

附件

## 离心式血液成分分离设备临床评价注册技术审查指导原则

本指导原则是对离心式血液成分分离设备临床评价的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应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，需具体阐述其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它方法，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。本指导原则也可作为其他血液处理设备的审查参考文件。

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定的，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

本指导原则适用于离心式血液成分分离设备，属于《医疗器械分类目录》的输血、透析和体外循环器械，类别代号为10-01-01，按照不同功能可包括血浆采集设备、血小板采集设备

及其他离心式血液成分分离设备。

本指导原则是 2015 年发布的《离心式血液成分分离设备技术审查指导原则》（2015 年第 112 号）的补充，主要内容包括如下两部分：同品种产品临床评价要求及临床试验要求。

## 二、同品种产品临床评价

注册申请人可根据拟申报产品和同品种产品的临床文献资料、临床经验数据和临床试验等对比资料信息，评价拟申报产品是否满足适用范围和使用要求，形成综合评价报告。

### （一）同品种产品的选择和判定

注册申请人应针对拟申报产品的适用范围和使用要求，将拟申报产品与一个或多个已获准中国境内上市的同品种产品进行对比，证明二者之间是否基本等同。

与每一个同品种产品进行对比的项目均应包括但不限于《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）中的相应内容，具体可参考本原则附录 B 所列举的项目，对比内容应包括定性和定量数据、验证和确认结果，详述二者的相同性和差异性。关于产品差异性是否对产品安全有效性产生不利影响，应通过拟申报产品自身数据进行验证和确认。

同品种产品应与拟申报产品的预期用途和工作原理相同，具有相似的产品结构。若拟申报产品与对比产品存在如下差异，则拟申报产品与对比产品不属于同品种产品：

1. 产品工作原理、结构设计等有较大差异，例如：离心机构

的离心方式（杯式、袋式）不同；

2.关键技术性能有较大差异，例如：是否具有去除白细胞处理的功能；

3.适用范围不同，例如：预期采集的血液成分种类不同，如单采血小板和单采血浆；

4.使用方式不同，例如：离体式和非离体式。

拟申报产品与对比产品属于如下情况时，可考虑属于同品种产品：

1.产品结构设计基本相同，且未对安全有效性产生不利影响，例如：移动式、固定式等；

2.产品与人体表面接触部分材料存在差异，但未对安全有效性产生不利影响，例如：外壳材料；

3.最终收集产品计量方式不同，例如：重量或体积；

4.产品部分组件工作原理和结构不同，但功能相同，例如：空气探测、血液成分探测、漏液监测、压力监测、流速监测等部件有差异，但组件功能和测量精度相同。

拟申报产品与对比产品存在较大差异，若属于如下情况时，需进行详细对比分析，判定对比产品是否为同品种产品：产品组件工作原理、结构设计、技术参数差异较大（离心机转速、最大体外循环量、分离效率等）。

**（二）拟申报产品与同品种产品对比差异类型及其需提供的资料**

1.若拟申报产品与对比产品属于同品种产品，则两者的差异

可通过拟申报产品的非临床研究资料、临床文献数据、临床经验数据来验证。

为证明申报产品与同品种产品的差异对产品的安全有效性未产生不利影响，注册申请人应全面、完整地列出拟申报产品与同品种产品的所有差异点，逐项针对差异点提交申报产品的非临床研究、临床文献数据、临床经验数据等。

注册申请人应说明所有差异点的相互关系，若多个差异点之间存在相关性，则应分别提供单个差异点、多个差异点共存情况下对产品影响的研究证据，例如：离心转速、离心力、体外循环量、分离效率的相互影响。注册申请人应根据具体差异点提供相应的支持性资料。

关于非临床研究资料，申请人可提交注册检测报告、自测报告、申请人内部验证报告等资料，以及上述资料的分析和总结。

关于临床文献，申请人应按产品差异点，合理选择临床文献数据库，准确设置检索词，进行全面的科学文献检索，完成文献检索和筛选方案、文献检索和筛选报告。

关于临床经验数据，注册申请人应依据产品对比差异，提供临床经验数据的收集情况，包括已完成的临床研究、不良事件、与临床风险相关的纠正措施等。

若上述非临床研究、临床文献数据、临床经验数据均无法充分证明申报产品与同品种产品的对比差异未对产品安全有效性产生不利影响，则申请人可提供针对差异的临床试验资料。

上述非临床研究、临床文献数据、临床经验数据、针对差异

的临床试验资料等，可参考《医疗器械临床评价技术指导原则》中相关内容。若涉及采集的血液成分产品质量，应分析和总结与《中华人民共和国药典》血液制品生产用人血浆的质量控制要求，或 GB 18469-2012《全血及成分血质量要求》要求的符合性。若以上药典或标准未提及的，可参考其他国家的标准或指南进行分析。

2.拟申报产品与对比产品不属于同品种产品时，产品间对比差异较大且差异产生了不利影响，不能通过对比产品的临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价，申请人应按照规定提交申报产品的临床试验资料。

### **三、临床试验要求**

按照《医疗器械临床试验质量管理规范》提交临床试验方案（包括：试验目的，试验方法，受试者的选择，有效性/安全性评价指标及评价方法、危险性控制，潜在的伤害或风险分析，试验起止时间、数据管理及统计分析方法等）、临床试验报告（包括：分中心小结）。该产品一般应由至少 2 家单位参与临床试验，并指定 1 家为牵头单位；申办者应根据设备功能确定临床试验机构，涉及到治疗功能的设备，试验机构需包含治疗实施机构。由各参加单位和生产厂家共同设计临床试验方案；组长单位根据统计分析结果，出具临床试验总报告；各试验参加单位应出具本单位的临床试验报告。依据产品所宣称的功能确定合理的主要评价指标，全面验证安全性和有效性。同时，针对产品的各项功能应分别逐一呈现其效果。

临床试验时至少应注意如下几方面：

### （一）试验设计

一般采用平行、随机性对照研究设计，将拟申报的产品与已获准上市的同类产品进行对比。同时说明所采用的比较方法（如等效性检验、优效性检验、非劣效性检验等）选择的依据。若申请人采用其他试验设计，应对设计的科学性进行充分论证。

临床试验中可能涉及体内试验，是否需要体内试验取决于设备或离心程序及离心成分的新颖程度。需要体内试验的，则需要全面评估成分的质量和功能，如采用同位素标记方法进行体内评估试验。

### （二）样本量的确定

试验例数应在预试验或参考文献的基础上根据试验设计方案对试验所需样本大小做出科学估计(包括参与试验可能的脱落例数)，应具有达到统计学意义的例数，以满足后续数据处理的要求。

临床试验的样本量基于主要评价指标的相应假设进行估算。根据主要评价指标选择的方法并结合该类产品特点，将产品有效性（合格率）作为主要评价指标。样本量的计算涉及诸多参数的确定，如预期合格率及相关界值等，在临床医学研究中需要根据研究目的、研究要求和研究资料来具体决定。

数据分析时应考虑数据的完整性，对受试者脱落、数据的剔除或在原始数据上所进行的任何处理必须有科学依据和详细说明。

试用人群应根据产品适用范围确定。对入选受试者进行分组时，应尽可能基于重要的非试验因素进行分层随机化。

入选人群的指征（如供浆者的选择标准）应符合国家相关规定。

### （三）统计分析方法

临床试验的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。

对于全分析集，研究对象的纳入应遵从意向性分析原则（intention to treat, ITT），对于脱落受试例，其主要研究终点的缺失值的填补方法应足够保守，并在方案中予以说明，如最差值法（Worst Scenario Analyses）等。必要时通过敏感性分析，以充分评价缺失数据对结果稳定性的影响。主要研究终点指标的分析必须同时在全分析集和符合方案集上进行；当以上两种数据集的分析结论一致时，可以增强试验结果的可信性；当不一致时，应对其差异进行清楚的讨论和解释。如果符合方案集中被排除的受试者比例太大，则会影响试验的有效性分析。安全性指标的分析应基于安全集。

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。并统计分析所有参与者的功能数据，出具统计分析报告。

临床试验数据的分析应根据实验的设计方案采用国内外公认的经典统计分析方法。临床试验方案应当明确统计检验的类型、检验假设以及检验界值。并且，检验界值的确定应具有充分

的临床依据。对于主要研究终点，统计结果需采用点估计及相应的 95%可信区间进行评价。通过将影响质量优良率的 95%可信区间与方案中预先指明的具有临床意义的检验界值进行比较，从而判断受试产品是否满足方案提出的假设。

