「非植入式血液透析用血液通路裝置及其附件」臨床前測試基準

Guidance For Preclinical Testing of Non-implanted Blood Access Devices and Accessoris for Hemodialysis

107.01.18

【說明】

1. **本基準係提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記時，臨床前測試應檢附資料及進行項目之建議，未包含臨床試驗等其他資料之要求，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。廠商亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗等）之資料。**
2. **本基準依據現行之參考資料制定，惟科技發展日新月異，法規更新未逮處，為確保國人健康安全，審查人員將視產品宣稱效能、結構與設計之安全性及功能性，要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗）資料；另本基準將不定期更新。**
3. **臨床前測試資料應包括檢驗規格(含各測試項目之合格範圍及其制定依據)、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。**
4. **如製造廠未進行表列測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告，以證實產品在相同應用上仍具有相等之安全及功能。**
5. **各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造廠自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定規格之依據。**
6. **製造廠使用之測試方法如與本基準所列參考方法不同，但(1)具等同性者，應檢附製造廠測試方法供審核；(2)如不具等同性，應檢附製造廠測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。**
7. **如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造廠得參照新版標準進行測試。**

一、本基準適用之醫療器材範圍(Scope)：

本基準適用於「 H.5540 血液通路裝置及其附件(Blood access device and accessories) 」鑑別中之套管接頭(Shunt adapter)、股動脈導管(Femoral catheter)、血液透析導管(Hemodialysis catheter)、瘻管針(Fistula needle)、皮下導管(Subcutaneous catheter)、及其他附件等置於身體少於 30 天、風險等級為第二級之醫療器材品項。前述品項如產品之材質組成或產品表面塗層具有藥品成分(如抗生素、肝素等)者，則非本基準適用範圍。

本基準不適用置於人體內部大於 30 天，提供流通管道以取得患者血液作為血液透析或其他慢性用途之裝置的植入式血液透析血液通路裝置(Implanted blood access device for hemodialysis)。

二、本基準適用醫療器材之衛福部公告分類分級品項(Regulation number)及其鑑別(Identification)

公告品項：H.5540血液通路裝置及其附件(Blood access device and accessories)

鑑別：血液通路器材及其附件是提供管道以取得患者血液作血液透析或其他慢性用途者。用於血液透析時，是人工腎系統的一部份，用來治療患者之腎衰竭或腎中毒，提供患者血液以作血液透析之用。非植入式血液通路器材包括各種伸縮或固定的管子，如導管，套管或中空針頭。以插入適當的血管內或血管移植物內，並置於身體少於三十天。一般型包括瘺管針(fistula needle)、單針透析組(同軸流量針coaxial flow needle)及單針透析組(交替流量針alternative flow needle)；一般附件包括分流調節器、套管夾、分流連接器、分流穩定器、血管擴張器、分離夾子(disconnect forcep)、分流監視器(shunt guard)、捲縮鉗(crimp plier)、管子鉗（tube plier)、捲縮環（crimp ring）、連接環、瘺管調整器及去血塊盤(包括內容物)。

三、產品敘述及規格(Product description and specification)：

1. 有關產品敘述(Device description)，建議內容包括:
   (1)預期用途(Intended use)
   (2)產品圖片(應標記套組所有附件及型號)
   (3)各型號的規格(例如,針管形式與長度,導管口徑的大小(French size),套件(Cuff)的位置，連結器(Connectors)延伸的長度，孔的直徑和位置等)。
   (4)實體性的描述應包括：a.整體系統的相關資訊，包括附件，圖片，樣品（如可行)，以及工程圖。b.針管的尺寸規格與針尖型態(限含針之導管)。c.導管系統各個組成元件(Component)的功能性描述（包括規格(如適用))。d.用於置放該導管或分流裝置的配件/工具(Accessories)之相關說明。
2. 材質(Materials)，需包括所有個別產品組成(Component)之材質名稱(Material name)、材質編號(Material designation numbers)。
3. 產品組成(Component)，例如:
   (1) 針頭(needle)
   (2) 導管腔與延伸管路 (Catheter lumens and extensions)
   (3) 接合夾(Clamps)
   (4) 套件(Cuffs)
   (5) Luer鎖緊接口(Luer adapters) (Bloodline connectors)
   (6) 接口承座(Hub)
   (7) 縫合翼(Suture wing)
   (8) 外帽(Caps)
   (9) 塗層(Coatings)

(10) 黏合劑(Adhesives)

(11) 著色劑或油墨 (Colorants or inks)

4. 功能規格 (Performance specifications)

5. 設計參數 (Design parameters)，例如:

(1) 導管類型 (Catheter type)

(2) 套件數量 (Number of cuffs)

(3) 內外直徑 (Inner and outer diameter)

(4) 長度 (Length)

(5) 管腔導引器械資訊 (Tunneler information)

(6) 可置於人體時間

6. 滅菌方法

四、安全性及功能性試驗資料(safety and performance data)

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考方法
1.生物相容性試驗 (Biocompatility test)	(1) 細胞毒性試驗 (Cytotoxicity) (2) 過敏試驗 (Sensitization) (3) 刺激或皮內刺激試驗 (Irritation / Intracutaneous reactivity) (4) 急性全身性毒性試驗 (Acute systemic toxicity) (5) 血液相容性 (Hemocompatibility) (6) 亞急性及亞慢性毒性試驗 (Subacute and Subchronic toxicity) (7) 基因毒性試驗 (Genotoxicity) (8) 植入試驗 (Implantation)	・ISO 10993-1(2009) ・ISO 10993-4(2002) ・ISO 10993-5(2009) ・ISO 10993-10(2002) ・ISO 10993-11(2006) ・USP <85>
2.功能性試驗 (Performance)	(1) 壓力對流速(Pressure versus flow rates)之關係。測試報告中須說明試驗中所使用之流體及流體黏度(建議與血液類似；3.2-3.8 cp)；流體流速範圍需涵蓋預期使用狀態，且以每次增量100ml/min的方式進行檢測。 (2) 重覆循環速率(Recirculation rates for both forward and reverse flow configurations) (3) 前置體積(Priming volumes)；指填滿導管由連接座到前端管路所需之液體體積。 (4) 拉伸測試(Tensile testing) (5) 氣體洩漏試驗(Air leakage test) (6) 液體洩漏試驗(Liquid leakage test)	・ISO 7864 (1993) ・ISO 9629 (1991:Amd 1:2001) ・ISO 10555-1 (2004)(2013) ・ASTM F1830-97 (2013) ・ASTM F1841-97 (2013) ・Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis Document issued on Jan 21, 2016 ・21CFR 876.5540(b)(l)(ii) A-H

	(7) 導管之延伸管路的重覆夾合測試(Repeated clamping) (8) 機械性溶血測試(Mechanical hemolysis)。本測試為產品採用新設計或改良設計而可能牽涉或改變血流狀態時執行。 (9) 通路裝置常見的化學消毒劑之重覆暴露耐受性；至少應包含:氯己定(Chlorhexidine)、次氯酸鈉(Sodium hypochlorite)、 碘酒(Povidone-iodine)、70%乙醇(70% Alcohol)、抗生素軟膏(如: Mupirocin、Polysporin、Triple Antibiotic)、過氧化氫(Hydrogen peroxide)或Gentamycin。 (10) 皮下導管(Subcutaneous catheters)產品者，另須提供下列項目之科學性證據：感染率(Infection rates)、適當透析效能(Adequacy of dialysis)、血流之持續性(Maintenance of blood flow)、管腔暢通性(Patency of lumen)、建議使用針頭(如蝶型彎針（Non-coring needle），以及任何輸液口之模擬宣稱效期內重覆使用之結果(Test results on repeated use of any ports)；此外，此類產品必要時需提供已核准上市之實質對等產品之臨床資料，以支持其臨床應用之安全有效性。 (11) 瘻管針(Fistula needle)產品，另須提供下列項目之測試: a. 針管之物理化學試驗: 酸鹼度試驗(Limits for acidity or alkalinity)、可溶出金屬試驗(Limits for extractable metals)； b. 針管之功能性試驗: 針管(Needle tube)之尺寸、勁度	

	(Stiffiness)、抗折(Resistance to breakage)、抗腐蝕性(Resistance to corrosion)、潤滑度(Lubricant)、張力強度(Tensile strength)、針座與針管間之接合強度(Bond between hub and needle tube); c.內腔暢通性(Patency of lumen)等測試	
3.塗層 (Coating)	如產品表面具有塗層如潤滑劑等，需提供下列資料： (1) 塗層材質資料(檢附內容應參考上文之「材質 (Materials) 」乙節) (2) 塗層宣稱效能之有效期限(如潤滑劑等) (3) 塗層之應用(原理)說明(如:塗佈之方法、原理、程序以及位置等) (4) 塗層宣稱效能之測試結果 (5) 如產品擬宣稱塗層之臨床利益(clinical benefit)，則需提供可支持其宣稱之臨床報告(科學性證據)。 (6) 如產品表面具有塗層如抗生素等藥品成分，非本技術基準適用範圍。	・Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis Document issued on Jan 21, 2016 ・21CFR 876.5540(b)(l)(vii)(A-B)
4.無菌(Sterility)	應進行滅菌確效(Sterilization validation)，確保SAL(Sterility assurance level)小於10^{-6}。	・ISO11135-1 (2007) ・ISO11137-1(2007) ・ISO11137-2(2006) ・ISO11137-3(2006) ・ISO17665-1(2006) ・ISO 11607-1 (2006) ・USP <71>
5.熱原試驗 (Pyrogen test)	無熱原。	・依各國藥典規定

五、參考文獻 (References)

1. 美國食品藥物管理局法規 (FDA Guidance Documents)

(1) Code of Federal Regulations Title 21, sec. 876.5540 Blood access device and accessories.
(2) Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff: Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis Document issued on Jan 21, 2016.

2. 國際標準化組織標準(ISO Standards)

(1) ISO 7864 (1993) Sterile hypodermic needles for single use.
(2) ISO 9629 (1991: Amd 1:2001) Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices. (Amd 1:2001)
(3) ISO 10993-1 (2003) Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management system.
(4) ISO 10993-1 (2009) Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management system.
(5) ISO 10993-4 (2002) Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for

interactions with blood.

(6) ISO 10993-5 (2009) Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity.
(7) ISO 10993-7 (2008) Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.
(8) ISO 10993-10 (2010) Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization.
(9) ISO 10993-11 (2006) Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity.
(10) ISO 11607-1 (2006) Packaging for terminally sterilized medical devices.
(11) ISO11135-1 (2007) Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation.
(12) ISO11137-1 (2006) Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
(13) ISO 11137-2 (2013) Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 2: Establishing the sterilization dose.
(14) ISO 11137-3 (2006) Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 3: Guidance on dosimetric aspects.
(15) ISO 10555-1 (2004) Sterile, Single-use intravascular catheters - Part 1: General requirements (except for minimum force at break recommendation should be 10 pounds for polyurethane catheters due to the more frequent handling of hemodialysis catheters compared to general catheters, the great prevalence of polyurethane as the main material, and that polyurethane typically can support 50 lbs or more.)
(16) ISO 10555-1 (2013) Intravascular catheters -- Sterile and single-use catheters -- Part 1: General requirements.
(17) ISO 17665-1:2006 Sterilization of health care products -- Moist heat -- Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.

3. 美國藥典(USP)

(1) <85> Bacterial Endotoxins
(2) <71> Sterility

4. 美國材料試驗協會標準(ASTM Standards)

(1) ASTM F1830-97 (2013) Standard Practice for Selection of Blood for In Vitro Evaluation of Blood Pumps
(2) ASTM F1841-97(2013) Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps