

腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品 注册技术审查指导原则

一、前言

腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品为植入性高风险医疗器械。本指导原则旨在为申请人进行腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品的研发及注册申报提供技术指导，同时也为食品药品监管部门对注册申报资料的审评提供参考。

本指导原则系对腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品的一般要求。申请人应根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，并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，应详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则系对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。

二、适用范围

本指导原则适用于腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品。同时包括与该产品配套使用的器械与工具（如有）。

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：申报企业应根据医疗器械命名的有关规定进行命名，并详细说明确定依据。

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（薄膜、凝胶或溶液等）、规格尺寸（说明所有尺寸大小，如适用）、产品组成成份[主体成分、改性剂及全部辅料（包括溶剂）]及组成比例、各组分的化学名称、分子结构式、原材料（国际通用规范化学名称）、各组分在产品中的功能、产品作用原理、适用部位、预期用途、技术性能指标、规格型号划分的依据等。与产品配套使用的器械（如有）应说明其结构组成、尺寸及原材料信息、与产品在临床应用中的配合使用情况。

3.注册单元及型号规格

(1) 注册单元划分原则为：

①不同性状的产品（如薄膜、凝胶或溶液等），不能划为同一注册单元。

②产品配方不同不能划为同一注册单元。

(2) 规格型号的划分

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，对各种型号规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面进行描述。同一注册单元检测时应考虑产品之间的差异性，如有必要应进行相关差异性检测。

4.包装说明

综述资料应包括有关产品包装信息，以及与该产品一起销售的配件包装情况；应当说明与灭菌方法相适应的最初包装信息。

5.适用范围和禁忌症

申请人可根据申报产品的具体预期用途及研究资料，参考本指导原则相关内容要求进一步确认申报产品具体的适用范围及禁忌症。

6.与同类产品的比较信息

应当提供同类产品（国内外已上市）信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于参考的同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。申请人应综述同类产品国内外

研究及临床使用现状及发展趋势。提交申报产品与已批准上市的同类产品等同性的对比资料，同时列表比较说明产品与同类产品在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标以及适用范围等方面的异同。

（二）研究资料

1. 原材料控制

应明确产品的起始物质，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（主体成分、改性剂及全部辅料）的化学名称、商品名/材料代号、CAS号、MSDS、化学结构式/分子式、分子量、来源和纯度、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。如果材料为某种聚合物，应提供分子式、平均分子量以及分子量分布的测定值（如果能够测定），推荐使用凝胶渗透色谱法测定。如果材料为固体，应提供单位重量和尺寸信息。如果材料是液体，应提供粘度、颜色和pH值等信息。

若产品的成分中含有胶原或其他动物源性材料，申请材料中应明确动物源性材料的种属和组织，以及胶原或其他材料的特定类型。含动物来源材料产品的材料要求应符合《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》的相关要求。

应说明原材料的选择依据，起始材料及来源和纯度。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及外购协议。应明确所用原材料（主体

成分、改性剂及全部辅料)的性能标准和验收标准及相关的
安全性评价报告,上述材料应以列表的形式逐一系列出。

2.生产工艺

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。应包括产品制备及配套使用的
器械的工艺路线、关键工序、质量控制指标及相关的验证
报告。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:溶剂等)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
以及安全性验证报告。应对生产、加工和包装步骤进行确认。
应给出每个过程或步骤的目的、每个过程或步骤中所使用的
成分和材料、质量控制措施和所使用的设备。应提供产品加
工过程中以及终产品的质量控制要求(包括检测方法、手段)。
确证终产品的放行质量控制要求、检测方法、抽样原则及可
接收标准。

3.产品性能研究

(1) 如果产品中含某种聚合物,应提供分子式、平均
分子量以及分子量分布的测定值(如果能够测定),推荐使用
凝胶渗透色谱法测定。如果产品为固体,应提供单位重量
和尺寸信息。如果产品是液体,应提供装量、粘度、颜色和
pH 值等信息。

(2) 应对每种材料(组分)进行检测,以评价其性质。

应控制材料（组分）的质量如：外观、粘度（如适用）、平均分子量、pH 值、有机挥发性杂质含量，以及微粒物质等。应明确所使用原材料的质量控制要求（标准）、检测方法。应提供选材和质控标准（质量控制要求）确定的依据。

（3）提供从原材料至成品的全部制备过程（包括生产过程）。说明产品的化学配方和生产工艺。说明制备产品所使用的非参与化学反应成分、反应成分（包括催化剂、固化剂和反应中间体）。应当对共聚体（如适用）进行分析，以确定（评价）产品的均一性。

（4）说明对产品的单一组分、复合组分（如适用）以及终产品的灭菌方式，应提交灭菌验证资料。

（5）无论是原材料中残留物、产品制备（生产）过程产生的化学残留物、或者是产品制备（生产）过程中引入的化学物质（不期望物质），应进行分析和控制。应对已灭菌终产品通过极性和非极性溶液进行浸提萃取，应采用具有足够灵敏度的方法如高效液相色谱法检测潜在的毒性污染物。此外，还应检测挥发性和非挥发性残留物质。

（6）应使用客观（定量）的测定方法详细并充分的表征产品的独有、显著特性，以便使审评人员能对这些特性有一个清楚的认识。

（7）应描述产品的关键物理性质。根据产品性质制定检测项目。固体、凝胶和液体防粘连产品可分别检测其撕裂

强度、粘性和粘度。

确证产品的组成成分和结构信息是产品能否进行临床前和临床研究的关键。因此需对产品进行全面研究确认，包括产品的物理尺寸、材料和性能。

(8) 有效性研究

应在适当的动物模型上进行产品有效性研究，通过这些研究能合理的推论出对人体的有效性。动物研究也可以作为参考以更好地设计临床研究方案。动物研究应尽可能的体现手术方法（开放性手术、腔镜下手术）、特定手术部位（如：在体壁和内脏之间、肠袢周围）、粘连的类型（如：新生粘连形成、原有粘连的再粘连）、粘连的评价方式（如：评分、发生率、广泛程度、严重程度），以及拟在人体临床研究中的产品使用方法。

这些研究应进行良好设计并设立对照组，以便显示产品治疗组与对照组之间具有显著的统计学差异。植入后发生的任何感染都应报告并对结果进行统计处理。应对预期用于人体的各不同剂量组进行比较。还应提供对所使用动物模型的基本原理及其局限性的简要讨论。

申请人应阐明试验中选择的有效性终点观察时间与粘连形成的临床匹配性。

(9) 应对产品可以防粘连的作用机理进行阐明，并提供支持性科学文献。应考虑不同组织解剖部位粘连形成的机

制可能不同。应考虑产品降解的时间与临床粘连形成关键时间是否匹配。

(10) 申请人应对产品进行体外降解试验研究，降解研究报告应说明所用材料、材料来源、研究设备、试验方案、试验步骤、支持文献等。

4. 生物相容性评价及安全性研究

(1) 生物相容性

本指导原则所涉及的产品是植入人体的，产品材料对人体应安全，不能对人体组织、血液、免疫等系统产生不良反应。产品所使用材料的生物相容性优劣是防粘连产品研究设计中首先考虑的重要问题，申请人应提供有关研究评价技术资料，以便于审评人员全面掌握其对产品安全性进行研究及评价的情况。生物相容性研究应遵循 GB/T 16886.1《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》相关要求，与组织接触 24 小时—30 天的产品建议进行以下试验：

- 细胞毒性
- 致敏性
- 刺激性或皮内反应
- 急性全身毒性
- 溶血试验
- 遗传毒性（Ames 回复突变、染色体畸变、小鼠淋

巴瘤突变)

- 热原试验
- 植入试验
- 降解试验
- 亚慢性毒性

应根据材料的预期用途制定植入、亚慢性毒性试验方案，材料的植入部位、植入时间应模拟临床使用的实际情况。应根据产品特性设计试验方案，试验剂量应高于在体内可检测水平。试验材料应植入到预期使用部位或其附近，评价时间应截止到材料被动物体完全吸收为止，须监测动物的全身毒性和植入部位的局部反应以及宏观病理学和组织病理学结果。

若接触时间大于 30 天，建议进行慢性毒性和致癌性研究（如大鼠 2 年植入试验）。

对于某些材料，如某些生物相容性项目没有必要进行测试，应提供足够的理由或证据说明。但对其他一些材料，根据材料性质，可能需要增加测试项目。在进行临床研究之前，应完成所有的临床前安全性研究，致癌性、生殖系统和发育毒性试验可能除外。这些除外的项目取决于遗传毒性试验的结果、是否有可能发生生殖和发育毒性以及产品的预期用途。知情同意书应披露任何一项悬而未决的安全性研究（结果）。如果预期用途是提高生育能力，应进行生殖毒性试验。

（2）安全剂量范围

在所有生物相容性和毒性测试中，试验中的产品剂量都应反映用于人体预期使用剂量合理的安全范围。通常，应选择一系列剂量进行动物试验，直至剂量达到人体最高用量的10倍。如达不到上述安全剂量范围，应证明人体暴露量大于十分之一的动物试验观察中无不良反应剂量的合理性。

（3）阻碍或延迟愈合试验

减少粘连形成可能延迟和阻碍期望的愈合过程，动物试验研究时应评价这种情况。在缝线拆除后，位于缝合或吻合部位的防粘连产品不应降低组织支持强度。本试验可以在有效性研究中设计并增加专门观察指标。

（4）感染试验

应测试防粘连材料接种细菌后对败血症的发生是否有促进作用，发生这种情况的原因可能是防粘连材料刺激细菌生长、抑制抗生素扩散到感染部位、与产品相关的感染性微生物由手术部位进入血液循环途径增多或其他未知机理导致的败血症。因此应在防粘连材料存在和不存在的条件下分别给动物接种多种消化道微生物的混合物，针对死亡率和脓肿形成进行评分，这一试验需达到一定的样本量，并采用恰当的试验方案，以确保试验结果具有统计学意义。

（5）生殖/发育毒性研究

当需进行生殖/发育毒性试验时，应使用两个种属的动物进行生殖/发育毒理学（畸型学）研究，评价防粘连材料对排

卵/精子形成、受孕、胚胎-胎儿毒性和致畸的潜在影响。应对该类实验进行实验设计，以便保证产品在预期时点（排卵/受孕、妊娠早期和晚期）下能达到最大接触量，该最大接触量是按照 ADME（吸收、分布、代谢和清除）得出的（见下文的代谢动力学）。

（6）致癌作用/转移效应

产品材料可能对恶性肿瘤的生长或转移有局部和全身影响。如果产品的组成成分之前未在腹腔或盆腔中植入过，或者有理由怀疑其中一种材料可能影响恶性肿瘤细胞的生长或转移，则应进行适当的试验。如果产品预期可用于癌症病人，则在临床前研究中应进行肿瘤学试验。否则，产品应禁用于已知或疑似恶性肿瘤病人。

（7）代谢动力学研究

应进行代谢动力学研究以确定产品的吸收、分布、代谢、清除的途径和机理及清除时间。如果产品能被代谢，或者转化成可引起毒性的分子实体，代谢动力学研究应明确每一种毒性成分随时间变化和清除情况。研究应一直进行到不再能检测到任何毒性成分为止。研究应清楚地表明毒性成分的最终去向。在进行临床研究前，代谢动力学或其他数据应证实任何潜在毒性物质都不会引起安全性担忧。

（8）热原

热原物质引起的人体发热反应可能增加粘连发生率。用

兔法或鲎法进行热原测试（应提供选择依据）有助于测定产品中致热原物质的含量水平，从而确保产品植入体内后避免患者产生发热反应。由于医学界针对防粘连产品尚无公认的内毒素水平上限要求“金标准”，因此申请人应研究并建立热原检测方法，确定限度要求，确保生产操作控制要求，这些对保证产品的安全性与有效性至关重要。

5. 灭菌验证

应提供产品灭菌信息：

灭菌方法（如：环氧乙烷、辐射灭菌、过滤灭菌）；灭菌周期的验证方法；无菌保证水平（SAL）（通常，对所有无菌产品均要求达到 10^{-6} 的 SAL 水平，除非有不需达到该水平的充分理由）；监测每个批次无菌保证水平的方法；完整的包装说明，包括密封方法。

如果灭菌方法是辐射，应该确定剂量。如果用环氧乙烷（EtO）灭菌，应制定环氧乙烷残留量的指标并进行检测（参考 GB/T 16886.7）。

应详细说明用于验证防粘连产品灭菌周期的分析方法。应包括方案和支持灭菌周期验证结果的原始数据及与无菌保证水平相关的计算步骤。

应确认产品的生物负荷，并提供在产品生产过程中控制生物负荷的数据。应明确灭菌常规再验证的时间，及有必要

对灭菌周期进行再验证的条件（超过生物负荷的限定范围，或对产品及包装的变动等）。

6.有效期验证

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，如在成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。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。

在有效期验证试验中，应至少包括三个连续批号的产品，每一批号的产品应平均分配到各试验组。在验证资料中，将所选参数具有至少 95% 可信区间位于有效期可接受限度内的时间作为最终有效期。

若选择加速老化有效期验证试验，应说明所用加速条件的合理性。例如，在标准温度和升高温度情况下的降解机制应该是等效的，即温度改变而 Arrhenius 曲线的斜率保持不变。在不能证实等效性时，即不同温度下可由不同机制引起产品失效。应提交额外的合理性说明。应将加速老化研究结果和实时研究结果进行对比验证。

7.包装

产品包装验证可根据有关国内、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。直接接触产品的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。

- 直接接触产品的包装容器的技术要求,建议参考《直接接触药品的包装材料和容器标准》提供注册或证明文件,还应包括:包装材料的配方信息
- 包装容器的质量标准,包括符合国家标准的证明文件、包装容器的验收标准
- 包装容器的全性能检验报告

如使用新型包装材料可以参考原国家食品药品监督管理局印发的《化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则(试行)》、YBB 0014-2002《药品包装材料与药物相容性试验指导原则(试行)》中规定选择合适项目进行验证,提供相容性试验研究数据。

(三) 临床研究

由于腹腔、盆腔防粘连产品临床评价涉及的因素非常复杂,目前尚无这类医疗器械公认一致的临床研究方案,但生产者仍需在产品上市前提供科学有效的证据来证明器械的安全性和有效性。下文提供了一些临床研究方案设计时需要

考量的原则及关键点，供临床研究方案设计者参考。

1. 临床研究计划

(1) 临床研究方案

临床研究方案应包括：

- 对产品预期用途的明确描述
- 支持预期用途所需数据的临床研究计划
- 研究假设
- 安全性和有效性研究的评价终点
- 在安全性评价方案中应界定并分析所有不良事件
- 建立在意向治疗人群以及可评价人群基础上的安全性和有效性评估计划
- 评价手段、方法（如：粘连评分标准、二次探查程序、视频、功能测试、影像学评价等）
- 纳入和排除标准
- 病例报告表
- 统计学方法
- 风险/受益分析
- 知情同意书
- 临床终点观察时间点的选择依据

(2) 预期用途

准确地表述防粘连产品的预期用途。产品适应症应包括以下内容：

- 适用的粘连情况，如对新形成的粘连、对已经存在的粘连、手术部位、非手术部位等
- 目标人群
- 使用条件
- 预期使用的解剖部位
- 预期结果

预期用途决定临床研究目的，临床研究应证明产品在特定的使用情况下对目标人群的安全性和有效性。

腹腔、盆腔防粘连产品可分为两类。一类是应用于腹腔、盆腔局部，只以改变腹腔、盆腔术后局部粘连为目标适应症，不以（不宣称）改善最终临床结局（肠梗阻、妇女不孕症及由粘连引起的术后疼痛）为目标适应症的防粘连产品。一类是以（宣称）改善最终临床结局（肠梗阻、妇女不孕症及由粘连引起的术后疼痛）为目标适应症的防粘连产品。前者在临床上可以在适当条件下选择适当的部位用超声、核磁共振等无创方法评价产品的有效性（仅适用于在适当条件下腹壁切口下），但应进行无创方法对粘连结果判定与实际粘连情况的关联性研究。后者在临床上可行的情况下，推荐使用腹腔镜探查或二次开腹探查评价产品的有效性，也可以直接评价是否最终改善临床结局（肠梗阻、妇女不孕症及由粘连引起的术后疼痛），以评价产品的有效性。

预期用途应有明确的临床数据支持。对于防粘连产品，

如何使用临床研究中获得的数据来推断出产品的相关用途，取决于临床研究中手术模型的选择以及申请人提供的合理科学证据。

(3) 可行性临床研究

可行性临床研究的目的是评估临床研究方法以及对产品安全性和有效性进行初步临床研究。这种小型的、通常非随机的、一个或两个中心的可行性临床研究是为了评价将在后续主要临床研究中应用的试验程序，为完善产品设计和使用方法提供依据，并为将来的研究人员提供原始经验。可行性研究数据用于设计临床研究方案和预估在临床研究中的疗效及样本量。在防粘连产品可行性临床研究中应该明确下列事项：

- 所申报器械的放置方法和位置
- 在人体内的吸收和清除的研究资料（如适用）
- 在人体内各解剖部位之间的差异性（如适用）
- 对不同类型粘连的有效性
- 产品的操作特点
- 目标人群
- 使用条件
- 初步安全性研究：发病率和死亡率，增加感染和改变伤口愈合
- 临床终点和临床疗效评价方法的灵敏度和特异性

产品可行性临床研究阶段对产品预期用途和适应症的确
定非常关键，建议在此研究阶段其研究应明确聚焦在清晰明
确（非广泛）的适应症上，因为产品最终的适应症是从可行
性研究分析中得出。

并非所有临床研究在进行前均需要可行性研究，申请人
应根据产品和已有的历史数据和产品类型来决定。如果临床
前研究和/或临床经验足以解决可行性研究中要研究的问题，
则可行性研究可以豁免。

（4）临床研究

①研究目的

临床研究的目的是获得安全性和有效性数据以支持预
期用途。研究目的中应明确预期用途的各个要素：目的、目
标人群和使用情况。如有多种预期用途，应分别进行明确阐
述。

原则上，临床研究必须对试验产品在所声称的预期用途
或适应症范围的有效性和安全性进行科学且充分的验证。评
价方法和指标应与适应症对应。

②研究假设

研究假设是统计分析的基础。临床研究应具有一个或多
个研究目标及相应明确的研究假设。包括：

- 明确试验假设为非劣效检验还是优效性检验，如何
判定

有效性

- 在安全性方面，试验应能证明所申报产品比另一种治疗方法更安全或同样安全，以及如何评价产品的安全性
 - 该产品应用的目标人群，具体使用情况及使用方法
- 所有统计学假设检验应当建立在有临床显著性差异的基础上。

③研究终点

提供有效性科学证据的最直接方法是选择恰当的临床结局，设计相关试验研究，评价（试验结果）在统计学上和临床上对粘连的相关发病率有显著性的并且有临床意义的影响或改变。然而，由于术后粘连导致的临床结局如妇女不孕、由粘连引起的术后疼痛、总体发病率较低且具有时间关联性的肠梗阻发生率具有多元性，因此由粘连导致的临床结局在产品上市前就完成评价可能既不现实也较困难，而某些能立即测得且不易混淆的指标（参数）能更合理地评价与粘连相关的临床结局。

临床研究终点应该是：

- 客观的
- 可重复的
- 能够对目标人群的临床受益提供临床合理的或生物学

推断合理的评估

临床合理的或生物学推断合理的评估包括：

- 经验证的多因子评分系统
- 有临床意义的粘连发生率
- 基线无粘连的病人在术后粘连广泛程度和严重程度
- 具有临床意义的粘连数量减少
- 基线有粘连的病人在术后粘连广泛程度和严重程度
- 可采用多种方式报告所观察到的粘连发生率，如无粘连

患者的百分比、预期手术部位粘连的数量

对于粘连广泛程度和严重程度的评分和报告可采用不同的方式及术语。预定部位预定等级粘连标准化复合评分法目前不断被完善和应用，这种方法能提高每个研究内部以及各个研究之间的可再现性。对于任何一种评分标准都必须指明所评分的解剖部位。如果采用的评分系统中使用了以下方法，也需要给出说明：

- 评价粘连广泛程度的方法，如用尺直接测量或者评估脏器被覆盖的百分比
- 评价粘连严重程度的方法
- 将粘连发生率、严重程度和广泛程度评分纳入有意义的复合评分的方法。

目前，对于具有临床显著意义的粘连减轻程度还没有一

致的标准。另外，对于特定解剖部位的粘连减轻、粘连广泛程度和严重程度的减轻是否具有显著临床意义的信息还非常有限。在设计临床研究时，应仔细考虑所有这些因素（粘连减轻的程度和部位）。应根据研究终点所表明的粘连减轻程度讨论其临床相关性。

④评价方法

以下用于评价粘连减轻的方法中，有些是目前正在使用的，有些还需要进一步测试和完善。不同的方法都有各自的优缺点。申请人应对所选择的评价方法是否适用于此项临床研究进行阐述。

a.二次探查手术

对于以（宣称）改善最终临床结局（肠梗阻、妇女不孕症及由粘连引起的术后疼痛）为目标适应症的防粘连产品，通过开腹手术或腹腔镜进行二次探查是目前评价腹腔、盆腔中粘连形成或减少的主要方法。它的优点是直接目视检查，手术操作能完全探查腹腔、盆腔并评价其粘连严重程度。如，膜状、较牢固、坚固，并提供可同时进行干预治疗的机会。但使用二次探查手术时需要解决以下问题：

- 二次手术过程引起的潜在的非预见性的疾病
- 此类手术对个体受试者的潜在受益（或非受益）相关伦理学问题

- 盲法问题
- 与研究人员偏倚有关的问题

b. 视频记录

二次探查手术评价经常附加要求视频记录，以提供对手术过程的永久记录，并为独立第三方对盲法的审查提供工具。随着技术的进步，这种方法的使用高度依赖于记录的质量和可靠性。视频记录应是完整的，并具有足够好的视觉质量，从而能够准确地评价粘连的数量和质量，以及评价手术对这些粘连可能产生何种影响。使用视频记录时需要考虑的一个重要事项是，病人与病人之间腹部评价的方法必须是一致的（如：以同样的顺序评价手术部位，评价的时间相同），以减少可能产生的偏倚。

c. 影像学评价

对于应用于腹腔、盆腔局部，只以改变腹腔、盆腔术后局部粘连为目标适应症，不以（不宣称）改善最终临床结局（肠梗阻、妇女不孕症及由粘连引起的术后疼痛）为目标适应症的防粘连产品，临床上可以在适当条件下选择适当的部位用超声、核磁共振等无创的影像学评价方法评价防粘连产品的有效性。但应进行无创方法对粘连结果判定与实际粘连情况的关联性研究。

d. 功能性评价

当防粘连产品用于骨骼肌时，功能测试在评价粘连程度

减轻中显示出巨大的潜力。然而，目前在腹腔—盆腔中的应用还比较少。将来可能开发出测定肠道活动性的新方法和测试胃肠道和妇科器官系统功能的其他方法，从而提供非创伤性的替代评价方法，但这些方法还需要进一步研究和验证。

e.评价临床结局

对于以（宣称）改善最终临床结局（肠梗阻、妇女不孕症及由粘连引起的术后疼痛）为目标适应症的防粘连产品，也可以对临床结局（肠梗阻、妇女不孕症及由粘连引起的术后疼痛的发病率）进行评价。

⑤注意事项

临床研究方案中应有以下方面的详细描述：

- 所评价的解剖部位
- 进行粘连评分的时间点
- 粘连的特性（发生率、严重程度、广泛程度）、分级方法和计量方法
- 每个解剖部位的评价粘连的每个评分项的方法，如：腹腔镜手术、开腹手术、视频记录、超声、核磁共振
- 如果对于特定病人某些需要评价的解剖部位在解剖学上不存在或无法评价时，对解剖位置的计数
- 对每个病人或每个治疗组，其每个解剖部位的组合

粘连特性评价方法

- 建立一种有效、可靠的粘连或粘连导致的发病情况的复合评分（适用时）方法

⑥临床试验设计

a.对照

原则上，对于可吸收防粘连产品均需进行随机对照试验，选择同类已上市产品作为平行的对照组。应利用最新的同行评议的文献来证明对照方法的选择是正确的。

b.随机

随机应在病人通过评估满足术前及术中纳入/排除标准之后及产品使用之前立即进行。随机的时间应记录在病例报告表上。建议通过中央随机系统对病人进行随机分组，以确保病人的安全性和数据的完整性。

c.盲法

应该尽可能将来自于研究人员和患者的偏倚降到最低程度。对于使用安慰剂或阳性对照来说，由于测试组和对照组受试者之间的差异通常是比较明显的，且通常情况下，从病人接受治疗的角度来看，病人更愿意由同一名外科医生来进行首次手术和二次探查手术，所以研究者的盲法处理是存在问题的。可以选择一些方案来控制偏倚，包括经盲法处理的独立审查者来记录手术视频，或由不参与粘连评分的助手来取用产品/对照品。第三方盲法评价是一种被推荐的、普遍

适用的方法，其概念是：由不参与手术的医生（或研究者），通过影像等检查结果，在不知道病人分组的前提下，在盲态下对粘连程度或其他终点指标进行客观评价的过程。应在可行性研究阶段评价上述或其他可能的方法。

d.病人选择标准

目标人群应由在特定使用情况下预期从产品的使用中受益的病人组成。临床研究的纳入和排除标准，应确定能代表目标群体的相关重要变量，如：

- 年龄
- 性别
- 生育状态
- 怀孕史
- 由粘连引起的腹腔—盆腔病史，如复发性肠梗阻、不育、疼痛
- 基线粘连水平，如无、轻微、中等、严重，以及轻微、中等、严重的定义
- 手术史
- 炎症疾病史
- 重要器官功能障碍病史
- 手术伤口分类：清洁、清洁-污染、污染、感染

应预先建立手术中的纳入/排除标准。某些排除条款，如活动性盆腔感染、粪便污染、非预期的恶性肿瘤以及广泛的

粘连等，可能直到手术才能获知。应考虑排除正在接受某些非预期手术的病人，如输卵管或卵巢摘除手术，因为此类手术可能使粘连评估复杂化，直到产品或对照品放置前才能随机化分组。

e. 手术操作程序

描述使用防粘连产品的临床操作时应包括以下信息：

- 何时、何地、以及如何使用
- 每位病人的最小和最大使用剂量
- 手术持续的时间
- 分离方法
- 可能的相关变量，如，失血量、手套使用等

f. 随访

应预先确定随访的期限、频率和评价内容。随访内容应适用于产品、手术过程和所要评价的终点。

g. 统计学方法

研究方案中，必须包括按照统计学原则确定的样本量计算依据。样本量的确定应该与研究方案中规定的主要终点指标相对应，对于预期疗效的估计要有文献支持。在方案中应该明确写出与试验目的对应的统计学假设检验，应明确给出所有涉及样本量计算的参数，例如，预期的疗效水平、有临床意义的非劣效（优效）界值、检验的显著性水平和把握度等。同时，提供样本量的计算公式，并对公式中对应的参数

进行说明。方案中应提供相应的统计学分析方案，包括预先制定的对以下问题的定义及方法。

a)分析人群

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入最终的统计分析。数据的剔除或在原始数据上所进行的任何处理必须有科学依据和详细说明。

临床研究的数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集（Full Analysis Set, FAS）、符合方案集（Per Protocol Set, PPS）和安全集（Safety Set, SS），研究方案中应明确各分析集的定义。对于全分析集中的脱落病例，其主要研究终点的缺失值的填补方法应在方案中予以说明，建议采用不同的缺失数据结转方法进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响，如末次数据结转法（Last Observation Carried Forward, LOCF）及最差值法（Worst Scenario Analyses）等。

主要研究终点指标的分析必须同时在全分析集和符合方案集上进行；对于基线描述和次要终点指标也建议在全分析集和符合方案集的基础上进行，当以上两种数据集的分析结论一致时，可以增强试验结果的可信性，当不一致时，应对其差异进行清楚的讨论和解释。如果符合方案集中被排除的受试者比例太大，则会影响试验的有效性分析。安全性指

标的分析应基于安全集。

b) 分析方法的选择

临床研究数据的分析应采用国内外公认的经典统计方法。临床研究方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（非劣效界值或目标值）等，界值的确定应有依据。

对于主要研究终点，统计结果需采用点估计及相应的 95% 可信区间进行评价。通过将组间疗效差的 95% 可信区间与方案中预先指明的具有临床意义的界值进行比较，从而判断受试产品是否满足方案提出的假设。不能仅将 p 值作为对主要研究终点进行评价的依据。

试验组与对照组基线变量间应该是均衡可比的，如果基线变量存在组间差异，应该分析基线不均衡可能对结果造成的影响；分析时还必须考虑中心效应，以及可能存在的中心和治疗组别间的交互效应对结果造成的影响。

h. 病例报告表

病例报告表应涵盖研究各个阶段的所有相关信息，包括病人的筛选、病人入组、初始治疗阶段、粘连评价和所有其他病人随访信息。应该保留所有可行性研究及临床研究的病历及相关记录，以便评价未纳入病人的理由等试验相关问题。

对于手术步骤，病例报告表应记录可能对终点造成混淆的变量（协同变量），如：

- 未经清洗的手套、纱布和纸巾带来的粉末所造成的异物
- 手术持续时间
- 失血量
- 粘连分离的数量和位置
- 粘连类型，如，新生或再形成
- 手术伤口分类：清洁、清洁-污染、污染、较脏

i. 输送装置（如有）

应在临床方案中描述与防粘连产品同时使用的输送装置，并对研究人员和从业者培训相关信息。应将输送装置纳入产品安全性和有效性评价中。

j. 知情同意

病人须对以下内容保持充分知情：

- 新产品的安全性和有效性尚未确认
- 在治疗中粘连可能恶化
- 粘连可引起或增加某些疾病的发病率，如女性不育或疼痛
- 粘连可防治或减少某些疾病的发病率，如阻塞性吻合口渗漏
- 由剖腹手术术后粘连引起的小肠梗阻发生率大约为5%
- 如果使用二次探查，应告知病人可能会产生的新风

险

要生育的妇女应在可行性研究时被排除，并告知该防粘连产品对生育能力的影响尚未确定。

k. 注意事项

a) 开腹手术对比腹腔镜手术

通常应分别用剖腹手术模型和腹腔镜手术模型评价防粘连产品。剖腹手术和腹腔镜手术的粘连形成存在显著的定量和定性差异，因此剖腹手术的研究数据可能无法准确推断到腹腔镜手术模型上，反之亦然。

b) 恶性肿瘤

若将防粘连产品用于已知或新发现恶性肿瘤的患者时，应预先进行针对产品是否促进肿瘤生长/转移的临床前研究和临床研究。

1. 临床风险/受益分析

合理的安全性和有效性保障建立在对风险/收益的科学分析基础之上。为了进行风险/收益分析，收集完整、客观和不偏倚的安全性和有效性数据非常关键。风险/受益分析应基于对产品、相关数据和粘连形成与预防的科学机理的深入了解，分析应尽可能客观，并以数据为基础。风险分析应指出产品使用过程中所有已知风险和潜在风险，包括临床手术操作所伴随的风险，以及由于使用产品造成的风险。应单独分析或组合分析这些风险。收益分析应说明患者的潜在受益情

况，包括有关不同患者人群可能存在受益差异的情况。

（四）产品风险分析

根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，申请人应对产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节，从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害以及由功能失效、维护及老化引起的危害等方面进行风险分析，详述所采取的风险控制措施。

根据 YY/T 0316，申请人应对产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节实施风险管理。

应提供产品上市前对前期风险管理活动的评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺：

- 风险管理计划已被正确地实施
- 综合剩余风险是可接受的
- 已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度

产品风险管理报告包括风险分析、风险评价、风险控制概述的产品风险管理资料。至少应包括：

1. 产品安全特征清单
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）
3. 风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表：

对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考YY/T 0316 附件。

（五）产品技术要求

根据《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）的要求，产品技术要求应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上，申请人应根据产品的特点制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。产品技术要求及试验方法均应经过验证。技术要求应包括但不限于以下内容：

- 性状（薄膜、凝胶、溶液）
- 产品尺寸、装量（如适用）
- 组成成分
- 物理性能
- 化学性能
- 不期望物质残留
- 重金属残留
- 热原
- 无菌
- 输送装置性能要求（如适用）
- 注册检测报告

检测报告应当由国家食品药品监督管理总局认可的检测机构出具，产品在检测机构承检范围内。

（六）产品说明书和标签

应按照《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）编制产品说明书和标签。

产品说明书和标签中应包括但不限于以下内容：

- 简要的产品说明
- 适应症
- 禁忌症
- 警告/注意事项
- 可能的不良事件
- 适用人群
- 使用说明

四、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] 《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5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] Guidance for Resorbable Adhesion Barrier Devices for Use in Abdominal and/or Pelvic Surgery; Guidance for Industry,

FDA CDRH, 2002.6.18



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