附件1

医疗器械生物学评价指导原则第1部分：总则（征求意见稿）

一、前言

本指导原则的制定，旨在指导医疗器械行业对与人体直接或间接接触的医疗器械进行合理充分的生物学评价，以确定人体与器械部件材料接触是否会产生毒性。

本指导原则主要依据GB/T 16886系列标准，参考美国FDA的指南文件，结合关于印发《医疗器械生物学评价和审查指南的通知》进行编写。

GB/T 16886系列标准是等同转化国际标准化组织（ISO）制定的医疗器械生物学评价标准（ISO 10993）系列标准。该系列标准的第1部分《医疗器械的生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验》为医疗器械的生物学评价提供了一个框架，也可用于指导生物学试验的选择。

现行的GB/T 16886.1-2011标准，已将重点从如何执行生物学试验转变为通过现有信息分析的方法来确定是否需要进行生物学试验。

医疗器械的生物学评价应着眼于优先通过化学成分的分析和采用体外模型的方法，使试验动物的数量和接触情况最小化。医疗器械的生物学评价，应提供最终使用状态器械的生物相容性信息，这些信息可以通过风险管理过程或生物相容性测试（使用体外和体内模型）和/或充足的化学表征结合补充的生物相容性信息获得，信息应能充分揭示器械生物相容性的风险。

本指导原则提供了与使用GB/T 16886.1《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》相关的更多信息，以支持医疗器械的注册申请。本指导原则将由正文和8个附件组成：

附件1：生物学评价终点

附件2：生物学评价流程图

附件3：术语

附件4：用于生物相容性评价的器械主文件

附件5：组件和器械文件示例

附件6：文献检索和筛选

附件7：生物学试验报告

附件8：生物学评价总结表

本指导原则及其附件仅适用于对与人体直接或间接接触的无菌或未灭菌医疗器械进行生物学评价。

对于特定类型器械应遵循更具有器械针对性的标准，如牙科器械应考虑YY/T 0127 口腔医疗器械生物学评价；反之，一些针对特定器械的指导原则包含了与生物相容性评价相关的建议，应结合GB/T 16886.1进行考虑，例如血液透析器。

对于药械组合器械，除了遵循本指导原则的一般原则，可能还需要进行附加或改进试验。例如，生物制剂的样品制备和测试可能取决于生物制剂类型和评估的终点，而针对生物制品或药物的生物相容性评价的具体内容不在本指导原则的范围之内。

由于GB/T 16886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，建议提供完整的生物学试验的测试报告。GB/T 16886系列标准或其他生物相容性标准发生修订且造成本指导原则中的建议出现重大变更时，应酌情对本指导原则进行更新。

本指导原则是供申请人和审评机构使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

二、生物学评价的基本要求

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，且无需提供进一步的生物相容性信息。

对与人体直接或间接接触的医疗器械进行生物学评价，应遵循以下基本要求：

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）。对于由纳米材料组成、包含纳米材料或会生成纳米材料的医疗器械，由于纳米材料潜在的特有性质，可能需要对其生物学评价进行特殊考虑。

另外，直接或间接接触医疗器械的包装材料可能将化学物转移到医疗器械上，然后间接转移给患者或者临床医生。因此，医疗器械的生物学评价还应关注产品的内包装材料可能引起的风险。

应考虑制造材料、成品、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。如有证据显示，特定的物理特性对生物相容性有影响，还应关注产品的物理特性。应关注的物理特性包括但不限于孔隙率、粒径、形状和表面形态。

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、频次、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合理的终点。

境内申请人提供的医疗器械生物学评价报告中含有的生物学试验报告应由具有相应生物学试验资质的检测机构出具；境外申请人提供的医疗器械生物学评价报告中含有生物学试验报告的，企业应提供生物学试验室所在国的GLP证明。

应提供完整的试验数据，且此数据可用于独立做出结论。

申请人应在医疗器械的整个生命周期内评估其生物安全性。对于可重复使用的产品，应对其最大验证处理周期数的生物安全性进行评估。

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）、预期用途或初级包装发生任何变更，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。

