

# 医疗器械生物学试验审评规范（2010版）

## 一、目的

本规范的目的是为了正确、有效地实施 GB/T16886 医疗器械生物学评价系列标准。本规范提出了医疗器械生物学试验中试验资料方面的要求，指导检测机构和北京市生产企业进行医疗器械生物学试验。

## 二、医疗器械生物学试验的基本要求

医疗器械生物学试验的目的是确定与人体直接或间接接触的医疗器械/材料是否引起潜在的毒性。医疗器械/材料不应直接或通过释放材料中的成分引起：（1）局部或全身不良反应；（2）致畸、致突变、致癌性；（3）生殖和发育毒性。医疗器械生物学评价是在系统试验数据基础上的评价，是为了确保最终产品的受益超过器械材料产生的潜在风险。

当选择适宜的医疗器械生物学评价试验时，应考虑器械所用材料的化学特性，以及和人体接触的性质、程度、频率和时间。通常这些试验包括：急性毒性、亚慢性和慢性毒性；对皮肤、眼睛和黏膜的刺激；致敏性；血液相容性；遗传毒性；致癌性；以及发育和生殖毒性等。然而，根据器械的特性、用途以及与人体接触的特性，这些试验也不能充分表明某些特殊器械的安全性。对于特殊靶器官毒性的附加试验，例如神经毒性和免疫毒性，对某些器械是必须的。（例如，直接和脑实质以及脑脊液接触的神经器械，应要求动物植入试验，评价对脑实质的影响、癫痫易感性、以及对脉络丛和蛛网膜绒毛分泌和吸收功能机理的影响。）对于特

殊用途和改变用途的医疗器械/材料，应确定哪些试验是适宜的。

对于不同材料构成的多部件医疗器械，宜对所用的每种材料或部件根据临床使用的情况分别进行生物学试验和评价。

### 三、医疗器械生物学评价标准

目前，医疗器械生物学试验主要参考以下国家标准和行业标准：

GB/T 16886.1-2001 医疗器械生物学评价——第 1 部分：生物学评价和试验

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

GB/T 16886.3-2008 医疗器械生物学评价——第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验

GB/T 16886.4-2003 医疗器械生物学评价——第 4 部分：和血液相互作用试验选择（DIS）

GB/T 16886.5-2003 医疗器械生物学评价——第 5 部分：体外细胞毒性试验

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

GB/T 16886.7-2001 医疗器械生物学评价——第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量

GB/T 16886.9-2001 医疗器械生物学评价——第 9 部分：潜在降解产物的定性和定量框架

GB/T 16886.10-2005 医疗器械生物学评价——第 10 部分：刺激和迟发型超敏试验（DIS）

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

GB/T 16886.12-2000 医疗器械生物评价第 12 部分：样品制  
备与参照样品

GB/T 16886.13-2001 医疗器械生物学评价 第 13 部分：聚合  
物医疗器械的降解产物的定性与定量

GB/T 16886.14-2003 医疗器械生物学评价 第 14 部分：陶瓷  
降解产物的定性与定量

GB/T 16886.15-2003 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与定量

GB/T 16886.16-2003 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 16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第 17 部分：可沥  
滤物允许限量的建立

YY/T 0268-2008 牙科学口腔医疗器械生物学评价第 1 单元：  
评价与试验

YY/T 0127.1-1993 口腔材料生物试验方法：溶血试验

YY/T 0127.2-1993 口腔材料生物试验方法：静脉注射急性全  
身毒性试验

YY/T 0127.3-1998 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料  
生物试验方法 根管内应用试验

YY/T 0127.4-1998 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料  
生物试验方法 骨埋植试验

YY/T 0127.5-1999 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料

生物试验方法 吸入毒性试验

YY/T 0127.6-1999 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料生物试验方法 显性致死试验

YY/T 0127.7-2001 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料生物试验方法 牙髓牙本质应用试验

YY/T 0127.8-2001 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料生物试验方法 皮下植入试验

YY/T 0127.9-2001 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料生物试验方法 细胞毒性试验：琼脂覆盖法及分子滤过法

YY/T 0127.10-2001 口腔材料生物评价 第 2 单元：口腔材料生物试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验（Ames 试验）

