

2018 版生物相容性标准 ISO10993-1 解读

随着 ISO 10993-1:2018 的发布，生物相容性评价再次成为了业内讨论的热点，特别是大家所熟知的生物相容测试参考清单附录 A 的整体更新，以及附录 B 生物风险管理整体引入 ISO TR 15499 的更新等，将对医疗器械生产商、注册人及各检验机构产生结构性的影响。

ISO10993-1:2018 取代了 ISO 10993-1:2009，后者随之失效。新版标准共计 41 页，相比上一版的 21 页，文字内容上有不小的增幅。

首先，我们通过一个简表来感受下新版本的生物相容性变化：

分类	接触	细胞毒	致敏	刺激	热原	急毒	亚急	亚慢	慢毒	植入	血液相容	遗传毒	致癌	生殖毒	降解	典型器械
表面器械	皮肤	短期	✓	✓	✓											体温计
	粘膜	短期	✓	✓	✓											气管镜
	损伤表面	长期	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓						泡沫敷料
外部接入器械	血路	短期	✓	✓	✓	✓	✓				✓					注射器
	循环血液组织/骨	短期	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓				介入导管
植入器械	持久	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓			人工关节
	血液	持久	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			心脏起搏器

图 1 生物相容性测试项目简表（部分）

Note：红色为新增测试项目

针对新版标准增加或变化的部分，现根据 ISO 10993-1:2018 的排版顺序，从标准正文即条款 4 General principles 为大家导读：

4.1 引入了 **physical/chemical information** (物理/化学信息) 的新概念, 此项产品信息的获取优先度排在所有生物相容性测试的前面, 是新版生物学评价的第一步, 并为随后的其它生物相容性测试提供了产品信息依据。

新标准 Figure 1 生物学风险管理流程图中也更新 **physical/chemical information**, 并在流程图第一排中增加了一个新的菱形格 **geometry and physical properties** (结构和物理性质)。同时, 流程图中还增加了 **clinical use** 作为风险管理的评价项目, 可参考图 2 所示。

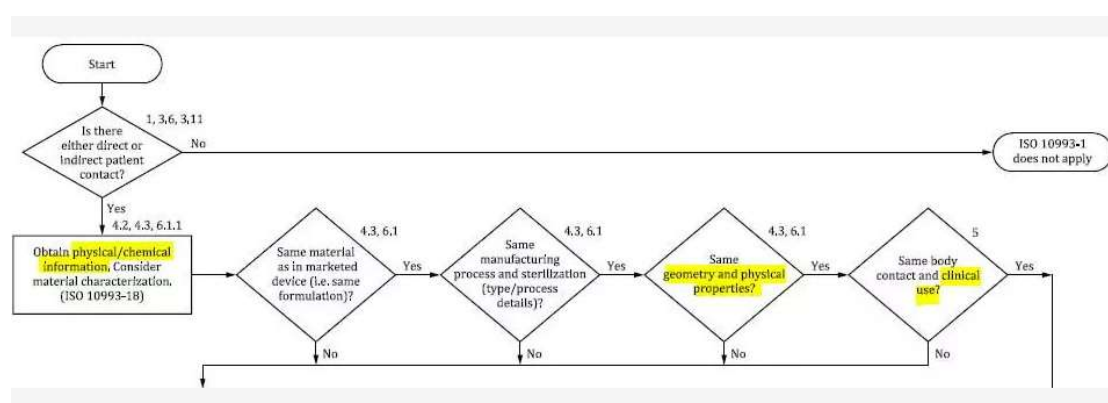


图 2 摘自 ISO 10993-1:2018 Figure 1

4.3 c) packaging materials that directly or indirectly contact the medical device can **transfer chemicals** to the medical device and then indirectly to the patient or clinician;

生物学评价因素新增加了对于包装材料的考虑。

根据新版标准, 需要考虑包装材料在货架期内, 是否会产生有害化学物质影响医疗器械的安全性。比如生物心脏瓣膜需浸泡保存在醛类溶液中, 而盛放溶液的储存罐材质往往为工程塑料, 这就需要考虑在其货架期内, 盛放溶液的储存罐是否有化学物质溶出, 进而影响到心脏瓣膜的安全性。

4.7 The biological safety of a medical device shall be evaluated by the manufacturer over **the whole life-cycle** of a medical device.

