

中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.3—2008/ISO 10993-3:2003
代替 GB/T 16886.3—1997

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

(ISO 10993-3:2003, IDT)

2008-01-22 发布

2008-09-01 实施



中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

前 言

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》由下列部分组成：

- 第 1 部分：评价与试验；
- 第 2 部分：动物保护要求；
- 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与定量框架；
- 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验；
- 第 11 部分：全身毒性试验；
- 第 12 部分：样品制备与参照样品；
- 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：降解产物和可溶出物的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。

本部分为 GB/T 16886 的第 3 部分。GB/T 16886 的本部分等同采用 ISO 10993-3:2003《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》。

本部分与 ISO 10993-3:2003 相比，仅做少量编辑性修改，在技术内容上与之完全相同。

本部分代替 GB/T 16886.3—1997《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》。

本部分与 GB/T 16886.3—1997 相比主要变化如下：

- 第 4 章中修改补充了“4.1 总则”。增加了“4.2 试验策略”，给出了两种体外遗传毒性试验方案和体内试验方案。修改了“样品制备”和“试验方法”；
- 第 5 章中修改了“5.1 总则”。增加了“5.2 试验策略”，给出了致癌性试验中应考虑的问题。修改了“样品制备”和“试验方法”；
- 第 6 章中修改了“6.1 总则”。增加了“6.2 试验策略”，并修改了“样品制备”和“试验方法”；
- 增加了附录 A、附录 B 和附录 C。

有关其他方面的生物试验将有其他部分的标准。

本部分附录 A、附录 B 和附录 C 均为资料性附录。

本部分由国家食品药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口。

本部分起草单位：国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：朱雪涛、由少华、王科镭、王昕、黄经春。

引 言

医疗器械生物相容性评价通常以经验为基础,对人体安全性方面的关注是推动其发展的动力,诸如癌症或第二代畸形之类的严重和不可逆作用的风险尤其为公众所瞩目。在提供安全医疗器械的过程中,此类风险被最大程度地降至最低,有关诱变、致癌和生殖危害的评价是此类风险控制的基本组成部分。目前遗传毒性、致癌性或生殖毒性评价方面的试验方法并非都得到了很好的发展,而且在医疗器械测试中的有效性也未能得到充分确认。

由于在试验样品的尺寸和制备、对疾病过程的科学认识和试验确认方面存在较大争议,因此现有的方法具有局限性。例如,目前对固态致癌性的生物学意义知之甚少,期望随着科学和医疗技术的进步,将会改变对这些重要的毒性试验方法的认识和理解。在制定 GB/T 16886 本部分时,所推荐的试验方法是广泛被接受的。根据这些推荐方法所限定的安全性评价的范围,科学合理地选择试验。

当需要评价某一具体器械而选择试验时,应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的评价,这在生殖和发育毒理学领域中尤为重要。

GB/T 16886 本部分给出了用于检测特殊生物学危害的试验方法以及试验的选择策略,在有些情况下有助于危害的识别。检验对于危害的识别并非总是必须的或有用的,但适当时,达到最大试验灵敏度还是非常重要的。GB/T 16886 本部分中所给出的试验大部分引自经济合作与发展组织(OECD)制定的《化学物试验指南》。

研究结果的解释以及对人体健康造成的影响不在 GB/T 16886 本部分的范围之内。由于可能出现多种结果以及影响结果的重要因素较多,如试验样品接触的程度、种属差异以及机械或物理方面的因素,因此应根据具体情况对结果进行风险评定。

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

1 范围

GB/T 16886 的本部分规定了以下生物学方面的医疗器械危害识别策略和试验：

- 遗传毒性，
- 致癌性，和
- 生殖和发育毒性。

GB/T 16886 的本部分适用于评价被认定有潜在遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械。

注：GB/T 16886.1/ISO 10993-1 中给出了试验选择指南。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 GB/T 16886 的本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单（不包括勘误的内容）或修订版均不适用于本部分，然而，鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本部分。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验（GB/T 16886.1—2001，idt ISO 10993-1:1997）

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物保护要求（GB/T 16886.2—2000，idt ISO 10993-2:1992）

GB/T 16886.6 医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验（GB/T 16886.6—1997，idt ISO 10993-6:1994）

GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照样品（GB/T 16886.12—2005，ISO 10993-12:2002，IDT）

