附件4

经皮肠营养导管注册审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对经皮肠营养导管产品的注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对经皮肠营养导管产品注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，还可依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件, 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, 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。应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定的，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的调整。

一、适用范围

本指导原则适用于作为医疗器械管理的经皮肠营养导管产品注册申报资料的准备及产品技术审评的参考。

本指导原则规定的经皮肠营养导管为无源医疗器械，通常由导管、头端固定装置、连接件等部件组成，在体内留置时间大于等于30天。导管一般采用硅橡胶或聚氨酯等材质制成。无菌提供，一次性使用，管理类别为第三类医疗器械。

经皮肠营养导管用于为不能经鼻肠营养的患者输送营养物质。经皮肠内营养临床管饲途径分为经皮内镜下胃造口术、经皮内镜下空肠造口术、空肠造口术等，临床上通常与内窥镜、腹腔镜、导引系统、导丝、穿刺针、圈套器等配合使用。

二、注册审查要点

（一）监管信息

包括申请表、术语和缩写词列表（如适用）、产品列表、既往沟通记录（如适用）、主文档授权信（如适用）以及符合性声明等，应符合《医疗器械注册申报资料要求及说明》的要求。按照填表要求填写申请表，以表格形式列出拟申报产品的型号、规格、结构及组成、附件，以及每个型号规格的标识。

（二）综述资料

1.概述

描述申报产品通用名称及其确定依据、管理类别、分类编码、适用范围等。该产品按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》中14注输、护理和防护器械目录下05非血管内导（插）管项下01经皮肠营养导管。产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》及有关规定。

注册单元划分依据《医疗器械注册单元划分指导原则》等文件进行，主要原材料不同建议区分不同注册单元，提供各自完整的注册申报资料。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、工作原理、结构组成及相应图示、规格型号的划分及依据、尺寸、各组件原材料（规范的化学名称、金属牌号）、技术性能指标、灭菌方式、预期用途、适用部位、配合使用的产品信息、区别于其他同类产品的特征、是否符合相关标准等。

3.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，说明型号规格表述方式中每一字母、数字或符号的代表含义。应当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、功能、产品特征、性能指标等加以描述。

4.包装说明

说明产品的包装层次，明确产品各层次包装（初包装、中包装、大包装）的材料信息；特别应当说明其无菌屏障系统（包括与灭菌方法相适应的初包装）的材料信息。

5.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产品和/或前代产品在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式，以及适用范围等方面的异同。

6.适用范围和禁忌证

可根据申报产品的具体预期用途及研究资料，参考本指导原则相关内容要求，进一步确认申报产品具体的适用范围及禁忌证，描述其为一次性使用医疗器械，并说明预期与其配合使用的产品。

6.1适用范围：应当明确具体的适用范围。

6.2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。

6.3适用人群：说明该器械目标患者人群信息，以及不适宜应用的某些疾病、情况或特定人群（如适用）。

6.4禁忌证（如适用）。

7.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。

（三）非临床研究资料

1.产品风险管理资料

产品风险管理资料是对产品的风险管理过程及其评审的结果予以记录所形成的资料。制定该文件时，应充分考虑经皮肠营养导管的组件、临床使用方式、可能的临床风险等，如，原材料的生物学和化学危害（如材料或材料来源变化）、生产加工过程单体、添加剂等的残留、产品使用风险因素（如产品连接错误、球囊泄露、球囊破裂、导管堵塞、导管或连接件断裂、导管移位/脱出、感染等）、灭菌过程可能产生的危害（如灭菌方式对产品不适宜、灭菌不完全）、产品包装可能产生的危害（如包装破损、标识不清）等。

应提供下列内容，并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

1.1风险分析：包括医疗器械适用范围和与安全性有关特征的识别、危害的识别、估计每个危害处境的风险。

1.2风险评价：对于每个已识别的危害处境，评价和决定是否需要降低风险，若需要，描述如何进行相应风险控制。

1.3风险控制：描述为降低风险所执行风险控制的相关内容。

1.4任何一个或多个剩余风险的可接受性评定。

1.5与产品受益相比，综合评价产品风险可接受。

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。对于《医疗器械安全和性能基本原则清单》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，应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品可进行客观判定的功能性、安全性指标和检测方法。对宣称的所有与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。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。

产品技术要求中应明确产品型号规格并阐明各型号规格之间的区别和划分依据，列明产品结构及示意图，产品各组件的原材料及相应添加剂（如适用），与人体或进入人体液体接触的部件，应写明其原材料牌号，或者应符合的国家/行业标准。描述产品灭菌方法、有效期等信息。

