附件

骨科植入物抗菌性能评价注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对含抗菌成分的骨科植入物注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的审评提供参考。

本指导原则是对骨科植入物抗菌性能研究的注册申报资料的一般要求，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。

本指导原则是对注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但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，需在遵循相关法规和现行有效的国家标准或行业标准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的，随着法规和标准的不断更新与完善，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

本指导原则适用于表面含有银、碘或抗生素涂层的骨科植入物以及基体中含有抗生素成分的骨科植入物（如抗生素骨水泥等）抗菌性能评价的相关要求；对于含有其他抗菌成分的骨科植入物可以参考本指导原则中相应的技术内容。本指导原则不包含对纳米抗菌涂层（例如纳米银等）的骨科植入物的相关要求。对于相关产品除抗菌性能之外的性能评价，可以参照产品相应的指导原则。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

产品的命名需采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，或以产品结构及组成、临床预期用途、适用部位为依据命名，需符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源植入器械通用名称命名指导原则》等相关法规的要求，可增加表述产品抗菌成分和基体材料组成等特征词，例如“含银涂层金属锁定接骨板”、“含银涂层金属骨针”等。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码参照相应骨科植入物，管理类别为III类。例如：含抗菌涂层金属骨针的分类编码为13-01-06、含抗菌涂层股骨柄的分类编码为13-04-01。

3.产品属性界定

本指导原则适用于骨科无源植入性医疗器械产品以及属性界定为以医疗器械为主的药械组合产品，注册申请人需提供国家药品监督管理局主管部门出具的产品属性界定意见，或者已上市同类产品管理类别和属性的相关信息。

（二）综述资料

1.产品描述

产品的结构及组成包括但不限于所含组件、基体选用材料及符合标准（如适用）、材料牌号信息、抗菌物质成分及符合标准（如适用）、交付状态、灭菌方式、产品有效期信息。对于抗菌物质，应详细描述其设计依据、作用机理和主要作用方式。若器械中包含生物材料或衍生物，应描述物质来源和原材料、预期使用目的、主要作用方式。若器械中包含活性药物成分（API）或药物，需描述药物名称、预期使用目的、主要作用方式和来源等，具体可参考药械组合产品指导原则。

2.型号规格

对于存在多种型号规格的产品，需明确各型号规格的区别，采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号规格的结构组成、产品特征、性能指标、功能等方面加以描述。根据产品特征，明确产品的几何尺寸。

3.包装说明

需以图片和文字相结合的方式明示申报产品的包装信息，包括包装材料的信息，并以列表形式说明所有包装内容物。对于含抗菌物质的产品，需结合影响抗菌物质稳定性的因素，确认抗菌物质是否对包装有特殊要求，说明与灭菌方法相适应的无菌屏障系统信息，以及无菌屏障系统形式是否对抗菌物质产生不利影响。

4.与同类和/或前代产品的参考和比较

需提供同类产品（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，需说明选择其作为研发参考的原因。

需综述同类产品国内外研究、临床使用现状及发展趋势。同时列表比较说明申报产品与参考产品（同类产品或前代产品）在材料、结构设计、适用范围及产品性能指标等方面的异同。明确产品有无使用了新材料、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能。

5.适用范围和禁忌证

产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符。

5.1适用范围

适用范围的表述需客观、清晰，使用有明确定义或行业公认的术语或名词。如具有抗菌涂层的金属骨针产品配合外固定支架和药物治疗感染引起的骨不连。

5.2预期使用环境

明确预期使用的地点（如医疗机构），说明可能影响其安全性和有效性的环境条件。

5.3适用人群

说明该器械目标患者人群信息，以及使用过程中需要考虑的因素、不适宜应用的某些疾病、情况或特定人群（如适用）。对于适用人群的选择，须充分考虑目标患者人群的临床受益，并充分考虑所添加的抗菌物质可能对适用人群带来的风险和危害。

5.4禁忌证

如适用，通过风险/受益评估后，针对某些疾病、情况或特定的人群，认为不推荐使用该产品，需明确说明。

6.申报产品上市历史

如适用，提交申报产品在各国家或地区的上市批准时间、销售情况。如有不良事件和召回，分别对申报产品上市后发生的不良事件、召回的发生时间、申请人采取的处理和解决方案、相关部门的调查处理情况等进行描述。

