

## ISO 10993-1:2025 生物安全性評估新增要求與修訂重點

簡琇羽<sup>1</sup>

### 前言

醫療器材的生物相容性評估，是確保產品臨床使用安全性的核心防線。而國際標準化組織(International Organization for Standardization, ISO)所發布之 ISO 10993 系列標準，為醫療器材生物學評估之重要依據，其中 ISO 10993-1 則是闡明這一系列標準評估架構的基本原則<sup>[1]</sup>。國際標準化組織於 2025 年 11 月正式發布取代既有 2018 年版本之第六版 ISO 10993-1:2025<sup>[2]</sup>，而 2025 新版標準將標題修訂為「醫療器材生物學評估-第 1 部分:風險管理過程中評估生物安全性之要求與基本原則(Biological evaluation of medical devices-Part 1: Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process)」，強調將生物相容性評估全面納入 ISO 14971 所述醫療器材生命週期之風險管理框架。

近年來隨著材料科學的快速發展，醫療器材由過往單純金屬、陶瓷或高分子材質，演進成奈米材料、可降解材料或含藥複合性產品等複雜組成，也導致傳統動物試驗已不足以提供精確完整而全面的安全數據。此外，2018 年版標準<sup>[3]</sup>雖已導入風險管理概念，但在實際應用上仍較著重於各項生物評估項目之確認與執行，同時部分專用術語容易產生歧義，導致難以全面涵蓋複雜的臨床使用情境。因此，2025 新版標準除了針對暴露型態及評估架構進行調整之外，更強調物理與化學特性鑑定應做為所有生物相容性評估的首要步驟<sup>[4,5]</sup>，以進一步落實實驗動物福利及取代(Replacement)、減量(Reduction)、精緻化(Refinement) 3R 原則之國際趨勢；亦即透過化學表徵分析與毒理學風險評估，在確認風險可接受且具備充分科學證據證實情況下，積極豁免不必要的動物試驗。本文將擇要介紹 2025 新版標準之修訂內容，並詳述變更重點及其對醫療器材生物相容性評

<sup>1</sup> 財團法人醫藥品查驗中心 醫療器材組

估之影響。

## 一、強化風險管理架構

### (一) 由生物相容性走向生物安全性

對於醫療器材之生物學評估，過往多針對材料是否具備生物相容性做為判定標準，也就是依據醫療器材與人體暴露型態及暴露時間，對應 ISO 10993 系列標準之建議試驗項目，進而確認材料是否會引發細胞毒性、致敏性、刺激性或其他不良生物反應。然而，隨著醫療器材材料技術、製造流程及臨床使用情境日趨多元，僅以特定生物試驗結果做為安全性判定依據，已難以完整涵蓋產品於臨床實際使用情況下可能產生的風險。因此，新版標準將生物相容性評估與 ISO 14971 風險管理架構完整扣合，並明確指出應依照風險程度決定執行策略<sup>[6,7]</sup>。新版標準之生物相容性評估流程大致如下：首先，製造業者根據產品預期用途、接觸部位、暴露時間進行風險分析，由所得資訊建立生物評估計畫 (Biological evaluation plan)，藉此識別產品可能涉及之生物危害 (Biological hazard) 與生物效應 (Biological effects)。接著，針對醫療器材分類及特性，整合材料資訊、化學特性鑑定、毒理學風險評估及生物等效性 (Biological equivalence) 等資料，進行現有證據之評估，並透過差異分析 (Gap analysis) 確認前述資料是否仍存在未臻完備或風險未能被驗證之情形，僅在現有資料無法證明醫療器材具有生物安全性時，才須考慮新增試驗或其他評估方式予以驗證，藉以避免不必要的重複試驗與動物使用。最後透過風險控制措施降低風險，並確認殘餘風險是否為可接受。