常见的通用技术指标包括以下几点（不限于此）：

物理和使用性能：规格尺寸、微粒污染、连接件、拉伸性能、抗弯曲性、射线可探测性、耐腐蚀性（如适用）；

对于带定位球囊的肠营养导管，除满足通用要求外，技术指标还应包括以下几点（不限于此）：

营养腔流量、球囊的爆裂体积、球囊的体积保持性、球囊的偏心度、管身规格、球囊的完整性、球囊在模拟胃液中的完整性；

化学性能：酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、重金属含量、还原物质、环氧乙烷残留量（如适用）；

其他性能：无菌。

4.产品检验

注册申请人应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应当能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。如被检型号产品无法覆盖本注册单元，应进行差异性检验。

5.研究资料

根据申报产品适用范围和技术特征，提供非临床研究综述，逐项描述所开展的研究，概述研究方法和研究结论。

应当从技术层面论述申报产品的设计、技术特征、性能指标及制定依据、生物学特性研究、灭菌研究等，内容至少应包含但不限于以下方面：

5.1设计特征

应列明产品各组件的名称、材料、结构和功能，提交各部件功能与实现功能的工作原理、途径。

5.2产品性能研究

注册申请人应提供产品性能研究资料。包括有效性、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、采用的理由及理论基础。

产品各部件的使用性能均应进行研究和验证，其结果应能证明符合临床使用要求。描述不同外径、长度的制定依据和理由。常见性能研究指标包括但不限于：外观、规格尺寸、微粒污染、流速（如适用）、侧孔、刻度线、连接件、拉伸性能、抗弯曲性、射线可探测性、耐腐蚀性(如适用)、其他组件使用性能、酸碱度、蒸发残渣、还原物质、环氧乙烷残留量（如适用）、重金属含量、紫外吸光度、无菌、细菌内毒素等，对于带定位球囊的肠营养导管，还应包括但不限于以下几点：营养腔流量、球囊的爆裂体积、球囊的体积保持性、球囊的偏心度、管身规格、球囊的完整性、球囊在模拟胃液中的完整性。

5.2.1连接件结构及性能

连接件是用于胃肠道输液装置、胃肠道注射器等与经皮肠营养导管连接的装置。若连接件设计为胃肠道应用连接件，应给出小孔径连接件使用的材料弯曲弹性模量或拉伸弹性模量，应提供其连接件的尺寸、流体泄漏、应力开裂、抗轴向负载分离、抗旋开扭矩分离、抗过载、旋开分离以及非相互连接特性等性能研究资料；如连接件具有多个接头，应详述其不同的接口的用途，预期配合使用的产品等信息。

5.2.2头部固定装置

头部固定装置是用于将经皮肠营养导管在胃内留置固定的部件，一般为内垫片或球囊形式。应明确头部固定装置的材质、结构、与导管之间的连接牢固度及模拟临床使用条件下的使用情况等信息，其设计应能保证临床护理时可以顺利旋转，避免发生导管移位、包埋综合征等并发证。

5.2.3抗弯曲性

验证经皮肠营养导管在临床使用最恶劣情况下的抗弯曲性能，如产品在临床使用方式下不会发生扭结、折断或开裂。验证不同弯曲状态下的液体流量，并分析临床使用的适用性。

5.2.4导管设计

对于不同导管设计应有依据和理由，如导管顶端带有涂层、导管头端为螺旋形、导管带有腹壁固定装置等，应提供相应的研究资料，说明其机理并进行验证。

如果产品具有特殊设计、性能和结构，应提供相应研究和验证资料。

5.3毒性物质残留研究

经皮肠营养导管各组件的原材料不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的、或未经毒理学评估的物质，如荧光增白剂。如果与进入人体液体接触部件中包含残留单体、增塑剂、抗氧剂、催化剂、着色剂等物质，为保证产品使用的安全性，建议针对不同人群生理特点分别进行安全性评价。

5.4原材料控制

原材料特性是产品最终质量控制的重要因素。应说明原材料的选择依据，列明生产过程中所需全部材料（包括粘接剂、添加剂及相应加工助剂）的化学名称、商品名/材料代号（若有）、化学结构式/分子式、不锈钢或合金牌号、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

注册申请人应提供产品全部原材料符合相应标准的质量控制资料，对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于人体的预期使用部位的相关研究资料。

5.5生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应当包括：生物相容性评价的依据、项目和方法；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。建议按照GB/T 16886.1标准，以及产品与组织接触方式、累积接触时间等，提供生物学评价文件。通常情况下，应评价的项目包括细胞毒性、致敏、刺激、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入、热原。

