微导管注册技术审评指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在为审评机构对微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微导管产品的注册申报提供参考。

本指导原则系对微导管产品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，并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，如果有其他科学合理的替代方法，也可以采用，但是需要提供详细的科学依据及相关资料。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，随着技术和监管科学的不断发展，本指导原则相关内容也将进行更新、修订。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》（2017年第104号）中分类编码为03-13-26的微导管。

采用新型结构设计、新型作用机理的微导管，如可解脱微导管，可参考本指导原则中适用的部分。

其他血管内导引导管、药械组合类微导管可参考本指导原则中适用的部分。

二、注册单元划分

微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》（2017年第187号）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.单腔微导管和双腔微导管宜划分为不同的注册单元。

2.可调弯微导管与不可调弯微导管宜划分为不同的注册单元。

3.微导管材料不同但不实质影响产品性能和安全有效时，可为同一注册单元。

三、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提供，尤其注意以下几方面内容：

（一）综述资料

1. 描述产品名称的确定依据。参照《医疗器械通用名称命名规则》、《医疗器械通用名称命名指导原则》等相关文件规范产品通用名称。以“微导管”作为核心词，以结构特点、材料组成、使用部位等作为特征词。

注意微导管与其他血管内导管的区别，微导管最大外径一般不超过1mm（3Fr）。

2. 描述产品工作原理、各部件在产品中的功能、各组件连接方式（如适用）。

3. 结构组成

明确产品的结构组成（包括附件），并提供相应的结构图示。在图示中标识各部件的名称、尺寸信息及测量位置。建议提供微导管轴向剖面图和横截面图，针对微导管的典型位置（如双腔等）提供放大细节图。如管身采用多层结构设计，横截面图上宜体现多层结构；如管身不同节段材料不同或编织方式不同，轴向剖面图上宜体现不同节段并标明各节段长度。对于表面有涂层的微导管，宜明确涂层的涂覆范围并描述涂层的涂覆方式。

4. 组成材料

明确产品所有部件（包括附件）组成材料的通用名称/化学名称、商品名/牌号（若有）、符合的材料标准（如适用）等基本信息，包括微导管表面的涂层及制造过程中使用的焊接剂、粘合剂、着色剂等。建议产品组成材料以列表的形式提供，并与产品结构图示中标识的部件一一对应。若产品组成材料为混合物，明确各组分及其比例。对于采用分层/分段结构设计的，逐层/逐段分别进行描述组成材料。若为首次应用于人体的新材料，应明确标注。

对于与人体直接或间接接触的材料，提供材料供应商的资质证明、双方签订的采购协议或同类证明文件，并提供入厂质控标准及入厂检验报告，应能表明材质信息，必要时提供材质证明。材料信息应在注册申报文件中描述一致。

5. 明确产品型号/规格的表述方式、划分依据以及各型号/规格间的异同点，可采用图片、图表等形式对不同型号/规格产品的结构组成、产品特征等加以描述。

6. 包装说明

说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。建议提供产品初包装结构示意图和/或照片，明确初包装材料，标明初包装尺寸，并明确与产品一起销售的配件（如冲洗针、塑形杆等）及其包装情况。

7. 适用范围和禁忌症

明确产品适用范围，特别是作用部位，如外周血管、神经血管等；明确目标用户应当具备的技能/知识/培训；说明预期与申报产品组合使用的器械，如兼容导丝、导引导管等。

明确预期使用环境、适用人群信息。说明该产品禁忌应用的疾病、作用部位、人群（如适用）等。

8. 参考的同类产品或前代产品的情况

提供参考的已上市同类产品或前代产品（如有）的信息，阐述申报产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。以对比表形式，说明申报产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标以及适用范围等方面的异同，必要时可结合图片、图表进行说明。如与参考产品存在差异，宜结合差异及安全有效清单要求，分析差异是否需要进行额外的、特殊的安全有效性评价。

（二）研究资料

1. 产品性能研究

（1）说明产品技术要求中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。依据产品性能研究结果，结合临床需求制定性能指标接受标准并不低于强制性国家/行业标准要求。对于自建方法，宜提供相应的依据和/或方法学验证资料。

（2）提供性能研究资料。性能研究宜采用终产品，选择典型型号/规格，研究项目所用样品数量宜适当，同时结合风险和伤害情况确定数量，适用时对验证结果进行统计学分析。如受实验条件等因素影响，未使用终产品时，需提供合理性分析，确认未对实验结果及结论产生影响。

