



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.16—2021/ISO 10993-16:2017

代替 GB/T 16886.16—2013

医疗器械生物学评价 第 16 部分： 降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计

Biological evaluation of medical devices—

Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables

(ISO 10993-16:2017, IDT)

2021-11-26 发布

2022-12-01 实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

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 毒代动力学研究的设计原则 3

5 试验方法指南 3

 5.1 一般考虑 3

 5.2 具体试验类型指南 4

 5.2.1 总则 4

 5.2.2 吸收 4

 5.2.3 分布 4

 5.2.4 代谢和排泄 5

附录 A（规范性） 毒代动力学研究中应考虑的情况 6

参考文献..... 7

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16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 16886.16—2013《医疗器械生物学评价 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计》，与 GB/T 16886.16—2013 相比，除编辑性修改外，主要技术变化如下：

- 修改了术语“吸收”的定义（见 3.1, 2013 年版的 3.1）；
- 修改了“毒代动力学研究的设计原则”（见第4章, 2013 年版的第4章）；
- 修改了“试验方法指南”（见第5章, 2013 年版的第5章）；
- 增加了纳米物质的毒代动力学研究的信息（见 A.4）；
- 修改了毒代动力学研究中应考虑的情况（见 A.4, 2013 年版的 A.4）。

本文件使用翻译法等同采用 ISO 10993-16:2017《医疗器械生物学评价 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计》。

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）。

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。

本文件起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、山东大学。

本文件主要起草人：范春光、刘成虎、侯丽、张娜、刘香东、董秀丽。

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——2003 年首次发布为 GB/T 16886.16—2003, 2013 年第一次修订；

——本次为第二次修订。

引 言

毒代动力学描述了外来化合物随着时间的变化在体内吸收、分布、代谢和排泄的情况。医疗器械安全性评价的关键是要考虑材料在体内的稳定性以及预期和非预期的可沥滤物与降解产物的去向。毒代动力学研究在评价医疗器械开发中所用材料的安全性或阐明所观察到的不良反应的机理方面是有价值的。毒代动力学研究可能也适用于含活性组分的医疗器械。这种情况下宜考虑药品法规。宜根据器械与人体接触的性质与时间,慎重考虑进行毒代动力学研究的必要性和范围(见 A.2)。现有的毒理学文献和毒代动力学数据可能满足这方面的考虑。

医疗器械引起的潜在危害可能是由于器械成分或其代谢物与生物系统之间的相互作用而产生的。医疗器械能从其材料中释放的可沥滤物(如残留催化剂、加工助剂、残留单体、填充物、抗氧化剂、增塑剂等)和/或迁移出的降解产物在体内有可能产生不良作用。

关于采用毒代动力学方法研究化学物在体内去向的出版文献很多(见参考文献),这些研究中使用的方法学和技术构成了本文件指南的基础。附录 A 给出了本文件的使用说明。

《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 16 部分： 降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计

1 范围

本文件规定了与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。附录 A 描述了医疗器械生物学评价中毒代动力学研究中考虑的问题。

本文件适用于医疗器械降解产物与可沥滤物的毒代动力学研究。

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)

