



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.20—2015/ISO/TS 10993-20:2006

医疗器械生物学评价 第 20 部分：医疗器械免疫毒理学试验 原则和方法

Biological evaluation of medical devices—
Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices

(ISO/TS 10993-20:2006, IDT)

2015-12-10 发布

2017-01-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局 发布
中国国家标准化管理委员会

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》分为以下部分：

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第2部分：动物福利要求；
- 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第4部分：与血液相互作用试验选择；
- 第5部分：体外细胞毒性试验；
- 第6部分：植入后局部反应试验；
- 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量；
- 第9部分：潜在降解产物的定性与定量框架；
- 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照样品；
- 第13部分：聚合物降解产物的定性与定量；
- 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量；
- 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量；
- 第16部分：降解产物与可溶出物毒代动力学研究设计；
- 第17部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第18部分：材料化学表征；
- 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征；
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。

本部分为 GB/T 16886 的第 20 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分使用翻译法等同采用 ISO/TS 10993-20:2006《医疗器械生物学评价 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法》。

与本部分中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

GB/T 16886.1—2001 医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验(ISO 10993-1:1997, IDT)

GB/T 16886.2—2000 医疗器械生物学评价 第2部分：动物保护要求(idt ISO 10993-2:1992)

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(idt ISO 10993-6:1994)

GB/T 16886.10—2005 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验(ISO 10993-10:2002, IDT)

GB/T 16886.11—1997 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验(idt ISO 10993-11:1993)

YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2007, IDT)

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC 248)归口。

本部分起草单位：国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：侯丽、由少华、黄经春、刘成虎、曾冬明、张敬平。

引 言

国际标准和欧洲标准的主要着眼点是证实医疗器械的安全性和相容性。过去几年间,医疗器械导致免疫系统变异的潜能已引起越来越多的关注,因此有必要为如何了解医疗器械对免疫系统的不良作用提供指南。由于目前尚没有标准化试验,本文件给出的是如何进行免疫毒性评价方面的框架。

本文件是:

- 概述当前免疫毒理学领域内的认知状态,包括免疫毒性评定方法方面的信息以及其预测价值;
- 识别问题所在以及这些问题过去是如何处理的。

对于医疗器械诱导的免疫变异临床指征,主要是通过联机医学文献分析和检索系统进行广泛的文献评审,研究的关键领域是:

- 免疫抑制;
- 免疫刺激;
- 超敏反应;
- 慢性炎症;
- 自身免疫。

这些关键词与下列材料有关:

- 塑料制品和其他聚合物;
- 金属;
- 陶瓷、玻璃和复合物;
- 生物材料。

注:材料与免疫系统潜在的相互作用见表1。

医疗器械生物学评价

第 20 部分：医疗器械免疫毒理学试验 原则和方法

1 范围

GB/T 16886 的本部分给出了医疗器械潜在免疫毒性方面的免疫毒理学综述。本部分还给出了用于检验不同类型医疗器械免疫毒性的方法指南。

本部分是根据过去几十年间由不同免疫毒理学专家组撰写的几种出版物给出的，免疫毒理学作为毒理学范畴内的一个独立分支在发展。

附录 A 中描述了关于免疫毒性的当前认知状态，附录 B 给出了迄今为止与医疗器械相关的免疫毒理学临床经验概述。

注：见参考文献[11]。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用（ISO 14971:2007, IDT）

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（Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process）

ISO 10993-2 医疗器械生物学评价 第 2 部分：动物福利要求（Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements）

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（Biological evaluation of medical devices—Part 6: Tests for local effects after implantation）

ISO 10993-10 医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验（Biological evaluation of medical devices—Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity）

ISO 10993-11 医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验（Biological evaluation of medical devices—Part 11: Tests for systemic toxicity）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

免疫毒理学 immunotoxicology

异物直接或间接与免疫系统相互作用所导致的不良健康作用的研究。

3.2

医疗器械 medical device

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的，不论单独使用或组合使用的仪器、设

GB/T 16886.20—2015/ISO/TS 10993-20:2006

备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或者其他相似或相关物品。这些目的是：

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解；
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿；
- 解剖或生理过程的研究、替代、调节或者支持；
- 支持或维持生命；
- 妊娠控制；
- 医疗器械的消毒；
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式提供医疗信息。

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得，但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

注 1：该定义由全球协调工作组织(GHTF)制定。

[YY/T 0287—2003, 定义 3.7]

注 2：在有些管辖范围内可能认为是医疗器械，但尚无协调途径的产品是：

- 1) 残疾/身体有缺陷人员的辅助用品；
- 2) 用于动物疾病和伤害的治疗/诊断的器械；
- 3) 医疗器械附件(见注 3)；
- 4) 消毒物质；
- 5) 满足上述定义要求，但受到不同控制的、含有动物和人类组织的器械。

注 3：制造商指定与“母体”医疗器械一起使用能使该器械达到预期目的附件，宜适用于 GB/T 16886/ISO 10993。

注 4：医疗器械不同于药品/生物制品，其生物学评价的方法也不同。

注 5：医疗器械可包括牙科器械。

3.3

异物 xenobiotic

来自于人体或生物体以外的物质。

3.4

免疫原性 immunogenic

能够刺激免疫系统的细胞引起某种抗原特异性免疫应答。

4 风险评定与风险管理

风险评定包括危害识别、剂量反应评定和接触评定，同时进行风险的表征。应在风险表征的基础上实施风险管理。

由于很难预测新化学物和新材料的免疫毒性，所以这方面的工作重心有必要放在对医疗器械含有的已知免疫毒性化学物产生风险的评定和管理上，应按照 ISO 14971 进行医疗器械风险管理。对医疗器械中免疫毒性化学物的潜在免疫毒性危害，首先应通过广泛的文献检索进行识别，此类危害的例证有药品氯己啶和乳胶蛋白引发的过敏性休克。然后应考虑综合风险管理/风险降低程序，同时采取能够进一步降低剩余风险的各种措施，比如在标签上注明禁忌症、产品召回、设计改变和使用或应用限制。

