附件1

体外膜氧合（ECMO）循环套包

注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对体外膜氧合（ECMO，又译为“体外膜肺氧合”）循环套包（以下简称套包）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。

本指导原则系对套包的一般要求，注册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。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，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

本指导原则所涉及的体外膜氧合（ECMO）循环套包，按照体外膜氧合的临床操作规范，用于需要开展体外膜氧合的患者。通常将体内血液引出体外，经过氧合器具进行气体交换，然后在血泵推动下回输体内，能够对呼吸和/或循环衰竭患者进行全部或部分心肺支持。套包一次性使用，使用时间通常大于24小时，可以包括膜式氧合器、体外循环管路、泵头等组件，血液通路常带有不同的涂层。

本指导原则的套包为无源医疗器械，不包含心肺转流系统最多持续使用6小时的膜式氧合器及附件、其他血管通路（如动静脉插管、一次性使用吸引管、动脉管路血液过滤器等），以及有源医疗器械。套包以无菌、无热原状态提供。

二、注册审查要点

（一）监管信息

套包产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《输血、透析和体外循环器械通用名称命名指导原则》等文件的规定，描述申报产品的通用名称及其确定依据。规定产品适用范围，明确临床推荐最长使用时间、额定最高血液流量、气体流量、气血比例等使用参数。套包按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）中10输血、透析和体外循环器械项下06-00心肺转流器具。

可以包括产品列明、既往沟通记录（如适用）、主文档授权信（如适用）以及符合性声明等文件。

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，包括但不限于主要部件原材料不同（如管路中增塑剂不同，涂层原材料不同）、技术原理不同、主要性能指标不同等，建议区分不同注册单元，提供各自完整的注册申报资料。

（二）综述资料

1.产品描述

描述工作原理、作用机理（如适用）、结构及组成、原材料（与使用者和/或患者直接或间接接触的材料成分；若套包中包含生物材料或衍生物，描述物质来源和原材料、预期使用目的、主要作用方式；若套包中包含活性药物成分或药物（描述药物名称、预期使用目的、主要作用方式、来源）、交付状态及灭菌方式，结构示意图和/或产品图示、使用方法及图示（如适用）以及区别于其他同类产品的特征等内容。必要时提供图示说明。带有涂层的产品应列明涂层成分及比例。

型号规格：对于存在多种型号规格的套包，应当明确各型号规格的区别。采用对比表或带有说明性文字的图片、图表，描述各种型号规格的结构组成、功能、产品特征和技术参数等内容。

包装说明：提供套包包装相关的信息，特别应当仔细说明其无菌屏障系统（包括与灭菌方法相适应的最初包装）的信息与资料。

研发历程：阐述套包的研发背景和目的。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。

与同类和/或前代产品的参考和比较：列表比较说明申报套包与同类产品和/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。

2.适用范围

2.1适用范围：应当明确申报套包可提供的治疗功能，写明预期用途，描述其适用的医疗阶段。明确使用者应当具备的技能，说明与套包组合使用实现预期用途的其他产品（如适用）。

2.2预期使用环境：明确套包预期使用的地点（如医疗机构），说明可能影响其安全性和有效性的环境条件。

2.3适用人群：建议注明不同型号推荐的适用患者。列明临床推荐最长使用时间；额定最高血液流量、气体流量等；如还有对适用患者有特殊要求，应注明。

2.4禁忌证（如适用）。

3. 申报套包上市历史

如适用，应当提交下列资料：

3.1 上市情况

截至提交注册申请前，套包在各国家或地区的上市批准时间、销售情况。若在不同国家或地区上市时有差异（如设计、标签、技术参数等），应当逐一描述。

3.2 不良事件和召回

如适用，应当以列表形式分别对套包上市后发生的不良事件、召回的发生时间、采取的处理和解决方案。分析不良事件、召回发生的原因，以及对安全性、有效性的影响

3.3 销售、不良事件及召回率

如适用，应当提交申报套包近五年在各国家（地区）销售数量的总结、不良事件、召回比率。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

