一次性使用无菌尿道扩张器注册审查

指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对一次性使用无菌尿道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审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对一次性使用无菌尿道扩张器注册申报资料的一般要求，注册申请人需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参考使用的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，也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。如有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但应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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则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》中管理类别为第二类，分类编码为02-11-03的一次性使用无菌尿道扩张器（以下简称“尿道扩张器”）。

本指导原则不适用于不锈钢材料制成的重复使用的尿道扩张器。

本指导原则未对导丝相关内容进行阐述，若含导丝组件可参考非血管腔道导丝相关注册审查指导原则。

二、注册审查要点

（一）产品设计开发

尿道扩张器产品设计开发应以临床为导向，应能保证其用于临床扩张尿道的安全和有效。产品设计开发和生产过程应保证产生的析出物、加工残留物等降低到可接受水平，为患者提供最大程度的安全保障。产品设计开发应考虑医疗器械可用性工程的要求，以降低与正确使用或错误使用有关的，由可用性问题产生的风险。

（二）监管信息

1.产品名称

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》《医疗器械通用名称命名指导原则》《无源手术器械通用名称命名指导原则》的要求。一般采用“特征词1（如有）+特征词2（如有）+特征词3（如有）+核心词”的命名方式，特征词一般不超过3个。主要涉及使用形式、使用部位、结构特征等方面。命名举例：一次性使用无菌尿道扩张器。

2.注册单元划分

产品注册单元划分依据《医疗器械注册单元划分指导原则》进行，并着重考虑产品的工作原理、结构组成、性能指标、适用范围等因素。主要制造材料有差异导致性能指标不同的，原则上划分为不同的注册单元。

（三）综述资料

1.结构及组成

产品通常由硬质导丝和软质导管组成，为细长结构。导管表面可有涂层，亦可有显影标记。无菌提供，一次性使用。

注册申请人应明确产品的结构和组成，并提供相应的结构图示。在图示中标识产品各组成部件的名称、重要尺寸信息及测量位置（导管有效长度、外径、最小内径、尖端锥度或尖端长度等）。对于表面有涂层的导管，需明确涂层成分、涂层特征、涂覆范围及涂覆方式。常见产品外形结构如图1、图2所示，其中直型结构更适用于女性，弯型结构更适用于男性。



图1 直型一次性使用无菌尿道扩张器示意图



图2 弯型一次性使用无菌尿道扩张器示意图

2.工作原理

用于扩张尿道，通常与膀胱镜配合使用。置入导丝至尿道狭窄部位，沿导丝推送尿道扩张器，推送的尿道扩张器直径从小到大，逐级扩张，直至完成尿道扩张，达到减轻或消除尿道狭窄的目的。

对于采用特殊结构设计、宣称具有特定功能的一次性使用无菌尿道扩张器，注册申请人应详细说明其工作原理和作用。

3.原材料

尿道扩张器导管通常采用高分子材料（如聚乙烯材料）制成，表面可涂覆聚乙烯吡咯烷酮聚合物亲水涂层。注册申请人应描述与使用者和/或患者直接或间接接触的材料成分。明确产品所有原材料（包括增塑剂、染料/颜料、显影剂等辅助材料）的通用名称/化学名称、商品名/牌号、符合的材料标准（如适用）及材料供应商等基本信息。建议产品组成材料以列表的形式提供，并与产品结构图示中标识的部件名称一一对应。聚乙烯原材料质控要求可参考YY/T 0114标准制定。

原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，可提供所用原材料的质量控制标准和检验报告。

4.型号规格

对于存在多种型号、规格的产品，应当明确各型号、规格的区别。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种型号、规格的结构组成（或配置）、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

5.包装说明

应提供有关产品包装的信息，如描述产品包装的材料，说明包装清单和包装方式，提供包装图示等。如有配件，还应提供与该产品一起销售的配件包装情况。应当说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。

6.研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。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。

7.与同类和/或前代产品的参考和比较

列表比较说明申报产品与同类和/或前代产品工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式，以及适用范围等异同。

8.产品适用范围和禁忌证

适用范围：用于扩张尿道。

禁忌证：生产企业应根据产品具体情况明确产品中可能存在的禁忌证。例如：①急性尿路感染者；②尿路闭锁或严重尿路狭窄无法置入者；③对产品材料过敏者等。

9.不良事件情况

尿道扩张器在临床中出现的问题主要有：尿道损伤、形成假道等。

注册申请人应跟踪整理已上市同类产品的不良事件、召回、警戒等相关信息，并将其作为风险管理的输入资料，进行风险评估和控制。

（四）非临床资料

1.产品风险管理资料

根据GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对尿道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（见附件），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。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明产品符合《医疗器械安全和性能基本原则》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于《医疗器械安全和性能基本原则》中不适用的各项要求，应当说明理由。

3.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。注册申请人根据产品的技术特征和临床使用情况确定产品功能性和安全性的性能指标和检验方法。对产品安全有效性相关、可以客观判断的技术参数和功能，以及特殊设计、性能和结构，应在产品技术要求中予以规定。产品技术要求中的性能指标应不低于相关的国家标准和行业标准（如适用）。产品技术要求中的检验方法均应为已验证的方法。对于相关国家标准、行业标准中不适用的推荐要求条款，应说明不适用的原因。

常见的技术指标包括以下项目：

3.1物理性能

3.1.1外观

3.1.2尺寸（至少包括导管有效长度、外径、最小内径）

3.1.3导管断裂力

3.1.4涂层性能，如润滑性能等（如适用）

3.1.5射线可探测性（如适用）

3.1.6导丝相关性能（如适用）

3.1.7导管与导丝的配合性（该指标与导管最小内径可二选一）

3.1.8根据产品宣称的技术特点制定的其他性能要求

3.2化学性能

3.2.1重金属含量

3.2.2酸碱度

3.2.3蒸发残渣

3.2.4还原物质

3.2.5紫外吸光度

3.2.6环氧乙烷残留量（如适用）

3.3无菌

4.检验报告

可提交注册申请人出具的自检报告或委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。若提交自检报告，应按照《医疗器械自检管理规定》的要求提供检验报告和相关申报资料。

申报产品包括多个型号的，产品检验选取的典型性型号应当能代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，并说明典型性型号选择的依据。必要时提交不同型号规格产品的差异性检测报告。例如，若选择最大外径的产品进行全性能测试，导管断裂力不能覆盖最小外径的产品，应进行差异性检测。

5.研究资料

5.1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、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法，采用的原因及理论基础。对于自建方法，宜提供相应的依据及方法学验证资料。

如产品带有涂层，应开展涂层完整性、涂层润滑性研究，研究方法可参考YY∕T 0872、YY/T 1898等相关标准。涂层润滑性的评价还应包括耐久性，可结合临床实际在模型中多次模拟使用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。

由于涂层材料导致某项化学性能结果异常时，建议对无涂层产品进行测试，确认其化学性能是否可接受，同时结合涂层材料的临床应用史、生物相容性数据进行综合评价。

5.2生物相容性评价研究

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。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》《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》进行评价，评价终点至少包括细胞毒性、致敏反应、刺激或皮内反应。如产品预期接触破裂或损伤表面，还应评价材料介导的致热性、急性全身毒性。

5.3灭菌工艺研究

5.3.1应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），无菌保证水平需达到10-6。提供灭菌确认报告，报告内容可参考GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准、GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准等的规定。灭菌确认应考虑产品与灭菌过程的适应性、包装和标签与灭菌过程的适应性等内容。

5.3.2残留毒性（如适用）：产品经灭菌后可能产生残留物质,需对灭菌的产品进行残留毒性的研究，明确残留物信息及采取的处理方法，并提供相关研究资料。如环氧乙烷灭菌，应当参考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》等标准明确残留物信息（如EO、ECH）及采取的处理方法和条件，并提供研究资料。

5.5产品有效期和包装研究

产品货架有效期的验证试验通常可分为加速稳定性试验和实时稳定性试验。如果注册申报时提交的是加速稳定性研究资料，应评估产品是否适用于加速老化，若适用，可采用加速稳定性研究资料作为货架有效期的支持性资料。产品货架有效期的验证试验具体可参考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》和《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》。

货架有效期验证试验宜采用与常规生产相同的终产品进行。验证项目需评估产品随时间老化的相关性能，包括产品自身性能验证和包装系统性能验证两方面。前者需选择与医疗器械货架有效期密切相关的物理、化学、微生物测试项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的，需进行生物学评价。后者包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等验证项目。其中，包装完整性验证项目可包括在设定的时间间隔点目力检测产品包装（是否污染、破损等）及标签（完整性、粘附牢固度、印刷内容清晰度等）、采用染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验等。

产品包装完整性除考虑储存条件外，还需考虑运输条件，根据适用情况可选择人工搬运、堆码、振动、跌落、碰撞等模拟运输试验，验证运输过程中的环境条件不会对医疗器械的特性和性能，包括完整性和清洁度，造成不利影响。

6.其他资料

对于列入《免于进行临床评价医疗器械目录》的尿道扩张器，注册申请人应当按照《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》的要求，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方面证明产品的安全有效性。

（五）临床评价资料

对于需要进行临床评价的尿道扩张器，注册申请人应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，提交临床评价资料。

（六）产品说明书和标签要求

产品说明书、标签应当符合《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。说明书、标签的内容应当真实、完整、科学，并与产品特性相一致。

说明书中关于产品性能特征的描述不应超出研究资料及产品技术要求，不得含有未经验证的夸大宣传的相关描述；储存和运输条件不应超出产品货架有效期验证范围。

注意事项应至少包括以下内容：

1.说明产品是否具有显影功能，表面是否有涂层；

2.不同人群的型号规格选用提示；

3.产品需要同其他医疗器械联合使用时，应当注明联合使用器械的要求、使用方法、注意事项，如兼容的导丝尺寸、内镜要求；

4.一次性使用，用后销毁；包装如有破损，严禁使用。

5.无涂层产品应推荐使用的润滑剂类型。

6.若宣称产品仅用于完整黏膜，应注明。

（七）质量管理体系

质量管理体系文件应符合国家药品监督管理局《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》中对质量管理体系文件的要求。

1. 参考文献

[1]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].

[2]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].

[3]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].

[4]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].

[5]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].

[6]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].

[7]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].

[8]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].

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

[10] GB/T 42062,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[11]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].

[12]YY/T 0586,医用高分子制品 X射线不透性试验方法[S].

[13]YY/T 0615.1,标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分：最终灭菌医疗器械的要求[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]YY/T 1536,非血管内导管表面滑动性能评价用标准试验模型[S].

[16]YY/T 1898,血管内导管导丝 亲水性涂层牢固度试验方法[S].

[17]YY/T 0114,医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料

[S].

附件

风险管理文档

下表所列为常见可预见事件序列／可能的伤害示例，需关注：

表1 产品主要危险（源）

| 危险（源） | 危险（源）的形成因素 | 可能的后果 |
| --- | --- | --- |
| 生物学危险（源） | 生物污染  | 生产环境控制不好；产品原材料受到污染；灭菌操作不严格； 包装破损；使用时操作不规范 | 产品带菌、引起患者感染  |
| 生物不相容性 | 与人体接触的材料，不具有良好的生物相容性 | 使用者出现过敏、刺激反应 |
| 再感染和（或）交叉感染 | 使用不当、标识不清 | 引起感染、交叉感染 |
| 机械力 | 锐边、毛刺 | 与人体接触的部分存在锐边、毛刺等 | 对患者造成意外伤害 |
| 环境危险（源） | 储存或运行偏离预设的环境条件 | 储运条件（如温度、湿度、臭氧/紫外线、有机溶剂）不符合要求 | 产品老化、无菌有效期缩短 |
| 意外的机械破坏 | 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 |
| 由于废物和（或）医疗器械处置的污染 | 使用后的产品没有按照要求集中销毁 | 造成环境污染或者细菌的交叉感染 |
| 与医疗器械使用有关的危险（源） | 不适当的标记 | 标记不清晰、错误、没有按照要求进行标记 | 错误使用储存错误产品辨别错误 |
| 操作不熟练 | 由不熟练/未经培训的人员使用；操作不熟练、操作失误 | 造成尿道损伤，出血、穿孔 |
| 不适当的操作说明，如：（1）和医疗器械一起使用的附件规范不适当；（2）预先检查规范不适当 | 包装破损无法识别操作要点不突出 | 无法保证使用安全性 |
| 对副作用的警告不充分 | 对操作人员警示不足 | 重复使用；二次灭菌；使用者出现过敏、刺激反应 |
| 对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当 | 造成重复使用 | 交叉感染破损、断裂 |
| 功能性失效、维修和老化引起的危险（源） | 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，造成细菌感染或因材料老化导致产品性能不符合要求 |
| 失去产品的完整性 | 产品破损、涂层脱落达不到产品功能 | 无法保证使用有效性 |
| 不适当的包装（医疗器械的污染和/或变质） | 没有进行包装确认 | 不能确保产品无菌，从而导致出现细菌感染 |