附件6

疤痕修复材料产品注册审查指导原则

本指导原则旨在提供系统规范的指南性文件，用于指导注册申请人进行注册申报，同时也为技术审评部门提供技术指导。

本指导原则是对疤痕修复材料产品注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据产品具体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，并依据产品的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、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。所列出或引用的标准、指导原则、文件等，其最新版本适用于本指导原则。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中疤痕修复材料产品，分类编码为14-12-02。本指导原则中所述疤痕修复材料产品为以聚二甲基硅氧烷作为主要成分的凝胶、液体或敷贴类产品，其所含成分不具有药理学作用。用于创面愈合完成后早期瘢痕的预防和改善。

本指导原则不适用于以非聚二甲基硅氧烷为主要成分的疤痕修复材料产品，如：水凝胶疤痕敷料、酵母重组胶原蛋白疤痕凝胶、β-葡聚糖皮肤疤痕护理膜、类人胶原蛋白疤痕修复硅凝胶类产品等。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

（1）产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》的要求，由一个核心词和一般不超过三个特征词组成。常见的产品名称举例：疤痕修复敷贴、硅凝胶疤痕贴、瘢痕修复凝胶，瘢痕修复硅凝胶。注：“瘢痕”与“疤痕”的描述从临床角度属于同一概念，企业在实际命名时可自行选择。

（2）产品名称中不应包含超过其真实使用效果的描述，如除疤凝胶等。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》是按照第II类医疗器械管理的护理器械，分类编码为14-12-02。

3.注册单元划分的原则和实例

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》，原则上以产品的性状、结构组成、性能指标、灭菌方式等因素作为划分依据。

例如：敷贴类、液体类、凝胶类产品性状不同，应划分为不同的注册单元。

4.产品列表

建议以表格形式列出拟申报产品的型号、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、预期使用部位等），见表1。

表1 产品列表

|  |  |
| --- | --- |
| 项目 | 内容示例 |
| 型号、规格 | 型号：敷贴型；规格：80mm×30mm、120mm×80mm .... ... |
| 结构及组成 | 产品由凝胶层、离型层和保护层组成.... ... |
| 尺寸 | 80mm×30mm、120mm×80mm .... ... |
| 材质 | 凝胶层为XXX材质，离型层为XXX材质，保护层为XXX材质 .... ... |
| 型号或部件的编号 |  |
| 器械唯一标识 |  |
| .... ... |  |

5.关联文件

5.1境内注册申请人应当提供：

5.1.1企业营业执照副本或事业单位法人证书的复印件。

5.1.2按照《创新医疗器械特别审查程序》审批的境内医疗器械申请注册时，应当提交通过创新医疗器械审查的相关说明。

5.1.3按照《医疗器械应急审批程序》审批的医疗器械产品申请注册时，应当提交通过医疗器械应急审批的相关说明。

5.1.4委托其他企业生产的，应当提供受托企业资格文件（营业执照副本复印件）、委托合同和质量协议。

5.1.5进口医疗器械注册申请人通过其在境内设立的外商投资企业按照进口医疗器械产品在中国境内企业生产有关规定申请注册时，应当提交进口医疗器械注册申请人同意注册申报的声明或授权文件；还应提供注册申请人与进口医疗器械注册申请人的关系（包括法律责任）说明文件，应当附相关协议、质量责任、股权证明等文件。

5.2境外注册申请人应当提供：

5.2.1企业资格证明文件：境外注册申请人注册地所在国家（地区）公司登记主管部门或医疗器械主管部门出具的能够证明境外注册申请人存续且具备相应医疗器械生产资格的证明文件；或第三方认证机构为境外注册申请人出具的能够证明境外注册申请人具备相应医疗器械生产资格的证明文件。

5.2.2境外注册申请人注册地或生产地所在国家（地区）医疗器械主管部门出具的准许该产品上市销售的证明文件，未在境外注册申请人注册地或生产地所在国家（地区）上市的创新医疗器械可以不提交。

