



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.17—2005/ISO 10993-17:2002

医疗器械生物学评价 第 17 部分： 可沥滤物允许限量的建立

Biological evaluation of medical devices—Part 17:
Establishment of allowable limits for leachable substances

(ISO 10993-17:2002, IDT)

2005-11-04 发布

2006-04-01 实施



中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会

发布

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
医疗器械生物学评价 第 17 部分：
可沥滤物允许限量的建立

GB/T 16886.17—2005/ISO 10993-17:2002

*

中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街 16 号
邮政编码:100045

网址 www.bzchs.com

电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

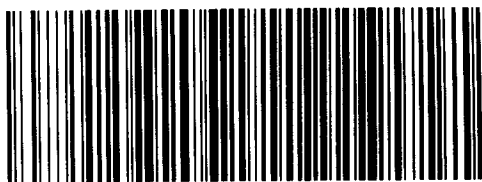
*

开本 880×1230 1/16 印张 1.75 字数 39 千字
2006 年 4 月第一版 2006 年 4 月第一次印刷

*

书号: 155066 · 1-27327 定价 15.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话: (010)68533533



GB/T 16886.17-2005

前 言

GB/T 16886 的本部分等同采用 ISO 10993-17:2002《医疗器械生物学评价——第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立》。

GB/T 16886 的总题目是《医疗器械生物学评价》，由下列部分组成：

- 第 1 部分：评价与试验；
- 第 2 部分：动物保护要求；
- 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第 4 部分：与血液相互作用试验选择；
- 第 5 部分：细胞毒性试验：体外法；
- 第 6 部分：植入后局部反应试验；
- 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量；
- 第 8 部分：生物学试验参照材料的选择与定量指南；
- 第 9 部分：潜在降解产物的定性与定量框架；
- 第 10 部分：刺激与致敏试验；
- 第 11 部分：全身毒性试验；
- 第 12 部分：样品制备与参照样品种；
- 第 13 部分：聚合物降解产物的定性与定量；
- 第 14 部分：陶瓷降解产物的定性与定量；
- 第 15 部分：金属与合金降解产物的定性与定量；
- 第 16 部分：降解产物与可沥滤物毒性动力学研究设计；
- 第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立；
- 第 18 部分：材料化学定性。

本部分为 GB/T 16886 的第 17 部分。

本部分的附录 A、附录 B、附录 C 和附录 D 都是资料性附录。

本部分由国家食品药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会归口。

本部分起草单位：国家食品药品监督管理局中检所医疗器械质量监督检验中心。

本部分主要起草人：冯晓明、母瑞红、奚廷斐。

引 言

在确定医疗器械是否适用于其特定使用目的的过程中,包括要权衡所有确认出的风险与病人使用器械得到的临床受益。接触医疗器械中的可沥滤物便是这些所需考虑的风险之一。

接触有害的可沥滤物所产生的风险,应通过鉴别可沥滤物、对有关风险进行定量和限定接触量在容许水平内来加以管理。GB/T 16886 的本部分提供了运用健康风险数据计算最大允许限量的方法。依据健康风险建立允许限量,健康风险可以是全身的或局部的,速发的或迟发的,其程度范围是从轻微的局部不良反应到危害生命的风险。这些允许限量被期望由毒理学家或其他具有理论知识和实践经验、能够根据医疗器械的科学数据和有关知识做出正确判断的人运用 GB/T 16886 的本部分来得到。

任何人都可使用这些得出的允许限量。不仅 ISO 使用,任何标准制定团体、政府部门、管理机构或其他机构,都可以用这些得到的允许限量去优化加工或帮助选择材料,以保护病人的健康。当因与某种可沥滤物接触而产生的风险不可接受时,GB/T 16886 本部分可用于对替代材料或过程进行评定。

目 次

前言	III
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 允许限量建立的一般原则	3
5 特定可沥滤物可耐受摄入量(TI)的建立	5
6 可耐受接触(TE)的计算	9
7 可行性评价	11
8 受益评价	12
9 允许限量	12
10 报告要求	12
附录 A(资料性附录) 一些典型假设的生物学参数	13
附录 B(资料性附录) 可沥滤物混合物的风险评估	15
附录 C(资料性附录) 系统接触和体表面接触的允许限量向病人对一个医疗器械最大剂量的 转换	16
附录 D(资料性附录) 风险分析报告	18
参考文献	19

医疗器械生物学评价 第 17 部分： 可沥滤物允许限量的建立

1 范围

GB/T 16886 的本部分规定了医疗器械可沥滤物允许限量的确定方法,其目的是获得标准的运用及未建立标准的限量的适当评估。本部分描述了一个系统过程,通过该过程,医疗器械中毒害物质产生的确定风险(risks)被量化。

本部分不适用不与病人接触的器械(如体外诊断器械)。

本部分不涉及不是来源于器械接触的某些化学物质,如食物、水、空气。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过 GB/T 16886 的本部分的引用而成为本部分的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本部分,然而,鼓励根据本部分达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本部分。

GB/T 16886.1 医疗器械生物学评价 第 1 部分:评价与试验(GB/T 16886.1—2001, idt ISO 10993-7:1997)

3 术语和定义

GB/T 16886.1 确立的以及下列术语和定义适用于 GB/T 16886 的本部分。

3.1

允许限量 allowable limit; AL

可沥滤物通过接触医疗器械进入人体时,被认为每天可接受的最大剂量

注:允许限量用病人在每一个相应接触周期的剂量表示,单位为每单位时间的质量,如:(mg/d)。这些剂量表示医疗器械在预期使用状况下可接受的风险。

3.2

受益因子 benefit factor; BF

表示在使用含有该可沥滤物的医疗器械时应考虑健康受益的数值

3.3

多器械接触因子 concomitant exposure factor; CEF

表示病人接触多个含有同种可沥滤物的医疗器械时的数值

注:该因子是用来调节 TI 和体质量下降的乘积。

3.4

缺省值 default

数据缺乏情况下,允许限量计算中不确定度和其他因子所使用的数值

3.5

损害健康 harm to health

身体的伤害和/或危害健康

3.6

健康受益 health benefit

维持或改善健康的可能性

3.7

健康危害 health hazard

损害健康的可能根源

3.8

健康风险 health risk

发生损害健康的可能性与危害严重性的总称

3.9

健康风险分析 health risk analysis

利用确认健康危害的有效信息资料来估计健康风险

3.10

可沥滤物 leachable substance

医疗器械与水或使用中有关的液体作用时,从该医疗器械释放出的化学物质。

例:添加物、灭菌剂残留物、工艺残留物、降解产物、溶剂、增塑剂、润滑剂、催化剂、稳定剂、抗氧化剂、着色剂、充填物和单体等其他物质。

3.11

最低可观察不良反应水平 lowest observed adverse effect level; LOAEL

在确认接触的条件下,通过试验或观察发现某种物质引起靶器官在形态学、功能性、生长发育或寿命中的可检测的不良变化的最低浓度或剂量。

注:靶器官在形态学、功能性、生长发育或寿命中的变化可被检测出来,但不被判为是不良反应。

3.12

最小刺激作用水平 minimally irritating level; MIL

可沥滤物对病人具有最小程度刺激作用的量

注:通常用毫克表示;但有时也用毫克每毫升表示,这时它必须与体积(毫升)相乘得到该剂量(毫克)。

3.13

修正因子 modifying factor; MF

不确定因子 UF_1 、 UF_2 和 UF_3 的乘积。

3.14

多重接触 multiple exposure

同一病人对含有相同可沥滤物的多个器械同时或不同时地进行一次以上的接触

3.15

无刺激作用水平 non-irritating level; NIL

可沥滤物对病人没有刺激作用的最大量

注:通常用毫克表示;但有时也用毫克每毫升表示,这时它必须与体积(毫升)相乘得到该质量(毫克)。

3.16

无可观察到不良反应水平 no observed adverse effect level; NOAEL

在确认接触的条件下,通过试验或观察发现某种物质没有引起靶器官在形态学、功能性、生长发育或寿命中的可检测的不良变化的最大浓度或剂量。

注:靶器官在形态学、功能性、生长发育或寿命中的变化可被检测出来,但不被判为是不良反应。

3.17

生理药物动力学模型 physiologically based pharmacokinetic modeling; PBPK modeling

估算动物种属间代谢和药物动力学差异的生物效应的模型系统

注:得到的数据都可用。

3.18

比例接触因子 **proportional exposure factor; PEF**

表示医疗器械在全部接触分类中不是每天使用时,病人接触可沥滤物的数值。

注:该因子是用来调节 TI 和体质量增加的乘积。

3.19

重复使用 **repeated use**

未经再处理,同一器械多于一次地使用于同一病人。

3.20

安全性 **safety**

无不可接受的健康风险

3.21

同时使用 **simultaneous use**

同一病人同时使用多于一个的医疗器械

3.22

可耐受接触水平 **tolerable contact level; TCL**

由于与某一医疗器械表面接触对可沥滤物的可耐受的量

注:通常用每毫克每平方厘米体表面积表示。

3.23

TCL 修正因子 **TCL modifying factor; MF_{TCL}**

不确定因子 UF_1 、 UF_5 和 UF_6 的数学乘积

3.24

可耐受接触 **tolerable exposure; TE**

可耐受摄入量、体质量和应用因子的乘积

注:对于病人通常用毫克每天表示(mg/d)。

3.25

可耐受摄入量 **tolerable intake; TI**

在规定的时间周期内,根据体质量计算的被认为不会明显危害健康的对一种物质的日平均摄入量

注:通常用毫克每千克日表示(mg/kg·d),医疗器械可沥滤物所有允许限量都用它导出。

3.26

可耐受的风险 **tolerable risk**

根据目前的社会价值,在所给定情况下可接受的风险

3.27

不确定因子 **uncertainty factor; UF**

表示利用人类或替代物种获得的结果来评估化学物质对人类潜在影响的固有不确定度的因子

3.28

应用因子 **utilization factor; UTF**

表示考虑医疗器械使用频次和与其他预期含有同一可沥滤物的医疗器械一起使用时的数值

4 允许限量建立的一般原则

4.1 医疗器械中确认的可沥滤物允许限量建立的过程(见图 1),其构成为:

a) 利用下列方式评价与可沥滤物(见第 5 章)有关的生物学风险

——收集数据并确认临界健康终点;

——根据特定接触时间和接触途径确定可耐受摄入量(TI);

- 若刺激作用是一个合适的终点,确定可耐受接触水平(TCL);
- b) 利用以下方式确定病人对可沥滤物(见第6章)的可耐受接触(TE)
 - 确定病人合适的体质量(m_B);
 - 根据医疗器械应用因子(UTF)修正可耐受摄入量和体重的乘积;
- c) 适宜时确定可行性和应用受益。如果可行性评价确定该 TE 在技术和经济上可行,则该 TE 就成为允许限量。实际上,该 TE 在技术或经济上是不可行的(见第7章),这时要求按照建立允许限量的过程进行受益评价,从而进一步修正该 TE(见第8章)。

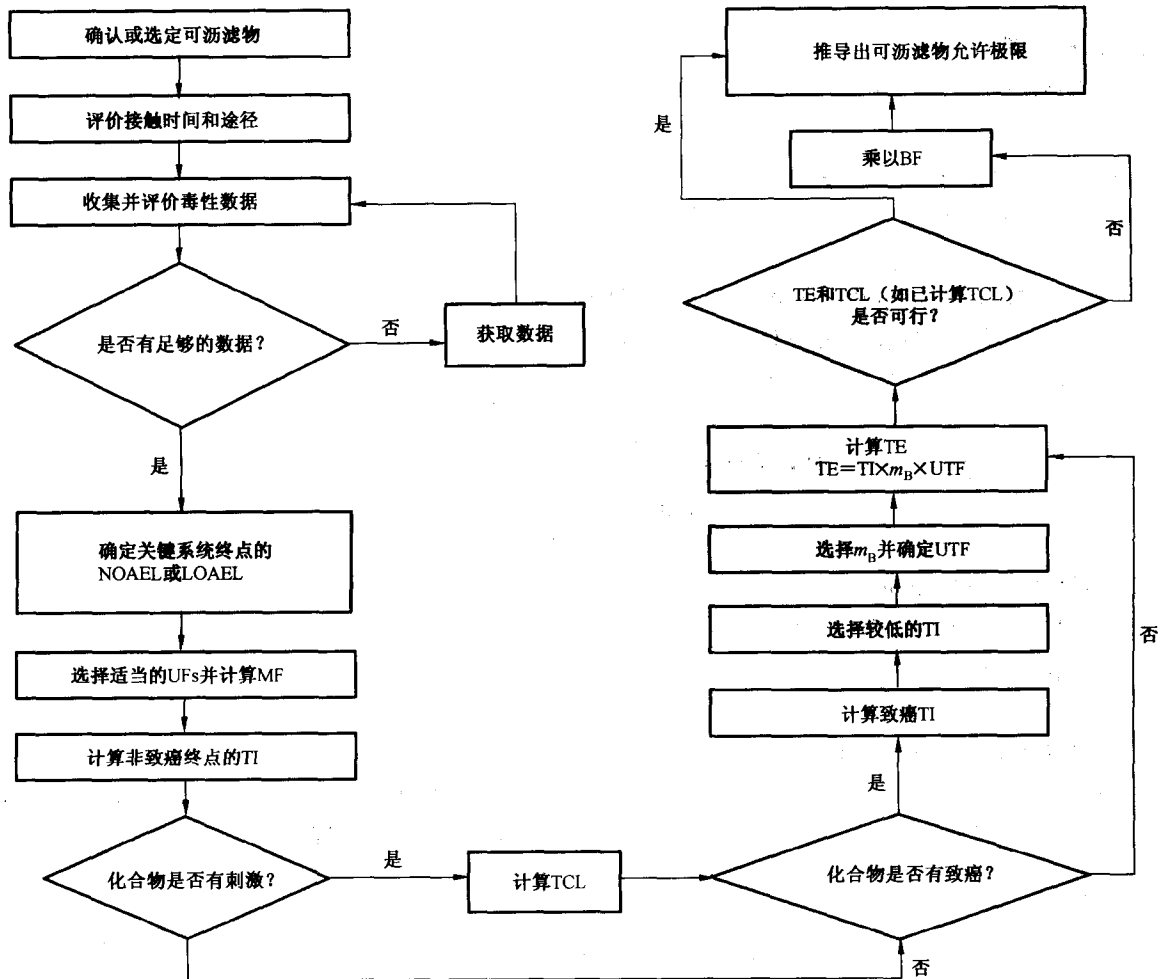


图1 可沥滤物允许限量的建立

4.2 GB/T 16886 的本部分要求应由富有理论知识和实践经验以及具有依据科学有效数据做出正确判断能力的人员通过相应专业判断予以实施。这需要毒理学数据解释和医疗器械毒理学评估的经验与医疗器械使用和受益及获得允许限量可行性的知识相结合。

4.3 医疗器械的安全性要求无不可接受的健康风险。医疗器械在临床使用中,有害的可沥滤物将释放进入人体。这时应根据特定可沥滤物的健康风险分析并在对损害健康具有适当保护程度的水平上建立允许接触限量。任何情况下认为是适当的保护程度依赖于许多因素。如:鉴别有害的性质、医疗器械使用中风险性降低的实例和受益大小。健康风险可接受性的评估需要研究和平衡几个复杂的因素。风险性评估的可信性与被评价数据的数量和质量有关。

4.4 医疗器械的可沥滤物进入体内的途径有多种,归纳起来为经皮肤吸附摄入、吸入和直接全身性输入。此外,如 GB/T 16886.1 所规定,器械可根据使用的持续时间分为三类。根据接触途径,每一个使

用分类可有多个限量。对一个特定的可沥滤物的总限量可由三个分限量组成,即短期限量、长期限量和持久限量。在多途径接触中,这三个限量中的每一个限量都要防止超出。为此,需要计算每一使用类别的每一种接触途径的可耐受摄入量(TI)。这样对于每个给定使用分类,由于有多个途径,因此就会有多个 TI。许多情况下,毒理学数据有充分的一致性,对于可沥滤物的一个使用类别或者最具代表性的毒理学作用的接触途径来说,允许使用最低 TI。

4.5 建立允许限量的第一步是有害健康物质的确认。一旦有害物质被选定,允许限量的建立过程应以可耐受摄入量建立为始。

注:使用 YY/T 0316 或其他有害确认方法都可用于确定潜在的有害可沥滤物。

5 特定可沥滤物可耐受摄入量(TI)的建立

5.1 总则

毒理学数据的评审为建立无可观察到不良反应水平(NOEL)提供了必需的信息。然后将修正因子的方法应用到无致癌终点(见 5.4)的数据中以便能建立适宜的可耐受摄入量。修正因子或定量的方法均可用于确定源自致癌数据(见 5.5)的可耐受摄入量。修正因子考虑了评价数据的类型、数量以及质量,被确认危害的严重性,风险评估中的固有不确定性以及从其他多方位考虑认为适当的安全保证水平。被确认的有害物的性质是依据其可见的毒性作用类型及经由不同接触途径产生毒性作用的剂量估算的毒性来表征的。

5.2 TI 计算的接触因素

5.2.1 所用数据

第 5 章 TI 的计算和后面第 9 章计算允许限量时适当体质量和应用因子的确定均用到下列数据:

- a) 病人接触可沥滤物的持续时间(见 5.2.2);
- b) 病人接触可沥滤物的常规途径(见 5.2.3)。

5.2.2 接触持续时间因素

特定器械的接触持续时间运用 GB/T 16886.1 规定分类并进行相应的数据分析。

对 GB/T 16886 所述的可沥滤物(如环氧乙烷灭菌后的残留),持久接触、长期接触和短期接触的 TI 都可能是必需的。如果不是对特定器械而是对所有器械建立可沥滤物 TI,应在该可沥滤物生物学作用基础上,计算持久接触 TI,需要时,以长期接触和短期接触的 TI 作为附加约束。如果是对特定持续时间类别的一个或一类器械存在的可沥滤物建立 TI 时,应在可沥滤物生物学作用基础上,建立该持续时间类别的 TI,必要时,以较短接触时间类别的 TI 作为附加约束。

对特定的类别,如果没有有效的数据建立 TI,如没有有效的慢性数据建立持久接触 TI 时,应使用较短期的研究数据和较大的修正因子。

若器械有多种使用类别,则应按较严的分类建立 TI。

5.2.3 接触途径因素

当不是对特定接触途径而是对所有接触途径建立器械可沥滤物 TI 时,尽可能按 GB/T 16886.1 所给定的接触时间类别对每一个可能的接触途径计算 TI。若一个给定接触时间类别内不同接触途径的各 TI 在 10 以内,则最低的 TI 可用作全部接触时间类别的所有接触途径的 TI。但若 TI 大于 10,则有必要对于所给接触时间类别建立多个 TI。

当对一个特定的器械或一种器械的可沥滤物建立 TI 时,仅按该器械预期使用途径对每个应用时间接触分类计算各 TI。当对于特定途径没有有效数据时,可用其他有数据途径的 TI 作为该无数据途径的 TI。鼓励像这种从一个途径定量推断另一个途径的方式,附加的不确定性用不确定因子 3(UF₃)说明。

5.3 数据的收集和评价

一旦选定要评价的可沥滤物,应收集相关的有效数据。这些数据包括:

- a) 化学和物理性质;
- b) 产生和使用;
- c) 药理作用;
- d) 毒性动力学(吸收、分布、代谢和排除);
- e) 毒理学;
- f) 对人类的作用。

用于设置限量的数据应该是高质量并高度相关的。所有能获得的数据都应该考虑可沥滤物的全部毒性知识。其基本方法是基于这样一个思路,即急性作用数据(例如 14 d 或更短时间)的研究数据)宜用作设置有限接触或短期接触限量;亚慢性作用数据(例如 1~3 个月的研究)宜用作设置长期接触限量;慢性和终生作用数据(例如 6 个月或更长时间)用于设置终生持久接触限量时,优于使用亚慢性或短期数据。长期数据可用于建立短期限量。人类数据则优于动物数据。

确认重要不良作用以及建立这些作用的 NOAELs 的数据需要进行评价。如果这些数据不适宜确定 NOAEL,那么在随后的计算中可以使用最低可观察不良作用水平(LOAEL)或其他值,并对由此而引入的不确定性进行相应的调整。若可能,应研究剂量-反应的关系以协助确定 NOAEL,以便能使接触量与在实验模型中产生的毒性作用的概率有关。适宜时,应对来自多种接触途径(如:口腔、皮肤或组织接触、注射用药和吸入)的数据给予的评价。在仅有一个可能接触途径情况下,虽然可以考虑其他途径的数据,但与该途径相关的数据是最合适的。

在考虑人类预期接触途径时,应确认作为设置限量基础的最直接相关的不良作用以及产生这些反应的剂量。在以健康为基本考虑的允许限量计算中,应选用最直接相关的 NOAEL,例外情况下也可选用 LOAEL 或其他数值。这一选择应反映在专业的判断基础上对所有不良作用的评价。这个选择应以最高的 NOAEL 或可见任何毒性作用的最低不良作用水平为基础,同时考虑毒性作用的适用性和危害性、试验接触途径、可知物种间敏感性的差异、试验数据的可信性、人类接触的预期途径和期限以及其他所考虑的相关因素。这些剂量选择的基本原则应形成文件。

5.4 设置非致癌终点的 TI

5.4.1 总则

对每一个预期接触途径和期限, TI 应根据已确定的 NOAEL、LOAEL 或其他数值计算。每一个 TI 计算都应考虑确认的损害的严重程度和风险分析中所固有的不确定性。

无论何时,应尽可能使用修正因子的方法计算各 TI。该方法是使用在专业判断基础上确定的不确定因子和提供一个相对于最相关不良作用的可接受的安全程度。

使用修正因子的方法计算 TI 见式(1)[单位:mg/(kg·d)]:

$$TI = \frac{NOAEL、LOAEL \text{ 等}}{MF} \dots\dots\dots (1)$$

式中:

MF—— UF_1 、 UF_2 、 UF_3 的乘积,(不确定因子 UF_1 、 UF_2 、 UF_3 的描述见 5.4.2)。

限量应根据预期使用人群最宽分布来建立,例如,如果使用者主要是健康成人男性,则评估应以健康成人男性接触为依据;如果器械预期用于特定人群(如:孕妇或婴儿),则评估应以这些人群为依据。计算中使用的呼吸速率、体质量等典型假定值均在附录 A 中给出。

5.4.2 不确定因子的确定

5.4.2.1 总则

各不确定因子的评估包含多方面的考虑,这些因子考虑了从人类或替代种属获得的结果来评价一种化学物质对人类潜在作用所固有的不确定性。进行风险分析时,这些考虑都不易定量,使用人类数据的不确定因子小于使用动物数据的不确定因子,使用慢性数据确定持久接触的 TI 比使用亚慢性数据时的不确定因子小,使用 NOAEL 比使用 LOAEL 时的不确定因子小。对每一个不确定因子的影响程

度或数值与选择理由应形成文件。选择适当不确定因子的考虑包括人种间的差异、物种推断和其他如下表述的不确定性。

5.4.2.2 不确定因子 1(UF_1)

UF_1 表示人体间的个体差异。获取 TI 值时就应考虑人体个体差异(UF_1)。最好有评定人体差异的真实数据。人体对毒性试剂反应中的个体变异性特征无实验数据时,可根据动物对毒性试剂反应的安全评估,选择一直沿用的 10 为缺省的不确定因子。因此在接触病人组中研究不良作用时,不确定因子可大大降低甚至可能降到 1。

如果人体差异被判定是最小的,不确定因子应选(或接近)1;如果人体差异被判定为是显著的,则不确定因子应选(或接近)10;若人体差异为中等,则不确定因子选为中间数值。特异性超敏不适宜作设置 TI 的基础。同样,对异常敏感人群不需要计算人体差异的不确定因子。确立不确定因子相关性和大小应考虑材料进入人体的方式。

5.4.2.3 不确定因子 2(UF_2)

UF_2 表示从替代物种数据的推断而不是人类数据。 UF_2 考虑的是人类与其他物种之间固有的差异。最好有获得人类与试验物种之间关系的数据和详细知识。

如果对物种之间毒性差异缺乏详细了解,一个 10 倍的安全因子可能是合适的。如果该物质在人类与实验模型中的毒性和毒理动力学完全明确且类似,对此差异使用较小的不确定因子;同样,如果有毒理学的重大差异,使用较大的不确定因子。确立不确定因子相关性和大小应考虑材料进入人体的方式。

5.4.2.4 不确定因子 3(UF_3)

UF_3 介于 1~100,说明实验数据的定性和相关性。如果数据质量和相关性好,则定为 1。应根据数据质量和研究设计的专业判断来考虑 UF_3 。

以下情况(并不局限于以下情况),应进行不确定因子的考虑:

- a) 短期研究用于推断长期接触或作用;
- b) 仅以 LOAEL 数据代替 NOAEL 数据;
- c) 缺乏支持性研究;
- d) 终点评估中不当动物模型的使用;
- e) 不适当的接触途径;
- f) 接触速度;
- g) 数据库的可信度。

建立各 TI 时,从健康危害的严重程度观点出发,应考虑适当的安全保证程度。如果像致死、非常严重的伤害、不可逆转的靶器官作用这类健康危害是预期结果或作为终点,则应考虑对其增加裕量。同样,若终点是限制性毒理学作用,则应考虑降低允许限量。确立不确定因子相关性和大小应考虑材料进入人体的方式。

如果可得到的相关数据的数量和质量有限,选择的因子应接近或等于 100。如果设置 TI 的研究被判定其设计适于使用目的和正确的实施,选择的因子应接近或等于 1。如果是中间情况,则应选择中间的因子。如果仅有动物的急性数据用于计算持久的 TI 值,应选择较大的因子甚至超过 100。

5.4.3 修正因子的确定

修正因子(MF)应使用不确定因子的乘积($UF_1 \cdot UF_2 \cdot UF_3$)[见式(2)]计算。该修正因子是确定 TI 和每一使用类别的可耐受接触(TE)的基础。

$$MF = UF_1 \cdot UF_2 \cdot UF_3 \quad \dots\dots\dots (2)$$

大多数情况下,介于 10 和 1 000 之间的修正因子应能提供充分保证。有些情况下,尤其是可得数据缺乏或不适宜以及显著危害确认时修正因子可能高达 10 000。某些情况可能有充分的人体数据或有足够的终点数据时,修正因子可小于 10。如果仅有急性致死数据用于建立长期接触的 TI,修正因子可能大于 10 000。修正因子大于 10 000 的任何情况都表明分析的不准确性,这时应考虑给出急需的附加

数据。生理药物动力学模型(PBPK)作为这些 UF 替代使用时,该模型可用于人类的个体差异(UF₁)和进行种属间的推断(UF₂)。使用 PBPK 模型能降低不确定性并得到一个不同的 MF。

5.5 致癌终点 TI 的设置

5.5.1 致癌可沥滤物 TI 确定的步骤

可沥滤物的致癌性一旦确定,致癌 TI 应与非致癌终点的 TI 值一起评价,以便确定 TE 计算中使用合适的持久接触 TI。

对致癌的可沥滤物,证据加权测试的适当方法用于致癌 TI 的确定。证据加权测试包括回答下列问题:

- 该材料是否是遗传毒致癌物?
- 肿瘤类型是否是与人相关?
- 是否有生物倾向数据支持对人类的推断?
- 流行病学信息是否支持与人类相关?

5.5.2 通过证据加权测试的内容选项

如果证据加权测试表明该材料是遗传毒致癌物以及癌症生物鉴别观察的肿瘤类型与人类相关,并且生物倾向和/或流行病学支持与人类的相关性。应使用下列方法之一:

- a) 使用 10^{-4} 显著风险水平的统计模式,根据量化风险评定程序来确定癌症 TI;

注:如果使用多段的线性模式,则应考虑低剂量下可能的非线性关系以及因 DNA 修复机制存在和其他体内生理平衡过程的生物学限度。

- b) 不确定癌症的 TI,尽可能合理地减少病人的实际接触并利用风险管理程序加强癌症风险的管理。

注:详见 ISO 14971。

5.5.3 证据加权测试失败或者不可靠时的程序

如果证据加权测试失败,则应使用修正因子的方法。如果证据加权测试不可靠,应使用修正因子和量化风险评估的方法来确定癌症 TI。使用修正因子方法时,应按 5.3 描述的方法研究肿瘤反应。

无论何时,应尽可能使用生理药物动力学模型(PBPK)评价源自该靶器官的剂量而不是应用剂量,同样,风险计算也使用该剂量而不是应用剂量。

5.6 可耐受接触水平(TCL)的建立

5.6.1 总则

刺激数据的评审为决定是否需要考虑刺激,和必要时建立无刺激作用水平(NIL)提供了必需的信息资料。一旦决定要获取一个 NIL,就要使用修正因子的方法以便获得可耐受接触水平。可以预料,只有某些可沥滤物才需要各 TCL。即便是需要时,也可能只是对某些器械的某些应用才需要。使用 TCL 要与该情况下的允许限量双重约束。进一步说,预防刺激非常严格情况下,全身毒性的允许限量是不必要的。

这种方法不是针对过敏接触皮炎或局部作用(不包括解剖或药理动力学的独立器官,如:大脑、眼的刺激作用)获得 TCL 值。

5.6.2 TCL 计算的接触考虑

任何通过与人体组织直接接触(如接触皮肤、眼、粘膜或进入皮表)能产生刺激作用以及从指定器械使用样品表面缺口产生的可沥滤物可能都需要可耐受接触水平(TCL)。病人群体组应予以考虑。

对于多次组织接触应用可能需要可耐受接触水平(TCL)。例如一种材料在给定的浓度下单一应用没有刺激作用,但重复使用时可能有刺激作用。

5.6.3 刺激终点的 TCL 设置

5.6.3.1 总则

对每一个相关接触组织,都应根据无刺激作用水平(NIL),最小刺激作用水平(MIL)或其他相似的

水平计算一个 TCL。每一个 TCL 计算时应考虑从多种接触到没有刺激作用的浓度的刺激程度,只要有这些数据存在。应使用更改因子的方法计算 TCL。这种方法要与根据专业判断所确定的不确定因子的使用相结合,以便给出对刺激的可接受的安全裕度。使用修正因子方法的计算公式如下[单位为毫克每平方厘米(mg/cm²)]:

$$TCL = \frac{NIL \text{ 或 } MIL}{MF_{TCL} \cdot A} \dots\dots\dots(3)$$

式中:

MF_{TCL} ——修正因子($UF_4 \cdot UF_5 \cdot UF_6$);

NIL——无刺激作用水平(NIL),单位为毫克(mg);

MIL——最小刺激作用水平(MIL),单位为毫克(mg);

A——人体接触表面积,单位为平方厘米(cm²)。

应根据特定用户人群的最广泛分布来建立刺激限量。如果预期不是一般使用,就要使用器械预期应用的人群。

5.6.3.2 不确定因子的确定

用于确定刺激生物风险的方法与使用全身毒性的方法不同,其主要差异就是不确定性的程度。一般来讲,若一个合适的测试模型中不产生刺激,则在人体使用中也不产生刺激,因此,多个不确定因子和大的安全裕度的使用受到限制。尽管如此,不确定因子的选择应包含几种考虑:

——不确定因子 4(UF_4)

UF_4 说明人体间个体差异,推导 TCL 时应考虑 UF_4 。最好有评价人体差异的真实数据。如果表征人体间对刺激可沥滤物反应的个体差异的实验数据缺乏时,应使用 3~10 之间的不确定因子。

——不确定因子 5(UF_5)

UF_5 表示非人物种获取的数据向人类的推断, UF_5 应考虑非人物种与人类的固有差异。最好有人和试验物种间的关系的数据和知识,如果缺乏,则物种间差异的不确定因子(UF_5)应使用 3。

——不确定因子 6(UF_6)

UF_6 表示实验数据的质量和相关性,用 MIL 代替 NIL 时,可能需要 3 或更大的 UF_6 。同样,如果结论出自设计或实施不足的研究或者相关数据量有限时, UF_6 应小于 3。因此,数据的相关性和质量都较差时, UF_6 可为 9 或更大。

5.6.3.3 TCL 修正因子的确定

应按公式(3)给出的修正因子的乘积($UF_4 \cdot UF_5 \cdot UF_6$)计算 TCL 修正因子(MF_{TCL})。这个修正因子应作为 TCL 的基础。大多数情况,30 或更小的修正因子应是足够了;但如果没有建立无刺激水平或得到的数据贫乏或不适宜时,修正因子可能较大。

5.7 混合物的危险评定

GB/T 16886 的本部分用于获得医疗器械上释放的一种可沥滤物的允许限量。然而病人在一个时间很少接触单一残留物。大多数都是同时接触医疗器械释放的多种化合物。这种同时接触多种化合物可能增加或降低任一给定被研究物质的毒性。然而医疗器械释放化合物的速度低于这些化合物各自的 TI 值时,混合成分中发生的增强作用的可能性不大。附录 B 给出混合物的风险评定方法。

6 可耐受接触(TE)的计算

6.1 总则

许多医疗器械的使用都可产生一种给定可沥滤物的接触。一旦得到了一种可沥滤物的 TI,有必要调整合适的 TI 以确定接触量将是可耐受的,这就要考虑器械的使用方式和接触来源于其他医疗器械

的该可沥滤物的可能性。

应评价下列因素以确定适宜的体质量和用来确定可耐受接触(TE)的应用因子(UTF)：

- a) 接触器械的特定群体；
- b) 接触群体的主要体质量；
- c) 器械预期使用模式；
- d) 病人从多种医疗器械接触同一可沥滤物的可能性。

TCL 不能进行应用调整是因为局部作用通常不是随着器械的应用而增加或降低。当刺激作用作为设置允许限量的一个因素时，TCL 才会被用作这些残留物/器械化合物的可耐受接触。应用时，TCL 通常被作为相互结合的 TE。在不允许有刺激的情况下，TCL 就变为 TE，但单位为毫克每器械，因为不可接受的刺激即使是一天也是不能耐受的。

应用因子将反映器械或器械类可沥滤物对病人的一般接触途径，如果选定单一的 TI 代表接触类别的所有 TI，允许某些范围内进行特定接触器械的应用因子的计算。如果一个 TI 被用于给定接触时间类别的所有接触途径，那么可以为一个器械特定接触途径计算单独的 TI，并用作该器械或器械类别应用因子基础。

6.2 接触群体

6.2.1 体质量

医疗器械主要用于成人，如果器械预期不用于其他群体，则应选择 70 kg 的体质量用于计算 TE。因此，TE 应根据使用器械的群体选择体质量，尤其预期用于独特敏感群体（如婴儿）的器械，要有特别的考虑。可能使用的各种体质量见附录 A。

6.2.2 婴儿和儿童的专用器械

对婴儿使用的器械，应考虑材料排出的主要途径的可能不成熟和在体内的较大蓄积。计算预期用于婴儿的医疗器械的各 TI 时，源自婴儿接触有害材料的数据更为可取。当得不到这样的数据来计算 TIs 时，以成人数据计算的 TIs 被用于计算 TE。

TE 计算，对该器械，婴儿应使用 3.5 kg 体质量，儿童使用 10 kg 体质量。

6.3 从使用模式计算应用因子

6.3.1 总则

可耐受摄入量(TI)和体质量之积通过乘以应用因子(UTF)来予以调整。

医疗器械的一般使用模式(包括其用作治疗体系的一部分)应由其应用群体决定。应用因子的推算应尽可能考虑医疗器械的预期使用模式。这需要计算多器械接触因子(CEF)和比例接触因子(PEF)，按式(4)二者相乘得到应用因子(UTF)即：

$$UTF = CEF \cdot PEF \quad \dots\dots\dots(4)$$

6.3.2 多器械接触因子(CEF)

对来自于多个器械使用的一种特定可沥物的接触程度的评估。在此基础上多器械接触因子(CEF)介于 0.2~1.0 之间，按以下原则确定：

- a) 若应用因子未知， $CEF=0.2$ 。
- b) 如果许多医疗器械(即年销售量的 5% 或一个医疗程序有多于 5 个器械)释放该可沥滤物，则用下面其中之一计算：
 - 1) 式(5)给出了 TI 与体质量的乘积除以一个程序中医疗器械释放可沥滤物的总量：

$$CEF = \frac{TI \cdot m_B}{m_{proc}} \quad \dots\dots\dots(5)$$

式中：

TI——可耐受摄入量，单位为毫克每千克天 $[mg/(kg \cdot d)]$ ；

m_B ——体质量，千克；

m_{proc} ——一个医疗过程中释放可沥滤物的总量,单位为毫克每天(mg/d)。

- 2) 式(6)给出了 TI 与体质量的乘积除以预期一个人终生接触所有器械的可沥滤物的平均日接触量:

$$\text{CEF} = \frac{\text{TI} \cdot m_{\text{B}}}{\sum \frac{m_{\text{life}}}{25\,000(\text{d})}} \quad \dots\dots\dots (6)$$

式中:

TI——可耐受摄入量,单位为毫克每千克天[$\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$];

m_{B} ——体质量,单位为千克(kg);

m_{life} ——终生释放的可沥滤物的量,用平均日接触量表示,单位为毫克(mg)。

- 3) 缺省值 0.2。

- c) 在很少使用释放可沥滤物的器械(即少于该器械年销售量的 5%或任何一个医疗过程中少于 5 个器械),CEF 应使用 1.0。

6.3.3 比例接触因子(PEF)

一个医疗器械不能在一个接触类别的全部接触时间内使用,可以用调高一个应用因子(UTF)来说明这种情况。为了方便,从器械预期产生的实际接触时间所占接触类别的比例来计算 PEF 如式(7)所示,即 PEF 等于接触类别的天数除以丢弃前使用的天数。

$$\text{PEF} = \frac{n_{\text{exp}}}{n_{\text{use}}} \quad \dots\dots\dots (7)$$

式中:

n_{exp} ——接触类别的天数;

n_{use} ——医疗器械使用的天数。

如果一个医疗器械使用的天数是变化的,应使用一个合理的上限。如果合理上限不能确定,使用 PEF 缺省值 1。

6.4 可耐受接触(TE)

考虑器械使用方式以调整可耐受摄入量(TI)。可耐受接触 TE 是可耐受摄入量、体质量和应用因子的乘积。

$$\text{TE} = \text{TI} \cdot m_{\text{B}} \cdot \text{UTF} \quad \dots\dots\dots (8)$$

式中:

TE——考虑病人体质量和器械利用因素后的可耐受接触,通常以毫克每天表示;

TI——根据器械评价更改后的可耐受摄入量,通常以毫克每千克体质量每天表示;

m_{B} ——预期病人群体的规定体质量。如没有特殊信息, $m_{\text{B}} = 70 \text{ kg}$;

UTF——考虑器械使用频率和与其他合理预期含有同一可沥滤物的医疗器械的联合使用的应用因子。

7 可行性评价

7.1 可行性表示制造商或再加工商达到可耐受接触的能力。包括两部分:

- 技术可行性;
- 经济可行性。

技术可行性表示不考虑成本获得一个器械或一个类别的器械的可耐受接触。

经济可行性表示在不考虑器械不合理经济因素的前提下去满足可耐受接触的能力。在选择允许限量时,应考虑影响人体健康的预防、增进或改善的成本和效用。

7.2 如果获得可耐受接触(TE)是可行的,受益评价不需进行,受益因子设为 1 且允许限量与可耐受接触相同。如果可耐受接触在技术或经济上是不可行的,应进行受益评价。受益的考虑说明应形成文件。

8 受益评价

8.1 被认为合适的医疗器械安全保证程度,承认这个事实即所有的医疗器械使用可以带来健康受益。医疗器械使用的预期健康受益越高,可被接受的健康风险性越大。而 GB/T 16886 本部分只有在可耐受接触超标时,才根据具体情况考虑健康受益。如果器械中存在的可沥滤物引起的毒性相对于治疗带来的健康受益是可以接受的,并证实该可沥滤物已尽可能地降低到一般不会对健康的预防、促进和改善有影响的程度,考虑健康受益的因子才可引入用于修改可耐受接触(TE)。

8.2 在应用医疗器械风险性评估中,可作出这样的期望,即所有医疗过程都伴有健康风险,而医疗器械使用的危险要与使用它所带来的健康受益进行衡量。

8.3 假如可沥滤物是从材料或加工过程产生的毒性化合物,而又没有其他替代材料或加工方法来加以避免,应考虑器械使用所带来的健康受益。在允许限量计算中使用的受益因子的必要性和大小的理由应形成文件,这种情况下,允许限量就是 TE 和受益因子(BF)的乘积。

9 允许限量

9.1 在计算各 TE 并根据可行性和受益对它们修正后,对各 TE 计算允许限量。要求满足所有允许限量。

9.2 使用式(9)计算每个允许限量。

$$AL = TE \times BF \quad \dots\dots\dots(9)$$

式中:

AL——可沥滤物通过医疗器械接触(见 3.1)进入体内时,认为每天可接受的最大量,单位为毫克每天(mg/d);

注 1: 依据 TCL 时,TE=TCL,这时允许限量用毫克每平方厘米表示。

TE——可耐受接触,单位为毫克每天(mg/d);

注 2: 依据 TCL 时,用毫克每平方厘米表示。

BF——受益因子。

9.3 允许限量也可用毫克/每器械表达。附录 C 中给出了根据系统限量(毫克每天)或刺激物体表面接触限量计算允许限量(质量每个器械 m_{dev})的转换方法。

10 报告要求

报告应记录关键数据和所有因子选择的基本的说明。见附录 D。