

# 植入式心脏起搏器注册技术审查指导原则

## ( 2016 年修订版 )

本指导原则旨在指导注册申请人对植入式心脏起搏器注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对植入式心脏起搏器的一般要求，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。

用于在特殊临床情况下使用的植入式心脏起搏器，可以不完全适用本指南的要求，但是需在技术文件中说明产品的特征及不适用的理由，并提供相应的证明资料（包括非临床试验及临床试验等相关资料）证明其安全性和有效性。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

本指导原则是国家食品药品监督管理局 2010 年发布的《植入式心脏起搏器产品注册技术审查指导原则》的修订版。本次

修订主要涉及以下内容：（一）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》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）的要求重新设置章节。（二）删除了与《医疗器械临床评价技术指导原则》不一致的临床资料的相关内容，并删除了与临床评价内容密切相关的动物试验内容。（三）删除了软件相关要求，直接采用《医疗器械软件注册技术审查指导原则》。（四）增加了注册单元划分、检测单元划分等内容。

## **一、范围**

本指导原则适用于针对心动过缓、改善心功能等治疗的植入式心脏电子装置，其中包括植入式再同步化治疗起搏器。电子装置的除颤功能不适用于本指南。本指导原则中提及的植入式心脏起搏器（以下将植入式心脏起搏器简称为起搏器）是指其脉冲发生器部分，不包括电极导线及附件（密封塞、转矩扳手、引导器、塑形钢丝等）的要求。按照《医疗器械分类目录》，起搏器的管理类别为三类，分类编码 6821。

## **二、综述资料**

### **（一）产品描述**

制造商应提供关于起搏器的技术说明文件，至少包括以下产品技术特征的说明：

1. 描述产品作用机理。
2. 对起搏器的结构、电路及工作特性的描述，包括：

（1）起搏器组成结构及工作原理。提供起搏器总体框图

(应体现各单元模块)、流程图，简述各模块的主要功能及相互关系；应包括正视图、侧视图、剖面图。

(2) 起搏特性：可采用的起搏模式（国际通用标识码）、基本起搏参数(参见技术要求部分内容)。

(3) 起搏定时及起搏逻辑时序图（block diagram and sequential timing diagram）。

(4) 能够说明脉冲输出及调控功能实现的电路原理图，包括输出波形、输出极性、脉冲宽度、输出幅度调控等。

(5) 能够说明感知及调控功能实现的电路原理图，包括输入网络、放大、频带、感知阈值调控电路等。

(6) 保护电路原理图：除颤保护电路，干扰脉冲保护电路，馈通滤波电路、奔放保护。

(7) 程控通讯电路原理图。

(8) 出厂设置。

(9) 物理特性：尺寸、重量等。

(10) 描述连接器类型及其满足的相关标准要求。

(11) 信息安全要求:起搏器通过射频通信技术与远程监护设备进行数据交换，远程监护设备通过无线网络将患者心脏相关数据传送到数据服务中心。制造商应提交关于射频通信安全和数据中心、数据传输、网络安全方面的风险管理文档：

①应说明与射频通信相关的风险及相应的风险控制措施，包括对起搏器和家庭监护设备进行未经授权的数据访问的风险。

②说明与数据中心、数据传输、网络安全风险相关的危害

分析、控制措施，列明所有可能的网络安全风险，提供网络安全控制措施的清单及其理由，说明保证数据中心软件完整性（如不被恶意程序破坏）的控制措施，说明为适合预期使用环境而采用的网络安全控制措施（例如用户身份认证机制、杀毒软件、防火墙等），并明确软件运行环境、系统软件与支持软件升级管理等要求。

3. 对起搏器植入材料进行描述，如外壳、接头、黏合剂等。提供材料的类型、来源、成分、商标（如有）、符合的标准（如适用）等。

4. 说明电池的特征，包括：

(1) 电池类型

(2) 电池标称电压、电池总容量、可用容量、设计容量

(3) 电池参数：起始电压与内阻、放电终了电压与内阻、更换指示时对应的电压及剩余电能。

(4) 不同放电条件下电池放电特征曲线

(5) 适应的温度范围

5. 提供对关键组件的规格和来源的描述，包括电路芯片、绝缘引出端子、数控及通讯芯片、存储器、传感器等关键电子元器件。

6. 制造商应综述同类产品的现状及发展趋势，描述本次申报产品与已上市同类产品的创新点、相似点和不同点，建议以列表的方式表述，比较的项目应至少包括产品名称、型号规格、工作原理、作用机理、起搏器的结构、电路及工作特性、植入

材料、电池、关键组件、生产工艺等。包括本企业已经上市同类产品或其他企业已经上市的同类产品。

7. 对于多种型号规格的产品应按照上述要求，列表说明各型号之间的异同。

## **(二) 包装说明**

描述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，并应说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。提交产品包装及灭菌方法的选择依据。在宣称的有效期内及运输条件下，保持包装完整性的依据。

## **(三) 适用范围和禁忌症**

建议参考中华医学会心电生理和起搏分会 2010 年修订版《植入性心脏起搏器治疗-目前认识和建议》及 2013 年修订版《心脏再同步治疗慢性心力衰竭的建议》。

# **三、研究资料**

## **(一) 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，包括工作原理、结构组成、电池、连接器类型、基本电性能指标、基本功能、特殊功能及与质量控制相关的其他指标的确定依据等，明确所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。如适用的国家标准、行业标准中有不适用的条款，也应将不适用的条款及理由予以说明。对于特殊功能，应提交详细资料说明作用机理及起搏器工作原理并验证准确性。

## **(二) 生物相容性评价研究**

植入式心脏起搏器的外壳、接头等材料直接与人体组织接触。对于所有与人体直接或间接接触的材料应进行生物学评价。制造商应提交对植入材料信息的详细说明，如外壳、接头、黏合剂等材料的类型、来源、成分、商标（如有）、符合的标准（如适用）等信息。制造商应提交生物学评价资料证明植入材料的安全性。

当起搏器按照制造商指定的用途使用时，制造商应对产品中任何可能与体液接触的材料释放的颗粒物数量进行控制。

对起搏器的生物学评价和释放颗粒物要求见附录 I。

### （三）灭菌工艺研究

1. 灭菌：制造商应明确灭菌工艺，灭菌方法及其选择的依据和灭菌效果的相关资料。

2. 残留毒性：起搏器灭菌使用的方法不应有残留，如灭菌使用的方法出现残留，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料；残留毒性不应对人体造成影响。如为环氧乙烷灭菌，其残留量应不超过 10 微克/克。

### （四）产品有效期

参考《无源植入性医疗器械货架寿命指导原则》中对植入医疗器械货架有效期的相关要求提供技术文件。

制造商在制定货架有效期的同时应保证起搏器植入后能保证合理的临床使用时间。根据 GB16174.1 的 4.4 的要求，制造商至少应提交验证资料证明在最大货架有效期时植入后，当起搏器处于随机文件中制造商公布的标称使用寿命的工作条

件下，能达到其公布的标称使用寿命。

#### **（五）软件研究**

参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》提交相关软件资料，起搏器属于高风险产品，软件安全性级别应定义为 C。

### **四、生产制造信息**

#### **（一）生产工艺**

应当明确生产加工工艺。可采用流程图的形式。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的控制情况。

#### **（二）生产场地**

应当明确生产场地，如有多个研制、生产场地、应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

### **五、临床前动物实验与临床评价**

临床前动物实验的要求与临床评价的具体要求另作规定。

### **六、产品风险分析资料**

植入式心脏起搏器，作为风险等级高的有源植入式医疗器械，风险管理对保证器械的安全有效是至关重要的。制造商应在起搏器的研制阶段，对产品的有关可能的危害及产生的风险进行估计和评价，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施，对所有剩余风险进行评价，达到可接受的水平。

1. 对于各种可能的危险，应建立有关危险控制和伤害可能性评估、设计分析和试验研究的文件。制造商应参照 YY/T 0316—2008 建立植入式心脏起搏器风险管理文档，风险管理文档应包括：风险管理计划，包括风险管理可接受度准则；风险管理

报告。

2. 风险管理活动要求应贯穿于植入式心脏起搏器的整个生命周期，因此，并非只有在产品上市前需要考虑风险管理，对于上市后的产品，仍然需要进行生产和生产后的风险管理，制造商至少要建立以下程序文件来保证风险管理的持续性：不合格品控制程序；设计或者工程变更控制程序；市场监督和反馈处理程序，以便从不同来源收集信息如使用者、服务人员、培训人员、事故报告和顾客反馈；纠正和预防措施程序；起搏器上市后制造商对起搏器风险管理程序及内容进行的任何更改都需要形成文件。

3. 与起搏器相关的具体风险管理内容见附录 II。

## **七、注册单元和检测单元的划分原则**

（一）单腔、双腔起搏器可作为同一注册单元，植入式再同步化治疗起搏器应单独作为一个注册单元。

（二）全新设计及植入方式的起搏器应划分为不同的注册单元。

（三）不同的连接器可作为同一注册单元，但应分别检测，分别进行临床评价。

（四）MRI 兼容与非 MRI 兼容使用的起搏器应划分为不同的注册单元。

（五）电池类型不同划分为不同注册单元。

（六）当起搏器满足以下基本条件时可作为一个注册单元：相同的设计结构、相同的混合电路、相同植入材料、相同的关

键元器件（电池、电路芯片、绝缘引出端子、数控及通讯芯片、存储器、传感器等）、一致的工作特性。

## 八、产品技术要求

### （一）相关标准

我国现行有效的起搏器的相关标准是 GB 16174.1—1996《心脏起搏器 第1部分：植入式心脏起搏器》、YY/T 0491—2004《心脏起搏器 第三部分植入式心脏起搏用的小截面连接器》、GB/T 19633—2005《最终灭菌的医疗器械的包装》。鉴于 ISO14708.1—2000 和 ISO 14708.2—2005 正在转化中，本指导原则的编制考虑了以上两个标准。

### （二）相关内容

产品技术要求应当包括以下内容：起搏器物理特性和结构的描述；起搏器的基本电性能指标和基本功能，特殊功能；应以附录的形式给出与关键原材料名称（至少包括与人体接触的材料）、来源及牌号、符合的标准（如适用）、产品及关键部件结构图（含剖视图、正视图、侧视图）、生产工艺流程图及关键工序、关键元器件；起搏器的起搏模式、出厂设置；货架有效期；软件名称、型号、版本；产品应无菌及灭菌相关的要求和试验方法；细菌内毒素应不超过20EU/件的要求和试验方法；环氧乙烷残留量及其他应写入技术要求的内容等。

### （三）性能指标和特性

1. 基本电性能指标，主要包括：起搏模式；脉冲幅度(V)；脉宽(ms)；基本频率(ppm)、磁频率、干扰脉冲频率（噪声转

换)、上限跟踪频率;感知灵敏度(mV);感知不应期(ms)、起搏不应期(ms);逸搏间期(ms);输入阻抗( $\Omega$ );房室间期 AVI(ms);室后房不应期 PVARP;室间间期(ms);空白期(ms)等。

制造商应当对上述参数进行测试并提交测试方法确定的依据。测试时需至少对每一种电性能指标的最小值、中间值和最高值进行测试(如适用)。对于双腔或三腔的起搏器,心房和心室的性能都应进行测试。

测试需要在  $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  温度环境下进行,连接一个  $500 \pm 1\%$  欧姆的负载,并设置为制造商推荐的标准设置。

2. 基本功能,包括:电池余量指示、除颤保护、防奔放、磁铁反应、紧急起搏模式、程控与遥测、PMT(起搏器介导性心动过速)预防和抑制功能、安全起搏功能等。

制造商应当对起搏基本功能指标进行测试,并提交测试方法的确定依据。制造商需对负荷、温度和电池电量最坏组合条件下的电性能指标进行测试分析。

3. 特殊功能,例如:频率自适应功能、频率适应性房室间期、心房、心室自动阈值管理、起搏自动阈值测试、自动模式转换、频率滞后、频率平滑功能、频率骤降反应、自动感知、睡眠频率静息频率、自身房室传导优先、自适应同步化优化、核磁(MRI)兼容、多点起搏、心衰预警、房性心律失常干预、睡眠呼吸暂停监测、远程监护功能等。

对制造商标称的起搏器特殊功能和特性参数进行验证试

验是制造商的责任。制造商需对标称的特殊功能按照其规范的试验要求和方法进行，并在申报时提供相关资料和结果。需要临床证据证明功能准确性的应同时提交临床评价资料。

#### （四）标记

1. 脉冲发生器的标记必须符合 GB16174.1—1996 中 4.6.1 的要求，永久性的、清晰的标注制造商的名称、地点、型号、序列号、最主要起搏模式（见 GB16174.1—1996 的附录 A）以及下列内容：

如果有一个以上输入/输出连接器端口，则每个连接器应根据下列内容识别：心室端口标记“V”、心房端口标记“A”、如适用，标记“S”确认感知端口。

2. 脉冲发生器的无损伤识别：必须符合 GB16174.1—1996 的 4.6.2 的要求。

3. 植入式脉冲发生器应具有一个代码（应符合 ISO14708.2—2005 的要求）。

#### （五）连接器

1. 起搏器采用的 IS-1 连接器应符合 YY/T 0491—2004 标准的要求。及 ISO14708.1—2000 中 23.6 的要求；起搏器采用的 IS-4 连接器应符合 ISO27186—2010 标准的要求。

2. 如采用非 IS-1、IS-4 的特殊连接器，并应提交对该连接器的设计参数、尺寸的详细描述，并且应制定对该特殊连接器的技术指标要求和试验方法，需要同时提交对试验方法的验证资料。对于密封性，应描述连接器密封的原理，并提供模拟

实际使用条件下对连接器密封性和防腐蚀性的验证资料。

#### (六) 对环境影响的防护

应确保起搏器在正常操作、运输、存储和临床使用的环境下能够达到制造商标称的技术指标。

##### 1. 对环境应力的防护要求

应按照 GB16174.1—1996 中 5.1.2、5.2.2、5.3.2 规定的方法对起搏器进行振动试验（机械力防护）、冲击试验、温度循环试验。完成测试程序并重新激活植入式脉冲发生器后，植入式脉冲发生器的参数（见 GB16174.1—1996 中 4.4.5h)1)～6) 的要求）应与制造商标称的数值一致。对机械力的防护、冲击试验建议满足 ISO14708.2—2005 的要求。

2. 避免因大气压变化造成的损坏：应满足 ISO14708.2—2005 的要求。

#### (七) 对非离子电磁辐射的防护

应满足 ISO14708.2—2005 的要求，其中强静磁场抗扰度，建议测试条件为 50mT。

#### (八) 其他

避免对患者造成热伤害、外部物理特性造成对患者或使用者伤害的防护、对释放或发出的电离辐射的防护、对非预期作用的防护、由外部除颤器造成损坏的防护、对大功率电场直接作用于患者引起变化的防护、对混合医疗引起变化的防护、电流对患者造成伤害等应满足 ISO14708.2—2005 的要求。

#### (九) 随机文件

应满足 GB16174.1—1996、ISO 14708.1—2000、ISO 14708.2—2005 的要求。

#### (十) 包装

应满足 GB16174.1—1996、ISO 14708.1—2000、ISO 14708.2—200、GB/T19633—2005 的要求。

### 九、硬件可靠性

心脏起搏器脉冲发生器部分的硬件主要由电路模块、电池、金属密封外壳和内含电极连接器的高分子材料顶盖等部件组成。制造商提供的硬件可靠性评价材料应从设计分析、过程控制和试验验证等方面说明各主要部件及产品的可靠性。对于封装工艺的可靠性评价，制造商可以根据本产品实际采用的零部件、材料和封装工艺，从设计分析、过程控制和可靠性试验结果等方面说明该封装工艺的可靠性；如果起搏器厂家所使用某些部件（如电池）是外购的，可以引用部件供应商的有关可靠性评价材料作为该部件可靠性评价的依据；有关电路模块的可靠性分析和预测，建议参考国际的相关标准进行。为了提高预测的可信度，电路模块中选用的主要零部件都应有供应商提供的可靠性数据。对于少数无法从供应商获取可靠性数据的零部件，可由起搏器制造商通过加速寿命试验取得数据或引用来自文献的试验结果和/或数据；提交证据说明起搏器不会发生停振的风险。

建议制造商对起搏器脉冲发生器整机（包括组件，如果其组件也适用）进行可靠性试验，试验及分析应该能证明起搏器

制造商标称的预期使用寿命和起搏器的故障率。对试验结果和/或文献进行的数据分析为该设备提供预测的故障率。

脉冲发生器电路和整机的可靠性试验除应满足指导原则中有关环境应力防护功能条款的要求外，还应考虑进行加速寿命试验或寿命试验。有关电路模块的加速寿命试验和结果分析方法，建议参考国际的相关标准进行。

制造商所递交的加速寿命试验或寿命试验报告应包括试验材料和方法、数据统计分析方法、结果和讨论等较完整的内容。

## 十、电池

根据 GB16174.1 的要求，制造商应在随机文件中给出电池耗尽指标，并按 GB16174.1 附录 C 标明电池耗尽指标的特性变化。并且植入式脉冲发生器必须提供至少一个电源指示，用于警告建议更换时间。

GB16174.1 中并没有给出对起搏器寿命验证的试验要求和方法。制造商应当提供相关的设计分析验证文件，设计分析验证文件应包括计算方法、计算数据和相关测试实验的数据结果。起搏器的延长服务期 (PSP) 应该根据制造商指定的条件确定，但必须至少为 3 个月。

计算最大内部耗用电流条件时的预计使用寿命，脉冲发生器的设置应尽量接近表 1 中的数值。设置植入式脉冲发生器的脉幅设置应尽量为第一次计算时选择的脉幅的两倍，并重复进行以上计算。

表 1 确定预计使用寿命时的设置

功能	设置
起搏模式	最全面
脉幅（所有通道）	2.5V
脉宽	0.5ms
基础频率	70 次/分
起搏比例	100%
起搏负载	500 Ω ±1%
传感器状态	开启
适用于起搏模式的数据储存或其他 诊断功能	开启

通过计算建议更换时间之前（植入式脉冲发生器在制造商指定的条件下工作）可利用的电源容量与延长服务期（植入式脉冲发生器在制造商指定的条件下工作）内可利用的电源容量之和来计算电源的有效电容量。制造商应提交电池的放电曲线特性资料和对电池性能的验证资料。电池性能包括：开路电压、建议更换时间（RRT）、服务终止（EOS）电压、有效容量、电池内阻数据等。

## 十一、名词解释

**基本术语：**GB16174.1 中的术语适用于本指导原则。

**风险管理：**用于风险分析、评价、控制和监视工作的管理方针、程序及其实践的系统运用。

**货架有效期：**制造商能保证起搏器用于适当的预期用途的存储期限或时期。

**延长服务期 (PSP):** 超过建议的更换时间后, 植入式脉冲发生器继续保持制造商指定的原有功能, 延长基本的慢些心律失常起搏, 这一时期称为延长服务期。

**服务终止 (EOS):** 指延长服务期结束的时间, 此后无法确保设计的规格性能。

**建议更换时间 (RRT):** 植入式脉冲发生器的电源指示到达制造商设定的状态时, 建议更换。(该指示标明已进入延长服务期。)

**电池可用容量:** 在“服务终止”之前植入式脉冲发生器能从电源电化学能量中使用的那一部分容量。

## 附录 I

# 生物效应

### 一、植入材料的生物学评价

制造商可参考《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）出具《生物学评价报告》。

#### （一）关于《生物学评价报告》

报告中应包括化学分析数据和毒性数据，应提供来源于供应商的材料成分、规格和对起搏器的所有接触材料的定性和定量信息。此外，还应提供试验的所有的方法、结果和控制材料，以便于对研究的结论进行独立的评估。试验浸提的方法应详细描述，如果从提取物中获得了毒性反应，则接下来应该进行对提取物的化学分析以确定毒性化合物的成分。

如果制造商在《生物学评价报告》说明一种材料已经在目前市售的起搏器上使用了很长一段时间，可要求不进行生物相容性试验。制造商有责任提供足够的理由和证据证明不需要进行进一步生物相容性试验。制造商可以以出版物或其他合法资料的形式提交可用的信息和数据，这些出版物和资料必须能够证明在与本附录的生物学试验同样或等价的试验中该材料是无害的。制造商需要对所有可能会影响生物相容性试验结果的拟上市产品的所有配方、制造或处理（包括灭菌）方法的改变进行确认。

(二)《生物学评价报告》中的生物学评价试验可参考以下内容进行:

### 1. 试验原则

应当考虑灭菌对于起搏器材料和潜在的可滤出物的影响,以及因灭菌可能产生的毒性副产品。生物相容性试验应当对经灭菌后最终产品或代表性样品上进行。灭菌后的最终产品和来自灭菌最终产品的可滤出材料的化学分析应在毒性试验之前进行。采用几种材料的应分别进行生物学试验。

### 2. 试验要求及项目

生物相容性试验应依照GB/T 16886系列标准进行。起搏器属和组织接触体内永久植入器械。对起搏器应进行但不限于以下试验:

#### (1) 细胞毒性试验

采用细胞培养技术测定材料和材料提取物对细胞引起的细胞溶解(细胞死亡)、细胞生长抑制和其他毒性作用。实验宜采用敏感的MTT法,要求毒性评价不大于2级。

#### (2) 致敏试验

采用诸如豚鼠最大化试验评估材料的致敏可能性。要求无致敏反应。

#### (3) 植入试验

用外科手术法,将最终产品或样品植入预定植入部位或组织内,在肉眼大体观察和显微镜检查下,评价对活体组织的局部病理作用。植入试验应采用阴性对照品。植入时间至少12周。

#### (4) 遗传毒性试验

采用哺乳动物和非哺乳动物的细胞培养或其他技术测定由起搏器材料和/或其浸提液引起的基因突变、染色体结构和数量的改变、以及DNA或基因的其他毒性。

遗传毒性宜采用AMES试验和小鼠淋巴瘤基因突变试验。如果以上两个试验出现阳性结果时可以进一步采用动物体内试验如小鼠骨髓细胞微核试验。

#### (5) 皮内刺激试验

测定材料浸提液的局部刺激作用。刺激计分应不超过1.0。

#### (6) 全身急性毒性试验

测定材料浸提液对动物的全身急性毒性反应。应选用静脉注射法。不应观察到全身急性毒性反应。

#### (7) 亚慢性毒性试验

测定材料浸提液对动物的全身亚慢性毒性反应。应选用静脉注射法、腹腔注射法或皮下注射法。不应观察到全身亚慢性毒性反应。

#### (8) 热原试验

根据相关标准的要求进行。起搏器应符合无热原要求。

## 二、颗粒物质的释放

制造商应提供证明资料 and 结果或通过进行型式检测证明起搏器与体液接触的材料不释放超过以下规定的颗粒物质。通过下述试验验证产品是否符合要求。

### (一) 试验方法

在无菌条件下将起搏器从一次性包装中取出。将起搏器浸入盐溶液中，(盐溶液浓度约 9g/l，并适于注射)，装在一个中性玻璃容器中。盐溶液的体积(毫升)是可植入部分表面积( $\text{cm}^2$ )数值的  $5 \pm 0.5$  倍。容器用玻璃塞封闭，在  $37^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  环境下保持 8 到 18 小时，整个过程中不停搅动溶液。必须使用同批盐溶液制备同样容积的参考样品，以同样的方法保持并搅动。使用合适测量颗粒大小的仪器(例如应用光阻原理的仪器)比较测试标本和参考样本槽中的液体。

## (二) 试验结果确认

如果与参考样品相比，测试标本中大于  $5.0 \mu\text{m}$  的颗粒不超过 100 个/ml，大于  $25 \mu\text{m}$  的颗粒不超过 5 个/ml，则可以确认符合要求。

# 风险管理

起搏器的设计应能够保证，当单个元件、部分或软件发生故障时，不会引起不能接受的危险。应对由单个故障条件引起的，并与设备各功能有关的危害需加以识别。对于每种危险，其产生伤害的可能性都应进行评估，要考虑各种危险控制，以及对各故障条件引起的伤害可能性进行评估。

### 一、心脏起搏器在设计开发中的风险管理

(一) 在心脏起搏器设计开发的可行性评审阶段，应对心脏起搏器所有的可能的风险进行识别，并初步拟定风险控制措施。该阶段的风险分析结果需作为产品设计输入的一部分。

该阶段风险识别的方法是：

1. 根据心脏起搏器的预期用途和安全性特征，识别出可能的风险；
2. 分析在正常和故障两种条件下，与心脏起搏器有关的已知或可预见的危害文件，估计每个危害处境的风险
3. 分析心脏起搏器的可能生物学危害，并评估它的风险。

(二) 在心脏起搏器的系统架构评审，或者是设计开发图纸评审阶段，应进行风险管理活动。该阶段风险管理的方法可以采用 DFMEA (Design Failure Mode and Effect Analysis)、

PHA、FTA、HAZOP 或者 HACCP 的方法，针对设计零件或系统模块可能产生的风险进行分析。

## **二、心脏起搏器在生产中的风险管理**

在心脏起搏器的生产工艺评审阶段，应进行风险管理活动。该阶段风险管理的方法可以采用 PFMEA（Process Failure Mode and Effect Analysis）、PHA、FTA、HAZOP 或者 HACCP 的方法，从产品的生产工艺流程，对于每一加工步骤，列出可能的故障模式并分析它们对患者或操作者的危害。

## **三、与起搏器特性相关的风险**

制造商应从起搏器的诊断功能、起搏特性、输入、输出、安全特性、偶然因素、印刷电路板等方面对起搏器的可能出现的风险进行判别。分析可能导致产品风险的硬件/组件、软件可能的故障模式，并制定解决的措施。以下是对心脏起搏器可能风险的举例但并不受以下内容的限制：输送的脉幅或脉宽自编程值下降超过可接受范围；过度感知/欠感知；不适当的起搏频率；过度电流输送到心脏可导致错误起搏治疗、处方或临床干预的误导性信息；由于特殊算法失效或者两个或多个算法相互作用导致的输出意外减少；在选取时间内（如 3 秒）没有开始输送被标记为应急用途的治疗；意外禁用起搏治疗（模式转换、安全起搏、频率失控保护等）或者互锁（上限频率大于下限频率等）；意外输送旨在终止心动过速的治疗；没有输送所需要的旨在终止心动过速的治疗。

## **四、与起搏器相关的潜在危险**

以下列出了起搏器常见的潜在危险，但并不受以下危险的限制：

#### （一）产品产生的能量危险

如：电能，过高的漏电流会对患者产生危险；热能，引起人体组织过热或导致烧伤；电磁场，起搏器向外辐射的电磁场影响其他医疗器械；错误输出，不能正确起搏或导致患者伤害或死亡；电极导线不能输送超过需要的电流造成患者伤害等。

#### （二）由使用产品引起的生物危险

如：非无菌起搏器导致患者感染或死亡；植入材料生物不相容性；对心脏或主要血管的损伤；由于废物或装置处置引起的污染等。

#### （三）工作/储存环境引起的危险

如：由于静电放电引起起搏器故障导致患者损伤；电磁干扰会导致起搏器误动作在规定的温度和湿度范围外储存/工作的可能；因碰撞、自由跌落或振动引起的意外机械损伤；材料不能保持生物稳定性，植入材料在产品寿命期内出现降解；传输的数据发生破坏，导致错误的感知、起搏和程控，必须保证传输信息和命令的准确等。

#### （四）与使用装置相关的危险

如：错误操作；标签不足或不正确；技术规范不完善；警告信息不全或不恰当；培训（材料可用性、要求等）；与成功完成预定的医疗手术所必要的其他装置、产品等不兼容等。

#### （五）由于装置维护和老化引起的危险：

如：无法指示装置寿命终止；包装不合适性使装置受到污染、劣化、损坏等的保护等。



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