5.2.3境外注册申请人注册地或者生产地所在国家（地区）未将该产品作为医疗器械管理的，注册申请人需要提供相关文件，包括注册地或者生产地所在国家（地区）准许该产品上市销售的证明文件，未在境外注册申请人注册地或生产地所在国家（地区）上市的创新医疗器械可以不提交。

5.2.4在中国境内指定代理人的委托书、代理人承诺书及营业执照副本复印件。

5.2.5按照《创新医疗器械特别审查程序》审批的进口医疗器械申请注册时，应当提交通过创新医疗器械审查的相关说明。

5.2.6按照《医疗器械应急审批程序》审批的进口医疗器械产品申请注册时，应当提交通过医疗器械应急审批的相关说明。

5.2.7委托其他企业生产的，应当提供受托企业资格文件、委托合同和质量协议。

6.主文档授权信

如适用，注册申请人应当对主文档引用的情况进行说明。注册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注册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注册申请人信息、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.产品的结构和组成

疤痕修复材料产品的主要成分为聚二甲基硅氧烷，根据产品性状特性分为凝胶类、液体类和敷贴类。凝胶类与液体类产品除聚二甲基硅氧烷为主要成分外，还添加其它辅助成分，如乳化剂、调色剂等。敷贴类一般由凝胶层、保护层和离型层组成；凝胶层以聚二甲基硅氧烷为主要成分，涂布或浸渍在一个保护层上面。保护层一般由无纺布或其他柔性膜如聚氨酯膜组成，离型层为具有离型作用的纸或膜等。

2.产品的作用机理

疤痕修复材料能够阻挡瘢痕表面水分蒸发, 起到类似皮肤角质层的屏障作用，减少对水分的通透性，抑制毛细血管的增生，减少胶原的沉积，抑制成纤维细胞的增生，从而改善瘢痕的颜色，减轻瘢痕的硬度和厚度，使局部皮肤趋于正常生理状态；另外，还可以使皮肤角质层含水量增加，发生水化作用，使瘢痕内水溶性化合物通透性增加，向瘢痕表面扩散，间质内水溶性产物减少，流体压力下降，瘢痕变软。

3.原材料控制

3.1产品原材料控制：应说明终产品各部分组成的原材料的基本信息，原材料基本信息应包括：化学通用名、商品名或材料型号/牌号、化学结构式或分子式、纯度（如适用）、组成比例（如适用）。说明材料所符合的标准或要求，建议以列表的形式提供。相关法规及指令禁止的或未经毒理学评估的物质，使用过程中不得对人体产生有害影响。产品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购销协议。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性能验证报告。

3.2初包装原材料控制：应说明初包装原材料基本信息，提供初包装原材料生产厂家的资质证明及购销协议。应明确所用原材料的质控标准，符合相应标准的性能验证报告。

4.产品的适用范围/禁忌证

（1）适用范围：用于创面愈合完成后早期瘢痕的预防和改善。

疤痕修复材料产品不用于未愈合伤口，且无促进创口愈合的作用。

本产品为临床上标准的瘢痕保守治疗手段之一。

（2）禁忌证（包括但不限于）：

皮肤破损部位禁用；

对产品所含成分过敏者禁用。

注册注册申请人可根据申报产品的具体预期用途及研究资料，参考本指导原则相关内容要求，进一步确认申报产品具体的适用范围及禁忌证。

5.产品的不良事件历史记录

注册申请人在风险分析时应关注同品种医疗器械产品的不良事件历史记录，收集包括注册注册申请人建立的投诉和不良事件资料库，以及各国监管机构发布的不良事件资料库中相应不良事件数据，并对不良事件进行分析。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

疤痕修复材料产品应按照YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》进行风险分析。风险管理活动贯穿产品整个生命周期，企业应建立、形成相关文件（包括风险分析、风险评价、风险控制、生产和生产后信息）并保持一个持续的过程，用于识别与危险（源），估计和评价相关的风险，控制这些风险。在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害（见表2）。

表2 疤痕修复材料产品的主要危险（源）

|  |  |
| --- | --- |
| 危险（源）类型 | 可能的危险（源） |
| 生物学危险（源） | 生物相容性潜在的危害，如：皮肤过敏、红肿、感染 |
| 产品内部出现细菌污染 |
| 初包装破损，产品受到污染 |
| 使用中危险（源） | 对产品禁忌证警告不充分 |
| 产品的异常使用（使用方法、使用阶段等），无法达到预期效果 |
| 开封时间过长产品失效或超有效期使用 |
| 误食、接触眼睛 |
| 运输和贮藏危险（源） | 不恰当的包装； |
| 贮藏环境条件不当 |

2.产品技术要求

本条款给出需要考虑的产品主要技术指标，如有其他指标，注册注册申请人结合相应的标准和自身的技术能力，予以明确。注册注册申请人如不采用以下条款（包括国家标准、行业标准要求），应当说明理由。

常见的技术指标包括以下几点（不限于此）：

（1）外观

（2）尺寸/装量

（3）鉴别（聚二甲基硅氧烷）

（4）重金属含量

（5）酸碱度

（6）无菌或微生物指标

（7）环氧乙烷残留量（采用环氧乙烷灭菌法的产品适用）

企业需参照相关标准制定试验方法，如 YY/T 0471《接触性创面敷料试验方法》系列行业标准等。凝胶类、液体类产品除上述指标外应考虑产品的动力粘度、温度适应性等指标；敷贴类产品除上述指标外应考虑产品的水蒸气透过率、剥离强度、可延展性等指标。

3.生物学特性研究

对于与患者直接或间接接触的器械，应当进行生物学评价。生物学评价资料应当包括：

（1）描述产品所用材料及与人体接触性质，设计和生产过程中可能引入的污染物和残留物，设计和生产过程中可能产生的可沥滤物、降解产物、加工残留物，与医疗器械直接接触的包装材料等相关信息。

（2）描述申报产品的物理和/或化学信息并考虑材料表征（如适用）。

（3）生物学评价的策略、依据和方法。

（4）已有数据和结果的评价。

（5）选择或豁免生物学试验的理由和论证。

（6）完成生物学评价所需的其他数据。

应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物学评价，在评价项目选择时应考虑产品与人体接触的性质和接触时间。本产品与人体接触性质属于表面接触器械，接触时间属于持久接触，至少应进行细胞毒性、迟发型超敏反应、刺激或皮内反应三项生物相容性方面的评价。

4.灭菌研究

4.1灭菌工艺

如果产品无菌提供，参考 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》、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》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，应开展以下方面的确认：

产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺对于疤痕修复材料产品的影响；

4.1.1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）应不高于 1×10-6；

4.1.2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。

4.2非灭菌产品微生物指标

疤痕修复材料产品用于创面愈合完成后早期瘢痕的预防和改善，控制微生物的限度能反映生产环境及生产工艺的状况。

由于目前的医疗器械企业的生产环境受控，产品使用在伤口愈合后的皮肤，因此明确微生物指标见表3、表4。

表3 凝胶类、液体类疤痕修复材料产品微生物指标

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 需氧菌总数  cfu/g | 霉菌和酵母菌总数  cfu /g | 金黄色葡萄球菌 | 铜绿假单胞菌 |
| ≤102 | ≤101 | 不得检出 | 不得检出 |

表4 敷贴类疤痕修复材料产品微生物指标

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 需氧菌总数  cfu /10cm2 | 霉菌和酵母菌总数  cfu /10cm2 | 金黄色葡萄球菌 | 铜绿假单胞菌 |
| ≤102 | ≤101 | 不得检出 | 不得检出 |

5.产品稳定性研究

5.1产品有效期

应提供产品有效期研究资料。可采取加速老化或实时老化的方式进行研究。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，应包含产品技术要求中所描述的参数，并提交产品有效期验证资料及确认报告。

