

人类体外辅助生殖技术用液注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在为药品监管部门对注册申报资料的技术审评提供技术指导，同时也为注册申请人进行人类体外辅助生殖用液体类医疗器械产品注册申报提供参考。

本指导原则系对人类体外辅助生殖技术用液体类医疗器械产品的一般要求，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，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，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。如果有其他科学合理的替代方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

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订的，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

本指导原则适用于按照医疗器械管理的人类体外辅助生殖技术用液。人类体外辅助生殖技术用液是指与人类配子和/或胚胎

发生直接或间接接触，以准备、培养、转移或存储人类配子和/或胚胎的液体类医疗器械产品，如：取卵液、卵子与胚胎处理液、精子洗涤液、精子密度梯度分离液、精子制动液、体外受精液、卵裂胚培养液、囊胚培养液、配子/胚胎冷冻液、配子/胚胎解冻液、培养用油等。

二、注册单元划分

化学成分或配比不同的产品应划分为不同的注册单元，但用于同一操作步骤的产品则可放入同一注册单元。如玻璃化冷冻液中为实现配子/胚胎玻璃化冷冻目的而依次使用的各成分或配比不同的溶液为用于同一操作步骤的产品，可放入同一注册单元。

三、注册申报资料要求

注册申报资料在按照《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）进行提供的基础上，还应包括但不限于以下几方面内容：

（一）综述资料

1.描述产品工作原理、作用机理（如适用），以及区别于其他同类产品的特征等内容。

2.以表格形式提供产品配方（投料比）及终产品中所有组成成分的中英文化学名称、各组分理论浓度、作用。

3.提供产品原材料相关资料，包括各原材料来源、质量控制

标准及其确定依据、验证数据等。申请人应提交相关资料以说明各组分的安全性、有效性，如材料安全性数据表、相关毒理学数据、临床应用史等支持资料。说明组成材料中是否含有药品成分，若有请对其中所含药品提供获我国注册或获生产国（地区）批准上市的证明性文件。关于产品用水，请提供其质量控制标准和验证报告。

4.型号规格：对于存在多种型号规格的产品，应当明确各型号规格的区别，对于各型号规格的结构组成、功能及性能指标等方面加以描述，并明确各型号规格产品是否为一次量溶液。

5.描述产品具体采用的包装容器的材料和规格。采用的产品包装材料应通过毒理学风险评定，提供其来源、质量控制标准及包装材料的安全性研究资料，或能够支持包装材料用于申报产品安全性的证明性资料及适用性分析。明确包装材料是否含有具有潜在致癌、致畸及致突变性风险的成分（如邻苯二甲酸酯等）。

6.适用范围和禁忌症：提供产品适用范围、预期使用环境、适用人群及禁忌症信息。申请人应根据临床资料规范申报产品的适用范围，明确产品适用的体外辅助生殖阶段及其具体作用。如适用，应当说明产品不适宜应用的某些情况或特定的人群。

7.提供参考的同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，

应当说明选择其作为研发参考的原因。同时列表比较说明产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、组成成分、性能指标、适用范围等方面的对比情况，如参考产品为本企业产品，还需提供组成成分含量的对比情况。

（二）研究资料

1. 产品性能研究

（1）提供产品技术要求的研究和编制说明，详述产品技术要求中性能指标及检验方法的确定依据，提供所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础，提供涉及的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

（2）提供各组成成分浓度选择的依据。

（3）根据产品预期用途，提供产品对配子功能、合子形成、着床前胚胎生长发育影响的研究资料；若产品中含有目前国内已上市产品中未使用过的成分，则需进一步提供着床后胚胎生长发育、行为发育影响的研究性资料。

（4）提供本企业系列产品合用后对配子和胚胎发育影响的整体性研究资料。

（5）提供产品中药物与其他成分相互作用及稳定性研究资料。

（6）提供产品与市场上其他培养基和辅助生殖技术溶液兼容性的研究资料。

(7) 若含有抗生素成分，请分析说明抗生素对配子、合子或胚胎的影响。

(8) 产品可降解成分的降解可导致组分浓度降低以及有害副产物形成，提供存贮有效期内申报产品中可降解成分降解情况的研究资料，包括关键性组分的降解情况、有害降解产物的生成情况，分析说明降解产物对终产品潜在安全有效性的影响。

2. 生物相容性评价研究

需对成品中与母体、配子或胚胎直接或间接接触的材料生物相容性进行评价。

生物相容性评价研究资料需包括：

- (1) 生物相容性评价的依据和方法。
- (2) 产品所用材料的描述及与母体、配子或胚胎接触的性质。

产品与母体、配子或胚胎接触的性质需提供在取卵、取精、受精、体外培养、胚胎移植、冷冻解冻等过程中产品预期与人体、配子、合子/胚胎接触的情况，包括接触部位、接触方式、接触时间（包括积累接触时间），提供预期的最长接触时间。

- (3) 实施或豁免生物学试验的理由和论证。

- (4) 对于现有数据或试验结果的评价。

对于可能接触母体的产品，需考虑进行的生物相容性评价/试验项目包括细胞毒性、致敏、刺激、热原等；对于可能接触卵

子、合子或胚胎的产品，需考虑进行的生物相容性评价/试验项目包括鼠胚试验和遗传毒性；对于可能接触精子的产品，需考虑进行的生物相容性评价/试验项目包括人精子存活试验和遗传毒性。囊胚细胞数是一项评价胚胎发育状况的敏感和定量指标，鼠胚试验应兼用囊胚细胞计数法对发育期的胚胎进行分析（试验品处理组与阴性对照组相比囊胚细胞数应无明显差异）。

