



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。

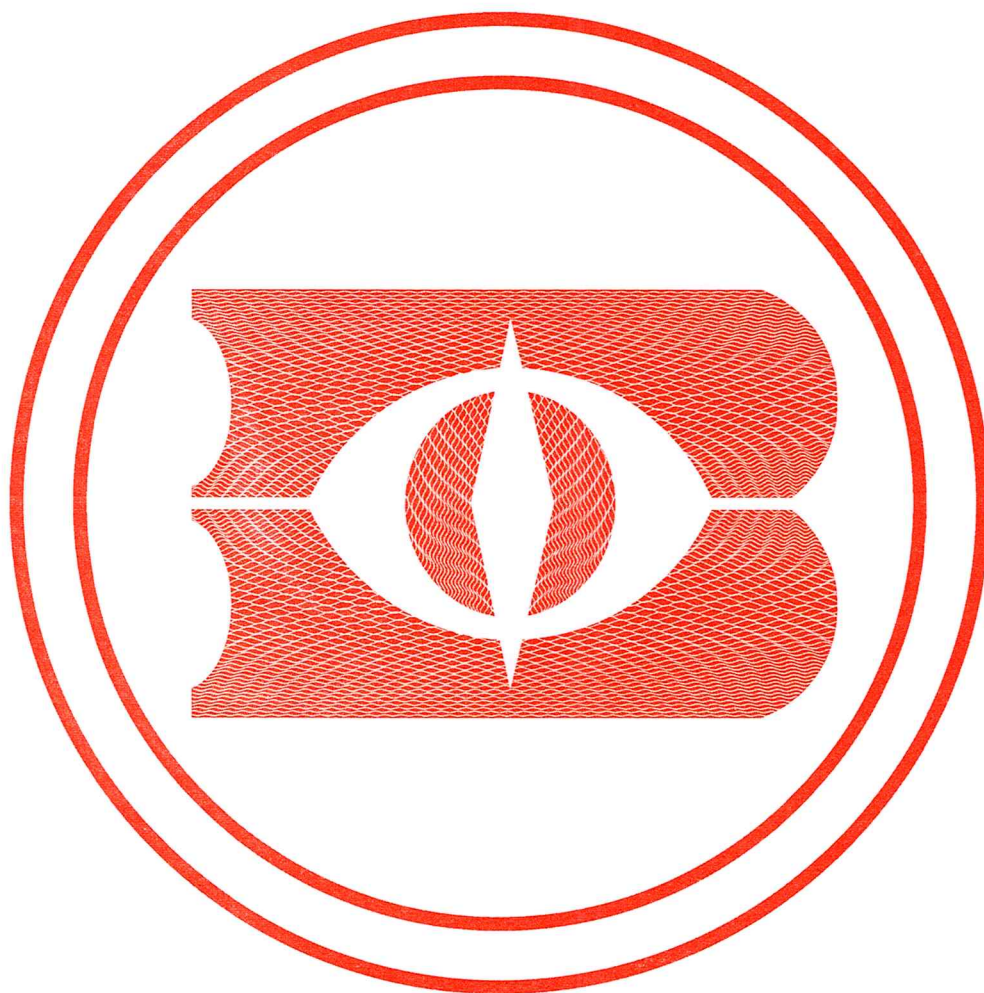
本文件起草单位:山东省医疗器械产品质量检验中心、中国食品药品检定研究院。

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反应。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。

3.6

全身毒性 systemic toxicity

非限定于机体与器械接触部位不良作用的毒性。

注：全身毒性是指毒性物质在进入机体至远端部位的吸收与分布中产生的有害作用。

3.7

急性全身毒性 acute systemic toxicity

在 24 h 内一次、多次或持续接触试验样品后在 72 h 内任何时间发生的不良作用。

3.8

亚急性全身毒性 subacute systemic toxicity

在 24 h~28 d 内多次或持续接触试验样品后发生的不良作用。

注：由于该术语在语义上不确切，在该限定时间周期内发生的不良作用也可称为短期重复性接触全身毒性研究。

国际规范性导则大多选择 14 d~28 d 的时间周期，并考虑合理的方法。亚急性静脉研究一般规定接触时间 >24 h，但 <14 d。

3.9

亚慢性全身毒性 subchronic systemic toxicity

反复或持续接触试验样品后在动物寿命期的某一阶段发生的不良作用。

注：啮齿动物亚慢性毒性研究一般为 90 d，其他种属动物在不超过其寿命期的 10% 的阶段内。亚慢性静脉研究一般规定啮齿类和非啮齿类动物接触时间分别为 14 d~28 d。

3.10

慢性全身毒性 chronic systemic toxicity

在动物的主要寿命期内反复或持续接触试验样品后发生的不良作用。

注：慢性毒性研究一般 6~12 个月。

3.11

试验样品 test sample

用于生物学、化学试验或评价的材料、器械、器械的一部分、组件、浸提液或与之相关的部件。

4 基本考虑

4.1 总则

决定进行全身毒性试验之前，应考虑按照 ISO 10993-1。应基于对全身毒性的风险评定对进行试验的决定进行确认。应按照 ISO 10993-1 中给出的接触方式和接触时间来考虑选择器械的适宜试验。

应在最终产品、最终产品和/或材料中的代表性组件上进行试验。试验样品应体现器械的正常制造和加工状态，若必需偏离，应记录在试验报告中并说明理由。出于识别危害的目的，可能需要加大对试验样品的接触。

在设计试验时要考虑的一些因素包括试验样品的物理和化学性能，如 pH、稳定性、黏度、渗透压、缓冲能力、溶解度和无菌性。

当考虑动物试验时，宜分析并采用所有合理并可行的替代、减少及优化的替代方法，以符合 ISO 10993-2 的规定。对于体内急性毒性试验，体外细胞毒性数据可用于估计起始剂量。

4.2 动物种属选择

对于医疗器械全身毒性试验具体动物种属的选择没有绝对的要求。但是，试验所用动物种属应

经过科学论证并符合 ISO 10993-2 的规定。对于医疗器械急性经口、静脉、皮肤和吸入研究,首选啮齿动物(小鼠或大鼠),皮肤和植入研究选择家兔。认识到许多因素可能会影响研究物种的数量或选择,也可能考虑用其他非啮齿动物进行测试。

在进行不同时间周期的全身毒性系列研究时,如急性、亚急性、亚慢性、和/或慢性全身毒性研究,首选采用同一种动物种属和动物品系,这样可控制动物种属和品系间的变异性,以利于对研究周期进行完全相关性评价。如使用多种动物种属或品系,对其选择理由应形成文件。

4.3 动物状况

一般情况下,宜使用已知来源并符合规定微生物健康状况的健康、性成熟的饲养动物。在研究的开始阶段,同一性别的动物体重差异应不超过平均值的 $\pm 20\%$ 。如使用雌性动物,宜未育并无孕。对动物选择应进行论证。

4.4 动物饲养与管理

动物饲养与管理应符合有关动物管理规定。在处置之前以及规定的试验周期内,应使动物适应实验室条件。为了获得有效的试验结果,环境条件的控制以及适当的动物饲养技术是必要的。宜对已知产生或影响毒性的饲料成分和垫料进行适当鉴别,并考虑对试验结果的潜在影响。

4.5 剂量组大小和数目

4.5.1 剂量组大小

全身毒性试验的精确度在很大程度上取决于每一剂量水平所采用的动物数量。试验需要达到的精确程度,或者说每剂量组需要达到的动物数量要根据研究的目的来确定。

剂量组宜根据试验周期而增加动物数量,这样在试验终结时每组能有足够的动物进行有效的生物学评价。但是,宜采用最少的动物来获取有效结果(见 ISO 10993-2)。推荐的各接触途径的最少动物数量见表 1。

表 1 推荐的剂量组最少动物数量

试验类别	啮齿动物	非啮齿动物
急性 ^a	5 只	3 只
亚急性	10 只(每种性别各 5 只) ^a	6 只(每种性别各 3 只) ^a
亚慢性	20 只(每种性别各 10 只) ^a	8 只(每种性别各 4 只) ^a
慢性	30 只(每种性别各 15 只) ^{b,c}	^c
^a 可采用单一性别动物进行试验。如预期器械仅用于一种性别时,试验宜在该性别动物体上进行。 ^b 啮齿类单剂量组试验可参考该推荐数量,额外增加的剂量组可减少至每种性别各 10 只。 ^c 建议与统计学专家商讨非啮齿类慢性试验剂量组的动物数量,实验动物的数量宜根据能提供有效数据所需的最少动物数来确定,试验终结时应有足够的动物以保证能对结果进行适当的统计学评价。		

4.5.2 剂量组数目

在单一种属动物中进行适宜剂量的单剂量组试验组可以用来判断是否存在毒性危害(即限度试验),但是在其他多剂量试验或剂量反应试验中需要采用多个剂量组来对毒性反应进行描绘。

如准备采用加大剂量表征剂量反应时,可增加剂量组。加大剂量宜考虑下列参数:

- 临床接触表面积的倍数；
- 接触时间的倍数；
- 浸提组分或具体化学物的倍数；
- 24 h 内多次接触。

也可采用其他加大剂量方法,所用方法应进行论证。

4.5.3 对照设置

根据试验目的,宜结合试验样品状态、接触途径、阴性对照、介质对照、和/或假处理对照(sham-treated controls)来进行全身毒性试验。这些对照应模拟试验样品制备和处理步骤。

4.6 接触途径

医疗器械或其可沥滤物可通过多种接触途径进入人体,试验接触途径应尽可能与器械的应用具有临床相关性,如必需采用其他途径应进行论证。接触途径示例见附录 A。

4.7 样品制备

ISO 10993-12 给出了样品制备和稳定性导则。

4.8 剂量

4.8.1 试验样品接触

宜设计试验样品接触程序,以避免与试验材料毒性无直接关系的生理变化或动物福利问题。如单次单日剂量达不到足够的体积或浓度,可采取不超过 24 h 分次小剂量给予的方式。

试验样品应在生理可接受温度下给予,一般常规采用室温或体温,如偏离应进行论证。

胃肠外接触途径宜是生理相容性溶液,必要时可对样品进行过滤除去微粒并形成文件。当评价纳米材料形式的医疗器械和/或试验样品时,不应进行过滤(见 ISO/TR 10993-22)。

重复接触全身毒性试验中,动物的活动限制每天一般在 4 h~6 h。动物活动限制的程度和时间宜最小,要求符合科学目的,不宜仅考虑实验动物福利的要求。如偏离应进行论证。

如必需限制动物活动,在接触试验样品之前宜使动物与固定器械相适应。

4.8.2 剂量体积

剂量体积导则见附录 B。当采用多剂量组时,可通过调整浓度使各剂量组的试验体积差异降至最小,确保各剂量组剂量体积恒定。采用大于附录 B 给出的剂量体积时需进行论证。

宜避免经口途径给予大剂量体积,因为超出胃容量会快速进入小肠,也可能会逆流返回食管。

肌肉注射也有体积限制,要根据动物大小和肌肉部位来确定。各种属动物肌肉注射剂量见附录 B。

单次快速静脉注射体积一般在约 1 min 左右的时间内注射完毕。注射速度是一个重要因素,推荐对啮齿动物大鼠注射速度应不超过 2 mL/min。

注射较大剂量体积时可缓慢或分次注射,也可静脉输液。动物如果出现明显的临床症状,则应不再按照预定的速率,应停止给液或减慢给液速率。

试验样品受溶解度或刺激方面的限制时可采用缓慢静脉注射速度。

如有临床方面的指征可采取连续输液方式,根据所给物质以及标准液体治疗规范来确定给液体积和速度,2 h 内一次给液量小于循环血量的 10% 可作为一种参考。对于持续长时间输液来说,最低

限度有效地限制动物活动也是要考虑的一个重要因素。

皮下给予试验样品见附录 B,吸收速率和程度与试验样品的组成有关。

4.8.3 剂量频率

宜根据临床相关性确定剂量频率。加严过程应详细描述并进行论证。

在急性全身毒性试验中,动物宜在 24 h 内一次或分次给予试验样品。

在重复接触试验中,动物宜每日给予试验样品,试验期间每周 7 d 给予。也可采用其他给予方式,但应进行论证。

4.9 体重和饲料/水消耗

试验样品可能造成实验动物体重的变化和饲料及水消耗的改变,因此在给予试验样品前的短时间内(如一次接触或急性试验一般在 24 h 内,重复接触试验在不超过 7 d 内)应称量每只动物的体重,并在整个试验期间定期以及试验结束时测量动物体重。如要根据动物体重确定给予剂量,则应采用最新测量的体重。

必要时,较长期重复接触研究应考虑测定饲料和水的消耗量。

4.10 临床观察

临床观察宜由受过培训的人员来进行,以保证报告的一致性。观察频率和间隔时间宜根据毒性反应的性质和严重程度、反应速度和恢复周期来确定。在试验的早期阶段尤其在急性试验中,可能需要增加观察次数。毒性症状出现和消失的时间、持续时间和动物死亡时间都是很重要的,特别是出现延迟性不良临床症状或死亡的迹象。为避免动物遭受不必要的痛苦,宜对动物实施国家或国际动物福利导则中规定的人道终点。接触试验样品后基本临床观察应考虑预期作用的高峰期。

应系统记录观察到的现象,并保留每只动物的观察记录。

每天应至少一次采用实验室通用临床反应术语记录观察到的动物存活情况和明显的临床反应(见附录 C)。

长期重复接触研究每天应至少两次观察记录动物的发病率和死亡率。更长周期重复接触研究可考虑至少每周一次观察记录更大范围内的不良临床症状。

4.11 临床病理学

采用血液学和临床生化分析来研究组织、器官和其他系统的毒性反应。如有指征,应至少在预定的动物处死之前、或在动物处死的过程中采集重复接触实验动物的血样来进行此类分析。有些情况下采血前可能需要动物禁食。如出于科学研究的需要,长期重复接触试验的最后一周可进行尿液检验,采用定时(如 16 h~24 h)尿量采集方法。

建议用于评价的血液学、临床生化和尿液分析参数见附录 D。

4.12 解剖病理学

如有临床指征,急性全身毒性试验宜考虑大体病理学评价。

重复接触试验的全部动物应进行完整详细的大体尸检,包括检查体表、体表孔口、头部、胸(腹)腔及内脏等。对选择进行称重的器官,应采用适当方法去除粘附组织,并尽快称量其湿重以防止干燥。

宜称量的组织示例见附录 E,将其置于适当的固定液中保护以进行组织病理学检查。

各类型试验至少应观察的项目见表 2。

表 2 观察项目汇总

观察项目	急性	亚急性/亚慢性	慢性 ^a
体重变化	+	+	+
临床观察	+	+	+
临床病理学	b	a, b	+
大体病理学	b	+	+
器官称重	b	+	+
组织病理学	b	a, b	+
+ 宜提供的资料。			
^a 慢性全身毒性试验一般是亚急性/亚慢性试验在时间上的再延长,根据人体接触周期来确定,记录和报告的很多参数是相同的。慢性全身毒性试验可增加剂量组,包括卫星剂量组,可观察其中的一些项目或全部项目。			
^b 当有临床指征或预期不进行更长期接触试验时,宜考虑这些项目。建议的体液和器官/组织分析项目见附录 D、附录 E 和附录 F。			

4.13 试验设计

本文件在后面的章条将列出试验设计,推荐由专家协商来进行试验设计。

注:材料介导的热原信息见附录 G。

4.14 试验质量

良好实验室质量管理规范涉及组织、过程和条件,在该规范条件下计划、实施、监控、记录并报告实验室试验。该规范可保证试验数据的质量和有效性,符合全球一体化要求,为贸易双方签署谅解备忘录提供便利。进行全身毒性试验应遵循此类原则。

5 急性全身毒性

5.1 总则

急性全身毒性提供根据预期临床途径进行的急性接触所产生的健康危害方面的基本信息。急性毒性试验可作为亚急性/亚慢性和其他试验确定剂量接触方式的初试步骤,并且可提供物质预期临床接触途径毒性作用模式方面的信息。本章中将涉及急性全身毒性试验中试验样品的给予方式、反应观察项目(如不良临床症状、体重变化、大体病理学发现)以及死亡。对出现严重及持续不适和痛苦的动物应立即实施安乐死,已知可导致显著疼痛或不适的腐蚀性或刺激性的材料宜报告,无需再进行试验。

美国替代方法论证协调委员会(ICCVAM)和欧洲替代方法验证中心(ECVAM)已经认可体外细胞毒性试验作为急性经口毒性试验的替代方法。为避免动物遭受不必要的痛苦,宜对动物实施国家或国际动物福利导则中规定的人道终点。

5.2 研究设计

5.2.1 准备

在试验前至少 5 d 使健康初成年动物适应实验室环境,如不到 5 d 则应进行论证。将动物随机

分组。

5.2.2 实验动物

5.2.2.1 种属选择

典型试验是采用啮齿类动物(大鼠、小鼠),4.2 和 4.3 中规定了动物模型的要求(年龄、体重等)。如采用非啮齿类动物应对其使用进行科学论证。

5.2.2.2 数量与性别

4.5 中规定了剂量组数目和类别、每组动物数和动物性别。

5.2.2.3 设施与饲养条件

实验室动物房间的温度和相对湿度宜适合于动物种属,如小鼠需 $(22\pm 3)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 30%~70%条件。典型的人工照明宜设置为 12 h 开启、12 h 关闭。

饲养方面,可采用标准商业实验动物饲料,无限制性饮用水供应。适当时,动物宜按性别群养或单独饲养,群养时每一笼具应不多于 5 只动物。

5.2.3 试验条件

5.2.3.1 剂量水平

剂量水平应按 4.8 的要求。

对照组动物除了不接触试验样品,其他处置方式应与试验组动物相同。

5.2.3.2 步骤

在 24 h 内,动物接受试验样品的一次剂量或必要时接受多次剂量。记录观察到的毒性症状,包括开始的时间、程度和持续时间。

动物的定期观察是很必要的,可保证动物不会由于自残、尸体组织自溶或动物错放造成损耗。试验终结时对全部存活动物实施人道方式处死,观察到濒死动物时应取出实施人道方式处死。采用的安乐死方法应与国家或国际动物福利导则一致。

观察中和实施人道终点时宜排除死亡动物由于试验样品毒性直接作用的可能性。

5.2.4 体重

在给予样品前即时测量动物体重,接触后前三天每天一次,如试验周期需要,则在首次接触后每周一次和试验终结时测量体重。

5.2.5 临床观察

急性全身毒性试验观察周期应至少 3 d,必要时可延长。4.10 中规定了具体观察次数和观察项目(见附录 C)。应进行适当次数的观察并采取相应的措施,使实验动物的损失降至最低,如对发现死亡的动物进行尸检或冷冻,并隔离或处死病弱或濒死的动物。笼边观察宜包括(但不仅限于此)皮肤与被毛、眼与黏膜的改变,以及呼吸、循环、自主和中枢神经系统、躯体运动神经活动性和行为模式等状况。附录 C 给出了描述语。

5.2.6 病理学

5.2.6.1 临床病理学

有临床指征时,如器械材料预期有毒性或预试验观察到毒性,或无以往经验的新器械材料应考虑进行临床病理学评价。当进行临床病理学评价时,应进行下列检查:

- a) 试验结束时考虑测定附录 D 中给出的血液学检查项目。
- b) 试验结束时考虑测定附录 D 中给出的临床生化血液方面的项目。急性接触试验适宜的测定项目包括肝和肾功能,必要时可进行其他临床生化检验,对观察到的作用进行扩展研究。

尿液检验(见附录 D)不作为常规检验项目,仅在预期或观察到这方面的毒性反应的情况下才考虑进行。附录 D 给出了建议的测定项目。

5.2.6.2 大体病理学

有临床指征时,如器械材料预期有毒性或预试验观察到毒性,或无以往经验的新器械材料应考虑进行大体病理学评价,包括检查体表、体表孔口、头部、胸(腹)腔及内脏等。必要时宜考虑记录脑、肝、肾、肾上腺和睾丸的重量,在取出后尽快称量其湿重,以防止干燥以及由此造成的重量减轻。

5.2.6.3 组织病理学

急性全身毒性研究一般不进行动物器官和组织完整的病理学检查,除非有大体病理学明确指征的情况。

5.3 评价标准

5.3.1 总则

在现有试验设计的基础上,采用下列评价标准:

- a) 药典方法试验
 - 1) 在急性全身毒性试验观察期间,如接触试验样品的动物生物学反应不大于介质对照组动物,则试验样品符合试验要求。
 - 2) 采用 5 只动物,如 2 只或 2 只以上出现死亡、或 2 只或 2 只以上出现抽搐或俯卧、或 3 只或 3 只以上出现体重下降超过 10%,则试验样品不符合试验要求。在全身毒性评价中,任何短暂的体重下降宜连同其他临床观察一起进行严格的评价。
 - 3) 如试验组动物仅显示轻微生物学反应,而且不多于 1 只动物出现一般生物学反应症状或死亡,应采用 10 只动物为试验组重复进行试验。
 - 4) 重复试验时,如全部 10 只接触试验样品的动物在观察阶段显示没有大于介质对照组的科学意义上的生物学反应,则试验样品符合试验要求。
- b) 非药典方法急性全身毒性试验

可采用更大范围的方法进行评价,包括临床和解剖病理学检查,这样可以排除重复试验的必要。急性接触试验如出现与平行对照组不确定的差异可进行再评价,宜解释差异性,适宜时再用 5 只动物扩展试验。

5.3.2 结果评价

宜结合以前已有的研究信息对急性全身毒性研究中的发现进行评价,并分析观察到的毒性作用及大体尸检发现。评价应包括试验物质剂量与发病率和异常症状严重性之间的关系,如行动和临床

异常症状、大体损伤、体重变化、致死作用以及其他一般性或特异性作用。

5.4 最终报告

适用时,急性全身毒性试验最终研究报告应包括下列信息:

- a) 实验室及委托方具体信息及试验设计选择的说明。
- b) 试验样品:
 - 1) 适宜时,物理性质、纯度和生理化学性能;
 - 2) 其他表征数据。
- c) 浸提溶剂或介质(适宜时):
 - 1) 如选择 ISO 10993-12 给出之外的浸提溶剂或介质,进行论证。
- d) 实验动物:
 - 1) 所用动物种属、品系;
 - 2) 动物数量、年龄和性别;
 - 3) 来源,包括微生物学状况(如屏障饲养、普通饲养),动物设施条件(温度、湿度、垫料、光照、饲料等);
 - 4) 研究开始时的体重。
- e) 试验条件:
 - 1) 剂量选择说明;
 - 2) 适宜时,试验样品配方/制备的详细说明;达到的浓度;稳定性和同质性;
 - 3) 试验样品接触的详细说明;
 - 4) 适用时,试验样品浓度(mg/mL)转换至实际剂量(mg/kg 体重);
 - 5) 饲料、水和垫料质量的详细说明。
- f) 结果:
 - 1) 可以表格形式摘要给出数据,包括试验开始时每一对照组和试验组的动物数量、出现不良临床反应的动物数量、出现体重变化的动物数量;
 - 2) 体重/体重变化;
 - 3) 适用时,饲料和水的消耗;
 - 4) 性别和剂量水平的毒性反应数据,包括毒性迹象;
 - 5) 临床观察情况、严重程度和持续时间(是否为可逆性);
 - 6) 适用时,神经行为性评价;
 - 7) 适用时,所采用的血液学试验和结果以及相关对照数据;
 - 8) 适用时,所采用的临床生化试验和结果以及相关对照数据;
 - 9) 适用时,所采用的尿分析试验和结果以及相关对照数据;
 - 10) 适用时,最终体重和器官重量数据;
 - 11) 尸检发现;
 - 12) 适用时,全部组织病理学检查的详细描述;
 - 13) 所采用的结果统计学评价(如使用)及其生物学意义讨论。
- g) 结果讨论。
- h) 结论。
- i) 质量保证声明。

急性全身毒性研究可提供试验物质急性接触作用方面的信息,研究结果外推至人具有一定的局

限性,但能够提供允许接触方面的有效信息。

6 重复接触全身毒性(亚急性、亚慢性和慢性全身毒性)

6.1 总则

急性毒性与单剂量(或限制性接触)的不良作用有关,但许多医疗器械更常见的人体接触方式是重复或持续接触形式。重复或持续接触可能会由于化学物在组织内的积聚或其他机制产生潜在反应,长期试验(亚急性、亚慢性、慢性)可识别此类潜在反应。

重复接触全身毒性试验可提供预期临床途径持续接触产生健康危害方面的信息,还可提供物质经预期临床接触途径毒性作用模式方面的信息。

重复接触全身毒性研究可提供毒性作用、靶器官、可逆性或其他作用方面的详细信息,并且可作为安全评估的依据。这些研究结果提供临床和解剖病理学研究导则范围方面的重要信息。

重复接触研究一般不给出复测的标准,但剂量组的动物数量要适应记录结果的统计学评价要求(见表1)。

由于重复接触研究的周期不同,应按要求制备试验样品以确保其稳定性。

注:胃肠外双途径接触进行大鼠亚慢性全身毒性的试验方法见附录H。

6.2 研究设计

6.2.1 准备

至少在试验前5d使健康初成年动物适应实验室条件,将动物随机分为各试验组。

6.2.2 实验动物

6.2.2.1 种属选择

典型试验采用啮齿动物(大鼠、小鼠),4.2和4.3中规定了动物模型的要求(年龄、体重等)。如采用非啮齿动物应进行科学论证。

6.2.2.2 数量与性别

4.5中规定了剂量组、每组动物的数量和类别以及动物性别。如经科学论证,宜考虑采用高剂量水平卫星实验动物和对照动物,在超过最终处死期的预定时间,该试验组以及对照组动物可用于检查包括可逆性、持续性或迟发性毒性作用在内的试验反应。亚慢性研究的卫星组动物应至少保留28d。

6.2.2.3 设施与饲养条件

实验动物房间温度和湿度宜适合动物种属,如大鼠需 $(22\pm3)^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度30%~70%条件。典型的人工照明宜设置为12h开启、12h关闭。

饲养方面,可采用标准商业实验室饲料,无限制性饮用水供应。适当时,动物可按性别群养或单独饲养,群养时每一笼具不宜多于5只动物。

6.2.3 试验条件

6.2.3.1 剂量水平

适当情况下,医疗器械毒性试验所用剂量应根据风险评价的结果、临床接触剂量与安全因素的

权衡而确定。对照组动物除了不接触试验物质,其他处理方式宜与试验组动物完全一致。

重复接触全身毒性研究与经典的化学物毒性研究不同,医疗器械重复接触试验通常不会产生剂量反应效应,因此不一定要研究剂量水平产生的毒性效应。

6.2.3.2 步骤

试验周期内动物最好每周 7 d 接触试验样品,较长期重复接触研究每周 5 d 接触是可接受的,但宜形成文件并进行论证。

6.2.4 体重

在给予样品前即时测量动物体重,以及第一次接触后的每周(如试验周期需要)、试验终结时测量动物体重。

6.2.5 临床观察

重复剂量全身毒性研究观察期应与研究周期相适应,4.10 中规定了具体观察次数和观察项目(见附录 C)。无论何种情况,观察次数和采取的适宜方式应能最大限度降低实验动物的损耗,如对死亡动物进行尸检或冷冻、隔离或处死病弱或濒死动物。笼边观察宜包括但不限于皮肤与被毛、眼与黏膜的改变,以及呼吸、循环、自主和中枢神经系统、躯体运动神经活动性和行为模式等状况,附录 C 给出了描述语。

典型的眼科检查采用检眼镜或其他同类适宜器具,宜在接触试验物质之前和试验期间进行检查。最好检查所有动物,至少检查高剂量组和对照组动物。如检出眼部改变,则宜对全部动物进行检查。异常检查宜形成文件并进行论证。

6.2.6 病理学

6.2.6.1 临床病理学

宜进行下列检查:

- a) 试验终结时测定附录 D 中给出的血液学检查项目,根据研究周期宜考虑增加检验次数。
- b) 试验终结时测定血液临床生化方面的项目,根据研究周期宜考虑增加检验次数。适合所有重复接触研究的测定项目包括电解质平衡、碳水化合物代谢,以及肝和肾功能。具体检验项目的选择还要根据试验物质作用模式方面的观察,附录 D 给出了建议的测定项目。必要时可进行其他临床生化检验,对观察到的作用进行扩展研究。

尿液检验(见附录 D)不作为常规检验项目,仅在预期或观察到这方面的毒性反应的情况下才考虑进行。

正常值的历史数据有利于建立基础水平,并可用于与当前研究对照进行比较。如历史基础数据不充分时,可考虑从同一年龄、性别、品系和来源的动物中采集该类信息,最好在同一个实验室内进行。

6.2.6.2 大体病理学

全部动物宜进行完整的大体尸检,包括检查体表、体表孔口、头部、胸(腹)腔及内脏等。肾上腺、脑、附睾、心脏、肾、肝、卵巢、脾、睾丸、胸腺和子宫在取出后宜尽快称量其湿重,以防止干燥以及由此造成的重量减轻。器官和组织(见附录 E)置于适宜的介质中保存,以进行下一步组织病理学检查。

6.2.6.3 组织病理学

宜进行下列检查:

- a) 宜对对照组和高剂量组动物的器官和组织进行完整的组织病理学检查。
- b) 宜检查所有大体损害。
- c) 如设有低、中剂量组,宜在这些组中对动物肺脏进行组织病理学检查是否有感染迹象,因为这种检查便于判定动物的健康状态。还宜考虑进行肝和肾的组织病理学检查,进一步的组织病理学检查可不必常规进行,但在高剂量组显示有损害迹象的器官则应在这些组中进行组织病理学检查。
- d) 如设有卫星组,可根据试验组动物出现的反应来确定需进行的组织和器官病理学检查。
- e) 慢性试验一般设有哨兵动物来监控感染性因子的出现,必要时可对哨兵动物进行血清学和组织学检查。
- f) 在选择进行组织病理学检查的器官时,适当考虑器械材料的化学表征。举例来说,若该材料表面有药物/药品成分涂层,则需在实验动物中针对这些化学物的靶器官进行研究,考察是否有副作用发生。

6.3 评价标准

6.3.1 总则

以表格形式总结给出数据,包括试验开始时每一试验组动物数量、出现损害迹象的动物数量、损害的类型以及出现每种损害类型动物的百分率。宜进行统计学评价,但要考虑生物学相关性。在研究设计阶段应选择和使用已广泛接受的统计学方法。

6.3.2 结果评价

宜结合以前的研究结果并考虑毒性作用、尸检与组织病理学方面的结果对重复接触研究结果进行评价。评价应包括试验物质剂量与观察到的反应之间的关系。应评价观察到的反应包括行为和临床异常症状、大体损害、显微改变、对死亡率的影响以及具有生物学意义的其他反应。评价观察到的反应还要考虑与人的相关性。

6.4 最终报告

重复接触全身毒性研究最终报告应包括 5.4 中给出的信息,还应给出下列信息:

- 所采用的血液学试验和结果以及相关对照数据;
- 所采用的临床生化试验和结果以及相关对照数据;
- 组织病理学发现;
- 所采用的结果统计学评价及其生物学意义讨论。

长期全身毒性研究可提供试验物质重复接触作用方面的信息,研究结果外推至人具有一定的限定性,但能够提供人体允许接触方面的有效信息。

附录 A

(资料性)

接触途径

A.1 总则

A.2~A.10 列出了几种接触途径,也可采用其他更具有临床相关性的接触途径,应采用最接近临床的途径。如采用其他接触途径应予以论证,在设计相应试验时建议与专家进行磋商。

A.2 皮肤

经皮肤途径的全身毒性试验适用于表面器械,要注意限制动物以防试验样品经口进入。

A.3 植入

经植入途径的全身毒性试验适用于植入器械。该试验适用于常规或特定部位应用可直接试验的材料,需考虑试验样品的形状和质地。植入试验方法见 ISO 10993-6。

A.4 吸入

经吸入途径的全身毒性试验适用于接触挥发性化学物气体过滤环境或可能吸入气雾剂/微粒试验样品的器械。该接触途径的具体方法见吸入毒理学专著。

A.5 皮内

经皮内途径的全身毒性试验适用于皮内接触环境导致化学物溶出的器械,试验样品一般通过注射直接进入皮内部位。对多部位注射宜明确描述其位置并进行论证。

A.6 肌肉

经肌肉途径的全身毒性试验适用于肌肉组织接触环境导致化学物溶出的器械,试验样品一般通过注射或手术植入直接进入肌肉组织。需选择试验部位,以有效防止功能减退,或将由于注射、植入试验样品引起的肌纤维紧张所导致的神经损伤疼痛降至最低。重复剂量试验时宜轮换注射部位,例如非水溶性配方其沉淀物可保持>24 h。对多部位注射宜明确描述其位置并进行论证。

A.7 腹腔

经腹腔途径的全身毒性试验适用于液路器械,或腹腔接触环境导致化学物溶出的器械,也适用于不宜经静脉途径的浸提液,如非极性油浸提液以及含有微粒的浸提液。腹腔途径优于试验样品过滤后静脉注射。试验样品一般直接进入腹腔,计算剂量频率宜考虑经该途径接触的试验样品主要通过门静脉循环吸收,因此应经肝脏到达全身循环。需注意不要注射到胃或肠腔内。

A.8 静脉

经静脉途径的全身毒性试验适用于直接或间接液路器械,或血液接触环境导致化学物溶出的器械。试验样品一般直接进入血管系统,如试验样品含有微粒,可采用腹腔途径或考虑样品过滤。评价纳米材料时,分散的纳米材料本身可考虑静脉注射的途径。用于静脉试验的推荐剂量体积和注射次数,以及最常用的实验室动物种属见附录 B。

需注意最大限度降低试验样品注射于血管外的可能性,如注射过程 ≥ 5 min,宜考虑采用双翼针或静脉留置针。

A.9 经口

经口途径的全身毒性试验适用于直接或间接接触口腔黏膜的器械,或其他肠道应用的产品。试验样品一般通过灌胃法接触。实验动物在接触试验样品之前通常禁食,禁食期可从数小时至过夜,代谢率越高的动物禁食时间越短。禁食期后称量动物体重,然后根据体重给予单次剂量的试验样品。灌胃后过 3 h~4 h 再投给饲料。如在一段时间内分次灌胃,则需要根据时间长短给动物提供饲料和水。

A.10 皮下

经皮下途径的全身毒性试验适用于皮下接触环境导致化学物溶出的器械。试验样品一般通过注射或植入直接进入皮下部位。对多部位注射宜明确描述其位置并进行论证。

附录 B
(资料性)
剂量体积

B.1 总则

人道主义动物试验原则要求应采取合理措施最大限度降低或消除任何不良生理或病理作用。表 B.1 中列出的数值旨在提供信息并代表文献中报告的单次给药的最大限值,这些最大值不宜作为本文件的推荐值,但研究人员可在考虑诸如体重/表面积、接触速率、试验样品物理化学与生物学特性以及动物品系等因素时采用上限值,对于重复剂量接触,需试图在考虑到这些调整因素的情况下使剂量体积最小化。

表 B.1 试验样品接触最大单剂量体积

动物种属	皮下 mL/kg	肌内 mL/kg	腹腔 mL/kg	灌胃 mL/kg	静脉 mL/kg
大鼠	20	1	20	50	40
小鼠	50	2	50	50	50
家兔	10	1	20	20	10
犬	2	1	20	20	10
猴	5	1	20	15	10

注:个别国家的规定可能取代上表所列出的最大体积。啮齿动物肌内注射时每注射点不超过 0.1 mL(小鼠)和 0.2 mL(大鼠),静脉剂量体积宜不超过 1 mL/min。

B.2 剂量体积参考文献

见参考文献[11]~[16]。

附 录 C

(资料性)

常见临床症状与观察项目

常见临床症状与观察项目见表 C.1。

表 C.1 常见临床症状与观察项目

临床观察	观察症状	涉及的系统
呼吸	呼吸困难(腹式呼吸、气喘)、 呼吸暂停、紫绀、呼吸急促、鼻流液	中枢神经系统(CNS)、肺、心脏
肌肉运动	嗜睡减轻或加重、翻正反射消失、 感觉缺乏、全身僵硬、共济失调、 异常运动、俯卧、震颤、肌束抽搐	CNS、躯体肌肉、感觉、 神经肌肉、自主性
痉挛	阵挛、强直、强直性阵挛、 昏厥、角弓反张	CNS、神经肌肉、自主性、呼吸
反射	角膜、翻正、牵张、对光、惊跳反射	CNS、感觉、自主性、神经肌肉
眼症状	流泪、瞳孔缩小/散大、眼球突出、 上睑下垂、混浊、虹膜炎、结膜炎、 血泪症、瞬膜松弛	自主性、刺激性
心血管症状	心动过缓、心动过速、心律不齐、 血管舒张、血管收缩	CNS、自主性、心脏、肺
流涎	过多	自主性
立毛	被毛粗糙	自主性
痛觉丧失	反应降低	CNS、感觉
肌肉张力	张力减退、张力亢进	自主性
胃肠	软便、腹泻、呕吐、多尿、鼻溢液	CNS、自主性、感觉、胃肠运动性、肾
皮肤	水肿、红斑	组织损害、刺激性

附录 D

(资料性)

建议的血液学、临床生化和尿液分析测量

D.1 血液学

宜进行下列检查：

- 凝血(PT、APTT)；
- 血红蛋白浓度；
- 红细胞压积；
- 血小板计数；
- 红细胞计数；
- 白细胞计数；
- 白细胞分类。

D.2 临床生化

宜进行下列检查：

- 白蛋白；
- 碱性磷酸酶(ALP)；
- 丙氨酸氨基转移酶(ALT)；
- 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)；
- 钙；
- 氯化物；
- 胆固醇；
- 肌酐；
- 谷氨酰转肽酶(GGT)；
- 葡萄糖；
- 无机磷；
- 钾；
- 钠；
- 总胆红素；
- 总蛋白；
- 甘油三酯；
- 尿素氮；
- 其他酶类,科学上适宜时；
- 可考虑将总免疫球蛋白水平作为评价免疫毒性的指标。

D.3 尿液分析(定时采集,如 16 h~24 h)

宜进行下列检查：

- 外观；

- 胆红素；
- 葡萄糖；
- 酮体；
- 隐血；
- 蛋白；
- 沉渣；
- 比重或渗透压；
- 体积；
- 如怀疑试验样品导致特异性器官毒性时,进行其他适宜的科学试验(通常采集的样品要求冷藏)。

附录 E

(资料性)

建议进行组织病理学评价的器官清单

除了评价组织病理学,下面标星号(*)的器官/组织宜进行称重。如有科学上的适宜性,其他器官也要称重。临床和其他发现可显示检查其他组织的必要性。此外,基于待测物的已知特性,所有可能的靶器官都需予以保留。

对照组和最高剂量组全部动物的保存器官和组织宜进行完整的组织病理学检查。如最高剂量组观察到接触相关的改变,此类检查和必要的靶器官/组织、特异性器官/组织检查最好扩展至其他全部剂量组。

- 肾上腺*;
- 全部大体损害(包括试验部位);
- 主动脉;
- 骨髓(股骨、肋骨或胸骨);
- 脑*(有代表性部分,包括大脑、小脑和脑桥);
- 盲肠;
- 结肠;
- 十二指肠;
- 附睾*;
- 食管;
- 眼;
- 胆囊(如有);
- 心脏*;
- 回肠;
- 空肠;
- 肾*;
- 肝*;
- 肺和支气管(经固定剂膨胀并浸入内保存);
- 淋巴结(局部淋巴结覆盖接触位置,远端淋巴结覆盖全身作用);
- 乳腺(雌性);
- 肌肉(骨骼);
- 鼻甲骨(用于吸入研究);
- 神经(坐骨神经或胫骨神经,最好贴近肌肉);
- 卵巢*;
- 胰腺;
- 甲状旁腺;
- 脑垂体;
- 前列腺;
- 直肠;
- 唾液腺;
- 精囊;

- 皮肤；
- 脊髓；
- 脾*；
- 胸骨；
- 胃；
- 睾丸*；
- 胸腺*；
- 甲状腺；
- 气管；
- 膀胱；
- 子宫*（包括子宫颈和输卵管）；
- 阴道。

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

F.1 总则

很多医疗器械使用的是常用材料,只是在化学添加剂的用量或类型、加工或灭菌方法上有所不同。

根据器械的可浸提物/可沥滤物的毒理学风险评估,如果确定需要对其潜在的全身毒性作用进行生物相容性/安全性评价,可考虑进行简化的组织病理学评价。在此模型中,采用分层方法检查限定数量的靶器官/组织。

F.2 程序

收集保存见附录 E 中给出的所有组织。

限定的组织病理学分析宜包括表 F.1 列出的所有 I 层器官/组织。

如果在 I 层组织或同步进行的临床病理(临床生化和血液学)观察到有异常或可疑结果,进行 II 层分析(检查附录 E 中全部列出的器官/组织)。

表 F.1 限定组织病理学器官清单

器官系统	各系统中的脏器/组织(物种若适用)	I 层组织
循环	心脏、动脉、静脉、毛细血管、血液	心脏
消化	口、唾液腺、食管、肝脏、胃、胆囊、胰腺、肠(十二指肠、横结肠、升结肠、降结肠、回肠、空肠、盲肠、乙状结肠)、直肠、肛门	肝脏
内分泌	下丘脑、垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、松果体、胰腺	肾上腺
排泄	肾脏、输尿管、膀胱、尿道、皮肤、肺、直肠	肾脏
体被	皮肤、皮下组织、头发、指甲	皮肤
淋巴	淋巴结、扁桃体、腺样体、胸腺、脾脏	脾脏
肌肉	二头肌、三头肌、三角肌、臀肌、腓骨肌、肌腱	肌肉
神经	脑、脊髓、神经、末梢神经、眼、耳	脑
生殖	卵巢、输卵管、子宫、阴道、乳腺、睾丸、输精管、精囊、前列腺、阴茎	卵巢、睾丸
呼吸	鼻、鼻腔、咽、喉气管、支气管、肺、膈	肺、支气管
骨骼	股骨、肱骨、桡骨、尺骨、颅骨、胸骨、锁骨、腓骨、胫骨、脊柱、肩胛骨、骨盆、尾椎骨、趾骨、骨髓、软骨、韧带	股骨或胸骨
造血	骨髓	股骨、肋骨或胸骨
其他	大体损伤包括受试部位	观察到的器官或组织

附录 G

(资料性)

材料介导的热原信息

致热性是某种化学制剂或其他能产生发热反应物质的一种特性,致热性反应可能是由材料介导、内毒素介导或其他物质所介导,比如革兰氏阳性细菌和真菌成分。本文件所涉及的是材料介导的致热性。

无需对所有新型医疗器械都进行体内致热性检验,但是材料如含有引起过热原反应的物质和/或未知其致热潜能的新化学物则宜进行材料介导的致热性评价。要考虑对可能用于组合产品的医疗器械进行试验以满足产品致热性要求。内毒素污染可能是致热反应的一个原因,不宜与材料介导的致热反应相混淆。

——内毒素介导的致热性

这种致热形式源自于革兰氏阴性细菌的生物活性内毒素,通常为医疗器械制造过程中的诱导发热的污染物,可采用特异性细菌内毒素试验(鲎试剂法)测定器械内毒素含量来进行评价,不用进行家兔试验(见参考文献[3])。

——材料介导的致热性

该类型致热性为非内毒素相关因素引起,下面列出的是已知非内毒素产生致热反应的物质:

- 内源性热原[如白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF α)、 γ -干扰素(INF- γ)];
- 前列腺素;
- 诱导剂(如多聚腺苷酸、多聚尿苷酸、多聚生物原酸和多聚核糖核苷酸);
- 干扰体温调节中枢的物质[如麦角酸二乙基酰胺(LSD)、可卡因、吗啡];
- 氧化磷酸化解偶联剂(如 4,6-二硝邻甲酚、二硝基酚、苦味酸);
- 苯基- β -萘基胺和 2-羟基丁醛- α -萘胺(发热机制未知);
- 细菌外毒素[如毒性休克综合征毒素 1(TSST-1)、金黄色葡萄球菌肠毒素 A(SEA)、链球菌致热外毒素 F(Spe F)、链球菌致热外毒素 C(Spe C)];
- 神经递质(如去甲肾上腺素、血清素);
- 某些应用情况下的金属,如镍盐。

当前推荐采用家兔热原试验检验材料介导的致热性,可测定宽范围的致热活性。兔热原试验方法见中华人民共和国药典、美国药典、欧洲药典和日本药典。细菌内毒素试验不适合用于检验材料的致热性,目前正在发展非内毒素致热性检验的其他方法并在进行确认,此类方法将考虑替代兔热原试验。

正在研究开发的测定方法通过测定单核细胞/巨噬细胞释放的细胞因子来检测革兰氏阴性和阳性细菌及真菌成分相关致热性,这些体外方法尚未被认可用于测定材料介导的致热性。

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

H.1 总则

很多需进行亚急性/亚慢性毒性试验的医疗器械是植人类器械,因此动物模型中最具临床相关性的接触途径是植入途径。然而,对于预期不用于植入的器械,可选择通过接触浸提液接触器械。可选择胃肠外同时给予极性和非极性浸提液。

临床上,当医疗器械植入或外部接入人体,其极性及非极性可沥滤物会同时接触人体。将其极性及非极性浸提液注射至同一动物体内是评价其毒性的一种方法。这种接触方法能更好模拟临床状态下的所有可浸提物的接触情况。若需对接触途径单独研究则此模型不适用,而可考虑第6章。

表 H.1 中给出了胃肠外双途径模型的推荐剂量参数。

表 H.1 推荐剂量参数

动物数量/性别 /组 ^a	途径	剂量		
		剂量体积 mL/kg ^b	频率 试验次数 ^d	速度 mL/min
6	静脉注射	10	每天一次,持续 14 天	≤2
	腹腔注射	5 ^c	1、4、7、10、13	缓慢推注
^a 介质对照组动物(6/性别)应以相同方式接触。 ^b 推荐剂量。 ^c 芝麻油较好。 ^d 接触当天为第 0 天。				

H.2 程序

试验组动物静脉注射接触试验样品极性浸提液,对照动物接触极性浸提介质,试验期间 7 天/周接触(即 14 次接触)。试验组同一只动物腹腔注射接触试验样品非极性浸提液,对照动物接触非极性浸提介质,试验期间每 3 天接触 1 次(即 5 次接触)。

H.3 剂量体积和频率的论证

H.3.1 静脉注射

表 B.1 给出了单次或非常有限的次数的静脉注射时试验样品接触的最大剂量体积。若每天重复或周期性接触,则宜减少任何途径的试验样品接触体积。LASA(见参考文献[17])建议在相对短时间内(少于 1 min)进行大鼠快速注射及常规每天一次注射(注射速度≤2 mL/min)的最大静脉注射体积为 5 mL/kg。研究认为按照 10 mL/kg 的剂量重复静脉接触医疗器械浸提液不会引起动物非预期应激,见参考文献[13]。

H.3.2 腹腔注射

表 B.1 给出了单次或非常有限次数的腹腔注射时试验样品接触的最大剂量体积。当前的经验表明

将芝麻油浸提液按 5 mL/kg 的剂量间歇给予大鼠后,大鼠能够很好耐受。充足的证据表明将非水性注射物按照 5 mL/kg~10 mL/kg 的剂量注射后,腹腔残留量(PRV)可存留三天。因此,在按照 10 mL/kg 的剂量静脉注射接触的同时重复腹腔注射接触医疗器械非极性浸提液时,一般认为 5 mL/kg 的剂量不会导致动物过度应激,因此可以作为可接受的非极性浸提液的持续接触量。

文献中记录了一些腹腔途径接触的并发症,包括注射点出血、注射物导致的麻痹性梗阻、腹腔脏器裂伤、腹膜炎、注射物注射至胃肠道或膀胱。在这方面,报道的熟练研究者的腹腔注射失误率范围为 11%~20%(见参考文献[18])。鉴于这一点及 PRV 的持续时间和过于频繁注射增加腹腔注射体积的可能性,一般认为每周 3 次的接触方案不会导致动物过度应激,可以作为可接受的非极性浸提液的持续接触频率。

第 6 章中涵盖了试验设计的一般原则。

参 考 文 献

- [1] ISO 10993 Biological evaluation of medical devices
- [2] ASTM F619-03 Standard Practice for Extraction of Medical Plastics
- [3] AAMI/ST72 Bacterial Endotoxin—Test methods, routine monitoring, and alternatives to batch testing
- [4] U.S./EPA PB 86/108958 and 89/124077
- [5] U.S./FDA Toxicological principles for the safety assessment of direct food additives, 1982
- [6] U.S. Code of Federal Regulation 1500.40: Method of Testing Toxic Substances
- [7] United States Pharmacopoeia 26: Biological Reactivity Tests, In Vivo; The National Formulary 21, Rockville, MD; Pharmacopoeial Convention, 2003, pp. 2028-2032
- [8] European Pharmacopoeia. Eighth Edition, 2014
- [9] MHLW Notification by Director, OMDE, Yakushokuki-hatsu 0301 No. 20, March 1, 2012. Basic Principles of Biological Safety Evaluation Required for Application for Approval to Market Medical Devices
- [10] OECD. Series on Testing and Assessment No. 129; Guidance Document on Using Cytotoxicity Tests to Estimate Starting Doses for Acute Oral Systemic Toxicity Tests
- [11] Hull R.M. Guideline limit volumes for dosing animals in the preclinical stage of safety evaluation. Human and Environmental Toxicology. 1995, 14 pp. 305 - 307
- [12] Derelanko M.J., & Hollinger M.A. CRC Handbook of Toxicology. CRC Press, NY, Second Edition, 2001, pp. 98
- [13] Diehl K.-H., Hull R., Morton D., Pfister R., Rabemampianina Y., Smith D. Vidal, J. - M, Van De Vorstenbosch. A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J. Appl. Toxicol. 2001, 21 pp. 15-23
- [14] Morton D. Effects of infusion rates in rats receiving repeated large volumes of intravenous saline solution. Lab. Anim. Sci. 1997, 47 pp. 656-659
- [15] Richmond J.D. Dose limit volumes; The United Kingdom view—past and present. Presented at the Humane Society of the United States—Refinement in Toxicology Testing; Dosing Data: Volume and Frequency, March 14, 1999, New Orleans, LA
- [16] Morton D.B. Refining procedures for the administration of substances. Report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFAW Joint Working Group on Refinement. Lab. Anim. 2001, 35 pp. 1-41
- [17] Laboratory Animal Science Association (LASA) Good Practice Guidelines: Administration of Substances (Rat, Mouse, Guinea Pig, Rabbit)—Series 1/Issue 1—October 1998
- [18] Nebendahl K. Routes of Administration. In: The Laboratory Rat: A Volume in Handbook of Experimental Animals, (Krinke G.J. ed.). Elsevier Ltd, 2000, pp. 463-83
- [19] Gaines Das R., & North D. Implications of experimental technique for analysis and interpretation of data from animal experiments: outliers and variability resulting from failure of intraper-

itoneal injection procedures. Lab Anim. (NY). 2007, 41 (3) pp. 312-320

[20] Coria-Avila GA, & Gavrilu AM BA1, Shann Ménard S, Ismail N, Pfaus JG. Cecum location in rats and the implications for intraperitoneal injections. Lab. Anim. 2007, 36 (7) pp. 25-30

[21] OECD. (1981—2013): http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准

医疗器械生物学评价

第 11 部分:全身毒性试验

GB/T 16886.11—2021/ISO 10993-11:2017

*

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.net.cn

总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

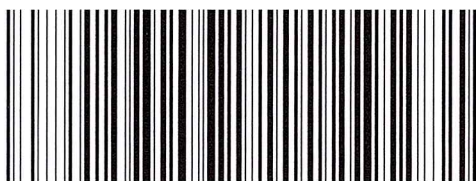
*

开本 880×1230 1/16 印张 2.25 字数 65 千字
2021 年 11 月第一版 2021 年 11 月第一次印刷

*

书号: 155066 • 1-68845 定价 33.00 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)68510107



GB/T 16886.11-2021



码上扫一扫 正版服务到