附件7

包皮切割吻合器注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对包皮切割吻合器注册申报的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对包皮切割吻合器产品注册申报资料的一般要求，申请人应依据具体产品特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评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，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则所涉及的包皮切割吻合器适用于临床包皮切割缝合手术，为一次性使用。

重复使用的包皮切割吻合器不包含在本指导原则内，可酌情参考本指导原则。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.申请表

1.1产品命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》和国家标准、行业标准中的通用名称要求，如：包皮切割吻合器，一次性使用包皮切割吻合器、一次性包皮环切吻合器。

1.2根据《医疗器械分类目录》，分类编码为02（无源手术器械）-13（手术器械-吻（缝）合器械及材料）-01（吻合器（带钉））。

1.3注册单元的划分应参照《总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告》，以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围等因素为划分依据。

例如：剪刀式和枪式包皮切割吻合器可作为同一注册单元。

1.4同一注册单元内，选取典型产品进行检验。典型产品是指其检验结果能够涵盖本注册单元内全部型号规格的一个或多个产品。

按照“同一注册单元内，所检测的产品应当是能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的典型产品”的原则，抽取样品应能涵盖该注册单元全部产品的性能指标。

组成材料、结构、性能等具有差异的产品，建议分别选取典型性型号，进行差异性检验。例如：吻合钉材料不同，如钛与不锈钢，应分别在选择同种材料的产品中确定典型产品进行检验。

2.产品列表

以表格形式列出包皮切割吻合器的型号、规格、结构及组成、附件，以及每个型号规格的标识（如型号或部件的编号，器械唯一标识等）和描述说明（如尺寸、材质等）。

3.既往沟通记录

3.1在产品申报前，如果申请人与监管机构针对包皮切割吻合器以会议形式进行了沟通，或者包皮切割吻合器与既往注册申报相关。应当提供下列内容（如适用）：

3.1.1列出监管机构回复的申报前沟通。

3.1.2既往注册申报产品的受理号。

3.1.3既往申报前沟通的相关资料，如既往申报会议前提交的信息、会议议程、演示幻灯片、最终的会议纪要、会议中待办事项的回复，以及所有与申请相关的电子邮件。

3.1.4既往申报（如自行撤销/不予注册上市申请、临床试验审批申请等）中监管机构已明确的相关问题。

3.1.5在申报前沟通中，申请人明确提出的问题，以及监管机构提供的建议。

3.1.6说明在本次申报中如何解决上述问题。

3.2如不适用，应当明确声明包皮切割吻合器没有既往申报和/或申报前沟通。

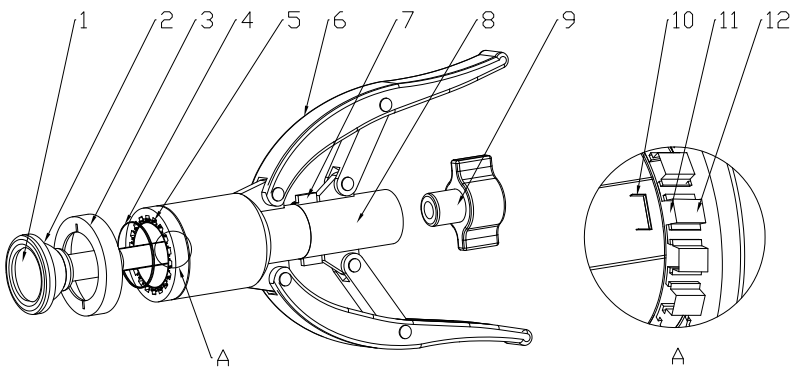
4.主文档授权信以及其它管理信息等（如适用）

申请人应当对主文档引用的情况进行说明。申请人应当提交由主文档所有者或其备案代理机构出具的授权申请人引用主文档信息的授权信。授权信中应当包括引用主文档的申请人信息、产品名称、已备案的主文档编号、授权引用的主文档页码/章节信息等内容。

（二）综述资料

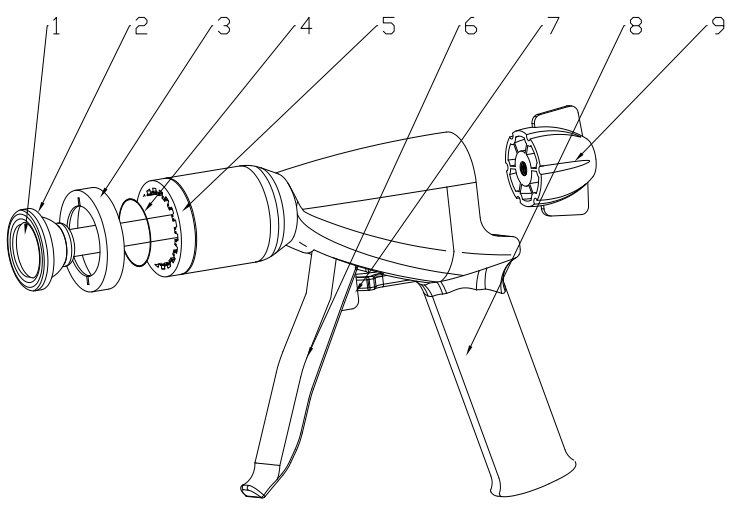
1.器械组成

包皮切割吻合器通常由龟头罩、抵钉座、钉仓盖、钉仓、手柄、保险扣、调节旋钮、吻合钉、环形切割刀、推钉片等组成，可配有扎带等配件。部分产品中包含吻合钉垫圈。产品以无菌形式提供，一次性使用。在结构及组成中至少应明确与人体接触的组件的材质。

常见产品的示意图见图1。

1.龟头罩 2.抵钉座 3.钉仓盖 4.吻合钉垫圈 5.钉仓 6.活动手柄 7.保险扣 8.固定手柄 9.调节旋钮 10.吻合钉 11.环形切割刀 12.推钉片

a 剪刀式产品

1.龟头罩 2.抵钉座 3.钉仓盖 4.吻合钉垫圈 5.钉仓 6.活动手柄 7.保险扣 8.固定手柄 9.调节旋钮

b 枪式产品

图1 包皮切割吻合器示意图

2.产品工作原理

利用机械传动原理，按压击发手柄，活动连杆通过推动推钉片推出钉仓内吻合钉，同时带动环形切割刀，完成切割吻合，从而达到在包皮环切手术中切除过长包皮及吻合的效果。

3.包装描述

说明所有产品组成的包装信息。应当说明其无菌屏障系统的信息。说明如何确保最终使用者可清晰地辨识包装的完整性。

4.研发历程

阐述申请包皮切割吻合器的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

5.适用范围

适用于临床包皮的切割缝合手术。

6.预期使用环境

预期使用环境为医疗机构。

7.禁忌证

（1）急性尿路感染、手术部位急性炎症（如包皮及龟头感染等）、水肿期患者禁用；

（2）隐匿性阴茎者禁用；

（3）患有系统性疾病（如出血倾向、低蛋白血症、严重心血管疾病等）及精神疾病等禁忌手术者禁用；

（4）糖尿病患者在血糖未控制至正常范围之前禁用；

（5）阴茎癌患者禁用；

（6）近期使用过有抗凝血功能药物者禁用；

（7）对产品使用的原材料过敏者禁用。

8.产品的不良事件历史记录

根据文献记载及相关生产企业不良事件信息分析，包皮切割吻合器产品在临床中出现的可疑不良事件主要有：无法有效切断组织，无法正常吻合，落钉漏钉，手柄断裂，保险扣滑落，组件无法预期使用，使用完毕产品无法退出，无菌包装破损，吻合钉在规定的时间内无法自行脱落等。申请人应当收集并全面分析上报包皮切割吻合器相关可疑不良事件，以促进该类产品的进一步技术更新，最大限度地控制医疗器械潜在风险，保证该类产品安全有效地使用。申请人在风险分析时应关注同品种产品的不良事件历史记录。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

申请人应建立风险管理控制程序，并对包皮切割吻合器产品的设计开发、原材料采购、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期全过程实施风险管理（按照YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》标准的要求）。申请人在产品注册上市前，应对风险管理过程进行评审。应建立风险管理文档，风险管理文档应至少包括以下信息：

1.1可能影响产品安全性的特征问题清单。应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（参考YY/T 0316附录C）。

1.2产品有关的已知和可预见危害的清单。危险（源）分析是否全面，申请人应编写在正常使用和非正常使用两种条件下，与产品有关的已知的和可预见的危险（源）文件（参考YY/T 0316附录E）。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

（1）设计和开发不当产生的危害。

（2）原材料的生物学和化学危害：材料或材料来源变化；材料的生物相容性和对生殖器官的影响。

（3）生产制造可能产生的危害：污染；微粒残留；添加剂、粘接剂、助剂、辅剂的残留；工艺用水；生产环境洁净度；灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全，环氧乙烷残留量不合格等。

（4）不正确使用产生的危害：产品选择与使用不当；未按照说明书中操作方法操作；重复使用等。

（5）运输和贮藏产生的危害：包装破损；贮藏环境不当；标识不清等。

1.3风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。申请人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。

表2示例性地给出了包皮切割吻合器产品可能涉及的部分危险、可预见的事件序列、危险情况和可能发生的伤害之间的关系（根据YY/T 0316附录E）。申请人还应结合自身产品特点确定其他危险，并针对各项危险，采取控制措施，确保危险降低到可接受的程度。

表2 部分危险、可预见的事件序列、危险情况和  
可发生的伤害之间的关系

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 危险 | 可预见的事件序列 | 危险情况 | 伤害 |
| 设计开发危险 | 产品机械系统设计不当；器身及吻合钉材料选择不当，导致不能有效切割或吻合 | 使用过程中损伤生殖器官或无法使用 | 造成损伤、感染或额外伤害 |
| 生物学和化学危险 | 选用不适当的材料；灭菌未确认或未按已确认的参数灭菌；超过有效期使用；包装不符合要求或老化；零部件生锈；未按要求对生产环境进行控制；零部件未按要求清洗；清洗用水不符合要求；使用完后，未按医疗垃圾处理 | 生物相容性不符合要求；被污染的产品与人体接触；有菌或有毒物质影响环境 | 产生刺激、过敏、感染等危害；造成环境污染或交叉感染 |
| 制造过程危险 | 采购不当；零部件加工精度不当，装配调试不当；不合格品未被检出；发生缺钉/掉钉现象；包装不当；灭菌有效性未被充分确认/验证 | 无法正常使用产品；性能不合格的产品使用于人体 | 手术中断，延长手术时间；手术失败或对患者造成机械损伤 |
| 运输和贮藏危险 | 不恰当的包装导致污染；贮藏环境不当；未能按运输储存要求对产品进行防护，造成产品破损、污染；防护不当导致运输中吻合钉脱位/脱落 | 被污染的产品与人体接触；使用过程中无法正常吻合 | 造成感染；造成损伤、出血 |
| 使用危险 | 型号规格选择不当，造成错误使用；未明示应由经培训的专业人员使用；不完整的使用说明书，造成操作错误；性能特征不恰当的描述、不适当的使用规范，造成错误使用；非预期使用；手柄断裂；使用者未按规范程序使用；重复使用 | 规格不当；使用过程中损伤生殖器官或无法使用；产品重复使用 | 造成损伤、感染或额外伤害；交叉感染；手术失败 |

2.产品技术要求

根据《医疗器械注册与备案管理办法》的要求，产品技术要求应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上，申请人应根据产品的特点制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。产品技术要求及试验方法均应经过验证。常见的技术指标包括但不限于：

2.1外观及尺寸

2.1.1产品外表面应平整、光滑，无锋棱、毛刺及裂纹。器身上如有标志或刻度，应清晰。

2.1.2环形切割刀切口直径。

2.1.3吻合钉数量、尺寸。

2.2物理性能

2.2.1硬度：由申请人根据不同材料特性及设计需求，制定抵钉座、环形切割刀的硬度要求。

2.2.2表面粗糙度：与患者接触的产品金属组件外露表面粗糙度Ra应不大于0.8 μm。

2.2.3环形切割刀锋利度：环形切割刀刃口应锋利，不得有卷刃、崩刃，当切割3—0真丝捻制不涂层缝合线时，其切割力应不大于1.6 N。

2.3化学性能

2.3.1耐腐蚀性能：与患者接触的产品金属组件的耐腐蚀性能（参考YY/T 0149中5.4 b）的规定）。

2.3.2由申请人根据不同材料特性决定是否对产品中组件、配件的化学性能（重金属、酸碱度、紫外吸光度等）提出要求。若灭菌使用的方法容易产生残留，应明确残留物的名称及残留量要求。

