ICS 11.040.01
C 30

中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.3—1997
idt ISO 10993-3:1992

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

Biological evaluation of medical devices—Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

1997-06-26发布　　1997-12-01实施

国家技术监督局　发布

前　言

本标准等同采用 ISO 国际标准 10993-3:1992《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》。

本标准的附录 A 为提示的附录。

本标准由国家医药管理局提出。

本标准由国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心归口。

本标准起草单位:国家医药管理局医用高分子产品质量检测中心。

本标准主要起草人:朱雪涛、由少华、王科镭、王昕、黄经春。

ISO 前言

ISO(国际标准化组织)是由各国标准化团体(ISO 成员团体)组成的世界性的联合会。制定国际标准的工作通常由 ISO 的技术委员会完成,各成员团体若对某技术委员会已确立的标准项目感兴趣,均有权参加该委员会的工作。与 ISO 保持联系的各国际组织(官方的或非官方的)也可参加有关工作。在电工技术标准化方面 ISO 与国际电工委员会(IEC)保持密切合作关系。

由技术委员会正式通过的国际标准草案提交各成员团体表决,国际标准需取得至少 75%参加表决的成员团体的同意才能正式通过。

国际标准 ISO 10993-3 是由 ISO/TC 194 国际标准化组织医疗器械生物学评价技术委员会制定的。

ISO 10993 的总题目是医疗器械生物学评价,由下列部分组成:

第 1 部分:试验选择指南;

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:细胞毒性试验:体外法;

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 8 部分:临床调查;

第 9 部分:与生物学试验有关的材料降解[技术报告];

第 10 部分:刺激与致敏试验;

第 11 部分:全身毒性试验;

第 12 部分:样品制备与标准样品;

有关其他方面的生物试验将有其他部分的标准。

本标准的附录 A 仅供参考。

引　　言

医疗器械生物相容性评价往往是以经验为依据，人体安全方面的考虑是其向前发展的动力。对遗传毒性、致癌性和生殖毒性进行评价的试验方法并未都得到了很好的发展，它们在医疗器械测试中的有效性也没有得到很好的确认。

在试验样品的尺寸和制备、对疾病过程的科学认识以及试验有效性方面存有较大的争议，因此现有的方法具有局限性。例如，人们对固态致癌性生物学意义知之甚少。随着科学和医疗的发展，将会改变我们对这些重要的毒性试验方法的认识和理解。制定此文献时所推荐的那些试验方法是最易接受的，应根据这些推荐的方法所限定的安全性评价的范围，科学合理地选择试验。

当评价一具体器械需要选择试验时，必须对预期的人体应用和器械与各种生物系统之间潜在的相互作用进行详细评价。这在生殖和发育毒理学领域中尤其重要。

本标准规定的试验方法用于检验特殊的生物学危害，因此需要最大的测试灵敏度。研究结果的解释以及对人体健康可能的影响不在本标准的范围之内。由于可能出现多个结果以及影响结果的重要因素诸多，如试验样品接触的程度、种属差异和机械或物理方面的因素，因此须根据具体情况对结果进行危险评价。

中华人民共和国国家标准

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 16886.3—1997
idt ISO 10993-3:1992

Biological evaluation of medical devices—Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

1　范围

本标准规定了以下几个生物学方面的试验：

——遗传毒性，

——致癌性，和

——生殖及发育毒性试验。

某些类型的医疗器械(见注1)的生物学评价涉及到这些试验。GB/T 16886.1—ISO 10993-1提供了试验选择指南。当确认需要评价医疗器械和材料潜在的遗传毒性、致癌性和生殖毒性时，应按照本标准进行评价。

本标准中大部分试验引用经济合作与发展组织(OECD)《化学药品试验指南》规定。

试验时，应按现行的OECD《化学药品试验指南》进行。

注1：术语"器械"与GB/T 16886.1—ISO 10993-1中给出的定义一致，包括材料、齿科材料和器械。定义符合欧洲标准化委员会CEN标准文献。

2　引用标准

下列标准所包含的条文，通过在本标准中引用而构成为本标准的条文。本标准出版时，所示版本均为有效。所有标准都会被修订，使用本标准的各方应探讨使用下列标准最新版本的可能性。

