

一次性使用血液透析管路注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对一次性使用血液透析管路（以下简称血透管路）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。

本指导原则系对血透管路的一般要求，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、适用范围

本指导原则所涉及的血透管路，是指血液透析、血液透析滤过等治疗时，与血液透析器、血液透析滤过器、血液灌流器配套使用的体外循环管路。它可以由动脉管路、静脉管路、置换液管和其他必要的配件组成，按照《血液净化标准操作规程》用于血

液透析患者。本指导原则的血透管路不包含任何血管通路器械（如透析导管、动静脉内瘘穿刺针等）、任何腹膜透析管路，以及进行连续性肾脏替代治疗的管路。

血透管路应保证体外循环的畅通及提供足够的血液流率，根据需要可设有必要的分管。各端口和连接插口，应能与各配用装置的接口兼容，避免空气进入。本指导原则适用于以无菌、无热原状态提供的一次性使用血液透析管路。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

血透管路为Ⅲ类医疗器械，分类编码 6845。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，解释申报产品名称的确定依据。

2.产品描述

说明血透管路工作原理、结构组成、原材料，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

有关血透管路的包装信息，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

提交血透管路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。建议提供原材料生物学性能符合 GB/T 16886.1—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》（本指导原则中标准适用最新版本，下同）。与循环血液持久接触要求的评价报告。对于首次用于血透管路的新材料，应提供该材料适合用于人体预期使用部位的相关研究资料。

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。对于生产企业自己研制生产的原材料粒料，应提供详细的配方研制报告，以及符合相应标准如：GB 15593—1995《输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料》、YY/T 0242—2007《医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料》、YY/T 0114—2008《医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料》、YY/T 0031—2008《输液、输血用硅橡胶管路及弹性件》、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。

如果生产企业使用的是外购粒料，则应要求供方提交原材料标准和检测文件，如符合上述原材料标准的检测报告。同时提供生产企业原材料验收标准和报告。

（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：列明血透管路各部件的名称，结构和功能，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。如产品具有特殊结构、组件、功能等，应提供相应结构特征、参数和性能分析，以及针对性设计和验证的内容。

列出产品全部材料（包括添加剂、粘合剂等）信息，至少应包括：化学名称、商品名/材料代号、组成比例。有机高分子材料的分子结构式，金属材料名称、比例及牌号，无机材料结构式、结晶状况等资料。

（2）物理特性

①血透管路各部件外观、尺寸（外径、内径、长度及精度等）、血液流量、最大使用正负压力、结构密合性能、接头（尺寸、无泄漏等）、色标、采样口、血路容量、气体捕获器预充水平、传感器保护器、泵管性能、血路顺应性、微粒污染、过滤器性能、保护套等指标。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、结构的尺寸、性能要求。

②涂层特性

如产品带有涂层，应补充涂层相应要求，列明涂层化学成分和比例信息。提供涂层定性、定量分析（如适用）、使用性能评价、覆盖度、涂层的稳定性和安全性评价等文件。

（3）化学性能要求

还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、色泽等。如管路使用特殊原材料，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，需对环氧乙烷及二氯乙醇残留量进行监控。

（4）物质溶出检测

血透管路会包含各种助剂如 DEHP 增塑剂、非 DEHP 增塑剂、特殊原材料的化学添加物、粘合剂等物质。这些物质具有一

定潜在毒性或限量使用。为保证产品使用安全性，建议选择相应物质用量最大的成套使用型号，采用适宜浸提溶液（如血液替代溶剂、血液等），以及经过方法学验证的检测方法，检测其溶出总量，并进行人体使用安全性评估。

①管路以 DEHP 增塑的聚氯乙烯作为原材料的，采用适宜浸提溶液（如乙醇水）和检测方法，模拟临床最严格使用条件（如参考 YY 0267—2008《心血管植入物和人工器官血液净化装置的体外循环血路》化学性能检验液制备规定方法，200ml/min 流速和产品宣称临床使用最大血液流速下，37℃循环 5.5 小时），检测 DEHP 溶出总量。

②管路以非 DEHP 增塑的聚氯乙烯，或非聚氯乙烯的特殊材料作为原材料的，应采用适宜浸提溶液和检测方法，检测在上述模拟临床最严格使用条件下非 DEHP 增塑剂、非聚氯乙烯材料化学添加物的溶出总量。

③产品中具有潜在毒性或限量使用的助剂、粘合剂等物质，应检测在上述模拟临床最严格使用条件下这些物质的溶出总量。

提供人体血液接触上述增塑剂、化学添加物、助剂和粘合剂的毒性分析、安全限值和来源文件，并对不同体重适用人群的生理特点分别进行安全性评价。

2.生物相容性评价研究

提供血透管路根据临床预期用途，符合 GB/T 16886.1—2011 要求的生物学评价报告。应注意，血透管路为与循环血液直接接

触产品，且累计接触时间大于 30 天。

3.生物安全性研究

如血透管路含有动物源性材料或生物活性物质等成分，如生物涂层。应当提供相关材料及生物活性物质的生物安全性研究资料等文件。包括说明组织、细胞和材料的获取、加工、保存、测试和处理过程；阐述来源并描述生产过程中对病毒、其他病原体及免疫源性物质去除或灭活方法的验证试验；工艺验证的简要总结。

如血透管路包含药物成分物质，应提供药物在生产国或我国药品注册证明文件，明确药物来源和质量要求，以保证药物质量的稳定性。提供药物药理学、药学、毒理、临床不良反应、与高分子材料结合后对材料和药物双向影响等药械结合产品的研究资料，以证明产品安全性。

4.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：产品与灭菌方法的适应性、包装与灭菌工艺适应性、灭菌有效期验证资料、毒性物质残留量研究资料。

5.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—2007

《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—2009《无菌医疗器械包装试验方法第 1 部分：加速老化试验指南》。提交包装验证报告，如：包装材料的物理化学、毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适应性等。

6.临床前动物试验

如需要，建议提供所有动物试验的完整资料。这应当包括：

- （1）动物试验目的、模型选择的依据；
- （2）研究中使用的治疗参数与建议用于人体治疗参数的比较；
- （3）试验方案、检验方法和设备；
- （4）记录及结果（包括原始数据样本）；
- （5）结论。

（三）生产制造信息

应包含产品设计过程和生产工艺过程资料，特别是上述血透管路性能指标、指标的选择依据与验证资料。可采用流程图的形式概述设计过程和生产过程。

详细说明产品生产工艺过程及其确定的依据、质量控制标准及其可靠性论证；确认关键工艺点并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能的影响；确认生产工艺的稳定性。对生产加工过程使用的添加剂、粘合剂等具有潜在毒性或限量使用的物质，

应提供使用量的控制措施和接受标准。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）临床试验资料

如开展临床试验，应按照国家食品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、试验方案和临床试验报告等文件，建议提交统计分析报告。

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。

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、对照选择及研究设计类型等。多中心临床试验由多位研究者按照同一试验方案在不同的临床试验机构中同期进行。

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。

如进行随机对照试验，应详细描述对照品的规格型号、生产厂家和批号、对照品选择依据等。对照品应选择已经获得有效医疗器械注册证、有确切疗效和安全性的产品。对照品的原材料、性能结构、适用范围和使用方式等应尽量与试验品一致。试验组

和对照组的试验条件、方法步骤、临床观察项目、评价依据等应相同。

2.受试者入选和排除标准

(1) 入选标准

①接受血液透析治疗 3 个月以上的维持性血液透析 ,或者血液透析和血液透析滤过治疗患者 (适用于含置换液管产品) 或者血液透析和血液透析联合血液灌流患者(适用于含灌流器连接管产品), 治疗方式为每周 2—3 次 , 每次不小于 4 小时。

②年龄 18—75 岁 , 性别不限。

③血液透析或血液透析滤过时血液流速不小于 200ml/min。

④自愿参加并签署书面知情同意书。

(2) 排除标准

①同时使用其他血液净化疗法 ,并对本试验评价有影响的患者 ;

