

中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX. 1—XXXX

可吸收医疗器械生物学评价 第1部分：可
吸收植入物指南

Biological evaluation of absorbable medical devices-Part 1: Guidance for absorbable
implants

点击此处添加与国际标准一致性程度的标识

(征求意见稿)

(本稿完成日期：2019-7-14)

在提交反馈意见时，请将你所知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

国家药品监督管理局 发布

征求意见稿

前 言

YY/T XXXX《可吸收医疗器械生物学评价》拟分为以下几个部分：

——第1部分：可吸收植入物指南；

——第2部分：镁合金植入物指南；

……

本部分为YY/T XXXX的第1部分。

本部分按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

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。

本部分由国家药品监督管理局提出。

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：。

本部分主要起草人：。

征求意见稿

可吸收医疗器械生物学评价 第 1 部分：可吸收植入物指南

1 范围

本标准规定了对可吸收植入物进行生物学评价的通用指南，以支持可吸收植入物的安全性评价。本标准适用于基于GB/T 16886风险评定过程中对可吸收植入物评价的指导。

注：可吸收植入物预期设计即可降解，所以会将降解产物释放于患者，这是此类产品与其他预期不被患者机体吸收的医疗器械根本不同的特性。

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(所有部分) 医疗器械生物学评价

ISO/TR 10993-22医疗器械生物学评价 第 22 部分：纳米材料指南 (Biological evaluation of medical devices—Part 22: Guidance on nanomaterials)

ISO 13781 外科植入物—聚乳酸的均聚物、共聚物和共混物—体外降解试验 (Implants for surgery – Homopolymers, copolymers and blends on poly(lactide) – In vitro degradation testing)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

吸收 absorb/absorption

非内源（外来的）材料或物质，或其分解产物随时间通过或被细胞和/或组织同化的作用。

[来源：ISO 10993-6:2016]

3.2

降解产物 degradation product

任何因材料或物质物理的、代谢的和/或化学的分解而产生的中间或最终副产物。

[来源：ISO 10993-6:2016]

3.3

降解 degrade

物理地、代谢地和/或化学地分解材料或物质。

3.4

可沥滤物 leachable

某一医疗器械或材料在临床使用过程中能释放出的物质。

注：对于可吸收器械，可沥滤物可能是成品释放出的物质也可能是因其降解而产生和释放的物质（即降解产物）。

[来源：修改 GB/T 16886.12—2017]

4 总则

生物学评价是评定器械、器械组件或材料以确定器械材料或设计是否可能引起不可接受的不良的全身和/或周围细胞和/或组织的局部作用。对可吸收材料的生物学评价宜按照GB/T 16886.1进行。对GB/T 16886方法的任何修改都宜在书面的风险评定中予以论证。

按照设计,大多数聚合物、陶瓷或金属可吸收材料在体内吸收时固会产生相对低摩尔质量的降解产物。浸提介质中存在的这些降解产物可能影响某些生物相容性试验的结果,因为标准的浸提方法原本预期用于非降解材料,所以这些结果的解释经常不能简单的概括为通过/不通过判定准则。例如,在某些情况下,如果某可吸收材料降解速度非常快,一种或多种预期产物浓度的增加能够改变体外生物学试验体系的pH值和/或渗透压。因为体内条件下同时存在灌注及碳酸盐平衡,所以那些体外结果可能不能反映体内反应。调整体外试验液的pH值和/或渗透压至生理范围,重复试验并记录证明这个(些)因素是不良结果的发生机制可能是合适的。提出不良结果可能的原因机制后,宜进行其它试验证实此假定机制。在这种情况下,为确认预期降解产物所引起的pH值和/或渗透压的变化并不能代表患者的安全风险,使用动物模型证明产品的安全性通常是一个重要的后续措施。

若在体外标准试验条件下出现不良结果,当决定是否宜在复试时调整试验体系(如pH值、渗透压)时,可以考虑细胞类型、细胞培养基、培养条件和降解产物。任何pH值或渗透压的调整都应在生物相容性风险评定中论证。宜同时考虑局部和全身的影响,因为局部的pH值和渗透压的变化会导致引起临床相关毒性,这可作为论证的一部分。

