



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1512—2017

医疗器械生物学评价 风险管理 过程中生物学评价的实施指南

**Biological evaluation of medical devices—Guidance on the conduct of
biological evaluation within a risk management process**

(ISO/TR 15499:2016, MOD)

2017-07-17 发布

2018-07-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用重新起草法修改采用 ISO/TR 15499:2016《医疗器械生物学评价 风险管理过程中生物学评价的实施指南》。

本标准与 ISO/TR 15499:2016 的技术性差异及原因如下：

——关于规范性引用文件，本标准做了具有技术性差异的调整，以适应我国的技术条件，调整的情况集中反映在第 2 章“规范性引用文件”，具体调整如下：

- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.1—2011 代替了 ISO 10993-1:2009；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.7 代替了 ISO 10993-7；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.9 代替了 ISO 10993-9；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.12 代替了 ISO 10993-12；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.13 代替了 ISO 10993-13；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.14 代替了 ISO 10993-14；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.15 代替了 ISO 10993-15；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.16 代替了 ISO 10993-16；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.17 代替了 ISO 10993-17；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.18 代替了 ISO 10993-18；
- 用等同采用国际标准的 GB/T 16886.19 代替了 ISO 10993-19；
- 用等同采用国际标准的 YY/T 0287—2017 代替了 ISO 13485:2016；
- 用等同采用国际标准的 YY/T 0316—2016 代替了 ISO 14971:2007；
- 用等同采用国际标准的 CNAS—CL01 代替了 ISO/IEC 17025。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准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。

本标准起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心。

本标准主要起草人：刘成虎、侯丽、吴平。

引 言

0.1 总则

本标准为依据 GB/T 16886.1—2011 的要求实施医疗器械生物学评价提供了指南。虽然 GB/T 16886.1—2011 为医疗器械生物学评价提供了一个总的框架,但在实际使用该标准时还需要更详细的指南。因此,制定本标准为 GB/T 16886.1—2011 的使用者提供指南。本标准可用于更好地理解 GB/T 16886.1—2011 的要求并阐述了满足 GB/T 16886.1—2011 要求的多种 ways 方法。

生物学评价是一个在较为宽泛的风险管理过程范畴内的一组设计验证活动。因此,本标准包括依据 YY/T 0316—2016 的要求在风险管理过程中应用 GB/T 16886.1—2011 的指南。作为一个医疗器械总体评价和开发的一部分,在建立和维持一项生物学评价的风险管理过程中,可以考虑本标准描述的概念和方法。

随着科学的发展,使得我们对于组织反应基本机理的掌握不断深入,生物学评价可建立在对相关科学数据的评审、化学分析以及所需的体外和体内试验基础之上。GB/T 16886.1—2011 规定了一个策划生物学评价的框架,通过优先采用化学成分试验和采用与体内模型能得到同等相关信息的体外模型,使试验动物数量为最少,接触程度为最低。为某一特定医疗器械选择适宜的方法将取决于器械的特性、相关科学数据的可获得程度以及风险评定。

在判定本标准中指南的可用性时,宜考虑适用的法规要求和法规指南。

组织团体可自愿将本标准的指南全部或部分采纳到其风险管理过程中。

本标准中所包括的指南可被风险管理过程的评定者、合格评定在机构以及监管部门用作背景信息。

0.2 其他标准、指南标准和法规要求的关系

GB/T 16886.1—2011、本标准、医疗器械生物学评价标准和一般风险管理标准的关系归纳如下:

- 本标准为 GB/T 16886.1—2011 的应用提供指南;
- 生物学评价是风险管理的组成部分,本文件包含用 YY/T 0316—2016 实施生物学评价的指南。

医疗器械生物学评价 风险管理 过程中生物学评价的实施指南

1 范围

本标准适用于依据 GB/T 16886.1—2011 的要求实施医疗器械的生物学评价。本标准没有增加或改变 GB/T 16886.1—2011 的要求。本标准不包括用于法规检验或认证评定活动的要求。

本标准适用于包括有源、无源、植入和非植入医疗器械在内的各种类型医疗器械的所有生物学评价。

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。

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 (ISO 10993-1:2009,IDT)

GB/T 16886.7 医疗器械生物学评价 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量 (GB/T 16886.7—2015, ISO 10993-7:2008,IDT)

GB/T 16886.9 医疗器械生物学评价 第 9 部分:潜在降解产物的定性定量框架 (GB/T 16886.9—2001,ISO 10993-9:1999,IDT)

GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第 12 部分:样品制备与参照样品 (GB/T 16886.12—2005,ISO 10993-12:2002,IDT)

GB/T 16886.13 医疗器械生物学评价 第 13 部分:聚合物医疗器械降解产物的定性定量 (GB/T 16886.13—2001,ISO 10993-13:1998,IDT)

GB/T 16886.14 医疗器械生物学评价 第 14 部分:陶瓷降解产物的定性定量 (GB/T 16886.14—2003,ISO 10993-14:2001,IDT)

GB/T 16886.15 医疗器械生物学评价 第 15 部分:金属与合金降解产物的定性定量 (GB/T 16886.15—2003,ISO 10993-15:2000,IDT)

GB/T 16886.16 医疗器械生物学评价 第 16 部分:降解产物和可溶出物的毒代动力学研究设计 (GB/T 16886.16—2003,ISO 10993-16:1997,IDT)

GB/T 16886.17 医疗器械生物学评价 第 17 部分:可沥滤物允许限量的确立 (GB/T 16886.17—2005,ISO 10993-17:2002,IDT)

GB/T 16886.18 医疗器械生物学评价 第 18 部分:材料化学表征 (GB/T 16886.18—2011, ISO 10993-18:2006, IDT)

GB/T 16886.19 医疗器械生物学评价 第 19 部分:材料物理化学、形态学和表面特性表征 (GB/T 16886.19—2011,ISO/TS 10993-19:2006,IDT)

YY/T 0287—2017 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求 (ISO 13485:2016,IDT)

YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 (ISO 14971:2007,IDT)

CNAS—CL01 检测和校准实验室能力认可准则 (CNAS—CL01:2006,ISO/IEC 17025:2005, IDT)

3 术语和定义

GB/T 16886.1—2011 中界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

生物相容性 **biocompatibility**

某一医疗器械或材料在特定应用中具有适宜宿主反应的能力。

3.2

生物学风险 **biological risk**

某一医疗器械或材料相互作用的结果导致对健康造成伤害的概率。

3.3

生物安全性 **biological safety**

无不可接受的生物学风险。

3.4

风险评定 **risk assessment**

包括风险分析和风险评价的全过程。

【ISO/IEC Guide 51—2003, 定义 3.11】

3.5

风险评价 **risk evaluation**

将估计的风险和给定的风险准则进行比较,以确定风险可接受性的过程。

【YY/T 0316—2016, 定义 2.21】

3.6

风险管理 **risk management**

用于风险分析、评价、控制和监视工作的管理方针、程序及其实践的系统运用。

【YY/T 0316—2016, 定义 2.22】

3.7

毒理学危害 **toxicological hazard**

某一化合物或材料导致不良生物学反应的潜能,考虑该反应的性质和诱发反应所需的剂量。

3.8

毒理学风险 **toxicological risk**

针对特定的接触水平,发生特定程度不良反应的概率。

3.9

风险分析 **risk analysis**

系统运用可获得信息来识别危害并估计其风险。

【YY/T 0316—2016, 定义 2.17, 修改】

4 生物学评价是一种风险管理活动

4.1 总则

GB/T 16886.1—2011 的 B.2.2.2 描述了某一制造商能够识别与医疗器械相关的生物学危害,估计和评价其风险,控制这些风险以及监视控制有效性的持续过程。通过权衡医疗器械的风险和受益来合理保护患者是该生物学评价计划的一个基本要素。患者从医疗器械的使用中获益的同时也承受潜在的风险。这些风险将根据特定医疗器械的特性和预期用途而有所不同。特定器械可接受的风险水平由该

器械的预期收益所决定。

医疗器械的生物学(毒理学)风险的考虑只是其宜考虑诸多方面的风险评定的一方面。有些情况下,特别有必要考虑材料生物安全性以外的其他特性方面的收益。例如,获得最好生物安全的材料可能不具有可接受的机械强度。这种情况下,就有必要考虑更换强度更高的生物安全性可接受的材料。实施生物学评价的前提是,要认识到这只是医疗器械的设计和开发中所需的全部风险管理过程的一部分。

材料选择和风险分析是医疗器械设计过程的有机组成部分。材料的选择在生物安全性评价中起着决定性作用。并且以系统的方式入手时,就可以收集到相关数据。根据 YY/T 0287—2017 和 Y/T 0316—2016,宜在设计过程之初确定可接受生物学(毒理学)风险的准则。由于初始材料、配方和过程的变异可能会影响最终产品的生物相容性,宜将这些考虑引入到风险评定之中。宜设计和进行生物安全性评价,以证实满足特定的安全性准则。作为风险管理计划的一个组成部分,这一评价围绕所有危害的识别和相关风险的估计。充分的风险评定需要对毒理学危害和接触程度进行表征。

危害识别中一个主要的内容是材料表征。包括:

- 定义和表征每种材料(包括合适的替代材料);
- 识别材料中的危害、添加剂、加工助剂等;
- 识别下游加工过程(如材料组分间的化学反应或最终产品的灭菌)对最终产品中化学物的潜在影响;
- 识别产品使用过程中可能释放出的化学物(如某一可降解植入物的中间或最终降解产物);
- 估计接触量(总量或临床可摄入量);
- 评审毒理学和其他生物安全性数据(发表的或可获得的)。

待评审的生物安全性信息包括:

- 相关组成材料或化合物的毒理学数据;
- 相关组成材料或化合物的以前的使用信息;
- 生物安全性试验的数据。

宜对识别出的危害进行风险评价。在此阶段,可确定出材料是否具有不适当的毒理学风险。

如果从已有数据能够推断出风险是可接受的,则不必要再进行毒理学试验。如已有数据不充分,则宜获得更多的信息。试验的目的是为了获取有助于得出结论的更多数据。因此,试验的原则宜建立在从已有数据得出相关风险的分析基础之上。

宜对任何试验的结果进行评定。试验报告宜包括证据描述、结果评定以及它们可接受性的定性评定。

评定人员宜确定可获得信息是否足以满足生物安全性评价的目的以及这种安全结论文件是如何完成的,包括任何决定的说明和试验结果的影响以及评定的其他信息。

该评价宜以准确、清晰和易懂的方式表明所有相关证据的出处和意义、以及所有结论的科学依据。重要的是,对每一导致结论的因素都要给予充分的讨论,并为每一项判断、识别和每一决定的所有不确定性附以简明和准确的说明。

图 1(出自 YY/T 0316—2016)概述了风险管理的组成。一项生物学评价过程的不同要素可视为是整个风险管理过程的要素。

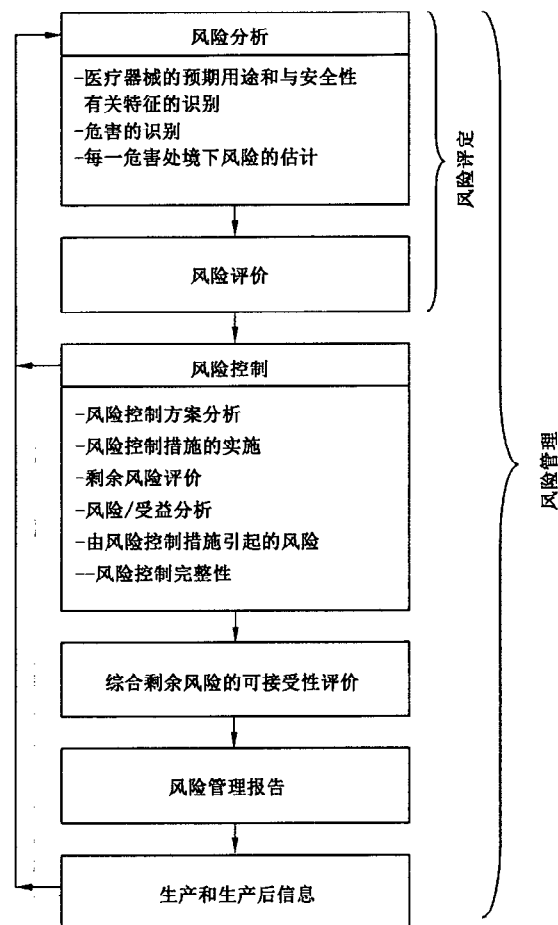


图 1 风险管理过程示意图(源自 YY/T 0316—2016)

总之,生物学评价宜被认为是风险管理活动的一个要素。因此,实施医疗器械生物学评价宜同时满足 GB/T 16886.1—2011 和 YY/T 0316—2016 的要求。

4.2 生物学评价计划

YY/T 0316—2016 中 3.4 要求应事先策划风险管理活动。既然生物学评价是一种风险管理活动,那就需要有一个生物学评价计划,并作为风险计划的一部分。需要强调的是,简单地按 GB/T 16886.1—2011 中表 A.1 所识别的所有毒理学项目策划试验并不符合 YY/T 0316—2016 或 GB/T 16886.1—2011 的要求。该生物学评价计划宜由具有丰富知识和经验的团队制定。计划至少包括:

- 为进行风险分析,从已发表的文献、内部资料和供应商资料以及其他来源资料中收集适用信息(包括信息资源和检索策略);
- 进行评价的安排,包括对器械特定应用相关的任何特殊技术资质的要求;
- 作为总的设计控制过程的一部分,计划的评审和批准;
- 评审最终评价结论以及批准任何追加所需试验程序;
- 生物学风险评定结果的最终评审和批准的安排,包括适用的风险控制措施和对任何剩余风险形成的文件,以及剩余风险的公示方法,如在产品标签或说明书上明示。

5 风险管理指南

5.1 风险评定

5.1.1 引言

风险评定是风险分析和风险评价过程的组合。前者是对风险进行识别和估计,后者是对风险进行评价以识别那些需要降低的风险(风险控制)。

5.1.2 风险分析

风险分析是识别特定危害并对其评定的过程。在生物学评价中,这等于考虑材料组分的潜在毒性和接触途径。风险分析宜有条不紊地对每种材料/组分的每种接触途径和毒性作用的风险进行估计。

因此,风险分析首先要对器械上与患者间接和直接接触的材料和组成进行识别和表征。考虑到任何生产添加剂、加工助剂或其他潜在污染物如消毒剂的存在,风险分析宜在器械制造状态的最终产品上进行。还宜考虑加工过程对材料成分和化学物的影响(包括对基体和表面的影响)。特别是宜对器械中一直使用的或在其生产、加工、贮存或降解中会形成有毒残留物的可能性加以考虑。也宜考虑包装材料引入的污染物以及它们间的相互作用。

材料的物理和化学特性与生物安全性相关,需要在此阶段进行识别,这可能包含下列一个或多个方面内容:

- 磨损、负载、疲劳(特别是承受载荷的器械,如整个关节假体)以及相关的微粒和材料降解产物;
- 摩擦和相关刺激,如导管的应用;
- 材料组合间的相互作用(化学作用)如,不同的柔软性、电位腐蚀、磨蚀;
- 热(如,热降解或其他热引起的材料改变);
- 制造过程,如所产生的内部应力能促使环境应力开裂(ESC)、形态改变、或降解;
- 环境作用,如内窥镜(胃酸)、敷料(外部环境)、紫外线、清洁剂、去污和灭菌过程;
- 电,如短路、退化、加热、肌肉刺激;
- 不同组件间的潜在作用;
- 物理形态的作用,如微粒。

可通过文献评审、供货商资料、内部资料或与市场上其生产过程和配方已知并和待评价器械相同的上市产品进行比较来获取材料信息。

注 1: GB/T 16886.1—2011 的附录 C 提供了进行文献评审的指南。

第一步材料表征后,则是对已知材料组分的毒理学考虑。宜考虑毒性作用的特性和剂量反应关系。

毒理学作用的范围非常广泛。GB/T 16886.1—2011 第 5 章和表 A.1 为不同接触途径和接触时间的相关毒理作用提供了指南。

注 2: 亚微米材料(即纳米材料)在许多情况下表现出与相应的大尺寸材料具有不同的作用,因此从较大尺寸材料进行数据推断这类材料可能是不合适的。

5.1.3 风险估计

除了对已识别材料组分的毒理学考虑之外,风险估计还包括对预期接触的考虑,如获得可沥滤物或可溶出成分(见 GB/T 16886.17)。

风险通常是根据危害导致伤害的概率和伤害的严重程度来估计。在毒理学领域中,可通过毒性成分的实际摄入量和已知的相关组织内剂量响应来估计可能性;可根据毒性反应的特性来评定严重程度。

如果从出版的文献、内部数据和形成文件的被评价材料的追溯记录中不能获得足够的信息,风险估计可能需要进行化学表征或生物学试验来对已有知识不能确定的危害进行估计或量化。

GB/T 16886.7、GB/T 16886.13、GB/T 16886.14、GB/T 16886.15、GB/T 16886.16、GB/T 16886.17、

GB/T 16886.18 和 GB/T 16886.19 给出了材料表征的不同方面。当考虑出于危害识别或风险估计而进行毒理学研究时,宜依据 GB/T 16886.1—2011 以及 GB/T 16886 的其他适用部分选择适宜的研究。

由于试验宜只是针对文献评审中短缺的知识所开展,因此只能在对已有文献评审完成之后为风险估计选择试验。

风险分析所需数据广度和分析的深度依其预期用途而有所不同,并且取决于与患者的接触性质和时间。与患者间接接触的材料,只接触完好皮肤的医疗器械,不与人体组织、输注液、黏膜或损伤皮肤组织直接接触的器械组件,一般无需严格的资料要求。

5.1.4 风险评价

风险评价建立在风险分析之上,在风险分析中定义了风险之后的下一步便是评价风险的显著性,并识别哪些风险较为严重,需要降低(风险控制)。风险估计之后,需要降低那些超过某一规定水平的风险。宜认识到,包括了对医疗器械所有组件的评价才是对整个医疗器械的完整评价。

对于一个特定材料,生物相容性只能在明确的相关事件序列中被证实,事件序列包括器械的使用目的和它所接触的组织。如,宜根据接触途径和接触时间结合毒性物质的实际摄入量进行可浸提/可沥滤的化学物的毒理学考虑。考虑任何临床使用史或从相关的相似应用中获得的人类接触数据是非常重要的。例如,临床研究表明某一最终产品无刺激性可用于论证免于开展动物刺激研究。然而,一般植入性材料的临床研究可能不足以论证能免于某一最终产品的植入研究,因为多个材料的组合可能导致某一生物学副作用。

重要的是,开展生物学评价的评定团队宜具有必要的能确定合适的评价策略、能对可获得数据进行严格评定、且能对需求开展的附加试验进行合理判断的知识和技能,这对于生物学风险评价的完整性非常重要(见 GB/T 16886.1—2011 的第 7 章)。

5.1.5 风险控制

风险控制是识别并采取措施以降低风险的过程。就生物安全性而言,这可包括诸如考虑改变设计等活动来降低不可接受风险。可能的策略例如:

- 改变设计,避免有较大危害的接触途径或减少接触时间;
- 通过改变配方或材料来降低毒性;
- 改变生产过程来降低或消除危害残留物或过程添加剂。

也可通过提供比一项基于最坏情况的缺省假定更为准确的风险估计数据对风险进行控制。宜基于首次风险分析选择试验,以识别风险的不确定性和最合适解决方式。在某些情况下,可通过用非试验的方法(如警示、禁忌症)来降低某些不确定性的风险。

宜强调,为降低风险而进行动物毒性试验,宜在所有其他措施(已有知识的评审、化学表征、体外评价或降低风险的替代方法)都使用之后才被考虑。

5.2 剩余风险可接受性的评价

风险分析和评价以及完成风险控制之后,有必要对这些活动的结果进行评审并将剩余风险形成文件,同时决定是否对这些剩余风险再进行明示,如通过合适的标签、注意事项或警告。

5.3 生产后监视

风险评定的过程基于人们使用可获得信息的判断,需要时辅以开展生物学试验。这一评定宜根据上市后实际临床使用中监视器械性能和安全性所获得的新信息进行适时更新。监视宜包括与特定可疑器械相关的不良事件的趋势以及从其他相关的相似器械或材料获得的新信息。监视还宜包括对相关科学文献的适时评审。

6 生物学评价的特定方面的指南

6.1 材料表征

6.1.1 化学表征

出于可操作性考虑,以下情况下化学表征数据在生物学评定中最有用,当:

- 材料不涉及专利属性争议时;
- 器械中只有一个或少量化学成分改变时;
- 容易获得该化合物的毒性数据时;
- 浸提/分析性化学研究容易进行时。

6.1.2 生物学评价中化学表征数据的使用

GB/T 16886.1—2011 中有多个章/条要求使用者对器械生物学评价时进行化学表征。例如,4.3 指示使用者考虑预期的添加剂、工艺污染物、残留物和可沥滤物对器械总体生物学评价的相关性。然而,并没有对某一特定物质在进行生物学评价时如何考虑这一信息给出具体的指南。

从危害识别的角度,器械中释放化合物的信息对选择合适生物学评价试验可能有用。例如,如果已知一种化合物对肾脏有毒害作用,按 GB/T 16886.11 进行急性或亚慢性毒性试验时就需要特别关注该终点。这种信息有助于将生物学试验策略集中于说明临床最相关的终点。

化学表征数据也可能有助于对风险表征。如果在模拟使用环境条件下,能得到从器械中化合物释放速率的数据,并且如果使用 GB/T 16886.17 中规定的方法,能得到该化合物可耐受摄入量(TI)的充分数据,就可以通过比较患者接受化合物的剂量与 TI 或“安全”剂量来评定不良效应发生的可能性。使用这种方法,不仅需要识别从器械上释放的何种化合物的数据,还需要有该化合物在临床相关条件下释放速率的数据。

GB/T 16886.9、GB/T 16886.12、GB/T 16886.13、GB/T 16886.14、GB/T 16886.15、GB/T 16886.18 和 GB/T 16886.19 与材料表征相关。

6.1.3 专利材料配方

当器械制造商因为专利信息保密而不能从材料供应商处获得所需的数据(如完整的配方数据)时,器械制造商宜向材料供应商询问能否得到材料推荐应用相关的生物学评价。在某些情况下,材料供应商可通过将各自的生物学评价数据提交给独立的评定机构或管理机构备案(在某些管辖区被称为“主文档”)的方式来解决专利配方的管理保密性问题。按法规要求,器械制造商只需提交这些数据的备案编号,然后由符合性评定机构或管理机构结合器械提交的资料以保密的方式进行评审。

6.1.4 加工过程的影响

考虑材料加工条件的影响以及添加剂的使用或污染物的存在是非常重要的。一般来说,为了能支持生物安全性,供试材料宜以与最终器械加工相同的方式(包括灭菌,如适用)加工成的材料作为试验样品。如果材料加工过程与用于产生试验数据的样品的加工有所不同时,需要对此给予论证,说明该差异对确定生物安全性没有影响。宜给予特别考虑的方面包括:

- 会引起基材或表面的材料特性发生变化的过程,如模塑、表面处理、焊接或机加工;
- 预期的添加剂,如着色剂、润滑剂、颜料、表面处理剂、印墨;
- 潜在的过程污染物,如清洗剂/消毒剂/灭菌剂、蚀刻剂、脱模剂、切削液和微粒、机器污染物如润滑剂;
- 生产和加工、临床使用和贮存过程中的降解;

——潜在的化学物和添加剂的残留物。

6.2 生物学评价

6.2.1 依据 GB/T 16886.17 确定可沥滤物(允许限量)的可接受性

GB/T 16886.17 中指出,风险表征包括将患者接受一种化合物剂量与“安全”剂量或可耐受摄入量(TI)进行比较。如果剂量/TI 比大于 1,那么器械接触患者发生不良反应的可能性增加。然而,该剂量/TI 比也不宜被视为确定该可沥滤物可接受水平的“分界线”值;剂量/TI 比值越大,患者发生不良反应的可能性就越高;然而,重要的是还要考虑诸如所研究的不良反应的严重程度、化合物毒代动力学、化合物从器械上浸提的条件、所用器械的 TI 是否保守等因素。另外,当评定器械中可沥滤化合物水平是否可接受时,宜考虑器械的临床使用和替代材料可用性方面的信息。

6.2.2 可吸收材料的 pH 和渗透压补偿

预期在体内可吸收的聚合物、金属陶瓷材料释放可溶性成分或降解产物。如果材料的释放速率足够快,一个或多个释放产物的浓度的升高就会改变体外试验系统的 pH 和/或渗透压。而这在体内条件下会受到体液灌注和碳酸盐平稳的综合作用。当评价预期可吸收材料时,可能需要调整试验系统的 pH 值和/或渗透压,以维持相应的生理条件,在试验报告中允许有对其他结果的评价,并对该调整和其对外试验系统影响提供充分的论证并形成文件。

6.3 器械试验考虑

6.3.1 生物学试验的递进方法

当有必要进行附加试验来收集支持风险评价的进一步资料时,宜采用递进的方法。宜首先进行化学表征和体外筛选试验。宜在动物试验前对表征和体外试验的结果进行评审。

6.3.2 何时做长期试验(慢性毒性、生殖毒性、生物降解和致癌性研究)

需要按预期用途,特别考虑并论证是否需要长期试验的必要性。

在下列情况下,正确开展风险评定可为不进行长期试验提供论证:

- 器械的质量非常小;
- 材料产生非常低的浸提物质水平¹⁾,见 6.4.1;
- 接触时间很短;或,
- 材料已有良好的表征,并有相同应用的临床安全使用史,无需关注长期毒性。

下列情况可能表明需要进行长期试验:

- 材料的量和接触时间表明要关注长期毒性反应;
- 化合物组分是已知有毒,或认为可能具有毒性;
- 该材料(或与其非常相近的材料)没有充分的长期应用的既往数据;
- 有表明有特定慢性毒性的特定化学原因(如特殊的分子结构);
- 短期筛选(如体外遗传毒性筛选)表明要关注潜在长期毒性;
- 对特定级别的被评价材料的生物稳定性已受到关注时,且无充分的支持性数据。如,从相关的、确认过的模型中获得特定材料或配方的加速试验数据。

