

可吸收止血产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在帮助和指导申请者/生产企业对可吸收止血产品注册申报资料进行准备，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。

本指导原则是对可吸收止血产品注册申报资料的一般要求，申请者/生产企业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。生产企业还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，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对生产企业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。

二、适用范围

本指导原则适用于可吸收止血医疗器械产品注册申报资料的准备及产品技术审评的参考。

可吸收止血类医疗器械是指在常规止血技术无效的情况下，在手术过程中放置于人体内的可被人体吸收的医疗器械产品，该产品可通过加速创面局部血液的凝固过程产生止血作用。目前该产品大多由以下材质制成：氧化纤维素、再生氧化纤维素、淀粉等植物多糖，可吸收性明胶、胶原等。

本指导原则不适用于控制血管吻合处出血的器械（如：聚合物基封闭剂）、暂时闭合血管的器械（如：血管钳/夹）、含有凝血酶和/或其他药品、生物制剂的可吸收止血器械。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

（1）申报产品管理类别：Ⅲ类。

（2）分类编码：6864。

（3）产品名称：应符合医疗器械命名的有关规定。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、产品性状、产品组成成份及比例（一一列明，并使用国际通用规范化学名称）、结构（相应图示）、尺寸、原材料（国际通用规范化学名称）、适用部位、预期用途、止血机理、技

术性能指标、关键性能指标、体内吸收及降解特性、降解产物、规格型号划分的依据以及是否符合相关标准。

3.型号规格

对于存在多种型号规格的产品，应当明确各型号规格的区别。应当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（或配置）、功能、产品特征和运行模式、性能指标等方面加以描述。

4.包装说明

有关产品包装的信息，以及与该产品一起销售的配件包装情况；对于无菌医疗器械，应当说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。

5.适用范围和禁忌症

应当明确产品所提供的治疗、诊断等符合《医疗器械监督管理条例》（国务院令 第 650 号）第七十六条定义的目的，并可描述其适用的医疗阶段（如常规止血方法无效时的止血等），说明预期与其组合使用的器械。应当结合产品的临床评价资料明确说明该器械不适宜应用的某些手术类型（如：眼科手术、泌尿外科手术、神经外科手术除外）。

6.与同类产品或前代产品的比较信息

申请者应综述同类/类似产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。描述本次申报器械与已上市同类/类似器械的相似点和不同点，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、止血原理、适用部位、预期用途、产品设计、原材料选择、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期、已上市国家等。已上市器械应至少选择2个，应符合本指导原则的定义范畴，可包括本企业已上市同类/类似产品或其他企业已上市同类产品。

（二）研究资料

产品的研究资料应当从技术层面论述所申报产品的止血原理、生物吸收及降解特性、预期用途、设计、技术特征、原材料控制、生产工艺控制及验证、产品性能指标及制定依据、产品包装验证、产品灭菌验证、产品有效期验证等，应制订目录，并建议根据不同的专题分册提交。至少应包含如下内容但不局限于此：

1. 产品止血作用机理

提交能够有效证明或阐述该申报产品的止血作用原理的技术或证明性资料。申请者应详细阐明申报产品的止血机理，描述产品如何影响止血过程，产品在止血过程中的优势作用，确认该止血机理结合所申报产品应用是否科学合理。对支持该止血原理的国内外研究文献进行综述，并提交具体支持该止血原理的相关科学文献原文及中文翻译件。阐明是否已有应用相同止血原理的产品在境内外上市，并研究所申报产品是否会可能引起血栓形成、凝血障碍等与其使用相关的不良反应。

2.产品可被人体吸收的作用机理

(1) 生物降解研究

申请者应阐明产品的降解机理，提交支持降解机理的试验资料或文献资料。申请者应提交所申报产品的体外降解试验和体内降解试验研究结果。

体外降解研究建议模拟体内条件（例如：37℃的环境下，蛋白水解），研究产品完全吸收降解所需时间及所有的降解产物。建议结合产品特性及临床应用建立合理的体外降解研究方法。建议参照已有的标准方法并与已上市的同类产品进行比较。体外降解研究建议观察指标包括：产品溶解性、降解周期、降解所需的条件及降解速度与降解条件之间的关系，降解的主要产物及含量、形态改变（崩解过程、是否有碎片掉落、碎片溶胀等）。

体内降解研究建议根据体内或预期使用方法、使用部位来研究产品的降解和吸收。建议申请者阐明影响产品降解的因素，如材料的植入量、植入形状、所选择的动物种类、植入部位、参与反应的生物因子等。研究所申报产品是否会引起异物反应、感染等不良反应。受试动物的种类选择、植入部位选择应当提供选择依据。

体内降解研究建议根据产品降解周期选取多个中间时间点进行观察，并根据该器械在临床使用时患者可能接触到的一次性最大用量（应当提供用量确定的依据），在动物体

内植入时进行科学的换算，降解研究报告应说明组成材料、材料来源、研究设备、试验方案、试验步骤、支持性科学文献等。体内降解研究应根据初始植入物尺寸、植入物的量、植入物物理机械性能、残留植入物尺寸、植入部位组织学反应、镜下切片、局部炎症反应、周围组织长入或修复情况等观察指标对器械的降解程度进行评价。

对体内、体外降解的相关性应进行评价。

(2) 体内吸收、分布、代谢过程研究

应对所申报产品及其降解产物在体内的吸收、分布、代谢、排泄途径等进行研究，可考虑但并不局限于以下内容：产品及其降解产物的吸收途径、体内分布状态、代谢途径、代谢终产物。如提交文献资料，需提交合理的桥接性资料。

3. 原材料控制

明确产品的起始物质，一一列明产品生产过程中由起始物质至终产品过程中所需全部材料的化学名称、商品名/材料代号、CAS 号、化学结构式/分子式、分子量、分子量范围及分子量分布、纯度、使用量或组成比例、供应商名称、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

产品有效成分的结构、分子量、分子量分布、含量均应用科学有效的方法进行表征，配方应有公认的确定性。

说明原材料的选择依据，起始材料及来源，建议尽量选用已有相关人类临床应用史的原材料。原材料应具有稳定的

供货渠道以保证产品质量，需提供原材料生产厂家的资质证明、外购协议及合格检验报告。应明确所用原材料的质控标准及生产过程中的检验指标和控制要求，提交原材料符合相应标准的全性能验证报告。

对于动物源性原材料，如：明胶、胶原等，需要提交涉及控制病毒和/或其他病原体感染以及免疫原性风险的有关技术文件。至少应包括动物的种类、地理来源、年龄、取材部位及取材部位的组织性质的具体描述。对于常规定点饲养的动物种类，需提供与动物定点饲养单位签订的长期供货协议及饲养单位的资质证明，如果涉及第三方，应提供所有相关方的有关供货协议及资质证明。对于常规定点屠宰的动物种类，需提供制造商与屠宰单位签订的合同及屠宰单位的资格证明；对所执行的检疫标准需进行描述，提交所取材动物的检疫/防疫证明性资料，一般包括动物检疫合格证、动物防疫合格证、对动物进行防疫接种的兽医卫生合格证等。要求申请者保存每一批动物可追溯性文件（该文件中至少应包括：该产品所用动物的地理来源、取材部位、动物的可追溯性标识、动物饲养、检疫、屠宰及加工方面的情况）进行承诺。

对于首次应用于医疗器械的新材料，还应提供该材料适合用于人体预期使用部位、预期使用方式的相关研究资料及新材料筛选时的安全性评价资料。

4. 产品性能指标

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，产品技术要求的编制说明应说明产品性能指标及试验方法制订的依据，主要包括物理性能、化学性能等方面的要求及其制定依据。

申请者应明确与止血效能有关的直接技术指标，提交有关研究资料，阐明性能指标制订的必要性和科学性。

降解性能指标应制订具体，要求应明确说明降解周期及降解形式。

可吸收止血产品为植入器械，应对热原进行控制，致热反应采用家兔法。若申报企业正常出厂检验时以内毒素水平控制，申报企业应对内毒素检测方法进行验证，并与家兔法测定致热性进行关联性评估，以论证出厂检验项目以内毒素水平替代的科学性和可靠性。

特殊性能要求，如：杀菌或抑菌性能评价。

根据产品材料的不断发展，部分可吸收止血医疗器械产品可能宣称具有杀菌或抑菌性能（限于材料本身），申请者应对此开展研究，对这类器械进行体外试验和体内试验，该试验可对产品的杀菌或抑菌作用机理、安全性、有效性（杀菌/抑菌谱）进行初步评价。由于不同产品的材料、组成、作用机理可能不同，申请者应依据不同产品的特点进行试验设计。

体外试验应当在模拟临床使用的状态下进行试验，如：

试验中所使用的微生物的种类和数量应当和临床上所使用器械植入部位可能感染微生物的状态相似。制定试验方案过程中，应至少考虑以下内容：

(1) 试验步骤

(2) 试验所选用微生物的种类、数量及该种类作为接种物的合理性解释

(3) 试验用微生物的准备（说明是否包含血浆）

(4) 微生物接种方法

(5) 对照组和/或对照产品的类型和选取依据

(6) 产品的使用步骤及时间

(7) 微生物培养步骤

(8) 试验样品量

(9) 结果判定标准（如需要）

体内试验应选取适宜的动物种类及伤口模型，其中伤口模型应涵盖所申报的产品适用范围。制定试验方案过程中，应至少考虑以下内容：

(1) 试验步骤

(2) 对照组类型和/或对照产品的类型和选取依据

(3) 动物的种类、数量及该种类作为受试动物的合理性解释

(4) 伤口模型的描述及制备方法

(5) 产品的使用步骤及时间

(6) 观察指标及时间

(7) 结果判定标准（如需要）

其他特殊性能

对于生产企业采用新材料制造的产品以及具有其他特殊性能的产品，企业应根据产品特点制定相应的物理、化学、生物性能要求，设计验证该项特殊性能的试验方法，阐明试验方法的来源或提供方法学验证资料。

5.生物相容性评价研究

生物相容性评价研究应符合 GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价第 1 部分：评价与试验》对相关用途、使用部位及接触时间的具体要求。产品接触时间是该产品对人体的最大累积作用时间。

建议根据 GB/T 16886.1，按照器械与人体的不同接触时间和接触方式来选择合适的生物学试验方法。符合《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（国食药监械〔2007〕345 号）的应提交相关的证明文件。

生物相容性评价研究资料应当包括：

- (1) 生物相容性评价的依据和方法
- (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

6.生物安全性评价研究

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类产品，应当提供相关材料及生物活性物质的生物安全性研究资料。包括说明组织、细胞和材料的获取、加工、保存、测试和处理过程；阐述来源（包括捐献者筛选细节）。

若生产过程涉及动物源性成分，应对生产过程中灭活和去除病毒和 / 或传染性病原体工艺过程进行描述并提交有效性验证数据或相关资料。对清除（或降低）动物源性材料免疫原性工艺过程应进行描述，提交质量控制指标及验证性实验数据或相关资料，如原料为动物源材料，建议增加对材料的免疫原性清除或降低效果进行具体的研究和论述，以确定工艺的有效性。

7. 产品灭菌

提交产品灭菌方法的选择依据及验证报告。器械的灭菌应通过 GB 18278、GB 18279 或 GB 18280 确认并进行常规控制，无菌保证水平（SAL）应保证达到 1×10^{-6} 。灭菌过程的选择应至少考虑以下因素：产品与灭菌过程间的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性、灭菌对产品安全有效性的影响。

8. 产品包装

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633、ISO 11607、ASTM D4169 等），提交产品的包装验证报告。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；包装材料的毒理学特性；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。

9. 产品货架有效期

产品货架有效期是指产品在一定的温度、湿度、光线等条件的影响下保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的期限。有效期的研究应贯穿于产品研究与开发的全过程，在产品上市后还应继续进行有效期的研究。

货架有效期包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用加速老化或实时老化的研究，实时老化的研究是唯一能够反映产品在规定储存条件下实际稳定性要求的方法，应遵循极限试验和过载试验原则，加速老化研究试验的具体要求可参考 **ASTM F1980**。

对于包装的有效期验证，建议申请者提交在选择恰当的材料和包装结构合格后的最终成品包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品老化的机制一致。

该产品首次注册申报时建议可以提交加速老化试验

研究资料，重新注册则需要提交实时老化验证资料。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装的有效期验证，可以以实时老化方法测定和验证。

10.临床前动物研究

临床前动物试验的目的主要是通过动物来考察产品的安全性，包括对免疫器官和其他毒性靶器官的影响、毒性的可逆性，以及与临床相关的参数，预测其在相关人群中使用时可能出现的不良反应，降低临床试验受试者和临床使用者承担的风险，并为临床试验方案的制定提供依据。

可吸收止血类医疗器械进行人体临床试验前应进行动物试验。

建议申请者建立与拟申报器械预期用途相对应的各个外科应用的动物模型。例如，如预期用途为适用于普遍手术止血应用，建议动物试验应包括动脉、静脉以及各种组织和器官的毛细血管出血的情况。若申请者预期申报一个特定的动脉出血适应症，应设计试验研究以支持这项特定的适应症。对于应用于神经外科、眼科、泌尿外科止血的预期用途，应设计相应特定的动物试验。

建议动物试验应至少评估以下指标：

（1）有效性指标

建议动物实验方案严格按照产品适用范围制定。有效性

评价指标应包括有效止血时间、伤口愈合时间、产品降解吸收时间、吸收量与时间关系、残留物检测、与组织的黏附性等相关内容。

（2）安全性指标

针对产品临床适应症、临床使用人群、临床使用方法开展相关的动物安全性试验研究。安全性指标一般包括动物的生理状态及不良事件，如动物外观体征、行为活动、体温、局部刺激性、腺体分泌、粪便性状、摄食量、体重、血液学和血液生化学指标（如白细胞分类及绝对和相对计数、白蛋白/球蛋白比例、相关酶类等）、大体解剖和组织病理学检查、与降解吸收有关的并发症、是否影响遗传、生殖、发育过程等。

申请者还应在动物试验过程中监测其他并发症，根据目前已确认的风险与已知的不良事件，应进行观察的并发症有：过敏、感染、血肿、凝血障碍、伤口愈合时间延长、伤口裂开、粘连形成等。企业应对动物试验中有关并发症进行完整的记录，分析原因并判定与器械的关联性，为产品风险分析和下一步的临床试验奠定理论基础。

为保证人类受试者的合法权益，只有在获得充分动物试验数据，且能证明产品对受试者无潜在安全性担忧时才可考虑进行临床试验。

动物试验研究中拟申报器械一般应与一个已合法上市

的类似组分和生产工艺的器械进行对比，对照组的选择、动物例数的选择应当具有统计学意义。应设立空白对照组，观察周期的确定应有一定的科学依据。

申请者应提交详细的动物试验研究方案和研究报告。应至少包括但不局限于以下内容：

- 试验目的
- 试验器材或试剂
- 动物的种类、数量及该种类作为受试动物的合理性解释及选择依据
- 试验方法（样品准备、动物准备、手术方法）、术前准备、目标器官、手术切口控制等
- 对照组类型和/或对照产品的类型和选取依据
- 伤口模型的种类及建立方法
- 产品的使用步骤及时间
- 观察方法、观察指标与观察周期
- 数据统计学分析过程
- 结果判定标准与试验结论
- 有效性标准（如：止血时间等）
- 安全性指标
- 试验研究的结论

（三）生产制造信息

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、生产工艺过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。确认关键工艺点及控制指标（如使产品具有可降解特性、控制产品纯度等）并阐明其对产品物理性能、化学性能、机械性能、生物性能的影响；对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。对生产加工过程中所使用的所有助剂（如交联剂等）均应说明起始浓度、去除措施、残留浓度、对残留量的控制标准、毒性信息，以及安全性分析验证报告。建议申报企业提供能够证明助剂或交联剂的添加量的证据支持或国内外文献资料或验证性资料。

由于制备具有可控降解特性的生物材料多需经过化学反应过程，有可能生成非单一预期产物，申请者需写明主要反应过程、反应试剂、反应条件、催化剂、生成物、中间产物、纯化过程等，提交非预期产物的质控标准、对人体安全性的评估资料等。

2.生产场地

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。

（四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的相应规定提交临床评价资料。进口医疗器械应提供境外政府医疗器械主

管部门批准该产品上市时的临床评价资料。

对需要进行临床试验的产品，应按照国家食品药品监督管理局关于医疗器械临床试验的有关规定提交临床试验方案、临床试验报告、分中心小结、统计分析总报告及伦理委员会批件，同时，当监管部门认为必要时，申请者应能提供临床试验原始数据光盘（以 Excel、ACCESS 或 SAS 格式等）。临床试验时应注意如下几方面：

1.关于探索性试验的考虑

可吸收止血产品的临床试验应分为探索性试验和确证性试验。探索性试验的设计应以保证受试者的安全为目的，强调以科学的严谨性为原则。对于全新的（首次应用于人体）可吸收止血产品，首先应进行探索性试验研究，以便根据逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的信息。探索性试验应有清晰和明确的研究目标。虽然探索性试验对有效性的确证有参考价值，但不能作为证明有效性的正式依据，需经过确证性试验证实医疗器械产品的有效性和安全性。

申请者/生产企业在设计临床试验方案前应对是否进行探索性试验做充分论证。产品材料在中国境内首次应用于可吸收止血产品，应进行探索性试验。

设计探索性试验方案时建议注意以下几点：

- ①探索性试验可为单个或系列试验；
- ②可在一或两个临床试验单位进行，可不设立对照组；

③受试人群的选择应是适应症目标人群中临床症状简单、耐受能力强、临床操作安全的人群；

④首次应用于人体试验研究的探索性试验的样本量一般不应少于 30 例，初步观察产品的安全性和可行性；

⑤探索性试验应以安全性评价为主要目的，同时也建议关注与有效性相关的指标，以便为确证性试验提供参考；

⑥探索性试验中出现的任何不良事件应如实记录，对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时做出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时中止临床试验。

探索性试验结束后，申请者/生产企业应对数据进行统计分析后，进一步设计临床试验方案（确证性试验或重新开展探索性试验）。

2.研究设计和研究假设

建议申请者采用对照、前瞻、随机性研究设计，将拟申报器械与已获准上市器械进行对比。对照器械应与拟申报器械采用类似的材料制成且具有相似的预期用途。

3.比较的类型

如优效性检验、非劣效性检验、等效性检验，申请者应说明选择的依据。若以传统纱布按压作为对照，应选择优效性检验。

4.临床适应症的选择

详细说明试验对象的选择范围、入选标准、排除标准和对照组的设置情况。

若拟申报产品的适应症为普遍应用，建议申请者评估产品在 3—4 个不同外科手术中的使用。若产品选择在妇产科进行临床试验，入组患者时应考虑患者是否有妊娠生育要求。结合入组患者的入组条件，临床试验时应对产品是否影响患者的妊娠生育进行评估，并结合评估情况在说明书中增加相应的警示信息。

若拟申报产品标示有专业外科（如眼科、神经外科、泌尿外科）的适应症，建议申请者进行更多的对应研究以评估产品的性能，应选择特定的临床适应症患者进行临床试验。

5.评价指标

明确临床性能评价指标，评价的指标应合理并便于临床观察，评价指标应至少包括安全性（包括不良反应和禁忌症）指标和有效性指标（如：有效止血时间），对不良反应和禁忌症应有处理和预防措施，以减少患者的风险。

6.样本量确定依据

试验例数应具有统计学意义，应足以确保所申报器械将在临床使用条件下充分发挥作用。

样本量的大小应根据受试产品的具体特性、主要疗效（或安全性）评价指标及其估计值、显著性水平、研究把握度以及临床试验比较的类型来确定。应在临床试验方案中明

确给出具体的样本量计算公式及其来源出处，说明计算过程中所采用的所有参数及其估计值。建议根据下列五个方面确定所需要的样本量，即：（1）拟采取的试验设计类型（常分为单组设计、配对设计、成组设计、单因素多水平设计、交叉设计、析因设计、重复测量设计等）；（2）拟采取的比较类型[常分为差异性检验（又分为单、双侧检验）、等效性检验、优效性检验和非劣效性检验]；（3）允许犯假阳性错误的概率 α （ α 通常不超过 0.05）和犯假阴性错误的概率 β （ β 通常不超过 0.2， $1-\beta$ 被称为检验效能）；（4）主要评价指标的性质[通常分为定量的、定性的（又分为二值的和多值有序的）]和有关的基础数据及有临床意义的界值；（5）应考虑 20%以内的脱落率。对于非劣效和等效性试验，还应给出具有临床意义的非劣效界值和/或等效性界值，若为优效性试验，需要给出优效性界值。

如上所述，在可吸收止血产品的确证性试验阶段，应结合研究设计、主要指标、假设检验、预期疗效估计，按照统计学原则进行样本量计算，各参数的确定依据须在方案中予以具体说明。除此之外，为更好的评价可吸收止血产品的安全性，假设与产品相关的不良事件发生率处于较低水平时，是否能在临床试验阶段将其检出，成为充分验证产品性能、保障患者安全的关键。下表给出了不良反应发生率在不同水平时，特定的样本量所能够提供的检验能力（至少发现一例

的可能性)。

	N=100		N=150		N=200	
AE 率	二项	泊松	二项	泊松	二项	泊松
0.001	9.5%	9.5%	13.9%	13.9%	18.1%	18.1%
0.002	18.1%	18.1%	25.9%	25.9%	33.0%	33.0%
0.005	39.4%	39.3%	52.9%	52.8%	63.3%	63.2%
0.008	55.2%	55.1%	70.0%	69.9%	79.9%	79.8%
0.01	63.4%	63.2%	77.9%	77.7%	86.6%	86.5%

如果以预期的事件发生率和期望达到的最小检出能力作为设计的基础，可考虑通过计算 $N = \ln(\text{检出能力}) / \text{事件率}$ 。例：以 80% 的检出率发现至少 1 例发生率 1% 的 AE, $N=161$ 。

对各临床试验中心的入选受试者进行分组时，应尽可能基于重要的非试验因素进行分层随机化，不同病种病例应平均分配。

7. 试验样品信息

应具体说明临床试验样品的详细信息：产品规格型号、批号、使用方法，对照品的详细信息（生产厂家、产品材料、止血原理、预期用途、使用方法、产品规格型号、批号、医疗器械注册证号等）。对照产品应尽量选择预期用途、物理性状一致的产品作为对照产品。

8. 临床试验的质量控制

为了全面、公正、客观、真实地评价参与临床试验的每一病人的有效性及安全性，建议在临床试验进行过程中，采用严格的质量控制措施。

(1) 如采用随机对照设计：建议采用基于互联网（IWR）/电话（IVR）/传真等中央随机系统分配随机号，所有随机号不得二次使用；

(2) 如采用单组目标值设计：建议连续入选所有符合入选/排除标准的病人，并采用基于互联网（IWR）/电话（IVR）/传真等计算机系统分配病例登记号，所有病例登记号不得二次使用。

上述措施主要是出于保证研究质量及病人的安全性的考虑，将所有入组病人的基本信息记录在中央计算机系统内，以备今后对数据进行跟踪、核查。

9. 统计分析方法

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。所有统计分析均应在 ITT（意向性治疗）分析集进行，对于未能观察到安全性或有效性终点的受试者，必须进行灵敏度分析，并按照失败或者无效计算。

(1) 描述性分析

计数资料采用频数和百分比描述，计量资料采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数、第 25 及第 75 分位数描述。

(2) 基线人口统计学分析

基线统计除按上述描述性分析外，对计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法，正态分布的计量资料组间比较采用成组 t 检验，非正态分布的计量资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和 (Wilcoxon Rank Sum) 检验。

(3) 临床终点选择及分析

随机对照设计的试验，其主要终点有效率的组间比较，采用调整中心效应的 CMH(Cochran Mantel-Haenszel)卡方检验，需给出试验组与对照组有效率的差值及其 95%可信区间，其余终点指标参照基线分析进行。临床研究中有效性评价的临床终点应为一定时间内是否达到止血作用或达到止血作用所需的时间（如：5 分钟止血时间）。

(4) 安全性评价

为评估器械的安全性，建议申请者提交使用该器械时观察到的所有不良事件和患者手术恢复期的全面评价，直到患者退出临床研究。

实验室指标：报告实验室指标治疗前正常、治疗后异常的例数及所占比例，并进行组间比较。

不良事件：报告不良事件发生例数及所占比例，并进行组间比较。同时，详细描述各组病例出现的全部不良事件的具体表现、程度及其与所使用的研究产品的关系。

10.临床操作方式

建议具体说明试验中使用器械的具体方法和有效性的判定标准，包括出血创面的选择、压迫时间、去除时间等。

11.患者随访

建议申请者对临床试验中纳入的患者进行随访，随访时限为拟申报器械被完全吸收的所需时间。此外，建议在器械的应用前和应用后评估机体血液系统的情况。随访应有客观依据。

（五）产品风险分析资料

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，对产品生命周期全过程实施风险管理。企业在产品准备注册上市前，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。评审结果应形成风险管理报告。风险管理资料应至少包括以下信息：

1.可能影响产品安全性的特征问题清单

建议申请者参考 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。申请者应对该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、专家观点等。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。

2.产品有关危害的清单

申请者应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

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。已识别的风险应至少包括但不限于以下方面：

(1) 原材料的生物学和化学危害

- 材料或材料来源变化
- 纯度
- 材料的生物相容性和可降解性能
- 动物源性材料的来源、取材、加工、储运、使用环节

(2) 生产加工过程可能产生的危害

- 污染
- 添加剂、助剂、辅剂的残留
- 病毒灭活
- 异种蛋白的去除
- 工艺用水
- 生产环境洁净度

- 热原

(3) 产品使用风险因素:

- 止血失败
- 血肿
- 血栓形成
- 感染
- 伤口裂开
- 异物反应
- 免疫反应
- 粘连形成
- 吸收降解不完全
- 临床实际使用时与其他可能同时使用的物质（如：聚甲基丙烯酸甲酯）的相互影响
- 自体血回输时抽吸入血液过滤器
- 栓塞形成
- 神经损伤或组织坏死

(4) 灭菌过程可能产生的危害:

灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全、灭菌方法导致产品失效、灭菌不彻底等。

(5) 不正确使用产生的危害:

未按照说明书中操作方法操作，用量不正确、使用过期产品等。

（6）产品包装可能产生的危害：

包装破损、标识不清等。

企业应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316 要求依次从设计、保护、说明书等方面进行考虑。

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。

（六）产品技术要求

申请者应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》中的规定,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、质量可控的技术要求与试验方法。产品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均应为已验证的方法。建议申请者根据所申报产品特点制定产品技术要求，对企业宣称的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。

产品技术要求中应明确适用范围，列明规格型号并阐明各规格型号之间的区别和划分依据、写明产品结构及其示意图，产品各组件的材料及所符合的标准，产品定性、定量、表征要求，止血性能（如：孔隙率、吸水率等）要求、产品

性能指标及试验方法，产品灭菌方法、有效期，产品包装方法、标识、运输和储存要求等。引用标准应当为现行有效版本。

申请者应考虑在产品技术要求中增加对生产过程中添加剂的残留、非预期产物等进行控制。

应注意热原与细菌内毒素的要求不应混淆。

若为动物源性原材料，应明确规定动物种属、年龄、产地、取材组织部位，还应考虑在成品技术要求中制定杂蛋白、纯度、残留 DNA 等控制指标。

（七）产品的注册检测

注册检测资料应包括注册检测报告及相关的说明文件。注册检测报告应由国家食品药品监督管理总局认可的检测机构出具，产品应在检测机构承检范围内，分包项目优先委托具有受检目录的检测机构进行检测。此外还应注意如下几点：

1. 典型样品的选择

所检测型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。

2. 热原与细菌内毒素的要求不应混淆

可吸收止血剂为植入医疗器械产品，并预期与血液接触，故建议申请者应检测产品的致热原性。

（八）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》（总局令第6号）的要求，同时，还应满足以下要求：

1.进口产品说明书中内容首先应忠实于原文，提交完整版的原文说明书中文翻译件。

2.使用说明应详细说明所申报产品的技术特征及产品应用于患者时具体的操作步骤。

3.可追溯性标签要求。

4.警示信息建议至少包括以下内容：

（1）血液回收系统

可吸收止血器械的碎片可能会经过血液回收系统的过滤器，堵塞血液回收系统或患者的脉管系统。说明书中应警告可吸收止血器械不能与血液回收系统联合使用。

（2）甲基丙烯酸甲酯粘接剂

已有文献报道，某些类型的可吸收性止血器械降低了用于假肢矫形器械固定的甲基丙烯酸甲酯粘接剂的强度。因此，建议说明书中应警告可吸收止血器械不能与这类产品联合使用。

5.注意事项建议根据申报产品具体特性可考虑包括以下内容：

（1）栓塞

在中—大血管附近使用可吸收止血器械，可能导致血管

栓塞。这种栓塞伴随着严重的副作用，包括发烧、十二指肠和胰腺梗死、下肢末端血管栓塞、肺动脉栓塞、脾脓肿、脾坏死、扑翼样震颤，甚至死亡。因此，建议说明书中提醒临床医师注意确保可吸收止血器械的碎片不要进入脉管系统。

（2）器械膨胀

可吸收止血器械吸收液体，会产生不同程度的膨胀。这种液体吸收伴随着器械的膨胀。因此，建议标签提醒医生注意仅使用该器械达到止血作用的最低用量，一旦达到止血目的，小心地去除所用剩余的器械材料。

有时需要在狭窄体腔中使用可吸收止血器械。因此，建议标签提醒医生注意使用预期会膨胀的这类器械时应留有允许的空间大小。并建议指出在涉及脊髓和骨孔的手术操作中使用这类器械，一旦达到止血目的，立即去除器械。这有助于避免瘫痪、疼痛、神经损伤、邻近血管收缩及组织坏死。

（3）过敏反应

建议标签提醒医生避免对器械中含有的任何动物或植物成分过敏的患者使用该器械。

6.应提交标签、单包装、零售包装的印刷版示意图。

四、名词解释

可吸收止血产品：是指在常规止血技术无效的情况下，在手术过程中放置于人体内的可被人体吸收的医疗器械产品，该产品可通过加速创面局部血液的凝固过程产生止血

作用。

五、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650号）

[2] 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 第4号）

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

[4] 《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）

[5] Class II Special Controls Guidance Document: Absorbable Hemostatic Device; October 31, 2006; CDRH FDA.



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



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



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



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



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