GB/T 16886.1—1997　医疗器械生物学评价　第1部分：试验选择指南(idt ISO 10993-1:1992)

GB/T 16886.11—1997　医疗器械生物学评价　第11部分：全身毒性试验(idt ISO 10993-11:1993)

ISO 10993-2:1992　医疗器械生物学评价——第2部分：动物福利要求

OECD[1]化学药品试验指南——所选试验

——体外遗传毒性试验：

471 遗传毒理学：鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验

472 遗传毒理学：大肠杆菌回复突变试验

473 遗传毒理学：哺乳动物体外细胞遗传学试验

476 遗传毒理学：哺乳动物细胞体外基因突变试验

479 遗传毒理学：哺乳动物细胞体外姊妹染色单体互换试验

480 遗传毒理学：啤酒酵母，基因突变试验

1) OECD资料的索取见GB/T 16886.11附录A。

国家技术监督局1997-06-26批准　　1997-12-01实施

481 遗传毒理学:啤酒酵母,有丝分裂重组试验

482 遗传毒理学:哺乳动物细胞体外 DNA 损伤、修复和程序外 DNA 合成

——体内遗传毒性试验:

474 遗传毒理学:微核试验

475 遗传毒理学:哺乳动物体内骨髓细胞遗传试验——染色体分析

478 遗传毒理学:啮齿动物显性致死试验

483 遗传毒理学:哺乳动物生殖细胞细胞遗传学试验

484 遗传毒理学:小鼠斑点试验

485 遗传毒理学:小鼠可遗传易位试验

——致癌性试验:

451 致癌性研究

453 慢性毒性与致癌性综合研究

——生殖毒性试验:

414 致畸性

415 一代生殖毒性研究

欧洲共同体医药产品管理规则,第 3 卷,人用医药产品质量、安全与效能指南,欧洲共同体委员会,1989 ISBN 92-825-9619-2

3 定义

本标准采用 GB/T 16886.1—ISO 10993-1 中给出的定义和下列定义。

3.1 遗传毒性试验 genotoxicity test

用哺乳动物或非哺乳动物细胞、细菌、酵母菌或真菌测定试验材料、器械或材料浸提液是否引起基因突变、染色体结构畸变以及其他 DNA 或基因变化的试验。

注 2:用整体动物试验也能得到这些结果。

3.2 致癌性试验 carcinogenicity test

在试验动物的寿命期内,经一次或多次接触试验材料、器械或浸提液,测定潜在致肿瘤性的试验。

注 3:这类试验可以设计成在一次试验研究中同时测定慢性毒性和致肿瘤性。

3.3 生殖及发育毒性试验 reproductive and developmental toxicity tests

评价试验材料、器械或浸提液对生殖功能、胚胎发育(致畸性)以及胎儿和早期婴儿发育潜在影响的试验。

3.4 最大植入剂量(MID) maximum implantable dose (MID)

在试验动物不受任何有害物理和机械作用的前提下,试验动物可接受的植入材料最大剂量。

注 4:长期试验时,为避免动物引起不必要的发病率,可能需要进行预试验。

3.5 储能器械 energy-depositing device

靠其吸收电磁、离子或超声起到治疗或诊断作用的器械。

注 5:不包括输送简单电流的器械。如电灸器、起搏器或功能性电刺激器。

4 遗传毒性试验

4.1 总则

必须用试验来评价医疗器械的遗传毒性时,要做一系列的体外试验,至少包括三项试验,其中至少两项试验应采用哺乳动物细胞为靶细胞。试验应尽量从对 DNA 的影响、基因突变和染色体畸变三种水平反映出对遗传毒性的影响。

注 6:试验可先采用 OECD 指南的 471 和 473 试验,必要时,可进一步进行 476 试验.

