参考：Ares(2015)2057675 - 2015年5月18日





欧盟委员会

企业总署

单一市场：监管环境、标准化和新方法

**压力设备、医疗器械、计量学**

|  |
| --- |
| **MEDDEV 2. 5/9第1版** |
| **2004年2月** |

|  |
| --- |
| **医疗器械指南** |

|  |
| --- |
| **与含天然橡胶乳的医疗器械有关的医疗器械指令（93/42/EEC）的含义：****制造商和公告机构指南** |

**注释**

本指南属于医疗器械EC-指令应用问题系列指南的一部分。不具法律约束力。该指南在经过与各个利益方（主管机构、服务委员会、实业公司、其他利益相关团体）深入协商之后谨慎拟定而成，期间对中期草案进行了传阅，并将部分建议收录到本文件中。因此，该文件反映了医疗器械行业利益团体所持的立场。

**背景和范围**

天然橡胶乳（NRL）兼具卓越的屏障特性、强度、柔韧性和舒适度，因此在各种医疗器械中已越来越多地得到应用。天然橡胶乳的卓越特性尤其使其成为医用手套的首选材料。最近20年间，胶乳手套在临床上的应用有了相当大程度的增加，主要原因是血源性传染因子相关风险在逐步升高。胶乳手套的主要功能是在患者与医疗工作人员之间建立起一个防护屏障，同时亦可改善一般性手部卫生状况。

为了回应关于包含天然橡胶乳器械持续增长的顾虑，欧盟委员会企业总局将问题呈现给了药品和医疗器械科学委员会（SCMPMD）。2000年6月，该委员会根据科学文献和各种公开报告中的可用信息拟定了一份意见书。该委员会的医疗器械专家组成立了一个由欧盟成员国代表组成的天然橡胶乳工作组。该工作组的任务是对药品和医疗器械科学委员会的意见书进行斟酌和讨论并探讨将医疗器械中天然橡胶乳使用的相关问题减少至最低程度的可能性。在听取了行业和用户的陈述后，该工作组确信医疗器械指令中的相应条款足以确保接触天然橡胶乳的医疗工作人员和患者的安全。然而，让工作组感到忧虑的是，从适用于含天然橡胶乳产品的风险控制措施来看，对指令的理解似乎存在一些疑问。因此，有必要考虑编制一份指导性文件说明相关基本要求的含义。

为了达到这个目标，该工作组认为有必要在本文件中对与天然橡胶乳相关的危害和接触做出确认并对当前技术发展水平的局限性所造成的影响加以讨论。本文件所遵循的基本原则是，对天然橡胶乳产生的风险只要管理方法得当就可将变应原性蛋白质水平降至合理可行的低水平，同时提供关于残留风险的警告信息。

该文件之所以向制造商、公告机构和主管机构提供医疗器械指令基本要求的理解的指导，是因为上述机构与天然橡胶乳过敏风险相关。本文件推荐的风险控制措施不适合于用其它材料制造的器械。然而，与风险程度相当的类似措施可适用于控制其它有相似性质危害的材料产生的风险（如固态橡胶乳（DNR））

**医疗器械指令**

与符合（医疗器械指令93/42/EEC条款1详细描述的）医疗器械定义的所有产品一样，含天然橡胶乳医疗器械（即检查用手套、手术手套、避孕套、导管等）必须符合该指令附录1相关基本要求中详细描述的特定条件。这表示制造商在主张一种产品与该指令的符合性时所预期的最低标准。

鉴于天然橡胶乳所致问题（即固有生物危害）的性质，生物安全相关基本要求与本指导性文件具有特殊关联。与这种状况最相关的基本要求是条款1、2、6、7.1、7.2、7.5和13。毒理学风险需通过专家特殊评估进行评定，其考虑了现有可用数据的范围、关联性和质量（如药品和医疗器械科学委员会提供的与过敏风险有关的数据）。科学评估得出的结论和结论的置信水平可用来确定适当的控制措施，以确保接触已确认有毒危害的人员安全。欧洲标准（EN）/国际标准（ISO）10993-17提供的一种方法可用来确定与可从医疗器械中渗出的有毒物质有关的可接受暴露水平。

