附件1

一次性使用血液分离器具注册审查指导原则（2022年修订版）（征求意见稿）

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对一次性使用血液分离器具产品注册申报资料进行准备，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对一次性使用血液分离器具产品注册申报资料的一般要求，注册申请人可依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充分说明和细化。注册申请人还可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。

本指导原则是对注册申请人和技术审评人员的指导性文件, 但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行, 如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要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和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准体系的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本指导原则适用于一次性使用血液分离器具产品的注册。

本指导原则适用的一次性使用血液分离器具产品主要是指与血液成分分离等有源设备配套使用，用于人体血液成分分离的无源医疗器械，包括：一次性使用机用采血器、一次性使用血液成分分离管路、一次性使用血浆分离器、一次性使用血细胞分离器、一次性使用血浆分离杯等。

本指导原则不适用于储存血液成分的器械（如：10-02-01一次性使用塑料血袋、血小板储存袋）、血液成分病原体灭活的器械（如：一次性使用病原体灭活输血过滤器械）、用于血液净化的器械（如：膜型血浆分离器）、自体血液回输器械。

二、注册审查要点

（一）监管信息

应准确填写申报产品申请表、产品列表、既往沟通记录、主文档授权信以及其它管理信息等。

（二）综述资料

1.概述

描述申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。产品应符合《医疗器械分类目录》中10输血、透析和体外循环器械目录下02血液分离、处理、贮存器具项下的02离心式血液成分分离器、03 动静脉穿刺器（一次性使用机用采血器）、06血浆管路。管理类别为第三类。

2.产品及工作原理描述

2.1产品描述

产品描述应准确、完整，至少应包括申报产品名称、各组件名称、所用原材料（使用规范化学名称）、结构（相应图示）、预期用途（明确预期采集、分离和处理的目标血液成分种类和数量）、预期使用的机构（浆站、血站或其他机构）、预期适用范围（健康捐献者、治疗患者）、配合使用的有源器械。

2.2 产品工作原理

申请人应详细阐明申报器械分离血液成分的工作机理，描述产品分离血液成分的过程，建议配以图示做具体说明。必要时，提交支持该分离原理的文献综述。

3.型号规格

说明产品的规格型号及划分依据，明确各规格型号之间的区别。可采用列表形式对不同规格型号的结构组成、性能指标等加以描述，必要时应提供差异部分的图示说明。

4.包装说明

应包括产品各层次包装信息，提供产品实物照片或示意图。明确说明产品各层次包装所用原材料信息。应当说明其无菌屏障系统的信息、提供正确包装的信息（如材料、成分和尺寸等）。

5. 研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

6.与同类和/或前代产品的参考和比较

申请人应综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。描述本次申报器械与已上市同类器械的相似点和不同点，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、工作机理、预期用途和使用环境、原材料、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期、配套有源设备、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。

7.适用范围和禁忌证

7.1 适用范围

适用范围需明确预期与其配合使用的有源设备（如适用）、具体预期用途。例如，产品与血液成分分离机配套使用，用于人体血液成分的采集、分离和贮存。

7.2预期使用环境

明确该产品预期使用的地点，如医疗机构、血站等。明确可能影响其安全性和有效性的环境条件，如温度、湿度、振动等。

7.3禁忌证

如适用，应当明确说明该器械不适宜应用的特定情况等信息。

（三）非临床资料

至少应包含如下内容：

1. 产品风险管理资料

按照YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，申请人应对产品生命周期全过程实施风险管理，提交完整的风险管理报告。

应当提供产品风险分析、风险评价、风险控制、任何一个或多个剩余风险的可接受性评定，以及与产品受益相比综合评价套包风险可接受的文件，并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

风险分析可从设计、防护措施、说明书、标签等方面进行考虑。申请人可通过产品设计控制、原材料选择、性能指标的制定、临床使用、正确的标签标识、灭菌等多项措施以降低风险至可接受水平，常见风险因素包括但不限于：

（1）产品设计不合理、使用生物不相容材料、与配套器械不具有良好适配性等导致分离出的成分血不符合医疗卫生机构使用标准；

（2）使用生物不相容材料、灭菌不符合要求、包装损坏造成生物污染等导致捐献者血液成分回输过程中或回输血后的不良反应（如：发热、过敏、败血症等）或者毒副作用。

（3）使用生物不相容材料导致溶血；

（4）凝血；

（5）血栓形成；

（6）红细胞破坏、补体激活、蛋白质变性；

（7）组件匹配不适当及操作不当导致静脉系统与大气相通，发生气泡栓塞；

（8）管路连接错误；

（9）分离过程中泄漏，对于捐献者或操作者有感染疾病的风险；

（10）分离过程中泄漏，导致血液流失；

（11）污染组件处理不当造成生物污染及交叉感染；

（12）不当操作使产品暴露在高于标示的压力中，导致泄漏。

（13）产品过敏反应，如：镍过敏。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明一次性使用血液分离器具产品符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求及检验报告

申请人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的技术要求与试验方法，技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准（YY 0584《一次性使用离心杯式血液成分分离器》、YY 0613《一次性使用离心袋式血液成分分离器》、YY 0328《一次性使用动静脉穿刺器》等），对申请人在说明书中标示的技术参数和功能，必要时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：

3.1产品各组成部件及所用原材料，产品结构图示、尺寸；

3.2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；

3.3产品性能要求及试验方法、产品灭菌方法、有效期等。

应考虑的性能要求主要包括但不限于以下内容：外观、尺寸、容量、耐压、泄漏、泵管弹性、膜的孔径、过滤性能、微粒污染、摩擦热量、噪音、血液残留、通气性、阻血性、适配性、生物性能（无菌、细菌内毒素）、粘合剂的溶出、环氧乙烷残留量、拟预期分离的成分血的质量控制指标等。含特殊组件的产品，如：去白细胞滤器需同时满足行业标准的相关要求（如：残留白细胞数、游离血红蛋白、红细胞/血小板回收率等），如有采血前留样装置，应至少制定容量、平均流速、防回流、无菌采样设计等性能指标。

4.产品检验报告

所检测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。

应根据所申报产品的特点，从影响产品安全性、有效性的原材料、生产工艺、性能指标等方面说明产品的典型性。

5.研究资料

根据申报产品适用范围和技术特征，提供非临床研究综述，逐项描述所开展的研究，概述研究方法和研究结论。根据非临床研究综述，提供相应的研究资料，主要包括以下方面：

5.1产品性能研究

申请人应明确与申报产品相关的性能要求，需提供产品性能研究资料，包括有效性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。需根据产品的性能特点和临床应用，制定适合产品的技术指标并说明依据。

与配套使用的有源器械和/或储存血液成分的器械联合使用，按规定的操作规程进行血液成分分离后，成分血的质量控制指标应至少符合国家卫生健康委员会相关法规对成分血的要求，如GB 18469《全血及成分血质量要求》对成分血的质量控制要求。例如：浓缩红细胞的质量控制指标至少包括：外观、容量、血细胞比容、血红蛋白含量、储存期末溶血率、储存期末pH值、无菌试验；单采血小板的质量控制指标至少包括：外观、容量、储存期末pH值、血小板含量、白细胞混入量、红细胞混入量、无菌试验；单采新鲜冰冻血浆的质量控制指标至少包括：外观、容量、血浆蛋白含量、Ⅷ因子含量、无菌试验；单采粒细胞的质量控制指标至少包括：外观、容量、中性粒细胞含量、红细胞混入量、无菌试验等。

如申报产品有其他特殊用途，应提供其与有源设备配合使用时血液成分分离效果研究资料。

5.2原材料控制

材料特性是产品最终质量控制的重要因素。申请人应提交原材料的质控资料及材料在生产加工中可能产生或残留引起机体反应的有毒物质的相关研究报告。

应列明产品各部件所对应原材料（包括产品标签粘贴剂、染料/颜料、润滑剂）的化学名称、商品名/材料代号、化学结构式/分子式、分子量及分子量分布、供应商名称、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

说明原材料的选择依据及来源。提交原材料符合相应标准的研究资料。对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于人体预期使用部位、预期使用方式的相关研究资料。

5.3生物学特性研究

建议按照产品与人体的接触性质和接触时间来选择合适的生物学评价方法。生物学特性研究建议按照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》、GB/T 16886.4《医疗器械生物学评价 第4部分：与血液相互作用试验选择》等相关要求进行。

5.4灭菌研究

提交产品灭菌方法的选择依据及验证报告。器械的灭菌应通过GB 18278.1《医疗保健产品灭菌 湿热 第1部分 医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规》或GB 18280《医疗保健产品灭菌辐射》系列标准、GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准确认并进行常规控制，无菌保证水平应保证（SAL）达到1×10－6。灭菌过程的选择应至少考虑以下因素：产品与灭菌过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性。

若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

6.稳定性研究

6.1货架有效期

产品货架有效期包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用加速老化或实时老化的研究。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品老化的机制一致。

对于包装的有效期验证，建议申请人提交最终成品包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。

产品包装验证可依据有关标准进行，如GB/T 19633《最终灭菌医疗器械包装》系列标准、YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准、YY/T 0698《最终灭菌医疗器械包装材料》系列标准等。

6.2运输稳定性

应当提供运输稳定性和包装研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下（如适宜的温度、湿度、震动、振动、压力等），运输过程不会对医疗器械的特性和性能，包括完整性和清洁度，造成不利影响。

7.其他

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物理性能、化学性能、机械性能、生物性能的影响。

（四）临床评价资料

该类产品不属于免于进行临床评价目录内产品。在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》进行临床评价。

（五）产品说明书和标签样稿

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》及相关行业标准（如YY 0584《一次性使用离心杯式血液成分分离器》、YY 0613《一次性使用离心袋式血液成分分离器》等）的要求，同时，还应包含以下内容：

1.产品名称；

2.产品的通用描述，包括产品特征，产品规格型号或生产企业器件识别代码。明确产品的适用范围、预期使用环境、禁忌证、注意事项，并与临床评价结果和报告保持一致；

3.产品有效期限；

4.针对产品特点的特殊注意事项与警示信息，如：必须标注配套使用产品的信息、包装破损禁止使用;

5.可能发生的不良反应与处理预防措施；

6.无菌及无热原的声明，灭菌方式；

7.一次性使用的声明；

8.产品的性能参数；

9.产品使用流程图，包括用品准备、操作准备、操作过程、后处理，及异常情况处理等；

10.关于儿童或特定人群禁止使用或使用方法的警示及说明；

11.应有“使用前请阅读使用说明书”的文字说明。

12.关于使用后处理及贮存的警示及说明。使用后处理应至少标示“产品使用后应按《医疗废物管理条例》的规定进行处理”。

13.说明书中明确标示“产品使用必须符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求”或类似的警示性语言。

三、参考文献

[1]医疗器械监督管理条 [Z].

[2]医疗器械注册与备案管理办法 [Z].

[3]《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》[Z].

[4]医疗器械临床试验质量管理规范 [Z].

[5]医疗器械说明书和标签管理规定 [Z].

[6]医疗器械分类目录 [Z].

[7]医疗器械注册单元划分指导原则 [Z].

[8]医疗器械临床评价技术指导原则 [Z].

[9]Guidance for Industry:Recommendations for Collecting Red Blood Celles by Automated Apheresis Methods；January 2001 ,CBER US FDA[S].

[10]Guidance for Industry and FDA Staff:Class II Special Controls Guidance Docunment:Automated Blood Cell Separator Device Operating by Centrifugal or Filtration Separation Principle；November 2007,Updated March 2011 ,CBER US FDA[S].