2.4使用性能

2.4.1产品的需装配组件（龟头罩等）与器身架应能顺利地装配和拆卸；各移动部位应能顺利推动，不得有卡阻、松动现象。

2.4.2产品的保险扣开闭应灵活，使用应安全；弹簧应有足够的弹性，松开手柄时能迅速复位。

2.4.3产品应具有良好的吻合和切割性能，吻合后的吻合钉应成规定的形状。

2.5无菌

3.研究资料

根据所申报的产品，提供适用的研究资料。

3.1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，包括功能性、安全性指标（如化学性能、物理性能、微生物性能）以及与质量控制相关的其他指标的确定依据。产品的性能要求及试验方法可参考相应国家标准、行业标准的的适用部分进行制定（如YY/T 0245《吻（缝）合器 通用技术条件》等）。

3.2生物相容性评价研究

对产品中与患者短期接触的组件，如抵钉座、钉仓等应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物相容性评价。一般应评价的项目包括细胞毒性、致敏和皮内反应等。

对产品中与患者长期接触的组件，如吻合钉、吻合钉垫圈等应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物相容性评价。一般应评价的项目包括细胞毒性、致敏、皮内反应等。

吻合钉目前多采用钛、钛合金或纯钽、不锈钢材料。吻合钉一般应选用符合GB/T 13810中钛或钛合金材料化学成分要求的纯钛、钛合金材料，或符合YY/T 0245、ISO 13782中纯钽材料化学成分要求的纯钽材料，或符合GB 4234.1中不锈钢材料化学成分要求的不锈钢材料。对于采用以上材料制作的吻合钉可豁免生物学试验，并将吻合钉成分证明资料作为生物相容性评价研究资料的一部分。选用其他材料（如其他不锈钢材料、其他金属材料）或表面改性处理的纯钛、钛合金、纯钽等制成的吻合钉，应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准对吻合钉进行生物相容性评价研究，一般包括但不限于细胞毒性、致敏、皮内反应、急性毒性、亚慢性毒性、遗传毒性和植入后局部反应。

部分产品结构组成中包括吻合钉垫圈，应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准对吻合钉垫圈进行生物相容性评价研究，一般应评价的项目包括细胞毒性、致敏、皮内反应。

生物相容性评价研究资料应当包括：生物相容性评价的依据和方法；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。

3.3灭菌工艺研究

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，无菌保证水平（SAL）应保证达到1×10-6。灭菌过程的选择应至少考虑以下因素：产品与灭菌过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；灭菌对产品安全有效性的影响。

若灭菌使用的方法易出现残留，应明确残留物的名称、限量及其确定依据、采取的处理措施及相应的残留量检测报告。

3.4产品有效期和包装研究

3.4.1有效期研究资料

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加速老化或实时老化的研究，加速老化试验研究的具体要求可参考YY/T 0681.1，应遵循极限试验等原则。

对于包装的有效期验证，建议申请人提交在选择恰当的材料和包装结构合格后的最终成品包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。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在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品老化的机制相匹配。

3.4.2包装研究资料

产品包装验证可依据有关标准进行（如GB/T 19633、YY/T 0681系列标准等），提交产品的包装验证报告。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应性。

3.5其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（四）临床评价资料

包皮切割吻合器列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。

对于与《免于临床评价医疗器械目录》描述不相符的一次性使用包皮切割吻合器产品，例如新型作用机理产品，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》第六条或第七条的要求提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求，并可参考YY/T 0466.1《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》等相关标准。所提交的文本和标签样稿应内容清晰、完整。说明书中的适用范围、禁忌证、注意事项、警示信息、有效期等信息应与产品综述资料、研究资料和临床评价资料中所描述及验证的内容一致。产品说明书中声称的产品结构组成、尺寸和其他技术信息应与产品技术要求、检验报告中内容一致。产品说明书中应注明产品的交付状态，明确包装材料、包装形式、使用说明、注意事项、废弃物处置。

同时，在说明书的注意事项或警示信息中应至少包含以下内容：

1. 本产品的使用必须符合医疗机构相关操作规范及法规要求

，仅限于经培训的医务人员使用；

2.产品为一次性使用，禁止重复使用；

3.应提示灭菌方式，包装破损禁止使用；超出有效期时禁止

使用；

4.应选用型号规格与阴茎大小相近的产品进行手术；

5.在未完整阅读使用说明书之前请勿尝试操作该产品，任何

的不谨慎操作都将给手术带来风险；

1. 产品使用后应按照医疗机构的卫生管理规范进行处置；接

触过体液的产品应特别处置以防生物污染的发生；

1. 包皮粘接、系带过短及其他先天异常者，应先进行处理并

止血等，之后再使用本产品；

1. 使用前应检查外观和保险扣是否正常，有异常时禁止使用；

直到产品准备好要击发，方可释放保险扣；

1. 要一次击发到底，切勿部分击发器械，以确保吻合钉正确

成型及包皮正确切割；

10.手术过程中出现包皮没有完全切断时，可用手术剪加以

修剪；罕见的明显出血经按压无效时可进行缝合止血，不得进行重复切割吻合操作；术后局麻处和术口部位少许淤肿属正常现象，会自行消退；

11.患者术后应返院检查；吻合钉在规定的时间内如未脱落

应返院进行处理。

（六）质量管理体系文件

1.申请人基本情况表。若申报产品有多个研制、生产场地，应概述每个研制、生产场地的实际情况。

2.申请人组织机构图。

3.生产企业总平面布置图、生产区域分布图。

4.生产过程有净化要求，应当提供有资质的检测机构出具的环境检测报告（附平面布局图）复印件。

5.应列明产品生产过程中所需原材料的名称、牌号、供应商、符合标准等基本信息。主要原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料供应商的资质证明文件及质量协议，需明确所用原材料（包括初包装材料）的质量控制要求。应重点关注吻合钉原材料的质量控制措施。

6.应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，阐述生产工艺过程的质量控制标准及控制措施。生产工艺应已通过验证，能够生产出质量稳定、安全有效的产品，在注册质量管理体系核查中，对此项内容进行核查。

应注明特殊过程和关键工序（如：装配、焊接、清洗、内包封口、灭菌等），明确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。

吻合钉若选用表面改性处理（涂层、酸蚀等）的金属材料（如纯钛、钛合金材料、纯钽、不锈钢等），需要给出改性层或涂层的元素成分、组织结构、理化性能、结合强度等信息及其相关的制备工艺。

对生产加工过程使用的所有辅剂、助剂等添加剂均应说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准，并提供检验报告和安全性评价报告。

7.主要生产设备和检验设备（包括进货检验、过程检验、出厂最终检验所需的相关设备、环境监测设备）目录。

8.质量管理体系自查报告。

9.应当提供拟核查产品与既往已通过核查产品在生产条件、生产工艺等方面的对比说明（如适用）。

三、参考文献

[1]GB/T 12672，丙烯腈-丁二烯-苯乙烯（ABS）树脂[S].

[2]GB/T 1220，不锈钢棒[S].

[3]GB/T 13810，外科植入物用钛及钛合金加工材料[S].

[4]GB/T 230.1, 金属材料 洛氏硬度试验方法 第1部分：试验方法[S].

[5]GB/T 3280, 不锈钢冷轧钢板和钢带[S].

[6]GB 4234.1, 外科植入物 金属材料 第1部分：锻造不锈钢[S].

[7]GB/T 4240, 不锈钢丝[S].

[8]GB/T 4340.1, 金属材料 维氏硬度试验 第1部分：试验方法[S].

[9] GB/T 14233，系列标准，医用输液、输血、注射器具检验方法[S].

[10] GB/T 16886，系列标准，医疗器械生物学评价[S].

[11] GB 18279，系列标准，医疗保健产品灭菌 环氧乙烷[S].

[12] GB 18280，系列标准，医疗保健产品灭菌 辐射[S].

[13] GB/T 19633，系列标准, 最终灭菌医疗器械包装[S].

[14] YY/T 0149, 不锈钢医用器械 耐腐蚀性能试验方法[S].

[15] YY/T 0171, 外科器械 包装、标志和使用说明书[S].

[16] YY/T 0245, 吻（缝）合器通用技术条件[S].

[17] YY 0334, 硅橡胶外科植入物通用要求[S].

[18] YY/T 0466.1, 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求[S].

[19] YY/T 0681系列标准, 无菌医疗器械包装试验方法[S].

[20] ISO 13782, Implants for surgery - Metallic materials - Unalloyed tantalum for surgical implant applications/外科植入物-金属材料-外科植入用纯钽材料[S].

[21] 中华人民共和国药典（2020版）

四、编写单位

湖北省药品监督管理局审评中心