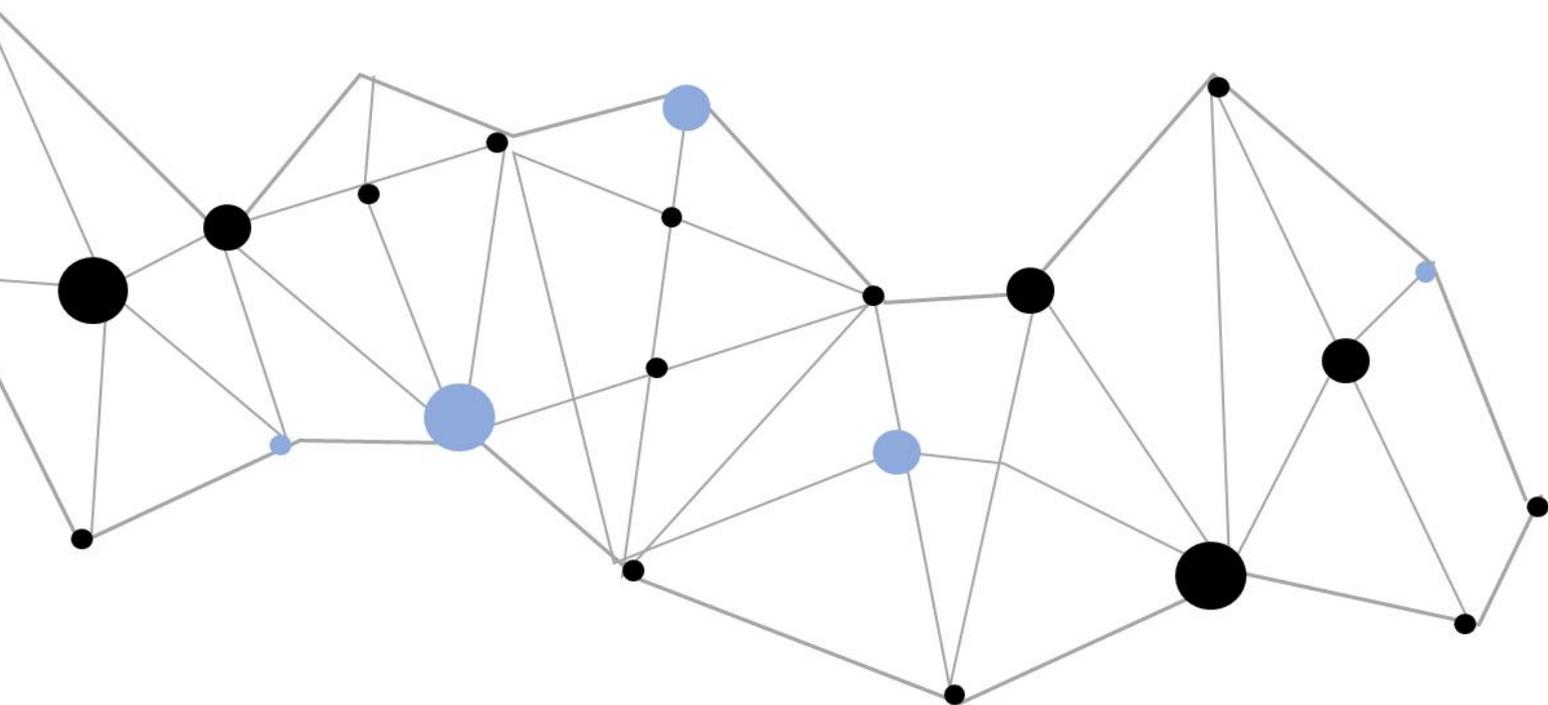


# 2022

---

# 指导原则汇编

仅供学习使用



整理 华建

---

# 国家药监局已发布的医疗器械

## 注册技术审查指导原则汇编

2021-1-28

本文汇总自国家药监局医疗器械技术审评中心网站指导原则文本库。

为加强对医疗器械产品注册工作的监督和指导，进一步提高注册审查质量，国家药监局持续推进医疗器械注册技术审查指导原则的制修订。

截至 2022 年 1 月 28 日，已发布的指导原则 458 项，内容涵盖有源医疗器械、无源医疗器械、体外诊断试剂，涉及到真实世界数据用于医疗器械临床评价、医疗器械安全和性能的基本原则、医疗器械通用名称命名、医疗器械附条件批准上市等各方面。

注册技术指导原则旨在指导注册申请人对医疗器械注册申报资料的准备，同时为技术审评部门审评提供参考。

指导原则文本库链接如下：

<https://www.cmde.org.cn/CL0112/index.html>

## 附件 2

# 正电子发射/X 射线计算机断层成像系统 (数字化技术专用) 注册审查 指导原则

本指导原则是对正电子发射/X 射线计算机断层成像系统 (Imaging system of positron emission and X-ray computed tomography, 简称“PET/CT”) 中所用的数字化技术的专用要求。注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体产品的特性确定其中的内容是否适用, 若不适用, 需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件, 不包括注册审批所涉及的行政事项, 不作为法规强制执行。若有满足相关法规要求的其他方法, 也可采用, 并提供详细的研究资料和验证资料。本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的, 应在遵循相关法规的前提下使用。随着法规和标准的不断完善, 以及科学技术的不断发展, 本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

本指导原则作为《正电子发射/X 射线计算机断层成像系统注册技术审查指导原则》(简称“PET/CT 指导原则”) 的补充, 是对 PET/CT 数字化技术的专用要求。申报资料除符合本指导原则的要求外, 还应符合“PET/CT 指导原则”的要求。

## 一、适用范围

本指导原则适用于 PET/CT 产品数字化技术相关的要求，该产品按照《医疗器械分类目录》，产品属于目录 06 医用成像器械，一级产品类别为 17 组合功能融合成像器械，二级产品类别为 02 正电子发射/X 射线计算机断层成像系统，按第三类医疗器械管理。正电子发射断层成像系统（简称 PET）单独申报或正电子发射磁共振成像系统（简称 PET/MR）设备中 PET 数字化技术相关要求可参照本指导原则。

## 二、技术分类

### （一）PET 信号数字化技术路线

数字化是指将连续模拟量通过采样、量化、编码及必要的辅助运算方式转换为离散数字量的过程。PET 数字化技术是以数字化的信号处理硬件为手段，以实现入射光子的准确测量为目的，而发展的一系列技术。

PET 数字化技术主要是指信号采样的过程中，将探测到的  $\gamma$  光子信息转换成数字信号并输出。通常在进行符合之前，将单事件的能量信息、时间信息以及位置信息以数字编码的方式存储和处理。通常数字化的节点越靠近光电转换器件，数字化程度越高。

据采样电路中模拟信号转换为数字信号的阶段，在逻辑层上将 PET 信号数字化分为以下两个标志性环节：单事件信号传输环节（事件符合前），电信号产生环节（光电转换后直接数字化）。

#### 1. 单事件信号传输环节数字化

采用模拟电路对光电转换之后的电脉冲进行一定处理之后，再将单事件（位置、时间、能量等）信息转换成数字化信号并输

出。如图1、图2所示。

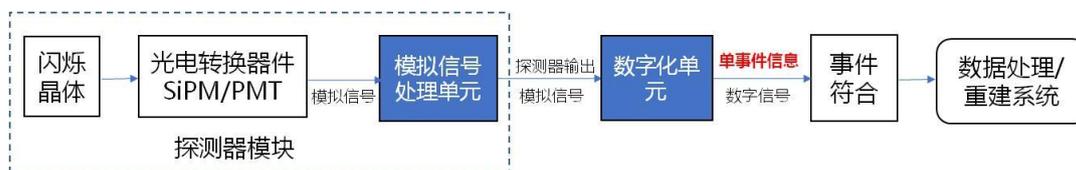


图1 单事件信号传输环节数字化示例1

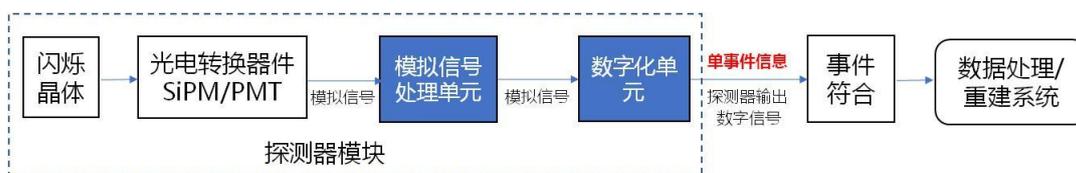


图2 单事件信号传输环节数字化示例2

## 2. 电信号产生环节数字化

将光电转换器件输出的信号直接数字化，不再进行模拟信号处理。有以下4种技术方案：

2.1 对模拟光电器件输出的电脉冲直接数字化，获取单事件的位置、时间、能量信息。如图3所示。



图3 模拟光电器件数字化过程示例

2.2 对模拟光电器件输出的电脉冲进行数字化采样，获取单事件的原始脉冲波形。如图4所示。

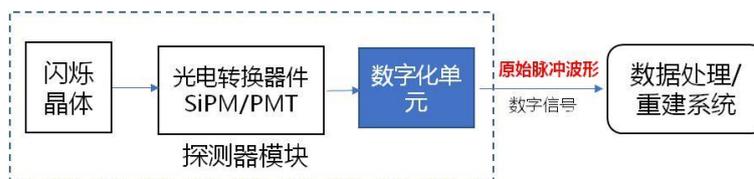


图4 模拟光电器件数字化过程示例

2.3 数字光电器件直接输出数字化的单事件位置、时间、能量信息。如图 5 所示。

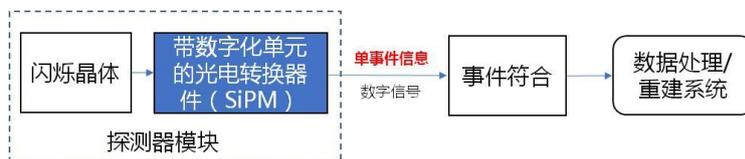


图 5 数字光电器件数字化过程示例

2.4 采用数字光电器件获取数字化的单事件原始脉冲波形。如图 6 所示。



图 6 数字光电器件数字化过程示例

## (二) 光电转换器件

PET 中的光电转换器件为把闪烁晶体输出的光信号转换成电信号的器件。目前常见的有 PMT、APD 和 SiPM 三种类型。

**PMT:** 光电倍增管 (Photomultiplier Tube, 简称 PMT) 的基本组成部分是一个真空管, 它由一个光电阴极、几个被称为倍增电极 (dynodes) 的电极和一个阳极组成。

**APD:** 雪崩光电二极管 (Avalanche Photodiode, 简称 APD) 光电转换器件是由 APD 阵列组成的光电转换器件, 其中的 APD 是以硅或锗为材料制成的 P-N 结二极管, 加足够反向偏压后能够工作在雪崩区, 能够形成雪崩电流。

**SiPM:** 硅光电倍增器件 (Silicon Photomultiplier, 简称 SiPM) 是由多个工作在盖革模式的雪崩二极管通过集成工艺组成的光

电探测器件。

### 1.模拟光电转换器件：

模拟光电转换器件为输出模拟信号（电脉冲）的光电转换器件。

1.1 传统光电倍增管（PMT）通常输出模拟信号，为模拟光电转换器件。

1.2 雪崩光电二极管（APD）通常输出模拟信号，为模拟光电转换器件。

1.3 硅光电倍增器件（SiPM）若输出模拟信号，则属于模拟光电转换器件，即模拟 SiPM。

### 2.数字光电转换器件：

数字光电转换器件为输出数字信号的光电转换器件。硅光电倍增器件（SiPM）若输出数字信号，则属于数字光电转换器件，即数字 SiPM。该类器件将 SiPM 光电转换元件和数字化元件物理实体上集成在同一器件。

例如：将单个盖革模式的雪崩二极管（APD）收集到的光脉冲进行光电转换，并直接输出总体电脉冲计数以及单事件的位置、能量和时间等信息的光电转换器件，输出的信号为数字信号。如图 7 所示。

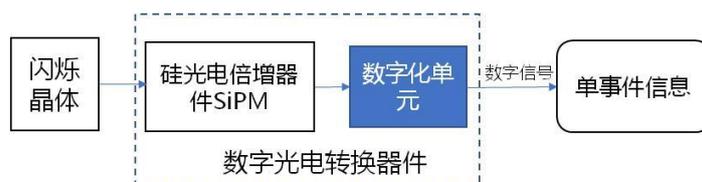


图 7 数字光电器件示例

### （三）探测器数字化程度

考虑到光电转换器件之后的电路设计、封装或者集成化程度不同，探测器模块/单元的定义也不尽相同（具体介绍见附录 1）。物理层面上常见的方式如下：

#### 1. 模拟探测器（探测器单元输出模拟信号）

此类探测器多采用分立器件进行电路设计。探测器模块通常包含闪烁晶体、光电转换器件、模拟信号处理器件，物理实体上这三部分封装在一起。这种设计常见于基于 PMT、APD 光电转换器件的探测器模块，也有部分基于 SiPM 的探测器采用这种结构。探测器输出模拟信号，之后再行模数转换，如图 1 所示。

#### 2. 数字探测器（探测器单元输出数字信号）

此类探测器采用较多集成电路进行设计，即大规模采用 ASIC 或者 FPGA 技术。探测器模块物理实体上可以封装闪烁晶体、光电转换器件和数字化处理单元，甚至是单事件处理环节。基于 SiPM 的探测器多采取这种结构，探测器模块直接输出数字信号。

常见方案如下：

方案 1：由闪烁晶体、光电转换器件（SiPM/PMT）、模拟信号单元和数字化单元（如 ASIC 电路等）组成。在闪烁晶体背面耦合光电转换器件，电信号经模拟信号处理单元对电脉冲进行处理，然后经数字化单元进行模数转换后输出数字信号。如图 2 所示。

方案 2：由闪烁晶体、光电转换器件（SiPM/PMT）和数字

化单元（如 **FPGA**）组成。在闪烁晶体背面耦合光电转换器件，电信号经数字化单元后直接输出数字信号。如图 3、图 4 所示。

方案 3：由闪烁晶体、数字光电转换器件组成。在闪烁晶体背面耦合数字光电器件，直接输出数字信号。如图 5、图 6 所示。

### 三、技术审查要点

#### （一）监管信息

##### 1. 产品名称

通常产品名称应参照《医疗器械分类目录》、国家标准、行业标准中的名称，可结合临床预期用途、适用部位进行命名。需符合《医疗器械通用名称命名规则》等相关法规要求。

PET/CT 采集的信号最终要输入到计算机系统图像重建和处理，采集信号的数字化是必须的，并不是某些申请人的特有技术；何种数字化程度可称为“全数字化”并不适合进行定义，故产品名称中不宜出现“数字化”“全数字化”等字样。

##### 2. 术语、缩写词列表

应当根据注册申报资料的实际情况，结合产品特性，对其中出现的需要明确含义的术语或缩写词进行定义。

##### 3. 产品注册单元划分

注册单元划分应根据产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围划分。

PET 部分，主要组成部件、设计结构差异较大的设备应划分为不同的注册单元。如晶体材料不同、光电转换器件类别不同、探测器模块数字化方式、集成度差异较大的设备，应划分为不同

的注册单元。

例如：

基于不同光电转换器件（如 SiPM、PMT、APD）、基于模拟探测器和数字探测器的 PET/CT 应划分为不同的注册单元。

## （二）综述资料

### 1. 产品描述

#### 1.1 产品工作原理

介绍申报产品 PET 信号数字化技术路线。

参考上述 PET 数字化技术分类、光电转换器件和探测器模块的分类，明确申报产品的分类情况，对产品实际情况进行详细介绍。对产品探测器模块的划分，闪烁晶体、光电转换器件、前置放大电路（模拟处理）、数字化单元（ASIC 或 FPGA）、事件符合等模块的设计路线在综述资料中进行详细阐述。

结合申报产品技术特点，介绍探测器的工作原理、采用的数字化方式、光电转换器的类型、探测器物理封装模块及内部所含元件、数字化单元、信号符合等模块的情况。

申报产品光电转换器件和其他同类光电转换器件的主要设计差异，数字化采样方法的原理、模拟信号转换为数字信号的方法和传输路径等内容。

如：描述将电脉冲转换成数字信号的环节，数据传输、处理路径中是否有模拟电路或使用模拟处理方法，描述模数转换的技术方法；描述有无采样过程，能否还原信号波形。

在电信号产生环节，采用哪种采样法，记录电脉冲信号特征

点坐标，将电脉冲信号直接转换成数字信号，再通过软件重建该脉冲以获得相应的事件（位置、时间、能量等）信息。数据传输、处理路径中无模拟电路，未使用模拟处理方法；具有对于每一个闪烁脉冲的采样，并根据数学模型可以还原原始信号脉冲波形。

## 1.2 结构组成

### 1.2.1 光电转换器件、探测器结构示意图、剖面图等；

介绍光电转换器件、探测器和申请人已批准的 PET/CT（或其他同类产品）使用的探测器的差异。

包括但不限于以下内容：

晶体种类、主要性能、尺寸、数量、排列方式（包括示意图等）；

光电转换器种类、主要性能、尺寸、数量、排列方式；

探测器模块数量、每个探测器模块的晶体数目、每个模块光电转换器件数目；

探测器结构及光子入射定位、定时及能量甄别等原理及相关算法硬件。

### 1.2.2 冷却系统的冷却方式、工作原理、性能指标等。

SiPM 探测器对温度更加敏感，重点介绍系统冷却相关要求。和 PMT 探测器（如适用）冷却相关要求的差异。

### 1.2.3 校正方式（能量校正、时间校正）

根据数字化程度，列明校正的过程发生在信号采集前、采集过程中还是采集完成后进行。

#### 1.2.4 扫描模式介绍

PET 根据数字化程度，可以设置符合时间窗、符合能量窗等扫描参数。

#### 1.2.5 扫描控制软件功能介绍：

依据说明书介绍扫描软件的主要功能。

PET 扫描软件具有配合 PET 扫描模式所需的参数设置。

#### 1.2.6 图像重建软件：

列明所有标配和可选重建功能，介绍主要功能、原理、特点等。

数字 PET 图像重建，可以修改数据符合参数并重新生成用于重建的列表数据/正弦图数据。

按附录 2 要求介绍产品主要参数，作为原 PET/CT 指导原则的补充。

### 2. 研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

#### 3. 与同类和/或前代产品的参考和比较

列表比较说明申报产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标（具体比较内容包括产品技术要求中的主要性能指标和附录 2 中的相关参数指标）、作用方式，以及适用范围等方面的异同。

重点描述本次申报产品的新功能、新应用、新特点和前代产品

/同类产品的差异。

#### 4.预期使用环境

CT 部分有电离辐射，同时患者在检查过程中需注射放射性药物，需考虑预期使用环境的辐射防护要求。提交相应资料，说明采取的辐射防护措施，确认达到相关部门对辐射防护的要求。

### (三) 非临床研究资料

#### 1.产品技术要求

产品技术要求中的附录“产品配置表”中需体现数字化相关技术指标，光电转化器件类型。具体见附录 2（作为“PET/CT 指导原则”的补充）。

#### 2.产品性能研究

##### 2.1 提供产品数字化技术的特点和优势分析。

例如，使用 SiPM 光电转换器件的产品，整机系统有哪些性能提升，其测试验证资料。（如果是第一款使用 SiPM 光电转换器件，可以和 PMT 指标进行对比。）

产品采用的数字化技术，如 MVT、DPC 技术，其技术特点分析研究资料，性能验证测试资料。

2.2 提供新技术/关键技术名称，软件或硬件的实现方式，验证确认资料。新技术的设计与实现采用了国际标准或技术规范的，应提供相应名称。若采用了国家标准、行业标准以外的标准或模体进行测试的，应介绍相关信息及详细的测试方法。

2.3 明确新技术提供的性能和临床功能，以及新增的临床预期用途（如适用）。如：新型晶体材料、新型探测器、新的数据

采集方式、新的临床应用（如适用）。

例如：

新功能：一次扫描，多次重建。可以基于单事件通过修改数据符合规则重新生成多组符合事件数据系列，并进行多次重建，获取不同的图像信息。

新应用：适用于同一部位需要不同信噪比与对比度组合图像的场景。

#### 2.4 其他性能研究资料：

提供时间分辨率、能量分辨率、SUV 值（标准化摄取值）计算准确性、临床情况下的分辨能力验证测试报告，报告需包括测试流程、详细的测试方法和测试结果。

时间分辨率、SUV 值计算准确性测试方法可参照“PET/CT 指导原则”。

能量分辨率测试方法可参照附录 3，替代“PET/CT 指导原则”中的测试方法。

临床情况下的分辨能力测试方法可参照附录 4。

### 3. 辐射安全研究

CT 部分有电离辐射，需提交辐射安全的研究资料，包括：

3.1 说明符合的辐射安全通用及专用标准，对于标准中的不适用条款应详细说明理由。

3.2 提供辐射安全验证资料，包括辐射能量、辐射分布、使用过程中的监控以及其他辐射关键特性能够得到合理的控制和调整的验证资料。

3.3 提供减少使用者、他人和患者在运输、贮存、安装、使用中辐射吸收剂量的防护措施，避免误用的方法。提供有关验收和性能测试、验收标准及维护程序的信息。

#### 4. 软件研究

参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》要求提交软件资料。

参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求提交网络安全资料。

人工智能：产品若采用深度学习算法等人工智能技术，应参照《人工智能医疗器械注册审查指导原则》提交相应资料。

核心算法举例见附录 5（作为“PET/CT 指导原则”的补充）。

#### 5. 动物试验相关的要求

申请人在产品研制过程中可参照《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则》（第一部分：决策原则）确认是否需要进行动物试验。开展动物试验时需参照《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则》（第二部分：实验设计、实施质量保证）相关要求。

通常对于没有 PET/CT 产品研发经验的全新制造商，在研制第一款 PET/CT 产品时可以考虑动物试验进行验证。另外，研制产品和已上市同类产品相比发生重大变化时，如：设备采用全新的工作原理和结构设计，属于全新设备，国内市场上没有与之类似的上市设备；设备采用了新的关键器件，该器件具有全新的技术特性，其对设备的应用和操作产生了较大的影响，所获得的影像质量也有很大区别；在原有的基础上开发了新的临床应用领域

等情况，可以考虑动物试验进行验证。

动物试验可作为模体实验的补充，例如多床拼接性能的验证、新算法图像质量的验证、延时成像、动态成像等功能的验证资料。提供产品注册申报资料时，可作为研究资料的支持性文件。

### 5.1 总体要求

PET/CT 产品的动物试验可以从可行性、有效性、安全性三方面进行验证。(1) 可行性：通常可行性研究是对产品设计合理性、可操作性、可用性等方面进行的整体确认，动物试验可用于 PET/CT 产品系统整体可行性验证。(2) 有效性：设计合理的动物试验可支持产品的有效性（包括性能和功能），如验证 PET/CT 产品的图像质量、临床工作流程等。(3) 安全性：通过动物试验可以识别非预期的风险，识别产品设计是否有缺陷，试验过程中是否有新的引入风险，必要时对产品进行完善和改进，采取进一步的风险控制措施。实验目的有时无法严格划分界限，一项动物试验可能同时对三个方面进行评价。

### 5.2 差异分析

动物与人体之间，在 PET/CT 产品验证时存在差异，采用动物试验评估 PET/CT 的性能和功能时，可先对动物模型、评价指标等与人体的差异性、相似性等进行分析，可利用已有文献信息、前代产品的研究资料等。

### 5.3 实验动物的选择

在选择动物时，应考虑与人体的相似性和评价指标的合理性，根据不同的实验目的选择适宜的实验动物。

例如，在 PET/CT 系统整机的验证上，考虑到更充分地模拟人体扫描场景，考虑多床位扫描，建议动物类型上优先考虑体型较大的动物，如选用猪进行系统验证。而在验证系统的图像质量时，动物体型越小，对设备分辨率、灵敏度等要求更高，越小的动物越能显示系统图像质量的优越性。

#### 5.4 实验动物的数量

对于 PET/CT 产品验证的动物试验，考虑到动物试验作为模体实验的补充，或人体临床试验之前产品可行性验证、安全有效验证的补充，对实验动物的数量一般不做要求。

#### 5.5 试验过程的记录

试验过程中应完整记录整个试验过程中所有原始信息资料，包括完整的过程记录、照片/影像资料等。并按照评价要求对各项指标的评价结果进行汇总分析，形成评价结论。考虑动物的解剖结构、生理特征和人体有差异，需要由有相关动物试验经验的人员对图像进行解读。

### 6. 稳定性和可靠性研究

#### 6.1 使用稳定性

参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》提供整机系统的使用期限分析验证资料。对于某些部件，应单独确定其使用期限。该期限可以与整机相同，也可不同。这些部件包括但不限于：需定期更换的部件、光学/辐射敏感部件、机械磨损部件等（如 PET 探测器、SiPM 探测器、机架、患者支撑装置、X 射线管组件、X 射线探测器、高压发生器、限束器、其他电气

部件等)。

提供使用稳定性/可靠性研究资料，证明在生产企业规定的使用期限/使用次数内，在正常使用、维护和校准（如适用）情况下，产品的性能功能满足使用要求。

## 6.2 运输稳定性

提供运输稳定性和包装研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下，运输过程中的环境条件（例如：震动、振动、温度和湿度的波动）不会对医疗器械的特性和性能，包括完整性和清洁度，造成不利影响。

## 四、参考文献

[1]《关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）

[2]《关于发布医疗器械网络安全注册技术审查指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 13 号）

[3]《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则》（第一部分：决策原则）

[4]《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则》（第二部分：实验设计、实施质量保证）

[5]NEMA NU2-2018 Performance Measurements of Positron Emission Tomographs

[6]YY/T 0829-2011 正电子发射及 X 射线计算机断层成像系统性能和试验方法

[7]GB/T 18988.1-2013 放射性核素成像设备 性能和试验规

则 第 1 部分正电子发射断层成像装置

[8]YY/T 0310-2015 X 射线计算机体层摄影设备通用技术条件

## 五、术语

相关标准、原指南中术语和定义适用于本文件。

1.单事件：单个 $\gamma$ 射线被探测器探测后得到的能量、位置和时间信息的组合。

2.光电倍增管（**Photo Multiplier Tube**，简称 **PMT**）：将光子转换为电子并进行倍增放大的真空管光电转换器件。

3.雪崩光电二极管（**Avalanche Photodiode**，简称 **APD**）：将光子转换为电子并以雪崩模式进行放大的半导体光电转换器件。

4.硅光电倍增器件（**Silicon Photomultiplier**，简称 **SiPM**）：由工作在盖革模式的雪崩二极管阵列组成的光电探测器件。

5.光电转换器：把 $\gamma$ 射线产生的闪烁光转换成电信号的器件。

6.模拟信号处理单元：对光电转换器件输出的电信号进行放大、整形、定时甄别等处理的模拟电路的组合。

7.探测器模块：闪烁晶体、光电转换器件及相应信号处理单元封装在一起组成的物理实体模块。通常是可更换的最小探测单元模块。

8.模拟探测器模块：把闪烁晶体、光电转换器和后续电路封装成一体的最小单元，其输出为模拟信号。

注：对于集成度较低的 **PMT** 探测器和部分 **SiPM** 探测器，探测器模块由闪烁晶体、光电转换器件和模拟处理电路组成，输出为模拟信号。

9.数字探测器模块：把闪烁晶体、光电转换器和后续电路封

装成一体的最小单元，其输出为数字信号。

注：对于集成度较高的 SiPM 探测器，探测器模块通常由闪烁晶体、光电转换器件、数字化单元（ASIC 电路或 FPGA）组成，输出为数字信号。

**10.晶体环数:**PET 探测系统沿 FOV 轴向排列的晶体的数量。

## **六、编写单位**

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附录：1.规格参数表

2.能量分辨率测试方法

3.SUV 值准确性测试方法

4.核心算法描述举例

# PET 数字化技术

## 一、PET 数字化技术发展过程

最初的 PET 系统中，通过光电倍增管（PMT）、前端模拟电路和后续的模数转换器（ADC/TDC）将能量、位置和时间信息转换为数字信号，进行事件符合和图像重建。由于早期的芯片技术比较落后，模数转换单元无法集成在探测器模块，而是独立于探测器模块之外，甚至有些设计需要用比较长的线将信号传输到模数转换器。较多的模拟处理和较长的传输路径导致信号差，并且系统可扩展性差，性能受限。

上世纪 90 年代出现了 SiPM 光电转换器件，此类器件通过集成工艺将 APD 密排组成阵列，属于芯片化的器件，传输路径短、集成度高。随着电子技术的发展，SiPM 后端的模数转换和信号处理电路也逐渐芯片化，通过专用集成芯片 ASIC 或 FPGA 来实现。PET 探测器的集成度进一步提高，基于 ASIC 或 FPGA 设计的模数转换器逐渐前移，模拟信号处理进一步减少，数字信号处理增加。模数转换单元尽量靠近光电转换器件会使性能进一步提升。

ASIC 具备低功耗、小体积以及高性能特点，可以进一步简化 PET 探测器结构，更易于扩展。SiPM 和 ASIC 二者结合可以

实现复杂信号的读出及处理，充分发挥数字信号传导快，不易衰减的特性，整机性能提升潜力大。相比传统采用模拟处理部件较多的数字化方案，信号传输路径变短，整机性能逐步提高。

## 二、不同光电转换器件的差异

由于 PMT 需要高压供电(1000V 左右),并且倍增过程(10cm 左右)中信号容易受到干扰变差,在硅光电倍增管出现以后,逐渐引起 PET 领域的重视,开始使用 SiPM 代替 PMT 作为 PET 探测器的光电转换器件。SiPM 只需要低于供电(30V 左右),信号传输路径短(<1mm),并且为易于大规模生产的芯片器件。采用 SiPM 器件信号质量更好,易于模块化,可扩展性好,能够提高 PET 关键性能。

APD 光电转换器件中的 APD 工作在雪崩模式,大小为 3mm 左右,而 SiPM 中工作在盖革模式的微小的 APD 单元通常只有 35um 左右。SiPM 的集成度大大提高,通常 SiPM 阵列会集成数千个甚至数万个二极管,而 APD 阵列通常只能集成数个二极管。APD 光电转换器因其磁共振兼容性优势,被用于早期的 PET/MR 设备。但随着集成工艺的发展,正在被 SiPM 光电转换器件替代。

## 三、探测器的集成度

模拟探测器多采用分立器件进行电路设计,或者其数字电路部分采用小规模 ASIC 或者 FPGA 设计。受制于光电转换器件的尺寸限制、微电子技术水平,或者成本等考量,模拟探测器模块包含了闪烁晶体、光电转换器件、模拟信号处理器件,物理实

体上这三部分封装在一起。这种设计常见于基于 PMT、APD 光电转换器件的探测器模块，也有部分基于 SiPM 的探测器采用这种结构。探测器输出模拟信号，之后再行模数转换。

数字探测器采用较多集成电路进行设计，即大规模采用 ASIC 或者 FPGA 技术。随着 SiPM 器件的出现和微电子技术的发展，以 SiPM 为代表的 PET 探测器模块，越来越多的采用大规模集成电路。SiPM 尺寸相比 PMT 大大减小，模数转换等数据处理单元也采用集成芯片设计（基于 ASIC 或 FPGA 设计）。探测器模块物理实体上可以封装闪烁晶体、光电转换器件和数字化处理单元，甚至是单事件处理环节。基于 SiPM 的探测器多采取这种结构，探测器模块直接输出数字信号。

#### **四、系统整体性能的影响**

数字化路线的选择是影响 PET 系统的性能的重要因素之一，同时晶体材料类型、晶体大小、探测器结构和排布、数字化方案的细节优化、图像重建和校正算法等也是影响 PET 性能的重要因素，通常无法单独通过一个因素来提高系统的整体性能，只有把整个影像链上的各种因素协同优化，才能最大程度上优化系统性能，达到最佳图像质量。

#### **五、PET 数字化相关名词解释**

由于不同产品数字化技术路线差异较大，导致出现不同的名词术语。为便于对不同制造商和技术的理解，对以下常见名词进行解释。

1.多像素光子计数器件 MPPC (Multi Pixel Photon Counter), 从原理角度对 SiPM 的命名, SiPM 为通用叫法。

2.微单元 (Micro Cell): 单个 SiPM 单元, 可对应多个 APD 阳极。

3.单元 (Unit): 探测器加工或者设计中, 由闪烁晶体、光电转换器件(PMT 或者 SiPM 微单元)和后续电路组成的最小单元。

4.SiPM 晶体阵列覆盖率: 晶体阵列中所有晶体横断面的灵敏区域面积和晶体阵列出光面实际面积的比值。

5.模块 (Module): 可进行独立组装或者更换的最小探测器模块。

6.探测器环数: PET 探测系统沿 FOV 轴向排列探测器单元的数量 (建议申请人在注册资料中规定晶体环数)。

7.Block 环数: PET 探测系统沿 FOV 轴向排列 Block 探测器单元的数量 (建议申请人在注册资料中规定晶体环数)。

8.ASIC 专用集成电路: PET 数字化过程中常用于处理多路信号, 提取数字化的信号幅度和时间信息。

9.FPGA 逻辑门阵列: PET 数字化过程中的多用于对信号进行模数转换或事件符合处理。

10.原始脉冲波形:  $\gamma$ 射线在闪烁探测器中的光脉冲波形。

11.多电压阈值采样法 (Multi Voltage Threshold sampling, 简称 MVT): 通过预设多个电压阈值并记录脉冲经过每个阈值的时间, 基于数学模型恢复脉冲原有波形的方法。

12.数字光子计数器 (Digital Photon Counter, 简称 DPC):  
能够采用数字化的方法记录到达光子数的光电转换器件。

13.不间断连续采样 ADC (Free-sample ADC): 用高频时钟驱动, 不间断连续对信号的通路进行电压幅度采样, 真实记录信号脉冲的形状、电平基线起伏、脉冲拖尾和信号堆积的模数转换器件。

## 附录 2

# 规格参数表

表 1 规格参数表

序号	部件名称	型号	规格参数	备注
1	PET 探测器		光电转换器件类型 晶体环数 每个模块的 SiPM 数量 每环模块数量 SiPM 总数量 SiPM 晶体阵列覆盖率	

注 1: 应参照上述表格, 根据申报产品实际情况列明产品规格参数、配置情况。表格中未尽事宜, 可以增加。有不适用或不符合的特殊情况, 另附文件说明。

注 2: 若申报产品的采集、重建、后处理功能集成在同一软件平台, 则版本号可使用系统软件发布版本号。

## 能量分辨率测试方法

### 一、概述

PET 系统的能量分辨率是 PET 性能的重要指标，它决定了 PET 能窗大小和排除散射事件的能力。能量分辨的本质是射线探测过程中的一系列涨落：能量沉积与退激的光子发射、光子收集、光电转化、电子倍增、电路噪声等引起的信号幅度起伏。

PET 系统的能量分辨率取决于探头中所有小晶体探测单元的能量分辨率。本方法采用对每个小晶体探测单元的能量分辨率进行独立测量，再取所有小晶体探测单元能量分辨率的平均值，作为 PET 系统的能量分辨率。

PET 的能量分辨率用 511 keV 的能谱峰的半高宽 (FWHM) 与 511 keV 能谱峰值的百分比来表示。

### 二、目的

评价 PET 系统的能量分辨本领。

### 三、方法

#### (一) 符号

$FWHM_k$  --- 小晶体探测单元的能谱峰的半高宽；

$e_k$  --- 小晶体探测单元的能谱峰的能量值；

$E$  --- 能量分辨率： $E = FWHM/e \times 100\%$

$E_k$ --- 小晶体探测单元的能量分辨率,  $k=1,2,3, \dots n$ , 小晶体总数;

$E_{sys}$ --- PET 系统的能量分辨率。

## (二) 放射源

$^{18}\text{F}$  线源: 使用 GB/T18988.1-2013 中 NC.5 测试灵敏度的线源, 注入约 37 MBq。将线源放入最细的铝管内, 用支架放置在 PET 的 FOV 中心。

## (三) 数据采集

使用制造商单计数 (Singles) 模式采集程序采集数据。应采集足够长的时间, 以保证每个小晶体的能量峰值不少于 200 个单计数。

## (四) 数据分析

使用制造商专用软件分析:

1. 解析每个小晶体探测单元的能谱并计算其能量分辨率:

$$E_k = FWHM_k / e_k \times 100\%$$

2. 计算所有小晶体探测单元的能量分辨率均值:

$$E_{sys} = (\sum_{k=1}^n E_k) / n$$

制造商专用软件可使用如下算法之一:

1) 高斯拟合能谱得到半高宽和峰值;

2) 加权多点滑动平滑对能谱进行处理, 再用重心法求能谱峰位及插值法得到半高宽。

#### 四、结果报告

线源灌注：数据采集起始时刻的线源放射性浓度以及总活度。

采集参数：采集时间、终止条件。

能谱数据处理：函数拟合或其他平滑、插值。

能量分辨率： $E_{\text{sys}}$ 。

## 附录 4

# 临床情况下的分辨能力测试方法

## 一、概述

由于实际成像时，高摄取病灶组织往往浸润在具有背景辐射的环境中，所以本测试用来评价PET系统对于实际病灶的分辨能力。宜用病灶的对比度恢复系数来描述实际病灶的分辨能力。

## 二、方法

采用人体躯干水模来模拟实际PET成像场景，通过测量模体中热区的对比度恢复系数来作为PET系统对实际病灶的分辨能力。

### (一) 符号

$CRC_j$  --- 第  $j$  个小球的对比度恢复系数。↵

$c_{H,j}$  --- 球体  $j$  上 ROI 内平均计数；↵

$c_{B,j}$  --- 球体  $j$  本底 ROI 上计数的平均值；↵

$a_H$  --- 热球体内放射性活度浓度；↵

$a_B$  --- 本底放射性活度浓度。↵

### (二) 放射性核素

测量应使用放射性核素  $^{18}\text{F}$ 。

### (三) 模体

将放射源注入模拟人体躯干结构的水模，该水模长宽高分别为 40 cm，34 cm，18 cm，其中背景部分具有两种密度，模拟肺部的区域密度为  $0.5 \text{ g/cm}^3$ ，其他区域填充水用以模拟人体其他组织。在水模中，具有不同尺寸的小球用以模拟不同大小的病灶，

详细尺寸见表 2、表 3 和图 8、图 9。其中编号为 1-7 的小球位于模拟人体其他组织的背景中，编号为 8-12 的小球位于模拟肺部组织的背景中。

表 2 人体躯干水模热源列表

编号	小球直径	热源背景对比度
1	37 mm	4:1
2	28 mm	4:1
3	22 mm	4:1
4	17 mm	4:1
5	13 mm	4:1
6	10 mm	4:1
7	7 mm	4:1
8	22 mm	4:1
9	17 mm	4:1
10	13 mm	4:1
11	10 mm	4:1
12	10 mm	4:1

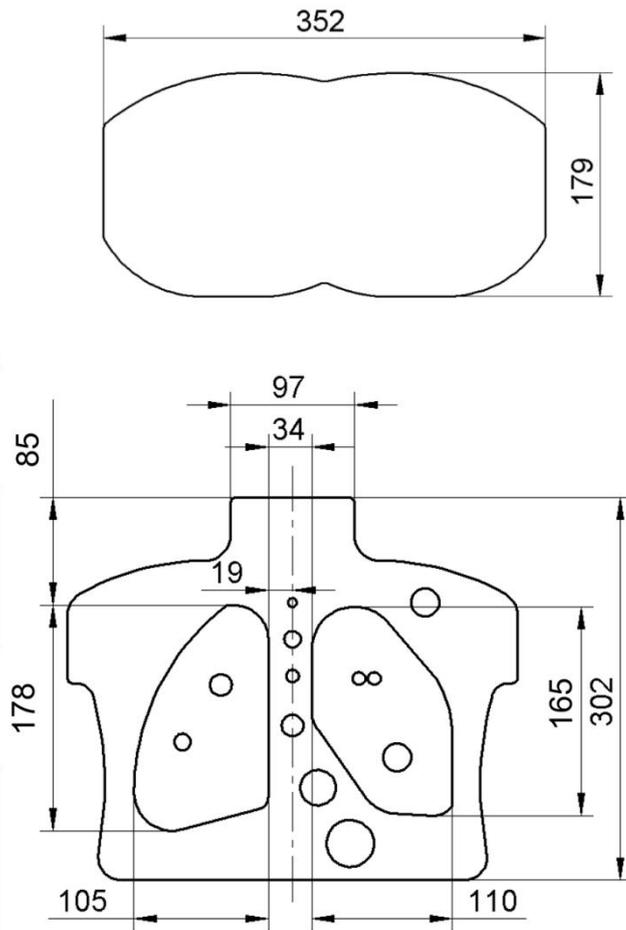


图 8 水模结构示意图

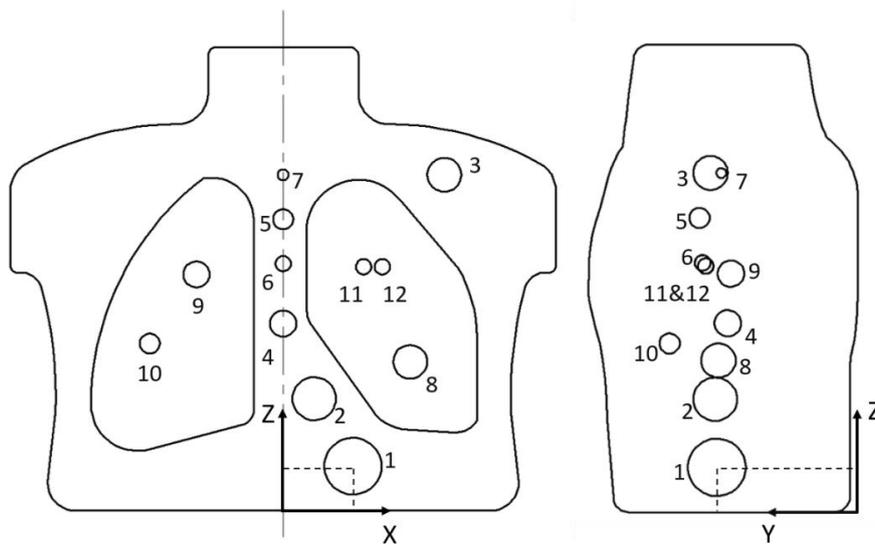


图 9 水模内小球位置示意图

表 3 水模内小球位置坐标

小球序号	X	Y	Z
1	45	90	29
2	20	91	73
3	104	94	219
4	0	83	122
5	0	101	190
6	0	99	161
7	0	87	219
8	82	89	98
9	-56	81	154
10	-86	120	109
11	52	97	159
12	64	97	159

#### (四) 放射源

PET 成像开始时模体中本底放射性浓度应校准为 5.3 kBq/mL (0.14 $\mu$ Ci/mL)，误差在 $\pm 5\%$ 以内。如果制造商推荐使用较低的注射剂量，则研究中本底活度也可相应的降低。应报告使用的本底放射性活度浓度和制造商推荐的注射剂量。热区中应填充放射性活度与本底之比为 4:1 的放射性物质。水模的背景区域的体积约 9500ml，所有小球的总体积约 60ml，在扫描开始前，可以分别准备两份体积为 10L 和 1L 的水，分别注入 2.5mCi 和

1mCi 的 F18 药物并记录注射和残余的时间，充分混合均匀后可以控制其活度浓度比例为 4:1，将模体向上躺平放置，使用 30ml 的注射器从 1L 的混合溶液中抽取约 25ml 放射性溶液，向水模注射口左边的注入口注入药物，缓慢注入（约每 5 秒 2ml）确保无气泡，注入完成后封紧注入口，另用 60ml 注射器从 1L 的混合溶液中抽取约 45ml 放射性溶液，向水模注射口右边的注入口注入药物，缓慢注入确保无气泡，注入完成后封紧注入口。

封紧小球注入口后，将水模竖立放置在底座上，从背景注入口注入 9500ml 背景活度浓度的溶液。如果没有足够大的容器准备 10L 清水，则可以先注入 9500ml 清水，再从模体抽出 10ml 清水后注入 2.4mCi 溶液，拧紧后摇晃混合均匀。

如图 10、图 11 所示。



图 10 小球灌注放置示意图



图 11 背景区域灌注放置示意图

### （五）数据采集

水模准备完成后，静置约 10-20 分钟以确保药物混合均匀后，将水模置于检查床上，按照临床典型协议进行数据采集。先进行

CT 扫描，背景活度浓度衰变到 5.3kBq/ml ( $\pm 5\%$ ) 时，开始 PET 数据采集，PET 采集时，尽量将水模中心与 PET 中心重合确保扫描覆盖整个模体，或者按制造商推荐的位置摆放模体。

#### (六) 数据处理

对采集的数据采用制造商推荐的方法进行重建。如果图像由多个床位采集的数据组成，则需将图像拼接后再进行数据分析。

### 三、分析

在图像冠状面划取 ROI。对于每个热区  $j$  寻找其在冠状面上面积最大层，在该层划取热区  $j$  的 ROI。在模体背景均匀区域划取与热区大小相同的背景 ROI，每个热区的背景 ROI 中心层与该热区 ROI 取在同一层。接近中间层两侧  $\pm 1$  cm 与  $\pm 2$  cm 处的其他层上也应该画出背景 ROI。对于每个热区，每层需画取 12 个背景 ROI，总共 60 个背景 ROI。。

按照如下公式计算每个小球的百分对比度  $CRC_j$  为：

$$CRC_j = \frac{C_{H,j}/C_{B,j-1}}{a_H/a_B-1} \times 100\%$$

其中  $a_H$  和  $a_B$  分别是小球和本底均匀区的活度浓度值。

### 四、报告

模型灌注：数据采集起始时刻的背景区和热区中的放射性浓度以及模型中的总活度；

采集参数：PET 轴向视野、模型轴向长度、单床位采集时间；

重建参数：图像矩阵小大、像素大小、层厚、重建算法、滤

波、或者其他的平滑；

应根据表 4 计算每一个热区的对比度恢复系数。

所观测的各个热区位置应逐个报告。

表 4 热区的对比度恢复系数

编号	热源直径	CRC
1	37 mm	
2	28 mm	
3	22 mm	
4	17 mm	
5	13 mm	
6	10 mm	
7	7 mm	
8	22 mm	
9	17 mm	
10	13 mm	
11	10 mm	
12	10 mm	

## 附录 5

# 核心算法描述举例

表 5 核心算法描述

算法名称	原理/方法	功能/用途	类型	备注
软符合 算法	输入单事件列表数据，输入符合时间窗、能量窗、探测器间隔、环差等参数设置，输出符合事件列表数据或正弦图数据，用于后图像重建。	PET 多序列数据重建，获得不同对比度和信噪比的图像	全新算法	参考文献等

注：针对全新算法除列明算法的名称、类型、用途和临床功能外，还应提供安全性与有效性的验证资料。

## 附件 1

# 生物安全柜注册审查指导原则

本指导原则是对生物安全柜产品的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体产品的特性确定其中的内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。本指导原则中相关内容均应执行最新版本的标准。

## 一、适用范围

本指导原则适用于 YY0569 所定义的 II 级生物安全柜产品（以下简称生物安全柜）。生物安全柜在《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）中的分类编码为 22-16-01，按第三类医疗器械管理。

## 二、技术审查要点

### （一）监管信息

#### 1. 产品名称

按照《医疗器械分类目录》《医疗器械通用名称命名规则》及相关国家标准、行业标准，产品名称一般应规范为生物安全柜。

#### 2. 产品结构及组成

生物安全柜一般由柜体、风机、集液槽、过滤器、照明灯、控制面板、支撑脚及脚轮组成。应按照产品实际情况明确产品的结构及组成。

#### 3. 注册单元划分原则

（1）不同类型（如 A2、B2 型<sup>1</sup>）的生物安全柜应划分为不同注册单元。

（2）适用范围、设计结构、性能（例如不同的气流模式）差异较大的生物安全柜原则上应划分为不同的注册单元。

### （二）综述资料

#### 1. 产品描述

##### （1）器械及操作原理描述

描述产品的工作原理、结构组成、主要功能及其组成部件（关键组件和软件）的功能，以及区别于其他同类产品的特征等内容。

提供整机侧面、正面的实物图，过滤器、风机、传感器等关键部件的实物图，以及体现各部件之间位置关系的图示。结合图

---

<sup>1</sup> 相关定义见 YY0569 第 4 章。

示描述产品的物理尺寸、重量、外观、型号和与产品配合使用的附件等信息。明确产品各部分使用的材料。描述产品的工作区。

提供电源模块、各种传感器、风机（送风、排风等）、过滤器（高效、超高效过滤器等）等关键部件的信息，应包括型号、规格、物理规格（如尺寸、材料等）、数量、位置等。

明确产品类型，提供产品的气流模式图，结合气流模式图、实物图和其他图示，对产品全部功能的工作原理和技术实现进行描述。产品的功能包括但不限于：风速控制（包括风速稳定性等）、监测和报警、联锁系统（包括对外排风机等外部设备提供联动控制信号）、过滤器过滤效率等。

气流模式图、结构图示例如下（图1-图4）：

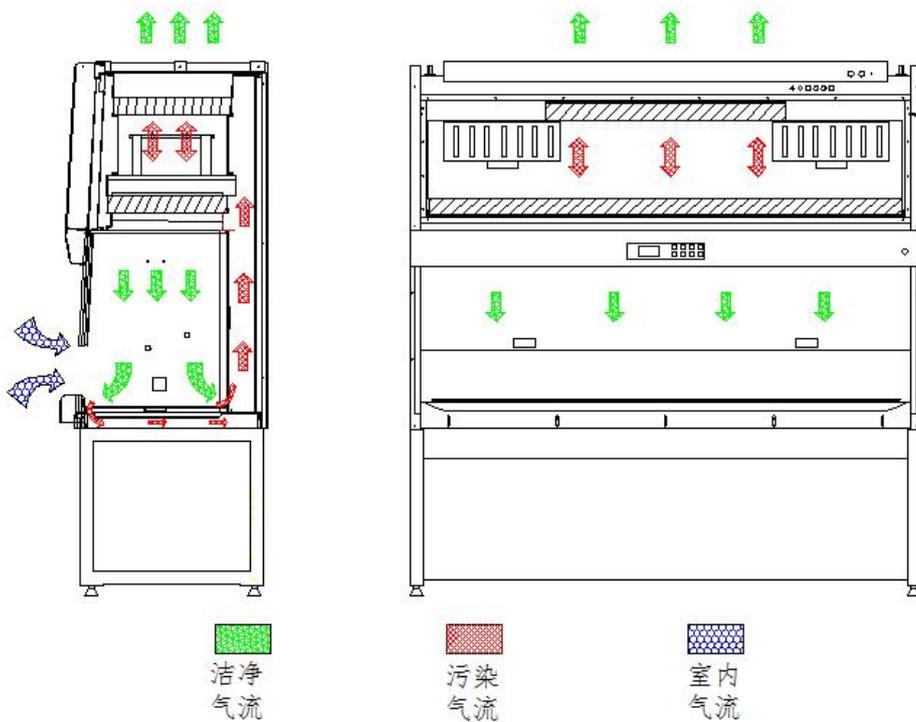


图1 A2型生物安全柜气流模式图

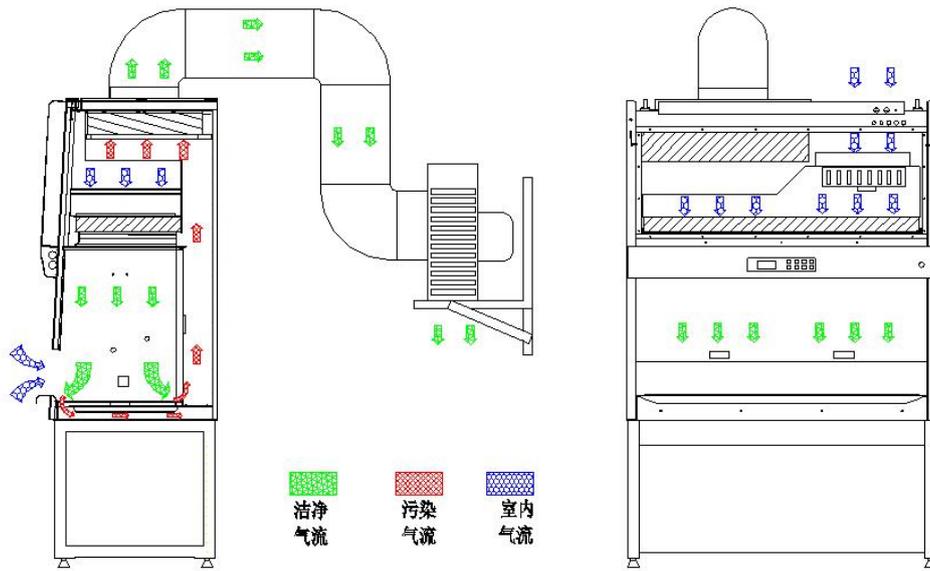


图 2 B2 型生物安全柜气流模式图

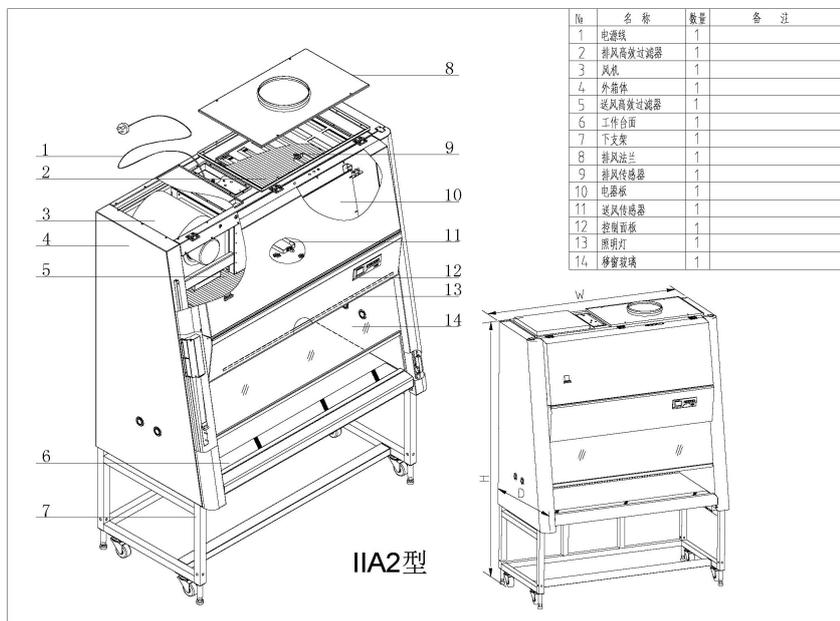


图 3 A2 型生物安全柜结构示意图

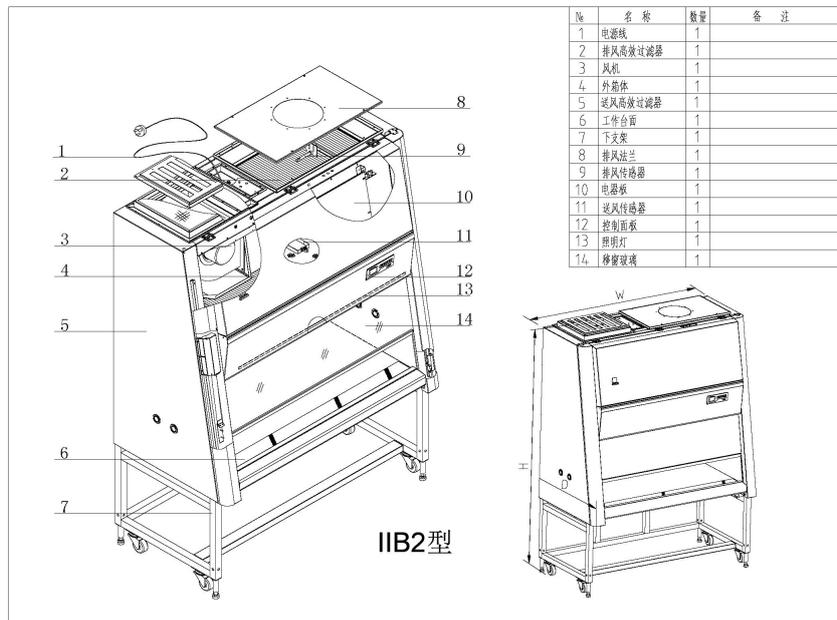


图 4 B2 型生物安全柜结构示意图

## (2) 型号规格

应明确申报产品的型号规格及结构组成（或配置）（表 1）。对于存在多种型号规格的产品，应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对所有拟申报型号规格的结构组成（或配置）、功能、产品特征和运行模式、性能指标等加以描述，明确各型号规格的区别。

表 1 产品配置表示例

序号	项目	生物安全柜	
		型号 1	型号 2
1	外排气流比例		
2	外部尺寸		
3	工作区尺寸		

序号	项目	生物安全柜	
		型号 1	型号 2
4	前窗操作口高度		
5	下降气流平均流速标称值		
6	流入气流平均流速标称值		
7	照明灯规格及数量		
8	紫外灯规格及数量		
9	风机型号、规格及数量		
10	风速传感器规格及数量		
11	排风过滤器型号、规格及数量		
12	送风过滤器型号、规格及数量		
13	.....	.....	.....

## 2.适用范围

### (1) 适用范围

生物安全柜是具有前窗操作口的安全柜，操作者可以通过前窗操作口在安全柜内进行操作，对操作过程中的人员、产品及环境进行保护。

### (2) 预期使用环境

应明确对设备使用环境的要求。

使用环境的要求至少应包括温度、湿度、大气压、电源条件等。

### (三) 非临床资料

#### 1.产品风险管理资料

应按照 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，针对生物安全柜的安全特征，从能量危险（源）、生物学和化学危险（源）、操作危险（源）、信息危险（源）等方面，对产品风险进行全面分析并阐述相应的防范措施，风险管理资料关注点可参考附录I。

## 2. 产品技术要求及检测报告

### (1) 产品技术要求

应当按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局 2014 年第 9 号通告）编制产品技术要求。产品技术要求示例见附录II。

生物安全柜适用的标准有：

GB 4793.1《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分：安全通用要求》

GB/T 18268.1 《测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 1 部分：通用要求》

GB/T 14710《医用电气设备环境要求及试验方法》

YY 0569《II 级生物安全柜》

### (2) 检测的基本要求

检测时选取的规格型号应能够代表本注册单元内其他型号的电气安全性能。申请人应提交一份技术说明文件，详细说明所检测产品的典型性。

一般来讲，同一注册单元的不同型号规格的产品具有不同的

柜体规格和结构，这些差异在 YY0569 中各项功能性能的表现上不具有典型性。申请人应验证所有型号规格产品的 YY0569 符合性。

若生物安全柜除基本部件外还配置了其他附件，如显示操作模块、挂杆等（后文均简称附件），检测应考虑附件配置前、后的情况。柜内配置的附件对气流可能产生影响的，配置附件不同的型号之间没有典型性。应视实际情况选择 YY0569 中受影响的条款进行检测。

存在多个型号过滤器、风机的，均应进行相关验证。

检测报告应包含生物安全柜上生物危险标志，柜体、工作区尺寸的照片等。

### 3. 产品研究资料

提供产品研究资料，对所有保证产品安全有效性的验证进行总结，形成验证总结报告。

#### （1）化学和物理性能研究

说明产品的各项技术参数及其制定依据，如有可调节参数或监测参数，应提供参数的调节或监测（包括显示）范围及误差要求。

如适用的国家标准、行业标准中有不适用的条款，应将不适用的条款及其理由予以阐明。

产品性能验证总结报告（表 2），至少应包括综述资料所述全部功能性能的验证。验证总结内容包括但不限于验证对象、验证项目、验证方法、结论及分析、验证的有效性说明等。

表 2 验证总结示例

序号	报告编号	报告名称	总结
1	XXXX	XXXX 验证报告	本报告是对 x 型号的生物安全柜进行验证，验证内容有……，所有验证项目的结论为通过。本报告只验证了一台或 x 台具体代表性的样机，样机的安全有效性可以代表该型号产品的安全有效性。
2	...	...	...

对于配置了附件的生物安全柜，应明确附件的安装位置及安装方式，并验证评估其对安全、有效性的影响。验证应考虑在正常使用中可能的最不利的配置情况，包括附件本身，以及由于附件的配置，带来的其他物品的连接、悬挂，验证项目应包括但不限于：物品数量、位置以及相关的人员操作对气流的影响；长期使用后安装部位老化导致的泄漏等。

应按照 GB/T14710 中气候环境 I 组和机械环境 I 组及表 3 的规定，提供相关研究资料。

表 3 环境试验项目

试验项目	试验要求				检测项目				
	持续时间 h	恢复时间 h	通电状态	试验条件	初始检测	中间检测	最后检测	电源电压 V	
								198	242
额定工作低温试验	1	—	试验时通电	正常试验条件	全性能	—	a	√	—
低温贮存试验	4	8	试验后通电	正常试验条件	—	—	a	220	
额定工作高温试验	1	—	试验时通电	正常试验条件	—	a	—	—	√

运行试验	4	—	试验时 通电	正常试 验条件	—	—	a	—	√
高温贮存 试验	4	4	试验后 通电	正常试 验条件	—	—	a	220	
额定工作 湿热试验	4	—	试验时 通电	正常试 验条件	—	—	a	220	
湿热贮存 试验	48	24	试验后 通电	正常试 验条件	—	—	a	220	
运输试验	—		试验后 通电	正常试 验条件	—	—	全性能	220	
备注	1、“—”表示不作要求。低温储存试验中的低温为-40℃ 2、a表示 YY0569 的 5.4.7、5.4.8 条款								

## (2) 软件研究

生物安全柜的软件属于软件组件，一般用来控制生物安全柜的运行及报警，一旦软件失效，可能造成环境及实验样品的污染，并给人员带来严重伤害，甚至死亡，因此其软件安全性级别应归为严重（C级）。

应依据《医疗器械软件注册技术审查指导原则》提交医疗器械软件描述文档。如适用，应依据《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》提供网络安全描述文档。

## (3) 清洁、消毒研究

应当明确推荐的消毒工艺（方法和参数）以及所推荐消毒方法确定的依据，可采用 YY0569 附录 B 提供的方法。应对消毒效果以及产品材料（包括工作区、集液槽、整流网板等区域的材料）的耐消毒剂腐蚀性进行验证。

## 4. 稳定性研究

依据《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》的要

求明确产品使用期限并进行验证。描述产品正确运输的环境条件，提供在宣称的运输条件下，保持包装完整性的依据，提供验证总结报告，可包括抗压（堆码）、振动、运输等试验。

## 5.其他资料

生物安全柜属于免于进行临床评价的医疗器械，申请人应按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》的要求提交相关资料。

### （四）产品说明书和标签要求

产品说明书应覆盖申报范围内所有型号/配置，以及所有申请的组成部分。

说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关标准的规定。此外，至少还应包含以下内容：

1.YY0569 中 8.1.3、附录 A、附录 B 等所规定的内容。

2.详细的警告、注意事项等内容，包括但不限于：

（1）如需消毒应由专业人员操作，应定期由专业人员（或经过培训的人员）进行维护检查。

（2）严格按照要求的工作环境操作。

（3）配有紫外灯的生物安全柜，应当提供紫外灯作用的局限性和用户端消毒的不可替代性的相关警示。

（4）根据性能研究的结果，需要提示的信息，如可配置的附件及配置数量、位置，操作说明及注意事项，不按要求操作可能导致的后果等。

(5) 安装、维护、使用环境的要求。排风管道应独立于通风管道，实验室应有足够的供气量。

### 三、参考文献

[1]YY0569-2011, II级生物安全柜[S].

[2] GB 4793.1-2007, 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分: 安全通用要求[S].

[3]GB/T 18268.1-2010,测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 1 部分: 通用要求[S].

[4]GB/T 14710-2009,医用电气设备环境要求及试验方法[S].

[5]《医疗器械注册单元划分指导原则》(国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 187 号) [Z].

[6]《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》(国家药品监督管理局通告 2019 年第 23 号) [Z].

[7]《医疗器械软件注册技术审查指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 50 号) [Z].

[8]《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 13 号) [Z].

### 四、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

## 附录 I

# 生物安全柜产品风险管理资料关注点

下表为生物安全柜常见危险（源）举例，供参考，申请人应根据申报产品具体预期用途和与安全性有关特征编写风险管理报告。

危险（源）分类	危险（源）二级分类	危险（源）示例
能量危险（源）	电磁能	网电源
		漏电流（外壳漏电流、对地漏电流、患者漏电流）
	辐射能	紫外线辐射
	机械能	稳定性
		振动
		噪声：风机运行时产生的噪音
	热能	风机发热，温度上升
照明发热，接触烫伤		
生物学和化学危险（源）	生物学	微生物：不定期消毒有可能导致工作区细菌滋生，污染样品的危险。
操作危险（源）	功能	报警异常
		传感器故障（包括风速传感器、温度传感器和位置传感器等）
		风速异常
		操作界面异常（黑屏、按键失灵等）
		风机老化

危险(源)分类	危险(源)二级分类	危险(源)示例
操作危险(源)	使用错误	生物安全柜模式或参数设置不当
		清洗消毒不及时
		杂物堆积, 灰尘积累过多, 未及时清洗
		过滤器的使用寿命, 堵塞或泄露造成的危险
信息危险(源)	标记和说明	使用说明书不完整
		性能指标描述不充分
		预期用途规定不充分
		使用限制条件说明不充分
		使用前检查规定不充分
		操作指示过于复杂
	警告	开启紫外灯时, 对人辐射的危险
		接入电源没有良好接地的危险
		其他关于安全使用生物安全柜的警告
	服务和维护规程	服务和维护周期定义不当

风险管理报告应提供采取风险控制措施前后的风险评价矩阵, 如 YY/T0316 图 D.4、图 D.5。

## 附录 II

# 产品技术要求模板

医疗器械产品技术要求编号：

## 生物安全柜

### 1. 产品型号/规格及其划分说明

#### 1.1 产品型号

#### 1.2 产品型号/规格划分说明

表 1

	型号 1	型号 2
外形尺寸 (宽×深×高)(mm)		
工作区尺寸 (宽×深×高)(mm)		
风机型号、规格及数量		
高效过滤器型号、规格及数量		
紫外灯规格		

#### 1.3 软件名称和版本命名规则

##### 1.3.1 软件名称

##### 1.3.2 软件发布版本

##### 1.3.3 软件完整版本命名规则

明确软件完整版本的全部字段及字段含义。

### 2. 性能指标

#### 2.1 基本参数

生物安全柜应符合表 2 要求。

表 2 生物安全柜基本参数表

型号	工作区尺寸 (宽 × 深 × 高) (mm)	前窗操作口高 度标称值 (mm)	流入气流 流速标称值 (m/s)	下降气流 流速标称值 (m/s)

2.2 生物安全柜应符合 YY 0569-2011 第 5、8 的要求。

### 2.3 附件

附件的功能、性能要求。

YY0569-2011 中受附件影响的相应条款。

### 2.4 网络安全（若适用）

### 2.3 电气安全

生物安全柜的电气安全应符合 GB 4793.1-2007 的要求。

### 2.4 电磁兼容

应符合 GB/T 18268.1-2010 的要求。

## 3. 检验方法

3.1 用标尺测量安全柜的尺寸，安全柜的前窗口开口高度标称值、流入气流流速标称值、下降气流流速标称值按照 YY 0569-2011 中的方法进行试验，结果应符合 2.1 的要求。

3.2 按照 YY 0569-2011 中的方法进行试验，结果应符合 2.2 的要求。

### 3.3 附件

### 3.3 电气安全

按 GB4793.1-2007 的方法进行试验，产品基本安全特征见附录 A，结果应符合 2.3 的要求。

### 3.4 电磁兼容

按 GB/T 18268.1-2010 规定的方法进行试验，结果应符合 2.4 的要求。

**附 录 A**  
**(规范性附录)**  
**产品基本安全特征**

1. 正常的环境条件:

--室内使用;

--高度在 2000m 以下;

--温度在 5°C~40°C 范围内;

--温度低于 31°C 时最大相对湿度为 80%; 温度为 40°C 时相对湿度线性降低 50%;

--电源电压波动不应超过标称电压的 $\pm 10\%$ ;

--瞬态过压为 II 类设备;

--额定污染等级为 2 级。

2. 设备的类别: 固定式。

3. 电源:

(1) 电源电压或电压范围

(2) 频率或频率范围

(3) 功率或电流额定值

4. 绝缘:

(1) 电气绝缘图: 给出产品的电气绝缘图, 并标明绝缘位置。

(2) 以表格形式写明不同绝缘位置的绝缘类型及相关实验参数 (见表 A1)。

**表 A1 电气绝缘表**

区域	绝缘类型	工作电压 (V)	试验电压 (V)	爬电距离 (mm)	电气间隙 (mm)
A	加强绝缘	a.c.	a.c.		
B	基本绝缘	a.c.	a.c.		
.....					

## 附件 2

# 以医疗器械作用为主的药械组合产品中 药物定性、定量及体外释放研究 注册审查指导原则

目前，以医疗器械作用为主的药械组合产品（本指导原则简称为药械组合医疗器械）中，药物与医疗器械组合形式主要是将药物与医疗器械进行物理结合（如混合、涂覆等）或化学键合等。常见的药械组合医疗器械有带药物涂层的支架、带抗菌涂层的导管、含药避孕套、含药节育环等。

本指导原则旨在帮助和指导申请人开展药械组合医疗器械产品注册申报资料中的药物定性、定量及体外释放研究，以满足技术审评的基本要求，同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则虽然为该产品提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门及该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对注册申报资料的准备。由于该产品品种多样，申请人可依据具体产品的特性对资料进行充实和细化。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及药械组合医疗器械产品技术的发展和提

高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

## 一、适用范围

本指导原则涉及的药械组合产品系指由药品与医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的医疗产品，其中以医疗器械作用为主的药械组合产品按照医疗器械有关要求申报注册，简称药械组合医疗器械。

本指导原则适用于药械组合医疗器械的药物定性、定量及体外释放研究，可为此类产品的研发、注册申报、技术审评等环节提供参考。

本指导原则不适用于以药品作用为主的药械组合产品。

## 二、研究内容

保证药械组合医疗器械的安全、有效、质量可控是研发和评价应遵循的基本原则。药械组合医疗器械中，所含药物起辅助作用，需整体评估组合产品的新增风险和风险受益比，充分考虑药物部分和器械部分的相互作用带来的影响，考虑药物部分较其单独使用时给药途径、剂量、预期作用等可能发生变化及带来的影响，因此建议基于药物和医疗器械的组合形式及临床预期用途，对该类产品进行药物相关性能的研究，如药物的定性、定量及体外释放等。

一般情况下，药械组合医疗器械产品需进行药物定性、定量研究。对于通过将药物释放到预期部位（如采用缓释、控释或其他释放方式）而发挥效用的产品，如带药物涂层的支架、带药球囊扩张导管、含银敷料等，需进行药物体外释放研究。对于不通

过将药物释放到预期部位而发挥效用的产品，如通过共价键结合添加肝素的人工血管等，则无需进行药物体外释放研究，但可通过体外释放研究评估产品的稳定性、涂层牢固度等。

添加有生物活性物质的产品，如含生物活性物质的骨科器械和含肝素涂层的器械，需根据其作用机理开展相关研究，对主要成分进行鉴定，可通过含量、活性、效价等形式的研究进行定性、定量。

申请人可根据产品的组合形式、预期用途、药物作用方式等参照此原则，选择合适的研究内容。

本指导原则是对药械组合医疗器械药物定性、定量及体外释放研究的一般要求，对于具体产品，若有专门的指导原则或标准，建议参考相应的指导原则或标准的具体要求。申请人应依据组合产品的具体特性和研究目的对注册申报资料的内容进行充实和细化，并对在研究过程中评价技术的设计、实施及结果应用的科学性和合理性进行充分的阐述。

### **三、药物定性、定量、体外释放及方法学验证**

#### **（一）药物定性、定量**

药物定性的目的在于确定被分析物是目标物，而非其它物质。用于鉴别的分析方法应具有较强的专属性。药物定量的目的在于准确测定药械组合医疗器械产品中所载药物的量。常用的分析方法包括理化方法及生物学方法等。

药物定性、定量分析方法应优先选用标准方法，如国际标准、国家标准等，在使用上述方法之前，可参照中国药典四部中 9099

《分析方法确认指导原则》、9100《分析方法转移指导原则》和9101《分析方法验证指导原则》等指导原则中规定的方法进行方法确认或转移，以确保方法的适用性。若无适用方法，可参照由知名技术组织或有关科技文献或期刊中公布的方法，开发适宜的新方法并进行全面的方法学验证。在某些情况下，如原材料的合成工艺改变、分析方法中某些参数发生改变如色谱柱型号、流动相、柱流速等，应考虑是否需要分析方法再次进行全面的或部分的验证，以确保分析方法可行。

对于可以直接在器械上或采用产品原液进行药物定性和定量进行试验的产品，可直接进行产品的药物定性、定量研究；需将药物从医疗器械中浸提（洗脱或分离）出来或适当稀释后进行试验的产品，提供浸提液/稀释液制备及分析方法确定的依据。

建议申请人根据药物性质、组合形式、器械材质等产品特性，选择合适的处理方法并论述其适用性。对于需浸提后进行分析的产品，浸提液制备及分析方法可参照以下内容开展研究。

### 1.浸提液的制备

选择终产品进行试验，浸提样品宜尽可能选取所有含药部位，如截取含药组件的部分进行浸提，需论述其合理性。考察因素通常包括：

（1）浸提溶剂：需考虑药物的溶解性、稳定性等，尤其是具有生物活性的物质在浸提液制备过程中应避免其活性的改变。

（2）浸提比例：宜使溶液中药物浓度保持在适宜的范围内。

（3）浸提程度：适用的制备方法应确保所含药物洗脱完全，

以达到极限浸提为原则。

(4) 浸提方式：可采取静置、振荡、超声、回流等方式。必要时，可根据不同分析仪器及方法的要求，对浸提液处理（如离心、过滤等）后进行测定。

除此之外，基于分析手段的多样性，也可先对药物进行衍生、酸解、酶解等处理后，进行测定。

## 2. 分析方法

根据产品中所含药物的种类及分子结构、理化性质、生物活性等，选择适宜的定性、定量方法。药物定性一般与定量同时进行，常见的分析方法包括高效液相色谱法（HPLC）、紫外-可见分光光度法（UV-Vis）等。如含有紫杉醇、雷帕霉素、盐酸利多卡因等药物的医疗器械，可采用上述两种方法进行分析。

采用高效液相色谱法时，可以通过保留时间（ $t_R$ ）和/或光谱相似度定性。用于定量时，可通过测定峰面积，使用内标法或外标法等进行计算。

采用紫外-可见分光光度法时，可以通过特定波长范围内光谱图、最大吸收波长（ $\lambda_{max}$ ）或两个特定波长处的吸光度比值而定性。用于定量时，可在特定波长处测定吸光度，使用对照品比较法或吸收系数法等进行计算。

除此之外，其他的分析方法也可用于药物的定性、定量分析，如药物官能团的特异性反应、原子吸收分光光度法（AAS）、电感耦合等离子体发射光谱（ICP）、气相色谱法（GC）、质谱法（MS）等，如含银的医疗器械，可采用原子吸收分光光度法、

电感耦合等离子体发射光谱法或电感耦合等离子体发射光谱-质谱法进行分析。

## （二）药物体外释放

药物体外释放是在适宜的条件下，对药械组合医疗器械进行的药物体外释放速率及释放量的试验。其目的是考察药械组合医疗器械中药物在体外的释放情况及其规律，对生产工艺和产品质量进行控制，同时也可作为动物试验和临床评价提供参考。

合理的药物体外释放行为是药械组合医疗器械质量控制的重要指标，对于保证产品临床使用的安全性和有效性具有重要意义。体外释放试验宜论证与体内释放试验的关联性，考虑产品临床使用情况，也可根据试验需求，进行加速释放试验。

一般情况下，药物体外释放试验通过测定药械组合医疗器械在各时间点药物的释放率，来表征药物的体外释放行为。释放率可通过释放到介质中药物的含量和/或释放试验后产品上剩余药物含量计算而得。

在药物体外释放试验中，应至少考虑以下因素：

### 1. 试验样品

选择终产品进行试验，宜尽可能选取所有含药部位，如截取含药组件的部分进行浸提应论述其合理性。可适当增加测试样品数量以降低样品差异性引起的数据偏差。

### 2. 释放温度

根据产品的预期使用部位，参考各国药典中相应内容，选择合适的温度。如无特殊要求，通常选择  $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$  模拟人体

正常体温， $32\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 模拟表皮温度。

### 3.释放介质

根据药械组合医疗器械预期使用部位的生理环境以及药物理化性质等因素确定释放介质，如生理盐水、磷酸盐缓冲液，或添加表面活性剂、有机溶剂、防腐剂、含相关生物酶的释放介质、血清等。

### 4.时间点设置

时间点的设置需充分考虑产品中药物在临床的释放情况。对于需要在体内快速释放的药物（如带药球囊扩张导管等）可设置一个时间点考察体外释放情况。对于需要缓释的器械（如带药物涂层的支架等），建议至少涵盖药物释放的初始阶段、中间阶段和最后阶段。初始阶段为药物释放的活跃期，用于考察是否存在突释效应；中间阶段用于确定释药特性；最后阶段表现药物释放的稳定期（又称平台期），用于考察药物释放是否完全，如冠状动脉药物洗脱支架一般要求至少释放80%标称药物含量时达到平台期。如果体外释放预期为非全部释放，释放时间宜考虑能覆盖药物洗脱量达到稳定的时间点。

药物体外释放试验中，药物的测定方法一般与定量方法一致，也可采用其他经验证的方法。如果药物为避光药物，应关注药物的避光要求。

### （三）方法学验证

方法学验证的目的是证明建立的方法适合于相应检测的要求，根据研究目的，可能需要的验证指标有专属性、准确度、精

密度、检测限、定量限、线性、范围、耐用性等。对于含有生物活性物质的生物学测定方法验证需参照相关指导原则开展方法学验证。

需要说明的是，在方法开发和验证过程中，需要考虑基质效应的影响。基质效应指的是在对分析物的浓度或质量测定过程中，来自样品中一种或几种其他化合物的综合影响。需验证在采用开发的方法对药物进行测定时，不会因其他成分的存在而对拟研究药物造成干扰。

### 1. 专属性

专属性系指在其他成分（如杂质、降解产物、基质等）可能存在下，采用的分析方法能正确鉴定、检测出被测物的能力。宜采用适宜的方法对专属性进行验证，并排除其他成分的影响，如色谱方法中，应附典型图谱，标明被测物的位置，且分离度符合相应要求。

药物定性、定量、体外释放研究的测定方法，均应考察其专属性。如专属性不强，应采用一种或多种不同原理的方法予以补充。

### 2. 准确度

准确度系指用所建立方法测定的结果与真实值或参比值接近的程度，通常用回收率来评价。准确度应在规定的线性范围内试验。

用于回收率试验的样品宜采用不含待测成分的空白样品，可以采用加标回收率试验。根据分析目的和样品的浓度范围，在以

下两种方法中任选其一：（1）在规定范围内，取同一浓度（相当于 100 %浓度水平）的供试品，用至少 6 份样品的测定结果进行评价；（2）设计 3 种不同的浓度，覆盖线性范围的高、中、低浓度并考虑样品的浓度范围，每种浓度分别制备至少 3 份供试品溶液进行测定，计算回收率。

不同分析水平的可接受回收率也不同。样品中待测成分含量和回收率限度关系可参考表 1。在基质复杂、组分含量较低及多成分等分析中，回收率限度可适当放宽。

表 1 药械组合医疗器械中药物含量和回收率限度

待测成分含量	回收率限度 (%)
1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$	90~108
100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	85~110
10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	80~115
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	75~120
0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$	70~125

### 3. 精密度

精密度系指在规定的测定条件下，同一份均匀供试液，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差表示。

药物定量测定应考察方法的精密度。根据分析目的和样品的浓度范围，在以下两种方法中任选其一：

(1) 在规定范围内，取同一浓度（相当于 100 %浓度水平）的供试品，用至少 6 份样品的测定结果进行评价。

(2) 设计 3 种不同的浓度，覆盖线性范围的高、中、低浓度并考虑样品的浓度范围，每种浓度分别制备至少 3 份供试品溶液进行测定。精密度的数据结果应报告标准偏差、相对标准偏差或置信区间。样品中待测成分含量和精密度可接受范围可参考表 2。在基质复杂、组分含量低于 0.01 %及多成分等分析中，精密度限度可适当放宽。

表 2 药械组合医疗器械中药物含量与精密度可接受范围关系

待测成分含量	重复性 (RSD, %)
1000 $\mu\text{g/mL}$	3
100 $\mu\text{g/mL}$	4
10 $\mu\text{g/mL}$	6
1 $\mu\text{g/mL}$	8
0.01 $\mu\text{g/mL}$	15

#### 4. 检测限

检测限系指样品中被测物能被检测出的最低量。检测限仅作为定性鉴别的依据，没有定量意义。常用的方法如下：

##### (1) 直观法

用已知浓度的被测物，试验出能被可靠地检测出的最低浓度或量。

## (2) 信噪比法

适用于能显示基线噪音的分析方法，即把已知低浓度试样测出的信号与空白样品测出的信号进行比较，确定出能被可靠地检测出的被测物质最低浓度或量。一般以信噪比为 3:1 或 2:1 时相应浓度确定为检测限。

## (3) 基于响应值标准偏差和标准曲线斜率法

按照  $LOD=3.3 \delta / S$  公式计算，式中 LOD 为检测限、 $\delta$  为响应值的偏差、S 为标准曲线的斜率。 $\delta$  可以通过下列方法测得：  
①测定空白值的标准偏差；②采用标准曲线的剩余标准偏差或是截距的标准偏差。以上计算方法获得的检测限数据须用含量相近的样品进行验证。附测定图谱，说明试验过程和检测限结果。

## 5. 定量限

定量限系指试样中被测物能被定量测定的最低量，其测定结果应符合准确度和精密度的要求。药物含量测定方法，应确定方法的定量限。常用的方法如下：

### (1) 直观法

用已知浓度的被测物，试验出能被可靠地定量测定的最低浓度和量。

### (2) 信噪比法

适用于能显示基线噪音的分析方法，即将已知低浓度试样测出的信号与空白样品测出的信号进行比较，确定出能被可靠地定量的被测物质的最低浓度或量，一般以信噪比为 10:1 时相应浓度确定为定量限。

### (3) 基于响应值标准偏差和标准曲线斜率法

按照  $LOQ=10\delta/S$  公式计算，式中  $LOQ$  为定量限、 $\delta$  为响应值的偏差、 $S$  为标准曲线的斜率。 $\delta$  可以通过下列方法测得：  
①测定空白值的标准偏差；②采用标准曲线的剩余标准偏差或是截距的标准偏差。以上计算方法获得的定量数据须用含量相近的样品进行验证。附测定图谱，说明试验过程和定量结果，包括准确度和精密度验证数据。

## 6. 线性

线性系指在设计的范围内，线性试验结果与试验中被测物浓度直接呈比例关系的程度，是含量测定的基础。线性试验应至少包含 5 个不同浓度水平。以测得的响应信号与被测物浓度/含量作图，观察是否呈线性，再用最小二乘法进行线性回归。必要时，响应信号可经数学转换后进行线性回归计算，或采用描述浓度/含量-响应关系的非线性模型。线性数据应至少列出回归方程、相关系数、线性图（或其他数学模型）。

## 7. 范围

范围系指分析方法能达到精密度、准确度和线性要求时的高低限浓度或量的区间。范围根据分析方法的具体应用及其线性、准确度、精密度结果和要求确定。

选择的方法应保证待测药物浓度在其线性范围内，必要时可对浸提液进行稀释或浓缩。

## 8. 耐用性

耐用性系指在测定条件有小的变动时，测定结果不受影响的

承受程度。如果测试条件要求苛刻，则应在方法中写明，并注明可以接受变动的范围。

#### 9. 系统适用性

适用时，还应进行系统适用性考察。如高效液相色谱法的适用性试验通常包括理论塔板数、分离度、灵敏度、拖尾因子、重复性等。

### 四、报告内容

研究报告一般包括试验论述、试验方案、试验报告。其中，试验论述应说明产品基本信息（材料组成、人体接触途径及接触时间等）及药物基本信息、试验样品选择依据；浸提条件描述及其选择依据（如适用）；测定方法来源、适用性论述或测定方法验证报告。试验方案应包括浸提液制备（如适用）及测试方法、数据分析方案。试验报告应报告详细的测试方法（包括设备及试剂来源、样品制备步骤，必要时附图）、测试结果、数据处理、结论及典型性图谱等。

### 五、参考文献

[1]国家药监局关于药械组合产品注册有关事宜的通（国家药品监督管理局通告 2021 年第 52 号）[Z].2021.

[2]《冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 21 号）[Z].2018.

[3]《宫内节育器注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 25 号）[Z].2019.

[4]GB/T 39381.1-2020《心血管植入物 血管药械组合产品

第 1 部分：通用要求》[S].

[5]ISO/TR 12417-2:2017, Cardiovascular implants and extracorporeal systems - Vascular device-drug combination products - Part 2: Local regulatory information [S]

[6]ASTM F2394 - 07(2017) Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System [S]

[7]《中国药典》2020 版 四部（国家药典委员会）

[8]《医疗器械已知可沥滤物测定方法验证及确认注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 78 号）[Z].2019.

[9]Guidelines for Single Laboratory Validation of Chemical Methods for Dietary Supplements and Botanicals（AOAC）

[10]Validation of Analytical Procedures : Text and Methodology Q2（ICH Harmonised Tripartite Guideline）

[11] GB/T 27417-2017《合格评定 化学分析方法确认和验证指南》[S].

## 六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

## 以医疗器械作用为主的药械组合产品 注册审查指导原则

以医疗器械作用为主的药械组合产品（本指导原则简称为药械组合医疗器械），预期可能使产品在疾病的预防、治疗等过程中更加安全和有效，但也可能会引发新的技术关注点，因此为了进一步指导申请人对药械组合医疗器械注册申报的准备，鼓励该类产品的创新发展，制订本指导原则。

本指导原则系对药械组合医疗器械注册审查的一般指导文件。由于该产品品种多样，本指导原则主要对药械组合医疗器械中药物相关要求提供了指导，申请人可依据具体产品的特性对资料进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品的注册申报提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门及该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对注册申报资料的准备。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及药械组合医疗器械技术的发展和提高，本指导原则相关内容也将进行适时调整。

### 一、适用范围

本指导原则涉及的药械组合产品系指由药品与医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的医疗产品，其中以医疗器械

作用为主的药械组合产品按照医疗器械管理，简称药械组合医疗器械。

本指导原则适用于药械组合医疗器械注册申报资料的准备和注册审查。本指导原则仅对产品中药物部分要求提出了建议。本指导原则不涉及药械组合医疗器械的界定程序及要求。

## 二、基本要求

药械组合医疗器械本质上为医疗器械产品，应按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》准备相关注册申报资料，并在注册申请表中注明“药械组合产品”。

申请人应将药械组合医疗器械作为单一实体评估产品的安全性和有效性，需特别关注药物和/或医疗器械与药物相互作用等引入的潜在风险。申请人可结合已有的药物相关信息进行评估，但药械组合医疗器械中药物的安全性和有效性可能不同于单独使用的药物。通常药械组合医疗器械重点关注药物局部应用的安全性和有效性，但当组合应用后药物血药浓度大于常规药物使用的血药浓度时，也需对系统毒性进行评价。

必要时，建议申请人同时参考适用的药品相关指导原则。

## 三、特殊要求

### （一）电子申报资料项目提交要求

申请人应按照医疗器械注册电子申报系统（eRPS）格式要求准备相关申报资料，并在 CH3.8（其他资料）提交药物相关产品描述、药物和/或医疗器械与药物相互作用、药物含量/剂量选择资料。同时在 CH3.8 项提交相关研究总结，若具体研究资料

在其他 eRPS 项目提交，需明确相应的 eRPS 项目编号及文件名称。如适用，建议其他项目中药物相关资料以附件形式提交，资料名称宜参照以下命名规则：

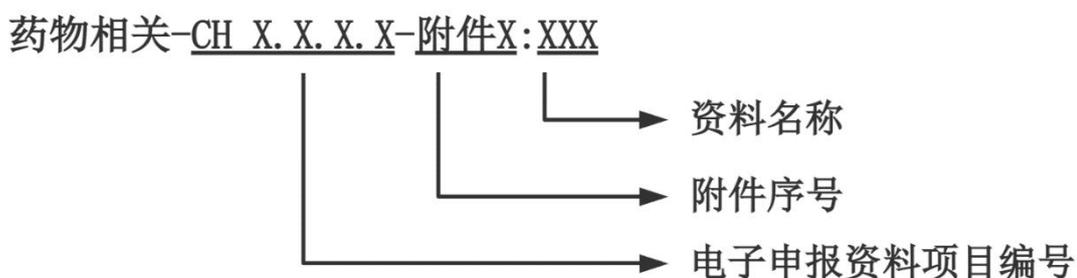


图 1 文件命名规则

举例：药物相关-CH3.7.1 产品稳定性-附件 1:实时老化研究报告

## （二）产品描述

申请人需详细描述药械组合医疗器械产品中药物名称、预期使用目的、首要作用方式、来源及相关许可文件（如有）。

### 1. 药物基本信息

申请人需明确产品中药物的名称。适用时，提供相关信息如化学结构式、分子量、性状、纯度、含量、剂量（如  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ ）、载体类型、与载体的配比、药物与器械结合方式等；提供理化性质参数如色泽、pH 值、解离常数（pKa）、粒度、晶型、比旋度、光学异构体、熔点、水分、溶解度等；提供稳定性信息如对光、湿、热的稳定性，固、液态下的稳定性和相互作用的稳定性；提供药物已有的吸收、分布、代谢、消除等信息。如已上市药物发生相关不良事件或召回事件，建议提供相关信息。

如药物已获得我国或生产国（地区）批准上市销售的，应提供上市销售证明性文件。如已有我国或生产国（地区）批准上市销售的药物，建议优先采用，未采用宜说明理由。如原料药已在某种或某些药物上市时通过关联审评或进行了主文档备案，建议提交关联/备案信息说明。

## 2.预期使用原因

申请人需提供采用药械组合方式的合理性和必要性分析，如临床治疗需求，分析论述添加药物成分的受益和新增风险，提供相关支持性资料。如已有可参考的同类产品或前代产品，宜提供同类产品或前代产品信息，说明与其差异并评估影响。如无明确证据表明适合开发为药械组合医疗器械，不宜采用药械组合方式。

## 3.作用方式

作用方式为产品实现预期治疗效果或作用的手段，药械组合医疗器械以医疗器械作用方式为主，药物在医疗器械主要作用基础上发挥作用。申请人需阐明药物在医疗器械中发挥作用的原理，实现预期适用范围的机理和作用的持续时间，并提供支持性资料。

如作为药械组合医疗器械，产生新的作用机理、新的适应证、新的目标人群、新的使用方法等，申请人需予以说明。

### （三）医疗器械与药物的相互作用

申请人通过化学、物理或其他方式等制造药械组合医疗器械产品时，宜在设计开发全过程中考虑医疗器械和药物间的潜在相互作用，如器械/药物性能间的相互增强或削弱。例如药物洗脱支架的药物涂层对支架的置入、生物相容性会产生影响；含药骨

水泥的混合聚合过程可能对药物有效性产生影响。一些药械组合医疗器械可能会出现增效作用；一些药物由于器械能量发出而降低稳定性或活性；一些药物放射性导致器械材料退化，因此对于药械组合医疗器械而言，单独的器械部分或药物部分评估可能并不能充分评估产品的安全性和有效性，需进一步考虑两者间的相互潜在作用的影响并提供研究资料。

#### （四）药物含量/剂量选择

申请人需提供药械组合医疗器械中药物的含量/剂量选择/确定依据，如需控制药物释放的，还需提供配方信息如比例以及配方筛选依据。当参考前代产品或同类产品选择含量/剂量，需评估产品设计差异的影响，如释放速率不同。

#### （五）化学和物理性能

申请人需对药物潜在引入的化学、物理性能风险进行研究/评估，如单体或溶剂残留、添加剂/助剂/催化剂/交联剂等残留、药物含量、剂量/生物学活性、纯度、杂质、药物释放特性、涂层完整性、涂层耐久性、微粒等。

药物若为申请人制备，如合成药物、生物制品、中药，申请人可参考药物相关药学研究指导原则提供资料，若申请人认为不必提交药学研究指导原则建议的某项或某些资料，应标明不适用，并提出充分依据。

#### （六）生物学特性

对于药械组合医疗器械，参考 GB/T16886 系列标准对终产品开展生物学评价，必要时开展生物学试验，宜考虑药物成分与

试验系统的兼容性。药物可能会影响生物学试验的结果，申请人可结合药物的作用方式、临床风险/受益论证药物引入的生物学风险是否可接受。

对于某些药械组合医疗器械，由于其中的药物接触时间可能不同于器械，所以仅采用一种接触时间方式评估生物学风险可能是不合理的，如结合药物的持续作用时间、药物代谢/半衰期等，必要时补充评估药物引入的长期/持久接触生物学风险。

一般药械组合医疗器械中药物发挥局部作用，当产品含有某种已经获得批准用于其他用途的药物时，申请人可结合药物安全性资料评价产品的安全性，但需考虑新的组合方式是否会使已经确定的或已经了解的安全性、有效性发生改变。如产品使局部或系统的药物暴露大于已经批准的药物剂量范围，则可能还需要进一步补充安全性研究，如颅内应用器械可能导致的局部神经毒性等。

对于某些药械组合医疗器械，可能需开展其他必要的试验以评估药物自身特殊的生物学风险（毒理学风险），如局部毒性试验、光敏毒性试验、依赖性试验、致突变试验或其他毒理学试验。不需额外开展试验的，可说明理由。

### （七）动物试验研究

申请人可依据《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分：决策原则》决策是否需开展动物试验研究。开展动物试验研究时宜符合《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第二部分：试验设计、实施质量保证》中相关建议。

医疗器械动物试验是根据试验目的,选用符合试验要求的动物,在预先设计研究方案规定下,进行产品可行性和/或安全性和/或有效性研究,观察、记录动物的反应过程及结果,以确认医疗器械对生命活动的作用与影响。通常不需单独开展试验研究药物自身的药效学、药代动力学,一般在医疗器械动物试验中进行合并评价,并可设定药物相关的观察指标,宜可观察到药械组合医疗器械中药物的有效性,但并不是药效学研究。如有相关临床文献等资料,可一并提交论证。

适当时,宜对药械组合医疗器械中药物的体内外药物释放动力学和体内的药代动力学开展研究。虽然药械组合医疗器械的血药浓度通常远远低于单独作为药物使用后的浓度,但局部组织浓度可能会远远高于药物的血药浓度,宜特别关注局部组织浓度变化情况。体内的药代动力学研究需考虑多个产品联合应用的情形如支架重叠使用,宜评估最高药物暴露剂量水平下的药代动力学。

药械组合医疗器械中所含药物具有耐药性风险时,宜考虑耐药性对产品有效性及公众健康的影响。

#### (八) 稳定性研究

适当时,申请人可参考《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》提供产品的稳定性研究资料,对于组合产品中药物相关的稳定性,建议参考药品相关指导原则进行稳定性研究。

#### (九) 产品技术要求

申请人需在技术要求中明确药物的名称、含量/剂量、分子

量、化学结构式，宜根据药物的作用方式制定药物适用的指标要求，如药物定性、药物含量（生物活性）、体外药物释放、药物与器械结合牢固度、溶剂残留等。对于不能进行客观判定的或不属于成品的功能性、安全性指标，不需在产品技术要求中制定。

#### （十）生产制造信息

申请人宜根据药物及药物载体的理化特性和药物与载体的相互作用，选择合适的药物及药物载体，并制定合理的生产工艺，规定有效的质量控制措施及控制指标。申请人需在生产制造信息中明确生产工艺流程及关键工艺和特殊工艺控制点，宜提供药物与医疗器械结合工艺的研究资料，提供加工工艺如灭菌对药物性能影响的研究资料。由于需对生物制品的生产过程和中间产品进行特殊控制，当药械组合医疗器械中所含药物为生物制品时，宜参照生物制品相关导则开展研究。

#### （十一）其他

如产品中所含药物为麻醉、精神药物或放射性药物，应符合我国相关规定。

产品说明书中应明确所含药物，并增加药物过敏等风险提示。

### 四、临床评价要求

药械组合医疗器械的临床评价应遵循组合产品研究和开发的基本规律，通过科学的过程来评估产品临床疗效和潜在风险，最终确定产品在预期用途下的安全性和有效性，并为产品使用说明书的撰写提供依据。

器械上添加药物成分，目的常为改善产品功能或减少与产品

使用相关的不良事件等，建议提交支持资料论证其临床风险/受益。

在进行临床评价前，建议申请人明确组合产品的临床作用机理、预期用途、可能带来的风险、可能出现的不良事件等，并在临床评价时予以充分考虑，如：组合产品的器械部分或药物部分单独使用时的适用范围是否与组合产品的拟申报适用范围一致、类似或存在较大差异；组合产品是否扩大或超出了其组成部分原单独使用的适用范围，或宣称了更多的临床受益；对于使用组合产品的患者，组合产品所含药物部分的给药途径、释放或局部/系统药物暴露范围等与药物单独使用时相比是否发生改变，以及其改变可能带来的新增风险。

申请人可参考《医疗器械临床试验质量管理规范》《医疗器械临床评价技术指导原则》《医疗器械等同性论证技术指导原则》《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》等相关要求开展组合产品的临床评价。建议申请人结合组合产品的风险和受益，选择合理的临床评价路径，论证其临床应用的安全有效性。

组合产品的临床试验设计常涉及的主要问题包括样本量、统计方法、临床终点、适用范围/功效宣称、以及临床研究数量（若包含多个试验）等。在确定样本量、统计方法、观察指标、临床终点、评估药物-器械的相互作用时，建议结合组合产品的性能特点，论证组合产品临床研究方案设计的科学性和充分性。

## 五、参考文献

[1] 国家市场监督管理总局.药品注册管理办法

[EB],2020.

[2]U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry and FDA Staff: Early Development Considerations for Innovative Combination Products [EB],2006.

[3]U.S. Food and Drug Administration. Technical Considerations for Pen, Jet, and Related Injectors Intended for Use with Drugs and Biological Products [EB],2013.

[4]国家药品监督管理局.化学药品注册分类及申报资料要求[EB],2020.

[5]国家药品监督管理局.生物制品注册分类及申报资料要求[EB],2020.

[6]原国家食品药品监督管理局.化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则（修订）[EB],2015.

## **六、起草单位**

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

## 人工晶状体注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人（以下简称申请人）对人工晶状体产品注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则系对人工晶状体产品注册申报资料的一般要求。申请人应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

### 一、适用范围

本指导原则适用于人工晶状体，根据 2017 版《医疗器械分类目录》，产品管理类别为第三类，分类编码为 16-07-01。

人工晶状体通常是由光学主体和支撑部分组成的光学镜片，用于取代天然晶状体的光学功能。光学设计包括球面/非球面、环曲面、单焦点/多焦点等；植入部位包括囊袋内、睫状沟内或

前房；包装形式包括非预装或预装于植入系统中。

采用新材料、新设计、新工艺，或具有特殊用途的产品（如可调节人工晶状体、有晶状体眼人工晶状体），可参考本指导原则适用部分。

## 二、注册审查要点

注册申报资料应在满足现行医疗器械注册申报资料通用要求的基础上，重点考虑以下内容。

### （一）监管信息

#### 1. 产品名称及分类编码

产品中文名称应使用通用名称，应符合相关命名规则及指导原则要求。核心词为人工晶状体，如适用，可使用不超过3个特征词，说明产品材质/结构特征/光学设计等，如亲水/非球面/多焦/环曲面/预装式等。进口产品的英文/原文名称应与境外申请人注册地或者生产场所所在国家（地区）取得的医疗器械主管部门允许该产品上市销售的上市证明性文件一致。

#### 2. 结构及组成

产品的结构及组成信息宜包含整体结构，如一件式/多件式，（可折叠）；襟型（如适用）；材料及组成（如单体、交联剂、着色剂等）；光学设计；灭菌信息等。

#### 3. 型号、规格

明确产品型号、规格信息，涉及字母、数字、符号等内容宜明确具体含义。进口产品的型号规格应与境外上市证明性文件保持一致。

#### 4. 注册单元划分

注册单元的划分应考虑产品的技术原理、结构组成、性能指

标、适用范围等因素，举例如下：

（1）主要材料配方（如单体、交联剂等）不同，原则上宜划分为不同的注册单元。

（2）因表面处理方式或表面结构不同而影响产品安全有效的，宜划分为不同的注册单元。

（3）光学设计不同，原则上宜划分为不同的注册单元，如单焦点、多焦点宜划分为不同的注册单元；环曲面、非环曲面宜划分为不同的注册单元；但是球面设计和非球面设计（单纯补偿球面像差）可划分为同一注册单元。

（4）整体结构不同，如一件式产品、三件式产品等，宜划分为不同的注册单元。

（5）支撑部分（或襁）结构差异导致性能指标不同的，如板状襁、丝状襁等，宜划分为不同的注册单元。

（6）植入部位不同，如后房、前房等，宜划分为不同的注册单元。

## （二）综述资料

### 1. 产品全部制造材料信息

明确人工晶状体材质（如疏水性丙烯酸酯类）。提供人工晶状体原材料列表，一般包含引发剂、单体、交联剂、紫外线吸收剂、着色剂等，宜提供各组分中英文化学名称、CAS号、结构式、着色剂CFR号（如适用）、作用及配方含量，并说明含量含义（如质量百分比）等。适用时，明确原材料在聚合物终产品中的存在形式（如共价结合或物理吸附）。含有保存液的产品宜提供保存液各组分名称（含溶剂）、含量及作用。含有植入系统的产品宜提供植入系统主要部件名称及材质（如聚丙烯）。人工

晶状体或植入系统中与患者接触的部分涂覆有涂层或进行表面处理的，宜描述涂层或表面处理材料的化学名称，组成成分及比例、作用等。

简述人工晶状体原材料的选择和配方确定的过程，以及各原材料在同类产品中的应用情况。对于首次应用于人工晶状体产品及保存液的材料或组分，涂层或表面修饰物质等，提交相关毒理学数据分析、在相关医疗器械的临床应用史等安全性评价资料。

## 2.产品的光学设计

描述材料的光学特性（如折射率），描述产品的光学形状（如双凸，平凸等），分开描述前后表面的光学设计，如单焦/多焦、球面/非球面/环曲面等。

宜详细说明产品光学设计的理论基础、工作原理等，可提供文献等支持性资料。非球面人工晶状体设计有补偿角膜像差功能的，宜阐述设计原理、设计的球面像差及依据等；多焦点人工晶状体宜对选择的远焦点及所有宣称的近焦点，提供选择依据，光学原理，实现方式等。

## 3.产品的结构设计

给出完整设计的叙述性描述。提供人工晶状体的结构示意图（建议工程制图），至少包括正视图、侧视图，并标示重要尺寸，如总直径、主体直径、光学区直径、襻夹角、襻厚度、骑跨高度、拱顶高度等。骑跨高度、拱顶高度尺寸提供与光焦度的对应关系。局部采用特殊功能设计的宜予以描述，并给出典型部位的放大图示；宜提供襻及主体的边缘、结合处等立体形貌。说明襻型、定位孔信息等其他必要信息。

产品的结构设计宣称有功能设计（例如减少后发障发生率

等)的, 阐述作用原理, 并提供文献、试验研究等支持性资料。

含有植入系统的产品, 提供植入系统整体结构图、各分部件、各主要部件连接方式、关键位置的内部或剖面图示、导入头尖端图示及尺寸。适用时, 结合图示描述人工晶状体的装载位置、固定状态, 推注过程等。

#### 4. 器械包装描述

描述产品的初包装情况, 包含人工晶状体的固定盒、无菌屏障等。提供各包装材料名称, 图示及照片。说明产品的灭菌方式, 包装的灭菌适用性。含有保存液的产品, 提供与保存液接触的初包装材料安全性评价的支持性资料, 如供应商提供的理化性能、生物相容性的资料等。

#### 5. 适用范围及适用人群

根据产品光学特性的不同, 进一步细化产品的适用范围及适用人群等。

#### 6. 与同类和/或前代产品的参考和比较

列表比较与同类产品 and/或前代产品的异同, 宜明确原材料配方、光学设计、襁型设计、光学及机械性能指标等方面。

### (三) 非临床资料

#### 1. 产品技术要求

产品技术要求需按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》要求进行编制。YY 0290《眼科光学 人工晶状体》系列行业标准(以下简称 YY 0290 标准)规定了人工晶状体产品的性能指标及检验方法。

性能指标宜结合申报产品实际特性, 在满足 YY0290 标准的基础上, 在非临床研究验证结果的基础上制定, 必要时, 宜结合

申报产品自身特性补充制定对产品安全性、有效性有影响的指标，如非球面设计特征相关的指标。含植入系统的产品，需按照《眼科光学 人工晶状体植入系统》（YY/T 0942）增加植入系统的相关性能指标（无论产品中的植入系统是否已单独注册）。

光焦度、像质等性能指标，建议基于研究资料制定适宜的检验方法，注意满足 YY 0290 标准相关要求。采用非标准的或者自定的检验方法，宜经过验证。

如适用，宜提供以下必要信息，建议以附录形式提供：

明确人工晶状体预期植入部位、植入方式（可折叠）；提供人工晶状体及保存液（如有）的原材料成分、化学名称、CAS号、含量及作用，表面特性及涂层成分信息（如有）；提供人工晶状体的光学设计信息（前后表面分别描述）、折射率、光焦度范围及间隔；提供人工晶状体结构示意图（工程制图）、尺寸（骑跨/拱顶高度）与光焦度的对应关系、襻型、定位孔信息等；提供植入系统（如有）结构图示；提供植入系统与人体及人工晶状体接触的各部件名称及材质、涂层信息；保存于液体环境的人工晶状体宜明确初包装材料及牌号（如有）。

## 2. 研究资料

### 2.1 化学和物理性能研究

宜按照研究方案进行研究验证并出具研究报告。研究方案、报告宜明确试验目的、试验样品信息、试验项目及可接受标准、试验方法及步骤。研究报告宜明确各项试验结果及试验结论。

YY 0290 标准中未规定具体可接受标准的，以及自定指标的，重点阐述指标的确定依据、设计输入来源以及临床意义；未规定检验方法的，重点描述检验原理、理论基础，提交方法学验

证资料。

根据试验项目阐述试验样品选择的理由，宜考虑最不利情况，如含有预装式产品宜使用预装式产品作为试验样品；宜考虑可代表性，如涵盖全部申报光焦度范围/柱镜度范围。产品的批次量和样本量应满足 YY 0290 标准的要求。

### 2.1.1 光学性能

阐述人工晶状体的光学设计原理，并提交包含光焦度、光谱透过率/光谱透射比、成像质量在内的光学测试报告。如人工晶状体主体含有着色剂，需提交相关色觉影响的验证资料。如添加着色剂的目的是降低蓝光辐射伤害，则需提供相关功能的验证资料。

对于含有附加光学功能的产品，如多焦、像差矫正或改良等，宜阐述光学设计的关键特征、检测指标和方法的制定依据、定性定量验证报告等。以下简述了成像质量指标的一般要求和注意事项。

针对成像质量，YY 0290.2 中提供两种检测方法：分辨率（RE）和调制传递函数（MTF），其中调制传递函数（以下简称 MTF）为更通用的方法。采用 MTF 的方法，需对模型眼系统加以描述并提供选择依据；提供 MTF 可接受标准及其确定依据，如适用，给出经分析计算得出的 MTF 最大可达值的确定依据及过程。

对于非球面人工晶状体设计有补偿角膜像差功能的，需明确人工晶状体设计球差值，提供非球面设计验证资料，同时提供改善像质的相关验证资料。

对于多焦点人工晶状体请详细阐述不同孔径、不同焦点处、

不同空间频率条件下，MTF 可接受标准的制定依据；还宜进行 MTF 随焦距响应试验，并对结果进行分析。

建议根据人工晶状体的光学设计，分析发生位置偏移时对成像质量可能的影响，必要时开展偏心、倾斜、旋转等情形下 MTF 变化的研究。

成像质量试验的研究报告请描述验证样品的可代表性，如光学形状不同（平凸/双凸/凹凸）、光焦度不同（高/中/低）等情况会对 MTF 结果有影响，适用的情况下，宜分别进行验证。如适用，可设置对照产品。

### 2.1.2 机械性能

具有特殊功能设计的产品，宜根据其设计输入、预期用途等方面，制定与产品特性、安全有效性有关的尺寸及其允差、性能指标及检测方法，提供系统完善的机械性能验证报告。

对 YY 0290 标准中无明确指标的，如压缩力、压缩力下的轴向位移、接触角、压缩力衰减等，宜先着重阐述指标制定依据；研究报告中宜提供实验数据列表、平均值及标准差等并进行统计分析，如有对照产品建议进行比对。试验方法中产品压缩后直径与植入部位的对应关系需符合 YY 0290 标准规定。

### 2.1.3 物理化学特性

YY 0290.5 中规定了可以用于支持生物学风险评定的物理化学试验。宜考虑试验条件对试验结果的潜在影响，如溶剂、温度、光照强度等。

完全萃取及溶出试验宜提供溶剂选择的依据及验证资料，原则上选择水溶性和脂溶性两种介质；如需要，宜根据不同目标提取物选择适宜的溶剂。对萃取/溶出试验液进行定性定量分析时，

不仅要考虑残留单体、交联剂、催化剂、其他添加剂等成分，还需考虑潜在的污染物、副产物、降解产物等。检测分析方法宜经过方法学验证，方法的检测限应满足待测物的毒理学评价要求。试验数据宜进行分析，并结合毒理学评价结果，合理制定萃取/溶出试验结果的可接受标准。

水解稳定性、光照稳定性试验宜提供温度、光照强度的选择依据。如采用加严的温度和光照条件可以缩短试验时间，但会加速降解，可能对降解产物的定性定量分析产生不利影响。针对含有特殊微观形貌设计的产品，如衍射环等，宜采用适宜方法观察水解稳定性试验中微观结构的变化。

#### 2.1.4 其他性能研究

申请人应对终产品（包含植入系统）的细菌内毒素水平进行规定和检测，宜尽可能降低产品上的细菌内毒素水平。

含植入系统的产品，宜按照 YY/T 0942 标准要求对植入系统的理化性能、与人工晶状体的配合性能进行研究验证。

对于表面处理或含涂层产品，适用时，宜提供表面特性、涂层定性定量、涂层牢固度、涂层均匀性、涂层降解代谢等研究资料。

其他与产品设计输入有关的性能。

## 2.2 生物学特性

申请人应提供完整的生物学评价报告，按照 GB/T 16886.1 给出的评价流程图选择所采用的路径，并描述产品所用原材料、助剂的成分信息，在相同预期用途的医疗器械中的应用史，宜按照 GB/T 16886.1 及 YY 0290.5 的要求选择评价项目。豁免进行试验的项目宜给出充分理由和论证。

使用非终产品进行试验，如试验材料，应提供与终产品的生物学等同性的证明资料。含有植入系统的产品，宜对人工晶状体及植入系统分别进行评价。植入系统生物相容性评价对象仅包含与患者直接/间接接触的部分。

### 2.3 生物源材料的安全性研究

对于含有同种异体材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险的成分的产品，如肝素涂层人工晶状体，宜按照相关指导原则提交生物安全性评价资料。

### 2.4 临床前动物试验

建议参考医疗器械动物试验研究注册审查系列指导原则进行决策及开展临床前动物试验。若有必要，建议选取合适的动物模型进行眼内植入动物试验以评估申报产品的有效性及安全性。申请人需说明所选用动物种类的适用性并提供支持性资料，说明动物模型、动物样本量、观察周期、观察时点、对照样品、观察指标等动物试验设计要素的确定依据。完整的动物试验观察指标主要包括人工晶状体周围组织的组织学检查指标及动物全身反应指标等。

## 3. 稳定性研究

经风险评估后认为有必要的，宜参考 YY/T 0290.6 开展稳定性研究，包含货架有效期和运输稳定性研究。

试验项目宜参考 YY/T 0290.6 中列出的项目，不进行的项目宜提供充分理由。自定的性能指标如随时间可能发生变化则宜纳入试验项目中。如经表面改性处理或涂覆涂层的产品，宜对表面特性变化或表面涂层材料的定性定量变化进行验证。如含有植入系统的产品，宜参考 YY/T 0942 标准的项目验证植入系统化学、

机械性能、配合性能的稳定性。适用时，宜考虑植入系统、包装材料可能对人工晶状体化学性能产生的影响。

试验条件宜能够代表产品预期储存和运输过程中的最不利条件。

#### 4.其他资料

含有保存液并与初包装接触的产品，宜提供初包装安全性研究资料，如理化性能、生物相容性评价、初包装与产品的相互作用等。

人工晶状体在植入过程及植入后可能会与其他医疗器械接触，如粘弹剂、眼内填充物等。对于未在同类产品中使用的新材料制备的产品，宜考虑人工晶状体与其他联用器械之间的相互作用，及其对产品安全性、有效性的影响，可采用文献研究、试验验证等方式。

提供其他对产品安全性、有效性有影响的临床前研究资料。

#### （四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》及相关的文件要求提交临床评价资料。

对于通过临床试验进行临床评价的，应当按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求，参考《人工晶状体临床试验指导原则》的适用部分开展临床试验。

申请人如提供境外临床试验数据作为临床评价资料，需符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的相关要求。

#### （五）产品说明书和标签样稿

按照《医疗器械说明书和标签管理规定》及 YY/T 0290.4 要求编制说明书。说明书中需提供光焦度为 20D 的人工晶状体或

同等物的光谱透过率/光谱透射比谱图，波长范围为300nm-1100nm（显示适宜的波长坐标），用透过百分比对应波长的形式表示，应与研究资料保持一致。

产品储运温度宜明确，并与稳定性研究资料相符合。

#### （六）质量管理体系文件

结合生产工艺流程图描述各个生产过程，注明关键工序、特殊过程及过程控制点；明确加工助剂及小分子残留控制情况。经风险分析后适用的，提交相关验证资料，必要时，可在产品技术要求中制定限值。

### 三、参考文献

[1] 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第739号）[Z].2021.

[2] 《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令 第47号）[Z].2021.

[3] 《医疗器械分类目录》（原国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）[Z].2017.

[4] 《医疗器械通用名称命名规则》（原国家食品药品监督管理总局令 第19号）[Z].2015.

[5] 《医疗器械通用名称命名指导原则》（国家药品监督管理局通告2019年第99号）[Z].2019.

[6] 《医疗器械注册单元划分指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）[Z].2017.

[7] 《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家药品监督管理局2021年第121号）[Z].2021.

[8] 《产品技术要求编写指导原则》（原国家食品药品监督

管理总局通告2014年第9号) [Z].2014.

[9] YY 0290 眼科光学 人工晶状体系列标准[S].

[10] YY/T 0942 眼科光学 人工晶状体植入系统[S].

[11] ISO11979 系列国际标准[S].

[12] 《医疗器械生物学评价和审查指南》（原国家食品药品监督管理局通告2007年第345号） [Z].

[13] GB/T 16886 医疗器械生物学评价 系列标准[S].

[14] 《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号） [Z].

[15] 《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》系列指导原则（国家药品监督管理局2021年第73号） [Z].

[16] 《医疗器械临床评价技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号） [Z].2015.

[17] 《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理总局令第6号） [Z].2014.

#### 四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

## 一次性使用内窥镜注射针 注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对一次性使用内窥镜注射针（以下简称内镜注射针）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则系对套包的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

### 一、适用范围

本指导原则规定的内镜注射针是指与软式内窥镜（以下简称内窥镜）配套使用的注射针产品，为无源医疗器械，无菌提供，一次性使用，通常由针管、内管、外鞘管、手柄（操作部位）、

鲁尔连接件（又称鲁尔接头）等部件组成。

内镜注射针根据临床使用的需要，具有不同的外径、工作长度、出针长度和针径，配合不同的内窥镜使用，在食道和胃的静脉曲张等消化道出血、以及其他消化道相关疾病的治疗过程中进行内镜下注射。

## 二、注册审查要点

### （一）监管信息

描述申报产品通用名称及其确定依据、管理类别、分类编码、适用范围等。该产品按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》中 14 注输、护理和防护器械目录下 01 注射、穿刺器械项下 06 注射针。产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》及有关规定。

可以包括产品列明、既往沟通记录（如适用）、主文档授权信（如适用）以及符合性声明等文件。

### （二）综述资料

#### 1. 产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、工作原理、结构组成及相应图示、使用方法及图示（如适用）、规格型号的划分及依据、尺寸、各组件原材料（规范的化学名称，金属牌号）、简述技术性能指标、灭菌方式、预期用途、配合使用的产品信息、区别于其他同类产品的特征等。建议明确各型号内镜注射针推荐配合使用内窥镜钳道的尺寸。

对于存在多种型号规格的产品，应说明各型号规格的划分依据及区别，说明型号规格表述方式中每一字母、数字或符号的代表含义，可以采用对比表或图示说明。

说明产品的包装层次、各层次包装（初包装、中包装、大包装）的材料信息，特别应当说明其无菌屏障系统（包括与灭菌方法相适应的初包装）的材料信息。

列表比较说明申报产品与同类产品和/或前代产品在工作原理、结构组成、制造材料、性能要求、作用方式，以及适用范围等方面的异同。

## 2.适用范围和禁忌证

明确内镜注射针可提供的治疗功能，可描述其医疗过程，描述其为一次性使用医疗器械。

（1）适用范围：应当明确具体的适用范围，必要时应明确所注射的物质信息。

（2）预期使用环境：明确预期使用的地点（如医疗机构），说明可能影响其安全性和有效性的环境条件。

（3）适用人群：说明该器械目标患者人群信息。

（4）禁忌证（如适用）：不适宜应用的某些疾病、情况或特定人群。

## 3.申报产品上市历史

如适用，提交申报产品在各国家或地区的上市批准时间、销售情况。如有不良事件和召回，分别对申报产品上市后发生的不良事件、召回的发生时间、处理和解决方案等进行描述。

### （三）非临床研究资料

#### 1.产品风险管理资料

制定该文件时，应充分考虑内镜注射针的组件、临床使用方式、可能的临床风险（例如：原材料来源变化、生产加工过程添加剂等的残留、受到微生物污染、内窥镜的错误选择、未按照正

确步骤操作、针刺过深导致的血肿及穿孔) 等因素。

应当对内镜注射针提供风险分析、风险评价、风险控制、任何一个或多个剩余风险的可接受性评定, 以及与产品受益相比综合评价套包风险可接受的文件, 并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

## 2. 医疗器械安全和性能基本原则清单

说明产品符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法, 以及证明其符合性的文件。

## 3. 产品技术要求

产品技术要求的制定应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求, 应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效的技术指标与检验方法。对宣称的与安全有效性相关、可以客观判断的技术参数和功能, 以及特殊设计、性能和结构, 应在产品技术要求中予以规定。技术指标应不低于相关的国家标准和行业标准。

产品技术要求中应明确产品型号规格并阐明各型号规格之间的区别和划分依据, 提供产品结构及示意图, 列明产品各组件的原材料, 与人体或进入人体液体接触的部件, 应写明其原材料牌号, 或者应符合的国家/行业标准。描述产品灭菌方法、有效期、初包装等信息。

常见的通用技术指标包括但不限于以下内容:

物理和使用性能: 外观(含针尖)、外鞘管尺寸(外径、长度)、针管(外径、出针长度、耐腐蚀性)、微粒污染、穿刺力、密封性、弯曲性、流量、连接强度、其他组件使用性能、配合性能、鲁尔连接件(又称鲁尔接头)、润滑剂(如适用);

化学性能：色泽、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、重金属含量、还原物质、环氧乙烷残留量（如适用）；

其他性能：无菌、细菌内毒素。

#### 4. 产品检验及典型性样品

注册申请人应提供符合医疗器械申报注册法规文件要求的检测报告。应提供检验样品型号规格的选择依据，所检验型号应当是本注册单元内能够代表其他型号安全性和有效性的典型产品，如果检测结果不能覆盖本注册单元，还应选择其他型号进行差异性检验。

#### 5. 研究资料

根据申报产品适用范围和技术特征，提供非临床研究综述，逐项描述所开展的研究，概述研究方法和研究结论。研究资料中的项目、方法、来源和验证等，宜包含并多于技术要求相应条款，并可以作为后者的制定依据和理由。

应当从技术层面论述申报产品的设计、技术特征、性能指标及制定依据、灭菌验证等。不同原材料、不同灭菌方式的产品，应分别开展相关研究，内容至少应包含但不限于以下方面：

##### 5.1 产品性能研究

注册申请人应当提供产品性能研究资料。包括有效性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。

产品各部件的使用性能均应进行研究和验证，其结果应能证明符合临床使用要求。描述不同外径、工作长度、注射针尺寸的制定依据和理由。常见性能研究指标包括但不限于技术要求中条款，对于内管尺寸、针管（内径、刚性、韧性）、清洁度等项目

也宜开展专门研究。有特殊设计、性能和结构的，应提供相应研究和验证资料。以下举例说明相关研究的关注点：

#### 5.1.1 配合性能

内镜注射针应与内窥镜有良好的配合性能。

明确各型号内镜注射针推荐配合使用内窥镜钳道的尺寸。提供产品模拟临床使用时，内镜注射针配合使用内窥镜（或内镜模拟钳道，模拟钳道应提供设计依据信息以证明其符合临床实际）能自由进出，无明显阻力、卡塞、扭曲现象，各部件操作灵活并符合使用要求，多次出针及收针均正常顺畅，连接部位无断裂、脱离等不良现象的研究资料。

#### 5.1.2 弯曲性

验证内镜注射针在弯曲环境下的使用性能，如插入部根据临床使用方式盘曲为不同弯曲状态后，产品不会发生折断或开裂，推拉手柄，能顺畅出针、收针。出针可以达到使用要求，收针后针能全部进入外鞘管。验证不同弯曲状态下的液体流量，并分析临床使用的适用性。

#### 5.1.3 针尖设计和刺穿力

不同部位消化道的组织结构有所差异，其适用的内镜注射针针尖设计应满足相应需要，因此各型号针尖设计方面可能会有区别。对于不同针尖设计应有依据和理由，刺穿力可据此研究确定合适的参数，选择正确的试验方法并进行方法学验证，其结果应能证明针尖设计和刺穿力符合临床使用的要求。

#### 5.1.4 锁定性能（如适用）

提供产品锁定性能的研究资料，包括出针时针尖可以完全伸出，收针时针尖可以完全收回外鞘管中。注射针头在出针锁定后，

其针尖在模拟临床使用的情况下，能承受一定程度的阻力而不回缩，可以保证针头能够顺利刺入目标组织等。

#### 5.1.5 密封性能和连接强度

分别研究产品在平直状态、弯曲状态下，是否都具有良好的密封性能。产品各部件之间的连接应牢固，并能符合临床使用的需要。

#### 5.1.6 液体通道清洁度和微粒污染

提供研究资料证明内镜注射针的内管、针管液体通道部分的清洁度和微粒污染，流出的液体应无异物和杂质，结合微粒污染的控制要求，能符合临床使用的需要。

#### 5.1.7 特殊设计、功能和结构

如果产品具有特殊设计、性能和结构，针对特殊之处提供对应研究和验证资料。例如产品带有防止误激发限位卡等，应提供相应的研究资料，说明其机理并进行验证。

### 5.2 毒性物质残留研究

内镜注射针各组件的原材料不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的、或未经毒理学评估的物质，如荧光增白剂等，常规使用过程中不得对人体产生有害影响。

如果与进入人体液体接触部件包含了增塑剂、着色剂等物质，为保证产品使用的安全性，建议进行人体安全性评价。

### 5.3 生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应当包括：生物相容性评价的依据、项目和方法；产品所用材料的描述及与人体接触的性质；实施或豁免生物学试验的理由和论证；对于现有数据或试验结果的评价。建议按照 GB/T 16886.1 标准，以及产品与人体接触方式、累积

接触时间等，提供生物学评价文件。通常情况下，应评价的项目包括细胞毒性、致敏、刺激、急性全身毒性、溶血、热原。

#### 5.4 生物源材料的安全性研究

对于含有同种异物材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险的产品，应当提供相应生物安全性研究资料。

#### 5.5 灭菌工艺研究

参考 GB 18280《医疗保健产品灭菌辐射》系列标准、GB 18279《医疗保健产品灭菌环氧乙烷》系列标准和 GB/T 16886.7《医疗器械生物学评价第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量》等相应标准规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，开展以下方面的确认：

(1) 产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺过程对于产品的影响。

(2) 包装与灭菌过程的适应性。

(3) 应明确灭菌工艺(方法和参数)和无菌保证水平(SAL)，并提供灭菌确认报告。无菌保证水平(SAL)应达到  $1 \times 10^{-6}$ 。

(4) 残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供其解析的研究资料。

#### 5.6 动物试验研究

通常不必要开展动物试验。

#### 5.7 其他资料

结合申报产品的特点，证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

### 6. 非临床文献

提供与申报产品相关的已发表的非临床研究资料。

## 7.其他资料

内镜注射针已经列入《免于进行临床评价医疗器械目录》。注册申请人应当按照《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方面，证明产品的安全有效性。

提供证明其无法重复使用的支持性资料。

## 8.原材料控制

原材料特性是产品最终质量控制的重要因素。应说明原材料的选择依据，列明生产过程中所需全部材料（包括针尖润滑剂、粘接剂、添加剂及相应加工助剂）的化学名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、不锈钢或合金牌号、供应商名称、符合的标准（如适用）等基本信息，建议以列表的形式提供。

原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，注册申请人应提供产品全部原材料的质量控制资料，包括各原材料来源、质量控制要求及符合标准的证明材料等。原材料参考的标准包括但不限于《GB/T 18457 制造医疗器械用不锈钢针管》、《YY/T 0114 医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料》等。对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于人体的预期使用部位的相关研究资料。建议提供与人体/进入人体的液体接触的各组件原材料（含针尖润滑剂）安全性相关评价资料。

## 9.稳定性和包装研究

应提供有效期的验证资料，包括货架有效期、运输稳定性等。在有效期研究中应监测与医疗器械货架有效期密切相关的物理、

化学检测项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的医疗器械，需进行生物学评价。考虑加速/实时老化对于终产品的影响，还应通过无菌检测或包装完整性检测证明产品在有效期内保持无菌状态。不同灭菌方式、不同包装材料的产品，应分别进行有效期验证和包装研究。

产品包装验证可根据国内、国际有关标准进行，如 GB/T 19633《最终灭菌医疗器械包装》系列标准、YY/T 0681 系列标准、YY/T 0698 系列标准、ISO 11607 系列标准、ASTM D4169 等，提交产品的包装验证报告。

申报产品的初包装材料应能保证产品在灭菌、贮存和运输过程中，对产品性能和安全性不产生不利影响。应提供初包装材料的来源、质量控制标准及验证数据的资料。

提交包装验证报告，常见项目如：包装材料的物理化学、生物相容性；包装材料与产品的适应性；包装材料与灭菌、成型和密封过程的适应性；包装材料所能提供的微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适应性等。

#### （四）临床评价资料

对于不符合豁免临床评价目录的产品，注册申请人应按照临床评价指导原则的要求通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效，提交相应的临床评价资料。

#### （五）产品说明书和标签

产品说明书、标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求。语言应清晰、准确，应提供关于使用步骤、使用环境、

禁忌证、注意事项的完整信息。同时，还应满足以下要求：

1.产品一般信息及结构示意图，包括产品结构及组成产品主要原材料等。

2.明确各型号内镜注射针推荐配合使用内窥镜钳道的尺寸。

3.应详细说明所申报产品实际应用时具体的操作步骤，尤其是实现特殊功能、设计的步骤，可以提供图示。

4.在说明书中明确产品的禁忌证、针对产品特点的特殊注意事项、警示信息、可能的不良事件及处理措施等。

注意事项应提示在内窥镜视野清晰可见下使用，遇到阻力时需谨慎操作，以及产品为一次性使用等。警示信息应写明所有导致产品功能不良或对使用者或患者造成危害的已知情形或事件。例如配合使用的内窥镜的错误选择、针刺过深导致的血肿及穿孔等。

5.运输和储存条件。企业确定的运输和储存条件均应经过验证，特别是储存的温度和湿度，应被产品有效期验证的条件所覆盖。

6.建议注明“本产品的使用应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求，仅限于经培训的医护人员使用”或类似的警示性语言。

7.其他应载明的内容。

#### （六）质量管理体系文件

提供确保产品和质量管理体系符合相关要求文件。说明生产工艺和步骤，列出工艺图表，对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。生产加工过程中所使用的添加剂、助剂等（如二甲基硅油等针尖润滑剂，光/热固化胶等粘合剂）应说明对残留量的控

制标准、毒性信息，并提供安全性评价报告；应提供产品加工过程中以及终产品的质量控制要求。

若产品有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

### 三、参考文献

[1]《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 739 号）[Z].2021.

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监管总局令 第 47 号）[Z].2021.

[3]《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理总局令 第 6 号）[Z].2021.

[4]《国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等 5 项技术指导原则的通告》（国家药品监督管理局 2021 第 73 号通告）[Z].2021.

[5]《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）[Z].2014.

[6]《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家药品监督管理局公告 2021 年第 121 号）[Z].2021.

[7]《医疗器械通用名称命名规则》（原国家食品药品监督管理总局令 第 19 号）[Z].2016.

[8]《总局关于发布医疗器械分类目录的公告》（原国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）[Z].2017.

[9]GB/T 16886.1-2011《医疗器械生物学评价第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》[S].2011.

[10]YY/T 0681.1-2009《无菌医疗器械包装试验方法第1部分：加速老化试验指南》[S].2009.

[11]YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].2016.

[12]《医疗器械注册单元划分指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）[Z].2017.

[13]JIS T3235-2011 内镜用（穿）刺针（日本厚生省，2011年）[Z].2011.

#### **四、起草单位**

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

## 附件 4

# 微导管注册审查指导原则

本指导原则旨在为审评机构对微导管注册申报资料的技术审评提供技术指导，同时也为申请人进行微导管产品的注册申报提供参考。

本指导原则系对微导管产品注册申报资料的一般要求，申请人可依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的技术指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有其他科学合理的替代方法，也可以采用，但是需要提供详细的科学依据及相关资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着技术和监管科学的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

### 一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》（2017 年第 104 号）中分类编码为 03-13-26 的微导管。

采用新型结构设计、新型作用机理的微导管，如可解脱微导管，可参考本指导原则中适用的部分。

其他血管内导引导管、药械组合类微导管可参考本指导原则

中适用的部分。

## 二、注册审查要点

注册申报资料应按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》提供，尤其注意以下几方面内容：

### （一）监管信息

#### 1.注册单元划分

微导管注册单元划分建议依据《医疗器械注册单元划分指导原则》进行，并着重考虑产品的技术原理、结构组成、性能指标及适用范围等因素，如：

（1）单腔微导管和双腔微导管宜划分为不同的注册单元。

（2）可调弯微导管（可通过手柄调节微导管远端的位置、角度）与不可调弯微导管宜划分为不同的注册单元。其他头端形状改变，如术前蒸汽塑形与非塑形微导管可为同一注册单元。

（3）微导管材料不同但对产品性能和安全有效性无实质影响时，可为同一注册单元。

### （二）综述资料

1.描述产品名称的确定依据。参照《医疗器械通用名称命名规则》、《神经和心血管手术器械通用名称命名指导原则》等相关文件规范产品通用名称。以“微导管”作为核心词，以结构特点、材料组成、使用部位等作为特征词。

2.描述产品工作原理、各部件在产品中的功能、各组件连接方式（如适用）。

#### 3.结构组成

明确产品的结构组成（包括附件），并提供相应的结构图示。在图示中标识各部件的名称、尺寸信息及测量位置。描述近端、远端外径尺寸信息。建议提供微导管轴向剖面图和横截面图，针

对微导管的典型位置（如双腔等）提供放大细节图。如管身采用多层结构设计，横截面图上宜体现多层结构；如管身不同节段材料不同或编织方式不同，轴向剖面图上宜体现不同节段。对于表面有涂层的微导管，宜明确涂层的涂覆范围（包括涂层长度）并描述涂层的涂覆方式。如果微导管具有显影环，宜明确显影环的位置。

#### 4.组成材料

明确产品所有部件（包括附件）组成材料的通用名称/化学名称、商品名/牌号（若有）、符合的材料标准（如适用）等基本信息，包括微导管表面的涂层及制造过程中使用的焊接剂、粘合剂、着色剂等。建议产品组成材料以列表的形式提供，并与产品结构图示中标识的部件一一对应。若产品组成材料为混合物，明确各组分及其比例。对于采用分层/分段结构设计的，逐层/逐段分别进行描述。若为首次应用于人体的新材料，应明确标注。材料信息应在注册申报文件中描述一致。

5.明确产品型号规格的表述方式、划分依据以及各型号规格间的异同点，可采用图片、图表等形式对不同型号规格产品的结构组成、产品特征等加以描述。

#### 6.包装说明

说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。建议提供产品初包装结构示意图和/或照片，明确初包装材料，标明初包装尺寸，并明确与产品一起销售的配件（如冲洗针、塑形杆等）及其包装情况。

#### 7.参考的同类产品或前代产品的情况

提供参考的已上市同类产品或前代产品（如有）的信息，阐述申报产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其

作为研发参考的原因。以对比表形式，说明申报产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标以及适用范围等方面的异同，必要时可结合图片、图表进行说明。如与参考产品存在差异，宜结合差异及安全有效清单要求，分析差异是否需要额外的、特殊的安全有效性评价。

## 8.适用范围和禁忌证

明确产品适用范围，特别是作用部位，如外周血管、神经血管等；明确目标用户应当具备的技能/知识/培训；说明预期与申报产品组合使用的器械，如兼容导丝、导引导管等。

明确预期使用环境、适用人群信息。说明该产品禁忌应用的疾病、作用部位、人群（如适用）等。

### （三）非临床资料

#### 1.产品技术要求

产品技术要求应参考 YY0285.1《一次性使用无菌血管内导管 第1部分 通用要求》等相关标准，结合产品设计特征及临床应用来制订，同时还需符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求。

##### （1）产品型号规格及其划分说明

明确产品型号规格，阐明各型号规格间的区别及划分说明，型号规格的表述应在全文保持一致。

##### （2）性能指标

性能指标应不低于产品适用的强制性国家标准/行业标准，若申报产品不适用强制性标准，提供说明以及经验证的证明性资料。产品性能指标可参考附件表1制定，如有不适用条款，申请人应在申报资料中说明理由。如产品有特定设计，申请人还应根据产品设计特征设定相应的性能指标，并将其列入产品技术要

求。若有随微导管一起提供的配件，无论配件是否已取得医疗器械注册证，均需将配件的性能指标制定在产品技术要求中。

### （3）检验方法

产品的检验方法应根据技术性能指标设定，检验方法宜优先采用国家标准/行业标准中的方法。标准检验方法不适用时提交单独文件说明。所有引用的标准注明其编号、年号或版本号。自建检验方法必要时可以附录形式采用相应图示进行说明。

### （4）附录

建议申请人以资料性附录形式提供产品的结构图示及制造材料信息。

## 2. 产品检验报告

提供检验样品型号规格的选择依据。所检验型号规格应是能够代表本注册单元内其他型号规格的典型产品。若一个型号规格不能覆盖，除选择典型型号规格进行全性能检验外，还应选择其它型号规格产品进行补充性检验。注意典型型号规格不一定是临床常用型号规格。

## 3. 产品性能研究

（1）说明产品技术要求中性能指标及检验方法的确定依据，提供采用的原因及理论基础。依据产品性能研究结果，结合临床需求制定性能指标接受标准。对于自建方法，宜提供相应的依据和/或方法学验证资料。

（2）提供性能研究资料。性能研究宜采用终产品，选择典型型号规格，研究项目所用样品数量宜适当，同时结合风险和伤害情况确定数量，适用时对验证结果进行统计学分析。如受实验条件等因素影响，未使用终产品时，需提供合理性分析，确认未对实验结果及结论产生影响。

对于微导管，可能存在泄漏、破裂、断裂、弯折、扭结、显影性差、与配合使用器械兼容性差、尖端损坏、涂层脱落等风险。因此，性能研究项目宜考虑但不限于附录表 1 所列项目。对于表 1 列举的项目中，如有不适用项，亦应说明具体理由。对于可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标，应将其列入产品技术要求。申请人应根据具体产品特性，考虑需增加的性能研究项目，如可调弯微导管，宜开展调弯疲劳等相关性能研究；如微导管使用时具有特定位置要求，建议同时研究与其他器械配合使用时在靶部位保持位置的能力（不移位）。

性能研究资料至少包括以下内容：

- （1）研究项目、接受标准及确定依据。
- （2）研究项目的具体实验方法。
- （3）典型型号规格及选择依据，不同研究项目选择的典型型号规格不同时，宜分别明确。
- （4）研究项目所用样品数量及确定依据，每个研究项目宜分别明确样品数量，对于需要结合统计学考虑样品数量的研究项目宜明确样品数量确定依据。
- （5）研究结果及分析、研究结论。如为定量指标，宜采用数值表示结果，提供测试值总结。

研究项目、接受标准、选择的型号规格、样品数量建议列表明确。

#### 4.生物学特性研究

终产品中预期与患者直接或间接接触的部分，均需要进行生物学评价。

微导管属于与循环血液短期接触的外部接入器械，目前根据 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准，需考虑的生物相

容性风险一般为：热原、细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、溶血、凝血（PTT）、血栓形成等。对于首次应用于医疗器械的新材料，宜提供该材料适合用于人体安全性的相关研究资料，评价生物学风险。

若生物学评价确定需要开展生物学试验的，注意生物学试验报告需明确试验样品取样部位以及制备过程，如不与人体直接或间接接触的应力释放管等部件不宜包含在取样中。

#### 5.生物源材料的安全性研究

若产品中含有动物源性材料，需参照《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》提交相关生物安全性研究资料。

产品含有肝素时，肝素原材料中过硫酸软骨素不得检出。

#### 6.灭菌研究

明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL）。微导管的无菌保证水平（SAL）需达到  $10^{-6}$ 。参考 GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准、GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准等，提供灭菌确认报告。若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的具体处理措施，参考 GB/T 16886.7《医疗器械生物学评价第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量》等，明确各残留物（如环氧乙烷、2-氯乙醇等）残留量接受标准及其确定依据，并提供相关研究资料。

#### 7.临床前动物试验

参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则》确定是否需要在活体动物上进行动物试验。该产品一般不需要进行动物试验研究。

#### 8.稳定性研究

可参考《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导

原则》对微导管货架有效期和包装完整性进行研究。

货架有效期的验证试验通常可分为加速稳定性试验和实时稳定性试验。若注册申报时仅完成加速稳定性研究，分析产品是否适用于加速老化，若适用，可采用加速老化研究资料作为货架有效期的支持性资料。对于由尼龙、Pebax 等热稳定性较好材料制成的产品，一般可采取加速稳定性试验支持产品注册。老化方案和报告中宜明确具体老化条件，如实时老化温度、湿度、时间；加速老化温度、湿度、环境温度（ $T_{RT}$ ）、时间等。提供老化方案中验证项目、验证方法及接受标准、取样时间点及各项目样品数量的确定依据和相关研究资料。

货架有效期验证项目包括产品自身性能和包装系统性能两方面。产品自身性能验证需选择与微导管货架有效期密切相关的物理、化学项目，包括使用性能。涉及产品生物相容性可能发生改变的产品，需进行生物学评价。包装系统性能验证根据适用情况可选择目力检测包装密封完整性、染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏、气泡法测定软性包装泄漏、软性屏障材料密封强度、无约束包装抗内压破坏、微生物屏障等试验。

产品包装完整性除考虑储存条件外，还需考虑运输条件，根据适用情况可选择人工搬运、堆码、振动、低气压、集中冲击等模拟运输试验验证包装系统性能。

## 9.其他资料

对于符合《免于进行临床评价医疗器械目录》（以下简称《目录》）下分类编码为 03-13-26 的微导管，申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料以及申报产品与《目录》中已获准境内注册的医疗器械的对比说明，针对申报产品与对比产品差异，宜提交相关分析研究资料证明申报产品与《目录》

所述的产品具有基本等同性。

对于申报产品主体材料（包括商品名/牌号）、主体结构与《目录》中已获准境内注册的产品存在差异时，宜对二者使用性能进行对比分析，如进行模拟使用对比测试。

#### （四）临床评价资料

对于不属于《免于进行临床评价医疗器械目录》描述范围的产品，申请人宜进行临床评价。

#### （五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签样稿内容除需符合《医疗器械说明书和标签管理规定》要求外，还需符合 YY 0285.1《血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分 通用要求》中的相关规定。说明书中关于产品性能特征的描述不应超出研究资料及产品技术要求，不得含有未经验证的夸大宣传的相关描述。

型号规格的表述应与产品技术要求保持一致。

若产品适用范围包括用于向血管系统中注入如造影剂、药物制剂、栓塞材料等，不用于动力注射时，警示“请勿使用高压注射装置”；可用于动力注射的，根据动力注射研究结果在说明书中明确最大爆破压力。根据容积的研究结果在说明书中明确微导管的容积。

产品与某些有机溶剂不兼容时，需警示，如 DMSO 等。

若微导管头端可多次塑形，根据塑形次数研究结果在说明书中明确塑形次数上限。若微导管头端不能多次塑形，增加相应警示信息。

储存和运输条件不应超出产品货架有效期验证范围。

含增塑剂的，在说明书中警示如“该产品含有增塑剂（明确具体名称）”。

### 三、参考文献

[1] 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第739号）[Z].2021.

[2] 《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令 第47号）[Z].2021.

[3] 《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理总局令 第6号）[Z].2014.

[4] 《医疗器械通用名称命名规则》（原国家食品药品监督管理总局令 第19号）[Z].2016.

[5] 《医疗器械注册申报资料要求及说明》（国家药品监督管理局公告2021年第121号附件5）[Z].2021.

[6] 《医疗器械分类目录》（原国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）[Z].2017.

[7] 《医疗器械注册单元划分指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）[Z].2017.

[8] 《神经和心血管手术器械通用名称命名指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第62号）[Z].2021.

[9] 《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号）[Z].2017.

[10] 《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017年修订版）》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）[Z].2017.

[11] 《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则（2021年修订版）》（国家药品监督管理局通告2021年第75号附件1）[Z].2021.

[12] 《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第73号附件5）[Z].2021.

[13] 《免于临床评价医疗器械目录》（国家药品监督管理局通告2021年第71号）[Z].2021.

[14] 《产品技术要求编写指导原则》（原国家食品药品监督管理局通告2014年第9号）[Z].2014.

[15] YY0285.1-2017《血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分 通用要求》[S].

[16] GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准[S].

[17] GB18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准[S].

[18] GB18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准[S].

[19] YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准[S].

[20] Guidance for Industry Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products, FDA, February, 2008[Z].2008.

[21] YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[S].

[22] 《中华人民共和国药典》2020版[S].

#### 四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附

表 1

序号	建议开展的性能研究项目		是否建议列入产品技术要求	备注
1.	外观/外表面		是	/
2.	尺寸	微导管外径	是	1.若微导管各段直径不同，建议逐段分别进行尺寸表征，在性能指标中制定最大外径要求。 2.若微导管截面非圆形，建议对最大外径进行测试。
		微导管有效长度	是	/
3.	与导丝的兼容性或微导管内径		是	/
4.	与其他器械（如弹簧圈、支架等）兼容性（如适用）		/	如配合使用器械可重复回收，建议额外对配合使用器械多次回收后微导管的头端状态进行研究
5.	与输送液体相容性（如适用）		/	有输送液体功能的，产品与拟输送的液体存在不相容可能时进行研究
6.	耐腐蚀性（如适用）		是	若产品无外露金属，该性能不适用。
7.	射线可探测性		/	/
8.	座		是	/

序号	建议开展的性能研究项目	是否建议列入产品技术要求	备注	
9.	水合性	/	1.在性能研究中明确水合性实验浸泡时长，并提供支持性资料证明其合理性。建议浸泡时长至少 2 小时。 2.在产品技术要求中描述产品为水合性导管或非水合性导管。	
10.	无泄漏	是	/	
11.	峰值拉力	微导管管身峰值拉力	是	1.YY0285.1 未规定外径小于 0.55mm 导管的峰值拉力，申请人宜依据风险分析给出限定值并进行研究。 2.峰值拉力的检测方法中宜明确具体的浸泡时长。
		微导管与座连接处的峰值拉力		
		头端峰值拉力	/	
		头端与管身连接处的峰值拉力		
12.	末端头端	是	/	
13.	侧孔（如适用）	是	可合并在外观项目中。	
14.	流量（如适用）	/	产品用于向血管系统中注入药物制剂、栓塞材料等，如需控制流量，宜对流量进行研究。若 YY0285.1 中的流量测试方法不适用时，申请人宜根据产品实际使用情况测定。	

序号	建议开展的性能研究项目	是否建议列入产品技术要求	备注
15.	动力注射（如适用）	是	产品用于向血管系统中注入造影剂、药物制剂、栓塞材料等，采用高压注射装置注射时，宜开展动力注射研究。
16.	不溶性微粒	是	<p>1.可采用 YY/T 1556 中微粒污染指数法，也可以采用中国药典中不溶性微粒检查法。采用不溶性微粒检查法时，建议增加不能出现的微粒粒径上限要求，且宜证明微粒粒径上限要求的合理性。</p> <p>2.注意取样部位为与血液接触的所有表面。</p>
17.	容积（如适用）	/	产品用于向血管系统中注入如药物制剂、栓塞材料时,宜开展微导管容积研究。
18.	涂层（如适用）	/	若产品表面有涂层，建议对涂层进行研究，如涂层润滑性、完整性等。
19.	模拟使用	/	1. 评价微导管的如下性能：推送性能、追踪性能、扭转性能（如适用）、回撤性能、抗弯折性能、抗扭结性能。

序号	建议开展的性能研究项目	是否建议列入产品技术要求	备注
			<p>2. 上述性能可选择以下一种方法评价：1) 在符合临床使用需求的具有代表性的血管模型（模拟血管解剖结构的模型）中完成推送、追踪、回撤。注意定性研究项目宜建立合理的接受标准。2) 使用工装定量测定。</p> <p>3. 血管模型的选择应与预期使用部位相符，模型包含介入部位到预期靶部位，模拟临床最有挑战的弯曲情况，提供血管模型的选择依据。</p> <p>4. 若产品表面有涂层，建议模拟使用后评价涂层完整性。</p> <p>5. 若申报产品已有动物试验或临床数据，可不提交模拟使用数据。</p>
20.	头端可塑形性（如适用）	/	对于使用前由临床医生进行头端塑形的微导管，宜开展头端可塑形性研究。若头端可多次塑形，宜开展塑形次数研究。

序号	建议开展的性能研究项目		是否建议列入产品技术要求	备注
21.	头端形状（如适用）		/	对于头端已塑形的微导管，宜开展头端塑形形状研究。若头端可再塑形，宜开展相关研究。
22.	化学性能	化学物质残留量（如适用）	/	针对终产品中可能存在的有害化学物质，如生产工艺中引入的添加剂、材料单体等预期对人体有严重危害（如有致癌性、遗传毒性等）而需在终产品中严格控制的化学物质。
		重金属	是	注意单独制定镉含量。
		pH	是	若涂层材料导致某项化学性能结果异常时，建议对无涂层产品进行测试，确认其化学性能是否可接受，同时结合涂层材料的临床应用史及生物相容性数据，综合评价。若涂层可安全用于人体，且无涂层产品化学性能结果正常，可在产品技术要求中制定该项化学性能。
		蒸发残渣	是	
		还原物质	是	
		紫外吸光度	是	
		环氧乙烷残留量（如适用）	是	/

序号	建议开展的性能研究项目		是否建议列入产品技术要求	备注
		2-氯乙醇（如适用）	/	/
23.	无菌		是	/
24.	细菌内毒素		是	/
25.	与产品配套提供的附件性能（如有）		是	/

## 附件 3

# 可降解镁金属骨科植入物注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对可降解镁金属骨科植入物注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的审评提供参考。

本指导原则是对可降解镁金属骨科植入物注册申报资料的一般要求，注册申请人需依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对注册申请人和技术审评人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，需在遵循相关法规和强制性标准的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

## 一、适用范围

根据现阶段可降解镁金属骨科植入物市场研发情况，本指导原则针对镁金属骨科创伤类植入物制定，部分产品性能以镁金属接骨螺钉产品为例，其他临床用途的镁金属骨科植入物产品、其他可降解金属骨科植入物产品及其含有涂层的相关可降解金属

骨科植入物产品可结合具体特性参考本指导原则适用部分。

## 二、注册审查要点

### （一）监管信息

#### 1. 产品名称的要求

产品的命名需采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，或以产品结构及组成、适用范围为依据命名，需符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源植入器械通用名称命名指导原则》等相关法规的要求。

#### 2. 分类编码

按照产品的设计特征和适用范围，确定其管理类别、分类编码。以镁金属接骨螺钉产品为例，根据《医疗器械分类目录》，分类编码为 13-01-01，管理类别为Ⅲ类。

#### 3. 注册单元划分的原则

产品注册单元的划分需符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。主要组成部分的材质、制造工艺、适用范围、关键性能指标不同的产品需划分为不同的注册单元。如镁金属中元素组成及含量不同的镁金属接骨螺钉需划分为不同的注册单元。

### （二）综述资料

#### 1. 产品的结构及组成

可降解镁金属骨科植入物的结构和组成包括但不限于所含组件、选用材料及符合标准、材料牌号信息、表面处理方式、产品交付状态（灭菌或非灭菌）、灭菌有效期（如适用）。

#### 2. 器械及操作原理描述

（1）描述产品各组成部分材料的化学组成及含量。如适用，需明确产品化学名称、牌号及符合标准。

(2) 描述产品结构组成、结构特征并论证结构、形态设计的合理性。提供图示说明。

(3) 描述产品与人体接触部位的界面结构和连接方式。

(4) 描述产品降解机理、降解产物及代谢途径、预期降解时间。

### 3.产品的适用范围和禁忌证

产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符，并需与临床评价资料结论一致。

(1) 适用范围：明确产品适用范围，说明预期与其组合使用的器械。宜明确目标患者人群信息、患者选择标准信息以及明确使用过程中需要考虑的因素。

(2) 禁忌证：描述产品的禁忌证，包括绝对禁忌证、相对禁忌证，如不适宜使用的人群、疾病等情形，明确体内是否有其他金属植入物与申报产品直接接触。

### 4.产品型号规格

描述产品各型号的关键尺寸参数（范围）和公差。明确型号规格的划分原则。对于存在多种型号规格的产品，明确各型号规格的区别。采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种型号规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

### 5.包装说明

以包装结构解析图的形式明示产品的包装信息，以列表形式明示所有包装内容物和包装材料的信息。根据镁金属易腐蚀的特性，提供与镁金属防腐以及灭菌方法相适应的初级包装材料的质量控制标准。

## 6.与同类和/或前代产品的参考和比较

注册申请人需提供同类产品(国内外已上市)或前代产品(如有)的信息,阐述申报产品的研发背景和目的。对于同类产品,需说明选择其作为研发参考的原因。需优先选取可降解且适用范围一致的产品作为参考。

同时列表比较说明申报产品与参考产品(同类产品和/或前代产品)在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式,以及适用范围等方面的异同。

## 7.其他需说明的内容

如适用,需明确与申报产品联合使用实现预期用途的其他产品的详细信息。对于已获得批准的部件或配合使用的附件,需提供注册证编号和国家药监局官方网站公布的注册证信息。

### (三) 非临床资料

#### 1.产品风险管理资料

注册申请人需对产品全生命周期实施风险管理,提交风险管理资料(参照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》),充分识别可降解镁金属骨科植入物的设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征,从能量危险(源)(若涉及)、生物学危险(源)、环境危险(源)、有关使用的危险(源)、因功能失效、老化及存储不当引起的危险(源)等方面,对产品进行全面的风险分析,并详述所采取的风险控制措施及验证结果,必要时需引用检测和评价性报告。

对于可降解镁金属骨科植入物,注册申请人需关注的风险,如:降解产物的生物相容性差;材料降解速率快,使得产品力学

性能与骨组织修复速度不匹配；包装材料选用不当造成镁金属腐蚀等。

注册申请人需提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺风险管理计划已被适当地实施，并经过验证后判定综合剩余风险是可接受的，已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。

风险管理报告需包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，至少包括产品安全特征清单、产品可预见的危险（源）及危险（源）分析清单（说明危险（源）、可预见事件序列（即危险（源）成因分析））、危险情况和可能发生的伤害之间的关系、风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

## 2. 产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求需按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》并结合产品具体适用的指导原则进行编写，需符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上，注册申请人需根据产品的特点，制定保证产品安全、有效的性能指标和检验方法。对于镁金属骨科创伤类植入物，除其相对应的常规产品的注册审查指导原则或产品标准中需制定的性能指标要求外，还需在产品技术要求中制定电化学性能（开路电位、腐蚀电位、腐蚀电流）等要求。产品技术要求中指标需针对终产品制定（终产品上不能进行测试的，可提供同种工艺下的试样进行检测）。产品技术要求中检验方法需依据有关国家标准、行业标准、

国际标准制订，或经过验证。

### 3.同一注册单元内检验典型性产品确定原则

同一注册单元内所检验的产品应当能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性，并提供典型性检验样品的确定依据。原则上需选择结构最复杂、性能指标覆盖最多的型号作为典型型号进行检验。若性能指标不能互相覆盖，则同时选择不同型号进行检验。

### 4.研究资料

#### 4.1 物理和机械性能研究

结合产品的临床使用以及预期失效模式，进行产品物理和机械性能研究，提供最差情况的确定依据和测试结果的可接受依据。若有相对应的常规产品的注册审查指导原则或产品标准可参照执行。如镁金属接骨螺钉，需考虑螺钉的断裂扭转性能、旋动扭矩、轴向拔出、自攻（如适用）等性能。

另外，可降解镁金属骨科植入物需提交降解性能研究资料。

##### （1）体外降解性能

注册申请人需提供镁金属骨科植入物体外降解性能研究资料（可参照 ASTM F3268 《Standard Guide for in vitro Degradation Testing of Absorbable Metals》）。需考量降解试验方法选择，降解产物成分、浓度、pH、氢气释放量，第二相降解状态，降解速率，降解均匀性，应力作用，产品力学维持等随降解时间的变化规律。体外降解试验需研究产品在整个降解过程中（至完全降解或者降解稳定状态）的降解性能参数特征，提供降解速率的接受限值以及其确定依据等，对于降解速率的研究建议至少选择两种评价方法进行相互验证，如析氢法、失重法、电化学极化曲线法等。

## （2）体内降解性能

体外降解试验是了解腐蚀行为重要的第一步，但是不能替代体内降解试验。浸泡和电化学测试方法都适合于比较不同金属成分或批次间的变化，但不能提供体内腐蚀速率的准确估计，建议在动物试验中设定降解性能的观察指标，并考虑体外试验与体内试验的相关性。

## 4.2 化学/材料表征研究

（1）提供材料成分测试结果或材质单，规定材料中各元素的含量、可接受的公差范围并提供确定依据。对于镁合金，需阐明合金元素的种类、添加的质量百分数，提供合金元素的标称含量并确定接受限值。注册申请人可按照 GB/T 13748 系列标准表征成分，推荐使用电感耦合等离子体发射光谱（ICP-OES）或电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）测试低浓度元素含量。对于已有的商用镁金属牌号需明确其符合的标准和相关性能要求。

（2）提供材料显微组织研究资料，需测试晶粒尺寸，第二相种类、形态及其分布，夹杂物等特性，评估组织均匀性及稳定性。

（3）提供材料制备过程中缺陷控制及检验研究资料，表面缺陷可采用目视检查及显微镜检查，材料内部缺陷可采用超声或射线进行无损检查。

（4）提供材料的拉伸性能研究资料（抗拉强度  $R_m$ 、拉伸屈服强度  $R_{p0.2}$ 、伸长率  $Z/\%$ 、断面收缩率  $A/\%$ ）。

## 4.3 生物学特性研究

申请人宜在风险评定的基础上根据具体接触性质和接触周期，结合材料成分及加工助剂和工艺，根据 GB/T 16886 系列标

准进行生物学评价。具体生物学评价资料可按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》“医疗器械注册申报资料要求及说明”中“生物学特性研究”相关要求提交。可降解镁金属骨科植入物的生物学评价终点一般包括细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性、骨植入、热原；适用时考虑以下生物学评价终点：血液相容性、慢性毒性、致癌性、免疫毒性、毒代动力学、生殖/发育毒性或其他器官特异性毒性。必要时根据 GB/T 16886 系列标准进行生物学试验。

申请人如进行生物学试验，在体内生物相容性试验中，如骨植入试验，需评价镁金属降解过程中镁离子、OH<sup>-</sup>及氢气短时间大量释放或积聚对局部细胞活性的影响，以及对局部骨组织炎症反应的影响。对于采用浸提液进行的体内生物相容性试验（如致敏、皮内反应、全身毒性、遗传毒性等），需对浸提液成分、浓度、pH 等进行分析测定。

对于可降解镁金属骨科植入物产品，在生物相容性试验中，需要考虑镁金属降解产物对试验系统的影响。注意浸提液的外观、颜色、透明度或颗粒物的存在。若浸提后出现颗粒物，如采用离心、过滤等方式去除需进行论证，分析上清液是否能反映镁金属的元素组成（例如，ICP-MS），如果浸提液不能反映元素组成，则考虑使用其他样品制备方法。

镁金属的快速降解可能会改变试验系统的特性，如 pH 值、渗透压等。对于体外细胞毒性试验，pH 值变化可能导致的培养基中蛋白质变性，以及渗透压的变化，都可能导致细胞毒性假阳性结果。可以考虑对试验系统的 pH 值、渗透压进行调节，并在

生物相容性风险评定中进行论证。在进行镁金属植入物细胞毒性检测时，可考虑选用特定的骨组织细胞类型、细胞培养基进行试验。如浸提原液具有细胞毒性，需阐述浸提原液产生细胞毒性的原因，并补充对浸提液的梯度稀释液进行试验，直至稀释液无细胞毒性，分析稀释倍数与细胞毒性的关系，并提供细胞毒性试验结果的可接受依据。还需要考虑金属离子可能与四甲基偶氮唑蓝（MTT）发生反应导致的假阴性结果。在进行镁金属植入物体外溶血检测时，浸提液 pH 值、渗透压的变化可能会导致假阳性结果，可以考虑选择适宜的浸提介质，对 pH 值、渗透压的调节需在生物相容性风险评定中进行论证。

#### 4.4 灭菌研究

注册申请人需论述申报产品灭菌方式的选择依据，包括灭菌方式对产品性能的影响及其控制，特别是腐蚀性能，灭菌方式与包装材料的相适应性。明确产品的无菌保障水平并提供相应的验证资料。

#### 4.5 动物试验研究

参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则》确定是否需要在活体动物上进行动物试验。如经决策分析需在活体动物上开展动物试验研究，可参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》中相关要求。对于可降解镁金属骨科植入物产品在进行动物试验研究时，需关注以下内容：

（1）选择的动物模型需代表该产品的适用范围/适应证、推荐使用的解剖部位、与内固定和/或外固定器械配合使用、产品特有的使用方法。动物模型的设计需考虑动物骨骼自身修复能力对

试验结果的影响。除非适应证中包括骨骼发育中的儿童，通常动物模型应选择骨骼成熟的动物。

(2) 可根据体外降解试验评估产品的降解时间，以确定观察期，其观察期通常设置三个时间点：没有或仅有少量降解、降解过程中（建议包括降解达到或超过 50% 质量损失的时间点）、组织反应达到稳定状态或植入部位产品几乎完全消失。

(3) 可将观察指标分为常规安全有效性指标和降解行为相关指标。根据实验目的和产品设计特征，在各观察时间点选择合理的影像学、大体解剖、新生骨生物力学性能以及组织学指标等进行研究；以此对产品植入后降解性能（质量损失、体积损失、气囊形成、支撑力等），植入后部位的骨愈合情况进行评价。同时需关注动物试验手术过程中植入物及配套器械的可用性。如适用，若产品中含非人体必需元素或人体内含量极低元素，在体内代谢途径不明确，且易造成体内该元素总量发生较大波动，也可纳入全身毒性及毒代动力学等生物相容性评价试验的指标。

#### 4.6 稳定性研究

注册申请人需提供产品有效期的验证资料（包括产品物理、化学稳定性），验证需考虑影响可降解镁金属稳定性的因素。提供在宣称的有效期以及运输存储条件下，包装完整性及包装模拟运输验证资料，注意不同包装的产品需分别提供。注册申请人可参照《无源植入性医疗器械货架有效期申报资料指导原则》的要求提交相应研究资料。

#### (四) 临床评价资料

注册申请人需在满足注册法规要求的前提下，按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床评价路径提交

临床评价资料。

### 1.同品种医疗器械临床数据

详见《医疗器械临床评价技术指导原则》中将同品种医疗器械的临床数据用于支持申报产品的安全性、临床性能和/或有效性的要求。

### 2.申报产品临床试验数据

申请人可参照《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》明确需要开展临床试验的主要考虑因素，若开展申报产品临床试验，则需严格按照《医疗器械临床试验质量管理规范》进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。临床试验的设计可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。

申请人如有境外临床试验数据，可参照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交相关资料。

### **(五) 产品说明书和标签样稿**

产品说明书和标签需符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和 YY/T 0466.1《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 1 部分：通用要求》中的相关要求。说明书、标签的内容应当真实、完整、科学，并与产品特性相一致，文字内容需使用中文，可以附加其他语种。说明书、标签中的文字、符号、图形、表格、数据等需相互一致，并符合相关标准和规范要求。

产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项需依据临床评价的结果进行确定。若通过临床试验路径进行临床评价，上述信息需综合考虑临床试验的入选标准、排除标准、试验结果和不良反应等因素后制定。产品说明书中产品组成、结构、性能、使用期限等信息需与研究资料一致。

镁金属骨科植入物产品与其他金属植入物配合使用可能会产生电偶腐蚀，改变产品临床预期的降解速率，需在说明书予以明确是否能与其他材料配合使用并提交支持性资料。对于体内含有其他金属植入物的患者，需进行警示。如对产品进行了磁共振兼容性的相关验证，需根据研究报告，在说明书中明示相关信息，若未对申报产品进行磁共振兼容性的相关验证，需在说明书中进行警示，提示其存在的风险。

#### （六）质量管理体系文件

详述产品的工艺原理和生产过程，提供生产工艺流程图，明确特殊过程和关键工序，提供特殊过程的确认资料以及关键工序的验证资料。明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。当某一生产过程的输出不能由后续的监视或测量加以验证时，需对这样的过程实施确认并提供相应的过程确认报告。

### 三、参考文献

[1] 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 739 号）[Z].2021.

[2] 《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令 第 47 号）[Z].2021.

[3] 《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令 第 6 号）[Z].2014.

[4] 《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令 第 15 号）[Z].2015.

[5] 《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令 第 19 号）[Z].2015.

[6] 《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）[Z].2017.

[7] 《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 187 号）[Z].2017.

[8] 《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（食药监办械函〔2009〕519 号文）[Z].2009.

[9] 《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017 年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 75 号）[Z].2017.

[10] 《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分：决策原则（2021 年修订版）》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 75 号）[Z]. 2021.

[11] 《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 75 号）[Z].2021.

[12] 《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管理局 2021 年第 73 号）[Z].2021.

[13] 《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）[Z].2016.

[14] 《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号）[Z].2018.

[15] 《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 73 号）[Z].2021.

[16] 《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件

格式的公告》(国家药品监督管理局 2021 年第 121 号)[Z].2021.

[17]GB/T 10610-2009,《产品几何技术规范(GPS)表面结构轮廓法评定表面结构的规则和方法》[S].

[18]GB/T 4340.1-2009,《金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分:试验方法》[S].

[19]GB/T 13748.1-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 1 部分:铝含量的测定》[S].

[20]GB/T 13748.2-2005,《镁及镁合金化学分析方法 第 2 部分:锡含量的测定 邻苯二酚紫分光光度法》[S].

[21]GB/T 13748.3-2005,《镁及镁合金化学分析方法 第 3 部分:锂含量的测定 火焰原子吸收光谱法》[S].

[22]GB/T 13748.4-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 4 部分:锰含量的测定 高碘酸盐分光光度法》[S].

[23]GB/T 13748.5-2005,《镁及镁合金化学分析方法 第 5 部分:钇含量的测定 电感耦合等离子体原子发射光谱法》[S].

[24]GB/T 13748.6-2005,《镁及镁合金化学分析方法 第 6 部分:银含量的测定 火焰原子吸收光谱法》[S].

[25]GB/T 13748.7-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 7 部分:锆含量的测定》[S].

[26]GB/T 13748.8-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 8 部分:稀土含量的测定 重量法》[S].

[27]GB/T 13748.9-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 9 部分:铁含量测定 邻二氮杂菲分光光度法》[S].

[28]GB/T 13748.10-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 10 部分:硅含量的测定 钼蓝分光光度法》[S].

[29]GB/T 13748.12-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 12 部分:铜含量的测定》[S].

[30]GB/T 13748.15-2013,《镁及镁合金化学分析方法 第 15 部分:锌含量的测定》[S].

[31]GB/T 13748.16-2005,《镁及镁合金化学分析方法 第 16 部分:钙含量的测定 火焰原子吸收光谱法》[S].

[32]GB/T 13748.17-2005,《镁及镁合金化学分析方法 第 17 部分:钾含量和钠含量的测定 火焰原子吸收光谱法》[S].

[33]GB/T 13748.19-2005,《镁及镁合金化学分析方法 第 19 部分:钛含量的测定 二安替比啉甲烷分光光度法》[S].

[34]GB/T 13748.20-2009,《镁及镁合金化学分析方法 第 20 部分:ICP-AES 测定元素含量》[S].

[35]GB/T 13748.21-2009,《镁及镁合金化学分析方法 第 21 部分:光电直读原子发射光谱分析方法测定元素含量》[S].

[36]GB/T 16886.1-2011,《医疗器械生物学评价第 1 部分:风险管理过程中的评价与试验》[S].

[37]GB/T 16886.3-2019,《医疗器械生物学评价 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》[S].

[38]GB/T 16886.4-2003,《医疗器械生物学评价 第 4 部分:与血液相互作用试验选择》[S].

[39]GB/T 16886.5-2017,《医疗器械生物学评价 第 5 部分:体外细胞毒性试验》[S].

[40]GB/T 16886.6-2015,《医疗器械生物学评价 第 6 部分:植入后局部反应试验》[S].

[41]GB/T 16886.9-2017,《医疗器械生物学评价 第 9 部分:

潜在降解产物的定性和定量框架》[S].

[42]GB/T 16886.10-2017,《医疗器械生物学评价 第 10 部分: 刺激与皮肤致敏试验》[S].

[43]GB/T 16886.11-2011,《医疗器械生物学评价 第 11 部分: 全身毒性试验》[S].

[44]GB/T 16886.15-2003,《医疗器械生物学评价 第 15 部分: 金属与合金降解产物的定性与定量》[S].

[45]GB/T 16886.16-2013,《医疗器械生物学评价 第 16 部分: 降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计》[S].

[46]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》[S].

[47]GB/T 16886.20-2015,《医疗器械生物学评价 第 20 部分: 医疗器械免疫毒理学试验原则和方法》[S].

[48]YY 0018-2016,《骨接合植入物 金属接骨螺钉》[S].

[49]YY 0341.1-2020,《无源外科植入物 骨接合与脊柱植入物 第 1 部分: 骨接合植入物特殊要求》[S].

[50]YY/T 0316-2016,《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[S].

[51]YY/T 0340-2002,《外科植入物 基本原则》[S].

[52]YY/T 0343-2002,《外科金属植入物液体渗透检验》[S].

[53]YY/T 0640-2016,《无源外科植入物通用要求》[S].

[54]YY/T 1504-2016,《外科植入物 金属接骨螺钉轴向拔出 力试验方法》[S].

[55]YY/T 1505-2016 《外科植入物 金属接骨螺钉自攻性能 试验方法》[S].

[56]YY/T 1506-2016 《外科植入物 金属接骨螺钉旋动扭矩试验方法》 [S].

[57]YY/T 1655-2019, 《骨接合植入物 接骨板和接骨螺钉微动腐蚀试验方法》 [S].

[58]YY/T 0466.1-2016, 《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 1 部分：通用要求》 [S].

[59]ISO/TS 20721-2020, 《Implants for surgery — General guidelines and requirements for assessment of absorbable metallic implants》 [S].

[60]ASTM F3268-2018, 《 Standard Guide for in vitro Degradation Testing of Absorbable Metals》 [S].

#### 四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

## 附件 2

# 金属接骨板内固定系统产品注册审查指导原则 (2021 年修订)

本指导原则旨在指导注册申请人对金属接骨板内固定系统注册申报资料的准备及撰写,同时也为技术审评部门对注册申报资料的审评提供参考。

本指导原则是对金属接骨板内固定系统注册申报资料的一般要求,注册申请人需依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用,需具体阐述理由及相应的科学依据,并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对注册申请人和技术审评人员的指导性文件,但不包括注册审批所涉及的行政事项,亦不作为法规强制执行,需在遵循相关法规和强制性标准的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法,也可以采用,但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的,随着法规和标准的不断完善,以及科学技术的不断发展,本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

### 一、适用范围

本指导原则涵盖的金属接骨板内固定系统适用于四肢骨(包括上肢带骨:锁骨、肩胛骨,自由上肢骨:肱骨、桡骨、尺骨、腕骨、掌骨、指骨,下肢带骨:髌骨、坐骨、耻骨;自由下肢骨:

股骨、髌骨、胫骨、腓骨、跗骨、跖骨、趾骨、跟骨、距骨)骨折内固定;组件可包括非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉、锁定金属接骨板、锁定金属接骨螺钉、空心螺钉、螺栓、垫圈和螺塞;通常由外科植入物用金属材料制成,如纯钛、钛合金、不锈钢、高氮不锈钢、锻造钴铬钼合金。

镁合金、高韧性纯钛等新型金属材料制成的接骨板内固定系统不属于本指导原则的范围,但注册申请人可参考本指导原则中适用的内容。本指导原则不适用特殊设计及创新设计的产品。

## 二、注册审查要点

### (一) 监管信息

#### 1. 产品名称的要求

产品的命名需采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称,或以产品结构及组成、临床预期用途、适用部位为依据命名,需符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源植入器械通用名称命名指导原则》等相关法规的要求。

#### 2. 分类编码

根据《医疗器械分类目录》,分类编码为 13-01-01,管理类别为Ⅲ类。

#### 3. 注册单元划分的原则

产品注册单元的划分需符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。金属接骨板内固定系统可按照实现某种临床预期用途的产品组合划分注册单元,亦可以组件作为注册单元进行申报:

(1) 若按照实现某种临床预期用途的产品组合进行申报,金属接骨板内固定系统包括如下注册单元:

1) 非锁定金属接骨板系统：一般由非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉组成。

2) 锁定型金属接骨板系统：一般由锁定金属接骨板、锁定金属接骨螺钉组成。若锁定金属接骨板包含非锁定螺钉孔型设计，该系统亦可包括与锁定金属接骨板的非锁定螺钉孔配合使用的非锁定金属接骨螺钉。锁定金属接骨螺钉包含一体式和组合式两种结构。

注：上述条款中非锁定金属接骨螺钉包括与金属接骨板配合使用的实心螺钉、空心螺钉等型式，锁定金属接骨螺钉包括实心螺钉、空心螺钉、杆状螺钉、螺塞等型式。垫圈和螺栓等组件预期与金属接骨板和金属接骨螺钉配合使用，可按照系统作为一个注册单元申报。

(2) 若以组件为注册单元进行申报，金属接骨板内固定系统主要包括如下注册单元：

- 1) 非锁定金属接骨板；
- 2) 锁定金属接骨板；
- 3) 非锁定金属接骨螺钉；
- 4) 锁定金属接骨螺钉；
- 5) 非锁定空心螺钉；
- 6) 锁定空心螺钉。

注：如注册申请人以“金属接骨螺钉”进行申报，拟同时包含非锁定金属接骨螺钉和锁定金属接骨螺钉，在明确申报产品金属接骨螺钉的预期使用情形，将产品适用范围限定为“与同一系统锁定金属接骨板配合使用”的前提下，可将非锁定金属接骨螺钉和锁定金属接骨螺钉作为同一个注册单元进行申报。

主要组成材料（包括材料牌号）不同的产品原则上需划分为不同的注册单元。作为单一整体组配或组合使用的组件可以按同一注册单元申报。如：不同材质的非锁定金属接骨螺钉需作为不同的注册单元申报；作为同一系统组件配合使用的，且其主要组件材质已确定且唯一，如锁定接骨板、锁定金属接骨螺钉，虽组件间材质不同，可作为同一注册单元申报。

## （二）综述资料

### 1.产品的结构及组成

金属接骨板内固定系统产品的结构和组成包括但不限于所含组件、选用材料及符合标准、材料牌号信息、表面处理方式、交付状态及灭菌包装产品有效期信息。

### 2.器械及操作原理描述

（1）提供产品各型号、各组件、各关键部位（如接骨板的关键孔型、接骨螺钉的头部及螺纹部分等）的结构图。

（2）产品各组件的材料牌号及其符合的国家标准、行业标准、国际标准，材料牌号的描述需与其符合的标准一致。进口产品的材料牌号及符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书批准的范围。

（3）提供接骨板关键尺寸，如螺钉孔孔径、长度、宽度、厚度、角度标称值及公差，明示接骨板螺钉孔的孔数（不包含导针孔）。

（4）提供接骨螺钉关键尺寸，如螺纹最大直径、底径、头部直径、长度的具体标称值及公差，提供螺纹型式及螺纹尺寸信息。

（5）明确各型号产品的具体适用部位（如股骨近端/远端/

骨干、胫骨近端/远端/骨干、肱骨近端/远端/骨干、尺桡骨近端/远端/骨干、腓骨近端/远端/骨干、锁骨、足踝、手腕等）。提供产品适用解剖部位的适配图。

(6) 描述工作原理、作用机理（如适用）

(7) 万向锁定金属接骨板内固定系统的万向锁定原理、预期万向活动范围。

(8) 提供产品结构及关键尺寸的设计依据。

### 3.产品的适用范围和禁忌证

产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符，并需与临床评价资料结论一致。

(1) 适用范围：明确产品适用范围，说明预期与其组合使用的器械。宜明确目标患者人群信息、患者选择标准信息以及明确使用过程中需要考虑的因素。

(2) 禁忌证（如适用）：通过风险/受益评估后，针对某些疾病、情况或特定的人群，认为不推荐使用该产品，应当明确说明。

### 4.产品型号规格

提供产品各型号规格的划分原则。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别。需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成（或配置）、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

### 5.包装说明

提供产品的包装信息，需包括包装形式、包装材料、包装工艺。对于灭菌包装交付产品，需说明其无菌屏障系统的信息。

## (三) 非临床资料

### 1.产品风险管理资料

注册申请人需对产品全生命周期实施风险管理，提交风险管理资料（参照 YY/T 0316 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》），充分识别金属接骨板内固定系统的设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征，从能量危险（源）（若涉及）、生物学危险（源）、环境危险（源）、有关使用的危险（源）、因功能失效、老化及存储不当引起的危险（源）等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。

提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的，已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。金属接骨板内固定系统产品不良事件的类型包括但不限于：螺钉断裂，螺钉脱出或螺钉松动，接骨螺钉与配合用手术工具的不匹配，锁定接骨螺钉与锁定接骨板之间的不匹配，螺钉在植入过程中发生弯曲、变形、螺纹损坏，金属接骨螺钉腐蚀，接骨板疲劳断裂等。

风险管理报告需包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，至少包括产品安全特征清单、产品可预见的危险（源）及危险（源）分析清单（说明危险（源）、可预见事件序列（即危险（源）成因分析））、危险情况和可能发生的伤害之间的关系、风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

风险管理报告可参照附录《金属接骨板内固定系统产品风险管理资料要求》进行编制。

## 2. 产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求需符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上，注册申请人需根据产品的特点，制定保证产品安全、有效的技术要求。产品技术要求中试验方法需依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或经过验证。

## 2.1 产品型号/规格及其划分的说明

列表说明产品的型号、规格，明确产品型号、规格的划分说明。需包含以下产品相关信息：

2.1.1 明示产品的组成、各组成部分的材料牌号及符合的国家标准、行业标准、国际标准。

2.1.2 提供各型号产品的结构图并标识关键尺寸。

2.1.3 提供产品关键尺寸信息（参照 YY 0017《骨接合植入物 金属接骨板》，YY 0018《骨接合植入物 金属接骨螺钉》），如接骨板螺钉孔孔径，接骨板长度、宽度、厚度、角度，接骨板螺钉孔的孔数（不包含导针孔）；提供接骨螺钉的螺纹最大直径、底径、头部直径、长度信息，螺纹型式及螺纹尺寸信息。

## 2.2 性能指标

根据金属接骨板内固定系统产品特性，选择适用的项目进行规定，如：

2.2.1 产品的化学成分、显微组织和/或晶粒度。

2.2.2 不锈钢产品的耐腐蚀性能。

2.2.3 产品的表面质量，包括外观、表面缺陷和表面粗糙度。

2.2.4 产品重要部位尺寸和公差，规定产品的尺寸和公差（参照 YY 0017《骨接合植入物 金属接骨板》，YY 0018《骨接合植入物 金属接骨螺钉》），包括接骨螺钉螺纹最大直径、底径、头部直径，接骨板螺钉孔的孔径等。

2.2.5 产品的力学性能，如：

2.2.5.1 硬度。

2.2.5.2 金属接骨板弯曲强度和等效弯曲刚度或弯曲结构刚度。

对于符合 YY/T 0342 《外科植入物接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》规定的金属接骨板，需规定其弯曲强度和等效弯曲刚度或弯曲结构刚度。对于不符合 YY/T 0342 标准规定的金属接骨板，需在产品技术要求中明示不适用的理由。

2.2.5.3 金属接骨螺钉最大扭矩和断裂扭转角、轴向拔出力、旋入扭矩和旋出扭矩、自攻力（如适用）。

鉴于金属接骨螺钉的螺纹型式（深螺纹、浅螺纹、对称螺纹、不对称螺纹等）及螺纹尺寸，螺纹最大直径、底径，表面处理方式，切削刃设计及尺寸等会影响金属接骨螺钉的断裂扭转、轴向拔出、旋动、自攻性能，建议在进行金属接骨螺钉力学性能指标制定时充分考虑各项力学性能的影响因素，制定合理可接受的性能指标要求。

2.2.5.4 金属角度固定器压弯性能（压弯刚度和压弯强度）、侧板弯曲性能（弯曲刚度、弯曲强度和等效弯曲刚度）

2.2.6 配合性能，如锁定型金属接骨板系统中锁定接骨板与锁定接骨螺钉的配合性能。接骨板非锁定孔与配合使用的非锁定型接骨螺钉的配合性能。

2.2.7 灭菌产品的无菌性能。

2.2.8 若灭菌使用的方法涉及出现残留，需对允许的残留量进行规定，如采用环氧乙烷灭菌的产品的环氧乙烷残留量的要求。

2.2.9 阳极氧化产品的表面元素定性分析。

## 2.3 检验方法

产品的检验方法需根据技术性能指标设定，检验方法需优先采用公认的或已颁布的标准检验方法（可参考本指导原则参考文献中引用的相关标准）；自建检验方法需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性，必要时可附相应图示进行说明，文本较大的可以附录形式提供。

## 2.4 附录

如产品型号规格繁多，结构图示复杂，则建议注册申请人以资料性附录形式提供产品的结构图示及型号规格列表。

### 3.同一注册单元内检验典型性产品确定原则

同一注册单元内所检验的产品应当能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性，并提供典型性检验样品的确定依据。在同一注册单元内典型性产品的选择情况举例如下：

- (1) 接骨板及接骨螺钉宜分别进行检验；
- (2) 锁定接骨螺钉与非锁定接骨螺钉宜分别进行检验；
- (3) 深螺纹螺钉、浅螺纹螺钉宜分别进行检验；
- (4) 实心螺钉和空心螺钉宜分别进行检验。
- (5) 着色阳极氧化处理产品和黑灰色阳极氧化处理产品宜分别进行检验。

## 4.研究资料

### 4.1 物理和机械性能研究

根据产品特性及临床预期风险，开展物理和机械性能验证，选择适用的项目进行验证，包括但不限于如下研究项目：

金属接骨板静态弯曲性能和弯曲疲劳性能；金属接骨螺钉断裂扭转性能，轴向拔出性能，旋动性能和自攻性能（如适用）；

万向锁定金属接骨板固定系统的万向锁定孔钉板固定稳定性；金属角度固定器压弯性能（压弯刚度和压弯强度），侧板弯曲性能（弯曲刚度、弯曲强度和等效弯曲刚度），角度固定器及侧板弯曲疲劳性能；在临床使用中如发现金属接骨板和金属接骨螺钉接触区域由于发生微动腐蚀而导致的金属损失的问题，建议对不同材料的金属接骨板与金属接骨螺钉的组合使用形式提供其微动腐蚀的研究资料。

对于不符合 YY/T 0342 《外科植入物接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》规定的金属接骨板，建议根据产品临床使用时的受力情况，设计力学相应试验以评价其静态和动态力学性能。如采用三点弯曲性能测试方法；亦可设计骨折模型，将金属接骨板及接骨螺钉仿临床预期使用在骨折模型上进行固定后采用悬臂梁试验方法评价内固定系统的整体力学性能。

提供产品物理和机械性能验证报告，验证报告需至少包括验证目的、验证样品的规格型号及选择依据、验证样本数量及其确定依据、验证项目及其接受标准、试验方法的合理性及其确定依据、验证结果及数据分析、偏差分析（如有）及验证结论。

#### 4.2 化学/材料表征研究

提供产品各组成部分的材料牌号及符合的国家标准、行业标准、国际标准，提供材料成分测试结果或其他支持性资料，明示产品表面处理情况。

#### 4.3 生物学特性研究

需根据 GB/T 16886.1 标准进行生物学评价，必要时根据 GB/T 16886 系列标准进行生物学试验。生物学评价终点一般包括细胞毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应、急性全身毒性、亚慢性

全身毒性、遗传毒性、骨植入等。

表面经阳极氧化处理的产品的生物学评价终点至少包括细胞毒性。对于表面残留除基体元素之外的其他元素的着色阳极氧化产品，制造商需进行工艺验证并给出合理解释，如无法进行合理解释，需按照 GB/T 16886.1 的要求进行生物学评价。

#### 4.4 灭菌研究

描述用于保证产品无菌的质量保证体系，明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL）。金属接骨板内固定系统的无菌保证水平（SAL）需达到  $10^{-6}$ 。

##### 4.4.1 最终使用者灭菌

对于非灭菌包装交付产品，需明确非灭菌产品推荐采用的灭菌方法，并提供非灭菌包装产品推荐灭菌工艺验证报告。

##### 4.4.2 生产企业灭菌

对于灭菌包装交付产品，需提供灭菌工艺验证报告。对于经辐照灭菌的产品，需明确射线种类、辐照剂量及相关的验证报告（其中具体的剂量确定依据可参照 GB 18280 系列标准）。对于经环氧乙烷灭菌的产品，需提供灭菌结果确认和过程控制报告（具体可参照 GB 18279 系列标准）。

若灭菌使用的方法涉及出现残留，需明确残留物信息及采取的处理具体方法和条件，并提供研究资料。

#### 4.5 动物试验研究

参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则》确定是否需要在活体动物上进行动物试验。一般对于工作机理明确、设计定型，生产工艺成熟，且不改变常规用途的金属接骨板内固定系统产品不需要进行动物试验研究。

## 4.6 稳定性研究

### 4.6.1 货架有效期

注册申请人需参照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》提供产品货架有效期的验证资料。医疗器械货架有效期的验证试验通常可包括加速稳定性试验、实时稳定性试验等，需根据医疗器械产品特性选择验证方式。无论加速稳定性试验还是实时稳定性试验，注册申请人均需在试验方案中设定测试项目、测试方法及判定标准。鉴于本指导原则涵盖的产品为金属材料（可降解金属材料除外）制成，在已充分评价其制造材料物理和机械性能随时间变化具有稳定性的前提下，测试项目仅需评估产品包装随时间老化的相关性能，进行包装系统性能验证，包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等检测项目，其中，包装完整性检测项目一般包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验、目力检测和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目一般包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验等。不同包装、不同灭菌方式的产品需分别提供验证资料。

### 4.6.2 运输稳定性

注册申请人需提交运输稳定性验证资料，证明在规定的运输条件下，运输过程中环境条件（例如：震动、振动、温度和湿度的波动）不会对医疗器械的特性和性能，包括完整性和清洁度，造成不利影响。

## 4.7 磁共振兼容性研究

产品植入后，当在 MR 环境中对体内软组织及脏器进行检查时，产品材料（存在磁性）及结构形式（如尖端、尺寸）可能受 MR 环境影响，产生不利结果（如对植入物周边组织产生损伤或

对诊断结果产生影响），因此，建议开展 MR 环境下的行为属性的相关验证，可参照 YY/T 0987 系列标准对产品在 MR 环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行测试，并提供完整测试报告。需根据研究报告，列出 MR 试验设备、磁场强度、特定吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，将相关信息在说明书中予以明示。

如注册申请人未对申报产品进行 MR 环境下行为属性的相关评价，需重点明确该产品尚未在 MR 环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。需在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险，由临床医生与医疗机构综合判断临床使用风险的可控性。

#### 4.8 钛及钛合金阳极氧化膜的相关性能研究

对于表面经阳极氧化处理的产品，需对钛及钛合金阳极氧化膜的相关性能进行研究（可参照 YY/T 1615《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》），例如经黑灰色阳极氧化处理的产品对其黑灰色氧化膜相关性能包括膜厚、开路电位、抗划痕性、硬度、表面元素定性分析、细胞毒性等进行研究，并结合氧化电解液成分提供表面残留元素的确定依据。

#### （四）临床评价资料

注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

对于列入《免于临床评价医疗器械目录》（以下简称《目录》）的产品，注册申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料以及申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比说明。关于申报产品与已获准境内注册的《目录》中

医疗器械的对比项目中结构组成的对比宜至少包括产品结构特征、结构图、关键尺寸、规格范围的对比；性能要求的对比宜至少包括评价性力学试验的对比。针对对比资料中的差异部分，宜提交申报产品自身的非临床研究资料证明差异性对临床使用的安全性有效性未产生不利影响，证明申报产品与《目录》所述产品具有基本等同性。

对于不属于《目录》描述范围的产品，注册申请人宜选择其他临床评价路径进行评价。

#### （五）产品说明书和标签样稿

1.产品说明书和标签需符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和 YY/T 0466.1《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第1部分：通用要求》中的相关要求。说明书、标签的内容应当真实、完整、科学，并与产品特性相一致，文字内容必须使用中文，可以附加其他语种。说明书、标签中的文字、符号、图形、表格、数据等需相互一致，并符合相关标准和规范要求。

2.产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项需依据临床评价的结果进行确定。

3.产品有效期、灭菌包装产品采用的灭菌方法、非灭菌包装产品推荐采用的灭菌方法等信息需与非临床研究资料所述一致。注册申请人可结合临床实际情况给出建议从人体取出的期限。

4.说明书的警示中注明磁共振兼容性相关内容，明确相关的试验结果或提示其存在的风险。

#### （六）质量管理体系文件

- 1.详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。
- 2.明确特殊过程和关键工序，提供特殊过程的确认资料以及关键工序的验证资料。如阳极氧化工艺过程确认方案和报告等。
- 3.明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。
- 4.明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液、抛光剂等）的质量控制标准。

### 三、参考文献

- [1]《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 739 号）[Z].2021.
- [2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令 第 47 号）[Z].2021.
- [3]《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令 第 6 号）[Z].2014.
- [4]《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令 第 15 号）[Z].2015.
- [5]《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令 第 19 号）[Z].2015.
- [6]《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）[Z].2017.
- [7]《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 187 号）[Z].2017.
- [8]《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（食药监办械函〔2009〕519 号文）[Z].2009.
- [9]《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原

则（2017年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）[Z].2017.

[10]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分：决策原则（2021年修订版）》（国家药品监督管理局通告2021年第75号）[Z].2021.

[11]《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管理局2021年第73号）[Z].2021.

[12]《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家药品监督管理局2021年第121号）[Z].2021.

[13]GB 4234.1-2017,《外科植入物金属材料第1部分：锻造不锈钢》[S].

[14]GB 23102-2008,《外科植入物金属材料 Ti-6Al-7Nb 合金加工材》[S].

[15]GB/T 10610-2009,《产品几何技术规范（GPS）表面结构 轮廓法评定表面结构的规则和方法》[S].

[16]GB/T 4340.1-2009,《金属材料 维氏硬度试验 第1部分：试验方法》[S].

[17]GB/T 13810-2017,《外科植入物用钛及钛合金加工材》[S].

[18]GB/T 16886.1-2011,《医疗器械生物学评价第1部分：风险管理过程中的评价与试验》[S].

[19]GB/T 16886.3-2019,《医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》[S].

[20]GB/T 16886.5-2017,《医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验》[S].

- [21]GB/T 16886.6-2015,《医疗器械生物学评价 第 6 部分:植入后局部反应试验》[S].
- [22]GB/T 16886.7-2015,《医疗器械生物学评价 第 7 部分:环氧乙烷灭菌残留量》[S].
- [23]GB/T 16886.10-2017,《医疗器械生物学评价 第 10 部分:刺激与皮肤致敏试验》[S].
- [24]GB/T 16886.11-2011,《医疗器械生物学评价 第 11 部分:全身毒性试验》[S].
- [25]GB/T 19633.1-2015,《最终灭菌医疗器械包装第 1 部分:材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》[S].
- [26]GB/T 19633.2-2015,《最终灭菌医疗器械包装第 2 部分:成形、密封和装配过程的确认的要求》[S].
- [27]YY 0017-2016,《骨接合植入物 金属接骨板》[S].
- [28]YY 0018-2016,《骨接合植入物 金属接骨螺钉》[S].
- [29]YY 0341.1-2020,《无源外科植入物 骨接合与脊柱植入物 第 1 部分:骨接合植入物特殊要求》[S].
- [30]YY 0605.12-2016,《外科植入物 金属材料 第 12 部分:锻造钴-铬-钼合金》[S].
- [31]YY/T 0316-2016,《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[S].
- [32]YY/T 0340-2002,《外科植入物 基本原则》[S].
- [33]YY/T 0342-2020,《外科植入物 接骨板弯曲强度和刚度的测定》[S].
- [34]YY/T 0343-2002,《外科金属植入物液体渗透检验》[S].
- [35]YY/T 0640-2016,《无源外科植入物通用要求》[S].

- [36]YY/T 0856-2011,《骨接合植入物 金属角度固定器》[S].
- [37]YY/T 1503-2016,《外科植入物 金属接骨板弯曲疲劳性能试验方法》[S].
- [38]YY/T 1504-2016,《外科植入物 金属接骨螺钉轴向拔出力试验方法》[S].
- [39]YY/T 1505-2016 《外科植入物 金属接骨螺钉自攻性能试验方法》[S].
- [40]YY/T 1506-2016 《外科植入物 金属接骨螺钉旋动扭矩试验方法》[S].
- [41]YY/T 1615-2018,《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》[S].
- [42]YY/T 1655-2019,《骨接合植入物 接骨板和接骨螺钉微动腐蚀试验方法》[S].
- [43]YY/T 0466.1-2016,《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第1部分：通用要求》[S].
- [44]YY/T 0987.1-2016 《外科植入物 磁共振兼容性 第1部分：安全标记》[S].
- [45]YY/T 0987.2-2016 《外科植入物 磁共振兼容性第2部分磁致位移力试验方法》[S].
- [46]YY/T 0987.3-2016 《外科植入物 磁共振兼容性第3部分图像伪影评价方法》[S].
- [47]YY/T 0987.4-2016 《外科植入物 磁共振兼容性第4部分射频致热试验方法》[S].
- [48]YY/T 0987.5-2016 《外科植入物 磁共振兼容性第5部分：磁致扭矩试验方法》[S].

[49]ISO 5832-1:2016,《外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻造不锈钢》[S].

[50]ISO 5832-2:2018,《外科植入物 金属材料 第 2 部分：纯钛》[S].

[51]ISO 5832-3:2021,《外科植入物 金属材料 第 3 部分：钛-6 铝-4 钒合金加工材》[S].

[52]ISO 5832-11:2014,《外科植入物-金属材料-第 11 部分：钛-6 铝-7 钒合金加工材》[S].

[53]ISO 5832-12:2019,《外科植入物-金属材料-第 12 部分：锻造钴-铬-钼合金》[S].

#### **四、编写单位**

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附录：金属接骨板内固定系统产品风险管理资料要求

## 附录

# 金属接骨板内固定系统产品风险管理资料要求

## 一、总体要求

注册申请人需根据注册法规要求并结合 YY/T 0316 标准提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告。风险管理报告需由注册申请人的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

风险管理报告需说明：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有恰当的方法获得与产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。风险管理报告还需说明：在产品研发初期阶段形成的风险管理计划；已识别了产品有关的可能危险（源），并对危险（源）产生的风险进行了估计和评价；在降低风险的控制措施方面，考虑了相关标准，并有针对性地实施了技术和管理方面的措施；通过产品的性能测试、生产工艺的确认及验证、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性进行验证；对产品的安全性作出承诺。

## 二、风险管理报告内容

### （一）职责权限

需明确参与风险管理活动的成员，包括风险分析人员、风险评价人员、风险控制措施制定人员及验证人员、风险管理过程评审人员以及风险管理报告的编制及审批人员，列出其姓名、职务及

责任范围。上述人员需具有与风险管理任务相适应的知识和经验。

## （二）产品描述

1.通过结构图、列表和文字描述等形式表征产品的型号规格、组件、关键部位结构及尺寸；

2.明示各组件的材料牌号；

3.各型号产品的具体适用部位（如股骨近端/远端/骨干、胫骨近端/远端/骨干、肱骨近端/远端/骨干、尺桡骨近端/远端/骨干、腓骨近端/远端/骨干、锁骨、足踝、手腕等）；

4.生产工艺流程；

5.适用的国家标准、行业标准、国际标准。

## （三）产品的安全特征判定

需按照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C 提示的问题，按照实际情况对产品的安全特征作出描述；产品如存在附录 C 以外的可能影响安全特征的情况，也需作出说明。最终形成《产品安全特征清单》。

## （四）产品的可能危险（源）判定

需在《产品安全特征清单》的基础上，系统判定产品在正常和故障两种条件下的可预见危险（源）。并对危险（源）的成因及后果进行分析，即说明危险（源）、可预见事件序列、危险情况和可能发生的伤害之间的关系。形成一份产品可预见的危险（源）及危险（源）分析清单。

（五）对危险（源）清单中危险情况下的风险进行风险估计和风险评估

需明确风险可接受准则，并对危险（源）发生的概率和危险（源）的严重程度予以明确定义。在确定风险可接受准则时，需

充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。注册申请人需依据风险可接受准则对危险（源）清单中每一危险情况下的风险进行风险估计和风险评价。

#### （六）降低风险的控制措施

需对经风险评价后不可接受的、或可进一步降低的风险实施控制措施。在制定控制措施方案时，需充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。需确保降低风险的控制措施在研发初期得到有效输入，并对措施的有效性实施验证。

（七）需对采取控制措施后的剩余风险以及是否引发新的风险进行评价

上述风险评价结果、降低风险的控制措施、控制措施的验证、剩余风险评价等信息记入《风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表》中。

#### （八）结论

需对综合剩余风险是否可接受作出结论，并对已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息进行阐述并作出承诺。

# 一次性使用高压造影注射器及附件产品 注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对一次性使用高压造影注射器及附件产品（以下简称“高压造影注射器及附件”）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对高压造影注射器及附件的一般要求，注册申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

## 一、适用范围

本指导原则适用于高压造影注射器及附件注册申报资料的准备及产品技术审评的参考。

高压造影注射器及附件是指与造影剂高压注射装置配套用

于推注造影剂的医疗器械，一般由高压造影注射器、连接管、吸药器等组成，产品无菌提供，一次性使用。

本指导原则不适用于高压造影注射器有源装置、输液用高压管路。

## 二、注册审查要点

### （一）监管信息

#### 1. 申请表

（1）确认产品的类别及分类编码，该产品按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》中 06 医用成像器械目录下 05X 射线附属及辅助设备项下 05 造影剂注射装置，或 06 医用成像器械目录下 10 磁共振辅助设备项下 01 磁共振造影注射装置。

（2）产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）及有关规定。

#### 2. 产品列表

应详细列明申报产品各型号规格及其结构组成配置。

### （二）综述资料

#### 1. 概述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、预期用途、工作原理、原材料（明确牌号等基本信息）、结构组成及相应图示、尺寸（活塞、活塞座、连接管等尺寸）、容量、技术性能指标、使用方法、区别于其他同类产品的特征等。

#### 2. 型号规格

说明产品的型号规格及划分依据，说明型号规格表述方式中每一字母、数字或符号的代表含义，写明各型号规格所有结构组

成及配置，如高压造影注射器数量及公称容量、连接管类型及具体数量、吸药器类型及具体数量。明确各型号规格的区别，可采用对比表对不同型号规格产品的结构组成、配合使用的器械及相关参数、性能指标加以描述，必要时应提供差异部分的图示说明。

### 3.包装说明

应包括各型号规格产品包装信息，并应当说明与灭菌方法相适应的初包装信息。

### 4.适用范围和禁忌证

注册申请人应说明预期与其配合使用的器械。

该产品与高压注射装置配套使用，供医疗部门在进行数字减影血管造影（DSA）、计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）、超声成像（US）等检查用。所适用的检查类型应与产品实际相符。

注册申请人应当明确说明该器械不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群。

### 5.与已上市产品的比较

注册申请人应综述同品种/类似产品国内外研究及临床使用现状、发展趋势。描述本次申报产品与已上市同类产品/前代产品的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目建议包括产品名称、结构组成、预期用途、产品设计、原材料、作用机理、生产制造工艺、灭菌方式、性能指标、已上市国家或地区等。已上市产品可包括本企业或其它企业已上市的同类产品/前代产品。

6.其他需说明的内容。预期与其他医疗器械或通用产品组合使用的应当提供说明；应当说明系统各组合医疗器械间存在的连

接方式；明确相关医疗器械的关键性能参数（如配套设备的最大压力设置和容量设置）。

### （三）非临床资料

至少应包含如下内容：

#### 1. 产品风险管理资料

按照 YY/T 0316 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。注册申请人在产品准备申请注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。产品风险管理报告包括风险分析、风险评价和风险控制的产品风险管理资料。至少应包括：

1.1 产品安全特征清单。建议注册申请人参考 YY/T 0316 附录 C 的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。注册申请人应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、动物试验数据、产品标签标识、专家共识等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

1.2 产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列、危害处境和可能发生的损害之间的关系）。申请者应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。对该类产品进行危害判定时，至少应有但不限于以下几方面：

##### 1.2.1 原材料的生物学和化学危害

如材料的生物不相容，材料变更等产生的风险。同时还应特

别关注药物相容性信息。

### 1.2.2 生产加工过程可能产生的危害

包括生物学、化学、使用功能、信息等方面的危害。如：微粒污染、热原反应、组件破裂、功能失效、标识不清等。同时还应特别关注如：

A.热原反应。热原反应是一次性医用医疗器械最严重的不良反应之一。应注意两点：**a)** 热原是用灭菌的方法无法消除的；**b)** 除内毒素外化学致热物质亦可引起热原反应。因此，不能以单纯检测内毒素的存在与否来判定有无热原反应的潜在风险，必须从生产工艺及过程控制来确保防止热原物质侵入产品。

B.洁净生产环境。

C.工艺用水。

D.添加剂、粘接剂、助剂、辅剂的残留。

### 1.2.3 产品包装可能产生的危害

如包装破损、标识不清等。

### 1.2.4 灭菌过程可能产生危害

如灭菌方式对产品不适宜、产品未完全灭菌、灭菌过程产生的有害物质（如环氧乙烷）等。

### 1.2.5 产品的使用过程中可能产生的危害

如每次使用前未正确排出注射器针筒及连接管路内的空气引起患者气泡血栓症发生，从注射器针筒中取出活塞充装造影剂造成针筒污染，连接管和管式吸药器错误连接、一次性使用产品重复使用带来的器械故障或患者感染等。

## 1.3 风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总。

申请者应在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩

余风险在可接受范围内。申请者可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、动物试验、临床试验、正确的标签标识、灭菌等多项措施以降低风险至可接受水平，但不局限于以上所述。

## 2. 产品技术要求

产品技术要求主要包括医疗器械成品的可进行客观判定的功能性、安全性指标和检测方法。对宣称的影响产品的安全有效的技术参数，若适宜，应在产品技术要求中予以规定。技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准，产品技术要求中的试验方法应为已验证的方法。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款，应说明不适用的原因。

常见的技术指标包括以下几点（不限于此）：

- (1) 外观
- (2) 保护套、保护帽
- (3) 与外界隔离（如适用）
- (4) 6%鲁尔圆锥接头
- (5) 微粒污染
- (6) 造影注射器（润滑剂、透明度、刻度线与标志、圆锥接头、密合性）
- (7) 吸药器（穿刺式吸药器瓶塞穿刺器及进气器件、管式吸药器）
- (8) 连接管路（尺寸、连接牢固性、密合性、单向阀）
- (9) 化学性能（可萃取金属含量、酸碱度、易氧化物、环氧乙烷残留-如适用）
- (10) 生物性能（无菌、细菌内毒素）

建议根据产品特点和在临床上所需达到的性能，增加相应的技术指标要求。注册申请人还应考虑主要成分、添加剂、助剂、非预期/不期待物质等是否存在潜在毒性等问题，必要时在产品技术要求中设定相应的指标加以控制。

### 3. 产品检验报告

产品检测选取的型号规格应当能代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，若申报的产品包括多个型号规格，应对选取典型性型号规格的理由进行详细说明，充分考虑产品的原材料、结构形式、组成、包装材料、灭菌方式、不同规格的生产工艺和预期用途等因素。对于有差异的产品，建议分别选取典型性型号，进行差异性检测。

### 4. 原材料控制

应明确产品生产过程中所需全部材料（包括加工助剂、润滑剂、粘接剂等）的化学名称、供应商名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、组成比例（如适用）、分子量及分子量分布（如适用）等。原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供所用原材料的质量控制标准、检验报告及相关研究资料。

注册申请人应结合高压造影注射器及附件的临床应用、具体性能等，说明原材料的选择依据，提交相关资料以说明各原材料的安全性、有效性，如材料安全性数据表、相关毒理学数据和临床应用史等支持资料。对于首次应用于该类医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于产品预期临床用途的相关研究资料。

### 5. 产品性能研究

应提供产品性能研究资料，包括有效性、安全性指标以及与

质量控制相关的其它指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。应根据产品的性能特点，制定适合产品的技术指标和检验方法，并说明依据，提供设计验证资料。

产品的性能指标包括但不限于以下几点：外观、保护套、保护帽、与外界隔离（如适用）、鲁尔圆锥接头、微粒污染、造影注射器（润滑剂、透明度、刻度线与标志、圆锥接头、密合性）、穿刺式吸药器瓶塞穿刺器及进气器件、管式吸药器、连接管路（尺寸、连接牢固性、密合性、单向阀）、可萃取金属含量、酸碱度、易氧化物、环氧乙烷残留（如适用）、无菌、细菌内毒素。

注册申请人还应提交申报产品与高压造影注射设备的适配性研究资料。对于注册申请人所宣称的适配设备，需提交申报产品与设备适配性研究资料。明确申报产品与设备连接位置的配合尺寸，对于适配性相关性能的验证应能模拟临床使用最恶劣情况。

结合申报产品的特点，开展证明产品安全性、有效性的其它性能研究并提供研究资料（如适用）。

## 6.生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应包括：

- （1）生物相容性评价的依据、项目和方法。
- （2）产品所用材料的描述及与人体接触的性质。
- （3）实施或豁免生物学试验的理由和论证。
- （4）对于现有数据或试验结果的评价。

建议按照 GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验》进行生物学评价。产品与血路间接接触，接触时间为短期接触，建议进行的生物相容性评价项目包括急性全身毒

性、细胞毒性、皮内反应、致敏、溶血和热原。

## 7. 灭菌工艺研究

参照 GB 18279.1《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》、GB 18280.1《医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》和 GB/T 16886.7《医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》等相应规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，并应开展以下方面的确认：

(1) 产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺过程对于高压造影注射器及附件性能的影响。

(2) 包装与灭菌过程的适应性。

(3) 应明确灭菌工艺(方法和参数)和无菌保证水平(SAL)，并提供灭菌确认报告。无菌保证水平(SAL)应达到  $1 \times 10^{-6}$ 。

(4) 残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，应当明确残留物信息、控制标准及采取的处理方法，并提供研究资料。

## 8. 产品有效期和包装研究

应提供产品有效期的验证资料。在稳定性研究中应监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数，如在产品技术要求中所描述的参数，并提交所选择测试方法的验证资料。应考虑加速/实时老化对于终产品的影响。还应通过无菌检测、包装完整性检测证明产品在有效期内保持无菌状态。

产品包装验证可根据有关国内、国际标准(如 GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM D4169 等)进行，提交产品在最差的销售、贮存、运输和老化情况下保持完整性的验证资料。

包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性，例如产品包装在最恶劣的温度、湿度条件下运输过程的测试。

## 9.其他

对于符合免于进行临床试验医疗器械条件的高压造影注射器及附件，注册申请人提交申报产品相关信息与《免于进行临床评价的医疗器械目录》所述内容的对比资料，以及申报产品与《免于进行临床评价的医疗器械目录》中已获准境内上市医疗器械的对比说明和相应支持性资料。

### （四）临床评价资料

对于不符合免于进行临床评价医疗器械条件的造影注射器及附件，应在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》进行同品种产品的临床数据对比、分析、评价，并按照该指导原则要求的项目和格式出具评价报告，或通过临床试验来论证产品临床应用的安全有效性。

### （五）产品说明书、标签

产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求，同时，还应满足以下要求：

- 1.应清晰注明一次性使用，不可重复使用。
- 2.进口产品说明书中内容应忠实于原文，提交产品随附的完整版原文说明书、标签及中文翻译件。

3.产品适用范围及相关性能介绍所宣称内容应有充分的支持资料，不能夸大。

4.使用说明应详细说明所申报产品的技术特征，写明申报产品与高压造影注射设备或器械配合使用时的具体操作步骤（如排出空气、连接紧密等）。

5.语言应清晰、准确，应提供关于使用步骤、使用环境、使用限制、不良反应、危险（源）的完整信息。

6.在说明书中明确产品的禁忌症、针对产品特点的特殊注意事项、警示信息、可能的不良事件及处理措施等。

警示信息应写明所有导致产品功能不良或对使用者或患者造成危害的已知情形或事件。如注射器针筒及连接管路空气未完全排出引起的气泡血栓症等。

7.建议明确与造影注射器及附件产品进行过适配性验证的高压造影注射设备的基本信息。

8.建议注明“本产品的使用应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求，仅限于经培训的医护人员使用”或类似的警示性语言。

9.其他应载明的内容。

#### （六）质量管理体系文件

应至少提交产品描述信息、一般生产信息，包括但不限于以下内容：

##### 1.生产工艺及控制

提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表。提交产品生产工艺确定的依据、生产过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。明确关键

工序和特殊工序的控制参数，并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能的影响。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。

明确生产过程中各种加工助剂的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况，明确其毒理学信息，提供支持性证据，并进行安全性评估。

## 2. 生产场地

若产品有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

## 三、参考文献

[1] 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 739 号）[Z].2021.

[2] 《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令 第 47 号）[Z].2021.

[3] 《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理总局令 第 6 号）[Z].2014.

[4] YY/T 0614 《一次性使用高压造影注射器及附件》[S].

## 四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

