

GB/T 16886.23 《医疗器械生物学评价 第23部分：刺激试验》国家标准
编制说明

一、工作简况

(一) 任务来源

根据国标委发〔2021〕41号《国家标准化委员会关于下达2021年第四批推荐性国家标准计划及相关标准外文版计划的通知》的要求，由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会（SAC/TC248）归口，山东省医疗器械和药品包装检验研究院等承担GB/T 16886.23《医疗器械生物学评价 第23部分：刺激试验》标准制定项目，项目号：20214609-T-464。

(二) 标准体系说明

GB/T(Z) 16886 医疗器械生物学评价预期构建的标准体系如下：

- 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和定量框架；
- 第10部分：刺激与皮肤致敏试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照材料；
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性和定量；
- 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：降解产物与可沥滤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：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 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；
- 第22部分：纳米材料指南。
- 第23部分：刺激试验

（三）工作过程

1. 预研阶段

ISO 10993-23: 2021《医疗器械生物学评价 第23部分：刺激试验》发布后，秘书处及时组织人员开展预研工作，对国际标准进行翻译形成翻译稿，初步确定转化一致性程度等问题，形成了标准草案稿并申请将该标准立项为推荐性国家标准，最终获得立项。

2. 起草阶段

技委会秘书处根据前期预研工作，充分调研及时成立了由山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国食品药品检定研究院和北京市医疗器械检验研究院组成的标准起草工作组。经深入讨论，工作组对前期形成的标准草案进行了进一步的完善并确定了验证方案。随后，工作组根据验证方案对标准草案稿进行了验证。2022年6月，验证工作基本完成。秘书处收集汇总各验证单位验证结果，进一步完善了标准草案稿，并在工作组内进行了充分的讨论，形成了标准征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

（一）标准编制原则

本文件等同采用 ISO 10993-23: 2021，本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》和 GB/T 1.2-2020《标准化工作导则 第2部分：以 ISO/IEC 标准化文件为基础的标准化文件起草规则》给出的规则制定。本文件在起草过程中力求准确翻译国际标准原文，在译文定稿的基础上稍作编辑性修改。

（二）确定标准主要内容的论据

GB/T 16886.23《医疗器械生物学评价 第23部分：刺激试验》等同采用 ISO 10993-23: 2021。ISO 10993-23: 2021 源于 ISO 10993-10: 2010《医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验》，在将原标准中刺激试验部分内容独立出来的基础上，在正文部分修改调整了“4 基本原则——逐步评价法”的具体步骤，在第6章详细描述了体外刺激试验。

1. 主要有以下变化和更新：

1) 修改调整了“4 基本原则——逐步评价法”的具体步骤。根据 ISO 10993-2，应考虑优选体外试验并替代体内试验。一项测试了两种体外重建人表皮（RhE）模型的大型国际比对试验结果表明，这些模型能用于检测常用于制造医疗器械的

高分子材料[聚氯乙烯(PVC)和硅树脂]中浸提出的化学刺激物。在检测一些低浓度强刺激性化合物时,本方法与人斑贴试验和兔皮内反应试验相比同样敏感。因此,应考虑在动物试验或人斑贴试验之前进行这种体外刺激试验。所以,本文件的逐步评价法规定,在步骤 a) 化学表征与步骤 b) 文献审查之后进行步骤 c) 采用经验证的 RhE 方法进行体外替代试验。当不能表征试验材料或以上三个步骤获取的信息尚不能进行风险评估时,进行步骤 d) 体内动物试验,最后进行步骤 e) 临床试验。这对我国进行医疗器械的刺激试验提出了巨大的挑战。

2) 新增并详细描述了体外刺激试验。主要内容包括:体外刺激试验及 RhE 模型介绍、试验材料、方法步骤、试验接受准则、数据计算步骤和结果判定等内容。

2. ISO 10993-23:2021 中体外刺激试验的组织模型

本文件主要推荐了两种 RhE 模型 (EpiDerm™ 组织 EPI-200 模型和 SkinEthic™ RhE 模型)。对于其他来源的模型,标准中 6.3.1 指出,“一个新的用于体外皮肤刺激性试验的 RhE 模型若要列入 OECD 439, 必须证明其预测能力和实验室内及实验室间变异性与最初的比对试验有等同的表现。必须对一组与最初比对试验相同的刺激及非刺激材料进行实验室间 (至少 3 个实验室) 的三轮 (3 个生产批号的 RhE 模型) 盲法试验。”