YY/T 0127.11-2001 牙科学 用于口腔的医疗器械 生物相容性临床前评价 2 单元：口腔材料生物试验方法 盖髓试验

医疗器械生物学评价标准 GB/T16886.1 给出了生物学评价试验及生物学评价流程，但是对于某些新的高风险医疗器械可能还需要补充其它的试验项目。

#### **四、医疗器械生物学试验报告要求**

医疗器械生物学评价试验可以单独出具试验报告，并是在产品注册时要按照医疗器械生物学评价系列标准进行试验和评价，并提交试验报告以及相关资料。

医疗器械生物学试验应按照 GB/T 16886 医疗器械生物学评价系列标准中的要求，在具有国家食品药品监督管理局认可的检验机构进行，并应当满足：（1）在进行动物试验前，先进行体外试验；（2）按要求充分并合理地利用试验动物资源，优化试验方案，

降低试验成本。

生物学试验流程一般为：（1）制定试验方案；（2）按照试验方案以及各实验室的标准操作规程进行试验；（3）按照本规范要求出具试验报告。

### （一）试验方案的要求

试验方案应根据 GB/T 16886 医疗器械生物学评价系列标准的要求制定。方案应至少包括以下内容：试验目的、试验依据、样品处理方式、试验过程、结果评价、试验记录、报告格式、预计完成日期、参考文献、方案修改等，如果采用动物试验的应有动物试验条件和管理方面的要求。附件 1 给出了皮内反应试验试验方案的格式要求，其他试验可以参照制定。

如方案需修改，应进行合理性说明，并以修改单的形式附在方案后。

### （二）试验报告的要求

试验报告应至少包括以下内容：试验摘要、试验目的、试验器械/材料的描述、试验样品的制备方法、试验过程、评价标准、试验结果、试验结论等，如果有图片的应给出图片结果。附件 2 给出了皮内反应试验报告的格式要求，其他试验可参照制定。

企业申报产品注册时应提交生物学试验方案（包括方案修改单）以及试验报告。

- 附件：1. 生物学试验方案模板  
2. 生物学试验报告模板

附件 1:

生物学试验方案模板

医疗器械生物学试验方案

皮内反应试验

(GB/T16886.10)

**委托单位(盖章)**

单位名称:

单位地址:

联系人员:

联系方式:

**承检机构(盖章)**

单位名称:

单位地址:

方案提出人:

批准人:

批准日期:

# 医疗器械生物学试验方案

## 皮内反应试验

(GB/T16886.10)

### 一、试验目的:

该试验的目的是通过对家兔皮内注射试验样品浸提液评价试验样品对兔的局部皮内刺激反应。本试验是根据 GB/T16886.10《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》中推荐的皮内反应试验方法进行。

注：在报告中应有质量保证的相关内容。

### 二、试验样品:

委托单位应提交试验材料。（由委托单位按承检机构的《检验委托书》提供关于试验样品的详细资料，作为本方案的附件。）

试验用浸提液选择以下适宜条件制备：（由委托单位和承检机构完成以下条款，其它说明可作为本方案的附件。）

#### 1.试验样品和浸提介质的比例:

\_\_\_材料厚度小于 0.5mm, 比例为  $6\text{cm}^2/\text{mL}$

\_\_\_材料厚度 0.5mm~1.0 mm, 比例为  $3\text{cm}^2/\text{mL}$

\_\_\_材料厚度大于 1.0 mm, 比例为  $1.25\text{cm}^2/\text{mL}$

\_\_\_不规则形状固体器械, 比例为  $0.2\text{g}/\text{mL}$

\_\_\_不规则形状多孔器械（低密度材料），比例为  $0.1\text{g}/\text{mL}$

\_\_\_其它(详细说明)\_\_\_\_\_

2.浸提介质: (与 16886.12 核对)

\_\_\_0.9%氯化钠溶液(符合中华人民共和国药典)(SCNS)

\_\_\_1:20 乙醇氯化钠溶液(AS)

\_\_\_聚乙烯醇 400(PEG)\*

\_\_\_植物油

\_\_\_其它(详细说明)\_\_\_\_\_

3.浸提条件

\_\_\_ (121±2) °C, (1±0.1) h

\_\_\_ (70±2) °C, (24±2) h

\_\_\_ (50±2) °C, (72±2) h

\_\_\_ (37±1) °C, (72±2) h

\_\_\_其它(详细说明)\_\_\_\_\_

### 三、对照品

空白对照 (不含有试验材料的浸提介质) 按试验样品的浸提方法和相同的浸提时间制备。

### 四、试验体系

动物种属: 兔

动物品系: 如新西兰白化兔/日本大耳白兔

动物来源: 实验动物供应商 (承检机构认可的)

