



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX. 1—XXXX /ISO 18562-1:2017

医疗应用中呼吸气体通路生物相容性评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications-Part
1: Evaluation and testing within a risk management process

(ISO 18562-1:2017, IDT)

征求意见稿

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

国家药品监督管理局发布

征求意见稿

目次

前言.....	i
引言.....	iii
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	2
4 医疗器械生物相容性评价的基本原则.....	5
4.1 综述.....	5
4.2 型式试验.....	6
4.3 生物相容性危险（源）识别.....	7
4.4 风险评定的范围.....	7
4.5 生物相容性评价计划.....	7
5 气体通路中的呼吸气体发生污染.....	9
5.1 *持续使用时长.....	9
5.2 颗粒物（PM）排放.....	10
5.3 挥发性有机化合物（VOC）排放.....	11
6 根据不同的患者群进行调整.....	11
6.1 一般考量因素.....	11
6.2 根据体重进行调整.....	11
6.3 *根据可耐受接触量推导允许浓度.....	11
7 *推导允许限量.....	12
7.1 一般流程.....	12
7.2 用于短期接触（≤ 24 h）的医疗器械.....	12
7.3 用于长期接触（> 24 h 但 < 30 d）的医疗器械.....	13
7.4 用于持久接触（≥ 30 d）的医疗器械.....	13
8 风险受益分析.....	13
9 评定医疗器械的生物相容性.....	14
附 录 A （资料性附录） 编制说明与指南.....	15
附 录 B （资料性附录） 基本编号原则.....	17
附 录 C （资料性附录） 术语——文中所用术语按字母顺序排列的索引.....	18
参考文献.....	19

征求意见稿

前 言

YY/T XXXX《医疗应用中呼吸气体通路生物相容性评价》由下列部分组成：

- 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第 2 部分：颗粒物排放试验；
- 第 3 部分：挥发性有机物（VOC）排放试验；
- 第 4 部分：冷凝物中的可沥滤物试验。

本部分为 YY/T XXXX 的第 1 部分。

本部分依据 GB/T 1.1 提供的规则编写。

本部分使用翻译法等同采用 ISO 18562-1:2017《医疗应用中呼吸气体通路生物相容性评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》。

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。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国麻醉和呼吸设备标准化技术委员会（SAC/TC116）归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心，。

本部分主要起草人：。

征求意见稿

引 言

本部分给出了气流将潜在有害物质输送给患者的风险，旨在提高患者的安全性，体现了对科学知识的高度运用。

本部分旨在说明在医疗器械的整个评价与开发周期的风险管理过程环节，如何对医疗器械的气体通路进行生物学评价。所述方法要求不仅要回顾和评价所有来源当中的现有数据，还要在必要时选择并进行附加试验。

一般而言，GB/T 16886系列涵盖了医疗器械生物学评价方法。但是，GB/T 16886系列并没有充分说明如何对医疗器械的气体通路进行生物学评价。

本部分编制之前，监管机构将GB/T 16886. 1-2011的表A. 1解释为气体通路中的材料能与患者间接接触，因此宜等同于医疗器械组织接触部件对它们进行试验。如果这样解释，则可能导致需要测试可疑受益，也可能导致检测不出潜在的危险（源）。

GB/T 16886. 1-2011中指出该标准并非要提供一套严格的测试方法，因为这可能会对新型医疗器械的开发和使用造成不必要的限制。GB/T 16886. 1-2011还指出，如果其适用于某项特定应用，则产品专家或相关应用领域的专家可以选择制定专门适用于产品的特定试验和准则。本系列标准旨在满足GB/T 16886. 1-2011中未充分说明的气体通路产品如何进行评价的需求。

本部分旨在指导如何在优先考虑化学分析试验和体外模型的基础上进行生物学评价，从而将试验动物的数量和接触剂量降为最低。

本系列标准的初始版本仅涉及了最常见的潜在有害物质。有人认为，最好能发表一份能行之有效的文件，从而可以检测目前已知的大部分有害物质。由于使用的是TTC（毒理学关注阈值）方法，因此本标准除了用于评定最常见的潜在有害物质外，或还可用于评定呼吸系统气体通路类医疗器械所释放的几乎所有化合物的安全性，极少数化合物除外（例如，多氯联苯、二噁英）。计划在后续修订和附加部分中明确如何评价不常见的物质。

标题的第一个字母前或者段落或表格标题前一个加星号(*)，表示附录A中有与之相关的指导原则或编制说明。

征求意见稿

医疗应用中呼吸气体通路生物相容性评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验

1 范围

本部分中规定了：

- 在风险管理过程中，对预期用于各种环境中通过呼吸道向患者通气或供应物质用的医疗器械、其部件或附件上的气体通路产品，其生物学风险评价时所要遵照的基本原则；
- 按与气流接触的性质和持续时间对气体通路的一般分类；
- 所有来源的已有数据的评价；
- 建立在风险分析基础之上的可用数据组中缺陷的识别；
- 气体通路生物学安全分析所需其他数据组的识别；
- 气体通路生物学安全性的评定。

本部分当中规定了气体通路类医疗器械组成材料的生物相容性评价时所要遵循的一般原则，但没有规定如何评定由机械故障引起的生物学危险（源），除非该故障会引发毒理学风险（例如，通过产生颗粒物）。ISO 18562的其他部分给出了检测进入到可吸入气流中的潜在有害物质的特定试验，并为这些物质制定了可接受标准。

本部分探讨了医疗器械内的气体通路对气流可能造成的污染问题，这种污染可能会导向患者。

本部分适用于评价医疗器械在正常使用条件下的整个预期使用寿命，并考虑到了所有预处理或再处理工艺的影响。

本部分不包括如何对与患者直接接触的医疗器械表面进行生物学评价。有关直接接触医疗器械的评价要求见GB/T 16886系列。

本部分涉及到的含有气体通路的医疗器械、部件或配件包括但不限于：呼吸机、麻醉工作站（包括气体混合器）、呼吸系统、氧气储存设备、氧气浓缩器、雾化器、低压软管组件、加湿器、热湿交换器、呼吸气体监护仪、呼吸监护仪、面罩、口腔器件、复苏器、呼吸管路、呼吸系统过滤器和Y型件以及预期要与这些医疗器械配套使用的所有呼吸附件。带床垫的培养箱的封闭室和氧气面罩的内表面都属于气体通路，因此本部分也有涉及。

本部分当中没有涉及在正常使用医疗器械时气体在气源当中就已被污染的问题。

示例1：ISO 18562（所有部分）当中没有涉及医疗器械的医用气体管路系统（包括管路出口处的止回阀）污染，与医用气瓶连接或集成的压力调节器的出口污染，或者室内空气进到医疗器械内等气源污染问题。

未来可能会增加其他部分来进行其他相关方面的生物学试验，包括因在气流中添加了药物和麻醉剂而可能由气体通路引发的其他污染问题。

注1：一些监管机构要求在进行生物学评价时要评价上述风险。

注2：编制本部分是为了指导评价是否符合附录B中所示安全性和性能方面的基本原则。

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 16886.1-2011 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（ISO 10993-1:2009, IDT）

