



# 无源植入性医疗器械注册 申报存在问题

国家食品药品监督管理总局  
医疗器械技术审评中心

## 主要内容

- 首次注册申请中存在问题
- 延续注册申请中存在问题
- 许可事项变更申请中存在问题

# 首次注册申请要求

根据《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》（2014年43号）：

- ✓ 申请表
- ✓ 证明性文件
- ✓ 医疗器械安全有效基本要求清单
- ✓ 综述资料
- ✓ 研究资料
- ✓ 生产制造信息
- ✓ 临床评价资料
- ✓ 产品风险分析资料
- ✓ 产品技术要求
- ✓ 产品注册检验报告
- ✓ 说明书和标签样稿
- ✓ 符合性声明

## 综述资料:

**综述资料: 产品描述: 1.无源医疗器械, 描述产品工作原理、作用机理(如适用)、结构组成(含配合使用的附件)、主要原材料, 以及区别于其他同类产品的特征等内容; 必要时提供图示说明(法规)**

- 未明确产品基本信息
- 在同类产品的对比分析资料中, 未明确提供材料成分比例
- 未提供清晰的产品结构示意图, 未表明所有组件的位置
- 未明确产品不同型号间的差异情况
- 未明确产品中所有组件的材料组成
- 未明确材料是否具有商品名或型号/牌号
- 未提供配件供应商清单, 供购协议、资质和验收标准、报告
- 未提供所有材料的供应商清单, 供应商资质和供购协议, 以及入厂标准和验收报告
- 部分外购已上市组件的注册证过期, 需提供批准文号和批准文件复印件

## 综述资料:

**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。(法规)

### •未明确产品的内包装材料信息, 未提供包装的图示

**适用范围:** 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》第七十六条定义的目的, 并可描述其适用的医疗阶段(如治疗后的监测、康复等); 明确目标用户及其操作该产品应当具备的技能/知识/培训; 说明产品是一次性使用还是重复使用; 说明预期与其组合使用的器械。(法规)

### •适用范围和禁忌症与产品申报产品的实际情况不完全一致

**适用人群:** 目标患者人群的信息(如成人、儿童或新生儿), 患者选择标准的信息, 以及使用过程中需要监测的参数、考虑的因素。(法规)

### •产品的适用范围和适用人群不规范

### •其他:

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

## 研究资料：

**产品性能研究：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，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容、辐射安全）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、采用的原因及理论基础。（法规）**

- 研究资料中所引用的参考文献未提供原文及中文翻译件
- 未提供产品技术要求各项目（包括补充项目）的指标及试验方法的确定依据，未提交所参考的文献及研究资料
- 未提供降解产物在体内代谢情况研究资料和最终降解产物及代谢途径
- 未提供终产品中凝胶粒径分布的研究资料和质控资料
- 未提供产品中药物和涂层体外释放动力学研究资料
- 未提供药物在体内的吸收动力学及代谢研究资料
- 未提供药物含量均匀性测试中接受标准的确定依据

研究资料:

产品性能研究:

- 未确认所提供的性能研究资料中，研究样本及数据结论对产品安全性和有效性评估是否充分及其合理性
- 未确认验证的样品是否具有典型性
- 未根据产品的风险控制，确认验证项目是否足够
- 未明确药物与药物载体的比例及涂覆量，未提供设计依据及验证性资料
- 未明确药物载体所用剂量的选择依据
- 未提供药物载体在输送过程中体内脱落情况的研究资料
- 未提供药物剂量设计依据及验证性资料
- 未提供产品中药物和涂层完整性、牢固度研究报告

## 研究资料:

- 未阐述产品技术要求中保证产品安全有效的性能要求、性能指标及检验方法的确定依据, 未提供涉及到的研究性资料、文献资料
- 未提供与临床应用相关的产品结构、组成及性能方面的设计验证资料
- 产品有效期验证资料缺少化学性能的稳定性验证
- 未评估验证项目的充分性, 如:未对支架部分的疲劳性能、MRI兼容性、输送系统尖端构形以及水合性进行验证, 未对重金属中微量元素进行验证

## 研究资料:

**生物相容性评价研究资料: 应对成品中与患者和使用者直接或间接接触的材料生物相容性进行评价。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**

- 未提供生物学试验的方法信息, 未经检验机构确认
- 未确认是否所有项目均为对终产品的评价
- 生物学试验项目未说明样品情况
- 生物学试验检测未提供检测机构资质证明

## 研究资料:

- 未提供细胞毒性的分级判定方法
- 生物相容性试验未按要求采用样品原液进行
- 对于原液不适用而采取浸提方法的生物学项目，未提供浸提试验方法的确定依据，包括浸提介质、浸提液比例、浸提温度和时间等试验条件等
- 未提供对产品中预期植入人体材料中含材料性热原的风险分析、控制资料及相关支持性资料
- 生物相容性评价项目不全，建议参考GB/T16886系列标准及《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械[2007]345号）进行补充如：缺少亚慢性全身毒性及遗传毒性具体的试验方法

## 研究资料:

### 生物相容性评价研究资料:

- 在生物学评估报告中，从资料中获取的信息提示,已上市产品组成信息与注册申请产品的组成不一致，不能完全体现注册申请产品的所有生物学评价数据
- 未明确产品材料中是否有颜料/染料、焊接剂等添加剂，未阐述相应的生物相容性风险；未提供药物载体的生物学评价资料；未提供终产品的热原评价等
- 抗肿瘤药物（如：紫杉醇）接触局部细胞内药物浓度会远远高于癌症治疗浓度，存在致癌性和遗传毒性风险，未提供相关评价性资料

**建议参照GB/T16886系列标准提供完整的生物学实验报告，包括试验动物品系、数量、具体实验过程、结果分析等**

## 研究资料:

**生物安全性研究: 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), 并描述生产过程中对病毒、其他病原体及免疫源性物质去除或灭活方法的验证试验; 工艺验证的简要总结**

- 未按照《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》提供生物安全性研究资料
- 未明确产品的病毒灭活工艺, 未提供病毒灭活制样方法的依据
- 病毒灭活实验选用的指示病毒不具有代表性, 如: 缺少RNA无囊膜类型的病毒进行验证
- 未提供病毒灭活工艺验证报告的原件

## 研究资料:

**灭菌工艺研究资料：产品有效期和包装研究：1.有效期的确定：如适用，应当提供产品有效期的验证报告。2.对于有限次重复使用的医疗器械，应当提供使用次数验证资料。3.包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。（法规）**

- 未提供所用灭菌方法（如：环氧乙烷）的确认报告的详细数据，如：
  - 未明确灭菌工艺中残留物信息（如环氧乙烷及2-氯乙醇等）及采取的处理方法及相关控制研究资料
  - 未提供过滤除菌工艺无菌保证水平（SAL）的验证数据
  - 未在环氧乙烷灭菌验证报告中明确验证的产品规格型号并判断是否有典型性，未明确样本量
  - 未提供该产品完整的初始污染菌（产品微生物负载）测试报告，未提供符合相关的标准要求的具体取样方法和样本量，未提供校正因子的制定和生物负载估算的具体过程

研究资料:

产品有效期和包装研究

•货架期验证资料:

- 未提供完整的有效期验证报告，包括方案、具体的实验数据、产品自身性能稳定性和包装系统的无菌保持能力
- 未提供加速老化条件的确定依据
- 未详细提供产品性能老化的验证报告
- 未确认验证项目是否充分
- 未提供实时老化验证数据并同加速试验数据进行比较分析

## 研究资料:

- 产品有效期和包装研究

- 在加速老化和实时老化报告中，未明确验证的样品是否为本次注册申报产品，且未明确验证的样本量及相关具体数据，未确认样本量和数据是否具有统计学意义

- 未提供实时老化验证数据与加速试验数据比较分析资料

- 货架期验证资料：如：介入性心脏瓣膜

- 未对径向支撑力和COF进行评估

- 未对流体力学研究中跨瓣压差和返流进行评估

- 未对产品装载压缩和释放性能进行评估

- 未对输送系统的模拟使用如扭转性、推送性、追踪性进行评估

- 未提供输送系统抗弯曲/扭结性能

- 包装研究

- 未明确产品包装的形式

- 在包装性能验证中，未考虑补充其微生物屏障性能的相关检测项目

## 研究资料

**临床前动物试验：如适用，应当包括动物试验研究的目的、结果及记录。  
(法规)**

- 未提交动物试验资料。如不适用应说明理由并提供依据
- 未提供选择动物模型的确定依据
- 未提供选择动物模型中应用部位的依据
- 未提供针对产品模拟使用情况的验证资料，如：
  - 未提供试验样品的相关信息，未提供选择动物模型的相关信息
  - 未提供试验动物样本量的确定依据，以及不良事件发生的原因以及与器械相关性的分析

## 生产制造信息：

**无源医疗器械：应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并说明其过程控制点。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。（法规）**

- 未注明关键工艺和特殊工艺，未说明其过程控制点
- 未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
- 未提供关键工艺和特殊工艺的验证资料
- 未提供加工助剂等小分子物质的控制情况及限量要求，未明确小分子物质的人体可接受阈值并提供支持性资料,如：

-未明确生产加工过程中溶剂的使用情况，未评估溶剂毒性以及溶剂残留的情况

-未提供萃取工艺和清洗工艺的验证资料

**注：生产加工工艺中如存在委托加工或外购情况应提交相关协议**

## 产品技术要求：

医疗器械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》的规定编制。产品技术要求一式两份，并提交两份产品技术要求文本完全一致的声明（法规）。

- 未根据技术要求编写规范指导原则规范技术要求格式
- 未按照144号文要求，提交注册产品标准和产品技术要求的对比表
- 未提交与检测报告签有相同印章和骑缝章的《拟申请注册医疗器械产品标准预评价意见表》和经过预评价的产品标准或产品技术要求原件
- 所提交的产品技术要求与原注册产品标准在部分试验方法上不一致
- 理化性能要求项目不全
- 未明确产品尺寸允差范围
  - 未明确各规格型号产品相关尺寸参数
  - 未明确各尺寸参数的测量位置

## 产品技术要求:

- 试验方法中未提供相关测量条件
- 注册申请表中明确了产品组成，在产品技术要求中却未体现。如：包含导引导管、导丝组件，但在产品技术要求中无相关要求
- 未制定生产过程中引入的有害化学助剂残留量控制要求
- 未明确产品体外降解性能要求，如：未提供完整降解周期的降解速率的控制指标（如不同降解时间的产品质量损失）
- 产品说明书中宣称的指标与产品技术要求不一致

## 检测报告：

- 未根据产品各规格型号间的异同提交检测型号具有典型性的支持性资料
- 部分检验项目的检测样品非终产品，也未说明理由并提交依据
- 不明原因地提交了多家检测机构出具的检验报告

## 产品说明书和最小销售单元的标签样稿

- 未按照6号令提供产品说明书
  - 未根据临床试验或临床评价支持的范围撰写说明书的适用范围和适用人群
  - 标签中部分信息不明确，如注册人住所、联系方式、注册证信息等不应均标识见外包装。如规格型号、生产日期等
  - 符合性声明中未明确所引用标准为现行有效标准
  - 未明确编制/修订日期信息

## 产品说明书

- 中文说明书与原文说明书不一致
  - 原文说明书中部分注意事项未在中文说明书中体现
  - 原文说明书中部分禁忌症未在中文说明书中体现
  - 未提供临床所有可能产生的并发症及副作用信息

# 延续注册申请存在问题



## 延续注册申请资料要求：

- ▶ 申请表
- ▶ 证明性文件
- ▶ 关于产品没有变化的声明
  
- ▶ 原医疗器械注册证及其附件的复印件、历次医疗器械注册变更文件复印件
  
- ▶ **注册证有效期内产品分析报告**
- ✓ 产品临床应用情况，用户投诉情况及采取的措施
  
- ✓ 医疗器械不良事件汇总分析评价报告，报告应对本产品上市后发生的可疑不良事件列表、说明在每一种情况下生产企业采取的处理和解决方案。对上述不良事件进行分析评价，阐明不良事件发生的原因并对其安全性、有效性的影响予以说明
  
- ✓ 在所有国家和地区的产品市场情况说明

## 延续注册申请存在问题

### 延续注册申请资料要求（续）：

- ✓ 产品监督抽验情况（如有）
- ✓ 如上市后发生了召回，应当说明召回原因、过程和处理结果
- ✓ 原医疗器械注册证中载明要求继续完成工作的，应当提供相关总结报告，并附相应资料

#### ▶ 产品检验报告

产品检验报告可以是自检报告、委托检验报告或符合强制性标准实施通知规定的检验报告。其中，委托检验报告应由具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具

#### ▶ 符合性声明

## 存在问题：

### • 产品分析报告：

- (一)、(二)、(四)、(五)、(六)章中的相关内容仅提供境内资料，未提供境外资料
- 在产品临床应用情况中未说明产品自上市以来的销量和投诉情况
- 未提供产品自上市以来的销量和投诉等情况，如有投诉或不良事件，应提供原因分析和处理情况

### • 产品技术要求：

- 未执行《医疗器械产品技术要求编写指导原则》
- 未进行注册人签字公证或未提供授权编写中文技术要求声明
- 提交的产品技术要求与原注册产品标准相关要求不一致
- 未明确规格型号的划分说明
- 引用国家标准、行业标准或中国药典，未注明相应标准的编号和年号以及中国药典的版本号

存在问题:

- **产品技术要求:**

- 未提供技术要求与标准变化对比表
- 提交产品技术要求应一式两份，并提交电子版

- 注册证复印件需由注册人说明其为原件复印件并公证
- 所有注册人签字的文件都需要公证文件
- 说明书中应明确最小销售单元信息
- 代理人授权书中职责不符合4号令第14条要求
- 符合性声明中内容不符合43号公告的要求，符合标准列表不全面

## 存在问题：

- 未提交原注册产品标准原件以及复印件，未按照总局行政事项受理服务中心关于医疗器械（含体外诊断试剂）延续注册申报资料有关问题的公告(第144号)的要求，提交相关资料的内容与注册产品标准原件内容一致的声明，并说明在我国上市的产品如何保证符合注册产品标准的情况
- 说明书中：
  - 未提供原版说明书
  - 产品技术要求和注册证号需留空

# 许可事项变更申请存在问题

## 许可事项变更申报要求：

- ▶ 申请表
- ▶ 证明性文件
- ▶ **注册人关于变更情况的声明**
- ▶ 原医疗器械注册证及其附件复印件、历次医疗器械注册变更文件复印件
- ▶ **变更申请项目申报资料要求**

根据具体变更情况选择提交以下文件：

- ✓ 产品名称变化的对比表及说明
- ✓ 产品技术要求变化的对比表及说明
- ✓ 型号、规格变化的对比表及说明
- ✓ 结构及组成变化的对比表及说明
- ✓ 产品适用范围变化的对比表及说明
- ✓ 进口医疗器械生产地址变化的对比表及说明
- ✓ 注册证中“其他内容”变化的对比表及说明
- ✓ 其他变化的说明

# 许可事项变更申请存在问题

## 许可事项变更申报要求：

- ▶ 与产品变化相关的安全风险管理报告
- ▶ **变化部分**对产品安全性、有效性影响的资料
- ▶ 分析并说明变化部分对产品安全性、有效性的影响，并提供相关的研究资料。**适用范围变化的必须提供临床评价资料**
- ▶ 针对产品**技术要求变化部分**的注册检验报告
- ▶ 符合性声明

## 存在问题：

- 注册证复印件未由注册人说明其为原件复印件并签章公证
- 未提供文件详细说明新增产品与原批准产品的异同，同时分析并说明变化部分对产品安全性、有效性的影响，并提供相关的研究资料，如功能性验证、灭菌验证、临床评价等
- 未详细说明技术要求变更的具体内容，未提供支持性资料
- 引用的标准应注明时间信息
- 对于技术要求中新增的项目未提交相应的检测报告
- 提供了新增产品的注册检测报告，未提供所检测规格产品的典型性设计依据

## 存在问题：

- 代理人委托书翻译件不准确，同时承诺书内容与委托内容不一致
- 未提供产品变化后相应验证资料,如:生物学评价资料
- 未提供原注册产品标准，以进一步评估是否完成了针对产品技术要求变化部分的注册检验报告，如外观、断裂等
- 变更注册,不需提交新的产品技术要求，仅针对变化部分提交两份标准修改单
- 符合性声明中所列所符合标准清单不完整
- 公证件不能体现与原文件的关联性

# 医疗器械临床试验中存在问题

## 技术审评环节:

- ▶ 临床机构签章**应签临床试验机构章而非器械处章**
- ▶ 各个参与的临床试验基地的**伦理批件不完整**
- ▶ **未提供各分中心的临床试验方案，临床试验协议，伦理批件，知情同意书样张和分中心小结**
- ▶ 负责临床试验的医疗机构的**临床试验管理部门意见、临床试验方案表中管理部门的意见、伦理委员会意见等处仅有盖章未出具相应意见**
- ▶ **数据管理报告及统计分析报告未加盖代理人签章**

# 医疗器械临床试验中存在问题

- ▶ 未提供样本量的具体计算过程
- ▶ 试验组和对照组在试验操作过程中**两组的基线不均衡**
- ▶ **主要疗效指标缺失的病例未进入FAS集**，应选择合适的缺失值填补方法重新分析
- ▶ 未明确盲法的具体实施方法及操作规则：如：阅片测量过程中

# 医疗器械临床试验中存在问题

- ▶ 临床试验主要终点仅考虑即刻的手术成功率，**未考虑产品中远期有效性**，如：主动脉覆膜支架进行主动脉腔内治疗，临床最为关注的问题是产品的中远期疗效
- ▶ **所验证的型号与申报的产品型号不一致**
- ▶ **方案和报告中样本量不一致**

# 医疗器械临床试验中存在问题

- ▶ 未明确主要终点指标及时间窗的选择依据
- ▶ 未提供临床主要评价指标的制定依据
- ▶ 未提供受试样本量的确定依据
- ▶ 未提供样本量计算公式中各参数的确定依据,如:非劣效界值
- ▶ 未提供临床随访时间的确定依据

# 医疗器械临床试验中存在问题

- ▶ 未提供**多中心数据汇总的统计分析数据**
- ▶ 未提供基线均衡性分析数据
- ▶ 试验设计采用非劣效假设检验，试验结论未验证统计学上非劣效假设检验是否成立

# 医疗器械临床试验中存在问题

- ▶ 有较多病例轻度违背临床试验方案
- ▶ 各临床中心入组病例数差异较大，应分析中心效应影响
- ▶ 未对于不良事件进行分析说明，未评估与产品的相关性
- ▶ 未明确患者死亡的原因，明确同器械的相关性

# 医疗器械临床评价中存在问题



- ▶ 应**按照《医疗器械临床评价技术指导原则》**提供产品的临床评价资料,如:提供文献检索、筛选方案、筛选报告
- ▶ 申报产品的相关文献,其**支持力度**不应低于《产品注册技术审查指导原则》中临床试验的要求
- ▶ 未具体明确**申报产品**与对比的**同品种**医疗器械的**结构差异**,未分析是否影响临床安全有效
- ▶ 申报产品的**适用范围**不应超出临床评价资料中选择对比的**同品种**医疗器械的适用范围

## 医疗器械临床评价中存在问题

- ▶ 未提供同品种医疗器械投诉及不良事件数量、投诉及不良事件的原因归类、各类别原因的投诉及不良事件数量、投诉及不良事件是否与产品有关等信息
- ▶ 对于严重不良事件，应以列表的形式提供事件描述、原因分析、处理方式等具体信息
- ▶ 对于申报产品还需提供产品在**国外临床使用情况**，如：**累积销售量、严重不良事件及其处理结果**等信息

## 医疗器械临床评价中存在问题

- ▶ 对于产品包，如:导管鞘、扩张器、穿刺针等，应针对产品包中每个单独组件**是否为豁免临床试验的产品**的情况提交评价资料：
- ▶ 如是，应提供各组件与豁免目录的详细对比资料，并提交各组件与《目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明，对比说明应当包括《申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表》和相应支持性资料
- ▶ 如否，对未豁免的单独组件，应重新提交临床评估资料



详情请登陆国家食品药品监督管理总局网站：

For details, please visit the Web site of CFDA

<http://www.cfda.gov.cn>

**THANKS!**



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