ISO 10993-18 医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学表征

OECD 414¹⁾ 胎儿期发育毒性研究

OECD 415 一代生殖毒性研究

OECD 416 二代生殖毒性研究

OECD 421 生殖、发育毒性筛选试验

OECD 451 致癌性研究

OECD 453 慢性毒性、致癌性综合研究

OECD 471 细菌回复突变试验

OECD 473 体外哺乳动物染色体畸变试验

OECD 476 体外哺乳动物细胞基因突变试验

3 术语和定义

GB/T 16886.1 和 GB/T 16886.12 中给出的术语和定义以及下列定义适用于 GB/T 16886 的本部分。

1) OECD 为经济合作与发展组织。

3.1

致癌性试验 carcinogenicity test

在试验动物寿命期的成年阶段,经一次或多次接触医疗器械、材料和(或)浸提液,测定其潜在致肿瘤性的试验。

注:这些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。如在单项试验研究中同时评价慢性毒性和致癌性,在设计试验时宜将重点放在剂量选择上,这将有助于保证在试验按计划结束时(即正常寿命期),由于慢性和累积毒性导致的提前死亡率不会影响到对存活动物的统计评价。

3.2

储能医疗器械 energy-depositing medical device

靠释放电磁辐射、离子辐射或超声起到治疗或诊断作用的器械。

注: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。

3.3

遗传毒性试验 genotoxicity test

采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样品是否会引起基因突变、染色体结构畸变以及其他 DNA 或基因变化的试验。

注:这些试验可包括整体动物试验。

3.4

最大耐受剂量 maximum tolerated dose

MTD

在不受到任何有害物理作用的情况下,试验动物可接受的最大剂量。

3.5

生殖和发育毒性试验 reproductive and developmental toxicity test

评价试验样品对生殖功能、胚胎形态(致畸性)以及胎儿和早期婴儿发育潜在影响的试验。

4 遗传毒性试验

4.1 总则

在确定进行遗传毒性试验之前,应考虑 GB/T 16886.1 的要求以及材料的化学表征(ISO 10993-18)。在考虑了试验程序的所有相关因素后,其基本原理应形成文件。

GB/T 16886.1 中给出了在全面生物学安全评价过程中,在何种情况下应将潜在遗传毒性作为一种相关危害来考虑(见 GB/T 16886.1 表 1)。对于仅用已知无遗传毒性材料制成的医疗器械及其部件,不必进行遗传毒性试验。在对最终医疗器械中可能存在的材料成分进行评审时,若显示可能会与遗传物质发生相互作用时,或对医疗器械的化学成分不明时,则表明应进行遗传毒性试验。在这些情况下,在对材料或整个器械进行遗传毒性试验前最好先评价有疑问的化学成分的潜在遗传毒性,尤其是协同作用潜力。

当应对医疗器械的遗传毒性进行试验评价时,应采用体外系列试验。该系列试验应包括 4.2.1.2 中的两项试验(如包含集落数及尺寸测定的小鼠淋巴瘤试验),或采用 4.2.1.1 中的三项试验。在进行试验时,应至少在两项试验中使用哺乳动物细胞进行不同试验终点的研究。

4.2 试验策略

4.2.1 应在试验选择的基础上进行遗传毒性试验,采用方案 1(4.2.1.1)或方案 2(4.2.1.2)。

4.2.1.1 方案 1

- a) 细菌基因突变试验(OECD 471);和
- b) 哺乳动物细胞基因突变试验(OECD 476);和
- c) 哺乳动物细胞诱裂性试验(OECD 473)。

4.2.1.2 方案 2

- a) 细菌基因突变试验(OECD 471);和
- b) 哺乳动物细胞基因突变试验(OECD 476),特别是小鼠淋巴瘤试验包含集落数和尺寸测定,可覆盖两个终点(诱裂性和基因突变)。

4.2.2 如果按照 4.2.1 进行的所有体外试验的结果均为阴性,为避免对动物的过度使用,通常不再论证并不宜再进行动物遗传毒性试验。

应按照 GB/T 16886.2 的要求进行体内试验。

4.2.3 若全部体外试验的结果均为阳性,则应进行体内诱变性试验(见 4.2.4),否则推定该化合物为诱变物。

4.2.4 任何体内试验均应在体外试验确定出的最适宜终点的基础上进行选择。应证实试验物质已到达靶器官,当这一点无法证实时,则可能需要在另一靶器官上进行第二次体内试验,以确认无体内遗传毒性。

通常采用的体内试验是:

- a) 啮齿动物微核试验(OECD 474)或
- b) 啮齿动物骨髓中期分析(OECD 475)或
- c) 哺乳动物肝细胞程序外 DNA 合成试验(OECD 486)。

应论证所选试验系统的最适宜性并形成文件。

4.2.5 若为获得更多的信息而采用其他体内试验系统进行遗传毒性研究时,应对该系统的基本原理进行论述并形成文件。

4.3 样品制备

4.3.1 当对材料或整个医疗器械进行遗传毒性试验时,应按照 GB/T 16886.12 的要求制备样品。试验应在浸提液、加严浸提液或材料和医疗器械的单个化学组分上进行,最高试验浓度应在 OECD 导则规定的范围之内。若采用加严浸提条件时,应注意该条件不得改变材料的化学特性。

4.3.2 适用溶剂的选择应基于溶剂与试验系统的相容性,以及溶剂对材料或医疗器械的最大浸提能力。溶剂选择的基本原理应形成文件。

4.3.3 适当时,应使用两种适宜的浸提液,一种是极性溶剂,另一种是非极性溶剂或适合于医疗器械性质和使用的液体,两种溶剂均应与试验系统相容。

4.4 试验方法

4.4.1 体外遗传毒性试验

体外遗传毒性试验方法应选自 OECD 化学物试验导则。

推荐使用的试验方法是:OECD 471、OECD 473、OECD 476、OECD 479 和 OECD 482。在设计和选择试验时,可能需要考虑若干影响试验的材料或物质,如抗生素和防腐剂。若涉及相关情况时,对判定的基本原理应形成文件。

4.4.2 体内遗传毒性试验

体内遗传毒性试验方法应选自 OECD 化学物试验导则。

推荐使用的试验方法是:OECD 474、OECD 475、OECD 478、OECD 483、OECD 484、OECD 485 和 OECD 486。

注:最近正在发展用于遗传毒性试验的转基因动物试验系统,已证实这些试验对医疗器械的测试也许是有有效的,但在 GB/T 16886 本部分出版时还未批准使用。参考文献中给出了转基因动物试验系统文献资料。

5 致癌性试验

5.1 总则

在确定进行致癌性试验之前,应考虑 GB/T 16886.1 和 ISO 10993-18 的要求。应在评价医疗器械

使用中引发癌症风险的基础上,对进行试验的决定予以论证。在没有产生新的致癌试验数据的情况下,若能对风险进行充分评定或管理,则不应进行致癌性试验。

注:可采用适宜的体外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,附录 A 中给出了细胞转化试验系统的相关信息。

5.2 试验策略

5.2.1 在缺乏排除致癌性风险证据的情况下,应考虑进行致癌性试验的情况可能包括以下几种:

- a) 吸收时间超过 30 d 的可吸收性材料和医疗器械,具有人体应用或接触的有效和充分数据者除外;
- b) 进入人体和(或)体腔持续或累计接触时间在 30 d 以上的材料和医疗器械,具有长期有效和充分的人体应用史者除外。

遗传毒性材料的致癌性试验尚未经过科学论证。对于有遗传毒性的材料,应推定其具有致癌性危害并对其进行相应的风险管理。

5.2.2 按照 GB/T 16886.1 的要求,在考虑评价慢性毒性和致癌性并确定应做这些试验时,如可能,试验应按照 OECD 453 进行。

5.2.3 按照 GB/T 16886.1 的要求,仅评价致癌性并确定应做试验时,应按 OECD 451 进行试验。

5.2.4 对于医疗器械检验,只需使用一种动物种属。应对所选用的动物种属进行论证并形成文件。

注:最近,已经开发出用于致癌性试验的转基因动物试验,但在 GB/T 16886 本部分出版时还未被确认用于评价医疗器械。参考文献中给出的有关转基因动物试验可作为终生致癌性试验的可选试验之一。

5.3 样品制备

样品制备应按照 GB/T 16886.12 进行。只要可能,医疗器械都应在“备用”状态下进行试验。

5.4 试验方法

5.4.1 当致癌性试验应是生物安全性评价的一部分时,该类研究应采用规定的化学物或经表征的医疗器械浸提液。应对植入研究的试验过程(见附录 C)进行论证,应描述在人体风险评价中的作用并形成文件。

5.4.2 如进行植入研究,在选择植入部位时应考虑医疗器械的临床使用情况。

5.4.3 当认为有必要进行浸提液试验时,致癌性试验应按照 OECD 451 或 OECD 453 进行。

5.4.4 被评价组织应包括 OECD 451 或 OECD 453 中列出的相关组织和植入部位组织及其邻近组织。

6 生殖和发育毒性试验

6.1 总则

6.1.1 在确定进行生殖和发育毒性试验之前,应考虑 GB/T 16886.1 和 ISO 10993-18 的要求。应在评价医疗器械使用中引发生殖和发育毒性风险的基础上,对进行试验的决定予以论证。

6.1.2 对可吸收医疗器械或含可溶出物质的医疗器械,如果在吸收、代谢和分布研究方面有充分可靠的数据,或者材料或医疗器械浸提液中鉴别出的所有成分均无生殖和发育毒性时,就无需进行生殖毒性试验。

6.1.3 对医疗器械进行可接受的生物学风险评估后,如生殖和发育毒性的风险已被排除,则无需进行生殖和发育毒性的试验。

6.2 试验策略

在缺乏排除生殖、发育毒性风险证据的情况下,应考虑进行生殖、发育毒性试验。下列材料或器械可能要要进行生殖、发育毒性试验:

- a) 与生殖组织或胚胎(胎儿)直接长期或永久接触的器械;
- b) 储能医疗器械;
- c) 可吸收材料或可溶出物质。

如需进行试验,应先进行 OECD 421,以提供可能影响生殖和(或)发育的初步信息。此类试验的阳性结果可用于最初危害评估,并有助于决定是否有必要进行附加试验以及试验时间的选择。

如果认为应进行附加试验,在适宜的情况下应按 OECD 414、OECD 415 或 OECD 416 进行。

6.3 样品制备

6.3.1 样品制备应按照 GB/T 16886.12 进行。只要可能,医疗器械都应在“备用”状态下进行试验。

6.3.2 对于储能医疗器械,应以动物全身接触为宜。使用剂量应为人体与生殖器官接触所预期剂量的倍数。

6.3.3 以最大耐受剂量或动物模型的生理限量作为动物接触的最大剂量,该剂量应为估计的人体最大接触剂量的倍数(以剂量的质量或表面积每千克受试者表示)。

体内试验应按照 GB/T 16886.2 进行。

6.4 试验方法

6.4.1 对第一代(F1)以至第二代(F2)影响的评价应按照 OECD 414、OECD 415 或 OECD 416 和 OECD 421 进行。由于 OECD 导则未预期用于医疗器械,因此应考虑作下列修改:

- 剂量(对储能医疗器械);
- 应用途径(植入、胃肠外、其他);
- 浸提介质(水或非水浸提液);
- 接触时间(可能时,器官形成期间血液水平升高)。

注:可以根据预期的人体使用和材料的特性说明分娩前后的研究。

6.4.2 如果其他试验表明对雄性生殖系统有潜在影响时,则应进行相应的雄性生殖毒性试验。

注:最近,已经开发出体外生殖试验系统,可用于生殖和发育毒性的预筛试验。在生殖、发育毒性试验参考文献中包括有体外生殖试验系统文献。

7 试验报告

7.1 试验报告应至少包括下列相关信息:

- a) 材料和(或)医疗器械的描述及其预期用途(如:化学成分、加工过程、条件和表面处理);
- b) 试验方法、试验条件、试验材料和试验过程的描述和论证;
- c) 分析方法,包括定量限值的描述;
- d) 符合优秀试验室规范的声明;
- e) 试验结果,包括汇总表;
- f) 统计学方法;
- g) 结果解释和讨论。

7.2 试验报告中应包括相关 OECD 导则(若使用)中规定的详细信息。

附 录 A
(资料性附录)
细胞转化试验系统

可采用细胞转化系统作为致癌性预筛选试验。

参考文献[12]给出了体外细胞转化试验指南,参考文献还给出了其他用于细胞转化分析的细胞转化试验系统信息。

也有一些关于两步细胞转化分析可以检测非遗传毒性致癌物的证据,但目前尚不能保证细胞转化分析能测定所有无遗传毒性的致癌物。因此,细胞转化试验系统不能用于代替至少在一种适宜的啮齿动物上进行的终生致癌性研究。

附录 B
(资料性附录)
试验系统的基本原理

B.1 遗传毒性试验

遗传毒性试验的主要作用是采用试验细胞或生物体来研究医疗产品导致人体基因改变,并能通过生殖细胞传递至下一代的潜力。科学数据表明体细胞内 DNA 损伤是引发癌症的关键因素,这种损伤可导致突变,并且检测遗传毒性活性的试验也可鉴别出具有致癌潜力的化学物。因此,其中有些试验可用于探查推断的致癌活性。

虽然在经典的毒理学试验中,在单项试验设计中即可观察到几个相关参数或终点,但在遗传毒理学试验中却难以做到。因遗传终点的多样化,通常不可能在单个试验系统中检测出一个以上的终点。

在试验导则中大约引用了 15 种不同的试验,从中选择最适合、满足特定要求的试验取决于诸多因素,其中包括所需检测的遗传变异类型或试验系统的代谢能力。

应强调的是,尽管在选择最佳试验组合方面曾做过一些尝试,但目前尚无为一特定目的选择最佳试验组合的国际协议。值得注意的是,目前正在使用或发展中的其他一些致突变性试验尽管没有采用 OECD 导则,但可能也还是有用的。宜关注药品 ICH/S2B 协议。

在经过各种修复过程的影响后,与 DNA 相互作用的化学物产生的损伤可导致基因水平上的遗传变异(如基因或点突变、小缺失、有丝分裂重组或显微镜下可见的各种染色体改变),目前已有探查这些现象的试验。

因为当前的短期试验不可能模拟致癌过程中的各个阶段,所以通常只用于测定起始阶段的现象,即导致突变或诱裂性 DNA 损伤的能力。因此这些短期试验的主要价值在于,在特定的接触条件下能够鉴别主要由遗传毒性机理导致癌症的物质或引发癌症初始阶段的物质。鉴于复杂的致癌过程和相对简单的短期试验(尽管这些试验提供了有用的定量信息)相差甚远,因此在解释致癌活性方面需尤为谨慎。

由于单项试验不能以准确和重现性的可接受水平检测出哺乳动物的诱变剂和致癌剂,所以常用的科学方式是采用一组试验。通过测定基因突变和染色体损伤的试验可得出某种致突变物质的最初信息,因为探查这些终点需分别进行,所以需进行一组试验。

B.2 致癌性研究

长期致癌性研究的目的是在试验动物寿命期的成年阶段内,通过一适当途径接触不同剂量试验物质,在接触期间或接触之后观察试验动物肿瘤性损伤的发展。这种试验需要仔细策划,试验设计、高质量的病理学和无系统偏差的统计学分析应形成文件(见附录 C)。

B.3 生殖和发育毒性试验

生殖毒性试验包括生殖、生育力和致畸性几个方面。已经发现许多物质常以一种不伴随其他毒性迹象的隐匿方式影响生育力和生殖。男性和女性的生育力都能被影响,影响程度从轻微减弱生育能力至完全丧失生育能力。

致畸性是由于物质对胚胎和胎儿发育产生不良作用引起的。生殖毒性对人类健康有十分重要的影响。试验技术的不断发展使包括生殖毒理学所有方面在内的组合试验的概念也在不断发展中。

附 录 C
(资料性附录)
植入致癌性研究的作用

C.1 总则

因植入物导致的肿瘤已在大鼠试验中得到共识,这一现象被称作“异物致癌性”或“固态致癌性”,该现象概述如下。

在环绕或接近植入物的位置,肿瘤以一定的频率生长,通常受以下几个因素的影响:

- a) 植入物的尺寸(大尺寸的植入物通常会比小尺寸的植入物产生更大的肉瘤);
- b) 植入物的形状(圆盘状为最有效的形状之一);
- c) 植入物的光滑度(表面粗糙的植入物致癌性低于表面光滑的植入物);
- d) 表面的连续性(植入物上的洞或孔越大,肿瘤的发生率越低);
- e) 对某些材料而言,植入物的厚度(植入物越厚产生的肉瘤就越多);
- f) 植入物在组织内的时间长度。

能产生肿瘤的膜状或片状材料,当其以粉末状、线状或多孔状材料^{[33]、[34]}植入时,一般较少或无肿瘤产生。

另一方面,许多报告指出:当使用同一个动物试验方案时,相似形状和尺寸的不同材料间肿瘤的发生率不同。

IARC 专题文章^[35]中给出了有关原理方面的概述。

C.2 过程和结论的基本原理

目前情况下,ISO/TC 194 的专题工作组已重新考虑 ISO 10993-3 中有关致癌性研究设计的现行导则。

工作组正在对包括所有规定形状和一致形状在内的植入材料^[36]的一个特定方案中获得的数据进行处理。该方案涉及在一些机构中使用 30~50 只雄性 Wistar 或 F344 的大鼠进行的为期 2 年的皮下植入试验,植入物为 10 mm×20 mm×(0.5 mm~1.0 mm)的膜状物。得到的数据与所有试验材料模拟操作对照(包括阴性对照在内)的数据相比较,证实试验动物中检测出的肿瘤数量有显著增加。有肿瘤的试验动物的比例范围为 7%(硅橡胶)~70%(聚乙烯),然而当用硅橡胶重复进行研究时,却仅有非常小的变化量(5%、7%和 10%)。工作组还评审了一种新的推定,即固态致癌性可能与细胞和材料相互反应^[37]导致间隙连接的细胞间通讯受干扰有关。工作组认为该理论值得推广,但同时也认为该理论与人类致癌风险的相关性不甚明确。

在讨论过程中,来自欧洲、日本和美国法规机构的代表一致认为单纯建立在固态致癌性上的致癌性风险尚不确定。在仅有的几个已知例证中,利用固态致癌性试验结果得出的致癌性风险的结论常常需要诸如阳性诱变数据的支持。

植入致癌性研究需要在试验动物和对照(模拟操作)动物上进行外科手术植入,因此进行此类研究时动物福利方面的费用很高。由于目前植入致癌性与人类风险相关性的不确定性,因此在 ISO 10993-3 的修订过程中,工作组认为通过植入法来进行致癌性研究是不合理的,支持理由是在生物学安全性评价的判定中,这些植入研究的作用不明确,同时动物福利方面的费用较高。

然而如果应进行致癌性的研究(见 5.4.1),则 C.3 中的方法有助于植入致癌性研究的解释。如果已进行了此类研究,则宜论证研究设计的要求,并描述其在人类风险评价中的作用。

C.3 进行植入试验时的致癌性研究

如采用植入试验进行致癌性研究,应按照下列要求进行。

进行植入试验时,尽管仅采用最大植入剂量(MID)就能满足要求,但建议采用最大植入剂量和最大植入剂量的几分之一(通常为 MID 的一半)两种剂量。阴性对照组一般采用形态和形状可比的临床可接受材料或有文件证明无致癌潜力的对照材料(如:聚乙烯植入物)。

用啮齿动物做致癌性试验时,应采用材料或医疗器械的最大植入剂量(MID)。如可能,该剂量应加倍于人体的最坏接触情况,以毫克每千克表示。

用来确定植入剂量的植入物的质量和(或)表面积应超过预期的临床接触量,剂量选择的基本原理应形成文件。适当时,在考虑到导致固态致癌性(奥本海默效应,见遗传毒性和致癌性试验的参考文献)的情况下,应按照 GB/T 16886.6 的要求,将试验材料制成适宜的植入物。

参 考 文 献

通用参考文献

- [1] OECD 474, *Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test*
- [2] OECD 475, *Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test*
- [3] OECD 478, *Genetic Toxicology—Rodent Dominant Lethal Test*
- [4] OECD 479, *Genetic Toxicology—In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells*
- [5] OECD 480, *Genetic Toxicology—Saccharomyces cerevisiae. Gene Mutation Assay*
- [6] OECD 481, *Genetic Toxicology—Saacharomyces cerevisiae. Miotic Recombination Assay*
- [7] OECD 482, *Genetic Toxicology—DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells In Vitro*
- [8] OECD 483, *Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test*
- [9] OECD 484, *Genetic Toxicology—Mouse Spot Test*
- [10] OECD 485, *Genetic Toxicology—Mouse Heritable Translocation Assay*
- [11] OECD 486, *Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells In vitro*
- [12] *Official Journal of the European Communities*, L 133/73, May 1988, concerning *in vitro* cell transformation tests.

转基因动物参考文献

- [13] GORELICK, N. J. Overview of mutation assays in transgenic mice for routine testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1995, 25, pp. 218-230
- [14] PROVOST, G. S. , ROGERS, B. J. , DYCAICO, M. J. , and CARR, G. Evaluation of the transgenic Lambda/Laci mouse model as a short-term predictor of heritable risk. *Mutation Research*, 1997, 388, pp. 129-136
- [15] KRISHNA, G. , URDA, G. , and THEISS, J. Principles and practice of integrating genotoxicity evaluation into routine toxicology studies: a pharmaceutical industry perspective. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1998, 32, pp. 115-120
- [16] MACGREGOR, J. T. Transgenic animal models for mutagenesis studies: role in mutagenesis research and regulatory testing. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1998, 32, pp. 106-109
- [17] KOHLER, S. W. , *et al.* Development of a short-term *in vitro* mutagenesis assay: The effect of methylation on the recovery of a lambda phage shuttle vector from transgenic mice. *Nucleic Acid Research*, 1990, 18, pp. 3007-3013
- [18] SHORT, J. M. , KOHLER, S. W. and PROVOST, G. S. 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, pp. 355-367

细胞转化分析参考文献

- [19] LEOEUF, R. A. , KERCKAERT, K. A. , AADEMA, M. J. , and ISFORT, R. J. Use of the Syrian hamster embryo and BALB/c 3T3 cell transformation for assessing the carci-

- nogenic potential of chemicals. *IARC Science Publications*, 1999, 146, pp. 409-425
- [20] LEBOEUF, R. A. *et al.* The pH 6.7 hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals. *Mutation Research*, 1996, 356, pp. 65-84
- [21] AARDEMA, M. J. , ISFORT, R. J. , THOMPSON, E. D. , and LEBOEUF, R. A. The low pH Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay: a revitalized role in carcinogenic prediction. *Mutation Research*. 1996. 356, pp. 5-9
- [22] ISFORT, R. J. and LEBOEUF, R. A. The Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation system: a biologically relevant in vitro model - with carcinogen predicting capabilities-of *in vivo* multistage neoplastic transformation. *Critical Reviews in Oncology*, 1995, 6, pp. 251-260
- [23] *Advances in Modern Environment Toxicology*, Vol. 1. Mammalian Cell Transformation by Chemical Carcinogens. N. Mishra, V. Dunkel, and M. Mehlman (eds). Senate Press: Princeton Junction, NJ, 1981
- [24] Transformation Assays of Established Cell Lines: Mechanisms and Application. T. Kaku-naga 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*
- [25] BARRET, J. C. , OHSIMURA, M. , TANAKA, N. and TSUTSUI, T. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Presumed Nongenotoxic Carcinogens. In Banbury Report 25: *Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis*, 1987, pp. 311-324
- [26] OSHIMURA, M. , HESTERBERG, T.W. , TSUTSUI, T. and BARRETT, J.C. Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture. *Cancer Res.* , Nov. 1984, 44, pp. 5017-5022
- [27] BARRETT, J. C. , OSHIMURA, M. , TANAKA, N. and TSUTSUI, T. Role of aneu-ploidy in early and late stages of neoplastic progression of Syrian hamster embryo cells in culture. In *Aneuploidy*. W. L. Dellargo, P. E. Voytek and A. Hollaender (eds). Ple-num Publishing, 1985
- [28] FITZGERALD, D. J. and YAMASAKI, H. Tumor promotion: Models and assay sys-tems. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.* , 1990, 10 (2), pp. 89-102
- [29] KUROKI, T. and MATSUSHIMA, T. Performance of short-term tests for detection of human carcinogens. *Mutagenesis*, 1987, 2 (1), pp. 333-7
- [30] RAY, V. A. *et al.* 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 database. A report of phase II of the U. S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res*, 1987, 3, pp. 197-241
- [31] DUNKEL, V. D. *et al.* Interlaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation ssay. *Environ. Mol. Mutagen.* , 1988, 12 (1), pp. 12-31
- [32] JONES, C. A. *et al.* An interlaboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using eighteen coded chemicals. *Toxicology in vitro*, 1988, 2 (2), pp. 103-116

遗传毒性和致癌性试验参考文献

- [33] IARC *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 19, Some Monomers, Plastics, and Synthetic Elastomers, and Acrolein, p. 41, 1979
- [34] IARC *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 74, Surgical Implants and Other Foreign Bodies, pp. 225-228, 1999
- [35] IARC *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 74, Surgical Implants and Other Foreign Bodies, pp. 282-297, 1999
- [36] NAKAMURA A. *et al.* Difference in tumor incidence and other tissue responses to polyetherurethanes and polydimethylsiloxane in long-term subcutaneous implantation into rats, *J. Biomed. Mater. Res.*, 1992, 26, pp. 631-650
- [37] TSUCHIYA T and NAKAMURA A. A new hypothesis of tumorigenesis induced by bio-materials; Inhibitory potentials of intercellular communication play an important role on the tumor-promotion stage, *J. Long-term Effects Med. Implants*, 1995, 5, pp. 232-242
- [38] Department of Health. *Guidelines for the testing of chemicals for mutagenicity*. London: HMSO, 1989. (Report on Health and Social Security Subjects No. 35)
- [39] Department of Health. *Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogenicity*. London: HMSO, 1992. (Report on Health and Social Security Subjects No. 42)
- [40] OPPENHEIMER, B. S., OPPENHEIMER, E. T. and STOUT, A. P. Sarcomas induced in rats by implanting cellophane. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 67 (33)
- [41] BRAND, K. G., JOHNSON, K. H. and BUON, L. C. Foreign Body, Tumorigenesis CRC Crit. Rev. In *Toxicology*, October 1976, p. 353
- [42] BRAND, L. and BRAND, K. G. 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*, Volume 3, New York. J. Wiley, 1982
- [43] *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
- [44] *National Toxicology Program Report of the BTP Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation*, August 1984, Board of Scientific Counselors
- [45] ASTM F 1439-39 *Standard guide for performance of lifetime bioassay for the tumorigenic potential of implant materials*
- [46] CARERE A. *et al.*, Methods and testing strategies for evaluating the genotoxic properties of chemicals, European Commission Report EUR 15945 EN, ISSN 1018-5593, Luxemburg (1995)
- [47] FORAN J. A. (ed.), *Principles for the selection of doses in chronic rodent bioassays*, ILSI Risk Science Institute, Washington DC, USA, ISBN 0.944398-71-5, 1997

生殖和发育毒性试验参考文献

- [48] *Guideline for toxicity studies of drugs*, Chapter 4: Reproductive and developmental tox-

- icity studies. First edition. Editorial Supervision by New Drugs Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1990 Yakuji Nippo Ltd
- [49] GABRIELSON, J. L. and LARSSON, K. S. Proposal for improving risk assessment in reproductive toxicology. *Pharmacol. Toxicol.*, 1990, 66, pp. 10-17
- [50] NEUBERT, D. *et al.* Results of *in vivo* and *in vitro* Studies for Assessing Prenatal Toxicity. *Environmental Health Perspectives*, 1986, 70, pp. 89-103
- [51] SADLER, T. W., HORTON, W. E. and WARNER, C. W. Whole Embryo Culture: A Screening Technique for Teratogens? *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 1982, 2, pp. 243-253
- [52] *In vitro Methods in Developmental Toxicology: Use in Defining Mechanisms and Risk Parameters.* G. L. Kimmel and DM. Kochhar (eds.). Boca Raton (Florida): CRC Press, 1990
- [53] *In vitro* Embryotoxicity and Teratogenicity Tests. F. Homburger and AH. Goldberg (eds.). *Concepts in Toxicology*, Vol. 3. Karger, Basel, 1985
- [54] BRENT, R. L. Predicting Teratogenic and Reproductive Risks in Humans from Exposure to Various Environmental Agents Using *In vitro* Techniques and *In vivo* Animal Studies. *Congen. Anom.*, 1988, 28 (Suppl.), S41-S55
- [55] TSUCHIYA, T., NAKAMURA, A., II O, T. and TAKAHASI, A. Species Differences between Rats and Mice in the Teratogenic Action of Ethylenethiourea: *In vivo/In vitro* Tests and Teratogenic Activity of Sera Using an Embryonic Cell Differentiation System. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1991, 109, pp. 1-6
- [56] TSUCHIYA, T., *et al.* Embryo lethality of new herbicides is not detected by the microassay teratogen tests. *Arch. Toxicol.*, 1991, 65, pp. 145-149
- [57] KISTLER, A., TSUCHIYA, T., TSUCHIYA, M. and KLAUS, M. Teratogenicity of arotinoids (retinoids) *in vivo* and *in vitro*. *Arch. Toxicol.*, 1990, 64, pp. 616-622
- [58] TSUCHIYA, T., *et al.* Comparative Studies of Embryotoxic Action of Ethylenethiourea in Rat Whole Embryo and Embryonic Cell Culture. *Teratology*, 1991, 43, pp. 319-324
- [59] 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, 72, pp. 200-235
- [60] BASS, R., *et al.* Draft guideline on detection of toxicity to reproduction for medical products. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, 1991, 9 (3), pp. 127-141
- [61] BROWN *et al.*, Screening chemicals for reproductive toxicity: the current approaches-Report and recommendations of an ECVAM/EST workshop (ECVAM Workshop 12), ATLA, 1995, 23, pp. 868-882
- [62] SPIELMANN, R., Reproduction and development, *Environmental Health Perspective*, 106(Suppl. 2), 1998, pp. 571-576

寿命期致癌性试验的可选转基因动物试验参考文献

- [63] GULEZIAN, D., *et al.* Use of transgenic animals for carcinogenicity testing: considerations and implications for risk assessment. *Toxicol. Pathol.*, 2000, 28, pp. 482-499

- [64] STORER, R. D. Current status and use of short/medium term models for carcinogenicity testing of pharmaceuticals-Scientific perspective. *Toxicol. Lett.*, 2000, 112-113, pp. 557-566
 - [65] DASS, S. B. , BUCCI, T. J. , HEFLICH, R. H. and CASCIANO, D. A. Evaluation of the transgenic p53+/- mouse for detecting genotoxic liver carcinogens in a short-term bioassay. *Cancer Lett.* , 1999, 143, pp. 81-85
 - [66] TENNANT, R. W. , *et al.* Genetically altered mouse models for identifying carcinogens. *IARC Science Publications* , 1999, 146, pp. 123-150
 - [67] MAHLER, J. F. , *et al.* Spontaneous and chemically induced proliferative lesions in TG.AC transgenic and p53-heterozygous mice. *Toxicol. Pathol.* , 1998, 26, pp. 501-511
-

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—2008/ISO 10993-3:2003

*

中 国 标 准 出 版 社 出 版 发 行
北 京 复 兴 门 外 三 里 河 北 街 16 号
邮 政 编 码：100045

网 址 www.spc.net.cn

电 话：68523946 68517548

中 国 标 准 出 版 社 秦 皇 岛 印 刷 厂 印 刷
各 地 新 华 书 店 经 销

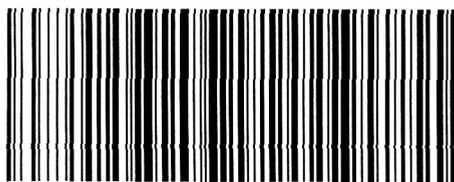
*

开 本 880×1230 1/16 印 张 1.25 字 数 30 千 字
2008 年 4 月 第 一 版 2008 年 4 月 第 一 次 印 刷

*

书 号：155066·1-31079 定 价 18.00 元

如 有 印 装 差 错 由 本 社 发 行 中 心 调 换
版 权 专 有 侵 权 必 究
举 报 电 话：(010)68533533



GB/T 16886.3-2008