一次性使用血液灌流器注册

技术审查指导原则

(征求意见稿)

本指导原则旨在指导注册申请人对一次性使用血液灌流器（以下简称灌流器）注册申报资料的准备及撰写，同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的技术审评提供技术参考。

本指导原则系对灌流器产品注册申报资料的一般要求，申请人应依据产品的具体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、适用范围

本指导原则所涉及的灌流器，是指采用活性炭或吸附树脂等非特异性吸附剂材料，配合血液灌流装置，用于清除病人体内内源性和外源性药物、毒物的产品，但不适用于免疫吸附等其他以特异性吸附方式清除血液中毒性物质的灌流器产品。

其他非特异性吸附血液灌流器产品可参考使用。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

灌流器为Ⅲ类医疗器械，分类编码10-04-02。产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）的规定，并解释申报产品名称的确定依据。

2.产品描述

说明灌流器适用范围、工作原理、灭菌方式、结构组成、原材料、性能指标、有效期以及区别于其他同类产品的特征等内容。必要时提供图示。

3.型号规格

对于各种型号规格的结构组成、功能、特征等方面加以描述，且应当明确各型号规格的区别。

4.包装说明

有关灌流器的包装信息，应当说明与灭菌方法相适应的最初包装材料。

5.适用范围和禁忌症

（1）适用范围；

（2）预期使用环境；

（3）适用人群；

（4）禁忌症（如适用）。

6.参考的同类产品或前代产品的情况（如有）

申请者应详细说明同类或前代产品国内外研究及临床使用情况。描述本次申报器械与已上市器械（包括本企业已上市同类产品或其他企业已上市同类产品）的相同点和不同点，比较的项目包括产品设计、适用范围、工作原理、结构组成、原材料、灭菌方式、性能指标、有效期等，建议以列表方式列出。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

7.原材料控制

提交灌流器所有组件使用的全部组成材料（包括主材及其所有辅材）的化学名称、商品名/材料代号、组成比例、供应商名称、符合的标准等基本信息。应明确每种原材料，包括添加剂、粘结剂及其他成分、使用量等。建议提供与血液接触的原材料生物学性能符合GB/T 16886.1《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》（本指导原则中未标明年代号的标准适用最新版本，下同）的生物相容性评价报告。对于首次用于灌流器的新材料，应提供该材料适合用于与循环血液接触的相关研究资料。

应详细描述吸附剂合成过程，阐明各合成过程中引入的引发剂、交联剂、催化剂、溶剂、包膜材料等组分，列明各组分的化学名称、结构式和分子量、各组分的作用。描述各组分的来源、毒理学信息、符合的标准、质控要求(包括相关残留控制要求)以及质控要求的确定依据（如允许限量等）。

原材料（含外购组件）应具有稳定的供货渠道，提供原材料（含外购组件）生产厂家的资质证明及外购协议，以及原材料符合的相应标准如：YY/T 0242-2007《医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料》、YY/T 0806-2010《医用输液、输血、注射及其他医疗器械用聚碳酸酯专用料》等要求的检测报告。

（二）研究资料

应当从技术层面论述申报产品性能、生物相容性评价、生物安全性研究、灭菌工艺、有效期和包装等。至少应包含但不限于以下内容：

1.产品性能研究

（1）设计特征：列明灌流器各部件的名称、结构、功能和材质信息，其中材质至少应包括化学名称、商品名/代号、组成比例。提供图样，内容应足够详尽。如产品具有特殊结构、组件等，应提供相应结构特征、参数和性能，以及针对性设计和验证的内容。提供图样，内容应足够详尽。详细描述各部件功能与实现功能的原理、途径与技术指标。

（2）物理特性

灌流器外观、血室容量、微粒脱落、渗磨圆球率、磨后圆球率、密封性能、耐温性能、吸附性能(对戊巴比妥钠吸附、对肌酐吸附、对维生素B12吸附)等指标，如有其他功能性、安全性指标以及与质量控制相关的其它指标应一并提供，并提供其确定依据、所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

（3）化学性能要求

还原物质、金属离子、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度等。采用环氧乙烷灭菌产品，需对环氧乙烷残留量进行监控。

2.生物相容性评价研究

应根据灌流器临床接触途径及累积接触时间，并参考GB/T 16886.1提供完整的生物相容性评价报告。报告应包括：

* 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。

3.灭菌工艺研究

明确产品灭菌方法的选择理由，明确灭菌工艺和无菌保证水平，并提供灭菌确认报告。灭菌过程还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血液灌流器产品的影响。

（2）初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）应不低于1×10-6。

（4）残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

4.有效期和包装研究

有效期验证项目包括产品使用性能和包装完整性。可采用加速老化或实时老化的研究。实时老化的研究，应从产品定型后即开始进行。加速老化研究的具体要求可参考ASTM F1980《医疗装置用无菌阻隔系统加速老化的标准指南》和YY/T 0681.1《无菌医疗器械包装试验方法第1部分：加速老化试验指南》。

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。

5.动物试验研究

对于宣称用于清除蛋白结合率较高的外源性毒物的产品，或采用了新的吸附材料的灌流器产品，应在相关临床研究前进行动物试验研究，以评估产品的安全有效性。

6. 其他资料：证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

灌流器中的吸附剂在加工过程中一般会引入一些化学物质，如单体、溶剂、催化剂、交联剂等，如二甲醚、甲醇、甲苯等，这些物质具有一定潜在毒性并应限量使用。为保证产品使用安全性，申请人应选择相关化学物质在临床上暴露量最大的产品，参考《已知可沥滤物测定方法验证及确认技术审查指导原则》《已知可沥滤物允许限值确定技术审查指导原则》等指导原则提交其模拟临床最恶劣环境下的溶出并参考其临床可接受限度并根据不同体重适用人群的生理特点分别进行安全性评价。

企业还应针对产品适用范围宣称，选取典型性物质进行体外试验研究，证明其对宣称的物质的清除效果，如尿毒症相关的高蛋白结合率的内源性毒素、尿毒症相关的中大分子、高蛋白结合率的外源性毒物等。

（三）生产制造信息

应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并说明其过程控制点。明确生产过程中各种加工助剂的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况。

有多个研制、生产场地的，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）临床评价资料

申请人应按《医疗器械注册管理办法》《医疗器械临床评价技术指导原则》选择合理的临床评价方式，提交临床评价资料。

如开展临床试验，应符合国家药品监督管理局相关规定，按照《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）的要求实施。申报资料中应提交伦理委员会批件、试验方案、临床试验报告和统计分析报告等文件。

临床试验根据产品申报用途、试验目的考虑纳入病种和严重程度，在试验方案中应详细说明入选/排除标准以及中止试验标准。建议对用于清除肾衰竭患者体内高蛋白结合的内源性毒素（蛋白结合率大于60%，下同）或药物中毒患者体内高蛋白结合药物、用于清除肾衰竭患者体内中大分子毒素两种不同治疗用途分别进行临床验证。

1.临床试验基本要求

试验方案应明确研究目的、研究人群、观察指标、评价方法、对照选择及研究设计类型等。可采用两中心或多中心完成临床试验，其中多中心试验的各参试单位应按照同一个试验方案完成临床试验。分中心报告以统计描述为主。分析受试者退出或脱落的严重程度和产生原因，并估计可能对结果造成的影响。

其他临床试验设计方案要求可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》要求。

2.试验品和对照品选择原则

申报产品选择试验品时，建议选择原材料和组件最全，经过全项目注册检测的型号进行临床试验。对照器械应与拟申报器械采用相同或类似的材料制成且具有相似的预期用途。对照品的适用范围和使用方式应尽量与申报产品一致，应选择已获得医疗器械注册证的产品。