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。

ISO 和 IEC 维护用于标准化的术语数据库，地址如下：

——IEC Electropedia：可在 <http://www.electropedia.org/> 获得；

——ISO 在线浏览平台：可在 <http://www.iso.org/obp> 获得。

3.1

吸收 absorption

物质进入或经过组织、血液和/或淋巴系统的过程。

3.2

生物利用度 bioavailability

特定物质被系统吸收(3.1)的程度。

3.3

生物降解 biodegradation

生物环境引起的降解。

注：可采用体外试验模拟生物降解。

3.4

生物吸收 bioresorption

生物材料在生理环境中发生降解以及降解产物消除和/或吸收的过程。

3.5

清除率 clearance

通过代谢(3.14)和/或排泄(3.9)从机体或机体某些部位排出特定物质的速率。

3.6

峰浓度 **maximum concentration**

$c_{\max}$

血浆中特定物质的最高浓度。

注：在提到体液或组织中的最高浓度时，宜给出一合适的标识，比如 $c_{\max}$ 肝，以质量（某种特定物质）每单位体积或质量（体液或组织）表示。

3.7

降解产物 **degradation product**

由于原材料化学分解而产生的材料产物。

3.8

分布 **distribution**

被吸收的物质和/或其代谢物在体内循环和分散的过程。

3.9

排泄 **excretion**

被吸收的物质和/或其代谢物从机体排出的过程。

3.10

浸提液 **extract**

试验物质(3.15)或对照品经过浸提得到的液体。

3.11

半衰期 **half-life**

$t_{1/2}$

在相同的体液或组织内，给定物质的浓度降为其初始值的 50% 所需的时间。

3.12

可沥滤物 **leachable**

在贮存条件或使用条件下能从器械或组件中迁移出的化学物。

注：可沥滤物（如添加剂、聚合材料中的单体或低聚成分）在模拟正常接触条件的实验室条件下可以被浸提出。

3.13

平均滞留时间 **mean residence time**

与半衰期(3.11)有关的统计矩参数，用于定量估计给定物质在体内的存留时间。

3.14

代谢 **metabolism**

被吸收物在体内因酶促反应和/或非酶促反应导致结构变化的过程。

注：最初反应的产物随后在排泄(3.9)之前能通过酶促反应或非酶促反应而发生改变。

3.15

试验物质 **test substance**

用于毒代动力学研究的降解产物(3.7)或可沥滤物(3.12)。

3.16

达峰时间 **time at $c_{\max}$**

$t_{\max}$

观测到 $c_{\max}$ (3.6) 的时间。

3.17

分布容积 **volume of distribution**

V_d

单室模型的参数,如果试验物质(3.15)分布是均匀的,该参数用来表述包含体内试验物质含量的表观容积。

4 毒代动力学研究的设计原则

4.1 宜根据具体情况按照附录 A 设计毒代动力学研究。

4.2 研究开始之前应写出研究方案,该方案应明确包括方法在内的研究设计。4.3~4.7 和第 5 章给出了研究中的一些具体要求。

4.3 宜考虑浸提液研究(见 ISO 10993-12 和 ISO 10993-18)的结果,以便确定用于毒代动力学研究的方法。还要考虑材料的化学、理化性能、表面形态以及可沥滤物的生化性能方面的信息。

注:可沥滤物的释放速度和程度取决于其表面浓度、从材料内部向表面的迁移以及在生理环境中的溶解度和流速。

4.4 进行毒代动力学研究时,推荐使用已确定具有潜在毒性的可沥滤物或降解产物。但对混合物的毒代动力学研究可能需要在特定条件下进行。在特殊情况下可使用材料或器械的浸提液(见 ISO 10993-12)、研磨物或粉状物,并应在研究设计中加以论证。

4.5 分析方法应能检出并表征生物体液和组织中的降解产物、可沥滤物和代谢物。

相关的分析方法应见 ISO 10993 的其他部分,并在研究报告中应对该方法进行充分的描述(见 5.1.10)。定量分析方法应有特异性、灵敏性和重现性(见 ISO 10993-18)。检出/定量的限量应被定义和证明。

应对方法进行验证/确认。

4.6 研究设计应说明生理体液、组织或排泄物要测定的分析水平。应记录分析物从基质中的回收率。

注:血液易于取样,所以经常用于动力学参数和吸收研究,有必要明确分析是用全血、血清还是血浆,并提供这种选择有效性的证明。体外方法可测定与循环血液蛋白或红细胞的结合物。

4.7 宜有足够的数据点和足够的时间间隔来确定动力学参数。理论上,这些数据点宜覆盖数个末端相半衰期,但实际上受分析方法的限制,可能达不到这一要求。

5 试验方法指南

5.1 一般考虑

5.1.1 宜采用一种适当的物种与性别进行研究;考虑用与全身毒性研究的同一物种。动物福利条件宜按照动物护理和使用指南中的建议(见 ISO 10993-2)。

5.1.2 如果已有合适的经过确认的用于相关样品中的试验物质的分析方法,且对该试验物质的代谢作用已有充分的了解,则可以使用未经放射性标记的试验物质。

5.1.3 如果必要,在代谢稳定部位最好用具有合适的放射化学纯度(>97%)的¹⁴C 或³H 对试验物质进行放射性标记,在使用³H 时宜考虑氚交换的可能性。应了解并报告试验物质的特殊活性和放射化学纯度。