5.6灭菌工艺研究

参考GB 18280《医疗保健产品灭菌辐射》系列标准、GB 18279《医疗保健产品灭菌环氧乙烷》系列标准和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》等相应标准规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，开展以下方面的确认：

5.6.1产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺过程对于产品的影响。

5.6.2包装与灭菌过程的适应性。

5.6.3应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。无菌保证水平（SAL）应达到1×10-6。

5.6.4残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供其解析的研究资料。

5.7其他资料

结合申报产品的特点，证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

6.稳定性和包装研究

应提供有效期的验证资料，包括货架有效期、运输稳定性等。在有效期研究中应监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数，如在产品技术要求中所描述的参数，并提交所选择测试方法的验证资料。考虑加速/实时老化对于终产品的影响。

提供运输稳定性研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下，运输过程中的环境条件不会对产品的特性和性能造成不利影响。产品包装验证可根据有关标准进行，如GB/T 19633《最终灭菌医疗器械包装》系列标准、YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准、YY/T 0698《最终灭菌医疗器械包装材料》系列标准等，提交产品的包装验证报告。申报产品的初包装材料应能保证产品在灭菌、贮存和运输过程中，对产品性能和安全性不会产生不利影响。提供初包装材料的质量控制标准及相关验证数据。

7.其他资料

经皮肠营养导管已列入《免于进行临床评价医疗器械目录》。注册申请人应当按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、产品制造材料、性能要求、灭菌方式、适用范围、使用方法等方面，证明产品的安全有效性。

（四）临床评价资料

对于不符合豁免临床评价目录的产品，注册申请人应按照临床评价指导原则的要求通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效，提交相应的临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求。语言应清晰、准确，应提供关于使用步骤、使用环境、禁忌证、注意事项的完整信息。同时，还应满足以下要求：

1.产品一般信息及结构示意图，包括产品结构及组成、产品主要原材料等。

2.进口产品说明书中内容应忠实于原文，提交产品随附的完整版原文说明书、标签及中文翻译件。

3.产品适用范围及相关性能介绍所宣称内容应有充分的支持资料，不能夸大。

4.应详细说明所申报产品实际应用时具体的操作步骤，可以提供图示。

5.在说明书中明确产品的禁忌证、针对产品特点的特殊注意事项、警示信息、可能的不良事件及处理措施等。

如注意事项应提示各接口用途、产品的冲洗方式及次数、在任何情况下均不应强行冲洗、疏通管腔以及产品为一次性使用等。警示信息应写明所有导致产品功能不良或对使用者或患者造成危害的已知情形或事件，例如连接错误风险、伤口感染、包埋综合征等。

6.运输和储存条件。企业确定的运输和储存条件均应经过验证，特别是储存的温度和湿度，应被产品有效期验证的条件所覆盖。

7.建议注明“本产品的使用应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求，仅限于经培训的医护人员使用”或类似的警示性语言。

8.其他应载明的内容。

（六）质量管理体系文件

提供确保产品和质量管理体系符合相关要求文件。说明生产工艺和步骤，列出工艺图表，对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。生产加工过程中所使用的添加剂、助剂等（如润滑剂，光/热固化胶等粘合剂）应说明对残留量的控制标准、毒性信息，并提供安全性评价报告；应提供产品加工过程中以及终产品的质量控制要求。

若产品有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

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.医疗器械说明书和标签管理规定：原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.医疗器械临床评价技术指导原则：国家药品监督管理局通告2021年第73号[Z].

[5] 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：国家药品监督管理局通告2022年第8号[Z].

[6] 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：国家药品监督管理局公告2021年第121号[Z].

[7] 国家药品监督管理局.医疗器械通用名称命名规则：原国家食品药品监督管理总局令第19号[Z].

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

[9] 国家药品监督管理局.免于进行临床评价医疗器械目录:国家药品监督管理局通告2021年第71号[Z].

[10] 国家药品监督管理局.列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则:国家药品监督管理局通告2021年第73号[Z].

[11] 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].

[12] GB 18280,医疗保健产品灭菌辐射[S].

[13] GB 18279,医疗保健产品灭菌环氧乙烷[S].

[14] 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].

[15] GB/T 19633,最终灭菌医疗器械包装[S].

[16] 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].

[17] YY/T 0698,最终灭菌医疗器械包装材料[S].

[18] GB/T 42062,医疗器械风险管理对医疗器械的应用 [S].

[19] YY/T 0483,一次性使用肠营养导管、肠给养器及其连接件 设计与试验方法[S].

[20] YY/T 0817,带定位球囊的肠营养导管物理性能要求及试验方法[S].

[21] 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通告2017年第187号[Z].