②妊娠及哺乳期妇女 , 以及近期准备怀孕者 ;

③患有严重贫血、感染、肿瘤、活动出血 , 以及严重的心、肝、肺脏疾病者 ;

④颅内出血或颅内压增高患者 , 以及难以控制的高血压/低血压患者 ;

⑤有精神性疾病或病史者、吸毒者、艾滋病、梅毒、乙肝、丙肝病毒阳性患者 ;

⑥体重小于 35kg 患者 ;

- ⑦1 个月内参加过其他临床试验者；
- ⑧既往对体外循环管路、血液净化器械有过敏史者；
- ⑨研究者认为不适合入组者。

3.临床观察指标

(1) 主要有效性评价指标：

血液透析成功率(为成功完成血液透析的患者数占全部透析患者的比例)。成功完成血液透析定义为：产品评价结果达到有效要求。具体评价标准见下表。

评价结果	评价标准
有效	产品同时满足： ①管路中血液流动通畅无堵塞，血流量满足透析要求，完成透析过程。 ②各连接处无漏血、无漏气、无脱落。治疗过程中管路无打折、无裂痕、无开裂。

(2) 次要有效性评价指标：

- ①管路外观(柔软度、透明度和光洁度 ,是否容易观察气泡)；
- ②泵管弹性，碾压后复原程度，有无明显变形；
- ③其他组件性能是否满足使用要求。

如产品宣称具有特殊功能，或者包含特殊组件，建议将该功能或组件列入有效性评价中。

(3) 安全性评价指标：

- ①透析前、透析开始后 15 分钟和透析完成后血常规(WBC、RBC、Hb、PLT) 变化；

- ②透析前、后血液 C 反应蛋白浓度的变化；
- ③透析前、后外周血白蛋白、球蛋白、ALT、AST 的变化；
- ④透析前、透析开始后 15 分钟血气(PO₂、PCO₂)的变化；
- ⑤透析前、透析开始后 15 分钟和透析后体温、心率、呼吸和血压等生命体征变化；
- ⑥透析过程中、透析后不良反应(如心悸、畏寒、发热、皮疹、皮肤潮红、皮肤瘙痒等) 的发生情况。

透析采血点为透析前、透析开始后 15 分钟和透析结束时，按照《血液净化标准操作规程(2010 版)》对血液透析充分性评价血标本留取的抽取方法采集血样。透析前及透析开始后 15 分钟测血气时，于血透管路动脉端采样口处采集血标本。所有临床试验机构的采血方式应相同。

记录临床试验中不良事件，并分析其原因、后果，以及与试验产品的关系。

4.样本量

样本量根据受试产品的临床试验设计类型、主要评价指标等因素来确定。需详细写明样本量估算采用的软件或公式，以及公式中的所有参数及其估计值，还应结合临床实际情况考虑试验对象的可能脱落率等因素。对于非劣效试验设计，应由临床专家和统计学家事先给出具有临床意义的非劣效界值。对于单组目标值设计，亦需明确给出目标值确定的合理依据。

以下举例内容仅供参考：

如果某产品采用非劣效试验设计，预计主要有效性评价指标

“血液透析成功率”为 98%，假定被试产品疗效与对照产品疗效相当，当非劣效界值取 5%，等比例入组分配，统计学检验水准取 $\alpha=0.025$ （单侧）， $\beta=0.20$ （把握度取 80%）。计算每组所需样本量为 124 例，两组共计 248 例。如果考虑到试验过程中约 5% 的病例脱落（含因严重违背方案而剔除的情况），试验纳入病例数应不低于 260 例。

如果采用单组目标值设计，假定受试产品主要有效性评价指标“血液透析成功率”为 98%，目标值为 95%，统计学检验水准取 $\alpha=0.025$ （单侧）， $\beta=0.20$ （把握度取 80%）。计算所需样本量为 331 例。在此基础上考虑一定比例的脱落率，最终的入组规模确定为 335 例。