5.1.1产品的有效期研究可参考《原料药物与制剂稳定性试验指导原则》，对产品进行稳定性试验，考察产品在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为产品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立产品的有效期。稳定性试验包括加速老化和长期老化，所用供试品的包装应与拟上市产品一致。

5.1.2产品包装有效期研究可参照YY/T 0681.1《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》确定加速老化因子，开展加速老化试验。

最小包装材料中成分存在向产品迁移的风险时，建议在有效期验证资料中对物质迁移的程度和对产品的影响进行分析并验证。

5.1.3本产品可长期、重复使用，建议对其开封后稳定性进行研究。为确认各型号、规格产品开封后，在实际使用环境下，经过一段时期仍然能够满足使用要求的最长存放时间，建议按照有效期验证检测项目（除尺寸/装量），提供研究报告。

以无菌和非无菌两种形式提供产品时，分别进行有效期的研究。

5.2产品包装完整性

可依据GB/T 19633系列标准等，提交产品的包装验证报告。

5.3运输稳定性研究

模拟运输试验可根据GB 4857《包装 包装运输件》系列标准进行，提交产品的包装运输验证报告，一般应包括以下试验：

5.3.1跌落试验：参照GB/T 4857.5《包装 运输包装件 跌落试验方法》等标准进行跌落试验的设计实施。通过进行跌落试验，评定运输包装件在受到垂直冲击时的耐冲击强度及包装对内装物的保护能力。

5.3.2堆码试验：参照GB/T 4857.3《包装 运输包装件基本试验 第3部分：静载荷堆码试验方法》等标准进行堆码试验的设计实施。通过进行堆码试验，评定运输包装件和单元货物在堆码时的耐压强度或内装物的保护能力。

5.3.3运输试验：确认最终的包装条件（包括内包装与外包装），模拟运输工具、运输时间和运输条件，验证运输过程中的包装完整性。

5.3.4包装与灭菌方式的适应性：对无菌产品包装进行灭菌之后，观察其外观及性能是否发生变化。

企业可在产品有效期和包装完整性中对部分性能指标进行验证，但需围绕产品的生产过程、原材料、体系控制过程等方面补充说明选择关键参数进行验证的依据。

（四）临床评价资料

1.疤痕修复材料产品的临床评价考虑

疤痕修复材料产品不属于国家药品监督管理局发布的免于进行临床评价医疗器械产品，应按照《医疗器械注册与备案管理办法》、《医疗器械临床评价技术指导原则》及相关法规中的规定，开展临床评价。

疤痕修复材料的临床评价采用科学合理的方法对临床数据进行分析评价，以确认医疗器械在其适用范围下的安全性、临床性能和/或有效性的持续进行。在进行临床评价之前，应明确疤痕修复材料产品的临床作用机理，对瘢痕的预期作用效果，可能带来的风险和可能出现的不良事件，并在临床评价时予以充分考虑。针对本产品进行临床评价，需重点考虑以下几个方面：

（1）等同性论证

通过等同器械的临床数据进行临床评价，需要进行等同性论证，论证资料需满足《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》相关要求。等同性论证是指将适用范围相同的申报产品与对比器械在技术特征和生物学特性方面进行比对，证明二者基本等同的过程。疤痕修复材料产品主要用途为用于创面愈合完成后早期瘢痕的预防和改善。在选择对比器械时，需充分考虑申报产品与对比器械性状、主要成分及含量、适用范围等的一致性，以保证有充分的科学证据证明申报产品与对比器械具有相同的安全有效性。

（2）临床数据的收集

注册注册申请人可利用《医疗器械临床评价技术指导原则》第四章中规定的一种或多种来源的数据。选择数据类型时，考虑因素包括产品设计、适用范围以及风险、产品技术的发展背景（新技术还是成熟技术）、成熟技术的临床使用。如果产品基于现有成熟技术且不改变适用范围时，最有可能通过同品种医疗器械的临床数据完成临床评价。基于无经验或经验极少的新技术或者现有技术扩展适用范围的产品，更有可能要求提供临床试验数据。注册注册申请人需要考虑每种数据类型的优势和局限性。同时因本产品的特殊性，收集临床数据时需考虑人种差异对产品效果产生的影响。

2.疤痕修复材料产品临床试验的基本要求

对于疤痕修复材料产品，如需开展临床试验，应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》等相关文件的要求。对于所宣称的产品功效，注册注册申请人应提交相应的、充分的、具有临床和统计学意义的临床数据支持。

2.1临床试验目的和类型

医疗器械临床试验的目的是对申请注册的疤痕修复材料产品是否具有安全有效性进行科学验证。据此研究目的选择合理的研究设计类型，对该产品在使用环境、应用于目标人群时的效果进行准确评估，为临床试验确定重点，也为确定产品上市后，产品说明书上所标示的适应证提供临床试验证据。建议注册注册申请人采用随机、对照、前瞻性研究设计。

2.2研究人群

临床试验研究人群的选择，取决于产品预期使用的瘢痕类型和程度。在试验开始之前，首先应根据疤痕修复材料产品的特性和作用机理、适用的瘢痕类型等确定临床应用时的适应人群，即患有某种类型瘢痕且未经过治疗的患者，并根据临床试验的特点和可能的影响因素，制定入选标准和排除标准。这些标准除能够代表研究人群的特征外（性别、年龄、人种等），还应考虑可能对临床效果评价产生影响的相关因素（瘢痕体质、瘢痕形成时间、用药及治疗等），并进行控制。另外，需确定产品临床应用时的禁忌人群，如对疤痕修复材料产品所含成分过敏的患者及其他不适合使用的人群。

2.3对照组选择

建议选择已获准境内注册的、结构组成及适用范围相同或类似、有足够证据证明其治疗有效性的对照产品，并说明选择的依据，对照组和试验组患者都采用相同的治疗方法、标准护理等。为减少偏倚，推荐采用盲法试验特别是双盲试验，临床试验应做到严格的随机分组，并且在采集临床试验观察指标时，要有防止主观倾向性的措施，必要时请第三方作为试验终点的判定者。

2.4样本量估计

临床试验方案中应给出估计样本量大小的依据和方法。样本量估计时应充分考虑研究目的、主要评价指标、个体间变异程度、假设检验的具体内容以及 I、II 类错误、组间客观差异的大小、不同类型研究设计

对样本量影响等因素，还应该考虑受试者退出试验以及其它可预见的偏离试验方案的情况。

2.5评价指标

疤痕修复材料产品用于创面愈合完成后早期瘢痕的预防和改善。注册注册申请人应根据产品预期用途，选择相应的评价指标。

评价指标应至少包括有效性指标和安全性指标，对不良事件和禁忌证应有处理和预防措施，以减少患者的风险。临床试验过程中还需记录创面治疗护理情况、全身或局部用药的情况、患者基础疾病控制情况等影响因素。

2.5.1有效性评价指标（不限于此）：

2.5.1.1主要疗效评价指标：瘢痕修复总有效率

瘢痕修复总有效率=有效例数÷总患者数×100%。

若选择治疗有效的时间点作为临床试验观察终点，应记录治疗有效时间。“治疗有效”是指参照温哥华瘢痕量表，评分降低，视为有效。如果治疗有效仅能持续很短的一段时间，则这种治愈的临床意义非常有限。这种情况通常建议继续对评估指标进行测定，并进行研究。

鉴于疤痕修复材料产品可能用于瘢痕护理的整个周期，也可选择瘢痕治疗未完全有效的时间点作为临床试验观察终点，记录瘢痕修复总有效率，观察瘢痕修复速度，说明各观察时间点和观察终点选择的依据，并评估使用疤痕修复材料产品后对整个瘢痕修复的影响。

2.5.1.2次要疗效评价指标：如瘢痕修复满意程度、瘢痕治愈时间、瘢痕体积变化率、产品使用是否方便、瘢痕修复后质量（如瘢痕情况、瘢痕的轮廓和感觉、瘢痕周围皮肤斑纹或色泽的正常化）等。

2.5.2安全性评价指标（不限于此）：

2.5.2.1全身/局部反应及安全性

试验过程中观察患者全身反应及瘢痕周围皮肤/瘢痕处有无刺激性，对于瘢痕使用处需要记录瘢痕肿胀、疼痛、瘙痒等情况，是否导致瘢痕处感染、延缓瘢痕治疗时间等。记录患者更换产品时有无明显不适感，是否在治疗中或治疗后出现不同于治疗前的症状或不适，如治疗部位局部瘢痕或瘢痕周围皮肤有无改变（如颜色改变、肿胀、皮疹或有瘙痒感等），有无全身不适。当出现的恶化现象（红肿、疼痛、发热或任何不适症状，需要立刻停用），与试验产品相关时，或出现严重不良事件时，应考虑暂停临床试验。

2.5.2.2统计不良事件发生率及程度

对于医疗器械的安全性评价，应该尽可能从每个临床试验中搜集相关的安全信息，最为常用的方法是通过受试者主动报告或研究者非诱导式询问试验过程中发生的所有不良事件获得。在临床试验过程中所有的安全指标都应该引起足够的重视。

2.6临床终点的评估和量化

对临床试验来讲，评估临床终点的方法应预先确定，并在临床试验整个过程中做到统一规范。确定临床终点的时间，应基于所应用的瘢痕类型及自身发展特点、产品宣称功效等来确定。在临床试验过程中需要定期对瘢痕进行测量，临床试验可以采用医学界已广泛接受的评分系统。对瘢痕特征进行评估量化的方法学，目前正处于不断的发展过程中，不论使用何种方法，建议考虑以下因素：

2.6.1瘢痕的大小

测量瘢痕大小与其它瘢痕评估的参数（温哥华瘢痕量表评估标准），包括色泽、血管分布、柔韧度、厚度、疼痛、瘙痒等，都是反映瘢痕变化的客观数据。常用的瘢痕测量方法有最大长度法、复合法、照片法和循迹法等。

2.6.2瘢痕外观影像记录

建议对所有的研究部位都采用统一标准的照相和成像程序，记录临床观察时的瘢痕外观，并对临床试验观察表（CRF表）中所记录的测量结果进行确认。

2.7统计分析

在设计临床试验方案时，应考虑选择适合的统计分析方法，在统计分析前应制订详细的统计分析计划，并注意以下几点：

2.7.1统计分析方法

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。建议在意向性治疗（ITT）分析集进行统计分析，对于未能观察到安全性或有效性终点的受试者，应进行灵敏度分析，建议按照失败或者无效计算。

2.7.2基线资料的统计分析

在随机对照临床试验中，对入组时两组基线资料的均衡性分析可以评判临床试验的随机化方案执行质量。基线资料不仅包括受试者人口学资料，还应包括有效性评价指标。

2.7.3有效性指标的假设检验与总体参数估计

在统计分析计划中对主要疗效指标的统计假设应预确定一个明确的检验假设，如进行与标准治疗对照试验的优效性假设、与已获准境内注册对照产品的非劣效假设等进行检验，并正确选用相应的统计检验方法进行分析，对主要疗效指标的总体疗效范围进行估计，同时还应对疤痕修复材料产品的次要疗效指标和有关产品性能特征进行统计分析，以满足临床试验目的的要求。

2.7.4安全性指标的统计描述

对试验期间发生的所有不良事件均应进行分析，将可能与疤痕修复材料产品有关的不良事件作为不良反应报告，并以分组列表方式直观表示，所列表应按不良事件累计系统显示其发生频度、严重程度以及与所用疤痕修复材料产品的因果关系。

（五）产品说明书和标签样稿

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》，建议参照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》等相关标准制定说明书及标签内容，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.进口产品说明书中内容应忠实于原文，提交完整版的原文说明书、标签及中文翻译件。

2.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。

3.使用说明应详细阐明所申报产品应用于患者时具体的操作步骤；产品的使用时间和累积使用时限；产品（敷贴类）的清洁方式等。

4.注明产品的组成成分，对产品所含成分过敏的患者，应有相应的警示。

5.在说明书中明确产品的禁忌证、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。疤痕修复材料产品不适用于开放性的伤口或有炎症部位，建议注明。

6. 建议注明“本产品的使用及更换应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求”或类似的警示性语言。

7.说明书中列出的性能测试或试验研究结果，应注明是来自体外试验、动物试验，还是人体试验。

8.产品的储存、运输要求。

9.其它应载明的内容。

（六）质量管理体系文件

根据上述质量管理体系程序，注册申请人应当形成相关质量管理体系文件和记录。应当提交下列资料，在质量管理体系核查时进行检查。

1.注册申请人基本情况表。

2.注册申请人组织机构图。

3.生产企业总平面布置图、生产区域分布图。注册注册申请人应当对与申报产品有关的研制场地和生产场地情况进行概述，主要包括以下内容：

研制场地：地址、位置、面积、研制环境条件、研制设备、验证设备、人员等。

生产场地：地址、位置、面积、生产环境条件、生产设备、工艺装备、监视和测量装置、人员等。

如申报产品具有多个研制、生产场地，则对每一研制、生产场地的情况均应进行概述。

4.生产过程有净化要求的，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.产品生产工艺流程图，注册注册申请人应根据申报产品的实际情况，以流程图的形式对生产工艺过程进行详细描述，并根据流程图逐一描述其中的过程控制点。工艺流程图中的关键工序和特殊过程应以特殊图型表示。

疤痕修复材料产品的工艺举例说明：一般包括混合、搅拌、乳化、静置、灌装、包装/封合等工序。除上述工序外，敷贴类产品还包含涂覆工序。其中，混合、乳化、涂覆属于关键控制工序。注：本说明仅为资料性说明，注册注册申请人可根据产品情况调整产品生产工艺和关键工序。

应明确各组分的使用量/投料比、作用，建议以列表的形式提供；对生产加工过程中所使用的添加剂（如乳化剂、调色剂等成分）均应说明起始用量或浓度，助剂或非预期/不期待物质去除措施及对残留量的控制标准，提交相关验证。

6.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；在净化条件下生产的，还应当提供环境监测设备）目录。

7.质量管理体系自查报告。

8.如适用，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。

三、参考文献

[1]医疗器械监督管理条例[Z].

[2]医疗器械注册与备案管理办法[Z].

[3]医疗器械说明书和标签管理规定[Z].

[4]医疗器械临床评价技术指导原则[Z].

[5]医疗器械临床试验质量管理规范[Z].

[6] GB 15979，一次性使用卫生用品卫生标准[S].

[7] 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 系列标准[S].

[8] YY/T 0313，医用高分子产品 包装和制造商提供信息的要求[S].

[9] YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[10] YY∕T 0681.1，无菌医疗器械包装试验方法加速老化试验指南[S].

[11] 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[S].

[12] 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[S].

[13] GB/T 16886，医疗器械生物学评价 系列标准[S].

[14] YY/T 0471.2，接触性创面敷料试验方法 第2部分：透气膜敷料水蒸气透过率[S].

[15] YY/T 0471.3，接触性创面敷料试验方法 第3部分：阻水性[S].

[16] YY/T 0471.4，接触性创面敷料试验方法 第4部分：舒适性[S].

[17] YY/T 0148，医用胶带 通用要求[S].

[18] 中华人民共和国药典[S].

[19] 付小兵, 吴志古.现代创伤敷料理论与实践[M].北京: 化学工业出版社, 2007: 146.

[20] ISO 11607 系列标准[S].

[21]ASTM D-4169[S].