球囊扩张导管注册技术审查指导原则

(征求意见稿）

一、前言

本指导原则旨在为药品监管部门对球囊扩张导管注册申报资料的技术审评提供技术指导，同时也为申请人进行球囊扩张导管的注册申报提供参考。

本指导原则系对球囊扩张导管非临床注册申报资料的一般要求，申请人可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。申请人还可依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

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，如果有能够满足相关法规要求的其它方法，也可以采用，但需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地调整。

二、适用范围

本指导原则所涉及的球囊扩张导管是指在《医疗器械分类目录》（2017版）中分类编码为03-13-06中用于经皮腔内血管成形术中扩张血管或支架的血管内导管。该产品的管理类别为Ⅲ类。球囊表面涂覆药物涂层的药物涂层球囊扩张导管不属于本指导原则的描述范围，但申请人可参考本指导原则中适用的内容对其进行研究。

三、注册单元划分

球囊扩张导管注册单元划分建议依据《医疗器械注册单元划分指导原则》（原国家食品药品监督管理总局公告2017年第187号附件）进行，并着重考虑产品的技术原理、结构组成、性能指标及适用范围等因素，如：

1. 冠状动脉球囊扩张导管与外周动脉球囊扩张导管宜划分为不同的注册单元。

2. 整体交换型球囊扩张导管与快速交换型球囊扩张导管宜划分为不同的注册单元。

3. 由不同球囊材料制成的球囊扩张导管宜划分为不同的注册单元。

四、注册申报资料要求

注册申报资料应按照国家药品监督管理局相关法规要求进行提供，尤其注意以下几方面内容：

（一）综述资料

1. 产品名称

提供申报产品名称的确定依据。产品名称需符合《医疗器械通用名称命名规则》（原国家食品药品监督管理总局令第19号）的要求。建议使用“球囊扩张导管”作为产品名称核心词汇，对于具有特殊功能的，可适当增加前缀关键词，但不宜使用未体现任何技术特点、存在歧义或误导性、商业性的描述内容。产品名称需使用中文，名称中不宜出现如PTA、PTCA、OTW、Rx等英文表述。

2. 产品结构及组成

明确产品的结构及组成，包括附件，并提供相应的结构图示。在图示中标识各组成部件的名称、重要尺寸信息及测量位置。建议申请人进一步提供导管轴向剖面图，针对导管的关键位置（如球囊、管身、管身至球囊过渡段等）提供径向截面图。对于表面覆有涂层的球囊扩张导管，宜明确涂层的涂覆范围并详述涂层的涂覆方式。鉴于球囊通过直径与球囊折叠方式相关，申请人还应提供球囊折叠翼信息及其结构图示。

3. 原材料

明确产品所有原材料的通用名称/化学名称、商品名/牌号、CAS号（如适用）、符合的材料标准及材料供应商等基本信息，包括导管制造过程中使用的焊接剂或粘合剂、染料/颜料等。建议原材料以列表的形式提供，并与产品结构图示中标识的部件名称相对应。如原材料为混合物，还应明确混合材料的组分（包括添加剂、润滑剂、着色剂、标记物等）及其含量信息。如导管表面覆有涂层，宜列明涂层的化学成分及各组分比例信息。对于部件结构采用分层/分段结构设计的（如球囊扩张导管管身采用多层结构设计且不同阶段材料不同），应逐层/逐段分别进行描述。

对于与人体直接或间接接触的原材料，需提供原材料供应商的资质证明及双方签订的采购协议或同类证明文件，提供所用原材料的质控标准及验证报告。

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人体预期使用用途、使用部位及安全性的相关研究资料。

4. 规格型号

申请人宜对产品规格、型号进行定义，说明其划分依据。可采用对比表形式对不同规格、型号的结构组成、性能、特征等进行描述。

5. 包装说明

提供与灭菌方法相适应的最初包装的材料信息。建议提供产品初包装结构示意图，标明初包装尺寸信息，并明确与产品一起销售附件的包装情况。

6. 适用范围和禁忌证

（1）适用范围：明确产品适用范围，明确目标用户及操作该产品应当具备的技能/知识/培训；说明预期与其组合使用的器械。

（2）适用人群：明确目标患者人群信息、患者选择标准信息以及明确使用过程中需要考虑的因素。

（3）禁忌证（如适用）：明确说明该器械不适宜的某些疾病、情况或特定的人群及部位。

7. 参考的同类产品或前代产品的情况

提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，需说明选择其作为研发参考的原因。

申请人需综述该类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。应对本次申报产品与已上市同类及前代产品（如有）的相同点和不同点进行比较，比较的项目包括产品设计、适用范围、工作原理、结构组成、原材料、灭菌方式、性能指标、有效期以及相对于市场上同类常规产品在技术、设计和应用方面的比较与相关资料，建议以列表方式提供。

