

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2024.01.004

医疗器械产品稳定性研究及审评思路

仲志真, 段世梅, 顾旻铭

(上海市医疗器械化妆品审评核查中心, 上海 200020)

【摘要】目的 通过回顾中国及美国与医疗器械稳定性研究有关的指导性文件和标准, 指导医疗器械注册申请人在医疗器械全生命周期内结合风险管理开展产品稳定性研究活动, 也为技术审评人员在审评相关内容时提供思路。**方法** 从货架有效期、使用稳定性、运输稳定性 3 个方面论述稳定性研究的内容, 针对每个方面提供验证方案的设计思路, 并从审评的角度为注册申请人在注册申报时如何提交一套完整的、便于审评人员研判的研究资料提供建议。**结果** 随着科技的发展, 医疗器械的复杂性不断提高, 因此产品稳定性研究是一个持续发展的过程, 需要企业和审评人员用科学的方法进行研究与判定。

【关键词】 产品稳定性研究; 货架有效期; 使用稳定性; 运输稳定性; 风险管理

【中图分类号】 R197.39

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242 (2024) 01-0021-06

Stability Research and Review Guidelines of Medical Device Products

ZHONG Zhizhen, DUAN Shimei, GU Yangming

(Shanghai Medical Device and Cosmetic Evaluation and Verification Center, Shanghai 200020, China)

【Abstract】Objective To guide medical device registration applicants to carry out product stability research activities combined with risk management in the whole life cycle of medical devices by reviewing the guiding documents and standards related to medical device stability research in China and the United States, and to provide ideas for technical reviewers when reviewing related content. **Methods** The contents of stability research were discussed from shelf life, use stability and transportation stability, and the design ideas of verification scheme were provided for each aspect. From the perspective of review, suggestions were provided on how to submit a complete set of research data which was convenient for reviewers to study and judge. **Results** With the development of science and technology, the complexity of medical devices is increasing, so product stability research is also a continuous development process, which requires enterprises and reviewers to use scientific methods for research and judgment.

【Key words】 Product Stability Studies; Shelf-Life; Service Stability; Transport Stability; Risk Management

0 引言

2017 年 8 月, 原国家食品药品监督管理总局发布的《医疗器械分类目录》有 22 个子目录, 子目录又下设 206 个一级产品类别和 1 157 个二级产品

类别^[1]。医疗器械种类繁多, 但大多数从原材料采购、生产、销售到使用, 都有一定的时间间隔。因此, 研究医疗器械在一定期限内的稳定性是保障医疗器械使用安全、有效的重要手段。

收稿日期: 2023-10-30。

作者简介: 仲志真, 女, 江苏省江阴市人, 本科生, 从事医疗器械审评技术及法规研究, 电话 (Tel.): 021-33163589-3001, 邮箱 (E-mail): zhongzhizhen@smda.sh.cn。

美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 1991 年 4 月颁布了《医疗器械货架寿命指南》^[2], 该指南建议参考《美国药典》选择影响医疗器械货架寿命的变量并建立评价准则, 给出了货架寿命评价路径。例如, 应从产品生产前或发生变更时就根据设计、材料、生产过程、包装、灭菌等因素提前考虑或审评其对成品货架寿命的影响, 必要时, 应先启动这些因素的稳定性研究。该指南中还规定了医疗器械货架寿命的建立和测试必须形成书面程序, 包含 7 个方面的要求。从该指南中可以看到, 21 CFR PART 809 (诊断试剂法规)、21 CFR PART 814 (上市前许可)、21 CFR PART 820 (良好的生产管理规范) 法规中有要求进行货架寿命研究的条款, 而且 FDA 器械与放射健康中心自 20 世纪 80 年代中后期就陆续发布了各种政策和内部指南性文件, 用于指导该中心审评人员和企业充分理解医疗器械如何满足其分销地区的法规要求, 在这些政策和内部指南性文件中包含货架寿命的内容。可见, FDA 非常重视医疗器械货架寿命对产品预期用途的影响, 在产品上市前和上市后都有针对寿命研究的法规或指南。

