

# 有源医疗器械使用期限评价探讨

郑晨, 杨鹏飞, 刘晓燕 (国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心, 北京 100081)

**摘要** 目的: 医疗器械在使用期限内的安全有效至关重要。我国相关医疗器械法规对医疗器械使用期限有明确规定, 并出台了相关指导原则。但目前我国有源医疗器械的使用期限研究尚处于起步阶段, 尚未形成系统化的标准体系和评价方法。研究符合我国法规要求, 适合我国有源医疗器械发展现状的使用期限评价具有重要的现实意义。方法: 该文从相关指导原则的制定背景和技术审评的角度出发, 探讨有源医疗器械使用期限的定义、适用原则和评价, 并加以实例讨论。结果: 有源医疗器械使用期限研究应贯穿整个产品生命周期, 生产企业应在生产研发过程中, 通过风险分析动态考虑产品的使用期限。结论: 科学系统的有源医疗器械使用期限评价研究可以帮助生产企业在研发生产过程中科学开展相关过程, 系统完成其产品的使用期限评价, 提升产品可靠性, 提高注册申报资料质量。

**关键词:** 有源医疗器械; 使用期限; 技术审评

中图分类号: R197.39; R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)08-0872-05  
doi:10.16153/j.1002-7777.2020.08.003

## On the Lifetime Evaluation of Active Medical Device

Zheng Chen, Yang Pengfei, Liu Xiaoyan (Center for Medical Device Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100081, China)

**Abstract Objective:** The safety and effectiveness of medical devices within the lifetime is vital. Medical device laws and regulations have clear provisions on the lifetime of medical devices in China, and a lifetime-guidance has been issued. However, at present, the study on the lifetime evaluation in an active medical device is still in its infancy, and no systematic standard and evaluation methods have yet been formed. Therefore, it is of great practical significance to study lifetime evaluation in an active medical device in accordance with the requirements of Chinese laws and regulations. **Methods:** Based on the background of lifetime-guidance and technical evaluation, this article discussed the definition, applicable principles, evaluation methods and examples of lifetime. **Results:** Lifetime should be studied throughout the whole life cycle of an active medical device. Manufacturers should dynamically consider the lifetime through risk analysis during production, research and development. **Conclusion:** The scientific and systematic study of lifetime evaluation in an active medical device could help manufacturers to scientifically carry out relevant processes during production, research and development, systematically complete the lifetime evaluation for improving reliability of their products, improve product reliability, and improve the quality of registration information of production companies.

**Keywords:** active medical device, lifetime, technical evaluation

医疗器械的安全有效关系到公众生命安全,其某一安全相关特性或所声称的性能可能随时间推移而退化,尽管如此,仍必须保证该医疗器械在使用期限内的安全有效,以避免对患者造成不同程度的伤害。我国相关医疗器械法规,包括《医疗器械监督管理条例》<sup>[1]</sup>《医疗器械说明书和标签管理规定》<sup>[2]</sup>都对产品使用期限有明确规定,要求医疗器械的说明书和标签应当标明医疗器械的生产日期和使用期限或者失效日期。在《医疗器械注册申报资料要求及说明》<sup>[3]</sup>中要求医疗器械生产企业在申请注册时应提交产品有效期的验证资料(如适用)。自上述法规要求实施以来,一些生产企业对其产品使用期限的声明和提交的相关验证资料缺乏科学性和系统性。国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心,于2019年制定了《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》<sup>[4]</sup>,以期指导生产企业注册申报。本文从该指导原则制定的背景和技术审评要求的角度,探讨有源医疗器械,包括有源非植入类医疗器械和有源植入类医疗器械的使用期限的定义、适用原则和评价,并加以实例讨论,以期帮助生产企业在研发生产过程中科学开展相关过程,系统完成其产品的使用期限评价,提升产品可靠性,提高企业提交资料的质量。

## 1 使用期限的定义

我国相关医疗器械法规中要求生产企业明确使用期限,但并未给出使用期限的具体定义。查阅欧盟和美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)相关法规,发现欧盟医疗器械指令(Medical Devices Directive 93/42EEC, MDD 93/42EEC)附录 I<sup>[5]</sup>和公告机构(Notified Bodies Medical Devices, NB-MED)技术文件<sup>[6]</sup>都提到医疗器械的使用上的限制会反映随时间对影响产品安全有效的重要特性的退化,并指出在适用情况下,应标识医疗器械的使用期限,但并未给出使用期限的具体定义和适用原则等内容。即使是欧盟使用期限指导原则<sup>[7]</sup>也仅通过举例说明使用期限的适用情况,并未给出使用期限的定义、影响因素和评价方法等内容。美国FDA在1991年就发布了医疗器械使用期限指南<sup>[8]</sup>,该指南论述了医疗器械使用期限的确定方法和影响因素等,但并未给出使用期限的具体定义和针对有源医疗器械的影响因素和系统的评价方法。我国医疗器械相关安全标准对使用期限有

要求,但也未给出有源医疗器械使用期限的确切定义和具体评价方法,如“医用电气设备第1部分:基本安全和基本性能的通用要求”(GB9706.1-2020)<sup>[9]</sup>中,定义为预期使用寿命为由制造商规定的医用电气设备或医用电气系统期望保持安全使用的时间(即保证基本安全和基本性能)。制造商应在风险管理文档中声明医用电气设备或医疗电气系统的预期使用期限,通过检查风险管理来检验符合性;“手术植入物有源植入式医疗器械 第1部分:安全、标记和制造商所提供信息的通用要求”(GB16174.1)<sup>[10]</sup>提到对于有源植入式医疗器械的植入部分的设计,应保证在使用寿命期限内所用材料可能发生的长期渐变不会导致不可接受的危害。如果该医疗器械配有植入式能源,则该医疗器械的文件应提供有关信息,以便估计当医疗器械被调整到制造商规定的标称设定值和调整到实际临床应用最高消耗电流组合参数时能源的使用寿命。

由此可见上述定义各异,如何制定符合我国法规要求,适合我国有源医疗器械发展现状的定义至关重要。对于有源医疗器械的使用期限来说,首先应由生产企业通过风险管理保证产品安全有效使用,且在安全有效使用的期限内产品能够维持其适用范围<sup>[4]</sup>。对于无同类产品可借鉴经验的新产品,无法确定产品真实的使用期限,只能通过产品上市前的质量体系过程来预期确定。法规中提到的失效日期应是指使用期限终止之后的时间节点,此后无法保证医疗器械的安全有效性。因此,有源医疗器械的使用期限应既涵盖产品形成终产品后投入使用之前的时间段,也涵盖产品投入使用之后直至产品失效的时间段。

## 2 使用期限的适用原则

上述法规都提到,适用时才需生产企业提供医疗器械的使用期限,本部分针对有源医疗器械的适用原则进行讨论。查阅欧盟使用期限指导原则<sup>[7]</sup>和美国FDA使用期限指南<sup>[8]</sup>,要求对于有源植入类医疗器械必须规定使用期限。由于有源植入类医疗器械属于高风险医疗器械,如植入式心脏起搏器、植入式左心室辅助装置,其大多一旦失效会危及生命;因此,必须保证其使用期限内的安全有效性。由此可见,在分析医疗器械可能退化的特性时,引入风险管理的概念十分必要。生产企业应充分考虑风险分析的结果及风险缓解措施。通过采取措施,

保证在使用期限内产品的有效性能不会降低到不可接受的程度。

在产品整个生命周期过程中,生产企业应通过风险分析动态评价产品的使用期限。若产品上市后在使用期限内未发生不可接受的风险,那么生产企业可继续宣称上市前确定的预期使用期限;有些生产企业收到上市后反馈对其产品进行改进、优化,如采用新材料,那么生产企业需评估该变化对产品使用期限的影响;还有些生产企业可能出于商业因素的考虑,如同类产品的使用期限宣称时间更长,尽管产品未发生变化,但对其产品进行了重新评估,如通过更严格的加速老化试验验证其产品使用期限的延长;若产品上市后在使用期限内其安全性增加到风险不可接受的程度时,那么生产企业应评估该风险并采取相应措施控制风险,重新评估产品的使用期限。对于预期用于治疗危及生命的疾病且性能易于退化的高风险产品,如植入式心脏起搏器、植入式左心室辅助装置,生产企业应必须给出该产品的使用期限,且应对保证在使用期限内该产品的失效率接近零并进行相关的验证。

### 3 使用期限的评价

#### 3.1 评价路径

按照产品结构的复杂程度,在《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》中给出了两种评价路径。一种评价路径为直接对产品进行评价。这种路径往往适用于结构相对简单的产品,生产企业可以通过对该产品的使用状态列举,分析其实际临床使用的情况,从而直接进行产品的使用期限的评价,如牙科高速气涡轮手机。一种评价路径为将产品分解为不同子系统/部件,对不同子系统/部件的使用期限分别评价,最终得出整个产品的使用期限。这种路径通常适用于结构相对复杂的产品,尤其在医学影像类产品中应用较多,因为这类产品通常由多个子系统构成,或由多个部件组成,如医用磁共振成像系统。产品的分解方式多种多样,如分解为关键部件及非关键部件、特征部件及非特征部件、可更换部件及不可更换部件、运动部件及非运动部件、电子部件及机械部件等,这些分解方式可以单独应用,也可以组合应用。

#### 3.2 影响因素

有源医疗器械的使用期限是风险分析动态评价产品的结果,既与产品上市前预期使用期限的分

析相关,也与上市后产品的监测、使用等过程相关。《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》中列举了产品的预期使用期限的影响因素,包括高完善性元器件等关键部件、使用频率和强度、运输储存及使用环境、清洗/消毒/灭菌、部件维护维修情况及商业因素等。在产品使用过程中,对产品的维修、维护和保养必不可少,可用度和维修频率也应纳入考虑范围之内。

在确定产品的使用期限时,应综合考虑不同的影响因素。由于产品使用期限的影响因素有许多,生产企业可能无法控制所有因素,但如果考虑得当,可以使这些因素对产品性能的影响最小化,对于有源医疗器械来说,围绕临床应用相关的影响因素应占比最高。

#### 3.3 评估方法

产品使用期限的具体评估方法应结合产品评价路径和影响因素进行恰当选择,可以单独采用一种方法也可以组合采用多种方法,《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》中列举了三种方法,分析如下。

1) 对产品/关键部件使用加速老化试验进行前瞻性研究,和/或使用实时老化相关性进行验证。加速寿命试验是使用期限验证过程中应用比较广泛的一种方法,对于有源医疗器械来说,应用此种方法最关键的是加速模型的选择,可参考“产品加速试验方法”(GB/T 34986)<sup>[11]</sup>。特别是对于有源植入类医疗器械,如植入式心脏起搏器、植入式人工耳蜗,其设计使用寿命大多都为几年,在上市前以获取准确的故障时间或使用寿命信息为目的的试验常常是不可行的做法。GB16174.1提到公认的办法是改变试验环境(加速试验),以缩短获得信息所需的时间<sup>[10]</sup>。

2) 汇总研究产品或同类产品的经验数据,这些数据应是真实、充足、无偏和具有可追溯性,数据类型可以是测试数据、安装使用情况、维修率或维修记录、投诉历史或公开文献的研究等。生产企业在类比分析时应注意在同等基准条件的前提下进行研究。

3) 对产品/关键部件进行可靠性评估分析、模拟测试或其他理论及仿真计算。这类方法多用于有源医疗器械中电子元器件的使用期限分析,如采用可靠性预测<sup>[12]</sup>的方法预测电子元器件的平均故障间

隔时间 (Mean Time Between Failure, MTBF)。

### 3.4 实例讨论

没有统一的使用期限研究标准适用于所有的医疗器械,也并非所有的研究标准都适用于所有的医疗器械,生产企业应依据医疗器械的特点,选择合理的评价方式,分析其使用期限的影响因素,采用恰当的评估方法,最终确定产品的使用期限。以牙科高速气涡轮手机为例,其结构组成通常由机头、手柄和接头组成。临床使用情况与用于钻牙、磨牙的使用频率相关,使用后需消毒灭菌。生产企业可以考虑直接对产品的使用期限进行验证,如通过建立使用频率的加速老化试验模型对产品进行试验;通过产品可耐受的灭菌方式对其进行灭菌试验等进行多角度的充分验证。并在产品的风险分析资料中进行分析,说明其使用期限内是否导致不可接受的风险。

