



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0870.3—2019
代替 YY/T 0870.3—2013

医疗器械遗传毒性试验 第3部分:用小鼠 淋巴瘤细胞进行的 TK 基因突变试验

Test for genotoxicity of medical devices—
Part 3: TK gene mutation test using mouse lymphoma cells

2019-07-24 发布

2020-08-01 实施

国家药品监督管理局 发布

前 言

YY/T 0870《医疗器械遗传毒性试验》，由下列部分组成：

- 第 1 部分：细菌回复突变试验；
- 第 2 部分：体外哺乳动物细胞染色体畸变试验；
- 第 3 部分：用小鼠淋巴瘤细胞进行的 TK 基因突变试验；
- 第 4 部分：哺乳动物骨髓红细胞微核试验；
- 第 5 部分：哺乳动物骨髓染色体畸变试验。

本部分为 YY/T 0870 的第 3 部分。

本部分按 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本部分代替 YY/T 0870.3—2013《医疗器械遗传毒性试验 第 3 部分：用小鼠淋巴瘤细胞进行的体外哺乳动物细胞基因突变试验》，与 YY/T 0870.3—2013 相比，除编辑性修改外主要技术变化如下：

- 标准名称修改为《医疗器械遗传毒性试验 第 3 部分：用小鼠淋巴瘤细胞进行的 TK 基因突变试验》；
- 增加了术语：克隆效率(见 3.1)；染色体断裂剂(见 3.2)；移码突变剂(见 3.4)；有丝分裂重组(见 3.5)；突变(见 3.6)；表型表达时间(见 3.8)；悬浮生长(见 3.10)；相对悬浮生长率(见 3.11)；相对总生长(见 3.12)；S9 肝匀浆(见 3.13)；S9 混合物(见 3.14)；未处理对照(见 3.15)；
- 增加了对 S9 的注释(见第 5 章)；
- 修改了对细胞系的相关要求(见 6.1)；
- 修改了细胞自发突变清除的相关步骤(见 6.2)；
- 修改了支原体污染检测的相关要求(见 6.3)；
- 修改了核型稳定性检测的相关要求(见 6.4)；
- 增加了阳性对照的选择原则(见 9.2)；
- 增加了“未处理对照”(见 9.3)；
- 增加了预实验的概述(见 10.1.1)；
- 修改了“接触处理”的相关步骤(见 10.1.2)；
- 修改了“0 天的平板接种效率(PE₀ 平板)”，将平板培养时间改为 10 d~12 d(见 10.1.3)；
- 修改了平板培养时间，改为 10 d~12 d(见 10.2.3.3)；
- 增加了“相对悬浮生长率”(RSG)(见 11.3)；
- 增加了“相关总生长(RTG)”(见 11.4)；
- 删除了“式(4)小集落突变率”(见 11.4)；
- 增加了“实验室能力”(见 12)；
- 增加了“历史对照数据”(见 13)；
- 增加了“阴性判断标准”(见 14.1)；
- 增加了“阳性判断标准”(见 14.2)；
- 增加了“结果评价”(见 15)；
- 增加了背景知识(见附录 A)。

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。

YY/T 0870.3—2019

本部分起草单位：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。

本部分主要起草人：孙令骁、王国伟、韩倩倩、史建峰。

本部分所替代标准的历次版本发布情况为：

——YY/T 0870.3—2013。

引 言

GB/T 16886.3 中给出的检测潜在遗传毒性物质的试验方法均为经济合作与发展组织(OECD)发布《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 0870 的本部分参照 OECD 试验方法基本原则,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 中遗传毒性试验的补充方法标准。

YY/T 0870 的本部分参照 OECD 490(2016)《用 TK 基因进行的体外哺乳动物细胞基因突变试验》并结合医疗器械/材料自身特点制定,即在有和无代谢活化系统的情况下,通过医疗器械/材料诱导小鼠淋巴瘤细胞(L5178Y TK^{+/−}3.7.2C)基因正向突变情况,来评价试验样品潜在的致突变性。

本部分中根据在培养液中的生长能力和自发突变率是否稳定选择细胞。体外进行的试验通常都需要用外源性代谢活化系统。但外源性代谢活化系统并不能完全模拟哺乳动物体内的代谢条件。pH 和渗透压的改变或受试样品的细胞毒性较高等可导致假阳性结果,从而使试验结果无法反应体内基因突变的真实情况。OECD 中关于 TK 基因突变试验的背景知识参见附录 A。

医疗器械遗传毒性试验 第3部分:用小鼠 淋巴瘤细胞进行的 TK 基因突变试验

1 范围

YY/T 0870 的本部分规定了使用小鼠淋巴瘤细胞系(L5178Y TK^{+/−} 3.7.2C)进行医疗器械/材料体外哺乳动物细胞基因突变试验的方法。

本部分适用于采用微孔板法,使用小鼠淋巴瘤细胞系(L5178Y TK^{+/−} 3.7.2C)进行 TK 基因突变试验,采用相对存活率(RS)和相对总生长(RTG)两种指标来评估细胞毒性的方法。

注 1: 口腔材料的体外哺乳动物细胞基因突变试验见 YY/T 0127.17。

注 2: 纳米材料的体外哺乳动物细胞基因突变试验可能需要对本部分中的方法进行特定的修订,但本部分未给予描述。

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 16886.3 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 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照材料

3 术语和定义

GB/T 16886.1、GB/T 16886.3 和 GB/T 16886.12 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.1

克隆效率 cloning efficiency

低密度下接种的细胞长成可计数的集落的百分比。

3.2

染色体断裂剂 clastogen

任何能引起细胞或生物体的染色体结构畸变的物质。

3.3

正向突变 forward mutation

从原型(野生型)转变至突变型的基因突变,可引起酶活性和编码蛋白的改变和丢失。

3.4

移码突变剂 frameshift mutagens

能引起 DNA 分子中单个或多个碱基对的增加或减少的物质。

3.5

有丝分裂重组 mitotic recombination

在有丝分裂过程中,同源染色单体之间的重组可能诱导 DNA 双链断裂或杂合性缺失。