动物性别: 本试验对动物性别无特殊要求

体重范围: 试验开始时的体重不低于 2.0kg

年 龄: 本试验对动物年龄无特殊要求



适应时间：至少 5 天

动物数量：2 只（核对 16886.10）

标记方法：耳签标记或其他标记方法

## 五、试验体系的合理性

兔皮内注射试验用于评价器械/材料浸提液已有很长的历史。国际标准和国家标准均建议采用兔皮内注射试验材料浸提液评价器械/材料的皮内反应。

注：材料替换为器械/材料

## 六、动物管理

管理：应符合《GB/T16886.2 医疗器械生物学评价 第 2 部分 动物福利要求》的规定及其他实验动物福利的相关要求。

饲料：每天供给商品兔饲料。

饮水：通过自动供水系统充足供给城市自来水。

污染：饲料和饮水中的污染预计不会对试验结果有潜在的影响。

笼舍：应按照试验室管理进行编号。每只动物单独饲养在不锈钢悬挂笼舍内。每笼的标牌标明动物编号、试验编号、性别、注射剂量、注射日期。

环境：室温应进行日常监控，室温控制在（20~25）℃范围。室内湿度应进行日常监控，相对湿度控制在（30~70）%范围。光照应采用自动定时计或人工方式控制 12 小时光照 12 小时黑暗。

设施：检测机构是经过国家实验室认可的符合 GB/T27025 和《医疗器械检测机构资格认可办法（试行）》规定的试验机构。

人员：相关试验人员是经过培训和具有资格的。

动物选择：选择健康、表皮无机械刺激或损伤的敏感动物。实验室应有动物所有的使用记录。

### 七、给药方法和途径：

在试验开始前，每只兔应标记和称量体重，然后彻底去除动物背部脊柱两侧注射部位被毛。注射前，用 70% 的酒精棉球消毒去毛部位并使干燥。试验时应在每只兔的背部脊柱一侧的前 5 个点皮内注射 0.2mL 极性样品浸提液，后 5 个点皮内注射 0.2mL 相应的浸提介质。同样在每只兔的背部脊柱另一侧的前 5 个点皮内注射 0.2mL 非极性浸提液，后 5 个点皮内注射 0.2mL 相应的浸提介质。每个注射点之间相距 2cm。

在注射后即刻观察各注射部位状况，并在注射后 24h、48h 和 72h 观察记录各注射部位的红斑和水肿情况。反应分为 0~4 级。应注意注射部位的其他明显变化。试验完成后，所有的动物应按照 GB/T16886.2《医疗器械生物学评价 第 2 部分 动物福利要求》的规定处理动物。按下表给出的记分系统对反应评分。

表：皮内反应记分系统

反应	记分	反应	记分
红斑和焦痂形成		水肿形成	
无红斑	0	无水肿	0
极轻微红斑（勉强可见）	1	极轻微水肿（勉强可见）	1
清晰红斑	2	清晰水肿（肿起，不超出区域边缘）	2
中度红斑	3	中度水肿（肿起约 1mm）	3
重度红斑（紫红色）至焦痂形成	4	重度水肿（肿起超过 1mm，并超出接触区）	4
刺激最高记分			8

## 八、结果评价

在 72 小时评分后，分别将每一试验样品和浸提介质对照组的全部红斑和水肿记分相加，再除以 12 [2 (动物数) × 3 (观察期) × 2 (记分类型)]，计算出每一试验样品和相应浸提介质对照的综合平均记分。如试验样品和相应浸提介质对照的综合平均记分之差不大于 1.0，则符合要求。在任何观察期，如试验样品一般反应疑似大于相应浸提介质对照反应，应另取家兔重新进行试验，试验样品与相应浸提介质对照的综合平均记分之差不大于 1.0，则符合要求。

## 九、试验记录

试验样品和空白对照的制备、相关活动的日期（如试验开始和完成）、注射后即刻每个注射点的情况和注射后 24h、48h、72h 时各注射点的皮肤反应记分情况应有记录。

与研究有关的所有原始数据和一份最终报告将作为承检机构的存档文件存档保存。

## 十、报告要求

最终报告应包括采用的方法、每个试验及对照点的皮肤反应记分和所观察到的任何现象的详细描述。

## 十一、预计日期

由承检机构和委托单位共同确定。

## 十二、参考文献

## 十三、方案的修改

委托单位批准或试验实施后的任何对方案修改应形成文件并经批准。

附件 2:

生物学试验报告模板

医疗器械检验中心检验报告

皮内反应试验

(GB/T16886.10)

检品名称:

检品批号:

委托单位

单位名称:

单位地址:

生产单位

单位名称:

单位地址:

## 说 明

- 一、 委托方或供样方如果对本报告有异议,请于收到报告之日起 7 日内以书面形式提出,逾期不予受理。
- 二、 本报告所出具的数据和结论,是对来样所检项目的检验结果。
- 三、 本报告经涂改、增删或未加盖我所检验报告专用章的复印件均无效。
- 四、 检验报告书上的检验结果和检验单位名称,未经我所书面同意,不得用于广告、评优及商业宣传。

地址:

邮编:

电话:

传真:

联系人:

## 目录

摘要	4
前言	5
材料	5
方法	6
偏离	9
结果	9
结论	9
记录保存	10
附录 1: 皮内反应观察结果	11
质量保证说明	12

## 摘要

检测样品抗菌骨针，批号 07-5-001，采用符合中国药典的 0.9%氯化钠溶液（SC）和植物油（CSO）制备浸提液，根据中华人民共和国国家标准《GB/T16886.10 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》中推荐的方法对浸提液进行皮内反应评价。

将试验样品的极性浸提液 0.2mL 对每只家兔背部脊柱一侧的前 5 个点进行皮内注射，将相应的空白对照（极性浸提介质）注入每只家兔同侧的后 5 个点。同样将试验样品非极性浸提液及空白对照（非极性浸提介质）分别注入每只家兔背部脊柱另一侧。注射之后即刻观察注射部位，并于注射后 24，48 和 72 小时观察动物注射部位的红斑和水肿情况。

在该试验条件下，没有观察到浸提液导致动物产生刺激的任何征象，每种试验样品浸提液组和相应浸提介质对照组的平均记分之差不大于 1.0，每种试验样品浸提液均符合试验要求。

试验人员：

审核人：

批准人： \_\_\_\_\_ 年 月 日

## 前言

根据 GB/T16886.10《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》中推荐的皮内反应试验的要求对浸提物进行生物相容性评价。该项试验的目的是为了确认从材料内浸提出的萃取物对家兔进行皮内注射之后，是否会引起家兔局部皮肤刺激反应。试验样品的收到日期为年\_\_\_月\_\_\_日。对样品的浸提日期为\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_日。\_\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日对兔注射一定剂量的浸提物，观察结束日期为\_\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日。

该试验于\_\_\_\_年\_\_\_月\_\_\_日签署试验方案后开始，是根据《中华人民共和国国家药品监督管理局医疗器械检测机构资格认可办法（试行）》规定进行的。

## 材料

委托单位提供的样品名称和处理方式如下：

检品名称：

检品批号：

有效日期：

贮存条件：室温

浸提介质： 0.9%氯化钠溶液（SC）

棉籽油（CS0）

浸提液制备：根据 Xg/ml 的比例，用 Xm1 的介质覆盖 Yg 的试验样品。在\_\_\_℃下将试验样品在 SC 和 CS0 介质内浸提\_\_\_个小时。用同样的方法制备无



试验材料的浸提介质作为空白对照。

浸提液情况：	试验液	对照液
SC：	透明液体	透明液体
CS0：	透明液体	透明液体

## 试验方法

试验体系：

动物种属：兔（*Oryctolagus cuniculus*）

动物品系：新西兰白化兔

动物来源：由\_\_\_\_\_动物繁育中心提供

动物性别：

体重范围：

适应时间：

动物数量：2 只

标记方法：

试验体系的合理性：

兔皮内注射试验用于评价生物材料浸提液已有很长的历史。国际标准和国家标准均建议采用家兔皮内注射试验材料浸提液评价医用材料。

试验工作的重复

本方案签署时，委托单位应确认本试验的进行不是对以前试验的不必要的重复。

动物管理：

管理：应符合按实验动物保护和使用规范制定的标准操作规范进行。

饲料：每天供给许可证号为\_\_\_\_\_的啮齿动物饲料。

饮水：通过自动供水系统充足供给城市（城市名称）自来水。

污染：饲料和饮水中的污染预计不会对试验结果有潜在的影响。

笼舍：每只动物单独饲养在不锈钢悬挂笼舍内。每笼的标牌标明实验作业号、动物编号、试验编号、性别、注射剂量、注射日期。

环境：室温应进行日常监控，室温控制在（20~25）℃范围。室内湿度应进行日常监控，相对湿度控制在（30~70）%范围。光照应采用自动定时或人工方式控制 12 小时光照 12 小时黑暗。

设施：检测机构是经过国家实验室认可的符合 ISO17025 和《医疗器械检测机构资格认可办法（试行）》规定的试验机构。

人员：相关试验人员是经过培训和具有资格的。

选择：选择健康、未曾用于试验、表皮无机械刺激或损伤的敏感动物。

试验步骤：

试验开始前 4h~18h，先标识兔并称量体重，然后彻底去除动物背部脊柱两侧注射部位被毛。注射前，用 70%的酒精棉球消毒去毛部位并使干燥。在每只兔脊柱一侧的前 5 个点皮内注射 0.2mL 供试品 SC 浸提液，后 5 个点皮内注射 0.2mL SC 浸提介质。在每只兔的脊柱另一侧的前 5 个点皮内注射 0.2mL 供试品 CS0 浸提液，后 5 个点皮内注射 0.2mL CS0 浸提介质。各注射点之间相距 2cm。注射后即刻观察注射部位情况。之后将动物返回各自的笼内饲养。

注射之后 24、48 和 72 小时观察记录各注射部位红斑和水肿状况。反

应分为 0~4 级。应注意注射部位的其他任何反应。按下表给出的记分系统对每一观察期各注射部位的红斑和水肿的组织反应评分并记录试验结果。

表：皮内反应记分系统

反应	记分	反应	记分
红斑和焦痂形成		水肿形成	
无红斑	0	无水肿	0
极轻微红斑（勉强可见）	1	极轻微水肿（勉强可见）	1
清晰红斑	2	清晰水肿（肿起，不超出区域边缘）	2
中度红斑	3	中度水肿（肿起约 1cm）	3
重度红斑（紫红色）至焦痂形成	4	重度水肿（肿起超过 1cm，并超出接触区）	4
刺激最高记分	8		

在 72 小时评分后，分别将每一试验样品和浸提介质对照组的全部红斑和水肿记分相加，再除以 12 [2（动物数）×3（观察期）×2（记分类型)], 计算出每一试验样品和每一对应浸提介质对照的综合平均记分。如试验样品和浸提介质对照的综合平均记分之差不大于 1.0，则符合试验要求。在任何观察期，如试验样品一般反应疑似大于浸提介质对照反应，应另取家兔重新进行试验，试验样品与溶剂对照的综合平均记分之差不大于 1.0，则符合试验要求。

### 偏离

根据试验方案的情况，描述偏离的情况及理由。

### 结果

每只动物的观察结果见附录 1。

注射后即刻所有注射点均无异常。每种浸提液的计分情况总结如下：

浸提液	动物编号	试验点平均记分	对照点平均记分	试验与对照平均记分之差
SC	1	0	0	0
	2	0	0	
CS0	1	0	0	0
	2	0	0	

结果和结论仅适用于被检测的试验样品。检测机构没有对这些结果进行进一步的评价。委托单位负责解释这些数据是否适用于其它样品。

### 结论

在该试验条件下，没有观察到家兔皮内注射浸提液后产生刺激的任何征象，每种试验样品组和相应浸提介质对照组的平均记分之差均小于 1.0，每种试验样品浸提液均符合试验要求。

### 记录保存

与该研究相关的所有原始数据和一份最终报告保存在试验机构存档。

附录：质量保证说明（如有）

附录 1

皮内反应实验观察结果

家兔编号/性别	体重 (kg)	浸提介质	记分											
			24h				48h				72h			
			试验组		对照组		试验组		对照组		试验组		对照组	
			ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED	ER	ED
1/	2.5	SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2/	2.4	SC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1/	2.5	CS0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2/	2.4	CS0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ER=红斑

ED=水肿

SC= 0.9%氯化钠溶液

CSO=植物油