（二）研究资料

1. 产品性能研究

产品性能研究包括产品性能验证和技术要求研究两部分。技术要求中性能指标的确定应能在产品性能验证资料中溯源。针对球囊扩张导管，建议开展的性能验证项目可参见附表1。申请人可根据产品设计输入要求进一步确认研究项目的充分性，并提供相应的性能指标及试验方法的确定依据。

如产品表面覆有涂层，建议对导管涂层进行研究并列入产品技术要求，同时提供涂层润滑性、完整性、均匀性及安全性评价等资料。

建议申请人对产品在预期临床使用条件的血管模型中进行模拟使用研究，以评价产品与配合使用器械的兼容性以及在血管模型中的推送性、跟踪性、扭转性（如适用）、抗弯折性及能否顺利回撤等。

如产品宣称有特定设计，申请人需根据产品设计特点制定相应的性能要求及相应试验方法，并阐明试验方法的来源或提供方法学验证资料。

申请人需提供产品性能验证报告，验证报告至少包含以下内容：①验证目的；②验证样品规格型号的选择依据；③验证样本数量及其确定依据；④验证项目及其接受标准、试验方法，验证项目应包括识别出影响终产品使用性能的所有项目；⑤验证结果，适用时进行统计学分析；⑥偏差分析，当与验证方案发生偏离时，需对偏离情况详细说明并分析偏离对验证结果的影响；⑦验证结论。

2. 生物相容性评价研究

预期与人体直接或间接接触的部分，均需要进行生物相容性评价，必要时进行生物学试验。生物相容性评价资料包括：

（1）生物相容性评价的依据和方法。

（2）产品所用材料的描述及与人体接触的性质。

（3）实施或豁免生物学试验的理由和论证。

（4）对于现有数据或试验结果的评价。

本产品属于短期外部接入循环血液产品，目前根据GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准，球囊扩张导管需考虑的生物相容性试验项目包括：细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、血液相容性及热原试验。如果GB/T 16886《医疗器械生物学评价》标准进行了更新，需按照注册申报时的有效版本进行生物学评价。

3. 生物安全性研究

如产品中含有动物源性材料，需参照《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》提交相关生物安全性研究资料，明确动物地理来源、动物种类、年龄、取材部位、组织性质，并提供原材料来源控制的安全性资料，如病毒和／或传染性病原体的风险分析、相应控制措施的描述及验证性资料，以及产品免疫原性（免疫反应）的风险分析、控制工艺描述及验证性资料。

4. 灭菌工艺研究

明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL）。球囊扩张导管的无菌保证水平（SAL）需达到10-6。提供灭菌确认报告，报告内容可参考GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准、GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准等相应标准的规定。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（EO、ECH）及采取的处理具体方法和条件，并提供研究资料。

5. 产品货架有效期和包装研究

有效期验证可采用加速老化和实时老化的方式进行研究。如果注册时提交的是加速老化验证资料，申请人需继续进行实时稳定性试验。当加速老化试验结果与其不一致时，以实时稳定性试验结果为准。

加速老化研究试验具体可参考《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》（2017年修订版），在采用阿列纽斯（Arrhenius）反应速率函数计算加速老化时间时，建议TRT宜设定为25℃。在进行实时老化试验时，申请人宜根据产品的实际运输和储存条件确定适当的温度、湿度、光照等条件，在设定的时间间隔内对产品进行验证。

货架有效期验证试验需采用与常规生产相同的终产品进行。验证项目包括产品自身性能验证和包装系统性能验证两方面。前者需选择与医疗器械货架有效期密切相关的物理、化学检测项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的医疗器械，需进行生物学评价。后者包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等验证项目。其中，包装完整性验证项目可包括在设定的时间间隔点目力检测产品包装（是否污染、破损等）及标签（完整性、粘附牢固度、印刷内容清晰度等）、采用染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验和模拟运输试验等。

6. 临床前动物试验

参照《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则》确定是否需要在活体动物上进行动物试验。如需要，至少提供以下研究资料：

（1）试验目的和背景信息；

（2）动物种类、模型及其确定依据；

（3）动物数量及其确定依据；

（4）试验用器械样品选择依据；

（5）是否采用对照研究，对照用医疗器械的确定依据；

（6）研究指标及其确定依据；

（7）观察时间点及其确定依据；

（8）试验方法描述；

（9）研究指标结果分析，适用时进行统计学分析，方案偏离分析；

（10）试验结论。

为保证动物试验的规范性，建议在符合相关规定和标准要求的试验室开展动物试验。

7. 其他资料

结合申报产品的特点，提交证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（三）生产制造信息

明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并阐明其过程控制点。

明确生产过程中各种加工助剂的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况。

提交研制、生产场地的相关信息。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）产品的风险分析资料

根据YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期的各个环节，从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效/维护/老化引起的危害等方面进行风险分析，详述所危害发生的原因、危害水平、采取的降低危害的措施以及剩余危害可接受性评定。

（五）产品技术要求

球囊扩张导管产品技术要求宜参照YY0285.1《一次性使用无菌血管内导管 第1部分 通用要求》、YY0285.4《一次性使用无菌血管内导管 第4部分 球囊扩张导管》等相关标准，结合产品设计特点及临床应用来制定，同时还需符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求：

1. 产品型号/规格及其划分的说明

列表说明产品的规格型号，明确产品规格型号的划分说明；提供产品结构示意图及各部件原材料信息并明确产品的灭菌方法及货架有效期。

2. 性能指标

产品性能指标宜包括外观、尺寸、物理性能、化学性能及生物学性能等，具体项目设置可参见附表1。对申请人宣称的所有技术参数和功能，均需在技术要求中予以规定。性能指标设置宜不低于相关国家标准、行业标准且技术要求中引用标准应当为注册申报时的有效版本。

3. 检验方法

产品的检验方法宜根据技术性能指标设定，检验方法需优先采用公认的或已颁布的标准检验方法；自建检验方法需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性，必要时可附相应图示进行说明，文本较大的可以附录形式提供。

4. 术语（如有）

5. 附录（如有）

（六）产品注册检验报告

提供由具有相应检验资质（如经CMA认证）的医疗器械检验机构出具的注册检验报告，同时提供经该机构预评价并签章的产品技术要求及预评价意见。

提供典型性检验样品的选择依据。所检验的规格型号需是能够代表本注册单元内其他规格型号的典型产品。若一个规格型号不能覆盖，除选择典型规格型号进行全性能检验外，还需选择其他规格型号产品进行未覆盖项目的检验。

（七）产品说明书和最小销售单元的标签样稿

产品说明书、标签样稿内容除需符合《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）要求外，还需符合YY 0285.1《一次性使用无菌血管内导管 第1部分 通用要求》、YY0285.4《一次性使用无菌血管内导管 第4部分 球囊扩张导管》中的相关规定。在产品说明书中，申请人需对导管在不同压力下的球囊直径进行列表说明。说明书中关于产品性能特征的描述不应超过申请人提交的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。

附表1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **序号** | **建议的性能研究项目** | | **是否建议列入**  **产品技术要求** | **备注** |
| 1 | 外观/外表面 | | 是 | / |
| 2 | 尺寸 | 导管外径 | 是 | 1.如果导管各段直径不同，建议逐段分别进行研究。  2.如果导管截面非圆形，建议对最大外径进行研究。 |
| 导管有效长度 | 是 | / |
| 公称压力下的球囊长度 | 是 | / |
| 公称压力下的球囊直径 | 是 | / |
| 标记环位置准确性 | / | / |
| 导管置入深度标记位置  (如适用) | / | / |
| Rx型导丝交换口位置 | / | 适用于Rx型球囊扩张导管。 |
| 球囊折叠后直径 | / | 建议对球囊未扩张前及再折叠后的直径分别进行研究。 |
| 3 | 导丝兼容性 | | 是 | / |
| 4 | 耐腐蚀性 | | 是 | 适用于存在与液态接触的金属材料时。 |
| 5 | 射线可探测性 | | 是 | / |
| 6 | 座 | | 是 | / |
| 7 | 导管水合性 | | 是 | / |
| 8 | 无泄漏 | | 是 | / |
| 9 | 峰值拉力 | 导管各段及导管与座连接处的峰值拉力 | 是 | 虽然YY0285.1标准中对于0.55mm以下产品未要求，但不意味着性能研究中不评估该风险。 |
| 尖端抗拉性 | / |
| 10 | 侧孔 | | 是 | 适用于有侧孔的囊扩张导管，如Rx型球囊扩张导管。 |
| 11 | 末端头端 | | 是 | / |
| 12 | 球囊再折叠性能 | | / | / |
| 13 | 扭转结合强度 | | / | / |
| 14 | 球囊疲劳；充气时无泄漏或损坏 | | 是 | / |
| 15 | 球囊直径与充盈压力关系 | | 是 | / |
| 16 | 球囊额定爆破压 | | 是 | / |
| 17 | 球囊卸压时间 | | 是 | / |
| 18 | 球囊充盈时间 | | / | / |
| 19 | 微粒 | | 是 | / |
| 20 | 流量（如适用） | | / | / |
| 21 | 后扩张性能 | 支架约束后球囊额定爆破压（如适用） | / | / |
| 支架约束后球囊疲劳  （如适用） | / | / |
| 22 | 化学性能 | 重金属 | 是 | 建议参考《介入类医疗器械产品化学性能要求的说明》 |
| pH | 是 |
| 蒸发残渣 | 是 |
| 还原物质 | 是 |
| 紫外吸光度 | 是 |
| 环氧乙烷残留量（如适用） | 是 | / |
| 2-氯乙醇（如适用） | / | / |
| 23 | 生物学性能 | 无菌 | 是 | / |
| 热原和/或内毒素 | 是 | / |
| 24 | 附件  （外观、配合使用及其他适用性能） | | 是 | / |