）或可预期吸收（例如，降解材料）材料的中间体和最终分解产物。但是，通常利用化学分析不足以对最终成品器械的所有风险进行识别，其原因是，化学分析将不会考虑到成品器械的各个方面，如表面性能（例如，粗糙-抛光表面）或在特定情况下对生物学反应产生影响的器械几何构造（例如，促凝性、植入）。此外，化学分析的结局通常对试验参数较为敏感。应选择与器械材料中有最佳相容性的浸提溶剂，并提供在临床使用中可能被浸提出的化学制品类型的信息。应谨慎使用使聚合物发生膨胀、造成聚合物降解或溶解，或干扰化学制品检测的试剂。

最后，可能存在利用现有信息无法解决的潜在危害。在特定情况下，如在标准配方中增加新化学制品，由于材料和新增化学制品之间可能发生相互作用，因此，新增化学制品和原始材料单独的毒性信息可能是不充分的。因此，风险评定应考虑所了解的关于新增材料、基础材料以及两者之间的化学相互作用的信息。

1. **考虑用于识别和降低风险的现有信息**

为减少不必要的试验（包括动物试验），18FDA建议申请人在进行其风险评定时考虑所有有用的相关信息。FDA认为，在适当情况下，您的风险评定可能包含下述信息：

1. 文献和其它公开信息：申请人应审核所有有用的毒性方面的文献和其它公共信息，以决定其医疗器械制造所用材料的毒性风险。如果无法获取用于对复合物安全性进行评价的数据，那么，可利用毒理学关注阈值（TTC）19来评价部分生物相容性终点。

申请人应评审有用文献和其他公共信息，以识别出与其器械使用相关的特殊风险和可能的风险消减措施。例如，文献可通知制造商应对外周支架镍钛合金进行钝化处理以确保进行植入后，不会从器械中滤出镍（一种已知毒性的化学物质）。文献在识别一种可吸收器械的可能降解产物方面同样有用，使申请人能够通过执行更多所关注的试验来分析由器械降解所释放出的化学物质的特性。申请人应选择通过哪些文献和其他公共信息来提示其进行风险评定；应在评价信息与特定医疗器械相关程度的前提下，对所有有用信息进行考虑。例如，通常被FDA认定为“安全的”并可作为食品添加剂使用的医疗器械或其组件，由于从食品应用外推到用于与组织接触（如肌肉或血液）的医疗器械被视为不适当，因此，可能不会通知进行医疗器械风险评定。此外，当对与特殊器械材料相关的有用文献进行考虑时，申请人也应评价该信息是否与医疗器械的制造和加工相关。同样，当材料或供应商发生变更时，如临床资料等文献或其它公共信息的相关程度会降低。这些变更可能影响医疗器械的安全性或有效性，应在向FDA提交的任何风险评定中进行适当考虑。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

18 FDA支持“3R”原则，即在可行情况下减少、改进和取代试验中的动物使用。如果申请人希望使用其认为合适、充分、有资格用于医疗器械且可行的非动物试验方法，本机构鼓励申请人与本机构协商。我局将考虑这种备选方法是否可被评价为等同于动物试验方法。

19有关使用TTC和构效关系（SAR）模型在风险管理过程中解决遗传毒性和致癌性问题的信息，请参见ICH M7《评价和控制药物中DNA反应（诱变）杂质以限制潜在致癌风险》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m7r1-assessment-and- control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential。

如果目前已有发表的文献可用于豁免某项生物相容性试验，应递交与申报器械使用相比的文献中报告的暴露剂量、途径和频率的适用性。此外，尽管文献可能适用于对某个生物相容性终点进行评价，该文献可能不适用于豁免进行所有生物相容性试验。例如，无明显有害效应剂量（NOAEL）和最低可见有害作用水平（LOAEL）数据应源于与所研究终点相关的研究。例如，源于全身毒性研究的NOAEL和LOAEL通常可用于豁免进行急性、亚慢性或长期全身毒性试验，但是可能与遗传毒性、局部和全身致癌性、致敏、刺激或生殖毒性评价无关（如果在选择用于确立NOAEL或LOAEL的研究中未对这些终点进行评价）。但是，确立用于研究生殖毒性的NOAEL/LOAEL数值或许可用于对从未与生殖器官直接接触的器械中所释放出的复合物的潜在生殖毒性进行评价。

1. 临床经验：应在器械的总体受益-风险预测条件下考虑临床经验，通过器械数据的总体可用情况可推测更需要进行哪项试验，或者，是否需要进行全部试验。例如，在体外生物相容性或体内动物研究中可能利用临床经验来缓解风险。在其它情况下，如果在预期使用人群中，患者预期寿命受限，那么可能无需进行试验来解决长期生物相容性终点问题（例如，遗传毒性、慢性毒性或致癌性）。

通常，临床研究在识别生物相容性关注问题方面并不够敏感。由非生物相容性材料引起的临床症状或亚临床症状可能无法识别，或者，这些症状可能无法与疾病状态进行区分，因此，无法通过临床资料进行生物相容性评价。例如，在植入支架部位出现血管栓塞可能预示人体对支架产生毒性反应或可能与支架在植入过程中的损坏相关（例如，因操作员失误或传输器械故障造成）。但是，在受限环境中，临床经验可能会缓解所识别出的确定风险。例如，如果具有之前使用特定医疗器械的临床经验（源于临床研究或通过美国境外的销售），并且，未出现过敏问题，可能无需进行补体激活生物相容性试验。同样，在医疗器械临床试验豁免（IDE）研究中，首次人体研究数据可能有助于启动针对经改良的器械设计的研究，同时以平行方式来完成生物相容性评价，并且，器械设计一旦进入商业化（依据对人体造成的风险），利用生物相容性评价来提供完整的生物相容性信息是可接受的。20

临床研究经验同样可能表明需要为下一代器械进行生物相容性评价。例如，特定的可吸收医疗器械的某些临床研究会证明非临床性能（实验室或动物）研究无法准确预测吸收动力学。在利用适用于器械吸收的已获批台架模型为新一代器械进行评价和评价在吸收过程中释放的化学物质的类型和数量会如何影响生物相容性时，该信息是有用的。

但是，也存在一些情况，即，FDA无法找到临床经验来提供相关生物相容性信息。例如，提供特定植入物材料具有较长应用史的临床信息可能不足以支持由相同材料制成的植入物的生物相容性，其原因是，制造和加工会影响最终器械化学性能对人体的效应。此外，这类信息往往太过于宽泛和笼统而没有用处。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

20 FDA在早期可行性研究（EFS）IDE申请中考虑了生物相容性信息以及非临床和临床前信息，通过对获得突破性认证器械的审查，并通过本机构的受益-风险分析，决定在启动临床研究前使用哪些生物相容性终点，以及在收集临床资料的同时，进行哪些评价是合理的。有关更多信息，请参见《某些首次人体（FIH）研究等早期可行性医疗器械临床研究的研究器械豁免（IDEs）：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/ search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including 和《突破性医疗器械项目：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ breakthrough-devices-program。

1. 动物研究经验：医疗器械最终成品的体内动物研究数据可用于替代一些生物相容性试验。如果研究旨在包括对生物相容性终点进行评价，可采纳使用相关动物模型进行的试验。这些研究应评价植入到临床相关植入部位中的供试品所引起的生物学反应。例如，如果在利用合理研究终点设计的体内动物研究设计中包含了单独植入生物相容性评价、体内凝血活性评价、以及急性或亚慢性和慢性毒性评价的终点，则可能无需进行这些评价，并且，将考虑并使用适当ISO 10993试验方法中的科学原理和建议。

如果动物研究数据（例如，组织学、尸体剖检）识别出了不良生物学反应，可能会批准进行一些额外的生物相容性试验。例如，经戊二醛固定的组织心脏瓣膜和一些标准生物相容性试验（如细胞毒性和遗传毒性）可能会在动物研究中显示产生毒性效应。这些调查结果通常会引起其它研究，如针对器械释放的疑似化学毒素进行化学表征和剂量范围细胞毒性和遗传毒性研究，以确定不良调查结果的原因并确定是否需要进行额外消减。

动物研究经验可能预示需要对新一代器械进行生物相容性评价。例如，与由特定材料制成的可吸收粘附屏障相关的文献中的动物研究数据可能提供与吸收时间线和新型或改良器械潜在不良反应相关的信息。

但是，同样在某些情况下，FDA未发现可提供相关生物相容性信息的动物数据。例如，指示特定植入物材料存在生物相容性的文献数据可能不足以支持由相同材料制成的器械的生物相容性，其原因是制造过程和加工工艺可能会影响最终器械化学性能对人体的效应。同样，旨在评价人为因素的动物研究和对动物尸体进行的研究将不会明确包含对生物学反应的评价，因此，可能无法用于支持生物相容性评价。

1. 医疗器械标准：针对特定医疗器械类型或材料的标准在指示风险评定方面是有用的；但是，利用标准的程度可能取决于标准的特异性和/或特定材料。在理想情况下，标准应具有足够特异性，能够提供与材料风险相关的有用信息。例如，利用合格/不合格标准来概述某种类型器械的机械和化学性能的标准，鉴于其特异性，可能会有针对性地通知FDA进行评审。解决散状材料成分的标准可能同样作为将材料特征整合到风险评定的起点来提供信息。例如，只要合理考虑并消减与制造相关的风险（见第IV.A节），利用材料标准来支持316L不锈钢外科手术血管钳的生物相容性评价是合理的。鉴于制造和加工过程可能对整合到最终医疗器械中的聚合物产生的影响，使用材料标准可能不足以识别出由聚合物制成器械的生物相容性风险。
2. 之前经FDA评审的器械：之前经FDA评审医疗器械材料的经验（例如，前代器械，经PMA批准的器械、同品种器械），同样可作为在风险评定中进行考虑的问题。当申请人能够拥有其本身的经验而不是由其它制造商或供应商提供的经验（可能不清楚器械的制造和加工过程），这些信息可能更有意义。申请人应在其风险评定中明确如何利用之前由FDA评审的器械来识别潜在风险和/或消减所识别出的风险。当参考之前经FDA评价的器械时，包括提交编号或主文件编号以及所提交的特定检测报告或数据的参考文献时（如适用），申请人应进行明确说明。申请人也应将申报器械材料与之前由FDA评审的器械材料进行明确比较。利用附件F中所提供的文件示例来提供这种比较可能是有用的。
3. **提交和解释**

FDA建议申请人在向CDRH或CBER的提交文件中生物相容性章节的起始部分提供其风险评定。根据上述注意事项，申请人应清楚概括其与风险评定相关的结论并解释所识别出的生物相容性风险和用于消减所识别出风险的有用信息之前的相关性，并识别任何仍存在的知识缺口。申请人应识别任何生物相容性试验或其它用于消减任何剩余风险的评价。

申请人也应解释在其生物相容性试验或其它评价中识别出的任何毒性和不良反应。作为风险评定的组成部分，申请人应对任何其它可提供额外解释背景的有用信息进行讨论（如体内动物研究结果）。例如，如果由聚丙烯制成的器械在L929细胞毒性试验中显示了2级细胞毒性（根据ISO 10993-5《医疗器械生物学评价-第5部分：体外细胞毒性试验》，该结果或许是可接受的），由于通常聚丙烯不会引起该水平的细胞毒性反应，申请人应提供与毒性可能来源相关的额外信息。相反，带有粘合剂的皮肤接触电极（含洗涤剂）在L929细胞毒性试验中预期具有高于2级的细胞毒性，如果申请人能够确认不存在会导致严重细胞毒性反应的其他化学物质，则被视为可接受。一般来说，应在考虑器械预期用途的情况下，作为整体受益-风险评定的组成部分，对生物相容性试验确定的潜在毒性进行评价。

在生物相容性评价过程中，如果根据ISO 10993-18《医疗器械生物学评价-第18部分：材料化学表征》或ISO/TS 10993-19《医疗器械生物学评价-第19部分：材料的物理化学、形态学和形貌学表征》进行化学表征试验，则了解这些标准仅包含与多种分析技术相关的一般信息而不含有验收标准。因此，为支持符合性声明，作为用于支持这些标准使用的补充信息的部分内容，本机构建议在您的结果中提供用于选定方法和方案的原理，因此，FDA能够评价所获取的信息是否将为您的器械的生物相容性提供支持。

附件C对生物相容性风险评定总结表进行了举例说明，FDA从评审角度认为该表格是有用的。申请人可能发现在进行其生物相容性风险评定时，利用这种方法和格式是有用的。FDA将在总体生物相容性评价中对风险评定进行评审，并决定风险、消减措施和生物相容性试验或其它信息是否适用于支持医疗器械的生物相容性。申请人可能希望在器械研发的早期阶段，与FDA就其执行合理风险评定的方案进行讨论。FDA建议申请人采用Q-申请流程，以促进这方面的讨论。21尽管FDA通常无法在Q-申请流程中对详细的风险评定进行评审，这通常有助于对这种风险评定的计划途径进行讨论。预提交可能特别有助于在下述和其他情况下获取与风险评定相关的反馈：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