5.1.4 试验物质宜通过适当的途径给入体内,其给入途径宜与医疗器械的应用相关联。试验物质宜在适宜的介质中制备,并考虑试验物质(可沥滤物或降解产物)的理化特性,采用适当的途径和给入剂量。应了解并报告试验物质在介质中的稳定性。

注:该研究设计可能还需要包括其他途径来比较吸收百分率。

5.1.5 在剂量平衡研究中,动物只能置于代谢笼中。

5.1.6 宜将尿液和粪便收集在一低温容器内(或放入含有对分析无干扰的防腐剂的容器),防止排泄后微生物引起的或自发性改变。采集用于全血或血浆分析的血液时宜加入适宜的抗凝剂。

5.1.7 宜尽量从试验前的动物上采集对照物,如果在有些研究中不可能从实验动物中采集到对照物

(如组织),则宜从对照组中采集。

5.1.8 采集时间宜与所进行的研究类型相适应,采集期根据需要可以在几分钟、几小时、几天、几周甚至是几个月的时间段内进行。例如研究排泄物,在至少 96 h 内每隔 24 h 收集一次。如果研究需要血样,按照规定的时间表进行采血,时间从几分钟到几小时且不超过 72 h。

5.1.9 毒代动力学研究宜按相应的良好实验室质量管理规范要求进行。

5.1.10 试验报告应包括下列相关信息:

- a) 动物品系和来源、年龄、性别(如果雌性显示生殖状况)、环境条件、饮食;
- b) 试验物质和试验样品、纯度、稳定性、组成、给入量;
- c) 试验条件,包括给入途径;
- d) 检测方法、浸提法、检出法、验证/确认方法;
- e) 材料回收率;
- f) 将每一时间点所对应的结果列表;
- g) 质量标准或良好实验室质量管理规范符合性声明;
- h) 结果的呈现和讨论;
- i) 结果解释。

5.2 具体试验类型指南

5.2.1 总则

5.2.1.1 设计研究宜为风险评定提供必要的信息。因此,通常不必对所有的方面都进行检查。

5.2.1.2 在吸收、分布、代谢、排泄一系列研究中,可进行单项研究,即选择其中的一项进行研究,也可进行多项研究,即对其中的几个项目进行研究。

5.2.1.3 根据研究的设计,可测定若干动力学参数,包括吸收率、血浆浓度时间曲线下面积、一阶矩血浆浓度时间曲线下面积、表观分布容积、 $c_{\max}$ 、 $t_{\max}$ 、半衰期、平均驻留时间、消除率和清除率。

5.2.1.4 因只能对某一特定的分子类型测定动力学参数,所以测定方法必须对该分子类型具有特异性和灵敏性。只有在静脉内给入后,才能测得某一相关化合物真实的动力学参数。因此可能有必要在动力学参数研究中包括短期静脉给入研究,这样可计算出吸收的剂量部分,并以此来校准其他研究中估算出的参数。

在某些情况下,宜考虑动脉内给入,因为一些已知的化合物通过肺系统被清除。

5.2.1.5 在测定动力学参数时宜采用适当的动力学模型。一些计算机程序可用于评价动力学参数,软件在使用之前宜进行确认并对这种确认形成文件。对输入到程序的设定条件及模型的选择也宜形成文件。

5.2.2 吸收

吸收取决于给入途径、试验物质和介质的物理化学形态。吸收程度可根据血液、血清、排泄物和组织中的物质浓度进行估算。可考虑采用生物利用度研究。要根据其他所需信息、放射标记材料的利用率以及检测方法来选择合适的研究类型。只有在吸收期采集足够多的样本,才能可靠地估算吸收速率常数。