为了保证受试者的安全性和数据的完整性，建议有条件的采用基于互联网的中央随机系统或中央注册登记系统（单组目标值设计），以备监管部门跟踪稽查全部参与试验病例。

5. 临床试验统计分析方法

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最终的统计分析。分析受试者退出或脱落的严重程度和产生原因。数据剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明，并应进行灵敏度分析，以评价其对研究结果的影响。

数据分析应采用国内外公认的统计分析方法。试验方案应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（非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

推断试验产品有效性是否满足临床应用需要时，不能仅将 p 值作为对主要研究终点进行评价的依据。对于随机对照试验设计，应计算组间达标率差的双侧 95% 置信区间；对于单组目标值试验设计，应给出达标率及其单侧 97.5% 置信区间的估计，并明确置信区间的计算方法。

应对所有试验过程中发生的不良事件进行评价，并描述其种类、发生频率以及与被验证器械的关系。

6. 统计分析结果

统计分析应基于所有临床试验数据分析得出，并用于撰写临床试验报告。统计分析结果应至少包括但不限于临床试验完成情况、人群基线描述、疗效/效果评价及安全性评价等。对所有试验对象进行安全性评价分析，不能遗漏任何不良事件（包括试验前正常、试验后异常并有临床意义的实验室指标等）。脱落病例应列表逐例陈述脱落原因。单组目标值设计的试验，建议以意向性治疗原则进行主要分析，对于脱落病例主要疗效指标应按无效处理。

7. 临床报告

提交各分中心临床试验小结。建议根据统计分析结果撰写并出具临床试验报告。其中应提供患者一般资料（性别、年龄、体重等）。临床报告内容包括：试验对象资料、试验方法、试验和主要指标检测设备、评价方法和标准、试验结果和结论、副反应、不良事件、并发症及其处理、适用范围、禁忌症和注意事项、存在问题及改进意见等。

临床试验报告应与研究方案保持一致。报告所有不良事件发生时间、原因、具体表现、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。无论是预期还是非预期不良事件，都应如实记录和报告。对因不良事件而中止研究以及出现重度或严重不良事件的病例，加以特别的注明。临床报告中的统计分析结果应经统计学专家审核。

（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—2008《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。提供血透管路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。

血透管路产品的技术要求应参照标准 GB 19335—2003《一次性使用血路产品通用技术条件》、YY 0267—2008 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、产品结构示意图、最大使用正负压力、各组件原材料、性能指标及试验方法、灭菌方法、有效期、包装

材料等要求。

2.性能指标

(1) 物理性能要求：血透管路各部件外观、尺寸（外径、内径、长度及精度等）、血液流量、结构密合性能、接头（尺寸、无泄漏等）、色标、采样口、血路容量、气体捕获器预充水平、传感器保护器、泵管性能、血路顺应性、微粒污染、血液过滤网、保护套等指标。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、结构的尺寸、性能要求。

产品带有涂层时应列明化学成分和比例信息。建议规定涂层定性分析、使用性能评价、覆盖度、涂层的稳定性等要求。

(2) 化学性能要求

还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、色泽、环氧乙烷残留量（如适用）等。如管路使用特殊原材料，可以补充该原材料中小分子物质、化学添加物等残留物的规定。

(3) 其他要求

提供符合 GB/T 16886.1—2011 规定与循环血液直接接触时间大于 30 天的情况时，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）

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。

典型性产品选择包含全部原材料、结构最复杂、风险最高、能够覆盖其他型号的产品，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

血透管路产品说明书、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 0267—2008等适用标准的要求。说明书中信息应包含适用范围、最大使用正负压力、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 0267—2008 心血管植入物和人工器官血液净化装置的体外循环血路

9. GB 19335—2003 一次性使用血路产品通用技术条件

10.FDA. Hemodialysis Blood Tubing Sets-Premarket Notification [510(k)] Submissions.2008

11.日本規格協會.透析用血液回路.2011

12.《血液净化标准操作规程》.陈香梅主编.人民军医出版社.2010



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE