富血小板血浆制备器注册审查指导原则

(征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人进行富血小板血浆制备器注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的审评提供参考。

本指导原则是对富血小板血浆制备器的一般要求。注册申请人需根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，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，应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审查人员的指导性文件，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和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，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

本指导原则适用于作为无源医疗器械管理的富血小板血浆制备器产品。

本指导原则适用的富血小板血浆制备器是指用于从人体自体血血样中制备自体富血小板血浆的医疗器械产品，制备的自体富血小板血浆可在临床医生的指导下，用于骨折手术的辅助治疗。所制备的富血小板血浆不用于静脉注射。

二、注册审查要点

（一）产品设计开发

富血小板血浆制备器的产品设计开发应以临床为导向，应能保证富血小板血浆的制备、分离、转移的安全和有效。产品设计开发和生产过程应保证产生的析出物（包括可沥滤物和/或蒸发物）、降解产物、加工残留物等降低到可接受水平，为患者提供最大程度的安全保障。产品设计开发应考虑医疗器械可用性工程的要求。产品的应用应符合临床操作规范及卫生行政主管部门的规定，产品的设计开发还应保证可与配套的设备配合使用以制备出质量稳定的富血小板血浆。

（二）监管信息

1.产品名称

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》及有关规定。

2.管理类别和分类编码

产品按第三类医疗器械管理，该产品属于《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08富血小板血浆制备器。

3.注册单元划分

注册单元划分依据《医疗器械注册单元划分指导原则》等文件进行，产品结构不同（如一体三腔和套管）、制备方法不同（如一次离心和二次离心）的富血小板血浆制备器，建议划分为不同注册单元。

（三）综述资料

1.概述

描述申报产品通用名称及其确定依据、管理类别、分类编码、适用范围等。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，应阐述产品的工作原理、适用部位、预期用途、技术性能指标。目前已上市产品一般采用密度梯度离心法制备富血小板血浆，应详细描述产品的离心次数、制备环境、制备体积、配套设备参数等。应提供申报产品的结构图示，在图示中标识各部件的名称，说明各部件的用途。

3.型号规格

对于存在多种型号规格的产品，应当明确各型号规格的区别，说明型号规格表述方式中每一字母、数字或符号的代表含义。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表对各种型号规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等加以描述。

4.包装说明

说明产品的包装层次，明确产品各层次包装的材料信息；特别应当说明其无菌屏障系统的材料信息。

5.与同类和/或前代产品的参考和比较

应当提供同类产品（国内外已上市）信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于参考的同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。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。列表比较说明申报产品与同类产品和/或前代产品在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式，以及适用范围等方面的异同。

6.适用范围和禁忌证

可根据申报产品的具体预期用途及研究资料，参考本指导原则相关内容要求，进一步确认申报产品具体的适用范围及禁忌证，描述其为一次性使用医疗器械，并说明预期与其配合使用的产品。

（1）适用范围：应当明确具体的适用范围。

（2）预期使用环境：明确预期使用的地点（如医疗机构），说明可能影响其安全性和有效性的环境条件。

（3）适用人群：说明该器械目标患者人群信息，以及不适宜应用的某些疾病、情况或特定人群（如适用）。如该器械同样适用于儿童，需注明儿童使用和成人使用在血液采集、制备参数、使用方式等方面的异同。

（4）禁忌证（如适用）。

7.申报产品上市历史

如适用，提交申报产品在各国家或地区的上市批准时间、销售情况。如有不良事件和召回，分别对申报产品上市后发生的不良事件、召回的发生时间、申请人采取的处理和解决方案、相关部门的调查处理情况等进行描述。

（四）非临床资料

1.产品风险管理资料

产品风险管理资料是对富血小板血浆制备器产品的风险管理过程及其评审结果予以记录所形成的资料，制定该文件时，应充分考虑产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用、使用后长期随访反馈的数据等因素。

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。

常见风险因素包括但不限于：原材料的生物学和化学危害（如材料或材料来源变化、使用生物不相容材料导致溶血）、生产加工过程可能产生的危害（如不期望的加工助剂残留、生产环境洁净度）、产品使用风险因素（如未按照产品说明书使用、超适应证使用、操作不当导致溶血、凝血、补体激活、蛋白质变性、操作过程中泄漏导致对操作者有感染疾病的风险）、灭菌过程可能产生的危害（如灭菌方式对产品不适宜、灭菌不完全）、产品包装可能产生的危害（如包装破损、标识不清）、产品设计不合理，与配套器械不具有良好适配性等导致分离出的富血小板血浆不满足临床使用需求、污染组件处理不当造成生物污染及交叉感染等。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明产品符合《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《医疗器械安全和性能基本原则清单》中不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求

产品技术要求的制定应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品功能性和安全性的性能指标与检验方法。对产品安全有效性相关、可以客观判断的技术参数和功能，以及特殊设计、性能和结构，应在产品技术要求中予以规定。产品技术要求中的性能指标应不低于相关的国家标准和行业标准。产品技术要求中的检验方法均应为已验证的方法。

产品技术要求中应明确产品型号规格并阐明各型号规格之间的区别和划分依据，提供产品结构及示意图。明确产品各组件的原材料，与人体直接或间接接触的部件，应写明其原材料牌号或者应符合的国家/行业标准。

常见的通用技术指标包括以下项目：

（1）物理性能：外观、尺寸、容积（如适用）、微粒污染，连接强度（如适用）、密闭性能（如适用）、摩擦热量、离心强度（离心后测试密封性能）等。注射器、采血针等组件应符合相应的国家标准/行业标准。

（2）化学性能(如适用)：酸碱度、还原物质（易氧化物）、金属离子、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量等。

（3）无菌、细菌内毒素。

4.检验报告及典型性样品

注册申请人应提供符合医疗器械注册申报法规文件要求的检验报告。若申报的产品包括多个型号，选取检验的典型性型号应当能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。如被检型号产品无法覆盖本注册单元，应进行差异性检验。

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。

应当从技术层面论述申报产品的设计、技术特征、性能指标及制定依据、生物学特性研究、灭菌研究等，内容至少应包含但不限于以下方面：

5.1 富血小板血浆制备器的质量评价要求

应提供产品所制备富血小板血浆的质量评价报告，应选择足够数量的样本进行验证并提供样本量确定依据，明确具体试验条件，如对照产品设置、配套设备的名称、型号、参数（如离心速度、时间、温度等），观察指标应包括血小板富集效率（血小板回收率、血小板富集率或富集倍数）、红细胞、白细胞以及血红蛋白的残留数量等，同时提供血小板激活水平的研究报告，以及相关水平可接受度的确定依据。提交产品不同体积装量下所制备富血小板血浆浓度均一性及质量相关指标一致性的验证报告。

5.2生物学特性研究

5.2.1原材料控制

原材料特性是产品最终质量控制的重要因素。应说明原材料的选择依据，列明生产过程中所需全部材料的化学名称、商品名/材料代号、化学结构式/分子式、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

注册申请人应提供产品全部原材料符合相应标准的质量控制资料，明确所使用原材料的质量控制要求或标准、检测方法，应提供选材和质量控制要求确定的依据。对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于人体的预期使用部位的相关研究资料。

5.2.2生物相容性研究

生物学评价需符合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》对相关用途、使用部位及接触时间的具体要求。产品接触时间是该产品与人体及自体血样、血浆的最大累积作用时间。

建议按照产品与人体的接触方式和累积接触时间来选择合适的生物学试验方法。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》和《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》相关要求进行，生物学评价项目包括但不限于：材料介导的致热性、细胞毒性、致敏反应、皮内反应、急性全身毒性、血液相容性等。

5.3灭菌研究

参考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、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、确认和常规控制要求》和GB/T 16886.7《医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》等相应标准规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，并需开展以下方面的确认：

5.3.1产品与灭菌过程的适应性：需考察灭菌工艺过程对于产品的影响。

5.3.2包装与灭菌过程的适应性。

5.3.3需明确灭菌工艺（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）应达到1×10-6。

5.3.4残留毒性：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。

5.4其他资料

结合申报产品的特点，证明产品安全性、有效性的其他研究资料。对于一次性使用的医疗器械，还应当提供证明其无法重复使用的支持性资料。

6.稳定性研究

应提供有效期的验证资料，包括货架有效期、运输稳定性等。在有效期研究中应监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数，并提交所选择测试方法的验证资料。考虑加速/实时老化对于终产品的影响。

提供运输稳定性研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下，运输过程中的环境条件不会对产品的特性和性能造成不利影响。产品包装验证可根据有关标准进行，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，提交产品的包装验证报告。申报产品的初包装材料应能保证产品在灭菌、贮存和运输过程中，对产品性能和安全性不会产生不利影响。提供初包装材料的质量控制标准及相关验证数据。

（五）临床评价资料

应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》及相关文件要求提交临床评价资料。

（六）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求。语言应清晰、准确，应提供关于使用步骤、使用环境、禁忌证、注意事项的完整信息。同时，还应满足以下要求：

1.注明产品配合使用的设备型号及参数（如离心速度、时间、温度等），应与质量评价资料相应内容一致。

2.注明经验证的制备富血小板血浆中的血小板富集效率、红细胞、白细胞以及血红蛋白的残留数量。

3.建议临床制备富血小板血浆后应立即应用于人体。

4.操作时禁止未消毒物品碰及采血针（静脉输液针）、注射器等与血液接触的部件，以免造成污染。

5.注明采血使用的抗凝剂类型，采血量与抗凝剂的比例。

（七）质量管理体系文件

需按照《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》要求提交资料。

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:中华人民共和国国务院令第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]国家药品监督管理局.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:国家药品监督管理局2021年第121号 [Z].

[4]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].

[5]国家食品药品监督管理总局.医疗器械注册单元划分指导原则:国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号[Z].

[6]国家药品监督管理局.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].

[7]国家药品监督管理局.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总局.医疗器械注册单元划分指导原则: 国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号[Z].

[9]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:国家药品监督管理局通告2022年第8号[Z].

[10]GB/T 16886,医疗器械生物学评价[S].

[11]国家食品药品监督管理局.关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知:国食药监械[2007]345号.

[12]GB 18278.1,医疗保健产品灭菌湿热[S].

[13]国家药品监督管理局.国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告: 国家药品监督管理局通告2023年第33号[Z].

[14]国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则:国家药品监督管理局2021年第73号[Z].

[15]国家食品药品监督管理.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].