

医疗器械安全有效基本要求清单

2014年11月



北京市医疗器械技术审评中心
BEIJING MEDICAL DEVICE EVALUATION CENTER

首次接触：安全有效基本要求清单



北京市医疗器械技术审评中心
BEIJING MEDICAL DEVICE EVALUATION CENTER

清单的使用

- 作为一种常见的审核方法，清单最早应用在航空领域，作为飞行员起飞前安全检查的一个方法；
- “重要的不是飞行员到底知道该做什么，而是他们是否真正明白自己没做什么。”

两种错误

- “不知道”
- “知道，没做到”
- 运用**检查清单**是防止出现大错的最简单又最有效的办法



医疗器械
MEDICAL DEVICE

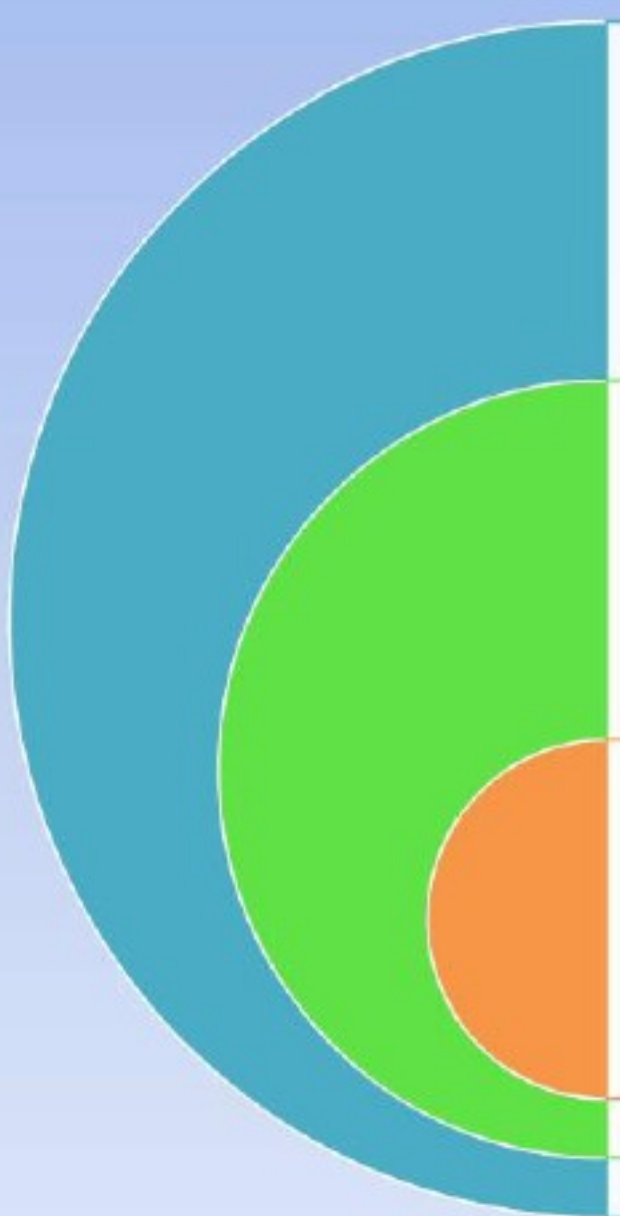


昵图网 www.nipic.com

By 快乐的心 No.20121210172208019558

- 这些领域的共同点就是**基于风险**的审核；
- 因此**IMDRF**也将清单这种方法引入到医疗器械注册审查这一领域中，将其作为注册申报资料的一部分，同时也是审查指引。因为医疗器械注册审查也是“**基于医疗器械产品风险**”的评价过程。

路线图



清单是什么？

清单的内容？

如何使用清单？

一、清单是什么？

注册管理办法

依照法定程序，对其拟上市销售医疗器械的**安全性、有效性**研究及其结果进行的**系统评价**，以决定是否同意其申请的审批过程。

1. 什么是安全有效？
2. 如何系统评价？

清单的由来

- GHTF (*Global Harmonization Task Force on Medical Devices*)
 - 全球医疗器械协调组织
- IMDRF: 医疗器械监管者论坛
- 目标: 鼓励全球医疗器械管理水平趋同
- 成员: 美国、欧盟、日本、加拿大、澳大利亚、巴西、中国

清单的由来

- 医疗器械安全性和性能基本要求
 - GHTF/SG1/N41R9: 2005
 - GHTF/SG1/N68: 2012
- 证明医疗器械安全性和性能基本要求符合性的技术汇总文件STED
 - GHTF/SG1/N011R17: 2002
 - GHTF/SG1/N011R20: 2007
 - GHTF/SG1/N011: 2008 (final)
- 医疗器械符合性评价原则
 - GHTF/SG1/N40: 2006
 - GHTF/SG1/N78: 2012