新增条款，生产商对医疗器械的生物安全评价应覆盖医疗器械全生命周期。

此条款引入了全生命周期的生物学评价，也就是说生物学评价不再止步于生物相容性检验，随后临床试验直至产品退市阶段产生的所有数据都将成为生物学评价报告更新的必要输入。

4.8 For **re-usable** medical devices, biological safety shall be evaluated for the maximum number of validated processing cycles by the manufacturer.

新增条款，对于可重复使用医疗器械，制造商应对确认过最大处理限度的医疗器械进行生物安全评价。

4.11 对于新版标准基本规则的一个补充说明：

- 1) 明确了新版发布前，已评价结束的医疗器械不需要增加新的生物相容性检验；
- 2) 按照新版标准，任何生物相容性检验项目的豁免都需要提供合理解释；
- 3) 历史临床资料可作为符合生物相容性要求的证据以豁免检验；
- 4) 任何涉及生物相容性再评价的医疗器械，必须按照新版标准进行再评价。

5 Categorization of medical devices

5.1 General

明确了气道类医疗器械的分类参照 ISO 18562 系列标准。

5.2.1 Non-contacting medical devices

新版标准覆盖了非接触类医疗器械，明确了非接触类医疗器械不需要进行生物相容性检验，比如医学诊断软件，体外诊断设备以及采血管等。

5.2.2 Surface-contacting medical devices

a) Skin

新版标准增加了 NOTE 解释，明确了采用常规原材料的皮肤接触器械无需更多的生物学评价。包括无手套接触器械（如键盘、按钮、触摸屏、SD 卡、U 盘等）和手套接触器械（如导管的手柄）。

5.2.3 Externally communicating medical devices

b) Tissue/bone/dentin

Medical devices or components that do not necessarily directly contact tissue or bone but serve as **conduits to delivery fluids** to the tissue or bone.

用于向组织或骨输送液体的导管类器械，新版标准划分为外部接入器械。

5.3 Categorization by duration of contact

5.3.1 Contact duration categories

c) **Long-term** exposure (C) – medical devices whose cumulative sum of single, multiple or repeated contact time exceeds 30 d.

新版标准中，接触超过 30 天的医疗器械采用 long-term 替换了 permanent, 从表述上更加的严谨。比如心脏起搏器为长期植入类医疗器械，但由于受限于电池容量，即使单腔起搏器也只能维持 7~8 年，并不能算作永久植入。

5.3.2 Transitory-contacting medical devices

增加了短暂接触医疗器械的定义，规定接触时间小于 1 分钟的器械划归为短暂接触类，比如柳叶刀、皮下注射针、毛细管等。短暂接触医疗器械通常不需要进行生物相容性检验，也未列入附录 A，但此类器械若涉及累积使用 (cumulative use)，需要另外评价。

6 Biological evaluation process

6.1 Physical and chemical information

新增条款，physical and chemical information 为生物相容性评价重要的第一步，具体实施可参考 ISO 10993-18，对于纳米材料可参考 2017 年新出的生物相容性标准 ISO/TR 10993-22.

6.2 Gap analysis and selection of biological endpoints

新增条款，规定了差距分析的实施流程，应参考附录 A 的基础上，结合附录 CLiterature review (文献综述) 进行判定。基于差距分析的结果，判定存在的潜在风险，以决定需要选择的生物相容性检验项目。

6.3 Biological testing

此次新版标准新增的测试项目主要参考了 FDA 关于 ISO 10993-1 使用指南 2016 版附件 A 的内容，这就意味着生物相容性测试的 ISO 标准整体向 FDA 靠近，对于参考 ISO 10993-1 附录 A 的医疗器械生产商来说是一个不小的挑战，特别是诸如慢毒、致癌性等长期测试项目的加入。

ISO 10993-1 附录 A 更新后，如下图所示：

Table A.1 — Endpoints to be addressed in a biological risk assessment

Medical device categorization by:			Endpoints of biological evaluation													
Nature of body contact		Contact duration	Physical and/or chemical information	Cytotoxicity	Irritation or intracutaneous reactivity	Material-mediated pyrogenicity ^a	Acute systemic toxicity ^b	Subacute toxicity ^b	Subchronic toxicity ^b	Chronic toxicity ^b	Implantation effects ^c	Hemocompatibility	Genotoxicity ^d	Carcinogenicity ^d	Reproductive/developmental toxicity ^e	Degradation ^f
Category	Contact	A - limited (≤24 h) B - prolonged (>24 h to 30 d) C - Long term (>30 d)														
Surface medical device	Intact skin	A	X ^g	E ^h	E	E										
		B	X	E	E	E										
		C	X	E	E	E										
	Mucosal membrane	A	X	E	E	E										
		B	X	E	E	E	E	E			E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E			
	Breached or compromised surface	A	X	E	E	E	E	E								
		B	X	E	E	E	E	E	E	E	E					
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
Externally communicating medical device	Blood path, indirect	A	X	E	E	E	E	E				E				
		B	X	E	E	E	E	E	E	E		E				
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		
	Tissue/bone/dentin ⁱ	A	X	E	E	E	E	E								
		B	X	E	E	E	E	E			E		E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E		E	E		
	Circulating blood	A	X	E	E	E	E	E				E	E ^j			
		B	X	E	E	E	E	E			E	E	E			
		C	X	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E		

图 3 摘自 ISO 10993-1:18 附录 A

- 1) 使用符号 E 代替上一版本的 X 以标识生物相容性试验终点；
- 2) 新版标准符号 X 表示生物学风险评估需要的前置信息，如 Physical and chemical information；
- 3) 增加了新的生物相容性试验项目（如图 3 标黄所示）：材料介导热原、慢毒、致癌、生殖毒和可降解。

6.3.2.5 Material-mediated pyrogenicity

附录 A 新增测试项目，材料介导热原。热原分为内毒素介导热原和材料介导热原，虽然材料介导热原在一般医疗器械比较少见，多见于生物衍生材料的器械，试验方法多为家兔法。

6.3.2.8 Chronic toxicity

附录 A 新增测试项目，慢性毒性。相比亚慢性，慢性毒性的检验周期会更长，比如 3 个月的小鼠亚慢，需要长达 6 个月的小鼠慢毒。检验周期的加长对于医疗器械快速上市节奏也会是一个不小的挑战，特别是诸多潜在的合规性风险。

6.3.2.9 Implantation effects

对于植入试验，新版标准有了重大更新，建议植入试验方案可扩展为同时评价局部反应和全身毒性，以满足急性、亚急、亚慢和慢毒测试的需求。如果可能，血液相容性评价也可以包含其中。

6.3.2.11 Carcinogenicity

附录 A 新增测试项目，致癌性。对于一般医疗器械，致癌性试验很少涉及，但对于接触时间超过 30 天的医疗器械需要考虑。新版标准建议，致癌性可以合并慢性毒试验进行，具体可参考 OECD Guideline 453.

6.3.2.12 Reproductive and developmental toxicity

附录 A 新增测试项目，生殖毒性。对于一般医疗器械，生殖毒性试验很少涉及，但对于预期使用人群为孕妇的医疗器械需要考虑。

6.3.2.13 Degradation

附录 A 新增测试项目，可降解性。对于可降解医疗器械，使用体外法模拟临床使用进行测试，当体外测试无法得到足够的数据以证明其生物相容性时，需要考虑体内降解试验。降解试验可参考的标准为 ISO 10993-9, ISO 10993-13, ISO 10993-14, ISO 10993-15.

【总结】

ISO 10993-1:2009 伴随着中国医疗器械高速发展的年代，从事无源医疗器械的同行都不会陌生，而此次时隔九年的更新改版，也从一个侧面说明了无源医疗器械即将开始升级换代，而监管机构对于生物相容性的测试要求同样也已开始提高。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE