



1553

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1670.1—2019

医疗器械神经毒性评价 第 1 部分：评价潜在神经毒性的 试验选择指南

Evaluation of neurotoxicity of medical devices—
Part 1: Standard guide for selecting tests to evaluate potential neurotoxicity

2019-07-24 发布

2020-08-01 实施



国家药品监督管理局 发布

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
医疗器械神经毒性评价
第 1 部分:评价潜在神经毒性的
试验选择指南

YY/T 1670.1—2019

*

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 0.5 字数 10 千字
2019 年 8 月第一版 2019 年 8 月第一次印刷

*

书号: 155066·2-34361 定价 16.00 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

前 言

YY/T 1670《医疗器械神经毒性评价》，包括以下部分：

——第1部分：评价潜在神经毒性的试验选择指南；

——第2部分：神经组织细胞毒性试验。

本部分为 YY/T 1670 的第1部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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(SAC/TC 248)归口。

本部分起草单位：中国食品药品检定研究院、南通大学、中国人民解放军总医院、山东省医疗器械产品质量检验中心。

本部分主要起草人：韩倩倩、唐佩福、顾晓松、薛城斌、王春仁、孙立魁、王迎、刘佳。

引 言

本部分的目的是推荐一组可用的生物学试验,用于检测医疗器械对神经系统引起的神经毒性,与 GB/T 16886 系列标准及配套方法标准一起使用。考虑 GB/T 16886.1 的要求、材料的化学表征 (GB/T 16886.18)、危害识别及风险评估 (GB/T 16886.12 及 YY/T 1512),并结合已有的毒理学数据。

神经系统具有异质性,主要由神经组织构成,包括独特的细胞、蛋白质以及生物化学通路,可分为中枢神经系统和周围神经系统。材料或材料的降解产物与神经系统的相互作用可能会对神经系统的结构和/或功能有负面影响。神经系统的修复能力有限,因而潜在神经毒性的临床前评估非常重要。

当对医疗器械进行神经毒性评价时考虑机体组织和医疗器械之间的接触时间和性质、预期使用目的、材料特征及其他信息(如临床研究、上市后的监管和不良事件等)。

对于在类似神经系统应用中有临床使用史的材料,其化学表征可用于评估相似性。



医疗器械神经毒性评价

第1部分:评价潜在神经毒性的 试验选择指南

1 范围

YY/T 1670 的本部分规定了评价潜在神经毒性的试验选择指南。本部分适用于结合医疗器械的用途评估医疗器械的潜在神经毒性。

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 16886.3 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 16886.5 医疗器械生物学评价 第5部分:体外细胞毒性试验

中华人民共和国药典(2015年版)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

神经毒性 neurotoxicity

外源性化学物质对神经系统引起损害的特性,包括引起中枢神经和周围神经结构和功能损害的能力。

3.2

星形胶质细胞增生 astrogliosis

星形胶质细胞是神经系统中数目最多,体积最大,对神经元代谢起重要作用的细胞,此类细胞呈星形状,从胞体发出许多突起,伸展包绕在神经元的胞体、树突、突触等处。在中枢神经系统受损或异常病理状态下出现的星形胶质细胞数量增加的现象。

3.3

小胶质细胞 microglia

又称小神经胶质,为一种游走型吞噬细胞,来源于中胚叶组织,胞体呈梭形或多边形,带有许多小棘的树枝状突起,胞质少,核呈长形或三角形,异染色质多。具有吞噬、清除废物的作用。

3.4

髓鞘病变 myelin lesions

髓鞘由于各种原因受到刺激或损害时导致结构或功能发生异常病理改变,如脱髓鞘疾病等。

3.5

神经退行性病变 neurodegeneration

遗传性和内源性原因造成的神经元变性和继发脱髓鞘变化,可引起多种慢性、多变化的进展性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、运动神经元病和多系统萎缩等。

4 试验选择

4.1 总则

4.1.1 医疗器械终产品、来自于医疗器械的终产品的代表性样本或与医疗器械终产品有相同处理方式的材料均可进行评价。最终的神经毒性评价应包括器械成品的所有材料。测试样品应暴露于制造过程的所有阶段,包括加工、清洗、灭菌和包装。

4.1.2 宜提供制造和加工过程中使用的所有材料和试剂的完整描述,包括来源、纯度以及毒性相关的信息。

4.2 可考虑的评价项目

4.2.1 细胞毒性

遵循 GB/T 16886.5 的细胞毒性试验是敏感的筛选试验,一般作为评价医疗器械生物相容性的初始检测方法。

注:针对神经细胞的细胞毒性试验的敏感性、特异性以及预测性还没有很好地建立。此外,与传统的细胞毒性试验一样,神经细胞毒性测试可能产生假阳性和假阴性结果。尽管存在这些潜在的局限性,可以通过采用来自于神经组织来源的细胞系,因为这些细胞更容易表达神经组织特异性毒物的靶向物。因此,在传统的细胞毒性测试外考虑神经细胞的细胞毒性试验。来自于神经组织的细胞系有胶质瘤细胞系、神经母细胞瘤细胞系、嗜铬细胞瘤细胞系等。

4.2.2 遗传毒性

为确保医疗器械不含有遗传毒性化学物质,推荐按照 GB/T 16886.3 的要求进行遗传毒性试验。

4.2.3 植入试验

推荐使用临床预期用途相关的植入研究。植入部位和动物模型宜根据医疗器械的预期临床使用进行选择 and 论证,研究时间点宜基于预期临床使用进行设计和调整。研究宜包括组织病理学和神经行为评估。

注:除了使用苏木精-伊红染色,可考虑进行更敏感且特异的组织病理学评估方法,包括可以增加并量化神经退行性病变、星形胶质细胞增生、小胶质细胞活化以及髓鞘病变的方法。可采用 Fluor-Jade 检测神经退行性病变;采用胶质纤维酸性蛋白(GFAP)检测星形胶质细胞增生;采用巨噬细胞-1 抗原(MAC-1)、植物凝集素 IB4 或离子钙接头蛋白分子 1(IBA-1)检测小胶质细胞活化。为了确保组织学分析能够检测可降解和/或可滤沥物扩散的潜在影响,组织切片应包括植入材料-组织界面以及植入材料周围足够面积的组织切片。综合考虑解剖部位,选择组织反应区域的横切面切片或横断面切片。试验周期由临床暴露时间确定,或是超过达到组织反应稳态的时间点。研究的时间点可基于预期的临床应用进行设计及调整。推荐用于检测神经行为功能障碍指标的功能观察试验来补充组织病理学评估结果。

4.2.4 热原试验

热原试验被推荐用于检测最终灭菌的医疗器械是否可能引发神经炎症反应。材料介导的热原试验应采用家兔热原试验。推荐按照《中华人民共和国药典》(2015 版)热原试验方法进行。

4.2.5 内毒素试验

按照《中华人民共和国药典》(2015 版)内毒素检测方法进行。

4.2.6 磨损颗粒评价

与脊髓和神经根接触的医疗器械,由于人体处于不断的运动状态,因而人体组织与器械之间或器械内部组件之间会因反复运动摩擦而产生与神经组织接触的磨损颗粒,宜进行潜在神经毒性评价。如果未直接测试磨损颗粒潜在的神经毒性,则应对可能产生磨损颗粒的器械整体进行评估。如果直接测试磨损颗粒是必要的,则宜推荐进行适当合理的动物研究。

注:在动物实验研究中,可对颗粒的局部、全身、行为的反应、脊髓、神经根、脑脊液、周围组织以及远端组织的毒性和炎症迹象进行评估。动物研究中使用颗粒的大小、形状以及剂量可代表临床中将产生的颗粒。

4.2.7 神经发育毒性评价

用于潜在胎儿暴露的孕妇的医疗器械、儿科的医疗器械、可滤沥潜在发育毒性关注的化学物质的器械,宜考虑神经发育毒性评价。

4.2.8 人体临床研究和患者监测

由于用于评估神经毒性的测试方法的局限性,人体临床研究和患者监测对于充分评估医疗器械的安全性也是必须的。

参 考 文 献

- [1] Polikov, V. S., Tresco, P. A., Reichert, W. M., Response of brain tissue to chronically implanted neural electrodes, *J Neurosci Methods*, Vol 148, No.1, 2005, pp.1-18.
- [2] Schmued, L. C., Stowers, C. C., Scallet, A. C., Xu, L., Fluoro-Jade C results in ultra high resolution and contrast labeling of degenerating neurons, *Brain Res*, Vol 1035, No.1, 2005, pp.24-31.
- [3] O'Callaghan, J. P., Sriram, K., Glial fibrillary acidic protein and related glial proteins as biomarkers of neurotoxicity, *Expert Opin Drug Saf*, Vol 4, No.3, 2005, pp.433-442.
- [4] Cunningham, B. W., Basic scientific considerations in total disc arthroplasty, *Spine J*, Vol 4, No.6 Suppl, 2004, pp.219S-230S.
- [5] Raffaele, K. C., Fisher, J. E. Jr., Hancock, S., Hazelden, K., Sobrian, S. K., Determining normal variability in a developmental neurotoxicity test; a report from the ILSI Research Foundation/Risk Science Institute expert working group on neurodevelopmental endpoints, *Neurotoxicol Teratol*, Vol 30, No.4, 2008, pp.288-325.
- [6] U.S. Food and Drug Administration Redbook: Toxicological Principles for the Safety Assessment of Food Ingredients, *Neurotoxicity Studies*, 2000, Chapter IV. C.10.
- [7] U.S. Environmental Protection Agency, Health Effects Test, Guidelines OPPTS 870.6200 Neurotoxicity Screening Battery.
- [8] Harry, J. G., Billingsley, M., Bruinink, A., Campbell, L. L., Classen, W., Dorman, D. C., Galli, C., Ray, D., Smith, R. A., and Tilson, H. A., In Vitro Techniques for the Assessment of Neurotoxicity, *Environ Health Perspect*, Vol 106, No. Suppl 1, 1998, pp.131-158.
- [9] 王翔朴, 王营通, 李珏声. 卫生学大辞典. 青岛: 青岛出版社. 2000. 631.
- [10] ASTM F748 材料及装置的一般生物试验方法的选择规程
- [11] ASTM F1904 体内粒子生物反应的测试规程



YY/T 1670.1—2019

版权专有 侵权必究

*

书号: 155066 · 2-34361

定价: 16.00 元