3.入选和排除标准

根据研究产品的预期用途确定目标人群，制定具体的入选和排除标准。

入选标准：需要接受血液灌流治疗的患者。试验对象应具有代表性：

1.对于用于清除肾衰竭患者体内蛋白结合较高水平的内源性毒素或中毒患者外源性毒物血液灌流，受试者应为尿毒症患者中需要使用血液灌流进行清除体内与蛋白结合较高水平的内源性（大于60%）毒素或需要清除高蛋白结合的外源性药物中毒患者。

2.对于用于清除尿毒症体内蓄积的中大分子的血液灌流，受试者的选择原则上应为需要通过血液灌流清除尿毒症患者体内蓄积的中大分子或蛋白结合率大于60%的内源性毒素患者，比如常规血液透析无法有效清除体内蓄积的中大分子内源性毒素的患者等。具体以企业产品申报实际决定。

排除标准：

①需同时使用其他血液净化治疗，如CRRT/血浆置换/血浆吸附/白蛋白透析等；

②既往对体外循环管路、血液净化器械有过敏史者；

③凝血功能异常且伴有严重出血倾向、急性或活动性出血的患者；

④严重贫血及严重的心肺功能不全患者；

⑤急性感染或恶性肿瘤；

⑥精神性疾病患者；

⑦正在或一个月内参加过其他临床试验者；

⑧妊娠及哺乳期妇女，以及近期准备怀孕者；

⑨难以纠正的严重休克患者；

⑩依从性差的患者或其他研究者认为不适合入组者。

4. 研究设计和研究假设

建议申请人采用平行、前瞻、随机对照设计，将拟申报器械与已获准上市器械进行对比。对照器械应与拟申报器械采用相同或类似的材料制成且具有相似的预期用途。试验组应单独使用或与低通量透析器联合使用，对照品的适用范围和使用方式应尽量与申报产品一致，应选择已获得医疗器械注册证的产品。试验组和对照组的试验条件、方法步骤、临床观察项目、评价依据及术后随访时间应一致，对照组与试验组应按随机原则分配。采用多中心研究时各中心方案应一致。应详细描述试验用血液灌流器及对照品的规格型号、生产厂家和批号、对照品选择依据等信息。

5.比较的类型

如优效性检验、非劣效性检验、等效性检验，申请人应说明选择的依据。

6.临床操作

临床操作应符合《血液净化标准操作规程》（最新版）等临床操作规范。

7.评价指标设定举例

明确临床性能评价指标，评价的指标应合理并便于临床观察，评价指标应包括有效性指标、安全性指标及术中操作性能评估指标。

（1）预期用于清除尿毒症患者体内蛋白结合水平较高的内源性毒素或中毒患者体内蛋白结合水平较高的外源性毒物的血液灌流

①有效性指标

主要疗效指标：灌流前后目标物质清除效果，如灌流前后规定目标物质浓度的下降率。

②安全性指标

观察时间点：应分别观察治疗前后相关指标

临床指标：治疗前后的受试者生命体征、血生化指标（肝功能、肾功能、溶血试验等），治疗前、治疗开始后15分钟及治疗结束后的血常规，其他不良事件如血压下降、发热反应、凝血、过敏反应等。

不良事件：临床试验过程中出现的任何不利的医学事件，无论是否与试验用医疗器械相关。

临床研究过程中出现的其他异常现象。

（2）预期用于清除尿毒症患者体内蓄积的中大分子的血液灌流治疗

①有效性指标

主要观察指标：对目标物清除效果，如用于清除体内蓄积的中大分子可选择β-2微球蛋白的清除效果作为主要观察指标。

次要观察指标：应选择有临床意义的蛋白结合率大于60%的内源性毒素的下降率作为次要观察指标。

②安全性指标

观察时间点：应分别观察治疗前后相关指标

临床指标：治疗前后的受试者生命体征、血生化指标（肝功能、肾功能、溶血试验等），治疗前、治疗开始后15分钟及治疗结束后的血常规，其他不良事件如血压下降、发热反应、凝血、过敏反应等。

不良事件：临床试验过程中出现的任何不利的医学事件，无论是否与试验用医疗器械相关。

临床研究过程中出现的其他异常现象。

8.样本量确定依据

应根据统计学原则确定试验例数，以确保所申报器械将能在临床使用条件下充分发挥作用。

样本量的大小应根据受试产品的具体特性、主要有效性（或安全性）评价指标及其估计值、显著性水平、研究把握度以及临床试验比较的类型来确定。应在临床试验方案中明确给出具体的样本量计算公式及其来源出处，说明计算过程中所采用的所有参数及其估计值。

采用非劣效性检验方法对比时，非劣效界值的制定建议参考相关指导原则规定执行并满足临床要求。

**以下举例内容仅供参考：**

（1）预期用于清除尿毒症患者体内蛋白结合水平较高的内源性毒素或中毒患者体内蛋白结合水平较高的外源性毒物的血液灌流

企业应基于相关指南、临床文献等选择有临床意义的目标物质清除率指标作为统计假设，并在满足统计学要求的前提下计算样本量，样本量计算中相关参数应给出详细的依据。

（2）预期用于清除尿毒症患者体内蓄积的中大分子毒素的血液灌流治疗

假设用于清除体内蓄积的中大分子毒素作为主要观察指标，例如假设目标物之一为β2微球蛋白，且β2微球蛋白下降率的平均水平在35%，非劣效界值取15%，则在显著性水平0.05（双侧）、80%把握度、考虑5%脱落率的情况下，计算得每组所需例数为165例，2组共需例数330例。

9.统计分析方法

数据分析时应考虑数据完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的试验对象必须纳入分析。对于偏离或违反方案及有关数据剔除等处理必须有科学依据和详细说明。

临床试验数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集（Full Analysis Set, FAS）、符合方案集（Per Protocol Set, PPS）和安全集（Safety Set, SS），研究方案中应明确各分析集的定义。主要研究终点指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；对于基线情况描述和次要终点应在全分析集的基础上进行；安全性指标分析应基于安全集。

临床试验数据分析应采用国内外公认的经典统计方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（目标值/非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

（1）描述性分析

计数资料采用频数和百分比描述，计量资料采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数、第25及第75分位数描述。

（2）临床终点分析

不能仅将p值作为对主要研究终点进行评价的依据，统计结果需采用点估计值及相应的95%置信区间进行表达。随机对照设计的试验宜给出试验组和对照组有效率的差值及其95%置信区间。多中心临床试验主要终点的组间比较分析时还应当考虑中心效应。

（3）安全性评价

为评估器械的安全性，建议申请人提交使用该器械时观察到的所有不良事件，无论患者是否提前退出临床研究。

实验室指标：报告实验室指标治疗前正常、治疗后异常的例数及所占比例，并进行组间比较。

不良事件：报告不良事件发生例数及所占比例，并进行组间比较。同时，详细描述各组病例出现的全部不良事件的具体表现、程度、发生原因及其与试验产品的相关性。

10.试验所用样品的信息

应具体说明临床试验样品的详细信息：产品规格型号、批号、使用方法，对照品的详细信息（生产厂家、产品材料、预期用途、使用方法、产品规格型号、批号、医疗器械注册证号等）。

11. 临床试验报告

多中心临床试验建议由主要研究者根据临床试验总的统计分析报告，撰写并出具临床试验报告。临床试验报告应与临床试验方案保持一致，应包括：试验对象资料、试验方法、评价方法、评价标准、试验结果、试验结论、副反应、不良事件、并发症及其处理、试验效果分析、适用范围、禁忌证和注意事项、存在问题及改进意见等。

此外，需注意以下问题：

（1）明确所有试验对象是否全部完成随访，完成随访试验对象是否均纳入统计，失访试验对象需明确失访原因，且分析可能对研究结果产生的影响。

（2）提交疗效评价与安全性评价统计过程中所涉及到的原始数据。

（3）报告所有不良事件发生的时间、原因、后果及与试验用器械的关系，对于所采取的处理措施需予以明确。对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时做出临床判断，采取措施，保护试验对象利益；必要时中止临床试验。无论是预期还是非预期不良事件，都应如实记录和报告。

（五）产品风险分析资料

应包含风险分析、风险评价、风险控制措施的实施和验证结果、剩余风险可接受性评定文件。

可参考YY/T 0316—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》制订文件。生产企业要成立风险管理小组，主要负责人担任组长。风险管理活动要贯穿产品设计、试生产、量产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。要体现生产企业风险管理活动计划的完整性，尤其上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

剩余风险分析时，要注意风险控制措施新引入的风险能转化为可接受风险，方能认为风险受控。必须进行风险与收益分析，收益大于风险时方可接受。提供灌流器上市前风险管理报告，此报告旨在说明并承诺：

－风险管理计划已被正确地实施；

－综合剩余风险可接受；

－已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

应随风险管理报告一并附上包括风险分析、风险评价、风险控制概述管理资料。至少应包括：

1.产品安全特征清单；

2.产品可预见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）；

3.风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

对于风险分析和管理概述，应包括一份风险总结，以及如何将风险控制在可接受程度的内容。

（六）产品技术要求

企业应根据产品特点制定产品技术要求，技术指标应当不低于相关国家标准、行业标准，引用标准应当为现行有效版本。对企业宣称的所有技术参数和功能，应在技术要求中予以规定。

灌流器产品的技术要求应参照标准YY 0464-2009《一次性使用血液灌流器》等国家标准与行业标准,以及产品设计验证结果与临床应用相关报告与文献来制定。申报产品型号、规格划分尽量采用国家标准、行业标准的表示方法，所有产品的组件、材料对应关系应明确，不用“系列”“等”含糊用词。

1.产品型号/规格及其划分说明

明确规格型号及区别、产品组成及结构示意图、各组件原材料、灭菌方法、有效期、初包装材料等要求。

2.性能指标

（1）物理性能要求：灌流器外观、血室容量、微粒脱落、密封性能、吸附性能(对戊巴比妥钠吸附、对肌酐吸附、对维生素B12吸附)、耐温性能等指标，对于产品吸附性能，还应依据产品特性制定目标物质吸附性能的检测要求。所有组件应具有各自性能要求，如包含特殊组件、结构和功能，应规定组件的结构、尺寸、性能要求。

（2）化学性能要求

还原物质、金属离子、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度等。如使用特殊原材料，建议补充该原材料中小分子物质、化学添加物等残留物的规定。采用环氧乙烷灭菌产品，需对环氧乙烷残留量进行监控。

（3）其他要求

提供符合GB/T 16886.1规定与循环血液实际累积接触时间的情况时，无菌、细菌内毒素、热原等其他要求。

3.检验方法

有关行业标准、国家标准规定的方法，应作为各性能指标条款对应的检测方法。

4.术语（如适用）

**（七）产品注册检验报告**

提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的注册检验报告和预评价意见。

产品的注册检测应在国家食品药品监督管理总局认可的检验机构进行，产品应在检验机构承检范围内。所检验型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。

三、注册单元划分原则和注册检测要求

产品原材料、使用性能、关键或特殊生产工艺（包括灭菌工艺）等方面有差异的产品，分为不同注册单元，提供各自完整的注册申报资料。

典型性产品选择原材料和组件最全的，应能够代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，进行全项目注册检测。所有组件均应进行注册检测，特别是具有特殊结构、性能的组件。完成典型性产品检测后，同一注册单元其他型号可进行差异性检测。

四、产品说明书和最小销售单元的标签样稿

灌流器产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、YY 0464—2009等适用标准的要求。说明书中信息应包含适用范围、禁忌症、注意事项、灭菌方式、有效期等，并与临床研究结论和国家出台的规范性文件一致。

五、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（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）

5.《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）

6.《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》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）

7.《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）

8.YY 0464一次性使用血液灌流器