附件2

离心式血液成分分离设备技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对离心式血液成分分离设备注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对离心式血液成分分离设备的一般要求，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。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

本指导原则适用于离心式血液成分分离设备，属于《医疗器械分类目录》体外循环及血液处理设备，类别代号为6845。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

1.产品命名

该产品的名称应为离心式血液成分分离机、血浆采集机。

2.产品种类划分

该产品由于结构、功能、特性不同，种类划分比较复杂，常用种类划分情况如下：

2.1按结构划分

根据不同的结构可划分为便携式、移动式与固定式。

2.2按使用功能划分

按使用功能划分可划分为血液成分分离、血液成分单采。

2.3按使用方式划分

按使用方式划分可划分为离体式、非离体式。

（二）产品描述

产品描述应准确、完整，至少应包括申报产品名称、型号、产品组成、外观结构（相应图示）、各部件名称、尺寸、预期用途、预期使用机构（单采血浆站、血站或其他医疗器械使用单位），产品规格与型号划分的依据以及是否符合国内行业标准、国家标准，说明配合使用的一次性无菌器具产品的名称及型号。应提供以下内容:

1.提供设备整体说明

以框图方式列出各种不同子系统/组件，如：硬件子系统框图、软件子系统框图、零部件或组件结构布局图，并对关键部件进行详细说明。

2.提供工作流程图

应描述液体路径（如血液），并指出每一种路径与各子系统不同零部件之间内在联系。

3.产品特点及与已上市产品的比较

应综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。描述本次申报产品与已上市同类器械的创新点、相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目应包括产品名称、结构组成、工作原理、预期用途、灭菌或清洁消毒方式、性能指标、有效期、已上市国家或地区等，包括本企业已上市同类产品或其他企业已上市同类产品。

（三）产品结构与组成

注册申请人应根据申报产品的特点，明确产品结构与组成。该部分要求可在综述资料中列出。

该产品因其分离的血液成分不同和使用目的不同，以及不同生产者设计技术路线的差异，产品的结构和组成往往也不同，但就整体而论，主要由以下部分组成，包括：

1.液体传输控制系统

包括蠕动泵、阀门、抗凝剂控制组件、生理盐水控制组件等。

2.血液离心分离系统

包括离心机驱动装置和安全防护装置等。

3.监测系统

包括血液成分探测、空气探测、漏液监测、压力监测、重量监测等。

4.软件组件

参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求。

5.其他组件

其他组件（若有），包括振荡/摇摆组件、UPS（不间断电源）、扫码器、袖带等。未尽项目和内容，可以增加。

（四）产品工作原理/作用机理

1.工作原理

依据离心原理，与一次性使用无菌器具产品配套，在封闭的管路中，通过蠕动泵将供血（浆）者或血袋中的血液及成分，采集或收集到离心容器内，根据血液成分密度不同，通过离心进行血液成分分离，所需血液成分转移到收集容器内 。

2.作用机理

本指导原则未涉及血浆置换内容**，**故不包含产品作用机理的内容。

（五）注册单元划分原则

注册单元划分应根据产品的预期用途、性能指标、结构组成进行综合判定。

1.设计和生产过程相同，预期用途相同，性能指标相近，技术结构基本相同的系列产品（在基本组成不变的情况下，不同选择的配置）可以划为同一注册单元。

2.设计和生产过程相同，预期用途不同，但性能指标相近，技术结构基本相同，仅通过选择不同的软件流程实现不同血液成分的采集，未引入不可接受的风险，可以划为同一注册单元。

3.采用杯式离心容器的设备和采用袋式离心容器的设备应按不同注册单元单独注册。

（六）产品适用相关标准

表1 产品适用相关标准

|  |  |
| --- | --- |
| GB 9706.1-2007 | 医用电气设备 第1部分：安全通用要求（IEC 60601-1：1988，IDT） |
| GB/T 191-2008 | 包装储运图示标志 |
| GB/T 5465.2-2008 | 电气设备用图形符号（idt IEC 60417:1994） |
| GB/T 14710-2009 | 医疗电器环境要求及试验方法 |
| YY 0076-1992 | 金属制件的镀层分类 技术条件 |
| YY 0505-2012 | 医用电气设备 第1-2部分：安全通用要求 并列标准 电磁兼容 要求和试验（IEC 60601-1-2:2004，IDT） |
| YY/T 0657-2008 | 医用离心机 |
| YY 0709－2009 | 医用电气设备 第1-8部分：安全通用要求 并列标准：通用要求 医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南（YY 0709-2009，IEC 60601-1-8:2003，IDT） |
| YY/T 0316-2008 | 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 |
| YY/T 0466.1-2009 | 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求 |
| YY/T 0466.2-2015 | 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分：符号的制定、选择和确认 |

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的产品标准、部件标准和方法标准。申请人宜根据产品的特点引用一些行业外的标准。若有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（七）产品预期用途/适用范围

依据离心原理，与一次性使用无菌器具产品配套，在封闭的管路中，通过蠕动泵将供血（浆）者或血袋中的血液及成分，采集或收集到离心容器内，根据血液成分密度不同，通过离心进行血液成分分离，所需血液成分转移到收集容器内。

（八）产品主要风险

风险管理报告应符合YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，判断与产品有关的危害，估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。主要的内容包括：

与产品有关的安全性特征判定，可参考YY/T 0316-2008的附录C。

危害、可预见的事件序列和危害处境判断，可参考YY/T 0316-2008附录E、I。

风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受性评价及生产和生产后监视相关方法，可参考YY/T 0316-2008附录F、G、J。

表2依据YY/T 0316-2008的附录E从六方面举例列举了产品的危害因素。

表2 产品主要危害

|  |  |
| --- | --- |
| 可能产生的危害 | 形成因素 |
| A.能量危害 | |
| 热能 | 产品运行过程中导致部件（如泵和离心电机）温度异常变化。 |
| B.生物学和化学危害 | |
| 再感染和/或交叉感染 | 重复使用一次性无菌器具。  由于产品运行过程中导致的血液或血液成分外漏，造成的交叉感染。 |
| 生物相容性 | 由于生物相容性能不符合要求，造成危害。 |
| C.器械功能危害 | |
| 功能部件故障 | 电磁阀驱动电路故障。  泵系统速度控制故障。  离心机系统速度控制故障。  空气探测器功能失效。  管路压力检测功能失效。  与安全相关的关键器件发生故障。  移动式车载脚轮固定装置故障。  光电传感器故障。 |
| 设备设计缺陷 | 软件设计缺陷，未按照标准要求进行软件设计。  抗凝剂或盐水滴落在设备表面，或耗材中的血液发生泄漏。  搬运过程导致机械、电气故障。  网电源部分元器件发生松动或脱落。 |
| D.安装、操作和维护危害 | |
| 不适当的操作 | 产品安装、调试错误。未按照产品使用说明书进行操作。  服务、维护和校准缺少或不适当，包括维护后功能性检查规范的不适当。  说明书中未包含维护、保养等内容。如：清洗、预防性检查、保养以及保养周期等。 |
| 培训缺陷 | 未进行正规培训或培训不合格 |
| E. 信息危害 | |
| 标识/标记 | 产品外部和内部标记不全面、标记不足、标记不正确或不能够清楚易认，以及标记不能够永久贴牢。如：警告性说明、输入功率、电源电压、电流、频率、分类、生理效应、接地端子符号、危险电压等标记出现问题。 |
| 使用说明书/技术说明书 | 产品没有使用说明书和技术说明书，或其内容不全、有缺失。如缺少必要的警告说明、缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少运输和储存环境条件的限制。  性能特征的不适当的描述。  不适当的预期使用规范。 |
| 警告 | 对危险的警告不充分。  警告不恰当。 |
| F.其他方面的危害 | |
| 储存或运行偏离预定的环境条件 | 设备本身不能满足规定的环境条件要求或工作环境得不到满足，导致设备不能够正常运行。 |

（九）产品研究资料

1.产品性能研究

应提供血液离心分离系统工作原理、控制监测组件等重要结构、性能指标、软件功能、特殊功能及与质量控制相关的研究资料等，明确所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。如适用的国家标准、行业标准中有不适用的条款，也应将不适用的条款及理由予以说明。

与一次性无菌器具产品联合使用，按规定的产品的操作规程进行血液成分的分离，应满足以下要求：

制备的原料血浆质量符合《中华人民共和国药典》血液制品生产用人血浆的质量控制要求；血液及血液成分应符合GB18469-2012《全血及成分血质量要求》和GB18467-2011《献血者健康检查要求》的要求，如对红细胞，应考虑外观、容量、血细胞比容、血红蛋白含量、溶血率和无菌等内容；对血小板，应考虑外观、容量、pH值、血小板含量、红细胞混入量和无菌等内容。提供产品有效性的评价指标的验证资料，如血液成分分离设备应提供各成分的分离效率和准确率。

2.生物相容性的评价研究

依据GB/T16886.1-2011《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》标准中的方法，对与人体接触的部分，如袖带进行生物相容性评价。

3.生产工艺

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。提交生产工艺过程中控制和验证文件，确认关键工艺点并阐明其对产品性能的影响。具体如下：

3.1 应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。

3.2 应识别产品生产制造和检验中的关键过程和特殊过程，并在工艺流程图中明确。对于特殊过程，应进行特殊过程确认，必要时提供特殊过程确认报告。

3.3 有多个研制、生产场地，应当分别明确每个研制、生产场地的生产制造和检验等具体情况。

4.产品包装

提供在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

5.产品灭菌或清洁、消毒工艺

提交产品清洁、消毒或和灭菌的方法及其选择依据和验证报告。

6.产品有效期

产品有效期属于产品可靠性的内容之一，产品在有效期内，才能保证安全有效。产品有效期与多种因素相关，受多项内容影响，如高完善性元器件等关键部件、正常运行和单一故障状态、环境影响、维修更换等。企业应提交产品预期使用期限的判定依据及验证报告，并保证在产品整个生命周期过程中通过风险分析动态评价产品的有效期。如有关键部件应明确其使用期限，如压力传感器、空气探测器等重要传感器。

7.软件研究

参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求。

（十）产品技术要求应包括的主要性能指标

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实验方法，技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准，对企业在说明书中标示的技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。

产品技术要求应至少包括以下内容：

1.产品结构图示。

2.列明每一规格型号，并阐明各规格型号之间的区别和划分依据。

3.产品性能指标及试验方法。性能应包括下述条款：

3.1离心机离心力和转速

离心力：离心力大小应符合申请人的规定。

额定转速：离心机的额定转速应符合申请人的规定。

转速相对偏差：在额定电压、额定转速对应载荷下，离心机的转速相对偏差±速相对偏。

转速稳定精度：离心机在额定电压、额定转速及对应载荷下，转速稳定精度±速稳。

温升：离心机在额定载荷、最高转速下运转20min。试液温升不超过10℃。

3.2离心机防护措施

离心机防护措施应包含防护罩及锁紧措施。防护措施应能达到以下要求：防护罩应能防止操作人员与运转中的离心机接触；锁紧措施应能防止离心机运转时防护罩被非预期打开。

产品应至少具备双重监控措施以确定防护罩的使用状态，并且设备应在任一监控措施故障状态下也能达到以下要求：当防护罩未起作用时，产品应不能进入离心机运转程序。

若离心机运转过程中能打开防护罩时，离心机应马上启动自动停止转动措施，同时触发视觉和听觉报警，申请人应同时提供风险分析文件证明措施已经足够减少对供血者和操作者的伤害。

网电源中断时，离心机锁紧措施不能自动打开。

3.3泵转速或流量

产品上使用各个泵的正转转速、流量及允许误差应符合申请人的规定。

若泵可以反转时，泵的反转转速、流量及允许误差应符合申请人的规定。

若是对供血（浆）者进行采集，则抗凝剂泵与采血泵的转速比例或流量比例应符合申请人的规定。

3.4压力传感器（若有）

产品上显示范围和允许误差应符合申请人的规定。

产品上压力传感器的报警范围和允许误差应符合申请人的规定，超出报警预置值时，设备应能触发听觉和视觉报警信号。

3.5空气探测器

产品应有以下措施之一防止空气进入人体:

若产品使用空气探测器实现防止空气进入人体功能，在探测到不大于申请人规定大小的气泡后应能立即停止血液回输并阻断血液回输管路，同时触发听觉和视觉报警信号。

若是对抗凝剂管路的探测，在探测到空气后，应能停止所有泵的转动，立即触发听觉和视觉报警信号。

若产品使用除气槽实现防止空气进入人体功能，应能检测出除气槽的血液高度低于探测器下端的状态，并立即停止血液回输，同时触发听觉和视觉报警信号。

3.6液体泄漏探测器

应可以探测离心机中的液体泄漏，应停止离心机转动，并触发听觉和视觉报警信号。

3.7防红细胞污染措施

除非进行红细胞采集，否则产品应具有防止红细胞污染的措施，当红细胞溢出时，产品应立刻作出处置，处置的方式应符合申请人的规定，并在随机文件中说明。

3.8重量传感器（若有）

称重传感器的监测范围应符合申请人规定，监测误差±重传感。

3.9工作噪声

该产品工作时的噪声应不大于62dB（A），且不得有异常杂声。

3.10振动

产品在额定载荷、最高转速下应运行应平稳，平稳状态时振幅≤品在额定载荷。

3.11报警讯号声响

除非用特殊的方法（如工具）可以调节，在1m内产生至少65dB(A)的声压级。

3.12电气安全

产品应符合GB 9706.1-2007和YY 0709-2009（若适用）的要求。

3.13电磁兼容

产品应符合YY 0505-2012要求。

3.14环境试验

产品的环境试验要求按申请人或GB/T 14710-2009中规定的要求进行试验，气候环境试验为Ⅰ组，机械环境试验为Ⅱ组，运输试验和电源适应性按GB/T 14710-2009中的第4章和第5章要求进行。

3.15袖带压力组件（若有）

应明确压力组件性能。

3.16振荡或摇摆组件（若有）

应明确振荡或摇摆组件的承载重量和振荡摇摆速度。

3.17软件版本说明

参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》中相关要求。

（十一）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

检测样机的选取应考虑产品功能、性能、预期用途、安全指标、主要部件、结构及其组合方式，原则上上述内容不同的产品，应作为不同的检测单元。如：电源部分的变压器、开关电源、离心机、防止与离心机接触的联锁结构不同的应划为不同的检测单元；预期用途不同的应划为不同的检测单元。

（十二）产品的不良事件历史记录

申请人应关注同品种医疗器械的不良事件历史记录。

1.FDA 关于离心式血液成分分离设备不良事件报告情况

通过MAUDE数据库检索，查询离心式血液成分分离设备近十年（2005.1.1-2015.8.31）不良事件报告情况，共查询到不良事件报告298份。其中，设备故障166份、损伤35份、死亡7份、召回7份、其他83份。

1.1设备故障

FDA共收到166份故障报告，其中主要包括离心式血液成分分离设备离心机故障、抗凝剂泵故障、空气探测器故障以及部件松动脱落等问题。

1.2损伤

FDA共收到35份损伤报告，其中主要包括拆卸离心机导致手腕扭伤、抗凝剂过量反应、可能的溶血导致失血、电击、头晕、呼吸窘迫、发烧出汗、单眼短时间失明 、眼睛有灼烧感以及肺栓塞等情况。

1.3 FDA关于离心式血液成分分离设备召回情况

FDA共发出7份召回报告，其中主要包括电源模块故障、气泡进入人体以及血小板采集效率低等情况。

1.4 其他

FDA共收到83份其他报告，其中主要包括穿刺不当导致血浆去除失败、采集过程耗材破裂、耗材漏液导致采集失败以及操作者过早连接抗凝剂袋导致充液故障等情况。

2.CFDA关于离心式血液成分分离设备不良事件报告情况

未检索到涉及该产品的不良事件报告。

（十三）产品说明书和标签要求

产品说明书一般包括使用说明书和技术说明书，两者可合并。说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关标准的规定。

1.说明书的内容

使用说明书内容应包括产品名称、型号规格、主要结构及性能、预期用途、安装和调试、工作条件（包括环境温度）、使用方法、注意事项、保养和维护、故障排除、标签和包装标识、生产日期、生产许可证号（若有）、注册证/技术要求编号、生产企业名称、地址和联系方式。

技术说明书内容应包括概述、组成、原理、技术参数、规格型号、图示标记说明、系统配置、外形图、结构图、控制面板图，必要的电气原理图及表等。

1.1产品名称、型号规格、主要结构、性能及预期用途

产品名称、型号规格、主要结构、性能及预期用途应与注册申请表内容一致。

1.2安装和调试

应包括工作场所的选择，电源的选择，机器的布局，通电试验及性能调试部分，必要时，应有安装示意图。

1.3使用方法

应包括控制部分的详细描述、操作的顺序和步骤、各功能的描述、对在控制面板上所出现的图形符号应有清楚的解释和说明。

1.4注意事项

应在说明书中包括产品的注意事项。

1.5维护和保养

说明书应该包括必要的维护及保养的内容，包括以下内容：

规定工作场所的温度和湿度，应与相关要求相一致。

规定产品的清洁方式及相关注意事项。

指定消毒时使用的消毒剂。

清扫和消毒后，室内充分换气后，再接通装置电源。如室内残留易燃性气体，通电时，有可能产生火灾和爆炸。

规定日检、周检和年检的内容。

说明机器停用2周以上时，进行预热的步骤（如适用）。

1.6故障排除

说明书应该包括故障排除的内容，包括以下内容：规定设备维修的人员资质；给出使用中如果发现异常声响、操作失灵、设备损坏、发现空气提示等情况下的处理方式；规定机器的维修保证的时限以及规定什么情况下进行何种维修服务。

2.标签和包装标识

说明书上应有相关标志的图示说明。