对于以上不适用的项目，应提供充分的理由和论证。

若可能，各项生物相容性试验需采用样品原液进行。若采用原液进行试验不可操作，则进行适当稀释/浸提，并提供不使用原液的理由以及稀释/浸提比例的依据。

若申报产品中（包括包装容器）所含成分具有致癌、致畸及致突变性潜在风险，生产商应对该成分的应用进行详细的分析说明，说明有无相关替代成分，并提供产品致癌性、致突变性及生殖毒性的生物相容性评价资料。

3.生物安全性研究

如产品中含有人源性成分、动物源性成分或DNA重组技术制备的成分，请提供关于病毒和/或传染性病原体感染以及免疫原性的风险分析及控制措施的描述和验证资料（可参考《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》和《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》等）。

4.灭菌/消毒工艺研究

描述用于保证产品无菌的质量保证体系，明确产品灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），提供灭菌确认报告。如灭菌使用的方法容易出现残留，需明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

5. 产品有效期和包装研究

提供产品有效期的验证报告（包括产品物理、化学、功能稳定性和包装密封稳定性的验证资料），及开瓶后抛弃日期的验证资料（多次量产品适用）。不同包装或容器的产品需分别提供。

6. 临床前动物实验

如适用，需包括动物实验研究的目的、结果及记录。

7. 其他资料

证明产品安全、有效的其他研究资料。

（三）生产制造信息

1. 详述产品生产加工过程，明确产品生产加工工艺（包括详细配制过程描述，如适用），注明关键工艺和特殊工艺，并说明其过程控制点。如适用，请明确产品生产过程中各种加工助剂的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况并提交相应的验证资料。

2. 有多个研制、生产场地的，需概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。进口医疗器械还应提供境外政府医疗器械主管部门批准该产品上市时的临床评价资料。

（五）风险分析资料

体外辅助生殖用液体类产品风险分析资料应注意危害发生的对象包括人体（包括捐献者）、配子、合子和/或胚胎，应注意判定产品对人体、配子、合子和/或胚胎每一种可能的潜在危害，以及危害发生的原因、危害水平、采取的降低危害的措施以及剩余危害可接受性评定。另外，体外辅助生殖液体类产品应注意提供单个组分风险分析，尤其是生物源性成分。

（六）产品技术要求

1.性能指标需根据产品特性制定，包括但不限于：

（1）理化性能：外观、装量、pH值、渗透压、重金属总含量。对于精子密度梯度分离液等密度梯度离心介质及组织培养油，需制定密度性能指标，组织培养油、精子制动液需制定黏度要求。

若产品为超出渗透压计测量范围的高渗溶液，则技术要求中渗透压指标宜为稀释特定倍数后的指标值，并采用稀释后溶液进行渗透压测量。

（2）对于所含药品成分（如胰岛素、抗生素、白蛋白等），需制定药物定性、定量指标。

(3) 建议制定除以保持 pH 值和渗透压为目的以外的所有组成成分定量要求和检测方法并检测，并提供相关指标的确定依据。若在终产品中无法测定，则请进行说明、提供相应证据，并提供由医疗器械生产企业进行的其原材料的定性鉴别测试数据。

(4) 产品使用性能相关指标要求：如对于精子密度梯度分离液等精子优选产品应制定活动精子回收率、处理后精子活力提升率等指标，精子制动液应制定精子制动性能指标要求。

注：活动精子回收率=（处理后活动精子总数/处理前活动精子总数）×100%

处理后精子活力提升率=处理后精子活力-处理前精子活力

精子活力=（向前运动精子/精子总数）×100%

(5) 相关杂质控制指标（如适用，如组织培养油等）、有害降解产物含量控制指标。

(6) 对于可能接触卵子、合子或胚胎的产品，产品技术要求中需包括鼠胚试验性能指标。

(7) 无菌，细菌内毒素。

(七) 产品说明书

产品说明书需按照《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）的要求制订，此外需注意：

1.说明书中应对产品中不稳定成分（如谷胱甘肽、丙酮酸、维生素等）及外观（如颜色、透明度等）在保存过程中的变化对

产品应用造成的影响进行相关提示。

2.产品说明书及标签中应对产品及包装材料中相关致癌、致畸及致突变性成分予以明确（如有，如包装容器含有邻苯二甲酸酯成分等），提示相关的风险及应采取的安全预防措施。

3.根据产品与市场上其他培养液和辅助生殖技术溶液兼容性的研究资料，增加相关警示信息。

4.相关抗生素过敏的提示（如适用）。

5.相关生物安全性的提示（含有生物源性成分的产品）。

6.明确产品贮存条件及开瓶抛弃日期。

7.明确产品使用条件及使用前预处理步骤。

四、参考文献

1. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

2.《中华人民共和国药典》（2015年版）

3. YY/T 0995—2015《人类辅助生殖技术用医疗器械 术语和定义》

4. YY/T 1434—2016《人类体外辅助生殖技术用医疗器械 体外鼠胚试验》

5.《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（食药监办械函〔2009〕519号）

6.《同种异物植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》（食药监办械函〔2011〕116号）

7. 《关于发布动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号）

8. 《关于发布无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017年修订版）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）

五、起草单位

本指导原则由国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心起草并负责解释。



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