

聚氨酯泡沫敷料产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行聚氨酯泡沫敷料产品的注册申报提供技术指导，同时也为食品药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对聚氨酯泡沫敷料产品注册申报资料的一般要求，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分说明和细化，并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

聚氨酯泡沫敷料是一种主要由聚氨酯泡沫制成、结构具有多孔性、可带有或不带有背衬的伤口敷料。它对伤口渗出液有良好吸收容量，同时又可为伤口提供保护屏障和保持伤口湿性愈合环

境。

本指导原则适用于符合医疗器械定义、结构组成中以聚氨酯泡沫作为主材发挥作用、用于体表伤口的片状或条状聚氨酯泡沫敷料。

本指导原则不适用于其他形式的聚氨酯敷料(如聚氨酯膜敷料、聚氨酯水凝胶敷料等),或以聚氨酯泡沫作为引流/治疗端的负压引流产品,亦不适用于非敷料用聚氨酯海绵等产品。对于含有活性成分或能释放活性物质/能量的物质、人/动物源性材料、组织工程材料、可降解材料等的聚氨酯泡沫敷料,还应遵循其他相关标准或指导原则等的要求,必要时需申请产品的属性界定,本指导原则不再赘述。

二、注册申报资料要求

(一) 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。

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、原材料、结构性状及相应图示、作用机理、组成成分及组成比例、各组分在产品中的功能、规格型号及划分依据、尺寸、灭菌方式、技术性能指标、使用方法、适用部位、预期用途等,以及是否属于本指导原则适用的范围等。

3.规格型号

说明产品的规格型号及划分依据,明确各规格型号的区别。可采用对比表对不同规格型号的结构组成、性能指标加以描述。

4.包装说明

综述资料应包括有关产品包装信息，应当说明与灭菌方法相适应的初包装信息。

5.适用范围和禁忌症

申请人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症。

6.与已上市产品的比较

申请人应综述同品种/类似产品国内外研究及临床使用现状、发展趋势。描述本次申报器械与已上市同品种/类似器械的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目建议包括产品名称、结构组成、适用部位、预期用途、产品设计、原材料选择、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期、已上市国家等。已上市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品种/类似产品。

(二) 研究资料

至少应包含如下内容：

1.原材料控制

说明原材料的选择依据，明确产品的起始材料，列明产品生产过程中由起始材料至终产品所需全部材料的化学名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、纯度、聚氨酯红外鉴别和（或）分子组成鉴别（NMR）、分子量及分子量分布、使用量或组成比例、单体/催化剂等残留量或去除方法、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。

原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议。应明确所用原材料的质控标准及检验方法，提交原材料符合相应标准的全性能检测报告。

2.产品性能研究

应当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。应根据产品的性能特点，制定适合产品的技术指标并说明依据。

3.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。

应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准（注：本指导原则中标准适用于最新版本，下同）进行生物学评价或试验，在评价项目选择时应考虑产品累积使用的接触时间。

4.灭菌工艺研究

参考 GB 18280-2000《医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求辐射灭菌》、GB 18279-2000《医疗器械环氧乙烷灭菌确认和常规控制》和 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》等相应规定，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，并应开展以下方面的确认：

- （1）产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌/灭菌方法等工

艺过程对于聚氨酯泡沫敷料的影响。

(2) 包装与灭菌过程的适应性。

(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} 。

(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, 并提供研究资料。

5. 产品有效期和包装研究

应提供产品有效期的验证资料。在稳定性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, 如在成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, 以及产品的稳定性和批间可重复性。还应通过无菌检测或包装完整性检测证明产品在有效期内保持无菌状态。

产品包装验证可根据有关国内、国际标准进行, 提交产品的包装验证报告。

6. 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。

(三) 生产制造信息

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, 对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。对生产加工过程中所使用的添加剂、助剂等(如调色剂、发泡剂、脱模剂等)均应说明起始浓度、去除措施、残留浓度、

对残留量的控制标准、毒性信息以及安全性验证报告。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。

（四）产品风险分析

按照 YY/T 0316-2015《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。申请人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：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

产品风险管理报告包括风险分析、风险评价、风险控制概述的产品风险管理资料。至少应包括：

- 产品安全特征清单
- 产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列、危害处境和可能发生的损害之间的关系）
- 风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表：对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考YY/T 0316附件。

（五）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》的法规要求。申请人应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术要求与检验方法。对申请人宣称的产品的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准，产品

技术要求中的试验方法均应为已验证的方法。若对公认标准中的试验方法有所修改,应说明修改的内容及原因,并提交验证资料。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款,应说明不适用的原因。

常见的技术指标包括以下几点(不限于此):

- 液体吸收量
- 液体吸透量(具有阻水层的聚氨酯泡沫敷料)
- 水蒸气透过率
- 阻水性(具有阻水层的聚氨酯泡沫敷料)
- 持粘性(有粘贴性的聚氨酯泡沫敷料)
- 剥离强度(有粘贴性的聚氨酯泡沫敷料)
- 酸碱度重金属含量
- 环氧乙烷残留量(环氧乙烷灭菌的聚氨酯泡沫敷料)
- 阻菌性(具有阻菌性的聚氨酯泡沫敷料)
- 无菌
- 其他

如有不适用的项目,请予以说明。

产品技术要求中应明确产品的适用范围,列明规格型号并阐明各规格型号之间的区别和划分依据,写明产品结构及其示意图,产品各组成部分的材料、组成比例及所符合的标准等内容。申请人应考虑添加剂、助剂等物质的残留(如调色剂、发泡剂、脱模剂等),非预期产物的潜在毒性等问题,必要时在产品技术要求中加以控制。对于充填料条状产品,建议根据其特点和在临床上所需达到的性能,增加相应的技术指标要求。若产品标示为无热

原，应在产品技术要求中规定。

列明产品的原材料、灭菌方法、有效期、初包装等信息。

（六）产品注册检测

注册检测资料应包括注册检测报告及相关的说明文件。检测报告应由具有医疗器械检验资质的检验机构出具，产品在检验机构承检范围内，检验机构出具产品技术要求预评价意见表。若申报的产品包括多个型号，选取检测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。

（七）产品动物实验

对于适用范围、宣称功效、作用机理、材料工艺等与已上市产品存在较大差异的，在开展人体临床评价前有必要进行动物实验初步确认其安全有效性的产品，应提交动物实验资料。

建议申请人建立与拟申报产品预期用途相对应的动物模型。

（八）产品临床评价

1. 聚氨酯泡沫敷料的临床评价考虑

聚氨酯泡沫敷料的临床评价应遵循医疗器械产品研究和开发的基本规律，通过科学的过程来评估产品临床效果和潜在风险，最终确定产品的安全性和有效性，并为产品使用说明书的撰写提供依据。在进行临床评价之前，应明确聚氨酯泡沫敷料的临床作用机理、对伤口的预期作用效果，可能带来的风险和可能出现的不良事件，并在临床评价时予以充分考虑。

根据《关于发布免于进行临床试验的第三类医疗器械目录的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 13 号），主要由聚氨酯泡沫组成，预期用途仅限用于覆盖创面，吸收创面渗

液的聚氨酯泡沫敷料，可免于进行临床试验，但豁免情况不包括以下情况：（1）适应症宣称可以促进上皮化、引导组织再生、促进伤口愈合、减轻疼痛、止血、减少疤痕、防粘连等作用的产品；（2）宣称可以用于体内伤口、三度烧伤、感染创面、坏死组织较多的创面、发生创面脓毒症的患者等情况的产品；（3）含有活性成分的产品：如药品/药用活性成分、生物制品/生物活性成分、银、消毒剂等；（4）其他新型产品。

对于符合豁免条件的聚氨酯泡沫敷料，申请人提交申报产品相关信息与《免于进行临床试验的第三类医疗器械目录》所述内容的对比资料，以及申报产品与《免于进行临床试验的第三类医疗器械目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明和相应支持性资料。

对于不符合豁免条件的聚氨酯泡沫敷料，应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》进行同品种产品的临床数据对比、分析、评价，并按照该指导原则要求的项目和格式出具评价报告，或通过临床试验来论证产品临床应用的安全有效性。

2.聚氨酯泡沫敷料临床试验的基本要求

对于聚氨酯泡沫敷料，如需开展临床试验，应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》等相关文件的要求。对于所宣称的产品功效，申请人应提交相应的、充分的、具有临床和统计学意义的临床数据支持。

（1）临床试验目的和类型

医疗器械临床试验的目的是对申请注册的聚氨酯泡沫敷料

是否具有安全有效性进行科学验证。据此研究目的选择合理的研究设计类型，对该产品在使用环境、应用于目标人群时的效果进行准确评估，为临床试验确定重点，也为确定产品上市后，产品说明书上所标示的适应症提供临床试验证据。建议申请人采用随机、对照、前瞻性研究设计。

