一次性使用无菌手术膜注册技术审查

指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对一次性使用无菌手术膜（以下简称无菌手术膜）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。

本指导原则是对无菌手术膜注册申报资料的一般要求，申请人应依据具体产品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。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件, 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。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。

1. 适用范围

本指导原则适用于手术中粘贴于手术部位、对手术切口进行无菌保护的手术膜的要求。无菌手术膜在《医疗器械分类目录》中为第二类医疗器械产品，类别代号为6864。

1. 技术审查要点
2. 产品名称要求

产品名称应以预期用途及《医疗器械通用名称命名规则》为依据，如一次性使用无菌手术膜。

1. 产品的结构和组成

无菌手术膜可采用聚氨酯、聚乙烯基材上涂敷低致敏性压敏胶，上置离型纸制成，可按材质、形状、尺寸等不同分为若干规格，以无菌形式提供。

1. 产品工作原理/作用机理

该产品是以薄膜为底基,在其表面涂覆一层医用压敏型胶粘剂而制成。手术中贴于手术部位，以阻止来自于皮肤的可能携带细菌的皮屑向手术创面的弥散，并阻止手术切口周围皮肤深层的微生物迁移到皮肤表面从而向手术切口传播，防止引起感染。

1. 注册单元划分的原则和实例

1.医疗器械产品的注册单元以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

2.符合本指导原则描述的无菌手术膜可以划分为一个注册单元，也可根据所用原材料差异、技术结构差异等划分为不同注册单元。

例：聚氨酯无菌手术膜、聚乙烯无菌手术膜，可以统一采用“无菌手术膜”的产品名称，划分为一个注册单元。也可根据申报单位申请，划分为两个注册单元。

1. 产品适用的相关标准

根据产品特点适用表1中相关标准

表1 相关产品标准

| **标准编号** | **标准名称** |
| --- | --- |
| GB/T 191—2008 | 《包装储运图示标志》 |
| 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》 |
| 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》 |
| GB/T 16886.10 | 《医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验》 |
| YY/T 0316—2008 | 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》 |
| 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》 |
| YY 0852—2011 | 《一次性使用无菌手术膜》 |
| GB/T19633—2005 | 《最终灭菌医疗器械的包装》 |
| 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》 |
| YY/T 0698.1—2011 | 《最终灭菌医疗器械包装材料 第1部分:吸塑包装共挤塑料膜 要求和试验方法》 |
| YY/T 0698.2—2009 | 《最终灭菌医疗器械包装材料 第2部分：灭菌包裹材料 要求和试验方法》 |
| YY/T 0698.3—2009 | 《最终灭菌医疗器械包装材料 第3部分：纸袋（YY/T 0698.4所规定）、组合带和卷材（YY/T 0698.5所规定）生产用纸 要求和试验方法》 |
| YY/T 0698.4—2009 | 《最终灭菌医疗器械包装材料 第4部分：纸袋 要求和试验方法》 |
| YY/T 0698.5—2009 | 《最终灭菌医疗器械包装材料 第5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》 |
| YY/T 0698.6—2009 | 《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》 |
| YY/T 0698.7—2009 | 《最终灭菌医疗器械包装材料 第7部分：环氧乙烷或辐射灭菌屏障系统生产用可密封涂胶纸 要求和试验方法》 |
| GB18279.1—2015 | 《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》 |
| GB18280.1—2015 | 《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》 |
| YY0615.1—2007 | 《标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分：最终无菌医疗器械的要求》 |
| GB14233.1—2008 | 《医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法》 |
| YY/T0471.4—2004 | 《接触性创面敷料试验方法 第4部分：舒适性》 |

注：上述标准如有新版发布实施，应执行最新版本。

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的产品标准和方法标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写产品技术要求时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对“符合性声明”中声明符合的相关标准是否齐全、适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在产品技术要求中进行了实质性的条款引用。

1. 产品的适用范围/预期用途、禁忌症

无菌手术膜预期用途为供简化术前护皮操作，预防接触性和移行性手术创面污染。也可根据临床评价资料结果确定，一般包括临床适应症和治疗作用。

禁忌症一般应包括以下方面的内容：

1.对产品原材料过敏的患者；

2.临床评价资料中提出的其他禁忌症。

1. 产品的主要风险及研究要求

无菌手术膜在进行风险分析时应符合YY/T0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

企业在进行风险分析时，至少应考虑下表中的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。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2 无菌手术膜的主要危害示例

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **危害**  **类型** | **可能产生的损害** | **形成因素** |
| 生物学危害 | 生物污染 | 产品没有灭菌或灭菌没有达到标准 |
| 环境污染 | 生产环境污染产品，如水污染、包装破损、外来的纤维、粉尘、细菌、其它杂质等。 |
| 生物相容性 | 生产引入了外来有害物质没有被有效去除；环氧乙烷残留量超标；外购原材料（如压敏胶）不合格，含有害物质。 |
| 感染 | 产品粘性不足、伸展性不佳且质地较硬，与患者皮肤贴合不紧密；无法阻止水通过；无法透过水蒸气。无法阻止微生物的迁移。 |
| 与产品使用相关的危害 | 不适当的标签 | 外部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认识。 |
| 说明书上的注意事项不全 | 如缺少详细的使用方法、缺少必要的警告说明。  使用前未检查产品灭菌或包装状态。使用过程中超过产品说明书中所规定适用范围。 |
| 由不熟练或未经训练的人员使用 | 使用者未经培训或培训不足，不能正确使用产品。 |
| 对一次性使用产品的很可能再次使用的危害性警告不适当 | 说明书中未包含只限一次性使用。 |
| 超过产品效期使用 | 说明书或标签中未能明确标识。 |
| 功能失效引起的危害 | 不适当的预期用途表述 | 说明书中未能清楚表明产品用途。 |
| 不适当的产品包装 | 生产、运输、搬运和储存过程中导致包装破损；  包装封口不严密；包装材料选择不适当。 |

1. 产品技术要求应包括的主要性能指标

申请人应根据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。产品技术要求的制定应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准，产品技术要求中的试验方法均应为已验证的方法。

产品技术要求中应标明产品的型号/规格及其划分说明。聚氨酯手术膜和聚乙烯手术膜的性能指标及检验方法，应执行YY0852—2011。其他材料的无菌手术膜应结合材料自身特点，可参照YY0852—2011制定产品的性能指标和检验方法。如天然胶乳材料制成的无菌手术膜，应考虑天然胶乳本身的材料特点，产品技术要求还需包括水抽提蛋白质含量等指标。

申请人宣称的功能、安全性及与质量控制相关的指标，同样应在产品技术要求中予以规定。如无菌显影手术膜带有X射线可探测组件，需对X射线可探测制定相应的要求。

1. 同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

无菌手术膜同一注册单元内所检测的产品应当是能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的典型产品。

1．注册检验代表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。

2．应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

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，不能覆盖的差异性应作检测。

例：同一注册单元内含聚氨酯手术膜和聚乙烯手术膜，由于不同的材料其物理性能、化学性能不同，应分别进行注册检验。

1. 产品生产制造相关要求

应当明确无菌手术膜产品的生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。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。不同材料、不同工艺的产品应分别进行说明。

1. 产品的临床评价细化要求

无菌手术膜的临床评价资料应符合《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）和《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）的要求。

1.如该产品符合国家食品药品监督管理通告2014年第12号附件《免于进行临床试验的第二类医疗器械目录》的描述，且证明与市场上的同类产品等同，该产品可免于进行临床试验。

2.如果产品中有不同于《目录》的形式或材料，可按照《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令第25号）进行临床试验。应提交临床试验方案、临床试验协议、临床试验报告以及伦理委员会批件。申请人应当按照试验用产品的风险、预期用途等组织制定科学、合理的临床试验方案。临床试验的设计应紧密围绕产品的特点进行，从预期临床效果、应用病种、适用人群等方面充分验证产品的安全性及有效性。

3.若通过同品种医疗器械临床数据进行临床评价，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提交临床评价资料。

1. 产品的不良事件历史记录

国内不良事件主要表现有：贴膜处出现瘙痒、红斑、水泡、破溃等情况。

1. 产品说明书和标签要求

产品说明书、标签和包装标识应当符合《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）和《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》（YY/T 0466.1—2009）的要求。

产品说明书需结合产品的特点编制，还应包括以下方面的内容：

1.应列明所有相关的禁忌症。

2.所有相关的警示信息，至少包括：

（1）一次性使用，用后销毁；

（2）如发现产品包装破损、漏气、受潮、变色等不得使用；

（3）检查灭菌变色标签的警示或说明；

（4）产品灭菌有效期内使用，过期不得使用。

标签还应符合YY0852-2011中6 标志的要求。

1. 研究要求

产品的研究资料应当从技术层面论述所申报产品的预期用途、设计、技术特征、产品性能指标及制定依据、生物安全性、产品灭菌验证、产品包装验证、产品有效期验证等，对产品所应达到的安全性及有效性给予资料支持。该部分资料应标题明确，目录清晰。至少应包含如下内容：

1.产品性能研究

应提交产品性能的研究资料，主要包括产品设计和产品技术要求中的采用标准、性能指标及试验方法的理论基础或实施依据。产品的性能要求及试验方法可参考YY 0852-2011进行制定。若未采用YY 0852-2011中给出的试验方法，应提供所使用的试验方法的来源依据或方法学验证资料。对于采用其他材料制造的产品以及具有其他功能的产品，应提供性能要求的制定依据或理由、试验方法的来源或方法学验证资料。

阐明涂胶层物质的基本信息，如基本组成、涂层工艺及辅料等。明确涂胶层的研发背景，包括涂胶层物质的选用理由或依据以及涂胶层重量的确定依据等内容。对上述问题进行研究并逐一验证。

2.生物相容性评价研究

无菌手术膜应根据与人体的接触性质和接触时间，依据GB/T 16886系列标准进行生物相容性评价。应包括生物相容性评价的依据和方法，实施或豁免生物学试验的理由和论证，以及对现有数据或试验结果的评价。结果应表明无不可接受的生物学危害。

3.生物安全性研究

目前市场上暂未发现带有动物源性成分的材料。

4.灭菌工艺研究

提交产品灭菌方法的选择依据及验证报告。产品的灭菌应通过GB 18279.1-2015或GB 18280.1-2015确认并进行常规控制，无菌保证水平（SAL）应达到1×10－6。灭菌过程的选择应考虑以下因素：产品与灭菌过程间的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性。若灭菌使用的方法易出现残留，应明确残留物的名称、限量及其确定依据、采取的处理措施及相应的残留量检测报告。

5.产品有效期和包装研究

产品货架寿命是指医疗器械形成终产品后能够发挥拟定作用的时间段。货架寿命的终点是产品有效期限。超过此期限后，医疗器械产品将可能不再具有预期的性能参数及功能。

货架寿命包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用加速老化或实时老化的研究，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。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形式，并检测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宣称的贮存、运输环境条件下产品老化的机制相匹配，不应相背离。加速老化研究试验的具体要求可参考YY/T 0681.1-2009。

产品包装验证可依据GB/T19633.1-2015、YY/T0698系列标准等进行。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。其包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。

6.其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

1. **审查关注点**

（一）无菌手术膜产品技术要求编写的规范性，引用标准的适用性、准确性。“性能指标”一章的内容是否根据产品自身特性及YY0852-2011等有关标准制定了完整的要求。

（二）无菌手术膜产品的临床评价资料是否能支持产品的预期用途，且各项申报资料中应一致。

（三）安全风险管理报告要审查产品的主要风险是否已经列举，控制措施是否有效，风险是否降到可接受的程度之内。

（四）对于产品的特殊功能（如X射线可探测），是否制定了相应的要求，且符合相关法律法规的规定。

无菌手术膜注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

(一)本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类无菌手术膜产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。同时指导注册申请人对无菌手术膜注册申报资料的准备及撰写。

(二)本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

1. 指导原则编写的依据
   1. 《医疗器械监督管理条例》（国务院令第650号）
   2. 《医疗器械注册管理办法》（局令第4号）
   3. 《医疗器械说明书和标签管理规定》（总局令第6号）
   4. 《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（2014年第9号）
   5. 关于发布免于进行临床试验的第二类医疗器械目录的通告（2014年第12号）
   6. 《医疗器械临床评价技术指导原则》
   7. 《医疗器械临床质量管理规范》（局令第25号）
   8. 《医疗器械标准管理办法》（局令第31号）
   9. 关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范(试行)》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范(试行)》的通知（国食药监械[2005]73号）
   10. 国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件
   11. YY0852-2011及相关国家标准和行业标准

三、指导原则的编写格式

指导原则正文的层次和目录遵从国家食品药品监督管理局的统一要求，语言表述采取提示方式，以利于审评人员直入审查内容。

四、指导原则中部分具体内容的编写考虑

(一)产品的主要技术指标制定参考YY0852-2011《一次性使用无菌手术膜》。

(二)本指导原则规定的无菌手术膜为一次性使用医疗器械产品，结合目前国内该产品生产企业现状，参考相关专家意见，本指导原则规定的手术膜应以无菌方式供应。

(三)因为无菌手术膜产品工艺成熟，临床应用多年，通过征求医疗器械检验专家、临床专家及部分省市医疗器械技术审评人员意见，认为通过非临床试验、注册检验及质量体系考核等能够保证产品的安全性、有效性，所以本指导原则规定该产品原则上不要求进行临床试验。

(四)不良事件记录的检索来源为国家药品不良反应监测中心，自2011年1月1日至2016年10月8日，收到一次性使用无菌手术膜可疑医疗器械不良事件报告共55份。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由山东省医疗器械注册技术审评人员、行政审批人员、医疗器械检验专家、临床专家及相关企业技术人员共同组成。以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。