GB/T 16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第17部分：可沥滤物允许限量的建立（ISO 10993-17:

YY/T XXXX. 1-20XX/ISO18562-1:2017
2002, IDT)

YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用 (ISO 14971: 2007, IDT)

ISO 7396-1:2016 医用气体管道系统 第1部分: 压缩医疗气体和真空用管道系统 (*Medical gas pipeline systems — Part 1: Pipeline systems for compressed medical gases and vacuum*)

ISO 18562-2: 医疗应用中呼吸气体通路生物相容性评价 第2部分: 颗粒物排放试验
(*Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications — Part 2: Tests for emissions of particulate matter*)

ISO 18562-3: 医疗应用中呼吸气体通路生物相容性评价 第3部分: 挥发性有机物 (VOC) 排放试验
(*Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications — Part 3: Tests for emissions of volatile organic compounds (VOCs)*)

ISO 18562-4: 医疗应用中呼吸气体通路生物相容性评价 第4部分: 冷凝物中的可沥滤物试验
(*Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications — Part 4: Tests for leachables in condensate*)

3 术语和定义

ISO 7396-1、ISO 14971中界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 保留用于标准化的术语数据库, 地址如下:

——IEC 电子媒体: 网址: <http://www.electropedia.org/>

——ISO 在线浏览平台: 网址: <http://www.iso.org/obp>

注: 为方便起见, 附录C中按字母顺序为本部分中所用到的所有术语及其来源提供了索引。

3.1

附件 accessory

与医疗器械一起使用的附加部分, 用来:

- 达到预期用途;
- 使医疗器械适合一些特定用途;
- 便于医疗器械的使用;
- 增强医疗器械的性能; 或
- 启用某些功能, 以便与其他医疗器械的某些功能集成。

[来源: IEC 60601-1:2005中3.3, 作了修订——将“设备”替换成“医疗器械”]

3.2

生物相容性 biocompatibility

能够与生命系统接触而不会产生不可接受的不利影响的能力

注: 医疗器械可能产生一定程度的不利影响, 但是考虑到医疗器械所带来的受益, 可以确定这种程度的不利影响是可接受的。

3.3

预期使用寿命 expected service life

由制造商规定的最长使用期限。

[来源: IEC 60601-1:2005+AMD1: 2012第3.28条]

3.4

配方 formulation

基础聚合物或合金, 包括确立材料性质或稳定性用的添加剂、色素等

注1: 不包括加工助剂、脱模剂、残留污染物或预期不会成为材料组成部分的其他制造助剂。

注2: “化学成分”一词常被用作“配方”的同义词。

[来源: US FDA 510(k) 备忘录#K97-1]

3.5

气体通路 gas pathway

医疗器械上以气体或液体进出医疗器械时所经过的端口为界，吸入气体或液体时经过的内表面，包括与患者的接口和与可以吸入的气体或液体接触的附件的内表面。

注：气管导管的外表面和面罩上的垫子等患者接触表面请根据GB/T 16886系列进行评价。

示例1：呼吸机上的呼吸系统、入口过滤器、气体混合器、风机和内部管道。

示例2：带床垫的培养箱的封闭室和氧气面罩的内表面。

示例3：呼吸管路、气管导管或面罩和封口件的内表面。

3.6**可沥滤物 leachable substance**

医疗器械与水、使用中有关的液体或其他气体（例如，麻醉剂或吸入药物）作用时，从该医疗器械释放出的化学物质。

示例：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。

[来源：GB/T 16886.17-2005中3.10，作了修订——增加了“或其他气体（例如，麻醉剂或吸入药物）”]

3.7**医疗器械 medical device**

制造商的预期用途是为下列一个或多个特定目的用于人类的，不论单独使用或组合使用的仪器、设备、器具、机器、用具、植入物、体外试剂或校准物、软件、材料或其他相似或相关物品。这些目的是：

- 疾病的诊断、预防、监护、治疗或者缓解；
- 损伤的诊断、监护、治疗、缓解或者补偿；
- 解剖或生理过程的研究、替代、调节或者支持；
- 支持或维持生命；
- 妊娠控制；
- 医疗器械的消毒；
- 通过对取自人体的样本进行体外检查的方式提供医疗信息；

其作用于人体体表或体内的主要设计作用不是用药理学、免疫学或代谢的手段获得，但可能有这些手段参与并起一定辅助作用。

注：在某些监管机构可能认为是医疗器械，但在其他监管机构则不包括在内的产品是：

- 消毒物质；
- 残疾/身体有缺陷人员的辅助用品；
- 含有动物和/或人体组织的器械；
- 体外受精或辅助生殖技术当中所用到的器械。

[来源：ISO 13485:2016中3.11]

3.8**正常状态 normal condition**

所有提供的对危险（源）防护的措施都处于完好的状态。

[来源：IEC 60601-1:2005中3.70]

3.9**正常使用 normal use**

按照说明书的运行和待机状态，包括由用户进行的常规检查和调整。

注：正常使用不宜和预期用途混淆。两者都包含根据制造商预期使用的概念。预期用途着重于医疗目的，而正常使用不仅是医疗目的，还有保养，运输等。

[来源：IEC 60601-1:2005+AMD1: 2012中3.97，作了修订——将“操作员”替换成了“用户”]

3.10

颗粒物 *particulate matter*

PM

颗粒 *particulates*

悬浮在气体中的固体颗粒

3.11

患者 *patient*

接受内科、外科或牙科检查的人。

[来源: IEC 60601-1:2005+AMD1: 2012第3.76条, 作了修订——删除了“动物”一词]

3.12

毒理学关注阈值 *threshold of toxicological concern*

TTC

所有已知或未知化学品的暴露水平上限, 即如果低于该水平, 就认为对人类健康没有明显风险。

注: 对于未知或未充分表征的化合物, TTC用作TE的可接受值。

3.13

可耐受接触量 *tolerable exposure*

TE

患者每24 h容许接触的被认为对健康没有明显危险(源)的一种物质的总量(单位: $\mu\text{g/d}$)。

注1: TE也被称为“患者允许接受的剂量”。TE因患者或者患者群的体重不同而不同。

注2: TE值由允许限量乘以体重计算得出。

3.14

可耐受摄入量 *tolerable intake*

TI

可耐受摄入量水平 *tolerable intake level*

TIL

患者每kg体重每24 h容许接触到的被认为对健康没有明显危险(源)的一种物质的总量(单位: $\mu\text{g/kg体重/天}$)。

注: 所有患者群的TIL值都是一样的。

3.15

型式试验 *type test*

对医疗器械中有代表性的样品所进行的试验, 其目的是为了确定所设计和制造的医疗器械是否能满足本部分的要求。

注: 如果未用最终医疗器械进行评定, 则需要描述“代表性样品”与最终医疗器械之间的所有差异, 并要解释说明这些差异为什么不会影响试验结果。

[来源: IEC 60601-1:2005中3.135, 作了修订——将“设备”替换成“医疗器械”, 并增加了“注”]

