无源植入性医疗器械产品注册申报资料

指导原则

　　一、前言  
　　无源植入性医疗器械是由各种生物医用材料加工而成的产品，且大多风险高、生产工艺复杂，涉及多学科领域。该类医疗器械在注册时需要提供较多的技术支持性资料。为了进一步明确对无源植入性医疗器械产品注册申报资料的要求，指导申请人/制造商对该类医疗器械的注册申报资料进行准备，特制订本指导原则。  
　　本指导原则系对无源植入性医疗器械的一般要求，除适用于一般意义上的无源植入性医疗器械外，还适用于与人体的骨、组织、组织液或血液接触，且符合以下两个条件或其中之一的医疗器械：一是接触时间大于30天；二是由可吸收/可沥滤材料制成。本指导原则未涉及动物源性医疗器械、含药医疗器械等产品的具体要求，对于这些产品注册申报资料的撰写，还需参见相关的指导原则。申请人/制造商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，应详细阐述其理由及相应的科学依据。  
　　本指导原则系对申请人/制造商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。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是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。

　　二、适用范围  
　　本指导原则适用于无源植入性医疗器械产品的注册申报。

　　三、基本要求  
　　（一）境内无源植入性医疗器械产品注册申报资料要求  
　　在按照《境内第三类、境外医疗器械注册申报资料受理标准》（国食药监械〔2005〕111号）对注册申报资料形式要求的基础上，建议申请人/制造商在产品技术报告、风险分析报告等技术文件中附加目录，并在正文中编写页码；根据有关要求，申请人/制造商在注册申报时除按要求提交其他注册申报资料外，须同时提交两份注册产品标准，建议将该两份注册产品标准独立装订；涉及到的证明文件、试验报告、参考文献文本等可作为附件提交。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1．技术报告 　　（1）国内外同类产品动态分析，包括国内外同类产品的上市情况及与申报产品在工作原理、原材料、预期用途等方面的对比情况,以便于全面了解同类产品的国内外发展状况。 　　（2）对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适于人体使用的相关研究资料。 　　（3）产品分类与产品命名是生产者对产品的品种、型号、规格、基本参数和尺寸进行科学的归并和合理的分档，使其最大限度地满足用户多种多样的需要，也便于制造商组织生产，并作为设计和选用产品的依据。为了便于管理部门全面掌握上述情况，合理判断产品分类和产品命名的科学性与规范性，应在产品技术报告中明确产品分类及产品名称，并提供分类依据及产品名称确定依据。 　　（4）植入人体的各种材料必须对人体是安全的，不能对人体组织、血液、免疫等系统产生不良反应。因此，材料生物相容性的优劣应是无源植入性医疗器械研究设计中首先考虑的重要问题。建议制造商在注册产品技术报告中提供有关技术资料，以便于管理部门全面掌握其对产品安全性进行评价的情况。具体包括： 　　① 产品作用原理，预期与人体接触的部位（组织）、接触方式、作用时间（包括多量次产品的积累时间）；预期与人体最长接触时间的确定依据及相关研究资料；明确是否含可降解材料，若含，则提供可降解材料的降解周期和降解产物的相关研究资料； 　　② 产品的所有组成材料（包括涂层、染料、黏合剂等）的基本信息,如:公认的材料化学名称、化学结构式/分子式、分子量、商品名/材料代号等，并提供所使用的原材料可用于生产医疗器械的支持性资料；若产品供货状态是保存在液体中，则提供保存液体的详细成分及含量信息，以及相关安全性评价资料； 　　③ 产品性能、结构（相应图示）与组成，应提供产品设计文件及相关研究性资料或文献资料；明确预期与人体接触的组成部分和材料；明确产品型号、规格间的异同点； 　　④ 产品生产加工过程，包括各种加工工艺（注明关键工艺）、各种加工助剂的使用情况，对残留单体或小分子残留物的控制情况等；提供产品加工工艺的确定依据以及涉及到的研究性资料、文献资料等； 　　⑤ 对于使用前灭菌（消毒）的产品及可重复灭菌（消毒）的产品，应提供产品对推荐的灭菌（消毒）方法耐受性的支持性资料，及所推荐的灭菌（消毒）方法确定的依据。 　　（5）产品有效期（货架寿命）确定依据。产品有效期的确定应该建立在科学试验的基础上，如稳定性试验，其目的是考察产品在温度、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。因此，生产者在申报产品注册时应提供产品有效期（包括产品性能稳定性和无菌状态持续性的保证期限）的验证报告及内包装材料信息；若产品无有效期要求，也应当阐述无有效期要求的理由。 　　（6）产品使用寿命的研究资料。 　　（7）制造商认为应在技术报告中提交的证明产品安全有效所必需的其他资料。  　　2．风险分析报告 　　根据YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，制造商应对产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节,从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害以及由功能失效、维护及老化引起的危害等方面进行风险分析，详述所采取的风险控制措施。   |  | | --- | | 3．注册产品标准 　　（1）根据《医疗器械标准管理办法（试行）》的要求，注册产品标准应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上, 制造商应根据产品的特点制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。注册产品标准中技术要求及试验方法均应是已经过验证的。 　　（2）注册产品标准应包括正文和标准编制说明。标准编制说明应包括下列内容： 　　① 与人体接触的材料是否已在临床上应用过，其安全性、可靠性是否得到证明；  　　② 引用或参照的相关标准和资料； 　　③ 管理类别确定的依据； 　　④ 产品概述及主要技术条款确定的依据； 　　⑤ 其他需要说明的内容。 　　（3）注册产品标准中，应明示产品使用原材料及各部件的组成成份，有材料牌号的，明确材料牌号；给出产品相应结构图示、详细的规格尺寸。 　　（4）对于重新注册产品的注册产品标准，若制造商在原注册产品标准基础上进行了修订，制造商在申报产品重新注册时，应同时提供标准修订说明，在标准修订说明中明确修订的内容及修订依据。 　　有些重新注册产品，虽然产品设计和适用范围均未发生改变，但由于国家/行业标准通过注册产品标准的引用而成为注册产品标准的组成部分，随着这些国家/行业标准的更新，其注册产品标准亦应进行相应的更新。 　　（5）申请人/制造商在申报过程中，按照补充资料通知单要求进行补充资料时，若对注册产品标准的内容进行了修订并提供了新版的注册产品标准，应同时提供说明标准变更前后对比情况的资料。  　　4．临床试验资料 　　（1）根据《医疗器械临床试验规定》的要求提供临床试验资料。 　　（2）临床试验方案 　　① 临床试验方案中应明确疗效评价指标，且应采用国际公认的评价标准，如果无公认标准，应采用临床常规疗效评价标准。 　　② 临床试验方案中试验样本量的确定应按照试验目的、试验类型（优效、非劣效、等效）确定并符合统计学要求，并应采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件（如：SAS、SPSS、SYSTAT）。 　　③ 为了保证得到科学、有效的疗效评价，应根据情况设置合理对照。 　　④ 为了保证临床试验的科学性，不建议采用文献数据及历史数据作为对照。 　　⑤ 试验组和对照组应采用统一的入选标准和排除标准，如为多中心临床试验，应按统一的方案进行试验。 　　⑥ 试验组和对照组的临床观察及随访时间应相同。 　　（3）临床试验报告 　　① 临床试验报告应与临床试验方案保持一致，尤其注意明确以下内容：试验产品的产品名称、型号、规格及所对应的试验病种和各个病种的病例数；各病例的随访时间；试验产品的临床适用范围/适应证、禁忌证与注意事项。 　　临床适用范围/适应证仅限于已进行临床试验并得出具有统计学意义结论的范围/病种。 　　② 临床试验报告应明确所有病例是否全部完成随访，完成的随访病例是否均纳入统计。失访病例应明确失访原因。 　　③ 临床试验报告应提交参与疗效评价与安全性评价的统计过程中所涉及到的原始数据。 　　④ 临床试验报告应报告所有不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验器械的关系。对于所采取的措施应予以明确。 | | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 5．产品说明书 　　（1）根据《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求提供产品说明书。 　　（2）产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项应与临床试验报告保持一致。 　　（3）产品有效期限、使用寿命限制、从人体取出的期限、已采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌（消毒）方法等信息应与产品技术报告所述一致。  　　6．质量跟踪报告（适用于重新注册产品） 　　（1）为全面了解已注册产品临床使用情况，建议制造商在质量跟踪报告中提供以下信息：已注册产品市场销售情况，包括产品销售量，如果产品型号间差异较大时,应提供不同型号产品销售情况；根据产品临床适用范围/适应证详述产品上市后临床随访情况；详述产品上市后所有不良事件、投诉发生情况，对不良事件、投诉原因的分析与处理情况。 　　（2）为了对重新注册产品的安全性和有效性做出科学合理的评价，建议制造商详细说明此次申请重新注册产品与原注册产品相比的任何变化情况，可能涉及但不限于以下几个方面： 　　① 材料及材料供应商 　　② 加工工艺 　　③ 产品结构 　　④ 预期用途 　　⑤ 包装材料 　　⑥ 灭菌方式 　　若存在任何一种涉及产品的技术性变化，则制造商应提交该变化是否会带来新风险的详细论证与评价资料。  　　7．其他 　　医疗器械产品名称应规范。通用名称可以已发布的国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中的产品名称为依据。没有国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中无相应产品名称的产品，其命名应以体现产品技术结构特征、功能属性为基本原则，并应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》中有关规定。通用名称、商品名称、型号、规格的命名不应有重复之处，且申报资料中涉及产品名称、商品名称、型号、规格之处均应保持一致。  　　（二）境外无源植入性医疗器械产品注册申报资料要求 　　1．技术支持资料（适用于首次注册产品） 　　为了对申请注册产品的安全性和有效性做出科学合理的评价，依据技术审评的需要，建议申请人/制造商在无源植入性医疗器械产品首次申请注册时提供产品境外上市批准时要求提交的技术支持资料（内容可参照境内产品注册申报资料中产品技术报告具体要求），作为境外上市批准文件的附件。技术支持资料应由境外产品制造商签章。  　　2．注册产品标准 　　（1）根据《医疗器械标准管理办法（试行）》的要求，注册产品标准应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上, 制造商应根据产品的特点制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。注册产品标准中技术要求及试验方法均应是已经过验证的。 　　（2）注册产品标准应包括正文和标准编制说明。标准编制说明应包括下列内容： 　　① 与人体接触的材料是否已在临床上应用过，其安全性、可靠性是否得到证明；  　　② 引用或参照的相关标准和资料； 　　③ 管理类别确定的依据； 　　④ 产品概述及主要技术条款确定的依据； 　　⑤ 其他需要说明的内容。 　　（3）注册产品标准中，应明示产品使用原材料及各部件的组成成份，有材料牌号的，明确材料牌号；给出产品相应结构图示、详细的规格尺寸。 　　（4）对于重新注册产品的注册产品标准，若制造商在原注册产品标准基础上进行了修订，制造商在申报产品重新注册时，应同时提供标准修订说明，在标准修订说明中明确修订的内容及修订依据。 　　有些重新注册产品，虽然产品设计和适用范围均未发生改变，但由于国家/行业标准通过注册产品标准的引用而成为注册产品标准的组成部分，随着这些国家/行业标准的更新，其注册产品标准亦应进行相应的更新。 　　（5）申请人/制造商在申报过程中，按照补充资料通知单要求进行补充资料时，若对注册产品标准的内容进行了修订并提供了新版的注册产品标准，应同时提供说明标准变更前后对比情况的资料。   |  | | --- | | 3．临床试验资料 　　（1）申请注册的境外产品需在国内进行临床试验时，应当按照《医疗器械临床试验规定》的要求提供临床试验资料。 　　（2）临床试验方案 　　① 临床试验方案中应明确疗效评价指标，且应采用国际公认的评价标准，如果无公认标准，应采用临床常规疗效评价标准。 　　② 临床试验方案中试验样本量的确定应按照试验目的、试验类型（优效、非劣效、等效）确定并符合统计学要求，并应采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件（如：SAS、SPSS、SYSTAT）。 　　③ 为了保证得到科学、有效的疗效评价，应根据情况设置合理对照。 　　④ 为了保证临床试验的科学性，不建议采用文献数据及历史数据作为对照。 　　⑤ 试验组和对照组应采用统一的入选标准和排除标准，如为多中心临床试验，应按统一的方案进行试验。 　　⑥ 试验组和对照组的临床观察及随访时间应相同。 　　（3）临床试验报告 　　① 临床试验报告应与临床试验方案保持一致，尤其注意明确以下内容：试验产品的产品名称、型号、规格及所对应的试验病种和各个病种的病例数；各病例的随访时间；试验产品的临床适用范围/适应证、禁忌证与注意事项。 　　临床适用范围/适应证仅限于已进行临床试验并得出具有统计学意义结论的范围/病种。 　　② 临床试验报告应明确所有病例是否全部完成随访，完成的随访病例是否均纳入统计。失访病例应明确失访原因。 　　③ 临床试验报告应提交参与疗效评价与安全性评价的统计过程中所涉及到的原始数据。 　　④ 临床试验报告应报告所有不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验器械的关系。对于所采取的措施应予以明确。  　　4．产品说明书 　　（1）根据《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求提供产品说明书。 　　（2）产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项应与临床试验报告保持一致。 　　（3）产品有效期限、使用寿命限制、从人体取出的期限、已采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌（消毒）方法等信息应与产品技术报告所述一致。  　　5．质量跟踪报告（适用于重新注册产品） 　　（1）为全面了解已注册产品临床使用情况，建议制造商在质量跟踪报告中提供以下信息：已注册产品市场销售情况，包括产品销售量，如果产品型号间差异较大时,应提供不同型号产品销售情况；根据产品临床适用范围/适应证详述产品上市后临床随访情况；详述产品上市后所有不良事件、投诉发生情况，对不良事件、投诉原因的分析与处理情况。 　　（2）为了对重新注册产品的安全性和有效性做出科学合理的评价，建议制造商详细说明此次申请重新注册产品与原注册产品相比的任何变化情况，可能涉及但不限于以下几个方面： 　　① 材料及材料供应商 　　② 加工工艺 　　③ 产品结构 　　④ 预期用途 　　⑤ 包装材料 　　⑥ 灭菌方式 　　若存在任何一种涉及产品的技术性变化，则制造商应提交该变化是否会带来新风险的详细论证与评价资料。 | | 6．其他 　　医疗器械产品名称应规范。通用名称可以已发布的国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中的产品名称为依据。没有国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中无相应产品名称的产品，其命名应以体现产品技术结构特征、功能属性为基本原则，并应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》中有关规定。通用名称、商品名称、型号、规格的命名不应有重复之处，且申报资料中涉及产品名称、商品名称、型号、规格之处均应保持一致。  　　四、名词解释 　　植入性医疗器械(Implantable Medical Device)：是指任何通过外科手术达到下列目的的医疗器械：全部或部分插入人体或自然腔道中，或为替代上表皮或眼表面;此类医疗器械，通过外科手段在术后置留体内30天以上，并只能通过内科或外科手段取出。注：该定义不适用于有源植入性医疗器械。 　　生物医用材料，或称生物材料（biomaterials）：是与人体相互作用，用以诊断、治疗、修复或替换机体中的组织、器官或增进其功能的材料；是与人类生命和健康密切相关的，对人体组织、血液不致产生不良反应的材料。 　　多中心临床试验：是指有多名研究者在不同的研究机构内参加并按同一试验方案要求用相同的方法同步进行的临床试验。  　　五、参考文献 　　1．《[医疗器械监督管理条例](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0063/16570.html" \t "_blank)》（中华人民共和国国务院令第276号），2000.1.4 　　2．《[医疗器械注册管理办法](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/25844.html" \t "_blank)》（局令第16号），2004.8.9 　　3．《[医疗器械临床试验规定](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24475.html" \t "_blank)》（局令第5号），2004.1.17 　　4．《[医疗器械标准管理办法（试行）](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24469.html" \t "_blank)》（局令第31号），2002.1.4 　　5．《[医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/24517.html" \t "_blank)》（局令第10号），2004.7.8 　　6．《境内第三类、境外医疗器械注册申报资料受理标准》（国食药监械〔2005〕111号） 　　7．俞耀庭主编，《生物医用材料》，天津大学出版社，2000.12 　　8．李玉宝主编，《生物医学材料》，化学工业出版社，2003.8 　　9．《[化学药物制剂研究基本技术指导原则](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0055/10368.html" \t "_blank)》（国食药监注〔2005〕106号），2005.3  　　　　　　　　　　动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则  　　一、前言 　　本指导原则旨在指导申请者/制造商对动物源性医疗器械的注册申报资料进行准备。某些医疗器械可能含有动物来源的材料，这些材料是多种多样的，可以构成该器械的主要部件（例如牛/猪源心脏瓣膜、羊肠缝合线、止血材料等）、涂层或者浸渗剂（例如肝素、明胶、胶原等），也可成为生产过程中所用的辅助材料（例如牛脂等）。动物组织及其衍生物的使用可能会比非动物来源的材料（例如金属、塑料以及织物等）使医疗器械具有更好的性能，但是在另一方面，它们应用到人体则又会增加病毒传播和免疫原性等方面的安全风险。因此，对于动物源性医疗器械安全性的评价，需要考虑比常规医疗器械更多方面的内容。如果申请者/制造商在准备医疗器械注册申报资料时有这方面的考虑，将有助于更加充分、科学地评价医疗器械产品的风险受益比，进而提高产品注册申报的效率。 　　本指导原则是在注册申报资料中有关的技术性文件（技术报告、风险分析报告、注册产品标准及产品说明书）满足一般性要求的基础上，针对动物源性医疗器械产品的特点提出的需特别关注和增加论述的内容要求。对于其他注册申报资料的要求，申请者/制造商应按照《医疗器械注册管理办法》的相关要求并参照《医疗器械临床试验规定》、《医疗器械标准管理办法(试行)》、《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》、《关于含有牛、羊源性材料医疗器械注册有关事宜的公告》（国食药监械［2006］407号）、《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》等其他相关法规文件的要求。申请人/制造商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/制造商还应当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，应详细阐述其理由及相应的科学依据。 　　本指导原则是对申请人/制造商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。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是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。  　　二、适用范围 　　本指导原则适用于全部或部分采用无生命动物组织制成的或取材于动物组织的医疗器械产品（体外诊断用医疗器械除外）的注册申报。本指导原则同样适用于采用动物组织衍生物或由动物体自然获取物质（例如：牛奶、羊毛等）制成的医疗器械产品注册申报。  　　三、基本要求 　　（一）动物源性医疗器械产品注册申报资料要求 　　1．境内动物源性医疗器械产品注册申报资料在满足一般性要求的基础上，还应增加下述内容： 　　（1）技术报告 　　对于动物源性医疗器械，这一部分的资料需要增加涉及控制病毒和/或传染性病原体感染以及免疫原性风险方面有关的技术内容。 　　鉴于不同种类和不同数量的病毒和传染性病原体感染人体的概率不尽相同，而不同动物种类易感染病毒和传染性病原体的种类和程度也千差万别，因此动物种类的确定对于动物源性医疗器械的风险起着重要作用。此外，动物的地理来源、年龄、取材部位的不同也直接影响着动物源性材料所具有风险的高低。 　　对于感染病毒和传染性病原体的风险控制需至少从源头控制和病毒灭活两方面着手，仅依靠源头控制或仅依靠病毒灭活都无法确保风险降至最低。为确保风险的可控性，企业需建立起一套追溯体系，以便在发现不良事件时能够及时查出原因并采取措施以防止类似不良事件的再次发生。此外，定点饲养、定点采购、定点屠杀，以及根据国家相关规定进行动物防疫、检疫，都是降低病毒和传染性病原体传播风险的必要手段。 　　对于动物源性材料带来的免疫原性风险的降低，一般采用在生产工艺中降低其免疫原性的方法，包括脱细胞、去除杂蛋白，以及使蛋白质变性等物理的和/或化学的处理步骤，生产企业需对其降低材料免疫原性的有效性进行验证。然而，这些处理步骤以及灭活和去除病毒和／或传染性病原体的处理步骤有可能是以牺牲材料本身的使用性能为代价的，生产企业需充分评估其对产品的不利影响，以保证产品最终能够安全有效地使用。 因此，产品技术报告至少应增加以下内容： 　　① 动物的种类、地理来源、年龄、取材部位及取材部位的组织性质的具体描述； 　　② 对于常规定点饲养的动物种类，提供与动物定点饲养单位签订的长期供货协议及饲养单位的资质证明；如果涉及中间商，应提供所有中间商的有关供货协议及资质证明； 　　③ 对于常规定点屠宰的动物种类，提供制造商与屠宰单位签订的合同及屠宰单位的资格证明； 　　④ 对所执行的检疫标准的描述，以及所取材动物的检疫/防疫证明性资料,一般包括动物检疫合格证、动物防疫合格证、对动物进行防疫接种的兽医卫生合格证等；  　　⑤ 制造商对保存每一批动物可追溯性文件（该文件中至少应包括：该产品所用动物的地理来源、取材部位、动物的可追溯性标识、动物饲养、检疫、屠宰及加工方面的情况）的承诺； 　　注：这里提到的批是指在同一环境中饲养、检疫、屠宰或加工的一组动物。 　　⑥ 对生产过程中灭活和去除病毒和／或传染性病原体工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料（具体内容可参见本章第（二）节）； 　　⑦ 对清除（或降低）动物源性材料免疫原性工艺过程的描述、质量控制指标与验证性实验数据或相关资料。 　　（2）风险分析报告 　　对于动物源性医疗器械，这一部分的资料需要增加对病毒和/或传染性病原体感染以及免疫原性风险的分析、控制以及残余风险的分析。 　　鉴于使用动物源性材料所带来的潜在风险，申请者/制造商需具体说明在所申报的医疗器械中使用动物源性材料同使用非动物源性材料相比具有哪些优势，以便充分评价使用动物源性材料的风险/受益比。 　　对于不同的动物源性医疗器械，其免疫原性风险也会因取材动物的种类、取材部位的不同而不同，因此需在充分分析免疫原性风险的基础上再对其进行有效地控制。 　　对感染病毒和/或传染性病原体的风险分析需包括动物的饲养、运输、屠宰，动物源性材料的取材、加工处理，以及动物源性医疗器械在人体的使用等各个环节。 因此，产品风险分析报告应至少增加以下内容： 　　① 使用动物源性材料的原因，对于所用动物源性材料可否用其他材料替代，以及动物源性材料与其他材料的比较分析； 　　② 对动物在饲养过程中可能感染病毒和/或传染性病原体的风险分析（包括饲养方式、饲养条件、饲料种类、防疫情况、运输等方面）和相应的控制措施； 　　③ 对取材和加工处理等过程中产品可能感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施； 　　④ 对产品使用过程中人体可能由动物源性医疗器械感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施； 　　⑤ 对产品使用过程中人体可能因为接触动物源性材料而产生的免疫原性方面的风险分析和相应的控制措施。  　　（3）注册产品标准 　　作为产品的重要技术信息，所取材动物的种类和部位应在注册产品标准中予以明确。当产品的免疫原性风险很大程度上取决于生产过程控制时，应在注册产品标准中制定出产品免疫原性或相关性能的控制指标。这些控制指标可能是通过生物化学方法测定的免疫学指标，也可能是通过物理的或化学的方法测定的能够间接地反映产品免疫原性可得到有效控制的产品技术指标（例如残留细胞数量、杂蛋白含量等）。注册产品标准的编制说明中应给出制定这些具体指标及检测方法的科学依据以证明产品的免疫原性可控制在可接受范围。 　　（4）产品说明书 　　出于对患者知情权的考虑，应在产品说明书中明示出产品取材于何种动物的何种组织。  　　2．境外动物源性医疗器械产品注册申报资料 　　境外动物源性医疗器械应用于人体的风险同境内动物源性医疗器械一致，因此新增的技术内容可参照境内动物源性医疗器械，但鉴于不同原产国对于动物源性医疗器械的管理方式不同，导致相关技术资料的格式不尽相同，因此对技术资料的格式和编排顺序可以不遵循本指导原则，但对技术内容应全部涵盖，若有不适用的条款应逐条阐述不适用的理由及科学依据。 　　（1）动物源安全性技术资料 　　这一部分的资料可参照境内医疗器械产品技术报告和风险分析报告的内容，至少应包括： 　　① 使用动物源性材料的原因，对于所用动物源性材料可否用其他材料替代，以及动物源性材料与其他材料的比较分析； 　　② 对所取材动物的种类、地理来源、年龄、取材部位及取材部位的组织性质的具体描述； 　　③ 对饲养、取材和加工处理等过程中产品可能感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施（若附有国外官方或第三方出具的证明性文件，应提交原件或公证件），以及对产品使用过程中人体可能由动物源性医疗器械感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施； 　　注：该项内容可按照ISO 22442提供。 　　④ 对产品使用过程中人体可能因为接触动物源性材料而产生的免疫原性方面的风险分析和相应的控制措施，以及清除（或降低）动物源性材料免疫原性工艺过程的描述、质量控制指标与验证性实验数据或相关资料； 　　⑤ 对生产过程中灭活和去除病毒和／或传染性病原体工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料（具体内容可参见本章第（二）节）； 　　⑥ 制造商对保存每一批动物可追溯性文件（该文件中至少应包括：该产品所用动物的地理来源、取材部位、动物的可追溯性标识、动物饲养、检疫、屠宰及加工方面的情况）的承诺。 　　注：这里提到的批是指在同一环境中饲养、检疫、屠宰或加工的一组动物。 　　（2）注册产品标准 　　在注册产品标准中应明确所取材动物的种类和部位。必要时，在注册产品标准中应制定出产品免疫原性或相关性能的控制指标，并在标准编制说明中给出这些具体指标及检测方法制定的科学依据。 　　（3）产品说明书 　　出于对患者知情权的考虑，应在产品说明书中明示出产品取材于何种动物的何种组织。  　　（二）病毒灭活有效性验证资料 　　为了提高动物源性医疗器械的安全性，生产过程中需有特定的灭活和去除病毒和／或传染性病原体工艺。因此，在境内和境外动物源性医疗器械产品注册申报资料中需增加对生产过程中灭活和去除病毒和／或传染性病原体工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料。 　　对这些工艺的去除/灭活病毒有效性的验证，应至少遵循以下原则：  　　1．指示病毒的选择 　　首先，需要选择与生产过程中采用的原材料可能含有病毒种类的相关病毒，不能用相关病毒的，要选择与其理化性质尽可能相似的指示病毒；第二，所选择的病毒理化性质应有代表性（病毒大小、核酸类型以及有无包膜），其中至少应包括一种对物理和/或化学处理有明显抗性的病毒；第三，指示病毒滴度需要尽可能高（病毒滴度一般需≥106/mL）。 　　表1列举了已用于病毒清除研究的病毒。这些病毒根据生产工艺研究情况，对物理和/或化学处理具有不同的耐受性。病毒的耐受性与特定的处理方式有关，只有在了解病毒生物特性和生产工艺特定情况下才能使用这些病毒，而且实际结果会随着处理情况的变化而变化。  表1                                                已用于病毒清除研究的病毒举例   |  |  |  |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 病毒 | 科 | 属 | 天然宿主 | 基因组 | 囊膜 | 大小(nm） | 形状 | 耐受性 | | 小囊状口腔炎病毒 | 弹状病毒 | 水泡性病毒 | 马牛 | RNA | 有 | 70×175 | 子弹状 | 低 | | 副流感病毒 | 副粘属 | 副粘液病毒 | 多种 | RNA | 有 | 100-200 | 多面体/球形 | 低 | | 鼠白血病病毒（MulV） | 逆转录 | C型肿瘤病毒 | 小鼠 | RNA | 有 | 80-110 | 球形 | 低 | | 辛德比斯病毒 | 外衣 | 阿尔发病毒 | 人 | RNA | 有 | 60－70 | 球形 | 低 | | 牛滤过性腹泻病毒（BVDV） | 黄热 | 疫瘟病毒 | 牛 | RNA | 有 | 50－70 | 多面体/球形 | 低 | | 伪狂犬病毒 | 疱疹病毒 | 水痘病毒 | 猪 | DNA | 有 | 120-200 | 球形 | 中 | | 脊髓灰质炎萨宾1型病毒 | 微小RNA病毒 | 肠道病毒 | 人 | RNA | 无 | 25-30 | 二十面体 | 中 | | 脑心肌炎病毒（EMC） | 微小RNA病毒 | 心病毒 | 小鼠 | RNA | 无 | 25-30 | 二十面体 | 中 | | 呼肠病毒3 | 呼肠 | 正呼肠病毒 | 各种 | RNA | 无 | 60-80 | 球形 | 中 | | SV40 | 乳多孔 | 多瘤病毒 | 猴 | DNA | 无 | 40-50 | 二十面体 | 很高 | | 人类免疫缺陷病毒 | 逆转录 | Lentivirus | 人 | RNA | 有 | 80-100 | 球形 | 低 | | 甲型肝炎病毒 | Picorna | 肝病毒 | 人 | RNA | 无 | 25-30 | 二十面体 | 高 | | 细小病毒(犬、猪) | 细小 | 细小病毒 | 犬猪 | DNA | 无 | 18-24 | 二十面体 | 很高 |   　　2．效果的判定 　　验证的目的是为了确定生产工艺去除/灭活病毒的能力，获得生产全过程中估计去除/灭活病毒的总量。如果制品的生产工艺中包含了两步或两步以上病毒去除/灭活步骤，应分别进行病毒灭活效果验证。一般降低的总量是各步降低病毒量的总和。但是由于病毒验证的局限性，如分步骤中病毒降低量≤1 log则不应将其计算在总量中。原则上病毒降低量（log10）≥4 logs表示该工艺去除/灭活病毒有效。如因检测方法造成病毒降低量＜4 logs时，应盲传三代，如无病毒检出,才可认定是有效的病毒灭活工艺。  　　3．关于朊蛋白 　　由于目前尚无朊蛋白（如疯牛病因子）的指示病毒/因子，而且对去除朊蛋白的工艺还很难验证，因此对牛、羊源性材料制品的安全性还主要是对源头进行控制。基于目前对朊蛋白灭活工艺验证的认知程度，对于牛、羊源性医疗器械，可以接受按照本节第1、2条规定的原则所进行的病毒灭活有效性验证资料。随着对朊蛋白研究水平的不断提高，相应的要求也将随时调整。  　　四、其他需要注意的问题 　　（一）对于由无脊椎动物的组织及其衍生物或天然获取的物质（如壳聚糖、蚕丝、蜂蜡等）制成的医疗器械，也应参照此指导原则。对于一些可能不直接适用的条款，申报者/制造商应进行相应说明，阐述不适用的理由。  　　（二）利用具有药品注册证的动物源性药品作为医疗器械的原料投入生产的，可提供药品生产企业的相关资质证明文件（如药品生产许可证、药品注册证、GMP证书等），若能证明已经达到了以上提到的对动物源性医疗器械的要求，则可不提交相应的资料。  　　（三）对于某些组成成分中不含动物组织或其衍生物，但在生产过程中使用或接触了本指导原则所包括的动物源性材料的医疗器械（如在采用微生物发酵法制备透明质酸钠的过程中使用了含动物源成分的培养基），原则上也应提交相应的风险分析和控制措施（若附有国外官方具体的证明性文件，应提交原件或公证件），以及相关的验证数据或资料，并提供所使用的原料可用于生产医疗器械的证明资料。  　　（四）对于通常情况下不用于医疗器械方面的动物种类应提供该物种适合用于人体使用的相关研究资料。  　　（五）对于ISO 22442-1:2007附录C中提到的动物油脂衍生物、兽炭和氨基酸，若证明其处理过程符合ISO 22442-1:2007 附录C，则可不提交其处理过程的病毒灭活有效性验证试验资料，但其他部分资料仍应符合相关法规和本指导原则的要求。  　　五、名词解释 　　动物：任何脊椎或无脊椎动物［包括两栖动物、节肢动物（如甲壳纲动物）、鸟、珊瑚、鱼、爬行动物、软体动物和哺乳动物］，不包括人（智人）。 　　无生命的：无新陈代谢或者繁殖功能的。 　　衍生物：通过制造工艺从动物材料中获得的物质。例如：透明质酸、胶原、明胶、单克隆抗体、壳聚糖、白蛋白。 　　组织性质：指所取材动物组织的健康状况。 　　传染性病原体：未被分类的病原体、朊蛋白以及类似的实体，如疯牛病因子、羊痒病因子等。 　　去除：使病毒和传染性病原体的数量减少的过程。 　　灭活：降低病毒和/或传染性病原体引起感染或者致病反应的能力的过程。  　　六、参考文献 　　1．ISO 22442-1:2007, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives 　　2．《[血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则](http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0058/9330.html)》（国药监注〔2002〕160号），2002.5 | | | |