一次性使用非吸收性闭合夹注册技术审查指导原则(征求意见稿）

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对一次性非吸收性闭合夹注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对非吸收性闭合夹注册申报资料的一般要求，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实和细化。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，需具体阐述其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，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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

本指导原则所适用的产品一次性非吸收性闭合夹（以下简称闭合夹）主要用于外科手术中夹闭血管止血或闭合管状组织，包括中小动静脉、胆管等，不适用于大动脉和大静脉。闭合夹应用于人体后不被降解吸收，为永久植入器械。本指导原则不适用于可吸收性闭合夹和术中临时夹闭组织或血管、术后取出的闭合夹和止血夹。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

（1）依据医疗器械分类目录，闭合夹管理类别为三类医疗器械，分类编码02-06-01。

（2）产品名称：通常由1个核心词和不超过3个特征词确定产品通用名称，建议使用“闭合夹”、“止血夹”作为核心词，以“一次性使用”或“内窥镜”或“腹腔、血管”等（专用使用部位）作为特征词命名。产品名称应符合《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）及医疗器械命名有关指南的规定。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、结构组成及图示、型号规格及划分依据、工作原理、灭菌方法、预期用途、适用部位、技术性能指标及其制定依据，以及区别于其他同类产品的特征等内容。

其中，产品结构组成除闭合夹外，还应包括固定座、顶盖、固定座底部固定结构及各组件的原材料，闭合夹的三维结构图和内外表面放大结构图，并在图中标注各维度主要尺寸和角度参数。

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，不同型号规格结扎的组织厚度/管径范围。可列表对不同型号规格的结构组成、规格、尺寸、性能指标等加以描述，也可采用示意图进行表述。不同型号规格间的所有区别，如表面结构、尺寸、适用的组织厚度等均应在对比表中列出。

4.包装说明

标明无菌初包装的信息，包括初包装原材料、包装形式、包装原材料供应商信息等。

5.适用范围和禁忌症

（1）适用范围：明确预期使用的部位和组织类型（如血管、胆管）。

（2）禁忌症：明确说明该器械不适用的人群或情形，如某些疾病、部位等。

6.参考的同类产品或前代产品

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，说明选择其作为研发参考的原因。

注册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。列表比较说明本次申报产品与已上市同类或前代产品（如有）的相同点和不同点，比较的项目包括产品名称、原材料、结构特点、性能指标、适用范围、生产工艺、灭菌方式、有效期、已上市国家，以及与市场上同类产品在技术、设计和应用方面的比较资料等。

7.原材料控制

说明原材料的选择依据及来源，建议尽量选用已有相关人类临床应用史的原材料，说明原材料与已上市同类产品原材料的异同及性能对比情况。

列明产品所用全部材料的化学名称、商品名/牌号、CAS号、化学结构式/分子式、分子量/分子量范围及分布、特性粘度、纯度、型号、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，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议。应明确所用原材料的质控标准，提交原材料符合相应标准的全性能验证报告。

非吸收性闭合夹目前常用材料是聚甲醛和钛。聚甲醛材料需明确为均聚甲醛还是共聚甲醛，聚甲醛树脂的生产厂家、牌号、树脂的所有组成成分及比例，重点关注聚甲醛树脂中残留的甲醛单体、催化剂、成核剂、抗氧剂等各种添加剂和改性加工助剂。企业应制定符合体内植入要求的树脂原材料的质量标准。钛夹需明确钛的牌号、化学成分及比例、符合的标准、钛丝的表面处理工艺等，钛丝一般应符合GB/T13810、ISO5832或ASTM等外科植入物用钛的标准。

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。

8.闭合夹的设计验证

结合临床使用中对闭合夹的强度、韧性和夹持稳定性的要求，详述产品闭合夹的结构设计，包括上下臂的内表面结构、各尺寸参数、连接处结构、锁扣等。请说明结构确定依据及与已上市同类产品的对比情况。提交闭合夹的设计验证资料。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1.产品性能研究

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、采用的原因及理论基础等。

（1）物理性能研究至少包括：

* 外观：各组件外观、闭合夹表面结构；
* 规格尺寸及允差：闭合夹应明确三维尺寸；
* 硬度：金属夹适用；
* 表面粗糙度：金属夹适用；
* 韧性；
* 耐疲劳性；
* 夹闭性能，包括：

a. 与施夹钳的配合性能（易用性）：能顺利钳取结扎夹，晃动施夹钳，结扎夹无移动脱落现象，用施夹钳夹闭闭合夹适用管径/厚度的动物组织或模拟组织（如硅胶管）应顺畅；

b. 夹持稳定性：闭合夹夹闭组织或模拟组织后应稳定牢固，不会轻易滑脱；

c. 夹持持久性：夹闭后的一段时间内，结扎夹未松开；

d. 耐压性：在一定水压下，夹闭后的模拟组织（如硅胶管）无泄漏。经持久性实验后再测耐压性；

* MRI兼容性研究：金属夹应开展MRI兼容性研究。
* 闭合夹与除夹钳的配合性能：夹闭不当时需用其适用的除夹钳移除闭合夹；

性能研究中应验证各型号规格闭合夹适用的管径范围/组织厚度。

（2）化学性能研究

高分子材料的闭合夹应研究的化学性能包括但不限于：闭合夹的鉴别（如红外、核磁）、平均分子量、分子量分布（如适用）、还原物质、可萃取金属含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（如适用）；单体（如甲醛等）、催化剂、结晶成核剂、抗氧剂等有机、无机添加剂及改性助剂的残留量，以及终产品中其他有害小分子物质的残留量等。

金属闭合夹化学性能包括化学成分及含量、表面处理和改性情况、耐腐蚀性、环氧乙烷残留量（如适用）。若有涂层，需制定涂层有关性能。

（3）无菌

（4）细菌内毒素

2.生物相容性评价研究

根据产品与人体接触部位、接触方式及接触时间，按GB/T 16886系列标准的规定要求进行评价。本产品与人体接触部位为体内组织，接触时间为大于30天的持久接触。生物学评价参考GB/T16886.1中的生物学评价基本原则开展。

按照GB/T 16886系列标准应评价的项目包括：细胞毒性、致敏反应、皮内反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、植入反应、遗传毒性和热原。若闭合夹可能含有致癌性物质，宜在评价中考虑致癌性终点；若可能含有生殖毒性物质，或应用了新材料、具有已知生殖或发育毒性材料、用于特定人群的器械（如妊娠妇女）、有在生殖器官中存留的可能，宜进行生殖和发育毒性评价。

若经过充分评价认为某些项目不需要开展生物学试验，应提交评价过程和所有可证明产品在某些生物学项目安全性的支持资料。

3.灭菌工艺研究

（1）应明确灭菌工艺（方法和参数）及其选择依据和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。产品的无菌保证水平（SAL）应达到1×10－6。

（2）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。

4.产品货架有效期和包装研究

（1）货架有效期

货架有效期包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用实时老化或加速老化的研究。实时老化的研究是唯一能够反映产品在规定储存条件下实际稳定性要求的方法，应遵循极限试验和过载试验原则。加速老化研究试验的具体要求可参考YY/T 0681系列标准或ASTM F1980。

（2）包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。企业应提交产品有效期内的包装验证和运输验证资料。

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如GB/T 19633系列标准、ISO 11607系列标准、ASTM D-4169等），提交产品的包装验证报告。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与宣称的运输储存条件下真实发生的产品老化的机制相匹配一致。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装的有效期验证，应以实时老化方法测定和验证。

5.可沥滤物研究

高分子材料的闭合夹可能含有对人体有潜在毒性的可溶出物，如单体（甲醛）、催化剂、结晶成核剂、抗氧剂、溶剂、着色剂等，企业可参考可沥滤物有关指导原则开展研究并进行相应的安全性评价。

6.动物实验研究

闭合夹为永久植入人体的三类医疗器械。闭合夹夹闭组织时需提供合适的闭合力，闭合力太小易裂开、滑脱移位导致出血、漏液，结构设计不当、韧性不足、夹持力过大易导致闭合处组织断端的缺血坏死，上述情况均不利于伤口愈合。台架试验一般选用乳胶、硅胶管或离体组织/血管代替人体血管，其不能充分模拟术中及术后愈合阶段血管的状态，如管壁结构、术后存在的炎症、水肿、纤维化等病理生理状态，因而不能充分评价产品的有效性和安全性，需要开展动物实验研究。

（1）动物种类及模型：

应选择合适种类的动物模型开展闭合夹动物实验研究。申请人需对动物实验中所采用动物的合理性进行分析，提供动物种类选择及模型建立的依据，如参考文献或前期探索性动物实验资料等。明确所需动物模型的数量，并提供所用数量的科学依据，建议每组选择至少6只动物开展实验。

建立动物模型时应说明实验动物拟植入部位及组织类型及确定依据、产品植入数量、典型性型号规格选择依据、配合使用器械等。

动物实验过程应尽可能模拟真实临床环境。明确该器械使用所需要的所有步骤，并制定每个步骤的检验标准，并为每个步骤制定客观评分量表。考虑到闭合夹需要与辅助设备（施夹钳、除夹钳）一起使用，验收标准还应包括闭合夹与辅助设备的适配性。评分标准应覆盖产品使用的全部过程，闭合夹从固定座中取出、植入，还包括撤回或重新植入等步骤。

（2）对照品的选择

建议在动物研究中设置对照组，宜选择材质、结构设计方面相同或相似，临床认可度高的已上市同类产品作为动物实验的对照器械。当供试品与对照品不完全一致时，应通过照片、图示、文字等方式说明两者在材质、结构、工作原理等方面的异同。建议通过设盲（若可行）、随机化、使用对照等方法减小实验中的偏倚。

（3）评价指标的选择

①有效性评价指标

以术中结扎成功率为有效性指标评价闭合夹的闭合性能。结扎成功率的判定标准为闭合处无出血、渗漏，闭合后闭合夹无断裂、滑脱或锁扣开裂。

应记录术中闭合的组织/血管种类、尺寸（外径，厚度）、闭合夹尺寸、闭合夹使用数量、结扎处与组织末端距离，是否一次成功，有无断裂/重新施夹的情形等。

②安全性评价指标

术后观察动物进食、体重、行为学等一般情况，同时开展必要的血液学、生化及病理学研究。常规评估时间点包括术前、术后24小时、72小时、1周、2周和5周。评估项目包括血液学、临床生化指标以及实验室参考值范围，影像学报告，以及专业评价（如行为学）的病例报告表等。临床观察终止时（术后5周）处死动物，开展病理学研究，包括大体病理学和组织病理学。大体病理学应记录观察到的任何组织反应的性质和程度，如血肿、水肿、纤维包裹等。记录植入物是否在原位存在及形态并拍照。组织病理学对植入部位及周边组织进行组织切片病理分析与评价。

当观察到动物疾病或死亡现象时，应进行全面分析，明确是否与器械有关并详细论述依据。如果动物疾病或死亡与器械存在关系，应当开展相关病因学研究。

（三）生产制造信息

应当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及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确生产过程中加工助剂、粘合剂等添加物质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，若对外购原材料进行改性，应提供工艺的详细过程和参数，以及相应的研究依据。

（四）产品的风险分析资料

按照YY/T 0316-2016 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。注册申请人在产品注册上市前，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；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。评审结果应形成风险管理报告。风险管理资料应至少包括以下信息：

1.可能影响产品安全性的特征问题清单

企业应参考YY/T 0316-2016附录C的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。申请者应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、动物试验数据、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

2.产品有关危害的清单

注册申请人应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

注册申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

a.原材料的生物学和化学危害

材料或材料来源变化

原材料纯度

材料的生物相容性和可降解性能

b.生产

加工过程可能产生的危害

污染

添加剂、助剂、辅剂的残留

工艺用水

生产环境洁净度

热原

内毒素

c.产品使用风险因素：

规格选择不当

术中并发症

夹闭失败

闭合后断裂或弹开

出血

渗漏

d.灭菌过程可能产生的危害：

灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全等

e.不正确使用产生的危害：

未按照说明书中操作方法操作，使用过程中损伤导管等

f.产品包装可能产生的危害：

包装破损、标识不清等

注册申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据YY/T 0316-2016要求从设计方法、防护措施、安全性信息等进行考虑。注册申请人应在产品全生命周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。

（五）产品技术要求

注册申请人应结合产品的技术特征和临床使用情况来编制技术要求。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品性能指标及试验方法等，建议提供产品示意图。产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准或中国药典的，应保证其适用性，并注明相应标准的编号、年号及《中国药典》的版本号，其中强制性标准需全面执行。随着标准的起草修订工作，适用的标准应随之更新。

对宣称的所有其他技术参数和功能，适用条款应在产品技术要求中予以规定。

产品技术要求应包括但不局限于以下内容：

1.产品型号规格划分说明及产品规格型号。

2.产品基本信息，包括：

（1）产品各组件及对应原材料的列表；闭合夹还需明确原材料型号/牌号、平均分子量及分子量分布（若适用）。

（2）产品结构示意图及闭合夹内表面结构局部放大图。

（3）产品灭菌方式、有效期、无菌初包装材料信息。

3.性能要求及试验方法

（1）物理性能

物理性能至少包括：外观、规格尺寸及允差、硬度（若适用）、表明粗糙度（若适用）、闭合夹韧性、与施夹钳的配合性能、夹持稳定性、夹持持久性、夹闭组织后的耐压性能（经持久性实验后再测耐压性）、闭合夹在底座中的装配牢固性（防脱落）。

（2）化学性能

高分子闭合夹化学性能包括：还原物质、可萃取金属含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（如适用）、单体残留（如甲醛等）、催化剂残留、溶剂残留等终产品中有害小分子物质的残留。

金属闭合夹化学性能包括化学成分及含量、耐腐蚀性、环氧乙烷残留量（如适用）。若有涂层，需制定涂层有关性能。

（3）无菌

（4）热原

上述性能要求应有明确对应的试验方法。试验方法可采用适用的国内外标准中给出的方法，也可采用注册申请人自行制定的方法。若采用后者，应在研究资料中补充方法学验证报告。

（六）产品检测报告

注册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检测报告，并应附该机构出具的预评价意见。

注册申请人应提供典型性检验样品的选择说明，所检验型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品，若一个型号规格不能覆盖，除选择典型型号规格进行全性能检验外，还应选择其他型号规格进行差异性检验。如，不同规格闭合夹的物理性能中参数不同的指标，应进行差异性检验。

（七）临床评价资料

非吸收性闭合夹被列入了《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2018年第94号）中的免于进行临床试验医疗器械目录。对于符合《目录》中分类编码为02-06-01的一次性使用闭合夹，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，如新型结构设计、新型作用机理、药械组合产品等，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）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；如提交同品种产品的临床数据，应按照该指导原则要求的项目和格式出具评价报告；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）产品说明书和标签

产品说明书和标签应符合《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，同时，还应满足以下要求：

1.适应证（适用范围）

包括适用的组织类型、管状组织。

2.说明书中应包含以下内容：

产品描述；

不同型号规格推荐夹闭的组织类型、软组织厚度或管状组织的管径；

产品图示；

推荐的配合使用的施夹钳/除夹钳的信息，如生产厂家、型号规格。

临床使用方法和步骤。

3.禁忌症

应列出禁忌症。禁忌症中应包含不适用于申报产品的手术、使用部位、组织类型等。

4.警示信息

应列出适用于闭合夹的警告。警告中包括器械相关的严重不良事件或潜在的安全危害，并且还应包含可能的后果。

5.注意事项

应列出适用于闭合夹的注意事项。如临床医生应判定选择合适的规格夹闭目标组织等。与警告事项相同，注意事项中也应说明可能的后果情况。

6.已知不良事件

应列出使用闭合夹的已知的不良事件或潜在并发症。

7.灭菌方式

应标明产品的灭菌方式，其中射线灭菌应标明射线种类。

8.可追溯性标签

闭合夹为植入器械，应通过适当方法提供产品可追溯性信息。

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划生育委员会令第25号）

4.《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）

5.《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）

6.《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）

7.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2018年第94号）

8.YY/T 0079-2016 医用金属夹