



植入性医疗器械生物学评价 技术审评要求及实例分析

国家食品药品监督管理总局
医疗器械技术审评中心
审评三部
刘文博



内容概要

医疗器械生物学评价的意义

医疗器械生物学评价相关规章及标准

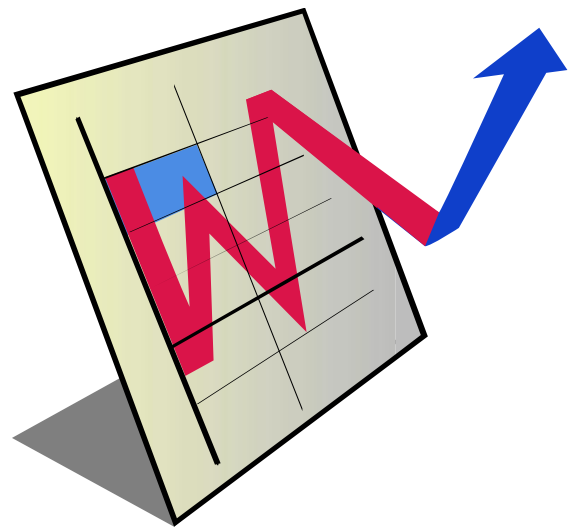
医疗器械生物学评价研究资料

医疗器械生物学试验

医疗器械生物学评价产品实例分析

当前注册存在的问题

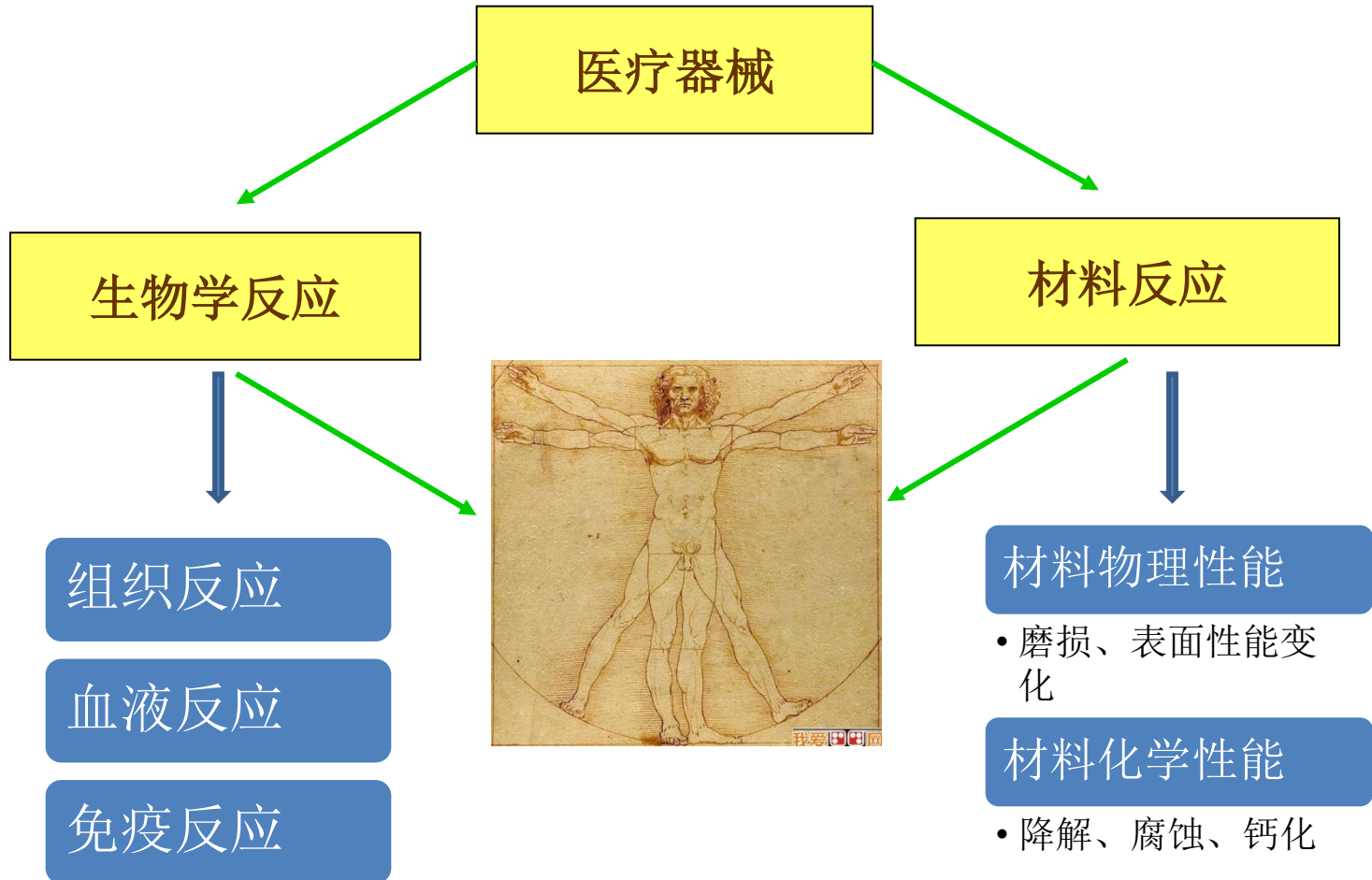
医疗器械生物学评价的意义



医疗器械生物相容性的主要内容

根据国际标准化组织 (International Standards Organization, ISO) 会议的解释，生物相容性是指生命体组织对非活性材料产生反应的一种性能，一般是指材料与宿主之间的相容性。生物材料植入人体后，对特定的生物组织环境产生影响和作用，生物组织对生物材料也会产生影响和作用，两者的循环作用一直持续，直到达到平衡或者植入物被去除。生物相容性是接触人体的医疗器械产品研究中始终贯穿的主题。

医疗器械生物学评价的意义



医疗器械生物相容性评价的重要性

与人体接触或植入体内的医疗器械其风险性较大，需要进行生物学评价。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，主要发生三种反应：



组织反应

血液反应

免疫反应

医疗器械生物相容性评价的重要性

生物学反应导致的临床结果

皮内刺激 — 局部组织发生炎症反应，皮下部位红肿、疼痛、瘙痒、水泡、溃烂及色素沉积等

遗传毒性 — 在致突变物作用下，生物体的染色体数目及结构变化，可能引起某种遗传病症或健康缺陷。

生殖毒性 — 某些物质对雌性和雄性生殖系统，从生殖细胞形成到胚胎细胞发育各过程所致的损害，影响繁殖能力，甚至累及后代。

血栓栓塞 — 导致血管腔闭塞，形成心梗、脑梗、肺动脉栓塞等疾病。

肿瘤 — 长期植入后的慢性炎症反应存在引发肿瘤的风险

医疗器械生物学评价

相关规章及标准



医疗器械生物评相关规章

国家食品药品监督管理总局 2014年第43号

《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》

生物相容性评价研究

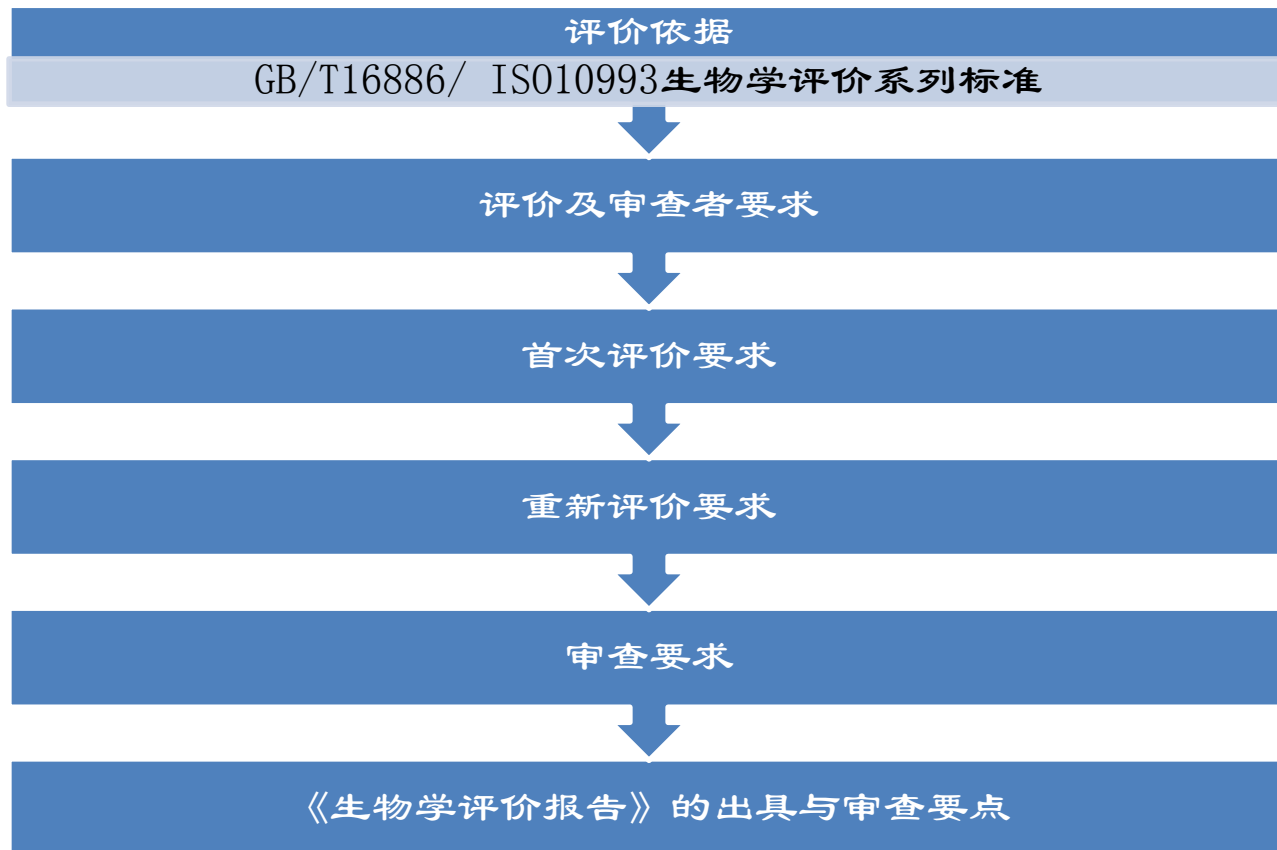
应对成品中与患者和使用者直接或间接接触的材料生物相容性进行评价。

生物相容性评价研究资料应当包括：

1. 生物相容性评价的依据和方法。
2. 产品所用材料的描述及与人体接触的性质。
3. 实施或豁免生物学试验的理由和论证。
4. 对于现有数据或试验结果的评价。

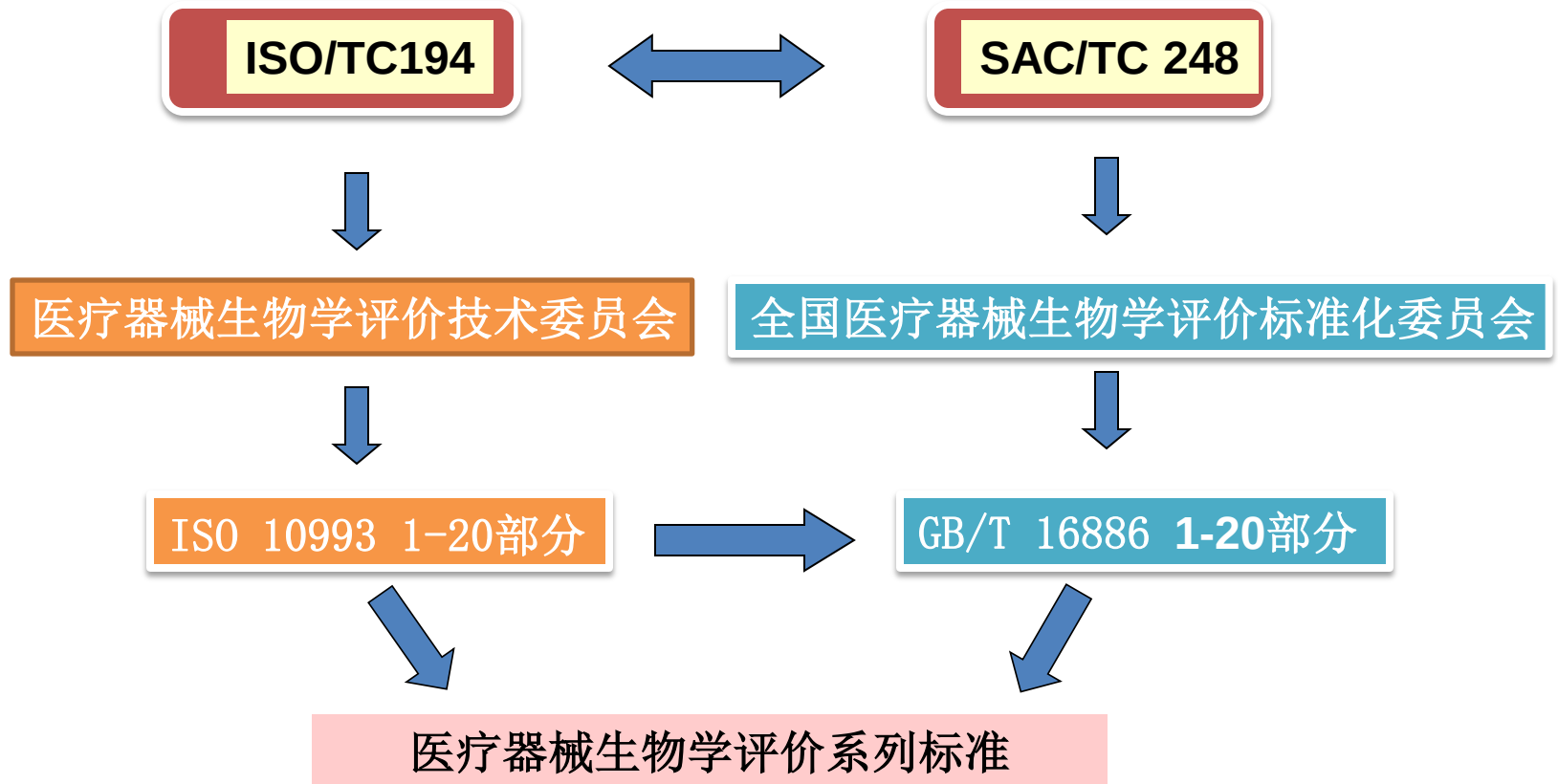
医疗器械生物评相关规章

《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械[2007]345号）



医疗器械生物学评价标准

标准制定:



医疗器械生物学评价标准的目的

目的：

GB/T16886 OR ISO10993不
期望硬性规定一套试验方法，
包括合格/不合格准则。

避免：

可能使新医疗器械的开发
和应用受到不必要的限制；
可能是对医疗器械的使用
产生虚假的安全感。

因此，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。

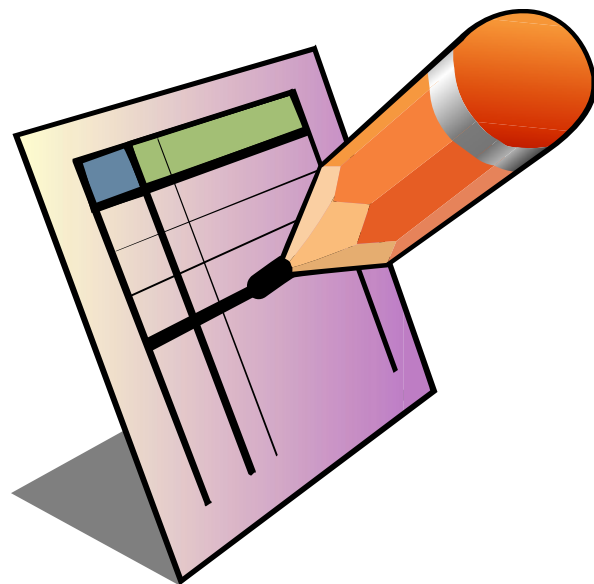
ISO 10993与GB/T 16886系列标准对应情况

标准号	标准名称	发布时间	采标情况
10993-1	风险管理过程中的评价与试验	2009	GB/T 16886.1-2011（采用2009版）
10993-2	动物福利要求	2006	GB/T 16886.2-2011（采用2006版）
10993-3	遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验	2003	GB/T 16886.3-2008（采用2003版）
10993-4	与血液相互作用试验选择（DIS）	2002	GB/T 16886.4-2003（采用2002版）
10993-5	细胞毒性试验：体外法	2009	GB/T 16886.5-2003（采用1999版）
10993-6	植入后局部反应试验	2007	GB/T 16886.6-1997（采用1994版）
10993-7	环氧乙烷灭菌残留量	2008	GB/T 16886.7-2001（采用1995版）
10993-9	潜在降解产物的定性和定量框架	1999	GB/T 16886.9-2001（采用1999版）
10993-10	刺激和迟发型超敏试验	2006	GB/T 16886.10-2005（采用2002版）
10993-11	全身毒性试验	2006	GB/T 16886.11-2011（采用2006版）

