

医疗器械已知可沥滤物测定方法验证 及确认注册技术审查指导原则

医疗器械的可沥滤物 (Leachables) 是指医疗器械或材料在临床使用过程中释放出的物质的统称。可沥滤物一般包括灭菌残留剂、工艺残留物、降解产物以及材料中的单体及添加剂 (包括稳定剂、抗氧化剂、增塑剂、着色剂等)。在医疗器械产品与人体接触并发挥作用的过程中,可沥滤物也在或短期或长期地对人体产生安全性方面的危害。

可沥滤物安全性评价首要任务是建立拟研究物质的允许限量 (Allowable limit), 其次, 应在模拟临床最坏使用环境下测定其释放量 (Released amount), 并根据其释放量是否超过其在该产品该预期用途下的允许限量, 形成完整的可沥滤物安全性研究报告, 其中, 可沥滤物的释放量测定方法的设计和方法学验证是评价可沥滤物安全性研究报告质量和结果可靠性的重要依据。

本指导原则是对医疗器械已知可沥滤物测定方法研究的一般要求, 申请者应依据具体产品的特性和拟研究可沥滤物性质对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体可沥滤物的特性和分析方法确定释放量测定方法的设计和方法学验证参数的具体内容是否适用, 若不适用, 需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对医疗器械产品注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其它方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时的进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于医疗器械注册申报时对已知可沥滤物释放量的研究和产品技术审评的参考。

本指导原则仅适用于已知可沥滤物研究，已知可沥滤物的信息可以通过以下途径获得：(1)从原材料供应商处获得材料的组成信息并预测潜在的可沥滤物；(2)通过生产工艺文件获得额外的加工助剂信息，例如脱模剂、粘合剂、抛光膏等；(3)通过已有医疗器械用材料的标准、文献等资料查阅获得潜在的可沥滤物信息；(4)通过浸提试验（Extraction study）获得信息，预测潜在的可沥滤物。

值得注意的是，可沥滤物来源可能不仅是器械原材料及工艺

信息中提供的添加剂、单体、加工助剂本身，某些情况下，器械及其原材料在生产、制造、贮存及使用等过程中产生的上述化学物质的水解、降解或反应产物等宜同时纳入可沥滤物风险评估的考虑。

本指导原则不适用于对未知可沥滤物的测定研究，但部分内容可参考使用。

二、已知可沥滤物安全性研究的基本步骤

应首先确认该已知可沥滤物是否为原材料或最终医疗器械生产过程中添加的添加剂，如抗氧化剂、稳定剂等成分。如果是，应进一步确认该添加剂在原材料或最终医疗器械中的添加总量是否超过该已知可沥滤物的允许限量，如果未超过，则一般无需对该可沥滤物本身的安全性做进一步的研究，如果超过了允许限量，则应模拟临床实际使用最恶劣环境，通过浸提试验研究，获得其最大释放量，并根据其允许限量形成完整的安全性评价报告（具体可参考附录流程图）。

三、注册申报资料要求

（一）相关器械描述及已知可沥滤物信息

企业应充分收集并提供申报器械及拟研究可沥滤物的相关信息。产品信息包括产品物理形态（液体、凝聚、固体等）、已知可沥滤物所在组件或材料在器械中的比例（例如按表面积或重量计算，如适用），产品临床接触方式、使用方式、累积接触时间、预期用途等。已知可沥滤物的基本信息包括：化学名称、化学式及结构式、CAS号（如有）、来源、最终医疗器械中的使用

及加工方式、用途（适用时）、添加量（如适用），如可能，还应提供可沥滤物的理化性能，如酸碱性、密度、熔点、沸点、溶解特性及相应溶解度、极性特性等。特别需要注意的是，如通过浸提研究获得的可沥滤物信息，还应提供该浸提研究的试验条件、步骤等资料。

（二）浸提液制备的论述

1. 浸提方式选择

可沥滤物为临床使用过程中从医疗器械或材料中释放出的化学物质。然而，由于实际临床条件的挑战，在进行医疗器械可沥滤物研究时，对大部分器械来说，很难获得临床实际使用时的研究数据，特别是长期植入类器械，因此某些情况下可通过浸提试验替代可沥滤物研究，即采用浸提方式制备浸提液进行已知可沥滤物测定。但是务必对浸提方式进行论述，证明浸提条件是严于或模拟了器械临床最坏使用条件。因此在进行浸提方式选择之前，应首先建立产品最坏的使用情况条件基本信息，包括接触人群、接触时间、接触介质、接触环境、使用方式等。

常用的浸提方式包括模拟浸提、加严浸提、加速浸提和极限浸提（具体可参考 GB/T 16886.12 部分定义），一般来说模拟浸提最接近于实际，但某些器械采用模拟浸提法可能会要求相对较大的浸提体积，这种情况下，则可能需要极大地提高对可沥滤物测定的灵敏度以满足安全性评价的要求。加严浸提（如：更长时间的浸提、表面积/体积比超过临床使用接触量等）和极限浸提（此处及此后提到的极限浸提均指的是所用溶剂符合下面论述

前提下的浸提)获得的结果可能大于或等于患者在实际临床使用过程中可能接受到的剂量或模拟浸提获得的结果。如采用该方式获得的可沥滤物释放量超过毒理学评估允许限量值时,可结合临床实际使用情况进行分析或采用模拟浸提研究,需要注意的是,在进行模拟浸提研究时需要根据毒理学评价的要求进行特殊的试验设计,比如某些情况下需要确定每日最大接触量时就需要制定 24 小时的取样计划,以获得每日最大释放量。但有些特殊情况下,因实际使用条件很难在实验室进行模拟,则优先推荐使用极限浸提法,比如产品属于长期接触(Long-term exposure, 累积接触时间>30 天)等。同时,极限浸提法或加严浸提排除了时间对释放量测定的影响,不能保证所测得的可沥滤物在与器械接触的第一天或第一个月完全释放给患者,但如果通过极限浸提或加严浸提测定出产品上存在的全部残留量符合安全性评价的要求,则一般不需要再进行模拟浸提研究,但企业需对此加严条件进行论述,以确保该条件下获得的该可沥滤物释放量会大于临床使用条件下可能进入病人体内的量。

但在选择加速浸提时应谨慎,如果采用加速浸提,则应仔细考虑加速条件对浸提动力学及浸提物的影响。任何用于建立加速或加严因子的模型或概念都应加以证明并形成文件。更多关于不同浸提方式的论述及选择可参考 ISO 10993.18 标准讨论。

除采用前述浸提的方式外,有时还可以采用其他方式获得拟研究物质。比如分析某些医疗器械产品上易挥发性有机物时可以采用顶空进样分析,这种分析方法一般更加适用于挥发性可沥滤

物，并同样能够达到预期的研究目的。

浸提液制备过程中，除考虑浸提方式外，还需要充分考虑样品的选择、浸提介质、浸提比例、浸提时间、浸提温度、浸提方式等。但无论选用何种浸提条件，所选浸提条件均不应引起器械材料和目标可沥滤物发生化学变化。

2.样品选择

科学的采样是获得代表性样品的关键，因产品的加工制造过程会对可沥滤物释放量产生影响，因此实验室应建立完整的采样操作规程，采样方法应经过确认并保留相关理由、记录，必要时，提供相关支持性资料。

试验样品优先选择最终产品或取自最终产品中有代表性的样品或经论述的与最终产品相同的工艺过程制得的材料。某些情况下，因产品大型和/或复杂的器械使得无法在终产品上进行浸提时，一般可选取有代表性的部分进行浸提，然后推导出整个器械的结果，代表性的部分可采用如下方法：如果含有几种不同的材料，选取的样品中每一组分占样品的比例宜与该组分占被测器械的比例一致，或选择经评价证明是器械上残留含量最高的一个组成部分进行试验，有时还可以通过相同原材料在相同工艺条件下加工成的最终品检测等方式进行。

值得注意的是，某些产品需要在使用前现场制备，比如某些需要通过光固化、化学固化的口腔修复类产品等，该类产品的样品应严格按照产品使用说明书中规定的时间、浓度、剂量等要求制备后获得试验样本。

3.浸提介质

浸提介质的选择需要考虑以下因素：

(1) 临床接触介质性质(酸性、碱性、极性、非极性等)。例如,对于一次性使用输注器具拟输注的药物是最佳的提取溶剂,但是输注器具和拟输注的药品种类繁多,且不同输注器械在临床的应用情况有很大的差异,因此对于无法按照临床使用情况制备检验液的样品,或者药品中某些成分对已知可沥滤物分析存在干扰时,可以使用替代溶剂开展研究。例如,对于聚氯乙烯输注器具中增塑剂 DEHP 的研究,可通过充分的论证或试验研究分析后一般情况下可采用乙醇/水($\rho=0.9373\text{ g/mL} \sim 0.9378\text{ g/mL}$)进行浸提研究。

(2) 已知物的基本性质,如极性、溶解特性等,并结合临床接触介质性质,初步确定拟采用的溶剂。

(3) 浸提介质的基本性质,如适用时,pH 值、极性特征、沸点、可沥滤物在该介质下的溶解度等。例如,根据已知物的毒理学推导允许限量值及浸提液体积,计算得到的浸提液中的允许浓度,确认该已知物在初步确定的替代溶剂中的溶解度能够满足该允许浓度的要求。

(4) 替代溶剂的选择。适用时可采用试验证明替代溶剂的提取能力应高于实际临床接触介质。如采用替代溶剂获得的结果不能满足毒理学风险评估要求时,可采用经论述的更加接近临床实际的方式进行评估。替代溶剂的选择应综合考虑上述 4 个因素。对于无机物(金属元素)可选择水或弱酸性介质作为浸提液,

这时不仅要考虑浸提过程中使用的容器，还要考虑实际使用环境，比如因酸性饮料等的使用，会使得口腔内医疗器械常接触较酸的液体环境，因此在进行口腔产品的金属离子释放研究时，可采用较酸的浸提液，也可参考相关标准及指南规定。

需要说明的是，进行可沥滤物分析采用的浸提介质应与进行生物学试验的浸提介质区分开来，因为适合生物试验的浸提介质可能不适合进行化学试验。

除此之外还应注意，在进行溶剂选择时，还应避免所用溶剂是否会与要研究的物质发生反应使得检测不出或低于其实际的量。比如，异氰酸酯是合成聚氨酯材料的单体，但由于异氰酸酯类单体易与水发生水解反应生成胺类物质，因此当对含聚氨酯材料的医疗器械产品中进行异氰酸酯单体安全性研究时采用含水溶剂，如某些药物的生理盐水溶液、乙醇/水混合溶剂等，这种情况下获得的结果一般是不被认可的。相反，某些情况下，为提高检测灵敏度或便于后续分析，可能需要对浸提液中目标化合物进行衍生化（如酯化），或进行水解等，甚至在浸提过程中同时完成上述反应，这种情况下需注意反应效率和已反应生成物质等因素对测定结果的影响。

4.浸提体积

浸提体积的选择首先应保证浸提液能够完全浸没浸提样品，其次浸提液中可沥滤物浓度能够满足检测灵敏度要求，同时还应避免因其浓度过大影响被浸提物质的进一步析出。如果供试品溶液中待测成分浓度超过线性范围，一般需通过稀释的方法降低待

测成分浓度后再行测定。

5.浸提温度

对于浸提温度，首先应考虑器械临床实际的使用温度，如选择提高温度进行加速浸提、加严浸提或极限浸提时应注意，浸提温度不应引起器械材料和目标可沥滤物发生化学变化。

6.浸提时间

对于浸提时间，应按照器械作用于患者的性质和接触时间来确定并尽可能模拟产品临床实际，适用时，宜特别考虑临床最大可能接触时间。

7.其他因素

除上述条件外，还应考虑是否需要采用动态模拟、浸提液的循环速度等因素，无论采取何种浸提条件，均需证明器械所选用的浸提条件严于或等于产品在预期使用中带给患者的最大风险下的条件。

（三）分析测试方法

对于某些已经建立起标准检测方法的研究物质，优先选用标准方法，如国际标准、国家标准等，或由知名技术组织或有关科技文献或期刊中公布的方法，在使用有关科技文献或期刊中公布的方法之前，应参照本指南中方法学验证参数进行验证，以确保方法的适用性。如果不能确定方法的适用性，应开发合适的新方法。

