

TCVN

TIÊU CHUẨN QUỐC GIA

**TCVN 7391-3 : 2005
ISO 10993-3 : 2003**

Xuất bản lần 1

**ĐÁNH GIÁ SINH HỌC TRANG THIẾT BỊ Y TẾ –
PHẦN 3: PHÉP THỬ ĐỘC TÍNH DI TRUYỀN, KHẢ NĂNG
GÂY UNG THƯ VÀ ĐỘC TÍNH SINH SẢN**

*Biological evaluation of medical devices –
Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity*

HÀ NỘI – 2008

Lời nói đầu

TCVN 7391-3 : 2005 hoàn toàn tương đương với ISO 10993-3 : 2003.

TCVN 7391-3 : 2005 do Tiểu ban Kỹ thuật Tiêu chuẩn TCVN/TC210/SC1 *Trang thiết bị y tế* biên soạn, trên cơ sở dự thảo đề nghị của Viện Trang thiết bị và Công trình y tế – Bộ Y tế, Tổng cục Tiêu chuẩn Đo lường Chất lượng xét duyệt, Bộ Khoa học và Công nghệ ban hành.

TCVN 7391 gồm các tiêu chuẩn sau, với tên chung *Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế*:

- TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1 : 2003) Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm.
- TCVN 7391-2 : 2005 (ISO 10993-2 : 1992) Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật.
- TCVN 7391-3 : 2005 (ISO 10993-3 : 2003) Phần 3: Phép thử độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản.
- TCVN 7391-4 : 2005 (ISO 10993-4 : 2002) Phần 4: Chọn phép thử tương tác với máu.
- TCVN 7391-5 : 2005 (ISO 10993-5 : 1999) Phần 5: Phép thử độc tính tế bào *in vitro*.
- TCVN 7391-7 : 2004 (ISO 10993-7 : 1995) Phần 7: Dư lượng sau tiệt trùng bằng etylen oxit.

Bộ tiêu chuẩn ISO 10993 còn các tiêu chuẩn sau:

- ISO 10993-6 : 1994 Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation.
- ISO 10993-9 : 1999 Biological evaluation of medical devices – Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products.
- ISO 10993-10 : 2002 Biological evaluation of medical devices – Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity.
- ISO 10993-11 : 1993 Biological evaluation of medical devices – Part 11: Tests for systemic toxicity.
- ISO 10993-12 : 2002 Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials.

- ISO 10993-13 : 1998 Biological evaluation of medical devices – Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices.
- ISO 10993-14 : 2001 Biological evaluation of medical devices – Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics.
- ISO 10993-15 : 2000 Biological evaluation of medical devices – Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys.
- ISO 10993-16 : 1997 Biological evaluation of medical devices – Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables.
- ISO 10993-17 : 2002 Biological evaluation of medical devices – Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances.
- ISO 10993-18 : 2005 Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials.

và ISO đang biên soạn:

- ISO 10993-19 Biological evaluation of medical devices – Part 19: Physico-chemical, mechanical and morphological characterization.
- ISO 10993-20 Biological evaluation of medical devices – Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices.

Tiêu chuẩn này được chuyển đổi năm 2008 từ Tiêu chuẩn Việt Nam cùng số hiệu thành Tiêu chuẩn Quốc gia theo quy định tại khoản 1 Điều 69 của Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật và điểm a khoản 1 Điều 6 Nghị định số 127/2007/NĐ-CP ngày 1/8/2007 của Chính phủ quy định chi tiết thi hành một số điều của Luật Tiêu chuẩn và Quy chuẩn kỹ thuật.

Lời giới thiệu

Cơ sở của đánh giá sinh học trang thiết bị y tế thường dựa trên kinh nghiệm và hướng vào an toàn cho con người. Các nguy cơ, ảnh hưởng không thể đảo ngược và nghiêm trọng như ung thư hoặc quái thai ở thế hệ thứ hai phải được đặc biệt lưu tâm. Các điều khoản về an toàn trang thiết bị y tế như giảm thiểu các nguy cơ phải được đặt lên hàng đầu. Việc đánh giá sự biến đổi gen, chất gây ung thư và nguy hiểm sinh sản là phần cốt lõi của việc kiểm soát các nguy cơ trên. Không phải tất cả các phép thử là đánh giá độc tố, chất gây ung thư hoặc độc tố lặp lại được nghiên cứu một cách đầy đủ, cũng như tính pháp lý, hiệu lực của các thử nghiệm về trang thiết bị y tế đều chưa được thiết lập chuẩn xác.

Các văn bản về mẫu thử và chuẩn bị mẫu, các kiến thức khoa học về chữa trị bệnh và tính hiệu lực của phép thử được viện dẫn rất hạn chế theo các phương pháp đã có sẵn. Ví dụ, ý nghĩa sinh học của chất sinh ung thư ở cơ thể người còn được hiểu rất ít. Hy vọng rằng các tiến bộ khoa học và y tế sẽ được nắm vững, ứng dụng và tiếp cận đến các phương pháp thử về độc tố quan trọng này. Tại thời điểm xây dựng phần này của TCVN 7391 (ISO 10993), hầu hết các phương pháp thử đưa ra đã được chấp nhận. Trong tương lai, các phương pháp đối với thử nghiệm có tính khoa học vững chắc có thể được chấp nhận vì các phương pháp này đã đề cập đến các vấn đề liên quan đến đánh giá tính an toàn.

Trong việc lựa chọn các phép thử cần thiết để đánh giá một thiết bị y tế cụ thể, không có lựa chọn nào khác là phải đảm bảo việc đánh giá thận trọng đối với người sử dụng và sự tương tác tiềm ẩn của thiết bị này với các hệ thống sinh học khác nhau. Các nghiên cứu này sẽ đặc biệt quan trọng trong các lĩnh vực như: khoa học nghiên cứu về sự phát triển và tái sinh của chất độc.

Tiêu chuẩn này giới thiệu các phương pháp thử để phát hiện các nguy cơ sinh học cụ thể, các thuật để lựa chọn phương pháp thử, điều này sẽ giúp cho việc nhận dạng các nguy cơ. Không phải lúc nào thử nghiệm cũng luôn luôn cần và có ích trong việc nhận dạng các nguy cơ, nhưng thử nghiệm lại đặc biệt có ý nghĩa quan trọng trong việc đạt được độ nhạy tối đa của phép thử. Phần lớn các phép thử trong TCVN 7391 (ISO 10993) đều tham khảo các Hướng dẫn thử nghiệm các hoá chất do Tổ chức Phát triển và Hợp tác kinh tế (OECD) biên soạn.

Việc giải thích rõ điều đã nghiên cứu phát hiện và các ứng dụng có hiệu quả đến sức khoẻ con người không nằm trong phạm vi của TCVN 7391 (ISO 10993). Do nhiều tác động có thể xảy ra và tầm quan trọng của các yếu tố này như: mức độ tiếp xúc, các loài sinh vật khác nhau và các nghiên cứu về cơ học hoặc lý luận, các đánh giá rủi ro phải thực hiện trên cơ sở của từng tình huống.

Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế –

Phần 3: Phép thử độc tính di truyền, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản

Biological evaluation of medical devices –

Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity

1 Phạm vi áp dụng

Tiêu chuẩn này qui định phương thức để nhận biết nguy cơ và các phép thử trên trang thiết bị y tế với các khía cạnh sinh học sau:

- độc tính di truyền,
- khả năng gây ung thư, và
- độc tính sinh sản và phát triển.

Tiêu chuẩn này được áp dụng để đánh giá một trang thiết bị y tế có thể gây ra độc tính di truyền, khả năng gây ung thư hoặc độc tính sinh sản.

CHÚ THÍCH: Hướng dẫn lựa chọn các phép thử đã nêu trong TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1).

2 Tài liệu viện dẫn

Các tài liệu viện dẫn sau là rất cần thiết cho việc áp dụng tiêu chuẩn. Đối với các tài liệu viện dẫn ghi năm ban hành thì áp dụng bản được nêu. Đối với các tài liệu viện dẫn không ghi năm ban hành thì áp dụng phiên bản mới nhất, bao gồm cả các sửa đổi.

TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1 : 2003) Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 1: Đánh giá và thử nghiệm.

TCVN 7391-3 : 2005

TCVN 7391-2 : 2005 (ISO 10993-2 : 1992) Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 2: Yêu cầu sử dụng động vật.

ISO 10993-6 : 1994 Biological evaluation of medical devices – Part 6: Tests for local effects after implantation (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 6: Thử nghiệm tác động cục bộ sau cấy ghép).

ISO 10993-12 : 2002 Biological evaluation of medical devices – Part 12: Sample preparation and reference materials (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 12: Chuẩn bị mẫu và vật liệu đối chứng).

ISO 10993-18 Biological evaluation of medical devices – Part 18: Chemical characterization of materials (Đánh giá sinh học trang thiết bị y tế – Phần 18: Đặc trưng hoá học của vật liệu).

OECD 414¹⁾ Prenatal development toxicity study (Nghiên cứu độc tính phát triển trước sinh).

OECD 415 One-generation reproduction toxicity study (Nghiên cứu độc tính sinh sản một thế hệ).

OECD 416 Two-generation reproduction toxicity (Độc tính sinh sản hai thế hệ).

OECD 421 Reproduction/developmental toxicity screening test (Phép thử sàng lọc độc tính sinh sản/phát triển).

OECD 451 Carcinogenicity studies (Nghiên cứu khả năng gây ung thư).

OECD 453 Combined chronic toxicity/carcinogenicity studies (Nghiên cứu sự kết hợp khả năng gây ung thư/độc tính trường diễn).

OECD 471 Bacterial reverse mutation test (Phép thử đột biến ngược đối với vi khuẩn).

OECD 473 *In vitro* mammalian chromosome aberration test (Phép thử bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể động vật có vú *in vitro*).

OECD 476 *In vitro* mammalian cell gene mutation test (Phép thử đột biến gen tế bào động vật có vú *in vitro*).

3 Thuật ngữ và định nghĩa

Tiêu chuẩn này áp dụng thuật ngữ và định nghĩa trong TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1), ISO 10993-12 và các thuật ngữ định nghĩa sau đây.

3.1

Phép thử khả năng gây ung thư (carcinogenicity test)

Phép thử để xác định khả năng gây khối u của các trang thiết bị y tế, vật liệu và/hoặc chất chiết xuất bởi tiếp xúc một lần hoặc nhiều lần qua một phần quãng đời tồn tại của động vật thử.

¹⁾ Tổ chức hợp tác Kinh tế và Phát triển.

CHÚ THÍCH: Các phép thử này có thể được thiết kế để kiểm tra độc tính trường diễn và khả năng gây khối u trong một nghiên cứu thực nghiệm đơn lẻ. Khi độc tính trường diễn và khả năng gây ung thư được đánh giá trong một nghiên cứu, thì nên quan tâm đến thiết kế nghiên cứu nhấn mạnh việc chọn liều lượng. Điều này sẽ giúp đảm bảo rằng chết yếu do độc tính trường diễn tích lũy không gây hại đến đánh giá thống kê của các động vật sống sót đến thời hạn ngừng nghiên cứu (ví dụ, tuổi thọ bình thường).

3.2

Thiết bị y tế tích tụ năng lượng (energy-depositing medical device)

Trang thiết bị có tác động trị liệu hoặc chẩn đoán bằng cách chuyển bức xạ điện từ, bức xạ ion hoá hoặc siêu âm.

CHÚ THÍCH: Định nghĩa này không bao gồm các trang thiết bị y tế chuyển dòng điện đơn giản, ví dụ các trang thiết bị y tế đốt bằng điện, bộ điều nhịp hoặc bộ kích thích chức năng bằng điện.

3.3

Phép thử độc tính di truyền (genotoxicity test)

Phép thử sử dụng tế bào động vật có vú hoặc không có vú, vi khuẩn, men hoặc nấm để xác định xem có đột biến cấu trúc nhiễm sắc thể hoặc đột biến gen (ADN) gây ra bởi các mẫu thử.

CHÚ THÍCH: Những phép thử này có thể bao gồm động vật nguyên.

3.4

Liều chịu đựng tối đa (MTD) [maximum tolerated dose (MTD)]

Liều cao nhất mà động vật thử có thể chịu đựng được mà không gây ra bất kỳ ảnh hưởng sinh lý có hại nào.

3.5

Phép thử độc tính sinh sản và phát triển (reproductive and developmental toxicity test)

Phép thử để đánh giá những ảnh hưởng tiềm tàng của các mẫu thử trên chức năng sinh sản, mô phôi học (gây quái thai), và phát triển ở giai đoạn sớm trước và sau khi sinh.

4 Phép thử độc tính di truyền

4.1 Quy định chung

Trước khi quyết định tiến hành một phép thử độc tính di truyền phải xem xét TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1) và đặc trưng hoá học của các vật liệu (ISO 10993-18). Cơ sở cho một chương trình thử nghiệm là xem xét tất cả các yếu tố có liên quan và phải lập thành văn bản.

TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1) chỉ ra các trường hợp mà khả năng gây độc tính di truyền là một nguy cơ liên quan đến việc xem xét đánh giá toàn bộ an toàn sinh học [xem TCVN 7391-1 : 2004

(ISO 10993-1), Bảng 1]. Tuy nhiên, thử nghiệm độc tính di truyền không cần thiết cho các trang thiết bị y tế và các cấu kiện làm bằng vật liệu được biết là không gây độc tính di truyền. Thử nghiệm độc tính di truyền được đặt ra nếu việc xét lại thành phần của vật liệu cho thấy trang thiết bị y tế cấu thành bằng các hợp chất có thể tương tác với vật liệu di truyền, hoặc khi thành phần hoá học của trang thiết bị y tế không được biết rõ. Trong những trường hợp như vậy, khả năng gây độc tính di truyền của các thành phần hoá học nghi ngờ phải được xem xét, chú ý đến khả năng kết hợp hơn là tiến hành các phép thử độc tính di truyền trên toàn bộ vật liệu hoặc trang thiết bị y tế.

Khi độc tính di truyền của trang thiết bị y tế được cho là cần khảo cứu thì phải dùng một loạt phép thử *in vitro*. Loạt phép thử này sẽ bao gồm, hoặc là hai phép thử nếu thực hiện theo 4.2.1.2, trong đó sử dụng xét nghiệm lympho chuột kết hợp với xác định số lượng khuẩn lạc và kích cỡ, hoặc là ba phép thử nếu thực hiện theo 4.2.1.1. Khi tiến hành thử, ít nhất là hai phép thử nghiên cứu các điểm cuối khác nhau, phải sử dụng tế bào động vật có vú.

4.2 Thuật thử nghiệm

4.2.1 Thử nghiệm độc tính di truyền phải được tiến hành trên cơ sở một quyết định khởi đầu để phép thử phù hợp với lựa chọn 1 (4.2.1.1) hoặc lựa chọn 2 (4.2.1.2).

4.2.1.1 Lựa chọn 1

- a) một phép thử đột biến gen trong vi khuẩn (OECD 471); và
- b) một phép thử đột biến gen tế bào động vật có vú (OECD 476); và
- c) một phép thử tách gen trong tế bào động vật có vú (OECD 473).

4.2.1.2 Lựa chọn 2

- a) một phép thử đột biến gen trong vi khuẩn (OECD 471); và
- b) một phép thử đột biến gen tế bào động vật có vú (OECD 476) đặc biệt là xét nghiệm lympho chuột kết hợp với xác định số lượng khuẩn lạc và kích cỡ để bao trùm cả hai điểm cuối (tách gen và đột biến gen).

4.2.2 Nếu tất cả các phép thử *in vitro* được thực hiện theo 4.2.1 là âm tính, thì không có cơ sở để biện hộ cho phép thử độc tính di truyền trên động vật tiếp sau và không nên tiến hành phép thử này để ngăn ngừa việc sử dụng động vật không hợp lý.

Thử nghiệm *in vitro* phải được tiến hành theo TCVN 7391-2 : 2005 (ISO 10993-2).

4.2.3 Nếu bất kỳ một phép thử *in vitro* nào là dương tính, thì hoặc là phép thử gây đột biến *in vivo* phải được tiến hành (xem 4.2.4) hoặc là giả thuyết rằng hợp chất là chất gây đột biến.

4.2.4 Bất kỳ một phép thử *in vivo* nào được chọn lựa phải dựa trên cơ sở điểm cuối phù hợp nhất được xác định bằng các phép thử *in vitro*. Phải cố gắng để chứng minh rằng chất thử đã đến được cơ quan đích. Nếu không chứng minh được điều này, thì cần tiến hành một phép thử *in vivo* thứ hai cho một cơ quan đích khác để xác minh việc không có khả năng gây độc tính di truyền *in vivo*.

Các phép thử *in vivo* thường được sử dụng:

- a) phép thử nhân sinh sản ở bộ gặm nhấm (OECD 474), hoặc
- b) phân tích pha giữa trong tuỷ xương bộ gặm nhấm (OECD 475), hoặc
- c) phép thử tổng hợp ADN không được thực hiện với tế bào gan của động vật có vú (OECD 486).

Quyết định hệ thống thử phù hợp nhất phải được chứng minh là đúng và được lập thành văn bản.

4.2.5 Phải được chứng minh là đúng và lập thành văn bản nếu dùng hệ thống thử *in vivo* khác để nghiên cứu độc tính di truyền với mục đích có thông tin bổ sung cho vấn đề này.

4.3 Chuẩn bị mẫu

4.3.1 Nếu các phép thử được thực hiện trên một vật liệu hoặc một trang thiết bị y tế hoặc cả hai, thì việc chuẩn bị mẫu phải tuân theo ISO 10993-12. Các phép thử phải được tiến hành trên chất chiết, chất chiết khuyếch đại hoặc hợp chất hoá học riêng biệt của vật liệu/trang thiết bị y tế. Nồng độ thử cao nhất phải tuân theo hướng dẫn của OECD. Nếu sử dụng điều kiện khuyếch đại, cần chú ý rằng điều này không thay đổi đặc tính hoá học.

4.3.2 Một dung môi thích hợp phải được lựa chọn trên cơ sở tương hợp của dung môi đó với hệ thống thử nghiệm và khả năng để tăng cường quá trình chiết của vật liệu hoặc trang thiết bị y tế. Cơ sở để lựa chọn dung môi phải lập thành văn bản.

4.3.3 Nếu sử dụng hai chất chiết thích hợp và có liên quan, thì một trong hai phải là dung môi cực. Chất thứ hai là dung môi không cực hoặc chất lỏng phù hợp bản chất và việc sử dụng trang thiết bị y tế, cả hai chất phải phù hợp với hệ thống thử.

4.4 Phương pháp thử

4.4.1 Phép thử độc tính di truyền *in vitro*

Phương pháp thử độc tính di truyền *in vitro* phải được lựa chọn theo hướng dẫn của OECD về thử nghiệm hoá học.

Các phương pháp thử được ưu tiên sử dụng là OECD 471, OECD 473, OECD 476, OECD 479 và OECD 482. Trong nghiên cứu và chọn lựa phép thử cần xem xét đến một số vật liệu hoặc các chất có thể ảnh hưởng đến phép thử, ví dụ chất kháng sinh và chất khử trùng. Nếu có ảnh hưởng thì việc thuyết minh lựa chọn phải được lưu hồ sơ.

4.4.2 Phép thử độc tính di truyền *in vivo*

Phương pháp thử độc tính di truyền *in vivo* phải được lựa chọn theo hướng dẫn của OECD về thử nghiệm hoá học.

Các phương pháp thử được ưu tiên sử dụng là OECD 474, OECD 475, OECD 478, OECD 483, OECD 484, OECD 485 và OECD 486.

CHÚ THÍCH: Gần đây, các hệ thống thử động vật chuyển gen đã được phát triển để thử nghiệm độc tính di truyền. Những phép thử này đã chứng tỏ có giá trị để thử nghiệm trang thiết bị y tế, nhưng việc sử dụng vẫn chưa có hiệu lực tại thời điểm ban hành tiêu chuẩn này. Tham khảo các hệ thống thử nêu trong thư mục tài liệu các động vật chuyển gen.

5 Phép thử khả năng gây ung thư

5.1 Quy định chung

Trước khi quyết định tiến hành một phép thử khả năng gây ung thư phải xem xét TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1) và ISO 10993-18. Quyết định để thực hiện một phép thử phải được xác minh là đúng trên cơ sở đánh giá khả năng gây ung thư do sử dụng trang thiết bị y tế. Thử nghiệm khả năng gây ung thư không được tiến hành khi không đưa ra số liệu thử nghiệm nào mới về khả năng gây ung thư mặc dù các nguy cơ có thể được đánh giá hoặc quản lý phù hợp.

CHÚ THÍCH: Hệ thống biến đổi tế bào *in vitro* có thể được sử dụng để tiền sàng lọc độc tính gây ung thư. Phép thử biến đổi tế bào còn chưa được mô tả trong tiêu chuẩn. Các thông tin bổ sung về hệ thống thử biến đổi tế bào được nêu trong Phụ lục A.

5.2 Thuật thử nghiệm

5.2.1 Khi không có bằng chứng để loại bỏ nguy cơ gây ung thư, thì cần xem xét các tình huống trong đó cần thiết thử nghiệm khả năng gây ung thư, có thể gồm các vấn đề sau:

- a) vật liệu có thể tái hấp thụ và trang thiết bị y tế có thời gian tái hấp thụ hơn 30 ngày, trừ khi có số liệu thích hợp và có ý nghĩa về sử dụng hoặc tiếp xúc của con người.
- b) vật liệu và trang thiết bị y tế ứng dụng trong cơ thể và/hoặc khoang cơ thể tiếp xúc vĩnh viễn hoặc tích lũy hơn 30 ngày, trừ khi đã được chứng minh là sử dụng tốt.

Thử nghiệm khả năng gây ung thư của vật liệu gây độc tính di truyền chưa được xác minh về mặt khoa học. Đối với vật liệu gây độc di truyền, phải dự đoán có nguy cơ gây ung thư và phải quản lý thích hợp các rủi ro.

5.2.2 Nếu tuân theo TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1), phải xem xét độc tính trường diễn và khả năng gây ung thư và xác định rằng thử nghiệm là cần thiết, thì các phép thử phải được tiến hành theo OECD 453, nếu có thể.

5.2.3 Nếu tuân theo TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1), chỉ xem xét nghiên cứu khả năng gây ung thư và xác định rằng thử nghiệm là cần thiết, thì các phép thử phải được tiến hành theo OECD 451.

5.2.4 Một loài động vật là đủ cho thử nghiệm trang thiết bị y tế. Lựa chọn loài phải được xác minh là phù hợp và được lập thành văn bản.

CHÚ THÍCH: Gần đây, các phép thử động vật chuyển gen đã được phát triển để thử nghiệm khả năng gây ung thư, nhưng chúng chưa được xác nhận là đúng cho các trang thiết bị y tế tại thời điểm ban hành tiêu chuẩn này. Các tham khảo trên các hệ thống thử được đưa ra trong thư mục tài liệu về các phép thử động vật chuyển gen như là phương pháp thay thế cho các phép thử khả năng gây ung thư suốt đời.

5.3 Chuẩn bị mẫu

Chuẩn bị mẫu phải tuân theo ISO 10993-12. Nếu có thể, trang thiết bị y tế được thử phải ở trạng thái “sẵn sàng sử dụng” của nó.

5.4 Phương pháp thử

5.4.1 Nếu các phép thử khả năng gây ung thư là cần thiết như một phần của đánh giá an toàn sinh học, thì những nghiên cứu này phải được thực hiện bằng các hoá chất xác định hoặc các chất chiết đặc trưng của trang thiết bị y tế. Thực hiện các nghiên cứu cấy ghép (xem Phụ lục C) phải được xác minh là đúng và vai trò đánh giá nguy cơ với người phải được mô tả và lập thành văn bản.

5.4.2 Nếu thực hiện một nghiên cứu cấy ghép, thì việc sử dụng trang thiết bị y tế trong lâm sàng phải được xem xét khi chọn vị trí cấy ghép.

5.4.3 Thử nghiệm một chất chiết được xem là phù hợp, nếu các phép thử khả năng gây ung thư được tiến hành theo OECD 451 hoặc OECD 453.

5.4.4 Các mô được đánh giá bao gồm các mô liên quan có trong danh mục được chỉ ra trong OECD 451 hoặc OECD 453 cũng như các mô cấy ghép và mô lân cận.

6 Phép thử độc tính sinh sản và phát triển

6.1 Quy định chung

6.1.1 Trước khi quyết định tiến hành các phép thử độc tính sinh sản và phát triển phải xem xét TCVN 7391-1 : 2004 (ISO 10993-1) và ISO/DIS 10993-18. Quyết định để thực hiện một phép thử phải được xác minh là đúng trên cơ sở đánh giá nguy cơ gây độc tính sinh sản và phát triển do sử dụng trang thiết bị y tế.

6.1.2 Không cần tiến hành thử nghiệm độc tính sinh sản cho trang thiết bị y tế có thể tái hấp thụ hoặc trang thiết bị y tế chứa các chất có thể lọc qua nếu có số liệu chắc chắn và phù hợp về các nghiên cứu hấp thụ, trao đổi chất và phân bố, hoặc thiếu độc tính sinh sản của tất cả các thành phần có trong chất chiết của vật liệu hoặc trang thiết bị y tế.

6.1.3 Không cần tiến hành thử nghiệm độc tính sinh sản và phát triển nếu đánh giá nguy cơ sinh học của trang thiết bị y tế cho thấy có thể chấp nhận được và xem xét là nguy cơ độc tính sinh sản và phát triển bị loại trừ.

6.2 Thuật thử nghiệm

Khi không có bằng chứng loại trừ nguy cơ độc tính sinh sản/phát triển thì phải xem xét các phép thử sinh sản/phát triển. Quá trình này bao gồm các phép thử sau đây:

- a) các trang thiết bị tiếp xúc vĩnh viễn hoặc lâu dài có thể tiếp xúc trực tiếp với mô sinh sản hoặc phôi/thai;
- b) các trang thiết bị y tế tích tụ năng lượng;
- c) các vật liệu có thể tái hấp thụ hoặc các chất có thể thấm qua.

Nếu cần thử nghiệm, phép thử phải bắt đầu với OECD 421 để cung cấp thông tin ban đầu về các tác động có thể đến sinh sản hoặc phát triển. Kết quả dương tính của phép thử này có ích cho đánh giá nguy cơ ban đầu và đóng góp vào quyết định về sự cần thiết và tính toán thời gian của phép thử bổ sung.

Nếu phép thử bổ sung là cần thiết thì các phép thử phải được tiến hành theo OECD 414, OECD 415, hoặc OECD 416 một cách thích hợp.

6.3 Chuẩn bị mẫu

6.3.1 Chuẩn bị mẫu phải tuân theo ISO 10993-12. Nếu có thể, trang thiết bị y tế được thử phải ở trạng thái “sẵn sàng sử dụng” của nó.

6.3.2 Đối với trang thiết bị y tế tích tụ năng lượng, sự tiếp xúc với toàn bộ cơ thể động vật là thích hợp. Những giải pháp tiếp xúc an toàn với cơ quan sinh sản của người đã được dự đoán trước phải được áp dụng.

6.3.3 Liều cao nhất được sử dụng trong động vật là liều chịu đựng cao nhất hoặc liều bị hạn chế bởi thân thể của loại động vật. Liều này phải được biểu thị như một bội số của sự tiếp xúc lớn nhất với con người (theo khối lượng và/hoặc diện tích bề mặt của liều trên kilogam của đối tượng).

Thử nghiệm *in vivo* phải được tiến hành theo TCVN 7391-2 : 2005 (ISO 10993-2).

6.4 Phương pháp thử

6.4.1 Đánh giá tác động đến thế hệ đầu tiên (F1) hoặc thậm chí thế hệ thứ hai (F2) phải tiến hành theo OECD 414, OECD 415, hoặc OECD 416 và OECD 421. Vì các hướng dẫn của OECD không nhằm vào trang thiết bị y tế nên phải xem xét một số thay đổi sau :

- liều (trong trường hợp trang thiết bị y tế tích tụ năng lượng);
- đường ứng dụng (cấy ghép, ngoài đường tiêu hoá, các tuyến khác);
- môi trường chiết (chất chiết lỏng và không lỏng);
- thời gian tiếp xúc (mức độ cao trong máu khi hình thành các cơ quan, khi có thể).

CHÚ THÍCH: Phụ thuộc vào mục đích sử dụng của con người và đặc tính của vật liệu, nghiên cứu trước khi sinh hoặc sau khi sinh có thể được chỉ rõ.

6.4.2 Nếu thông tin nhận được từ các phép thử khác chỉ ra các tác động tiềm tàng với hệ thống sinh sản đực thì sau đó phải tiến hành các phép thử khác phù hợp đối với độc tính sinh sản đực.

CHÚ THÍCH: Gần đây, các hệ thống thử nghiệm sinh sản *in vitro* đã được phát triển. Các hệ thống này có ích như là phương pháp thử tiên sàng lọc cho độc tính sinh sản và phát triển. Tham khảo các hệ thống thử sinh sản *in vitro* trong thư mục tài liệu để thử nghiệm độc tính sinh sản/phát triển.

7 Báo cáo thử nghiệm

7.1 Báo cáo thử nghiệm bao gồm ít nhất các chi tiết sau đây, nếu liên quan :

- a) mô tả vật liệu và/hoặc trang thiết bị y tế bao gồm mục đích sử dụng (ví dụ thành phần hoá học, chế biến, điều hoà và xử lý bề mặt);
- b) mô tả và xác minh các phương pháp thử, điều kiện thử, vật liệu thử và các thủ tục thử;
- c) mô tả phương pháp phân tích bao gồm các giới hạn đánh giá;
- d) công bố sự phù hợp với các kỹ thuật phòng thí nghiệm thích hợp;
- e) kết quả thử, bao gồm bản tóm tắt;

TCVN 7391-3 : 2005

- f) phương pháp thống kê;
- g) giải thích và biện luận kết quả.

7.2 Chi tiết cụ thể hơn như đã quy định trong hướng dẫn của OECD liên quan phải được bao gồm trong báo cáo thử nghiệm, nếu có hiệu lực.

Phụ lục A

(tham khảo)

Hệ thống thử biến đổi tế bào

Các hệ thống thử biến đổi tế bào có thể được sử dụng để tiền sàng lọc khả năng gây ung thư.

Hướng dẫn các phép thử biến đổi tế bào *in vitro* được đề cập đến trong [12]. Tham khảo chi tiết hơn hệ thống thử biến đổi tế bào được trình bày trong thư mục tài liệu về các khảo nghiệm biến đổi tế bào.

Có một số bằng chứng cho rằng các khảo nghiệm biến đổi tế bào hai bước có thể phát hiện các chất gây ung thư mà không có độc tính di truyền, nhưng tại thời điểm này không thể kết luận rằng tất cả các chất gây ung thư không có độc tính di truyền có thể phát hiện bằng các khảo nghiệm biến đổi tế bào. Chính vì vậy, các hệ thống thử biến đổi tế bào không thể được dùng như là một cách thay thế cho các nghiên cứu khả năng gây ung thư suốt đời trong ít nhất một loài gặm nhấm thích hợp.

Phụ lục B

(tham khảo)

Cơ sở của hệ thống phép thử

B.1 Phép thử độc tính di truyền

Chức năng chủ yếu của phép thử độc tính di truyền là nghiên cứu khả năng các sản phẩm gây ra những thay đổi di truyền trong con người mà có thể truyền qua tế bào mầm đến các thế hệ tương lai bằng các tế bào hoặc các sinh vật thử. Nhìn chung, số liệu khoa học trợ giúp cho lý thuyết phá huỷ ADN trong tế bào thực thể là một sự kiện quan trọng sự khởi đầu bệnh ung thư. Sự phá huỷ như vậy có thể gây ra đột biến và các phép thử để phát hiện hoạt tính độc di truyền cũng có thể nhận biết được các hoá chất có khả năng gây ra ung thư. Chính vì vậy, một số phép thử là có ích cho nghiên cứu hoạt tính gây ung thư giả định.

Trong ngành độc học cổ điển, trong khi một vài thông số hoặc điểm cuối thích hợp có thể được quan sát trong một thiết kế thực nghiệm, thì điều này lại không đúng trong độc học di truyền. Tính đa dạng của các điểm đích di truyền thường cản trở sự phát hiện nhiều điểm cuối di truyền trong hệ thống từng phép thử.

Khoảng mười lăm phép thử khác nhau được trích dẫn trong hướng dẫn thử nghiệm. Chọn phép thử phù hợp nhất để đáp ứng một yêu cầu cụ thể được kiểm soát bởi một số yếu tố. Các yếu tố này bao gồm loại thay đổi di truyền cần được phát hiện, hoặc khả năng trao đổi chất của hệ thống thử.

Phải nhấn mạnh rằng không có thoả thuận quốc tế nào về sự kết hợp tốt nhất của các phép thử cho một mục đích cụ thể, mặc dù đã có nhiều nỗ lực để hài hoà việc chọn các phép thử phù hợp nhất. Đáng ghi nhận rằng có các phép thử gây đột biến khác đang được sử dụng hoặc đang phát triển, mặc dù không có hướng dẫn của OECD. Nên chú ý đến thoả thuận ICH/S2B hiện hành về dược phẩm.

Các hoá chất tương tác với ADN gây ra thương tổn sau ảnh hưởng của các quá trình sửa đổi khác nhau, điều đó có thể dẫn đến những thay đổi di truyền ở mức độ gen, ví dụ như các đột biến gen hoặc đột biến điểm, các vùng mất đoạn nhỏ của gen, tái tổ hợp gián phân hoặc các thay đổi khác nhau trên nhiễm sắc thể có thể nhìn thấy dưới kính hiển vi, và các phép thử có sẵn để nghiên cứu từng sự kiện này.

Tất nhiên các phép thử hiện hành và ngắn hạn không thể sao chép tất cả các giai đoạn của quá trình gây ung thư và sau đó có thể chỉ phát hiện được sự kiện đã đến pha khởi đầu, ví dụ như khả năng gây đột biến hoặc tổn thương ADN tách gen. Chính vì vậy, giá trị chính của những thử tục này nằm trong khả năng nhận biết các chất có thể trong điều kiện tiếp xúc nhất định, hoặc là gây ung thư bởi một cơ chế độc tính di truyền trội hoặc là gây ra pha khởi đầu của quá trình gây ung

thư. Rõ ràng là từ sự phức tạp của quá trình phát sinh ung thư so với sự giản đơn của các phép thử ngắn hạn, mặc dù chúng cung cấp thông tin định tính có ích, nhưng cần chú ý đến giải thích về tính gây ung thư.

Vì không có một phép thử đơn lẻ nào chứng tỏ khả năng phát hiện các chất gây đột biến và gây ung thư ở động vật có vú với mức độ chính xác và có thể tái lập được chấp nhận, nên thực nghiệm khoa học thường áp dụng các phép thử này trong “các viên pin”. Thông tin ban đầu về khả năng gây đột biến của một chất có thể nhận được bằng các phép thử đo các đột biến gen và phá hủy nhiễm sắc thể. Do các qui trình thử đơn lẻ cần phải điều tra các điểm đích này nên phép thử cần có một bộ pin.

B.2 Nghiên cứu khả năng gây ung thư

Mục tiêu của một nghiên cứu khả năng gây ung thư lâu dài là quan sát các động vật thử trong một phần quãng đời tồn tại, qua sự phát triển của các tổn thương khối u, trong và sau khi tiếp xúc với các liều khác nhau của một chất thử theo một tuyến thích hợp. Một phép thử như vậy yêu cầu phải lập kế hoạch cẩn thận và lập thành văn bản thiết kế thực nghiệm (xem Phụ lục C), Phân tích bệnh lý học với chất lượng cao và phân tích thống kê một cách chính xác.

B.3 Phép thử độc tính sinh sản/phát triển

Các phép thử độc tính sinh sản bao trùm các lĩnh vực sinh sản, khả năng sinh sản và hình thành quái thai. Người ta đã tìm thấy rằng nhiều chất có thể tác động đến quá trình thụ tinh và sinh sản, thường thì âm ỉ không có bất kỳ dấu hiệu độc nào. Khả năng sinh sản có thể bị tác động ở cả đực lẫn cái, và các tác động có thể là từ giảm khả năng sinh sản đến vô sinh hoàn toàn.

Hình thành quái thai liên quan đến các tác động có hại của một chất đến sự phát triển của phôi và bào thai. Độc tính sinh sản là một mặt quan trọng ảnh hưởng đến sức khỏe của con người. Các kỹ thuật thử đang phát triển và quan điểm của các phép thử kết hợp bao trùm mọi khía cạnh của độc học sinh sản đang có nhiều hứa hẹn.

Phụ lục C

(tham khảo)

Vai trò nghiên cứu ung thư do cấy ghép

C.1 Quy định chung

Các khối u gây ra do cấy ghép được biết nhiều đến trong thực nghiệm trên chuột. Hiện tượng này được gọi là “sinh ung thư cơ thể ngoại lai” hoặc “sinh ung thư trạng thái rắn”. Hiện tượng này được tóm tắt như sau.

Khối u thường phát triển quanh hoặc gần cơ quan cấy ghép với tần xuất phụ thuộc vào một vài yếu tố:

- a) kích thước của cơ quan cấy ghép (bộ phận cấy ghép lớn thường sinh ra nhiều bướu thịt hơn bộ phận cấy ghép nhỏ);
- b) dạng của bộ phận cấy ghép (dạng đĩa được xem là hiệu quả nhất);
- c) độ nhẵn của bộ phận cấy ghép (bộ phận cấy ghép có bề mặt thô thường có ít khả năng ung thư hơn bề mặt nhẵn);
- d) liên tục của vùng bề mặt (lỗ trong bộ phận cấy ghép càng lớn thì nguy cơ gây ra khối u càng thấp);
- e) với vật liệu nhất định, độ dày của bộ phận cấy ghép (bộ phận cấy ghép càng dày thì càng gây ra nhiều bướu thịt);
- f) thời gian bộ phận cấy ghép lưu lại trong mô.

Cùng một vật liệu mà hình thành khối u dạng phim hoặc tờ, sẽ tạo ra ít hơn hoặc không có khối u với hầu hết các bộ phận khi được cấy ghép ở dạng vật liệu bột, sợi hoặc xoắn^{[34],[35]}.

Mặt khác, nhiều báo cáo chỉ ra sự khác nhau của nguy cơ hình thành khối u trong các vật liệu khác nhau có cùng hình dạng hoặc cỡ dùng cùng phương pháp thực nghiệm trên động vật.

Những hiểu biết về cơ chế được tóm tắt trong chuyên khảo IARC^[35].

C.2 Quá trình và cơ sở của quyết định

Trong các trường hợp này, nhóm làm việc đã soát xét các hướng dẫn hiện hành trong TCVN 7391-3 : 2005 (ISO 10993-3) về thiết kế các nghiên cứu khả năng gây ung thư.

Nhóm làm việc đã trình bày số liệu sử dụng phương pháp cụ thể bao gồm một hình dạng xác định và nhất quán đối với mọi vật liệu cấy ghép^[36]. Phương pháp liên quan đến quá trình cấy ghép dưới

da hai năm của một bộ phận cấy ghép dạng phim có kích thước 10 mm x 20 mm (0,5 mm đến 1,0 mm) trong 30 đến 50 chuột đực dòng Wistar hoặc F344 với số lượng xác định. Các số liệu này chứng minh mức tăng có ý nghĩa số lượng khối u đã phát hiện trong các động vật thử so với nhóm đối chứng âm tính với tất cả các vật liệu đã thử, bao gồm những đối chứng âm phi thực. Tỷ lệ của các động vật thử có các khối u biến đổi từ 7 % đối với silicon đến 70 % đối với polyetylen, tuy nhiên chỉ có ít biến đổi (5 %, 7 % và 10 %) khi các nghiên cứu được lặp lại với silicon. Nhóm làm việc cũng xem xét một trình bày về lý thuyết mới gợi ý rằng khả năng gây ung thư trạng thái rắn có thể liên quan với sự nhiễu thông tin liên bào nối khe gây ra bởi các tương tác tế bào/vật liệu^[37]. Nhóm làm việc coi lý thuyết này có hứa hẹn nhưng lại xem sự tương quan của nó với nguy cơ gây ung thư là mơ hồ.

Trong khi thảo luận, các đại diện từ cơ quan điều hành châu Âu, Nhật Bản và Hoa Kỳ đồng ý rằng không quyết định nào về nguy cơ ung thư được đưa ra dựa trên cơ sở một mình khả năng gây ung thư trạng thái rắn. Trong một vài ví dụ đã biết, khi quyết định về nguy cơ gây ung thư được tạo ra do sử dụng các kết quả gây ung thư trạng thái rắn, thì luôn có số liệu trợ giúp, ví dụ như số liệu về đột biến dương tính.

Tiến hành nghiên cứu độc tính gây ung thư do cấy ghép đòi hỏi các thủ tục xâm nhập phẫu thuật trên cả động vật thử và động vật đối chứng (đối chứng âm). Chính vì vậy phải có chi phí đáng kể để chăm sóc động vật khi tiến hành một nghiên cứu như vậy. Nghiên cứu phương pháp luận về khả năng gây ung thư trong quá trình xem xét tiêu chuẩn này, nhóm làm việc đã cân nhắc cần sớm có nghiên cứu bằng thực nghiệm cấy ghép để xác minh các nguy cơ đến con người. Cơ sở trợ giúp thiếu vai trò rõ ràng đối với các nghiên cứu cấy ghép này trong các quyết định ảnh hưởng đến việc đánh giá an toàn sinh học kết hợp với chi phí chăm sóc động vật cụ thể.

Tuy nhiên, nếu các nghiên cứu khả năng gây ung thư được coi là cần thiết (xem 5.4.1), thì phương pháp được cung cấp trong C.3 có thể trợ giúp cho giải thích về các nghiên cứu khả năng gây ung thư tiến hành bởi cấy ghép. Nếu các nghiên cứu như vậy được thực hiện, thì sự cần thiết thiết kế nghiên cứu phải được xác minh là đúng và vai trò của nghiên cứu trong đánh giá nguy cơ đối với con người phải được mô tả.

C.3 Nghiên cứu khả năng gây ung thư được tiến hành như phép thử cấy ghép

Nếu quy trình lựa chọn này được thực hiện, thì tiến hành theo phương pháp dưới đây.

Trong khi một nhóm liệu cực đại được cấy ghép một lần (MID) có thể là đủ, thì các nhóm hai liệu bao gồm MID và một phần của nó (thường là 1/2 MID) được đề nghị. Nhóm đối chứng âm thường nhận được hình dạng có thể so sánh được của vật liệu đã chấp nhận trong lâm sàng hoặc vật liệu kiểm tra đối chứng được biết là không có khả năng gây ung thư, ví dụ như bộ phận cấy ghép bằng polyetylen.

TCVN 7391-3 : 2005

Trong các phép thử khả năng gây ung thư trên các động vật gặm nhấm, MID của một vật liệu hoặc trang thiết bị y tế phải được áp dụng. Nếu có thể, liều này, tính bằng mg/kg, phải được tăng lên do sự tiếp xúc với con người trong trường hợp xấu nhất.

Khối lượng và/hoặc diện tích bề mặt xác định liều cấy ghép nên vượt quá tiếp xúc lâm sàng mong đợi. Cơ sở lựa chọn liều phải được lập thành văn bản. Khi phù hợp, bộ phận cấy ghép được tạo thành phù hợp với ISO 10993-6 nên được làm bằng vật liệu thử và xem xét kỹ khả năng gây ung thư trạng thái rắn (tác động Oppenheimer, xem thư mục tài liệu về kiểm nghiệm khả năng gây ung thư và độc tính di truyền^[31]).

Thư mục tài liệu tham khảo

Thư mục chung

- [1] OECD 474, *Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test (Phép thử nhân sinh sản hồng cầu động vật có vú)*
- [2] OECD 475, *Mammalian Bone Marrow Chromosome Aberration Test (Phép thử sai cấu trúc nhiễm sắc thể tuỷ xương động vật có vú)*
- [3] OECD 478, *Genetic Toxicology- Rodent Dominant Lethal Test (Độc học di truyền – Thử gây chết tính trội bộ gặm nhấm)*
- [4] OECD 479, *Genetic Toxicology - In vitro Sister Chromatid Exchange Assay in Mammalian Cells (Độc học di truyền – Khảo nghiệm thay đổi thành nhiễm sắc cùng kiểu in vitro trong tế bào động vật có vú)*
- [5] OECD 480, *Genetic Toxicology - Saccharomyces cerevisiae - Gene Mutation Assay (Độc học di truyền – Nấm men mạch nha – Khảo nghiệm đột biến gen)*
- [6] OECD 481, *Genetic Toxicology - Saacharomyces cerevisiae - Miotic Recombination Assay (Độc học di truyền – Nấm men mạch nha – Khảo nghiệm tái kết hợp co đồng tử)*
- [7] OECD 482, *Genetic Toxicology - DNA Damage and Repair, Unscheduled DNA Synthesis in Mammalian Cells In Vitro (Độc học di truyền – Tổn hại và hồi phục ADN, tổng hợp ADN không định hạn trong tế bào động vật có vú in vitro)*
- [8] OECD 483, *Mammalian Spermatogonial Chromosome Aberration Test (Thử sai cấu trúc nhiễm sắc thể nguyên bào tinh động vật có vú)*
- [9] OECD 484, *Genetic Toxicology - Mouse Spot Test (Độc học di truyền – Thử vết trên chuột)*
- [10] OECD 485, *Genetic Toxicology - Mouse Heritable Translocation Assay (Độc học di truyền – Khảo nghiệm chuyển đoạn kế thừa của chuột)*
- [11] OECD 486, *Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Liver Cells In vivo (Tổng hợp ADN không định hạn (UDS). Thử với tế bào gan của động vật có vú in vivo)*
- [12] *Official Journal of the European Communities*, L 133/73, May 1988, concerning *in vitro* cell transformation tests (về các phép thử chuyển đổi tế bào *in vitro*).

Thư mục về động vật chuyển gen

- [13] GORELICK, N. J. Overview of mutation assays in transgenic mice for routine testing (Nhận xét chung về các khảo nghiệm trong chuột chuyển gen để thử nghiệm thông thường). *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1995, 25, pp. 218-230
- [14] PROVOST, G.S., ROGERS, B.J., DYCAICO, M.J., and CARR, G. Evaluation of the transgenic Lambda/LacI mouse model as a short-term predictor of heritable risk (Đánh giá mẫu chuột

chuyển gen Lambda/Lacl như là dự báo ngắn hạn của rủi ro kế thừa). *Mutation Research*, 1997, 388, pp. 129-136

- [15] KRISHNA, G., URDA, G., and THEISS, J. Principles and practice of integrating genotoxicity evaluation into routine toxicology studies: a pharmaceutical industry perspective (Nguyên lý và thực hành của đánh giá độc tính di truyền trong nghiên cứu độc học thông thường: triển vọng công nghiệp dược). *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1998, 32, pp. 115-120
- [16] MACGREGOR, J.T. Transgenic animal models for mutagenesis studies: role in mutagenesis research and regulatory testing (Mẫu động vật chuyển gen để nghiên cứu đột biến gen: vai trò trong nghiên cứu đột biến gen và thử nghiệm điều chỉnh). *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 1998, 32, pp. 106-109
- [17] KOHLER, S.W., *et al.* Development of a short-term *in vitro* mutagenesis assay: The effect of methylation on the recovery of a lambda phage shuttle vector from transgenic mice (Phát triển khảo nghiệm đột biến gen *in vitro* ngắn hạn: tác động của metyla lên sự phục hồi của vật chủ con thoi thực khuẩn lambda từ chuột đột biến gen). *Nucleic Acid Research*, 1990, 18, pp. 3007-3013
- [18] SHORT, J.M., KOHLER, S.W. and PROVOST, G.S. The use of lambda phage shuttle vectors in transgenic mice for development of a short term mutagenicity assay (Sử dụng vật chủ con thoi thực khuẩn lambda trong chuột chuyển gen để phát triển khảo nghiệm đột biến gen ngắn hạn). In *Mutation and the environment*. Wiley-Liss, New York, 1990, pp. 355-367

Thư mục về khảo nghiệm biến đổi tế bào

- [19] LEBOEUF, R.A., KERCKAERT, K.A., AADEMA, M.J., and ISFORT, R.J. Use of the Syrian hamster embryo and BALB/c 3T3 cell transformation for assessing the carcinogenic potential of chemicals (Sử dụng phôi chuột đồng Xyri và chuyển đổi tế bào BALB/c 3T3 để đánh giá khả năng gây ung thư của hoá chất). *IARC Science Publications*, 1999, 146, pp. 409-425
- [20] LEBOEUF, R.A. *et al.* The pH 6.7 hamster embryo cell transformation assay for assessing the carcinogenic potential of chemicals (Khảo cứu biến đổi tế bào phôi chuột đồng tại pH 6,7 để đánh giá tiềm năng gây ung thư của hoá chất). *Mutation Research*, 1996, 356, pp. 65-84
- [21] AARDEMA, M.J., ISFORT, R.J., THOMPSON, E.D., and LEBOEUF, R.A. The low pH Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation assay: a revitalized role in carcinogenic prediction (Khảo cứu biến đổi tế bào phôi chuột đồng Xyri (SHE) ở pH thấp: Vai trò tiếp sức sống trong dự đoán bệnh ung thư). *Mutation Research*. 1996. 356, pp. 5-9
- [22] ISFORT, R.J. and LEBOEUF, R.A. The Syrian hamster embryo (SHE) cell transformation system: a biologically relevant *in vitro* model - with carcinogen predicting capabilities - of *in vivo* multistage neoplastic transformation (Hệ biến đổi phôi tế bào chuột đồng Xyri (SHE): Sự thích hợp sinh học trong mẫu *in vitro* – với khả năng dự báo chất sinh ung thư – chuyển đổi khối u nhiều giai đoạn của *in vivo*). *Critical Reviews in Oncology*, 1995, 6, pp. 251-260

- [23] *Advances in Modern Environment Toxicology*, Vol. 1. Mammalian Cell Transformation by Chemical Carcinogens (Chuyển đổi tế bào động vật có vú bằng chất sinh ung thư hoá học). N. Mishra, V. Dunkel, and M. Mehlman (eds). Senate Press: Princeton Junction, NJ, 1981
- [24] Transformation Assays of Established Cell Lines: Mechanisms and Application (Khảo cứu biến đổi dòng tế bào đã thích nghi: cơ chế và ứng dụng). T. Kakunaga and H. Yamasaki (eds). Proceedings of a Workshop Organized by IARC in Collaboration with the US National Cancer Institute and the US Environmental Protection Agency, Lyon 15-17 Feb. 1984. *IARC Scientific Publication No. 67*
- [25] BARRET, J.C., OSHIMURA, M., TANAKA, N. and TsuTSUI, T. Genetic and Epigenetic Mechanisms of Presumed Nongenotoxic Carcinogens [Cơ chế không di truyền trong chất sinh ung thư (cơ chế di truyền và di truyền học biểu sinh của chất gây ung thư không di truyền đã dự báo)]. In Banbury Report 25: *Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis*, 1987, pp. 311-324
- [26] OSHIMURA, M., HESTERBERG, TW., TSUTSUI, T. and BARRETT, JC. Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture (Tương quan tác động di truyền tế bào cảm ứng amian với biến đổi tế bào của tế bào phôi chuột đồng Xyri trong nuôi cấy). *Cancer Res.*, Nov. 1984, 44, pp. 5017-5022
- [27] BARRETT, J.C., OSHIMURA, M., TANAKA, N. and TSUTSUI, T. Role of aneuploidy in early and late stages of neoplastic progression of Syrian hamster embryo cells in culture (Vai trò của hiện tượng lệch bội lẻ trong giai đoạn sớm và muộn của tiến triển khối u trong tế bào phôi chuột đồng Xyri khi nuôi cấy). In *Aneuploidy*. W. L. Dellargo, P. E. Voytek and A. Hollaender (eds). Plenum Publishing, 1985
- [28] FITZGERALD, D.J. and YAMASAKI, H. Tumor promotion: Models and assay systems (Khởi đầu u bướu: Các kiểu và hệ thống khảo nghiệm). *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.*, 1990, 10 (2), pp. 89-102
- [29] KUROKI, T. and MATSUSHIMA, T. Performance of short-term tests for detection of human carcinogens (Thực hiện phép thử ngắn hạn để phát hiện chất gây ung thư ở người). *Mutagenesis*, 1987, 2 (1), pp. 333-7
- [30] RAY, V.A. *et al.* An approach to identifying specialized batteries of bioassays for *specific* classes of chemicals: Class analysis using mutagenicity and carcinogenicity relationships and phylogenetic concordance and discordance patterns 1. Composition and analysis of the overall database (Thăm dò để nhận biết pin chuyên dùng khảo nghiệm sinh học đối với các nhóm hoá chất riêng: Phép phân tích nhóm sử dụng tương quan phù hợp và không phù hợp, và mẫu phát sinh chủng loại phù hợp và không phù hợp – 1. Thành phần và phép phân tích toàn bộ số liệu cơ sở). A report of phase II of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat Res*, 1987, 3, pp. 197-241

- [31] DUNKEL, V.D. *et al.* Interlaboratory evaluation of the C3H/10T1/2 cell transformation assay (Đánh giá giữa các phòng thí nghiệm khảo cứu biến đổi tế bào C3H/10T ấ). *Environ. Mol. Mutagen.*, 1988, 12 (1), pp. 12-31
- [32] JONES, C.A. *et al.* An interlaboratory evaluation of the Syrian hamster embryo cell transformation assay using eighteen coded chemicals (Đánh giá giữa các phòng thí nghiệm khảo cứu biến đổi tế bào phôi chuột đồng Xyri có sử dụng hoá chất mã số mười tám). *Toxicology in vitro*, 1988, 2 (2), pp. 103-116

Thư mục về thử nghiệm độc tính di truyền và khả năng gây ung thư

- [33] IARC *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 19, Some Monomers, Plastics, and Synthetic Elastomers, and Acrolein (Một số đơn phân, chất dẻo và mô đàn hồi tổng hợp và acrolein), p. 41, 1979
- [34] IARC *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 74, Surgical Implants and Other Foreign Bodies (Cấy ghép phẫu thuật và cơ thể ngoại lai khác), pp. 225-228, 1999
- [35] IARC *Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, Vol. 74, Surgical Implants and Other Foreign Bodies (Cấy ghép phẫu thuật và cơ thể ngoại lai khác), pp. 282-297, 1999
- [36] NAKAMURA A. *et al.* Difference in tumor incidence and other tissue responses to polyetherurethanes and polydimethylsiloxane in long-term subcutaneous implantation into rats (Sự khác nhau trong tỷ lệ trường hợp mắc bệnh khối u và phản ứng mô tới polyete rurethan và polydimetylsiloxan trong cấy ghép dưới da dài hạn vào loài chuột), *J. Biomed. Mater. Res.*, 1992, 26, pp. 631-650
- [37] TsuchIYA T and NAKAMURA A. A new hypothesis of tumorigenesis induced by biomaterials: Inhibitory potentials of intercellular communication play an important role on the tumor-promotion stage (Giả thuyết mới về sự tạo u bướu đã cảm ứng với nguyên liệu sinh học: tiềm năng ngăn chặn truyền nhiễm gian bào đóng vai trò quan trọng trong bước khởi đầu u bướu), *J. Longterm Effects Med. Implants*, 1995, 5, pp. 232-242
- [38] Department of Health. *Guidelines for the testing of chemicals for mutagenicity (Hướng dẫn để thử nghiệm hoá chất cho khả năng đột biến gen)*. London: HMSO, 1989. (Report on Health and Social Security Subjects No. 35)
- [39] Department of Health. *Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogenicity (Hướng dẫn để ước lượng hoá chất cho khả năng gây ung thư)*. London: HMSO, 1992. (Report on Health and Social Security Subjects No. 42)
- [40] OPPENHEIMER, B.S., OPPENHEIMER, E.T. and STOUT, A.P. Sarcomas induced in rats by implanting cellophane (Sacôm cảm ứng trong chuột bằng xenlophan cấy ghép). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, 67 (33)

- [41] BRAND, K.G., JOHNSON, K.H. and BUON, L.C. Foreign Body, Tumorigenesis CRC Crit (Cơ thể ngoại lai, sự tạo u bướu CRC Crit). Rev. In *Toxicology*, October 1976, p. 353
- [42] BRAND, L. and BRAND, K.G. Testing of Implant Materials for Foreign Body Carcinogenesis (Thử nghiệm của vật liệu cấy ghép đối với sự tạo ung thư cơ thể ngoại lai). In *Biomaterials*, 1980, p. 819. G.D. Winter, D.F. Gibbons, H. Plenk Jr. (eds). *Advances in Biomaterials*, Volume 3, New York. J. Wiley, 1982
- [43] *Biological Bases for Interspecies Extrapolation of Carcinogenicity Data (Cơ sở sinh học về phép ngoại suy khác loài của dữ liệu khả năng gây ung thư)*. Hill TA., Wands, RC., Leukroth RW. Jr. (eds). (Prepared for the Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, Washington, D.C.) July 1986, Bethesda (MD): Life Science Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology
- [44] *National Toxicology Program Report of the BTP Ad Hoc Panel on Chemical Carcinogenesis Testing and Evaluation (Báo cáo chương trình độc lực học quốc gia của BTP Ad. Hoc Paned về thử nghiệm và đánh giá sự tạo ung thư bằng hoá chất)*, August 1984, Board of Scientific Counselors
- [45] ASTM F 1439-39 *Standard guide for performance of lifetime bioassay for the tumorigenic potential of implant materials (Hướng dẫn chuẩn để thực hiện khảo nghiệm sinh học về tiềm năng tạo u bướu của động vật cấy ghép)*
- [46] CARERE A. *et al.*, Methods and testing strategies for evaluating the genotoxic properties of chemicals (Phương pháp và thủ thuật thử nghiệm để ước lượng các thuộc tính di truyền của hoá chất), European Commission Report EUR 15945 EN, ISSN 1018-5593, Luxemburg (1995)
- [47] FORAN J.A. (ed.), *Principles for the selection of doses in chronic rodent bioassays (Nguyên tắc để chọn liều trong khảo nghiệm sinh học bộ gặm nhấm trường diễn)*, ILSI Risk Science Institute, Washington DC, USA, ISBN 0.944398-71-5, 1997

Thư mục về thử nghiệm độc tính sinh sản/phát triển

- [48] *Guideline for toxicity studies of drugs*, Chapter 4: Reproductive and developmental toxicity studies (*Hướng dẫn nghiên cứu độc tính của ma túy*, Chương 4: Nghiên cứu độc tính sinh sản và phát triển). First edition. Editorial Supervision by New Drugs Division, Pharmaceutical Affairs Bureau, Ministry of Health and Welfare, 1990 Yakuji Nippo Ltd
- [49] GABRIELSON, J.L. and LARSSON, K.S. Proposal for improving risk assessment in reproductive toxicology (Đề xuất để giảm thiểu đánh giá trong độc tính sinh sản). *Pharmacol. Toxicol.*, 1990, 66, pp. 10-17
- [50] NEUBERT, D. et al. Results of *in vivo* and *in vitro* Studies for Assessing Prenatal Toxicity (Kết quả nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* về đánh giá độc tính trước khi sinh). *Environmental Health Perspectives*, 1986, 70, pp. 89-103

- [51] SADLER, T.W., HORTON, W.E. and WARNER, C.W. Whole Embryo Culture: A Screening Technique for Teratogens? *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* (Toàn bộ nuôi cấy phôi: kỹ thuật sàng lọc đối với chất gây quái thai? *Sự gây quái thai, sự tạo ung thư và đột biến gen*), 1982, 2, pp. 243-253
- [52] *In vitro Methods in Developmental Toxicology: Use in Defining Mechanisms and Risk Parameters* (Phương pháp *in vitro* trong độc học phát triển: Sử dụng cơ chế xác định các tham số rủi ro). G.L. Kimmel and DM. Kochhar (eds.). Boca Raton (Florida): CRC Press, 1990
- [53] *In vitro* Embryotoxicity and Teratogenicity Tests (Phép thử độc tính phôi và độc tính gây quái thai *in vitro*). F. Homburger and AH. Goldberg (eds.). *Concepts in Toxicology, Vol. 3*. Karger, Basel, 1985
- [54] BRENT, R.L. Predicting Teratogenic and Reproductive Risks in Humans from Exposure to Various Environmental Agents Using *In vitro* Techniques and *In vivo* Animal Studies (Dự đoán rủi ro quái thai và rủi ro sinh sản trong người do tiếp xúc với các tác nhân môi trường khác nhau có sử dụng kỹ thuật *in vitro* và nghiên cứu động vật *in vivo*). *Congen. Anom.*, 1988, 28 (Suppl.), S41-S55
- [55] TSUCHIYA, T., NAKAMURA, A., 110, T. and TAKAHASI, A. Species Differences between Rats and Mice in the Teratogenic Action of Ethylenethiourea: *In vivo*/*In vitro* Tests and Teratogenic Activity of Sera Using an Embryonic Cell Differentiation System (Sự khác nhau về hình thái giữa chuột và chuột nhắt trong tác động gây ung thư của etylenthiorê: Các phép thử *in vitro/in vivo* và tác động gây quái thai của Sera có sử dụng hệ vi phân tế bào phôi). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1991, 109, pp. 1-6
- [56] TSUCHIYA, T., *et al.* Embryo lethality of new herbicides is not detected by the micromass teratogen tests (Gây chết phôi của chất diệt cỏ mới không phát hiện được bằng cấy ghép thử gây quái thai vi lượng). *Arch. Toxicol.*, 1991, 65, pp. 145-149
- [57] KISTLER, A., TSUCHIYA, T., TSUCHIYA, M. and KLAUS, M. Teratogenicity of arotinoids (retinoids) *in vivo* and *in vitro* (Khả năng gây quái thai của aretinoid (retinoid) *in vivo* và *in vitro*). *Arch. Toxicol.*, 1990, 64, pp. 616-622
- [58] TSUCHIYA, T., *et al.* Comparative Studies of Embryotoxic Action of Ethylenethiourea in Rat Whole Embryo and Embryonic Cell Culture (Nghiên cứu so sánh tác động độc phôi của etylenthiorê trong nuôi cấy phôi chuột và tế bào phôi). *Teratology*, 1991, 43, pp. 319-324
- [59] Report of the *in vitro* teratology task force (Báo cáo tăng cường nhiệm vụ về quái thai học trong *in vitro*), Organized by the Division of Toxicology, Office of Toxicological Sciences, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration. *Environmental Health Perspectives*, 1987, 72, pp. 200-235

- [60] BASS, R., et al. Draft guideline on detection of toxicity to reproduction for medical products (Dự thảo hướng dẫn về phát hiện độc tính đến sinh sản của các sản phẩm hoá học). *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, 1991, 9 (3), pp. 127-141
- [61] BROWN et al., Screening chemicals for reproductive toxicity: the current approaches (Sàng lọc hoá chất về độc tính sinh sản: các thăm dò hiện hành) - Report and recommendations of an ECVAM/EST workshop (ECVAM Workshop 12), *ATLA*, 1995, 23, pp. 868-882
- [62] SPIELMANN, H., Reproduction and development (Sinh sản và phát triển), *Environmental Health Perspective*, 106(Suppl. 2), 1998, pp. 571-576

Thư mục về các phép thử động vật chuyển gen là sự thay thế các phép thử khả năng gây ung thư suốt đời

- [63] GULEZIAN, D., et al. Use of transgenic animals for carcinogenicity testing: considerations and implications for risk assessment (Sử dụng động vật chuyển gen để thử nghiệm khả năng gây ung thư: xem xét và gợi ý để đánh giá rủi ro). *Toxicol. Pathol.*, 2000, 28, pp. 482-499
- [64] STORER, R.D. Current status and use of short/medium term models for carcinogenicity testing of pharmaceuticals (Tình trạng hiện hành và sử dụng kiểu ngắn hạn/trung hạn để thử nghiệm khả năng gây ung thư của dược phẩm) - Scientific perspective. *Toxicol. Lett.*, 2000, 112-113, pp. 557-566
- [65] DAss, S.B., Bucci, T.J., HEFLICH, R.H. and CASCIANO, D.A. Evaluation of the transgenic p53^{+/-} mouse for detecting genotoxic liver carcinogens in a short-term bioassay (Đánh giá chuột biến đổi gen P53^{+/-} để phát hiện gây ung thư gan trong khảo cứu sinh học ngắn hạn). *Cancer Lett.*, 1999, 143, pp. 81-85
- [66] TENNANT, R.W., et al. Genetically altered mouse models for identifying carcinogens (Kiểu chuột biến đổi gen để nhận biết bệnh ung thư). *IARC Science Publications*, 1999, 146, pp. 123-150
- [67] MAHLER, J.F., et al. Spontaneous and chemically induced proliferative lesions in TG.AC transgenic and p53-heterozygous mice (Tài liệu về sự tăng trưởng tự phát và hoá học trong di truyền TG-AC và hỗn tạp p53 của loài chuột). *Toxicol. Pathol.*, 1998, 26, pp. 501-511.