3.16

挥发性有机化合物 *volatile organic compound*

VOC

沸点在50 °C~260 °C范围内的有机化合物。

注1: VOC的定义有很多种。本部分当中将VOC定义为在101.3 kPa标准大气压下沸点在50 °C - 260 °C范围内的化合物。

注2: 一些化合物的沸点很难或无法确定, 因为它们在大气压下在沸腾之前就先分解了。

注3: 化合物仍然会产生蒸气压, 因此它们可以在低于其沸点的温度下进入呼吸气体。

注4: VOC不包括易挥发的有机化合物(VVOCs)和半挥发性有机化合物(SVOCs)。将来可能会另外编制一些部分, 用于探讨如何评价这些物质的风险。监管部门要求进行生物学评价时要评价上述风险。

3.17

易挥发性有机化合物

VVOC

沸点在0℃~50℃范围内的有机化合物。

注：一些化合物的沸点很难或无法确定，因为它们在大气压下在沸腾之前就先分解了。

4 医疗器械生物相容性评价的基本原则

4.1 概述

对于预期用于患者身上的任何材料或医疗器械、部件或附件，均应制定结构性生物相容性评价计划作为风险管理过程的组成部分。生物相容性评价工作应由掌握理论知识和具有丰富经验的专业人员来策划、实施并形成文件。图1提供了这一过程的指南。

该评价程序应包括以文件形式发布的决定，评定下列方面的优缺点和适宜性等：

——候选材料在医疗器械预期使用寿命内的物理和化学特性；

注：这种器械信息在风险管理中已形成文件，可包括在参考文献中。

——以往人类接触的任何数据；

——产品和组成材料、裂解产物和代谢物的任何现有毒理学和其他生物相容性安全方面的数据；

宜评价所有医疗器械的生物相容性，但评价并不意味着一定要做所有试验。根据最终的配方、制造或应用，可能不需要进行试验或附加试验即可进行评价。

示例：医疗器械与已经评价过的医疗器械、部件或附件在特定功能和物理形式上具有可证实的相似性，具有相同的配方，不含附加的化学成分，使用相同的制造工艺制成，可以认为二者具有等同性。

用查看风险管理计划和风险管理文件的方法检查符合性。

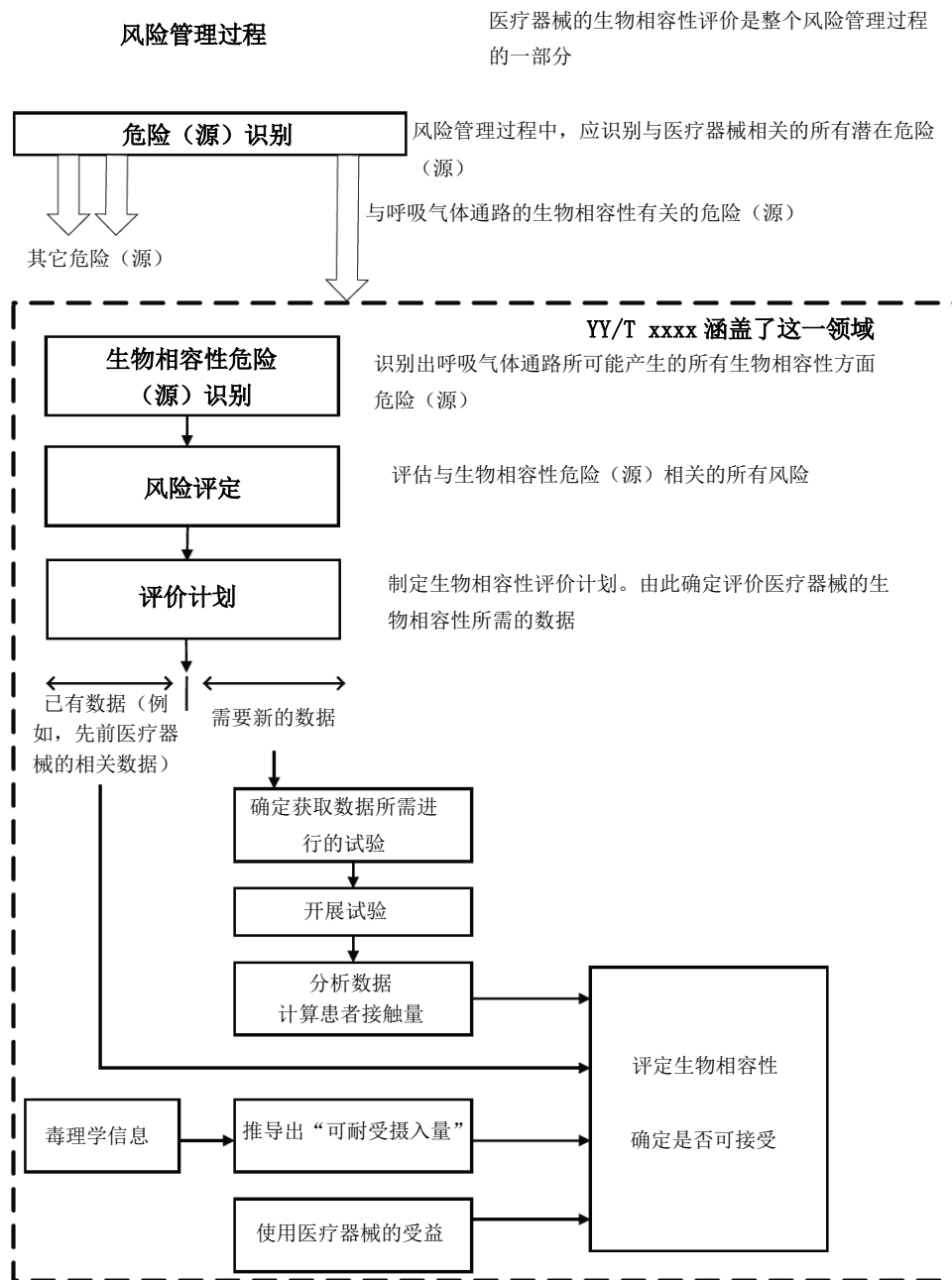


图1——气体通路生物学评价的风险管理过程

4.2 型式试验

本部分中描述的试验都是型式试验。要对最终医疗器械、医疗器械的组件或所要评价的医疗器械、部件或配件的代表性样品进行型式试验。如果使用代表性样品（如相同的生产和加工工艺），宜考虑代表性样品与最终医疗器械或组件之间的差异是否会影响试验结果。如果测试的是代表性样品（即相同方法制造和加工的产品）而不是最终医疗器械，则应该说明代表性样品和最终医疗器械之间的所有差异，并宜详细解释说明每种差异不会影响最终医疗器械生物相容性的原因。

注：一些监管机构会评估这些差异和所提供的解释说明。

4.3 生物相容性危险（源）识别

识别出在使用医疗器械期间可能通过气体通路累及到患者的所有可能存在的生物相容性方面危险（源）。

对于每种材料和最终医疗器械、零件或附件，都应考虑所有已知的可能存在生物相容性方面的危险（源）。这并不意味着一定要测试所有可能存在的危险（源），也不意味着测试所有可能存在的危险（源）切实可行。GB/T 16886.1-2011的第5章和第6章中对其他接触方式或者接触时间的医疗器械做了规定。

