

# YY/T XXXX.1 《医疗器械致癌性试验 第1部分：体外细胞转化试验》标准编制说明

## 一、工作简况

### （一）任务来源

根据药监综械注〔2025〕24号文《国家药监局综合司关于印发2025年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》的安排，由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口，山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国食品药品检定研究院、四川大学（四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司）、北京市医疗器械检验研究院（北京市医用生物防护装备检验研究中心）、辽宁省检验检测认证中心（辽宁省医疗器械检验检测院）、上海交通大学医学院附属第九人民医院、烟台正海生物科技股份有限公司负责制定YY/T XXXX.1《医疗器械致癌性试验 第1部分：体外细胞转化试验》行业标准（项目编号：N2025066-T-jn）。

### （二）标准体系说明

YY/T XXXX旨在建立医疗器械致癌性试验的试验方法，拟由2个部分构成。

——第1部分：体外细胞转化试验。目的在于给出医疗器械/材料体外细胞转化试验的详细试验方法。

——第2部分：体内转基因动物模型小鼠致癌试验。目的在于给出医疗器械/材料转基因动物模型小鼠致癌试验的详细试验方法。

### （三）工作过程

#### 1. 预研阶段

SAC/TC 248预研发现目前国内外尚无医疗器械体外细胞转化试验标准。技术委员会组织人员根据前期预研结果，形成了标准草案稿，并申请将该标准立项为推荐性行业标准，最终获得立项。

#### 2. 起草阶段

技委会秘书处根据前期预研工作，充分调研及时成立了由山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国食品药品检定研究院、四川大学（四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司）、北京市医疗器械检验研究院（北京市医用生物防护装备检验研究中心）、辽宁省检验检测认证中心（辽宁省医疗器械检验检测院）、上海交通大学医学院附属第九人民医院、烟台正海生物科技股份有限公司

组成的标准起草工作组。经深入讨论，工作组对前期形成的标准草案进行了进一步的完善并确定了验证方案，并在工作组内进行了充分的讨论和验证，在分析验证结果和对标准内容进行充分讨论后，于 2025 年 6 月提出了标准及标准编制说明征求意见稿，向各有关单位征求意见。

## 二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据。

### （一）标准制定的意义

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》中提到关于新材料的致癌性评价的必要性，且随着新材料的层出不穷，企业对新材料的致癌性评估有迫切的需求。为保证医疗器械的安全使用，减少其对人体潜在的危害性，有效的致癌性检测体系是非常重要的。目前，动物致癌性试验是经典的评价潜在致癌性试验，即在实验动物的寿命周期内，对单次或多次接触医疗器械/材料和（或）其浸提液的潜在致癌性进行测试。然而，由于体内致癌性研究非常耗时、昂贵，需要大量的动物，而且不能同时筛选多种试验样品，因此，建立医疗器械体外致癌性细胞转化试验对于评价致癌性、保证医疗器械的安全使用是非常重要的。

体外细胞转化试验是采用模拟体内细胞恶性转化的体外检测系统，将哺乳动物细胞与潜在致癌物接触，对正常细胞发生恶性转化的改变进行检测，包括能够无限生长（永生化）、恶性细胞形态变化（如细胞形态从圆形变为梭形或纺锤形）、生长模式的变化（如培养细胞发生纵横交错和多层生长）、非整倍体和遗传不稳定性、不依赖支持物的生长（如培养细胞发生迁移和侵袭）以及体内成瘤等。

体外细胞转化试验可用于筛选具有起始活性（肿瘤引发剂，其中大多数是遗传毒性致癌物）和/或促癌活性（肿瘤促进剂，其中大多数是非遗传毒性致癌物）的潜在致癌性作用，避免不必要的体内致癌试验，从而减少实验动物数量。除了体外细胞转化试验结果，在评估医疗器械/材料的致癌性风险时，还需综合考虑材料表征、遗传毒性数据、结构活性分析和毒代动力学等信息。因此，其阳性结果提示医疗器械/材料有致癌可能性，但不能直接用于致癌性的确定。

该标准旨在建立体外哺乳动物细胞转化试验方法标准，作为致癌性评价策略的一部分和/或一种基于证据权重的致癌性评估方法，为医疗器械/材料体内致癌性提供实验基础，用于筛选医疗器械/材料是否具有潜在的致癌性作用。

### （二）标准编制的原则

标准制定工作组按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》制定本文件。

### （三）标准主要技术内容论据

#### 1.细胞系的选择

体外细胞转化的细胞系由于考虑到转化敏感性、自发转化效率、稳定性等因素，目前得到广泛认可的有叙利亚鼠胚胎细胞（SHE）、小鼠胚胎成纤维细胞 Balb/c 3T3、利用 v-Ha-ras 转染 BALB/c 3T3 后得到的 Bhas42 细胞三种细胞。其中，SHE 细胞是由妊娠第 13 天叙利亚仓鼠胚胎中分离的正常二倍体原代细胞，表明试验需使用动物。Balb/c 3T3 和 Bhas42 均为经过国际癌症研究署（IARC）、欧洲替代方法研究中心（ECVAM）等机构验证过的细胞系，因此，该标准采用这两种细胞系进行转化试验。

#### 2.Bhas 42 体外细胞转化试验

Bhas 42 体外细胞转化试验包括启动试验和促癌试验两部分，分别检测医疗器械/材料的引发和促进肿瘤的潜能。这两部分都包含两个阶段，首先进行生长试验，通过测定试验样品的细胞毒性，用于确定适宜的试验样品浓度范围；其次进行转化试验，对给定浓度的试验样品引起致癌性转化的细胞进行检测。

根据细胞生长试验的结果来确定转化试验的试验液浓度至关重要。试验浓度覆盖从几乎无毒性到最高可接受毒性水平的范围，应设置至少5个试验组浓度。试验液浓度包括：（1）至少一个试验液的浓度，其细胞相对存活率为80%~120%；（2）位于非毒性水平和50%抑制浓度（IC<sub>50</sub>）之间，即相对细胞存活率为50%~80%的两个试验液浓度；（3）位于IC<sub>50</sub>和90%抑制浓度（IC<sub>90</sub>）之间，即细胞相对存活率在10%~50%的两个试验液浓度。如未得出IC<sub>50</sub>，应至少设置3个试验组浓度（可采用倍比稀释）。

转化试验中使用光学显微镜准确判断并计数转化灶数目是本标准的关键点。转化细胞灶应具有以下形态特征：（1）超过100个细胞；（2）纺锤形细胞，细胞形态与接触抑制的单层细胞不同；（3）深度嗜碱染色；（4）转化灶边缘细胞的随机定位（交错）；（5）密集且呈多层排列的细胞（堆积）；（6）侵袭性生长进入周围的接触抑制细胞单层。

#### 3.BALB/c 3T3 体外细胞转化

BALB/c 3T3 体外细胞转化试验包括生长试验和转化试验两个阶段。在生长

试验中，通过测定试验样品的细胞毒性，用于确定适宜的试验样品浓度范围进行转化试验。转化试验阶段，则通过检测发生恶性转化的III型转化灶来评价试验样品的体外致癌性潜能。

根据细胞生长试验的结果来确定用于转化试验的试验液浓度。采用克隆形成效率法开展细胞生长试验时，在转化试验中设置至少2个试验组浓度，试验液的浓度应包括：（1）位于非毒性水平和IC<sub>50</sub>之间，即相对克隆形成率在50%~80%的一个试验液浓度；（2）位于IC<sub>50</sub>和IC<sub>90</sub>之间，即相对克隆形成率在10%~50%的一个试验液浓度。

采用结晶紫法开展细胞生长试验时，在转化试验中设置至少5个试验组浓度，试验液的浓度应包括：（1）至少一个试验液的浓度，其细胞生长率为80%~120%；（2）位于非毒性水平和IC<sub>50</sub>之间，即相对细胞存活率为50%~80%的两种试验液浓度；（3）位于IC<sub>50</sub>和IC<sub>90</sub>之间，即相对细胞存活率在10%~50%的两个试验液浓度。如未得出IC<sub>50</sub>，应至少设置3个试验组浓度，可采用倍比稀释。

转化试验中使用显微镜观察并计数III型转化灶数目。III型转化灶：（1）为恶性转化的细胞密集多层（堆积）；（2）转化灶边缘细胞随机定向和侵袭性生长（呈十字形）；（3）具有核嗜碱深染的特性。

#### 4. 结果评价

在本标准给出的Bhas 42和BALB/c 3T3体外细胞转化试验系统中，分别以转化频率和III型转化灶数目作为评价指标，通过与阴性对照组相比，评价医疗器械/材料在该测试系统中的潜在致癌性。

### 三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果。

基于目前的研究水平，本次验证选择重组胶原蛋白冻干纤维进行试验，验证试验方法的可行性、可靠性。由山东省医疗器械和药品包装检验研究院、中国食品药品检定研究院、四川大学（四川医疗器械生物材料和制品检验中心有限公司）、北京市医疗器械检验研究院（北京市医用生物防护装备检验研究中心）、辽宁省检验检测认证中心（辽宁省医疗器械检验检测院）、上海交通大学医学院附属第九人民医院、烟台正海生物科技股份有限公司 7 家验证单位完成。验证单位验证表明，该标准所列试验方法是可靠的、可行的。

该标准给出的体外细胞转化试验方法，采用模拟体内细胞恶性转化的体外检测系统，用于筛选医疗器械/材料是否具有潜在的致癌性作用；同时，通过避免

不必要的体内致癌试验，减少了实验动物数量。该标准的应用，将会为我国医疗器械/材料的长期致癌性评价提供有效方法，将有利于提升我国医疗器械生物学评价水平。

#### **四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国内、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。**

迄今为止，经检索标准信息网（山东标准馆）、ISO官网、CEN官网、美国ASTM等官网，国内外无其他用于医疗器械体外细胞转化试验的国际标准、其他先进标准和国家或行业标准。

#### **五、与有关的现行法律法规和强制性国家标准的关系。**

该标准与有关的现行法律法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

#### **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。**

该标准为方法标准，供使用者选择参考，建议作为推荐性行业标准。

#### **八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法、实施日期等内容）**

标准发布后，秘书处挂靠单位将在标准实施日期前采用在网页上开辟该标准宣贯专栏、召开标准宣贯会等形式对该标准的技术内容进行宣贯。通过这些措施，该标准在发布之日后12个月的过渡期内，足以完成其贯彻和实施。建议标准发布后12个月实施。

#### **九、废止现行有关标准的建议。**

无。

#### **十、其他需要说明的事项。**

无。

全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会

2025年6月