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，申请人应明确声明，且无需提供进一步的生物相容性信息。但是，如果变更会对其他未经变更的、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，应进行评价。

8.在根据本指导原则进行生物学评价时，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。

三、生物学评价的风险管理

根据GB/T 16886.1标准所述，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（包括预期解剖位置）和接触频次和时间，以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、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。

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性。这些物理特性包括表面性能、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，制造和工艺参数的改变可能对生物相容性造成影响。

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使用相同材料的经验，最好在相同或相似的解剖位置；由其他制造商在相同或相似解剖位置使用相同材料的已报道的经验；由材料供应商提供的信息；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。

当利用特定器械的经验数据用于新器械申报时，了解如何将供试器械与经验证的器械进行比较至关重要。通常，供试器械与经验证的器械越相似（包括其预期用途），风险信息可能越适用。

在特定情况下，申请人可能计划使用已知存在毒性但是可用于最终用途的材料。在这种情况下，风险评定应考虑预期使用本产品的人群（例如，用于临床医生的防护面罩）或预期利用本产品进行治疗的人群，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消减措施（例如，气密封）等。

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与正接受审评的器械之间存在的相关性。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浸提物和可溶出物未发生变化，因此，无需利用该类溶剂额外进行生物相容性试验。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。

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，风险评定应考虑关于新增材料、基础材料以及两者之间的化学相互作用所了解的信息。

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，对于灭菌产品，应考虑将灭菌后的产品作为最终成品；对于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，应考虑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。

风险评定

风险评定应对器械的最终产品进行评价。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。

风险评定应考虑器械申报的临床使用情况，包括解剖定位、接触时间和预期使用人群。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。

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：（1）产生不良局部或全身反应；（2）存在致癌性；或（3）产生不良生殖和/或发育毒性，除非，经确定，使用该材料的优势大于不良生物学反应相关的风险。因此，要求利用全身分析的信息对任何预期用于人体的新器械进行评价，以确保最终成品器械所提供的收益超过在预期持续时间内使用器械材料和在暴露组织内或组织上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，应考虑如附件1中所述的器械材料化学表征和性质，与人体接触的程度、频次和时间（即，预期使用）。总之，应考虑的生物学终点包括：体外细胞毒性；急性、亚急性、亚慢性和慢性全身毒性；刺激性；致敏；血液相容性；植入后局部组织反应；遗传毒性；致癌性；生殖毒性，包括：发育影响。但是，根据器械的物理性质（例如，表面形貌学、器械几何构造）、器械的预期用途、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1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）。此外，应考虑器械生物相容性终点（如神经毒性和免疫毒性），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。新器械的特殊临床使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。

一些器械由在公开发表文献中对物理化学性能进行充分描述和/或在国内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。对于本指导原则附件1中的评价终点，或许无需对全部或部分推荐的生物相容性终点进行试验。申请人也应利用现有市场应用中的信息来支持确立器械生物相容性的原理。参考本指导原则第四部分中现有数据和信息的评价部分，以获取如何使用先前信息来替代新试验的额外信息。同时，参见附件5，组件和器械文件示例，以获取与合法销售器械进行比较的额外信息。

四、生物学评价过程

### 产品与人体的接触描述

申请人应对申报器械在临床使用中与人体的接触情况进行清晰的描述，包括预期的解剖位置、接触时间和频次以及预期使用人群等。如附件1中所述，器械与人体的接触情况对于生物学评价终点的选择是非常重要的。器械与人体的接触情况的指南可参考GB/T 16886.1中第5章的内容。

### 化学评价和物理评价

如前所述，医疗器械潜在的生物学风险不仅包括化学毒性，也包括可能造成不良组织反应的物理特性。因此，根据器械与人体的接触时间和接触性质对医疗器械的安全性进行评价时，应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和器械的表面和几何特性。

器械所需的物理或化学表征程度取决于对材料配方的了解程度、存在的非临床和临床安全性和毒理学数据以及医疗器械与人体接触的性质和持续时间。针对植入的医疗器械或与血液接触的医疗器械可能需要一些物理表征信息。如果进行材料物理表征，则应根据GB/T 16886.19进行。

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。

1.在下述情况下，可能要求提供额外的化学信息：

1. 对于由之前从未在中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、最终器械的额外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GB/T 16886.1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，建议获取额外毒物学信息来补充根据GB/T 16886.1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。
2. 对于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）的产品而可能必须提供毒理学信息（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额外毒性试验）来解决GB/T 16886.1为相关接触类型和时间所识别出的生物学评价终点。
3. 对于含已知毒性的化学物质的器械（例如，在药械组合产品中使用的药物或生物制剂），采取传统的生物相容性试验可能无法消减医疗器械最终产品的毒理学风险。例如，通过化学表征和文献回顾可能更好地对遗传毒性、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。
4. 对于由随时间变化的材料制成的器械（例如，药械组合产品、可原位吸收或降解的材料），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可能是不合适的。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。
5. 对于某些在生物相容性研究中观察到非预期结果的器械，可能必须使用额外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额外消减措施来降低风险。
6. 对于某些器械，如果提供的具有“长期安全应用史”的制造材料的证据不足以解释配方添加剂以及制造方法和条件对医疗器械最终产品生物相容性的影响，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。

2.器械或器械组件的化学信息应包含下述描述性信息：

* + 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。
    2. 如已知的化学品的成分、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。
    3. 以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），利用最差的估计方法进行风险评定是可接受的。例如，一种可能的假设是在最终器械配方中使用100%的材料（例如，树脂球）为关注的化学品（即，所提供材料中的任何化学成分）。
    4. 通过器械名称、制造商和注册证号来识别的任何在中国销售的其他器械的等同性，包括与组织直接或间接接触的之前使用的化学物以及使用的成分和数量的比较性信息。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等同性和数量的信息（例如，通过材料供应商），使用极性溶剂（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）生成的器械浸提液的化学表征可能足以支持器械的生物相容性评价。溶剂的选择取决于器械材料并应进行论证。另外，浸提条件（即溶剂、温度和时间）不应破坏器械完整性。

此外，评价患者与器械或器械组件的接触情况应提供下述接触信息：

5）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）的暴露评价。如果可能存在重复剂量，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移动的化学物质。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，可利用前述用于洗脱的化学表征试验方法进行试验。针对此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。

不管是因为器械组件中的化学物质与身体隔绝而与组织无直接或间接接触，还是基于上述试验结果，如果这些信息证实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接触，应提供下述毒理学信息：

6）利用文献中的毒性信息和申请人根据所有已知的毒性反应生成的任何可获得的、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额外试验，否则，可能需要对化学实体进行整套毒性试验（即在附件1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）。

毒理学关注水平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。

如果可用的毒性信息表明即使释放出所有化学物质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），那么无需获取进一步信息。

但是，如果在释放所有化学物质后产生潜在毒性问题，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（或在临床使用和安全界限范围内可能发生的最差情况下）可能接触（例如，释放量）的化学物质量的数据。
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））。

### 现有数据和信息的评价

为减少不必要的试验（包括动物研究），建议申请人在进行医疗器械的生物学评价时考虑所有有用的相关信息。在适当情况下，申请人所考虑的信息可能包含以下方面：

1. 已获得医疗器械注册证的器械：已获得医疗器械注册证的器械材料的经验（例如，前代器械、经批准第三类器械、等同器械），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已获得医疗器械注册证的器械来识别潜在风险和/或消减所识别出的风险。当参考已获得医疗器械注册证的器械时，包括提交医疗器械注册证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已获得医疗器械注册证的器械材料进行明确比较。利用附件5中所提供的文件示例来提供这种比较可能是有用的。
2. 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。确定基体材料成分的标准也可以作为将材料特征整合到风险评定的起点来提供信息。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所产生的影响，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。
3. 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） 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，以识别出与使用其器械相关的特殊风险和可能的风险消减措施。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。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并在提交的任何风险评定中进行适当考虑。

如果目前已有发表的文献可用于支持省略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、途径和频次的适用性。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。

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。

通常，临床研究在识别生物相容性关注问题方面并不敏感。可能无法识别出由非生物相容性材料引起的临床症状或亚临床症状，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。

临床研究经验同样可能指示为下一代器械进行生物相容性评价。但是，也存在无法找到可用于提供相关生物相容性信息的临床经验的情况。

1. 动物研究经验：医疗器械最终产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，可使用相关动物模型中所进行的试验。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。

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，或许会批准进行一些额外的生物相容性试验。

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。但是，同样在某些情况下，未发现有用的动物研究数据，因此，无法提供相关的生物相容性信息。

### 生物学评价终点

与GB/T 16886.1-2011相似，本指导原则也采用表格（矩阵）的形式概括为生物学反应评价提出的建议。本指导原则认同GB/T 16886.1中已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）。但是，对于GB/T 16886.1标准中识别出的评价终点进行了几项修改，其原因如附件1所示。

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GB/T 16886.1-2011的附件A中，而是纳入到上一版GB/T 16886.1中。此外，为由材料介导的热原增加一列，该列作为GB/T 16886.1-2011中急性全身毒性的子集合。附件2是生物相容性评价流程图，该流程图解释了何时需要进行额外生物相容性评价。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、在中国境内合法销售的医疗器械中使用的材料或工艺），超出GB/T 16886.1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，申请人应该纳入信息以解决为器械识别出的每种接触类型，即使在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。

如附件1和附件5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不可能与所有器械相关。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1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支持豁免为任何推荐终点进行试验来提供依据。

GB/T 16886.1-2011，4.1节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。采用这样的评价，如果材料与设计中器械在规定的使用途径和物理形态具有可证实的安全应用史，即可得出无需进行试验的结论。为决定无需进行额外的生物相容性试验，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“最差”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，体内动物研究数据和/或临床资料的使用可能存在局限性。

五、生物学评价数据的提交和解释

建议在申报资料中生物学评价章节的起始部分提供器械的风险评定。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执行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他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的有用信息进行讨论（如体内动物研究结果）。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GB/T 16886.18《医疗器械的生物学评价 第18部分：材料的化学表征》或GB/T 16886.19《医疗器械的生物学评价 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，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可接受准则至关重要。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，建议在提交的结果中提供用于选定方法和方案的原理，因此，能够评价所获取的信息是否将为申报的器械的生物相容性提供支持。

附件8对生物相容性风险评定总结表进行了举例说明。申请人可能发现在进行器械生物相容性风险评定时，利用这种方法和格式是有用的。审评部门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。

附件1 生物学评价终点

下述为用于进行生物相容性评价的框架而不是试验清单。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，建议查阅特定器械指导原则或联系合适的审核部门以获取更多信息。

表1 生物相容性评价终点

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 医疗器械分类 | | | 生物学影响 | | | | | | | | | | | | |
| 人体接触性质 | | 接触时间 | 细胞毒性 | 致敏 | 刺激或皮内反应 | 急性全身毒性 | 材料介导的致热源性 | 亚急性/亚慢性毒性 | 基因毒性 | 植入 | 血液相容性 | 慢性毒性 | 致癌性 | 生殖/发育毒性# | 降解性@ |
| 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 | 完整皮肤 | 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 |  |  |  |
| 破损或损伤表面 | 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 | 血路，间接 | A | X | X | X | X | O |  |  |  | X |  |  |  |  |
| B | X | X | X | X | O | O |  |  | X |  |  |  |  |
| 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 |  |  |
| 医疗器械分类 | | | 生物学影响 | | | | | | | | | | | | |
| 人体接触性质 | | 接触时间 | 细胞毒性 | 致敏 | 刺激或皮内反应 | 急性全身毒性 | 材料介导的致热源性 | 亚急性/亚慢性毒性 | 基因毒性 | 植入 | 血液相容性 | 慢性毒性 | 致癌性 | 生殖/发育毒性# | 降解性@ |
| 分类 | 接触 | A—短期（≤24 h）  B—长期  （＞24 h～30 d）  C—持久（＞30 d） |
| 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代表GB/T16886.1-2011推荐考虑的终点

O代表额外推荐考虑的终点

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

备注+ 的组织包括组织液和皮下间隙。

备注^ 适用于所有的在体外循环中使用的器械。

备注# 表示对于新材料、已知具有生殖或发育毒性的材料、具有相关目标人群（如孕期妇女）的器械和器械材料在生殖器官中有局部暴露的可能性的器械，应评价生殖和发育毒性。

备注@ 持续与组织接触的预期可降解的任何器械、器械组件或材料应提供降解信息。

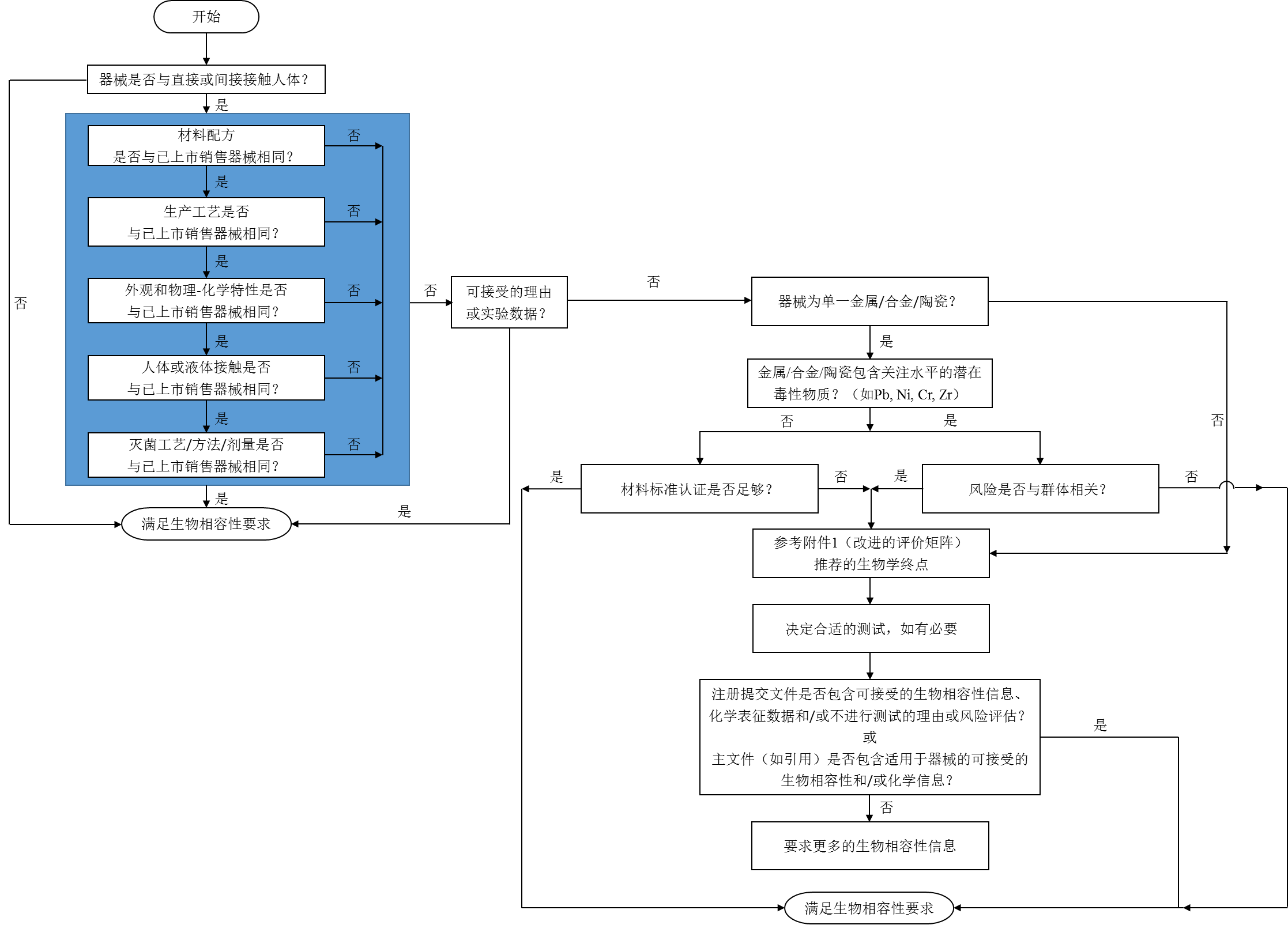
如上述表1所述，建议在比GB/T 16886.1-2011概述的范围之外的更大范围中考虑急性全身毒性、亚慢性毒性和植入终点。

建议应考虑在比GB/T 16886.1-2011概述的范围更广的器械/组织接触范围中进行刺激评价。

建议应考虑在比GB/T 16886.1-2011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。

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GB/T 16886.1-2011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。

附件2 生物学评价流程图



附件3 术语

1. 风险评定（Risk assessment）：包括风险分析（系统运用可获得信息来识别危害并估计其风险）和风险评价（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）的全过程。
2. 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. 接触（Contact）：
4. 直接接触（Direct contact）：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。
5. 间接接触（Indirect contact）：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。
6. 不接触（Non-contact）：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。
7. 瞬时接触（Transient contact）：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）。
8. 最终成品（Final finished form）：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）。
9. 材料（Material）：物质或组成或制成物品的物质。
10. 新型材料（Novel material）：之前未在任何在中国合法销售的医疗器械中使用的材料。
11. 降解（Degradation）：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。
12. 可浸提物（Extractables）：某一医疗器械或材料用浸提溶剂和/或在至少与预期临床使用相同或更严格的条件下浸提时，能释放出的物质。
13. 极限浸提（Exhaustive extraction）：随后的浸提至浸提液中的可浸提物质的量小于第一次浸提液中10%检出量的浸提。
14. 可滤沥物（Leachables）：医疗器械与水或使用中有关的液体作用时，从该医疗器械释放出的化学物质。
15. 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。
16. 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。
17. 中毒（Toxic）：造成损伤或死亡（特别是通过化学方法）的后果。
18. 毒性（Toxicity）：物质引起中毒的程度。
19. 体内动物研究（In vivo animal study）：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。
20. 申请人（Sponsor）：制造商、提交者或申请者。

## 编制说明

1. 指导原则制订的目的
   1. 本指导原则制订的目的是为了能够满足新法规、新标准的要求，并用于指导和规范审查人员对与人体直接或间接接触的医疗器械生物学评价注册申报资料的技术审评，同时也可用来指导注册申请人对医疗器械生物学评价注册申报资料的准备及撰写。
   2. 本指导原则旨在让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的要求尺度，以确保产品的生物安全性。
2. 指导原则编制的依据
   * 1. 《医疗器械监督管理条例》（国务院令第680号）
     2. 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）
     3. 《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》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）
     4. 关于印发《境内第二类医疗器械注册审批操作规范的通知》（食药监械管〔2014〕209号）
     5. 关于印发《医疗器械生物学评价和审查指南的通知》 （国食药监械〔2007〕345号）
     6. YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》
     7. 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》
     8. 国家食品药品监督管理部门发布的其他与医疗器械生物学评价相关的规范性文件
3. 本指导原则文本结构说明

