

## 血液透析器臨床前測試基準

### Pre-clinical Testing Guidance for Hemodialyzer

100.05.04 公告

106.12.13 修正

#### 【說明】

1. 本檢測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. 本檢測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，要求廠商提供本檢測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；另本檢測基準將不定期更新。
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，以證實產品仍具有相等之安全及功能。
5. 各項測試如本檢測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；如本檢測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檢測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、本基準適用範圍(Scope)

本檢測基準係規範用於人體、單次使用(Single use)之血液透析器，不含體外血液迴路(Extracorporeal blood circuit)、血漿過濾器(Plasmafilter)、血液灌洗器(Hemoperfusion device)、血液進出血管器材(Vascular access device)、血液泵(Blood pump)、體外血液迴路壓力監視器(Pressure monitor for the extracorporeal blood circuit)、空氣偵測器(Air detection device)、調配、維持或監視透析液之系統、預定執行血液透析系統、血液透析過濾或血液過濾之系統及腹膜透析(Peritoneal dialysis)器材。

#### 二、本基準適用醫療器材之衛生福利部公告分類分級品項(Regulation number)及鑑別(Identification)

##### 公告品項：H.5820 血液透析系統及其附件(Hemodialysis system and accessories)

鑑別：血液透析系統及附件是人工腎系統的一部分，用來治療患者之腎衰竭或腎中毒，含一個體外血液系統、一個傳統的透析器、透析物傳輸系統及附件。患者的血液流經體外血液系統的管子，到達透析器的血液部位，然後再回流到體外血液系統較遠方的管子再回到患者體內。透析器有二部分，中間以半透膜隔開，當血液到達血液部位時，血液中之排泄物質通過半透膜到透析物部位的透析物內。透析物傳輸系統來管制及監視透析物的循環經透析器透析物部位。(1)體外血液系統及附件含有插管、幫浦、壓力監視器、氣泡或泡泡偵測器以及警報器以使血液安全地由血液透析的血液通路裝置及其附件(H.5540)流到透析器的透析物部位及流回患者體內。(2)傳統透析器可經由半透膜使水和溶質在血液和透析液間交換。傳統透析器的半透膜其對水的滲透性很低，不需以超過濾控制器來預防患者血液中的水過分流失。此器材不包括附有用過即丟式置入器(kiil 型)之血液透析器或高滲透性的透析器。(3)透析物傳輸系統包含監控透析物溫度、傳導性、流速及壓力的機轉以及經透析器的透析物部位所進行的透析物循環。透析物傳輸系統包括血液透析的濃縮透析物(液體或粉末)以及指出不正常透析情況的警報器。此系統不包括血液透析用的吸收劑再生透析物傳輸系統或高滲透性血液透析系統的控制性透析物傳輸系統。(4)血液透析系統的遠端附件包括無刻度的無動力透析椅，無刻度的動力透析椅、透析器架組、透析 tie gun 綁帶及血液透析開始/停止盤。

##### 公告品項：H.5860 高滲透性之血液透析系統(High permeability hemodialysis system)

鑑別：高滲透性血液透析系統是人工腎系統的一部分，藉由如血液透析(Hemodialysis)、血液過濾(Hemofiltration)、血液濃縮(Hemoconcentration)及血液透析過濾(Hemodiafiltration)等方式來治療患者患有腎衰竭，體液負荷過大或腎中毒，有一個含半透膜的透析器，其對水的滲透能力較傳統透析器高。高滲透性血液透析系統藉由對流(經由高度超過濾率)及/或擴散(經由與透析液之濃度梯度差)去除患者血液中之毒素或多餘的水份。治療時，患者的血液流經體外血液系統

的管子到達透析器之血液端，同時透析液亦從反向流到透析器之透析液端。血液中毒素及／或水份通過半透膜到另一端透析液中。血液透析傳輸系統來管制及監視相關參數，包括血液及透析液體外循環流速。此系統包括以下器材：(1) 血液透析器包括具體外超過濾係數 (Kuf) 大於 8ml/hr/mmHg 半透膜(以牛血或過期人血)，以及使用自動超過濾控制器或其他超過濾方式以防止體液濃度失去平衡。(2) 血液透析傳輸系統是類似於體外血液系統及血液透析液傳輸系統及其附件 (詳見 H.5820)，其附加 超過濾控制器及監控體液濃度平衡、透析液成分及患者生理參數 (如血壓、血比容、尿素等)。(3) 高滲透性血液透析系統附件包括但不限於管線組件及各種相關之監測儀 (例如透析液酸鹼值、血壓、血比容及血液回流人體之監測等)。

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

1. 各部位材質
2. 半透膜
  - (1) 中空纖維狀(Hollow fiber)-化學成分、內徑、膜厚度、纖維數、有效長度
  - (2) 平板狀(Flat plate)-化學成分、膜厚度、平板數
3. 有效半透膜表面積(Effective membrane surface area)
4. 結構(如外殼長度、體積等)
5. 血液隔室(Blood compartment)總體積

### 四、安全性及功能性測試資料(Safety and performance data)

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考方法
1. 生物相容性測試 (Biocompatibility test)	(1)細胞毒性(Cytotoxicity) (2)過敏試驗(Sensitization) (3)刺激或皮內刺激試驗(Irritation / Intracutaneous reactivity) (4)急性毒性試驗(Acute systemic toxicity) (5)亞慢性毒性試驗(Subchronic toxicity) (6)血液相容性試驗(Hemocompatibility) (7)基因毒性試驗(Genotoxicity) (8)植入試驗(Implantation) (9)慢性毒性試驗(Chronic toxicity) (10)致癌性試驗(Carcinogenicity) (11)膜或其他血液接觸材質可萃取出物質之化學分析(Chemical analysis of potential leachables)	FDA Guidance(1998) <sup>(1)</sup> ISO 10993-1:2009/Cor 1: 2010 <sup>(2)</sup> ISO 10993-3:2014 <sup>(3)</sup> ISO 10993-4:2017 <sup>(4)</sup> ISO 10993-5:2009 <sup>(5)</sup> ISO 10993-6:2016 <sup>(6)</sup> ISO 10993-10:2010 <sup>(7)</sup> ISO 10993-11:2017 <sup>(8)</sup>
2. 滅菌確效 (Sterilization Validation)	進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保 SAL(Sterility assurance level)小於 10 <sup>-6</sup> 。	依產品滅菌方式選擇適合參照之標準： ISO11135:2014 <sup>(10)</sup> ISO11137-1:2006/Amd 1:2013 <sup>(11)</sup> ISO11137-2:2013 <sup>(12)</sup> ISO11137-3:2017 <sup>(13)</sup>
3. 熱原試驗(Pyrogen)	無熱原。	依各國藥典規定
4. 機械特性 requirements)	(1)結構完整性(Structural integrity) a.正壓測試：應以廠商宣稱之最大壓力之 1.5 倍測 b.負壓測試：應以廠商宣稱之最大負壓之 1.5 倍或不超過 700mmHg 或高海拔地區最大可得負壓測試。 (2)血液隔室完整性 (3)血液隔室及透析液隔室(Dialysate compartment)的進出埠(Port)	ISO 8637:2010/Amd 1: 2013 <sup>(14)</sup>
5. 功能性試驗 (Performance test)	(1) 尿素(Urea)、肌酸酐(Creatinine)、磷酸鹽(Phosphate)、維生素 B12(Vitamin B12)之廓清率(Clearance)，高滲透性之血液透析器 (H.5860)建議增加 β2-Microglobulin 項目。 (2) 超過濾速率(Ultrafiltration rate) (3) 血液隔室體積 (4) 血液隔室及透析液隔室之壓力差(Pressure drop)	FDA Guidance(1998) <sup>(1)</sup> ISO 8637:2010/Amd 1: 2013 <sup>(14)</sup>

## 五、参考文献 (References)

1. FDA Guidance for the Content of Premarket Notifications for Conventional and High Permeability Hmeodialyzers (1998).
2. ISO 10993-1:2009/Cor 1:2010 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.
3. ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.
4. ISO 10993-4:2017 Biological evaluation of medical devices -- Part 4: Selection of tests for interactions with blood.
5. ISO 10993-5:2009 Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity.
6. ISO 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation.
7. ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and skin sensitization.
8. ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity.
9. 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.
10. ISO 11135:2014 Sterilization of health-care products -- Ethylene oxide -- Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
11. ISO 11137-1:2006/Amd 1:2013 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
12. ISO 11137-2:2013 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 2: Establishing the sterilization dose.
13. ISO 11137-3:2017 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control.
14. ISO 8637:2010/Amd 1:2013 Cardiovascular implants and extracorporeal systems --Haemodialysers, haemodiafilters, haemofilters and haemoconcentrators.