ISO 10993与GB/T 16886系列标准对应情况

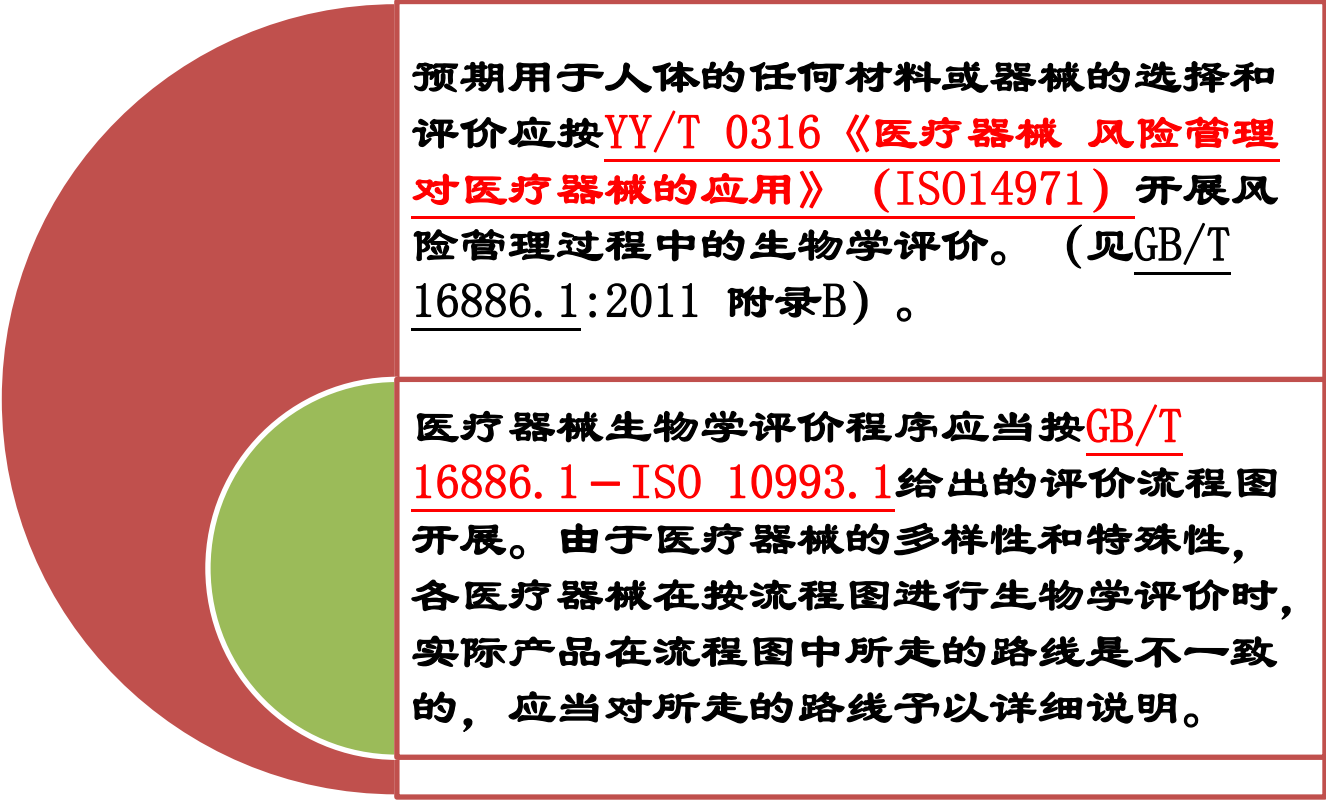
标准号	标准名称	发布时间	采标情况
10993-12	样品制备与参照材料	2012	GB/T 16886.12-2005（采用2002版）
10993-13	聚合物医疗器械的降解产物 定性与定量	1999	GB/T 16886.13-2001（采用1998版）
10993-14	陶瓷降解产物定性与定量	2001	GB/T 16886.14-2003（采用2001版）
10993-15	金属与合金降解产物定性与定量	2000	GB/T 16886.15-2003（采用2000版）
10993-16	降解产物和可溶出物的 毒代动力学研究设计	1997	GB/T 16886.16-2003（采用1997版）
10993-17	可沥滤物允许限量的建立	2002	GB/T 16886.17-2005（采用2002版）
10993-18	材料化学表征	2005	GB/T 16886.18-2011（采用2005版）
10993-19	材料物理化学、形态学和 表面特性表征	2006	GB/T 16886.19-2011（采用2006版）
10993-20	医疗器械免疫毒理学 试验原则与方法	2006	GB/T 16886.20-未发布（采用2006）

医疗器械生物学评价研究资料



医疗器械生物学评价研究资料

一、生物相容性评价的依据和方法



预期用于人体的任何材料或器械的选择和评价应按YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》（ISO14971）开展风险管理过程中的生物学评价。（见GB/T 16886.1:2011 附录B）。

医疗器械生物学评价程序应当按GB/T 16886.1—ISO 10993.1给出的评价流程图开展。由于医疗器械的多样性和特殊性，各医疗器械在按流程图进行生物学评价时，实际产品在流程图中所走的路线是不一致的，应当对所走的路线予以详细说明。

医疗器械生物学评价研究资料

二、产品所用材料的描述及与人体接触的性质



产品各部件使用材料的标准化学名称。
产品预期与人体的接触分类，包括表面器械、外部接入器械、植入器械。
产品与人体接触的组织类型，包括接触的组织类型（损伤表面、循环血液、肌肉、骨、皮下、粘膜等）
接触频次（频繁更换）。
产品预期与人体接触的最长时间（短期、长期、持久）。

