附件1

一次性使用高压造影注射器及附件产品注册审查指导原则（征求意见稿）

一、前言

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对一次性使用高压造影注射器及附件产品（以下简称“高压造影注射器及附件”）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。

本指导原则是对高压造影注射器及附件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。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。

二、适用范围

本指导原则适用于高压造影注射器及附件注册申报资料的准备及产品技术审评的参考。

高压造影注射器及附件是指与造影剂高压注射装置配套用于推注造影剂的医疗器械，一般由高压造影注射器、连接管、吸药器等组成，产品无菌提供，一次性使用。

本指导原则不适用于高压造影注射器有源装置、输液用高压管路。

三、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。该产品按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械分类目录的公告2017年第104号）中06医用成像器械目录下05X射线附属及辅助设备项下05造影剂注射装置。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)及有关规定。

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、预期用途、工作原理、原材料(明确牌号等基本信息)、结构组成及相应图示、尺寸（活塞、连接管等尺寸）、容量、技术性能指标、使用方法、区别于其他同类产品的特征等。

3.型号规格

说明产品的型号规格及划分依据，说明型号规格表述方式中每一字母、数字或符号的代表含义，写明各型号规格所有结构组成及配置，如高压造影注射器数量及公称容量、连接管类型及具体数量、吸药器类型及具体数量。明确各型号规格的区别,可采用对比表对不同型号规格产品的结构组成、配合使用的器械及相关参数、性能指标加以描述，必要时应提供差异部分的图示说明。

4.包装说明

应包括各型号规格产品包装信息，并应当说明与灭菌方法相适应的初包装信息。

5.适用范围和禁忌症

注册申请人应当明确产品所提供的符合《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第739号）第一百零三条定义的目的，并说明预期与其配合使用的器械。

该类产品与高压注射装置配套使用，供医疗部门在进行数字减影血管造影（DSA）、计算机断层扫描（CT）、磁共振成像（MRI）、超声成像（US）等检查用。

注册申请人应当明确说明该器械不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群。

6.与已上市产品的比较

注册申请人应综述同品种/类似产品国内外研究及临床使用现状、发展趋势。描述本次申报产品与已上市同品种/类似产品的相似点和不同点，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、预期用途、产品设计、原材料、作用机理、生产制造工艺、灭菌方式、性能指标、已上市国家或地区等。已上市产品可包括本企业或其它企业已上市的高压造影注射器及附件类产品。

7.其他需说明的内容。对于已获得批准的配合使用的医疗器械，应当提供批准文号和批准文件复印件；预期与其他医疗器械或通用产品组合使用的应当提供说明；应当说明系统各组合医疗器械间存在的连接方式；明确相关医疗器械的关键性能参数。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1.原材料控制

应明确产品生产过程中所需全部材料（包括加工助剂、润滑剂、粘接剂等）的化学名称、供应商名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、组成比例（如适用）、分子量及分子量分布（如适用）等。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，所用原材料的质量控制标准和检验报告。

注册申请人应结合高压造影注射器及附件的临床应用、具体性能等，说明原材料的选择依据，提交相关资料以说明各原材料的安全性、有效性，如材料安全性数据表、相关毒理学数据和临床应用史等支持资料。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产品预期临床用途的相关研究资料。

2.产品性能研究

应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它指标的确定依据，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和检验方法，并说明依据，提供设计验证资料。

产品的性能指标包括但不限于以下几点：外观、保护套、保护帽、与外界隔离（如适用）、鲁尔圆锥接头、微粒污染、造影注射器（润滑剂、透明度、刻度线与标志、圆锥接头内径、密合性）、穿刺式吸药器瓶塞穿刺器及进气器件、管式吸药器、连接管路（尺寸、连接牢固性、密合性、单向阀）、可萃取金属含量、酸碱度、易氧化物、环氧乙烷残留（如适用）、无菌、细菌内毒素。

申请人还应提交申报产品与高压造影注射设备的适配性研究资料。对于申请人所宣称的适配设备，需提交申报产品与设备适配性研究资料。明确申报产品的活塞尺寸，对于适配性相关性能（如密合性等）的验证应能模拟临床使用最恶劣情况。

结合申报产品的特点，开展证明产品安全性、有效性的其它性能研究并提供研究资料（如适用）。

3.生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应包括：

（1）生物相容性评价的依据、项目和方法。

（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。

建议按照GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验》进行生物学评价，或参照其相关系列标准进行生物学试验。产品与血路间接接触，建议进行热原的生物相容性评价研究。

4.灭菌工艺研究

参照GB 18279.1 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》、GB 18280.1 《医疗保健产品灭菌 辐射 第1部分： 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》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》等相应规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，并应开展以下方面的确认：

（1）产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺过程对于高压造影注射器及附件性能的影响。

（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，应当明确残留物信息、控制标准及采取的处理方法，并提供研究资料。

5.产品有效期和包装研究

应提供产品有效期的验证资料。在稳定性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。应考虑加速/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、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有关国内、国际标准（如GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM D4169等）进行，提交产品在最差的销售、贮存、运输和老化情况下保持完整性的验证资料。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料的毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性，例如产品包装在最恶劣的温度、湿度条件下运输过程的测试。

（三）生产制造信息

1. 生产工艺及控制

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。提交产品生产工艺确定的依据、生产过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。明确关键工序和特殊工序的控制参数，并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能的影响。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。

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，明确其毒理学信息，提供支持性证据，并进行安全性评估。

2.生产场地

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。注册申请人在产品准备申请注册上市前，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。产品风险管理报告包括风险分析、风险评价和风险控制的产品风险管理资料。至少应包括：

1.产品安全特征清单。建议申请人参考YY/T 0316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。申请人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、专家共识等。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）。申请者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。对该类产品进行危害判定时，至少应有但不限于以下几方面：

（1）原材料的生物学和化学危害

如材料的生物不相容，材料变更等产生的风险。同时还应特别关注药物相容性信息。

（2）生产加工过程可能产生的危害

包括生物学、化学、使用功能、信息等方面的危害。如：微粒污染、热原反应、组件破裂、功能失效、标识不清等。同时还应特别关注如：

A.热原反应。热原反应是一次性医用医疗器械最严重的不良反应之一。应注意两点：a）热原是用灭菌的方法无法消除的；b）除内毒素外化学致热物质亦可引起热原反应。因此，不能以单纯检测内毒素的存在与否来判定有无热原反应的潜在风险，必须从生产工艺及过程控制来确保防止热原物质侵入产品。

B.洁净生产环境。

C.工艺用水。

D.添加剂、粘接剂、助剂、辅剂的残留。

（3）产品包装可能产生的危害

如包装破损、标识不清等。

（4）灭菌过程可能产生危害

如灭菌方式对产品不适宜、产品未完全灭菌、灭菌过程产生的有害物质（如环氧乙烷）等。

（5）产品的使用过程中可能产生的危害

如每次使用前未正确排出注射器针筒及连接管路内的空气引起患者气泡血栓症发生，从注射器针筒中取出活塞充装造影剂造成针筒污染，连接管和管式吸药器错误连接、一次性使用产品重复使用带来的器械故障或患者感染等。

3.风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总。

申请者应在产品生命全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。申请者可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、动物试验、临床试验、正确的标签标识、灭菌等多项措施以降低风险至可接受水平，但不局限于以上所述。

（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）的法规要求。注册申请人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、质量可控的技术要求与检验方法。对注册申请人宣称的产品的所有技术参数和功能，若适宜，均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或行业标准，产品技术要求中的试验方法均应为已验证的方法。若对公认标准中的试验方法有所修改，应说明修改的内容及原因，并在研究资料中提交验证资料。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款，应说明不适用的原因。

常见的技术指标包括以下几点（不限于此）：

1.外观

2.保护套、保护帽

3.与外界隔离（如适用）

4.6%鲁尔圆锥接头

5.微粒污染

6.造影注射器（润滑剂、透明度、刻度线与标志、圆锥接头内径、密合性）

7.吸药器（穿刺式吸药器瓶塞穿刺器及进气器件、管式吸药器）

8.连接管路（尺寸、连接牢固性、密合性、单向阀）

9.化学性能（可萃取金属含量、酸碱度、易氧化物、环氧乙烷残留-如适用）

10.生物性能（无菌、细菌内毒素）

建议根据产品特点和在临床上所需达到的性能，增加相应的技术指标要求。注册申请人还应考虑主要成分、添加剂、助剂、非预期/不期待物质等是否存在潜在毒性等问题，必要时在产品技术要求中设定相应的指标加以控制。

（六）产品注册检测

产品检测选取的型号规格应当能代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，若申报的产品包括多个型号规格，应对选取典型性型号规格的理由进行详细说明，充分考虑产品的原材料、结构形式、组成、包装材料、灭菌方式、不同规格的生产工艺和预期用途等因素。对于有差异的产品，建议分别选取典型性型号，进行差异性检测。

（七）产品临床评价

符合《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第739号）规定的免于临床评价情形的，可以免于临床评价。

进行临床评价，可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效；已有临床文献资料、临床数据不足以确认产品安全、有效的医疗器械，应当开展临床试验。

（八）产品说明书、标签

产品说明书、标签和包装标识应符合《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.应清晰注明一次性使用，不可重复使用。

2.进口产品说明书中内容应忠实于原文，提交产品随附的完整版原文说明书、标签及中文翻译件。

3.产品适用范围及相关性能介绍所宣称内容应有充分的支持资料，不能夸大。

4.使用说明应详细说明所申报产品的技术特征，写明申报产品与高压造影注射设备或器械配合使用时的具体操作步骤（如排出空气、连接紧密等）。

5.语言应清晰、准确，应提供关于使用步骤、使用环境、使用限制、不良反应、危险（源）的完整信息。

6.在说明书中明确产品的禁忌症、针对产品特点的特殊注意事项、警示信息、可能的不良事件及处理措施等。

警示信息应写明所有导致产品功能不良或对使用者或患者造成危害的已知情形或事件。如注射器针筒及连接管路空气未完全排出引起的气泡血栓症等。

7.建议明确与造影注射器及附件产品进行过适配性验证的高压造影注射设备的基本信息。

8.建议注明“本产品的使用应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求，仅限于经培训的医护人员使用”或类似的警示性语言。

9.其他应载明的内容。

四、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739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.YY/T 0614《一次性使用高压造影注射器及附件》

五、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编写并负责解释。