示例：对于同时直接接触和通过气路接触患者的医疗器械（例如，面罩），按照 ISO 18562-1 和 ISO 10993-1 进行符合性评定。

选择制造气体通路所用的材料时，宜首先考量材料的特性、属性是否适用于其预期用途，包括物理、机械、化学和毒理学等方面的特性。

制造气体通路中的组件用的材料宜适用于预期用途，并应尽可能使用在预期或类似应用领域具有可证明的安全应用历史的材料。

气体通路的整个生物学评价时应考虑以下相关内容：

- 生产材料；
- 预期添加剂、工艺污染物和残留物；
- 正常使用过程中释放的物质；
- 正常使用过程中可能通过气体通道进入患者体内的降解产物；

注1：ISO 10993-9[1]当中含有一般原则方面的要求，ISO 10993-13[2]、ISO 10993-14[3]和 ISO 10993-15[4]当中分别含有对聚合物、陶瓷和金属降解产物方面的要求。如果仅通过干热法进行降解试验，则不需要应用 ISO 10993-13、ISO 10993-14 和 ISO 10993-15。

注2：正常使用可能包括使用加热加湿了的呼吸气体。应用最不利情况进行试验。这意味着可分别在有/无加热加湿的情况下进行试验，以确定最坏情况。

- 其他组件及其与最终医疗器械、部件或附件的相互作用；
- 最终医疗器械、部件或附件的性能和特性；
- 最终医疗器械、部件或附件的物理特性，包括但不限于：孔隙率、颗粒大小和形状；
- 使用或重复使用前所需的所有卫生加工步骤的影响（如适用）。

用查看风险管理计划和风险管理文件的方法检查符合性。

4.4 风险评定的范围

应对根据4.3所识别出的危险（源）进行分析，并应确定这些危险（源）对患者造成的风险。结果应形成文件。

注1：GB/T 16886.1-2011 的图 1 给出了风险评定过程。

严格意义上讲，是否必须要进行生物学评价主要是由暴露的持续时间和频率以及为医疗器械所识别出的危险（源）决定的。进行生物学评价的资料（包括所有试验数据）应包含材料的物理和化学特性，医疗器械的机电性质，以及患者接触气体通路中的气体的频率、持续时间和环境。这样在需要时就能对用途进行分类，从而便于选择适当试验。

注2：GB/T 16886.1-2011 第 5 章含有附加要求。

4.5 生物相容性评价计划

识别出可能存在的生物相容性危险（源）并确定它们可能对患者造成的风险后，应制定生物相容性评价计划。

计划当中应详细说明目前已掌握的医疗器械气体通路的生产材料配方、添加剂和加工助剂，从而确定在后续工作当中应补充的知识。

如果识别出一项潜在危险（源），但其对患者造成的风险可以忽略不计（例如，患者接受的剂量小于可耐受接触量），则无需对此危险（源）进行评价。这种决定应文件化。

如果识别出一项潜在危险（源），且其对患者造成的风险不可忽略，或风险未知，则需要进一步界定或减轻这一危险（源）。这一过程可能需要参考先前类似医疗器械及其制造方法，获取公共领域中的可靠信息，或者通过试验收集数据。

宜评价所有医疗器械的生物相容性，但评价并不意味着一定要进行试验。根据最终的配方、制造和应用，评价结论可能是：不需要试验或不需要附加试验。

示例：医疗器械与已经评价过的医疗器械、部件或附件在特定功能和物理形式上具有可证实的相似性，具有相同的配方，不含后者所不含的化学品，使用相同的制造工艺制成，因此它等同于后者。

为减少对可接触到液体的气体通路进行动物试验，应优先考虑对材料进行化学成分定性及化学表征，只有当结果显示存在某种物质，但由于没有充分的毒理学数据而无法评定风险时，才宜考虑进行生物学试验。

注1：某些局部效应，包括细胞毒性、刺激和致敏，通过化学表征/风险评定方法可能无法充分评定。因此，可能需要进行生物学试验评定这些终点。全身效应，包括急性、亚急性、亚慢性和慢性毒性、生殖和发育毒性、遗传毒性和致癌性等，通常可以使用化学表征/风险评定方法进行评价。

评价生物相容性时，应对颗粒物进行评价。

试验结果不能保证不存在潜在生物学危险（源）。因此，在使用最终医疗器械、部件或附件期间，应仔细观察人体上是否出现意外的不良反应或事件。

注2：可能存在的生物危险（源）的范围很广，既可能有短期效应，也可能有长期效应或特定的毒性效应。

对气体通路进行生物学评价时，应考虑医疗器械、部件或附件的生产材料中所含化学成分的性质和流动性以及其他信息、其他非临床试验，临床研究和上市后经验，以便全面评定。

注3：本系列标准目前没有涉及被添加到可吸入气体中的下列物质的生物相容性危险（源）。但是，在适用情况下，一些监管机构会要求制造商评价以下事项：

- 半挥发性有机化合物和易挥发性有机物（VVO）；
- 臭氧，适用于在正常条件下与有源机电或静电部件接触的气体通路；
- CO 和 CO₂，适用于产生或浓缩无机气体的气体通路；
- 可沥滤物，适用于与麻醉剂接触时气体在正常条件下可被吸入的气体通道；
- 可沥滤物，适用于与预期要通过呼吸道输送的物质（例如，吸入药物）接触的气体通路。

4.6 试验选择

所制定出的生物相容性评价计划可能预示着需要更多信息。如果没有更多信息来源可以获得所需信息，则可能需要通过试验来完成生物学评价。

选择试验应基于预期临床应用的最不利情况（可能包括重复使用）。所有试验都应根据公认的现行/有效的最佳实验室/质量实践规范进行，所得数据应由有资质的专业人员来评估。

注：此类实验室应通过公认的质量体系（例如，ISO/IEC 17025 [7]）认证。

试验应在临床使用环境条件下按照临床使用流速和总流量进行，且为临床持续使用时间。例如，对于预期最长使用20 min的紧急复苏装置，试验时不宜持续使用24 h。

如果有经过适当确认，合理且实用，可靠且可再现的体外试验方法，则应优先于体内实验考虑这类方法。如可能，应在体内实验开展之前，进行体外筛选试验。应保留能够单独进行分析的完整试验数据。

如果需要进一步试验，则应按照图2所示的流程，确定所需的试验类型。

4.7 后续评价

当发生以下任何一种情况，应重新评价材料或最终医疗器械、部件或附件：

- 医疗器械、部件或附件的制造、加工或初包装所用材料的配方发生任何变化；
- 加工或再加工工艺发生变化，包括灭菌；
- 制造商的储存说明发生任何变化（例如，货架有效期或运输方式发生任何变化）；
- 医疗器械、部件或附件的预期用途发生任何变化；

——通过风险管理识别的任何其他变化。

5 气体通路中的呼吸气体发生污染

5.1 *使用时间

医疗器械、部件或附件所应接受的试验取决于气体通路组件的性质，其在气体通路中的位置以及其与患者的持续使用时长。

医疗器械所应接受的试验和限量要求可根据其在单个患者身上的预期使用时间来确定。本部分涉及了三种不同的使用时间：

——短期接触：一次、多次或重复接触，累计时间小于或等于 24 h 的医疗器械、部件或附件；

——长期接触：一次、多次或重复接触，累计时间大于 24 h 但小于 30 d 的医疗器械、部件或附件；

注1：在确定与呼吸气体接触的医疗器械是否需要以及需要接受何种试验时，长期接触和持久接触的医疗器械在生物效应方面没有要考虑的差异。

——持久接触：一次、多次或重复接触，累计时间大于或等于 30 d 的医疗器械、部件或附件；

注2：“使用时间”指的是患者接触最初的以及后续更换的医疗器械的使用时间，而不是单个医疗器械的持续使用时间。组件可能需要每隔几天更换一次，这种情况下，就需要考虑患者连续多次接触到新更换的医疗器械。

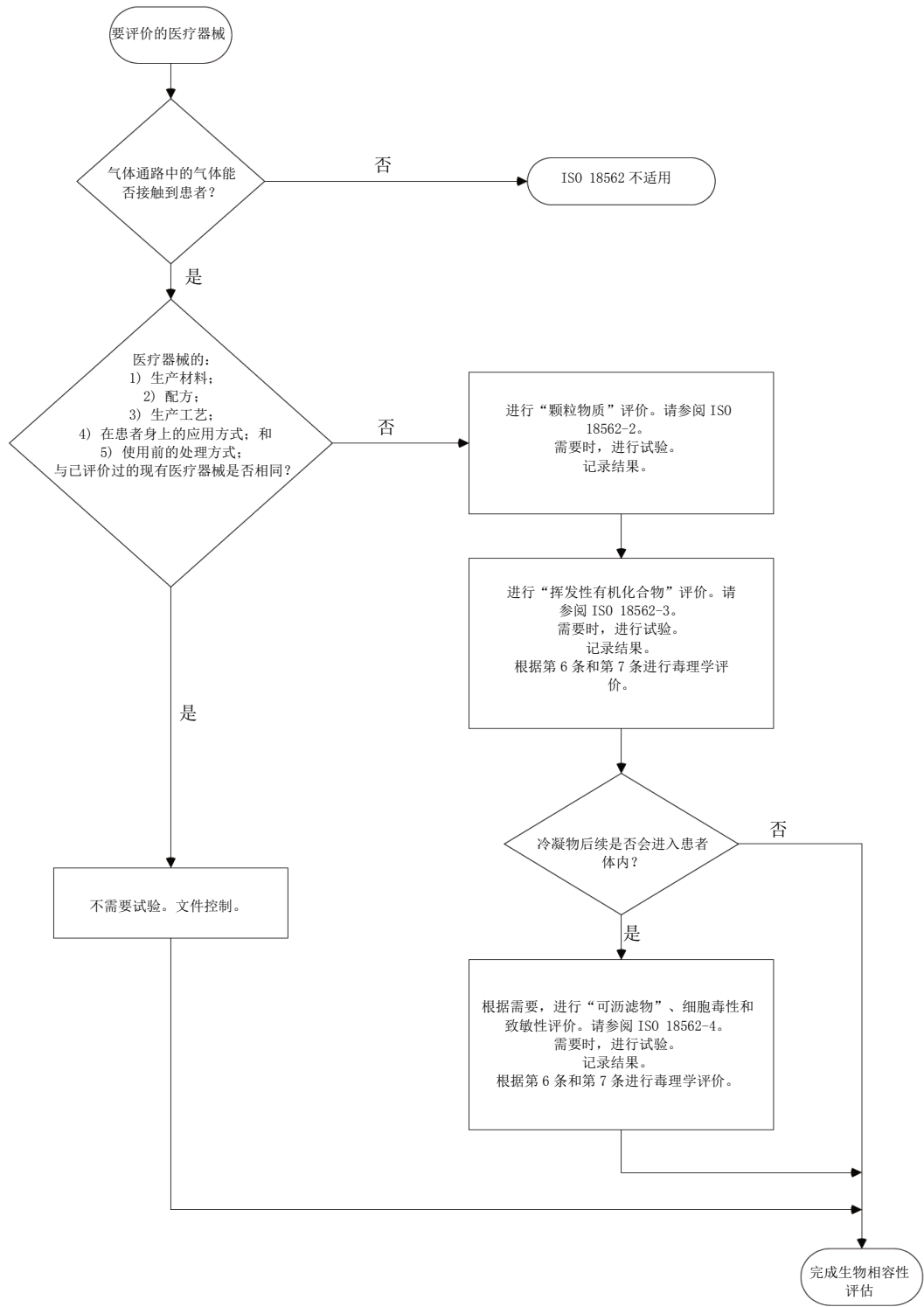


图2 确定要考虑进行哪些试验的流程图

5.2 颗粒物（PM）排放

对于患者吸入气体时所用的所有气体通路，都应根据ISO 18562-2进行PM排放评价。

5.3 挥发性有机化合物 (VOC) 排放

对于患者吸入气体时所用的所有气体通路，都应根据ISO 18562-3进行VOC排放评价。

注：一些监管机构会要求对半挥发性有机物 (SVOC) 和易挥发性有机物 (VVOC) 进行评价。

5.4 冷凝物中的可沥滤物

如果医疗器械上可能发生冷凝，并且所形成的冷凝物可能会累及患者，则应根据ISO 18562-4评价是否存在有害可沥滤物。只需要测试可能使患者接触到冷凝物的气体通路段。

如果所评价的医疗器械已经根据ISO 10993-1做了组织接触方面的评价，则不需要再另外进行可沥滤物试验。

6 根据不同的患者群进行调整

6.1 一般考量因素

可以参照以下指南，在允许的范围内为不同的患者群进行调整。有关这一主题的更全面的介绍，请参阅ISO 10993-17。此处提供的是简化版信息，但对于本部分而言仍然足够。这些调整值可用于计算患者在进行ISO 18562-3 (VOC) 和ISO 18562-4 (冷凝物) 中的试验时可允许接受的剂量。

6.2 根据体重进行调整

新生儿和儿科患者的体重很轻，无法承受与成人相同剂量的有毒物质。需要专门针对这些体重较轻的患者计算相应的剂量。

以 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/天为单位的可耐受摄入量适用于所有患者群。

以 $\mu\text{g}/\text{d}$ 为单位计算可耐受接触量时，应将可耐受摄入量乘以该患者或患者群的体重（请见ISO 10993-17）。

本部分当中规定计算可耐受接触量时所要使用的默认体重值如下（请见GB/T 16886. 17-2005附录A）：

- 新生儿 0.5 kg；
- 婴儿 3.5 kg；
- 儿童 10 kg；
- 成人 70 kg。

示例：已知某种物质的成人可耐受接触量（单位： $\mu\text{g}/\text{d}$ ），则婴儿患者的可耐受接触量是成人可耐受接触量的 1/20（因为 $3.5\text{ kg}/70\text{ kg} = 1/20$ ）。

可酌情根据其它体重值计算可耐受接触量。

6.3 *根据可耐受接触量推导允许浓度

主要考虑因素是“患者允许摄入多少剂量的这种物质？”毒理学限值通常用以绝对量（单位： $\mu\text{g}/\text{d}$ ）表示（可耐受接触量）。环境限值以及实验室所测得的含量通常用浓度（单位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）表示。为了计算呼吸空气中该物质的允许浓度（单位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ），需要计算一天吸入的总空气量。

使用以下默认值计算患者在任意24 h内吸入气体的总量：

- 新生儿 $0.21\text{ m}^3/\text{天}$ ；
- 婴儿 $2.0\text{ m}^3/\text{天}$ ；
- 儿童 $5.0\text{ m}^3/\text{天}$ ；
- 成人 $20\text{ m}^3/\text{天}$ 。

患者吸收剂量要用该物质的浓度（单位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）乘以患者吸入的体积（单位： m^3 ）。新生儿患者每日呼吸的总体积比成人患者少。以下内容适用于连续使用（超过24 h）的医疗器械。

反向计算——给定每日最大允许接触剂量（可耐受接触量），该物质在呼吸空气中的最大允许浓度

是多少？——通过用可耐受接触量（单位： $\mu\text{g}/\text{d}$ ）除以一天所呼吸的立方米数得出。

示例 如果已知某物质的成人可耐受接触量（单位： $\mu\text{g}/\text{d}$ ），患者每天呼吸 20 m^3 的空气。因此，每立方米空气当中最大含量为可耐受接触量值的 $1/20$ 。这个数值就是该物质的允许浓度（单位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）。

注：在计算患者接受剂量时，需要知道的是患者吸入的呼吸气体量——而不是流经医疗器械的气体量。例如，睡眠呼吸暂停治疗设备或新生儿呼吸机的流速通常比较高，但只有一部分气体进入患者的肺部——大部分气流会排入大气中。

在短期接触医疗器械，如雾化器或紧急复苏设备（通常使用 20 min ）等计算患者吸收剂量时，不能使用上述计算方法。宜根据实际临床相关输送量计算患者吸收剂量。因此，短期接触医疗器械的呼吸气体中的污染物的允许浓度（单位： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）可以高于连续使用的医疗器械。对于不连续使用的医疗器械（例如，睡眠呼吸暂停治疗设备），可以做相应调整。计算时，需要知道的是任意 24 h 内到达患者体内的总量。

对于其他特殊医疗器械，可使用其他呼吸气体量来计算可耐受接触量。

7 *推导允许限量

7.1 一般流程

如果识别出了气流或冷凝物中的化合物，则应确定进入患者体内的量是否会对患者造成可接受风险。图3为推导每种识别出的化合物的可耐受摄入量（TI）的流程图。

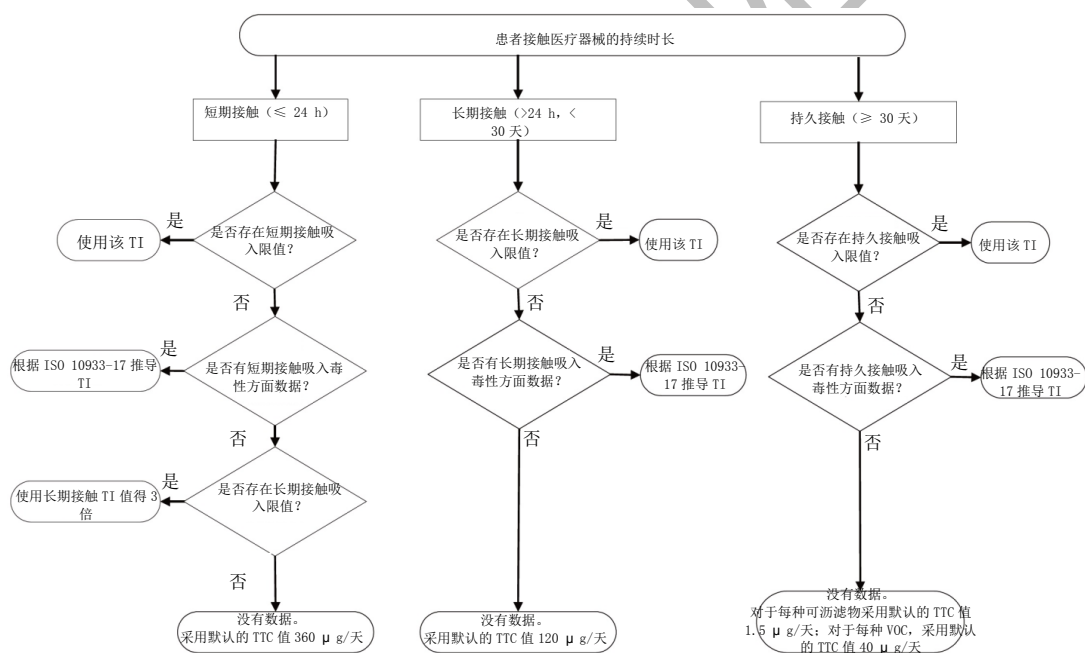


图3 每种识别出的化合物的吸入可耐受摄入量（TI）的推导流程图

7.2 用于短期接触（≤ 24 h）的医疗器械

对于每种识别出的化合物：

- 如果可能，请从国际公认的毒理学数据库中获得该化合物的短期接触吸入量限值。根据该限值评定生物相容性；
- 如果无法直接获得短期接触吸入量限值，则寻找短期接触吸入毒性方面的数据，然后根据 ISO 10993-17 中详述的程序推导该化合物的可耐受摄入量（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/天）；

——如果无法直接获得短期接触吸入毒性方面数据，则寻找长期接触吸入毒性方面的数据，然后根据 ISO 10993-17 中详述的程序推导该化合物的可耐受摄入量 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/天)，最后将推导出的值乘以 3 得到短期接触可耐受摄入量；

——如果没有可用的毒性数据，则可以使用成人 $360\ \mu\text{g/d}$ 这一 TTC（短期接触）值。

根据 6.2（根据体重进行调整）中的流程，将可耐受摄入量（单位： $\mu\text{g/kg}$ 体重/天）转换为可耐受接触量（单位： $\mu\text{g/d}$ ）。

根据该流程，可求出该物质允许患者吸收的剂量（单位： $\mu\text{g/d}$ ）。

7.3 用于长期接触（>24 h 但 <30 d）的医疗器械

对于每种识别出的化合物：

——如果可能，请从国际公认的毒理学数据库中获得该化合物的长期接触吸入量限值。根据该限值评定生物相容性；

——如果无法直接获得长期接触吸入暴露量限值，则寻找持久接触吸入毒性或者致癌性方面的数据，然后推导该化合物的可耐受摄入量（单位： $\mu\text{g/kg}$ 体重/天）；

——如果没有可用的毒性数据，则可以使用成人 $120\ \mu\text{g/d}$ 这一 TTC（长期接触）值。

注：前 24 h 内，TTC 为 $360\ \mu\text{g}$ ；随后每个 24 h 内，TTC 都为 $120\ \mu\text{g}$ 。

根据 6.2（根据体重进行调整）中的流程，将可耐受摄入量（单位： $\mu\text{g/kg}$ 体重/天）转换为可耐受接触量（单位： $\mu\text{g/d}$ ）。根据该流程，可求出该物质的允许患者接受的剂量（单位： $\mu\text{g/d}$ ）。

7.4 用于持久接触（ $\geq 30\text{ d}$ ）的医疗器械

对于每种识别出的化合物：

——如果可能，请从国际公认的毒理学数据库中获得该化合物的持久接触吸入量限值。根据该限值评定生物相容性；

——如果无法直接获得持久接触吸入量限值，则寻找持久接触吸入毒性或者致癌性方面的数据，然后推导该化合物的可耐受摄入量（单位： $\mu\text{g/kg}$ 体重/天）；

——对于 VOCs，如果没有可用的毒性数据，则可以使用 $40\ \mu\text{g/d}$ 这一 TTC（持久接触）值。

注1：前 24 h 内，TTC 为 $360\ \mu\text{g}$ ；随后 29 个 24 h 内，TTC 为 $120\ \mu\text{g}$ ；再往后，为 $40\ \mu\text{g/d}$ 。

注2： $40\ \mu\text{g/d}$ 的 TTC 为 VOC 当前最先进的测量阈值。该值表示癌症风险相比于短期接触的癌症风险 $1/(1 \times 10^{-5})$ ，增加到了 $1/(2.7 \times 10^{-4})$ 。

——对于可沥滤物，如果没有可用的毒性数据，则可以使用成人 $1.5\ \mu\text{g/d}$ 这一 TTC（持久接触）值。

注3：前 24 h 内，TTC 为 $360\ \mu\text{g}$ ；随后 29 个 24 h 内，TTC 都为 $120\ \mu\text{g}$ ；再往后，为 $1.5\ \mu\text{g/d}$ 。

根据 6.2（根据体重进行调整）中的流程，将可耐受摄入量（单位： $\mu\text{g/kg}$ 体重/天）转换为可耐受接触量（单位： $\mu\text{g/d}$ ）。根据该流程，可求出该物质的允许患者接受的剂量（单位： $\mu\text{g/d}$ ）。

8 风险受益分析

如果识别出了某种物质，并且其含量超过上面推导出的基本可耐受接触量值，则制造商宜评审材料和制造工艺。如果评审之后找不到可行的替代材料或工艺，而使用该医疗器械给患者带来的受益超过该物质的存在带来的风险，则仍可认定该医疗器械适用。风险受益分析尤其适用于那些如果不使用患者就会死亡的关键救生用医疗器械或没有相应替代品的医疗器械。

示例：医疗器械的剩余风险与可合法销售的其他类似医疗器械的剩余风险相似。

注1：有关如何进行风险/受益分析，请见 YY/T0316-2016 中 6.5。

如果确定受益大于风险，则制造商应在随附文件中公开剩余风险。

制造商应将风险受益分析结果形成文件。

注2：一些监管机构会评估风险受益分析的结果。

用查看风险管理计划和风险管理文件的方法检查符合性。

9 评定医疗器械的生物相容性

医疗器械的生物相容性评价是整个风险管理过程的一部分。

应识别出医疗器械的潜在危险（源），为了符合本部分，更应识别出气体通路带来的生物相容性危险（源）。应评定与这些危险（源）相关的风险，并制定生物相容性评价计划。

应收集有关医疗器械材料所释放物质的信息。可能需要通过试验收集全套信息。有关需要进行哪些特定的测试和如何分析结果，请参阅本部分的后续部分。

应计算患者每天使用医疗器械期间所接受的每种关注物质的剂量。

应按照本部分7中的程序推导出每种关注物质的可耐受接触量。

如果患者每天接受的每种化合物的剂量低于该化合物的可耐受接触量，则该医疗器械符合本部分要求。

如果患者所摄入的一种或多种化合物的剂量超过了的可耐受接触量，但变更材料或制造工艺又不现实，并且制造商确定受益大于风险，则该医疗器械也符合本部分要求。

注：一些监管机构会评定生物相容性评价结果。

附 录 A
(资料性附录)
编制说明与指南

A.1 通用指南

本附录为本部分中的重点要求提供了编制说明,旨在供熟悉本部分主题但未参与编制工作的人员使用。掌握主要要求的编制原因对于能否正确应用本部分至关重要。此外,随着临床实践规范和技术不断发展,后续势必需要修订本部分,而为目的制定的要求提供编制说明将有助于后续修订。

本附录中的条款和子条款的编号与本部分中的条款和子条款相对应。因此,这里的编号是不连续的。

A.2 特定条款与子条款的编制说明

5.1——持续使用时长

本部分按照三种持续使用时长对接触量进行了分类:

- 短期接触: ≤ 24 h;
- 长期接触: > 24 h 且 < 30 d;
- 持久接触: ≥ 30 d。

所选用的这三种持续使用时长与GB/T 16886中A、B和C类持续使用时长一致。

6.3——根据可耐受接触量推导允许浓度

有关根据婴儿和儿童的每分钟通气量的可耐受接触量数据推导出的允许浓度,请参阅参考文献[9]。该文献当中有儿童呼吸参数的参考数据,它参考了参考文献[12]和[13]这两篇出版物。表A.1中汇总了这些数据。

本部分中使用的默认体重值:新生儿0.5 kg,婴儿3.5 kg,儿童10 kg,成人70 kg。默认呼吸量分别为0.21 m³/天、2 m³/天、5 m³/天和20 m³/天。

表A.1——各种体型的通气量数据

患者体型	体重 (BW) kg	根据VOC剂量建议的总通气量 m ³ /d
新生儿	0.21	0.5
婴儿	3.5	2.0
儿童	10	5.0
成人 (≥ 19 岁)	70	20

7——推导允许限量

委员会详细地讨论了对于未知物,为体重70 kg的成年人分别选用360 μ g/d(短期暴露),120 μ g/d(长期接触)和1.5 μ g/d(持久接触)的TTC值。对于体重较轻的患者,宜根据表A.1中的患者体重推导出适用于患者的TTC值(μ g/d)。

对于长期接触(24 h至30 d)的气体通路释放的VOCs,其吸入TTC值选择的依据是:

- 根据RepDose数据库中的收录,由吸入NOAEL(未观察到不良反应的含量)和LOAEL(观察到不良反应的最低含量)值(暴露持续时长 ≤ 30 d)推导出的非癌症可耐受摄入量(TI)分布

范围为 10^{-5} (135 $\mu\text{g/d}$) [14];

——ICH M7 指南[15]中所规定的患者接触时间 $\leq 30\text{ d}$ 的药品中单个诱变杂质的可接受摄入量为120 $\mu\text{g/d}$ 。

本部分中选择以上两数值中的较低值120 $\mu\text{g/d}$ 作为长期接触的吸入TTC值,选用这种值是为了确保能适用于癌症和非癌症效应。

由于调整接触限量后,就可以将更短接触时间下的接触量调高,因此将长期吸入TTC向上调整后,就可以根据Haber规则 ($C \times T^n = k$) 推导出短期接触的TTC为360 $\mu\text{g/d}$ [16]。简而言之,估算能使VOC在接触24 h内产生与之在120 $\mu\text{g/d}$ 浓度下接触30 d一样的毒理学效应的空气传播浓度(C)时,采用 $n = 0.33$ 这一系数。与长期接触的TTC相比,短期接触的TTC值增加了三倍,就相当于根据较长接触时间下的接触限值推导较短接触时间的接触限值。

最后,委员会考量了成人(70公斤)的持久接触限值,并提议采用40 $\mu\text{g/d}$ 这一标准。

委员会用一种很实用的方法探讨了采用目前标准化的实验技术可以检测到哪种水平的浓度。使用标准化试验方法时,能得到的VOC的极限值为2 $\mu\text{g/m}^3$ 。因此,建议将2 $\mu\text{g/m}^3$ 的浓度值用作可测量最低极限值。浓度为2 $\mu\text{g/m}^3$ 时,成人(呼吸20 $\text{m}^3/\text{天}$)可达到40 μg 的患者总接受剂量。因此,一切提议低于40 $\mu\text{g/d}$ 的TTC限值没有意义,因为无法进行测量。

当然,将来在掌握了更多知识或者提高了分析测试技术后,可以对这些限值进行调整。但是,基于对各种可能性的衡量,委员会认为其所提议的360 $\mu\text{g/d}$ (短期接触),120 $\mu\text{g/d}$ (长期接触)和40 $\mu\text{g/d}$ (持久接触)的限值相当保守,并且不会让患者面临不可接受的风险。

这些限值仅适用于医疗器械向患者供应气体中所增加的物质。这些限值与任何其他类型的患者接触都无关。

附 录 B
(资料性附录)
基本编号原则

本部分旨在指导评价医疗器械上的气体通路组件是否符合ISO 16142-1 [6]中的安全性和性能方面的基本原则，为开展符合性评定提供指导。

可将符合本部分用作证明符合ISO 16142-1 [6]中的具体基本原则的一种方法。采用其他方法也可以。表B. 1中列出了本部分中的条款和子条款与ISO 16142-1中的基本原则之间的对应关系。

表B. 1——本部分与ISO 16142-1基本原则之间的对应关系

ISO 16142-1 [16]中的基本原则编号	本部分中的对应条款/子条款编号	解释说明/备注
8.1 a)	第4章、第5章、第6章、 第7章、第8章、第9章	仅有与毒性有关的部分。
8.1 b)	第4章、第5章、第6章、 第7章、第8章、第9章	
8.2	第4章、第5章、第6章、 第7章、第8章、第9章	
8.4	第4章、第5章、第6章、 第7章、第8章、第9章	
8.5	第4章、第5章、第6章、 第7章、第8章、第9章	仅有与医疗器械流出的物质有关的部分。

附 录 C
(资料性附录)

术语——文中所用术语按字母顺序排列的索引

文中所用术语和定义当中有许多都可以查阅ISO在线浏览平台（OBP）和IEC 电子媒体。

术语	来源
附件	3. 1
随机文件	ISO 14971:2007中2. 1
监管机构	ISO 16142-1:2016中3. 1
生物相容性	3. 2
预期使用寿命	3. 3
配方	3. 4
气体通路	3. 5
危险（源）	ISO 14971:2007中2. 3
预期用途	ISO 14971:2007中2. 5
可沥滤物	3. 6
制造商	ISO 14971:2007中2. 8
医疗器械	3. 7
医用气体管道系统	ISO 7396-1:2016中3. 36
正常状态	3. 8
正常使用	3. 9
颗粒物	3. 10
颗粒	3. 10
患者	3. 11
PM	3. 10
工艺	ISO 14971:2007中2. 13
剩余风险	ISO 14971:2007中2. 15
风险	ISO 14971:2007中2. 16
风险分析	ISO 14971:2007中2. 17
风险评定	ISO 14971:2007中2. 18
风险管理	ISO 14971:2007中2. 22
风险管理文档 RISK MANAGEMENT FILE	ISO 14971:2007中2. 23
TE	3. 13
毒理学关注阈值	3. 12
TI	3. 14
TIL	3. 14
可耐受接触量	3. 13
可耐受摄入量	3. 14
可耐受摄入量水平	3. 14
TTC	3. 12
型式试验	3. 15
VOC	3. 16
挥发性有机化合物	3. 16
易挥发性有机化合物	3. 17
VVOC	3. 17

参 考 文 献

- [1] ISO 10993-9: 医疗器械的生物学评价 — 第9部分: 潜在降解产物的定性和定量框架
 - [2] ISO 10993-13: 医疗器械的生物学评价 — 第13部分: 聚合物医疗器械降解产物的定性与定量
 - [3] ISO 10993-14: 医疗器械的生物学评价 — 第14部分: 陶瓷降解产物的定性与定量
 - [4] ISO 10993-15: 医疗器械的生物学评价 — 第15部分: 金属与合金降解产物的定性与定量
 - [5] ISO 13485:2016: 医疗器械 — 质量管理体系 — 监管用途的要求
 - [6] ISO 16142-1:2016: 医疗器械— 医疗器械安全性和性能的公认基本原则——第1部分: 所有非IVD医疗器械的通用基本原则和额外具体基本原则和标准选择指南
 - [7] ISO/IEC 17025: 检测和校准实验室能力的通用要求
 - [8] IEC 60601-1:2005+AMD1: 2012: 医疗电气设备 — 第1部分: 基本安全与基础性能通用要求
 - [9] BS 5724-3.12: 医用电气设备 — 性能专用要求 — 肺呼吸器参数规定方法
 - [10] 欧盟科学委员会词汇表。【2016年05月02日访问】. 网址: [http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/glossary?search letter = e](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/glossary?search%20letter=e)
 - [11] US FDA 510(k) 备忘录#K97-1, 1997年01月10日
 - [12] Godfrey S. Growth and development of the respiratory system. 出处: Scientific Foundations of Paediatrics, (Davis J.A., & Dobbing J. eds.). Heinemann, London, Second Edition, 1981, pp. 432 - 50
 - [13] Stocks J. The functional growth and development of the lung during the first year of life(. Early Hum.Dev. 1977, 1 pp. 285 - 309
 - [14] Fraunhofer RepDose Database. The database for the analysis of relationship between chemical function groups/categories and target organs in repeated dose studies 【2016年06月28日访问】. 网址: [http://fraunhofer -repdose .de/](http://fraunhofer-repdose.de/)
 - [15] International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk ICH M7 Step 4 version, dated 23 June 2014
 - [16] Miller F.J., Schlosser P.M., Janszen D .B Haber’ s rule: a special case in a family o f curves relating concentration and duration of exposure to a fixed level of response for a given endpoint (Miller F.J. 、 Schlosser P.M. 、 Janszen. Toxicology. 2000, pp. 21 - 34
-