医疗器械生物学评价研究资料

三、实施或豁免生物学试验的理由和论证



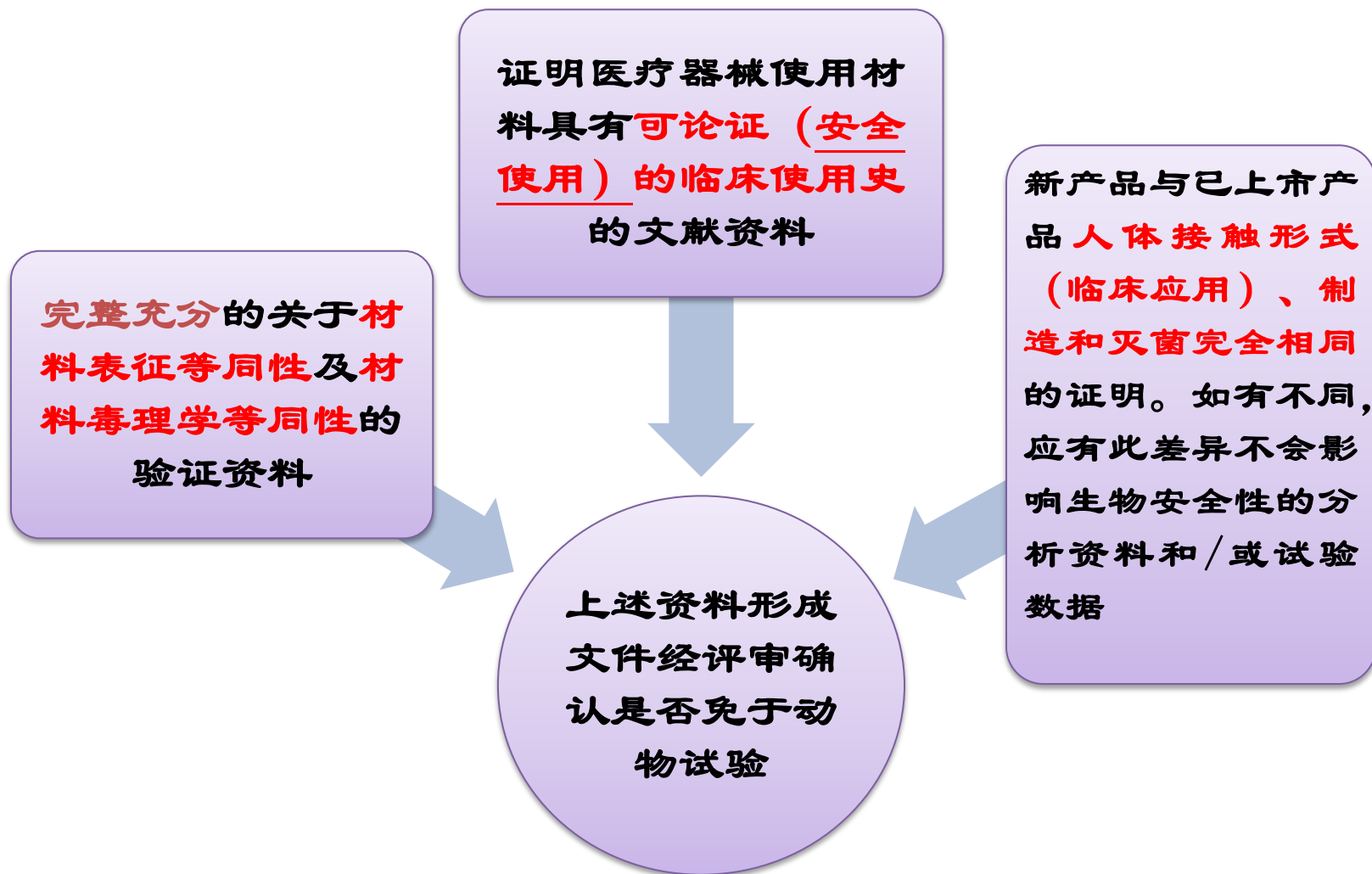
评价包括有关经验研究和实际试验。如果医疗器械的材料及加工过程在具体应用中具有可论证的使用史，可能不必再进行生物学试验。

由于医疗器械的多样性，对任何一种医疗器械而言，GB/T16886.1—ISO 10993.1表1和表2中推荐的试验并非都是必须的或可行的，应当根据医疗器械的具体情况考虑应做的试验，表中未提到的其他试验也可能是必须做的。

