附件2

带有润滑涂层的血管介入器械

注册审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对于带有润滑涂层的血管介入器械如血管内导管、导丝和输送系统等产品的注册申报资料进行准备，以满足技术审评对于该类产品润滑涂层的基本要求。同时有助于审评人员理解和掌握该类产品润滑涂层涂覆原理及方式、涂层性能及评价标准、预期用途及相关警示等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，系统评价产品的安全性和有效性。

本指导原则是对血管介入器械表面润滑涂层注册申报资料的一般要求，申请人可依据具体产品特性对注册申报资料内容进行充实和细化，并确定其中的具体内容是否适用。此外，本指导原则仅针对相关产品的润滑涂层部分，申请人需根据产品自身特点，参考具体血管介入类产品相关标准等技术文件，按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》撰写产品注册申报技术资料。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，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，如果有其他科学合理的替代方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。需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订的，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调整。

一、适用范围

本指导原则适用于带有润滑涂层的血管介入器械，包括血管内导管、导丝和输送系统等，是针对润滑涂层的评价原则。润滑涂层是指利用聚合物制备的与基材表面化学结合的涂层。润滑涂层的预期使用目的为降低介入器械与血管以及介入器械之间的摩擦力，使介入器械更好地通过迂曲血管部位。

本指导原则不适用于药物涂层等不以润滑作用为目的的血管介入器械表面涂层，但可参考本指导原则中适用的部分。

二、注册审查要点

（一）综述资料

1.产品描述

申请人应提交涂层所有相关信息。涂层信息主要包括涂层成分、涂层特征（例如亲水或疏水）、涂层位置（例如近端或远端）、涂覆范围以及涂层涂覆方式。明确涂层与基底结合的原理以及涂层实现润滑作用的机制，必要时提供相应的证明资料。描述临床使用中预处理对涂层的影响并给出适宜的预处理时间（若适用）。对于柔性远端，明确使用时是否进行远端塑型并描述塑型是否对涂层产生影响。

由于涂层成分物理化学性能与产品的基底材质不同，申请人在选择灭菌方式时宜考虑灭菌方式对涂层是否产生影响。若涂层对包装有特殊要求，建议明确。

2.涂层材料

明确涂层（包括底涂层、表涂层等）成分和溶剂、交联剂等涂层助剂材料的通用名称/化学名称、商品名/牌号（若有）、符合的标准（如适用）等基本信息。若产品组成材料为混合物，还应明确混合物中主成分及其比例。

一般来说，涂层成分宜为有长期医疗器械安全应用史的化学物质。对于首次应用于医疗器械的涂层材料，宜结合接触方式、接触时间等提供材料安全性评价。由于涂层成分多为高分子聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮等，建议关注原材料物质残留（如单体、低聚物等），必要时在原材料质量控制标准中规定其残留限量并提供符合要求的测试证明。

3.产品配合使用及兼容性

带有润滑涂层的血管介入器械通常与特定尺寸的辅助器械一起使用，尺寸不匹配可能会导致涂层损坏并可能引发不良事件。如果预期该器械与其他器械和/或附件一起使用，由于器械之间的磨损，建议在明确配合使用产品的尺寸信息时，考虑涂层磨损的因素。

此外，如果血管介入手术过程中不兼容的物质（如酒精、抗菌剂等）可能会对涂层的完整性造成影响，建议明确。

4.适用范围

适用范围的确定建议考虑不同使用部位（如外周血管、神经血管）对于涂层完整性及润滑性可能产生的影响。

5.参考的同类产品或前代产品的情况

在与参考的同类产品或前代产品比较时应提交关于涂层特性的比较，建议比较的项目包括但不限于涂层成分、涂层特征（例如亲水或疏水）及涂层性能等。如与参考的同类产品或前代产品存在差异，需结合差异及安全有效清单要求，分析差异对安全性及有效性的影响。

（二）非临床资料

1.涂层性能研究

性能研究资料应对涂层相关性能进行验证，涂层相关性能主要包括以下内容：

（1）涂层完整性

由于使用环境液体浸泡及使用过程中的摩擦是导致涂层脱落的主要因素，建议在具有代表性的典型模型中进行模拟试验并收集测试前后数据以评估涂层的完整性。常见评估方式除了光学显微镜检测涂层表面均匀光滑无气泡、无毛刺无脱落外，还宜通过染色检测、显微观察等方法评价涂层完整性。显微图像应清晰并能显示涂层表面的缺陷，透明涂层可在模拟测试后进行染色以便于观察。

涂层完整性测试宜评价在模拟使用中可能脱落的微粒，即在模拟使用后对收集的微粒进行量化，包括微粒粒径及数量，量化的方法应经过验证。对于验证结果应基于预期用途讨论涂层脱落以及所产生微粒是否可接受并给出合适理由。建议按照以下粒径范围对微粒进行报告：如≥10μm、≥25μm及更大的粒径下限。在方法学验证中，对于≥10um和≥25um，微粒回收率应大于90%；对于更大的粒径下限（不小于50μm），微粒回收率应大于75%。由于更大直径的微粒存在更大的栓塞风险，建议结合风险受益分析所产生微粒是否可接受。报告应明确测试样品数量以及每个样品的模拟测试次数。

模拟使用建议按照产品说明书要求进行预处理，包括在推荐溶液中浸泡合适的时间。模拟血管解剖结构模型应能反映产品拟适用人群最具挑战的血管解剖结构。明确模拟环境液体及其选择依据。

对于不同作用部位以及不同适用范围的产品，在进行涂层完整性评估时，建议结合临床实际制定适宜的测试周期/测试次数。应对模拟测试周期/测试次数是否代表临床最差情况进行判定。例如血管内导丝在血管中操作时间以及操作次数会远多于经导管主动脉瓣输送系统；又如用于输送经导管主动脉瓣膜的导丝由于在大血管内较易通过，其涂层脱落的风险相对较低，而用于迂曲冠状动脉及神经血管的导丝以及用于狭窄病变的产品，可能在反复通过迂曲狭窄时造成涂层摩擦脱落的风险相对较高。此外，对于中心静脉导管等在体内留置时间较长的血管内导管，其表面润滑涂层完整性的评价需要考虑符合临床实际的浸泡条件。因此宜根据临床使用部位血管解剖特点及使用过程等具体情况对产品润滑涂层的脱落风险进行分类考虑。

（2）涂层润滑性

润滑涂层的引入可减少产品在血管内的摩擦，评估摩擦力/摩擦系数大小是常用评价润滑性能的指标。关于血管介入产品摩擦力和摩擦系数测试尚无专门标准，建议所选择方法对摩擦力/摩擦系数的测试结果应稳定且具有复现性，建议考虑夹持力及测试长度等因素的影响。测试摩擦系数时应考虑所选择的型号规格能代表涂层最差的情况。

涂层润滑性的评价还应包括耐久性，可结合临床实际在血管模型中多次模拟通过后测试产品的润滑性，或通过对多次推进/回撤阻力的变化进行分析。

性能研究资料中宜明确涂层润滑的原理（如对血液流体动力学的影响），描述涂层厚度并明确涂层工艺。在涂层设计考量时应注意涂层厚度并不是越厚越好，一般来说在满足润滑性能的条件下较薄的涂层能降低其在血管内脱落的风险。

（3）其他

除上述涂层完整性及润滑性能之外，某些情况下，还需要考虑涂层是否改变导管类产品的水合性、是否影响导丝产品的干湿态外径。

由于涂层导致产品化学性能中还原物质、紫外吸光度、蒸发残渣等项目检测结果异常时，建议在产品性能研究资料中通过浸提曲线等方式确认其化学性能试验结果是否源于涂层物质溶出及脱落，同时结合涂层材料的临床应用史、生物相容性数据等进行综合评价。

如果器械远端有涂层并且设计为在使用时进行远端塑型，建议按照临床使用情况进行弯曲半径（如导管类产品）或弯曲试验（如导丝类产品）并评价涂层是否发生剥落。如涂层对血管介入器械其他性能产生影响，也需在性能研究资料中进行相关验证。

2.产品技术要求

应在产品技术要求中明确涂层信息，包括涂层主要成分、涂层类型及涂覆范围等。化学性能试验制样描述应明确涵盖涂层部分，应考虑制样方法对涂层的影响。

3.生物学特性

生物相容性评价研究应对涂层成分、涂覆工艺及其可能引入的生物学风险进行详细说明。对生物学试验制样描述应明确样品制备是否涵盖涂层部分。

若涂层含有来源于动物成分的物质，还需提供相应的生物安全性研究资料。

4.动物试验

若申报产品经评估需要进行动物试验，建议在分析试验结果时关注涂层的问题。例如若远端血管及主要脏器出现栓塞，建议结合病理学对栓塞物质进行定性，从而追踪评价涂层的完整性。

5.产品货架有效期和包装研究

在货架有效期验证时，建议对加速老化或者实时老化后产品性能验证项目增加涂层相关性能的评价。

申请人宜结合影响涂层材料稳定性的因素，考量涂层是否对包装有特殊要求以及初包装形式是否对涂层产生不利影响。

6.其他资料

当按照《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》与已上市同类产品进行对比时，评价内容应包含润滑涂层，建议在关键性能对比中，提供涂层完整性、涂层润滑性等涂层相关的产品性能对比。申报产品与对比产品润滑涂层相关性能存在差异的，还需提交差异部分对安全有效性影响的分析研究资料。

（三）临床评价资料

对于《免于临床评价医疗器械目录》以外的血管介入器械，在提交临床评价资料时，也应考虑涂层相关评价内容。

（四）产品说明书和标签样稿

对于带有润滑涂层的血管介入器械产品，建议针对涂层增加相关警告、明确相关注意事项及准备步骤，并对可能的不良事件进行警示。可根据产品具体情况在说明书及标签中增加以下适用的内容:

1.说明书中明确涂层主要成分、类型及位置。

2.如果预期该器械与其他器械和/或附件一起使用，由于器械之间的磨擦，应包含足够的信息以标识器械和/或组件的安全组合。

3.建议警示若不遵守此说明书中的警告可能会导致器械涂层脱落，从而导致严重的不良事件。

4.建议明确预处理方式和时间，并警告避免将器械预浸泡超出预处理时间，以免影响涂层性能。

5.如果使用不兼容的介质或溶剂（例如酒精或抗菌剂）进行准备可能影响涂层的完整性，建议在说明书中包含注意事项。

6.如果适用，建议就暴露于水性介质中的涂层溶胀行为以及对器械使用的任何影响提供警告或预防措施。

7.建议指示并警告使用者在通过针、金属套管、支架或其他带有尖锐边缘的器械，以及通过曲折或钙化的血管时，应小心操作带有润滑涂层的血管介入器械，以免导致涂层脱落并残留在血管系统中。

8.如果该器械的远端是柔性的，并且设计为由医生设计成型，建议指导使用者正确的成型技术。警示超出指示范围形状改变可能会损害涂层的完整性。

9.涂层脱落相关潜在不良事件可能包括但不限于：涂层栓塞部位出现无菌性炎症或肉芽肿、肺栓塞、肺梗塞、心肌栓塞、心肌梗塞、栓塞性中风、脑梗塞、额外的手术干预、组织坏死甚至死亡。

三、参考资料

[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]国家食品药品监督管理局.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[Z].

[5]国家药品监督管理局.医疗器械分类目录：原国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号[Z].

[6]国家药品监督管理局.医疗器械注册单元划分指导原则：原国家食品药品监督管理总局公告2017年第187号[Z].

[7]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:国家药监局公告2021年第121号[Z].

[8]GB/T 16886，医疗器械生物学评价 系列标准[S].

[9]GB/T 14233.1-2008，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].

[10]GB/T 14233.2-2005，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].

[11]国家药品监督管理局、国家卫生健康委.中华人民共和国药典：国家药品监督管理局 国家卫生健康委2020年第78号公告[S].

[12]GB/T 42062-2022，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[13]Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Coronary, Peripheral, and Neurovascular Guidewires Performance Tests and Recommended Labeling, FDA CDRH, October,2019[Z].

[14]Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Intravascular Catheters, Wires, and Delivery Systems with Lubricious Coatings - Labeling Considerations, FDA CDRH, October,2019[Z].