降解产物会释放至介质/组织中或残留在降解的植入物中。宜表征(如化学定性、定量和毒性)释放的降解产物是产品使用前(即加工处理或货架储存期间)产生的还是降解过程中产生的。降解产物的定性应来源于植入物的化学分析或通过理论上的判定。如果有对这些参考数据适用性的充分科学的依据,有已确定临床安全应用史(用于预期解剖位置)的可吸收材料制造的植入物的文献数据在识别预期降解产物和潜在毒性方面是有用的。生产加工过程中的区别可能会影响终产品的生物相容性。因为很多其他因素(如共聚物序列分布、洁净度、纯度、粒径大小和金属晶体结构、羧甲基纤维素钠氧化度)会影响可吸收材料的性能和生物相容性,所以简单地论述相同的成分是不充分的。如果能提供临床相关性科学合理的论证,采用可吸收材料和终产品随时间降解产物的化学分析信息进行的生物相容性风险评定连同文献中毒性数据可能支持GB/T16886.1中描述的生物学终点。

对可识别的先前已充分表征的化学成分,如一些预期可吸收材料的降解产物(包括药械组合产品中药物活性成分[API])的生物学评价,可视需要按照GB/T16886.16和GB/T16886.17进行适宜的评价。评价局部作用可能需要额外的数据。

注:关于化学降解产物和可沥滤物定性和评定的指南参见GB/T 16886.9、GB/T16886.13、GB/T16886.14、GB/T16886.15、GB/T16886.17和GB/T16886.18。

5 与灭菌相关的注意事项

需在已灭菌的最终器械或代表最终产品的试验样品上进行最终产品的评价。建议在生物学试验前完成对灭菌方法和剂量的确认。

宜认真考虑和论证灭菌方法和条件。对于辐照灭菌,在对器械进行高辐照剂量灭菌时宜谨慎进行。增大剂量时,会产生大量不同化学副产物,无毒化学物可能会变成有毒物。另一方面,对于其它灭菌方法,毒性可能会随着暴露时间/持续时间的增加而增加(例如EO残留)。

若未使用最终灭菌器械进行试验,宜提供以下依据:

- 试验样品和最终灭菌器械间制造工艺的所有差异的描述;
- 证明(证实)试验样品和最终器械间所有差异不影响其化学性质或降解动力学的的数据。

6 与药械组合产品相关的注意事项

对含API的器械，药物可能会影响生物学反应。因此，宜考虑分别对包括API的终产品 and 不含药物成分的器械进行试验。此外，宜评价药物成分与已完成生产工艺过程的可吸收材料或降解产物任何潜在的相互作用对器械生物相容性的影响。

当按照GB/T16886.12推荐的浸提比例浸提时，含API器械可能出现假阳性结果。若API在研究的某特定终点预期有毒性，可以考虑采用部分或整体器械系列稀释液的评价作为整个风险评定计划的一部分。若API作用模式直接影响特定生物学相容性试验（如，对具有细胞毒性API器械进行细胞毒性试验），采用系列稀释液可能不能充分评估器械生物相容性。在这种情况下，推荐再对不含API的最终产品进行额外的试验。

注1：对血管器械-药物组合产品的其他指南，参见 ISO 12417-1。

注2：须进行额外试验研究与药物的化学或生物学相互作用、体内药物迁移、毒理学性质、降解产物和药物控释（治疗剂量）以确定其毒理学性质及药理安全性和有效性。

7 GB/T 16886 系列标准相关部分关于可吸收相关问题的附加说明

注：以下考虑连同其他更一般性的文件为可吸收器械生物学评价提供说明。

7.1 GB/T 16886.1 风险管理过程中的评价与试验

7.1.1 应提供任何器械、器械成分或残留于组织内材料（可能在人体内降解的材料）的降解信息。应描述和记录影响降解速率的参数，包括化学和机械变化（体内或体外降解试验条件下）的确定。GB/T 16886.9 和 ISO 13781 给出了降解试验的总的框架。

7.1.2 可吸收器械的风险评定宜包括 GB/T16886.1 中识别出的所有终点，另外，降解和毒代动力学是通常要求的终点。对任何用于生殖系统或可能在儿科患者或生育年龄患者全身分布的可吸收器械宜考虑和讨论生殖和发育毒性。

7.1.3 宜由具备充足的相关知识的人进行风险评定。在 GB/T 16886 系列标准中，术语“长期”被理解为物理存在超过 30 天包括慢性或持久植入物。如果可吸收材料和/或其降解产物预期在体内持续存在超过 30 天，这样的器械宜应用长期植入试验标准进行评估。

7.2 GB/T 16886.2 动物福利要求

因体外模型常受pH和渗透压相关问题影响，这些试验体内相关性的确定可能更需要采用动物模型对可吸收器械进行试验。

7.3 GB/T 16886.3 遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验

若可吸收材料降解产物已熟知，可采用已有文献证实产品有关遗传毒性、致癌性和生殖发育毒性的安全性。若降解产物是未知的，应进行化学分析后文献评估或浸提物遗传毒性试验。若需进行试验，浸提液浓度宜基于试验样品溶解度及浸提液状态。

首选含pH指示剂的培养基作为亲水性浸提介质，因为任何pH值的显著变化会培养基的颜色变化。建议在将浸提液与培养基混合前检查其PH值。宜论证浸提液pH值的任何调整。宜避免对浸提液的处理如pH值调整因为这些处理可能会影响结果的解释。

若评价一新可吸收材料，宜考虑在遗传毒性试验组合中进行一体内试验。宜考虑体内哺乳动物微核试验（OECD 474）、体内染色体畸变（OECD 475）或体内哺乳动物碱性彗星分析（靶器官/组织而不是

骨髓, OECD 489)。宜论证试验的选择。考虑进行遗传毒性试验的其它指南参见于GB/T 16886.3 和ISO/TR 10993-33。

7.4 GB/T 16886.4 与血液相互作用试验选择

体外溶血试验能被可能无临床相关性的pH和渗透压相关问题影响。在这种情况下,风险评定者宜寻求其他方法描述这一生物学终点。例如,宜考虑调整pH值和/或渗透压或使用模拟使用的体内动物模型可能是适宜的。

7.5 GB/T 16886.5 体外细胞毒性试验

当在标准细胞毒性试验中出现不良试验结果时,风险评定者可考虑以下可能的研究途径帮助理解最初的结果:

- a) 若在组成方面和浓度方面包括相应中间降解产物(若适用),可稀释(宜采用系列稀释液包括100%纯浸提液)可吸收材料浸提液。当采用浸提液(100%浸提液)稀释液时,比较其IC₅₀与对照材料的IC₅₀值经常有用;
- b) 分别进行系列浸提代表材料整个降解过程的不同阶段。若在成分和浓度方面包括相关中间降解产物(如适用),可独立评价制备的反映降解不同阶段的试验浸提液;
- c) 限制浸提温度和时间产生一受控的反映适宜的降解阶段的降解。对于可吸收材料,高于37℃的浸提会导致降解模式中非代表性变化,若可能,宜避免。宜注意临近玻璃化或融化温度浸提的聚合物。另外,在高温时可吸收金属可产生不同的腐蚀性化学作用和/或模式(如点状腐蚀、裂隙等);
- d) 复试时可考虑使用可替代的细胞类型、培养基或培养条件(调整pH和/或渗透压)。若在标准细胞毒性试验中出现不良结果且医疗器械溶解于液体溶剂,可考虑在细胞毒性试验中采用与遗传毒性试验中使用的相同试验样品浓度;
- e) 可用浸提液皮内反应试验和\或植入研究(参见GB/T 16886.6)中局部反应的组织病理学评估对pH假说进一步研究。宜在生物相容性风险评定中对皮内反应或植入试验方法的选择进行解释和论证。

7.6 GB/T 16886.6 植入后局部反应试验

GB/T16886.6含可吸收器械评定信息。模拟使用的植入研究对局部耐受性及可吸收医疗器械材料吸收的评估非常重要。

使用的对照材料宜为商业化可购买的临床可接受性和生物相容性特性已普遍接受的可吸收材料。对照材料的成分和吸收速率宜与试验医疗器械尽可能相似。除GB/T 16886.6中5.3.3部分外宜注意以下几点:

- 对可吸收材料,试验周期应与临床相关植入位点试验产品预期降解时间相关。一般而言,研究周期宜长至或超过完全吸收的时间点。在研究期间材料未完全吸收的情况下,可对研究的结束进行适宜的科学论证,宜报告剩余可吸收材料估计比率(%)。
- 建议进行涵盖植入物降解时间范围重要部分的长期研究。在具体分析的基础上,可考虑进行体外降解前材料(如至50%重量损失或50%机械强度损失)植入已更快观察到植入后晚期阶段事件。然而,这些研究不能替代表征可吸收器械实时体内降解特性的研究。

注:当提供一完全吸收前结束研究的科学论证时,宜提供达到生物组织反应稳态的要求的时间过程。

7.7 GB/T 16886.7 环氧乙烷灭菌残留量

可吸收材料降解会影响环氧乙烷释放动力学。当估计器械E0残留平均日暴露量时，除非其他计算能被证实，宜通过试验确定E0/ECH日浓度而不是日缺省值。

7.8 GB/T 16886.9 潜在降解产物定性与定量构架

降解过程中，控制pH至临床相关范围可能是适宜的，特别是pH能影响降解速率或降解产物混合物时。风险评定者宜考虑对此终点的可能影响，需要时提供未调整和调整的试验数据。

7.9 GB/T 16886.10 刺激与皮肤致敏试验

评价可吸收器械时使用者宜遵循标准中的建议。生物相容性风险评定中宜包括此评价。

注1：对可植入材料，推荐皮内反应试验和豚鼠最大化试验（若在GB/T 16886.1-2011，表A.1中器械分类中指定了刺激/致敏）。若已确认的体外替代方法可用于描述此终点，则它们是优先的。

可吸收材料经常引起浸提液pH变化，动物试验前宜测量。GB/T 16886.10中描述“任何显示为皮肤、眼、黏膜组织刺激物的材料，或是 $\text{pH} \leq 2.0$ 或 ≥ 11.5 的材料，不宜进行皮内试验。特殊情况下需要进一步的风险表征/评定，可能需要检验材料的刺激性或材料的pH在上述范围之外，这种情况宜论证并形成文件。”。

若有数据证明这些极端pH与临床应用无相关性，可考虑调整浸提液pH以更好反映预期体内条件内的实际生理条件，从而可研究浸提液中可能存在的其它刺激性化学物。在这种情况下，提供论证（即体内局部组织反应）证明那些腐蚀或刺激不会在患者身上发生是重要的，在生物相容性风险评定中记录和论证这些调整也是关键的。

注2：如果GB/T 16886.10的未来版本将致敏和刺激分成不同的标准，应结合两个标准考虑以上考虑。

7.10 GB/T 16886.11 全身毒性试验

若可行（若在GB/T 16886.1-2011，表A.1中器械分类中指定了全身毒性）推荐通过采用临床相关位点植入对可植入可吸收材料全身毒性进行评价。模拟临床应用及因此产生的局部组织反应、降解、代谢、靶器官和组织重构是最相关的。材料质量/体重比率宜与预期器械使用相关（即临床剂量）因此建议根据动物重量推知器械质量或表面积（g器械质量/kg体重或 cm^2 器械表面积/kg体重）。试验周期应与器械预期降解时间相关。

在重复剂量全身毒性研究中观察到pH相关未反应全身毒性的不良反应并不罕见（如用高/低pH试验材料灌胃重复接触的大鼠前胃肿瘤）。这些重复接触会因反复刺激和伤口愈合过程导致位点的增生甚至肿瘤。相似地，接触位点反复的严重刺激和修复可因快速分裂创伤位点细胞不能充分复制和修复错误而导致增生和/或肿瘤——此现象已在强刺激物慢性皮肤研究中观察到并能通过反复地皮肤物理创伤复现。

任何样品中，pH高于10或低于2的试验浸提液单次和/或重复接触可能引起腐蚀/损伤作用。若这些pH的极端情况不能反映实际的体内细胞暴露条件（即与预期应用一致的生理灌注和/或缓冲），在错误的pH条件下的试验可能产生误解和非相关性结果。在这种情况下，为更好反映预期体内条件内的实际生理条件而对浸提液pH的调整可考虑到其它全身性化学物的研究而不是被pH相关作用掩盖。应在生物相容性风险评定中记录和讨论论证及调整和不调整的试验结果。

7.11 GB/T 16886.12 样品制备与参照材料

对可吸收材料，因溶剂表征和浸提条件与生理相关性分离，试验结果无效的总体风险增加。

——因溶剂选择、蛋白的存在和电解质成分（若适用）可影响（即加快、降低、消除）浸提过程中可吸收器械降解速率，使用者宜了解选择的溶剂系统会在降解速率及试验结果方面产生的相关影响；

——因可吸收样品的降解模式/机制会被浸提溶剂影响（包括pH改变），使用者宜评估降解产物结

果是否理论上可能在成分上代表生理相关条件下发生的情况；

——对可吸收材料，宜考虑关于溶剂引起的生理不相关降解的可能。

关于浸提时间和/或温度，浸提参数可加快可吸收材料的降解且可能产生极大量的可影响试验结果的已知副产物。事实上，浸提24 h或72 h会集中在相同时间内在体内被缓冲和广泛散布的降解副产物。对可吸收材料，可能需要选择反映生理条件和材料特定热限的浸提温度。若对标准条件进行了调整，应对其记录和论证。

已知可吸收降解产物影响试验体系的pH，调整浸提液pH以评价pH的保持会否影响试验结果可能是适宜的。伴随的生物相容性风险评定宜包括pH调整的论证、初始浸提液pH、最终浸提液pH和pH调整过程连同pH相关假说临床应用的讨论。

注：浸提液稀释很少影响pH，因为用于浸提的（生理的）溶液的缓冲能力低。稀释能有效的减少渗透压尽管经常需要调整pH。因为pH调整总会导致渗透压升高所以可在渗透压调整前进行。

对聚合物可吸收材料，高于体内温度（接近或高于玻璃化温度）的浸提可导致不具临床条件代表性的聚合物性质（如降解）变化，宜避免。对可吸收金属，升高浸提温度可引起新的可能非代表性的腐蚀机制。因此，对大部分可吸收聚合物和金属，GB/T 16886.12列出的标准浸提温度（除37℃）可能不适用。当评价可吸收器械时，可考虑部分降解材料和其相关中间降解产物的浸提。

7.12 GB/T 16886.13 聚合物医疗器械降解产物的定性与定量

当评定可吸收聚合物时使用者宜考虑此标准。宜被包含于生物相容性风险评定中。

7.13 GB/T 16886.14 陶瓷降解产物定性与定量

当评估可吸收陶瓷时使用者宜考虑此标准。宜包含于生物相容性风险评定中。

7.14 GB/T 16886.15 金属与合金降解产物定性与定量

当评定可吸收金属/合金时使用者宜考虑此标准。宜包含于生物相容性风险评定中。

7.15 GB/T 16886.16 降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计

可吸收材料预期设计在患者体内降解，降解产物被暴露于患者。对这些降解产物的毒代动力学考虑是必要的且宜被包含于生物相容性风险评定。宜在生物相容性风险评定中提供支持毒代动力学和/或ADME评估的数据或已有的文献参考。

7.16 GB/T 16886.17 可沥滤物允许限量的建立

当评估可吸收器械时使用者宜考虑此标准。宜包含于生物相容性风险评定中。

因为可吸收材料、其可浸提物和/或其降解产物可在预期的一定时间内被机体吸收和可能被清除。

30天和25 000天（68年）暴露的标准化对预期在很短的时间内完全降解的植入物是不合适的。

因此最大可允许限量的计算宜用生物相容性风险评定毒代动力学部分识别出的日暴露估计推导出。

注：参见第7.15条。

7.17 GB/T 16886.18 材料化学表征

此部分范围中表述此标准未论述降解产物的定性或定量。尽管如此，文件中列出的一般概念对风险评定可能有用。

因为此标准表述其未论述降解产物未包括可加速或改变其成分和/或量的试验条件，评估可吸收材料、器械或器械部件前宜评审此标准的适用性和/或其提供充分区分非预期及预期降解产物的结果的能

力。例如，化学浸提一般会超过完全溶解的极限条件，为适当表征可吸收器械材料对如吸收过程中中间产物化学作用、结晶性、序列分布和氧化状态的额外考虑经常是重要的。

7.18 GB/T 16886.19 材料物理化学、形态学和表面特性表征

因为可吸收材料预期降解，器械分解时可能出现产生暂时性颗粒物的情况。需了解此降解（即对血管内植入物，宜考虑导致冠状动脉或脑梗塞的栓塞）可能的临床影响。化学组成及颗粒大小可影响生物学反应，宜在风险评定中讨论。宜由具备相关知识和经验的专家提供这些论证。

注1：一些颗粒物降解时间可能很长，如，可能是某些可降解骨替代物一部分的大羟基磷灰石结晶可能降解非常缓慢。

注2：当植入物表面表征对初始附着和组织整合很关键时此标准尤其相关。

7.19 GB/T 16886.20 医疗器械免疫毒理学试验原则和方法

当评定可吸收器械时使用者宜考虑此标准。宜被包含于生物相容性风险评定中。

7.20 纳米材料指南

因为可吸收材料预期降解，器械分解时可能出现暂时性颗粒物。颗粒大小、形态和产生速率都会影响生物学反应，宜在生物相容性风险评定中考虑。需了解此降解可能的临床影响且宜在生物相容性风险评定中讨论。对可释放颗粒的材料和/或器械，宜按ISO/TR 10993-22的描述考虑纳米物质潜在的释放。

参 考 文 献

[1] 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

[2] GB/T 16886.12—2017 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品

[3] ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation.

[4] ISO/TR 10993-33 Biological evaluation of medical devices — Part 33: Guidance on tests to evaluate genotoxicity — Supplement to ISO 10993-3.

[5] ISO 12417-1 Cardiovascular implants and extracorporeal systems -- Vascular device-drug combination products -- Part 1: General requirements.