



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.11—2021/ISO 10993-11:2017

代替 GB/T 16886.11—2011

医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验

Biological evaluation of medical devices—
Part 11: Tests for systemic toxicity

(ISO 10993-11:2017, IDT)

2021-11-26 发布

2022-12-01 实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会 发布

目 次

前言	III
引言	V
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 基本考虑	2
4.1 总则	2
4.2 动物种属选择	2
4.3 动物状况	3
4.4 动物饲养与管理	3
4.5 剂量组大小和数目	3
4.5.1 剂量组大小	3
4.5.2 剂量组数目	3
4.5.3 对照设置	4
4.6 接触途径	4
4.7 样品制备	4
4.8 剂量	4
4.8.1 试验样品接触	4
4.8.2 剂量体积	4
4.8.3 剂量频率	5
4.9 体重和饲料/水消耗	5
4.10 临床观察	5
4.11 临床病理学	5
4.12 解剖病理学	5
4.13 试验设计	6
4.14 试验质量	6
5 急性全身毒性	6
5.1 总则	6
5.2 研究设计	6
5.2.1 准备	6
5.2.2 实验动物	7
5.2.3 试验条件	7
5.2.4 体重	7

5.2.5	临床观察	7
5.2.6	病理学	8
5.3	评价标准	8
5.3.1	总则	8
5.3.2	结果评价	8
5.4	最终报告	9
6	重复接触全身毒性(亚急性、亚慢性和慢性全身毒性)	10
6.1	总则	10
6.2	研究设计	10
6.2.1	准备	10
6.2.2	实验动物	10
6.2.3	试验条件	10
6.2.4	体重	11
6.2.5	临床观察	11
6.2.6	病理学	11
6.3	评价标准	12
6.3.1	总则	12
6.3.2	结果评价	12
6.4	最终报告	12
附录 A (资料性)	接触途径	13
附录 B (资料性)	剂量体积	15
附录 C (资料性)	常见临床症状与观察项目	16
附录 D (资料性)	建议的血液学、临床生化和尿液分析测量	17
附录 E (资料性)	建议进行组织病理学评价的器官清单	19
附录 F (资料性)	医疗器械全身毒性试验限定的组织病理学器官清单	21
附录 G (资料性)	材料介导的热原信息	22
附录 H (资料性)	大鼠亚慢性全身毒性试验——胃肠外双途径接触	23
参考文献		25

前 言

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》的规定起草。

本文件是 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》的第 11 部分。GB/T 16886 已经发布了以下部分：

- 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与定量；
- 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：材料化学表征；
- 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。

本文件代替 GB/T 16886.11—2011《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》，与 GB/T 16886.11—2011 相比主要技术变化如下：

- 修改了慢性毒性试验剂量组大小(见表 1,2011 年版的表 1)。

本文件使用翻译法等同采用 ISO 10993-11:2017《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》。

与本文件中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

- 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 16886.2—2011 医疗器械生物学评价 第 2 部分：动物福利要求 (ISO 10993-2:2006, IDT)。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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。

GB/T 16886.11—2021/ISO 10993-11:2017

本文件起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、中国食品药品检定研究院。

本文件主要起草人：王昕、孙立魁、韩倩倩、王涵、褚祥宇、许晶。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——1997年首次发布为 GB/T 16886.11—1997，2011年第一次修订；

——本次为第二次修订。

引 言

全身毒性是医疗器械使用中产生的一种潜在的不良作用。器械或材料的可沥滤物可以通过吸收、分布和代谢到达不与之直接接触的人体部位,从而产生一般毒性作用以及器官和器官系统作用。本文件涉及一般全身毒性评价。虽然毒性物质的全身性吸收和分布可产生特异性的靶器官或器官系统毒性,但本文件不涉及对这些影响的评价。

由于医疗器械及其材料和预期应用范围种类繁多,本文件未对其作具体规定。虽然在涉及全身毒性试验时要考虑到具体的方法学,但适当的研究设计要与器械材料的特性及其预期临床应用相适应。

本文件的其他要素本质上是规范性的,包括那些涉及良好实验室规范的遵循情况和纳入报告中的要素。

某些全身毒性试验(如长期植入或皮肤毒性研究)可设计用于研究全身作用,以及局部毒性作用、致癌性或生殖毒性作用,本文件仅侧重于说明此类研究的全身作用方面。GB/T 16886.3、GB/T 16886.6、GB/T 16886.10 和 GB/T 16886.20 给出了其他毒理学终点的试验。

在进行全身毒性试验之前,计划和优化全身毒性试验设计时宜回顾所有合理可用的数据和科学合理的方法。这包括对利用输入数据来优化试验设计、剂量选择和/或病理学终点以对研究的适宜性进行充分评价。这些输入数据可以是毒理学数据、化学表征研究或其他生物学试验(包括体外试验和侵入性较小的体内试验)。对于重复接触的全身毒性试验,科学合理的试验设计、预试验和统计学研究设计的运用,以及病理学(包括组织病理学)和临床生化方法采用客观的定量的终点和方法,对获得充足的科学有效的数据是非常重要的。

总之,毒理学是一门发展中的科学,任何单项试验结果都不宜作为推断某种器械预期应用是否安全的唯一依据。

《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成:

- 第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类由于使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价,并将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。
- 第 2 部分:动物福利要求。目的在于最大限度利用科学合理的非动物试验,确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。
- 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。
- 第 4 部分:与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。
- 第 5 部分:体外细胞毒性试验。目的是为评定医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。
- 第 6 部分:植入后局部反应试验。目的是为评定医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。
- 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷(EO)灭菌的单件医疗器械上 EO 及 2-氯乙醇(ECH)残留物的允许限量、EO 及 ECH 提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提

供检测方法。

- 第 9 部分：潜在降解产物的定性和定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的生物降解以及生物降解研究的设计与实施提供基本原则。
- 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激和皮肤致敏提供评价步骤。
- 第 11 部分：全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。
- 第 12 部分：样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。
- 第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量。目的是为用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供通用要求。
- 第 14 部分：陶瓷降解产物的定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。
- 第 15 部分：金属与合金降解产物的定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。
- 第 16 部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是为提供与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。
- 第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立。目的是为医疗器械可沥滤物允许限量的建立提供方法。
- 第 18 部分：材料化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量(必要时)以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。
- 第 19 部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是为识别与评价最终医疗器械材料的物理特性,如物理化学、形态学和表面特性(PMT)的各种参数和试验方法。
- 第 20 部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。
- 第 22 部分：纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提供指南。
- 第 23 部分：刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

医疗器械生物学评价

第 11 部分:全身毒性试验

1 范围

本文件规定了评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时的要求,给出了试验步骤指南。
本文件适用于医疗器械或材料的全身毒性研究。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;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。

ISO 10993-1 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(Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process)

ISO 10993-2 医疗器械生物学评价 第 2 部分:动物福利要求(Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements)

3 术语和定义

ISO 10993-1 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

剂量 dose/dosage

每单位体重或表面积给予的试验样品的量(如质量、体积)。

3.2

剂量效应 dose-effect

个体或群体研究对象中,剂量与特定生物学反应程度之间的关系。

3.3

剂量反应 dose-response

剂量与接触相关作用范围之间的关系。

注:剂量反应关系有两种类型,第一种是个体对剂量范围的反应,第二种是群体研究对象剂量范围反应的分布。

3.4

可沥滤物 leachable substance

水或其他与器械使用相关的液体作用于器械或材料后迁移出的化学物。

注:可沥滤物包括添加剂、灭菌残留物、加工残留物、降解产物、溶剂、增塑剂、润滑剂、催化剂、稳定剂、抗氧化剂、染色剂、填料及单体。

3.5

限度试验 limit test

采用一种适宜的试验样品剂量进行的单剂量组试验,以判定是否存在毒性危害。