21请参见FDA的指南文件《医疗器械申请的反馈和会议请求：Q申请计划：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/ search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。

* 在开发用于血液相容性的体外试验组合以确定所开发的验证信息是否适用于特定临床使用范围时；
* 在之前进行的生物相容性评价中出现存在问题的或不确定的结果，或在使用新型材料的情况下，决定是否需要进行其他生物相容性评价时；22
* 在设计旨在解决生物相容性终点的体内或体外研究时；
* 在设计使用加速因子（例如，加热）来模拟患者与医疗器械材料长期接触情况的化学分析方案时；
* 在决定如何为生物相容性试验来制备可吸收器械时（例如，未聚合的、预先聚合的、部分降解的或完全降解的供试品）。
1. **ISO 10993-第1部分和FDA修改矩阵**

本指南认为生物相容性评价是成品医疗器械的一项评价，在适当情况下，应包括灭菌。但是，申请人应了解每件器械组件和组件之间可能发生的任何生物相容性方面的相互作用。尤为重要的是当器械组件组合可能掩盖或使生物相容性评价之间的相互作用变得复杂化时。例如，如果金属支架的聚合物涂层逐渐脱落，那么，器械终产品的生物相容性评价结果可能不足以反应器械的长期临床性能，并且，可能需要对带有或不带有涂层的支架进行生物相容性评价。同样，对于原位聚合和可吸收密封剂，在材料随时间变化的位置，可能需要分别对预聚合、聚合和降解密封剂进行评价。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

22通常不使用新型材料来制造医疗器械。本文中所提及的新型材料在关于FDA的当前考虑方向方面是透明的，并在关于利用这些材料制成器械的生物相容性评价方面提出了建议。但是，本机构认为这些建议将不适用于大多数器械申请。

1. **局部和全身风险评价**

对医疗器械进行生物学评价以确定因器械组件材料与人体接触引起的任何潜在不良生物学反应的可接受性。器械材料不应直接（例如通过表面结合化学物质或物理特性）或通过释放其材料成分：（i）产生不良局部或全身反应；（ii）存在致癌性；或（iii）产生不良生殖和/或发育毒性，除非，经确定，使用该物质的优势超过与不良生物学反应相关的风险。因此，对任何适合人类使用的新器械的评价要求利用全身分析信息来确保最终器械所提供的优势超过器械材料在预期使用过程中和在暴露组织内部或上方使用器械所引起的任何潜在风险。

在为医疗器械的评价选择合理的生物学终点时，人们应考虑如附件A中所述的器械材料化学表征和性质，以及与人体接触的程度、频率和时间（如，预期使用）。总之，应考虑的生物相容性终点包括：体外细胞毒性；急性、亚慢性和慢性毒性；刺激；致敏；血液相容性；植入；遗传毒性；致癌性；和对生殖的影响，包括对发育的影响。但是，根据器械的物理性质（例如，表面形态、器械几何构造）、23器械的预期使用、目标人群、和/或与人体接触的性质，并非需要对所有生物相容性终点进行试验。相反，在附件A中识别出的生物相容性终点可能不足以证明特定器械的生物相容性（例如，包含亚微米级或纳米级组件的器械，见第V.D节）。此外，在传统生物相容性研究中未对与植入位置或毒性问题相关的局部毒性或末梢器官毒性进行评价的器械，应考虑生物相容性终点（如神经毒性和免疫毒性）。例如，直接与大脑实质和脑脊液（CSF）接触的神经器械可能需要执行动物植入试验，以评价其对大脑实质、癫痫敏感性的影响，以及脉络丛分泌和蛛网膜绒毛吸收CSF功能机制在病理学和生理学效应方面的影响。新器械的特殊临床应用和在制造过程中所使用的材料将指导选择合理的生物相容性评价。在可能的情况下，针对器械的指导性文件将包括需要在生物相容性评价背景下进行考虑的其它安全性评价。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

23例如，可能选择材料来提供器械合理发挥功能所需的特定刚度（即，器械特征），但是，也可能存在其它影响器械生物学反应的材料特征（例如，亲水性表面或疏水性表面）。

一些器械由在公开发表的文献中对物理化学性能进行充分描述和/或在美国合法销售的医疗器械中具有较长的安全应用史的材料制成。在本指南的FDA矩阵中，或许无需对全部或部分推荐的生物相容性终点进行试验。例如，如果申请人能够通过文件证明在合法销售的同品种器械中或在具有组织接触可比性的合法销售器械中使用了一种特定材料（例如，316L不锈钢），并能够解释制造预期不会对生物相容性造成不良反应的原因，则可能无需进行其它试验来解决一些或所有为附件A中考虑的问题所建议的生物相容性终点。申请人也应利用现有市场应用中的信息来支持已确立器械生物相容性的原理。24参考第III节，生物相容性评价的风险管理，以获取如何使用先前信息来替代新试验的更多信息。同样，参见附件F，组件和器械文件示例，以获取与合法销售器械进行比较的更多信息。

1. **ISO 10993-1的FDA应用**

为了协调生物相容性试验，国际标准化组织（ISO）制定了医疗器械生物学评价标准（ISO 10993）。该标准由多个部分组成，用于评价医疗器械材料对人体产生的影响。该标准第一部分《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》为部署医疗器械的生物学评价提供了一个框架，并且在需要时，可用于指导生物学试验的选择，以对医疗器械产生的生物学反应进行评价。ISO 10993标准的其他部分，大多数都提供了用于执行根据标准第1部分确定的生物学试验的适当方法。

对于2009年修订的ISO 10993-1标准，文件的重点从如何确定需要执行的生物相容性试验转变为在确定是否需要执行生物相容性试验之前考虑现有信息的方法。随着与组织反应基本机制相关的科学信息的进步，FDA在着眼于通过优先进行化学成分试验和采用体外模型的方法最小化试验动物的数量和接触情况方面（在这种情况下，利用这些方法获取的信息与通过体外模型获取的信息之间存在相关性）与ISO 10993-1:2009修订版的建议是一致的。25为提交FDA进行申报，应提交通过风险管理过程或生物相容性试验（利用体外和体内模型）获取最终器械的生物相容性信息和/或结合合理解决器械的生物相容性风险的补充生物相容性信息的化学表征。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

24为进行生物相容性评价，利用其它市场应用信息来支持510(k)、PMA、重复申请、HDE，以及启动IDE应是合理的。

25 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》。

ISO 10993-1利用与最初的第三方生物相容性指南（G87-1）相似的方法进行生物相容性评价，26包括相同的7项通则。

器械制造材料的选择及其生物相容性评价应首先考虑直接或间接组织接触的可能性以及任何关于器械制造的有用信息，例如，每项组件材料的化学配方，包括粘合剂、已知和疑似杂质、以及与加工相关的成分。

1. 为向FDA进行申报，如果与制造材料相关的信息可能是材料供应商的产权信息，那么提供材料成分主文件可能有助于决定最终器械部分组件的配方（见附件B）。但是，单独使用该信息不足以确立器械的生物相容性。目前，尚未确立适用于器械主文件的内容或完整性的标准。由于主文件中的信息可能特定于某一材料，可能无法解决器械制造工艺问题，通常提交给CDRH的材料主文件中包含的信息不足以解决与成品医疗器械相关的全面表征或生物相容性等问题。
2. 应考虑制造材料、成品或可能沥滤的化学物质或降解产物与器械总体毒理学评价的相关性。
3. 与生物相容性评价相关的终点应考虑医疗器械与人体接触的性质、程度、频率、时间和条件。可利用该原则对器械进行分类，以便于在总体生物相容性评价中选择并纳入合理的终点。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

26 1986年，FDA、加拿大健康与福利部和英国社会服务机构发布了《第三方医疗器械生物相容性指南》。FDA随后发布了一般程序备忘录G87-1《第三方生物相容性指南》（1987年4月24日）。直到1995年，FDA审评员以及医疗器械制造商均根据该指南选择适当的试验评价医疗器械产生的不良生物学反应。FDA随后发布了蓝皮书备忘录G95-1，使用标准ISO-10993《医疗器械生物学评价-第1部分：评价和试验》（1995年5月1日）。本指南的最终版本替换了G87-1和G95-1。

1. 应按照公认的GLP规范27执行所有体外或体内生物学安全性试验，包括但不限于指定经过培训的有资质人员执行生物相容性试验。

为向FDA提出申请，如果提供关于这些类型的非临床实验室研究28的信息，也应提交证明这些研究已根据21 CFR 58中GLP规范的适用要求进行了这些研究的声明。如有未根据该规范进行的任何研究（例如，在向监管机构提交的文件中包含支持性历史数据），必须提交声明以详细指出研究如何依据GLP法规的每个部分，并解释在不进行独立审计的情况下，机构将如何保证结果中所报告的全部数据代表了所有获取的数据（例如，所报告的数据不存在偏倚，并且，不进行选择性数据入选）。

1. 在提供试验数据时，应向评审机构提交完整的试验数据，以及可用于独立作出结论的数据。

在FDA提出申请时，如果根据无需数据报告的公认标准进行试验，那么，无需提交试验数据。

1. 如果器械的化学成分、制造工艺、物理结构（如大小、几何构型、表面特性）或预期用途发生任何变更，应针对生物相容性是否发生变化以及是否需要进行额外生物相容性试验的情况进行评价。
2. 在根据本指南进行生物相容性评价时，应联合考虑其他非临床研究、临床研究和上市后经验信息，以整合所有有用的相关信息进行安全性评估。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

27 FDA不认可ISO/IEC 17025《检测和校准实验室能力的通用要求》。

28参见21 CFR 58.3(d)中的*非临床实验室研究*定义。

1. **FDA修改矩阵**

与ISO 10993-1:2009相似，本指南也采用表格（矩阵）的形式概括为生物学反应评价提出的建议（生物学反应依据上述为提交以支持IDE或市场应用的生物相容性信息而讨论的不同因素）。

与G95-1不同的是，本指南中的矩阵由单一表格构成。附件A，《用于考虑的评价终点》，包括ISO 10993-1:2009建议考虑的生物相容性终点，以及之前在G95-1中识别出的、FDA推荐考虑的其它终点。本表格中的一些终点（慢性毒性、致癌性、生殖/发育毒性和降解性）并未作为单独一列引入到ISO 10993-1:2009的附录A中，而是纳入到上一版ISO 10993-1和G95-1中。此外，本机构为由材料介导的热原增加一列，该列作为ISO 10993-1:2009中急性全身毒性的子集合。附件D是生物相容性评价流程图，该流程图解释了何时需要进行其他生物相容性评价，并对G95-1中的上一版本进行了略微修改。如果使用新型材料或新的制造工艺（即，之前尚未在具有相同接触类型和接触时间、在美国境内合法销售的医疗器械中使用的材料或工艺），超出ISO 10993-1中推荐评价范围的其它评价可能需要对生物相容性特征进行完整描述。

如果器械具有多种接触类型，您应该纳入信息以解决为器械识别出的每种接触类型，29即使在您的整个生物相容性评价中可能不必为每种接触类型进行试验。例如，起搏器可能包含植入到皮下的脉冲发生器和植入到心脏血管中的电极导线。因此，在进行生物相容性评价时，本机构认为可将这些器械归为与组织接触和血液接触类。

总之，FDA认同在ISO 10993-1中确立的、用于识别接触性质和接触时间的框架（例如，重复使用的累积效应）。30但是，FDA为本标准中识别出的评价进行了几项修改，其原因如第IV.D节和附件A所示。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

29如果存在关于针对特定类型器械进行合理评价的问题，本机构鼓励申请人与相应中心和审评部门取得联系。

30参见ISO 10993-1:2009，第5.2条《按身体接触性质分类”和第5.3条“按接触时间分类》。

1. **终点评估**

如附件A和附件C中所述，申请人应对每项生物相容性终点进行评价，并评价是否需要进行额外试验。矩阵中包含的所有生物学反应并非与全部器械相关。因此，修改后的矩阵仅是为选择进行考虑的终点的一个框架，并非规定生物相容性试验的清单。应在为附件A中识别出的每项终点进行申报的文件中纳入支持采用之前收集的信息来替代额外生物相容性试验的科学依据。在为所有医疗器械进行申报的过程中，并非始终需要化学配方和加工信息；但是，该信息可能有助于申请人为豁免任何推荐终点试验来提供支持依据。

ISO 10993-1:2009，第4.1条指出评价可能包括相关的临床前和临床经验研究以及实际试验。此类评价可能得出以下结论：如果材料已经被证实以等同于设计器械的方式在指定功能和物理形式下具有安全应用史，则无需试验。”31为断定无需进行其他生物相容性试验，申请人应提供证据来证明，每种材料与组织接触的类型和时间、其外形、配方、工艺、成分相互作用和储存条件与竞争器械使用的材料相同，或与申报器械相比，可证明竞争器械是“最坏情况”。如有差异，应对差异进行解释，并证明之前的数据如何适用于支持医疗器械最终产品的生物相容性评价。如果为这些研究收集的数据中不存在特定的生物相容性终点，则体内动物研究数据和/或临床资料的使用可能存在局限性（之前已在第III节中进行了讨论）。

1. **一般生物相容性试验注意事项**

供试品制备是生物相容性试验的一个关键变量。因此，重要的是了解如何将供试品与医疗器械最终产品进行比较（例如，无菌医疗器械，如适用）。可利用附件F中包含的供试品文档语言示例来详细描述可能影响或不影响医疗器械最终产品生物相容性的差异。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

31参见ISO 10993-1:2009，第4部分《适用于医疗器械生物学评价的通则》，第4.1条。

1. **使用医疗器械最终产品或典型供试品**

当必须进行生物相容性试验时，FDA建议尽可能在医疗器械的预期使用条件下对其进行试验。在适当条件下，这可能包括最终的包装器械或经最终用户灭菌的器械。如果无法对医疗器械最终产品进行生物相容性试验，可考虑使用供试品（例如，取样片或“典型组件”）。典型供试品应经历与医疗器械最终产品相同的制造和灭菌过程，具有相同的化学、物理和表面特性，并具有相同的构成材料比例。如果医疗器械最终产品与供试品之间存在差异，应提供描述这些差异会如何影响研究调查结果的附加信息。例如，在对单一器械组件进行试验时，可观察到低水平的组织反应，但是，当以整个医疗器械最终产品形式对所有组件进行试验时，可能发生更强烈的组织反应。如果医疗器械最终产品与典型供试品之间存在差异，提供附加信息可能有助于决定选定供试品的合理性。例如，浸提和表面表征技术可能适用于证明表面的几何构型和表面表征是等效的，并证明从供试品中溶出的化学物质与从医疗器械最终产品中洗脱出的物质具有相同的动力学特性、化学特性和相对数量。例如，对于永久植入物或可吸收植入物，FDA可能要求通过极限浸提研究（根据ISO 10993-12）来获取数据和表面表征信息，以支持典型供试品的使用。另见附件F。

1. **原位聚合和/或可吸收材料的试验**

针对由原位聚合和/或可吸收材料制成的器械，本机构建议制备供试品来代表器械最终产品。此外，本机构建议对医疗器械最终产品和在聚合和/或降解过程中各个时间点的医疗器械进行生物相容性评价，以确保对原始产物、中间反应产物和最终降解产物进行评价。在降解过程中可能需要对材料进行生物相容性评价，应利用体外降解方法并结合合理的技术理由对供试品的制备进行考虑。可利用在体外降解的供试品进行生物学试验，和/或进行化学分析以表明材料降解成已知在各个水平均无毒性的中间体或最终降解产物。但是，根据制造材料和降解试验条件，进行加速降解试验可能不会产生相同的中间体或最终降解产物，因此，进行加速降解试验可能是无法接受的。

针对为原位聚合或可吸收材料制成的器械所进行的体内试验，评价时间点取决于聚合和降解动力学。如有可能，本机构建议有针对性地进行评价以证明器械材料如何逐渐降解直到可吸收材料和/或其降解产物不再出现在组织中（例如，用显微镜观察）。或者，如果基本原理包含对组织中存在的可吸收材料的百分比的估计值（%）和获取稳态生物组织反应的确认信息，为更早结束研究提供这种理由是可接受的。

对于利用原位聚合或可吸收器械浸提物进行的体外生物相容性试验，对浸提物进行化学分析试验可能有助于决定浸提物是否能够代表聚合或降解过程中的溶出物，以及是否需要利用不同的浸提物进行多项生物相容性试验以代表聚合或降解过程的不同阶段。如果供试品在浸提前预先聚合，在生理学聚合过程中能够获取的未发生反应的成分可能或无法用于从预先聚合的供试品中进行浸提。对于可能无法在传统浸提介质中发生聚合的系统，可能必须采用其它方法。

1. **器械机械故障导致的生物学反应**

尽管ISO 10993-1:2009在范围中明确排除了由任何机械故障引起的生物学危害，FDA认为在进行生物相容性评价时，考虑其潜在风险至关重要。对于某些器械，机械故障可能会改变器械的生物学反应。例如，如果器械释放出涂层颗粒或磨屑，鉴于其材料属性，如几何性质和/或物理化学性质，这些颗粒可能会引起生物学反应。32此外，涂层分层或成分释放或失效可能造成生物学系统与渗出的不同化学物质接触，或与基质材料中水平升高的化学物质接触。另一项考虑因素是可能伴随机械负荷发生的表面形态变化是否会导致生物学反应改变。本机构建议您在根据任何生物相容性试验来选择供试品时，对上述情况进行考虑。如果您的生物相容性试验不包含用于评价因机械故障所造成的潜在生物危害而进行的试验，则您在关于无需进行这种试验的原理阐述时可能包括其它非临床试验的结果，如实验室试验或体内动物研究。例如，镍钛诺器械的表面处理不充分，无法生成最佳钝化层，这种钝化层可能会因机械载荷（如在器械放置过程中）而遭到进一步损坏。这会释放有毒的镍，一种已知具有肾毒性的感光剂、遗传毒素和潜在的辅致癌剂。如果加工过程中采用了一种充分的钝化方法，并且，经腐蚀试验确认，存在合适的钝化层，那么，可最小化镍毒性，可能不需要进行用于评价生物学终点和/或镍溶出的试验。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

32 FDA的《行业和FDA工作人员指南：人工腰椎间盘的研究器械豁免申请（IDE）的准备和审核》要求对由使用过程中的动态器械载荷产生的磨损颗粒进行评价，以“评价由磨屑引起的局部和全身反应（例如，生物相容性、神经反应、组织反应和毒性）”，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/preparation-and-review-investigational-device-exemption-applications-ides-total-artificial-discs

1. **亚微米或纳米技术成分**

目前普遍接受的是33,34可能存在与亚微米（< 1微米）或纳米技术成分相关的特性，如聚合、凝聚、免疫原性或毒性。如果需要进行表征和生物相容性试验，含有亚微米组件的医疗器械可能需要采用专业技术。35当使用基于化学渗出物的ISO 10993-12试验条件在亚微米组件生物相容性评价中进行分析，可使用限制条件。申请人在起草器械专用的亚微米或纳米技术成分生物相容性评价试验方案过程中，应查阅相关文献和标准，并在启动任何试验之前，联系相应中心和审评部门。

在对含有亚微米组件级组件进行生物相容性评价时，您应考虑下述情况：

* 仔细对供试品进行特性描述。
* 避免测试偏差的浸提条件选择（例如，溶剂类型）。
* 确保所使用的供试品可代表旨在进行临床使用的器械。

对于试验选择，以下内容也同样重要：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

33 Kunzmann, A., et al., “Toxicology of engineered nanomaterials: Focus on biocompatibility, biodistribution and biodegradation.”Biochim Biophys Acta, 2011, 1810(3): 361-373.

34 Rivera, G.P., et al., “Correlating physico-chemical with toxicological properties of nanoparticles: the present and the future.”ACS Nano, 2010, 4(10): 5527-5531.

35例如，ASTM F1903《体外颗粒生物学反应试验的标准实践》或ASTM F1904《体内颗粒生物学反应试验的标准实践》。

* 在以为评价包含亚微米级组件的器械所进行的各项试验的有效性相关的当代文献背景下，对标准生物相容性试验进行考虑。
* 确保亚微米级组件将不会对选定试验造成影响。
* 考虑可能与亚微米颗粒相关的任何其他毒性问题，如器官的吸收、分布和蓄积、潜在代谢以及排泄，这些可能是与亚微米级颗粒不容易代谢和/或无法从体内排泄相关的更重要的关注点。
1. **用于浸提试验的供试品制备**

对于使用供试品浸提物进行的生物相容性试验，36本机构建议您：

* 根据ISO 10993-12或其它FDA认可的标准（例如，ASTM F619《医用塑料浸提的标准实践》），利用表面积与浸提体积比来确定供试品的合理数量。如果无法计算表面积，或如果使用质量会使供试品与ISO 10993-12中的建议相比获取更大的表面积-浸提体积比，那么，应仅使用质量-浸提体积比。如果需要使用其它浸提比例，应提供合理证明。例如，对于液路器械或组件（液体与器械或组件的通道接触，随后液体进入体内），可灌满液路。如果无法获取ISO 10993-12推荐的表面积-浸提体积比，应在试验报告中记录与表面积和浸提体积接触的液体。可针对静态和动态浸提来使用这种方法。对于一些试验系统，针对提供其它浸提水平的试验特异性浸提条件（例如，根据ISO 10993-10《医疗器械生物学评价-第10部分：刺激和皮肤致敏试验》，附录E），可能存在其它标准化方法。
* 使用如在ISO 10993-12中描述的极性和非极性溶剂。在某些合理条件下，可使用其它溶剂。例如，混合极性溶剂（如，用于进行细胞毒性试验的、含有5 - 10%血清的细胞培养基）适用于浸提亲水性和亲脂性化学物质。同样，在器械无法与人体直接接触但是仅通过极性溶液间接接触时（例如，心血管导管内通道（内通道仅用于输注生理盐水）的评价），应提供用于豁免利用非极性溶液进行试验的理由。对于如材料介导的热原试验等，需要经血管注射浸提物，此时使用极性溶液是足够的。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

36对于生物相容性试验，浸提物可包括供试品表面的可沥滤残留物或在大多数供试品表面转移的浸提物。

* 根据器械的预期用途，采用足以用于对器械浸提物和可溶出物进行试验的浸提条件。如ISO 10993-12:2012所述的传统生物相容性浸提方法（例如，37℃条件下浸提72小时；50℃条件下浸提72小时；70℃条件下浸提24小时；或121℃条件下浸提1小时），这对于许多生物相容性试验是可接受的。对于接触时间延长的器械和归为永久性植入物的器械，在37℃条件下进行浸提可能不足以获取代表在器械使用过程中浸提的化学物质的浸提物。但是，在某些情况下，温度超过37℃会产生可能不会在临床使用过程中产品的化学物质，并造成不代表医疗器械最终产品所发生的不良生物学反应的反应。例如，对于含有在高温下可能出现变形或材料结构/构造发生变化的热不稳定或热敏材料（例如，药物、生物分子、组织源性组件）的器械，根据ISO 10993-12，建议在37℃条件下进行浸提，但是，可能需要一些关于器械化学物质将逐渐变化的附加信息。总之，应提供适用于选定浸提条件的理由。
* 对试验浸提条件进行描述（例如，颜色、存在任何颗粒）、对浸提溶剂发生的任何变化进行描述（浸提前后）并解释这些变化的来源（例如，供试品降解）。
* 除非另有规定，使用不进行额外加工的浸提物（例如，不利用过滤、离心或其它方法来清除颗粒；不调节pH值）。
* 如果未立即使用供试品浸提物，本机构建议您在ISO 10993-12规定的时间范围内或利用等效方法来使用这些浸提物。本机构建议您对供试品储存条件的详细信息进行说明，并对为何储存将不会影响您的试验结果进行解释（即，如ISO 10993-12:2012中所声明的，“应确认浸提物在储存条件下的稳定性和均匀性”）。
1. **在单一供试品中纳入多个组分或材料**

对于包含具有不同接触时间组件的器械（例如，分为短期接触、长期接触或持久接触），本机构建议分别进行基于浸提物的生物相容性试验。37如果组件组合成单一供试品，这将稀释试验系统中组件材料的数量，并可能不会准确识别在分别进行组件试验的情况下可能发现的有毒物质。例如，本机构建议分别对植入物和输送系统或其它套件部件进行试验。

对于含有多种材料（具有不同表面积或与人体的接触面积不同）的器械或器械组件，如果其中一种或多种材料是新的（即，之前未用于具有相同类型和接触时间的器械），必须分别对新材料组件进行试验以进一步了解该组件的潜在毒性。例如，对于包含新球囊材料的导管输送系统，必须分别对输送系统和球囊进行试验，以确保对每种材料充分进行评价。

1. **试验特定考虑因素**

如果您的风险评定指出必须进行试验，本机构建议您在执行下述识别出的任何试验时，对下述问题进行考虑。尽管在附件A中识别出了其它生物相容性终点，下文仅对某些试验进行了讨论。已包含了在本部分中描述的试验特异性问题，这些也是在市场准入申请中频繁存在不足的部分。

1. **细胞毒性**

如果未在风险评定过程中另行解决，对于采用在培养基中浸提供试品的试验，本机构建议利用能够在供试品中浸提极性和非极性成分的介质（如含有5 - 10%血清的哺乳动物细胞培养基（例如MEM）），在37℃条件下进行24-72小时浸提。

对于新型材料（即，之前未在在美国合法销售的、具有相同接触类型和接触时间的医疗器械中使用过的材料），本机构建议考虑采用直接接触和洗脱方法。对于某些器械，可能需要根据ISO 10993-5进行直接接触研究以更好地反应临床使用。根据材料的性质和功能（例如，涂层或表面形态变化），如果无法获取植入数据，可能需要进行非标准化的直接接触研究（细胞在材料表面生长）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

37在许多情况下，整合短期接触的组件（< 24小时）并提供支持性理由是可接受的。但是，建议对长期接触（24小时到30小时）或持久接触（> 30天）的器械分别进行评价。

对于本身具有细胞毒性的材料，可能必须利用不同稀释度的供试溶液进行额外试验，以确定不再产生细胞毒性的水平。可利用临床剂量和其它消减因素（如接触时间和临床需求，例如临床受益-风险比）对该信息进行评价。对于一些如牙科用磷酸酸蚀剂等含有已知细胞抑制剂/细胞毒素剂或未硫化聚合树脂的器械，可能必须利用在美国合法销售的医疗器械来对比进行其他细胞毒性试验，以证明新器械的毒性未超出具有相同接触类型和接触时间的比较器械的毒性。

1. **致敏性**

通常会提交两种致敏试验以支持IDE和市场应用：豚鼠最大剂量致敏反应试验和局部淋巴结试验。根据10993-10，仅使用Buehler方法对局部器械进行试验（即，与皮肤接触的器械）。

**豚鼠最大剂量试验（GPMT）**

应使用雄性和/或雌性的健康、初成年动物进行试验。如果使用雌性动物，本机构建议试验报告应确认动物未产并未孕（受孕会降低雌性动物检测致敏反应的能力）。

应定期使用相同来源和相同种属的动物作为阳性对照进行试验（至少每6个月进行一次，如果时间更长，应与检测项目一同进行），以确保试验程序的再现性和灵敏度。本机构建议试验报告中包含平行试验的阳性对照数据或在进行器械试验的三个月内利用相同方法和相同动物种属进行的阳性对照试验的阳性对照数据。38本机构也建议您的阳性对照试验使用至少5只动物来证明检测系统中存在合理的可重复阳性反应。如果定期进行的阳性对照试验结果不合格，由于无法保证检测系统是否正常工作，因此，应认为在末次有效的阳性GPMT反应后生成的所有GPMT数据均无效。因此，重复进行阳性对照试验不足以证明阳性对照试验结果不合格。如果根本原因分析结果确认动物对阳性对照的灵敏度丢失，建议利用新动物来重复器械试验，以收集合格和不合格定期阳性对照试验的GPMT数据。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

38 ISO 10993-10:2010《医疗器械生物学评价-第10部分：刺激和皮肤致敏试验》中指出，对于致敏试验，“无需在进行每次试验时对阳性对照进行试验，但是，必须定期进行阳性对照试验（不超过6个月）”。标准进一步声明称，“仅每隔6个月进行一次阳性对照试验，如果阳性对照显示阴性结果，该结果可能会对6个月前获取的结果产生影响”。过去FDA不要求申请人等6个月来获取后续阳性对照数据以支持向FDA提交的文件。相反，过去FDA接受在进行器械试验3个月内进行能够获取阳性对照数据的研究。

如果致敏试验方案中不包括原发性刺激研究，可能因刺激或致敏在研究结束时产生不良调查结果，并且，可能需要进行其他刺激研究以确定因果关系。

**局部淋巴结试验（LLNA）**

FDA旨在以具体分析的方式，利用LLNA试验来分析器械浸提物/残留物中的化学混合物，并对结果进行评价。LLNA试验可能适用于下述情况：

* 在不存在与材料（例如纳米材料）相关的、可能干扰LLNA检测致敏物质能力的独特物理化学性质的情况下，LLNA可用于检测这些金属化合物（镍和含镍材料除外）。
* 在不存在与材料（例如纳米材料）相关的、可能干扰LLNA的致敏化学物质检测能力的独特物理化学性质的情况下，LLNA可用于在水溶液中对器械材料进行试验。当在水溶液中对器械材料进行试验时，必须使用适当介质（例如，1%普朗尼克L92）39来维持试验浸提物与皮肤的接触状态，因此，可获取与阳性对照结果相似的充分接触情况。

LLNA不应用于下述情况：

* 对于由新型材料制成的器械（即，之前未用于任何在美国合法销售的医疗器械）或“当将不会渗透到皮肤中的供试物质用于与深部组织或受损伤表面接触的器械中”的情况下[根据ASTM F2148-18，第1.2节]，本机构建议进行GPMT试验。对于新型材料，利用LLNA试验无法确定化学物质是否能够渗透到皮肤中，因此推荐进行GPMT（包括利用皮内注射进行诱导）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

39 Boverhof, D.R., et al., “Interlaboratory validation of 1% pluronic L92 surfactant as a suitable, aqueous vehicle for testing pesticide formulations using the murine local lymph node assay.”Toxicol Sci, 2008, 105(1): 79-85.

如果进行LLNA试验，FDA建议使用经充分验证的标准化方法。目前，仅由FDA公认的验证方法是根据ASTM F2148《利用小鼠局部淋巴结试验（LLNA）来评价迟发型接触性超敏反应的标准实践》进行的放射性LLNA试验。

下列试验方法可用作替代方法。如果使用一种非放射性LLNA方法（LLNA：2-溴脱氧尿苷酶联免疫吸附分析（BrdU-ELISA）或LLNA：聚甲醛三磷酸腺苷（DA）试验，本机构建议您也应考虑下述情况：

* 对于LLNA：BrdU-ELISA试验，其精确度和可靠性支持使用该试验方法来识别作为潜在的皮肤致敏物质和非致敏物质的器械材料（利用刺激指数（SI）≥ 1.6作为判定标准来识别潜在致敏物质）。对于SI为1.6 - 1.9的边界阳性反应，可能存在限制使用这类LLNA试验的假阳性结果。
* 对于LLNA：DA试验，其精确度和可靠性支持使用该试验方法来识别作为潜在的皮肤致敏物质和非致敏物质的器械材料（利用刺激指数（SI）≥ 1.8作为判定标准来识别潜在致敏物质）。对于SI为1.8 - 2.5的边界阳性反应，可能存在限制使用这类LLNA试验的假阳性结果。此外，LLNA：DA不适用于对影响ATP水平（例如，作为ATP抑制剂的化学物质）或对细胞内ATP的准确测定产生影响（例如，存在ATP降解酶、淋巴结中存在细胞外ATP）的器械材料进行试验。
1. **血液相容性**

对于与循环血液直接接触的器械（与接触时长无关），如果未在风险评定过程中另行解决，本机构建议您考虑进行溶血试验、补体激活试验和促凝试验。对于与循环血液间接接触的器械（与接触时长无关），由于通常无需为与血液间接接触的器械进行补体激活试验和体内促凝试验，因此，本机构建议您仅考虑进行溶血试验。但是，对于之前尚未在在美国合法销售的、适用于心血管应用的器械中使用的新型材料，或对于旨在在循环血液中释放化学物质的器械，可能需要为与血液间接接触的器械进行促凝性体外评价（例如，浸提物和可溶出物对血小板和凝血系统的影响）。

当经风险评定确定无需进行血液相容性试验时，本机构建议您提供支持无需进行这些特殊试验的评价总结。例如，为支持豁免血液相容性试验的决定，应将在配方和工艺中所使用的材料和器械的几何构型（例如，形状、尺寸、表面粗糙度、表面缺陷）与具有相同血液接触时间和拥有可接受应用史的，以及在美国合法销售的器械进行比较（见附件F）。

**溶血**

关于对直接与循环血液接触的器械的溶血试验，本机构建议根据ASTM F756《评价材料溶血性能的标准实践》，采用直接或间接（浸提）方法或等效方法为材料/表面介导的溶血进行试验。针对为间接与循环血液接触的器械进行的溶血试验，本机构建议仅采用依据ASTM F756的间接（浸提）方法或等效方法。对于不与循环血液发生直接或间接接触的器械或器械组件，通常无需进行本试验。例如，针对作用于血管外表面的器械，除非该器械的部分组件存在进入循环血液的风险，否则，可能无需对其进行溶血试验（例如，用于血管表面的密封剂可能需要进行溶血试验）。

对于一些由血流引起的较高剪切应力可能引发问题的器械，在临床使用条件下进行动态溶血评价可能同样至关重要。参见相关器械特定指南文件。40

**补体激活**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

40例如，FDA指南文件《用于血液透析的植入式血管通路器械-行业和FDA工作人员指南》 中包含了针对这些器械进行机械溶血试验的建议信息，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/implanted-blood-access-devices-hemodialysis。

由医疗器械介导的补体激活是一个复杂的过程，而且与器械的理化性能呈函数关系。许多因素，如器械表面积、表面构造，和化学成分（例如，官能团）41可能对补体激活造成影响。如果为直接与血液接触的器械进行补体激活试验，本机构建议您对器械（即，直接接触研究）而不是器械浸提物进行补体激活试验。针对体外补体激活试验，本机构建议采用已确立的ELISA检测方法来评价SC5b-9片段激活。在体外“静态”补体激活试验中优先使用存在功能的全血。42,43如果使用全血或血浆，宜仔细选择抗凝剂的类型，以确保其不会抑制或加强由试验器械本身引起的补体激活。如果使用全血或血浆，应提供试验验证信息以确认试验能够检测出阴性对照和阳性对照之间的差异。在数据解释方面，如果供试品和阴性对照之间无显著统计学差异，认为试验结果令人满意。但是，如果供试品和阴性对照之间存在显著的统计学差异，利用在美国合法销售的竞争器械进行补体激活试验可能有助于对数据进行解释。其原因是，目前尚无已确立的、适用于临床上可接受的补体激活水平的合格/不合格标准。因此，可利用竞争产品数据来评价在体外模型中利用供试器械获取的结果的生物相关性。如果一同提供了上述概述的合理验证信息，可采用用于对补体激活进行试验的等效方法，如体内动物模型、体外“静态”方法，如ASTM F1984《对由固体材料引起全补体激活进行试验的标准实践》，或在模拟临床使用条件下进行的体外动力学试验。或者，如果在器械配方和工艺中使用的所有材料具有之前在具有可比性或更大表面积以及等效接触时间的、与血液接触的器械中的应用史，您或许可提供用于豁免补体激活试验的理由。

**促凝性**

在与机构关于在器械试验中最大限度减少动物使用数量的立场保持一致的同时，本机构建议在相关动物模型中以安全性或功能性研究的方式进行促凝性评价（如果通常会为特定类型的器械进行该研究）。例如，通常在动物模型中评价血管支架的安全性，并且，该评价包括对输送系统和植入器械进行的促凝性评价。具有促凝性终点的研究方案应包含用于评价与器械相关血栓形成（例如，照片证据）和相关下游器官血栓栓塞的合理方法。如果在拆除器械时发现由器械引起的栓塞或器械旨在用于重要器官的上游，进行其他组织病理学分析或许有助于对局部组织、上游组织和下游组织进行评价。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

41 Moghimi, S.M., et al., “Material properties in complement activation.”Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(12): 1000-1007.

42 Harboe, M., et al., “Advances in assay of complement function and activation.”Adv Drug Deliv Rev, 2011, 63(12): 976-987.

43 Lachmann, P.J., “Preparing serum for functional complement assays.”J Immunol Methods, 2010, 352 (1-2): 195-197.

在进行体内试验时，存在诸多可能影响试验结果的参数，包括：

* 动物种类；
* 动物在模拟临床体位操作过程中的体位；
* 抗凝治疗，如适用；
* 减轻植入部位血管创伤的植入技术；
* 血管-器械直径的比例（针对直径较大的血管，应使用直径更大的器械来维持与在患者体内观察到的关系相似的直径相关性，并避免对血流造成人为破坏以及与血管壁接触）；
* 保证血液流经器械周围的器械定位和固定情况；以及
* 确保对粘附血栓造成最小破坏并最小化死后血块形成的外植技术。

在进行体内研究时，进行荧光镜检查可能有助于确保合理安装器械。如果仅利用一部分器械进行促凝性试验，申请人应确认供试品能够代表所有与血液直接接触的材料和重要几何构造/表面特性。此外，针对所有体内促凝性评价，本机构建议提供器械/血管外植体的彩色照片。

对于一些通常无法进行体内动物研究的器械，如氧合器，可能会利用一系列体外血液损伤评价来支持法规提交。特别是，可利用一系列包含血小板评价（例如，粘附、激活）的体外试验和凝血系统（例如，凝血酶-抗凝血酶复合物（TAT）、部分促凝血酶原激酶时间（PTT）44）来替代体内凝血活性试验。对于仅对材料变更而不是器械几何构型或表面特性进行的评价，在“静态”环境中进行试验（例如，在缺少模拟临床血流条件的情况下，缓慢搅拌血液）可能是足够的。但是，对于新器械和/或针对现有器械几何构型的变更，建议在模拟临床流程条件下对血流介导的血栓形成进行评价。本研究设计应包括对血小板、凝血系统、以及宏观血栓形成的评价。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

44这将不会是进行临床使用的活化PTT（aPPT）试验。如ISO 10993-4:2017《医疗器械生物学评价-第4部分：与血液相互作用试验的选择》中所记录的，“由于活化物质会掩盖由器械或其组件材料引起的活化作用，在血液/器械相互作用的体外评价中进行活化PPT（aPTT）试验无价值。”

对于体外试验，优选使用人血。如果无法将多个供体的血液进行混合以用于单次试验，本机构建议利用源于另一个供体的血液进行每次重复试验，以证明试验结果不受供体差异影响。对于需要利用大量血液进行的试验，可使用动物血液，并提供理由。血流条件（例如，缓慢搅拌与临床相关的血流的比较）以及用于体外试验的抗凝作用的类型和浓度可能取决于试验系统和器械的临床使用范围。本机构建议对试验条件进行验证，以确认试验能够区分阳性反应和阴性反应。

在某些情况下，可能需要进行额外的促凝评价，例如，如果：

* 您的器械中含有之前未在与血液接触的、在美国合法销售的器械中使用的新型材料，特别是，如有对未经抗凝治疗的患者使用该器械的可能性，或者
* 在体内安全性研究或之前在体外促凝血研究中发现的可疑性或不确定性血液相容性结果。

根据特定器械类型、预期临床使用和进行试验前所考虑的问题（如有），本评价可能包含其他的体外或体内试验。

在某些情况下，可能需要进行急性的（例如，4-6小时）非抗凝动物研究，例如：

* 对于不总是结合抗凝治疗使用的器械（例如，诊断性心脏导管），
* 对于因临床原因而无法使用抗凝血剂的患者（例如，对于适用于治疗血友病患者的器械），或者
* 当所调查的设计特征适用于降低促凝血可能性时（例如，涂层的有效性）。

尽管非抗凝体内研究存在局限性，当正确进行该研究时，它们会就协同机制（例如，器械的材料和几何构型、动脉-静脉血流）如何影响血栓形成方面提供有用信息。

如果非抗凝血性体内试验结果引起血栓评分升高（即，器械无抗血栓作用），可能必须筛查与器械相关的特征，如可能与促凝性相关的表面缺损（例如，至少40倍放大的显微镜）。在某些情况下，对您的器械的几何构型和表面进行详细分析并与在美国合法销售的器械进行比较，可能会更有意义。根据所观察到的血栓水平、表面分析结果和可能对患者构成的风险，本机构建议您使用临床相关水平的抗凝剂来重复体内研究，以确认抗凝剂将逆转在无抗凝血治疗模型中观察到的血栓反应。45在这种情况下，也可能需要贴上标签以表明禁止对未经抗凝血治疗的患者使用该器械。

1. **致热原性**

植入物（因其与淋巴系统接触）和与心血管系统、淋巴系统或脑脊液（CSF）（与接触时间无关）直接或间接接触的无菌器械、以及标记为“无热原性”的器械应符合热原限度标准。46使用热原信息有助于患者避免发热反应风险。讨论热原时，应考虑热原的两个来源。首先，材料介导的致热原是在器械使用过程中能够从医疗器械中溶出的化学物质。47细菌内毒素致热原也会产生与一些材料介导的反应相似的发热反应。

如果根据附件A，建议进行考虑，如果器械浸提物的化学表征和之前提供的信息指示已对所有与患者接触的组件进行了热原评价，那么，无需进行材料介导的热原试验。否则，本机构建议您利用传统生物相容性浸提方法（例如，根据ISO 10993-12:2012，在50℃条件下浸提72小时；在70℃条件下浸提24小时；或在121℃条件下浸提1小时）并通过热原试验（如在USP 34 < 151 >家兔热原检查中概述的方法或等效的、经验证的方法）对材料介导的热原进行评价。对于含有不耐热或热敏材料（例如，药物、生物分子、组织源性组件）的、可能在高温下发生变形或材料构型/构造发生变化的器械，根据ISO 10993-12:2012，建议在37℃条件下进行浸提。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

45曾有人提出在4小时犬体内促凝性研究中使用抗凝剂来支持法规文件提交。在本类研究中使用抗凝剂可能显著影响研究在器械形成血栓可能性方面提供有益数据的能力。因此，本类研究中的数据通常仅用于进行比较（即，确定临床相关抗凝作用是否将对立在非抗凝血研究中观察到的任何血栓形成效应）。

46参考FDA《行业指南-热原和内毒素试验：问答》（2012年6月）以获取与热原限度标准相关的信息。

47即使经过相对短暂的使用期，体内也能够释放化学热原，并启动发热反应。

通常在无菌评价过程中解决细菌致热原48问题。本机构建议您参考最新的无菌指导性文件49，以获取与试验相关的建议，从而确定无菌器械的内毒素水平。50

根据与人体接触的性质，即使不存在内毒素限度标准，如果申请人打算在其器械上贴上“无热原”标签，本机构建议进行细菌内毒素和家兔材料介导热原试验。

1. **植入**

针对植入试验，如果器械的几何构造特征会混淆对试验的解释，使用器械子组件或取样件而不是最终器械并进行合理证明是可接受的。例如，如果提供信息来证明制造和表面表征具有可比性，那么，使用取样片代替支架是可接受的。

除在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》中所描述的在皮下、肌肉或骨组织中进行的传统毒理学研究外，一项与临床相关的（例如，脑、血管）植入评价可能更适用于具有相对较高的安全性风险的特定植入器械。在模拟临床条件下，临床相关的植入研究对于确定植入物在相关解剖环境中引起的全身和局部组织反应至关重要。51在某些情况下，可在用于评价总体器械安全性（例如，用于评价传送和分配器械的动物研究方案可能也包含相对毒性终点的评价）的体内动物研究中对临床相关植入研究的毒性结局进行评价。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

48指南的本部分仅解决发热反应的潜在问题，但是，细菌内毒素会引发炎症（例如，肿胀、疼痛）。

49请参见FDA指南文件《无菌器械上市前通告（510(k)）申报中无菌信息的提交和审核- 行业和FDA工作人员指南》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/ search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled.有关细菌内毒素试验的信息，另请参见FDA《行业指南 - 热原和内毒素试验：常见问题》（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pyrogen- and-endotoxins-testing-questions-and-answers）。

50尽管通过起草无菌性指南来解决510(k)申请中的无菌性信息问题，与细菌内毒素试验相关的信息也与在IDE或其它市场应用中提交的器械相关。

51针对有源植入式器械，请参见相关器械特异性指南文件，以获取与植入研究过程中的主动刺激需求相关的信息，如FDA的 《行业和FDA工作人员指南-起搏电极和电极连接器510(k)申请的研究和市场应用申请指南》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents- medical-devices-and-radiation-emitting-products/submission-research-and-marketing-applications-permanent-pacemaker-leads-and-pacemaker-lead-adaptor.

临床相关的植入和肌肉或皮下植入试验可能会为器械材料组件和用于预期解剖学位置的最终器械的总体生物相容性评价提供信息。当进行临床相关的植入研究时，通常无需进行肌肉或皮下植入试验。但是，肌肉或皮下植入研究可能有助于作为筛查试验来评价局部毒性。例如，因为肌肉植入物周围趋向于形成纤维囊，纤维囊中可能包含任何从供试品中逐渐洗脱出的物质，因此，可能产生在定点植入研究中不会观察到的加剧反应。此外，一项完善的肌肉植入研究通常有助于解释可能包括其他混杂因素（例如，伴随治疗可能干扰组织反应）的临床相关植入研究产生的数据。因此，即使在进行临床相关植入研究的情况下，特别是在医疗器械中使用新材料/化学物质或临床相关植入研究结果引发毒性问题的情况下，也应考虑将肌肉植入研究作为一项补充试验。

针对利用可降解材料制成的器械所进行的植入试验，本机构建议在试验中包含中期评价以确定降解过程中的组织反应（即，当存在微小降解或不发生降解时，如适用；在逐渐降解过程中；以及一旦达到与材料降解和组织反应相关的稳定状态）。可依据体外降解试验来选择中期评价时间点。

1. **遗传毒性**

如果器械浸提物的化学表征和参考文献表明已充分检测了所有组件的遗传毒性，则可豁免遗传毒性试验。

遗传毒性试验可能不会为含有存在已知毒性材料的器械提供信息（原因是，认为阳性结果是由于存在已知遗传毒素而产生的）。因此，可能忽略了其它来源的第二种遗传毒素。如果进行遗传毒性试验，应将阴性结果解释为其它器械组件或相互作用产品的结果是阴性的，但是未必能够否认已知毒素的风险。需要对化学表征进行描述以证明器械释放出多高浓度的遗传毒素。针对已知遗传毒素，总体受益-风险决定将取决于器械使用范围以及与人体接触情况。

在尚未充分确立遗传毒性特征时，需要进行遗传毒性试验。如附件A中所述，CDRH与CBER通常要求为某些与血液、骨、粘膜或其它组织长期接触（> 24小时到30天）或持久接触（> 30天）的器械或任何之前尚未在美国合法销售的医疗器械（与使用时间无关）的材料提供遗传毒性信息。

由于单项试验无法检测出全部遗传毒素，本机构建议进行下述两项体外试验，并可选择进行第三项体内试验：52

* 细菌基因突变试验。利用*鼠伤寒沙门氏菌*和*大肠杆菌*的工程菌进行本试验，旨在检测出所有可能的单碱基对变化和移码突变[OECD 471（1997）《化学品试验指南–细菌回复突变试验》]。
* 体外哺乳类动物遗传毒性试验。建议选择下述一项试验：
1. 可优先选择小鼠淋巴瘤基因突变试验[OECD 476（1997）《化学品试验指南-体外哺乳动物细胞基因突变试验》]，该试验可检测与致癌活性相关的大量遗传毒性机制；53
2. 体外染色体畸变（CA）试验[OECD 473（2014）《化学品试验指南-体外哺乳动物染色体畸变试验》]；或
3. 体外微核试验[OECD 487（2014）《化学品试验指南-体外哺乳动物微核试验》]。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

52通过引用经CDRH认可的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》，整合在本部分中引用的所有OECD指南。

53 Applegate, M.L., et al., “Molecular dissection of mutations at the heterozygous thymidine kinase locus in mouse lymphoma cells.”Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 1990, 87(1): 51-55.

* 应考虑为如含有新型材料的器械进行体内遗传学试验。但是，如果对器械进行极限浸提后所获取的试验浸提物中的材料数量低于体内试验的检测阈值，则无需进行本试验。

当需要进行体内试验时，建议选择下述一项试验：

1. 骨髓微核（MN）试验[OECD 474（2014）《化学品试验指南-哺乳动物红细胞微核试验》]；或
2. 骨髓染色体畸变（CA）试验[OECD 475（1997）《化学品试验指南-哺乳动物骨髓染色体畸变试验》]；或
3. 外周血液MN试验（OECD 474）。

由于不同的遗传毒性试验对不同类型的遗传毒性进行检测，所以任何试验中产生的阳性数据都视为阳性结果。一旦任何体外试验产生疑似结果，应重复试验。一旦产生阳性结果，本机构建议进行进一步调查，以识别遗传毒性的来源。本机构建议利用本信息辅助通过在第VI.G节中描述的、与致癌性相关的毒理学风险评定进行器械的总体受益-风险评定。不建议在后续评价中利用体内遗传毒性试验来排除体外试验中的阳性结果，其原因是器械浸提物中的化学物质含量可能低于体内试验的检测限。

除非证实细胞毒性将干扰试验进行，否则应仅对未经稀释的浸提物进行所有试验。对于基于哺乳动物细胞的体外试验，本机构建议利用定量方法来评价细胞毒性（即，不估计融合率）。

对于含有药物的组合产品，如果无法从文献中获取遗传毒性数据，应在剂量反应研究中单独检测药物（而不是作为浸提物进行检测）。此外，应利用标准浸提方法来评价最终组合产品。如果对不含药物的器械进行检测，应提供其他的化学表征信息来确认含药物的器械的最终制造不会引入可能存在遗传毒素的新化学物质。对于含有生物制剂的组合产品，应具体分析进行遗传毒性评价的需求。

1. **致癌性**

如附件A中所述，FDA建议为持久接触器械（即，接触超过30天）的潜在致癌性进行评价。这包括与破损或损伤表面（即，伤口愈合）接触的器械，外部接入器械和植入器械。如果利用新型材料（即之前未在美国合法销售的器械中使用）来制造与破损或损伤表面接触的器械、特别是接入器械或植入器械，本机构也建议对致癌性文献进行回顾。在缺乏通过试验获取的致癌性信息的情况下，需要利用这些材料的构效关系（SAR）模型（不考虑接触时间）来更好地了解这些材料的潜在致癌性。54由于存在非遗传毒素致癌物55以及多因素引起的致癌作用，致癌性的评价不应单独依赖于遗传毒性信息。因此，因结合致癌性信息来考虑后续因素，以评价最终医疗器械的致癌风险：

* 包括完整的化学配方和可能与组织接触的器械所有组件的制造残留物。由第三方供应商提供的并且将化学配方作为专利的器械材料或组件，申请人应要求供应商使用主文件向FDA提供化学配方信息。请参见附件B以获取与有助于致癌性评价的化学配方信息相关的详细信息。
* 利用具有合理灵敏度（即，ppm或ppb）的分析化学方法来定量浸提物和可沥滤物的总量。应设计洗脱方法和分析技术来评价是否存在器械材料、任何分解产物、化学相互作用产物或加工剂（例如，粘合剂、模具清洁剂、模具防粘剂、化学杀菌剂等）。可利用TTC方法来决定在不进行化学鉴定的情况下进行定量是否足以评价器械的毒性风险。56否则，需要进行化学鉴定。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

54有关使用TTC和SAR模型在风险管理过程中解决遗传毒性和致癌性问题的信息，请参见ICH M7《评价和控制药物中DNA反应（诱变）杂质以限制潜在致癌风险》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m7r1-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential。

55 Benigni, R., et al., “Nongenotoxic carcinogenicity of chemicals: mechanisms of action and early recognition through a new set of structural alerts.”Chem Rev, 2013, 113(5): 2940-2957.