因此,根据标准中的规定,其它皮肤模型若要用于医疗器械体外皮肤刺激试验,须先后满足以下两个条件:

1) 使用 OECD 439 最初比对试验的刺激及非刺激样品进行实验室间 (至少 3 个实验室) 的三轮 (3 个生产批号的 RhE 模型) 盲法试验^[1]。通过试验结果比对,证明其预测能力、实验室内及实验室间变异性与最初的比对试验有等同的表现。

Table 1: Proficiency Chemicals¹

Chemical	CAS NR	<i>In vivo</i> score ²	Physical state	UN GHS Category
naphthalene acetic acid	86-87-3	0	Solid	No Cat.
isopropanol	67-63-0	0.3	Liquid	No Cat.
methyl stearate	112-61-8	1	Solid	No Cat.
heptyl butyrate	5870-93-9	1.7	Liquid	No Cat. (Optional Cat. 3) ³
hexyl salicylate	6259-76-3	2	Liquid	No Cat. (Optional Cat. 3) ³
cyclamen aldehyde	103-95-7	2.3	Liquid	Cat. 2
1-bromohexane	111-25-1	2.7	Liquid	Cat. 2
potassium hydroxide (5% aq.)	1310-58-3	3	Liquid	Cat. 2
1-methyl-3-phenyl-1-piperazine	5271-27-2	3.3	Solid	Cat. 2
heptanal	111-71-7	3.4	Liquid	Cat. 2

¹ The Proficiency Chemicals are a subset of the chemicals used in the validation study.

² *In vivo* score in accordance with the OECD Test Guideline 404 (4).

³ Under this Test Guideline, the UN GHS optional Category 3 (mild irritants) (1) is considered as No Category.

2) 通过医疗器械浸提液的皮肤和组织刺激试验验证。最佳方案是重复ISO 10993-23国际比对实验工作组的验证试验,即使用工作组制备的标准试验样品进行实验室间(至少3个实验室)的三轮(3个生产批号的RhE模型)盲法试验,并与动物实验结果进行比对^{[2]~[6]},体内实验和体外实验结果需是一致的。国际标准工作组共制备了7种样品,盲化编码后分发至各参与验证实验室,揭盲后分别为:

Table 2
Polymer samples specifically prepared for the Round Robin study.

Polymer	Chemical added	Irritant activity of sample	Identification	Supplier
Polyurethane E80A	-	Negative sample	Polyurethane E80A	Medtronic ^a
One-part silicone	-	Negative sample	100% silicone	Medtronic
Polyvinyl chloride	-	Negative sample	Y-1	NIHS ^b
Polyvinyl chloride	Genapol X-80 (5.8%)	Positive sample	Y-4 ^c	NIHS
Polyvinyl chloride	Genapol X-100 (4%)	Positive sample	PVC + 4% Genapol	Arthrex ^d
One part silicone	Heptanoic acid (25%)	Positive sample	Silicone + 25% Heptanoic acid	Medtronic
Two part silicone	Sodium dodecyl sulfate (SDS) (15%)	Positive sample	Silicone + 15% SDS	Arthrex

^a Medtronic plc, Minneapolis, MN, USA.

^b National Institutes of Health Services, NIHS, Division of Medical Devices, Tokyo, Japan.

^c Y-4 pellet contains 55 parts of Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), 8 parts of Epoxidized soybean oil (ESBO), and 10 parts of Genapol X-80 against 100 parts of PVC by weight. Genapol X-80 is present at a percentage of 5.8% (Nomura et al., 2017).

^d Arthrex, Inc. Naples, FL, USA.

