|  |
| --- |
|  |
|  |
| 附件4  血液流变仪血液黏度计产品技术审评  规范（2017版）（征求意见稿）  根据《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）的要求并结合血液流变仪/血液黏度计的特点，为规范该类产品的技术审查工作和指导该类产品的注册申报工作，特制定本规范。  一、适用范围  本规范适用于对血液样品进行全血黏度和(或)血浆黏度检测的血液流变仪/血液黏度计（以下简称流变仪/黏度计）。依据《医疗器械分类目录》（国药监械〔2002〕302号）该产品管理类别为II类，产品类代号为6840-1。  流变仪/黏度计测定原理为旋转法和（或）毛细管法；操作方式有全自动和半自动。  二、技术审查要点  （一）产品名称的要求  流变仪/黏度计的产品名称表达方式应为：  （二）产品的结构和组成  流变仪/黏度计可包括机械部分、测量部分、温控装置部分、控制部分。其中旋转法测量部分的旋转装置为锥-板式、筒-筒式等。毛细管法测量部分包括毛细管和储液池等。  （三）产品工作原理  旋转法由两个同心的表面构成，其中一个可旋转。两个表面可为筒-筒式，或为锥-板式等。以筒-筒式为例，当旋转式黏度计中同心的两个圆筒之一以一定转速旋转时，给血样一个剪切力并使其产生分层流动。血液分层流动把转动造成的力矩传到圆筒，这时圆筒会随之偏转一定的角度，血液黏度越大，则外筒转动传到内筒的力矩越大，内筒偏转角度也越大。所以，在偏转角度与力矩之间以及力矩与样品的黏度之间呈正比关系。  旋转法测定血液黏度的原理依据牛顿黏性定律，即：  其中， 为切应力， 为流体的黏度系数， 为切变率。  毛细管法测定原理遵循泊肃叶定律，反映的是平均切变率。一定体积的液体，在恒定的压力驱动下，流过一定管径的毛细管所需的时间与黏度成正比。  η=πPR4t/8lV  式中η是液体的黏度;R为管的半径;P为促使液体在管中流动的压力;t是流出时间;V是流过的体积;l是管的长度。  （四）注册单元划分的原则和实例  流变仪/黏度计的注册单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标、适用范围为划分注册单元的依据。  如：全自动流变仪与半自动流变仪不应划分为同一注册单元。  （五）产品适用的相关标准  流变仪/黏度计根据产品自身特点适用以下相关标准：  1.GB/T191-2008包装储运图示标志  2.GB4793.1-2007测量、控制和试验室用电气设备的安全要求第1部分：通用要求  3.GB4793.6-2008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  4.GB4793.9-2013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  5.GB/T14710-2009医用电气设备环境要求及试验方法  6. 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  7. 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  8. YY/T 0316-2016医疗器械风险管理对医疗器械的应用  9. YY/T 0466.1-2009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  10.YY0648-2008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  11. YY/T 1460-2016血液流变仪  （六）产品的适用范围/预期用途、禁忌症  流变仪/黏度计用于测试全血和(或)血浆黏度。  产品禁忌症：暂未发现。  （七）产品的主要风险  流变仪/黏度计在进行风险分析时应依据YY/T0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，至少应包括表1内容，企业还应根据产品的自身特点确定其他危害。  表1血液流变仪/血液黏度计风险分析时应考虑的主要危害   |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | | 可能的危害 | | 可能的原因 | 造成的后果 | | 能量危害 | 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。 | | 环境危害 | 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，产生生物学危害。 | | 生物学危害 | 生物污染 | 标本遗洒、人工冲洗、样品针刺伤。 | 造成使用者感染。 | | 与医疗器械使用有关的危害 | 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。 | | 使用不适当的标准物质。 | 未使用适当的标准物质。 | 如果使用的标准物质不正确或方法不当，会导致测量结果的不准确。 | | 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害 | 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。 |   （八）产品技术要求应包括的主要性能指标  1.切变率显示范围：1s-1～200s-1。  2.准确度：应满足表2的要求。  表2 不同切变率黏度测定准确度要求   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 切变率(s-1) | 牛顿标准物质黏度(mPa·s)及相对偏差要求 | | | | | | 1±0.5 | 5±1 | 10±2 | | 20±4 | | 1 | — | — | ≤5% | | ≤5% | | 10 | — | — | ≤5% | | ≤5% | | 50 | — | ≤5% | ≤5% | | — | | 100 | ≤5% | ≤5% | — | | — | | 200 | ≤3% | ≤3% | — | | — | | 切变率(s-1) | 非牛顿标准物质黏度(mPa·s)及相对偏差要求 | | | | | | 1 | 10～30 | | | 相对偏差≤5% | | | 50 | 2～7 | | | 相对偏差≤5% | | | 200 | 1～5 | | | 相对偏差≤3% | |   注：具体测试时应选用适当的有证标准黏度液，包括牛顿流体标准黏度液（标准油）、非牛顿流体标准黏度液（非牛顿液体标准物质）  3.重复性：应满足表3的要求。  表3不同切变率黏度测定重复性要求   |  |  |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | --- | --- | | 切变率(s-1) | 牛顿标准物质黏度(mPa·s)及重复性要求（CV，%） | | | | | | 1±0.5 | 5±1 | 10±2 | | 20±4 | | 1 | — | — | ≤5% | | ≤5% | | 10 | — | — | ≤5% | | ≤5% | | 50 | — | ≤5% | ≤5% | | — | | 100 | ≤5% | ≤5% | — | | — | | 200 | ≤3% | ≤3% | — | | — | | 切变率(s-1) | 非牛顿标准物质黏度(mPa·s)及重复性要求（CV，%） | | | | | | 1 | 10～30 | | | CV（%）≤5% | | | 50 | 2～7 | | | CV（%）≤3% | | | 200 | 1～5 | | | CV（%）≤3% | |   注：样本应首选临床样本。  4.连续工作时间：  将流变仪/黏度计连续保持开机或待测状态8小时，8小时后检测结果应符合表4的要求。  表4连续工作时间要求   |  |  | | --- | --- | | 切变率(s-1) | 牛顿标准物质黏度(mPa·s)及相对偏差要求 | | 5±1 | | 50 | 相对偏差（8小时后同一样本相对于初始时的黏度值）不超过±5% |   5.温度准确度、波动性：  （1）样本测量区的温度应在设置值±0.5℃的范围内；  （2）样本测量区温度的波动不超过±0.5℃。  6.样本加样量准确度：对流变仪/黏度计标称的加样量进行检测，加样量应不小于仪器标称量（适用于全自动设备）。  7.样本携带污染率：应符合表5的要求（适用于全自动设备）。  表5 样本携带污染率要求   |  |  | | --- | --- | | 切变率(s-1) | 样本携带污染率要求 | | 50 | ≤5% |   8.流变仪/黏度计基本功能  （1）切变率应连续可调；  （2）应具有显示测量区域的实时温度功能；  （3）应具有使用标准黏度液进行仪器标定功能；  （4）检测项目应至少包括黏度、切变率；；  （5）应具有数据贮存（样本数据、质控数据）和输出功能。  9.外观  （1）文字和标志应清晰可见；  （2）表面应平整、光洁、色泽均匀、无磕碰、划伤及凹凸不平等缺陷；  （3）紧固件连接应牢固可靠，不得有松动。  10.电磁兼容性  应符合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》和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》的要求。  11.安全性能  应符合GB4793.1-2007《测量、控制和试验室用电气设备的安全要求 第1部分：通用要求》、GB4793.6-2008《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》、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》的要求以及YY0648-2008《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》的要求。  12.环境试验  应符合GB/T14710-2009《医用电气设备环境要求及试验方法》的要求。  （九）同一注册单元中典型产品的确定原则  血液流变仪/血液黏度计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。  （十）产品的生产制造相关要求  应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，工艺过程应注明关键工序或特殊过程，并说明其过程控制点及其控制方式。有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。  （十一）产品的临床评价细化要求  1.根据《关于发布第二批免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2016年第133号），（以下简称《豁免目录》），“产品名称：血液流变仪/血液黏度计，分类编码：6840”包含在免于进行临床试验的第二类医疗器械目录中，注册申请人需按照《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）的要求提交临床评价资料。  2.与《豁免目录》中产品结构组成、工作原理、适用范围不一致的产品，企业可以根据《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）的要求提交与同类产品的对比的临床评价资料或进行临床试验，临床试验资料的提供应符合《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 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令2016年第25号）的要求。  具体评价指标应包括：  1.准确度评价试验。  准确度评估资料室拟上市产品的重要依据,也是产品注册所需要申报资料之一。本规范对采用方法学比对进行准确度评估的实验方法和数据处理方法进行了原则性要求。  （1）方法学比对的基本原则  ①熟悉待评价系统。  ②编写仪器标准操作规程,其中包括校准程序和室内质控程序。  ③比对仪器的选择: 采用已经上市并经临床使用证明符合临床要求的仪器。  ④参与评价的人员应符合专业要求。  （2）方法学比对的评估及数据处理方法：  ①实验样品的基本要求  应符合实验室接受标本的要求，测定值应基本涵盖参考范围，其中至少有50%的标本测定结果在参考范围之外。  ②实验过程  I.每天选择8个临床病人样本,在按1到8的顺序编号，用两种方法同时进行实验，按照1、2、3、4、5、6、7、8、8、7、6、5、4、3、2、1的样本顺序进行测定。  II.以上实验至少重复5天,即至少分析40个不同的临床病人样本.每天实验必须进行校准和室内质控.只有在室内质控合格的情况下,当天的实验室数据才有效。  ③数据处理及结果报告  I.记录测定结果(Xij和Yij)。  II.计算每个样本测定的均值(Xi和Yi)，样本重复测定间差值的绝对值(DXi和DYi)及两种方法测定结果间的差值(Yi-Xi)。  III.以Yi(比较方法的均值)对Xi(待评方法的均值)作散点图。  IV.以两种方法测定结果间的差值(Yi-Xi)对Xi(待评方法的均值)作偏倚图。  V.以两种方法的测定差值(Yij-Xij) 对Xi(待评方法的均值)作偏倚图。  VI.检查批内离群点：计算样品重复测定间差值(DXi和DYi)的平均数，实验结果茶值超出平均数4倍时，则判断为离群点。  VII.检查批间离群点：计算两种方法测定结果间均值差值(Xi和Yi)的平均数，超出该平均数4倍时，则判断该样本为离群点。  VIII.相关系数计算：利用所有样本双份测定值进行相关系数计算 ，如果r0.975（或r20.95），则认为X范围适合。X的误差可以由数据范围给以适合补偿，并且简单的线性回归可以用来评价斜率和截距。如果r20.95，那麽必须通过分析一些样品以扩大数据范围，然后再检查全部数据系列。如果没有超出范围，采用分步偏差程序代替线性回归，评价平均偏差。  IX.回归计算：利用所有样本双份的有效数据，计算两个方法间的线性回归方程：Y=a+Bx。  X.偏差估计：在医学决定水平，利用回归方程计算预期偏差，预期偏差Bx=a+（b-1）X，相对偏差=Bx/X。  XI.临床可接受准则：  相对偏倚的预期偏差应小于7.5%-10%。  2.精密度评价试验  精密度评价试验应选择具有医学决定水平的正常和异常浓度的质控品，在送检仪器校准的当天每隔1h测定1次，共测定10次，计算出均值、标准差和CV值为批内精密度；批间精密度每天取出这两种质控物各1份，放置室温混合均匀后，连续测定20天，所有测定均为双管平行测定，计算出均值、标准差和CV值为批间精密度。评价结果应符合CV值应小于5%。  注：医学决定水平由临床试验机构根据相关文献资料确定。  （十二）产品的不良事件历史记录  暂未见相关报道。  （十三）产品说明书和标签要求  说明书应当符合《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）的要求，审查要点为：  1.产品正常操作的流程简图或正常操作的详细步骤，如对旋转法不同测试原理的操作方法说明；  2.正常工作条件的说明；  3.应当有警示性的说明；  4.明确仪器使用标准黏度液标定方法；  5.常见故障的处理方法；  6.产品结构组成说明；  7.产品的日常保养和维护的要求和方法，如对测量部分、管路(适用于全自动设备)、废液瓶等部件定期清洗的要求和方法，以及电磁阀、管路等部件定期更换的要求和方法；  8.产品耗材、配件的说明；  9.关键部件的推荐使用寿命，如测量部分；  10．明确切变率范围，并标明切变率所对应的黏度值；  11．明确黏度范围，并标明黏度所对应的切变率值。（若包括不同的方法学，应分别描述）  标签应符合《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）和YY/T 0466.1-2009《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》中的相关要求。  （十四）产品的研究资料要求  根据所申报的产品，提供适用的研究资料。  1.产品性能研究  应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容）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、采用的原因及理论基础。  2.产品有效期和包装研究  （1）有效期的确定：应当提供产品有效期的验证报告。  （2）包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。  3.软件研究  参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）的相关要求。  三、审查关注点  审查中需重点关注以下几个方面：  （一）注册产品技术要求的编制要求  该产品的安全、性能要求分别由国家标准、行业标准规定的要求进行检查，因此企业根据产品的特性编写注册产品技术要求。注册产品应符合相关的强制性国家标准、行业标准和有关法律、法规的规定，并按国家食品药品监督管理局公布的《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的要求编制。  （二）未完全符合《豁免目录》要求的血液流变仪/血液黏度计产品，应进行临床试验。进行临床试验的流变仪/黏度计产品的临床试验方案是否能验证产品的预期用途，临床试验结论是否明确。  （三）血液流变仪/血液黏度计产品的适用范围是否明确。  （四）血液流变仪/血液黏度计产品使用说明书中的方法学与临床试验资料中阐述的是否一致。  （五）产品的主要风险是否已经列举，并通过风险控制措施使产品的安全性在合理可接受的程度之内。  （六）检测报告中电磁兼容检验应与电气安全检验关联。  附录  一、本规范涉及的计算方法  （一）线性回归  将每份样品的X方法的第一个结果和Y方法的第一个对应，X方法的第二个结果和Y方法的第二个对应。对这些数据进行回归统计，计算公式为：  回归直线的斜率：  截距：  相关系数：  （二）系统误差与临床可接受准则的比较  在给定的医学决定水平Xc（第三版《全国临床实验室操作规程》P62）上的预期偏倚Bc^（系统误差）的计算公式为：  SE(Bc^) = a +（b-1）Xc  （三）预期偏倚及其可信区间  因数据通过了适合范围和均匀离散度检查。  预期值：  在医学决定水平Xc浓度点的预期值 Y^ = a + b Xc。  预期值的标准误: （Sy.x）  在医学决定水平Xc浓度点的95%可信区间（在Xc的真正偏倚）为：  二、计算公式中符号说明：  （一）X 比对方法  （二）Y 待评方法  （三）i 样品号（由1、2、3到N，N=样品总数）  （四）j 重复测定的观测值  （五）Xij或Yij 指第i次测定中，第j个重复观测值  血液流变仪/血液黏度计产品  技术审评规范（2017版）修订说明  一、起草目的和背景  自2014年10月1日新版《医疗器械注册管理办法》以及相关文件实施后，以及行业标准YY/T 1460-2016血液流变仪的出台后，之前的技术审评规范中的部分内容与现行法规、行业标准不符，特别是原审评规范中仅体现旋转法一种工作原理的仪器要求，已无法满足目前注册产品的需求，为了满足审核人员和企业申报注册人员的需要，特进行本次修订。  二、编写依据  本审评规范主要依据《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第650号）、《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）、《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）、产品注册相关规范性文件及YY/T 1460-2016《血液流变仪》的相关要求，结合血液流变仪产品的特点，制定本规范。  三、重点内容说明  正文实质性修改主要涉及以下几点：  （一）参照国家食品药品监督管理总局注册技术审查指导原则编写格式的最新要求对原审评规范的整体格式加以规范，并按照要求增加“产品生产制造相关要求”和“产品的不良事件历史记录”两项内容。  （二）产品的结构与组成按照《豁免目录》中产品的结构进行了规范，修改后的内容与《豁免目录》保持一致。  （三）增加以毛细管法为工作原理的产品的相关要求。  （四）产品适用的相关标准中增加了安全要求标准GB 4793.9-2013，GB 4793.6-2008；电磁兼容标准GB/T 18268.1-2010和GB/T 18268.26-2010。  （五）按照法规要求增加产品研究资料的要求。  （六）产品性能指标中按照YY/T 1460-2016对产品性能指标进行了更改；增加了安全要求GB4793.6-2008和GB 4793.9-2013，电磁兼容要求GB/T 18268.1-2010和GB/T 18268.26-2010。  （七）同一注册单元内注册检验代表产品的确定原则和实例中详述了确定原则，并增加了实例。  （八）产品的临床评价的细化要求中由于血液流变仪/血液黏度计属于豁免目录中的产品，因此属于《豁免目录》范围内的产品无需提供临床试验资料。但是若产品的性能结构或预期用途与《豁免目录》中不一致，应提供与同类产品比对的临床评价资料；需要进行临床试验的应按照要求进行临床试验。  （九）审查关注点中将注册产品标准中需要注意的问题更改为产品技术要求中需要注意的问题。增加了产品风险和安全检验报告和电磁兼容检验报告的关联性两个关注点。    北京市食品药品监督管理局办公室 2017年5月26日印发 |
| |  | | --- | |  | |
|  |