



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1292.3—2016

医疗器械生殖和发育毒性试验 第3部分：一代生殖毒性试验

Test for reproductive/developmental toxicity of medical devices—
Part 3: One-generation reproductive toxicity test

2016-01-26 发布

2017-01-01 实施

前 言

YY/T 1292《医疗器械生殖和发育毒性试验》分为三个部分：

——第 1 部分：筛选试验；

——第 2 部分：胚胎发育毒性试验；

——第 3 部分：一代生殖毒性试验。

本部分为 YY/T 1292 的第 3 部分。

有关其他方面的医疗器械生殖和发育毒性试验将有其他部分的标准。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分是在参考了 OECD 415—1983《一代生殖毒性试验》并结合医疗器械/材料自身特点的基础上制定的。

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这些专利的责任。

本部分由国家食品药品监督管理总局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC 248)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、深圳市医疗器械检测中心。

本部分起草人：赵增琳、车国喜、林振华、曹苹、刘尧、吴世福。

引 言

GB/T 16886.3 中给出的检测潜在生殖和发育毒性物质的试验方法均为经济合作与发展组织(OECD)《化学品测试指南》中规定的方法,但这些方法是针对化学品的特性制定而成,同时未给出详细的试验步骤,因此不适宜直接用于医疗器械/材料的检测。YY/T 1292 的本部分参照 OECD 415 试验方法的基本原则,并根据医疗器械/材料的特性对试验方法进行了适当的修改,规定了详细的试验步骤,可作为 GB/T 16886.3 中生殖和发育毒性试验中的一项方法标准。

医疗器械/材料的生殖和发育毒性潜能对人类健康有十分重要的影响。特别是针对可吸收性医疗器械或含可沥滤物的医疗器械。GB/T 16886.3 中推荐下列医疗器械/材料,在缺乏排除生殖和发育毒性风险证据的情况下,需考虑进行生殖和发育毒性试验。

- a) 具有可能与生殖系统或胚胎(胎儿)直接长期或永久接触的器械、可吸收或可沥滤物质(如硅凝胶乳房植入物);
- b) 储能医疗器械。

本部分为评价某一试验样品对雄性和雌性生殖特性的作用,如性腺功能、发情周期、交配行为、受孕、分娩、哺乳和断奶提供一般信息。本部分也可作为试验样品的生殖毒性作用提供初步信息,如新生不健全率、死亡率、行为和致畸性并为随后的试验提供指南。本部分不用于确定所有情况下的特定原因和结果,并且在研究吸入途径给予试验样品时需进行修正。

由于受到试验样品制备以及试验方法确认等方面局限性的影响,在确定进行本部分试验之前,应充分考虑 GB/T 16886.1 和 GB/T 16886.18 的要求。应在评价医疗器械使用中引发一代生殖毒性风险的基础上,对进行试验的决定予以论证。

对可吸收性或含可沥滤物质的医疗器械,如果在吸收、代谢和分布研究方面有充分可靠的数据,或者医疗器械/材料浸提液中鉴别出的所有成分均无一代生殖毒性时,对医疗器械进行可接受的生物学风险评估后,如一代生殖毒性的风险已被排除,则无需再进行试验。

医疗器械生殖和发育毒性试验

第 3 部分：一代生殖毒性试验

1 范围

YY/T 1292 的本部分给出了医疗器械/材料一代生殖毒性试验方法。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是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。

GB/T 16886.1 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(GB/T 16886.1—2011,ISO 10993-1:2009,IDT)

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第 2 部分:动物福利要求(GB/T 16886.2—2011,ISO 10993-2:2006,IDT)

GB/T 16886.3 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,IDT)

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)

3 术语和定义

GB/T 16886.1、GB/T 16886.3 和 GB/T 16886.12 界定的术语和定义适用于本文件。

4 主要设备

实验室常用设备、生物显微镜、体视显微镜、游标卡尺、病理检查仪器。

5 试验原理

将不同组的试验动物给予特定剂量的试验样品。如器械预期应用于男性,为了得出该试验样品对精子形成的副作用,雄性宜在生长期给予试验样品并至少包括一个完整的精子形成周期(小鼠大约 56 d,大鼠大约 70 d)。为了得出该试验样品对发情周期的副作用,亲代雌性给予试验样品时间宜至少包括两个完整的发情周期,然后将动物合笼。合笼期间两种性别的动物都给予试验样品,在妊娠期和哺乳期只给予雌性动物。

6 实验动物

6.1 总则

所有的动物试验应在经国家认可机构批准并符合实验室动物福利全部适用法规的实验室内进行,

YY/T 1292.3—2016

并且还应符合 GB/T 16886.2 的要求。

6.2 动物选择

6.2.1 种属的选择

本部分推荐使用健康、性成熟大鼠或小鼠。如果使用了其他种属,宜进行适当的论证。不宜使用低繁育力的种属。宜使用未经试验的健康动物并记录下实验动物的种属、品系、性别、体重和周龄。

6.2.2 数量和性别

每一试验组和对照组宜包含足够数量的动物以得到大约 20 只左右的妊娠动物。对于导致不育的物质,这种要求可能不适用。目的是得出足够数量的妊娠动物和子代,以确保对该物质影响亲代动物的生育力、妊娠、行为和从怀孕到断乳期间影响 F1 代的哺乳、生长和发育的潜能进行有意义的评价。

6.2.3 饲养条件

试验动物的饲养环境温度宜为 20℃~26℃,相对湿度为 40%~70%。当采用人工照明时,宜按照 12 h 照明和 12 h 黑暗进行循环。动物可使用常规饲料饲养,不限制饮水。妊娠雌性宜单笼饲养并提供舒适的垫料。

7 样品制备

7.1 根据 GB/T 16886.12 的原则,制备试验样品。只要可能,医疗器械都应在“备用”状态下进行试验。

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

8 试验步骤

8.1 剂量水平的选择

8.1.1 宜参考现有的毒理数据以及关于试验样品或相关物质的毒代动力学方面的所有信息来选择相应的剂量范围以免造成过度的母体毒性反应。这些信息也可有助于确定剂量的频次。

8.1.2 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(以质量或表面积每千克表示)的倍数。

注:与典型的化学物生殖和发育毒性试验不同,多数材料可能得不出明显的剂量-效应关系,对于这些材料,可以考虑采用接触的最大剂量试验来判定是否存在毒性危害,但宜对试验所采用的剂量范围提供相应的支持性数据。

8.1.3 若认为试验样品可能对试验动物产生一代生殖毒性时,宜使用至少三个试验组和一个对照组。如果使用介质辅助给予试验样品,对照组宜给予最高剂量的该介质。如果某一试验样品导致试验动物饮食减少,可能需要考虑使用饲养对照组。除非受到该试验样品的理化特性或生物学作用的限制,否则理想的最高剂量水平宜使亲代动物发生毒性反应但又不导致其死亡,中等剂量宜使试验样品产生最小毒性作用,低剂量组不宜使亲代或子代产生任何可观察到的不良反应。给予途径宜尽可能与器械的预期使用途径一致,需要时宜依据每一动物的体重确定给予剂量并依据体重的改变每周调整剂量。雌性在妊娠期间,宜依据其每日体重或妊娠 0 d~5 d 的体重来确定给予剂量。

8.2 动物处理

亲代雄性(5 周龄~9 周龄)宜在适应环境至少 5 d 后每日给予试验样品。大鼠在合笼前持续给予

试验样品 10 周(小鼠为 8 周)。雄性宜在合笼结束时处死并检查,或继续给予试验样品直到可能的第二次交配并在试验结束前某一时间处死动物。

对于亲代雌性动物,宜在适应环境至少 5 d 后开始给予试验样品并在合笼前持续给予至少 2 周。宜在 3 周的合笼期、妊娠期直至 F1 子代断奶期间持续给予试验样品。宜根据试验样品的已有信息(如代谢或生物体内累积)考虑对给予试验样品的进程进行修改。

8.3 动物交配

使用 1:1(一只雄性配对一只雌性)或 1:2(一只雄性配对两只雌性)的比例合笼。按 1:1 的比例合笼,一只雌性宜与同一雄性合笼直至受孕或持续三周时间。每日早晨宜检查精子或阴栓,并将检查到精子或阴栓的当天规定为妊娠的第 0 天。宜对没有配对成功的动物进行评价以确定导致不育的原因。评价可能包括将其与其他已成功交配的雄性或雌性进行再交配的机会、生殖器官的镜检以及发情周期或精子生成的检查。

9 结果观察

9.1 窝大小

在生殖力研究过程中,妊娠直到断奶期允许的窝大小尚未标准化。如果进行标准化规定,则建议以下步骤:出生后第 4 天,可通过剔除多出生的幼崽来调整每窝的大小,使每窝尽量接近于 4 只雄性和 4 只雌性。不要只剔除弱小的幼崽。当每窝中每一性别 4 只雄性或雌性幼崽无法达到时,达不到理想的调整(例如,5 只雄性和 3 只雌性)也是可接受的。不要对少于 8 只幼崽的窝进行调整。

9.2 临床观察

在整个试验过程中,宜每天至少一次观察每只试验动物。宜记录相关的行为异常,难产或分娩时间延长征兆以及所有毒性征兆,包括死亡率。妊娠期宜从怀孕的第 0 天开始计算。出生后宜尽快对每窝进行检查以确立幼崽、死产、活产的数量和性别以及大体异常的存在。宜保存死亡幼崽和第 4 天处死的幼崽并进行可能缺陷异常的研究。

9.3 体重和食物消耗量

在合笼前和合笼期间,宜每周测量一次食物消耗量。在妊娠期可选择每日测量一次食物消耗量。分娩后、哺乳期宜在称量窝重的当天测量食物消耗量。亲代雄性和雌性宜在给予试验样品的当天称重并在随后每周称重一次。宜单独报告每只成年动物的观察结果。

当对动物进行单独称重时,宜在出生后、第 4 天、第 7 天的每日早晨清点活幼崽数并对窝进行称重,以后每周进行一次直到研究结束。宜记录在亲代或子代中观察到的生理或行为异常。

9.4 病理学

9.4.1 大体检查

在研究中动物发生死亡或处死动物时,宜肉眼检查亲代的任何结构异常或病理改变,尤其关注生殖系统的器官。宜对死亡或垂死的幼崽进行缺陷检查。

9.4.2 组织病理学

必要时,宜保存所有亲代动物的卵巢、子宫、宫颈、阴道、睾丸、附睾、精囊、前列腺、凝固腺、垂体腺和靶组织并进行镜检。当在多剂量研究中,只要可行,宜对所有高剂量组动物和对照组动物以及在研究中

YY/T 1292.3—2016

死亡的动物进行镜检,这些动物中出现异常器官时,宜检查所有其他亲代动物。在这种情况下,宜对显示有大体病理改变的所有组织进行镜检。按上述的合笼程序所建议,可对可疑不育的动物的生殖器官进行镜检。

10 数据和报告**10.1 结果的处理**

数据可以表格形式汇总,说明试验开始时每一组动物的数量,成功繁殖幼崽的雄性数量、妊娠雌性的数量、每种发生异常改变的动物数量及其百分率。

可能时,宜通过适宜的统计学方法对结果进行评价。宜使用通常可接受的统计学方法,该统计学方法的选择宜作为试验设计的一部分。

10.2 结果的评价

宜根据观察到的效应、尸检和镜检的结果来评价生殖毒性研究的结果。评价包含试验样品的剂量与异常发生的严重性和发生率之间的相关性,包括生育力、临床异常、体重改变、死亡以及其他毒性作用。合理的生殖试验宜提供一个无可见有害作用水平(NOAEL,no observed adverse effect level)的评估以及对生殖、分娩、哺乳以及出生后发育副作用的解释。

10.3 试验报告

试验报告宜包含下列信息:

- 所使用动物的种类/品系;
- 给予途径、方式、频次、周期、剂量;
- 性别和剂量的毒性反应数据,包括生殖、怀孕和存活率;
- 动物在研究中死亡的时间或动物是否存活到试验结束;
- 以表格形式给出每窝重,试验结束时幼崽平均体重以及各幼崽的体重;
- 对生殖、子代以及出生后发育等的毒性或其他作用;
- 每一异常体征的观察日期以及其随后的进程;
- 亲代动物的体重数据;
- 尸检情况;
- 镜检情况的详细描述,如进行;
- 适宜时,数据的统计学处理。

11 结果的解释

生殖毒性研究为重复接触某一试验样品的作用提供了信息。宜将该研究的结果结合亚慢性、致畸性和其他研究结果一起来解释。虽然该研究可提供无作用剂量水平和人类可允许接触剂量的有用信息,但是将该研究结果推及到人还存在一定的局限性。

参 考 文 献

- [1] E.I. Goldenthal, Guidelines for Reproduction Studies for Safety Evaluation of Drugs for Human Use. Drug Review Branch, Division of Toxicological Evaluation, Bureau of Science, Federal Drug Administration, Washington, D.C. (1966).
 - [2] T. Hasegawa, M. Hayashi, F.J.G. Ebling and I.W. Henderson, Fertility and Sterility. Elsevier, New York (1973).
 - [3] E.F. Oakberg, Am. J. Anat. 99, 507-516 (1956).
 - [4] E.C. Roosen-Runge, Biol. Rev. 37, 343-377 (1962).
 - [5] R.D. Yates and M. Gordon, Male Reproductive System. Masson, New York (1977).
 - [6] National Academy of Sciences, Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of Household Substances (Washington, 1977).
 - [7] A.K. Palmer, in Handbook of Teratology, Vol. 4 (edited by J.G. Wilson and F. Clarke Graser) Plenum Press, New York (1978).
 - [8] A.K. Palmer, in Developmental Toxicology (edited by C.A. Kimmel and J. Buelke-Sam) Raven Press, New York (1981).
-

中华人民共和国医药
行 业 标 准
医疗器械生殖和发育毒性试验
第 3 部分：一代生殖毒性试验
YY/T 1292.3—2016

*

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 0.75 字数 14 千字
2017 年 1 月第一版 2017 年 1 月第一次印刷

*

书号：155066·2-31028 定价 18.00 元



YY/T 1292.3—2016