若采用其它组织模型进行体外刺激试验验证,但国际标准工作组所用的标准样品不可获得时,推荐参照这7种标准样品制备出能充分考虑试验材料的覆盖面或代表性、并确保其稳定性等性能的标准样品,从而确保验证试验能充分说明组织模型的适用性。

具体样品及验证试验相关信息见以下参考文献:

[1] OECD 439 体外皮肤刺激:重建人表皮试验法(In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method)

[2] De Jong W. H., Hoffmann S., Lee M., Kandárová H., Pellevoisin C., Haishima Y. et al., Round robin study to evaluate the reconstructed human epidermis (RhE) model as an in vitro skin irritation test for detection of irritant activity in medical device extracts. *Toxicol. In Vitro.* 2018, 50 pp. 439 - 449.

[3] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Guidance Document on the Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment, OECD Series on Testing and Assessment, No. 34, OECD Publishing, Paris, 2005

[4] Jong W, Carraway J W, Liu C, et al. The suitability of reconstructed human epidermis models for medical device irritation assessment: A comparison of In Vitro and In Vivo testing results[J]. *Toxicology in Vitro*, 2020, 69:104995.

[5] Coleman K. P., Grailer T. P., McNamara L. R., Rollins B. L., Christiano N. J., Kandárová H. et al., Preparation of irritant polymer samples for an in vitro round robin study. *Toxicol. In Vitro.* 2018, 50 pp. 401 - 406.

[6] Kandárová H., Bendova H., Letasiova S., Coleman K. P., De Jong W. H., Jírova D., Evaluation of the medical devices benchmark materials in the controlled human

patch testing and in the RhE in vitro skin irritation protocol. Toxicol. In Vitro. 2018, 50 pp. 433 - 438.

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果

本文件给出了医疗器械及其组成材料潜在刺激性的评估步骤。本文件的主要变化是增加了体外刺激试验。所以本次验证主要针对体外刺激试验进行试验验证。在ISO10993-23:2021制定过程中，国际标准工作组将常见用于医疗器械制造的聚合物材料和常见皮肤刺激化学物设计制备了7种试验材料，全球各验证单位采用标准中体外刺激试验方法对试验材料浸提液的刺激性进行识别，并与动物体内试验结果和人体试验结果进行了比对。验证结果证明了标准中体外刺激试验的可靠性和可行性。本文件第一起草单位山东省医疗器械和药品包装检验研究院全程参与了此国际标准的制定过程，参加了标准中体外刺激试验的验证工作，验证过程及结果见参考文献[4]。

由于前述7种试验材料难以制备或获取，且本着减少不必要的重复性工作的原则，本次验证采用国际标准中描述两种体外刺激模型之一SkinEthicTMRhE模型，对一种常见医疗器械和一种阳性刺激物进行试验，验证体外刺激试验方法的可行性和可靠性。经山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国食品药品检定研究院和北京市医疗器械检验研究院验证单位验证表明，本文件所列体外刺激试验是可靠的可行的。

本文件给出了医疗器械及其组成材料潜在刺激性的评估步骤，特别是更新了刺激试验逐步评价法并给出了体外刺激试验的具体步骤，提供了医疗器械刺激性评价最新的基本遵循。该标准的应用，有利于进一步推动我国医疗器械生物学评价体系与国际接轨，也有利于提升我国医疗器械生物学评价水平。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况

迄今为止，经检索标准信息网（山东标准馆）、ISO官网、CEN官网、美国ASTM等官网，除ISO 10993-23外，未发现系统的医疗器械刺激试验的国际标准、其他先进标准和国家或行业标准。本文件等同采用ISO 10993-23:2021《医疗器械生物学评价 第23部分：刺激试验》。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系

本文件与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

无重大分歧。

七、国家标准作为强制性国家标准或推荐性国家标准的建议

本文件为通用标准，供使用者参考使用，建议作为推荐性国家标准上报。

八、贯彻国家标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法、实施日期等内容）

标准发布后，秘书处挂靠单位将在标准实施日期前采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。通过这些措施，该标准在发布之日后12个月的过渡期内，足以完成其贯彻和实施。建议标准发布后12个月实施。

九、废止现行有关标准的建议

无。

十、其他需要说明的事项

无。

标准起草小组

2022年7月