56有关所需敏感度水平的详情，请参见ICH M7指南《评价和控制药物中DNA反应（诱变）杂质以限制潜在致癌风险》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda- guidance-documents/m7r1-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential。

* 评价在个别最坏情况下，患者接触单一化学物质的含量。为进行该评价，人们应假设患者与器械中100%的化学物质接触或100%可由器械生成的副产物接触。或者，应根据化学表征的极限浸提数据对最坏情况进行证明。作为本评价的组成部分，应考虑患者可能同时使用多种最大规格器械的情况，以计算所估计的患者接触最坏情况。接触评价也可用于下述情况：任何中间降解化学物质、剂量的途径-途径外推；以及可能发生的局部-全身接触。
* 评价化学物质的潜在遗传毒性和致癌性，具体方法如下：
* 利用所识别出的检索词进行全面的文献回顾，
* 对长期体内动物研究中的任何致癌性证据进行评价（例如，炎症、肿瘤前期病灶、或动物研究中的肿瘤调查结果），
* 利用动物数据的相关性来评价人类风险，并且
* 对源于可用的流行病学研究或任何相关长期临床研究调查结果中的人类数据进行评价，包括易感人群和生活阶段，以及器械植入部位和部位进展为局部肿瘤的倾向性。57,58
* 如果在器械中识别出潜在致癌物[例如，国际癌症研究机构（IARC）的化学物质专题论著]59，在癌症风险评定中应提供文献证据以证明器械中可获取的潜在致癌物质含量不会构成无法接受的致癌风险。60

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

56有关所需敏感度水平的详情，请参见ICH M7指南《评价和控制药物中DNA反应（诱变）杂质以限制潜在致癌风险》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda- guidance-documents/m7r1-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential。

57 Huff, J., et al., “Chemicals associated with site-specific neoplasia in 1394 long-term carcinogenesis experiments in laboratory rodents.”Environ Health Perspect, 1991, 93: 247-70.

58 Gold, L.S., et al., “Target organs in chronic bioassays of 533 chemical carcinogens.”Environ Health Perspect, 1991, 93: 233–246.

59请参见《IARC人类致癌风险评价专刊》。

60 ISO 10993-17《医疗器械生物学评价-第17部分：可沥滤物容许限的确立》。

如果批准致癌性试验（例如，当无法获取用于提供充分评价的数据时或当评价指出可能存在风险时），考虑使用已确认转基因状态的转基因动物模型（例如，RasH2）或其它验证模型。

进行致癌性试验之前，建议申请人与FDA就申报试验进行讨论，以确保研究设计在采用基于统计学并证明统计学效力的样本量适用于对潜在致癌风险进行评价。

1. **生殖和发育毒性**

FDA建议对生殖和发育毒性进行评价以评价医疗器械、材料和/或其浸提物对生殖功能、胚胎发育（致畸性）以及如ISO 10993-1中所述的产前和早期产后发育的潜在影响。如果生物相容性评价识别出了已知或潜在生殖或发育毒性风险，和/或文献中的生殖和发育信息不足以解决风险，可能必须进行试验和/或通过标记以消减风险。示例包括：

* 新型植入物材料，如果其化学可沥滤物可能与生殖器官接触（与接触类型或时间无关），和
* 与生殖器官接触的器械材料或组件。

如果器械材料可能分布于全身（例如，可吸收性器械），并且无法获取生殖和发育毒性文献，则应考虑对育龄动物进行试验。

1. **降解评价**

FDA建议对于可吸收性器械，应在适当的动物模型中进行体内降解评价。如ISO 10993-1中所述，应描述并在文件中记录影响降解率的参数。申请人应根据生理学相关数据和降解器械的生物学反应来报告降解速度。如果观察到不良生物学反应，建议进行额外体外评价以识别毒性来源，如关注的潜在化学物质。可能需要对器械最终产品进行其他试验（例如，降解试验和/或化学表征试验）。在进行体内降解或化学表征试验之前，FDA建议申请人与FDA就申报试验进行讨论，以确保申报试验的设计适用于评价对患者构成的潜在风险，如毒理学风险和机械性能丢失。应在申报中提供关于降解产物特征的方案和试验报告（参见附件E，试验报告中所包含的推荐要素）。

1. **化学制品评价**

FDA根据接触时间和接触性质，对医疗器械的安全性进行了评价。医疗器械评价的本质是了解人体与医疗器械的全部接触情况，包括器械中所含的所有化学实体。对于与患者接触部分可能含有有毒化学物质的器械，安全性评价应包括化学风险（即，毒理学关注点的水平）和接触类型和时间。

在下述情况下，FDA可能要求提供其他化学信息：

* 对于由之前从未在美国合法销售的医疗器械中使用的新材料制成的器械，可能必须提供毒理学信息（即，文献数据、最终器械的其他生物相容性试验、或关注化学物质的毒性试验），因此，可对新材料进行完整毒性评价。或许不必将毒性评价局限于由ISO 10993-1为特定接触类型和时间而识别出的终点。为更充分地评价可能引起罕见毒理学问题的新材料，FDA将要求获取其他毒物学信息来补充根据ISO 10993-1提供的信息，从而更充分了解新材料的毒理学风险，以确保这些材料在医疗器械中使用的安全性。
* 对于申报利用新的化学物质来修改材料配方或器械制造工艺（例如，表面活性剂、抗氧化剂、可塑剂）而进行的提交，或许必须提供61毒理学信息[即，纯度和杂质信息，文献数据、或针对所关注的化学物质进行的其他毒性试验]以解决ISO 10993-1为相关接触类型和时间所识别出的终点。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

61根据采购管理责任（21 CFR 820.50），如果考虑新材料供应商，应对来料进行比较性化学表征试验或利用成分标准来确定新材料或成分中是否存在可能影响生物相容性、以至于可能需要进行其他试验的其他类型或数量的杂质，或者是否其足以证明器械主记录中的改变（认为无需进行试验）。

* 对于含毒性已知化学物质的器械（例如，在组合产品中使用的药物或生物制剂），62利用对医疗器械最终产品采取的传统生物相容性试验可能无法消减毒理学风险。例如，通过化学表征和文献回顾可能会更好地对遗传毒性、致癌性和发育毒性终点进行评价。因此，在这些特殊情况下，可能必须使用化学表征数据和文献中的毒理学信息来支持风险评定。
* 对于由随时间变化的材料制成的器械（例如，组合产品，或可原位吸收或降解的材料），或许不适用于仅利用所制造器械的生物相容性信息来预测器械在植入寿命中的毒性。因此，可能必须使用化学表征数据和文献中的毒理学信息来支持风险评定。
* 对于某些在生物相容性研究中观察到未知结果的器械，可能必须使用其他化学表征数据和文献中的毒理学信息来确定毒性原因以及是否需要通过采取其他消减措施来降低风险。
* 对于某些器械，如果提供的“较长安全应用史”原理不足以理解配方添加剂和制造方法以及条件对医疗器械最终产品生物相容性的影响，则可能必须使用化学表征数据和文献中的毒理学信息来支持风险评定。

当需要附加器械或器械组件化学信息时，应提供下述描述性信息：

1. 通过通用名、化学名称、化学摘要注册（CAS）号和商标名对化学品进行识别。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

62在所提交的或在器械或药物主文件、新药申请（NDA）或生物制品许可协议（BLA）中引用的有用信息量可能对用于充分评价毒理学问题水平的化学制品成分的附加信息数量造成影响。

1. 如已知，63化学品的成分、配方和分子量、结构信息以及制造和纯度信息，如制造工艺的详细描述（包括所使用的物质、合成使用量、以及反应条件）、化学品标准、多批化学品的分析、以及主要杂质的鉴别。
2. 以适用器械成分占器械总量（例如，µg）的重量百分数形式表示的每种化学品在配方中的具体量。如果无法获取该信息（例如，通过材料供应商），利用最坏估计方法进行风险评定是可接受的。例如，可能假设在最终器械配方中使用100%的材料（例如，树脂球）是令人担心的化学品问题（即，所提供材料中的任何化学成分）。
3. 通过器械名称、制造商和提交编号来识别任何在美国销售的其它器械（其所含的、已知与组织直接或间接接触的化学实体之前曾被使用过）以及关于成分和使用数量的比较性信息。该信息通常仅适用于由相同制造商所制造的成分。

如果无法获取关于成分化学物质的识别和数量的信息（例如，通过材料供应商），利用通过极性溶剂（例如，水、0.9%生理盐水）、半极性溶剂（例如，异丙醇、乙醇、酒精/水）和非极性溶剂（例如，己烷）或许足以支持器械生物相容性评价。溶剂的选择将取决于器械材料并应进行证明。例如，应使用0.9%生理盐水对含有金属成分的器械进行极性溶剂浸提以优化离子释放。此外，浸提条件（即，溶剂、温度和时间）不应破坏器械完整性。

此外，为评价患者于器械或器械组件的接触情况，应提供下述接触信息：

1. 针对患者直接或间接接触的每种化学物质（包括任何相关杂质）的接触评价。如果可能重复给药，应纳入患者接触量计算的考虑范围。这包括能够在器械表面或内部转移的化学物质。如果需要通过试验来评价化学物质是否在器械中发生迁移，可利用上述用于洗脱的化学表征试验方法进行试验。针对本试验来提供试验报告（包括试验条件的详细信息）以确认化学物质在预期使用条件下是稳定的。如在风险评定中所讨论的描述性信息或许足以替代任何新试验。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

63在提交或参考器械或药物主文件过程中所获取的可用信息量可能对用于充分评价毒理学问题水平的化学制品成分的附加信息数量造成影响。

如果上述信息证实，因为从不与组织接触或与其间接接触的器械组件上分离出化学物质或根据上述#5中描述的试验结果，所以器械或器械组件中的化学物质不存在毒性问题，则**无需提供进一步信息。**

如果上述信息暗示患者与器械或器械组件中的化学物质发生了接触，应提供下述毒理学信息：

1. 利用文献中的毒性信息和所获取的任何由申请人获取的、针对所有已知毒性反应的未发表的数据对每个化学实体进行安全性评价。在无法通过文献、供应商和/或之前申请的医疗器械获取用于化学实体的全部毒理学特征的情况下，除非提供科学原理来解释为何无需进行其他试验，否则，可能需要对化学实体进行整套毒性试验（即，在附件A中概述的试验以外的试验，包括但不限于遗传毒性、生殖和发育毒性和致癌性）。例如，如果浸提物和/或可沥滤物数据证明接触量将低于特定化学物质的、衍生的可耐受摄入量（TI）或TTC（如果无法推出TI），那么，不必为评价某些生物学终点进行进一步毒理学评价（例如，全身毒性、遗传毒性、致癌性）。

毒理学问题的关注程度应依据患者与化学实体的接触情况和可用的毒理学数据。一种评价方法是考虑患者与器械或器械组件的全部接触情况与已知毒量或可能存在毒量的关系。

如果可用毒性信息表明即使释放出所有化学物质，进行该程度的接触也不会引起毒性问题（即，接触量低于存在产生毒性问题的接触量），则无需获取进一步信息。

但是，在释放所有化学物质后，如果产生潜在毒性问题，将需要获取进一步信息来确定释放了多少化学物质以及体内化学物质的归属。具体来说，应提供下述信息：

1. 用于证明患者在30天内可能接触（例如，释放量）的化学物质多少的数据（或在临床使用和安全界限范围内可能发生的最坏情况下的接触）。
2. 如果数据指示患者将与化学物质（例如，通过洗脱）接触，可能必须在临床相关动物模型中，对器械上的化学物质的归属进行评价，以评价排泄时间，并进行药代动力学分析[例如，吸收、分布、代谢和排泄（ADME）]。本机构建议申请人参考可获取的相关的针对器械的指导原则文件，或联系审核部门以讨论在这些情况下使用的合理动物模型。
3. **标签64器械为“不含-”**

FDA注意到为与使用者就可能引起过敏或产生毒性化合物方面进行交流，申请人要求在器械标签中纳入声明信息，如“不含乳胶”、“不含DEHP”、“不含BPA”或“无热原”。现有的试验方法可能无法可靠地保证医疗器械中不存在可能在高敏感个体中产生不良反应的过敏原或有毒化合物。使用这些术语可能会使使用者在使用医疗器械时，产生一种有安全感的错觉。如果申请人选择在医疗器械标签中纳入声明，以用于暗示在旨在其医疗器械或医疗器械容器中未使用某种特殊材料，FDA建议根据材料认证使用如“未使用天然乳胶进行制造”或“未使用BPA”进行制造等声明，以指示在器械或器械组件中未使用天然乳胶或BPA。如果未定性使用该声明，该声明应适用于整个器械及其所有包装。申请人也能选择声明称，医疗器械或器械容器中的特定组件并未使用令人担忧的材料制成。例如，“未使用天然橡胶制造<瓶塞>”。65

如果申请人在申报时选择在其标签中纳入“不含-”声明，FDA建议申请人提供数据来支持器械中不含能够引起不良事件水平的材料（例如，过敏反应或毒性）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

64尽管510(k)批准未对最终标签提出要求，最终标签必须符合CFR第21篇第801部分的要求，以及如果适用，医疗器械在进行州际贸易前，必须符合第809部分的要求。此外，请了解21 CFR 801.109在处方器械最终标签方面的适用性。另见指南《特定处方医疗器械标签要求的替代方案》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alternative- certain-prescription-device-labeling-requirements。本指导原则中的标签建议与CFR第21篇第801部分和第809部分中的要求一致。

65请参见FDA指南文件《关于利用贴标医疗产品来告知使用者未使用天然乳胶制造产品或产品容器的建议 - 行业和FDA工作人员指南》https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/recommendations-labeling-medical-products-inform-users-product-or-product-container-not-made-natural.