5 危害的识别

免疫危害宜通过评定医疗器械材料的接触来识别潜在免疫毒性物的存在。可通过许多途径获得免疫危害方面的信息，包括以下来源但不仅限于此：

- 材料表征；
- 残留物表征；
- 可沥滤材料的表征；
- 添加到医疗器械中的药品和其他物质的表征；
- 接触时间和接触途径的表征；
- 与化学物、药品或材料既往接触的观察；
- 毒性试验。

迄今为止大部分已识别的免疫学反应与材料添加剂有关，因此这些化学物的接触评定对于识别免疫危害是重要的。表 1 给出了不同类型医疗器械的各种材料可能发生的免疫应答。

表 1 免疫系统的潜在应答

器械分类			免疫系统应答					
人体接触性质		接触时间	刺激/急性 炎症	慢性炎症	免疫抑制	免疫刺激	超敏反应	自身免疫
分类	接触	A-短期 (≤24 h) B-长期 (>24 h~30 d) C-持久 (>30 d)						
表面器械	皮肤	A	×	—	—	×	×	—
		B	×	×	—	×	×	—
		C	×	×	×	×	×	×
	黏膜	A	×	—	×	×	×	×
		B	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×
	损伤表面	A	×	—	×	×	×	×
		B	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×
外部接入器械	血路,间接	A	×	—	—	×	×	×
		B	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×
	组织、骨、牙接 入植入器械	A	×	—	×	×	×	×
		B	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×
植入器械	组织、骨和 其他体液	A	×	—	×	×	×	×
		B	×	×	×	×	×	×
		C	×	×	×	×	×	×

注：本表是关于各种类型医疗器械的材料与各部分免疫系统潜在相互作用方面考虑的一个框架，不是检验清单。

GB/T 16886.20—2015/ISO/TS 10993-20:2006

免疫活性细胞与毒性外来物质相遇时会发生免疫系统反应(免疫毒性)并杀伤细胞,或者外来物质与免疫应答早期产物相互作用导致免疫系统反应并改变随后的应答。免疫毒性发生的可能性难以预测,但可根据已知的免疫学结果进行预测。

首先,刺激免疫应答的物质一定会被宿主识别为异物,最可能具有免疫原性的物质是蛋白质、多糖、核酸和脂类。小分子量物质一般无免疫原性,然而,这些物质可通过与宿主蛋白质结合并改变蛋白质结构变为具有免疫原性,这类物质通常称为半抗原。

聚合材料、陶瓷和金属材料的可沥滤物、磨损或降解产物可能会与宿主蛋白结合,而生物源材料,比如胶原、天然胶乳蛋白、白蛋白和动物组织已知可激发免疫应答,因此必须采取措施使这类材料不具有免疫原性。要使大分子物质(原子质量 $>1\,000\,000\text{ u}$)具有免疫原性,必须将这类物质分解为较小的物质。

上述例举了具有免疫原性潜能的物质和材料,宜考虑其对于免疫系统的不良作用。

身体接触:ISO 10993-1 所列的每种身体接触都有可能发生不适宜的免疫应答(免疫毒性),皮肤和黏膜尤其可能引发 I 型和 IV 型反应,其他途径可能发生全身反应,包括 I 型和 IV 型反应。

接触时间:一般来说材料与机体接触时间越长,免疫原性物质形成的可能性就越大。但是,有些可能具有免疫原性的化学物反应快速,在与机体接触不到 24 h 即产生免疫应答。

6 免疫毒性评定方法

6.1 总则

可采用体内和体外法进行免疫毒性试验。与体内免疫毒性试验相比,体外法由于无法模拟整个免疫系统的复杂情况,试验有一定的局限性。因为体外法还未能充分研究并标准化,体外方法在动物数据外推至人(通过阐明毒性机制)方面的价值进一步受限。然而,体外法可用作机制方面的研究。

免疫毒理学着眼于通过啮齿动物试验方式检测和评价物质的不良作用。在考虑进行动物试验时,宜按照 ISO 10993-2 的规定,确认并实施所有合理有效的替代、减少和优化的替代方法。虽然已有确认过的实验室试验,但在很多情况下还需慎重考虑免疫毒性试验的生物学意义和预测价值。淋巴器官重量或组织学方面的改变、外周白细胞总数或分类计数方面的变化、淋巴组织细胞构成低于正常水平、对机会性致病性微生物或肿瘤的易感性增强,这些变化可预示对免疫系统方面的潜在影响。因此免疫毒理学领域内首要任务是识别这种变化并评定其对于人体健康的重要意义。

免疫毒性检验可分为非功能性和功能性检验两种类型。非功能性检验在测定中具有描述特性:形态学方面和/或定量的术语、淋巴组织变化程度、淋巴细胞数目和免疫球蛋白水平或其他免疫功能标志物。相比而言,功能性检验则测定细胞和/或器官活性,例如淋巴细胞对丝分裂原或特异性抗原的增殖反应、细胞毒活性和特异性抗体形成(如在对绵羊红细胞应答中)。

这一领域中的新发展是“组学”应用于涉及免疫功能的基因表达改变的检测。

应按照附录 C 给出的流程图设计免疫毒理学危害的评价。表 2 给出了试验举例和免疫应答指征。

虽然有特定材料是已知的或疑似具有免疫毒性,但与免疫抑制或免疫刺激有关的免疫毒性试验最初应限制在一般毒性试验阶段的检验中,只对那些有迹象表明可导致免疫抑制或免疫刺激的作用物才应考虑进一步研究。亚急性试验对于获取潜在的免疫抑制或免疫刺激的一般指征是适用的,如进行这类试验,应按照 ISO 10993-11 进行。

6.2 炎症

异物能与免疫系统的非特异性成分(即粒细胞、巨噬细胞和其他能产生和释放炎症介质的细胞类

型)相互作用。宜注意的是在异物植入后,局部炎症反应是很常见的,反应的时间和程度可确定是否预示某种不良作用。**评价植入异物后引起炎症反应程度的最直接最适当的方法,就是对异物注射或植入部位进行组织病理学观察。**与组织/材料界面的由巨噬细胞和异物巨细胞构成的异物反应不同,与免疫毒性相关的慢性炎症是一种以淋巴细胞为主的损害。最初的局部炎症试验是 ISO 10993-6 中给出的,其他一些适用的试验方法包括用于**C-反应蛋白和急性期蛋白的血清检测法。**

6.3 免疫抑制

免疫抑制的检测采用多层方式,以便反映出免疫系统及其各种功能和成分的复杂性。这种多层方式包括第一层免疫抑制试验采用非功能性检验,第二层试验包括功能性检验。这种多层方式不提供最敏感的可用方法,因为功能性检验比非功能性检验更为敏感。对于第一层包括敏感性指征较少,而第二层包括敏感性指征较多的理由,并非因为这样能最好地评定免疫系统,而是因为可减少对附加实验动物的需求。

在第一层中,产生的免疫抑制指征有,免疫器官重量、细胞数目和/或细胞群以及免疫球蛋白的变化。

在第二层中,可采用更特异性的免疫功能检验,比如测定作用物在主动免疫期间对自然杀伤(NK)细胞活性和/或免疫功能方面的影响,例如,致敏后抗原特异性抗体产生的检验。有些指南中这一类测定法已经包括在第一层中(对 T 细胞依赖抗原如绵羊红细胞的抗体反应)。

通过评定抗细菌、病毒和/或寄生动物模型感染作用、和/或抗肿瘤作用,可能会最好地测定免疫抑制的真实结果。这类检验方法的重要性在于将免疫系统作为一个完整的和功能性的实体来进行评定。然而,既然单一的毒性或免疫抑制研究不能用于评价全部的免疫相关参数,那就有必要识别最重要的指示参数,并且选择实用的方法来评定特定作用物的免疫抑制。

由于个体的一般性不适也会影响免疫系统,所以在未产生明显全身毒性的剂量水平下检出了免疫变异时要考虑存在免疫抑制。因此,进行免疫抑制试验最好结合全身毒性试验,因为全身毒性试验采用系列剂量的作用物,并评价全部主要器官系统。

对于化学物质亚急性接触后的一般毒性检验,最近采用的 **OECD 407^[1]**中包括几个免疫毒理学参数,用于所研究化合物的免疫毒性作用的测定。

表 2 试验举例和免疫应答评价指征

免疫应答	功能性检验	非功能性检验		
		可溶性介质	表型	其他 ^a
组织/炎症	植入/全身 ISO 10993-6 和 ISO 10993-11	不适用	细胞表面标志	器官重量分析
体液应答	免疫测定法(如 ELISA),用于抗体对抗原加佐剂的应答 ^b 空斑形成细胞 淋巴细胞增殖 抗体依赖性细胞毒性 被动皮肤过敏反应 直接过敏反应	补体(包括 C3a 和 C5a 过敏毒素) 免疫复合物	细胞表面标志	
细胞应答				

表 2 (续)

免疫应答	功能性检验	非功能性检验		
		可溶性介质	表型	其他 ^a
T 细胞	豚鼠最大剂量试验 小鼠局部淋巴结检验 小鼠耳肿胀试验 淋巴细胞增殖 混合淋巴细胞反应	T 细胞亚群(Th1、Th2)的细胞因子型式指征	细胞表面标志(辅助性和细胞毒性 T 细胞)	
NK 细胞	肿瘤细胞毒性	不适用	细胞表面标志	
巨噬细胞和其他单核细胞	吞噬作用 抗原递呈	细胞因子(IL1、TNF α 、IL6、TGF β 、IL10、 γ -干扰素)	MHC 标志	
树突状细胞	抗原递呈给 T 细胞	不适用	细胞表面标志	
血管内皮细胞	活化作用			
粒细胞(嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞)	脱粒作用 吞噬作用	趋化因子、生物活性胺、炎性细胞因子、酶	不适用	细胞化学
宿主抗性	抗细菌、病毒和抗肿瘤性	不适用	不适用	
临床症状	不适用	不适用	不适用	变态反应、皮疹、风疹、水肿、淋巴结病、炎症
^a 某些人自身免疫疾病的动物模型是可用的,但是不推荐将材料/器械诱导自身免疫病作为常规试验。 ^b 最常使用的试验。功能性检验一般比可溶性介质或表型试验更重要。				