医疗器械产品安全性能基本要求

产品特性及要求

- 化学、物理和生物学性质
- 环境特性
- 标签和使用说明
- 临床评价

产品防护及要求

- 感染和微生物污染
- 辐射防护
- 有源产品风险防护
- 机械风险防护
- 提供能量或物质而对患者或使用产生风险的防护

专有产品要求

- 有诊断或测量功能的产品
- 非专业用户使用的产品
- 含软件的产品（嵌入或独立）
- 药械组合产品
- 生物源性产品

- 《办法》第十一条 申请人或者备案人申请注册或者办理备案，应当遵循医疗器械安全有效基本要求
- 医疗器械安全有效基本要求清单（以下简称清单）是**申请人**实施安全有效基本要求的一种**证明方式**。

清单与注册申报资料的关系

— 清单主要由三部分组成

1. 一是基本要求（**安全有效**）
2. 二是证明符合基本要求采用的方法
3. 三是证明符合基本要求提供的证据（**评价**）

— 通过将要求、方法、证据组织在一起，建立注册申报资料的索引，构建了**系统评价**的基础。

— 第三部分，**证据**就是组成注册申报资料的主要内容，因为**注册审查的过程**就是对申请人提供的“支持医疗器械产品安全有效”的证据进行评价。

医疗器械安全有效基本要求



- 在这25份具体资料中，除综述资料主要说明“产品是什么”，以及管理性信息外，15份注册申报资料都是证明产品安全有效的证据，包括研究资料、临床评价资料、说明书等，从份数占超过60%，从资料的信息量上远远大于该比例；
- 这些资料分散在注册申报资料中，难以判断是否可以证明产品的安全有效。
- “清单”则把这些申报资料系统地联系在一起！

医疗器械安全有效基本要求

- 化学、物理和生物学性质
- 电气安全
- 机械安全
- 临床评价
- ...

医疗器械安全有效基本要求清单

注册申报资料（证据）

- 产品技术要求
- 注册检验报告
- 生物相容性研究
- 效期研究
- 风险分析报告
- 临床评价资料
- 说明书和标签
- ...

清单作用

- 第一，对技术审评，该清单可以给审评者评价产品符合性提供指引，从而保证审评的**科学性**；
- 第二，对技术审评，该清单提供了证明产品符合性的文件逻辑目录，使注册申报资料构成了以基本要求清单为索引、有关联的评价系统资料，保证审评的**系统性**。
- 第三，对注册申请人，该清单使得注册申请人了解如何从自身出发对自己研发产品的安全有效性进行评价，有利于落实其作为产品**第一责任人**的要求，通过推广，也有利于整个医疗器械产业发展水平的提高。

二、清单的内容

清单的三要素

要求

方法

证据

A 通用原则

A1

- 医疗器械的设计和生产应确保其在预期条件和用途下，由具有相应技术知识、经验、教育背景、培训经历、医疗和硬件条件的预期使用者(若适用)，按照预期使用方式使用，不会损害医疗环境、患者、使用者及他人的安全和健康；使用时潜在风险与患者受益相比较可以接受，并具有高水平的健康和安全生产保护方法。

A2

- 医疗器械的设计和生产应遵循安全原则并兼顾现有技术能力，应当采用以下原则，确保每一危害的剩余风险是可接受的：
 - （1）识别已知或可预期的危害并且评估预期使用和可预期的不当使用下的风险。
 - （2）设计和生产中尽可能地消除风险。
 - （3）采用充分防护如报警等措施尽可能地减少剩余风险。
 - （4）告知剩余风险。

依序原则

- 例如：医用雾化器
 - 雾化剂量不准确（概率高、危害高）
 - 如挥发性药物或麻醉药物
 - 雾化粒径与预期使用不匹配（危害高）
 - 药物沉积在非预期部位
 - 药液低水位（危害低）
 - 特定药物雾化的风险（概率低、危害高）
 - 如戊烷咪，死亡病例
 - 雾化面罩污染（危害低）

医用雾化器风险控制

设计消除

- 产品技术要求
 - 雾化率
 - 雾化粒径分布

充分防护

- 低水位报警

告知风险

- 禁忌症：戊烷咪
- 面罩一次性使用

A3

- 医疗器械在规定使用条件下应当达到其预期性能，满足适用范围要求。
- 方法：企业自定的产品技术要求
- 证据：
 - 10.1 注册检验报告
 - 7 临床评价资料

