附件30

凝血分析仪注册审查指导原则

（2024年修订版）

本指导原则旨在为技术审评部门审评凝血分析仪注册申报资料提供参考，同时也用于指导注册申请人对申报资料的准备及撰写。

本指导原则是对凝血分析仪的一般要求，注册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。

本指导原则是供注册申请人和审评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

本指导原则适用于采用凝固法、发色底物法和免疫比浊法对血液进行凝血和抗凝、纤溶和抗纤溶功能分析的全自动或半自动凝血分析仪（以下简称凝血分析仪）。

对基于其他反应原理的凝血分析仪产品，可参照本指导原则相关适用条款准备注册申报资料。对临床适用范围广泛，凝血分析只是其适用范围某一部分的临床分析仪器，亦可参照本指导原则准备凝血分析部分的注册申报资料。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

凝血分析仪的产品名称表达方式应为：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| □ 凝血分析仪 | | | |
|  |  |  | 产品名称 |
|  | | 全自动或半自动（半自动可缺省） |

2.管理类别和分类编码

根据2017版《医疗器械分类目录》，凝血分析仪按第二类医疗器械管理，分类编码为22-01-04。

3.注册单元划分

凝血分析仪的注册单元划分应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求，原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。例如：半自动凝血分析仪和全自动凝血分析仪由于在产品名称、结构组成、性能指标等方面都存在一定差异，建议划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.概述

描述凝血分析仪的通用名称及其确定依据。描述凝血分析仪的管理类别。描述凝血分析仪的适用范围。适用范围应包括仪器的工作原理，与配套试剂共同使用，以及被测样本类型和预期检测项目类型。

2.产品描述

2.1器械及操作原理描述

2.1.1工作原理

凝血分析仪依据测试方法主要分为凝固法、发色底物法和免疫比浊法。

凝固法：模拟生理血液凝固条件，加入某种试剂，启动血液凝集反应，使样本中的纤维蛋白原转化为交联纤维蛋白，使样本发生凝固。通过连续监测此过程中反应体系所发生的光学（例如吸光度）、物理学（例如黏度）或电学（例如电流）特性变化确定反应终点，并作为纤维蛋白原的转化时间，利用这种原理测定血液样本凝固特性或纤溶特性。

发色底物法：以人工合成具有某种裂解位点的化合物（如苯丙氨酸-缬氨酸-精氨酰胺，Phe-Val-Arg）与产色物质结合（如对硝基苯胺—PNA）连接形成酶的特异性底物，由于待测样本中存在或反应过程中产生了有活性的酶，底物被水解并释放产色物质，使反应体系发生颜色变化，通过比色的方法检测其颜色变化程度，并与酶活性或待测物含量成一定的比例关系。

免疫比浊法：利用抗原与抗体之间特异性结合的特点，使待测物与标记有其特异性抗体的微粒结合，使得反应体系的浊度发生变化，通过检测其光强度的变化定量检测待测物的方法。

注：申请人应明确申报仪器所使用的方法学。

2.1.2结构组成

凝血分析仪按照不同的自动化程度分为（半自动）凝血分析仪和全自动凝血分析仪。

（半自动）凝血分析仪一般由检测单元、控制单元、数据处理单元、显示与打印单元、软件等组成。

全自动凝血分析仪一般由自动进样单元、检测单元、控制单元、数据处理单元、显示与打印单元、软件等组成。

提供产品工程图和关键组件工程图。工程图包含三维爆炸图。

结合图示描述产品的物理尺寸、重量、外观、型号和与产品配合使用的附件等信息。

提供产品的液路原理图、硬件结构图。结合液路原理图和硬件结构图对主要功能的工作原理和技术实现进行描述。

提供产品关键元器件的信息，其应包括型号、规格、制造商、关键技术参数等内容，用来唯一识别这些关键元器件。关键元器件包括电源、光学部件、各种传感器等（举例）。

2.1.3主要功能及其组成部件的功能

应描述产品的主要功能，明确各组成部分的功能，包括软件相关功能。

产品的主要功能（如适用）包括但不限于：预温模块、加样模块、计时模块、样品传送及处理模块、检测模块和计算机系统等。

2.2型号规格

对于存在多种型号规格的申报产品，可采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，描述各种型号规格的结构组成（或配置）、功能、产品特征和运行模式、技术参数等内容。各型号规格之间应有实际差异。