#### （四）试验样品信息

应具体说明临床试验样品的详细信息：产品名称、规格型号、批号、使用方法、配套使用无菌器具产品的相关信息等。对照品的详细信息：产品名称、生产厂家、工作原理、预期用途、使用方法、规格型号、批号、医疗器械注册证号等。

#### （五）试验方法

进行血液成分（血浆、血小板、单个核细胞等成分）的单采（或去除），要建立标准的作业程序（应当符合相关法规的规定），并纳入产品使用说明书中，以保持临床试验时操作与实际临床使用操作的一致性。

应有详细的操作方法、技术参数的设定和依据、观察指标的选择和依据、取样时间与方式的程序和依据、使用相关的抗凝剂的说明、副反应及处理预案、结束时的处理程序。

在正式开始临床试验前，应有对所有参与人员的培训计划和实施记录。根据培训确定操作规程。

试验全过程应有实时记录，记录内容应准确详尽。

对不适用的相关规定应进行说明。

#### （六）评价标准

临床评价整机功能性、安全性和有效性指标，如下表：

表 1 临床评价整机功能性、安全性和有效性指标

评价指标		设备
		离心式血液成分分离设备
整机功能指标	便捷性	人机界面友好，自检项目清晰易懂、参数选择和修改便捷、数据存储/传输和管理简单快捷、耗材安装简捷方便。
	稳定性	不应出现如下情况：无法启动机器、非正常自动关机；正常工作时程序出现异常中断；正常工作环境条件下出现异常状况，如无报警或自动停止工作；处理异常情况系统无法自行/人工恢复；异常情况之前的操作运行数据缺失；流速控制异常；抗凝剂量及比例异常；体外循环流速及总量控制异常。
	适配性	应保证与完成相应功能配套耗材（无源）的适配性，以及和其他配套使用有源器械的适配性。
安全性指标	生命体征指标	对受试者使用设备前、中、后（24 小时内）生命体征（体温、脉搏、血压）和其他异常体征（溶血、凝血、动静脉栓塞）的影响；有无对操作者的机械和电气等损伤。
	血液检测指标	献血者的安全性应予以充分保证，对于单采血液成分应检测相应的指标。如：对单采血小板设备应检测采集前后受试献血者的血小板计数和变化，并符合相关规定要求（GB 18467-2011《献血者健康检查要求》8.3 c)）；受试者体外血容量（WS/T 584-2018《献血相关血管迷走神经反应预防和处置指南》5.3.1）等。受试者使用设备前、后（24 小时内）对评价重要脏器功能的血液指标（血常规、肝功能、肾功能、凝血功能等）的变化。
有效性指标	使用性能指标	能完成设备规定的血液成分分离程序，在规定的时间内实现产品的成功采集。如血小板清除或采集率及相应速度、白细胞清除或采集率及相应速度等。
	分离产品质量指标	1.采集的血液成分产品质量应符合《中华人民共和国药典》血液制品生产用人血浆的质量控制要求；或 GB18469-2012《全血及成分血质量要求》的要求。 2.针对特定的单采血液成分，可能受到设备处理影响的相应指标参考附录 A。 3.去除的血液成分，则不需符合上述质量控制要求，但应满足临床适应症的指征要求。

有效性评价中，应综合考虑产品所涉及的各项性能指标和质量指标，确定可充分反映有效性的指标。对于拟注册申报产品包括了多种功能的情况，建议针对各项功能分别制定满足临床要求的有效性判定标准。当针对各项功能的检验结果均达到具有临床意义的标准时则判定为合格，否则判定为不合格。并以合格率作为主要指标，验证有效性。合格率定义为：判定为合格的研究对象数占总研究对象数的百分率。

临床试验统计报告还应对每一功能属性，进行分别统计。与此同时，临床试验报告中还需体现整机功能指标及安全性指标的符合情况。

#### （七）其他

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临床表现、程度及其与所使用的研究产品的关系。

申请人应提交相关的数据报告表，至少包括供血者（或处理的血液来源）的相关信息列表、重要试验数据的报告表、被剔除的数据列表及原因。

建议采用基于互联网/电话/传真的中央注册系统对所有入组的受试者进行登记，所有注册号不得二次使用。该措施主要为了将所有入组病人的基本信息记录在中央计算机系统内，确保研究质量及受试者的安全性，以备今后对其进行跟踪、核查。