在确定一种产品是否符合这些基本要求时，有必要在已知与天然橡胶乳有关的生物危害产生的风险与归因于使用橡胶乳特别是其作为传染屏障有效性的收益之间做出平衡。EN/ISO 14971对用于判断风险可接受性的适当流程进行了详细描述。

基本要求2指出第一要务是消除风险。然而，公认的是，没有哪种医疗操作步骤是没有风险的，为了改善患者的健康或预后必须接受某些风险是不可避免的。事实上，消除风险或将风险降至最低程度意味着风险很低，“不需对其多加计较”。对此类风险可视为“大体可接受”（见EN/ISO 14971附录E）。

如果确保风险大体可接受的控制措施不可能得到落实，则医疗器械指令要求必须尽可能降低风险。在此类情况下，有必要落实风险控制措施，确保将风险降至“最低合理可行”（ALARP）水平。换句话说，就是将风险置于EN/ISO 14971 附录E中统计图的“最低合理可行”部分。最低合理可行概念承认接触可察觉程度的风险是许多医疗器械使用中固有的问题。我们的期望是，在考虑采取任何深度风险消减措施的可行性、使用产品产生的收益和技术发展水平的同时，将风险降至最低可行水平。由于“技术发展水平”是一个动态目标且目前尚未达到基本要求中“风险大体可接受”首选项的要求，因此需对风险控制措施定期进行审查。技术发展水平的变化可降低最低合理可行的水平。

对位于最低合理可行区的风险来说，对风险、收益和风险控制可行性的评估是符合性评定流程不可缺少的组成部分。制造商必须确定合理采取哪种风险控制措施可达到风险与收益的最佳平衡。将适当采取所有风险控制措施后剩余的任何风险称作“剩余风险”。收益必须超过剩余风险。

制造商有责任与用户进行有效沟通，让他们对剩余风险有所了解，以便他们对这些风险进行有效管理。因此，有必要将相应的警告信息包含在随产品提供的文件中。这些警告信息可包括给用户和医疗管理者的具体建议规定，让他们了解为消减风险应采取的任何措施。除制造商建议用户和医疗管理者采取的风险控制措施外，用户亦可自行采取风险控制措施，例如关于采购和使用含天然橡胶乳产品的本地政策的制定。然而，这些方面的风险管理已超出了医疗器械指令的适用范围。

**危害识别**

**对天然橡胶乳的过敏反应**

各种研究已证实对天然橡胶乳的速发型（I型）超敏反应似乎是由在胶乳中发现的某些天然产生的可溶性变应原性蛋白质引起的。这种超敏反应的报告症状范围可从对手套产生的轻微水泡和潮红反应到钡剂灌肠检查所用胶乳气囊产生的致命性过敏反应。天然橡胶乳中存在的大多数临床相关变应原性蛋白质（主要变应原和次要变应原）的特性目前似乎已得到确认，并且手套中的变应原含量逐渐下降。生产流程中尽管包括了用于清除过量蛋白质和化学物质的清洗阶段，但在材料中仍然存在蛋白质和化学残留物。从采用现代技术生产的含天然橡胶乳产品中更彻底地清除胶乳蛋白可对产品的特性（如弹性、抗张强度和屏障功能）造成不良影响。

天然橡胶乳敏化反应的患病率在已做过研究的不同人群中有所不同。天然橡胶乳过敏反应的主要高危人群包括特应性个体、手部皮炎患者和特应性儿童，尤其是食物过敏个体。大多数研究表明，医疗工作人员中过敏反应的报告患病率范围在2.7％－15％不等，这取决于诊断所用的方法和所用胶乳手套的变应原性，虽然这些研究并不总能对皮肤针刺测试阳性个体和临床过敏症个体做出区别。在使用防护手套的若干职业（如家政人员、理发师、温室工人和纺织工人）中已对天然橡胶乳过敏反应有过描述。根据皮肤针刺测试和严格的诊断标准，总人群中的I型天然橡胶乳过敏反应频率相对较低，明显低于1％。有证据提示，可渗出变应原性蛋白质水平低的胶乳器械不会诱发敏化反应。

**胶乳手套中粉剂的使用**

作为手套佩戴/生产辅助手段使用的改良型玉米淀粉粉剂近年来亦是特别令人忧虑的对象。手套中的胶乳蛋白可与玉米淀粉粉剂颗粒结合，因此粉剂可作为变应原的载体。佩戴和摘除带粉剂手套时产生的粉尘气溶胶被附近人员经肺吸入是一种其他接触途径，可增加发生过敏反应的风险。已公开发表的病例报告指出，这种接触方式可在胶乳敏感个体中激发过敏反应症状（哮喘、鼻炎、荨麻疹、过敏症）。然而，据药品和医疗器械科学委员会1报告，迄今为止尚无决定性科学研究指出，在带粉剂胶乳手套与不带粉剂胶乳手套拥有相同的可提取变应原性蛋白质浓度的前提下，使用带粉剂胶乳手套与使用不带粉剂胶乳手套相比可增加敏化反应的频率或发生率。因此，粉剂在过敏反应中发挥作用的程度对其作为一种变应原空气传播载体的作用而言是有限的。

使用带粉剂手套对外科手术和粘连或淀粉肉芽肿形成的影响已有人论及，然而，尚不能确立牢固的因果关系。

**天然橡胶乳添加剂**

在天然橡胶乳产品的生产过程中使用范围广泛的加工化学危险品，其中包括催速剂（如秋兰姆、氨基甲酸盐和巯基苯并噻唑），这些催速剂是已知的接触敏化剂，可给IV型过敏性接触性皮炎的发生带来风险。目前仅有一项研究可用来对这些化学品的潜在相对危害性进行评定。

胶乳类医疗器械中化学物质的定量及其生物利用度的测定目前尚存疑问。终端产品的成分构成不只是随合成聚合物与加工过程中发生的化学反应和渗出作用而波动，而是高度依赖初始成分。皮肤或组织对化学残留物的摄入量取决于这些物质的理化特性和器械的使用条件。例如，经粘膜接触（如避孕套）所致化学物质摄入量可能就超过完整皮肤接触相同浓度化学物质的摄入量。然而，在不考虑这些变量的情况下，橡胶产品中化学残留物含量降低亦可导致化学物质生物可利用量与该材料诱发IV型过敏反应能力的降低。

IV型过敏性接触性皮炎的风险并不限于天然橡胶乳产品；目前可利用的合成替代品亦可造成类似风险，这取决于这些产品的生产过程中使用的化学物质。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1欧盟委员会药品和医疗器械科学委员会（SCMPMD）；关于天然橡胶乳过敏反应的意见；2000年6月27日通过。Doc.SANCO/SCMPMD/2000/0009 终版

**接触评估**

对天然橡胶乳的接触可能源于皮肤或粘膜接触。粘膜接触包括吸入和泌尿生殖道接触（如来自避孕套、伤口引流器、气管切开插管、钡餐灌肠检查中使用的气囊和导尿管）。直接组织接触或血管内接触亦可发生于使用手术手套时的开放性手术伤口和注射剂容器。

**与变应原性蛋白质的接触**

将受试者接触的可渗出变应原性蛋白质量降至最低水平就能降低对天然橡胶乳的敏化反应或过敏反应风险。然而，在已对胶乳变应原性蛋白质敏化的个体中，应对敏化反应预防和过敏反应预防做出区分。一个人一旦对天然橡胶乳发生敏化反应，随后对胶乳的任何接触均可触发过敏反应。目前尚无可能对敏化反应确定接触阈值水平，但通常的理解是，使个体发生敏化反应所需的接触量大于在敏化个体中诱发过敏反应所需的接触量。已有研究显示，在胶乳敏化个体中，可渗出蛋白质量低的胶乳手套诱发阳性反应的百分比低于蛋白质残留量较高的胶乳手套。然而，蛋白质含量与变应原含量间的相关关系并不足以证明基于可渗出蛋白质含量选择低变应原手套的合理性。不过，预期较低的可渗出蛋白质水平亦会导致较低的敏化反应患病率。

个体对胶乳过敏反应的易感性是难以精确判定的。在欧洲和加拿大有一种用于皮肤针刺测试的标准化提取物可供利用，但在美国却没有销售。胶乳材料（如手套）提取物可能是有用的，但离标准化尚远，而且仅能对特殊产品的特殊提取物中存在的变应原性蛋白质或变应原提供信息。

截止2002年8月，有15种变应原收到了世界卫生组织/国际免疫学会联盟变应原命名分委员会的命名2，这一事实表明，在胶乳变应原的识别和描述方面已取得了相当大的进展。然而，对变应原的直接检测缺乏经过确认的方法则阻碍了接触评估。尽管变应原直接测定可能是首选方法，但目前已有的特殊测定方法正在等候国际确认。由于可渗出蛋白质水平与过敏反应或敏化反应风险之间的关系已在几项研究中得到了证实，因此目前可将可渗出蛋白质水平作为变应原接触的间接指标。改良型Lowry法和氨基酸分析法都可用来测定全部可提取蛋白质，这两种方法在某些类型产品中的应用已有过描述且已进行了标准化，因此有可能在两种备选品牌产品间进行比较。然而，这两种方法都不能分辨敏化蛋白质和非敏化蛋白质。

尽管欧洲的一些实验室采用改良型Lowry法可得到相当一致的结果，但在美国和欧洲的高标准实验室所做的许多循环检验发现，在结果的再现性方面存在严重问题。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2www.allergen.org

目前已基于采用人IgE抗体识别天然橡胶乳特定变应原的实验原理开发出几种免疫测定法并在有限规模上采用这些方法测定了胶乳手套和其它天然橡胶乳器械中的变应原总量。此类含量测定的主要缺点是适宜人血清的可利用度有限与标准化问题。

最近已开发出了用于测定医疗器械中个别胶乳变应原的特殊测试方法。这些方法目前正在接受国际评价。因此，目前尚无充足理由提出临时性推荐规范。

**与粉剂的接触**

目前已有用于测定医用手套中粉剂含量的标准化技术可供利用。相关标准要求手术手套带有标识，建议用户用前必须对手套进行清洗以去除上面的粉剂。一些研究对此类清洗的有效性提出了质疑。

**与化学残留物的接触**

有几种技术可用于检测存在于胶乳产品（如医用手套）中的化学物质。这些方法虽然可用来识别天然橡胶乳产品中存在的化学物质，但并不意味着这些化学物质对诱导过敏反应或诱发反应亦具有生物可利用性。不同化学物质间可能存在交叉反应，亦可能存在化学物质的混合物。对适用的最佳分析法似乎不会达成一致意见。

对于产品中有临床意义且具备生物可利用性的橡胶助剂残留物，目前尚无体外测定法可供利用。

**风险评估和评价**

**可提取蛋白质**

一些研究提示，天然橡胶乳手套中可渗出蛋白质的存在与过敏反应或敏化反应风险间存在相关关系。这些研究得出了这样的结论，即降低可渗出蛋白质的可利用量可降低风险。然而，代表可接受风险的可渗出蛋白质水平测定存在明显的不确定性，这限制了对风险进行分析的程度，因此，这种测定方法是有问题的。

虽然药品和医疗器械科学委员会对与天然橡胶乳材质医疗器械所产生的风险管理有关的许多重要问题均能做出清晰结论，但与欧盟现状有关的优质科学研究数目有限。而且，由于现有分析方法不能分辨变应原性和非变应原性蛋白质，但可检测蛋白质总量，因此接触评估是不准确的。随之而来的问题就是，无法有信心地对接触含天然橡胶乳产品所致敏化反应或诱导反应的风险进行评估。

即便有可能进行更有意义的风险评估，但诱导反应和敏化反应的极限可能接近或低于现行蛋白质测定方法的定量极限，因此，不能用蛋白质水平来确定可视为“安全”且具有现实安全边界的暴露水平。除了缺乏足够敏感的分析方法外，现在公认的是，没有可用的毒理学方法可用来识别这些终点之一的阈值。这样说的一个含义是，意指最低变应原性风险（如低变应原性）的术语是不恰当的。

由于不能根据科学数据估计低水平接触时发生损害的可能性，因此不能估计对患者或用户的风险。从而，对重大危害（如敏化反应）而言，不能确定与大体可接受的风险相当的暴露水平。因此，消除风险（根据对基本要求2第1个要点的基本预期）是不可能的。

由于上述理由，各种建议极限背后的基本原理遭到了猛烈批评：具有重要生物学意义的相关变应原含量可能被忽视了；另一方面，无关的非变应原性蛋白质含量可能超过了任何所选上限。在如此情况下，对含天然橡胶乳医疗器械中的可渗出蛋白质含量确定容许限值是不恰当的。

如果不能落实确保风险大体可接受的控制措施，则有必要将天然橡胶乳所致过敏反应风险降至合理可行的低水平并将所存蛋白质残留物视为剩余风险。

对含天然橡胶乳的医用手套而言，其作为传染屏障的有效性及其生产成本都具有与风险：收益评估有关的公共卫生意义。因此，降低天然橡胶乳手套中可渗出蛋白质含量的努力必须与产品性能的任何降低达成平衡，而产品性能降低对其功能和对保存、促销或改善人体健康有影响的任何财务问题均具有决定性作用。

**淀粉粉剂**

尽管存在自称具备可接受性能的无粉剂产品，但未必能说这些产品对所有用途都是适用的。重要的是要认识到风险和收益均可随产品的预期用途不同而有相当大的变化。对带粉剂医用手套而言尤其如此。在这种情况下需将风险和收益视为与其在手术治疗和微创操作中的用途有关。

使用粉剂不会增加手套的变应原性，但会允许空气接触变应原。因此，对敏化个体存在通过呼吸道接触发生反应的附加风险。然而，此时的高危人群与单独接触天然橡胶乳发生过敏反应的高危人群是相同的。如果手套中的胶乳变应原含量较低，使用带粉剂手套不会增加敏化反应的发生率。这意味着控制手套中的粉剂含量不会对非敏化个体提供额外保护。

粘连或肉芽肿形成的风险仅与接受手术治疗的患者有关。未要求药品和医疗器械科学委员会就该风险提供建议。在缺乏粉剂可导致这些并发症的明确证据时，引入监管措施防止使用带粉剂手术手套是不恰当的。然而，鉴于科学的不确定性，粉剂的存在仍然是一个剩余风险。

存在手套粉剂不会明显影响手套的屏障性能，因此，缺乏手套粉剂本身不会给患者或用户引入风险。手套粉剂的收益在于使用的便利和舒适，这对有效性有间接影响。因此，用户偏好对判定带粉剂手套的可接受性是一个重要因素。生产无粉剂手套所涉流程的成本和附加环境影响对买方而言可能亦是重要事项，这可随使用环境不同而有所变化。用户需要有能力对这些因素进行权衡并采取有效措施对与使用带粉剂手套有关的剩余风险加以管理。

**化学残留物**

对加至天然橡胶乳配方中或加工过程中化学反应产生的化学物质残留物的接触量应保持在低于可对用户或患者造成损害的水平。对大多数化学物质来说，可确定一个被认为对健康无可察觉损害风险的暴露水平。这个水平称作“容许摄入量”，可根据可用的毒理学和临床数据加以确定。其构成了一个安全范围，而正是这个安全范围导致了根据已有科学数据估计对人体潜在影响时固有的不确定性（见EN/ISO 10993-17）。可将接触高达容许摄入量水平的化学物质所产生的风险归入大体可接受。

在制造产品时不可能将残留物保持在足够低水平的情况下不能保证暴露水平在容许摄入量之下。此外，对某些化学物质（尤其是敏化剂）来说，判定一个容许摄入量也许是不可能的。在这些情况下，必须将接触量降至合理可行的低水平，使用化学物质或存在化学物质产生的收益必须超过风险，而且必须将残留物按剩余风险进行处理。

用致敏性较弱的化学物质替代致敏性最强的敏化剂从理论上说可降低风险，但迄今为止只有一项可给敏化剂分级的剂量反应研究可供利用。对任何此类风险控制措施的可接受性都必须作为综合风险评价的组成部分进行评价。

**临床事项**

知道或怀疑自己可能有I型胶乳过敏症的个体必须避免接触胶乳产品。如果他们在医疗机构接受治疗，应将其过敏症告知工作人员。天然橡胶乳手套有替代品可供利用，但是，这些替代品可能带来风险，这取决于生产过程中使用的化学物质。关于代用非胶乳材料相关风险的数据非常有限。

**风险控制**

**可提取蛋白质**

所采取的任何风险控制措施必须反映危害的性质，因此，这些措施必须针对敏化反应的诱导风险和过敏反应的诱发风险。由于风险评估所固有的可变性和不确定性，针对特殊接触人群制定风险控制措施是不恰当的。此外，风险的性质意味着没有单一风险控制措施可保护所有人。

天然橡胶乳产品中的蛋白质对维持某些重要特性通常是必不可少的，因此，只要使用含天然橡胶乳的产品，就不能排除接触变应原性蛋白质的可能性。而判定一个预期在特应性个体或非特应性个体中都不会导致敏化反应的暴露水平亦是不可能的。因而，不可能将天然橡胶乳产品中的可渗出蛋白质残留物降至可保证在敏化个体中既可诱导敏化反应亦可诱发过敏反应的水平。因此，控制可渗出蛋白质水平对控制这些人群的风险来说不是一个可量化的选项，而且，唯一可行的风险最小化措施是尽可能避免接触。

对某些产品（如医用手套和避孕套）来说有非胶乳替代品可供利用。然而，在不可能避免接触时，由于生物可利用变应原性蛋白质水平越低，诱导敏化反应与诱发过敏反应的风险就越低，因此，将可渗出蛋白质降至合理可行的低水平则具有指示性意义。为了确定在任何特殊情况下何种蛋白质水平是可接受的，有必要考虑总体可接受的技术发展水平并在蛋白质含量以及与符合用户需求的产品供应相关的技术和财务因素间做出平衡。这方面的技术发展水平近年来已有相当大的改变，致使可渗出蛋白质水平逐步下降。未来的技术发展可能会使蛋白质水平进一步降低，同时不对产品质量造成负面影响或不增加生产成本。在这种情况下，蛋白质水平的进一步降低将会是稳健的。届时，进一步降低残留物水平的压力可能仅来自表明当时在医疗器械中发现的蛋白质水平导致了问题出现的证据。目前此类证据是有限的。

一般认为，许多风险控制措施都是有必要的。这些措施包括确保将对变应原性蛋白质的接触量维持在低于可接受水平的措施。

对含天然橡胶乳的任何医疗器械来说，在其技术证明文件中需包含：

* 使用天然橡胶乳的正当技术理由，包括支持数据的参考文献；
* 根据技术发展水平确定和报告变应原含量的一个指示语3（此类信息在用户提出请求时应可供利用）。
* 关于已测变应原水平的正当技术理由，表明该水平如何符合最低合理可行原则。

由于不能消除产品对非敏化个体、敏化个体或特应性个体的风险，因此，必须将风险按“剩余风险”进行处理。鉴于此，必须在产品的标识上包含一个关于存在天然橡胶乳的警告语。

对含天然橡胶乳的任何医疗器械来说，在其产品的标识上需包含：

* 存在于产品主要包装上的醒目指示语，应指出该器械中包含天然橡胶乳；
* 一个警告语，应指出该产品对胶乳敏化个体可能诱发过敏反应；

产品标识上的警告语需表达对风险的准确估计。对绝大多数天然橡胶乳产品来说，不可能确定其相对变应原性，因此，提示其风险低于通常水平的任何标识主张都不能证明是有正当理由的。同样重要的是，只有天然橡胶乳含量处于可察觉水平的那些医疗器械才能如此标示。仅仅因为不能排除存在少量天然橡胶乳污染的可能性而在医疗器械的标识上使用“可能含有天然橡胶乳”之类陈述会导致不必要地拒绝给敏化患者或用户使用此类医疗器械。除非证明有正当理由才能使用此类警告语。

对任何医疗器械来说，在产品的标识上不可包含：

* 提示相对安全的任何术语，如低变应原性、低过敏原性或低蛋白含量；
* 任何无正当理由的关于存在变应原的指示语

不幸的是，目前尚无标准化定义可将无天然橡胶乳产品与含天然橡胶乳产品区分开来。因此，我们要求欧洲标准委员会将含天然橡胶乳产品与能认定不含天然橡胶乳产品之间的区别做出说明并对含天然橡胶乳器械与不含天然橡胶乳器械的标志做出规定。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3变应原测定的新技术在可利用时将在适当的统一欧盟标准中体现出来。在当前的统一标准中对测定变应原含量高度近似值的一种方法（即可渗出蛋白质总量）进行了详细描述。可渗出蛋白质总量与变应原含量间无直接相关关系。用于测定变应原性天然橡胶乳蛋白质的一种市售定量方法正在确认过程中。在确认结果可供利用前，应采用现行方法对变应原水平进行估计。

**手套粉剂**

为了判定一种手套是否为无粉剂手套，国际标准化组织已确定了一个控制限值（2微克/手套）。联合执行标识要求和该定义是一种适当的风险控制措施。如果用户能够使用带粉剂手套风险和收益的适当信息，他们就能有效降低剩余风险，从而也就不必对手套的粉剂含量采取进一步的控制措施。

对任何医用手套来说，在其技术证明文件中需包含：

* 证实标注为无粉剂的任何手套均符合相应标准的数据。

对任何医用手套来说，在其产品的标识中需包含：

* 一个关于该手套是带粉剂还是无粉剂的醒目指示语。

对带粉剂的无菌手套来说，在其产品的标识上需包含：

* 一个关于需将组织对粉剂残留物的接触量控制在最低水平的警告语。

**化学残留物**

需采取控制措施确认已尽可能将用户和患者对化学物质的接触量控制在可对健康造成损害的水平以下。在这些措施不能得到保证的情况下，适用最低合理可行原则。

对天然橡胶乳加工过程中使用或产生的每种有害化学物质来说，只要有可能，在其技术证明文件中需包含：

* 对根据毒理学风险分析确定的容许摄入量的识别；
* 对患者和用户期望接触量的估计值，有必要确认该程度接触不会超过容许摄入量。
* 对流程控制限值或质量控制措施的识别，这足以确认接触不会超过容许摄入量。

在不可能实施上述措施时，在技术证明文件中需包含：

* 不能采取上述风险控制措施的正当技术理由；
* 确认总残留物处于合理可行低水平的数据；
* 表明由残留物所致风险水平大体可接受的一个基于证据的评估（如成品测试）；
* 为证实可接受风险而选择的方法在技术上的正当理由；
* 对根据风险评估确定的流程控制限值的识别和相应的质量控制措施；

**临床事项**

为了有效管理与天然橡胶乳产品有关的剩余风险，需将风险的性质和适用的风险控制选项适当告知用户。为了便于医疗提供者有效控制剩余风险，医疗机构执行与采购有关的适当的管理政策以及对敏化患者进行治疗或敏化用户提供治疗的规定是可取的。因此，我们要求欧盟成员国对用来准备相应信息的有关措施加以斟酌，帮助对剩余风险进行管理。这里提及的信息是关于含天然橡胶乳医疗器械（包括与变应原性蛋白质、残留化学物质和手套粉剂有关的医疗器械）对医疗提供者的风险和收益方面的信息。

**附录1：必要的风险控制措施**

对任何含天然橡胶乳的医疗器械来说，在其技术证明文件中需包含：

* 使用天然橡胶乳的技术理由，包括支持数据的参考文献；
* 根据技术发展水平确定和报告变应原含量的指示语4（此类信息在用户提出请求时应可供利用）。
* 关于已测变应原水平的技术理由，表明该水平如何符合ALARP9（最低合理可行）原则。

对含天然橡胶乳的任何医疗器械来说，在其产品的标识上需包含：

* 存在于产品主要包装上的醒目指示语。该指示语应指出该器械中包含天然橡胶乳。
* 一个警告语。该警告语应指出该产品在对胶乳过敏的个体身上可能诱发过敏反应。

对任何医疗器械来说，在产品的标识上不可包含：

* 提示相对安全的任何术语，如低变应原性、低过敏原性或低蛋白含量；
* 任何无正当理由的关于存在变应原的指示语

对任何医用手套来说，在其技术证明文件中需包含：

* 证实标注为无粉剂的任何手套均符合相应标准的数据；

对任何医用手套来说，在其产品的标识中需包含：

* 关于该手套是带粉剂还是无粉剂的醒目指示语。

对带粉剂的无菌手套来说，在其产品的标识上需包含：

* 关于需将组织对粉剂残留物的接触量控制在最低水平的警告语。

对天然橡胶乳加工过程中使用或产生的每种有害化学物质来说，只要有可能，在其技术证明文件中需包含：

* 对根据毒理学风险分析确定的容许摄入量的确定；

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4变应原测定的新技术在可利用时将在适当的统一欧盟标准中体现出来。在当前的统一标准中对测定变应原含量高度近似值的一种方法（即可渗出蛋白质总量）进行了详细描述。可渗出蛋白质总量与变应原含量间无直接相关关系。用于测定变应原性天然橡胶乳蛋白质的一种市售定量方法正在确认过程中。在确认结果可供利用前，应采用现行方法对变应原水平进行估计。

* 对患者和用户期望接触量的估计值。有必要确认该程度接触不会超过容许摄入量。
* 对流程控制限值或质量控制措施的识别。这足以确认接触不会超过容许摄入量。

在不可能实施上述措施时，在其技术证明文件中需包含：

* 不能采取上述风险控制措施的正当技术理由；
* 确认总残留物处于合理可行低水平的数据；
* 表明由残留物所致风险水平大体可接受的基于证据的评估（如成品测试）；
* 为证实可接受风险而选择的方法的正当技术理由；
* 对根据风险评估确定的流程控制限值的确定和相应的质量控制措施；

我们要求欧洲标准委员会将含天然橡胶乳产品与能认定不含天然橡胶乳产品之间的区别做出说明并对含天然橡胶乳器械与不含天然橡胶乳器械的标志做出规定。

我们要求欧盟成员国对用来准备相应信息的有关措施加以斟酌，帮助对剩余风险进行管理。这里提及的信息是关于含天然橡胶乳医疗器械（包括与变应原性蛋白质、残留化学物质和手套粉剂有关的医疗器械）对医疗提供者的风险和收益方面的信息。

