附件9

# 液体敷料产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行液体敷料产品的注册申报提供技术指导，同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对液体敷料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分说明和细化，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

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中作为第Ⅱ类医疗器械管理的液体敷料产品，分类编码为14-10-08。通常为溶液（不包括凝胶）。所含成分不具有药理学作用。所含成分不可被人体吸收。通过在创面表面形成保护层，起物理屏障作用。用于小创口、擦伤、切割伤等非慢性创面或浅表性创面及周围皮肤的护理。

本指导原则不适用于完整皮肤、瘢痕、阴道、口腔、鼻腔、肠道等非皮肤创面清洗及护理的产品，也不适用于含有活性成分、抑菌成分、发挥药理学作用成分及能释放活性物质/能量的物质、人/动物源性材料、可降解材料、蛋白类敷料等的液体敷料。对产品分类不明确的，需申请产品的属性界定，本指导原则不再赘述。

二、注册审查要点

（一）监管信息

### 1.申请表

按照填表要求填写。

### 1.1产品名称

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》等相关法规、规范性文件的要求，由一个核心词和一般不超过三个特征词组成，建议以主要成分作为特征词。常见的产品名称举例：聚乙二醇液体敷料等，可根据产品特性增加“无菌”描述。

1.2管理类别、分类编码

根据《医疗器械分类目录》是按照第II类医疗器械管理的护理器械，分类编码为14-10-08。

1.3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》，原则上以产品的结构组成、性状、性能指标、预期用途等因素作为划分依据。

例如：

1.3.1所含成分不同的液体敷料，应划分为不同的注册单元。

1.3.2产品结构组成和预期用途相同，溶液型和冻干粉型应划分为不同的注册单元。

1.3.3液体敷料使用不同灭菌方式对产品的安全有效性的影响不同，应划分为不同的注册单元。

1.3.4包装载体不同，如西林瓶、塑料瓶、喷瓶可划分为同一个注册单元。

1.3.5液体敷料是否无菌提供影响产品的预期用途，应划分为不同注册单元。

### 1.4型号规格

应明确申报产品的型号规格。

### 1.5结构及组成

结构及组成中组件、成分名称应规范。各项文件中结构及组成应一致，组件、成分顺序应一致。

本产品常见的成分有：卡波姆、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、海藻酸钠、海藻糖等。

常见的不可添加成分有：有机硅季铵盐、次氯酸、樟脑、印度楝树油、金丝桃油、聚维酮碘、聚氨丙基双胍、聚六亚甲基双胍盐酸盐、维生素C等。

此部分内容是基于目前可查询到分类界定结果汇总中内容的统计，不代表所有可添加和不可添加成分。随着对敷料的认知发生改变，这些成分可能会发生变化，可根据适时要求进行调整。

明确产品中是否含有药物成分、中药材（或天然植物）及其提取物等，如有，需要说明这些成分不发挥药理学、免疫学或者代谢作用，并提供必要的证明资料。

### 2.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的型号、规格、结构及组成、附件，以及每个型号规格的标识（如型号的编号，器械唯一标识等）和描述说明（如具体组成配方、作用、包装方式等）。

### 3.既往沟通记录

在产品申报前，如果申请人与监管机构针对申报产品以会议形式进行了沟通，或者申报产品与既往注册申报相关，应提交相关沟通记录。

（二）综述资料

1.概述

描述申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。产品应符合《医疗器械分类目录》中14-注输、护理和防护器械，一级产品类别10-创面敷料，二级产品类别08-液体敷料，管理类别为第二类。

2.产品描述

本指导原则中所述液体敷料通常由具有成膜性的材料如聚乙二醇、聚乙烯醇、海藻酸钠、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆等材料，辅以甘油、纯化水等制成，所含成分可能涉及很多种类，但所含成分不应具有药理学作用，所含成分不可被人体吸收。无菌或非无菌提供。

3.型号规格

说明产品的型号规格及划分依据，明确各型号规格之间的区别。可采用列表形式对不同型号规格的结构组成加以描述，必要时应提供差异部分的图示说明。

4.包装说明

说明所有产品组成的包装信息。无菌供应的，应当说明其无菌屏障系统的信息；对于具有微生物限度要求的，应当说明保持其微生物限度的包装信息。说明如何确保最终使用者可清晰地辨识包装的完整性。为避免临床的误用，如使用给药器形式的包装（不可带针），需在产品标签和说明书中进行着重强调，不可用于注射。

常见液体敷料产品包装示意图（包括但不限于）如下：

表1

|  |  |
| --- | --- |
| 产品示意图 | 包装材质 |
| 复因护创液体敷料20g瓶子-XZF069PS020A0 | PP（聚丙烯） |
| 复因喷剂敷料（YSP-03）特润止痒身体乳方瓶- XZF033PS151A1复因喷剂敷料（YSP-01）控油温和洁面泡沫瓶子-XZF031PS100A1复因液体伤口敷料（lll型）修复因子(喷）瓶子-XZF022PS010A0 | PET（聚对苯二甲酸乙二醇酯） |
| true | 玻璃材质 |

5.研发历程

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，应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

6.与同类和/或前代产品比较

列表比较说明申报产品与同类产品和/或前代产品在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式，以及适用范围等方面的异同。同类和/或前代产品需符合本指导原则的定义范畴。

7.适用范围和禁忌证

7.1适用范围

无菌液体敷料：通过在创面表面形成保护层，起物理屏障作用。用于小创口、擦伤、切割伤等非慢性创面及周围皮肤的护理。

非无菌液体敷料：通过在创面表面形成保护层，起物理屏障作用。用于小创口、擦伤、切割伤等浅表性创面及周围皮肤的护理。

7.2预期使用环境

明确该产品预期使用的地点，如医疗机构、家庭等。

7.3适用人群

明确目标患者人群的信息。

7.4禁忌证

应当明确说明该器械不适宜应用的特定的人群或特定情况等信息，如：对原材料过敏者禁用。

（三）非临床资料

### 1.产品风险管理资料

1.1在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下；非正常使用条件下；

1.2风险判定及分析应包括：对于患者的危害；对于操作者的危害；对于环境的危害；

1.3风险形成的初始原因应包括：人为因素包括不合理的操作；产品结构、原材料、综合危害；环境条件；

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；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；使用可能存在的危害等。

1.5风险分析清单

产品的风险管理报告应符合GB/T 42062《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：

1.5.1产品安全性特征判定是否准确（依据YY/T 1437）；

1.5.2危害分析是否全面（依据GB/T 42062附录C）；

1.5.3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收程度，是否有新的风险产生。

根据GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对“液体敷料”已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害（见附件），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。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明产品符合《医疗器械安全和性能基本原则》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于《医疗器械安全和性能基本原则》中不适用的各项要求，应当说明理由。

### 3.产品技术要求及检验报告

3.1产品技术要求

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》的相关法规要求。本条款给出需要考虑的产品主要技术指标，如有其他指标，注册申请人结合相应的标准和自身的技术能力，予以明确。注册申请人如不采用以下条款（包括国家标准、行业标准要求），应当说明理由。

3.1.1技术要求应明确产品组成成分、含量等信息。

3.1.2性能指标

常见的技术指标建议有以下几点（包括但不限于此）：

3.1.2.1设计特征

具体项目包括：外观、装量。

3.1.2.2物理性能

具体项目包括：成膜性（如适用）、相对密度、阻菌性（声称具有阻菌性）、阻水性（声称具有阻水性）、水蒸气透过性（声称具有透水蒸气性）、舒适性（声称具有舒适性）、黏度，如有配合使用的附件应制定相应要求（如滴管、喷瓶等）。

3.1.2.3化学性能

具体项目包括：酸碱度、重金属。

3.1.2.4生物性能：无菌或具有微生物限度要求。

产品微生物指标应符合以下要求。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 需氧菌总数  cfu /ml | 霉菌和酵母菌总数  cfu /ml | 金黄色葡萄球菌 | 铜绿假单胞菌 |
| ≤102 | ≤101 | 不得检出 | 不得检出 |

3.1.3检验方法

企业需参照相关标准制定试验方法，如 YY/T 0471《接触性创面敷料试验方法》系列行业标准、《中华人民共和国药典》等。

如有不适用的项目，请予以说明。

### 3.2产品检验报告及典型性样品

申报产品包括多个型号的，产品检验选取的典型性型号应当能代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，并说明典型性型号选择的依据。应对典型性型号规格产品进行全性能检验，具有差异的产品应进行差异性检测。

### 4.研究资料

### 4.1原材料控制

说明原材料的选择依据，明确产品的起始材料，列明产品生产过程中由起始材料至终产品所需全部材料（包括添加剂、助剂等）的基本信息，如部件、化学名称、商品名/材料代号、化学结构式/分子式、供应商、生产商、符合的标准等。产品组成材料可以列表的形式提供。若产品组成材料为混合物的，应明确各组分及其比例。

原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，应提供所用原材料的质量控制标准和检验验证报告，包括各原材料的鉴别报告。

由于终产品的成分是否含可被人体吸收是产品分类管理的重要依据，建议提供申报产品所含成分不可被人体吸收的证明材料。

如遇到供应商声明因涉及机密等原因无法提供的，建议通过供应商医疗器械主文档登记的方式解决，或采用相关能够固化该信息的描述，如供应商固定的牌号/商品名。

### 对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于产品预期用途的相关研究资料等。

### 4.2产品性能研究

应详述产品技术要求中主要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，提供涉及的研究性资料、文献资料和标准文本。如适用的国家标准、行业标准中有不采纳的条款，应将不采纳的条款及其理由予以阐明。

### 4.3生物学特性研究

按照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》《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》要求开展生物相容性评价，资料应当包括：

4.3.1生物相容性评价的依据、项目和方法。

4.3.2产品所用材料的描述及与人体接触的性质和时间。

4.3.3实施或豁免生物学试验的理由和论证。

4.3.4对于现有数据或试验结果的评价。

若开展生物学试验进行评价，在试验项目选择时应考虑产品预期接触的部位以及产品累积使用的接触时间，目前根据GB/T 16886.1，至少进行细胞毒性、皮内反应、致敏反应的生物学评价研究。如果GB/T 16886.1进行了更新，自生效之日起，需按照新版标准考虑生物学评价项目。如通过生物相容性试验进行生物学评价，各项生物相容性试验需采用样品原液进行。

若开展申报产品与市售产品的等同性比较的方式进行生物相容性评价，应按照《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》要求进行评价，应提供资料证明申报产品与已上市产品具有等同性。

若无法证明申报产品与已上市产品的等同性，可按照GB/T 16886.1的要求开展申报产品生物相容性试验予以评价。

### 4.4灭菌工艺

4.4.1灭菌研究：可参考GB 18278《医疗保健品灭菌 湿热》系列标准、GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准等，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：

4.4.1.1产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌/灭菌方法等工艺过程对于液体敷料的影响。

4.4.1.2包装与灭菌过程的适应性。

4.4.1.3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）应达到10-6。

因环氧乙烷遇水后可形成有毒的乙二醇，影响产品性能，该方法不适用于含水的液体敷料灭菌。常用灭菌方法有湿热灭菌、辐照灭菌等。

### 5.产品稳定性研究

### 5.1产品有效期

应提供产品有效期研究资料。可采取加速老化或实时老化的方式进行研究。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，应包含产品技术要求中所描述的参数，并提交产品有效期验证资料及确认报告。

### 5.1.1产品的有效期研究可参考《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》，对产品进行稳定性试验，考察产品在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为产品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立产品的有效期。稳定性试验包括加速老化和实时老化，所用供试品的包装应与拟上市产品一致。

### 5.1.2产品包装有效期研究可参照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》确定加速老化因子，开展加速老化试验。

最小包装材料中成分存在向产品迁移的风险时，建议在有效期验证资料中对物质迁移的程度和对产品的影响进行分析并验证。

### 5.1.3对于非无菌液体敷料开封后可多次使用的，建议对其开封后稳定性进行研究。为确认各型号、规格产品开封后，在实际使用环境下，经过一段时期仍然能够满足使用要求的最长存放时间，建议通过分析评价后选择合适的检测项目，提供研究报告。

### 5.2产品包装完整性

可依据GB/T 19633系列标准等，提交产品的包装验证报告，可同时提交老化试验后产品的包装性能验证资料。

### 5.3运输稳定性研究

模拟运输试验可根据GB 4857《包装 包装运输件》系列标准进行，提交产品的包装运输验证报告，一般应包括以下试验：

### 5.3.1跌落试验：参照GB/T 4857.5《包装 运输包装件 跌落试验方法》等标准进行跌落试验的设计实施。通过进行跌落试验，评定运输包装件在受到垂直冲击时的耐冲击强度及包装对内装物的保护能力。

### 5.3.2堆码试验：参照GB/T 4857.3《包装 运输包装件基本试验 第3部分：静载荷堆码试验方法》等标准进行堆码试验的设计实施。通过进行堆码试验，评定运输包装件和单元货物在堆码时的耐压强度或内装物的保护能力。

### 5.3.3运输试验：确认最终的包装条件（包括内包装与外包装），模拟运输工具、运输时间和运输条件，验证运输过程中的包装完整性。

### 5.3.4包装与灭菌方式的适应性：对无菌产品包装进行灭菌之后，观察其外观及性能是否发生变化。

企业可在产品有效期和包装完整性验证中对部分性能指标进行验证，但需补充说明选择这些性能指标进行验证的依据。

### 6.其他资料

该产品已列入《免于进行临床评价医疗器械目录》（以下简称《目录》），对于符合《目录》中分类编码为14-10-08的，注册申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料，和申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比表，具体提交资料的要求可参照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》，建议参照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》等相关标准制定说明书及标签内容，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.说明书中关于产品性能特征的描述不应超出研究资料及产品技术要求，不得含有未经验证的夸大宣传的相关描述；储存和运输条件不应超出产品货架有效期验证范围。

2.使用说明应详细阐明所申报产品应用于患者时具体的操作步骤，明确是否一次性使用完毕，如开封后可多次使用的，应根据验证资料明确开封后最长使用期限。

3.注明产品的组成成分，对产品所含成分过敏的患者，对产品使用后有色素沉着或皮疹的患者，应有相应的警示。

4.在说明书中明确产品的禁忌证、针对产品特点制定注意事项、警示信息、可能的不良事件及处理措施等。

5.建议注明“本产品的使用及更换应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求”或类似的警示性语言。

6.产品的储存、运输要求。

7.其它应载明的内容。

（六）质量管理体系文件

# 根据《医疗器械注册申报资料要求及说明》六、质量管理体系文件要求提交资料。

# 三、参考文献

[1]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令第739号[Z].

[2]国家市场监督管理总局.医疗器械注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第47号[Z].

[3]国家药品监督管理局.医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式:国家药监局公告2021年第121号[Z].

[4]国家食品药品监督管理局.医疗器械注册单元划分指导原则:总局通告2017年第187号[Z].

[5]国家食品药品监督管理局.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[Z].

[6]国家食品药品监督管理局.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[Z].

[7]YY/T 0471,接触性创面敷料试验方法系列标准[S].

[8]GB/T 16886,医疗器械生物学评价系列标准[S].

[9]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[S].

[10]GB 18278.1,医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求[S].

[11]YY/T 0681,无菌医疗器械包装试验方法系列标准[S].

[12]GB 4857,包装 包装运输件系列标准[S].

[13]YY/T 0698,最终灭菌医疗器械包装材料系列标准[S].

[14]GB/T 19633,最终灭菌医疗器械包装系列标准[S].

[15] GB/T 42062,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[16]国家食品药品监督管理局.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[Z].

[17]国家食品药品监督管理局.医疗器械生物学评价和审查指南:国家食品药品监督管理局通知2007年345号[Z].

[18]国家药品监督管理局.列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则:国家药监局通告2021年第73号[Z].

[19]国家药品监督管理局.免于临床评价医疗器械目录（2021年）:国家药监局通告2021年第71号[Z].

[20]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].

[21]国家药品监督管理局.医疗器械安全和性能基本原则:国家药监局通告2020年第18号[Z].

[22]国家药品监督管理局.医疗器械产品技术要求编写指导原则:国家药监局通告2022年第8号[Z].

[23]国家药品监督管理局.医疗器械注册申报资料要求及说明: 国家药监局公告2021年第121号[Z].

# [24]国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.中华人民共和国药典:国家药监局 国家卫生健康委公告2020年第78号[S].

附件

表2 产品主要危害

| 危害的分类 | | 危害的形成因素 | 可能的后果 |
| --- | --- | --- | --- |
| 生物和化学危险 | 生物污染 | 生产环境控制不好。灭菌操作不严格。包装破损。使用时操作不正规。 | 产品带菌，引起患者使用时感染。 |
| 不正确的配方（化学成分） | 未按照工艺要求配料。小分子物质残留量过大。 | 造成毒性危害。 |
| 加工工艺 | 加工工艺控制不严格，后处理工艺控制不严格。 | 引入有害物质，引起患者感染或造成毒性危害。 |
| 再感染和/或交叉感染 | 使用不当、标识不清。 | 引起局部或者交叉感染。 |
| 环境因素 | 储存或运行偏离预定的环境条件 | 储运条件（如温度、湿度）不符合要求。 | 产品老化。  无菌有效期缩短。 |
| 意外的机械破坏 | 储运、使用过程中发生意外的机械性破坏。 | 产品使用性能无法得到保证。 |
| 由于废物和/或医疗器械处置的污染 | 使用后的产品没有按照要求集中销毁。 | 造成环境污染或者细菌的交叉感染。 |
| 可用性 | 不适当的标记 | 标记不清晰、错误、  没有按照要求进行标记。 | 错误使用。  储存错误。  产品辨别错误。 |
| 不适当的操作说明，如：  偏离使用说明；说明书关于使用说明不全面 | 包装破损无法识别。  操作要点不突出。 | 无法保证使用安全性。  导致操作失误。 |
| 由不熟练/未经培训的人员使用 | 操作不熟练、操作失误。 | 导致延误或不正确治疗。 |
| 合理可预见的误用 | 型号规格选用错误。 | 导致无法达到满意的效果。 |
| 对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危险（源）警告不适当 | 造成重复使用。 | 交叉感染。 |
| 含易燃成分产品 | 不注意防火。 | 失火而烧伤使用者。 |
| 功能性 | 对医疗器械寿命终止缺少适当的决定 | 没有标识产品有效期。 | 超出灭菌有效期的产品被使用，造成细菌感染。 |
| 不适当的包装（医疗器械的污染和/或变质） | 没有进行包装确认。 | 不能确保产品包装阻菌性，从而导致出现细菌感染。 |