注:现有的体外法可提供胃肠和皮肤吸收化学物的重要信息。

5.2.3 分布

5.2.3.1 分布研究通常需要放射性标记的化合物,研究可包括:

- 定量研究:测定解剖组织内的水平,
- 定性研究:使用全身放射自显影术(WBA),或

——半定量研究:使用分级的 WBA 参照剂量。利用梯度浓度参照标准物进行半定量的 WBA。

5.2.3.2 通常来讲,在分布研究中采样时间通常基于动力学数据,并取决于试验物质的消除情况。可以使用多个采样时间。一般在吸收和消除的早期采样次数要多一些,但采样要尽量多地覆盖消除期。测定方法的灵敏性通常是分布研究中的主要决定因素。

5.2.4 代谢和排泄

5.2.4.1 在整个研究过程中代谢笼宜能分别收集尿液和粪便。如与排泄相关,宜考虑使用设计用来收集 CO₂ 和挥发性代谢物的代谢笼。如果研究进行 14 d,每隔 24 h 分别收集尿液和粪便,一直持续到试验结束为止。有些研究中,在研究中途可能要将动物处死,如可能,在试验物质或其代谢物快速排泄 24 h 之前采集样品。对于较长周期的研究,初期采样宜与短期研究的采样相同,以后在每一评定期宜连续采样 24 h。

注:连续长期使用代谢笼不利于动物福利,因此长期研究中可间断采集有代表性的样品,从这些样品的研究结果中推导出连续采样的结果。

5.2.4.2 宜保留每只动物尸体和/或靶器官用于分析,并采集血液用于分析血浆和全血浓缩物。在处死动物时从代谢笼中采集样本之后,宜用适宜的溶剂清洗笼子和固定动物的器械,收集洗涤液并保留有代表性的部分以用于分析。

5.2.4.3 当使用放射性标记过的化合物时,试验物质的回收率或计算出的回收率在(100±10)%为宜。在所有的研究中都能获得所规定的回收范围是不可能的,因此宜在报告中说明和讨论所有偏离的原因。宜采用适当确认过的步骤,对适宜环境中的每部分试验物质(无论是经放射性标记还是未经放射性标记的化合物)的含量都宜进行分析。当使用放射性标记化合物时,除非采用特定的检测方法,否则母体化合物和代谢物都要被评定。

5.2.4.4 宜测定生物环境中的放射活度(例如用液体闪烁计数),但宜强调此放射活度代表的是化合物和代谢物混合浓度,不能从中导出动力学参数。当认为有必要分离代谢物时,可能需进行多次提取和多种色谱程序(如高压液相色谱、薄层色谱、气-液色谱),并宜采用化学方法和各种物理化学技术(如质谱学、核磁共振光谱法)来表征最终材料。

5.2.4.5 组织、细胞、组织匀浆和分离酶在体外代谢研究中的运用已有充分的记录。除非化合物存在于体内合适的部位,否则这些方法识别出的潜在代谢可能并不会在体内发生。体内外代谢的速率和程度通常是不同的。

附录 A

(规范性)

毒代动力学研究中应考虑的情况

A.1 大多数医疗器械在使用中都存在潜在危害。化学表征可识别化学危险(源)(潜在风险,见 ISO 10993-18和 ISO 14971),宜在毒代动力学研究之前考虑。然而,对所有识别出预期和非预期的可沥滤物、降解产物以及所有的医疗器械都进行毒代动力学研究既不必要也不实际。

A.2 毒代动力学研究作为医疗器械生物学评价的一部分,其必要性应考虑最终产品及其化学组成成分、预期和非预期的可沥滤物及降解产物,以及该器械的预期用途如接触性质和接触时间。

还宜考虑活性组分与可沥滤物和/或降解产物之间可能的毒代动力学相互作用。

A.3 应优先于体内试验考虑采用经适当确认、具有合理性、可操作性、可靠性和重现性的体外方法(见 ISO 10993-1)。如适宜,宜采用体外试验(例如组织、匀浆或细胞)研究很可能有的降解产物,而不是可能有的降解产物。任何体内试验见 ISO 10993-2。

A.4 如满足下列条件之一时,应考虑毒代动力学研究:

- a) 器械设计为生物可吸收的;
- b) 器械是永久接触植入物,并已知或很可能有明显的腐蚀(金属材料)或生物降解,和/或可沥滤物从器械中迁移出;
- c) 在临床使用中,很可能或已知从医疗器械中释放出大量具有潜在毒性的降解产物和可沥滤物进入人体;
- d) 很可能或已知从医疗器械中释放出大量活性成分/组分;
- e) 很可能或已知在临床使用时,从医疗器械中释放出大量纳米物质并进入机体。

注 1: 术语“大量”的含义取决于该化学物/纳米物质的性质。

注 2: 纳米物质的毒代动力学研究的信息见 ISO/TR 10993-22。

A.5 在下列情况下不需进行毒代动力学研究:

- a) 已经有与降解产物和可沥滤物相关的充分的毒理学数据或毒代动力学数据;
- b) 已经有与活性成分相关的充分的毒理学数据或毒代动力学数据;
- c) 某一特定器械降解产物和可沥滤物达到的或期望的释放速率已被评估(见 ISO 10993-17)为临床接触的安全水平;
- d) 根据历史经验,证明降解产物和可沥滤物的临床接触是安全的。

A.6 如果材料很复杂且含有的产物是内源性的或类似于内源性,两者不能通过分析加以区别时,毒代动力学研究一般不可行。

参 考 文 献

- [1] ISO 10993-2 Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements
- [2] ISO 10993-12 Biological evaluation of medical devices—Part 12: Sample preparation and reference materials
- [3] ISO 10993-17 Biological evaluation of medical devices—Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
- [4] ISO 10993-18 Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of materials
- [5] ISO/TR 10993-22 Biological evaluation of medical devices—Part 22: Guidance on nano-materials
- [6] ISO 14971 Medical devices—Application of risk management to medical devices
- [7] Vogel H. G. eds. Drug discovery and evaluation: safety and pharmacokinetic assays. Springer Verlag, Berlin, 2006
- [8] EURL ECKVAM. Toxicokinetics. <https://eurl-ecvam.jrc.ec.europa.eu/validation-regulatory-acceptance/toxicokinetics/toxicokinetics> (2015-09-14)
- [9] FDA guideline for industry. Pharmacokinetics; Guidance for repeated dose tissue distribution studies. Fed. Regist. 1995, 60 pp. 11274-11275
- [10] Harmonised Tripartite Guideline—Note for Guidance on Toxicokinetics; The Assessment of Systemic Exposure in Toxicity Studies, ICH S3A, 1994
- [11] Harmonised Tripartite Guideline—Pharmacokinetics; Guidance for Repeated Dose Tissue Distribution Studies, ICH S3B, 1994
- [12] ICH S3A Toxicokinetic guidance reference—Note for Guidance on Toxicokinetics; A Guidance for Assessing Systemic Exposure in Toxicity Studies (CPMP/ICH/384/95)
- [13] International Programme On Chemical Safety. Environmental Health Criteria 57: Principles of toxicokinetic studies. World Health Organization, Geneva, 1986
- [14] OECD Guideline for Testing of Chemicals, 417: Toxicokinetics, Adopted: 22 July 2010
- [15] Afzelius L. State-of-the-art tools for computational site of metabolism predictions; Comparative analysis, mechanistic insights and future applications. Drug Metab. Rev. 2007, 39 pp. 61-86
- [16] Baillie T. A. Contemporary Issues in Toxicology; Drug Metabolites in Safety Testing, Toxicol. Appl. Pharmacol. 2002, 182 pp. 188-196
- [17] Winter M. E. ed. Basic clinical pharmacokinetics. Lippincott, Williams & Wilkins, Fifth Edition, 2009
- [18] Beatty D. A., & Piegorsch W. W. Optimal statistical design for toxicokinetic studies. Stat. Methods Med. Res. 1997, 6 pp. 359-376
- [19] Bokkers B. G., & Slob W. Deriving a data-based interspecies assessment factor using the NOAEL and the benchmark dose approach. Crit. Rev. Toxicol. 2007, 37 pp. 355-373
- [20] Boobis A. R. Interlaboratory comparison of the assessment of P450 activities in human hepatic microsomal samples. Xenobiotica. 1998, 28 pp. 493-506

