附件3

非吸收性外科缝线注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对非吸收性外科缝线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。

本指导原则是对非吸收性外科缝线的一般要求，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

本指导原则适用于第二类非吸收性外科缝线。根据《医疗器械分类目录》规定，非吸收性外科缝线管理类别为Ⅱ类，子目录为02无源手术器械，一级产品类别为13手术器械-吻（缝）合器械及材料，二级产品类别为07不可吸收缝合线。

本指导原则不适用于可吸收缝线、预期用于骨结合及其他有特殊要求的缝线（如主要用于肌腱和韧带缝合的超高分子量聚乙烯缝线、免打结式缝线、具有抗菌作用缝线等）。

二、审查要点

（一）监管信息

申请人应提供申请表、既往沟通记录（如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通）、主文档授权信（如适用）、关联文件及其他管理信息等。

1.产品名称及分类编码

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源手术器械通用名称命名指导原则》，以产品的预期用途和适用范围为依据，一般应为非吸收性缝线或非吸收性外科缝线。产品名称中可体现缝线的材料（例如非吸收性聚丙烯外科缝线）。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》是按照第II类医疗器械管理的医疗器械，分类编码为02-13-07。

3.注册单元划分的原则和实例

按照《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械注册单元划分指导原则》要求，医疗器械注册单元原则上以产品技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

主体材质不同的非吸收性外科缝线应作为不同注册单元。如聚丙烯缝合线和蚕丝缝合线应作为不同的注册单元。如带针、束/团、线径、使用部位等不同的非吸收性外科缝线产品可分为若干型号及规格,作为同一注册单元。

4.型号、规格

产品可按线径、颜色、缝合针的形式等不同分为若干型号及规格。

5.应按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》的要求提交申请表、术语、缩写词列表、产品列表、关联文件、申报前与监管机构的联系情况和沟通记录（如适用）、主文档授权信（如适用）、符合性声明等。

（二）综述资料

1.产品的结构组成

非吸收性外科缝线通常是由天然材料、聚合材料或金属材料制成的表面可有涂层的不可降解吸收的缝合线。分为带针和不带针两种。产品结构分为多股和单股。根据产品材料、结构和有无涂层可以分为以下三类：

表1 缝线的分类

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 类别 | A 类 | B 类 | C 类 |
| 材料 | 天然纤维（蚕丝）合成纤维 | 天然纤维（蚕丝）合成纤维 | 金属 |
| 染色 | 染色或不染色 | 染色或不染色 | － |
| 结构 | 多股 | 单股 | 单股或多股 | － |
| 涂层 | 有涂层 | 无/有涂层 | 天然纤维（蚕丝）、合成纤维，涂层影响线径 | － |

2.产品工作原理

非吸收性外科缝线在外科手术当中，或者是外伤处置当中，用于软组织、器官和/或皮肤的缝合及结扎。

3.产品的适用范围/禁忌证

适用范围：非吸收性外科缝线用于体内软组织、器官和/或皮肤的缝合和/或结扎。

也可针对产品特点列出手术种类、身体部位、组织类型，并且在某些情况下，应说明缝线适用的预期患者人群。

禁忌证：不适用于非吸收性外科缝线的手术类型、身体部位或患者人群。（如有）

4.产品的不良事件历史记录

目前非吸收性外科缝线主要不良事件有：缝线断裂、线径不符合要求、针线分离等。

5.研发背景

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，宜提供其上市情况；同时列表比较说明与同类产品在工作原理、结构组成、原材料、性能指标、灭菌方式、适用范围等方面的异同。

（三）非临床资料

1.适用标准

非吸收性外科缝线产品一般应执行以下标准：

表2 产品标准

|  |  |
| --- | --- |
| 标准编号 | 标准名称 |
| YY/T 0043 | 《医用缝合针》 |
| YY 0167 | 《非吸收性外科缝线》 |

除了上述应执行的行业标准，企业还应根据产品的特点引用涉及到的其他标准。一般来说，产品技术要求应不低于相应的国家标准及行业标准。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

2.产品主要风险

非吸收性外科缝线产品在进行风险分析时应符合标准YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[22]的要求。

企业在进行风险分析时，至少应考虑表3中的主要危害，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3 产品的主要危险（源）（举例）

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 危险（源） | 可预见的事件及事件序列 | 危险情况 | 产生的后果或伤害 | 采取的措施 |
| 生物学和化学危险（源） | 产品材料的选择未经过生物学评价 | 生物不相容材料接触患者 | 中毒、刺激过敏等症状，损害患者健康 | 按照生物学评价的要求，对材料进行生物学评价，合格后方可使用 |
| 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 | 细菌进入人体 | 患者被细菌感染，严重时导致发热、休克 | 控制产品灭菌前原材料和成品的初始污染菌，按照初始污染菌进行灭菌剂量设定，并定期监控产品的初始污染菌 |
| 生产环境的微生物超标，导致灭菌不彻底，产品带菌 | 细菌进入人体 | 患者被感染，严重时导致发热、休克 | 在合适的净化环境中生产，并对净化环境进行定期监控 |
| 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，产品带菌 | 细菌进入人体 | 患者被细菌感染，严重时导致发热、休克 | 按照确定的工艺要求进行灭菌 |
| （若采用环氧乙烷灭菌）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 | 超量的环氧乙烷输入人体 | 损害患者健康 | 对环氧乙烷残留量严格控制，环氧乙烷残留量超标不予出厂 |
| 在标签注明的有效期前，包装材料老化已不能保持无菌 | 患者使用带菌的产品或产品性能问题影响使用 | 出现感染等不良反应；产品不能使用，可能延误治疗 | 产品有效期验证 |
| 操作危险（源） | 使用超过有效期的产品，菌落超标 | 产品使用到患者，细菌进入人体 | 患者被细菌感染，严重时导致发热、休克 | 明确产品的有效期，规定在有效期内方可使用 |
| 选择与使用不当 | 缝线断裂；使用过程中损伤缝线 | 缝合效果不好；患者伤口裂开；伤口愈合不良 | 选择合适的缝线按产品说明书操作 |
| 信息危险（源） | 不完整的使用说明，警告不充分 | 使用错误，储存错误，产品辨别错误 | 患者被细菌感染，缝合效果不好，患者伤口裂开，伤口愈合不良 | 规范产品说明书、标签 |

3.产品的研究要求

3.1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、采用的原因及理论基础等。

性能研究项目不局限于行业标准中的项目。对于人工合成的不可吸收材料（如聚丙烯、聚酯等）制成的缝线，还应包括红外鉴别、单体残留、催化剂残留、重金属含量、终产品中其他有害小分子物质的残留量要求等。

对于行业标准中的有关项目，应不低于YY 0167《非吸收性外科缝线》[28]中适用的要求，检验方法应采用行业标准中的方法。

3.2生物相容性评价研究

非吸收性外科缝线直接与人体组织接触，应按照GB/T 16886系列标准、YY 0167《非吸收性外科缝线》[28]、YY/T 0043 《医用缝合针》[27]对产品进行全面的生物学评价，并提交生物学评价报告证明其安全性。在进行生物评价过程中，应明确非吸收性外科缝线的材料，如组成成分、涂层情况、染色情况等。

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、加工过程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

3.3.1应明确灭菌工艺（方法和参数）及其选择依据和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。非吸收性外科缝线的无菌保证水平（SAL）应达到1×10－6。

3.3.2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，并提供研究资料

3.4产品有效期/使用期限和包装研究

3.4.1货架有效期

货架有效期包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用实时老化或加速老化的研究。实时老化的研究应遵循极限试验和过载试验原则。加速老化研究试验的具体要求可参考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》[24]。

对于包装的有效期验证，建议提交在选择恰当的材料和包装结构合格后的最终成品包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。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运输储存条件真实下发生产品老化的机制相匹配一致。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装的有效期验证，应以实时老化方法测定和验证。

3.4.2包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

产品包装验证可依据或参考GB/T 19633系列标准[8] [9]及其他相关标准[29] [30]，提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与贮存运输过程的适合性。

3.5原材料控制

应对产品的原材料进行控制。对于人工合成的非吸收性外科缝线，应明确缝线原材料的基本信息，如：商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、分子量/分子量范围及分布、纯度、组成比例等基本信息。

若原材料为外购，应明确原材料来源，提交质控标准及符合其质控标准的验证报告。若缝线为企业自行合成，应列明产品生产过程中由起始物质至终产品过程中所需全部材料的基本信息、生产过程中的质量控制标准并提交相关的检测报告。

4.产品技术要求的主要性能指标

本条款给出非吸收性外科缝线产品需要满足的性能要求，其他性能要求企业可参考相应的国家标准、行业标准，根据企业自身产品的技术特点制定相应的要求，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的有关要求。如以下相关性能指标要求（包括国家标准或行业标准中规定的要求）不适用，企业应在提交注册材料的研究资料中对不适用情况进行合理的说明。

产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品性能指标及试验方法、产品描述一般信息（原材料、缝线类型、结构、涂层、染色情况等）。性能指标应至少满足以下要求：

非吸收性外科缝线应符合YY 0167《非吸收性外科缝线》[28]中适用的要求，检验方法应采用行业标准中的方法。技术要求中应至少应包括以下性能：外观、线径、断裂强力、褪色（如适用）、长度、无菌、环氧乙烷残留量（如适用）、细菌内毒素。如缝线带针，还应增加针线连接强度及缝合针的要求。

5.同一注册单元内检验典型性产品确定原则和实例

同一注册单元中的典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品。

非吸收性外科缝线产品应选择能够覆盖注册单元内全部产品性能的产品，若一个型号不能覆盖，除选择典型型号进行全性能检验外，还应选择其他型号进行差异性检验。如：选择最大、最小及中等尺寸的缝线规格进行物理性能的检验。检验的缝线尺寸之间的差异不得超过三个规格，如要对规格从7至7-0的所有尺寸缝线申请注册，建议对7，4，1，2-0，5-0和7-0的缝线进行物理性能的检验。

不同种类染料和涂层的缝线应进行全性能检验。

（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。

对于与《免于临床评价医疗器械目录》描述不相符的非吸收性缝线产品，例如新型材料、新型结构设计、新型作用机理产品，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》第二部分及其它的要求提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签的编写要求应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》、YY 0167《非吸收性外科缝线》[28]和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》[23]的要求。

同时，还应满足以下要求：

1.适应症

非吸收性外科缝线用于体内软组织、器官和/或皮肤的缝合和/或结扎。

也可针对产品特点列出手术种类、身体部位、组织类型，并且在某些情况下，应说明缝线适用的预期患者人群。

2.说明书中应列出缝线的材质、结构、染料、涂层材料信息。

3.禁忌证

应列出适用于非吸收性外科缝线的禁忌证。禁忌证中应包含有：

不适用于非吸收性外科缝线的手术类型、身体部位或患者人群。（如有）

4.警示信息

应列出适用于非吸收性外科缝线的警告。警告中包括器械相关的严重不良反应或潜在的安全危害，并且还应包含可能的后果。举例来讲，“避免长期接触尿液或胆汁”的警告，应包括后果情况，因此应声明“长期接触尿液或胆汁可能会导致结石形成”。

5.注意事项

应列出适用于缝线的注意事项。如，“用镊子或持针器处理缝线时，应避免挤压或卷曲缝线。挤压或卷曲缝线可能会对缝线的抗张强度造成不良影响”。

（六）质量管理体系程序

需按照《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》要求提交资料，包括但不局限于以下内容：

1.生产工艺及控制

申请人需提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表。需要提交产品生产工艺确定的依据、生产工艺过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。确认关键工艺点如编织、初包装、灭菌等过程，并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能和使用性能的影响。对生产工艺的可控性、稳定性需进行确认。

申请人需对产品生产加工过程中使用的所有助剂，如润滑剂、粘接剂等，说明残留量的控制标准和接受标准以及安全性分析验证报告。建议申请人提供能够证明助剂使用量安全性的支持证据，或国内外文献资料，或验证性资料。

2.生产场地

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.免于临床评价医疗器械目录：国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告2021年第71号[Z].

[5]国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则: 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].

[6] GB/T 191,包装储运图示标志[S].

[7]GB/T 2828.1,计数抽样检验程序 第1部分：按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划[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 14233.1,医用输液、输血、注射器具检验方法 第一部分：化学分析方法[S].

[11]GB/T 14233.2,医用输液、输血、注射器具检验方法 第二部分：生物试验方法[S].

[12] 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].

[13]GB/T 16886.2,医疗器械生物学评价 第2部分 动物福利要求[S].

[14] GB/T 16886.4,医疗器械生物学评价 第4部分 与血液相互作用试验选择[S].

[15]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].

[16]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].

[17]GB/T 16886.11,医疗器械生物学评价 第11部分 全身毒性试验[S].

[18] 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[S].

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

[20] YY/T 0806,医用输液、输血、注射及其他医疗器械用聚碳酸酯专用料[S].

[21] YY/T 0294.1,外科器械 金属材料第1部分：不锈钢[S].

[22] YY/T 0316,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[23]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].

[24] 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].

[25] YY/T0698.5,最终灭菌医疗器械包装材料 第五部分透气材料与塑料膜组成的可密封组合袋和卷材要求和试验方法[S].

[26] YY/T 0698.6,最终灭菌医疗器械包装材料 第6部分：用于低温灭菌过程或辐射灭菌的无菌屏障系统生产用纸要求和试验方法[S].

[27] YY/T 0043,医用缝合针[S].

[28] YY 0167,非吸收性外科缝线[S].

[29] ISO 11607,最终灭菌医疗器械的包装[S].

[30] ASTM D-4169,运输集装箱和系统用性能试验的标准实施规程[S].