3.适用范围和禁忌证

明确预期使用场所，通常在医疗机构中使用。适用范围应包括仪器的工作原理（例如：该产品采用凝固法、发色底物法和免疫比浊法），与配套试剂共同使用，以及被测样本类型和预期检测项目类型（例如：在临床上用于对来源于人体的血浆样本中的被分析物进行检测，包括：凝血和抗凝、纤溶和抗纤溶功能）。

禁忌证：应明确申报产品中可能存在的禁忌证。

1. 非临床资料

1.产品风险管理资料

依据GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，提供产品风险管理报告。风险分析至少应包括附表内容，申请人还应根据产品的自身特点确定其他危险。

应按照GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求对每种可能涉及的危险识别评估，为降低风险所执行风险控制，剩余风险的可接受性评定，产品受益相比综合评价，并形成风险管理报告。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

参考《医疗器械安全和性能基本原则符合性技术指南》的要求，根据《医疗器械安全和性能的基本原则》中的各项要求明确适用性。对于不适用的要求，应当逐项说明不适用的理由。对于适用要求，应逐项说明为符合要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。关于证明各项要求符合性的文件，如果包含在产品注册申报资料中，应当说明其在申报资料中的具体位置。对于未包含在产品注册申报资料中的文件，应当注明该证据文件名称及其在质量管理体系文件中的编号。

3.产品技术要求及检验报告

3.1产品技术要求

注册申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》编写产品技术要求，性能指标及检验方法应符合YY/T 0659《凝血分析仪》及其标准修改单的内容。

若申报产品采用除凝固法以外的其他方法（如：发色底物法和免疫比浊法），应制定相应的检测项目和技术指标，每种方法学至少选择一项有代表性的检测项目进行评价，技术指标应至少包括：准确度、线性、精密度。

若申报产品有预温模块，还应符合GB 4793.6的要求。

对于同一注册单元中包含多种型号规格的，产品技术要求中应明确产品型号、规格及其划分说明。

软件要注明软件发布版本、软件版本命名规则。在“性能指标”中应包括软件的功能、使用限制、接口、访问控制、运行环境（若适用）、性能效率（若适用）等要求。

注：环境试验要求无需列入产品技术要求中。

3.2检验报告

检验报告中电磁兼容检验应与电气安全检验关联，保证受检样品的一致性。

检验产品典型性：凝血分析仪同一注册单元内所检测的产品应当是能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的典型产品。应当选择技术指标及性能不改变、功能可以达到最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

例如：对于安全结构相同或相近的，一般情况下，检测通量较大的可以替代检测通量较小的。

若选择典型性型号检验，申报资料中应提供典型型号覆盖说明，证明所选择检验的型号能够覆盖注册单元中的所有型号产品。

4.研究资料

4.1产品性能研究

性能指标确定的依据应根据产品的工作原理描述设计输入来源以及临床意义，明确申报产品所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。适用的国家标准、行业标准中，如果有不适用的条款，也应将不适用的条款及理由予以说明。对于标准中未给出具体要求的性能指标，注册申请人应说明申报产品功能性能指标确定的依据。

注册申请人应根据申报产品的工作原理、测量原理合理制定性能参数，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容）。确定依据不能笼统地描述为“依据产品特点”“依据临床需求确定”，应详细说明是产品的什么特点，何种临床需求。对于参考同类产品确定的，应提供同类产品的相关资料。

安全性指标的验证包括电气安全指标和电磁兼容指标两大类。电气安全指标应当包括GB 4793.1、GB 4793.6（如适用）、YY 0648及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标，电磁兼容指标应当包括GB/T 18268.1和GB/T 18268.26及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标，具备能力的申请人可对上述项目自行研究，并提交详细的验证资料，不具备能力的申请人可通过委托有资质的医疗器械检验机构进行检验的方式对上述项目进行验证，以委托检验报告作为该部分的验证资料。

申报产品各组成模块性能的研究资料：应根据综述资料中有关申报产品结构组成和各主要组成模块的情况进行，提供详细的研究资料，一般应包括对预温模块、加样模块、计时模块、样品传送及处理模块、检测模块的功能性指标或者模块中主要元器件功能性指标的研究资料（仅举例）。

申报产品临床项目分析性能的研究资料：建议申请人根据配套检测试剂分析性能评估的基础研究结果，综合考虑申报产品的工作原理及可检测的被分析物情况，对临床项目进行分析性能研究，一般包含准确度、检出限、精密度、线性等。采用临床样本进行研究，并提供详细的研究资料。所选项目应涵盖申报产品的工作原理及可检测的被分析物大类，且应在研究资料中详述选择的依据。

4.2软件及网络安全研究

应参照《医疗器械软件注册审查指导原则（2022年修订版）》的要求提供研究资料，内容包括基本信息、实现过程、核心功能、结论等内容，详尽程度取决于软件安全性级别（严重、中等、轻微）。其中，基本信息包括软件标识、安全性级别、结构功能、物理拓扑、运行环境、注册历史，实现过程包括开发概况、风险管理、需求规范、生存周期、验证与确认、可追溯性分析、缺陷管理、更新历史，明确核心功能、核心算法、预期用途的对应关系。

应参照《医疗器械网络安全注册审查指导原则（2022年修订版）》提供研究资料，基本信息包括软件信息、数据架构、网络安全能力、网络安全补丁、安全软件，实现过程包括风险管理、需求规范、验证与确认、可追溯性分析、更新维护计划，漏洞评估明确已知漏洞相关信息。

4.3清洁、消毒、灭菌研究

一般情况下，凝血分析仪与使用者表面皮肤接触，无需灭菌，由使用者常规擦拭，可不提供消毒灭菌研究资料。若主机及配件涉及终端用户消毒，注册申请人应当明确推荐的消毒方法以及所推荐方法确定的依据及验证的相关研究资料。

5.稳定性研究

5.1使用稳定性

使用期限一般主要取决于使用过程中部件、元器件的损耗、老化等，注册申请人应按照声称的使用期限对设备进行老化/疲劳试验，也可对影响设备使用期限的关键部件进行老化/疲劳试验，例如设备中不可更换（或更换成本高）的部件，并提供相应的研究资料。研究资料应能证明上述部件按照所声称的使用期限，经过老化/疲劳试验后，产品性能和安全仍符合预期的要求。使用期限也可基于已有数据进行合理的推断、分析、计算得出，但应提供详细的说明及支持性资料。可参照《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》的要求。

5.2运输稳定性

注册申请人对包装和产品进行模拟试验，模拟在贮存和运输过程中，遇到极端情况时，例如环境（温湿度、气压等）变化、跌落、振动、加速度等，产品不会发生性能、功能改变，包装系统具有保护产品的能力。经过模拟试验后，观察包装外观是否有不可接受的异常现象，对产品进行性能测试，证明运输和环境测试后产品能够保持其完整性和功能性。环境试验可参考GB/T 14710的要求，包装要求可参考GB/T 4857系列标准。

6.其他资料

凝血分析仪（22-01-04）属于列入《免于进行临床评价的医疗器械目录》（以下简称“目录”）中的产品，应当按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方面，证明产品的安全有效性。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。

若申报产品与《目录》中产品结构组成、工作原理、适用范围不一致的，注册申请人应当依据所申报产品的结构组成、性能参数和适用范围等，应按相关指导原则进行临床评价。

（五）说明书和标签样稿

说明书应包括以下内容：

1.产品名称、型号、规格；

2.注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位；

3.生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号；

4.医疗器械注册证编号；

5.产品技术要求的编号；

6.产品性能、主要结构组成、适用范围；

7.禁忌证、注意事项、警示以及提示的内容；

8.安装和使用说明或者图示；

9.产品维护和保养方法，特殊储存、运输条件、方法；

10.生产日期，使用期限或者失效日期；

11.配件清单，包括配件、附属品、损耗品更换周期以及更换方法的说明等；

12.产品标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释；

13.说明书的编制或者修订日期；

14.产品正常操作的说明；

15.仪器所采用的方法学说明；

16.正常工作条件的说明；

17.明确校准方法；

18.常见故障的处理方法；

19.关键部件的推荐使用寿命，如光源灯、磁路装置等；

20.使用产品时应遵循的测量程序。

21.电气安全及电磁兼容说明。

22.网络安全相关说明及提示。

标签一般应当包括以下内容：

1.产品名称、型号、规格（如有）；

2.注册人的名称、住所、联系方式，进口医疗器械还应当载明代理人的名称、住所及联系方式；

3.医疗器械注册证编号；

4.生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号；

5.生产日期，使用期限或者失效日期；

6.电源连接条件、输入功率；

7.根据产品特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容；

8.必要的警示、注意事项；

9.特殊储存、操作条件或者说明（如涉及）。

医疗器械标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格（如有）、生产日期和使用期限或者失效日期，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。

（六）质量管理体系文件

产品质量管理体系文件应符合《医疗器械生产质量管理规范》的要求，并按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》提交资料。

三、参考文献

[1]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:国务院令第739号[Z].

[2]国家市场监督管理总局.医疗器械注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第47号[Z].

[3]国家食品药品监督管理总局.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[Z].

[4]国家药品监督管理局.医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式:国家药监局公告2021年第121号[Z].

[5]国家药品监督管理局.医疗器械产品技术要求编写指导原则:国家药监局通告2022年第8号[Z].

[6]国家药品监督管理局医疗器械审评中心.医疗器械软件注册审查指导原则（2022年修订版）:国家药监局器审中心通告2022年第9号[Z].

[7]国家食品药品监督管理局.医疗器械分类目录:国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号[Z].

[8]国家食品药品监督管理局.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[Z].

[9]国家药品监督管理局医疗器械审评中心.医疗器械网络安全注册审查指导原则（2022年修订版）:国家药监局器审中心通告2022年第7号[Z].

[10]GB/T 42062-2022,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[11]GB 4793.1-2007,测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第1部分：通用要求[S].

[12]GB 4793.6-2008,测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第6部分：实验室用材料加热设备的特殊要求[S].

[13]GB 4793.9-2013,测量、控制和实验室用电气设备的安全要求第9部分：实验室用分析和其他目的自动和半自动设备的特殊要求[S].

[14]YY/T 0659-2017,凝血分析仪[S].

[15]GB/T 14710-2009,医用电器环境要求及试验方法[S].

[16]GB/T 18268.1-2010,测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第1部分：通用要求[S].

[17]GB/T 18268.26-2010,测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第26部分：特殊要求 体外诊断（IVD）医疗设备[S].

[18]GB/T 29791.1-2013,体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 第1部分：术语、定义和通用要求[S].

[19]GB/T 29791.3-2013,体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第3部分：专业用体外诊断仪器[S].

[20]YY 0648-2017,测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第2-101部分：体外诊断（IVD）医用设备的专用要求[S].

[21]YY/T 0466.1-2016,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[S].

[22]YY/T 0664-2020,医疗器械软件 软件生存周期过程[S].

附表

凝血分析仪风险分析时应考虑的主要危险

| **可能的危险** | | **可能的原因** | **造成的后果** |
| --- | --- | --- | --- |
| 能量  危险 | 电能 | 电击 | 使用者电击伤 |
| 机械能 | 部件运动过程中触碰 | 使用者碰撞伤 |
| 环境  危险 | 电磁辐射 | 仪器产生的电磁强度超标或保护元件破损 | 对操作者健康或周边设备的正常使用造成影响 |
| 噪声污染 | 由于各种原因导致的噪声超出国家标准 | 对操作者听力造成损伤 |
| 由于废物和/或医疗器械处置造成的污染 | 废弃物处理不当 | 污染环境，产生生物学危险 |
| 生物学和化学危险 | 生物污染 | 标本遗洒、样品针刺伤 | 造成使用者感染 |
| 与医疗器械使用有关的危险 | 不适当的标记 | 标记不明显 | 按键被使用者误读、误按 |
| 不适当的操作说明 | 操作说明书过于复杂 | 使用者无法按照说明书进行操作 |
| 由不熟练/未经训练的人员使用 | 未对使用者进行培训或者使用者未阅读说明书 | 仪器无法被正确使用 |
| 使用与检测系统不配套的试剂 | 仪器和试剂的不配套 | 检测结果不准确 |
| 不适当、不合适或过于复杂的使用者接口 | 视觉、听觉或触觉的不充分 | 显示、声音提示不清 | 按键被使用者误读、误按 |
| 功能性失效、维修和老化引起的危险 | 维修规范缺少或不适当，包括维修后检查规范不适当 | 未按照规范进行服务和维修 | 仪器未达到修复使用要求 |
| 维护的不适当 | 未按要求进行维护 | 仪器无法被正确维护 |
| 不适当的包装 | 未保存原包装 | 仪器送修运输中受损 |
| 软件失效 | 软件设计缺陷 | 仪器无法正常使用 |