对于无标准检测方法的可沥滤物，企业需开发新的检测方法并进行方法学验证及确认工作。开发新的可沥滤物检测方法应根

据拟研究物质的理化性质（包括极性、稳定性、溶解特性、环境敏感性等）、浸提选用溶剂或毒理学评估所需的精度等合理选择检测仪器及检测方法，同时，应进行必要的方法学验证以保证方法的可靠且能满足安全性评价要求。值得注意的是，在进行方法验证之前，宜考虑分析方法的系统适应性，如采用色谱法时，通常考虑的因素包括分离度、灵敏度、拖尾因子、重复性等。

对于无机物（元素）检测方法有：电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES）、电感耦合等离子体-质谱法（ICP-MS）、原子吸收分光光度法（AAS）、离子色谱（IC）等。

对于有机物的主要检测方法有：高效液相色谱-二极管阵列检测法（HPLC-DAD）、高效液相色谱-荧光检测法（HPLC-FLD）、高效液相色谱-质谱法（LC-MS）、离子色谱法（IC）、气相色谱-氢火焰离子化检测法（GC-FID）、气相色谱-质谱法（GC-MS）和傅里叶变换红外光谱法（FTIR）等。

对于浸提液中可沥滤物含量较低的微量或痕量分析，如分析方法足够灵敏，可采用浸提液直接进行分析测定，无需富集处理；如直接测定提取液或模拟提取液，分析方法的灵敏度达不到检测要求时，常用的检测样本处理方法有：（1）氮吹浓缩（一般适用于有机溶剂），需要注意的是氮吹的气流速度和温度；（2）减压浓缩富集：采用减压旋转蒸发浓缩的方法制备检测样本，但需注意防止温度过高影响样本中待测物的稳定性，避免样本在富集处理过程中待测物进一步降解的情况发生，同时需考虑待测物的挥发性对测定准确性的影响；（3）液相/固相萃取：对提取液或模

拟提取液进行液相/固相萃取；但需注意液相萃取溶剂和固相填料及洗脱溶剂的选择，建议采用加内标的方法，确保待测物的有效富集。（4）衍生化：为提高待测物的可测性，可选择适宜的衍生化试剂对待测物进行衍生化处理。

如果采用新开发方法进行测定，需要按照以下项目（参见第四部分方法学验证资料）开展方法学验证，如果修改采用现有文献方法，则需要根据修改内容，参照选择“（四）方法学验证资料”中的项目进行方法学验证，并给与说明。

研究报告中除包含所采用的详细的测试方法和步骤外，还应明确使用的仪器信息及仪器设置参数，标准物质或对照品信息。

（四）方法学验证资料

定量分析应进行方法学验证，验证的目的是证明采用的方法满足于检测的基本要求，药典（如中国药典、美国药典等）和人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）指南中均给出了特定定量分析要验证的内容，一般包括方法的准确度、精密度、专属性、线性、灵敏度（检测限和定量限）等。

需要说明的是，在方法开发和验证过程中，需要考虑基质效应的影响，基质效应指的是在对分析物的浓度或质量测定过程中，来自样品中其他化合物的一种或几种综合的影响。需验证在采用开发的方法测定可沥滤物含量时，不会因其他成分的存在而对拟研究物质造成干扰。

1. 专属性

专属性是指在一些可能存在的组分，如其它可沥滤物、降解

物、基质等存在时，对被分析物准确可靠测定的能力，是评价方法能否正确鉴定并检测出被测物的一种方法。宜采用适宜的方法对专属性进行验证并排除各种稀释剂、基质、降解产物、其他杂质等的干扰，如色谱方法中，可采用典型的色谱图来证明专属性。

2. 线性

线性是指在设计的范围内，测定响应值与样品中被测物浓度（量）成比例关系的程度，是定量测量的基础。线性关系应以信号对被分析物的浓度或含量做图，根据图形是否线性进行评价。如果有线性关系，可用适当的统计方法估算试验结果，如最小二乘法。必要时，响应信号可经数学转换，再进行线性回归计算，或者采用描述浓度或含量-响应关系的非线性模型，并说明依据。

为建立线性，可用标准品或同一对照品贮备液经精确稀释，或分别精密称取标准品或对照品，制备一系列标准溶液的方法进行测定，建议至少制备 5 个不同浓度的对照品溶液，同时应给出回归方程和相关系数（一般不小于 0.99，在复杂基质或痕量分析时，接受范围可适当放宽），若用其他方法则应证明其合理性。

需要说明的是，建立方法过程中并不是线性范围越宽越好，实际上过宽的线性范围会让操作时不方便，且增加了测量误差的可能，可根据目标物浓度确定合适的工作曲线范围。

3. 范围

范围是指分析方法能达到一定的精密度、准确度和线性要求时的高低浓度或量的区间。特定的范围一般是从线性研究中得到的，它依赖于分析方法应用目的。选择的方法应保证实际样本中

待测可沥滤物浓度在其线性范围内,当器械中可沥滤物大于定量限时,还应结合浸提液制备时的浸提比例、是否进行富集等因素,确认由毒理学评估数值转化的溶液浓度是否在所设定的线性范围内。尤其是当器械适用于不同的人群,如儿童、婴儿甚至早产儿等人群,其线性最低点设置更应关注是否能够满足该类人群的毒理学评估结果的要求。如果供试品溶液中待测成分浓度超过线性范围,一般需通过稀释的方法降低待测成分浓度后测定。

4.检测限(LOD)

检测限是指样品中被测物能被检测出的最低量,方法的检测限必须满足待测物的毒理学评估数值要求,即可沥滤物的限度浓度应大于检测限。应采用适宜的方法考察检测限,常用的评估方法有以下两种,除了下面所列的方法外其他经验证的方法也可被接受。

(1) 信噪比法

该方法仅适用于能显示基线噪音的分析方法。信噪比的测定是通过比较含已知低浓度被分析物的样品与空白样品的测试信号,计算被分析物可被确切地检测的最小浓度,当信噪比在 3:1 或 2:1 时的检测限度通常被接受。

(2) 基于响应值的标准偏差和标准曲线斜率法

检测限(LOD)表示为: $LOD=3.3\delta/S$

δ : 响应值的偏差

S: 标准曲线的斜率

斜率 S 可从被分析物的标准曲线来估算, δ 的值可由多种途

径估算。如通过对空白样品多次分析，然后计算其响应值的标准偏差。

5.定量限 (LOQ)

定量限是指样品中被测物能被定量测定的最低量，其测定结果应符合准确度和精密度的要求。常用的评估方法有以下两种，除了下面所列的方法外其他经验证的方法也可被接受。

(1) 信噪比法

该方法适用于能显示基线噪音的分析方法。信噪比的测定是通过比较含有已知低浓度被分析物的样品与空白样品的测定信号，来计算被测物能够准确定量的最小浓度，典型信噪比为 10:1。

(2) 基于响应值的标准偏差和标准曲线斜率法

定量限 (LOQ) 表示为： $LOQ=10\delta/S$

δ ：响应值的偏差

S：标准曲线的斜率

斜率 S 可从被分析物的标准曲线来估算， δ 的值可由多种途径估算。如通过对空白样品多次分析，然后计算其响应值的标准偏差。

通常情况下，只有当目标分析物的含量在接近于“零”的时候才需要确定方法的检测限或定量限。当分析物浓度远大于 LOQ 时，没有必要评估方法的 LOD 和 LOQ。但是对于那些浓度接近于 LOD 与 LOQ 的痕量和超痕量检测，并且报告为“未检出”时，或需要利用 LOD 与 LOQ 进行风险评估或法规决策时，实验室应

确定 LOD 与 LOQ。

6. 精密度

精密度是指在规定的条件下，同一份均匀供试品检验液，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差表示，考察方法一般可进行重复性研究。重复性指由同一个分析人员在尽可能相同的条件下对配制的不同份相同浓度供试品溶液进行测试。一般地，供试品检验液应立即检测，若不能，则应验证贮存条件下浸提液的稳定性和均一性。

关于可沥滤物测定一般应采用重复性对精密度进行考察，评价方法如下：

在方法的规定线性范围内至少测定 9 次，如分别采用标准曲线范围内高、中、低 3 种浓度的供试品溶液重复测定 3 次。

不同含量的可沥滤物精密度考察可接受范围可参照表 1 进行考察，在复杂基质或更低浓度分析时，接受范围可适当放宽。

表 1 精密度考察可接受范围

被测组分含量	重复性 (RSD%)
10 $\mu\text{g/L}$	15
1 mg/L	8
10 mg/L	6
100 mg/L	4
1000 mg/L	3

7. 准确度

准确度是指采用该方法测定的结果与真实值或参考值接近的程度，通常用回收率评价。验证时一般要求对不同浓度样品进

行平行测定，计算平均回收率，用于回收率试验的样品以不含待测成分的空白样品为最好。可以采用加标回收率试验，按样品的处理步骤分析，得到的结果与理论值的比值。若采用加标回收率试验，加标样品的浓度应覆盖线性范围的高、中、低浓度，并分别计算平均回收率。除平均回收率外，还应考察不同测试样本数据的离散程度，一般用相对标准偏差（RSD）表示。一般来说，不同的分析水平的可接受的回收率及 RSD 范围也不同。实验室内方法回收率偏差范围评价可参见表 2，在复杂基质或更低浓度分析时，接受范围可适当放宽。

表 2 方法回收率偏差范围

被测组分含量	回收率（%）
10 μg/L	70~125
1 mg/L	75~120
10 mg/L	80~115
100 mg/L	85~110
1000 mg/L	90~108

（五）方法转移及确认

方法转移指的是建立合适的分析方法并对方法进行验证后，新的实验室采用该方法进行检验前还应进行方法比对性测试，比对性测试需要考虑的因素包括样品数量、浓度级别、重复次数等。方法确认是证明经过验证的方法适用于本次检验的过程及被测样品，同时还应证明方法使用人员有能力正确地操作国际标准、

国家标准发布的方法或者已建立并验证过的方法。确认内容可根据方法本身的特点和检验人员对方法操作的熟练程度由检验实验室自己确定。美国药典（USP）在其附录〈1226〉“药典分析方法确认（verification of compendial methods）”中对分析方法确认需要确认内容给出了指导意见，此处不再赘述。

（六）方法再验证

在某些情况下，如原材料的合成工艺改变、分析方法发生改变等，企业应进行充分的风险评估，并根据评估结果考虑是否需要分析方法再次进行全面的或部分的验证，以确保分析方法可行。

当原材料的合成工艺或来源发生改变时，可能引入新的物质，则原可沥滤物的检测方法的专属性和/或准确度就需要重新进行验证，以证明新引入的物质对原有可沥滤物的含量测定无干扰。

当某一项目的分析方法发生改变时，如采用高效液相色谱法测定含量的检测波长发生改变，则要重新进行检测限、专属性、准确度、精密度、线性等内容的验证，同时还应进行方法改变前后所得结果的对比研究，证明变更后方法的合理、可行。

（七）数据要求

前述所有取样、仪器使用、标准品或对照品信息、色谱柱、仪器的校准等均应被记录，且应通过各种方式确保其真实、准确、完整、可追溯，以确保能够完整重现数据产生的步骤和顺序，防止漏记和随意涂改、伪造或编造数据。

（八）报告内容

应包括测定试验论述、试验方案、试验报告。其中，试验论述应说明产品基本信息(材料组成、人体接触途径及接触时间等) 及可沥滤物基本信息，样品制备及浸提条件描述及其选择依据，测定方法来源及适用性论述或测定方法验证及确认报告。试验方案应包括：样品制备、浸提条件及测试方法、数据分析方案。试验报告应报告详细的测试方法(包括设备及试剂来源、样品制备步骤，必要时附图)、测试结果、数据处理、结论及典型性图谱等。

四、参考文献

1.GB/T27417-2017 合格评定 化学分析方法确认和验证指南[S].

2.ICH.Validation of Analytical Procedures Text and Methodology Q2 (R1) .

3.国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].四部.北京:中国医药科技出版社，2015:374-378.

4. ISO10993.1-2018 Biological evaluation of medical devices Part 1: Evaluation and testing within a risk management process[S].

5. GB/T16886.12-2017 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料[S].

6. GB/T16886.18-2011 医疗器械生物学评价 第 18 部分：材料化学表征[S].

7. GB/T16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第 17 部分：可

沥滤物允许限量的建立[S].

8. USP-35<1226> : Verification of compendial methods.

9.许明哲 ,黄宝斌 ,杨青云等. 分析方法确认内容介绍[J]. 药物分析杂志.2015,35 (1) :183-189.

10.许明哲 ,黄宝斌 ,杨青云等. 分析方法验证、转移和确认概念解析[J]. 药物分析杂志. 2015,35 (01) :169-175.

