附件11

一次性使用脑积水分流器注册审查指导原则（2024年修订版）

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对一次性使用脑积水分流器注册申报资料进行准备，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对一次性使用脑积水分流器产品注册申报资料的一般要求，注册申请人可依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充分说明和细化。注册申请人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，需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和技术审评人员的指导性文件, 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订的，随着法规和标准体系的不断完善，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

本指导原则适用于一次性使用脑积水分流器产品的注册。

一次性使用脑积水分流器是一种包含单向压力激活装置或流量控制装置，或两者组合的管路系统，预期通过外科手术植入脑积水患者体内，旨在将脑脊液从中枢神经系统（CNS）的液腔（脑室或含有脑脊液的其他部位）引向身体另一部分的内部输送部位，以降低颅内或脊髓内压力，或减少脑脊液的量的医疗器械。目前该产品常见的腔室连接型式有：脑室-腹腔分流、腰-腹腔分流、脑室-心房分流、脊髓中央管-腹腔分流等。

本指导原则适用范围不包括用于植入一次性使用脑积水分流器辅助器械，如穿刺针、导引器械等；以及与一次性使用脑积水分流器适配的体外调节器。

二、注册审查要点

（一）监管信息

应准确填写申报产品申请表、产品列表、既往沟通记录、主文档授权信以及其它管理信息等。

（二）综述资料

1.概述

描述申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。产品应符合《医疗器械分类目录》中13无源植入器械、06神经内/外科植入物、10脑积水分流器及组件。管理类别为第三类。

脑积水分流器产品的主要原材料、主要结构、主要工作原理不同则划分为不同注册单元。

2.产品描述

产品描述应准确、完整，至少应包括产品的腔室连接型式、结构组成、图示（标明各组成名称）、工作原理、制造原材料（使用国际通用规范化学名称）、产品及其关键组件的主要功能、交付状态等内容。产品如有区别于其他同类产品的特征也应加以描述。

应阐明产品的开启压力及其设定理由或依据，提供压力-流量特性图，包括体位、皮下压力对装置特性影响的数据或图示。若产品整个系统（管路、储液囊和其他装置）会引起压力-流量特性产生较大变化，应给出整个分流器及其组件的压力-流量特性图。产品若设计为可调压产品，应详细阐述压力/流量的分档情况及产品植入后的体外调节方式，特别应说明压力/流量调节阀的档位调节原理，提供调压阀的剖面图或工程图，说明各组件的设计原理和功能。产品若带有其他流量控制部件（如防虹吸装置、流量控制装置等），也应提供其结构组成、设计原理以及对产品整体系统的影响等资料。

该产品若预期与手术器械、体外调节工具等器械配合使用，提供与这些器械的配合使用说明，若配合使用器械已获得批准，应提交注册证编号和国家药监局官方网站公布的注册证信息。

3.型号规格

应从结构组成、原材料、功能、产品特征、性能指标等方面详细列表说明各型号规格间的区别。应采用对比表及带有说明性文字的图片、图表对各种规格型号的不同之处加以区别。

4.包装说明

应说明包装的相关信息，至少包括初包装材料、包装方法、产品在包装中的形态（如各组件及一起销售的配件分别放置或包装的情况）、初包装与灭菌方法相适应的特点等内容。

5.研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的，必要时写明研发基础。如适用，申请人需提供有关申报产品的背景信息概述或特别细节，如：申报产品的历史概述、历次提交的信息，等。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。

6.与同类和/或前代产品比较

应综述参考产品国内外研究、临床使用现状及发展趋势。描述本次申报器械与国内外参考产品的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目应包括产品名称、腔室连接型式、结构组成、工作原理（如适用，包括产品的可调压原理、防虹吸原理、流量控制原理等）、预期用途、产品设计、原材料信息、生产工艺、灭菌方式、性能指标、植入方式、有效期等。参考产品应符合本指导原则的定义范畴，可包括本企业或其他企业已上市同类产品，建议采用目前应用较为广泛的产品。

7.适用范围和禁忌证

7.1适用范围

适用范围的表述应客观、清晰，使用有明确定义或有行业内公认的术语或名词。描述内容应包括产品适用的人体分流腔室、适用人群（如脑积水患者）。例如，产品用于将脑积水患者的脑脊液从脑室引流到腹膜腔中。

7.2预期使用环境

明确该产品预期使用的地点，如医疗机构。明确可能影响其安全性和有效性的环境条件，如温度、湿度、压力、移动、振动、海拔等。

7.3适用人群

明确目标患者人群的信息，患者选择标准的信息，以及使用过程中需要监测的参数、考虑的因素。

7.4禁忌证

禁忌证应包括该器械不适用的疾病、情况及特定的人群，如新生儿、儿童、老年人、孕妇及哺乳期妇女、肝肾功能不全者等。

（三）非临床资料

应包含但不局限于如下内容：

1.产品风险管理资料

按照GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。在产品准备注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：产品的风险已被全面地分析；风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。评审结果应形成风险管理报告。

风险管理资料应重点关注以下信息：

1.1可能影响产品安全性的特征问题清单

建议申请人参考GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录C的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

1.2产品可预见的危险分析清单

申请人应详细列出与产品有关的已知和可预见危险的清单，以及对每个危险如何造成伤害的分析（包括可预见的事件序列、危险处境和可能发生的伤害）。对该类产品进行危险判定时，应包含但不限于以下几方面：

1.2.1原材料的生物学和化学危险，如材料的化学结构及来源、材料的生物相容性等产生的风险。

1.2.2生产加工过程可能产生的危害，如：污染，添加剂、助剂、辅剂的残留，工艺用水，生产环境洁净度，细菌内毒素等。

1.2.3产品使用风险因素，如阻塞，引流量过度或引流不足，折断、断开或移位，功能失效等。

1.2.4灭菌过程可能产生危险，如灭菌方式对产品不适宜、产品未完全灭菌、灭菌过程产生的有害物质（如环氧乙烷）等。

1.2.5产品的不正确使用所产生的可能的危险，如植入产品时未按照说明书中操作方法操作，忽视说明书中禁忌证、警示信息内容，患者使用或维护时错误操作等。

1.2.6产品包装可能产生的危害，如包装破损，标识不清，与贮存和运输过程不适宜。

1.3风险评价

估计每一危险情况下的风险，并对照风险可接受准则做出风险评价，对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附件。

1.4风险控制措施及剩余风险评价汇总

描述每一不可接受的风险所采取的风险控制措施的方案及相关文档（如：设计图纸、工艺文件、管理规定等）清单。

应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》要求依次从设计、保护、说明书进行考虑。

申请人应在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。申请者可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、动物试验、临床试验、正确的标签标识、灭菌等多项措施以降低风险至可接受水平，但不局限于以上所述。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明一次性使用脑积水分流器符合《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。对于不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求

应根据所申报产品特点制定产品技术要求，产品技术要求应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》中的相关要求。对可客观判定的成品的功能性、安全性指标，在产品技术要求中予以规定，产品的性能指标应不低于相关的强制性国家标准和行业标准。产品技术要求中的试验方法应有制定依据或为已经过验证的方法。

产品技术要求中应标明产品的型号规格并说明型号规格划分的依据，不使用“主要”“等”之类模糊词语，此外，产品若带有涂层，应明确涂层的化学成分、比例，若产品含有药物，应明确药物的通用名称、性状、含量等基本信息。

产品的性能指标及试验方法可参考YY/T 0487《一次性使用无菌脑积水分流器及组件》，性能指标一般应至少包括以下内容：

物理性能：外观、尺寸、不透射线、抗泄漏性、分流器在体内识别、压力-流量特性、抗过压性能、动态断裂强度、破坏压力、回流性能、长期稳定性等。若产品带有可穿刺的储液囊，还应包括穿刺限位、穿刺泄漏等内容。

化学性能：结合原材料特性制定适宜的化学性能指标及试验方法。若为硅橡胶植入物，则应符合YY/T 0334《硅橡胶外科植入物通用要求》或符合供应商质量标准的要求，若为其他原材料，则参考相应标准。

