



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1778.1—2021/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)

2021-09-06 发布

2022-09-01 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前言	I
引言	II
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 概述	5
4.2 型式试验	6
4.3 生物相容性危险(源)识别	6
4.4 风险评定的范围	6
4.5 生物相容性评价计划	7
4.6 试验选择	7
4.7 后续评价	8
5 气体通路中的呼吸气体发生污染	8
5.1 * 持续使用时长	8
5.2 颗粒物(PM)排放	9
5.3 挥发性有机化合物(VOC)排放	9
5.4 冷凝物中的可沥滤物	10
6 根据不同的患者群进行调整	10
6.1 一般考量因素	10
6.2 根据体重进行调整	10
6.3 * 根据可耐受接触量推导允许浓度	10
7 * 推导允许限量	11
7.1 一般流程	11
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	12
7.4 用于持久接触(≥ 30 d)的医疗器械	12
8 风险受益分析	12
9 评定医疗器械的生物相容性	13
附录 A (资料性附录) 原理说明与指南	14
附录 B (资料性附录) 基本编号原则	16
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	17
参考文献	19

前 言

YY/T 1778《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 1778 的第 1 部分。

本部分按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

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/TC 116)归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、上海市医疗器械检测所、北京怡和嘉业医疗科技股份有限公司。

本部分主要起草人：刘爱娟、王伟、陈兴文、沈永、郁红漪、陈蓓、孙钰朋、侯丽、刘靓。

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,体现了对科学知识的高度运用,旨在提高患者的安全性。

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。所述方法要求将评审和评价所有来源的已有数据相结合,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。然而,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与组织接触的部件对它们进行试验。这种解释可能会导致可疑受益的测试,也可能导致未检测出潜在的危险(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,在一些被证明是特殊应用的情况下,生产领域或使用领域的专家可以在具体的标准中建立特殊的试验和指标。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涵盖了最常见的潜在有害物质。有人认为,最好能发表一份行之有效的文件,从而可以检测目前已知的大部分有害物质。由于使用的是毒理学关注阈值(TTC)方法,因此本标准除了用于评定最常见的潜在有害物质外,或还可用于评定从呼吸类医疗器械气体通路中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。

本部分文本中,标题、段和表标题前加“*”号的,表示在附录 A 中对相关内容有进一步的解释和说明。

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

本部分规定了组成气体通路的医疗器械材料的生物相容性评价时所遵循的一般原则,包括:

- 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供应气体或其他物质的医疗器械、其部件或附件上的气体通路产品,其生物学风险评价时所遵循的基本原则;
- 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。

本部分未规定:

- 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性风险(例如,通过产生颗粒物)。
- 如何检测进入到可吸入气流中的潜在有害物质的特定试验,并为这些物质制定可接受标准。

注 1: 检测进入到可吸入气流中的潜在有害物质的特定试验见 YY/T 1778(ISO 18562)的其他部分。

- 如何对与患者直接接触的医疗器械表面进行生物学评价。

注 2: 有关直接接触医疗器械表面的评价要求见 GB/T 16886 系列。

本部分适用于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 形管以及预期要与这些医疗器械配套使用的所有呼吸附件。

本部分也适用于培养箱的封闭室,包括床垫以及氧气面罩的内表面。

注 3: 本部分涉及在正常使用下整个预期使用寿命中的医疗器械,并考虑到了所有处理或再处理过程的影响。

注 4: 本部分涉及医疗器械气体通路内可能导向患者的气流潜在污染问题。

注 5: 本部分不涉及在正常使用医疗器械时来自气源的气体中就已经存在的污染。

注 6: YY/T 1778(ISO 18562)(所有部分)不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。

注 7: 未来可能会增加更多的部分以对其他相关方面进行生物学试验,包括因在气流中添加了药物和麻醉剂后可能由气体通路引发的其他污染问题。

注 8: 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 10993-17:2002,IDT)

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

ISO 7396-1 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: 颗粒物质排放试验(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、YY/T 0316 界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护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, 用于:

- 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, 定义 3.3, 做了修订——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, 这种程度的不利影响可能是可接受的。

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, 定义 3.28]

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)Memorandum # 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、进气口过滤器、气体混合器、风机和内部管道。

示例 2:带培养箱的封闭室,包括床垫和氧气面罩的内表面。

示例 3:呼吸管路、气管导管或面罩和口腔器件的内表面。

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,定义 3.10,做了修订——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被认为是医疗器械,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,定义 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,定义 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,服务,运输等。

[来源:IEC 60601-1:2005+AMD1:2012,定义 3.71,做了修订——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,定义 3.76,做了修订——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:μg/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值由可耐受摄入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

患者每千克体重每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:μg/kg/d)。

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,定义 3.135,做了修订——将“ME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℃~260℃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℃~260℃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。监管部门要求在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 very volatile organic compound; 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

对于预期与患者一起使用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程序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，评价结论可能会是：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档的方法检查符合性。

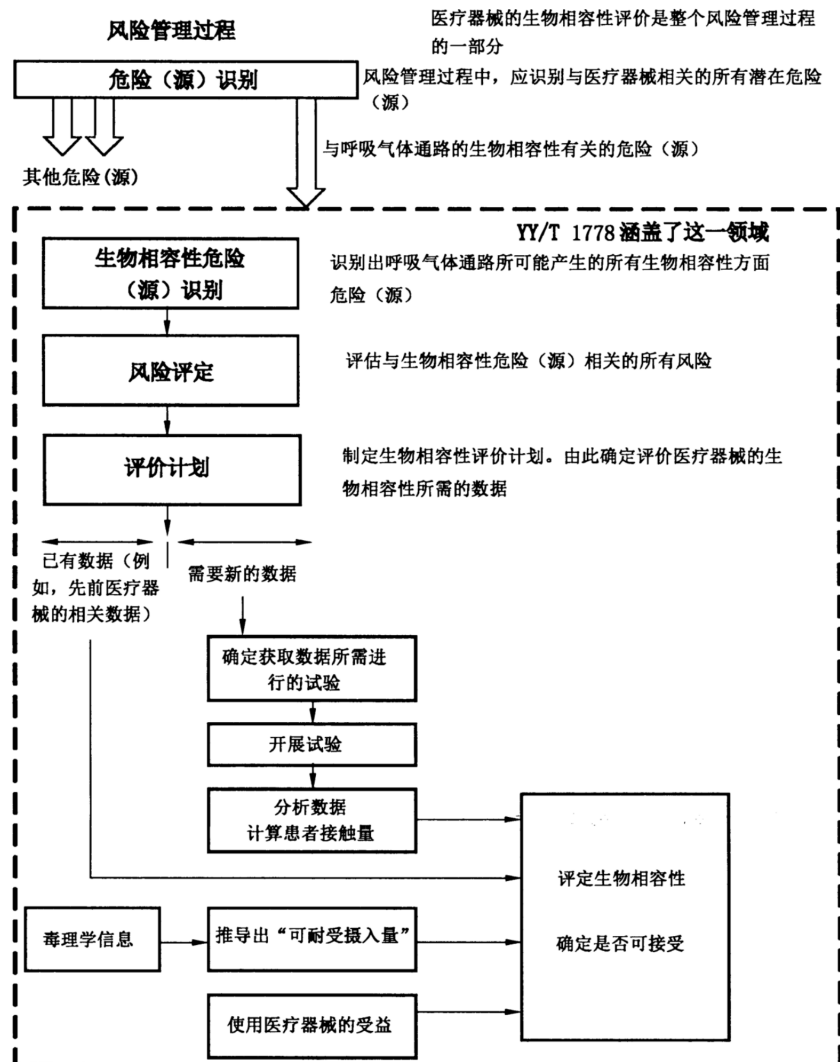


图 1 气体通路生物学评价的风险管理过程

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(如相同的生产和加工工艺)而不是最终医疗器械,则宜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的危险(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),按照本部分和 GB/T 16886.1 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,以确定最不利情况。

- 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处理步骤的影响(如适用)。

用查看风险管理计划和风险管理文档的方法检查符合性。

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。

生物学评价的必要性主要由暴露的持续时间和频次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)进行更多的评价,这种结论应形成文件。

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,不含额外的化学成分,使用相同的制造工艺制成,因此可以认为二者具有等同性。

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,生物学研究之后还要在最终医疗器械、部件或附件临床使用中对非预期的人体不良反应或不良事件进行认真的观察。

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,应考虑用于制造医疗器械、部件或附件的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(VVOC);
- 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。

试验的选择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、总流量以及临床持续使用时间进行。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超过 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;
- 处理或再处理工艺发生变化,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 * 持续使用时长

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在患者上的持续使用时长。

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。

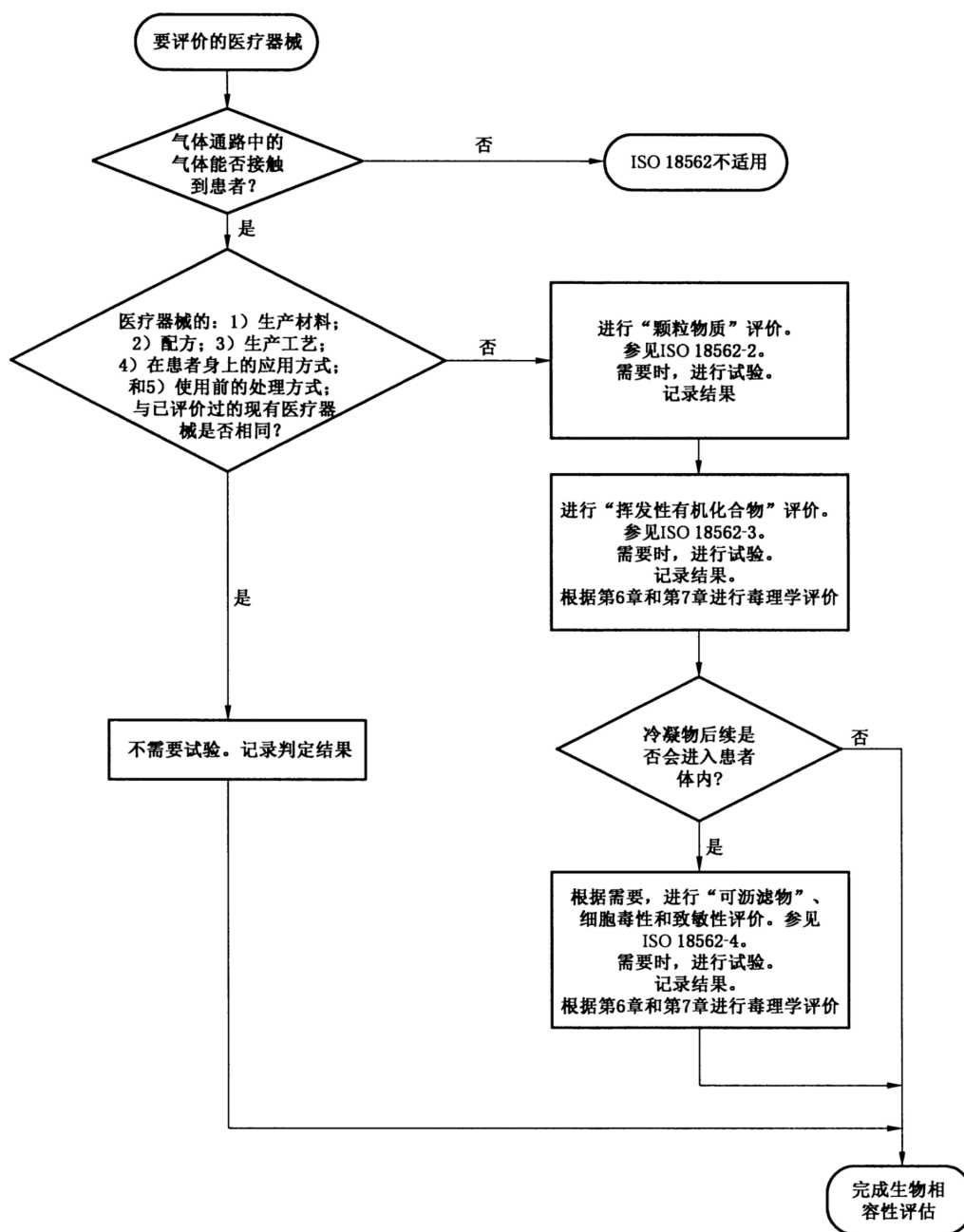


图2 确定要考虑进行哪些试验的流程图

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 GB/T 16886.1 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,参见 GB/T 16886.17。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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 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(见 GB/T 16886.17)。

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(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 $3.5\text{ kg}/70\text{ kg}=1/20$)。

可酌情根据其他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 $0.21\text{ m}^3/\text{d}$;
- 婴儿 $2.0\text{ m}^3/\text{d}$;
- 儿童 $5.0\text{ m}^3/\text{d}$;
- 成人 $20\text{ m}^3/\text{d}$ 。

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： $\mu\text{g}/\text{d}$)，该物质通过患者每天呼吸 20 m^3 的空气而到达体内。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——大部分气流会从旁路排入大气中。

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呈现可接受风险。

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。

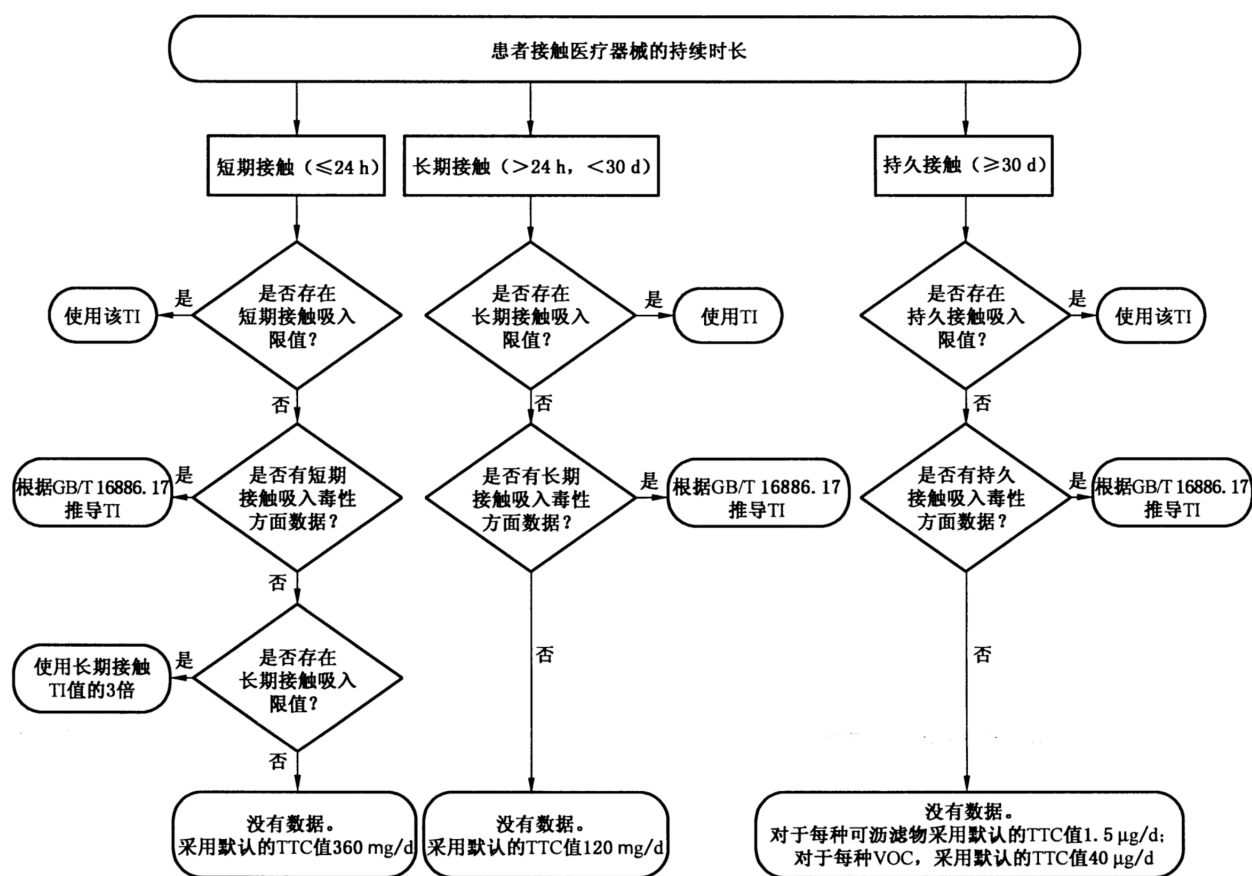


图 3 每种识别出的化合物的吸入可耐受摄入量(TI)的推导流程图

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 GB/T 16886.17 中详述的程序推导该化合物的可耐受摄入量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$);
- 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 GB/T 16886.17 中详述的程序推导该化合物的可耐受摄入量($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$),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 $360 \mu\text{g}/\text{d}$ 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: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)转换为可耐受接触量(单位: $\mu\text{g}/\text{d}$)。

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

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: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)。
- 如果没有可用的毒性数据,则可以使用成人 $120 \mu\text{g}/\text{d}$ 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: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)转换为可耐受接触量(单位: $\mu\text{g}/\text{d}$)。根据该流程,可求出该物质的允许患者接受的剂量(单位: $\mu\text{g}/\text{d}$)。

7.4 用于持久接触(≥ 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: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)。
- 对于 VOCs,如果没有可用的毒性数据,则可以使用 $40 \mu\text{g}/\text{d}$ 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 $40 \mu\text{g}/\text{d}$ 。

注 2: $40 \mu\text{g}/\text{d}$ 的 TTC 为 VOC 当前最新的测量阈值。该值表示癌症风险相比于短期接触的癌症风险 1×10^{-5} ,增加到了 2.7×10^{-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 $1.5 \mu\text{g}/\text{d}$ 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 $1.5 \mu\text{g}/\text{d}$ 。

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: $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$)转换为可耐受接触量(单位: $\mu\text{g}/\text{d}$)。根据该流程,可求出该物质的允许患者接受的剂量(单位: $\mu\text{g}/\text{d}$)。

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/T 0316—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档的方法检查符合性。

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受关注物质的剂量。

应按照本部分第 7 章中的程序推导出每种受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)
原理说明与指南

A.1 通用指南

本附录为本部分中的重点要求提供了原理说明,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。

本附录中的章和条的编号与本部分中的章和条相对应。因此,这里的编号是不连续的。

A.2 特定章与条的原理说明

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 但 < 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,参见参考文献[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 $0.21 \text{ m}^3/\text{d}$ 、 $2 \text{ m}^3/\text{d}$ 、 $5 \text{ m}^3/\text{d}$ 和 $20 \text{ m}^3/\text{d}$ 。

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	0.5	0.21
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 $360 \mu\text{g}/\text{d}$ (短期接触), $120 \mu\text{g}/\text{d}$

(长期接触)和 $1.5 \mu\text{g}/\text{d}$ (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($\mu\text{g}/\text{d}$)。

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)的总体分布的 5%低限推导出的非癌症可耐受摄入量(TI)为 $135 \mu\text{g}/\text{d}^{[14]}$;
- ICH M7 指南^[15]中所规定的患者接触时间 ≤ 30 d 的药品中单个诱变杂质的可接受摄入量为 $120 \mu\text{g}/\text{d}$ 。

本部分中选择以上两数值中的较低值 $120 \mu\text{g}/\text{d}$ 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 $360 \mu\text{g}/\text{d}^{[16]}$ 。简而言之,估算能使 VOC 在接触 24 h 内产生与在 $120 \mu\text{g}/\text{d}$ 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 kg)的持久接触限值,并提议采用 $40 \mu\text{g}/\text{d}$ 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 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。因此,建议将 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 的浓度值用作可测量最低极限值。浓度为 $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,成人(呼吸 $20 \text{ m}^3/\text{d}$)可达到 $40 \mu\text{g}$ 的患者总接受剂量。因此,一切提议低于 $40 \mu\text{g}/\text{d}$ 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 $360 \mu\text{g}/\text{d}$ (短期接触), $120 \mu\text{g}/\text{d}$ (长期接触)和 $40 \mu\text{g}/\text{d}$ (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章和条与 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 ^[6] 中的基本原则编号	本部分中的对应章/条编号	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

注：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
随附文件	YY/T 0316—2016 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)	YY/T 0316—2016 中 2.3
预期用途	YY/T 0316—2016 中 2.5
可沥滤物	3.6
制造商	YY/T 0316—2016 中 2.8
医疗器械	3.7
医用气体管道系统	YY/T 0316—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
过程	YY/T 0316—2016 中 2.13
剩余风险	YY/T 0316—2016 中 2.15
风险	YY/T 0316—2016 中 2.16
风险分析	YY/T 0316—2016 中 2.17
风险评定	YY/T 0316—2016 中 2.18
风险管理	YY/T 0316—2016 中 2.22
风险管理文档	YY/T 0316—2016 中 2.23
TE	3.13
毒理学关注阈值	3.12
TI	3.14
TIL	3.14

表 (续)

术 语	来 源
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 Biological evaluation of medical devices—Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
- [2] ISO 10993-13 Biological evaluation of medical devices—Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical device
- [3] ISO 10993-14 Biological evaluation of medical devices—Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
- [4] ISO 10993-15 Biological evaluation of medical devices—Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys
- [5] ISO 13485:2016 Medical devices—Quality management systems—Requirements for regulatory purposes
- [6] ISO 16142-1:2016 Medical devices—Recognized essential principles of safety and performance of medical devices—Part 1: General essential principles and additional specific essential principles for all non-IVD medical devices and guidance on the selection of standards
- [7] ISO/IEC 17025 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories
- [8] IEC 60601-1:2005+AMD1: 2012 Medical electrical equipment—Part 1: General requirements for basic safety and essential performance
- [9] BS 5724-3.12 Medical electrical equipment—Particular requirements for performance—Method of declaring parameters for lung ventilators
- [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
- [11] US FDA 510(k)Memorandum# 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/>
- [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 of 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