**附件A：供考虑的评价终点**

下列内容是一个制定生物相容性评价的框架，而不是试验核查清单。针对特定医疗器械，要求对不同的生物学终点进行评价，包括附加终点或比适用终点更少的终点。如果不清楚器械的类别，本机构建议查阅特定器械指导原则或联系相应中心和审评部门以获取更多信息。66例如，FDA认为用于引流的器械（如弗利导管）是外部接入器械而不是与黏膜接触的器械。

**表A.1：生物相容性评价终点**

|  |  |
| --- | --- |
| **医疗器械分类** | **生物效应** |
| **身体接触性质** | **接触持续时间** | **细胞毒性** | **致敏性** | **刺激性或皮内反应** | **急性全身毒性** | **材料介导的热源性** | **亚急性/亚慢性毒性** | **遗传毒性** | **植入** | **血液相容性** | **慢性毒性** | **致癌性** | **生殖/发育毒性#** | **降解@** |
| **类别** | **接触** | **A-短期**24小时以内 |
| **B-长期**24小时以上30天以内 |
| **C-持久**30天以上 |
| 表面器械 | 完好皮肤 | A | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| B | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| C | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 黏膜 | A | X | X | X |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| B | X | X | X | O | O | O |  | O |  |  |  |  |  |
| C | X | X | X | O | O | X | X | O |  | O |  |  |  |
| 破裂或受损表面 | A | X | X | X | O | O |  |  |  |  |  |  |  |  |
| B | X | X | X | O | O | O |  | O |  |  |  |  |  |
| C | X | X | X | O | O | X | X | O |  | O | O |  |  |
| 外部接入器械 | 血液通路，间接 | A | X | X | X | X | O |  |  |  | X |  |  |  |  |
| B | X | X | X | X | O | O |  |  | X |  |  |  |  |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

66设备分类信息可以通过电子邮件以正式方式获取，或者作为Q提交程序的一部分。请参见FDA的指南文件《医疗器械申请的反馈和会议请求：Q申请计划：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》，可登录以下网址获取https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。

|  |  |
| --- | --- |
| **医疗器械分类** | **生物效应** |
| **身体接触性质** | **接触持续时间** | **细胞毒性** | **致敏性** | **刺激性或皮内反应** | **急性全身毒性** | **材料介导的热源性** | **亚急性/亚慢性毒性** | **遗传毒性** | **植入** | **血液相容性** | **慢性毒性** | **致癌性** | **生殖/发育毒性#** | **降解@** |
| **类别** | **接触** | **A-短期**24小时以内 |
| **B-长期**24小时以上30天以内 |
| **C-持久**30天以上 |
| 器械 |  | C | X | X | O | X | O | X | X | O | X | O | O |  |  |
| 组织+/骨/牙本质 | A | X | X | X | O | O |  |  |  |  |  |  |  |  |
| B | X | X | X | X | O | X | X | X |  |  |  |  |  |
| C | X | X | X | X | O | X | X | X |  | O | O |  |  |
| 循环血液 | A | X | X | X | X | O |  | O^ |  | X |  |  |  |  |
| B | X | X | X | X | O | X | X | X | X |  |  |  |  |
| C | X | X | X | X | O | X | X | X | X | O | O |  |  |
| 植入器械 | 组织+/骨 | A | X | X | X | O | O |  |  |  |  |  |  |  |  |
| B | X | X | X | X | O | X | X | X |  |  |  |  |  |
| C | X | X | X | X | O | X | X | X |  | O | O |  |  |
| 血液 | A | X | X | X | X | O |  | O | X | X |  |  |  |  |
| B | X | X | X | X | O | X | X | X | X |  |  |  |  |
| C | X | X | X | X | O | X | X | X | X | O | O |  |  |

X = ISO 10993-1:2009推荐的考量终点\*

O = FDA推荐的其他考量终点\*

注\*应在生物学安全性评价中，利用现有数据、通过其他特定终点试验或针对为何无需对终点进行其他评价的原理来解决所有X和O。

注+组织包括组织液体和皮下间隙

注^对于在体外循环中使用的所有器械

注#应为新材料、含有已知生殖或发育毒性的材料、适用于相关目标人群的材料（例如，孕妇）、和/或局部材料可能位于生殖器官中的器械的生殖和发育毒性进行评价。

备注@应为任何器械、器械组件或仍存在与旨在降解组织中的材料提供降解信息。

如上述表A.1所述，FDA建议在比ISO 10993-1:2009概述的范围之外的更广的器械/组织接触范围中考虑急性全身毒性、亚慢性毒性和植入终点。例如，对于与粘膜接触超过24小时的器械（例如，新生儿饲管），可能存在在短期评价中无法检测出并会引起不良事件的毒性，应在其他生物相容性评价中进行考虑。在这种情况下，如未在风险评定中获取其它信息，FDA建议在临床相关的模型中，利用急性和亚急性终点进行植入试验以解决针对器械表面表征和逐渐形成的化学可沥滤物可能产生的生物学反应问题。

FDA同样建议应考虑在比ISO 10993-1:2009概述的范围更广的器械/组织接触范围中进行刺激评价。例如，与血液间接接触的器械可能通过器械输注通道引入化学可沥滤物（可能是一种刺激物），因此，生物相容性评价应包括与本刺激终点相关的其他生物相容性信息。

FDA同样建议应考虑在比ISO 10993-1:2009概述的范围更广的器械/组织接触范围中进行遗传毒性评价。例如，针对所有用于体外循环的器械（即使接触不到24小时），也建议进行遗传毒性评价，其原因是表面积较大，化学沥滤可能性升高，并将任何可沥滤物引入到了全身循环系统中。如果这些系统含有不清楚遗传毒性特征的可沥滤物（即，文献中无毒理学信息），如第VI.F节中所述，则必须提供其它遗传毒性信息。

此外，建议申请人考虑通过单独评价来评价可能存在热原的器械材料化学成分。认为这种经材料介导的热原是ISO 10993-1:2009中急性全身毒性的子集合。但是，如果急性全身毒性或植入研究不包含定期温度测定数据（例如，最初3个小时，每隔30分钟进行一次测定）或未在合理的动物模型中进行该研究（即，家兔），利用该研究数据来替代单独进行的热原评价是不合理的。另见第VI.D节以获取与热原评价相关的重要信息。

应考虑到历史版本ISO 10993-1中的表格对何时进行慢性毒性和致癌性评价的时间进行的识别。根据ISO 10993-1:2009，从表格中删除了这些终点所在列和用于降解和生殖发育毒性的列，而附件A目前声明称：“除表A.1所设定的框架外，应根据风险评定对下述情况进行考虑，下述各项考虑了接触的特殊本质和时间：慢性毒性、致癌性、降解、毒代动力学、免疫毒性、生殖/发育毒性或其它器官特异性毒性”。对于归类为与粘膜、破损或损伤表面、血管或组织/骨/牙本质持久接触的器械，由于可能发生在短期评价中无法检出的、与长期接触相关的不良生物学反应，因此，FDA建议考虑慢性毒性67。此外，FDA建议可为下述各类器械提供致癌性评价（通常通过风险评价进行）：与破损或损伤表面永久接触的表面接触器械和所有与外部永久接入和植入的器械。例如，利用与存在遗传毒性和不存在遗传毒性致癌物相关的文献中的化学信息和数据有助于对第VI.G节中概述的致癌性进行评价。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

67参考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》，以获取用于评价相关慢性毒性终点时限的信息。

**附件B：用于生物相容性评价的器械主文件**

关于器械主文件（MAF）68，无特殊内容要求。但是，应包含下述信息以支持生物相容性评价：

1. 材料名称和商标名称。
2. 配方信息（每种材料）应包括：
3. 化学名称、化学文摘服务（CAS）索引号、供应商和商标名；
4. 每种化学物质在配方中的重量百分比（% w/w）；
5. 每种化学成分的功能；以及
6. 每种化学物质的结构和简化分子输入线录入系统（SMILES）编号。
7. 制造信息应包括：
8. 推荐的加工方法（例如，注塑成型、时间和温度条件）；
9. 推荐的加工助剂（或应避免的加工助剂）；以及
10. 已知或疑似杂质。
11. 灭菌相容性（例如，伽马辐照灭菌，蒸汽灭菌、环氧乙烷灭菌）。
12. 针对该材料建议的化学表征方法包括（根据ISO 10993-18）：
13. 材料识别；
14. 重金属分析；
15. 相关的灭菌残留量（例如，环氧乙烷）；
16. 依据材料化学性质（例如，溶解度、转移温度）所推荐的浸提条件（溶剂、温度）以及这些条件的解释；
17. 推荐的数据表示（即，允许与原始材料进行比较）；以及
18. 用于生物相容性筛查研究的材料供试品的试验结果（下述第7项）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

68有关器械主文件的其他信息，可登录以下网址在线获取：http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketApprovalPMA/ucm142714.htm.

1. 推荐使用这种材料的表面表征方法（根据ISO TS 10993-19）
这可能与植入和/或血液相容性反应有关，包括：
2. 推荐的分析技术；
3. 推荐的与特殊分析技术相关的供试品制备条件和对这种条件的解释（依据材料化学性质）；
4. 推荐的数据表示（即，允许与原始材料进行比较）；以及
5. 用于生物相容性筛查研究的材料供试品的试验结果（下述第7项）。
6. 为材料供试品进行的生物相容性筛查研究包括：
7. 材料的预期使用和相关ISO接触分类（根据ISO 10993-1）；
8. 供试品描述（例如，大小、制造条件、灭菌循环次数类型）；
9. 所进行的试验（例如，细胞毒性、致敏、刺激、全身毒性、血液相容性等）；
10. 适用的浸提条件和方法（即，时间、温度、供试品的浸提体积比）；
11. 适用的与相关标准的合规性和/或偏离（例如，ISO 10993-5，ISO 10993-12等）；以及
12. 包含方法、结果和结论的试验报告副本。

**附件C：生物相容性文件总结**

提供示例表（表C.1）对一种可能用于对提交中包含或引用的生物相容性信息极性文件证明的方法进行说明；其它方法是可接受的。鼓励制造商考虑本指南文件中所讨论的注意事项，并采用一种专用方法。注意，这些是普遍用于文件证明的例证而不适用于每项可能存在的注意事项。

**表C.1-器械申报生物相容性评价信息总结示例表**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **生物学终点** | **申请中提供的新试验报告的位置** | **源于历次申请中试验报告的位置** | **文献中的支持性数据** | **引文** | **供试品** | **解释为何无需其他信息的理由** |
| 细胞毒性 | 植入物：L929试验（V2，App A-1，pdf p.x/200）植入物配件：L929试验（V3，App B-1，pdf p. x/300） | 植入物：[器械名称]（K# V2，App X-1，pdf p.x/200）植入物配件：[器械名称]（K# V3，App X-1，pdf p.x/300） | 不适用 | 不适用 | 相同–参见文件（根据附件F）V1，pdf p.x/100 | 对最终灭菌器械进行试验（供试的植入物与植入配件分离） |
| 遗传毒性 | 植入物：化学表征（V2， App A-2，pdf p. x/200） | 不适用 | 试验名称（例如，染色体畸变）：产生影响和/或不产生影响的剂量 | 作者、标题、期刊、日期、卷和页 | 供试品和最终灭菌器械之间略微存在差异-参见比较信息：V1，pdf p.x/100 | 遗传毒性试验是危害识别试验。可利用化学表征数据来确认从器械中洗脱除出的化学物质不具有文献中所描述的遗传毒性。 |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **生物学终点** | **申请中提供的新试验报告的位置** | **源于历次申请中试验报告的位置** | **文献中的支持性数据** | **引文** | **供试品** | **解释为何无需其他信息的理由** |
| 致癌性 | 不适用 | 使用材料的理由（K#，V2，App Y-1，p.x/200） | 可能对人类致癌的物质（组B1）IARC专刊Vx，日期 | 引用（例如，网站链接） | 不适用 | 材料X是已知的致癌物质，但是将器械用于预期寿命小于6个月的患者，利大于弊。因此，无需进行风险消减或进行其他试验。 |
| 在附件A中识别出的所有其它终点 |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