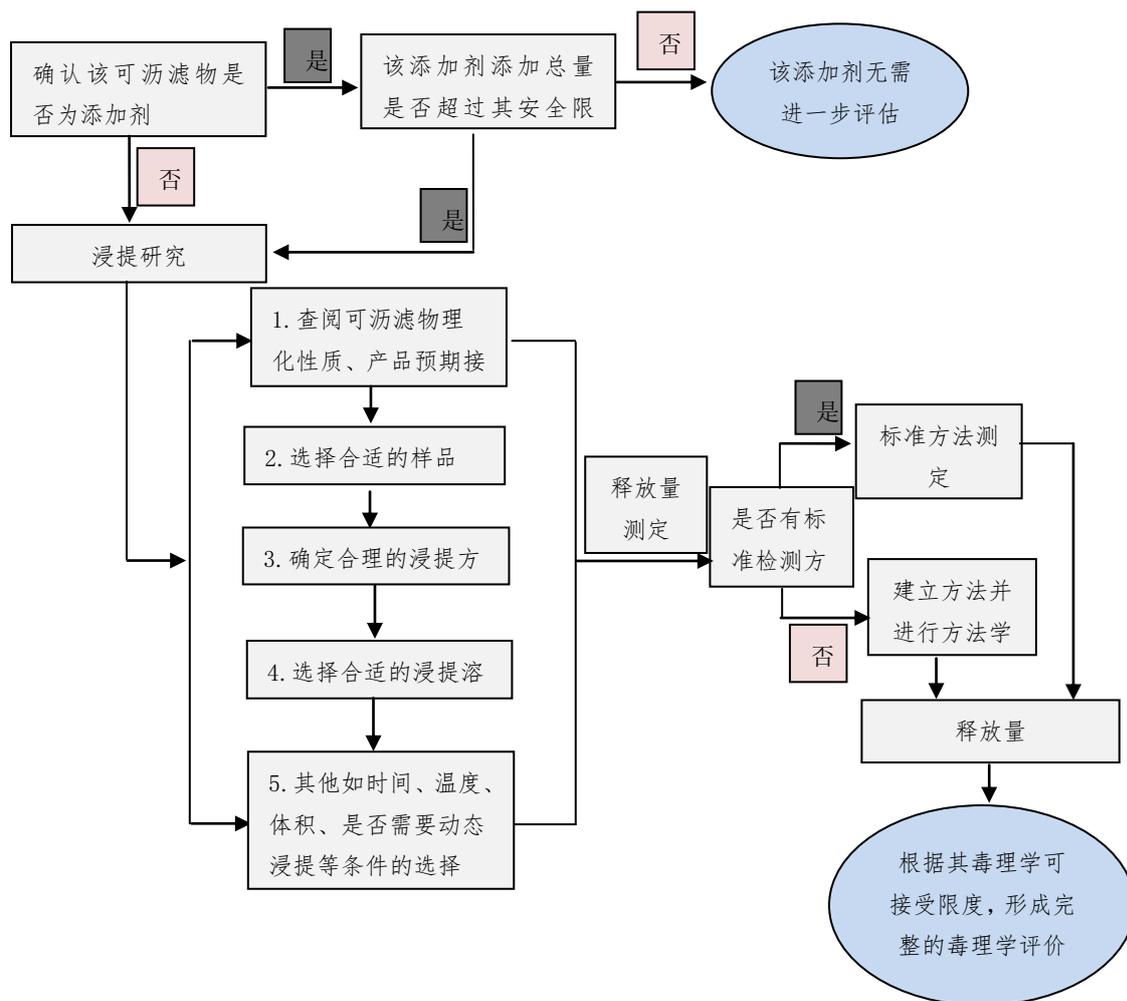
11.ISO/IEC 17025-2017 , General requirements for the competence of testing and calibration laboratories[S].

五、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

附录

医疗器械已知可沥滤物测定的一般流程



注：

可沥滤物来源可能不仅是器械原材料及工艺信息中提供的添加剂、单体、加工助剂本身，某些情况下，器械及其原材料在生产、制造、贮存及使用等过程中产生的上述化学物质的水解、降解或反应产物等宜同时纳入可沥滤物风险评估的考虑。