产品风险管理资料是对套包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，应充分考虑申报套包的组件、临床使用方式、可能的临床风险。

套包常见的危险源包括但不限于：原材料来源变化、生产加工过程添加剂等的残留、中空纤维膜功能降低阻碍气血交换、血液中夹杂空气、机械损坏引起大量失血、套包受到微生物污染、涂层失效、生物安全性危害、选择型号与患者不匹配、未遵循规定使用套包、包装破损等因素。

应当对套包提供风险分析、风险评价、风险控制、任何一个或多个剩余风险的可接受性评定，以及与产品受益相比综合评价套包风险可接受的文件，并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明套包符合《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

应当按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的规定编制产品技术要求，技术指标引用标准应当为现行有效版本。常见的参考标准及指导原则如：《YY 0604 心肺转流系统 血气交换器（氧合器）》、《YY 1048心肺转流系统 体外循环管道》、《YY/T 1492 心肺转流系统 表面涂层产品通用要求》、《YY/T 0730心血管外科植入物和人工器官 心肺旁路和体外膜肺氧合（ECMO）使用的一次性使用管道套包的要求》、《YY/T 1739 心肺转流系统 离心泵泵头》、《一次性使用膜式氧合器注册技术审查指导原则》、《心肺转流系统 体外循环管道注册申报技术审查指导原则》等。对注册申请人宣称的技术参数和功能，建议在产品技术要求中予以规定。所有产品的组件、材料对应关系应明确，不用“系列”“等”含糊用词。

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，列明各组件名称及制造材料（与人体、进入人体液体接触的组件，应注明其原材料符合的国家标准/行业标准或牌号）、灭菌方法、有效期等要求。如产品带有涂层，建议提供涂层成分、比例或含量。规定套包原材料不得人为添加已列入相关法规及文件禁止的或未经毒理学评估的物质。

应明确各型号规格产品之间区别，建议明确描述各型号产品适用人群、临床推荐最长使用时间、额定最高血液流量、气体流量、膜面积、预充量、血液侧和气体侧最大压力（如适用）等参数。

3.2 性能指标

套包中各组件应有适宜的性能指标规定，建议根据产品特性参考上述标准、指导原则中适用条款，常见套包性能指标包括：

3.2.1物理特性常见项目：外观、尺寸、容量、无渗漏、连接强度、微粒污染、耐温性能、接头、预充量、流量、涂层性能（覆盖度、稳定性等）（如适用）、空气过滤器滤除率（如适用）等。如包含特殊组件、结构，应规定该组件、结构的尺寸、性能要求。

3.2.2使用性能常见项目：氧气和二氧化碳转换率、血细胞破坏（游离血红蛋白、血小板、白细胞等）、热交换系数（如适用）、离心泵头性能（如磁场强度、水力性能、轴承寿命）（如适用）。

例如氧气和二氧化碳转换率宜达到如下要求：在最大血流量时，血红蛋白（120±10）g/L，血氧饱和度65%±5%的血液进入膜式氧合器后，O2的结合量不低于45ml/L。在最大血流量时，血液内二氧化碳分压小于45mmHg条件下，血液经过氧合器后二氧化碳排出量不低于38ml/L。

3.2.3化学性能常见项目：还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、色泽、环氧乙烷残留量（如适用）等。

3.2.4其他性能常见项目：无菌、细菌内毒素、产品稳定性、有效期等。稳定性建议使用模拟血液的液体，37℃下连续循环推荐最长使用时间后，应符合上述无渗漏、连接强度、耐温性能、使用性能等要求。

3.3 检验方法

有关行业标准、国家标准规定各个性能技术指标的检测方法，建议作为各条款对应的检测方法。

3.4 术语（如适用）

3.5检验报告及典型性样品

应当提交符合相关要求的产品检验报告。典型性产品选择包含全部原材料和组件、结构最复杂、风险最高、使用性能可以覆盖本注册单元其他型号的产品，进行符合法规要求的检测。所有组件均应进行检测，特别是具有特殊结构、性能的组件。完成典型性产品检测后，同一注册单元其他型号可进行差异性检测。