其他性能：产品应无菌，细菌内毒素应小于2.15EU/件。

此外，产品若带有涂层，应明确涂层的使用性能。

对于采用新材料制造的产品以及具有其他特殊性能的产品，性能指标的制定依据、试验方法的来源及方法学验证资料应在产品性能研究资料中阐明。

4.产品检验报告

申请人应当按照产品技术要求进行检验，并提交检验报告。应选择结构组成最复杂、所使用的原材料最全面、功能最完全的产品作为典型样品。若型号间的差异可能导致对产品性能和技术特征的影响，应分别选作典型样品。

5.研究资料

至少应包含如下内容：

5.1产品性能研究

根据申报产品适用范围和技术特征，提供产品化学/材料表征、物理和/或机械性能指标的确定依据、设计输入来源以及临床意义，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

产品的性能研究主要包括产品设计、物理性能、化学性能、其他性能等方面的要求。

产品的性能要求及试验方法可参考YY/T 0487《一次性使用无菌脑积水分流器及其组件》进行制定。若未采用YY/T 0487中给出的试验方法，应提供所使用的试验方法的来源依据或方法学验证资料。应在一定流量范围内对阀的压力-流量特性进行试验，提供压力-流量特性验证资料。明确整个分流系统（管路、储液囊和其他组件如防虹吸装置、流量控制装置、压力调节装置等）、体位变化、皮下压力、植入部位、核磁环境等对压力-流量特性的影响，并提供相应影响因素下压力-流量特性研究资料。应关注产品有效期末压力-流量特性曲线是否发生变化，抗泄漏性能及回流性能是否满足要求。

对于压差阀组件，应从临床应用角度说明对该组件的精度要求。

可调压产品应提供体外调节性能验证资料，调节方式应按照使用说明书进行，调节次数应考虑临床实际应用最大情况。

含防虹吸装置产品应提供模拟实际使用时虹吸装置发挥预期用途的性能研究资料、抗虹吸装置关闭时及开启时产品流速变化相关研究资料。

含储液囊产品应提交穿刺泄漏、抽取液体密合性、穿刺落屑研究资料，应考虑最大穿刺次数、临床使用过程引起压力变化的最差情况。

应提供核磁兼容性研究资料及磁共振检查对分流阀性能、调压性能等影响的研究资料。

产品若带有涂层，阐明涂层物质的基本信息，如化学组成、配方、涂层工艺及辅料、挥发物及迁移物等。明确涂层的添加目的和研发背景，包括涂层物质的选用理由或依据，添加涂层的临床意义等内容。对涂层的预期使用性能、覆盖率/完整性、对产品的影响、临床上可能带来的风险进行分析，并对上述问题进行研究并逐一验证。

产品若含有药物，应明确药物的名称、含量、预期使用目的、来源等。建议参考《以医疗器械作用为主的药械组合产品注册审查指导原则》提交相关研究资料，此外应关注颅内用药的风险。

5.2原材料控制资料

应逐一列明产品全部材料的化学名称、商品名/材料代号、化学结构式/分子式、分子量及分子量分布、供应商名称、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

说明原材料的选择理由，明确所用原材料的质控标准，提交原材料符合相应标准的证书或全性能验证报告。对于首次应用于该产品的新材料，应提供该材料适合用于人体预期使用部位、预期使用方式的相关研究资料。

对生产加工过程中所使用的添加剂（辅剂、助剂、粘合剂等）的使用剂量、迁移物的控制措施和标准，提供验证性资料。对含有涂层、药物浸渍的产品，应详细说明涂层和药物的制备、涂层或浸渍工艺和原理。

对于分流阀所采用的关键部件（如换挡拨片、弹簧）应进行耐疲劳试验，试验次数应能代表临床使用最恶劣情况（例如不小于100万次），试验条件及方法应模拟临床实际使用情况（考虑永久植入、植入部位的环境、温度等）。

5.3生物学特性研究

一次性使用脑积水分流器应根据与人体的接触部位、接触方式及接触时间，依据GB/T 16886.1进行生物相容性评价。该产品接触类型为与组织（分流入心血管系统则为组织和血液）持久接触（＞30天）的植入器械。若有其他接触方式的产品，应详细描述产品所用的材料及与人体接触的性质。

应按照产品与人体的接触方式和累积接触时间来选择合适的生物学评价终点。

5.4生物安全性研究

若产品带有包含动物源性成分物质的涂层或其他组成，应参考《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》提交研究资料。

