

ICS 11.040.40
C 45

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0663—2008

无源外科植入物 心脏和血管植入物的 特殊要求 动脉支架的专用要求

Non active surgical implants—Particular requirements for cardiac and
vascular implants—Specific requirements for arterial stents

(EN 14299:2004, IDT)

2008-04-25 发布

2009-06-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

目 次

前言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 预期性能	3
5 设计属性	3
6 材料	3
7 设计评价	3
8 制造	13
9 灭菌	13
10 包装	13
11 制造商提供信息	13
附录 A (资料性附录) 具体项目交叉参照表	15
附录 B (资料性附录) 临床报告事件定义	17
附录 ZA (资料性附录) 本标准条款引用 EU 导则的基本要求或其他规定	20

前 言

本标准结合 EN ISO 14630 及 EN 12006-3,提供了无菌动脉支架和血管内假体的最低要求及对其进行评价的试验方法。

本标准等同采用 EN 14299:2004《无源外科植入物 心脏和血管植入物的特殊要求 动脉支架的专用要求》。

本标准的附录 A、附录 B、附录 ZA 为资料性附录。

本标准由国家食品药品监督管理局提出。

本标准由全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会归口。

本标准起草单位:国家食品药品监督管理局天津医疗器械质量监督检验中心。

本标准主要起草人:樊铂、李立宾、杨建刚、董双鹏、王祚龔。

1111-000 1111

百 頁

STANDARDS PRESS OF CHINA



无源外科植入物 心脏和血管植入物的 特殊要求 动脉支架的专用要求

1 范围

本标准规定了用于矫正或补偿动脉缺陷的动脉支架、血管内假体及其释放过程的具体要求。

为安全起见,在 EN ISO 14630 和 EN 12006-3 基础上,本标准在预期性能、设计属性、材料、设计评价、制造、灭菌、包装及制造商提供信息方面提出具体要求。

本标准适用于在主动脉、颅内动脉的颈部部分、冠状动脉、颅内动脉、外周动脉、肺动脉、升主动脉和内脏动脉中使用的动脉支架和血管内假体。本标准也包括用于治疗动脉瘤、动脉狭窄或其他血管异常的血管内假体。

注 1: 本标准包括输送系统,并且作为植入物释放的一个组成部分。

注 2: 本标准包括用于封堵的覆膜支架。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件,其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准,然而,鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件,其最新版本适用于本标准。

YY 0285.1—2004 一次性使用无菌血管内导管 第 1 部分:通用要求(ISO 10555-1:1995, IDT)

YY 0285.4—2004 一次性使用无菌血管内导管 第 4 部分:球囊扩张导管(ISO 10555-4:1996, IDT)

YY 0450.1—2003 一次性使用无菌血管内导管辅件 第 1 部分:导引器械(ISO 11070:1998, IDT)

YY/T 0640—2008 无源外科植入物 通用要求(ISO 14630:1997, IDT)

EN 12006-2:1998 无源外科植入物 心脏及血管植入物的特殊要求 第 2 部分:血管内假体包括心脏瓣膜导管

EN 12006-3:1998 无源外科植入物 心脏及血管植入物的特殊要求 第 3 部分:血管内器械

ISO 14155-1 用于人体的医疗器械的临床调查 第 1 部分:通用要求

ISO 14155-2 用于人体的医疗器械的临床调查 第 2 部分:临床调查设计

3 术语和定义

EN 12006-3:1998 所确立的及下列术语和定义适用于本标准。

3.1

动脉支架 arterial stent

用于支撑动脉管腔的可植入管状结构,包括血管内假体。

3.2

裸支架 bare stent

未被覆膜或无涂层的支架。

3.3

颅内动脉的颈部部分 cervical segments of cerebral arteries

包括颈内动脉的颅外部分及椎动脉。

3.4

抗挤压性能 crush resistance

植入物在发生永久(或塑性)变形或完全塌陷前耐受载荷的能力。

3.5

输送系统 delivery system

用来将植入物送达靶向位置并且随后被移除的系统或装置。

3.6

直接支架术 direct stenting

在无球囊预扩张的情况下将支架放置。

3.7

“狗骨头”效应 dogboning

在直接支架术中,因球囊近端和远端扩张超出植入物扩张直径而形成的哑铃状变形。

3.8

内漏 endoleak

超出植入物管腔的持续性血流,但仍在动脉瘤囊内或移植物所治疗的邻近血管节段。内漏分为:

- I类 发生于移植物周围且位于接触区的近端或远端;
- II类 由侧支动脉分支返流所引起的;
- III类 由移植物的构造缺陷、密封不充分、或组合式假体各部分间断开所造成的;
- IV类 由移植物的渗透性,常导致动脉瘤囊内造影整体轻度模糊。

3.9

血管内假体 endovascular prosthesis

用经皮穿刺方法放置的血管内假体,如支架移植物,部分或全部置于血管管腔内形成内部通道或血管系统之间形成分流通路。

3.10

植入物 implant

动脉支架或血管内假体。

3.11

植入物的空白表面积 implant free surface area

在植入物圆柱体表面,没有被植入物材料覆盖部分的百分比。

3.12

植入物回缩 implant retraction

植入物从输送系统完全充盈状态下的原始直径,到输送系统卸压后松弛状态下的最终直径之间的变化值,以植入物在输送系统完全充盈状态下所测得直径的百分比表示。

3.13

MRI 相容性 MRI compatibility

植入物用于特定 MRI(磁共振成像)环境时,如满足以下条件,则植入物与 MRI 相容:

- 已被证明不会显著影响诊断信息质量,并且
- 其植入物功能不受 MRI 环境影响。

3.14

标称条件 nominal condition

制造商所声明的植入物在扩张后松弛状态下的直径和长度。

3.15

外包装 outer package

为防止由于储存和/或运输引起损坏而设计的在单包装外的包装物。

3.16

畅通性 patency

植入物在植入后保持管腔通畅的能力。

3.17

径向支撑力(适用于自扩张植入物) radial outward force (for self-expanding implants)

自扩张植入物在相应植入直径下所产生的力。

3.18

对照器械 reference device

选择用来比较试验方法和/或结果的植入物或输送系统。

3.19

自扩张植入物 self-expanding implant

在无塑性形变的情况下,直径在释放前后尺寸增加的植入物。

3.20

升主动脉 supra-aortic arteries

升主动脉起始于主动脉弓向上延伸至颈动脉分叉及椎动脉起始处,这一区域内包括所有供应头部和上肢的动脉:无名动脉、锁骨下动脉及颈动脉。

3.21

单包装 unit package

保持无菌状态的包装。

3.22

腹腔内动脉 visceral arteries

腹腔内动脉包括腹主动脉及其分支、肾动脉、肠系膜上动脉、肠系膜下动脉及髂内动脉。

4 预期性能

YY/T 0640—2008 第4章的要求适用。

5 设计属性

EN 12006-3:1998 第5章的要求及下文适用。

植入物(有或无输送系统)有关设计评价的测试部分(7.2和7.3)的设计属性列示于表A.1(见附录A)。对于特定的植入物和/或输送系统,并非某一类别中所有试验项目都是必须的或可行的。而且,除本标准所提及的项目以外,其他试验项目也可能用于证明与EC导则93/42(1994-6-14)的基本要求相符合。因此表A.1对于一项评价而言是一个框架而不是一个清单。考虑的试验、选择和/或放弃试验的原理都应记录。

6 材料

6.1 总则

YY/T 0640—2008 第6章的要求适用。

注1: 支架输送系统应视为与循环血液接触时间小于24h的外部介入器械。

注2: 在ISO/TC 194,ISO 10993“医疗器械的生物学评价”系列标准正在制定中。

6.2 腐蚀

材料及最终产品对腐蚀的敏感度应在恰当的环境中进行评价。

7 设计评价

7.1 总则

本评价将针对附录A中所列的相关设计属性进行逐一说明。

$$IR(\%) = [(D_{\text{inflated}} - D_{\text{final}}) / D_{\text{inflated}}] \times 100$$

式中:

IR ——植入物从输送系统在完全充盈状态下,到输送系统卸压后松弛状态下最终直径的变化量,以输送系统在完全充盈状态下,所测得直径的百分比表示;

D_{inflated} ——球囊完全充盈后植入物的外径;

D_{final} ——球囊卸压后且稳定条件下植入物的外径(即稳定的最小直径值)。

对于每一植入物要分别计算其近端、中间和远端横断面的回缩率,植入物如果展开和回缩后不是圆形和同心,则应该解释所得到的回缩率数据。应计算每一规格的植入物的回缩率平均值和标准偏差。

7.2.8 疲劳测试

植入物抗疲劳性能评价应证明:在植入物所接触的体内环境中不会导致植入物失效。

应评价植入物尺寸和结构的长期完整性。包括植入物所有零部件的完整性、相互之间的连接和接触区域、预期与血管接触的区域。测试应在模拟体内径向、轴向和其他载荷的条件下进行。

疲劳试验应包括 380 000 000 个周期(相当于 10 年)的体外试验,如果植入物的预期寿命少于 10 年,可以进行较短时间的疲劳试验,但需经过论证。

至少需要对 6 个植入物施加持续性和阶段性并且等同于生理载荷的压力。接受试验的植入物在模拟最恶劣的生理载荷情况下,其变形至少与预期植入状态下的变形一样大。测试频率的选择应该能使植入物的径向位移在测试期间保持在所要求的范围内。疲劳率对材料机械性能的影响可能会限制最高测试频率。例如:在高频下,植入物有可能不出现预期的位移。另外,测试频率可能还受测试仪器的限制。当在某些频率下测试时,有可能产生谐振。

待评价植入物的尺寸和结构的选择,应能代表疲劳失效和其他失效模式的最大可能性,同时失效模式的评估应以适当的工程分析为基础,如应力/应变分析。

球囊扩张植入物的测试应该在室温下进行,而热敏自扩张植入物的测试应该在 $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下进行。

植入物尺寸和测试频率的选择需要论证。

7.2.9 强度

7.2.9.1 植入物破裂强度、纵向拉伸强度、加工吻合强度及缝合强度(如果适用)

EN 12006-2:1998 的 7.4 的要求与下述内容一并适用。

试验应在最终产品上进行。如果合适,也可对移植物材料分别进行。

7.2.9.2 与移植物连接的植入物/附着系统(如粘结、缝合)的强度

评估移植物对于植入物/附着系统的连接强度。

7.2.9.3 纵向拉伸强度

纵向拉伸强度用以评价移植物与植入物/附着系统的连接力。

7.2.10 磁共振成像(MRI)相容性评价

制造商应评价在特定的磁共振成像(MRI)环境下植入物的 MRI 适应性。试验条件和结果应建立文件。

制造商应测定:

- 磁共振成像对植入物的影响程度,如温升、支架位移等;
- 在磁共振成像下,是否存在由于磁场干扰而使植入物产生伪影。

注:在得到充分论证的情况下可用参考文献代替实际数据。

7.2.11 植入物空白表面积

制造商应测定植入物无覆盖的空白或开放区域。以总面积的百分比来表示。

7.2.12 渗透性及孔隙率

EN 12006-2:1998 的 8.2 的要求对成品适用。

按照 EN 12006-2 的要求,测定植入物孔隙率、水渗透性和进水压力。对选择测量的特性应进行论证。

7.3 临床前评价:植入物和输送系统(自扩张和球囊扩张植入物)

7.3.1 总则

如适用,所有的试验都应在模拟血管结构的模型中进行,输送系统也应在临床应用的预期特定使用环境下完成。如果湿度和/或温度会影响试验结果,试验应在温度为 $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、100%的相对湿度空气或水中进行。

7.3.2 尺寸

制造商应明确并建立文件说明输送系统每一部件及其附件的所有尺寸以及轮廓,能使其安全地到达、释放和回撤。

7.3.3 柔顺性

制造商应明确:植入物具有足够的柔顺性——当通过预期血管/动脉解剖结构时,不会影响植入物的功能或导致绞结。还应明确植入物在无绞结的情况下能达到的最小弯曲半径。

7.3.4 结合强度及扭转黏合强度

7.3.4.1 总则

制造商应明确破坏输送系统的结合点和材料所需的力。试验结果应将输送系统与植入物分离的力和从导引导管中回撤输送系统的力二者结合起来评价。试验方法、结果和评价应建立文件。

球囊导管应同时遵循 YY 0285.1—2004 的 4.5 的要求。

7.3.4.2 扭转性

评价输送系统给远端提供足够旋转的能力,以便在与设计约束条件一致的体内结构中输送植入物。

7.3.4.3 推送性

输送系统在无弯曲或褶皱的情况下,测定操作者推送或定位输送系统的能力。

7.3.4.4 追踪性

7.3.4.4.1 总则

测定输送系统在导丝上随导丝头部,沿血管路径包括狭窄的和/或曲折的血管前进的能力。导丝特性应建立文件。对于输送系统在模拟解剖结构中难以通过的部位,应给予评价并以文件形式列出。

7.3.4.4.2 轮廓效应/喇叭口(对于球囊扩张植入物)

对于任何预装的球囊扩张式植入物,制造商应评价植入物通过模拟动脉拐弯处时,其近端和远端与球囊出现径向分离的可能性,以及放置植入物时球囊破损的可能性。植入物外径和球囊外径的差值应加以测量。该差值越大,植入物在通过弯曲时被粘到动脉壁的风险越大。

如果这一测试结果不令人满意,制造商不应使用此植入物进行直接支架术。

7.3.4.4.3 移除力(对于球囊扩张植入物)

对任何已预装的球囊扩张植入物,制造商应测定将已压握的植入物从未扩张的球囊上拔出所需要的力。试验在植入物的近端和远端都应进行:

- 1) 在一个直的输送系统上;
- 2) 在已通过模拟动脉拐弯处后直的输送系统上。

7.3.4.5 球囊试验

7.3.4.5.1 总则

YY 0285.1 和 YY 0285.4 的要求适用。

应在模拟的体内环境下对整套系统进行下述试验。

7.3.4.5.2 球囊充压

应测量球囊充盈至最大推荐充盈压力时所需的最短时间。

使用如下设备:

- 充满 $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水的水浴；
- 温度计；
- 装满临床使用的适当液体的加压装置；
- 秒表；
- 与球囊/支架组合尺寸相适应的环境；
- 导丝。

试验应遵循下述步骤：

- 在导管中放置导丝；
- 将导管放入水浴中，至少 80% 的导管和球囊要浸入水中；
- 至少恒温两分钟；
- 给装有植入物的导管加压至最大推荐充盈压力；
- 测量给球囊充压至最大压力需要的最短时间；
- 给球囊卸压。

7.3.4.5.3 球囊卸压

测量球囊卸压所需时间，评价撤出已卸压球囊的能力。

使用下列设备：

- 充满 $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水的水浴槽；
- 温度计；
- 装满临床使用的合适液体的加压装置；
- 秒表；
- 与球囊/支架组合尺寸相适应的环境；
- 导丝。

试验应遵循下述步骤：

- 在导管中放置导丝；
- 将导管放入水浴中，至少 80% 的导管和球囊要浸入水中；
- 给装有植入物的导管加压至最大推荐充盈压力；
- 给球囊卸压；
- 测量球囊完全卸压所需要的时间；
- 评价从植入物中撤出已卸压球囊的能力。

7.3.4.5.4 最大推荐充盈压力(对于非顺应性球囊)

测定最大推荐充盈压力。

当球囊破裂时应验证裂口为纵向。

使用下列设备：

- 充满 $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水的水浴槽；
- 温度计；
- 装满液体的加压装置；
- 秒表；
- 与球囊/支架组合物尺寸相适应的环境；
- 压力监测装置；
- 导丝。

试验应遵循下述步骤：

- 按照正常临床条件，给导管加压直至球囊破裂(逐渐增加充压速率)；
- 测定平均破裂压力；

- 测定最大推荐充盈压力(有适当安全余量的平均破裂压力)。

7.3.4.5.5 球囊额定疲劳

测定充盈至最大推荐压力的充压周期次数(见 4.4.2 和 ISO 10555-4:1996 的附录 A)

使用下列设备:

- 充满 $37\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水的水浴;
- 温度计;
- 装满水的加压装置;
- 导丝。

试验应遵循下述步骤:

- 将导管的充压口与加压装置相连接;
- 将导管放入水浴中至适当时间并留置在水浴中;
- 给导管加压至最大充盈压力;
- 维持该压力 10 s;
- 给球囊卸压;
- 重复上述步骤,加压、维持压力、球囊卸压 10 次。

如果球囊破裂或其他失效情况发生,记录充/卸压的次数和失效方式。

7.3.4.5.6 “狗骨头”效应

注:直接支架术是临床医生越来越多应用的植入过程。为达到打破动脉粥样硬块同时释放植入物的目的,要求球囊被充压至较高的压力[可达 1.5 MPa(15 bars)]。在这种情况下,若球囊近端和远端的外径超出植入物的外径,则可能会导致对动脉的损伤。

对任何预装的球囊扩张植入物,制造商应评定在充盈至最大推荐充盈压力下植入物释放完成后,植入物直径和球囊近端和远端直径的差值。

如出现不可接受的“狗骨头”效应,制造商不应使用此植入物进行直接支架术。

7.3.5 止血性

YY 0450.1 的要求与下列条款一并适用。应考虑整个系统使得血液流失最小的能力。包括,但不限于以下情况:

- a) 尺寸不匹配
- b) 密封不当;
- c) 其他泄漏。

7.4 临床前评价:动物试验

7.4.1 总则

EN 12006-3:1998 的 7.6 的要求适用。

7.4.2 目的

动物临床前体内试验的目的是评价植入物的释放过程、获得疗效数据和植入物在体内非预期的副作用。本试验用来评价植入物在临床研究中预期用途的适合性。

7.4.3 具体目标

临床前体内试验评价的具体目标:

- a) 评价输送系统到达靶向位置的能力;
- b) 评价输送系统的操作性、可视性和植入物的可视性;
- c) 验证释放的准确性和有效性;
- d) 评定回撤输送系统的能力;
- e) 评价植入物尺寸的适合性;
- f) 评价输送系统和导入鞘的止血性;

- g) 对植入物的位置、结构和材料完整性以及植入物的功能做出短期和长期的评价,并予以解释;
- h) 评价外植体与相关组织/器官的组织学和病理学;
- i) 不良事件。

7.4.4 方案

动物模型的选择应以植入物的预期用途为基础加以论证,确保最大程度上与人体环境符合。

对于冠状动脉支架新增加的重大性能或预期用途,应至少评价 25 个支架。并且对于其中的大多数支架在植入最少 6 个月后进行再次评价。如果提供可接受的论证,研究时间可以缩短。对于血管内假体,至少要对 6 个假体在植入至少 6 个月后进行再次评价。对于未曾在血管植入物中使用过的新材料,要进行更长时间的跟踪观察。

对所有植入物,在此期间至少对 3 个植入物,进行至少两次处死的评价。中期评估的时间由所选动物模型的特征决定,以获取相关终点的信息。有关临床的相关资料包括:植入物的血栓形成性、植入物的内皮化、血管侵蚀、植入物的狭窄或再狭窄等。标记物或植入物可视性以及防止迁移情况应建立文件。

对研究中所有动物进行定期检查。对于生病的动物,记录病因及与植入物的关联程度。研究期间死亡的动物要尽早进行尸检,且将数据记入最终报告。应提供外植体和适当组织/器官的组织病理学评价。

7.4.5 资料获取

对于接受植入物的每只动物至少作以下记录:

- a) 识别资料:
 - 1) 动物来源;
 - 2) 动物识别;
 - 3) 性别;
 - 4) 出生日期;
 - 5) 体重;
- b) 术前资料:
 - 1) 健康状况确认,包括适当的血液检测;
 - 2) 用药情况(如预防性的抗生素);
- c) 术中资料:
 - 1) 手术日期;
 - 2) 手术操作者姓名;
 - 3) 植入过程描述,包括:
 - i) 植入物识别编号;
 - ii) 植入物原位长度和直径;
 - iii) 尺寸冗余量;
 - iv) 全身性抗血小板/抗凝治疗的使用;
 - 4) 置入输送系统和释放植入物的准确性和有效性的评价;
 - 5) 输送系统可操作性和可视性以及植入物可视性的评价;
 - 6) 回撤输送系统的有效性评价;
 - 7) 尺寸适合性及尺寸配置的评价;
 - 8) 失血量及失血部位;
 - 9) 位置、结构和材料的完整性和植入物功能性的评价;
 - 10) 手术近期不良事件;
- d) 术后资料:

- 1) 用药情况,包括影响凝血的药物;
 - 2) 对植入物的内漏、结构完整性、功能性和位置的观察;可视性观测的方法以及日期;
 - 3) 不良事件,发生日期,治疗及结果;
 - 4) 任何与方案有较大偏离的情况;
- e) 最终资料:
- 1) 对植入物的内漏、结构完整性、功能性、开放性和位置的观察;可视性观测的方法和处死日期;
 - 2) 植入物和部件在尺寸、化学和物理性能的全部变化;
 - 3) 外植体和适当的组织/器官的组织病理学评价。

7.4.6 试验报告及附加信息

方案中所有动物的试验结果应记录,即使最终分析没有包括,均需记录和报告。

试验报告应包括下述内容:

- a) 研究方案;
- b) 选择如下内容的合理解释:
 - 1) 动物种类;
 - 2) 植入位置;
 - 3) 植入周期;
 - 4) 评价方法;
 - 5) 观察间隔;
 - 6) 样本量(如动物和植入物数量)。
- c) 结果总结:
 - 1) 动物的计数,包括所排除数据的合理解释;
 - 2) 目标成功率;
 - 3) 不良事件;
 - 4) 早期死亡或处死原因的总结;
 - 5) 操作者对植入物释放的容易程度、可视性和操作性的意见;
 - 6) 任何偏离方案的情况;
 - 7) 对外植体和适当组织/器官的组织病理学总结,包括有代表性的整体图片、显微图片和相应的植入时间;
 - 8) 植入物任何位置、结构和材料完整性以及植入物的功能加以总结;
 - 9) 研究得出的结论;
 - 10) 质量保证和数据审核程序的总结。

7.5 临床评价

7.5.1 总则

EN 12006-3:1998 的 7.7 适用。

ISO 14155-1 和 ISO 14155-2 的要求适用。

7.5.2 目的

临床评价的目的是评价输送系统的性能;评价植入物及其输送系统的安全性和性能。这一评价并不能证明植入物的长期性能。

在获准上市之前,对于每一种新植入物或一种植入物新的临床应用都要实施调查研究;可能影响安全和性能的重大设计更改需要临床评价;对于超出先前评价范围的新增植入物尺寸也需要临床评价。而且在开始临床评价之前,植入物应满足本标准所有适当的临床前试验要求。

7.5.3 具体目标

评价的具体目标应予以说明,应该包括下述内容(见附录 A):

- a) 评价输送系统到达靶向位置的能力;
- b) 评价输送系统的操作性和可视性、植入物的可视性;
- c) 验证释放的准确性和效果;
- d) 评价回撤输送系统的能力;
- e) 评价植入物规格尺寸的适合度;
- f) 评价输送系统和附件的功能性止血能力;
- g) 评价植入物的位置、结构和材料完整性,和植入物短期和长期的功能性;
- h) 观察病变特征和植入物定位情况(长期);
- i) 报告早期和后期的病情转变及原因;
- j) 评价任何外植体和组织/器官组织学和病理学;
- k) 记录值得报告的不良事件。

7.5.4 研究设计、资料获取和最终报告

评价临床结果的方法应预先确定并验证,而且可以考虑使用适当的控制方法。所有接受植入物/输送系统的患者,无论是试验者还是对照者,包括排除在最终分析之外的患者,均应报告。最终报告应包括方案中明确说明接受随访的所有病人(直到最后一个登记的病人)的当前随访数据。病人随访间隔期内至少包括一次在患者离院后和实验终止时的基本评价。

病人随访评价的实际时间安排、次数和评估方法的选择,以获得与未知植入物相关的最佳临床终点数据为目的。

植入物的临床研究应具有前瞻性和多中心研究性。

应验证试验地点的数目。在临床假设的基础上,应用统计原理验证入选病人的数目。计算所登记患者的数目时应考虑共同病症对病人群体预期寿命的影响。

病人随访期的确定与临床评价的目标有关。

对每个病人而言,血管内假体和颈动脉支架的临床研究期间应为 12 个月。在临床研究结束后,建议随访期的时间至少为:颈动脉支架 24 个月,血管内假体 48 个月。

7.5.5 方案

ISO 14155-1 和 ISO 14155-2 的要求或等同出版物适用。

7.5.6 资料获取

研究中每位病人应至少记录以下数据:

注:对照人群的例外情况下面有陈述。

- a) 识别资料:
 - 1) 病人身份;
 - 2) 性别;
 - 3) 出生日期;
 - 4) 研究人员的姓名;
 - 5) 研究机构的名称;
- b) 术前资料:
 - 1) 风险因素如:高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、肥胖、麻醉风险和任何其他心血管风险因素,并提供重程度的衡量和当前治疗情况;
 - 2) 既往血管性介入治疗的总结,包括非外科手术介入和先前的植入物;
 - 3) 介入治疗的紧急性(如急诊手术或择期手术);
 - 4) 诊断标准;

- i) 临床评价;
- ii) 病变的客观评价、入路血管的特征及相关因素(如尺寸、钙化程度和附着区血管成角情况等);
- c) 手术资料:
 - 1) 植入医生的姓名;
 - 2) 手术日期;
 - 3) 植入物的识别资料,包括型号、植入物的可追溯性、尺寸和外形等;
 - 4) 详细的手术过程,包括任何附属的血管手术操作;
 - 5) 相关的用药情况;
 - 6) 操作性、可视性、展开及回撤情况的评价;
 - 7) 渗漏情况的评价;
 - 8) 畅通性、定位及植入物完整性的评价;
 - 9) 值得报告的临床事件(见附录 B);
 - 10) 出院日期;
- d) 基本资料:
 - 1) 考虑到临床目标,注明植入物的位置;
 - 2) 对于动脉瘤的腔内隔绝术,记录与非动脉瘤病变组织接触的植入物长度;
 - 3) 植入后植入物长度;
 - 4) 植入物的内腔直径;
- e) 术后资料:
 - 1) 每次随访日期;
 - 2) 从上一次随访以来的血管介入治疗的总结;
 - 3) 临床研究(对照组和治疗组的评价方案可不同):
 - i) 临床评价;
 - ii) 植入物功能的客观评价(渗漏、移位、畅通性、狭窄百分率、零部件完整性);
 - iii) 靶病变的特性和植入物定位情况的客观评价;
 - 4) 与植入物相关的用药情况,如抗凝剂或抗生素;
 - 5) 值得报告的临床事件:
 - i) 事件、发生日期、严重性、处理方法、结果;
 - ii) 与植入物密切相关的文件记录(如并发症是否与植入物有直接关系?);
 - iii) 与植入物有关系的文件记录(如并发症是否由植入物、患者或技术因素引起的?)。
- f) 患者的退出:
 - 1) 日期;
 - 2) 研究已进行的时间(月);
 - 3) 退出的原因(失去随访,死亡等)。

7.5.7 最终报告

最终报告应包括下述内容:

- a) 研究方案;
- b) 值得报告的临床事件的定义;
- c) 选择下内容的原理解释:
 - 1) 研究的样本量;
 - 2) 对照组的选择;

- 3) 测量方法;
 - 4) 采用的统计学分析;
 - 5) 病人随访问隔。
- d) 结果总结:
- 1) 患者的可数性,包括所排除资料的理由;
 - 2) 与方案重大和/或相关的偏离;
 - 3) 未完成研究病人的总结(如失去随访或死亡);
 - 4) 手术近期(30 d内或者超过30 d但提前出院)和后期值得报告的临床事件的总结;
 - i) 按事件类型分类;
 - ii) 与病人个体其他事件相关的任何事件的详细记录;
 - 5) 输送系统性能的总结;
 - 6) 植入物长期性能的总结(如渗漏、位移、畅通性、部件完整性、变形);
 - 7) 病变长期特性的总结(如动脉瘤尺寸的改变);
 - 8) 与植入物长期性能相关的病变特征的总结(如与渗漏相关的动脉瘤尺寸改变);
 - 9) 血管介入情况的总结;
 - 10) 早期或后期转为开胸手术的总结;
 - 11) 早期和后期死亡的总结;
 - 12) 病理学的总结,如有可能,包括有代表性的整体图片和显微图片;
 - 13) 试验组和对照组的结果对比;
 - 14) 研究结论。

8 制造

EN 12006-3:1998 的第 8 章的要求适用。

9 灭菌

血管内器械应无菌供货,且 YY/T 0640—2008 的 9.1 和 9.3 的要求适用。

10 包装

YY 0640—2008 的第 10 章的要求和下列条款一并适用。

每一器械都应包装于一个单包装内。单包装内所有物品都应是无菌的。每个单包装还应有一个外包装。

11 制造商提供信息

11.1 总则

EN 12006-3:1998 的第 11 章的要求适用。

11.2 单包装

11.2.1 无输送系统的植入物

每一灭菌包装应以文字、短语、符号或图示方式进行标注,至少含下列信息:

- 1) 内容物描述;
- 2) 制造商名称和地址;
- 3) 器械的名称及商用名称(若适用);
- 4) 型号;
- 5) 批号或序列号;

- 6) 灭菌方法及“无菌”标记;
- 7) 一次性使用;
- 8) 终止使用日期;
- 9) 警告或阅读使用手册的提示(符号);
- 10) 尺寸:长度和扩张后松弛状态下的标称外径(范围,如适用);
- 11) 水渗透性,若适用。

11.2.2 带有输送系统的植入物

每一灭菌包装应以文字、短语、符号或图画方式进行标注,至少含下列信息:

- 1) 植入物信息见 11.2.1;
- 2) 输送系统信息,至少包括:
 - 尺寸:导引导管最小要求尺寸,和导丝(内径和外径,如适用);
 - 球囊导管的推荐压力,若适用。

11.3 外包装

每一外包装上不仅应标有 11.2 的所有信息,而且要有适当的存贮与运输指南。

11.4 随附或置于包装内的使用指南

每一灭菌包装或外包装内,内容物均相同,与器械使用指南一并提供。指南应包括下述内容:

- a) 使用适应症;
- b) 适用的禁忌症、注意事项及警告;
- c) 无菌防护和器械准备的推荐方法,包括任何预处理和操作技术;
- d) “无菌、一次性使用”应以显著形式声明;
- e) “勿再次灭菌”或“再次灭菌”信息,如适用;
- f) 可添加和/或可滤去部件的说明,若适用;
- g) 推荐的存贮方法,若适用;
- h) 水渗透性,若适用;
- i) 如与先前版本的使用指南有重大改变,则应在使用指南内或以其他方式指明;
- j) 植入物的 MRI 相容性;
- k) 可视性的推荐方法。

附录 A
(资料性附录)
具体项目交叉参照表

设计属性	植人物完整性	可视性的准确度	降解能力	再次穿越植人物的性能	回撤性能	植人物扩张后性能	贴壁性	止血性	固定有效性	物理通道的适当性	MRI相容性	生物相容性	管壁覆盖率	渗透性及孔隙率
植人物														
6 材料	×											×		
7.2.4 可视性		×	×	×										
7.2.5 抗挤压性能							×		×	×				
7.2.6 径向支撑力							×		×	×				
7.2.7 球囊扩张植入物的回缩									×					
7.2.8 疲劳测试	×													
7.2.9 强度														
7.2.10 磁共振成像(MRI)相容性评价														×
7.2.11 植人物空白表面积													×	
7.2.12 渗透性及孔隙率														×

表 A.1 (续)

设计属性	植人物完整性	可视性的准确度	释放性能	到达病变能力	再次穿越植人物的性能	回撤性能	植人物扩张后性能	贴壁性	止血性	固定有效性	畅通性	尺寸的适当性	MRI相容性	生物相容性	管壁覆盖率	渗透性与孔隙率
输送系统																
6 材料														×		
7.3.2 尺寸			×	×		×			×							
7.3.3 柔顺性				×		×										
7.3.3 结合强度及扭转黏合强度						×										
7.3.3.4 追踪能力			×	×		×										
7.3.3.5 止血性									×							
植人物和输送系统																
7.2.2 模拟使用/贴壁性			×	×		×				×		×				
7.4 临床前评价:动物试验	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×				×
7.5 临床评价	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×				

附录 B
(资料性附录)
临床报告事件定义

并发症	定义
急性再闭塞	曾有记录的经扩张的损伤处血管血流阻塞,其前一级血管血流增加明显
输送失效	因机械性操作失效或患者生理解剖原因,器械(输送系统+附件+植入物)未能达到靶部位。无论植入物成功释放与否,都应加以记录
附件器械失效	因机械性操作失效或患者生理解剖原因,附件装置无法按预期性能使用。不论附件装置失效是否造成不能释放植入物,均应加以记录
回肠无力	术后 48 h 至 30 d 内,无补充性 IV 类治疗而不能耐受经口进食。这段期间情况应加以记录
动脉瘤扩张	动脉瘤囊直径或体积的增加大于以往测量误差,并有增强型 CT 或其他适当地检查方法加以证明
动脉瘤破裂	动脉瘤囊破裂
绞痛	因冠脉血流减少造成的胸部、颈部、手臂或其他部位疼痛
心律失常	在术后 30 d 内发生的房性或室性心律失常或原心律失常症状的恶化,并需进行治疗(例如:药物治疗、电复律或起搏器治疗)
肺不张/肺炎	术后 30 d 内胸部 X 片显示肺不张或肺炎,并需抗生素、吸入剂、插管或吸引器治疗需要的治疗方式应加以记录
接触部位渗漏 (I 类 内漏)	在血管内修复术后任何时候,通过对比 CT、超声、造影或外科手术及尸检直接发现,血流从接触部位或在接触部位流进动脉瘤囊
支流 (II 类 内漏)	在血管内修复术后任何时候,通过对比 CT、超声、造影或外科手术及尸检直接发现,患者分支动脉间有逆流,如肾动脉和肋间动脉之间
分支血管堵塞	具有重要临床意义的、出乎计划的重要分支血管阻塞
凝血障碍	术后 30 d 内出现的、有适当的实验室研究记录的出血异常。对具体综合症应加以记录
充血性心力衰竭	发生急性心输出量降低或已有心输出量低的病情恶化,并伴有下肢和/或肺部水肿。所需治疗、给予的治疗方法和发病过程应加以记录
植入物损坏	由附件或输送系统造成的植入物的损坏
输送系统失效	因机械性操作失效或患者生理解剖原因,不能将植入物在预期位置释放。无论植入物成功释放与否,都应加以记录

并发症	定义
栓塞	管腔内碎片移动所造成的临床后遗症,本类别报告有可能包含在其他报告中已有的事件
内漏	持续性血流超出植入物管腔,但仍限于该植入物治疗的动脉瘤囊内或邻近血管节段。内漏分为以下几类。 —— I类 发生于内漏植入物周围且位于接触部位的近端或远端; —— II类 由侧支动脉的返流所引起的内漏; —— III类 内漏由植入物材料的缺陷、密封不完全或植入物部件断开引起的; —— IV类 由植入物渗透性而导致的内漏,多造成动脉瘤囊内造影轻度模糊
植入物扩张/破裂	植入物直径扩张大于制造商标称直径的 50%或任何破裂
血肿	与血管内手术相关的血肿,并需要外科干预,抽血和/或输血。如患者需输血,应记录代用血量。如进行外科手术干预,应加以记录
肝性脑病	由于肝脏代谢异常引起的脑功能障碍
血压过低	过低的血液压力
植入物/附件系统破裂	植入物的任何部位的破裂或破损,附件系统包括金属破裂或缝合材料的破损,该缝合材料用于构建植入物或稳固植入物或固定附件到植入材料上
植入物感染	发生确定的植入物感染。若病原学(如植入物灭菌、心内膜炎等)可知,应加以记录
植入物移位	出院前被检测出的,整个或部分植入物或附件系统相对于解剖标志纵向移动距离超过 1 cm
植入物调整	与主动脉运动有关的临床症状,而主动脉运动与植入物有关,是主动脉在植入后的形态学改变。临床症状应该详细描述
植入物血栓	在血管内植入物管腔中,血液动力学改变引起的血栓形成,应描述变窄的程度
阳痿	手术六个月内,性功能无法恢复到术前登记程度的主观报告
局部缺血	术后 30 d 产生的急性或慢性局部缺血,应对缺血的原因(如栓塞、血栓形成或阻断)进行诊断和报告。确定缺血的程度和部位
植入物壁完整性损坏	在植入物壁上的任何穿孔或者撕裂
内腔梗阻	由植入物扭曲,绞结,过大,张开失败或者其他原因而造成的血管管腔非预期梗阻
淋巴囊肿/淋巴瘘	在切口部位发生的淋巴或腹股沟伤口囊肿形成,解决措施需要记录

并发症	定义
心肌梗死	手术后 30 d 内发生的伴有心肌酶增高的心肌梗死。应报告与此事件相关的临床症状、ECG 改变和/或血流动力学改变
神经缺陷	术后 30 d 内,通过 CT/MRI 扫描和/或临床检查确定的一个新的暂时的或永久性的神经缺陷或以前缺陷恶化的进展情况。缺陷无论是暂时的还是永久的,都应记录
术后出血	病人术后离开手术室后发生的需输血的、与手术有关的出血。输血量、出血部位、以及是否采用外科手术止血均应记录
术中出血	任何需要对其采取措施(如输血,医学治疗)的血液流失。手术过程中的失血量需要记录在手术报告中。输血的需求和输血量,血源(库存的、自体的、自体储存血)都需要记录
肺部栓塞	术后 30 d 内,通过大概率 VQ 扫描或肺部血管造影证实的肺部栓塞的临床症状
门静脉高压复发	在门静脉系统再次出现血压升高
肾衰竭	肌酐的增长超过术前水平的 50%,造成高于正常的肌酐水平不能自行缓解的情况。透析治疗的需求和持续时间也需报告
呼吸衰竭	术后的第一个 24 h 后,需要机械呼吸装置或术后 24 h 到 30 d 内的任一时刻需要重新插管或呼吸机支持(除非病人进入研究时就依赖呼吸机)。应报告需要呼吸机支持的情况及时间
再狭窄	与参照直径比较,在直径上有缩减
脊髓神经缺陷	术后 30 d 内,发生与脊髓缺血相关的神经缺陷
植入物本体泄露 (IV 型内漏)	应有通过移植物壁的血漏记录
邻近部位的损伤	与血管损伤(定义如下)相关,邻近的结构遭到破坏
血管损伤	血管内手术造成的血管损伤,包括血管切断,穿孔,真假性动脉瘤。应报告损伤的具体位置、损伤源以及临床后果,还应报告所需进行的用于修复的手术及干预措施

附录 ZA

(资料性附录)

本标准条款引用 EU 导则的基本要求或其他规定

EN 14299:2004 由欧盟委员会和欧洲自由贸易联盟委托 CEN 制定的,并遵循 1993 年 6 月 14 日版的 EU 93/42/EEC 的基本要求中医疗器械相关内容。

警告:其他要求及其他 EU 导则可能适用于 EN 14299:2004 范围所涉及的产品。

本标准下述章条遵循 1993 年 6 月 14 日版的 EU 93/42/EEC 中与医疗器械相关的要求。

遵守本标准的章条,即提供一种符合与 EFTA 规则相关的导则中具体基本要求的方法。

表 ZA.1 本标准与 EU 导则的对应性

本标准章/条	附录 1 对应的章节:导则 93.42. EEC 的“基本要求”	备注
4	1,2,4,7.1	
5	1,2,3,4,5,7.1,7.2,7.3,7.5,8,9.2	
6	1,2,7.1,7.2,7.3,7.5,8.2,9.2	
7	1,2,3,4,6,7.1,7.2,7.5,8,9.2,14	
8	1,2,3,5,7.1,7.2	
9	1,2,3,7.2,8.1,8.3,8.4	
10	1,2,3,5,7.2,8.3,8.4	
11	1,2,8.7,13.1,13.3,13.4,13.6	

中华人民共和国医药行业标准

无源外科植入物 心脏和血管植入物的特殊要求 动脉支架的专用要求

YY/T 0663—2008

条款号	条款内容
4.1	材料
4.2	设计
4.3	制造
4.4	检验
4.5	包装
4.6	运输
4.7	贮存
4.8	使用
4.9	回收

中华人民共和国医药
行业标准
无源外科植入物 心脏和血管植入物的
特殊要求 动脉支架的专用要求
YY/T 0663—2008

*
中国标准出版社出版发行
北京复兴门外三里河北街16号
邮政编码:100045

网址 www.spc.net.cn
电话:68523946 68517548

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

*
开本 880×1230 1/16 印张 1.75 字数 38 千字
2008年11月第一版 2008年11月第一次印刷

*
书号: 155066·2-19145 定价 22.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68533533



YY/T 0663—2008