



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXXX—20XX

医疗器械生物学评价 应用毒理学关注阈值 (TTC) 评定医疗器械组分的生物相容性

Biological evaluation of medical devices — Application of the threshold of
toxicological concern (TTC) for assessing biocompatibility of medical device
constituents

(征求意见稿)

(本稿完成日期：2020-7-6)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

建议本标准自发布之日起 12 个月实施。

XXXX – XX – XX 发布

XXXX – XX – XX 实施

国家药品监督管理局 发布

目 次

前 言 2

引言 3

1 范围 4

2 规范性引用文件 4

3 术语和定义 4

4 背景 5

 4.1 总则 5

 4.2 TTC 值的保护作用..... 5

5 TTC 对医疗器械组分的应用..... 5

 5.1 总则 5

 5.2 基于机体接触周期选择 TTC 值 6

 5.3 特殊关注组分 6

 5.3.1 总则 6

 5.3.2 特殊关注组分的识别 7

 5.4 TTC 值对混合物的适用性..... 7

参 考 文 献 8

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。

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/TC248）归口。

本文件起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心。

本文件主要起草人： 。

引 言

毒理学关注阈值（TTC）是指利用已有化学物质的毒理学数据库进行风险评定时，当某一化学物质的人体暴露剂量低于相应阈值时，该化学物质对人体潜在健康危害的可能性就会很低，即无需进行毒理学关注。TTC 是建立在化学物结构以及与结构相关的毒性数据基础之上，主要分为两种类型：一种是在对具有遗传毒性的化学物质的 10^{-6} 致癌风险的预测基础之上；另一种是建立在不具有遗传毒性化学物质的无明显作用剂量 NOELs 或无明显不良作用剂量 NOAELs 的基础之上。如 Cramer 结构决定规则将毒性化合物按结构毒性共分为三类，这三类化合物的 TTC 分别为 1800 $\mu\text{g}/\text{d}$ 、540 $\mu\text{g}/\text{d}$ 和 90 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

经过多年的发展，TTC方法已经被美国食品药品监督管理局（FDA）、国际协调会议（ICH）和欧洲药品管理局（EMA）等广泛用于评价药品杂质和消费品中污染物的安全性。医疗器械可沥滤物中毒性化合物的含量相对较低且多为混合物，这就为TTC在医疗器械中毒性化合物的风险评定提供了可能。将TTC方法用于医疗器械的毒理学风险评估，可能会减少或免除部分不必要的生物相容性试验，具有良好的应用前景。

医疗器械生物学评价 应用毒理学关注阈值（TTC）评定医疗器械组分的生物相容性

1 范围

本文件确立了某一医疗器械或其释放出的组分的毒理学关注阈值（TTC）的选择和一般适用性依据。本文件适用于：

- 与某一浸提液中已知物或未知物的最大浓度进行比较，GB/T16886.18中指出了如何将TTC（ $\mu\text{g}/\text{d}$ ）转化为浓度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）（见GB/T16886.18）；
- 支持毒理学等同性；
- 与某一已知物估计的最大接触剂量进行比较（见GB/T16886.17）；

本文件不适用于：

- 具有足够毒性数据的成分以获得可耐受摄入量(TI)值(见ISO 10993-17)。
- GB/T16886.1 医疗器械生物学评价中其他生物终点的TTC值，如：细胞毒性，刺激，致敏，血液相容性，材料介导热原性；
- 某一医疗器械与机体接触部位组织发生的局部反应（如，植入研究的观察结果）。
- 通过气路接触的医疗器械。这类器械中存在或释放组分的TTC的应用，见ISO18562系列标准。
- 具有警示结构（cohort of concern）组分的安全性评定（见5.3）。

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。

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确立

GB/T 16886.18-2011 医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学表征

ISO 10993-1: 2018 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）

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

组分 constituent

存在于某一最终医疗器械或组成材料之中或之上的化学物或化合物。

注1：组分可能是预期存在（如添加剂如抗氧化剂）的，或非预期存在（如杂质）的。

注2：当TTC应用于可浸提物或可沥滤物时，可浸提物/可沥滤物的识别表示了人体使用医疗器械时潜在的接触组分。

3.2

可浸提物 extractable

使用实验室浸提条件和介质浸提医疗器械或组成材料时释放的组分。

注：当TTC应用于可浸提物时，假定可浸提物的量为临床使用过程中人体潜在接触该医疗器械的量，见GB/T 16886.17。

3.3

已知物 identified constituent

化学结构已知的组分。

3.4

可沥滤物 leachable

临床使用过程中从某一医疗器械中释放的并潜在接触人体的组分。

注：当TTC应用于可沥滤物时，假定可沥滤物的量为临床使用过程中人体潜在接触该医疗器械的量，见GB/T 16886.17。

3.5

毒理学关注阈值 TTC

组分的接触水平，低于该接触水平时对人体健康无明显风险。

4 背景

4.1 总则

毒理学关注阈值（TTC）最初用于杂质毒性数据无法获取时，评价存在的低含量杂质的毒理学风险。开发 TTC 的概念以用于说明食品包装材料中存在的杂质，随后又用于药品中杂质。TTC 的概念可用于评价医疗器械中存在或释放的低量组分。

4.2 TTC 值的保护作用

已经开发出单独的阈值以保护基于致癌作用和非致癌作用。非致癌作用阈值按 Cramer 分类，已知物可根据其化学结构对应特定的 Cramer 类别。虽然某些采用 TTC 的评价体系同时使用了非致癌和致癌阈值，但是表 1 中只描述了一组 TTC 值，用于简化应用 TTC 值进行医疗器械中释放组分的安全性评定。

本文件中定义的 TTC 值是基于 ICH M7[R1](2017)中针对药品中单个致突变杂质推导出每日可接受限量值。ICH 针对致突变杂质最长接触分类推导出的阈值（1.5 µg/d）比最具保护作用的 Cramer 分类非致癌 TTC 值（90 µg/d）还要低，该阈值对非致癌原的慢性接触具有保护性。

致癌原通过遗传毒性或非遗传毒性机制诱发癌症。表 1 中的 TTC 值预期对于通过任一机制作用的接触致癌原发挥保护作用。

5 TTC 对医疗器械组分的应用

5.1 总则

ICH 针对致突变杂质确立阈值，该阈值推定为适用于对患者接触某一医疗器械释放的组分发生的潜在致癌和非致癌作用具有保护作用。ICH M7 TTC 值是为口服或胃肠外途径确立的，同时适用于成人、儿童和孕妇；因此，本文件中的 TTC 值被认为对医疗器械具有普适性。

在将TTC应用于医疗器械组分之前，基于医疗器械接触分类选择适宜的TTC值，见5.2。TTC不适用于高度毒性潜能物质（即特殊关注组分，见5.3）。5.4中规定了TTC对混合物的应用。

5.2 基于机体接触周期选择 TTC 值

表1中给出了基于机体接触周期选择的医疗器械TTC值。对于短期和长期接触的医疗器械，推荐的TTC值为120 µg/d。TTC值（即20 µg/d，10 µg/d和1.5 µg/d）适用于持久接触的医疗器械。当某一医疗器械被划分为持久接触的医疗器械，但是实际机体接触时间是根据不确定的/多样的/具体情况来定的，那么宜选择大于10年的TTC值（1.5 µg/d）。基于机体接触周期选择的TTC值应进行论证。

表1中包含了两种机体接触周期（即，1个月~12个月以及1年~10年）的TTC值，这两种接触周期在ISO10993-1:2018的表A.1中未规定，也就是说，这与常规的医疗器械生物学评价不同。小于10年的TTC值（即10µg/d 或20µg/d）应基于医疗器械的使用条件，将机体接触的最大持续时间限制为少于12个月或少于10 年。

注1：最大时意味着机体接触天数的绝对或估计总值由一些因素（例如，使用说明）确定，这些因素限制（或阻止）了较长时间接触机体。

注2：一生[即 9.9 年=(1 次/周×51 周/年×70 年)÷365 天/年]中每周接触一次机体的医疗器械，选择 10 µg/d 为其 TTC 值。

当实验数据或模型推导的预测表明，某一已知物不可能具有致癌作用（例如，阴性致突变数据或至少使用两种不同方法（基于系统和基于数据的）的计算机模型得到阴性结果），则将这个组分进行分类、纳入至适宜的Cramer分类中，并推荐使用相应的TTC值。参考文献[3]和[17]中给出了将已知物对应到Cramer类别，以及使用这种方法去评定组分介导的全身毒性和生殖/发育毒性风险。

表1 基于 ISO10993-1 医疗器械接触分类的 ICH M7 (R1) (2017) 推荐的 TTC 值

医疗器械接触分类	短期（<24 h）	长期（24 h-30 d）	持久 ^a （>30 d）		
机体接触时间	≤1 个月		1 个月~12 个月	1 年~10 年	>10 年
任一组分的每日摄入量（μg/d）	120		20	10	1.5 ^b
^a 持久接触通常包括永久接触的器械（见 ISO 10993-1）；					
^b 1.5 μg/d 值是基于体重 60 kg 成人的 10 ⁻⁵ 致癌风险得出的。					

5.3 特殊关注组分

5.3.1 总则

TTC方法不适用于在最初推导TTC值时被排除在外的组分。如果通过收集信息或针对医疗器械的浸提液分析识别出特殊关注（CoC）组分，那么推荐针对该特殊关注组分的特定毒性进行毒理学风险分析。特殊关注物质是高度毒性的物质（即该类物质的特定TI值小于TTC）。已知的包含特殊关注物质的化学类别包括，但不仅限于：

- 黄曲霉素类化合物；
- N-亚硝基化合物；
- 偶氮化合物；

- 多卤化二苯并二噻吩类，二苯呋喃，和多氯联苯；
- 应变异核环（strained heteronuclear rings）；
- 重金属（如元素、离子或化合物）；
- α -硝基呋喃化合物；
- 肼类、三氮烯、腈氮化合物、氧化偶氮基化合物；
- 多环胺；
- 类固醇；
- 有机磷化合物。

另外，TTC 值不适用于高分子量聚合物组分、粒子（包括纳米粒子）、陶瓷、蛋白和放射性组分的安全性评定，因为这些类型物质不包括在最初用于确立 TTC 方法的物质之中。

通过信息收集来识别组分（包括特殊关注物质，见5.3.2），这些信息包括但不仅限于获取该医疗器械、成分或材料的材料加工、材料构成、加工过程/步骤或化学成分（包括可能的杂质）。

5.3.2 特殊关注组分的识别

当信息收集表明材料加工或材料构成中包含特殊关注组分时，按照ISO 10993-1、GB/T 16886.17和GB/T 16886.18进行进一步评价。

据报道，存在于医疗器械材料构成中的特殊关注组分的示例包括，但不仅限于：

——N-亚硝基是特定有机前体分子、仲胺和某一“亚硝基剂”之间反应的产物。在橡胶化合物中，仲胺可能由特定硫化促进剂（如秋兰姆和二硫代氨基甲酸盐）形成。

5.4 TTC 值对混合物的适用性

因为加工、处理和医疗器械灭菌会使用多种组分，医疗器械及其构成材料可能包含并释放复杂的混合物组分。本文件中规定的TTC值适用于单个组分，无论它们是单独存在于浸提液中还是作为许多成分之一存在于从医疗器械浸提出的复杂混合物中。由于在与TTC值相对应的低暴露水平下预计不会发生毒理学相互作用，因此无需采取其他步骤对某一混合物中多种组分的累积作用进行评价。

注：GB/T 16886.17中给出了对混合物进行毒理学风险评定的指南。

参 考 文 献

- [1] ISO 18562 (所有部分), Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications
- [2] Renwick AG 2004. Toxicology databases and the concept of thresholds of toxicological concern as used by the JECFA for the safety evaluation of flavoring agents. *Toxicology Letters* 149(1-3): 223-224
- [3] Kroes R , Renwick A , Cheeseman M , Kleiner J , Mangelsdorf I , Piersma A , Schilter B , Schlatter J , Van Schothorst F, Vos JG 2004 Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food and Chemical Toxicology* 42(1): 65–83
- [4] Munro IC 1990 Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop. *Regul Toxicol Pharmacol.* 12(1): 2-12
- [5] U.S. FDA. 1995 Food additives: Threshold of regulation for extractables used in food-contact articles (Final rule - 21 CFR Parts 5, 25, 170, 171, and 174, Docket Nos. 77P-0122 and 92N-0181). *Fed Regist (US)* 60(136): 36582-36596
- [6] Munro IC, Ford R A, Kennepohl E, Sprenger JG 1996. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem Toxicol* 34(9): 829-867
- [7] Cheeseman M, Machuga E, Bailey AA 1999. A tiered approach to threshold of regulation. *Food and Chemical Toxicology* 37(4): 387–412
- [8] Kroes R, Kleiner J., Renwick A. 2005. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicol Sci* 86(2): 226-230
- [9] Dewhurst I, & Renwick AG 2013 Evaluation of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) - Challenges and approaches. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 65(1): 168–177
- [10] ICH. 2017 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: Available at <http://www.ich.org>
- [11] SCCS. SCHER, SCENIHR. 2012. Joint Opinion on the Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for Human Safety Assessment of Chemical Substances with focus on Cosmetics and Consumer Products. Report No. SCCP/1171/08. Available at https://ec.europa.eu/health/scientificcommittees/consumer_safety/requests_en
- [12] EFSA-WHO. 2016. Review of the Threshold of Toxicological Concern(TTC) approach and development of new TTC decision tree. European Food Safety Authority and World Health Organization. EFSA Supporting publication 2016: EN-1006. Available at <http://www.efsa.europa.eu/>
- [13] Rulis AM 2018. Chapter 2. De minimis and the threshold of regulation. In *Food Protection and Technology* (Editor Charles W. Felix). CRC Revivals. CRC Press. New York, NY
- [14] Munro IC, & Renwick AG Danielewska- Nikiel. 2008. The threshold of toxicological concern (TTC) in risk assessment. *Toxicology letters* 180(2):151-156

[15] EMEA. 2006. Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA); London, UK. Available at <http://www.ema.europa.eu/ema/>

[16] U.S. FDA. 2007. Part 170—Food additives. Section §170.39— Threshold of regulation for extractables used in food-contact articles. In: U.S. Code of Federal Regulations Title 21: Food and Drugs. Food and Drug Administration (FDA). U.S. Government Printing Office (GPO); Washington DC, pp. 18-20. Available at <https://www.ecfr.gov>

[17] Cramer GM, Ford R A, Hall RL 1978. Estimation of toxic hazard—A decision tree approach. *Food Cosmet Toxicol.* 16(3):255-276

[18] Müller L, Mauthe RJ, Riley CM, Andino MM, De Antonis D, Beels C, DeGeorge J, De Knaep A, Ellison D, Fagerland J 2006 A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 44(3):198–211

[19] Boobis Alan, Budinsky Robert, Collie Shanna, Crofton Kevin, Embry Michelle, Felter Susan, Hertzberg Richard, Kopp David, Mihlan Gary, Mumtaz Moiz, Price Paul, Solomon Keith, Teuschler Linda, Yang Raymond, Zaleski Rosemary 2011) Critical analysis of literature on low-dose synergy for use in screening chemical mixtures for risk assessment. *Critical Reviews in Toxicology*, 2011, 1–14

[20] Ashby J, & Tennant R W 1991. Definitive relationships among chemical structure, carcinogenicity and mutagenicity for 301 chemicals tested by the U.S. NTP. *Mutation Research/ Reviews in Genetic Toxicology.* 257(3): 229-306

[21] Kroes R., Galli C., Munro I. Schilter., Tran L-A, Walker R, and Würtzen, G, (2000) Threshold of toxicological concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food and Chemical Toxicology*, 38(2):255–312

[22] Munro I, Kennepohl E, Kroes R 1999) A procedure for the safety evaluation of flavouring substances. *Food and Chemical Toxicology*, 37(2):207–232.

[23] Joseph A M, George B, Madhusoodanan K N, Alex R 2015) Current status of sulphur vulcanization and devulcanization chemistry: Process of vulcanization. *Rubber Science.* 28(1):82–121

[24] Roberts D W, Aptula A , Schultz T W, Shen J , Api A M , Bhatia S, Kromidas L 2015). A practical guidance for Cramer class determination. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 73(3):971–984

[25] Bhatia S, Schultz T, Roberts D, Shen J, Kromidas L, Marie Api A. 2015). Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 71(1):52–62