A4

- 在生命周期内，正常使用和维护情况下，医疗器械的特性和性能的退化程度不会影响其安全性。
- 方法：产品适用的实际效期测试方法、模拟加速效期测试方法（**YYT0681.1-2009**）
- 证据：**5.5**产品有效期及包装研究
- 其他：血压计加压次数

A5

- 医疗器械的设计、生产和包装应当能够保证其说明书规定的运输、贮存条件（如温度和湿度变化），不对产品特性及性能造成不利影响。
- 方法：**GB/T14710**或相关标准
- 证据：**10** 注册检验报告（运输贮存试验）或**5.5**产品有效期及包装研究

包装老化测试

- 目的：包装的物理强度和完整性
- 包装物理强度试验包括密封强度试验和无约束抗内压破坏试验
- 包装完整性试验包括染色液穿透试验和内压法检测粗大泄露试验

包装老化测试

- 目的：包装的物理强度和完整性
- 包装物理强度试验包括密封强度试验和无约束抗内压破坏试验
- 包装完整性试验包括染色液穿透试验和内压法检测粗大泄露试验

密封强度试验

- 接受标准：加速老化试验后各试验点样品的密封强度平均值应大于老化前试验样品平均值的 80%。

表 1. 密封强度试验结果

编号	1	2	3	4	5	平均值
老化前密封强度 /(N/15mm)	5.55	4.02	5.56	3.70	6.39	5.04
加速老化3年密封强度 /(N/15mm)	5.94	3.53	5.14	5.49	3.60	4.74

- 94%，符合要求。

抗内压破坏试验1

- 胀破压力试验

表 2. 胀破压力试验结果

编号	1	2	3	4	5	胀破压力平均值/kPa
老化前						
胀破压力/kPa	22.90	21.40	20.50	16.50	21.90	20.64
加速老化3年胀破压力/kPa	14.30	19.80	18.10	18.50	17.90	17.72

- 86%，符合要求

抗内压破坏试验2

- 蠕变试验

- 取胀破压力值的 80%，在此压力下保持 30s，观察包装破坏的情况。

表 3. 蠕变试验结果

编号	1	2	3	4	5	失败	结论
老化前	无破坏	无破坏	无破坏	无破坏	无破坏	0	符合
加速老化3年	无破坏	无破坏	无破坏	无破坏	无破坏	0	符合

包装完整性

表 4. 染色液穿透试验结果

编号	1	2	3	4	5	失败	结论
老化前	无穿透	无穿透	无穿透	无穿透	无穿透	0	符合
加速老化3年	无穿透	无穿透	无穿透	无穿透	无穿透	0	符合

表 5. 粗大泄露测试结果

编号	1	2	3	4	5	失败	结论
老化前	无气泡	无气泡	无气泡	无气泡	无气泡	0	符合
加速老化3年	无气泡	无气泡	无气泡	无气泡	无气泡	0	符合

相关标准

- ISO11607-1, Packing for terminally sterilized medical devices-Part 1 : Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems
- ASTM 1980-07, Standard guide for accelerated aging of sterile medical device packages
- ASTM F88-09, Standard Test Method for Seal Strength of Flexible Barrier Materials
- ASTM F1140-07, Standard Test Method for Internal Pressurization Failure Resistance of Unrestrained Packages
- ASTM F1929-98, Standard Test Method for Detecting Seal Leaking in Porous Medical Packaging by Dye Penetration
- ASTM F2096-04, Standard Test Method for Detecting Gross Leaks in Medical Packaging by Internal Pressurization (Bubble Test)

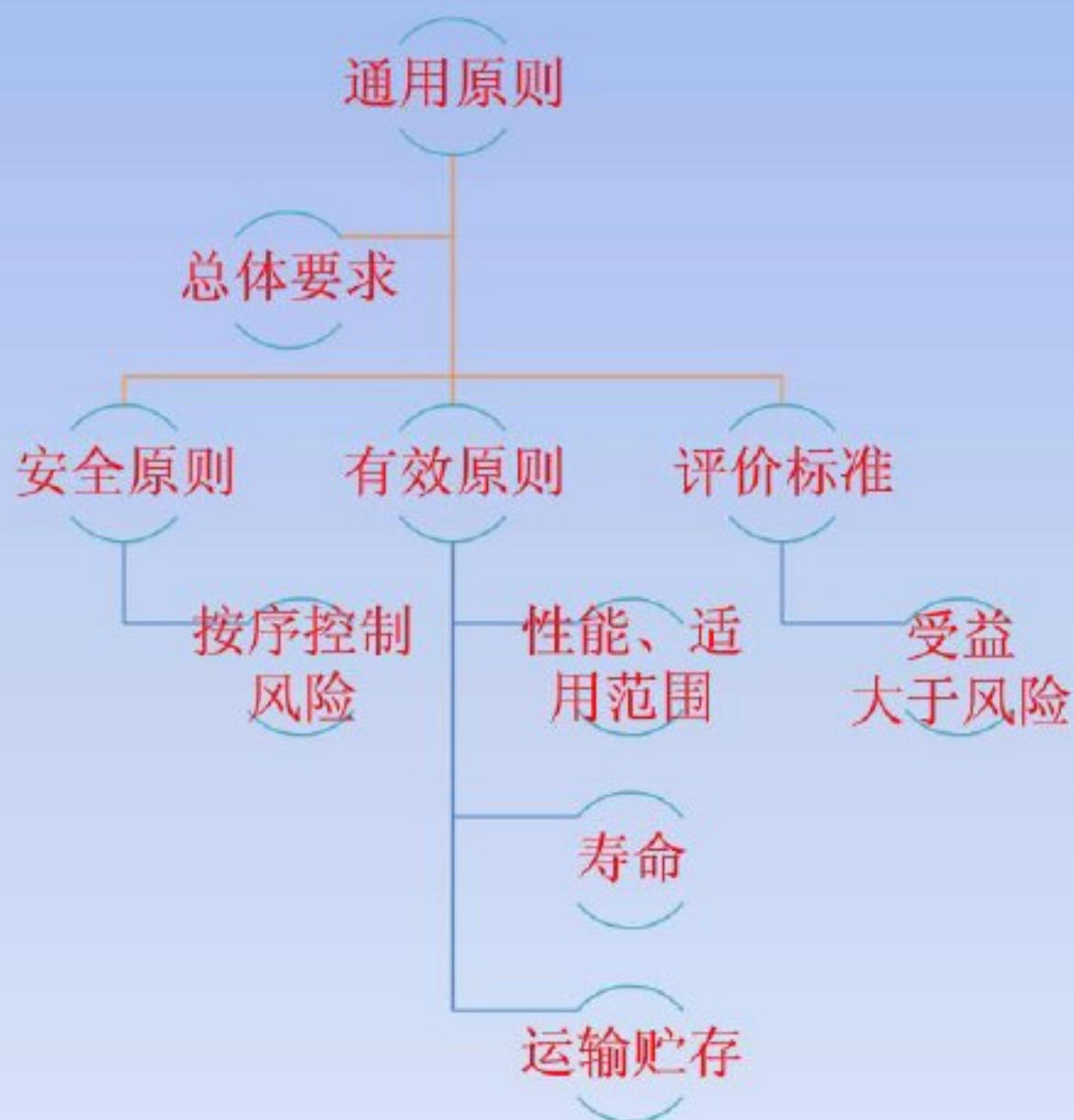
注意

- 加速老化试验是一个评价包装长期性能的简单而又保守的技术；加速老化的试验结果满足可接受准则，只代表产品的货架寿命被**有条件确认**。
- 最终产品的货架寿命，必须由实际时间的老化研究数据来加以证实。
- 实际时间老化试验必须与加速老化研究**同步进行**。

A6

- 所有风险以及非预期影响应最小化并可接受，保证在正常使用中受益大于风险。
- 方法： **YY/T0316**
- 证据： **8** 风险分析资料

通用原则结构



B1 化学、物理和生物学性质



材料本身：生物学性质

- B1.1 材料应当能够保证医疗器械符合A节提出的要求，特别注意：
 - (2) 依据适用范围，考虑材料与生物组织、细胞、体液的相容性。
- 方法：GB/T16886系列标准、医疗器械生物学评价和审查指南
- 证据：5.2 生物相容性研究及相关测试报告

材料本身：物理学性质

- B1.1 (3) 材料的选择应考虑硬度，耐磨性和疲劳强度等属性。
- 例子1：氧化锆瓷块
 - 方法：YY 0716-2009 《牙科陶瓷》
 - 证据：10.注册检验报告（挠曲强度）

环境：化学性质

- **B1.3** 医疗器械的设计和生产，应当能够保证产品在正常使用中接触到其他的材料、物质和气体时，仍然能够安全使用。
- 例子2：定制式义齿
 - 方法：模拟唾液中试验耐腐蚀性
 - 证据：10.注册检验报告（耐腐蚀性）

滤出物：化学性质、生物学性质

- B1.4 医疗器械的设计和生产应当尽可能减少滤出物或泄漏物造成的风险，特别注意其致癌、致畸和生殖毒性。
- 例子3：
 - 高风险植入物，如金属植入物、牙科种植
 - 血液接触 高分子合成材料，如注射器/输液器/血袋

滤出物：化学性质

- 材料源自于工业，化学性质考虑以下方面：
 - 生产所用材料：高分子合成残余单体
 - 助剂、工业污染和残留：机械结合非化学结合，PVC稳定剂（贫血）、重金属（抑制酶活性，损害神经组织器官）
 - 不溶性物质：微粒（不溶于水、不参与代谢-终身残留）
 - 降解产物

例子4：PVC材料

- 方法：
 - GB8368 一次性使用输液器
 - GB15810 一次性使用注射器
 - GB14232 一次性使用血袋
 - GBT14233.1 化学分析方法
- 证据：
 - 10.注册检测报告（重金属、易氧化物、酸碱度、残渣等）

例子5：天然胶乳橡胶避孕套

通用要求	原材料生物安全性、水解蛋白含量、生产环境洁净要求、亚硝胺含量、隔离剂限量、效期和稳定性
性能要求	爆破体积和压力、针孔、可见缺陷、包装完整性
设计要求	长度、宽度、厚度、表面纹理、卷边、颜色、气味、润滑剂用量、单个包装材料及标识
标志包装	消费者包装、内包装、说明书、批号追溯性
引自WHO 《Male latex condom》	

B	医疗器械安全性能基本原则			
B1	化学、物理和生物学性质（全瓷义齿用氧化锆瓷块）			
B1.1	材料应当能够保证医疗器械符合A节提出的要求，特别注意： （1）材料的选择应特别考虑毒性、易燃性（若适用）。 （2）依据适用范围，考虑材料与生物组织、细胞、体液的相容性。 （3）材料的选择应考虑硬度，耐磨性和疲劳强度等属性（若适用）。	Y	● YY/T 0268 系列标准 ● YY 0716-2009 ● 《全瓷义齿用氧化锆瓷块指导原则》 ● 产品技术要求及	• 5.2、生物相容性评价研究（细胞毒性、口腔粘膜刺激性、迟发型超敏反应、亚慢性（亚急性）全身毒性试验） • 10、注册检验报告：挠曲强度 • 密度、烧结密度 • 产品成分
B1.2	医疗器械的设计、生产和包装应尽可能减少污染物和残留物对从事运输、贮存、使用的人员和患者造成的风险，特别要注意与人体暴露组织接触的时间和频次。	Y	● YY/T0316	8、风险管理报告
B1.3	医疗器械的设计和生产，应当能够保证产品在正常使用中接触到其他的材料、物质和气体时，仍然能够安全使用。如果医疗器械用于给药，则该产品的设计和生产需要符合药品管理的有关规定，且正常使用不改变其产品性能。	Y	● YY 0716-2009	10、注册检验报告：化学溶解性
B1.4	医疗器械的设计和生产应当尽可能减少滤出物或泄漏物造成的风险，特别注意其致癌、致畸和生殖毒性。	Y	● YY/T 0268 系列标准	5.2、生物相容性评价研究（遗传毒性）
B1.5	医疗器械的设计和生产应当考虑在预期使用条件下，产品及其使用环境的特性，尽可能减少物质意外从该产品进出所造成的风险。	N 没有物质从产品进出		

B2感染和微生物污染

- 医疗器械的设计和生产应当减少患者、使用者及他人感染的风险。
- 方法：YY/T0136
- 证据：风险分析资料

无菌产品

B2.3	无菌医疗器械应当确保在使用前符合无菌要求。	Y	● GB/T14233.2 或相关标准	10、注册检验报告（无菌试验）
B2.4	无菌或标有微生物要求的医疗器械应当采用已验证的方法对其进行加工、制造或灭菌。	Y	● GB18278 ● GB18279 ● GB18280	5.4 灭菌 / 消毒工艺研究 • 灭菌确认报告 • 环氧乙烷残留量确认报告 • 乙烯残留量确认报告

无菌产品（续）

B2.5	无菌医疗器械应当在相应控制状态下（如相应净化级别的环境）生产。	Y	● CFDA 对无菌医疗器械产品的生产质量管理规范及生产实施细则	（审批前现场核查报告）
B2.7	若医疗器械可以以无菌与非无菌两种状态上市，则产品的包装或标签应当加以区别。	Y	● 《医疗器械说明书和标签管理规定》 ● YY/T0466.1	11、说明书和标签 • 无菌标签 • 非无菌标签

B3药械组合产品

- 应对该药品和药械组合产品安全、质量和性能予以验证。
 - 如血管内支架
- 方法：CFDA对药械组合的医疗器械相关管理规定
- 证据：
 - 5.6 动物实验
 - 7 临床试验



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE