医用二氧化碳培养箱注册技术

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医用二氧化碳培养箱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。

本指导原则是对医用二氧化碳培养箱的一般要求，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。

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。

一、适用范围

本指导原则适用于供医疗机构临床检验中生物细胞、组织和细菌等人体来源样本培养的医用二氧化碳培养箱。

根据2017年9月4日发布的《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），管理类别为二类，分类编号为22-14-01。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品的名称应为通用名称，并符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）、《医疗器械分类目录》、国家/行业标准等相关法规和规范性文件的要求。

建议使用的名称有：医用二氧化碳培养箱、二氧化碳培养箱等。

（二）产品的结构和组成

医用二氧化碳培养箱通常由温度控制系统、气体浓度控制系统、湿度控制系统、电子显示系统及围护结构组成，也可包括内门加热系统、污染物的控制系统以及附件。

1.温度控制系统 保持医用二氧化碳培养箱内恒定的温度是维持细胞等样本生长的重要因素，按加热方式可分为气套式（又称直热式）和水套式。

（1）气套式医用二氧化碳培养箱：通过分布在内腔外壁的加热丝直接对内箱体进行加热，采用隔热系统和表面散热使培养箱内温度均衡。

（2）水套式医用二氧化碳培养箱：一般具有一个独立的热水间隔间（即水套），电热丝给水套内的水加热，通过热水在箱体内循环流动，热量传递到箱体内部，由箱体内温度传感器监测箱内温度变化，使箱内温度恒定在设定温度。

2.气体浓度控制系统：医用二氧化碳培养箱的气体浓度控制系统可包括二氧化碳浓度控制系统及氧气浓度控制系统（若含有）。二氧化碳浓度可通过热导传感器（TC）、红外传感器（IR）或超声传感器进行探测；氧气浓度可通过氧电池型氧气浓度传感器、氧化锆型氧气浓度传感器或其他类型氧气传感器进行探测。

3.湿度控制系统：目前大多数的二氧化碳培养箱是被动控制湿度，即通过增湿盘的蒸发作用产生湿气；少数产品采用主动加湿系统（蒸汽发生器，加热水盘，喷雾器等），控制箱体内的湿度达到90%以上。

4.电子显示系统（可包括相应软件及独立电源部分等）主要用于温度、湿度、气体浓度等参数的显示及供电。

5.围护结构：用于医用二氧化碳培养箱的培养空间结构的组成及保温。通常包括箱体、外门和内门。

6.内门加热系统：部分医用二氧化碳培养箱还具备内门辅助加热系统，能加热内门，有效防止内门形成冷凝水。

7.污染物控制系统：用于医用二氧化碳培养箱对污染的控制及消除，包括但不限于：湿热消毒、干热灭菌、紫外消毒、过氧化氢消毒等。还可增加空气过滤器、滤膜过滤或腔内的循环风扇，净化腔内环境。

8.附件：一般包括隔板以及固定隔板的附件，也包括需用人工取出的盛水盘等。

（三）产品工作原理/作用机理

1.工作原理：

产品以消耗电能的手段实现热量的转移，从而主动制造出所需的培养温度环境。气套式培养箱通过加热元件直接加热工作室（内胆）实现热量的转移。水套式培养箱通过加热元件加热水，通过水的传热加热工作室（内胆）实现热量的转移。

医用二氧化碳培养箱通过二氧化碳传感器，监测箱体内二氧化碳浓度，将检测结果反馈给控制系统及电磁阀等控制元件，通过调节电磁阀开合，实现二氧化碳转移，调节箱内二氧化碳浓度，最终达到设定值偏差范围之内。

如具有消毒/灭菌系统，以物理/化学的手段同时配合相应的控制程序或一定的消耗品（例如过氧化氢消毒），从而实现消毒/灭菌。

培养箱内的空气过滤器可过滤箱内空气中的污染微粒。

2.作用机理：

因该产品为非治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品作用机理的内容。

（四）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分一般以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

如：水套式医用二氧化碳培养箱及气套式医用二氧化碳培养箱建议划分为不同注册单元。容积不同导致产品结构、性能指标、适用范围差异较大的，建议划分为不同注册单元。

（五）产品适用的相关标准

目前与产品相关的国家标准、行业标准列举如下：

表1 相关产品标准

|  |  |
| --- | --- |
| GB 4793.1 -2007 | 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第1部分：通用要求 |
| GB 4793.6-2008 | 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第6部分：实验室用材料加热设备的特殊要求 |
| GB/T 18268.1-2010 | 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第1部分：通用要求 |
| GB/T 14710-2009 | 医用电器环境要求及试验方法 |
| GB/T 191-2008 | 包装储运图示标志 |
| YY 1621-2018 | 医用二氧化碳培养箱 |
| YY 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 |
| YY 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 |

注：以上标准适用最新版本。

上述标准包括了产品经常涉及的标准。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标准、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。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。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多、内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

申报产品的性能参数和功能应能满足产品适用范围的要求。

1.适用范围：供医疗机构用于临床检验中生物细胞、组织和细菌等人体来源样本的培养。

2.预期使用环境：若注册申请人无特殊的工作环境要求，培养箱的工作环境应参照YY 1621-2018的 4.1要求。

3.禁忌症：产品无绝对禁忌症。

（七）产品的主要风险

1.医用二氧化碳培养箱的风险分析资料应符合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）识别医疗器械与安全有关特性的问题，可参考YY/T 0316-2016的附录C。

（2）危险（源）、可预见的事件序列和危险情况，可参考YY/T 0316-2016的附录E、I。

（3）风险可接受准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

（4）风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受评价，可参考YY/T 0316-2016的附录F、G、J。

2.根据YY/T 0316-2016的附录E，列举了医用二氧化碳培养箱产品可能涉及的危险（源）（见表2），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2 产品主要危险（源）、可预见的事件序列和

可能发生的伤害之间的关系

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 危险（源） | 可预见的事件序列 | 伤害 |
| 电能 | 保护接地阻抗、可触及部分的接触电压、电介质强度不符合要求；  机器外壳的防护罩封闭不良；不适当的供电电压；电磁兼容性能不符合要求。 | 严重时导致操作人员触电死亡；  影响其他设备的正常运转，导致人体伤害。 |
| 热能 | 设备没有超温保护的功能 | 可能造成操作人员烫伤或培养样本的损坏 |
| 机械 | 设备外壳粗糙、有毛刺；设备没有足够的外壳机械强度和刚度；机械稳定性不够；玻璃破碎。 | 导致操作人员碰伤、挤伤、划伤等伤害。 |
| 噪声 | 风机的噪声与其他结构件引起共振，导致的噪声超标，引起操作人员不适。 | 噪声污染。 |
| 生物学 | 未经清洁和消毒或清洁和消毒不彻底；有生物危害的物品及其他有毒有害物品在操作时产生危害 | 危害操作者 |
| 化学物质 | 使用不适当的保温材料；  未按要求在使用前后清洗、消毒；使用的清洁剂、消毒剂残留。 | 污染环境  实验失败 |
| 功能 | 密封不良；软件失效；实际温度与显示温度不符；故障提示异常。 | 产品达不到预期使用温度，导致培养失败 |
| 人为因素 | 操作人员使用不当；软件被误操作、长时间打开门以及忘记关门。 | 运行不正常  培养的质量受到影响。 |
| 随机信息 | 外部和内部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认，标记位置不恰当，以及标记不能够永久贴牢；说明书缺少必要的警告说明和详细的使用方法；缺少详细的日常使用维护规范；说明书中有关维护、保养等内容不明确。如：预防性检查、保养以及保养周期等；对设备的使用寿命或终止使用的条件没有明确规定。 | 培养产品的质量受到影响。  产品寿命降低、运行不稳定 |

由于医用二氧化碳培养箱的原理、功能和结构的差异，本章给出的风险要素及其示例是常见的而不是全部的。上述部分只是风险管理过程的组成部分，不是风险管理的全部。注册申请人应按照YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》中规定的过程和方法，在产品整个生命周期内建立、形成文件和保持一个持续的过程，用以判定与医疗器械有关的危害、估计和评价相关的风险、控制这些风险并监视上述控制的有效性，以充分保证产品的安全和有效。

（八）产品的研究要求

1.产品性能研究

1.1应包含该产品整机的性能

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，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容、辐射安全）以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

性能指标的确定应采用相应产品的现行国家及行业标准。在YY1621-2018《医用二氧化碳培养箱》适用范围外的产品，结合产品特点可参考该标准制定指标要求。

1.2应提供对产品技术要求和产品说明书中声称的主要功能、性能指标、使用条件等方面的考虑和验证，包括空气过滤器的更换时间，二氧化碳传感器校准方式、建议校准时间以及消毒/灭菌功能（如适用）的研究。

1.3 产品若具有相对湿度控制功能，运行稳定后应不低于制造商规定的限值。

2.产品使用期限和包装研究

因各生产企业采用的原材料不同，同时考虑到使用频次的不同及一些不可预期的因素，产品的实际有效期会不同。应对产品有效期进行研究验证，建议参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告2019年 第23号）。

产品经环境试验和模拟运输试验验证，包装应符合运输和贮存的要求。

3.消毒/灭菌工艺研究

根据产品的特点、使用方式及材料特性确定何种情形下需要消毒/灭菌并推荐适当的消毒/灭菌工艺，包括产品自身具有的消毒/灭菌功能，并提供消毒/灭菌方法确定的依据，提交消毒/灭菌对产品耐受性影响的研究资料。

4.软件研究

参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）的相关要求。

对于具有网络连接功能以进行电子数据交换或远程监测的产品，还应当按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第13号）提交相关资料。

5.其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

产品技术要求应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》进行编写。

产品技术要求应符合相关国家标准、国际标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。性能指标包括但不限于以下内容，申请人可根据产品自身特点，参考相应的国家、行业标准制定产品技术要求，如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），申请人应在申报资料中说明理由。

1.规格型号

医用二氧化碳培养箱可按预期用途、结构组成、总有效容积等分为不同规格型号

2.软件信息

需对软件名称、发布版本、完整版本命名规则等作出规定。

3.一般性能

执行YY 1621-2018的产品的性能指标应包括外观及结构、温度显示及控制功能、二氧化碳浓度显示及控制性能、相对湿度控制性能（如适用）、噪声、报警、开门恢复时间、保温性能、防止冷凝水的产生、超温保护。

在YY1621-2018适用范围外的产品，结合产品特点，可参考该标准制定指标要求 。

4.其他

软件功能应符合说明书及软件描述文档中的功能描述。

若产品具有用以进行电子数据交换或远程监测的网络连接功能，应制定相应要求。

4.安全性能

应符合GB 4793.1-2007及GB 4793.6-2008的要求。

5.电磁兼容

应符合GB/T 18268.1-2010的要求。

6.环境试验

应符合GB/T 14710-2009的要求。

（十）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

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，应充分考虑产品功能、结构组成、控制方式及产品其他风险等方面。

注册单元内各型号的主要安全指标、性能指标不能被代表型号全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的产品作为代表产品，同时还应考虑其他型号中未被代表型号所涵盖的安全指标及性能指标。

该产品代表型号的选择应着重考虑以下因素：关键元器件（如二氧化碳传感器）、消毒灭菌的方式、容积等。

与性能和安全项目关注点不同，电磁兼容方面的典型性产品应充分考虑注册单元内不同型号之间电磁兼容特点和差异。

（十一）产品生产制造相关要求

应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。

本类产品的关键过程一般包括加热元器件的固定，保温棉材料的安装，围护结构部件的安装，产品测试检验等。但当上述过程中的一个或多个通过外包的方式来实现时，生产企业应对外包过程实施有效控制。

有多个研制、生产场地，应当分别明确每个研制、生产场地的生产制造和检验等具体情况。

（十二）产品的临床评价细化要求

1.若注册申报产品符合《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录》（国家药品监督管理局通告2018年第94号，以下简称《目录》）中“医用培养/恒温箱”的描述，则注册申请时应提交以下临床评价资料：

（1）提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料，证明两者具有等同性。

（2）提交申报产品与国内已上市同品种医疗器械的比对说明，比对内容包括基本原理、所用材料、结构组成、性能指标、适用范围、使用方法等，并提供必要的支持性资料。

2.超出《目录》中所述的范围的产品，可通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价，并按照《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）中相关要求提交临床评价资料。或按照《医疗器械临床评价技术指导原则》、《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和国家卫生和计划生育委员会令第25号）以及《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交临床试验资料。

（十三）产品的不良事件历史记录

该产品在上市后使用中出现的可疑不良事件主要有：箱门密封性不好、密封条老化；漏气；控温器故障；二氧化碳传感器测量偏移、故障；显示器故障；箱内消毒灯管损坏等。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书一般包括使用说明书和技术说明书，两者可合并。说明书、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，并参照YY 1621-2018和相应国家标准、行业标准的要求进行编写。说明书还应关注以下内容：

1.产品适用范围、主要性能指标、软件发布版本。

2.关于加热方式的说明，注意事项。

3.关于产品安装的说明。

4.对于产品使用方法、产品寿命、维护保养等情况的说明。提示产品所适用的水。

5.对于电磁兼容所声称的有关内容（预期场所、类别等）。

6.对于安全性方面的注意事项，包括涉及高温和低温的潜在风险及安全措施。

7.提示不要超出产品适用范围使用。

8.警示性说明。

9.关于提醒使用者对培养效果进行验证的警示说明。

10.提示使用者对耗材进行更换。

11.常见故障及排除方法。

12.清洁/消毒方式。

13. 消毒灭菌能达到的效果（如有）。

14.二氧化碳传感器的建议校准时间及校准方法。

15. 相对湿度控制性能（如适用），应有缺水报警或提示用户进行加水。

16.空气过滤器或滤膜（若有）更换周期提示。

三、审查关注点

（一）产品电气安全、电磁兼容和主要性能指标是否执行了国家和行业的强制性标准，是否引用了适用的推荐性标准。

（二）产品的主要风险是否已经列举，并通过风险控制措施使产品的风险在合理可接受的水平之内。

（三）临床评价资料是否按照相关要求提供。

（四）说明书是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关国家标准、行业标准的规定。必须告知用户的信息是否完整。

四、编写单位

主要编写单位山东省食品药品审评认证中心；指导单位国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心；合作单位上海市食品药品监督管理局认证审评中心、湖南省药品审评认证与不良反应监测中心。

二氧化碳培养箱注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写目的和背景

本指导原则用于指导和规范第二类医用二氧化碳培养箱产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评，旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、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；同时也为申请人进行该类产品的注册申报提供技术指导。

医用二氧化碳培养箱可提供稳定的温度及适宜的二氧化碳浓度，用于医疗机构人体来源样本的培养，多用于医用检验科及辅助生殖领域。此类产品近几年发展迅速，并发布了标准YY 1621-2018《医用二氧化碳培养箱》，制定该类产品的指导原则以满足注册申报过程中审查人员及注册人的需要。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第680号）

（二）《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）

（三）《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）

（四）《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）

（五）《免于进行临床试验的医疗器械目录》（国家药品监督管理局2018年第94号通告）

（六）《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）

（七）《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告2019年第23号）

（七）国家药品监督管理部门发布的其他规范性文件。

三、重点内容说明

（一）本指导原则内容主要依据行业标准《医用二氧化碳培养箱》（YY1621-2018）制定，应按照最新版本标准的要求执行。

（二）产品应适用的相关标准中给出了现行的国家标准、行业标准（包括产品标准、基础标准）。

（三）产品的预期用途综合了已批准上市产品的核准范围及临床专家的意见。

（四）产品的主要风险参照《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》（YY/T 0316-2016）进行编制。

（五）产品的不良事件历史记录由山东省药品不良反应监测中心提供。

四、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由山东省食品药品审评认证中心医疗器械产品注册技术审评人员、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心审评人员、上海市食品药品监督管理局认证审评中心审评人员、湖南省药品审评认证与不良反应监测中心、山东省药品监督管理局行政审批人员。并得到了山东省医疗器械产品质量检验中心专家、北京市医疗器械检验所专家、青岛海尔生物医疗股份有限公司、济南鑫贝西生物技术有限公司、赛默飞世尔（苏州）仪器有限公司、上海力申科学仪器有限公司、普和希健康医疗器械（上海）有限公司、碧迪医疗器械（上海）有限公司、长沙华曦电子科技有限公司、临床专家的大力支持，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。

山东省食品药品审评认证中心 0531-88592837

山东省药品监督管理局注册处 0531-88562369