宜注意的是,在长期试验领域内存在一些有争议的试验选择,并且在国际上对长期试验的要求存有差异。

1) 正考虑将毒理学关注阈值(TTC)的指南增加到下一版 GB/T 16886.17 中。

6.4 生物安全性评定

6.4.1 毒理学关注阈值(TTC)

当认识到材料中存在低的可溶出浓度的潜在的毒性成分时,宜考虑“毒理学关注阈值”的概念。可查阅该疑问物质的已知毒性作用,特别是毒性剂量,这样有可能得出当该物质含量足够低时不会有显著性风险的结论。

6.4.2 构成风险评定的充分论证和/或临床相关数据的内容

如果在生物学评价中确定器械与已使用器械具有不同的化学成分和人体接触方式,GB/T 16886.1—2011 中的图 1 指导使用者确定是否有风险评定所需的充分论证和/或临床相关数据(化学的和生物的)。

风险评定的充分论证可能基于多种因素,包括器械中使用的所有材料是否具有其应用的长期安全使用史。如果这种数据存在,那么就具备了采取化学表征-风险评定方法评定生物安全性的充分论证。然而,采用这样的论证,重要的是指出材料宜与其他现有器械中使用的材料是化学等同的并且接触性质相同。

6.4.3 混合物风险评定指南

GB/T 16886.17 指出,患者很少一次性只接触一种化合物,更多的接触情况是从器械上释放多种化合物。与单独给人化合物相比,同时接触多种化合物可能增加或降低混合物组分的毒性(如果该化合物单独给人)。

GB/T 16886.1—2011 的图 1 中要求使用者考虑,单一化合物成分的毒性数据是否适用于患者接触含有该化合物的混合物。由于很难得到混合物中某种成分的反应数据,这就要求使用单独化合物的毒性数据进行医疗器械的生物学评价时需要设置一个非常高的标准。然而,当医疗器械中多个化合物的释放率明显低于各自的 TI 值,并且化合物结构也不相似时,混合物组分间相互反应的可能性就非常小。另外,化合物间有可能会发生化学反应而生成新的化学物质,这就会引入类似的或新的毒理学风险。GB/T 16886.17 的附录 B 中给出了混合物风险评定的方法。

6.4.4 组成“充分毒理学数据”包括剂量和途径相关性的内容是什么

虽然在化学表征中判定从器械释放各化学物的量是可能的,但对某些化学物是不可能获得临床相关的接触途径的毒理学数据的。

虽然有从一个途径向另一个途径推算剂量的方法,包括 GB/T 16886.1—2011 的 6.2.2.14 中描述的 PBPK 模型,但宜谨慎使用这些方法并宜考虑“入口”效应。

当试验采用比临床使用实际接触剂量高很多的剂量时,需谨慎解释试验中所观察的效应。同理,体外试验系统中的样品浓度可能需要进行调整,以确保试验系统代表了生理条件,特别是当评价可吸收材料时(可吸收材料的 pH 和渗透压补偿见 6.2.2)。

GB/T 16886.17 中讨论了外推动物试验数据至临床使用条件时宜考虑的不同因子。

6.4.5 生物学安全评定报告中包括什么

生物安全性评定文件宜包括,只要可行和必要:

- 器械的一般描述或图照;
- 与组织或体液接触的所有材料组分和/或配方的定量信息;
- 已有与组织或体液接触的各物质或化学物毒性的评审以及既往使用的数据;
- 生物安全性试验的报告;
- 数据的评定。

收集的信息宜包括在器械设计文件中,并作为设计控制过程的一部分(YY/T 0287—2017 的第 7 章)。收集的信息还宜作为风险管理文档的一部分(YY/T 0316—2016 的 2.23 条)。临床前和临床研究是设计验证和确认的一部分(分别见 YY/T 0287—2017 的 7.3.5 和 7.3.6)。符合 YY/T 0287—2017 设计控制的产品设计文档材料应是清晰地包括特定的设计输入要求(包括生物学安全要求)和用于验证器械设计满足这些要求的临床前试验、临床研究和设计评审的记录。

6.5 一般指南

6.5.1 需要重新评价生物安全性的改变

传统的医疗器械设计规范要求,当设计发生改变时,需要重新进行风险评定。如果是改进设计,器械的变化可能会改变器械的生物学性能。因此,评价改变的影响非常重要。宜识别、评价、评定和控制改变所产生的生物学风险。如果发现风险是不可接受的,仅依靠试验是不能保证降低风险的,宜进一步获取信息。试验只宜在判断用试验能有助于得出结论时才开展。因此,开展试验的说明宜是建立在对已有数据的相关风险分析的基础之上。

重要的是知晓,虽然材料改变导致需要进行重新评价,重新评价的范围宜与改变的性质相适应,宜把注意力集中在发生改变的特定材料、器械的特性和使用以及潜在的相互作用。

如果认为必需进行试验,宜采用与初次试验相同的递进方法,依次进行材料表征的评审、体外试验和动物毒性试验。动物试验仅在材料表征或体外试验不能提供充分信息时才进行。

可能改变材料或最终器械生物学性能的典型改变包括,但不仅限于:

- 加工过程,如灭菌、清洗、表面处理、焊接、注塑、机加工和初始包装;
- 材料来源,如新供应商、新生产设备;
- 材料技术要求,如指标放宽、有新技术要求;
- 配方,如新材料、新添加剂、改变允差;
- 贮存条件,如延长有效期、贮存条件放宽、新运输条件;
- 生物学环境(即,临床使用中的变化)。

材料改变后考虑的特性包括,但不仅限于:

- 化学成分,如成分、纯度、可沥滤成分;
- 物理特性,如形态学、拓扑学;
- 机械性能,如耐磨性、强度;
- 生物稳定性、环境稳定性和化学稳定性;
- 电学特性和 EMC 的生物学效应。

就毒理学而言,在风险评定中运用化学表征数据来判定某一被评定材料与临床接触类型相同并已被临床认可的材料是否具有等同性。GB/T 16886.18—2011 的附录 C 中描述了判定毒理学等同性的原则。

6.5.2 实验室质量管理规范(GLP)

生物安全性评定被认为是生产商的质量管理体系的一个组成部分,因此和任何质量控制试验一样,生物安全性评定也具有确认和可追溯性要求。试验发现的安全性结论关系到产品的开发和上市的决策,需要有足够的保证。安全性评定只能靠数据做支持。因此,必须验证一项评定各方面的科学完整性。适合于临床前试验的质量体系控制被称之为实验室质量管理规范(GLP)。GLP 研究是在由政府策划且国际上推行的符合规定的质量标准的实验室内进行。典型的研究是在符合 CNAS—CL01 或等效标准的实验室质量体系下开展。

参 考 文 献

- [1] ISO 10993-11 Biological evaluation of medical devices—Part 11: Tests for systemic toxicity
 - [2] ISO/IEC Guide 51—2013 Safety aspects—Guidelines for their inclusion in standards
 - [3] Bush R.B. A Bibliography of Monographic Works on Biomaterials and Biocompatibility; Update II. J. Biomed. Mater. Res. 1999, 48 pp. 335 41 [Appl Biomater]
 - [4] Tinkler J.J.B. Biological Safety and European Medical Device Regulations. Quality First International Press, London, 2000
 - [5] williams, D.F., Fundamental aspects of biocompatibility, Biocompatibility, 1 CRC, 1980
 - [6] Williams D.F. Definitions in Biomaterials. Progress in Biomedical Engineering. 1987, 4 pp. 1-2
 - [7] eMBASE. Elsevier B.V., available at: <http://www.embase.com/>
 - [8] IPCS. World Health Organization, available at: <http://www.who.int/ipcs/en/>
 - [9] IRIS. U.S. Environmental Protection Agency, available at: <http://www.epa.gov/IRIS/>
 - [10] Pubmed. U.S. National Library of Medicine, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 - [11] SciFinder. American Chemical Society, available at: <http://www.cas.org/products/scifinder>
 - [12] SciSearch. A Cited Reference Science Database, Dialog, LLC, available at: <http://library.dialog.com/bluesheets/html/bl0034.html>
 - [13] Toxnet. U.S. National Library of Medicine, available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov>
 - [14] ToxGuides. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR), available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/index.asp>
 - [15] Guideline on the limits of genotoxic impurities, European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use (eMeA), available at: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/519902en.pdf>
 - [16] Black, J., Biological Performance of Materials; Fundamentals of Biocompatibility, CRC Press, 2006
-

中华人民共和国医药
行业标准
医疗器械生物学评价 风险管理
过程中生物学评价的实施指南
YY/T 1512—2017

*

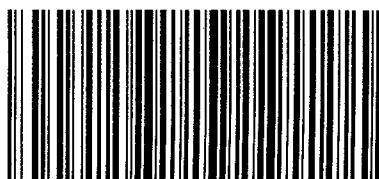
中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 28 千字
2017 年 11 月第一版 2017 年 11 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 2-32541



YY/T 1512-2017

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