7.其他

对于含抗生素产品，申请人需明确药物的来源，若药物为外购，需提供双方供货协议或同类证明性文件，并明确注册申请人对药物的质量要求；提供药物的药学、药理毒理研究资料综述；申请人需结合全国及部分地区的细菌耐药监测报告、中国人群中关节感染分离菌、抗生素的抗菌谱、抗菌活性、抗生素对主要目标细菌的耐药率等。请说明药物对细菌的敏感率在临床治疗时的可接受标准，提交支持文件，并提供含抗生素骨科植入物治疗感染有效性的证据。

（三）非临床研究资料

1.产品风险管理资料

注册申请人需对产品全生命周期实施风险管理，提交风险管理资料（参照GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》），充分识别产品的设计、原材料、制造过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期内各个环节的安全特征，从生物学危险（源）、环境危险（源）、有关植入过程的危险（源）、由功能失效、疲劳所引起的危险、由抗菌物质引起的风险等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。

风险管理报告需包括生产和生产后信息（具体内容参考GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》第9章和《医疗器械安全和性能的基本原则》的2.1.2e，f部分）。产品变更注册和已在境外上市产品注册时，申报资料中的风险管理报告需包括上述内容，将风险管理贯穿于产品的全生命周期。

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清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。

3.产品技术要求

产品技术要求的制定需符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，同时结合产品具体适用的国家标准或行业标准以及产品特点，制定产品性能指标和检验方法，以保证产品安全、有效、质量可控。

3.1产品型号/规格及其划分说明

提供产品规格型号、结构组成示意图，列明制造材料、灭菌方法、有效期等内容。

3.2性能指标

产品技术要求中指标及检验方法需针对终产品制定，并进行验证。

3.2.1对于抗菌涂层，应考虑制定以下性能指标：

表面质量（包括外观、表面缺陷、表面粗糙度、颜色与色泽）、涂层厚度、涂层形貌（如适用）、涂层与基体结合强度（如拉伸强度和剪切强度）、涂层硬度（如适用）、抗菌物质含量及释放特性、抑菌性/抗菌性指标等。

3.2.2对于含抗生素骨水泥产品，性能指标需根据产品特性制定，包括但不限于：

外观、稳定性、内容物精度、挤入度（如适用）、凝固特性（面团时间、凝固时间、最高温度）、平均抗压强度、抗弯模量、抗弯强度、环氧乙烷残留量等理化指标；对于所含抗菌药物，需制定药物定性、定量指标、抗生素释放量、抗生素维持有效释放量的最长时间、抗菌/抑菌性能指标；无菌等。

3.3检验方法

产品的检验方法需根据技术性能指标设定，优先采用公认的或已颁布的国家标准或行业标准规定的检验方法，包括推荐性标准，需注明相应标准的编号和年代号。自建检验方法需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性，必要时可附相应图示进行说明，文本较大的可以附录形式提供。

3.4附录

需明确产品各原材料符合的质控标准，如金属材料的化学成分、显微组织、内部质量、力学性能等符合的相关标准、表面元素分析、重金属含量、X射线可见性、药物的名称（通用名及商品名称）、化学结构式、分子式、组成成分、含量、来源或符合的中国药典要求。

3.5其他

如有不适用的项目，需予以说明。

对于使用新材料、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能的产品，需在产品技术要求中明确产品所具有的其他功能性、安全性指标。

4.产品检验

注册申请人需提供符合医疗器械注册申报法规文件要求的检验报告。若申报的产品包括多个型号，选取检验的典型性型号需能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

5.研究资料

注册申请人需说明产品技术要求中性能指标及检验方法的确定依据，需提供采用的原因及理论基础。依据产品性能研究结果，结合临床需求制定性能指标接受标准。必要时，对于自建方法，需提供相应的依据及方法学验证资料。提供涉及到的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

注册申请人需根据相关产品指导原则，提供产品材料、部件表面处理、产品设计相关静/动态性能等方面的性能研究资料，并提供其可接受的依据，必要时，与已上市同类产品相关性能进行对比，以证明其安全有效性。针对骨科植入物抗菌涂层方面的研究资料，包括但不限于如下内容：

5.1化学/材料表征研究

5.1.1含银抗菌涂层

对于含银抗菌涂层的骨科植入物，提供银涂层制备工艺、涂层的成分、厚度、表面形貌分析、抗菌物质含量等研究资料。

5.1.1.1含银抗菌涂层的成分表征

申请人需明确含银抗菌涂层的化学成分、含量、分布、物相组成，如适用，还应包括基体与抗菌涂层之间的过渡层、复合涂层各层的化学成分、含量和物相组成的表征，明确抗菌物质相关信息，如银单质、银合金、银离子化合物（如AgNO3等），提供抗菌涂层成分表征研究资料。

例如，对沿含银涂层和过渡层厚度方向上的含银抗菌物质的成分及含量变化趋势（沿厚度方向）进行研究。

5.1.1.2涂层厚度和结构

申请人需明确涂层厚度、公差范围、结构（如涂层梯度设计、层数）等，采用合适的测试方法，提供涂层厚度、结构等的筛选依据和研究资料。

5.1.1.3表面形貌分析

涂层的表面形貌可能影响单位面积涂层所含抗菌物质的含量及抗菌物质的释放行为，申请人需结合抗菌涂层的制备工艺以及基体材料的表面处理工艺，提供涂层表面粗糙度、微观形貌等研究资料。

5.1.2多孔载碘抗菌涂层

5.1.2.1涂层的成分表征

申请人需明确多孔载碘抗菌涂层的制备工艺，明确所含抗菌物质的化学成分及含量、物相组成，例如，含碘涂层植入物的抗菌物质相关信息，如碘单质I2、碘化合物（有机物、无机物等），提供抗菌物质成分表征研究资料。

5.1.2.2涂层厚度和结构

申请人需明确涂层厚度、公差范围、多孔结构（如孔径、孔分布情况）等，采用合适的测试方法，提供涂层厚度、结构的研究资料。

5.1.2.3表面形貌分析

多孔载碘抗菌涂层的微观表面形貌可能影响单位面积涂层所含抗菌物质的含量及抗菌物质的释放行为，申请人需结合抗菌涂层的制备工艺以及基体材料的表面处理工艺，提供涂层表面粗糙度、微观形貌（例如，微孔涂层需表征微孔的截面形状、孔径范围、深度、单位面积数量等）等研究资料。

5.1.3含抗生素涂层

对于含抗生素涂层，提供抗生素涂层与基体的装载工艺、药物定性定量研究、抗菌涂层和装载层的理化性能表征、药物涂层在植入物表面的分布等研究资料。

5.1.3.1提供药物名称（通用名及英文名称）、化学结构式、分子量、分子式、商品名称、组成成份、含量、作用、药物分散等资料；药物定性、定量研究可参见《以医疗器械作用为主的药械组合产品中药物定性、定量及体外释放研究注册审查指导原则》。

5.1.3.2对于药物同载体聚合物混合形成的涂层，申请人应对载体聚合物的材料选择进行论证，如聚合物的平均分子量（特性粘数）、分子量分布、旋光度（如适用）、聚合物同基体材料弹性模量关系、可降解聚合物涂层的降解特征、聚合物与组织的生物相容性等。

对于载体聚合物材料，建议提供以下信息：

5.1.3.2.1物理化学基本信息，如平均分子量（特性粘数）、分子量分布、玻璃转化温度（Tg）、熔化温度（Tm，如适用）、密度等。

5.1.3.2.2化学结构，共聚物应明确不同结构单元比例。

5.1.3.2.3载体聚合物在涂层中作用机理。

5.1.3.2.4聚合物鉴别，如红外光谱或任何其他表征及分析方法。

5.1.3.2.5聚合物中催化剂、溶剂、单体等杂质的残留水平。

5.1.3.2.6混合物应明确各成分的重量百分比。

考虑载体聚合物材料以及药物涂层配方对终产品的性能具有重要意义，如材料发生老化、配方比例或载体聚合物对药物稳定性产生影响，则可能对终产品性能产生显著的影响，因此申请人应对载体聚合物材料稳定性、药物涂层配方及药物同载体聚合物相互作用进行评价。

5.1.3.3提供该产品与已获准进入中国市场的含抗生素涂层产品在所含药物种类、药物与医疗器械结合方式、所含药物的剂量、释放速率等方面进行比较资料；

5.1.3.4提供含抗生素涂层骨科植入物的生产工艺流程及关键控制点的研究资料，重点关注药物与医疗器械结合工艺的研究资料、药物与医疗器械结合后的产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料、医疗器械与药物相互作用的研究性资料；

5.1.3.5提供含抗生素涂层骨科植入物中药物含量选择依据、载药基质选择依据（如适用）、可降解基质的降解特性及降解产物安全性（如适用）的相关研究资料或文献资料；

5.1.3.6提供药物涂层在植入物表面的分布研究资料，包括：

5.1.3.6.1药物涂层完整性

药物涂层完整性表征是对药物涂层外观的定性评估。需在各种放大倍率下直观地表征涂层属性和覆盖异常。表征需在代表整个涂层表面的区域上进行。

5.1.3.6.2药物涂层厚度

药物涂层厚度应采用定量表征，测量产品表面多个代表点的局部药物涂层厚度。需选择适当的测量位置和测试次数，测试段数量的选择可参考药物涂层完整性和药物涂层均匀性的结果。对特定特征或标志处（如孔槽、螺纹处等）也应当评估。厚度测量方法包括使用直接测量或轮廓测量的横截面成像法。

5.1.3.6.3药物涂层均匀性

药物涂层均匀性宜采用定量表征，将实际区域药物含量与预期片段药物含量进行比较。测试段的尺寸（如长度、面积或质量）和被测产品分段数量的选择应有合适的理由。

5.1.4含抗生素骨水泥产品

对于含抗生素丙烯酸树脂骨水泥，按照《人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥注册技术审查指导原则》，提供理化性能、工作特性曲线、单体残留评价、动静态力学性能研究资料。

对于含抗生素骨水泥产品，注册申请人还需准备相关申报资料，包含但不限于：

（1）提供产品设计的立题依据，明确添加药物的目的、作用、工作机理及其必要性；

（2）提供药物名称（通用名及英文名称）、化学结构式、分子量、分子式、商品名称、组成成份、含量、作用、药物分散的验证资料；注册申请人需提供药物的药学、药理毒理研究资料综述；

（3）提供该产品与已获准进入中国市场的含抗生素骨水泥产品在所含药物种类、药物与医疗器械结合方式、所含药物的剂量、释放速率等方面进行比较资料；

（4）提供含抗生素骨水泥产品的生产工艺流程及关键控制点的研究资料，重点关注药物与医疗器械结合工艺的研究资料、药物与医疗器械结合后的产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料、医疗器械与药物相互作用的研究性资料；

（5）提供含抗生素骨水泥产品中药物含量选择依据的相关研究资料或文献资料。

5.2物理和机械性能研究

建议申请人参照相应骨科植入物的指导原则和标准试验方法对系统或组件进行相关物理和机械性能研究。申请人需结合产品在各项物理和机械性能试验中的受力情况、产品的结构设计、规格尺寸等因素，分别选取最差情况开展试验，并提供最差情况的选择依据。若申报产品通过与同品种产品对比方式论证相关性能的可接受性，可优先选择材料、结构、工艺相同或相近的产品进行比较。

针对表面含有抗菌涂层的骨科植入物的特点，申请人应关注涂层与基体的结合强度、涂层制备工艺对基体材料的影响，并进行相关验证。针对含有抗生素成分的骨科植入物（如抗生素骨水泥等），抗生素对基体材料的影响，并进行相关验证。

5.2.1涂层与基体的结合强度

申请人需提供涂层与基体的结合强度研究资料，如抗拉、剪切粘结强度、涂层与基体的附着力（如采用划痕法、洛氏压痕法测定），考虑含抗菌涂层的植入物预期使用部位的受力情况，研究在产品表面受到张应力（静态或疲劳载荷）时，抗菌涂层发生开裂、剥离、磨损等失效以及改变抗菌物质释放行为的风险，提供针对上述风险的相关研究资料，论证其可接受性。

5.2.2涂层制备工艺对基体材料的影响

申请人需提供抗菌涂层制备工艺流程图及关键工序的质量控制点，结合制备工艺方法研究涂层制备工艺对于基体材料可能产生的不利影响，如降低基体材料的疲劳性能、耐腐蚀性能等，提供研究资料论证涂层制备工艺对基体材料不利影响的可接受性。

5.3抗菌物质释放特性研究

需考虑抗菌物质的成分、含量、表面形貌、受力情况、与体液的接触面积等因素，研究单位面积抗菌涂层或抗菌物质释放区域在模拟体液中的抗菌物质（如银离子、碘单质、抗生素等）释放速率、释放浓度与维持有效抑菌浓度释放时间的关系，提供抗菌物质释放特性的研究资料，论证涂层抗菌物质释放性能的临床可接受性。如果过渡层存在降解及腐蚀风险，需研究过渡层物质的释放特性，提供研究资料分析论证其临床可接受性。

对于含抗生素的产品，申请人需提交药物释放的研究资料或文献资料，药物体外释放研究可参见《以医疗器械作用为主的药械组合产品中药物定性、定量及体外释放研究注册审查指导原则》。同时，结合含抗生素骨科植入物释放药物的速率及局部抗生素浓度变化、最低抑菌浓度（MIC）、防耐药变异浓度值（MPC值）明确小剂量局部使用抗生素是否引起耐药性，并提供相关的分析验证报告。

5.4体外抗菌/抑菌性能研究

针对产品宣称的抗菌/抑菌效果，采用体外抗菌/抑菌试验进行验证，对于体外抗菌/抑菌研究需考虑产品拟使用部位及感染类型，结合产品抗菌/抑菌机理，选取合适的菌种及配套培养基、培养方式、接触方式，如菌落数/细菌数量计算、细菌形态观察、活死细菌染色、抑菌圈观察。体外抗菌/抑菌试验的设计可参考GB/T 20944《纺织品抗菌性能评价方法》、GB/T 21510《纳米无机材料抗菌性能检测方法》、SN/T 2399《抑菌金属材料评价方法》、SN/T 3122《无机抗菌材料抗菌性能试验方法》、YY/T 1477.1《接触性创面敷料性能评价用标准试验模型 第1部分：评价抗菌活性的体外创面模型》、WS/T 650《抗菌和抑菌效果评价方法》等标准的适用部分，需明确试验设计的依据，提供菌种、染菌模式、接触方式、观察方式设定、对照组选择的依据及合理性分析。

对于细菌的选择，一般应包含革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌，可采用金黄色葡萄球菌（*S. aureus*）、表皮葡萄球菌（*S. epidermidis*）、大肠杆菌（*E. coli*）、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）和绿脓杆菌（*P. aeruginosa*）等进行研究，对植入体表面抗菌/抑菌性能进行表征，包括释放抗菌性能表征、表面杀菌性能表征、表面抗黏附性能表征，可采用扫描电子显微镜（SEM）、透射电子显微镜（TEM）对细菌形貌进行观察，采用活死染色等观察细菌膜通透性的变化。

5.5生物学特性研究

产品的生物相容性评价需涵盖终产品，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》中的系统方法框图及《国家食品药品监督管理局关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（国食药监械[2007]345号）中的审查要点进行风险评价，充分考虑抗菌物质持续作用时间、腐蚀、药物代谢/半衰期等因素的影响，必要时，根据GB/T 16886系列标准进行生物学试验。生物学评价终点一般包括细胞毒性、刺激或皮内反应、致敏性、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性、植入、血液相容性、材料介导的致热性等。

对于含抗生素的植入物，需重点关注药物涂层相关长期风险并进行生物相容性评估，如需要进行生物学试验的，部分项目（如亚慢性毒性、植入、遗传毒性）可考虑在动物试验中结合局部给药的毒理学数据合并评估；也可进行适当的化学表征和毒理学风险评估以豁免某些生物相容性试验（例如亚急性毒性、亚慢性毒性、慢性毒性、遗传毒性、致癌性）。

对于产品所含药物可能影响生物学试验结果的，申请人可结合药物的作用方式、临床获益论证药物引入的生物学风险是否可接受。

当产品含有某种已经获得批准用于其他用途的抗生素时，申请人可结合药品安全性资料评价产品的安全性，但需考虑新的组合方式是否会使已经确定的或已经了解的安全性、有效性发生改变。如产品使局部或系统的药物暴露大于已经批准的药品剂量范围，则可能还需要进行附加的安全性研究。

5.6动物试验研究

需按照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则》决策是否需开展动物试验研究。如开展动物试验研究，需按照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》进行，并遵循3R原则。需关注动物模型建立的科学性和合理性，以及对临床的借鉴意义。

动物模型的选择需根据免疫系统、细菌耐受、体内环境稳定性等选取，试验设计方面注意样本量和评价方法的科学性。对实验动物种属、感染模型、感染菌种及其来源、感染菌量、感染途径、给药方案（包括单次剂量、给药方式、每日次数和持续时间）、组别设计及试验分组（试验组和对照组情况）、观察时间点、抗菌效果评价指标、数据收集及处理分析等具体试验情况应予以明确，模型应涵盖所申报产品的适用范围。建议在模拟临床使用的状态下进行试验，如：试验中所使用的微生物的种类和数量应当和临床上所预期接触人体部位具有的微生物的状态相似。试验观察指标可根据试验目的包括以下内容：体重及体温监测、影像学评价（X-ray、Micro-CT等）、血液学指标、尿液、细菌活力监测、大体观察、组织病理学分析、抗菌成分检测等。