生物相容性评价研究报告中应当对所考虑的试验、选择和/或放弃试验的理由进行论证。资料性数据和材料的历史试验数据都可以作为不再进行生物学试验的理由，但要附这些数据。

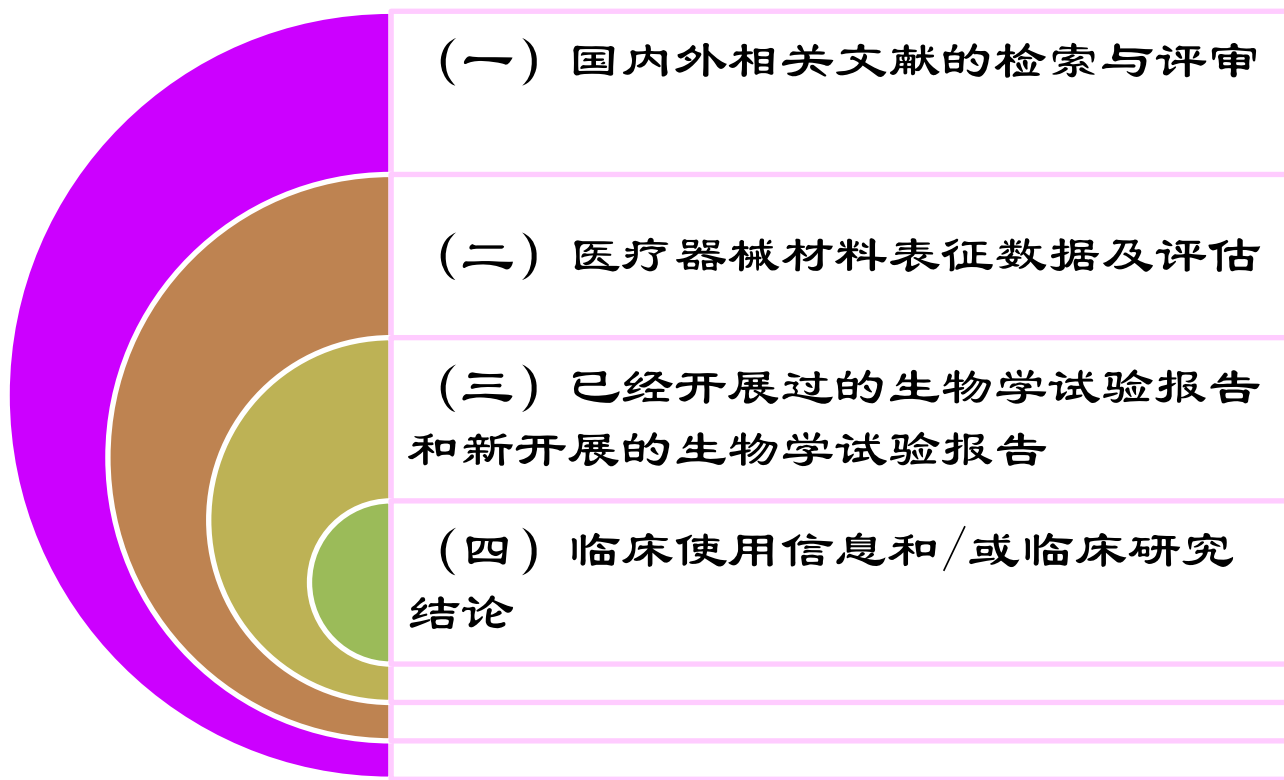


生物学评价中免于动物试验的基本条件



医疗器械生物学评价研究资料

四、对于现有数据或试验结果的评价



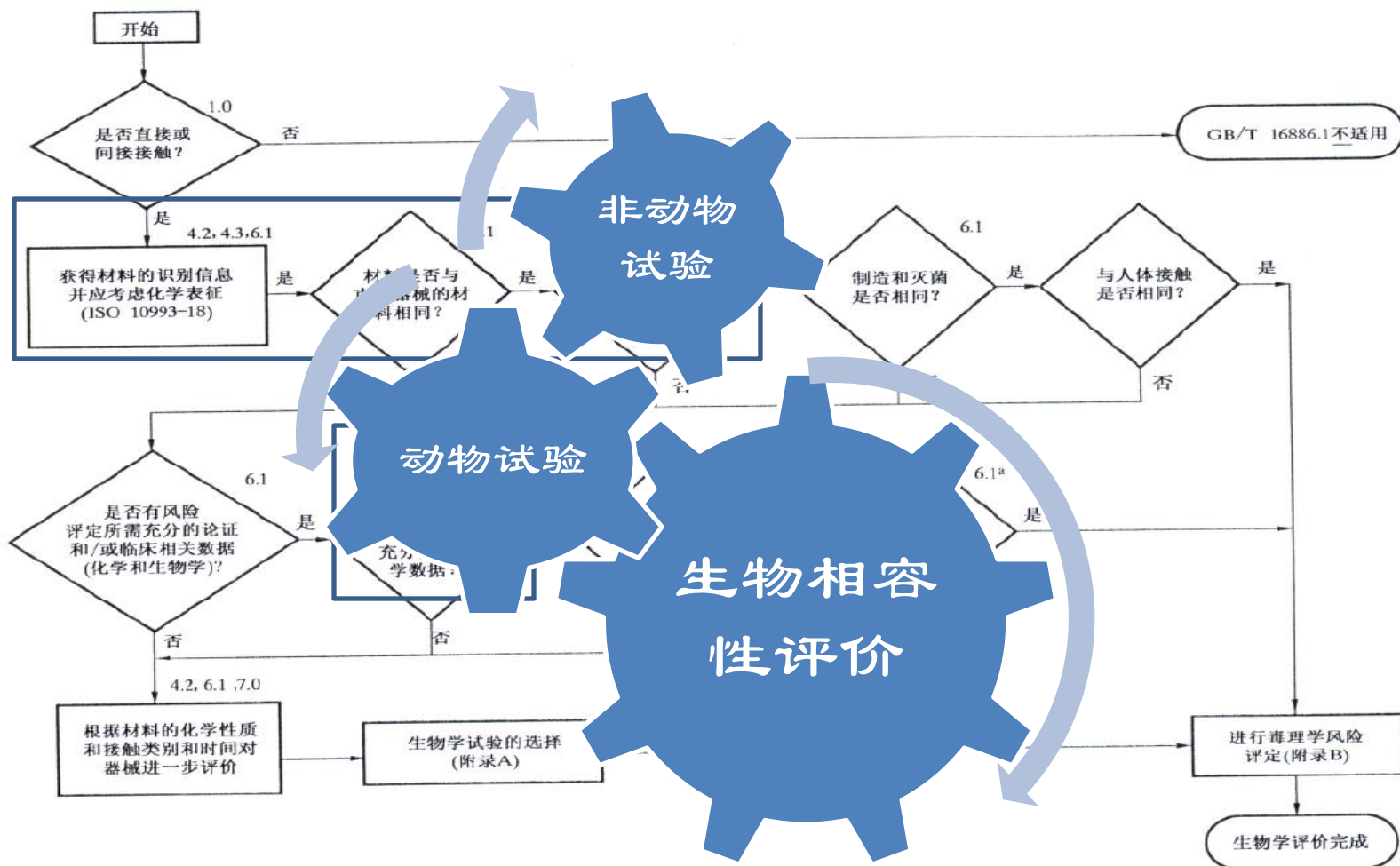
医疗器械生物学评价研究资料

四（一）、国内外相关文献的检索与评审

医疗器械生物学评价的资料检索是提高评价质量的重要前提，应保证相关生物学文件检索的质量及数量。资料检索和文献评价建议由具有理论知识和实验经验的生物学专家进行。文献评审是一种严谨和客观进行的科学行为，宜能经受第三方验证。

建议按照GB/T 16886.1 附录C建议的文献评审程序，提供详细的文献评审方案及文献评审报告。

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



医疗器械生物学评价研究资料

四（二）、医疗器械材料表征及数据评价

1. 材料的化学表征

对医疗器械所选材料的配方和/或来源给予详细的说明，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（详见GB/T16886.18）。

建议参照GB/T 16886.18进行材料化学表征并提供材料表征信息，如描述提供所有组成材料的材料化学名称、分子量和/或分子量分布、化学结构、加工助剂、加工残留物及可能存在的杂质、各组分的比例及材料总量、已在中国境内上市的同类材料医疗器械等信息。

医疗器械生物学评价研究资料

四（二）、医疗器械材料表征及数据评价

1. 材料的化学表征

可从以下方面获取材料的相关信息

- 1) 公认的材料化学名称；
- 2) 材料理化特性信息；
- 3) 从材料的供应方获取材料的成分信息
- 4) 从医疗器械的加工方获取加工助剂的成分信息；
- 5) 化学分析；
- 6) 有关标准。

医疗器械生物学评价研究资料

四（二）、医疗器械材料表征及数据评价

1. 材料的化学表征

以下情况可能需要开展更深入复杂的化学表征及数据评价：

- 1) 使用的材料缺乏长期的临床使用史；
- 2) 生物学试验出现了非预期结果；
- 3) 器械的材料应用到人体后将出现变化（如原位聚合或可吸收材料）；
- 4) 含有已知毒性材料的医疗器械；
- 5) 材料成分或生产过程中使用了新的化学物质；
- 6) 由新材料制成的医疗器械。

医疗器械生物学评价研究资料

四（二）、医疗器械材料表征及数据评价

2. 影响生物相容性的材料物理特性表征

当医疗器械材料的物理特性（包括但不限于：多孔性、颗粒大小、形状和表面形态）对于生物相容性产生影响时，这部分的数据也应被收集并进行评估。

医疗器械生物学评价研究资料

四（二）、医疗器械材料表征及数据评价

3. 医疗器械/材料与市售产品的等同性比较

产品的等同性比较主要涵盖以下方面的比较：

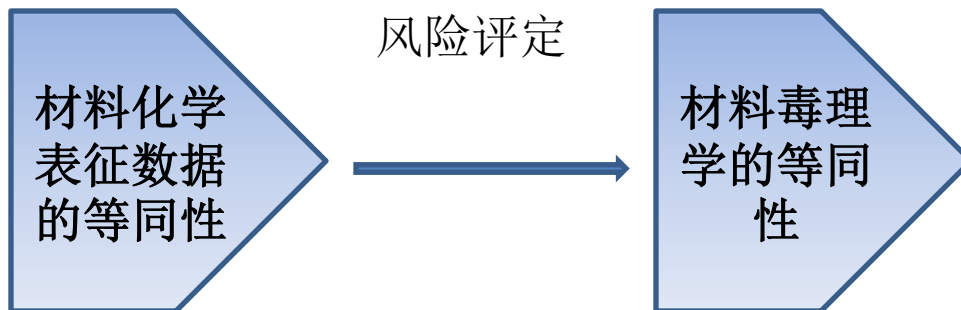
- 1) 比较材料和产品的用途是否等同，若注册产品与市售产品具有等同性，就表明注册产品具有最基本的生物安全保证。
- 2) 比较两者的生产过程（加工过程、灭菌过程、包装等）是否相同，因为生产过程也可能会引入新的有害物质（灭菌剂、加工助剂、脱模剂等残留物）。
- 3) 比较产品物理特性（多孔性、颗粒大小、形状与表面形态）对于生物相容性的影响。



医疗器械生物学评价研究资料

四（二）、医疗器械材料表征及数据评价

3. 医疗器械/材料与市售产品的等同性比较



关键原则：拟用材料和生产过程引入物质所具有的毒理学或生物相容性不低于同类临床已确定材料（对照市售产品）



医疗器械生物学评价研究资料

四（二）、医疗器械材料表征及数据评价

GB/T16886.18 附录C 判定毒理学等同性的原则

- 1) 拟用材料的成分和可溶出物与临床已确立材料等同；
- 2) 拟用材料与现行标准规定材料的一致性及拟用材料符合现行标准中规定的用途、接触时间和程度；
- 3) 拟用材料具有比其拟用接触方式更高接触程度的临床应用史；
- 4) 拟用材料的可溶出物限量不超过GB/T 16886.17—ISO 10993.17规定的允许极限；
- 5) 拟用材料中含有的化学物质或残留物比其拟取代的临床已确立材料更具毒理学安全性（假定接触相似）；
- 6) 拟用材料中含有的化学物质或残留物与其拟取代的临床已确立材料具有相同的毒理学安全性（假定接触相似）；
- 7) 拟用材料与临床已确立材料的可溶出物成分种类和数量不变，唯一区别是前者中的添加剂、污染物或残留物已经去除或比后者有所减少；
- 8) 拟用材料与临床已确立材料的可溶出物相对量没有增加，唯一区别是前者使用了比后者更能降低可溶出物水平的加工条件。

医疗器械生物学评价研究资料

四（三）、已经开展过的生物学试验报告和新开展的生物学试验报告（如果有）

生物学试验应当委托具有医疗器械检验资质认定、在其承检范围内的生物学实验室按照相关标准进行试验。国外实验室出具的生物学试验报告，应附有国外实验室表明其符合GLP实验室要求的质量保证文件。试验机构应按GB/T 16886－ISO 10993系列标准规定进行试验并出具报告。

医疗器械生物学评价研究资料

四（四）、临床使用信息和/或临床研究结论

鉴于材料在动物体内出现组织反应时，在人体内不一定出现同样的反应，且对于通过生物学试验已证实是最好的材料，由于人体间的差异，也会在某些人身上产生不良反应。因此，在医疗器械已经有临床评价数据的情况下，应当充分利用已获取的临床信息进行评价。

医疗器械临床数据主要来自于：

- 1. 国内外相关该医疗器械/材料的临床研究报告；
- 2. 该医疗器械在上市前开展的医疗器械临床研究；
- 3. 该医疗器械上市后从临床中获取的数据，包括医疗器械不良事件的报道和报告。

医疗器械生物学评价研究资料

五、需考虑重新进行生物学评价的情形

下列任一情况下，应重新进行生物学评价：

制造产品
所用材料
来源或技
术规范改
变时；

产品配方、
工艺、初
包装或灭
菌改变时；

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；

产品预期
用途改变
时；

有证据表
明产品用
于人体后
出现了不
良反应时

医疗器械生物学评价研究资料

五、需考虑重新进行生物学评价的情形

重新评价时应当尽量利用临床评价信息、临床研究信息以及临床不良事件信息来进行。重新评价应当在以往评价所形成文件的基础上开展，以避免重复不必要的生物学试验。视具体情况，重新评价可以是全面的，也可以针对某一方面。

医疗器械生物学评价研究资料

生物学评价研究资料

技术审评关注点

是否符合相关规
章和标准要求？
如是否按照
GB/T16886.1 中的
评价流程图开展
评价

是否按照预
期接触人体的
方式和时间来
选择生物学评
价项目？

材料表征是否包
括组成材料及浸
提物？是否涵盖
器械中释放的所
有化学物质？是
否包含必要的定
量检测数据？

材料表征项目是
否充分，是否对
目标化学物质具
有针对性，检测
方法是否灵敏？

医疗器械生物学评价研究资料

生物学评价研究资料

技术审评关注点

毒理学数据是否充分，是否涵盖浸提物中每一种具有潜在毒性的化学物质？

与市售产品比较时，是否遵照毒理学等同性的判定原则？

已有临床评价数据的产品，生物学评价资料中是否充分利用临床相关数据以提高评价质量。

生物学评价报告是否汇总了所有数据和实验结果？是否符合相关规章及标准的要求？

医疗器械生物学评价研究资料

常见问题分析：

生物学评价仅针对医疗器械组成材料？

生物学评价不仅应评价器械中所使用的材料，也应评价因材料合成工艺、器械生产工艺（同时考虑生产过程所使用的辅助制造工具）、器械降解过程等所引入或产生的任何可萃取的残留物。

器械组成材料



可萃取物质

医疗器械生物学评价研究资料

常见问题分析：

针对材料的生物相容性文献数据是否足以支持医疗器械的生物相容性？

医疗器械所用材料已有的生物相容性的文献数据可能不足以支持由该材料制成的器械的生物相容性，其原因是制造和加工工艺可能会影响体内器械的最终化学状态。

医疗器械生物学评价研究资料

常见问题分析：

含有多个部件的产品，同时进行生物学评价是否可行？

对于包含不同接触时间组件的器械，应对各组件分别进行生物相容性试验。例如，血管内支架系统的支架为持久植入物，而配套的输送系统为部分接入器械短暂与人体接触，应分别进行生物相容性试验。

对于含有多种材料的器械或器械组件，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。

医疗器械生物学评价研究资料

常见问题分析：

毒理学评价数据能否涵盖所有生物学评价项目？

无可观察到不良反应水平剂量（NOAEL）和最低可观察到不良反应水平剂量（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）

医疗器械生物学评价研究资料

常见问题分析：

原材料来源改变为何需要重新进行生物学评价？

聚合物供应商发生改变往往需要重新评价。例如，如果新的树脂供应商缺少清除加工溶剂的处理步骤（其中一些可能是已知的有毒化合物，如甲醛），跟利用原始树脂制造的器械相比，制造出的最终器械可能产生未知毒性（例如，细胞毒性、刺激、致敏、遗传毒性）。

医疗器械生物学评价研究资料

常见问题分析：

产品物理结构发生变化是否重新进行生物学评价？

“器械总体生物学评价应考虑方面：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。” — GB/T16886.1中生物学评价基本原则之一。

物理特性发生任何变更，应针对生物相容性是否发生变化以及是否需要额外生物相容性试验的情况进行评价。如栓塞微球颗粒尺寸变化、乳房假体表面由光面变为磨砂面或毛面等，可能对植入后局部组织学反应造成影响。



医疗器械生物学试验



生物学试验可参考标准

国际标准	国家标准	标准名称
10993-1 (采用2009版)	GB/T 16886.1-2011	风险管理过程中的评价与试验
10993-2 (采用2006版)	GB/T 16886.2-2011	动物福利要求
10993-3 (采用2003版)	GB/T 16886.3-2008	遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
10993-4 (采用2002版)	GB/T 16886.4-2003	与血液相互作用试验选择
10993-5 (采用1999版)	GB/T 16886.5-2003	细胞毒性试验：体外法
10993-6 (采用1994版)	GB/T 16886.6-1997	植入后局部反应试验
10993-10 (采用2002版)	GB/T 16886.10-2005	刺激和迟发型超敏试验
10993-11 (采用2006版)	GB/T 16886.11-2011	全身毒性试验
10993-12 (采用2002版)	GB/T 16886.12-2005	样品制备与参照材料
10993-16 (采用1997版)	GB/T 16886.16-2003	降解产物和可溶出物的 毒代动力学研究设计
10993-20 (采用2006版)	GB/T 16886.20-未发布	医疗器械免疫毒理学 试验原则与方法

医疗器械生物学试验

表 1 医疗器械生物学评价流程图

注：1. 本流程图适用于医疗器械生物学评价。2. 本流程图仅供参考，具体评价过程应根据产品特点、预期用途、使用环境等因素进行选择和调整。3. 本流程图中的“是”和“否”表示评价结果，应根据实际情况进行判断。4. 本流程图中的“是”和“否”表示评价结果，应根据实际情况进行判断。

评价项目	评价结果	评价结论
1. 医疗器械与人体接触的性质、程度、时间、频次和条件	是	符合 GB/T 16886.17 的要求
2. 产品多个组件与人体接触的情况	是	符合 GB/T 16886.17 的要求
3. 最终产品的化学和物理性质	是	符合 GB/T 16886.17 的要求
4. 最终产品配方中化学物的毒理学活性	是	符合 GB/T 16886.17 的要求
5. 如排除了可沥滤化学物的存在，或化学成分已按 GB/T 16886.17 进行了安全使用的评价，并按 YY/T 0316 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。	是	符合 GB/T 16886.17 的要求

选择试验程序应考虑的因素

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。

产品多个组件与人体接触的情况不同时应考虑分别进行试验。

最终产品的化学和物理性质。

最终产品配方中化学物的毒理学活性。

如排除了可沥滤化学物的存在，或化学成分已按 GB/T 16886.17 进行了安全使用的评价，并按 YY/T 0316 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。

医疗器械生物学试验

选择试验程序应考虑的因素

生物学试验结果的分析不能脱离器械的总体设计。

器械尺寸、样品尺寸与实验动物身体大小的关系。

已有的文献、以前的经验和非临床试验方面的信息。

GB/T 16886的主要目的是保护人类，其次是确保动物的福利并使试验动物的数量为最小。

医疗器械生物学试验之细胞毒性试验

细胞毒性试验

试验目的：评价医疗器械引起细胞毒性反应的潜在可能性，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。

试验方法：

- 浸提液试验 直接接触试验 间接接触试验（琼脂扩散试验、滤膜扩散试验）
- 推荐使用直接接触法、浸提液法用于植入性及外部接入性医疗器械产品细胞毒性的评价。
- 对于新型材料建议考虑采用直接接触和浸提液方法。

描述举例：

浸提液试验：无细胞毒性。

医疗器械生物学试验之细胞毒性试验

细胞毒性试验

浸提液制备：1) 浸提比例、温度、时间应符合GB/T 16886.12的规定。2) 浸提溶剂的选择应考虑使用极性 & 非极性溶剂，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。浸提液接触细胞之前如进行过滤、离心或其他处置方法，最终报告中应予以说明，对浸提液pH值的调整也应在报告中说明，并对以上处理提供充分的理由。

样本数：至少采用三个平行试验的样品数和对照数。

培养时间：浸提液试验和直接接触试验，接触试验样品培养至少24小时。间接接触试验—琼脂扩散试验，间接接触培养24h-72h，间接接触试验—滤膜扩散试验，间接接触试验样品培养 $2h \pm 10min$ 。

关于评价方法的选择：提供评价方法的确定依据，企业所规定的评价方法和判定标准应依据有关国际、国家、行业标准制订；或企业采用已经过验证的评价方法和判定标准。最终结果采用细胞毒性分级判定的，提供细胞毒性分级确定的依据。

医疗器械生物学试验之细胞毒性试验

细胞毒性试验

细胞毒性试验应结合其他生物相容性数据、产品的预期用途、产品受益和风险进行综合评价。如**出现细胞毒性反应**（2级及以上），可采取进一步的评价，例如：

- **附加试验**：例如某些样品本身具备的抗菌抑菌功能，除去抗菌抑菌剂后对其余产品组成进行试验；某些样品浸提出的物质与血清相互作用，则改变培养基中血清的水平后进行试验。
- **改变浸提条件**：对短期（累积接触时间不大于4h）与未受损皮肤或黏膜接触并且是非植入的器械，浸提时间可小于24h但不小于4h；某些样品的功能特性决定其与培养基中某种成分发生反应（回避该成分），会造成结果偏离情况。
- **稀释液的浓度反应分析**：对于本身具有细胞毒性的材料，建议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，并利用临床剂量和接触时间、临床需求（例如临床受益-风险比）等其它消减因素对该结果信息进行评价。
- **其他的处理步骤**：对浸提液进行过滤、离心或用其他方法处置，进行此类处理应有充分的理由。

医疗器械生物学试验之 细胞毒性试验

细胞毒性试验报告

样品的描述；

细胞系并对其选择进行论证；

培养基；

评价方法和原理；

浸提步骤（如必要），如可能报告沥出物质的性质和浓度；

阴性、阳性和其他对照物；

试验步骤；

试验结果：细胞反应和其他情况；

结果评价所需的其他有关资料；

结果评价：应由合格的专业人员根据试验数据对试验结果进行总体评价，出具试验结论。

医疗器械生物学试验

生物学试验的常见问题

一：开展生物学试验的检测机构是否具备资质？委托具有**医疗器械检验资质**认定、在其**承检范围之内**的生物学实验室。国外实验室出具的生物学试验报告，应附有**国外实验室**表明其**符合GLP实验室要求**的质量保证文件。

二：试验是否在无菌的**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？

三：试验模型、动物类型、对照组选择、观察时间、动物样本量、浸提介质、浸提条件等生物学试验条件是否**科学**？是否与最终产品的**特性和使用**以及**试验目的**相适应？

医疗器械生物学试验

生物学试验的常见问题

四：试验结果是否**可再现**（实验室间）
和**可重复**（实验室内）并稳定（试验
是否严格按照相关国标、行标开展）？

五：生物学试验机构出具的
的生物学试验报告是否**详细、
完整**？

医疗器械生物学试验

生物学试验的常见问题

一： 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；

医疗器械生产工艺对生物相容性产生影响

引入新的化学成分

经E0灭菌的产品，终产品中存在E0残留的风险。
(GB/T16886.7-2001)

原材料的化学变化

可吸收聚酯材料经过挤出成型、辐照灭菌等工艺过程中有一定程度的降解。

产品物理性能的变化

乳房植入体制作为毛面形态，将对植入后的局部反应有所影响，如包膜形成情况。

医疗器械生物学试验

生物学试验的常见问题

二：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特性和使用以及试验目的相适应。

参照GB/T16886.12-2005医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照样品

浸提温度及时间

(37±1)°C, (24±2)h
(37±1)°C, (72±2)h
(50±1)°C, (72±2)h
(70±1)°C, (24±2)h
(121±1)°C, (1±0.1)h

选择时的考虑因素

采用加速或加严浸提，应慎重考虑高温或其他条件对产品及其浸提动力学的影响。
如：温度升高使聚合物交联，减少聚合物中游离单体的总量；温度升高产生降解产物。

医疗器械生物学试验

生物学试验的常见问题

二：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特性和使用以及试验目的相适应。

参照GB/T16886.12-2005医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照样品

浸提比例

浸提介质

表 1 标准表面积和浸提液体积

厚度/ mm	浸提比例， (表面积或质量/体积)±10%	材料形态
< 0.5	6 cm ² /mL	膜、薄片、管壁
0.5~1.0	3 cm ² /mL	管壁、厚板、小型模制件
>1.0	1.25 cm ² /mL	大型模制件
不规则形状固体器械	0.2 g/mL	粉剂、球体、泡沫材料、非吸收性材料、模制件
不规则形状多孔器械(低密度材料)	0.1 g/mL	薄膜

注：现在尚无测试吸收剂和水胶体的标准化方法，推荐下面一个方案：

测定材料“吸收容量”，即每克材料所吸收的浸提液总量。试验样品除材料的“吸收容量”外，应以0.1 g/mL比例进行浸提。

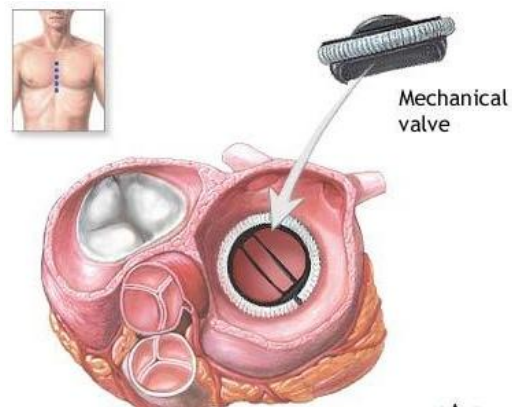
10.3.4 浸提时应使用极性或非极性两种溶剂。浸提介质示例：

- a) 极性介质：水、生理盐水、无血清培养基；
- b) 非极性介质：各国药典中规定的新鲜精制植物油(如棉籽油或芝麻油)；
- c) 其余介质：乙醇/水、乙醇/生理盐水、聚乙二醇 400(稀释至生理渗透压)、二甲基亚砜和含血清培养基。



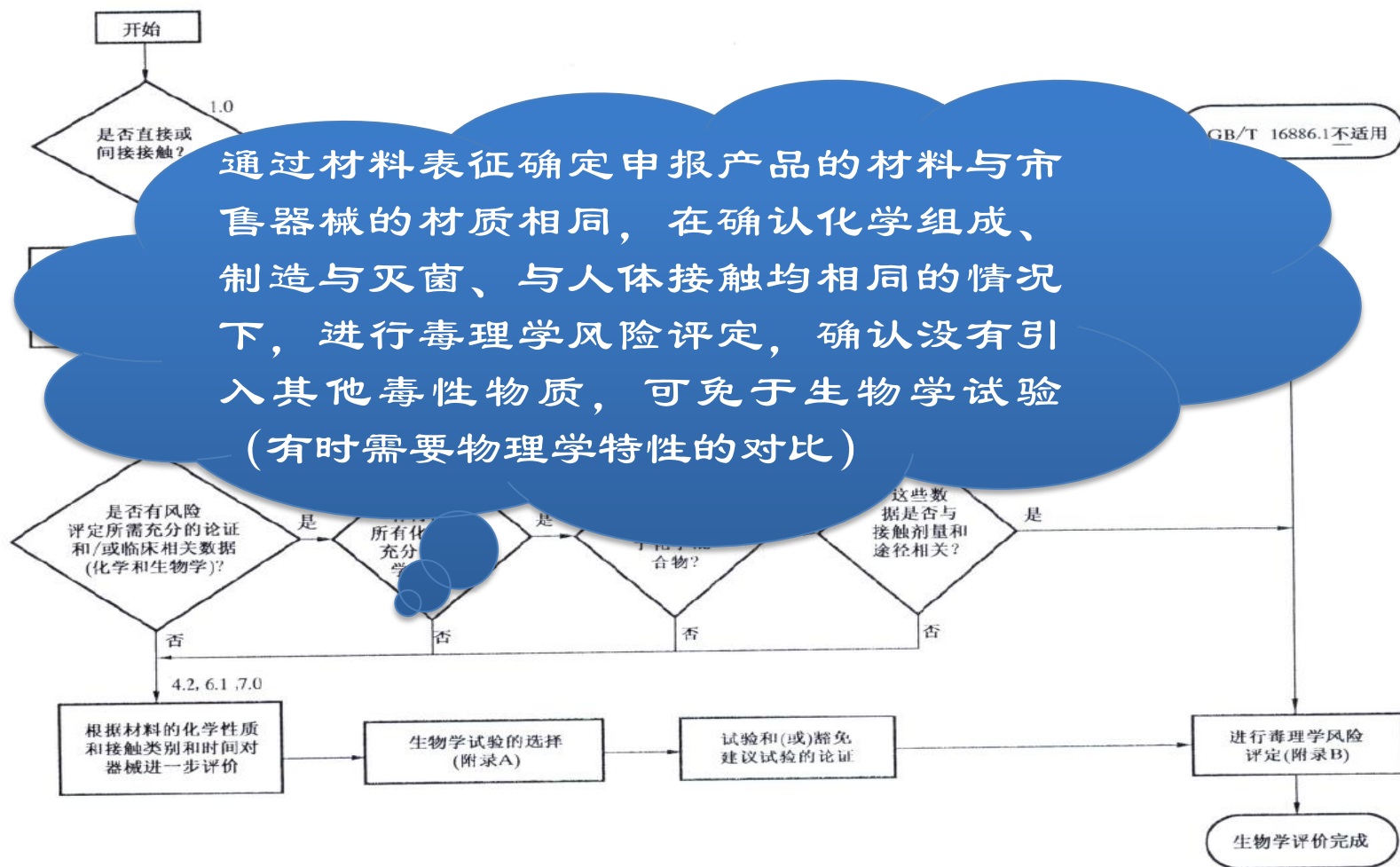
医疗器械生物学评价

产品示例





医疗器械生物学评价产品示例



GB 17100—1997 外科植入物用铸造钴铬钼合金

GB ×××× 外科植入物——超高分子量聚乙烯 第1部分:粉料(idt ISO 5834-1:1998)⁴⁾

GB ×××× 外科植入物——超高分子量聚乙烯 第2部分:模塑料(idt ISO 5834-2:1998)⁵⁾

GB ×××× 外科植入物——丙烯酸树脂骨水泥(idt ISO 5833:)⁶⁾



医疗器械生物学评价产品示例

材料供应商提供给监管机构主文档资料，获得相关材料的识别信息及完善的生物学评价资料，通过材料表征确定申报产品的材料与市售器械的材质相同，在确认化学组成、制造与灭菌、与人体接触均相同的情况下，进行毒理学风险评定可能免于生物学试验或采用材料供应商提供的生物学评价资料。





医疗器械生物学评价产品示例

硅橡胶乳房植入体的生物学评价

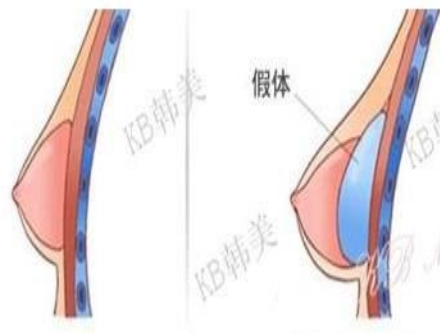
参考标准

- GB/T16886 生物学评价系列标准
- YY0647-2008 无源外科植入物 乳房植入物的专用要求

重新评价时应当尽量利用临床评价信息、临床研究信息以及临床不良事件信息来进行。重新评价应当在以往评价所形成文件的基础上开展，以避免重复不必要的生物学试验。视具体情况，重新评价可以是全面的，也可以针对某一方面。

重新评价

- 延续注册时应提交产品上市以来大样本量的（200例以上）、详细的、具有统计学意义的临床随访资料；若临床随访资料缺乏充分的统计数据，则需补充生殖毒性、遗传毒性、慢性毒性与免疫原性的生物学评价资料。



宫内节育器的生物学评价

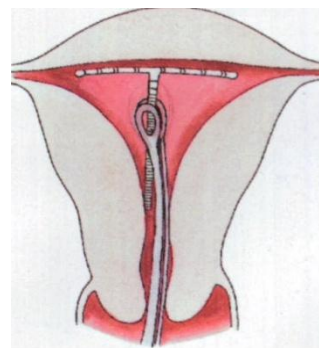
评价项目

- 细胞毒性、致敏、皮内刺激、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入、生殖毒性

申请人在产品上市后要定期进行严格随访，并形成文件，积累相应的生物学评价数据，在延续注册时，按要求提交质量分析报告。

细胞毒性具体要求

- 对于细胞毒性较高的终产品，申请人需提交综合的风险/受益评价报告，结合产品的临床安全和有效性进行风险/受益评价。

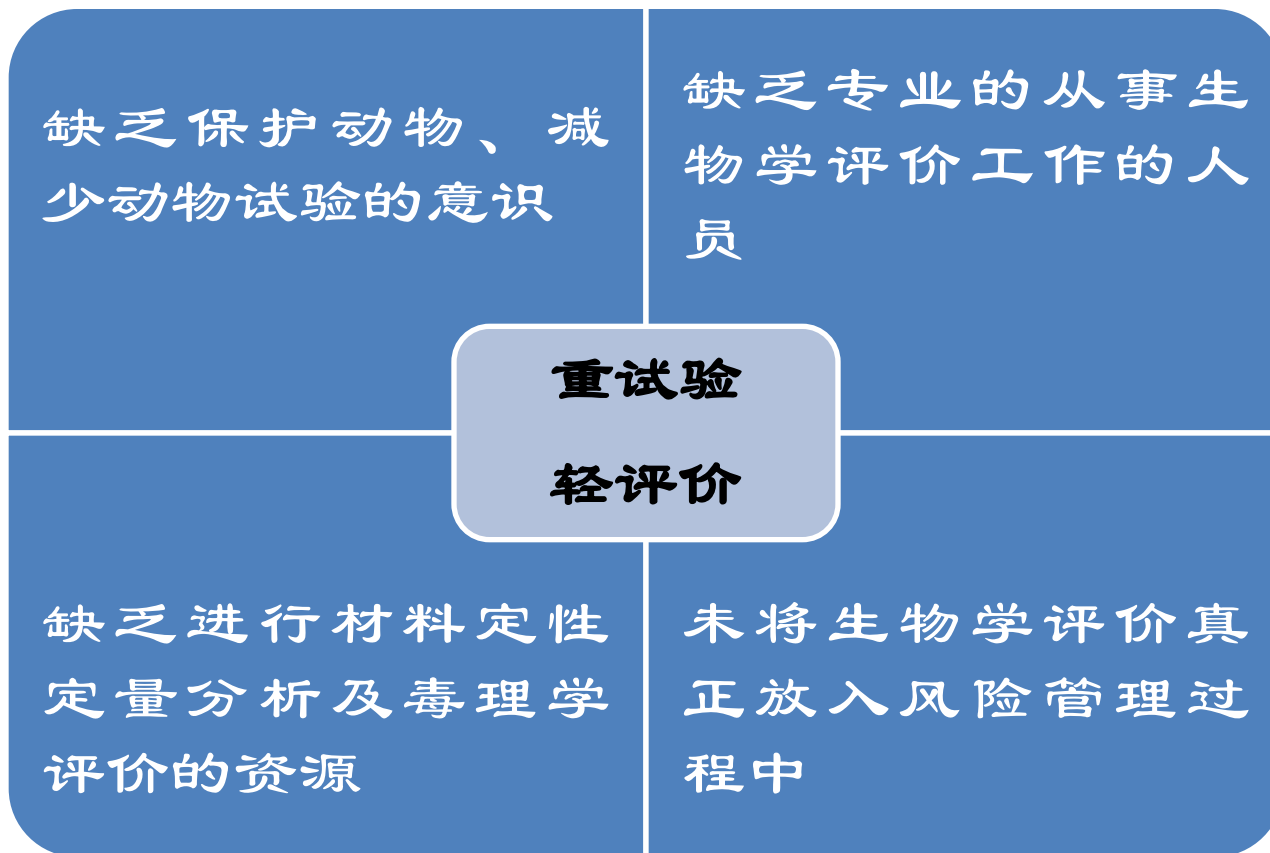




医疗器械生物学评价 当前注册存在的问题



当前注册存在的问题





感谢及引用

Biological RiskManagement for Medical Devices; Chemical Characterization of Materials; Biological Risk Assessment: ISO 10993-17 and ISO 14971

- Dr. Vincent Legay, NAMSA, 2015.3, CMDE与NAMSA关于生物学评价的讨论交流

医疗器械技术审评中关于生物学评价的技术要求

- 史新立, CMDE, 2011.6

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

- 吴平, 济南医疗器械质检中心, 2012.10, 医疗器械生物学评价标准的宣贯会



感谢及引用

医疗器械生物学评价标准与现状

- 姜 华，天津医疗器械质检中心，2012.7，CMDE员工培训

Implementing best practices on biological evaluation of implantable medical devices within the risk management framework- an industry perspective

- 戴晓玲，李建威，Medtronic，2015.7，第六届中国医疗器械监督与管理国际论坛 广州

谢

CMDE现场咨询地点：北京市西城区车
公庄大街鸿儒大厦3层
审评三部咨询电话：68362382
咨询时间



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