

《口腔医疗器械生物学评价 第 19 部分 亚急性和亚慢性全身毒性试验：植入途径》行业标准起草编制说明

一、工作简况

本文件任务来源于：国家药监局综合司药监综械注〔2022〕47 号文件《国家药监局综合司关于印发 2022 年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》项目号：N2022094-T-bd

本文件的主要起草单位：北京大学口腔医学院口腔医疗器械检验中心，四川大学/四川医疗器械生物材料和制品检验中心和上海交通大学医学院附属第九人民医院；参与试验验证单位：北京大学口腔医学院口腔医疗器械检验中心，四川大学/四川医疗器械生物材料和制品检验中心和上海交通大学医学院附属第九人民医院。起草过程中得到了北京大学口腔医学院口腔组织病理科专家的大力协助。从 2020 年起，参考相关的国际标准和国家标准进行了试验验证和标准修订的准备工作。经试验验证，本标准技术指标合理，试验方法可行。

二、标准起草说明

（一）起草依据

本标准的修改参照了 ISO 10993.11-2017(GB/T16886.11-2021)《医疗器械生物学评价第11 部分：全身毒性试验》和ISO 10993.6-2016（GB/T 16886.6-2022）《医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验》标准以及国内有关化学品毒理学评价的相关试验方法。起草单位为北京大学口腔医学院口腔医疗器械检验中心、四川大学/四川医疗器械生物材料和制品检验中心、上海交通大学医学院附属第九人民医院。三家起草单位在标准制定初期查阅大量文献，讨论制定了试验验证方案，并进行了试验验证，制定了本标准。

（二）本文件主要技术指标设定考虑如下：

1.试验原则，试验的基本原则为整体方向性指导内容，为了便于本标准的使用，规定了植入途径选择的依据、植入途径试验周期设定的考虑、植入剂量和植入部位

2.术语和定义中的“剂量Dose”和可吸收/可降解定义，并考虑GB/T 16886.6、GB/T 16886.11界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

3.第 5.1 试样制备，参考 ISO 10993.12-2012（GB/T 16886.12-2017）《医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料》以及口腔材料器械的特点，规定了试样的制备和灭菌要求

4. 关于试验剂量的考虑

相关标准中没有规定明确的剂量。因此，起草者主要参照相关指导原则，并结合试验验证的具体情况，规定了“单剂量组试验（即限度试验），即以受试产品临床最大暴露量乘以一定的安全系数，安全系数一般可选用20~100，或以动物体内最大可耐受植入量确定试验样品试验组剂量。主要依据是人用药品注册技术要求国际协调会(ICH) 发布的《药物进行人体临床试验和上市许可申请的非临床安全性研究指导原则》中认为，对于任何物种的急性和重复接触毒性试验，50 倍的临床接触剂量都是可以接受的最大剂量。国内《药物重复给药毒性试验技术指导原则》中关于剂量设计给出了注释：剂量设计应考虑之前进行的各项试验所评价的终点、受试物的理化性质和生物利用度等。高剂量应出现明显毒性反应，或达到最大给药量，或系统暴露量达到临床系统暴露量的50 倍。根据起草单位多年的试验经验，对于部分样品，20倍安全系数是动物体内最大可耐受植入量的剂量。

5. 关于5.5中植入方式，规定了皮下植入、肌肉植入和骨植入，对于其他植入方式在试验原则中给予了说明。

6. 临床观察、体重、血液学检查、临床生化检查、尿液检查、大体病理学、组织病理学、结果评价、试验记录等方面的规定均参考了ISO 10993.11-2017(GB/T16886.11-2021)《医疗器械生物学评价第11 部

分：全身毒性试验》，并基本上与相关国家标准一致。为了更好的了解材料与全身毒性的相互作用，增加了植入部位以及植入材料状态的评价内容。

三、主要试验（或验证）的分析、综述报告，技术经济论证，预期的经济效益

虽然本标准所推荐的方法在研究领域以及在实际的检测工作中已广泛应用近十年，但尚未见具体的标准方法在检测领域推广，本标准涉及的国内外注册产品数量繁多，仅可吸收生物膜、骨粉、骨水泥、根管糊剂、牙种植体等已注册医疗器械产品国产、进口已有多家。本标准的实施将弥补长期以来对以上类别的产品有效性评价方法的空缺。本标准可以对可吸收/可降解、固化类产品为代表的多种口腔植入类材料的全身毒性进行全面有效的体外评价。

经试验验证，该方法科学、可行、重复性好。

四、参考国际标准和国外先进标准的情况

本文件是制定标准，尚无同类方法标准，但在改标准的制定过程中，参考了参照了 ISO 10993.11-2017(GB/T16886.11-2021)《医疗器械生物学评价第 11 部分：全身毒性试验》和 ISO 10993.6-2016 (GB/T 16886.6-2022)《医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验》、YY/T 0127 系列标准、ISO 10993.12-2012 (GB/T 16886.12-2017)《医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品》、《钙磷硅类骨填充材料注册技术审查指导原则》和其他文献资料制定了《口腔医疗器械生物学评价 第 19 部分 亚急性和亚慢性全身毒性试验：植入途径》标准。

五、与有关的现行法律、法规和强制性标准的关系

未见冲突。

六、重大分歧意见的处理经过和依据

无重大分歧。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议

本标准是口腔医疗器械生物相容性的试验方法，用于观察口腔医疗器械对口腔骨组织的反应，本标准方法标准，因此建议本标准仍作为推荐性行业标准使用。

八、贯彻标准的要求和建议措施（组织措施、技术措施、过渡办法等）

标准发布后实施前对标准的使用单位进行有效宣贯。

九、废止现行有关标准的建议

无

十、其他应予说明的事项

无