5.7安全性研究

对于含新抗菌材料产品，需提供涂层体内安全性研究，如抗菌材料在体内的脱落、吸收、分布、代谢和排泄途径的研究资料，并确定其在组织中的蓄积和存在形式。

5.8清洗和灭菌研究

5.8.1清洗

明确生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液等）的质量控制标准。明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。对生产加工过程使用的所有加工助剂等添加剂均需说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准以及安全性评价报告。

由于清洗过程可能存在的表面助剂残留、助剂与抗菌物质反应以及抗菌物质减少等，申请人需考虑清洗工艺对抗菌物质抗菌效果、释放行为等方面的影响，提供相应研究资料论证可接受性。

5.8.2灭菌研究

描述用于保证产品无菌的质量保证体系，明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL）。产品的无菌保证水平（SAL）需达到10-6。

5.8.2.1生产企业灭菌

对于经辐照灭菌的产品，需明确辐照剂量及相关的验证报告，具体的剂量确定依据可参照GB 18280系列标准。对于经环氧乙烷灭菌的产品，需提供灭菌结果确认和过程控制报告，具体可参照GB 18279系列标准。

由于灭菌工艺可能导致抗菌物质改性、失效等，申请人需考虑灭菌工艺对抗菌物质抗菌效果、释放行为等方面的影响，提供相应研究资料论证可接受性。

5.9磁共振兼容性研究

申报产品若预期在磁共振（MR）环境中使用，建议开展MR环境下的行为属性的相关验证，根据YY/T 0987系列标准对产品在MR环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行评估，关注磁共振成像对药械组合产品上药物活性的影响(如致热)。需根据研究报告，列出MR试验设备、磁场强度、比吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，研究报告相关信息在说明书中予以明示。

如申请人未对申报产品进行MR环境下行为属性的相关验证，需明确该产品尚未在MR环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估，需在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险，由临床医生与医疗机构综合判断临床使用风险的可控性。

5.10稳定性研究

申报产品需参照《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则》提供产品稳定性研究资料。

货架有效期验证资料中需要明确灭菌产品的包装材料、包装工艺及方法、加速老化试验或/和实时老化试验报告。加速老化试验中需明确试验温度、湿度、加速老化时间的确定依据。老化试验需对包装完整性和包装强度进行评价试验，如染色液穿透试验、气泡试验、材料密封强度试验、模拟运输等。若申请人提供其他医疗器械产品的货架有效期验证资料，则需提供其与本次申报产品在原材料、灭菌方法、灭菌剂量、包装材料、包装工艺、包装方式及其它影响阻菌性能的因素方面具有等同性的证明资料。不同包装、不同灭菌方式的产品需分别提供验证资料。

需提交运输稳定性验证资料，可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，如：产品包装的跌落试验、振荡试验等，提交运输稳定性验证资料，证明在规定的运输条件下，运输过程中环境条件不会对医疗器械的特性和性能造成不利影响。

由于可能存在抗菌物质对包装材料的氧化、抗菌物质与包装材料发生化学反应等风险，从而影响货架有效期或者产品表面产生有害物质残留等，申请人需考虑抗菌物质对包装材料的影响、可能产生的有害物质、抗菌物质改性或失效等风险，提供相应的稳定性研究资料，提供货架有效期内抗菌物质有效性验证资料，论证其可接受性。

申请人需关注抗菌物质在储存有效期内的化学变化、释放对于产品安全性和有效性的影响。对于药械组合产品，应进行长期的稳定性测试以定义产品货架有效期内的药物特性。对于药物相关的稳定性，建议参考药品相关指导原则进行稳定性研究，如对放置条件的选择等。

（四）临床评价资料

注册申请人需在满足注册法规要求的前提下，按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

1.同品种医疗器械临床数据

详见《医疗器械临床评价技术指导原则》中将同品种医疗器械的临床数据用于支持申报产品的安全性、临床性能和/或有效性的要求。

2.申报产品临床试验数据

如需开展临床试验，申请人可参照《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》明确需要开展临床试验的主要考虑因素，若开展申报产品临床试验，则需严格按照《医疗器械临床试验质量管理规范》进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。临床试验的设计可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。

申请人如有境外临床试验数据，可参照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交相关资料。

对于药械组合产品，应符合《以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则》关于临床评价的相关要求。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签和包装标识需符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关国家标准、行业标准的要求，例如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》。

说明书需告知使用者所有使用过程中相关的剩余风险。对产品预期使用者的技术知识、经验、教育背景、培训、身体状况以及产品使用环境（含工作条件）有要求的，在说明书中需予以明确。

申请人需根据抗菌物质含量、有效抗菌/抑菌浓度释放时间、体内和体外抗菌试验等研究资料，在说明书警示中明确在不使用抗菌药物干预的情况下，抗菌物质对所研究的各个菌种的有效抑菌率以及对应的有效抗菌/抑菌作用时间，为临床医生提供参考。明确术前的患者选择、具体适应证和禁忌证等内容，明确临床使用过程中抗菌物质可能导致的患者过敏、延迟愈合、不愈合等风险以及可能导致抗菌物质无法发挥预期抗菌/抑菌作用或副作用的注意事项等内容，需针对上述情形，明确后续采取的相应治疗措施等内容。在未提供充分的非临床和临床研究资料的情况下，不得宣称产品具有长效、广谱抗菌和预防感染作用等表述。

（六）质量管理体系文件

按照《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》提交相关文件。

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]国家药品监督管理局，国家卫生健康委员会.医疗器械临床试验质量管理规范: 国家药品监督管理局，国家卫生健康委员会2022年第28号[Z].

[4]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].

[5]国家食品药品监督管理总局.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].

[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]国家食品药品监督管理局.医疗器械生物学评价和审查指南:关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知2007年第345号[Z].

[8]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].

[9]国家食品药品监督管理总局.接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则:食品药品监管总局关于发布接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则的通告2018年第13号[Z].

[10]国家药监局器审中心.无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）:国家药监局器审中心关于发布无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）的通告2022年第12号[Z].

[11]国家药品监督管理局.医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分：决策原则（2021年修订版）: 国家药监局关于发布医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则（2021年修订版）等2项注册审查指导原则的通告2021年第75号[Z].

[12]国家药品监督管理局.医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证: 国家药监局关于发布医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则（2021年修订版）等2项注册审查指导原则的通告2021年第75号[Z].

[13]国家药品监督管理局.决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则: 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].

[14]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].

[15]国家药品监督管理局.关于发布以医疗器械为主的药械组合产品等2项注册审查指导原则的通告2022年第3号[Z].

[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 0341.1,无源外科植入物 骨接合与脊柱植入物 第1部分：骨接合植入物特殊要求[S].

[18]GB/T 16886,医疗器械生物学评价系列标准[S].

[19]GB 18278.1,医疗保健产品灭菌湿热 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].

[20]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].

[21]GB/T 18279.2,医疗保健产品的灭菌环氧乙烷 第2部分：GB 18279.1应用指南[S].

[22]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].

[23]GB 18280.2,医疗保健产品灭菌辐射 第2部分：建立灭菌剂量[S].

[24]GB/T 18280.3,医疗保健产品灭菌辐射 第3部分：剂量测量指南[S].

[24] YY/T 0316,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[25]YY/T 0987.1，外科植入物 磁共振兼容性 第1部分：安全标记[S].

[26]YY/T 0987.2，外科植入物 磁共振兼容性 第2部分：磁致位移力试验方法[S].

[27]YY/T 0987.3，外科植入物 磁共振兼容性 第3部分：图像伪影评价方法[S].

[28]YY/T 0987.4，外科植入物 磁共振兼容性 第4部分：射频致热试验方法[S].

[29]YY/T 0987.5，外科植入物 磁共振兼容性 第5部分：磁致扭矩试验方法[S].

[30] GB/T 20944, 纺织品抗菌性能评价方法[S].

[31] GB/T 21510, 纳米无机材料抗菌性能检测方法[S].

[32] SN/T 2399, 抑菌金属材料评价方法[S].

[33] SN/T 3122, 无机抗菌材料抗菌性能试验方法[S].

[34] YY/T 1477.1, 接触性创面敷料性能评价用标准试验模型 第1部分：评价抗菌活性的体外创面模型[S].

[35] WS/T 650, 抗菌和抑菌效果评价方法[S].