附件13

医用无菌超声耦合剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对医用无菌超声耦合剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对医用无菌超声耦合剂的一般要求，申请人应依据产品的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。本指导原则中相关内容均应执行最新版本的标准。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中管理类别为Ⅱ类的医用超声耦合剂，分类编码为06-08-01（医用成像器械-超声影像诊断附属设备-超声耦合剂），产品以“无菌”形式提供。产品通常由丙二醇、丙三醇、三乙醇胺、卡波姆、纯化水等组成。

用于在完好皮肤上进行的超声诊断、治疗操作的非无菌型医用超声耦合剂，可参考本指导原则中适用的内容。

二、注册审查要点

（一）监管信息

申请人应提供申请表、产品列表、既往沟通记录、主文档授权信以及其它管理信息。

1.申请表

产品命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》的要求，通常可采用医用无菌超声耦合剂命名。

2.分类编码

参考《医疗器械分类目录》，申报产品属于子目录06-医用成像器械，一级产品类别08-超声影像诊断附属设备，二级产品类别01-超声耦合剂。

3.注册单元划分

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：消毒型与非消毒型，建议不作为同一注册单元申报。

（二）综述资料

1.概述

1.1依据医疗器械分类目录，医用无菌超声耦合剂管理类别为Ⅱ类医疗器械，分类编码为06-08-01（医用成像器械-超声影像诊断附属设备-超声耦合剂）。

1.2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：医用无菌超声耦合剂。

2.产品描述

2.1产品的结构和组成

医用无菌超声耦合剂通常由丙二醇、丙三醇、三乙醇胺、卡波姆、纯化水组成，部分具有消毒功能的产品中含有消毒剂（例如：三氯羟基二苯醚），产品以无菌形式提供。

2.2产品工作原理

在超声诊断或治疗操作中，充填或涂敷于皮肤/黏膜与探头（或治疗头）辐射面之间，填充接触面之间的空隙，减小探头面与皮肤之间的摩擦，排除空隙中的空气，使探头与皮肤间的声阻抗差减小，从而减小超声能量在的损失。

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。

4.包装说明

说明产品的包装层次，写明产品各层次包装（初包装、中包装、大包装）的信息，包括包装所用材料及包装所载明的信息及样图；此外还应当说明无菌屏障系统的信息。

5.适用范围和禁忌证

5.1适用范围：在超声诊断或治疗操作中，充填或涂敷于皮肤/黏膜与探头（或治疗头）辐射面之间，用于透射声波的中介媒质。

5.2禁忌证：包括但不限于对产品原材料过敏者禁用。

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。申报产品应与已在中国境内上市的同类产品或前代产品进行对比分析，应详述产品间异同。

7.不良事件情况（如适用）

应当提交申报产品的上市、销售、不良事件和召回等相关情况分析资料。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

1.1风险分析方法

1.1.1在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下和非正常使用条件下；

1.1.2风险判定及分析应包括：对于患者的危害、对于操作者的危害和对于环境的危害；

1.1.3风险形成的初始原因应包括：原材料选择不当，设计、生产风险，运输与防护不当等；人为因素包括不合理的操作；适用错误；综合危害；环境条件；

1.1.4风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性等。

1.2风险分析清单

医用无菌超声耦合剂产品的风险管理报告应符合YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

1.2.1产品定性定量分析是否准确（依据YY/T 0316附录A）；

1.2.2危害分析是否全面（依据YY/T 0316附录D）；

1.2.3风险可接受准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接受程度，是否有新的风险产生。根据YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录E危险（源）、可预见的事件序列和危险情况示例对“医用无菌超声耦合剂”已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害（见表1），注册申请人还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，注册申请人应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表1产品主要危害

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 危害类型 | 可预见的事件序列 | 可能产生的危害 |
| 生物学危害和化学危害 | 生物污染 | 包装破损或使用时操作不规范造成生物污染 | 产品引入致病菌，引起患者身体不适或感染 |
| 环境污染 | 生产环境污染产品，如外来的粉尘、微生物、其他杂质等 | 引起患者身体不适或感染 |
| 生物相容性 | 采用了不合格原辅材料；生产引入了外来物质 | 引起患者局部发红、发痒等过敏 |
| 化学危害 | 生产工艺控制不严不正确的配方（化学成分）未按照工艺要求配料添加剂或助剂使用比例不正确 | 造成毒性危害 |
| 操作危害 | 由不熟练/未经培训的人员使用 | 操作不熟练、操作失误  | 无法保证使用安全性导致操作失误，导致无法达到满意的效果 |
| 使用产品时未按照说明书中操作方法操作 | 错误操作；未采取相应的保护措施 | 无法保证使用安全性导致操作失误，导致无法达到满意的效果 |
| 忽视说明书中禁忌证、警示信息等内容 | 患者在使用过程中出现过敏；产品接触到眼睛等其他部位 | 引起患者过敏，眼睛等其他部位产生刺激性 |
| 信息危害 | 不正确的标签 | 外部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认 | 错误使用；储存错误；产品辨别错误 |
| 不正确的说明书；说明书上的注意事项、禁忌证不全 | 缺少详细的使用方法、必要的警告说明 | 错误操作；无法保证使用安全有效性 |
| 对医疗器械寿命终止缺少适当的决定 | 没有标识产品有效期 | 超出有效期的产品被使用，可能会引起患者细菌感染，或因材料老化产生而导致产品性能不符合要求 |
| 不适当的产品包装（产品污染和／或变性） | 生产、运输、搬运和储存过程中导致包装破损；包装封口不严密；包装材料选择不适当；使用前未检查产品包装状态 | 产品使用性能无法得到保证 |
| 再次使用和/或不适当的再次使用 | 未说明产品配件（如有）使用方法；产品多次使用，未说明具体操作方法  | 出现细菌感染现象 |

2.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》的要求。申请人应依据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效的技术指标和检验方法。本指导原则给出医用无菌超声耦合剂需要考虑的产品基本技术性能指标，申请人根据自身产品的技术特点和用途制定相应的性能指标，且性能指标不得低于强制性国家标准、行业标准。

医用无菌超声耦合剂产品性能指标至少应包括以下几点：

2.1外观及性状；

2.2装量；

2.3声速；

2.4声特性阻抗；

2.5声衰减；

2.6黏度；

2.7 pH；

2.8无菌；

2.9消毒型的产品应具有消毒作用，并应符合《消毒技术规范》和GB/T27949、GB/T27951中相应要求。

3.研究资料

3.1原材料控制

明确各种原料的化学名称、CAS号、化学结构式/分子式、分子量、来源和纯度（如适用）、使用量或组成比例、符合的标准、申请人的验收标准及相关的安全性评价报告，建议以列表的形式提供，并说明原材料的选择依据及来源。

3.2产品性能研究

应给出技术要求中各性能指标的设定依据、所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

医用无菌超声耦合剂的性能研究可参照YY0299《医用超声耦合剂》。若适用的国家标准、行业标准中有不采纳或偏离的条款，应说明不适用的理由。

3.3生物相容性评价

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和时间；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。若开展生物学评价试验，应按照GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验》标准进行评价，至少应进行细胞毒性、刺激、迟发型超敏反应的生物学评价研究，若用于腔道，还应开展粘膜刺激性相关评价。

3.4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。

3.5产品有效期和包装研究

应明确产品有效期，提供产品有效期的验证资料。对于开封后无法一次用完还可以继续使用的，应考虑产品开封后的有效期。可参考YY/T 0681系列标准提供加速老化验证资料。

包装及包装完整性：应明确产品的内包装形式并确保包装在宣称的运输储存条件下，在产品有效期内能够对产品起到防护作用并保持产品清洁。产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如GB/T19633、ISO11607、ASTM D-4169等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；是否会引入重金属、微生物等外来物质；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与产品的适应性；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；包装有效期。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。

（四）临床评价资料

医用无菌超声耦合剂已列入《免于临床评价医疗器械目录》，注册申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关标准中的要求，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.使用方法中应明确由专业医师使用，同时说明产品使用方法。

2.禁忌证至少包含对产品组成成分过敏者禁用。

3.注意事项一般应有以下内容：避免接触眼睛；请勿吞食，如被吞咽，立即就医治疗；开封后应尽快使用，或明确开封后的使用期限。

（六）质量管理体系文件

至少应包括但不限于以下内容：

1.生产工艺过程及过程控制点

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，注明关键工序和特殊过程，并进行简单说明。关键工序和特殊过程因生产企业不同可能会存在差异。应说明生产工艺过程质量控制点，包括关键工序和特殊过程的控制规定和方法。

2.研制、生产场地情况概述

应结合场地平面图详细介绍研发、生产、检验、仓库场地情况。有多个研制、生产场地，应介绍每个研制、生产场地的实际情况。生产场地应与生产规模相适应。生产场地的区域划分应与生产工艺流程相符合。

3.根据上述质量管理体系程序，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。

3.1申请人基本情况表。

3.2申请人组织机构图。

3.3生产企业总平面布置图、生产区域分布图。

3.4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。

3.5产品生产工艺流程图，应当标明主要控制点与项目及主要原材料、采购件的来源及质量控制方法。

3.6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。

3.7质量管理体系自查报告。

3.8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]关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告[Z].

[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[Z].

[6]医疗器械临床评价技术指导原则[Z].

[7] GB/T 14233.2,医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法[S].

[8] GB/T 16886.1,医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验[S].

[9] GB/T 16886.5,医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验[S].

[10] GB/T 16886.10,医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验[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 18280.2,医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量[S].

[13] GB/T27949,医疗器械消毒剂通用要求[S].

[14] GB/T27951,皮肤消毒剂通用要求[S].

[15] YY0299,医用超声耦合剂[S].

[16] 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].

[17] YY/T 0316,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].