#### （八）临床试验报告

牵头单位根据统计分析结果，出具临床试验总报告；各试验

参加单位应出具本单位的临床试验小结。

#### 四、临床评价报告

提供根据临床文献资料、临床经验数据和临床试验等对比资料信息对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认后的综合评价报告。

#### 五、参考文献

[1] 《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）

[2] 《离心式血液成分分离设备技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 112 号）

[3] 《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）

[4] 《中华人民共和国药典》（2015 年版）

[5] GB 18469-2012 《全血及成分血质量要求》

[6] 《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令第 25 号）

[7] GB 18467-2011 《献血者健康检查要求》

[8] WS/T 584-2018 《献血相关血管迷走神经反应预防和处置指南》

[9] 《Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom》（2013 版）

## 附录 A

# 单采血液成分质量指标

下述指标参考了《Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom》2013 版第 8 章，申请人应在满足 GB 18469-2012《全血及成分血质量要求》相关要求的基础上，根据产品具体情况引用下述内容或增加必要的项目。

### 一、单采血小板

1	血小板形态（如：血小板平均容积、形态学指标、涡流（swirling）指数）
2	代谢功能代谢功能（如：低渗休克反应）、体外功能（如：对效应剂 80 $\mu$ M ADP 和 8 $\mu$ g/ml 凝血酶刺激的聚集反应）
3	血小板活化（如：细胞膜和游离的 P 选择素 CD62p）；
4	血小板裂解情况（如：乳酸脱氢酶）等

注 1：对于单采血小板的观察例数应至少大于 50 例，并在保存期 1、3、5、7 天进行检测。

### 二、单采血浆

1	血小板含量
2	C3a
3	C5a
4	溶血率
5	FHb 含量

## 附录 B

# 申报产品与已获准境内注册产品对比表

文字表述，可按照下表分类填写，若产品描述名称与表格内容不尽相同，申请人可按实际情况进行填写；表格未尽项目和内容，可以增加，内容较多可在表格后增加附件予以说明。

序号	比对项目	子项目	存在差异	差异性简述	比对产品	拟申报产品	支持性资料	备注
1.基本原理								
1.1	工作原理							例如： 离心原理、产品功能程序是否相同等，应提供产品工作原理图和液体路径图等支持资料
1.2	作用机理	例如： 血小板、血浆和红细胞采集	步骤 1：抽血					按具体情况表述
			步骤 2：分离					按具体情况表述
			步骤 3：采集					按具体情况表述
			步骤 4：回输					按具体情况表述
			步骤 N： ...					按具体情况表述
		例如： 单核细胞采集	步骤 1:分离					按具体情况表述
			步骤 N： ...					按具体情况表述

2.结构组成											
2.1	产品组成	框架材料									
		设计尺寸、重量									
		用户界面									
		显示器									
		主机面板									
		离心组件	离心机仓门								例如： 离心分离系统应视为核心组件，包括离心机驱动装置和安全防护装置等
			离心腔室								
			离心机								例如： 转速范围；离心机组成/类型；耗材的材料、结构和功能等
		输入电源									
		监测系统								例如： 血液成分探测、空气探测、漏液监测、压力监测、重量监测等，应视为核心组件	
液体传输控制系统								例如： 蠕动泵、阀门、抗凝剂控制组件、生理盐水控制组件等，应视为核心组件			

		软件组件							
		网络通信							例如： 有线/无线通信接口
		其他组件							例如： 振荡/摇摆组件、UPS（不间断电源） 等
2.2	核心部件	称重天平							精度一样 称重范围与称重挂钩数量不同
		传感器							例如： 液面探测器、气泡探测器、传感器类型（超声/光学）等
		泵							例如： 泵的型号、尺寸、数量相等
		离心电动机							例如： 电动机类型
		管路夹							例如： 位置、类型、数量等
3	生产工艺							例如： 生产工艺是否一致，应提供生产工艺流程图，对比关键工艺	
4	与人体接触部分的制造材料								例如： 材料名称等信息

4.1	主机								例如： 申报产品是否与人体直接接触
4.2	袖带								例如： 压力袖带等配件是否与献血者手臂皮肤短时接触
5	性能要求								性能差异应在允许范围内，不影响安全性和有效性，可参考《产品技术要求》中性能要求章节
5.1	性能参数	最大采血（进血）率（mL/min）							例如： 采血速度范围是否可接受、是否存在差异等
		目标返回流速（mL/min）							例如： 回流率范围是否可接受、是否存在差异等
		最大循环体积（mL）							
		枸橼酸输注速度（mg/kg/min）							
		离心机速率							例如： 是否使用固定转速、转速是否相同、离心系统（离心机盖、转筒、转筒支架）是否相同
		离心力							例如： 离心力是否相同
5.2	功能参数	采集功能							例如：

									每储存袋的血小板产出范围、WBC计数\采集后血小板内白细胞残留等
		收集时间							例如： 参考临床试验结果
6	安全性评价								例如： 生物相容性、生物安全性、电气安全性、辐射安全性等
6.1	生物相容性	主机						研究资料	例如： 器械是否不直接接触人体，生物相容性和生物安全性要求是否适用。
		袖带						袖带的生物学检测报告	例如： 血液分离期间，压力袖带是否属于短期接触献血者的手臂皮肤，其生物相容性是否可接受。
6.2	电气安全							检测报告	
6.3	辐射安全								例如： 是否具有带辐射源的产品组件
7	软件核心功能								
7.1	安全等级							软件描述文档	
7.2	硬件拓扑学							软件描述文档	例如： 产品核心组件
7.3	软件架构							软件描述文档	例如： 软件架构、编程语言
7.4	软件需求和软件							软件描述文档	例如：

	功能								分离采集、监测、接口等
7.5	核心算法							软件描述文档	例如： 分离控制、转速控制、流速控制、重量控制、压力传感中算法等
7.6	运行时环境							软件描述文档	
8	产品符合的国家/行业标准								例如： 逐项分析相关标准是否适用，应考虑《离心式血液成分分离设备技术审查指导原则(2015年第112号)》(六)产品适用相关标准提及标准，以及YY 1413-2016《离心式血液成分分离设备》的要求
8.1	GB 9706.1-2007							检测报告	
8.2	YY 0505-2012							检测报告	
8.3	YY 1413-2016							检测报告	
8.4	YY/T 0657-2008							检测报告	
8.5	YY 0709-2009							检测报告	
9	适用范围								例如： 产品适用人群、适应症和使用环境等。预期用于血站或血液中心，分离采集健康献血人员的某种血液成分（血小板，血浆等），用于临床输注；或者用于在医院，分离采集或去除患者的某种细胞成分（外周血干细胞等），以达到治疗目的

9.1	适用人群							应参照国家发布的献血者健康检查要求标准执行	例如： 献血者的选择应按国家和血液中心的适当条例和标准操作规程进行。
9.2	适用部位							设备不涉及使用部位	例如： 申报产品不与人体直接接触
9.3	与人体接触方式							申报产品应与献血者直接接触	例如： 申报产品是否与人体直接接触；血液接触是否只存在于配套耗材管路内。
9.4	适应症	采集去白细胞血小板						说明书适用范围章节	
		采集血浆							
		采集红细胞							
		采集单核细胞							
9.5	适用的疾病阶段和程度							例如： 该条是否适用	
9.6	使用环境	温度							例如： 工作环境温度是否一致
		湿度							例如： 凝结的影响分析；发生凝结时，机器是否可以正常使用。
10	使用方法								
								产品说明书	例如：

									管路安装、屏幕流程指示、警示信息等	
11	禁忌症									
		/	/	无	/		相同	/	例如： 若不能确保抗凝适当，则不应使用该设备	
12	防范措施和警告									
								产品说明书	例如： 说明书中的注意和警告部分	
13	灭菌/消毒方式									
								产品说明书	例如： 消毒剂、清洁方式、 是否由用户进行灭菌等。	
14	包装									
									包装情况，防止器械非预期移动、防潮、易于装载和卸载等措施。	
15	标签									
								标签及其对比表		
16	产品说明书									



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