- [21] Bouvier d'Yvoire M., Prieto P., Blaauboer B.J., Bois F.Y., Boobis A., Brochot C. Physiologically-based Kinetic Modelling (PBK Modelling): meeting the 3Rs agenda. The report and recommendations of ECVAM Workshop 63. *Altern. Lab. Anim.* 2007, 35 pp. 661-671
- [22] Coecke S., Blaauboer B.J., Elaut G., Freeman S., Freidig A., Gensmantel N. Toxicokinetics and metabolism. *Altern. Lab. Anim.* 2005, 33 pp. 147-175
- [23] Coecke S., Pelkonen O., Leite S. B., Bernauer U., Bessems J. G., Bois F. Y. Toxicokinetics as key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches. *Toxicol. In Vitro.* 2012, 27 pp. 1570-1577
- [24] Clark D.E. (Theme ed), Computational methods for the prediction of ADME and toxicity. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, 4 pp. 253-451
- [25] Cosson V. F., Fuseau E., Efthymiopoulos C., Bye A. Mixed Effect Modeling of Sumatriptan Pharmacokinetics During Drug Development. I, Interspecies Allometric Scaling. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 1997, 25 pp. 149-167
- [26] Cross D.M., & Bayliss M.K. A commentary on the use of hepatocytes in drug metabolism studies during drug discovery and drug development. *Drug Metab. Rev.* 2000, 32 pp. 219-240
- [27] Dixit R. Toxicokinetics; Fundamentals and applications in drug development and safety assessment. In: *Biological Concepts and Techniques in Toxicology.* Marcel Dekker, 2006, pp. 117-60
- [28] Dorne J.L., Walton K., Renwick A.G. Human variability in xenobiotic metabolism and pathway-related uncertainty factors for chemical risk assessment: a review. *Food Chem. Toxicol.* 2005, 43 pp. 203-216
- [29] Dorne J.L., Walton K., Slob W., Renwick A.G. Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism, is the kinetic default uncertainty factor adequate? *Food Chem. Toxicol.* 2002, 40 pp. 1633-1656
- [30] Dorne J.L. Human variability in hepatic and renal elimination; implications for risk assessment. *J. Appl. Toxicol.* 2007, 27 pp. 411-420
- [31] Dorne J.L. Impact of inter-individual differences in drug metabolism and pharmacokinetics on safety evaluation. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004, 18 pp. 609-620
- [32] Forkert P.-G. Mechanisms of 1,1-dichloroethylene-induced cytotoxicity in lung and liver. *Drug Metab. Rev.* 2001, 33 pp. 49-80
- [33] Frantz S.W. et al., Pharmacokinetics of ethylene glycol II. Tissue distribution, dose dependent elimination, and identification of urinary metabolites following single intravenous, peroral or percutaneous doses in female Sprague-Dawley rats and CD-1® mice. *Xenobiotica*, 26, pp. 1195-1220, 1996
- [34] Fuhr U. Induction of Drug Metabolising Enzymes; Pharmacokinetic and Toxicological Consequences in Humans. *Clin. Pharmacokinet.* 2000, 38 pp. 493-504
- [35] Guengerich F.P., & Rendic S. eds. Human cytochrome P450 enzymes, a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors-1st update. Special issue on Human cytochromes P450 (Human CYPs), *Drug Metab. Revs.*, 34, pp. 1-450, 2002
- [36] Gundert-Remy U., & Sonich-Mullin C. IPCS Uncertainty and Variability Planning Workgroup and Drafting Group. (International Program on Chemical Safety). The use of toxicokinetic and toxicodynamic data in risk assessment: an international perspective. *Sci. Total Environ.* 2002, 288 pp.

3-11

- [37] Kwon Y. ed. Handbook of essential pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug metabolism for industrial scientists. Springer Verlag, 2001
- [38] Hansch C., Mekapati S.B., Kurup A., Verma R.P. QSAR of Cytochrome P450. Drug Metab. Rev. 2004, 36 pp. 105-156
- [39] Hedaya M.A. Basic pharmacokinetics. CRC Press pharmacy education series. CRC Press, Boca Raton, FL, 2007
- [40] Heinonen M., Oila O., Nordström K. Current issues in the regulation of human tissue-engineering products in the European Union. Tissue Eng. 2005, 11 pp. 1905-1911
- [41] Hengstler J.G. et al., Cryopreserved primary hepatocytes as a constantly available in vitro model for the evaluation of human and animal drug metabolism and enzyme induction. Drug Metab. Revs., 32, pp. 81-118, 2000
- [42] Houston J.B., & Galetin A. Progress towards prediction of human pharmacokinetic parameters from in vitro technologies. Drug Metab. Rev. 2003, 35 pp. 393-415
- [43] Tozer T.N., & Rowland M. eds. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006
- [44] Keegan G.M., Learmonth I.D., Case C.P. Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient. A review of current knowledge and future strategies. J. Bone Joint Surg. Br. 2007, 89-B pp. 567-573
- [45] Kirman C.R., Sweeney L.M., Corley R., Gargas M.L. Using physiologically-based pharmacokinetic modeling to address nonlinear kinetics and changes in rodent physiology and metabolism due to aging and adaptation in deriving reference values for propylene glycol methyl ether and propylene glycol methyl ether acetate. Risk Anal. 2005, 25 pp. 271-284
- [46] Krishnan K., & Johanson G. Physiologically-based pharmacokinetic and toxicokinetic models in cancer risk assessment, J. Environ. Sci. Health, Part C. Environ. Carcinogen. Ecotox. Rev. 2005, 23 pp. 31-53
- [47] Lewis D.F.V., & Dickins M. Baseline lipophilicity relationships in human cytochromes P450 associated with drug metabolism. Drug Metab. Rev. 2003, 35 pp. 1-18
- [48] Linhart I. Stereochemistry of styrene biotransformation. Drug Metab. Rev. 2001, 33 pp. 353-368
- [49] Lipscomb J.C., & Ohanian E.V. eds. Toxicokinetics and risk assessment. Informa, 2006
- [50] Mahmood I., Green M.D., Fisher J.E. Selection of the first-time dose in humans: comparison of different approaches based on interspecies scaling of clearance. J. Clin. Pharmacol. 2003, 43 pp. 692-697
- [51] McLanahan E.D., El-Masri H.A., Sweeney L.M., Kopylev L.Y., Clewell H.J., John F. Wambaugh, J.F. and Schlosser P.M., Physiologically Based Pharmacokinetic Model Use in Risk Assessment—Why Being Published Is Not Enough. Toxicol. Sci. 2012, 126 pp. 5-15
- [52] Meek B., Renwick A., Sonich-Mullin C. International Programme on Chemical Safety: Practical application of kinetic data in risk assessment—An IPCS initiative. Toxicol. Lett. 2003, 138 pp. 151-160
- [53] Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. Drug Metab. Rev.

2003, 35 pp. 99-107

[54] Nestorov I. Whole Body Pharmacokinetic Models; Review Article. *Clin. Pharmacokinet.* 2003, 42 pp. 883-908

[55] Poulin P., & Theil F.-P. Prediction of pharmacokinetics prior to In Vivo studies. II. Generic physiologically based pharmacokinetic models of drug disposition. *J. Pharm. Sci.* 2002, 91 pp. 1358-1370

[56] Roffey S.J., Obach R.S., Gedge J.I., Smith D.A. What is the objective of the mass balance study? A retrospective analysis of data in animal and human excretion studies employing radiolabelled drugs. *Drug Metab. Rev.* 2007, 39 pp. 17-44

[57] Rosso F., Marino G., Giordano A., Barbarisi M., Parmeggiani D., Barbarisi A. Smart materials as scaffolds for tissue engineering. *J. Cell. Physiol.* 2005, 203 pp. 465-470

[58] Scarfe G.B. et al., ¹⁹F-NMR and directly coupled HPLC-NMR-MS investigations into the metabolism of 2-bromo-4-trifluoromethylaniline in rat; a urinary excretion balance study without the use of radiolabelling, *Xenobiotica*, 28, pp. 373-388, 1998

[59] Schroeder K., Bremm K.D., Alépée N., Bessems J.G.M., Blaauboer B. Report from the EPAA workshop; In vitro ADME in safety testing used by EPAA industry sectors. *Toxicol. In Vitro.* 2011, 25 pp. 589-604

[60] Sheiner L.B., & Steimer J.-L. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling in drug development. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000, 40 pp. 67-95

[61] Shepard T., Scott G., Cole S., Nordmark A., Bouzom F. Physiologically Based Models in Regulatory Submissions; Output From the ABPI/MHRA Forum on Physiologically Based Modeling and Simulation. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2015, 4 pp. 221-225

[62] Skordi E., Wilson I.D., Lindon J.C., Nickolson J.K. Characterization and quantification of metabolites of racemic ketoprofen excreted in urine following oral administration to man by ¹H-NMR spectroscopy, directly coupled HPLC-MS and HPLC-NMR, and circular dichroism. *Xenobiotica*. 2004, 34 pp. 1075-1089

[63] Slatter J.G. et al., Pharmacokinetics, toxicokinetics, distribution, metabolism and excretion of linezolid in mouse, rat and dog, *Xenobiotica*, 32, pp. 907-924, 2002

[64] Smith D.A., Walker D.K., van de Waterbeemd H. Pharmacokinetics and metabolism in drug design. *Methods and principles in medicinal chemistry*, 31. Wiley-VCH, Weinheim, 2006

[65] Sun H.F., Mei L., Cunxian S., Cui X., Wang P. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based-implant. *Biomaterials*. 2006, 27 pp. 1735-1740

[66] Tonnelier A., Coecke S., Zaldivar J.M. Screening of chemicals for human bioaccumulative potential with a physiologically based toxicokinetic model. *Arch. Toxicol.* 2012, 86 pp. 393-403

[67] Tozer T.N., & Rowland M. Introduction to Pharmacokinetics and Pharmacodynamics—The Quantitative Basis of Drug Therapy. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006

[68] Venkatakrishnan K., Von Molte L.L., Greenblatt D.J. Human drug metabolism and cytochromes P450; Application and relevance of in vitro models. *J. Clin. Pharmacol.* 2001, 41 pp. 1149-1179

[69] Wagner C., Zhao P., Pan Y., Hsu V., Grillo J., Huang S.M. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling to Support Dose Selection; Report of an FDA Public

Workshop on PBPK. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2015, 4 pp. 226-230

[70] Walker D.K. The use of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in the assessment of drug safety in early drug development. Br. J. Clin. Pharmacol. 2004, 58 pp. 601-608

[71] Yacobi A., Skelly J.P., Batra V.K. Toxicokinetics and new drug development. Pergamon Press, 1989

[72] Yan Z., & Caldwell G.W. Metabolism profiling, and cytochrome P450 inhibition & induction in drug discovery. Curr. Top. Med. Chem. 2001, 1 pp. 403-425

[73] Yannas I.V. Synthesis of Tissues and Organs. ChemBioChem. 2004, 5 pp. 26-39

[74] Zhou S. et al., Drug bioactivation, covalent binding to target proteins and toxicity relevance, Drug Metab. Rev., 37, pp. 41-214, 2005

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医疗器械生物学评价 第 16 部分：
降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计
GB/T 16886.16—2021/ISO 10993-16:2017

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲 2 号(100029)
北京市西城区三里河北街 16 号(100045)

网址: www.spc.org.cn

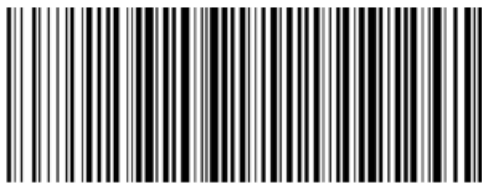
服务热线: 400-168-0010

2021 年 11 月第一版

*

书号: 155066 · 1-68846

版权专有 侵权必究



GB/T 16886.16-2021