附件10

一次性使用无菌阴道扩张器注册审查

指导原则

本指导原则旨在帮助和指导申请人对一次性使用无菌阴道扩张器（以下简称扩张器）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对扩张器的一般要求，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。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》18-01-05中的一次性使用无菌阴道扩张器。

本指导原则不适用于带光源阴道扩张器产品和手术用阴道扩张器，但可参考适用部分。

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，可采用《医疗器械分类目录》或相关国家标准、行业标准上的通用名称，或以产品结构和适用范围为依据命名。如“一次性使用无菌阴道扩张器”等。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，申报产品属于子目录18-妇产科、辅助生殖和避孕器械，一级产品类别01-妇产科手术器械，二级产品类别05-妇产科用扩张器、牵开器。

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。

（二）综述资料

1.概述

1.1依据医疗器械分类目录，扩张器管理类别为Ⅱ类医疗器械，分类编码为18-01-05（妇产科、辅助生殖和避孕器械-妇产科手术器械-05-妇产科用扩张器、牵开器）。

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：一次性使用无菌阴道扩张器。

2.产品描述

2.1产品的结构和组成

扩张器通常可采用聚丙烯、聚苯乙烯等适用的高分子材料制成，按结构型式主要分为推拉式、轴转式；按尺寸大小分为大号、中号、小号三种。扩张器主要由上叶、下叶、手柄等组成。产品结构示意图，如图1、图2。



图1 轴转式 图2 推拉式

2.2产品工作原理/作用机理

扩张器下叶上的滑销插入上叶的滑孔内，上下移动上叶进行扩张，通过手柄上的卡齿来锁定扩张的范围；或者利用转轴进行扩张，并利用卡齿锁定扩张的范围，来达到扩张大小的目的。

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：供妇产科作阴道诊查用。

5.2禁忌证：高分子材料过敏者禁用；未婚女性慎用；其他不适宜阴道检查的人群慎用。

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企业必须按质量体系的要求建立风险管理控制程序。应依据YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求，对扩张器整个生命周期过程中的风险进行有效的分析、评价和控制，并对全部剩余风险的可接受进行评估，使产品的收益大于风险。

企业应建立风险管理文档，具有风险分析方法：

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，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，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；产品结构因素；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）；使用错误、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企业应建立风险分析清单

扩张器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可参考YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的附录A；

1.2.2危害分析是否全面可参考YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的附录E；

1.2.3风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，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》的附录E对扩张器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，企业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，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表1 产品的主要危险（源）（举例）

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 危险（源） | 可预见的事件及事件序列 | 产生的后果或伤害 |
| 物理危险（源） | 外观存在毛刺、结构强度、抗变形能力不够。 | 产品在使用时断裂对患者造成伤害。 |
| 储运、使用过程中发生意外的机械性破坏。 | 产品使用性能无法得到保证。 |
| 生物学和化学危险（源） | 原材料控制不严；使用了错误的原材料或原材料配方；生产工艺控制不严；后处理未达到要求。 | 刺激过敏等症状，损害患者健康。 |
| 生产过程中原材料、包装材料等微生物的污染，导致产品菌落超标，产品灭菌不彻底。 | 产品带菌，引起患者阴道感染。 |
| 生产环境控制不好，导致灭菌不彻底，产品带菌。 | 引起患者阴道感染。 |
| 产品未灭菌，或未按已确定的工艺实施灭菌，产品未达到灭菌效果。 | 引起患者阴道感染。 |
| 对环氧乙烷残留量的控制未确认，或未能按确认的结果实施控制，解析不彻底，致使环氧乙烷残留量超标。 | 损害患者健康。 |
| 在标签注明的有效期前，包装材料老化已不能保持无菌。 | 损害患者健康，可能延误治疗。 |
| 操作危险（源） | 使用超过有效期的产品。 | 产品带菌，引起患者阴道感染。 |
| 操作不熟练、操作失误，产  品放置位置不合适。 | 造成阴道粘膜摩擦性损伤；扩张效果受影响。 |
| 规格型号选用错误。 | 导致无法达到预期使用效果。 |
| 重复使用。 | 交叉感染。 |
| 使用后的产品没有按照要求集中销毁。 | 造成环境污染或交叉感染。 |
| 信息危险（源） | 产品说明书信息内容不完整或有错误。 | 产品不能被正确的使用，不合格产品被误用。重复使用，过期使用，危害患者健康。 |
| 说明书注意事项、禁忌描述不完整。 | 产生交叉感染或影响使用。 |

2.产品技术要求及检验报告

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。企业应根据自身产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的性能指标和检验方法。对宣称的产品的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。本指导原则给出扩张器需要考虑的基本技术性能指标，其中对产品的技术要求主要参照YY 0336《一次性使用无菌阴道扩张器》。以下如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），企业应在产品注册资料中加以说明，包括但不限于以下几点。

2.1外观

2.2尺寸

2.3使用性能

2.4抗变形能力

2.5结构强度

2.6无菌

2.7环氧乙烷残留

3.研究资料

申请人应当按照产品技术要求进行检验，并提交检验报告。申请人需提供检验样品型号规格的选择依据，所检验型号应当是能够代表本注册单元内其他型号安全性和有效性的典型产品。

3.1产品性能研究

应提交产品性能的研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，产品性能研究主要包括物理性能、化学性能、生物性能以及与质量控制相关的其他方面的指标要求、采用标准及试验方法的理论基础或实施依据。产品的性能要求及试验方法应依据YY 0336《一次性使用无菌阴道扩张器》进行制定。

3.2生物相容性评价

应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准及《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》相关要求对扩张器进行生物相容性评价。扩张器与阴道黏膜接触，一般应评价的项目包括细胞毒性、迟发型超敏反应和阴道黏膜刺激试验。

生物相容性评价资料应考虑（包括但不限于）以下方面：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

企业应明确产品的灭菌方式，产品注册申报时应提交确定灭菌方式的相关研究资料。

如产品通过环氧乙烷进行灭菌，应对灭菌工艺进行确认并提交灭菌确认报告，包括产品灭菌的适用性、包装及材料要求、生物指示物及化学指示物的选取及要求、初始污染菌的要求、灭菌时环氧乙烷浓度等。应根据GB/T16886.7《医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》明确环氧乙烷残留信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

3.4产品有效期和包装研究

有效期的确定可采用实时老化或加速老化试验进行验证。实时老化的研究是唯一能够反映产品在规定储存条件下实际稳定性要求的方法，应遵循极限试验等原则。加速老化试验应依据YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准相关内容提供产品有效期的验证报告。

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宣称的贮存、运输环境条件下产品老化的机制相匹配，不应相背离。加速老化研究报告中应明确试验温度、湿度、加速老化时间的确定依据。

包装及包装完整性：依据GB/T 19633《最终灭菌医疗器械包装》等系列标准对产品包装进行确认，在宣称的有效期内以及运输储存条件下，注册人应提供保持包装完整性的依据。包装性能的测试方法可以参照YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准进行。

4.其他

该指导原则所适用的扩张器为《免于临床评价医疗器械目录》产品，应按照《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》要求提交资料。

（四）临床评价资料

该产品列入《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。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签和包装标识的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》、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》的要求。至少应包括以下内容：

1.根据临床评价资料等有关技术文件，明确产品的适用人群。

2.产品性能、主要结构组成或原材料、适用范围。

3.明确产品禁忌证、注意事项、警示以及提示的内容。

4.操作步骤的图示说明，临床常见不良事件的处理和应对措施。

5.应提示一次性使用，用后销毁，包装如有破损，严禁使用。

（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

应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程控制点，如注塑、灭菌等工艺过程。各组件生产过程中如使用加工助剂，应明确使用情况及杂质（如残留单体、小分子残留物、致癌物质、拟激素样物质等）的控制要求。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。关键工序、特殊过程应编制并执行工艺规程或作业指导书。

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]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令第739号[Z].

[2]国家市场监督管理总局.医疗器械注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第47号[Z].

[3]国家食品药品监督管理局.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[Z].

[4]国家药品监督管理局.医疗器械产品技术要求编写指导原则:国家药监局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告2022年第8号[Z].

[5]国家药品监督管理局:医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式: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2021年第121号[Z].

[6]国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则:国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号[Z].

[7] GB/T 14233.1,医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法[S].

[8] 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].

[9] 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].

[10] 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].

[11] 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[S].

[12] GB/T 19633.1,最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求[S].

[13] GB/T 19633.2,最终灭菌医疗器械包装第2部分：成形、密封和装配过程确认的要求[S].

[14] 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[S].

[15] 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].

[16] YY0336,一次性使用无菌阴道扩张器[S].

[17] 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].

[18] YY/T 0316,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].