**附件D：生物相容性评价流程**

提供下述流程图来阐述如何进行生物相容性评价。

**主要流程**

开始

器械是否与人体直接或间接接触？

制造工艺是否与市售器械相同？

制造工艺是否与市售器械相同？

几何构造和理化性能是否与市售器械相同？

体液接触是否与市售器械相同？

灭菌工艺/方法/剂量是否与市售器械相同？

理由是否可接受？

或

试验数据？

是

是

是

否

是

是

否

否

否

否

否

否

是

**满足生物相容性要求**

是

**转至图表A**

**图表A**

**来自主图表**

**要求更多的生物相容性信息**

**满足生物相容性要求**

否

否

否

否

是

是

是

是

是

是

否

器械是否由单一材料组成：

金属或金属合金或陶瓷？

是否

金属或金属合金或陶瓷

含有潜在有毒物质

是否达到可疑水平？

（如铅、镍、铬、锆）

咨询毒理学家/资深人员：

**材料标准证明是否充分？**

咨询毒理学家/资深人员：

**是否存在与人群相关的风险？**

查阅附件A（修改的ISO矩阵）

对于建议的生物学终点

咨询毒理学家/资深人员：

**必要时决定需进行的合理试验**

毒理学家/资深人员

批准

申报文件中是否含有可接受的生物相容性信息、化学表征数据和/或支持不进行试验的理由或风险评定？

或

如果引用主文件，主文件中是否含有适用于器械的可接受的生物相容性和/或化学信息？

**附件E：试验报告的内容**

当在申报中纳入生物相容性或化学表征试验信息时，除非可提供合理的符合性声明而无需提供补充信息，否则，FDA建议为所有试验提供完整的报告。69GLP的试验报告必须解决21 CFR 58的报告要求，并且，所有试验报告（适用于GLP和非GLP研究）也应包含下述讨论的章节。试验报告应解决任何参考标准中所报告的条款以及下述概述的信息。

**供试品制备**

如上述第V.A.节中所述，试验报告应对供试品进行识别；如果供试品不是医疗器械最终产品，应在试验报告中或向FDA提交的文件中提供供试品的证明信息。如果试验使用了提取物，报告应解释如何制备这些浸提液，并指明浸提液的外观（颜色、浑浊-透明，以及是否存在颗粒）。

**试验方法**

试验报告应提供所用方法的总结。如果在已公布的指导原则文件或经FDA认可的标准中未提及所使用的方法，应提供方法的完整说明。如果试验方法是已公布指导性文件或经FDA批准标准中方法的改良版，试验报告应包括方法差异的解释及其对试验结果解释的潜在影响。

试验报告应明确任何方案偏离及其对试验结论的影响。

**试验参数和验收标准**

试验报告应识别出试验参数和所使用的验收标准。如果试验方法不符合纳入明确验收标准的已公布的指导性文件或经FDA批准的标准，应提供验收标准的原理。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

69 ISO 10993系列标准作为概述和指导原则，未明确规定一种方法或试验结果。同样，这些标准使人们能够选择不同的试验和方法，并且，无需纳入验收标准。因此，为支持符合性声明并且为便于FDA对符合性进行评价，针对根据ISO 10993选择的任何试验，应提供所选试验组合的原理和用于确定可验收的标准。FDA的经验是试验报告通常会解决这一事宜，并且，通常无需提供原始数据。可能存在其它需要向FDA提交符合性声明而无需提供补充信息的试验。

**结果分析**

试验报告应提供试验结果的总结信息并包含每个数据点的表格以及合理的统计学分析。例如，根据ASTM F756进行的溶血反应试验的试验报告应包括对供试品、空白对照、阳性对照和阴性上清液条件以及对吸收和溶血百分比数据的描述。

对于结果指示可能存在毒性的任何试验，报告应包括对任何可能影响结果的试验特异性问题的讨论。

**结论**

试验报告应对通过试验结果所获取的结论进行说明。应在试验报告或在向FDA提交的文件中对研究结论的临床相关性进行说明。

**附件F：组件和器械文件示例**

提供下述示例来说明利用文件证明供试品如何与申报的器械最终产品进行比较的可能方法；其它方法或许也可接受。鼓励制造商使用一种专用方法，并考虑变更如何影响器械的生物相容性。注意，这些是普遍用于文件证明的例证而不适用于每项可能存在的注意事项。

1. **组件文件**

针对每种组件和任何接缝工艺/材料（例如，添加剂、烧结过程），可提供下述任何声明：

**供试品比较：**“供试品的**[聚合物/金属/陶瓷/化合物名称][组件名称]**与医疗器械最终产品的[组件名称]在配方、工艺、灭菌和几何构造方面相同，并且未添加其它化学物质（例如，增塑剂、填料、添加剂、清洁剂、脱模剂）”。

**与之前上市产品的比较：**“医疗器械最终产品的**[聚合物/金属/陶瓷/化合物名称][组件名称]**与**[名称]**（在美国合法销售的产品）70在配方、工艺、灭菌和几何构造方面相同，并且未添加其它化学物质（例如，增塑剂、填料、添加剂、清洁剂、脱模剂）”。

1. **器械文件**

如果上述声明适用于所有器械组件材料配方、工艺、和灭菌方法（如适用），可提供下述一般声明：

**供试品比较：**“供试品与医疗器械最终产品在配方、工艺、灭菌和几何构造方面相同，并且，未添加其它化学物质（例如，增塑剂、填料、添加剂、清洁剂、脱模剂）”。

**与之前上市产品的比较：**“医疗器械最终产品与**[名称]**（在美国合法销售的产品）在配方、工艺、灭菌和几何构造方面相同，并且，未添加其它化学物质（例如，增塑剂、填料、添加剂、清洁剂、脱模剂）”。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

70本机构建议您包含申报编号和在美国合法销售器械获取上市许可的日期。

1. **新工艺/灭菌变更**

如果出现任何申请人认为不会改变医疗器械最终产品生物相容性的工艺或灭菌变更，申请人应使用组件文档语言并包含下述修饰语：

**供试品比较：**……**[识别变更]**除外。FDA申请文件（显示[#]，页[#]，提交**[日期]**）提供科学信息来证明**[工艺/灭菌]**变更不会改变医疗器械最终产品的化学或物理特性，因此，供试品的结果可用于申报的医疗器械最终产品。

**与之前上市产品的比较：[识别变更]**除外。FDA申请文件（显示[#]，页[#]，提交**[日期]**）提供科学信息来证明**[工艺/灭菌]**变更不会改变医疗器械最终产品的化学或物理特性，因此，**[名称]**（在美国合法销售的产品）的结果可用于申报的医疗器械最终产品。

注：应为FDA提供充分详细的、用于支持工艺和灭菌变更将不会影响医疗器械最终产品化学或物理性能的声明信息，以在审核过程中进行单独评价并获取相同结论。

注：原料供应商或原料标准发生变更会引入不同类型或数量的化学物残留，并可能引起毒性反应（即使基础材质在类似应用中具有较长的安全应用史）。71

注：由于加工原因，即使在微米或亚微米水平因表面变化而产生的影响，当极有可能在表面产生几何构造或化学变化并随后引起不良反应时（即使基础材质在类似应用中具有较长的安全应用史），应对这种表面变化的影响进行评价。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

71在某些情况下，原材料水平的化学表征可能足以用于显示生物相似性并消除对器械水平试验的需求。但是，某些树脂变更可能造成医疗器械最终产品的物理性能和/或表面特征发生改变，可能影响生物学反应。

1. **配方变更**

如果出现申请人认为不会改变医疗器械最终产品生物相容性的配方变更，申请人应使用组件文档语言并包含下述修饰语：

**供试品比较：**……**[识别变更]**除外。FDA申请文件（显示[#]，页[#]，提交**[日期]**）提供科学信息来证明配方变更不会改变医疗器械最终产品的化学或物理特性，因此，供试品的结果可用于申报的医疗器械最终产品。

**与之前上市产品的比较：[识别变更]**除外。FDA申请文件（显示[#]，页[#]，提交**[日期]**）提供科学信息来证明配方变更不会改变医疗器械最终产品的化学或物理特性，因此，[名称]（在美国合法销售的产品）的结果可用于申报的医疗器械最终产品。

例如，如果您在美国合法销售的竞争产品中含有Pebax树脂，而您的申报器械含有另一等级的Pebax，您的文件应包括用于声明未经试验的Pebax等级仅在特定配方成分浓度方面存在差异的修饰语。配方变更如果引入新成分或提高现有成分浓度，如果之前未对每种成分的上限和下限进行评价，可能需要进行新的风险评定或进行新试验。

注：应为FDA提供充分详细的、用于支持配方变更将不会影响医疗器械最终产品化学或物理性能的声明信息，以在审核过程中进行单独评价并获取相同结论。为支持本评价，FDA要求进行下述讨论：

1. 供试品的配方和可能存在的杂质或溶出化学物质；
2. 医疗器械最终产品的配方和可能存在的杂质或溶出化学物质；以及
3. 为何无需就差异进行其他试验的讨论。

**附件G：术语表**

根据本文件，应使用下述定义：

**聚结/凝聚物**-聚集具有微弱束缚性的颗粒或聚合物或两者的混合物，使所形成的外部表面积近似于单独部分的表面积之和72

**聚集/聚合物**-由有力结合或熔化颗粒形成的颗粒，其外表面积可能明显小于单独成分所计算的表面积之和73

**生物相容性**-在特殊情况下，器械材料通过适当的宿主反应来执行功能的能力74

**接触：**

* **直接接触**-适用于与人体组织进行物理接触的器械或器械组件的术语
* **间接接触**-适用于在液体或气体与人体组织进行物理接触之前所流经的器械或器械组件（在这种情况下，器械或器械组件本身不与人体组织发生物理接触）的术语
* **不接触**-适用于不直接或间接与人体接触（例如，独立软件或数据库）和适用于除确认不与人体接触外无需生物相容性信息的器械或器械组件的术语
* **短暂接触**-适用于与人体组织发生极短暂接触的器械或器械组件的术语（例如，使用不超过一分钟的皮下注射针）

**降解**-器械分解，可能形成新的化学物质或吸收材料，造成器械（器械功能）的机械特性和/或物理特性随时间丢失

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

72 ISO TS 27687:2008(E)“Nanotechnologies - Terminology and definitions for nano-objects - Nanoparticle, nanofibre and nanoplate.”

73 Ibid.

74 Black, J., “Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility.”Boca Raton: CRC Press, 2006.

**极限浸提**-进行浸提，直到通过重量分析发现后续浸提材料的含量低于最初浸提物重量的10%75

**浸提物**-利用浸提溶剂和/或预期至少与临床使用条件具有相同活性的浸提条件以从医疗器械或材料中释放的物质76

**最终成品形式**-适用于经历所有为“待销售”器械进行的制造工艺的器械或器械组件，包括包装和灭菌（如适用）

**体内动物研究**-设计旨在为器械安全性、用于生命系统的潜在性能和/或对器械的生物学反应提供初始信息的非临床动物研究

**可沥滤物**-在临床使用过程中从医疗器械或材料中释放的物质77

**材料**-物质或组成物品的物质78

**新型材料**-之前未在美国合法销售的任何医疗器械中使用的材料

**风险评定**-包括风险分析（系统利用有用数据来识别危害并消除风险）和风险评定（依据风险分析来确定是否超出可容许的风险的程序）的总体过程79

**申请人**-制造商、提交者或申请者

**中毒**-能够造成损伤或死亡（特别是通过化学方法）80

**毒理学危害**-化合物或材料引起不良生物学反应的可能性（鉴于反应的性质和引起反应的剂量）81

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

75 ISO 10993-12:2012 “Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials.”

76 Ibid.

77 Ibid.

78 Materials, DICTIONARY, http://dictionary.reference.com/browse/materials (last visited May 2, 2016).

79 ISO/IEC Guide 51:2014(E)“Safety aspects - Guidelines for their inclusion in standards.”

80 *Toxic*, The American Heritage Medical Dictionary (2d ed. 2007).

81 ISO TR 15499:2012 “Biological evaluation of medical devices - Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process.”

**毒理学风险**-因特定水平的接触引发特定程度不良反应的概率82

**毒性**-物质引起中毒的程度

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

82 ISO TR 15499:2012 “Biological evaluation of medical devices - Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process.”