

YY/T 《医疗器械体外皮肤刺激试验》标准编制说明

一、工作简况

1. 任务来源

根据药监综械注〔2020〕48号《国家药监局综合司关于印发2020年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知》确定的标准制修订工作计划，由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口，山东省医疗器械产品质量检验中心、中国食品药品检定研究院、北京市医疗器械检验所、济南磐升生物技术有限公司负责制订YY/T《医疗器械体外皮肤刺激试验》方法标准（项目编号：N2020064-T-JN）。

2. 工作过程

在接到标准制定任务后，标准起草工作组认真研究，于2020年4月召开首次视频工作组会议，召集共同验证单位确定工作组讨论稿和标准验证方案。在分析验证结果和对标准内容进行充分讨论后，工作组于2020年7月份形成了征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据。

标准制定工作组按照GB/T 1.1—2020的规则制定本部分。

1、背景与意义

近年来，研发新的体外试验方法替代动物试验是国际上生物学试验的发展趋势之一，体外皮肤刺激试验就是其中的一个热点。时至今日，世界上多个国家都成功研发了可用于进行体外皮肤刺激试验的重建人表皮（RhE）模型。有些模型已经通过多实验室大规模的验证试验证明其可用于测定化学物的皮肤刺激并被OECD及EU等收录。近两年，ISO TC194相关工作组采用几种国外的RhE模型在全球范围发起了对医疗器械浸提液进行的大型国际比对试验。

据了解，近年我国已有多家机构研发了可用于体外刺激的RhE模型。国外的皮肤模型供应商也已在国内建立了生产工厂。国内供应商能够及时提供充足的皮肤模型。另外与模型相配套的体外试验方法也日趋成熟。所以我国也具备了制定国内医疗器械体外皮肤刺激试验的行业标准进而开展医疗器械体外皮肤刺激试验的条件。制定我国的医疗器械体外皮肤刺激试验的行业标准，有利于进一步推动我国医疗器械生物学评价体系与国际接轨，也有利于提升我国医疗器械生物学评价水平。

2、RhE 模型

RhE 模型是从健康志愿者获取正常角蛋白细胞后在薄膜或滤纸上的气液交界面培养数日后形成的包括主基底、上层基底、棘突状及颗粒层和有功能的角质层在内的三维皮肤模型。此模型一开始是为检测纯化学物皮肤刺激性而研发的（OECD TG439）。近年来，此方法也被用于检测医疗器械浸提液中刺激性物质。研究发现 RhE 模型体外刺激试验在检测试验样品刺激性时与人体斑贴试验及动物刺激试验具有相同的敏感性[1-10]。

3、使用 RhE 模型进行体外皮肤刺激试验的原理

极性（如 0.9%氯化钠注射液）和非极性（如芝麻油）浸提液均可直接加到 RhE 模型的上表面。不适合浸提的材料（如液体、凝胶、糊剂和颗粒）也可直接加到 RhE 模型的上表面。加样后孵育一定时间然后冲洗除去表皮上的试验样品，再用 MTT（四甲基偶氮唑盐）试验检测暴露后 RhE 组织活性，根据组织活性的变化可预测试验样品的刺激性。

4、体外皮肤刺激试验的优势

采用 RhE 模型进行的体外皮肤刺激试验有以下优势：1. 不使用家兔等动物，符合减少、替代、优化的 3R 原则。2. RhE 模型是从健康志愿者获取正常角蛋白细胞后在薄膜或滤纸上的气液交界面培养数日后形成的包括主基底、上层基底、棘突状及颗粒层和有功能的角质层在内的三维皮肤模型，与人无种属差异，而且具有皮肤组织结构，能最大程度的模拟人体反应，试验结果具有非常好的临床相关性。3. 与不同动物个体比较，皮肤模型个体差异较小，结果更稳定。4. 操作简单易行，对人力的需求大大减少。5. 相较于动物试验，省去了动物房设施运行及饲喂动物等物力及人力等资源的消耗。

5、标准内容的制定依据

标准起草小组参考 OECD TG439 In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method 以及相关参考文献结合医疗器械生物学检测的特点和验证试验的情况制定了标准的主要内容。

6、参考文献

- [1] De Jong W.H., Hoffmann S., Lee M., Kandárová H., Pellevoisin C., Haishima Y. Toxicol. Round robin study to evaluate the reconstructed human epidermis (RhE) model as an in vitro skin irritation test for detection of irritant activity in medical device extracts. In Vitro. 2018, **50** pp. 439–449.

- [2] Kandarova H., Willoughby J.A., De Jong W.H., Letasiova S., Milasova T., Bachelor M.A. Pre-validation of an in vitro skin irritation test for medical devices using the reconstructed human tissue model EpiDerm™. *Toxicol. In Vitro*. 2018, 50 pp. 407–417.
- [3] Olsen D.S., Lee M., Turley A.P. *Toxicol. Assessment of test method variables for in vitro skin irritation testing of medical device extracts. In Vitro*. 2018, 50 pp. 426–432.
- [4] Pellevoisin C., Videau C., Briotet D., Grégoire C., Tornier C., Alonso A. SkinEthic™RHE for in vitro evaluation of skin irritation of medical device extracts. *Toxicol. In Vitro*. 2018, 50 pp. 419–425.
- [5] Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for testing of chemicals. No. 439. *In Vitro Skin Irritation: Reconstructed Human Epidermis Test Method*. OECD Publications, 2017.
- [6] Alphonse N., Tornier C., Robert C., Amsellem C., Roux M.-H., Doucet O. A catch-up validation study on reconstructed human epidermis (SkinEthic™ RHE) for full replacement of the Draize skin irritation test. *Toxicol. In Vitro*. 2010, 24 pp. 257–266.
- [7] Kandárová H., Hayden P., Klausner M., Kubilus J., Kearney P., Sheasgreen J. 2009): *In Vitro Skin Irritation Test: Improving the Sensitivity of the EpiDerm Skin Irritation Test Protocol*. ATLA 37, 671 – 669, 2009.
- [8] Coleman K.P., Grailer T.P., McNamara L.R., Rollins B.L., Christiano N.J., Kandárová H. *Toxicol. Preparation of irritant polymer samples for an in vitro round robin study. In Vitro*. 2018, 50 pp. 401–406.
- [9] Pellevoisin C., Tornier C., Bremond C., Rollins B., Briotet D., Turley A. Skin irritation of medical devices: In vitro assay with EPISKIN reconstructed human epidermis (RHE). *Toxicol. Lett*. 2016, 258 (S63) p. viii.
- [10] Kandárová H., Bendova H., Letasiova S., Coleman K.P., De Jong W.H., Jířová D. *Toxicol. Evaluation of the medical devices benchmark materials in the controlled human patch testing and in the RhE in vitro skin irritation protocol. In Vitro*. 2018, 50 pp. 433–438.

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。

验证试验由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、北京市医疗器械检验所、济南磐升生物技术有限公司共 4 家验证单位完成。

本文件给出的采用 RhE 模型进行的体外皮肤刺激试验可对医疗器械/材料的皮肤刺激性进行检测。所用试验方法是可行的，试验结果是可靠的。

本文件给出了采用 RhE 模型进行的体外皮肤刺激试验的方法，丰富了使用者的选择。该标准的应用，有利于进一步推动我国医疗器材生物学评价体系与国际接轨，也有利于提升我国医疗器材生物学评价水平。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、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。

无。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本部分与有关的现行法律、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-济南中心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。

标准起草工作组

2020年7月