一次性使用乳腺定位丝注册技术审查

指导原则

本指导原则旨在指导一次性使用乳腺定位丝的注册申报资料准备和撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对一次性使用乳腺定位丝的一般要求，注册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。注册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，需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，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。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中02无源手术器械目录下07手术器械-针项下03定位丝条目中的一次性使用乳腺定位丝。产品主要用于超声、X射线、CT、核磁共振等影像设备引导下对临床不可扪及的微小乳腺病灶进行定位，给医生明确的引导以便于切除病灶。一次性使用乳腺定位丝通常由一次性使用乳腺定位丝和导引针（穿刺针）组成，定位丝头端带有定位钩，定位钩有单钩形式和双钩形式两种。根据定位钩从导引针尖端释放后是否可重新定位又分为不可重新定位的定位丝和可重新定位的定位丝。乳腺定位丝一般由不锈钢、镍钛合金等材料制成，导引针针管一般由不锈钢材料制成，针座一般由高分子材料制成。本指导原则不适用于带肿瘤标记物的乳腺组织标记定位丝，亦不适用于可自动操作的乳腺定位装置。

二、注册申报资料要求

（一）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。申报产品应符合《医疗器械分类目录》中02无源手术器械目录下07手术器械-针项下03定位针条目中的一次性使用乳腺定位丝及其导引针，管理类别为第二类。产品名称一般命名为一次性使用乳腺定位丝、一次性使用乳腺定位丝及导引针。

2.产品描述

产品描述至少应包括申报产品名称、结构形状及相应图示、作用机理、各部件所用原材料、各部件在产品中的功能、型号规格及划分依据、尺寸、灭菌方式、使用方法、适用部位、预期用途等。

3.型号规格

说明产品的型号规格及划分依据，明确各型号规格的区别，可采用对比表对不同型号规格的结构组成、规格参数加以描述。

4. 产品注册单元划分

产品注册单元划分应依据总局颁布的《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）进行，如结构设计不同而导致性能指标不同、定位丝原材料不同、不可重复定位与可重复定位的产品，建议申请人划分为不同注册单元。

5.包装说明

综述资料应包括有关产品包装信息，应当说明与灭菌方法相适应的初包装信息。

6.适用范围和禁忌症

（1）适用范围：应当明确产品的适用范围，包括配合使用的器械（如适用）。

（2）禁忌症：应当明确说明该产品禁忌应用的人群或情形等（如适用）。

7.与已上市产品的比较

应综述同品种/类似产品国内外研究及临床使用现状、发展趋势。描述本次申报器械与已上市同品种/类似器械的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目建议包括产品名称、结构组成、适用部位、预期用途、产品设计、原材料选择、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期、已上市国家等。已上市产品应符合本指导原则的定义范畴，可包括本企业或其他企业已上市同品种/类似产品。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1.原材料控制

说明原材料的选择依据，定位丝宜选择在临床使用过程中使其发生横断、弯曲及脱落的风险最低的原材料，可重复定位的定位丝根据其重复定位原理的不同可能会对原材料有更高的要求，如更好的韧性、弹性和抗断裂性。列明产品生产过程中所需全部材料(包括着色剂、刻度标记用油墨）的化学名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、纯度、不锈钢或合金牌号、供应商名称、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，申请人应提供产品全部原材料的质量控制资料，包括各原材料来源、质量控制标准及符合标准的验证数据等。原材料适用的标准包括但不限于GB/T 18457《制造医疗器械用不锈钢针管》（注：本指导原则中标准适用于最新版本，下同）、GB/T 2965《钛及钛合金棒材》、YY/T 0294.1《[外科器械金属材料第1部分:不锈钢](http://epub.cnki.net/kns/detail/detail.aspx?QueryID=3&CurRec=8&dbcode=SCHF&dbname=&filename=SCHF201704014)》等。对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于人体的预期使用部位的相关研究资料。

采用的产品初包装材料应能保证产品在灭菌、贮存和运输过程中对产品性能和安全性不产生不利影响。应提供初包装材料的来源、质量控制标准及验证数据的资料。

2.定位丝的设计考量要素

定位丝头端定位钩的型式设计应在使用过程中能顺利、牢固地固定乳腺病灶，并能提供证据证明发生脱落和误伤内脏等风险最低。可重复定位的定位丝设计时除应满足上述要求外，还应在需重新定位时定位丝回收过程中对乳腺的损伤及定位钩断裂风险降至最低，且便于回收至导引针内，并能实现再次定位。

定位丝的定位标记宜设计成在使用过程中能顺利、准确地固定乳腺病灶，手术中能在超声、X射线、CT、核磁共振等影像下被快速识别出，且使定位丝头端发生横断的风险最低。

定位丝应具有可视的或可触摸的操作标记，在释放定位丝时能提示定位丝与导引针的相对距离并能指示定位丝完全展开的结构设计，如通过焊接形成的加粗段或者以螺旋状缠绕形成的加粗段或其他等效型式的刻度标记等。

3.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他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。应根据产品的性能特点，制定适合产品的技术指标并说明依据，研究内容包括但不限于产品技术要求中的性能条款。

包括但不限于以下性能：定位丝包括外观、尺寸（直径、长度）、定位标记、操作标记、原材料化学成分及含量、抗弯曲性、耐腐蚀性、锚定力、可重复定位功能（若适用）等；导引针包括外观、尺寸（外径、长度）、刻度、针尖、针管（刚性、韧性、耐腐蚀性）、针柄、连接牢固度等；定位丝与导引针的保护套；导引针与定位丝的配合性能、超声/X射线可视性、核磁兼容性（若适用）；化学性能包括酸碱度、重金属、环氧乙烷残留量（若适用）；生物性能（无菌、热原、细菌内毒素）。

对于可重复定位的定位丝的锚定力，企业应开展研究确定合适的参数和试验方法并进行方法学验证。不同于非重复定位的定位丝，可重复定位的定位丝的锚定力既应考虑定位钩在乳腺病灶中的牢固性，同时还应兼顾其便于回收重新定位并在重新回收过程中尽可能地降低对乳腺组织的损伤，这就需要在产品设计时平衡两个要素，使产品的锚定力在一个合适的水平。

若产品可用于核磁共振环境下的引导定位，应开展核磁兼容性研究，提交产品在不同的核磁共振设备机型以及磁场条件可进行核磁安全扫描的验证资料，应包括磁致位移力、磁致扭矩、射频致热以及图像伪影等可能的安全问题的分析研究。

4.生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应当包括：生物相容性评价的依据、项目和方法；产品所用材料的描述及与人体接触的性质；实施或豁免生物学试验的理由和论证；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》系列标准进行生物学评价或试验，在评价项目选择时应考虑产品的接触时间。

5.灭菌工艺研究

参考GB 18280《医疗保健产品灭菌辐射》系列标准、GB 18279《医疗保健产品灭菌环氧乙烷》系列标准和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》等相应标准规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，产品灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求，应开展以下方面的确认：

（1）产品与灭菌过程的适应性。

（2）包装与灭菌过程的适应性。

（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1×10-6。

（4）残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

6.产品有效期和包装研究

应提供产品有效期的验证资料。在有效期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，如在产品技术要求中所描述的参数，并提交所选择测试方法的验证资料。考虑加速/实时老化对于终产品的影响，以及产品的稳定性和批间可重复性，还应通过无菌检测和包装完整性检测证明产品在有效期内保持无菌状态。

产品包装验证可根据国内、国际有关标准进行，如GB/T 19633《最终灭菌医疗器械包装》系列标准、YY/T 0681系列标准、YY/T 0698系列标准、ISO 11607系列标准、ASTM D4169-16等，提交产品的包装验证报告。

7.其他资料

结合申报产品的特点，证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（三）生产制造信息

提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表，对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。生产加工过程中所使用的添加剂、助剂等（如二甲基硅油等针尖润滑剂，光固化胶等粘合剂）应说明对残留量的控制标准、毒性信息，并提供安全性评价报告；应提供产品加工过程中以及终产品的质量控制要求。

若产品有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）产品风险分析

按照YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。在产品准备注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

产品风险管理报告包括风险分析、风险评价、风险控制概述的产品风险管理资料。至少应包括：

（1）产品安全特征清单；

（2）产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列、危害处境和可能发生的损害之间的关系）；

（3）风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考YY/T 0316附件。

（五）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》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的要求，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、质量可控的技术指标与检验方法。对宣称的产品的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。技术指标应不低于相关的国家标准和行业标准，如YY/T0880一次性使用乳腺定位丝及其导引针。检验方法宜优先采用行业标准中的方法，若采用其他方法则应选择经验证的方法并说明原因。对于相关国家标准、行业标准中不适用的条款，应说明不适用的原因。

常见的通用技术指标包括但不限于以下内容：

定位丝的外观、尺寸、定位标记、操作标记、抗弯曲性、耐腐蚀性、锚定力、可重复定位功能（若适用）；导引针外观、尺寸（外径、长度）、刻度、针尖、针管、针柄、连接牢固度、定位丝及其导引针的保护套。导引针与定位丝的配合性能、超声/X射线可视性；导引针和定位丝的化学性能：酸碱度、重金属、环氧乙烷残留量（若适用）；生物性能（无菌、热原、细菌内毒素）；定位丝原材料的化学成分及含量。

产品技术要求中应明确产品型号规格并阐明各型号规格之间的区别和划分依据，列明产品结构并提供产品示意图，产品各组件的原材料及所符合的标准/牌号等内容。产品结构组成中除定位丝和导引针外，若带有其他组件，应制定相应性能指标要求及检验方法。

列明产品灭菌方法、有效期、初包装等信息。

（六）产品注册检验

申请人应提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的注册检验报告/委托检验报告和产品技术要求预评价意见，且产品应在所选择检验机构的承检范围内。

还应提供检验样品型号规格的选择依据，所检验型号应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号安全性和有效性的典型产品，若一个型号不能覆盖，除选择典型型号进行全性能检验外，还应选择其他型号进行差异性检验。

（七）产品临床评价

申请人应按照《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）提交临床评价资料。

对于符合《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（（以下简称《目录》））（国家药品监督管理局通告2018年第94号）下分类编码为02-07-03的一次性使用乳腺定位丝及其导引针，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》中医疗器械的对比说明。

对于不符合豁免条件的产品，如使用了新材料、活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理等，申请人应按照《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）、《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）的其他途径论证产品临床应用的安全有效性。如开展临床试验，应符合《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、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第25号）要求，如提交境外临床试验数据，应符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）相关要求。

（八）产品说明书、标签

产品说明书、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）及YY/T 0880的要求。说明书编制应关注但不局限于以下内容：

1.产品一般信息及结构示意图包括产品结构及组成（包括对定位标记和操作标记的说明）、图示并标注各结构组件、产品主要原材料等。

2.适用范围、目标人群。

3.使用禁忌。

4.注意事项 如对非重新定位的定位丝，应说明一旦倒钩已被植入乳房内，就必须通过手术取出定位丝，请勿尝试重新定位、移动或拉动定位丝，否则可能导致损害或定位丝断裂；手术切除病变期间，应小心操作以避免切断定位丝；对乳房假体的患者使用定位丝应谨慎操作，避免刺伤假体等。

5.所需设备如成像设备（超声/X射线等）、手术手套、手术巾、局部麻醉剂、其他器械（如需要）。

6.对临床操作者资质的要求。

7.产品使用说明 使用前检查包装及产品是否受损的说明、定位丝及导引针的操作说明及注意事项、置入后对定位丝进行固定的说明等。

8.潜在并发症 可能的并发症包括血肿、出血、感染、邻近组织损伤、疼痛、咳血、血胸、气胸等。

9.核磁共振兼容性的说明 若产品可用于核磁引导下定位并进行过核磁兼容性研究，应说明可进行核磁共振引导下操作的磁场条件以及相关研究结果（如磁致位移力、磁致扭矩、射频致热以及图像伪影等）。若产品不适用于核磁共振引导下操作，应在注意事项和禁忌症中说明。

10.运输和储存条件 企业确定的运输和储存条件均应经过验证，特别是储存的温度和湿度，应被产品有效期验证的条件所覆盖。

三、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第680号）

2.《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）

3.《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）

4.《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、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第25号）

5.《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）

6.《关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

7.《总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）

8. 《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）

9.YY/T 0880-2013 一次性使用乳腺定位丝及其导引针

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。