本指导原则将由正文和8个附件组成。附件的主要内容为：

附件1： 生物学评价终点，建议纳入的生物学评价终点。

附件2 ：生物学评价流程图，阐述生物学评价的一般流程。

附件3： 术语，本指导原则中涉及的专业用词的定义。

附件4： 用于生物相容性评价的器械主文件，建议纳入到器械主文件中的信息。

附件5： 组件和器械文件示例，将供试品与医疗器械成品进行比较或将之前在中国合法上市的医疗器械与申报器械进行比较时所使用的文件示例。

附件6 ：文献检索和筛选，建议文献检索和筛选的一般流程和文件格式。

附件7 生物学试验报告，建议实验报告应包含的信息。

附件8 ：生物学评价总结表，建议用于注册申报时提交的生物相容性信息概述的示例表。

1. 指导原则中具体内容的编写考虑及说明
   * 1. 本指导原则适用于与人体直接或间接接触的医疗器械的生物学评价的考虑，提出了医疗器械生物学评价的总则。医疗器械生物学评价的重点将从简单选择哪些生物学试验向综合分析已有的信息，从而考虑选择部分或全面豁免生物学试验转移，因此本指导原则供申请人在准备生物学评价注册资料和审评人员对注册资料技术审评时参考。
     2. 本指导原则的内容重点参考美国FDA的指南文件Use of International Standard ISO 10093-1,"Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process"（发布于2016年6月16日），同时结合关于印发《医疗器械生物学评价和审查指南的通知》 (国食药监械〔2007〕345号)和ISO 10993-1 : 2018 Biological evaluation of medical devices Part 1: Evaluation and testing within a risk management process中的相关内容，力求使本指导原则的评价理念接近于国际上目前关于医疗器械生物学评价的认识。

（三）有关潜在风险的识别

在正文中删减的一些举例在编制说明中给出，以帮助对正文的理解。

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性。这些物理特性包括表面性能、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，制造和工艺参数的改变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消除程度降低，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常见改变是变更树脂供应商。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），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）。

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使用相同材料的经验，最好在相同或相似的解剖位置；由其他制造商在相同或相似解剖位置使用相同材料的已报道的经验；由材料供应商提供的信息；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。

当利用特定器械的经验数据用于新器械申报时，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，对于由某种聚合物组成的血管导管，引用血液接触器械中相同聚合物的经验将比仅接触粘膜的器械中使用类似聚合物的经验更适用。类似地，使用相同配方和加工制成的器械组件的经验（例如，产品族中的器械）将比不同制造商以未知配方和加工制造的器械组件的经验更适用。

在特定情况下，申请人可能计划使用已知存在毒性但是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消减措施（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浸提物和可溶出物未发生变化，因此，无需利用该类溶剂额外进行生物相容性试验。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（依据GB/T 16886.12标准）同样有助于对如潜在致癌性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。应选择浸提剂，从而优化与器械材料之间的相容性，并为可能在临床使用中进行浸提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，风险评定应考虑关于新增材料、基础材料以及两者之间的化学相互作用所了解的信息。

生物相容性评价是成品医疗器械的一项评价，对于灭菌产品，应考虑对灭菌后的产品作为最终成品。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。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，这是非常重要的。例如，如果金属支架的聚合物涂层逐渐分离，那么，最终器械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。

（四）有关表1 生物相容性评价终点，历史版本GB/T 16886.1中的表格对何时进行慢性毒性和致癌性评价的时间进行了识别。GB/T 16886.1-2011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，附件1目前声明称：“除表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，建议考虑慢性毒性。此外，还建议可为下述各类器械提供致癌性评价（通常通过风险评定进行）：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联通和植入的器械。

1. 编写进度说明

本年度完成了正文和附件1——附件3的编制工作，明年我们见继续完成附件4——附件8的编写。

1. 指导原则制订单位

本指导原则主要起草单位上海市食品药品监督管理局认证审评中心。上海生物材料研究测试中心和陕西新药审评中心参与编写。

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是本指导原则制定过程中主要的指导专家，国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心审评一部、二部、四部和五部、山东省医疗器械产品质量检验中心、山东省食品药品监督管理局审评认证中心和美敦力（上海）管理有限公司均对本指导原则的制定提出了宝贵的意见。