动物体内试验只需按 ISO 10993-2:1992 的 4.1 条进行。

按照 GB 16886.1—ISO 10993-1 规定医疗器械应进行遗传毒性试验，除非器械是用已知无遗传毒性材料制造，或是用适当的分析方法能够鉴定浸提液的全部主要成分无遗传毒性(见 GB/T 16886.1—ISO 10993-1 表 1)。

4.2 样品制备

任何材料或器械在浸提或试验之前应是在“备用”状态(即最终产品)，试验可采用浸提液进行，也可采用以适当介质溶解的材料溶解液进行。

试验使用两种浸提剂时，其中一种采用生理介质，另一种采用与试验系统相容性较好的溶剂，如二甲基亚砜(DMSO)。

注意：当所选择的水溶剂中 DMSO 浓度大于 5 g/L 时，可产生细胞毒性。

在合理的情况下，表面积与浸提液体积之比(以 cm^2/mL 表示)应尽可能高。

对使用部位固化的材料和器械，应在固化状态和非固化状态进行试验。

浸提应在密闭的容器中进行，并使其顶端空间尽可能小。

为保证结果的可比性，浸提温度最好采用 37℃，浸提时间至少 24 h。

当预计到有双相性释放特性时，必须考虑该问题。

注 7：样品制备的通用指南正在制定中，可能会修订或部分代替样品制备这一条。

4.3 试验方法

4.3.1 体外遗传毒性

试验方法一般选自 OECD 化学药物试验指南：471、472、473、476、479、480、481 和 482。

注 8：有些器械设计成含有对细胞产生作用的物质，如含有对细胞起作用的抗生素或抗菌剂。

4.3.2 体内遗传毒性

如果科学上已经证实或体外试验结果已表现出潜在的遗传毒性，则应进行体内遗传毒性试验。试验方法一般选自 OECD 化学药物试验指南：474、475、478、483、484 和 485。

注 9：最近，用于遗传毒性试验的转基因动物试验系统正在发展中。这些试验对植入试验有价值，但目前尚未投入使用。附录 A 中 A1 给出了转基因动物试验系统参考文献。

5 致癌试验

5.1 总则

致癌试验应按照 GB/T 16886.1—ISO 10993-1 的要求进行。

须进行致癌试验的情况包括以下几种：

a) 可吸收材料或器械，具有人体应用或接触的有效和充分数据者除外；

b) 在用哺乳动物细胞进行的遗传毒性试验中得出阳性结果的材料和器械；

c) 进入人体或体腔持续或累计接触时间在 30 日或 30 日以上的材料和器械，具有长期有效的人体应用史者除外。

在遗传毒性试验未发现异常还需要进行致癌试验的情况下，临床试验可与致癌试验同期进行。

植入不能代表最典型的接触方式时，应考虑采用经科学验证了的其他方案。

5.2 样品制备

只要可能，器械都应在“备用”状态下试验。否则，应将试验材料加工成适当形状的植入物，还要考虑潜在的固态致癌性(Oppenheimer 作用，见附录 A 中 A3)。

注 10：样品制备的通用指南正在制定中，可能会修订或部分代替样品制备这一条。

5.3 试验方法

植入材料经适当处置后，应按 OECD 指南 451 和 453 进行致癌试验。

一般选用两种剂量水平：最大植入剂量(MID)和最大植入剂量的一个分数(一般是 MID 的一半)。

对照材料一般包括聚乙烯植入物或其他形态和形状可比，且经证实无致癌性的材料。

用啮齿动物做致癌试验时，应采用材料或器械的最大植入剂量。在可能的情况下，该剂量应为人体接触最高剂量的倍数，以 mg/kg 表示。

被评价组织应包括植入部位的组织和周围组织。

注

11 可采用适宜的细胞转化系统进行致癌性预筛。目前还没有相应的细胞转化试验的国际标准和国家标准，附录 A 中给出了细胞转化试验系统的参考文献。

12 也有一些关于两步细胞转化分析能检测非遗传毒性的致癌物的论证，但现在不能确定细胞转化分析能检定所有非遗传毒性的致癌物。因此至少应对一种适宜的啮齿动物进行终生的体内致癌性研究。

6 生殖毒性试验

6.1 总则

对以下器械一般要进行生殖毒性试验：

a) 宫内节育器(IUDs)或任何其他可能与生殖组织、胚胎或胎儿直接长期接触的器械；

b) 储能器械；

c) 可吸收或可沥滤材料和器械。

对可吸收器械或含可沥滤成分的器械，如果在吸收、新陈代谢、分布以及浸提液所有主要成分的生殖毒性方面有充分可靠的数据，就没有必要做该试验。已知能引起生殖毒性的个别成分，不应是材料或器械浸提液的主要成分。

6.2 样品制备

对于储能器械，动物的全身辐射剂量应为人体所需剂量的倍数。

对于宫内器械、可吸收器械或含有可沥滤材料的器械，应尽可能在其“备用”状态下试验。试验材料应加工成适当形状的植入体。

试验应采用材料或器械的最大植入剂量，如可能该剂量应为人体最高接触剂量的倍数，以 mg/kg 表示。

注 13：样品制备的通用指南正在制定中，可能会修订或部分代替样品制备这一条。

6.3 试验方法

对子一代(F1)影响的评价应按照吸收动力学数据和 OECD 指南 414 和 415 进行。OECD 指南不适用于可植入器械，所以应考虑在下列几方面进行修改：

——剂量(对储能器械)；

——应用途径；

——接触时间(可能时，器官形成期间升高血液水平)。

注 14：可以根据人体使用和材料特性说明分娩前后的研究(见欧洲共同体医药产品管理规则，第 3 卷)。

如果其他试验表明对雄性生殖系统有潜在影响，则应进行相应的雄性生殖毒性试验。

注 15：最近，已经开发出体外生殖试验系统，可用于生殖毒性预筛试验。附录 A 中 A4 中列出了体外生殖试验系统的参考文献。

附 录 A
（提示的附录）
文 献 目 录

A1 转基因动物文献

[1] KOHLER,SW.,PROVOST,GS.,KRETZ,PL.,DYCAICO,Ml.,SORGE,JA. and SHORT, JM. Development of a short-term in vivo mutagenesis assay:the effect of methylation on the recovery of a lambda phage shuttle vector from transgenic mice. Nucleic Acid Research. 1990, vol. 18,p. 3007-3013.

[2] SHORT,JM.,KOHLER,SW. and PROVOST,GS. The use of lambda phage shuttle vectors in transgenic mice for development of a short term mutagenicity assay. In Mutation and the environment. Wiley-Liss:New York,1990. p. 355-367.

A2 细胞转化分析文献

[3] Advances in Modern Environmental Toxicology, Vol. 1. Mammalian Cell Transformation by Chemical Carcinogens. N. Mishra, V. Dunkel, and M. Mehlman (eds). Senate Press: Princeton Junction (New Jersey,08550),1981.

[4] Transformation Assays of Established Cell Lines:Mechanisms and Application. T. Kakunaga and H. Yamasaki (eds). Proceedings of a Workshop Organized by IARC in Collaboration with the US National Cancer Institute and the US Environmental Protection Agency,Lyon 15-17 Feb. 1984. IARC Scientific Publication No. 67.

[5] BARRETT,JC.,OHSHIMURA,M.,TANAKA,N. and TSUTSUI,T. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Presumed Nongenotoxic Carcinogens. In Banbury Report 25:Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis,1987,p. 311-324.

[6] OSHIMURA,M.,HESTERBERG,TW.,TSUTSUI,T. and BARRETT,JC. Correlation of Asbestosinduced Cytogenetic Effects with Cell Transformation of Syrian Hamster Embryo Cells in Culture. Cancer Res. Nov. 1984,vol. 44,p. 5017-5022.

[7] BARRETT,JC.,OSHIMURA,M.,TANAKA,N. and TSUTSUI,T. Role of Aneuploidy in Early and Late Stages of Neoplastic Progression of Syrian Hamster Embryo Cells in Culture. In Aneuploidy. Wicki L. Dellargo, Peter E. Voytek and Alexander Hollaender (eds). Plenum Publishing,1985.

[8] FITZGERALD, DJ. and YAMASAKI, H. Tumor promotion: models and assay systems. Teratogenesis Carcinog. Mutagen.,1990,vol. 10,No. 2,p. 89-102.

[9] KUROKI,T. and MATSUSHIMA,T. Performance of short-term tests for detection of human carcinogens. Mutagenesis,1987,vol. 2,No. 1,p. 33.

[10] RAY,VA.,KIER,LD.,KANNAN,KL.,HAAS,RT.,AULETTA,AE.,WASSOM,JS., NESNOW,S. and WATERS,MD. An approach to identifying specialized batteries of bioassays for specific classes of chemicals:class analysis using mutagenicity and carcinogenicity relationships and phylogenetic concordance and discordance patterns. 1, Composition and analysis of the overall data base. A report of phase II of the U. S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat Res,1987,vol. 3,p. 197-241.

[11] DUNKEL, VC., SCHECHTMAN, LM., TU, AS., SIVAK, A., LUBET, RA. and CAMERON, TP. Interlaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay. Environ. Mol. Mutagen., 1988, vol. 12, No. 1, p. 21-31.

[12] JONES, CA., HUBERMAN, E., CALLAHAM, MF., TU, A., HALLOWEEN, W., PALLOTA, S., SIVAK, A., LUBET, RA., AVERY, MD., KOURI, RE., SPALDING, J. and TENNANT, RW. An interlaboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using eighteen coded chemicals. Toxicology in vitro, 1988, vol. 2, No. 2, p. 103-116.

A3 遗传毒性和致癌性试验文献

[13] Department of Health. Guidelines for the testing of chemicals for mutagenicity. London: HMSO, 1989. (Report on Health and Social Security Subjects No. 35).

[14] Department of Health. Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogenicity. London: HMSO, 1992. (Report on Health and Social Security Subjects No. 42).

[15] OPPENHEIMER, BS., OPPENHEIMER, ET. and STOUT, AP. Sarcomas induced in rats by implanting cellophane. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, vol. 67, No. 33.

[16] BRAND, KG., JOHNSON, KH. and BUOEN, LC. Foreign Body, Tumorgenesis CRC Crit. Rev. In Toxicology, October 1976, p. 353.

[17] BRAND, L. and BRAND, KG. Testing of Implant Materials for Foreign Body Carcinogenesis. In Biomaterials, 1980, p. 819. G. D. Winter, D. F. Gibbons, H. Plenk Jr. (eds). Advances in Biomaterials, vol. 3. New York: J. Wiley, 1982.

[18] Biological Bases for Interspecies Extrapolation of Carcinogenicity Data. Hill TA., Wands, RC., Leukroth RW. Jr. (eds). (Prepared for the Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Washington, D. C.) July 1986, Bethesda (MD): Life Science Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology.

[19] National Toxicology Program Report of the BTP Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation, August 1984, Board of Scientific Counselors.

A4 生殖毒性试验文献

[20] 1990 Guideline for toxicity studies of drugs manual, Chapter 4: Reproductive and developmental toxicity studies. First edition. Editorial Supervision by New Drugs Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, Yakuji Nippo Ltd.

[21] GABRIELSON, JL. and LARSSON, KS. Proposals for improving risk assessment in reproductive toxicology. Pharmacology & Toxicology, 1990, vol. 66, p. 10-17.

[22] BARRACH, HJ. and NEUBERT, D. Significance of Organ Culture Techniques for Evaluation of Prenatal Toxicity. Archives of Toxicology, 1980, vol. 45, p. 161-187.

[23] NEUBERT, D., BLANKENBURG, G., CHAHOUD, I., FRANZ, G., HERKEN, R., KASTNER, M., KLUG, S., KRöGER, I., KROWKE, R., LEWANDOWSKI, C., MERKER, HJ. and SCHULZ, T. Results of in Vivo and in Vitro Studies for Assessing Prenatal Toxicity. Environmental Health Perspectives, 1986, vol. 70, p. 89-103.

[24] SADLER, TW., HORTON, WE. and WARNER, CW. Whole Embryo Culture: A Screening Technique for Teratogens? Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, 1982, vol. 2, p.

243-253.

[25] FANTEL, AG. Culture of Whole Rodent Embryos in Teratogen Screening. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, 1982, vol. 2, p. 231-242.

[26] KIMMEL, GL., SMITH, K., KOCHHAR, DW. and PRATT, RM. Overview of in Vitro Teratogenicity Testing: Aspects of Validation and Application to Screening. Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis, 1982, vol. 2, p. 221-229.

[27] Culture Techniques, Applicability for Studies on Prenatal Differentiation and Toxicity. D. Neubert and HJ. Merker (eds.). Berlin: Walter de Gruyter, 1981.

[28] In Vitro Methods in Developmental Toxicology: Use in Defining Mechanisms and Risk Parameters. GL. Kimmel and DM. Kochhar (eds.). Boca Raton (Florida): CRC Press, 1990.

[29] In Vitro Embryotoxicity and Teratogenicity Tests. F. Homburger and AH. Goldberg (eds.). Concepts in Toxicology, vol. 3. Basel: KARGER, 1985.

[30] BRENT, RL. Predicting Teratogenic and Reproductive Risks in Humans from Exposure to Various Environmental Agents Using In Vitro Techniques and In Vivo Animal Studies. Cong. Anom., 1988, vol. 28(Suppl.), S41-S55.

[31] TSUCHIYA, T., NAKAMURA, A., IIO, T. and TAKAHASI, A. Species Differences between Rats and Mice in the Teratogenic Action of Ethylenethiourea: In Vivolln vitro Tests and Teratogenic Activity of Sera Using an Embryonic Cell Differentiation System. Toxicology and Applied Pharmacology, 1991, vol. 109, p. 1-6.

[32] TSUCHIYA, T., BüRGIN H., TSUCHIYA, M., WINTERNITZ, P. and KISTLER, A. Embryolethality of new herbicides is not detected by the micromass teratogen tests. Arch. Toxicol., 1991, vol. 65, p. 145-149.

[33] KISTLER, A., TSUCHIYA, T., TSUCHIYA, M. and KLAUS, M. Teratogenicity of arotinoids (retinoids) in vivo and in vitro. Arch. Toxicol., 1990, vol. 64, p. 616-622.

[34] TSUCHYIA, T., TAKAHASHI, A., ASADA, S., TAKAKUBO, F., OHSUMI-YAMASHITA, N. and ETO, K. Comparative Studies of Embryotoxic Action of Ethylenethiourea in Rat Whole Embryo and Embryonic Cell Culture. Teratology, 1991, vol. 43, p. 319-324.

[35] FLINT, OP. An in vitro test for teratogens: its practical application. Fd. Chem. Toxic., 1986, vol. 24, Nos. 6/7, p. 627-631.

[36] SCHMID, BP. and CICUREL, L. Application of the post-implantation rat embryo culture system to in vitro teratogenicity testing. Fd. Chem. Toxic., 1986, vol. 24, Nos. 6/7, p. 623-626.

[37] Report of the in vitro teratology task force, Organized by the Division of Toxicology, Office of Toxicological Sciences, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration. Environmental Health Perspectives, 1987, vol. 72, p. 200-235.

[38] BASS, R., ULBRICH, B., HILDEBRANDT, AG., WEISSINGER, J., DOI, O., BAEDER, C., EUMERO, S., HARADA, Y., LEHMANN, H., MANSON, J., NEUBERT, D., OMORI, Y., PALMER, A., SULLIVAN, F., TAKAYAMA, S. and TANIMUTA, T. Draft guideline on detection of toxicity to reproduction for medical products. Adverse Drug React. Toxicol. Rev., 1991, vol. 9, No. 3, p. 127-141.

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
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 16886.3—1997
*
中国标准出版社出版
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码：100045
电 话：68522112
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售
版权专有 不得翻印
*
开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 16 千字
1998年1月第一版 1998年1月第一次印刷
印数 1—800
*
书号：155066·1-14477
*
标 目 327—37