近些年, 我国医疗器械的监管法规及技术管理指导原则也在发展。在国家药品监督管理局 (以下简称“国家药监局”) 公布的《关于医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》(国家药监局 2021 年第 121 号)^[3] 中, 附件 5《医疗器械注册申报资料要求及说明》中的“非临床资料”一项明确要求提供“稳定性研究”资料。从目前的技术审评过程来看, 注册申请人提交的产品稳定性研究报告内容质量有所提升, 但仍然存在一定的不足之处。李建平等^[4]在总结 2021 年度上海市第二类无源医疗器械技术审评发补中的常见问题时, 提到有效期和包装研究的发补率占比 68.1%。张龚敏等^[5]在总结广东省第二类无源医疗器械技术审评常见问题时也提出了产品有效期方面的问题。可见, 虽然产品稳定性研究已不再是陌生的话题, 但要做好产品稳定性研究、证明产品稳定性研究的合理性和有效性, 对医疗器械注册申请人来说有一定的难度。本文旨在通过回顾与医疗器械稳定性研究有关的注

册指导原则及标准, 指导医疗器械注册申请人在医疗器械全生命周期内结合风险管理开展产品稳定性研究活动, 建立合理的稳定性研究方案, 提交完善的稳定性研究报告, 也为技术审评人员在审评相关内容时提供思路。

1 产品稳定性研究的内容

FDA 发布的《医疗器械货架寿命指南》^[2] 中对货架寿命和使用寿命进行了定义: 货架寿命是指商用医疗器械保持其适当的预期用途的期间或期限, 在此期限之后, 一定比例的医疗器械可能不再按预期功能运行; 使用寿命是指实际使用的持续时间, 或者在某些变化导致医疗器械无法实现其预期功能之前重复使用的次数和持续时间。国家药监局医疗器械技术评审中心针对不同的产品种类(器械)(如无源植入性、有源和可重复使用医疗器械)发布了通用指导原则(已实施或征求意见稿)。《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则(2022 年修订版)》^[6] 将产品稳定性研究分为货架有效期、使用稳定性和运输稳定性 3 个方面。其中, 货架有效期和运输稳定性包含产品自身性能稳定性和包装性能稳定性两个方面, 而使用稳定性一般是指产品在使用过程中的使用效期、次数、周期等, 主要与产品性能有关。《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》^[7] 重点讲述了有源医疗器械使用期限的影响因素、评价方法等。从文献 [6] 和文献 [7] 的对比来看, 文献 [6] 侧重产品稳定性研究中的货架寿命研究, 而文献 [7] 侧重产品使用稳定性研究。虽然这两个指导原则关注的产品(器械)种类不同, 但在理解产品的稳定性研究上具有互通性, 研究思路、方法可以相互参考。例如, 有源设备中的部分组件使用的是高分子材料, 即使在投入使用前放置不用也会老化, 需要考虑其在货架寿命期内老化对设备性能的影响; 在某些产品的专用注册技术审查指导原则中也有针对具体产品提出的特定要求, 也应参考。

注册申请人了解稳定性研究的目的和方向后, 除直接采纳已有的通用或专用指导原则外, 还应将其研究系统地纳入产品的全生命周期管理过程中。在设计开发初期可以参照国家标准《医疗器

械 风险管理对医疗器械的应用》(GB/T 42062—2022),根据产品预期用途、设计、原材料、制造工艺、消毒灭菌、包装、储存运输、使用环境、使用人群、使用频率和强度等,识别与产品稳定性有关的风险和安全特性,确定影响因素及是否需要最终产品进行稳定性研究。在产品开发阶段,应采用加速老化的方法进行研究,产品上市后,还应根据实际应用情况进行实时研究。

2 产品稳定性研究方案设计

注册申请人识别了与产品稳定性研究有关的风险之后,应分析风险发生的频率和严重程度,对不可接受的风险,应在产品设计输出阶段采取控制或防范措施,并验证措施的有效性和可实现性(可行性)。针对措施的有效性,应在设计验证或设计确认阶段,参考与产品相关的指导原则或标准,设计合理的验证方案。

2.1 货架有效期验证方案设计

在审评过程中发现,部分注册申请人提交的货架有效期验证报告一般通过分析文献[6]中列举的影响货架有效期的内外部因素对产品型号与规格的影响,选择进行有效期验证的典型产品。从该类报告中可知,还存在注册申请人对货架有效期验证思路理解错误的情况。注册申请人应清楚货架有效期的合理性是通过评价生产完成的产品经过一定时间后其产品性能或包装性能是否符合要求来判定的。因此,在文献[6]中列举的影响货架有效期的内外部因素是用来分析产品性能或包装性能是否会随着时间的变化而受其影响的。根据以上情况,建议注册申请人按照如下步骤进行货架有效期分析与验证。

(1) 列出产品性能或包装性能。

(2) 针对每项性能识别其随时间变化的影响因素。如果性能不随时间变化,则可以不对其进行货架有效期验证。

(3) 判定每项影响因素允许的阈值或范围。

(4) 根据前面的步骤输出随时间推移而受影响的性能及产品生产、运输、存储等条件。

(5) 针对需要评价的性能,识别型号规格之间的差异,确定需要进行验证的规格。如果经对比分析,发现可选择任意型号规格,建议优先选择

注册检验或内部设计验证过的规格,以便验证结果对比。

(6) 确定验证终点和样本量。

(7) 开展验证并对验证结果进行评价。

在以上步骤中,步骤(2)和步骤(3)是关键。注册申请人只有对产品的预期用途、原材料、包装、制造方式、运输储存环境等及它们之间的相互作用、相互影响了解清楚,才能做出透彻的分析,也只有这两个步骤结果正确,才能保证后面的分析及验证活动是充分的、有效的。在审评过程中发现,有注册申请人在加速老化试验验证时设置环境湿度为60%,而提交的说明书和标签中关于储存的要求是湿度不超过80%,两者不匹配。同时,某些产品在实时老化试验报告或产品不良事件/不合格报告汇总中,出现产品的不锈钢组件生锈需要重新采取防护措施的情况,经过原因分析,发现是储存湿度在某段时间较高造成的。由此可知,如果设置的环境验证条件未模拟真实状况或实际的储存条件,未按照验证条件进行维护,将影响产品真实的货架寿命设置。

2.2 使用稳定性验证方案设计

文献[6]对产品使用稳定性进行了定义,即“产品应在正常使用、维护(如适用)情况下的生命周期内维持其安全性和有效性”,与美国FDA《医疗器械货架寿命指南》中对使用寿命的定义一致。与货架有效期验证方案的设计思路相似,应先确定需要评价的产品使用性能及其影响因素,再选择典型产品,确定评价方法和判定准则,设计完整的验证方案。从使用稳定性的定义来看,可以根据产品类别进行验证内容的区分。

2.2.1 一次性使用无菌介入医疗器械

这类产品的使用稳定性一般是指产品在使用过程中的性能,该性能一般转化为产品技术要求中的性能或功能评价项目,如用于评价穿刺针穿刺性能

2.2.2 无源植入性医疗器械

的性能、功能。因此,其使用稳定性验证可以与产品性能研究、验证一起进行。

使用稳定性包含产品在使用过程和植入后的性能、功能。与一次性使用无菌介入医疗器械相

比,需要验证无源植入性医疗器械长期植入后的机械性能、生物相容性等。这些性能一般不写在产品技术要求中,但注册申请人应提交研究资料。因为无源植入性医疗器械的原材料(大体可分为性能稳定的材料、可降解的吸收材料、动物源性材料)不同,所以使用稳定性研究的内容区别较大。常规的、性能稳定的材料(如金属材料、聚醚醚酮材料等)在植入后,主要研究其机械性能随使用时间的变化关系,如外科植入物脊柱用钉棒系统的拉伸疲劳性能、金属支架使用数百万次后的径向支撑力变化。对于可降解的吸收材料,除了考虑其植入后机械性能的变化,还要考虑材料自身的物理化学特征变化、降解产物及其影响、生物相容性等,注册申请人应通过模拟体液中的疲劳试验研究、体外降解试验研究、动物试验研究甚至临床试验研究来证明产品植入后使用的安全有效性。例如,《可吸收性外科缝线注册技术审查指导原则》^[8]规定,“申请人应提供降解周期、降解产物的研究资料,提供产品降解速率和产品主要性能(如抗张强度)随着时间而变化的研究资料。降解特性说明中应包含图表,以说明可吸收缝线的残留抗张强度的持续时间具有临床意义”。

2.2.3 有源医疗器械

使用稳定性主要研究在产品使用期限内由外界能量(如电能)提供的安全有效性能随时间的变化特征;在不同的临床应用场景下,产品在正常使用或极限使用条件下的使用次数或使用时间段;设备部件维护、维修和保养对产品性能的影响;部分有源设备与可重复使用的耗材配合使用达到预期用途时,可重复使用的耗材作为系统的一部分,重复清洗、消毒、灭菌对产品性能的影响。考虑到有源医疗器械的复杂性,可以对产品不同部件采用不同的方式进行稳定性分析。例如,关键电子元器件可以使用可靠性预计或可靠性仿真方法来评估,机械部件的稳定性则与无源医疗器械研究有相似性,可以采用设计合理的疲劳试验来评估,也可以通过从设计、材料、性能指标、工艺流程、工作环境、临床使用频率与强度等方面与同类产品进行对比分析,并收集临床使用数据,推断产品的稳定性,参考同

类产品的使用期限制定合理的使用期限。

2.3 运输稳定性验证方案设计

运输稳定性主要研究运输过程中环境(温度、湿度、气压等)变化、跌落、碰撞、振动、加速度等对产品及其包装造成的影响。运输稳定性验证一般采用模拟的形式进行,欧盟、美国及中国均有一系列完整的标准对运输稳定性验证进行指导,如ISTA 2A/3(欧盟)、ASTM D4169(美国)、GB/T 4857(中国)系列。注册申请人大多数情况下会提供模拟运输验证报告,却很少说明模拟运输验证的设计分析过程,这就为审评人员的审评带来了麻烦,使其无法清楚地了解注册申请人模拟运输验证的路径选择是否正确、充分,是否达到了预期目的。造成这种现象的原因可能是模拟运输试验大多是注册申请人委托第三方进行的,注册申请人并未完全按照标准对产品所经受的运输过程进行分析及设计试验方案,而是通过与第三方的沟通,并向第三方提供产品、运输等信息,由第三方选择试验标准出具试验报告。在现行的注册技术审评背景下,注册申请人要想设计完整的运输稳定性验证方案,可从以下几个方面考虑。

(1) 模拟运输模型的选择。详细阐述产品的包装方式、装载方式、运输方式(如陆运、空运或海运)、环境、预计上市区域等,然后选择适用的标准和模拟运输模型。例如,如果要申请在美国上市,则首先选择美国标准,ASTM D4169的测试计划列出了18种试验模型用于模拟运输单元在从生产制造商到客户的特定路线中预期发生的危险因素,注册申请人可以根据实际需求选择合适的试验模型来评价运输设计的安全性和有效性。

(2) 模拟运输试验后评价标准的建立。一般应从产品性能和包装性能两个方面识别正常运输和故障运输条件下可能受影响的性能,据此确定模拟运输试验后需要评价的性能。

(3) 典型产品的选择。针对模拟运输试验的影响因素和产品需要评价的性能,分析产品型号与规格对试验的影响,从而选择典型产品。

通过以上分析,可保证运输稳定性验证方案的有效性,也便于审评人员获取有效信息,快速评估。

注册申请人常常纠结的一个问题是如何确定运输稳定性验证与货架有效期验证的先后顺序。这需要通过分析两者的相互影响来确定。如果两者互不影响,可分开独立进行试验;如果运输造成产品的某些性能发生变化影响货架有效期,则先做运输稳定性验证,再做货架有效期验证;如果货架有效期验证结束后产品的某些性能会变化,则先做货架有效期验证,再做运输稳定性验证。