5.5灭菌研究

提交产品灭菌方法的选择依据及验证报告。器械的灭菌应通过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、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》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》等确认并进行常规控制，无菌保证水平应保证（SAL）达到1×10－6。

灭菌过程的选择应考虑以下因素：产品与灭菌过程间的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性。若灭菌使用的方法易出现残留，应明确残留物的名称、限量及其确定依据、采取的处理措施及相应的残留量检测报告。

5.6临床前动物试验

若产品为新型结构设计、新型作用机理、药械组合产品等特殊情况，必要时开展动物试验，可参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》进行。

6.稳定性研究

6.1货架有效期

产品货架有效期是指产品在一定的温度、湿度、光线等条件的影响下保持其物理、化学、生物学和微生物学性质满足适用要求的期限。有效期的研究应贯穿于产品研究与开发的全过程，在产品上市后还应继续进行有效期的研究。

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加速老化或实时老化的研究。加速老化研究试验的具体要求可参考YY/T 0681.1。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贮存、运输环境条件下产品老化的机制相匹配。对于材料退化性能不适合加速老化的产品应进行实时老化。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性能指标，并提交所选择测试方法的验证资料。

对于包装的有效期验证，建议提交最终成品包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（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》系列标准等）进行。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。

6.2运输稳定性

应当提供运输稳定性和包装研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下（如适宜的温度、湿度、震动、振动、压力等），运输过程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。

（四）临床评价资料

该类产品不属于免于进行临床评价目录内产品。在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》来论证产品临床应用的安全有效性。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及行业标准YY/T 0487中的相关要求。所提交的文本和标签样图应内容清晰、完整。说明书中所描述的临床适用范围、禁忌证、注意事项应与产品的临床资料保持一致。产品的描述、灭菌方式、货架有效期应与综述资料和研究资料中所描述及验证的内容一致。此外，还应特别注意以下内容：

1.应列明所有相关的禁忌证。

2.所有相关的警示信息，至少包括：

适宜的植入部位及放置位置/角度，阀门应放置于易于感知的部位；

已知的潜在并发症列表；

与环境的兼容性（如暴露于磁场、微波、高电压等环境的影响）；

与患者携带的其他器械的兼容性（如携带起搏器的患者，产品是否与起搏器有相互影响）；

频繁的抽吸操作可能导致过度引流；

患者体位的变化可能导致的影响；

储液囊的穿刺次数限定及所使用穿刺针的规格；

当产品组成或组分为已知或疑似致敏原时，应警告过敏者；

所有列入警示信息内容，须得到相应研究资料支持。

3.操作信息，至少包括：

产品及患者的术前准备，包括产品植入前的性能测试和植入前调压操作内容；

植入说明，包括手术方法和与产品特点相关的操作内容；

植入后的调压操作及调压读数方法；

通过X光检查植入后产品情况的方法；

故障处理及措施。

（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》要求提交资料。

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.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2021年第121号[Z].

[4]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].

[5]国家食品药品监督管理总局.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].

[6]国家食品药品监督管理总局.医疗器械分类目录: 国家食品药品监督管理总局2017年第104号[Z].

[7]国家食品药品监督管理总局.医疗器械注册单元划分指导原则: 国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号[Z].

[8]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2021年第73号[Z].

[9]YY/T 0487-2010，一次性使用无菌脑积水分流器及组件[S].

[10]GB/T 16886.1-2022，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].

[11]GB 18278.1-2015，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].

[12]GB 18280.1-2015，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].

[13]GB 18279.1-2015，医疗保健产品灭菌 环氧乙烷灭菌第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].

[14]GB/T 16886.7-2015，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 19633.1-2015，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].

[16]YY/T 0681.1-2018，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]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2022年第8号[Z].

[18]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2022年修订版）：国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心2022年第12号[Z].

[19]Standard Practice for Evaluating and Specifying Implantable Shunt Assemblies for Neurosurgical Application1；F647-22(Reapproved 2022)；ASTM.

[20]国家药品监督管理局.动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）:国家药品监督管理局2017年第224号[Z].

[21]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）:国家药品监督管理局2021年第75号[Z].