4.研究资料

根据申报套包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。各项研究一般包含研究方案、研究报告。研究资料中的项目、方法、来源和验证等，宜包含并多于技术要求相应条款，并可以作为后者的制定依据和理由。

从技术层面论述申报产品设计验证、工艺验证，以及技术特征、生产工艺、灭菌工艺研究等内容。所有研究建议选择典型性型号进行，部分项目研究可选择适当的对照品作为比较，验证方法和结果分析应具有科学性，研究资料应包含套包各组件适宜的性能。确定研究条件时，建议尽量选择临床最严格使用环境。对产品性能考验最严格的参数，考虑在不同使用情况（如额定最高血液流量和对应低血液流量等）下分别进行研究。所选择的液体介质应有科学性，并考虑目标物质、临床使用时实际接触液体如人体血液的生理特性等性质来确定。

至少应包含但不限于以下内容：

4.1 产品性能研究

应当提供套包化学/材料表征、物理和/或机械性能指标的确定依据、所采用的标准或方法、采用的原因等。

4.1.1设计特征

提供氧合器中空纤维膜的物理、化学等性能表征文件。常见项目包括壁厚、内外径、拉伸强度、膜内外承受压力、断裂伸长率、氮气通量、溶剂/稀释剂/非溶剂添加剂残留等，以及膜结构和膜参数的特性项目（如膜切面结构等），宜包括使用性能的研究文件。建议提供中空纤维膜的安全性评价文件。

应列明套包各部件的名称、材料、结构和功能，提供图样（单个部件与总装图），内容应足够详尽。提交各部件功能与实现功能的工作原理、途径与技术指标的制定与验证的研究文件。研究方法可参考适用的行业标准、国家标准中条款。带有涂层的产品，建议先完成涂层特性的验证，再开始产品相关性能的研究。如产品具有特殊结构、组件、功能等，应提供相应结构特征、参数和性能分析，以及针对性设计和验证的内容。

套包若在不同年龄段人群均有使用，设计特征应包括对不同体重适用人群生理特点的分析、针对性设计和验证的内容，以及针对性设计输出文件。列出产品部件所使用全部材料（包括增塑剂、粘合剂等添加剂）名称，一般包括：每个材料的通用名称与准确的化学名称、选用材料商品名及牌号、使用时材料及添加剂组成比例。有机高分子材料还应列出其结构式、平均分子量（如适用），金属材料应列出其全部金属元素名称、比例及其牌号。

4.1.2涂层特性研究（如有）

产品带有涂层时，应说明涂层作用原理，提供涂层成分、性能特性等研究和支持性文件。常见项目包括有效性、覆盖度、稳定性，以及对被涂覆材料/部件结构、性能的影响等研究。

根据涂层宣称的性能，建议提供其对器械表面进行修饰后，对比无涂层或/和不同材质涂层等产品性能的研究文件。以宣称改善套包血液相容性的肝素涂层举例，研究项目可选择：抑制血液成分（蛋白质和细胞）的沉积、减少血小板活化和吸附、避免过度激活凝血过程、减弱炎症反应指标如补体系统激活、稳定血液成分 （血小板计数、白细胞、红细胞等）、限制血浆游离血红蛋白上升、其他适宜反映血液相容性的指标等。

建议采用适宜方法对涂层进行定性、定量研究，观察或验证涂层的覆盖度，例如：对含有肝素涂层的覆盖度，可选择通过阳离子染料（如甲苯胺蓝）处理后进行验证。涂层稳定性研究时，可选择适当液体介质（如血液替代溶液），模拟临床使用最大额定条件下（流量、温度、压力、持续推荐最长使用时间等），观察涂层脱落或覆盖度完整性等稳定性能。若涂层可能释放颗粒进入人体，或其会被人体吸收、代谢，应当分别提供相关生物学风险、相容性的研究资料。