不同伤口的病因、病程发展、预期愈合时间、治疗方法、标准护理方式等均存在差异，针对不同的伤口类型建议提交相应的安全性和有效性临床数据，来支持申报的预期用途。

（2）研究人群

临床试验研究人群的选择，取决于产品预期使用的创面类型和程度。在试验开始之前，申办者首先应根据聚氨酯泡沫敷料的特性和作用机理确定临床应用时的适应症人群，即患有某种类型伤口的患者，并根据临床试验的特点和可能的影响因素，制定入选/排除标准。这些标准除能够代表研究人群的特征外，还应该考虑可能对临床效果评价产生影响的相关因素进行控制。另外，需确定产品临床应用时的禁忌人群，如对聚氨酯泡沫敷料所含成分过敏的患者及其他不适合使用的人群。

（3）对照组选择

建议选择已上市的、有足够证据证明其治疗有效性的对照产品，并说明选择的依据，对照组和试验组患者都采用相同的治疗方法、标准护理等。为减少偏倚，临床试验应做到严格的随机分组，并且在采集临床试验观察指标时，要有防止主观倾向性的措施，必要时请第三方作为试验终点的判定者。

（4）样本量估计

临床试验方案中应给出估计样本量大小的依据和方法。研究中所需样本量与研究目的、主要评价指标、个体间变异程度有关，还与假设检验的具体内容以及 I、II 类错误、组间客观差异的大小有关，不同类型研究设计对样本量也有影响。对样本量进行估计时还应该考虑到受试者退出试验以及其他可预见的偏离试验方案的情况。

(5) 评价指标

敷料宣称的预期用途通常有两大类：改善伤口愈合；改善伤口护理。申请人应根据产品宣称的预期用途，选择相应的评价指标。对于宣称具有某项功能的产品（如促进上皮化、引导组织再生、促进伤口愈合、减轻疼痛、止血、减少疤痕、防粘连等等），应比较试验组与对照组的差异是否具有临床统计学意义。

评价指标应至少包括有效性指标和安全性指标，对不良事件和禁忌症应有处理和预防措施，以减少患者的风险。临床试验过程中还需记录创面治疗护理情况、全身或局部用药的情况、患者基础疾病控制情况等影响因素。

①有效性评价指标（不限于此）：

A.主要疗效评价指标：创面闭合率

创面闭合率=（治疗前创面面积-治疗后创面面积）/治疗前创面面积×100%。

若选择创面完全闭合的时间点作为临床试验观察终点，应记录创面闭合时间。“完全闭合”是指皮肤的完整性得到恢复，创面闭合时间是指创面闭合率达100%的天数。如果伤口的完全闭合仅能持续很短的一段时间，则这种闭合的临床意义非常有限。这

种情况通常建议继续对评估指标进行测定，并进行研究。

鉴于聚氨酯泡沫敷料可能不用于创面愈合的整个周期，而通常用于创面渗出期或其他需使用情况，可选择创面未完全闭合的时间点作为临床试验观察终点，记录创面闭合率，观察创面愈合速度，说明各观察时间点和观察终点选择的依据，并评估使用聚氨酯泡沫敷料后对整个创面愈合周期的影响。

B.次要疗效评价指标：如伤口感染发生率、疼痛程度、渗出量、体液流失量、出血情况、产品使用是否方便、产品是否粘连伤口的新生肉芽组织、伤口愈合后质量（如愈合后疤痕情况、愈合皮肤的轮廓和感觉、皮肤斑纹或色泽的正常化）等。

②安全性评价指标（不限于此）：

A.全身/局部反应及安全性

试验过程中观察患者全身反应及局部皮肤/粘膜有无刺激性，对于创面敷料记录创面分泌物及肿胀、疼痛等情况，是否加重创面感染、延缓创面愈合等。记录患者更换产品时有无明显疼痛，是否在治疗中或治疗后出现不同于治疗前的症状或不适，如治疗部位局部创面或创面周围皮肤有无改变（如颜色改变、肿胀、痒或疹等），有无全身不适。伤口深部软组织、韧带、骨膜或关节囊若出现不良变化，也应进行评估。当出现的伤口恶化现象（红肿、疼痛、感染、组织坏死、伤口大小增加、发热、需要重复清创或截肢等其他外科手术干预等）与试验产品相关时，或出现严重不良事件时，应考虑暂停临床试验。

B.实验室检查指标：白细胞数目、细菌培养等。

C.统计不良事件发生率及程度

对于医疗器械的安全性评价,应该尽可能从每个临床试验中搜集相关的安全信息,最为常用的方法是通过受试者主动报告或研究者非诱导式询问试验过程中发生的所有不良事件获得。在临床试验过程中所有的安全指标都应该引起足够的重视。

(6) 临床终点的评估和量化

对临床试验来讲,评估临床终点的方法应预先确定,并在临床试验整个过程中做到统一规范。确定临床终点的时间,应基于所应用创面的疾病自身发展特点、产品宣称功效等来确定。在临床试验过程中需要定期对伤口进行测量,伤口的评分系统是决定研究有效性的基础,临床试验可以采用医学界已广泛接受的评分系统。对伤口特征进行评估量化的方法学,目前正处于不断的发展过程中,不论使用何种方法,建议考虑以下因素:

① 伤口的分类

参照国际公认的伤口分类及分级标准,确定伤口的大小、部位、持续时间、全身伤口总面积等,如存在多处伤口,要明确目标评价伤口。

② 伤口的大小

测量伤口大小与其他伤口评估的参数,包括渗出液、坏死组织、腐肉、肉芽组织、窦道、潜行等,都是反映伤口变化的客观数据。常用的伤口测量方法有最大长度法、钟表法、复合法、照片法和循迹法等。

③ 伤口外观影像记录

建议对所有的研究部位都采用统一标准的照相和成像程序,记录临床观察时的伤口外观,并对病历报告表(CRF表)中所

记录的测量结果进行确认。

④感染

临床上可以通过脓液、红肿、温度、渗出物、气味、疼痛、发烧、白细胞增多等症状和体征,以及病变部位取样和细菌培养,来评估伤口是否发生了感染。若患者抵抗力很低,发热、疼痛及白细胞增多等症状在临床上可能并未出现,此时可采用活组织检查的方法进行定性、定量培养,以确认是否发生了伤口感染并指导抗感染治疗。

(7) 统计分析

在设计临床试验方案时,应考虑选择适合的统计分析方法,在统计分析前应制订详细的统计分析计划,并注意以下几点:

①统计分析方法

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。建议在 ITT (意向性治疗) 分析集进行统计分析,对于未能观察到安全性或有效性终点的受试者,应进行灵敏度分析,建议按照失败或者无效计算。

②基线资料的统计分析

在随机对照临床试验中,对入组时两组基线资料的均衡性分析可以评判临床试验的随机化方案执行质量。基线资料不仅包括受试者人口学资料,还应包括有效性评价指标。

③有效性指标的假设检验与总体参数估计

在统计分析计划中对主要疗效指标的统计假设应预确定一个明确的检验假设,如进行与标准治疗对照试验的优效性假设、与已上市对照产品的非劣效假设等进行检验外,并正确选用相应

的统计检验方法进行分析，对主要疗效指标的总体疗效范围进行估计，同时还应对聚氨酯泡沫敷料的次要疗效指标和有关产品性能特征进行统计分析，以满足临床试验目的的要求。

④安全性指标的统计描述

对试验期间发生的所有不良事件均应进行分析，将可能与聚氨酯泡沫敷料有关的不良事件作为不良反应报告，并以分组列表方式直观表示，所列表应按不良事件累计系统显示其发生频度、严重程度以及与所用聚氨酯泡沫敷料的因果关系。

（九）产品说明书、标签和包装标识

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》的要求，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.进口产品说明书中内容应忠实于原文，提交完整版的原文说明书、标签及中文翻译件。

2.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。

3.使用说明应详细阐明所申报产品应用于患者时具体的操作步骤，是否需要配合其他产品使用。

4.在说明书中明确产品的禁忌症、针对产品特点的特殊注意事项、警示信息、可能的不良反应及处理措施等，如对产品中所含成分过敏的患者不能使用等。

5.说明书中列出的性能测试或试验研究结果，应注明是来自体外试验、动物实验，还是人体试验。

6.产品的储存、运输要求。

7.其他应载明的内容。

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650号）
2. 《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 第4号）
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）
4. 《关于发布免于进行临床试验的第三类医疗器械目录的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第13号）
5. 《关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）
6. 《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令 第25号）
7. GB/T 16886 《医疗器械生物学评价》系列标准
8. YY/T 0471 《接触性创面敷料试验方法》系列标准
9. YY/T 1293.2-2016 《接触性创面敷料第2部分：聚氨酯泡沫敷料》
10. YY/T 0316-2015 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》
11. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds- Developing Products for Treatment[M]. 2006, 1-22.
12. 《单纯性和复杂性皮肤及软组织感染抗菌药物临床试验指导原则》（国食药监注〔2012〕122号）

四、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。