附件5

血管夹产品注册审查指导原则

本指导原则旨在提供系统规范的指南性文件，用于指导注册申请人进行注册申报，同时也为技术审评部门提供技术指导。

本指导原则是对血管夹产品注册申报资料的一般要求，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。申请人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，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

本指导原则是在现行法规、标准体系以及当前认知水平下制定的，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地调整。所列出或引用的标准、指导原则、文件等，其最新版本适用于本指导原则。

一、适用范围

本指导原则所适用的产品一次性使用无菌血管夹（以下称血管夹）主要用于临时阻断血管或心血管组织，应用于人体后不被降解吸收，术中临时使用，术后即刻取出。

本指导原则不适用于按照III类医疗器械管理的产品，也不适用于永久植入类器械的产品，如闭合夹、止血夹、可吸收/不可吸收的结扎夹等。显微血管夹可参照本指导原则执行。

二、注册审查要点

1. 监管信息

申请人应提供申请表、既往沟通记录（如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通）、主文档授权信（如适用）、关联文件及其他管理信息等。

1.产品名称及分类编码

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源手术器械通用名称命名指导原则》及《神经和心血管手术器械通用名称命名指导原则》，由一个核心词和三个以内特征词组成，以体现产品的特性、使用特点和预期用途。常见的产品名称举例：一次性使用无菌血管夹、一次性使用无菌止血夹、一次性使用无菌心血管止血夹等。

根据《医疗器械分类目录》是按照第II类医疗器械管理的心血管手术器械，分类编码为03-05-02。

2.型号、规格

产品可按尺寸、适用血管类型等不同分为若干型号及规格。

3.注册单元划分的原则和实例

注册单元的划分应参照《总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告》，原则上以产品的原材料、技术原理、结构组成、性能指标和适用范围等因素作为划分依据。

例：相同材质的双夹和单夹可作为同一注册单元；产品技术结构不同应划分为不同注册单元。

（二）综述资料

1.产品的结构和组成

产品结构一般由夹片、弹簧和套管/销钉及其它用于术中临时夹闭血管用的附件组成。产品组成形式可为单夹或双夹。以无菌形式提供，一次性使用。除此以外，在结构及组成中还应明确产品与人体接触的组件的材质，如金属材料常见材质有纯钛、钛合金及不锈钢等，高分子材料常见的材质有医用聚碳酸酯（PC）、医用聚丙烯（PP）和医用聚甲醛（POM）等。

2.产品工作原理

血管夹产品的夹片内侧设有突起的花纹，上下夹片中间设有旋转孔，夹片可以通过旋转孔绕着套管/销钉转动，在弹簧的作用下夹片将血管夹紧，从而达到临时夹闭血管或血管组织的作用。

3.产品的适用范围/禁忌证

适用范围：适用于外科手术时临时夹闭血管或心血管组织，术后即刻取出，无菌提供，一次性使用。本产品由专业的临床医护人员使用。

禁忌证：明确说明该器械不适宜的某些疾病、情况或特定的人群及部位。

4.产品的不良事件历史记录

参考国家药品不良反应监测中心数据库最新的检索结果和国家药品监督管理局医疗器械产品召回数据，暂未见相关报道。

5.研发背景

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，宜提供其上市情况；同时列表比较说明与同类产品在工作原理、结构组成、原材料、性能指标、灭菌方式、适用范围等方面的异同。

（三）非临床资料

1.产品的主要风险

1.1风险分析方法

1.1.1风险分析过程：要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下和非正常使用条件下；

1.1.2危险（源）的识别应包括：对于患者的危害、对于操作者的危害和对于环境的危害；

1.1.3风险形成的初始原因应包括：原材料选择不当，设计、生产风险，运输与防护不当等；人为因素包括不合理的操作；适用错误；综合危害；环境条件；

1.1.4风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性；留置使用可能存在的危害等。

1.2风险分析清单

血管夹的风险管理报告应符合YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

1.2.1产品有关的安全性特征判定可参考YY/T 0316-2016的附录C；

1.2.2危险(源)、可预见的事件序列和危险情况判断可参考YY/T 0316-2016附录E、I；

1.2.3风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受性评价及生产和生产后监视相关方法可参考YY/T 0316-2016附录F、G、J；

1.2.4风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接受程度，是否有新的风险产生。

以下依据YY/T 0316-2016中附录E（表E.1）从六个方面列举了血管夹产品在进行风险分析时应考虑的主要危险（源），企业还应根据自身产品特点确定其他危险（源）。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表1 风险分析时应考虑的主要危险（源）示例

|  |  |
| --- | --- |
| 风险类别 | 具体示例 |
| 设计不当风险 | 1.夹持力过大将血管壁损伤。  2.夹持力过小，一次性血管夹无法有效闭合血管或松动脱落造成出血。 |
| 生物相容性风险 | 选用不适当的材料；  原材料或原材料来源变化；  灭菌未确认或未按已确认的参数灭菌；  未能按运输储存要求对产品进行防护，造成产品破损，污染产品；  生产、加工过程中使用的清洗剂、助剂等；  超过有效期使用；  包装不符合要求或老化；  产品重复使用导致患者受到感染和/或手术失败；  使用完后，未按医疗垃圾处理；  未按要求对生产环境进行控制。 |
| 制造过程风险 | 采购不当；零部件加工精度不当，部件互换性差；装配调整不当；不合格品未被检出；包装不当；灭菌有效性未被充分确认/验证。 |
| 运输和贮藏风险 | 不恰当的包装；污染；贮藏环境条件不当。 |
| 处置和废弃风险 | 没提供信息或提供信息不充分；使用错误。 |
| 使用风险 | 由不熟练、未经培训的人员使用；  使用完后，操作者未立即取出；  标记：包装标记不当，如会产生重复使用的危害，引起交叉感染；  对一次性使用的医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当，造成重复使用；  不完整的使用说明书，造成操作错误；  性能特征不恰当的描述，造成错误使用；  不适当的预期使用规范，造成错误使用；  操作说明书的遗失，造成错误使用；  非预期使用；  使用者未按规范程序使用。 |

2.产品的研究要求

2.1产品性能研究

应当提供产品性能研究资料，包括有效性、安全性指标以及与质量控制相关的其它指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。此外应根据产品原材料的性能特点，制定适合产品的技术指标和检验方法，并说明依据。

常见的技术指标包括以下几点（不限于此）：

2.1.1外观：血管夹各组件外观、表面结构；

2.1.2规格尺寸及允差：血管夹应明确尺寸及允差；

2.1.3表面粗糙度、硬度、韧性、耐腐蚀性：金属夹适用；

2.1.4反复开合无断裂：高分子夹适用；

2.1.5头端偏移量：应明确两夹片头端偏移量；

2.1.6夹闭性能：

2.1.6.1夹持稳定性：血管夹夹闭血管或模拟血管后应稳定牢固，不会轻易滑脱；

2.1.6.2夹持持久性：夹闭后的一段时间内（如24小时），血管夹未松开或断裂；

2.1.6.3耐压性：在一定水压下，夹闭后的模拟血管（如硅胶管）无泄漏，经持久性试验后再测耐压性。

2.1.7夹持力：应验证各型号规格血管夹适用的血管类型、管径范围；

2.1.8化学性能：高分子材料应包括但不限于还原物质、重金属含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（如适用）；金属材料应包括但不限于耐腐蚀性、环氧乙烷残留量（如适用）。

2.1.9无菌；

2.1.10细菌内毒素；

2.2生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应包括：

2.2.1生物相容性评价的依据、项目和方法；

2.2.2产品所用材料的描述及与人体接触的性质；

2.2.3实施或豁免生物学试验的理由和论证；

2.2.4对于现有数据或试验结果的评价。

应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物相容性进行评价，本产品与人体接触部位为血路，接触时间为短期（≤24h）。评价项目至少应包括细胞毒性、致敏、皮内反应、全身毒性（急性）、血液相容性五项生物学作用的评价。如不同材质的血管夹适用国家、行业强制性标准中有关生物相容性的要求，应参照执行。

若经过充分评价认为某些项目不需要开展生物学试验，应提交评价过程和所有可证明产品在某些生物学项目安全性的支持资料。

2.3灭菌研究

2.3.1灭菌工艺

应参考 GB 18280.1《医疗保健产品灭菌辐射第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》、GB 18279.1《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分 医疗器械灭菌过程的开发、确认和.常规控制的要求》和 GB/T 16886.7《医疗器械生物学评价第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量》等相应规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，并应开展以下方面的确认：

产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺对于血管夹产品的影响；

2.3.1.1包装与灭菌过程的适应性；

2.3.1.2应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告，无菌保证水平（SAL）应不高于 1×10-6。

2.3.2 残留毒性：如灭菌使用的方法容易出现残留，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

2.4产品有效期和包装研究

2.4.1产品有效期

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《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准或《医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南》。

2.4.2产品包装完整性

产品包装验证可根据GB/T 19633《最终灭菌医疗器械的包装》系列标准等，提交产品的包装验证报告。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宣称的运输储存条件下真实发生的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。

2.5其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

3.产品技术要求的主要性能指标

注册申请人应结合产品的技术特征和临床使用情况来编制技术要求。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明（动脉夹及静脉夹应予以区分）、产品性能指标及试验方法等，建议提供产品示意图。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，应保证其适用性，并注明相应标准的编号、年号及《中国药典》的版本号，其中强制性标准需全面执行。随着标准的起草修订工作，适用的标准应随之更新。

产品技术要求应包括但不局限于以下内容：

3.1物理性能：外观、规格尺寸及允差、硬度（金属夹适用）、表面粗糙度（金属夹适用）、韧性（金属夹适用）、耐腐蚀性（金属夹适用）、反复开合无断裂（高分子夹适用）、头端偏移量（申请人应为血管夹上下两片头端偏差做出相应规定）、夹持稳定性、夹持持久性、夹闭血管后的耐压性能（不泄露）、夹持力（申请人应对不同规格、型号的产品，制定夹持力性能指标）。

3.2化学性能：高分子材料应包括但不限于还原物质、重金属含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（如适用）；金属材料应包括但不限于耐腐蚀性、环氧乙烷残留量（如适用）。

3.3无菌；

3.4热原；

4.同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

4.1典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品。

4.2应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。（如：单夹、双夹）

4.3注册单元内各种产品的主要安全指标、性能指标不能被某一产品全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的产品作为典型产品，同时还应考虑其他产品中未被典型产品所涵盖的安全指标及性能指标。

（四）临床评价资料

血管夹产品适用于《国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告》附件中分类编码为03子目录下Ⅱ类无源产品均免于进行临床试验的情形。按照《医疗器械注册与备案管理办法》第三十四条第二款要求，可以免于提交临床评价资料。

对于不符合豁免条件，如新型作用机理、药械组合产品等，申请人应按照《国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告》的有关要求提交相应临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品的说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的规定和YY/T 0466.1-2016《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求》等相关要求，与此同时应注意以下要求：

1.不同型号规格推荐夹闭的血管类型、管径；

2.产品图示；

3.禁忌证：明确说明该器械不适宜的某些疾病、情况或特定的人群及部位；

4.警示信息：应列出适用于血管夹的警告。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：应列出适用于血管夹的注意事项。如临床医生应判定选择合适的规格夹闭目标血管等。与警告事项相同，注意事项中也应说明可能的后果情况；

6.灭菌方式：应标明产品的灭菌方式，其中射线灭菌应标明射线种类。

7.注明产品主要原材料，应有对材料过敏者禁止使用的提示。

8.使用前检查包装是否完好，如有破损，严禁使用。

9.产品有效期若是通过加速老化试验获得，应标明。

10.一次性使用产品应当注明，并明确禁止重复使用。

11.产品使用后，应按照《医疗废物管理条例》的要求处理。

（六）质量管理体系文件

1.生产工艺过程及过程控制点

注册申请人应根据申报产品的实际情况，以流程图的形式对生产工艺过程进行详细描述，并根据流程图逐一描述其中的过程控制点。工艺流程图中的关键工序和特殊工艺应以特殊图型表示。

2.研制、生产场地情况概述

注册申请人应当对与申报产品有关的研制场地和生产场地情况进行概述，主要包括以下内容：

研制场地：地址、位置、面积、研制环境条件、研制设备、验证设备、人员等。

生产场地：地址、位置、面积、生产环境条件、生产设备、工艺装备、监视和测量装置、人员等。

如申报产品具有多个研制、生产场地，则对每一研制、生产场地的情况均应进行概述。

三、参考文献

[1]医疗器械监督管理条例[Z].

[2]医疗器械注册与备案管理办法[Z].

[3]医疗器械说明书和标签管理规定[Z].

[4]国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告[Z].

[5]国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告[Z].

[6] GB/T 191，包装储运图示标志[S].

[7]GB/T 2828.1，计数抽样检验程序 第1部分：按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划[S].

[8]GB/T 19633.1 ，最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求[S].

[9]GB/T 19633.2，最终灭菌医疗器械包装 第2部分成形、密封和装配过程的确认的要求[S].

[10]GB/T 14233.1，医用输液、输血、注射器具检验方法 第一部分：化学分析方法[S].

[11]GB/T 14233.2，医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分：生物试验方法[S].

[12]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[S].

[13]GB/T 16886.2，医疗器械生物学评价 第2部分 动物福利要求[S].

[14] GB/T 16886.4，医疗器械生物学评价 第4部分 与血液相互作用试验选择[S].

[15]GB/T 16886.5，医疗器械生物学评价 第5部分 体外细胞毒性试验[S].

[16]GB/T 16886.10，医疗器械生物学评价 第10部分 刺激与皮肤致敏试验[S].

[17]GB/T 16886.11，医疗器械生物学评价 第11部分 全身毒性试验[S].

[18] GB 18280.1，医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规[S].

[19]GB 18280.2，医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分 建立灭菌剂量[S].

[20]GB 18280.3，医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南[S].

[21]GB/T 20878，不锈钢和耐热钢 牌号及化学成分[S].

[22]YY/T 0806，医用输液、输血、注射及其他医疗器械用聚碳酸酯专用料[S].

[23] YY/T 0294.1，外科器械 金属材料第1部分：不锈钢[S].

[24] YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[25]YY/T 0466.1，医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求[S].

[26] YY/T 0681.1，无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南[S].

[27]YY/T0698.5，最终灭菌医疗器械包装材料 第五部分透气材料与塑料膜组成的可密封组合袋和卷材要求和试验方法[S].

[28]YY/T 0698.6，最终灭菌医疗器械包装材料 第6部分：用于低温灭菌过程或辐射灭菌的无菌屏障系统生产用纸要求和试验方法[S].

[29]中华人民共和国药典（2020年版）[S].

[30]ASTM F1980，医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南[S].

[31]ISO 11607，最终灭菌医疗器械的包装 系列标准[S].

[32]ASTM D4169，包装检测[S].