建议说明涂层使用时副作用、禁忌证和关联其他物质使用时的相互作用。

4.1.3套包物理性能、使用性能、化学性能和其他性能的常见研究项目，宜包含并多于技术要求中内容，其中氧气和二氧化碳转换率宜观察额定最高血液流量、不同气血比例下的数值。如产品有特殊功能，应有专门的规定和研究文件。

4.1.4观察时间点的设置：套包的使用会持续一定的时间。因此，对以下性能项目的观察时间应不短于产品推荐最长使用时间。

涉及项目至少包括：无渗漏、连接强度、耐温性能、流量、使用性能、涂层性能、血液侧压力降（如适用）等。研究的检测时间点设置应合理，例如建议至少为产品使用0-6小时、推荐使用最长时间点后的6小时，可适当设置中间观察时间点。除血液项目在观察时间点采用血液进行循环外，其他时间和非血液观察项目，可使用适当液体介质（如血液替代溶液）进行循环。

上述项目在各检测时间点宜保持稳定。建议全程观察渗漏及液体流量的稳定性，在产品各连接处均不应发现渗漏或故障。

4.2 毒性残留物研究

套包可能会包含增塑剂、特殊原材料的化学添加物、粘合剂、单体等物质，会在临床使用过程中迁移进入人体，这些物质具有潜在毒性或应限量使用。为保证产品使用的安全性，至少应开展模拟实际使用情况下，毒性物质迁移量检测和安全性分析。

建议选择临床使用风险最高，适当考虑单位器械与液体接触组件面积最大的型号作为典型型号，采用适宜浸提溶液（如血液替代溶剂），模拟临床最严格使用条件（额定最大流量、推荐使用的最低流量或20%额定最大流量时，37℃，循环推荐最长使用时间等），在最初24小时，以24小时及其倍数时间为间隔，适当设置若干中间观察点，直至最终时间点时，分别对浸提溶液进行上述物质的风险评估。提供人体血液接触这些物质的毒性分析、安全限值和来源文件，并针对不同人群生理特点分别进行安全性评价。

4.3 生物学特性研究套包与循环血液的累计接触时间通常大于24小时，建议参考GB/T 16886.1标准要求，对包含全部原材料的典型性型号开展生物学评价，包括所有与循环血液接触的组件。生物学评价资料还应当包括：生物学评价的策略、依据和方法。描述产品原材料、直接接触的包装材料等相关信息，以及完成生物学评价所需的其他数据。

4.4 生物源材料的安全性研究

如套包含有动物源性材料或生物活性物质等成分，如产品涂层中带有动物源性材料成分。建议参考《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》等文件要求，提供相关材料的生物安全性研究资料。涉及同种异体来源物质的，至少还应参考《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》等文件要求，提供相关病毒灭活工艺验证等资料。

4.5灭菌研究

明确套包灭菌方法的选择理由，明确灭菌工艺和无菌保证水平，并提供灭菌确认报告。灭菌过程还应开展以下方面的确认：产品与灭菌方法的适应性、包装与灭菌工艺适应性、灭菌有效期验证资料、毒性物质残留量研究资料。

4.6.动物试验研究

该部分要求请参考对应指导原则文件。

4.7原材料控制

套包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、增塑剂、着色剂等），常规使用过程中不得对人体产生有害影响。

原材料（含外购组件）应具有稳定的供货渠道，以及符合的相应标准。提交套包所有组件使用的全部组成材料的化学名称、商品名/材料代号、组成比例、供应商名称、符合的标准等基本信息。应明确每种原材料，包括增塑剂、特殊原材料的化学添加物、粘合剂等。建议提供与人体/进入人体的液体接触的各组件原材料安全性评价资料。提交生产企业原材料验收标准和报告。

4.8证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

5.稳定性和包装研究

应当提供货架有效期和包装研究资料，证明在货架有效期内，在规定的运输贮存条件下，产品可保持性能功能满足使用要求。

有效期验证项目通常包括技术要求中与有效期密切相关条款（例如氧气和二氧化碳转换率、血细胞破坏、无菌、无泄漏、涂层相关性能、产品稳定性等），以及包装完整性，涉及生物相容性可能改变的，还需进行生物学评价。可采用加速老化或实时老化的研究。实时老化研究应从产品定型后即开始进行。加速老化研究的具体要求可参考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》等标准。如产品含有不耐高温的成分（如生物活性物质等），建议不采用加速老化方式，仅通过实时老化验证来确认有效期。运输稳定性应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。

提交包装验证报告，常见项目如：包装材料的物理化学特性；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；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适应性等。

6. 提供证明套包无法重复使用的支持性资料。

（四）临床评价文件

套包目前不属于《免于进行临床评价医疗器械目录》收录产品，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》等文件规定格式和内容，提供相应临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

套包产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》、YY 0604、YY 1048、YY/T 1739等适用文件的要求。说明书注明适用范围，描述各型号产品推荐适用人群、临床推荐最长使用时间、额定最高血液流量、气体流量、膜面积、预充量、血液侧和气体侧最大压力（如适用）等参数。所有信息应与临床评价文件结论和国家出台的规范性文件一致。

（六）质量管理体系文件

提供器械工作原理和总体生产工艺的简要说明。应包含产品设计过程和生产工艺过程资料，特别是上述套包的性能指标、指标的选择依据与验证资料。可采用流程图的形式概述设计过程和生产过程。

详细说明产品生产工艺过程及其确定的依据（包括涂层生产、涂覆和检测等，如适用）、质量控制标准及其可靠性论证；确认关键工艺点并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能的影响。确认生产工艺的稳定性。含有涂层的产品，建议选择适宜时间点检测涂层相关指标，如生物负载、涂层定性、定量等。对生产加工过程使用的涂层（如适用）、所有助剂、粘合剂等添加剂均应说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准，以及检验报告和安全性评价报告。

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]《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].2021.

[2]《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].2021.

[3]《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].2014.

[4]《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》（国家药品监督管理局2021第73号通告）[Z].2021.

[5]《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）[Z].2014.

[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》（2021年第121号）[Z].2021.

[7]《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].2016.

[8]《关于发布骨科手术器械通用名称指导原则等5项指导原则的通告》（国家食品药品监督管理局通告2020第79号）[Z].2020.

[9]《总局关于发布医疗器械分类目录的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）[Z].2017.

[10] GB/T 16886]1-2016《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]YY 0604-2016《心肺转流系统 血气交换器（氧合器）》[S].

[12]YY 1048-2016《心肺转流系统 体外循环管道》[S].

[13]YY/T 1492-2016《心肺转流系统 表面涂层产品通用要求》[S].

[14]YY/T 0730-2009《心血管外科植入物和人工器官 心肺旁路和体外膜肺氧合（ECMO）使用的一次性使用管道套包的要求》[S].

[15] GB 15593-1995《输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料》[S].

[16] YY/T 1628-2019《医用输液、输血器具用聚氯乙烯粒料》[S].

[17]YY/T 0242-2007《医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料》[S].

[18] YY/T 0114-2008《医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料》[S].

[19]YY/T 0806-2010《医用输液、输血、注射及其他医疗器械用聚碳酸酯专用料》[S].

[20]《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号）[Z].2017

[21]《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》（食药监办械函[2011]116号）[Z].2011

[22]YY/T 0681.1-2009《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].

[23]YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[S].

[24]《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）[Z].2015.

[25]《一次性使用膜式氧合器注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2016年第6号）[Z].2016.

[26]《心肺转流系统 体外循环管道注册申报技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告2019年第78号）[Z].2019.

[27]《医疗器械注册单元划分指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）[Z].2017.

[28] YY/T 1739-2020《心肺转流系统 离心泵泵头》[S].

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。