对于医用磁共振成像系统,其系统庞大,结构复杂,通常由磁体子系统、梯度子系统、射频子系统、患者支撑装置、信号采集和图像重建子系统、主计算机和图像显示子系统以及生理信号检测与控制子系统等组成。显然,对系统整体分析其使用期限不太现实,因此可以考虑将医用磁共振成像系统按子系统分解来评价,以不可更换子系统的使用期限作为整个系统的使用期限。每个子系统又可以被进一步分解,如磁体子系统可以分解为超导线圈、低温容器、真空容器、悬挂装置等关键部件,如对于超导线圈可以考虑采用可靠性预计的方法预计电子元器件的MTBF,对于悬挂装置可考虑使用可靠性仿真方法预计其失效时间分布,并评估其稳定性。在临床使用中,患者支撑装置的机械运动频率是影响其使用期限的关键因素,可以考虑采用加速寿命试验进行验证。同时在产品的风险分析资料中进行分析,说明其使用期限内是否导致不可接受风险。对于进口生产企业,其生产的产品可能已在境外上市多年,如能提供境外上市的经验数据也可作为产品的使用期限依据,但要注意提供数据的分布信息,给出置信区间。

## 4 总结

有源医疗器械的使用期限研究应贯穿整个产品生命周期,生产企业应在生产研发过程中,通过风险分析动态考虑产品的使用期限;在注册申请时,按照相关法规要求在研究资料、说明书及标签

样稿中声明有源医疗器械的使用期限,同时应在产品的风险分析资料中予以考虑。由于不同产品的使用期限的影响因素不同,其使用期限的声明并不限于用时间段来表示,还可以用使用次数来表示,也可以通过临床使用情况将次数换算为时间段。同时,应给出产品的使用环境条件、使用频率等影响因素。一般情况下也应提供关键部件的使用期限,如X射线计算机体层摄影设备,应在明确该产品使用期限的同时,明确其关键部件管组件在何种使用条件下的曝光次数。若产品发生与使用期限相关的变更时,应重新考虑各影响因素对使用期限的影响。

目前,我国有源医疗器械的使用期限研究尚处于起步阶段,尚未形成系统化的标准体系和评价方法,如何科学系统的进行这方面的研究值得生产企业、检验检测机构与监管部门共同探索。

### 参考文献:

- [1] 中华人民共和国国务院. 中华人民共和国国务院令 第680号 医疗器械监督管理条例[EB/OL]. (2017-05-04) [2020-02-06]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2076/331389.html>.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 2014年第6号医疗器械说明书和标签管理规定[EB/OL]. (2014-07-30) [2020-02-06]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2186/300662.html>.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 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 (2014年第43号) [EB/OL]. (2014-09-05) [2020-02-04]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL0087/106095.html>.
- [4] 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 (2019年 第23号) [EB/OL]. (2019-05-14) [2020-03-18]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/337726.html>.
- [5] European Commission. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices Annex I [EB/OL]. (1993-06-14) [2020-02-06]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:01993L0042-20071011>.
- [6] The European Association for Medical devices of Notified Bodies. Recommendation-NB-MED-R2\_5\_1-5\_rev4 Technical Documentation[EB/OL]. (2010-03-

- 29) [2020-02-06] <https://www.team-nb.org/nb-med-documents/>.
- [7] European Commission. Meddev 2.2/3 rev.3 “USE-BY” DATE” [EB/OL]. (1998-06) [2020-02-06]. <http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/10288/attachments/1/translations>.
- [8] FDA. Shelf life of medical devices[EB/OL]. (1991-04) [2020-02-06]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/shelf-life-medical-devices>.
- [9] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 医用电气设备第1部分: 基本安全和基本性能的通用要求: GB9706.1-2020[S]. 北京: 中国标准出版社, 2014.
- [10] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 手术植入物 有源植入式医疗器械 第1部分: 安全、标记和制造商所提供信息的通用要求: GB16174.1-2015 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [11] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 产品加速试验方法: GB/T 34986-2017 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
- [12] 中国人民解放军总装备部. 电子设备可靠性预计手册: GJB/Z 299C-2006[S]. 北京: 中国人民解放军总装备部, 2006.

(收稿日期 2020年3月19日 编辑 范玉明)