

无源医疗器械产品原材料变化

评价指南

医疗器械产品获批上市后，持证人为进一步提高产品质量，常需要对产品的生产设备、原材料、生产工艺、检验方法、质量控制标准等进行改变。持证人建立有效的变更控制程序是确保生产管理体系持续改进以实现生产高质量产品的关键，也是医疗器械质量管理体系中的重要环节。根据质量管理体系要求，持证人应对变化对最终医疗器械产品可能带来的影响进行充分评估，并实施有效的变更控制，以将变化引起的风险降低至可接受范围。

一般来说，变更控制程序包括变更的发起、分析、评审、验证、确认、审批、实施等环节，其中，根据不同变化内容进行分析、验证和确认是企业应着重完成工作，对需进行审评审批的变更事项，这也是技术审评环节的重点关注。

由于原材料是医疗器械产品实现其预期功能的重要载体，也是其安全性和有效性的重要保障，使得医疗器械原材料的变更控制在各项变更事项中显得尤为重要。

本指南旨在给出系统的、具有指导意义的无源医疗器械产品原材料变化进行风险分析的指南性文件，用于指导持证人规范相关产品的研究开发、注册申报及质量控制，同时也用于指导监管部门对相关原材料变更引起的变更申请的注

册审评。

本指南系对无源医疗器械产品原材料变化的一般评价流程，并结合相关示例进行概述，持证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，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，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指南是对持证人和审查人员的指导性文件，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它方法，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南。

本指南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，本指南相关内容也将进行适当的调整。

一、适用范围

本指南仅针对无源医疗器械产品原材料变化的要求，不适用于无源医疗器械产品的适用范围、规格型号等非原材料改变的其他变更，也不适用于有源医疗器械及诊断试剂产品。

其他因生产工艺的改变而带来最终产品的生物相容性和物理特性等的改变，也可以参考本指南执行，比如对金属骨科材料喷砂工艺的改变、牙种植体的表面酸蚀处理工艺的改变等。

本指南不对因材料变更而导致的注册形式以及是否需要注册审批进行界定，企业应参考《医疗器械注册管理办法》《医疗器械注册单元划分指导原则》等相关法规及指南要求并根据企业产品变化情形进行判定。

由于不同产品的风险差异及篇幅所限，本指南亦不可能将所有产品的所有材料变化的事项进行穷举，仅对因材料变化而应进行的评价思路进行阐述，希望通过对不同变更事项进行分析，帮助持证人更好地做好相关分析及验证工作。对未列举到的材料变化情形，持证人可按照评价流程图要求参考相关示例并根据企业产品特点参考执行。

二、基本原则

持证人在医疗器械原材料变化时应严格遵循企业设计开发及变更控制要求。变更控制应符合质量管理体系中风险管理程序要求，特别是风险分析、风险评价、风险控制以及再评价等，针对风险控制措施，应制定有效的风险控制方案并对方案的有效性进行验证分析（其中包括确认活动）。在采取风险控制措施后，对于任何剩余风险，都应使用风险管理计划中规定的准则进行评价，如果剩余风险使用这些准则判断为不可接受，则应采取进一步的风险控制措施或进行风险受益分析。

变更控制还应充分考虑医疗器械安全有效基本要求清单中的基本要求。清单以基本要求、采用的方法、客观证据

三个方面，企业应对照清单，考虑变更是否对基本要求造成影响，适当时应通过一定的方法证明其不会带来新的风险。

实验室研究、生物学相容性评价或临床评价等均是评价并验证风险控制措施有效性的手段。持证人宜尽可能的通过前期研究（如实验室研究等）对已识别风险所实施控制措施的有效性进行验证，只有在实验室研究不足时，才考虑通过动物实验开展进一步验证，必要时还应进行临床评价，对于动物实验研究和临床评价的决策可参考相关指南规定。

三、变更决策评估路径

需要明确的是医疗器械的种类多样，所用材料也各有不同，即便是同一种原材料的改变，其在同一器械中发挥的作用不同，当材料改变时对产品的风险影响也各不相同，需要进行评估的方法也会有所差异。因此，想通过一个通用的路径评估所有材料改变带来的风险是不大现实的，但可以通过某些相似的方法进行简化。本指南即对常用的路径进行了描述。

评价的基本原则要基于风险管理的要求进行，即首先根据医疗器械自身的特性和预期用途，并对照医疗器械安全有效基本要求清单识别所有变更可能带来的危害或风险事件，然后对每种风险进行评价，生物学相容性危害、无菌（如适用）、生物安全性危害、有效期的改变等均是可能带来的风险，应针对不同的风险进行不同的验证和评估，比如通过实

验或文献资料的搜集论证等，必要时还应通过动物实验甚至临床评价进行论证。当风险被评价不能接受的时候则应制定措施降低或控制风险，甚至拒绝变更。需要说明的是，当完成变更后还要继续重复评价危害或损害的风险，不断重复进行这种评价以及必要的控制，以确保产品的安全、有效。

一般来说，常见的因材料变更带来的可能风险包括生物相容性、生物安全性、灭菌/消毒效果及残留、有效期及包装等危害，同时不同产品有很多专有的要求和可能的风险，此处不对每种产品特有的性能进行阐述，统一以实验室研究代替，具体评价项目企业可参考相关行业标准、指导原则及产品的设计开发文件等资料。其他非生物学评价、动物实验的研究也统一在实验室研究部分进行阐述，比如有效期和包装材料、灭菌/消毒效果及残留、生物安全性等。

3.1 判断材料变化形式

首先，对于原材料的变化可参考附录 1 决策路径进行评估，持证人应首先判断产品原材料是否发生变化，值得注意的是医疗器械生产企业有义务获得原材料变化的具体内容，但当某些情况下不能获得原材组分信息时，可通过相关标准及文献或者适当的化学分析提供进一步的证据，化学分析的过程、方法及要求等可参考 GB/T 16886 系列标准及相关指南。对于化学分析，不仅需要判断主体材料是否发生改变，还应通过适当的可沥滤物研究评价材料是否发生了改变。

3.2 生物学评价

应分析变化材料是否与人体组织或体液发生直接或间接接触。需要说明的是某些器械可通过关联路径（如液体或气体）接触人体组织或人体成分，那么这种材料应被认为与人体间接接触，例如，用于药液输注的导管、用于呼吸麻醉用的管路等。

尽管大多数植入物材料与患者接触，也存在例外情况。例如，某些植入式产品会与人体组织或体液直接接触，但植入物内部的某些组件由于被密封不与患者接触，那么这类材料的改变可被认为不与人体接触。

评估该变化是否引发任何新的生物相容性风险。持证人应对任何可能与患者或用户接触的材料进行风险评估（包括器械毒理学和理化特征的评估）以决定是否在任何新的生物相容性问题。例如，当在材料中加入新的化学成分，而已有文献将该成分记录为存在潜在遗传毒性时，则需要对该成分进行遗传毒性分析。具体可参考 **GB/T 16886.1** 医疗器械的生物学评估-第 1 部分：风险管理过程中的评估和试验中的相关生物相容性的风险评估要求。

如果由在医疗器械生物学评价方面具有长期实践经验的人员审核化学成分或物理特征差异并判定变更程度微小，不足以引起与生物相容性相关的新问题，那么对新增生物相容性的顾虑可以排除。

在进行生物学评价风险消除判断过程中，持证人应判断是否使用了与类似已上市器械相同的材料。如果持证人使用的材料与获得批准的类似器械相同，并且，该器械不存在上市后引发生物相容性问题的证据，那么持证人可以认为原材料改变带来的生物学评价的风险已进行了控制。

值得注意的是，前述与已获批类似器械相同指的是应具有相同的配方或化学成分，并且，应经历相同工艺，包括灭菌（即：应与其拥有最终器械的材料进行比较，而不是在原料之间进行比较）。此外，变更器械或组件的尺寸和几何构型、聚合物固化时间及新材料的使用量等也应属于评价的因素。

还应注意的是，与之前获批的器械相比较时，还应从接触时间及接触方式角度考虑，通过充分的化学表征及毒理学评价获得其与已进行评价的材料具有等同性，或具有更低的风险。例如，如果持证人打算在短期接触器械中使用新材料，并且持证人在延长接触的获批器械中使用了相同材料，那么可以认为风险更低。如果改变后的器械预期具有更危险的接触类型（例如，粘膜接触比完整皮肤接触更加危险，并且，血液接触比组织 / 骨骼接触更加危险）或更长的接触持续时间，那么持证人对该问题的答案应是否，如预期可植入时间超过 30 天，但比对产品虽然采用了相同的材料、工艺等，但原获批产品批准使用时间仅为不超过 24 小时，则不能认

为新产品与获批产品相比具有相同的生物学风险。

另外，持证人不应将其变更材料与其他持证人合法销售器械的材料进行比较，除非已确认其他持证人合法销售器械的准确配方和加工信息。

特别需要指出的是，对部分产品的部分材料改变，除前述非临床评价要求外，还需要进行动物实验研究，具体可参考《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则》要求。

3.3 实验室研究

材料变化除通过生物学评价消除其可能的生物相容性危害之外，还应对照产品安全有效性清单要求及设计开发时产品输入要求，评估对产品性能、灭菌、有效期、可沥滤物等的影响。

首先，持证人应考虑原材料改变是否通过影响其强度、硬度等来影响器械相关组件或最终产品的性能，比如力学性能、耐压性能、使用性能等。

其次，还应考虑设计开发阶段的其他相关性能，如有效期、可沥滤物影响等，比如某些管路类产品由聚氯乙烯变更为聚氨酯，鉴于不同材料的老化性能有所不同，应对此类变更后产品的有效期影响进行评估验证。

不仅是材料类型的改变需要考虑前述影响，材料组分或者牌号的改变时也应考虑，比如不同牌号的 PVC 中的增塑剂

含量有所不同，体现在最终医疗器械成品的增塑剂残留也有所不同，因此，改变牌号或材料的组分还应考虑可沥滤物的影响。

第三，还应对照安全有效性清单，核对除前述风险之外的其他风险，比如包装验证、灭菌验证等均应在考虑范围之内。

在进行性能影响评估过程中，可考虑使用既往研究数据。比如，有证据表明变更后选用材料能支持其在更复杂环境下使用的研究数据，则部分研究数据可以申请豁免。比如某些管路类产品变更了原材料牌号，且有其他产品使用新牌号的产品有效期已进行验证，灭菌方法、加工方式均无改变情况下，可以申请豁免部分研究性试验。

3.4 风险评价及控制

当实验室研究和生物学评价结束后，应评价其风险是否均被验证。某些材料的改变可能产生临床的不利影响，这种影响又无法通过前述试验或者评价进行充分论述时，则应考虑进行适当的临床评价。

如果材料变更后产品仍属于豁免临床试验目录产品，则可以不进行临床试验验证，但持证人应进行充分的论证，其与豁免目录一致，也与已上市产品完全相同。

如材料变更后产品不在豁免目录，则应考虑其是否和已获准上市产品在基本原理、结构组成、制造材料、生产工艺、

性能要求、安全性评价等方面基本相同，或者差异性不对产品的安全有效性产生不利影响。具体可参考《医疗器械临床评价技术指导原则》规定。

如上述评价路径均无法充分验证因材料变更所带来的风险，则还应进行临床实验验证。

需要说明的是，当临床评价仍然认为存在风险时，应根据 YY 0316 医疗器械风险管理对医疗器械的应用等标准要求继续通过风险控制措施、风险受益分析等手段进行评价，直至拒绝变化或降低风险至可接受水平。

四、变更举例

医疗器械种类繁多，按照其与人体接触时间的不同，可分为短期（<24 小时）、长期（>24 小时<30 天）及永久接触（>30 天）类产品，按照其是否植入人体，可分为植入物和非植入物产品。所用材料更是多种多样，按照器械所用材料种类可分为高分子材料、金属材料、生物活性材料等，高分子材料又包括聚氯乙烯、聚氨酯、苯乙烯类热塑性弹性体等，金属材料包括不锈钢、钛合金等，甚至相同名称的材料其组分也可能各有不同，比如聚氯乙烯材料，一般由聚氯乙烯聚合物和一定比例的添加剂组成，常见的添加剂包括增塑剂、抗氧化剂、稳定剂等。同是聚氯乙烯材料，其组成组分及含量可能完全不同。

一方面，相同类型的原材料（如聚氯乙烯、聚氨酯等）

可能包含不同的组成，不同的组成等均可对材料甚至对最终医疗器械产品产生不同程度的影响。如改变聚氯乙烯聚合物合成方式及分子量、添加剂组成和比例都会对最终聚氯乙烯材料的性能产生影响，进而对最终医疗器械产品的物理化学性能和生物安全性产生风险。

另一方面，医疗器械产品通常包括多种组件，且每种组件的材料一般均有所不同。所以不同组件的不同材料的变更对产品的安全性、有效性产生的影响也有所差异，审评时的关注点也各有不同。

一般来说，产品原材料发生改变一般包括以下几种情形：一是材料类型的改变，如输液管路材料由聚氯乙烯变成聚氨酯，透析器外壳由聚碳酸酯变成聚丙烯等；二是材料组分和/或配比发生改变，如聚氯乙烯中增塑剂、抗氧化剂的成分和/或比例改变，虽然材料类型仍为聚氯乙烯，但材料的性能已经完全不同；三是材料的加工方式的改变，比如某些橡胶材料的硫化工艺、金属材料的锻造工艺、透明质酸钠的提取方式等的改变；四是其他类型的改变，包括原材料供应商、牌号等的改变，这些改变可能还涉及前述改变类型。

所以，在进行因材料变化引起的风险评估过程中，持证人应根据原材料变化的具体情形、材料在医疗器械中发挥的作用以及医疗器械产品预期用途等风险因素进行综合分析评判，合理利用各种手段进行风险评估，最大限度降低变化

带来的可能风险。

（一）原材料类型的改变

一般来说，原材料类型的改变需要考虑原材料在器械中的应用，如果属于器械的主要部件用材料，其风险除了对器械本身性能影响之外，还应考虑器械的临床应用是否会产生风险，而对于次要或者不与人体发生接触的组件材料发生改变时，一般不需要临床评价，但某些产品或某些变化情形例外。具体示例如下：

1. 中空纤维血液透析器

中空纤维透析器一般由外壳、透析膜、封装胶、端盖、密封圈等组成，用于肾衰竭患者的血液透析治疗。

由于中空纤维膜是透析器产品发挥作用的基本载体，且与人体循环血液发生直接接触，因此如果膜材料发生改变，按照附录中评价流程，则需要进行生物学评价以确保不会产生生物学危害。除此之外，由于新材料的使用，其对产品的物理、化学和生物学性能均产生影响，还应进行其他实验室研究，特别是对产品有效期、包装完整性、可沥滤物等都需要重新评估。但充分的实验室研究和生物学评价并不足以消除其所有潜在的风险，比如，由于该类产品与循环血液接触，材料与血液的相互影响以及临床性能无法通过实验室研究及生物学评价完全验证，因此还需要通过临床评价的方式评价其安全有效性。需要说明的是，膜材料的改变应进行首次

注册申报。

但如果是透析器外壳材料的改变，由于其本身不与人体组织或血液直接接触，其材料的改变不会对透析器最主要性能清除及滤过性能产生实质性影响，因此可以通过常规的实验室研究完成，不需要通过临床评价的方式评价其新增风险。

2. 面部植入材料

整形用面部假体由膨体聚四氟乙烯变更为硅橡胶，属于医疗器械主体材料类型发生变更。两类材料制备的面部植入体在理化性能方面存在较大差异，例如 ePTFE 材料属于高分子树脂，表面有微孔，具有高强度耐腐蚀等优点，硅橡胶材料属于弹性体，存在较好的弹性，表面往往较光滑。鉴于两者化学组成、生产工艺、高分子结构完全不同，此种变化情况，申请人应提交产品理化性能的研究资料，包括生物学评价资料。考虑到整形用面部假体材料的变化对与填充整形效果、局部植入异物反应等安全性指标存在较大影响，还需要进行规范的临床评价。

3 球囊扩张导管

球囊扩张导管外管材料由聚氨酯变更为聚醚嵌段聚酰胺，应开展实验室研究评价产品性能的变化情况，重点关注模拟使用、推送性能、抗扭转性、追踪性能及化学性能，另外应重新开展生物学评价。鉴于该产品已列入《免于进行临床试验的第三类医疗器械目录》，在临床评价时应重点关

注变化前后产品性能的对比分析数据，分析变化情况对产品安全性有效性是否造成不利影响。

4. 椎间融合器

椎间融合器作为骨科植入性医疗器械，是实现脊柱相邻椎间隙融合的永久植入物，其安全性和有效性直接影响相邻椎体骨性融合的效果。

由于融合器是属于与人体骨/组织发生直接接触的产品，如材料类型发生改变，如钛制椎间融合器变为 PEEK 椎间融合器，按照附录中评价流程，需要进行生物学评价。除此之外，由于新材料的使用，其对产品的力学和生物学性能均产生影响，还应进行其他实验室研究，如：沉陷试验、动静态压缩、剪切试验等。但充分的实验室研究和生物学评价并不足以证明其有效性，比如，由于新材料选用，产品设计的变化，融合器植入后的椎体间骨融合效果无法通过实验室研究及生物学评价完全验证，因此还需要通过临床验证的方式评价其安全有效性。

5. 骨科手术工具手柄

聚缩醛变成胶木手柄，在满足使用和反复灭菌要求的情况下，可以不进行临床评价。

（二）材料组分/配比发生变化

鉴于高分子材料的复杂性，虽然有些材料名称未发生变化，但其组分或者配比已发生改变，比如聚氯乙烯材料中所

用的添加剂的改变等。根据变化发生的部位也可分为主要组件材料的改变和次要组件材料的改变，参考附录中的路径基本与前述材料特征的改变相似。

1. 一次性使用输液器

一次性使用静脉输液器一般包括静脉针或注射针、针头护帽、输液管路、药液过滤器、流速调节器、滴壶、瓶塞穿刺器、空气过滤器等组成，用于静脉输液。因输液管路为输液器的主要组件，且其与药液直接接触，属于产品风险点，审评时属于重点关注。

聚氯乙烯材料一般包括聚氯乙烯聚合物、增塑剂、抗氧化剂、稳定剂等成分组成，且增塑剂比例一般占比 30% 以上，当该类产品的增塑剂发生改变时，需要根据产品风险特点而定。比如由于输液器中的聚氯乙烯管路和药液直接接触，且管路属于产品的主要部件，因此当管路中聚氯乙烯材料增塑剂发生改变时一般建议企业采用首次注册的形式申请，评估的流程与前述相似，值得指出的是，由于绝大部分输液器产品均属于豁免临床试验的产品，因此，即便是管路中材料的组分含量的改变，一般也不需要临床验证。

如果是输液器中聚氯乙烯滴斗材料中增塑剂改变的话，由于滴斗占输液器比重较小，对产品的风险相对可控，一般关注产品性能（包括理化、生物学评价）、有效期、增塑剂等。

2.可吸收缝合线

可吸收缝线主要包括羊肠线和合成纤维线两大类，用于手术期间的组织缝合。其中合成纤维线材料品种较多，如 PLGA、PDS 等。

以 PLGA 缝合线为例，PLGA 也就是乙交酯丙交酯共聚物，可通过调整乙交酯丙交酯的比例，获得不同降解性能和力学性能的缝合线。如果企业调整了其中 PLA 和 PGA 的比例，则会导致缝线降解性能、力学性能等材料学特征的不同，该性能的差异除了进行实验室研究外，还应进行充分生物学评价以及动物实验研究，同时，由于变更配方后的材料性能差异，导致其临床使用部位及其安全有效性的不同，还应进行临床评价，验证其是否满足临床安全有效性的要求。

2. 角膜接触镜护理液

角膜接触镜护理液包括氯化钠、磷酸盐等成分，若申请人将护理液中各成分的比例进行调整，属于医疗器械主体材料的组分/配比发生变化。建议开展 PH、渗透压、黏度等理化性能的测试，同时验证与镜片的物理相容性、产品稳定性及清洁率等可能影响的产品功能。鉴于组分/配比的变化对产品功能可能造成影响，开展临床评价时应重点评价申报产品与市售产品在功能方面的差异，进一步分析变化情况对产品临床应用时安全性有效性是否带来不利影响。

3.彩色角膜接触镜

彩色角膜接触镜用于矫正近视并改变虹膜颜色，产品分为不同种颜色的镜片，相互之间涉及染料成分及配比的不同。若角膜接触镜中使用的染料成分/配比发生改变，应提供新增染料的安全性数据，包括该染料在医疗器械方面的临床使用史、接触镜萃取试验等，对于萃取率限量要求进行重新验证，另外考虑重新进行生物学评价及褪色试验等研究。若上述临床前研究资料充分，可不需要通过临床评价进一步收集产品安全性及有效性证据。

4.人工关节用丙烯酸骨水泥

该产品由一般由粉体与液体两部分组成，粉体中包含聚甲基丙烯酸甲酯均聚物或含有聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物或者两者的混合物构成的聚合物粉体、引发剂过氧化二苯甲酰、显影剂二氧化锆或者硫酸钡、抗生素、着色剂等；液体中含有甲基丙烯酸甲酯（MMA）单体、活化剂 N，N-二甲基对甲苯胺、阻聚剂对苯二酚、着色剂等。

丙烯酸树脂骨水泥粉体和液体的组分和配比改变，产品性能及工作特性也会产生相应改变，这种改变仅通过体外试验研究、台架试验、生物学评价等无法评估其风险或验证其与改变前的产品等同，这种情况下有必要通过临床评价验证其关节固位的有效性。

（三）材料的加工方法的改变

医疗器械所用原材料主要包括高分子和金属材料两大

类，以高分子材料为例，其合成路线一般包括聚合、造粒等过程，根据聚合的方式不同又可分为加聚反应和缩聚反应两大类，不同聚合方式、引发物的不同等均对聚合物的聚合度等产生影响，进而造成高分子塑料的性能差异。

在最终医疗器械持证人获知原材料加工方式的改变前提下，企业应按照附录 1 中评估路径并根据产品特点充分评估材料加工方法差异对产品性能的影响，

值得说明的是，医疗器械注册人有义务获得原材料组分及加工方式的改变，并充分评估其对终产品的影响，必要时可通过对原材料供应商的入厂检查、化学分析等方式获取。当发现原材料的某些性能指标发生改变，应及时与原材料生产企业进行确认，以确保最终医疗器械产品的稳定。

例如，硅橡胶植入物材料由双组份加成硫化变更为热硫化，该硫化方式的变化预期将对产品物理性能造成影响，针对不同产品选择适用的物理性能项目进行研究，例如乳房植入体的壳体材料硫化方式变化，产品应考虑壳体扯断伸长率、壳体拉伸永久形变、壳体抗撕裂性能、壳体耐磨性能、植入体抗冲击性能、静态破裂性能、疲劳性能等。该硫化方式的变化预期影响产品的化学性能，例如乳房植入体的壳体材料硫化方式变化，应考虑的化学性能项目包括干燥失重、微量元素、蒸发残渣、酸碱度、紫外吸收、重金属总量、D4 与 D5 等小分子硅氧烷的残留限量，针对加成硫化方式的还原

物质项目不再要求，而针对热硫化的过氧化物项目应进行测试。鉴于硫化方式的变化对产品理化性能影响较大，建议对产品的安全性及有效性开展规范的临床评价。

TC4 钛合金塑性加工材在骨科植入领域得到广泛应用，随着技术的进步，部分由传统锻造加工方式制造的产品，如人工髋臼杯、定制型假体等，如采用增材制造技术可实现多孔与实体结构的结合，但加工方式的改变，会带来产品弯曲疲劳性能的下降和金属离子析出的风险，除进行相关力学性能验证和生物学评价外，还需采用临床评价的方式证明其安全有效性。

（四）其他相关变更

生产医疗器械用原材料除前述材料类型、材料组分的改变外，实际生产或审评过程中还会存在其他具体涉及原材料的改变形式，这些变化形式可能涉及以上三种变化情况，具体如下所示：

1.原材料供应商发生改变

出于生产的需要，对于同一种原材料，持证人常常会采用两个或两个以上的供应商供货，或在产品获批后对其材料供应商进行变更，以确保生产的稳定进行。但对于某些材料特别是对于高分子材料而言，不同供应商的同一种原材料的组分可能差异较大，甚至相同的高分子聚合物和添加剂组成及比例的不同、聚合物的加工方式、聚合度等的不同，也会

对产品的性能产生较大的影响，因此，对高分子材料的供应商改变应区别对待。

对供应商的改变时，持证人首先需对新增供应商进行质量控制，并提供相关资料，除提供与供应商的外购协议（包括质量协议）、原材料质量控制标准、原材料检测报告、原材料供应商资质证明等之外，如无法确定两个供应商所用原材料的组分、含量、合成方式相同或者新供应商提供原料相关风险低于原供应商提供原料的情况下，一般还应提供的资料包括：对不同来源原材料制成的产品分别进行性能验证/确认和风险评估（包括生物学评价），以确保两种来源原材料制成的产品性能一致，且均符合安全有效性要求。必要时，还应进行临床评价，具体可参照前述材料改变部分论述。

例如，骨科植入类产品所用金属材料，如符合 GB/T13810 标准的 TC4 钛合金塑性加工材，因已有成熟国标行标，生产企业在采购时，在保持符合的标准和原材料牌号不变的情况下，供应商 A 换为供应商 B 时，经过供应商评估的情况下，在满足生产质量体系规范的情况下，更换原材料供应商。

骨科植入类产品所用 PEEK 材料，不同供应商提供的原材料虽然符合 YY/T0660《外科植入物用聚醚醚酮 PEEK 聚合物的标准规范》标准，但标准中只规定了此类聚合物的基本要求，不同供应商、不同牌号的 PEEK 材料在理化参数及性能上存在差异，当企业更换供应商或材料牌号时，除通过

实验室研究及生物学评价说明其差异可接受外，还需要通过临床评价的方式证明其安全有效性。

硅橡胶乳房植入体内容物凝胶的供应商发生变更，若变化前后的两个供应商均有硅凝胶材料主文档进行过备案，审评时可分别调取主文档材料对硅凝胶材料的助剂使用情况、理化性能情况进行对比分析，初步掌握因供应商变化而造成的材料实质变化情况，确定风险点，进而进一步要求申请人有针对性的提供研究资料。

2.原材料牌号的改变

对于部分金属材料来说，由于有国际上公认的牌号，所以改变供应商但不改变其牌号，对其产品性能影响不大，一般不需要额外的评估。但如果是牌号的改变，某些情况下是由于标准的升级而带来的牌号改变，但其实际组分与原来完全相同，则可以认为其未发生变化。但如果牌号改变的同时伴随着组分的改变，则需要根据具体的变更情形参考流程图要求进行评价。

对于高分子材料而言，由于国际上没有统一的牌号，都是由企业根据产品特点自定，因此原材料牌号的改变，企业一般需要根据改变的实际参考前述材料改变的评价路径具体问题具体分析、评价。

3.表面改性处理

为提供医疗器械产品临床使用效果，持证人常对原材料

最终产品进行涂层处理，或者直接外购带有涂层的原材料。但随着技术的进步，企业有时需对原材料的涂层进行调整改变。

一般而言，由于涂层是与人体发生直接或间接接触的部分，根据附录 1 中评价要求，涂层的改变首先意味着需要进行生物学评价。同时，由于涂层本身即是为了提高产品的某方面的性能，如抗凝、润滑等，那么涂层的改变还应考虑其性能的重新验证。但是否需要进行临床评价还应结合产品及相应风险具体考虑，此处不再赘述。

其他如原材料制备所用材料的来源改变、溶剂的改变、材料物理形态的改变、控制标准的改变（包括质量控制项目、控制要求和检验方法等）、原材料的包装材料等涉及制造最终医疗器械所用材料的改变项目，均可参照上述评价过程进行。

五、讨论

我国目前已实施材料主文档备案制度，如原材料供应商已进行主文档登记，当主文档内容发生变化有可能对相关医疗器械产生影响时，主文档所有者应在发生类似变化之前主动告知授权使用主文档的医疗器械注册人所有相关变化内容。告知的内容应尽可能详尽，使得被授权企业可以合理评估主文档的更新对所注册的医疗器械产品安全有效性的影响，以便采取措施以满足相关法规要求，必要时，按照相关程序进行注册变更，但医疗器械持证人是医疗器械产品质量

的责任方，双方应告知的内容及要求应由主文档所有者和持证人签署的责任义务协议中规定，持证人不能因为主文档所有者的原材料发生改变未进行主文档更新而豁免其作为医疗器械第一责任人的主体责任。

另一方面，《医疗器械生产质量管理规范》第六章第三十七条规定：当选用的材料、零件或者产品功能的改变可能影响到医疗器械产品安全性、有效性时，应当评价因改动可能带来的风险，必要时采取措施将风险降低到可接受水平，同时应当符合相关法规的要求。因此，当生产产品所用的材料发生可能影响产品安全性和有效性的改变时，不管是否触发变更注册或首次注册，还是仅需要通过体系控制的材料改变，持证人首先要根据企业质量管理体系要求，开展风险评估并做好相关工作，并通过企业变更控制程序进行评审、验证、确认、批准等工作，保证其质量管理体系的持续有效运行。然后还应根据法规要求评估是否需要进行变更注册或首次注册，如需经过审批，则应待审批完成后才能将这种材料变化融入实际生产中。

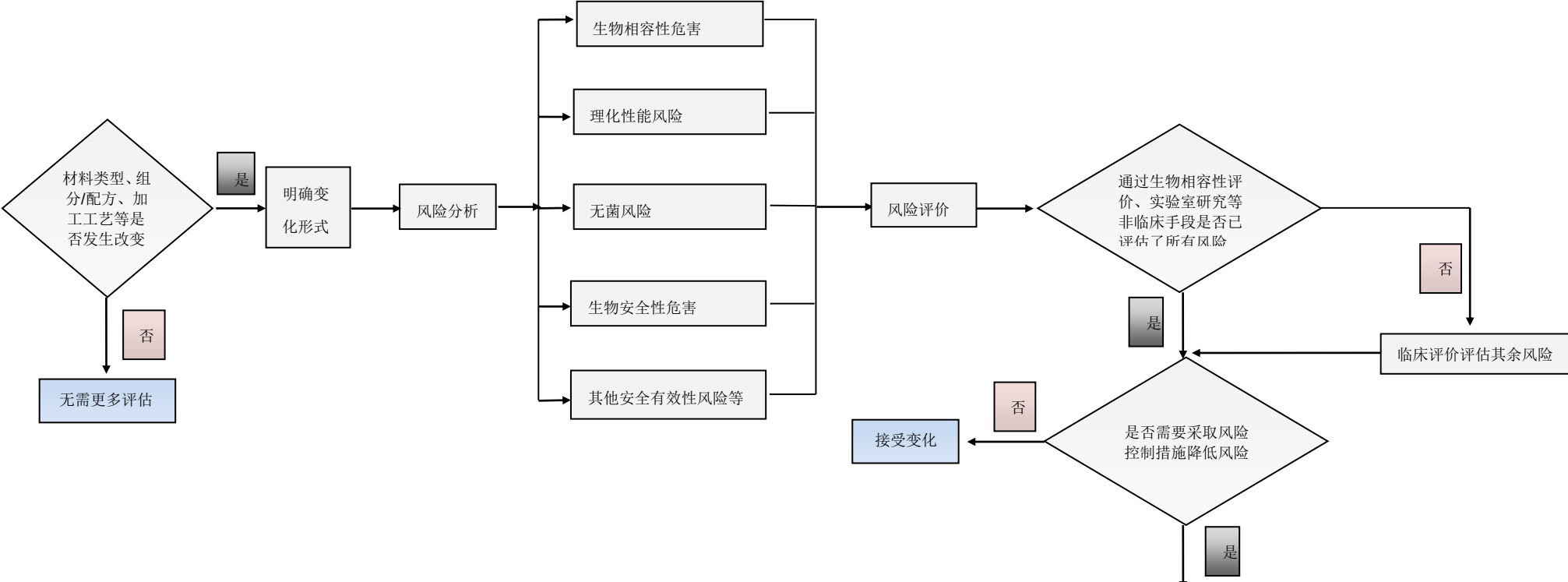
最后，风险管理应贯穿于医疗器械产品整个生命周期，变更后产品上市后也应继续通过不良事件监测等手段对医疗器械风险信息进行收集、评价、干预、控制、预防，最大限度地控制医疗器械潜在的风险，才能保证医疗器械安全有效。

参考文献：

- 1.FDA.Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device[EB/OL].
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device>,2017-10/2019-05.
2. 国家药品监督管理局.医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则 [EB/OL].
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/336317.html>,2019-04/2019-05.
3. FDA. Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device[EB/OL].
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device>,2017-10/2019-05.
- 4.FDA： 30-Day Notices, 135-Day Premarket Approval (PMA) Supplements and 75-Day Humanitarian Device Exemption (HDE) Supplements for Manufacturing Method or Process Changes[EB/OL].
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/30-day-notices-135-day-premarket-approval-pma-supplements-and-75-day-humanitarian-device-exemption>,2011-04/2019-05.
- 5.YY/T 0316-2016,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

附录 1

无源医疗器械产品原材料改变评价流程



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

刊色