



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0879.2—2015

医疗器械致敏反应试验 第 2 部分：小鼠局部淋巴结试验 (LLNA) BrdU-ELISA 法

Test for hypersensitivity of medical devices—
Part 2: Murine Local Lymph Node Assay (LLNA): BrdU-ELISA method

2015-03-02 发布

2016-01-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

YY/T 0879《医疗器械致敏反应试验》拟分部分出版,目前计划发布如下部分:

——第1部分:小鼠局部淋巴结试验(LLNA);

——第2部分:小鼠局部淋巴结试验(LLNA)BrdU-ELISA法。

.....

本部分为YY/T 0879的第2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、国家食品药品监督管理局北大医疗器械质量监督检验中心、四川医疗器械生物材料和制品检验中心。

本部分起草人:孙立魁、林振华、林红、张金、袁墩、贾莉芳。

引 言

YY/T 0879.1 中使用放射性掺入胸腺嘧啶核苷或尿嘧啶核苷的方法来检测医疗器械的致敏潜能,可用来部分替代 GB/T 16886.10 中规定的豚鼠致敏试验。但是在放射性物质的购买、使用或废物处理有困难的地区,该试验的使用受到了一定的限制。本部分是对 LLNA 方法的改进,为非放射性的,并已经过国际间独立的科学盲评小组确认、评审,并推荐作为有一定局限性的用于识别皮肤致敏物质的试验方法。

与 YY/T 0879.1 相似,本部分研究皮肤致敏的诱导阶段并提供适用于剂量反应评定的定量数据。并且,可以不使用对 DNA 有放射性的标记,消除了放射性职业暴露和废物处理问题。同时,本部分比皮肤致敏试验中豚鼠的使用量要少,不需要皮内致敏反应的挑战诱导阶段的激发。并且不需要像豚鼠最大剂量试验一样使用佐剂,减少了动物的痛苦。更符合 GB/T 16886.2 的要求。

本部分不一定适用于所有的试验物质。比如对某些金属试验时,发现由于表面含有某些皮肤刺激物(如表面活性物质)而这一物质又是可溶性的,就会使结果呈假阳性。另外,某些类别的试验物质或含有表明作为潜在混杂因素的官能团的物质可能还需要使用豚鼠致敏试验。同时,YY/T 0879.1 中识别出的局限性同样也适用于本部分。在使用本部分之前,实验室宜考虑所有可获得的试验物质的信息,包括试验物质的名称和化学结构、理化特性、任何其他体外或体内毒性试验结果和结构相关的毒理学数据,以确定本部分是否适用于供试物质,并有助于供试物剂量的选择。

除此之外,当刺激指数(SI)在 1.6 和 1.9 之间时,宜考虑临界阳性结果的可能性。然而,由于使用相同的数据组来设定 SI 值并用来计算该试验的识别能力,所描述的结果可能会高估实际的识别能力。

医疗器械致敏反应试验

第2部分:小鼠局部淋巴结试验 (LLNA) BrdU-ELISA 法

1 范围

YY/T 0879 的本部分给出了医疗器械或材料致敏反应的试验方法。

本部分预期为豚鼠致敏试验提供一个替代性方法,具有一定的局限性,在使用前,宜对方法的适用性进行确认。

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 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求

GB/T 16886.10 医疗器械生物学评价 第10部分:刺激与迟发型超敏反应试验

GB/T 16886.12 医疗器械生物学评价 第12部分:样品制备与参照样品

3 术语和定义

GB/T 16886.1、GB/T 16886.2 和 GB/T 16886.10 界定的术语和定义适用于本文件。

4 试验原理

医疗器械中的致敏剂可诱导作用位点的引流淋巴结内淋巴细胞的增殖。该增殖与所使用的致敏剂的剂量和致敏潜能成比例,从而提供了一种简单的获取定量测量致敏性的方法。BrdU 是胸腺嘧啶核苷的类似物并可掺入增殖细胞的 DNA 之中。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)方法测量试验动物耳部引流淋巴结内掺入 BrdU 的量来指示增殖细胞的数量增加,并用试验组与对照组的平均增殖量之比(SI)来评价增殖情况,可确定待测物质的致敏潜能。

5 试验方法的描述

5.1 动物种属的选择

本试验选择的动物种属为小鼠。CBA/JN 是优先推荐的品系。宜使用成年未生育过且未受孕的雌性 CBA/JN 小鼠,8 周龄~12 周龄。在试验开始时,动物体重应不超过平均体重的 $\pm 20\%$ 。当有充分数据证实在本试验中无品系和/或性别特异性差异时,也可以选择其他品系或雄性动物,如 BALB/c 品系。