



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.17—xxxx/ISO 10993-17:2023

代替 GB/T 16886.17—2005

医疗器械生物学评价 第17部分： 医疗器械成分的毒理学风险评估

Biological evaluation of medical devices—Part 17
Toxicological risk assessment of medical device constituents

(ISO 10993-17:2023)

(征求意见稿)

(本稿完成日期：2024-06)

××××-××-××发布

××××-××-××实施

国家市场监督管理总局 发布
国家标准化管理委员会

目 次

前 言	III
引 言	V
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	
4 符号和缩略语	7
5 生物学评价过程中的毒理学风险评估	8
5.1 概述	8
5.1.1 风险评估原则	8
5.1.2 危险识别	8
5.1.3 风险评估	8
5.2 毒理学风险评估过程	10
6 特定成分的毒理学信息	11
6.1 概述	11
6.2 危险成分的识别	12
6.2.1 总则	12
6.2.2 毒理学筛选限值的应用	20
6.2.3 人类致癌物或疑似人类致癌物的鉴定	20
6.2.4 起始点的选择	21
7 可接受接触水平、可耐受摄入量和毒理学关注阈值	14
7.1 TCL 和 TI 的推导	14
7.2 TTC 的运用	15
8 接触剂量的估计	15
9 安全边际	16
9.1 概述	16
9.2 安全边际计算	16
9.2.1 总则	16
9.2.2 结合 MoS 值解决危险的可加性	16
10 毒理学风险接受标准	18
10.1 总则	18
10.2 进一步的风险分析或风险评估或风险控制	19
11 报告要求	19
附 录 A（规范性）选择 POD 时评估毒理学数据质量	20
附 录 B（规范性）毒理学筛选限值的推导	201
附 录 C（规范性）确定 TI 值和 TCL 值以确定选择终点	206
附 录 D（资料性）生物学参数的一些典型假设	320
附 录 E（规范性）接触剂量的估计	34
附 录 E（规范性）毒理风险评估信息的报告	21
参考文献	59

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件是GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》的第17部分。GB/T(Z) 16886已经发布了以下部分：

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第2部分：动物福利要求；
- 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：体外细胞毒性试验；
- 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9部分：潜在降解产物的定性和定量框架；
- 第10部分：皮肤致敏试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照材料；
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性和定量；
- 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代动力学研究设计；
- 第17部分：医疗器械成分的毒理学风险评估；
- 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征；
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法；
- 第22部分：纳米材料指南；
- 第23部分：刺激试验。

本文件代替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》，与GB/T 16886.17—2005相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- a) 更改了文件的适用范围为规定了适用于对医疗器械成分进行毒理学风险评估的过程和要求，增加了关于其适用性的新声明（见第1章，2005年版的第1章）；
- b) 删除了以下术语：允许限量（见2005年版的3.1）、受益因子（见2005年版的3.2）、多器械接触因子（见2005年版的3.3）、健康受益（见2005年版的3.6）、健康危险（见2005年版的3.7）、健康风险（见2005年版的3.8）、健康风险分析（见2005年版的3.9）、可沥滤物（见2005年版的3.10）、多重接触（见2005年版的3.14）、生理药物动力学模型（见2005年版的3.17）、比例接触因子（见2005年版的3.18）、重复使用（见2005年版的3.19）、同时使用（见2005年版的3.21）、TCL修正因子（见2005年版的3.23）、可耐受接触（见2005年版的3.24）、可耐受的风险（见2005年版的3.26）、应用因子（见2005年版的3.28）；
- c) 增加了以下术语：类似物（见3.1）、基准剂量下限（见3.2）、致癌物（见3.3）、成分（见3.4），剂量—反应（见3.6），接触剂量（见3.7），有害剂量（见3.9），人类致

癌物（见 3.10），已识别成分（见 3.11），刺激性（见 3.12），安全边际（见 3.14），健康终点（见 3.19），释放动力学（见 3.20），斜率系数（见 3.21）、疑似人类致癌物（见 3.22）、全身毒性（见 3.23）、毒理学关注阈值（见 3.24）、总量（见 3.27）、毒理学风险（见 3.28）、毒理学风险评估（见 3.29）、毒理学筛选限值（见 3.30）和最坏情况估计接触剂量（见 3.32）；

d) 删除了“允许限量建立的一般原则”（见 2005 年版的第 4 章）、“特定可沥滤物可耐受摄入量（TI）的建立”（见 2005 年版的第 5 章）、“可耐受接触（TE）的计算”（见 2005 年版的第 6 章）、“可行性评价”（见 2005 年版的第 7 章）、“受益评价”（见 2005 年版的第 8 章）、“允许限量”（见 2005 年版的第 9 章）；

e) 增加了“符号和缩略语”（见第 4 章），“生物学评价过程中的毒理学风险评估”（见第 5 章），“特定组分的毒理学信息”（见第 6 章），“可耐受接触水平、可耐受摄入量和毒理学关注阈值”（见第 7 章），“接触剂量估计”（见第 8 章），“安全边际”（见第 9 章）；

f) 删除了“可沥滤物混合物的风险评估”（见 2005 年版的附录 B）和“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”（见 2005 年版的附录 C）；

g) 增加了“选择 POD 时的毒理学数据质量评价”（见附录 A），“毒理学筛选限值的推导”（见附录 B），“推导选定终点的成分 TI 或 TCL”（见附录 C），“接触剂量估计”（见附录 E）。

本文件等同采用 ISO10993-17: 2023《医疗器械生物学评价 第17部分：医疗器械成分的毒理学风险评估》。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会（SAC/TC 248）归口。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、

本文件主要起草人：

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

——2005 年首次发布为 GB/T 16886.17—2005；

——本次为第一次修订。

引 言

与病人或使用者人体直接或间接接触的医疗器械或材料在实现其预期用途的同时,预计其无不可接受的风险,包括生物学和毒理学风险。基于此,医疗器械通常要在风险管理过程中进行生物学评价,以评估其安全性。GB/T (Z) 16886规定了一个流程,医疗器械的制造商能通过该流程识别与医疗器械相关的生物危险,估计和评价与这些危险相关的风险并控制这些风险,以及在医疗器械的全生命周期内监测控制的有效性。

ISO 10993-1与ISO 14971一致,达成了在风险管理过程中进行生物学评价这一共识。ISO 10993-18包括识别和定量医疗器械有害成分的分析方法,以便能对其毒理学风险进行评价。此外,ISO 10993-18规定了何时考虑按本文件进行毒理学风险评估。

本文件对 ISO 10993-1和本文件第1章规定的生物学评价过程中使用的特定医疗器械成分的毒理学风险评估过程的要求进行规定。例如,医疗器械的生物学风险分析包括获得GB/T16886.1—2022中6.2和ISO 10993-18中描述的成分信息。对成分信息的需要程度取决于对材料配方、制造工艺(即加工助剂、工艺步骤等)的了解、现有的非临床或临床信息,以及人体与医疗器械接触的性质和时间。这种毒理学风险评估过程是基于以下原则:当使用最低限度的必要信息来评估是否会发生任何医疗器械成分有害剂量的接触时,生物学评价和风险评估过程是最有效率和效果的。本文件中规定的过程、要求、标准和方法旨在得出以下信息,这些信息对终产品的整体生物学风险评估是有用的:

- 医疗器械内、表面或从医疗器械中浸提的成分的数量是否能造成潜在的健康伤害;
- 以体重或表面积为基础,推导出某一成分在特定时间内的可耐受摄入量或可耐受接触水平,该水平被认为不会造成明显的健康伤害;
- 在最坏情况下估计每种成分的接触剂量和随后的毒理学风险估计;
- 根据每种成分的可耐受摄入量或可耐受接触水平和最坏情况估计的接触剂量,进行毒理学风险估计。

本文件旨在供毒理学家或富有理论知识和实践经验的专业人员使用,这些专业人员通过培训和实践获得相应的资格,能够根据科学数据和医疗器械的相关知识做出科学判定。

最后,本文件对上一版进行了扩展,明确了何时建议进行毒理学风险评估,如何计算最坏情况下某成分的估计接触剂量,以及何时宜通过其他方式[如基于频率的剂量—反应(如有)、概率剂量—反应或生物学试验]得出健康伤害发生的可能性。

《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成:

- 第1部分:风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类免于因使用医疗器械所产生的潜在生物学风险,并在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价,并将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。
- 第2部分:动物福利要求。目的在于最大限度利用科学合理的非动物试验,确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。
- 第3部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。
- 第4部分:与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。
- 第5部分:体外细胞毒性试验。目的是为评估医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。
- 第6部分:植入后局部反应试验。目的是为评估医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。

- 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷（EO）灭菌的单件医疗器械上 EO 及 2-氯乙醇（ECH）残留物的允许限量、EO 及 ECH 残留量提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提供检测方法。
- 第 9 部分：潜在降解产物的定性和定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的降解以及降解研究的设计与实施提供基本原则。
- 第 10 部分：皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在皮肤致敏提供评价步骤。
- 第 11 部分：全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。
- 第 12 部分：样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。
- 第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量。目的是为用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供通用要求。
- 第 14 部分：陶瓷降解产物的定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。
- 第 15 部分：金属与合金降解产物的定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。
- 第 16 部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是为提供与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。
- 第 17 部分：医疗器械成分的毒理学风险评估。目的是为医疗器械毒理学风险评估以及某一接触成分有无显著危险提供评价方法。
- 第 18 部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量（必要时）以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。
- 第 19 部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是为识别与评价最终医疗器械材料的物理特性，如物理化学、形态学和表面特性（PMT）的各种参数和试验方法。
- 第 20 部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。
- 第 22 部分：纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提供指南。
- 第 23 部分：刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

医疗器械生物学评价 第 17 部分：医疗器械成分的毒理学风险评估

1 范围

本文件规定了对医疗器械成分进行毒理学风险评估的过程和要求，以及评估某一接触成分有无显著伤害的方法和准则。如 ISO 10993-1 所述，毒理学风险评估能作为终产品生物学评价的一部分。

本文件适用于 ISO 10993-18 获得的化学表征信息。需要对成分信息或分析化学数据（如可浸提物数据或可沥滤物数据）进行毒理学风险评估，来确定与成分相关的毒理学风险是可忽略不计还是可接受。

本文件不适用于通过其他方式估计毒理学风险的情况，例如：

——存在于医疗器械或从医疗器械浸提的成分，不包括特殊关注组分或排除的化学物质，其代表患者接触的量低于相关基于毒理学的报告阈值（见 GB/T16886.18—2022 附录 E 和 ISO/TS 21726 中的适用要求）；

——已证明与现有的生物相容性或临床已确立的医疗器械具有化学或生物学等同性的新的或改良医疗器械（见 GB/T16886.18—2022 附录 C 中的适用要求）。

本文件也不适用于：

——不与人体接触的医疗器械成分（如体外诊断试剂）；

——在化学性接触没有改变的前提下，医疗器械与人体的物理相互作用（即机械力、能量或表面形态的应用等）产生的相关生物学风险；

——药械组合产品的活性药物成分或器械—生物制品组合产品的生物成分，这些成分作为额外的监管考虑因素；

——接触来自器械以外的特定成分，如食物、水或空气。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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。

ISO 10993-1 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（Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process）

注：GB/T 16886.1—2022 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 10993-1:2018，IDT）

ISO 10993-18: 2020 医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征（Biological evaluation of medical devices—Part 18: Chemical characterization of medical device materials within a risk management process）

注：GB/T 16886.18—2022 医疗器械生物学评价 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征（ISO10993-18:2020，IDT）

ISO 14971 医疗器械风险管理对医疗器械的应用（Medical devices—Application of risk management to medical devices）

注：GB/T 42062—2022 医疗器械风险管理对医疗器械的应用（ISO 14971:2019，IDT）

ISO/TS 21726:2019 医疗器械的生物学评价 毒理学关注阈值（TTC）在评价医疗器械成分生物相容性中的应用[Biological evaluation of medical devices—Application of the threshold of toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device constituents]

3 术语和定义

ISO 10993界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护的用于标准化的术语数据库，地址如下：

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

——IEC 电子百科：<http://www.electropedia.org/>。

3.1

类似物 analogue

具有相似的分子、物理、化学或毒理学性质的物质。

3.2

基准剂量下限 benchmark dose low; BMD_L

剂量—反应（3.6）模型得出的与剂量—反应关系中特定变化（如 5 %或 10 %）相关联的剂量的单侧置信下限。

注：当报告的伤害适用于个体动物时，适用5 %的特定变化。当报告的伤害适用于种群中的一小部分动物时，适用10 %的特定变化。

[来源：EPA 2012]

3.3

致癌物 carcinogen

根据有效试验或观察证据确定在人类或实验动物中引发癌症的成分（3.4）。

注：致癌物分为遗传毒性致癌物或非遗传毒性致癌物。遗传毒性致癌物是一种能够通过直接改变靶细胞遗传物质的机制而引发癌症的成分，是肿瘤发展早期的关键事件。非遗传毒性致癌物是一种能够通过直接损伤基因的机制而引发癌症的成分，不是肿瘤发展的关键事件（见C.3.1）。

[来源：International Agency for Research on Cancer]

3.4

成分 constituent

存在于最终医疗器械或其制造材料中或表面的化学物质。

注：成分可能是有意或无意添加的化学品或化合物，例如：添加剂（如增塑剂、润滑剂、稳定剂、抗氧化剂、着色剂、填料）、制造过程残留物（如单体、催化剂、溶剂、灭菌剂和清洁剂）、降解产物或杂质（如副产物或产物）或污染物。

[来源：GB/T 16886.18—2022, 3.10, 有修改]

3.5

默认值 default value

缺乏具体数据情况下，用于推导最坏情况接触剂量（3.32）、可耐受接触水平（3.25）或可耐受摄入量（3.26）的值或因子[如不确定因子（3.31）]。

3.6

剂量—反应 dose-response

剂量与可观察到的伤害的关系。

注：一般来说，有两种类型的剂量—反应关系：第一种类型是个体对一系列剂量的反应变化，第二种类型是对一系列剂量具有反应的个体分布。

3.7

接触剂量 exposure dose

在指定时间段内通过接触途径与人体接触或能够接触人体的成分（3.4）的量。

注1：接触剂量通常表示为微克每千克天 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]或微克每平方厘米 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。

注2：接触剂量不同于吸收剂量。吸收剂量是成分由接触部位进入机体的量，它取决于成分的吸收率。

3.8

健康伤害 harm to health

不良反应，如以下列出的形态、生理、生长、发育、繁殖或寿命的改变：

a) 损伤器官或系统、生物体或（亚）群体的功能；

b) 降低耐受功能受损的能力，或；

c) 增加对其他损害功能的影响的敏感性。

注：（亚）群体的示例包括但不限于男性、女性、早产儿、成年人。

3.9

有害剂量 harmful dose

能够产生显著健康伤害（3.8）的剂量。

3.10

人类致癌物 human carcinogen

人类数据表明其接触该成分（3.4）和癌症发生之间存在因果关系的致癌物（3.3）。

示例：人类致癌物包括但不限于国际癌症研究机构（IARC）规定的 I 类致癌物或美国国家毒理部（NTP）报告的“已知人类致癌物”。

3.11

已识别成分 identified constituent

分子结构信息完整的成分（3.4）。

注：能通过ISO 10993-18中描述的信息收集或非靶向或靶向分析方法获得成分的特性。

示例：分子结构信息的示例包括分子结构说明或简化分子输入系统（SMILES）代码、分子式和化学文摘社登记号（CAS RN®）。分子结构信息包括其原子元素（类型、数量、排列）和分子键信息。

3.12

刺激 irritation

一次、多次或持续与一种物质/材料接触所引起的局部非特异性炎症反应。

注：皮肤刺激是一种可逆反应，主要以皮肤局部红斑（发红）和肿胀（水肿）为特征。

[来源：GB/T 16886.23—2023, 3.7]

3.13**观察到不良反应的最低水平 lowest observed adverse effect level; LOAEL**

通过试验或观察发现，在规定的接触条件下，已识别成分（3.11）对目标生物体造成可检测的健康伤害的最低浓度或量。

注：LOAEL通常表示为微克每千克天 $[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 。

3.14**安全边际 margin of safety; MoS**

成分的可耐受接触水平（3.25）（分子）、可耐受摄入量（3.26）（分子）与其接触剂量（3.7）（分母）的比值。

注：MoS 涉及刺激（3.12）、遗传毒性、全身毒性（3.23）、致癌性、生殖或发育终点。

3.15**最低刺激水平 minimally irritating level; MIL**

根据有效的试验或观察证据确定，已识别成分（3.11）对单位表面积接触部位组织造成刺激的最低量。

注：MIL 通常表示为微克每平方厘米 $(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 。

3.16**修正因子 modifying factor; MF**

不确定因子（3.31）的数学乘积。

3.17**无刺激水平 non-irritating level; NIL**

根据有效的试验或观察证据确定，已识别成分（3.11）对单位表面积接触部位组织不造成刺激的最大量。

注：NIL 通常表示为微克每平方厘米 $(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 。

3.18**未观察到不良反应水平 no observed adverse effect level; NOAEL**

通过试验或观察发现，已识别成分（3.11）在规定的接触条件下对目标生物体健康不造成可检测的健康伤害的最大浓度或量。

注：NOAEL 通常表示为微克每千克天 $[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 。

3.19**关键评估终点 point of departure; POD**

根据试验或观察数据确定的毒理学剂量—反应曲线上的低点，该点对应于基准剂量下限（3.2），或观察到不良反应的最低水平（3.13），或最低刺激水平（3.15），或无刺激水平（3.17），或未观察到不良反应水平（3.18）。

注：POD 用于得出可耐受接触水平（3.25）或可耐受摄入量（3.26）。

[来源：EPA Integrated Risk Information System (IRIS)]

3.20

释放动力学 release kinetics

医疗器械释放成分（3.4）的量随时间的变化。

注 1：释放动力学数据能通过试验获得（如模拟使用研究、可沥滤物研究或其他类型的可浸提物研究）。

或者，如果有化学和材料的支持性数据可用，则能使用合格或经过确认的释放模型。邻苯二甲酸盐和色素添加剂的试验性释放动力学测试方法和释放模型实例已发表在科学文献中。

注 2：影响释放的因素（如线性与非线性）包括但不限于成分的物理化学性质（如分子大小、溶解度和热稳定性）、浸提溶剂的物理化学性质（如溶解度和热稳定性）以及浸提温度对测试样品中器械材料的影响（如升高温度会增加聚合物体系的自由体积）。

3.21

斜率系数 slope factor

每一剂量增量的终生癌症风险的上限估计值，该值能用于估计不同接触水平的风险概率。

注：斜率系数表示为每单位接触剂量（3.7）的预先确定的发生频率（即预期发生反应的个体数量）。

例如，癌症风险的斜率系数表示为该成分的接触量每增加 $1 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，在特定人群中癌症发生频率为十万分之 x 。

3.22

疑似人类致癌物 suspected human carcinogen

非人类试验证据表明接触该成分（3.4）与人类癌症之间可能存在关联性的致癌物（3.3）。

注 1：疑似人类致癌物适用于人类数据不足以确定接触该成分与癌症之间的关联情况。根据证据权重评估，通过非人类体内或体外证据能确定疑似人类致癌物（见 C.3.1）。

注 2：疑似人类致癌物包括但不限于 IARC 2A 或 2B 类致癌物，或 NTP 中“合理预期为人类致癌物”。

3.23

全身毒性 systemic toxicity

在接触部位以外的器官或系统中发生的伤害。

注 1：全身毒性可能发生在一次性接触（即急性）、重复或持续接触（如亚急性、亚慢性或慢性）单个医疗器械或使用多个医疗器械释放的有害剂量（3.9）成分后。

注 2：接触部位是医疗器械与组织接触或相互作用的特定位置。

3.24

毒理学关注阈值 threshold of toxicological concern; TTC

成分的接触水平，低于该接触水平时对人体健康无明显风险。

[来源：ISO/TS 21726:2019, 3.5]

3.25

可耐受接触水平 tolerable contact level; TCL

在表面接触没有明显刺激（3.12）的情况下，接触已识别成分（3.11）的估计值。

注：TCL 通常表示为微克每平方厘米接触部位的组织（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）。

3.26

可耐受摄入量 tolerable intake; TI

在特定时间段内（如急性、亚急性、亚慢性或慢性），根据体重估计已识别成分（3.11）不造成明显健康伤害（3.8）时的每日接触量。

注：TI 以微克每千克天 [$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] 表示。它是为了建立医疗器械成分（3.4）的毒理学接触限值而得出的。

3.27

总量 total quantity; TQ

存在于医疗器械或能从医疗器械浸提的成分（3.4）的量。

注 1：以微克（ μg ）表示总量。

注 2：成分的总量及其释放速率（或动力学）影响个体接触该成分（3.4）的最长持续时间。

3.28

毒理学风险 toxicological risk

针对特定的接触水平，发生特定程度不良反应的概率。

[来源： GB/T 16886.1—2022, 3.24]

3.29

毒理学风险评估 toxicological risk assessment

确定成分（3.4）的接触剂量（3.7）是否能造成明显健康伤害（3.8）。

3.30

毒理学筛选限值 toxicological screening limit; TSL

在没有造成明显健康伤害的特定时间段内（3.8），已识别成分（3.11）的累积接触量（3.7）。

注：TSL 以每个人接触的微克数表示。

3.31

不确定因子 uncertainty factor; UF

当将关键评估终点（3.19）外推到可能暴露于毒理学关注成分（3.4）的个体时，考虑不确定性的数值。

示例：外推的类型包括但不限于：种属内（见 C.2.2.2）、种属间（见 C.2.2.3）、剂量途径（见 C.2.2.4）和研究持续时间（见 C.2.2.4）。

3.32

最坏情况估计接触剂量 worst-case estimated exposure dose; EED_{max}

特定预期临床使用场景下的最大接触剂量值。

注 1: EED_{max} 基于对全部预期临床使用场景、特定临床使用条件或与预期临床场景相关的假设选择（更多信息见附录 E）。

注 2: 用于确定 EED_{ma} 的特定临床使用条件或假设，不包括无法合理预见的或造成不同健康伤害（3.8）的医疗器械故意误用。

4 符号和缩略语

下列符号和缩略语适用于本文件。

AET: 分析评价阈值 (analytical evaluation threshold)

BMD_L: 基准剂量下限 (benchmark dose low)

BW_L: 体重 (低值) [body weight (low)]

CoC: 特殊关注组分 (cohort of concern)

C_{max}: 最高浓度 (highest concentration)

CRL: 癌症风险等级 (cancer risk level)

CRSD: 癌症风险特定剂量 (cancer risk specific dose)

CRSDE: 癌症风险特定剂量估计 (cancer risk specific dose estimate)

EED_{max}: 估计的接触剂量 (最大) [estimated exposure dose (maximum)]

HQ: 最大量 (highest quantity)

HQ_i: 最大量 (刺激) [highest quantity (irritant)]

HQ_{r.k.}: 最大量 (释放动力学) [highest quantity (release kinetics)]

LOAEL: 观察到不良反应的最低水平 (lowest observed adverse effect level)

LOD: 检出限 (limit of detection)

MD: 医疗器械 (medical device)

MD_{a.r.s.}: 医疗器械[浸提 (即假设释放) 研究][medical device (extraction (i.e. assumed release) study)]

MD_{b.c.}: 医疗器械 (人体接触) [medical device (body contact)]

MD_{r.k.s.}: 医疗器械 (释放动力学研究) [medical device (release kinetic study)]

MF: 修正因子 (modifying factor)

MF_{TCL}: 修正因子 (可耐受接触水平) [modifying factor (tolerable contact level)]

MIL: 最低刺激水平 (minimally irritating level)

MoS: 安全边际 (margin of safety)

MoS_{com}: 安全边际 (合并) [margin of safety (combined)]

MoS_i: 安全边际 (个体或每个人) [margin of safety (individual or each)]

NIL: 无刺激水平 (non-irritating level)

NOAEL: 未观察到不良反应水平 (no observed adverse effect level)

POD: 关键评估终点 (point of departure)

R_d: 释放持续时间 (release duration)

SA_{ext}: 表面积 (浸提) [surface area (extraction)]

SIF: 斜率系数 (slope factor)

SVOC: 半挥发性有机化合物 (semi volatile organic compound)

SF: 比例系数 (scaling factor)

SF_{a.r.}: 比例系数 (假设释放) [scaling factor (assumed release)]

SF_{r.k.}: 比例系数 (释放动力学) [scaling factor (release kinetics)]

TCL: 可耐受接触水平 (tolerable contact level)

TD₅₀: 毒性剂量 (50%) [toxic dose (50%)]

TI: 可耐受摄入量 (tolerable intake)

TQ: 总量 (即存在的或浸提的) [total quantity (i.e. present or extracted)]

TQ_{a.r.}: 总量 (假设释放) [total quantity (assumed release)]

TQ_{ext}: 总量 (浸提) [total quantity (extracted)]

TQ_{max}: 总量 (最大) [total quantity (maximum)]

TRA: 毒理学风险评估 (toxicological risk assessment)

TSL: 毒理学筛选限值 (toxicological screening limit)

TSL_{≤30d}: 毒理学筛选限值 (小于或等于 30 d) [toxicological screening limit (less or equal to 30 days)]

TSL_{>30d}: 毒理学筛选限值 (大于 30 d) [toxicological screening limit (greater than 30 days)]

TTC: 毒理学关注阈值 (threshold of toxicological concern)

UF: 不确定因子 (uncertainty factor)

VOC: 挥发性有机化合物 (volatile organic compound)

5 生物学评价过程中的毒理学风险评估

5.1 总体要求

5.1.1 风险评估原则

本文件描述了一种识别、估计和评价可能因接触医疗器械成分而引起的毒理学风险的方法。根据 ISO14971, 风险评估包括风险分析和风险评价。风险分析是系统地利用现有信息来识别危险 (潜在的伤害源) 并估计风险。风险估计的过程是为伤害发生的概率和伤害的严重程度进行赋值。风险评价是将风险估计与可接受性标准进行比较以确定风险可接受性的过程。ISO 10993-1 指出, 能根据毒性成分的实际摄入量和在相关组织中的已知剂量反应来估计发生伤害的可能性。

注 1: 相关风险管理概念和要求的, 见 GB/T 42062—2022 中的 3.19、3.20、4.4、5.4、5.5 和第 6 章。有关这些概念应用于生物学评价的信息, 见 GB/T16886.1—2022 中的 B.3.1。

本文件描述了一种系统的毒理学风险评估方法, 该方法基于:

- 描述潜在伤害和可能发生伤害情况的成分毒理学信息 (见第 6 章);
- TCL 或 TI 的推导, 或 TTC 的选择 (见第 7 章);
- 接触剂量的估计 (见第 8 章);
- 在适当的情况下, MoS 的推导 (见第 9 章)。

这个过程如图 1 所示。

毒理学风险评估应由有经验的人员进行, 这些人员掌握毒理学、医疗器械 (即临床使用条件、材料、制造工艺等) 和接触剂量估计方面的知识。

注 2: 毒理学风险评估通常涉及医疗器械制造、临床使用或设计、材料科学、分析化学和毒理学专家的密切合作。

对于已经用本文件之前的适宜版本评估过的已上市医疗器械, 不应该用本文件来强制要求重新评估其历史 ISO 10993-18 化学成分数据。可通过为历史毒理学风险评估的充分性提供理由来证明其符合本文件。这包括确认 GB/T 16886.1—2022 中的 4.9 确定的事项均未发生; 否则, 需要对本文件 6.1 中的任何相关终点进行新的毒理学风险评估。

5.1.2 危险识别

当发现存在于医疗器械内部、表面或由其释放出来的、能够造成与接触医疗器械情况相关的伤害的医疗器械成分时，就识别出了危险。

伤害的相关性应根据医疗器械预期用途的信息确定，基于其根据 GB/T 16886.1—2022 第 5 章和 6.2 的分类，并且考虑其接触情况（见 6.2.1）以及合理可预见的与医疗器械使用相关的可能导致健康伤害的一系列事件或事件组合（见 ISO 14971 中的适用要求）。

示例：暴露或接触类型包括但不限于局部、皮肤、口服、胃肠道、吸入、呼吸、皮下、肌肉、骨骼、静脉内或血液、神经组织。

注：合理可预见的是指与医疗器械使用相关的一系列事件或事件组合，这些事件可能造成健康伤害（当应用 TTC 时）。

如伤害与医疗器械的预期用途无关，则毒理学风险忽略不计并能被评价为可接受的。

5.1.3 风险估计

当医疗器械在预期最坏条件下使用时，接触某种成分可能超过预定水平并可能导致相关伤害时，应估计毒理学风险。

当医疗器械内部、表面或医疗器械浸提成分的总量达到或低于 TSL 时（见 6.2.2），或最坏情况估计接触剂量低于适用的 TTC 值时（见 7.2），或最坏情况估计接触剂量低于 TCL 或 TI 时（见第 8 章、第 9 章和第 10 章），毒理学风险忽略不计。

毒理学风险估计包括以下内容：

——基于保守性假设推导出成分特异性 TCL 或 TI（见 7.1），或者，如果成分特异性 POD 不可用，则采用 TTC（如适用）（见 7.2）；

——计算成分的最坏情况估计接触剂量（见第 8 章）。

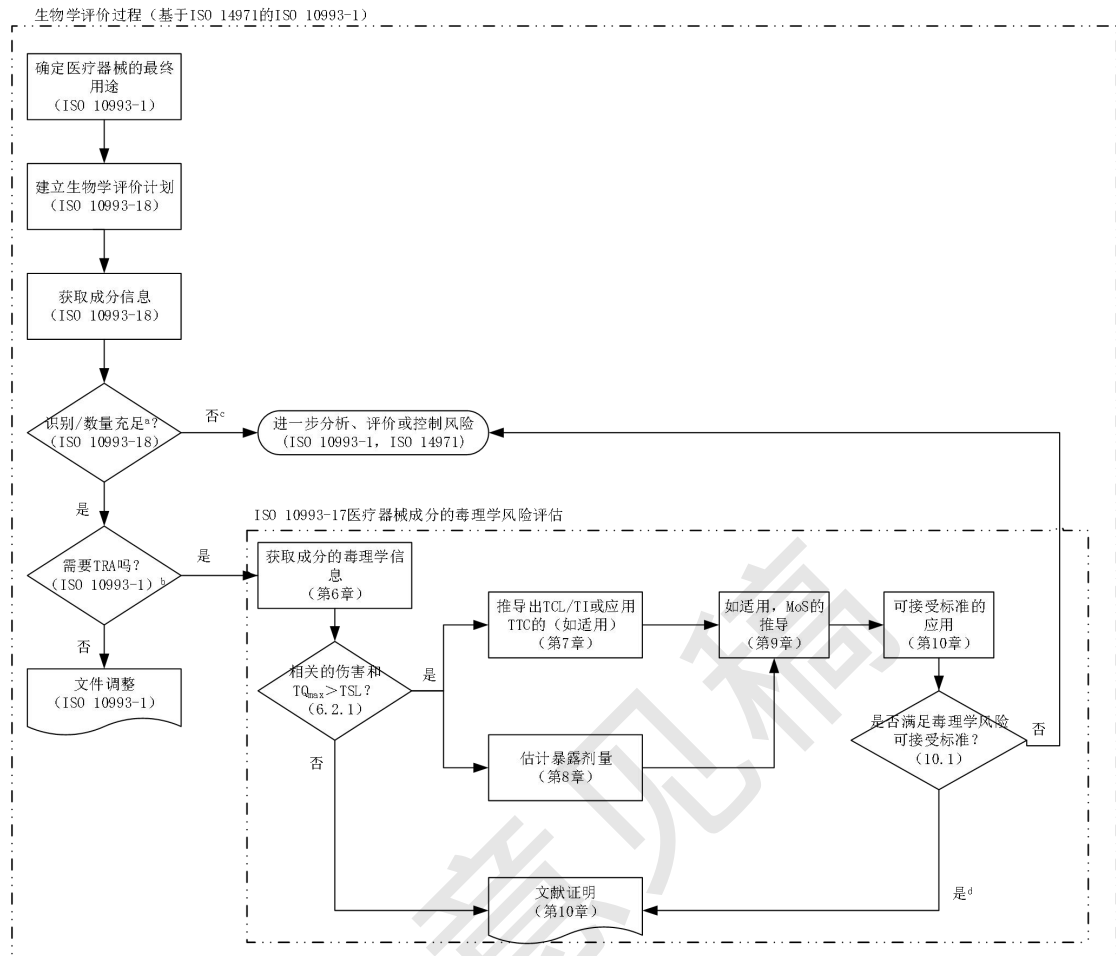
——适宜时，计算 MoS（见第 9 章）。

注：风险估计是用于为伤害发生的概率和伤害的严重程度赋值的过程（见 GB/T 42062—2022 中的 3.22 和 A.2.5.5）。因医疗器械毒性造成的任何伤害均被认为是不可接受的，无需为其严重程度赋值。

风险可接受性应按照 GB/T 42062—2022 中的 4.4 d) 和 GB/T 16886.1—2022 中的 7 b) 预先确定的风险可接受性标准进行。

MoS 能被用于评价是否符合毒理学风险可接受性标准（见第 9 章和第 10 章）。

当接触某种成分不符合可接受性标准时，应对毒理学风险进一步评估（见 10.2）。



注：TSL 或 TTC 不适用于 CoC、需排除的化合物、刺激或其他终点（见 ISO/TS 21726）。

^a 由毒理学风险评估专家给出毒理学风险评估成分特性的充分性。

^b 本文件中规定的伤害可通过 ISO 10993-1 和 ISO 10993 的其他适用部分中描述的其他方法来说明。

^c 当不能充分阐明需报告成分的特性且无法估计其最坏情况接触剂量时，生物试验可以是必要的，以阐述适用的生物学风险。

^d 确定满足毒理学风险评估标准是特定于本文件中所述的成分和终点的，并不意味着与医疗器械相关的所有生物学风险都是可接受的。

图 1 生物评价过程中的毒理学风险评估

5.2 毒理学风险评估过程

图 2 详细显示了图 1 中所示的毒理学风险评估过程。本文件中描述的关键的毒理学风险评估过程如图 2 所示。

毒理学风险评估过程要求：

a) 应按照 ISO 10993-1 和 ISO 10993-18 提供以下信息（见第 6 章）：

- 器械的描述（如器械的组成说明及其与人体接触部件的材料标识）；
- 对医疗器械预期用途的描述（如适应症、禁忌症、临床使用条件、接触途径、患者人群、使用持续时间和频率），应从中确定最坏情况下的预期临床使用场景；
- 按 ISO 10993-18 得出的每个可报告的成分（如分子结构或 CAS RN）的定性和定量信息。

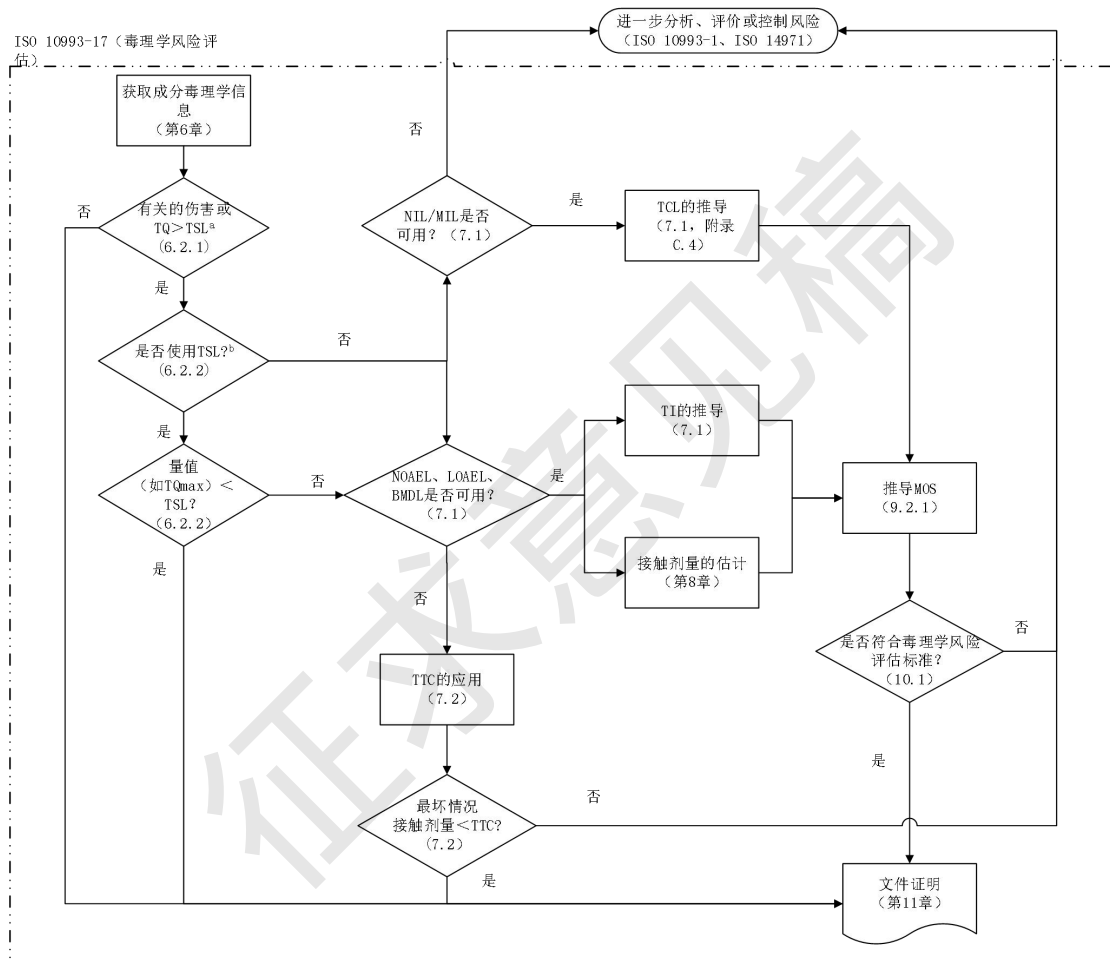
b) 根据对现有毒理学信息的系统性审查，应对每种成分的毒性进行表征（见 6.1 和 6.2），

并考虑以下因素：

- 对健康造成的伤害的性质；
- 接触与伤害之间的关系（即剂量—反应关系以及接触途径和持续时间的影响）。

c) 应通过以下任一方式评估每种成分的毒理学风险：

- 确定该成分不引起与医疗器械预期用途相关的伤害（见 6.2），或
- 确定成分的总量太低而不会对健康造成明显的伤害（见 6.2.1 或 6.2.2），或
- 确定医疗器械内部、表面或由医疗器械释放的每种成分的最坏情况估计接触剂量低于其 TCL 或 TI（见第 7 章、第 8 章、第 9 章），或
- 确定释放成分的量低于相关的 TTC 值（如适用，见 7.2）。



^a 与毒理学风险评估有关的伤害来自于医疗器械内部、表面或其释放的成分，这些医疗器械的特定分类由 ISO 10993-1 确定。

^b TSL 或 TTC 不适用于 ISO/TS 21726: 2019 中的 5.3 所述的 CoC、排除的化合物、刺激或其他排除的终点。

图 2 关键的毒理学风险评估过程

6 成分特异性的毒理学信息

6.1 总体要求

确定成分后，毒理学风险评估的下一步是了解引起或诱发人类伤害的成分的固有特性，以及该成分引起伤害所需的条件（如途径、持续时间、频率、性别、年龄）。建议了解与器械临床使用相关的条件，以确定伤害是否与临床相关。

注 1：毒性是在特定条件下（如给予剂量、途径、持续时间、频率、性别、年龄）发生的，是成分分子结构和物理化学特征的固有特性。

示例：临床条件包括但不限于每位患者使用的医疗器械数量，与人体接触的性质和持续时间，以及个体敏感性。

能通过 TCL、TI、TSL 或 TTC（如适用）评估的健康伤害的性质或类型包括：

- 刺激性（TCL）；
- 全身毒性（即急性、亚急性、亚慢性或慢性）（TSL、TI 或 TTC）；
- 遗传毒性（TSL、TI 或 TTC）；
- 致癌性（TSL、TI 或 TTC）；
- 生殖毒性（TSL、TI 或 TTC）；
- 发育毒性（TSL、TI 或 TTC）；
- 基于现有毒理学数据的其他相关毒性终点（即 TSL、TI 或 TTC 不适用时）。

当从文献或其他来源获得某种成分的毒理学信息时，应按照 6.2.1、第 7 章、第 8 章、第 9 章、第 10 章和第 11 章的规定对该信息进行评估。

当无法获得某种成分的毒理学信息，或毒理学信息不足以推导出 TI 时，能根据 6.2.2 或 7.2 使用 TTC 的理念。

对其他伤害（如皮肤致敏）的毒理学风险评估的论证应基于现有成分和特定伤害的毒理学数据的充分性，并形成文件。

注 2：皮肤致敏是一种迟发性超敏反应，包括诱导和激发。对于在极低浓度下引起高敏感人群过敏反应的成分，一般通过避免接触该特定成分来控制这些人发生过敏反应的风险。

6.2 危险成分的识别

6.2.1 总体要求

危险成分的识别包括获取和评价每种成分的毒理学信息。成分特异性毒理学信息，如体外或体内毒性研究以及人类流行病学研究、临床试验或病例报告等，能够从初级健康影响数据、支持性健康影响数据或次级健康影响源（已发表的综述文章、权威报告、数据库等）获得。

应按照 GB/T 16886.1—2022 中的 C.2.3，通过对多种信息源或数据库的系统检索获得毒理学信息。

信息源的选择和检索依据应形成文件并证明其合理性。

注 1：用于识别危险成分的毒理学数据通常由试验获得，或基于合格或确认的模型预测。毒理学数据的示例包括但不限于 BMDL、剂量—反应数据、对健康造成伤害的性质、有害剂量、初级健康影响数据、LOAEL、MIL、NIL、NOAEL、SIF、支持性健康影响数据、全身毒性数据。

注 2：初级健康影响数据是指体外或体内直接证据的原始报告，表明某一成分在特定剂量、接触途径和持续时间下是否引起潜在毒性效应。初级健康影响数据的示例包括刺激、全身毒性（急性、亚急性、亚慢性或慢性）、遗传毒性、致癌性、生殖或发育毒性的原始报告。

注 3：支持性健康影响数据是间接证据，包括体外、计算机、化学、体内或临床数据，表明某一成分在特定剂量、接触途径和持续时间下是否对健康造成伤害。支持性证据的示例包括但不限于化学/物理性质、毒理学结构警示、毒代动力学（即吸收、分布、代谢和排泄）、毒性作用的机制或模式、动物研究、人类流行病学研究、临床试验或病例报告。

注 4：次级健康影响源是指原始报告以外的文件（例如，发表在科学期刊上的综述文章，或在一个或多个原始报告中总结毒理学结果的数据库），其中包括成分特异性的毒理学数据（即初级健康影响或支持性健康影响数据）的描述。

所获得的毒理学信息的充分性和相关性应在医疗器械的预期使用条件下论证并形成文

件。

毒理学信息的可靠性和质量应按照附录 A 进行评价并形成文件。

当专家组对成分毒性进行的系统评审涉及毒理学数据的可用性和质量时，该系统评审可能作为次级健康影响源。应论证此类系统评审的适用性、相关性和质量并形成文件。

注 5：系统评审的适用性是指所报告的毒理学信息是现行的，且具有成分特异性。

当某种成分的毒理学信息表明接触不会导致与医疗器械预期用途相关的伤害时，则无需进行进一步的毒理学风险评估（即毒理学风险可忽略不计）。

示例 1 可忽略不计的毒理学风险的一个示例包括但不限于：一种成分的物理化学特性表明它不被人体吸收或与人体发生相互作用（例如，相对分子质量>500 Da、与完整的皮肤直接接触的分子）。

对于可获得毒理学信息的成分，应记录以下信息（如果有）：

- 动物信息（种类、品种/品系、年龄、雌雄和数量）；
- 给予途径；
- 剂量范围、给予的频率和持续时间；
- 与特定剂量有关的伤害性质；
- 被评价的细胞、组织、器官或系统，以及是否观察到任何伤害。

注 6：通过证明生物反应是否具有剂量和时间依赖性，或者用于建立因果关系的机制信息是否充分，来确定成分与其伤害之间的关系。

注 7：当缺少化合物特定的 POD 时，能用计算机分析预测伤害的性质。

当不了解伤害的性质时，能使用基于计算机的模型（也称为计算机分析）预测已识别成分对健康造成的伤害的性质。所选计算机模型的确认应被证明是合理的并形成文件。

如果使用定量数学模型来预测对健康造成的伤害的性质（如定量结构—活性关系），宜确认该模型。

注 8：计算机定量数学模型建立了由成分识别信息得出的一个或多个定量参数的、与健康伤害有关的可测量特性或事件之间的关系。

应确定适用于该成分的特定接触情况及其与健康伤害的相关性。

当成分对健康造成的伤害取决于特定接触场景时，应记录该成分接触的特定信息，以及该信息与医疗器械预期用途的相关性。

示例 2：定义特定接触场景的因素包括：持续时间（如急性、亚急性、亚慢性、慢性）、途径（如皮肤、口服、吸入、静脉注射）、组织、器官或系统（如消化、神经、肝、肾、心血管或呼吸）、性别（即男性或女性）、个体年龄（如儿童或老年人）或物种（即人类或非人类）。

6.2.2 毒理学筛选限值的应用

毒理学筛选限值能用于确定存在或浸提的已识别成分的 TQ 是否过低而不会引起遗传毒性、致癌性、全身毒性（如急性、亚急性、亚慢性、慢性）、生殖或发育毒理学风险（其他信息见附录 B）。根据 B.1 规定的排除条件和本条规定的条件和要求，当个体在特定时间段内接触某一成分的总量（即累积接触剂量）低于规定的 TSL 时，能判断该接触量的毒理学风险可忽略不计，不建议对这些系统性伤害进行进一步的风险评价。

当对某一成分使用 TSL 方法时，应将适用的 TSL 值与个体可能接触到的 $TQ_{\max}$ 进行比较。

应按照 B.3 的规定，使用 $TQ_{\max}$ 说明医疗器械与人体接触的持续时间、浸提器械的数或量，以及与人体接触的医疗器械的数或量。

每种成分的 TSL 值与 $TQ_{\max}$ 之间的比较应形成文件。

当已识别成分的 $TQ_{\max}$ 超过适用的 TSL 时，应按照第 7 章、第 8 章、第 9 章和第 10 章的规定估计和评价该成分的接触剂量。

注 1: ISO 10993-18 描述了获得存在于医疗器械内部、表面或从医疗器械浸提的成分总量的方法（如使用加严或极限的方法浸提医疗器械来收集或生成化学数据的信息）。

注 2: 从医疗器械浸提成分的 TQ, 其与 TSL 比较的适用性取决于浸提和分析参数, 如用作试验样品的医疗器械数量、试验样品的制备方法、溶剂类型和体积、浸提的温度和持续时间、循环浸提的次数（即 1 次或更多次）以及用于定量的参考标准品。

当采用相对于医疗器械预期用途而言保守的浸提和定量方法获得可浸提成分的 TQ 时, 可假定每种可报告成分的 TQ 代表适合与 TSL 进行比较的累积接触剂量。

当可报告的浸提成分的 TQ 不能代表基于所使用的浸提和定量方法的累积接触剂量时, 宜按照 6.2.3、6.2.4、第 7 章、第 8 章、第 9 章、第 10 章和第 11 章来处理该成分的毒理学风险。

当无法获得 TQ 时, 例如不能识别成分或不能测量成分的量时, 不应采用 TSL 方法, 应根据本文件的要求进行毒理学风险评估或根据 ISO 10993-1 进行进一步的生物学评价。

6.2.3 人类致癌物或疑似人类致癌物的识别

当人类或非人类的证据权重数据表明该成分是人类致癌物或者疑似人类致癌物时, 即被识别为人类致癌物或疑似人类致癌物。

致癌物的致癌风险应按照 C.3 进行估计, 或根据 10.2 进行控制或管理。

6.2.4 POD 的选择

当某成分对健康造成的伤害与医疗器械的预期用途相关, 并且有成分特异性的 POD 时, 应记录所选择的 POD 和来源（即初级健康影响数据、支持性数据或次级健康影响源）。

应根据获得的毒理学信息, 选择最关键（如最低）的临床相关 POD。

注 1: 在 7.1 中给出了 POD 选择指南。关于评价毒理学数据质量的指南见附录 A。

当已识别成分的毒理学信息被评估为不充分或不存在时, 对 TTC 或来自结构类似物毒理学数据的使用（也称为交叉参照法）应论证其合理性并形成文件。

注 2: TTC 选择的描述见 ISO/TS 21726。

以下准则用于识别类似物:

- 分子结构（如类型和排列, 包括按指定顺序排列元素的键合、构型和旋光度）;
- 物理性质（如相对分子质量、沸点、蒸气压、密度、结晶度或溶解度）;
- 化学性质（如反应性、稳定性、酸度或碱度）;
- 适用于医疗器械成分和预期用途的生物性质（如代谢或代谢途径、亲脂性或生物蓄积）。

注 3: 使用相似度评分（如谷本系数、指纹图谱）与理化信息相结合, 能有助于选择结构类似物。

应论证结构类似物选择的合理性并形成文件。或者, 如 7.2 所述, TTC 能用于阐述遗传毒性、致癌性、全身毒性、生殖或发育毒性。

7 可耐受接触水平、可耐受摄入量和毒理学关注阈值

7.1 TCL 和 TI 的推导

在得出成分特异性 TCL（即刺激）或 TI（即遗传毒性、全身毒性、致癌性、生殖或发育毒性）之前, 针对医疗器械预期用途, 应确定特定和相关 POD 的可用性。

当可用时, 则成分 POD 用于推导每种成分的特 CL 或 TI 值。使用的 TCL（即刺激）或 TI（即遗传毒性、全身毒性、致癌性、生殖或发育毒性）应说明被评估成分的持续接触时间。

注 1: 当相同类型的伤害和相同的临床相关接触场景有多个 NOAEL 时, 选择最高 NOAEL 的根本目的是防止过度估计该成分的毒理学风险。为诱发一种以上伤害的化合物选择最低 POD 的根本目的是防止在较

高剂量下可能发生的其他临床相关伤害。

当相同的伤害和相同的临床相关接触场景具有多个 NIL 或 NOAEL 时，最高的 NIL 或 NOAEL 能分别用于推导 TCL 或 TI。当毒理学数据质量参差不齐时，TCL 或 TI 应基于具有最高质量的研究数据（见附录 A 的适用要求）。

当不同类型的 POD（如 NIL 与 MIL；NOAEL 与 LOAEL）或针对不同类型伤害的相同类型的 POD 可用于相同的成分和相同的研究质量（更多信息见附录 A）时，应使用最低的 POD。

注 2：附录 C 和附录 D 中描述了对所选伤害的 TCL 或 TI 推导。

当成分的阈值可用于医疗器械以外的其他应用（如药品、食品、职业健康、环境）时，应证明该阈值对医疗器械人体接触持续时间和类型的适用性并形成文件。在这些情况下，当用于推导阈值的方法未包含所有由不确定源反映的适用于医疗器械预期用途的接触情况时，宜使用额外的 UF（见 C.2）。

注 3：当适用于医疗器械临床使用的所有不确定性未得到解决时，如接触途径或个体敏感性的差异，则原本不用于医疗器械的 TCL 或 TI 的额外 UF 适用。

7.2 TTC 的应用

当应用 7.1 的结果确定成分的特定毒理学信息不足以推导 TI 时，应根据本条采用 TTC 方法来阐述以下终点：遗传毒性、致癌性、全身毒性（即急性、亚急性、亚慢性和慢性）、生殖或发育毒性。

按照 ISO/TS 21726，TTC 值不应被用于评估 CoC、排除的化合物或其他生物学终点的毒理学风险。

注 1：ISO/TS 21726 中描述了 CoC 和排除化合物的类型和示例。

当最坏情况估计接触剂量是保守估计且低于相应的 TTC 时，能判断该释放量的毒理学风险忽略不计。

注 2：保守是指对最坏情况估计接触剂量的估计故意高于可能的真实接触剂量。

当不能确定可忽略不计的毒理学风险（如低估或高估释放量）时，应根据 ISO 10993-1 和 ISO 14971 采用其他方法进一步阐述毒理学风险。进一步的风险分析或风险估计或风险控制的结果应按照 ISO 10993-1 和 ISO 14971 进行记录。

应记录比较的结果（见第 11 章）。

注 3：ISO/TS 21726 包括适用于从医疗器械（气体通路器械除外）沥滤出的成分的 TTC 值。

注 4：ISO 18562（所有部分）中描述了 TTC 在气体通路器械中存在或释放的 VOCs 和 SVOCs 的应用。

8 接触剂量的估计

应估计每天接触或进入人体的成分 EED_{max}。图 3 描述了确定成分接触或进入人体的数量的过程。

注 1：每天接触是基于时间的，发生在一天或多天。

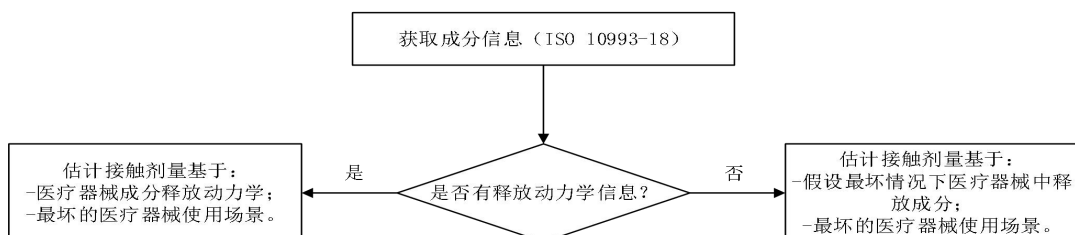


图 3 接触剂量的估计

应根据医疗器械使用的最坏情况估计最坏情况下的接触剂量。

应使用以下医疗器械的假设最坏使用情况：

- 与医疗器械预期用途相关的化学品接触信息类型（见 E.1）；
- 除非另有理由，与医疗器械的预期用途相匹配的个体能接触到的医疗器械最大可能数或量（见 E.2、E.3）；
- 能接触该成分的个体的最低体重（见 D.2.1、E.2 和 E.3）。

注 2：GB/T 16886.18—2022 第 5 章给出了与医疗器械预期用途相关的不同化学表征方法。根据医疗器械释放的每种化学成分的总量，信息收集和浸提研究确定了假设最坏情况估计接触剂量，见 GB/T16886.18—2022 中的 5.4。GB/T16886.18—2022 中的 5.8 中描述了实际接触确定。

当毒理学风险评估适用于具有独特易感性的个体时（见 C.2.2.2），除非有支持性证据证明合理性，否则按附录 E 规定计算接触时，应根据这些个体特定体重估计额外的接触剂量（见 D.2.1）。

根据 ISO 10993-18 报告化学表征数据，在计算个体可能接触的每种成分的最坏情况估计接触剂量时，应考虑人体同时接触医疗器械的最大数和量。

使用假设来计算特定医疗器械的接触剂量时，应证明其合理性并形成文件。

用于计算接触剂量的方法应符合附录 E 的规定。在计算中使用的额外假设和采用的计算应证明其合理性并形成文件。

注 3：接触剂量的表示单位与 TI（即 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ）或 TCL（即 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）相同。

注 4：一天中的接触能间歇发生，也能在一天中的某一时段或一整天中连续发生。在所有这些情况中，接触剂量都是以每天为单位报告的。

注 5：如可用，毒代动力学数据能被用于估计内部剂量。

9 安全边际

9.1 总体要求

对于每一成分，估计的接触剂量应被评估为下列二者之一：

- 对健康未造成明显伤害，
- 有害剂量。

对于这个毒理学评估过程，应使用 9.2 所述的 MoS 方法。

注 1：当 TCL 或 TI 或 $EED_{\max}$ 不保守时，估计的接触剂量可能是有害剂量，见 10.1。

注 2：在化学接触不改变的情况下，MoS 不适用于人体与医疗器械发生物理相互作用（即采用机械力、能量或表面形态等）相关的生物学风险。

9.2 安全边际的计算

9.2.1 总体要求

应基于以下要求计算 MoS：

- 成分 TI 或 TCL，按照第 7 章；
- $EED_{\max}$ ，按照 3.32 和第 8 章。

MoS 是化学特异性 TI 或 TCL 与 $EED_{\max}$ （即 $EED_{\max}$ 单位为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）的比值，按公式（1）计算：

$$MOS = \frac{TI}{EED_{\max}} \quad \text{或}$$

$$MOS = \frac{TCL}{EED_{\max}} \quad (1)$$

式中：

EED_{max} ——特定预期临床使用场景下的最大接触剂量，单位为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ；

TI——在特定时间段内（如急性、亚急性、亚慢性或慢性），根据单位体重估计的已识别成分的每日接触量，该数值被认为对健康无明显伤害，单位为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

TCL——在特定时间段内，根据接触部位的单位表面积估计的已识别成分的每日接触量，该数值被认为对人体无明显刺激，单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。

注 1：TCL 适用于刺激。TI 适用于全身毒性（急性、亚急性、亚慢性或慢性）、遗传毒性、致癌或生殖/发育毒性。

注 2：MoS 无单位（即 EED_{max} 的单位与所用的 TCL 或 TI 相同）。

毒理学风险评估应将数量作为在接触持续时间内该成分和相关风险的一个函数。例如，最坏情况估计接触剂量与终生 TI 的比值通常对急性、亚急性、亚慢性和慢性全身毒性作用具有保护性。

当释放动力学数据可用时，应使用 E.2 所述的最坏情况估计接触剂量来推导 MoS。

当释放动力学数据不可用时，能根据 E.3[如公式 (E.3)]中所述的最少接触天数假定发生急性、亚急性、亚慢性或慢性接触。对于急性、亚急性、亚慢性和慢性接触，除非使用的方法符合 E.3.2，否则应根据每一接触周期的最坏情况（见表 E.4）并与 TI 或 TCL 值进行比较，来计算相对应的 MoS 值（见表 1）。

表 1 当成分释放动力学数据不可用时考虑的 MoS 值

该成分的假定 接触周期	待阐述的毒理学终点的 MoS 值计算 ^d			
	急性 ^c	亚急性 ^c	亚慢性 ^c	慢性 ^c
$\leq 1\text{d}^a$	X	不适用	不适用	不适用
2 d~30 d ^{ab}	X	X	不适用	不适用
31 d~365 d ^{ab}	X	X	X	不适用
$\geq 366\text{d}^{\text{ab}}$	X	X	X	X
X 表示应阐述的毒理学终点，除非另有说明（见 E.1）。				
^a 适用于使用公式 (E.1) 估计接触剂量时。				
^b 适用于使用公式 (E.3) 估计假定接触周期的最坏情况估计接触剂量时。				
^c 急性、亚急性、亚慢性和慢性是指 TCL 或 TI 具有保护性的接触周期（见 9.2.1 注 1）。				
^d 待阐述的毒理学终点见 6.1。				

注 3：当 POD 无法推导出短期或长期接触（即急性或亚急性接触）的 TI 时，能使用适用于持久接触（即亚慢性和慢性）的 TI 来解决短期或长期接触持续时间的问题，另见 9.2.1 中的示例。

示例：计算医疗器械成分 MoS 的示例如下：将一种假定的最坏情况估计接触剂量用于采用适宜的分析溶剂通过医疗器械极限浸提获得的成分数据，见 GB/T 16886.18—2022 中的 5.4。

在本示例中，所指的医疗器械是与组织/骨持久接触的植入物。使用 E.4 和表 E.5 中的最坏情况估计接触剂量计算适用的 MoS 值，并且有两个可用的成分特异性 TI 值 [即 $60\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $10\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]，分别用于短期或长期（ $\leq 30\text{d}$ ）及持久（ $>30\text{d}$ ）接触可能造成的伤害]。

表 2 基于持久接触的植入物的假定释放以及两个 TI 值的 MoS 计算示例

接触周期 d	TI ^a $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$	EED_{max}^b $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$	MoS	公式 (1)
≤ 1	60	500	0.12	$0.12 = 60 / 500$

2~30	60	250	0.24	$0.24 = 60 / 250$
31~365	10	16	0.625	$0.625 = 10 / 16$
≥ 366	10	1.4	7.14	$7.14 = 10 / 1.4$

^a 60 µg/(kg·d) 和 10 µg/(kg·d) 的 TI 值, 分别是基于成分特定的亚急性和慢性全身毒性研究的 NOAEL 得出。由于无法获得急性 (<1 d) 和亚慢性 (90 d) 全身毒性研究的成分特异性 POD 数据, 因此使用适用于较长期接触周期的 TI 值 (即分别假定接触周期为 2 d~30 d 的亚急性 TI 和 >366 d 的慢性 TI)。

^b EED_{max} 值是根据附录 E 中假定的最坏情况估计接触剂量。

按照第 10 章评价表 2 中的 MoS 值。

9.2.2 组合 MoS 值以阐述伤害的累加性

当下列情况适用时, 两种或两种以上成分的 MoS 值 (MoS_i) 应组合使用:

——每种成分的接触可能同时发生 (如成分存在于同一医疗器械内部、表面, 或从同一医疗器械释放);

——这些成分在相同的靶器官或系统中引起相同的伤害, 并且具有相同的作用模式。

应按照公式 (2) 推算组合的 MoS (MoS_{com}) 值。

$$MoS_{com} = 1 / \sum_{i=1}^n \frac{1}{MoS_i} \quad (2)$$

式中:

MoS_{com}—MoS_i 倒数值求和的结果;

MoS_i —由公式 (1) 得出的单个 (即每种) 成分的 MoS。

当无法得知成分的关键不良健康影响时, 不需要将 MoS 值组合在一起, 而是计算每种成分的 MoS 值, 并将其单独用于毒理学风险评估。

注 1: 组合 MoS 值适用于成分的关键不良健康影响。关键的不良健康影响是在给予最低 POD 剂量下发生的伤害。

注 2: 组合 MoS 值能阐述累加方式下可能发生的伤害, 以及由相同或不同接触途径造成的伤害。公式 (2) 改编自医疗器械成分混合物的危险指数。

注 3: 在一些研究中, 特征性的毒理学作用模式通常不明显, 特别是对于轻微的适应性影响, 如器官重量的微小变化或血生化的可逆性变化。在这种情况下, 对靶器官的风险并非均为累加。

10 毒理学风险接受标准

10.1 总体要求

当符合下列条件时, 成分的接触剂量无明显健康伤害 (即可耐受的毒理学风险):

——MoS 超过 1;

——参与计算 MoS 的数值被证明是保守的。

注 1: 保守是指毒理学风险的估计故意高 (即较低的 MoS) 于可能的真实风险。

参与计算 MoS 的数值是保守的, 其示例包括但不限于:

——用于计算 EED_{max} 的方法表示对可能的真实最坏情况估计接触剂量的高估;

——对每个 UF 使用默认值来推导 TI (见 C.2.2 或 C.3.2) 或 TCL (见 C.4.3)。

当无法证明 TCL、TI 或 EED_{max} 是保守的, 则应按照 10.2 对 MoS 进行评价。

当证明 TCL、TI 或 EED_{max} 是保守的, 且 MoS 不超过 1 时 (即可能存在毒理学风险), 应按照 10.2 进一步评价毒理学风险。

当接触剂量是基于 E.3 所述的假定释放量时 (即没有可用的释放动力学数据), 应根据专家判断评估 MoS 值。

毒理学风险可接受的判断应有证据支持,即假定释放相对于医疗器械的预期用途是保守的。

注2: 专家判断可能包括第5章和第6章所述的对健康造成的伤害的性质的评估。

MoS 值, 包括每个值的计算方式和每一接触剂量评价的结论, 应按照第 11 章进行论证并记录。

10.2 进一步的风险分析、风险评价或风险控制

当下列任何一项适用时, 应根据 ISO 10993-1 和 ISO 14971 通过其他方式进一步阐述毒理学风险:

- 根据 E.2 中的释放动力学和使用的 TI 或 TCL, MoS 小于 1;
- 致癌风险超过十万分之一的人类致癌物或疑似人类致癌物;
- MoS 被判定为可能存在毒理学风险。

注: 当了解成分接触时, MoS 小于 1 通常表示可能或极有可能存在毒理学风险。

进一步的风险分析、风险评价或风险控制可能考虑的信息如下:

- 造成伤害的成分剂量 (如 LOAEL);
- 接触剂量与医疗器械预期用途的相关性 (如改进 EED_{max}); 或
- 如果风险控制不可行, 且有信息表明医疗器械的预期受益大于毒理学风险。

例如, 在合理可行的情况下尽量降低接触量, 并使用 ISO 14971 中描述的风险管理程序积极管理致癌风险。

应按照 ISO 10993-1 和 ISO 14971 记录进一步的风险分析、风险评价或风险控制的结果。

11 报告要求

应记录并报告用于 TSL、TTC、TCL 或 TI 值推导的成分特定的毒理学数据、理由和方法、接触剂量的估计、MoS 值的推导和最坏情况下接触的评价 (见附录 F 中的示例)。

通过审查报告来验证对本文件的符合性, 包括第 6 章~第 9 章以及附录 B、附录 C 和附录 E 中的要求。

附录 A

(规范性)

POD 选择时的毒理学数据质量评价

根据 7.1 和 C.2.2.4.3, 有必要使用相关的毒理学数据来评价伤害的性质, 并确定 POD 值。用于推导 TI 值的 POD 值包括但不限于 BMD_L、NOAEL 或 LOAEL。

宜系统地收集毒理学数据, 并严格评估其质量。质量评估涉及研究设计、实施或数据分析和报告, 这些分析和报告可能会引入选择、性能、检测、损耗和报告偏差。能通过确认包含在收集研究中的所有关键信息, 来评估报告偏差。理想情况下, 研究宜提供足够的信息, 使具备理论基础的读者了解以下内容:

- 该研究与成分的毒理学相关性;
- 报告的方法学信息足以重复试验, 且剂量-反应数据可重现;
- 基于所生成数据的研究结果的可靠性和有效性。

评价报告偏差时宜考虑采用的基本方法或生成的数据质量是否可能受到不利影响。当毒理学数据源于次级健康影响时, 报告偏差能根据来源的专业知识(例如, 来源是由毒理学专家撰写的)进行评价。

应确认支持毒理学风险评估结论的现有证据是否充分。

注: 用于评估质量的工具分为:

- a) 识别偏差来源的问题清单; 或
- b) 为每项研究提供数值可靠性分级的评分系统(如 ToxRTool、ARRIVE 指南)。通过权衡每个偏差来源能降低分级的不确定性。

附录 B (规范性) 毒理学筛选限值的推导

B.1 总体要求

某一成分的总量（单位为 μg ）能用于评估接触一天或多天导致的累积接触剂量是否处于可忽略不计的毒理学风险水平（即剂量太低而不会对适用的伤害构成毒理学风险），并且不建议进行额外的毒理学风险估计。

注 1：应用 TSL 时，TQ 表示累积接触剂量[即（每天）接触剂量乘以器械接触天数]。

根据本文件，TSL 适用于口服或胃肠外途径以及成人、儿童（6 月龄或以上）和孕妇的全身毒性（急性、亚急性、亚慢性和慢性）、遗传毒性、致癌性、生殖或发育毒性。

当 TSL 方法用于任何医疗器械时，应对每种成分使用 $120\ \mu\text{g TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 值，以阐述短期（即 $\leq 30\text{d}$ ）接触可能导致的适用生物学终点，见表 B.2。

对于持久接触人体的医疗器械，除 $\text{TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 值外，每种成分都宜使用 $600\ \mu\text{g TSL}_{>30\text{d}}$ 值，以阐述超过 $\text{TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 值的 TQ 值和持久（即 $>30\text{d}$ ）接触可能导致的适用生物学终点，见表 B.2。

按照 ISO/TS 21726: 2019 第 1 章的规定，TSL 应不适用于 TTC 值不具有保护性的伤害。TSL 应适用于以下情况：

- 已识别成分；
- 医疗器械内部、表面存在的或从医疗器械释放的每种成分的总量。

注 2：ISO 10993-18 描述了一种信息收集或浸提研究方法，其结果是对存在于医疗器械内部、表面或从医疗器械浸提的成分的总量进行估计。

TSL 应不适用于持久用于非常年幼的婴儿或新生儿（包括早产儿）的医疗器械，或以下类型的成分：

- 伤害的本质是刺激；
- CoC 物质或排除的化合物；
- 非已识别成分的物质（即未知或不完整的化学特性）。

注 3：TSL 不适用于早产儿或非常年幼的婴儿（即 ≤ 6 月龄），因为这些个体具有独特的易感性（见第 8 章和 C.2.2.2）。

TSL 应不适用于来自气体通路器械的挥发性化合物，因为 ISO 18562-1 为这些成分建立了吸入特定 TTC 值。

B.2 计算 TSL

TSL 是基于接触该成分的持续时间及其适用的致突变 TTC 值。应采用公式 (B.1) 计算 TSL。

$$\text{TSL} = \text{TTC} \times \text{D} \quad (\text{B.1})$$

式中：

TSL—毒理学筛选限值，表示为在特定时间段内某一成分的累积接触量，单位为 μg ；

D—接触时间，根据 GB/T 16886.1—2022 中的 5.3，单位为 d。

当使用 TSL 时，应使用下表 B.1 中的默认 TTC 和 D 值来计算适用的 TSL 值，并根据 B.3 进行应用。

表 B.1 TSL 计算的默认毒理学筛选限值 TTC 和 D

假定接触该成分的时间 d	TTC μg/d	D d	TSL μg
≤30	120	1	120 (即 120 μg/d×1 d)
>30	20	30	600 (即 20 μg/d×30 d)

注 1：对于持久接触，接触时间四舍五入为 30 d 而不是 31 d。

注 2：表 B.1 中的 TTC 和 D 值对于剂量和时间相关的伤害是保守的（即最低值）（如遗传毒性、致癌性、全身毒性、生殖/发育毒性，见 ISO/TS 21726: 2019 中的 5.1）。

B.3 毒理学筛选限值的应用

当 TSL 方法用于任何医疗器械时，根据表 B.2，每种成分应使用 $TSL_{\leq 30d}=120\ \mu\text{g}$ 的长期接触时间值。

对于持久接触人体的医疗器械，除了 $TSL_{\leq 30d}$ 值外，每种成分还可使用持久接触的 $TSL_{>30d}=600\ \mu\text{g}$ ，见表 B.2。

表 B.2 TQ TSL 的应用

医疗器械接触时间	假定的接触该成分的时间		
	1 d	≤30 d	>30 d
短期 (≤1 d)	$TSL_{\leq 30d}=120\ \mu\text{g}$	不适用	不适用
长期 (≤30 d)	$TSL_{\leq 30d}=120\ \mu\text{g}$	$TSL_{\leq 30d}=120\ \mu\text{g}$	不适用
持久 (>30 d)	$TSL_{\leq 30d}=120\ \mu\text{g}$	$TSL_{\leq 30d}=120\ \mu\text{g}$	$TSL_{>30d}=600\ \mu\text{g}$

注：TSL 并不是为了取代 ISO 10993-18 中描述的 AET。

考虑到 B.1 中规定的限制，TSL 能用于评价超过 AET 的可浸提物的安全性。

在使用 TSL 方法时，应根据表 B.2，将人体可能接触到的每种已识别化学成分总量与相关 TSL 进行比较。

对于重复使用且累积接触人体时间为长期接触的单次（一次性）使用医疗器械， $TSL_{\leq 30d}$ 可用于筛选对短期接触具有可忽略不计的毒理学风险的成分（见示例 6）。对于重复使用且累积接触人体时间为持久接触的单次（一次性）使用医疗器械，宜根据第 7 章、第 8 章、第 9 章和第 10 章评估每种成分的毒理学风险。

当与人体接触的医疗器械的数或量与浸提研究中使用的医疗器械的数或量不同时，除非有支持性证据证明报告的总量代表累积接触剂量，否则应使用公式 (B.2) 通过应用 SF 来调整所浸提的每种已识别化学成分总量。

$$TQ_{\max}=TQ\times SF \quad (\text{B.2})$$

式中：

$TQ_{\max}$ —人体能接触到的最大总量（即累积接触剂量），单位为 μg；

TQ —医疗器械内部、表面或从医疗器械浸提的每种成分的总量（如从加严浸提或极限浸提研究中获取的），单位为 μg；

SF —与人体接触的医疗器械的量（如 cm²、g 或 mL）除以浸提研究中使用的医疗器械的量的比率。

当医疗器械的数量适用于预期用途（如髋关节植入物）时，除非有支持性证据证明报告的总量代表累积接触剂量，否则应使用与人体接触的医疗器械的最大数量和浸提研究中使用的医疗器械数量按公式 (B.3) 计算 SF。

当医疗器械的数量不适用时（例如，医疗器械与人体接触的最大表面积与浸提过程中与

溶液接触的医疗器械的表面积不同），应使用与人体接触的医疗器械的最大量（如 cm^2 、g 或 ml）和浸提研究中使用的医疗器械的量按公式（B.3）计算 SF。

$$\text{SF} = \text{MD}_{\text{b.c.}} / \text{MD}_{\text{a.r.s.}} \quad (\text{B.3})$$

式中：

$\text{MD}_{\text{b.c.}}$ ——同时与人体接触的医疗器械的最大量（如 cm^2 、g 或 mL）；

$\text{MD}_{\text{a.r.s.}}$ ——浸提研究中使用的医疗器械的量。

示例 1～示例 6 是 TSL 的应用。

示例 1：短期或长期接触：当从单个医疗器械中浸提 $100 \mu\text{g}$ 的已识别成分，并且单个医疗器械与人体接触小于或等于 30 d（不重复使用）时，应用公式（B.1）、公式（B.2）和公式（B.3）得到 $\text{TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 为 $120 \mu\text{g}$ 。

$$\text{TSL}_{\leq 30\text{d}} = 120 \times 1 = 120 \mu\text{g}$$

式中：

120 —— $\leq 30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g}/\text{d}$ ；

1 —— $\leq 30\text{d}$ 的假定接触天数（见表 B.1）。

$$\text{TQ}_{\text{max}} = 100 \times 1 = 100 \mu\text{g}$$

式中：

100 ——浸提溶剂中报告的总量（即 TQ_{ext} ），单位为 μg ；

1 ——SF，其中 1 是与人体接触的最大医疗器械的量除以所浸提的单个医疗器械。

短期接触该成分的毒理学风险忽略不计，因为 TQ_{max} 小于 $\text{TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 。

示例 2：短期或长期接触：当从单个医疗器械中浸提 $100 \mu\text{g}$ 的已识别成分，并且 2 个医疗器械与人体接触少于或等于 30 d（不重复使用）时，应用公式（B.1）、公式（B.2）和公式（B.3）得到 $\text{TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 为 $120 \mu\text{g}$ 。

$$\text{TSL}_{\leq 30\text{d}} = 120 \times 1 = 120 \mu\text{g}$$

式中：

120 —— $\leq 30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g}/\text{d}$ ；

1 —— $\leq 30\text{d}$ 的最短假定接触天数（见表 B.1）。

$$\text{TQ}_{\text{max}} = 100 \times 2 = 200 \mu\text{g}$$

式中：

100 ——浸提溶剂中报告的总量（即 TQ_{ext} ），单位为 μg ；

2 ——SF，其中 2 是与人体接触的最大医疗器械的量除以所浸提的单个医疗器械。

长期接触该成分可能存在毒理学风险，因为 TQ_{max} 大于 $\text{TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 。

示例 3：持久接触：当从单个医疗器械中浸提 $300 \mu\text{g}$ 的已识别成分，并且单个医疗器械与人体持久接触（即超过 30 d）（不重复使用）时，应用公式（B.1）、公式（B.2）和公式（B.3）得到 $\text{TSL}_{\leq 30\text{d}}$ 为 $120 \mu\text{g}$ ， $\text{TSL}_{> 30\text{d}}$ 为 $600 \mu\text{g}$ 。

$$\text{TSL}_{\leq 30\text{d}} = 120 \times 1 = 120 \mu\text{g}$$

式中：

120 —— $\leq 30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g}/\text{d}$ ；

1 —— $\leq 30\text{d}$ 的最短假定接触天数（见表 B.1）。

$$\text{TSL}_{> 30\text{d}} = 20 \times 30 = 600 \mu\text{g}$$

式中：

20 —— $> 30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g}/\text{d}$ ；

30 —— $> 30\text{d}$ 的假定接触天数（见表 B.1）。

$$\text{TQ}_{\text{max}} = 300 \times 1 = 300 \mu\text{g}$$

式中：

300—浸提溶剂中报告的总量（即 TQ_{ext} ），单位为 μg ；

1 —SF，其中 1 是与人体接触的最大医疗器械的量除以所浸提的单个医疗器械。

长期接触该成分可能存在毒理学风险，因为 TQ_{max} 大于 $TSL_{\leq 30\text{d}}$ ；而持久接触该成分时毒理学风险忽略不计，因为 TQ_{max} 小于 $TSL_{>30\text{d}}$ 。

示例 4：持久接触：当从单个医疗器械中浸提 $320\text{ }\mu\text{g}$ 的已识别成分，并且 2 个相同的医疗器械同时接触人体超过 30 d（不重复使用）时，应用公式（B.1）、公式（B.2）和公式（B.3）得到 $TSL_{\leq 30\text{d}}$ 为 $120\mu\text{g}$ ， $TSL_{>30\text{d}}$ 为 $600\text{ }\mu\text{g}$ 。

$$TSL_{\leq 30\text{d}} = 120 \times 1 = 120\text{ }\mu\text{g}$$

式中：

120— $\leq 30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g/d}$ ；

1 — $\leq 30\text{d}$ 的最短假定接触天数（见表 B.1）。

$$TSL_{>30\text{d}} = 20 \times 30 = 600\text{ }\mu\text{g}$$

式中：

20— $>30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g/d}$ ；

30— $>30\text{d}$ 的假定接触天数（见表 B.1）。

$$TQ_{\text{max}} = 320\text{ }\mu\text{g} \times 2 = 640\text{ }\mu\text{g}$$

式中：

320—浸提溶剂中报告的总量（即 TQ_{ext} ），单位为 μg ；

2 —SF，其中 2 是与人体接触的最大医疗器械的量除以所浸提的单个医疗器械。

长期和持久接触该成分可能存在毒理学风险，因为 TQ_{max} 分别大于 $TSL_{\leq 30\text{d}}$ 和 $TSL_{>30\text{d}}$ 。

示例 5：持久接触：当从单个医疗器械（ 50 cm^2 ）中浸提 $300\text{ }\mu\text{g}$ 的已识别成分，并且 2 个相同的医疗器械（各 200 cm^2 ）同时接触人体（即器械的总表面积等于 2 个器械乘以 $200\text{ cm}^2/\text{器械}$ ，即 400 cm^2 ）]超过 30 d（不重复使用）时，应用公式（B.1）、公式（B.2）和公式（B.3）得到 $TSL_{\leq 30\text{d}}$ 为 $120\text{ }\mu\text{g}$ ， $TSL_{>30\text{d}}$ 为 $600\text{ }\mu\text{g}$ 。

$$TSL_{\leq 30\text{d}} = 120 \times 1 = 120\text{ }\mu\text{g}$$

式中：

120— $\leq 30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g/d}$ ；

1 — $\leq 30\text{d}$ 的最短假定接触天数（见表 B.1）。

$$TSL_{>30\text{d}} = 20 \times 30 = 600\text{ }\mu\text{g}$$

式中：

20— $>30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g/d}$ ；

30— $>30\text{d}$ 的假定接触天数（见表 B.1）。

$$TQ_{\text{max}} = 300 \times 8 = 2400\text{ }\mu\text{g}$$

式中：

300—浸提溶剂中报告的总量（即 TQ_{ext} ），单位为 μg ；

8 —SF，其中 400 cm^2 是与人体接触的最大器械表面积除以所浸提的 50 cm^2 器械表面积。

长期和持久接触该成分可能存在毒理学风险，因为 TQ_{max} 分别大于 $TSL_{\leq 30\text{d}}$ 和 $TSL_{>30\text{d}}$ 。

示例 6：累积长期接触：当从与人体接触少于 1 d 的单个医疗器械（ 50 cm^2 ）中浸提 $300\text{ }\mu\text{g}$ 的已识别成分，并且每天使用新器械长达 10 d（即重复使用）时，应用公式（B.1）、公式（B.2）和公式（B.3）得到 $TSL_{\leq 30\text{d}}$ 为 $120\text{ }\mu\text{g}$ 。

$$TSL_{\leq 30\text{d}} = 120 \times 1 = 120\text{ }\mu\text{g}$$

式中：

120— $\leq 30\text{d}$ 的 TTC（见表 B.1），单位为 $\mu\text{g/d}$ ；

1 —单个医疗器械的接触天数。

$$TQ_{\max}=300\times 10=3\,000\,\mu\text{g}$$

式中：

300—浸提溶剂中报告的总量（即 TQ_{ext} ）；

10—SF, 其中 500cm^2 是与人体接触的最大器械表面积除以所浸提的 50cm^2 器械表面积。

短期接触该成分可能存在毒理学风险，因为 $TQ_{\max}$ 大于 $TSL_{\leq 30\text{d}}$ 。

征求意见稿

附录 C

(规范性)

推导选择终点的成分 TI 和 TCL

C.1 总体要求

本附录描述了推导非致癌 TI 值（见 C.2）、致癌 TI 值（见 C.3）或 TCL 值（见 C.4）的方法。当毒理学数据可用时，应采用推导 TI 值和 TCL 值的方法，见第 6 章和 7.1。

当成分的毒理学数据不适用于推导 TI 值时，应根据 7.2 使用 TTC。

注：在本附录中，基于文献[75]~[85]给出了 UF 方法。

C.2 非癌症终点 TI 的设定

C.2.1 总体要求

对于每一个相关的预期接触途径和接触时间，根据 NOAEL，LOAEL，BMD_L 或 POD 的值（见 7.1）来计算 TI 值。每次 TI 值的计算都应考虑数据的不确定性和预期与人类接触的外推。

TI 值应保护医疗器械接触的最敏感的个体。

注：如果专家委员会或监管机构已经确定了非医疗器械使用的相关剂量阈值，则能通过应用不确定因子来解决与医疗器械预期用途相关的接触环境中的差异，从而适用于医疗器械的使用（医疗器械使用中需要考虑的不确定性类型见 C.2.2）。

C.2.2 不确定因子的确定

C.2.2.1 总体要求

不确定性的来源应被识别并用于 TI 的推导。考虑不确定性来源的不确定因子的选择包括了许多不同的考虑因素，以满足 10.1 中的要求。这些因素考虑了在估计某一成分对接触个体的潜在影响时固有的不确定性（见表 C.1）。

每个 UF 的值应形成文件，并说明其选择理由。在选择适当的不确定因子时，考虑因素包括个体差异、物种差异和 C.2.2.2~C.2.2.4 给出的其他不确定性。

C.2.2.2 种属内差异的不确定性，UF_{(TI)1}

人类之间的种属内差异适用于早产儿、儿童和成人[包括老年人或者孕妇（包括妇女或胎儿）]在吸收、新陈代谢、组织分布、排泄、消除或毒理学成分的生物学反应方面存在差异。由于缺乏成人或儿童（6 月龄或以上）之间差异的个体数据，除非另有证据支持证明合理性，否则应采用 UF 的默认值为 10 倍。

注 1：由于发育（如神经、免疫、骨骼、生殖或内分泌）或毒代动力学（即吸收、代谢、组织分布和排泄）的差异，早产儿、新生儿、非常年幼的婴儿（即 6 月龄或以下）和孕妇（即包括妇女或胎儿）可能更容易受到毒理学成分的影响。

当早产儿、新生儿和非常年幼的婴儿（即 6 月龄或以下）接触主要通过肝代谢或肾排泄途径消除的化学成分时，应额外考虑三重 UF 以解决代谢能力和肾功能的不成熟问题。

对于 6 月龄以上的婴儿，可能需要额外 UF 的解释论述。

造成种属内差异的 UF 应加以证明并形成文件。特异质反应不应作为 TI 值的基础，因为对这些个体具有保护性的 UF 的合理性通常是不可行的。

注 2：特异质是指反应是针对个体的，而不是针对一般人群的。

注 3：在某些情况下，种属内差异的 UF 能小于 10。例如，当人类数据表明种属内差异忽略不计时，

或者当 POD 基于最敏感的人类亚群时。

C.2.2.3 种属间差异的不确定性, $UF_{(TI)2}$

种属间差异的不确定性解释了从人类以外的物种中获得的数据的外推。除非另有证据支持证明合理性,在缺乏种属间毒性差异的详细知识的情况下,应采用 UF 的默认值为 10 倍。

当建立了该成分的毒性和毒代动力学并且人类和实验模型之间相似时,基于证据支持可能证明种属间差异的较小 UF 是合理的。造成种属间差异的 UF 应加以证明和记录。

C.2.2.4 试验数据的质量和相关性方面的不确定性, $UF_{(TI)n}$

当存在包括但不限于以下任何一项因素相关的额外不确定性时, $UF_{(TI)n}$ 用于 MF 计算(见 C.2.3)中的:

- 使用短期研究推导长期的接触或影响(见 C.2.2.4.2);
- 使用 LOAEL 数据代替 NOAEL 数据(见 C.2.2.4.3);
- 使用了与医疗器械使用者或其预期用途的相关性不确定或使用了有限的动物模型(见 C.2.2.4.3);
- 使用来自不同接触途径的数据(见 C.2.2.4.1);
- 数据质量(见 C.2.2.4.3)。

表 C.1 提供了 $UF_{(TI)n}$ 需要考虑的其他不确定性类型和范围。不确定性的来源和数值水平应在报告中证明和记录。

表 C.1 在 TI 推导过程中需要考虑的其他 UF

其他不确定性的来源	其他不确定性的类型	$UF_{(TI)n}$	条款
接触途径	口服数据推导皮肤途径或吸入数据推导皮肤途径	1	C.2.2.4.1
	吸入数据推导胃肠外途径或吸入数据推导口服途径	1~10	
	口服数据推导胃肠外途径	1~100	
接触时间	亚慢性毒性推导慢性毒性	2~6	C.2.2.4.2
	亚急性毒性推导慢性毒性	6~10	
POD	LOAEL 推导 NOAEL	3~10	C.2.2.4.3
数据适用性	类似物或途径转换的利用(如气固比)	1~10	
数据质量	可靠性或相关性	1~10	

注:考虑多个其他 UF ,以最大值(即 10)为每个 UF 可能导致过高的 MF ,见 C.2.3。

C.2.2.4.1 接触途径的外推

C.2.2.4.1.1 口服推导皮肤途径或吸入推导皮肤途径

当通过口服数据推导皮肤接触或吸入数据推导皮肤接触来外推全身毒性 POD 时,经口服或吸入途径的吸收和全身接触剂量大于等于皮肤途径时,默认值为 1 可能是合理的。否则,除非有证据支持,应采用更高的 UF 。

注:对于可吸收化学物质,口服接触在体循环中达到 C_{max} (即最高浓度)的时间通常比皮肤接触短。

C.2.2.4.1.2 吸入数据推导胃肠外途径或吸入数据推导口服途径

对于从吸入途径推导胃肠外途径,除非另有证据支持证明合理性, UF 的默认值应为 10

倍。

当吸收程度已知时，能应用较低或较高的不确定因子。对于挥发性和半挥发性有机成分，吸收率可能高于非挥发性有机成分和金属。对于从吸入到口服途径的推导，能采用 UF 为 1，因为与口服途径相比，由于吸入研究中缺乏首过效应导致吸入的阈值较低。

C.2.2.4.1.3 口服推导胃肠外途径

口服生物利用度 UF_s 调节胃肠道中被吸收的成分的数量。当根据其生物利用度将一种成分的口服 POD 推导到胃肠外途径（如静脉注射）时，应证明首过代谢对全身剂量和伤害性质的影响（例如，被摄入的成分经肝脏代谢为毒性较低的物质）是合理的并记录。

当来自口服毒性研究的 POD 被外推至胃肠外途径（如静脉注射）时，能使用以下基于口服生物利用度数据（如有）的 UF。

- $UF_{(TI)n} = 100$ ，如果口服生物利用度小于 1 %；
- $UF_{(TI)n} = 10$ ，如果口服生物利用度大于等于 1 %并小于 50 %；
- $UF_{(TI)n} = 2$ ，如果口服生物利用度大于等于 50 %并小于 90 %；
- $UF_{(TI)n} = 1$ ，如果口服生物利用度大于等于 90 %；

另外，口服 POD 能通过乘以口服生物利用度的百分比来推导。当报告了一系列口服生物利用度数据时，应使用下限。

根据上述口服生物利用度 UF 或口服生物利用度百分比，将口服毒性研究中的 POD 推导为胃肠外途径时，应通过口服生物利用度的支持性数据进行证明。

如果口服生物利用度未知，则使用默认值 10。

C.2.2.4.2 接触时间

当短期重复接触研究用于推导长期接触时，可能出现时间依赖性毒性或该成分在体内的积累。从亚慢性研究推导慢性接触，除非另有证据支持，否则应采用 UF 默认值为 6 倍。

对于从亚急性研究到慢性接触的推导，除非另有证据支持证明合理性，否则应采用 UF 默认值为 10 倍。

当剂量—反应曲线平缓或未知时，宜采用 UF 为 10。

注：一般来说，平缓的剂量—反应曲线适用于较高剂量下的伤害程度仅略高于该成分较低剂量下的伤害程度的情况。BMD_L 值在剂量—反应曲线原点附近，表明剂量—反应曲线平缓。

当毒性随时间增加且成分在体内积累时，可考虑更高的 UF。

C.2.2.4.3 POD、数据适用性和数据质量

还宜考虑类似物的毒理学数据适用性的不确定性。该 UF 的大小宜考虑到类似物与浸提的目标化合物之间的结构和生物学相似性的程度。当利用成分特点或类似物的毒理学数据的质量推导 TI 时，对于被判断为设计良好且执行得当的研究，选择默认值 1 的 UF。当选择的 POD 是从可靠性或相关性较低的毒理学研究中获得时，应采用 UF 默认值为 10 倍。

数据质量或相关性能应用 UF 默认值为 10 倍的示例包括：

——为了计算缺乏与患者群体相关的临床相关毒性数据（例如：用于孕妇的生殖或发育毒性）时；或

——当 POD 是从不充分的研究（动物数量少或只有一种性别）或对有限数量器官进行的潜在伤害评价中获得时。

C.2.3 修正因子的测定

MF 应按照 C.2.2.2~C.2.2.4 中所识别的所有 UF 的乘积计算，如下式（C.1）所示。

$$MF = UF_{(TI)1} \times UF_{(TI)2} \times UF_{(TI)n} \quad (C.1)$$

其中 MF 是修正因子。

应用一个大的 MF（例如，对一般人群大于 10000）可能会高估毒理学风险。在这些情况下，应根据 7.2 应用 TTC 评估毒理学风险，或进一步分析或控制毒理学风险，见 10.2。

C.2.4 非致癌 TI 值的推导

在确定 POD（NOAEL、LOAEL 等）和 MF 后，TI 应以每千克体重每天的量（mg 或 µg）计算，见公式（C.2）。

$$TI = POD/MF \quad (C.2)$$

C.3 癌症终点 TI 的设置

C.3.1 总体要求

当人体数据不充分时，应根据证据的权重确定成分是否可能是疑似人类致癌物。在证据权重中使用的数据类型包括以下内容：

- 来自长期体内动物研究的致癌性数据（如动物研究中的肿瘤前病变或肿瘤发现）；
 - 机理数据（如遗传毒性或涉及其他关键特征的其他作用模式）；
- 对于非人类致癌物或疑似人类致癌物的成分，应采用第 7 章中的方法。

注 1：机理数据可能用于评估证据权重，以确定癌症是否可能与特定接触剂量相关（如非线性）。

注 2：关键特性包括化学特性和生物活性，它们是成分的致癌性作用模式的重要因素。关键特性的报告包括：

- a) 亲电子或代谢激活；
- b) 遗传毒性；
- c) 改变 DNA 修复或使基因不稳定；
- d) 诱导表观遗传变化；
- e) 诱导氧化应激；
- f) 诱导慢性炎症；
- g) 免疫抑制；
- h) 受体介导效应的调节；
- i) 导致细胞无限增殖；
- j) 导致细胞增殖或细胞死亡，或损害营养物质的供应。

C.3.2 癌症风险评估

C.3.2.1 总体要求

当一种化学成分是人类致癌物或疑似人类致癌物时，癌症风险应评估其接触剂量是否处于可耐受的癌症风险水平。

当成分 TI 基于癌症风险估计时，除非另有正当理由，MoS 的计算应采用对终生接触（如 70 a）具有保护作用的癌症风险阈值。

用于评价成分致癌风险的其他方法应证明其合理性并记录。

C.3.2.2 斜率—因素法

癌症风险能根据成分特定的 SIF（如果可用）来估计。SIF 用于计算所对应的默认终身癌症风险水平为十万分之一的剂量（即 CRSD）（见公式 C.3），除非另有证据支持，否则

应使用作为癌症的 TI 值。

$$CRSD = CRL/SIF \quad (C.3)$$

式中：

CRSD—癌症风险的特定剂量，单位为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ；

CRL —癌症风险水平；

SIF —斜率系数，单位为 $[\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]^{-1}$

注：SIF 的应用意味着低剂量时的剂量—反应关系是线性的（即非阈值作用模式）。当使用 SIF 来估计癌症风险时，其他 UF 不用来推导 CRSD。

示例：苯的终生口腔癌风险特定剂量为：

—— $SIF = 0.015(\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}))^{-1}$ ；

—— $CRL = 1/100000$ （即 1×10^{-5} ）；

—— $CRSD = 1 \times 10^{-5}/0.015 = 6667 \times 10^{-4} \text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

C.3.2.3 TD_{50} 法

当无法获得人类致癌物或疑似人类致癌物的 SIF 时，能根据成分特定的 TD_{50} 值（如有）来替代癌症风险方法，如公式（C.4）所示。

$$CRSDE = TD_{50}/50000 \quad (C.4)$$

式中：

TD_{50} —终生的每日剂量率，一半动物诱发肿瘤的剂量且零剂量下无肿瘤，单位为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ；导致 50%肿瘤发生率的给药剂量

50000—一个假定值，用于估计十万分之一的终生癌症风险水平。

注：当 TD_{50} 用于估计癌症风险时，其他 UF 不能用来推导癌症风险的特定剂量。

其他用于评价某一成分致癌风险的方法应证明其合理性并形成文件。

C.4 建可耐受接触水平的建立

C.4.1 总体要求

对成分的刺激数据的综述提供了必要的信息，以决定是否需要根据本文件评估刺激风险。如果成分特异性刺激信息是可用的，并且适用于医疗器械的预期用途，则能使用修正因子方法推导出代表可接受刺激风险的成分特异性 TCL。

注：TCLs 被考虑在 TI 之外，除非另有证明和记录。

本方法不用于基于过敏性接触性皮炎或局部反应的 TCL 值的推导，但解剖学或药代动力学上独立的器官（如脑、眼）刺激除外。

C.4.2 刺激终点 TCL 的设置

对于每个相关的接触组织，应根据 NIL 计算 TCL。

当数据可用时，每个 TCL 计算都应考虑非刺激性剂量浓度增加所造成的刺激程度。

应使用修正因子法计算 TCL。这种方法结合了 C.4.4 中使用的修正因子方法。公式（C.5）使用修正因子法计算 TCL，单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ：

$$TCL = NIL/MF_{TCL} \quad (C.5)$$

式中：

NIL 一是非刺激性水平，来自试验确定并报告的阈值研究，单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ；

MF_{TCL} —修正因子。

注：当没有 NIL 时，使用 MIL，见 C.4.3.4。

宜根据最广泛的接触人群来确定刺激限度。当 TCL 用于特定亚群时，适用的数据（如临床数据）宜用于该器械所针对的特定个体。

C.4.3 TCL 的 UF 的确定

C.4.3.1 总体要求

用于确定刺激生物学风险的方法不同于确定全身毒性生物学风险的方法。主要的区别在于不确定性的程度。通常，当在适当的测试模型中没有观察到刺激时，人类不太可能发生刺激。因此，对多重 UF 和较大 MoS 的使用更为有限。然而，UF 的选择宜包括 C.4.3.2、C.4.3.3 和 C.4.3.4 中所述的几个考虑因素。

C.4.3.2 种属内差异的不确定性， $\text{UF}_{(\text{TCL})1}$

在推导 TCL 值时，应阐述人类种属内的不确定性。最好有实际数据来评估人类的差异。

在缺乏试验数据来表征人类对刺激性可沥滤物质反应的个体差异的情况下，除非另有证据支持证明合理性，否则应采用默认的 10 倍 UF ($\text{UF}_{(\text{TCL})1}$)。例如，当 MIL 或 NIL 是基于动物研究时，如果证明合理，则能使用范围从 3~9 的其他 UF ($\text{UF}_{(\text{TCL})1}$)。

C.4.3.3 种属间差异的不确定性， $\text{UF}_{(\text{TCL})2}$

应阐述其他物种和人类之间的固有差异所造成的不确定性。最好有数据和受试物种之间关系的数据和详细知识。

在缺乏此类信息的情况下，除非另有证据支持证明合理性，否则应采用默认的 10 倍 UF ($\text{UF}_{(\text{TCL})2}$)。

C.4.3.4 试验数据的质量和相关性带来的不确定性， $\text{UF}_{(\text{TCL})n}$

应阐述由试验数据的质量和相关性引起的不确定性。

当使用 MIL 时，除非另有证据支持证明合理性，否则应采用默认的 3 倍 UF ($\text{UF}_{(\text{TCL})n}$)。

当基于设计或执行不良的研究得出结论或相关成分的特异性刺激数据有限时，应采用 UF 为 9。

C.4.4 TCL 修正因子的确定

TCL 修正因子 (MF_{TCL}) 应计算为 C.4.3 中的 UF 的乘积，见公式 (C.6)。

$$\text{MF}_{\text{TCL}} = \text{UF}_{(\text{TCL})1} \times \text{UF}_{(\text{TCL})2} \times \text{UF}_{(\text{TCL})n} \quad (\text{C.6})$$

公式 (C.5) 应作为 TCL 的基础。在大多数情况下，总体 MF 为 30 或更小的数值是足够的，但当尚未确定非刺激性浓度时，能够更大一些。

附录 D
(资料性)
生物学参数的典型假设

D.1 总则

本附录提供用于评估风险的参数。它规定了人类、大鼠、小鼠、仓鼠、豚鼠、狗和兔的寿命、日饮水量、日进气量、体重和妊娠期。这些是可获得数据的最常见物种。除非能证明其他数据更合适，这些数据能作为物种间比较的基础。实际的物种数据在现实世界中有所不同。

D.2 假设

D.2.1 人类

人类的参数：

——寿命为 70 a；

——饮水摄入量为 2 L/d；

——日进气量为 20 m³/24 h（成人）；8 小时工作日时为 10 m³/d（成人）；

——成年男性体重为 70 kg，成年女性为 60 kg，这也是对所有成年人的最坏情况推测；

——儿童为 10 kg（大于 1 岁小于等于 16 岁）；婴幼儿为 3.5 kg（<1 岁）；极低出生体重婴儿为 1.5 kg；极低出生体重新生儿为 0.5 kg（如早产新生儿）；

——妊娠期为 9 个月（正常为 40 周）；

——血容量为 5 L（成人）。

注 1：对于接触剂量估计，成年男性体重为 70 kg 和成年女性体重或男女通用的体重为 60 kg 是保守的，因为这些值低于其基于性别群体的平均值（例如，预期用于所有成年人的医疗器械）。当认为有必要采用更保守的方法时，能使用成人体重 50 kg 或更低的体重（如体重低于平均水平的患者，如因饮食失调、癌症或艾滋病导致的身材矮小或营养不良患者）。

注 2：当医疗器械的预期用途是用于广泛的普通患者时，使用婴儿体重（3.5 kg）对于计算婴儿和一般人群的 EED_{max} 是足够保守的。当医疗器械拟用于低出生体重新生儿时，使用 0.5 kg 来计算该亚群的 EED_{max} 已足够保守。

D.2.2 大鼠

大鼠的参数为：

——寿命为 2 a；

——饮水摄入量为 0.025 L/d（雄性）、0.020 L/d（雌性）；

——日进气量为 0.29 m³/24h；

——年轻和年老雄性体重分别为 0.25 kg 和 0.5 kg，年轻和年老雌性分别为 0.2 kg 和 0.35 kg；

——妊娠期为 22 d。

D.2.3 小鼠

小鼠的参数为：

——寿命为 2 a；

——饮水摄入量为 0.005 L/d；

——日进气量为 0.043 m³/24h；

——成年雄性体重为 0.03 kg，成年雌性为 0.025 kg；

——妊娠期为 20 d。

D. 2. 4 仓鼠

仓鼠的参数为：

——寿命为 2 a；

——饮水摄入量为 0.015 L/d；

——日进气量为 0.086 m³/24h；

——成年雄性体重为 0.125 kg；成年雌性为 0.110 kg；

——妊娠期为 15 d。

D. 2. 5 豚鼠

豚鼠的参数为：

——寿命为 3 a；

——饮水摄入量为 0.085 L/d；

——日进气量为 0.43 m³/24h；

——体重为 0.5 kg；

——妊娠期为 68 d。

D. 2. 6 狗

狗的参数为：

——寿命为 11 a；

——饮水摄入量为 0.5 L/d；

——日进气量为 7.5 m³/24h；

——体重为 16 kg；

——妊娠期为 63 d。

D. 2. 7 兔

兔的参数为：

——寿命为 7 a；

——饮水摄入量为 0.33 L/d；

——日进气量为 1.44 m³/24h；

——体重为 3 kg；

——妊娠期为 31 d。

附录 E (规范性) 接触剂量的估计

E.1 总体要求

根据本附录的规定，对于每种可报告的成分，除非另有证据支持证明合理性，否则应根据 ISO 10993-18 的成分数据来估计 $EED_{\max}$ 。

注 1：收集有关制造医疗器械或其结构材料中有意使用的成分的信息能用于表示存在于医疗器械内部、表面或可从医疗器械中浸提的某种成分的总量。相对于医疗器械预期用途而言，加严、极限或模拟使用浸提法是保守的，能假定代表可浸提的总量。在模拟使用浸提或可沥滤研究期间，收集多个时间点的数据能为短期、长期或持久接触的医疗器械提供（在适当的情况下）释放动力学信息。

注 2：ISO 10993-18 描述了获取成分接触信息的方法，其中包括何时考虑进行模拟使用、可沥滤或其他类型的浸提研究。

注 3：适当时，使用文献中的成分信息进行接触剂量估计，见 GB/T 16886.18—2022 中的 5.2.2。

注 4：从医疗器械中浸提并适合计算最坏情况估计接触剂量的成分的量取决于浸提和分析参数，例如用作试验样品的医疗器械数量、试验样品制备方法、溶剂类型和体积、浸提的温度和持续时间、循环浸提次数（如果适用）以及用于定量的参考标准品。

在计算医疗器械成分的最坏情况估计接触剂量时，应采用以下标准。

- a) 当不使用 TSL 时，除非有其他理由，否则应为以下时间段和医疗器械接触类别来估计最坏情况估计接触剂量：
 - <1 d 的短期、长期和持久接触的医疗器械；
 - 2 d~30 d 的长期和持久接触的医疗器械；
 - 31 d~365 d 的持久接触人体不到 1 年的医疗器械；
 - >366 d 的持久接触人体超过 1 年的医疗器械。
- b) 当按照 6.2.2 使用 TSL，并且医疗器械中存在或能从中浸提的化学成分的总量超过 $TSL_{\leq 30d}$ 的值但小于 $TSL_{>30d}$ 的值时，除非有其他理由，否则应为以下时间段和适用的医疗器械接触类别来估计最坏情况估计接触剂量：
 - <1 d 的短期、长期或持久接触的医疗器械；
 - 2 d~30 d 的长期或持久接触的医疗器械。
- c) 当按照 6.2.2 使用 TSL，并且长期接触医疗器械中存在或能从中浸提的化学成分的总量超过 $TSL_{>30d}$ 的值时，除非有其他理由，否则应为所有四个时间段估计最坏情况估计接触剂量。

当两种或更多成分在相同的靶器官或系统上引起相同的伤害，并且具有相同的 TI 时，应将每个适用成分的人体估计接触剂量相加。

E.2 基于释放动力学信息的接触剂量估算

对已识别成分的接触剂量估算，应基于释放动力学信息，采用适合精确定量和有针对性化学分析的参考标准。

当医疗器械被归类为与人体短期接触，或释放动力学数据对长期或持久接触的医疗器械是可用的，应按照公式 (E.1) 计算接触剂量。

$$EED_{\max} = (HQ_{rk} \times SF_{rk}) / BW_L \quad (E.1)$$

式中：

$EED_{\max}$ —接触剂量的估计值，代表了成分在最坏情况下的接触剂量；

$HQ_{r,k}$ 一在释放动力学研究中,在包括表 E.1 中时间段的数据收集期间一天内释放的最高被测量,单位为 $\mu\text{g}/\text{d}$;

$SF_{r,k}$ 一接触人体的医疗器械数或量(单位为 cm^2 、g 或 mL)与浸提研究中使用的医疗器械数或量之比;

BW_L 一接触医疗器械的个体的最低体重,单位为 kg。

当接触人体的医疗器械数量与释放动力学研究中使用的医疗器械数量不同时,报告的 $HQ_{r,k}$ 不能代表最坏情况估计接触剂量。为了考虑医疗器械预期用途和释放动力学研究之间的差异,对所报告的每种经过评估的成分的 $HQ_{r,k}$,应通过应用 $SF_{r,k}$ 进行调整,采用公式(E.2)。

当医疗器械数量不适用时(例如,能够接触人体的最大表面积与在浸提过程中接触溶液的表面积不同),应使用接触人体的医疗器械的最大量(单位为 cm^2 、g 或 mL)和用于浸提研究的医疗器械数量来计算 $SF_{r,k}$,采用公式(E.2)。

$$SF_{r,k} = MD_{b,c}/MD_{r,k,s} \quad (\text{E.2})$$

式中:

$MD_{b,c}$ 一与人体同时接触的医疗器械的最大数或量(单位为 cm^2 、g 或 mL);

$MD_{r,k,s}$ 一释放动力学研究中使用的医疗器械的数或量。

当使用的医疗器械数量变化时,应使用最坏情况的 $SF_{r,k}/BW_L$ 比率(最高 $SF_{r,k}$),除非另有证据支持证明合理性。

除非另有证据支持证明合理性,用于 $HQ_{r,k}$ 评价的具体时间段的选择应基于表 E.1 记录,并对医疗器械类别和适用的时间段进行合理的论证。在表 E.1 的时间段内分析特定日期的选择宜考虑成分的预期释放速率、 R_d 以及在每个时间点浸提的量[即是否超过或低于 TCL、TI、TTC(如适用)或分析限度(如适用)]。

表 E.1 用于评估 $HQ_{r,k}$ 的时间段选择

医疗器械类别	获得释放动力学数据的时间范围			
	$\leq 1 \text{ d}$	2 d~30 d	31 d~365 d	$\geq 366 \text{ d}$
短期($\leq 1 \text{ d}$)	X	不适用	不适用	不适用
长期(2 d~30 d)	X	X	不适用	不适用
持久(31 d~365 d)	X	X	X	不适用
持久($\geq 366 \text{ d}$)	X	X	X	X
X 表示该医疗器械类别和时间段需要获得释放数据,或有排除数据的理由。				

注 1: 当这些数据可用时,预期释放速率和持续时间能基于成分的物理化学特性(如溶解度、极性、亲脂性和相对分子质量)、释放的可行性(如嵌入医疗器械的添加剂的扩散性与器械表面上存在的杂质)、温度和 TQ。

接触期内时间点的数量应足以阐述成分的延迟剂量释放问题,除非有支持证据证明延迟剂量释放不会发生。

注 2: 化学成分的延迟剂量释放是指在初始或稳态释放之后释放更高量的现象。例如,当医疗器械在多天(如长期或持久)内降解(如结构材料的磨损/腐蚀)时,化学成分的延迟剂量释放就可能发生。

当成分的 HQ 是相对于医疗器械预期使用而言比较保守的浸提和定量方法获得时,可假定每种成分的 HQ 足以计算 $EED_{\max}$ 。

当报告的成分的 HQ 不代表基于所使用的浸提和定量方法的一天内释放的最高量时,宜按照 ISO 10993-1 和 ISO 14971 采用其他方法来阐述成分的毒理学风险。

示例 1 和示例 2 给出了基于释放动力学信息的接触剂量估计。

示例 1: 通过多天的测试来测定连续释放量(即使用新鲜溶剂对相同器械重复浸提 24 h)。医疗器械预期使用的信息包括以下内容:

- 外部介入和长期接触；
- 每天与人体接触，接触 25 d；
- 单个医疗器械接触患者机体；
- 浸提的测试样品是最大配置的单个医疗器械的终产品；
- 仅用于成人（BW_L = 60 kg，不分男女）；
- SF_{r.k}=1（即每个患者使用 1 个器械，并且使用 1 个器械进行浸提）。

表 E.2 中列出了每天浸提的量和按公式（E.1）计算的每天最坏情况下的接触剂量。

表 E. 2 E. 2 示例 1 按公式（E. 1）计算的化学成分的 EED_{max} 值

时间范围 d	浸提 天数	HQ _{r.k} . μg	EED _{max} μg/（kg·d）	公式（E.1）
≤1	1	12000	200	200 μg/kg/d = (12000×1)/60
2~25	2	1500	25	25 μg/kg/d = (1500×1)/60
	3	200	3.3	3.3 μg/kg/d = (200×1)/60
	4	<LOD	不适用	不适用
在 37℃ 下，浸提时间为 24 h。 SF _{r.k} =1 BWL= 60 kg				

需要有浸提超过 4 天的证据来支持延迟释放不会发生。

EED_{max} 值分别为 200 μg/（kg·d）和 25 μg/（kg·d）（即每个时间段的最高值），用于评估该成分在两个时间段（即分别为≤1 d 和 2 d~25 d）的毒理学风险。

示例 2：

连续多天量化成分的释放（同示例 1）（即使用新鲜溶剂对相同器械重复浸提 24 h），医疗器械预期的使用信息如下：

- 外部介入和长期接触；
- 每日接触人体，最长接触 10 d；
- 仅用于成人（BW_L=60 kg，不分男女）；
- 每个患者最多接触 5 个器械；
- 最大规格医疗器械的表面积为 150 cm²；
- 所浸提的试验样品代表具有 100 cm² 表面积的器械终产品；
- SF_{r.k}为 7.5（即 5×150 cm²/100 cm²）。

每天浸提的量和根据公式（E.1）计算的每日最坏情况下的接触剂量，如表 E.3 所示。

表 E. 3 E. 2 示例 2 根据公式（E. 1）计算出某成分的 EED_{max} 值

时间范围 d	浸提 天数	HQ _{r.k} . μg	EED _{max} μg/（kg·d）	公式（E.1）
≤1	1	12000	1500	1500 μg/（kg·d） = (12000×7.5)/60
2~25	2	1500	187	2187 μg/（kg·d） = (1500×7.5)/60
	3	500	62,5	6.5 μg/（kg·d） =(500×7.5)/60
	4	200	25	25 μg/（kg·d） = (200×7.5)/60
	5	<LOD	不适用	不适用
在 37℃ 下，浸提时间为 24 h。 SF _{r.k} = 7.5 BW _L = 60 kg				

EED_{max} 值分别为 1500 µg/ (kg · d) 和 187 µg/ (kg · d)，用于评估该成分在两个时间段（即分别为 ≤1 d 和 2 d~10 d）的毒理学风险。

E.3 基于最大释放量的最坏情况接触剂量估计

E.3.1 总体要求

当医疗器械接触被归类为长期或持久接触且释放动力学数据不可用时，能使用公式 (E.3) 计算接触剂量。对于短期接触的医疗器械，应按照 E.3 计算最坏情况估计接触剂量。

$$EED_{\max} = (TQ \times SF_{a.r.})/BW_L/R_d \quad (E.3)$$

式中：

EED_{max}—接触剂量的估计值 (EED_{max})，代表成分的最坏情况接触；

TQ—在医疗器械内部、表面或从中浸提（如来自加严或极限浸提研究）的成分的总量，单位为 µg；

SF_{a.r.}—应用于假定释放 (a.r.) 时的缩放因子；

BW_L—接触医疗器械的个体的最低体重，单位为 kg；

R_d —假定的释放持续时间，考虑到适用于医疗器械的 ISO 10993-1 接触类别（即最低医疗器械接触天数），单位为 d。

除非另有证据支持证明合理性，否则应根据表 E.4 中所述的每个假定接触期的最短成分接触持续时间来使用假定 R_d（即默认值）。

表 E.4 R_d 默认值的选择

医疗器械接触时间类别	成分接触的每个时间段的假定 R _d 值			
	d			
	≤1 d	2 d~30 d	31 d~365 d	≥366 d
长期 (≤30 d)	1	2	不适用	不适用
持久 (31 d~365 d)	1	2	31	不适用
持久 (≥366 d)	1	2	31	366
R _d 值表示何时将其用于计算最坏情况估计接触剂量，除非另有理由。				

注 1：保守地说，人类的慢性接触范围为 365 d 至终身不等。

注 2：在每个医疗器械接触类别中选择医疗器械接触人体的最少天数是接触剂量估计的保守方法。

当接触人体的医疗器械数量与用于浸提研究的医疗器械数量不同时，则所报告的 TQ_{a.r.} 将不代表最坏情况估计接触剂量。考虑到医疗器械的预期使用和浸提研究之间的差异，应使用公式 (E.4) 通过应用缩放因子 (SF_{a.r.}) 对每个被评估成分的报告 TQ_{a.r.} 进行调整。

当不适用医疗器械数量时（例如，最大能接触人体的器械表面积与在浸提过程中与溶液接触的表面积不同），则应使用接触人体的医疗器械的最大量（单位为 cm²、g 或 mL）和用于浸提研究的医疗器械数量来计算 SF_{a.r.}。

$$SF_{a.r.} = MD_{b.c.}/MD_{a.r.s} \quad (E.4)$$

式中：

MD_{b.c.} —与人体同时接触的医疗器械的最大数或量（单位为 cm²、g 或 mL）；

MD_{a.r.s.}—浸提研究中使用的医疗器械的数或量。

如果成分的 TQ 是通过比医疗器械预期使用更为保守的浸提和定量方法获得的，则可假定每个可报告成分的 TQ 代表累积接触剂量，并足以计算 EED_{max}。

如果能浸提的可报告成分的 TQ 不代表基于所使用的浸提和定量方法的累积接触剂量，

则宜根据 ISO 10993-1 和 ISO 14971 的其他方法阐述成分的毒理学风险。

对于单次使用（一次性）医疗器械，其累积接触时间可能超过 30 d 的情况，除非另有接触证据支持证明合理性（即浸提研究的设计和最坏情况下的接触场景），对于假定成分接触时间大于 1d 的每个时间段，应使用 E.4 表中所用的新的单次使用医疗器械接触持续时间的默认 R_d 值，见示例 2、示例 3 和示例 4。

注 3：对于重复使用的短期或长期接触的一次性医疗器械，如累积使用时间超过 30 d，且 R_d 值高于 2，则可能低估医疗器械成分的毒理学风险。

当使用的医疗器械的尺寸或数量因个体大小而异时，应使用最坏情况的 $SF_{a.r.}$ 与 BW_L 比率（最高的 $SF_{a.r.}$ ）。

示例 1～示例 4 给出了假设最大释放的情况下估算接触剂量的示例。

示例 1：成分 TQ 从配方和制造过程数据中获取，或通过使用分析溶剂对医疗器械极限浸提获取。医疗器械的预期使用信息包括以下内容：

- 植入、组织或骨骼，持久接触；
- 每日接触人体，接触超过 10 年；
- 仅用于成年人（ $BW_L = 60 \text{ kg}$ ，不分性别）；
- 患者一生中最多可植入 2 个医疗器械；
- 最大规格医疗器械的表面积为 150 cm^2 ；
- 浸提的试验样品代表具有 100 cm^2 表面积的医疗器械的终产品；
- $SF_{a.r.} = 3$ （即 $3 = 2 \times 150 / 100$ ）；
- 存在或浸提出的 TQ 量为 $10000 \mu\text{g}$ 。

如表 E.5 所示，考虑到 TQ 代表所有接触期每天释放的累积量，根据公式（E.3），计算出的每日最坏情况估计接触剂量。

表 E.5 E.3 示例 1 用于组织/骨长期植入物的公式（E.3） $EED_{\max}$ 值

时间范围 d	TQ μg	R_d d	$EED_{\max}$ $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$	公示（E.3）
≤ 1	10000	1	500	$500 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10\,000 \times 3)/60/1$
2～30	10000	2	200	$250 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10\,000 \times 3)/60/2$
31～365	10000	31	16	$16 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10\,000 \times 3)/60/31$
≥ 366	10000	366	1,4	$1,4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10\,000 \times 3)/60/366$
$SF_{a.r.}=3$				

$EED_{\max}$ 值为 $500 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、 $250 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、 $16 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $1.4 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，分别用于评估假定成分接触的每个时间段的毒理学风险。

示例 2：

成分 TQ 从配方和制造过程数据中获取，或使用分析溶剂对 5 个一次性使用的医疗器械加严浸提。医疗器械的预期使用信息包括以下内容：

- 与人体破裂或损伤表面接触；
- 新医疗器械的人体接触持续时间为短期（ $\leq 24 \text{ h}$ ）；
- 重复使用的累积接触持续时间超过 30 d（即长期）；
- 仅供成年人使用（ $BW_L=60 \text{ kg}$ ，不分性别）；
- 每天使用 5 个新医疗器械；
- 浸提的试验样品代表器械终产品；
- $SF_{a.r.}$ 为 1（即浸提的医疗器械数量为 5，等于接触人体的医疗器械数量 5）；
- 从 5 个医疗器械中存在或浸提出的成分 TQ 为 $900 \mu\text{g}$ 。

考虑到 TQ 代表所有接触期间每天释放的累积数量，根据公式 (E.3) 计算的每日最坏情况估计接触剂量，表 E.6 中给出了计算结果。

表 E.6 E.3 示例 2 每 24h 重复使用具有累积长期接触的一次性使用器械的 EED_{max} 值，根据公式 (E.3) 计算如下

时间范围 d	TQ μg	R _d d	EED _{max} μg/(kg·d)	公示 (E.3)
≤1	900	1	15	$15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (900 \times 1) / 60 / 1$
2~30	900	1	15	$15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (900 \times 1) / 60 / 1$
31~365	900	1	15	$15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (900 \times 1) / 60 / 1$
≥366	900	1	15	$15 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (900 \times 1) / 60 / 1$
在 50℃ 下，加严浸提： SF _{a.r.} = 1; BW _L = 60 kg				

EED_{max} 值为 15 μg/(kg·d)，15 μg/(kg·d)，15 μg/(kg·d) 和 15 μg/(kg·d)，分别用于评估假定成分接触的每个时间段成分的毒理学风险。

示例 3:

成分 TQ 是从配方和制造工艺数据中获取，或通过使用分析溶剂对医疗器械加严浸提获取。医疗器械预期使用信息包括以下内容：

- 单次使用（一次性）医疗器械，与破裂或损伤表面接触；
- 新医疗器械的接触持续时间为 3 d；
- 重复使用的累积接触时间超过 30 d（即长期）；
- 仅用于成年人（BW_L = 60 kg，不分性别）；
- 每次使用 1 个新医疗器械；
- 浸提的试验样品代表器械终产品；
- SF_{a.r.} 为 1（即浸提的医疗器械数量为 1，等于与人体接触的医疗器械数量 1）；
- 从医疗器械中存在或浸提出的成分 TQ 的含量为 1200 μg。

考虑到 TQ 代表所有接触期间每天释放的累积量，根据公式 (E.3) 计算出的每日最坏情况估计接触剂量，见表 E.7。

表 E.7 E.3 示例 3 使用一次性医疗器械，累积长期重复使用每 3 天的每 kg 体重的最大每日有效剂量 (EED_{max}) 值，根据公式 (E.3) 计算

时间范围 d	TQ μg	R _d d	EED _{max} μg/(kg·d)	公示 (E.3)
≤1	1200	1	20	$20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (1\,200 \times 1) / 60 / 1$
2~30	1200	2	10	$10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (1\,200 \times 1) / 60 / 2$
31~365	1200	2	10	$10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (1\,200 \times 1) / 60 / 2$
≥366	1200	2	10	$10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (1\,200 \times 1) / 60 / 2$
在 50℃ 下加严浸提 3d； SF _{a.r.} = 1; BW _L = 60kg.				

EED_{max} 值为 20 μg/(kg·d)，10 μg/(kg·d)，10 μg/(kg·d) 和 10 μg/(kg·d)，分别用于评估每个假定成分接触时间期间的毒理学风险

示例 4: 成分 TQ 是通过配方和制造工艺数据中获取，或通过使用分析溶剂对医疗器械极限浸提得到。

医疗器械的预期使用信息包括以下内容：

- 单次使用（一次性）医疗器械，与破裂或损伤表面接触；
- 新医疗器械的接触时间为 60 d（即长期）；
- 重复使用的累积接触持续时间超过 2 a；
- 仅用于成人（BW_L=60 kg，男女通用）；
- 每次使用 1 个新的医疗器械；
- 浸提的试验样品代表了器械终产品；
- SF_{a.r.}为 1（即浸提的医疗器械数量 1，等于与人体接触的医疗器械数量 1）；
- 医疗器械中或浸提出的成分的 TQ 为 10400 µg。

考虑到 TQ 代表所有接触期间每日释放的累积量，按照公式（E.3）计算出的每日最坏情况估计接触剂量，见表 E.8。

表 E.8 E.3 示例 4 每 60d 重复使用单次使用（一次性）器械的按公式（E.3）计算的 EED_{max} 值

时间范围 d	TQ µg	R _d d	EED _{max} µg/（kg·d）	公示（E.3）
≤1	10400	1	173	$173 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10400 \times 1) / 60/1$
2~30	10400	2	87	$87 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10400 \times 1) / 60/2$
31~65	10400	31	5.6	$5.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10400 \times 1) / 60/31$
≥366	10400	31	5.6	$5.6 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d}) = (10400 \times 1) / 60/31$
SF _{a.r.} = 1; BW _L = 60 kg				

EED_{max} 值为 173 µg/（kg·d）、87 µg/（kg·d）、5.6 µg/（kg·d）和 5.6 µg/（kg·d），分别用于评估每个假定成分接触时间期间的毒理学风险。

E.3.2 基于最大释放量计算 EED_{max} 的另一种方法

计算 EED_{max} 的另一种方法是使用公式（E.3），采用 1 d 的单个 R_d 值，而不考虑医疗器械接触类别。这种最坏情况的假设通常是保护性的；然而，这种假设可能会导致对 EED_{max} 的过度估计。

注：假设 R_d 为 1d，无论医疗器械接触类别如何，假设该成分的全部可浸提量（TQ）每天都被释放出来，直到整个接触期结束。这种假设更符合当新的医疗器械每天接触人体直到整个接触期结束时的释放动力学。这种假设通常不代表长期植入物的释放动力学。

E.4 刺激性物质的接触剂量估计

在估计刺激性物质的接触剂量时，应使用公式（E.5）计算接触剂量，单位为 µg/cm²。

$$\text{EED}_{\text{max}} = \text{HQ}_i / \text{SA}_{\text{ext}} \quad (\text{E.5})$$

式中：

EED_{max}—代表最坏情况下估计的成分接触剂量；

HQ_i —刺激物（i）在可获得释放动力学数据的一天中或假定在一天内释放的最高量，单位为 µg；

SA_{ext} —医疗器械在浸提或释放动力学研究中使用的接触体表面积，单位为 cm²。

注：有关基于释放动力学数据的最高量的更多信息见公式（E.1）（如 HQ_{r.k.}）。

附录 F
(资料性)
毒理学风险评估信息的报告

F.1 概述

为了在报告中记录，对于每种成分的毒理数据、推导和评估成分接触剂量使用的理由和方法，在本附录中进行了总结。这些信息能便于审核过程；但是，仅报告本附录中指定的信息并不能确立符合本档的所有要求。

F.2 必要的论证

在表格 F.1 中总结了能包含在报告中的关键论证。要求类型及其适用性在表 F.1 中进行了总结。

表 F.1 报告中所包含论证的总结

要求类型和适用性	特定条款和子条款
每次进行风险评估时	第 5 章～第 11 章
何时应用 6.2.1、第 7 章、第 8 章、第 9 章、第 10 章和第 11 章	6.1
除了遗传毒性、致癌性、全身毒性、生殖或发育毒性或刺激以外的其他伤害	6.1
识别与医疗器械预期用途相关的有害成分	6.2.1～6.2.3，附录 A
应用 TSL	6.2.2，B.1～B.3
识别人类致癌物或疑似人类致癌物	6.2.3
从成分特异性毒性研究中识别和选择 POD ^b	6.2.4
推导 TCL 或 TI 值 ^{a,b}	7.1，C.1～C.4.4
应用 TTC ^{a,b}	7.2
每次进行风险评估时 ^{a,b}	第 8 章，附录 E
计算成分 MoS ^{a,b}	第 9 章
应用接受标准 ^{b,c}	第 10 章
^a 当 TCL、TI、TTC（如果适用）和 EED _{max} 的特定要求分别适用时，见 7.1、7.2 和第 8 章。 ^b 如果成分特定的伤害是相关的，并且未使用 TSL 或成分 TQ 超过 TSL，则该要求适用。 ^c 成分的毒理学风险评估未涵盖所有适用的医疗器械风险。	

F.3 成分、医疗器械使用和成分特异性毒理学风险评估

以下数据对于报告中的分析很重要：

——成分信息：

- 成分名称；
- CASRN 编号；
- Inchi Key 或 SMILES 代码（即成分分子结构）；
- 浸提的 TQ 值（单位为μg）；

——医疗器械描述；

——医疗器械预期使用说明；

——医疗器械名称；

——部件名称（如适用）；

——与人体接触的器械数量；

——人体接触频率和持续时间；

- 与该器械接触的个体信息（如年龄、性别、体重、疾病状态）；
- 如适用，6 个月以下婴儿的使用情况；
- 成分特异性毒理数据（见第 6 章）；
- 伤害，包括类型（如遗传毒性、致癌性、全身毒性、生殖或发育毒性或刺激）、反应的程度（如连续数据）和发生频率（如离散数据）。
- 测试特定方法学信息：
 - 测试物种、品系、性别、年龄和数量；
 - 途径和方法；
 - 介质；
 - 给予的剂量和剂量范围；
 - 报告的关键伤害的 POD（即具有相同单位和相同接触持续时间的最低 POD）；
 - 给予的频率和持续时间；
 - 信息来源；
- TSL 数据（见 6.2.2）；
 - CoC 或排除的情况；
 - TQ 与 $TSL_{\leq 30\text{ d}}$ 或 $TSL_{>30\text{ d}}$ （如果使用）的比较；
- TCL 和 TI 数据（见第 7 章）；
 - POD（单位为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ）；
 - $UF(TI/TCL)_1$ ；
 - $UF(TI/TCL)_2$ ；
 - $UF(TI/TCL)_n$ ；
 - MF；
 - TI（单位为 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$ ）；
 - TCL（单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）；
- 基于以下因素对接触剂量的估计（ EED_{max} ）数据（见第 8 章），单位为 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 或 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{day})$
 - $HQ_{\text{r.k.}}$ 、 $TQ_{\text{a.r.}}$ 或 HQ_i （对于刺激），分别见 E.2、E.3 或 E.4，
 - $SF_{\text{r.k.}}$ 、 $SF_{\text{a.r.}}$ 或 SA_{ext} （对于刺激），分别见 E.2、E.3 或 E.4，
 - BWL （kg），见 E.3 或 E.4，以及
 - 如果使用 $S_{\text{Fa.r.}}$ （见 E.4，应用单个或多个 R_d 值），则需要 R_d 值；
- MoS 值（见第 9 章）。

F.4 毒理学风险评估表格示例

表 F.2~F.9 给出了如何总结毒理学风险信息的示例。

表 F.2 医疗器械特定信息

器械信息	描述
器械名称	
与人体接触的器械部件（如适用） ^a	
接触人体的器械数或量	
人体接触的频率和持续时间 ^b	
与接触器械的个体 ^c	

^a 适用于某些表面，但并非全部表面与人体接触的器械。

^b 频率的示例包括连续的、间歇的或单次（一次性）重复使用。接触时间的示例包括：≤30 d、>30d 但≤365 d 或>365 d。

^c 例如：男性（70 kg），女性或不区分男女（60 kg 或以下），儿童（>1 岁～≤16 岁；10 kg），新生儿（<1 岁；3.5 kg）和极低出生体重婴儿（1.5 kg），见 D.2.1。

表 F.3 TSL 信息

成分名称	CASRN 编号 ^a	浸提的 TQ μg	是否为 TSL 排除的成分 ^b ?	TQ 是否小于 TSL _{≤30 d} ^c ?	TQ 是否小于 TSL _{>30 d} ^c ?
化学物 1			Y/N	Y/N/NA	Y/N/NA
化学物 2			Y/N	Y/N/NA	Y/N/NA
化学物 3			Y/N	Y/N/NA	Y/N/NA

^a 化学物质的 CAS 号码，Inchl Key 或 SMILES 代码。

^b 是（Y）表示化学物质是 CoC 或排除的化学物质；否（N）表示化学物质不是 CoC 或排除的化学物质。

^c 是（Y）表示总量太低，不存在短期或长期的毒理学风险（即毒理学风险可忽略不计）；否（N）表示建议对化学物质进行短期、长期或两者的毒理学风险评估；不适用（NA）表示不使用 TSL 评估可忽略不计的毒理学风险。

表 F.4 成分特异性毒理学信息

[成分名称/ CASRN 编号]							
试验物种/品系/ 性别/年龄/数量	接触因素			毒理学信息			信息来源
	途 径 ^a / 方法 ^b	介质 ^c	频率/持续时间 ^d	报告的伤害类型 ^e	POD 类 型 ^f	POD 值 ^g	

^a 例如：口服、皮下、静脉注射。

^b 例如：灌胃、注射和吸入。

^c 例如：水、饲料和生理盐水。

^d 例如：每隔 x 个小时、天和周。

^e 例如：遗传毒性、致癌性、非器官特异性全身毒性、器官特异性全身毒性（指定器官和系统）、生殖毒性和发育毒性。

^f 例如：NOAEL、LOAEL、BMD_L、SIF、TD₅₀、NIL 或 MIL。

^g 单位为 μg/cm²（NIL 或 MIL）或 μg/（kg·d）（NOAEL、LOAEL、BMD_L 或 SIF 或 TD₅₀）。

表 F.5 可耐受接触水平和可耐受摄入量信息

成分名称	CASRN 编号	伤害 ^a	POD ^b μg/（kg·day）	UF _{(TI/ TCL)1}	UF _{(TI/TCL)2}	UF _{(TI/TCL)n}	MF	TI ^c or TCL ^d
化学物 1								
化学物 2								
化学物 X								

^a 伤害作用包括刺激、全身毒性（急性、亚急性、亚慢性、慢性）、遗传毒性、致癌性、生殖或发育毒性。

^b 另一种 POD 的表示单位为 μg/cm²，用于推导 TCL。

^c 将 μg/（kg·d）作为 TI 的单位。

^d 将 μg/cm² 作为 TCL 的单位。

表 F.6 TTC 信息

成分名称	CASRN 编号 ^a	浸提的量 μg	是否为 TTC 排除的成分? ^b	含量是否小于 TTC? ^c
化学物 1			Y/N	Y/N/NA
化学物 2			Y/N	Y/N/NA
化学物 X			Y/N	Y/N/NA

^a CASRN 编号、Inchl Key 或 SMILES 代码。

^b “是”（Y）表示成分是 CoC 或排除的化学物质；“否”（N）表示成分不是 CoC 或排除的化学物质。

^c “是”（Y）表示浸提的量对毒理学风险可忽略不计；“否”（N）表示建议进行短期、长期或两者的毒理学风险评估；“不适用”（NA）表示不使用 TTC 评估毒理学风险。

表 F.7 估计的接触剂量

成分名称	CAS RN 编号	浸提的 HQ 或 TQ μg	SF _{rk} 或 SF _{ar}	BW _L kg	EED _{max} (≤1 d) ^a		EED _{max} (2 d~30 d) ^b		EED _{max} (31 d~ 365 d) ^c		EED _{max} (≥366 d) ^c	
					R _d ^d d	EED μg/ (kg • d)	R _d ^d d	EED μg/ (kg • d)	R _d ^d d	EED μg/ (kg • d)	R _d ^d d	EED μg/ (kg • d)
化学 1					1		2		31		366	
化学 2					1		2		31		366	
化学 X					1		2		31		366	

^a 适用于短期、长期和持久接触的医疗器械。

^b 适用于长期和持久接触的医疗器械。

^c 适用于持久接触的医疗器械。

^d 对于 TQ 数据，R_d是表 E.4 中的默认值。对于 HQ 数据，应用 1d，见 E.2。对于适用于具有长期累积接触的一次性使用医疗器械的 R_d，见 E.3。

表 F.8 MoS 的计算

成分名称	CAS RN 编 号	MoS (≤1 d) ^a			MoS (2 d~30 d) ^b			MoS (31 d~365 d) ^c			MoS (31 d~365 d) ^c		
		TI ^d / TCL ^e	EED _{max} ^f	MoS	TI ^d / TCL ^e	EED _{max} ^f	MoS	TI ^d / TCL ^e	EED _{max} ^f	MoS	TI ^d / TCL ^e	EED _{max} ^f	MoS
化学物 1													
化学物 2													
化学物 X													

^a 适用于短期、长期和持久接触的医疗器械。

^b 适用于长期和持久接触的医疗器械。

^c 适用于持久接触的医疗器械。

^d 将μg/（kg • d）作为 TI 的单位。

^e 将μg/cm²作为 TCL 的单位。

^f 当 EED_{max} 使用 TI 时，表示单位为μg/（kg • d）；EED_{max} 使用 TCL 时，表示单位为μg/cm²。

表 F.9 MoS 评估总结

成分名称	CAS RN	MoS (≤1 d) ^a	MoS (2 d~30 d) ^b	MoS (31 d~365 d) ^c	MoS (≥366 d) ^c
------	--------	-------------------------	-----------------------------	-------------------------------	---------------------------

	编号	MoS	结论 ^d	MoS	结论 ^d	MoS	结论 ^d	MoS	结论 ^d
化学物 1									
化学物 2									
化学物 X									
^a 适用于短期、长期和持久接触的医疗器械。 ^b 适用于长期和持久接触的医疗器械。 ^c 适用于持久接触的医疗器械。 ^d 结论可能包括： ——毒理学风险可接受（即 EED_{max} 没有造成明显健康伤害）， ——可能存在毒理学风险（即 EED_{max} 可能造成明显健康伤害），见 10.2。									

征求意见稿

参考文献

- [1] CRUMP, K. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984, 4 pp. 854 – 871
- [2] US EPA, Benchmark dose technical guidance. 2012.
https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf
- [3] International Agency for Research on Cancer. Agents classified by the IARC monographs. 2013, 1 – 108. Lyon, France. Available at https://wiki.cancer.org.au/policy/IARC_classifications
- [4] National Cancer Institute. Environmental Carcinogens and Cancer Risk. 2019. U.S. National Institute of Health. Bethesda, Maryland. Available at
<https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/substances/carcinogens>
- [5] WATSON W. On byproducts and side products. *Org. Process. Res. Dev.* 2012, 16 p. 1877
URL:<https://doi.org/10.1021/op300317g>
- [6] IARC, IARC Monographs Preamble. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019. URL:
<https://monographs.iarc.who.int/iarc-monographs-preamble-preamble-to-the-iarc-monographs/>
- [7] NTP, Report on Carcinogens Process & Listing Criteria. National Toxicology Program (NTP). U.S. Department of Health and Human Services. URL:
<https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/assessments/cancer/criteria/index.html>
- [8] EPA’ s Integrated Risk Information System (IRIS). URL: <http://www.epa.gov/iris>
- [9] Chandrasekar V. et al., Conservative Exposure Predictions for Rapid Risk Assessment of Phase-Separated Additives in Medical Device Polymers. *Ann. Biomed. Eng.* 2018, 46 pp. 14 – 24
- [10] Liu J.-M. et al., Assessment of migration regularity of phthalates from food packaging materials. *Food Science & Nutrition.* 2020, 8 pp. 5738 – 5747
- [11] Saylor D.M. et al., Advances in predicting patient exposure to medical device leachables. *MEDICAL DEVICES & SENSORS.* 2020, e10063. URL: <https://doi.org/10.1002/mds3.10063>
- [12] Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization (FAO/WHO). *Environ. Health Criteria.* 2009, p. 240 [Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food.]
- [13] United States Environmental Protection Agency (EPA). Framework for Human Health Risk Assessment to Inform Decision Making. 2014. URL:
<https://www.epa.gov/risk/framework-human-health-risk-assessment-inform-decision-making>
- [14] European Chemicals Agency (ECHA), Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. URL:
<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>
- [15] Johansen J. D., Mahler V., Lepoittevin J.P., Frosch P. J., Eds. *Contact Dermatitis*, 6th ed. 2021. Springer Cham. New York, NY
- [16] Bormann J. L., Maibach H. I., Draize Human Repeat Insult Patch Test (HRIPT): Seven Decades Of Pitfalls and Progress. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2021, 121, p. 104867
- [17] Bernard L. J., Hostynek J. J., Maibach H. I., Chapter 12 Allergic Contact Dermatitis: Elicitation Thresholds of Potent Allergens in Humans. In *Dermatotoxicology* (Wilhelm K. P., Zhai H., Maibach H. I., Eds.). 2012, pp. 108-118, CRC Press, Boca Raton, FL
- [18] Bos J.D., Meinardi M.M.H.M., The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp. Dermatol.* 2000, 9 pp. 165 – 169
- [19] Potts R.O., Guy R.H., Predicting Skin Permeability. *Pharm. Res.* 1992, 9 pp. 663 – 669

- [20] Kroes R. et al., Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food Chem. Toxicol.* 2007, 45 pp. 2533 – 2562
- [21] OECD, Guidance document on the validation of quantitative structure – activity relationship [QSAR] models. OECD Environment Health and Safety Publication, Paris. 2007. (Series on testing and assessment no. 69, ENV/JM/MONO (2007)2) Retrieved from <http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono%282007%292&d oclanguage=en>. Access date: May 25, 2014)
- [22] Steinbach T.S., Gad-McDonald S., Kruhlak N. et al., (Q)SAR: A Tool for the Toxicologist. *Int. J. Toxicol.* 2015, 34 (4) pp. 352 – 354
- [23] Sussman E.M., Oktem B., Isayeva I.S. et al., Chemical Characterization and Non-targeted Analysis of Medical Device Extracts: A Review of Current Approaches, Gaps, and Emerging Practices. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.1c01119>
- [24] Becker R.A., Dellarco V., Seed J. et al., Quantitative weight of evidence to assess confidence in potential modes of action. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017, 86 pp. 205 – 20.
- [25] Dekant W., Bridges J., A quantitative weight of evidence methodology for the assessment of reproductive and developmental toxicity and its application for classification and labeling of chemicals. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016, 82 pp. 173 – 85
- [26] Eastmond D.A., Recommendations for the evaluation of complex genetic toxicity data sets when assessing carcinogenic risks to humans. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2017, 58 pp. 380 – 5
- [27] Martin P., Bladier C., Meek B. et al., Weight of Evidence for Hazard Identification: A Critical Review of the Literature. *Environmental Health Perspectives*. 2018, 126 pp. 076001
- [28] Meek M.E.(Bette), Palermo C.M., Bachman A.N. et al. , Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence. *Journal of Applied Toxicology*. 2014, 34 pp. 595 – 606
- [29] US-EPA Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, EPA/630/P-03/001B. Environmental Protection Agency (EPA). 2005. URL: https://www.epa.gov/sites/default/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf
- [30] Pradeep P., Povinelli R.J., White S. et al., An ensemble model of QSAR tools for regulatory risk assessment. *J Cheminform.* 2016, 8 p. 48
- [31] Raies A.B., Bajic V.B., In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity. *Wiley Interdiscp Reve Comput Mol Sci*. 2016, 6 (2) pp. 147 – 172
- [32] Gray G., Steven B., Gail C., Joshua C. et al., The Annapolis Accords on the use of toxicology in risk assessment and decision-making: an Annapolis Center workshop report. *Toxicol. Methods*. 2001, 11 pp. 225 – 231
- [33] European Chemicals Agency (ECHA). Read-Across Framework. RAAF, 2017. URL: https://echa.europa.eu/documents/10162/13628/raaf_en.pdf/614e5d61-891d-4154-8a47-87efebd1851a
- [34] Helman George et al., Generalized Read-Across (GenRA): A workflow implemented into the EPA CompTox Chemicals Dashboard. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation*. 2019, 36, pp. 462 – 465.
- [35] Helman G. et al., Quantitative prediction of repeat dose toxicity values using GenRA. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2019, 109 p. 104480
- [36] ECHA Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.6: QSARs and grouping of chemicals. European Chemicals Agency (ECHA). 2019. URL:

- <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>
- [37] Government of Canada, [Environment and Climate Change Canada - Evaluating Existing Substances- Screening Assessment - Aromatic Azo and Benzidine-based Substance Grouping - Certain Azo Solvent Dyes.] 2016. URL: <https://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=AB88B1AB-1>
- [38] OECD OECD: Guidance on grouping of chemicals. Series on Testing & Assessment. No.194.Environment Directorate Joint Meeting of the Chemicals Committee and the Working party on Chemicals, Pesticides and Biotechnology. Organisation for Economic Co-operation and Development. OECD, 2nd Edition.2017.URL:<https://www.oecd.org/publications/guidance-on-grouping-of-chemicals-second-edition-9789264274679-en.htm>
- [39] Yang C., Rathman J.F., Magdziarz T. et al., Do Similar Structures Have Similar No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) Values? Exploring Chemoinformatics Approaches for Estimating NOAEL Bounds and Uncertainties. *Chem. Res. Toxicol.* 2021, 34 pp. 616 – 633
- [40] Mellor C.L., Marchese Robinson R.L., Benigni R. et al., Molecular fingerprint-derived similarity measures for toxicological read-across: Recommendations for optimal use. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2019, 101 pp. 121-134
- [41] More S.J. et al., Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. *EFSA Journal*, 2019, 17, e05708. URL: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5708>
- [42] ATSDR, Framework for Assessing Health Impacts of Multiple Chemicals and Other Stressors (Update). Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology. U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, Georgia. 2018, 154 p.
- [43] European Commission. Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Scientific Committees. Directorate General for Health & Consumers. European Commission, Brussels, Belgium. 2012, 50 p
- [44] Goumenou M., Tsatsakis A., Proposing new approaches for the risk characterisation of single chemicals and chemical mixtures: The source related Hazard Quotient (HQS) and Hazard Index (HIS) and the adversity specific Hazard Index (HIA). *Toxicology Reports*. 2019, 6 pp.632 – 636.<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.010>
- [45] IPCS, Assessment of Combined Exposures to Multiple Chemicals: Report of a WHO/IPCS International Workshop. International Programme on Chemical Safety. World Health Organization. Geneva. 2009, 83 pp. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241563833>
- [46] Kortenkamp A., Backhaus T., Faust M., State of the Art Report on Mixture Toxicity. European Commission. Study contract No. 070307/2007/485103/ETU/D.1. 2009, 391 pp. URL: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/effects/pdf/report_mixture_toxicity.pdf
- [47] Svendsgaard D.J., Hertzberg R.C., Statistical methods for the toxicological evaluation of the additivity assumption as used in the EPA chemical mixture risk assessment guidelines. In: *Toxicology of chemical mixtures: case studies, mechanisms, and novel approaches*, (Yang R.S.H., ed.). Academic Press, New York, 1994, pp. 599 – 642
- [48] Teuschler L.K., Hertzberg R.C., Current and future risk assessment guidelines, policy, and methods development for chemical mixtures. *Toxicology*. 1995, 105 pp. 137 – 144
- [49] U.S. EPA. Concepts, Methods, And Data Sources For Cumulative Health Risk Assessment Of Multiple Chemicals, Exposures And Effects: A Resource Document (Final Report, 2008). U.S. Environmental Protection Agency (EPA), Washington, DC, EPA/600/R-06/013F, 2008. URL: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=190187>

- [50] U.S. EPA Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. EPA/630/R-00/002. U.S. Environmental Protection Agency. EPA, Washington, DC, 2000, 209 p. URL: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recorddisplay.cfm?deid=20533>
- [51] Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J. et al., eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. URL: <https://www.training.cochrane.org/handbook>
- [52] Greek R., Menache A., Systematic Reviews of Animal Models: Methodology versus Epistemology. *Int. J. Med. Sci.* 2013, 10 pp. 206 – 221
- [53] Leenaars M., Hooijmans C.R., van Veggel N. et al., A step-by-step guide to systematically identify all relevant animal studies. *Lab. Anim.* 2012, 46 pp. 24 – 31
- [54] Lynch H.N., Goodman J.E., Tabony J.A., Rhomberg L.R., Systematic comparison of study quality criteria. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016, 76 pp. 187 – 198
- [55] Pease C., Rooney A., Sapiets A. et al., Implementing systematic review techniques in chemical risk assessment: Challenges, opportunities and recommendations. *Environ. Int.* 2016, 92 – 93pp. 556 – 564
- [56] Rooney A.A., Boyles A.L., Wolfe M.S. et al., Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environ. Health Perspect.* 2014, 122 (7) pp. 711 – 718
- [57] Samuel G.O., Hoffmann S., Wright R.A. et al., Guidance on assessing the methodological and reporting quality of toxicologically relevant studies: A scoping review. *Environ. Int.* 2016, 92-93 pp. 630 – 646
- [58] The National Institute for Health and Care Excellence. The Guidelines Manual. Process and Methods. Appendix B: Methodology checklist: systematic reviews and meta-analyses Appendices B – I. 2012. URL: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/the-guidelines-manual-appendices-bi-2549703709/chapter/appendix-b-methodology-checklist-systematic-reviews-and-meta-analyses>
- [59] Viswanathan M., Ansari M.T., Berkman N.D. et al., Assessing the risk of bias of individual studies in systematic reviews of health care interventions. *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews*. Agency for Healthcare Research and Quality (US), Rockville (MD). 2008. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK91433>
- [60] Fenner-Crisp P.A., Dellarco V.L., Key Elements for Judging the Quality of a Risk Assessment. *Environ. Health Perspect.* 2016, 124 (8) pp. 1127 – 1135
- [61] Festing M.F.W., Altman D.G., Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J. Nat. Res. Counc. Inst. Lab. Anim. Resour.* 2002, 43 (4) pp. 244 – 258
- [62] Sanderson S., Tatt I.D., Higgins J.P., Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int. J. Epidemiol.* 2007, 36 pp. 666 – 676
- [63] Klimisch H.J., Andreae M., Tillmann U., A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1997, 25 (1) pp. 1 – 5
- [64] Schneider K. et al., “ToxRTool” , a new tool to assess the reliability of toxicological data. *Toxicol. Lett.* 2009, 189 pp. 138 – 144
- [65] Kilkenny C., Parsons N., Kadyszewski E. et al., Survey of the Quality of Experimental Design, Statistical Analysis and Reporting of Research Using Animals. *PLoS ONE*. 2009, 4 p. e7824.
- [66] Kilkenny C., Browne W.Cuthill, et al., , Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2010, 1 p. 94.
- [67] Segal D. et al., Evaluation of the ToxRTool’ s ability to rate the reliability of toxicological data for human health hazard assessments. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015, 72 pp. 94 – 101

- [68] Schneider K. et al., Quality Criteria for Primary Literature in Toxicology. In: Regulatory Toxicology, (Reichl F.-X., Schwenk M., eds.). Springer, Berlin, Heidelberg. 2020, pp. 1 – 6.
- [69] Pennell C.P., Hirst A., Sedrakyan A., McCulloch P.G., Adapting the IDEAL Framework and Recommendations for medical device evaluation: A modified Delphi survey. *Int. J. Surg.* 2016, 28 pp. 141 – 148
- [70] Rice A.S.C., Morland R., Huang W. et al., Transparency in the reporting of in vivo pre-clinical pain research: The relevance and implications of the ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments) guidelines. *Scandinavian Journal of Pain.* 2013, 4 pp. 58 – 62
- [71] Schwarz F., Iglhaut G., Becker J., Quality assessment of reporting of animal studies on pathogenesis and treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis. A systematic review using the ARRIVE guidelines. *J. Clin. Periodontol.* 2012, 39 (Suppl 12) pp. 63 – 72
- [72] von Elm E., Altman D.G., Egger M. et al., Initiative, S.T.R.O.B.E., 2007. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 2007, 335 (7624) pp. 806 – 808
- [73] Paustenbach D.J. et al., Benzene toxicity and risk assessment, 1972-1992: implications for Future regulation. *Environ. Health Perspect.* 1993, 101 pp. 177 – 200
- [74] ICH, Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk M7(R1). ICH Harmonised Tripartite Guideline. International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use Geneva, Switzerland. 2017. URL: <http://www.ich.org>
- [75] LEHMAN, A.J. and FITZHUGH, O.G. 100-Fold margin of safety. *Association of Food and Drug Officials. U.S.Q. Bull.* 1954, 18 pp. 33-35
- [76] MUMTAZ, M.M. and HERTZBERG, R.C. The status of interactions data in risk assessment of chemical mixtures. In J. Saxena, ed. *Hazard Assessment of Chemicals.* Hemisphere, Washington, D.C. 1993, 8 pp. 47-79
- [77] MUMTAZ, M.M., SIPES, I.G., CLEWELL, H.J. and YANG, R.S.H. Risk assessment of chemical mixtures: Biologic and toxicologic issues (symposium overview). *Fundam. Appl. Toxicol.* 1993, 21 pp. 258 – 269
- [78] Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA), Procedures for setting limits for volatile organic solvents with methylene chloride as an example of the process. Committee on Rational Specification for Impurities in Bulk Drug Substances. PMA, Washington, DC. *Pharmacop. Forum.* 1989, 15 (6) pp. 5748 – 5759
- [79] Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA), Procedures for setting limits for volatile organic solvents with chloroform, 1,4-dioxane, ethylene oxide and trichloroethylene as examples of the process. Committee on Rational Specification for Impurities in Bulk Drug Substances. PMA, Washington, DC. *Pharmacop. Forum.* 1990, 16 (3) pp. 541 – 582
- [80] Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA), Procedures for setting limits for volatile organic solvents with benzene as an example of the process. Committee on Rational Specification for Impurities in Bulk Drug Substances. PMA, Washington, DC. *Pharmacop. Forum.* 1991, 17 (1) pp. 1441 – 1458
- [81] United States Pharmacopeial Convention (USP), <467> Organic volatile impurities. USP, Rockville, Maryland, Vol. 24, 2000, pp. 1877 – 8
- [82] BASKETTER, D.A. Individual ethnic and seasonal variability in irritant susceptibility of skin: The implications for a predictive human patch test. *Contact Dermat.* 1996, 35 pp. 208 – 213
- [83] CONINE, D., NAUMANN, B. and HECKER, L. Setting Health-Based Residue Limits For Contaminants

- in Pharmaceuticals and Medical Devices. Quality Assurance: Good Practice, Regulation, and the Law. 1992, 1(3) pp. 171-180
- [84] Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Guidelines for the evaluation of chemicals for carcinogenicity, Department of Health Report on Health and Social Subjects No. 42. HMSO, London, 1991. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/743785/Guidelines_for_the_evaluation_of_Chemicals_for_Carcinogenicity__1991_.pdf
- [85] IPCS Environmental Health Criteria 170. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS), World Health Organization, Geneva, Switzerland. 1994. URL: <https://incchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>
- [86] DOURSON, M. and STARA, J. Regulatory history and experimental support for uncertainty (safety) factors. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1983, 3 pp. 224 – 238
- [87] Dourson M., Uncertainty factors in noncancer risk assessment. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1996, 24 p. 107
- [88] Dourson M.L. et al., Evolution of Science-Based Uncertainty Factors in Noncancer Risk Assessment. Regul. Toxicol. Pharmacol. 1996, 24 pp. 108 – 120
- [89] JUDGE, M.R., Variation in response of human skin to irritant challenge. Contact Dermat. 1996, 34 pp. 115 – 117
- [90] More S.J. et al., Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment. EFSA Journal. 2019, 17 p. e05708
- [91] IPCS Harmonization Project Document No. 2. CHEMICAL-SPECIFIC ADJUSTMENT FACTORS FOR INTERSPECIES DIFFERENCES AND HUMAN VARIABILITY: GUIDANCE DOCUMENT FOR USE OF DATA IN DOSE/CONCENTRATION – RESPONSE ASSESSMENT. INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS), World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2005. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43294>
- [92] Renwick A.G. et al., An Analysis of the Need for an Additional Uncertainty Factor for Infants and Children. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2000, 31 pp. 286 – 296
- [93] Landrigan Philip J. et al., Children’ s health and the environment: public health issues and challenges for risk assessment. Environ. Health Perspect. 2004, 112 pp. 257 – 265
- [94] Dorne J.L.C.M., Metabolism, variability and risk assessment. Toxicology. 2010, 268 pp. 156 – 164
- [95] Hardy A. et al., Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age. EFSA Journal. 2017, 15 p. e04849
- [96] Pazeto C.L., Nascimento F.J., Santiago L.H.S., Glina S., Idiosyncratic reaction after injection of polyacrylate - polyalcohol copolymer. Int Braz J Urol. 2018, 44 pp. 831 – 834
- [97] Clewell H.J., Andersen M.E., Risk Assessment Extrapolations and Physiological Modeling. Toxicol. Ind. Health. 1985, 1 pp. 111 – 134
- [98] Pepelko W.E., Feasibility of route extrapolation in risk assessment. Br. J. Ind. Med. 1987, 44 pp. 649 – 651
- [99] Geraets L. et al., Human risk assessment of dermal and inhalation exposures to chemicals assessed by route-to-route extrapolation: The necessity of kinetic data. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2014, 70 pp. 54 – 64
- [100] Mattie D.R., Grabau J.H., McDougal J.N., Significance of the dermal route of exposure to risk assessment. Risk Anal. 1994, 14 (3) pp. 277 – 284

- [101] Poet T.S., McDougal J.N., Skin absorption and human risk assessment. *Chem. Biol. Interact.* 2002, 140 (1) pp. 19 – 34
- [102] Kroes R. et al., Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food Chem. Toxicol.* 2007, 45 pp. 2533 – 2562
- [103] McDougal J.N., Boeniger M.F., Methods for Assessing Risks of Dermal Exposures in the Workplace. *Crit. Rev. Toxicol.* 2002, 32 pp. 291 – 327
- [104] Escher S. et al., Evaluation of inhalation TTC values with the database RepDose. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2010, 58 pp. 259 – 274
- [105] https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf
- [106] Schneider K., Dilger M., Kaiser E., Kalberlah F., Wosniok W., Derivation of occupational exposure limits for airborne chemicals – Comparison of methods and protection levels. Federal Institute for Occupational Safety and Health (BAuA) Dortmund. 2022. URL: https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/F2437.pdf?__blob=publicationFile&v=7
- [107] ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. 2012. URL: <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>
- [108] IGHRC, Guidelines, Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals, Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals. 2006. URL: http://www.iehconsulting.co.uk/IEH_Consulting/ighrc%20web%20files/IGHRC_publications1.html
- [109] Venman B.C., Flaga C., Development of an acceptable factor to estimate chronic end points from acute toxicity data. *Toxicol. Ind. Health.* 1985, 1 (4) pp. 261 – 269
- [110] Pieters M.N. et al., Evaluation of the Uncertainty Factor for Subchronic-to-Chronic Extrapolation: Statistical Analysis of Toxicity Data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1998, 27 pp. 108 – 111
- [111] Xue J. et al., Introduction of risk size in the determination of uncertainty factor UFL in risk assessment. *Environ. Res. Lett.* 2012, 7 p. 034036
- [112] Rezvani N. et al., Uncertainty Factors. In: *Encyclopedia of Toxicology*, (Wexler P., ed.). Academic Press, Oxford, Third Edition, 2014, pp. 870 – 7.
- [113] Sussman R.G. et al., A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation – Considerations for application of adjustment factors. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016, 79 (Supplement 1) pp. S57 – S66
- [114] Renwick A.G., Data - derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants. *Food Addit. Contam.* 1993, 10 pp. 275 – 305
- [115] Schultz T.W. et al., A strategy for structuring and reporting a read-across prediction of toxicity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015, 72 pp. 586 – 601
- [116] Weed D.L., Weight of Evidence: A Review of Concept and Methods. *Risk Anal.* 2005, 25 (6) pp. 1545 – 1557
- [117] Swaen G., van Amelsvoort L., A weight of evidence approach to causal inference. *J. Clin. Epidemiol.* 2009, 62 pp. 270 – 277
- [118] Smith M.T., Guyton K.Z., Gibbons C.F. et al., Key Characteristics of Carcinogens as a Basis for Organizing Data on Mechanisms of Carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 2016, 124 (6) pp. 713 – 721
- [119] Guyton K.Z., Rusyn I., Chiu W.A. et al., Application of the key characteristics of carcinogens in cancer hazard identification. *Carcinogenesis.* 2018, 39 (4) pp. 614 – 622
- [120] EPA, Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Report No. 630-P-03-001F. 2005. URL:

- <https://www.epa.gov/risk/guidelines-carcinogen-risk-assessment>.
- [121] Benzene E.P.A., CASRN 71- 43- 2. Chemical Assessment Summary. Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. 2000. URL:
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0276_summary.pdf
- [122] ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. 2012.
<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>
- [123] Portier K. et al., Body Weight Distributions for Risk Assessment. Risk Anal. 2007, 27 pp. 11 – 26
- [124] US EPA 600/6-87/008, Recommendations for and Documentation of Biological Values for Use in Risk Assessment. United States Environmental Protection Agency (EPA). URL:
<https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=34855>
-

征求意见稿