2.4 使用其他医疗器械产品稳定性研究资料代替申报产品研究资料的适宜性论证

当注册申请人进行产品迭代或新产品与已获批产品具有相似性时,可通过与已获批产品进行对比评价的方式论证申报产品的稳定性。

在对比时,至少从以下两点展开分析。

(1) 分析申报产品与已获批产品稳定性的影响因素是否相同。

(2) 分析申报产品与已获批产品之间的相似性和差异性,针对差异性提供充分的证据证明其稳定性。

3 产品稳定性研究在注册申报资料中的体现方式

由前文可知,产品稳定性研究涉及的内容多,验证方式不同,企业提交的报告形式多样。如何将产品稳定性研究形成一套系统的文档在注册申报资料中体现出来,便于审评人员获取、审评,是至关重要的。

第一,注册申请人应清楚地了解产品稳定性研究是一项贯穿产品全生命周期的研究活动,按照风险管理的要求开展。因此,在注册申请人提交的风险管理报告中,可将产品稳定性作为一个风险类别,从危害识别、可预见的事件序列、风险估计和评价、控制措施制定、控制措施实施和有效性验证,到剩余风险评价甚至受益-风险比计算,做一个清晰的列表,简要列明结果性内容,便于审评人员了解产品稳定性研究的来龙去脉,把控风险并针对风险做出决策。

第二,《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》中的附件9《医疗器械安全和性能基本原则清单》包含产品稳定性研究的判别问题。注册申请人应识别该清单中列举的要求,一一分析

产品适用性并写清楚为证明产品符合性所采用的方法、客观证据等文件,便于审评人员查找。

第三,注册申请人在其所提交的产品稳定性研究证明性文件中,应提供完整的验证方案,并一一说明方案设计的理由,这是重点,也是难点。如前文所述,注册申请人在设计试验方案时,应明确试验的目的,然后参照指导性文件或标准,通过分析产品设计(含结构、制造工艺、原材料等)、产品性能和功能及其影响因素、试验的影响因素等,建立试验模型(如加速老化的温湿度控制条件、模拟运输试验的试验顺序),选择具有代表性的产品进行试验。

第四,试验方案中应设定样本量及样本的选取方式、试验通过的可接受标准。一般情况下,产品稳定性研究试验需要评价多个项目,一个项目可能需要评价多个产品,注册申请人虽然很容易为每个评价项目设定接受标准,但常常忽略整个试验的通过标准。例如,是所有项目都必须符合要求才算试验成功,还是根据产品特性或抽样规则来制定试验成功标准?如果试验方案中未设定这些内容,试验后如果出现不合格的情况,则为评价造成了难题:如果默认所有项目都符合要求才算试验成功,则需要重新做试验;如果根据试验结果讨论试验成功标准,则又显得本末倒置。

第五,试验报告是最终试验结果的呈现,其中包含试验数据和判定结果,建议按照试验方案的顺序提供证据和判断,简洁明了。需要强调的一点是,在试验报告中应详细记录实际试验的真实状况,除了体现试验方案中的要求,如果报告内容与试验方案有偏差,还应详细说明偏差内容及偏差对试验过程、试验结果和判定依据的影响。

第六,要注意申报资料书写的规范性、表达的正确性、逻辑关系的清晰性,必要时,可采用图表、条款罗列等便于阅读和理解的方式,以提升审评人员获取、掌握重点信息的便捷性。

4 总结

综上所述,产品稳定性研究包含产品投入使用前的货架有效期研究、产品投入使用后的使用稳定性研究和运输过程中的运输稳定性研究,注册申请

人应多关注国内外发布的产品注册指导原则和相关标准, 及时掌握技术发展动态及审评要求, 与风险管理活动结合, 将其转化为产品设计开发过程中的活动, 在不同的阶段开展不同的活动, 由点到线, 将产品稳定性研究串联起来。除了设计开发过程, 在产品上市后, 还应当及时收集相关信息, 如生产过程中和生产后的产品储存与运输信息、来自客户的使用和维修维护信息等。通过对真实信息的分析, 判定产品稳定性风险与设计开发阶段识别的风险是否一致, 必要时重启产品稳定性研究。

医疗器械稳定性研究在美国已经有几十年的历史, 而我国医疗器械监管起步晚, 医疗器械稳定性研究及要求是在参考欧美等国家和地区制定的法规、标准的基础上逐步发展起来的, 虽然目前发布了各类指南性文件和标准, 但由于医疗器械品种复杂, 跨学科广, 而且能够随着科学技术的发展(如新材料、新工艺的应用)而迅速发展, 因此, 产品稳定性研究是一个持续发展的过程。企业应根据产品特性设计稳定性研究方案, 审评人员应根据科技发展情况进行研判。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布医疗器械分类目录的公告 [EB/OL]. (2017-09-04) [2024-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170904150301406.html>.
National Medical Products Administration. Announcement of the general administration of China on the publication of the classified catalogue of medical device [EB/OL]. (2017-09-04) [2024-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20170904150301406.html>.
- [2] GEOFFREY S. CLARK. Microbiologist. Division of small manufacturers assistance office of training and assistance, center for devices and radiological health food and drug administration. Shelf Life of Medical Devices. April 1991.
- [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 [EB/OL]. (2021-09-30) [2024-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20210930155134148.html>.
National Medical Products Administration. Announcement on the publication of medical device registration application data requirements and approval certification document format [EB/OL]. (2021-09-30) [2024-03-01]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20210930155134148.html>.
- [4] 李建平, 储云高, 余小燕. 上海市第二类无源医疗器械技术审评发补常见问题解析 [J]. *中国医疗器械信息*, 2020, 42: 4-6.
LI Jianping, CHU Yungao, YU Xiaoyan. Analysis of common problems in the technical review and supplement of Shanghai's class II passive medical devices [J]. *China Medical Device Information*, 2020, 42: 4-6.
- [5] 张龚敏, 李凤梅, 何译文, 等. 二类无源医疗器械技术审评常见问题解析 [J]. *中国医疗器械信息*, 2019, 35: 4-6.
ZHANG Gongmin, LI Fengmei, HE Zewen, et al. Analysis of common problems in technical review of class II passive medical devices [J]. *China Medical Device Information*, 2019, 35: 4-6.
- [6] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 关于发布无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则(2022年修订版)的通告 [EB/OL]. (2022-03-16) [2024-03-01]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpgzgg/gztg/20220316164500666.html>.
Center For Medical Device Evaluation, NMPA. Circular No. 12 of 2022 on The Release of Guidelines for the Stability Study of Passive Implantable Medical Devices (Revised 2022) [EB/OL]. (2022-03-16) [2024-03-01]. <https://www.cmde.org.cn/xwdt/shpgzgg/gztg/20220316164500666.html>.
- [7] 国家药品监督管理局. 关于发布有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则的通告 [EB/OL]. (2019-05-14) [2024-03-01]. <https://www.cmde.org.cn/ffg/zdyz/fbg/fbggy/20190515101100823.html>.
National Medical Products Administration. Notice on the release of guidelines for technical review of active medical device use term registration [EB/OL]. (2019-05-14) [2024-03-01]. <https://www.cmde.org.cn/ffg/zdyz/fbg/fbggy/20190515101100823.html>.
- [8] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 可吸收性外科缝线注册技术审查指导原则 [EB/OL]. (2016-04-26) [2024-03-01]. <https://www.cmde.org.cn/ffg/zdyz/zdyzwbk/20180706105829553.html>.
Center For Medical Device Evaluation, NMPA. Guidelines for the technical review of the registration of absorbable surgical sutures [EB/OL]. (2016-04-26) [2024-03-01]. <https://www.cmde.org.cn/ffg/zdyz/zdyzwbk/20180706105829553.html>.