

辅助生殖用胚胎移植导管注册技术审查 指导原则

本指导原则旨在为注册申请人进行辅助生殖用胚胎移植导管产品注册申报提供参考,同时也为审评机构对注册申报资料的技术审评提供技术指导。

本指导原则系对辅助生殖用胚胎移植导管产品的一般要求,注册申请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,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,需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件,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。如果有其他科学合理的替代方法,也可以采用,但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准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。

一、适用范围

本指导原则所涉及的辅助生殖用胚胎移植导管,是指在体外受精-胚胎移植及其衍生技术操作过程中,用于将配子、合子和

胚胎向子宫腔内或输卵管内移植用的胚胎移植导管。

二、注册申报资料要求

(一) 综述资料

1.概述

描述申报产品的管理类别、分类编码。该产品按第二类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》(国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号)中18妇产科、辅助生殖和避孕器械目录下的07辅助生殖器械项下的01辅助生殖导管。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，提供在胚胎移植过程中产品预期与人体、配子、合子及胚胎接触的情况，包括接触部位、接触方式、接触时间等。

产品描述应包括申报产品名称、产品原材料、结构、预期用途、技术性能指标及其制定依据。必要时提供结构图示及说明。通常情况下一套完整的胚胎移植导管包括：内管（移植管）、外管（导引管）、内圆锥接头、插芯（可不带）、不锈钢管（可不带）、护套，有的胚胎移植导管还带有可移动的定位环。

3.规格型号

对于存在多种型号规格的产品，说明产品的规格型号及划分依据、明确各规格型号的区别。可采用对比表对不同规格型号的结构组成、性能指标加以描述。

4.包装说明

提供与灭菌方法相适应的最初包装的信息。

5.产品适用范围和禁忌症

(1) 适用范围：应当明确产品的适用范围，明确产品适用的体外辅助生殖阶段及其具体作用。

(2) 禁忌症：如适用，应当说明产品不适宜应用的某些情况或特定的人群。

6.参考的同类产品或前代产品

应当提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

注册申请人应综述该类产品国内外研究、临床使用现状及发展趋势。列表比较说明本次申报产品与已上市同类及前代产品（如有）的相同点和不同点，比较的项目应包括产品名称、原材料、结构、性能指标、适用范围、生产工艺、灭菌方式、有效期、已上市国家等。

7.原材料控制

提供产品全部原材料的质量控制资料，包括各原材料来源、质量控制标准及验证数据等。注册申请人应选择无致癌、致畸，无生殖毒性和遗传毒性的原材料，提交材料安全性数据表、可沥滤物分析、相关毒理学数据、临床应用史等资料。

采用的产品初包装材料应通过理化特性、毒理学特性评价，以证明在产品灭菌及贮存和运输过程中包装材料对产品性能和安全性不产生不利影响。应提供初包装材料的来源、质量控制标

准及验证数据的资料。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1. 产品性能研究

胚胎移植导管的结构、尺寸、表面处理方式等对术中疼痛和出血、配子、合子及胚胎皆有影响。为达到预期性能的要求，设计开发时要考虑到产品使用时穿刺过程中对患者、配子、合子、及胚胎的损害，以及操作的便利性。

产品性能研究资料应当包括但不限于产品技术要求中的相关性能指标，应涵盖有效性、安全性指标以及与质量控制相关指标的确定依据、所采用的标准/方法以及采用的理由等。

（1）详述所有性能指标及检验方法的确定依据，提供采用的原因及理论基础，提供涉及到的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

（2）应说明细菌内毒素限量及其设定依据，说明环氧乙烷及其他杂质的限量及其设定依据。

（3）特殊性能研究

对于注册申请人采用新材料制造的产品或声称的更安全/操作更简单等其他特殊性能，企业应根据产品特点制定相应的性能要求，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。

若申报产品组成结构与已在国内上市同类产品差别较大，则需提供产品对患者及配子、合子、胚胎影响的研究资料。

(4) 说明产品是否需在超声引导下使用。

2. 生物相容性评价研究

需对成品中与患者、配子、合子、胚胎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需包括：

- (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。

参考 GB/T16886 系列标准，需考虑进行的生物相容性评价/试验项目包括热原、细胞毒性试验、致敏试验、刺激试验、急性全身毒性试验、溶血试验和鼠胚试验。囊胚细胞数是一项评价胚胎发育状况的敏感和定量指标，鼠胚试验宜兼用囊胚细胞计数法对发育期的胚胎进行分析(试验品处理组与阴性对照组相比囊胚细胞数应无明显差异)。由于人精子存活试验是用于判断受试物对生殖细胞及胚胎潜在毒性广为接受的指标，建议参考 YY/T1535—2017《人类体外辅助生殖技术用医疗器械 生物学评价 人精子存活试验》(注：本指导原则中标准适用最新版本，下同)，进行相关评价。

以上项目若不适用，应提供充分的理由和论证。

注册申请人应避免选择具有致癌、致畸及致突变性风险的材料或成分。若申报产品的材料或成分具有上述风险或相关风险不明，注册申请人应对其应用进行详细的分析说明，并提供产品

致癌性、致突变性及生殖毒性的生物相容性评价资料。

可参照的国家标准及行业标准举例(未标明年代号表示应参照最新版本)：

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

GB/T 14233.1《医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法》

GB/T 14233.2《医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法》

GB/T 15812.1《非血管内导管 第1部分 一般性能试验方法》

GB/T 18457《制造医疗器械用不锈钢针管》

YY/T 0313《医用高分子制产品 包装和制造商提供信息的要求》

YY/T 0995《人类辅助生殖技术用医疗器械术语和定义》

YY/T 1434《人类体外辅助生殖技术用医疗器械体外鼠胚试验》

YY/T 1535《人类体外辅助生殖技术用医疗器械生物学评价人精子存活试验》

《中华人民共和国药典》

3.生物安全性研究

产品若含动物源性材料，应按照动物源产品提交相关材料的生物安全性研究资料。

4.灭菌工艺研究

(1) 应明确灭菌工艺(方法和参数)及其选择依据和无菌保证水平(SAL)，并提供灭菌确认报告。产品的无菌保证水平

(SAL) 应达到 1×10^{-6} 。

(2) 残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确采取的处理方法及限量要求。考虑到环氧乙烷具有致癌、致畸性，产品接触配子、合子或胚胎，因此应尽可能降低环氧乙烷残留。

5. 产品货架有效期和包装研究

(1) 货架有效期

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实时老化或加速老化的研究。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 YY/T 0681.1-2009 《无菌医疗器械包装试验方法 第 1 部分：加速老化试验指南》和 ASTM F1980 《Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices》。

对于包装的有效期验证，建议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与宣称的运输储存条件真实下发生产品老化的机制相匹配一致。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，应以实时老化方法测定和验证。

(2) 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。包装设计及验证应考虑导管弯折对管道通畅性及移植过程的影响。包装验证可参考标准包括 GB/T 19633、YY/T0698 系列标准、ISO 11607、ASTM D4169-16 等。

6.其他资料

结合申报产品的特点,提交证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

(三) 生产制造信息

应当明确产品生产加工工艺,注明关键工艺和特殊工艺,并阐明其过程控制点及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。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,并对残留物对人体及配子、合子和胚胎的影响进行评价和分析。

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) 产品的风险分析资料

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。申请人在产品注册上市前,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

应参考 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。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、试验室检测、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

注册申请人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）。

注册申请人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；材料的生物相容性和对配子、合子及胚胎的影响。

（2）生产加工过程可能产生的危害：污染；微粒残留；添加剂、助剂、辅剂的残留；工艺用水；生产环境洁净度；热原；细菌内毒素。

（3）产品使用风险因素：选择与使用不当；出血；疼痛；配子、合子、胚胎损伤；子宫损伤影响着床。

（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，使用过程中损伤母体组织、配子、合子及胚胎。

(6) 产品包装可能产生的危害：包装破损、标识不清等。

注册申请人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、说明书进行考虑。

注册申请人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。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，但不局限于上述内容。

产品风险分析资料应注意危害发生的对象包括患者、配子、合子、胚胎，应注意判定产品可能的潜在危害，以及危害发生的原因、危害水平以及采取的降低危害的措施。

(五) 产品技术要求

注册申请人应结合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检验方法。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品性能指标及试验方法、产品描述一般信息（原材料、结构、涂层情况等）及产品包装信息。产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准或中国药典的，应保证其有效性，并注明相应标准的编号、年号及中国药典的版本号。

具体指标包括但不限于以下内容：

1.物理性能：外观（包括尖端构形）、尺寸及公差、距离指示标识、耐腐蚀性（若适用）、圆锥接头、流量、密合性、连接强度、超声显影（若适用）等。

2.化学性能：还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（若适用）。

3.无菌。

4.细菌内毒素限值。

5.表面处理：如润滑涂层成份及相关性能。

6.由于该产品直接接触配子、合子、胚胎，产品技术要求中应包括鼠胚试验性能指标。

对宣称的所有其他技术参数和功能，均应在产品技术要求中予以规定。

（六）产品的注册检验报告

注册申请人应提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的检验报告和预评价意见。此外，还应提供检验样品规格型号的选择依据。

所检验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。

（七）临床评价

注册申请人应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）提交临床评价资料。进口医疗器械还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。

根据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》(国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号),分类编码为 18-07-01 的一次性使用胚胎移植导管免于进行临床试验。但若声称产品更安全、简单或使用了新材料、活性成分、新技术、新设计等,应有相应的临床数据支持。如开展临床试验,应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第 25 号)要求,如提交境外临床试验数据,应符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号)相关要求。

(八) 产品说明书和标签

产品说明书和标签应符合《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)的要求,同时还应注意以下几点(不限于此):

1.产品说明书及标签中应对产品中相关致癌、致畸及致突变性成分予以明确,提示相关的风险及应采取的安全预防措施。

2.明确胚胎移植前的准备事项及与其配合使用的注射装置的要求。

3.禁忌症:应列出禁忌症,如对产品原材料或成分有过敏史者禁用。

4.警示信息:应列出适用于胚胎移植导管的警告。警告中包括器械相关的严重不良事件或潜在的安全危害,并且还应包含可

能的后果。

5.注意事项：列出产品使用相关的注意事项，如：“在移植管吸入胚胎前用培养液冲洗移植管”，“移植管取出后，须在显微镜下仔细检查移植管，确保无胚胎遗留”等。

6.应提交标签、单包装的印刷版示意图。

7.说明书和标签中明确鼠胚试验结果及内毒素限量。

三、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680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)

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

5.《医疗器械临床试验质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令 第25号)

6.《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)

7.《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号)

8.GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

9.YY/T 0995-2015《人类辅助生殖技术用医疗器械 术语和

定义》

10.YY/T 1434-2016 《人类体外辅助生殖技术用医疗器械体外鼠胚试验》

11.European Commission , Guidelines for conformity assessment of In Vitro Fertilisation (IVF) and Assisted reproduction Technologies (ART) products[2012-01-01]

四、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