6.4 免疫刺激

在大多数情况下,免疫刺激不会导致对感染性疾病抵抗力降低,相反,能够加剧现有的过敏或自身免疫症状。

用于免疫抑制的检验方法通常也适用于免疫刺激的检测。那些可以非特异性刺激免疫系统的物质,最好采用已诱导致敏或自身免疫的动物模型进行评价研究。对于宿主耐受性模型,过敏症和自身免疫模型是相当麻烦的,目前还没有建立能够将动物数据外推至人的用于检验过敏症和自身免疫的有效动物模型。

除了材料本身的免疫刺激性能,还应考虑污染物的免疫刺激活性,比如在 ISO 10993-11 附录 F 中规定的热原。

6.5 超敏反应

作用物基于其抗原特性被免疫系统识别,同样地,这些作用物可作为变应原诱发超敏反应。最常见的超敏反应形式是迟发型超敏反应(IV 型)和速发型超敏反应(I 型),对于 I 型超敏反应尚没有好的预测性试验。

迟发型超敏反应包括抗原特异性细胞炎症应答,ISO 10993-10 给出了该类试验。

IgE 介导速发型超敏反应,可以用几种方法检验特异性 IgE 的产生,经典的速发型超敏反应诱发方法包括被动过敏反应检验法。

6.6 自身免疫

外源性作用物可改变宿主的成分,并作为“非己”被免疫系统识别。这种情况下一般要求作用物与宿主间有较高的特异性结合;动物研究显示自身免疫病在很大程度上是由于遗传性因素,因此普通毒理学筛选试验不太可能检测出自身免疫的诱发潜能。

目前还没有建立能够将动物数据外推至人的用于检验过敏症和自身免疫的有效动物模型。

已提出一个自身免疫预测性试验模型,即淋巴结试验的改良方法。该试验中引流淋巴结的增殖反应被认为是致敏反应诱发的指示,包括自身免疫。试验范围扩大包括同时注射的 T 细胞依赖性抗原和非 T 细胞依赖性抗原(报告抗原)使试验价值增大,可检出新抗原诱导的应答,但是这种方法还需要进一步的确认。

7 临床前试验提供数据的外推

因为免疫系统的免疫沉积和/或储备的特性,体外试验和动物试验对于人类的意义就非常复杂。免疫毒理学作用不一定会影响健康,而且,由于位置不同(比如全身、肺、皮肤)就需要采用特定的试验,免疫病理也不同(比如超敏、免疫调节、自身免疫,以及炎症),这些现象通过传统的一般毒性试验并不能够区分出来。

对产生适宜免疫应答的细胞、分子和遗传因素以及涉及这些因素的免疫介质日益加深的理解,已为我们提供了利用更简便和更信息化试验的机会。

附 录 A
(资料性附录)
当前认知状态

A.1 免疫学

免疫系统保护人体健康,抵抗威胁人体健康的各种因素特别是导致疾病的感染因子,也包括其他环境因子和肿瘤形成。免疫系统通过免疫监视机制以及产生免疫球蛋白、细胞因子、白细胞介素发挥作用,免疫监视可抵抗新形成的肿瘤细胞,并调控白细胞成熟的稳态。免疫系统是高度进化的器官系统,其功能主要包括两方面的机制,一是非特异性机制,无需预先接触诱导剂并缺乏特异性,二是特异性或适应性机制,直接与某种诱发物发生特异性反应。这种适应性系统依赖固有系统(如补体、凝血和纤维蛋白溶解系统)发挥作用,同时也依赖抗体/抗原反应、T 细胞、细胞因子和趋化因子。

单核吞噬细胞(即血液单核细胞和组织巨噬细胞)、粒细胞和异物巨细胞均为涉及非特异性防御的吞噬细胞,淋巴细胞、巨噬细胞及其细胞因子产物则全部涉及特异性宿主防御的各个方面。免疫系统细胞组分进行补充和更新是淋巴组织的主要功能,这一过程发生在初级淋巴器官内(骨髓、胸腺)。

B 淋巴细胞途径产生 B 细胞分化为浆细胞,分泌具有与特异性抗原结合能力的抗体。在分化的早期阶段,B 细胞仅有能与特异性抗原结合的细胞结合抗体,但不分泌任何可溶性抗体进入血浆。B 细胞进一步分化为浆细胞要进行一系列重要的过程。抗原经内化进入细胞并被消化处理,经消化的抗原片断再与专门的分子——人类白细胞抗原(HLA)结合,然后再传递至 B 淋巴细胞表面并在其表面表达。

T 淋巴细胞具有特异性免疫受体,可识别并与表达 HLA 分子和结合抗原片断的复合物结合。在许多免疫应答中,B 细胞需要同 T 细胞相互作用,以完成全部分化步骤转化为分泌抗体的浆细胞。

T 细胞一旦被激活,即分泌一系列细胞因子,这些细胞因子为化学信使,可启动并介导炎症和免疫过程,所提供的活化和抑制信号对免疫和造血系统以及结缔组织中的其他免疫细胞具有深远影响。特异性免疫应答触发一系列下游效应,比如炎症、凝血、纤维蛋白溶解和血管内皮细胞的活化。

获得性免疫系统可以下列不同的功能方式对侵袭的生物体或作用物产生应答:

- a) 体液免疫应答,包括在细菌、病毒等表面上的抗原抗体反应;
- b) 针对抗原的细胞免疫应答,由 T 细胞、巨噬细胞和单核细胞介导。

这两种不同的机制能够同时作用并相互影响,均与淋巴细胞活性有关。B 淋巴细胞具有免疫球蛋白(Ig)受体,分化为浆细胞后产生所接触抗原的特异性抗体。T 细胞受体结合抗原后转化为预致敏(抗原特异性)T 细胞,依据所接触的抗原可产生各种类型的细胞因子。

A.2 免疫毒理学

免疫毒性物质的相互作用可改变免疫系统的精细平衡,从而导致下列不良作用:

- 免疫抑制,导致宿主防御病原体或肿瘤形成的机制发生改变;
- 过敏症;
- 自身免疫。

“免疫毒剂”常指化学物(如药品)或生物分子,包括其降解产物,以及在某些情况下的物理因素(如放射线)。在 ISO 10993 的本部分中,这种免疫毒剂包括制造医疗器械所用材料和/或医疗器械内的化学残留物。

免疫毒性包括下列几种形式:

- a) 免疫系统一个或多个部分的损伤或功能障碍,以致免疫功能抑制和正常的宿主防御功能受损;
- b) 化学物或特异性免疫应答蛋白质的刺激作用导致出现变应性致敏反应和变应性疾病;
- c) 抗自身反应直接或间接激发所导致的自身免疫和自身免疫病。

直接作用于免疫系统导致免疫毒性时,全身或局部(如皮肤、肺)免疫系统为毒剂的靶部位,其结果可能是使感染性疾病或肿瘤发病率上升或病情加剧。例如,埃-巴(EB)病毒感染可发展为B细胞淋巴瘤,或免疫抑制移植患者接触紫外线B(UV-B)可发展为皮肤癌。直接免疫毒性导致免疫系统的增强或抑制也会影响与免疫毒剂无关抗原的免疫应答,从而影响变态反应和自身免疫,比如加剧这些应答。

免疫毒性也可由间接作用所致,例如,胼屈喉性狼疮是由于对补体系统的作用导致补体缺乏。

因而免疫毒性可由毒剂的多位点作用所致,包括免疫或造血系统或其下游系统。

免疫毒性也可由于毒剂诱导或改变了免疫系统的活性所致,比如变态反应即是免疫系统对化学物(半抗原)-宿主蛋白结合物或高分子量化合物产生的应答,后者最常见的健康影响是呼吸道变态反应(如哮喘、鼻炎)、胃肠道变态反应或变应性接触性皮炎。

自身免疫的产生可由于毒剂诱导的宿主组织、内分泌功能或免疫调节的改变。自身免疫病为免疫失调的疾病,表现为对自身或修饰自身抗原产生抗体,或是T淋巴细胞或巨噬细胞与内源性自身抗原反应导致组织损伤。自身免疫病的发生不一定是自身免疫的结果,毒剂可与组织或血清蛋白结合,免疫系统对这些修饰自身抗原可产生免疫应答,导致细胞损伤或细胞死亡。在接触人群中,导致超敏反应和自身免疫(免疫失调)的免疫毒性一般显示个体间较高的变异性,并且由于种属差异性,很难在动物模型上模拟。导致自身免疫反应的致病途径尚不完全明了,但已识别出的一些因素在这方面有重要影响,包括:

- 遗传组成;
- 性别;
- 年龄;
- 与环境毒素的接触。

注:已识别出少数几种环境因子,但其中可能包括某些传染病。

经确认至少有4种机制诱导自身免疫病:

- 隐蔽抗原,即正常细胞内的物质如释放进入循环被识别为异物;
- 自身抗原,由于化学、物理或生物学改变可转变为免疫原性的;
- 异物抗原,可诱导免疫应答,与正常自身抗原交叉反应;
- 突变,可发生在免疫功能细胞内。

宜注意非自身诱导自身免疫方面免疫系统的失调,可能影响已经存在的隐匿性自身免疫的表达。

直接毒性与由于某种化合物免疫应答导致的毒性之间的区别在一定程度上是人为性划分,某些化合物既可对免疫系统产生直接毒性作用,又诱导特异性免疫应答。重金属(例如汞)在动物体内显示免疫抑制活性,并且导致超敏反应和自身免疫。

A.3 免疫系统改变对人体健康的影响

免疫系统改变导致的潜在人体不良健康作用已日益引起科学界和公众的关注。在人体上,如同各种试验所示,若干毒剂已在志愿者研究中、或偶然接触后显现出具有免疫调节特性。然而,这种改变的真实生物学影响并未被严格地形成文件。与应激相关的接种疫苗滴度下降和接触紫外线照射后单纯疱疹症状的增加证实了适度免疫调节对于人体的临床重要性。药源性免疫缺陷的全部影响可在使用免疫抑制剂控制移植排斥反应时,通过观察传染病发病率的上升(特别是机会性病原体引起的疾病)和特定类型的肿瘤疾病进行鉴别。

接触免疫调节剂后,人体上观察到的许多免疫改变可能是隐蔽性细微的并偶发性的,而且对健康方

面的影响难以辨别。免疫系统结构和功能可发生明显改变,但由于补偿机制的作用可能没有任何明显的健康方面的临床反应。这意味着接触的个体可能不显示明显的健康影响,但这种作用有可能表现为对常见病的易感性增高。因此在某一人群水平可发现这种作用,比如变态反应和常见传染病患病率上升,例如普通感冒、流感和中耳炎。这些作用尤其可能发生在对接触毒剂风险更易感的亚群中,比如儿童和老年人。

此外宜认识到人群的免疫状况是非常多样化的,年龄、种族、性别、妊娠、应激和对应应激的能力、共存性疾病和感染、营养状况、吸烟及其他生活方式因素、药物治疗和季节性差异等造成了这种多样化状况。

尽管存在这种多样化和免疫系统功能方面原有的储备能力,免疫系统与其全效应反应能力的下降是明显不相适应的,因为可能需要适应性补偿系统应对其他更危险的状况。从另一方面来说,在变态反应和/或自身免疫中免疫系统活性增强(特别是持续增强时)会带来更为严重的后果风险(组织损伤、过敏性反应)。在化学物和药品的接触案例中,人体由于接触外源性毒剂导致的变态性和自身免疫应答的严重影响尤其明显。

附录 B

(资料性附录)

医疗器械方面的临床经验

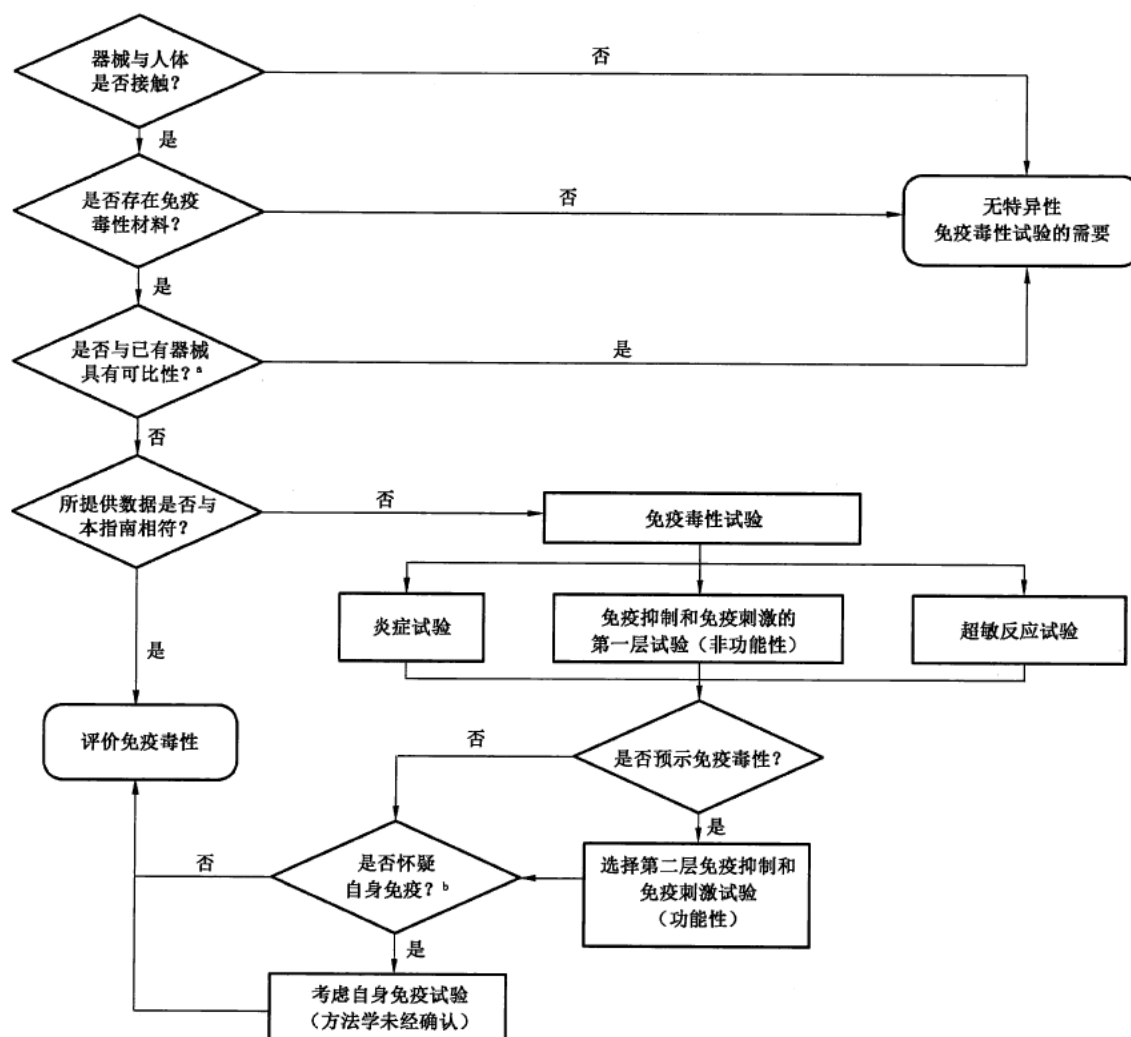
文献评审(见引言)表明人体在接触下列各种材料时存在免疫毒性迹象:

- 某些生物材料(如乳胶蛋白)产生 I 型超敏反应,还有个体案例报告塑料和聚合物(如丙烯酸树脂/丙烯酸酯)和金属盐(如镍盐和铬盐)也会引发 I 型超敏反应(牙科汞合金也有报告)。但有时不能区分是经典的 I 型超敏反应(即由 IgE 抗体介导)还是毒性物质直接作用于肥大细胞脱颗粒。
- 有一些 IV 型超敏反应的报告,与之相关的是低分子量有机分子(如秋兰姆和其他乳胶添加剂/残留剂以及牙科树脂内的双酚 A)和塑料/聚合物(如丙烯酸酯、起搏器电极聚合物涂层添加剂和聚合牙科材料释放的甲醛)。
- 医疗器械中的金属和金属盐有时引发 IV 型超敏反应。
- 由多种类型材料[如二甲基硅氧烷聚合物(硅橡胶)、聚四氟乙烯(PTFE)、聚甲基丙烯酸甲酯和聚酯]构成的植入物引起异物型慢性炎症,但对于任何特定材料来说,很难界定慢性炎症与严重后遗症(如自身免疫)之间的因果关系。针对这种可能性对硅胶进行了广泛的研究,可产生显著的纤维化反应,但迄今的发现并未显示任何全身疾患。
- 怀疑有些金属(如镍和汞)在某些受试者中引发免疫抑制,但与医疗器械/材料相关的人体全身性研究很少见。
- 有些临床报告(以及实验室动物研究)提示硅胶的免疫刺激作用,特别是佐剂活性,但并非是直接免疫毒性,可能是抗原备用(储备库)作用。
- 补体激活伴发过敏毒素生成是与血液接触固体材料(如纤维素基质和合成血液透析器/心肺旁路材料、用于疫苗的聚酯/聚四氟乙烯嵌段共聚物)有关的常见免疫毒性作用。
- 自身免疫与一些植入医疗器械采用的金属(如汞和金)有关,但是很难获取有说服力的证据说明任何材料导致自身免疫病(与体液和/或细胞自身免疫应答对比),即使是在人类疾病的动物模型上也未见到。

超敏反应(I 型和 IV 型两种)是最常报导的免疫毒性作用,某些非人体天然制品同时具有免疫原性和激活补体作用(如胶原),其他材料(如石英、活性炭免疫吸附剂和低分子量有机添加剂)也显示有免疫毒性作用(如分别为补体激活与过敏毒素生成、IV 型超敏反应)。

文献中最常见的是病例报告或小组研究,大量的临床研究显示显著的异常是超敏反应,例如某些金属或乳胶、以及女性群体中乳房植入物的研究(近来的研究显示无免疫毒性迹象)。除此之外,缺乏医疗器械材料导致人体潜在全身免疫毒性作用方面的研究。这可以解释为医疗器械引发的免疫毒性报告并不常见,可能是由于在产品的早期开发阶段已经有效筛选了具有潜在免疫毒性的材料,而这种筛选研究并不一定出现在科学文献中。

附录 C
(资料性附录)
免疫毒性试验流程图



^a 器械材料与某种上市器械完全相同,同时数据支持无免疫毒性;与人体接触性质和接触时间与上市器械相同。

^b 根据已有的临床前或临床数据得出的自身免疫作用的疑问。

图 C.1 免疫毒性试验流程图

参 考 文 献

1 导则

- [1] OECD 407, *Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents*

2 免疫毒理学教科书

- [2] AUSTYN, J.M. and WOOD, K.J., *Principles of Cellular and Molecular Immunology*, Oxford University Press, 1993
- [3] BURLESON, G.R., DEAN, J.H. MUNSON, A.E. (Eds), *Methods in Immunotoxicology*, Wiley Liss, New York, NY, 1995
- [4] DAYAN, A.D., HERTEL, R.F., HESELTINE, E., KAZANTIS, G., SMITH, E.M. and VAN DER VENNE, M.T. (eds), *Immunotoxicity of Metals and Immunotoxicology*, Plenum Press, New York, NY, 1990
- [5] DEAN, J.H., LUSTER, M.I., MUNSON, A.E. and KIMBER, I. (Eds), *Immunotoxicology and Immunopharmacology*, Second Edition, Target Organ Toxicological Series, Hayes A.W., Thomas, J. A. and Gardner D.E. (Eds), Raven Press, New York, NY 1994
- [6] DESCOTES J., *An Introduction to Immunotoxicology*, Taylor and Francis, London, 1999
- [7] HOLLADAY, S.D. (Ed), *Developmental Immunotoxicology*, CRC Press, Boca Raton, FL, 2005
- [8] KIMBER, I. and DEARMAN, R.J. (Eds), *Toxicology of Chemical Respiratory Hypersensitivity*, Taylor and Francis, London, 1997
- [9] KIMBER, I. and MAURER, T. (Eds), *Toxicology of Contact Hypersensitivity*, Taylor and Francis Ltd, London, 1996
- [10] LAWRENCE, D., MUDZINSKI, S., RUDOLFSKI, U. and WARNER, A., *Mechanism of Metal-Induced Immunotoxicity*, In BERLIN, A., DEAN, J., DRAPER, M.H., SMITH, E.M. B. and SPREAFICO, F. (Eds), *Immunotoxicology*, Martinus Nijhof, Dordrecht, pp293-307, 1987
- [11] U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health (CDRH), Immunotoxicity Testing Guidance, May 6, 1999. <http://www.fda.gov/cdrh/ost/ostggp/immunotox.html>
- [12] VAN LOVEREN, H., GERMOLEC, D., KOREN, H.S., LUSTER, M.I., NOLAN, C., REPETTO, R., SMITH, E., VOS, J. G. and VOGT, R. F., Report of the Bilthoven Symposium: Advancement of Epidemiologic Studies in Assessing the Human Health Effects of Immunotoxic Agents in the Environment and at the Workplace, *Biomarkers*, 4, pp 135-157, 1999
- [13] VOHR, H.-W. (Ed), *Encyclopedic Reference of Immunotoxicology*, Springer-Verlag, Berlin, 2005
- [14] VOS, J.G., YOUNES, M. and SMITH, E. (Eds), *Allergic Hypersensitivities Induced by Chemicals, Recommendations for Prevention*, WHO, CRC Press, New York, NY 1996
- [15] WHO International programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Criteria 180, *Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals*, WHO, Geneva, 1996
- [16] WHO, International Programme on Chemical Safety (IPCS), Environmental Health Cri-

teria 212, *Scientific Principles and Methods for Assessing Allergic Hypersensitization associated with Exposure to Chemicals*, WHO, Geneva, 1999

3 免疫毒性评审论文

[17] ANDERSON, J.M. and LANGONE, J.J., Issues and perspectives on the biocompatibility and immunotoxicity evaluation of implanted controlled release systems, *J Control Release*, 57, pp 107-113, 1999

[18] DESCOTES, J., Immunotoxicology: role in the safety assessment of drugs, *Drug Safety* 28, pp 127-136, 2005

[19] DESCOTES, J., Integrating immunotoxicity with effects on other biological systems in preclinical safety evaluation: a perspective, *Toxicology*, 142, pp 157-160, 2000

[20] DESCOTES, J., CHOQUET-KASTYLEVSKY, G., VAN GANSE, E. and VIAL, T., Responses of the immune system to injury, *Toxicol Pathol.*, 28, pp 479-481, 2000

[21] GERMOLEC, D.R., Sensitivity and predictivity in immunotoxicity testing: immune end-points and disease resistance, *Toxicol Lett.*, 149, pp 109-114, 2004

[22] HALEY, P.J., Species differences in the structure and function of the immune system, *Toxicology*, 188, pp 49-71, 2003

[23] HARLEMAN, J.H., Approaches to the identification and recording of findings in the lymphoreticular organs indicative for immunotoxicity in regulatory type toxicity studies, *Toxicology*, 142, pp 213-219, 2000

[24] HERZYK, D.J., Assessing immunotoxicity of pharmaceuticals: the need for enhanced testing, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 19, pp 323-328, 2005

[25] HOLSAPPLE, M.P., Developmental immunotoxicity testing: a review, *Toxicology*, 185, pp 193-203, 2003

[26] KAROL, M.H., Target organs and systems: methodologies to assess immune system function, *Environ. Health Perspect.*, 106, Suppl. 2, pp 533-540, 1998

[27] KIMBER, I. and DEARMAN, R.J., Immune responses: adverse versus non-adverse effects, *Toxicol. Pathol.*, 30, pp 54-58, 2002

[28] KUPER, C.F., HARLEMAN, J.H., RICHTER-REICHELM, H.B. and VOS, J.G., Histopathologic approaches to detect changes indicative of immunotoxicity, *Toxicol. Pathol.*, 28, pp 454-466, 2000p

[29] VAN DER LAAN, J.W. and VAN LOVEREN, H., Assessing immunotoxicity: guidelines, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 19, 329-330, 2005

[30] LAPPIN, P.B. and BLACK, L.E., Immune modulator studies in primates: the utility of flow cytometry and immunohistochemistry in the identification and characterization of immunotoxicity, *Toxicol. Pathol.*, 31, Suppl. 1, pp 111-118, 2003

[31] PALLARDY, M., Kerdine, S. and LEBREC, H., Testing strategies in immunotoxicology, *Toxicol. Lett.*, 102-103, pp 257-260, 1998

[32] PIETERS, R. and ALBERS, R., Screening tests for autoimmune-related immunotoxicity, *Environ. Health Perspect.*, 107, Suppl. 5, pp 673-677, 1999

[33] PUTMAN, E., VAN DER LAAN, J.W. and VAN LOVEREN, H., Assessing immunotoxicity: guidelines, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 17, 615-626, 2003

[34] RINGERIKE, T., ULLERAS, E., VOLKER, R., VERLAAN, B., EIKESSET, A., TR-

ZASKA, D., ADAMCZEWSKA, V., OLSZEWSKI, M., WALCZAK-DRZEWIECKA, A., ARKUSZ, J., VAN LOVEREN, H., NILSSON, G., LOVIK, M., DASTYCH, J. and VANDEBRIEL, R.J., Detection of immunotoxicity using T-cell based cytokine reporter cell lines (“Cell Chip”), *Toxicology*, 206, pp 257-272, 2005

[35] ULLERAS, E., TRZASKA, D., ARKUSZ, J., RINGERIKE, T., ADAMCZEWSKA, V., OLSZEWSKI, M., WYCZOLKOWSKA, J., WALCZAK-DRZEWIECKA, A., AL-NEDAWI, K., NILSSON, G., BIALEK-WYRZYKOWSKA, U., STEPNIK, M., VAN LOVEREN, H., VANDEBRIEL, R.J., LOVIK, M., RYDZYNSKI, K. and DASTYCH, J., Development of the “Cell Chip”: a new in vitro alternative technique for immunotoxicity testing, *Toxicology*, 206, pp 245-256, 2005

[36] VAN LOVEREN, H., DE JONG, W.H., VANDEBRIEL, R.J., VOS, J.G. and GARSSEN, J., Risk assessment and immunotoxicology, *Toxicol. Lett.*, 102-103, 261-265, 1998

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医疗器械生物学评价
第 20 部分:医疗器械免疫毒理学试验
原则和方法

GB/T 16886.20—2015/ISO/TS 10993-20:2006

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1.25 字数 32 千字
2016 年 3 月第一版 2016 年 3 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 1-52136 定价 21.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



GB/T 16886.20-2015