要特別注意的是，新版標準強調生物相容性評估應同時包含生產過程與生產後相關活動，持續蒐集如上市後監測、不良事件分析、製程變更管理等活動之資料，做為風險再評估與持續改善之依據。此一流程也顯示，生物相容性評估已由過往單次性試驗活動，轉變為貫穿產品生命週期之完整持續性風險管理機制。

## (二) 納入合理可預見誤用(Reasonably foreseeable misuse)

除產品預期用途外，新版標準亦指出生物相容性評估範圍須包含合理可預見誤用，亦及將評估情境從正常使用條件，延伸至實際環境中可能發生的合理非預期使用情況。舉例來說，重複使用一次性醫療器材、超過建議更換週期、長時間配戴或非原設計方式之操作等，皆可能增加材料損耗、產生降解物或可浸出物(Leachable)之風險，使得原先的生物相容性資料不再完全適用。而此概念與 ISO 14971 風險管理原則相符，縱使非屬產品初始設計目的，但若臨床情境、操作習慣或使用行為具合理發生可能性時，仍應同步納入風險評估之考量。

## 二、化學特性鑑定與毒理學風險評估優先策略

如前所述，醫療器材之生物相容性評估已由過往較著重生物試驗結果，逐漸轉變為以化學特性鑑定與毒理學風險評估做為實行起點<sup>[8]</sup>。亦即，在規劃生物試驗之前，應先釐清產品於製造、滅菌、儲存及臨床實際使用過程中可能釋出之化學物質，建立可萃取物(Extractable)與可浸出物化學表徵資料。此過程須考量材料組成、添加劑、降解物質、製程殘留物及包材相容性等風險因素，並利用特定分析技術進行化學物質之定性鑑別與半定量評估，如氣相層析質譜儀(Gas chromatography–mass spectrometry, GC-MS)、液相層析質譜儀(Liquid chromatography–mass spectrometry, LC-MS)、感應耦合電漿質譜儀(Inductively coupled plasma–mass spectrometry, ICP-MS)等，以識別潛在化學暴露來源及其相對含量，做為後續相容性評估的重要依據<sup>[3]</sup>。

完成化學特性鑑定後，即可接續進行毒理學風險評定。對於已具備毒理學資料的化學物質，將依照其毒理特性建立合適的可接受暴露限值，並與推估之人體暴露量進行比對，以評估其毒理學風險是否處於可接受範圍。而相關判定方式則可以根據毒理學資料完整性與危害特性，選擇可耐受攝入量(Tolerable intake, TI)、可耐受接觸限量(Tolerable contact level, TCL)或毒理學關注閾值(Threshold of toxicological concern, TTC)等做為評估依據<sup>[9]</sup>。對於毒理學資料有限之化學物質，則可能須透過補充文獻資料、

額外分析或其他評估方式，以支持其安全性論證。

化學特性鑑定與毒理學風險評估之結果，可用於判斷是否須執行進一步的生物試驗。當既有化學與毒理學資料已能夠證明醫療器材或其材質的生物安全性時，則應透過整體證據權重(Weight of evidence)完成風險判定，除可降低對額外動物試驗之依賴以落實 3R 原則之外，同時可令生物相容性評估更聚焦於科學證據與風險評估合理性。

### 三、重新定義暴露時間(Exposure Duration)與暴露情境

ISO 10993-1:2025 最重大的變革之一，就是修訂改暴露時間與暴露情境之定義，其目的在於提升醫療器材生物相容性評估與實際臨床使用情境之連結性。由過往僅依照暴露時間對應固定試驗項目的評估方式，轉變為建立於風險管理基礎上，並同時考量產品接觸頻率、使用週期、重複使用情形及材料特性等因素，以確認可能產生之生物危害與生物傷害(Biological harm)。

#### (一) 暴露時間判定方式調整

雖然 ISO 10993-1:2018 已提出人體與醫療器材暴露時間，可依據單次、多次或重複接觸時間的累積，區分為短期(Limited,  $\leq 24$  小時)、長期(Prolonged, 24 小時~30 日)及持續接觸(Long-term,  $> 30$  日)，但對於重複使用或間歇性接觸(Intermittent contact)產品的評估方式較缺乏一致性，可能無法顯示實際累積暴露的情況。因此，新版標準明確指出暴露時間之判斷應以「總暴露時間(Total exposure period)」為基礎，即根據病患自首次至最後一次使用醫療器材的接觸天數進行評估，並導入新的接觸模式分類概念：

1. 每日接觸(Daily contact)：醫療器材每日與人體接觸，無論每次接觸時間長短，其總暴露時間以使用期間(首次使用至最後一次使用)的日曆天數計算。
2. 間歇性接觸：醫療器材與人體兩次接觸間隔超過 24 小時，無論每次接觸時間長短，其總暴露時間為使用期間之所有接觸天數的總和。

這樣的調整將有助於統一重複使用及間歇性使用產品於暴露時間之估算，須特別注意的是部分醫療器材可能因為累積接觸天數增加，改變其暴露類別，進而影響後續生物風險評估強度。

## (二) 生物累積(Bioaccumulation)：

若醫療器材的材料或化學成分於人體具有生物累積之可能性，如全氟庚酸(Perfluoro-heptanoic acid, PFHpA)，則不論原先屬於何種暴露時間類別，皆視為持續接觸風險之產品。此項修訂顯示，暴露風險評估不再僅考量暴露時間長短，而須進一步整合材料特性、化學分析及毒理資料，以更貼近產品於臨床實際使用之風險。

## (三) 人體暴露型態與生物效應：

除重新定義暴露時間之外，新版標準亦強調暴露情境與生物效應的連結。醫療器材生物相容性評估係以產品與人體之暴露型態做為基礎，並結合實際使用情境來辨識可能的生物風險，據此決定須執行之生物效應評估項目。由於不同暴露型態(如皮膚、黏膜或血液接觸等)可能引發不同生物效應，因此相較於前版標準以表格方式提供建議評估項目，新版標準更強調透過臨床使用情境與風險分析，評估產品可能涉及之生物效應，再進一步規劃適當評估策略，而非直接對應固定評估項目。

為此，新版標準亦同步調整部分用語定義與分類方式。首先，刪除既有用於描述與體外相通但會接觸體內組織、黏膜或血液之「外部連通(Externally communicating)」類型，依照醫療器材實際接觸型態重新分類，讓生物相容性評估更加貼近產品之臨床實際使用情況。其次，原有「生物學指標(Biological endpoints)」一詞修改為「生物效應」，顯示生物相容性評估已由「逐項確認或完成固定試驗項目」，逐步轉變為「是否已充分評估相關生物風險」。此外，在生物效應項目方面，新版標準將既有的醫療器材植入後反應(Effects after implantation)擴展至所有產品與組織接觸後所產生之局部效應(Local effects)

after tissue contact) · 其主要考量在於部分非植入式產品雖未長期留置人體內，但與組織接觸時仍可能產生局部生物效應，故評估範圍不應僅侷限於植入式醫療器材。

修訂後之生物效應評估架構，分述如下：

1. 非接觸式醫療器材：係指不與人體直接或間接接觸的醫療器材或其組件，由於不與人體接觸，因此無須進行生物安全性評估。
2. 與完整皮膚(Intact skin)接觸：係指與完整、未受損皮膚直接或間接接觸的醫療器材；其應評估之生物效應項目如表一所示。

表一、醫療器材與完整皮膚暴露之生物效應

| 暴露時間                | 生物效應 |     |     |      |            |      |     |       |
|---------------------|------|-----|-----|------|------------|------|-----|-------|
|                     | 細胞毒性 | 致敏性 | 刺激性 | 系統毒性 | 組織接觸後的局部影響 | 基因毒性 | 致癌性 | 血液相容性 |
| A - 短期(≤24 h)       | ✓    | ✓   | ✓   |      |            |      |     |       |
| B - 長期(24 h ~ 30 d) | ✓    | ✓   | ✓   |      |            |      |     |       |
| C - 持續(> 30 d)      | ✓    | ✓   | ✓   |      |            |      |     |       |

3. 與完整黏膜(Mucosal membrane)接觸：係指與完整、未受損黏膜直接或間接接觸的醫療器材；其應評估之生物效應項目如表二所示。

表二、醫療器材與完整黏膜暴露之生物效應

| 暴露時間                | 生物效應 |     |     |      |            |      |     |       |
|---------------------|------|-----|-----|------|------------|------|-----|-------|
|                     | 細胞毒性 | 致敏性 | 刺激性 | 系統毒性 | 組織接觸後的局部影響 | 基因毒性 | 致癌性 | 血液相容性 |
| A - 短期(≤24 h)       | ✓    | ✓   | ✓   |      |            |      |     |       |
| B - 長期(24 h ~ 30 d) | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    | ✓          | ✓    |     |       |
| C - 持續(> 30 d)      | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    | ✓          | ✓    | ✓   |       |

4. 與破損、受損表面(皮膚或黏膜)或循環血液以外之內部組織接觸：係指與破損、受損表面(皮膚或黏膜)或循環血液以外之內部組織(如骨骼、牙齒、內部軟組織或器官)直接或間接接觸的醫療器材；其應評估之生物效應項目如表三所示。

表三、醫療器材與破損、受損表面(皮膚或黏膜)或循環血液以外之內部組織暴露之生物效應

| 暴露時間                | 生物效應 |     |     |      |            |      |     |       |
|---------------------|------|-----|-----|------|------------|------|-----|-------|
|                     | 細胞毒性 | 致敏性 | 刺激性 | 系統毒性 | 組織接觸後的局部影響 | 基因毒性 | 致癌性 | 血液相容性 |
| A - 短期(≤24 h)       | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    |            |      |     |       |
| B - 長期(24 h ~ 30 d) | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    | ✓          | ✓    |     |       |
| C - 持續(> 30 d)      | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    | ✓          | ✓    | ✓   |       |

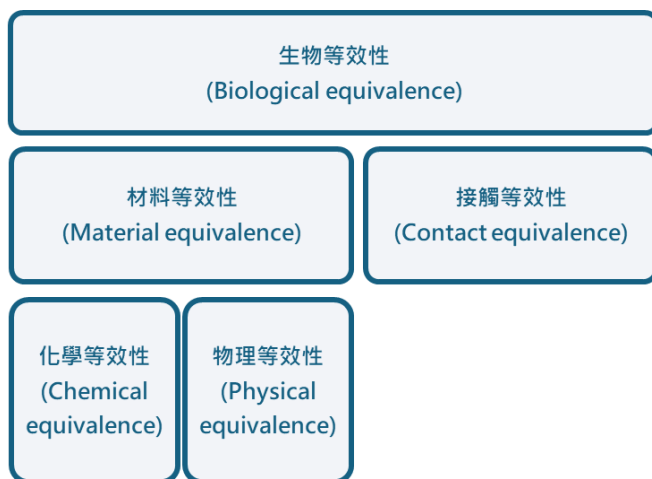
5. 與循環血液接觸：係指與循環血液直接或間接接觸的醫療器材，包括儲存血液供人體使用或做為液體與血液間輸送之用途；其應評估之生物效應項目如表四所示。

表四、醫療器材與循環血液暴露之生物效應

| 暴露時間                | 生物效應 |     |     |      |            |      |     |       |
|---------------------|------|-----|-----|------|------------|------|-----|-------|
|                     | 細胞毒性 | 致敏性 | 刺激性 | 系統毒性 | 組織接觸後的局部影響 | 基因毒性 | 致癌性 | 血液相容性 |
| A - 短期(≤24 h)       | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    |            | ✓    |     | ✓     |
| B - 長期(24 h ~ 30 d) | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    | ✓          | ✓    |     | ✓     |
| C - 持續(> 30 d)      | ✓    | ✓   | ✓   | ✓    | ✓          | ✓    | ✓   | ✓     |

#### 四、生物等效性之應用

於新版標準中亦強調透過導入生物等效性之應用，能夠減少重複試驗並提升評估效率。當新產品或產品變更後，其人體暴露型態與時間、材料組成、製造流程(含包裝與滅菌)、預期適用族群及使用數量等條件，與已核准上市之醫療器材具有充分相似性時，則製造業者得以用既有的產品資料做為生物安全性評估之依據；然而，當任何前述關鍵條件出現差異時，仍須重新評估生物安全性或適時補充資料，以確保不致產生新的生物風險。綜上所述，新開發或變更後產品若欲證明其與已核准上市之醫療器材具生物等效性，則應兩者同時兼具接觸等效性及材料等效性，其中接觸等效性係指兩者於臨床用途(含適用族群)相似；而材料等效性則須同時符合化學等效性及物理等效性，意即兩者於化學特性(如材料成分及加工方式)與物理特性(如結構、形態、形貌及摩擦學特性等)具相似性，且其差異不影響生物安全性評估結果。生物等效性評估流程可參考下列圖一。



圖一 生物等效性關係圖

## 綜合討論與建議

ISO 10993-1:2025 的發布，除了反應醫療器材生物學評估方法與時更新演進外，亦揭示如何透過更完整之資料蒐集、風險判定與科學證據，以建立符合產品特性之生物相容性評估，將成為未來產品開發與法規符合過程中的重要課題。而這也代表著製造業者必須於產品開發階段即導入生物安全性評估規劃，包括材料來源追溯、化學資訊蒐集、供應鏈管理、製程變更評估及文獻與相容性資料之建立，都可能成為後續風險評估的重要依據。而當產品變更、材料替代、供應商調整或滅菌方式改變時，如何有效利用既有資料進行科學性說明，亦將成為降低重複試驗負擔之關鍵。

另一方面，針對醫療器材生物相容性之評估更加重視資料完整性、風險分析邏輯及證據一致性，而非僅著重是否完成特定試驗項目。因此，建立包括材料科學、分析化學、毒理學、臨床與法規專業之跨領域整合及合作模式，將有助於提升醫療器材生物安全性評估品質及與國際接軌能力。整體而言，面對國際法規持續更新，製造業者宜及早盤點現行生物學評估策略與技術文件內容，並強化內部資料管理與科學論證能力，以建立更具彈性且符合風險導向之產品生物安全性管理模式，進而提升產品安全性、法規符合性及國際市場競爭力。本文係針對 ISO 10993-1:2025 生物安全性評估標準修訂重點進行整理與說明，相關要求及完整內容仍應以 標準原文為準。

## 參考文獻

1. Sharma A, Luthra G. Significance of ISO 10993 Standards in Ensuring Biocompatibility of Medical Devices: A Review. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2023;35(8):23–34.
2. International Organization for Standardization. ISO 10993-1:2025 Biological evaluation of medical devices-Part 1: Requirements and general principles for the evaluation of biological safety within a risk management process. 2025.
3. International Organization for Standardization. ISO 10993-18:2020 Biological evaluation of medical devices- Part18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process. 2020.
4. Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*. London: Methuen; 1959.
5. Kandárová H, Pôbiš P. The “Big Three” in biocompatibility testing of medical devices: implementation of alternatives to animal experimentation—are we there yet? *Frontiers in Toxicology*. 2024; 5:1337468.
6. International Organization for Standardization. ISO 14971:2019 Medical devices-Application of risk management to medical devices. 2019.
7. International Organization for Standardization. ISO/TR 24971:2020 Medical devices- Guidance on the application of ISO 14971. 2020.
8. Street SM, Christian WV. Taring the scales: Weight-of-evidence framework for biocompatibility evaluations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2024; 149:105590.



9. International Organization for Standardization. ISO 10993-17:2023 Biological evaluation of medical devices-Part 17: Toxicological risk assessment of medical device constituents. 2023