对于微导管，可能存在泄漏、破裂、断裂、弯折、扭结、显影性差、与配合使用器械兼容性差、尖端损坏、涂层脱落等风险。因此，性能研究项目宜考虑但不限于表1所列项目。对于表1列举的项目中，如有不适用项，亦应说明具体理由。对于可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标以及质量控制相关的其他指标，应将其列入产品技术要求。

表1

| **序号** | **建议开展的性能研究项目** | | **是否建议列入产品技术要求** | **备注** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 外观/外表面 | | 是 | / |
|  | 尺寸 | 微导管外径 | 是 | 1.若微导管各段直径不同，建议逐段分别进行尺寸表征，在产品技术要求中描述近端、远端外径尺寸信息，并在性能指标中制定最大外径要求。  2.若微导管截面非圆形，建议对最大外径进行研究。 |
| 微导管有效长度 | 是 | / |
|  | 与导丝的兼容性 | | 是 | 可用微导管内径表征 |
|  | 与其他器械（如弹簧圈、支架等）兼容性（如适用） | | / | 如配合使用器械可重复回收，建议额外对配合使用器械多次回收后微导管的头端状态进行研究 |
|  | 与输送液体相容性（如适用） | | / |  |
|  | 耐腐蚀性（如适用） | | 是 | 若产品无外露金属，该性能不适用。 |
|  | 射线可探测性 | | 是 | / |
|  | 座 | | 是 | / |
|  | 水合性 | | / | 1.在性能研究中明确水合性实验浸泡时长，并提供支持性资料证明其合理性。建议浸泡时长至少2小时。  2.在产品技术要求中描述产品为水合性导管或非水合性导管。 |
|  | 无泄漏 | | 是 | / |
|  | 峰值拉力 | 微导管管身峰值拉力 | 是 | 1.YY0285.1未规定外径小于0.55mm导管的峰值拉力，申请人宜依据风险分析给出限定值并进行研究。  2.峰值拉力的检测方法中宜明确具体的浸泡时长。 |
| 微导管与座连接处的峰值拉力 |
| 头端峰值拉力 | / |
| 头端与管身连接处的峰值拉力 |
|  | 末端头端 | | 是 | / |
|  | 侧孔（如适用） | | 是 | / |
|  | 流量（如适用） | | 是 | 产品用于向血管系统中注入药物制剂、栓塞材料等，如需控制流量，宜对流量进行研究。若YY0285.1中的流量测试方法不适用时，申请人宜根据产品实际使用情况测定。 |
|  | 动力注射（如适用） | | 是 | 产品用于向血管系统中注入造影剂、药物制剂、栓塞材料等，采用高压注射装置注射时，应开展动力注射研究。 |
|  | 不溶性微粒 | | 是 | 1.可采用YY/T 1556中微粒污染指数法，也可以采用中国药典中不溶性微粒检查法。采用不溶性微粒检查法时，建议增加不能出现的微粒粒径上限要求，且应证明微粒粒径上限要求的合理性。  2.注意取样部位应为与血液接触的所有表面。 |
|  | 容积（如适用） | | / | 产品用于向血管系统中注入如药物制剂、栓塞材料时,宜开展微导管容积研究。 |
|  | 涂层（如适用） | | / | 若产品表面有涂层，建议对涂层进行研究，如涂层润滑性、完整性等。 |
|  | 模拟使用 | | / | 1.在符合临床使用需求的最差血管模型中，评价微导管的如下性能：推送性能、追踪性能、扭转性能（如适用）、回撤性能、抗弯折性能、抗扭结性能。  2.血管模型的选择应与预期使用部位相符。  3. 若产品表面有涂层，建议模拟使用后评价涂层完整性。 |
|  | 头端可塑形性及形状保持（如适用） | | / | 对于使用前由临床医生进行头端塑形的微导管，宜开展头端可塑形性及形状保持研究。若头端可多次塑形，宜开展塑形次数研究。 |
|  | 头端形状及形状保持（如适用） | | / | 对于头端已塑形的微导管，宜开展头端塑形形状及形状保持研究。若头端可再塑形，宜开展相关研究。 |
|  | 化学性能 | 化学物质残留量(如适用) | 是 | 针对终产品中可能存在的有害化学物质，如生产工艺中引入的添加剂、材料单体等预期对人体有严重危害而需严格控制的化学物质 |
| 重金属 | 是 | 注意单独制定镉含量 |
| 其他 | 是 | 1.适当时可考虑pH、蒸发残渣、还原物质、紫外吸光度。  2.若涂层材料导致某项化学性能结果异常时，建议对无涂层产品进行测试，确认其化学性能是否可接受，同时结合涂层材料的临床应用史及生物相容性数据，综合评价。若涂层可安全用于人体，且无涂层产品化学性能结果正常，可不在产品技术要求中制订该项化学性能。 |
|  | 环氧乙烷残留量（如适用） | | 是 | / |
|  | 2-氯乙醇（如适用） | | / | / |
|  | 无菌 | | 是 | / |
|  | 细菌内毒素 | | 是 | / |
|  | 与产品配套提供的附件性能  （如有） | | 是 | / |

申请人应根据具体产品特性，考虑需增加的性能研究项目，如可调弯微导管，宜开展调弯疲劳等相关性能研究；如微导管使用时具有特定位置要求，建议同时研究与其他器械配合使用时在靶部位保持位置的能力（不移位）。

性能研究资料至少包括以下内容：

1. 研究项目、接受标准及确定依据。
2. 研究项目的具体实验方法。
3. 典型型号/规格及选择依据，不同研究项目选择的典型型号/规格不同时，宜分别明确。
4. 研究项目所用样品数量及确定依据，每个研究项目宜分别明确样品数量，不同研究项目样品数量不同时，宜分别明确样品数量确定依据。
5. 研究结果及分析、研究结论。如为定量指标，宜采用数值表示结果，提供测试值总结。

研究项目、接受标准、选择的型号/规格、样品数量建议列表明确。

2. 生物相容性评价研究

终产品中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。

微导管属于与循环血液短期接触的外部接入器械，目前根据GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准，需考虑的生物相容性风险一般为：热原、细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、溶血、凝血（PTT）、血栓形成等。对于首次应用于医疗器械的新材料，宜提供该材料适合用于人体安全性的相关研究资料，评价生物学风险。

若生物学评价确定需要开展生物学试验的，注意生物学试验报告需明确试验样品取样部位以及制备过程，如不与人体接触的应力释放管等部件不宜包含在取样中。生物学试验结果出现异常时，需对生物学风险来源进行确认，并结合原材料控制、生产工艺、预期用途及材料临床应用史、作用机理等因素综合评价生物学风险是否可接受。

3. 生物安全性研究

若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》（2017年修订版）提交相关生物安全性研究资料。

产品含有肝素时，肝素原材料中过硫酸软骨素不得检出，肝素物种来源为反刍动物（牛、羊）的需按照国食药监械[2006]407号《关于含有牛、羊源性材料医疗器械注册有关事宜的公告》要求执行。

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）。微导管的无菌保证水平（SAL）需达到10-6。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，提供灭菌确认报告。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具体处理措施，参考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，明确各残留物（如环氧乙烷、2-氯乙醇等）残留量接受标准及其确定依据，并提供相关研究资料。

5. 产品有效期和包装研究

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》对微导管货架有效期和包装完整性进行研究。

货架有效期的验证试验通常可分为加速稳定性试验和实时稳定性试验。若注册申报时仅完成加速稳定性研究，分析产品是否适用于加速老化，若适用，可采用加速老化研究资料作为货架有效期的支持性资料。对于由尼龙、Pebax等热稳定性较好材料制成的产品，一般可采取加速稳定性试验支持产品注册，需同步开展实时稳定性试验。老化方案和报告中宜明确具体老化条件，如实时老化温度、温度、时间；加速老化温度、湿度、环境温度、时间等。提供老化方案中验证项目、验证方法及接受标准、取样时间点及各项目样品数量的确定依据和相关研究资料。

货架有效期验证项目包括产品自身性能和包装系统性能两方面。产品自身性能验证需选择与微导管货架有效期密切相关的物理、化学项目，包括使用性能。涉及产品生物相容性可能发生改变的产品，需进行生物学评价。包装系统性能验证包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等。根据适用情况可选择目力检测包装密封完整性、染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏、气泡法测定软性包装泄漏、软性屏障材料密封强度、无约束包装抗内压破坏、微生物屏障等试验。

产品包装完整性除考虑储存条件外，还需考虑运输条件，根据适用情况可选择人工搬运、堆码、振动、低气压、集中冲击等模拟运输试验验证包装系统性能。

6. 临床前动物实验

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实验。该类产品一般不需要进行动物实验研究。

（三）生产制造信息

明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和/或特殊过程，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（如清洗液等）及对各种杂质（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、生产场地时，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）临床评价资料

申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提交相关临床评价资料。对于符合《免于进行临床试验医疗器械目录》（以下简称《目录》）下分类编码为03-13-26的微导管，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以及申报产品与《目录》中已获准境内注册的医疗器械的对比说明，针对对比资料中的差异部分，宜提交相关支持性资料证明申报产品与《目录》所述的产品具有等同性。

对于申报产品主体材料（包括商品名/牌号）、主体结构与《目录》中已获准境内注册的产品存在差异时，建议在符合临床使用需求的最差血管模型中开展模拟使用对比验证，提供血管模型的选择依据，对推送力进行定量研究；定性研究项目宜建立合理的评分标准。

对于不属于《目录》描述范围的产品，申请人宜选择其他临床评价路径进行评价。

（五）产品风险分析资料

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、运输、贮存、使用等生命周期各个环节实施风险管理。从能量危害（若涉及）、生物学和化学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效/老化引起的危害等方面进行风险分析，针对各项风险采取应对措施，对风险控制措施的实施进行验证，评定剩余风险的可接受性。

（六）产品技术要求

产品技术要求应参考YY0285.1《一次性使用无菌血管内导管 第1部分 通用要求》等相关标准，结合产品设计特征及临床应用来制订，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/规格及其划分说明

明确产品型号/规格，阐明各型号/规格间的区别及划分说明，型号/规格的表述应在全文保持一致。

2. 性能指标

性能指标应不低于产品适用的强制性国家标准/行业标准。产品性能指标可参考表1制定，如有不适用条款，申请人应在申报资料中说明理由。如产品有特定设计，申请人还应根据产品设计特征设定相应的性能指标，并将其列入产品技术要求。若有随微导管一起提供的配件，无论配件是否已取得医疗器械注册证，均需将配件的性能指标制定在产品技术要求中。

3. 检验方法

产品的检验方法应根据技术性能指标设定，检验方法宜优先采用国家标准/行业标准中的方法。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。所有引用的标准注明其编号、年号或版本号。自建检验方法必要时可以附录形式采用相应图示进行说明。

4.附录

建议申请人以资料性附录形式提供产品的结构图示及制造材料信息。

（七）产品检验报告

提供检验样品型号/规格的选择依据。所检验型号/规格应是能够代表本注册单元内其他型号/规格的典型产品。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/规格产品进行差异性检验。注意典型型号/规格不一定是临床常用型号/规格。

（八）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》要求外，还需符合YY 0285.1《血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分 通用要求》中的相关规定。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。

型号/规格的表述应与产品技术要求保持一致。

若产品适用范围包括用于向血管系统中注入如造影剂、如药物制剂、栓塞材料等，不用于动力注射时，警示“请勿使用高压注射装置”；可用于动力注射的，根据动力注射研究结果在说明书中明确最大爆破压力。

产品与某些有机溶剂不兼容时，需警示，如DMSO等。

储存和运输条件不应超出产品货架有效期验证范围。

含增塑剂的，在说明书中警示如“该产品含有增塑剂（明确具体名称）”。

五、参考资料

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. 《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）
5. 《医疗器械注册申报资料要求及说明》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号附件4）
6. 《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）
7. 《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）
8. 《医疗器械通用名称命名指导原则》(国家药品监督管理局通告2019年第99号)
9. 《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号）
10. 《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)》 (国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号)
11. 《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》（[国家药品监督管理局通告2019年第18号附件1](http://www.nmpa.gov.cn/directory/web/WS04/images/ufq80tKpxre84La9udzA7b7WMjAxOcTqtdoxOLrFzai45ri9vP4xLmRvYw==.doc)）
12. 《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）
13. 《免于进行临床试验医疗器械目录汇总》（国家药品监督管理局2019年12月23日发布）
14. 《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）
15. YY0285.1-2017《血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分 通用要求》
16. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准
17. GB18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准
18. GB18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准
19. YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准
20. Guidance for Industry Container and Closure System Integrity Testing in Lieu of Sterility Testing as a Component of the Stability Protocol for Sterile Products, FDA, February, 2008
21. YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》
22. 《中华人民共和国药典》 2020版

六、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心起草并负责解释。