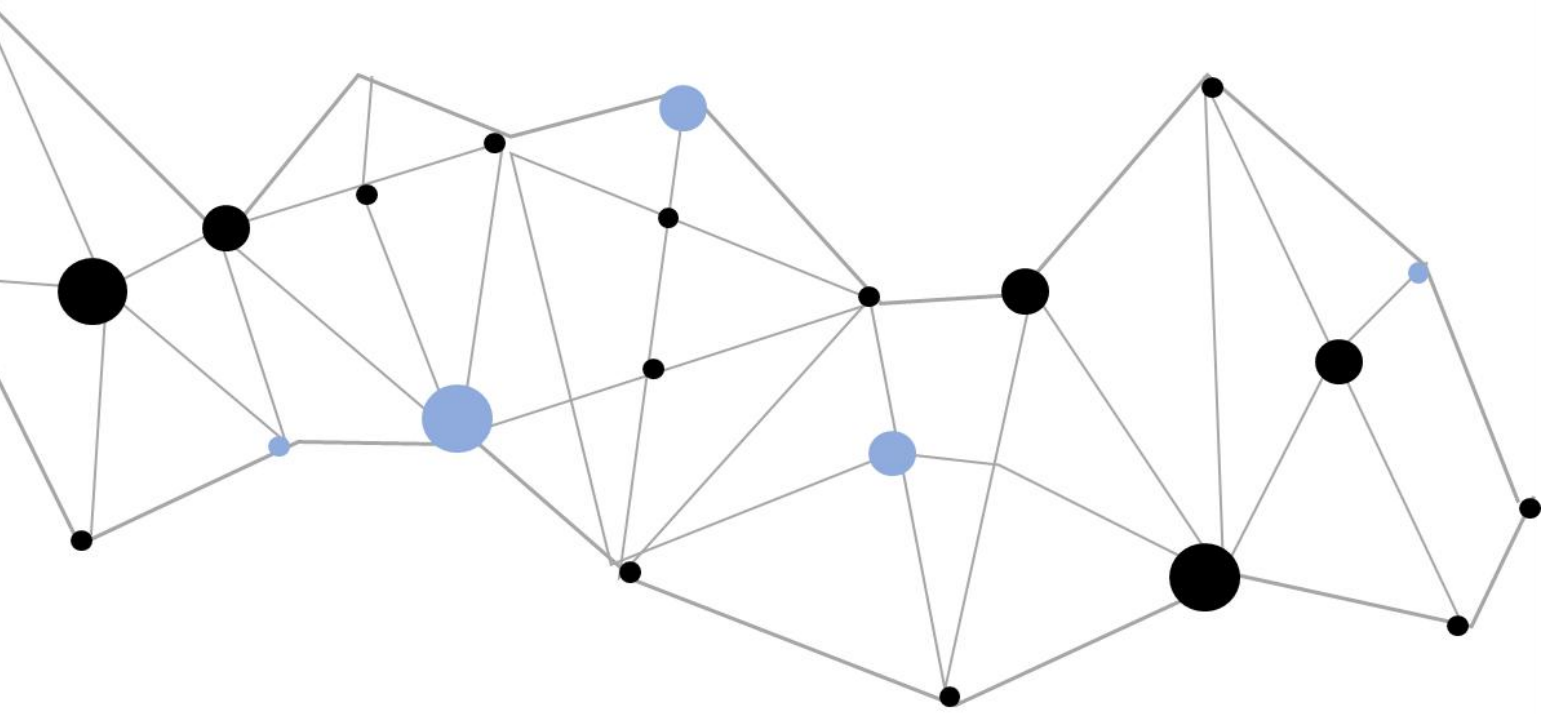
2009-2015

指 导 原 则 汇 编

仅供学习使用



整理 华建

国家药监局已发布的医疗器械

注册技术审查指导原则汇编

2021-12-31

本文汇总自国家药监局医疗器械技术审评中心网站指导原则文本库。

为加强对医疗器械产品注册工作的监督和指导，进一步提高注册审查质量，国家药监局持续推进医疗器械注册技术审查指导原则的制修订。

截至 2021 年 12 月底，已发布的指导原则 448 项，内容涵盖有源医疗器械、无源医疗器械、体外诊断试剂，涉及到真实世界数据用于医疗器械临床评价、医疗器械安全和性能的基本原则、医疗器械通用名称命名、医疗器械附条件批准上市等各方面。

注册技术指导原则旨在指导注册申请人对医疗器械注册申报资料的准备，同时为技术审评部门审评提供参考。

指导原则文本库链接如下：

https://www.cmde.org.cn/CL0112/index.html

附件 4

全自动化学发光免疫分析仪
技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对全自动化学发光免疫分析仪注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对全自动化学发光免疫分析仪的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

化学发光免疫分析根据化学发光物质的类型和发光特点，可分为电化学发光免疫分析和化学发光免疫分析，其中化学发光免疫分析根据发光剂的不同，可分为直接化学发光免疫分析、酶促化学发光免疫分析和鲁米诺氧途径免疫分析。目前，各类型化学发光免疫分析的常见发光剂包括：电化学发光剂为三联吡啶钌

[RU（bpy）3]2+，直接化学发光剂为吖啶酯（AE），酶促化学发光剂为辣根过氧化物酶（HRP）催化鲁米诺（3-氨基苯二甲酰肼，luminol）及其衍生物或者碱性磷酸酶催化 3-（2′-螺旋金刚烷)-4-甲氧基-4-(3″-磷酰氧基)苯-1,2-二氧杂环丁烷(AMPPD)，鲁米诺氧途径发光剂为酞菁、二甲基噻吩衍生物及 Eu 螯合物等。

化学发光免疫技术根据反应过程中标记物是否需要分离可分为均相反应和非均相反应。目前，临床使用的全自动化学发光免疫分析仪通常采用的是非均相反应模式，通过采用固相分离、过滤分离、珠式分离、顺磁性颗粒分离等方式实现游离标记物和免疫复合物标记物的分离，其中顺磁性颗粒分离较其他分离方式更为常用。

本指导原则适用于采用上述化学发光免疫技术和反应原理对人体血清、血浆或者其他体液样本中的被分析物进行定性或定量检测的全自动化学发光免疫分析仪。对基于其他化学发光免疫技术和反应原理的产品，可参照本指导原则相关适用条款准备注册申报资料。对临床适用范围广泛，全自动化学发光免疫分析只是其适用范围某一部分的临床分析仪器，亦可参照本指导原则准备全自动化学发光免疫分析部分的注册申报资料。

本指导原则适用于申请产品注册和相关许可事项变更的产品。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

（1）申报产品管理类别：III类。

（2）分类编码：6840-3。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（3）产品名称：依据《医疗器械分类目录》，建议统一将产品名称命名为全自动化学发光免疫分析仪，如有特殊情形，可根据医疗器械命名原则，参考修订后的《医疗器械分类目录》中的产品名称举例确定命名，并详细描述确定依据。

2.产品描述

（1）结构组成

分析仪一般由主机和计算机两部分组成。其中主机为仪器的运行反应测定部分，主要由材料配备模块、液路模块、温度控制模块、机械传动模块、光路检测模块、电路控制模块等组成。材料配备模块包括反应杯、样品盘、试剂盘、清洗液、废液等在仪器上的贮存和处理装置；液路模块包括过滤器、密封圈、真空泵、管道、样本探针及试剂探针等；温度控制模块包括孵育器等；机械传动模块包括传感器、运输轨道、机械臂等；光路检测模块包括光电倍增管（Photomultiplier，PMT）；电路控制模块包括电源和线路控制板。计算机为仪器的核心部分和控制中心，主要包括计算机和随机软件，主要用于仪器的程控操作、检测结果的数据处理和指示判定。

申请人应当根据拟申报产品的具体特征详细描述各组成模块、各模块的具体组成部分以及各主要元器件的名称和生产企业，并详细描述申报产品的主要功能及各组成模块的功能，可以采用照片结合文字描述的形式给予明确说明。

（2）工作原理

从结构组成来看，全自动化学发光免疫分析仪与其他全自动检验分析仪器在组成模块上是类似的，在样本和试剂处理、机械传动、电路控制等方面的功能也基本类似，区别于其他产品的最

大特点在于免疫反应部分和光检测装置部分。

①免疫反应部分

免疫反应部分根据免疫反应的模式不同可分为夹心法、竞争法、捕获法等。

a.夹心法

测定抗原物质时通常采用包被特异性抗体的反应载体和发光剂/标记酶标记的特异性抗体，与待测的特异性抗原反应形成“反应载体-抗体-抗原-抗体-发光剂/标记酶”类型的复合物，通过磁场或其他方式吸附反应载体并清洗去除未结合的样本和试剂，仅保留反应形成的复合物，施加化学发光反应条件使复合物发光，使用光检测装置测量发光强度，测得的特异性抗原浓度与发光强度成正比。有时，特异性抗体是通过桥接的方式连接到反应载体上的，在反应过程中增加了一步特异性抗体与反应载体结合的步骤，其余步骤不变。

测定抗体物质的原理与测定抗原物质相似，只是将反应物质变为发光剂/标记酶标记的特异性抗原和包被特异性抗原的反应载体，最终形成“反应载体-抗原-抗体-抗原-发光剂/标记酶”类型的复合物，其余步骤不变。

b.竞争法

竞争法一般包括发光剂标记抗原和发光剂标记抗体两种方式。

发光剂标记抗原方式采用发光剂/标记酶标记的特异性抗原和包被抗体的反应载体与样本反应，样本中的特异性抗原与发光剂/标记酶标记的特异性抗原竞争反应载体上包被抗体的结合位点，分别形成“反应载体-抗体-抗原”和“反应载体-抗体-抗原-

依据中国器审中心网站公开文本整理

发光剂/标记酶”两种形式的复合物，通过磁场或其他方式吸附反应载体并清洗去除未结合的样本和试剂，仅保留反应形成的复合物，施加化学发光反应条件使复合物发光，使用光检测装置测量发光强度，测得的特异性抗原浓度与发光强度成反比，即样本中的特异性抗原浓度较低，则抗体上大部分的结合位点与发光剂标记的抗原结合，经化学发光反应后，发光值读数较高。如果样本中所含的特异性抗原浓度较高，则抗体的大多数结合位点都与样本中的抗原相结合，少部分位点与发光剂标记的抗原结合，经化学发光反应后，发光值读数较低。有时，特异性抗体是通过桥接的方式连接到反应载体上的，在反应过程中增加了一步特异性抗体与反应载体结合的步骤，其余步骤没有变化。

发光剂标记抗体方式采用发光剂/标记酶标记的抗体和包被抗原的反应载体与样本反应，样本中的特异性抗原与包被抗原的反应载体竞争发光剂/标记酶标记抗体的结合位点，分别形成“反应载体-抗原-抗体-发光剂/标记酶”和“抗原-抗体-发光剂/标记酶”两种形式的复合物，通过磁场或其他方式吸附反应载体并清洗去除未结合的样本、试剂以及“抗原-抗体-发光剂/标记酶”，仅保留“反应载体-抗原-抗体-发光剂/标记酶”这种形式的复合物，施加化学发光反应条件使复合物发光，使用光检测装置测量发光强度，测得的特异性抗原浓度与发光强度成反比，即样本中的特异性抗原浓度较低，则抗体上大部分的结合位点与包被抗原的反应载体结合，经化学发光反应后，发光值读数较高。如果样本中所含的特异性抗原浓度较高，则抗体的大多数结合位点都与样本中的抗原结合，少部分位点与包被抗原的反应载体结合，经清洗步骤后，剩余的“反应载体-抗原-抗体-发光剂/标记酶”复

合物经化学发光反应后，发光值读数较低。

c.捕获法

捕获法较为常见的是测定某些抗原的特异性免疫球蛋白 M（IgM）抗体。此方法通常采用包被有抗人特异性 IgM 抗体的反应载体、发光剂/标记酶标记的抗原与样本反应，形成“反应载体-抗 IgM 抗体-IgM 抗体-抗原-发光剂/标记酶”的免疫复合物，通过磁场或其他方式吸附反应载体并清洗去除未结合的样本和试剂，保留反应形成的复合物，施加化学发光反应条件使复合物发光，使用光检测装置测量发光强度，测得的特异性抗体浓度与发光强度成正比。

以上仅是对目前常见的化学发光免疫分析仪的常见非均相免疫反应模式进行描述，如有其他免疫反应模式，建议在此以图例加文字的形式分步骤对免疫反应模式进行详细描述。

基于均相免疫反应模式和鲁米诺氧途径免疫分析原理的全自动化学发光免疫分析仪，由于必须依赖两种微粒互相接近的化学能量传递的均相反应，进而形成夹心免疫复合物拉近两个微粒的距离以产生能量的有效传递并发出光信号，因此夹心法为此类产品的主要免疫反应模式。

②光检测装置部分

如前文所述，无论基于何种化学发光免疫原理和免疫反应模式，其最终结果均需要通过光检测装置检测反应的光强度，通过随机软件和计算机将发光强度转化为被分析物的浓度。目前，常见的光检测装置为光电倍增管，随着光电子技术的不断发展，今后可能会有其他光检测装置应用于全自动化学发光免疫分析仪上。

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请人应当根据申报产品的特点按照反应步骤写明工作原理，重点对免疫反应部分及光检测装置部分进行详细描述，免疫反应部分应采用文字加图示的方式对申报产品能够进行的反应类型分别描述，光检测装置部分应结合申报产品采用发光剂的具体情况进行描述，并写明申报产品区别于其他同类产品的特征（可以表格形式逐条进行描述）。

3.注册单元和型号规格

（1）注册单元划分

原则上同一注册单元全自动化学发光免疫分析仪的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围应基本一致，单一功能模块数量不同导致样本处理量存在差异的产品可以作为同一注册单元，符合下列任一情况的产品，应划分为不同的注册单元：

①不同化学发光反应类型的产品，如基于吖啶酯类直接化学发光反应原理的产品与基于 AMPPD 和碱性磷酸酶的间接化学发光反应原理的产品，应划分为不同的注册单元。

②采用不同的分离游离标记物和免疫复合物标记物方法的产品，应划分为不同的注册单元。

③采用不同的光检测装置的产品，应划分为不同的注册单元。

④化学发光反应类型相同，游离标记物和免疫复合物标记物分离方法相同，预期用途基本相同，但因产品主要设计结构的不同对安全性有效性有显著影响的产品，无论产品在样本处理速度、样本处理量、分析性能指标等方面是否存在差异，均应划分为不同的注册单元。

（2）型号规格

对于同一注册单元申报产品存在多种型号规格的，应当明确

各型号规格之间的区别，应当采用表格加说明性文字的图片、图表，对各型号规格的结构组成、功能、性能指标等内容进行描述。

4.适用范围

（1）适用范围

①明确写明申报产品的预期用途，建议采用以下形式描述：“该产品采用××法，与配套的检测试剂共同使用，在临床上用于对来源于人体的×××样本中的被分析物进行定性或定量检测，包括××××项目”。其中，××法应当依据申报产品采用的发光剂类型写明具体方法，如基于吖啶酯的直接化学发光法、基于 AMPPD 和碱性磷酸酶的间接化学发光法；×××包括血清、血浆、尿液、脑脊液等临床分析常见的样本类型，应当根据研究资料的具体结果明确写明申报产品适用的样本类型；××××项目应当根据研究资料的具体结果写明申报产品可以检测的被分析物的大类名称，如激素、肿瘤相关抗原、感染性疾病、变应原相关项目等。（大类名称可根据《医疗机构临床检验项目目录（2013 年版）》所载内容进行描述。）

②明确写明目标用户为经专业培训的医疗卫生机构的检验人员，并写明相关人员操作申报产品应当具备的基本能力要求。

③明确写明与申报产品配套使用的检测试剂的情况，如为封闭系统，只写明生产企业名称即可，或者注明“与本公司生产的配套试剂共同使用”。

（2）预期使用环境

①明确写明申报产品预期使用的地点，如医疗卫生机构检验科。

②明确写明可能会影响申报产品安全性和有效性的环境条

依据中国器审中心网站公开文本整理

件，也即申报产品的正常工作条件，包括空间要求、温度、湿度、海拔高度、电源要求等，对每一条件均应给出具体的指标要求，如温度范围在5～30℃。

（二）研究资料

1.产品性能研究

1.1 产品性能研究资料

（1）功能性指标研究资料：

①申报产品各组成模块性能的研究资料：应根据综述资料中有关申报产品结构组成和各主要组成模块的情况进行，提供详细的研究资料，至少应包括对材料配备模块、液路模块、温度控制模块、机械传动模块、光路检测模块、电路控制模块的功能性指标或者模块中主要元器件功能性指标的研究资料。

②申报产品临床项目分析性能的研究资料：建议申请人根据配套检测试剂分析性能评估的基础研究结果，综合考虑申报产品的反应模式及可检测的被分析物情况，按照对申报产品评价最不利原则，对每一涉及采用临床项目进行研究的分析性能项目选取3～5个临床项目，采用临床样本进行研究，并提供详细的研究资料。所选项目应涵盖申报产品的反应模式及可检测的被分析物大类，且应在研究资料中详述选择的依据。

对于某些分析性能项目，如难以直接获得相应浓度水平的临床样本，此种情形下，申请人可采用临床样本进行人工添加的方法制备特殊浓度水平样本，但应当在研究资料中对此情况进行详细说明。

（2）安全性指标的验证包括电气安全指标和电磁兼容指标两大类。电气安全指标应当包括GB 4793.1、GB 4793.9、YY 0648

及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标，电磁兼容指标应当包括GB/T 18268.1和GB/T 18268.26及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标，具备能力的申请人可对上述项目自行研究，并提交详细的验证资料，不具备能力的申请人可通过注册检验对上述项目进行验证，以注册检验报告作为该部分的验证资料。

（3）研究资料中应详细写明通过研究验证确定的分析仪结构组成及主要元器件信息。

（4）对于由已批准产品进行改进形成的新型号产品，注册人应当考虑新型号产品是否与已批准产品属于同一注册单元，如属于，注册人应当分析改进部分对产品安全性、有效性的影响，针对改进部分进行相应的组成模块性能研究和临床项目分析性能的研究，并提供详细的研究资料；如不属于，应当按照《医疗器械注册管理办法》第五章的要求进行产品注册。

1.2 产品技术要求的研究和编制说明

根据《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，产品技术要求应包含产品名称、产品型号/规格及其划分说明、性能指标、检验方法和产品技术要求编号。产品名称和产品型号/规格及其划分说明的内容应与综述资料中的相应内容保持一致。性能指标包括功能性指标、安全性指标以及质量控制指标，其内容应与产品性能研究资料的内容一致。检验方法应优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法，对于尚无公认的或已颁布的标准检验方法，需根据产品性能研究资料的内容一致，并保证该方法具有可重现性和可操作性。

1.3 性能研究及产品技术要求研究适用的国家标准和行业标

依据中国器审中心网站公开文本整理

准清单见表 1。

表 1 相关国家和行业标准

标准编号	标准名称
GB 4793.1	《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分:通用要求》
YY 0648	《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》
GB 4793.9	《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 2-081 部分:实验室用于分析和其他目的自动和半自动设备的特殊要求》
GB/T 18268.1	《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》
GB/T 18268.26	《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》
YY/T 1155	《全自动发光免疫分析仪》

注：1.上述标准未标注年代号，申请人应参照最新版本。

2.如有其他新的适用国家标准和行业标准，应参照。

2.产品有效期研究

应当提供产品有效期的验证报告，报告中应对申报产品中包含的易耗、易损、需定期更换或者具有固定使用寿命的主要元器件的情况进行详细描述，详述确定产品使用期限或者失效期的具体理由，给出产品使用期限或者产品失效期。

3.软件研究

3.1 提供一份单独的全自动化学发光免疫分析仪随机软件描述文档，其内容应当符合 YY/T 0664 的要求，根据产品预期的临床检测项目可能对患者造成的风险，确定申报产品随机软件的安全性级别，并按照确定的安全性级别提交随机软件描述文档，核心算法部分应对申报产品适用的所有免疫反应模式对应的将发光值转化为被分析物浓度值的公式或计算工具描述清楚。

3.2 提供一份关于软件版本命名规则的声明，明确写明软件版本的全部字段及字段含义，确定软件的完整版本和发行所用的标识版本。其中，软件的完整版本信息应与随机软件描述文档中的相应内容保持一致，发行所用的标识版本信息应与产品说明书、随机软件描述文档的内容保持一致。

有关软件研究资料的详细内容，建议按照《医疗器械软件注册申报资料指导原则》的要求进行编写。

（三）生产制造信息

1.生产工艺过程及过程控制点

建议根据申报产品的实际情况，以流程图的形式对生产工艺过程进行详细描述，并根据流程图逐一描述其中的过程控制点。

附录一给出了一个生产工艺流程图的例子，供参考，申请人应当根据申报产品生产工艺的具体情况进行描述。

2.生产场地

申请人应当对与申报产品有关的研制场地和生产场地情况进行概述。

如申报产品具有多个研制、生产场地，则对每一研制、生产场地的情况均应进行概述。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）临床评价资料

全自动免疫分析仪已列入《免于进行临床试验的第三类医疗器械目录》（以下简称“目录”），全自动化学发光免疫分析仪属于全自动免疫分析仪的范畴，一般情况下可免于进行临床试验。建议申请人按照以下要求提交临床评价资料。

1.申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料。

《目录》中的产品描述主要包括结构组成、反应原理、样本类型、被分析物等内容，申请人应着重从上述四方面进行对比，建议按照附录二的形式提交。

2.申报产品与《目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明，对比说明应当包括《申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表》和相应支持性资料。

应当从工作原理、结构组成、主要性能要求、适用范围、使用方法等方面进行对比，建议按照附录三的形式提交。

（五）产品风险分析资料

申请人应参考 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》规定的过程和方法，在产品生命周期内对申报产品可能造成的危害进行判定（可参考 YY/T 0316 的附录 H），对每一危害出境的风险进行判定和评价，形成风险管理报告，控制这些风险并监视控制的有效性，充分保证产品的安全性和有效性。

1.产品的主要危害

全自动化学发光免疫分析仪的主要危害大致可包括四个方面，即：能量危害、生物学和化学危害、操作危害、信息危害。

（1）能量危害

电磁能：漏电流，可能共同使用的设备（移动电话、离心机、

生化分析仪等）对申报产品的电磁干扰，静电放电对申报产品产生的干扰，申报产品正常工作中产生的电磁场对可能共同使用的其他设备的影响等引发的危害。

坠落：坠落导致机械部件松动，导致测量错误、误差过大或显示异常。

（2）生物学和化学危害

生物学：公共场所未经清洗、消毒的与人体接触的部件引起的交叉感染、申报产品的原材料有毒有害对人体造成的危害、检测完成后剩余样本、试剂和废弃物处理不当引起的交叉感染。

化学：使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危害。

（3）操作危害

不正确的测量：产品的检测装置超过寿命或长时间未经校准，导致误差过大。

未按使用说明书中的要求进行测量，造成的测量失败、测量误差过大。

使用不同厂家的或与分析仪不相匹配的试剂，造成的测量失败、测量误差过大。

在制造商规定的使用环境条件外使用产品，可能造成测量误差过大，产品寿命降低。

未按产品说明书的规定对申报产品进行保养、未按产品说明书的规定更换具有使用寿命的元器件，造成的产品工作不正常。

（4）信息危害

包括标记缺少或不正确，标记的位置不正确，不能被正确的识别，不能永久贴牢和清楚易认。

不符合法规及标准规定的产品说明书，包括产品说明书中未

依据中国器审中心网站公开文本整理

对限制充分告知，未对不正确的操作、与其他设备共同使用时易产生的危害进行警告，未正确标示储存条件、消毒方法、维护信息，未对因长期使用产生功能丧失而可能引发的危害进行警告，未对合理可预见的误用进行警告等引发的危害。

2.可参考的附录

（1）与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316 的附录 C。

（2）危害、可预见的事件序列和危害处境判断可参考 YY/T 0316 的附录 E、I。

（3）风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受性评价及生产和生产后监视相关方法可参考 YY/T 0316 的附录 F、G、J。

（六）产品技术要求

申请人应当按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的规定编制，内容应包括产品名称、产品型号/规格及其划分说明、性能指标、检验方法和产品技术要求编号。其中，产品名称、产品型号/规格及其划分说明的内容应与综述资料的相应内容保持一致，性能指标、检验方法的内容可参考 YY/T 1155 设置，但每一性能指标项目的具体要求应与性能研究资料保持一致，具有确定的研究资料依据。

其中，应在“性能指标”和“检验方法”中明确写明软件组件全部临床功能的要求和检验方法。

（七）产品注册检验报告

同一注册单元内所检验的产品应当能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。对同一注册单元内代表产品的选取

应考虑产品预期用途、性能指标、安全指标、结构组成等，具体原则如下：

1.性能指标、安全指标和结构组成一致，预期用途不同的产品，应选取预期用途最多的型号规格作为代表产品。

2.预期用途一致，主要设计结构存在差异，但差异未对安全性有效性造成显著影响的产品，应选取性能指标标称值最高的型号规格作为有效性验证的代表产品。同时，在电气安全性能无法互相覆盖时，应对注册单元内每一型号规格产品均进行电气安全指标的注册检测。

3.同一注册单元产品如包含多个软件组件或多个版本的软件组件，则每个软件组件或每个版本软件组件构成的产品均应作为一个检测单元，除非检测单元可以完整覆盖注册单元全部情况。

4.当没有充足证据能够证明同一注册单元内不同型号规格产品之间电磁兼容性能可以覆盖时，应选取每一型号规格产品进行电磁兼容项目检测。

对于代表产品的选择，申请人应当提供相关资料予以证明。对于不同型号规格产品之间电磁兼容性能可以覆盖的情形，需由出具注册检验报告的医疗器械检验机构提供相关说明（可在预评价意见中体现）。

（八）产品说明书和最小销售单元的标签样稿

1.产品说明书

产品说明书应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求，至少包括以下内容：

（1）产品名称、型号、规格；

（2）注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位，进

依据中国器审中心网站公开文本整理

口产品还应当载明代理人的名称、住所及联系方式；

（3）生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号；

（4）医疗器械注册证编号；

（5）产品技术要求的编号；

（6）产品性能、主要结构组成、适用范围：

①主要结构组成

建议以实物照片/示意图加文字的形式对申报产品的整体结构进行描述，标明各主要模块的名称（应包含软件组件，并注明软件组件的名称、型号规格和发布版本）。

建议以实物照片/透视图/俯视图/剖面图加文字的形式对各主要模块逐一进行描述，标明每一主要模块的主要组成结构和主要元器件的名称，对于重要元器件或功能零部件，建议单独进行描述。

建议对软件的主要功能进行描述，重点对用户界面的整体情况和各功能窗口涉及的操作功能进行简单介绍。

②适用范围

建议采用以下形式进行描述：“该产品采用××法，与配套的检测试剂共同使用，在临床上用于对来源于人体的×××样本中的被分析物进行定性或定量检测，包括××××项目”。

③反应原理

建议对申报产品采用的化学发光反应类型进行详细描述，对发光剂的发光原理进行描述，可配合公式、示意图等进行解释，同时以文字加图示的方式对该类发光剂的发光特点进行描述，主

要是发光强度与时间之间、发光强度与被分析物含量之间的关系。

建议对申报产品采用的固相载体及其分离方式进行详细描述。

建议以图示加文字的形式对申报产品适用的每种免疫反应模式进行分步骤详细介绍，每步骤的图示中均应体现出该步骤状态下反应单元内抗原、抗体、固相载体、发光剂等物质的对应状态。

④性能指标

建议至少写明以下内容：产品尺寸、重量、储存条件（温度、湿度）、正常工作条件（温度、湿度、海拔高度、电源要求）、分析通量、试剂位数量、样品位数量。

（7）禁忌症、注意事项、警示以及提示的内容；

（8）安装和使用说明或者图示：

建议以申报产品安装调试完毕可开始正常工作作为初始状态介绍具体的操作方法，详细描述校准、质控、检测设计（样本排布、试剂选择、检测程序等）、结果传输和打印等每一步骤的详细操作方式，主要是在用户界面上如何操作应有详细的文字及图示描述。

（9）产品维护和保养方法，特殊储存、运输条件、方法：

①维护和保养

建议以文字加图示的方式对使用者能够进行的维护保养措施，包括每日维护（如，非工作时间液路系统的维护方法、废液桶更换方法）、每周维护（如，水容器和水瓶的清洁方法）、每月维护（如，清洗试剂探针的方法）、重点零部件维护（如，样本架的维护保养方法）的具体内容进行详细描述。

依据中国器审中心网站公开文本整理

②故障排除

建议以列表方式对申报产品正常使用过程中可能出现的可由使用者自行排除的故障进行详细描述，应当至少写明故障的表现、可能原因、建议的处理方式。

（10）生产日期，使用期限或者失效日期：

注明产品的生产日期，使用期限或者失效日期。使用期限或者失效日期应当根据产品有效期研究资料的内容写明具体日期，并注明确定依据。

考虑到仪器维护、保养、维修的情况，建议申请人可在产品说明书中注明有效期的同时，写明仪器经过正常的维护、保养、维修，仍然可以正常使用。

（11）配件清单，包括配件（适用的反应杯/管/池的规格、适用的样本管的规格、样本架情况、急诊样本情况、条码类型）、附属品及损耗品，应写明每一配件的名称、更换周期以及更换方法的说明等；

（12）产品标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释；

（13）说明书的编制或者修订日期；

上述各项目均应当包含在产品说明书中，但其中的详细内容可能因申请人和申报产品的不同而有所区别，或者某些项目的详细内容可能记载于其他文件（如维修保养手册）中，此种情况下，申请人应当在提交产品说明书时另附文件予以说明。

产品说明书的内容均应有明确的来源，与综述资料、研究资料等注册申报资料的内容保持一致。进口产品的原文说明书如缺少上述项目中的某些内容，应当在产品中文说明书中予以增加，涉及技术内容且前述注册申报资料中未包含的，建议提交相应验

证资料。

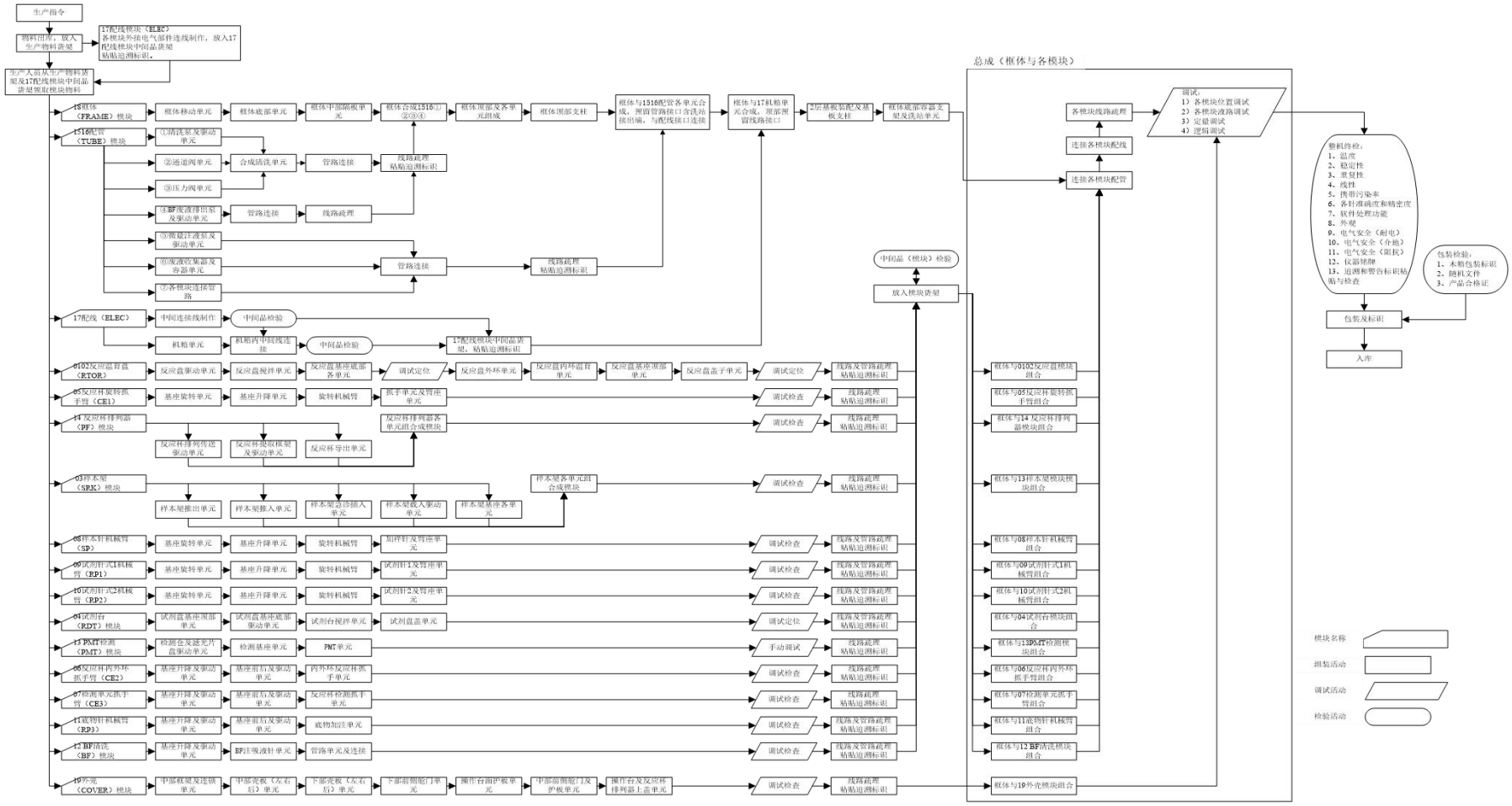
2.最小销售单元的标签样稿

目前，全自动化学发光免疫分析仪的体积还比较大，每台分析仪的标签样稿应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求，其内容应当至少包括第十三条规定的所有适用内容。如随着工艺改进导致分析仪体积变小，而标签样稿中无法标明所有内容时，可按第十三条最后一段的要求提交最小销售单元的标签样稿。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录一

全自动化学发光免疫分析仪生产工艺流程图举例



附录二

表2 申报产品相关信息与《目录》所述内容对比表

	申报产品	《目录》描述
结构组成	根据申报产品具体情况，写明组成模块。	取样中心、处理中心、废液和供应中心、系统控制中心等。
反应原理	1. 化学发光反应类型。 2. 免疫反应模式。 3. 光信号与分析物浓度的关系。	抗原抗体相互结合的免疫学反应为基础，使用酶标记或化学发光剂标记抗原抗体，通过一系列级联放大反应，将光信号或电信号与分析物浓度等相联系。
样本类型	血清、血浆、全血、尿液、脑脊液等（按申报产品具体情况写明）	人类体液。
被分析物	肿瘤标志物、激素、致病性病原体抗原/抗体等（按申报产品具体情况写明）	各种分析物，如肿瘤标志物，病原体抗原抗体。

附录三

表3 申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表

	对比项目	目录中已获准境内注册同类产品	申报产品	差异性	支持性资料概述
工作原理	1.化学发光反应类型。 2.免疫反应模式。 3.光信号与分析物浓度的关系。				
结构组成	根据申报产品具体情况，写明组成模块。				
性能要求	参照行业标准 YY/T 1155 的要求，逐项进行比较。				
软件核心功能					
产品符合的国家/行业标准					
适用范围	样本类型、被分析物类型				
使用方法	工作环境、操作人员要求等				
防范措施和警告					
标签					
产品说明书					

附件 3

人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型、试剂技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是针对人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导性文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

人乳头瘤病毒（Human Papillomavirus, HPV）属于乳头瘤病毒科，是一种小分子的、无被膜包被的 1、环状双链 DNA 病毒，基因组长约 8000 碱基对（bp），分为 3 个功能区，即早期转录区（E 区）、晚期转录区（L 区）和非转录区（长控制区，LCR）。HPV 通过直接或间接接触污染物品或性传播感染人类。该病毒不但具有宿主特异性，而且具有组织特异性，只能感染人的皮肤

和粘膜上皮细胞，引起人类皮肤的多种乳头状瘤或疣及生殖道上皮增生性损伤。

对于感染生殖道和肛门的 HPV，根据各基因型别致病力大小或致癌危险性大小可分为低危型和高危型两大类。在有性生活史的女性中生殖道 HPV 感染具有普遍性，据统计 70%～80%的女性在其一生中会有至少一次的 HPV 感染，但大多数感染为自限性，超过 90%的感染的女性会出现一种有效的免疫应答，在没有任何长期的健康干预时在 6 到 24 个月之间可以清除感染。而持续性的高危型 HPV 感染则是导致宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的主要原因。全球范围的研究结果显示，在 99.7%的宫颈癌患者体内检测到高危型 HPV DNA 的存在，其中 HPV16 型、18 型、45 型和 31 型感染占 80%。低危型 HPV 一般与尖锐湿疣或低度鳞状上皮内病变相关，极少引起浸润癌。关于高危型与低危型的划分，国际上许多机构都给出了参考建议，依据 WHO 国际癌症研究机构（IARC）及其他国际组织的研究成果，本指导原则建议将 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 等 13 种基因型列为高危型别，26、53、66、73、82 等 5 种基因型列为中等风险型别，本指导原则中所述的检测试剂及其要求均只针对用于宫颈癌相关预期用途的（上述 18 种）HPV 基因型核酸检测，如申报的宫颈癌相关 HPV 核酸检测产品涉及上述 18 种型别以外的其他 HPV 基因型，则申请人需提出明确的理由和依据，且应得到国际有关权威机构的文献支持。下文中述及“高危型”均泛指此 18 种 HPV 基因型。

多年来，国际上通用的宫颈上皮内瘤变及宫颈癌的诊断主要遵循“三阶梯式”诊断程序，即宫颈细胞学、阴道镜及组织病理学检查。宫颈细胞学检查是普遍应用的宫颈上皮内瘤变及宫颈癌

的筛查方法，可发现早期病变。但宫颈细胞学检查存在其固有的局限性。高危型HPV检测用于宫颈细胞学检查异常患者的分流及宫颈癌筛查，可有效地增加宫颈病变检出率，提高细胞学检查敏感性，并降低筛查频率。

本文所述人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂是指利用包括 PCR-荧光探针法或其他分子生物学方法在内的核酸检测技术，以特定高危型 HPV 核酸（包括 DNA 和 RNA）序列为检测目的，对人宫颈样本(如人宫颈脱落上皮细胞或分泌物等)进行体外定性检测的试剂，以确定受试样本中是否存在高于阳性判断值水平的高危型 HPV 病毒，或同时鉴定感染 HPV 的基因型别。此类试剂在临床上用于：1）筛查宫颈细胞学检查为 ASC-US（意义未确定的非典型鳞状上皮细胞）结果的患者，以确定是否需要进行阴道镜检查（以下简称 ASC-US 人群分流用途）；2）对于 30 岁及以上的女性，通过检测是否有高危型 HPV 感染，与宫颈细胞学检查联合进行宫颈癌筛查，此检测结合细胞学病史和其他风险因素的评估、以及临床诊疗和筛查指南的要求，用于指导患者的管理(以下简称宫颈癌联合筛查用途)；3）对于某年龄段（根据临床试验结果而定）女性，通过检测是否有高危型 HPV 感染，进行宫颈癌筛查，此检测结合细胞学病史和其他风险因素的评估、以及临床诊疗和筛查指南的要求，用于指导患者的管理（以下简称宫颈癌初筛用途）。除此以外，若申请人提出其他的预期用途，则应详细描述相关的临床背景信息和该检测与临床用途的相关性，并在临床试验中充分验证相关的临床意义。本指导原则仅针对上述三种预期用途提出相关要求。

这里所述的 HPV 核酸检测试剂是指可同时检测多种基因型 HPV 但不能对阳性结果进行基因分型的试剂，HPV 基因分型试

剂是指检测多种基因型HPV的同时可以对HPV阳性结果进行基因分型的试剂。

关于本指导原则所述产品的预期用途还有以下几点需要强调。第一，在年龄＜30岁的女性中，虽然HPV感染率很高，但其自主清除率也很高，因此对于细胞学检查正常的受试者不建议再采用HPV检测做联合筛查，在经过临床试验证实的基础上亦可直接采用HPV检测作为初筛方法；此类HPV核酸检测试剂对不同年龄段人群的适用情况应符合相关宫颈癌筛查指南的要求。第二，HPV核酸检测试剂用于ASC-US人群分流或宫颈癌筛查时，其可覆盖的HPV基因型别应至少包含16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68型（共13种），亦可同时包含26、53、66、73、82型中的一个或数个型别；根据现有的研究成果，若可检测的HPV基因型别不能涵盖上述13种高危型，则可能造成阴性预期值无法达到临床要求，因此不建议单独用于上述预期用途。对于基因分型试剂，目前的研究数据已证实16、18型的基因分型检测用于辅助（宫颈癌筛查中）HPV核酸检测阳性结果的分析，是有临床意义的，可以进行注册申请，申请人应合理陈述预期用途，其性能评估和临床试验中适用于本指导原则的部分应参照执行；但应注意：并非所有HPV基因型的分型检测均有确定的临床意义，申请人在研发HPV基因分型检测试剂时应以临床研究结果为基础，而不应盲目扩大分型范围。第三，低危型HPV一般与尖锐湿疣或低度鳞状上皮内病变相关，但其检测的临床价值尚不明确，若申请人提出相关产品注册，则应详细解释其临床意义和适应症，并提供充分的证据。第四，鉴于此类试剂的样本采集方法不利于量值溯源，无法保证定量检测结果的准确性，因此建议检测试剂定位为定性检测，本指导原则不适

用于进行定量或半定量 HPV 核酸检测试剂的注册；最后，本指导原则只针对与宫颈上皮内瘤变及宫颈癌相关的高危型 HPV 检测，不适用于除宫颈样本外其他样本类型的检测。

本指导原则适用的检测方法主要指基于核酸检测的分子生物学技术。现有 HPV 核酸检测技术主要包括杂交捕获法、酶切信号放大法、PCR-荧光探针法、转录介导的核酸扩增技术以及 PCR-杂交法等。这些方法在性能评价上可能会略有差异，但在技术指标方面均适用于本指导原则，以下有关注册申报资料的要求主要针对 PCR-荧光探针法提出，其他方法学试剂应针对产品自身特点进行相应补充或修正。

由于宫颈癌筛查涉及面广，故由假阴性和假阳性 HPV 检测结果引起的潜在公共卫生损害风险较为显著。假阴性结果可能导致宫颈癌诊断和治疗不及时，假阳性结果可能导致不必要的频繁筛查和侵袭性处置。因此，确立良好的性能指标并充分理解 HPV 检测的临床意义，对于此类产品的安全有效性评价至关重要。产品性能如不符合临床需求，可能导致对患者所作的决策错误。总体来说，此类试剂分析及临床性能的评价应有严格的控制，同时亦应重点关注临床的合理应用和检测结果的科学解释。

本指导原则仅包括对人乳头瘤病毒（HPV）核酸检测及基因分型试剂注册申报资料中部分项目的要求，适用于进行产品注册和相关许可事项变更的产品。其他未尽事宜（包括产品风险分析资料等），应当符合《体外诊断试剂注册管理办法》（总局令第 5 号）（以下简称《办法》）等相关法规和文件的要求。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

此类产品的综述资料中，与预期用途相关的临床适应征背景

情况的描述应着重于高危型HPV核酸检测和宫颈癌之间的相关性，及HPV检测临床应用的限定要求，陈述应科学、客观且有依据。与国内外同类产品的比较内容应着重从方法学及HPV基因型检出能力等方面进行比较。综述资料的撰写应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》（总局公告2014年第44号）（以下简称44号公告）的相关要求。

（二）主要原材料研究资料

此类产品的主要原材料包括引物、探针、酶、dNTP、核酸分离/纯化组分（如有）及企业参考品、试剂盒对照品（质控品）等。应提供主要原材料的选择与来源、制备及质量标准等的研究资料、对照品（质控品）的定值试验资料等。

1.引物和探针：应详述引物和探针的设计原则，提供引物、探针核酸序列、模板核酸序列及两者的对应情况。建议设计两套或多套引物、探针以供筛选，针对所有预期适用的 HPV 基因型别进行检出能力和特异性（如交叉反应）的评价，选择最佳组合，并提交筛选的研究数据。引物、探针的质量标准应至少包括纯度检查、浓度检查及功能性实验等。

2.酶：需要的酶主要包括 DNA 聚合酶，其质量标准应包括 DNA 聚合酶活性、核酸内切酶活性、热启动能力、热稳定性等；还可能涉及尿嘧啶 DNA 糖基化酶（UDG/UNG）和逆转录酶，亦应分别对其酶活性等进行评价和验证。

3. dNTP：质量标准应至少包括纯度检查及功能性实验等。

4.若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须相对稳定，并提交生产工艺验证报告；如主要原材料购自其他供应商，则需针对供应商的选择提供评价数据，并提供供应商出具的质量标准、出厂检定报告，以及申请人对该原材料进行的质量检验资料。

5.企业参考品：应详细说明有关企业参考品的原料选择、制备、定值过程等试验资料。

企业参考品的核酸性质（DNA 或 RNA）应与产品预期检测的靶物质一致。鉴于 HPV 病毒尚不能体外培养，企业参考品可采用感染 HPV 的细胞系，也可采用人工克隆或合成的 HPV 基因组 DNA（或转录 RNA）等。具体要求如下：

5.1 阳性参考品和阴性参考品

无论试剂盒能否进行 HPV 基因分型，阳性参考品均应针对所有适用的 HPV 基因型分别设置。阴性参考品应考虑检测特异性的评价，适当纳入其他 HPV 基因型样品和其他病原体样品。

5.2 检测限参考品

可选择检测限浓度或略高于检测限浓度，并针对不同基因型分别设置。

5.3 精密度参考品

可不包含所有涉及的 HPV 基因型，但应选择临床较常见的或风险程度较高的基因型（至少包含 16 或 18 型），并至少设置一个弱阳性水平。

6.试剂盒对照品（质控品）

试剂盒的质控体系通过设置各种试剂盒对照品（质控品）来实现。阳性对照品（质控品）的核酸性质应与待测样本的靶核酸性质一致，如同为 DNA 或 RNA，其中可不包含所有涉及的 HPV 基因型，但应选择临床较常见的或风险程度较高的基因型，并至少包含 16 或 18 型。阴性对照品（质控品）应参与样本处理和检测的全过程，如核酸的平行提取等步骤。企业应对阳性对照品（质控品）的检测结果（如 Ct 值）做出明确的范围要求。

内对照（内标）可以对管内抑制导致的假阴性结果进行质量

控制，申请人应对内对照（内标）的引物、探针设计和模板浓度做精确验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶基因检测造成的抑制。对内对照的检测结果（如 Ct 值）亦应做出明确的范围要求。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.介绍产品主要生产工艺，可以图表方式表示，并说明主要生产工艺的确定依据。

2.反应原理介绍。

3.详述样本收集液、样本处理方式的选择和设置，提供相关的研究资料。

4.确定最佳反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度及反应各阶段温度、时间、循环数等。

5.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述，并提交验证资料。

6.如申报产品包含核酸分离/纯化试剂，应提交对核酸分离/纯化过程进行工艺优化的研究资料。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交生产者在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能评价的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体研究目的、试验方法、可接受标准、试验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验地点、适用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源等。

针对不同的样本采集方式，可能有不同的样本收集液，申请人应对不同的样本收集液情况分别完成性能评估，包括最低检测限和精密度评价等，证明不同的样本采集方式不会影响试剂的分

析性能。

分析性能评价的试验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）文件或国内有关体外诊断试剂性能评估的指导原则进行。对于此类产品，性能评估中所用样品（除非特别说明）可参考上述企业参考品的制备要求。各项性能评价应符合以下要求。

1.核酸分离/纯化性能（如适用）

在进行靶核酸检测前，应有适当的核酸分离/纯化步骤。该步骤的目的除最大量分离出目的核酸外，还应有相应的纯化作用，尽可能去除 PCR 抑制物。无论检测试剂是否含有核酸分离/纯化的组分，企业都应结合检测试剂的特性，对配合使用的核酸分离/纯化试剂的提取效率、提取核酸纯度等做充分的验证，提供详细的验证资料。

2.阳性/阴性参考品符合率

阳性参考品的检测旨在验证各种 HPV 基因型均可以在适当的浓度被检测到。阴性参考品则应检测为阴性。

3.最低检测限

针对每种不同的 HPV 基因型分别配制系列稀释的样品进行最低检测限的评价，系列稀释度应能够覆盖大部分检出概率区间（0～100%），可通过概率计算或其他适当方法进行测算选取适当检出率水平的浓度作为最低检测限确定的标准，如 95%（n≥20）或 100%的阳性检出率水平。

4.分析特异性

4.1 交叉反应

申请人应针对可在人类泌尿、生殖道寄生微生物或经性传播的病原体等进行交叉反应验证，用于交叉反应验证的样品，除

HPV 外，其他病原体应尽量采用灭活病原体培养物或临床样本。建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证，通常，细菌感染的水平为 106 CFU/mL 或更高，病毒为 105 PFU/mL 或更高。申请人应详细说明交叉反应样本来源、病原体鉴定和滴度确定的方法和结果。病原体种类主要考虑以下几方面：预期用途不包含的其他基因型 HPV、人类泌尿、生殖道寄生微生物或可经性传播的其他病原体、其他常见病原体。（详见表 1）

此外，申请人应针对被检测靶序列与人基因组及可能存在于人类泌尿、生殖道的微生物基因组进行基因序列比对，并提交比对结果，如有同源性序列则应进行交叉反应验证。

表 1　用于交叉反应研究的病原体

（其中标记*的项目为必做项目）

* HPV 6、11、16、18、26、31、33、35、39、40、42、43、44、45、51、52、53、54、56、58、59、61、66、67、68、69、70、71、72、73、81、82、83 等基因型中产品预期用途不包含的 HPV 基因型
*单纯疱疹病毒Ⅱ型
*梅毒螺旋体
*解脲支原体、人型支原体、生殖支原体中至少两种
*淋病奈瑟菌（淋球菌）
*白色念珠菌
*阴道毛滴虫
*沙眼衣原体

阴道棒状杆菌
短小棒状杆菌
鲍曼不动杆菌
耻垢分枝杆菌
脆弱类杆菌
阴沟肠杆菌
粪肠球菌
大肠杆菌
金黄色葡萄球菌
表皮葡萄球菌
甲型链球菌
乙型肝炎病毒
丙型肝炎病毒
HIV 病毒
EB 病毒
巨细胞病毒
单纯疱疹病毒Ⅰ型

4.2 干扰试验

应根据所采集样本类型，针对可能存在的干扰情况进行验证。建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)条件下进行评价，并针对有代表性的 HPV 基因型（如 16、18 型），至少在 HPV 临界阳性水平进行干扰试验验证。干扰物质的选取

应至少包括：血红蛋白、白细胞、宫颈粘液、阴道避孕药物、女性卫生用品、阴道用抗真菌药物、阴道润滑剂等。

5.精密度

企业应对精密度指标，如标准差或变异系数等的评价标准做出合理要求。鉴于HPV病毒尚不能体外培养，因此可以采用感染HPV的细胞系，也可采用人工克隆或合成的HPV基因组DNA（或转录RNA）等代替；但模拟样本并不能体现临床样本可能带来的所有变异因素，因此精密度评价中应同时包含若干临床样本，且精密度评价试验应包含核酸分离/纯化步骤。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求。

（1）对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除检测试剂（包括核酸分离/纯化组分）本身的影响外，还应对分析仪、操作者、地点、检测轮次等要素进行相关的验证。

（2）设定合理的精密度评价周期，例如：为期至少20天的检测，每天至少由2人完成不少于2次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。

（3）用于精密度评价的人工模拟样品和临床样本均应至少包含3个水平：阴性样品、临界阳性样品、（中或强）阳性样品，并根据产品特性设定适当的精密度要求，其中，人工模拟样品应针对所有适用的HPV基因型别分别设置，临床样本精密度评价中的每一次检测均应从核酸提取开始。

（五）阳性判断值确定资料

对于此类试剂，阳性判断值即为能够获得理想的临床灵敏度和临床特异性的临界值（Cutoff），对于荧光探针PCR方法即为Ct值的确定资料，对于PCR-点杂交法即为最低检测限（LoD）。建议采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式进行相关研究。申

请人可选取适当的临床样本进行初步试验以确定阳性判断值，并在后续临床试验中确认其适用性，亦可将此研究纳入下文所述的有关 ASC-US 人群分流的临床试验中；无论采用何种方式均应明确样本入组标准，并说明试验方案及其合理性。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性研究，以及试剂开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性及冻融次数限制等研究。后者则是指适用样本的保存条件、保存时间等方面的研究，如样本采集方法不同，则需分别完成稳定性研究。对于此类试剂，如核酸提取液不一定立即进行检测，则还需对核酸提取液的保存条件和稳定性进行研究。

在稳定性研究中，应选择适当的温度范围，在多个时间点进行评价，申请人应提交有关稳定性研究方案的确定依据、具体的试验方法及详细的研究数据、结论。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（七）临床试验

临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）的要求。

1.试验方法

此类产品的临床试验应包括两部分内容，第一部分为 HPV 核酸检测准确性验证；第二部分则为试剂盒针对具体预期用途的

临床有效性验证。两部分临床试验的具体方法应满足如下要求：

1.1 HPV 核酸检测准确性验证

申请人应选择已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品和/或核酸序列测定方法作为对比方法，采用拟申报产品与之进行比较研究试验，以评价拟申报产品检测目标 HPV 基因型的能力。需要注意的是，当拟申报产品的阳性判断值高于最低检测限水平时，检测结果判定为“阴性”的情况包括两种，其一为待测样本中存在高于最低检测限水平的 HPV 靶核酸，但靶核酸水平低于阳性判断值；其二为待测样本中无 HPV 靶核酸，或靶核酸水平低于最低检测限水平。在检测结果的统计分析中应分别列明各种情况，可参考表 2。

表 2 HPV 核酸检测结果

拟申报产品		对比方法/测序		总计
		阳性	阴性	
阳性				
阴性	可检测到			
	不可检测到			
总计				

病例选择及样本类型：受试者应包含各种临床表现的人群，如：宫颈细胞学检查正常者、宫颈上皮细胞异常者以及诊断为宫颈上皮内瘤变（CIN）和宫颈浸润癌等的患者，受试者年龄应在<30、30～39、40 岁以上年龄段均有分布。样本类型为人宫颈样本，总例数不少于 500 例。对于基因分型试剂的临床试验，每种

HPV 基因型均应具有一定的阳性例数。

鉴于此类产品的样本采集方法不易标准化，而样本采集过程对检测结果的准确性至关重要，因此，如产品可采用不止一种样本采集方法（包括使用的采集设备和样本收集液），则应针对不同的采集方式进行同源样本的比较研究试验，证明不同的样本采集方式不会影响检测结果。相关比较研究试验应于 2 家以上（含两家）临床试验机构进行，样本例数不少于 100 例。

对比试剂：应选取已上市同类产品和/或核酸序列测定方法。鉴于不同的产品其预期用途涵盖的基因型别不尽相同，因此应充分考虑对比方法的适用范围和检测性能等，确保其与拟申报产品具有可比性。必要时，可同时选取超过一种对比方法，但应以一种方法为主。

统计学分析：应选择合适的统计学方法对比较研究试验的检测数据进行合理分析。对于此类试剂的比较研究试验，常选择交叉四格表的形式总结两种方法定性检测结果，计算阳性符合率、阴性符合率和总符合率，并计算 95%置信区间，对定性检测结果进行配对四格表$\chi 2$ 检验或 kappa 检验，以考察两种方法检测结果的一致性。

对于基因分型试剂，临床试验中应分别验证该产品对可鉴别 HPV 基因型的临床检测准确性，针对不同基因型 HPV 分别完成如上所述的统计学分析。

结果差异样本的分析和验证：对于两种方法的检测结果不一致的样本，申请人应针对具体情况进行合理分析，必要时选择其他合理的方法进行验证，亦可结合患者的临床病情进行分析。

有关核酸序列测定方法的资料要求：临床试验中如涉及核酸序列测定方法，则建议对扩增子进行双向测序。应在临床研究报

告中对选用的测序方法做详细介绍，并提供以下关于测序试验的详细信息及资料。

1)测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

2)测序方法所用引物相关信息，如基因区段选择，分子量、纯度、功能性试验等资料。

3)对所选测序方法的分析性能进行合理验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与拟申报产品的相关性能进行适当比对分析。

4)测序方法应建立合理的阳性质控品和阴性质控品对临床样本的检测结果进行质量控制。

5)提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

1.2 针对预期用途的临床有效性验证

1.2.1 针对 ASC-US 人群分流用途，申请人应在适合进行宫颈细胞学检查的女性中，入组宫颈细胞学检查为 ASC-US 的受试者，应避免选取已确定需进行阴道镜检查的人群，以免造成入组人群的倾向性。入组人群应尽量在不同的年龄范围均有分布(<30、30～39 和 40 以上)，各年龄组受试者例数至少应具有统计学意义。针对入组的 ASC-US 人群首先采用拟申报产品进行 HPV 核酸检测，然后，无论 HPV 检测结果如何，均应进行阴道镜检查，根据阴道镜检查结果，必要时取样进行组织病理学检查。建议采用同一份宫颈上皮细胞样本进行细胞学检查和 HPV 检测，以避免样本取材不同带来的偏差；而宫颈细胞样本采集与阴道镜检查之间的时间间隔不应过长，建议不超过 12 周。以阴道镜检查和组织病理学检查结果为金标准，评价拟申报产品的临床灵敏度、临床特异性、阳性预期值、阴性预期值、阳性似然比、阴性似然

比，并采用适当的方法计算95%置信区间；对于基因分型试剂，还需针对可鉴别的基因型单独完成上述数据统计分析，应能够支持基因分型的临床意义；数据统计和分析方法参见表3和表4。

临床试验结果：应通过分析阳性似然比和阴性似然比的结果判断拟申报产品用于ASC-US人群分流的临床性能是否能够满足临床要求。

样本例数：应根据检测试剂灵敏度要求、疾病发病率等对入组样本例数进行科学的分析和计算，临床试验终点病理学检查结果≥CIN2的例数应不少于60例。

表3 在ASC-US人群中HPV核酸检测结果与疾病状态相关性

HPV检测结果	阴道镜阴性（无病理检查）	组织病理学结果				合计
		正常	CIN1	CIN2	≥CIN3	
HPV阳性	A1	A2	A3	A4	A5	A1+A2+A3+A4+A5
HPV阴性	B1	B2	B3	B4	B5	B1+B2+B3+B4+B5
合计	A1+B1	A2+B2	A3+B3	A4+B4	A5+B5	N

针对≥CIN2水平的临床性能评价：

临床灵敏度= (A4+A5)/(A4+B4+A5+B5)

临床特异性= (B1+B2+B3)/(A1+B1+A2+B2+A3+B3)

阳性预期值（PPV）=(A4+A5)/(A1+A2+A3+A4+A5)

阴性预期值（NPV）=(B1+B2+B3)/(B1+B2+B3+B4+B5)

阳性似然比=临床灵敏度/（1-临床特异性）

阴性似然比=（1-临床灵敏度）/临床特异性

针对≥CIN3水平的临床性能评价：

临床灵敏度= A5/(A5+B5);

临床特异性= (B1+B2+B3+B4)/(A1+B1+A2+B2+A3+B3+A4+B4)

阳性预期值（PPV）=A5/(A1+A2+A3+A4+A5)

阴性预期值（NPV）=(B1+B2+B3+B4)/(B1+B2+B3+B4+B5)

阳性似然比=临床灵敏度/（1-临床特异性）

阴性似然比=（1-临床灵敏度）/临床特异性

表 4 在 ASC-US 人群中 HPV 基因分型检测结果

与疾病状态相关性

HPV检测结果	阴道镜阴性（无病理检查）	组织病理学结果				合计
		正常	CIN1	CIN2	≥CIN3	
HPV16阳性	A1	A2	A3	A4	A5	A1+A2+A3+A4+A5
HPV18阳性	B1	B2	B3	B4	B5	B1+B2+B3+B4+B5
HPV16/18阳性	C1	C2	C3	C4	C5	C1+C2+C3+C4+C5
…	…	…	…	…	…	…
其他HPV阳性	D1	D2	D3	D4	D5	D1+D2+D3+D4+D5
HPV阴性	E1	E2	E3	E4	E5	E1+E2+E3+E4+E5
合计	…	…	…	…	…	N

1.2.2 针对宫颈癌联合筛查用途，入组的受试人群应为无宫颈上皮内病变（NILM）的 30 岁以上女性。

基础检测：入组人群应分别接受拟申报产品的 HPV 检测，记为基础检测数据，其中，若拟申报产品可进行 16、18 型 HPV 分型检测，则 16、18 型阳性的受试者应立即进行阴道镜检查，

必要时结合组织病理学检查，结果为≥CIN2 的受试者判为“阳性”，不再进行下述随访，其他受试者进入随访程序。

受试者随访：随访时间建议至少持续三年。基础检测结果 HPV 阳性的受试者每年接受随访，HPV 阴性的受试者每三年接受一次随访，以及在随访终点接受随访。随访中应对受试者进行宫颈细胞学检查，其中检查结果为正常者继续随访，结果为≥ASC-US 的受试者则应进行阴道镜检查，必要时结合组织病理学检查，结果为≥CIN2 的受试者判为“阳性”，并终止随访，其他均应持续至随访终点，最终未发展为≥CIN2 的受试者判为“阴性”。

统计学分析：针对 HPV 基础检测结果为阴性和阳性的受试者分别评价其发展为≥CIN2 的绝对风险值和发展为≥CIN3 的绝对风险值，计算 HPV 阳性组相对于阴性组发展为≥CIN2 和≥CIN3 的相对风险值及 95%置信区间，应与“1”具有显著性差异。对于 HPV 基因分型检测试剂，还应分别评估可鉴别基因型阳性结果如 HPV16+、HPV18+、HPV16 和/或 18+等相对于 HPV 阴性和相对于其他 HPV 基因型别阳性的相对风险，以及其他 HPV 基因型别阳性及 HPV 阳性相对于 HPV 阴性的相对风险。计算相对风险值的 95%置信区间，应与“1”具有显著性差异。此外，HPV 阴性人群的绝对风险值应足够低，以证明该方法对阴性人群的保护作用。最后，应给出受试人群总体的≥CIN2 绝对风险值和≥CIN3 绝对风险值。风险值的计算可参考如下方法（表 5 和表 6）：

表 5 HPV 检测结果和疾病（≥CIN2）状态相关性

HPV检测结果	≥CIN2人数	＜CIN2人数	合计

HPV16阳性	A1	A2	A1+A2
HPV18阳性	B1	B2	B1+B2
HPV16和/或18阳性	C1	C2	C1+C2
HPV其他型阳性	D1	D2	D1+D2
HPV阳性	E1	E2	E1+E2
HPV阴性	F1	F2	F1+F2
合计	A1+B1+C1+D1+E1+F1	A2+B2+C2+D2+E2+F2	N

表 6 ≥CIN2 的风险值计算

HPV检测结果	绝对风险值	相对风险值		95%置信区间
		相对HPV阴性	相对其他HPV阳性	
HPV16阳性	X1=A1/（A1+A2）	X1/X0	X1/X4	（2.5%，97.5%）
HPV18阳性	X2=B1/（B1+B2）	X2/X0	X2/X4	（2.5%，97.5%）
HPV16和/或18阳性	X3=C1/（C1+C2）	X3/X0	X3/X4	（2.5%，97.5%）
HPV其他型阳性	X4=D1/（D1+D2）	X4/X0	-	（2.5%，97.5%）
HPV阳性	X5=E1/（E1+E2）	X5/X0	-	（2.5%，97.5%）
HPV阴性	X0=F1/（F1+F2）	-	-	-

95%置信区间的计算方法推荐：Altman 等人提出的 Score Method 或 Clopper 等人提出的 Clopper-Pearson Method。

样本要求：此项临床试验的入组人群应尽量在不同的年龄范围均有分布（30～39 和 40 以上）。应根据检测试剂灵敏度要求、疾病发病率等对入组样本例数进行科学的分析和计算，并根据临床实际情况对病例脱落比例设定合理要求，随访终点病理学检查结果≥CIN2 的例数应不少于 60 例。

1.2.3 针对宫颈癌初筛用途，申请人应按照此项预期用途所述，随机选取需接受常规宫颈癌筛查且宫颈细胞学检查结果未知的女性作为受试者。

基础检查：所有受试者分别进行 HPV 检测和细胞学检查，作为基础检查数据；其中，（HPV 基因分型试剂）检测结果为 16/18 型（或其他可鉴别基因型）阳性的受试者、HPV 阳性同时细胞学检查结果≥ASC-US 的受试者应立即进行阴道镜检查，必要时结合组织病理学检查，结果为≥CIN2 的受试者判为“阳性”，不再进行下述随访，其他受试者进入随访程序。

受试者随访：随访时间至少持续三年。基础检查结果 HPV 阳性或细胞学检查≥ASC-US 的受试者每年接受随访，HPV 阴性且细胞学检查为正常的受试者每三年接受一次随访，以及在随访终点接受随访。随访方法与上述第 1.2.2 条所述一致，至至少三年或组织病理学检查结果为≥CIN2。

统计学分析：可参照上述第 1.2.2 条所述方法，HPV+组相对于 HPV-组应呈现具有显著性差异的高风险值,NILM 组相对于 HPV-组应呈现具有显著差性异的高风险值。对于 HPV 基因分型检测试剂，还应分别评估可鉴别基因型阳性结果如 HPV16+、HPV18+、HPV16 和/或 18+等相对于 HPV 阴性和相对于其他 HPV 基因型别阳性的风险，以及其他 HPV 基因型别阳性及 HPV 阳性相对于 HPV 阴性的风险。此外，HPV 阴性人群的绝对风险值应足够低；同时计算受试人群总体的≥CIN2 绝对风险值和≥CIN3 绝对风险值。

此项临床试验的入组人群同样应在适用的年龄范围内的不同年龄段均有分布（<30、30～39 和 40 以上），且各年龄段人群均具有一定数量，特别是当该预期用途适用于 30 岁以下人群

时，该年龄段应有一定的阳性样本量，并针对该年龄段单独进行数据统计分析，以验证该试剂的初筛性能。样本例数、脱落比例的要求可参考上述第 1.2.2 条。

综上，申请人应分别从 HPV 核酸检测准确性和临床意义两方面评价产品的临床性能。若临床试验未得到有显著统计学意义的结果，申请人应考虑阳性判断值设置是否科学，受试者入组标准是否存在偏差，受试者例数是否足够，病例脱落比例是否可以接受，或者随访年限是否需要延长等因素。同时，值得注意的是，临床试验的结果需综合评价，除了有关灵敏度、特异性、预期值、似然比、风险值的评价以外，HPV 阳性率及 CIN 发病率等的统计同样重要，应符合客观规律。

2.临床试验机构的选择

应选择不少于 3 家（含 3 家）临床试验机构，按照相关法规、指导原则的要求开展临床试验。临床试验机构应获得国家食品药品监督管理总局资质认可，其选择应尽量考虑拟申报产品的特点和预期用途，综合流行病学背景，使临床试验机构和受试者的选择具有一定的地域代表性。且临床试验机构应具有分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节，熟悉评价方案。

3.伦理学要求

临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则,必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。研究者应考虑临床试验用样本的获得和试验结果对受试者的风险性，应提交伦理委员会的审查意见及受试者的知情同意书。

4.临床试验方案

开展临床试验前，申请人应与各临床试验机构协商制定统一

的、科学合理的临床试验方案，并按照临床试验方案组织制定标准操作规程，并进行验证，以确保临床试验操作在各个临床试验机构之间的一致性。在整个临床试验过程中均应遵循预定的方案，不可随意改动。临床试验应在临床试验机构的实验室内进行，并由本实验室的技术人员操作，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉试验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床试验都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性，并在临床试验方案中详细说明样本编盲和揭盲的操作流程。

关于比较研究试验，各临床试验机构选用的对比方法和结果不符样本的确认方法应一致，以便进行合理的统计学分析；临床试验中涉及宫颈细胞学检查、阴道镜检查及组织病理学检查，应采用统一判读标准等手段，保持各临床研究机构间判读的一致性；受试者随访中样本脱落的判定标准以及试验数据分析和统计方法等亦应在各临床研究机构间保持一致。以上内容均应在临床试验方案中有明确、清晰的表述。

5.质量控制

临床试验开始前，应进行临床试验的预试验，以熟悉并掌握相关试验方法的操作、仪器、技术性能等，最大限度控制试验误差。整个试验过程都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

6.临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的

阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

6.1 临床试验总体设计及方案描述

6.1.1 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

6.1.2 病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准、样本编盲和揭盲的操作流程等。

6.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

6.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

6.2 具体的临床试验情况

6.2.1 临床试验所用体外诊断试剂及仪器的名称、批号、机型等信息。

6.2.2 对各研究单位的病例数、年龄分布情况、不同基因型分布情况进行综合，建议以列表或图示方式列出各年龄组和各种基因型别的样本例数。

6.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况。

6.2.4 具体试验过程，样本检测、样本长期保存、受试者宫颈细胞学检查、阴道镜检查和组织病理学检查、数据收集、结果不一致样本的校验等；受试者随访的操作方法及病例脱落情况，及是否符合临床试验方案。

6.3 统计学分析

数据处理、差异数据的重新检测或其他合理方法验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、随访中病例脱落比例、研究过程中是否涉及对方案的修改。数据统计分析结果。

6.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

（八）产品技术要求

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据申请人产品研制、前期临床评价等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《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）的有关要求，编写产品技术要求。

HPV核酸检测及基因分型试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、试剂盒内阴/阳性对照品（质控品）的符合性、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。阳性参考品主要考察对试剂盒适用范围内不同基因型HPV的检测能力，阴性参考品则重点对申报试剂的分析特异性进行验证。

如果申报试剂已有适用的国家标准品、参考品发布，则申请人应在产品技术要求中提出检测要求。

按照《办法》的规定，此类产品为第三类体外诊断试剂，申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求，附录的编制应符合相关编写规范的要求。

（九）注册检验

根据《办法》的要求，首次申请注册的第三类产品应在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行连续3个生产批次样品的注册检验。对于已经有国家标准品、参考品的检测项目，在注册检验时应采用相应的国家标准品、参考品进行注册检验,对于目前尚无国家标准品的、参考品的项目，生

产企业应建立自己的参考品体系并提供相应的企业参考品。

（十）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、检验方法、检验结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求，进口体外诊断试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书中相关技术内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对HPV核酸检测及基因分型试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】

HPV核酸检测及基因分型试剂的临床意义主要在于对妇女罹患宫颈疾病的风险程度提供信息，以便于临床医生结合病人的其他检查结果进行更加准确的疾病判断和科学的患者管理。

申请人应根据相关临床研究结果确定产品的预期用途。一般的，此类产品预期用途描述包含以下几方面：

（1）该产品用于体外定性检测女性宫颈样本（如宫颈脱落上皮细胞或分泌物等）中高危型人乳头瘤病毒（HPV）（列出具体能够检测的基因型）核酸（明确检测靶物质，如DNA、RNA）。明确该产品是否能够鉴别HPV基因型。

（2）该类产品主要用于：

①筛查宫颈细胞学检查为 ASC-US（意义未确定的非典型鳞状上皮细胞）结果的患者，以确定是否需要进行阴道镜检查（以下简称 ASC-US 人群分流用途）；

②对于 30 岁及以上的女性，通过检测是否有高危型 HPV 感染，与宫颈细胞学检查联合进行宫颈癌筛查，此检测结合细胞学病史和其他风险因素的评估、以及临床诊疗和筛查指南的要求，用于指导患者的管理；

③对于某年龄段（根据临床试验结果而定）女性，通过检测是否有高危型 HPV 感染，进行宫颈癌筛查，此检测结合细胞学病史和其他风险因素的评估、以及临床诊疗和筛查指南的要求，用于指导患者的管理。

未做相关临床试验的产品应在此项下声明：由于未做相关验证，本产品不能用于相关临床预期用途（按照如上项目描述）。

（3）申请人应在此项下强调：

①如申报产品不包含上述第（2）③条所述的预期用途，则申请人应声明：此检测不能独立或优先于宫颈细胞学检查应用，不推荐在任何年龄段的人群中单独使用本检测进行宫颈癌筛查；此方法不能代替宫颈细胞学检查。

②年龄＜30 岁的女性中，HPV 感染率很高，同时自主清除率也很高，因此对这部分人群，如宫颈细胞学检查正常则不应再采用 HPV 检测进行联合筛查，建议仅采用宫颈细胞学方法进行筛查，或参照上述第（2）③条所述进行筛查。

③本试剂检测结果应结合宫颈细胞学检查及其他相关医学检查结果进行综合分析，不得单独作为患者管理的依据。

④HPV 核酸检测试剂的应用应符合相关临床诊疗和筛查指

南的要求。

（4）此外申请人还应就以下内容进行简要介绍：

①临床背景的介绍，包括病原体生物学特征，基因型划分，感染后的临床症状及该检测的临床意义等。着重说明 HPV 高危型感染与宫颈癌的相关性，描述应客观、科学、全面。

②说明申报产品选择 HPV 基因型的依据和考虑。原则上建议选择至少包含 16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 基因型在内的多基因型联合检测的设计方式，以保证该产品用于宫颈癌筛查及风险评估的能力，亦可同时包含 26、53、66、73、82 型中的一个或数个型别。不建议包含其他低危型 HPV。

2.【检验原理】

详细说明试剂盒技术原理，及核酸分离/纯化方法、原理。说明检测的靶基因座位、序列长度等；介绍引物及探针设计、不同样品反应体系（管）组合、对照品（质控品）设置及荧光信号标记等。如添加了相关的防污染组分（如尿嘧啶 DNA 糖基化酶，即 UDG/UNG 等），也应对其作用机理作适当介绍。

3.【主要组成成份】

详细说明试剂盒内各组分的名称、数量、成分、浓度等信息，如含有生物源性物质，应说明其生物学来源、活性及其他特性；说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，应列出相关试剂的生产企业、产品名称、货号以及医疗器械注册证号（如有）等详细信息。当试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分时，应在此注明经验证后推荐配合使用的商品化核酸分离/纯化试剂盒的如上信息。

4.【储存条件及有效期】

试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等。应与相应的稳定性研究结论一致。

5.【适用仪器】

所有适用的仪器型号，提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

6.【样本要求】

明确适用的样本类型。并详细描述样本采集及预处理要求、运输要求、保存条件及期限等。特别是样本采集所需设备及保存液，需特别明确供应商、货号及注册证号（如有）。有关描述均应建立在相关性能评价及稳定性研究的基础上。

样本的取材及处理方式等若有通用的技术规范或指南，则应遵循，并在此处引用。

7.【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤，包括：

7.1 试剂配制方法、注意事项。

7.2 核酸分离/纯化的条件、步骤及注意事项。对照品（质控品）参与样本核酸的平行提取的要求等。

7.3 扩增反应前准备：各组分加样体积、顺序、相关注意事项等。

7.4 逆转录过程（如涉及）的温度和时间设置、PCR 各阶段的温度、时间设置、循环数设置及相关注意事项。

7.5 仪器设置：特殊参数，待测基因、内标的荧光通道选择等。

7.6 质量控制：说明对照品（质控品）的检测要求。

8.【阳性判断值】

简要总结阳性判断值研究方法及结论。

9.【检验结果的解释】

结合对照品（质控品）以及样本管中靶基因和内标的检测结果，对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。检验结果的解释应以临床试验结论为依据。如有适用的临床诊疗或筛查指南，则应在此项下引用，相应检验结果的解释应符合相关指南的要求。

10.【检验方法的局限性】

应至少包括如下描述：

（1）本试剂检测结果应结合宫颈细胞学检查及其他相关医学检查结果进行综合分析，不得单独作为患者管理的依据。

（2）不合理的样本采集、转运及处理、以及不当的实验操作和实验环境均有可能导致假阴性或假阳性结果。

11.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

（1）对相应国家标准品、参考品（如有）检测的符合情况。

（2）最低检测限：说明针对各种 HPV 基因型的最低检出浓度，并简单介绍最低检测限的确定方法。

（3）企业内部阳性/阴性参考品符合率，阳性/阴性参考品的组成、来源、浓度梯度设置以及评价标准等信息。

（4）精密度：建议详细描述针对各种 HPV 基因型，采用不同来源的样本（如人工模拟样本和临床样本）在各个浓度水平进行的精密度评价结果，可采用列表形式描述。

（5）分析特异性：建议以列表方式说明验证的其他 HPV 基因型、相关病原体等的交叉反应性及其验证浓度水平。总结潜在干扰物质的评价浓度水平及干扰情况。

（6）简要描述临床试验的基本信息、试验方法和结论。

12.【注意事项】

应至少包括以下内容：

（1）如该产品含有人源或动物源性物质，应给出生物安全性的警告。

（2）临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》（卫办医政发〔2010〕194号或现行有效版本）等有关分子生物学实验室、临床基因扩增实验室的管理规范执行。

（3）强调产品性能仅针对声称的适用样本类型及【样本要求】项下说明的样本采集和处理方法（包括样本采集液等）进行了验证，其他样本类型或样本采集、处理方法不能保证产品性能。

三、名词解释

1.PCR-荧光探针法

在PCR过程中利用荧光标记的特异性探针，对PCR产物进行标记跟踪，释放的荧光能量的变化直接反映出PCR扩增产物量的变化，并通过对荧光的采集和分析以达到对原始模板量进行分析的PCR。

2.分析特异性（Analytical Specificity）

测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。

注：潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物。

3.精密度（Precision）

在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

4.检测限（Detection Limit, Limit of Detection）

样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测量的最低值。

5.阈值循环数(Cycle threshold, Ct)

实时监测扩增过程中，反应管内的荧光信号到达指数扩增时经历的循环周期数。主要的计算方式是以扩增过程前 3 到 15 个循环的荧光值的 10 倍标准差为阈值，当荧光值超过阈值时的循环数则为阈值循环数（Ct）。

6.内对照（内标）(Internal Control)

在同一反应管中与靶序列共同扩增的一段非靶序列分子，其目的是鉴别仪器故障、试剂因素、聚合酶活性因素或样本中存在抑制物等造成的结果不理想的原因。

7.意义未确定的非典型鳞状上皮细胞（ASC-US）

指不能肯定其形态特征及病变性质的形态异常的鳞状上皮细胞。

8.宫颈上皮内瘤变（CIN）

是一组病变的统称，包括宫颈不典型增生和原位癌，为宫颈浸润癌的癌前期病变。此类病变仍限于宫颈上皮层内，未穿透基底膜，无间质浸润。

附件 2

过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂
技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对过敏原特异性 IgE 抗体（Allergen-specific IgE）检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对过敏原特异性 IgE 抗体（Allergen-specific IgE）检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。如申请人认为有必要增加本指导原则不包含的研究内容，可自行补充。

本指导原则是供申请人和审查人员的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

I 型过敏反应性疾病相当普遍，人群总发病率高达 10%～30%，

是当前世界性的重大卫生学问题，被世界卫生组织（WHO）列为二十一世纪重点防治的三大疾病之一。

过敏性疾病是患者吸入、食入或者注入含有致敏成分的物质（称为过敏原或变应原，Allergen）后触发机体的 B 细胞产生特异性免疫球蛋白 E（Immunoglobulin E, IgE），IgE 以其 Fc 段与肥大细胞或嗜碱性粒细胞的表面相应的 Fc ε RI 结合，使机体处于对该过敏原的致敏状态。当相同过敏原再次或多次进入致敏机体时，可与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的 IgE 发生特异性结合，当过敏原与致敏细胞表面的两个或两个以上相邻的 IgE 结合时，发生 Fc ε RI 交联，使肥大细胞和嗜碱性粒细胞活化，导致细胞脱颗粒并释放储存在细胞浆颗粒里的炎性介质——组胺，并通过花生四烯酸途径合成新介质——白三烯、免疫反应性前列腺素和 IL4、IL5 等细胞因子及趋化因子，从而引发过敏反应（或称变态反应，Allergy）的疾病及相关症状，如过敏性哮喘、枯草热、荨麻疹、过敏性鼻炎、湿疹、结膜炎及胃肠道 I 型过敏性疾病及严重过敏反应等。

上述过敏性疾病的发生，IgE 抗体起关键作用。I 型过敏反应性疾病的特征是患者体内循环血液中的过敏原特异性 IgE 抗体浓度较正常状况下高，且特异性 IgE 抗体浓度越高，诊断过敏性疾病的概率越高。

本指导原则适用于过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂，包括总 IgE 和特异性 IgE，同时适用于不同的检测方法（原理）。

本指导原则适用于申请产品注册和相关许可事项变更的产品。

二、基本要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、有关产品主要研究结果的总结和评价以及同类产品在国内外批准上市的情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从主要原材料、检出限、阳性判断值或者参考区间等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别，同时应对申报的每一个过敏原具体项目进行详尽的阐述，分别阐述每个过敏原的具体特点及相关信息。

综述资料的撰写应当符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）（以下简称《办法》）和《关于公布体外诊断试剂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44号）（以下简称44号公告）的相关要求。

（二）主要原材料的研究资料

若主要原材料为申请人自己生产，其生产工艺必须稳定；如主要原材料源于外购，应提供的资料包括：供货方提供的质量标准、出厂检定报告以及申请人对到货后主要原材料的质量检验资料。

除上述内容外，建议申请人按照以下要求提交研究资料：

1.企业内部参考品的制备、定值过程。详细阐述参考品中过敏原特异性IgE抗体的鉴定方法和浓度确认方法，鉴定方法应科学合理并采用国际公认的方法、金标准方法或临床诊断等方法综合进行确认。浓度确认应采用国家或国际标准品进行溯源。应分别对每一个过敏原项目进行研究。

2.质控品的制备、定值过程应参照企业内部参考品的制备方法进行。

3.过敏原主要原材料的研究资料。

（1）无论是天然提取抗原，还是基因工程重组抗原，均应对原料进行详细分析研究，至少包括主要过敏原（致敏）蛋白的特异性、分子量、纯度、致敏蛋白含量、反应性：生物活性，效价（抑制试验）等内容。

（2）对于以上要求的指标应给出具体的研究方案、研究方法、实验过程、试验数据、相关图谱等内容。

（3）如为自制抗原，还需提供详细的抗原鉴定、提取、制备、生产等的研究资料。

（4）如为外购原材料，还需提供过敏原等主要原材料的出厂报告及进货检验报告。

（5）对于其他主要原材料，如二抗、工具酶、包被板等原材料，应提供主要原材料的选择、制备及质量标准等内容的详细研究资料及试验数据。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品基本反应原理介绍。

3.主要生产工艺过程的研究资料、每一步生产工艺的确认资料及试验数据。

4.主要反应体系的研究资料、每一步反应体系的确认资料及试验数据。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交在产品研制或成品验证阶段对试剂盒所有的分析性能进行研究的资料，对于每项分析性能的研究都应包括具体研究目的、实验设计、研究方法、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能研究的背景信息也应在注册申报资料中有所体现，包括研究地点（实验室）、适用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源等。分析性能研究的实验方法，可以参考国内或国际有关体外诊断产品性能评估的指导原则。

对于总IgE抗体的检测，不建议进行定性检测，应采用定量及半定量检测，所有分析性能也应根据定量或半定量检测试剂的要求进行评估。对于过敏原IgE抗体检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1.提供参考品（国家参考品、企业参考品）的验证资料。

2.最低检出限

最低检出限的确定及验证应采用适当的参考品进行，最低检出限参考品应进行精确的浓度确认。对于定性检测产品，可采用每一浓度样本至少20次的检测情况对最低检出限进行研究，选取90%～95%检出率的浓度水平作为最低检出限；对于定量检测产品，可采用每一浓度样本至少10次的检测情况对最低检出限进行研究，选取CV值≤20%的浓度水平作为最低检出限。

过敏原特异性IgE抗体的检测限建议不高于0.35IU/ml，总IgE抗体的检测限建议不高于3～5 IU/ml，可采用稀释或系列参考品的方式进行研究，但应保证不同浓度的样本同时包括上述两个浓度及其邻近的浓度，明确写明最低检出限邻近浓度的检测情况，

如过敏原特异性IgE抗体浓度在0.30IU/ml水平的检测情况、总IgE抗体在阳性判断值附近浓度的检测情况。

对于包被过敏原为混合过敏原（非组合）的产品，应对可检测项目中的每一个过敏原项目进行最低检出限的评价及验证。

3.线性范围

对于定量或半定量检测的试剂，均应当进行线性范围的研究。线性范围确定的研究应使用高值临床样本（由可溯源至国家参考品/国际参考品的方法定量）进行梯度稀释，稀释液应使用经确认为相应过敏原项目检测结果为阴性的混合人血清或血浆，建议应包含不少于9个浓度（应包含接近最低检测限的临界值浓度，同时满足国家或国际分级标准的要求），通过评价一定范围内的线性关系及各水平的准确度确定该产品的线性范围。

4.准确度

对准确度的评价，可采用与国家/国际参考品的偏差、回收试验或者方法学比对等方法进行，申请人可根据实际情况选择合理方法进行研究。详细描述评价方法中样本的制备过程、评价方案、试验过程、试验数据、统计方法、研究结论等内容。

除上述资料之外，对于过敏原特异性IgE抗体检测试剂，建议提供至少50例与临床诊断结果比对的研究资料，对于极为罕见的过敏原特异性IgE抗体检测项目，可提供至少30例与临床诊断结果比对的研究资料。

5.精密度

精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或申请人的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性，

具体实验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。申请人应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

（1）至少应在产品检测阴性、最低检出限浓度、医学决定水平（Cut-off值）浓度进行精密度的评价。

①阴性样本（质控品）：应尽量采用高值阴性样本（质控品）进行（n≥20），如最低检出限浓度为0.35IU/ml，可选择0.30IU/ml浓度作为评价样本浓度。

②最低检出限浓度样本（质控品）：待测物浓度应接近产品的最低检出限（n≥20）。

③医学决定水平（Cut-off值）浓度样本（质控品）：根据产品设计的Cut-off值确定样本（质控品）的浓度（n≥20）。

（2）合理的精密度评价周期，例如：为期至少20天的连续检测，每天至少由2人完成不少于2次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

6.特异性

（1）交叉反应

在进行交叉反应的研究过程中，对于过敏原的选择建议考虑以下内容：生物学分类的相近性、基因组或结构的保守性和同源性、过敏原蛋白AA序列以及立体结构的类同性、IgE抗体结合表

位在构象/拓扑学的兼容性。

①应采用与被检过敏原蛋白在组成或结构上部分相同或者具有相近性的过敏原特异性IgE抗体阳性样本进行交叉反应研究。

②建议采用高浓度的过敏原特异性IgE抗体阳性样本进行交叉反应研究，应明确抗体浓度。

③申请人应对进行交叉反应研究的过敏原特异性IgE抗体阳性样本的确认方法进行详细阐述，并提供详细的确认资料和数据，如：是否经过其他方法检测、经过金标准的确认或经过临床诊断的确认等。

④亦可采用抗原电泳分析致敏蛋白的方法进行研究。

至少应对公认的可能具有交叉反应的过敏原项目进行验证，建议对于每种过敏原至少选取2～3个可能产生交叉反应的过敏原进行研究。

（2）干扰物质

①对样本中常见的内源性干扰物质进行研究，如血红蛋白、甘油三酯或胆固醇、胆红素、类风湿因子（RF）、抗核抗体（ANA）、抗线粒体抗体（AMA）等，确定可接受的干扰物质极限浓度。

建议采用被测物阴性及最低检出限浓度对每种干扰物质的干扰影响进行评价。

②对高浓度的非特异性人IgA、IgG、IgM、IgD抗体阳性样本进行评价，建议采用被测物阴性及最低检出限浓度进行研究。

③对含有高浓度总IgE抗体的特异性IgE抗体阴性或弱阳性样本进行评价。

干扰物质研究的样本可采用临床或模拟添加样本进行验证，

样本量选择应体现一定的统计学意义。

7.钩状（HOOK）效应

须采用高浓度过敏原特异性IgE抗体阳性血清进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的稀释液重复3～5份，对钩状效应进行合理的验证。应给出不会产生钩状效应的抗体最高浓度，并在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。

8.溯源性

应提交详细的溯源性研究资料，该类产品有国际标准品，产品检测结果的量值必须溯源至国际标准品。对于企业内部参考品、标准品、质控品均应提供详细的溯源资料，包括溯源方案、溯源方法、溯源过程、溯源步骤，溯源过程中每一步的不确定度的计算等内容。

（五）阳性判断值或参考区间确定资料

对于过敏原特异性IgE抗体检测试剂，不同过敏原检测项目的阳性判断值可能不一致，因此应根据不同项目分别给出适于中国人群的阳性判断值，提供详细的研究资料。如将阳性判断值确定为0.35IU/ml或者按照国际或国家分级标准的不同级别对阳性判断值进行设定，则应当说明确定或者设定的具体依据，并提供详细的验证资料。

对于总IgE抗体检测试剂，应给出参考区间，应按照不同的年龄段分别进行参考区间的研究，并提供详细的研究资料。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、

运输稳定性、开瓶稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

应对样本稳定性进行研究，主要包括室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（七）临床评价资料

临床试验总体要求及资料内容应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》、《办法》和44号公告的规定，以下仅根据过敏原检测试剂的特点对其临床试验中应重点关注的内容进行阐述。

1.研究方法

对于该类试剂已有同类产品上市的，按照法规要求应选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明考核试剂与已上市产品等效。

如无已上市同类产品的，应根据产品设计的具体用途进行临床试验。综合临床检测结果、病例临床资料、其他检测检查结果（病史、皮肤试验、激发试验）、患者治疗情况等多方面因素进

行综合判断以评价产品检测结果是否准确。

2.病例选择

应充分考虑地域性差异，由于过敏原检测项目很多，包含各种食物、吸入性、注入性等过敏原，而且过敏症状的发生存在季节性，所以应充分考虑各种过敏原的地域性差异、发病时间的不同、流行病学的差异选择有代表性的单位进行临床试验，应尽量选择不同省分的临床单位。

3.样本选择

对于组合过敏原检测项目（套组，非混合），每一个检测项目应分别进行统计，且应满足至少1000例的要求，对于每一个检测项目病例选择中应包括一定数量的交叉反应样本，以评价产品检测的特异性。

对于每一过敏原检测（报告）项目均应提供大于30～50例检测结果与临床诊断结果比对的临床资料，应随机选择病例，先选择高度怀疑的临床病例，再通过样本检测进行比对，比对病例应保证一定的阳性率，并提供详细的病例情况（包括病史、临床诊断方法、各种检测结果等），建议在变态反应科、呼吸科、消化科等临床专业科室进行临床试验。

对于适用于对多个样本类型进行检测的产品，如不同样本类型之间具有可比性，应至少完成一个样本类型不少于1000例的临床研究，同时再进行不少于 200 例同一患者不同样本类型之间的比较研究。如样本类型中包括指尖全血或静脉全血等全血样本，应至少进行300例同一患者全血样本与血清或者血浆样本的比对临床资料。

4.统计学分析

对于定性检测试剂至少应计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率，并以四格表的形式进行列表，并对定性结果进行 Kappa 检验以验证检测结果的一致性。

对于定量和半定量检测试剂除计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率外，还应进行相关性分析，给出相关系数，进行回归分析给出回归方程和试验数据的散点图，并对相关系数和回归方程的斜率进行显著性分析。

对于半定量检测产品还应对检测的分级结果进行统计，明确分级存在差异的样本数量和分级差异情况，同时提供样本检测结果的频率分布图。

5.结果差异样本的验证

对于两种试剂的检测结果有不一致（检测结果差异较大）的样本，应采用临床上公认较好的第三种同类试剂进行复核，同时结合患者的临床病情、临床资料对差异原因及可能结果进行分析。

对于半定量检测产品，在检测结果阴阳性判定一致的情况下，如分级差异等于或大于 2 个级别，应采用第三种方法进行复核。

6.交叉反应样本的比较

对于选择的交叉反应样本应单独列出并单独进行统计，并对检测结果进行详细描述，并对可能产生交叉反应的原因进行详尽描述。

7.临床试验结果应提供原始临床试验数据。

8.对于在同一膜条上同时包含总 IgE 抗体和特异性 IgE 抗体

检测项目的产品，应分别提供每个检测项目与定量检测试剂检测结果的比对研究资料，每个项目应包括不同阳性强度的样本。

（八）产品风险分析资料

基本要求应符合44号公告的要求，同时考虑到过敏原特异性IgE抗体检测可能存在一定的交叉反应，而且过敏原特异性IgE抗体的浓度与患者的临床症状并无绝对相关性，因此申请人应根据这些不确定的因素分析产品应用可能存在的风险。

（九）产品技术要求

产品技术要求应符合《办法》和44号公告的要求。申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据产品研制、分析性能评估等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的有关要求，编写产品技术要求。如果拟申报产品已有适用的国家/行业标准发布，则产品技术要求的内容应不低于适用标准。定性产品应进行参考品的检测，定量产品除进行参考品的检测外还应进行线性的评价。每个项目均须进行最低检出限和阳性参考品符合率的检测。性能指标及检验方法中应明确写明阳性参考品所包含的检测项目。

（十）产品注册检验报告

根据《办法》及44号公告的要求，申请注册的第三类产品应在具有相应医疗器械检验资质的医疗器械检验机构进行连续3个生产批次样品的注册检验。

目前，过敏原IgE抗体检测试剂尚无适用的国家参考品，可采用企业参考品进行注册检验，但企业参考品的具体信息应明确，如IgE抗体浓度、过敏原检测项目的确定方法等。如有适用的国

家参考品/标准品发布，则申请人应采用国家参考品/标准品进行注册检验，并在产品技术要求中写明相应内容。

（十一）产品说明书

产品说明书承载了产品预期用途、检验原理、检验方法、检验结果的解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外产品的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明参考文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对过敏原特异性 IgE 抗体（Allergen-specific IgE）检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申请人更合理地编写产品说明书。

1.【产品名称】可以根据拟申报产品的具体特点增加描述性语言，（吸入组 1 或 2）、（食物组 1 或 2）、（综合组 1 或 2）等，如组合过敏原检测项目命名为“过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂盒（吸入组 1/化学发光法）”，以更好的区分不同的产品。

2.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

（1）试剂盒用于××检测人×××样本中的过敏原特异性 IgE 抗体和/或总 IgE 抗体。其中，××应按照产品类型写明具体

为定性、半定量还是定量检测，×××应写明适用的样本类型为血清、血浆还是全血，上述内容均应有相应的分析性能评估资料和临床试验资料支持。对于总 IgE 抗体检测试剂，不建议声称定性检测用途，对于过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂，还应当逐项列明能够检测的具体过敏原项目。

（2）应当说明该试剂不建议用于健康人群体检，检测结果阳性或者阴性仅代表相应的 IgE 抗体检测结果阳性或阴性，与患者是否患病的相关性不确定，不得作为患者病情评价的唯一指标，必须结合患者临床表现和其他实验室检测对病情进行综合分析。

（3）待测人群特征介绍：应分不同的年龄段、性别进行简单介绍，并对检测结果及患者临床症状之间的关系进行描述。

（4）对过敏反应的机理进行简单的介绍。

（5）临床用途：说明与预期用途相关的临床适应症背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法，应对每个过敏原分别进行编写。

3.【储存条件及有效期】

说明试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等，应标明具体的储存条件及有效期。

4.【阳性判断值或者参考区间】

（1）明确产品的溯源情况，无论定量或是定性产品，其检测结果量值均须溯源至国际或国家标准品，应以 IU/ml 作为单位或提供与国际单位的换算单位。

（2）分别列出总 IgE 抗体（建议进行定量检测）和每个过敏原特异性 IgE 抗体的最低检出限（不大于 0.35IU/ml）和参考

区间，如两者一致可一同列出。

（3）对于半定量或定量检测产品，可列出现行的国际或国家的定级标准与特异性 IgE 抗体浓度之间的关系。

（4）应明确检测信号值与特异性 IgE 抗体浓度之间的关系及标准曲线的制定方法（如适用）。

5.【检验结果的解释】

（1）应明确检测结果是否成立的判定标准，如阴、阳性对照品的检测要求（如适用）。

（2）如不同过敏原的检测结果存在差异，应对每一个过敏原特异性 IgE 抗体及总 IgE 抗体的检测结果分别进行阐述，如产品最低检出限、阳性判断值或参考区间与检测结果之间的关系和相关性，同时对检测结果与临床诊断结果、患者临床症状之间可能存在的关系进行详细描述。

6.【检验方法的局限性】

（1）本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

（2）不合理的样本采集、转运、储存及处理过程均有可能导致错误的检测结果。

（3）明确该试剂仅限于规定的样本类型及适用机型。

（4）不能混用不同批次试剂盒中的组分。

7.【产品性能指标】

（1）参考品（国际参考品、国家参考品、企业参考品）的检测情况。

（2）最低检出限：应采用国际单位，如不同的检测项目最低检出限不同（特异性 IgE 抗体的检出限定为不大于 0.35IU/ml，总 IgE 抗体应给出具体的检测范围，并明确最低检出限建议不大于 3-5 IU/ml），应分别列出。

（3）精密度：精密度检测参考品（样本）的组分、浓度及评价标准、评价结果。

（4）线性范围：确定线性范围的方法、浓度范围、相关系数等信息。

（5）准确性：详细描述准确性的研究方法（与国家/国际参考品的偏差，回收试验，方法学比对等）及结果，详细描述研究用样本的确定方法，提供至少 30～50 例与临床诊断比对的研究资料。

（6）特异性：

①交叉反应：以列表的方式详细描述可能与每一过敏原产生交叉反应的过敏原种类，建议对于每种过敏原至少提供 2～3 个可能产生交叉反应的过敏原信息，并详细介绍导致产生交叉反应的过敏原蛋白情况。

②干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、甘油三酯或胆固醇、胆红素等，应注明可接受的最高限值。

③与人 IgA、IgG、IgM、IgD 等的交叉反应。

（7）钩状（HOOK）效应：对高浓度的 IgE 抗体的钩状效应验证情况。

三、注册单元划分

过敏原特异性 IgE 抗体检测试剂的注册单元原则上应按照试剂中包被过敏原的类型进行划分。对于可同时检测多个过敏原特异性 IgE 抗体的产品，如各过敏原特异性 IgE 抗体的检测反应体系之间相对独立，不相混合，在不改变试剂中包被过敏原类型的前提下，不同过敏原项目的排列组合产品可作为同一注册单元，但过敏原项目的组合应当具有临床价值，不建议没有临床意义的随意组合。

对于同一注册单元包含多个规格的产品，申请人应当提供检测项目如包含不同项目组合的产品，申报注册时只需提供检测项目最多且能包含其他规格产品检测项目产品的技术资料作为注册申报资料。

附件 1

丙型肝炎病毒核糖核酸测定试剂
技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)测定试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对丙型肝炎病毒核糖核酸测定试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。如申请人认为有必要增加本指导原则未包含的研究内容，可自行补充。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

（一）临床背景

丙型肝炎是一种主要经血液传播的疾病，丙型肝炎病毒慢性感染可导致肝脏慢性炎症坏死和纤维化，部分患者可发展为肝硬化甚至肝细胞癌，对患者的健康和生命危害极大，已成为严重的

社会和公共卫生问题。

（二）丙型肝炎感染分布

丙型肝炎呈全球性流行，是欧美及日本等国家终末期肝病的最主要原因。据世界卫生组织统计（2014），全球约 1.85 亿人感染 HCV，其中约 1.5 亿为慢性感染，每年有 35 万～50 万人死于丙肝并发症，每年新发感染病例约 300 万～400 万例。

HCV1b 和 2a 基因型在我国较为常见，其中以 1b 型为主；某些地区有 1a、2b 和 3b 型报道；6 型主要见于香港和澳门地区，在南方边境省份也可见此基因型。

（三）HCV 特点

HCV 属于黄病毒科(flaviviridae)，其基因组为单股正链 RNA，易变异，目前可分为 6 个基因型及 50 多种不同亚型，按照国际通行的方法，以阿拉伯数字表示 HCV 基因型，以小写的英文字母表示基因亚型(如 1a、2b、3c 等)。基因 1 型呈全球性分布，占所有 HCV 感染的 70%以上。

HCV 基因组含有一个开放读框(open reading frame,ORF)，编码 10 余种结构和非结构(NS)蛋白，NS3 蛋白是一种多功能蛋白，氨基端具有蛋白酶活性，羧基端具有螺旋酶/三磷酸核苷酶活性；NS5B 蛋白是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶，为 HCV 复制所必需，是抗病毒治疗的重要靶位，其末端具有核苷酸转移酶活性，但由于 RNA 酶缺乏矫正功能不能修正错配，多次复制后易导致 HCV 多种变异产生。

（四）HCV RNA 定量检测

HCV RNA 定量检测方法包括实时荧光逆转录聚合酶链反应(qRT-polymerase chain reaction，qRT-PCR)、分枝 DNA(bDNA)等。本指导原则所指的 HCV RNA 测定试剂是指利用 qRT-PCR 方法

的核酸检测技术，以HCV基因序列为检测靶标，对人血清、血浆及其他人体样本中的HCV RNA进行体外定量检测的试剂，可作为HCV现症感染的证据和抗病毒疗效评估的观察指标。

其他类同用途的核酸定量检测方法可参照本指导原则，但应根据产品特性确定其中具体内容是否适用，如不适用，应另行选择符合自身方法学特性的技术要求或评价方法。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

本指导原则不适用于按照药品管理的用于血源筛查用途的HCV RNA检测试剂。

二、基本要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、有关产品主要研究结果的总结和评价以及其他等内容，其中其他包括同类产品在国内外批准上市的情况，应着重从方法学及检出限等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）和《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）的相关要求。

（二）主要原材料的研究资料

应提供主要原材料如引物、探针、酶、标准品或企业参考品等的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准等的相关研究资料。如主要原材料为企业自己生产，其生产工艺应稳定；如主要原材料源于外购，应提供的资料包括：选择该原材料的依据及对比试验资料、供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。主要原材料的研究资料如下：

1.企业内部参考品:应详细说明有关企业内部参考品的原料选择、制备、定值过程等试验资料。建议优先选择不同型别的临床阳性样本制备内部参考品以直接反映临床实际情况并起到质控的作用;企业也可选择假病毒如蛋白包裹 RNA（armored RNA）作为内部参考品，假病毒的优点是易制备、型别全且无生物安全性风险，但不像临床样本可以完整反应实际的检测效能。建议企业内部参考品应覆盖 1～6 型，其中至少包括 1、2、3 型别的临床阳性样本，各型别参考品在同一浓度水平应有多份。

阳性参考品：每个型别设置三个梯度并尽量覆盖线性范围，阳性参考品的亚型以及浓度需经过可靠方法进行确认。

阴性参考品：可采用经确认无 HCV 感染的临床样本，还应考虑纳入其他近似病原体（乙型肝炎病毒，hepatitis B virus，HBV；人类免疫缺陷病毒，human immunodeficiency virus，HIV 等）感染样本。

检测限参考品：检测限参考品的原料要求参考阳性参考品。在进行最低检测限性能评估时，应设置多个梯度，从扩增反应终体系核酸浓度进行评价，建议采用 95%（n≥20）的阳性检出率作为最低检测限确定的标准。当设置检测限参考品时，可以仅设置一个浓度水平，该水平可略高于 95%的阳性检出率水平，而设置为 100%检出，应明确参考品中靶核酸的浓度水平。

精密度参考品：精密度参考品原料要求同阳性参考品，应对弱阳性、中或强阳性水平的精密度进行验证；如有必要，建议同时设置阴性参考品对精密度进行验证。

2.试剂盒内对照品（质控品）

试剂盒的质控体系通过设置各种试剂盒对照品来实现，质控体系需考虑对样本核酸分离/纯化、配液及加样、试剂及仪器性

能、扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染、靶核酸降解等因素可能造成的假阴性或假阳性结果进行合理的质量控制。对照品可采用人血清（血浆）或假病毒进行配制。申报资料应对试剂盒对照品有关原料选择、制备、定值过程等试验资料详细说明。HCV RNA 定量检测试剂的质控品应至少设置三个量级水平的系列质控品:弱阳性质控品、强阳性质控品和阴性质控品。校准品和质控品均应参与样本核酸的平行提取，以对整个 PCR 反应过程、试剂/设备、交叉污染等环节进行合理质量控制。企业应对各质控品的浓度范围作出明确的范围要求。

试剂盒质控体系主要考虑以下几方面：

阳性对照品（质控品）

建议对每次检测样品反应管设置强阳性对照品（质控品）及弱阳性对照品，阳性对照品应参与样本核酸的平行提取，以对样本核酸分离/纯化、试剂及仪器性能、扩增反应过程等环节进行质量控制，企业应对各阳性对照品（质控品）的浓度范围做出明确要求。如，可采用阴性人血浆+假病毒制备，应使用权威方法确认阴性人血浆的生物安全性及无干扰性：抗-HCV、抗-HIV 1/2、HBsAg 等检测阴性，HCV RNA 等检测阴性。

阴性对照（质控品）：

建议对每次检测样品反应管设置阴性对照（质控品），阴性对照品应参与样本核酸的平行提取,以对可能存在的交叉污染产生的假阳性结果进行质控。可采用阴性人血浆制备，应使用权威方法确认阴性人血浆的生物安全性及无干扰性，

3.校准品：基质应采用人血清或血浆，并能溯源至国际/国家标准物质，单位应使用 IU/ml 表示。提交完整溯源性文件，可参照 GB/T 21415-2008《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量

校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》进行。

4.核酸分离/纯化组分（如有）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

5.聚合酶链反应（PCR）组分的主要材料（包括引物、探针、内标、各种酶及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验研究资料，主要包括以下内容：

5.1 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP、dTTP，对纯度、浓度、保存稳定性等的详细验证资料。

5.2 引物

由一定数量的 dNTP 构成的特定序列，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳或其他适宜方法纯化，如为自制，应包括对序列准确性、纯度、稳定性、功能性实验等方面的验证。如为外购，应提供合成机构出具的包括如上性能的质检证明，如聚丙烯酰胺凝胶电泳法（PAGE）结果或高效液相色谱法（HPLC）分析图谱。

5.3 探针

特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。合成后经 PAEG 或其他适宜方法纯化，在 5'-端标记荧光素报告基团或其他发光标记物，在 3'-端标记荧光素淬灭基团，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化,纯度应达到高效液相色谱纯。如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明(HPLC 分析图谱)；应对探针的核酸序列及标记的荧光素或化学发光物进行核实，并作 HPLC 分析。

5.4 RT-PCR 反应所需酶

通常包括以下几种活性：①RNA 依赖的 DNA 聚合酶活性:

以 RNA 为模板，催化 dNTP 聚合成 DNA 的过程。②核糖核酸酶 H（RNase H）活性；由反转录酶催化合成的 cDNA 与模板 RNA 形成的杂交分子，将由 RNase H 从 RNA 5'端水解掉 RNA 分子。③DNA 依赖的 DNA 聚合酶活性；以反转录合成的第一条 DNA 单链为模板，以 dNTP 为底物，再合成第二条 DNA 分子。④热稳定性。

为了减少过程中产物污染，建议试剂盒组成体系增加降解反应产物的体系，如尿嘧啶糖基化酶（UNG）等，应对酶活性有合理验证，应提供有关保存稳定性、活性及功能性实验等的研究资料。

6.内对照（内标）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。申请人应对内标的引物、探针和模板的浓度做精确验证， 内标设置应合理，内标值应在一定范围内设定上下限范围且阈值循环数（Ct）值不受靶序列的明显影响；通常选择假病毒,因不能反映提取问题，内标不应使用裸露 RNA。

（三）主要工艺及反应体系的研究资料

基本生产工艺主要包括：配制工作液、半成品检定、分装和包装。配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对 pH、电导率等关键参数进行有效控制。

生产工艺研究的资料应能对反应体系涉及到的基本内容，如样本类型、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法、质控方法、稳定性和有效期提供确切的依据，主要包括以下内容：

1.主要生产工艺介绍，应用流程图方式表示，并标明关键工艺质控步骤。

2.反应原理介绍。

3.基因位点选择、PCR 方法学特性介绍。

4.确定最佳 PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度、样本量、加样量及反应体积等，加样量和反应体积参考相应行业标准，经研究验证后确定。

5.确定 PCR 各阶段温度、时间及循环数的研究资料。

6.对于基线阈值（threshold）和 Ct 值确定的研究资料。

7.不同适用机型的反应条件的对比分析，如果有差异应分别详述，并提供验证资料证明差异性对试验结果的影响。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交生产者在产品研制后，在实际生产条件下连续生产三批并对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体研究目的、实验设计、研究方法、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验地点（实验室）、适用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源（如涉及）等。分析性能评价的实验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）文件或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。对于 HCV RNA 测定试剂，建议着重对以下分析性能进行研究：

1. HCV RNA 提取纯化

由于 RNA 酶的广泛存在，血样的保存运输以及 RNA 的提取纯化均应注意避免 RNA 酶的污染。

病毒 RNA 提取主要有以下目的：富集目的基因浓度、保证目的基因序列的完整性、增加 PCR 模板溶液均一性、去除 PCR 抑制物，是决定 PCR 成败的关键环节。因此，无论申报产品是否含有 RNA 分离/纯化的组分，企业都应对核酸提取的环节做详细的验证。临床标本中可能含有各式各样的 PCR 抑制物，因此，

对于RNA提取试剂的选择，除最大量分离出目的RNA外，还应有纯化步骤（如磁珠提取法），尽可能去除PCR抑制物，避免使用无纯化步骤的简易方法。

申请人应结合申报产品的特性，合理选择优化RNA分离/纯化试剂，建议包含纯化步骤且内标、校准品、质控品均应全程参与提取纯化，并提供详细的验证资料：应至少包括提取效率、重复性和抗干扰研究。

2.最低检出限与定量限

2.1 最低检出限与定量限的确定

建议使用国际参考品/国家参考品进行梯度稀释并多次检测，将具有95%阳性检出率的病毒水平作为最低检出限。至少应不高于国家参考品最低检出限50IU/ml的要求，根据循证医学中有关对HCV感染者进行抗病毒治疗效果及预后评估的需要，企业可根据自身产品性能情况和临床诊疗指南设定检测下限以符合临床需求。定量限应高于或等于检出限，将多次（至少20次）测量的结果符合试剂准确度要求的最低病毒水平作为定量限。

血清、血浆应分别进行最低检测限的验证。

2.2 最低检出限和定量限的验证

申报试剂应在最低检出限或接近最低检出限的丙型肝炎病毒浓度进行验证，总测试数不少于60次。定量限的验证应总测试数不少于40次。

企业应能够提供用于最低检出限/定量限验证的病毒株的来源（1、2、3型）、型别确认及滴度确认试验等信息。

3.线性范围

线性范围确定的研究可使用高值临床样本（由可溯源至国家参考品/国际参考品的方法定量）或假病毒进行梯度稀释，稀释

液应使用经确认为阴性的混合人血清或血浆，包含不少于 9 个浓度（应包含接近最低检测限的临界值浓度），使用至少 3 个批次的试剂进行试验。通过评价一定范围内的线性关系及各水平的准确度确定该产品的线性范围，评价的基因型别至少应包括 1、2、3 型。

4.准确度

对测量准确度的评价依次包括：与国家参考品（和/或国际参考品）的比对研究、回收实验、方法学比对等方法，企业可根据实际情况选择以下方法的一项或几项进行研究。

4.1 国家/国际参考品验证

此类检测试剂有相应的国家/国际参考品，应使用国家/国际参考品对试剂进行验证，重点观察对相应参考品检测结果的符合情况。

4.2 回收试验。用于评估定量检测方法准确测定加入国家/国际参考品的能力，结果用回收率表示。通常对样本进行 3～5 次回收试验，取平均值即平均回收率。

回收试验注意事项：

4.2.1 加入的标准液体积一般应小于样本体积的 10%；

4.2.2 尽量使加入标准液后样本中的被测物浓度接近医学决定水平；

4.2.3 标准物的浓度应该足够高，以得到不同浓度的回收样本；

4.2.4 注意基质效应，尽量采用与临床待测样本一致的基质。

4.3 方法学比对

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的同类试剂作为对比方法，与拟申报试剂同时检测一批病人样品，从测定结果

间的相关性了解拟申报试剂与参比方法间的一致情况。如显著相关，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，两检测系统不会产生显著差异结果。

实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和对比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、考虑样本类型、浓度分布范围等并对结果进行合理的统计学分析（如，报告斜率和截距的95%置信区间）。

5.精密度

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性，具体实验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

5.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂（包括提取组分和聚合酶链反应组分）本身的影响外，还应对PCR分析仪、操作者、地点等要素进行相关的验证。

5.2 合理的精密度评价周期，例如：为期至少20天的连续检测，每天至少由2人完成不少于2次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

5.3 用于精密度评价的质控品应至少包括两个水平:

5.3.1 弱阳性质控品：待测物浓度呈弱阳性（高于定量限浓

度 1 个数量级），阳性检出率为 100%且变异系数（CV）符合标准要求（n≥20）。

5.3.2 强阳性质控品：待测物浓度呈中度至强阳性，阳性检出率为 100%且 CV 符合标准要求（n≥20）。

6.HCV 不同基因型的覆盖：

应至少对最低检测限和线性范围的评估覆盖全部申报基因型，至少包括 1、2、3 型。

7.特异性

7.1 交叉反应

7.1.1 用于 HCV RNA 检测试剂交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面可能性：核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状（推荐种类见表 1）。

7.1.2 建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常，细菌感染的水平为 106 cfu/ml 或更高，病毒为 105 pfu/ml 或更高。

7.1.3 申请人应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属/型别和浓度确认等试验资料。有关交叉反应验证的信息应以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

表 1　用于交叉反应研究的微生物（推荐）

微生物
黄病毒科（如：西尼罗病毒等）
登革热病毒
人巨细胞病毒
E-B 病毒

人类免疫缺陷病毒 1、2
乙型肝炎病毒
甲型肝炎病毒
梅毒螺旋体
人类疱疹病毒 6 型
单纯疱疹病毒 1 型
单纯疱疹病毒 2 型
甲型流感病毒
金黄色葡萄球菌
白色念珠菌

7.2 干扰物质

7.2.1潜在的干扰物质主要包括：内源性物质（见表2）和常用的治疗药物如普通干扰素IFN-α、复合IFN和聚乙二醇干扰素α、利巴韦林、粒细胞刺激因子（GMCSF）等，应采用已报道峰浓度的几倍药物浓度进行验证。

7.2.2 使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证，另外，亦建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(最差条件)条件下进行评价。对于常见药物干扰试验，建议参照相应药物药代动力学研究确定的治疗药物浓度添加相应药物进行干扰验证。

7.2.3 建议在病毒的检测临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测。

表 2　建议用于干扰研究的物质（推荐）

干扰物质
胆红素*
游离血红蛋白*
甘油三酯*
系统性红斑狼疮患者血
抗核抗体
类风湿因子
总 G 型免疫球蛋白（IgG）

*为必须验证的干扰物质。

7.2.4使用HCV RNA阴性样本（血清、血浆）进行评估，评估试剂的特异性。

8.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。如适用于不同样本类型，应提交对不同样本类型一致性的验证，包括不同抗凝剂的采血管的验证。

（五）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性及冻融次数限制等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保

存至成品有效期后的研究资料。

应对样本稳定性进行研究，主要包括对不同样本类型（血清、血浆）室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（六）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、试验原理、试验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求，进口产品的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明参考文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对HCV RNA测定试剂说明书的重点内容进行详细说明。

1.【预期用途】应描述为：试剂用于定量检测人血清/血浆样本中的HCV RNA,用于需进行HCV感染诊断的患者和接受抗病毒治疗的丙型肝炎患者，应当说明该试剂能够检测的基因型别。检测结果不得作为患者病情评价的唯一指标，必须结合患者临床

表现和其他实验室检测对病情进行综合分析并明确说明该检测试剂不得用于血源筛查。

应对丙型肝炎病毒感染及治疗临床背景进行简介。

2.【主要组成成分】

2.1 说明试剂盒所包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，如定量标准品、阴/阳性质控品含有人源组分，应提供其生物学来源、活性及其他特性；说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

2.2 试剂盒中不包含但该项检测必需的组分，说明书中应列出相关试剂/耗材的名称、注册证号（如有）及其他相关信息。

2.3 如果试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分，则应在此注明经验证后推荐配合使用的商品化核酸分离/纯化试剂盒的生产企业、产品名称、注册证号（如有）以及配套仪器等详细信息。

3.【储存条件及有效期】

说明试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等，应标明具体的储存条件及效期。

应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（总局令第 5 号）增加生产日期，使用期限或者失效日期。

4.【样本要求】

4.1 样本收集要求：结合临床需要并参照丙型肝炎防治指南（现行版）推荐的采样要求。

4.2 血液样本应当说明对采血管及抗凝剂的要求：明确样本类型、采血管和抗凝剂，其他样本应说明样本采集、处理及保存方式。

4.3 样本处理、运送及保存：对血液样本离心条件的要求，

核酸提取前的预处理、运送条件、保存条件及期限（短期、长期）等。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温，冻融次数的要求。如有需要应对高于检测范围的样本稀释方法进行规定。

5.【适用机型】注明所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

6.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：

6.1 试剂准备及配制方法、注意事项。

6.2 详述待测样本、相关校准品及质控品核酸提取的条件、步骤及注意事项。

6.3 核酸提取/纯化方法的详细介绍。

6.4 扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

6.5 PCR 各阶段的温度、时间设置、循环设置及相关注意事项。

6.6 仪器设置：特殊参数、结合探针的荧光素标记情况对待测基因及内标的荧光通道选择。

6.7 基线阈值、Ct 值的选择方法。

6.8 校准方法的描述。

6.9 实验的有效性判断：试剂盒内阴/阳性质控品、内标的 Ct 值要求。

7.【检验结果的解释】

检验结果应用 IU/ml 表示，结合阴、阳性质控结果，对低于检出限未检出、低于定量限、检测范围内及高于检测范围的检测结果分别进行界定。

8.【检验方法的局限性】

8.1 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况

综合考虑。

8.2 可靠的结果取决于样本采集、转运、储存及处理程序。

8.3 明确该试剂仅限于规定的样本类型及适用机型。

8.4 被试验处理剂和或探针覆盖的病毒基因组高度保守片段内部发生的突变可能会导致检测到的病毒含量偏低或者检测不到病毒。

8.5 HCV RNA 的定量取决于样本中存在的病毒颗粒数，而这会受到样本收集方法，病人因素（如年龄，是否存在症状）和/或感染阶段等因素的影响。

9.【产品性能指标】详述以下性能指标：

9.1 评估方法、数据和结果。

9.2 最低检出限及定量限：说明试剂不同样本类型的最低检出浓度和最低定量浓度，简单介绍最低检出限/定量限的确定方法以及对最低检出限/定量限验证所采用的基因型。

9.3 精密度：精密度参考品的组分、浓度及评价标准、评价结果。

9.4 线性范围：确定线性范围的方法、浓度范围、相关系数等信息。

9.5 对不同基因型的覆盖：验证该试剂对 HCV 不同基因型的检测效果。

9.6 特异性：

9.6.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他病原体核酸的验证情况，建议以列表的方式表示经过交叉反应验证的病原体名称、型别、浓度等信息。

9.6.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、甘油三酯、胆红素等，应注明可接受的最高限值。

9.6.3 药物影响：常用抗病毒药物、干扰素等对检测结果的影响，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

9.7 临床对比试验研究：简要介绍对比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

10.【注意事项】应至少包括以下内容：

10.1由于本试验涉及到病毒RNA的提取及PCR扩增，应小心避免试剂和扩增反应混合物受到污染。应推荐定期监测实验室扩增产物存在的方法及步骤。

10.2应提示RNA提取扩增过程中的注意事项。

10.3 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒内校准品、质控品或其他可能含有人源物质的组分，虽已通过乙肝炎表面抗原（HbsAg）、人类免疫缺陷病毒抗体（抗-HIV1/2）、丙型肝炎抗体（抗-HCV）等项目的检测为阴性，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。提示对于潜在传染源的处理方式。

10.4 对于试剂中其他组分可能涉及到的潜在危险的提示，如防腐剂如有叠氮钠等的风险警示及处理方式。

10.5 临床实验室应严格按照《临床基因扩增实验室工作规范》配备设备及操作人员，应严格按照说明书要求进行操作。

（七）产品技术要求

拟定产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）、《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）和《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）的相关要求。该类产品作为第三类体外诊断试剂，应将主要原材料、生产工艺及半成品检定

等内容作为附录附于技术要求正文后，应将待测靶基因区域，引物/探针来源、各种酶的来源、特性以及质量标准等信息的重点内容予以明确。

HCV RNA 测定试剂的注册检测应符合相应国家参考品检测要求，产品的性能指标应与说明书内容相符。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。可参考《YY/T 1182-2010 核酸扩增用检测试剂(盒)》。

（八）注册检验

根据《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）要求，首次申请注册的第三类产品应在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行连续三个生产批次样品的注册检验。如有适用的国家参考品，应采用国家参考品进行注册检验并符合要求。

（九）临床评价资料

1.研究方法

对于该类试剂已有同类产品上市，按照法规要求选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。

建议预实验选择两种对比试剂同时进行验证，考察其误差范围，选择其中一种作为正式试验的对比试剂，另一种可作为第三方试剂（建议在此对第三方试剂的选择原则作简单介绍）。对比试剂的适用样本类型及检测范围应能够涵盖考核试剂的样本及检测性能要求，以免造成考核试剂部分性能无法验证的情况。

对比试验结果不一致（检测值差异较大）的样本应采用公认

较好的第三方试剂进行验证。

强调：临床试验研究应使用说明书配套使用的提取纯化试剂盒，并在方案中明示。

2.临床试验机构的选择

建议申请人在选择临床试验机构时，应考虑到各试验机构之间的平行性和一定的地域代表性，临床试验机构应具有分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床试验机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的对比试剂应一致，以便进行合理的汇总统计学分析，同时方案中应明确写明对测定结果不符的样本进行确认的第三方试剂或方法。

4.病例选择及样本类型

临床试验样本数应不少于 500 例，其中应主要选择丙型肝炎

患者样本（阳性样本），不少于450例。在病例选择时应考虑到地域性的差别，以1b及2a型为主，其他声称的可覆盖基因型不少于10例，应注重不同药物治疗的丙型肝炎患者。阳性样本应覆盖试剂线性范围，均匀分布高、中、低值。建议选择不少于50例的阴性样本进行比对试验，阴性样本主要考虑可能存在的交叉反应情况，应选择其他类病毒性肝炎、其他病毒感染（如HIV）以及其他良性或恶性肝脏疾病患者（如，肝细胞癌、酒精肝、非酒精性脂肪肝、肝硬化、自身免疫性肝炎），以从临床角度考察其特异性。

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。对于增加与原样本类型具有可比性的其他样本类型，在满足一种样本类型不少于500例的前提下，可增加临床试验样本数至少为200例，并在至少2家（含2家）临床试验机构开展的临床试验，其中阳性样本应包括强、中、弱阳性，在线性范围内均匀分布。

应对临床样本进行说明：新鲜或者为既往保存样本，临床研究应以新鲜样本为主。稀有基因型可使用既往保存样本。基因型确认可使用分型试剂或测序方法。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，对于本类产品对比实验的等效性研究，常用相关性、线性回归对log10滴度结果进行统计分析，考察两组数据之间是否存在相关性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或kappa检验，对检验结果进行

符合率分析，计算阳性符合率、阴性符合率和总符合率。

6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有不一致（检测结果差异较大）的样本，应采用“金标准”或其他合理的方法进行复核，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

7.临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

7.1 临床试验总体设计及方案描述

7.1.1 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

7.1.2 病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准。

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

7.2 具体的临床试验情况

7.2.1 申报试剂和对比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息，对比试剂厂商信息及产品医疗器械注册证书号。

7.2.2 对各研究单位的病例数、年龄分布情况、不同基因型分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

7.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

7.3 统计学分析

7.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

7.3.2 两组数据结果的相关性、线性回归的结果。

7.3.3 对相关性及线性方程的显著性检验，验证两种试剂定量结果的一致性。

7.3.4 阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其 95%（或 99%）的置信区间。

7.3.5 以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验。

另外考虑到对不同样本类型的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型分别进行统计分析，以对考核试剂的临床性能进行综合分析。

7.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

三、名词解释

准确度（accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精

密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

线性（linearity）：在给定测量范围内，给出的测量结果与样品中实际存在的被测量物的值成比例的能力。线性是描述一个测量系统的测量示值或测量结果相关于样本的赋值符合直线的属性。

分析特异性（analytical specificity）：测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度（潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物）。

附件

结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

结核病是由结核分枝杆菌、牛结核分枝杆菌和非洲分枝杆菌等引起的慢性传染性疾病，可累及全身各个器官，以肺结核最为

多见。其中，结核病的病原菌主要是结核分枝杆菌，牛结核分枝杆菌次之。结核分枝杆菌主要是经空气传播，大多数人在感染结核分枝杆菌后并无症状，称为潜伏感染。潜伏感染可持续几十年，仅有 5%—10%的潜伏感染者发展为活动性肺结核。

在结核病的细菌学检验中，通常将分枝杆菌分为结核分枝杆菌复合群（Mycobacterium tuberculosis complex）和非结核分枝杆菌（Nontuberculosis mycobacteria, NTM）。结核分枝杆菌复合群包括结核分枝杆菌（M.tuberculosis）、牛结核分枝杆菌(M.bovis)、非洲分枝杆菌（M.africanum）和田鼠分枝杆菌（M.microti）。在结核分枝杆菌复合群内各种中，除田鼠分枝杆菌对人无致病力外，其他三种菌均可对人致病，产生大致相同的临床表现。因此，临床上往往只做结核分枝杆菌复合群的鉴定而不进行亚种水平的鉴定，用于结核辅助诊断的核酸检测试剂也常采用结核分枝杆菌复合群共有的核酸序列作为靶标来进行检测。

核酸检测是肺结核病原学诊断的重要参考。2009 年，美国疾病控制预防中心（CDC）更新了肺结核的诊疗指南，将核酸检测作为肺结核的辅助诊断方法，明确：对所有疑似肺结核患者，应至少进行一个呼吸道样本的核酸检测。我国《临床诊疗指南—结核病分册》也明确：结核分枝杆菌的 DNA 检测可作为肺结核诊断的参考。与其他实验室检查方法比较，核酸检测的价值在于：（1）可快速鉴别结核分枝杆菌复合群与非结核分枝杆菌，提高涂片阳性肺结核的诊断特异性；（2）与涂片比较，灵敏度较高，

依据中国器审中心网站公开文本整理

可提高涂片阴性肺结核的检出率；（3）与培养相比，操作快速，可及早进行正确的医疗处置。

结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂是指：利用分子生物学检测技术，如聚合酶链式反应（PCR）等，以特定的结核分枝杆菌复合群共有的核酸序列为检测靶标，对痰、支气管肺泡灌洗液中的结核分枝杆菌复合群进行体外定性检测的试剂，用于肺结核的辅助诊断。

本指导原则的技术要求是基于荧光探针 PCR 方法建立的，对于其他分子生物学检测技术，可能部分要求不完全适用或本文所述技术指标不够全面，申请人可以根据产品特性对不适用部分进行修订或补充其他的评价和验证，但需阐述不适用的理由，并验证替代方法的科学合理性。

本指导原则适用于以结核分枝杆菌复合群共有的靶核酸序列作为靶标进行检测的试剂，对于某些以结核分枝杆菌特有的靶核酸序列为靶标进行检测的试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述技术指标不够全面，申请人可以根据产品特性对不适用部分进行修订或补充其他的评价和验证，但需阐述不适用的理由，并验证替代方法的科学合理性。

本指导原则适用于预期用途为肺结核辅助诊断的、以痰或支气管肺泡灌洗液作为适用样本类型的结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂。对于用途相同的其他呼吸道样本类型，或者预期用途为肺外结核辅助诊断的结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂，可能

部分要求不完全适用或本文所述技术指标不够全面，申请人可以根据产品特性对不适用部分进行修订或补充其他的评价和验证。

本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及国内外同类产品上市情况介绍等内容。其中，同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学、检验原理、最低检测限及被测靶核酸序列的特性等方面写明申报试剂与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。若被测物为新的靶核酸序列，则应详细论述作为检测靶标的核酸序列的临床意义，即其与临床应用（可用于肺结核辅助诊断）的相关性，并提供充分的支持资料。

综述资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号，以下简称《办法》）和《关于公布体外诊断试剂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44号)的相关要求。

（二）主要原材料的研究资料

应提供主要原材料如引物、探针、酶、阴性对照、阳性对照以及企业参考品等的选择与来源、制备过程、质量分析和质量控制标准等的研究资料。若主要原材料为企业自己生产，其生产工

依据中国器审中心网站公开文本整理

艺必须相对稳定；如主要原材料购自其他供货商，应提供的资料包括：供货商提供的质量标准、出厂检定报告或性能指标证书，以及该原材料到货后的质量检验资料。

申请人应提供企业参考品的详细制备过程，包括组成、来源、菌株特性（如名称、种属、靶核酸的拷贝数、浓度等）等信息。企业参考品的项目应包括：阴性参考品、阳性参考品、最低检测限参考品、重复性参考品等。阳性参考品应着重考虑结核分枝杆菌复合群的代表菌株，阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况。建议采用灭活的菌株建立企业参考品，不宜采用质粒、菌株的基因组提取/纯化物等核酸或临床样本（如痰液）。

申报试剂的质控体系通过设置阳性、阴性、内对照（内标）等各种对照来实现，需考虑对样本核酸提取/纯化、配液及加样、试剂及仪器性能、扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染、靶核酸降解等因素可能造成的假阴性或假阳性结果的质量控制。阳性对照的核酸性质应与待测样本的核酸性质一致，如同为 RNA 或 DNA。企业应对各种对照的 Ct 值或相应判断数值做出明确的范围要求。申报资料应详细描述对照的原料选择、制备、定值过程等试验资料。

本指导原则的技术要求是基于荧光探针 PCR 方法建立的，对于采用该方法学的结核核酸检测试剂，建议至少设置阳性对照、阴性对照和内对照。

1.内对照（内标）

内对照可对实验过程可能存在的扩增反应抑制物、仪器、试剂和操作等所导致的假阴性结果进行质量控制。内对照可采用不含靶核酸序列的质粒或线性 DNA、非结核分枝杆菌复合群的病原体或克隆菌株，靶核酸为 RNA 时可采用假病毒等。申请人应对内对照（内标）的引物、探针和模板浓度做精确的验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶核酸序列检测造成的抑制而导致假阴性。

2.阳性对照

阳性对照可对实验过程进行质控。阳性对照可为：含有靶核酸序列的核酸、含有靶核酸序列的结核分枝杆菌复合物菌株或其他克隆菌株，靶核酸为 RNA 时可采用假病毒等。企业应对各种阳性对照的 Ct 值或相应判断数值做出明确的范围要求。

3.阴性对照

阴性对照对可能存在的交叉污染进行假阳性结果的质控。阴性对照可以是空白对照。阴性对照需参与样本核酸的平行提取/纯化。

由于申报试剂所适用的临床样本比较复杂，其中可能含有各种影响 PCR 反应的抑制物，从而影响后续试验结果，造成假阴性的可能性。因此，申报试剂应充分考虑对样本核酸提取/纯化环节的质量控制，通过设置各种对照进行质控。比如，采用克隆菌株作为内对照，或者采用菌株作为阳性对照并参与样本核酸的

依据中国器审中心网站公开文本整理

平行提取/纯化，或者设置专门的核酸提取/纯化对照（如菌株）等，以对样本核酸提取/纯化的质量及效率进行评估。

4.核酸提取/纯化组分（如适用）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

5.PCR 组分的主要材料（包括引物、探针、各种酶、内标及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验研究资料，主要包括以下内容：

5.1 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP 和 dTTP，对纯度、浓度、保存稳定性等的详细验证资料。

5.2 引物

由一定数量的 dNTP 构成的特定序列，通常采用 DNA 合成仪人工合成，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）或其他适宜方法纯化。需提供对序列准确性、纯度、稳定性、功能性实验等的验证资料。如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 PAGE 电泳结果或高效液相色谱法（HPLC）分析图谱。

5.3 探针

特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。合成后经 PAGE 或其他适宜方法纯化，在 5'-端(和/或 3'-端)进行标记，如荧光素报告基团或其他发光标记物，在 3'-端标记荧光

素淬灭基团，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化，纯度应达到高效液相色谱纯。如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 HPLC 分析图谱；应对探针的核酸序列及标记的荧光素或化学发光物进行核实，并作 HPLC 分析。

5.4 PCR 反应所需酶

DNA 聚合酶，应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性，如：94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性；尿嘧啶糖基化酶（UNG），具有尿嘧啶糖基化活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性，应对酶活性有合理验证；应提供有关保存稳定性、活性及功能实验等的验证资料。

6.核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无脱氧核糖核酸酶（Dnase）或核糖核酸酶（Rnase）污染。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

主要生产工艺包括：配制工作液、半成品检定、分装和包装。配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对 pH、电导率等关键参数进行有效控制。

生产工艺研究资料应能对反应体系涉及到的基本内容，如样本用量、试剂用量、反应条件、质控体系设置、Ct（临界）值确定等，提供确切的依据，主要包括以下内容：

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。

2.反应原理介绍。

3.基因序列的选择、PCR 方法学特性介绍。

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.核酸提取/纯化方法确定的研究资料。

5.确定最佳 PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度、样本量及反应体积等。

6.确定 PCR 反应各阶段温度、时间及循环数的研究资料。

7.对于基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）确定的研究资料。

（四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制阶段对申报试剂进行的所有性能验证的研究资料，包括具体的试验方法（操作步骤）、内控标准、实验数据、统计分析等详细资料。对于结核分枝杆菌复合群核酸定性检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1.最低检测限（分析灵敏度）

1.1 最低检测限的确定

建议使用结核分枝杆菌标准菌株、牛结核分枝杆菌标准菌株或 BCG 标准菌株（如适用）的梯度稀释液来确定最低检测限。每个梯度进行不少于 20 次的重复检测，将具有 95%阳性检出率的菌株浓度作为最低检测限。应明确每份菌株的来源、基因型特性、浓度、制备方法等信息。企业可采用铺板计数细菌集落形成单位（colony forming unit，CFU）的方法进行菌株浓度的确认，以 CFU/mL 作为菌株浓度的表示方式；也可采用国家参考品对菌株浓度进行标定，以“个菌/mL”作为菌株浓度的表示方式。

为确定痰样本的最低检测限，建议将已知浓度的菌株与结核

分枝杆菌复合群阴性的痰样本进行混合，完全按照申报试剂的操作步骤对此“制备痰液”进行样本前处理、核酸提取/纯化、扩增等。对结核分枝杆菌复合群阴性痰样本的确认，应采用涂片、培养鉴定、临床诊断和其他已上市的核酸检测试剂盒进行联合确认。最低检测限的浓度应是“制备痰液”的最终菌株浓度。

1.2 最低检测限的验证

应在最低检测限的菌株浓度对结核分枝杆菌、牛结核分枝杆菌或 BCG 菌株（如适用）进行至少 20 次的重复试验验证，每种菌株的阳性检出率为 95%。企业应能够提供用于最低检测限验证的各个菌株的来源、制备方法及浓度等信息。“最低检测限的验证”的试验方法可参考“最低检测限的确定”。

2.分析特异性

2.1 交叉反应

用于结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面：核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状、采样部位正常寄生或易并发的其他病原体。主要包括：非结核分枝杆菌复合群（NTM）、常见的口腔和呼吸道共生的病原体等，具体目录参见表 1 和表 2。

建议在病原体感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。建议进行交叉反应验证的分枝杆菌、细菌或者真菌的最低浓度为 10^6 CFU/mL；进行交叉反应验证的病毒的最低浓度为 10^5 PFU/mL（plaque forming unit，PFU，空斑形成单位）。应提供用

依据中国器审中心网站公开文本整理

于交叉反应验证的病原体的制备方法、来源、种属和浓度等信息。

对于某些难以培养或者因为生物安全性无法培养的病原体，可采用病原体核酸样本进行交叉反应的验证。应提供用于交叉反应验证的病原体核酸的来源、组成和浓度等信息。采用病原体核酸样本进行试验时，应将核酸样本视为实际使用过程中参与PCR反应的核酸样本，根据试剂说明书的要求配制PCR反应体系，进行扩增。

有关交叉反应验证的信息应以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中体现。

表1　用于交叉反应研究的其他分枝杆菌

（非结核分枝杆菌复合群的其他分枝杆菌）

堪萨斯分枝杆菌	苏加分枝杆菌
海分枝杆菌	龟分枝杆菌
土地分枝杆菌	偶发分枝杆菌
次要分枝杆菌	耻垢分枝杆菌
溃疡分枝杆菌	脓肿分枝杆菌
戈登分枝杆菌	胃分枝杆菌
蟾蜍分枝杆菌	胞内分枝杆菌
鸟分枝杆菌	草分枝杆菌
瘰疬分枝杆菌	

注:表中所列细菌均应进行验证。

表2　用于交叉反应研究的其他病原体

肺炎链球菌	金黄色葡萄球菌
流感嗜血杆菌	诺卡氏菌
大肠杆菌	绿脓杆菌
表皮葡萄球菌	白色念珠菌
隐球菌	人类副流感病毒（1、2 和 3 型）
人流感病毒（A 型和 B 型）	

注:表中所列病原体均应进行验证。

2.2 干扰物质

潜在的干扰物质主要包括：内源性物质（如血液、粘液、人细胞等）和外源性药物。

建议使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证，另外，建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(最差条件)条件下进行评价。对于常见药物干扰试验，建议参照相应药物药代动力学研究确定的治疗药物浓度添加相应药物进行干扰验证。

表 3　用于干扰研究的外源性药物

异烟肼	乙胺丁醇
利福平	吡嗪酰胺
卡那霉素	链霉素
抗生素（如：阿莫西林、左氧氟沙星）	抗病毒药（如：扎那米韦）
鼻腔喷雾剂或滴鼻剂(如：肾上腺素、羟甲唑啉、含防腐剂的氯化钠溶液)	鼻腔糖皮质激素（如：倍氯米松、地塞米松、氟尼缩松、曲安西龙、布地奈德、莫美他松、氟替卡松）
鼻用软膏类（如：莫匹罗星）	

注: 表中所列外源性药物均应进行验证，括号内至少选做一种。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.精密度

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体实验方法可以参考国内或国外的相关文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对申报试剂的精密度评价主要包括以下要求。

3.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂（包括提取/纯化组分和 PCR 组分）本身的影响外，还应对不同的适用机型（如 PCR 分析仪）、操作者、地点等要素进行相关的验证。

3.2 合理的精密度评价周期，例如：为期至少 12 天的检测，每天至少由 2 人完成不少于 2 次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

3.3 建议采用结核分枝杆菌标准菌株（“3.3.1 阴性样本”不适用）作为样本，在以下 3 个浓度水平进行验证：

3.3.1 阴性样本：不含结核分枝杆菌标准菌株的样本，阴性检出率应为 100%（n≥20）。

3.3.2 弱阳性样本：结核分枝杆菌标准菌株浓度略高于试剂盒的最低检测限，阳性检出率应高于 95%（n≥20）。

3.3.3 中等阳性样本：结核分枝杆菌标准菌株浓度约为最低

检测限的 2 倍或 3 倍，阳性检出率为 100%且 CV≤15%（n≥20）。

4.反应性（包容性）

应证明申报试剂可以检测代表不同基因多态性的结核分枝杆菌复合群菌株。应至少对结核分枝杆菌、牛结核分枝杆菌或 BCG 菌株(如适用)、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌进行验证。应采用略高于最低检测限浓度的结核分枝杆菌复合群菌株进行研究。应提供各个菌株的来源、菌株特性及浓度等信息。应证明所有采用的菌株含有靶核酸序列。

5.不同样本类型、样本前处理方法、核酸提取/纯化方法的分析性能资料要求

由于痰和支气管肺泡灌洗液样本之间差异较大，如申报试剂同时包括这两种样本类型，申请人应提交每种样本类型的全项目分析性能评估资料。

对于每种样本类型而言，申请人应提交适用的样本前处理方法（进行全项目分析性能评估的样本前处理方法除外）与后续试验配合进行的性能试验（至少包括最低检测限项目），以证明不同的样本前处理方法不会影响检测结果。

对于每种样本类型而言，申请人应提供适用的核酸提取/纯化方法（进行全项目分析性能评估的核酸提取/纯化方法除外）与后续试验配合进行的性能试验（至少包括最低检测限和精密性项目），以证明不同的核酸提取/纯化方法不会影响检测结果。

如果申报试剂同时适用于几种不同的临床样本类型、样本前

依据中国器审中心网站公开文本整理

处理方法和核酸提取/纯化方法，每种样本类型应明确其适用的样本前处理方法（一种或几种）和核酸提取/纯化方法（一种或几种）。如果申报试剂最终仅保留某种样本类型、某种样本前处理方法和某种核酸提取/纯化方法，分析性能评估资料应采用该组合进行。

6.注意事项

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的至少三批全性能评估资料。

（五）阳性判断值确定资料

对于此类试剂，阳性判断值确定资料主要是指 Ct 值的确认资料，建议申请人采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式确定申报试剂用于结果判断的临界值。有关 ROC 曲线分析的细节，请参考国内外相关的文件。如存在灰区，应提交灰区上下限确定的详细的研究资料。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开封稳定性及冻融次数限制等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

申请人应对样本稳定性进行研究，主要包括冷藏和冷冻两种条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内选择 3—5 个温

度点（应至少包括范围的上限和下限温度），每间隔一定的时间段对储存样本进行分析性能验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。用于样本稳定性研究的样本应包括最低检测限浓度的样本。除了定性结果之外，还需要提供原始信号的分析，如 Ct。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（七）临床试验

1.临床试验机构的选择

申请人应当选定不少于 3 家（含 3 家）临床试验机构，按照有关规定开展临床试验。临床试验机构应获得国家食品药品监督管理总局资质认可。申请人应根据产品特点及其预期用途，综合不同地区人种、流行病学背景、病原微生物的特性等因素选择临床试验机构。临床试验机构必须具有与申报试剂相适应的专业技术人员及仪器设备，并能够确保该项试验的实施。

2.临床试验样本的选择和样本量

临床试验对象的选择应满足如下条件：（1）具有肺结核症状/体征的疑似肺结核患者病例，不建议选择正常健康人群；（2）最终临床诊断为肺结核患者的病例不少于 350 例，并且涂片阴性的肺结核患者占所有肺结核患者的比例应不小于 50%；（3）应包括其他易混淆疾病的病例（最终临床诊断确定不是肺结核），以对申报试剂的特异性进行评价，此部分病例不少于 150 例；（4）每个临床试验对象的临床样本应足量，以便同时进行申报试剂、对比试剂和其他合理方法的检测。

依据中国器审中心网站公开文本整理

鉴于痰和支气管肺泡灌洗液样本之间的差异较大，如果申报试剂同时适用于两种样本类型，每种样本类型的例数不少于500例。

临床试验应以新鲜样本为主，如采用冻存样本应另行说明。

如果某种样本类型适用于多种样本前处理方法，应进行不少于150例同源样本的对比试验，证明不同的样本前处理方法不会影响检测结果。其中，最终临床诊断为肺结核患者的病例不少于100例，涂片阴性的肺结核患者占所有肺结核患者的比例不小于50%，其他易混淆疾病的病例（最终临床诊断确定不是肺结核）不少于50例。

如果某种样本类型适用于多种核酸提取/纯化方法，应进行不少于150例同源样本的对比试验，证明不同的核酸提取/纯化方法不会影响检测结果。其中，最终临床诊断为肺结核患者的病例不少于100例，涂片阴性的肺结核患者占所有肺结核患者的比例不小于50%，其他易混淆疾病的病例（最终临床诊断确定不是肺结核）不少于50例。

3.对比试剂的选择

3.1 对于“已有同品种批准上市”试剂的临床试验，申请人可按照法规要求选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用申报试剂与对比试剂进行比较研究试验，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。同时，申请人还应选择一定数量的临床样本进行申报试剂与培养鉴定方法的对比研究，每种样本类型不少于100例，其中涂片阴性和阳性

各至少 50 例。培养方法可采用传统的固体培养方法或临床普遍认可的液体培养方法，菌种鉴定方法可采用对硝基苯甲酸（p-methylbenzylsulfonyl，PNB）、测序、高性能的液相层析、质谱、或其他已上市的核酸检测试剂盒方法。临床研究报告应对采用的培养鉴定方法做详细介绍。

3.2 对于无法选择对比试剂的新结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂，其临床试验应选择培养鉴定和/或核酸序列测定（测序）方法作为对比方法，总例数不少于 500 例。

3.2.1 有关培养鉴定方法的要求同 3.1。

3.2.2 临床研究报告应对选用的测序方法做详细介绍。申请人应提供以下关于测序部分的详细试验资料，需由临床试验机构签章确认。

3.2.2.1 测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

3.2.2.2 测序方法所用引物相关信息，如核酸序列选择、分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应合理涵盖申报试剂扩增的靶核酸区段。

3.2.2.3 对所选测序方法的分析性能进行合理验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与申报试剂的相关性能进行适当比对分析。

3.2.2.4 测序方法应建立合理的阳性和阴性质控品，以对临床样本的检测结果进行质量控制。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.2.2.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

如果申报试剂同时适用于几种不同的临床样本类型、样本前处理方法和核酸提取/纯化方法，每种样本类型应明确规定其适用的样本前处理方法（一种或几种）和核酸提取/纯化方法（一种或几种）。如果申报试剂最终仅保留某种样本类型、某种样本前处理方法和某种核酸提取/纯化方法，临床试验应采用该组合进行。

4.临床试验方法、临床数据及统计分析

4.1 应在临床试验方案或者临床试验报告中详细描述申报试剂和对比试剂的具体操作步骤。应明确每个试验阴阳性的判定标准，特别应明确何为培养鉴定的阴阳性。

4.2 在临床报告中，以列表的方式，明确：总样本例数、临床诊断为肺结核的患者总例数、涂片阴性的肺结核患者例数、涂片阳性的肺结核患者例数、非结核的其他呼吸道疾病患者与易混淆疾病样本例数，以判断病例选择的科学合理性。

4.3 临床试验数据应以列表的方式表示，包括每个样本的涂片结果、临床诊断结果、申报试剂的结果、对比试剂的结果。

4.4 对临床试验数据的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、受试者工作特征（ROC）曲线分析、阴性/阳性符合率等。

4.5 申报试剂对涂片阴性的肺结核患者应有一定的检出率；申报试剂对涂片阳性肺结核患者的检出率至少为 90%；申报试剂的临床特异性至少为 90%。

4.6 临床试验中的某些样本，采用申报试剂检测时为阳性，采用培养鉴定方法检测时为阴性，出现这种情况的原因有：样本前处理导致结核菌的培养受抑制；样本中结核菌的浓度过低。这可能导致申报试剂的特异性低。因此，在进行 4.4 统计分析的同时，建议进行申报试剂与最终临床诊断的对比统计分析，以客观地反应申报试剂的临床特异性。

对于申报试剂与对比试剂（或对比方法）的等效性评价，常选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床试验方案中应明确统计检验假设，即评价申报试剂与对比试剂（或对比方法）是否等效的标准。

5.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂检测结果不一致的样本，应采用金标准或其他合理方法进行复核，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

6.临床试验方案

临床试验实施前，研究者应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床试验方案。各临床试验机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位

依据中国器审中心网站公开文本整理

的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的样本入选/排除标准，任何已经入选的样本再被排除出临床试验都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各临床试验机构选用的对比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，申报试剂的样本类型不应超越对比试剂对样本类型的检测要求。

7.临床试验报告的撰写

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床试验报告中对以下内容进行详述。

7.1 临床试验总体设计及方案描述

7.1.1 临床试验的整体管理情况、临床试验机构选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

7.1.2 病例的纳入/排除标准。

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存；痰液的培养、鉴定方法；培养鉴定阴性、阳性的具体涵义等。

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

7.2 具体临床试验情况

7.2.1 申报试剂和对比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

7.2.2 对各试验机构的病例数等情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

7.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、质控品运行情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本的保存条件、结果不一致样本的校验等。

7.3 统计学分析

7.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或其他合理方法的复核以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

7.3.2 阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其 95%（或 99%）的置信区间。

7.3.3 以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

7.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床试验有无特别说明，最后得出临床试验结论。

（八）产品技术要求

产品技术要求应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的相关规定。申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的有关要求，编写产品技术要求，内容主要

依据中国器审中心网站公开文本整理

包含产品性能指标和检验方法，并在附录中明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。

产品技术要求中的产品性能指标应与说明书中相关内容保持一致。如申报试剂已有相应的国家或行业标准发布，则产品技术要求不得低于上述标准要求。

（九）注册检验

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行连续三个生产批次样品的注册检测。如申报试剂有适用的国家参考品，应采用国家参考品进行注册检验，并符合国家参考品的相关要求。

（十）产品说明书

产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书一致，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地编制说明书。

1.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

1.1 试剂盒用于体外定性检测人 xx 样本中的结核分枝杆菌复合群核酸。

1.2 简单介绍结核分枝杆菌复合群包括哪些种的细菌、致病性、感染后的临床表现，靶核酸序列的特征（名称和基因位置等）及选择依据，其他病原体（如：非结核分枝杆菌 NTM）中是否存在靶核酸序列。

1.3 待测人群特征介绍：具有肺结核相关体征/症状和 X 线检查结果的疑似结核病患者、地域要求或年龄限制（如有）等。

1.4 强调：实验操作人员应接受过基因扩增或分子生物学方法检测的专业培训，具备相关的实验操作资格，实验室应具备相应的生物安全防护条件。

2.【主要组成成分】

2.1 说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

2.2 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组份，企业应列出相关试剂/耗材的名称、货号及其他相关信息。

2.3 如果试剂盒中不包含用于核酸提取/纯化的试剂组份，则应在此注明经过验证后推荐配合使用的商品化核酸提取/纯化试剂盒的生产企业、产品名称以及产品货号、医疗器械注册证号等详细信息。

3.【检验原理】

3.1 对试剂盒检测的靶核酸序列进行详细描述（名称和基因位置等），对不同样品反应管组合、对照设置及荧光信号检测原理等进行逐项介绍。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.2 核酸提取/纯化方法、原理等。

3.3 试剂盒技术原理的详细介绍，建议结合适当图示进行说明。如反应体系中添加了相关的防污染组分（如 UNG 酶），也应对其作用机理作适当介绍。

4.【储存条件及有效期】

说明试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、复融稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等，应明确具体的储存条件及有效期。

5.【样本要求】重点明确以下内容：

5.1 样本的收集：应参照《临床技术操作规范（结核病分册）》（中华医学会编著）或者《结核病诊断实验室检验规程》（中国防痨协会基础专业委员会编著）现行有效版本推荐的采样要求，并详细描述采样步骤和注意事项。

5.2 临床样本的前处理（如适用）：应参考《临床技术操作规范（结核病分册）》（中华医学会编著）或者《结核病诊断实验室检验规程》（中国防痨协会基础专业委员会编著）现行有效版本推荐的前处理方法，尤其是痰标本，如碱处理-直接法、N-乙酰-L-半胱氨酸（NALC）-NaOH 法等，详细描述具体的前处理方法。

5.3 样本的其他处理、运送和保存：明确核酸提取/纯化前的其他处理（如离心、洗涤等）、保存条件及期限（短期、长期）、运送条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否需要恢复至室温，冻融次数的限制。

6.【适用仪器】所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

7.【检验方法】详细说明实验操作的各个步骤，包括：

7.1 实验条件：实验室分区、实验环境的温度、湿度、空调气流方向控制等注意事项。

7.2 试剂配制方法、注意事项。

7.3 详述待测样本及相关对照核酸提取/纯化的条件、步骤及注意事项（如适用）。

7.4 扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

7.5 PCR 各阶段的温度、时间设置、循环数设置或相应的自动化检测程序及相关注意事项。

7.6 仪器设置：特殊参数、结合探针的荧光素标记情况、对待测基因及内标的荧光通道选择。

7.7 基线、循环阈值（Ct 值）的选择方法或相应的自动化检测程序。

8.【检验结果的解释】

结合阳性对照、阴性对照、内对照（内标）、核酸提取/纯化对照（如适用）以及样本管检测结果的 Ct 值，以列表的形式对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。如存在检测灰区，应详述对于灰区结果的处理方式。

9.【检验方法的局限性】

9.1 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.2 有关假阴性结果的可能性分析

9.2.1 不合理的样本采集、运送及处理、样本中细菌含量过低均有可能导致假阴性结果。

9.2.2 待测靶核酸的变异或其他原因导致的序列改变可能会导致假阴性结果。

9.2.3 未经验证的其他干扰或 PCR 抑制因子等可能会导致假阴性结果（如有）。

9.3 有关假阳性结果的可能性分析

除结核分枝杆菌复合群外，其他病原体可能含有靶核酸序列，因而导致假阳性，列出可能导致假阳性结果的病原体目录。

10.【产品性能指标】详述以下性能指标：

10.1 对国家参考品检测的符合情况，简要描述采用国家参考品进行检测的结果（如适用）。

10.2 最低检测限：说明试剂的最低检出浓度，简单介绍最低检测限的试验方法及结果。

10.3 企业阳性、阴性参考品的检测符合情况，简单介绍阴阳性参考品的组成、浓度和符合率结果等信息。

10.4 精密度：精密度参考品的组成、浓度及结果。

10.5 分析特异性

10.5.1 交叉反应：对出现在相应临床标本中可能产生交叉反应的其他病原体的验证情况，建议以列表的方式明确经过交叉反应验证的病原体名称、菌株特性、浓度等信息；

10.5.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血液、粘液或药物等；

10.6 对比试验研究（如有）：简要介绍对比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

10.7 境外（如适用）和境内临床试验数据总结。

11【注意事项】应至少包括以下内容：

11.1 有关人源组份（如有）的警告，如：试剂盒内 xx 组份可能含有人源物质，虽已经通过了 HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab 等项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

11.2 临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》（卫办医政发〔2010〕194 号，或现行有效版本）等有关分子生物学实验室、临床基因扩增实验室的管理规范执行。

三、名词解释

1.聚合酶链式反应 polymerase chain reaction, PCR

聚合酶链式反应或多聚酶链式反应是一种对特定的 DNA 或 RNA 片段在体外进行快速扩增的方法。由变性—退火—延伸三个基本反应步骤构成。

2.荧光探针 PCR

在 PCR 过程中利用荧光染料释放的荧光能量的变化直接反映出 PCR 扩增产物量的变化，并通过对荧光的采集和分析以达到对原始模板量进行分析的 PCR。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.分析特异性 analytical specificity

测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。注：潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物。

4.精密度 precision

在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

5.最低检测限 detection limit, limit of detection

样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测量的最低值。

6.阈值循环数 cycle threshold, Ct

实时监测扩增过程中，反应管内的荧光信号到达指数扩增时经历的循环周期数。主要的计算方式是以扩增过程前 3 到 15 个循环的荧光值的 10 倍标准差为阈值，当荧光值超过阈值时的循环数则为阈值循环数（Ct）。

7.内标 internal control

在同一反应管中与靶序列共同扩增的一段非靶序列分子，其目的是鉴别仪器故障、试剂因素、聚合酶活性因素或样本中存在抑制物等造成的结果不理想的原因。

附件 3

影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则（2015 年修订版）

本指导原则旨在指导注册申请人对影像型超声诊断设备（第三类）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对影像型超声诊断设备（第三类）的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

本指导原则是国家食品药品监督管理局 2010 年发布的《影像型超声诊断设备（第三类）产品注册技术审查指导原则》的修订版。本次修订主要涉及以下内容：（一）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

依据中国器审中心网站公开文本整理

药品监督管理总局公告2014年第43号）的要求重新设置章节。（二）删除了与《医疗器械临床评价技术指导原则》有差异的减免临床试验的相关内容。(三)删除了43号公告覆盖的部分要求，例如消毒和灭菌相关信息、设计和生产过程相关信息等。（四）删除了软件相关要求，直接采用《医疗器械软件注册技术审查指导原则》。（五）对注册单元划分、检测单元划分等内容进行了修改。（六）修改了超声内窥镜探头的相关要求。（七）增加了部分国家/行业标准的引用、探头有效期研究要求、声能安全研究要求和产品技术要求中规格信息要求等内容。

一、范围

本指导原则适用于第三类影像型超声诊断设备的注册申报，包括二维灰阶成像系统(俗称“黑白超”)和彩色多普勒血流成像系统(俗称“彩超”)，类别代号为6823；不包括血管内超声系统（IVUS）和眼科B超。其中，彩色多普勒血流成像系统由二维灰阶成像、频谱多普勒和彩色血流成像等部分构成。第二类影像型超声诊断设备中的彩色多普勒血流成像系统，可参照本指导原则中适用的部分。

本指导原则仅给出临床试验的要求，不包含其他形式的临床评价要求，不包含延续注册和注册变更申报资料的要求，延续注册和注册变更申报资料可参考本指导原则中适用的内容。

二、基本要求

（一）综述资料

1.产品描述

应当包括对设备及其部件进行全面评价所需的基本信息，包含但不限于以下内容：

（1）整机总体构造的详细描述，包括所有组成部分，并给出有标记的图示（如图表、照片和图纸），图示应清楚地标识关键部件/组件，其中包括充分的解释来方便理解这些图示。

（2）对使用者可接触的所有控制装置的说明，包括：控制设置范围，缺省值（如有）。

（3）产品工作框图（应包括所有应用部分，以及信号输入和输出部分）。

（4）应给出设备具有的物理通道数（包括发射通道数和接收通道数）。

（5）所采用的声束形成器类型（全模拟、接收数字、全数字波束形成器）。

（6）应给出软件结构、功能的描述。

（7）提供产品可进行的各种临床(生物学)测量的项目名称。

（8）设备的所有成像模式、功能（如 B 模式、M 模式、B+M 模式、脉冲多普勒模式、连续多普勒模式、组织多普勒成像模式、能量多普勒、组织谐波成像、造影谐波成像、三维成像、复合成像、静态/准静态弹性成像、剪切波弹性成像、造影成像、图像融合/导航功能等），对于市场上同类常规产品的创新性功能技术、设计、功能和应用，应包括其原理和临床应用价值的介绍。

（9）对所有组件的全面描述，至少包括：

①每个探头的类型（例如，机械扇扫、平面线阵、相控阵、

依据中国器审中心网站公开文本整理

凸阵、环阵等）和型号；

②各探头的使用方式（如体表、腔内、术中等）；

③探头在各单一模式和组合模式下的运行，包括但不限于：

a)单元式探头的总体结构及换能元件和探头尺寸；

b)阵列探头的总体结构、尺寸及阵元总数；

c)单个阵元的尺寸及阵元排列方式；

d)单个脉冲一次激活的最大阵元数（适用时）；

e)探头的频率参数（与 GB10152 中要求一致）。

④定性描述可以引起辐射场改变的所有操作控制，如：输出强度、脉冲重复频率、焦距、扇形开角、帧率、脉冲持续时间、扫描深度和取样区尺寸等；

⑤配接每一探头时的声输出公布和显示情况；

⑥所有其他应用的实现方法和临床意义（例如生理信号结合 B 型图像用于心脏检查）；

⑦所有附件、配件的列表；

⑧拟配合使用的设备或部件,并应对接口进行描述。

2.适用范围和禁忌症

写明每个探头的所有临床适用范围，并明确每个探头每个适用范围所支持的成像模式、功能，以表格形式列出，格式可参考附录 I 临床适用范围表格。

（二）研究资料

1.产品性能研究

（1）应包含配接每一个探头时的性能。

（2）提供设备可进行的所有测量的测量准确度以及可保持该准确度的预期范围。应当对测定每种精度的测试方法（如仿组织超声体模、多普勒体模与仿血流控制系统、弦线式多普勒试件等）进行说明并给出其合理性依据。

2.灭菌/消毒工艺研究

根据探头和其应用部分的使用方式（例如体表、腔内、术中、神经外科、介入等）和是否为一次性使用等特性确定的消毒或灭菌级别。

3.产品有效期和包装研究

应分别对各探头及系统的有效期及包装进行研究。

4.软件研究

应按照《医疗器械软件注册申报资料指导原则》的要求提交软件相关资料。

5.声能安全研究

声能安全，在满足 GB 9706.9 的基础上，还应规定声能输出的限值，以确保其安全性。应对声能输出限值设置的合理性进行分析，明确设定的依据，并提交设备实际声能输出能够满足限值要求的验证报告。限值的设定及测试的方法应参考业界通用的准则。

（三）临床评价资料

应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提交临床评价资料。本部分给出临床试验的相关要求。

对于体表探头的临床试验，应选择已上市的同类仪器作为对

依据中国器审中心网站公开文本整理

照。评价图像的一致率、图像优良率和机器使用安全性、稳定性。具体要求参见附录II 临床要求。

腔内探头的临床试验应采用平行对照,每组单独评价仪器及探头的安全性与有效性。评价图像的一致率和机器使用安全性、稳定性。具体要求参见附录III《腔内探头的临床试验方法》。

（四）产品风险分析资料

应提供风险分析和管理概述，应包括一份在风险分析过程中风险总结和如何将这些风险已经控制在一个可接受程度的相关内容，应为生产企业风险管理计划的一部分。

具体要求参见附录Ⅳ 风险管理要求。

（五）产品技术要求

应明确产品规格相关信息，可以附录的形式提供，包含但不限于：

（1）影像型超声诊断设备产品型号/规格及其划分说明。

（2）对同一注册单元中存在多种型号和/或规格的产品，应明确各型号及各规格之间的所有区别(必要时可附相应图示进行说明)。产品型号/规格应包含但不限于以下信息：

①完整的产品描述，包括产品的外观结构图、原理框图（应明确发射和接收物理通道数、声束形成器类型等信息)、基本安全特征及电气绝缘图、电磁兼容的分类分组信息等；

②所有可配置探头的信息，包括探头的型号、技术规格（包括探头的类型、总体结构、尺寸及阵元总数、单个阵元的尺寸及阵元排列方式、声透镜材料、阵元材料等)；

③每个探头的所有临床适用范围，并明确每个探头每个适用范围所支持的成像模式、功能，以表格形式列出，格式可参考附录 I 临床适用范围表格；

④预期与患者接触部分材料。

⑤主机电源组件或电源适配器的规格型号；

⑥所有可配置的外部设备，包括视频打印机、图像存储装置等；

⑦主机配置显示器的类型和尺寸；

⑧可以引起声辐射区域发生改变的操作控制。

2.安全要求，至少包括以下要求：

（1）电气安全应当符合 GB 9706.1 《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》、GB 9706.9 《医用电气设备 医用超声诊断和监护设备专用安全要求》、YY 0505《医用电气设备 第 1—2 部分 安全通用要求并列标准 电磁兼容 要求和试验》和 GB 9706.15《医用电气设备 第一部分：安全通用要求 1.并列标准：医用电气系统安全要求》（若适用）的要求。

（2）声输出应当符合标准 GB 9706.9 《医用电气设备 医用超声诊断和监护设备专用安全要求》的要求。

（3）若具有附加了超声成像之外其他成像方式的经食道探头、腹腔镜探头等超声内窥镜探头或具有内窥镜下使用的的超声探头，应当符合 GB 9706.19《医用电气设备 第 2 部分：内窥镜设备安全专用要求》的适用要求。

3.产品性能要求，至少包括以下要求：

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）应当符合 GB 10152《B 型超声诊断设备》和 YY0767《超声彩色血流成像系统》的要求。

（2）若具有用于颅内血管的多普勒探头，应当符合 YY 0593《超声经颅多普勒血流分析仪》的相关要求，若具有用于外周血管的多普勒探头，应参照该标准的相关要求。

（3）若具有超声内窥镜探头或具有内窥镜下使用的超声探头，应当考虑 GB 11244《医用内窥镜及附件通用要求》、YY 0068《医用内窥镜 硬性内窥镜》系列标准等内窥镜标准的适用性。经食道探头应参照标准 YY 1028《纤维上消化道内窥镜》制定相关的性能指标。

（4）具有 ECG 信号检测单元的设备，应给出相关性能指标的要求，可参照标准 YY 1079《心电监护仪》等标准的相关内容。

（5）配有脚踏开关的设备，应符合 YY91057《医用脚踏开关通用技术要求》的要求。

（六）注册单元划分

二维灰阶成像系统和彩色多普勒血流成像系统应划分为不同的注册单元。

超声成像系统中的移动式设备和携带式设备应划分为不同的注册单元。

在满足上述两项要求的前提下，软件平台相同，硬件平台结构相似，外形结构相似，设备配备的超声换能器类型基本类似，主要性能指标相近，但在产品功能和外观布局上存在一定差异，其他所有型号产品在工作模式、产品组成和功能上基本为某一型

号的子集，这些型号的产品可作为一个注册单元。

注：若主体成像功能在携带式设备内实现，通过推车实现扩展功能（例如，增加连接探头数量、增加外接显示器、连接打印机、增加供电电源等），可与此携带式设备作为同一个注册单元。

（七）检测单元划分

对于同一个注册单元内，可以划分为不同的检测单元。

对相同类型的设备，按照下列原则划分检测单元：

1.设备电源组件完全相同，典型型号之外的其他型号采用的工作模式种类为典型型号的子集，外形结构相似，设备配备的显示器基本类似，典型型号之外的其他型号的超声探头类型为典型型号的子集，主要性能指标相近，仅在产品功能和外观布局上存在一定差异的系列设备，可划分为同一检测单元；

2.设备电源组件相同，采用的工作模式种类不同，设备配备的超声探头类型存在差异，且工作模式的种类及探头类型不能作为某一产品型号所采用的工作模式或探头类型的子集，应划分为不同的检测单元；

3.设备电源组件相同，外形结构差异较大，应划分为不同的检测单元；

4.设备电源组件不同，应划分为不同的检测单元；

5.性能试验和安全试验应包括拟申报范围内的所有型号探头。电磁兼容试验发射试验中的“传导发射”、“辐射发射”及抗扰度试验中的“静电放电”、“射频电磁场辐射”、“电快速瞬变脉冲群”、“射频场感应的传导骚扰”应至少选择每类探头中预期最

依据中国器审中心网站公开文本整理

不利的一个型号，发射试验中的“谐波失真”、“电压波动和闪烁”及抗扰度试验中的“浪涌”、“在电源供电输入线上的电压暂降、短时中断和电压变化”、“工频磁场”应选择预期最不利的一个代表探头。

注：1.检测的型号应能覆盖同一检测单元内其他型号。应同时提交检测型号选择的原因分析。2.电磁兼容检测报告产品组成应能包含所有型号的探头。3.电磁兼容试验按照预期最不利的试验条件设置样机的运行模式。

（八）产品说明书和最小销售单元的标签样稿

1.应当提供拟申报范围内所有型号的说明书，应覆盖所申请的所有组成部分。

2. 应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》、GB 10152、GB 9706.1 和 GB 9706.9 等适用标准中的要求，且至少应包括以下内容：

（1）产品组成、规格、型号。

（2）操作手册中应包含有关器械使用的临床说明。应对器械适应症做出规定。写明每个探头所有模式、功能的临床适用范围，可以表格形式列出，格式可参考附录Ⅰ 临床适用范围表格。

（3）应详细规定禁忌症（如适用）、警告、警惕以及处方器械声明(说明应在合法管理设备从业者指导下安全使用所声称的功能)。包括但不限于：

①依据 ALARA 原则（As Low As Reasonably Achievable,合理可行尽量低原则）谨慎进行超声检查的注意事项；

②器械“不用于胎儿”、“不用于眼部”的注意（若适用）；

③器械在发生故障时的警告说明，显示屏或其他系统的反应；

④使用含气型超声造影剂进行检查或研究（如血流灌注）时应予以注意的警示，例如在诊断常用的机械指数（MI）值时观察到心律失常等不良事件；

⑤支持特殊诊断的声明的适当数据。

（4）确定与设备兼容的附件、工具和部件。提供附件的技术规格。当推荐使用探头护套时，应当讨论天然乳胶安全问题。

（5）声输出公布相关内容，应当符合 GB 9706.9 《医用电气设备 医用超声诊断和监护设备专用安全要求》的要求。并应公布声能输出的限值。

（6）介绍设备在使用前的准备方法和使用后的维护方法，包括所有部件贮藏、清洁、消毒和灭菌（如适用）的相关内容。

①建议使用合法上市的液体消毒或灭菌清洁剂过程时，明确该清洁剂的要求，或者说明使用方法与该清洁剂的说明书一致。

②对于可重复使用的设备，当介绍清洁、低水平消毒、高水平消毒或灭菌等步骤时，应向使用者提供详细的指导。

（7）根据探头的预期用途（如经直肠、经食道、术中、经阴道等），应在说明书中增加安全性和有效性相关内容。神经外科的术中探头（如与硬脑脊膜或任何颅内组织接触的探头）应在说明书中给出以下附加标识：

①建议使用经消毒的非热原质的护套或外壳；

②警告在患有或疑似患有克雅氏病（CJD）的病人身上使用

依据中国器审中心网站公开文本整理

探头所潜在的问题。护套并不能有效防止探头污染。暴露在患有或疑似 CJD 或 vCJD（变异型克雅氏病）患者中枢神经系统组织的探头应予销毁，因为探头无法充分消毒。

3.对于包含在说明书的产品组成、规格型号中，但未拟在中国上市的部件，制造商应当出具这些部件不在拟申报范围内的声明，并在说明书上说明。

4.与申报产品一起使用的其他医疗器械或不属于医疗器械的产品的描述，在说明书中应要求所连接设备应符合相应的安全标准，并要求与该器械连接使用组成的系统所应符合相应的安全标准，及其他必要的信息。

5.应给出系统的有效期。

附录 I

临床适用范围表格

系统：_____

探头：_____

预期用途：超声诊断成像或人体血流分析

	临床应用	工作模式、功能						
	特定应用	B	M	PWD	CWD	彩色多普勒	组合式（指明）	其他（指明）
胎儿成像及其他	胎儿							
	腹部							
	术中（指明）							
	术中（神经）							
	腹腔镜							
	儿科							
	小器官（指明）							
	新生儿头部							
	成人头部							
	经直肠							
	经阴道							
	经尿道							
	经食道（非心脏）							
	肌肉-骨骼(传统的)							
	肌肉-骨骼(表皮上)							
	血管内							
	其他（指明）							
心脏	成人心脏							
	小儿心脏							
	血管内（心脏）							
	经食道（心脏）							
	心脏内							
	其他（指明）							
血管	经颅							

依据中国器审中心网站公开文本整理

	外围血管							
	其他（指明）							

*其他工作模式、功能实例可能包括：A 模式、振幅多普勒、3D 成像、谐波成像、组织运动多普勒、彩色速度成像、复合成像、静态/准静态弹性成像、剪切波弹性成像、造影成像、图像融合/导航功能等。

注：本表格仅为参考，申请者可根据自己产品特性，参照该表格的格式，编写适用于所申报产品的表格。

附录 II

临床要求

一、临床试验目的

评价该医疗器械临床使用的安全性、有效性和稳定性。

二、临床试验方法

本部分适用于体表探头，腔内探头的临床试验方法，详见附录III。

注：由于伦理及临床可操作性原因，胎儿的三维成像探头、新生儿探头及儿童探头的研究设计均可采用平行对照。

（一）临床试验方案

临床试验应有专门设计的临床试验方案。

1.临床方案应包含内容

试验目的，研究假设，试验方法，受试者的选择，适应症，安全性评价指标及评价方法，潜在伤害的观察，试验起止时间、质量控制措施、数据管理及统计分析方法等)。临床试验方案的设计应由厂家、临床专家和统计学专家共同完成。统计分析人员应全程参与临床试验（包括：方案设计、试验实施、数据管理、统计分析及统计分析报告）

2.对照要求

应选择已上市的同类机型作为对照。

应提供对照机型的信息，如厂家、型号、已使用年限等。对照机建议使用目前在所研究适应症上临床诊断效果确证、使用状况良好的机型，不得使用已停产或淘汰的机型。

3.入选受试者要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）超声检查阳性患者比例不得低于30%；

（2）体型分布应均衡合理；

（3）年龄分布应均衡合理；

（4）儿童探头受试者年龄应不超过8岁；

（5）如预期用途对性别无特殊要求，上述各组（含亚组）人群性别分布应均衡合理。

（二）临床评价指标

主要评价指标：图像的一致率。

次要评价指标：图像的优良率，机器使用安全性、稳定性。

（三）临床评价标准

1.图像质量评价标准

优良率为“优”和“良”所占的比例。

2.临床试验部位要求

（1）腹部超声成像检查（包括经腹壁的妇产科检查）

试验部位应包括肝脏、胆囊、胰腺和肾脏。

仅适用于经腹壁的妇产科检查，试验部位应包括子宫。

注：腹部应用的每个病例，都应完成肝脏、胆囊、胰腺和肾脏的评价内容。

（2）心脏超声成像检查

对于具有心脏检查功能的探头，进行心脏成像的临床试验。

（3）浅表及小器官超声成像检查

浅表及小器官超声成像检查，可以甲状腺成像为代表。

（4）外周血管

外周血管的超声成像检查，可以颈动脉为代表。

（5）其他部位

对于其他应用部位的检查功能，应对实际应用部位的成像情况进行临床试验。

3.各部位图像具体评估标准

（1）腹部器官评价内容

① 肝脏

a.二维超声声像图

形态轮廓	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
细腻程度	□ 优：细腻 □ 良：较细腻 □ 差：粗糙
管道结构	□ 优：清晰显示四级分支 □ 良：清晰显示三级分支 □ 差：管道结构模糊

b.多普勒超声频谱图（腹主动脉）

边界	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
清晰度	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认
形态	□ 优：搏动性波型清晰、易辨认 □ 良：搏动性波型较清晰、可辨认 □ 差：搏动性波型不清晰、不可辨认

c.彩色多普勒超声血流图像（门静脉）

血管充盈度	□ 优：完全充盈 □ 良：部分充盈 □ 差：不充盈
亮度	□ 优：明亮 □ 良：暗淡 □ 差：无显示
色彩分布	□ 优：均匀 □ 良：比较均匀 □ 差：不均匀
血流实时性	□ 优：同步

依据中国器审中心网站公开文本整理

	□ 良：延迟 □ 差：不同步

② 胆囊和胆管

二维超声声像图

胆囊壁	□ 优：内膜清晰、易辨认 □ 良：内膜较清晰、可辨认 □ 差：内膜不清晰、不可辨认
胆囊腔	□ 优：图像清晰 □ 良：图像较清晰 □ 差：图像不清晰
胆管	□ 优：肝外胆管腔内图像清晰 □ 良：肝外胆管腔内图像较清晰 □ 差：肝外胆管腔内图像不能显示

③ 胰腺

二维超声声像图

形态轮廓	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
细腻程度	□ 优：细腻 □ 良：较细腻 □ 差：粗糙
主胰管	□ 优：清晰显示 □ 良：可显示 □ 差：不清晰

④ 肾脏

a.二维超声声像图

形态轮廓	□ 优：被膜、脂肪囊及筋膜边界清晰、易辨认 □ 良：被膜、脂肪囊及筋膜边界较清晰、可辨认 □ 差：被膜、脂肪囊及筋膜边界不清晰、不可辨认
皮质、髓质显示	□ 优：皮质、髓质显示清晰 □ 良：髓质显示模糊 □ 差：皮质、髓质分辨不清

b.多普勒超声频谱图（肾段动脉）

边缘	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
清晰度	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认
形态	□ 优：搏动性波型清晰、易辨认 □ 良：搏动性波型较清晰、可辨认 □ 差：搏动性波型不清晰、不可辨认

c.彩色多普勒超声血流图像

血管充盈程度	□ 优：小叶间动脉可显示 □ 良：叶间动脉可显示 □ 差：段动脉可显示
色彩分布	□ 优：均匀 □ 良：比较均匀 □ 差：不均匀
血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步

⑤ 子宫

a.二维超声声像图

形态轮廓	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
肌壁图像	□ 优：细腻 □ 良：较细腻 □ 差：粗糙
内膜	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认

b.多普勒超声频谱图（动脉）

边缘	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
清晰度	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认
形态	□ 优：低搏动性波型清晰、易辨认

依据中国器审中心网站公开文本整理

	□ 良：低搏动性波型较清晰、可辨认 □ 差：低搏动性波型不清晰、不可辨认

c.彩色多普勒超声血流图像（动脉）

血流充盈程度	□ 优：完全充盈 □ 良：部分充盈 □ 差：不充盈
彩色亮度	□ 优：明亮 □ 良：暗淡 □ 差：无显示
色彩分布	□ 优：均匀 □ 良：较均匀 □ 差：不均匀
血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步

（2）心脏评价内容

应对心脏应用进行图像质量的评价，评价内容如下：

① 二维超声声像图

心内膜及瓣膜	□ 优：清晰显示 □ 良：较清晰 □ 差：不可显示

② 多普勒超声频谱图（二尖瓣血流）

边缘	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
形态	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认

③ 彩色多普勒超声血流图像

二尖瓣血流	□ 优：彩色血流超过心腔的 2/3，且清晰 □ 良：彩色血流可达心腔的 1/2，且清晰 □ 差：仅在二尖瓣口出现血流信号
二尖瓣血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步
三尖瓣反流 □ 有	□ 优：反流束显示清晰 □ 良：反流束显示不清晰

□ 无	□ 差：不能显示反流

（3）甲状腺评价内容

① 二维超声声像图

形态轮廓	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
细腻程度	□ 优：细腻 □ 良：较细腻 □ 差：粗糙

② 多普勒超声频谱图（甲状腺上动脉）

边缘	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
清晰度	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认
形态	□ 优：搏动性波型清晰、易辨认 □ 良：搏动性波型较清晰、可辨认 □ 差：搏动性波型不清晰、不可辨认

③ 彩色多普勒超声血流图像（甲状腺内血流）

亮度	□ 优：明亮 □ 良：暗淡 □ 差：无显示
色彩分布	□ 优：均匀 □ 良：比较均匀 □ 差：不均匀
血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步

（4）颈动脉

① 二维超声声像图

内膜	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认

② 多普勒超声频谱图

依据中国器审中心网站公开文本整理

边缘	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
清晰度	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认
形态	□ 优：波型清晰、易辨认 □ 良：波型较清晰、可辨认 □ 差：波型不清晰、不可辨认

③ 彩色多普勒超声血流图像

血流充盈程度	□ 优：完全充盈 □ 良：部分充盈 □ 差：不充盈
彩色亮度	□ 优：明亮 □ 良：暗淡 □ 差：无显示
色彩分布	□ 优：均匀 □ 良：较均匀 □ 差：不均匀
血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步

4.仪器使用的安全性、稳定性评估

（1）整机安全性评价：

① 整机系统漏电现象

□有 □无

② 检查过程中探头灼伤患者

□有 □无

③ 检查过程中部件松动脱落致工作异常

□有 □无

④ 断电停机后，重新开机时系统不能恢复正常

□有 □无

⑤ 其他（请详细描述）

备注：以上各项如果有，具体描述故障的造成原因。

（2）系统稳定性评价：

① 无法启动机器

□有　　□无

② 检查过程中自动关机

□有　　□无

③ 检查过程中由于机器的原因出现异常中断

□有　　□无

④ 扫描后没有图像且系统无法自行恢复

□有　　□无

⑤ 多模式下，部分图像缺失

□有　　□无

⑥ 其他（请详细描述）

备注：以上各项如果有，具体描述故障的造成原因。

（3）不良反应和不良事件的记录

应记录临床试验中和试验后出现的不良反应和不良事件。

（四）临床试验例数及确定理由

本临床试验的主要评价指标为图像一致率。即：体表类探头试验为对每一受试者同时应用两台不同设备（拟申报设备与对照机）的探头进行测量后所得结果进行一致性的评价。即：如果研究者评价两台设备（申报设备与对照机）的探头对于同一受试者的图像质量的结论相同（同时为优良，或同时为差），则认为两个探头对该受试者的评价一致。而在所有受试者中，具有这种一致评价的受试者所占的比例即为图像质量的总体一致率。根据临床经验，被试探头与对照探头图像一致率应至少达到85%，即用

依据中国器审中心网站公开文本整理

于最终评价的目标值定为 85%;如果假设被试探头与对照机探头预期的图像总体一致率能够达到 95%;则当显著性水平为 5%(双侧)、把握度为 80%时，需要 80 例受试者。

注:上述受试者例数为图像总体一致率达到 95%时的样本量，具体临床试验时,厂家应根据各自的产品特性计算所需的样本量。下表列出了在目标值为 85%情况下,不同的探头预期图像总体一致率所对应的样本量:

探头预期图像总体一致率	样本量
88	1053
90	363
92	176
94	100

上述样本量为对一个超声设备同一类型探头（例如，机械扇扫、平面线阵、相控阵、凸阵等）的一个应用部位进行临床验证时的要求。例数应在探头间均衡合理分配。原则上每个探头的一个临床应用部位例数不少于 30 例。

注：为了加强临床试验质量控制，建议所有受试者均采用由中央计算机注册系统分配受试者号的方法入选受试者，即：在受试者拿到计算机系统所分配的入选号的同时,将受试者的主要个人信息记录在中央服务器中。而且由于验证体表探头时，同一受试者分别接受试验和对照探头检查,试验与对照探头使用的先后顺序也应遵循随机原则，涉及此部分随机顺序的程序或盲底，应随临床研究材料一并递交以备核查。

（五）临床试验效果的统计学评价

1.对于每一检查部位下包含多个器官及每一器官包含多项评价指标的情况，只有当该检查部位下所有器官的所有分项指标均达到优或良时，对该部位的检查效果才能判定为优或良。

2.对于主要终点“图像一致率”，需要分别给出每类探头在验证过程中得到的一致率（包括点估计及95%可信区间估计）。如果某类探头的图像一致率的95%可信区间下限大于85%（即超过临床认可的一致率目标值），则可认为该探头的诊断能力与对照探头相当。

3.当试验探头图像一致率的95%可信区间下限不大于（小于或等于）85%时，试验探头的图像优良率不低于（大于或等于）对照探头。

在临床试验过程中不得出现严重的不良事件和严重稳定性问题。

（六）临床试验报告及统计分析报告

临床试验方案的设计应由厂家、临床专家和统计学家共同完成。统计分析人员应全程参与临床试验（包括：方案设计、试验实施过程中的质量控制、数据管理、统计分析及统计分析报告）。

1.临床试验报告

由组长单位根据统计分析总报告，出具同一类探头某一适应症的临床试验总报告。

2.统计分析报告

应将所有中心的同一类探头同一适应症（部位）的数据合并在一起进行统计分析，并针对同一类探头每一部位出具统计分析总报告。

应对所有入选的受试者进行数据管理，遇有不清楚的问题时，

依据中国器审中心网站公开文本整理

应与原始记录核对。统计分析应至少包括如下四部分：

（1）临床试验完成情况描述：包括临床试验概况（筛选人数、入选人数、完成人数、失访/退出/剔除人数等）；

（2）基线描述：应对所有入选受试者（ITT 分析集）的基线人口统计学指标及其他相关病史指标等进行描述；

（3）效果评价：应对所有入选的受试者（ITT 分析集）进行统计分析。

（4）安全性评价时，应对所有入选的受试者进行分析（SS 分析集），不能遗漏所有发生的任何不良事件（包括实验室指标：试验前正常、试验后异常并有临床意义的事件）。同时，详细描述每一病例出现的全部不良事件的具体表现、程度及其与研究产品的关系。

三、其他要求

（一）临床方案和临床报告中应以本指导原则附录Ⅳ　临床适用范围表格 的形式给出每个探头的情况。

（二）临床试验的整个过程要有严格的监督和质量控制，所有试验记录均要完整、真实、清晰、客观。应在试验期间内连续入选受试者。

附录III

腔内探头的临床试验方法

一、临床试验方案

（一）临床方案应包含内容

同附录II。

（二）对照要求

腔内超声检查采用平行对照，每组单独评价仪器及探头的安全性与有效性。

样机要求同附录II。

（三）入选受试者要求

1.适应症与禁忌症参考同类超声检查的有关指征。

2.超声检查阳性患者比例不得低于30%。

二、临床评价指标

主要评价指标：图像的优良率。

次要评价指标：机器使用安全性、稳定性。

三、临床评价标准

（一）图像质量评价标准

优良率为“优”和“良”所占的比例。

（二）临床试验部位要求

1.经阴道探头超声成像检查

经阴道超声成像检查，可以子宫为代表。

2.经直肠探头超声成像检查

经直肠超声成像检查，可以前列腺为代表。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.可用于心脏检查的经食道探头超声成像检查

可用于心脏检查的经食道超声成像检查，可以心脏为代表。

（三）各部位图像具体评估标准

1.子宫（经阴道超声）

（1）二维超声声像图

形态轮廓	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
肌壁图像细腻程度	□ 优：细腻 □ 良：较细腻 □ 差：粗糙
内膜	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认

（2）多普勒超声频谱图（动脉）

边缘	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
清晰度	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认
形态	□ 优：低搏动性波型清晰、易辨认 □ 良：低搏动性波型较清晰、可辨认 □ 差：低搏动性波型不清晰、不可辨认

（3）彩色多普勒超声血流图像（动脉）

血流充盈度	□ 优：完全充盈 □ 良：部分充盈 □ 差：不充盈
亮度	□ 优：明亮 □ 良：暗淡 □ 差：无显示
色彩分布	□ 优：均匀 □ 良：较均匀 □ 差：不均匀
血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步

2．前列腺（经直肠超声）

（1）二维超声声像图

形态轮廓	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
内腺图像	□ 优：光点细腻 □ 良：光点较细腻 □ 差：光点粗糙
包膜	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认

（2）彩色多普勒超声血流图像

血流充盈度	□ 优：完全充盈 □ 良：部分充盈 □ 差：不充盈
亮度	□ 优：明亮 □ 良：暗淡 □ 差：无显示
色彩分布	□ 优：均匀 □ 良：较均匀 □ 差：不均匀
血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步

3．心脏（经食道超声）

（1）二维超声声像图

左心耳及瓣膜	□ 优：清晰显示 □ 良：较清晰 □ 差：不可显示

（2）多普勒超声频谱图（二尖瓣血流）

边界	□ 优：边界清晰、易辨认 □ 良：边界较清晰、可辨认 □ 差：边界不清晰、不可辨认
形态	□ 优：清晰、易辨认 □ 良：较清晰、可辨认 □ 差：不清晰、不可辨认

依据中国器审中心网站公开文本整理

（3）彩色多普勒超声血流图像

二尖瓣血流	□ 优：彩色血流超过心腔的 2/3，且清晰 □ 良：彩色血流可达心腔的 1/2，且清晰 □ 差：仅在二尖瓣口出现血流信号
二尖瓣血流实时性	□ 优：同步 □ 良：延迟 □ 差：不同步
三尖瓣反流 □ 有 □ 无	□ 优：反流束显示清晰 □ 良：反流束显示不清晰 □ 差：不能显示反流

（四）仪器使用的安全性、稳定性评估

同附录Ⅱ。

四、临床试验例数及确定理由

腔内探头试验为对不同受试者分别采用两种器械（拟申报设备与对照机）探头进行测量，评价两种器械探头所得结果实质等同，是非劣效试验设计。

样本量应符合统计学要求。假设对照腔内探头图像优良率为 96%、非劣效界值 10%（取对照机优良率的 10%），则当显著性水平为 5%，把握度为 80%时，试验与对照探头各需要样本量 61 例，两组合计为 122 例。

注 1：上述受试者例数为腔内探头预期图像优良率为 96%时的样本量，具体临床试验时，厂家应根据各自的产品特性计算所需的样本量。下表列出了不同的腔内探头预期图像优良率所对应的样本量：

探头预期图像优良率	样本量
88	166
90	142
94	89

上述样本量为对同一类腔内探头的一个应用部位进行临床

验证时的要求，例数应在探头间均衡合理分配。原则上每个探头的一个临床应用部位例数不少于30例。

注2：为了加强临床试验质量控制，建议所有受试者均采用由中央计算机注册系统分配受试者号的方法入选受试者，即：在受试者拿到计算机系统所分配的入选号的同时，将受试者的主要个人信息记录在中央服务器中。

五、临床试验效果评价

对于每一检查部位下包含多个器官及每一器官包含多项评价指标的情况，只有当该检查部位下所有器官的所有分项指标均达到优或良时，对该部位的检查效果才能判定为优或良。

对于主要终点图像优良率，应分别给出试验探头及对照探头各自的图像优良率估计，并计算试验探头与对照探头优良率的差值及差值的95%可信区间，如果优良率差值95%可信区间的下限大于-10%，即达到预先指明的非劣效界值，则可认为试验探头的检测能力与对照探头相当。

优良率评价的对象应为前文（二）中所述临床应用部位。即需要对特定部位进行评价，如果对某一检查部位，试验探头的优良率非劣效于对照探头，则该试验探头上市后方可用于相应的部位。

在临床试验过程中不得出现严重的不良事件和严重稳定性问题。

六、临床试验报告及统计分析报告

临床试验方案的设计应由厂家、临床专家和统计学家共同完成。统计分析人员应全程参与临床试验（包括：方案设计、数据管理、统计分析及统计分析报告）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）临床试验报告

由组长单位根据统计分析报告，出具同一类探头某一适应症的临床试验总报告。

（二）统计分析报告

应将所有中心的同一类探头同一适应症（部位）的数据合并在一起进行统计分析，并对同一类探头每一部位出具总的统计分析报告。

应对所有入选的受试者进行数据管理，遇有不清楚的问题时，应与原始记录核对。统计分析应至少包括如下四部分：

1.临床试验完成情况描述：包括临床试验概况（筛选人数、入选人数、完成人数、失访/退出/剔除人数等）；

2.基线描述：应对所有入选受试者（ITT 分析集）的基线人口统计学指标及其他相关病史指标等进行描述；

3.效果评价：应对所有入选的受试者（ITT 分析集）进行统计分析。对于主要评价指标，图像优良率的组间比较采用调整中心效应的 CMH(Cochran Mantel-Haenszel)比较检验，并给出图像优良率的组间差值及其 95%可信区间的估计；

4.安全性评价时，应对所有入选的受试者进行分析（SS 分析集），不能遗漏所有发生的任何不良事件（包括实验室指标：试验前正常、试验后异常并有临床意义的事件）。同时，详细描述各组病例出现的全部不良事件的具体表现、程度及其与研究产品的关系。

附录 IV

产品风险管理要求

一、要求

申请人应提供拟注册产品的风险管理报告。报告应扼要说明：

（一）在拟注册产品的研制阶段，已对其有关可能的危害及产生的风险进行了估计和评价，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施；

（二）在产品过程测试中部分验证了这些措施的有效性，达到了通用和相应专用标准的要求；

（三）综合剩余风险是可接受的；

（四）已有适当方法获得相关生产和生产后信息。

二、风险管理报告的内容

（一）拟注册产品的风险管理组织、人员资格及职责；

（二）拟注册产品的组成及预期用途；

（三）拟注册产品与安全性有关的特征的判定

申请人应按照 YY/T 0316 安全性有关《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》（以下简称标准）附录 C 的 34 条提示，对照拟注册产品的实际情况作针对性的简明描述。

注意：拟注册产品如存在 34 条提示以外的可能影响安全性

依据中国器审中心网站公开文本整理

的特征，也应做出说明。

（四）对拟注册产品的可能危害、可预见事件序列和危害处境的判定

申请人应根据自身产品特点，根据标准附录E的提示，对危害、可预见事件序列、危害处境及可导致的损害做出判定。下表举例列出影像型超声诊断设备常见危害，用以生产企业进行风险管理时作为参考：

编号	危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
1	能量的危害			
（1）	电能			
①		电源输入插口剩余电压	滤波器剩余电压断开电源后不能快速泄放。	导致对人身电击伤害
②		过量的漏电流	绝缘/隔离效果不符合要求。	
③		通过应用部分(如:探头)引起被检查者触电	1.隔离措施不足； 2.电介质强度达不到要求； 3．声透镜材料磨损、老化龟裂甚至脱落。	
④		误接触高压部分	1.保护接地没有或失效； 2.高压绝缘介质年久老化，绝缘性能下降，导致高压击穿。	

编号	危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
（2）	热能			
①		非预期的或过量的探头组件表面温升	探头压电晶片振动的机械损耗、声阻抗匹配不佳引起的损耗和高压开关损耗。	引起人体组织过热或导致烧伤
②		超声输出声强设置过高和/或辐照时间过长	超声波携带的是机械能，部分被人体吸收并转化为热能。	
（3）	机械力			
①		操作者使探头与人体完好皮肤接触时用力过大	操作者缺乏相关常识。	引起被检查者不适
②		穿刺导致风险	操作者不具备穿刺操作资格和能力	严重时可致死亡
③		锐边或尖角	主机或/和探头表面有锐边或尖角。	使用者和被检查者被划伤
2	生物学危害			
（1）		生物不相容性	1．与被检查者接触的探头材料有致敏性； 2．与被检查者接触的探头材料有刺激性； 3．与被检查者接触的探头材料有细胞毒性。	产生致敏、刺激和细胞毒性反应
（2）		交叉感染	与被检查者接触的部分清洁/消毒不充分或不正确。	可导致死亡

依据中国器审中心网站公开文本整理

编号	危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
3	环境危害			
（1）		设备受到外界的电磁干扰	1.产品设计时电磁屏蔽及电路抗扰设计不充分； 2.未规定设备的使用环境。	不能正常工作
（2）		设备对外界的电磁辐射干扰	1.屏蔽、滤波及接地技术不完善 2.未规定设备的使用环境要求 3.设备内部信号线与电源线的相互干扰	引起其他设备不能正常工作
4	器械使用的危害			
（1）		误操作	1．未经培训的人员使用操作； 2．使用程序过于复杂或使用说明书表达不当。	被检查者不适、检查结果存在不确定性
（2）		与消耗品、附件、其他医疗器械的不相容性	探头上用的超声耦合剂不相容	会影响成像，并对被检查者皮肤造成不适。
5	声输出			
（1）		被检查者在诊断过程中接受的声辐照剂量超过安全限度	设备故障或失控，导致过大超声剂量作用于人体。	人体组织细胞失活

编号	危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
（2）		非预期的或过量超声输出的产生	产品声输出显示功能失效或故障	
6	软件			
（1）		软件错误可能导致被检查者图像信息模糊;电信号控制不当	软件未经正常的试验、测试。	影响正确诊断 导致声输出不正确
（2）		面板上按键工作不正常	1.器件质量差; 2.单片机受外界干扰不能正常工作。	按键工作不正常或显示乱码
（3）		死机	容错能力差	延误诊断
7	临床诊断的准确性	波形中的噪声	伪像、图像中的失真或所显示数字值的误差	可能改变诊断结果
8	人机工程	观察困难	显示信息不清晰,操作过于复杂，操作点布置不符合人体特征与常规习惯。	操作员视力、体力容易疲劳

（五）明确风险可接收准则；

（六）对所判定的危害确定初始风险控制方案，列出控制措施实施证据清单；

（七）对采取控制措施后的剩余风险进行估计和评价；

（八）风险评审小组全体成员应审核并确认评审结论。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

离心式血液成分分离设备技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对离心式血液成分分离设备注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对离心式血液成分分离设备的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、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》体外循环及血液处理设备，类别代号为 6845。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

1.产品命名

该产品的名称应为离心式血液成分分离机、血浆采集机。

2.产品种类划分

该产品由于结构、功能、特性不同，种类划分比较复杂，常用种类划分情况如下：

2.1 按结构划分

根据不同的结构可划分为便携式、移动式与固定式。

2.2 按使用功能划分

按使用功能划分可划分为血液成分分离、血液成分单采。

2.3 按使用方式划分

按使用方式划分可划分为离体式、非离体式。

（二）产品描述

产品描述应准确、完整，至少应包括申报产品名称、型号、产品组成、外观结构（相应图示）、各部件名称、尺寸、预期用途、预期使用机构（单采血浆站、血站或其他医疗器械使用单位），产品规格与型号划分的依据以及是否符合国内行业标准、国家标准，说明配合使用的一次性无菌器具产品的名称及型号。应提供以下内容:

1.提供设备整体说明

以框图方式列出各种不同子系统/组件，如：硬件子系统框图、软件子系统框图、零部件或组件结构布局图，并对关键部件进行详细说明。

2.提供工作流程图

应描述液体路径（如血液），并指出每一种路径与各子系统不同零部件之间内在联系。

3.产品特点及与已上市产品的比较

应综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。描述本次申报产品与已上市同类器械的创新点、相似点和不同点，

依据中国器审中心网站公开文本整理

建议以列表方式表述，比较的项目应包括产品名称、结构组成、工作原理、预期用途、灭菌或清洁消毒方式、性能指标、有效期、已上市国家或地区等，包括本企业已上市同类产品或其他企业已上市同类产品。

（三）产品结构与组成

注册申请人应根据申报产品的特点，明确产品结构与组成。该部分要求可在综述资料中列出。

该产品因其分离的血液成分不同和使用目的不同，以及不同生产者设计技术路线的差异，产品的结构和组成往往也不同，但就整体而论，主要由以下部分组成，包括：

1.液体传输控制系统

包括蠕动泵、阀门、抗凝剂控制组件、生理盐水控制组件等。

2.血液离心分离系统

包括离心机驱动装置和安全防护装置等。

3.监测系统

包括血液成分探测、空气探测、漏液监测、压力监测、重量监测等。

4.软件组件

参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求。

5.其他组件

其他组件（若有），包括振荡/摇摆组件、UPS（不间断电源）、扫码器、袖带等。未尽项目和内容，可以增加。

（四）产品工作原理/作用机理

1.工作原理

依据离心原理，与一次性使用无菌器具产品配套，在封闭的管路中，通过蠕动泵将供血（浆）者或血袋中的血液及成分，采

集或收集到离心容器内，根据血液成分密度不同，通过离心进行血液成分分离，所需血液成分转移到收集容器内 。

2.作用机理

本指导原则未涉及血浆置换内容，故不包含产品作用机理的内容。

（五）注册单元划分原则

注册单元划分应根据产品的预期用途、性能指标、结构组成进行综合判定。

1.设计和生产过程相同，预期用途相同，性能指标相近，技术结构基本相同的系列产品（在基本组成不变的情况下，不同选择的配置）可以划为同一注册单元。

2.设计和生产过程相同，预期用途不同，但性能指标相近，技术结构基本相同，仅通过选择不同的软件流程实现不同血液成分的采集，未引入不可接受的风险，可以划为同一注册单元。

3.采用杯式离心容器的设备和采用袋式离心容器的设备应按不同注册单元单独注册。

（六）产品适用相关标准

表 1　产品适用相关标准

GB 9706.1-2007	医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求（IEC 60601-1：1988，IDT）
GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB/T 5465.2-2008	电气设备用图形符号（idt IEC 60417:1994）
GB/T	医疗电器环境要求及试验方法

依据中国器审中心网站公开文本整理

14710-2009	
YY 0076-1992	金属制件的镀层分类 技术条件
YY 0505-2012	医用电气设备 第 1-2 部分：安全通用要求 并列标准 电磁兼容 要求和试验（IEC 60601-1-2:2004，IDT）
YY/T 0657-2008	医用离心机
YY 0709－2009	医用电气设备 第 1-8 部分：安全通用要求 并列标准：通用要求 医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南（YY 0709-2009，IEC 60601-1-8:2003，IDT）
YY/T 0316-2008	医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
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
YY/T 0466.2-2015	医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第 2 部分：符号的制定、选择和确认

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的产品标准、部件标准和方法标准。申请人宜根据产品的特点引用一些行业外的标准。若有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（七）产品预期用途/适用范围

依据离心原理，与一次性使用无菌器具产品配套，在封闭的管路中，通过蠕动泵将供血（浆）者或血袋中的血液及成分，采

集或收集到离心容器内，根据血液成分密度不同，通过离心进行血液成分分离，所需血液成分转移到收集容器内。

（八）产品主要风险

风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，判断与产品有关的危害，估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。主要的内容包括：

与产品有关的安全性特征判定，可参考 YY/T 0316-2008 的附录 C。

危害、可预见的事件序列和危害处境判断，可参考 YY/T 0316-2008 附录 E、I。

风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受性评价及生产和生产后监视相关方法，可参考 YY/T 0316-2008 附录 F、G、J。

表 2 依据 YY/T 0316-2008 的附录 E 从六方面举例列举了产品的危害因素。

表 2　产品主要危害

可能产生的危害	形成因素
A.能量危害	
热能	产品运行过程中导致部件（如泵和离心电机）温度异常变化。
B.生物学和化学危害	
再感染和/或交叉感染	重复使用一次性无菌器具。 由于产品运行过程中导致的血液或血液成分外漏，造成的交叉感染。

依据中国器审中心网站公开文本整理

生物相容性	由于生物相容性能不符合要求，造成危害。
C.器械功能危害	
功能部件故障	电磁阀驱动电路故障。 泵系统速度控制故障。 离心机系统速度控制故障。 空气探测器功能失效。 管路压力检测功能失效。 与安全相关的关键器件发生故障。 移动式车载脚轮固定装置故障。 光电传感器故障。
设备设计缺陷	软件设计缺陷，未按照标准要求进行软件设计。 抗凝剂或盐水滴落在设备表面，或耗材中的血液发生泄漏。 搬运过程导致机械、电气故障。 网电源部分元器件发生松动或脱落。
D.安装、操作和维护危害	
不适当的操作	产品安装、调试错误。未按照产品使用说明书进行操作。 服务、维护和校准缺少或不适当，包括维护后功能性检查规范的不适当。 说明书中未包含维护、保养等内容。如：清洗、预防性检查、保养以及保养周期等。

培训缺陷	未进行正规培训或培训不合格
E. 信息危害	
标识/标记	产品外部和内部标记不全面、标记不足、标记不正确或不能够清楚易认，以及标记不能够永久贴牢。如：警告性说明、输入功率、电源电压、电流、频率、分类、生理效应、接地端子符号、危险电压等标记出现问题。
使用说明书/技术说明书	产品没有使用说明书和技术说明书，或其内容不全、有缺失。如缺少必要的警告说明、缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少运输和储存环境条件的限制。 性能特征的不适当的描述。 不适当的预期使用规范。
警告	对危险的警告不充分。 警告不恰当。
F.其他方面的危害	
储存或运行偏离预定的环境条件	设备本身不能满足规定的环境条件要求或工作环境得不到满足，导致设备不能够正常运行。

（九）产品研究资料

1.产品性能研究

应提供血液离心分离系统工作原理、控制监测组件等重要结构、性能指标、软件功能、特殊功能及与质量控制相关的研究资

依据中国器审中心网站公开文本整理

料等，明确所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。如适用的国家标准、行业标准中有不适用的条款，也应将不适用的条款及理由予以说明。

与一次性无菌器具产品联合使用，按规定的产品的操作规程进行血液成分的分离，应满足以下要求：

制备的原料血浆质量符合《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；血液及血液成分应符合GB18469-2012《全血及成分血质量要求》和GB18467-2011《献血者健康检查要求》的要求，如对红细胞，应考虑外观、容量、血细胞比容、血红蛋白含量、溶血率和无菌等内容；对血小板，应考虑外观、容量、pH 值、血小板含量、红细胞混入量和无菌等内容。提供产品有效性的评价指标的验证资料，如血液成分分离设备应提供各成分的分离效率和准确率。

2.生物相容性的评价研究

依据 GB/T16886.1-2011《医疗器械生物学评价 第 1 部分 风险管理过程中的评价与试验》标准中的方法，对与人体接触的部分，如袖带进行生物相容性评价。

3.生产工艺

提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表。提交生产工艺过程中控制和验证文件，确认关键工艺点并阐明其对产品性能的影响。具体如下：

3.1 应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。

3.2 应识别产品生产制造和检验中的关键过程和特殊过程，并在工艺流程图中明确。对于特殊过程，应进行特殊过程确认，

必要时提供特殊过程确认报告。

3.3 有多个研制、生产场地，应当分别明确每个研制、生产场地的生产制造和检验等具体情况。

4.产品包装

提供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。

5.产品灭菌或清洁、消毒工艺

提交产品清洁、消毒或和灭菌的方法及其选择依据和验证报告。

6.产品有效期

产品有效期属于产品可靠性的内容之一，产品在有效期内，才能保证安全有效。产品有效期与多种因素相关，受多项内容影响，如高完善性元器件等关键部件、正常运行和单一故障状态、环境影响、维修更换等。企业应提交产品预期使用期限的判定依据及验证报告，并保证在产品整个生命周期过程中通过风险分析动态评价产品的有效期。如有关键部件应明确其使用期限，如压力传感器、空气探测器等重要传感器。

7.软件研究

参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求。

（十）产品技术要求应包括的主要性能指标

应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术要求与实验方法，技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准，对企业在说明书中标示的技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。

产品技术要求应至少包括以下内容：

1.产品结构图示。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.列明每一规格型号，并阐明各规格型号之间的区别和划分依据。

3.产品性能指标及试验方法。性能应包括下述条款：

3.1 离心机离心力和转速

离心力：离心力大小应符合申请人的规定。

额定转速：离心机的额定转速应符合申请人的规定。

转速相对偏差：在额定电压、额定转速对应载荷下，离心机的转速相对偏差±速相对偏。

转速稳定精度：离心机在额定电压、额定转速及对应载荷下，转速稳定精度±速稳。

温升：离心机在额定载荷、最高转速下运转 20min。试液温升不超过 10℃。

3.2 离心机防护措施

离心机防护措施应包含防护罩及锁紧措施。防护措施应能达到以下要求：防护罩应能防止操作人员与运转中的离心机接触；锁紧措施应能防止离心机运转时防护罩被非预期打开。

产品应至少具备双重监控措施以确定防护罩的使用状态，并且设备应在任一监控措施故障状态下也能达到以下要求：当防护罩未起作用时，产品应不能进入离心机运转程序。

若离心机运转过程中能打开防护罩时，离心机应马上启动自动停止转动措施，同时触发视觉和听觉报警，申请人应同时提供风险分析文件证明措施已经足够减少对供血者和操作者的伤害。

网电源中断时，离心机锁紧措施不能自动打开。

3.3 泵转速或流量

产品上使用各个泵的正转转速、流量及允许误差应符合申请

人的规定。

若泵可以反转时，泵的反转转速、流量及允许误差应符合申请人的规定。

若是对供血（浆）者进行采集，则抗凝剂泵与采血泵的转速比例或流量比例应符合申请人的规定。

3.4 压力传感器（若有）

产品上显示范围和允许误差应符合申请人的规定。

产品上压力传感器的报警范围和允许误差应符合申请人的规定，超出报警预置值时，设备应能触发听觉和视觉报警信号。

3.5 空气探测器

产品应有以下措施之一防止空气进入人体:

若产品使用空气探测器实现防止空气进入人体功能，在探测到不大于申请人规定大小的气泡后应能立即停止血液回输并阻断血液回输管路，同时触发听觉和视觉报警信号。

若是对抗凝剂管路的探测，在探测到空气后，应能停止所有泵的转动，立即触发听觉和视觉报警信号。

若产品使用除气槽实现防止空气进入人体功能，应能检测出除气槽的血液高度低于探测器下端的状态，并立即停止血液回输，同时触发听觉和视觉报警信号。

3.6 液体泄漏探测器

应可以探测离心机中的液体泄漏，应停止离心机转动，并触发听觉和视觉报警信号。

3.7 防红细胞污染措施

除非进行红细胞采集，否则产品应具有防止红细胞污染的措施，当红细胞溢出时，产品应立刻作出处置，处置的方式应符合

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请人的规定，并在随机文件中说明。

3.8 重量传感器（若有）

称重传感器的监测范围应符合申请人规定，监测误差±重传感。

3.9 工作噪声

该产品工作时的噪声应不大于 62dB（A），且不得有异常杂声。

3.10 振动

产品在额定载荷、最高转速下应运行应平稳，平稳状态时振幅≤品在额定载荷。

3.11 报警讯号声响

除非用特殊的方法（如工具）可以调节，在 1m 内产生至少 65dB(A)的声压级。

3.12 电气安全

产品应符合 GB 9706.1-2007 和 YY 0709-2009（若适用）的要求。

3.13 电磁兼容

产品应符合 YY 0505-2012 要求。

3.14 环境试验

产品的环境试验要求按申请人或 GB/T 14710-2009 中规定的要求进行试验，气候环境试验为Ⅰ组，机械环境试验为Ⅱ组，运输试验和电源适应性按 GB/T 14710-2009 中的第 4 章和第 5 章要求进行。

3.15 袖带压力组件（若有）

应明确压力组件性能。

3.16 振荡或摇摆组件（若有）

应明确振荡或摇摆组件的承载重量和振荡摇摆速度。

3.17 软件版本说明

参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》中相关要求。

（十一）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

检测样机的选取应考虑产品功能、性能、预期用途、安全指标、主要部件、结构及其组合方式，原则上上述内容不同的产品，应作为不同的检测单元。如：电源部分的变压器、开关电源、离心机、防止与离心机接触的联锁结构不同的应划为不同的检测单元；预期用途不同的应划为不同的检测单元。

（十二）产品的不良事件历史记录

申请人应关注同品种医疗器械的不良事件历史记录。

1.FDA 关于离心式血液成分分离设备不良事件报告情况

通过 MAUDE 数据库检索，查询离心式血液成分分离设备近十年（2005.1.1-2015.8.31）不良事件报告情况，共查询到不良事件报告 298 份。其中，设备故障 166 份、损伤 35 份、死亡 7 份、召回 7 份、其他 83 份。

1.1 设备故障

FDA 共收到 166 份故障报告，其中主要包括离心式血液成分分离设备离心机故障、抗凝剂泵故障、空气探测器故障以及部件松动脱落等问题。

1.2 损伤

FDA 共收到 35 份损伤报告，其中主要包括拆卸离心机导致手腕扭伤、抗凝剂过量反应、可能的溶血导致失血、电击、头晕、呼吸窘迫、发烧出汗、单眼短时间失明 、眼睛有灼烧感以及肺

依据中国器审中心网站公开文本整理

栓塞等情况。

1.3 FDA 关于离心式血液成分分离设备召回情况

FDA 共发出 7 份召回报告，其中主要包括电源模块故障、气泡进入人体以及血小板采集效率低等情况。

1.4 其他

FDA 共收到 83 份其他报告，其中主要包括穿刺不当导致血浆去除失败、采集过程耗材破裂、耗材漏液导致采集失败以及操作者过早连接抗凝剂袋导致充液故障等情况。

2.CFDA 关于离心式血液成分分离设备不良事件报告情况

未检索到涉及该产品的不良事件报告。

（十三）产品说明书和标签要求

产品说明书一般包括使用说明书和技术说明书，两者可合并。说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关标准的规定。

1.说明书的内容

使用说明书内容应包括产品名称、型号规格、主要结构及性能、预期用途、安装和调试、工作条件（包括环境温度）、使用方法、注意事项、保养和维护、故障排除、标签和包装标识、生产日期、生产许可证号（若有）、注册证/技术要求编号、生产企业名称、地址和联系方式。

技术说明书内容应包括概述、组成、原理、技术参数、规格型号、图示标记说明、系统配置、外形图、结构图、控制面板图，必要的电气原理图及表等。

1.1 产品名称、型号规格、主要结构、性能及预期用途

产品名称、型号规格、主要结构、性能及预期用途应与注册

申请表内容一致。

1.2 安装和调试

应包括工作场所的选择，电源的选择，机器的布局，通电试验及性能调试部分，必要时，应有安装示意图。

1.3 使用方法

应包括控制部分的详细描述、操作的顺序和步骤、各功能的描述、对在控制面板上所出现的图形符号应有清楚的解释和说明。

1.4 注意事项

应在说明书中包括产品的注意事项。

1.5 维护和保养

说明书应该包括必要的维护及保养的内容，包括以下内容：

规定工作场所的温度和湿度，应与相关要求相一致。

规定产品的清洁方式及相关注意事项。

指定消毒时使用的消毒剂。

清扫和消毒后，室内充分换气后，再接通装置电源。如室内残留易燃性气体，通电时，有可能产生火灾和爆炸。

规定日检、周检和年检的内容。

说明机器停用 2 周以上时，进行预热的步骤（如适用）。

1.6 故障排除

说明书应该包括故障排除的内容，包括以下内容：规定设备维修的人员资质；给出使用中如果发现异常声响、操作失灵、设备损坏、发现空气提示等情况下的处理方式；规定机器的维修保证的时限以及规定什么情况下进行何种维修服务。

2.标签和包装标识

说明书上应有相关标志的图示说明。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

质子/碳离子治疗系统技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对质子/碳离子治疗系统注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对质子/碳离子治疗系统的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

本指导原则适用于质子/碳离子治疗系统，属于《医疗器械分类目录》医用高能射线设备，类别代号为 6832。治疗系统主加速器类型为同步加速器或回旋加速器。其他类似的粒子束治疗系统可参照本指导原则的相关内容。

本指导原则不包含临床评价和临床试验的内容。

二、技术简介

质子/碳离子治疗系统，目前常见的有质子治疗系统、碳离子治疗系统和质子/碳离子治疗系统。质子和碳离子的物理特性在于辐照剂量大量地沉积在组织内固定深度的狭窄 Bragg 峰，峰外溢出剂量较少，这为临床医生提供了一个在肿瘤区域照射剂量精确适形的工具，从而允许对肿瘤进行选择性外照射。

质子/碳离子治疗系统的常用种类划分情况：

（一）按粒子种类划分

质子治疗系统、碳离子治疗系统、质子/碳离子治疗系统。

（二）按主加速器种类划分

同步加速器、回旋（含同步回旋和超导回旋）加速器。

（三）按治疗机架种类划分

固定机架、旋转机架。

（四）按束流配送方式划分

扫描束、散射束。

注：除以上列出的情况外，若以后出现新的技术，例如激光等离子加速器系统、高梯度直线加速器系统等，应参照本指导原则相关的内容；同时应重点关注新技术的特点，提交和新技术安全性有效性相关的证明资料。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

制造商应提供对系统及其部件进行全面评价所需的基本信

依据中国器审中心网站公开文本整理

息。产品的综述资料作为注册文件中一个单独的文件，应关注以下内容：

1.产品概述：

（1）申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。

（2）产品的型号规格、申请人、生产地址、具体安装地点。

（3）粒子种类、产生方式、工作原理、作用机理概述。

（4）系统基本参数：

①治疗室个数;

②粒子种类、加速方式;

③机架类型(旋转机架或固定机架)、机架旋转范围、固定机架角度;

④束流配送方式（扫描束或散射束）、束流切换时间（不同治疗室切换时间、能量切换时间、粒子种类切换时间）、束流引出时间、流强范围、能量范围、射程范围、能量调节步长、能量调节方式、照射野范围、剂量率（辐照指定体积的时间）、束斑范围、半影宽度、束流位置精度;

⑤设备参考点位置、虚拟源到设备参考点的距离。

注：系统的基本参数应作为申请表附件单独提交，将体现在注册证书中。

（5）治疗方式：适形、调强等。

（6）涉及的其他技术：图像引导（具体成像方式）；呼吸门控和/或其他人体器官运动管理方式；特殊治疗技术（例如眼部治疗）。

（7）质子/碳离子治疗系统具体安装地点的总体布局结构图：包括各级子系统的布局；各子系统内设备的分布、具体位置；治疗室的布局、治疗室内各设备的布局；其他辅助设备的布局；各子系统和/或设备之间的物理连接/功能连接等。

2.结构组成、工作原理、功能、性能和技术指标

（1）结构组成

质子/碳离子治疗系统通常可以分为三个一级子系统：加速器子系统、治疗子系统和与本系统配合使用的其他设备。

一级子系统又可以分为若干二级子系统，二级子系统又可以划分为下一级子系统，最后是组成子系统的若干设备。

对于同步加速器，加速器子系统通常包含：注入系统、中能传输系统、主加速系统、高能传输系统。

对于回旋加速器，加速器子系统通常包含：主加速器系统、能量选择系统、束流传输系统。

治疗子系统通常包含：旋转机架（或固定机架）、治疗头（扫描束或散射束）、图像引导系统、患者支撑系统、呼吸门控或其他运动管理系统、治疗控制系统、治疗记录与验证系统、患者转运系统。

与本系统配合使用的其他设备通常包含：激光定位系统、治疗计划系统、CT 模拟定位系统。

申请人应提供质子/碳离子治疗系统的结构组成列表，列表

依据中国器审中心网站公开文本整理

中应分级描述设备的结构组成、关键部件等信息，列表形式见附录Ⅰ、附录Ⅱ。

注：1.附录Ⅰ、或附录Ⅱ列表中的产品组成（技术指标部分除外）应作为申请表附件提交。

2.作为申请表附件提交的产品组成中治疗子系统内的以下组成部分应注明部件编号或部件型号,如果是外购部件应注明制造商和产品型号：机架、治疗头、多叶光栅、图像引导系统、患者支撑系统、呼吸门控或其他运动管理系统、患者转运装置、治疗记录与验证系统、治疗控制系统、激光定位系统、CT 模拟定位系统、治疗计划系统。

3.申请人可根据申报产品实际情况对附录Ⅰ、附录Ⅱ中的内容进行调整、增加或删减，同时应说明理由。

（2）工作原理、功能、性能和技术指标

按照附录Ⅰ或附录Ⅱ表格中产品组成的顺序提供各级子系统及组成设备的示意图、实物图片，及详细的文字描述。文字描述包括：粒子治疗系统的工作原理；各级子系统和子系统中设备的工作原理、在整个系统中的具体功能，和其他子系统/或设备之间的物理连接/功能交互；关键设备的设计原理、结构组成、材质、性能、技术指标等。

3.预期使用环境

按照结构组成列表的顺序给出各子系统和/或设备的使用环境、工作条件（温度、湿度、电压、电源频率、功率、压力等）。

预期使用环境可根据具体情况描述至子系统级或设备级，有相同运行的条件的子系统或设备可统一描述。

4.具体功能、适用范围、禁忌症

应明确质子/碳离子治疗系统的具体功能，如是否可实现立体定向治疗、是否可实现调强、是否有图像引导、是否可实现呼吸门控等功能。

制造商应根据质子/碳离子治疗系统的具体功能，确定其临床适用范围，并明确其绝对禁忌症和相对禁忌症。

5.同类产品情况介绍

阐述同类产品（国内外已上市）或前代产品的信息。阐述申报产品和同类产品（或前代产品）在工作原理、结构组成、性能指标、治疗方式以及适用范围等方面的异同。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。可列表对申报产品和已上市同类产品的性能指标进行对比。

对比表格中至少应含以下内容：

表 1　技术指标对比表

技术指标	申报产品	已上市同类产品
治疗室个数		
粒子种类		
加速方式		
机架类型		

依据中国器审中心网站公开文本整理

机架旋转范围		
固定机架角度		
束流配送方式		
束流切换时间（不同治疗室切换时间、能量切换时间、粒子种类切换时间）		
束流引出时间		
流强范围		
能量范围、射程范围		
能量调节步长		
能量调节方式		
照射野		
剂量率		
束斑范围		
半影宽度		
束流位置精度		
其他……		

6.辅助设施

辅助设施不作为产品组成部分申报，但是其为质子/碳离子治疗系统的正常运转提供必不可少的条件。对于实现质子/碳离子治疗系统的功能，保障外围环境的辐射水平、保证系统的稳定性和可靠性等至关重要。辅助设施由制造商提供，或者由制造商对使用方提出要求。在综述资料中应对辅助设施的提供方及其具

体要求进行介绍。

辅助设施通常包含公用设施系统（供电系统、供气系统、供水系统、通风系统等）、辐射防护系统（辐射屏蔽、安全联锁、辐射监测）两大部分，具体见下表。制造商可根据本公司产品具体情况对表中内容进行调整，同时应对表中各部分的内容做详细介绍。公用设施部分重点关注供电、供水、供气、通风系统的具体要求及如何保证系统正常运行。辐射防护系统重点关注其对防护墙的要求，如何降低外围环境辐射水平，辐射监测和安全联锁功能。

质子/碳离子治疗系统外围环境的辐射水平应在国家规定范围内，并由相应管理部门进行监测。

表 2　辅助设施组成部分

公用设施	供电及地线系统 (供电系统将外部电网的高压电转变成装置配电设备的组合。)	低压配电柜 低压开关柜 UPS 电源 接地地线
	供水系统 （供水系统是水制备、水输运和温度流量监控设备的组合，主要为加速器大功率设备提供冷却内循环水。）	内外循环水设备：冷却塔、水泵、水箱、阀门等 热交换设备:换热器、冷水机等 制水设备：纯水系统 监控设备

依据中国器审中心网站公开文本整理

	通风系统 （通风系统包括进风口、排风口、送风管道、风机、降温及采暖、过滤器、控制系统以及其他附属设备在内的一整套装置）	空调设备 通风设备 监控设备
	供气系统 （供气系统由供气端至用气端组成，主要包括高压气体制备设备、储气设备和监控设备等，主要为加速器中气动装置提供高压气源）	高压气体制备设备：空气压缩机、干燥机、过滤器、汽水分离器 储气设备：压力容器 监控设备：控制系统、压力表
辐射防护	辐射屏蔽 （为屏蔽束流输运以及治疗过程中产生的电离辐射而设计建造的建筑）	屏蔽体、防护门
	安全连锁装置 （为保证安全，在治疗中心专门设置的用硬连接的安全连锁保护系统）	报警显示设备 手动安全按钮 控制设备
	辐射监测系统 （为保障个人、公共场所和设备安全，针对粒子束治疗装置场所、外部环境以及工作人员进行剂量监测的系统）	场所监测：中子剂量仪、伽玛剂量仪等 环境监测：中子剂量仪、伽玛剂量仪等 个人监测：剂量计等

7.其他需说明的内容

对于已获得批准的部件或配合使用的附件，应当提供批准文号和批准文件复印件；预期与其他医疗器械或通用产品组合使用的应当提供说明；应当说明系统各组合医疗器械间存在的物理、电气等连接方式。

外购部件/软件注册证书中的适用范围应包含其在本次申报注册产品中的应用。

（二）研究资料

1.性能研究

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、辐射安全）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。

引用的国家标准、行业标准中的不适用条款应逐个标准列表说明理由。

2.产品设计开发资料

产品设计、开发、研制、生产过程的总体介绍和分级介绍。包括产品设计方案、产品主要组成部分的部件研制情况。新技术、关键技术问题的解决过程、采用的技术路线和方法、解决的过程及结果。

3.产品需求分析和验证确认资料

产品的需求分析资料包括系统级、子系统级或设备级的产品

依据中国器审中心网站公开文本整理

需求规范。

产品验证确认资料是在产品设计的过程中实施的验证和采用的方法、设计改进措施和产品验证的结果。

关于需求分析、验证确认资料，加速器子系统可提供一级子系统的资料；治疗子系统除一级子系统的资料外，还应涵盖附录I列表中三级子系统的资料。例如旋转机架、治疗头、图像引导系统、激光定位系统、呼吸门控系统等的需求分析和验证确认资料都应体现在申报资料中。

4.环境试验：

医用电气设备应按照GB/T 14710的要求进行环境试验。若无法按照GB/T 14710要求进行环境试验，制造商应说明无法进行试验的详细理由，并说明预期使用环境、运输过程等如何保证产品的正常运行。

5.生物相容性评价

对与患者和使用者直接或间接接触的材料的生物相容性进行评价。

生物相容性评价研究资料应当包括：

（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人体接触的性质。

（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。

6.软件研究

提供单独的软件描述文档，具体内容详见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》。软件描述文档应涵盖本产品的全部软件（包括独立软件和软件组件）。加速器子系统需提供一级子系统的资料，治疗子系统的资料应细化至三级子系统，与本系统配合使用的其他设备：治疗计划系统、模拟定位系统的软件也应包含在描述文档中。

7.产品的稳定性和可靠性研究

产品的稳定性和可靠性，在临床使用中至关重要，应采取措施保证产品的稳定性和可靠性。

（1）稳定性

应提交产品稳定性研究资料，并对如何保证产品上市后的稳定性作出规定，包括日常维护和质量保证程序等要求。

和产品稳定性相关的技术指标：引出流强稳定性、位置稳定性、能量稳定性、剂量稳定性等。

（2）可靠性

产品的可靠性主要包括以下三个方面：

耐久性：通过产品使用时的故障率和使用寿命长短反映。

可维修性：当产品发生故障后，能够很快很容易的通过维护或维修排除故障。例如：降能器的可维护性。

设计可靠性：这是决定产品质量的关键，由于系统的复杂性，以及人在操作中可能存在的差错和操作使用环境的种种因素影

依据中国器审中心网站公开文本整理

响，发生错误的可能性依然存在，所以设计的时候必须充分考虑产品的易使用性和易操作性。

制造商应提交质子/碳离子治疗系统的可靠性相关资料，包括耐久性、可维修性、设计可靠性等方面。

与产品可靠性相关的主要技术指标：开机率或有效供束时间、故障率。给出和产品可靠性相关的主要技术指标的确定依据。

8.使用期限

（1）使用期限的研究资料

应提供质子/碳离子治疗系统使用期限的研究资料。关键部件、易损部件的使用期限可单独确定，并提供研究资料。

系统的使用期限与预期使用寿命、上市后的实际使用状态相关。预期使用寿命由使用环境、易损部件更换次数、设备故障状态、维护维修频率、经验数据等多种因素确定。制造商应对和预期使用寿命相关的多种因素进行综合研究，确定产品预期使用寿命。上市后的实际使用状态，例如使用频率、使用环境、使用方法、维护情况也会对系统的使用期限有影响，实际使用期限可能比预期使用寿命长或短。相关责任方应对和使用期限相关的各种因素进行综合考量，确定整个系统及关键部件、易损部件的使用期限。

（2）设备停产的相关规定

制造商应当根据质量体系的要求制定设备停产或淘汰后对市场已装机设备提供维修年限的方案。

①客户沟通：对于计划停产或淘汰产品应向用户承诺提供技术支持服务及配件的时间。

②备件库存期限:通知客户最后购置备件期限， 并报废相关备件库存。

③文件和记录保存：根据产品记录保持政策和法规的要求,报废相关文件和记录。

9.质量管理体系要求

制造商应按照YY/T 0287-2003《医疗器械 质量管理体系法规要求》（IDT：ISO 13485：2003）建立质量管理体系，并保持其运行。产品的设计、开发、生产、安装、服务以及相关服务设计、开发和提供应符合质量管理体系要求。

10.证明安全性、有效性的其他研究资料。

11.外购设备

外购设备，如果是有注册证书的产品，并且注册证书中的适用范围包含在本次申报注册产品中的应用，可不再提交本节所要求的研究资料。否则，应按本节要求提交研究资料。

（三）生产制造信息

应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。

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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）产品技术要求

1.质子/碳离子治疗系统的规格型号。

2.全部软件明确软件的名称、型号规格、发布版本和完整版本命名规则。独立软件视为软件组件和控制型软件组件明确其计算平台的全部已知运行环境（包括硬件配置、软件环境和网络条件）。

3.基本参数

（1）系统基本参数（见综述资料产品概述部分）

（2）患者支撑装置基本参数

承重、机械运动范围。

（3）患者转运装置基本参数

承重、移动方式（手动、电动）、机械运动范围。

（4）图像引导系统、激光定位系统、呼吸门控/运动追踪系统、多元限束装置、CT 模拟定位系统的基本参数见相应附录。

（5）其他配套支持设备基本参数。

4.性能要求

（1）质子/碳离子治疗系统性能要求见附录III。

（2）图像引导系统、激光定位系统、呼吸门控系统、多元限束装置、CT 模拟定位系统、治疗计划系统性能要求见相应附录。

（3）患者支撑系统性能要求

升降范围；

承重、刚度、运动控制精度要求见附录III。

（4）患者输送装置性能要求

承重、移动速度、机械运动范围、运动控制精度。

（5）治疗控制系统软件要求

依据说明书明确软件全部临床功能纲要。

（6）治疗记录与验证系统要求

①依据说明书明确软件全部临床功能纲要

②依据说明书明确软件的使用限制

③明确软件的数据接口和产品接口

④明确软件的用户访问控制管理机制

⑤明确软件出错后数据保存与恢复能力

⑥明确软件在典型配置条件下完成典型临床功能所需时间

⑦明确软件运行所需的硬件配置、软件环境和网络条件

5.电气安全要求

加速器子系统及其子系统内的设备应执行 GB 4793.1-2007《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分 通用要求》要求；如果执行其他标准要求（如机械电气标准、电源相关标准、通信设备相关标准等），应在检测时评估其适用性。

治疗子系统及子系统内的设备应执行 GB 9706.1-2007《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》、GB 9706.15-2008《医用电气设备 第一部分：安全通用要求 1.并列标准：医用电气系统

依据中国器审中心网站公开文本整理

安全要求》等相关医用电气设备标准要求，具体见相关附录。

（1）质子/碳离子治疗系统电气安全要求见附录 X。

（2）图像引导系统、激光定位系统、呼吸门控、多元限束装置、CT 模拟定位系统、治疗计划系统安全要求见相应附录。

（3）治疗记录与验证系统应符合 YY 0721-2009《医用电气设备 放射治疗记录与验证系统的安全》要求。

6.电磁兼容要求

质子/碳离子治疗系统整体应执行 YY 0505-2012《医用电气设备 第 1—2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验》和相应专用标准要求。

质子/碳离子治疗系统内的有源部件应执行 YY 0505-2012 或其适用的国家或国际电磁兼容标准要求，例如：GB 18268《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》、GB 9254《信息技术设备的无线电骚扰限值和测量方法》等。

与质子/碳离子治疗系统基本性能直接相关的子系统、有源部件和辅助设备等必须执行 YY 0505-2012 要求。

7.运行环境

应描述系统各子系统或组成部件的运行环境条件：包括电源条件、温度范围、湿度范围、压力范围。

运行环境（温度、湿度、压力）可根据具体情况描述至子系

统级或设备级，有相同运行的条件的子系统或设备可统一描述。

电源条件应细化至有独立供电电源的设备，如有必要应细化至设备级。

8.产品主要电气安全特征

（1）列出进行 GB 9706.1-2007 检测的所有部件的主要电气安全特征，包含以下内容：

①按防电击类型分类

②按防电击的程度分类

③按对进液的防护程度分类

④按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类

⑤按运行模式分类

⑥设备的额定电压和频率

⑦设备的输入功率

⑧设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分

⑨设备是否具有信号输出或输入部分

⑩永久性安装设备或非永久性安装设备

⑪电气绝缘图：

给出产品的电气绝缘图，并标明绝缘位置。

以表格形式写明不同绝缘位置的绝缘类型及相关实验参数（见表 3）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 3　电气绝缘表

区域	绝缘类型	工作电压（V）	试验电压（V）	爬电距离（mm）	电气间隙（mm）
A	加强绝缘	a.c.	a.c.		
B	基本绝缘	a.c.	a.c.		
C					
D					
…					

（2）列出进行 GB 4793.1 检测的所有部件的主要电气安全特征，包含以下内容：

①环境条件：

②室内/室外使用、海拔高度、环境温度、不同温度条件下的环境湿度、电源电压波动、瞬态过压类别、额定污染等级。

③设备的类别：

固定式、永久性连接式、便携式或手持式。

④电源条件：

电源电压或电压范围、频率或频率范围、功率或电流额定值。

⑤电气绝缘图：

给出产品的电气绝缘图，并标明绝缘位置。

以表格形式写明不同绝缘位置的绝缘类型及相关实验参数（见表 3）。

（五）检测要求

质子/碳离子治疗系统产品注册检测应由具有相应资质的医疗

器械检验机构进行，质子/碳离子治疗系统应逐台进行注册检测。

1.注册检测过程中需要注意的问题

（1）申报质子/碳离子治疗系统注册检测前应确定产品安装地点和计划，以便完成现场检测。

（2）分阶段检测

产品注册检测过程中，可以按照产品的安装调试进度，分阶段开展产品的注册检测工作。

①部件检测

部件检测前应提供部件的物理位置图、电气连接图、部件的参数(电气信息、物理信息等)和关键元器件安全认证证书等。

所有独立供电的部件都应进行电气安全检测。

②系统检测

系统检测前应提供系统结构图、设备电气连接图（包括电缆信息）、强弱电配电图（包括电缆信息）、安装建筑结构图等。

系统组成中的每个独立治疗室、每个治疗头都应进行检测。

（3）检测时其他需要提供的技术资料

应提供产品的技术说明书、使用说明书、现场检验文件（包含标准要求的技术数据、试验方法等）、必要的设计文件、风险分析报告和基本性能分析报告、产品的技术要求等。

（4）电磁兼容测试要求

质子/碳离子治疗系统整体电磁兼容测试在安装现场进行，

依据中国器审中心网站公开文本整理

系统内的部件测试应在实验室进行，但因体积、重量或特殊运行条件限制，测试也可在现场进行，应说明无法在实验室进行测试的原因。

2.检测报告要求

（1）电气安全

应提供整个质子/碳离子治疗系统整体、加速器子系统和治疗子系统的电气安全检测报告。对于加速器子系统，应提供附录I中二级子系统的电气安全检测报告。对于治疗子系统、与本系统配合使用的其他设备，应提供三级子系统的电气安全测试报告。

（2）电磁兼容

应提供整个质子/碳离子治疗系统整体、加速器子系统和治疗子系统的电磁兼容检测报告。对于治疗子系统、与本系统配合使用的其他设备，应提供三级子系统的电磁兼容测试报告。

（六）风险评价资料

制造商应依据YY/T0316-2008 idt ISO14971:2007《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》要求对产品进行风险管理。

注册申报时提交的风险评价资料应包含：所有产品有关的可能的危害及产生的风险的估计和评价，降低风险采取的措施，采取减缓措施后的剩余风险评价。所有剩余风险应全部达到可接受的水平。

对于所有可能的危险，针对所有主要系统功能，使用表4的

危险矩阵进行评估。风险分析过程应对危害矩阵中与每一项主要系统功能相关的所有一般危害进行分析。表 4 中的一般危害为潜在的危害来源。一般危害和主要系统功能之间的关系显示为“+”（有关）或“-”（无关）。必要时可对此矩阵内容进行调节。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 4　危害矩阵

主要系统功能 / 一般危害	束流生成	束流输运和终止系统	气体检测系统（剂量、束流位置检测）	束流应用及监测	治疗控制	治疗设置和显示	患者准备	模拟验证、计划验证	患者定位	位置验证	实施治疗-照射患者	治疗计划	移动靶区管理（门控、运动管理）	对辐射保护区域的进入控制（辐射防护）	患者信息管理和系统配置	离子束基础数据管理	无线控制设备	网络和远程服务	系统质保（QA）	运输	物品处置	其他功能……
电磁能																						
高压	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
线路电压	+	-	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	+	-	
泄漏电流	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
电磁影响（EMC）	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	-	
磁场	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
辐射能																						
电离辐射（例如 X 射线）	+	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
非电离辐射（例如激光）	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	
治疗束流（粒子束）	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
热能																						
高温	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
机械能																						
吊装式部件	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
不稳定破裂	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	

患者或设备坠落	-	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
振动	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		-	-	
移动件	+	-	-	+	-	-	-		+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	
移动和定位患者	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	
扫描架旋转	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
声能量	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
高压	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
真空	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
材料特征																						
锐边和锐尖	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	
可燃性	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
生物性危害																						
感染	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	
化学危害																						
化学成分的毒性	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
生物不相容性	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	
有毒或易燃的气体泄漏	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
爆炸物质	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
环境危害																						
污染	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
不当处置	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	
功能性危害																						
患者数据采集、评估和显示	-	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
数据传输	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+			
功能丢失或降低	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	
患者通讯	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	

数据和图像处理	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+	+	-	
用户界面	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
数据丢失	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+		+	+	+	-	+	+	-	-	
图像或数据的分配	+			+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	
恶意软件	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
未实施辐射联锁	+	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
检测气体混合物	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
使用危害																						
可预见的误用	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	
使用错误	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
未经培训的用户	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
不适合的配件	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	
患者有禁忌症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
不适当的维护/质保	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	
工作流和配置	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	
标签和说明书相关危害																						
不当标识	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	-	
不充分的用户信息	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	
不充分的安装、维修和维护规范	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-	

（七）说明书

产品使用说明书应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关国家标准、行业标准的要求。应涵盖拟申报范围内所有组成部分的说明书和软件说明书。

说明书应包含技术说明、操作说明、维护说明三方面。

关注以下内容：

1.治疗过程中，有关中子辐射的防护措施，应提示使用者特别注意。

2.目前碳离子治疗设备较少、儿童病人较少，碳离子治疗用于儿科患者较少。制造商应提示使用者碳离子治疗用于儿科患者需进一步研究。

3.制造商应提示使用者：质子碳离子用于儿科患者治疗时，使用者应具备展开儿童治疗的条件。

4.使用人员资质要求：说明书中应对使用人员的资质和培训给出具体要求。

5.应说明关键部件更换周期、维护周期。强放射性部件的更换、临时储存及维护要求。

6.应当明确推荐的清洁、消毒和灭菌方法。重复使用的部件应当在说明书中明确重复使用的处理过程，包括清洁、消毒及灭菌的方法和重复使用的次数或者其他限制。

7.应有专门的章节列出质子/碳离子治疗系统的主要技术指标（包括附录III中要求的随机文件应该说明的技术指标），或提供列表文件说明所有技术指标的位置。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、名词解释

1.粒子（Particle）：指能够以自由状态存在的最小物质组分，是原子、电子、离子等物质组分的总称。

2.离子（Ion）：是指原子由于自身或外界的作用失去或得到一个或多个电子而成为带电状态的粒子。

3.轻离子（Light Ion）：原子序数小于等于氖的离子（Z≤10），轻离子性质由其质子数、核子数及电离状态表征。

4.布拉格峰（Bragg Peak）：荷能带电粒子在穿越物质损失能量的过程中，能量损失率会在其射程末端形成一个峰，称为 Bragg 峰。（按发现者名字命名。）

5.扫描模式同步类型（IEC 62667）（Scanning Pattern Synchronization Type）：扫描类型中启动束斑扫描的方法。

注：扫描模式同步类型包括：无同步，能量层同步，引出同步，呼吸同步，束流门控信号同步，或者用户自定义。

6.设备参考点 ERP（IEC62667）（EQUIPMENT REFERENCE POINT）：用于设备尺寸和剂量学测量参考的空间中的点。

注：通常，参考点与等中心一致。如果射束配送设备是非等中心的，可以使用患者摆位系统的中心。

7.吻合距离 DTA (Distance To Agreement)：计划位置和最近的剂量分布位置之间的距离，该剂量分布位置上的剂量值与计划位置的剂量值之间的差异小于所要求的容差。

8.止本领 Stopping power：带电粒子通过物质时在单位路程上损失的能量，即：能量损失率。

附录 I

同步加速器治疗系统结构组成

一级子系统	二级子系统	三级子系统	四级子系统	设备级	主要技术指标	
加速器子系统	注入系统（形式A）：回旋型注入系统	离子源系统	源体单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	离子种类 发射度 束流强度	
			真空单元			
			引出单元			
		低能传输系统	真空单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	真空度	束流强度
			射频聚束单元		频率、电压	
			磁铁单元		电磁铁的种类，场强	
			束测单元		类型、功能	

依据中国器审中心网站公开文本整理

		初级加速器系统	注入单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	能量、束流强度、发射度、能散	
			加速单元			
			引出单元			
	注入系统（形式B）：直线注入系统	离子源系统	源体单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	离子种类 发射度 束流强度	
			真空单元			
			引出单元			
		低能传输系统	真空单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	真空度	束流强度
			射频聚束单元		频率、电压	
			磁铁单元		电磁铁的种类，场强	

			束测单元		类型、功能	
		初级加速系统	注入单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	能量、束流强度、发射度、能散	
			加速单元			
			引出单元			
	中能传输系统	/	真空单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	真空度	束流强度
			射频散束单元		频率、电压	
			磁铁单元		磁铁种类、场强	
			束测单元		类型、功能	
	主加速器系统	注入系统	/	描述注入系统的组成设备和关键部件		束流注入、引出方式； 能量、能量调节范围、能量调节步长、
		同步加速器系统	真空单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关	真空度	
			磁铁单元		磁铁种类、场强	

依据中国器审中心网站公开文本整理

		同步加速器系统	射频加速单元	键部件	频率范围、电压范围	引出流强可调范围、流强稳定性、束流能散、束流能量稳定性、引出束流脉冲周期及其时间宽度；束流开关响应时间
			束测单元		类型、功能	
		引出系统	/	描述引出系统的组成设备及关键部件	/	
	高能束流传输系统	/	真空单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	真空度	束流强度、束斑
			磁铁单元		磁铁种类、场强	
			束测单元		类型、功能	
治疗子系统	治疗室情况：			治疗室的个数、类型，束流切换时间（不同治疗室切换时间、能量切换时间、粒子种类切换时间）		
	/	旋转机架	主体结构（旋转部分含配重）	描述各单元的组成设备、设备数量和关键部件	等中心点精度、转动范围	旋转机架的尺寸和加速器的相互配置

			支撑结构		承重要求、变形要求	位置； 旋转机架的机械性能：旋转角度、旋转半径、旋转速度、旋转机架的等中心准确性、停止角度、紧急制动时间和角度； 紧急制动时间、角度等
			传动与制动单元		/	
			控制单元		安全连锁控制要求	
	/	固定机架	/	描述固定机架的具体组成设备、设备数量和关键部件	固定机架角度、等中心精度等	

	/	离散角度机架	/	描述离散角度机架的具体组成设备、设备数量和关键部件	离散角度、等中心精度等
	/	治疗头（扫描方式）	扫描单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	扫描方式（例如点扫描、均匀扫描等）； 多叶光栅：材质、叶片对数、叶片高度、投影宽度、射野范围； 照射野范围、能量范围、射程范围、能量调节步长、能量调节方式、束流斑点大小、半影宽度、束流位置检测频率； 等中心或设备参考点位置、源到等中心的距离； 特殊治疗（例如眼束线）相关的要求
			剂量监测单元		
			位置监测单元		
			束流调制单元		
			多元限束装置		

	/	治疗头（散射方式）	剂量监测单元	描述每一单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	散射方式（例如单散射、双散射等）； 多叶光栅的材质、叶片对数、叶片高度、投影宽度、射野范围； 照射野范围、能量范围、射程范围、能量调节步长、能量调节方式、半影宽度、束流位置检测单元频率； 等中心高度、源到等中心的距离； 特殊治疗（例如眼束线）相关的要求
			位置监测单元		
			束流调制单元		
			多叶光栅		
	/	图像引导系统	/	组成设备	实现方式、摆位精度； X 射线相关技术指标
	/	患者支撑系统	/	组成设备	承重、机械运动范围、运动控制精度、刚度
	/	呼吸门控	/	组成设备	呼吸门控时相的设定方法、束流切断/恢复时间

	/	其他运动管理系统	/	组成设备	设定方法、束流切断/恢复时间
	/	治疗室内其他辅助设备:例如患者数据显示等	/	组成设备	
	/	患者转运装置	/	组成设备	转运方式（手动、电动）、运动速度、承重

	/	治疗记录与验证系统	硬件配置	具体设备	
			软件模块	模块组成示意图	
	/	治疗控制系统	硬件配置	具体设备	
			软件模块	模块组成示意图	
	/	其他辅助设备	/	组成设备	
与本系统配合使用的其他设备	/	激光定位系统	/	组成设备（明确激光器的个数）	激光波长、颜色、长度、宽度、定位精度等
	/	CT 模拟定位系统	/	组成设备	探测器物理排数、探测器物理通道数、探测器原件数； CT 球管组件参数、高压发生器参数； 扫描机架开口部位直径；

依据中国器审中心网站公开文本整理

					患者检查床：承重、高度、托板材料、运动范围、运动控制精度； 扫描相关参数：扫描层数、视野、分辨率、噪声； 虚拟模拟功能：机架角度、光阑角度、床角度、射野大小及形状、组织补偿器的设置等
	/	治疗计划系统	硬件配置	具体设备	剂量计算精度、几何精度
			软件模块	模块组成示意图	

附录 II

回旋加速器治疗系统结构组成

一级子系统	二级子系统	三级子系统	设备级	主要技术指标	
加速器子系统	主加速器系统	离子源和/或注入单元	描述各单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	离子种类、束流强度	能量、输出束流的发射度、束流强度、引出流强可调范围、流强稳定性、束流开关响应时间
		磁铁单元		磁铁类型、场强	
		射频单元		频率、电压	
		束测单元		类型、功能	
		真空单元		真空度	
		束流引出单元		束流引出方式	

依据中国器审中心网站公开文本整理

	能量选择系统	磁铁单元	描述各单元的具体组成设备、设备数量和关键部件	磁铁类型、场强	狭缝、准直器 能量调节范围、能量切换时间、能量调节步长； 束流能散、束流能量稳定性
		降能器		类型、材料、能量转换方式和所需时间、放射线的防护与保护、束流损失率	
		束测单元		类型、功能	
		真空单元		真空度	
	束流传输系统	同附录 I，同步加速器治疗系统产品组成，高能束流传输系统部分。			
治疗子系统	同附录 I，同步加速器治疗系统产品组成，治疗子系统部分。				
与本系统配合使用的其他设备	同附录 I，同步加速器治疗系统产品组成，与本系统配合使用的其他设备部分。				

附录III

轻离子束治疗系统性能指标要求

1 环境条件

1.1 概述

对于轻离子束 ME 设备每个预期安装的地点，制造商应在随机文件中说明，其性能可达到随机文件中所述可达到的性能的环境条件。这些条件应包括但不限于环境温度（单位为℃），相对湿度和环境气压（单位为 Pa）。

1.2 运输和贮存

运输和贮存所允许的环境条件应在随机文件说明。

1.3 地震容差

地震容差应在制造商和用户的合同中规定。并且如果合适，应包含在用户专门的建筑接口要求内。

2 向用户提供的信息

2.1 本标准所要求的用户信息应按照制造商规定的格式予以提供。

2.2 允许参数

随机文件应说明治疗所允许的射束参数组合。

3 射束输送

3.1 轻离子种类

依据中国器审中心网站公开文本整理

随机文件应提供每种可以由轻离子束加速器加速且输送给各机架的轻离子种类的以下信息：

a)常用名称

b)原子核中质子的数量

c)原子核中核子的数量

注：进入辐射头的治疗射束预计由已去除所有电子的（完全剥离）轻离子组成。

3.2 能量

3.2.1 选择每核子能量或轻离子束射程的方法

随机文件应说明用于向每个机架辐射头提供所选的每核子能量或轻离子束射程的方法。

注：这些方法可能包括加速器引出、连续射程转换或者不连续射程转换。

3.2.2 可用的每核子能量范围或轻离子束射程

随机文件应说明每个轻离子种类可用的最大和最小的每核子能量，或轻离子束射程，以及每核子的最大能量和每核子的最小能量之间可用的每核子能级的数量，或者未安装附件时的最大和最小轻离子束射程。

3.2.3 确保每核子能量或轻离子束射程的主要方法

随机文件应说明用于确保轻离子束在输送时每核子能量或轻离子束射程正确性的主要方法。

3.2.4 每个核子能量或轻离子束射程的准确度

随机文件应以厘米水为单位提供轻离子束在给予时每核子能量或者轻离子束射程的准确度。

3.3 射束门控

3.3.1　射束门控方法

如果射束门控是可用的，随机文件应提供用于在治疗期间启用/禁用射束输送的方法说明。

3.3.2　射束门控所需的输入触发

随机文件应提供兼容的输入设备的描述，或者输入设备接口的说明。

3.4　机架

3.4.1　机架类型

对于由轻离子束加速器加速且输送到各个机架的每种轻离子，随机文件应提供以下信息：

可用机架类型。

注：IEC62667 图 3 给出了可用机架类型的例子。

对单一系统，每种轻离子可用的每种机架的最大数量。

3.4.2　机架配置

对于每个固定类型的机架，随机文件应提供在 IEC 固定参考坐标中规定的射束角度。对每种轻离子，随机文件应提供：

a)按照 IEC61217 坐标系的最大和最小的可用机架角度。

b)如果机架能够旋转的角度有重叠，应说明重叠区域的最大和最小角度。

注：通常有重叠时的最小角度大于最大角度。

c)机架可用的每个核子的最大和最小能量或者轻离子射束射程。

d)最大旋转速度（o • s-1）

依据中国器审中心网站公开文本整理

e)最大旋转加速度。

f)急停时机架旋转的停止角度

对每个固定机架，随机文件应按照 IEC61217 固定参考坐标系提供每个射束指向的角度。

对每个多离散角度机架，随机文件应按照 IEC61217 固定参考坐标系提供每个射束指向的角度。

3.4.3　机架角度显示

随机文件应说明旋转和离散角度机架 的角度显示准确性。

显示精度为 0.1 度。

本条不适用于固定机架。

3.5　限束筒托架（APPLICATOR CARRIAGE）

随机文件应提供限束筒托架的如下信息：

轻离子束限束筒完全伸展或者收回时，轻离子束限束筒安装接口到等中心或者 ERP 的距离；

运动读数的精度；

最大和最小速度；

按下急停按钮之后的最大运动距离。

3.6　轻离子限束筒

对每种轻离子限束筒和每种机架，随机文件应提供如下信息：

- 通用名；

- 唯一标识；

- 形状；

- 轻离子限束筒长度；

- 伸出最大距离时轻离子限束筒末端到等中心或者 ERP 的距离；

- 孔径尺寸；

- 垂直于轻离子参考轴方向上的轻离子限束筒外围尺寸及其 30cm 外的外围尺寸；

- 如果轻离子限束筒是预期由用户更换的，按照使用说明书规定的方法更换轻离子限束筒的大概时间；

- 质量（单位为 kg）。

3.7　可调节限束装置

向用户提供的信息。

对可调节限束装置，随机文件应说明：

相对与轻离子参考轴的最大行程；

最大速度；

另外对于标称矩形野的限束装置（非多元类型），

1）与对面平行限束装置之间的角度偏差；

2）与相邻垂直限束装置之间垂直的角度偏差

另外，对于多元限束装置

1）各维度的尺寸图；

2）配置；

3）叶片形状；

依据中国器审中心网站公开文本整理

4）叶片数目；

5）叶片厚度；

6）叶片托架不动的情况下，所形成的最大射野尺寸；

7）叶片托架的行程；

8）元件末端位置准确性；

9）元件末端位置重复性；

10）元件的最大/最小运动速度；

11）叶片在机械装置上的分辨率；

12）同时使用轻离子限束筒、限束孔、附件或者 RMD 的能力；

13）是否使用备用可调节限束装置的判据；

14）患者平面内可调节或者可更换的限束装置（IEC 60601-2-64 图 201.103 内的区域 P）后的平均吸收剂量，相对于无限束装置时射野中心轴上在 ERP 位置给予的吸收剂量，ERP 与标称射程调制宽度（NRMW）为 6.0cm 时调制中心位置一致。如果最大标称射程调制宽度小于 6.0cm，应使用最大标称射程调制宽度。本要求所适用的区域 P 位于从束轴到最大辐射野尺寸投影边缘外 150mm，最大辐射野尺寸是通过轻离子束限束筒或多元 BLD 所支持的 50%等剂量曲线定义的。

3.8　等中心

对于等中心治疗设备，随机文件应说明每个辐射头和轻离子限束装置的轻离子参考轴与等中心的最大偏移。如果系统使用软

件提供偏移校正，当用户有选择使用或者拒绝软件提供的校正时，如果无需软件校正而自动校正和记录，应当记录自动校正的偏移。

最大偏移应以厘米表示。

对于连续旋转的限束系统，应在相邻角度间隔不超过45°角度测量偏移。

对于没有连续旋转的机架，应在每个可用的机架角度测量偏移。不需要测量超过8个机架角度。

报告值应是对定义的角度位置机架、射束限制系统以及每核子能量的最大值和最小值的任何测量（组合）中观察到的最大偏移。

带有限束筒托架的设备，应提供对限束筒托架放置在最接近等中心时每一个可用的轻离子限束筒的最大偏移

应单独提供每种轻离子的最大偏移。

应单独提供每个扫描模式的最大偏移。

制造商应在随机文件中提供测量和分析方法说明。

注：IEC60601-2-68 中 201.101.9.1 讨论了患者定位的图像系统和治疗参考系统的关系。

3.9 横向扩展设备（LSD）

3.9.1 辐射头内横向展宽装置的类型和顺序

如果LSD是可选的，对每种轻离子限束筒对每种机架对每种LSD，随机文件应提供：

a）在辐射头内的顺序；

依据中国器审中心网站公开文本整理

b）LSD 类型；

c）LSD 子类型。

注 1：LSD 可能的类型是：连续散射，离散散射，或磁性的。

注 2：连续散射 LSD 类型可能有的子类型有：双楔形板、螺旋楔形板或可变阵列。

注 3：离散散射 LSD 类型可能有的子类型有：分立的、二元的、弯曲的或环状的。

注 4：磁性散射 LSD 类型可能有的子类型有：Xg 扫描、Yg 扫描、Xg 和 Yg 联合扫描或者聚焦的。

注 5：大多数扫描磁体只在一个方向上，或垂直或平行，联合扫描磁体可同时扫描。

3.9.2 横向扩展射束的扫描模式

随机文件中应列出可用的扫描模式。

注：散射类型的 LSD 可能用于任何扫描模式。

3.9.3 均匀扫描

如果具备均匀扫描模式，随机文件应提供如下信息：

所有可用的均匀扫描模式；

限束装置完全打开之后扫描野的形状；

注：形状可能是方形、矩形、圆形或其他。

轻离子束斑点扫描范围超出限束装置或者轻离子限束筒投影到等中心或 ERP 在 Xb 和 Yb 方向的距离。

注：这里的距离通常指的是过扫描距离。

在垂直于轻离子参考轴包含 ERP 的平面上，扫描形成均整度好于或等于±3%的射野所需要的最小吸收剂量；如果均整度达不到好于或等于±3%，应当提供扫描所获得的均整度和最小吸收剂量的信息。

均匀扫描模式是否可与射束门控一起使用。

3.9.4 扫描射束的同步模式

随机文件中应列出可用的扫描模式同步类型。

3.9.5 虚拟源到轴距离

向用户提供的信息：

对于每种运行模式，随机文件应列出与每个机架等中心相对的虚拟源到轴距离。应提供在 BEV 中水平和垂直方向上每个轻离子限束器（射野直径）的数值。

本条不要求提供每一个可能的多 LSD 组合设置信息，要求提供每一个辐射头配置的信息。

注：一些制造商将这些主要辐射头通俗的称为配置选项。

3.10 时间限制

本章测试条件仅用于通常使用的情况。计时器指的是任何提供时间间隔记录的仪器。

注：计时器的例子为示波器，计数器，秒表等。

3.10.1 最大持续出束时间

如果轻离子束设备不支持连续辐射，随机文件应说明每种轻离子被引出并以正常治疗通量传送到治疗室的每小时射束输送的最大分钟数。应提供可用的每核子能量的最大值和最小值。

应当提供每一个可用的粒子种类。

注 1：这些信息主要用于测试过程。这些信息基于设备的性能而不是辐射安全问题。

注 2:辐照时间指的是开始辐照和结束辐照之间的时间，不考虑由于脉冲加速器、扫描束、能量堆积或者射程调制造成的间隙时间。辐照时间不包括射束门控信号导致不能出束的时间或中断辐照的时间和重复初始化辐照的时间。

3.10.2 辐照在治疗室间切换的时间

向用户提供的信息:

随机文件应说明在一个治疗室终止辐照后在另外一个治疗室一个机架获得辐照的时间。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.10.3　辐照在相同 ERP 的不同辐射头之间切换的时间

向用户提供的信息:

如果提供了多个辐射头，随机文件应说明同一个治疗室内，辐照在相同 ERP 的不同辐射头之间切换的时间。

3.10.4　切换能量的时间

向用户提供的信息:

如果提供了多个辐射头，随机文件应说明每核子能量的辐照和另一个至少相差 10 MeV/n 的每核子能量在指定条件下的辐照之间切换的时间，用秒表示。

3.10.5　切换离子种类的时间

向用户提供的信息:

如果医用轻离子束设备能输送多个轻离子种类，随机文件应说明结束一种轻离子辐照和开始另一种轻离子辐照之间的时间，用秒表示。

3.10.6　终止和中断辐照的时间

向用户提供的信息:

随机文件应说明治疗终止事件生成和辐照结束之间的时间以及治疗中断事件生成和辐照结束之间的时间。

3.10.7　重启辐照的时间

向用户提供的信息:

随机文件应说明在用户启用中断后重启辐照所需的时间。

3.10.8　开启辐照的时间

向用户提供的信息:

制造商应在随机文件中说明从待机状态到达准备状态所需的时间，以分钟表示。

使用说明书应包括进入和退出待机状态的流程。

3.10.9　关机时间

向用户提供的信息:

随机文件应说明将设备关闭到待机状态所需的时间,用分种表示。

3.11　维护

随机文件应包含使轻离子加速器维持 1.1 中规定的功能性限值所需的维护步骤及程序相关的信息

4 剂量监测系统

4.1　概述

随机文件应说明本章中所需向用户提供的信息，如下：

当采用主/次级剂量监测系统时：提供主剂量监测系统的信息;

当采用冗余剂量监测系统时：提供所有监测系统的信息

随机文件应说明：对于所有预期运行模式，按照 1.1 提供的数据剂量监测系统运行所在的吸收剂量范围。

4.2　标准测试条件

剂量监测系统测试的标准测试条件。

依据中国器审中心网站公开文本整理

本章节所述测量应使用辐射探测器

a）从其读数可以确定相应的吸收剂量；

b）在高剂量梯度区具有足够的空间分辨率；

c）已获知对于所测量的轻离子束，其吸收剂量读数的线性、吸收剂量率相关性和稳定性

4.3　剂量/MU 的重复性

向用户提供的信息:

随机文件应说明如果在辐照其他相同条件下设定,设置相同剂量监测计数,吸收剂量测量值和轻离子辐射的剂量监测计数的比值 的最大变异系数和相对于平均值的偏差。

最大变异系数和相对于平均值的偏差应用百分比表示。

变异系数应符合制造商对该标称值的规定。

4.4　剂量/MU 的线性

4.4.1 要求

剂量监测计数的测量值和吸收剂量之间的关系应是线性的，表示为：

$D = S \times U$

其中

D 是吸收剂量，

S 是线性系数。

U 是剂量监测计数值。

向用户提供的信息

随机文件应说明测量的吸收剂量与剂量监测计数和线性系数乘积的最大偏差。

最大偏差应以上述公式计算值百分比和绝对偏差表示。

应提供所有每核子能量的最大值、最小值和(最大值+ 最小值)/2 条件下的最大偏差。

最大偏差应适用于所有提供的治疗模式(包括剂量监测计数的大值和小值）下在 ERP 上规定的剂量监测计数范围和剂量监测计数率范围。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

4.5 调制扫描射束通量监测器的离轴响应

向用户提供的信息：

对于用于调制扫描的辐射头，随机文件应说明当扫描点通过射束通量监测器的不同离轴位置传输时轻离子辐射的比值$\bar{R}$的最大值和最小值之间的最大偏差。

最大偏差应以轻离子辐射的$\bar{R}$平均值百分比表示。

注：Ri 是辐射探测器响应与给予的剂量监测计数的比值；

$\bar{R}$ 是 Ri 的平均值，$\bar{R} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} R_i$

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

4.6 MU 随机架位置的关系

向用户提供的信息:

对于旋转和多（离散）角度机架，随机文件应说明在机架位置范围内不同位置上比值 最大值和最小值之间的差异。

依据中国器审中心网站公开文本整理

$\bar{R}$最大差异应以输送轻离子辐射剂量之前的$\bar{R}$值的百分比来表示。

应对每个辐射头给出该值。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

4.7 剂量/MU 的稳定性

4.7.1 日稳定性

向用户提供的信息:

随机文件应说明关于轻离子辐射的剂量监测计数测量值和在以下时间所做测量确定的吸收剂量的比值 之间的最大差异:

在轻离子束医用设备经过长时间待机状态进入准备状态之后立即进行，以及 8h 连续周期运行，每个周期包括采用典型吸收剂量率的辐照并会产生大约 4 Gy 的吸收剂量，以及随后约 10 分钟停止辐照。

最大差异应以测试开始时确定的 值的百分比形式表示。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

4.7.2 周稳定性

向用户提供的信息:

随机文件应提供轻离子辐照最大差异。确定剂量监测系统测量值和吸收剂量的比率（当天的平均值为$\bar{R}$），重复测五天，计算五天间的最大差异。最大差异通过测量的五天的 的平均值进行归一化以百分比形式表示。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

5 深度吸收剂量特征

5.1 非射程调制深度剂量分布

5.1.1 向用户提供的信息

随机文件应提供带笔形射束的非射程调制射野(即单能量射野）的深度剂量分布，这些剂量分布是针对于每种轻离子，在可用的标称每核子能量最大值、最小值以及（最大值+最小值）/2测得的。

a）对于采用散射器或者均匀扫描：对每个轻离子限束筒和每种机架类型的每种辐照方法的最大辐射野，或者

b）对于调制扫描：单个斑点。

5.1.2 入射剂量与峰值剂量比

入射剂量与峰值剂量比应从 4.1.1 中规定的各非射程调制深度剂量分布中引出，并在随机文件中提供。

5.1.3 尾剂量与峰值剂量比

尾剂量与峰值剂量比应从 4.1.1 中规定的各非射程调制深度剂量分布中引出，并在随机文件中提供。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

5.2 射程调制技术

5.2.1 辐射头内射程调制器的类型和顺序

如果用户可以选择射程调制器,随机文件中应提供每个射程调制器的如下信息：

射程调制器距离等中心或者 ERP 的距离；

依据中国器审中心网站公开文本整理

类型；

子类型；

插入方法。

注 1：射程调制设备可能的类型为：离散的、可编程的。

注 2：离散射程调制设备可能的子类型为：螺旋式、脊形过滤器、小脊形过滤器、纹波过滤器、锥。

注 3：离散射程调制设备可能的插入方法有：手动、自动。

5.2.2 离散射程调制器

对于每个离散的射程调制器，随机文件中应提供如下信息：

命名；

标称调制宽度；

射程调制器所适用的每核子能量水平和最大辐射野尺寸。

5.2.3 可编程射程调制器

对于每个离散的射程调制器，随机文件中应提供如下信息：

使用可编程射程调制器形成可编程射程调制射野的过程描述；

指定可以预编程的射程调制器；

可用的标称调制宽度；

射程调制器所适用的每核子能量水平和最大辐射野尺寸。

5.3 射程调制后深度剂量分布

向用户提供的信息:

本条不适用于调制扫描射束。

随机文件应包含射程调制射野轻离子参考轴的相对深度剂量分布。相对深度剂量分布曲线应归一于标称射程调制宽度中心所对应的深度。

注：由于剂量深度分布测量时的噪声和涨落，归一化的吸收剂量分布可以在附近几个测量点和 NRMV 中心周围的测量值进行平均。

制造商提供的每一种出束技术都应提供深度剂量分布，包括制造商规定的离散 RMD、可编程 RMD 及其可编程 RMD 典型的组合。

所有的轻离子束限束筒、轻离子种类和出束技术都应当获取这些数据，采用每一种轻离子限束筒能达到的最大辐射野尺寸。

应当在轻离子射束射程接近 20cm，所能达到的最大 NRMW 和 6.0cm 的 NRMW 的条件下获取数据。如果最大射程小于 20cm，选择最大射程。对于轻离子射束射程小于 20cm，应当在最大的 NRMW 和最大 NRMW 的一半的条件下获取数据。如果最大的 NRMW 小于 6.0cm，应选择最大可达到的 NRMW。

所有的深度剂量分布都应将名义调制中心放在等中心或 ERP 上测量。

如果无设备组合，不要求测量深度剂量分布。

对每个剂量分布，应提供如下信息：

轻离子束射程；

末端跌落 DDF90-10；

等中心或 ERP 的深度；

标称射程调制宽度（ NRMW）。

5.4 轻离子束射程的稳定性

5.4.1 整个治疗过程中轻离子束射程的稳定性

向用户提供的信息：

依据中国器审中心网站公开文本整理

随机文件应说明在2分钟的标准治疗中，在水中轻离子束射程的最大偏差。

在模拟治疗期间应以不超过3秒钟的间隔对轻离子束射程进行抽样。

最大偏差应以厘米水表示。

应在每种轻离子且在每核子能量的最大值、最小值和（最大值+最小值）/2的条件下进行测试。测量值应符合制造商对该标称值的规定。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

5.4.2 轻离子射程随机架旋转的变化关系

向用户提供的信息:

对于旋转机架，随机文件应说明间隔90度的两个机架位置上，轻离子束射程的最大差异。

最大偏差应当用厘米水的形式给出。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

6 轻离子射野横向曲线

6.1 散射模式或均匀扫描模式的轻离子射野横向曲线

测量横向曲线，应采用每个轻离子束限束筒能达到的最大辐射野尺寸，并使用相同的轻离子束射程。测量横向曲线的深度应包括表面、NRMW近侧的90%到10%，射程调制区域的中心，NRMW远端的90%到10%（见IEC 62667图4）。轻离子吸收剂量曲线的例子（见IEC62667图5）。如果机架有多于一个的

射束给予方法，每种技术都要测量和记录。

应在最大 NRMW 和 6.0cm 的 NRMW 的条件下每种轻离子在每核子能量的最大值、最小值和（最大值+最小值）/2 的条件下进行测试（见第 4 章）。对每个核子能量等级，射程小于 10cm 应当在最大的NRMW和最大NRMW的一半的条件下获取数据。如果最大的 NRMW 小于 6.0cm，仅选择最大可达到的 NRMW。BLD 下表面到体模的上表面的距离应大于或等于 5cm，并由制造商规定。曝光剂量应由制造商规定的 MU 数或者能够产生均匀剂量分布的时间确定。

6.1.1　轻离子射野的均整度

向用户提供的信息:

应评价 5.1 所列出的所有横向曲线 ，表面曲线除外。随机文件应说明射野的均整度。

最大和最小的比值应表示为轻离子参考轴的吸收剂量百分比。

应在每种轻离子的最大、最小和（最大+最小）/2 的核子能量、每个轻离子限束筒能达到的最大辐射野和机架角度为 0°, 90°, 和 270°给出最大和最小值。

应在 5.1 中所有横向曲线给出最大和最小值，表面曲线除外

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

6.1.2　轻离子射野的对称性

向用户提供的信息：

应评价 5.1 所列出的所有横向曲线，表面曲线除外。随机文

依据中国器审中心网站公开文本整理

件应说明射野的对称性。

比值应当以百分比表示

应在 5.1 中测量的所有曲线给出最大值。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

6.1.3 轻离子射野的半影

向用户提供的信息:

应评价 5.1 所列出的所有横向曲线，表面曲线除外。随机文件应说明射野的半影。

80%和 20%的点指的是轻离子参考轴上的吸收剂量。

横向半影的宽度以 cm 给出。

6.2 使用调制扫描的系统的轻离子射野横向曲线

6.2.1 扫描束斑位置和束斑尺寸及形状

向用户提供的信息:

对于使用调制扫描技术的系统,随机文件应提供最小每核子能量、最大每核子能量以及最大和最小每核子能量中间每核子能量的各机架各标称斑点尺寸及轻离子种类的以下信息。

a）测量时的机架角度;

b）测量的和选择的 BLD（Xb、Yb）坐标中 X 和 Y 点位置之间的最大偏差;

c）测量的和选择的 BLD（Xb、Yb）坐标中 X 和 Y 点位置之间的均值和标准差的绝对偏差;

d）测量和选择等中心或 ERP 的主轴和副轴的半高全宽的最大偏差；

e）沿着单个轻离子射束点的长轴和短轴的横向注量曲线；

f）所有的测量应采用厘米和度。

测量值应符合制造商对该标称值的规定。

7　采用能量和注量调制（EFM）的轻离子射野

7.1　向用户提供的信息

若已提供 EFM 性能，随机文件应提供任何例行质量保证试验的详细信息，以验证多元件 BLD 或调制扫描射束的性能，从而生成 EFM 辐射野。

除了设备制造商规定的质量保证试验程序之外，还应进行下列型式试验，并向用户提供典型值。

7.2　小输送剂量的射束特征和剂量测定系统性能

a）对于散射和均匀扫描射束输送技术，适用时，随机文件应说明测试第 3.3-3.7 条和第 5.1 条中制造商规定的最小剂量监测单位（MU）数。

b）对于调制扫描射束输送技术，随机文件应说明满足第 3 条和第 5.2.1 条中规定的最小和最大数量的剂量。

注：制造商应提供 a）剂量监测单元范围之外的额外性能值。

8　辐照指定体积的时间

向用户提供的信息：

随机文件应说明在下列指定体积下给予吸收剂量 2Gy 所用

依据中国器审中心网站公开文本整理

的时间，用秒表示。吸收剂量为均匀分布，不超过体积中心剂量的±5%。

a）宽 10cm x 长 10cm x 厚度 10cm，中心位于模体内等效水 25cm 深度处。

b）宽 20cm x 长 20cm x 厚度 5cm，中心位于模体内等效水 10cm 深度处。

应测量和提供指定体积内吸收剂量的均匀性。应获取垂直于轻离子参考轴平面内，深度为：NRMW 近端 90%+10%、射程调制区域的中心、NRMW 远端 90% - 10%平面上的二维曲线。

如果最大轻离子射程小于 30cm，应采用最大可达到的轻离子射程。

如果最大 NRMW 不足以覆盖整个均匀提及，应采用最大可达到的 NRMW。

如果最大辐射野不足以覆盖整个均匀区域，应采用最大可达到的辐射野。

轻离子的 RBE 随深度变化，吸收剂量分布可被设计成在指定的体积内产生均匀的生物效应。制造商应规定测试时设计深度剂量分布的 RBE 函数，并在随机文件中提供。

测试条件的射束参数组合应是 1.2 条中允许的。

9 辐射野的指示

9.1 限束筒托架伸展指示器

向用户提供的信息：

如果使用了可伸展的限束筒托架，该伸展应有数字指示。随机文件应说明该数字指示的最大误差。

最大误差应以毫米表示。

9.2 多元 BLD 尺寸指示器

向用户提供的信息：

对于多元限束装置（不包括二元 BLDs，只有开或者闭），每个叶片的机械边缘位置应具有数字指示，制造商随机文件应对此说明。

随机文件应说明该数字指示与元件边缘实际位置之间的最大误差。

最大误差应以厘米表示。

9.3 轻离子参考轴指示

9.3.1 概述

轻离子束设备可提供指示轻离子参考轴的装置，例如：激光、前指针、十字叉丝、正交 X 射线。

注：X 射线图像引导设备的安全方面参照 IEC60601-2-68。

9.3.2 患者入射面的指示

向用户提供的信息：

如果提供了入射面指示，随机文件应说明包含对每个辐射头表 III.1 所列出的条件下，指示位置和轻离子参考轴之间的最大偏差。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表Ⅲ.1 –患者入射面的指示的测试条件

Angular position of gantry	Angular position of beam limiting system[c]	radiation field	Position of radiation detector	radiation type	energy per nucleon
Axis ①a, b	Axis ①a				
0°	0°	max irradiation field size for each applicator	isocentre or ERP	light ion	One
0°	45°	max irradiation field size for each applicator	isocentre or ERP	light ion	One
180°	180°	max irradiation field size for each applicator	isocentre or ERP	light ion	One
90°	90°	max irradiation field size for each applicator	isocentre or ERP	light ion	One
0°	90°	max irradiation field size for each applicator	isocentre or ERP	light ion	One
270°	90°	max irradiation field size for each applicator	isocentre or ERP	light ion	One
overlap angle	0°	max irradiation field size for each applicator	isocentre or ERP	light ion	One

a 对于静止和离散角度机架类型，应在所有可用机架下测试。

b 对于带有限束系统的系统。

9.3.3　患者出射面的指示

向用户提供的信息：

如果提供了出射面指示，随机文件应说明包含 ERP 后 0cm 至 50cm 或者设备的指定工作范围（取较小区域）内，指示位置和轻离子参考轴之间的最大偏差。

9.4　光野指示器

向用户提供的信息：

某些设备提供了光源以指示轻离子治疗射野。对这种系统，随机文件应说明包含光野边界和轻离子射野边界之间的最大偏差。

光野指示器相对于 ERP 的工作范围的最近端和最远端应在随机文件中提供。

10 患者支撑装置

10.1 概述 General

患者支撑装置可包含永久安装的床面，可更换的床面，或者专门设计的椅子。

所有患者支撑装置都应有一个明确的参考点，并随机文件中应描述。

10.2 床面

本条不适用于专门设计的椅子类型的患者支撑装置。

10.2.1 可用床面

a）如果患者支撑装置允许使用多个床面，随机文件应列出患者定位器能够适用的、由制造商提供的可用床面。

注：床面的类型可以有：平板、弯曲、单支柱、双 C-臂、水模体、全身半圆形架子、头颈架、椅子和转接环。

b）随机文件应说明更换各可用床面的大致时间（分钟），并在使用说明书中说明更换方法。

c）随机文件应说明正常使用时，各可用床面能放置在 ERP 的区域，即轻离子射束能够畅通无阻地穿过的区域；例如无金属

依据中国器审中心网站公开文本整理

支撑部件、探测器或者较大的厚度梯度。对于双 C-臂和弯曲型床面，应提供臂在向外最伸展状态下净空区域的长度和宽度。

d）随机文件应说明各可用床面的最大承重能力（千克）。

e）随机文件应说明 C 型臂床面最大转动角度（度）。

10.2.2 床面相对于患者支持装置的运动范围

如果床面相对于患者支撑装置有运动，随机文件应列出所有运动（平动和转动）的范围。

10.2.3 床面表面纵向移动时的定位误差

向用户提供的信息:

对于各可用的床面，随机文件应说明当

- 床面和水平线的最大角度和

床面在以下情况下等中心或 ERP 附近床面表面高度之间的最大差异

沿着床面 1m 长度内分布 30 kg 承重；如果床面长度不足 1m，在床面长度内分布。

沿着床面 2m 长度内分布制造商规定的最大承重；如果床面长度不足 2m，在床面长度内分布。

通过等中心或 ERP 发挥作用

最大差异应以毫米表示

注：见 IEC60601-1 第三版图 A.19。

10.2.4 床面的横向刚度

向用户提供的信息

对于各可用的相对于治疗床横向移动的床面，随机文件应说明：

床面的最大倾角，以及

床面横向移动，方向⑩（见 IEC 62667 图 3）），之后等中心附近床面表面高度之间的最大差异

角度的单位为度，最大高度变化的单位为 cm。

本要求适用于治疗床的所有升降范围，方向⑨（见 IEC62667 图 3），并且沿着床面 2m 范围内分布制造商规定的最大承重。

10.3 坐标系

应符合 GB/T 18987-2003，如果不符合 GB/T18987-2003，随机文件应说明和 GB/T18987-2003 之间的关系。

10.4 患者支撑装置的运动范围

10.4.1 向用户提供的信息

随机文件应列出划着支撑装置各平移和转动的最大运动范围。

注：这些运动包括：纵向、横行、垂直、旋转、俯仰、摆动等。

对带有床面的患者支持装置，应给出床面参考点相对于 IEC 固定坐标系的运动。如果仅有一个床面，且不可运动，参考点应当置于床面表面的纵向中心线上。

对于专用的椅子类型的患者支持装置，应给出床面参考点相对于 IEC 固定坐标系的运动。随机文件中应给出参考点的定义。

10.4.2 患者支撑装置绕等中心的旋转

依据中国器审中心网站公开文本整理

向用户提供的信息：

随机文件应说明当患者治疗床在沿着患者定位器长度为 1m 上分布 30 kg 承重以及在最大制造商规定承重的情况下患者定位器的等中心旋转轴与机架等中心的最大偏移.

最大偏移应以 cm 表示

注：如果患者支持装置床面上一点在机架运动前后始终位于机架的等中心点，那么患者支撑装置被认为是等中心型患者支撑装置。

10.4.3 患者支撑装置平移准确性向用户提供的信息

随机文件应说明两点之间矢量移动的准确性。点之间的距离在 IEC 固定坐标系中 Xf、Yf 和 Zf 方向上的距离应大于 20cm。如果最大可以动距离小于 20cm，应采用最大可以动距离。

应在每一个方向上测量误差，以 cm 表示。

10.4.4 患者支撑装置平移准确性

向用户提供的信息:

随机文件应说明设定和实际旋转角度的误差。运动的最小角度不小于 6 度，如果最大可旋转角度小于 6 度，应采用最大可旋转角度。

旋转误差应在每一个方向测量，以角度为单位。

11 千伏级 X 射线图像引导放疗设备

11.1 概述

以下条款适用于采用千伏级平面 X 射线图像引导定位或验证患者相对于轻离子射束摆位的系统。

以下条款适用于采用机械或电气连接轻离子束设备的千伏级 X 射线图像引导设备。本条款不适用于和轻离子束设备安装在同一空间而没有连接的独立的千伏级 X 射线图像引导设备。

本条款可能对特定的一些千伏级 X 射线图像引导设备的参数、条件、或测量方法不适用或不满足。在这种情况下，随机文件应说明这些特例，并提出这些参数、条件或测量方法用于特定的千伏级 X 射线图像引导设备。

11.2 支撑结构的机械规格

向用户提供的信息：

随机文件应提供电子成像设备支撑结构的以下机械规格。

影像探测器的位置：

1）探测器平面和等中心或 ERP 之间的距离，

2）影像探测器中心到 X 射线射束轴距离的移动范围

在规定的机架角度和规定的源到探测器的距离处，影像探测器中心与 X 射线射束轴投影之间的位移，用 cm 表示。

每次测量时探测器平面和等中心之间应保持指定的距离，该距离在电子成像设备性能的所有测量中应保持一致。

11.3 探测器区域

向用户提供的信息:

随机文件应说明探测器的有效面积，以 cm^2 表示。

11.4 探测器特征

向用户提供的信息:

依据中国器审中心网站公开文本整理

随机文件应以 cm 为单位，提供每个轴上在不移动探测器条件下，最大矩形野（在 ERP 测量）的视野尺寸。如果探测器到 ERP 的距离是可调节的，视野测量应在包含最大和最小的规定的距离上。

11.5 可见像素

向用户提供的信息:

随机文件应以像素数为单位说明最大影像的尺寸。

影像尺寸应以最大矩形区域内的像素表示,最大矩形区域是指在任何时刻内不需移动探测器或源的情况下可见的区域。

11.6 探测器帧时间

向用户提供的信息：

随机文件应说明与最大帧率（以帧/秒的形式表示）相对应的最小探测器帧时间。

11.7 成像系统信噪比及动态范围

向用户提供的信息：

随机文件应对于给定的声称剂量，以 IEC62220-1 定义的量子探测效率（DQE）或百分比或分贝来表示，提供信噪比。

动态范围应以分贝来表示。

11.8 成像器余辉

向用户提供的信息：

随机文件应提供成像器的余晖。

成像器余晖应是射线停止后成像器上持续的图像，被表示为曝光结束后第一帧和第二帧（或第五帧）图像与曝光图像的百分比。

11.9 成像器线性

向用户提供的信息：

随机文件应提供治疗（剂量测量等应用）时用到的动态范围内的图像的非线性。

在上述范围内，制造商应测量成像器信号的线性，用探测器上的图像信号和施加到探测器的辐射拟合的直线之间的最大误差表示。

11.10 成像系统空间分辨率

向用户提供的信息:

制造商应在随机文件中描述指定成像条件（kVp、mAs、探测器帧）下测量的调制传递函数（MTF）。该测量可根据将含有对比度卡的体模放置在 EID 表面进行成像获得的最大空间分辨率完成。该测量取决于使用的模体属性（见注）。测量时应将对比度卡与探测器 X 轴或者 Y 轴呈一定角度进行放置。应描述模体沿 X 射线源到 EID 表面距离的几何属性。

注：由于某些 EID 的结构不同（尤其是具有非晶硅电子的 EID），对比度卡相对于探测器 X-Y 轴相对方向可能导致空间分比率的不同(参见 IEC 61217 标准《X 射线影像接收器坐标系统》)。因此，在进行 MTF 测量时，应使对比度卡与试验模体制造商规定的方向平行。

11.11 成像系统低对比度分辨率

向用户提供的信息：

依据中国器审中心网站公开文本整理

随机文件应说明用于摆位治疗患者（例如剂量测定等应用）所用到的动态范围内，图像低对比度分辨率。

由一个或多个由不同深度的孔提供组成的铝盘模体放置在等中心或标准患者成像位置。将铜盘插入X射束路径上模拟患者吸收和散射。用合适的参数曝光，检查图像确定最浅的孔（最低对比度值）可见。

11.12 入射曝光量

向用户提供的信息:

随机文件应提供制造商规定的预置方案产生的入射曝光量。入射曝光量以空气比释动能表示。

曝光量应包括以下用户可用于成像的预置方案：

a）头

b）胸腔

c）骨盆

d）四肢

注：预置方案是有恰当空间分辨率和低对比度分辨率的适合于患者治疗的摆位。

将剂量仪放置在等中心或标准患者成像位置，置于空气中。用预置方案曝光测得空气比释动能。

11.13 双X射线成像曝光时间间隔

向用户提供的信息：

随机文件应说明在两个不同X射线源和EID或者一个射线源和EID的两个不同位置上曝光的时间间隔。

附录Ⅳ

图像引导系统要求

本附录为数字化X射线成像图像引导系统的要求。如果系统中含有其他类似的图像引导系统，应符合相应标准要求。

一、型号规格

明确其型号规格，如果是外购有注册证书的产品，明确其制造商和注册证书编号。

二、软件版本

名称、型号、发布版本、命名规则

三、基本参数

(一)系统参数

焦点到探测器的距离、焦点到等中心的距离、机械运动范围

(二)高压发生器

管电压范围、管电流范围、加载时间范围、标称电功率、输入电源电压、输入电源频率、高频变压器结构

(三)X射线管组件

标称管电压、焦点尺寸、靶角、阳极最大热容量、X射线管组件最大热容量

(四)平板探测器

最大视野、材料、像素大小

依据中国器审中心网站公开文本整理

四、运行环境

电源条件、温度范围、湿度范围、压力范围

五、性能要求

(一)成像要求

应符合 YY/T 0741-2009《数字化 X 射线摄影系统专用技术条件》、或 YY/T 0106-2008 《医用诊断 X 射线机通用技术条件》要求，以上两个标准是诊断用 X 射线成像设备标准，作为图像引导系统的 X 射线成像设备和用于诊断的 X 射线成像设备有所不同，某些条款可能不适用，应在研究资料中说明理由。

(二)剂量要求

应符合 YY/T0888-2013 《放射治疗设备中 X 射线图像引导装置的成像剂量》要求。标准中不适用的条款应在研究资料中说明理由。

(三)定位准确性

应制定图像引导系统的定位准确性要求。

六、电气安全、电磁兼容要求

GB 9706.1-2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》

GB 9706.3-2000《医用电气设备 第 2 部分：诊断 X 射线发生装置的高压发生器安全专用要求》

GB 9706.11-1997《医用电气设备第 2 部分：医用诊断 X 射线源组件和 X 射线管组件安全专用要求》

GB 9706.12-1997《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求

并列标准诊断 X 射线设备辐射防护通用要求》

GB 9706.14-1997《医用电气设备第 2 部分：X 射线设备附属设备安全专用要求》

YY 0505—2012《医用电气设备 第 1—2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验》

附录 X 射线图像引导放射治疗设备的基本安全和基本性能要求（IEC 60601-2-68：2014）

七、主要电气安全特征

按防电击类型分类

按防电击的程度分类

按对进液的防护程度分类

按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类

按运行模式分类

设备的额定电压和频率

设备的输入功率

设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分

设备是否具有信号输出或输入部分

永久性安装设备或非永久性安装设备

电气绝缘图

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 V

激光定位系统要求

一、型号规格

明确型号规格。如果是外购有注册证书的产品，明确其制造商和注册证书编号。

二、软件版本

名称、型号、发布版本、命名规则

三、基本参数

激光器类型、激光波长及颜色、投射和移动方式、激光线数量、激光最大输出功率、移动速度

四、运行环境

电源条件、温度范围、湿度范围、压力范围。

五、性能指标要求

(一) 随机文件

放射治疗定位激光系统的随机文件中至少应包含下列内容：

1.本附录（二）—（九）条的技术参数；

2.激光器类型；

3.激光波长及颜色；

4.放射治疗激光定位系统的投射和移动方式、激光线数量；

5.激光最大输出功率；

6. 移动速度。

(二) 坐标系

系统应采用右手直角守则坐标系。

(三) 放射治疗激光定位系统激光分类

放射治疗激光定位系统的分类不应高于 GB 7247.1-2012 规定的 2M 类。

(四) 放射治疗定位激光系统线宽

在参考点平面上激光束宽度不应超过 1.0mm。

(五) 激光线的长度

在参考点平面上，不应小于 2m。

(六) 激光线的直线度

在参考点平面上，在不小于 2m 长范围内，直线度不应超过 0.5mm。

(七) 放射治疗定位激光系统定位准确性

1.与参考点的一致性

定位激光线的位置应能调节，调节后其指示位置与参考点实际位置的偏差不超过±0.5mm。

2.与参考平面的一致性(如适用)

（1）激光灯应能识别扫描平面（成像平面）；

（2）激光灯应能调节，调节后各个激光灯投射的激光线应与参考平面平行或重合或垂直。

3.移动式放射治疗定位激光系统移动定位准确性(如适用)

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）投射准确性

激光灯在可移动方向移动时，激光线实际到达位置与预置位置的最大偏差不应超过±1mm。

（2）投射重复性

激光灯在可移动方向移动时，激光线重复到达实际位置与预置位置的最大偏差不应超过±1mm。

（八）移动式放射治疗定位激光系统移动范围

移动范围不应小于 550mm。

（九）软件功能（如适用）

应至少具备如下功能：

可以编辑患者的坐标参数；

按照 DICOM RT 的协议，可以接收放射治疗计划系统坐标文件；

可以控制可移动激光线到达指定位置；

激光轨校验功能；

激光轨归零功能；

停止运行；

患者信息管理功能；

系统 QA 验证功能；

打印定位信息报告及 QA 验证报告。

六、电气安全、电磁兼容要求

GB 9706.1-2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》

GB9706.15-2008《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求 1. 并列标准：医用电气系统安全要求》

GB 7247.1-2012《激光产品的安全 第 1 部分设备分类、要求》

YY 0505—2012《医用电气设备 第 1—2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验》

七、主要电气安全特征

按防电击类型分类

按防电击的程度分类

按对进液的防护程度分类

按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类

按运行模式分类

设备的额定电压和频率

设备的输入功率

设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分

设备是否具有信号输出或输入部分

永久性安装设备或非永久性安装设备

电气绝缘图

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录Ⅵ

呼吸门控系统要求

一、型号规格

明确型号规格。如果是外购有注册证书的产品，明确其制造商和注册证书编号。

二、基本参数、功能描述

呼吸门控时相的设定方法

三、软件版本

名称、型号、发布版本、命名规则

四、运行环境

电源条件、温度范围、湿度范围、压力范围

五、性能指标要求

(一) 呼吸参数设置范围

(二) 运动追踪控制精度、追踪范围、追踪率

(三) 门控开/关到束流出束/关闭延迟时间

(四) 门控系统软件功能

(五) 通用性和兼容性：应能追踪靶点和呼吸信号的位置关系。

(六) 安全性功能

对非预期呼吸的安全措施

超过限值时的保护措施

联锁功能

紧急停止

通信错误的安全措施

其他安全措施

六、电气安全、电磁兼容要求

GB 9706.1-2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》

GB9706.15-2008《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求 1. 并列标准：医用电气系统安全要求》

YY 0505—2012《医用电气设备 第 1—2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验》

七、主要电气安全特征

按防电击类型分类

按防电击的程度分类

按对进液的防护程度分类

按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类

按运行模式分类

设备的额定电压和频率

设备的输入功率

设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分

设备是否具有信号输出或输入部分

永久性安装设备或非永久性安装设备

电气绝缘图

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录Ⅶ

多元限束装置要求

一、型号规格

明确型号规格。如果是外购有注册证书的产品，明确其制造商和注册证书编号。

二、基本参数

叶片数、叶片高度、投影宽度、射野范围

三、软件版本

名称、型号、发布版本、命名规则

四、运行环境

电源条件、温度范围、湿度范围、压力范围

五、性能指标要求

(一)随机文件

随机文件中至少应包含下列内容：

1.限束装置采用的坐标系，以及与 GB/T 18987 中定义的坐标系的关系；

2.治疗机设置的辐射野尺寸和防止与治疗机配合不当导致漏照的安全方案或安全联锁；

3.限束装置的重量、装配方法、装配示意图及装配后的配重方案和安全评估报告；

4.限束装置的元件的数量及其投影到正常治疗距离处的尺寸；

5.限束装置的元件的材料和几何尺寸（见图 VII.1）；

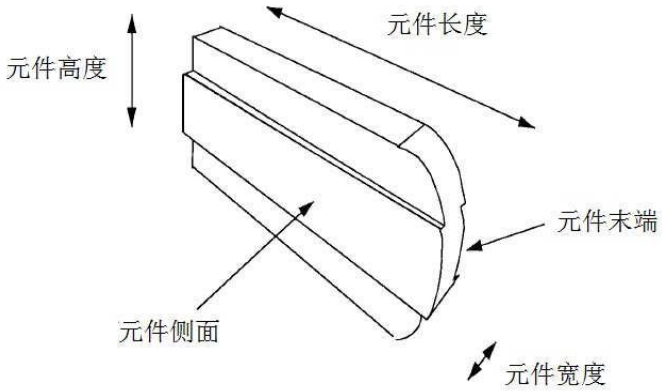


图 VII.1 一种多元限束装置元件的结构图例

6.限束装置下端面到治疗机等中心的距离；

7.在正常治疗距离处，由限束装置形成的辐射野范围；

8.在正常治疗距离处，相邻并相对元件的边缘伸展到其对边侧的最大距离；

9.在正常治疗距离处，相对元件之间的最小和最大距离；

10.在正常治疗距离处，元件末端移动的范围；

11.在正常治疗距离处，元件末端允许伸出治疗机限束装置的最大距离；

12.在正常治疗距离处，当限束装置旋转 180°时，对称打开的元件形成辐射野的偏移；

13.在正常治疗距离处，元件末端的位置准确性；

14.在正常治疗距离处，元件末端的位置重复性；

依据中国器审中心网站公开文本整理

15.在正常治疗距离处，同侧元件末端间的可达到的最大差距；

16.在正常治疗距离处，规定的元件最小和最大运动速度。

(二)限束装置的运动性能

1.元件末端的位置准确性

在正常治疗距离处，元件末端的位置准确性应符合随机文件要求。

2.元件末端的位置重复性

在正常治疗距离处，元件末端的位置重复性应符合随机文件要求。

3.元件的运动速度

在正常治疗距离处，元件的最小和最大运动速度应符合随机文件要求。

(三)辐射野偏移

对多元限束装置，在正常治疗距离处，当限束装置旋转180°时，对称打开的元件形成辐射野的偏移应符合随机文件要求。

(四)限束装置控制软件功能

限束装置的控制软件至少应包含下列功能：

1.应具有防止非授权使用功能，只有经过授权的人员才能操作软件或修改数据；

2.应具有治疗机、患者、治疗计划、计划内辐射野的唯一标识；

3.应实时显示辐射野的形成过程，并可显示辐射野成形后的

最终状态；

4.控制软件应显示治疗计划所要求的治疗机限束装置形成的辐射野，并要求操作者确认已形成需要的辐射野；

5.当限束装置元件出现不能正确到位的异常情况，应有提示功能。

六、电气安全、电磁兼容要求

GB 9706.1-2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》

GB 7247.1-2012《激光产品的安全 第 1 部分设备分类、要求》

YY 0505—2012《医用电气设备 第 1—2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验》

七、主要电气安全特征

按防电击类型分类

按防电击的程度分类

按对进液的防护程度分类

按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类

按运行模式分类

设备的额定电压和频率

设备的输入功率

设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分

设备是否具有信号输出或输入部分

依据中国器审中心网站公开文本整理

永久性安装设备或非永久性安装设备

电气绝缘图

附录Ⅷ

CT 模拟定位系统要求

一、产品型号

CT 模拟定位机型号,如果是外购有注册证书的产品,明确其制造商和注册证书编号。

二、软件版本

名称、型号、发布版本、命名规则

三、基本参数

(一)CT 数据采集系统

1.硬件相关参数

扫描机架开口部位直径、探测器物理排数、探测器物理通道数、探测器原件数。

2.扫描相关参数

扫描方式、扫描层数、扫描时间、层厚、最大扫描视野(FOV)。

3.重建相关参数

图像重建矩阵、图像显示矩阵、重建算法。

4.图像相关参数

空间分辨率、图像噪声。

(二)CT 球管组件及过滤器

依据中国器审中心网站公开文本整理

球管型号、管电压范围、管电流范围、阳极热容量、焦点尺寸、限束装置。

(三)高压发生器

最大功率

(四)患者检查床

承重、高度、托板材料、运动范围、运动速度、控制精度。

(五)虚拟模拟功能

机架角度、光阑角度、床角度、射野大小及形状、组织补偿器的设置等。

四、运行环境

电源条件、温度范围、湿度范围、压力范围

五、性能要求

注：如果是 CT 模拟定位专用设备，不用于诊断，则符合本部分性能要求即可。如果非 CT 模拟定位专用设备，除符合本部分相应要求外，还应符合 YY 0310-2005 要求。

(一)患者床

1.患者床水平度

负载情况下，患者床作下列运动时，床面应保持水平，且床面与水平面的最大夹角在横向(X 方向，见图 VIII.1)应不大于 0.5°，在纵向(Y 方向，见图 VIII.1)应不大于 1°。

(1)床面纵向移动 850mm；

(2)床面在扫描中心上下±200mm 或最大可移动高度范围内垂直运动时。

2.患者床刚度

负载情况下，患者床刚度应符合下列要求：

(1)将床面沿 Y 方向延伸 850mm 时，床面纵向（Y）轴线在 X 方向的位移不应超过±1mm。

(2)将床面沿 Y 方向延伸时，床面纵向（Y）轴线在 X 方向坐标值的偏差不应超过±1mm ，在 Z 方向坐标值的偏差不应超过 2mm。

3.纵向运动的准确性

患者床纵向运动预置值与测量值的偏差的最大值不应超过 1mm。

4.扫描控制下床定位的准确性

扫描控制下患者床的位置预置值与测量值偏差不应超过±1mm。

5.纵向运动范围

床面纵向运动范围不应小于 1500mm。

6.高度调节范围

具备高度调节功能的患者床，其高度调节范围不应小于扫描架开口直径的 50%。

7.其他要求

在扫描范围内，床面不应含有影响图像质量的物质，并能允许使用定位辅助设备。

(二) 机架

放射治疗 CT 模拟机机架应符合下列要求：

应用于放射治疗的 CT 模拟机，机架在 0°时，应垂直于水平面，倾斜角度不应超过±1°；

依据中国器审中心网站公开文本整理

应有横断面、矢状面和冠状面的定位指示灯；

至少应具备正位和侧位两种定位扫描功能。

(三)定位激光灯

1.机架激光灯

测试模体中心位于扫描中心时，机架激光灯投射的激光线应满足下列要求：

机架内激光灯投射的横断面激光线应在扫描平面内，偏差不应超过±1mm；

机架外壳顶部激光灯投射的矢状面激光线应垂直于扫描平面且与扫描平面相交于扫描中心，其偏差不应超过±1mm。

机架外壳顶部激光灯投射的横断面激光线应与扫描平面平行，其偏差不应超过±1mm。

机架两侧激光灯投射的冠状面激光线应与测试模体两侧十字线的中心点重合，偏差不应超过±1mm。

2.机架外激光灯

机架外激光灯应符合下列要求：

机架外顶部激光灯投射的矢状面激光线应与扫描平面垂直，且与扫描平面相交于扫描平面的中心，交点与扫描中心的偏差不应超过±1mm。

机架外顶部激光灯投射的横断面激光线应与机架外两侧激光灯投射的横断面激光线 重合，且与扫描平面平行，其偏差不应超过±1mm。

机架外两侧激光灯投射的冠状面激光线应与测试模体两侧十字线的中心点重合，偏差不应超过±1mm。

机架外顶部激光灯投射的矢状面激光线，在 X 方向移动时，预置值与测量值的最大偏差不应超过±1mm。

机架外两侧激光灯投射的冠状面激光线在 Z 方向移动时，预置值与测量值的最大偏差不应超过±1mm。

(四)定位像的定位准确度

在设备的扫描范围内，定位像定位的准确度不应超过±1mm。

(五)剂量说明

1.CT 剂量指数 100（$CTDI_{100}$）

使用特定的模体以获取下述剂量信息。应在随机文件中提供每一种应用（例如头部、体部等）的剂量信息。测量时应把剂量模体放置在患者床上，在无任何附加衰减材料的情况下进行。剂量模体应置于扫描区域的中心，并位于放射治疗 CT 模拟机机架旋转轴上。

随机文件中应给出以下信息：

（1）在使用特定的剂量模体的下述位置上的 $CTDI_{100}$ 值及相应的放射治疗 CT 模拟机运行条件，运行条件应是制造商所推荐的典型值：

①沿着模体的旋转轴线〔$CTDI_{100}$(中心)〕.

②沿旋转轴平行线、将幅射探测器插入距体模表面向里

依据中国器审中心网站公开文本整理

10mm 的一个测量孔，沿轴线移动治疗床找出最大 $CTDI_{100}$ 值的位置。

③沿着与旋转轴线的平行线、距模体的表面向里 10mm、从（1）②的位置旋转 90°、180°和 270°的位置上。运行条件应是制造商推荐的典型值，$CTDI_{100}$ 值为最大时的那个安放位置应根据扫描机械外壳或放射治疗 CT 模拟机的其他容易识别的部件，按（1）②所规定的那样给出定位，以便在这个方向上安放模体。

④$CTDI_{100}$(周边)是本附录相关条款所述在剂量模体周边测量的四个 $CTDI_{100}$ 的平均值。

（2）对每一个可选择的运行条件，改变 $CTDI_{100}$(中心) 数值将会使剂量模体中心位置的 $CTDI_{100}$ 发生变化。

该 $CTDI_{100}$(中心)应用将本条（1）所述的剂量模体中心位置的 $CTDI_{100}$ 进行归一化后的值加以表示。本条（1）所属的 $CTDI_{100}$(中心)值为 1。在改变某个单一运行条件时，所有其他独立的运行条件应维持在（1）所述的典型值上。这些数据应是在制造商所指明的每一个运行条件的相应范围内。当某一运行条件的选择多于 3 个时，则至少应给出该运行条件下的最小、最大和一个中间值时的归一化的 $CTDI_{100}$ 值。

（3）对每一个可选择的运行条件下，$CTDI_{100}$(周边) 的平均值。

该 $CTDI_{100}$(周边)应用将本条（1）所述的剂量模体中心位置的 $CTDI_{100}$(周边)进行归一化后的值加以表示，本条（1）所属的

$CTDI_{100}$(周边)值为 1。在改变某个单一运行条件时，所有其他独立的运行条件应维持在（1）所述的典型值上。这些数据应是在制造商所指明的每一个运行条件的相应范围内。当某一运行条件的选择多于 3 个时，则至少应给出该运行条件下的最小、最大和一个中间值时的归一化的 $CTDI_{100}$(周边)值。

（4）按照（1）、（2）和（3）给出这些值的最大偏差说明。所有这些值的偏差应不超过这些极限。

2.$CTDI_{自由空气}$

随机文件中应说明 $CTDI_{自由空气}$及其相应的放射治疗 CT 模拟机运行条件。

应给出 $CTDI_{自由空气}$标称值的最大偏差，测量值与标称值的偏差应不超过这些限值。

随机文件应给出如下数据：

-在所有标称射束准直条件下的 $CTDI_{自由空气}$（所有其他独立的运行条件应维持在表 VIII.1 给出的典型体部运行条件）；

-在所有电压（kVp）设置条件下的 $CTDI_{自由空气}$（所有其他独立的运行条件应维持在表 VIII.1 给出的典型体部运行条件）；

-典型头部运行条件下的 $CTDI_{自由空气}$；

-每种其他形状或平的过滤器在典型运行条件下的 $CTDI_{自由空气}$。

(六)X 射线发生装置

1.X 射线管电压准确度

应具有 X 射线管电压的预置功能，在产品标准中应规定 X

依据中国器审中心网站公开文本整理

射线管电压的预置值，管电压的偏差不应超过±10%。

2.X 射线管电流准确度

X 射线管电流应分档设定，在产品标准中应规定 X 射线管电流的分档值，各档的偏差不应超过±20%。

3.曝光时间准确度

轴向曝光时间、螺旋曝光时间应分档设定，在产品标准中应规定曝光时间的分档值，各档偏差应不超过±10%。

4.高压电缆插头、插座

除非另有规定，应符合 GB 10151-2008 中有关型式和基本尺寸、标志、连接的要求

(七)图像性能

1.图像噪声

制造商应在随机文件中给出图像噪声的要求。

2.空间一致性

CT 模拟图像应准确重现患者解剖结构，整个扫描野内空间失真应不超过±1mm。

3.CT 值均匀性

水的 CT 值的均匀性不超过±5HU。

4.CT 值精度

空气的平均 CT 值应在－1000±10HU，水的平均 CT 值应在 0±5HU；

加载 4h 稳定性，CT 模拟机在间歇加载连续运行间隔 4h 运

行前后，测量值应符合空气的平均 CT 值，应在－1000±10HU，水的平均 CT 值应在 0±5HU。

5.CT 值与相对电子密度的转换

CT 值电子密度转换测量需要一套包含多个已知成分模块的模体，感兴趣区工具用来测量每种材料的平均 CT 值，这些数字可被绘成图表。

随机文件应给出测量的 CT 值转换到与水的相对电子密度和质量密度值的方法、CT 值与相对电子密度曲线的制作方法。应至少提供空气、水、一种与软组织相当的材料和两种不同的与骨骼相当的材料的转换因子。

6.空间分辨率（高对比度分辨率）

制造商应在随机文件中给出空间分辨率的要求。

7.低对比度分辨率

制造商应在随机文件中给出低对比度分辨率的要求。

(八)软件功能

注：软件模拟功能如果在其他软件中实现（例如：治疗计划），则此部分要求可体现在相应软件的要求中。

1.图像输出

图像输出数据应支持 DICOM RT 标准，应具有验证数据正确的通讯协议，制造商应在随机文件中对通讯协议详细说明。

2.结构勾画

为计划设计或剂量计算，需要对解剖结构分割区域或感兴趣区域进行勾画(如：轮廓勾画、体素分布)，则：

依据中国器审中心网站公开文本整理

(1)应能够让操作者浏览分割的结构或感兴趣区域；

(2)应能够让操作者调整分割区域，并使其处于“显示”或“不显示”；

3.等中心计算和移动

应符合下列要求：

(1)等中心的计算

完成患者扫描勾画靶区后，模拟软件应能根据勾画的靶区计算等中心坐标，并能转换为激光灯和床的位置值。检验等中心计算的准确性，不应超过±1mm。应用已知几何中心位置的多种形状的靶区验证（比如球形，圆柱体）。

(2)等中心的移动

当 CT 扫描时只在患者皮肤上标记初始参考标记，没有标记治疗等中心。或者，当患者有多个治疗部位时，会有多个治疗等中心。软件应能计算从初始等中心移动到另一等中心的距离，并能转换为激光灯和床的位置值。移动的准确性应在三个方向上验证，不应超过±1mm。

4.图像重建

软件应能在任意平面和多 3D 视图下进行重建，并能在多射野观上进行显示。

在最小层厚扫描时，对已知几何形状(例如:正方体，长方体，球体、圆柱体)，重建后的外形尺寸偏差不应超过±1mm。

5.治疗机模拟

随机文件中应给出所使用的坐标系。软件应能模拟治疗机机架、床、准直器的运动，并给出刻度和坐标值。

6.数字重建射野图像（DRR）

应能够在治疗机所有可允许的运动范围内产生DRR，应能够调节DRR的窗宽和窗位。

测试模体DRR图像上两点间的距离与实际距离之间的偏差不应超过±1mm。

(九)运行噪声

在空载状态下运行时(非承重状态)产生的噪声应不大于A计权70dB（不包括3s以内的非持续和非周期性噪声)。

注：应考虑复合运动可能产生的噪声。

六、电气安全、电磁兼容要求

GB 9706.1-2007《医用电气设备第1部分：安全通用要求》

GB9706.11-1997《医用电气设备第2部分：医用诊断X射线源组件和X射线管组件安全专用要求》

GB 9706.12-1997《医用电气设备第1部分：安全通用要求并列标准诊断X射线设备辐射防护通用要求》

GB9706.14-1997《医用电气设备第2部分：X射线设备附属设备安全专用要求》

GB9706.15-2008《医用电气设备第1-1部分：安全通用要求并列标准：医用电气系统安全要求》

GB9706.18-2006《医用电气设备 第2部分：X射线计算机

依据中国器审中心网站公开文本整理

体层摄影设备安全专用要求》

GB 7247.1-2012《激光产品的安全 第 1 部分设备分类、要求》

YY 0505—2012《医用电气设备 第 1—2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验》

七、主要电气安全特征

按防电击类型分类

按防电击的程度分类

按对进液的防护程度分类

按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类

按运行模式分类

设备的额定电压和频率

设备的输入功率

设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分

设备是否具有信号输出或输入部分

永久性安装设备或非永久性安装设备

电气绝缘图

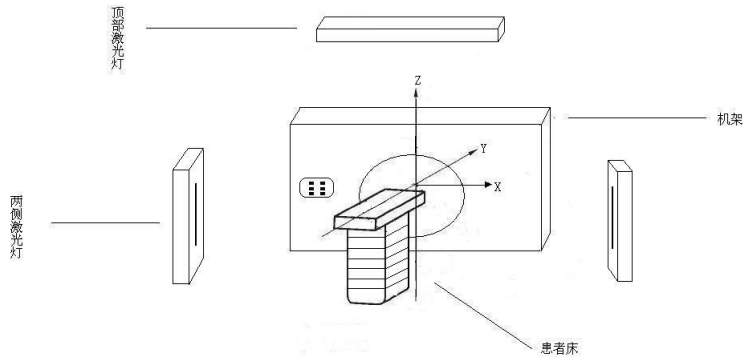


图 VIII.1CT 模拟机患者床坐标系

表 VIII.1　典型体部运行条件下的 CTDI 自由空气

kV变化	标称射束准直（N × T）				
	准直1	准直2	准直3	准直4（典型）	准直5
kV1				是	
kV2（典型）	是	是	是	是	是
kV3				是	
注1：标称射束准直为N × T，其中N为单次轴向扫描所产生的体层切片数目，T为标称体层切片厚度。 注2：对于任何（N × T）乘积组合，只需要测量一次。					

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录IX

治疗计划系统要求

一、软件版本

名称、型号、发布版本、命名规则

二、通用要求

1.依据说明书明确软件全部临床功能纲要

2.依据说明书明确软件的使用限制

3.明确软件的数据接口和产品接口

4.明确软件的用户访问控制管理机制

5.明确软件出错后数据保存与恢复能力

6.明确软件在典型配置条件下完成典型临床功能所需时间

7.明确软件运行所需的硬件配置、软件环境和网络条件

三、剂量计算准确性要求

(一)点剂量计算精度

注：为了对以下剂量测定要求进行评估，剂量区定义如下。

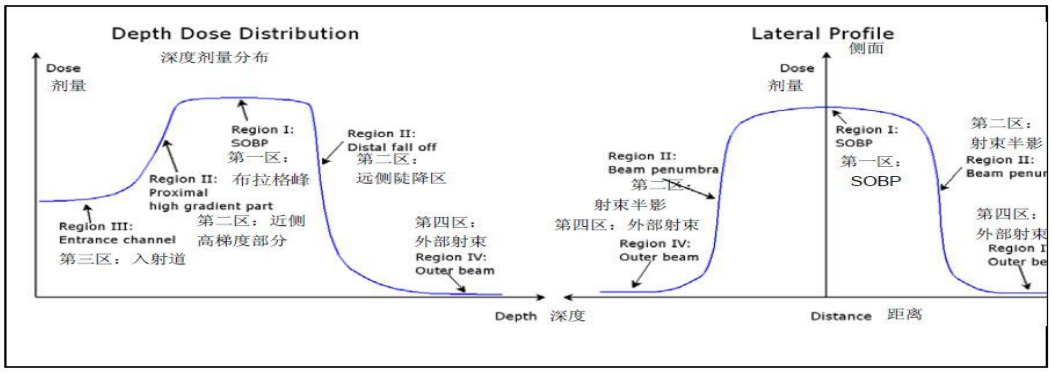


表 IX.1 剂量区域定义

区域	定义
第一区	测量点位于布拉格峰值内，且这些点的剂量梯度区小于 10%/mm。 Out Bragg Peak (SOBP). 典型的第一区范例是扩展布拉格峰（SOBP）。第一区点的特征是高剂量和低梯度。
第二区	测量点位于剂量梯度大于 10%/mm 的所在区。 第二区包括横向射束半影区、SOBP 远近侧的下降区以及几何野边界内的任何陡峭梯度的区域。
第三区	接收到的剂量仅来自于高能量离子的点，即布拉格峰之外的离子。 第三区的典型代表是入射道，即 SOBP 临近区域。 其剂量特征与第一区非常相似。但是，该区的总剂量为许多十分小的剂量分布之总和。
第四区	未接受到任何初级离子束剂量的点。第四区点在几何射野边界之外，SOBP 的远端，或者在未穿过离子束的几何野内部区域。

1.第一区吸收剂量计算精度

对于简单及中等复杂度计划情况，在第一区内（如表 IX.1 定义)任意一点测得的吸收剂量与计算所得的吸收剂量之间的偏

依据中国器审中心网站公开文本整理

差不超过±5%。相对剂量偏差绝对值的平均值不应超过 5%

对于高复杂度的计划情况，任意一点测得的吸收剂量与计算所得的吸收剂量之间的偏差不应超过±6%。相对剂量偏差绝对值的平均值不应超过 5%

2.第二区吸收剂量计算精度

对于简单复杂度的计划情况，在第二区内（如表 IX.1 定义）任意一点测得的吸收剂量与计算所得的吸收剂量之间的偏差不应超过±10%或 DTA（吻合距离）不应超过±2mm。

对于中等及高复杂度的计划情况，吸收剂量偏差不应超过±15%或 DTA（吻合距离）不应超过±3mm。

3.第三区吸收剂量计算精度

对于简单及中等复杂度计划情况，在第三区内（如表 IX.1:定义)任意一点测得的吸收剂量和计算所得的吸收剂量之间的偏差不超过±5%。相对剂量偏差绝对值的平均值不应超过 5%

对于高复杂度的计划情况，任意一点测得的吸收剂量与计算所得的吸收剂量之间的偏差不应超过±6%。相对剂量偏差绝对值的平均值不应超过 5%

4.第四区吸收剂量计算精度

在第四区内（如表 IX. 1:定义）应符合下列要求：

对于简单复杂度计划情况，任意一点测得的吸收剂量和计算所得的吸收剂量之间的偏差不超过±5%。相对剂量偏差绝对值的平均值不应超过 5%

对于中等复杂度计划情况，任意一点测得的吸收剂量与计算所得的吸收剂量之间的偏差不超过±6%。相对剂量偏差绝对值的平均值不应超过 5%

对于高复杂度的计划情况，任意一点测得的吸收剂量与计算所得的吸收剂量之间的偏差不超过±7%。相对剂量偏差绝对值的平均值不应超过 5%

（二）测试用例举例

简单复杂度：方形野

中等复杂度：双向楔形野或曲面

高等复杂度：头颈模型

三、几何精确度要求

（一）体积重建精度

对于实际体积大于 10cm^3 的情况，在治疗计划的患者建模任务中生成结构的计算体积与实际体积差不超过±2%

（二）线性尺寸精度

所报告的建模几何物体的线性尺寸与治疗计划中清晰可见的高对比度物体的测量尺寸相差不得超过±1mm。

四、安全要求

治疗计划系统应符合 YY 0637-2013《医用电气设备　放射治疗计划系统的安全要求》。

注：应在说明书中说明如何设置 HU 值和阻止本领转换值（或 HU 值和水等效路径长度系数）的查找表。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 X

医用电气设备：轻离子束医用电气设备的基本安全和基本性能专用要求

注：本附录是 IEC60601-2-64:2014 的中文翻译，此标准正在转化为国家/行业标准，国家/行业标准发布后将替代本附录内容。

201.4 通用要求

通用标准条款 4 适用。

201.5 ME 设备试验通用要求

除下述内容外，通用标准条款 5 适用：

201.5.1 型式试验

修改标题：

201.5.1 型式试验和现场检验

增加：

201.5.1.101 试验等级

本标准中规定了三个等级的型式试验和两个等级的现场检验程序。要求如下：

A 级型式试验：结合所述辐射安全规定，对于要求实现的工作原理或构造方式，完成 ME 设备设计分析，分析结果应体现为技术说明书中的声明；

B 级型式试验/现场检验：对 ME 设备进行视检或功能性测试或测量。测试应与本标准中规定的程序一致，应基于只能在不

干预 ME 设备电路或结构的情况下可实现的操作状态、包括出错状态下进行；

C 级型式试验/现场检验：对 ME 设备进行功能性测试或测量。测试应与本标准中规定的原理一致。现场检验程序应包含在技术说明书中。如果程序涉及到需要干预 ME 设备电路或结构的操作状态，测试应由制造商或制造商代表完成，或在其直接监督下进行。

201.5.4 其他条件

替换：

制造商应在随机文件中声明所有附加测试要求。

201.5.9 应用部分和可触及部分的判定

201.5.9.2.1 试验指

补充：

如安装致使部件在测试时用标准试验指无法触碰，且这些部件只有使用工具才能触碰到，这些部件不认为是可触及部件。随机文件应描述这样的情况。

201.6 ME 设备和 ME 系统的分类

通用标准条款 6 适用。

201.7 ME 设备标识、标记和文件

除下述内容外，通用标准条款 7 适用：

201.7.2 ME 设备或 ME 设备部件的外部标记

201.7.2.4 附件

依据中国器审中心网站公开文本整理

补充：

非患者规定的限束设备（BLD）所支持的最大开孔孔径，应在所有可手动互换和不可调节的限束设备（BLD）和限束器 BEAM APPLICATORS 上清晰易读。

每个可手动互换的 BLD、轻离子限束器、射程调整装置（RMD）和射程转换器应有清晰标识，以便识别。

201.7.2.20 可拆卸的保护装置

补充：

安装时，如果是通过安装的状态来满足本条全部的要求或部分的要求，应该查看安装是否符合要求，结果应该记录在现场检验报告中。

201.7.3 ME 设备或 ME 设备部件的内部标记

补充子条款：

201.7.3.101 辐射头

取下辐射头外罩，应露出通用标准中表 D.2 第 10 号标记，指出：“遵守使用说明书”。

201.7.4 控制器和仪表的标记

补充子条款：

201.7.4.101 运动部件的刻度和指示

对于在治疗室内让操作者设定的数值的轻离子束 ME 设备，该数值能够导致一定范围的运动从而影响特定患者的治疗配送，应符合：

a）为每个可选的运动提供机械标尺或者数字指示；

b）相对于 ERP（例如光野，激光等）的患者摆位方法。

所有运动的名称、正方向、零位置应符合 IEC 61217。

通过检查来检验是否符合要求。

201.7.8 指示灯和控制器

201.7.8.1 指示灯颜色

替换：

治疗控制面板（TCP）或其他控制面板用到指示（灯或显示器）时，指示灯颜色应符合如下规定：

辐射束出束，黄色

待机状态，绿色

需要对非预期操作状态采取紧急行动，红色

准备状态，其他颜色

注：在治疗室内或其他地点，这些情况可能需要紧急行动或注意；IEC60601-1 表 2 中给出的不同颜色可用在这些地点。

201.7.9 随机文件

补充：

技术说明书中所需要的用于符合条款 201.10 对现场检验要求的数据在表 X.1 中给出。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 X.1—技术说明书中所需的数据

需符合的子条款	——A 级 型 式试验相关声明	——B 级 型 式试验细节及结果	——C级型式试验细节及结果	——B 级 型 式试验特定程序和试验条件	——C 级 型 式试验特定程序和试验条件
201.10.101.1.1	b)	a)		c)	
201.10.101.1.2	c)	a) b)		a) b)	c)
201.10.101.1.3	b) c)	a) e)	c)	d)	a) b)
201.10.101.1.4	a) b) c)	a)	c)		b)
201.10.101.1.5	†				†
201.10.101.1.6		†			
201.10.2.101.2.1	a) b)		d)	a) c)	
201.10.2.101.2.2	a) e)		c)	a) b) c) d) e)	
201.10.2.101.2.3	b)			a) c) d)	b)
201.10.2.101.2.4	b) c)	a)			b)
201.10.2.101.2.5	a) b) c) d) e)	d)	a) b)		c)
201.10.2.101.2.6	a) b) c) d)	a)	d)	b) c)	
201.10.2.101.2.7	c) d)		e)	a) b)	d)
201.10.2.101.2.8	†				
201.10.2.101.2.9	c) e)		a)		b) d)
201.10.2.101.2.10	a) b) c) d) f)	a) b) e)		d)	
201.10.2.101.3.1.1	†				
201.10.2.101.3.1.2	†				
201.10.2.101.3.1.3	b) d) e)		d)		a) b) c)
201.10.2.101.3.1.4	a) b)	b)	b)		b)
201.10.2.101.3.1.5	a) b)	b)	b)		b)
201.10.2.101.3.1.6	†				
201.10.2.101.3.1.7	a) d) e)				b) c) d) e) f)
201.10.2.101.3.1.8	a) b) c) d)				b) c) d)
201.10.2.101.3.1.9	a) b) c)	b)			b)
201.10.2.101.3.1.10	a) b) c) d) e)		b)		c) d) e)
201.10.2.101.3.2	c)			a) b) c) d) e) f)	
201.10.2.101.3.3	†				
201.10.2.101.3.4	a) c) d)			a) b) c) d)	
201.10.2.101.3.5	a)			a) b)	c)
201.10.2.101.3.6	a) b)				a) b)
201.10.2.101.3.7	c)	c)		a) b)	
201.10.2.101.4.2	a) b) d)	a) b)			
201.10.2.101.4.3	a) b) e)	a)			
201.10.2.101.4.4	a) b) c) d)	a)			
201.10.2.101.4.5	b)	a)			

201.10.2.101.4.6	†		†		†
201.10.2.101.5.1	a) b) c)				
201.10.2.101.5.2	b)	a)			
201.10.2.101.5.3		†			
——注：†表示子条款的要求没有规定其他具体标识					

依据中国器审中心网站公开文本整理

201.7.9.2.10 信息

补充：

通用标准要求的且在治疗控制台（TCP）上提供的供负责患者的操作者使用的所有系统信息、错误信息和故障信息应提供足够的信息以供识别信息的原因和操作者可能实施的操作，以快速决定处置治疗中的患者。

201.7.9.2.15 环境保护

补充：

责任方的放射防护顾问通常为负责识别和处理可能出现放射性的材料的人员。

为协助责任组织的辐射防护顾问，制造商应提供以下数据：

- 在正常使用条件下可用的轻离子种类
- 在正常使用条件下，轻离子辐射的在 ERP 处的每核子能量和相应的最大吸收剂量率
- 与轻离子辐射的束流方向正交的平面上，在 ERP 处最大辐射野的尺寸形状；
- 可用的辐射束方向
- 可能带有放射性的 ME 设备或 ME 设备部件清单。

201.8ME 设备对电击危险的防护

除下述内容外，通用标准条款 8 适用：

201.8.4.2 可触及部分和应用部分

补充：

本条款要求不适用于其安装阻碍了用测试棒测试的地方。这种情况适用时应在随机文件中声明。

201.8.11 网电源部分，元器件和布线

201.8.11.1 与供电网的分断

替换 b)项：

b)除了那些出于安全考虑不得不保持连接的电路，如真空泵、室内灯和某些安全联锁，分断措施应纳入 ME 设备或者认为必要的尽可能多的外部地方。若安装全部或部分地满足所述措施，技术说明书应包含相关要求。

201.9ME 设备和 ME 系统对机械危险的防护

除下述情况外，通用标准的条款 9 适用：

201.9.2 与运动部分相关的机械危险

201.9.2.1 概述

补充：

注 101：短语“自动设置”用来表示 ME 设备的部件自动移到开始患者治疗或成像要求的位置。这包括预设的运动由操作者启动的情形。

201.9.2.4 急停装置

补充子条款：

201.9.2.4.101 运动的急停

依据中国器审中心网站公开文本整理

a）应提供易识别和易使用的措施，该措施用于在201.9.2.101 a) 4)中规定的限值范围内停止所有运动，或者该措施根据201.9.2.101 a) 5)建立。这些措施应通过硬件接线，或者具有同等安全的开关功能。这些措施应在患者支持系统和治疗控制台附近或者之上。治疗控制台附近或者治疗控制台上提供的措施也应中断辐照。当任何一种手段由责任组织在现场纳入时，要求和现场检验程序应在随机文件中说明，结果应并入到现场检验报告中。

b）若涉及PESS，应通过风险管理表明开关功能技术能够提供等效的安全水平。

按照以下方法检验是否符合要求：

a）A级型式试验—查阅随机文件。

a）C级型式试验—用合适的工具来测量制动距离和断开连接时间；为了消除可变的个人反应时间的影响，开始测量点应选在个人所触发的开关触点打开或关闭的时刻。为确定停止距离，测量应重复5次；对于每次测量，运动部件应在允许的距离内停止。

b）A级型式试验—若涉及PESS，验证随机文件包含对所使用的（缓解）措施的分析。

附加子条款：

201.9.2.101 机架，辐射头和患者支架系统

a）概述

注：“驱动运动失效”仅被认为是驱动运动的驱动运动的网电源失效。

若辐射头或其他任何部件提供了装置，其设计可降低在正常使用时的碰撞风险，包括与患者发生碰撞的风险，每个装置的操作和限制应在使用说明书中描述。

若辐射头或其他任何部件（包括附件）没有降低在正常使用时的碰撞风险的设计，随机文件应说明碰撞风险。

对于自动设置和治疗之前的预编程运动的检查，旋转运动的位移过冲应不超过 2°，直线运动的位移过冲应不超过 10mm。

对于紧急中断或者驱动运动失效或者 ME 设备的网电源失效，所有运动的部件旋转运动的位移应不超过 2°，直线运动的位移应不超过 10mm。

作为 3）和 4）的替代办法，若停止运动所需要的角度或距离位移超过规定的值，应增加设备来避免任何可能的碰撞，同时随机文件应包含一项声明以提请注意。制造商应通过风险管理表明所达到的角度和距离不会对设备、患者或操作者造成不可接受的风险。

若正常使用中供电动作存在失效有导致患者被困的可能性，此时应提供装置释放患者；所述装置应在使用说明书中加以说明。

不可能发生碰撞的辐射头内部和保护性外壳后面的的设备，免除本条款 b) 和 c)给出的速度限制。

对于治疗床系统，这些要求在系统不加载时以及在系统加载制造商规定的治疗床系统最大载荷的分布质量时应适用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

旋转运动

所有运动的最小速度不得超过 1°/s。

任何速度不得超过 7°/s，除非预编程的运动且通过制造商的风险分析识别为可以接受的风险。

对于旋转速度接近但不超过 1°/s 的情况，从操作控制运动停止时的位置到其终止位置，运动部件的运动角度应不超过 0.5°；对于转速大于 1°/s 的情况，前述角度应不超过 3°。除非风险管理表明达到的距离不会对设备、患者或操作者产生不可接受的风险。

例外—以上要求 2)不适用于限束系统(BLS)。

直线运动

对于 IEC 61217 所规定的位移 20、21、22 和 23，图 13c 所示的辐射野边缘，以及 IEC 60601-2-64:2014 图 201.101 所规定的治疗床系统位移 9、10 和 11，最低运动速度不应超过 10mm/s。

任何速度不应超过 100mm/s，除非预编程的运动且通过制造商的风险分析识别为可以接受的风险。

对于速度大于 25mm/s 的情况，从操作控制运动停止时的位置到其终止位置，运动部件的移动距离应不超过 10mm；对于速度不超过 25mm/s 的情况，前述距离应不超过 3mm。除非风险管理表明达到的距离不会对设备、患者或操作者产生不可接受的风险。

例外—以上要求 1)和 2)不适用于限束系统(BLS)。

按照以下方法检验是否符合要求：

a）1）A 级型式试验—查阅随机文件中描述每个实施控制的操作和限值的内容；

a）2）A 级型式试验—查阅随机文件中描述碰撞风险的内容；

a）3），4），8）B 级型式试验—通过检查和测量验证是否超出限值；

a）5）B 级型式试验—验证对所实施的（缓解）措施的分析包含在技术文档内；

a）6）A 级型式试验—检查使用说明书是否包含对患者释放措施的描述；

b）1）B 级型式试验—通过检查和测量验证是否超出限值；

b）2），3）B 级型式试验—验证对所实施的（缓解）措施的分析包含在技术文档内；

c) 1）B 级型式试验—通过检查和测量验证是否超出限值；

c）2），3）B 级型式试验—验证对所实施的（缓解）措施的分析包含在技术文档内；

201.9.2.102 在治疗室内操作 ME 设备部件的运动

a）对于 ME 设备部件可能对患者造成身体伤害的电动运动，操作者没有同时连续作用于两个开关时，应不可能操作该电动运动。每个开关释放时应能中断运动；一个开关可通用于所有运动。

依据中国器审中心网站公开文本整理

b）对于预期自动设置的 ME 设备，操作者没有同时连续作用于自动设置开关和对所有运动通用的开关时，应不可启动或维持该运动。

上述 a)和 b)所要求的开关应在充分地接近患者支架系统时可操作，以便操作者通过仔细观察能够避免对患者造成的可能伤害。a)和 b)所要求的开关应至少有一个硬连线或者具有同等安全的开关功能。

使用说明书应包括如下建议，无论是通过控制面板启动预期的远程控制的运动，还是在治疗处方中包含的预编程运动，当患者摆位结束，操作者在离开治疗室前应检查所有预期或计划的运动。

按照以下方法检验是否符合要求：

a）B 级型式试验—测试电动运动，操作者没有同时连续作用于两个开关时，不可能操作该电动运动。每个开关释放时应能中断运动；一个开关可通用于所有运动

b）B 级型式试验—测试预期自动设置的 ME 设备，操作者没有同时连续作用于自动设置开关和对所有运动通用的开关时，应不可启动或维持该运动。

c）A 级型式试验—通过分析表明开关应在充分地接近患者支架系统时可操作，并且有一个开关是硬连线或者具有同等安全的开关功能。

d）A 级型式试验—检查使用说明书应包括建议：操作者在离开治疗室前应检查所有预期或计划的运动。

201.9.2.103 在治疗室外操作 ME 设备部件的运动

a）对于和自动设置有关的运动，操作者没有同时连续作用于自动设置开关和对所有运动通用的开关时，应不可启动或维持该运动。每个开关释放时应能中断运动；至少有一个开关硬连线或者具有同等安全的开关功能。

b）若 ME 设备部件已自动设置并且/或者已预编程，在预编程的治疗完成之前，操作者不可能调整运动参数而不造成辐照终止，除非该运动限于为了重新对齐靶区到与 EBE 系统关联的计划位置而移动治疗床。在这种情况下，运动可导致辐照中断。

c）对于还没有预编程的 ME 设备，在辐照过程中，应不可能调整任一运动参数而不造成辐照终止，除非该运动限于为了重新对齐靶区到与 EBE 系统关联的计划位置而移动治疗床。在这种情况下，运动可导致辐照中断。

d）对于还没有预设的 ME 设备，辐照前或者辐照终止后应能调整运动参数，但只在操作者同时连续作用于两个开关的情况下。每个开关释放时应能中断运动；应有一个开关硬连线或具有同等安全的开关功能，且对所有运动适用。若运动限于为了重新对齐靶区到与 EBE 系统关联的计划位置而移动患者支架装置，在这种情况下，在辐照中断过程中的运动是可能的。

依据中国器审中心网站公开文本整理

e）使用说明书应包含推荐：在辐照前和辐照中，操作者应能不受阻挡地看到患者。

f）任何辐照中断或辐照终止应导致 ME 设备的全部运动部件在 201.9.2.101 给出的限值内停止。

按照以下方法检验是否符合要求：

a)，b)，c)，d)，f) C 级型式试验—见 201.9.2.101 的容差要求。

e）A 级型式试验—检查使用说明书。

201.9.2.104 从设施外部操作 ME 设备运动

ME 设备可具备电子访问（如通过因特网）控制系统的能力，以对设备进行诊断性评估。这类评估可能需要操作设备。例如，为了达到这样的目的，TCP 可以被远程控制。当从设施外部远程访问功能和控制时：

a）应在 TCP 上提供允许远程操作者控制的方法；

在远程控制功能和运动前，在连接建立时，设备必须要求在 TCP 上采取行动；

每当建立远程连接，TCP 应予指示；以及

任何运动应符合子条款 201.9.2.101 的要求。

此外，远程访问应不能：

违反或覆盖任何子条款 201.9.2.102 和 201.9.2.103 的规定；或

允许远程操作者忽视可能对任何人员造成伤害的联锁；或允许远程操作者打开任何辐射源。

按照以下方法检验是否符合要求：

a）A 级型式试验—检查随机文件。

B 级现场检验：在没有首先在 TCP 采取行动的情况下，试图远程连接，验证无法建立控制。

B 级现场检验—演示显示指示了远程控制下进行的远程操作。

A 级型式试验：检查随机文件。

e), f), 和 g)B 级现场检验：演示远程诊断能力的功能。

201.9.7 压力容器与气压和液压部件

补充子条款：

201.9.7.101 压力改变

如果用于给运动提供动力的系统中压力改变会引起危险状态，以任何速度运动的所有部件都应在 201.9.2.101 规定的限值内停下来。

按照以下方法检验是否符合要求：

A 级型式试验—通过模拟故障状态、操作保护性装置并测量制动距离。

201.9.8 支撑系统相关的机械危险

补充子条款：

依据中国器审中心网站公开文本整理

201.9.8.101 制造商提供的附件的附着方式

a)对于允许添加制造商所提供的附件的装置，尤其是为辐射束流成形或者吸收剂量分布的附件，该装置应被设计为在所有正常使用条件下安全地保留那些附件。

通过检查和考察设计数据及应用的安全因子来检验是否符合要求。

随机文件应包含保养要求，并定义所提供附件的使用条件和限制；宜包含关于责任方制造或授权的其他附件的设计限制的指导。

按照以下方法检验是否符合要求：

A 级型式试验—分析表明该装置被设计为在所有正常使用条件下安全地保留那些附件，并且附件坠落伤及患者的风险降低。

C 级现场检验—表明 A 级型式试验中的缓解措施已正确实施。

补充子条款：

201.9.101 固定装置和治疗床之间的相对运动

制造商应在随机文件中提供固定装置（如头框）和治疗床系统接口的要求。轻离子 ME 设备制造商应在随机文件中声明集成固定装置的责任组织宜对其使用中潜在的碰撞和其他风险进行分析。

按照以下方法检验是否符合要求：

A 级型式试验—验证随机文件中是否包含固定装置（如头框）和治疗床系统接口的要求。验证轻离子 ME 设备制造商是否在随机文件中声明集成固定装置的责任组织宜对其使用中潜在的碰撞和其他风险进行分析。

201.10 对不需要的或过量的辐射危险的防护

除下述情况外，通用标准的条款 10 适用：

201.10.1X 辐射

201.10.1.1 产生非诊断或治疗目的 X 辐射的 ME 设备

替换(标题和内容)

201.10.1.1 非预期的电离辐射

轻离子束 ME 设备的某些设备或设备部件，它们并非预期产生用于放射治疗或者图像引导放射治疗的电离辐射，但是被高电压激发时它们会发射电离辐射，所产生的环境剂量当量 H*(d)，在 1h 时间内，在正常操作中离任何可接触表面 5cm 处，应不超过 5μSv。

按照以下方法检验是否符合要求：

201.10.1.2 产生诊断或治疗目的 X 辐射的 ME 设备

通用要求的 10.1.2 不适用。

201.10.2 α、β、γ、中子和其他粒子辐射

201.10.2.101 用于生成诊断或者治疗轻离子的医疗设备

201.10.2.101.1 对不正确的辐射分布的防护

依据中国器审中心网站公开文本整理

201.10.2.101.1.1 辐射头选择、验证和显示

a)仅在验证所有辐射头中所有相关的设备和参数后，才能对于选择的辐射头启用辐照。

b)对于能够输送多个轻离子种类的 ME 设备，应提供措施确保只有被选择的轻离子种类输送到所选择的辐射头。

c)所选择的辐射头应显示在治疗控制台上。

对于轻离子束流分布系统和辐射头的各种相关的设备类型和参数，证明设备或参数是否未正确设置，辐照是否未启动。

详细说明已到位的措施在相关设备或者参数未正确设置的情况下是否可以防止辐照。

验证所有可能选择的显示功能。

201.10.2.101.1.2 轻离子种类选择、验证和显示

对于能够配送多种种类轻离子的 ME 设备，

a)辐照终止后，在治疗控制台上重新选择轻离子种类之前，应防止进一步的辐照；

b)所选择的轻离子种类应在辐照前和辐照期间显示在治疗控制台上。

c)应提供措施确保只有被选择的轻离子种类才能配送给患者。

检查随机文件，离子种类由治疗计划自动设置且不能由用户选择。

检查在辐照前和辐照期间是否显示轻离子种类。验证所有可能的选择的显示功能。

检查随机文件，离子种类由治疗计划自动设置且不能由用户选择。

201.10.2.101.1.3 轻离子射程或者每核子能量选择、验证和显示

a)提供措施以确保只有被选择的轻离子射程或者每核子能量在辐照期间配送，使得百分深度剂量比预期的百分深度剂量分布差异不超过 10%或 0.25 Gy（取较大者），或者射程差异不超过 1 mm。如果不满足上述条件，在输送额外的 0.25 Gy 吸收剂量之前，应终止辐照。

b)如果设置的轻离子射程或轻离子束的每核子能量不在 a）所述的允许范围内，应有至少两道独立的系统阻止辐照的启动。

c)如果设置的轻离子射程或轻离子束的每核子能量不在 a）所述的允许范围内，至少两套独立的系统和联锁终止辐照。

d)在辐照终止后，在治疗控制台上重新选择轻离子射程或者每核子能量之前，应防止进一步的辐照。

e)在辐照前和辐照期间，治疗控制台应能显示所选择的和正在配送的轻离子射程或者每核子能量。对于采用多能量的分段治疗，在每段治疗期间应显示轻离子射程或者每核子能量。

检查设计是否实施了措施以防止使用错误的每核子能量进行辐照。

依据中国器审中心网站公开文本整理

检查设计是否实施了方法以防止使用错误的每核子能量进行辐照。

验证在辐照终止后，不能恢复辐照，直至重新选择轻离子射程或者每核子能量。

验证规定选择的显示装置的功能。

201.10.2.101.1.4 机架角度的选择、验证和显示

a)在轻离子束辐照前和辐照期间，机架角度应显示在治疗控制台（TCP）上；

b)如果机架位置与处方位置之间差异超过 0.5°，应阻止轻离子束辐照的启动。

c)轻离子束辐照期间，如果机架位置与处方位置之间差异超过 0.5°，辐照应中断。

201.10.2.101.1.5 障碍监测

如果在轻离子束流分布系统或辐射头的束流路径内，插入了在患者治疗处方之外的部分透过的临时设备，则联锁应能阻止辐照的启动。

注：临时设备包括插入轻离子束流分布系统或辐射头中的用于调整加速器和辐射头之间束流路径的多线或多条离子室和闪烁器。

关于使用的确保符合性措施的陈述。通过分析证明如果任何可能被插入到束流路径中的设备在辐照期间被插入则会终止辐照。

验证联锁装置的功能。

201.10.2.101.1.6　患者支撑装置坐标的显示

如果患者支撑装置坐标是辐照治疗处方的一部分，患者支撑装置坐标应显示在治疗室内。

验证在治疗室内显示患者支撑装置坐标。

201.10.2.101.2 对不正确的束流成形的防护

201.10.2.101.2.1 横向展宽装置（LSD）的选择和显示

对于具有移动式横向展宽装置的 ME 设备：

a）如果用户能够选择横向展宽装置

1）在 TCP 上选择 LSD 之前，应阻止辐照的启动，并且

2）用户所选择的 LSD 的唯一标识显示在 TCP 上。

b）如果所选择的 LSD 没有准确定位，两套独立系统应阻止或终止辐照。

c）任何手动移动的 LSD，应被清晰的标记以确定其唯一性。如果可手动移动的 LSD 与所选择的 LSD 不一致，应提供措施来阻止轻离子束辐照的启动。

d）如果用户可选的 LSD 能够应用于多于一种散射厚度或者多于一种扫描方式

1）在 TCP 上选择散射厚度或扫描模式之前，应阻止辐照，并且

2）在 TCP 上显示所使用的散射厚度或扫描模式。

201.10.2.101.2.2 射程调制装置（RMD）和可编程射程调制射野

依据中国器审中心网站公开文本整理

（PRMP）

a）如果用户能够选择射程调制装置：

1）在 TCP 上选择 RMD 之前，应阻止辐照，

2）所使用的 RMD 的标识应显示在 TCP 上；

b）辐照终止之后，在 TCP 上选择指定 RMD、PRMP 或者“无 RMD”之前，应阻止进一步的辐照。

c）当患者处方中规定同时应用多个 RMD，例如一个“propellor”型 RMD 与一个“纹波滤过器”型 RMD 组合使用，所有 RMD 都应验证。

d）提供一系列 RMD 或者 PRMP 的 ME 设备应在 TCP 上显示所使用的 RMD 或 RPMP（或“无 RMD”）；每个 RMD 应清晰标记以确定其唯一性（见 201.7.2.4）

e）如果所选择的 RMD 或者 PRMP 没有准确定位，应阻止或者终止辐照。如果未使用两道独立的系统监视位置，制造商应通过风险管理表明一道位置监视系统如何提供一个可接受的安全水平。

201.10.2.101.2.3 射程转换器的选择和显示

a)如果用户能够选择射程转换器

1)在治疗控制台（TCP）上选择射程转换器之前，应防止辐照。

2)应在治疗控制台上显示用户所使用的可选择的射程转换

器的标识。

b)如果所选择的射程转换器没有被正确定位，则应阻止或终止辐照。如果未使用两道独立的系统监测定位，制造商应通过风险管理表明一道位置监视系统如何提供一个可接受的安全水平。

c)可手动移动的射程转换器应清晰地标记，以确定其唯一性。

d)如果射程转换器能够应用多于一种厚度，并且可以由用户选择

1）在 TCP 上新选择一个射程转换器之前，应阻止辐照，

2）射程转换器的标识和所使用的操作参数，应显示在 TCP 上。

1)检查随机文件，射程转换器由治疗计划自动选择且用户不可选择。

2)检查在治疗控制台上显示的射程转换器的标识。

通过分析证明如果所请求的射程转换器的组合不正确，辐照会被阻止或者终止。如果未使用两个独立的系统监测定位，验证所实施的缓解措施的分析是否包含在技术文件中。

目测检查所有射程转换器的标识并与上述 a) 2)中的显示相对比。

201.10.2.101.2.4 限光筒托架位置的选择和显示

a）在轻离子束辐照之前和辐照中，限光筒托架配置的位置应显示在 TCP 上；

依据中国器审中心网站公开文本整理

b)如果限光筒托架没有被正确定位，则应阻止或终止辐照。如果未使用两道独立的系统监测定位，制造商应通过风险管理表明一道位置监视系统如何提供一个可接受的安全水平。

c）对于 a）和 b），所配置的位置和预期的位置之间的容差应在随机文件中给出。

201.10.2.101.2.5 多元限束装置形状的验证和显示

a）如果多元娴熟装置（BLD）用于提供设置的形状，在轻离子束辐照启动之前，每个子野多元限束装置的形状设置应在启动辐照前显示在 TCP 上；

b）对于使用多元限束装置所形成的形状配送多个子野的射野，每个子野辐照期间应更新子野的形状的显示。

c）如果所配置的多元限束装置（BLD）位置不同于其预期的位置，则应阻止辐照启动。

d）轻离子束辐照期间，如果所配置的多元限束装置（BLD）位置不同于其预期的位置，则应终止辐照。

e）对于 a）—d），所配置的位置和预期的位置之间的容差应在随机文件中给出。

201.10.2.101.2.6 轻离子束限光筒的选择、验证和显示

a)在轻离子束辐照前和辐照期间，用户安装的轻离子束限光筒应显示在治疗控制台（TCP）上；

b)如果所安装的轻离子束限光筒不同于预期使用的限光筒，

应阻止轻离子束辐照的启动。

c)如果所安装的轻离子束限光筒没有被妥当的放置，应阻止轻离子束辐照的启动。

d)轻离子束辐照期间，如果所安装的轻离子束限光筒没有被妥当的放置，辐照应中断。如果未使用两道独立的系统监测是否正确安装，制造商应通过风险管理表明一道监视系统如何提供一个可接受的安全水平。

201.10.2.101.2.7 限束装置的选择、验证和显示

a)在轻离子束辐照前和辐照期间，用户选择的限束装置的唯一标识应显示在治疗控制台（TCP）上；

b)如果所安装的限束装置不同于所选择的限束装置，应阻止轻离子束辐照的启动。

c）如果限束装置没有被编码，随机文件中的使用说明书应警告用户不正确选择限束装置的风险。

d）如果所安装的用户选择的限束装置或其组件，没有被妥当的放置，应阻止轻离子束辐照的启动。对于有多个组件（例如，层）的 BLD，轻离子辐照启动前，所有组件都应正确的安装。如果未使用两道独立的系统监测是否正确放置，制造商应通过风险管理表明一道监视系统如何提供一个可接受的安全水平。

e）轻离子束辐照期间，如果所安装的用户所选择的限束装置（包含其多层）变成为不正确的放置，辐照应终止。

依据中国器审中心网站公开文本整理

201.10.2.101.2.8 患者特定的可更换限束装置的制造

制造商在随机文件中应提供,关于患者特定的可更换的BLD的适配性要求信息。

201.10.2.101.2.9 用户提供的附件的选择、验证和显示

a)在轻离子束辐照前和辐照期间，用户提供和安装的附件，如果影响剂量分布，应显示在治疗控制台（TCP）上；

b)如果所安装的附件不同于在 TCP 上所选择的部件，应提供措施阻止轻离子束辐照的启动。

c)如果附件没有被编码，随机文件中的使用说明书应警告用户不正确选择附件的风险。

d)如果所安装的用户选择的附件，没有被妥当的放置，应阻止轻离子束辐照的启动。

e)轻离子束辐照期间，如果所安装的用户所选择的附件变成为不正确的放置，辐照应终止。

201.10.2.101.2.10 床面的选择、验证和显示

如果用户能够选择多于一个床面，或者用户能够移除床面，并且束流穿过床面，应满足如下要求:

a)如果床面被编码了，在轻离子束辐照前和辐照期间，应显示在治疗控制台（TCP）上；

b)如果床面被编码了，如果所安装的床面不同于所选择的床面，应阻止轻离子束辐照的启动。

c)如果床面没有被编码，这些床面应易于由操作者辨识并且使用说明书应警告用户不正确选择这些设备的风险。

d)如果所安装的床面没有被妥当的放置，应阻止轻离子束辐照的启动。

e)轻离子束辐照期间，如果所安装的床面变成为不正确的放置，辐照应终止。

f)作为 d)e)的替代方法，应采取额外的措施保证床面保持正确的放置。制造商应通过风险管理表明安全水平是可接受的。

201.10.2.101.3 对治疗区不正确的吸收剂量的防护

201.10.2.101.3.1 吸收剂量的监测和控制

201.10.2.101.3.1.1 概述

为了保持吸收剂量分布的正确配送，在每次治疗中应连续监控与轻离子束流中心轴垂直的平面内，轻离子通量和轻离子注量分布。

证明系统包含对与轻离子束流中心轴垂直的平面中通量和注量的监测。

201.10.2.101.3.1.2 剂量监测系统的类型

应提供两个独立的剂量监测系统。

关于确保符合性所采取措施的陈述。

201.10.2.101.3.1.3 剂量监测系统

201.10.2.101.3.1.4 和 201.10.2.101.3.1.5 中规定的束流监测

依据中国器审中心网站公开文本整理

器应组成两个剂量监测系统。应使用校准程序将来自这些剂量监测系统的信号转换为配送的吸收剂量的指示值。剂量监测系统应满足以下要求：

a)一个剂量监测系统发生故障应不会影响另外一个系统的正常功能。

证明两个独立剂量监测系统中的任何一个具有产生或模拟故障时不会影响另一个系统。

b)那些能改变任何一个剂量监测系统辐射响应超过5%的任何共用元件的故障，应终止辐照；

c)当分别使用单独的电源时，任何一个电源故障应终止辐照并防止进一步的辐照；

验证通过生成或者模拟电源故障产生辐照终止的联锁装置的功能。

d)应将剂量监测系统安排为冗余剂量监测组合或者主/次级剂量监测组合。在冗余剂量监测组合情况下，两个系统应具备技术说明书中陈述的性能。在主/次级剂量监测组合情况下，至少主剂量监测系统应具备所述的性能。无论提供哪种组合，达到规定的吸收剂量率最大值的性能应包含在技术描述中。

验证剂量监测系统在达到使用的医疗设备的最大规定吸收剂量率时的功能；也应使用从医疗设备移除且通过其他方式测试的系统来验证功能。

关于所选择的剂量监测系统组合的性能的陈述。

e)如果在剂量监测系统中的所选电路参数随辐射类型或能量的变化而自动变化，在一个剂量监测系统中的变化应独立于另一个系统中的变化。

关于带有回路参数变化的系统独立性的陈述。

201.10.2.101.3.1.4 束流注量监测器 (BFM)

a)应提供至少两个独立的束流注量监测器（探测器），其中至少有一个应是透射探测器，它位于所有展宽装置的患者一侧；

b)束流注量监测器可以是固定式或移动式的。固定式束流注量监测器应仅能用工具移动或卸下。移动式束流注量监测器应使用联锁装置阻止定位错误时的辐照；应提供每个射野辐照前试验联锁装置动作的措施或者设计为具有同等安全水平。安全水平的同等性应通过风险管理来表明。

201.10.2.101.3.1.5 束流通量分布监视器 (BFDM)

a)应提供至少两个独立的束流通量监测器（探测器），其中至少有一个应是透射探测器，它位于所有展宽装置的患者一侧；

b)束流通量监测器可以是固定式或移动式的。固定式束流通量监测器应仅能用工具移动或卸下。移动式束流通量监测器应使用联锁装置阻止定位错误时的辐照；应提供每个射野辐照前试验BFDM 联锁装置动作的措施或者设计为具有同等安全水平。安全水平的同等性应通过风险管理来表明。

依据中国器审中心网站公开文本整理

c）如果束流通量分布监视器也作为束流注量监测器，它也应满足 201.10.2.101.3.1.4 的所有要求。

201.10.2.101.3.1.6 吸收剂量分布的监测

201.10.2.101.3.1.4 和 201.10.2.101.3.1.5 描述的束流注量和束流通量分布监测器应连续监测轻离子束流，当束流监测器的信号显示配送的剂量分布比预期吸收剂量分布相差 10%以上或者 0.25 Gy（取较高值），应在输送额外的 0.25 Gy 吸收剂量之前终止辐照。

关于用于确保符合性的方法的陈述。

验证产生辐照终止的措施的功能。

201.10.2.101.3.1.7 剂量监测系统信息的显示

a)剂量监测系统的显示装置应实时显示配送的剂量。配送剂量的显示方法应适合于所采用的辐射配送方法。

关于显示方法的适合性的陈述。

b)剂量监测系统的显示应清晰易读，具有相同的设计、放在一起，并且位于 TCP 上预选的剂量监测计数显示位置附近以便观察。所有显示装置应仅有一个刻度且无刻度相乘系数。

检查显示装置。

c)当两道剂量监测系统的读数显示在同一个显示器上时，也应提供一个独立的显示装置显示至少其中一道剂量检测系统读数。

d)剂量监测系统应在辐照中断或终止之后保持其显示，直至特意的清除或者恢复（辐照）。

验证辐照中断和辐照终止后的显示装置的读数。

e)在启动一个新的辐照之前，应需要重设显示为零。

通过检查技术说明书予以确认。

f)如果出现电源故障或者任何其他部件故障导致辐照中断或者终止，在发生故障时的剂量监测系统信息应以可显示的形式保存在至少一个系统中至少 20 分钟的时间或者直至特意的清除或者回复（辐照）。

通过检查技术说明书予以确认。

生成剂量监测单元的显示装置，关闭网电源，验证显示的剂量信息可以保留至少 20 分钟。

201.10.2.101.3.1.8 剂量监测系统终止辐照

a)两个剂量监测系统应能够独立地终止辐照。应提供措施在每次辐照前测试每个剂量监测系统能够终止辐照。

例：

关于用于确保符合性的措施的陈述。

b)当预编程的治疗完成时，在冗余剂量监测组合中的两个系统应设置为终止辐照。当预编程的治疗完成时，主/次级剂量监测组合的主剂量监测系统应设置为终止辐照；在传递额外的 10% 或 0.25 Gy 吸收剂量（取较高值）之前，次级剂量监测系统应设

依据中国器审中心网站公开文本整理

置为终止辐照。

关于用于确保符合性的措施的陈述。

验证当另外一个系统被禁用时每个系统终止辐照的功能。在每个轻离子种类的一个射程或者每核子能量的条件下测试。验证无法启动另一个辐照。

c）应提供措施确保没有引起辐照终止的系统在每次辐照前进行测试，以验证其终止辐照的能力。

关于用于确保符合性的措施的陈述。

验证在每个轻离子种类的一个射程或者每核子能量的条件下联锁装置的功能。

d)终止辐照可以通过主剂量监测系统以外的方法实现（例如超时），在这种情况下，其他方式可以考虑为主终止系统，剂量监测系统应提供次级终止方式。剂量测定系统应设置为在不大于预期值 110%的剂量相关值下终止辐照。

关于用于确保符合性的措施的陈述。

验证当另一个系统禁用时每个系统的终止辐照的功能。在每个轻离子种类的一个射程或者每核子能量的条件下测试。验证另一个辐照不能启动。

关于描述终止方法和允许边界的陈述。

201.10.2.101.3.1.9 独立的终止系统（ITS）

a)应提供使用预设值终止束流传递的方法，该方法独立于

201.10.2.101.3.1.3 中所述的剂量监测系统。

关于用于确保符合性的方法的陈述。

b)独立的方法应在治疗控制台上有一个显示装置且

1）为“递增”型，

2）当出现导致辐照中断或终止的故障时，其读数应保留至少 20 分钟或者至下一次辐照，取先发生的，

3）在辐照终止后且在可能进行后续辐照之前需要重置到零，

4）独立于任何其他控制辐照终止的系统或者子系统。

5)通过当剂量相关的预设定量达到预定义的数量水平时终止辐照，来防止出现终止辐照的剂量监测系统的故障。

6）仅当轻离子束流进入辐射头时才计数。

7）本系统应用于整体配送或者每个子野的配送，取决于配送类型。

关于用于确保符合性的方法的陈述。

在轻离子种类的一个轻离子射程或者每核子能量的条件下，验证 ITS 随着辐照递增。

在每个轻离子种类的一个轻离子射程或者每核子能量的条件下，验证在辐照的中断和终止后 ITS 保留其读数至少 20 分钟。

在每个轻离子种类的一个轻离子射程或者每核子能量的条件下，验证在辐照终止后在后续辐照启动前 ITS 需要重置到零。

检查设计文档。

依据中国器审中心网站公开文本整理

当达到预设值时终止辐照。

证明当束流进入辐射头时 ITS 才计数。

检查随机文件，验证其包含关于 ITS 适用性的说明。

c)独立的方法应通过风险管理分析。分析应表明，辐射终止应发生在预计剂量 120%之内或者输送 0.25 Gy 的额外剂量（以大的为准）。

关于用于确保符合性的方法的陈述。

201.10.2.101.3.1.10 剂量监测计数率

a）应提供剂量监测计数率监测系统。201.10.2.101.3.1.3 中描述的束流监测器可作为本剂量监测计数率监测系统的组成部分。

b）如果 TCP 上没有该系统读数（剂量监测计数率）的显示，应通过风险管理过程来证明其安全性。

c）在任何故障情况下，如果轻离子束 ME 设备能够配送超过规定的最大剂量率两倍的剂量率，应提供措施使得剂量监测计数率超出一个数值前终止辐照，该数值不超过规定的最大剂量率的两倍。

d）在任何故障状态下，如果轻离子束 ME 设备能够产生比规定的最大规定值高 10 倍以上的吸收剂量率，剂量监测计数率监测系统应将辐射野内任何一点的超剂量值限制在 4Gy 以下。技术描述中超吸收剂量的限值。

e）应提供措施，以在束流配送期间或者之前测试剂量监测计数率监测系统的功能。

f）作为 e）的替代措施，制造商应通过风险管理表明其具有同等的安全水平。

201.10.2.101.3.2ME 设备使用的控制

a)钥匙控制应

1)允许医疗设备解锁和开启至待机状态，从待机状态到预置状态。在完成所有治疗参数选择后，可以达到准备状态，而无需进一步操作钥匙。辐照或者辐照序列应保持阻止，直至通过密码或者专用机械钥匙启用。

2)选择正常使用的模式，所有服务模式、所有其他模式和锁闭状态。

3)按照 201.14.101f)所述，当控制受到 PESS 影响时，指定密码是实现 1)和 2)功能的钥匙控制的允许替代方案。

检查 1)和 2)的符合性，验证提供通过钥匙或指定密码的控制且该控制可使用；验证在治疗控制台上依次显示每个选择的状态和条件。

b)应提供措施，在辐照期间在治疗控制台提供声音指示。

在合适的情况下验证指示。

c)使用说明书应包含以下信息：

1）用来与外部联锁装置连接的机构的细节。该联锁装置从

依据中国器审中心网站公开文本整理

选定的位置阻止、中断或终止辐照，例如治疗室门或其他可进入受控区的入口未关闭或是打开，以及上述 f)要求的机构的细节；

2）建议：上节 1）中要求的外部联锁装置，其复位只应该从该装置保护的控制区内进行，例如用一个延时装置，在确保除了患者外没有其他人呆在控制区后，把门和出口关闭；

3）仅能使用可拆除的专用机械钥匙或者密码方可重置的联锁装置清单。

4）责任组织遵守的条件，以确保下列项目的正常功能：

— 外部联锁；

— 准备状态和辐照期间在治疗室内的指示；

— 准备状态和电离辐射的指示在其他位置的显示装置。

关于联锁连接、责任组织符合性的条件的陈述，关于重置外部联锁的程序和建议，以及仅能通过专用机械钥匙或者密码控制重置的联锁清单。

验证外部联锁装置的功能和重置。

d)外部联锁的条件应在 TCP 上显示。

在合适的情况下验证显示。

e)应提供措施在治疗室内给出准备状态的指示，以及在其他位置给出准备状态的指示。

在合适的情况下验证显示。

f)在辐照期间，除了 201.10.2.101.1.2 b)要求的轻离子种类的显示，在治疗控制台上应有显示装置，显示辐照；应提供措施在其他位置给出该显示。

在合适的情况下验证显示。

201.10.2.101.3.3 启动条件

注：当准备状态的指示出现并且在通过密码或者专用机械钥匙打开开关后，操作者仅能在 TCP 上启动正常使用时的辐照（见 201.10.2.101.3.2a)1)）。

关于仅能通过治疗控制台启动、在正常使用中的辐照的陈述。

201.10.2.101.3.4 辐照中断

a)任何时刻，从治疗控制台和从使用说明书中规定的其他位置，应都能够中断辐照，同时中断设备的运动。

关于从其他位置中断辐照和推荐的单独医疗设备特有的现场检验的陈述。

一个轻离子种类的能量：

1)验证从以下位置同时中断辐照和运动：

治疗控制台

所提供的其他位置；

2)按照制造商建议进行其他测试。

b)在中断辐照后，只要不改变或不重选中断前那一时刻辐照的任何运行参数，就应可以重新启动辐照，但是只能从治疗控制台上启动。

在一个轻离子种类的每核子能量条件下，验证辐照中断后重

依据中国器审中心网站公开文本整理

启辐照。

c)在辐照中断期间，除了那些预期的程序，如果操作参数发生改变，设备应变成终止辐照状态。

d)当辐照中断之前存在的条件已被复原，应该能恢复辐照。例如，为了帮助患者或为了试验患者的位置，需要进入治疗室，移动机架、患者或治疗床，然后所有的中断辐照前的条件都复原，无需重选原来的治疗参数就应该可以恢复辐照。这个例外的条件和允差应该在使用说明书中给出。

the INSTRUCTIONS FOR USE 在一个轻离子种类的每核子能量条件下启动辐照；中断辐照和变更患者支持的位置，恢复其原始位置，重新开始辐照；恢复所采用的公差应为第201.10.2.2.103.7d)条中规定的公差。

关于允许重启的条件和公差的陈述。

201.10.2.101.3.5 辐照终止

a) 应在任何时刻均可从治疗控制台和从使用的说明书中规定的其他位置终止辐照和运动。该控制应为硬接线或者具有同等的安全开关功能且独立于任何 PESS。

关于从其他位置终止辐照的陈述。

在轻离子种类的轻离子射程或者每核子能量下，验证从治疗控制台和任何其他提供位置处终止辐照和停止运动。

b) 放射治疗期间，调整任何运行参数都应导致辐照终止。

放射治疗时调整参数只能在辐照开始前由预编程完成，允许的例外已在 201.10.2. 101.3.4c)中给出。

c)如果在辐照期间机架、治疗头、或者治疗床有非预期的运动，应发生辐照终止。

验证在两个相隔较宽的位置处在规定的故障条件下终止辐照措施的功能。

201.10.2.101.3.6 辐照非正常终止

若辐照终止不是因剂量监测系统正常动作而是由任何其他措施产生。

a)应在治疗控制台上给出一个规定的显示。在有可视显示终端的 ME 设备上，应显示每次辐照终止的原因的数据；使用说明书应包括相关的潜在危险警告的详细内容。

关于潜在安全危害警示的陈述。

通过启动联锁引起未计划的辐照终止，验证显示装置的功能。

b)应在治疗控制台上复位造成这个非正常终止辐照的联锁装置，才能返回到启动条件(201.10.2.101.3.3)。

通过规定的措施引起辐照终止，随后尝试启动辐照，无需重置联锁。

关于仅能通过适当的程序重新设置的联锁的陈述。

201.10.2.101.3.7 门控信号

如果支持束流门控功能，则

依据中国器审中心网站公开文本整理

a)外部束流门控信号的所有连接点应清晰地标记，以确立其标识；

目视检查外部束流门控信号的所有连接点并验证标识是否清晰标记。

b)束流门控启用或未启用应显示在 TCP 上。

关于用于确保符合性的措施的陈述。

c)从门控开/关到出束/停束的最小和最大响应时间应在随机文件中由制造商规定。

验证随机文件包含响应时间范围。

验证在随机文件中所列的时间与系统性能相配。

201.10.2.101.4 对患者的非主辐射的防护

201.10.2.101.4.1 概述

对于配有辐射束修改装置的 ME 设备，如果能够带或者不带束流修改装置使用，在这两种条件下本条款要求都应符合。

图 201.102 为表明辐射头组成的示例图以及可能的患者位置，本图用于辅助解释如下条款的要求。

201.10.2.101.4.2 透过限束装置的轻离子泄漏辐射

本条款不适用与未使用限束装置的辐射头。

a）可调节或可更换的限束装置之后患者平面内（见图 201.103 的区域 P），平均吸收剂量应不超过未使用限束装置时在辐射野中心轴上在 ERP 上配送的剂量的 0.75%，ERP 深度与 60

mm 射程调制的调制中心深度一致。如果最大射程调制小于60mm，宜使用最大射程调制。本要求所适用的区域 P 位于从束轴到最大辐射野尺寸投影边缘外 150mm，最大辐射野尺寸是通过轻离子束限光筒或多元 BLD 所支持的 50%等剂量曲线定义的。

b）BLD 下面患者平面上任何位置，对于 a）给出的条件下，最大吸收剂量应小于所配送剂量的 2%。

c）a）b）所给出的限值适用于通过 ERP 并垂直于束轴的平面。如果患者正常治疗不是位于 ERP 位置，测量应在其可选择的正常治疗位置开展。

d）本条款使用的可更换 BLD 应符合制造商的随机文件所给出的限值。

201.10.2.101.4.3 辐射野投影之外的非主辐射

a）在辐射野之外与束流轴之间的距离为 150 mm 的患者平面内，以及与束流轴之间的距离小于 500 mm 的距离处（图 201.103 中的原点 O），该范围内来自所有辐射类型的最大吸收剂量不得超过在辐射野中心轴上在 ERP 上获得的剂量的 0.5%，ERP 深度与 60 mm 范围调制的调制中心深度一致。如果可用的最大范围调制小于 60 mm，那么该要求适用于可用的最大范围调制。

以 ERP 为中心，辐射剂量分布，深度为 60 mm 的范围调制。在 ERP 上进行参见剂量测量。

在患者平面内辐射野之外 150 mm 的点处以及距离束流轴小

依据中国器审中心网站公开文本整理

于 2000 mm 的点处，采用 farmer 类型电离室进行测量。对于每一次测量，辐射 100mmx100mm 辐射野，而不需用患者在 ERP 上模拟幻象，但在中子和光子测量中增进 10 mm。

b）在辐射野之外与束流轴之间的距离为 500 mm 的患者平面外，以及与束流轴之间的距离小于 2000 mm 的距离处（图 201.103 中的区域 O），该范围内来自所有辐射类型的最大吸收剂量不得超过在辐射野中心轴上在 ERP 上获得的剂量的 0.1%，ERP 深度与 60 mm 范围调制的调制中心深度一致。如果可用的最大范围调制小于 60 mm，那么该要求适用于可用的最大范围调制。

c）对于使用可调节或可更换限光筒的束流配送系统，测量时应将辐射野（开口）尺寸设置为限光筒或者多元 BLD 所支持的最大开口的 80%。

d）对于使用可更换轻离子限光筒的束流配送系统，应测量每个轻离子限光筒。

e）对于未使用限束器的束流传递系统，应在 50%等剂量水平规定的 100 mm×100 mm 辐射野尺寸内，或可用的最大辐射野范围（如果小于 100 mm×100 mm）进行测量。

201.10.2.101.4.4 辐射野投影之外的中子杂散辐射

a)在辐射野之外与束流轴之间的距离为 150 mm 的患者平面外，以及与束流轴之间的距离小于 2000 mm 的距离处（图 201.103 中的区域 O），该范围内最大中子吸收剂量的估计值不得超过在

辐射野中心轴上在 ERP 上获得的剂量的 0.08%，ERP 深度与 60 mm 范围调制的调制中心深度一致。如果可用的最大范围调制小于 60 mm，那么该要求适用于可用的最大范围调制。估计值应从测量和计算得到，测量值应对不超过 800 cm^2 的面积取平均并在随机文件中提供。

在与等中心相交且垂直于束流轴的平面中，在没有患者模拟模体存在的情况下，进行计算或者物理剂量测量。应在最大每核子能量或可用的轻离子射程内进行计算或测量。应在等中心处（或者替代的治疗位置）没有患者模拟模体的情况下进行测量或者计算。对于中子检测测量，剂量计应能够测量达到最大中子野能量的中子。

b)对于使用可调节或可更换限光筒的束流配送系统，测量时应将辐射野（开口）尺寸设置为限光筒或者多元 BLD 所支持的最大开口的 80%。

c)对于使用可更换轻离子限光筒的束流配送系统，应对每个轻离子限光筒对最大每核子能量或射程做出估计值。

d)对于未使用限束器的束流传递系统，应在 50%等剂量水平 100 mm×100 mm 规定的辐射野范围内，或可用的最大辐射野范围（如果小于 100 mm×100 mm）进行测量。

用 100mm x 100mm 辐射野进行辐照。在 ERP 上进行参考剂量测量。

依据中国器审中心网站公开文本整理

将中子探测器放置在患者平面内辐射野之外侧面 150mm 距离处，以及距离束流轴小于 2000 mm 距离处。在 ERP 上无患者模拟模体的情况下，辐射相同的剂量分布。

201.10.2.101.4.5 患者平面之外的杂散辐射

a)对于治疗过程中患者身体可能位于的辐射头周围的任何位置，总吸收剂量不得超过在辐射野中心轴上在 ERP 上获得的剂量的 0.5%，ERP 深度与 60 mm 范围调制的调制中心深度一致。201.10.2.101.4.1 和 201.10.2.101.4.2 中描述的体积不包括在该要求中。

以 ERP 为中心，辐射剂量分布，深度为 60 mm 的范围调制。在 ERP 上进行参见剂量测量。

在治疗过程中患者身体可能位于的辐射头周围的各个点处，采用 farmer 类型电离室测量剂量。

b)制造商应在随机文件中提供足够的信息，以描述患者和辐射头之间所有可能的几何配置。

检查随机文件中的信息是否完整。

201.10.2.101.4.6 故障条件下杂散辐射

如果轻离子束流没有正确地导向辐射头，在包含等中心或 ERP 的平面上辐射野投影之外，在辐射的额外 0.25 Gy 吸收剂量配送之前，应提供终止辐照的措施。

通过验证终止辐照措施的功能来检查符合性，或者关于如何

满足和验证该要求的陈述。

验证在故障条件下终止辐照。

201.10.2.101.5 其他人的辐射安全

201.10.2.101.5.1 加速器和辐射分布系统的杂散辐射

a）制造商应在随机文件中提供有关加速器和轻离子束分布系统周边杂散辐射源的信息。这些信息可以通过测量或计算确定并应通过如下至少一种方式表述。

对每个传输轻离子的最大剂量分布图；

对每个传输轻离子发射的杂散辐射谱；

对每个轻离子主轻离子数损失，以及其损失所通过的材料。

b）制造商应在随机文件中提供 a）所描述的提供的信息的操作条件。

c）对于每种轻离子主射束，a）所要求提供的信息应针对最大每核子传输能量、最小每核子传输能量以及二者之间的中位值。

201.10.2.101.5.2 在终止辐照后感生放射性的电离辐射发射

a）由于医疗设备的电离辐射，在治疗人员能进入的治疗室内部区域内，在最大规定吸收剂量率下，进行 4 Gy 辐照，以间歇 10min 的方式连续运行 4 小时后，在最后一次辐照终止后的 30s 内开始测量，累积 5 min，测得的从设备发射的电离辐射引起的环境剂量当量，H*(10)不应超过下列的值：

离外壳表面 5cm 任何容易接近处：10μSv，且

依据中国器审中心网站公开文本整理

离外壳表面 1 m 处：1μSv。

或者，在最后一次辐照终止后 30s 内，在不超过 3 min 的时间内，所测量的环境剂量当量率应不超过下列值：

在离外壳表面 5 cm 容易接近处：200μSvh^{-1}，且

在离外壳表面 1 m 处 20μSvh^{-1}.

注 1：β粒子可增加到皮肤剂量中。

注 2：定制的患者特定 BLDs（辐射遮挡块）不考虑为医疗设备的一部分。

在以下条件下，在离外壳表面 5 cm 处不超过 10cm^2 的面积上以及在离表面 1m 处不超过 100cm^2 的面积上进行平均剂量测量并记录测量方法、结果和位置：

- 最大轻离子能量；

- 如果最大尺寸是小于 100mm x 100mm –100mm x 100mm 的辐射野尺寸或者最大可用射野大小（如果最大尺寸小于 100mm x 100mm）—射程调制宽度 60 mm 或者最大可用调制（如果最大调制小于 60 mm）

- 照射期间模拟患者的模体可安装在治疗位置。

b)在服务和处置期间宜采用的预防措施（例如具有放射性的部件处理时间的限制和符合关于处置和运输具有放射性材料的国家和国际规定）应在技术说明书中规定（见 201.7.9.2.15）。

关于在使用和处置期间要采取的预防措施的陈述（见第 201.7.9.2.15 条）

201.11 对超温和其他危险的防护

通用标准条款 11 适用。

201.12 控制器和仪表的准确性和危险输出的防止

通用标准条款 12 不适用。

注：本主题已在 201.9 、201.10 和 IEC60601-1-6 中包含。

201.13ME 设备危险状况和故障条件

通用标准条款 13 适用。

201.14 可编程医用电气系统（PEMS）

增加：

201.14.101 可编程电子子系统

a）此标准的安全规定应适用于其故障会产生安全危害的 PESS。

b）软件和固件控制程序应受到保护，以防在没有制造商授权的情况下访问或修改此类程序。

c）当作为监测、测量或控制装置一部分的 PESS 不能保持其安全功能，应会阻止或终止辐照并停止运动。

d）启动辐照应仅为手动控制；此后，辐照的预编程控制和经 PESS 的运动是允许的。

e）在 PESS 控制下、用于根据基于计算机的信息文件或其他输入方式来设置或预定位医疗设备的装置应确保医疗设备参数的实际设置与输入数据的设置的比较；当任何差异超过责任组织按照使用说明书中给出的说明和数据设定的规定和预定义的限制时应防止辐照。

依据中国器审中心网站公开文本整理

f）当控制受到 PESS 影响时，在其他类型控制系统中需要钥匙控制或者指定的（机械）钥匙的情况下，例如 201.10.2.101.3.2, 201.10.2.101.3.3,201.10.2.101.3.6b)，指定密码是启用或禁用功能的允许替代方案。

g）PESS 的设计、测试和配置控制应符合 IEC 62304 和 IEC 60601-1。

通过如下方式确定是否符合要求：

A 级型式试验—针对 PESS 和 IEC62304 中相关需求的应用所涉及的安全操作的实现和原理的声明。

C 级现场检验—原则：制造商所规定的正确运行中的证明。

201.15 ME 设备的结构

通用标准条款 15 适用。

201.16 ME 系统

通用标准条款 16 不适用。

201.17 ME 设备和 ME 系统的电磁兼容性

除下述内容外，通用标准条款 17 适用：

替换：

201.17.101 概述

a）通用标准条款 17 中的要求和测试，以及下文 201.17.102 和 201.17.103 添加的部分，应适用于成像设备和它的整体 ITE（信息技术设备）。

b）用于测量的场地应是典型的用于安装 EBE 的；可由责任方或是制造商提供。任何裕度都应证明其合理性且在随机文件中

包含。

201.17.102 射频发射

a）符合的要求应适用 CISPR 11，指定 1 组，A 类，永久安装 ME 设备。

b）对于射频发射，外墙范围内结构造成的电磁干扰衰减，应被视作 ME 设备的固有衰减。此衰减是在离外墙一定距离处测量的。

201.17.103 对射频电磁场的抗扰度

对于射频电磁场的抗扰度，电离辐射防护结构造成的衰减应被视作 ME 设备固有的衰减。

依照 IEC60601-1-2，通过测试来检验确定是否符合要求，测试天线应放在电离辐射防护结构外 3m 的地方。

201.101 电子射野成像装置（EID）

对所使用的用于 X-射线图像引导的 EID 的要求，由 IEC 60601-2-68 和 IEC 60601-2-54 覆盖。

206 可用性

除下述内容外，IEC 60601-1-6:2010 和 IEC 60601-1-6:2010/AMD1:2013 适用。

补充：

虽然不可能将 IEC 60601-1-6:2010 追溯适用于已有的 ME 设备和已通过前述已声明的阶段的设备，但检查现有设计和过程控制数据可能提供大量验证。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 XI

放射治疗 X 射线图像引导设备的基本安全和基本性能专用要求

注：本附录是 IEC60601-2-68:2014 的中文翻译，此标准正在转化为国家/行业标准，国家/行业标准发布后将替代本附录内容。

201.4 通用要求

通用标准 4 适用。

201.5 ME 设备试验通用要求

除下述内容外，通用标准 5 适用：

201.5.1 型式试验

补充：

201.5.1.101 试验等级

本标准中规定了三级型式试验和两级现场试验程序。要求如下：

— A 级型式试验：结合所述辐射安全规定，对于要求实现的工作原理或构造方式，完成 ME 设备设计分析，分析结果应体现为技术说明书中的说明；

— B 级型式试验/现场试验：对 ME 设备进行目力检查或功能性试验或测量。试验应与本标准规定的程序一致，应基于只能在不干预 ME 设备电路或结构的情况下可实现的操作状态、包括

故障状态下进行；

— C 级型式试验/现场试验：对 ME 设备进行功能性试验或测量。试验应与本标准中规定的原理一致。现场试验程序应包含在技术说明书中。如果程序涉及到需要干预 ME 设备电路或结构的操作状态，试验应由制造商或制造商代表完成，或在其直接监督下进行。

201.5.4 其他条件

替换：制造商应在随机文件中说明所有补充试验要求。

201.5.9 应用部分和可触及部件的确定

201.5.9.2.1 试验指

补充：

若由于安装致使一些部件经标准试验指试验变得不可触及，且这些部件只有使用工具才能触及，则这些部件不认为是可触及部件。

随机文件应描述这样的情况。

201.6 ME 设备和 ME 系统的分类

通用标准 6 适用。

201.7 ME 设备标识、标记和文件

除下述内容外，通用标准 7 适用：

201.7.1.1 识别、标记和文件的可用性

补充：

依据中国器审中心网站公开文本整理

X-IGRT 设备在正常使用中可拆除的所有组件和器件，且与本标准符合性相关，应予以标记，确保：

— 它们可立刻被识别出来，并有相应的随机文件；

— 对操作者来说，可互换装置在正常使用时和更换时都可单独区分。

201.7.2 ME 设备或 ME 设备部件的外部标记

201.7.2.4 附件

补充：

几何辐射野在标称参考距离处的几何尺寸，应在所有可手动互换和不可调节的限束设备（BLD）上清晰识别。

对于所有不可调节的限束设备（BLD），几何辐射野在标称参考距离处的几何尺寸应在随机文件中清楚地说明。

对于可调节设备，几何辐射野在标称参考距离处的几何尺寸范围应在随机文件中说明。

每个可手动互换的辐射过滤器和 BLD 应有清晰标识以便识别。

对于所有连接到 X-IGRT 设备时可能造成碰撞风险的附件，其远端到标称参考距离的距离应被清晰地标识。

通过检查验证是否符合要求。

201.7.2.15 冷却条件

补充：

X-IGRT 设备安全操作的冷却要求，或其组件的冷却要求，应包含在随机文件中，包括适当的最大散热。

201.7.3 ME 设备或 ME 设备部件的内部标记

补充：

201.7.3.101 X-IGRT 设备 X 射线源

移除 X-IGRT 设备 X 射线源外壳后应露出通用标准中表 D.2 中的安全标识 10，指明“遵循使用说明”。

201.7.4 控制器和仪表的标记

补充：

201.7.4.101 对于 X-IGRT 设备运动部件的刻度和指示的规定

a)如果机械刻度、数字读数或状态指示器对应于 IEC 61217 某个轴，则每个可用的 IEC 61217 运动都应采用 IEC 61217 的轴；

注 1：对于 IEC 61217 中没有定义的运动值不适用。

b)应提供相对于 X-IGRT 设备参考点（如光野、激光灯）为患者摆位的方法；

注 2：对于和 EBE 使用同一个参考点的 X-IGRT 设备，摆位方法可以和 EBE 相同。

c)对于辐射源和辐射探测器到参考点距离可调的 X-IGRT 设备，应提供确定从 X-IGRT 设备辐射源和辐射探测器到参考点距离的方法（例如刻度、数字指示、或激光灯）；

d)对于辐射源和辐射探测器到参考点距离都固定的 X-IGRT 设备，从辐射源和辐射探测器到参考点距离应在随机文件中声明；

e)制造商的危险分析中提到的所有应对操作者可见的机械

依据中国器审中心网站公开文本整理

刻度、数字读数或状态指示器，应提供给操作者。

注 3：对千伏辐射源，距离从其焦点量起。

注 4：对于等中心设备，参考点为等中心点。

所有运动的命名、正方向、零位置应符合 IEC 61217（见 IEC 60601-2-68：2014 图 201.101），如果设备不遵循 IEC 61217，随机文件应说明到 IEC 61217 的坐标变换。

对于让操作者设定的数值，X-IGRT 设备的数值应能以适用于装置的相同单位和坐标系提供给操作者。

通过检查验证是否符合要求。

201.7.8 指示灯和控制器

201.7.8.1 指示灯颜色

替换：

X-IGRT 设备上的指示器（灯或显示器）用于治疗控制面板（TCP）或与 EBE 相连的其他控制面板时，灯颜色应符合下列规定：

辐射束“出束”，黄色；

准备状态，绿色；

需要对非预期操作状态采取紧急行动，红色；

预置状态，其他颜色。

如果 X-IGRT EBE 系统无法自动校正摆位偏差，对于实时 IGRT，应使用红色，因其表示要求操作者采取紧急行动。

在治疗室内或其他地点，这些情况可能需要紧急行动或注意；

IEC60601-1:2005 表 2 中给出的不同颜色可用在这些地点。

通过检查验证是否符合要求。

201.7.9 随机文件

补充：

技术说明书中支持 201.9、201.10、201.11、201.14、201.101、201.102 和 201.103 现场验证符合性所要求的数据在 IEC 60601-2-68:2014 表 201.101 中给出。

本专用标准中要求在随机文件、使用说明书和技术说明书中提供信息的章和条由 IEC 60601-2-68：2014 表 201.102 中给出。

201.7.9.2.2 警告和安全须知

补充：

随机文件应描述，X-IGRT EBE 系统制造商提供或识别的用于 X-IGRT EBE 系统的 X-IGRT 设备。

随机文件应警告，对于 EBE 系统制造商未描述的任一 X-IGRT 设备，为了系统正确运行和安全，责任方应进行评估。

201.7.9.2.2.101 辐射对有源医疗器械的影响

随机文件应包含成像及治疗辐射对有源植入医疗器械和体佩式有源医疗器械有潜在的不良反应的警示性说明，并指明宜联系这类设备的制造商获取更多信息，且为了正确操作，宜在辐照后检查所述设备。

201.7.9.2.5 ME 设备的说明

依据中国器审中心网站公开文本整理

补充：

对于实时 IGRT，随机文件应规定 X-IGRT 设备完成其功能所需的 X-IGRT 延迟。随机文件还应规定确定所述 X-IGRT 延迟的条件。若图像间隔时间不由操作者决定，还应描述图像间隔时间。

若预测模型或其他方法补偿了 X-IGRT 延迟，随机文件应描述该补偿方法。

若补偿方法除包含 X-IGRT 延迟外，也包含假设的 EBE 延迟，随机文件应描述该补偿方法。

制造商应在随机文件中描述 X-IGRT 设备的功能。

若 X-IGRT 设备使用千伏 X 射线管，使用说明书应根据 IEC 60601-1-3:2008 的 6.4.3 的要求，以加载因子的形式说明电气输出数据。

若 X-IGRT 设备中，高压发生器的一部分被集成到 X 射线管组件(例如 X 射线管头)，所述值应适用于整个装置。

以下组合和数据应在千伏 X 射线管使用说明书中声明：

a)相应的标称 X 射线管电压，和在该 X 射线管电压下，可从高压发生器获得的最高 X 射线管电流；

b)相应的最高 X 射线管电流，和在该最高 X 射线管电流下，可从高压发生器获得的最高 X 射线管电压；

c)达到最高电输出功率时，X 射线管电压和 X 射线管电流的

相应组合；

d)标称电输出功率，即高压发生器可提供的最高恒定电输出功率，以千瓦表示；加载时间应以最大临床加载时间或 4 s 中的较短者为准，X 射线管电压为 120 kV；或者，若所述值不可选择，将 X 射线管电压设定为最接近 120 kV 的值。

标称电功率应连同与千伏 X-IGRT 设备中使用的 X 射线管电压和 X 射线管电流以及加载时间的组合一起提供。

201.7.9.2.15 环境保护

补充：

注：责任方的放射防护顾问通常为负责识别和处理可能出现放射性的材料的人员。

为了协助责任方的放射防护顾问，X 射线成像射束的几何条件应在技术说明书中明确。

201.8 ME 设备对电击危险的防护

除下述内容外，通用标准 8 适用：

201.8.4 电压、电流或能量的限制

201.8.4.2 可触及部分和应用部分

对 d)的补充：

通用标准 8.4.2 d)的要求不适用于安装阻碍用试验棒和试验针测试的地方。对安装阻碍测试的地方，应以危险分析代替。

补充：

201.8.4.101 对标称 X 射线管电压的高压限制

正常使用中进行患者扫描时，CT 扫描装置在设计上应避免

依据中国器审中心网站公开文本整理

输出高于标称 X 射线管电压的电压。通过检查部件制造商的数据，检查 ME 设备，必要时进行功能测试，验证其是否符合要求。

201.8.4.102 可拆卸的高压电缆的连接

与 X 射线管组件连接的高压电缆应设计成要求使用工具才能断开连接或移除其保护壳。通过检查来验证是否符合要求。

201.8.4.103 网电源部分不可接受的高压

应提供措施防止在网电源部分或任何其他低电压电路中出现不可接受的高电压：

— 通过在高压和低压电路之间连接到保护接地端子的提供绕组层或者导电屏蔽；

— 通过横跨连接到外部设备的端子和可能产生过电压的端子之间提供电压限制装置，若外部接地路径不连续。

通过检查设计数据和结构验证是否符合要求。

201.8.7 漏电流和患者辅助电流

201.8.7.1 通用要求

对 b)的补充：在预置状态 X-IGRT 设备供电和同时驱动各运动可能的最不利组合情况。

201.8.7.3 容许值

补充:

对于永久性安装的 CT 扫描装置，不考虑波形和频率，在正常条件下和单一故障条件下，非频率加权装置测量的对地漏电流

应不超过 20mA。

通过检查验证是否符合要求。

201.8.8.3 电介质强度

对高压电路型式试验的修改：

所述千伏 X-IGRT 成像组件高压电路通过施加不超过测试电压一半大小的电压进行测试，然后将测试电压在 10s 内逐步提高至全值，并在 X 射线摄影和计算机体层扫描下保持 3min，或在 X 射线透视下保持 15min。

对高压电路试验条件的补充：

高压电路试验应在不连接千伏 X 射线管组件，试验电压应为 X-IGRT 设备的标称千伏 X 射线管电压的 1.2 倍。若 X-IGRT 成像器件只能连接千伏 X 射线管组件进行试验，且若千伏 X 射线管不允许 X-IGRT 成像器件在标称千伏 X 射线管电压 1.2 倍的测试电压下试验，则试验电压可以降低，但不得低于标称电压的 1.1 倍。

对于 X-IGRT 成像设备，X 射线透视所用的标称千伏 X 射线管电压不超过 X 射线摄影标称电压 80%的情况，高压电路的试验电压应参考 X 射线摄影所用值，并且试验应仅在该模式下进行。

电介质强度试验期间受检的变压器存在过热的风险，允许用更高供电频率进行试验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

电介质强度试验期间，高压电路中的试验电压应保持尽可能接近要求值的 100%，且不超出 100%-105%范围。

电介质强度试验期间，若测试电压降低到试验条件所述电压的 110%时，高压电路中的轻微电晕放电停止，所述电晕放电可忽略。

若根据风险评估，机架或患者支架是应用部分或者视为应用部分，并且接触到患者的导电机架或患者支架部件没有完全被塑料外壳所覆盖，则所述机架或患者支架部件应按照对患者的防护措施（mopp）进行保护。在这种情况下，对 X 射线管旋转阳极工作的定子和定子电路的电介质强度试验，试验电压值参照定子供电电压降低至其稳态运行后的值。

此外，机架应按照对操作者的防护措施(moop)进行保护，通用标准的表 6 和表 13-16、或者 IEC 60950-1 绝缘配合要求适用。

补充:

aa)与 X 射线管组件集成的高压发生器或其组件与适当加载的 X 射线管一同测试。

bb)若高压发生器无法独立调整 X 射线管电流，电介质强度试验的持续时间至以下程度，即在升高的 X 射线管电压点，不超过允许的 X 射线管负载。

cc)若高压电路不可接触无法测量施加的试验电压，宜采取适当措施保持尽可能接近 100%，且不超过所要求值的 100%—105%范围。

注：这些要求改编自 IEC 60601-2-54 的 201.8.8.3。

201.8.11 网电源部分，元器件和布线

201.8.11.1 与供电网的隔离

替换 b)：

b)除了那些出于安全考虑不得不保持连接的电路，如真空泵、室内灯和某些安全联锁，隔离措施应与 ME 设备装配在一起，或者装配在认为必要的尽可能多的外部地方。若通过安装来完全或部分满足所述措施，技术说明书应包含相关要求。

201.9 ME 设备和 ME 系统对机械危险的防护

除下述情况外，通用标准的 9 适用：

201.9.2 与运动部件相关的机械危险

201.9.2.1 概述

补充：

注 101：短语“自动设置”用来表示 ME 设备的部件自动移到开始患者治疗或成像要求的位置。这包括预编程运动由操作者启动的情形。

注 102：术语“预编程运动”用来表示在患者治疗或成像过程中，ME 设备部件根据预先计划的程序运动，其间没有操作者的干预；所述的治疗被称为“预编程治疗”。

201.9.2.2.5 连续开动

通用标准的 9.2.2.5 b)不适用。

201.9.2.4 紧急停止装置

补充：

201.9.2.4.101 机械运动的紧急停止

对于患者支架系统，所述要求应适用于当系统无载荷，以及当其承载患者支架系统的最大载荷质量分布的情况，所述分布质

依据中国器审中心网站公开文本整理

量由制造商指定，且根据 IEC60601-1:2012 图 A.19 描述分布。应在硬连线电路中提供易于识别和可触及的装置，在 201.9.2.101 给出的限值范围内停止所有运动，或者具备同等安全的开关功能。所述装置应在靠近或者位于患者支架系统和治疗控制面板（TCP）上。所提供的靠近或位于 TCP 上装置还应中断辐照。断开连接时间应不超过 100ms，除非风险管理证明其充分安全。当责任方将任一装置装配在现场时，随机文件应规定要求和现场试验程序，测试结果宜与现场试验报告一起给出。若涉及 PESS，相关技术应通过风险管理表明，确保设备、患者或操作者都没有不可接受的风险。B 级型式试验：通过检查随机文件，用合适的工具来检查和测量停止距离、断开连接时间验证是否符合要求，为了消除不同的个人反应时间的影响，开始测量点应选在个人所触发的开关触点打开或关闭的时刻。

补充：

201.9.2.101 机架，辐射头和患者支架系统

a) 概述

1) 若辐射头或其他任何部件提供了装置，其设计可降低在正常使用时的碰撞风险，包括与患者发生碰撞的风险，每个装置的操作和限制应在使用说明书中描述；

2) 若辐射头或其他任何部件（包括附件）没有降低在正常使用时的碰撞风险的设计，随机文件应说明碰撞风险；

3) ME 设备电动运动中断或失效，如运动系统或供电网失效，应使所有运动部件在 b) 3)和 c) 3)给出的限值范围内停止；

4)对于开始成像前的自动设置和预编程运动检查，旋转位移过冲应不超过 2°，且线性位移应不超过 5mm，除非风险管理表明该不会对设备、患者或操作者产生不可接受的风险。

5)若停止运动所要求的角度或距离超过 201.9.2.101 b)和 c)规定的值，应提供附加措施来避免任何可能的碰撞，随机文件应包含说明提请注意；

6)若正常使用中存在电动运动失效导致患者被困的可能性，应提供措施释放患者，所述措施应在使用说明书中说明。

b)旋转运动

1)每种运动的最小速度不得超过 1°/s；

2)任何速度不得超过 7°/s，除非是预编程运动，且通过制造商的风险分析识别为可以接受的风险；

3)对于旋转速度接近但不超过 1°/s 的情况，操作运动停止控制时的运动部件的位置与其终止位置之间的角度应不超过 0.5°；对于转速大于 1°/s 的情况，应不超过 3°。除非风险管理表明不会对设备、患者或操作者产生不可接受的风险。

例外—以上要求 2)不适用于限束系统(BLS)。

c)直线运动

1)对于 IEC 61217 所规定的位移 20、21、22 和 23，图 13c

依据中国器审中心网站公开文本整理

所示的辐射野边缘，以及图 201.101 所规定的患者支架系统位移 9、10 和 11，最低运动速度不应超过 10mm/s；

2) 任何速度不应超过 100mm/s，除非是预编程运动，且通过制造商的风险分析识别为可以接受的风险；

3) 对于速度大于 25mm/s 的情况，从操作运动停止控制时的运动部件的位置到其终止位置之间的距离应不超过 10mm；对于速度不超过 25mm/s 的情况，应不超过 3mm，除非风险管理表明不会对设备、患者或操作者产生不可接受的风险。

例外—以上要求 1)和 2)不适用于限束系统(BLS)。通过下列检查验证是否符合要求：

a)检查使用说明书和所提供的设施；

b)中断 a)电动运动和 b)ME 设备的供电网，并测量停止距离。为了消除个人反应时间变化的影响，开始测量点应选在个人所触发的开关触点打开或关闭的时刻。为了测定停止距离，应重复测量 5 次，每次测量，运动部件应在允许距离范围内停止；

c)通过检查和测量。

201.9.2.102 在治疗室内操作 ME 设备部件的运动

a)操作者不同时持续地按住两个开关，应不能操作可能对患者造成身体伤害的 ME 设备部件的电动运动。每个开关释放时应能中断运动，一个开关可以作为所有运动的共用开关。

注：BLD 的直线或旋转的调整，不认为是伤害患者的可能原因，除非其附件不具备完整的安全装置/触碰防护，或者附件被认为会导致危险处境，如某些类型的电子束限光筒。

b)对于预期自动设置的ME设备，操作者不同时持续按住自动设置开关和所有运动的共用开关，应不能启动或维持该运动，除非风险管理表明已充分地限制运动范围和最大运动速率避免伤害患者；

c)上述a)和b)所要求的开关应充分地靠近患者支架系统操作，以便操作者通过仔细观察避免对患者造成可能的伤害。a)和b)所要求的开关应至少有一个是硬连线或者风险管理证明具有同等安全的开关功能；

d)使用说明书应包括如下建议，无论是通过控制面板启动预期的远程控制的运动，还是在治疗处方中包含的预编程运动，当患者摆位结束，操作者在离开治疗室前应检查所有预期或计划的运动。

通过检查验证是否符合要求。

201.9.2.103 在治疗室外操作ME设备部件的运动

a)对于与自动设置有关的运动，操作者不同时持续地按住自动设置开关和所有运动的通用开关，应不能启动或维持该运动，除非风险管理表明已充分地限制运动范围和最大运动速率避免伤害患者。每个开关释放时应能中断运动；至少有一个开关硬连线或者具有同等安全的开关功能；

b)若ME设备部件已自动设置和/或者已预编程，在预编程的治疗完成之前，在不辐照终止情况下，操作者应不能调整任何运

依据中国器审中心网站公开文本整理

动参数，除非该运动限于为了重新对准靶区到与 EBE 照射系统关联的计划位置而移动患者支架装置。在这种情况下，运动可导致辐照中断。

注：“预编程”包含 ME 设备响应患者摆位的计划运动；如患者治疗期间的呼吸追踪、靶区运动等。

c)对于还没有预编程的 ME 设备，在不辐照终止情况下，辐照期间应不能调整任何运动参数，除非该运动限于为了重新对准靶区到与 EBE 照射系统关联的计划位置而移动患者支架装置。在这种情况下，运动可导致辐照中断；

d)对于还没有预编程的 ME 设备，辐照前或者辐照终止后应能调整运动参数，但只在操作者同时连续作用于两个开关的情况下，除非风险管理表明已充分地限制运动范围和最大运动速率避免伤害患者。每个开关释放时应能中断运动，应有一个开关是硬连线或具有同等安全的开关功能，且对所有运动共用。若运动限于为了重新对齐靶区到与 EBE 照射系统关联的计划位置而移动患者支架装置，则在这种情况下，辐照中断期间可以运动；

e)使用说明书应包含推荐：在辐照前和辐照期间，应不妨碍操作者观察患者；

f)任何辐照中断或辐照终止应导致 ME 设备的所有运动部件在 201.9.2.101 给出的限值内停止。

对 a) b) c) d)和 e)，通过检查验证是否符合要求；对 f)，见 201.9.2.101 要求。

201.9.2.104 从设施外部操作 ME 设备运动

X-IGRT 设备可提供电子访问（如通过因特网）控制系统的能力，以对设备进行诊断性评估。这类评估可能需要操作设备。例如，为了达到这样的目的，TCP 可以被远程控制。当从设施外部远程访问其功能和控制时：

a)应在 TCP 上提供允许远程操作者控制的方法；

b)在远程控制任何功能和运动之前，在连接建立时，设备必须要求在 TCP 上操作；

c)每当建立远程连接，TCP 应予指示；并且

d)任何运动应符合子条款 201.9.2.101 的要求。

此外，远程访问不应：

e)违反或覆盖任何 201.9.2.102 和 201.9.2.103 的规定；或

f)允许远程操作者旁路可能对任何人员造成伤害的联锁；或

g)允许远程操作者打开任何辐射源。

通过下列方式确定是否符合要求：

a) A 级型式试验—检查随机文件；

b)B 级现场试验：事先未在 TCP 上操作的情况下，试图远程连接到 X-IGRT EBE 系统，验证无法建立控制；

c) B 级现场试验—演示显示表明远程操作受控于远程控制；

d) A 级型式试验：检查随机文件；

e), f), 和 g)B 级现场试验：演示远程诊断能力的功能。

依据中国器审中心网站公开文本整理

201.9.7 压力容器与气压和液压部件

补充：

201.9.7.101 压力改变

如果用于提供运动动力的系统中压力改变会引起危险处境，则以任何速度运动的所有部件都应在201.9.2.101规定的限值内停止。通过模拟故障状态、操作保护性装置并测量制动距离验证。

201.9.8 支撑系统相关的机械危险

补充：

201.9.8.101 附件的安装

a)若提供装置允许安装制造商所提供的附件，尤其是那些修改成像射束的附件，该装置应设计成在所有正常使用条件下安全地固定那些附件；

通过检查、考察设计数据和应用的安全因子验证是否符合要求。

b)随机文件应包含维护要求，并规定所提供附件的使用条件和限值，宜包含关于责任方制造的或授权的其他附件的设计限值的指导。

通过检查验证是否符合要求。

补充：

201.9.101 固定装置和患者支架系统之间的相对运动

a)提供固定装置的IGRT设备的制造商应进行风险分析，确

定可能引起固定装置（如头部框架）与患者支架系统之间发生相对运动的因素。该分析应至少包含以下考虑：

固定装置的强度和当其支撑患者时的弯曲程度；和

将固定装置装配在患者支架系统上的固定件松开或未紧固的可能性。

通过检查风险管理文档验证是否符合要求。

b)随机文件应包含维护要求，并规定 IGRT 设备制造商所提供固定装置的使用条件和限值。

随机文件应提出警告，X-IGRT EBE 系统制造商未描述的任何固定或患者支架系统，应由责任方对正确系统运行和安全加以评估。通过检查验证是否符合要求。

201.10 对不需要的或过量的辐射危险的防护

对于兆伏和千伏 X-IGRT 设备，除了 IEC 60601-2-1:2009 中的说明和如下修订，通用标准的 10 适用： 注：对于 ME 设备所规定的例外，也适用于兆伏和千伏 IGRT 设备。

201.10.1.2.101.11 启动条件替换： 注：当控制由可编程电子子系统（PESS）发起时，60601-2-1:200 中 201.14.101f)允许以指定的密码来代替钥匙控制。在操作限制情况下（如剩余可用的图像存储空间），X-IGRT 设备应向操作者指示所选的 X-IGRT 任务能否顺利完成。对于兆伏 X-IGRT 成像设备，正常使用情况下，应仅在控制面板上显示准备状态时，且责任方经过密码或是机械

依据中国器审中心网站公开文本整理

钥匙（见 201.10.1.2.101.10a)1）验证允许后，在控制面板上通过操作者的动作才能启动成像辐照。对于兆伏 X-IGRT 成像设备：

— 正常使用情况下，应仅当成像控制面板上显示准备状态时，在控制面板上通过操作者的动作才能启动成像辐照。

— 对于实时 IGRT，如果预计剩余可用的热容量不足以完成治疗，X-IGRT 设备应通知 EBE 或者操作者。

通过下列检查验证是否符合要求： A 级型式试验—关于正常使用情况下，只有从成像控制面板上才能启动辐照的说明。

补充：

201.10.1.2.105 过量 X 射线辐射的安全测量

a)应在技术说明书中规定 X-IGRT 成像中二维成像的面积和三维成像的体积。

当 X-IGRT 设备的正确功能依赖于 EBE 的正确功能时，应提供方法由 EBE 终止 X-IGRT 辐照。

注 1：希望输入信号不要成为一个被误用的正确运行信号。

随机文件中说明所提供 X-IGRT 协议的典型成像剂量。若没有协议提供，宜说明成像剂量的临床范例。 制造商的随机文件应说明规定协议的最优配准和允差。

b)以下适用于千伏 X-IGRT 成像设备：

1)在 X-IGRT 设备失效的情况下，应提供自动终止加载的方法，可通过辐射源断电或者关闭 X 射线束。该终止应在失效发

生后的 1s 内发生。

2)在 X-射线设备受控条件下，持续时间大于 0.5 s 的连续图像采集或连续图像采集序列期间，操作者应能在任何时候直接终止加载。

3)当加载在上述 1)或 2)的情况下终止后，应向操作者提供可见的终止指示，且在启动下一次扫描之前，应要求对运行条件进行手动重新设置。

通过下列检查验证是否符合要求：

a) A 级型式试验—关于 X-IGRT 成像中二维成像的面积和三维成像的体积的说明；关于所提供 X-IGRT 协议所的典型成像剂量的说明；关于特定协议所需要的最优配准和允差的说明。

b) C 级型式试验—原则：验证终止加载装置的功能。

c) B 级现场试验—程序：验证终止加载后可见指示，验证在启动下一次图像采集之前要求进行的手动重新设置。

201.11 对超温和其他危险的防护

除下述内容外，通用标准 11 适用：

201.11.1 ME 设备超温

201.11.1.1 正常使用时的最高温度

补充：

与油接触的部件所允许的最高温度限制应不适用于完全浸入油中的部件。

依据中国器审中心网站公开文本整理

201.11.1.4 防护件

补充：

X 射线源组件中的无防护的可触及表面会达到很高的温度，对正常使用的任何目的应提供措施不能接触到这些表面。应采取措施来避免任何非预期的接触。在这种情况下，使用说明书中应说明正常使用时可触及表面的预期温度的信息；见通用标准表 23。注：摘自 IEC 60601-2-28:2010 和 60601-2-54:2009 通过下列检查验证是否符合要求： A 级型式试验—查看使用说明书。C 级型式试验—对措施进行功能试验。

201.12 控制器和仪表的准确性及危险输出的防止

通用标准 12 不适用。

注 1：控制器和仪表的准确性（通用标准 12.1）不适用，因其已包含在 201.9 和 201.10 中。
注 2：通用标准第 12.2（可用性）不适用，因其已包含在条款 206 中。
注 3：通用标准的第 12.3（报警系统）不适用，因为这些系统用联锁作为安全控制。
注 4：通用标准的第 12.4（危险输出的防护）不适用，因其已包含在 201.10 中。

201.13 ME 设备危险状况和故障条件

通用标准 13 适用。

201.14 可编程医用电气系统（PEMS）

除下述内容外，通用标准 11 适用： 补充：

201.14.101 可编程电子子系统

a)没有制造商授权，应不允许访问和修改控制软件和固件。

注：未授权时访问软件或固件会导致危险状况，使 ME 设备与本标准的要求不符，制造商有理由驳回保修索赔。

b)当作为监视、测量或控制装置的一部分的 PESS 失效，无

法维持其安全性能时，应防止或终止辐照，并停止运动。

c)只应由手动控制来启动辐照，此后，通过 PESS 对辐照和运动作可编程控制是允许的。

d)对于处于 PESS 控制下的装置，若其通过基于计算机的信息文件或其他输入装置提供的数据来设置或预定位 ME 设备部件，则应提供方法对 ME 设备参数的实际设置与输入数据进行比较，当偏差超出规定的和责任方根据指令及使用说明书中给出的数据所预先设定的限值时，则应防止辐照。

通过下列检查验证是否符合要求：A 级型式试验—使用 PESS 和 IEC62304 中相关需求的应用，说明关于安全操作的实现和原理。C 级现场试验—原则：按制造商规定验证正确运行。

201.15 ME 设备的结构

通用标准 15 适用。

201.16 ME 系统

通用标准 16 不适用。

201.17 ME 设备和 ME 系统的电磁兼容性

除下述内容外，通用标准 17 适用： 补充：

201.17.101 补充要求

通用标准 17 中的要求和试验，以及下文 201.17.102 和 201.17.103 补充部分，应适用于成像设备和它的集成 ITE（信息技术设备）。用于测量的场地应是典型的用于安装 EBE 的场地；

依据中国器审中心网站公开文本整理

可由责任方或是制造商提供。任何裕度都应证明是合理的并且包含在随机文件中。

符合性要求应适用于那些永久性安装设备。

201.17.102 射频发射

对于射频发射，测量在距外墙某一定距离处进行，外墙四周的内部结构造成的电磁干扰衰减应被视为 ME 设备的固有衰减。依照 IEC 60601-1-2，通过测量验证是否符合要求，在安装有 ME 设备的建筑物外墙外 30m 处进行测量。

201.17.103 对射频电磁场的抗扰度

对于射频电磁场的抗扰度，电离辐射防护结构造成的衰减应被视为 ME 设备固有的衰减。依照 IEC60601-1-2，通过测试验证是否符合要求，试验天线应放在电离辐射防护结构外 3m 处。

补充：

201.101 X-IGRT 参考数据

201.101.1 治疗计划图像和数据要求

技术说明书中应规定用作 X-IGRT 设备的参考图像的图像类型。参考图像所需要的参数应在随机文件中说明。

注：例如 DICOM 格式的一致性说明。

若 X-IGRT 设备允许使用其他 ME 设备上生成的参考图像，则制造商应在随机文件中说明参考图像所需要的参数。若 X-IGRT EBE 系统允许从第三方系统导入数据，则 X-IGRT EBE 系统所要求的所有数据都应在随机文件中标识，并且应至少包含

治疗计划的几何参考数据。

注：在基于等中心机架系统情况下，若 X-IGRT 设备与外照射设备共用相同的几何参考数据，则随机文件中对此的描述被认为符合几何参考数据要求。

通过下列检查验证是否符合要求：A 级型式试验—关于可用作参考图像的类型说明；关于潜在危险处境警告的说明和关于 X-IGRT 设备所要求的 RTPS 数据的说明。

201.101.2 距离和线性尺寸和角度

在 X-IGRT EBE 系统上距离测量和线性尺寸以 cm 或 mm 指示，两者不能混用，角度应以度（°）指示。所有请求、显示或是打印的距离测量、线性尺寸和角度的值都应该包含单位。

通过下列检查验证是否符合要求：B 级现场试验—程序：检查显示和输出的信息。

201.101.3 辐射量

a)如果在 X-IGRT EBE 系统中报告辐射量，应用一致的单位报告和显示。

辐射量的单位宜与 SI 单位一致。可用前缀“厘”。例如，辐射量的单位可用 cGy 或 mGy 说明，但不能两者混用。

b)请求、显示和打印的辐射量的所有值都应包含单位。

注：监测单位（Monitor Unit，MU）不作为辐射量的单位，但通过转换因子与剂量相关。

通过下列检查验证是否符合要求：

B 级现场试验—程序：验证辐射量的显示和打印是否包含单位。

201.101.4 日期和时间格式

依据中国器审中心网站公开文本整理

当显示或是打印日期时，正确的解释不依赖于操作者对格式的理解，年应以四位数字显示。

注 1：可接受的例子：“03 Apr 2005”,“2005/04/03(yyyy/mm/dd)”。

注 2：不可接受的例子：“03/04/05”,“03 Apr 05”。

当请求、显示或是打印时间时，应以 24 小时制表示，或应适当地包含字母“a.m.”和“p.m.”。

注 3：依照惯例，中午是 12:00 p.m.，午夜是 12:00 a.m.。

时间测量应包含单位（小时、分钟、秒钟）。

当输入或打印一个时间量时，每一时间种类应显示单位。为了避免与数字混淆，不应使用时间种类的单字母简写（例如 h，m，s）。

注 4：可接受的例子：2.05 min；1 hour 33 minutes；“1:43:15（hr:min:sec）”。

通过下列检查验证是否符合要求：B 级现场试验—程序：检查显示和输出信息。

201.101.5 数据限值

由操作者输入或是在设备或者网络上得到的数据元素，应与预先定义的限值对比。若输入数据超出了限值，则操作应被阻止，除非操作者在辐照开始之前忽略警告信息。操作者输入数据的限值应在使用说明书中提供，且/或在超出限值时作为错误信息的一部分提供。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—针对操作者输入数据元素限值的说明。

B 级现场试验—程序：尝试输入超出说明限值的数据。

201.101.6 从 X-IGRT 设备到 EBE 的数据边界值的一致性

应提供方法允许用户设置控制参数的最大边界值，从 X-IGRT 设备传递到 EBE，除非风险评估表明风险增大。当超出最大边界时，应限制治疗辐照，并通知操作者。边界值的允许范围应在随机文件中描述。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—从 X-IGRT 设备传递到 EBE 的控制参数最大边界值的说明。

B 级现场试验—程序：尝试在超过最大边界的时候进行辐照。

201.101.7 数据连贯性的确认和治疗参数的选择

a)对于传入的数据集或加载的数据，在被接受用于 IGRT 前，应由 X-IGRT 设备检查其一致性、正确性和完整性。

b)在传入的数据集或加载的数据不一致、不正确或不完整的情况下，应不允许开始 X-IGRT：

1)未将识别的缺陷详尽地显示给操作者；

2)操作者未能改变或者接受识别的缺陷。

c)当 X-IGRT 成像器件非正常中断情况下，图像数据应被记录。

注 1: 在异常终止的情况下，有可能无法记录在正常终止情况下的所有正常可用的图像数据。

在异常终止后重新启动情况下，在被接受用于 IGRT 前，X-IGRT 设备应检查用于完成 IGRT 所要求的数据集的一致性、正确性和完整性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

d)制造商应在随机文件中说明 X-IGRT 设备所需要的数据集。

注：数据集由 RTPS 信息的正确组合构成，例如 CT 图像、机器类型等用于正确治疗实施的信息。

通过下列检查验证是否符合要求：

a) B 级型式试验—程序：尝试输入数据集：1）不一致，2）不正确，3）不完整，然后尝试开始。

b) B 级现场试验—程序：尝试传入包含错误的数据集并开始。若设计中包含错误的数据集不能在现场创建，则这种试验为型式试验。

c) B 级现场试验—程序：通过规定方法终止成像和辐照；检查记录的数据集。

d) B 级现场试验—程序：尝试输入记录的数据集。

e) A 级型式试验—关于 X-IGRT 设备所要求的数据集的说明。

201.101.8 数据传输的正确性

a) 其他装置和 X-IGRT EBE 系统之间的传输，应使用能证实无错数据传输的通信协议。制造商应在技术说明书中对这些协议进行规定。

注：例如通信协议 DICOM3

b) 除了在制作商进行过型式试验的 X-IGRT EBE 系统和/或集成 RTPS 的封闭通讯之外，若与其他装置之间数据传输，则：

— 传输数据的格式应包含在技术说明书中，包括（不限于）对所有数据元素，数据类型和数据限值的确认。

— 输出的数据应包含数据写入的时间以及任何患者，X-IGRT EBE 系统和治疗计划的相关信息。

通过下列检查验证是否符合要求：

a) A 级型式试验—关于通信协议规范的说明。

b) A 级型式试验—关于传输数据格式的说明，包括所有数据元素、数据类型和数据限值；

c) B 级现场试验—程序：从装置传输数据并检查输出信息。

201.101.9 所提供的几何正确性的确认

201.101.9.1 成像系统和治疗系统参考系的相互关系

从 IGRT 设备到 EBE 的成像几何和治疗几何的关系，应在随机文件中以图表的方式加以描述。

成像系统到治疗参考系的设计偏移，应在随机文件中规定且符合 IEC61217。

X-IGRT 设备允许责任方选择其他可替换的坐标系方案，若该坐标系与接收外照射设备的坐标系相匹配。

若坐标系与 IEC61217 不一致，制造商应在随机文件中说明将这些坐标转换到 IEC61217 坐标的方法。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—关于 X-IGRT EBE 系统中成像几何和治疗几何关系的说明。

C 级现场试验—原则：目标试验，表明成像几何和治疗几何

依据中国器审中心网站公开文本整理

的相互关系在制造商的规范中。

201.101.9.2 参考和治疗患者方向的关系

当显示参考图像时，也应显示参考图像上的患者方向。导出X-IGRT 图像时，应包含其坐标和其中的患者方向。

若显示刻度，刻度的显示方法应在使用说明书中说明。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—关于标尺显示方法的说明。

B 级现场试验—程序：检查显示和输出信息。

201.101.9.3 几何关系

X-IGRT 设备和 EBE 的几何关系应在随机文件中规定，包括确立此关系的精度和测量技术。

注：某些要考虑事项的例子如下： 关于这些关系可能会随着时间改变的详细限值：
长时期的，例如机械漂移
短时期的，例如在分割中（旋转等）
与用户行为相关，例如安装附件、移动/配置硬件
与机器几何相关
与 IGRT 技术相关

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—关于 X-IGRT 设备和治疗设备之间的几何关系的说明，包括精度、测量技术和定期评估的重要性。

201.102 IGRT 成像

201.102.1 保存数据

201.102.1.1 图像标识

若启动采集图像，则应保存以下信息：

图像采集的日期和时间；

足以确定剂量的数据；

操作者身份；

患者身份；

图像采集时 X-IGRT 设备的硬件型号和版本；

图像采集时 X-IGRT 设备的软件版本。

注：只要保存以上信息并关联到采集的图像，并不要求这些信息都保存在 X-IGRT 设备上。

通过下列检查验证是否符合要求：

B 级现场试验—程序：进行图像采集并检查保存的数据。

201.102.1.2 图像批准信息

当图像被保存时，应明确地与图像标识关联。若要求图像批准，以下信息应补充保存：

批准时的时间和日期；

批准授权标识；

注：只要保存以上信息并关联到采集的图像，并不要求这些信息都保存在 X-IGRT 设备上。

通过下列检查验证是否符合要求：

B 级现场试验—程序：检查保存的数据。

201.102.2 X-IGRT 之前的行动

当操作者检索关于患者治疗的信息时，以下信息应被作为治疗唯一的标识显示给操作者。

这些信息至少应包括：

患者的身份；

依据中国器审中心网站公开文本整理

治疗计划的标识；

在治疗计划中规定的分次序列的分次编号

患者方向。

操作者的批准应被 X-IGRT EBE 系统记录，或者，若没有提供该能力，则制造商应在使用说明书中建议责任方确保这些信息被另一系统记录。这些信息应包含操作者的身份。

注：不需要显示数据集中包含的所有信息，只显示该数据集中能够标识患者治疗的唯一性信息。

通过下列检查验证是否符合要求：

B 级现场试验—程序：进行可视化检查。

201.102.3 异常终止

在 IGRT 异常终止的情况下，X-IGRT 设备向用户显示影响 IGRT 的警告或者错误信息。当工作流有效但存在错误时，应给出警告信息。

当工作流是无效并且不能使用时，应给出错误信息。在 X-IGRT 设备异常终止情况下，应记录成像数据。在异常终止后重新启动情况下，在能够被接受用于 IGRT 之前，完成 IGRT 所需的数据集的一致性、正确性和完整性应由 X-IGRT EBE 系统检查。在加载的数据集不一致、不正确和不完整的情况下，应不允许开始 IGRT：

1)未将识别的缺陷详尽地显示给操作者；

2)操作者未能改变或者接受识别的缺陷。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—关于潜在危险处境给出警告的说明。C 级现场检验—原则：通过联锁动作引发非计划的 IGRT 终止验证显示的功能。

B 级现场检验—尝试输入没有通过一致性、正确性和完整性试验的数据集，验证 IGRT 不能开始。若包含错误的数据集的设计不能在现场创建，则这种试验应是型式试验。

201.102.4 图像质量

图像质量和 X-IGRT 成像器件的测量方法应在技术说明书中规定。若适用，在 X-IGRT 成像器件正常使用时测量图像质量的方法应直接描述或引用已经发表的文献。用于 IGRT 图像的图像显示器的质量应在随机文件中规定。至少应说明图像显示系统的对比度和空间分辨率。当图像显示器的质量低于 IEC 62563-1:2009 中的说明时，制造商应用危险分析证明所需图像显示器质量的合理性。

注：图像显示装置的质量在诊断用的 IEC 文件中规定（例如 IEC 62563-1:2009），因为 IGRT 的用途可能或可能不要求这么高，所以制造商可规定用于 X-IGRT 设备的要求。

图像质量应根据以下方面规定：

201.102.5 成像剂量

201.102.5.1 显示和随机文件

a)对于预定义的协议，期望的典型成像剂量应在随机文件中说明。若实际的成像剂量在成像之前已知，应在成像之前显示给

依据中国器审中心网站公开文本整理

操作者。期望的成像剂量单位应基于所用协议的规范。

b)制造商提供的技术说明书应规定剂量测量方法，参照成像模态规定标准的成像。

注：对于剂量监测，剂量面积仪不是必须的。

对于扇形束CT成像设备，CTDI测量可按IEC 60601-2-44:2011标准执行。

通过下列检查验证是否符合要求：

a)A级型式试验—关于预定义协议的预期典型成像剂量说明；

b)B级型式试验—关于测量成像剂量方法的说明。

201.102.5.2 CBCT

201.102.5.2.1 剂量模体

剂量模体由密度为1.19±0.01g/cm3的聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）制成的圆柱体组成，用于所有头部协议元素的直径为160mm，用于所有体部协议元素的直径为320mm。模体长度应至少为140mm。模体应大于测量的辐射探测器中灵敏体积的长度。模体应有能够适配辐射探测器的插孔。这些插孔孔应平行于模体的中心轴，并且其中心应位于模体的中心和以90°为间隔的模体表面下方10mm处。对于测量中不使用的插孔，应使用与模体材料相同的插件。若适用，在ME设备的正常使用中，用于提供辐射剂量指示的方法应直接描述或参考公开文献。

注：模体定义基于IEC 60601-2-44:2009/AMD1:2012, 203.108。

201.102.5.2.2 剂量说明

201.102.5.2.2.1 $CTDI_{100}$

对于 CBCT 下述剂量信息应通过使用剂量模体获得。在随机文件中应提供每一种应用（如头部、体部等）的单独剂量信息。所有剂量测量时应把剂量模体放置在患者支架上，在无任何附加衰减材料的情况下进行。适用于该应用的剂量模体应置于扫描区域的中心，并位于 X-IGRT 设备旋转轴上。

对于每个应用，随机文件中应给出以下信息：

a)在使用 201.102.5.2.1 所规定的剂量模体的下述位置的 CTDI100 及相应的 CBCT 运行模式。CBCT 运行模式应为制造商推荐的典型值。

1)沿着模体旋转轴线（$CTDI_{100}$(中心)）；

2)沿着旋转轴平行线，距模体表面向内 10mm 处，并且在这个深度上能够获得的最大 $CTDI_{100}$ 值的位置上。

3)沿着旋转轴平行线，距模体表面向内 10 mm 处，从 a) 2)的位置旋转 90°、180°和 270°的位置上。按 a) 2)所规定的 $CTDI_{100}$ 值为最大时的那个安放位置，应由制作商根据机架或 X-IGRT 设备的其他容易识别的部件规定，以便在这个方向上安放模体。

4)$CTDI_{100}$(周边)是按 201.102.5.2.1.1 a) 2) 和 201.102.5.2.1.1 a) 3)规定的在剂量模体周边测量的四个 CTDI100 的平均值。

b)对每一个可选择的 CBCT 运行模式，剂量模体中心位置的 $CTDI_{100}$ 会使 $CTDI_{100}$(中心)数值发生变化。该 $CTDI_{100}$(中心)应表

依据中国器审中心网站公开文本整理

示为归一化到 a)剂量模体中心位置的 $CTDI_{100}$，即 a)的 $CTDI_{100}$（中心）的值为 1。在改变某个单一 CBCT 运行模式时，所有其他独立的 CBCT 运行模式应维持在 a)所述的典型值上。这些数据应包括制造商说明的每一个 CBCT 运行模式的相应范围。

当某一 CBCT 运行模式的选择多于 3 个时，则至少应给出该 CBCT 运行模式下的最小、最大和一个中间的归一化 $CTDI_{100}$ 值。

c)对于 CBCT 典型使用的部分旋转扫描，所有 $CTDI_{100}$ 测量应使用同一轨迹。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—查阅随机文件中 $CTDI_{100}$ 和相应 CBCT 运行模式的说明以及检查制造商的试验结果。

注 1：201.102.5.2.1 根据 IEC 60601-2-44:2009/AMD1:2012,203.109.1 改写。

201.102.5.2.2.1 $CTDI_{自由空气}$

随机文件应提供 $CTDI_{自由空气}$ 和相对应的 CBCT 运行模式。CTDI 自由空气应沿着垂直于 X-IGRT 设备等中心处的体层平面测量，测量时将剂量模体和患者支架移开。对于兆伏 CBCT，应使用合适的建成。与 $CTDI_{100}$ 测量相同，对于 CBCT 典型使用的部分旋转扫描，所有 $CTDI_{自由空气}$ 测量应使用同一轨迹。应给出测量值最大偏差的说明。偏差应不超过这些限值。

随机文件应包含以下数据：

对于所有 CBCT 运行模式，典型标称射束准直的 $CTDI_{自由空气}$ 应在典型运行条件下保持稳定；

对于所有 CBCT 运行模式，典型设置的 $CTDI_{自由空气}$ 应在典型运行条件下保持稳定；见 IEC60601-2-68：2014 表 203.101；

对于每个附加成形或平板滤波器，典型运行条件下的 $CTDI_{自由空气}$ 值；

兆伏射束测量需要的建成帽应在随机文件中说明。

注 1：标称射束准直等于 CBCT 模式标称的、预先设定的准直器射野尺寸，通常与沿着 CBCT 体层平面垂线的扫描长度相同。

注 2：任一给定扫描长度仅需一次测量。

注 3：一种测量 CTDI（$CTDI_{100}$ 和 $CTDI_{自由空气}$）的替换方法是基于剂量分布测量和预先设定区域分布积分。剂量分布可通过满足 IEC61674 的辐射探测器测量，如一个很小的剂量仪。

注 4：IEC60601-2-68:2014 表 201.103 提供一种千伏 $CTDI_{自由空气}$ 示例试验模式。

注 5：201.102.5.2.2 根据 IEC 60601-2-44:2009/AMD1:2012,203.109.2 改写。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—查阅随机文件中 $CTDI_{自由空气}$ 和相对应 CBCT 运行模式的说明以及检查制造商的试验结果。

201.102.5.2.2.3 剂量分布说明

对于每个可选择的 N×T 值，应在随机文件给出，在头部剂量模体位置的中心和体部剂量模体位置的中心，沿体层平面垂线且中心位于等中心处，在自由空气中单次轴向扫描测定的剂量分布图。当存在多于三个不同 N×T 值时，至少应给出最小、最大和一个中间值。

对于沿着体层平面垂线单探测器排的 X-IGRT 设备，剂量分布应提供与 203.111 要求相应灵敏度分布相同的图形和刻度。对于沿着体层平面垂线多探测器排的 X-IGRT 设备，间隔宽度为 N×T 的两条垂直方向的线段应提供在中心位于剂量分布范围内

依据中国器审中心网站公开文本整理

的相同图形上。图形应至少覆盖沿 y 方向剂量分布最大峰值十分之一的全宽度的区域。对于 CBCT，N×T 是标称射束准直。

注 1：201.102.5.2.3 根据 IEC 60601-2-44:2009/AMD1:2012,203.110 改写。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验——查阅随机文件中剂量分布说明。

201.102.5.2.2.4 灵敏度分布说明

与灵敏度分布关联的图形应在随机文件中给出：

a)对于每个可获得的轴向标称体层切片厚度的灵敏度分布应画出。如果存在多于三个标称体层切片厚度，应至少画出最小，最大和一个中间值的灵敏度分布。

b)对于沿着体层平面垂线的单探测器排 X-IGRT 设备，与配置层厚 T 一起的灵敏度分布，应在与用于头部剂量模体和体部剂量模体的 201.102.5.2.1 要求相应剂量分布相同的图形上提供。

注 1：201.102.5.2.2.4 根据 IEC 60601-2-44:2009/AMD1:2012, 203.111 改写。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验——查阅随机文件中灵敏度分布说明。

201.102.5.2.2.5 CTDIvol 和 DLP 的显示和记录

CTDIvol 值以 mGy 或 cGy 为单位表示，DLP 值以 mGy·cm 或 cGy·cm 为单位表示。反映所选协议要素的两个量，应在扫描序列启动前在控制面板显示。另外，应显示用于 CTDIvol 值测量的模体直径。

所选单位必须与 201.101.3 的辐射单位保持一致。

随机文件应包含基于32cm模体CTDIvol值到基于16cm模体CTDIvol值的转换。转换应包含所有相关CBCT运行条件的组合的转换。随机文件应包含关于如何规定协议要素是头部还是体部模体协议要素的指南声明。

如果任何CBCT运行条件欲在一个扫描序列内改变，则相应的预期CTDIvol值和DLP值应在曝光前显示。每个值应表示预期扫描序列的时间加权平均值。

对于没有预编程移动患者支架的扫描，当对201.3.229 c)计算CTDIvol值用于显示时，n等于预编程旋转数目的最大值。若旋转数目没有预编程，则在扫描中每秒的CTDIvol值应以mGy为单位显示。

在一序列扫描（如包含多次扫描的CBCT模式）后，CTDIvol和DLP值的平均值应在控制面板显示。以上值是通过计算扫描序列的时间加权平均值得到。

扫描后的CTDIvol和DLP的平均值和模体类型应按照ISO 12052的DICOM CT辐射剂量结构报告模板记录。

显示和记录的CTDIvol和DLP值的准确性应在随机文件中规定。

制造商提供的显示和记录的CTDIvol和DLP值可作为型号的代表性数据，不能作为特定X-IGRT设备的测量值。

随机文件应包含201.3.205 b)定义的用于调整L的方法。

注：201.102.5.2.2.5 采用IEC 60601-2-44:2012 Ed. 3.1的203.112。

依据中国器审中心网站公开文本整理

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验——查阅随机文件中 CTDIvol 和 DLP 说明。

B 级型式试验——程序：检查显示和输出信息。

201.102.5.2.2.6 体层切片厚度准确性

所有 CBCT 运行模式下用于提供 201.102.5.2 所规定信息的体层切片厚度准确性说明应在随机文件中提供。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—查阅随机文件中体层切片厚度准确性说明。

201.102.5.2.2.7 用于千伏 CBCT 改变 CBCT 运行条件曝光后的显示

对于千伏 CBCT，在一系列变化管电流扫描后，序列扫描管电流的时间加权平均值应显示。

通过下列检查验证是否符合要求：

B 级型式试验——程序：检查显示器和输出信息。

201.103 IGRT 分析和校正

201.103.1 算法描述

a) 技术说明书应包含用于图像重建和图像配准所有算法的描述。技术说明书应包含算法所考虑的因素，构成计算基础的算法种类和方程式中所有变量限值的说明。

b) 当某一特定计算可选择多种算法时，使用说明书应讨论不同算法的相对优缺点。

c)技术说明书应包含伪影描述。

通过下列检查验证是否符合要求：

a)A 级型式试验—关于图像重建和图像配准说明。

b)A 级型式试验—关于不同算法相对优缺点说明。

c)A 级型式试验—关于伪影声明。

201.103.2 算法准确性

a)对于图像重建和图像配准算法，技术说明书应至少给出一组预定义条件被显示的计算患者偏移算法结果的准确性。上述选择的预定义条件应选择模拟正常使用条件。宜使用那些公开报告或标准中的预定义条件。

注：对于每种输入类型和算法限制，都存在相应的分辨率极限。该要求就是查寻分辨率极限引起的计算值的最终不确定性。

b)为了让责任方能复现定义条件，技术说明书应包含所有必要的描述和数据，或合适的文献，如果这些条件是可公开获取的。技术说明书应包括试验程序，从而便于责任方能进行试验，如何使用所提供的输入数据得到预期结果。

c)使用说明书应为操作者提供关于配准限制的注意事项，并提供特定目的准确性和合理性的目力检查。

通过下列检查验证是否符合要求：

a)A 级型式试验—关于至少一组预定义条件测量数据的算法准确性的说明。

b)A 级型式试验—关于责任方重复预定义条件所需要的必

依据中国器审中心网站公开文本整理

要描述和数据的说明。

c)A 级型式试验—关于配准限制以及准确性和合理性的目力检查的说明。

201.103.3 图像引导的调整和校正

201.103.3.1 离线 IGRT

下列应是 X-IGRT EBE 系统可用的，且由 X-IGRT 设备记录或传送至外部系统：

a)图像配准计算得到的校正；

b)执行图像配准的操作者；

c)IGRT 计算的对患者位置或治疗的调整；

注：IGRT 计算的调整并不一定是 EBE 采用的校正。

d)如果调整在 X-IGRT 设备上批准，执行批准的操作者和被批准的调整。

如不提供记录和通信功能，制造商应在使用说明书中建议责任方确保这样的信息被另一系统记录。

注：另一系统可以是与 X-IGRT EBE 系统通信的系统，如记录与验证系统。

所有的 IGRT 校正值应是 SI 单位且符合 IEC61217 坐标系。

注：本条适用于记录并显示给用户的值。在通信中可使用其他单位，只要是标准通信协议（即 DICOM）中的一部分。

X-IGRT 设备可允许责任方选择采用另一种坐标系方案，若该坐标系与接收外照射设备的坐标系相匹配。

发送到 EBE 的校正应是制造商在随机文件中定义并记录的对照预设立限值检查过的允差。

通过下列检查验证是否符合要求：

A 级型式试验—有关预设立限值的说明；

B 级型式试验—程序：执行 IGRT 工作流，检查记录数据以及与外部系统的通信；

B 级现场试验—程序：执行 IGRT 工作流，检查记录数据以及与外部系统的通信。

201.103.3.2 在线 IGRT

下列应是 X-IGRT 设备上可用的，且由 X-IGRT EBE 系统记录的，或由 X-IGRT 设备提供作为输出至外部系统的数据：

a)图像分析计算的调整；

b)IGRT 计算的对患者位置或治疗的调整；

c)发送至 EBE 或其他外部系统的 IGRT 校正和发生的日期和时间；

注：发送至 EBE 的 IGRT 校正并不一定是 EBE 采用的校正；

d)执行 IGRT 计算校正或覆盖实际校正的操作者。

如果 X-IGRT EBE 系统将上述作为输出数据传输至外部系统，则制造商应在使用说明书中包含责任方保证以上信息被其他系统记录的建议。

注 1：其他系统可以是能与 X-IGRT EBE 系统通信的系统，如：记录与验证系统。

如果 X-IGRT 图像数据被用于治疗辐照期间的监测，则 X-IGRT 设备应具有治疗辐照期间显示参考数据的能力。所有的 IGRT 校正数值应是 SI 单位且符合 IEC61217 坐标系。。

注 2：本条适用于记录并显示给用户的值。在通信中可使用其他单位，只要是标准通信协议

依据中国器审中心网站公开文本整理

（即 DICOM）中的一部分。

X-IGRT 设备可允许责任方选择采用另一种坐标系方案，若该坐标系与接收外照射设备的坐标系相匹配。发送到 EBE 的校正应是制造商在随机文件中定义并记录的对照预先设立限值检查过的允差。应向操作者提供方法，在校正发送给 EBE 之前的任何时候，覆盖从 X-IGRT EBE 系统发送的计算校正。

通过下列检查验证是否符合要求：

a)A 级型式试验—有关预先设立的限值的说明；

b)B 级型式试验—程序：执行 IGRT 工作流并检查记录数据及与外部系统通信。

c)B 级现场试验—程序：执行 IGRT 工作流并检查记录数据及与外部系统通信。

201.103.3.3 实时 IGRT

发送到 EBE 的校正应是制造商在随机文件中定义并记录的对照预先设立限值检查过的允差。X-IGRT 设备应具有传递的联锁信号功能，用于禁止、中断或终止 EBE 的治疗辐照。

X-IGRT 设备应具有如下功能：一旦收到 EBE 发出的指示系统错误、数据超出范围或联锁启动的联锁信号时，自动终止用于成像的 X 射线辐射。

在整个辐照过程中，采集到的图像应和用于比较的参考图像或参考数据一起显示给操作者，直至采集到新的用于 IGRT 计算校正的图像，除非上述图像的采集速率大于 24 帧/秒。对于超过

24 帧/秒的速度采集到的图像，显示帧速率可以是 24 帧/秒。

应向操作者提供方法，在治疗辐照期间的任何时候从 X-IGRT 设备发送中断和终止信号至 EBE。

每次发送 IGRT 校正给 EBE 时，IGRT 设备应包含下列，且由 IGRT 设备记录或由 IGRT 设备将其作为输出数据通信至外部设备：

a)启动实时 IGRT 的操作者；

b)图像分析计算的调整和相关图像；

cIGRT 计算的患者位置或治疗的调整；

d)发送至 EBE 的 IGRT 校正；

注：发送至 IGRT 的校正并不一定是 EBE 采用的校正。

e)执行手动调整或覆盖校正的操作者；

f)应用摆位校正的时间。

如果 X-IGRT 设备将上述作为输出数据传输至外部系统，则制造商应在使用说明书中包含责任方保证以上信息被其他系统记录的建议。

注：其他系统可以是能与 X-IGRT 设备通信的系统，如：记录与验证系统。

所有的 IGRT 校正值应是 SI 单位且符合 IEC61217 坐标系。在通信中可使用其他单位，只要是标准通信协议（即 DICOM）中的一部分。

X-IGRT 设备可允许责任方选择采用另一种坐标系方案，若该坐标系与接收外照射设备的坐标系相匹配。

依据中国器审中心网站公开文本整理

通过下列检查验证是否符合要求：

a)A 级型式试验—有关预先设立的限值说明；

b)B 级型式试验—程序：执行 IGRT 工作流并检查记录数据及与外部系统通信。

c)B 级现场试验—程序：执行 IGRT 工作流并检查记录数据及与外部系统通信。

203 诊断 X 射线设备辐射防护

对于千伏 X-IGRT 设备，除下述内容外，IEC 60601-1-3:2008 适用：

203.4 通用要求

203.4.1 符合性声明

替换：

对于 X-IGRT 设备或其子组件，如果符合 IEC 60601-1-3，则随机文件应给出说明：X 射线 IGRT 设备…++)IEC 60601-2-68:2013 ++) 型式标记

通过检查随机文件检查验证是否符合要求。

203.6 辐射管理

203.6.2 启动和终止辐照

203.6.2.1 正常启动和终止辐照

替换：

成像期的首次加载应由需要操作者操作的控制措施启动。操

作者应能随时终止加载。任何能够启动X射线管加载的控制应能防止非预期的动作，使用与X射线设备预期用途兼容的方法。

通过检查和适当的功能试验验证是否符合要求。

203.6.3 辐射剂量和辐射质

替换：

203.6.3.1 辐射剂量和辐射质的调整

应能限定患者辐射剂量并符合X射线设备预期用途。应能在合理范围内调整辐射质并符合X射线设备预期用途。

通过检查和功能试验验证是否符合要求。

203.6.3.2 辐射输出的可重复性

随机文件应说明辐射输出的可重复性。通过检查随机文件验证是否符合要求。

203.6.4 操作状态指示

203.6.4.1 所选X射线源组件的指示

替换：

当X射线设备可选择一个以上X射线源组件和/或X射线成像装置时，在X射线源组件加载前，应在控制面板上提供所选X射线源组件和/或X射线成像装置的指示。

通过检查验证是否符合要求。

203.8 X射线束范围的限制和X射线野和图像接收区域的关系

203.8.4 焦点外辐射的限制

依据中国器审中心网站公开文本整理

替换：

焦点外辐射对 X 射线图像接收器和患者剂量的贡献应限制在可接受水平。焦点外辐射的可接受水平应由风险管理决定并在随机文件中说明。

注：减少焦点外辐射的最重要一个方法是限制靠近焦斑的辐射束。

203.10 X 射线束在患者和 X 射线图影像接收器之间的衰减

203.10.2 随机文件中的信息

替换：

随机文件应说明患者和 X 射线图像接收器之间构成 X 射线设备部件的每一插入物的衰减当量的最大值。对于规定与附件、或者与不属于同一或其他 X-IGRT 设备的其他物件组合使用的 X-IGRT 设备，使用说明书应包含说明，注意位于 X 射线束中的物质可能会引起不良效应（如患者支架装置的部件）。

通过检查随机文件验证是否符合要求。

203.11 剩余辐射的防护

并列标准中的 11 不适用。

203.13 杂散辐射的防护

并列标准中的 13 不适用。

206 适用性

除下述内容外，IEC 60601-1-6:2010 和 IEC 60601-1-6:2010/AMD1:2013 适用。

补充：

注：虽然不可能将 IEC 60601-1-6:2010 追溯适用于已有的 ME 设备和已过上述鉴定阶段的设备，但现有设计和过程控制数据的检查可能会提供实质性的验证。

附录XII

相关标准

GB 4793.1-2007 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分 通用要求

GB 7247.1-2012 激光产品的安全 第 1 部分：设备分类、要求和用户指南

GB 9706.1-2007 医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求

GB 9706.3-1997 《医用电气设备 第 2 部分：诊断 X 射线发生装置的高压发生器安全专用要求》

GB 9706.11-1997 《医用电气设备 第二部分：医用诊断 X 射线源组件和 X 射线管组件安全专用要求》

GB 9706.12-1997 《医用电气设备 第一部分：安全通用要求 三.并列标准 诊断 X 射线设备辐射防护通用要求》

GB 9706.14-1997 《医用电气设备 第 2 部分：X 射线设备附属设备安全专用要求》

GB 9706.15-2008 医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求 并列标准 医用电气系统安全要求

GB 9706.18-2006 医用电气设备 第 2 部分 X 射线计算机体层摄影设备安全专用要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

GB/T 17856-1999　放射治疗模拟机 性能和试验方法

GB/T 18987-2003　放射治疗设备 坐标、运动与刻度

YY 0505-2012 医用电气设备 第1-2部分:安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验

YY 0310-2005 X射线计算机体层摄影设备通用技术条件

YY 0637-2013 医用电气设备 放射治疗计划系统的安全要求

YY 0721-2009　医用电气设备 放射治疗记录与验证系统的安全

YY 0775-2010　《远距离放射治疗计划系统 高能X(γ）射束剂量计算准确性要求和试验方法》

YY/T 0106-2008　医用诊断X射线机通用技术条件

YY/T 0723-2009 医用电气设备 医学数字影像和通讯（DICOM）-放射治疗对象

YY/T 0736-2009 医用电气设备 DICOM在放射治疗中的应用指南

YY/T 0888-2013 放射治疗设备中X射线图像引导装置的成像剂量

YY/T 0889-2013 调强放射治疗计划系统 性能和试验方法

YY/T 0890-2013 放射治疗中电子射野成像装置 性能和试验方法

IEC 60601-2-64：2014 Particular requirements for the basic

safety and essential performance of light ion beam medical electrical equipment

IEC 60601-2-68:2014 《Medical electrical equipment–Part 2-68: Particular requirements for the basic safety and essential performance of X-ray-based image-guided radiotherapy equipment for use with electron accelerators,light ion beam therapy equipment and radionuclide beam equipment》

注：

本指导原则引用的国际标准被转化为国家/行业标准时，将被国家/行业标准替代。本指导原则引用的标准有新版本发布实施时，将被新版标准替代。

本指导原则附录III参考了 IEC 62667《轻离子束治疗系统性能指标要求》草稿的内容，为了和 IEC 标准的名称保持一致，保留了“轻离子”的说法。附录 X 参考了 IEC 60601-2-64：2014《医用电气设备：轻离子束医用电气设备的基本安全和基本性能专用要求》的内容，附录 XI 参考了 IEC 60601-2-68《放射治疗 X 射线图像引导设备的基本安全和基本性能专用要求》的内容。为了和 IEC 标准的条款号对应，便于企业引用和技术审评，附录III、附录 X、附录 XI 保留了原国际标准的格式。上述国际标准正在转化为国家/行业标准，国家/行业标准发布后将替代本指导原则相应内容。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

乙型肝炎病毒基因分型检测试剂
技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus，HBV）基因分型检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对乙型肝炎病毒基因分型定性检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导性文件，不涉及注册审批等行政事项，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

我国2006年乙型肝炎流行病学调查表明，我国1—59岁一般人群乙型肝炎表面抗原（Hepatitis B surface antigen，HBsAg）携带率为7.18%，5岁以下儿童的HBsAg仅为0.96%。据此推算，我国现有的慢性HBV感染者约9300万人，其中慢性乙型肝炎患者约2000万例；由于不同的乙型肝炎病毒基因型对现有药物治疗可能

存在不同的治疗响应，乙型肝炎病毒分型基因检测在慢性乙型肝炎患者治疗中的作用正被越来越多人所关注。

根据HBV全基因序列异质性≥8%的界线，可将其分为不同的基因型。目前，已鉴定的HBV基因型有A—I九种，基因型与血清亚型之间的关系已被清晰论证。基因序列的单个核酸的变化即可能改变血清亚型，但血清亚型不能反映基因的差异。通过对HBV全序列分析发现，在不同基因型之间S区段异质性最大，而型内S区段的异质性最小，从而也可以根据S区基因序列异质性≥4%的标准区分不同的基因型。在此基础上，发展了一系列简单、准确的分型方法，推动了HBV基因型的流行病学及临床相关研究。

基于现阶段研究，在我国HBV以C型和B型为主。HBV基因型与疾病进展和干扰素α治疗效果有关。与C基因型感染者相比，B基因型感染者较早出现乙型肝炎e抗原（hepatitis B e antigen，HBeAg）血清学转换，较少进展为慢性肝炎、肝硬化和原发性肝细胞癌；并且HBeAg阳性患者对干扰素α治疗的应答率高于C基因型；A基因型患者应答率高于D基因型。其他基因型与疾病谱的关系还未有特殊发现。但是，由于基因型分布不均衡和样本大小的影响，还需要作多中心大样本的研究方能进一步了解基因型与疾病谱之间的关系。

HBV基因型的分布具有明显的地理学特点，大体上如下：

A基因型主要流行于美国及北欧国家；B和C基因型主要分布在亚洲及远东地区；D基因型在世界各地均有发现，但主要分布于地中海地区；E基因型仅限于非洲；F基因型则分布在中美洲；G、H、I及J型基因型的地理分布尚不清楚。随着时间的推移，新的

依据中国器审中心网站公开文本整理

基因型可能会被陆续发现。

HBV 基因分型检测试剂是指利用包括分子生物学相关方法在内的核酸检测技术，以 HBV 基因序列为检测靶标，对人血清、血浆等样本中的 HBV 不同基因型进行体外定性检测的试剂。结合临床表现和其他实验室指标，可作为乙型肝炎感染者临床诊疗的辅助指标之一。

本指导原则适用于基于实时荧光（polymerase chain reaction，PCR）方法的 HBV 基因分型检测试剂，其他方法学的定性检测方法可参照本指导原则，但应根据产品特性确定其中具体内容是否适用，如不适用，应另行选择符合自身方法学特性的技术要求或评价方法。本指导原则适用于进行产品注册和相关许可事项变更的产品。其他未尽事宜（包括产品风险分析资料等），应当符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）（以下简称《办法》）等相关法规要求。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及不同基因型检出能力等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。若尚无同类产品批准上市，则应详细对该产品的有效性及安全性进行论述，说明理论依据。

提交的资料应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂注册

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44号）的相关要求。

（二）主要原材料研究资料

应提供主要原材料如引物、探针、企业参考品的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准等相关研究资料。若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须相对稳定，并提交工艺验证报告；如主要原材料购自其他供货商，应提供的资料包括：供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。主要包括以下内容：

1.核酸分离/纯化组分（如有）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

2.PCR和组分的主要原料（包括引物、探针、各种酶及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验研究资料，主要包括以下内容：

2.1 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核苷酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP和dTTP，对纯度、浓度、保存稳定性等的验证资料。

2.2 引物

由一定数量的碱基构成的特定序列，通常采用（Deoxyribonucleic acid，DNA）合成仪人工合成，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）或其他适宜方法纯化。需提供对分子量、纯度、稳定性、功能性实验等的验证资料。如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如PAGE电泳结果或高效液相色谱法（HPLC）分析图谱。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.3 探针

特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）或其他适宜方法纯化，在 5’-端(和/或 3’-端)进行标记，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化，纯度应达到 HPLC 纯。应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 HPLC 分析图谱，应对探针的分子量及标记的荧光素进行核实，并进行功能性试验验证。

2.4 酶

DNA 聚合酶，应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性，如：94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性；尿嘧啶糖基化酶（UNG），具有尿嘧啶糖基化活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性，应对酶活性有合理验证。如使用其他工具酶，应提供其详细的研究资料。

2.5 核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无 DNase 和 RNase 污染。

2.6 企业内部参考品及试剂内对照（质控品）：

由于乙型肝炎病毒不易培养，制备相应的参考品及质控品时，参考品设置建议采用灭活病毒的血清/血浆。并且参考品及质控品与被测临床样本在整个试验过程中应保持相同的检测方式。

企业内部参考品以及质控品设置必须客观合理，能够充分评价产品的质量。应采用金标准或其他方法对企业内部参考品以及质控品中物质成分进行确认。

2.6.1 阳性参考品及阳性质控品

阳性参考品应包含试剂盒所能检测的所有基因型(所有的单基因型以及所有的重组基因型)，每个基因型应设置不同浓度水平，应能满足验证产品性能的需要，至少设置两个浓度水平（弱阳性、中或强阳性)；常见基因型（如B型、C型）阳性参考品设置建议采用灭活病毒的血清/血浆。其他基因型阳性参考品设置可采用模拟临床样本。对于阳性参考品的获取方式建议使用金标准的方法或同类方法或者其他能证明问题的方法进行确认。

阳性质控品应包含目标靶基因，用于监控整个检测过程，包括：核糖核酸提取，基因扩增和检测。阳性质控品作为单独检测过程，用于模拟患者样本，用于与患者样本进行同时检测。

2.6.2 阴性参考品及阴性质控品

可采用经确认无目标靶基因的序列的样本。阴性参考品及阴性质控品对照物可反映非特异扩增或检测过程，当不存在目标序列时不会得到相关信号。阴性参考品设置建议采用灭活的血清/血浆。阴性质控品应参与样本核酸的平行提取，对假阳性结果进行质量控制。

2.6.3 灵敏度参考品（检测限参考品）

灵敏度参考品是评价产品检测能力的重要工具，对于定性产品来说，其设计的合理性显得非常重要。在基因型设置方面，应包括试剂盒所包含的所有基因型。在浓度设置方面，应采用核酸定量的方法对该参考品进行定量检测，明确被测物的具体量值，设置浓度应接近产品最低检出限。

2.6.4 精密度参考品

精密度参考品应反映产品检测的重复性以及重复检测的稳定性，该部分参考品应采用临床样本作为精密度参考品，需包括

依据中国器审中心网站公开文本整理

阴性、弱阳性、中或强阳性三个浓度水平的精密度验证。

2.6.5 内对照（内标）

与目标靶基因平行提取，扩增；用于对检测管内抑制物造成的假阴性结果进行质量控制。内对照（内标）可采用竞争性或非竞争性的引物设置。

2.6.6 其他需要注意问题

如单个产品检验原理为两种方法学或多种方法学联合检测的方法，应对产品中每种方法学均设置参考品及质控品，用于对不同方法学的质量监控，例如：检测原理为 PCR-杂交方法联用，在这种情况下，不仅需在 PCR 环节设置参考品及质控品对扩增过程进行质量控制；同时在基因探针杂交环节也必须设置质控程序对杂交过程进行质量控制。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

基本生产工艺主要包括：配制工作液、半成品检定、分装和包装。配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对 pH、电导率等关键参数进行有效控制。

生产工艺研究的资料应能对反应体系涉及到的基本内容，如样本类型、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法、质控方法、稳定性和有效期，提供确切的依据，主要包括以下内容：

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。

2.反应原理介绍。

3.基因位点选择、PCR 方法学特性介绍。

4.DNA 提取纯化方法优化，建议包含纯化步骤，内标、质控品均应全程参与提取纯化，不建议采用煮沸法进行 DNA 提取。

5.确定最佳 PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度、样本量、加样量及反应体积等。

6.确定 PCR 各阶段温度、时间及循环数的研究资料。

7.对于基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）确定的研究资料。

8.不同适用机型的反应条件的对比分析，如果有差异应分别详述。

如单个产品检验原理为两种方法学或多种方法学联合检测的方法，例如：检测原理为 PCR 方法和基因探针杂交方法联用。应在上述 1 至 8 项基础上完善以下工作：

1.主要生产工艺及反应原理介绍。

2.杂交膜条的制备工艺。

3.确定最佳杂交反应体系的研究资料，包括酶浓度、探针浓度、样本量、加样量及反应体积等。

4.确定杂交各阶段温度、时间的研究资料。

5.交叉污染和携带污染研究。

该类产品适用于检测乙型肝炎病毒感染人群，在临床检测中发现，部分临床样本会出现高浓度的乙型肝炎病毒载量。这部分临床样本在提取过程中增加了交叉污染及携带污染的可能性。在核酸提取过程中，从而导致假阳性的结果。

如产品配套采用自动提取设备提取 DNA，在携带污染试验中，建议将高浓度阳性（病毒浓度至少不低于 10^8IU/mL）样本与阴性样本在同一待提取反应板中连续交替排列并应进行不少于 5 轮上

依据中国器审中心网站公开文本整理

述提取研究。建议试验使用的高阳性样本水平应接近该产品检测能力的上限。以邻近高阳性样本的阴性样本的阴性结果对比未邻近高阳性样本的阴性结果，评估携带和交叉污染的影响。

如产品检测原理中涉及开管检测过程，如自动化膜条杂交仪，应参照该项要求进行验证。

（四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、内控标准、实验数据、统计分析等详细资料。如有相应的国家参考品，应在分析性能评估阶段采用国家参考品对产品性能进行验证。建议着重对以下分析性能进行研究：

1.阳性/阴性参考品符合率

所有基因型别的阳性参考品均应按要求检出阳性，考虑到浓度梯度的不同，应对各水平阳性参考品设置相应 Ct 值的限制；阴性参考品应按要求检出为阴性。

2.最低检测限（分析灵敏度）

建议采用 95%（n≥20）的阳性检出率作为最低检测限确定的标准，应明确各基因型的最低检出限。申报试剂应在最低检出限或接近最低检出限的病毒浓度对说明书描述的所有基因型进行验证。

3.分析特异性

3.1 交叉反应

用于 HBV DNA 分型检测试剂交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面可能性：

3.1.1 核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状的其他病原体。

3.1.2 申报产品中不同基因型以及乙型肝炎病毒其他基因型对被检测基因型的影响。对于难以获得的基因型，可采用针对该基因型构建的质粒或其他基因工程产品进行交叉验证。

3.1.3 建议用高浓度的病原体对乙型肝炎病毒核酸阴性样本进行交叉反应的验证。申请人应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属/型别和浓度确认等试验资料。

3.2 干扰物质

潜在的干扰物质主要包括：内源性干扰物质和外源性干扰物质。

3.2.1 内源性干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、甘油三酯、胆红素等。

3.2.2 外源性干扰物质：常用抗凝剂，临床常用抗病毒药物如：干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定等对检测结果的影响。

3.2.3 建议在病毒的检测临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测。干扰物浓度的分布应覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度。应注明不同干扰物质对被检测物质无干扰的最高限值。对于不易收集的干扰物质浓度样本可使用临床模拟样本进行调节。

4.精密度

精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

具体实验方法可以参考相关的国外或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

4.1 用于精密度评价的样本浓度水平应至少包含阴性、弱阳性和强阳性三个水平。

4.2 合理的精密度评价周期，例如：为期至少 20 天的连续检测，每天至少由 2 人完成不少于 2 次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

5.基因混合型的研究

该部分研究主要包括两个目的：一是申报试剂检测不同浓度混合型的能力。申请人应设置不同浓度比例的混合型进行验证。二是申报试剂在判读结果时，是否能够有效区分基因重组型和基因混合型。申请人应设置不同浓度的基因重组型与不同混合比例的基因混合型进行验证。

因理想的不同浓度比例基因混合型样本在临床单位中难以收集，申请人可以使用临床模拟样本进行验证。该部分样本建议用核酸测序明确样本中包含的所有基因型序列，同时应使用核酸定量的方法确定不同基因型的浓度。

如申报产品的结果判读无法有效区分基因混合型与基因重组型，应在产品说明书中进行注明。

6.HBV 核酸分离纯化

病毒 DNA 提取主要有以下目的：富集目的基因浓度、保证目的基因序列的完整性、增加 PCR 模板溶液均一性、去除 PCR 抑制物，是决定 PCR 成败的重要因素之一。企业应对核酸提取的环节做详细的验证。

（五）阳性判断值或参考区间确定资料

阳性判断值确定资料主要指对核酸检测的 Ct 值进行确认，建议申请人对申报产品用于结果判断的临界值予以确认。参考值范围研究资料样本来源应考虑不同年龄、型别、地域等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。如存在参考值灰区，应提供灰区的确认资料。如采用其他方法对阳性判断值进行确认研究，应说明这种方法的合理性。对于此类试剂，正常人群及其他患病人群中一般不应检出 HBV 基因型。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性及冻融次数限制等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

应对样本稳定性进行研究，主要包括室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样

依据中国器审中心网站公开文本整理

本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】项中进行详细说明。

（七）临床试验

1.试验方法

乙型肝炎病毒基因分型核酸检测试剂目前主要供临床医护人员对慢性乙型肝炎患者设置临床治疗方案提供参考依据。随着乙型肝炎基因型与肝炎病情关系的研究工作不断深入，研究方法不断改进，新的研究成果可能将被转化应用于临床工作中。如乙型肝炎病毒基因分型核酸检测试剂用于新的临床用途，应根据新的临床用途特点设置具有针对性的临床试验研究方案。

参比方法的选择可以考虑以下几方面：

1.1 如已有同类产品上市，可以选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。应充分考虑已上市同类试剂的型别选择、靶序列选择、分析灵敏度等特性，确保考核试剂与申报试剂具有明确可比性。

1.2 申请人亦可采用核酸序列测定方法作为此类试剂临床试验研究的参比方法，验证考核试剂检测结果与核酸序列测定（测序）结果之间的一致性情况。临床试验报告中应对选用的测序方法做详细介绍。

申请人应提供以下关于测序部分的详细试验资料，需有临床试验单位签章确认：

1.2.1 测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

1.2.2 测序方法所用引物相关信息，如基因区段选择，分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应合理涵盖考核试剂扩增的靶核酸区段、位点、及所有突变类型。

1.2.3 对所选测序方法的分析性能进行合理验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与申报试剂的相关性能进行适当比对分析。

1.2.4 测序方法应建立合理的阳性质控品和阴性质控品对临床样本的检测结果进行质量控制。

1.2.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

2.临床试验机构的选择

临床试验机构应获得国家食品药品监督管理总局资质认可。建议申请人在选择临床试验机构时，应考虑试验机构之间的地域代表性，临床试验机构应具有分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证实验数据的准确性及可重复性。

3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的方案。各临床试验机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机

依据中国器审中心网站公开文本整理

构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉试验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床试验都应记录在案，并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各临床试验机构选用的对比试剂应一致，以便进行合理的统计学分析，同时方案中应明确写明对于对比试验研究中测定结果不符的样本进行确认试验的第三方试剂或方法。

4.临床试验对象选择

4.1 基因型方面的考虑

HBV 病毒为 DNA 病毒，其基因具有显著的多样性，不同的地区和民族，HBV 流行的基因型不同。境内流行的 HBV 基因型主要为 B 型、C 型，部分地区存在少数 D 型，以及重组型基因 B/C 型，B/D 型，C/D 型等。而且，HBV 基因型具有一定的地域差异，不同地区流行的 HBV 基因型也不尽相同。因此，在选择 HBV 感染者病例时，首先应根据 HBV 流行的情况，选择能代表我国不同地区流行基因型的 HBV 感染者病例，以对试剂检测我国流行的 HBV 病毒的能力进行客观科学的评价，选择的基因型应包括上述三种主要的基因型。

4.2 病例选择及样本类型

应涵盖注册申报试剂所声称的所有基因型，应选择部分干扰样本（交叉反应样本），比较干扰组和病例组结果，以便对申报产品的临床性能做出科学的分析。临床试验所需样本总例数不少

于500例，其干扰组例数的选择以不超过总临床样本数的10%为宜。对于B型及C型基因型临床样本，应满足每种基因型不少于200例临床样本；对于D型基因型及其他基因型临床样本，建议每种不少于30例阳性病例。每种基因型临床样本应来源于乙型肝炎病毒核酸检测阳性的患者。如注册申报试剂中包含其他基因型，应结合这部分基因型在我国的流行病学特点，临床应用情况等综合因素，对其临床有效性进行科学评估。

在样本选择时，应注重患者来源的不同地域性，不同病情进展，不同药物治疗方案等。对于干扰组样本的选择，应考虑到在检测过程中容易产生干扰，可能造成假阳性/假阴性的情况，以从临床角度考察其分析特异性。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、不同基因型阴性/阳性符合率等。对于本类产品对比试验的等效性研究，常选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表x2检验或kappa检验以验证两种试剂定性结果的一致性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果有无明显统计学差异。在临床试验方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有不一致的样本，如有必要，应采用临床上公认较好的第三种同类试剂或参考方法对结果进行确认，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。

依据中国器审中心网站公开文本整理

7.临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的要求，临床试验总结报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述：

7.1 临床试验总体设计及方案描述

7.1.1 临床试验的整体管理情况、临床试验机构选择、临床试验主要研究人员简介等基本情况介绍；

7.1.2 病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准；

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

7.2 临床试验具体情况

7.2.1 临床试验所用产品的名称、批号、有效期及所用机型等信息，以及对比试验产品的注册情况；

7.2.2 对各临床试验机构的病例数、年龄分布情况进行综合分析，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比；

7.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、质控品运行情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估；

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

7.3 统计学分析

7.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改；

7.3.2 阳性符合率、阴性符合率、总体符合率；

7.3.3 以交叉多格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行多格表 x 2 检验或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。应明确将每种基因型单独进行统计。

7.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床试验有无特别说明，最后得出临床试验结论。

（八）产品技术要求

拟定产品技术要求应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的相关规定。申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下,根据申请人产品研制、前期临床评价等结果,依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《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）的有关要求编写。内容主要包含产品性能指标和检验方法。第三类产品技术要求中还应当以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。

附录中应将待测靶基因的基因位点、引物/探针设计及来源、参考品设置、来源及验证情况、各种酶的来源、特性及验证等重点内容予以明确。

乙型肝炎病毒基因分型检测试剂的产品技术要求应主要包括以下性能指标：物理性状、阴/阳性参考品符合率、精密度、

依据中国器审中心网站公开文本整理

最低检测限等。阳性参考品主要考察对试剂盒覆盖范围内不同基因的检测符合性，阴性参考品则重点对申报试剂的分析特异性进行验证。

（九）注册检验

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检验机构进行连续3个生产批次样品的注册检验。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检验时应采用相应的国家标准品进行检验；对于目前尚无国家标准品的项目，生产企业应建立自己的参考品体系并提供相应的内部参考品。

（十）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、实验方法、检验结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求。境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译应准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，明确乙

型肝炎病毒（HBV）基因分型检测试剂说明书的重点内容，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】

应至少包括以下内容：

1.1 试剂盒用于体外定性检测已明确为乙型肝炎病毒核酸阳性患者的血清、血浆等样本中乙型肝炎病毒基因型。辅助医疗专业人员了解病人的乙型肝炎病毒基因型感染情况以及确定适当的治疗方法。

1.2 乙型肝炎病毒基因分型试剂的基因型应至少包括B型、C型、D型，如果申请人略去上述任意一种推荐的基因型，应给出合理的解释。

1.3 适用人群：确诊的慢性乙型肝炎病毒感染者。

1.4 简要介绍乙型肝炎病毒基因型的特征，包括不同基因型的特征、不同基因型常见亚型、不同基因型在地域及人群中的分布情况、不同基因型在临床的应用特点。

1.5 强调该试剂盒检测结果仅供临床参考，不应作为治疗药物调整的唯一依据，临床医生应结合患者病情及其他实验室检测指标等因素对患者治疗进行综合判断。

2.【检验原理】

2.1 对试剂盒检测能够覆盖的所有被检测的基因型进行详细描述（靶序列长度及来源区段、基因型类型及相关特征等），对引物及探针设计简介、不同样品反应管组合、对照品设置及荧光信号检测原理等进行逐项介绍。

2.2 核酸提取纯化的方法、原理等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.3 试剂盒技术原理的详细介绍，建议结合适当图示进行说明。如反应体系中添加了相关的防污染组分（如 UNG 酶），也应对其作用机理作适当介绍。

3.【主要组成成分】

3.1 详细说明试剂盒内各组分的名称、数量、比例或浓度、稳定性等信息，阴性/阳性对照品（或质控品）可能含有生物源性物质的组分，应说明其生物学来源、活性及其他特性；说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

3.2 试剂盒中如不包含该项检测必需的组分，说明书中应列出相关试剂/耗材的名称、注册证号（如有）及其他相关信息。

3.3 如果试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分，则应在此注明经验证后推荐配合使用的商品化核酸分离/纯化试剂盒的生产企业、产品名称、注册证号（如有）以及配套仪器等详细信息。

4.【适用机型】

注明所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

5.【储存条件及有效期】

说明试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等，应标明具体的储存条件及效期。

6.【样本要求】

6.1 样本收集要求：如采集时间、采集顺序等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。结合临床需要并参照慢性乙型肝炎防治指南（现行版）相关要求。

6.2 血液样本应当说明对采血管及抗凝剂的要求：明确样本类型、采血管和抗凝剂，其他样本应说明样本采集、处理及保存方式。

6.3 样本处理、运送及保存：对血液样本离心条件的要求，核酸提取前的预处理、运送条件、保存条件及期限（短期、长期）等。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温，冻融次数的要求。如有需要应对高于检测范围的样本稀释方法进行规定。

7.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

7.1 试剂准备及配制方法、注意事项。

7.2 详述待测样本、质控品核酸提取的条件、步骤及注意事项。

7.3 核酸提取/纯化方法的详细介绍。

7.4 扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

7.5 PCR 各阶段的温度、时间设置、循环设置及相关注意事项。

7.6 仪器设置：特殊参数、结合探针的荧光素标记情况对待测基因及内标的荧光通道选择。

7.7 基线、循环阈值（Ct 值）的选择方法。

8.【阳性判断值或者参考区间】

该类产品用于定性检测，Cut-off 值是检测试剂有效区分检测结果阳性和阴性的标准，如产品检测原理为荧光 PCR 法。Cut-off 的描述包括基线的确定方法和循环阈值（Ct 值）的要求。除 Ct 值要求外，对于接近 Cut-off 值的弱阳性结果或者接近

依据中国器审中心网站公开文本整理

Cut-off 值的阴性结果建议结合扩增结果的 S 形曲线对结果进行判断。

9.【检验结果的解释】

结合阳性对照、阴性对照以及反应管中靶基因和内标的检测结果（Ct 值），对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。如存在检测灰区，应对灰区结果的处理方式一并详述。建议将不同结果的典型性图谱纳入说明书中，便于用户对结果的读取。

10.【检验方法的局限性】

10.1 该产品仅用于乙型肝炎病毒核酸检测阳性患者的临床样本检测。

10.2 该产品仅用于不同基因型的定性检测，不适用定量检测。

10.3 该产品未包含全部乙型基因型别。该产品仅用于产品说明书预期用途所包含的已知基因型的检测，不适用其他基因型及未知基因型的检测。因此，当本试剂盒检测结果为阴性时，并不能排除被检测者带有乙型肝炎病毒的其他基因位点。

10.4 如申报产品因产品原理导致无法对乙型肝炎病毒不同基因型混合样本和重组型样本进行区别，应在产品说明书中进行注释，帮助医疗专业人员对检测结果进行客观认识。

10.5 模板DNA 质量将影响该产品检测结果。模板DNA 的质量可能受样本来源、采集过程、运输条件、样本处理等因素影响，同时也受DNA提取方法、PCR 仪类型、操作环境以及当前分子生物学技术的局限性等的限制，可能导致出现假阳性和假阴性的检测结果。使用者须了解检测过程中可能存在的潜在风险。

10.6 该产品以乙型肝炎病毒基因上的特定DNA 片段为检测靶标，如试剂盒引物与探针结合区出现基因突变，导致检测结果异常，将影响检测结果解释。

11.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

11.1 最低检出限：说明试剂不同样本类型及不同基因型的最低检出限，简要介绍最低检出限的确定方法以及对最低检出限验证所采用的基因型。如不同基因型之间最低检出限不同，应分别列出。

11.2 精密度/重复性：精密度参考品的组分、浓度及评价标准、评价结果。

11.3 特异性：

11.3.1 交叉反应：

易产生交叉反应的其他病原体以及乙型肝炎病毒其他基因型的验证情况，建议以列表的方式表示经过交叉反应验证的病原体名称、型别、浓度等信息。

11.3.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响。

11.3.3 药物影响：常用抗病毒药物、干扰素等对检测结果的影响，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

11.3.4 对比试验研究（如有）：简要介绍对比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

12.【注意事项】

应至少包括以下内容：

12.1 如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在

依据中国器审中心网站公开文本整理

感染性的警告。

12.2 临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》等有关分子生物学实验室、临床基因扩增实验室的管理规范执行。

三、名词解释

基因型：是指根据不同个体基因序列之间的规律性差异而分成的不同类型，用来描述基因本身的特征。基因型分析可鉴定个体或病毒毒株之间的差异。

四、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

附件

影像型超声诊断设备新技术注册技术审查指导原则

本指导原则是对影像型超声诊断设备中部分新型技术的一般要求，申请人/制造商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，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人/制造商和审查人员的指导性文件，但不包括审评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他方法，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。本指导原则是对注册申报资料具体内容要求有关的其他文件的补充。影像型超声诊断设备的注册申请还应参考《影像型超声诊断设备（第三类）产品注册技术审查指导原则》。

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，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

一、范围

本指导原则适用于具有三维成像、造影成像、弹性成像功能的影像型超声诊断设备。其中弹性成像不包含本指导原则“二、

依据中国器审中心网站公开文本整理

技术简介”“（三）弹性成像”中所述的外来声能量弹性成像方法。各功能基本情况见本指导原则“二、技术简介”。本指导原则不包含临床评价要求。

由于技术不断更新，实际技术可能与本指导原则所介绍内容存在一定差异，可参考本指导原则中适用的部分。

二、技术简介

（一）三维成像

1．成像原理

三维超声成像的基本原理为：将采集的一系列二维超声断面用叠加的方法构成人体器官的三维图像。三维超声成像分为静态三维超声成像和实时三维超声成像 (也称为四维超声成像)。

（1）静态三维超声成像

利用现有的二维超声成像，事先规定好探头的移动轨迹，扫查过程中在记录二维图像的同时记录每幅图像的几何位置，将两者信息存入超声诊断仪或外部计算机系统，然后由相应的软件重构三维图像。根据夹持探头的方式不同，分为自由臂三维超声成像和机械定位三维超声成像。

自由臂三维超声成像：医生手持 B 超探头做检查，系统随时跟踪探头的位置和方向。这样的系统可以让医生根据需要选择扫查的方向，并能在移动探头的过程中自动适应体表形状的变化。这就是自由臂三维超声成像系统（也称为 Free-hand 系统）。要求操作人员均匀、平稳地移动探头，根据移动的距离和花费的时间

来估计出二维平面的间隔，然后重构出三维图像。更好的方法是通过二维图像中斑点模式和图像特征的相关分析，来跟踪探头的移动。这种方法可以大致地指示人体内部的结构，但是不能用来做准确的测量。更精确的方法是使用位置传感器获得一系列位置已知的二维图像重构出三维图像。

机械定位三维超声成像：利用适当的机械定位系统按照规定好的移动轨迹移动二维 B 超探头，扫查过程中在记录二维图像的同时记录每幅图像的几何位置，将两者信息存入超声诊断仪或外部计算机系统，然后由相应的软件重构三维图像。

（2）实时三维超声成像

静态三维超声成像采集一个三维图像(数据)需几秒或几分钟，病人呼吸、心跳等原因会引起的伪像或失真。缩短数据采集的时间，一秒钟采集几个到几十个三维图像，称为实时三维超声成像。根据探头分为机械扫查实时三维超声成像和电子扫查实时三维超声成像。

机械扫查实时三维超声成像：由马达驱动的旋转机构带动二维 B 超探头以一个转轴为中心摆动，将采集的一系列二维断面图像数据和相应的间隔角度数据(断面间的间隔通常不等同)组成一个三维图像数据，系统后端做三维重建。不断重复，从而得到实时更新的三维图像。

电子扫查实时三维超声成像：用二维面阵探头，也就是用二维相控阵实现声束在空间的偏转，直接采集三维数据。通常二维

依据中国器审中心网站公开文本整理

面阵探头由几十乘几十个阵元或几十乘上百个阵元组成二维阵列。由于没有机械旋转机构摆动速度的限制，可实现更高的图像更新频率。

2．临床应用

（1）与患者的接触部位：皮肤、粘膜、脏器表面等。

常用三维探头的接触部位为皮肤，术中扫描时接触的部位为脏器表面，经食道 4D 探头和经腔 4D 探头的接触部位为粘膜，血管内 4D 探头的接触部位为血管壁和血液。

（2）成像的人体部位：四肢、乳腺、直肠和肛管、腹腔及盆腔脏器、胎儿/胎儿心脏、成人心脏、新生儿/新生儿心脏等。

（3）临床应用及价值

静态自由臂三维超声成像可用于浅表大器官的成像，常用于肌腱扫查，可直观显示肌腱损伤。

静态机械定位三维超声成像现多用于乳腺扫查和直肠肛管扫查。

机械扫查实时三维超声成像常用于胎儿三维成像，成人/胎儿心脏三维成像。

电子扫查实时三维超声成像常用于成人/胎儿心脏三维成像，胎儿三维成像。

（二）造影成像

1．成像技术

超声造影成像的基本原理为：造影剂经静脉注射进入血液循

环，利用超声系统来探测造影剂的信号。超声造影剂对声波的强反射大大增强了血流信号，使得原来不能被一般超声检测到的微小血管信号变得可以被检测。

在目前通用的超声造影成像中，声波的发射能量机械指数低（Low MI），从而保证造影剂能够持续几分钟时间而不被发射脉冲击破。病人的扫查可以在这个时间内完成。一般机械指数是低于 0.2。但不同造影剂的机械指数范围有所不同。在有些国家使用的造影剂有较高的稳定性，可以承受较高的机械指数。

声波信号的发射、接收和二维灰阶成像原理并无区别。为了进一步突出血流信号，造影成像常需要抑制身体组织信号。这通常是利用造影剂的非线性特性加上一些成像技术来实现，例如相位反转谐波方法和调幅成像方法。这些成像技术一般需要发射多个脉冲。在相位反转谐波方法中，发射 2 个相位差为 180 度的脉冲，也就是一正一负的 2 个脉冲。将这 2 个脉冲的接收信号叠加，截取其谐波信号。由于身体组织声学特性在 Low MI 下基本为线性，其反射信号也是一正一负，并只含基波成分，叠加后的信号中，身体组织的信号基本相互抵消。而造影剂是非线性的，其反射信号具有谐波成分，这样所截取的信号基本全是血流信号。从而有效地抑制了身体组织信号。在调幅成像方法中，发射多个幅度不同的脉冲，比如 3 个幅度为 1∶—2∶1 的脉冲，然后将 3 个接收信号叠加。在接收信号中，身体组织信号是线性的，其反射信号幅度也是 1∶—2∶1 的比例，叠加后相互抵消，但是造影剂

依据中国器审中心网站公开文本整理

是非线性的，其接收信号比例就不是1：—2：1。所获取的信号中就只有造影剂信号，也就是血流信号。

2．临床应用

（1）与患者的接触部位 (指超声设备/探头,不包括造影剂注射)：皮肤、粘膜、脏器表面等。

（2）检查的人体部位：肝脏、肾脏、前列腺、乳腺、甲状腺、血管、心脏等。

（3）临床应用及价值

超声造影的临床使用已经有十多年的历史。在放射科，最常应用的器官是肝脏，也应用于乳腺、肾脏、胰腺、肌骨、甲状腺、血管、妇科、泌尿科及颅脑等部位。除了体表探头，还有经直肠、经阴道探头。超声造影对肝脏肿瘤的检测和鉴别肿瘤性质已经很成熟。对其他器官的肿瘤检测和鉴别也有很大帮助。肿瘤消融手术后，可以立刻用超声造影评估治疗效果。还可以跟踪评估化疗效果。与CT跟踪评估疗效相比，超声造影可以避免病人接收大量的电离辐射。超声造影还可以检测创伤内出血，检查血管是否畅通，更加清楚地显示血栓等等。每年都有大量的超声造影文章发表。在其他国家有很多正在进行的超声造影剂的临床试验。

超声造影剂经静脉注射后只在血管内循环，不会透过血管壁渗透到血管之外。

（三）弹性成像

1．成像技术

超声弹性成像的基本原理为：通过人体组织自身运动或外来施压作用于组织，产生组织压缩/运动，利用超声成像系统，采用一些算法来得到代表组织弹性或内部应变分布的信息，帮助医生探测并发现硬度异常的组织。

根据产生组织压缩/运动的能量包括人体组织自身运动和外来能量两种。常见的利用人体组织自身运动的弹性成像包括血管弹性成像和心脏弹性成像。外来能量可分为外来机械能量(机电装置施压)经体表传入人体内作用于组织和外来声能量经体表传入人体内转化为机械能量作用于组织。常见的外来声能量弹性成像方法包括声辐射力脉冲成像(ARFI)和剪切波弹性成像。

2．临床应用

（1）患者的接触部位：皮肤、粘膜等。

（2）成像的人体部位：肝脏、乳腺、甲状腺、血管等。

（3）临床应用及价值

不同的超声弹性成像技术向医生提供的不同信息。

定性的弹性分布图像：通常在 B 型图像上叠加应变分布图像，应变分布通常使用从红（弹性/软）到蓝色（弹性/硬）的色谱图来表示，在用户选择的感兴趣区中将此应变分布图叠加到 B 型图像中。此种应变分布图对医生获得临床信息来说是有效的，能让医生得到多于 B 型图像的组织信息。

指数信息：如弹性指数，表示目标区域对于整个区域或指定区域的相对应变，其临床含义是肿块对周围组织的相对硬度。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、应明确的相关信息

应当包括对功能进行全面评价所需的基本信息，包含但不限于以下内容：

（一）三维成像

应描述三维成像的类别(静态三维成像、实时三维成像等)；提供探头的基本信息，如探头类型（普通一维探头、机械扫查二维探头、二维面阵探头等）、探头频率、曲率半径、俯仰方向扫查角等；描述三维重建/显示的主要信息，如扫查区域范围等；描述测量等功能；应明确临床应用的部位。

（二）造影成像

应描述超声造影剂的规格型号或技术参数、造影成像的功能(如定量分析功能)；应明确临床应用的部位。

（三）弹性成像

应描述弹性成像的类别和基本原理、显示信息/测量值的意义；应明确临床应用的部位。

四、技术参数验证要求

本部分给出注册时至少需要验证的技术参数（若适用），对参数数值/具体要求并不作明确规定，数值/具体要求由企业自行规定。对于不适用的参数，同时给出不适用原因。若有其他定量分析的参数，也应进行验证，并公布其物理意义和临床意义。有些参数在本部分一并给出推荐的试验方法，对于推荐的试验方法并不做强制要求，企业可自行制定试验方法，自行制定的试验方

法应同时给出试验方法的出处或合理性、可行性的分析。试验方法应详细描述所使用体模的相关信息，具体信息要求参见本部分的（四）。

（一）三维成像

不使用位置传感器的自由臂三维超声成像无特殊技术参数要求。使用位置传感器的自由臂三维超声成像、机械定位三维超声成像、机械扫查实时三维超声成像和电子扫查实时三维超声成像通常提供测量功能，应对下列技术参数进行验证：探测深度、盲区、侧向分辨力、轴向分辨力、几何位置精度、体积测量。

指标含意参见标准 YY/T 1279-2015《三维超声成像性能试验方法》。试验方法可参照标准 YY/T 1279-2015《三维超声成像性能试验方法》。

（二）造影成像

造影成像功能应验证的技术参数：

1．造影成像深度，即造影模式下的可观察到造影剂的最大深度。

试验方法：使用改制的多普勒体模（或造影专用体模），加注造影剂，在造影成像功能模式下测量成像深度。

2．与 B 模式图像重合性

实验方法：使用改制的多普勒体模（或造影专用体模），加注造影剂，在造影成像功能模式下，核实仿血流的造影图像与管道灰阶图像有无明显错位或溢出。

依据中国器审中心网站公开文本整理

企业在规定试验方法时，应明确“明显错位或溢出”的判定准则。

注：原则上体模循环环路中的造影剂浓度应根据所用造影剂的使用说明书中推荐用量来加入。但是根据以往实践经验，考虑到造影剂在体模中的实际情况，建议适当降低使用剂量。

例如：平常体重人血液量4L，（注射用六氟化硫微泡）正常单次注射剂量2mL，仿血液容积为体模循环环路中的仿血液的容积。考虑到人体血液循环对血液中造影剂浓度的影响，宜降低体模循环环路中的造影剂浓度。

（三）弹性成像

弹性成像功能应进行验证的技术参数：

1．探测深度、应变比（测量范围、测量的准确性及重复性）、空间分辨力、几何成像精度（即几何误差）。

指标含意参见附录《超声准静态应变弹性性能试验方法》的内容。

应变比（测量范围、测量的准确性及重复性）、几何成像精度试验方法可参照附录《超声准静态应变弹性性能试验方法》的内容。

空间分辨力试验方法可参照附录《超声准静态应变弹性性能试验方法》的内容或下述试验方法：

开启被测诊断系统，进入弹性成像模式，将探头经耦合剂置于测试体模表面上，在适中的深度范围内，对准不同大小、硬度

的靶群，读出不同硬度下最小能识别出的靶点直径。注意：不同硬度下，最小可识别出的靶点大小可能不同。

探测深度试验方法可参照附录《超声准静态应变弹性性能试验方法》的内容或下述试验方法：

开启被测诊断系统，进入弹性成像模式，将探头经耦合剂置于测试体模表面上，将成像深度和弹性成像深度调至适中，对准靶群中中等大小、中等硬度的靶点，记录弹性成像模式能识别出的最深靶点的深度。注意：不同硬度不同大小的靶点，可识别出的靶点深度可能不同。

2．与B模式图像重合性

试验方法：开启被测诊断系统，进入弹性成像模式，将探头经耦合剂置于测试体模表面上，选择合适的频率、焦点、深度等，对准合适大小、硬度的靶群，按照说明书描述方法进行操作。以目力核实靶点图像位置是否与B模式靶点位置有明显错位。

企业在规定试验方法时，应明确“明显错位”的判定准则，如错位超过一定误差，认为是明显错位，并应明确误差数值。

（四）体模信息

1．三维体模的信息至少包括以下内容：

体模的制造商、规格型号、体模中的媒质、声速、声衰减系数及体模的靶群及卵形体分布图。

体模中的靶线应明确：材料、尺寸及允限、体模中靶的分布

依据中国器审中心网站公开文本整理

位置及允限。

体模中的卵形体应明确：材料、声速、体积数据及允限、体模中卵形体的分布位置及允限。

2．造影体模的信息至少包括以下内容：

对于市售体模，应给出体模的制造商和规格型号。

其他体模应明确下列信息：仿组织材料、声速、声衰减系数、仿血液材料、声速、密度、散射体的尺寸、体模中的管道、管道内径、管壁厚度、体模中靶（如适用）和管道的分布位置、体模的靶（如适用）和管道分布图及体模的工作示意图。

体模的流量控制系统：恒定流量模式应明确对应的流速计算值范围，脉动流量模式应明确可编程的脉动波形种类。

3．弹性体模的信息至少包括以下内容：

体模的制造商、规格型号、体模中的背景材料、声速、声衰减系数及体模的靶标分布图。

体模中的靶标应明确：声衰减系数、靶标的种类、靶标的形状、靶标的尺寸。

体模的弹性参数应明确：背景材料弹性数值范围、各靶标弹性数值范围、体模中靶标的分布位置。

五、风险管理要求

本部分给出各功能可能存在的风险点及控制方式举例，并未包含所有风险点，且这些风险点未必适用于所有设备，控制方式也不做强制限定，仅为举例，用以企业进行风险管理时作为参考。

（一）三维成像

序号	风险点	控制方式
1	在3D/4D成像时，使用了不同病人的图像生成三维图像，导致误诊。	设计控制在同一时刻系统只存在一个当前病人。（病人管理和检查管理）
2	在3D/4D成像时，生成的三维图像和实际图像不符合而导致误诊。	在操作手册中说明，三维图像的正确性受外在环境的影响很大，所以三维图像对医生仅具有参考价值，不能直接确诊，一般和其他机器进行对比，或采用非超声手段进行确诊。
3	自动体积计算需要一段时间，在计算过程中，如果用户不小心调节参数，会导致计算结果不准确，造成误诊。	自动体积计算过程，屏蔽参数调节。
4	彩色3D等功能采集需要一段时间，在采集过程中，如果用户不小心移动轨迹球，会导致ROI变化，就会影响成像准确性，造成误诊。	彩色3D等功能采集过程，屏蔽ROI调节。

（二）造影成像

序号	风险点	控制方式
1	在诊断范围内的MI下使用超声造影剂可能造成心率失常。	应在说明书中增加相关注意事项，并提醒用户查看造影剂包装获得相关详细信息。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2	造影成像质量不佳，成像不清晰或不正确，导致误诊（比如在定量分析时错误选取可疑组织区域和正常组织区域）。	手册中说明：注射造影剂前需要预置好成像参数，以避免造影过程中调节参数，影响造影过程图像的一致性； 在操作手册中说明，造影图像对医生仅具有参考价值，不能直接确诊，一般和其他机器进行对比，或采用非超声手段进行确诊； 并增加相关的培训。
3	造影检查过程中，计时器不准或失效，导致检查过程失败。	设计确保计时器计时功能正确。
4	组织和造影图像的显示效果混合，混合的图像不是同一时刻的解剖图，错误定位感兴趣的造影区在组织中的解剖位置，可能导致误诊。	造影的双幅实时显示同步，使用同一个回放进度条。
5	造影定量分析中标记于组织图像和造影图像的 ROI 实际关联指示的区域不是同一时刻的解剖位置，对比参照错误，可能导致误诊。	造影的双幅实时显示同步，使用同一个回放进度条； ROI 在组织图像和造影图像上同步关联显示。
6	造影击破，通过触发启动系统发射高机械指数脉冲串，对击破电压和击破过程时间控制不适当，超过安全值，引起组织伤害。	按照声输出安全要求，控制击破过程时间中造影击破下的声输出水平（主要是击破电压水平及机械指数）。（实际为了保证造影微泡的存活，造影成像的声发射水平还要低于常规成像的声发射水平。）

7	造影剂过敏	提醒医生如果发现病人过敏，医生要立即采取措施。

（三）弹性成像

序号	风险点	控制方式
1	弹性图像成像效果不好或者不正确，导致误诊。	在操作手册中说明： 1．弹性成像的操作要求； 2．弹性图像对医生仅具有参考价值，不能直接确诊，一般和其他机器进行对比，或采用非超声手段进行确诊。
2	ROI 范围设置不足，未充分包括病灶及周围正常组织，不能充分体现相对硬度，导致误诊。	操作手册中要提示设置合理的ROI，一般为病灶尺寸的 2 倍以上。
3	压力大小和压放频率施加不适当（过轻，容易将良性组织误判为病变组织；过重，容易将病变组织误判为良性组织），导致误诊。	系统实时显示压力位移条或压力位移曲线； 位移不设最大最小值，依据曲线是否平滑且接近正弦波来判断施力情况； 在压力位移条或压力位移曲线中以颜色来指示图像质量，帮助用户判断质量较好的帧； 在用户手册上有提醒用户注意的说明； 并增加相关的培训。

依据中国器审中心网站公开文本整理

4	采用的彩色图谱色差过小，彩色弹性图填充色彩不易区分，弹性图像不清晰，引起误诊。	用于填充弹性图像的色彩图谱色差要大，易于区分不同组织。
5	采用的灰阶图谱亮度差别过小，灰阶图填充的图像亮度区域不易区分，弹性图像不清晰，引起误诊。	用于显示灰阶弹性图像的灰阶图谱亮度差别要大，易于区分不同组织。
6	手动施压带来的外来机械能可能对患者造成伤害。	通过用户手册和培训提高用户使用水平,减少探头运动速度和幅度； 通过用户手册告知用户使用风险和适应症。
7	机电装置施压带来的外来机械能可能对患者造成伤害。	控制振动装置的运动速度和幅度； 通过用户手册告知用户使用风险和适应症。
8	声输出超过诊断超声的水平，探头表面过热。	弹性成像模式下声输出和探头表面温度条件的测试和报告； 通过用户手册告知用户使用风险和适应症。

六、其他应注意的事项

不应公布未经验证的性能指标。在公布性能指标时，若试验方法并不是广泛认可的标准化方法，应同时公布试验方法。

七、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

附录

超声准静态应变弹性性能试验方法

本附录内容为行业标准《超声准静态应变弹性性能试验方法》报批稿相关内容的摘录。若标准发布稿的内容与本附录内容存在差异，以标准发布稿为准。

1　术语和定义

GB 10152-2009 中界定的以及下列术语和定义适用于本附录。

1.1 准静态超声应变弹性成像设备　Quasi-static ultrasound strain elastographic equipment

经体表从外部施加压力，或利用呼吸、心脏搏动等产生的压力，通过对加压前后采集的射频信号的处理，获得局部应变分布并以图像显示的技术设备。

1.2 应变弹性成像探测深度　Depth of penetration of strain elastographic

可以检出和显示的靶标的最下界至体模声窗的最大深度，其靶标具有指定的杨氏模量比（靶标/背景）和指定的尺寸。

单位：毫米，mm

1.3 杨氏模量比　Young's modulus ratio

杨氏模量的比值，本文件中，指体模中被测量区域（靶标）杨氏模量与背景材料杨氏模量的比值。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.4 应变比　Strain ratio

准静态应变弹性成像设备中，体模内被测量区域（靶标）与背景材料应变的比值。

1.5 应变弹性成像空间分辨力　Spatial resolution of strain elastographic

应变弹性图像能够显示的指定深度处的最小靶标尺寸。

1.6 应变弹性成像几何误差　Geometric error of strain elastographic

应变弹性图像显示的靶标尺寸相对于其实际尺寸的百分误差。

1.7 声弹性仿组织体模　Sonoelasticity tissue-mimicking phantom

由声弹性仿组织材料背景和靶标组成，用以检测应变和弹性成像系统性能特性的无源装置。

1.8 测量重复性　repeatability of measurements

在相同测量条件下，对同一被测量进行连续多次测量所得结果之间的一致性，参见 JJF 1001《通用计量术语及定义》。在本标准中，测量重复性用变异系数 s 来表示，其计算公式为：

$$s=\frac{1}{\bar{x}}\sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{x})^2} \quad \cdots\cdots\cdots\

2 试验方法

2.1 探测深度

制造商应公布设备在应变弹性模式下的探测深度，在应变弹性模式下，设备应能测量该深度处相关的弹性参数，或显示特定的被测区域图像。

测量时，被测设备进入弹性成像模式，被测设备应能在体模上测量制造商公布的探测深度处相关的弹性性能参数，或显示特定的被测靶标以弹性成像模式显示的图像。靶标图像的下界面代表的深度即为探测深度。探测深度以毫米为单位，毫米以下忽略不计。

探测深度可以用具体的数值表示，也可以用大于某某数值表示。

2.2 应变比

2.2.1 应变比的测量

制造商应公布杨氏模量比的测量范围以及测量的误差和重复性。在该范围内应能测量杨氏模量比。

测量时，被测设备进入应变弹性成像模式，按制造商规定方法，得到清晰的弹性模式下的成像，设备应能测量靶标相对于背景材料的应变比；测量宜在同一帧图像上进行，对靶标和背景取样时，取样尺寸应基本相同；深度应尽可能一致；对靶标取样的尺寸应不超过靶标的尺寸范围，在此条件下，取样尺寸应尽可能大。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.2.2 应变比测量的准确性

被测设备进入弹性测量模式，用被测设备至少测量 2 个具有准确标称杨氏模量的靶标，其中一个靶标的杨氏模量较背景大，另一个较背景小；取其误差最大者。误差可以按下式计算：

误差=（测量值-标称值）/标称值……（2）

如体模的弹性模量比标称的是一个范围，其测量值不宜超过其杨氏模量的标称范围。

杨氏模量(Young's modulus)是材料力学中的名词，弹性材料承受正向应力时会产生正向应变，杨氏模量定义为正向应力与正向应变的比值。公式为：

$E=\sigma/\varepsilon$

其中，E 表示杨氏模量，σ表示正向应力，ε表示正向应变。

在准静态超声应变弹性成像设备测量声弹性仿组织体模时，设备测量的结果通常为应变比（strainratio），在工程上，对于应变弹性成像来说，在一定条件下，可以假定靶标与背景材料受到的正向应力近似相等，从而以应变比（strainratio）近似地表示靶标与背景材料的杨氏模量比。

在公式（2）中，测量值近似地采用应变比的测量值，标称值为声弹性仿组织体模中杨氏模量比的标称值。

2.2.3 应变比测量的重复性

用被测设备测量制造商指定的体模其中一个靶标的杨氏模量比 5 次以上，按公式（1）计算杨氏模量比测量的重复性。其

重复性应符合制造商规定的要求。

2.3 空间分辨力

将探头耦合于体模声窗表面，设备切换为应变弹性成像模式。通过相关操作取得该处的应变弹性图像，记录可以以弹性成像方式显示的最小靶标的尺寸。该尺寸即为规定条件下的空间分辨力，空间分辨力与多种因素相关。

2.4 几何成像精度

在实时状态下，进入弹性成像模式，按制造商规定的方法得到清晰的声弹性仿组织体模的图像，用被测设备至少测量 2 个具有准确标称杨氏模量的靶标，其中一个靶标的杨氏模量较背景大，另一个较背景小；和体模标示的图像对比，以体模靶标标示的几何尺寸为基准值，以设备上显示的数值为测量值，按以下公式计算几何成像精度，取最不利值：

几何成像精度=【（测量值-基准值）/基准值】100%……（3）

几何成像精度用百分数表示。

几何尺寸可以针对长度、面积或体积。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

医疗器械软件注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导制造商提交医疗器械软件注册申报资料，同时规范医疗器械软件的技术审评要求。

本指导原则是对医疗器械软件的一般性要求，制造商应根据医疗器械软件的特性提交注册申报资料，判断指导原则中的具体内容是否适用，不适用内容详述理由。制造商也可采用其他满足法规要求的替代方法，但应提供详尽的研究资料和验证资料。

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、并参考了国外法规与指南、国际标准与技术报告制定的。随着法规和标准的不断完善，以及认知水平和技术能力的不断提高，相关内容也将适时进行修订。

本指导原则是对制造商和审查人员的指导性文件，不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则针对软件的特殊性，在现行法规要求下进一步明确了对医疗器械软件的要求，特别是对软件更新、软件版本的要求。本指导原则是医疗器械软件的通用指导原则，其他涉及软件医疗器械产品的指导原则可在本指导原则基础上进行有

针对性的调整、修改和完善。

一、范围

本指导原则适用于医疗器械软件的注册申报，包括第二类、第三类医疗器械产品，适用的软件开发方式包括自主开发、部分采用现成软件和全部采用现成软件。

医疗器械软件包括独立软件和软件组件。独立软件：作为医疗器械或其附件的软件；软件组件：作为医疗器械或其部件、附件组成的软件。

独立软件应同时具备以下三个特征：具有一个或多个医疗用途，无需医疗器械硬件即可完成预期用途，运行于通用计算平台。独立软件包括通用型软件和专用型软件，其中通用型软件基于通用数据接口与多个医疗器械产品联合使用，如 PACS、中央监护软件等；而专用型软件基于通用、专用的数据接口与特定医疗器械产品联合使用，如 Holter 数据分析软件、眼科显微镜图像处理软件等。

软件组件应同时具备以下两个特征：具有一个或多个医疗用途，控制（驱动）医疗器械硬件或运行于专用（医用）计算平台。软件组件包括嵌入式软件和控制型软件，其中嵌入式软件（即固件）运行于专用（医用）计算平台，控制（驱动）医疗器械硬件，如心电图机所含软件、脑电图机所含软件等；而控制型软件运行于通用计算平台，控制（驱动）医疗器械硬件，如 CT 图像采集工作站软件、MRI 图像采集工作站软件等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

软件组件也可兼具处理功能。专用型独立软件可单独注册，也可随医疗器械产品注册，此时视为软件组件。

二、基本原则

软件没有物理实体，在开发和使用过程中人为因素影响无处不在，软件测试由于时间和成本的限制不能穷尽所有情况，所以软件缺陷无法避免。同时，软件更新频繁且迅速，轻微更新也可能导致严重后果，而且还存在退化问题（即每修复若干个缺陷就会产生一个新缺陷），所以软件缺陷无法根除。因此，软件缺陷可视为软件的固有属性之一，软件的质量问题不容忽视。

鉴于软件的特殊性，医疗器械软件只有综合考虑风险管理、质量管理和软件工程的要求才能保证安全性与有效性。

医疗器械软件的风险水平采用软件安全性级别（YY/T 0664《医疗器械软件 软件生存周期过程》）进行分级，软件安全性级别基于软件损害严重度分为：

A 级：不可能对健康有伤害和损坏；

B 级：可能有不严重的伤害；

C 级：可能死亡或严重伤害。

软件安全性级别应结合软件的预期用途、使用环境和核心功能（软件在预期使用环境完成预期用途所必需的功能）进行判定。其中预期用途主要考虑软件的临床用途（如诊断、治疗、监护、筛查等）和重要程度（如重要作用、辅助作用、补充作

用等），使用环境主要考虑软件的使用场所（如医院、家庭等）、疾病类型（如严重性、紧迫性、传染性等）、患者人群（如成人、儿童、老年、女性等）和用户类型（如专业用户、普通用户、患者等），核心功能主要考虑软件的功能类型（如控制驱动、处理分析等）、实现方法（如 CT 图像重建采用滤波反投影算法还是迭代算法，异常识别采用常规图像处理算法还是人工智能算法等）和复杂程度（如算法规模、参数数量、运算速度等）。

软件安全性级别也可根据风险管理所确定的风险等级进行判定，软件安全性级别与风险等级的分级可以不同，但二者存在对应关系，因此可根据风险等级来判定软件安全性级别。

制造商应在采取风险缓解措施之前判定软件安全性级别，并结合质量管理体系要求，建立与软件安全性级别相匹配的软件生存周期过程，包括软件开发过程、软件维护过程、配置管理过程、风险管理过程和问题解决过程。同时，制造商可采用良好软件工程实践完善质量管理体系要求，保证软件质量。另外，制造商应保证软件自身的信息安全，确保健康数据的保密性、完整性和可得性。

制造商应基于软件安全性级别提交相应注册申报资料。注册申报资料均源自软件生存周期过程所形成的文件资料，详尽程度取决于软件的安全性级别和复杂程度。

独立软件和软件组件尽管在结构和功能上有所不同，风险情况也不尽相同，但软件生存周期过程基本一致，故二者注册

依据中国器审中心网站公开文本整理

申报资料要求的基本原则相同，具体要求有所差异。

三、软件描述文档

软件描述文档基于YY/T 0664《医疗器械软件 软件生存周期过程》予以制定，用于自主开发医疗器械软件的产品注册。软件描述文档包括基本信息、实现过程和核心算法（详见表1）。

（一）基本信息

1. 软件标识

明确软件的名称、型号规格、发布版本、制造商和生产地址。软件组件标识为制造商质量控制所用标识。

2. 安全性级别

明确软件安全性级别（A级、B级、C级），详述确定理由。

3. 结构功能

依据软件设计规范（SDS）提供体系结构图和用户界面关系图（如适用）。

体系结构图用于图示组成模块之间、组成模块与外部接口之间的关系，依据体系结构图描述组成模块（注明选装、模块版本）的功能、模块关系和外部接口。

用户界面关系图用于描述用户界面之间的关系，依据用户界面关系图（如不适用则为体系结构图）描述临床功能模块（注明选装、模块版本）的功能和模块关系。

4. 硬件拓扑

依据软件设计规范（SDS）提供物理拓扑图，图示并描述软

件（或组成模块）、通用计算机、医疗器械硬件之间的物理连接关系。

5. 运行环境

明确软件运行所需的硬件配置、软件环境和网络条件。其中硬件配置包括处理器、存储器和外设器件，软件环境包括系统软件、支持软件和安全软件，网络条件包括网络架构（BS、CS）、网络类型（广域网、局域网、个域网）和带宽。

6. 适用范围

独立软件描述软件的适用范围，软件组件描述医疗器械产品的适用范围。进口医疗器械软件描述原产国情况。

7. 禁忌症

独立软件描述软件的禁忌症或使用限制，软件组件描述医疗器械产品的禁忌症或使用限制。进口医疗器械软件描述原产国情况。

8. 注册历史

独立软件描述中国注册情况（列明历次注册的发布版本和注册证号）和原产国注册情况（如适用，列明历次注册的日期、发布版本和管理类别），在其它主要国家和地区的注册情况也可提供。软件组件描述医疗器械产品的注册情况。

（二）实现过程

1. 开发概述

明确软件开发所用的语言、工具和方法，其中工具描述支

依据中国器审中心网站公开文本整理

持软件（含开源软件）和应用软件（第三方软件）的名称、完整版本和供应商。同时明确开发人员数量、开发时间、工作量（人月数）和代码行总数。

2. 风险管理

依据风险管理相关标准提供软件风险分析报告和软件风险管理报告，风险管理资料另附原始文件。软件组件提供医疗器械产品的风险管理资料。

3. 需求规范

A 级提供软件需求规范（SRS）关于软件功能的要求，B 级和 C 级提供软件需求规范全文。软件需求规范另附原始文件。软件组件如无单独的软件需求规范，可提供医疗器械产品的需求规范。

4. 生存周期

A 级提供软件开发生存周期计划摘要，描述开发各阶段的划分情况和工作任务。B 级在 A 级基础上提供配置管理计划摘要和维护计划摘要，描述所用的工具和流程。C 级在 B 级基础上提供设计历史文档集索引表（DHF）。

生存周期也可提交制造商软件生存周期过程文件或 YY/T 0664《医疗器械软件 软件生存周期过程》等过程标准的核查表，用于替代相应描述。

5. 验证与确认

验证是指通过提供客观证据认定软件某开发阶段的输出满

足输入要求，包括代码检查、设计评审、测试等质量保证活动。确认是指通过提供客观证据认定软件满足用户需求和预期用途，通常是指在真实或模拟使用环境进行的用户测试。可追溯性分析是指追踪需求规范、设计规范、源代码、测试、风险管理之间的关系，分析已识别关系的正确性、一致性、完整性和准确性。

A 级提供系统测试、用户测试的计划和报告摘要，描述测试的条件、工具、方法、通过准则和结果。B 级提供系统测试、用户测试的计划和报告，概述开发各阶段的验证活动，描述所用的工具、方法和任务。C 级在 B 级基础上提供可追溯性分析报告（追溯需求规范、设计规范、测试、风险管理的关系表）。

系统测试和用户测试的计划和报告另附原始文件。测试报告关于测试记录的内容可以提供一个测试记录样例和完整的测试记录清单。验证活动也可提交制造商软件质量保证计划文件，用于替代相应描述。

6. 缺陷管理

A 级描述缺陷管理的工具和流程，明确软件本次注册已知的缺陷总数和剩余缺陷数。B 级和 C 级在 A 级基础上列明已知剩余缺陷情况，证明全部已知剩余缺陷的风险均是可接受的。已知剩余缺陷情况可另附原始文件。

7. 更新历史

A、B、C 级均应描述软件版本命名规则，明确软件版本的

依据中国器审中心网站公开文本整理

全部字段及字段含义，确认软件完整版本和软件发布版本。

A 级列明软件本次注册与前次注册之间历次软件更新的完整版本、日期和类型。B 级在 A 级基础上详述历次软件更新的具体更新内容。C 级列明软件历次注册时历次软件更新的完整版本、日期、类型和具体更新内容。

进口医疗器械软件描述原产国的更新情况，首次产品注册描述软件开发阶段的更新情况。更新历史可另付原始文件。

8. 临床评价

临床评价资料另附原始文件。

（三）核心算法

依据软件设计规范（SDS）和说明书列明核心算法的名称、类型、用途和临床功能。

核心算法是指实现软件核心功能（软件在预期使用环境完成预期用途所必需的功能）所必需的算法，包括但不限于成像算法、后处理算法和人工智能算法。其中成像算法是指用于获取医学图像或数据的算法，后处理算法是指改变原始医学图像或数据产生新临床信息的算法，人工智能算法是指采用人工智能技术进行医学图像或数据分析的算法。

算法类型包括公认成熟算法和全新算法。其中公认成熟算法是指源自公开文献资料、原理简单明确、上市多年且无不良事件的算法，而全新算法是指源自临床研究、科学研究的新算法。

核心算法详尽程度取决于安全性级别和算法类型。当安全性级别为 A 级时，公认成熟算法和全新算法均列明算法的名称、类型、用途和临床功能。当安全性级别为 B 级和 C 级时，公认成熟算法列明算法的名称、类型、用途和临床功能，全新算法在公认成熟算法基础上提供安全性与有效性的验证资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1 软件描述文档框架

描述文档		A 级	B 级	C 级
基本信息	软件标识	明确软件名称、型号规格、发布版本、制造商和生产地址。		
	安全性级别	明确软件安全性级别，详述确定理由。		
	结构功能	依据体系结构图描述软件组成模块，依据用户界面关系图描述软件临床功能模块。		
	硬件拓扑	依据物理拓扑图描述软件、通用计算机和医疗器械硬件的物理连接关系。		
	运行环境	明确软件运行所需的硬件配置、软件环境和网络条件。		
	适用范围	明确软件的适用范围，进口软件描述原产国情况。		
	禁忌症	明确软件的禁忌症或使用限制，进口软件描述原产国情况。		
	注册历史	明确软件在中国和原产国的注册情况。		
实现过程	开发概述	明确开发语言、工具、方法，以及人员、时间、工作量、代码行数。		
	风险管理	提供风险管理资料。		
	需求规范	提供需求规范的功能要求。	提供需求规范全文。	
	生存周期	提供开发生存周期计划摘要。	提供开发生存周期计划、配置管理计划和维护计划的摘要。	提供开发生存周期计划、配置管理计划和维护计划的摘要，以及设计历史文档集索引表。
	验证与确认	提供系统测试、用户测试的计划与报告摘要。	概述开发各阶段的验证活动，提供系统测试、用户测试的计划与报告。	概述开发各阶段的验证活动，提供系统测试、用户测试的计划与报告，以及可追溯性分析报告。
	缺陷管理	描述缺陷管理流程，明确已知的缺陷总数和剩余缺陷数。	描述缺陷管理流程，明确已知的缺陷总数和剩余缺陷数，列明已知剩余缺陷情况。	
	更新历史	明确版本命名规则，列明本次与前次注册之间历次软件更新的完整版本、日期和类型。	明确版本命名规则，列明本次与前次注册之间历次软件更新的完整版本、日期、类型和具体更新内容。	明确版本命名规则，列明历次注册时历次软件更新的完整版本、日期、类型和具体更新内容。
	临床评价	提供临床评价资料。		
核心算法		列明算法的名称、类型、用途和临床功能。	公认成熟算法列明算法的名称、类型、用途和临床功能，全新算法在公认成熟算法基础上提供安全性与有效性的验证资料。	

四、软件更新

（一）基本考量

医疗器械软件更新是指制造商在整个软件生存周期过程中对软件所做的任一修改。软件更新类型从不同角度出发有不同划分方法。从更新的结果和影响角度出发，软件更新可分为：

1. 重大更新：影响到医疗器械安全性或有效性的软件更新；

2. 轻微更新：不影响医疗器械安全性与有效性的软件更新。

从更新的目的和范围角度出发，软件更新可分为增强类更新和纠正类更新，其中增强类更新又可分为适应型更新和完善型更新，纠正类更新又可分为纠正型更新和预防型更新（改自 GB/T 20157《信息技术 软件维护》）：

1. 适应型更新：医疗器械软件上市后，为适应新的运行环境而进行的软件更新；

2. 完善型更新：医疗器械软件上市后，为改变功能、性能等软件属性而进行的软件更新；

3. 纠正型更新：医疗器械软件上市后，为修正软件已知缺陷而进行的软件更新；

4. 预防型更新：医疗器械软件上市后，为修正软件潜在未知缺陷以避免出现运行故障而进行的软件更新。

依据中国器审中心网站公开文本整理

同时，有两种特殊情况需要考虑：

1. 构建（Build）：是指软件编译生成一个工作版本，符合软件更新的定义，通过质量管理体系进行控制，申报资料要求与纠正类更新相同。下文如无特别说明，纠正类更新均包含构建；

2. 涉及召回：包括软件更新导致医疗器械召回、召回处理措施所引发的软件更新，这两种情况均属于重大更新，应按照医疗器械召回的相关法规处理，不属于本指导原则讨论范围。

本指导原则关注软件的安全性与有效性，将软件更新分为：

1. 重大软件更新：影响到医疗器械安全性或有效性的增强类更新，即重大增强类软件更新；

2. 轻微软件更新：不影响医疗器械安全性与有效性的增强类更新和纠正类更新，即轻微增强类软件更新和纠正类软件更新。

（二）重大软件更新

根据定义，凡是影响到医疗器械安全性或有效性的软件更新均为重大软件更新。具体而言，软件更新如影响到医疗器械的预期用途、使用环境或核心功能均为重大软件更新。

本指导原则所述重大软件更新包括以下情形之一：

1. 适应型软件更新：软件运行平台跨越互不兼容的计算

平台（包括硬件和软件），如操作系统软件由 Windows 变为 iOS，32 位计算平台变为 64 位计算平台、常规计算平台变为移动计算平台等，而系统软件和支持软件的补丁一般不视为重大软件更新，除非影响到医疗器械的安全性或有效性。

2. 完善型软件更新：影响到用户临床决策（包括决策能力、决策结果、决策流程和用户临床行动），或者影响到人员安全（包括患者、用户和其他相关人员），包括但不限于：

（1）临床功能改变，如新增临床应用、新增运行模式、采用新核心算法等；

（2）软件输出结果改变，如医学图像或数据质量改变、用户界面增加临床信息等；

（3）用户使用习惯改变，如用户原有临床工作流程改变、用户界面布局改变等；

（4）影响到患者安全，如采用新的软件安全标准、用户界面增加报警信息等。

而核心算法运算速度的单纯性提高、临床工作流程的可配置化（即用户可以保留原有临床工作流程）、用户界面的文字性修改，除非影响到医疗器械的安全性或有效性，一般不视为重大更新。

3. 其他软件更新：软件的安全性级别、体系结构、用户界面关系或物理拓扑发生改变。

重大软件更新的范围会随着认知水平与技术能力的提

依据中国器审中心网站公开文本整理

高、不良事件与召回事件的分析进行动态调整。

（三）软件更新要求

医疗器械软件发生重大软件更新应进行许可事项变更，而发生轻微软件更新通过质量管理体系进行控制，无需进行注册变更，待到下次注册（注册变更和延续注册）时提交相应申报资料。

已注册的医疗器械软件在后续注册（注册变更和延续注册）时应根据软件更新情况提交相应申报资料：

1. 重大软件更新

软件发生重大软件更新应提交软件更新描述文档，包括基本信息、实现过程和核心算法（详见表 2）。

表 2 软件更新描述文档框架

软件描述文档		申报要求
基本信息	软件标识	明确软件本次注册情况，如改变详述更新内容。
	安全性级别	明确软件本次注册情况，如改变详述更新理由并按更新后的安全性级别提交资料。
	结构功能	明确软件本次注册情况，如改变详述更新内容。
	硬件拓扑	明确软件本次注册情况，如改变详述更新内容。
	运行环境	明确软件本次注册情况，如改变详述更新内容。
	适用范围	明确软件本次注册情况，如改变详述更新内容。
	禁忌症	明确软件本次注册情况，如改变详述更新内容。
	注册历史	明确软件本次注册情况。
实现过程	开发概述	明确软件本次注册情况，如改变详述更新内容。
	风险管理	提供更新部分的风险管理资料，包含对整体的影响分析。
	需求规范	提供更新部分的需求规范。
	生存周期	提供软件维护流程和配置管理流程。
	验证与确认	提供更新部分的验证与确认资料，包含对整体影响的确认。
	缺陷管理	提供缺陷管理流程，明确本次注册已知剩余缺陷情况。
	更新历史	明确版本命名规则，详述软件具体更新内容。
	临床评价	提供更新部分的临床评价资料。

核心算法	提供更新部分的核心算法。

2. 轻微软件更新

软件发生轻微软件更新时，轻微增强类软件更新同样应提交软件更新描述文档，而纠正类软件更新应提交软件更新情况说明、回归测试计划与报告、新增已知剩余缺陷情况说明。

软件同时发生多种类型的软件更新，应按照风险从高原则提交申报资料，即同时发生重大软件更新和轻微软件更新则按照重大软件更新处理，同时发生增强类软件更新和纠正类软件更新则按照增强类软件更新处理。

医疗器械软件的重新开发（即制造商弃用原有软件）不属于软件更新，应按照医疗器械产品注册的要求提交申报资料。

五、软件版本

（一）基本考量

软件没有物理实体，只能通过状态管理保证质量，而软件版本用于标识软件状态，控制软件更新，进而保证软件质量，因此软件版本与软件是相互对应的表里关系，即软件版本是软件标识不可或缺的组成部分，也是实现医疗器械软件可追溯性的重要工具。

制造商无论采用何种名称和形式（如修订号、构建号、发布日期等），只要用于标识软件状态均视为软件版本。制造商制定软件版本命名规则除了考虑医疗器械产品自身特

依据中国器审中心网站公开文本整理

点、质量管理体系要求之外，还要考虑监管的要求，即软件版本命名规则能够区分软件更新类型，可以确认软件完整版本和软件发布版本：

1. 软件完整版本：体现重大增强类软件更新、轻微增强类软件更新、纠正类软件更新和构建（如适用）；

2. 软件发布版本：软件发行所用的标识版本，仅体现重大增强类软件更新（即重大软件更新）。

软件发布版本发生改变应进行许可事项变更，软件完整版本发生改变但软件发布版本未变无需进行注册变更。例如，软件版本命名规则为 X.Y.Z.B，其中 X 表示重大增强类软件更新，Y 表示轻微增强类软件更新，Z 表示纠正类软件更新，B 表示构建，则软件完整版本为 X.Y.Z.B，软件发布版本为 X，此时 X 发生变化应进行许可事项变更，而 Y、Z 和 B 发生变化无需进行注册变更。

软件版本命名规则同样遵循风险从高原则，即不能区分重大软件更新和轻微软件更新则按照重大软件更新处理，不能区分增强类软件更新和纠正类软件更新则按照增强类软件更新处理。

（二）软件版本要求

制造商应出具软件版本命名规则真实性声明，明确软件版本的全部字段及字段含义，确认软件完整版本和软件发布版本。

制造商应在说明书中明确软件发布版本。

对于独立软件（含专用型独立软件视为软件组件的情况）和控制型软件组件，制造商应在登录界面、主界面、“关于”或“帮助”等界面体现软件完整版本和软件发布版本。

六、现成软件

（一）基本考量

随着信息技术的快速发展，医疗器械产品使用现成软件的情况越来越普遍，但现成软件不能完全满足医疗器械产品的预期用途，而且制造商未对现成软件进行完整生存周期控制，因此使用现成软件风险相对较高。由于要对医疗器械产品最终的安全性与有效性负责，制造商应采用基于风险的方法保证现成软件的质量和安全。

现成软件分为：

1. 成品软件：已开发且通常可得到的，但制造商未进行完整生存周期控制的软件，包含商业软件和免费软件；

2. 遗留软件：制造商以前开发但现在不能得到足够开发记录的软件；

3. 外包软件：制造商委托第三方开发的定制软件。

目前，本指导原则所述的现成软件仅限于应用软件，今后将在适当时机下扩至系统软件和支持软件。但制造商应保证系统软件和支持软件的质量和安全。

（二）现成软件要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

医疗器械软件的开发方式不同，采用的现成软件类型不同，软件质量保证措施也不同，注册申报资料亦有所差异。

1. 部分采用现成软件

对于部分采用现成软件的方式，三种现成软件的要求相同，制造商均应在软件描述文档相应条款中描述（详见表 3）。

表 3 部分现成软件框架

安全性级别	A 级	B 级	C 级
软件描述文档条款	软件标识、结构功能、风险管理、验证与确认、更新历史。	软件标识、结构功能、需求规范、风险管理、生存周期、验证与确认、缺陷管理、更新历史、核心算法。	

（1）软件标识

A、B、C 级明确现成软件的名称、型号规格、发布版本、供应商和生产地址。

（2）结构功能

A、B、C 级注明组成模块、临床功能模块所用现成软件的名称、发布版本和类型。

（3）风险管理

A、B、C 级提供现成软件的风险管理资料。

（4）需求规范

B 级和 C 级提供现成软件的需求规范资料。

（5）生存周期

B 级和 C 级在开发生存周期计划、配置管理计划和维护计划中明确现成软件的要求。

（6）验证与确认

A、B、C 级提供现成软件的验证与确认资料。

（7）缺陷管理

B 级和 C 级明确现成软件的缺陷管理流程和已知剩余缺陷情况。

（8）更新历史

A、B、C 级明确现成软件的版本命名规则。

（9）核心算法

B 级和 C 级列明现成软件核心算法的名称（或编号）、用途和临床功能，全新临床功能提供安全性与有效性的验证资料。

2. 全部采用现成软件

对于全部采用现成软件的方式，三种现成软件的要求有所不同：

（1）成品软件：制造商应提供外购合同复印件或声明、软件描述文档（不适用条款说明理由），成品软件如已在中国上市提供注册证复印件；

（2）遗留软件：制造商应提供遗留软件证明性文件（如 YY/T 0664 或 IEC 62304 实施之前的注册证或上市批书复印件）、软件描述文档（不适用条款说明理由）、上市后临床评价资料；

（3）外包软件：制造商应提供外包合同复印件或声明、软件描述文档（不适用条款说明理由）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）现成软件更新要求

现成软件的更新类型、更新注册要求和风险从高原则与自主开发软件相同，注册申报资料要求与自主开发软件有所差异。

现成软件发生重大软件更新时，应参照自主开发软件重大软件更新要求提交现成软件更新描述文档，不适用条款说明理由。现成软件发生轻微软件更新时，轻微增强类软件更新同样应提交现成软件更新描述文档，而纠正类软件更新与自主开发软件纠正类软件更新要求相同。

对于部分采用现成软件的情况，自主开发的软件发生更新按照自主开发软件更新要求提交相应申报资料，现成软件发生更新按照现成软件更新要求提交相应申报资料。

（四）现成软件版本要求

现成软件版本同样要考虑监管要求和遵循风险从高原则。现成软件供应商的软件版本命名规则如符合监管要求，制造商可直接采用现成软件供应商的版本命名规则。

制造商应在软件版本命名规则真实性声明中明确现成软件的版本命名规则、完整版本和发布版本。

七、注册单元与检测单元

（一）注册单元划分原则

1. 独立软件

独立软件的注册单元以管理类别、预期用途、处理对象

和临床功能模块作为划分原则。

（1）不同管理类别的独立软件应作为不同注册单元，在无法分割的情况下可作为一个注册单元并按照较高管理类别注册申报。

（2）不同预期用途的独立软件应作为不同注册单元，按照预期用途大体上可分为治疗计划类、诊断类、监护类和信息管理类。

（3）不同处理对象的独立软件应作为不同注册单元，按照处理对象大体上可分为图像类和数据类。

（4）对于功能庞大复杂的独立软件，应依据临床功能模块的类型和数量划分注册单元，每个注册单元所含模块的数量应适中。按照模块功能可分为平台功能软件和特定功能软件，其中平台功能软件作为软件平台提供基本功能和共用功能，支持多种模式的图像或数据，而特定功能软件运行于平台功能软件并提供特定功能，支持单一模式的图像或数据，或实现某一特定预期用途。

例如，某 PACS 包含数十个独立的临床功能模块，并含有 CAD 类模块，可以拆分为一个平台功能软件和多个特定功能软件，其中 CAD 类模块应作为单独的注册单元。

2. 软件组件

软件组件不符合医疗器械的定义，不宜单独注册申报，应随医疗器械产品注册申报，注册单元与医疗器械产品相同。

依据中国器审中心网站公开文本整理

专用型独立软件视为软件组件时，要求与软件组件相同。

（二）检测单元划分原则

检测单元是指同一注册单元内用于检测的代表产品。

1. 独立软件

独立软件的检测单元原则上与注册单元一致，但如有多个运行环境或多个发布版本，则每个互不兼容的运行环境或每个互不涵盖的发布版本均应作为一个检测单元。

2. 软件组件

软件组件的检测单元原则上与医疗器械产品一致，但医疗器械产品如包含多个软件组件或多个发布版本的软件组件，则每个软件组件或每个发布版本的软件组件均应作为一个检测单元，除非检测单元完整覆盖注册单元全部情况。

专用型独立软件视为软件组件时，检测单元原则上与软件组件相同，但如有多个运行环境，则每个互不兼容的运行环境均应作为一个检测单元。

八、注册申报资料要求

本指导原则未提及的注册申报资料应符合《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》的要求。

（一）产品注册

1. 产品名称与结构组成

（1）独立软件

产品名称应为通用名称，并符合相关法规、规范性文件的要求，可以结合人体部位（如胸部、心脏等）、临床科室（如骨科、神经外科等）、处理对象（如 CT 图像、MRI 图像、心电数据等）和功能用途（如计划、处理、CAD 等）进行命名。

结构组成应包括物理组成和逻辑组成，其中物理组成描述软件的存储介质或交付方式，如光盘、U 盘、预装于计算机交付或网络下载交付等；逻辑组成描述软件的临床功能模块，包括服务器（如适用）和客户端，注明选装和模块版本。

（2）软件组件

软件组件无相应要求。

专用型独立软件视为软件组件时，软件名称与独立软件要求相同，结构组成应明确软件的名称、型号规格和发布版本。

2. 软件研究资料

制造商应单独提供一份软件描述文档，具体要求详见第三节。

鉴于进口医疗器械软件不一定在中国同步注册，即该软件在境外已多次注册变更但在中国为首次产品注册，此时软件描述文档应涵盖申报范围内的全部研究资料。

3. 软件版本

制造商应单独出具一份软件版本命名规则真实性声明，

依据中国器审中心网站公开文本整理

具体要求详见第五节。

对于独立软件（含专用型独立软件视为软件组件的情况）和控制型软件组件，注册检测报告应包含软件完整版本和软件发布版本的界面照片。对于进口医疗器械软件，制造商应提供此发布版本软件在原产国获准上市的证明性文件。

4. 产品技术要求

（1）独立软件

独立软件产品技术要求应在“产品型号/规格及其划分说明”中明确软件的名称、型号规格、发布版本和版本命名规则，而“性能指标”分为通用要求、质量要求、专用要求和安全要求，其中通用要求应根据软件自身特性进行规范，质量要求应符合 GB/T 25000.51《软件工程 软件产品质量要求与评价（SQuaRE） 商业现货（COTS）软件产品的质量要求与测试细则》的要求，专用要求应符合相关性能标准（如放射治疗）的要求，安全要求应符合相关安全标准（如报警、放射治疗）的要求。

独立软件产品技术要求模板详见附录 I。

（2）软件组件

软件组件应在医疗器械产品技术要求中进行规范，其中“产品型号/规格及其划分说明”应明确软件的名称、型号规格、发布版本、版本命名规则、运行环境（控制型软件组件适用，包括硬件配置、软件环境和网络条件），而“性能指标”应明

确软件全部临床功能纲要。

专用型独立软件视为软件组件时，要求与软件组件相同（运行环境适用）。

5. 临床评价资料

（1）独立软件

独立软件应依据《医疗器械临床评价技术指导原则》提交临床评价资料，不适用条款说明理由。对于采用人工智能算法实现的功能（如计算机辅助检测、分类和诊断等 CAD 类功能），应提交基于临床试验的临床评价资料。

制造商可以选取已上市医疗器械产品所含的同类软件功能进行实质等同对比。

（2）软件组件

软件组件应与医疗器械产品整体开展临床评价工作，提交医疗器械产品的临床评价资料。软件组件的处理功能可随医疗器械产品进行临床评价，也可单独进行临床评价，此时要求与独立软件相同。

专用型独立软件视为软件组件时，要求与软件组件的处理功能相同。

6. 现成软件（如适用）

现成软件的申报要求和版本要求详见第六节。

7. 说明书

说明书应符合相关的法规、规范性文件、国家标准、行

依据中国器审中心网站公开文本整理

业标准的要求，体现软件全部功能（包含安全功能），明确软件发布版本。

（二）许可事项变更

1. 变更情况声明

明确软件和现成软件（如适用）的版本命名规则、完整版本、发布版本和发布版本变更情况。

2. 软件研究资料

医疗器械许可事项变更应根据软件更新情况提交软件变化部分对产品安全性与有效性影响的研究资料：

（1）涉及重大软件更新：单独提交一份软件更新描述文档，具体要求详见第四节；

（2）涉及轻微增强类软件更新：单独提交一份软件更新描述文档，具体要求详见第四节；

（3）仅发生纠正类软件更新：提交纠正类软件更新申报资料，具体要求详见第四节；

（4）未发生软件更新：出具真实性声明。

3. 产品技术要求

（1）独立软件

独立软件产品技术要求应体现软件更新情况，包括“产品型号/规格及其划分说明”、“性能指标”和“附录”。

（2）软件组件（如适用）

医疗器械产品技术要求应体现软件更新情况，包括“产

品型号/规格及其划分说明”中的软件信息、“性能指标”中的软件要求。

专用型独立软件视为软件组件时，要求与软件组件相同。

4. 现成软件（如适用）

医疗器械许可事项变更应根据现成软件更新情况提交软件变化部分对产品安全性与有效性影响的研究资料：

（1）涉及重大软件更新：单独提交一份现成软件更新描述文档，具体要求详见第六节；

（2）涉及轻微增强类软件更新：单独提交一份现成软件更新描述文档，具体要求详见第六节；

（3）仅发生纠正类软件更新：提交纠正类软件更新申报资料，具体要求详见第四节；

（4）未发生软件更新：出具真实性声明。

5. 说明书（如适用）

说明书应体现软件全部功能（包含安全功能），明确软件发布版本，提供变化情况说明。

（三）延续注册

1. 产品未变化声明

明确软件和现成软件（如适用）的版本命名规则、完整版本和发布版本。

2. 产品分析报告（如适用）

根据已注册医疗器械软件在后续注册时应提交软件更

依据中国器审中心网站公开文本整理

新资料的要求，医疗器械延续注册产品分析报告第（六）项应提交相应软件更新资料：

（1）涉及轻微增强类软件更新：单独提交一份软件更新描述文档、现成软件更新描述文档，具体要求详见第四节、第六节；

（2）仅发生纠正类软件更新：提交纠正类软件更新申报资料，具体要求详见第四节。

3. 特殊情形

本次注册如涉及重大软件更新，前次注册所批准的事项可以延续注册。

九、参考文献

[1]《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）

[2]《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）

[3]《医疗器械召回管理办法（试行）》（卫生部令第 82 号）

[4] 国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）

[5] 国家食品药品监督管理总局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）

[6] 国家食品药品监督管理总局关于实施《医疗器械注册管理办法》和《体外诊断试剂注册管理办法》有关事项的通知(食药监械管[2014]144 号)

[7] 国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）

[8] GB/T 13702-1992《计算机软件分类代码》

[9] GB/T 18492-2001《信息技术 系统及软件完整性级别》

[10] GB/T 11457-2006《信息技术 软件工程术语》

[11] GB/T 20157-2006《信息技术 软件维护》

[12] GB/T 19003-2008《软件工程 GB/T 19001-2000 应用于计算机软件的指南》

[13] GB/T 25000.51-2010《软件工程 软件产品质量要求与评价（SQuaRE） 商业现货（COTS）软件产品的质量要求与测试细则》

[14] YY 0637-2013《医用电气设备 放射治疗计划系统的安全要求》

依据中国器审中心网站公开文本整理

[15] YY 0709-2009《医用电气设备 第 1-8 部分：安全通用要求 并列标准 医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南》

[16] YY 0721-2009《医用电气设备 放射治疗记录与验证系统的安全》

[17] YY 0775-2010《远距离放射治疗计划系统 高能X(γ）射束剂量计算准确性要求和试验方法》

[18] YY 0831.1-2011《γ射束立体定向放射治疗系统 第 1 部分：头部多源γ射束立体定向放射治疗系统》

[19] YY 0832.1-2011《X 射线放射治疗立体定向及计划系统 第 1 部分：头部 X 射线放射治疗立体定向及计划系统》

[20] YY/T 0287-2003《医疗器械 质量管理体系法规要求》

[21] YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

[22] YY/T 0664-2008《医疗器械软件 软件生存周期过程》

[23] YY/T 0708-2009《医用电气设备 第 1-4 部分：安全通用要求 并列标准 可编程医用电气系统》

[24] YY/T 0887-2013《放射性粒籽植入治疗计划系统剂量计算要求和试验方法》

[25] YY/T 0889-2013《调强放射治疗计划系统性能和试验方法》

[26] FDA, Do It by Design - An Introduction to Human Factors in Medical Devices, December, 1996

[27] FDA, Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device, January 10, 1997

[28] FDA, Reviewer Guidance for a Premarket Notification Submission for Blood Establishment Computer Software, January 13,1997

[29] FDA, Design Control Guidance for Medical Device Manufacturers, March 11, 1997

[30] FDA, Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices, May 29,1998

[31] FDA, Guidance for Industry, FDA Reviewers and Compliance on Off-The-Shelf Software Use in Medical Devices, September 9,1999

[32] FDA, Guidance for the Submission of Premarket Notifications for Medical Image Management Devices, July 27, 2000

[33] FDA, General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff, January 11, 2002

依据中国器审中心网站公开文本整理

[34] FDA, Cybersecurity for Networked Medical Devices Containing Off-the-Shelf Software, January 14, 2005

[35] FDA, Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices, May 11, 2005

[36] FDA, Guidance for Industry and FDA Staff - Modifications to Devices Subject to Premarket Approval (PMA) - The PMA Supplement Decision, December 11, 2008

[37] FDA, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff - Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Notification [510(k)] Submissions, July 3, 2012

[38] FDA, Guidance for Industry and FDA Staff - Clinical Performance Assessment: Considerations for Computer-Assisted Detection Devices Applied to Radiology Images and Radiology Device Data - Premarket Approval (PMA) and Premarket Notification [510(k)] Submissions, July 3, 2012

[39] FDA, Content of Premarket Submissions for Management of Cybersecurity in Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, October 2, 2014

[40] FDA, Mobile Medical Applications - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, February 9, 2015

[41] FDA, Medical Device Data Systems, Medical Image Storage Devices and Medical Image Communications Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, February 9, 2015

[42] FDA, General Wellness: Policy for Low Risk Devices - Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, January 20, 2015

[43] MEDDEV 2.7/1 Rev.3, Clinical evaluation: Guide for manufacturers and notified bodies, December 2009

[44] MEDDEV 2.7/4, Guidelines on Clinical investigations: a guide for manufacturers and notified bodies, December 2010

[45] MEDDEV 2.1/6, Qualification and Classification of standalone software, January 2012

[46] NB-MED/2.2/Rev4, Software and Medical Devices, March 29, 2010

[47] Team-NB, Frequently Asked Questions related to the Implementation of EN 62304:2006 with respect to MDD 93/42/EEC, April 5, 2013

依据中国器审中心网站公开文本整理

[48] IEC 62366 Ed1.1:2014, Medical devices - Application of usability engineering to medical devices

[49] IEC/TR 80002-1:2009, Medical device software - Part 1: Guidance on the application of ISO 14971 to medical device software

[50] IEC80001-1:2010, Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices - Part 1: Roles,responsibilities and activities

[51] IEC/TR 80001-2-1:2012, Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices - Part 2-1: Step-by-step risk management of medical IT-networks – Practical applications and examples

[52] IEC/TR 80001-2-2:2012, Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices - Part 2-2: Guidance for the disclosure and communication of medical device security needs, risks and controls

[53] IEC/TR 80001-2-3:2012, Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices - Part 2-3: Guidance for wireless networks

[54] IEC/TR 80001-2-4:2012, Application of risk management for IT-networks incorporating medical devices -

Part 2-4: Application guidance - General implementation guidance for healthcare delivery organizations

[55] IEC 62304 am1, Medical device software - Software life cycle processes

[56] IEC 82304-1, Health Software - Part 1: General requirements for product safety

[57] IEC/TR 80002-2, Medical device software - Part 2: Validation of software for regulated processes

[58] IMDRF/UDI WG/N7FINAL:2013, UDI Guidance: Unique Device Identification of Medical Devices,December18, 2013

[59] IMDRF/SaMD WG/N10FINAL:2013, Software as a Medical Device: Key Definitions, December18, 2013

[60] IMDRF/SaMD WG/N12FINAL:2014, Software as a Medical Device: Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations,September18, 2014

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 I

独立软件产品技术要求模板

医疗器械产品技术要求

医疗器械产品技术要求编号：

产品名称

1. 产品型号/规格及其划分说明

1.1 软件型号规格

1.2 软件发布版本

1.3 版本命名规则

明确软件完整版本的全部字段及字段含义

2. 性能指标

2.1 通用要求

2.1.1 处理对象

明确软件的处理对象类型，如图像（如 CT、MRI、X-ray、PET、US 等）、数据（如心电、血压、血氧、血糖等）

2.1.2 最大并发数

明确软件的最大并发用户数、患者数

2.1.3 数据接口

明确软件的通用数据接口（如 Dicom、HL7）、产品接口（可联合使用的独立软件、医疗器械硬件）

2.1.4 特定软硬件

明确软件完成预期用途所必备的独立软件、医疗器械硬件

2.1.5 临床功能

依据说明书明确软件全部临床功能纲要（注明可选）

2.1.6 使用限制

依据说明书明确软件的使用限制

2.1.7 用户访问控制

明确软件的用户访问控制管理机制

2.1.8 版权保护

明确软件的版权保护技术

2.1.9 用户界面

明确软件的用户界面类型

2.1.10 消息

明确软件的消息类型

2.1.11 可靠性

明确软件出错后数据保存与恢复能力

2.1.12 维护性

明确软件向用户提供的维护信息类型

2.1.13 效率

明确软件在典型配置条件下完成典型临床功能所需的时间

2.1.14 运行环境

明确软件运行所需的硬件配置、软件环境和网络条件，包括服务器（如适用）和客户端的要求

2.2 质量要求

符合 GB/T 25000.51 第 5 章要求

2.3 专用要求 （如适用）

注：依据相应标准条款逐条描述

2.3.1 YY 0775（如适用）

……

2.4 安全要求 （如适用）

注：列明相应安全标准名称即可

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.4.1 YY 0709（如适用）

2.4.2 YY 0637（如适用）

2.4.3 YY 0721（如适用）

……

3. 检验方法

3.1 通用要求符合性检验

通过检查说明书、实际操作验证 2.1 的符合性。

3.2 质量要求符合性检验

依据 GB/T 25000.51 第 7 章方法验证 2.2 的符合性。

3.3 专用要求检验方法（如适用）

3.3.1 依据 YY 0775 的方法进行检验（如适用）。

……

3.4 安全要求检验方法（如适用）

3.4.1 依据 YY 0709 的方法进行检验（如适用）。

3.4.2 依据 YY 0637 的方法进行检验（如适用）。

3.4.3 依据 YY 0721 的方法进行检验（如适用）。

……

4. 术语（如适用）

4.1 ……

4.2 ……

……

（分页）

附录

1.体系结构图及必要注释

2.用户界面关系图及必要注释

3.物理拓扑图及必要注释

医疗器械软件注册技术审查指导原则编制说明

一、编写目的和依据

本指导原则旨在指导制造商提交医疗器械软件注册申报资料，同时也规范医疗器械软件的技术审评要求。

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、并参考了国外法规与指南、国际标准与技术报告制定的，特别是借鉴了 IMDRF 相关工作组（SaMD、UDI）的文件。随着法规和标准的不断完善，以及认知水平和技术能力的不断提高，相关内容也将适时进行修订。另外，为了保证可读性，本指导原则的部分内容有意留有冗余信息。

二、有关内容说明

软件没有物理实体，具有特殊性。为了达到监管目的同时促进行业发展，本指导原则在现行法规框架下针对软件的特殊性进一步明确了软件的监管要求，特别是对软件更新、软件版本的要求。

本指导原则是医疗器械软件的通用指导原则，其他涉及软件医疗器械产品的指导原则可在本指导原则基础上进行有针对性的调整、修改和完善。

软件只有结合风险管理、质量管理和软件工程的要求才能保证质量，因此良好的软件生存周期过程对于保证软件质量至关重要。制造商应基于 YY/T 0664-2008《医疗器械软件 软件生存周期过程》建立起与软件安全性级别相匹配的软件生存周期过程，

依据中国器审中心网站公开文本整理

并作为自身质量管理体系的组成部分。

软件描述文档于2010年12月1日（YY/T 0708-2009《医用电气设备 第1-4部分：安全通用要求 并列标准 可编程医用电气系统》实施时间）开始要求，基于近五年的实施情况和反馈意见进行了修改和调整。部分条款名称进行了文字性修改，以保证用语更规范更准确，具体为："产品标识"改为"软件标识"，"硬件关系"改为"硬件拓扑"，"上市历史"改为"注册历史"，"开发综述"改为"开发概述"、"需求规格"改为"需求规范"、"修订历史"改为"更新历史"。同时，部分条款内容也进行了修改和调整，具体为："结构功能"强化了用户界面关系图和临床功能模块的要求；"适用范围"和"禁忌症"明确进口软件描述原产国的情况，删除了适用人群的要求；"注册历史"强化了原产国的要求，不再强调美国、欧盟和日本的情况；"开发概述"删除了生存周期模型和控制文档总数的要求；"需求规范"简化了A级软件的要求；"生存周期"将"各阶段输入输出文档"改为"设计历史文档集索引表（DHF）"，细化了附件要求；"验证与确认"删除了单元测试覆盖率和集成测试集成策略的要求，简化了测试报告的申报资料要求，C级软件增加了可追溯性分析报告的要求，验证活动细化了附件要求；"更新历史"强化了更新具体内容的要求；"核心算法"范围与IMDRF保持一致，同时为了避免涉及商业秘密并参考IMDRF要求将"原理"改为"临床功能"，A级软件统一了公认成熟算法和全新算法的要求。

软件可追溯性分析是保证软件质量的重要技术手段，美国和欧盟均要求全面开展软件可追溯性分析工作。考虑到境内制造商

存在一定实施难度，故本指导原则仅对C级软件进行了要求，A级和B级软件未做要求。但从技术发展趋势而言，今后将在适当时机要求制造商全面开展软件可追溯性分析工作。

重大软件更新和轻微软件更新不存在清晰明确的划分界线，需要具体情况具体分析。本指导原则综合考虑监管目标和行业发展的关系，基于现有的认知水平、技术能力和监管资源明确了重大软件更新的范围，今后会随着认知水平与技术能力的提高、不良事件与召回事件的分析动态调整重大软件更新的范围。

软件没有物理实体，只能通过状态管理保证质量。软件版本用于标识软件状态和控制软件更新，与软件是相互对应的表里关系，即软件版本是软件标识不可或缺的组成部分，因此可以基于软件版本实现软件监管目的，特别是对软件更新的监管，但前提是软件版本命名规则是真实有效的。

本指导原则所述现成软件仅包含应用软件,暂不包含系统软件和支持软件。这是基于当前技术审评侧重的考虑，并不意味制造商可以放弃对系统软件和支持软件的质量管理，现成软件的范围今后将在适当时机下扩至系统软件和支持软件。同时，也是基于现成软件仅包含应用软件的考虑，现成软件的软件描述文档增加了核心算法的要求，但内容进行了简化；对于全部采用遗留软件的开发方式，增加了上市后临床评价资料的要求。

独立软件目前尚无医疗器械产品标准，产品技术要求暂以通用软件产品标准GB/T 25000.51-2010《软件工程 软件产品质量要求与评价（SQuaRE） 商业现货（COTS）软件产品的质量要求与测试细则》作为参考，但由于该标准不是医疗器械产品标准，

依据中国器审中心网站公开文本整理

相应要求不能完全满足监管要求，因此产品技术要求模板进行了适当调整。今后，独立软件产品技术要求模版将随着国家标准和行业标准的实施情况进行调整。

医疗器械软件功能众多，难以统一临床评价要求。本指导原则依据《医疗器械临床评价技术指导原则》明确了软件临床评价的一般原则，制造商应根据相关法规、规范性文件的要求并结合软件自身特性开展相应的临床评价工作。

说明书是评价软件质量的重要依据，因此说明书应真实、准确和完整的体现软件当前状态。由于软件更新情况复杂，某些情况下仅依靠说明书的变化内容无法评估软件当前状态，特别是对重大软件更新。因此，软件更新仍需提交软件当前状态下的全部说明书，并提交变化情况说明，除非软件更新内容未在说明书中体现。

随着网络技术的快速发展，越来越多的医疗器械具有联网功能，信息安全问题随之产生，近来美国和欧盟均加强了医疗器械信息安全的监管要求。考虑到信息安全并不限于软件，我国医疗器械信息安全监管工作尚处于起步阶段，本指导原则对软件的信息安全提出了原则性要求，今后将在适当时机下单独制定医疗器械信息安全技术审查指导原则。

三、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

附件

雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导性文件，不涉及注册审批所等行政事项，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

雌激素受体（Estrogen Receptor, ER）和孕激素受体（Progesterone Receptor, PR）是调节生殖系统及乳腺等器官细胞生长发育的重要分子，也是乳腺癌的重要生物标记物。ER和PR

的表达情况与患者的内分泌治疗效果相关。目前，ER、PR检测广泛应用于乳腺癌患者的预后判断与指导用药。ER有两种亚型，分别是ERα和ERβ，两者结构相似，但在组织分布及生物学功能上不尽相同。其中ERβ于1996年首次发现，远晚于ERα，目前对于ERβ在组织中表达情况及调控作用尚不清晰。本指南所提及ER为ERα。

对ER和PR的准确检测，是乳腺癌患者接受恰当治疗的重要依据。我国相关乳腺癌诊治指南已将ER、PR的免疫组织化学检测列为乳腺癌患者的常规检测项目，并用于指导患者的内分泌治疗。但目前ER、PR检测在不同临床检测机构之间、不同检测试剂之间存在测定结果差异。检测结果中存在一定比例的假阳性和假阴性结果。相关生产企业必须充分意识到该类产品的潜在风险，根据本指导原则的要求，对该类试剂的安全性和有效性进行科学合理的验证。

雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒是指利用免疫组织化学法，对病理组织切片中雌激素受体或孕激素受体进行检测的试剂。此类试剂为特异性单克隆或多克隆抗体，或抗体与显色系统、对照试剂、质控片（如有）及其它辅助试剂一同包装成试剂盒形式的检测试剂，用于乳腺癌患者的预后判断、指导用药及对其它肿瘤的鉴别诊断。

本指导原则仅包括雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒注册申报资料中部分项目的要求，适用于进行产品注册和

相关许可事项变更的产品。其他未尽事宜（包括产品风险分析资料等），应当符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）（以下简称《办法》）等相关法规要求。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

内容应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂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 44 号）的相关要求，并建议申请人着重介绍以下几方面内容：

1.生物学特性，包括受体的基本结构和信号转导途径；

2.组织分布与功能；

3.与疾病和治疗的关系；

4.国际和国内同类产品异同介绍，包括第一抗体克隆的选择、显色系统选择、试验方法和样本处理等。

（二）主要原材料研究资料

1.以文献的形式阐述 ER/PR 检测的临床意义。

2.第一抗体的详细研究资料。

2.1 详细的抗体性质鉴定资料，包括：抗体的特异性、亲和常数及效价、抗体的类型及亚型、抗体蛋白纯度的验证。对于企业自制抗体，还应提供抗体识别位点的验证。申请人可通过放射性免疫分析法、双向琼脂扩散法、酶联免疫吸附法、免疫印迹法、凝胶电泳等方法进行研究。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.2 第一抗体的克隆选择、制备、纯化等详细试验资料,包括以下两种情况：

2.2.1 企业自制抗体

2.2.1.1 详述抗体克隆的选择依据，可提交文献资料或克隆选择的试验研究资料；

2.2.1.2 明确免疫源和抗原的性质。

2.2.2 企业外购抗体

2.2.2.1 详述抗体克隆的选择依据，可提交文献资料或克隆选择的试验研究资料(建议企业选择已经临床充分验证的克隆作为第一抗体)；

2.2.2.2 明确免疫源、抗原的性质及外购方名称；

2.2.2.3 提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求和申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。

3.酶标第二抗体系统（如适用）的选择及验证资料。

检测试剂盒中的第二抗体系统一般均为外购，应详述酶标第二抗体系统的确定依据，明确外购方名称，提交外购方出具的检验证书，详述申请人对酶标第二抗体系统相关主要原材料的技术指标。

4.企业内部质控片及试剂盒配套质控片（如适用）的研究资料。

详述内部质控片的组成，包括组织类型、例数和强度。应提供对内部质控片组织类型和强度的确定依据，建议采用临床上普

遍认为质量较好的同类试剂进行确认。建议在试剂盒中设置弱阳性质控品（如适用），以便更加灵敏的监控试验过程中可能出现的错误结果。

5.封闭液的研究资料。

封闭液应能够封闭非特异结合、内源性酶活性或内源性生物素等。

6.其他主要原辅料的选择及验证资料，如牛血清白蛋白、抗原修复液、抗菌剂等。

该类主要原辅料一般均为外购，应说明有生物活性的原辅料的外购方名称，提交外购方出具的检验证书，详述申请人对每一原辅料的质量要求。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.第一抗体制备的详细研究资料（如适用）。

3.产品基本反应原理介绍。

4.详述抗原修复方法的确定依据。

5.最适抗体滴度和抗体孵育时间确定的研究。

6.检测体系反应条件确定的研究：申请人应考虑脱蜡水化、酶阻断、抗体孵育、显色、复染等各个步骤对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。常规免疫组织化学检测步骤的确定，可引用行业和企业内部规范性操作手册或文献，但应对

依据中国器审中心网站公开文本整理

确定后的检测步骤进行性能验证。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、质控标准、试验数据、统计分析等详细资料。对于本类产品建议着重对以下分析性能进行研究：

1.免疫反应性

1.1 正常组织：对 30 种正常人体组织（见表 1），每种组织类型不少于 3 例，进行特异性评价，同时对着色位置及染色特点进行描述。

表 1：正常组织列表

中枢神经系统	脑、大脑（灰质与白质神经元、胶质等）
	脑、小脑
内分泌系统	肾上腺（皮质与髓质）
	卵巢
	胰腺（胰岛与外分泌胰腺）
	甲状旁腺
	垂体（腺垂体与神经垂体）
	睾丸
	甲状腺（滤泡上皮、滤泡旁细胞、胶体等）
乳　　腺	乳腺（乳腺小叶、乳腺管、肌上皮细胞等）
造血组织	脾
	扁桃体
	胸腺（幼儿）
	骨髓（淋巴细胞、单核细胞/巨噬细胞、粒细胞、红系祖细胞、巨核细胞、肥大细胞、破骨细胞、成骨细胞）
呼吸系统	肺（支气管、细支气管、肺泡等）
心 血 管	心脏
消化系统	食管
	胃
	小肠（回肠、空肠或十二指肠）

	结直肠
	肝脏（门静脉、肝细胞等）
	唾液腺
泌尿生殖系统	肾
	前列腺
	子宫（宫体、宫颈）
	膀胱
骨骼肌肉	骨骼肌
皮　　肤	皮肤 （表皮、 附件、真皮）
外周神经系统	外周神经
间皮细胞	胸壁、腹壁、心包膜或胃肠、心脏与/或肺样本表面内层细胞

1.2 非正常组织：对相关良性、恶性病变组织（见表 2）进行特异性评价，每种组织类型不少于 3 例。如有采用申报产品为试验材料进行研究的相关文献资料，也可提交文献资料验证抗体试剂或检测试剂盒与非正常组织的免疫反应性。

表 2：非正常组织列表

乳腺导管癌
黑色素瘤
淋巴瘤
胰岛素瘤
卵巢癌
子宫颈鳞状细胞癌
胃腺癌
肺鳞癌
肺腺癌
结直肠腺癌
食管鳞癌
肝细胞肝癌
胰腺导管癌
肾透明细胞
子宫内膜癌
前列腺癌
乳腺纤维腺瘤
前列腺增生症
膀胱癌

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.3 ER 抗体试剂或 ER 检测试剂应对 ERβ的交叉反应进行评价。可利用 ERα和 ERβ的分子量差异，采用免疫印记法或利用免疫组织化学方法对 ERβ高表达、ERα不表达的组织样本进行免疫反应性研究，验证抗体的特异性。也可利用其它合理的方法进行交叉反应研究。

1.4 可选择经充分验证的组织芯片或经 10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋的组织切片进行免疫反应性研究。应明确样本组织类型的确定方法，应提供商业化组织芯片相关信息。

2.精密度

2.1 检测内精密度：对连续切片的乳腺癌样本，进行检测重复性研究。包括染色强度、阳性细胞百分比及着色位置。

2.2 检测间精密度：对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，包括批次（不少于 3 批次）、适用机型、操作方法（手工/自动）、检测时间和操作人员。

2.3 建议对不同染色强度、不同阳性细胞百分比及 ER/PR 阴性的乳腺癌样本进行包含染色位置，染色强度和阳性细胞百分比数的精密度研究。

3.灵敏度

建议申请人对不少于 5 例 ER/PR 弱阳性样本（1%—10%）进行灵敏度评价。

删除: %-

4.参加国内外质控机构的质控活动情况

建议企业积极参加国内（卫生计生委病理质控评价中心）、

国际质控机构（NordiQC、UK NEQUAS、CAP 等）的质控活动，并提交质控结果报告。

（五）阳性判断值资料

提交最新的国际、国内诊疗指南等相关文献资料。提交染色特点的研究资料，包括阳性样本着色颜色、染色部位、背景信息及不同强度阳性组织的染色特点。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者应至少包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性、机载稳定性（如适用）和稀释稳定性（如适用）研究。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。样本稳定性研究至少包括切片在不同储存条件下的稳定性研究。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应分别在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】项中进行详细说明。

（七）临床试验

1.试验方法

选择已批准上市，临床普遍认为质量较好，如该抗体克隆经过国际权威机构（如 NordiQC 等）年度评分成绩较好的同品种产品，作为对比试剂。采用试验用体外诊断试剂与之进行比较研究，证明本品与已上市产品等效。

依据中国器审中心网站公开文本整理

计算所有检测乳腺癌样本中 ER 或 PR 阳性比例，间接验证 ER 及 PR 的检测有效性。对于第一抗体选择未经充分临床验证克隆的 PR 检测试剂，还应对不少于 200 例乳腺癌样本同时进行 ER、PR 检测，分别计算阳性比例并对出现的 ER(-)/PR(+)样本，用其他合理的方法进行复核并分析原因。

对于预期用途中已明确配合具体治疗药物名称的 ER、PR 检测试剂，应采用联合药物评价临床试验的形式，同时评价检测结果与接受治疗后临床预后的相关性和试验用体外诊断试剂与对比试剂检测的一致性。

2.临床试验机构的选择

申请人应选定不少于 3 家(含 3 家) 临床试验机构开展临床试验。临床试验机构应获得国家食品药品监督管理总局资质认可。尽量使各临床试验机构的临床样本有一定的区域代表性。临床试验机构应具有严格的质量管理体系，执行实验室内部日常质量控制，参加国家病理以及国际病理质控机构的质控活动。

3.临床试验方案

3.1 各临床试验机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉试验进程，尤其是数据收集过程。

3.2 以图表的形式对试验总体设计及工作流程进行描述。图

表中应包括连续切片的数量及用途分配等。

3.3 试验方案中应确定严格的病例纳入/排除选择标准，任何已经入选的病例再被排除出临床试验都应记录在案，并明确说明原因。各临床试验机构选用的对比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。

3.4 试验方案中应明确阅片者、操作者的选择标准。阅片者应选择在免疫组织化学和乳腺癌病理诊断中有丰富经验的病理科医生。

3.5 在试验操作过程中和判定检测结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。临床试验研究方案中应详述盲法的具体操作流程。

3.6 临床试验前申请人应对临床试验机构参与人员进行相关技术培训，并采用统一判读标准等手段，保持各临床试验机构的判读一致性。

3.7 在整个试验中，试验用体外诊断试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。临床试验研究方案中应明确内部质控的方法及配合用阴性质控试剂的详细信息。

4.病例选择及样本类型

临床试验应选择经 10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋乳腺癌组织样本或乳腺癌组织芯片。样本例数不低于 1000 例，阳性样本例数不应少于 300 例，其中阳性样本应包含不同阳性细胞

依据中国器审中心网站公开文本整理

百分比，弱阳性样本不少于 10 例。如适用冰冻样本，也需在不少于 2 家临床试验机构进行临床试验，且至少满足冰冻样本总例数不少于 200 例，阳性样本例数不应少于 60 例，弱阳性样本不少于 5 例。

如试剂可用于鉴别诊断，临床试验还应选择乳腺癌、消化道肿瘤、卵巢癌、子宫内膜癌等组织样本。总样本例数不少于 500 例，其中阳性样本例数不应少于 150 例。

若抗体试剂适用于不同检测体系，如配合使用的第二抗体、显色剂等，则不同检测体系（包括不同组合）均需在一种检测体系满足临床试验最低例数要求的前提下，增加的另外检测体系应在不少于 2 家临床试验机构完成至少 200 例临床样本的试验，且选择的临床样本应包含一定比例的阳性样本。

如抗体试剂包含浓缩型与即用型两种剂型，在一种剂型满足临床试验最低例数要求的前提下，另一种剂型，应在不少于 2 家临床试验机构完成至少 200 例临床样本的试验，且选择的临床样本应包含一定比例的阳性样本。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，对于本类检测试剂比较研究试验的一致性研究，常选择配对 2×2 表的形式总结两种试剂的定性检测结果，计算阳性符合率、阴性符合率和总符合率，选择合适的统计学方法计算 95%置信区间，同时对定性结果进行χ^2 检验或 kappa 检验，以检验两种检测试剂检测结果的

一致性。

鉴于检测结果的准确性对患者的诊治影响巨大，假阴性结果将直接导致患者失去接受相关激素药物治疗的机会，而假阳性结果则使得患者接受不必要的治疗，在造成巨大的医疗资源浪费的同时，患者还需承受药物带来的严重不良反应。因此建议与比对试剂的阳性符合率和阴性符合率应分别不低于 90%和 95%。

用试验用体外诊断试剂及对比试剂阳性细胞百分比做散点图的方法，配合适当的统计分析方法，如 Pearson 相关分析等，计算相关系数，评价试验用体外诊断试剂与对比试剂在阳性细胞百分比上的检测一致性。

对于本类检测试剂与对比试剂染色强度的一致性研究，结果应采用 R×C 列联表的形式给出，并计算不同染色强度的符合率及总符合率，给出总符合率的 95%可信区间，采用 Kappa 检验以检验两种检测试剂染色强度的一致性，并给出 Kappa 统计量值及 P 值。

6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对两种试剂检测结果不一致的样本，应采用其他合理的方法进行复核，同时对切片的染色特点及差异产生原因进行分析。

7.质量控制

由于免疫组化实验前处理步骤较多，导致判读结果可能会在实验人员间、实验室间产生差异。为了客观单一评价试剂性能，

依据中国器审中心网站公开文本整理

尽量减少这种人为差异对最终结果造成的影响，临床试验开始前，各临床试验机构应进行判读一致性试验及统一的质量控制，统一操作步骤，确保同样的染色片在不同医院的判读结果保持一致。该预评估内容、实现方法、结果等应在临床试验报告中体现。

8.原始数据

8.1 提交病例报告表（Case Report Form, CRF），内容应至少包括：性别、年龄、病理诊断结果、试验用体外诊断试剂检测阳性细胞百分比和染色强度、对比试剂检测阳性细胞百分比和染色强度。阳性细胞百分比可取整到每10%为一个等级，<10%的应尽量细化。

8.2 提交入选样本染色代表性彩色图片，并对染色特点包括组织形态、染色强度和背景染色特点进行简要评述。

9.临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，临床试验报告应对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床试验总结报告中对以下内容进行详述：

9.1 临床试验总体设计及方案描述

9.1.1 临床试验的整体管理情况、临床试验机构选择、临床主要试验人员的选择、人员简介等基本情况介绍；

9.1.2 病例纳入/排除标准、标本的选择例数及标准；

9.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

9.1.4 阴、阳性判读标准、统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

9.2 临床试验具体情况

9.2.1 试验用体外诊断试剂和对比试剂的名称、批号、有效期等信息；

9.2.2 对各临床试验机构的病例数、人群分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比；

9.2.3 质量控制，试验人员培训、质控品检测情况，对检测结果判读的抽查结果评估；

9.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的验证等。

9.3 临床试验结果及分析

9.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或采用其他合理的方法进行复核及无法评估样本的描述处理、试验过程中是否涉及对方案的修改。

9.3.2 结果的一致性分析

计算阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间。采用适当的统计学方法，对定性检测试剂进行一致性评价，对半定量检测试剂进行线性相关性分析。

9.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临

依据中国器审中心网站公开文本整理

床试验的特别说明（如有），最后得出临床试验结论。

（八）产品技术要求

拟定产品技术要求应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》的相关规定，按照《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）要求编写。

雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒的产品技术要求应主要包括以下性能指标：外观、符合性、批内重复性、批间重复性、稳定性等。如拟申报试剂已有相应的国家/行业标准，则产品技术要求不得低于上述标准要求。另外，产品技术要求中应以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。

（九）注册检验

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续3个生产批次样品的注册检验。对于已经有国家参考品的项目，在注册检验时应采用相应的国家参考品进行检验；对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应自行建立稳定的质控体系并提供相应的内部参考品。

（十）产品说明书

产品说明书承载了产品预期用途、检测方法及检测结果解释等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，是体外诊断试剂注册申报

最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，明确雌激素受体、孕激素受体抗体试剂及检测试剂盒（免疫组织化学法）说明书的重点内容，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】

应至少包括以下内容：

1.1 试剂盒用于体外半定量和/或定性检测经10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋和/或冰冻组织切片中雌激素受体/孕激素受体。用于乳腺癌的预后判断与指导用药及对其它肿瘤的鉴别诊断。（注：与乳腺癌预后判断及指导用药相关的ER/PR检测试剂，建议采用阳性细胞百分比数和染色强度的半定量形式出具报告。）

1.2 ER/PR阳性表达于细胞核内。

1.3 介绍特异性结合位点。

1.4 简单介绍ER/PR的生物学特征，如基本结构和信号转导途径。

1.5 简单介绍ER/PR在乳腺癌预后判断、用药指导和鉴别诊断中的作用。

1.6 如未进行与药物联合评价临床试验，则不应涉及具体药物产品（商品）名称、生产企业信息等，并注明该产品未与具体药物联合进行临床评价。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.7 明确说明对任何阳性或阴性结果的解读，应由病理科医生结合病理形态学、临床表现及其它检测方法进行，不作为单独的诊断指标。

2.【检测原理】

简述免疫组织化学的基本原理，并对申报试剂的抗原修复方法、第一抗体、放大系统、显色系统及结果观察等进行简要介绍。

3.【主要组成成分】

3.1 说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息；质控片（如有）的组织名称。

3.2 对检测中使用的抗体信息进行简单介绍，包括抗体的克隆性质（单克隆或多克隆）、抗体的类型（如 IgG1)、抗体的种属性、克隆号、抗体制备形式（如细胞培养上清液）、免疫源。

3.3 试剂盒中不包含但对该项检测必需的组份，企业应列出相关试剂的名称、货号及其他相关信息。

4.【储存条件及有效期】

对试剂的储存条件、有效期、开封稳定性、机载稳定性、运输稳定性和冻融次数限制等信息做详细介绍。

5.【样本要求】

重点明确以下内容：

5.1 应明确对适用样本的取材、固定、包埋的具体要求。此部分内容可参考《美国临床肿瘤学会和美国病理学家学会乳腺癌雌激素/ 孕激素受体免疫组化检测指南》或国内相关标准操作性

文件内容进行编写或引用。

5.2 明确样本的稳定性。

6.【检测方法】

详细说明操作的各个步骤：

6.1 明确检测需要的仪器、设备。如预处理仪、染色仪等。注明货号及生产商。

6.2 试剂配制方法、注意事项，试剂开封、配制后使用方法及注意事项等。

6.3 手工操作应详述脱蜡和水化、组织抗原修复、第一抗体孵育、显色等各操作步骤。描述应尽量细化，需明确各步骤处理时间及 pH 值等内容。如第一抗体为浓缩型抗体，还需明确抗体工作液的浓度及稀释液的详细信息。

6.4 质量控制：明确每一批次检测样本均应同时进行内、外阳性/阴性质控染色及空白对照对比。质控应包含从强阳性到阴性不同 ER/PR 浓度水平的细胞系细胞或不同 ER/PR 表达水平（染色强度）的乳腺癌组织切片，其中应包括至少一个中等阳性强度质控或弱阳性乳腺癌组织切片。为用户提供可作为阳性和阴性，内、外对照的组织名称。详述质控片制备的要求及质控结果的要求（试验有效性的判断），以及质控结果不符合要求的处理方式。

7.【阳性判断值】（如适用）

根据相关指南及规范性文件，以阳性百分比的形式明确判读参考值。

依据中国器审中心网站公开文本整理

8.【检验结果的解释】

配合彩色图片对结果判读进行说明，彩色图片应至少包含不同级别阳性及阴性质控片（如适用）的结果图例。

明确阳性为细胞核着色，其它部位着色为非特异染色。明确显色剂名称及显示颜色。

对可能出现的假阴性、假阳性情况进行说明，并明确提出出现该情况后的处理方法。

9.【检验方法的局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，主要包括以下描述，请申请人选择适用的条款在产品说明书中予以阐述。

9.1 免疫组织化学检测是一种需通过多个检测步骤完成的诊断过程。在试剂的选择、取材、固定、处理、切片的制备和染色结果的解释上需要进行专门的培训。

9.2 任何阳性或阴性结果的解读，应由病理科医生结合病理形态学、临床表现及其它检测方法进行，不作为单独的诊断指标。

9.3 复染过度或不足都可能影响结果的判读。

9.4 不恰当的染色前组织的处理过程直接影响染色效果，造成假阳性、抗体定位不准确或假阴性结果。结果不一致可能是由样本固定和包埋方法不同或组织样本内固有差异造成的。

9.5 阴性结果表示未检出抗原，不一定表示样本中无该抗原存在。待测抗原编码基因变异、抗原低表达或抗原修复不当等，

都会造成抗原无法检出。

9.6 本试剂仅对经 10%中性缓冲福尔马林固定石蜡包埋的组织进行了验证（如适用），不得用于其它样本类型或流式细胞检测等其它用途。

10.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

10.1 免疫反应性：详述正常组织，相关良、恶性病变组织中的免疫反应性。包括染色位置及染色特点。

10.2 精密度：详述检测内精密度及不同适用机型（如适用）、检测时间、检测人员及批次的检测间精密度。

10.3 临床试验数据总结。

11.【注意事项】

应至少包括以下内容：

11.1 有关试剂盒内人源组份（如有）生物安全性的警告。

11.2 有关实验操作中涉及试剂的安全性提示，包括对有毒有害物质的防护及危险物品的处理方法等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

医疗器械临床评价技术指导原则

一、编制目的

医疗器械临床评价是指注册申请人通过临床文献资料、临床经验数据、临床试验等信息对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认的过程。本指导原则旨在为注册申请人进行临床评价及食品药品监督管理部门对临床评价资料的审评提供技术指导。

二、法规依据

（一）《医疗器械监督管理条例》（国务院令第650号）；

（二）《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）；

（三）医疗器械临床试验质量管理相关规定。

三、适用范围

本指导原则适用于第二类、第三类医疗器械注册申报时的临床评价工作，不适用于按医疗器械管理的体外诊断试剂的临床评价工作。如有针对特定产品的临床评价技术指导原则发布，则相应产品临床评价工作应遵循有关要求。

四、基本原则

临床评价应全面、客观，应通过临床试验等多种手段收集相

应数据，临床评价过程中收集的临床性能和安全性数据、有利的和不利的数据均应纳入分析。临床评价的深度和广度、需要的数据类型和数据量应与产品的设计特征、关键技术、适用范围和风险程度相适应，也应与非临床研究的水平和程度相适应。

临床评价应对产品的适用范围（如适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应症、疾病的程度和阶段、使用要求、使用环境等）、使用方法、禁忌症、防范措施、警告等临床使用信息进行确认。

注册申请人通过临床评价应得出以下结论：在正常使用条件下，产品可达到预期性能；与预期受益相比较，产品的风险可接受；产品的临床性能和安全性均有适当的证据支持。

五、列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》产品的临床评价要求

对于列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》（以下简称《目录》）产品，注册申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料和申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比说明。具体需提交的临床评价资料要求如下：

（一）提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料；

（二）提交申报产品与《目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明，对比说明应当包括《申报产品与目录中已获准境内

依据中国器审中心网站公开文本整理

注册医疗器械对比表》（见附1）和相应支持性资料。

提交的上述资料应能证明申报产品与《目录》所述的产品具有等同性。若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应按照本指导原则其他要求开展相应工作。

六、通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价要求

（一）同品种医疗器械

1.同品种医疗器械定义

同品种医疗器械是指与申报产品在基本原理、结构组成、制造材料（有源类产品为与人体接触部分的制造材料）、生产工艺、性能要求、安全性评价、符合的国家/行业标准、预期用途等方面基本等同的已获准境内注册的产品。

申报产品与同品种医疗器械的差异不对产品的安全有效性产生不利影响，可视为基本等同。

2.同品种医疗器械的判定

注册申请人通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效的，需首先将申报产品与一个或多个同品种医疗器械进行对比，证明二者之间基本等同。

与每一个同品种医疗器械进行对比的项目均应包括但不限于附 2 列举的项目，对比内容包括定性和定量数据、验证和确认结

果，应详述二者的相同性和差异性，对差异性是否对产品的安全有效性产生不利影响，应通过申报产品自身的数据进行验证和/或确认，如申报产品的非临床研究数据、临床文献数据、临床经验数据、针对差异性在中国境内开展的临床试验的数据。相应数据的收集和分析评价应符合本部分第（三）、（四）项及相应附件要求。临床试验应符合临床试验质量管理规范相关要求。

注册申请人应以列表形式提供对比信息（格式见附 3）。若存在不适用的项目，应说明不适用的理由。

（二）评价路径

具体评价路径见附 4。

（三）同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据的收集

临床试验或临床使用获得的数据（以下简称临床数据）可来自中国境内和/或境外公开发表的科学文献和合法获得的相应数据，包括临床文献数据、临床经验数据。注册申请人可依据产品的具体情形选择合适的数据来源和收集方法。

1.临床文献数据的收集

临床文献数据的收集应保证查准、查全文献。文献检索和筛选要素见附 5。在文献检索开展前，需制定文献检索和筛选方案（内容及格式见附 6）。在文献检索和筛选完成后，需编制文献检索和筛选报告（内容及格式见附 7）。临床文献的检索和筛选

依据中国器审中心网站公开文本整理

应具有可重复性。文献检索和筛选人员应当具有相应的专业知识和实践经验。

2.临床经验数据的收集

临床经验数据收集应包括对已完成的临床研究、不良事件、与临床风险相关的纠正措施等数据的收集。

（1）已完成的临床研究数据收集

按照临床研究的设计类型，可分为前瞻性研究、回顾性研究、随机对照研究、非随机对照研究、单组研究、病例报告等。

注册申请人需收集并提供伦理委员会意见（如适用）、临床研究方案和临床研究报告。

（2）不良事件数据收集

注册申请人应收集包括注册申请人建立的投诉和不良事件资料库，以及各国监管机构发布的不良事件资料库中相应不良事件数据，如国家食品药品监督管理总局发布的《医疗器械不良事件信息通报》、《医疗器械警戒快讯》，美国食品药品管理局申请人与用户机构设备使用数据库（MAUDE），英国医疗器械警报（MDA）等。

注册申请人需提供同品种医疗器械投诉及不良事件数量、投诉及不良事件的原因归类、各类别原因的投诉及不良事件数量、投诉及不良事件是否与产品有关等信息。对于严重不良事件，应以列表的形式提供事件描述、原因分析、处理方式等具体信息。

对于申报产品还需提供产品在各国上市时间、累积销售量、严重不良事件处理结果等具体信息。

（3）与临床风险相关的纠正措施数据收集

注册申请人应收集并提供同品种医疗器械与临床风险相关的纠正措施（如召回、公告、警告等）的具体信息、采取的风险控制措施等信息。

（四）同品种医疗器械临床数据分析评价

1.数据的质量评价

注册申请人应将纳入分析的数据按照公认的临床证据水平评价标准（如牛津循证医学中心制定的临床证据水平评价标准等）进行分级。对于不适于进行产品有效性评价的部分临床数据，如适用，可用于产品安全性评价。

2.数据集的建立

根据数据类型、数据质量的不同，可将收集的临床数据归纳成多个数据集。注册申请人亦可根据不同的评价目的分别建立数据集，如某些产品的临床性能和/或安全性存在人种差异，为评价中国人群使用该产品的安全性和/或有效性，可建立中国人群的数据集。

3.数据的统计分析

需选择合适的数据分析方法对不同的数据集进行统计分析。多个研究结果组成的数据集的分析方法包括定性分析和定量分析。

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.数据评价

综合不同数据集的分析结果，评价申报产品是否在正常使用条件下，产品可达到预期性能；与预期受益相比较，产品的风险是否可接受。

（五）临床评价报告

临床评价完成后需撰写临床评价报告（格式见附 8），在注册申请时作为临床评价资料提交。

七、临床试验相关要求

对于在中国境内进行临床试验的医疗器械，其临床试验应在取得资质的临床试验机构内，按照医疗器械临床试验质量管理规范的要求开展。注册申请人在注册申报时，应当提交临床试验方案和临床试验报告。

对于在境外进行临床试验的进口医疗器械，如其临床试验符合中国相关法规、注册技术指导原则中相应技术要求，如样本量、对照组选择、评价指标及评价原则、疗效评价指标等要求，注册申请人在注册申报时，可提交在境外上市时提交给境外医疗器械主管部门的临床试验资料。资料至少应包括伦理委员会意见、临床试验方案和临床试验报告，申请人还需提交论证产品临床性能和/或安全性是否存在人种差异的相关支持性资料。

对于列入《需进行临床试验审批的第三类医疗器械目录》中

的医疗器械应当在中国境内进行临床试验。

附：1.申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表

2.申报产品与同品种医疗器械的对比项目

3.申报产品与同品种医疗器械对比表的格式

4.通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价路径

5.文献检索和筛选要求

6.文献检索和筛选方案

7.文献检索和筛选报告

8.通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行的分析评价报告

依据中国器审中心网站公开文本整理

附 1

申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表

对比项目	目录中医疗器械	申报产品	差异性	支持性资料概述
基本原理（工作原理/作用机理）				
结构组成				
产品制造材料或与人体接触部分的制造材料				
性能要求				
灭菌/消毒方式				
适用范围				
使用方法				
……				

注：对比项目可根据实际情况予以增加。

附 2

申报产品与同品种医疗器械的对比项目

（无源医疗器械）

	对比项目
无源医疗器械	1. 基本原理
	2. 结构组成
	3. 生产工艺
	4. 制造材料（如材料牌号、动物源性材料、同种异体材料、成分、药物成分、生物活性物质、符合的标准等信息）
	5. 性能要求
	6. 安全性评价（如生物相容性、生物安全性等）
	7. 产品符合的国家/行业标准
	8. 适用范围： （1）适用人群 （2）适用部位 （3）与人体接触方式 （4）适应症 （5）适用的疾病阶段和程度 （6）使用环境
	9. 使用方法
	10. 禁忌症
	11. 防范措施和警告
	12. 交付状态
	13. 灭菌/消毒方式
	14. 包装
	15. 标签
	16. 产品说明书

依据中国器审中心网站公开文本整理

申报产品与同品种医疗器械的对比项目

（有源医疗器械）

	对比项目
有源医疗器械	1.基本原理 （1）工作原理 （2）作用机理
	2.结构组成 （1）产品组成 （2）核心部件
	3.生产工艺
	4.与人体接触部分的制造材料（如材料牌号、动物源性材料、同种异体材料、成分、药物成分、生物活性物质、符合的标准等信息）
	5.性能要求 （1）性能参数 （2）功能参数
	6.安全性评价（如生物相容性、生物安全性、电气安全性、辐射安全性等）
	7.软件核心功能
	8.产品符合的国家/行业标准
	9.适用范围： （1）适用人群 （2）适用部位 （3）与人体接触方式 （4）适应症 （5）适用的疾病阶段和程度 （6）使用环境
	10.使用方法
	11.禁忌症
	12.防范措施和警告
	13.灭菌/消毒方式
	14.包装
	15.标签
	16.产品说明书

附 3

申报产品与同品种医疗器械对比表的格式

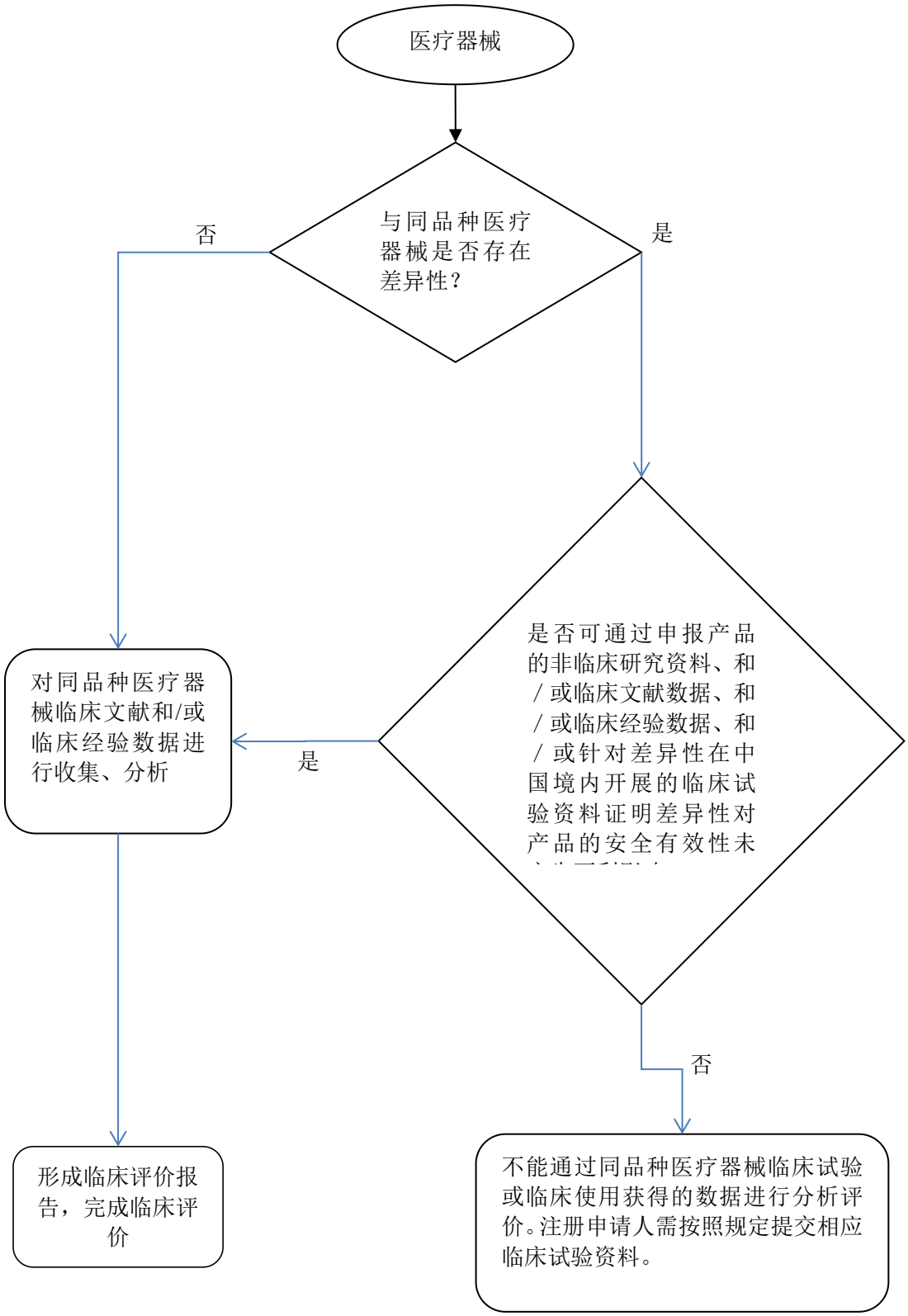
对比项目	同品种医疗器械	申报产品	差异性	支持性资料概述
基本原理				
结构组成				
……				
……				
……				

注：对比项目至少应包括附件 2 所列全部项目。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附 4

通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价路径



附 5

文献检索和筛选要求

一、检索数据库

注册申请人需根据申报产品/同品种医疗器械的具体情况（如设计特征、适用范围等）选择检索数据库，并在方案中论述选择的理由。数据库的选择应具有全面性，可考虑的数据库类型举例如下。

1.科学数据库：如中国期刊全文数据库、美国《医学索引》（Medline）、荷兰《医学文摘》（EM）等。

2.临床试验数据库：如科克伦对照试验注册中心（CENTRAL）、临床试验注册资料库（ClinicalTrials.gov）等。

3.系统评价数据库：如科克伦（Cochrane）图书馆等。

4.专业数据库：如诊断测试索引数据库（MEDION）、骨关节登记数据库等。

二、检索途径、检索词、检索词的逻辑关系

为全面、准确地检索出申报产品/同品种医疗器械的临床文献，应综合考虑检索途径的选择、检索词的选择和各检索词间逻辑关系的配置，制定科学的检索策略。常见的检索途径包括主题词检索、关键词检索、摘要检索、全文检索等。检索词应与选择的检索途径相适应，考虑因素如产品的通用名称、商品名称、生

依据中国器审中心网站公开文本整理

产企业、基本原理、结构组成、制造材料、设计特征、关键技术、适用范围等。进行检索词逻辑组配时，应正确地选用逻辑算符来表达检索词之间的逻辑关系，如逻辑或（OR）扩大检索范围，逻辑与（AND）缩小检索范围。应在检索方案中论述检索途径、检索词、检索词逻辑关系的确定理由。

三、文献筛选流程和筛选标准

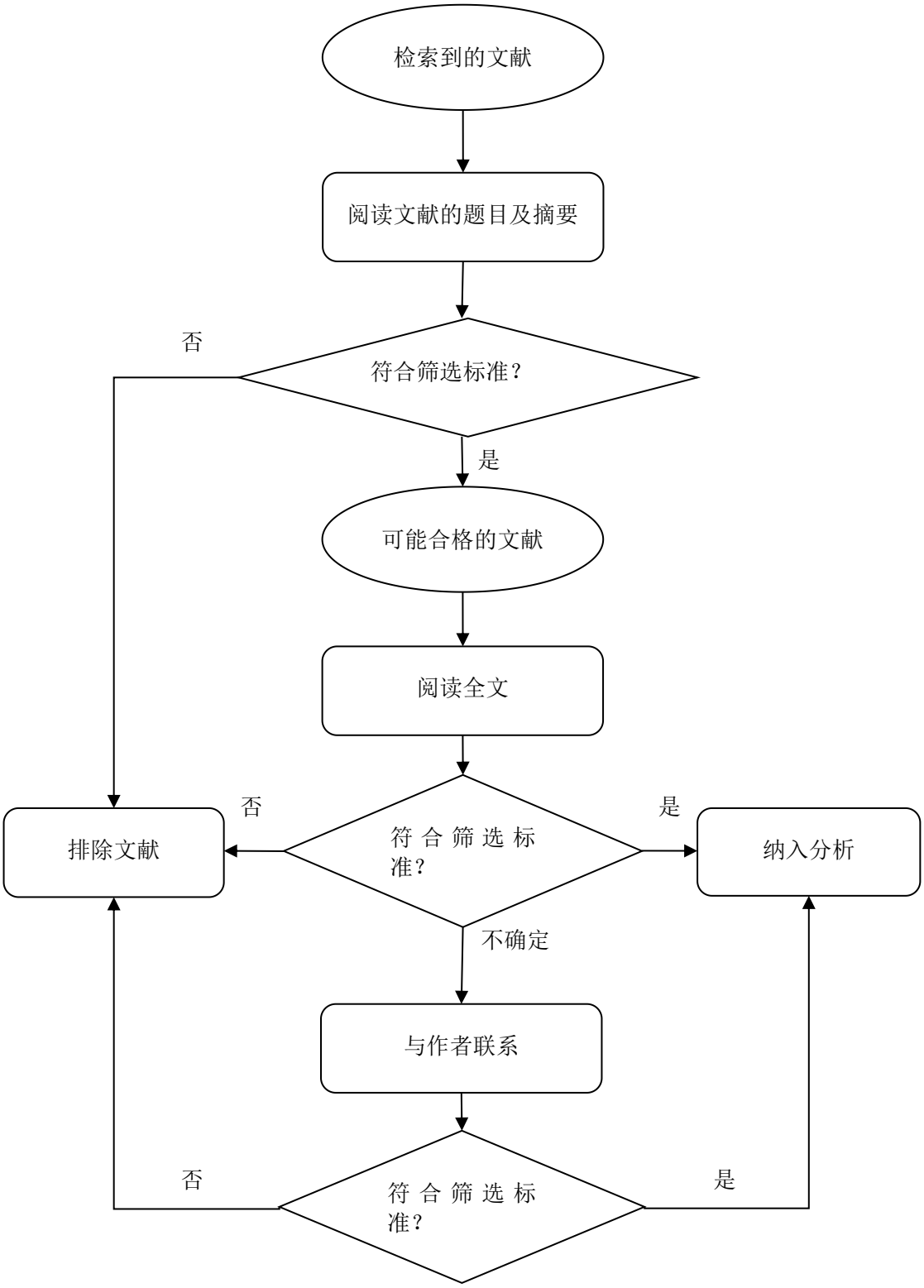
对于检出文献的筛选，应按照图 1 设定的步骤进行。注册申请人根据文献的题名和摘要，筛选出可能符合要求的文献；根据文献全文，筛选出纳入分析的文献；根据全文仍不能确定是否纳入分析的文献，可与作者联系以做出判断或直接排除。

文献的筛选标准，即文献的纳入和排除标准，应明确、具有可操作性。

四、文献检索和筛选结果的输出

文献检索和筛选结果的输出采用文献的引用形式且需保持格式的一致性，文献的引用形式包括作者、题名、期刊名称、发表年代、卷数（期数）、页码等。经筛选纳入临床评价的文献应提供全文。

图 1 文献筛选流程



依据中国器审中心网站公开文本整理

附6

文献检索和筛选方案

产品名称：

型号规格：

检索的时间范围：

检索数据库：

检索数据库的选择理由：

检索途径：

检索词：

检索词的逻辑组配：

检索途径、检索词、检索词的逻辑组配的确定理由：

检索结果的输出形式：

文献筛选流程：

文献的筛选标准：

文献的筛选标准的制定理由：

文献筛选结果的输出形式：

文献检索和筛选人员姓名：

附 7

文献检索和筛选报告

产品名称：

型号规格：

检索的时间范围：

检索数据库：

检索途径：

检索词：

检索词的逻辑组配：

检索结果的输出：

检索偏离的描述、原因及对结果的影响：

文献筛选流程：

文献的筛选标准：

排除的文献：

排除理由：

文献筛选结果的输出：

筛选偏离的描述、原因及对结果的影响：

注：检索和筛选出的文献需以一致的格式列表，建议包含“作者题名期刊名称发表年代卷数（期数）页码”等信息。

文献检索和筛选人员签名：

时间：

依据中国器审中心网站公开文本整理

附8

通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行的分析评价报告

产品名称：

型号规格：

完成人员签名：

完成时间：

一、同品种医疗器械判定

申报产品与同品种医疗器械对比项目及对比表的格式见附2、3。

二、评价路径

描述进行评价的路径。

三、分析评价

注册申请人根据申报产品的具体情形选择适用的条款。

（一）申报产品与同品种医疗器械相同

论述二者的相同性。

（二）证明申报产品与同品种医疗器械的差异不对产品的安全有效性产生不利影响的支持性资料（自身非临床研究、临床文献数据、临床经验数据等）

1.非临床研究资料：

（1）研究概述；

（2）非临床研究报告，以附件形式提供。

2.申报产品临床文献和数据收集分析资料：

根据产品的具体情形选择适合的数据来源和收集方法。根据数据类型、数据质量、评价目的的不同，将收集的数据归纳成不同的数据集，进行分析和评价。按照本指导原则正文的相关要求提供各类数据的完整信息，以附件的形式提供。各数据集举例如下：

（1）临床研究数据集

数据概述：如数据来源、数据类型、数据质量等信息；

分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

依据中国器审中心网站公开文本整理

数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

对分析结果的解释和评价：

附件：如涉及的文献全文、伦理委员会意见（如适用）、临床研究方案、临床研究报告等。

（2）投诉和不良事件数据集

数据概述：

分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

对分析结果的解释和评价：

附件：各国上市时间、投诉及不良事件数量、投诉及不良事件的原因归类、各类别原因的投诉及不良事件数量、投诉及不良事件是否与产品有关等信息。对于严重不良事件，应以列表的形式提供事件描述、原因分析、处理方式和处理结果等具体信息。

（3）与临床风险相关的纠正措施数据集

数据概述：

数据分析和评价：

附件：与临床风险相关的纠正措施（如召回、公告、警告等）的具体信息、采取的风险控制措施等。

（4）中国人群数据集

数据概述：如数据来源等信息；

分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

对分析结果的解释和评价：

附件：各类数据的完整信息。

注：数据集数量不限，由注册申请人根据实际情况编制。

（5）多个数据集的综合评价及结论

研究概述；

文献检索和筛选方案及报告；

经验数据收集和分析报告。

2.针对差异性在中国境内开展的临床试验资料：

（1）试验概述；

（2）临床试验方案和临床试验报告。

3.其他支持性资料：

（1）资料概述；

（2）资料全文。

4.结论

四、同品种医疗器械临床试验或临床使用数据分析

根据同品种医疗器械的具体情形选择适合的临床文献数据、临床经验数据来源和收集方法。根据数据类型、数据质量、评价目的的不同，将收集的数据归纳成不同的数据集，进行分析和评价。按照本指导原则正文的相关要求提供各类数据的完整信息，以附件的形式提供。各数据集举例如下：

（一）临床研究数据集

数据概述：如数据来源、数据类型、数据质量等信息；

依据中国器审中心网站公开文本整理

分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

对分析结果的解释和评价：

附件：如涉及的文献全文、伦理委员会意见（如适用）、临床研究方案、临床研究报告等。

（二）投诉和不良事件数据集

数据概述：

分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

对分析结果的解释和评价：

附件：投诉及不良事件数量、投诉及不良事件的原因归类、各类别原因的投诉及不良事件数量、投诉及不良事件是否与产品有关等信息。对于严重不良事件，应以列表的形式提供事件描述、原因分析、处理方式等具体信息。

（三）与临床风险相关的纠正措施数据集

数据概述：

数据分析和评价：

附件：与临床风险相关的纠正措施（如召回、公告、警告等）的具体信息、采取的风险控制措施等。

（四）中国人群数据集

数据概述：如数据来源等信息；

分析方法：明确具体的分析方法及选择理由；

数据分析：包括数据的汇总、分析过程、分析结果；

对分析结果的解释和评价：

附件：各类数据的完整信息。

注：数据集数量不限，由注册申请人根据实际情况编制。

（五）多个数据集的综合评价及结论

研究概述；

文献检索和筛选方案及报告；

经验数据收集和分析报告。

（六）结论

五、结论

六、其他需要说明的问题（如适用）

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

体外诊断试剂临床试验技术指导原则

一、概述

体外诊断试剂的临床试验（包括与已上市产品进行的比较研究试验）是指在相应的临床环境中，对体外诊断试剂的临床性能进行的系统性研究。

申请人应在符合要求的临床单位，在满足临床试验最低样本量要求的前提下，根据产品临床预期用途、相关疾病的流行率和统计学要求，制定能够证明其临床性能的临床试验方案，同时最大限度地控制试验误差、提高试验质量并对试验结果进行科学合理的分析。临床试验报告是对临床试验过程、结果的总结，是评价拟上市产品有效性和安全性的重要依据，是产品注册所需的重要文件之一。

本指导原则仅对体外诊断试剂临床试验提出了一般性的要求。由于体外诊断试剂产品具有发展快、专业跨度大、临床预期用途各异的特点，不同临床预期用途产品的临床试验方法及内容不尽相同。申请人应根据产品特点及临床预期用途，制定合理的临床试验方案。国家食品药品监督管理总局也将根据体外诊断试剂发展的需要，适时修订本指导原则。

二、临床试验的基本原则

（一）基本要求

1.临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则,必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。研究者应考虑临床试验用样本，如血液、羊水、胸水、腹水、组织液、胸积液、组织切片、骨髓等的获得或试验结果对受试者的风险性，应提交伦理委员会的审查意见及受试者的知情同意书。对于例外情况，如客观上不可能获得受试者的知情同意或该临床试验对受试者几乎没有风险，可经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意。

2．受试者的权益、安全和健康必须高于科学和社会利益。

3．为受试者保密，尊重个人隐私。防止受试者因检测结果而受到歧视或伤害。

4．临床前研究结果支持进行临床试验。

（二）临床试验机构及人员的要求

1. 第三类体外诊断试剂申请人应当选定不少于3家（含3家）、第二类体外诊断试剂申请人应当选定不少于2家（含2家）临床试验机构，按照有关规定开展临床试验。

2. 体外诊断试剂的临床试验机构应获得国家食品药品监督管理总局资质认可。

3．申请人应根据产品特点及其预期用途，综合不同地区人种、流行病学背景、病原微生物的特性等因素选择临床试验机

依据中国器审中心网站公开文本整理

构。临床试验机构必须具有与试验用体外诊断试剂相适应的专业技术人员及仪器设备，并能够确保该项试验的实施。

4. 申请人应当在临床试验前制定文件明确各方的职责分工，与各临床试验机构协商制定统一的临床试验方案，按照临床试验方案组织制定标准操作规程，并组织对参加试验的所有研究者进行临床试验方案和试验用体外诊断试剂使用的培训，以确保临床试验方案和试验用体外诊断试剂操作的一致性，并在临床试验过程中促进各研究者之间的沟通。

5. 在临床试验开始前，申请人应与临床试验工作人员进行临床试验的预试验，使其熟悉并掌握该产品所适用的仪器、操作方法、技术性能等，以最大限度地控制试验误差。

6. 在临床试验过程中，申请人应考虑吸收流行病学、统计学、临床医学、检验医学等方面专业人员（或知识），以保证临床试验科学、合理地开展。

三、临床试验设计原则

（一）临床试验方案

开展体外诊断试剂临床试验，申请人应当按照试验用体外诊断试剂的类别、风险、预期用途等特性，组织制定科学、合理的临床试验方案。一般应当包括以下内容：

1. 一般信息（包括产品信息、临床试验开展的时间和人员等相关信息、申请人相关信息等）；

2. 临床试验的背景资料；

3. 试验目的；

4. 试验设计；

5. 评价方法；

6. 统计方法；

7. 对临床试验方案修正的规定；

8. 临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本（如有）；

9. 数据处理与记录保存；

10. 其他需要说明的内容。

（二）试验方法

1．新研制体外诊断试剂的临床试验

1.1 对于新研制体外诊断试剂而言，选择适当的受试者，采用试验用体外诊断试剂与诊断该疾病的“金标准”进行盲法同步比较。

对用于早期诊断、疗效监测、预后判断等用途的体外诊断试剂，在进行与“金标准”的比较研究的同时，还必须对受试者进行跟踪研究。研究者应明确受试者的入选标准、随访标准和随访时间。

1.2 “金标准”的确定。

“金标准”是指在现有条件下，公认的、可靠的、权威的诊

依据中国器审中心网站公开文本整理

断方法。临床上常用的“金标准”有组织病理学检查、影像学检查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论及临床常用的其他确认方法等。

1.3 受试者的选择。

受试者应包括两组：一组是用“金标准”确定为有某病的病例组，另一组是经“金标准”确定或有临床证据证实无该病的患者或正常人群，作为对照组。病例组应包括该病种的不同病例，如症状典型和非典型的，病程早、中、晚期的，病情轻、中、重型的，不同性别、不同年龄层次的等，以便能反映该病的全部特征。对照组应包括确定无该病的患者，及易与本病相混淆疾病的病例。

1.4 同步盲法测试。

经“金标准”确定的病例组与对照组中的受试者样本同步接受试验用体外诊断试剂的检测，将检测结果与“金标准”判定的结果进行比较，计算试验用体外诊断试剂检测结果与“金标准”判断结果符合或差异程度的统计学指标，再根据这些指标对试验用体外诊断试剂进行评价。在试验操作的全过程和判定试验结果时，采用盲法（尽可能用双盲法）是保证临床试验结果真实可靠的关键。

2．“已有同品种批准上市”产品的临床试验

选择已上市产品，采用试验用体外诊断试剂与已上市产品

针对临床样本进行比较研究试验，证明试验用体外诊断试剂与已上市产品等效。

2.1 对比试剂的选择。

在采用已上市产品作为对比试剂的前提下，选择目前临床普遍认为质量较好的产品。同时应充分了解所选择产品的技术信息，包括方法学、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况、推荐的阳性判断值或参考区间等，以便对试验结果进行科学的分析。

2.2 受试者的选择原则同 1.3。

2.3 对于比较研究试验中测定结果不符的样本，应采用“金标准”或其他合理的方法进行复核，以便对临床试验结果进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

3. 关于变更申请中涉及的产品临床试验方法

根据变更情况可能对产品性能带来的影响，采用变更后产品与变更前产品或者已上市同类产品进行对比试验，证明变更后产品与对比试验产品等效。

4. 关于进口注册产品临床试验方法

对于进口注册产品，由于目标人群种属和地域的改变，可能影响产品的某些主要技术指标和有效性。申请人或临床研究者应考虑不同国家或者地区的流行病学背景、不同病种的特性、不同种属人群所适用的阳性判断值或者参考区间等诸多因素，

依据中国器审中心网站公开文本整理

在中国境内进行具有针对性的临床试验。

（三）临床试验样本量

申请人或临床研究者应根据产品临床预期用途以及与该产品相关疾病的临床发生率确定临床试验的样本量和样本分布，在符合指导原则有关最低样本量要求的前提下，还应符合统计学要求。各临床试验机构样本量和样本分布应相对均衡。

罕见病及用于突发公共卫生事件的体外诊断试剂可酌减样本量，但应说明理由，并满足评价的需要。

1．一般要求

1.1 第三类产品：临床试验的总样本数至少为 1000 例。

1.2 第二类产品：临床试验的总样本数至少为 200 例。

2．特殊要求

2.1 采用核酸扩增方法用于病原体检测的体外诊断试剂：临床试验总样本数至少为 500 例。

2.2 与麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品检测相关的体外诊断试剂：临床试验总样本数至少为 500 例。

2.3 流式细胞仪配套用体外诊断试剂:临床试验总样本数至少为 500 例。

2.4 免疫组织化学抗体试剂及检测试剂盒:与临床治疗、用药密切相关的标志物及其他具有新的临床意义的全新标记物，临床试验总样本数至少为 1000 例;临床使用多个指标综合诊治

的标志物之一，与辅助诊断、鉴别诊断、病情监测、预后相关的标志物,临床试验总样本数至少为 500 例。

2.5 用于血型检测相关的体外诊断试剂:临床试验总样本数至少为 3000 例。

2.6 新研制体外诊断试剂产品的临床试验样本量要求同第三类产品。

2.7 变更事项相关的临床试验:涉及产品检测条件优化、增加与原样本类型具有可比性的其他样本类型等变更事项，第三类产品临床试验总样本数至少为 200 例,第二类产品临床试验总样本数至少为 100 例,并在至少 2 家(含 2 家)临床试验机构开展临床试验；变更抗原、抗体等主要原材料的供应商、阳性判断值或参考区间的变化及增加临床适应症等变更事项，应根据产品具体变更情况，酌情增加临床试验总样本数。

2.8 国家食品药品监督管理总局制定发布的体外诊断试剂指导原则对临床试验例数有规定的，应参照相应指导原则确定样本数。

（四）临床试验方案签章要求

由各承担临床试验的主要研究者(签名)、临床试验机构(签章)、统计学负责人签名及单位盖章、申请人盖章。

四、关于临床试验报告的撰写

临床试验报告应该对试验的整体设计及其关键点给予清晰、

依据中国器审中心网站公开文本整理

完整的阐述，应该对试验实施过程进行条理分明的描述，应该包括必要的基础数据和统计分析方法。

申请人或临床试验牵头单位应对各临床试验机构的报告进行汇总，并完成临床试验总结报告。临床试验报告的格式及内容如下：

（一）首篇

首篇是每份临床试验报告的第一部分，所有临床试验报告均应包含该部分内容。

1．封面标题

包括试验用体外诊断试剂的通用名称、试验开始日期、试验完成日期、主要研究者（签名）、临床试验机构（盖章）、统计学负责人签名及单位盖章、申请人（盖章）、申请人的联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地点。

2．目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

3．研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

4．试验研究人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责及其简历（列于附件中），主要研究人员包括主要研究者及各单位的主要参加人员、统计学负责人、临床试验报告的撰写人。

5．缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

（二）正文内容和报告格式

1．基本内容

1.1 引言。

介绍与临床试验产品有关的背景情况：包括（1）被测物的来源、生物及理化性质；（2）临床预期使用目的，所针对的目标适应症人群，目前针对该适应症所采用的临床或实验室诊断方法等；（3）所采用的方法、原理、技术要求等；（4）国内外已批准上市产品的应用现状等。说明申请人和临床试验机构间的合作关系。

1.2 研究目的。

说明本临床试验所要达到的目的。

1.3 试验管理。

对试验管理结构的描述。

管理结构包括主要研究者、主要参加人员、实验室质量控制情况、统计/数据管理情况以及试验中发生的问题及其处理措施等。

1.4 试验设计。

1.4.1 试验总体设计及方案的描述。

试验的总体设计和方案的描述应清晰、简洁，必要时采用

依据中国器审中心网站公开文本整理

图表等直观的方式。试验进行时方案修改的情况和任何方案以外的信息来源也应详细叙述。

1.4.2 试验设计及试验方法选择。

试验设计中应包括以下内容：

（1）样本量及样本量确定的依据。

（2）样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准。

（3）样本采集、保存、运输方法等。

（4）“金标准”或对比试剂的确立。

（5）临床试验用所有产品的名称、规格、来源、批号、效期及保存条件，对比试剂的注册情况。

（6）质量控制方法。对质量控制方法进行简要的阐述。

（7）临床试验数据的统计分析方法。

（8）试验过程中方案的修改。

一般情况下，临床试验方案不宜更改。试验过程中对方案的任何修改均应说明，对更改的时间、理由、更改过程及有无备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

1.5 临床试验结果及分析。

1.6 讨论和结论。

2．有关临床试验中特别情况的说明

3．附件

3.1 临床试验中所采用的其他试验方法或其他诊断试剂产

品的基本信息，如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况。

3.2 临床试验中的所有试验数据，需由临床试验操作者、复核者签字，临床试验机构盖章（封面盖章和骑缝章）。

3.3 主要参考文献。

3.4 主要研究者简历。

3.5 申请人需要说明的其他情况等。

五、名词解释

试验用体外诊断试剂，是指临床试验中对其安全性、有效性进行确认或者验证的拟申请注册的体外诊断试剂。

临床试验方案，是指有关临床试验的题目、目的、设计、方法学、统计学考虑和组织等文件，通常也包括试验的背景、理论基础。

研究者，是指负责在一个临床试验机构中实施临床试验的人，如果在一个临床试验机构中是由一组人员实施试验的，则研究者指的是这个组的负责人，也称主要研究者。

受试者，是指被招募参加临床试验的个人，既可以是临床试验中接受试验用体外诊断试剂检测的人员，也可以是对照人员。

知情同意，是指向受试者告知一项试验的各方面情况后，受试者确认自愿参加该项临床试验的过程，必须以签名和注明

依据中国器审中心网站公开文本整理

日期的知情同意书作为证明文件。

知情同意书，是指每位受试者表示自愿参加某一试验的证明性文件。研究者需向受试者说明试验性质、试验目的、可能的受益和风险、可供选用的其他诊疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后自愿表达其同意参加某项临床试验。

伦理委员会，是指在临床试验机构内由医学专业人员、非医学专业人员组成的独立机构，其职责是对临床试验的科学性和伦理进行审议，具体来说就是对临床试验方案进行审批，对研究人员资格、设施设备以及知情同意的方法等进行审议并提出相关意见，以保证受试者安全、健康和权益得到充分保护。

标准操作规程，是指为有效地实施和完成某一临床试验中每项工作所拟定的标准和详细的书面规程。

附件

体外诊断试剂说明书编写指导原则

体外诊断试剂说明书承载了产品预期用途、检验方法、对检验结果的解释、注意事项等重要信息，是指导使用者正确操作、临床医生准确理解和合理应用试验结果的重要技术性文件。

本指导原则基于国家食品药品监督管理总局《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）的有关要求，对体外诊断试剂产品说明书编写的格式及各项内容的撰写进行了详细的说明。其目的是为编写体外诊断试剂说明书提供原则性的指导，同时，也为注册管理部门审核说明书提供技术参考。

由于体外诊断试剂产品专业跨度大、方法学多样、临床预期用途各异，产品的说明书内容不尽相同。申请人应根据产品特点及临床预期用途编写说明书，以便关注者获取准确信息。

一、体外诊断试剂说明书格式

××××（产品通用名称）说明书

【产品名称】

【包装规格】

【预期用途】

依据中国器审中心网站公开文本整理

【检验原理】

【主要组成成分】

【储存条件及有效期】

【适用仪器】

【样本要求】

【检验方法】

【阳性判断值或者参考区间】

【检验结果的解释】

【检验方法的局限性】

【产品性能指标】

【注意事项】

【标识的解释】

【参考文献】

【基本信息】

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】(或者【医疗器械备案凭证编号/产品技术要求编号】)

【说明书核准及修改日期】

以上项目如对于某些产品不适用,说明书中可以缺省。

二、各项内容撰写的说明

产品说明书内容原则上应全部使用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标

明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写表示。

【产品名称】

1．通用名称：

通用名称应当按照《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）规定的命名原则进行命名，可适当参考相关“分类目录”和/或国家标准及行业标准。

除特殊用途产品可在通用名称中注明样本类型外，其余产品的通用名称中均不应当出现样本类型、定性/定量等内容。

2.英文名称。

【包装规格】

注明可测试的样本数或装量，如××测试/盒、××人份/盒、××mL，除国际通用计量单位外，其余内容均应采用中文进行表述。如产品有不同组分,可以写明组分名称。如有货号，可增加货号信息。

【预期用途】

第一段内容详细说明产品的预期用途，如定性或定量检测、自测、确认等，样本类型和被测物等，具体表述形式根据产品特点做适当调整。若样本来源于特殊受试人群，如孕妇、新生儿等，应当予以注明。

第二段内容说明与预期用途相关的临床适应症及背景情况，

依据中国器审中心网站公开文本整理

说明相关的临床或实验室诊断方法等。

【检验原理】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

【主要组成成分】

1．对于产品中包含的试剂组分：

（1）说明名称、数量及在反应体系中的比例或浓度，如果对于正确的操作很重要，应提供其生物学来源、活性及其他特性。

（2）对于多组分试剂盒，明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

（3）如盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。如塑料滴管、封板膜、自封袋等。

2．对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，说明书中应列出此类试剂的名称、纯度，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

3．对于校准品和质控品：

（1）说明主要组成成分及其生物学来源。

（2）注明校准品的定值及其溯源性。

（3）注明质控品的靶值范围。如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

【储存条件及有效期】

1．说明产品的储存条件如：2～8℃、－18℃以下、避免/禁止冷冻等。其他影响稳定性的条件如：光线、湿度等也必须说明。如果打开包装后产品或组分的稳定性不同于原包装产品，则打开包装后产品或组分的储存条件也必须注明。

2．有效期：说明在储存条件下的有效期。如果打开包装后产品或组分的稳定性不同于原包装产品，打开包装后产品或组分的有效期也必须注明。

3．如试剂盒各组分的稳定性不一致，则应对各组分的储存条件和有效期分别进行描述。

【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用。

【样本要求】

应在以下几方面进行说明：

1．适用的样本类型。

2. 在样本收集过程中的特别注意事项。

3. 为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

4．已知的干扰物。

5．能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

【检验方法】

为保证试验的正确进行，应在以下几方面对试验的每一步

依据中国器审中心网站公开文本整理

进行详细说明：

1．试剂配制：各试剂组分的稀释、混合及其他必要的程序。

2．必须满足的试验条件：如 pH 值、温度、每一步试验所需的时间、波长、最终反应产物的稳定性等。试验过程中必须注意的事项。

3．校准程序（如果需要）：校准品的准备和使用，校准曲线的绘制方法。

4．质量控制程序：质控品的使用、质量控制方法。

5．试验结果的计算或读取，包括对每个系数及对每个计算步骤的解释。如果可能，应举例说明。

【阳性判断值或者参考区间】

说明阳性判断值或者参考区间，并简要说明阳性判断值或者参考区间的确定方法。

【检验结果的解释】

说明可能对试验结果产生影响的因素；说明在何种情况下需要进行确认试验。

【检验方法的局限性】

说明该检验方法的局限性。

【产品性能指标】

说明该产品的主要性能指标。

【注意事项】

注明必要的注意事项，如本品仅用于体外诊断等。

如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在感染性的警告。

【标识的解释】如有图形或符号，请解释其代表的意义。

【参考文献】

注明引用的参考文献。

【基本信息】

1. 境内体外诊断试剂

（1）注册人（或者备案人）与生产企业为同一企业的，按以下格式标注基本信息：

注册人（或者备案人）/生产企业名称

住所

联系方式

售后服务单位名称

联系方式

生产地址

生产许可证编号或者生产备案凭证编号

（2）委托生产的按照以下格式标注基本信息：

注册人（或者备案人）名称

住所

联系方式

依据中国器审中心网站公开文本整理

售后服务单位名称

联系方式

受托企业的名称

住所

生产地址

生产许可证编号或者生产备案凭证编号

2. 进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：

注册人（或者备案人）/生产企业名称

住所

生产地址

联系方式

售后服务单位名称

联系方式

代理人的名称

住所

联系方式

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】(或者【医疗器械备案凭证编号/产品技术要求编号】)

注明该产品的注册证编号或者备案凭证编号。

【说明书核准日期及修改日期】

注明该产品说明书的核准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明说明书的修改日期。

依据中国器审中心网站公开文本整理

医疗器械产品技术要求编写指导原则

根据《医疗器械监督管理条例》等相关规定，制定本指导原则。

一、基本要求

（一）医疗器械产品技术要求的编制应符合国家相关法律法规。

（二）医疗器械产品技术要求中应采用规范、通用的术语。如涉及特殊的术语，需提供明确定义，并写到“4.术语”部分。

（三）医疗器械产品技术要求中的检验方法各项内容的编号原则上应和性能指标各项内容的编号相对应。

（四）医疗器械产品技术要求中的文字、数字、公式、单位、符号、图表等应符合标准化要求。

（五）如医疗器械产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准或中国药典，应保证其有效性，并注明相应标准的编号和年号以及中国药典的版本号。

二、内容要求

医疗器械产品技术要求的内容应符合以下要求：

（一）产品名称。产品技术要求中的产品名称应使用中文，并与申请注册（备案）的中文产品名称相一致。

（二）产品型号/规格及其划分说明。产品技术要求中应明确产品型号和/或规格，以及其划分的说明。

对同一注册单元中存在多种型号和/或规格的产品，应明确各型号及各规格之间的所有区别（必要时可附相应图示进行说明）。

对于型号/规格的表述文本较大的可以附录形式提供。

（三）性能指标。

1. 产品技术要求中的性能指标是指可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标以及质量控制相关的其他指标。产品设计开发中的评价性内容（例如生物相容性评价）原则上不在产品技术要求中制定。

2. 产品技术要求中性能指标的制定应参考相关国家标准/行业标准并结合具体产品的设计特性、预期用途和质量控制水平且不应低于产品适用的强制性国家标准/行业标准。

3. 产品技术要求中的性能指标应明确具体要求，不应以“见随附资料”、“按供货合同”等形式提供。

（四）检验方法。检验方法的制定应与相应的性能指标相适应。应优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法。检验方法的制定需保证具有可重现性和可操作性，需要时明确样品的制备方法，必要时可附相应图示进行说明，文本较大的可以附录形式提供。

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于体外诊断试剂类产品，检验方法中还应明确说明采用的参考品/标准品、样本制备方法、使用的试剂批次和数量、试验次数、计算方法。

（五）对于第三类体外诊断试剂类产品，产品技术要求中应以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。

（六）医疗器械产品技术要求编号为相应的注册证号（备案号）。拟注册（备案）的产品技术要求编号可留空。

三、格式要求

医疗器械产品技术要求格式见附件。

附件：医疗器械产品技术要求格式

附件

医疗器械产品技术要求格式

医疗器械产品技术要求编号（宋体小四号，加粗）：

产品名称（宋体小二号，加粗）

1. 产品型号/规格及其划分说明（宋体小四号，加粗）（如适用）

1.1 ……（宋体小四号）

1.1.1 ……

……

2. 性能指标（宋体小四号，加粗）

2.1 ……（宋体小四号）

2.1.1 ……

……

3. 检验方法（宋体小四号，加粗）

3.1 ……（宋体小四号）

3.1.1 ……

……

4. 术语（宋体小四号，加粗）（如适用）

4.1 ……（宋体小四号）

4.2 ……

……

（分页）

附录 A……（宋体小四号，加粗）（如适用）

1. ……（宋体小四号）

1.1 ……

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

硬性角膜接触镜说明书编写指导原则

硬性角膜接触镜（以下简称硬性镜）是指配戴在眼球前表面的，在正常条件下无支撑力作用时仍能保持其最终形状的接触镜。其说明书承载了产品预期用途、配戴步骤、警示、注意事项等重要信息，是指导配戴者正确操作、眼科专业人员准确理解和合理应用的重要技术性文件。

本指导原则基于《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）的有关要求，参考国内外监管机构的经验及生产企业有关硬性镜说明书撰写方面的资料，对说明书的撰写格式及各项内容进行了详细的说明。其目的是为撰写硬性镜说明书进行原则性指导，同时也为注册管理部门审核说明书提供技术参考。

由于产品特点和配戴者具体条件不同，产品说明书的内容可能不尽相同。本指导原则主要适用于矫正屈光不正的硬性镜，而不适用于角膜塑形用硬性透气接触镜。如果没有合理的理由和充分依据，硬性镜的说明书应当按照本指导原则的格式和内容，根据批准条件、产品特点及临床使用目的等情况进行编写。说明书无论采用彩色或单色印刷，色彩对比均需清晰一致，以便于相关人员获取准确的信息。

本指导原则中，“至少应注明”的内容为至少应当明确标注或表述的内容，企业可在此基础上增加其他警示、禁忌或相关信息，但

不能与“至少应注明”的内容相矛盾。“参考”内容为参考性、提示性内容，生产企业可根据“参考”内容的提示，结合产品具体情况进行编写。“_____”处为企业根据产品的具体情况填写。

一、硬性镜说明书格式

【注册号】

【产品名称】

【商品名称】

【英文名称】

【型号、规格】

【说明书批准及修改日期】

【特别提示】

【警示】

【禁忌】

【适用范围】

【注意事项】

【配戴时间表】

【性能结构及组成】

【包装内部件】

【护理液使用注意事项】

【镜片配戴、摘取方法】

【镜片护理与存放】

【镜片盒的清洁】

【紧急事件处理】

【储存条件、有效期】

依据中国器审中心网站公开文本整理

【图形、符号解释】

【执行标准】

【生产企业】

【代理人】

【售后服务机构】

二、各项内容撰写的说明

【注册号】

注明该产品的医疗器械注册证书编号。

【产品名称】

注明产品名称，原则上应与现行的国家标准或行业标准保持一致。

【商品名称】

注明商品名称，若无则注明“无”。

【英文名称】（适用于境外产品）

注明英文名称，若无则注明“无”。

【型号、规格】

注明产品型号、规格。

【说明书批准及修改日期】

书写方式为：########修*-XXXXXXXX。

其中：

#代表说明书批准日期编号，说明书批准日期指该产品注册证书批准日期，采用八位阿拉伯数字标识年月日（例如20000101，代表2000年1月1日）。

修*代表所获产品注册证书有效期内申请说明书备案的最新修

改次数，*代表最新具体修改次数编号，采用阿拉伯数字标识（1～99）。

X 代表说明书修改日期，说明书修改日期指说明书备案审查受理申请日期，采用八位阿拉伯数字标识年月日（例如 20120101，代表 2012 年 1 月 1 日）。

如说明书获得批准后未进行过修改，则仅以########表示。

例如:注册证书批准日期为 2013 年 1 月 1 日，2013 年 2 月 1 日申请第一次说明书备案，则说明书批准及修改日期描述应为：20130101 修 1-20130201。如果在注册证书有效期内没有申请过说明书备案，则说明书批准及修改日期应描述为： 20130101。

【特别提示】

如果是未灭菌产品，应使用较正文大一个字号醒目的黑体字标明“**本品未经消毒，使用前须清洗和消毒**”。

【警示】

应使用较正文大一个字号醒目的黑体字。至少应注明以下内容：

1.本产品直接接触角膜，应须眼科医生检查评估后，再决定是否配戴本产品。如配戴本产品，应由眼视光专业人士进行验配。

2.若不遵守使用方法或相关注意事项，则可能造成多种眼疾，甚至失明。使用前请务必认真阅读本说明书，遵从医嘱，按照正确的使用方法使用。

3.由于配戴本品可使配戴者发生角、结膜损害危险性增高，甚至出现角膜炎、角膜溃疡等眼部疾病，因此当出现眼分泌物增加、眼红、眼痛、畏光、异物感、流泪、视力下降等异常现象时，应立刻中止配戴，并尽快去医院接受眼科医师的检查，延误治疗可能会

依据中国器审中心网站公开文本整理

发生永久性视力损害。

4.即使正确使用本产品，由于存在个体差异仍可能产生如角膜内皮细胞减少、角膜新生血管形成等改变。

5.应当严格遵守配戴时间，严禁超时配戴。日戴镜片不能用于睡眠配戴。临床已经证明：日戴镜片睡眠配戴，发生严重不良事件的危险性将大幅提高。

6.初次戴镜者应在配镜后第1天、第1周、第1月、第3月定期到医院复查，随后即使无任何不适亦建议定期（或遵医嘱）去医院进行眼部检查。

7.配戴者必须遵循眼科专业人员的指导及产品使用说明，使用已取得医疗器械注册证的硬性镜护理产品。禁用洗涤液、肥皂等其他代用品清洁镜片，禁用酒精等其他代用品消毒镜片。

8.本品属于医疗器械，购买使用前请确认产品标签上是否印有医疗器械注册号。

【禁忌】

至少应注明以下内容：

1.患有各种眼部疾患：如眼部急性或慢性炎症、青光眼、角膜知觉异常、角膜上皮缺损、角膜内皮细胞减少、干眼症等，经眼科医生判断不能配戴。

2.患有可能影响眼部的全身性疾病，经眼科医生判断不能配戴。

3.有接触镜过敏史或接触镜护理产品过敏史。

4.生活或工作环境不适宜配戴硬性镜，例如空气中弥散粉尘、药品、气雾剂（如发胶、挥发性化学物）、灰尘等。

5.不能按要求使用硬性镜者。

6.不能定期进行眼部检查者。

7.个人卫生条件不具备配戴硬性镜所必需的卫生条件者。

【适用范围】

注明配戴时段、作用机理与矫正屈光不正的类型。根据注册申报时提交的支持性资料填写。例如：日戴，采用光学原理矫正近视/远视/散光。

【注意事项】

注明必要的注意事项，可以参考以下内容：

1.介绍区别左右眼镜片方法（根据产品具体情况详细说明）。

2.初次配戴硬性镜在最初的1～2周内可能有轻微的镜片移动感或不适感，一般可以自行消失。如果异物感较为明显，或者出现视物模糊、眼红、畏光、流泪等刺激症状则应及时摘下镜片寻找原因。导致上述问题的可能原因有：①镜片未居眼角膜中央；②镜片污浊破损；③左右戴反；④其他原因。若症状持续，应及时去医院接受眼科医师检查。

3.本产品严禁加热或冰冻。

4.戴镜期间如需使用药品尤其是滴眼液，须咨询医生。

5.如处于孕期、哺乳期或近期计划怀孕者请慎用，并须咨询医生。

6.如有角膜塑形镜配戴史，配戴硬性镜前请咨询医生。

7.配戴硬性镜进行洗浴、游泳及冲浪等水上或潜水活动时,硬性镜有可能脱落，同时眼部感染的风险可能增高,因此不建议配戴。

8.不要在患病期间如感冒、发热和过度疲劳等情况下配戴硬性镜。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.请先戴上镜片后再上妆，先取下镜片后再卸妆。

10.如配戴硬性镜时使用定型水、香水等喷雾剂，请小心使用并且紧闭双眼至烟雾消失,避免进入眼内。

11.请完全适应配戴硬性镜后再从事机动车驾驶等操作。

12.不得与他人共用镜片。

13.放置于远离儿童可触及的地方。

14.请勿直接配戴干燥的硬性镜。

15.在配戴期间请勿从事激烈的碰撞性及身体对抗性运动。

16.其他注意事项：根据产品具体情况填写。

【配戴时间表】

根据注册证和注册申报时提交的支持性资料填写。至少应注明以下内容：

日戴。初次配戴硬性镜可能会有不同程度的异物感，参照以下时间表进行配戴，可以使眼睛逐步适应硬性镜。

1.遵守配戴时间。初戴或长时间停戴后再戴者，从每天戴_____小时开始，每天增加_____小时。日戴镜片勿戴镜睡眠。（是否附加配戴时间表由生产企业根据产品具体情况决定）

2.建议一次配戴最长不超过_____小时。配戴时间因人而异，不要超时配戴。

3.如果中途间断配戴应注明配戴时间的具体安排。

4.镜片实际使用寿命建议遵照眼科医生建议。

【性能结构及组成】

根据现行国家标准/行业标准和产品具体情况填写,须与申请注册所提交的相关资料一致。至少应注明以下内容：

简要说明镜片设计，如球面、单焦等。散光、非球面、多焦等特殊性能应根据具体情况扼要说明，必要时增加图示。注明所用材料（含直接包装材料）、颜色、透氧系数、透射比，以及现行国家标准/行业标准所要求的其他项目。

对于在注册产品标准中有相应要求并经检测的其他附加性能，可在此简要描述。

【包装内部件】

根据产品具体情况填写，须与申请注册时提交的支持性资料所对应的产品包装及组成一致。

【护理液使用注意事项】

注明适用于本产品的护理产品。由生产企业根据产品具体情况分别或合并编写。

使用注意事项参考内容如下：

1.请严格按照不同类型护理液的说明书使用，使用顺序不得颠倒，不同的护理液不得混合或者替代使用。

2.护理液须在货架有效期及开瓶有效期内使用，过期后必须丢弃。

3.手指、镜片或镜片盒等外界污物勿触及瓶口。打开瓶盖后，瓶盖内口向上放置。

4.常温、避光、干燥环境下保存。

5.护理液在正常使用期间发生混浊，或者使用过程中出现眼部不适，例如眼红、流泪等应立即停止使用，并须咨询眼科医生。

6.已经接触过镜片的护理液需抛弃禁止重复使用。

【镜片配戴、摘取方法】

依据中国器审中心网站公开文本整理

注明必要的注意事项。可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等确定操作方法，可增加图示。参考内容如下：

1. 注意：

①不要过度用力揉捏、摩擦镜片，以免损坏镜片；

②应严格依照规定的程序和要求清洁、去蛋白、冲洗、消毒、储存和配戴镜片,各步骤间不能相互替代；

③镜片在配戴前必须用专用具有消毒功能的护理液浸泡____小时以上；

④镜片保存未戴已超过____时，必须重新清洗消毒后方能配戴。

2. 准备阶段：

①配戴方法要接受专业人员的具体指导。

②在每次触摸镜片前，都要用中性肥皂和流动的水充分洗手。

③保持指甲短而修剪齐整，在硬性镜配戴、取出及护理的过程中勿使指甲接触镜片。

④在干净、平整的桌面上护理或戴摘镜片，以免脱落在地上或遗失。

⑤养成习惯，始终首先摘取及配戴同一只镜片以免混淆，建议按先右后左的顺序。

⑥每次配戴前都要检查镜片外观，确认其湿润、洁净、完好。镜片有斑点、残留杂物、气泡、裂纹、破损等外观出现异常情况时均不得使用。

3. 镜片配戴步骤：

①配戴前双手须保持清洁和干燥，将镜片凹面向上，托在指端。

②面向下俯视桌面上的镜子。

③用食指或中指按住配戴眼上眼皮边缘，将眼皮向上充分撑开，并按在眉弓上加以固定。用另一手的手指按住配戴眼下眼皮边缘，将下眼皮向下充分撑开。

④将镜片轻柔地放置在配戴眼暴露的角膜（黑眼球）中央部，配戴过程中需保持眼球凝视一固定点，有助于镜片位置端正。如果镜片不在中央，可以放松眼皮轻轻眨眼数次，如果感觉镜片仍然偏位，可以按照本节第 4 条将镜片摘取重新配戴。

⑤按上述方法先右后左依次配戴。在戴镜过程中，若镜片被挤出睑裂或掉落在桌面上，须重新用护理液清洁消毒处理后再次配戴。

4. 镜片摘取步骤：

①按本节第 2 条做好准备；

②看镜同时睁大眼睛，将食指放置于需摘下镜片眼的外眼角，将外眼角向耳侧略上拉，轻轻眨眼，镜片就会脱落，将脱落的镜片用另一只手接住；

③如果上述步骤不能顺利取出镜片，可尽量睁大眼睛，用双手食指压住上下睫毛的根部，将其中一只手指于眼皮外轻轻推压镜片边缘，可使镜片脱落。

【镜片护理与存放】

可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等确定操作方法。

如果推荐多种消毒方法，应分别详细注明。参考内容如下：

1. 将摘下的镜片凹面向上放置于手掌心，滴 2～3 滴推荐的硬性镜专用的清洁液。

2. 用食指将镜片的正面和反面轻轻揉搓数次。

3. 用推荐的硬性接触镜专用具冲洗功能护理液充分的冲洗镜

依据中国器审中心网站公开文本整理

片。冲洗过程中避免护理液瓶口与硬性镜接触。

4.将冲洗后的镜片，分别放入各自的镜片盒内，使用具有消毒功能的护理液浸泡_____小时以上。

5.镜片长期不用时，须经严格清洁、冲洗、消毒，并储存在具保存功能的护理液中，按所用护理液说明书要求定期更换储存液。或者将镜片彻底晾干，并储存于洁净干燥的镜片盒内。再次配戴前须充分地清洁、冲洗，并按所用护理液说明书要求浸泡消毒_____小时以上。

6.清洁、去蛋白、冲洗、消毒各步骤不能相互替代。

7.去蛋白酶片（液）清洗能够帮助除去镜片上的蛋白质沉积物。具有去蛋白功能的多功能护理液不能代替去蛋白酶片（液），去蛋白酶片(液)的使用也不能替代常规的清洁和消毒。一般建议每 ____天（或者遵医嘱）使用去蛋白酶片（液）处理镜片一次，应认真按照去蛋白酶片（液）说明书进行操作。

【镜片盒的清洁】

可根据产品具体情况、使用条件而定。参考内容如下：

1．镜片盒是微生物污染的重要来源。为了防止眼部感染，应每日使用后对镜片盒进行清洁、冲洗、风干。

2．每周用清洁的专用刷将镜片盒的内外用____（此处填写推荐的溶液和方式）刷洗干净并风干，保持镜片盒清洁卫生。

3.应按照镜片盒生产商或眼视光专业人员推荐的时间定期更换镜片盒。

【紧急事件处理】

至少应注明以下内容：

1.如果镜片粘附于角膜（停止活动）或无法取出，应直接滴数滴推荐的润眼液至眼内，待镜片能够在眼表面自由活动后将其取出。如果镜片仍不能取出，应立即到医院就诊。

2.任何类型的化学物质（家用产品、各种溶液、实验室化学物质等）如溅入眼内，应用大量自来水冲洗眼睛，取下镜片，立即到医院就诊。

3.外界环境中的灰尘微粒进入眼内可能引起眼部不适，此时不得揉眼，可滴用润眼液，取出镜片后彻底清洗。如果不适感仍未消失，应立即到医院就诊。

4.如果在配戴过程中镜片移位，可以对照镜子寻找移位的镜片，首先往镜片所在位置的相反方向看，用手指将移位镜片旁的眼皮固定，间接将镜片固定，但不要压住移位的镜片，慢慢往镜片方向看，这样移位的镜片可以重新回到角膜中央。如果上述方法不能使镜片复位，可将镜片取出后重新配戴。

【储存条件、有效期】

可根据产品具体情况、使用条件而定。参考内容如下：

温、湿度，环境要求。

生产日期见标签。

批号见标签。

自生产之日起有效期_____年。

在无菌包装（或外盒）所示的日期前使用。

【图形、符号解释】（如适用）

注明标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释，如无菌和灭菌方式标记，一次性使用标记（如适用）、灭菌包装损坏后的处理方

依据中国器审中心网站公开文本整理

法等。

【执行标准】

注明该产品的产品标准编号。

【生产企业】

以下若为同一企业，项目可合并。

注册地址与生产地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。

如注明以下内容：

企业名称

注册和生产地址

企业许可证编号（境内企业适用）

邮政编码

电话号码

传真号码

网　　址

【代理人】（进口产品适用）

系指境外生产企业在中国境内指定的承担相应法律责任的机构。代理人注册地址与经营地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。至少应列明以下内容：

企业名称

注册和经营地址

经营/生产企业许可证编号

邮政编码

电话号码

传真号码

网　　址

【售后服务机构】（进口产品适用）

系指境外生产企业在中国境内委托的承担售后服务的机构。售后服务机构注册地址与经营地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。至少应注明以下内容：

企业名称

注册和经营地址

经营/生产企业许可证编号

邮政编码

服务电话

传真号码

网　　址

依据中国器审中心网站公开文本整理

《硬性角膜接触镜说明书编写指导原则》编制说明

一、指导原则编写的目的和依据

硬性角膜接触镜（以下简称硬性镜）说明书承载了产品预期用途、配戴步骤、警示、注意事项等重要信息，是指导配戴者正确操作、眼科专业人员准确理解和合理应用的重要技术性文件。

本指导原则编写的主要目的在于指导申请人/生产企业提供规范的硬性镜说明书，同时为硬性镜上市前审评和上市后市场监管提供相关技术参考。此外，通过明确和规范硬性镜注册申报资料中说明书的要求，提高该类产品注册申报资料和技术审评的质量及效率。

本指导原则的编写主要依据《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(国家食品药品监督管理局令第 10 号)的有关要求，同时广泛参考国内外监管机构的经验及生产企业有关硬性镜说明书内容，并结合我国医疗器械的生产、监管现状及技术审评的实际情况，在此基础上编写而成。

二、指导原则编写的过程

本指导原则的编写分为三个阶段：首先，广泛收集国内外监管机构的经验及具有代表性生产企业硬性镜的说明书，编写指导原则的初稿。其次，召开专家咨询会，征求与会的国内权威眼科专家意见，在此基础上形成指导原则的征求意见稿，并在国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心网站上广泛征求相关领域的专家、学者、管理者及从业人员的意见，并针对国内重点硬性镜生产企业进行电话征询意见。最后，将上述意见汇总讨论，对相关条款

进行进一步修改，形成报批稿。

三、指导原则有关内容的说明

为便于市场监管，特在指导原则中加入【说明书批准及修改日期】条款，并列明说明书批准日期指该产品注册证的批准日期。

鉴于目前角膜接触镜类产品虽划归医疗器械管理，但配戴者可能通过医院验配以外的渠道获得，对此产品使用时可能带来的各种隐患认识不足，使用环节存在较高风险，相应监管制度有待完善等，在制定本指导原则时，参考了美国、日本等国家的管理经验，在指导原则中明确提出“经眼科医生诊断评估后，再决定是否配戴本产品。配戴本产品，应由眼视光专业人士进行验配”，将使用角膜接触镜类产品的建议权交给眼科医生，让他们结合专业知识根据配戴者的实际情况加以判断。同时强调产品为医疗器械，使用中可能出现种种风险等相关警示内容，提醒消费者谨慎使用。

四、指导原则起草单位

本指导原则起草单位为国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

软性亲水接触镜说明书编写指导原则

软性亲水接触镜（以下简称软性镜）是用于配戴在眼球前表面的，需要支撑以保持形状的眼科镜片。其说明书承载了产品预期用途、配戴步骤、警示、注意事项等重要信息，是指导配戴者正确操作、眼科专业人员准确理解和合理应用的重要技术性文件。

本指导原则基于《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）的有关要求，参考国内外监管机构的经验及生产企业有关软性镜说明书撰写方面的资料，对说明书的撰写格式及各项内容进行了详细的说明，其目的是为撰写软性镜说明书进行原则性指导，同时，也为注册管理部门审核说明书提供技术参考。

由于产品特点、配戴环境和配戴者条件不同，产品说明书的内容可能不尽完全相同，本指导原则主要适用于矫正屈光不正的软性镜及装饰性彩色软性镜，其他用途的软性镜说明书模板可结合产品实际情况参照此制定。如果没有合理理由和充分依据，所有软性镜说明书应当按照本指导原则的格式和内容，根据批准条件、产品特点及临床使用目的等情况进行编写。说明书无论采用彩色或单色印刷，色彩对比均需清晰一致，以便于相关人员获取准确的信息。

本指导原则中，“至少应注明”的内容为至少应当明确标注或表述的内容，企业可在此基础上增加其他警示、禁忌或相关信息，但不能与“至少应注明”的内容相矛盾。“参考”内容为参考性、提示

性内容，生产企业可根据产品具体情况编写。“_____”处为企业根据产品的具体情况填写。

一、软性镜说明书格式

【注册号】

【产品名称】

【商品名称】

【英文名称】

【型号、规格】

【说明书批准及修改日期】

【警示】

【禁忌】

【适用范围】

【注意事项】

【配戴时间表】

【性能结构及组成】

【包装内部件】

【护理液使用注意事项】

【镜片配戴、摘取方法】

【镜片护理与存放】

【镜片盒的清洁】

【紧急事件处理】

【储存条件、有效期】

【图形、符号解释】

【执行标准】

依据中国器审中心网站公开文本整理

【生产企业】

【代理人】

【售后服务机构】

二、各项内容撰写的说明

【注册号】

注明该产品的医疗器械注册证书编号。

【产品名称】

注明产品名称，原则上应与现行的国家标准或行业标准保持一致。

【商品名称】

注明商品名称，若无则注明“无”。

【英文名称】（适用于境外产品）

注明英文名称，若无则注明“无”。

【型号、规格】

注明产品型号、规格，若无则注明“无”。

【说明书批准及修改日期】

书写方式为：########修*-XXXXXXXX。

其中：

#代表说明书批准日期编号，说明书批准日期指该产品注册证书批准日期，采用八位阿拉伯数字标识年月日（例如20000101，代表2000年1月1日）。

修*代表所获产品注册证书有效期内申请说明书备案的最新修改次数，*代表最新具体修改次数编号，采用阿拉伯数字标识（1～99）。

X 代表说明书修改日期,说明书修改日期指说明书备案审查受理申请日期，采用八位阿拉伯数字标识年月日（例如 20120101，代表 2012 年 1 月 1 日）。

如说明书获得批准后未进行过修改，则仅以########表示。

例如:注册证书批准日期为 2013 年 1 月 1 日，2013 年 2 月 1 日申请第一次说明书备案，则说明书批准及修改日期描述应为：20130101 修 1-20130201。如果在注册证书有效期内没有申请过说明书备案，则说明书批准及修改日期应描述为： 20130101。

【警示】

应使用较正文大一个字号醒目的黑体字。至少应注明以下内容：

1.本产品直接接触角膜，若不遵守使用方法或相关注意事项，则可能造成多种眼疾，甚至失明。使用前请务必认真阅读本说明书，遵从医嘱，按照正确的使用方法使用。

2.建议经眼科医生检查评估后，再决定是否配戴本产品。配戴本产品，应由眼视光专业人士进行验配。

3.由于配戴本品可使配戴者发生角、结膜损害危险性增高，甚至出现角膜炎、角膜溃疡等眼部疾病，因此当出现眼分泌物增加、眼红、眼痛、畏光、异物感、流泪、视力下降等异常现象时，应立刻中止配戴，并尽快去医院接受眼科医师的检查，延误治疗可能会发生永久性视力损害。

4.即使正确使用本产品，由于存在个体差异仍可能产生如角膜内皮细胞减少、角膜新生血管形成等改变。

5.平光装饰性镜片，不具矫正屈光不正功能，但与矫正功能镜片具有同样的风险，应谨慎使用。（如含平光镜片则该条适用）

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.严格按【配戴时间表】配戴。日戴镜片不能用于睡眠配戴。临床已经证明：日戴镜片睡眠配戴，发生严重不良事件的危险性将大幅提高。

7.初次戴镜者应在配镜后第1天、第1周、第1月、第3月定期到医院复查，随后即使无任何不适亦建议定期（或遵医嘱）去医院进行眼部检查。

8．已灭菌，开封前确认包装是否破损。如包装破损，请勿使用本产品。

9.首次使用前需进行冲洗的产品须注明。

10.配戴者必须遵循眼科专业人员的指导及产品使用说明,使用已取得医疗器械注册证的软性镜护理产品。禁用洗涤液、肥皂等其他代用品清洁镜片，禁用酒精等其他代用品消毒镜片。

11.本品属于医疗器械,购买使用前请确认产品标签上是否印有医疗器械注册号。

【禁忌】

至少应注明以下内容：

1.患有各种眼部疾患：如眼部急性或慢性炎症、青光眼、角膜知觉异常、角膜上皮缺损、角膜内皮细胞减少、干眼症等，经眼科医生判断不能配戴。

2.患有可能影响眼部的全身性疾病，经眼科医生判断不能配戴。

3.有接触镜过敏史或接触镜护理产品过敏史。

4.生活或工作环境不适宜配戴软性镜,例如空气中弥散粉尘、药品、气雾剂（如发胶、挥发性化学物）、灰尘等。

5.不能按要求使用软性镜者。

6.不能定期进行眼部检查者。

7.个人卫生条件不具备配戴软性镜所必需的卫生条件者。

【适用范围】

注明配戴时段与矫正屈光不正的类型。根据注册申报时提交的支持性资料填写。例如：日戴/连续配戴，矫正近视/远视/散光。

【注意事项】

1.介绍区别左右眼镜片方法和区别镜片正反面方法（根据产品的具体情况详细说明，建议增加图示）。

2.初次配戴软性镜在最初的1～2周内可能有轻微的镜片移动感或不适感，一般可以自行消失。如果异物感较为明显，或者出现视物模糊、眼红、畏光、流泪等刺激症状则应及时摘下镜片寻找原因。导致上述问题的可能原因有：①镜片未居眼角膜中央；②镜片污浊破损；③左右戴反；④其他原因。若症状持续，应及时去医院接受眼科医师检查。

3.本产品严禁加热或冰冻。

4.戴镜期间如需使用药品尤其是滴眼液，须咨询医生。

5.如处于孕期、哺乳期或近期计划怀孕者请慎用，并须咨询医生。

6.如有角膜塑形镜配戴史，配戴软性镜前请咨询医生。

7.配戴软性镜进行洗浴、游泳及冲浪等水上或潜水活动时,软性镜有可能脱落，同时眼部感染的风险可能增高,因此不建议配戴。

8.不要在患病期间如感冒、发热和过度疲劳等情况下配戴软性镜。

9.请先戴上镜片后再上妆，先取下镜片后再卸妆。

依据中国器审中心网站公开文本整理

10.如配戴软性镜时使用定型水、香水等喷雾剂，请小心使用并且紧闭双眼至烟雾消失,避免进入眼内。

11.请完全适应配戴软性镜后再从事机动车驾驶等操作。

12.不得与他人共用镜片。

13.放置于远离儿童可触及的地方。

14.镜片离开眼睛暴露于空气中一定时间变干后,禁止再次使用该镜片。

15.在配戴期间请勿从事激烈的碰撞性及身体对抗性运动。

16.其他注意事项：根据产品具体情况填写。

【配戴时间表】

根据注册证和注册申报时提交的支持性资料填写。至少应注明以下内容：

日戴。初次配戴软性镜可能会有不同程度的异物感，参照以下时间表进行配戴，可以使眼睛逐步适应软性镜。

1.遵守配戴时间。初戴或长时间停戴后再戴者，从每天戴_____小时开始，每天增加_____小时。日戴镜片勿戴镜睡眠。（是否附加配戴时间表由生产企业根据产品具体情况决定）

2.建议一次配戴最长不超过_____小时。配戴时间因人而异，不要超时配戴。

3.如果中途间断配戴应注明配戴时间的具体安排。

4.镜片实际使用寿命建议遵照眼科医生建议。

【性能结构及组成】

根据现行国家标准/行业标准和产品具体情况填写,须与申请注册所提交的相关资料一致。至少应注明以下内容：

简要说明镜片设计，如球面、单焦等。散光、非球面、多焦等特殊性能应根据具体情况扼要说明，必要时增加图示。注明所用材料（含直接包装材料）、颜色、含水量、透氧系数、透氧量、光谱透过率，以及现行国家标准/行业标准所要求的其他项目。

对于在注册产品标准中有相应要求并经检测的其他附加性能，可在此描述。

【包装内部件】

根据产品具体情况填写，须与申请注册时提交的支持性资料所对应的产品包装及组成一致。

【护理液使用注意事项】

注明适用于本产品的护理产品。由生产企业根据产品具体情况分别或合并编写。例如：使用适用于软性镜的护理液。

使用注意事项参考内容如下：

1.请严格按照不同类型护理液的说明书使用，使用顺序不得颠倒，不同的护理液不得混合或者替代使用。

2.护理液须在货架有效期及开瓶有效期内使用，过期后必须丢弃。

3.手指、镜片或镜片盒等外界污物勿触及瓶口。打开瓶盖后，瓶盖内口向上放置。

4.常温、避光、干燥环境下保存。

5.护理液在正常使用期间发生混浊，或者使用过程中出现眼部不适，例如眼红、流泪等应立即停止使用，并须咨询医生。

6.已经接触过镜片的护理液需抛弃禁止重复使用。

【镜片配戴、摘取方法】

依据中国器审中心网站公开文本整理

注明必要的注意事项。可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等确定操作方法，可增加图示。参考内容如下：

1. 注意：

①不要过度用力揉捏、摩擦镜片，以免损坏镜片；

②应严格依照规定的程序和要求清洁、去蛋白、冲洗、消毒、储存和配戴镜片,各步骤间不能相互替代；

③镜片在配戴前必须用专用的具有消毒功能的护理液浸泡____小时以上；

④镜片保存未戴已超过____时，必须重新清洗消毒后方能配戴。

2. 准备阶段

①配戴方法要接受专业人员的具体指导。

②在每次触摸镜片前，都要用中性肥皂和流动的水充分洗手。

③保持指甲短而修剪齐整，在软性镜配戴、取出及护理的过程中勿使指甲接触镜片。

④在干净、平整的桌面上护理或戴摘镜片，以免脱落在地上或遗失。

⑤养成习惯，始终首先拿取、摘戴同一只镜片以免混淆，建议按先右后左顺序。

⑥养成习惯，每次配戴前都要检查镜片外观是否符合要求，确认其湿润、清洁。镜片有斑点、残留杂物、气泡、裂纹、破损等外观出现异常情况时均不得使用。

3. 镜片配戴步骤

①配戴前双手须保持清洁和干燥，将镜片内曲面向上托在指端。

②认准正反面。

③面向下俯视桌面上的镜子。

④用食指或中指按住配戴眼上眼皮边缘，将眼皮向上充分撑开，并按在眉弓上加以固定。用另一手的手指按住配戴眼下眼皮边缘，将下眼皮向下充分撑开。

⑤将镜片轻柔地放置在配戴眼暴露的角膜（黑眼球）中央部。

⑥轻轻眨眼数次，用纸巾拭去溢出眼外的液体（如有）。按上述方法先右后左依次配戴。在戴镜过程中，若镜片被挤出睑裂或掉落在桌面上，须重新用护理液清洁消毒处理后再戴（日抛镜片应改为“不要再次使用”）。

4.镜片摘取步骤：

①按本节第 2 条做好准备；

②如同戴镜时的方法，充分撑开配戴眼的眼皮；

③用拇指和食指指腹轻捏镜片下部，轻轻摘下镜片。

【镜片护理与存放】

日抛产品不能重复使用。

如果推荐多种消毒方法，应分别详细注明。

可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等确定操作方法。

参考内容如下：

1.在镜片盒内事先注入 2/3 容量具消毒贮存功能的护理液。

2.将摘下的镜片放置于手掌心，滴 2～3 滴推荐的具清洁功能护理液。

3.用食指将镜片的正面和反面轻轻揉搓数次。

4.用推荐的具冲洗功能护理液充分地冲洗镜片。冲洗过程中避免护理液瓶口与软性镜接触。

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.将冲洗后的镜片，分别放入各自的镜片盒内，使用具有消毒功能的护理液浸泡_____小时以上。

6.镜片长期不用时，须经严格清洁、冲洗、消毒，并储存在具保存功能的护理液中，每_____天更换一次储存液。再次配戴前须充分地清洁、冲洗，并浸泡消毒_____小时以上。

7.清洁、去蛋白、冲洗、消毒各步骤不能相互替代。

8.去蛋白酶片（液）清洗能够帮助除去镜片上的蛋白质沉积物。具有去蛋白功能的多功能护理液不能代替去蛋白酶片（液），去蛋白酶片(液)的使用也不能替代常规的清洁和消毒。一般建议每_____天使用去蛋白酶片（液）处理镜片一次，应认真按照去蛋白酶片（液）说明书进行操作。

【镜片盒的清洁】(日抛产品不适用)

可根据产品具体情况、使用条件而定。参考内容如下：

1.镜片盒是微生物污染的重要来源。为了防止眼部感染，应每日使用后对镜片盒进行清洁、冲洗、风干。

2.每周用清洁的专用刷将镜片盒的内外用_____（此处填写推荐的溶液和方式）刷洗干净并风干，保持镜片盒清洁卫生。

3.应按照镜片盒生产商或眼视光专业人员推荐的时间定期更换镜片盒。

【紧急事件处理】

至少应注明以下内容：

1.如果镜片粘附（停止活动）或无法取下，应直接滴数滴推荐的润眼液至眼内，待镜片能够在眼表面自由活动后将其取出。如果镜片仍不能取出，应立即到医院就诊。

2.任何类型的化学物质（家用产品、各种溶液、实验室化学物质等）如溅入眼内，应用大量自来水冲洗眼睛，取下镜片，立即到医院就诊。

3.外界环境中的灰尘微粒进入眼内可能引起眼部不适，此时不得揉眼，可滴用润眼液，取出镜片后彻底清洗。如果不适感仍未消失，应立即到医院就诊。

4.如果在配戴过程中镜片移位，可以对照镜子寻找移位的镜片，首先往镜片所在位置的相反方向看，用手指将移位镜片旁的眼皮固定，间接将镜片固定，但不要压住移位的镜片，慢慢往镜片方向看，这样移位的镜片可以重新回到角膜中央。如果上述方法不能使镜片复位，可将镜片取出后重新配戴。

【储存条件、有效期】

可根据产品具体情况、使用条件而定。参考内容如下：

温、湿度，环境要求。

生产日期见标签。

批号见标签。

自生产之日起有效期_____年。

在无菌包装（或外盒）所示的日期前使用。

【图形、符号解释】（如适用）

注明标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释，如无菌和灭菌方式标记，一次性使用标记（如适用）、灭菌包装损坏后的处理方法等。

【执行标准】

注明该产品的产品标准编号。

依据中国器审中心网站公开文本整理

【生产企业】

以下若为同一企业，项目可合并。

注册地址与生产地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。

如注明以下内容：

企业名称

注册和生产地址

生产企业许可证编号（境内企业适用）

邮政编码

电话号码

传真号码

网　　址

【代理人】（进口产品适用）

系指境外生产企业在中国境内指定的承担相应法律责任的机构。代理人注册地址与经营地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。至少应列明以下内容：

企业名称

注册和经营地址

经营/生产企业许可证编号

邮政编码

电话号码

传真号码

网　　址

【售后服务机构】（进口产品适用）

系指境外生产企业在中国境内委托的承担售后服务的机构。售后服务机构注册地址与经营地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。至少应注明以下内容：

企业名称

注册和经营地址

经营/生产企业许可证编号

邮政编码

服务电话

传真号码

网　　址

依据中国器审中心网站公开文本整理

《软性亲水接触镜说明书编写指导原则》
编写说明

一、指导原则编写的目的和依据

软性亲水接触镜（以下简称软性镜）说明书承载了产品预期用途、配戴步骤、警示、注意事项等重要信息，是指导配戴者正确操作、眼科专业人员准确理解和合理应用的重要技术性文件。

本指导原则编写的主要目的在于指导申请人/生产企业提供规范的软性镜说明书，同时为软性镜上市前审评和上市后市场监管提供相关技术参考。此外，通过明确和规范软性镜注册申报资料中说明书的要求，提高该类产品注册申报资料和技术审评的质量及效率。

本指导原则的编写主要依据《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(国家食品药品监督管理局令第 10 号)的有关要求，同时广泛参考国内外监管机构的经验及生产企业有关软性镜说明书内容，并结合我国医疗器械的生产、监管现状及技术审评的实际情况，在此基础上编写而成。

二、指导原则编写的过程

本指导原则的编写分为三个阶段：首先，广泛收集国内外监管机构的经验及具有代表性生产企业软性镜的说明书，编写指导原则的初稿。其次，召开专家咨询会，征求与会的国内权威眼科专家意见，在此基础上形成指导原则的征求意见稿，先后三次在国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心网站上广泛征求相关领域的专家、学者、管理者及从业人员的意见。最后，将上述意见汇总

讨论，对相关条款进行进一步修改，并再一次召开专家定稿会形成报批稿。

三、指导原则有关内容的说明

为便于市场监管，特在指导原则中加入【说明书批准及修改日期】条款，并列明说明书批准日期指该产品注册证的批准日期。

鉴于目前角膜接触镜类产品虽划归医疗器械管理，但配戴者可能通过医院验配以外的渠道获得，对此产品使用时可能带来的各种隐患认识不足，使用环节存在较高风险，相应监管制度有待完善等，在制定本指导原则时，参考了美国、日本等国家的管理经验，在指导原则中明确提出“经眼科医生诊断评估后，再决定是否配戴本产品。配戴本产品，应由眼视光专业人士进行验配”，将使用角膜接触镜类产品的建议权交给眼科医生，让他们结合专业知识根据配戴者的实际情况加以判断；同时强调产品为医疗器械，使用中可能出现种种风险等相关警示内容，提醒消费者谨慎使用。

四、指导原则起草单位

本指导原则起草单位为国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

植入式心脏电极导线产品注册技术审查指导原则

本指导原则是对于植入式心脏电极导线的一般性要求，制造商应依据其具体产品的特性对注册资料内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性判断指导原则中的具体内容是否适用。

用于在特殊临床情况下使用的植入式心脏电极导线，可以不完全适用本指导原则的要求；但是制造商需要在技术文件中说明产品的特征及不适用的理由，并提供相应的证明资料证明其安全和有效性（包括非临床试验及临床试验等相关资料）。

本指导原则是对制造商和审查人员的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

如果有能够满足相关法规要求的其他方法，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。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

在本指导原则中将植入式心脏电极导线简称为电极导线；将植入式左心室电极导线简称为左室电极导线。

一、范围

本指导原则适用于同匹配的植入式脉冲发生器连接、并在心腔内提供起搏和感知的电极导线的注册申报。指导原则中提及的电极导线不包括适配器部分。被动固定电极导线用于右心耳、右心室心尖部及冠状窦的起搏和感知；主动固定电极导线用于右心房/室任何部位起搏和感知；左室电极导线适用于通过心脏静脉途径的左心室外膜起搏和感知。本指导原则不包括除颤电极导线和心外电极导线。

二、基本要求

（一）技术资料

制造商应提供电极导线的技术说明文件，至少包括以下对产品技术特征的说明。

对同一注册单元申报的多个产品应提交不同型号技术特征的对比表，说明产品的特点。

1. 预期用途：适用于心脏的起搏和感知；被动固定电极导线用于右心耳、右心室心尖部及冠状窦的起搏和感知；主动固定电极导线用于右心房/室任何部位起搏和感知；左室电极导线适用于通过心脏静脉途径的左心室外膜起搏和感知。

2. 对电极导线的结构、特性的描述：

2.1 电极导线结构图：包括详细结构（剖面图、正视图、侧视图）、尺寸、各部分名称；

2.2 电极导线性状：如直型、J 型、S 型、螺旋型等，电极数目，电极接口类型（IS-1，IS-4 等），电极头直径、环状电极直径、电极间距、

依据中国器审中心网站公开文本整理

电极环表面积，电极长度、植入方式、固定方式等。主动电极导线：应描述主动固定的方法，提供工作原理图及操作注意事项。

2.3 其他附件：如静脉拉钩、固定套筒、塑形钢丝（stylet）、操作扳手、塑形钢丝夹、塑形钢丝导入器、电极头保护套等。并应给出这些附件的尺寸及示意图。塑形钢丝应标明识别方式（软硬度）、直径、材料。

2.4 含药组件：若电极导线含有药物，且该药物或该药物的衍生物输送到患者体内（即使该药物为电极导线的整体部分），则该药物应是安全的和对该电极导线的功能是有利的；并且该电极导线在设计和制造上均应与药物兼容。应提交药物及基质材料等，药物剂量及释放特征，“原料药物”和“含药组件”的相关研究资料和/或文献资料；及电极导线与药物兼容的设计验证资料。

原料药物技术资料中，应明确药物来源和执行标准，并包括所使用的药物定性分析和定量检查的相关资料。

含药组件技术资料中，应明确药物剂量选择依据，基质材料的来源于标准，基质材料与药物的配比依据，药物与基质的混合制备工艺，释放度（洗脱曲线）、含药量、残留物等药物产品质量控制的研究资料（包括方法和数据），含药组件稳定性考察的试验资料和/或文献资料。

3. 对电极导线的所有材料进行描述，包括植入材料和非植入材料、附件；如电极头、电极环、电极导线绝缘层（涂层）、固定套筒、塑形钢丝、静脉拉钩等。提供材料的种类、成分和质量控制等信息。

3.1 制造商应提交对植入材料信息的详细说明，应明确植入体各组成部分的所有组成材料的基本信息：通用化学名称、化学结构式/分子式、

分子量及分布（如适用）、商品名/材料代号（牌号）等。应提交该材料符合长期植入要求的支持性资料。

3.2 应明确各种材料的来源、成分及质量标准。对所选用的每种原材料都应当能够实施验证，并提供验证资料。若原材料外购，应保证原材料质量可控。若材料为自行合成，应阐述材料生产过程中的质量控制标准并论证其可靠性，同时提交相关的验证报告。

3.3 涂层(如有):应按基质材料管理，明确材料、与绝缘硅胶的结合方式、相互影响及临床意义。

3.4 电极导线连接器的密封性：若采用符合国际标准，如 IS-4，IS-1 标准的连接器，制造商应提供相关验证资料以证明符合标准中规定的全部性能要求。若采用非国际标准要求的连接器，制造商应说明连接器密封的原理，提供模拟实际使用条件下对连接器密封性和防腐蚀性的验证资料。

3.5 其他要求：对患者热伤害的防护、对电极导线引起的非预期作用的防护、对机械力的防护应提交相关的文件资料证明产品符合安全要求。

4. 产品质量说明文件:

4.1 说明电极导线的货架有效期。

4.2 提供产品包装及灭菌工艺的技术信息。

（二）风险管理

风险管理要求应贯穿于电极导线的整个生命周期，包括产品上市前的研制阶段和上市后的阶段。应对产品可能的危害和风险进行估计和评价；有针对性地实施降低风险的技术和管理方面的措施，并对所有剩余

依据中国器审中心网站公开文本整理

风险进行客观评价，达到可接受的水平并应在产品附机文件中告知。上市后制造商对风险管理程序及内容进行的任何更改都应形成文件。制造商应参照 YY/T 0316-2008 建立电极导线风险管理文档。

电极导线相关的具体风险管理内容见附录 I。

（三）注册产品标准

我国现行有效的电极导线的标准是 YY/T 0492-2004《植入式心脏起搏电极导管》、YY/T 0491-2004《心脏起搏器 第三部分植入式心脏起搏用的小截面连接器》，鉴于 ISO 14708.1-2000 和 ISO 14708.2-2005 正在转化中，本指导原则编制时考虑了以上两个标准。注册产品标准应当包括以下内容：

1. 电极物理特性和结构的描述：包括长度、电极头表面积、经静脉电极导线的插入直径（不包括连接器尾端）和适用的导引鞘尺寸、电极（双极或多极心内膜电极导线）之间的距离（如适用），插入组织的最大深度、电极导线的标志、连接器的几何形状（长度和直径），所有指示和标记；结构图应包括剖面图、正视图、侧视图及导线体结合方式。

2. 电极直接接触人体的植入材料的说明，包括涂层（若有）。

3. 药物释放装置的结构图、尺寸、材料、定性、定量及释放特性要求。

4. 性能要求

4.1 电极导线的表面物理特性。不应有导致超出植入手术本身以外的反应过度或发炎的表面特征，比如不光滑面（锐角或锐边）等，或不应有电极导线正常发挥作用所必须避免的粗糙表面。

4.2 连接要求。

4.3 直流电阻（Ω）。

4.4 绝缘性能（kΩ）。

4.5 塑形钢丝的插拔性能要求。

4.6 顺应性要求。

4.7 热冲击试验要求。

4.8 寿命模拟实验。

4.9 电极导线的起搏阻抗（Ω）。

4.10 电极导线的感知阻抗（Ω）。

4.11 电极导线连接器。电极导线采用的 IS-1 连接器应符合 YY/T 0491-2004《心脏起搏器 第三部分植入式心脏起搏用的小截面连接器》的要求。如采用非 IS-1 的特殊连接器，制造商应提交对该连接器的设计参数、尺寸的详细描述，并且应引用相应标准，若无相应标准应制定对该特殊连接器的技术指标要求和试验方法。

4.12 电极导线可探测性。

4.13 塑形钢丝的尺寸和直径。

5. 附件

应明确所包含的附件，并给出这些附件的尺寸及示意图。

6. 化学性能要求和生物相容性

6.1 化学性能

6.1.1 环氧乙烷残留量；

6.1.2 溶出物的化学要求：色泽、PH 值变化量、蒸发残渣、还原物

依据中国器审中心网站公开文本整理

质、重金属、紫外吸收度；

6.1.3 无菌。

6.2 生物相容性

生物相容性评价应依照 GB/T 16886 系列标准进行。电极导线材料直接与人体组织接触。对于所有直接接触组织和/或体液的电极导线的材料应进行生物学评价。制造商应参考《关于医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345 号）出具生物学评价报告。生物相容性评价应当对经灭菌后最终产品或代表性样品进行。具体内容见附录Ⅱ。

（四）注册单元划分原则

注册单元的划分应考虑产品功能、性能、预期用途、安全指标、主要部件、结构及其组合方式等，划分原则如下：

1. 适用的连接器结构不一样，如 IS-1、IS-4、LV-1，应划分为不同的注册单元；

2. 电极个数不同，如单极、双极、多极应划分为不同的注册单元；

3. 电极导线材料不同，应划分为不同的注册单元；

4. 不同的头端设计（形状如翼状、螺旋状、锚定方式）应划分为不同的注册单元；

5. 不同的导线体内部结构应划分为不同的注册单元；

6. 左室电极导线作为单独的注册单元;

7. 不同的药物和药物释放方式应划分为不同的注册单元。

（五）检测单元划分原则

同一注册单元中应选择能涵盖其他型号的功能特点和规格参数的型

号作为检测的典型型号。

（六）随机文件和包装

产品使用说明书应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》、YY/T 0492-2004《植入式心脏起搏电极导管》及 ISO 14708.1-2000、ISO 14708.2-2005 的要求。

（七）动物试验基本要求

对于新研制的电极导线，在进入人体临床试验之前进行动物试验是必要的。

注：新研制电极导线的含义：材料、内径、涂层、形状、内部结构、导线头端固定的方式等发生变化或采用新的技术、新企业研制的导线。动物试验见附录Ⅲ。

（八）临床资料

对电极导线进行的临床试验应满足《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械临床试验规定》和《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求。进行上市前临床试验的产品，实验室研究和动物实验验证研究应基本完成，并且结果可基本证明产品安全、有效。具体内容见附录Ⅳ。

（九）货架有效期

制造商可参考《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》（食药监办械函〔2011〕116 号）中对植入医疗器械货架有效期的相关要求提供技术文件。

制造商在制定货架有效期的同时应考虑申报导线植入后能保证合理的临床使用时间。

依据中国器审中心网站公开文本整理

制造商至少应证明在最大货架有效期时植入后，当处于随机文件中制造商公布的标称使用寿命的工作条件下，能达到其公布的标称使用寿命。

（十）上市后质量分析报告

应从以下方面着重考虑:

1. 国内植入的电极导线数量和所报告的植出和死亡的病例数量；

2. 所报告死亡病例与是否电极导线相关的情况分析；

3. 对于植出病例：应有与机械故障相关、与临床并发症相关的数据，及通过医生、患者或其他相关人员提交的关于安全有效性的数据；

4. 对于数量的要求：应包括当前分析的总的数量、正确的数量、失败的数量（应描述故障原因），以及导线整体和部分导线的故障；

5. 可能的不良事件的发生情况：如异常的电极导线的性能（包括但不限于起搏阻抗/起搏阈值升高、不夺获、不起搏）、电极导线绝缘损坏、膈神经刺激、心脏穿孔、电极导线移位、感染、导线周围血栓等。

三、参考文献

1.《植入型心脏起搏器的适应证及起搏方式选择的建议》——中华心律失常学杂志

2. ISO 14708-1 Implants for surgery—Active implantable medical devices—Part1: General requirements for safety,marking and for information to be provided by the manufacturer

3. ISO 14708-2 Implants for surgery — Active implantable medical devices —Part 2:Cardiac pacemakers

4.《Guidance for the Submission of Research and Marketing Applications for Permanent Pacemaker Leads and for Pacemaker Lead Adaptor 510(k) Submissions》

5.《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》（食药监办械函〔2011〕116号）

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 I

风险管理

电极导线的主要风险是导线断裂与绝缘破损，在长期应用中由于不可预期的故障发生，可能有潜在的致命的风险，必须在选材和制造过程中加以考虑。在申报注册资料中应有充分数据材料显示其抗疲劳、耐老化性能、耐磨损性。除上述重点风险外还应考虑以下方面的风险：

心脏穿孔：如导线太硬、主动电极裸露部分太长、头端电极直径过小、过尖锐会引起心肌穿孔。

电极导线脱位：L 型心房被动电极塑形不佳、导线过软、翼状材料刚度不足、主动电极导线裸露部分太短或转出不足脱落。

电极头脱落：在植入过程中头端电极的焊接断裂-顶端松动甚至脱落，导致电极头与导电体丧失电连接，其后果等同于断裂。

插入困难和造成血管损伤：电极导线外表粗糙，粗细不匀有凸缘或毛刺。

起搏阈值升高：头端电极与心内膜贴靠不良或激素电极装药量不足。

感知不良：电极表面涂层质量差、结构异常（粗细、凸边缘锐利、电极导线外表粗糙)。

血管损伤：头端电极、多个环电极边缘锐利。

主动固定螺旋升角太大：固定不良造成脱位或穿孔。

左室电极导线应考虑因塑形欠佳对固定的影响。

电极不能感知：如电极环太小、表面涂层碎裂脱落。

药物电极装药量过多过少对病人影响。

医生的植入技术和病人独特的心脏结构等。

制造商应将以上（不局限于上述所列风险情况）风险情况纳入风险管理，使剩余风险和总体风险控制在可接受准则的范围内。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 II

生物相容性

1. 细胞毒性试验

根据GB/T 16886.5的试验方法要求，采用细胞培养技术测定材料或材料提取物对细胞引起的细胞溶解（细胞死亡）、细胞生长抑制和其他毒性作用。要求细胞毒性不大于I级。

2. 致敏试验

根据GB/T 16886.10的试验方法要求，采用豚鼠最大化试验评估材料的迟发性致敏反应。要求无致敏反应。

3. 植入试验

根据GB/T 16886.6的试验方法要求，用外科手术法，将最终产品或样品和阴性对照进行为期3个月的肌肉植入试验，肉眼观察和显微镜检查评价对活体组织的局部病理作用。局部反应程度应不超过阴性对照。还应该对材料的生物稳定性进行考察。

4. 遗传毒性试验

根据GB/T 16886.3的试验方法要求，采用哺乳动物和非哺乳动物的细胞培养或其他技术测定由电极材料和/或其浸提液引起的基因突变、染色体结构和数量的改变以及DNA或基因的其他毒性。结果应无遗传毒性。

5. 热原试验

根据相关标准和《中华人民共和国药典》规定的兔法进行试验，应

符合无热原要求。

6. 皮内刺激试验

根据GB/T 16886.10的试验方法要求，测定材料浸提液注射皮内后的反应性。要求无皮内刺激反应。

7. 急性全身毒性试验

根据GB/T 16886.11的试验方法要求，将一定剂量的电极导线浸提液直接注入小鼠体内，在规定的时间内观察小鼠体重、运动、呼吸、死亡等情况。要求应无急性全身毒性反应。

8. 亚慢性毒性试验

根据GB/T 16886.11的试验方法要求，将一定剂量的电极导线浸提液连续直接注入动物体（小鼠或大鼠）内，在规定的时间内观察动物的亚慢性毒性反应。要求应无亚慢性全身毒性反应。

9. 血液相容性试验

9.1溶血试验

根据GB/T 16886.4的试验方法要求，测定材料在体外引起的红细胞溶解程度和游离血红蛋白。溶血率应≤5.0%。

9.2血栓形成试验

根据GB/T 16886.4的试验方法要求，并采用阴性对照或已经上市的同类产品作为对照,测定电极导线的体内血栓形成情况，电极导线的血栓形成程度应和对照相比无统计差异或优于对照。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录Ⅲ

动物试验

动物试验目的主要是评价电极导线的有效性和安全性。

对于产品中涉及的连接方式或用途发生改变的模式或特征，由动物试验可以验证设备的功能、工艺、技术参数时，可考虑进行动物试验（根据产品改变的具体情况）。

动物试验的设计应尽量接近该器械在人体中的预期用途。应植入至少每组 6 例以上的动物 / 电极导线，同时观察急性期和慢性期指标，急性期 1 个月，慢性期 3～6 个月。应选择具有代表性的产品型号，如主动固定式和被动固定式、单极和双极分别进行验证。以便于得出有效的结论。

建议与电极导线配合使用的起搏器是已经过注册批准的，如是未批准的起搏器，则试验时应考虑该起搏器对试验结果的影响。

对电极导线动物试验要求和分析评价及结论描述应包括种类、型号、尺寸、材料、基本结构等内容。

一、动物试验的内容

1. 研究目标

1.1 电极导线阻抗测量

验证电极导线阻抗测量特性在活体环境中能按照设计工作（例如极性确认、极性配置等）。

1.2 对制造商标称的电极导线功能指标进行评估。

1.3 感染控制

植入过程应按照临床使用要求在无菌环境下实施。对可疑的植入部位的感染应通过对潜在病原体的培养和鉴定进行评价。

1.4 电极导线植入位置验证

对植入起搏器电极的位置确认可采用影像学或心腔内及体表心电图等证明。

2. 动物选择及试验过程

2.1 试验基本条件

具备外科无菌手术条件，建议采用试验用犬、猪、猴、羊等通用动物。

2.2 模型制备

建议根据需要建立合适动物试验模型来满足对试验产品主要功能验证的需要。建议每个型号的电极导线试验动物应不得少于 6 只。以体表心电图和腔内心电图显示房室分离并持续保持即视作达到模型制备成功。模型稳定性的评价：动物实验期间，体表心电图仍稳定地表现为Ⅲ°房室传导阻滞（Ⅲ°AVB）。

2.3 电极导线植入方法及时间

按照人体临床使用的电极导线植入方法进行植入，植入后观察时间 3 到 6 个月，根据试验内容及目的确定。

2.4 对于已上市电极导线发生特性改变时如头端面积、极间距等，制造商可根据其改变的具体情况酌情选择试验动物，但是其得到的试验结

依据中国器审中心网站公开文本整理

果应能支持其新特性的临床安全有效性。

3. 试验需记录的电生理指标

电极导线的电性能指标。动物的生理指标监测及试验后电极导线外观(如变性、破损、组织粘连、血液渗入等)和植入部位的情况(如组织增生、包裹、炎症等)的观察和分析。

二、动物试验分析评价及结论

制造商需对取得的动物试验数据进行最终的风险分析及评价，并得出研究结论。在试验时应对试验动物使用生理参数监护仪，监测动物的生理指标。试验结束后，对取出电极导线的外观和植入部位进行观察和分析。动物心脏应被完整切离并检查是否存在任何病变和／或损伤。提供描述手术前后动物活动情况的摘要。

因电极导线的一些功能特性依赖于起搏器，故电极导线的状态与起搏器的效能、安全性有关，建议进行以下方面评价，记录、分析检测数据以验证电极导线的功能和安全特性。

1. 感知

1.1 通过足够的观察时间，评价感知的稳定性。

1.2 用程控仪或起搏分析仪对感知的 P、R 波进行测量。

1.3 如电极导线具有特殊功能，需进行评价。

2. 起搏管理

通过起搏器起搏管理功能，评价电极导线的稳定性和可靠性。

3. 电极导线阻抗测量

通过足够的观察时间，验证电极导线阻抗趋势的稳定性。

验证电极导线测量特性在活体环境中能否按照设计工作。

4. 植入性检测

在活体环境下用程控仪验证植入物性能特征。

5. 感染控制

对可疑植入部位的感染通过对潜在病原体的培养和鉴定加以评价。

6. 电极导线植入部位验证

对电极导线植入部位采用 X 射线成像术证明确认。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录Ⅳ

临床试验

电极导线产品的临床试验分为探索性试验和确证性试验。

1. 探索性试验

电极导线属于高风险产品，因此应首先进行探索性试验研究。探索性试验有时需要更为灵活可变的方法进行设计并对数据进行分析，以便根据逐渐积累的结果为后期的确证性试验设计提供相应的信息。探索性试验应有清晰和明确的研究目标。虽然探索性试验对有效性的验证有参考价值，但不能作为证明有效性的正式依据，医疗器械产品的安全性和有效性需通过确证性试验才能得到证实。

设计探索性试验方案时建议注意以下几点：

（1）探索性试验不一定是一个试验。

（2）可以在单个临床试验单位进行，可不设立对照组。

（3）受试人群的选择应是适应证目标人群中临床症状简单、耐受能力强、临床操作安全的人群。

（4）首次应用于人体试验研究的探索性试验的每个型号的样本量一般不应少于10例，旨在初步观察产品的安全性和耐受性。

（5）探索性试验应以安全性评价为主要目的，建议特别关注围手术期的不良事件（如：主要的心脏事件）和三个月内的电极导线各项参数。

（6）探索性试验中如出现不良事件及严重副作用后应当如实、及时报告；同时，临床试验人员应当及时做出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时，伦理委员会有权立即中止临床试验。

探索性试验结束后，制造商应对数据进行统计分析，根据分析结果决定是否进行进一步临床试验（确证性试验或重新开展探索性试验）。

2. 确证性试验

经过探索性试验研究后，安全性和耐受性得到初步证实的产品可继续进行确证性试验。对于同一制造商已有同类产品批准上市，其主要功能原理已经过医学证实，安全性和有效性基本可以预见的产品或以扩大适应证（如果是全新的适应证，应进行探索性试验）、减少禁忌症为目的的产品可直接进行确证性试验研究。

确证性试验是一种事先提出假设并对其进行统计显著性检验的研究方式，确证性临床试验方案设计应以科学性为基础，客观、真实的评价被试器械的安全性和有效性。建议采用前瞻性、多中心随机对照临床试验进确证性研究。方法如下：

随机对照临床试验——

作为临床试验设计的金标准，随机对照临床试验可以有效的避免由于基线人口学特征、疾病史和伴随用药治疗等混杂因素，可能对试验结果造成的影响，也可减少由于术者操作水平不同所导致的疗效和安全性的差异。因此，建议采用前瞻性、多中心、随机对照临床试验进行以上市注册为目的的确证性研究。

依据中国器审中心网站公开文本整理

对照组应选择中国已经批准上市的同种或同类产品，其主要功能原理必须与受试产品匹配。如没有相同适应证或禁忌症、相同规格型号的产品作为对照组，对照组可以采用最接近受试产品的治疗产品或治疗相同适应证的其他治疗手段。

在确证性研究阶段，为了避免研究偏性、并能够与同类产品进行对比，不建议采用历史对照或自身前后对照等的试验设计方式。

3. 评价指标及评价原则

对于任一电极导线，需要对起搏阈值、起搏稳定性、感知阈值、起搏阻抗及阻抗稳定性五个方面进行评价，观察时间至少为 6 个月。

3.1 主要疗效评价指标

主要疗效评价指标为“6 个月时有效起搏率”，定义为：6 个月时有效起搏人数/所有被试人数*100%。

“有效起搏”定义为：某一病人电极导线下述五方面评价指标（起搏阈值、起搏稳定性、感知阈值、起搏阻抗及阻抗稳定性）在表 1（指标及其评价时间点）均满足评价原则中的要求，该病人计为“有效起搏”。

3.2 评价原则

五方面指标（起搏阈值、起搏稳定性、感知阈值、起搏阻抗及阻抗稳定性）评价原则为：

①起搏阈值(术后即刻)：右心房起搏电压阈值在脉宽为 0.5 毫秒时)，小于等于 1.5 伏，右心室在脉宽为 0.5ms 时，小于等于 1.0 伏；左心室起搏电压阈值在脉宽为 0.5 毫秒时，小于等于 3.5 伏。

②起搏稳定性（术后一周、3、6 个月各随访点）：右心房起搏电压阈值在脉宽为 0.5 毫秒时），小于等于 2.0 伏（向上波动不超过 20%），右心室在脉宽为 0.5ms 时，小于等于 1.5 伏（向上波动不超过 20%）；左心室起搏电压阈值在脉宽为 0.5 毫秒时，小于等于 6.0 伏。

③感知阈值（术后即刻）：右心房大于等于 1.5 毫伏；右心室大于等于 4 毫伏；左心室大于等于 4 毫伏；

④电极导线起搏阻抗值（术后即刻）：正常值 300～1500 欧姆，高阻抗电极正常值 450～2000 欧姆；典型完全断裂时阻抗大于 2500～3000 欧姆,电极保护层破裂时阻抗小于 200 欧姆。

⑤电极导线起搏阻抗稳定性（术后一周、3、6 个月各随访点）：正常值 300～1500 欧姆，高阻抗电极正常值 450～2000 欧姆；典型完全断裂时阻抗大于 2500～3000 欧姆,电极保护层破裂时阻抗小于 200 欧姆。

只有当程控仪测量的每一受试者上述五方面指标每一时点全部达到评价原则要求时，才认为被试产品的起搏有效性能够满足临床要求，达到“有效起搏”。表 1 列出了每一指标的评价时间点，以上每个测试均应用统一的测试方法。

表 1 电极导线评价指标及时间点

指标	术后即刻	1 周	3 个月	6 个月
起搏阈值	√			
起搏稳定性		√	√	√
感知阈值	√			
起搏阻抗	√			
阻抗稳定性		√	√	√

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于表 1 中分别含有 3 个评价时间点的指标“起搏稳定性”和“阻抗稳定性”，要求每一项指标中，至少有 2 个及以上的时间点满足评价原则中的要求，方可计为该指标达标，否则，该指标计为失败。

3.3 次要评价指标

除主要疗效评价指标以外，通常还应对次要疗效和安全性指标进行评价，一般电极导线试验中建议考虑评价以下次要指标：电极导线的手术成功指标、术后安全性指标、术后有效性指标。

手术成功指标用于评价手术完成后达到满意的即刻治疗结果。

术后安全性指标用于评价现有医学水平下常规的安全性。电极导线临床试验的安全性指标主要是植入后的不良事件及并发症。安全性指标是临床试验中的强制性观察项目。当主要不良事件发生率和并发症明显高于现有指标，应立即报告伦理委员会，停止试验，由伦理委员会决定是否中止试验。

4. 统计学考虑

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入最终的统计分析。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。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。对于全分析集中的脱落病例，其主要研究终点的缺失值的填补方法应在方案中予以说明，建议采用不同的缺失数据结转方法进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的经典统计方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值等，界值的确定应有依据。

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。不能仅将p值作为对主要研究终点进行评价的依据。

由于是多中心随机对照临床试验，分析时还必须考虑中心效应，以及可能存在的中心和治疗组别间的交互效应对研究结果造成的影响。

5. 临床试验实施与管理

临床试验实施过程中出现的任何不良事件应如实记录并判断同器械的关系，分析原因。对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时作出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时中止临床试验。无论是预期的还是非预期的不良事件，都应如实记录和报告。不良事件应作为结果变量参加临床试验的统计分析。

为了保证受试者的安全性和数据的完整性、真实性，建议采用基于互联网等方式的中央随机系统分配随机号，所有随机号不得二次使用。

6. 样本量确定依据

为了使得临床试验结果具有可重复性，试验样本量的确定必须符合统计学原则。研究方案中需要明确样本量的确定依据，并提供样本量计算时所采用的公式。

对于电极导线试验设计，如下样本量计算方法可供参考：

随机对照临床试验——

根据临床经验并结合既往研究报道，假设：对照组有效起搏率为95%

依据中国器审中心网站公开文本整理

（考虑到导线并发症的发生率），非劣效界值为 9.5%，则：当统计检验的显著性水平取 5%、检验把握度（Power）为 80%、研究过程中最大 10% 的脱落率时，按照统计学原则计算，每组需 100 例样本，两组共需 200 例。

样本量计算公式为：

$$n=\frac{\left[\mu_{1-\alpha}\sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})}+\mu_{1-\beta}\sqrt{p_T(1-p_T)+p_C(1-p_C)}\right]^2}{(\Delta-(p_T-p_C))^2}$$

公式中的p_T为试验组的预期疗效水平，p_C为对照组的预期疗效水平，$\bar{p}=(p_T+p_C)/2$，Δ为非劣效界值，μ代表标准正态分布对应的分位数，α对应统计检验的一类错误水平，在此取双侧 0.05，而β对应检验的二类错误水平，计算时取 0.2。

制造商可根据各自申报的产品特点，提供样本量确定依据。在试验设计中，为了规避试验失败的风险，应尽量避免通过高估被试产品预期有效率水平从而减小试验规模的方法。考虑到导线并发症的发生率，以及临床操作的复杂性可能导致的疗效指标缺失等情况所造成的研究把握度的降低，建议保守的估计被试产品的预期疗效水平。根据临床专家的共识，通常对照组的预期疗效（有效起搏率）水平不应超过 95%。

植入式心脏电极导线产品注册技术审查指导原则编制说明

一、编写目的

本指导原则旨在针对目前的植入式心脏电极导线注册申报进行规范，为申请人/制造商申请该类产品上市许可提供建议的详细信息。

二、有关内容说明

（一）产品的技术资料部分，旨在以统一的、总结或概括的形式，给审评人员提供足够详细的信息以履行他们的职责。

（二）本指导原则中包含了临床试验方法的实例，编写单位认为通过这些方法可以为上市申请提供科学有效的支持性证据，但不应看作是硬性要求。制造商可建立自己的假设，计算样本量，并应当说明其合理性。

三、编写人员

本指导原则编写成员由医疗器械注册技术审评人员、临床专家、统计学专家、工程专家、材料专家、医疗器械质量监督检验所专家共同组成。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 4

药物滥用检测试剂技术审查指导原则

药物滥用(Drug Abuse)指非医疗用途滥用麻醉药品和精神药品的一种行为，目的是为体验该物质产生的特殊精神效应，其结果是对所滥用药物产生药物依赖，并导致健康、社会和法律后果。

滥用药物分为麻醉药品和精神药品，麻醉药品主要包含三大类：鸦片类、大麻类和可卡因类；精神药品主要包括中枢兴奋剂、镇静催眠药和抗焦虑药、致幻剂。

目前，国内常用的药物滥用检测试剂为应用免疫胶体金技术（ICT）的定性检测试剂，主要被测物为甲基苯丙胺（冰毒）、吗啡、四氢大麻酚酸、可卡因、氯胺酮等，用于药物滥用的初筛。其他免疫检测方法如酶免疫分析（EIA）包括酶联放大的免疫测试技术（EMIT）和酶联免疫吸附测试技术（ELISA）、荧光偏振免疫分析（FPIA）等国内应用较少。

本指导原则针对应用免疫层析胶体金法的药物滥用定性检测试剂，对该类试剂注册申报资料的准备及撰写进行要求，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对该类试剂注册申报资料的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。如申请人认为有必要增加本指导原则不包含的研究内容，可自行补充。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资

料。相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

一、范围

本指导原则主要针对应用免疫层析胶体金方法的药物滥用定性检测试剂注册申报资料的准备及撰写，其他基于层析法的定性检测试剂或免疫技术的半定量药物滥用检测试剂可参照本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中内容是否适用，如不适用，应另行选择适用自身方法学特性的研究步骤及方法。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

二、注册申报要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从抗体选择及检出限、特异性等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同。应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229号）（以下简称《办法》）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609号）的相关要求。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、实验操作方法、检验结果的解释以及相关注意事项等重要信息，是指导使用人员正确操作、针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，也是体外诊断试剂注册申报的重要文件之一。药物滥用检测试剂通常用于药物滥用的初筛检测，鉴于其预期用途的特殊性，说明书中对预期用途的准确描述、对样本要求与采集、检验

依据中国器审中心网站公开文本整理

结果的解释、检验方法的局限性、注意事项等内容的解释尤为重要，有助于使用者正确使用试剂，正确解读结果。

产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明参考文献的相关信息。结合相关法规要求及药物滥用检测试剂的特性，下面对说明书的重点内容作详细说明。

1.【产品名称】

产品的通用名称按照《办法》中通用名称的命名原则应为：被检物名称+检测试剂盒（胶体金法）。如：吗啡检测试剂盒（胶体金法）；如为多项检测试剂盒，可命名为：被检物名称（分别列出）+联合检测试剂盒（胶体金法）。如：吗啡、氯胺酮联合检测试剂盒(胶体金法);如试剂用于唾液样本，可命名为：被检物名称+唾液检测试剂盒（胶体金法）。如：吗啡唾液检测试剂盒（胶体金法）。被检物名称请参照《麻醉药品、精神药品品种目录》（国食药监安〔2007〕633 号）中药品通用名。

2.【包装规格】

对产品包装规格的描述应包括试剂的类型（条形、板型、检测杯等）以及每包装的数量（多少人份）。如：“板型：40 人份/盒；条型：50 人份/盒。”

3.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

3.1 对预期用途的具体描述应包括以下内容：该产品用于定性检测，说明适用的样本类型，明确被测物通用名，说明被测物的最低检出限，并强调用于“被测物”的初筛检测。如：该产品用于定性检测人体尿液中最低检出浓度为 50 ng/mL 的四氢大麻酚酸,用于四氢大麻酚酸的初筛检测。

3.2 简介待测药物的特征，包括分子式、分子结构、其结构类似物、主要代谢途径、药代动力学特征（半衰期）、主要代谢产物及其结构类似

物。简介该药物的药理作用，滥用后导致的躯体及精神表现。

3.3 被测物检测的确认方法。

预期用途中应描述该试剂仅用于药物滥用的初筛检测，需要进一步确认及评价的样本应采用灵敏度及特异性更高的检测方法进行。如：气相色谱法-质谱法(GC-MS)、高效液相色谱法（HPLC）等。

4.【主要组成成份】

4.1 应描述试剂条/卡结构组成、检测线、质控线包被及金标记的抗原抗体的生物学来源信息，如抗原结合物、单克隆抗体或多克隆抗体、抗体的动物源性等信息。

4.2 应说明实验需要但本试剂盒未提供的主要材料。

5.【储存条件及有效期】

储存条件及有效期包括试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等有关试剂保存的重要信息；如有必要,应注明试剂表面变化或变质时情况的描述及相关警示。

应注意描述胶体金试剂对环境温度及湿度的要求，储存条件等。

6.【样本要求】

应明确样本类型、采集方法及样本采集的注意事项；描述样本应使用的收集容器，保持样本稳定性的储存、运输条件及储存时间；描述避免使用的样本类型；描述样本处理方法：如尿液混浊是否需要离心、过滤等；说明样本采集、储存不当可能造成的影响、样本中可能含有其他物质（应明确）造成的影响。

如用于唾液样本的检测，应详细规定唾液样本的采集方法，包括采样部位、停留时间等。该方法应具有良好的重复性，并能保证采集量的基本恒定。唾液样本应注意提示样本收集前应避免饮水、进食、吸烟、咀嚼口香糖等可能干扰检测样本的行为。

7.【检验方法】

依据中国器审中心网站公开文本整理

建议描述并以图示形式显示正确的检验操作方法、程序及注意事项，可用图示显示不正确的操作方法等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

8.【参考值（参考范围）】

应说明被测物在待测样本类型中可检出的最低检出浓度。应依据试剂所能够检测的目标化合物情况对参考值进行科学描述，如吗啡检测试剂除对吗啡显示阳性结果外，还对包括代谢物为吗啡的原型药物以及单乙酰吗啡等主要代谢物呈阳性反应。因此，对参考值的描述应概括为能够检出尿液样本中高于300ng/mL浓度的吗啡和/或相当量的吗啡结构类似物。

9.【检验结果的解释】

建议明确该检测试剂在设计用途范围内能够检出的药物（药物原型及其代谢产物、同类药物/结构类似物等）。介绍可能造成药物检测阴性的原因，可说明药物转阴取决于多种因素，包括药物使用频率、服药量、代谢率和身体脂肪含量等。结合药物的药代动力学及药理作用，介绍待测药物在体内可能存在的时间以及可能持续作用的时间，描述样本采集时间点对检测结果的影响，有助于结果的解释和判断。

建议描述并以图示形式显示所有可能出现的检测结果（如阳性、阴性、无效等）及检测结果的解释，包括观察到特定结果之后应当采取的处理方法。如质控线未出现（无效结果）代表的意义、原因分析、应采取的下一步方法、复测与否、复测后结果仍无效所应采取的措施、是否需要使用特异性更高的确认方法等。服用药物之后，可能需要一段时间药物才会在样本中出现，且药物在样本中存在的时间有限，如果样本采集过早或过晚，都可能获得阴性结果。建议说明“如检测结果是阴性，不一定代表未服用药物，可能是数天内没有服用受试药物，或可能服用了药物，但未检出。”应建议何种情况下需要进行重新检测或采用其他方法

确认，如怀疑药物滥用时，应当选择另一时间再次检测，或针对其他不同种类药物进行检测。

10.【检验方法的局限性】

10.1 强调该试剂只用于初筛使用，检测结果不能作为确认药物滥用的依据。对结果的确认必须使用灵敏度和特异性更高的参考分析方法。

10.2 描述该方法可能导致假阳性及假阴性结果的原因。

造成假阴性结果的原因包括：样本中药物浓度低于检测试剂最低检出限，低浓度样本无法检出；操作不正确或可能影响检测的其他因素，如运输及储存不当使试剂失效等。

造成假阳性结果的原因包括：服用某些常用药物或食用某些食物所致（请举例）。

10.3 其他影响产品性能的因素。

11.【产品性能指标】

产品性能指标的描述应与分析性能评估资料一致，申请人除了提供分析性能数据的摘要之外，还应对性能评价相应的试验方法（试验设计、地点、人员、操作方法等）进行简要叙述。具体内容包括：

11.1 对相应国家参考品的符合情况。

11.2 对最低检出限、最低检出限浓度附近样本的验证情况。

11.3 特异性研究结果：

交叉反应：应列出所有可能产生交叉反应的药物/化合物及其最低检出浓度，所有经验证无交叉反应性的药物/化合物及其验证的最高浓度。

干扰物质：介绍体内吸收的常用药物或物质，内源性物质或生理条件变化对检测的干扰验证情况。

11.4 方法学比对试验方法及结果。

12.【注意事项】

12.1 有关试剂准备的注意事项：如保存、运输条件，检测环境要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

等。

12.2 有关样本准备、储存的注意事项：有关样本可能受到污染导致的错误结果，如尿液中含有漂白剂、明矾以及样本量是否会影响测试结果等。

12.3 保证检测结果正确判读的注意事项：如读取结果的时间、光线条件以及在判读时间内颜色深浅对判读结果的影响。

12.4 生物安全性警告：接触到的临床样本、实验废弃物、一次性使用物品等材料应当作为潜在传染物进行处理，并且采用符合法规的预防措施。

12.5 其他可能影响检测灵敏度和特异性的注意事项。

（三）产品标准

拟定产品标准应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609 号）的相关规定。应至少包括对产品阳性符合率、阴性符合率、重复性（应在最低检出浓度进行）、最低检出限、特异性等项目的要求。

境内生产企业产品标准附录中应将主要原材料、生产工艺及半成品要求纳入。主要原材料要求应包括描述检测线、质控线包被及金标记的抗原抗体的生产来源信息；单克隆抗体或多克隆抗体的免疫原及动物来源、抗体克隆号或货号等信息。如为自制应描述制备纯化具体方法、质量要求；如为外购应描述外购方名称及产品具体型号、质量要求。工艺要求应主要包括描述金标物制备、检测线和质控线制备等各步骤过程方法、环境温湿度要求、质控标准、包被浓度要求等。可参照《体外诊断试剂生产及质量控制技术指导原则——金标类诊断试剂生产及质量控制技术指导原则》进行细化补充。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（四）注册检测

对于首次注册产品，申请人拟定产品标准后，应当在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续3个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家参考品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家参考品进行,对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应建立自己的质控体系并提供相应的内部参考品。

（五）主要原材料研究资料

胶体金方法的药物滥用检测试剂一般采用竞争法原理，应提供主要原材料如检测线上包被的抗原结合物、金标单克隆抗体、质控线上的第二抗体以及企业参考品等的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准等的相关研究资料。如主要原材料为企业自己生产，其生产工艺须稳定；如主要原材料源于外购，应提供的资料包括：供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及申请人的质量标准及该原材料的检验资料。应提供申请人选择该供货方产品作为主要原材料的依据，如不同供货方的选择比对试验资料等。

1. 企业内部参考品的制备、定值过程

使用已知纯度的标准物质精密称量配制储备液、逐级稀释的方式进行企业内部参考品的制备，通过计算确定参考品的定值。制备企业内部参考品的基质应采用与临床样本相似的基质并说明基质的具体配制过程。应当注意所采用的标准物质的成分，如为盐酸盐、硫酸盐等，应当在配制参考品过程中计算参考品所含碱基的绝对浓度，以相应化合物单纯碱基的浓度作为参考浓度。

如用于唾液样本，请明确人工唾液的制备方法。

企业内部阴性参考品设置除了应包括正常阴性样本外，还应包括其他易引起干扰的结构类似物、常见滥用药物等的含药样本。

2. 主要生物原料

依据中国器审中心网站公开文本整理

主要生物原料包括用于胶体金标记、包被硝酸纤维素膜及用于制备检测线、质控线的抗原或抗体等，如抗原结合物、金标单克隆抗体、第二抗体（多克隆抗体）等，如质控线不使用上述第二抗体，而采用单独的 IgG 与相应金标多克隆抗体的组合，也应纳入到主要生物原料的研究资料中。使用前应对生物原料进行质量检验。

3. 生物辅料

生物辅料主要包括牛血清白蛋白等。

4. 其他物料

其他物料包括硝酸纤维素膜、聚酯纤维素膜、滤纸、塑料衬片等。

以上关于主要生物原料、生物辅料及其他物料研究资料要求可参照《体外诊断试剂生产及质量控制技术指导原则——金标类诊断试剂生产及质量控制技术指导原则》相关内容。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

参照《体外诊断试剂生产及质量控制技术指导原则——金标类诊断试剂生产及质量控制技术指导原则》中第三条试剂盒的制备相关内容，详述试剂制备过程中胶体金标记物的制备、检测线和质控线的制备以及试纸条的组装、切割等过程。应详细描述包被抗原结合物、金标单克隆抗体工作浓度调整、确定过程，以及确定工作浓度后对最低检出限等性能的初步验证。

（七）分析性能评估资料

申请人应提交生产者在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体研究目的、实验设计、研究方法、可接受标准、实验数据、统计方法、试验结论等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验地点（实验室）、试剂规格、批号、临床样本来源等。分析性能评价的实验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准

指南（CLSI-EP）文件或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。对于药物滥用检测试剂，建议重点对以下分析性能进行研究：

1. 最低检出限的确定与验证

目前，部分药物滥用的定性检测试剂可参考美国物质滥用和精神健康服务管理局确定的最低检出限，如可卡因、阿片、苯环利定等，对于无相关推荐最低检出限的检测试剂，企业可根据相关药物具体代谢情况自行确定合理的最低检出限。

胶体金方法试剂的结果判读，尤其是接近最低检出限浓度样本的结果判读，受操作人员的视力和判读能力以及试剂的生产批次的影响。因此，建议在研究中由多名操作人员（至少三人）使用多个批次的产品（至少三批）进行试验。针对研究参加人员将样本进行随机化分配，并对样本编号进行掩蔽，以避免出现结果判读上的偏离。

建议至少在最低检出限减去25%的浓度、最低检出限和最低检出限加上25%的浓度上对具有统计学意义数量的样本进行分析。可通过向已知不含药样本中加入目标药物的方法进行样本制备，也可使用通过气相色谱-质谱法（GC-MS）或其他适用的等效分析方法确定浓度的样本。如有需要则可适当扩大浓度范围，如加入低于和高于最低检出限50%、75%或100%的浓度水平继续进行相应试验。

2. 特异性研究

2.1 交叉反应

建议针对同类药物中的所有药物/化合物和药物代谢物，或可能发生交叉反应的结构类似物进行交叉反应验证。

可使用向不含药样本中添加药物化合物的方法制备特异性研究用样本，浓度水平应与人体内最高预期水平相当。如果某化合物检测结果为阳性，则逐级对该化合物样本进行稀释，直至获得阴性结果。

能够获得标准品的主要代谢产物及结构类似物应考察其灵敏度，如

依据中国器审中心网站公开文本整理

某些已知主要代谢产物标准品不可得，可对适量临床样本采用气相色谱-质谱（GC-MS）方法通过质谱图推断其结构，证明其在样本中的存在。

2.2 干扰物质

潜在的干扰物质主要包括：体内吸收及代谢的常用药物或物质，内源性物质或生理条件变化，评价这些物质及生理条件是否会对检测结果造成影响。（常用药物干扰应包括常用处方及非处方药物，如心血管治疗药物、降糖药物、抗病毒药物、抗生素和解热镇痛药物等）

应使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证。另外，亦建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)进行评价。对于常见药物干扰试验，建议参照相应药物药代动力学研究确定的治疗药物浓度及多次给药后峰浓度水平添加相应药物制备干扰样本进行干扰验证。内源性物质（如尿中内源性干扰物）的干扰应选择相应高值干扰物进行试验。

建议在最低检出限附近水平对每种干扰物质的阳性和阴性干扰影响进行评价。分别向两组样本中加入相关浓度的各种药物/化合物及内源性物质：一组为已知会得到阳性结果的最低浓度目标药物(评估阴性干扰影响)；另一组为已知会得到阴性结果的最高浓度目标药物(评估阳性干扰影响)。如果观察发现预期结果出现变化，建议对干扰物进行逐级稀释，直至不发生干扰影响。

评价生理条件变化对检测的影响，可对上述两组浓度的样本进行调整，以反映体内可能存在的各种生理条件变化。如可将尿液检测样本的pH 值范围修改为 3～9，观察不同 pH 条件下检测结果与预期结果是否存在变化。鉴于本类试剂结果判读依赖显色肉眼观察，建议对光致变色物质的影响进行评价，包括血红蛋白、肌红蛋白及其他人工或天然形成的食用色素、药物等；唾液检测应分别对可能对产品性能产生影响的内源性物质（粘蛋白、溶菌酶、分泌型 IgA 等）、外源性物质（唾液分泌刺激剂、抗生素、解热镇痛药、维生素、饮料、牙膏、漱口水等）的影响进

行考察。

3. 方法学比对

方法学比对分为与已上市同类试剂的比对和与参考方法的比对。

与已上市同类试剂的比对：

选择已上市的同类试剂与被考核试剂进行方法学比对，所选同类试剂应与被考核试剂具有相同的最低检出限，且检测范围上限应不低于被考核试剂，通过比对说明被考核试剂与已上市试剂是否等效。样本数量应具有统计学意义，包含阴性和阳性样本，且能够覆盖检测范围，并包含部分干扰样本。

与参考方法的比对：

鉴于与已上市同类试剂的比对所能提供的性能信息较为有限，且抗体对待检药物/化合物的反应性不同，以及考虑到交叉反应等因素，建议将被考核试剂与参考方法进行比对。参考方法包括气相色谱-质谱法（GC-MS）、高效液相色谱法（HPLC）等，应根据待测化合物特性选择适宜的参考方法。

与参考方法的比对应使用有统计学意义数量的样本，应以阳性样本为主，并包括部分阴性样本，低浓度样本应涵盖最低检出限、最低检出限上下约50%浓度，对于临床较难获得的低值样本，可采用阴性基质对高值样本进行稀释的方式获得，但应对稀释样本进行说明。

应当考虑到已知具有明显交叉反应性的所有药物或代谢物，如吗啡检测试剂，除了对吗啡样本进行对比实验外，还应考虑对主要代谢产物为吗啡的原型药物（可待因、海洛因、阿片等）、相关的代谢产物如O^6-单乙酰吗啡以及福尔可定、二氢可待因等具有明显交叉反应的化合物进行参考方法的比对。应重点对这些化合物最低检出限附近浓度进行考察。

应对参考方法的方法建立及方法学考察结果进行详细描述。如气相色谱-质谱法（GC-MS）应详细介绍样本的衍生化方法、色谱条件、质谱

依据中国器审中心网站公开文本整理

条件、检测离子并提供典型色谱图与质谱图，并说明对确定的检测条件进行方法学考察的具体结果，如方法专属性、灵敏度、线性、精密度、回收率等。

由于某些药物在样本中存在分解或反应过程，因此为保证对比实验结果的准确，应尽量同步进行参考方法和被考核试剂的检测，避免两种检测方法之间样本的长时间放置。

如被考核试剂已有同类产品上市，可结合与同类试剂对比的实验结果，选取其中阳性样本和部分阴性样本进行参考方法的比对，重点考察最低检出限及最低检出限附近样本的性能。如使用参考方法对所有样本（包括阴性样本、最低检出限及最低检出限附近样本、中高值样本）进行比对试验，可不进行同类试剂的比对试验。如被考核试剂无同类产品上市，则应扩大与参考方法比对的样本数量及检测范围，对试剂进行全面评价。

（八）参考值（范围）确定资料

对于正常未使用相应药物的人群样本中无可检出的特定药物及其代谢产物，因此此类试剂不涉及参考范围的内容。试剂本身的最低检出限即作为能否检出目标物质的阳性判断值（CUT-OFF 值），另外应研究主要代谢产物及结构类似物的最低检出浓度水平。此部分内容在分析性能评估资料中已作详细说明，此处不再重复。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，试剂的稳定性和样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性以及开封稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样本在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

某些药物在样本放置过程中有代谢或消减过程，因此应进行样本保存稳定性的研究，说明被测药物在样本中的稳定性。建议申请人提交相关实验资料，说明样本储存条件及存放时间。

（十）临床试验

1. 研究方法

1.1 境内已有同类试剂批准上市产品的临床研究

选择中国境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类试剂作为对比试剂，与拟申报产品（以下称考核试剂）进行对比试验研究。对比试剂应与考核试剂具有相同最低检出限。考核试剂与对比试剂检测不符的样本应进行复测，复测结果仍不符的样本应采用参考方法进行确认。通过比对试验，证明考核试剂与已上市产品等效或优于已上市产品。

同时选择检测范围内一定数量（30 例）样本与参考方法（如气相色谱-质谱法）进行比对试验，特别是最低检出限附近样本。

1.2 境内无同类试剂批准上市产品的临床研究

使用考核试剂与相应参考方法（如气相色谱-质谱法、高效液相色谱法等）进行临床比对，考察考核试剂临床检测结果的灵敏度和特异性。

2. 试验方案

临床试验实施前，研究人员应设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

临床研究人员应注意某些药物在临床样本中的含量会随时间的推移而逐渐减少，在设计方案及试验操作步骤上，应尽可能地缩短在考核试

依据中国器审中心网站公开文本整理

剂与对比试剂/参考方法间的样本放置时间，避免由此带来的试验结果偏差。

3. 临床研究单位的选择

临床研究应选择三家以上（含三家）省级医疗卫生单位进行。由于该产品具有特殊使用目的，可以在相应的市级以上专科医院、戒毒中心、其他相关诊疗机构开展临床研究，相应的参考方法检测实验室应具备中国合格评定国家认可委员会即CNAS资质。其中部分样本与参考方法的比对可在其中一家临床试验单位进行，三家临床单位中至少应包含一家临床机构。实验操作人员应有足够的时间熟悉检测的各环节，熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验结果的准确性及可重复性。

4. 样本例数

该类试剂与麻醉药品、精神药品检测相关，依据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，临床样本总例数应不少于500例。建议其中阳性例数不少于总样本的50%，个别在我国罕见的滥用药物的相应检测试剂其临床阳性样本例数建议不少于总样本的30%。联检试剂应满足每一个检测项目总例数均不少于500例的要求。

5. 临床病例选择

进行临床研究时，除有针对性选择目标人群外，还应选择其他药物滥用的交叉反应病例、服用常见药物的潜在干扰病例。所有临床样本来源应可追溯。

6. 结果不符样本的验证

对于两种试剂的检测结果不符的样本，应进行必要的重复检测并采用参考方法进行复核。

7. 统计方法

该类产品一般为定性检测试剂，通常应使用四格表进行统计，报告敏感性（使用参考方法时）、特异性（使用参考方法时）或阳性符合率、阴性符合率、总符合率等，结果应报告95%置信区间并进行统计检验（kappa检验，卡方检验等）。对于联检试剂盒，各检测项目的检测结果应分别统计和报告。

8. 临床试验报告

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，临床试验报告应对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床试验报告中对以下内容进行详述。

8.1 临床试验总体设计及方案描述

8.1.1 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

8.1.2 病例纳入/排除标准、不同类型病例的预期选择例数。

8.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

8.1.4 统计方法、统计软件、评价统计结果的标准。

8.2 具体的临床试验情况

8.2.1 说明考核试剂和对比试剂的名称、批号、有效期等信息；考核试剂该批次自检或经其他机构检测合格情况；对比试剂的境内外批准情况等信息。

8.2.2 临床总结报告应对各研究单位的病例数、病例类型分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

8.2.3 描述质量控制方法及质控情况，试验人员的培训情况。

8.2.4 描述具体试验过程，样本检测、数据收集、结果不一致样本的重复检测、确认试验等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

8.2.5 详细描述参考方法的建立，说明检测条件及方法学考察结果。（仪器及色谱、质谱条件、样本衍生化方法、方法专属性、灵敏度、线性、精密度、回收率等方法学考察结果、典型色谱图及质谱图）

8.3 统计学分析

8.3.1 说明数据预处理、对无效结果的处理和排除情况、研究过程中是否涉及对方案的修改、差异数据的重复检测与否以及是否纳入最终数据统计。

8.3.2 数据统计：

对考核试剂与对比试剂的试验结果进行统计，对于不一致样本，应统计例数，并对经确认后的结果单独进行说明。与参考方法比对的结果应单独统计，并依据结果对检测结果浓度范围进行说明。

应对纳入临床试验的病例类型进行总结归纳，说明交叉反应及干扰病例的情况。

8.3.3 统计方法：可以采用四格表进行统计，报告敏感性（使用确认方法时）、特异性（使用确认方法时）或阳性符合率、阴性符合率、总符合率等，结果应报告95%置信区间并进行统计检验（kappa检验、卡方等）。对于联检试剂盒，各检测项目的检测结果应分别进行统计并报告。

8.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对于结果差异样本应分析原因并讨论，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

四、名词解释

分析特异性：是指测量某种方法专门确定特定药物和/或药物代谢物、且不与其他有关物质发生交叉反应的能力。

五、参考文献

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229

号），2007 年 4 月 19 日。

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日。

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日。

4. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES，Federal Register / Vol. 73, No. 228 / Tuesday, November 25, 2008 / Notices。

5. Premarket Submission and Labeling Recommendations for Drugs of Abuse Screening Tests . Draft Guidance for Industry and FDA Staff 。

依据中国器审中心网站公开文本整理

药物滥用检测试剂技术审查指导原则编制说明

一、背景信息

药物滥用(Drug Abuse)指非医疗用途滥用麻醉药品和精神药品的一种行为，目的是为体验该物质产生的特殊精神效应，其结果是对所滥用药物产生药物依赖，并导致健康、社会和法律后果。

根据联合国《1961 年麻醉药品单一公约》和《1971 年精神药品公约》的规定，致依赖性或具有滥用潜力的药物分为麻醉药品和精神药品，前者主要包含三大类：鸦片类、大麻类和可卡因类，后者主要包括中枢兴奋剂、镇静催眠药和抗焦虑药、致幻剂。

在人类社会进人高度文明的今天，药物滥用的行为演化到了空前严重的程度。我国自20世纪80年代毒品问题死灰复燃以来，吸毒人数呈逐年增加趋势。

鉴于由于药物依赖性是麻醉药品、精神药品的一种特殊行为毒性，因此药物滥用监测有别于一般的药物不良反应监测，药物滥用检测试剂的使用目的也有别于一般的用药检测试剂。

目前国内常用的药物滥用检测试剂为应用免疫胶体金技术（ICT）的定性检测试剂，主要被测物为甲基苯丙胺（冰毒）、吗啡、四氢大麻酚酸、可卡因、氯胺酮等，用于药物滥用的初筛。其他免疫检测方法如酶免疫分析（EIA）等半定量及定量检测方法国内应用较少。

二、编制目的

目前，涉及药物滥用定性检测试剂研制及注册申报的生产企业众多，虽然不同厂家的产品采用的阳性判断值基本一致，但产品研发过程中对产品的认识程度不一，导致产品说明书描述内容及使用过程中结果的差异。虽然《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》、《体外诊断试剂临床研究指导原

则》等体外诊断试剂规范性文件对该类试剂的注册申报资料提出了原则性要求，但在技术审评环节中仍然遇到许多细节性技术问题有待统一。随着技术审评工作的不断积累，对该类产品的技术要求以及存在问题也逐渐明确，因此，有必要制定相关的技术指导原则对这些共性问题进行总结规范。

本指导原则旨在让申请人明确审评部门对本类试剂重点关注的内容、规范注册申请人对注册申报资料的准备及撰写、解释企业在注册申报过程中对一些常见问题的疑惑、尽量减少技术审评环节的注册资料补充，同时有利于规范技术审评要求，统一审评尺度。本文内容不包括注册审批的行政事项，亦不作为法规强制执行。企业在实际操作过程中可以采用其他合理方式，但应有充分的证据说明其所用方法可以有力保证试剂的安全有效性。

三、重点技术问题的说明

（一）规范了该类试剂的说明书表述。从预期用途、基于研究结果的参考值的描述、结构类似物及相关代谢产物的阳性最低浓度的描述等方面，对说明书中重点内容进行了规范要求。

（二）明确了研发过程及临床试验过程中与参考方法的比对的要求。鉴于胶体金方法自身定性的特点，研发及临床过程中与同类试剂的比对及对配制标准样本的验证均无法充分体现试剂对临床样本的真实检测性能，因此采用参考方法对临床样本进行验证，能够反应此类试剂检测临床样本的真实性能。

（三）明确了对检测目标化合物的结构类似物及相关代谢产物的研究要求。限于试剂本身所使用的抗体特性，因此试剂检出的往往不限于目标化合物，还包括其结构类似物。而此类试剂在临床使用过程中所检测得临床样本中也多含有相关结构类似物或代谢产物，因此在研发阶段对这部分性能进行确认并在说明书中进行描述至关重要。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）参考品设置。企业所用参考品均为购买的相应标准品进行配制，但所使用的标准品有硫酸盐、盐酸盐等多种形式，鉴于不同企业试剂参考值设置基本相同，为避免临床使用过程中结果差异，强调企业参考品的设置浓度应以单纯碱基的含量进行计算，分子量中应扣除盐酸、硫酸等的分子量。

（五）临床研究中对于已有同类产品上市的考核试剂，除选择境内已批准上市的同类产品进行平行比对外，还应选择不少于30例样本进行参考方法的对比实验研究，重点考核参考值附近样本的检测性能。如无同类试剂上市，应选择参考方法进行比对。临床试验的阳性样本比例应考虑本类试剂的适用范围，建议阳性比例以不低于50%为宜，罕见的低流行的滥用药物检测试剂临床试验中阳性样本例数亦不应低于30%。

四、编写单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

附件 3

肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂
技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是针对肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要详细阐明理由，并对其科学合理性进行验证，提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

一、范围

本指导原则所述肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂是指利用基于聚合酶链式反应（PCR）方法的核酸检测技术，以肿瘤个体化治疗相关的突变基因为检测目标，对人体样本（包括组织、体液等）提取的核酸组分中的目标序列进行体外检测的试剂。

本指导原则所指基因突变的类型包括置换、插入、缺失、基因重排、

依据中国器审中心网站公开文本整理

拷贝数异常及核糖核酸（RNA）表达异常等广义的基因突变。

本指导原则的技术要求是基于荧光探针PCR方法确立的，对于高分辨熔解曲线PCR方法、Luminex平台或核酸检测芯片等其他基于PCR的分子生物学检测技术，可能部分要求不完全适用或本指导原则所述技术指标不够全面，申请人可以根据实际产品特性选择适合的方法或补充需要的评价和验证，但需阐述不适用的理由，并验证其科学合理性，同时确认性能评价的充分性。本指导原则所涉及试剂的方法学不包括荧光原位杂交（Fluorescence in situ Hybridization，FISH）、核酸序列测定、染色体核型分析及免疫组化技术等用于肿瘤个体化治疗指导的其他方法学。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及不同基因突变类型检出能力等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。若尚无同品种批准上市，则应详细论述作为检测靶标的突变基因与个体化治疗方案的相关性，说明理论依据。

提交的资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229号）（以下简称《办法》）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609号）的相关要求。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、实验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书

是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书中相关技术内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。需要强调的是，产品说明书内容应与申请人前期完成的分析性能评估、稳定性研究、临床实验研究等技术资料完全一致。

1.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

1.1 临床背景的介绍，包括相关适用人群特征、肿瘤的组织类型、适用的样本类型、待测靶基因序列的特征及选择依据，靶基因及其表达蛋白在恶性肿瘤发生、发展过程中可能起到的作用，相关药物或其他治疗技术及其作用机理、与待测突变位点可能存在的关系等。

如申报试剂未与具体治疗方案联合进行相应的临床试验研究，关于靶基因突变与肿瘤疾病及治疗方案的相关性描述仅仅来自诊疗指南、书籍、文献等资料，则在本项下应注明参考资料的出处，预期用途的相关表述中不应涉及具体药物产品（商品）名称、生产企业信息等，并注明未将该产品与具体药物联合进行临床试验，仅针对靶基因突变的检测性能进行了验证；若已将试剂盒与具体药品联合进行了相关临床试验，并证明其具有指导治疗的临床意义，则可在此明确具体药物，并在说明书中对相关的临床研究情况进行简介。

1.2 试剂盒用于特定肿瘤患者人群，通过检测人体样本提取的核酸

依据中国器审中心网站公开文本整理

组分中是否存在靶基因突变，对临床上特定肿瘤患者的个体化治疗提供参考意见。肿瘤的类别及适用样本类型应结合实际的临床研究完成情况进行确认。

1.3 明确说明该试剂盒仅用于对特定肿瘤患者靶基因序列的检测，其检测结果仅供临床参考，不应作为患者个体化治疗的唯一依据，临床医生应结合患者病情、药物适应症、治疗反应及其他实验室检测指标等因素对检测结果进行综合判断。

2.【检验原理】

2.1 对试剂盒检测能够覆盖的所有突变位点或突变类型进行详细描述（靶序列长度、基因座位、突变类型及相关特征等），对引物及探针设计、不同样品反应管组合、对照品设置及荧光信号检测原理等进行逐项介绍。

2.2 核酸分离/纯化方法、原理等。

2.3 试剂盒技术原理的详细介绍，建议结合适当图示进行说明。如添加了相关的防污染组分（如尿嘧啶 DNA 糖基化酶，即 UDG/UNG 等），也应对其作用机理作适当介绍。

3.【主要组成成份】

3.1 详细说明试剂盒内各组分的名称、数量、内容物、比例或浓度等信息，阴性/阳性对照品（或质控品）可能含有生物源性物质的组分，应说明其生物学来源、活性及其他特性；说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

3.2 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂/耗材的名称、注册证号（如有）及其他必要的信息。

3.3 如果试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分，则应在此注明经验证后推荐配合使用的商品化核酸分离/纯化试剂盒的生产企业、产品名称以及该产品的医疗器械注册证号（如有）等详细信息。

4.【储存条件及有效期】

试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等。

5.【适用仪器】

所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

6.【样本要求】

重点明确以下内容：

6.1 对适用的样本类型作详细介绍，包括样本来源及取材要求、样本处理方式（如组织样本的固定及包埋方式）、肿瘤细胞比例等。

样本的取材及处理方式等若有通用的技术规范或指南，则应遵循，并在此处引用。

6.2 样本处理及保存：核酸分离/纯化前样本的预处理、保存条件及期限（短期、长期）、运输条件等。

6.3 在核酸分离/纯化过程结束后，应采用适当方法对分离/纯化后的核酸储备液进行质量控制。比如，采用分光光度计法对分离/纯化后的核酸储备液进行浓度、纯度检测，并依据性能验证结果在此给出用于扩增试验的核酸溶液浓度范围要求。举例：扩增反应终体系中需要 50ng 的脱氧核糖核酸（DNA）量，而在终体系中需加入 25μL 的 DNA 储备液，则在 DNA 分离/纯化完成后应将 DNA 储备液的浓度调整至 2ng/μL 的浓度。

如分离/纯化后的核酸储备液质量（如浓度范围）不符合要求，应重新取材或扩大样本量再进行核酸分离/纯化。

6.4 操作过程中各种制备液的稳定性要求，如各类混合液（Mix）、DNA/RNA 储备液、反应终体系等(常温/冷藏/冷冻/冻融次数限制等)。

7.【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤，包括：

依据中国器审中心网站公开文本整理

7.1 试剂配制方法、注意事项。

7.2 详述核酸分离/纯化的条件、步骤及注意事项。对照品（质控品）应参与样本核酸的平行提取（如有必要），以对核酸分离/纯化环节进行合理的质量控制。

7.3 扩增反应前准备：各组分加样体积、顺序、相关注意事项等。

7.4 逆转录过程（如涉及）的温度和时间设置、PCR 各阶段的温度、时间设置、循环数设置及相关注意事项。

7.5 仪器设置：特殊参数，待测基因、内标和对照品的荧光通道选择等。

8.【参考值（参考范围）】

参考值（参考范围）的描述包括基线的确定方法和阈值循环数（Ct）的要求（如适用）。除 Ct 值要求外，建议结合是否出现典型 S 形曲线对结果进行判断。

9.【检验结果的解释】

结合阳性对照、阴性对照以及样本管中靶基因和内标的检测结果（Ct 值），对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。如存在检测灰区，应对灰区结果的处理方式一并详述。

10.【检验方法的局限性】

10.1 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者个体化治疗的选择应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

10.2 阴性结果不能完全排除靶基因突变的存在，样本中肿瘤细胞过少、核酸过度降解或扩增反应体系中靶基因浓度低于检测限亦可造成阴性结果。

10.3 肿瘤组织（细胞）可能存在较大异质性，不同部位取样可能会得到不同的检测结果。

10.4 不合理的样本采集、转运及处理，以及不当的试验操作和实验

环境均有可能导致假阴性或假阳性结果。

10.5 明确该检测仅限于规定的样本类型及检测系统(包括适用机型、核酸分离/纯化试剂、检测方法等)。

11.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

11.1 对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

11.2 最低检测限：说明在试剂盒规定的检测条件及扩增体系中，试剂盒能够覆盖的所有突变类别的最低检出浓度，重点考虑原始模板中突变基因的百分率和扩增终体系中核酸浓度两个因素对最低检测限的影响；并简单介绍最低检测限的确定方法。

11.3 企业内部阳性/阴性参考品符合率，阳性/阴性参考品的组成、来源、浓度梯度设置以及评价标准等信息。

11.4 精密度：精密度参考品的组成、来源、浓度梯度要求及评价标准，不同浓度精密度参考品的检测结果（变异系数）。

11.5 分析特异性

11.5.1 野生型验证：应采用不同浓度的野生型核酸样本进行验证，其结果应均为阴性。

11.5.2 试剂盒内交叉反应:如考核试剂包括对多个突变位点的检测，则应对该试剂盒覆盖范围内的所有突变类型间进行交叉反应验证。

11.5.3 序列相近或具有一定同源性的其他较常见突变或野生型基因序列间的交叉反应验证。

11.5.4 潜在干扰物质验证。

如果经验证发现某些序列与靶序列的交叉反应出现阳性结果，则应该对存在交叉反应的核酸序列及浓度进行验证并在产品说明书中表明这种假阳性发生的可能，做出相关的提示。

11.6 对比试验研究（如有）：简要介绍参比试剂（方法）的信息、

依据中国器审中心网站公开文本整理

所采用的统计学方法及统计分析结果。

12.【注意事项】

应至少包括以下内容：

12.1 如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在感染性的警告。

12.2 临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》（卫办医政发〔2010〕194 号或现行有效版本）等有关分子生物学实验室、临床基因扩增实验室的管理规范执行。

（三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609 号）的相关规定。另外，对于国产试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000 年版），将申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。附录中应将待测靶基因的基因位点、引物/探针设计及来源、参考品设置、来源及验证情况、各种酶的来源、特性及验证等重点内容予以明确。

肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：物理性状、试剂盒内阴/阳性对照品（质控品）的 Ct 值要求（包括内标）、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。阳性参考品主要考察对试剂盒覆盖范围内不同突变基因的检测符合性，阴性参考品则重点对申报试剂的分析特异性进行验证。

如果申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于国家/行业标准的要求。

（四）注册检测

根据《办法》的要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行

连续3个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行,对于目前尚无国家标准品的项目，生产企业应建立自己的参考品体系并提供相应的内部参考品。

（五）主要原材料研究资料

应提供主要原材料如引物、探针、企业参考品的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准等相关研究资料。若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须相对稳定，并提交工艺验证报告；如主要原材料购自其他供货商，应提供的资料包括：供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。

1. 核酸分离/纯化组分（如有）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

2. PCR和/或逆转录-聚合酶链式反应（RT-PCR）组分的主要原料（包括引物、探针、各种酶及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验研究资料，主要包括以下内容：

2.1 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP和dTTP；应提交对纯度、浓度、保存稳定性等的验证资料。

2.2 引物

由一定数量的dNTP构成的特定序列,通常采用DNA合成仪人工合成，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）或其他适宜方法纯化。需提供对分子量、纯度、稳定性、功能性实验等的验证资料。如为外购，还应提供合成机构出具的合成产物的质检证明,如PAGE结果或高效液相色谱法（HPLC）分析图谱。

2.3 探针

特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。合成后经聚丙

依据中国器审中心网站公开文本整理

烯酰胺凝胶电泳（PAGE）或其他适宜方法纯化，在 5-端(和/或 3-端)进行标记，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化，纯度应达到 HPLC 纯。应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 HPLC 分析图谱，应对探针的分子量、纯度及标记的荧光素进行核实，并进行功能性试验验证。

2.4 酶

DNA 聚合酶，应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性，如：94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性；尿嘧啶 DNA 糖基化酶（UDG/UNG），具有水解尿嘧啶糖苷键的活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性；逆转录酶，具逆转录酶活性，无核酸内切酶活性。应对酶活性进行合理验证。

3. 核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无脱氧核糖核酸酶(DNase)和核糖核酸酶（RNase）污染。

4. 企业内部参考品：应详细说明有关企业内部参考品的原料选择、制备、定值过程等试验资料。具体要求如下：

4.1 阳性参考品

试剂盒（分型或不分型）所能覆盖的所有突变位点均应设置相应的阳性参考品，每个突变位点设置至少三个突变百分率梯度，其中需包括至少一份弱阳性参考品。阳性参考品的突变形式及浓度需经过金标准方法或已上市同类分型试剂的确认。

如申报试剂用于 DNA 样本的检测，则阳性参考品可以采用临床样本提取的 DNA 储备液、相应质粒或细胞系（如有）作为原料。如申报试剂用于 RNA 样本的检测，阳性参考品可以采用临床样本提取的 RNA 储备液、相应 RNA 冻干粉或模拟缺陷病毒（假病毒）的形式；如覆盖突变位点过多，可以对其中部分突变位点采用质粒的形式，但不能全部采用质粒，需包括部分突变类型（申请人自行确定其代表性）RNA 为模板的阳性参考品以对逆转录（RT）过程进行监控。

4.2 阴性参考品

可采用经确认无相应靶突变序列的野生型 DNA 储存液。

4.3 检测限参考品

检测限参考品的原料要求参考阳性参考品，需包括所有的突变类型。在进行最低检测限性能评估时，应设置多个梯度，主要从扩增反应终体系核酸浓度和突变序列所占百分率两个方面进行评价，建议采用 95%（n≥20）的阳性检出率作为最低检测限确定的标准。当设置检测限参考品时，可以仅设置一个浓度水平，该水平可略高于 95%的阳性检出率水平，而设置为 100%检出，应明确参考品中靶核酸浓度水平和突变百分率。

4.4 精密度参考品

精密度参考品原料要求参考阳性参考品，需至少包括弱阳性、中或强阳性水平的精密度验证，中/强阳性精密度参考品可不必包括所有突变类型，以常见突变类型（申请人自行确定其代表性）为主，但弱阳性参考品需包括所有突变位点；如有必要，建议同时设置阴性参考品精密度验证。

5. 试剂盒内对照品（质控品）

试剂盒的质控体系通过设置各种试剂盒对照品来实现，质控体系需考虑对样本核酸分离/纯化、配液及加样、试剂及仪器性能、扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染、靶核酸降解等因素可能造成的假阴性或假阳性结果进行合理的质量控制。所有阳性对照品的核酸性质应与待测样本的靶核酸性质一致，如同为 DNA 或 RNA。对照品可采用质粒、假病毒或临床样本的核酸提取液等进行配置。申报资料应对试剂盒对照品有关原料选择、制备、定值过程等试验资料详细说明。申请人应视申报产品具体情况设置合理的试剂盒对照品（质控品），试剂盒质控体系主要考虑以下几方面要求。

5.1 阳性对照品（质控品）

依据中国器审中心网站公开文本整理

建议对每个样品反应管设置至少一份阳性对照品（质控品），阳性对照品应参与样本核酸的平行提取（如有必要），以对样本核酸分离/纯化、试剂及仪器性能、扩增反应过程等环节进行质量控制，企业应对各种阳性对照品（质控品）的Ct值做出明确的范围要求。如样本反应管内可以覆盖多种突变序列的检测（分型或不分型），相应的阳性对照管可以不必涉及所有突变类型，但应选择较常见突变序列或理论上较难测得的突变序列作为阳性对照。

5.2 内对照（内标）

内对照（内标）可以对管内抑制导致的假阴性结果进行质量控制，尤其是靶核酸为RNA、用于基因重排或基因表达异常等检测目的时，可以采用管家基因或与靶基因浓度水平相当的其他基因序列作为相应的内对照（内标）。申请人应对内对照（内标）的引物、探针和模板浓度做精确验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶基因检测造成的抑制而导致假阴性。

5.3 阴性对照

阴性对照可以是含有野生型核酸序列的核酸溶液，也可以是空白对照，以对可能存在的交叉污染进行假阳性结果的质控。阴性对照品应参与样本核酸的平行提取。

由于临床标本多为经过复杂处理的病理切片或组织，其中核酸的完整性容易被破坏，从而影响后续实验结果，造成假阴性的可能性。因此，除上述对照品外，申报试剂的反应体系中应充分考虑对核酸分离/纯化环节的质量控制，比如，设置专门的质控管对管家基因或其他源于人类基因组DNA的靶序列进行扩增，以对核酸分离/纯化的质量及效率进行评估。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

生产工艺及反应体系的研究资料应能对反应体系涉及到的基本内

容，如临床样本用量、试剂用量、反应条件、质控体系设置、Ct（临界）值确定等，提供确切的依据，配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对 pH、电导率、离子浓度等关键参数进行有效控制。主要包括以下内容：

1. 主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。

2. 反应原理介绍。

3. 基因位点选择、(RT)-PCR 方法学特性介绍。

4. 确定最佳(RT)-PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度等。

5. 确定逆转录过程（如涉及）的温度和时间的研究资料，PCR 反应各阶段温度、时间及循环数的研究资料。

6. 对于基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）确定的研究资料。

7. 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

8. 如申报产品包含核酸分离/纯化试剂，应提交对核酸分离/纯化过程进行工艺优化的研究资料。

（七）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、内控标准、实验数据、统计分析等详细资料。若试剂用于 RNA 样本检测，则在性能评估中（除非特别说明）需对所有突变位点均采用 RNA 样本，从而对逆转录过程进行验证。

建议着重对以下分析性能进行研究。

1. 样本核酸分离/纯化

样本核酸的分离/纯化主要有以下目的：富集靶核酸浓度、保证靶核酸序列的完整性、增加 PCR 模板溶液均一性、去除 PCR 抑制物，样本核酸分离/纯化是决定后续核酸扩增过程成败的要素之一。尤其是石蜡包埋

依据中国器审中心网站公开文本整理

组织样本在福尔马林固定过程中，会使样品中的核酸与核酸之间，核酸与蛋白之间发生交联，并且样本在不当的保存条件下容易造成核酸的片段化或降解，增加了核酸分离/纯化的难度。因此，无论申报产品是否含有核酸分离/纯化的组分，企业都应对核酸分离/纯化的环节做充分的验证。除最大量分离出目的核酸外，还应有相应的纯化步骤，尽可能去除PCR 抑制物。常见的核酸分离纯化均有其优势和不足，申请人应结合申报产品的特性，合理选择核酸分离/纯化试剂，并提供详细的验证资料。

2. 阳性/阴性参考品符合率

各水平、各突变位点的阳性参考品均应按要求检出阳性，考虑到浓度梯度的不同，应对各水平阳性参考品设置相应 Ct 值的限制；阴性参考品在各个引物探针组合的检测条件下均应检出为阴性；如有野生型参考品的设置，在其相应的引物探针组合下检测应为阳性。

3. 最低检测限

建议采用 95%（n≥20）的阳性检出率作为最低检测限确定的标准，扩增反应终体系中的突变序列百分率和总核酸浓度两个因素对最低检测限的影响较大，终体系中突变序列的百分率越高、所含的 DNA（RNA）量越多，则越容易检出。因此，试剂盒最低检测限主要考虑以下两种情形。

3.1 在扩增反应终体系特定核酸浓度下，突变序列所占百分率的最低检测限。

采用野生型临床样本和较高突变百分率的临床样本提取的核酸储备液进行混合，确定扩增反应终体系中的核酸浓度，采用合理的试验方法（如深测序）对混合后样本中突变序列所占百分率进行确认，并逐渐调整野生型和突变型核酸储备液的比例以得到含不同突变序列百分率的混合液。如上述方法不易实现，也可采用含相应突变类型的质粒与野生型基因组 DNA（或野生型质粒）混合的方法来制备相应的混合液。对各份混合液进行不少于 20 次的重复检测，确定 95%阳性检出率水平，作为在

固定的核酸浓度条件下，可以检测到的最低的突变序列百分率。

举例：在 50ng/40μL 水平，可以达到 95%阳性检出率的最低突变序列百分率为 10%。

3.2 在特定突变序列百分率下，反应终体系中核酸浓度的最低检测限。

采用合理的实验方法确定待测样本中的突变序列所占的百分率，或采用突变型质粒与野生型基因组 DNA（或野生型质粒）按一定比例混合（如固定在 10%的水平），再逐级稀释成不同核酸浓度样本，分别对各梯度浓度样本进行不少于 20 次的重复检测，确定 95%阳性检出率的最低 DNA（RNA）浓度。

举例：在 10%的突变序列百分率水平，40μL 扩增反应终体系中，DNA 浓度的最低检测限为 50ng/40μL。

3.3 建议评价肿瘤细胞比例、DNA（RNA）降解等因素对最低检测限可能造成的影响。

4. 分析特异性

4.1 野生型验证：采用不同浓度的野生型核酸样本进行验证，结果应为阴性。

4.2 交叉反应，对于此类产品的交叉反应验证主要考虑以下几方面情形：

4.2.1 申报试剂所覆盖的全部突变类型间的交叉反应；

4.2.2 核酸序列相近或具有同源性、易引起交叉反应的野生型或其他突变类型序列间的交叉反应。

申请人应提供所有用于交叉反应验证的突变或野生型序列来源、序列确认和浓度选择等试验资料。有关交叉反应验证的信息应在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

4.3 干扰物质

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.3.1 申请人应根据试剂盒所采用的样本类型，确定潜在的干扰物质。

4.3.2 用于干扰试验的样本，靶基因浓度应至少包含弱阳性，而不应仅选择强阳性样本，使用医学相关水平的干扰物质进行验证。此外，建议申请人同时在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)条件下同样进行评价。

有关干扰物质的研究结果亦应总结于产品说明书的【产品性能指标】项下。

5. 精密度

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体实验方法可以参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求。

5.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂（包括核酸分离/纯化组分）本身的影响外，还应对 PCR 分析仪、操作者、地点等要素进行相关的验证。

5.2 合理的精密度评价周期，例如：为期至少 20 天的连续检测，每天至少由 2 人完成不少于 2 次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

5.3 用于精密度评价的参考品应至少包括弱阳性参考品和高浓度参考品 2 个水平，如有必要，建议同时设置阴性参考品进行验证，要求如下：

5.3.1 阴性参考品：待测靶核酸浓度低于最低检测限或为零浓度，建议选用背景值较高的阴性样本，阴性符合率应为 100%（n≥20）。

5.3.2 弱阳性参考品：待测靶核酸浓度略高于试剂盒的最低检测限，阳性检出率应达到 100%（n≥20）。（弱阳性参考品需包括所有的突变位点，如果待测物靶核酸为 RNA，则弱阳性精密度参考品中应至少部分典型突变位点的原料为 RNA，如 RNA 干粉或相应的假病毒）

5.3.3 高浓度参考品：待测靶核酸呈中到强阳性的浓度，阳性检出率为 100%且 CV≤15%（n≥20）。（如果试剂盒可以覆盖多个突变位点的检测，该参考品可以设置为对全部突变位点进行精密度验证，也可以选择其中部分突变位点进行验证，但应至少包含常见突变序列或理论上较难测得的突变序列）

6. 其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。若试剂盒适用的样本类型不止一种，如既包含石蜡包埋组织切片亦包含冷冻组织切片或血液样本等，则需对所有样本类型的适用性进行评估，并提交评估资料。

（八）参考值（参考范围）确定资料

对于此类试剂，参考值确定资料主要是指 Ct 值的确认资料，建议申请人采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式对申报产品用于结果判断的临界值予以确认。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括效期稳定性（有效期）、开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性及冻融次数限制等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于效期稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

另外，样本稳定性的研究对于实验的成败也至关重要。特别是当使用标本类型包括组织标本时，肿瘤组织标本经过特殊处理后其核酸序列的完整性容易遭到破坏，因此应提供对样本保存条件、保存时间等方面的详细研究资料。样本稳定性研究主要包括核酸分离/纯化前样本稳定性和分离/纯化后核酸在储备液中的稳定性两方面。在合理的温度范围内选择多个温度点（应至少包括范围的上限和下限温度），每间隔一定的时间段即对储存样本进行分析验证，从而确认不同类型样本的稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（十）临床试验研究

对于国内外尚无同类产品被批准上市或无充足资料证明其临床预期用途的新型肿瘤相关基因突变，相关检测试剂的临床研究不能单纯采用对比试验的方法，而应将试剂盒临床研究纳入相关药物的临床研究或临床应用中，通过对特定的肿瘤病人进行治疗前后的跟踪随访，以临床对于患者个体化治疗方案及有效性的综合判断为金标准，评价此类试剂用于指导肿瘤个体化治疗的临床性能。其中，有关诊断试剂临床研究的临床试验资料应符合《办法》、《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609 号）以及《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求。

对于已有同类产品上市的、基因突变类型与肿瘤个体化治疗方案的相关性已经得到确认的产品，则申请人既可采用试剂盒检测与相关药物治疗相结合对特定的肿瘤病人进行治疗前后的跟踪临床研究的方法，亦可在充分结合相关的病例信息的情况下，采用考核试剂与参比方法进行对比试验的研究方法，对考核试剂的临床应用有效性进行评价。

以下要求均针对采用对比试验方法的临床研究提出。

1. 参比方法的选择可以考虑以下几方面：

1.1 如已有同类产品上市，其临床研究可以选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。但应充分考虑已上市同类试剂的突变位点选择、靶序列选择、最低检测限等特性，确保考核试剂与申报试剂具有明确可比性。

1.2 申请人亦可采用核酸序列测定方法作为此类试剂临床试验研究的参比方法，验证考核试剂检测结果与核酸序列测定（测序）结果之间的一致性情况。临床研究报告中应对选用的测序方法作详细介绍，并对委托测序服务的机构（如涉及）资质和选择依据作简要说明或提供相关资料。

申请人应提供以下关于测序部分的详细试验资料，需有临床试验单位或委托测序服务机构的签章确认。

1.2.1 测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

1.2.2 测序方法所用引物相关信息，如基因区段选择，分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应合理涵盖考核试剂扩增的靶核酸区段、位点、及所有突变类型。

1.2.3 对所选测序方法的分析性能进行合理验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与申报试剂的相关性能进行适当比对分析。

1.2.4 测序方法应建立合理的阳性质控品和阴性质控品对临床样本的检测结果进行质量控制。

1.2.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

1.3 此外，在充分考虑检测结果具有明确可比性的前提下，也可以选择荧光原位杂交（FISH）或免疫组化等染色体或蛋白水平的检测技术作为参比方法，但考虑到检测结果之间不具有直接的可比性，建议对所

依据中国器审中心网站公开文本整理

有阳性病例采用其他分子生物学技术（如核酸序列测定）对结果予以确认。测序部分资料的提交参考上一条要求。

2. 临床研究单位的选择

建议申请人在选择临床单位时，应在国内不同区域选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定的区域代表性；临床研究单位应具有分子病理诊断和分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比方法都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3. 临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的参比试剂应完全一致，以便进行合理的统计学分析。临床方案中还应明确复核试剂及方法。另外，考核试剂适用的样本类型、可检测的基因突变类型不应超越参比试剂的相应检测要求，若此种情况发生，则应选择其他合理参比方法对额外的样本类型和基因突变类型进行验证。

4. 病例选择及阳性病例比例

临床试验应以肿瘤患者为研究对象，其中试剂盒规定范围的每种突变类型均应有一定量的阳性病例。对于阴性病例的选择，也应考虑到交

叉反应验证的需要，以从临床角度考察其分析特异性。阴/阳性病例均应覆盖所有适用的肿瘤类型。若产品适用于多种样本类型，则应对所有样本类型均进行临床验证。

5. 统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、受试者工作特征（ROC）曲线分析、阴性/阳性符合率等。对于本类产品对比实验的等效性研究，常选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表 x^2 检验或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果有无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

6. 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种方法检测结果不一致的样本，应采用“金标准”方法或临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂进行复核，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。

7. 临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

7.1 临床试验总体设计及方案描述

7.1.1 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

7.1.2 病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准。

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

7.2 具体的临床试验情况

7.2.1 临床研究所用产品的名称、批号、有效期及所用机型等信息，以及对比试验产品的注册情况。

7.2.2 对各研究单位的病例数、年龄分布情况进行综合分析，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

7.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、质控品运行情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本保存、结果不一致样本的校验等。

7.3 统计学分析

7.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

7.3.2 阳性符合率、阴性符合率、总体符合率。

7.3.3 以交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表 x^2 检验或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

另外考虑到对不同样本类型以及不同年龄段人群的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型及不同年龄段人群分别进行统计分析，以对考核试剂的临床性能进行综合分析。

7.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

三、名词解释

1. 聚合酶链式反应 polymerase chain reaction，PCR：

聚合酶链式反应或多聚酶链式反应是一种对特定的DNA或RNA片段在体外进行快速扩增的方法。由变性-退火-延伸三个基本反应步骤构成。

2. 杂交 hybridization

具有一定同源序列的两条核酸单链（DNA或RNA）可以通过氢键的方式，按碱基互补配对原则相结合。

3. 荧光探针PCR

在PCR过程中利用荧光标记的特异性探针，对PCR产物进行标记跟踪，释放的荧光能量的变化直接反映出PCR扩增产物量的变化，并通过对荧光的采集和分析以达到对原始模板量进行分析的PCR。

4. 分析特异性 analytical specificity

测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。（潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物）

5. 精密度 precision

在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

6. 检测限 detection limit, limit of detection

样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测测量的最低值。

7. 阈值循环数 cycle threshold, Ct

实时监测扩增过程中，反应管内的荧光信号到达指数扩增时经历的循环周期数。主要的计算方式是以扩增过程前3到15个循环的荧光值的10倍标准差为阈值，当荧光值超过阈值时的循环数则为阈值循环数(Ct)。

8. 突变 mutation

是细胞中DNA核苷酸序列发生了稳定的可遗传的改变。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9. 内标 internal control

在同一反应管中与靶序列共同扩增的一段非靶序列分子，其目的是鉴别仪器故障、试剂因素、聚合酶活性因素或样本中存在抑制物等造成的结果不理想的原因。

四、参考文献

1. 《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》,（国食药监械〔2007〕229 号）,2007 年 4 月 19 日。

2. 《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》,（国食药监械〔2007〕240 号）,2007 年 4 月 28 日。

3. 《体外诊断试剂说明书编写指导原则》,（国食药监械〔2007〕240 号）,2007 年 4 月 28 日。

4. Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. CDRH, FDA, USA, February 15, 2008。

5. 彭文伟.传染病学,第五版.人民卫生出版社，2001。

6. 李金明.实时荧光 PCR 技术,第一版.人民军医出版社, 2007。

7. Robert F. Weaver. Molecular Biology, 4th Edition, 2008。

8. 刘艳芳,张勇建,苏明.临床病毒学检验.军事医学科学出版社,2009。

9. Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline—Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (Formerly NCCLS), MM3-A2, Vol26 No.8, ISBN 1-56238-596-8。

10. Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline. NCCLS, MM6-A, Vol. 23 No.28. ISBN 1-56238-508-9。

11. Verification and Validation of Multiplex Nucleic Acid Assays; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute (Formerly NCCLS), MM17-A, Vol.28 No.9, ISBN 1-56238-661-1。

12. 冯仁丰.临床检验质量管理技术基础,第二版.上海科学技术文献出版社,2007。

13. 《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社。

14. T.斯特罗恩，A.P.里德 编著. 孙开来 主译. 人类分子遗传学,第三版. 北京：科学出版社,2007。

依据中国器审中心网站公开文本整理

肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂
技术审查指导原则编制说明

一、背景信息

近年来，肿瘤的治疗取得了相当大的进展，然而，在肿瘤的治疗中，无论是疗效还是毒性反应都存在较大的个体差异。即使是同一个部位的肿瘤，相同的治疗方法对不同的个体也会导致不同的治疗结果。如用于治疗非小细胞型肺癌的药物吉非替尼，绝大多数的非小细胞肺癌病人对吉非替尼无反应，但约10%的病人对吉非替尼表现出快速且非常显著的疗效。研究发现，EGFR基因18-21号外显子序列发生突变后会使吉非替尼的疗效更好。在临床上通过检测肿瘤患者，肿瘤组织中基因突变靶点及基因单核苷酸序列多态性（SNP）分型、基因重排、基因拷贝数异常、核糖体核糖核酸（mRNA）表达异常等为临床提供个体化治疗的依据，能显著提高治疗的效率，降低药物的毒副作用。目前用于肿瘤个体化治疗相关基因突变的检测还有：CYP2C19基因检测、HER-2基因检测、K-ras基因检测等。进行肿瘤个体化治疗的基础和前提是肿瘤分子靶标检测结果的准确性。多种原因会影响检测结果的准确性，包括检测试剂的方法学上的局限性，检测试剂原材料的设计和选择等，除此之外，样本质量对检测结果也有影响，如：样本中核酸的分离/纯化过程、样本中不可避免的一些干扰物质等。假阳性的检测结果不仅使患者的治疗达不到预期的效果，还会使病人承受不必要的痛苦；而假阴性的检测结果会给临床医生错误的用药指导，使病人错过最佳的治疗时机，最终导致病人病情的恶化，甚至死亡。因此相关的生产企业必须充分意识到该类产品的潜在风险，根据本指导原则的要求对该类试剂的安全性和有效性进行科学合理的验证。

肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂是指利用基于聚合酶链式反

应（PCR）方法的核酸检测技术，以肿瘤个体化治疗相关的突变基因为检测目标，对人体样本（包括组织、体液等）提取的核酸组份中的目标序列进行体外检测的试剂。

二、编制目的

目前，涉及肿瘤个体化治疗相关基因突变检测试剂研制及注册申报的生产企业众多，但不同厂家的产品在扩增引物、荧光探针的设计及临床验证等方面差异较大，分析性能明显不一，虽然《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》、《体外诊断试剂临床研究指导原则》等体外诊断试剂法规文件对该类试剂的注册申报资料提出了原则性要求，但在技术审评环节中仍然遇到许多细节性技术问题有待统一。随着技术审评工作的不断积累，对该类产品的技术要求以及存在问题也逐渐明确，因此，有必要制定相关的技术指导原则对这些共性问题进行总结规范。

本指导原则旨在让申请人明确审评部门对本类试剂重点关注的内容、规范注册申请人对注册申报资料的准备及撰写、解释企业在注册申报过程中对一些常见问题的疑惑、尽量减少技术审评环节的注册资料补充，同时有利于规范技术审评要求，统一审评尺度。本文内容不包括注册审批的行政事项，亦不作为法规强制执行。企业在实际操作过程中可以采用其他合理方式，但应有充分的证据说明其所用方法可以有力保证试剂的安全有效性。

三、重点技术问题的说明

（一）产品说明书中针对【预期用途】、【样本要求】、【检验方法】、【检验结果的解释】及【检验方法的局限性】等项目增加了有关肿瘤个体化治疗相关基因突变检测的特殊说明。在【样本要求】部分对本类试剂在检测过程中所需样本的特殊要求及对样本处理过程的质量控制进行了明确，在【检验方法的局限性】部分，专门对由于非试剂原因造成的

依据中国器审中心网站公开文本整理

假阳性或假阴性结果进行了可能性的分析。

（二）主要原材料的研究资料中包含内对照。

内对照（内标）可以对管内抑制导致的假阴性结果进行质量控制，尤其是靶核酸为RNA、用于基因重排或基因表达异常等检测目的时，可以采用管家基因或与靶基因浓度水平相当的其他基因序列作为相应的内对照（内标）。申请人应对内对照（内标）的引物、探针和模板浓度做精确验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶基因检测造成的抑制而导致假阴性。

（三）明确提出对样本核酸分离纯化的要求。

样本核酸的分离/纯化主要有以下目的：富集靶核酸浓度、保证靶核酸序列的完整性、增加PCR模板溶液均一性、去除PCR抑制物，样本核酸分离/纯化是决定后续核酸扩增过程成败的要素之一。尤其是石蜡包埋组织样本在福尔马林固定过程中，会使样品中的核酸与核酸之间，核酸与蛋白之间发生交联，并且样本在不当的保存条件下容易造成核酸的片段化或降解，增加了核酸分离/纯化的难度。因此，无论申报产品是否含有核酸分离/纯化的组分，企业都应对核酸分离/纯化的环节做充分的验证。除最大量分离出目的核酸外，还应有相应的纯化步骤，尽可能去除PCR抑制物。常见的核酸分离纯化均有其优势和不足，申请人应结合申报产品的特性，合理选择核酸分离/纯化试剂，并提供详细的验证资料。

（四）分析特异性包括野生型验证和交叉反应两部分，前者为采用不同浓度的野生型核酸样本进行验证，结果应为阴性。后者主要包括以下两个方面，其一，申报试剂所覆盖的全部突变类型间的交叉反应；其二，核酸序列相近或具有同源性、易引起交叉反应的野生型或其他突变类型序列间的交叉反应。申请人应提供所有用于交叉反应验证的突变或野生型序列来源、序列确认和浓度选择等试验资料。有关交叉反应验证的信息应在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

（五）阳性/阴性参考品。

如申报产品有相应的国家参考品，则企业内部阳性/阴性参考品应参考国家参考品的项目设置。在不低于国家参考品要求的前提下，申请人可以结合实际情况设置合理的企业内部阳性/阴性参考品。对于没有国家参考品的产品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业内部参考品，应着重考虑试剂盒（分型或不分型）所能覆盖的所有突变位点均应设置相应的阳性参考品，每个突变位点设置至少三个突变百分率梯度，其中需包括至少一份弱阳性参考品。阳性参考品的突变形式及浓度需经过金标准方法或已上市同类分型试剂的确认。

（六）临床试验参比方法的选择可以是境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，也可选择核酸序列测定方法作为此类试剂临床试验研究的参比方法。此外，在充分考虑检测结果具有明确可比性的前提下，也可以选择荧光原位杂交（FISH）或免疫组化等染色体或蛋白水平的检测技术作为参比方法，但考虑到检测结果之间不具有直接的可比性，建议对所有阳性病例采用其他分子生物学技术（如核酸序列测定）对结果予以确认。测序部分资料的提交参考上一条要求。

（七）病例选择及阳性病例比例。临床试验应以肿瘤患者为研究对象，其中试剂盒规定范围的每种突变类型均应有一定量的阳性病例。对于阴性病例的选择，也应考虑到交叉反应验证的需要，以从临床角度考察其分析特异性。阴/阳性病例均应覆盖所有适用的肿瘤类型。若产品适用于多种样本类型，则应对所有样本类型均进行临床验证。

四、编写单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒抗体及G 型免疫球蛋白抗体亲合力检测试剂技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒抗体及 G 型免疫球蛋白（Immunoglobulin G,IgG）抗体亲合力检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒抗体及 IgG 抗体亲合力检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

一、范围

弓形虫(Toxoplasma, TOXO) 、风疹病毒(Rubella virus , RV) 、巨细胞病毒(Cytomegalovirus , CMV) 及单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 四种病原体，以缩写形式ToRCH命名。上述四种病原体已引起围

产医学家和优生优育学家的关注，如何应用应基于大量的研究及相关学科的诊疗指南。

依免疫球蛋白重链抗原特异性不同，免疫球蛋白可分为G型免疫球蛋白（IgG）、M型免疫球蛋白（IgM）、A型免疫球蛋白（IgA）、E型免疫球蛋白（IgE）和D型免疫球蛋白（IgD）五种类型。ToRCH抗体检测试剂，主要检测的免疫球蛋白为ToRCH特异性IgG和IgM。在病原体感染的初次体液免疫应答中(原发性感染)，特异性IgM抗体首先出现，但存在时间较短，通常为数周到数月。病原体特异性IgM抗体阳性常提示早期感染，可用于感染急性期的辅助判断。特异性IgG抗体，在免疫接种后、原发性感染及再次感染时都可检出，且较长时间存在。

在感染过程中特异性抗体对抗原亲合力随感染时间的延长而不断升高，检测IgG抗体亲合力，能够较准确地判断感染时间，可作为ToRCH抗体检测的一种补充，高IgG抗体亲合力可辅助排除近期原发性感染。

不同类型的ToRCH特异性抗体检测结果，在ToRCH病原体感染的辅助诊断及免疫状态的评估中，起着重要的指导作用，因此ToRCH特异性抗体检测的准确性至关重要。相关的生产企业必须充分意识到该类产品的潜在风险，根据本指导原则的要求对该类试剂的安全性和有效性进行科学合理的验证。

ToRCH抗体检测试剂是指一类利用免疫学方法，如酶免疫技术和化学发光免疫分析技术等，对人体血清或血浆样本中的ToRCH特异性抗体进行体外定性和/或半定量和/或定量检测的试剂。结合临床表现和其他实验室指标，可用于ToRCH感染辅助诊断及免疫状态的评估。IgG抗体亲合力检测试剂是一类对ToRCH特异性IgG抗体阳性的人血清和/或血浆样本中ToRCH特异性IgG亲合力进行体外定性检测的试剂，用于辅助判断感染时间，排除近期原发性感染。本类试剂尚不用作产前筛查。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

依据中国器审中心网站公开文本整理

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品临床适用症背景情况、预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及临床适用范围等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。综述资料是注册申报资料的重要组成之一，其内容应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609号）的相关要求，另外，建议申请人对以下几方面内容进行着重介绍：

1.特定病原体的生物学特性，包括形态与结构、抵抗力、感染过程等。

2.特定病原体感染的传播途径、潜伏期、不同人群感染的临床症状、流行病学以及易感人群的说明。

3.ToRCH特异性抗体及特异性IgG抗体亲合力动力学。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、实验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的相应内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独注明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对ToRCH

抗体和 IgG 抗体亲合力检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】　应至少包括以下几部分内容：

1.1 试剂盒用于体外定性和/或半定量和/或定量，检测人血清和/或血浆样本中 xx 的特异性 IgG 或 IgM 抗体。用于 ToRCH 病原体感染的辅助诊断及免疫状态的评估。

1.2 试剂盒用于体外定性检测人体血清和/或血浆样本中 xx 的特异性 IgG 亲合力。作为 ToRCH 抗体检测的一种补充，用于辅助判断感染时间，排除近期原发性感染。

1.3 简单介绍病原体的特征，如特定病原体的生物学特征、流行病学、潜伏期、易感人群、不同人群感染后的临床表现等临床背景相关的信息介绍；适用人群的介绍，如具有何种症状/体征的患者、相关的密切接触者、相关疾病流行情况、地域要求等。

1.4 人群中 ToRCH 特异性抗体的阳性率、ToRCH 特异性抗体的产生、持续时间、临床提示作用及与 ToRCH 核酸和抗体亲合力等其他检测指标的关联。

1.5 ToRCH 感染的临床或实验室诊断方法介绍。

1.6 明确说明 ToRCH 特异性 IgM 抗体检测不得用于无症状人群的产前筛查；不得将本试剂的检测结果单独作为终止妊娠的依据。

1.7 特异性 IgG 抗体的亲合力检测试剂还应介绍亲合力动力学，亲合力高低与感染时间的关系，并明确不得将本试剂 IgG 抗体的低亲合力结果单独作为近期急性感染判断的依据。

1.8 关于预期用途的几点考虑：

1.8.1 ToRCH 抗体检测试剂作为病原体抗体检测试剂，目前的临床意义仅限于抗体阴阳性及 IgG 抗体亲合力高低的判断和病原体特异性 IgG 抗体滴度变化趋势的观察。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.8.2 定量检测试剂可溯源至国家或国际标准品如WHO标准品等标准品。鉴于现在国际标准品的情况和临床需求，建议ToRCH IgM检测试剂的预期用途定义为定性检测。

1.8.3 如申报产品声称可用于疫苗免疫效果的评判，则必须以定量试剂盒的形式进行申报。

1.8.4 抗体亲合力检测项目的确定，应建立在明确的临床意义和技术可行性基础上。

2.【主要组成成份】

2.1 说明试剂盒包含组份的名称、数量、比例或浓度等信息；质控品、校准品，应明确具体基质成份，由于可能含有人源组份，应提供灭活方法及无传染性确认的方法等。另外，校准品应明确溯源性，质控品应提交靶值单。

2.2 对检测中使用的抗原及抗体的信息进行简单介绍，包括抗原的性质（如重组抗原、纯化的天然抗原、病毒感染细胞的裂解物等）、所用病毒株或重组抗原的表达载体、抗体的动物源性、抗体的性质（单克隆或多克隆）。

2.3 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组份，企业应列出相关试剂的名称、货号及其他相关信息。

3.【储存条件及有效期】

详细介绍试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等信息。

4.【适用机型】

对于采用酶联免疫吸附法的检测试剂应明确适用酶标仪的波长要求，其他方法学检测试剂应明确具体的适用机型型号。

5.【样本要求】　重点明确以下内容：

5.1 样本采集前的要求：如采集时间、采集顺序等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。

5.2 样本采集：说明采集方法及样本类型，如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

5.3 干扰物的影响：明确脂血、溶血、黄疸血等常见干扰物对实验结果是否产生影响，明确可接受的最大干扰物浓度。明确生物污染、纤维蛋白等是否影响检测。

5.4 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件（如冷藏、冷冻等）及不同保存条件下的保存时限和运输条件等。冷藏、冷冻样本检测前是否需要恢复室温，冷冻样本的冻融次数限制。经热处理样本是否可用、对储存样本的添加剂要求等。

5.5 对于 ToRCH 病原体 IgM 抗体检测试剂，如果检测系统含有某种 IgG 抗体的去除技术（IgG 吸附剂），如抗人 IgG 抗体等，则应包括 IgG 吸附剂使用相关的注意事项。例如：经 IgG 吸附剂处理的样本不能用于 IgG 类抗体的检测；在检测 IgM 类抗体的同时，检测处理过的混合物中的 IgG 类抗体，以证实对 IgG 和类风湿因子（RF）等去除的有效性。

5.6 对于 IgG 抗体亲合力检测试剂应明确适用的特异性 IgG 抗体阳性样本的浓度范围或信号值范围。

6.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤：

6.1 实验环境：检测试剂及样本的复温要求及相关注意事项。例如：冻存样本在复融后应经过充分的混匀再行检测。

6.2 试剂配制方法、注意事项，试剂开封后使用方法及注意事项等。

6.3 高浓度样本稀释的方法及注意事项。

6.4 试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长以及试验过程中的注意事项等。

6.5 定标（如适用）：标准曲线的制定，对需要进行重新定标情况的说明及对定标周期的建议。

6.6 质量控制：操作步骤，质控结果的要求（试验有效性的判断），

依据中国器审中心网站公开文本整理

质控结果不符合要求的处理方式。如果质控品和病人样本的使用方法不同，生产商应注明必要的指导和解释。建议在质控品结果解释环节注明以下字样：“如果质控结果与预期不符，实验室不应出具检测报告”。

7.【检验结果的解释】

详细描述检测结果的判定标准或计算方法。对阴阳性及血清转换或亲合力高低临床意义的说明，对后续试验的建议。例：对于巨细胞病毒IgG抗体检测灰区样本，建议另外进行巨细胞病毒IgM抗体检测或于2周后进行重复检测；对于IgG抗体亲合力灰区样本，应于2周后进行重复检测。对于半定量和定量的特异性IgG抗体检测试剂，还应明确抗体滴度变化的意义。由于ToRCH IgM假阳性结果可能造成不良后果，建议提示临床医生对所有ToRCH IgM阳性结果应结合临床病史及其他的检测结果综合判断，不得作为ToRCH急性感染诊断的唯一依据。

对于ToRCH IgG定量检测试剂，由于抗体的检测结果与检测方法及量值的溯源性相关，不同检测系统间的结果可能不一致。建议企业给予相关提示。

对于IgG抗体亲合力检测试剂，还应明确指出应配合相应的ToRCH IgG和IgM抗体检测试剂结果进行分析。应提示：临床医生检测的低亲合力结果不得作为近期急性感染判断的依据。

8.【检验方法局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，主要包括以下描述，请申请人选择适用的条款在产品说明书中予以阐述。

8.1 本产品检测结果仅供临床参考，不应作为临床诊治的唯一依据，对患者的临床诊断应结合其症状/体征、病史、流行病学、其他实验室检查（如病原学检测）等信息综合考虑。

8.2 感染初期，ToRCH特异性抗体未产生或低于检测限，会导致阴

性结果，如怀疑有病原体感染，应提示患者在一段时间内复查，如 2 周以上，抽取第二份样本，并在与第一份样本同条件下检测，以确定是否有初次感染的血清转化或 ToRCH 特异性 IgM 或 IgG 抗体明显升高。（企业应注明第一份样本的保存条件，并提交相应的支持资料）

8.3 ToRCH 特异性 IgG 阴性，可能出现于疾病急性感染的早期，阴性结果应结合临床症状或病原接触情况，并结合其他诊断检测方法加以解释。

8.4 对于采用间接法的 ToRCH IgM 抗体检测试剂，高滴度 ToRCH 特异性 IgG 抗体会与特异性 IgM 抗体竞争抗原结合部位，会使检测的敏感性降低，特异性 IgM 抗体结果可能会出现假性低值或阴性结果。

8.5 由于孕妇 ToRCH IgM 抗体的实验室检查存在较高的假阳性风险，不能可靠地鉴定胎儿患病的风险，故不建议对无症状孕妇的 ToRCH IgM 抗体进行筛查。不得将本试剂的检测结果单独作为终止妊娠的依据。

8.6 免疫功能受损或接受免疫抑制治疗的患者，如人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者或器官移植后接受免疫抑制治疗的患者，其抗体及抗体亲合力检测的参考价值有限，可能会导致错误的医学解释。

8.7 在近几个月内接受过输血或其他血液制品治疗的人群，对其阳性检测结果的分析应慎重。

8.8 部分 ToRCH（如风疹病毒）特异性 IgM 抗体不仅出现于初次感染，当二次感染和复发感染时也可能出现。个别个体的 ToRCH 特异性 IgM 抗体,在初次感染较长时间后仍能检出，因此对特异性 IgM 抗体阳性在判断初次感染时间的解释中应慎重。

8.9 当处于低流行率地区的无症状人群或已接种过特定 ToRCH 疫苗的个体检出 ToRCH IgM 阳性结果时，应警惕可能出现的假阳性结果。同时建议临床医生结合其症状/体征、病史、流行病学、其他实验室检查（如 IgG 抗体亲合力和病原学检测）进行判断。建议对申报试剂临床研究中

依据中国器审中心网站公开文本整理

的病例人群特征进行说明，并对适用人群的年龄、地域等特征进行明示。

8.10 人血清中的异嗜性抗体可能与试剂中的免疫球蛋白结合干扰试验结果，对于经常接触动物或动物血清制品的人群，应警惕可能出现的异常干扰结果。

8.11 接受过小鼠单克隆抗体治疗的患者样本中，可能含有人抗小鼠抗体（human anti-mouse antibodies, HAMA）。对于试剂盒组成成份中含有小鼠源性抗体的检测试剂，若待测样本中含有 HAMA，会影响检测结果的准确性。

8.12 体内存在的高浓度的链霉亲合素（亲合素）抗体和发光标志物抗体会影响检测结果。

8.13 由于 ToRCH IgG 抗体亲合力成熟过程存在个体差异，个别个体在初次感染较长时间后仍呈现 ToRCH IgG 抗体低亲合力，因此不得将本试剂 IgG 抗体的低亲合力结果单独作为近期急性感染判断的依据。

9.【产品性能指标】 详述以下性能指标：

9.1 对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

9.2 最低检测限：说明试剂的最低检测浓度或滴度，简单介绍最低检测限的确定方法。

9.3 企业内部阳性和阴性参考品符合率，简单介绍阳性参考品的来源、浓度梯度、阴性参考品的组成、来源以及浓度梯度设置等信息。

9.4 精密度：精密度参考品的组份、浓度及评价标准。

9.5 分析特异性

9.5.1 交叉反应：对易产生交叉反应的其他病原体的高水平抗体、高浓度 ToRCH 特异性 IgG 抗体等的验证情况。

9.5.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如溶血、脂血、黄疸等干扰因子研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述），有关高浓度总 IgM 和总 IgG 抗体、抗核抗体、类风湿因子、系

统性红斑狼疮患者血等的干扰验证。

9.6 钩状（HOOK）效应：对高浓度 ToRCH 特异性抗体钩状效应的验证情况。

9.7 对比试验研究（如有）：简要介绍对比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

9.8 抗体滴度变化（适用于半定量和/或定量检测试剂）和诊断灵敏度：介绍血清转换盘的来源，将检测结果以图或表的形式列出。

9.9 稀释线性（适用于半定量和/或定量检测试剂）：简要介绍评价方法，将评价结果以表格的形式明示。

9.10 检测范围（适用于半定量和/或定量检测试剂）：简要介绍检测范围确定的方法及超出检测范围样本的处理方法。

10.【注意事项】应至少包括以下内容：

10.1 有关试剂盒内人源组份（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组份，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒 1/2 型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组份作为潜在传染源对待。

10.2 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

（三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》的相关规定。另外，对于国产试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000 年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。

ToRCH 抗体定性检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：物

依据中国器审中心网站公开文本整理

理性状、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、精密度、最低检测限（分析灵敏度）等。半定量和/或定量抗体检测试剂除上述性能指标外，还应包含线性和准确性指标。阳性参考品主要考察对不同滴度情况下的检测符合性。阴性参考品则是对分析特异性（交叉反应）的验证，应主要包括易发生交叉反应的其他病原体特异性抗体和常见干扰物质的假阳性情况的考核。ToRCH IgG 抗体亲合力检测试剂，应包含符合率及精密度等要求。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（四）注册检测

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续三个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家参考品的项目，在注册检测时应采用相应的国家参考品进行,对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应自行建立稳定的质控体系并提供相应的内部参考品。

（五）主要原材料研究资料

1．试剂盒所用病原体抗原的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料，主要包括以下两方面：

1.1 企业自制抗原

如为天然抗原，则应对病原体毒株选择、病原体培养、抗原提取及纯化、鉴定等实验过程予以详述；如为重组抗原，则应提交有关特定基因选择、基因序列、质粒转化、抗原表达及抗原纯化、鉴定等详细内容。

1.2 企业外购抗原，则应详述抗原的名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗原性能指标及检验证书，详述申请人对该抗原技术指标的要求以及申请人确定该抗原作为主要原材料的依据。供货商应相对固定，不得随意更换。

2．试剂盒所用抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料，主要包括以下两方面：

2.1 企业自制抗体

如使用天然抗原作为免疫原则应明确该天然抗原的来源；如使用重组抗原或其他人工合成抗原作为免疫原，应提供相应的核酸组分及重组抗原的序列信息。申请人对所选抗体的技术指标要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等），确定该抗体作为主要原材料的依据。

2.2 企业外购抗体，应详述抗体的名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。供货商应相对固定，不得随意更换。

3. 其他主要原辅料的选择及验证资料，如固相载体、化学发光剂、反应缓冲液等，该类原辅料一般均为外购，应详述每一原辅料的外购方名称，提交外购方出具的每一原辅料性能指标及检验证书，详述申请人对每一原辅料技术指标的要求以及申请人确定该原辅料作为主要原辅料的依据。

4. 试剂盒质控品和/或校准品的制备、定值和/或溯源及相关的实验验证资料。校准品应溯源至现行的国家或国际参考品（如有），质控品应至少包含阴性和阳性两个水平。校准品和质控品基质应与待测样本相同或相似。

5. 企业内部参考品的原料选择、制备、定值、统计学分析及相关的实验验证资料。应提供对参考品性质确认的方法或试剂（建议采用国内已上市的、临床上普遍认为质量较好的同类试剂）的相关信息。阴性参考品除正常血清样本外，还应包含可能产生干扰的溶血、脂血、黄疸及自身免疫性疾病患者血和其他易混淆、交叉的感染性疾病患者血的特异性血清样本。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1. 主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2. 产品基本反应原理介绍。

3. 包被工艺研究，申请人应考虑如包被液量、浓度、时间等指标对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4. 显色（发光）系统、酶作用底物等的介绍。

5. 实验体系反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

6. 酶催化底物（发光或变色）的最适条件研究。

7. 体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的基质或处理方法进行研究，通过试验确定最终选择的用于样本稀释的基质或处理方法。

（七）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、内控标准、试验数据、统计分析等详细资料。对于本类产品建议着重对以下分析性能进行研究。

1. 最低检测限

选取特定滴度的ToRCH特异性抗体样本，做系列倍比稀释，将检测结果的阳性率在90%以上（n≥20）的最大稀释倍数作为试剂盒的最低检测限。

对于有国际或国家定量参考品的检测项目，（目前仅限于TOXO IgG和RV IgG）和半定量IgG检测项目，最低检测限的确定可采用在一次运行中将空白样本重复测定20次，计算20次结果的均值与标准差（SD），以空白均值加两倍标准差的方法，或其他合理的方法。

2. 抗体滴度变化（适用于半定量和/或定量检测试剂）和诊断灵敏度

2.1 ToRCH 抗体检测试剂：介绍血清转换盘的组成和来源。检测血清转换盘，用于评价检测试剂的诊断灵敏度及监测抗体滴度变化趋势的能力。对于 TOXO、RV 等已有商业化血清转换盘的检测项目，应选用商业化血清转换盘进行研究；对于部分无商业化血清转换盘的检测项目，可选择合理的方法,如将标化的血清样本稀释等，对抗体滴度变化及诊断灵敏度进行评价。

2.2 ToRCH IgG 抗体亲合力检测试剂：对急性感染（3～4 个月内）和既往感染样本进行研究，样本可来自于血清转化盘或基于临床诊断的临床样本，以评价临床诊断灵敏度。

3. 分析特异性

3.1 交叉反应

3.1.1 对抗原结构相近或临床症状相似的其他病原体（见表 1）感染病人的高水平特异性抗体血清进行交叉反应研究，其中用于交叉反应研究用的抗体类型应与待测目的抗体类型相同，如检测 ToRCH IgG 抗体，则应研究其与相关病原体特异性 IgG 抗体的交叉反应。

3.1.2 高浓度病原体特异性 IgG 抗体与特异性 IgM 抗体的交叉反应验证。

3.1.3 如果检测试剂采用基因重组抗原，应增加对重组基因导入微生物特异性抗体的交叉反应评价。例如，如果采用大肠杆菌作为宿主菌，采用原核载体作为表达载体，建议考虑大肠杆菌宿主自身蛋白以及载体骨架编码的蛋白与被测物之间可能产生的交叉反应。

申请人应提交所有用于交叉反应验证的病原体来源信息、对于有国家或国际参考品的交叉反应物质还应提供浓度确认等相关信息。建议申请人将有关交叉反应验证的信息以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中列出。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1　用于交叉反应研究的病原体（推荐）

微生物
其他 ToRCH 病原体*
E-B 病毒*
细小病毒 B19
乙型肝炎病毒*
甲型肝炎病毒*
水痘-带状疱疹病毒*
甲型流感病毒
乙型流感病毒
副流感病毒
肺炎支原体*

注：*标注的为必做项目。

3.2 干扰实验

3.2.1 内源性干扰

对样本中常见的内源性干扰物质（见表 2）进行检测。方法为：对 ToRCH 特异性抗体阴性、弱阳性（临界浓度）的临床或模拟添加样本分别进行验证，样本量选择应具有统计学意义，说明样本的制备方法及干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质的极限浓度。

3.2.2 抗凝剂的干扰

如果试剂盒适用样本类型包括血浆样本，应采用各种适用抗凝剂抗凝的血浆样本分别与血清样本进行对比实验研究。方法如下：对不少于

50 例源自同一患者的 ToRCH 特异性抗体阴性和弱阳性（略高于临界值）的血清和血浆样本进行检测，以验证申报试剂对于血清和血浆样本的检测结果的一致性；如适用于几种抗凝剂，建议对不少于 50 例源自同一患者的 ToRCH 特异性抗体阴性和弱阳性（略高于临界值）的不同抗凝剂的血浆样本进行检测，以验证抗凝剂之间的一致性。

3.2.3 ToRCH IgM 抗体检测特异性验证

可采用对至少 10 份含有 ToRCH 特异性 IgM 抗体的样本进行 IgM 破坏实验研究，方法为采用特定的化学制剂（如 2—巯基乙醇或二硫苏糖醇）处理样本后，重新进行检测，IgM 检测结果应为阴性；或者选用其他合理的方法进行验证。

表 2　建议用于干扰研究的物质（推荐）

物质
总 IgG
总 IgM
胆红素
游离血红蛋白
甘油三酯
系统性红斑狼疮患者血
抗核抗体
类风湿因子
抗线粒体抗体
HAMA（如适用）

依据中国器审中心网站公开文本整理

4. 精密度

具体实验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）文件或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等，针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求。

4.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂本身外，还应对实验地点、检测仪器等要素进行相关的验证。

4.2 设定合理的精密度评价周期，如有条件，建议申请人选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

4.3 用于精密度评价的质控品应至少包含阴性、弱阳性和强阳性三个水平。

5. 阳性/阴性参考品

如申报产品有相应的国家参考品，则企业内部阳性/阴性参考品应参考国家参考品的项目设置。在不低于国家参考品要求的前提下，申请人可以结合实际情况设置合理的内部阳性/阴性参考品。对于没有国家参考品的产品，申请人应根据产品性能验证的实际情况并结合国家标准或行业标准的相关要求（如有）自行设定企业内部参考品，阳性参考品应着重考虑抗体滴度要求，阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况。

申请人应对内部阳性/阴性参考品的来源、抗体滴度等信息进行精确的实验验证，并提交详细的验证资料。

6. 钩状（HOOK）效应

须采用高滴度的 ToRCH 特异性抗体的血清进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的稀释液重复 3～5 份，对钩状效应进行合理的验证。建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。

对于半定量和定量检测试剂，除上述 6 条外，还应包含对稀释线性

（准确性）和线性范围的评估资料。

7. 稀释线性（准确性）

可采用如下方法进行：对至少两个水平的血清样本进行梯度稀释，计算稀释血清的活性并与稀释系数相乘以计算未稀释血清的活性，比较计算所得抗体活性与已知值之间的差异。申请人也可以选择其他合理的方式，如回收试验等，对检测范围内的准确性进行评价。

8. 线性范围

建立试剂线性范围所用的样本基质应尽可能与临床实际检测样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的混合人血清，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。建立一种定量测定方法的线性范围时，需在预期测定范围内选择 7～11 个浓度水平。例如，将预期测定范围加宽至 130%，在此范围内选择更多的浓度水平，然后依据实验结果逐渐减少数据点直至表现出线性关系，可发现最宽的线性范围。

（八）参考值（范围）确定资料

重点提交对申报试剂阴性/灰区/阳性等结果判断的临界（cut-off,CO）值确定的实验研究资料，应包括具体的试验方案、人群选择、评价标准、统计学分析和研究数据等研究资料。建议采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC）的分析方式来选择确定合理的 CO 值，如实验结果分析存在灰区（equivocal zone），则应明确灰区建立的基础。CO 值建立的样本来源选择应考虑到地域性、季节、不同的感染阶段和生理状态等因素的影响，并明确 CO 值在不同的样本类型是否有差异。对 CO 值建立后所产生的临床灵敏度和特异性进行充分判断，使产生假阴性或假阳性结果的可能性均降至最低。

对于采用酶联免疫分析技术的检测试剂，在各检测条件固定的情况下，申请人也可以采用确定临界值的常用方法，通过：①确定临界值中的 n 数值（临界值=阴性样品平均 A 值+n×标准偏差）；②确定阴性样品

依据中国器审中心网站公开文本整理

A 值的标准差；③临床样本临界值的验证；这三个步骤检测并计算确定试剂盒的临界值。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性、高温加速破坏稳定性、运输稳定性及开瓶稳定性（如涉及）等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。考虑到样本中抗体对储存环境普遍敏感，申请人应对各种储存条件下的样本稳定性进行合理的验证，以确认不同类型样本的短期、长期保存条件及效期。需要冷冻保存的样本应对冻融次数进行合理的验证。某些用于防腐、冷冻用途或起稳定保护作用的添加剂（如叠氮化物）可能会对检测造成影响，如涉及，请对该添加剂的影响进行合理验证。

另外，如果要用于加热样本（如热灭活）的检测，则应对加热前后的 ToRCH 特异性抗体阳性及阴性样本进行加热因素的干扰验证。方法为对临界值附近的至少 10 份弱阳性加热和未加热样本进行对比检测，比较检测结果的差异；对至少 10 份阴性加热和未加热的样本进行对比检测，比较检测结果的差异。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（十）临床试验资料

1. 研究方法

对于“已有同品种批准上市”产品的临床研究，选择已批准上市产品、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效。

考虑到试剂盒的预期用途，临床试验中阳性和阴性样本均应包括一定量的非冻存样本。

对于 ToRCH 特异性 IgM 检测试剂，申请人还应对急性期患者样本进行考核试剂与参考方法的一致性研究，以评价考核试剂的临床灵敏度和特异性。用于评价的样本可选择处于感染急性期患者的新鲜采集样本（TOXO IgM 项目不少于 10 例，其他三项不少于 30 例）；或者选择商业血清转化盘（不少于 5 套）；或者选择新鲜采集样本联合商业血清转化盘。参考方法可以采用用于感染急性期判断的方法，例如：ToRCH 特异性 IgG 抗体的血清学转换（动态监测 2 份或以上的血清 IgG，恢复期与急性期比较 IgG 呈 4 倍以上升高）、核酸检测或直接抗原检测等方法，对于 ToRCH 感染急性期的判断应密切结合患者的临床诊断综合进行。建议 TOXO IgM 检测试剂进行与 Sabin-Feldman 染色试验（DT）方法结合间接免疫荧光法和/或其他可有效诊断和公认的方法的一致性研究。

目前，部分 IgG 抗体亲合力检测项目无已上市的同类产品，对于该类申报试剂的临床研究，建议以 ToRCH 特异性抗体血清学结果（包括血清学转换）结合临床诊断作为对比方法，进行临床研究。

2. 临床研究单位的选择

申请人在国内不同区域选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定的区域代表性；临床研究单位应具有 ToRCH 感染疾患诊疗或分子生物学方法（若临床试验中涉及此方法）检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3. 临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构

依据中国器审中心网站公开文本整理

的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的对比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。

4. 病例选择及样本类型

临床试验应选择预期适用人群，包括高流行率地区育龄妇女及孕妇、具有 ToRCH 感染症状/体征、相似症状或与传染源有密切接触史等的人群，作为研究对象。对于 ToRCH 特异性 IgG 半定量和/或定量检测试剂，样本待测物浓度应覆盖检测范围。企业在建立病例纳入标准时，应考虑到不同人群的差异，尽量覆盖各类适用人群。临床研究中 ToRCH 特异性 IgM 抗体阳性和特异性 IgG 抗体阴性样本，不少于 120 例，IgG 抗体低亲合力样本例数不少于 90 例，且每家医院的阳性和阴性样本例数应尽量考虑样本的分布。对于阴性病例的选择，也应考虑对交叉反应和干扰因素的评价，企业应选择除靶病原体之外的其他易混淆的病原体感染患者、自身免疫性疾病患者、溶血、脂血、黄疸样本进行检测，以从临床角度考察其分析特异性。

CMV 等 ToRCH 病原体的感染率较高，对该类 ToRCH 特异性 IgG 阳性的样本，若随机收样进行 IgG 抗体亲合力检测，很难获得近期感染的低亲合力样本。因此，建议先对入组样本进行有针对性地筛选，如：选择同一厂家的配套试剂盒检测 ToRCH 特异性 IgG 抗体，选择高浓度的 IgM 抗体、低浓度的 IgG 抗体作为亲合力检测的入组样本；或者，选择同一厂家的配套试剂盒检测 ToRCH 特异性 IgM 和 ToRCH 特异性 IgG 抗

体，二者同时为阳性的样本可作为亲合力检测的入组样本。建议在临床报告的试验设计和研究结果中对入组样本的筛选过程进行详细描述。

5. 统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、ROC 分析和阴性/阳性符合率等。对于本类定性检测试剂对比实验的等效性研究，常选择配对 2×2 表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行χ^2检验或 kappa 检验以检验两种检测试剂检测结果的一致性。统计学分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异，并验证其一致性是否具有统计学意义。以 kappa 检验为例，除应计算 kappa 值外，还应对总体 kappa 值与“0”之间的差别是否具有统计学意义进行假设检验。对于半定量检测试剂对比实验的等效性研究，应在上述统计分析的基础上，根据临床试验数据分布特点，采用 Person 相关系数等统计方法对考核试剂检测值与对比试剂检测值线性相关关系进行分析。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。对于定量检测试剂对比实验的等效性研究，用回归分析验证两种试剂结果的一致性，建议统计学负责人根据试验设计特点，选择适用的回归分析方法，如 Deming 回归、Passing-Bablok 回归分析等。

6. 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对两种试剂检测结果明显不一致的样本，应采用金标准或临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂进行确认试验，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。如果考核试剂与对比试剂的检测结果显示不一致样本均是位于二者的临界值附近并且例数很少（如低于总例数的 1%），则对不一致原因作简要分析即可，不须进行第三方复核。注意，如果有必要选择第三方试剂复核，建议先采用第三方试剂对一定数量的考核试剂和对比试剂检测结果一致的样本（包括阳性和阴性结果）进行检测，以对第三方试剂选择的合理性进行

依据中国器审中心网站公开文本整理

评估。

7. 临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

7.1 临床试验总体设计及方案描述

7.1.1 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

7.1.2 病例纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

7.2 具体的临床试验情况

7.2.1 考核试剂和对比试剂的名称、批号、有效期等信息。

7.2.2 对各研究单位的病例数、人群分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

7.2.3 质量控制，试验人员培训、质控品检测情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

7.3 临床研究结果及分析

7.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对灰区样本、异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

7.3.2 结果的一致性分析

计算阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间。采用适当的统计学方法，对定性检测试剂进行一致性评价，对半定量检测试剂进行线性相关性分析，对定量检测试剂进行一致性分析。另外考虑到对不同样本类型以及不同人群的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型及不同人群分别进行统计分析， 以对考核试剂的临床性能进行综合分析。

7.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究的特别说明（如有），最后得出临床试验结论。

三、参考文献

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》,（国食药监械〔2007〕229号），2007 年 4 月 19 日。

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》,（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日。

3. 《体外诊断试剂说明书编写指导原则》,（国食药监械〔2007〕240号），2007 年 4 月 28 日。

4. Review Criteria for In Vitro Diagnostic Devices for Detection of IgM Antibodies to Viral Agents, CDRH FDA, USA February 27, 1997。

5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Specifications for immunological testing for infectious diseases; Approved guideline, LA18-A2, 2001。

6. 王玉兰，吴建民，《临床免疫学与检验》，第 4 版，人民卫生出版社，2007 年 7 月。

7. 李卫，《医疗器械临床试验统计方法》，第一版，人民军医出版社，2012 年 9 月。

8. 陈敬贤，《诊断病原体学》，第一版，人民卫生出版社，2008 年 4

依据中国器审中心网站公开文本整理

月。

9. 冯仁丰，《临床检验质量管理技术基础》，第二版，上海科学技术文献出版社，2007 年 4 月。

10. 《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社。

11. Class II Special Controls Guidance Document: Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Serological Assays , CDRH FDA, August 9,2011。

12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clinical use and interpretation of serologic tests for toxoplasma gondii; Approved guideline,M36-A,2004。

13. 焦奎，张书圣《酶联免疫分析技术及应用》，第一版，化学工业出版社，2004 年 8 月。

弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒抗体及G型免疫球蛋白抗体亲合力检测试剂技术审查指导原则编制说明

一、编写目的及依据

弓形虫(Toxoplasma, TOXO) 、风疹病毒(Rubella virus , RV) 、巨细胞病毒(Cytomegalovirus , CMV) 及单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV) 四种病原体，以缩写形式 ToRCH 命名。上述四种病原体已引起围产医学家和优生优育学家的关注，并广泛应用于围产期检测。但如何科学有效的应用还应基于大量的研究及相关学科的诊疗指南。为了规范 ToRCH 抗体检测试剂的说明书编写，充分评价 ToRCH 抗体检测试剂的性能，更加全面地进行临床试验研究，特此编写本指导原则。

除《体外诊断试剂注册管理办法（试行)》(以下简称《办法》)、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》、《体外诊断试剂临床研究指导原则》等有关体外诊断试剂的法规文件对申报产品的总体原则性指导外，由于申报产品较多，且检测方法、用途各异，本指导原则对于不同检测原理、不同预期用途的 ToRCH 检测试剂应如何进行说明书编写，产品标准制定，分析性能评估和临床试验进行了详细的规范，对于一些要点也进行了详细阐述，对于申报资料中的一些常见问题进行了明确。

本指导原则不包括行政审批要求，不作为法规强制执行。本指导原则是申请人和技术审评人员的指导文件，如果有能够满足适合的法规要求的其他方法，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。

二、相关问题的说明

（一）在说明书中明确“不得用于无症状人群的产前筛查”。

本指导原则规范了产品预期用途为 ToRCH 抗体检测，可用于 ToRCH

依据中国器审中心网站公开文本整理

感染辅助诊断及免疫状态的评估。IgG 抗体亲合力检测，用于辅助判断感染时间，排除近期原发性感染。并明确本类试剂尚不用作产前筛查。

根据市场需求及当今的临床应用现状，多数企业在讨论过程中认为不应在说明书中注明“ToRCH IgM 不得用于无症状人群的产前筛查”。但是基于临床及检验科专家及国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心的认知，目前 ToRCH IgM 检测假阳性较多，检测阳性具有指示孕妇近期感染的作用，且后续确认手段不完备，无法准确告知孕妇是否为近期感染，易对受检者造成严重的不良影响。经反复讨论，保留在说明书中的相关描述。

（二）建议 ToRCH IgM 检测试剂的预期用途定义为定性检测。

关于 ToRCH IgM 检测试剂仅可用于定性检测和 ToRCH IgM 检测试剂可用于定量检测的讨论贯穿整个指导原则的编写过程。经讨论及沟通，认为虽 ToRCH IgM 检测在指示急性感染中具有一定的临床意义，但由于检测方法的局限性，目前无法作为准确的定量试剂，且临床中亦可以通过 ToRCH IgG 抗体的 4 倍升高指示急性感染。因此保留对 ToRCH IgM 检测试剂的预期用途定义为定性检测的建议。

（三）临床试验中的样本例数。

指导原则编写之初建议临床研究中 ToRCH 特异性 IgM 抗体阳性和特异性 IgG 抗体阴性样本不少于 120 例，ToRCH IgG 抗体低亲合力样本例数不少于 120 例。企业认为此处建议的样本例数较高难以达到，尤其是 ToRCH IgG 抗体低亲合力样本，理论上更加难于获得。鉴于 ToRCH IgG 抗体低亲合力样本的获得一般需经过在 ToRCH IgM 样本阳性中筛选获得，较 ToRCH IgM 样本阳性更加难以获取，综合考虑临床评价及统计学要求，将对 ToRCH IgG 抗体低亲合力样本例数的建议调整为不少于 90 例。

三、编写单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

附件 1

医用磁共振成像系统注册技术审查指导原则

本指导原则是对医用磁共振成像系统的一般要求，申请人/制造商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。申请人/制造商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。

本指导原则是对申请人/制造商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他方法，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、范围

本指导原则适用于医用磁共振成像系统，包括永磁型和超导型。医用磁共振成像系统为应用磁共振原理进行人体成像的设备。

本指导原则适用范围为磁场强度不大于 3T 的医用磁共振成像系统，更大场强的磁共振系统及磁共振波谱等其他方面的内容及资料要求并未包含在本指导原则之中。

二、注册申报资料要求

（一）技术资料

制造商应当向审查人员提供对系统进行全面评价所需的基本信息。产品的技术资料作为注册文件中一个单独的文件，应包含下列信息：

1. 产品描述

依据中国器审中心网站公开文本整理

应对整个系统进行描述，列出系统部件以及每个部件应用目的的详细说明（至少应包含附录I中描述部件），并给出主要部件的照片和系统各部件之间相互连接的示意图，图中应清楚地标识各部件（至少应包含附录I中描述部件），其中包括充分的解释来方便理解这些示意图。除此之外，还应包含附录I中所列的具体信息。

2. 产品适用范围和产品禁忌证。

3. 产品工作原理的概述。

4. 系统变更情况和新组件的应用（若有）。

提交文件应详细描述要修改的已上市系统，并提供所有重大硬件和软件变化的列表和描述（参照附录I）。影响安全或性能特性的变更应进行清楚标识。

新组件、附件或软件的提交文件中应详细描述新组件、附件或软件要应用的系统，并提供每个新组件或附件的功能和技术特性的描述。应该包含特殊类型组件、附件或软件的设备描述中的任何适用信息。在所有的情况下，应解释任何新的技术特性，并且应包含相关的文献参考资料或临床资料。

5. 磁共振成像系统软件描述文档另作要求。

6. 设计和生产过程相关信息。

包含产品的设计过程和生产过程的资料，可采用流程图的形式，是设计过程和生产过程的概述，但不能替代质量管理体系所需的详细资料。

7. 产品历史注册情况及产品变更情况记录。（如适用）

（二）风险管理资料

本要求的主要参考依据是医药行业标准YY/T0316-2008（idt ISO14971:2007）《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》（下称医疗器械风险管理标准）。

制造商应提供注册产品的风险管理文档。扼要说明在注册产品的研

制阶段，已对产品的有关可能的危害及产生的风险进行了估计和评价，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施。在产品性能测试中验证了这些措施的有效性，达到了通用和相应专用标准的要求。对所有剩余风险进行了评价，全部达到可接受的水平，为制造商对注册产品的安全性的承诺提供证实。

风险管理文档一般包括以下内容：（1）注册产品的风险管理组织；（2）注册产品的组成；（3）注册产品符合的安全标准；（4）注册产品的预期用途，与安全性有关的特征的判定；（5）对注册产品的可能危害作出判定；（6）对所判定的危害进行了哪些降低风险的控制措施；（7）对采取控制措施后的剩余风险进行估计和评价。具体要求见附录II。附录内容作为参考，企业应根据申报产品具体情况编写风险管理文档。

（三）注册产品标准与检测要求

1. 设备描述，可参照附录I要求，至少包括以下内容：

1.1 产品组成，应写明拟申报的产品组成。

1.2 所采用的磁体的类型、磁场强度（含误差）和磁体的患者空间几何尺寸。

1.3 射频发射系统的功率，每个射频接收线圈的特性（表面线圈还是容积线圈，规范区域，是否发射、接收、发射/接收，通道数）。

1.4 梯度系统的最大峰值电压和最大峰值电流，梯度切换率，梯度强度。

1.5 软件型号及版本号。

1.6 系统使用工作站/显示器的最低要求。

1.7 是否包含生理信号门控/触发系统。

1.8 是否能够在一级和二级受控模式下运行。

1.9 所有可选配的患者支撑装置的要求。

2. 安全要求，至少包括以下要求：

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.1 通用电气安全应符合 GB 9706.1-2007 《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》和 GB 9706.15-2008《医用电气设备 第一部分：安全通用要求 1.并列标准：医用电气系统安全要求》的要求。参与环境试验的部件应至少包括恒温屏蔽环境外的重要部件，如电源部分，梯度子系统，谱仪子系统，射频子系统，可以被带离扫描室的射频线圈和门控组件。

2.2 专用安全要求应符合 YY 0319-2008《医用电气设备 第 2 部分：医疗诊断用磁共振设备 安全专用要求》的要求。

2.3 激光装置应符合 GB 7247.1《激光产品的辐射安全、设备分类、要求和用户指南》的要求。

2.4 生物相容性应按照 GB 16886 进行生物相容性评价（若适用）。

3. 产品性能要求，至少包括以下要求：

3.1 应符合 YY 0482-2010《医用成像磁共振设备 主要图像质量参数的测定》标准的要求。

3.1.1 SNR

所有线圈都应参与，扫描方向按照每个线圈的规范区域进行测试。

3.1.2 均匀性

所有线圈都应参与，扫描方向按照每个线圈的规范区域进行测试。

3.1.3 二维层厚

选取一个线圈进行测试，三个方向都要测试。应对典型层厚和最小二维层厚（若声称）加以规定并进行测试。

3.1.4 二维几何畸变

选取最接近匀场区大小的接收线圈进行测试，三个方向都要测试。

3.1.5 空间分辨力

选取图像较均匀的线圈，优先选头线圈进行测试，三个方向都要测试。

3.1.6 鬼影

选取一个头线圈（若有）和一个体线圈进行测试，三个方向都要测试。

3.2 磁体应提供适当的性能要求，至少应包括磁体的磁场强度，磁场稳定性，磁场均匀性（同时声明匀场区的大小），逸散磁场（5Gauss线）的范围，磁体的患者空间几何尺寸五项指标。

3.3 应测试患者支撑装置的重复定位精度（如适用）、水平移动范围及误差（如适用）、最大承重和升降尺寸，精度应考虑实际的最大临床负载存在时的情况。

3.4 应提供临床软件后处理功能及序列族的概述。后处理功能应能实现，序列应能成像。记录软件版本号。

（四）注册单元划分原则

注册单元划分应根据产品的预期用途、性能指标、技术结构进行综合判定。不同磁体类型/不同磁场强度的磁共振成像系统应划分为不同的注册单元；同一磁场强度，但预期用途明显不同的产品应划为不同的注册单元,如：全身用磁共振成像系统和某部位专用的磁共振成像系统。

（五）检测单元划分原则

对功能、性能、安全指标、主要部件、结构及其组合方式不同的检测样机应划分为不同的检测单元，如：

1. 电源部分结构、梯度子系统性能或结构不同，或者射频子系统性能或结构不同，或者谱仪子系统性能或结构不同，应划分为不同的检测单元；

2. 无电气连接的不同床体可以划归同一检测单元。

（六）临床资料

临床资料的详细内容参见附录III。

（七）说明书、标签和包装标识

依据中国器审中心网站公开文本整理

产品使用说明书应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》和相关的国家标准、行业标准的要求。应提供拟申报范围内所有型号的操作/使用说明书和软件说明书，应覆盖所申请的所有组成部分。

三、参考文献

1. 《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》 国家食品药品监督管理局令第 10 号 2004.7.8。

2. 《MRI Accreditation Program Clinical Image Quality 。Guide 》,2008,American college of Radiology.

3. 《Guidance for the Submission Of Premarket Notifications for Magnetic Resonance Diagnostic Devices》,November 1998,FDA。

4. GB 9706.1-2007《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》。

5. GB 9706.15-2008《医用电气设备 第 1-1 部分：安全通用要求 并列标准：医用电气系统安全要求》。

6. YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》。

7. GB/T 16886 《医疗器械生物学评价》。

8. YY 0319-2008 《医用电气设备 第 2-33 部分：医疗诊断用磁共振设备安全专用要求》。

9. YY/T 0482-2010《医用成像磁共振设备主要图像质量参数的测定》。

10. GB 7247.1-2001 《激光产品的安全 第 1 部分：设备分类、要求和用户指南》。

11. General Principles of Software Validation; Final Guidance for Industry and FDA Staff，Document issued on: January 11, 2002。

附录 1 设备描述具体信息

（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，制造商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）

描述名称	部件名称	型号	具体信息	制造商	备注
主磁体			安装的类型（固定、移动或便携式）； 主磁体的材料和类型（超导或永磁）和场强； 匀场方法； 高阶匀场线圈（如适用）； 屏蔽方式（主动或被动）重量、制冷剂类型和蒸发损耗率（如适用）； 磁场时间的稳定性、磁场空间均匀性（同时声明匀场区的大小），裸磁体尺寸、磁体的患者空间几何尺寸以及逸散场的范围（5 高斯线的位置）。		
谱仪			发射及接收通道数，射频频率范围、稳定性，频率精度； 梯度输出信号分辨率； AD 采样率，最大射频发射/接收带宽； 部件安装位置。		
射频系统		（包括放大器）	相位精度； 发射射频放大器最大输出功率及占空比； 接收前置放大器噪声和带宽； 部件安装位置。		
射频线圈			线圈的类型（发射、接收、发射/接收，表面线圈还是容积线圈）； 预期用途（共振核、应用部位）； 线圈设计的描述（例如线性、正交、相位阵列、通道数等）； 线圈设计，包括每个接收单元位置的图解； 电路示意图； 去耦方法；		

依据中国器审中心网站公开文本整理

			线圈材料（若为新材料或腔内线圈应考虑生物相容性能）； 部件安装位置。		
梯度系统			梯度线圈设计的描述，包括图解和尺寸、最大峰值电流（Imax）、最大峰值电压（ Vmax）最大梯度强度/切换率、梯度线性度（何种体积范围内）；屏蔽方式和冷却方式，噪声（扫描室）部件安装位置。		
脉冲序列			序列的类型（例如自旋回波、梯度回波等）； 预期用途（应用部位、具体的疾病或状况）； 对比度特性（例如，T1、T2等）； 脉冲时序示意图； 最大层面数（多层），层面最薄厚度和间隔； 最大采集和显示矩阵尺寸； 最大视野和最小视野，最短TR最短TE。		
门控/触发系统			各种门控触发方法、连接方式、装置及相关部件； 部件安装位置。		
图像处理功能的完整列表			例如多平面重建、最大强度投影等和每个功能的目的的描述。		
患者支撑装置			安装方式（明确是否与系统有电气连接），尺寸、定位精度和最大承重，升降尺寸， 部件安装位置。		
工作站计算机系统			最低要求：显示器尺寸、类型、分辨率或显示矩阵、显示器图像显示最大灰阶 安装位置。		
定位方式			是否为激光定位；部件安装位置。		
其他部件及附件			所有医疗器械部件、附件的列表及安装位置。		
场地信息及工作条件			场地最小(净)空间（扫描室，机房，操作室）； 工作条件：机房和操作室温度，扫描室温度，机房和操作室相对湿度，扫描室相对湿度，大气压力，功率，电源电压，电源频率，专用地线接地电阻； 患者空间 - 尺寸、通风、通讯和照明，紧急挤压球，病人监视器（如适用）。		

附录Ⅱ　产品风险管理要求

一、要求

制造商应提供注册产品的风险管理文档。报告应扼要说明：

（一）在拟注册产品的研制阶段，已对其有关可能的危害及产生的风险进行了估计和评价，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施；

（二）在产品过程测试中部分验证了这些措施的有效性，达到了通用和相应专用标准的要求；

（三）综合剩余风险是可接受的；

（四）已有适当方法获得相关生产和生产后信息。

二、风险管理文档的内容

（一）拟注册产品的风险管理组织。

（二）拟注册产品的组成及预期用途。

（三）拟注册产品与安全性有关的特征的判定

申请人应按照YY/T 0316—2008《医疗器械　风险管理对医疗器械的应用》（以下简称标准）附录C的34条提示，对照拟注册产品的实际情况作针对性的简明描述。

注意：拟注册产品如存在34条提示以外的可能影响安全性的特征，也应作出说明。

（四）对拟注册产品的可能危害、可预见事件序列和危害处境的判定。

申请人应根据自身产品特点，根据标准附录E的提示，对危害、可预见事件序列、危害处境及可导致的损害作出判定。下表所列为医用磁共振成像系统常见危害示例，应关注：

依据中国器审中心网站公开文本整理

序号	危害		可预见事件及事件序列 / 可能的损害	风险评估		
1	能量危害					
	1.1	电能				
	1.1.1	电击	在单一故障状态下，可能发生电击，包括漏电流、雷击、接触触电、高电压和电源不稳定。			
	1.2	热能				
	1.2.1	热能	SAR 可能导致病人体温上升。			
	1.2.2	灼烧	下列原因可能导致 RF 线圈过热、造成灼烧 1） RF 接收线圈电流过高，2）发射期间 RF 接收线圈去耦电路失效，3）错误的 SAR 测量单元或计算软件。			
	1.3	机械力	1) 错误的摆位操作导致RF接收线圈在给病人摆位时掉落，造成作业者或病人的物理伤害; 2)错误的操作导致摆位过程中挤压病人或操作者的手指及肌体，造成物理伤害。			
	1.4	电离辐射	N/A			
	1.5	非电离辐射	RF 场导致灼伤： 1）RF 电流流过病人或附近的闭合导体环路; 2）接收线圈与发射场耦合，大电场产生的局部热区; 3）接收线圈电缆与接头接触不良，有源去耦电路失效。			
	1.6	运动部件	1)病人摆位不当，运动病床挤压病人或操作者的手指或肌体，造成物理伤害。			
	1.7	非预期运动	N/A			
	1.8	悬挂质量	磁体是悬挂质量。如悬挂不稳定可能导致脱落而使患者产生挤压或振动。			
	1.9	病床支撑器械失效	病床不能支撑病人，而使患者受伤。			
	1.10	压力				
	1.10.1	容器破裂	本系统的氦容器是否属于压力容器,一旦破裂是否会造成安全方面的问题,如氦气外泄使环境缺氧。			
		失超通风管路	通风口堵塞引发严重后果，通风系统中氦气泄露，在失超时失超管路破裂。			
	1.10.2	声压	梯度线圈电流受磁场力作用产生噪声使患者感觉不适，生理受损。			
	1.11	振动	N/A			
	1.12	磁场				
	1.12.1	生物效应	MR 设备工作于正常模式。			
	1.12.2	飞镖风险	强磁场作用下铁磁物体伤人。			

	1.12.3	设备和植入体内金属异物	磁力作用下铁磁成分危及人体组织或医疗设备。			
	1.12.4	静磁场影响生命监护设备，门控设备等	不能正常工作甚至损坏。			
	1.12.5	危害设备（如手表、相机）、磁存储介质	磁化，丧失功能甚至损坏，丢失原来存储的信息。			
2	生物危害					
	2.1	生物污染	N/A			
	2.2	生物不兼容性	与病人直接或间接接触的材料，例如接收线圈、床面、床垫可能会造成与病人不兼容。			
	2.3	不正确的配方	N/A			
	2.4	毒性	所有接触到的部件的材料不安全。			
	2.5	变态反应性/	N/A			
	2.6	突变性	N/A			
	2.7	致瘤性	N/A			
	2.8	致畸性	N/A			
	2.9	致癌性	N/A			
	2.10	交叉感染	1) 线圈或床垫直接与不同病人皮肤接触造成交叉感染。 2) 病人遗留的体液（血、尿）可能造成交叉感染。			
	2.11	热源	N/A			
	2.12	不能保持卫生安全性	N/A			
	2.13	降解	N/A			
3	环境危害					
	3.1	电磁场	当系统在医院工作时会对其他设备和环境产生干扰。			
	3.2	对电磁干扰的敏感性	系统结构特点导致对电快速瞬变脉冲干扰敏感，产生干扰图像，不能用于诊断。			
	3.3	电磁干扰的发射	影响系统内部其他设备。			
	3.4	不适当的能量供应	如果能量供给不足，设备将不能工作。			
	3.5.1	不适当地操作冷却剂	维护人员没有穿戴保护装置，直接接触低温物质 灼伤皮肤。			
	3.5.2	低温制冷剂数量过低	导致磁体失超。			
	3.5.3	失超	大气压下瞬间大量氦气涌出造成浓重白雾、窒息的危险、冻结物体的危险。			
		失超气体的排放	在安装时未遵守安装标准，或者失超气体回流至空调系统。			

依据中国器审中心网站公开文本整理

	3.6	储存或运行偏离预定的环境条件	会引起系统性能下降。			
	3.7	意外的机械破坏	病人或操作者的手指可能会被病床夹住。			
	3.8	废件或设备处理所造成的污染	系统包括电池和显示器等。			
4	传递给病人或从病人获取的物质					
	4.1	对比剂	极少数病人对对比剂可能有过敏反应，严重的甚至危及生命。			
5	不正确的能量和物质输出产生的危害					
	5.1	电能	漏电流可能超出限制。			
	5.2	辐射	1) 射频感应电流在人体组织产生功率沉积，能量累积，导致体温上升和热应力； 2) 高的 dB/dt 刺激神经和肌肉细胞，使病人不舒服。			
	5.3	音量	通话系统可能音量过大。			
	5.4	压力	N/A			
	5.5	医疗气体的供应	N/A			
	5.6	麻醉气体的供应	N/A			
6	与设备操作相关的危害					
	6.1	不适当的标志	1）警告标签或手册文档不够完善，导致病人、操作者或调试/服务工程师操作失误而受伤； 2）颜色使用混乱导致操作或判断失误。			
	6.2	不适当的操作说明	没有充分说明使用前的例行检查，致使使用前的检查不充分，图像质量下降。			
	6.3	由非专业人员或未经训练人员操作	非专业人员导致操作错误，对病人身体产生危害。			
	6.4	合理的、可预见的误操作	人机界面误操作。			
	6.5	对副作用缺少警告	1)强磁场可能对装有有源植入物的人员造成伤害； 2)激光定位灯可能对病人或者操作者的眼睛造成伤害。			
	6.6	对于一次性使用设备多次使用的警告	心电门控的电极属于一次使用设备，多次使用可能造成性能下降、交叉感染。			
	6.7	不正确的测量和其他度量学方面的问题	图像质量无法达到要求，可能引起误诊断。			
		图像错误	图像方向，左右方向与上下方向混淆，MR 图像伪影。			
	6.8	与消耗品、附件、其他设备的不兼容性	如果附件和消耗品与系统不兼容可能伤害病人。			

	6.9	锐边或锐尖	外罩损坏，可能产生锐边或锐尖。			
7	不适当、不合适或过于复杂的使用者接口					
	7.1	错误或判断错误	操作者输入错误的扫描参数会影响图像质量。			
	7.2	失误和错误理解提示信息	提示信息过于复杂致使操作者无法理解。			
	7.3	疏忽和出错(精神或身体疲惫)	容易忽略警告信息，导致扫描出错。			
	7.4	违反或不严格执行说明书、程序等	类似事件发生时图像质量将会受到影响。			
	7.5	复杂或混淆的控制系统	N/A			
	7.6	含糊的或不清晰的医疗器械状态	类似事件发生时可能引起误操作。			
	7.7	设置、测量或其他信息的含糊或不清晰的显示	N/A			
	7.8	结果的错误再显示	如果发生将会影响诊断质量。			
	7.9	视觉、听觉或触觉的不充分	N/A			
	7.10	动作控制或实际状态信息显示的图像不清	N/A			
	7.11	与现有设备相比，引起争议的模式或图像	N/A			
8	由功能失效、维护和老化导致的危害					
	8.1	数据转换错误	如果系统硬件和通讯接口（或线缆）失效。			
	8.2	维护规范缺少或不适当，包括维修后功能性检查规范的不适当	服务手册对维护的描述不够清晰。			
	8.3	维护的不适当	没有严格按照服务手册进行维护或维护不充分、 及时，导致设备发生损坏。			
	8.4	对设备的最终寿命缺少足够的认定	设备过了使用寿命，引起性能下降。			
	8.5	电气/机械完整性丧失	导体连接扣分离或磨损,连接扣的塑料部分或锁住部分断裂，会使得系统性能降级。RF 线圈各部件的接口松散或损坏，塑料零件如螺钉、锁扣损坏导致图像质量下降。			
	8.6	不适当的包装(污染、变质或损坏	N/A			

依据中国器审中心网站公开文本整理

		等)				
	8.7	再次使用和/或不适当的再次使用	N/A			
	8.8	由重复使用造成的功能恶化	N/A			
		磁体紧急停止装置	由于网电源失效或电池电量不足导致磁体紧急停止装置在紧急状态下不工作，将产生严重后果。			
9	9.1	漏水造成的危害	梯度线圈、梯度放大器、冷头等设备的水冷系统，因设计、测试不完善造成运行期间漏水，可能危及电子设备，对设备及人员造成伤害。			

（五）明确风险可接收准则。

（六）对所判定的危害确定初始风险控制方案，列出控制措施实施证据清单。

（七）对采取控制措施后的剩余风险进行估计和评价。

（八）风险评审小组全体成员应审核并确认评审结论。

附录Ⅲ 临床资料

一、进行临床试验应考虑的问题：

1. 临床试验的目的在于评价该医疗器械在正常使用条件下是否符合预期安全性和有效性。

2. 临床试验应有针对试验产品设计的临床试验方案（包括：临床试验的目的、背景和内容；临床评价标准；临床试验的风险与受益分析；临床试验人员姓名、职务、职称和任职部门；总体设计，包括研究假设、成功或失败的可能性分析；临床试验持续时间及其确定理由；临床试验例数及其确定理由；选择对象范围、对象数量及选择的理由，必要时设置对照组；临床性能的评价指标、评价方法和统计处理方法；与产品相关的潜在的伤害和风险预测及应当采取的措施；受试者《知情同意书》；各方职责等）。临床试验方案的设计应由厂家、临床专家和统计学家共同完成（例如：由厂家说明需要进行验证的线圈和有无特殊功能，由临床专家负责扫描部位和扫描序列的选择，负责制定具体扫描方案，由统计人员决定需验证的例数等相关统计学问题）。建议统计分析人员全程参与临床试验（包括：方案及 CRF 设计、数据管理、质量控制、统计分析及统计分析报告等）。

2.1 研究设计：磁共振临床验证可以采用单组目标值法。对于单组目标值试验，应在方案设计阶段预先指明目标值。为了保证试验临床数据的完整性和受试者的安全性，建议采用中央注册系统（由申请人自行设计），所有入组的受试者均应纳入最终的统计分析。

2.2 磁共振检查包括但不限于以下禁忌证：

2.2.1 电子植入物：例如：起博器、刺激器、胰岛素泵、耳蜗移植体。

2.2.2 不宜进行磁共振检查的其他置入物和假体、异物、贴片等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.2.3 危重病人带有各种抢救设备者。

2.2.4 其他任何临床认为不应做该试验的人群。

2.3 受试者入选标准：年龄 18 岁以上，具有自主行为能力，排除 2.2 中所述禁忌证的人群。

2.4 受试者排除标准：（受试者只要满足下列任意一项要求，不可入选）

2.4.1 凡有 2.2 所列禁忌证当中任何一项者，均不能参加本试验。

2.4.2 怀孕及有可能怀孕的妇女。

2.4.3 幽闭恐怖症患者。

2.4.4 具有任何需要急救的紧急医疗状况的受试者。

2.4.5 受试者依从性差。

2.4.6 其他临床医生认为应该排除的受试者。

2.5 退出：受试者在试验全过程中可随时退出；试验者认为受试者不适宜继续进行试验可随时退出。

2.6 临床试验线圈、部位及相应位置的选择原则：

所有申报的线圈均应按照申报部位进行验证。每个线圈每个部位的验证例数均应达到统计学要求，不少于 60 例，计算方法见 4.1（除下文中提及的 2.6.2 内容及 2.6.3 中特殊应用内容）。

通常验证的部位可为：头颅、脊柱、体部、四肢关节等。每个部位的验证对象可为单一或多个身体位置。如验证部位为“脊柱”时，可包括颈椎、胸椎、腰椎三个位置。

2.6.1 某一部位含有多个位置时，样本数在各位置间应均衡分布，每个位置不少于 15 例。

举例说明：计划申报验证“脊柱”部位：

如欲将“脊柱”分为“颈椎、胸椎、腰椎”三个位置申报时，上述三个位置的样本例数均不得少于 20 例。

如欲将“脊柱”分为“颈椎、腰椎”两个位置申报时，上述两个位置的样本例数均不得少于30例。

如欲只将“脊柱”的验证位置申报为“颈椎”时，样本例数不得少于60例。

2.6.2 四肢关节部位至少60例，该部位多个线圈时，每个位置验证例数应均衡分布；每个线圈每个位置不少于15例。

举例说明：每个位置使用单个线圈情况下，计划申报验证“四肢关节”部位：

如欲将“四肢关节”分为“腕、肘、肩、膝、踝”关节五个位置申报时，上述五个位置的样本例数均不得少于15例。

如欲将“四肢关节”分为“腕、肘、肩、膝”关节四个位置申报时，上述四个位置的样本例数均不得少于15例。

如欲将“四肢关节”分为“肘、肩、膝”关节三个位置申报时，上述三个位置的样本例数均不得少于20例。

如欲将“四肢关节”分为“肩、膝”关节两个位置申报时，上述两个位置的样本例数均不得少于30例。

如欲只将“四肢关节”的验证位置申报分为“膝”关节时，样本例数不得少于60例。

举例说明：某个位置使用多个线圈情况下，计划申报验证“四肢关节”部位：

如欲将“四肢关节”分为“腕、肘、肩、膝、踝”关节五个位置申报时，其中，膝关节使用两种线圈（膝关节线圈和环形线圈），则每个线圈的样本例数均不得少于15例，膝关节总例数为30例。其余“腕、肘、肩、踝”关节四个位置的样本例数均不得少于15例。

如欲将“四肢关节”分为“肘、 肩、膝”关节三个位置申报时，其中，膝关节使用两种线圈，则每个线圈的样本例数均不得少于15例，膝关

依据中国器审中心网站公开文本整理

节总例数为 30 例。其余“肘、肩”关节两个位置的样本例数均不得少于 20 例。

如欲只将“四肢关节”的验证位置申报分为“膝”关节时，如膝关节使用两种线圈，则每个线圈的样本例数均不得少于 30 例。

2.6.3 预期用途中具有特殊应用（见附录Ⅲ）验证例数不少于 20 例。

2.7 临床验证扫描序列选择：

2.7.1 临床验证序列包括：临床常用基本序列。

2.7.2 临床验证序列的选择原则：每个部位进行验证时需至少包括两种加权图像；至少包括两种扫描方向。

2.7.3 其他：本指导原则不对具体扫描参数进行规定，由进行临床验证的研究人员设定，但需进行详细记录。

3.临床评价指标

3.1 主要评价指标：影像质量的优良率。使用李克特（Likert）5 分量表法对图像评分，5 分：图像质量优秀，可用于诊断，非常满意；4 分：图像质量良好，可用于诊断，满意；3 分：图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般；2 分：图像质量欠佳，影响诊断，欠满意；1 分：图像质量差，不能诊断，不满意。某特定部位影像优良率的定义为：该部位李克特评分为 3～5 分（含 3 分）的受试者占参与该部位评价的全部受试者的比例。

3.2 次要评价指标：

机器使用便捷性；

整机功能及稳定性满意度；

工作站后处理软件使用的便捷性；

与设备相关的不良事件；

所有次要评价指标均应满足临床使用要求。

4. 样本量确定

每一部位的临床试验例数均需符合统计学原则，在符合伦理学的原则下，同一个受试者可以用于多个部位的验证。

4.1 单组目标值法所需样本量

根据临床要求，影像质量的临床诊断优良率不得低于75%（目标值)(考虑到MR的图像受患者配合的影响较大,因此目标值定为75%)，假设试验组影像质量的优良率为90%，则当显著性水平取（双侧）0.05、检验效能80%、考虑10%脱落率，按统计学原则计算得到，试验中每一部位最少需要的受试者数为60例。所对应的样本量计算公式为：

$$n=\frac{\left[\mu_{1-\alpha}\sqrt{p_0(1-p_0)}+\mu_{1-\beta}\sqrt{p_T(1-p_T)}\right]^2}{(p_T-p_0)^2}$$

公式中的p_T对应试验组的预期疗效水平，p_0则对应目标值水平，μ代表标准正态分布对应的分位数，α对应统计检验的一类错误水平，在此取0.025，而β对应检验的二类错误水平，计算时取0.2。

各制造商应根据申报产品影像质量优良率计算样本量，但应符合上述最低例数要求。

5. 临床评价标准［详见下文（二）至（四）内容)］

5.1 影像评估设备要求：应采用临床诊断型显示器，并注明显示器型号与参数，分辨率至少2M，必须符合PACS质量控制要求。

5.2 影像质量的评价标准：图像的总体评价采用李克特（Likert）5分量表法主观评分：5分：图像质量优秀，可用于诊断，非常满意；4分：图像质量良好，可用于诊断，满意；3分：图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般；2分：图像质量欠佳，影响诊断，欠满意；1分：图像质量差，不能诊断，不满意。李克特（Likert）5分量表法评分大于等于3分者为总体评价优良。

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.3 影像质量的评价方法：采用双人盲态评价的方式若两人评价意见不一致时，由各临床试验参加单位主要负责人进行评价。有条件时建议采用由不参与临床试验的第三方进行评价的方法。

6. 后处理功能评估，包括：后处理界面友好性、后处理操作便捷性、图像重建速度、图像清晰度。

7. 对设备整体的评估

7.1 机器使用便捷性评估，包括：受试者摆位的容易度、影像扫描界面的友好性、扫描序列选择和修改的便捷性、影像处理（影像显示、测量等)、话筒的语音通信、影像的存储/传输和管理。

7.2 整机功能及安全性评估，包括：整机系统漏电现象、运行过程中过热部件、接触患者部件松动脱落致工作异常、检查床在正常承重范围内工作异常、急停开关异常或不工作(如果适用)、有无神经刺激及其他。稳定性评估，包括：无法启动机器、自动关机、扫描过程中由于机器的原因出现异常中断、扫描后没有图像且系统无法自行恢复、图像重建缺失及其他。

8. 统计分析报告

统计分析报告应将所有中心的同一部位的数据合并在一起进行统计分析，并在总的统计分析报告中对每一部位进行统计分析描述。

8.1 分析人群的确定

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入最终的统计分析。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。

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。对于全分析集中的脱落病例，其主要研究终点的缺失值的填补方法应在方

案中予以说明，建议采用不同的缺失数据截转方法进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响，如末次数据结转法（Last Observation Carried Forward, LOCF）及最差值法（Worst Scenario Analyses）等。

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。

8.2 分析方法的选择

临床试验数据的分析应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、判定疗效有临床意义的目标值，目标值的确定应有依据。

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目标值进行比较，从而判断受试产品是否满足方案提出的假设。

9. 临床试验实施与管理

9.1 不良事件的监测及应当采取的措施

临床试验实施过程中出现的任何不良事件应如实记录并判断同器械的关系，分析原因。对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时作出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时中止临床试验。

无论是预期还是非预期不良事件，都应如实记录和报告。不良事件应作为结果变量参加临床试验的统计分析。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.2 建议采用基于互联网/电话/传真或其他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。

二、磁共振验证试验常见部位

验证部位例数应遵照正文临床资料2.6进行。详细内容可参照下表：

部位名称	位置说明	其他
头颅	脑、垂体、颅脑MRA（如适用）。	
脊柱	颈椎、胸椎和腰椎。	
体部	胸部、腹部、盆腔。	
四肢关节	腕关节、肘关节、肩关节、膝关节和踝关节等。	
特殊应用	心脏、乳腺动态增强、CEMRA等。	申请人可根据产品特点选择特殊应用进行验证。

三、磁共振常见部位扫描范围及层厚

1.头颅

1.1 颅脑：横轴位应包括全部颅脑；矢状位应从头顶部至第二颈椎（C2）水平。扫描层厚不大于：8mm。

1.2 垂体：应包括全部垂体，扫描层厚不大于：3mm。

1.3 颅脑MRA：应包括颈内动脉虹吸部、大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉、基底动脉及大脑后动脉。扫描层厚不大于：1.5mm。

2.脊柱

2.1 颈椎：矢状面至少包括枕骨大孔至T1椎体，左右范围包括双侧

椎间孔。轴位扫描至少包括 4 个椎间盘。矢状面扫描层厚不大于：4mm。

2.2 胸椎：矢状面至少包括 8 个以上椎体，左右范围包括双侧椎间孔。轴位扫描至少包括 6 个椎间盘。矢状面扫描层厚不大于：4mm。

2.3 腰椎：矢状面至少包括 T12 至 S2 椎体，左右范围包括双侧椎间孔。轴位扫描至少 L3-4、 L4-5 和 L5-S1 椎间盘。矢状面扫描层厚不大于：4mm。

3. 体部

3.1 胸部：目标脏器可为：纵隔、胸廓。轴位扫描范围包括完整目标脏器。扫描层厚不大于：8mm。

3.2 腹部：目标脏器可为：肝脏、胆囊、胰腺、脾脏、肾上腺及双肾。轴位扫描范围包括完整目标脏器。扫描层厚不大于：8mm。

3.3 盆腔： 目标脏器可为：子宫、附件；或前列腺、精囊。轴位扫描范围包括完整目标脏器。扫描层厚不大于：8mm。

4. 四肢关节

4.1 腕关节：应包括腕关节、周围韧带和肌腱。冠状位从桡骨背侧结节（李斯特结节）至掌骨基底掌侧；轴位应包括尺桡关节远端至掌骨基底部。扫描层厚不大于：5mm。

4.2 肘关节：应包括肘关节及周围软组织。至少包括从肱骨上髁到桡骨结节下缘。扫描层厚不大于：5mm。

4.3 肩关节：冠状位推荐平行于冈上肌肌腱，至少包括从小圆肌到喙突前缘；轴位至少包括肩峰上缘到盂肱关节下缘；矢状位平行于盂肱关节窝的关节面，至少包括从肩胛颈到肱骨头外缘。扫描层厚不大于：5mm。

4.4 膝关节：应包括整个膝关节，从髌骨上方到胫骨结节。扫描层厚不大于：5mm。

4.5 踝关节：应包括整个踝关节，从胫骨下端至跟骨下缘。扫描层

依据中国器审中心网站公开文本整理

厚不大于：5mm。

5. 特殊应用

5.1 心脏：扫描范围应包括整个心脏，至少有左室短轴、四腔心两个方位。左室短轴从心尖至心底不少于 4 层；四腔心至少 4 层。扫描层厚不大于：8mm。

5.2 CEMRA：目标脏器为血管，需注射钆类对比剂。扫描层厚不大于：1.5mm。

5.3 乳腺：应包括双侧乳腺，需注射钆类对比剂。推荐使用轴位及矢状位扫描。扫描层厚不大于：5mm。

5.4 其他：申请人可根据产品特点进行验证，验证方案应遵循当时临床通用扫描方案和图像质量评价标准。

四、临床评价标准

1. 影像质量评估等级分为

5 分：图像质量优秀，可用于诊断，非常满意；

4 分：图像质量良好，可用于诊断，满意；

3 分：图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般；

2 分：图像质量欠佳，影响诊断，欠满意；

1 分：图像质量差，不能诊断，不满意。

评分大于等于 3 分者为总体评价优良。

2.各部位影像评估标准（可根据设备的预期用途选择）

部位	整体评分	图像质量评价标准（需同时满足所有要求）
头颅	5 分（图像质量优秀，可用于诊断，非常满意）	图像信号均匀； 大脑半球灰白质、脑脊液、颅骨及周围软组织对比很好； 未见伪影； 脑实质、脑室、脑沟、垂体显示清楚，颈内动脉虹吸部、大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉、基底动脉、大脑后动脉及一级分支显示非常清晰； 可用于诊断。

	4 分（图像质量良好，可用于诊断，满意）	图像信号均匀； 大脑半球灰白质、脑脊液、颅骨及周围软组织对比良好； 未见伪影； 脑实质、脑室、脑沟、垂体显示清楚，颈内动脉虹吸部、大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉、基底动脉、大脑后动脉及一级分支显示清晰； 可用于诊断。
	3 分（图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般）	图像信号均匀性可； 大脑半球灰白质、脑脊液、颅骨及周围软组织对比可； 可见轻度伪影； 脑实质、脑室、脑沟、垂体显示清楚，颈内动脉虹吸部、大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉、基底动脉、大脑后动脉显示清晰； 不影响诊断。
	2 分（图像质量欠佳，影响诊断，欠满意）	图像信号均匀性略差； 大脑半球灰白质、脑脊液、颅骨及周围软组织对比略差； 可见伪影； 脑实质、脑室、脑沟、垂体显示欠清，颈内动脉虹吸部、大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉、基底动脉、大脑后动脉显示欠清； 影响诊断。
	1 分（图像质量差，不能诊断，不满意）	图像信号均匀性差； 大脑半球灰白质、脑脊液、颅骨及周围软组织对比差； 可见明显伪影； 脑实质、脑室、脑沟、垂体显示不清，颈内动脉虹吸部、大脑中动脉、大脑前动脉、椎动脉、基底动脉、大脑后动脉显示不清； 不能诊断。
脊柱	5 分（图像质量优秀，可用于诊断，非常满意）	图像信号均匀； 脊柱椎体及附件骨质、椎间盘、硬膜囊内脑脊液及脊髓、神经根、周围软组织对比很好； 未见伪影； 椎体、间盘、椎管内结构、椎旁软组织显示清楚； 可用于诊断。

依据中国器审中心网站公开文本整理

	4 分（图像质量良好，可用于诊断，满意）	图像信号均匀； 脊柱椎体及附件骨质、椎间盘、硬膜囊内脑脊液及脊髓、神经根、周围软组织对比良好； 未见伪影； 椎体、间盘、椎管内结构、椎旁软组织显示清楚； 可用于诊断。
	3 分（图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般）	图像信号均匀性可； 脊柱椎体及附件骨质、椎间盘、硬膜囊内脑脊液及脊髓、神经根、周围软组织对比可； 可见轻度伪影； 椎体、间盘、椎管内结构、椎旁软组织显示清楚； 不影响诊断。
	2 分（图像质量欠佳，影响诊断，欠满意）	图像信号均匀性略差； 脊柱椎体及附件骨质、椎间盘、硬膜囊内脑脊液及脊髓、神经根、周围软组织对比略差； 可见伪影； 椎体、间盘、椎管内结构、椎旁软组织显示欠清； 影响诊断。
	1 分（图像质量差，不能诊断，不满意）	图像信号均匀性差； 脊柱椎体及附件骨质、椎间盘、硬膜囊内脑脊液及脊髓、神经根、周围软组织对比差； 可见明显伪影； 椎体、间盘、椎管内结构、椎旁软组织显示不清； 不能诊断。
体部	5 分（图像质量优秀，可用于诊断，非常满意）	图像信号均匀； 胸部、腹部和盆腔实质脏器、管腔内液体、软组织对比很好； 未见伪影； 目标器官显示清楚； 可用于诊断。
	4 分（图像质量良好，可用于诊断，满意）	图像信号均匀； 胸部、腹部和盆腔实质脏器、管腔内液体、软组织对比良好； 未见伪影； 目标器官显示清楚； 可用于诊断。

	3 分（图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般）	图像信号均匀性可； 胸部、腹部和盆腔实质脏器、管腔内液体、软组织对比可； 可见轻度伪影； 目标器官显示清楚； 不影响诊断。
	2 分（图像质量欠佳，影响诊断，欠满意）	图像信号均匀性略差； 胸部、腹部和盆腔实质脏器、管腔内液体、软组织对比略差； 可见伪影； 目标器官显示欠清； 影响诊断。
	1 分（图像质量差，不能诊断，不满意）	图像信号均匀性差； 胸部、腹部和盆腔实质脏器、管腔内液体、软组织对比差； 可见明显伪影； 目标器官显示不清； 不能诊断。
四肢关节	5 分（图像质量优秀，可用于诊断，非常满意）	图像信号均匀； 关节骨质、软骨、韧带、肌肉及软组织对比很好； 未见伪影； 关节骨质、关节软骨、周围软组织显示清楚； 可用于诊断。
	4 分（图像质量良好，可用于诊断，满意）	图像信号均匀； 关节骨质、软骨、韧带、肌肉及软组织对比良好； 未见伪影； 关节骨质、关节软骨、周围软组织显示清楚； 可用于诊断。
	3 分（图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般）	图像信号均匀性可； 关节骨质、软骨、韧带、肌肉及软组织对比可； 可见轻度伪影； 关节骨质、关节软骨、周围软组织显示清楚； 不影响诊断。
	2 分（图像质量欠佳，影响诊断，欠满意）	图像信号均匀性略差； 关节骨质、软骨、韧带、肌肉及软组织对比略差； 可见伪影； 关节骨质、关节软骨、周围软组织显示尚可； 影响诊断。

依据中国器审中心网站公开文本整理

	1 分（图像质量差，不能诊断，不满意）	图像信号均匀性差； 关节骨质、软骨、韧带、肌肉及软组织对比差； 可见明显伪影； 关节骨质、关节软骨、周围软组织显示不清； 不能诊断。
心脏大血管	5 分（图像质量优秀，可用于诊断，非常满意）	图像信号均匀性好； 血液、心肌、大血管及周围软组织对比很好； 未见伪影； 心肌、房室腔、心包、大血管结构显示清楚； 可用于诊断。
	4 分（图像质量良好，可用于诊断，满意）	图像信号均匀性好； 血液、心肌、大血管及周围软组织对比良好； 未见伪影； 心肌、房室腔、心包、大血管结构显示清楚； 可用于诊断。
	3 分（图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般）	图像信号均匀性可； 血液、心肌、大血管及周围软组织对比可； 可见轻度伪影； 心肌、房室腔、心包、大血管结构显示清楚； 不影响诊断。
	2 分（图像质量欠佳，影响诊断，欠满意）	图像信号均匀性略差； 血液、心肌、大血管及周围软组织对比略差； 可见伪影； 心肌、房室腔、心包、大血管结构尚可分辨； 影响诊断。
	1 分（图像质量差，不能诊断，不满意）	图像信号均匀性差； 血液、心肌、大血管及周围软组织对比差； 可见明显伪影； 心肌、房室腔、心包、大血管结构显示不清； 不能诊断。
乳腺	5 分（图像质量优秀，可用于诊断，非常满意）	图像信号均匀； 乳腺腺体、脂肪及软组织对比很好； 未见伪影； 乳腺腺体及周围软组织显示清楚； 可用于诊断。

	4 分（图像质量良好，可用于诊断，满意）	图像信号均匀； 乳腺腺体、脂肪及软组织对比良好； 未见伪影； 乳腺腺体及周围软组织显示清楚； 可用于诊断。
	3 分（图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般）	图像信号均匀性可； 乳腺腺体、脂肪及软组织对比可； 可见轻度伪影； 乳腺腺体及周围软组织显示清楚； 不影响诊断。
	2 分（图像质量欠佳，影响诊断，欠满意）	图像信号均匀性略差； 乳腺腺体、脂肪及软组织对比略差； 可见伪影； 乳腺腺体及周围软组织尚可分辨； 影响诊断。
	1 分（图像质量差，不能诊断，不满意）	图像信号均匀性差； 乳腺腺体、脂肪及软组织对比差；可见明显伪影；乳腺腺体及周围软组织显示不清； 不能诊断。
其他	5 分（图像质量优秀，可用于诊断，非常满意）	图像信号非常均匀； 组织间对比很好； 未见伪影； 常见器官显示清楚； 可用于诊断。
	4 分（图像质量良好，可用于诊断，满意）	图像信号均匀； 组织间对比良好； 未见伪影； 常见器官显示清楚； 可用于诊断。
	3 分（图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般）	图像信号略不均匀； 组织间对比可； 可见轻度伪影； 常见器官显示尚清楚； 不影响诊断。
	2 分（图像质量欠佳，影响诊断，欠满意）	图像信号不均匀； 组织间对比略差； 可见伪影； 常见器官显示欠清；影响诊断。

依据中国器审中心网站公开文本整理

	1 分（图像质量差，不能诊断，不满意）	图像信号均匀性差； 组织间对比差； 可见明显伪影； 常见器官显示不清，无法诊断。

医用磁共振成像系统注册技术审查指导原则编制说明

一、编写目的和依据

医用磁共振成像系统为大型影像类产品，为保证对产品安全有效性的全面把握，指导生产企业研究开发磁共振成像系统、产品注册资料申报撰写和技术审评，提高审评效率，国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心总结技术审评实践，参考国内外相关产品的生产研发进展，结合我国国情及现有的技术标准，编写了本指导原则。

二、编写内容

（一）本指导原则适用范围为磁场强度不大于3T的医用磁共振成像系统，更大场强的磁共振系统及磁共振波谱等其他方面的内容及资料要求并未包含在本指导原则之中。

（二）产品的技术资料部分，旨在以统一的、总结或概括的形式，给审评人员提供足够详细的信息以履行他们的职责。

（三）磁共振成像系统软件相关要求可参照国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心对医用软件的通用要求。

（四）本指导原则中包含了临床试验方法的实例，总局医疗器械技术审评中心认为通过这些方法可以为上市申请提供科学有效的支持性证据，但不应看作是硬性要求。制造商可建立自己的假设，计算样本量，并应当说明其合理性。

三、编写单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 5

金属接骨板内固定系统产品注册技术审查指导原则

一、前言

金属接骨板内固定系统作为骨科植入性医疗器械，是治疗骨折的主要手段之一，其安全性和有效性直接影响骨折的治疗效果。本指导原则旨在为申请人/生产企业进行金属接骨板内固定系统的注册申报提供技术指导，同时也为食品药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则系对金属接骨板内固定系统注册申报资料的一般要求，申请人/生产企业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。

本指导原则是对申请人/生产企业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他方法，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。

二、适用范围

本指导原则涵盖的金属接骨板内固定系统适用于四肢骨（包括

依据中国器审中心网站公开文本整理

上肢带骨：锁骨、肩胛骨，自由上肢骨：肱骨、桡骨、尺骨、腕骨、掌骨、指骨，下肢带骨：髋骨、坐骨、耻骨；自由下肢骨：股骨、髌骨、胫骨、腓骨、跗骨、跖骨、趾骨）骨折内固定；由非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉、锁定金属接骨板、锁定金属接骨螺钉和空心螺钉组成；由外科植入物用金属材料制成，包括纯钛、Ti6Al4V 钛合金、TC4 钛合金、TC4ELI 钛合金、Ti6Al7Nb 钛合金、00Cr18Ni14Mo3 不锈钢、00Cr18Ni15Mo3N 不锈钢、高氮不锈钢、锻造钴铬钼合金。本指导原则不适用特殊设计及创新设计的产品。

三、基本要求

（一）注册单元的划分

金属接骨板内固定系统可按照实现某种临床预期用途的产品组合划分注册单元，亦可以组件作为注册单元进行申报：

1.若按照实现某种临床预期用途的产品组合进行申报，金属接骨板内固定系统包括如下注册单元：

（1）直型非锁定金属接骨板系统：由直型非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉组成。

（2）解剖型非锁定金属接骨板系统：由解剖型非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉组成。

（3）角度型非锁定金属接骨板系统：由非锁定金属角度固定器、非锁定金属接骨螺钉组成。

（4）锁定型金属接骨板系统：一般由锁定金属接骨板、锁定金属接骨螺钉组成。若锁定金属接骨板包含非锁定螺钉孔型设计，该系统亦可包括与锁定金属接骨板的非锁定螺钉孔配合使用的非锁定金属接骨螺钉。锁定金属接骨螺钉包含一体式和组合式两种结构。

注：上述条款中非锁定金属接骨螺钉包括与金属接骨板配合使用的深螺纹螺钉、浅螺纹螺钉、实心螺钉、空心螺钉等，锁定金属接骨螺钉包括实心螺钉、空心螺钉、杆状螺钉、螺塞等型式。

2.若以组件为注册单元进行申报，金属接骨板内固定系统主要包括如下注册单元：

（1）直型非锁定金属接骨板；

（2）解剖型非锁定金属接骨板；

（3）非锁定金属角度固定器；

（4）锁定金属接骨板；

（5）非锁定金属接骨螺钉：

（6）锁定金属接骨螺钉；

（7）空心螺钉。

（二）产品的技术资料

1.提供产品的基本信息，包括：

（1）产品各型号、各组件、各关键部位（如接骨板的各种孔型、接骨螺钉的头部及螺纹部分等）的结构图。

（2）产品各组件的材料牌号及其符合的国家标准、行业标准、国际标准，材料牌号的描述应与其符合的标准一致。进口产品的材料牌号及符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书批准的范围。

（3）接骨板螺钉孔孔径的具体标称值及公差，接骨板长度、宽度、厚度、角度的具体标称值，接骨板螺钉孔的孔数。

（4）接骨螺钉直径的具体标称值及公差和长度的具体标称值。

（5）各型号产品的具体适用部位（如股骨近端、胫骨平台、股

依据中国器审中心网站公开文本整理

骨干等)。

2.提供产品各型号规格的划分原则。

3.对于改进型产品，应在设计原理、结构型式、特征尺寸、力学性能和预期用途等方面与中国境内已上市同类产品进行对比，以证明其具有相同的安全有效性。

4.提供产品力学性能确定依据的研究资料，如金属接骨板弯曲强度和等效弯曲刚度；金属接骨螺钉最大扭矩和最大断裂扭转角；金属角度固定器压弯性能(压弯刚度和压弯强度)、侧板弯曲性能(弯曲刚度、弯曲强度和等效弯曲刚度)、角度固定器及侧板弯曲疲劳性能等确定依据的研究资料。

5.明确产品从人体取出期限及其确定依据。

6.关于产品生产工艺和过程控制：

（1）详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。

（2）明确特殊过程和关键工艺，提供特殊过程的确认资料以及关键工艺的验证资料。如阳极氧化工艺验证资料中，对于经着色阳极氧化处理的产品，可通过表面元素分析法验证其氧化层未引入与基体材料不一致的新元素；对于经微弧阳极氧化处理的产品，可通过表面元素分析法验证其氧化层元素组成，应对引入的新元素提供质量控制要求；应通过适当的生物学试验方法（至少包括细胞毒性）来评估该工艺下产品的生物安全性。

（3）明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。

（4)明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂(如切削液、抛光剂等）的质量控制标准。

7.灭菌产品应参照《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》提供产品货架寿命的验证资料。鉴于本指导原则涵盖的产品为金属材料产品，仅要求对包装系统的性能稳定性进行验证。对于不同包装、不同灭菌方式的产品应分别提供验证资料。

8.明确非灭菌产品推荐采用的灭菌方法并提供确定依据。

9.对于经辐照灭菌的产品，明确辐照剂量并提供确定依据；对于经环氧乙烷灭菌的产品，提供关键工艺参数的确定依据。

（三）产品的风险管理资料

根据YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，充分识别金属接骨板内固定系统的设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征,从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、因功能失效、老化及存储不当引起的危害等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。

提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的，已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。

风险管理报告应包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，至少应包括产品安全特征清单、产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列（即危害成因分析））、危害处境和可能发生的损害之间的关系、风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

风险管理报告可参照附录《金属接骨板内固定系统产品风险管

依据中国器审中心网站公开文本整理

理资料要求》进行编制。

（四）注册产品标准

注册产品标准应符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上，生产企业应根据产品的特点，制定保证产品安全、有效、质量可控的技术要求。注册产品标准中试验方法应依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或应经过验证。

1.相关国家标准、行业标准、国际标准举例

YY 0340 外科植入物 基本原则；

YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求；

YY 0341 骨结合用无源外科金属植入物通用技术条件；

YY 0017 骨接合植入物 金属接骨板；

YY 0018 骨接合植入物 金属接骨螺钉；

YY/T 0856 骨接合植入物 金属角度固定器；

GB/T 13810 外科植入物用钛及钛合金加工材；

GB 4234 外科植入物用不锈钢；

ISO 5832-1 外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻造不锈钢；

ISO 5832-2 外科植入物 金属材料 第 2 部分：纯钛；

ISO 5832-3 外科植入物 金属材料 第 3 部分：钛-6 铝-4 钒合金加工材 ；

ISO 5832-11 外科植入物-金属材料-第 11 部分：钛-6 铝-7 铌合金加工材

ISO 5832-12 外科植入物-金属材料-第 12 部分：锻造钴-铬-钼合金；

GB/T 14233.2 医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：

生物学试验方法

2.产品相关信息

（1）明示产品的组成、各组成部分的材料牌号及符合的国家标准、行业标准、国际标准。

（2）提供各型号产品的结构图并标识特征参数。

（3）提供接骨板螺钉孔孔径的具体标称值及公差、接骨板长度、宽度、厚度、角度的具体标称值、接骨板螺钉孔的孔数；以及接骨螺钉直径的具体标称值和公差、接骨螺钉长度的具体标称值。

（4）提供接骨板孔型的俯视图和剖面图、接骨螺钉头部和螺纹部分的剖面图并标识重要部位尺寸。

3.技术要求

（1）产品的化学成分和显微组织。

（2）不锈钢产品的耐腐蚀性能。

（3）产品的表面质量，包括外观、表面缺陷和表面粗糙度。

（4）产品重要部位尺寸和公差：接骨螺钉顶径和底径，接骨板螺钉孔的孔径。

（5）产品的力学性能，如：

①硬度。

②金属接骨板弯曲强度和等效弯曲刚度。

对于符合 YY/T 0342《外科植入物 接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》规定的金属接骨板，即接骨板的直型部分长度≥50mm、螺钉孔的孔距≥10mm、螺钉孔的孔数≥4，当接骨板螺钉孔的孔数为 4 或 5 孔时，最外孔距离接骨板边缘的距离≥10 mm，横截面弯曲的接骨板距中心平面的偏离量不超过接骨板宽度的 1/6 时，应规定其弯

依据中国器审中心网站公开文本整理

曲强度和等效弯曲刚度。对于不符合 YY/T 0342 标准规定的金属接骨板，应在注册产品标准中明示接骨板直型部分的长度、螺钉孔的孔距、螺钉孔的孔数，当接骨板为 4 或 5 孔时，明示最外孔距离接骨板边缘的距离，横截面弯曲的接骨板距中心平面的偏离量。

③金属接骨螺钉最大扭矩和最大断裂扭转角。

对于不同材料、不同螺纹型式、不同标称直径、不同头部型式（如球形、锥形、锁定型等）螺钉的最大扭矩和最大断裂扭转角应分别规定。

④金属角度固定器压弯性能（压弯刚度和压弯强度）、侧板弯曲性能（弯曲刚度、弯曲强度和等效弯曲刚度）、角度固定器及侧板弯曲疲劳性能。

（6）锁定型金属接骨板系统中锁定接骨板与锁定接骨螺钉的配合性能。

（7）灭菌产品的无菌性能。

（五）产品的注册检验

典型性产品的选择：在不同材料牌号产品应分别进行注册检验的前提下，在同一注册单元内：

（1）接骨板及接骨螺钉应分别进行注册检验；

（2）锁定接骨螺钉与非锁定接骨螺钉应分别进行注册检验；

（3）深螺纹螺钉、浅螺纹螺钉应分别进行注册检验；

（4）实心螺钉和空心螺钉应分别进行注册检验。

（六）产品的临床试验资料

1.临床试验评价指标及判定标准

除受试产品本身的性能外，金属接骨板内固定系统的临床疗效

受多种因素影响，如损伤严重程度、手术操作技术、术后功能锻炼等。因此，该类产品的疗效指标考察骨折的愈合情况，可不考察骨折累及部位的功能评分（如关节活动度、肌力等）和骨密度等指标。

（1）主要评价指标以“产品有效率”为主要评价指标，将“产品有效”定义为同时满足以下要求（a）骨折愈合评价标准：局部无压痛及纵向叩击痛，局部无异常活动；术后24周骨折部位正侧位X线片上骨折间隙模糊或消失，或者正侧位X线片上可见连续性骨痂越过骨折线；（b）术后24周受试产品无变形或断裂。

（2）次要评价指标

有效性指标：（a）手术复位内固定后骨折愈合时间；（b）手术医生对产品术中操作性能的评价；

安全性指标：随访期间应观察接骨板、接骨螺钉的变形、断裂、松动，以及骨折不愈合、延迟愈合等不良事件的发生情况。

2.临床试验设计类型

鉴于该类产品在实际临床应用中表现良好，且在研发及生产过程中没有发生本质改变,仅在结构设计、表面处理等方面进行改进或仅仅进行仿制，可在临床试验设计中应用单组目标值法，即临床试验不设立对照组。

3.临床试验持续时间与随访时间点

临床试验的持续时间取决于所有安全性和有效性数据的获得，应随访至骨折的临床愈合，至少为6个月。应在术后7天内、6周、12周、24周进行临床随访评估。

4.样本量的估算

申请人/生产企业应提供样本量足以评价该类产品安全性和有

依据中国器审中心网站公开文本整理

效性的统计学依据，包括以下内容：同类产品临床认可的主要评价指标的目标值、受试产品主要评价指标的预期疗效、Ⅰ型误差α、Ⅱ型误差β；所用到的样本量计算公式；失访率的合理估计；使用的统计软件；引用的参考文献等。例如：行业认可的该类产品有效率的目标值为80%，当双侧α取0.05，β取0.2，按照经典的统计学公式，若申报产品术后6个月的预期有效率假设为95%，纳入临床试验的受试者病例数至少为42例，假设20%的失访率，则受试者病例数至少为53例；若申报产品术后六个月的预期有效率假设为90%，纳入临床试验的受试者病例数至少为108例，假设20%的失访率，则受试者病例数至少为135例。

5.人口统计学和基线特征

（1）人口统计学资料：如性别、年龄、民族、身高、体重等；

（2）临床疗效相关的基线数据：考虑因素包括疾病的阶段和程度、临床分类、疾病亚组，如骨折原因、骨折后至手术时间、骨折的临床症状观察和局部体征检查、骨折部位正侧位X线检查，软组织损伤类型（开放性/闭合性）、AO分型（组、亚组、限定）等；

（3）既往病史：是否有骨质疏松、营养不良(钙、磷、蛋白质、铁等)、贫血、激素缺乏(生长激素、甲状旁腺素等)、放射治疗、吸烟、嗜酒、手术史、糖尿病史等。

6.病例选择

通过入排标准确定临床试验的目标人群，需同时兼顾目标人群的同质性及代表性。

（1）入选标准的考虑因素

如年龄；性别；软组织损伤情况；受伤原因；骨折的AO分型；

自愿参加临床验证并签署知情同意书等。

（2）排除标准的考虑因素

如骨髓炎；病理性骨折；骨折伴有严重的软组织损伤；骨折合并血管损伤；骨折合并骨筋膜室综合征；严重骨缺损；严重多发伤；研究者通过病史与骨折部位 X 线片判断存在骨质疏松；全身系统性疾病；使用化疗药物；接受放射治疗；系统性使用皮质类固醇激素；使用生长因子；长期使用镇静催眠药（连续使用 3 个月以上）；长期使用非甾体类消炎药（连续使用 3 个月以上）；一年内有酗酒；不能保证在骨折愈合期间戒烟；药物滥用；研究者判断不适合入选的其他情况（如：代谢性骨病、小儿麻痹后遗症等）等。

（3）不同部位骨折病例的纳入比例

对于直型非锁定金属接骨板系统、解剖型非锁定金属接骨板系统、角度型非锁定金属接骨板系统临床试验单元，建议下肢骨折病例的比例不低于 50%。

对于锁定型金属接骨板系统临床试验单元，建议使用直型、解剖型、角度型接骨板系统的病例各占一定比例，最少病例比例不低于 10%，同时下肢骨折病例的比例不低于 50%。

7.统计方法

数据分析时应考虑数据的完整性。所有签署知情同意书并使用了受试产品的受试者必须纳入最终的统计分析。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据，并在研究方案中预先说明。

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、符合方案集和安全集，研究方案中应明确各分析集的定义。全分析集中脱落病例主要评价指标缺失值的填补方法（如最差值法等）应

依据中国器审中心网站公开文本整理

在方案中予以说明，并进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。主要评价指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；安全性指标的分析应基于安全集。

应在方案中预先写明具体的统计分析方法、统计分析软件及版本。

计算主要评价指标的95%置信区间。当受试产品主要评价指标的95%置信区间下限大于目标值，认为该临床验证成功，即受试产品达到行业认可的目标。

对于同一患者存在两处骨折的情况，应对试验结果进行灵敏度分析，即分别对病例（可以随机选择一处骨折，或选择两处骨折中疗效较差者）及例次（所有植入物）进行统计分析。

对验证期间发生的所有有害事件的种类、严重程度、发生频率及与验证产品的关系应列表描述。

（七）产品质量跟踪报告

参照《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》中对产品质量跟踪报告的要求提交相关资料。

（八）产品说明书、标签和包装标识

1.说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）要求，还应符合相关国家标准、行业标准的要求。

2.产品临床适用范围/适应证、禁忌症、注意事项应与临床试验所验证的范围一致。

3.产品有效期、从人体取出的期限、采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌方法等信息应与产品技术报告所述一致。

四、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第276号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

3.《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

4.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

5.YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

6.YY/T 0342《外科植入物 接骨板弯曲强度和刚度的测定》

7.《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号文）

8.《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》（食药监办械函〔2011〕116号文）

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录：金属接骨板内固定系统产品风险管理资料要求

一、总体要求

应提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告。风险管理报告应由生产企业的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

风险管理报告应说明：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有恰当的方法获得与产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。风险管理报告还应说明：在产品研发初期阶段形成的风险管理计划；已识别了产品有关的可能危害，并对危害产生的风险进行了估计和评价；在降低风险的控制措施方面，考虑了相关标准，并有针对性地实施了技术和管理方面的措施；通过产品的性能测试、生产工艺的确认及验证、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性进行验证；对产品的安全性作出承诺。

二、风险管理报告内容

（一）职责权限

应明确参与风险管理活动的成员，包括风险分析人员、风险评价人员、风险控制措施制定人员及验证人员、风险管理过程评审人员以及风险管理报告的编制及审批人员，列出其姓名、职务及责任范围。上述人员应具有与风险管理任务相适应的知识和经验。

（二）产品描述

1. 通过结构图、列表和文字描述等形式表征产品的型号规格、组件、关键部位结构及尺寸；

2. 明示各组件的材料牌号；

3.各型号产品的具体适用部位（如股骨近端、胫骨平台、股骨干等）；

4.生产工艺流程；

5.适用的国家标准、行业标准、国际标准。

（三）产品的安全特征判定

应按照YY/T0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录C提示的问题，按照实际情况对产品的安全特征作出描述；产品如存在附录C以外的可能影响安全特征的情况，也应作出说明。最终形成《产品安全特征清单》。

（四）产品的可能危害判定

应在《产品安全特征清单》的基础上，系统判定产品在正常和故障两种条件下的可预见危害。并对危害的成因及后果进行分析，即说明危害、可预见事件序列、危害处境和可能发生的损害之间的关系。形成一份产品可预见的危害及危害分析清单。

（五）对危害清单中危害处境下的风险进行风险估计和风险评价

应明确风险可接受准则，并对危害发生的概率和危害的严重程度予以明确定义。在确定风险可接受准则时，应充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。生产企业应依据风险可接受准则对危害清单中每一危害处境下的风险进行风险估计和风险评价。

（六）降低风险的控制措施

应对经风险评价后不可接受的、或可进一步降低的风险实施控制措施。在制定控制措施方案时，应充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。应确保降低风险的控制措施在研发初期得到有效输入，并应对措施的有效性实施验证。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（七）应对采取控制措施后的剩余风险以及是否引发新的风险进行评价

上述风险评价结果、降低风险的控制措施、控制措施的验证、剩余风险评价等信息记入《风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表》中。

（八）结论

应对综合剩余风险是否可接受作出结论，并对已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息进行阐述并作出承诺。

附件 4

血液透析浓缩物产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则系对血液透析浓缩物产品注册申报资料的一般要求，旨在提高注册申报资料质量及技术审评效率。申请人/生产企业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。申请人/生产企业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。

本指导原则是对申请人/生产企业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他方法，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。

本指导原则是该类产品注册申报资料一般性要求，注册申报资料可依据产品自身特点有所侧重。

二、适用范围

本指导原则适用于血液透析或血液透析滤过用透析浓缩物，浓缩物的提供状态可以是液体或干粉，不适用于非血液透析原理的产品，如腹膜透析产品。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、注册申报资料要求

（一）产品技术报告

应系统地论述申报产品的研究、设计、开发过程。提供申报产品用途、技术特征、设计、工艺方案及稳定性验证、安全性评价、标准的制订依据等技术资料。

应注意如下内容：

1.申报产品配方、配方依据及其适用范围，同类产品国内外研究及应用现状。

2.所有组方的化学原料应符合《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)或国家药品标准的相应要求，化学原料应当实施全项目批检验，提供每一种化学原料的自检报告。化学原料应具有固定供货渠道以保证产品质量，提供化学原料上市证明文件及供方资质证书。

3.阐述产品生产工艺过程、关键工艺点及其可靠性论证，提供工艺稳定性研究资料。产品加工过程中的质量控制标准及其制定依据。应给出每种组分含量标准和依据、检测方法。

4.提交浓缩物包装及微生物控制方法的选择依据。无菌浓缩物，灭菌过程应经过确认并进行常规控制，并开展以下的确认：产品与灭菌过程的适应性；包装与灭菌过程的适应性。

5.酸性或醋酸盐浓缩液应当经过1.2 μm（或更精细的）的过滤器过滤，碳酸氢盐浓缩液应当经过0.45 μm（或更精细的）的过滤器过滤。提供过滤膜的规格型号，过滤工艺记录等资料。干粉溶解形成浓缩液，经过1.2μm /0.45μm或更精细的过滤器过滤，比较过滤前后微粒指标。

6.直接接触浓缩物的包装容器技术要求，建议参考《直接接触药品的包装材料和容器标准》提供注册或证明文件，还应包括：

包装材料的配方信息。包装容器的质量标准，包括符合国家标准的证明文件、企业接收包装容器的验收标准。包装容器的全性能检验报告。

如使用新型包装材料可以参考药品审评中心发布的《化学药品注射剂与塑料包装的相容性技术指导原则》、YBB 0014-2002《药品包装材料与药物相容性试验指导原则》中规定选择合适项目进行验证，提供药物相容性试验研究数据。

7.针对在线使用B干粉（成分为碳酸氢钠，以下简称B干粉），除上述文件外，还应根据临床适用机型、使用方式和最长使用时间，建议提供申报包装型式B干粉、至少四个时间点（透析开始时、临床使用时间三等分点、透析结束时）与A液配和形成透析液的溶解度研究资料，以注册标准中除装量和透析用水外其他项目为检测指标。

8.浓缩物稳定性验证建议参考《中国药典（2010版）》中《原料药与药物制剂稳定性试验指导原则》中药物制剂的要求提交验证资料。包括所有型号和装量产品，应在实际储运包装状况下，考核温度、湿度、时间对浓缩物稳定性的影响。观察项目应包括注册产品标准中条款和化学污染物分析。

按照注册标准中项目要求，给出浓缩物在不同考核时间段内、不同温度、不同湿度下溶质浓度、不溶性微粒、微生物限度（或无菌）、内毒素等项目的检验结果。干粉应增加溶解时间比较结果。B干粉产品还应提供前述至少四个时间点溶解度指标的检测结果。化

依据中国器审中心网站公开文本整理

学污染物分析建议参考 YY 0572《血液透析和相关治疗用水》中检测指标项目，组方原料中已经包含的化学离子无须检测。应提交实时稳定性验证报告，并根据该结果确定产品有效期。

（二）产品的风险管理报告

生产企业应按照 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，对能量危害、生物学危害、环境危害、有关使用的危害和由功能失效、维护不周及老化引起的危害等进行分析并提供相应的防范措施、剩余风险评价等。如生产 B 干粉产品，应提供针对 B 干粉产品的《安全风险分析报告》。

风险分析报告内容应完整，至少包括：①风险管理过程；②管理体系与相关人员素质；③安全风险分析：产品设计、开发，材料的选择与使用，产品制造过程，保管与运输，使用过程，风险的最大危害与分析等；④风险的评估：危险的严重水平、风险可接受性等相关内容。

应考虑预期接触、接触部件和设备的兼容性、透析交换物质、临床处理类型和方式、微生物、内毒素等生物学危害、化学物质和残留物危害，生产环境危害、配制使用环境的危害、与透析机联合使用可能出现的功能失效、维护不周等危害，在危害识别的基础上，进行全面分析并阐述相应的防范措施。特别关注如下几个方面：

1.潜在的生物学危险：微生物产生的毒副作用，应考虑一旦设备在透析时发生故障，能够有效采取预防措施；

2.热原反应：从原料、微生物、生产用水等方面分析热原物质的可能性，检验并采取控制措施；

3.电解质浓度偏差的风险以及允差控制；

4.微粒控制措施；

5.防止错误使用透析设备的措施；

6.避免错误使用配套浓缩物的措施；

7.对透析液配制器械、环境、人员、操作的提示性措施等。

8.透析浓缩物成品的化学污染物分析报告，参考透析用水中检测指标项目。

（三）产品的标准

1.适用的标准及说明：生产企业应根据产品特点制定注册产品标准，技术指标应不低于国家标准、行业标准及说明书宣称参数，注册产品标准中引用标准应为现行有效版本。透析浓缩物按说明书在实验室配成透析液时 pH 值范围通常应该在 6.9-8.0 之间。

2.注册产品标准应明确产品的规格型号及划分理由，包括所有配方、装量、浓缩液配置方式、透析用水与浓缩物之间的配比关系，所有的对应关系应明确，不使用“系列”、“等”的含糊用词。各产品型号应只有一种配方。

3.所有醋酸盐、碳酸氢盐透析液都应按照 YY 0598《血液透析及相关治疗用浓缩物》的技术要求和检验方法进行。

4.如有个别组分检验方法与标准适用方法不一致，标准中应制定出适用的检验方法。

（四）产品的检测报告

应注意如下几点：

1.透析液最终离子浓度、AB 剂单剂化学原料成分和比例、透析浓缩物提供状态、浓缩物及透析用水配合比例，上述四者中只要存在一种情况不同，应分别提供全性能注册检测报告。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.如产品以浓缩液状态提供，应提供生产中使用的符合YY 0572透析用水标准的全项目注册检验报告。

3.根据说明书中规定的适用机型，提供申报包装形式B干粉按照临床使用方式进行的注册检测报告，其中应包括至少四个时间点（透析开始时、临床使用时间三等分点、透析结束时）与A液配和形成透析液的溶解度指标。

（五）产品的临床资料

按照《医疗器械临床试验规定》提供临床试验方案、伦理委员会批件、临床试验原始记录和结论，临床试验报告。试验设计各项指标应能够正确反映透析过程中的主要治疗作用：电解质和酸碱平衡。另外，还需注意以下几方面的内容：

1.试验方案

（1）透析液最终离子浓度或提供状态不同，应分别进行临床验证。需明确临床试验病例数、评价指标、统计方法。采用多中心研究时各中心方案应一致。

（2）试验样品的信息

应具体说明临床试验样品的详细信息：产品规格型号、批号、对照品的详细信息（生产厂家、产品规格型号、批号、医疗器械注册证号、有效期等）、使用方法等信息。

（3）详细说明选择试验对象范围及入选条件，试验对象原则上应为透析稳定的慢性肾衰竭成年患者。试验对象应设定为慢性肾功能衰竭稳定的维持性透析患者，透析治疗每周3次、每次不少于4小时，维持至少3个月以上。剔除标准为试验对象伴有严重贫血、感染、肿瘤、活动性出血，严重心、肝、肺脏疾病，精神异常或病

情不稳定等患者等，或有其他不适合试验的情况。

（4）试验方法：优先选择前瞻、对照、随机试验，可选用非劣效、优效、等效进行研究。对照品应选择离子浓度相同或近似的已上市产品，试验组和对照组的试验条件、方法步骤、临床观察项目、评价依据等应一致，两组试验对象应按随机原则分配。

（5）样本量确定依据

样本量根据受试产品的具体特性、评价指标及其估计值和临床试验比较类型等情况来确定。采用公认的经典计算公式估计样本量。详细写明样本量计算过程中采用的所有参数及其估计值，如Ⅰ型误差α和试验的把握度（power = 1- Ⅱ型误差β）等，还应考虑试验对象脱落率。对于非劣效临床试验，应由临床专家和统计学家共同给出具有临床意义的非劣效界值。

以下举例内容仅供参考：选择达标率（达标定义即经过一次透析后，试验组和对照组有效性评价主要项目均达到预先设定临床指标数值）为统计指标，达标率=达标试验对象人数/试验对象总人数×100%。

例如：非劣效试验设计时假设对照产品透析达标率为98%，预计试验产品与对照产品的透析达标率相当，临床认可的非劣效界值为5%，则在显著性水平0.05（双侧）、80%把握度、考虑5%脱落率的情况下，每组需要130例试验对象，两组共需要260例试验对象。

（6）临床操作应符合《血液净化标准操作规程》，临床评价应合理并量化观察项目，明确评价方法和统计学方法。

2.评价项目

(1)有效性评价项目：

依据中国器审中心网站公开文本整理

主要项目：透析前后K^+、Na^+、Ca^{2+}、Cl^-、CO_2CP（二氧化碳结合力）或HCO_3^-、pH值。

次要项目：透析前后肌酐、尿素氮的下降率。

(2)安全性评价项目：

临床症状:有无恶心、呕吐、头痛、抽搐。生命体征（脉搏、血压、呼吸）项目等。

肝功能检查:ALT、AST、ALB

血常规检查:PLT、WBC、HGB

炎症状态指标：CRP

临床研究过程中出现的其他异常现象。

3.临床试验统计处理方法

数据分析时应考虑数据完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的试验对象必须纳入分析。数据剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明。

临床试验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。主要研究终点指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；对于基线情况描述和次要终点应在全分析集和符合方案集的基础上进行；安全性指标分析应基于安全集。

临床试验数据分析应采用国内外公认的经典统计方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（目标值/非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

对于前瞻性随机对照平行组设计，应通过将组间达标率差的

95%可信区间与方案中预先指明的具有临床意义的界值进行比较，从而判断试验产品是否满足方案设计时提出的假设。不能仅将 p 值作为对主要研究终点进行评价的依据。

同时，对于前瞻性随机对照平行组设计，还应评价试验组与对照组基线变量间是否均衡可比，如果两组在重要的基线变量间存在差异，应该分析组间基线不均衡可能对结果造成的潜在影响。

4.统计分析报告

为了保证临床试验的把握度，应将参与临床试验的所有数据合并在一起进行最终统计分析，并出具临床试验总的统计分析报告，以便临床试验主要研究者撰写临床试验报告。

统计分析报告中应至少包括如下 4 部分：a.临床试验完成情况描述：包括临床试验概况（筛选人数、入选人数、完成人数、脱落/剔除人数等）；b.基线描述：应对所有入选试验对象的基线人口统计学指标及其他相关病史指标等进行描述；c.疗效/效果评价：应对全分析集和符合方案集分别进行统计分析；d.安全性评价时，应对所有入选的试验对象进行分析（安全集），不能遗漏任何不良事件（包括实验室指标：试验前正常、试验后异常并有临床意义的实验室指标事件）。同时，详细描述每一病例出现的全部不良事件的具体表现、程度及其与研究产品的关系。

5.临床试验报告

建议由组长单位主要研究者根据临床试验总的统计分析报告，撰写并出具临床试验报告。临床试验报告内容包括：试验对象资料、试验方法、评价方法、评价标准、试验结果、试验结论、副反应、不良事件、并发症及其处理、试验效果分析、适用范围、禁忌症和

依据中国器审中心网站公开文本整理

注意事项、存在问题及改进意见等。

此外，需注意以下问题：（1）临床试验报告应与临床试验方案保持一致。（2）明确所有试验对象是否全部完成随访，完成随访试验对象是否均纳入统计，失访试验对象需明确失访原因，且分析可能对研究结果产生的影响。（3）提交疗效评价与安全性评价统计过程中所涉及到的原始数据。（4）报告所有不良事件发生的时间、原因、后果及与试验用器械的关系，对于所采取的处理措施需予以明确。对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时作出临床判断，采取措施，保护试验对象利益；必要时中止临床试验。无论是预期还是非预期不良事件，都应如实记录和报告。

（六）产品说明书、标签和包装标识

按照《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》和 YY 0598 要求提供产品说明书。B 干粉说明书中增加配用 A 液和适用机型信息。还需要注意：

1.无论是 A、B 剂的液（粉）形式都必须标明组成成分表（配方表），包括添加剂。

2.标明干粉溶解成浓缩液时与水的配合比例；

3.标明透析时浓缩液和水的混合比例;例如:在标签上标出(A:B:水，体积比)；

4.标明与配套组分按使用说明配制成透析液后，每一个指定溶质的浓度；

5.浓缩液和干粉应标明内毒素限度；例如：本品以内毒素检查用水稀释为透析液后，细菌内毒素不大于 0.5 EU/mL；

6.标明浓缩物的微生物状况，如果是无菌包装，应标明浓缩物无菌，以及灭菌的方法；

7.应标明浓缩物稀释为透析液的不溶性微粒状况。

例如：本品稀释为透析液后，扣除本底后微粒含量：

≥10μm 的微粒不大于 25 个/mL；

≥25μm 的微粒不大于 3 个/mL。

8.应标明配成透析液后的 pH 值范围。注明：本说明书中 pH 值为实验室检测结果，建议临床使用时按照《血液净化标准操作规程》中规定调节 pH 值。

9.明确标示浓缩物和其他浓缩物的配套关系，以及相关设备的对应关系，用以监控浓缩物被正确的用于透析治疗。

A、B 剂临床应用中配套关系应确定，说明书中应该明确与本企业生产的其他配套浓缩物的规格型号，同一规格型号的透析液，无论批号是否相同，都应该具有相同的质量特征，不标明浓缩物配套关系则不能避免用错浓缩物的风险，也不能保证标签或说明书中对配成透析液后电解质溶质浓度、内毒素含量等的承诺。

对于干粉，标签上应标明储存条件，开封后立即使用。对于碳酸氢盐浓缩物，生产企业应标明开封后一次用完，不得储存再用。注明有效期限。

标签或封盖上的色标应用白色的封盖和标签表示醋酸盐浓缩物，红色表示酸性浓缩物（A 液/粉），蓝色表示碳酸氢盐浓缩物（B 液/粉）。

（七）附加说明

1.按风险分析的要求，未经过滤工序的血液透析干粉如果不能

依据中国器审中心网站公开文本整理

在洁净环境中配制成为浓缩液，则不能排除配制过程中被污染的风险，用于血液透析滤过用浓缩物宜使用生产企业直接提供的浓缩液。

2.企业不能用原料的配比关系证明透析液电解质浓度符合要求。无论浓缩物批号是否相同，所有按说明书进行同一规格、型号配比的浓缩物，所配成的透析液都应该符合标准规定的要求。

四、名词解释

血液透析：将血液引出体外，主要通过透析器半透膜的弥散作用，纠正患者血液中溶质失衡的方法。

醋酸盐透析液：一种不含碳酸氢盐，使用醋酸盐作为缓冲剂的透析液，通常由一种浓缩物配制而成。

碳酸氢盐透析液：一种含有生理水平或较高浓度的碳酸氢盐的透析液，可含少量的醋酸钠，通常由酸性浓缩物（简称A液）和碳酸氢盐溶液（简称B液）与透析用水配制而成。

五、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第276号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

3.《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

4.《医疗器械标准管理办法》（国家药品监督管理局令第31号）

5.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

6.《中华人民共和国药典》（2010版）

7.《血液净化标准操作规程》

8.YY 0598-2006 血液透析及相关治疗用浓缩物

9.YY 0572-2005 血液透析和相关治疗用水

10.《直接接触药品的包装材料和容器标准》

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

一次性使用避光输液器产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在帮助和指导申请人/生产企业对一次性使用避光输液器产品的注册申报资料进行准备。在临床治疗过程中，某些药物需要在避光条件下进行输注，一次性使用避光输液器即是针对输注过程需避光的药物而设计制造的专用输液器。注册申报一次性使用避光输液器产品，需要提交相关技术资料。

本指导原则是在注册申报资料满足常规一次性使用输液器基本要求的基础上，针对一次性使用避光输液器产品特点提出的一些要求。常规一次性使用输液器的基本要求，参见《一次性使用输注器具产品注册技术审查指导原则》。同时，本指导原则是对一次性使用避光输液器注册申报资料的通用要求，申请人/生产企业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。生产企业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。

本指导原则是对生产企业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他方法，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。

二、适用范围

本指导原则适用于一次性使用避光输液器产品的注册申报。

三、注册申报资料要求

（一）产品的技术资料

1.产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、预期用途、原材料、工作原理、结构组成（相应图示）、尺寸、技术指标、特殊性能及规格型号划分说明。

2.与已上市产品比较

一次性使用避光输液器的结构形式目前主要有：

2.1 可避光的管材多层结构，如内层为常规输液器材料，外层为含色母粒的材料，采用共挤工艺形成双层避光输液器。

2.2 以含避光色母粒的高分子材料为原料挤塑成型加工成可避光的均质管材，用此种管材再加工成一次性使用避光输液器。

如果设计了其他结构形式的避光输液器，亦可采用。应详细说明同类产品国内外研究及临床使用情况。对于首创的与已上市产品结构形式不同的产品，需提交产品特性及关键设计点的说明。对于仿制产品，需提交与已上市产品的比较资料，描述本次申报产品与已上市产品的相似点和不同点，比较的项目包括产品设计、预期用途、工作原理、结构组成、原材料、灭菌方式、性能指标、货架有效期等，建议以列表方式列出。

3.产品名称

产品通用名应以发布的国家标准、行业标准以及《医疗器械产

依据中国器审中心网站公开文本整理

品分类目录》中的产品名称和产品的技术性能为依据，宜命名为“一次性使用避光输液器”。

4.原材料

提交各组件全部组成材料（包括主材、所有辅材、着色剂）的基本信息，如：化学名称、商品名/材料代号、化学结构式/分子式、分子量及分布、密度、单体、起始物质、光学数据、材料热分析图谱、组成比例、供应商、符合的标准等基本信息。

应明确所使用的高分子原材料和添加的着色剂是否已有用于制造与血液直接或间接接触的医疗器械的应用史，提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议。对外购组件也应当提交供方名录、相关资质证书及外购协议。

5.产品设计验证

对于一次性使用避光输液器，由于产品具有避光性能，设计验证的重点建议放在产品是否具有避光性能、与产品避光性能相关的成分与结构是否给人体带来新的风险上。产品设计验证应包括、但不限于以下验证：

5.1 色母粒中各成分应和管壁的原材料有很好的相容性。申请人需提交试验数据或研究报告来阐明加入着色剂后对高分子材料性能的影响，包括物理机械性能、透明度等。申请人需提交相同材质的避光与非避光产品物理性能评估报告。通过验证确定着色剂最佳用量。

5.2 产品应进行溶出物试验，明确产品的溶出物物质名称及溶出量，必要时需进行生物学评价。对于材料中溶出物的分析应明确前处理条件，建议模拟临床使用条件或临床使用恶劣条件，验证着

色剂在管壁中的迁移溶出情况。迁移实验的条件建议至少考虑产品的工艺加工条件和临床使用条件。双层结构中外层避光剂向内层的溶出迁移情况也需经过验证。

5.3 应验证所宣称的避光作用，至少应包括可遮蔽的光谱范围和透光率。由于不同的药物输注时需要避光的光谱不同，所以不同避光产品的避光光谱范围和透光率可能不同。产品的有效避光光谱范围应涵盖预期拟输注药品所需的避光光谱范围。详细试验方法可参考 6.2 节内容。

5.4 企业在提交验证报告中涉及试验部分的同时，应提供方法学验证资料。

6.产品的药物相容性评价

避光输液器与药物的相容性试验应考察输液器与药物之间是否会引起相互的或单方面的迁移和吸附、质量的变化以及避光效果。本试验应在较恶劣的或模拟临床使用条件下进行，以探讨药物与输液器之间的影响。

避光输液器与药物的相容性试验应包括一般相容性试验和避光性能试验。

6.1 一般性相容性试验（与药物的相互作用）

6.1.1 药物相容性试验是研究药物通过输液器后，药物与输液器之间产生的吸附、迁移和产生其他变化或相互作用的实验研究，包括物理相容性、化学相容性等多方面内容。

6.1.2 一般相容性试验应考虑以下方面：

a) 生产所用材料；

b) 添加剂、加工过程的残留物、单体、起始物质；

依据中国器审中心网站公开文本整理

c） 降解产物；

d） 其他成分以及它们在输液器上的相互作用；

e） 输液器的性能和特点；

f） 药物与输液器的相互作用；

g） 试验用药物的物理和化学性质。

6.1.3 一般相容性试验的要求：

a）药物试验

本实验考察药物通过避光输液器前后质量的变化情况和输液器对药物的吸附作用。

(1) 建议选择预期拟输注的药物分别进行研究。试验用药物溶液的浓度应采用与临床使用浓度一致或使用更高浓度的药物溶液，并保证药物溶液与输液器有足够的接触时间。按照试验药物的质量标准检测通过避光输液器前后药物溶液理化指标，综合考察药物通过避光输液器前后的质量变化。

(2) 药物吸附试验应考察相同体积的药物溶液持续通过输液器或停留在输液器内的药物溶液在不同时间周期被输液器的吸附情况；也可以考虑与其他材料类输液器进行对比。

b）添加剂、降解产物等的溶出和迁移

除使用第 a）款中药物进行试验外，还应选用酸、碱以及低极性溶液进行试验，如 0.1mol/L 盐酸溶液、0.1mol/L 氢氧化钠溶液及 65%乙醇溶液等。建议通过考察在不同温度条件下，模拟临床实际使用状况，经过一定的时间周期接触后，通过光谱法、色谱法等可行的测定方法测定样品中添加剂、降解产物等的溶出和迁移情况；测定方法需要进行方法学验证。同时考察模拟临床使用的药物溶液

中的添加剂的溶出和迁移情况。

c)温度

由于物质在高温状态下的迁移速度要高于常温或低温状态，药物试验和迁移试验应考虑考察不同温度情况下药物溶液与输液器接触后的相互变化及输液器添加剂的迁移情况,通常考虑在常温(25℃±1℃）及40℃±1℃温度条件下，采用前面经过方法学验证过的方法进行。

d)样本

应选用不少于三批的输液器进行试验。

6.1.4 一般相容性试验应不仅限于上述内容，鼓励研究者开展新的研究。

6.2 避光性能试验

6.2.1 避光性能试验是研究避光输液器对有避光输注要求药物的保护作用和影响。

6.2.2 避光性能试验应考虑以下方面：

a)着色剂的遮光机理；

b)光敏药物的光降解特性；

c)药物在避光输液器内停留时间；

d)避光输液器的容积；

e)避光物质的组成和化学成分；

f)避光物质在最终产品中的比例；

g)避光输液器性能的改变：参照产品标准，考察药物经过避光输液器后，输液器性能的改变情况。

6.2.3 避光试验的要求：

依据中国器审中心网站公开文本整理

a)避光范围:可采用适宜的方法(如分光光度法或其他经过方法学验证的方法）测定避光输液器对光线的阻隔范围，从而推断产品的避光范围，避光输液器应能在尽可能宽的波长范围内对光线有阻隔作用；而且要分析被避光的药物是否在本品的避光范围内。

b)避光物质的溶出和脱落:避光物质的溶出和脱落试验可参照6.1.3b、6.1.3c 的条件进行。若企业采用其他方法测定避光物质的溶出和脱落，应对方法的科学适用性进行论证。避光/遮光物质溶出试验应选择适当的溶剂进行，通过采用适当的检测方法（如比色或重量法等，应该进行方法学验证）测定溶出物含量；采用适当的测定方法（测定方法需要经过方法学验证）考察不同溶剂中避光物质的脱落情况。

c)光源的选择:照度或辐照量应能量化，光源的波长范围应与日光接近，如有需要可选用日光作为照射光源。

d)试验时间周期:应有足够的试验时间，分别考察试验周期内和单位时间输液器对药物的保护作用、药物在光的作用下的分解曲线。

e)试验方法:按试验药物质量标准规定的检测方法模拟临床实际使用状况检测药物在光照条件下通过避光输液器前后的理化指标的变化。

f)温度的选择:考察避光输液器对药物的保护作用，通常考虑在室温（25℃±1℃）及 40℃±1℃下试验。

g)样本:应选用不少于三批的避光输液器进行试验。

6.2.4　避光性能试验应不仅限于上述内容，鼓励研究者开展新的研究。

6.3 试验结果的评估

6.3.1 生产商应能详细提供使用材料的配方、工艺流程及说明和安全性资料。

6.3.2 应选用经过有效性验证的产品对以上结果进行评估。

6.3.3 避光输液器对于药物的影响是否在可接受的范围内。

6.3.4 添加剂、降解产物等的溶出量是否在可以耐受的暴露限量以下；添加剂、降解产物等迁移是否带给药物不良影响。

6.3.5 避光输液器的避光范围是否可以对拟输注的药物起到保护作用。

6.3.6 避光物质的溶出和脱落是否会造成临床使用风险。

7.生产工艺

详细说明产品生产工艺过程、质量控制标准及其可靠性论证；确认关键工艺点并阐明其对产品物理性能、化学性能、机械性能、生物性能的影响；确认生产工艺的稳定性。例如：对于双层结构的一次性使用避光输液器要详细描述双层结构的制备工艺、质控标准及可靠性论证。详细描述与验证设计输出的参数如何通过工艺过程保证实施和符合要求。

8.一般性能要求

主要包括物理性能、化学性能、生物性能等方面的要求及其制定依据。应包括但不限于以下内容：

8.1 物理性能

避光性、脱色，其余应符合 GB 8368 要求

8.2 化学性能

主要包括酸碱度、还原物质（易氧化物）、金属离子、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

8.3 生物性能

生物学性能应符合 GB/T 16886.1 对相关用途、使用部位及接触时间的具体要求。产品接触时间是该产品在人体的最大累积作用时间，生物学评价项目一般应包括：无菌、热原、细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、血液相容性等。

9.其他性能要求

对于生产企业采用新材料制造的产品以及具有其他特殊性能的产品，企业应根据产品特点制定相应的物理、化学、生物性能要求。

（二）产品标准

由于不同产品的拟输注药物、着色剂、避光形式可能均不相同，产品的避光范围和避光效果也会不同，建议申请人依据所申报产品制订注册产品标准。技术指标应当不低于国家标准、行业标准要求，对企业宣称的技术参数和功能，应在注册产品标准中予以规定。注册产品标准中应明确规格型号及各规格型号的区别、适用范围、产品结构及其示意图，产品各组件的材料，产品性能指标及试验方法，产品灭菌方法、有效期，产品包装方法、标志、运输和储存要求。

（三）产品说明书、标签和包装标识

按照《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）的要求提供产品说明书。同时应注意：

1.说明书中应客观描述产品对波长范围的透过率试验数据。

2.清楚地标明器械的产品名称、预期用途、禁忌症和目标人群。

3.标示药物相容性相关警示信息。

四、其他需要注意的事项

1.该类产品应依据《医疗器械生产质量管理规范无菌医疗器械

实施细则（试行）》（国食药监械〔2009〕835号）进行质量体系考核，提交体系考核报告。带针产品考核报告应当包含输液针，有外购输液针的须提交外购协议及医疗器械产品注册证。

2.质量跟踪报告至少应包括以下内容：产品的销售情况；企业对产品的质量控制措施以及内部审核中对产品质量的审查情况的说明；产品周期检验、日常检验及质量监督抽验情况；在产品使用过程中，用户对产品质量的反馈情况；产品上市后企业执行不良事件监测制度及不良事件监测情况报告；企业收集的关于产品的相关质量信息。

五、参考文献

1.YBB 00142002 药品包装材料与药物相容性试验指导原则（试行）（国药监注〔2002〕239号）

2.一次性使用输注器具产品注册技术审查指导原则（食药监办械函〔2011〕116号）

3.Use of International Standard ISO-10993, 'Biological Evaluation of Medical Devices Part 1: Evaluation and Testing' (Replaces #G87-1 #8294); May 1, 1995 CDRH FDA

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3

一次性使用血液分离器具产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在帮助和指导申请人/生产企业对一次性使用血液分离器具产品注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对一次性使用血液分离器具产品注册申报资料的一般要求，申请人/生产企业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。生产企业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。

本指导原则是对生产企业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他方法，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。

二、适用范围

本指导原则适用于一次性使用血液分离器具产品注册申报资

料的准备及产品技术审评的参考。

本指导原则适用的一次性使用血液分离器具产品主要是指与血细胞分离机、血细胞采集仪、血液自动分离机等有源设备配套使用，用于人体血液成分分离的无源医疗器械，包括：一次性使用机用采血器、一次性使用血液成分分离管路、一次性使用血浆分离器、一次性使用血细胞分离器、一次性使用血浆分离杯等。

本指导原则不适用于储存血液成分的器械（如：一次性使用塑料血袋、血浆收集袋、血小板储存袋）、血液成分病毒灭活的器械（如：一次性使用病毒灭活输血过滤器材）、用于血液净化的器械（如：膜型血浆分离器）、自体血液回输器械（如：自体血液回输系统耗材）。

三、注册申报资料要求

（一）产品技术资料

产品的技术资料应在分析国内外同类产品发展状况的基础上，系统阐述申报产品的研究、设计、开发过程和临床应用前研究，从技术层面说明申报产品的设计原理与设计依据、所申报产品与已上市产品的比较、工作原理、预期用途、申报产品原材料、产品的各部件的结构与功能的技术特征描述、原材料控制、生产工艺控制及验证、产品性能指标及制订依据、产品包装验证、产品灭菌验证、产品有效期验证等。应制订目录，并建议根据不同的专题分册提交。至少应包含如下内容但不局限于此：

1. 产品描述

产品描述应准确、完整，至少应包括申报产品名称、各部件名称及数目、所用原材料（一一列明，并使用国际通用规范化学名称）、

依据中国器审中心网站公开文本整理

结构（相应图示）、尺寸、预期用途（明确预期分离的目标血液成分）、预期使用的机构（血浆站、血站或其他机构）、配合使用的有源器械品牌及型号、技术性能指标、规格型号划分的依据以及是否符合国家标准、行业标准及国际标准。

2.与已上市产品的比较

申请人应综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。描述本次申报器械与已上市同类器械的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目应包括产品名称、结构组成、工作原理、预期用途、原材料、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期、已上市国家或地区等。包括本企业已上市同类产品或其他企业已上市同类产品。

3.产品工作原理

申请人应详细阐明申报器械分离血液成分的工作机理，描述产品分离血液成分的过程，建议配以图示说明产品在分离血液成分过程中的优势。对支持该分离原理的国内外研究文献进行综述，并提交具体支持该分离原理的科学文献。阐明是否已有应用相同血液成分分离原理的产品在境内外上市。

4.原材料控制

原材料特性是产品最终质量控制的重要因素。申请人应提交原材料的物理特性、化学特性、生物学评价资料及材料在生产加工中可能产生或残留引起机体反应的有毒物质的相关研究报告。具体生物学评价项目及评价方法建议依照GB/T 16886系列标准进行，应考虑材料的血液相容性。

应一一列明产品各部件所对应全部原材料（包括产品标签粘贴

剂）的化学名称、商品名/材料代号、CAS 号、化学结构式/分子式、分子量及分子量分布、供应商名称、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

说明原材料的选择依据及来源。原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议。提交原材料符合相应标准的全性能验证报告。

对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于人体预期使用部位、预期使用方式的相关研究资料。

5.生产工艺

提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表。提交生产工艺过程中控制和验证文件，确认关键工艺点并阐明其对产品物理性能、化学性能、机械性能、生物性能的影响。

6.产品性能指标

申请人应明确与血液分离相关的全部技术性能要求，对制定的技术指标、试验方法及所执行的标准进行详细描述，建议提交相关的研究资料，阐明性能指标制定的必要性和科学性。

生物学评价按照 GB/T 16886.1、GB/T 16886.4 进行。产品接触时间是该产品与人体的最大累积作用时间。

应考虑的技术指标主要包括：外观、尺寸、容量、耐压、泄漏、泵管弹性、膜的孔径、过滤性能、微粒污染、摩擦热量、噪音、血液残留、通气性、阻血性、适配性、溶出物、生物性能（无菌、热原、内毒素、细胞毒性、皮内刺激、致敏、全身毒性、血液学、血栓形成、凝血、血小板、补体激活）、粘合剂的溶出、添加剂的溶出、

依据中国器审中心网站公开文本整理

灭菌残留物、拟预期分离的血液成分的质量控制指标。

含特殊组件的产品，如：去白细胞滤器需同时满足行业标准的相关要求（如：残留白细胞数、游离血红蛋白、红细胞/血小板回收率等），献血前采样装置应至少制定容量、平均流速、防回流、无菌采样设计等指标。

与配套使用的有源器械和/或储存血液成分的器械联合使用，按规定的操作规程进行血液成分分离后，血液成分的质量控制指标应至少符合卫生计生部门对血液成分的要求，如 GB 18469 对血液成分的质量控制要求。浓缩红细胞的质量控制指标至少包括：外观、容量、血细胞比容、血红蛋白含量、储存期末溶血率、无菌试验；单采血小板的质量控制指标至少包括：外观、容量、储存期末 pH 值、血小板含量、白细胞混入量、红细胞混入量、无菌试验；单采新鲜冰冻血浆的质量控制指标至少包括：外观、容量、血浆蛋白含量、Ⅷ因子含量、无菌试验；单采粒细胞的质量控制指标至少包括：外观、容量、中性粒细胞含量、红细胞混入量、无菌试验等。

7.产品包装

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633、ISO 11607、ASTM D-4169 等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料的毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性。

8.产品灭菌

提交产品灭菌方法的选择依据及验证报告。器械的灭菌应通过GB 18278、GB 18279或GB 18280确认并进行常规控制，无菌保证水平应保证（SAL）达到1×10^{-6}。灭菌过程的选择应至少考虑以下因素：产品与灭菌过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性。

9.产品货架有效期

产品货架有效期包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用加速老化或实时老化的研究，实时老化的研究是唯一能够反映产品在规定储存条件下实际稳定性要求的方法。

对于包装的有效期验证，建议申请人提交最终成品包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品老化的机制一致。

（二）产品的风险管理资料

按照行业标准YY 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，申请人应对产品生命周期全过程实施风险管理，提交完整的风险管理报告。

本指导原则给出了已明确的一次性使用血液分离器具产品使用过程中的若干风险，如下所示：

1.产品设计不合理、使用生物不相容材料、与配套器械不具有良好适配性等导致分离出的血液成分不符合医疗卫生机构使用标准；

2.使用生物不相容材料、灭菌不符合要求、包装损坏造成生物污染等导致捐献者血液成分回输血后的不良反应（如：发热、过敏、

依据中国器审中心网站公开文本整理

败血症等）或者毒副作用。

3.使用生物不相容材料导致溶血；

4.凝血；

5.血栓形成；

6.红细胞破坏、补体激活、蛋白质变性；

7.组件匹配不适当及操作不当导致静脉系统与大气相通，发生气泡栓塞；

8.管路连接错误；

9.分离过程中泄漏，对于捐献者或操作者有感染疾病的风险；

10.分离过程中泄漏，导致血液流失；

11.污染组件处理不当造成生物污染及交叉感染；

12.不当操作使产品暴露在高于标示的压力中，导致泄漏。

产品过敏反应，如：镍过敏。

本指导原则中列出的风险并不意味着已涵盖该类产品的所有风险，申请人有责任对所申报产品进行充分完整的风险分析，识别拟申报产品特有的所有风险，说明风险分析的方法，并对识别的所有风险提出具体的降低风险措施及依据的标准。降低所申报产品的风险应依据 YY 0316 要求依次从设计、防护措施、说明书、标签等方面进行考虑。申请人可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、临床试验、正确的标签标识、灭菌等多项措施以降低风险至可接受水平，但不局限于以上所述。

（三）产品的标准

申请人应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术要求与实验方法，技术指标应不低于相关

的国家标准或行业标准，对企业在说明书中标示的技术参数和功能，应在注册产品标准中予以规定。

注册产品标准应至少包括以下内容：

1.产品各组成部件及所用原材料，产品结构图示、详细的规格尺寸；

2.列明每一规格型号，并阐明各规格型号之间的区别和划分依据；

3.产品性能指标及试验方法，产品灭菌方法、有效期，产品包装、标志、运输和储存要求等。

应注意热原与细菌内毒素的要求不应混淆。

标准编制说明包括下列内容：产品概述、主要技术条款确定的依据和方法学的依据、管理类别确定的依据、引用或参照的相关标准和资料、其他需要说明的内容。

（四）产品的注册检测

所检测型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。

应根据所申报产品的特点，从影响产品安全性、有效性的材料因素、生产加工因素、技术指标因素方面阐述产品的典型性。

（五）临床试验

对需要进行临床试验的产品，应按照《医疗器械临床试验规定》提交临床试验方案、临床试验报告、分中心小结、统计分析总报告等。临床试验时应注意如下几方面：

1.试验设计

建议申请人采用平行对照、前瞻、随机性研究设计，将拟申报

依据中国器审中心网站公开文本整理

器械与已获准上市同类器械进行对比。同时申请人应说明所采用的比较方法（如优效性检验、非劣效性检验、等效性检验）选择的依据。

若申请人采用其他试验设计，如目标值法的单组设计等，应对设计的科学性进行充分论证。

2.样本量的论证

试验例数应具有统计学意义，对样本量计算的方法和所选择参数进行论证。

对各临床试验中心的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，如血浆捐献者的选择标准应符合卫生部门相关规定。

3.统计分析方法

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。建议所有统计分析均应在 ITT（意向性治疗）分析集进行，对于未能观察到安全性或有效性终点的受试者，必须进行灵敏度分析，并按照失败或者无效计算。

4.试验品信息

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、配套使用器械相关信息，对照品的详细信息（产品名称、生产厂家、产品材料、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）。

5.试验方法

进行血液分离的每一个步骤均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、使用相关的药物的说明、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。

6.安全性评价

为评估器械的安全性，建议申请人提交使用该器械时观察到的所有不良事件和受试者在随访期间的相关情况的评价，直到受试者退出临床研究。

实验室指标：报告实验室指标受试前正常、受试后异常的例数及所占比例，并进行组间比较。

观察指标应包括：受试者生命体征、血常规、血生化指标（肝功能、肾功能、溶血试验、出/凝血时间等）、发热反应、过敏反应等。

7.有效性评价

在制定有效性评价指标时，应充分考虑产品与配套器械的功能相适用，保证采集的血液成分满足高质量要求。评价指标应至少包括：

血液成分符合GB18469《全血及成分血质量要求》的要求；分离系统的连接牢固性和密合性等物理性能、使用性能指标；与配套

依据中国器审中心网站公开文本整理

血液成分分离机（有源器械）的适配性；与其他配套使用无源器械的适配性。

8.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，至少包括受试者的相关信息列表、所有试验数据的报告表、被剔除的数据列表及原因。

（六）产品质量跟踪报告（上市后不良事件监测报告）

首次注册的进口产品，应提交该产品在境外上市后的不良事件监测报告及不良事件分析报告。

重新注册的产品，应提交该产品在境外及我国上市后的不良事件监测报告。

不良事件监测报告应至少说明所申报产品上市后的使用数量、不良事件的具体描述（若有）、不良事件的具体分析（若适用）。

（七）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）的要求，进口产品说明书中内容首先应忠实于原文，提交完整版的原文说明书中文翻译件。

1.产品标签及包装标识

（1）产品名称，外包装中有产品目录及数量的描述；

（2）产品规格型号；

（3）生产批号；

（4）有效期；

（5）灭菌方式；

（6）无菌和无热原的声明；

（7）一次性使用的说明；

（8）关于儿童或特定人群禁止使用或使用方法的警示及说明；

（9）应有“使用前请阅读使用说明书”的文字说明。

（10）关于使用后处理及贮存的警示及说明。

2.产品说明书

（1）产品名称（商品名称，如有）；

（2）产品的通用描述，包括产品特有的特征，产品规格型号或生产厂器件识别代码。明确产品的适用范围，包括适应证、禁忌症、注意事项，并与临床研究结果和报告保持一致；

（3）产品有效期限；

（4）针对产品特点的特殊注意事项与警示信息，如：必须标注配套使用产品的信息、包装破损禁止使用；

（5）可能发生的不良反应与处理方法；

（6）无菌及无热原的声明，灭菌方式；

（7）一次性使用的声明；

（8）产品的性能参数；

（9）产品使用流程图，包括用品准备、操作准备、操作过程、后处理，及异常情况处理等；

（10）明确标示“产品使用后应按《医疗废物管理条例》的规定进行处理”；

（11）说明书中明确标示“产品使用必须符合医疗部门相关操

依据中国器审中心网站公开文本整理

作规范及相关法规的要求”或类似的警示性语言。

3.应提交标签、单包装、零售包装的印刷版示意图。

四、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第276号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

3.《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

4.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

5.Guidance for Industry:Recommendations for Collecting Red Blood Celles by Automated Apheresis Methods; January 2001 ,CBER US FDA

6.Guidance for Industry and FDA Staff:Class II Special Controls Guidance Docunment:Automated Blood Cell Separator Device Operating by Centrifugal or Filtration Separation Principle; November 2007 ,CBER US FDA

附件 1

牙科树脂类充填材料产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导生产企业研究开发牙科树脂类充填材料和撰写该类产品注册申报资料，以及规范该类产品的技术审评要求。

本指导原则是对牙科树脂类充填材料的一般要求，生产企业应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充分说明和细化。生产企业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，需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对生产企业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，如果有能满足相关法规要求的其他方法，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。

二、适用范围

本指导原则适用于充填和修复牙体各种缺损的牙科树脂类充填材料。

（一）牙科树脂类充填材料可分为以下几型：

Ⅰ型：生产厂家声称适合用于涉及到牙合面修复的树脂类充填材料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

Ⅱ型：除Ⅰ型外的其他树脂类充填材料。

（二）牙科树脂类充填材料可分为以下几类：

Ⅰ类：通过调和引发剂和催化剂，使其固化的材料（化学固化材料）。

Ⅱ类：通过外部能源如光和加热，使其固化的材料（外部能量激活材料）。

Ⅱ类牙科树脂类充填材料又可分为以下两组：

1 组：需要在口腔内完成外部能量激活的材料。

2 组：需要在口腔外完成外部能量激活的材料，固化完成后再粘固到待修复部位。

Ⅲ类：通过外部能源可使其固化，同时又具有化学固化机制的材料（双重固化材料）。

本指导原则不适用于粘固、涂层、固定、垫底或临时修复等用途的牙科树脂材料产品，如牙科树脂粘接剂、牙科水门汀、表面封闭剂及上光剂、树脂型托槽粘接剂及处理剂、临时冠桥树脂、流动树脂、窝沟封闭剂等。

三、注册申报资料要求

（一）产品的技术报告

技术报告应包括以下内容：

1.产品描述

包括：

（1）产品的性能结构组成、规格型号、成分组成、所属类别、色度范围、有效期、储存方式，是否属于本指导原则适用的范围等。

（2）工作原理（即产品如何实现其预期用途的原理）及产品设

计等。

（3）产品的性能描述。

（4）产品临床应用的适应证。

（5）推荐的临床操作方法以及建议使用的粘接系统。

2.材料

列出产品所有成分的化学名称及其含量，包括所含的填料、有机树脂、偶联剂、引发剂/催化剂、促进剂、着色剂、添加剂等。应注明各成分的化学文摘登记号（CAS 号），着色剂注明化学文摘登记号或颜色索引号，并描述产品的加工过程。

3.产品性能

根据产品的性能特点，建议描述产品适用的指标：

• 工作时间（秒）——对于化学固化或双重固化材料

• 固化时间（分钟）——对于化学固化或双重固化材料

• 对环境光线的敏感性——对于光固化材料

• 固化条件：如光固化材料，应明确固化光照强度（mW/cm2）、波长（nm）及时间；如加热固化材料，应明确加热固化的方式、温度及时间

• 固化深度（mm）——对于外部能量激活材料

• 固化放热

• 抗压强度（MPa）

• 挠曲强度（MPa）

• 拉伸强度

• 热胀系数

• 弹性模量

依据中国器审中心网站公开文本整理

• 表面硬度（KHN）

• 表面粗糙度

• 耐磨耗性能

• 聚合收缩特性

• 色调、色稳定性

• X 射线阻射性（mm/Al）

• 吸水值（μg/mm3）

• 溶解值（μg/mm3）

• 残余单体的溶出量

• 重金属含量

• 物质释放（μg/mm^3）：如含有可释放的物质（如氟离子），建议做出由典型性样品在37℃的蒸馏水中最初7天以上每天所释放出离子的蓄积浓度对应时间变化的曲线或根据YY 0623《牙科材料可溶出氟》的测定方法

• 填料性能：明确填料颗粒的化学名称、粒径范围、纯度、添加量、粒径及粒径分布、颗粒表面处理方法等。使用纳米级颗粒的产品，应明确比表面积等纳米颗粒的表征参数，并提交与纳米颗粒安全性相关的技术评价资料。

• 生物学性能

• 其他

如有不适用的项目，请予以说明。

（二）产品的风险管理报告

产品的风险管理报告应包括以下内容：

1.风险分析方法的描述

在产品的风险管理报告中应描述所采用的评估产品风险的分析方法，若选用某一替代法来解决本指导原则中指出的风险，应提供足够详细的资料来支持采用这种解决风险的替代方法。

2.风险分析报告

应进行风险分析，指出拟申报产品的相关风险以及风险分析结果，并给出降低风险的建议措施及产生的效果与评估。

（三）产品的标准

1.注册产品标准应根据产品的特性，确定产品安全有效、质量可控的技术要求。制定注册产品标准的技术指标应不低于相关行业标准、国家标准或国际标准的适用条款。若对公认标准中的试验方法有所修改，应说明修改的内容及原因，并提交验证资料。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款，建议在注册产品标准编制说明中根据产品特性说明不适用的原因。

2.产品应按照GB/T 16886和YY/T 0268、YY/T 0127系列标准进行生物学评价。除常规的生物学相容性评价项目外，牙科树脂类充填材料属于近髓接触材料，还建议进行牙髓牙本质应用试验。

3.注册产品标准编制说明应符合《医疗器械标准管理办法》（试行）的要求。

4.标准中应明确产品使用的材料；申报的产品型号划分，应尽量采用国家标准、行业标准的表示方法，应能涵盖产品所有的组件、材料。

（四）产品的检测

检测报告应由国家食品药品监督管理部门认可的检验机构出具，产品在检验机构承检范围内。若申报的产品包括多个型号，应

依据中国器审中心网站公开文本整理

当按材料及组件分类分别选取典型性型号进行检测，选取检测的典型性型号应当能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。符合豁免生物相容性检测的，应提交符合相关规定的说明和申请。

（五）产品的临床资料

按《医疗器械注册管理办法》的规定提供临床资料。

1.临床试验基本要求

（1）受试对象

①受试者纳入标准及排除标准

应在临床研究方案中规定完善合理的受试者纳入标准及排除标准；对不符合纳入标准及符合排除标准的入选者应予剔除。

②受试者情况描述

应根据下列内容对受试者进行描述：预期用途、试验组人数、性别及年龄分布、预修复的部位、病损类型及程度、受试者口腔状况、使用辅助材料情况等。

（2）临床试验设计类型和比较类型

应明确临床试验设计类型和比较类型。若属于非劣效性检验、等效性检验或优效性检验的比较类型，应事先规定具有临床意义的界值。常规牙科树脂类充填材料的临床试验可考虑采用单组目标值法。

（3）临床试验样本含量

常规牙科树脂类充填材料的临床试验样本含量建议参照《聚合物基牙体修复材料临床试验指南》。

以下3类新型牙科树脂类充填材料，建议进行随机对照的临床研究，根据产品的性能特点，结合确定样本含量的统计学原则确定临

床研究的样本量：

①适应证和目前已上市的同类牙科树脂类充填材料不同，如产品的临床适应证与再矿化、龋齿预防或其他治疗作用有关；

②材料体系的设计与已上市的牙科树脂类充填材料不同，如新型聚合物系统；

③临床操作使用了与已上市牙科树脂类充填材料不同的新技术或新方法，如采用了新型固化机制或充填技术。

（4）观测指标

①应明确主要疗效指标与次要疗效指标；

②应明确主要安全性指标与次要安全性指标。

2.临床观察

（1）修复前评估

临床方案中修复前评估应包含：受试者的全身状况，可能影响试验结果的任何疾病情况及受试者口腔状况，预修复的部位，病损类型及程度等。

（2）临床操作步骤

应详细记录临床的操作步骤，如是否去除牙面软垢、牙石、腐质或原充填体等，是否进行局部麻醉，窝洞部位、深度及类型，窝洞预备情况，是否进行窝洞清理及该处理所用的材料，洞底是否近髓或露髓，是否进行盖髓或垫底及该处理所用材料，树脂充填方法，配套使用的粘接剂系统，树脂固化条件，充填体修整和抛光系统等。

（3）修复后评估

依据表 1 牙科树脂类充填材料临床评价标准中有关的项目对充填体进行即刻评价，并记录评价的结果。应对评估人员进行结果

依据中国器审中心网站公开文本整理

判定的一致性检验。

（4）临床观察时间

临床试验观察时间点为 1 周、12个月。

对于3类新型牙科树脂类充填材料，临床试验观察时间点建议根据产品宣称的性能和用途等，延长观察时间点，以达到其宣称临床效果所需的评价终点。

3.评价标准

依据表 1 牙科树脂类充填材料临床评价标准对充填体进行评价，至少应评价如下几个方面：充填体的外形、充填体折裂、边缘适合性、邻面接触、颜色匹配、表面粗糙度、表面着色、边缘变色、继发龋、牙髓状态等，即刻评价的指标均为A的受试者方可进入后期评价程序。对于3类新型牙科树脂类充填材料，还应根据其宣称的适应证和性能等，增加相应的评价项目。

记录各组患者的就诊次数和操作时间并进行比较；记录在临床研究期间任何可能影响研究结果的药物治疗及服用/使用剂量，如抗生素、镇痛剂、漱口水等的用药情况均需记录。

（1）有效性评价指标及可接受标准

① 1周：依据表 1 评价标准，所有评价指标均为A或B，视为临床可接受。

② 12个月：依据表 1 评价标准，所有充填体固位和折裂评价为A；充填体边缘折裂、充填体的外形和边缘适合性评价指标为C的充填体不超过5%，视为临床可接受。

（2）安全性评价指标

安全性评价指标包括：副反应、不良事件及并发症、牙科检查、

生命体征等。应对每例副反应、不良事件及并发症进行描述、制表并提供详细完备的事件分析报告，还应提供失访受试者的数目、原因及失访时间。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1　牙科树脂类充填材料临床评价标准

充填体固位和折裂（视诊）	充填体边缘折裂（视诊）	外形和边缘适合性（视诊、探诊）	邻面接触（视诊、牙线检查）	颜色匹配（视诊）	表面粗糙度（视诊）	表面着色（视诊）	边缘变色和继发龋（视诊、探诊及X线片检查）	牙髓状态（活力测试）
A. 充填体完好	A. 充填体边缘无折裂	A. 充填体外形好，充填体和牙面探诊连续	A. 邻面接触好	A. 充填体和邻近牙齿组织颜色和透明度匹配	A. 充填体吹干后，表面光滑，有光泽，与周围牙体组织相近	A. 充填体表面无着色	A. 充填体-牙齿界面无变色	A. 正常（温度测试）
		B. 充填体表面有凹陷，充填体和牙面探诊不连续，但无牙本质暴露	B. 邻面接触在临床接受范围内	B. 充填体和邻近牙体组织颜色和透明度略有差异	B. 充填体吹干后，表面光滑，但无光泽		B. 充填体-牙齿界面部分变色，但未向髓腔方向进展，抛光可去除	B. 一过性敏感（温度测试）
C. 充填体折裂，或充填体部分/全部缺失	C. 充填体边缘发生折裂	C. 充填体表面重度磨耗凹陷，牙本质暴露，或充填体边缘卡探针	C. 无邻面接触	C. 充填体和邻近牙体组织颜色和透明度显著差异	C. 充填体吹干后，表面粗糙，有表面缺损	C. 充填体表面有异常着色	C. 充填体-牙齿界面部分变色，已向髓腔方向进展，抛光不可去除，或有继发龋	C. 敏感并持续性疼痛，或迟缓性疼痛（温度测试）
								D. 无反应（电活力测试）

4.临床试验报告

（1）概述

临床试验报告内容包括：受试者资料、试验方法、评价方法、评价标准、试验结果、试验结论、副反应、不良事件、并发症及其处理、试验效果分析、适用范围、禁忌证和注意事项、存在问题及改进意见等。

（2）数据集

应对所有受试者报告表中的数据进行制表，包括未完成调查受试者资料的副本；应明确给出各种数据集的定义。

（3）计算方法与软件

应根据试验设计类型、比较类型、资料性质和统计分析目的，合理选择统计分析方法，对所用的统计学方法，必须引用参考目录或列出公式，并对任何变更进行解释。应明确交代采用何种统计分析软件对临床试验数据进行统计分析。

（4）结果报告

统计分析结果的报告，应呈现检验统计量的值和具体的P值，给出总体参数的置信区间；应结合统计学和专业知识，给出明确的统计和专业结论。

（六）产品说明书、标签和包装标识

按照《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(国家食品药品监督管理局令第10号)要求提供产品说明书。

说明书中产品通用名称、英文名称、商品名称应和申报名称、标准名称相符合。原则上说明书中介绍的产品应和申报产品（包括规格型号）、标准中规定产品具有唯一的对应性，避免使用涵盖未申报产品或规格型号的所谓大产品说明书备案，只有当说明书中所介绍的产

依据中国器审中心网站公开文本整理

品和申报产品一起配合使用，有利于最终用户正确使用申报产品时才可以使用大产品说明书备案。但应在说明书中出现未注册产品或规格型号的地方标注其是“非本次注册产品”。

说明书应列明产品的组成成分，提示对其组分过敏的患者注意。不应宣称没有依据和夸大了的产品性能指标，应实事求是地介绍产品的特点。凡宣称产品性能和特点的，应有产品标准或提交的注册技术资料依据。不使用“系列”、“等”、“无毒”、“对人体无害”等含混和绝对性用词。明确产品禁忌症、使用注意事项和其他应该说明的问题。

四、参考文献

1.Guidance for Industry and FDA Staff Dental Composite Resin Devices – Premarket Notification [510(k)] Submissions

2.ISO 4049-2009 Dentistry – Polymer-based restorative materials

3.ISO 11405-2003 Dental materials - Testing of adhesion to tooth structure

4.Acceptance Program Guidelines. Resin based composites for posterior restorations

5.复合树脂粘结修复操作规范及评定标准（建议稿）

附件

心脏射频消融导管产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在给出系统的、具有指导意义的指南性文件，一方面有利于监管部门对心脏射频消融导管上市前的安全性和有效性进行准确的评价，另一方面有利于指导企业规范产品的研究开发和生产管理。

本指导原则系对心脏射频消融导管的一般要求，申请人/制造商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。申请人/制造商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，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人/制造商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，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。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、范围

本指导原则适用于一次性使用的心脏射频消融导管(以下简称导管)。导管的适用范围为能够经血管腔道途径，把射频能量传递到目标组织，应具备“可操纵性”(即导管头端可控弯曲）及标测功能。根据需要，导管还可设计成具有测温、阻抗监测、测压、磁导航、

依据中国器审中心网站公开文本整理

盐水灌注等功能。

二、注册申报资料要求

（一）技术资料

应当提供对导管进行全面评价所需的基本信息，应包含但不限于以下内容：

1.产品的安全特性和性能特性

1.1 设计特征：产品的结构与功能的描述，内容应足够详尽，便于了解导管的性质和操作，应提供图样（例如照片 / 详细图纸等）和样品（必要时）。对所有功能（例如但不限于测温、阻抗监测、测压、磁导航、盐水灌注等）、实现原理与途径、技术指标与质量控制的描述应足够详尽。产品图示中注明部件名称，明确各部件所使用全部材料（含涂层）的完整资料至少包括：每个材料的准确通用名与化学名称，有机高分子材料应列出其分子结构图、金属材料应列出其全部金属名称、成分及其牌号，无机材料应列出其结构式、结晶状况等资料。应明确与导管兼容的设备及附件（射频发生器、延长电缆等）。或给出兼容设备的技术规格，如射频频率、导管可承受的最大工作电压、工作电流、射频功率等。

1.2 物理性能

1.2.1 导管及各部件形状、尺寸（外径、长度、电极数及电极间距、弯形及范围等）、导管的可见性（如 X 射线可探测性）及电学性能等指标。

1.2.2 机械和力学特性

导管、各部件连接部位的连接可靠性、抗拉强度、断裂力、泄漏、弯曲疲劳性等。

1.3 化学性能

重金属、紫外吸光度、易氧化物、酸碱度、蒸发残渣、涂层性能等，应用环氧乙烷方式灭菌的产品需对环氧乙烷残留量进行控制。

1.4 生物安全性

1.4.1 每种材料的生产商名称、资质、材料的性能标准和企业的验收标准及相关的生物学评价报告，全部材料应逐一列出。

1.4.2 产品的生物学评价应根据产品与人体接触部位、接触方式及接触时间，按 GB/T16886.1 标准的规定要求进行评价，本导管属于与循环血液暂时（小于 24 小时）接触类产品。

2.产品国内外研究及应用现状分析，与已批准上市的同类产品等同性的对比资料：详细描述与已上市器械的相似点和不同点以及相对于市场上同类常规产品在技术、设计和应用方面的创新性报告与相关资料。

3.应提供产品包装及灭菌方法的选择依据，按照相关标准确认并进行常规控制，灭菌水平（SAL）应保证达到 1×10-6。灭菌过程还应开展以下方面的确认：产品与灭菌方法的适应性、包装与灭菌工艺适应性及灭菌有效期及货架寿命。

4.电气安全性

提供产品符合电气安全标准的资料。

5.设计和生产过程相关信息。应包含产品的设计过程和生产工艺过程的资料。可采用流程图的形式，设计过程和生产过程的概述，但不能替代质量管理体系所需的详细资料。

（二）风险管理资料

制造商应按照 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，针对心脏射频消融导管的安全特征，从能

量危害、生物学及化学危害、环境危害、有关使用的危害、功能失效及存储不当引起的危害等方面，对产品风险进行全面分析并阐述相应的防范措施，风险管理报告及相关资料的要求可参考附录I。

（三）产品标准

导管产品的技术要求应与产品设计验证和临床的结果一致。

1.一般描述

应给出产品型号规格、结构组成（给出示意图）、明确各部件的名称及制造材料（含涂层)（准确化学名称、金属牌号及通用名）、功能等内容。

2.性能要求

导管产品的技术要求应符合GB 9706.1、GB 9706.4、YY 0778、GB/T16886系列等相关标准的要求，对导管具有的测温、阻抗监测、测压、磁导航、盐水灌注等功能应明确其性能要求、参照标准及有效的验证方法。

（四）注册/检测单元划分原则

根据产品的结构组成、制成材料、功能、预期用途等情况划分注册/检测单元。

结构功能(如弯型、是否具有测温、阻抗、测压、磁导航、盐水灌注等功能)、制成材料(含涂层)、预期用途不同应划分为不同的单元注册。如：固定弯、可控弯；测温导管、测压导管、磁导航功能导管、盐水灌注导管应作为独立单元进行申报。

同一注册单元选择典型性产品检测时应考虑产品之间的差异性，应作相关检测。

（五）临床资料

临床资料的详细内容参见附录II。

（六）产品说明书

1.应当提供完整的说明书并包含申报范围内所有型号产品/所有组成部分。

2.应当符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》、GB 9706.1、GB 9706.4 和 YY0778 等相关标准中的要求，且至少应给出以下内容：

2.1 明确的产品规格、型号、功能及结构（如电极数量、间隔、是否有标测功能及测温方式等）型式。

2.2 应包含导管使用的临床说明。应明确导管的适应证。

2.3 应给出详细的禁忌证、警告、注意事项等内容，包括但不限于：

2.3.1 导管使用资质的要求，如只能由受过心内电生理研究、导管消融和心脏暂时起搏培训的医师使用。

2.3.2 适用人群的说明。

2.3.3 与X射线成像设备一起使用时，采取措施降低辐射的警告。

2.3.4 电磁兼容方面相关的警告及措施，如起搏器和植入式心电复律器可能受到 RF 信号影响的警告。

2.3.5 对于术中并发症风险监控的警告及建议。

2.3.6 使用前，检查包装完整性、导管整体状况、有效期等情况，如有异常不得使用。

2.4 应明确与导管兼容的设备及附件（射频发生器、延长电缆等）；或给出兼容设备的技术规格，如射频频率、导管可承受的最大工作电压、工作电流、射频功率等。

2.5 应给出导管的运输、储存条件。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.6 应给出灭菌方式及有效期的说明。

2.7 应有不可重复使用的警告。

三、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》。

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）。

3.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）。

4.《医疗器械临床试验管理规定》(国家食品药品监督管理局令第5号)。

5. GB9706.1-2007《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》。

6. GB9706.4-2009《医用电气设备第2-2部分：高频手术设备安全专用要求》。

7. YY0778-2010 《射频消融导管》。

8. GB/T16886《医疗器械生物学评价》。

9.《Cardiac Ablation Catheters Generic Arrhythmia Indications for Use;Guidance for Industry》。

10.《Clinical Study Designs for Catheter Ablation Devices for Treatment of Atrial Flutter》。

11.《Clinical Study Designs for Percutaneous Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation》。

附录 I

心脏射频消融导管产品风险管理资料要求

一、总要求

制造商应提供产品上市前对其风险管理活动的评审所形成的风险管理报告以及相关的产品风险管理资料。该风险管理报告应说明：

—— 风险管理计划已被适当地实施；

—— 综合剩余风险是可接受的；

—— 已有恰当的方法获得与本产品相关和出厂后流通与临床应用的信息。

除此之外，风险管理报告还应扼要说明：

—— 在产品研制的初期阶段，对风险管理活动的策划，和所形成的风险管理计划；

—— 说明已识别了产品的有关可能的危害，并对其危害产生的风险进行了估计和评价；

—— 在降低风险措施方面，考虑了相关安全标准和相关产品标准，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施；

—— 通过产品性能测试、生产工艺检验、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性实施验证；

—— 制造商应对产品的安全性作出承诺。

二、风险管理报告及风险管理资料内容

（一）职责权限

制造商应明确参与风险管理活动的成员，包括风险分析人员、

依据中国器审中心网站公开文本整理

风险评价人员、风险控制措施制定人员及验证人员、风险管理过程评审人员以及风险管理报告的编制及审批人员，他们可能是同一组人，应列出其姓名、职务及责任范围。其成员应具有与风险管理任务相适应的知识和经验。

（二）产品描述

—— 通过照片、示意图和文字等形式说明产品的组成、型号规格。

—— 产品基本功能，以及是否有附加的测温、测压、盐水灌注、磁导航等功能。

—— 产品预期用途，适应症。

—— 产品工艺流程图。

（三）产品适用标准，包括但不限于：

GB9706.1、GB9706.4、YY0778 、GB/T16886 系列等标准。

产品的安全特征判定制造商应按照 YY/T 0316-2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C 提示的问题，对照产品的实际情况作针对性的简明描述。产品如存在附录 C 提示以外的可能影响安全性的特征的情况，也应作出说明。最终形成一份《产品安全特征清单》。

（四）产品的可能危害判定

制造商应在《产品安全特征清单》的基础上，系统地判定产品在正常和故障两种条件下的可预见的危害。并对危害的成因及后果进行分析，即说明危害、可预见事件序列、危害处境和可能发生的损害之间的关系。形成一份产品可预见的危害及危害分析清单。

下表为心脏射频消融导管常见危害举例，仅作为参考，制造商应根据申报产品具体情况编写风险管理报告。

心脏射频消融导管常见危害举例如下：

可预见的危害	可能的危害
生物相容性方面的危害	与患者接触材料（包括涂层材料）的毒性、致热源等
化学危害	与患者接触材料（包括涂层）的析出重金属、酸碱度等
	加工过程中使用的材料（溶剂、清洁剂等）未能有效清除
	环氧乙烷灭菌后的环氧乙烷残留
	微粒污染
生物学微生物方面的危害	未能有效灭菌
	产品包装未能有效阻菌
机械能方面的危害	导管、各部件连接部位的脱落
	导管受力导致断裂、泄漏
	导管抗弯曲疲劳性
	导管、各部位连接部位、端头有毛刺
电能方面的危害	漏电流
	电极间短路
	电介质强度
热能方面的危害	超出规定的温度
产品功能方面的危害	导管可控性
	导管标测不准
	导管不能取出
	温度控制及精度等导致温度测量不准确
产品使用错误的危害	未按正确的规程进行操作
	手术时，对其他配合设备的要求
说明书、标签、标识方面的危害	说明书不完整，不符合要求
	标签、标识内容缺失、错误
	标签、标识磨损、导管标识方法
……	……

依据中国器审中心网站公开文本整理

（五）对危害清单中每一危害处境下的风险进行风险估计和风险评价

制造商应明确风险可接受准则，并对损害发生的概率和损害的严重程度予以明确定义；产品国家标准、行业标准中如涉及了相关风险的可接受准则，该准则应作为制造商所确定的风险可接受准则之一，除非有证据证实其特定风险的可接受准则不必符合相关标准。制造商应依据风险可接受准则对危害清单中每一危害处境下的风险进行风险估计和风险评价。

风险评价的结果可以记入《风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表》中。

（六）降低风险的控制措施

制造商应对经风险评价后不可接受的、或考虑可进一步采取措施降低的风险实施降低风险的控制措施。在制定降低风险的控制措施方案时，应充分考虑产品国家标准、行业标准中有关降低风险的措施。应确保降低风险的控制措施在研制初期得到有效的输入，并应对措施的有效性实施验证。

制造商应对采取降低风险的控制措施后的剩余风险以及是否会引发新的风险进行评价。

以上降低风险的控制措施、控制措施的验证、剩余风险评价等信息可以记入《风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表》中。

（七）结论

制造商应对综合剩余风险是否可接受给出结论性意见，并对已有恰当的方法获得与本产品相关和出厂后流通与临床应用的信息进行阐述并作出承诺。

风险管理报告应由制造商的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

附录 II

临床资料

一、背景

基于导管的射频消融治疗目前已成为快速性心律失常的常规治疗，包括房室折返性心动过速、房室结折返性心动过速、房性心动过速、房颤、房扑和部分室性心律失常。

用于快速性心律失常射频消融治疗的导管系统上市前需要进行前瞻性临床研究，以获取数据，证实其对治疗心律失常的有效性和安全性。

二、研究设计

随机对照试验是验证快速性心律失常射频消融导管安全性和有效性最为科学、可靠的方法。由于不同的患者具有不同的人口学特征和临床特点，且手术成功率和并发症的发生率还受到术者操作经验等因素的影响。因此，为保证试验组和对照组的可比性，最好的方法就是按照随机分组的方法将不同的个体分入试验组和对照组。如无阳性对照，可与现有临床采用的对于相同适应症的治疗手段进行对照。如果因为临床可行性或其他原因，无法采用随机对照方式，也可采用非随机对照临床试验，但应保证组间的基线均衡可比性。

为了保证病人的安全性和数据的完整性，建议采用中央随机系统或中央注册系统。

三、研究终点

（一）主要有效性研究终点

参考或根据临床诊疗规范的治疗终点。

依据中国器审中心网站公开文本整理

针对阵发性室上速导管消融，主要研究终点：即刻成功率：消融术后即刻旁道阻断，药物和/或电生理刺激不再诱发出临床心律失常。

针对室性心律失常导管消融，主要研究终点：即刻成功率：消融术后临床心律失常消失或显著（大于等于80%以上）减少，药物和/或电生理刺激不再诱发出临床心律失常。

针对房扑导管消融，主要研究终点：即刻成功率：消融术后关键峡部双向阻滞，临床心律失常消失，药物和/或电生理刺激不再诱发出临床心律失常。

针对房颤导管消融，主要研究终点：即刻成功率：消融术后达到相关术式终点要求；远期成功率：至少随访12个月，房性快速心律失常不再发生或发生减少(不服用抗心律失常药物情况下)。

（二）次要终点

1.远期成功率终点：

针对阵发性室上速导管消融，远期成功率：至少随访6个月，无临床心律失常复发。

针对室性心律失常导管消融，远期成功率：至少随访6个月，临床心律失常无复发或显著（大于等于80%以上）减少。

针对房扑导管消融，远期成功率：至少随访6个月，临床心律失常无复发。

针对房颤导管消融，至少随访12个月，房性快速心律失常不再发生或发生减少(服用抗心律失常药情况下)。

2.安全性终点：

临床研究中发生的所有不良事件必须上报。特别是如下主要并

发症：与器械和操作相关的需要处理的相关不良事件，包括：气胸或血气胸、穿刺局部血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘、需要输血的严重出血、房室传导阻滞、心肌梗死、心脏穿孔/心包填塞、膈神经麻痹、肺静脉狭窄、左房-食管瘘、短暂性脑缺血发作/卒中、死亡等。

四、样本量的确定依据

针对阵发性室上速导管消融：依据当前国内外医学文献的报道，即刻成功率应≥98%，考虑到室上速导管消融技术的成熟情况，因此，以即刻成功率作为样本量计算的依据。在非劣效界值 5%、显著性水平取 0.05（双侧检验），把握度为 80%，考虑 10%的脱落率的情况下，每组样本量 140 例。

针对室性心律失常导管消融：以当前临床有效性较成熟的右室流出道特发性室性心律失常作为参考，其即刻成功率应≥90%，以其即刻成功率作为样本量计算的依据。在非劣效界值 10%、显著性水平取 0.05（双侧检验），把握度为 80%，考虑 10%的脱落率的情况下，每组样本量 160 例。

针对房颤导管消融治疗：据相关文献报道，肺静脉隔离成功率 95%。在非劣效界值 5%、双侧显著性水平 0.05、把握度 80%时，考虑 10%的脱落率的情况下，每组样本量 330 例。

同时申请典型房扑治疗的适应证时，考虑到典型房扑治疗的原理与房颤的相似性，在做房颤治疗的同时，需有至少 20 例典型房扑的临床验证治疗。

仅申请典型房扑治疗时，可参考阵发性室上速心律失常导管来进行。

五、入选排除标准

（一）受试者入选标准

年龄在18～75岁之间；愿意参加试验并签署知情同意书并能完成随访。

针对阵发性室上速导管消融：

经临床症状和体表心电图诊断为房室折返性心动过速、房室结折返性心动过速、房性心动过速。

针对室性心律失常的导管消融：右室流出道特发性室性心律失常。

针对房颤、房扑导管消融：阵发性房颤、典型性房扑；

（二）受试者排除标准

左心室射血分数（LVEF）≤40%；

心功能NYHA Ⅲ级-Ⅳ级；

既往曾行射频消融术不成功或复发病例；

妊娠期妇女；

有明显出血倾向或患血液系统疾病；

急性或严重全身感染，肝肾功能明显异常，或者恶性肿瘤及终末期疾病的患者；

术前确定合并存在多种类型的快速性心律失常；

合并有严重器质性心血管疾病；

近3个月内中风及其他脑血管疾病；

血栓栓塞性疾病。

六、随访

为了保证数据的完整性和病人的安全性，随访率不得低于90%，

临床研究主办方应当制定标准的随访方案，如：术后1个月、3个月、6个月、12个月（详见本附录第3部分研究终点），随访应包括：症状体征、12导联体表心电图、24小时动态心电图监测或进行其他等效的心律监测方法（如循环事件记录仪等）。

七、统计分析方法

（一）数据分析

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入分析。数据的剔除或偏移数据的处理必须有科学依据和详细说明。

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。全分析集中脱落病例，其主要研究终点的缺失值的填补方法应在方案中事先予以说明，并进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。

主要研究终点指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；对于基线组间均衡性比较和次要终点应在全分析集和符合方案集的基础上进行；安全性指标的分析应基于安全集。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的经典统计分析方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（非劣效界值或目标值）等，界值的确定应有依据。

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。通过将组间疗效差的95%可信区间与方案中预先指明的具有临床意义的界值进行比较，从而判断受试产品是否满足方

依据中国器审中心网站公开文本整理

案提出的假设。不能仅将 p 值作为对主要研究终点进行评价的依据。

试验组与对照组基线变量间应该是均衡可比的，如果基线变量存在组间差异，应该分析基线不均衡可能对结果造成的影响；分析时还必须考虑中心效应，以及可能存在的中心和治疗组别间的交互效应对结果造成的影响。

申办者应提供基于所有临床试验数据的统计分析报告，以便临床试验组长单位根据此报告撰写临床试验总结报告。

（二）临床试验实施与管理

1.不良事件的监测及应当采取的措施

临床试验实施过程中出现的任何不良事件，无论是预期的还是非预期的，均应如实记录和报告，并由临床专家分析原因、判断其与器械的关系。对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时临床试验人员应当及时作出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时中止临床试验。不良事件应作为结果变量参加临床试验的统计分析。

2.为了保证数据的完整性和受试者的安全，随机对照临床试验应采用基于互联网/电话的中央随机系统分配随机号，所有随机号不得二次使用。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，以备今后对其进行跟踪、核查。

心脏射频消融导管产品注册技术审查指导原则

编制说明

一、编写目的

心脏射频消融导管已在临床广泛应用，并且注册申报数量不断增加。本指导原则旨在给出系统的、具有指导意义的指南性内容，以便于监管部门对心脏射频消融导管上市前的安全性和有效性进行准确的评价。

二、有关内容说明

（一）产品的技术资料部分，旨在以统一的总结或概括的形式，给审评人员提供足够详细的信息，以履行他们的职责。

（二）结合心脏射频消融导管的产品特点，本指导原则引入了差异检测的内容。

（三）考虑该类产品因为适用人群的不同，导管结构、规格尺寸、技术指标等性能存在差异，因此，该指导原则内容仅适用于成人。

（四）本原则中包含了临床试验方法的建议，编写单位认为通过这些方法可以为上市申请提供科学有效的支持性证据，但不应看作是强制要求。制造商可建立自己的假设，计算样本量，并应当说明其合理性。

三、编写单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 11

一次性使用引流管产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范一次性使用引流管产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则的适用范围为《医疗器械分类目录》中第Ⅱ类一次性使用引流管产品，分类代号为 6866。

目前临床使用的带引流功能的产品种类繁多，按其结构和功能不同分类管理。本指导原则适用于按照Ⅱ类管理的，主要用于外科做手术区域体液引流的产品。而按照Ⅲ类管理的脑室和胸腔引流管以及用途完全不同的Ⅱ类产品如导尿管、胃管和泪道引流管等不在本原则中描述。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

一次性使用引流管产品的命名应采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准上的通用名称，或以产品结构和应用范围为依据命名。产品名称在通用名称基础上可带有表示材质、用途或结构等描述性词语，

举例如下：

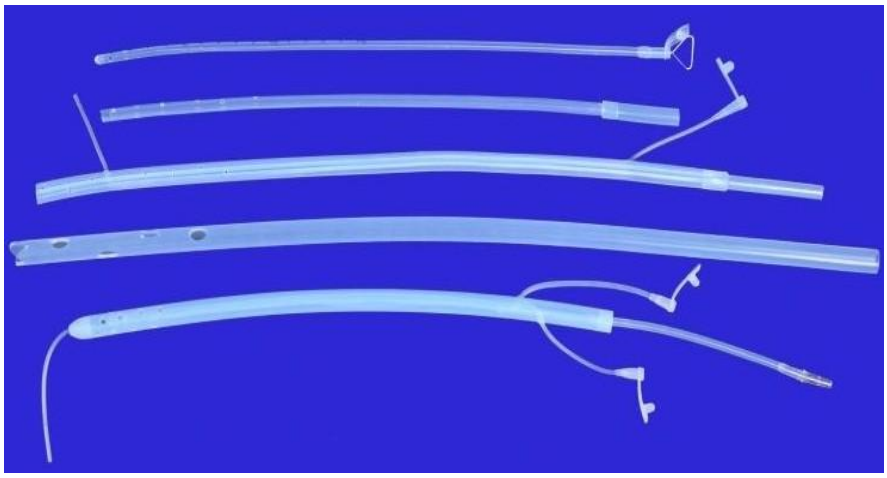
1. 一次性使用硅橡胶引流管（材质）；

2. 一次性使用三腔引流管（结构）；

3. 一次性使用负压引流管（预置负压）。

（二）产品的结构和组成

一次性使用引流管通常由管体和接头组成，有的根据需要会配有穿透针、负压球（或预置负压装置）。管体远端（病人端）可带有一个或数个侧孔，病人端也可以是“T”形、“蘑菇头”形、Y 型或潘氏型（管腔内设计有数条纵向突起的脊）等。产品所用材料有天然乳胶、硅橡胶、TPU[热塑性聚氨酯弹性体(Thermoplasticpolyurethane)]和 PVC（聚氯乙烯）等。典型产品外形结构见图 1。



依据中国器审中心网站公开文本整理

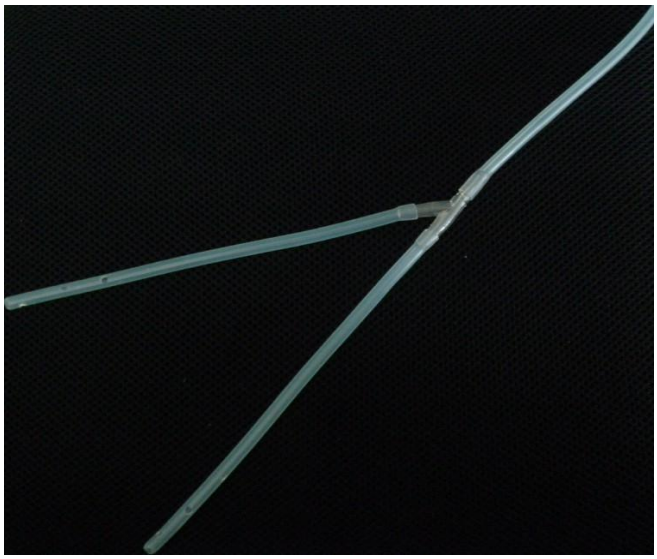


图 1　引流管种类举例

（三）产品的工作原理

本产品工作原理与作用机理基本相同，在作用机理中描述。

（四）产品的作用机理

一次性使用引流管是利用虹吸或负压吸引原理，放置在人体手术区或体腔并经过皮肤切口穿出体外，将人体组织间或体腔中积聚的脓、渗出血液、组织液及其他液体导引至体外，防止液体淤积导致术后感染。

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关产品标准

GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
GB/T 2828.1-2012	《计数抽样检验程序 第 1 部分：按接受质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划》
GB/T 14233.1-2008	《医用输液、输血、注射器具检验方法第 1 部分：化学试验方法》

GB/T 14233.2-2005	《医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法》
GB/T 15812.1-2005	《非血管内导管 第1部分：一般性能试验方法》
GB/T 16886.1-2011	《医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验》
GB/T 16886.3-2008	《医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》
GB/T 16886.5-2003	《医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验》
GB/T 16886.6-1997	《医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验>
GB/T 16886.10-2005	《医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验》
GB/T 16886.11-2011	《医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验》
YY/T 0313-1998	《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》
YY/T 0466.1-2009（部分代替）	《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》
YY 0489-2004	《一次性使用无菌引流导管及辅助器械》

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的生产企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时是否引用了与产品相关的国家标准、行业标准，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标

依据中国器审中心网站公开文本整理

准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性引用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

供临床外科引流用。

（七）产品的主要风险

1. 风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下和非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于患者的危害、对于操作者的危害和对于环境的危害。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素（包括不合理的操作）、产品结构的危害、原材料危害、综合危害和环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：引流管原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性；留置使用可能存在的危害等。

2. 风险分析清单

引流管产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）产品定性定量分析是否准确（依据 YY/T 0316-2008）；

（2）危害分析是否全面（依据 YY/T 0316-2008）；

（3）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

根据 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 D 对该产品已知或可预见的风险进行判定，引流管产品在进行风险分析时至少应包括对以下的主要危害，生产企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，生产企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 产品主要危害

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
生物学危害	生物污染	生产环境控制不好 灭菌操作不严格 包装破损 使用时操作不正规	产品带菌，引起患者感染
	生物不相容性	残留物过多	PVC：氯乙烷超标、增塑剂量过大，产生毒性或刺激 乳胶：可溶性蛋白质、加工助剂残留量大，产生细胞毒性、致敏反应 硅橡胶：硫化剂分解不完全，紫外吸光超标，可能产生刺激 TPU：产生毒性或刺激
	不正确的配方（化学成分）	未按照工艺要求配料 添加剂或助剂使用比例不正确	有可能引起小分子物质残留量过大，造成毒性危害
	毒性	不正确的配方 加工工艺控制不严格 后处理工艺控制不严格	生物相容性不符合要求
	再感染和/或交叉感染	使用不当、标识不清	引起感染、交叉感染

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
环境危害	储存或运行偏离预订的环境条件	储运条件（如温度、湿度）不符合要求	产品老化、无菌有效期缩短
	意外的机械破坏	储运、使用过程中发生意外的机械性破坏	产品使用性能无法得到保证
	由于废物和（或）医疗器械处置的污染	使用后的产品没有按照要求集中销毁	造成环境污染或者细菌的交叉感染
与医疗器械使用有关的危害	不适当的标记	标记不清晰、错误、没有按照要求进行标记	错误使用 储存错误 产品辨别错误
	不适当的操作说明，如： (1)和医疗器械一起使用的附件规范不适当； (2)预先检查规范不适当； (3)操作说明书过于复杂； (4)维修规范不适当	包装破损无法识别 操作要点不突出	无法保证使用安全性 导致操作失误
	由不熟练/未经培训的人员使用	操作不熟练、操作失误	造成粘膜摩擦性损伤 引流管放置位置不合适引流效果受影响 引流管拔出困难
	合理可预见的误用	规格型号选用错误	导致无法达到满意的引流效果
	对副作用的警告不充分	对操作人员警示不足	重复使用 二次灭菌 使用者出现过敏、刺激反应 深部引流时管体打折或扭结弯曲
	对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当	造成重复使用	交叉感染 引流管破损、断裂

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
不适当不合适或过于复杂的使用者接口	违反或缩减说明书、程序等	操作方法、注意事项、储存方法、警示事项等表述不清	引流失败、重复使用引起感染、没有集中销毁造成环境危害等
功能性失效、维修和老化引起的危害	对医疗器械寿命终止缺少适当的决定	没有标识产品有效期	超出有效期的产品被使用，造成细菌感染或因材料老化产生而导致产品性能不符合要求（如球囊破裂、管子断裂等）
	不适当的包装（医疗器械的污染和/或变质）	没有进行包装确认	不能确保产品无菌，从而导致出现细菌感染
	再次使用和/或不适当的再次使用	产品标识没有明确	出现细菌感染、交叉感染、以及粘膜损伤、气囊破裂等现象

（八）产品的主要技术指标

本条款给出需要考虑的产品基本技术性能指标，但并未给出定量要求，生产企业可参考相应的国家标准、行业标准，根据生产企业自身产品的技术特点制定相应的标准。涉及材料内容的应说明选用材料满足的国家标准或行业标准。以下如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），生产企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1．外观。

2．尺寸：

本项指标由行业标准规定。应用引流管的公称外径表示其规格，用

依据中国器审中心网站公开文本整理

mm 表示。标准中注明可同时用其他单位，对外径，国内外最常用的是法国规格，这是以导管的周长表示的规格系列。导管周长=πD≈3D，法国规格除以 3 即为导管的外径(mm)。法国规格前面需加注 FG、Ch 或 Fr。

3．强度：

引流管管体和接头各连接处的强度，引流管管身强度（生产企业自行制定)。

4．密封性:

引流管管体和与接头的连接处密封性要求。

5．耐负压性:

在一定吸引负压下引流管的管体可靠性的要求（生产企业自行制定)。

6．耐弯曲性（抗扭结）:

引流管的管体在弯曲状态下是否可靠支撑引流的完成（待相关行业标准发布后参照执行)。

7．畅通性：

也可以用流量来表示。

8．X 射线不透性（如有)。

9. 化学性能：

根据不同材料特性，参照 GB/T 14233.1-2008 由企业决定对化学性能提出要求项目，至少应包括浊度、还原物质、酸碱度和重金属总含量等内容。用环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量的要求。

10. 生物性能：

根据留置时间长短按照 GB/T 16886.1-2011 要求制定。至少应进行无菌、细胞毒性、刺激（粘膜刺激）/皮内反应、致敏性等评价。

11. 其他：

如果带有附件如穿刺针（穿透皮肤）或预置负压者应对针的性能和

负压值等提出要求。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验至少包括外观、尺寸、畅通性、密封性、无菌和环氧乙烷残留量（若采用环氧乙烷灭菌）的内容。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，按相应的标准要求进行，应全部合格。

（十）产品的临床要求

临床试验机构应为国家食品药品监督管理局认定公布的临床试验基地。临床试验应按照《医疗器械临床试验规定》及《医疗器械注册管理办法》附件 12 的要求进行，同时应注意以下要求：

1.确保受试人群具有代表性，充分考虑成人、小儿的差别。

2.明确产品种类、规格以及在临床试验中的用途。

3.临床试验例数为受试者人数，而不是使用产品的数量。

4.试验持续时间应根据受试者的状况和产品预期用途以及统计学的要求确定，例如：受试者的需要应用的时间、产品允许留置人体的时间等。

5.临床对照一般采取随机同期对照的方式，即受试者随机分配至试验组和对照组，同期进行临床试验，最后将结果进行比较。应明确对照产品注册证号、生产厂家等信息。

6.应明确进行临床研究的科室、临床负责人、参与者等信息。

7.若提交同类产品临床试验资料或临床文献资料的医疗器械，则应满足：

（1）如果提交其他企业已上市的同类产品临床试验报告或临床文献资料，则应提供详细的对比说明，包括产品基本原理、结构组成、材料、主要技术性能指标、适用范围、禁忌症等方面的比对；

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）如果两种产品的材料不一致，如硅橡胶、塑料等，则应提供材料安全性等同的证明文件；

（3）临床文献资料是指“两篇省级以上核心医学刊物公开发表的能够充分说明产品预期临床使用效果的学术论文、专著以及文献综述”。

8.对临床试验中如何正确使用产品,产品生产企业应提供必要的培训。

（十一）产品的不良事件历史记录

引流管在临床中出现的问题主要有：不通畅、渗漏、脱落和断裂等。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装标识的编写要求应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）和《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》（YY/T 0466.1-2009）的要求。同时应注意以下要求：

1. 根据临床试验资料、专家审评意见等有关技术文件，明确产品的适用范围；

2. 对产品允许留置人体的时间进行说明；

3. 对应用长时间留置产品的患者如何监护进行说明；

4. 应提示对产品材料过敏者禁用；

5. 应提示一次性使用，用后销毁，包装如有破损，严禁使用；

6. 应提示灭菌方式。

（十三）注册单元划分的原则和实例

1. 医疗器械产品的注册单元以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。

2. 同功能的不同结构，同结构的不同规格型号为一注册单元；不同功能的（如带冲洗）不能放在一个单元。

3. 申报同一注册单元的产品，上市产品应采用同一名称，并用于同一用途，该注册单元中不同型号应具有相同结构及用途。

（十四）注册检测和同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

1. 同一注册单元中的典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品。其功能最齐全、或结构最复杂、或风险最高。

2. 典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明其能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

例：引流管有单腔、双腔、三腔等多种技术结构。在上述三种类型产品预期用途一致的情况下，如果三腔引流管结构最复杂，生物、化学、物理等性能指标涵盖其他两种产品的指标，能够代表其他产品的安全性、有效性，则可以确定三腔引流管为这三种产品的典型产品。

依据中国器审中心网站公开文本整理

一次性使用引流管产品注册技术审查指导原则
编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类一次性使用引流管产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

（三）《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

（五）《医疗器械标准管理办法》（国家药品监督管理局令第31号）

（六）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械〔2005〕73号）

（七）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）产品的主要技术指标及工作原理的制定主要依据行业标准YY 0489-2004《一次性使用无菌引流导管及辅助器械》，应按照最新版本标

准的要求执行。

（二）产品应适用的相关标准中给出了现行的国家标准、行业标准（包括产品标准、基础标准）。

（三）产品的预期用途综合了已批准上市产品的核准范围及临床专家的意见。

（四）产品的主要风险参照 YY/T0316-2008 中附录 D 进行。

（五）产品的不良事件历史记录主要从江苏省药品不良反应监测中心数据库中查找。

四、其他产品

2002 年版《医疗器械分类目录》6866 医用高分子材料及制品中的其他引流管产品可参照本指导原则进行审查。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由江苏省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员、江苏省医疗器械检验所专家、专业厂家代表、临床专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 10

医用口罩产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范医用口罩产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的。因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于医用防护口罩、医用外科口罩和医用普通口罩（一次性使用医用口罩）。《医疗器械分类目录》中管理类别为Ⅱ类，分类代号为 6864。

本指导原则不适用于普通脱脂纱布口罩和各种含有杀菌、抑菌和抗病毒成分，预期用于抗菌抗病毒的口罩。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

产品名称应以产品的预期用途和适用范围为依据，一般应为医用防护口罩、医用外科口罩和一次性使用医用口罩。

（二）产品的结构组成

1. 医用口罩一般由以下材料构成：

主体过滤材料：如聚丙烯熔喷布等。

其他材料：金属（用于鼻夹）、染色剂、弹性材料（用于口罩带）等。

2. 医用口罩一般有以下几种形式：

按照面罩形状可以分为平面形、鸭嘴形、拱形或折叠式等。

按照佩戴方式可以分为耳挂式、绑带式或头带式。

平面形

鸭嘴形（头带式）

拱形

折叠式

耳挂式

绑带式

图 1 口罩形式

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）产品工作原理

医用口罩大部分为自吸式过滤口罩，其工作原理是使含有害物的空气通过口罩的滤料过滤后再被人吸入或者呼出。口罩滤料的过滤机理主要有以下几种（见图 2）：

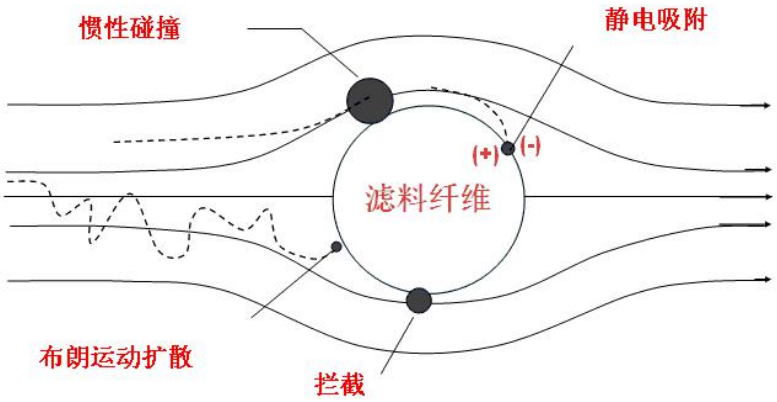


图 2　滤料纤维过滤机制示意图

1. 扩散沉积：粒子布朗运动扩散位移到过滤纤维，受分子引力作用而被吸附。最易捕捉小尺度粒子、细纤维和低速运动的粒子。

2. 截留沉积：随气流运动的较大粒子被过滤材料的机械筛滤作用截留。粒子直径与滤膜纤维的直径的比率影响拦截效率。

3. 惯性沉积：粒子通过过滤材料弯曲的网状通道时，粒子由于惯性作用脱离气流撞击过滤纤维，并受分子引力作用被截留。大粒子、高密度、速度快时截留效果好。

4. 静电吸引沉积：粒子被过滤纤维的静电作用产生的沉积。

颗粒越小时，1、4 沉积效应越强，颗粒越大时，2、3 效果越好，所以并非越小的颗粒越难被过滤。综合 4 种过滤机制的协同作用，普通机械性滤料最易穿透粒径的范围是 0.1μm～0.3μm（见图 3）。

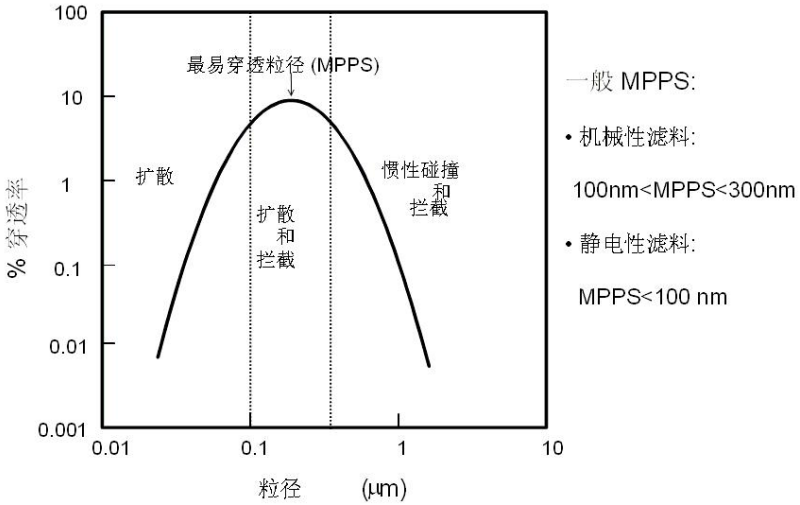


图 3　滤料穿透率和粒径关系

（四）产品适用的相关标准

医用口罩产品应根据自身特点适用以下标准，但不限于引用以下标准：

表 1　相关产品标准

标准编号	标准名称
GB/T 1.1-2009	标准化工作导则 第 1 部分：标准的结构和起草规则
GB/T 191-2008	包装贮运图示标志
GB/T 2828.10-2010	计数抽样检验程序 第 10 部分：GB/T 2828 计数抽样检验系列标准导则
GB/T 14233.1-2008	医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：化学分析方法
GB/T 14233.2-2005	医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物学试验方法
GB 15979-2002	一次性使用卫生用品卫生标准
GB 15980-1995	一次性使用医疗用品卫生标准
GB/T 16886.1-2011	医疗器械生物学评价　第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验

依据中国器审中心网站公开文本整理

GB/T 16886.5-2003	医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验
GB/T 16886.7-2001	医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量
GB/T 16886.10-2005	医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验
GB 18279-2000	医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制
GB 18280-2000	医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 辐射灭菌
GB 19083-2010	医用防护口罩技术要求
GB/T 19633-2005	最终灭菌医疗器械的包装
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
YY 0469-2011	医用外科口罩
YY/T 0615.1-2007	标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分：最终灭菌医疗器械的要求
YY/T 0969-2013	一次性使用医用口罩
	中华人民共和国药典二部（2010版）

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时是否引用了与产品相关的国家标准、行业标准，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用标准中的条款，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种

方式，内容繁多的、复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

如有新版国家标准、行业标准发布实施，应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（五）产品的预期用途

医用防护口罩适用于医务人员和相关工作人员对经空气传播的呼吸道传染病的防护。

医用外科口罩适用于医务人员或相关人员的基本防护，以及在有创操作过程中阻止体液和喷溅物传播的防护。

一次性使用医用口罩适用于佩戴者在不存在体液和喷溅风险的普通医疗环境下的卫生护理。

（六）产品的主要风险

医用口罩产品在进行风险分析时应符合 YY/T0316-2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

企业在进行风险分析时，至少应考虑表 2 中的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2　产品主要危害

危害类型	可能产生的危害	形成因素	控制措施
生物学危害	生物污染	产品没有消毒/灭菌或消毒/灭菌没有达到标准	严格控制消毒/灭菌工艺有明确的消毒/灭菌程序，每批进行消毒/灭菌效果检验
	生物相容性	生产引入的外来有害物质没有被有效去除；环氧乙烷残留量超标	原材料入厂检验； 严格控制灭菌工艺

依据中国器审中心网站公开文本整理

与产品使用相关的危害	不适当的标签	产品最小包装标记不清晰、不全面、不正确	标记印刷清晰正确； 标记内容按相关要求标记全面
	说明书上的注意事项不全	如缺少详细的使用方法、缺少必要的警告说明	规范说明书
	对一次性使用产品的很可能再次使用的危害性警告不适当	说明书中未包含只限一次性使用	规范说明书
功能失效引起的危害	不适当的预期用途表述	说明书中未能清楚表明产品用途	规范说明书
	不适当的产品包装	生产、运输、搬运和储存过程中导致包装破损； 包装封口不严密； 包装材料选择不适当	严格控制包装工艺；
	失去产品的完整性	产品各构件之间缝制、粘合不严密或材料本身存在破损达不到隔离要求	严格控制生产工艺、产品检验
产品对环境的危害	环境污染	生产环境污染产品，如外来的纤维、粉尘、细菌等其他杂质； 产品原材料受到污染； 储运环节污染产品	严格控制生产环境； 严格控制原材料采购、检验； 严格控制产品储运环节

（七）产品的主要技术指标

本条款给出医用口罩产品需要满足的性能要求，其他性能要求企业

可参考相应的国家标准、行业标准，根据企业自身产品的技术特点制定相应的要求，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的有关要求。如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），企业在标准的编制说明中必须说明理由。

如企业直接采用国家标准、行业标准作为产品标准的，应提交所采纳的国家标准或行业标准的有效文本及采标说明。采标说明应至少包括产品规格型号的划分、产品的结构组成、产品的管理类别、产品的出厂检测项目、完全执行此标准的承诺及其他应说明的内容。

如企业制定注册产品标准，则标准中应明确规格型号的划分、产品的结构组成等内容，且性能指标应能满足以下要求：

1. 医用防护口罩：应符合 GB 19083-2010《医用防护口罩技术要求》；

2. 医用外科口罩：应符合 YY 0469-2011《医用外科口罩》；

3. 一次性使用医用口罩：应符合 YY/T 0969-2013《一次性使用医用口罩》要求。

（八）产品的检测要求

医用口罩产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验项目至少应有以下项目：外观、结构与尺寸、鼻夹、口罩带、微生物指标、环氧乙烷残留量（若采用环氧乙烷灭菌）的要求。

型式检验应为产品标准的全性能检验。

（九）产品的临床要求

根据《关于印发豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）的通知》（国食药监械〔2011〕475 号），医疗器械生产企业在申报《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）》范围内产品注册时，可以书面申请免于提交临床试验资料，但应同时提交申报产品与已上市同类产品的对比说明。对比说明应当包括工作原理、产品材质、

依据中国器审中心网站公开文本整理

结构组成、主要技术性能指标、消毒/灭菌方法、预期用途、是否家庭使用等内容。

（十）产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十一）产品说明书、标签、包装标识

产品说明书、标签、包装标识应当符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）及相关标准的要求。

1. 医用口罩产品说明书或包装标识应至少包括以下内容：

（1）产品名称、型号、规格；

（2）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方法；

（3）《医疗器械生产企业许可证》编号、《医疗器械注册证》编号、执行标准代号；

（4）产品生产批号；

（5）产品使用的原材料及结构、组成；

（6）产品的主要性能；

（7）产品的规格尺寸；

（8）产品的适用范围；

（9）注明“使用前应参见使用说明”；

（10）注明佩戴方法，若口罩防护功能受正反面佩戴影响还应明确标识口罩正反面识别方法。应提示避免手部接触口罩内侧；

（11）一次性使用产品应注明“一次性使用”字样或符号，禁止重复使用；

（12）已消毒/灭菌产品应当注明消毒/灭菌方式及失效期；

（13）应提醒使用者勿使用包装已损毁的产品；

（14）产品贮存条件和方法；

（15）产品开封后应尽快使用的提示；

（16）产品使用后需要处理的，应当注明相应的处理方法。

2. 医用防护口罩除应达到以上要求还应包含：

（1）应注明使用前需进行的检查；

（2）应提示佩戴适合性；

（3）应给出口罩使用时间的建议；

（4）应注明滤料级别或相关说明。

（十二）注册单元划分的原则

医用口罩产品的注册单元原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。通常按照口罩的分类划分为医用防护口罩、医用外科口罩和一次性使用医用口罩三个注册单元。

（十三）同一注册单元中典型产品的确定原则

同一注册单元内，典型产品作为被检测的产品。典型产品是指能够涵盖本注册单元内全部产品工艺的一个或多个产品。

按照“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”的原则，抽取样品应能涵盖该注册单元全部产品的技术要求。面罩形状不同的口罩应分别进行密合性检测，如鸭嘴形口罩密合性检测不可覆盖平面形口罩。

三、审查关注点

（一）产品标准要求

应关注医用口罩产品注册标准编写的规范性，引用标准的适用性、准确性。如直接采用国家标准、行业标准作为产品标准的，应注意采标说明内容的完整性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（二）产品技术报告要求

应关注医用口罩的质量控制要求，主要包括过滤材料和生产工艺。应对产品的过滤材料进行控制，明确过滤材料的来源及质量要求，材料应具有相对稳定的生产工艺及供货来源以保证产品的质量。

（三）产品说明书要求

应关注说明书中声称的产品结构、尺寸和其他技术信息应与标准及注册检测报告一致。应关注产品适用范围应与所采用的产品标准相符。应根据口罩类别保证说明书注意事项的完整性。

（四）注册检测的典型产品

应关注注册检测产品是否能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性。应注意医用防护口罩不同形式产品的密合性差异，例如立体口罩的密合性一般优于平面口罩。

医用口罩产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类医用口罩产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品原理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

（三）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

（四）《医疗器械标准管理办法》（国家药品监督管理局令第31号）

（五）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械〔2005〕73号）

（六）关于加强医用口罩监管工作的通知（食药监办械〔2009〕95号）

（七）关于进一步规范医用口罩注册工作的通知（国食药监械〔2009〕755号）

（八）关于印发豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）的通知（国食药监械〔2011〕475号）

（九）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）根据《关于进一步规范医用口罩注册工作的通知》（国食药监械〔2009〕755号）规定了口罩的分类并参考专家意见确定了各类口罩的适用范围。

（二）目前医用防护口罩、医用外科口罩和一次性使用医用口罩的相关国家标准或行业标准都已发布，所以产品的主要技术指标完全执行相关国家标准或行业标准。

（三）医用口罩的安全性、有效性只是其起到防护作用的一部分因素。口罩正确的使用及佩戴方法也直接影响了防护的效果。因此本指导原则在产品说明书的编写上给予指导，目的在于使说明书内容能够更加全面，明示出使用者需要的全部信息以避免口罩的误用，降低交叉感染的风险。目前，医护人员对于不同种类医用口罩的适用范围还没有十分明确的认识。应在说明书中清楚地注明口罩的适用范围并加强医护人员的培训工作。

（四）产品的主要风险参照YY/T0316-2008中附录E进行。

（五）产品的不良事件历史记录主要从国家药品不良反应监测中心数据库中查找。

（六）鉴于目前对医用口罩的过滤材料质量难以通过便捷有效的检验方式来控制，生产质量管理体系的规范运行是企业保证口罩产品质量稳定的主要手段，故在审查关注点中要求审核人员应关注过滤材料的生产工艺及供货来源。

四、相关参考资料

本指导原则在编写过程中也参考了美国食品药品管理局（FDA）的相关指导原则,例如2004年发布的《Guidance for Industry and FDA Staff: Surgical Masks - Premarket Notification [510(k)] Submissions》

和2007年发布的《Guidance for Industry and FDA Staff - Class II Special Controls Guidance Document: Filtering Facepiece Respirator for Use by the General Public in Public Health Medical Emergencies》。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由北京市食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员、北京市医疗器械检验所专家、临床医学专家、预防医学专家、专业厂家代表共同组成，特别是北京市医疗器械评审专家委员会委员全程参与了本原则的研讨和制订，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 16

一次性使用鼻氧管产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范一次性使用鼻氧管产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则是对一次性使用鼻氧管产品的一般要求，审评人员应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用并对注册申报资料的内容进行补充要求。

本指导原则所确定的主要内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于按第二类医疗器械管理的一次性使用鼻氧管，类代号现为 6856。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

产品名称按作用原理和适用范围应命名为“一次性使用鼻氧管”。

（二）产品的结构和组成

产品可由氧源接头、输氧管、鼻塞、耳挂固定及氧气湿化装置等组成。

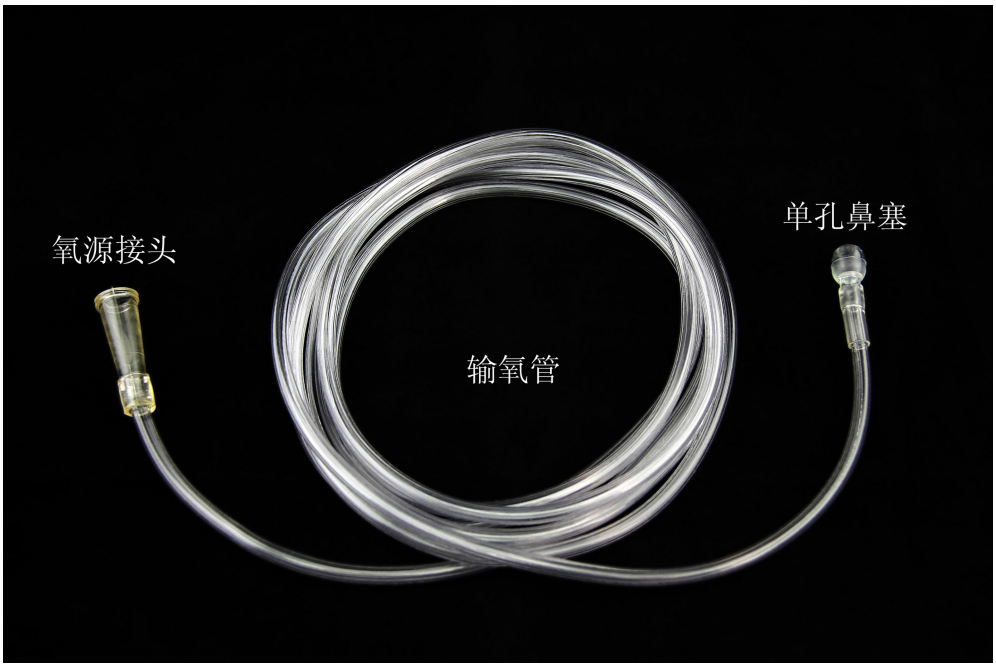


图 1

图 2

依据中国器审中心网站公开文本整理

图 3

（三）产品的工作原理

一次性使用鼻氧管通过氧源接头连接于氧气吸入器出氧端，鼻塞放置或固定于吸氧者鼻孔处，当开启氧气吸入器氧流开关氧气经输氧管输入鼻腔；配置氧气湿化装置的一体式鼻氧管氧气可被加湿后吸入。

（四）产品的作用机理

该产品为非治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品作用机理的内容。

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关产品标准

GB 8368-1998	一次性使用输液器
GB 14232-1993	一次性使用塑料血袋
GB 15593-1995	输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料

GB/T 2828.1-2003	计数抽样检验程序 第 1 部分：按接受质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划
GB/T 14233.2-2005	医用输液、输血、注射器具检验方法　第 2 部分：生物学试验方法
GB 18279-2000	医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制
GB/T 16886.7-2001	医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量
YY 0114-1993	医用聚乙烯
YY/T 0313-1998	医用高分子制品包装、标志、运输和贮存
YY 1107-2003	浮标式氧气吸入器

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的制造商还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，即在编写注册产品标准时是否引用了与产品相关的国家标准和行业标准，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性引用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在

依据中国器审中心网站公开文本整理

编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

一次性使用鼻氧管用于吸氧时氧源与吸氧者之间的氧气直接输送或湿化后输送。

（七）产品的主要风险

1.风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下和非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于患者的危害、对于操作者的危害、对于环境的危害。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素（包括不合理的操作）、产品结构的危害、原材料危害、综合危害、环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：鼻氧管原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性；留置使用可能存在的危害等。

2.风险分析清单

鼻氧管产品的风险管理报告应符合YY/T 0316-2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）危害分析是否全面（依据YY/T 0316-2008附录D）；

（2）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可

接收程度，是否有新的风险产生。

根据 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 D 对该产品已知或可预见的风险进行判定，鼻氧管产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 产品主要危害

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
生物学危害	生物污染	生产环境控制不好 灭菌操作不严格 包装破损 使用时操作不正规	产品带菌，引起患者呼吸道感染
	生物不相容性	残留物过多 添加其他化学物质	PVC：氯乙烷超标、增塑剂量过大，产生毒性或刺激 湿化液：添加未经安全验证的其他化学物质，产生细胞毒性、致敏反应
	不正确的配方（化学成分）	未按照工艺要求配料 添加剂或助剂使用比例不正确	有可能引起小分子物质残留量过大，造成毒性危害
	毒性	不正确的配方、添加 加工工艺控制不严格 后处理工艺控制不严格	生物相容性不符合要求
	再感染和/或交叉感染	使用不当、标识不清	引起感染、交叉感染
环境危害	储存或运行偏离预订的环境条件	储运条件（如温度、湿度）不符合要求	产品老化、 无菌有效期缩短
	意外的机械破坏	储运、使用过程中发生意外的机械性破坏	产品使用性能无法得到保证

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
	由于废物和（或）医疗器械处置的污染	使用后的产品没有按照要求集中销毁	造成环境污染或者细菌的交叉感染
与医疗器械使用有关的危害	不适当的标记	标记不清晰、错误、 没有按照要求进行标记	错误使用 储存错误 产品辨别错误
	不适当的操作说明，如： (1)和医疗器械一起使用的附件规范不适当； (2)预先检查规范不适当； (3)操作说明书不准确、清晰；	包装破损无法识别 操作要点不突出	无法保证使用安全性 导致操作失误
	由不熟练/未经培训的人员使用	操作不熟练、操作失误； 规格型号选用错误、成人小儿或新生儿混用； 连接不正确或不到位；	导致氧气未能输入鼻腔 吸氧效率降低、鼻孔或耳挂固定处皮肤损伤 氧气泄漏
	对副作用的警告不充分	对操作人员警示不足	重复使用 二次灭菌 已变质的产品被使用
	对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当	造成重复使用	交叉感染
不适当不合适或过于复杂的使用者接口	违反或缩减说明书、程序等	操作方法、注意事项、储存方法、警示事项等表述不清	不能实现预期输氧功能、重复使用引起感染、没有集中销毁造成环境危害等

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
功能性失效和老化引起的危害	对医疗器械寿命终止缺少适当的决定	没有标识产品有效期	超出有效期的产品被使用，造成细菌感染或因材料老化产生而导致产品性能不符合要求（如输氧管破损、连接松动等）
	不适当的包装（医疗器械的污染和/或变质）	没有进行包装确认	不能确保产品无菌，从而导致出现细菌感染
	再次使用和/或不适当的再次使用	产品标识没有明确	出现细菌感染、交叉感染、管路老化破损

（八）产品的主要技术指标

本条款给出一次性使用鼻氧管产品需要评价的性能要求，其中部分性能要求给出了定量要求，其他性能要求企业可参考相应的国家标准、行业标准，根据企业自身产品的技术特点提出相应的要求，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的有关要求。如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1． 外观

输氧管应透明，无明显杂质、斑点、气泡。

2．规格尺寸

企业应明确指出申报产品所包含的规格尺寸和允差要求。

3．强度

鼻氧管和各部件连接处的连接强度应能达到15N静拉力不断裂或松动。

4．物理性能

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.1 鼻氧管须通畅，并能在正常氧气压力下保证不少于15L/分的氧流量通过。

4.2 鼻氧管应无明显泄漏，输氧过程氧气的损失量≤5%。

5．化学性能

根据不同材料特性，由企业决定是否对化学性能提出要求。用环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量的要求。

6.生物性能

至少应进行无菌、皮肤刺激、致敏的生物学评价。

7.湿化装置

配置氧气湿化装置的一体式鼻氧管，还应符合以下要求：

7.1 湿化器装置（瓶）应透明。

7.2 湿化装置腔体内部应能承受0.40 MPa压力无破损。

7.3 湿化装置和湿化液应无菌。

7.4 湿化液应为纯化水或生理盐水；湿化器配件和湿化液中不应添加用于实现无菌、抑菌目的的其他化学物质或药物。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验至少包括环氧乙烷残留量（若采用环氧乙烷灭菌）、无菌的检验。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，若标准中无特殊规定，按相应的标准要求进行，应全部合格。

（十）产品的临床要求

根据《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试

行)》(国食药监械[2011]475号)的规定，一次性使用鼻氧管可以豁免临床试验，但应提交与已上市产品的对比说明。

（十一）产品的不良事件历史记录

鼻氧管产品在临床中出现的问题主要有：不通畅、氧气泄露、湿化装置破裂等。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

1. 一次性使用鼻氧管说明书的编写应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》及相关标准的要求。

2. 一次性使用鼻氧管产品说明书应当包括以下内容：

（1）产品名称、型号、规格。

（2）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方法。

（3)《医疗器械生产企业许可证》编号、《医疗器械注册证》编号、注册标准代号。

（4）产品使用的原材料及结构、组成。

（5）产品主要性能。

（6）产品适用范围。

（7）说明书中至少应有以下注意事项、警示以及提示性内容：

a．一次性使用的产品应当注明“一次性使用”字样或符号，禁止重复使用；

b．已灭菌产品应当注明灭菌方式、“无菌”、“无菌失效年月”等字样或者符号，如发现包装破损，严禁使用；

c．产品使用后需要处理的，应当注明相应的处理方法；

d．使用前检查包装是否完好，并对包装标志、生产日期、灭菌有效期进行确认，并在灭菌有效期内使用；

依据中国器审中心网站公开文本整理

e．产品贮存条件和方法。

3.说明书、包装标识不得有以下内容：

（1）含有“最高技术”、“最先进”等绝对化的语言；

（2）与其他企业产品的功效和安全性能相比的语言；

（3）含有“保险公司保险”等承诺性的语言；

（4）利用任何单位或个人名义、形象作证明或者推荐的；

（5）法律、法规规定禁止的其他内容。

4.标签和包装标识

一次性使用鼻氧管产品的包装标识应符合YY/T0313－1998《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》、YY0466－2003《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》等标准的要求。

（十三）产品注册单元划分的原则和实例

按照《医疗器械注册管理办法》第二十七条要求，“医疗器械产品的注册单元原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据”。

根据以上原则，普通型和配置氧气湿化装置的一体式鼻氧管可以作为一个注册单元。

（十四）同一注册单元中典型产品的确定原则

1.同一注册单元中典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品，其功能最齐全，结构最复杂，风险最高。

2.典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

3．举例：配置湿化装置的一体式鼻氧管与普通鼻氧管相比，配

置湿化装置的一体式鼻氧管性能指标要求更高，生物、化学、物理等性能指标涵盖普通鼻氧管产品的指标，能够代表其安全性、有效性。所以配置湿化装置的一体式鼻氧管与普通鼻氧管作为一个注册单元时，配置湿化装置的一体式鼻氧管应作为这个注册单元中的典型产品。

三、审查关注点

（一）目前，一次性使用鼻氧管尚无相应的国家标准和行业标准，其产品安全性重点取决于材料和无菌。注册标准编写的规范性，引用标准的适用性、准确性，内容的重点为是否符合 GB 15593-1995《输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料》、YY0114-1993《医用聚乙烯》和 GB 18279-2000《医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制》及有关标准的要求。

（二）产品技术报告应按国家食品药品监督管理部门对境内第二类医疗器械注册审批的要求编写，重点关注企业产品的挤出、注塑、组装、初包是否在相应净化条件下进行生产加工，必要时提交《净化车间洁净度检测报告》。

（三）安全风险管理报告要审查产品的主要风险是否已经列举，控制措施是否有效，风险是否降到可接受的程度之内。

（四）产品性能自检报告、型式检验报告的完整性，应检项目不得缺项，检验结论及意见等。

（五）产品预期用途，从医疗器械注册申请表、技术报告、安全风险管理报告、产品使用说明书等方面叙述的是否一致。

依据中国器审中心网站公开文本整理

一次性使用鼻氧管产品产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类一次性使用鼻氧管产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》(国家食品药品监督管理局令第 16 号)

（三）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(国家食品药品监督管理局令第 10 号)

（四）《医疗器械标准管理办法》(国家食品药品监督管理局令第 31 号)

（五）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范(试行)》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范(试行)》的通知(国食药监械〔2005〕73 号)

（六） 国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

（七） 现行的国家标准和行业标准

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）主要技术指标的制定参考了相关产品的技术要求，征求多家临床护理专家和生产厂家的意见，由于近年各类配置湿化装置的一体式鼻氧管逐渐增多，增加了对所配置湿化装置的相关要求，其内容主要依据 YY 1107-2003《浮标式氧气吸入器》和医院护理操作常规对湿化瓶、湿化液的技术要求进行规定。

（二）国家尚未制订该产品专门的国家标准或行业标准，本指导原则给出了现行相关的的国家标准、行业标准（包括产品标准、基础标准）。

（三）产品的主要风险参照 YY/T0316-2008 中附录 D 进行。

（四）产品的不良事件历史记录主要从甘肃省药品不良反应监测中心数据库中查找。

四、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由甘肃省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员、医疗器械检验所检验人员、专业厂家代表、临床专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 15

义齿制作用合金产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范义齿制作用合金产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于义齿制作用合金。

本指导原则所称的义齿制作用合金属于《医疗器械分类目录》中 6863-7 金属、陶瓷类义齿材料，管理类别为II类。

本指导原则不适用于牙科银汞合金、牙科种植体合金、牙科种植体基台合金、牙科焊接合金、正畸用金属合金、牙科器械用合金。

二、技术审查要点

（一） 产品名称的要求

义齿制作用合金的命名应至少包含产品的主要成分和功能，对于制作工艺、产品形态等不作强行规定。例如：镍铬烤瓷合金、钴铬支架合金、铸造金钯烤瓷合金、铸造镍铬冠桥合金、钴铬烤瓷合金、钴铬烤瓷合金粉（烧结用）等。

（二） 产品的结构和组成

应标明质量分数大于1.0%的合金元素名称（或符号）。例如：镍铬烤瓷合金主要由镍（Ni）、铬（Cr）、钼（Mo）、硅（Si）元素组成，并含少量的锰（Mn）、铁（Fe）、镓（Ga）。

（三）产品的工作原理

利用金属良好的机械性能、化学稳定性、物理性能、加工性能，产品经过铸造、切削、烧结、烤瓷等工艺制成定制式义齿。

（四）产品适用的相关标准

表 1　相关产品标准

标准编号	标准名称
GB/T 1.1-2009	《标准化工作导则 第 1 部分：标准的结构和起草规则》
GB/T 191-2008	《包装贮运图示标志》
GB/T 222-2006	《钢的成品化学成分允许偏差》
GB/T 228.1-2010	《金属材料 拉伸试验 第 1 部分：室温试验方法》
GB/T 230.1-2009	《金属材料洛氏硬度试验 第 1 部分：试验方法(A、B、C、D、E、F、G、H、K、N、T 标尺)》
GB/T 1423-1996	《贵金属及其合金密度的测试方法》
GB/T 1425-1996	《贵金属及其合金熔化温度范围的测定 热分析试验方法》
GB/T 2828.10-2010	《计数抽样检验程序 第 10 部分：GB/T 2828 计数抽样检验系列标准导则》
GB/T 3850-1983	《致密烧结金属材料与硬质合金密度测定方法》

依据中国器审中心网站公开文本整理

GB/T 4339-2008	《金属材料热膨胀特征参数的测定》
GB/T 4340.1-2009	《金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分：试验方法》
GB 8653-2007	《金属杨氏模量、弦线模量、切线模量和泊松比试验方法（静态法）》
GB/T 9937.2-2008	《口腔词汇 第 2 部分：口腔材料》
GB/T 16886.1-2011	《医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》
GB/T 16886.3-2008	《医疗器械生物学评价 第 3 部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》
GB/T 16886.5-2003	《医疗器械生物学评价 第 5 部分:体外细胞毒性试验》
GB/T 16886.10-2005	《医疗器械生物学评价 第 10 部分:刺激与迟发型超敏反应试验》
GB/T 16886.11-2011	《医疗器械生物学评价 第 11 部分:全身毒性试验》
GB/T 17168-2008	《牙科铸造贵金属合金》
YY 0620-2008	《牙科学 铸造金合金》
YY 0621-2008	《牙科金属 烤瓷修复体系》
YY 0626-2008	《贵金属含量 25%-75%的牙科铸造合金》
YY/T 0127.4-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元: 试验方法 骨埋植试验》
YY/T 0127.9-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元:试验方法 细胞毒性试验：琼脂扩散法及滤膜扩散法》
YY/T 0127.10-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元:试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验（Ames 试验）》
YY/T 0127.13-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元:试验方法 口腔粘膜刺激试验》
YY/T 0127.15-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元:试验方法 亚急性和亚慢性全身毒性试验：经口途径》
YY/T 0268-2008	《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元:评价与试验》
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》
YY/T 0528-2009	《牙科金属材料 腐蚀试验方法》
ISO 1562:2004	Dentistry—Casting gold alloys

ISO 9693:2006	Metal—Ceramic dental restorative systems
ISO 10271:2001	Dental metallic materials—Corrosion test methods
ISO 22674:2006	Dentistry—Metallic materials for fixed and removable restorations and appliances

上述标准包括了注册产品标准中经常引用到的标准。应允许企业根据产品的特点和用途，引用适宜的其他国际标准或行业外的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

（五）产品的预期用途

在本指导原则中，依据机械性能（见下表3）将金属材料分为6种类型，这6种类型金属材料的预期用途举例如下：

—0型：用于承受低应力的单牙固定修复体，如小贴面单面嵌体、贴面冠。

依据中国器审中心网站公开文本整理

注：用电解成型法或烧结法制作金属烤瓷冠用的金属材料属于0型。

—1型：用于承受低应力的单牙固定修复体，如有贴面或无贴面的单面嵌体、贴面冠。

—2型：用于单牙固定修复体，如冠和嵌体（不限制表面数量）。

—3型：用于多单位固定修复体，如桥。

—4型：用于承受极高应力的附有薄型部件的修复体，如可摘局部义齿、卡环、薄贴面冠、跨度大或横截面小的桥体、杆、附着体以及种植体的上部结构。

—5型：用于需要高硬度和高强度的修复体，如薄的可摘局部义齿、横截面小的部位、卡环。

（六）产品的主要风险

义齿制作用合金应符合YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

1.产品定性定量分析是否准确；

2.危害分析是否全面；

3.风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

根据YY/T 0316-2008附录E列举了“义齿制作用合金”可能存在的危害分析见下表2，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 危害分析举例

危害类型	危害的形成因素	危害处境	可能的后果
能量危害	原材料不符合要求、配料不正确	材料强度不够	无法正常使用，操作失败
生物学危害	生物个体差异	生物不相容（金属离子过敏）	牙龈刺激、红肿、过敏等
	未按照生产工艺配方而引入有害元素	不正确的配方	牙龈刺激、红肿、过敏等
环境危害	未按照规定存储或运行	存储或运行偏离规定环境条件	无法正常使用，操作失败
	意外磕碰或者咀嚼过硬食物	意外的机械破坏	崩瓷、卡环变形、断裂等
与医疗器械使用有关的危害	操作说明不规范	不适当的操作说明	无法正常使用，操作失败
	操作者不熟悉	由不熟练/未经培训的人员使用	无法正常使用，操作失败
	生物个体差异	对副作用的警告不充分	牙龈刺激、红肿、过敏等
加工过程中的危害	铸造、喷砂、打磨等过程中吸入粉尘	粉尘危害	呼吸系统疾病、尘肺病等

（七）产品的主要技术指标

本章给出义齿制作用合金产品需要考虑的基本技术性能指标，企业可参考相应的标准，根据企业自身产品的技术特点和用途制定相应的性能指标。如国家标准中有不适用条款，企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1.外观尺寸：应明确产品外观尺寸要求。

2.化学成分：

（1）主要元素：至少标明大于 1.0%（质量分数）的成分含量，

依据中国器审中心网站公开文本整理

精确至0.1%。0.1%～1.0%之间的成分需标出名称或符号。

（2）允许成分偏差：贵金属及银合金中每种成分含量与标明值偏差不大于0.5%。非贵金属含量大于20%的成分与标明值偏差不大于2.0%，1.0%～20%的成分与标明值偏差不大于1.0%。

（3）有害元素：铍≤0.02%，镉≤0.02%，另外镍＞0.1%需要指出含量，精确至0.1%。

3.机械性能：

（1）金属材料的机械性能要求：见下表3。

表3　金属材料的机械性能

类型	0.2%规定非比例延伸强度Rp0.2（MPa）	断裂延伸率（%）	弹性模量（GPa）
0	-	-	-
1	≥80	≥18	-
2	≥180	≥10	-
3	≥270	≥5	-
4	≥360	≥2	-
5	≥500	≥2	≥150

（2）金瓷结合强度：生物材料与至少一种指定陶瓷的分离/断裂起始强度应大于25Mpa（此要求仅适用于金属-烤瓷修复体用金属材料）。

4.物理性能：

（1）密度：与标明值偏差不大于±5%。

（2）固相线和液相线温度或熔点：1200℃以上，与标明值偏差不大于±50℃，1200℃以下，与标明值偏差不大于±20℃。

（3）维氏硬度：与标明值偏差不大于±10%。

（4）线胀系数：与标明值偏差不大于 0.5×10-6K-1（此要求仅适用于金属-烤瓷修复体用金属材料）。

5.化学性能:

（1）耐腐蚀性：金属材料在（37±1）℃、（7.0±0.1）d 释放到指定溶液中的总金属离子不超过 200 μ g/cm^2。

（2）抗晦暗：暴露到指定的晦暗环境，如仅有极轻微的颜色改变，并轻轻擦刷即可很容易地除去合金上的锈蚀物，则产品可以描述为“抗晦暗”。

6.生物相容性：

按 YY/T 0268-2008《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元：评价与试验》要求进行。一般要求评价产品的：

（1）细胞毒性

（2）口腔粘膜刺激性（或皮内反应）

（3）急性全身毒性（经口途径）

（4）迟发型超敏反应

（5）亚慢性（亚急性）全身毒性（经口途径）（暂不对贵金属合金提出此要求）

（6）遗传毒性

（八）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

1.出厂检验：出厂检验项目至少应包括上述主要技术指标中的 1、2、4（1）、4（3）四项。

2.型式检验：型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，按相应的标准要求进行，所有适用条款应全部合格。

3.试验方法

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.1 外观尺寸

用游标卡尺、千分尺或其他通用量具进行测量。

3.2 化学成分

化学成分按 GB/T 15072.1—20 贵金属合金化学分析方法进行试验或使用标准分析方法（EDS、AAS、ICP-AES/MS、ICP-AOS/MS）进行试验。

3.3 机械性能

（1）金属材料的机械性能：

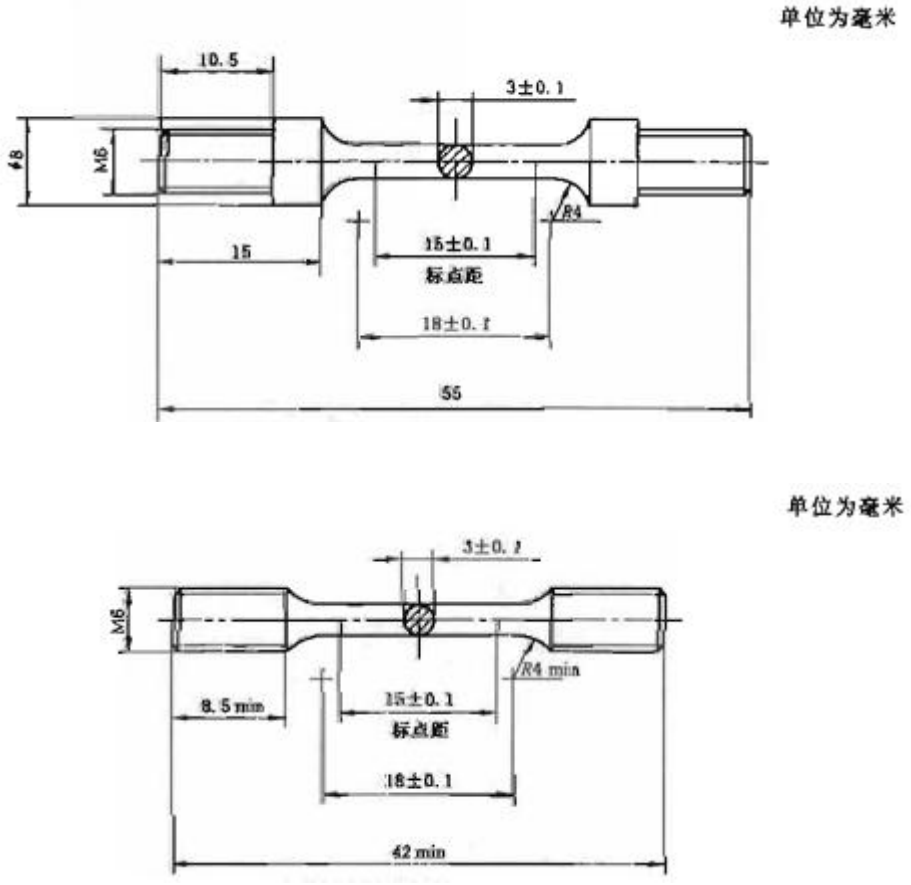


图 1 金属机械性能试样

按照图 1 制备 6 个标准试样进行试验，制备试样时需要避免

热缩孔等缺陷。对于明显离群数据，应判断是否为试样的缺陷导致。使用万能力学性能试验机，以（1.5±0.5）mm/min 的十字头速率对样品施加载荷，直到样品断裂，用机械引伸计或激光引伸计测试并计算 0.2%规定非比例延伸强度。

在试验中断裂的同一样品上测定断裂延伸率。

采用力学试验的试件，方法同 0.2%非比例延伸极限强度。根据引伸计的延伸记录和试验机的应力记录计算出弹性模量。

若 4 个或 4 个以上试样符合要求，计算这些试样的平均值，作为这些试样的 0.2%规定非比例延伸强度。

若符合要求的试样少于 4 个，应重新进行试验。

若在重新试验中，符合要求的试样仍少于 4 个，则该金属材料此项不合格。

（2）金瓷结合强度：

按厂家提供的制作金属-烤瓷修复体的金属基体的加工程序说明书制备 6 个合金/金属试样，尺寸为（25±1）mm×（3±0.1）mm×（0.5±0.05）mm。按说明书对试样进行预处理；然后再按厂家说明书，将遮色底瓷对称地涂覆在每个金属试样的 3mm 宽的一侧表面上，遮色底瓷长（8±0.1）mm；在每个试样上再涂覆牙本质瓷，使烧结后烤瓷的总厚度为（1.1±0.1）mm，陶瓷的形状为长方形。然后按说明书对每个试样进行上釉烧结。

依据中国器审中心网站公开文本整理

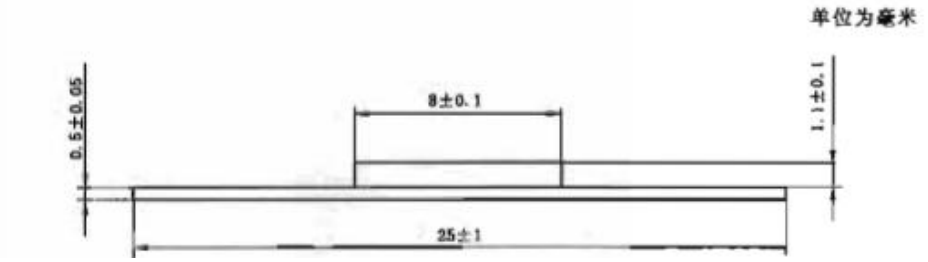


图 2 金属-烤瓷试样示意图

将烧结完成的试样放在万能力学性能试验机上（两支点间距离 20mm，压头刃口曲率半径 1.0mm），试样的烤瓷面对称地位于加荷面的反面。以（1.5±0.5）mm/min 的恒定速率施力，记录力值，直至断裂。测量 6 个试样中每个试样的烤瓷层的一端发生剥离时的断裂力 F_{fail}（N）。若试样是从烤瓷层的中间开裂，则应舍弃该试样，重新制备试样并试验，直至完成 6 个试样的测试。

断裂力 F_{fail} 得乘以一个常数 k，常数 k 能从图 3 中找到。常数 k 是金属底层 d_M(0.5±0.05)mm 厚度的函数，即使用的金属材料的杨氏模数 Em 的值。

为了从某一厚度 d_M 找 k 的值，首先对适当的 E_M 值选择曲线，然后从厚度 d_M 选择的曲线找到 k 的值 。

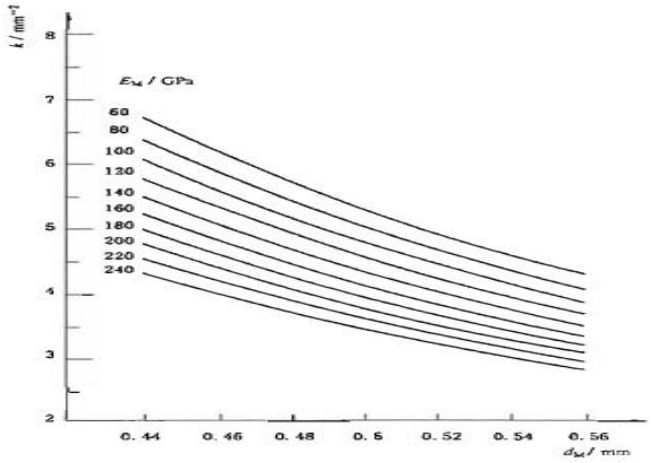


图 3 确定作为金属基体厚度 d_M 和金属材料杨氏模量 E_M 的函数的系数 k 的曲线图

剥离/初始断裂强度τb 使用公式计算：$\tau_b=k.\ F_{fail}$

如果 4 个或 4 个以上的样品能满足要求，金属—陶瓷体系通过测试。

如果少于 4 个样品能满足要求，重新试验。

如果再一次少于 4 个样品能满足要求，那么金属—陶瓷体系没有通过测试。

3.4 物理性能

（1）密度：

按照 GB/T 1423-1996《贵金属及其合金密度的测试方法》或 GB/T 3850-1983 《致密烧结金属材料与硬质合金密度测定方法》或其他标准方法进行试验。

（2）固相线和液相线温度或熔点：

按照 GB/T 1425-1996 《贵金属及其合金熔化温度范围的测定热分析试验方法》进行试验；或采用冷却曲线法、差热分析（DTA）或其他精度为 10℃的方法进行试验。

对于钛和其他纯金属，可采用熔点、线热膨胀和密度的受控文献数据。

（3）维氏硬度：

维氏硬度按照 GB/T 4340.1-2009 《金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分：试验方法》进行试验。

（4）线胀系数：

按加工说明书，制备 2 个金属试样，试样为棒状或条状，横截面积约 30 mm^2~65mm^2（例如长 20mm ~25mm，直径为 6mm~8mm 的圆柱或截面边长为 8mm 的矩形试样），磨平试样的两端，两端互相平行并垂直于试样的中轴。

分别制备 4 个遮色底瓷、4 个牙本质瓷和 4 个牙釉质瓷试样。

依据中国器审中心网站公开文本整理

其中，每种瓷粉的2个试样在真空下烧结1次，再在大气压力下的空气中烧结1次。每种瓷粉的另外2个试样在真空中烧结3次，在大气压力下的空气中再烧结1次。

用热膨胀仪分别测量每个试样，热膨胀仪以5℃/min的升温速率加热，直至达到软化点温度。从测量得到的绘图曲线或膨胀-温度曲线的记录值确定每个样品从25℃到500℃之间的线胀系数。

计算并报告金属材料在25℃~500℃之间的线胀系数$\alpha_{25℃~500℃}$的平均值和分别经2次烧结和4次烧结的陶瓷在25℃~500℃之间的线胀系数$\alpha_{25℃~500℃}$的平均值。精确到0.1×10^{-6}/K。

对于钛和其他纯金属，可采用线热膨胀的受控文献数据。

3.5 化学性能

（1）耐腐蚀性：

按照YY/T 0528-2009《牙科金属材料腐蚀试验方法》进行试验。

（2）抗晦暗：

暴露到试验的晦暗环境后，如果仅有极轻微的颜色改变，并经轻轻地擦刷即可很容易地去除合金上的锈蚀物，则产品具有抗晦暗性。

按说明书制备2个抗晦暗试验样品，直径约为10mm，至少0.5mm厚；对试样用标准金相制样方法磨样和抛光；在乙醇中超声波清洗样品2min，用水漂洗样品，并用无油无水空气吹干。在温度为（23±2）℃将试样夹持在能每分钟将样品浸入抗晦暗试验溶液中10~15s的装置上，在容器中放入用分析纯的水和硫化钠现配制的0.1mol/L的硫化钠溶液，将样品浸没。开启试样装置，试验持续（72±2）h。分别在（24±1）h和（48±1）h更换试验溶液，在（72±2）h从浸泡装置中取出样品，用水彻底清洗样品，把样品

浸泡在乙醇中，然后取出用无油无水的空气吹干。

在正常或无放大作用的矫正视力、至少 1000lx 的光照度和不超过 25cm 的距离下目视检查，比较经试验和未经试验样品表面的损蚀差别。

3.6 生物相容性

依据标准 YY/T 0268-2008 的规定按照附录 A 中表面接触器械 C 类选择试验项目进行生物学评价。

（1）细胞毒性试验：

按照标准 GB/T 16886.5-2003《医疗器械生物学评价 第 5 部分:体外细胞毒性试验》或 YY/T 0127.9-2009 《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元:试验方法 细胞毒性试验》：琼脂扩散法及滤膜扩散法进行试验。

（2）口腔粘膜刺激性（或皮内反应）试验：

口腔粘膜刺激性按照标准 YY/T 0127.13-2009《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元:试验方法 口腔粘膜刺激试验》进行试验。

皮内反应试验按照标准 GB/T 16886.10-2005 《医疗器械生物学评价 第 10 部分:刺激与迟发型超敏反应试验》进行试验。

（3）急性全身毒性（经口途径）试验：

按照标准 GB/T 16886.11-2011 《医疗器械生物学评价 第 11 部分:全身毒性试验》进行试验。

（4）迟发型超敏反应试验：

按照标准 GB/T 16886.10-2005 《医疗器械生物学评价 第 10 部分:刺激与迟发型超敏反应试验》进行试验。

（5）亚慢性（亚急性）全身毒性（经口途径）试验（暂不对贵金属合金提出此要求）：

按照标准 YY/T 0127.15-2009 《口腔医疗器械生物学评价 第

依据中国器审中心网站公开文本整理

2 单元:试验方法 亚急性和亚慢性全身毒性试验：经口途径》进行试验。

（6）遗传毒性试验：

按照标准GB/T 16886.3-2008《医疗器械生物学评价 第3部分:遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》或YY/T 0127.10-2009 《口腔医疗器械生物学评价 第2单元:试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验（Ames试验)》进行试验。

（九）产品的临床要求

1. 若申报准产注册的义齿制作用合金产品，其主要化学成分和功能与已上市产品相同的，企业可以不提交临床试验资料，但应提交与已上市同类产品（同类产品合法上市，其注册证在有效期之内）的对比说明，并得出与已上市的同类产品实质性等同的结论，其内容一般包括：

（1）产品的基本原理、临床预期用途（如使用的目的、对象、方法、环境等);

（2）产品的化学成分及质量分数、主要性能指标（如维氏硬度，固相线和液相线温度或熔点，机械性能，耐腐蚀性等);

（3）产品使用方法、使用中的禁忌、警告内容等。

注：已上市的同类产品是指经食品药品监督管理部门许可批准的产品，并提交该产品的注册证及注册登记表所列相关信息。

2. 若申报准产注册的义齿制作用合金产品，其主要化学成分和功能在市场上没有相同产品注册上市的，企业应进行临床试验，并应符合《医疗器械临床试验规定》及《医疗器械注册管理办法》附件12的要求，同时可参考《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》。考虑到义齿制作用合金在型式试验中已根据YY/T

0268-2008附录A中，表面接触器械C类选择试验项目进行了生物相容性试验，因此临床试验应主要考虑评价义齿制作用合金对义齿临床性能的实现及影响。

2.1 临床试验的目的

义齿制作用合金在进行临床试验时，应明确叙述其临床试验目的，确保试验结果能够被直接观察。且检测指标应客观，且偏倚误差最小，与义齿的临床功能有直接联系。

2.2 临床试验的样本量、受试者纳入标准及排除标准

2.2.1 样本量

应给出总样本量及样本量的计算方法，同时应列出每病种临床试验例数及其确定理由。在多中心临床试验中，每个临床试验机构的最低和最高的受试者数量。

2.2.2 纳入及排除标准

应当在临床研究方案中规定完善合理的受试者纳入标准及排除标准；原则上，对不符合纳入标准及符合排除标准的入选者应当予剔除。临床试验中，所选择的病例应能代表并充分反映注册单元的临床使用范围。同时，对受试者的描述包括并不只限于以下条目：

（1）姓名、性别、年龄等基本信息；

（2）药物史、疾病史等的健康状况潜在因素；

（3）肝功、肾功等生理生化检查指标；

（4）黏膜、咬合、牙体或牙列缺失缺损等口腔内软硬组织的情况；

（5）是否有不良咬合习惯、不良嗜好等；

（6）知情同意的相关信息。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.3 临床试验的检查项目

临床试验的检查项目应能充分体现义齿制作用合金用于义齿制作后，合金性能对义齿临床指标的影响。主要检查项目包括并不只限于下列条目：

2.3.1 固定义齿

（1）适合性：临床检查固定义齿金属部分精度是否满足临床要求，包括边缘密合、就位正常等。

（2）金瓷结合性能：临床检查固定义齿是否出现瓷层崩裂且裂隙延伸至金属-陶瓷交界处，或大块瓷层脱落的现象。

（3）色稳定性：临床检查固定义齿的合金部分是否出现肉眼可见的色泽变化，如变暗、失去金属光泽等。

（4）生物安全性：密切关注患者的不良反应，包括局部及全身性的过敏、炎症等。

（5）牙体情况：检查受试者的牙体情况是否正常，包括：牙体是否有变色，叩痛；牙周状况（牙周袋、BOP 等）；口腔粘膜状况；X 线片检查等。

2.3.2 活动义齿

（1）适合性：临床检查活动义齿金属部分精度是否满足临床要求，包括适合性、就位及取戴是否正常等。

（2）力学性能：临床检查活动义齿金属部分力学性能是否满足临床要求，包适弹性、刚度等。

（3）色稳定性：临床检查活动义齿的合金部分是否出现肉眼可见的色泽变化，如变暗、失去金属光泽等，同时应检查活动义齿的塑料基托及人工牙是否被金属离子染色。

（4）生物安全性：密切关注患者的不良反应，包括局部及全身性的过敏、炎症等。

（5）牙体情况：检查受试者的牙体情况是否正常，包括牙体是否有变色、叩痛，牙周状况（牙周袋、BOP 等），口腔粘膜状况，X 线片检查等。

2.4 临床试验的检查时间点

临床试验应检测受试者试验前（基线）、佩戴该金属材料制作的义齿后第 1、7、14、30、90、180 天多个时间点进行检查。

2.5 临床试验的分组、数据制表及统计分析

2.5.1 分组：考虑到义齿制作用合金临床试验的特殊性，可考虑不设对照组，采用单一试验组，对受试者的情况进行评价计分并进行汇总。

2.5.2 数据制表及统计分析：应当对所有受试者报告表中的数据进行制表，包括未完成调查受试者资料的副本，将临床试验数据进行统计分析，记录统计分析的方法及结果。应当根据试验设计类型、比较类型、资料性质和统计分析目的，合理选择统计分析方法，并对所用的统计学方法，必须引用参考目录或列出公式，并对任何变更进行解释。

2.6 临床试验结束后，所出具的临床试验报告应符合临床试验方案的要求，其中具体内容应符合《医疗器械临床试验规定》的相关规定。

2.6.1 临床试验报告内容应与临床试验方案内容保持一致，尤其注意明确以下内容：试验产品的产品名称、规格型号及所对应的试验病例数；试验产品的临床适用范围/适应证、禁忌证与注意事项。

2.6.2 临床试验报告中应明确失访例数及失访原因。

2.6.3 临床试验报告中需报告所有不良事件和不良反应发生的

依据中国器审中心网站公开文本整理

时间、发生的原因、结果及与试验用品的关系。对于所采取的措施及受试者的愈后需予以明确记录说明。

2.6.4 临床试验报告中应明确临床试验结论。必要时要随临床报告同时提交用于统计分析的数据库。

（十一）产品的不良事件历史记录

暂未收到相关不良事件报告。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装标识的编写要求应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定（国家食品药品监督管理局令第 10 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 第 1 部分：通用要求》的要求。同时应注意以下要求：

1．产品名称

1.1 产品名称应与本指导原则中“产品名称要求”一节相一致；

1.2 产品如有商品名称，商品名称的表述不能与本指导原则中“产品名称要求”一节相冲突或相违背。

2. 产品的性能、参数、技术指标

产品应标明规格型号和预期用途，同时应标注如下性能指标及参数：

2.1 产品应标示金属材料的组成成分：质量分数大于 0.1%的每种元素都应声明，质量分数大于 1.0%的每种成分都应注明其质

量分数，精确至 0.1%；

2.2 标示 0.2%规定非比例延伸强度；

2.3 标示断裂延伸率；

2.4 标示弹性模量；

2.5 标示密度；

2.6 标示产品具有抗晦暗的声明，若适用；

2.7 标示液相线和固相线温度或熔点；

2.8 标示线胀系数，如果产品用于制作金属烤瓷修复体；

2.9 标示推荐的铸造温度，如果产品作为铸造合金或者金属烤瓷合金；

2.10 标示推荐的最高烧结温度，如果产品用于制作金属烤瓷修复体；

2.11 标示如果金属材料用于制作金属烤瓷修复体，应说明加工条件，并提供与至少一种匹配（指定）的符合 ISO 9693 的陶瓷材料达到满意结合的表面预备的说明。

3. 禁忌证：

禁忌证应至少包括：对金属元素过敏患者。

应标明注意事项以及其他需要警示或者提示的内容。

3.1 产品禁忌证和注意事项应与临床试验资料、专家评审意见或前次注册核准的内容一致；

3.2 产品应标示关于潜在副作用的详细信息并标注“本产品含镍”，如果产品中的镍含量超过 0.1 %（质量分数）；

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.3 标示操作说明；

3.4 标示如果使用说明书中推荐软化或硬化，应提供热处理说明；

3.5 标示在研磨时预防粉尘吸入的建议；

3.6 说明书中不应含有《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）中规定的不得标明的内容。

4.产品的运输、储存

4.1 产品的运输和储存条件应与产品标准规定的一致。

（十三）注册单元的划分原则

不同金属组成、相同金属组成不同质量分数范围或不同功能的义齿制作用合金应分别注册。义齿制作用合金可根据产品的形状、尺寸来区分型号规格。

（十四）同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

同一注册单元内，典型产品作为被检测的产品，是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品，其结构最复杂、风险最高。

例如：可选取产品工艺、结构相对最复杂的形状/尺寸的型号规格作为典型产品进行型式检测。

三、审查关注点

（一）关于产品名称：义齿制作用合金的命名应至少包含产品的主要成分和功能，对于制作工艺、产品形态等不作强行规定，

企业可以根据实际需要考虑是否需要规定。

（二）关于典型产品选取：典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品，应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。应选取典型产品进行型式检验。

（三）关于产品的结构组成：应声明合金中含量大于0.1%（质量分数）的所有成分，对含量大于1.0%（质量分数）的所有成分，应声明每种成分并精确至0.1%（质量分数）。

（四）关于产品主要技术性能指标：主要技术性能指标是否执行了强制性国家标准和行业标准，是否引用了适用的推荐性标准。

（五）关于产品的风险分析：主要风险是否已经列举，并通过风险控制措施使产品的风险在合理可接受的水平之内。

（六）关于产品的说明书：产品说明书是否符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》及相关国家标准、行业标准的规定。必须告知用户的信息是否完整。

依据中国器审中心网站公开文本整理

义齿制作用合金产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类义齿制作用合金产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

（三）《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标志管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

（五）《医疗器械标准管理办法》（国家药品监督管理局令第31号）

（六）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械〔2005〕73号）

（七）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

三、指导原则中部分具体内容编写的考虑

（一）关于产品命名和注册单元划分

决定产品性能的关键因素是合金的成分，且不同用途的合金产品对于性能的要求也截然不同。本指导原则要求产品命名需要明确标示出合金的主要成分和功能，注册单元也按照产品不同的形状、尺寸来区分型号规格。

随着科学技术的不断进步，许多新的成型工艺在义齿制作中得到了大量的应用，并取得了良好的效果。因此，本指导原则在产品命名和注册单元划分上对工艺、产品形态不作具体的规定。

（二）关于义齿制作用合金参考标准引用

义齿制作用合金现行有效标准主要包括以下4个：YY 0620-2008《牙科学 铸造金合金》、YY 0626-2008 《贵金属含量25%～75%的牙科铸造合金》、GBT 17168-2008 《牙科铸造贵金属合金》、YY 0621-2008《牙科金属-烤瓷修复体系》，这4个标准不包括对非贵金属合金的要求，且各标准的性能指标要求又不尽相同。

ISO22674-2006《Dentistry - Metallic materials for fixed and removable restorations and appliances》，此标准是取代了ISO1562：2004和ISO8891：1998（YY 0620-2008、YY 0626-2008、GB/T 17168-2008均是根据这两个标准翻译或修订而得）之后的一个综合版本，且要求更为严格，现已等同转化为国家标准，尚处于报批阶段。

依据中国器审中心网站公开文本整理

故在制定本指导原则时，主要性能指标和检测项目仍依据标准 YY 0620-2008 《牙科学 铸造金合金》、YY 0621-2008 《牙科金属 烤瓷修复体系》、YY 0626-2008 《贵金属含量 25%～75%的牙科铸造合金》、GB/T 17168-2008 《牙科铸造贵金属合金》中的要求，并参照 YY 0621-2008《牙科金属 烤瓷修复体系》标准，增加了贵金属与非贵金属成分含量的偏差的区分、线热膨胀系数、金瓷结合强度检测项目。

但对义齿制作用合金的分类、机械性能、硬度、密度、化学性能等要求，采纳了 ISO 22674:2006 的规定。其中，对硬度的要求不再以类别区分，统一要求为“与标示值偏差不大于±10%”；对密度的要求由“应在标示值的±0.5g/cm3”修改为“与标示值偏差不大于±5%”。

对于烤瓷修复用合金，其金瓷结合性能须满足 YY 0621-2008《牙科金属-烤瓷修复体系》。

另外，因为贵金属合金本身性能比较稳定，目前在临床使用中也暂未收到相关不良事件报告，故暂不对贵金属合金按照 YY/T 0268-2008 《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元:评价与试验》提出检测亚慢性（亚急性）全身毒性（经口途径）的要求。

同时，按照 YY/T 0268-2008 《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元:评价与试验 》附录 A 规定，对于“大于 30 天的持久接触的表面接触器械”要进行亚慢性毒性试验，可不进行急性全身毒性试验检测。但考虑到 GB/T 16886.11-2011《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》的“5.1 总则”中指出：急性毒

性试验可作为亚急性/亚慢性和其他试验确定剂量接触方式的初试步骤，并且可提供物质预期临床接触途径毒性作用模式方面的信息。在本指导原则中，因为有贵金属类义齿用合金可暂不进行亚慢性毒性试验的定论，故在没有进行亚慢性毒试验的前提下，建议选择“急性全身毒性试验”作为对可能存在的风险进行监控的目的。在 GB/T 16886.1-2011《医疗器械生物学评价　第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》和《YY/T 0268-2008 《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元:评价与试验 》附录 A 中都有指出：“表 A.1 是一个评定性程序的框架，不是一个核查清单。”故对义齿制作用合金提出检测急性全身毒性的要求。

（三）义齿制作用合金作为生产定制式义齿的原材料，已有很长临床使用历史和很多临床使用证据，临床预期用途和作用机理是明确的。决定合金产品性能的关键因素是合金的成分和功能，通过强化合金物理化学性能检测及生物相容性方面的评价，可以合理判断合金的安全有效性。但考虑到合金虽然出厂时不直接作用于人体，但用于制作的定制式义齿成品注册已不需要进行临床试验，如果合金也不进行临床试验，可能有潜在的安全风险。因此，我们对义齿制作用合金的临床资料提出如下要求：

1.若申报准产注册的义齿制作用合金产品，其主要化学成分和功能与已上市产品相同的，企业可以不提交临床试验资料，但应提交与已上市同类产品（同类产品合法上市，其注册证在有效期之内）的对比说明。

2.若申报准产注册的义齿制作用合金产品，其主要化学成分和

依据中国器审中心网站公开文本整理

功能在市场上没有相同产品注册上市的，企业应进行临床试验。

在临床试验检查项目的确定上，本指导原则分别就固定义齿和活动义齿，列出了适合性、色稳定性、生物安全性、力学性能和牙体情况等几个主要的检查指标。所选评判项目是实际临床工作中较常用且能表征义齿性能的几个指标，其中“适合性”是义齿是否能满足临床使用的最为重要的条件之一。适合性是否满足需要，与义齿制作用合金的理化性能密切相关：例如，在义齿的生产制作中的合金铸造工序，合金经加热从固态转换为液态后再从液态转变为固态，温度从室温加热至900℃以上再下降至室温。在这种剧烈变化的冶金过程中，合金的铸造流动性、应力的释放、相位的变化等理化性能，均会对这一过程产生决定性的影响，最终将直接影响义齿的适合性，因此需要对其进行检测。为排除技师操作、制作工艺、包埋材料质量等因素的影响，临床检测过程中所用定制式义齿，应交由具有相应资质的定制式义齿生产企业制作完成。

本指导原则意在通过义齿的临床性能，检查制作义齿所用的合金能否满足临床要求，从而对合金的技术指标进行判断。在临床试验分组方法的确认上，由于定制式义齿作为定制式产品，其情况多变且复杂，每一例义齿均是独一无二的，因此设置空白对照组的临床试验方法，不适用于义齿合金的临床试验。因此本指导原则未设计空白对照实验组，而改为检查各个检查时间点所试验合金各项指标的通过率。在临床试验检查时间点的制定上，本指导原则制定了义齿戴入后第1、7、14、30、90、180天多个时

间点进行检查。这些时间点的选择主要是根据目前已有的医用类材料临床试验的检测时间点确认。

在审查操作中，应排除因制作原因影响评判结果的情况。

四、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由四川省食品药品监督管理局医疗器械产品注册行政审批人员、四川省食品药品安全监测及评审认证中心医疗器械产品注册技术审评人员、四川大学国家生物医学材料工程技术研究中心研究人员、四川医疗器械生物材料和制品检验中心检测专家、四川大学制造科学与工程学院技术人员、四川大学华西口腔医院临床专家、四川省相关生产企业代表组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 13

一次性使用无菌手术包类产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范一次性使用无菌手术包类产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于根据临床需求，将医疗器械产品包装在一起的一次性使用无菌器械包类产品（以下简称手术包）。

本指导原则不适用于含有Ⅲ类医疗器械产品的手术包。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

产品的名称应以体现产品组成、功能用途为基本原则。手术包是根据临床需求将不同的医疗器械产品组成医疗器械包，包内的组件可以由不同生产制造商提供，并且组件名称也不同，但组

成手术包后就只能有一个产品名称，一般应以其主要预期用途来命名，如：用于外科手术的包就称作手术包，用于产科手术的包就称为产包，用于导尿的包就称作导尿包。

手术包类产品均为一次性使用，产品名称中应加入“一次性使用”字样，是无菌级别的应加入“无菌”字样，如“一次性使用无菌手术包”、“一次性使用无菌产包”。

（二）产品的结构和组成

手术包组成（一般以组件形式体现）应满足以下条件：

第一，组件不应含有药物（如酒精、灌洗创口用生理盐水等）。手术包组件管理类别最高为二类。

第二，组件可以是外购具有医疗器械注册证的产品，如外购的外科手术口罩、手套等。作为手术包的组件其预期用途不应改变，应与审批通过的预期用途一致。

第三，组件可以是尚未注册的医疗器械产品。作为手术包的组件时其安全有效性要求应与单独注册该组件基本一致，如导尿包中的导尿管，应符合单独注册导尿管的技术审评要求。

第四，手术包必须包含在其申报的生产地址所生产的二类组件，如手术包企业生产的手术衣等。

常见的手术包组件有：手术衣、帽子、口罩、洞巾、大单、中单、小单、手套、脱脂纱布等。

依据临床用途的不同，不同注册单元的手术包配置也不同，如一次性使用无菌产包可配置产垫等；一次性使用无菌导尿包可

依据中国器审中心网站公开文本整理

配置导尿管等。

（三）产品工作原理

手术包由多种组件组成，每种组件有各自的工作原理，故不在此分别描述。

（四）产品作用机理

因该产品为非治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品作用机理的内容。

（五）产品适用的相关标准

表 1　相关产品标准

GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB 7543-2006	一次性使用灭菌橡胶外科手套
GB/T 14233.1-2008	医用输血、输液、注射器具检测方法 第 1 部分：化学分析方法
GB/T 14233.2-2008	医用输血、输液、注射器具检测方法 第 2 部分：生物试验方法
GB 15980－1995	一次性使用医疗用品卫生标准
GB/T 16886.1-2011	医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验
GB/T 16886.7-2001	医疗器械生物学评价　第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量
GB/T 16886.10-2005	医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验
GB 18278-2000	医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 工业湿热灭菌
GB 18279-2000	医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制
GB 18280-2000	医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 辐射灭菌
GB/T 19633-2005	最终灭菌医疗器械的包装
YY 0043-2005	医用缝合针
YY 0166-2002	医用带线缝合针

YY 0167-2005	非吸收性外科缝线
YY 0174-2005	手术刀片
YY 0175-2005	手术刀柄
YY/T 0313-1998	医用高分子制品包装、标志、运输和贮存
YY 0330-2002	医用脱脂棉
YY 0331-2006	医用脱脂纱布、脱脂棉粘胶混纺纱布的性能要求和试验方法
YY/T 0454-2008	无菌塑柄手术刀
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
YY 0469-2004	医用外科口罩技术要求
YY/T 0506.1-2005	病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 1 部分：制造厂、处理厂和产品的通用要求
YY/T 0506.2-2009	病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 2 部分：性能要求和性能水平
YY/T 0506.3-2005	病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 3 部分：试验方法
YY/T 0506.4-2005	病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 4 部分：干态落絮试验方法(ISO 9073-10:2003,IDT)
YY/T 0 506.5-2009	病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 5 部分：阻干态微生物穿透试验方法
YY/T 0506.6-2009	病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 6 部分：阻湿态微生物穿透试验方法
YY 0594-2006	外科纱布敷料通用要求
YY/T 0720-2009	一次性使用产包 自然分娩用
YY/T 0615.1-2007	标示“无菌”医疗器械的要求 第 1 部分：最终灭菌医疗器械的要求
	中华人民共和国药典（2010 版）

注：手术包组件范围可能不局限于上述标准范围，故应引用手术包内所有组件相关的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时

依据中国器审中心网站公开文本整理

是否引用与产品相关的国家标准、行业标准，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用标准中的条款，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，内容繁多的、复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

用于实现特定的临床目的。如：手术包用于临床手术防护，导尿包用于临床导尿使用。

（七）产品的主要风险

1.风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，包括：正常使用条件下和非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于患者的危害、对于操作者的危害和对于环境的危害。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素，产品结构的危害，原材料危害，综合危害，环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：手术包原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性；使用过程可

能存在的危害等。

2.风险分析清单

手术包产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）产品定性定量分析是否准确（依据 YY/T 0316-2008 附录 C）；

（2）危害分析是否全面（依据 YY/T 0316-2008 附录 E）；

（3）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

根据 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 E 对该产品已知或可预见的风险进行判定，手术包产品在进行风险分析时至少应包括对以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2　产品主要危害

危害类型	可预见的事件及事件序列	危害处境	产生的后果或损害
生物学危害	产品材料的选择未经生物学评价或使用生物不相容的材料	生物不相容的材料与患者接触	中毒、刺激过敏等症状，损害患者健康，严重时危及患者生命
生物学危害	灭菌工艺未确认，或未按已确认的工艺实施灭菌	患者使用了有菌的产品	患者被细菌感染，严重时导致发热、休克
化学危害	对环氧乙烷残留量的控制未能按标准确认，或未能按确认的结果实施控制，解析不彻底，致使环氧乙烷残留量超标	超量的环氧乙烷输入人体	损害患者健康

依据中国器审中心网站公开文本整理

生物学危害	未能按运输、储存要求对产品防护，造成产品包装破损，产品被污染	患者使用了有菌的产品	患者被细菌感染，严重时导致发热、休克
生物学危害	超过灭菌有效期的产品带菌	患者使用了有菌的产品	患者被细菌感染，严重时导致发热、休克
生物学危害	在标识的灭菌有效期到期前，包装材料老化已不能保持无菌	患者使用了有菌的产品	患者被细菌感染，严重时导致发热、休克
生物学危害	产品被重复使用	患者使用了有菌的产品	患者被细菌感染，严重时导致发热、休克
生物学危害	产品使用后，未按医疗垃圾处理	有害有毒物质影响环境	造成人员感染（有时是大面积），或环境被破坏
运行危害	产品的使用人员未接受培训使用产品时操作不当	患者使用了有菌的产品	患者被细菌感染，严重时导致发热、休克
信息危害	产品标识和说明书不符合规定	使用了不符合要求的产品或产品使用处置不当	人员感染、破坏环境
生物或化学危害	生产环境未按《无菌医疗器械生产质量管理规范》中的要求进行控制，或环氧乙烷灭菌器未按要求验证，或解析时间未达到要求	患者使用了有菌的产品	患者被细菌感染，严重时导致发热、休克

（八）产品的主要技术指标

本章给出手术包产品需要考虑的基本技术性能指标，企业可参考相应的标准，根据企业自身产品的技术特点和用途制定相应的性能指标。如国家标准中有不适用条款，企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1. 无菌要求

每个经单包装的手术包应通过一灭菌确认的过程和常规控制使产品无菌。（注:按《中华人民共和国药典》（2010 年版）“无

菌检查法”规定执行)。

2. 残留量要求

若产品经环氧乙烷灭菌，环氧乙烷残留量应不大于10μg/g。

3. 生物性能要求

应根据组件接触人体的部位和时间，依据GB/T 16886.1标准进行评价。一般要求至少包括对皮肤应无刺激、迟发型超敏反应、细胞毒性。

4. 组件要求

（1）手术单、手术衣和洁净服应符合YY/T 0506.2-2009标准的相关规定。

（2）一次性使用灭菌橡胶外科手套应符合GB 7543-2006标准的相关规定。

（3）医用脱脂纱布辅料应符合YY 0594-2006标准的相关规定。

（4）医用脱脂棉应符合YY 0330-2006标准的相关规定。

（5）医用缝合针应符合YY 0043-2005标准的相关规定。

（6）医用带线缝合针应符合YY 0166-2002标准的相关规定。

（7）医用外科口罩应符合YY 0469-2004标准的相关规定。

（8）其他组件应符合其适用的国家标准或行业标准。

5. 其他说明

若组件为外购件，在审查其技术要求时需要考虑生产过程对组件性能的影响，一般分两种情况：

（1）未经二次灭菌的组件，性能要求可为“具有医疗器械注册证产品”，试验方法可采用“提供产品注册证及由具有资质检验机构出具的效期内检验报告”。

（2）经二次灭菌的组件，考虑到二次灭菌对产品性能可能造

依据中国器审中心网站公开文本整理

成的影响，性能要求应在注册产品标准中规定，试验方法可采用“按照标准的规定进行检验”。

（九）产品的检验要求

产品的检验包括出厂检验和型式检验。

出厂检验应至少包括环氧乙烷残留量（若采用环氧乙烷灭菌）、无菌。

外购件的检验方式如果是以供方提供资质证明和有效期内的检验报告方式提供，则检验机构在核准确认后应将供方提供资质证明和有效期内的检验报告附于注册检验报告之后。

（十）产品的临床要求

手术包产品的临床要求应以其中的组件组成情况来确定，一般分两种情况。

若手术包中的二类医疗器械组件均在《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）》范围内，生产企业在申报以上组件的手术包时，可以书面申请免于提交临床试验资料，但应同时提交申报产品与已上市同类产品的对比说明。对比说明应当包括产品材质、结构组成、主要技术性能指标、灭菌方法、预期用途等内容。

若手术包中的二类医疗器械组件有不在《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）》范围内，则手术包需要按照《医疗器械注册管理办法》中的相关规定提交临床试验资料。

（十一）产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

手术包的说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》和 YY/T 0466.1《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》的要求。同时应注意根据手术包中不同的组件审查是否有相应的内容。

1.说明书的内容

手术包的说明书应包括产品名称、商品名称（若有）、规格、型号、组件的组成与数量及与人体接触组件的原材料、性能指标、适用范围、使用方法、注意事项、标签和包装标识、医疗器械生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式、售后服务方式、医疗器械生产企业许可证号、医疗器械注册证号、产品标准号、产品有效期限、医疗器械标签所用的图形和符号的解释、产品维护和保养方法以及储存条件。

2. 说明书审查关注点

说明书应审查其内容与注册产品标准及其他申报材料中内容是否一致：

（1）手术包的名称、规格、型号、组件的组成与数量、性能指标应与注册产品标准内容一致。

（2）所有组件必要说明的信息。如含外购组件，应公布外购组件的制造商信息及其说明书的全部信息。

（3）手术包的适用范围应与注册申请表、注册产品标准一致。

（4）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式及售

依据中国器审中心网站公开文本整理

后服务方式应真实并与《医疗器械生产企业许可证》、《企业法人营业执照》一致。

（5）说明书文字表述应容易理解、简明扼要且无广告性语言。图形符号的说明符合 YY/T 0466.1 中的规定。

（6） 说明书的注意事项应包括以下内容：

产品的使用方法按手术室无菌操作规定使用；包装破损切勿使用；一次性产品切勿再次使用；使用后处理方式。

3. 产品的标签、包装标识应审查以下内容：

（1）产品名称、规格、型号、内部组件的组成与数量；

（2）生产日期及批次代码；

（3）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式；

（4）医疗器械注册证号、产品标准号；

（5）产品的有效期限；

（6）包装破损切勿使用；

（7）文字标明产品为“一次性使用无菌产品”，或符号标明“切勿再次使用”与“无菌”；

（8）产品使用后的处理方式；

（9）产品灭菌方式，若经环氧乙烷灭菌，应标明残留量限度；

（10）依据产品组件的特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容。

（十三）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分应按照医疗器械注册管理办法第二十七条要求，“医疗器械产品的注册单元原则上以产品组成、性能指标和预期用途为划分依据”实施。

手术包注册单元的划分应首先考虑预期用途。预期用途不同的手术包不作为同一单元，例如“一次性使用无菌产包”和“一次性使用无菌导尿包”。

其次考虑包内组件。组件种类、主要原材料、主要性能相同，仅规格或数量不同，则可以作为一个注册单元。

（十四）同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

1．同一注册单元中典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品，其功能最齐全，结构最复杂，风险最高。

2．典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

3．举例

（1）包含高性能手术单的一次性使用无菌手术包与包含标准性能手术单的一次性使用无菌手术包相比，高性能手术衣性能指标要求更高。所以包含高性能手术单的一次性使用无菌手术包应作为这个注册单元中的典型产品。

（2）同一单元中，组件多的手术包覆盖组件少的手术包，故选择组件多的手术包作为典型产品。

三、审查关注点

手术包根据其产品特点和生产过程（如下图），应在审评时重点把握三个要素，即组件、生产过程和说明书。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）产品组件

手术包的安全、有效，主要取决于其组件是否安全、有效，故审查时应重点审查手术包组件清单。在清单中，重点把握组件来源（标明是否本企业生产或者外购）、外购组件状态（产品性能是否完整、是否有包装及标志、是否灭菌、是否有上市信息）、组件生产过程（加工、灭菌、包装），可参考附件《手术包组件清单》。

对于未经批准上市的组件，其审查与该组件单独申报注册的要求基本一致。对已有医疗器械注册证的产品若产品经再处理有改变原批准性能要求的情况应对其风险进行控制。

（二）生产过程

应审查手术包工艺流程，重点把握特殊过程如灭菌和包装。

1. 灭菌过程

审查手术包采取的灭菌方法是否适用于其组件，例如：一般认为环氧乙烷灭菌不适用于纱布敷料，因为环氧乙烷残留在纱布中难以解析到安全水平。

同时可审查主要灭菌过程参数。如，环氧乙烷灭菌参数包括预真空压力、温度、湿度、压力、环氧乙烷纯度及浓度、灭菌时间、解析时间和温度、装载模式；钴-60 Y 射线辐照灭菌参数包括辐照剂量、辐照时间、装载模式。必要时可审查灭菌过程确认

报告。

2.包装过程

审查包装材料的选择，应考虑材料的理化性能、毒性、微生物阻隔性能、与灭菌过程的适应性、灭菌后的效期。技术报告中应提供无菌有效期验证资料。

应在技术报告中提供运输、存储中产品无菌包装是否完好的验证情况（参考 YY/T 0681《无菌医疗器械包装材料试验方法》）。

3.二次灭菌的影响

二次灭菌是指手术包组件经同一灭菌方式或不同灭菌方式的再次灭菌，这是由于手术包组件多数为外购产品，部分外购产品出厂前本身已经经过灭菌。

因二次灭菌可能影响组件的外观、形态及性能，如钴-60 Y 射线辐照灭菌致高分子材料组件的力学性能下降。故审查时应评价二次灭菌后的组件性能是否符合相关标准要求及临床需求。

4.效期

手术包的有效期以组件中最短有效期为最终产品有效期。对于外购件，需要考虑组件购买时的剩余效期及影响效期主要因素，如材料老化、灭菌有效期等，应审评技术报告中的效期验证相关资料。

（三）说明书和标签

审查时主要遵循“信息量”原则，即手术包说明书和标签的提示信息不得少于其所有组件原包装提供的提示信息。如，导尿

依据中国器审中心网站公开文本整理

包的说明书至少应包括导尿管的提示信息，如结构组成、性能指标、使用方法、注意事项等。手术包中如有特殊运输贮存要求的组件，应对运输贮存条件进行说明。

附件

手术包组件清单

组件名称	组件来源	外购组件状态				组件生产过程及该过程对组件安全有效的影响
		是否灭菌	包装、标志	效期	批准上市信息	

依据中国器审中心网站公开文本整理

一次性使用无菌手术包类产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范一次性使用无菌手术包类产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 16 号）

（三）《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第 5 号）

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标志管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）

（五）《医疗器械标准管理办法》（国家药品监督管理局令第 31 号）

（六）关于印发豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）的通知（国食药监械〔2011〕475 号）

（七）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）指导原则的范围

本指导原则虽然名称仅体现手术包，但实际在编写中考虑的是全部与手术包具有相同特征的产品。因此，我国临床中使用的手术包、产包、导尿包、备皮包等都是本指导原则的编写范围。这种编写方式参考了美国食品药品管理局对这类产品的管理，其出发点是这类产品都有共同的特征，即都是根据临床需求，将两种以上医疗器械产品包装在一起的“器械包”。

综上，在“一、适用范围”中未规定类代号，因为具体类别代号应依据包内起到预期用途的主要组件的管理类代号。

（二）产品组件

在全文中多次使用的“组件”，是指手术包内的医疗器械产品。美国食品药品管理局允许全部组件都是外购产品，而且组件可以是上市最终包装形式或者未经最终灭菌包装的“批发”形式。但考虑到我国实际情况以及由此带来的风险，综合考虑审校会上各省代表意见，在编写时定为“必须包含在其申报的生产地址所生产的二类组件”，即至少有一个二类组件是由企业生产。同时，不主张组件中包含“不是医疗器械产品”的组件，如刷子。

（三）产品生产过程

手术包的生产过程，尤其灭菌、残留量解析、包装、效期是影响产品安全、有效的重要因素，在审查时应了解和评价。考虑到我国已经实施医疗器械生产质量管理规范，上述生产过程的验证和确认主要在质量体系考核中进行，故编写时未进行深入阐述。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）产品说明书和标签

正文中提到审查时主要遵循“信息量”原则，在实际审评工作中可能不易操作，但从控制产品使用风险角度是十分必要的。可以考虑要求申报企业提交其外购组件的原说明书，作为审查依据。

四、相关参考资料

本指导原则在编写过程中主要研究和参考了美国食品药品管理局的相关指导原则，主要有1997年发布《Convenience Kits - Interim Regulatory Guidance》，2002年发布《Sterilized Convenience Kits for Clinical and Surgical Use - Final Guidance for Industry》。同时也借鉴了原北京药品监督管理局发布的《一次性使用器械包类产品技术审评规范（2009版）》，在此表示感谢。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由辽宁省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员和行政审批人员、国家食品药品监督管理局沈阳医疗器械质量监督检验中心人员组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

附件 11

负压引流装置产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范负压引流装置的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

负压引流装置从其功能、原理上可划分为封闭式创伤负压引流/治疗系统和普通伤口负压引流装置两类产品。封闭式创伤负压引流/治疗系统一般指将纱布辅料、非功能性海绵等放入需引流治疗部位，封闭创口并实施负压引流治疗的产品。普通伤口负压引流装置一般指采用多孔引流管等置于创口处并连接负压源实施引流的产品。

本指导原则适用于负压引流装置中以非功能性海绵性材料作为引流/治疗端的封闭式创伤负压引流/治疗系统。产品类代号为:6866。

依据中国器审中心网站公开文本整理

非功能性海绵是指不任何含药物及可吸收性材料等[包括抗菌、消炎药物、可吸收性水胶体粘胶（如：羟甲基纤维素钠）等]成分的海绵，当前市场上主要以聚氨酯海绵或聚乙烯醇海绵为主。

二、技术审查要点

（一）产品名称

以非功能性海绵作为引流/治疗端的封闭式创伤负压引流/治疗系统可根据实际审查产品命名，但必须体现出产品的引流方式，如：封闭式负压引流；同时宜反映出制造创口表面引流用海绵的主要材料并明确“非功能性”，并适当考虑临床的习惯称谓。一般采用“非功能性+引流/治疗端海绵材料+引流方式”的命名方法。如：非功能性聚乙烯醇封闭式负压引流系统、非功能性聚氨酯封闭式负压引流系统等。

（二）产品结构组成

本产品一般由引流管、贴膜、非功能性海绵、吸引连接管、Y 型接头、阻水过滤器、止流夹等组成。（本指导原则所指产品不含任何负压源。）

审查时应根据具体产品情况确定产品的结构组成。

（三）产品工作原理

该产品主要是利用负压吸引原理，将非功能性海绵放入患者创口部位，利用贴膜使开放创面封闭，通过与负压源连接产生一定的负压，通过引流管和海绵作用于清创后的创面，从而实现引流/治疗。

（四）产品作用机理

通过非功能性海绵具有吸水性强、与创口整个创腔接触紧密、压力分布均匀等特点，可实现对创口实施长时间持续高负压引流。相对于负压引流方式，其充分的封闭式负压可使创口长期置于干燥、洁净状态，有效抑

制细菌生长，控制感染速度。由于封闭式引流方法引流充分并可抑制细菌生长，从而可实现创口愈合效果良好，在较短时间内生长出质地紧密、血运丰富的肉芽组织。

（五）产品适用的相关标准

GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
YY0489-2004	《一次性使用无菌引流导管及辅助器械》
GB/T 16886.1-2011	《医疗器械生物学评价 第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》
GB/T 16886.3-2008	《医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》
GB/T 16886.5-2003	《医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验》
GB/T 16886.6-1997	《医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验>
GB/T 16886.10-2005	《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验》
GB/T 16886.11-2011	《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》
GB/T15812.1-2005	《非血管内导管 第 1 部分 一般性能试验方法》
YY/T0313-1998	《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》
YY/T0466.1-2009	《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》
YY/T0148-2006	《医用胶带通用要求》
YY/T0471.1-2004	《接触性创面敷料试验方法 第 1 部分：液体吸收性》
YY/T 0471.2-2004	《接触性创面敷料试验方法 第 2 部分：透气膜敷料的水蒸气透过率》
YY/T 0471.3-2004	《接触性创面敷料试验方法 第 3 部分：阻水性》
YY/T 0471.4-2004	《接触性创面敷料试验方法 第 4 部分：舒适性》

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

依据中国器审中心网站公开文本整理

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

（六）产品的预期用途

该产品适用于患者体表创面的引流，促进其愈合。

此预期用途仅供参考，在具体审查中应根据产品临床情况确定其预期用途。

（七）产品的主要风险

负压引流装置应按照 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》进行风险分析。在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。（见表 1）

表 1 负压引流装置产品的主要危害

危害类型	可能的危害
生物学危害	对患者造成刺激、致敏、毒性等不良反应，严重的甚至会导致局部组织坏死，甚至致癌。

材料降解危害	超有效期使用本产品，产品无菌包装失效，造成产品带菌使用，致使患者感染非预期疾病。
产品性能低下所引发的危害	产品连接性能、海绵孔隙度、贴膜密封性等达不到要求，造成负压环境不良，液体不能顺利引出体外等危害。
使用危害	对使用者培训不足，说明书和标签提示性不强，造成误用或误操作，致使患者交叉感染等危害。

（八）产品的主要技术指标

本条款给出需要考虑的典型组成部件的基本技术性能指标，但并未给出定量要求，企业可参考相应的国家标准、行业标准，根据企业自身产品的技术特点制定相应的标准。以下如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1.非功能性海绵敷料

（1）红外图谱符合性

（2）物理性能

a. 外观；

b. 尺寸（长×宽×厚）；

c. 孔径；

d. 拉伸强度及压缩变形；

e. 非功能性海绵内部包含引流管路，则应考虑管路引流、给药通畅度；且应注意引流管路和非功能性海棉连接应为纯物理性连接，不应添加粘合剂、添加剂等物质。

(3)化学性能

依据中国器审中心网站公开文本整理

a) 酸碱度；

b) 可溶出物；

c) 重金属含量；

d) 经环氧乙烷灭菌的产品应规定出环氧乙烷残留量的要求。

(4)生物性能

a) 无菌

b) 生物相容性

应按照GB/T 16886.1-2011的要求，对非功能性海绵的生物相容性进行至少如下评价：细胞毒性、致敏、皮肤刺激或皮内反应。

在审查时应根据产品情况，考虑产品的使用期限和使用部位，具体规定产品生物性能要求。

c) 细菌内毒素

2.创口封闭保护膜

创口封闭保护膜的相关性能要求建议参考YY/T 0148-2006中的相关规定，主要考察以下性能参数：

(1)尺寸

(2)持粘性

按照YY/T 0148-2006附录B中B.2试验时，在烘箱内试验期间，贴于不锈钢板上贴膜的顶端下滑不应超过2.5mm。

(3)剥离强度

按照YY/T 0148-2006附录B中B.3试验时，剥离强度应不小于1.0N/cm。

(4)环氧乙烷残留量（若适用）

(5)无菌

(6)生物相容性

应按照GB/T 16886.1-2011的要求，对非功能性海绵的生物相容性进行至少如下评价：细胞毒性、致敏、皮肤刺激或皮内反应。

在审查时应根据产品情况，考虑产品的使用期限和使用部位，具体规定产品生物性能要求。

(7）创口封闭保护膜应具有良好地阻水型，不应有水透过。

3.引流管路系统

引流管路系统的相关性能要求建议参考YY 0489-2004《一次性使用无菌引流导管及辅助器械》的相关规定。该行业标准充分考虑到引流系统内可能涉及的各种主要组件，如自贴式吸引管、引流导管、采集装置、连接管路及套管针等，标准对各组件及组配后的性能做出了明确规定，为负压引流系统的审评提供了参考依据，可从以下方面进行考察：

（1）抗变形性能

引流系统或任何组件在器械制造商标称的最大负压下应无明显影响其功能的变形。

（2）断裂力

按照GB/T 15812.1规定的方法进行试验。

a.连接器

公称外径为2～4(mm)时，断裂力应≥5N。

公称外径＞4mm时，断裂力应≥15N。

b.引流导管和系统其它所有部分

公称外径为2～4(mm)时，断裂力应≥10N。

依据中国器审中心网站公开文本整理

公称外径＞4mm 时，断裂力应≥20N。

(3)射线可探测性（若适用）

(4)无泄漏

按照 GB/T 15812.1 附录 D 试验时，引流系统或任何组件器械制造商标称的最大负压下应无泄漏。

(5)抗冲击性能

按照 YY 0489-2004 附录 B 试验时，任何部件连接件均应无泄漏。

(6)耐腐蚀性

套管针等金属材料组件按 GB/T 15812.1 附录 A 试验时，试验样品应无任何腐蚀现象。

(7)环氧乙烷残留量（若适用）

(8)无菌

(9)生物相容性

应按照 GB/T 16886.1-2011 的要求，对非功能性海绵的生物相容性进行至少如下评价：细胞毒性、致敏、皮肤刺激或皮内反应。

在审查时应根据产品情况，考虑产品的使用期限和使用部位，具体规定产品生物性能要求。

4.关于上述技术指标的说明

(1)生物相容性

上述技术指标中仅给出了最低生物相容性要求，在注册审查时应根据 GB/T16886.1-2011 中的要求和产品实际情况进行要求，根据美国 FDA 关于此类产品指导原则要求，建议此类产品采用永久性接触等级要求。

(2)有效期及产品寿命

上述技术指标中并未规定明确产品有效期，鉴于本产品所用的材料存在不稳定和降解的可能，应要求申报单位在产品说明书和包装标签上明确产品寿命和建议的贮存环境。对于灭菌包装有效期，应开展无菌效期试验加以证明。

(3)产品使用性能

a.除上述技术指标外，参照美国 FDA 要求，建议企业提供对于不同类型伤口的动物试验测试。

b.建议企业明确出配套使用的负压源情况，给出产品能够承受的最大负压值。同时还应给出在配套使用的负压源条件下，模拟实际引流情况液体时，产品的引流能力。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验至少包括非功能性海绵的红外图谱符合性、物理性能、化学性能、无菌及细菌内毒素；创口封闭保护膜的尺寸、持粘性、剥离强度、无菌、环氧乙烷残留量（若适用）；引流管路系统的抗变形性能、断裂力、无泄漏、抗冲击性能、耐腐蚀性、环氧乙烷残留量（若适用）、无菌等指标。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，若标准中无特殊规定，按相应的标准要求进行，应全部合格。

（十）产品的临床要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

根据此类产品风险情况及预期用途，申报产品一般都应具有促进创口愈合的作用，故建议此类产品审评过程中应严格按照《医疗器械临床试验规定》的要求审查，应在两家以上临床试验基地开展临床试验。

临床试验中除证明申报产品与同类已上市产品一致性外，建议参照美国食品药品管理局要求，提出临床试验中发现的申报产品与同类已上市产品，在使用、设计等方面的不一致性，并通过临床试验证明此种不一致所带来的临床风险是否可接受。

（十一）产品的不良事件历史记录

我国暂未查到。

（十二）产品说明书、标志、包装、运输和贮存

说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》及相关标准的规定。

1．说明书的内容

说明书中至少应包含以下内容：

（1）产品名称：参照（一）审查。

（2）产品预期用途：参照（六）审查。

（3）产品组成及型号、规格。

（4）产品的主要结构及性能指标：审查产品性能指标是否被注册产品标准所涵盖；主要性能是否明确等。

（5）产品有效期：审查产品自灭菌日期起的有效期。

（6）说明书中至少应有以下注意事项、警示以及提示性内容：

a．一次性使用的产品应当注明“不得二次使用”字样或符号，禁止重复使用；

b．产品应当注明灭菌方式、“无菌”、“无菌失效年月”等字样或者符号，如发现包装破损，严禁使用；

c．产品使用后需要处理的，应当注明相应的处理方法；

d．使用前检查包装是否完好，并对包装标志、生产日期、灭菌有效期进行确认，并在灭菌有效期内使用。

（7）产品禁忌证至少应包含如下内容：

a.坏死组织结痂；

b.非治愈性骨髓炎；

c.非管状和不可探测的瘘管；

d. 伤口处存在恶性肿瘤；

e. 暴露脉管、神经、吻合部位、骨组织及肌腱。

（8）运输及贮存：审查运输工具及方法、贮存条件等。

（9）生产企业名称。

（10）注册地址、生产地址。

（11）联系方式及售后服务单位。

（12）《医疗器械注册证》及《医疗器械生产企业许可证》编号。

（13）产品标准编号。

2.说明书、包装标识不得有以下内容：

（1）含有“最高技术”、“最先进”等绝对化的语言；

（2）与其他企业产品的功效和安全性能相比的语言；

（3）含有“保险公司保险”等承诺性的语言；

（4）利用任何单位或个人名义、形象作证明或者推荐的；

（5）法律、法规规定禁止的其他内容。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.标签和包装标识

负压引流装置产品的包装标识应符合 YY/T0313－1998《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》、YY/T0466.1－2009《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》等标准的要求。

（1）标签中应注明产品禁忌证。

（2）标签中应给出足够的风险警示内容：如：明确适合的患者、伤口感染情况下使用的风险、核磁共振条件使用风险、高压氧舱条件下使用风险、交感神经周边使用风险、脊柱损伤患者使用风险等内容。

（3）应给出如何降低交叉感染风险的说明。

（4）建议企业给出患者标签，主要用于指导在家中使用的患者。患者标签建议包含：预期用途、使用方法、预期不良反应等内容。此处使用方法应充分考虑患者和医生之间操作差距，且此种使用方法建议在临床试验中由患者操作进行，以论证建议使用方法的可靠性。如不能提供患者自行操作的合理使用方法，则必须提示患者在医生指导下使用。

（十三）注册单元划分的原则

按照医疗器械注册管理办法第二十七条要求，“医疗器械产品的注册单元原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据”。

以聚乙烯醇海绵为引流端的产品和以聚氨酯海绵为引流端的产品不应划分为一个注册单元。

（十四）同一注册单元中典型产品的确定原则、抽样原则

1．同一注册单元中典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品，其功能最齐全，结构最复杂，风险最高。

2．典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结

构、性能指标和预期用途等相应资料，说明能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

3．举例：因产品结构组成不尽相同，非功能性海绵内带有引流管路的产品不能涵盖不带有引流管路的产品，如同时生产此两种产品，则应分别进行检测。

三、审查关注点

一、首先应了解产品结构组成，因本类产品组成形式不尽相同，细微差别较多，在审查时首先应了解产品结构组成。

二、明确产品预期用途，是否预期用于深度创口引流或具有治疗效果。

三、根据产品结构和预期用途，分析产品风险，确定技术指标，本指导原则中所列技术指标仅供审查员参考，具体应根据实际申报产品情况予以考虑。

四、在审查过程中应重点关注非功能性海绵的性能指标，特别是生物性能和化学性能。

五、关注海绵中是否含有功能性成分，包含功能性成分则应重新考虑该产品的医疗器械管理类别。

依据中国器审中心网站公开文本整理

负压引流装置产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范负压引流装置产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》；

（二）《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第 16 号）；

（三）《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第 5 号）；

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）；

（五） 关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械〔2005〕73 号）；

（六） 国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件；

（七） 现行的国家标准和行业标准。

三、指导原则的编写格式

指导原则正文的层次和目录遵从国家食品药品监督管理部门的统一要求，语言表述采取提示方式，以利于审评人员直入审查内容。

四、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）充分考虑本产品实际情况，编写中明确本指导原则具体使用范围，仅适用于以非功能性海绵为终端的负压引流产品。

功能性海绵在审查中应根据其实际情况，判断产品医疗器械管理类别。

（二）经查阅临床相关资料及同临床专家探讨，初步判断本产品可具有对创口的治疗作用及防止感染的作用，审查一般应注意申报产品预期用途是否与临床试验情况相符。

（三）产品主要技术指标参考了山东省医疗器械质量监督检验中心、天津市医疗器械质量监督检验中心意见，并参考相关企业情况，结合当前行业发展状态给出的。具体审查时，不仅限于本指导原则中的技术指标，审查人员可根据产品实际情况及生产企业工艺情况对技术指标进行调整。

（四）关于指导原则中“负压引流装置”产品类别的说明

《负压引流装置产品注册技术审查指导原则》在编写和征求意见过程中，部分省食品药品监督管理局提出《国家食品药品监督管理局关于囊袋扩张环等158个产品分类界定的通知》（国食药监械〔2012〕241号）中已将“封闭创伤负压引流套件”产品作为第三类医疗器械管理。提出本指导原则中的产品与“封闭创伤负压引流套件”极为相近，“负压引流装置”产品按照第二类医疗器械产品编写指导原则是否与国食药监械〔2012〕241号要求相违背。

针对上述问题，国家食品药品监督管理局医疗器械标准管理中心认

依据中国器审中心网站公开文本整理

为，国食药监械〔2012〕241号中将“封闭创伤负压引流套件”产品作为三类医疗器械管理，是由于此类产品中存在含有功能性成分的海绵等高风险组件，故按照本类产品可能出现的最高类别进行分类。若产品结构组成中仅包括用于体表引流和物理性促进伤口愈合的聚乙烯醇海绵或聚氨酯海绵等，不包括含有功能性成分的海绵，则此类产品应作为第二类医疗器械管理。不存在《负压引流装置产品注册技术审查指导原则》与国食药监械〔2012〕241号要求相违背的情况。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由天津市医疗器械技术审评人员、行政审批人员、天津市医疗器械质量监督检验中心检验人员、临床专家及相关企业技术人员共同组成，同时编写组还走访了山东省医疗器械技术审评中心、江苏省医疗器械技术审评中心及负压引流装置产品生产企业，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

附件 4

流式细胞仪配套用检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在为注册申请人准备及撰写流式细胞仪配套用检测试剂注册申报资料提供指导，同时也为技术审评部门对注册申报资料进行技术审评提供参考。

本指导原则是对流式细胞仪配套用检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

二、适用范围

流式细胞分析是一种在功能水平上对单细胞或其他生物粒子进行定量分析的检测手段，可以在短时内高速分析大量细胞或生物粒子的物理和化学特征参数。流式细胞分析主要靠流式细胞仪和各种特定

依据中国器审中心网站公开文本整理

发光物质标记的单克隆抗体试剂组合检测来实现。流式细胞仪是集电子技术、计算机技术、激光技术、流体理论等技术原理于一体进行流式细胞分析的仪器，其工作原理为：将待测细胞或微粒进行特异性染色标记后制成单细胞或微粒的悬液标本，在一定气体压力下将待测样品压入流动室，用不含细胞或微粒的缓冲液（鞘液）在高压下从鞘液管喷出，包绕着细胞或微粒高速流动形成圆形流束（鞘流），依次通过流式细胞仪的检测区域。被荧光染色的细胞在激光束的照射下产生散射光和激发荧光。前向散射光和侧向散射光检测器把散射光信号转换成电信号，荧光则被聚光器收集，不同颜色荧光被双色反光镜转向不同的光电倍增管检测器，把荧光信号转换成电信号。散射光信号和荧光信号经过放大后，再经过数据化处理输入电脑并储存，根据散射光和荧光信号对细胞或微粒进行分类或计数。其中，前向散射光反映了细胞体积的大小，侧向散射光则反应细胞部分结构的信息；荧光信号强度代表了所测细胞膜表面抗原的强度或其细胞内、核内物质的浓度。临床流式细胞分析是将流式细胞分析技术与方法应用于临床医学，与临床疾病的诊断、分型、治疗、预后及预防等相结合的综合应用学科。其应用范围广泛，包括细胞生物学、血液免疫学、肿瘤学、感染性疾病、造血干细胞移植、器官移植等多个方面。临床流式细胞分析要求实验人员对整个分析系统、各种相关实验技术和方法有深入理解和掌握，并能对检测结果给予合理的医学解释。

本指导原则中“流式细胞仪配套用检测试剂”是指标记有荧光类物质（如荧光素、量子点等）、针对各类血细胞或组织细胞分化抗原的单克隆抗体试剂以及相关的质控品和校准品，这些抗体与血细胞或组织细胞的各类抗原分子特异性结合，与相应流式细胞仪配套使用，

对人血液、骨髓液、其他体液或组织标本中的被标记细胞或分子进行分类和计数。由于多方面差异，本文内容将不包括预期用途为利用流式细胞术进行特异性目的细胞分选的检测试剂。

本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

三、基本要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、方法学特征、生物安全性评价、研究结果总结以及同类产品上市情况介绍等内容，应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229号）和《体外诊断试剂注册申报资料形式与基本要求》（国食药监械〔2007〕609号）的相关要求。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、实验操作方法、检测结果解释以及相关注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，也是体外诊断试剂注册申报的重要文件之一。流式细胞仪检测专业性较强，对产品说明书的编制进行必要的指导显得更为重要。该类产品说明书除对单克隆抗体试剂做必要的介绍外，还应对样本采集、样本处理及保存、仪器校准、检测质量控制、结果分析等相关步骤作详细描述，以保证分析结果的准确性和可重复性。

产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性及完整性，翻译

依据中国器审中心网站公开文本整理

力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。结合相关法规要求及流式细胞分析的特性，下面对流式细胞仪配套用检测试剂说明书的重点内容作详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【产品名称】

单色试剂通用名称建议采取以下命名方式：被检标志物名称+检测试剂盒(流式细胞仪法-荧光素)。多色试剂的命名可以结合靶抗原、目标细胞或组织、荧光素及临床预期用途等信息综合进行判断。

2.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

（1）适用的样本类型：如血液、骨髓液、其他体液或组织细胞等，并明确对所需抗凝剂的要求。

（2）待测靶抗原的特征简介，如分子结构、分子量、产生和代谢主要途径、表达细胞等。

（3）与被检标志物相关的临床背景介绍、正常表达情况、异常表达的主要疾病等。

（4）强调：实验操作人员应接受过流式细胞仪检测的专业培训，具备相关的实验操作资格，实验室应具备合理的生物安全防备设施及防护程序。

3.【主要组成成分】

（1）主要是对特定荧光素标记的单克隆抗体特征的描述，应包括抗体特异性，杂交瘤细胞，免疫球蛋白特征，荧光激发及发射波长，偶联的荧光素，抗体浓度以及其他非抗体成分组成及浓度。

（2）如包括多种不同荧光素标记的单克隆抗体，则应对不同的抗体分别列表详述上述特征。

（3）建议将实验需要但本试剂盒未提供的主要材料进行列举：如与之配套使用的红细胞溶解试剂、稀释剂、细胞/血球计数仪等。

4.【储存条件及有效期】

包括试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等有关试剂保存的重要信息；如有必要,应注明试剂表面变化或变质时情况的描述及相关警示。

5.【样本要求】

样本采集和处理的目标是获得均匀的单细胞或其他生物微粒的悬液，同时必须尽量保证其活力和完整性。样本操作不宜过度，避免对其结构和抗原性造成破坏。故对于流式细胞分析而言，样本处理对实验结果至关重要,应尽量减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

在产品说明书中应重点对以下内容予以明确：

（1）所需的样本量、采样方法（对抗凝剂或抗凝管的要求）及样本采集的注意事项，尽量引述相关标准操作规程。

（2）样本处理：溶血洗涤（或非洗涤）、细胞分离和提纯描述、离心和固定等方法；样本保存、转运的条件和方法。

（3）染色前稳定性：即采样后在合理的保存条件下，多长时间内必须进行抗体标记（染色）；如果不同抗凝剂样本的稳定时间有差异，则应分别进行阐述。

（4）染色后稳定性：即样本在完成抗体标记后至上机分析前可以稳定保存的条件及期限,最好结合染色前稳定性的要求对上机分析

依据中国器审中心网站公开文本整理

前的稳定性进行综合阐述。

（5）避免使用的样本类型，如有微生物污染、乳糜、凝集或细胞活力不达标准等，在一般情况下应避免使用上述样本，除非样本有不可替代性，则应说明处理该种样本的方法，并应在结果报告时明示。

（6）达到最佳染色效果所要求的目标细胞浓度、计数方法及相关注意事项。

（7）样本处理过程可能对细胞活性造成一定影响而导致活性细胞的比例降低，如果细胞活性对实验结果的解释非常重要，生产商需提供细胞活性的评估方法，避免非活性细胞的非特异性结合从而影响检测结果。

（8）优化为最佳染色效果所需注意的重要信息；其他有关样本采集、处理及保存的注意事项。

6.【适用机型】所有适用的仪器型号，如对配套用软件有要求也应做说明，并提供与仪器或软件有关的重要信息以指导用户操作。

7.【检验方法】对于流式细胞分析而言，实验操作步骤对实验结果的影响至关重要，因此，应详细说明达到最佳染色效果的实验操作各个步骤，包括：

（1）试剂使用条件：温度/湿度条件（如有必要）、试剂用量、染色时间、是否需无菌操作等。

（2）简述试验开始前流式细胞仪的设置方法，校准及质控程序。

（3）详细阐述试验操作步骤、注意事项。如对照的设定方式及类别（同型阴性对照、阳性对照、正常人血细胞对照等），设门方法举例及代表性数据图示；靶细胞分类计数的方法及步骤、计算公式以及相关注意事项。

（4）校准：适用校准品的生产企业、产品名称及货号等详细信息，校准品的使用方法、推荐的校准周期及相关注意事项。

（5）质量控制：适用质控品的生产企业、产品名称及货号等详细信息，如果质控品和病人样本的使用方法不同，生产商应注明必要的指导和解释。建议在质量控制环节注明以下字样：“如果质控结果与预期不符，实验室应重复试验以保证结果的可靠性。如不能获得可靠性结果，则不应出具检测报告。”实验室应负责质量控制失败的解决方案。

8.【参考值（参考范围）】

应注明待测标记细胞或分子在常用样本类型的正常参考值（范围），简单介绍设定该参考值（范围）所选健康人群的特征，如有必要，需对不同年龄段人群、不同性别或具有明确地理差异人群的参考值分别进行详述。

建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考值（范围）”。

9.【检验结果的解释】

由于流式细胞仪分析技术的专业性较强，检测过程中的影响因素较多且同一分析目标在不同人群的表达复杂多样，因此，流式细胞检测的数据分析、结果解释和出具临床报告经常具有较大的挑战性，结果解释不当可能对病人的诊治造成很大影响。建议负责数据解释和出具报告的实验人员需经过正规的技术培训且有一定的临床经验，二者结合有助于对实验数据作出合理的医学解释。

产品说明书中的本部分内容应对上述情况进行必要的建议，还应对设门方法、数据分析、异常值处理、临床相关提示等内容作出合理解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

10.【检验方法局限性】

（1）本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

（2）使用该试剂的其他限制，如样本、保存方法、保存时间，特殊患者可能出现的不正确结果，仪器设置不当的影响等。

（3）是否与经其他试剂或仪器获得的同类数据具直接可比性。

11.【产品性能指标】 详述以下性能指标：

（1）精密度：简要说明精密度评价的方法，建议以列表的方式列出批内/批间、日内/日间、运行内/运行间精密度等信息，以标准差（SD）和变异系数（CV）的形式表示精密度研究结果。

（2）线性：包括细胞计数浓度范围和待测目标物阳性细胞百分比浓度范围两类，申请人应对适于待测标记物的至少一个指标进行合理验证，简要注明实验方法、所用仪器及软件等信息。

（3）对比试验研究：简要介绍参比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果、图示。

（4）分析特异性：有关交叉反应和干扰因素的验证信息或风险分析。如：对溶血、高脂、黄疸等内源性干扰因子的浓度限值要求，样本中可能存在某些内生物质与待测抗原有相似化学结构或抗原表位，如自身抗体、蛋白、激素或近期服用的某些药物（如生物制剂），这些物质可能与试剂中的单克隆抗体发生交叉反应而影响检测结果，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

12.【注意事项】应至少包括以下内容：

（1）生物安全性警告：接触到的临床样本、质控/校准品、实验

废弃物等材料应当作为潜在传染物进行处理，并且采用符合法规的预防措施对其处理。

（2）有关仪器设置的警示，如：流式细胞仪未经正确校准、荧光渗漏未行合理补偿以及检测区域（设门）未精确定位，则可能产生错误的检测结果。

（3）有关试剂准备的注意事项：如冷藏避光保存、切勿冷冻、使用前恢复室温等。

（4）针对某些白细胞浓度过高或过低的情况，在样本处理时需采用的特殊处理方式，如血样稀释或细胞浓缩等操作。

（5）试剂特殊成分或操作使用试剂危害性的警告及注意事项：如叠氮化钠、甲醛等；使用不当的处理方式。

（6）保证试验结果准确的其他操作注意事项。

（三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合国食药监械〔2007〕229 号和国食药监械〔2007〕609 号文件的相关规定。另外，对于国产第三类体外诊断试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000 年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。

该类产品注册检测的技术要求主要包括：准确度、线性、精密度、染色稳定性等相关指标，具体要求的设置应参考相关的国家/行业标准（如有）执行，企业标准要求不得低于国家/行业标准要求。

（四）注册检测

对于首次注册产品，申请人拟定申报产品的产品标准后，应当在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测

依据中国器审中心网站公开文本整理

机构进行连续3个生产批次样品的注册检测。

对于已经有国家参考品的流式细胞检测项目，在注册检测时应采用相应的国家参考品进行,对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应建立自己的质控体系并提供相应的内部参考品。

（五）主要原材料研究资料

应提供主要原材料如单克隆抗体、标记荧光素的选择、来源、制备过程、质量标准和质检报告等研究资料。若主要原材料为企业自行生产，则应详述原材料（主要是单克隆抗体）的制备及生产过程、杂交瘤细胞的选择、技术指标、质量控制、国际相关权威机构（如国际人类白细胞分化抗原协作组织）的认证情况（如有）等；如主要原材料来自外购，则应详述抗体的名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的有关单克隆抗体和/或杂交瘤细胞的性能分析或检验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。对荧光染色方法、染料选择依据、标记荧光稳定性，多色标记中荧光的交叉重叠验证等研究。质控品、校准品原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品溯源性文件等。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1．生产工艺的研究资料主要包含：

（1）主要生产工艺介绍，可以图表方式（工艺流程图）表示。

（2）生产工艺中关键步骤的质量控制要求及质控方法。

（3）生产商所采用的生产工艺和方法的验证资料。

2．反应体系的研究资料主要包含：

（1）反应原理介绍。

（2）产品说明书中描述的所选反应条件各步骤的分析性能数据，

例如需要的样本体积，样本的处理、保存时间，反应时间、温度的确定，抗体的用量（重要），是否需反向加样、溶血/洗涤操作，去除干扰等。

（3）应说明配合该产品所使用的分析方法并进行验证，如不同平台方法、不同软件分析、操作注意事项等。

（4）不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（5）质量控制：同型阴性对照、正常成人样本对照、商业化阳性质控品、荧光信号与散射光结合对各细胞群的确认等。

（七）分析性能评估资料

申请人应提交企业在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项性能的评价，都应包括研究目的、实验设计、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验地点（实验室）、适用仪器、所用软件、临床样本来源等。对用于多色流式细胞分析的试剂（如 CD3/CD4/CD8 淋巴细胞亚群检测试剂），其待测每个指标（如 CD3、CD4 和 CD8 三个指标）及主要组合形式的所有分析性能均应分别进行相关的验证。分析性能评价的实验方法可以参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

1.准确度

对测量准确度的评价主要包括：与国家标准品（和/或国际标准品）的偏差分析和方法学比对两种方法，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。

（1） 国家（国际）标准品的检测及偏倚情况

如果研究项目有相应国家（国际）标准品，则使用国家（国际）

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准品进行验证，重点观察对相应标准品检测结果的偏差情况。

（2）方法学比对

采用国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批样品，从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参比方法间的偏倚。如偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与参比方法相比不会产生差异结果。方法学比对时，企业应严格执行申报试剂和参比试剂产品说明书的要求，着重注意质量控制、样本采集及处理、实验参数设置等事项；浓度分布范围及可接受标准、合理的统计学分析等要素均应在注册文件中予以说明。

2.精密度：

精密度是指在规定的检测条件下，相互独立的测试结果间的一致程度，本类试剂的精密度评价主要考虑细胞计数结果和荧光强度两方面。建议采用多个水平的质控物质用于细胞计数精密度的评价，各个浓度均应在试剂盒的线性范围内且有一定的临床意义（医学决定水平），通常包括该检测指标的正常范围、异常低值和高值样本。企业可根据不同情况，采用质控品、特定细胞株、正常或异常人群样本来做精密度评估。

对于质控品或校准品的精密度评价，应包括其所有质控或校准项目，如荧光信号及散射光要求等。

在进行精密度评价时，除申报试剂本身的影响外，还应对操作者、适用机型、不同软件及实验地点等要素进行相关的验证。企业应制定合理的精密度评价方案，例如：在每个适用机型上进行至少 20 天（工

作日）的连续检测，每天至少由 2 人完成不少于 2 次的完整运行，每天内两次运行间的时间间隔不少于 3 小时，从而对批内/批间、日间、运行内/运行间、不同操作者间的精密度以及各变量综合的总精密度进行评价。

3. 线性范围：

本类产品线性主要包括稀释细胞浓度范围和标记抗体阳性细胞的百分率范围两种线性范围。企业可根据实际需要及以往的研究习惯自行选择其中一种对线性的要求进行验证。企业应对每个测量参数建立合理的线性范围，在建立一个参数的线性范围时，应该尽量将预期测定范围加宽，在合理范围内选择 7～11 个浓度水平，每个水平 2～4 份复制液，取每个浓度水平重复测量的均值用于线性回归分析，依据实验结果逐渐减少数据点直至表现出最宽的线性范围，如采用回归方法统计线性分析的结果，则拟合回归直线的判定系数（R^2）应不小于 0.95。

建立稀释细胞浓度线性范围时，所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，建议采用混合血浆或自体血浆进行稀释，同时应考虑多倍稀释可能造成的基质效应。对于标记抗体阳性细胞百分率的线性范围，建议企业选择经确认的阳性细胞株和阴性细胞株按照恒定的细胞总数将两种细胞进行不同比率的混合，阳性细胞数与阴性细胞数比例可以从 0%到 100%不等，从而确认合理的有关阳性细胞百分率的线性范围。

4. 分析特异性

（1）采用多种方法对申报抗体与靶抗原结合的特异性验证研究，如采用竞争性抑制法、抗体与抗原纯品的结合研究、免疫印迹技术或

依据中国器审中心网站公开文本整理

胞膜抗原的基因转染技术等方法对抗原抗体结合的特异性进行相关的验证；有关靶抗原的细胞或组织分布特异性的研究，如抗体与不同细胞系的反应谱等。

（2）交叉反应性：通过实验或风险分析验证所申报单克隆抗体除与目标抗原的结合外，是否与样本中可能存在其他内生或外源物质发生交叉反应，如：与待测抗原有相似化学结构或抗原表位的蛋白、激素或近期服用的某些药物等。

（3）干扰：本处所指的干扰是指经过生产商指定的样本处理方法后，检测时是否还存在其他影响结果的干扰因素或干扰物质。如有，生产商应进行说明并验证（使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证）；另外，亦建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（最差条件）条件下进行评价。

（八）参考值（范围）确定资料

研究资料应详细描述用于参考值（范围）确定健康人群的地域、年龄、性别等特征，并对统计分析方法进行详细解释。可以参考国内或国际有关参考值（范围）制定的指南文件推荐的方法进行。不同种族、年龄或性别人群如有明显差异应分别进行相关的统计分析并设置不同的参考值（范围）。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、高温加速破坏稳定性、运输稳定性以及开瓶稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时

稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

样本稳定性主要考虑染色前和染色后稳定性，前者是指样本采集后至染色（标记）前的稳定性，后者是指染色（标记）后到上机分析前的稳定性。样本染色前、染色后稳定性需结合试剂的稳定性研究综合进行考虑，建议在试剂实时（效期）稳定性的终止日期后开展样本稳定性的研究，这样可以代表最差条件的稳定性。可以在合理的温度范围内选择多个时间点，每间隔一定的时间段对采集样本或标记后样本进行阳性细胞比例（或绝对数）及荧光强度变化率的分析验证，从而确认样本染色前和染色后的合理保存条件和有效期。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（十）临床试验研究

1. 样本例数

考虑到流式细胞仪配套用检测试剂种类繁多、临床用途广泛但主要原材料、生产工艺及检测原理等非常相似的特点，该类试剂临床试验研究的总样本数为不少于 500 例。

2. 临床研究单位的选择

流式细胞仪配套用检测试剂的临床研究应在三家以上（含三家）省级医疗卫生单位进行，对于特殊使用目的产品可以在相应的市级以上专科医院或其他诊疗机构开展临床研究。建议在国内不同城市选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定地域代表性；临床研究单位须具有流式细胞仪专业的技术人员及相应的仪器设备，确保该项研究的实施。实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪

依据中国器审中心网站公开文本整理

器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比试剂都应处于有效的质量控制下，定期对仪器进行校准，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。流式细胞仪检测的专业性较强，实验操作人员须接受过流式细胞仪技术的专业培训，并经过考核合格后上岗，具备实验室检测和临床病情相结合的流式细胞仪相关的检测经验。

3.研究方法

（1）境内已有同类试剂批准上市产品的临床研究：

选择中国境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对照试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明考核试剂与已上市产品等效或优于已上市产品。

（2）境内尚无同类试剂批准上市的产品临床研究：

可以选择国外已上市、普遍认为质量较好的同类产品作为对照试剂，采用考核试剂与之进行对比试验研究，证明本品与对照试剂等效或优于对照试剂。同时，还应结合每个患者的临床病情对申报试剂的检测结果进行综合判断，如有必要，需对研究对象进行相关的跟踪监测研究，以综合评价申报试剂的检测结果，验证其与临床病情的一致性。

4.试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。

整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

5.临床病例选择

绝大多数采用流式细胞仪方法检测的血细胞或组织细胞抗原对于疾病诊断的灵敏度和特异性较低，与器官/组织定位、疾病良恶性区分以及与病情的进展程度虽有一定关联但多无明确的量值-病情相关关系，而且，多数情况下，该类试剂在用于病变的诊疗时需要多个标记物组合检测才能体现其临床意义。因此，在进行临床研究时，除有针对性选择目的性较强的病例外，还应选择部分其他相关的抗原表达类似或需鉴别诊断的病例。

临床研究试验中应包括对部分来自健康人群的样本作为正常对照。验证试剂的正常参考值（范围），比较正常组和疾病组结果，以便对申报产品的临床性能作出全面分析。建议对健康人群例数的选择以不超过 120 例为宜。对于临床意义有待明确或发病率极低（阳性样本较难获得）的试剂，可适当增加正常样本数。不管是健康人群或不同病种的患者，每一组受试者的最小入选人数均须满足统计学分析的基本要求。

6.结果差异样本的验证

数据分析时，对于两种试剂的检测结果有明显差异或与临床方案中的标准出现偏差的样本，临床试验研究人员应对差异原因进行合理分析，包括样本处理、检测操作、设门/分析过程中可能出现的干扰或错误，差异样本亦可能由于样本的个体差异所致。如果经综合分析无法确认差异原因，且偏差样本有统计学意义，则应进行必要的重复

依据中国器审中心网站公开文本整理

检测并采用公认的“金标准”方法或第三方试剂进行复核。

7.统计方法：对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如相关分析、线性回归、生存分析、受试者工作特征（ROC）曲线分析等。对于对比实验的等效性研究，最常用是对实验试剂和对照试剂的两组检测结果的相关及线性回归分析，如适用，应重点观察相关系数（r 值）或判定系数（R^2）、回归方程斜率（b）及 y 轴截距（a）等指标。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价实验试剂与对照试剂是否等效的标准。

8.临床试验结果报告

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240 号）的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

（1）临床试验总体设计及方案描述

①临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

②病例纳入/排除标准、不同病种的预期选择例数及健康人群的选择标准。

③样本类型，样本的收集、处理及保存等。

④统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

（2）具体的临床试验情况

①考核试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；考核试剂该批次自检或经其他机构检测合格情况；参比试剂的境内外

批准情况等信息。

②对各研究单位的病例数、病种分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

③质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品回收（或测量值）、抽查结果评估。

④具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

（3）统计学分析

①数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

②相关性和一致性分析

可以采用线性回归的方式验证两种试剂结果的相关性，以 $y=a+bx$ 和 R^2 的形式列出回归分析的拟合方程，其中：y 是考核试剂结果，x 是参比试剂结果，b 是方程斜率，a 是 y 轴截距，R^2 是判定系数，同时应给出 b 的 95%（或 99%）置信区间，定量值结果应无明显统计学差异。

另外考虑到某些检测指标在不同的样本浓度区间、不同年龄段人群或不同疾病来源的样本可能有较明显的差异，因此，如有必要，建议以上述相关要素为依据分组并对各组数据分别进行统计分析，以更好的验证两种试剂的相关性。

（4）讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

依据中国器审中心网站公开文本整理

四、名词解释

1.准确度（accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

2.精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

3.线性（linearity）：在给定测量范围内，给出的测量结果与样品中实际存在的被测量物的值成比例的能力。线性是描述一个测量系统的测量示值或测量结果相关于样本的赋值符合直线的属性。

4.分析特异性（analytical Specificity）：测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度（潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物）。

五、参考文献

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229号）。

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）。

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）。

4.EP9-A2：Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition (September 2002)。

5.EP5-A2: Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices;Approved Guideline-Second Edition(August 2004)。

6.EP6-A: Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline。

7.H20-A2: Reference Leukocyt (WBC) Differential Count (Proportional) and Evaluation of Instrumental Methods; Approved Standard—Second Edition。

8.H42-A2: Enumeration of Immunologically Defined Cell Populations by Flow Cytometry; Approved Guideline—Second Edition。

9.H43-A2: Clinical Flow Cytometric Analysis of Neoplastic Hematolymphoid Cells: Approved Guideline—Second Edition。

10.H44-A2: Methods for Reticulocyte Counting (Automated Blood Cell Counters, Flow Cytometry, and Supravital Dyes); Approved Guideline—Second Edition。

11.H52-A: Fetal Red Cell Detection; Approved Guideline。

12.ILA26-A: Performance of Single Cell Immune Response Assays; A pproved Guideline。

13. EP25-A: Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline。

14. EP15-A2:User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline - second edition。

依据中国器审中心网站公开文本整理

15. 王建中，《临床流式细胞分析》，上海科学技术文献出版社。

16. 杜立颖，冯任青：《流式细胞术》，北京大学出版社。

17. 冯仁丰，《临床检验质量管理技术基础》（第二版），上海科学技术文献出版社。

18. 《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社。

附件 3

人类免疫缺陷病毒检测试剂临床研究注册技术审查指导原则

一、前言

人类免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus，HIV）检测试剂是指利用免疫学及分子生物学等方法原理对人血清、血浆或其他体液中的特定的HIV生物学标记物，包括HIV 1型（HIV-1 ）p24抗原、HIV抗体、HIV核酸、HIV基因耐药突变等进行定量或定性分析的试剂。据《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229号）的分类原则，该类产品作为第三类体外诊断试剂（In Vitro Diagnostic,IVD）管理，属高风险管理产品。本指导原则制定的主要目的是让申请人明确在注册申报过程中对本类试剂在临床研究方面重点关注内容，同时规范注册申请人对于注册申报资料中有关临床研究资料的要求。

本指导原则是对HIV检测试剂临床研究的一般性要求，申请人应依据具体产品的特性对临床研究资料的内容进行充实和细化。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。

本指导原则只是针对HIV检测试剂的特点，强调需重点考虑的问题，临床试验的基本要求应符合《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的规定，包括临床试验协议、方案、报告的撰写等。

本指导原则不包括行政审批要求，不作为法规强制执行。本指导原则是申请人和技术审评人员的指导文件，如果有能够满足适合的法规要

依据中国器审中心网站公开文本整理

求的其他方法，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。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善、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。

二、适用范围

HIV 生物学标记物是指机体在感染 HIV 后，在不同的感染阶段出现的生物学标记物，包括：HIV 抗体、HIV-1p24 抗原、HIV 核酸、HIV 基因耐药突变等。

就方法学而言，本指导原则主要适用于利用免疫印迹法、化学发光法、时间分辨免疫荧光法和微粒子酶联免疫法、胶体金法等免疫学方法对 HIV 抗原和/或抗体进行定量或定性检测的体外诊断试剂，以及应用核酸检测的方法（如实时荧光聚合酶链反应等）对 HIV 核酸（核糖核酸/脱氧核糖核酸）以及基因耐药突变等进行检测和分析的体外诊断试剂，适用于首次注册产品及申请许可事项变更的产品。

本指导原则不适用于国家法定血源筛查用 HIV 检测试剂。

三、基本要求

（一）临床试验方案及方案中应关注的问题

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。各临床研究单

位选用的对比试剂（包括与试剂配套的相应仪器）应完全一致，以便进行合理的统计学分析。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。

1.临床研究单位的选择

建议在选择临床单位时，综合不同地区人种、流行病学背景、HIV的特性等因素选择研究单位,临床研究单位的实验操作人员应熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉临床研究方案。

在整个实验中，拟申报产品（以下称考核试剂）、对比试剂、确认试验方法都应处于有效的质量控制下，同时按照试剂说明书的要求，定期对试验所涉及的仪器进行校准，以最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

建议在不同的临床单位使用同一批号考核试剂进行临床试验，以便对数据进行科学客观的统计分析。

2.新 HIV 检测试剂的临床研究

新 HIV 检测试剂（针对新标志物的检测试剂）主要包括两类：定量检测试剂和定性检测试剂。

对于这些无对比试剂可选择的新 HIV 检测试剂而言，其临床研究应选择经金标准方法确诊的 HIV 感染人群和部分未感染 HIV 的正常人群，并与已有的相关标记物和临床进展及转归进行比较研究，验证考核试剂的敏感性和特异性。

对于定量检测试剂同时还应对其量值与临床进展状况、转归、治疗

依据中国器审中心网站公开文本整理

情况等的相关性进行分析。

3.已有同类产品上市的临床研究

选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，使考核试剂与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。在临床研究中，与已有同类产品进行比对时，往往会出现不一致的检测结果。对于这些检测结果不一致的样本，应采用金标准或其他方法再次进行确认或提供临床诊断资料以进一步明确样本（采集样本时受试者）所处的感染状态，从而对考核试剂的性能进行客观科学的评价。

对于定量检测试剂，同时还应该分析检测量值的线性相关性、定量检测结果与对比试剂检测结果的一致性等。

4.临床研究对象选择

（1）总体要求

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求， HIV检测试剂，一般包括抗原和/或抗体（检测）类试剂、核酸扩增（检测）类试剂，二者对于临床研究的病例数并不相同。对于临床试验而言，抗原和/或抗体（检测）类试剂需要至少1000例，核酸扩增（检测）类试剂至少500例。

（2）基因型方面的考虑

HIV病毒为逆转录病毒，其基因具有显著的多样性，不同的地区和民族， HIV流行的基因型不同。境内流行的HIV主要为M组HIV-1（目前境内尚未见N组和O组HIV-1的报道，HIV-2感染病例的报道极少），其基因型主要为B/B’、BC重组型（包括CRF 07_BC重组型和CRF 08_BC重组型）以及AE重组型（CRF 01_AE重组型）。而且， HIV-1基因型具

有一定的地域差异，不同地区流行的HIV基因型也不尽相同。因此，在选择HIV感染者病例时，首先应根据HIV流行的情况，选择能代表我国不同地区流行基因型的HIV-1感染者病例，以对试剂检测我国流行的HIV-1病毒的能力进行客观科学的评价，选择的基因型应至少包括上述三种主要的基因型。

①对于HIV-1感染者的病例数， HIV-1感染者病例数应具有统计学意义。

表1　不同HIV检测试剂对于临床样本选择的一些基本考虑

方法	例数	阳性样本	干扰
第三代发光类试剂	至少1000	HIV-1 400例 对于我国流行的主要基因型（至少3种）每种不少于10例。 经过全面验证的阳转血清至少5套。	类风湿因子（RF^+），HIV相关病毒，孕妇样本等。
第四代发光类试剂	至少1000	HIV-1 400例 对于我国流行的主要基因型（至少3种）每种不少于10例。 经过全面验证的阳转血清盘至少10套。 至少10份单独抗原阳性样本。	类风湿因子（RF^+），HIV相关病毒，孕妇样本等。
核酸检测(NAT)（定量）	至少500	HIV-1 450例 对于我国流行的主要基因型（至少3种）每种不少于30例，应具有统计学意义。	抗病毒治疗药物、HIV相关病毒。
核酸检测(NAT)（定性）	至少500	HIV-1 300例 对于我国流行的主要基因型（至少3种）每种不少于30例，应具有统计学意义。	抗病毒治疗药物、HIV相关病毒。

依据中国器审中心网站公开文本整理

免疫印记（WB）	至少 1000	HIV 抗体初筛阳性 600 例，其中确诊病例不少于 80%。对于我国流行的主要基因型（至少 3 种）每种不少于 10 例。	类风湿因子（RF^+），相关病毒。
胶体金类	至少 1000	HIV-1　400 例 对于我国流行的主要基因型（至少 3 种）每种不少于 10 例。	类风湿因子（RF^+），相关病毒，孕妇样本等。
基因耐药突变	至少 500	HIV-1 450 例 对于我国流行的主要基因型（至少 3 种）每种不少于 30 例，应具有统计学意义。 蛋白酶基因区存在典型的耐药突变的样本至少 100 例。 逆转录酶基因区存在典型的耐药突变的样本至少 300 例。	抗病毒治疗药物、相关病毒。

注：阳转血清盘检测结果的评价，应参考国内、国际的相关规定或文献进行评价。

②对于 HIV-1 O 组、HIV-2 感染病例，也应进行适当验证，样本应经过科学的验证和确认，考虑到此类样本的不易获得性，样本可来源于 HIV 感染者，也可来源于经过科学验证的血清盘。

（3）不同感染阶段的考虑

HIV 感染机体后，在不同的时期机体的免疫反应不同，其代表的生物学标记物、标记物的浓度也不同，样本选择时，对于样本滴度应含有一定数量的低滴度/弱阳性样本。

（4）临床样本量的考虑

临床研究应选择部分正常健康人群样本和干扰样本（交叉反应样本），比较正常组、干扰组和感染组结果，以便对申报产品的临床性能做出科学的分析。建议对抗原和抗体类试剂，其健康人群例数的选择以不超过500例为宜，阳性样本数应符合表1要求，其余为干扰样本。对核酸检测类试剂（定性），其健康人群例数的选择以不超过150例为宜，阳性样本数应符合表1要求，其余为干扰样本。对核酸检测类试剂（定量），其健康人群例数的选择以不超过30例为宜，阳性样本数应符合表1要求，其余为干扰样本。对于新型试剂或临床意义有待进一步明确的试剂，可适当增加正常样本数。总体而言，本类试剂临床试验的样本例数，无论是正常组、干扰组和HIV感染组，每一组受试者的最小入选人数须满足统计学分析的基本要求。

检测的样本量在每一个临床研究单位应尽可能均匀分布，包括正常组、干扰组和HIV感染组。

（5）干扰（交叉反应）样本的考虑

考虑到我国HIV感染的特殊情况以及HIV的传播特点，建议在临床研究中选择临床病例时，应选择部分HIV相关病毒（如乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒）感染的病例，以评价考核试剂的特异性。（样本种类见表2）

表2　用于干扰（交叉反应）研究的样本

Ⅰ/Ⅱ型人类嗜T细胞病毒(HTLV-Ⅰ/Ⅱ)	巨细胞病毒（CMV）
甲型流感病毒	EB病毒（EBV）
甲型肝炎病毒（HAV）	系统性红斑狼疮（SLE）
乙型肝炎病毒（HBV）	类风湿因子（RF）

依据中国器审中心网站公开文本整理

丙型肝炎病毒（HCV）	抗核抗体（ANA）

以上特异性样本可根据产品特性进行适当选择。

5.体液样本的考虑

对于口腔粘膜渗出液、尿液等体液样本，无论考核试剂采用何种检验方法，均应采用来自同一患者的血液样本进行同源对比试验，应含有一定数量的低滴度/弱阳性样本（不少于20例）。

检测血液样本用对比试剂的检测性能应尽量高于考核试剂，对于对比试验研究中测定结果不符的样本应采用金标准方法对血液样本进行确认试验。

6.冻存与新鲜样本的考虑

阳性冻存样本例数应小于阳性样本总例数的90%，阳性新鲜样本例数应大于阳性样本总例数的10%。

7.抗体确认试剂的考虑

①样本的选择：见表1初筛呈阳性。

②对比试剂的选择：应选择确认试剂进行比对试验。

③不一致和不确定样本的确认：应进行患者随访检测（4周后）或采用其他方法进行验证。

8.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法。

对于定性试剂，应分析考核试剂的阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%(或99%)的置信区间、考核试剂和对比试剂的一致性(如kappa值)。如利用阳转血清盘对试剂检测早期感染的能力进行评价，可参考世界卫生组织（WHO）对HIV抗体试剂（和/或HIV抗原抗体试剂）的评价报告，分析考核试剂的阳转血清相对敏感性系数，或采用其他适

宜的方法进行分析评价，并提供详细的评价方案、评价方案的依据、统计方法等具体信息。

对定量试剂，应分析考核试剂阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间、考核试剂和对比试剂的一致性（如kappa值）等之外，还应该分析考核试剂与对比试剂的相关性、线性回归、定量准确性及一致性（如Bland-Altman 模型），同时按基因型（核酸检测试剂）对样本进行分组分析考核试剂与对比试剂的相关性、线性回归、定量准确性及一致性（如Bland-Altman 模型）等。

对于对比实验的等效性研究，可采用考核试剂和对比试剂两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（r值）、回归方程斜率及y轴截距等指标。

对于统计方法的选择可以考虑多种方法，而不用过于强调一种方法。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。

9.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有明显差异的样本，应采用金标准或其他方法再次进行确认（如HIV-1 p24抗原、HIV-1核糖核酸检测试剂、蛋白质印记试剂等），对患者所处的HIV-1感染状态进行鉴别，同时结合患者的临床表征对差异原因及可能结果进行分析，必要时应按照《全国艾滋病检测技术规范》(2009)的要求进行随访。

（二）临床试验（总结）报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论

依据中国器审中心网站公开文本整理

等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床试验总结报告中对以下内容进行详述。

1.临床试验总体设计及方案描述

（1）临床试验的整体管理情况、临床研究单位的选择、对比试剂及所用仪器基本情况介绍。

（2）病例纳入/排除标准、不同病种的预期选择例数。

（3）样本类型，样本的收集、处理及保存等。

（4）统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

2.具体的临床试验情况

（1）对各研究单位的病例数、病种分布情况进行总合，以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

（2）质量控制：如试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况等。

（3）具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的验证鉴别等。

3.统计学分析

（1）数据预处理、差异数据的重新检测或验证鉴别以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改等。

（2）一致性分析和相关性

相关性主要包括阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间。一般可采用四格表卡方检验或kappa检验对两种试剂定性检测结果的一致性进行分析。

对于定量试剂，应选用特定的数据分析模型（如Bland-Altman 模

型）对两种试剂定量分析结果的一致性进行分析。同时，还应采用回归分析的方法分析两种试剂检测结果的相关性，以 y=a+bx 和 R^2 的形式给出回归分析的拟合方程，其中：y 是考核试剂结果，x 是对比试剂结果，b 是方程斜率，a 是 y 轴截距，R^2 是判定系数，并给出 a 和 b 的 95%（或 99%）置信区间。由于对不同的 HIV-1 基因型或者不同浓度区间样本，试剂的性能可能存在一定差异，因此，建议对总体样本，按照浓度范围和/或基因型进行区间分层统计，对不同区间内的结果进行相关性和一致性分析，以更好地验证两种试剂的相关性。

4. 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后给出临床试验结论。

四、参考文献

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》，（国食药监械〔2007〕229 号），2007 年 4 月 19 日。

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日。

3.《全国艾滋病检测技术规范》（2009）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

病原体特异性 M 型免疫球蛋白定性检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导注册申请人对病原体特异性 M 型免疫球蛋白（Immunoglobulin M，IgM）定性检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对病原体特异性 IgM 抗体定性检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

二、适用范围

病原体特异性 IgM 抗体定性检测试剂是指利用酶联免疫吸附法、化学发光法或磁微粒酶免疫技术等基于抗原抗体反应原理，以特定病原体的特异性 IgM 抗体为检测目标,对人血清或血浆样本中病原体特异性 IgM 抗体进行体外定性检测的试剂。本指导原则适用于进行首次注册申报和

相关许可事项变更的产品。

根据结构不同，人免疫球蛋白可分为G型免疫球蛋白（IgG）、M型免疫球蛋白（IgM）、A型免疫球蛋白（IgA）、E型免疫球蛋白（IgE）和D型免疫球蛋白(IgD)5种类型，IgM占血清免疫球蛋白总量的5%～10%。分泌型IgM为五聚体，是分子量最大的免疫球蛋白分子，一般不能通过血管壁,主要存在于血液中。五聚体IgM含10个抗原结合片段(Fab段)，有很强的抗原结合能力，含5个可结晶化片段（Fc段），比G型免疫球蛋白（IgG）更易激活补体，IgM抗体一般为保护性抗体，具有免疫性。IgM是个体发育过程中最早合成和分泌的抗体，在胚胎发育晚期的胎儿即能产生IgM，且由于IgM分子量大，不能通过母血进入胎儿体内，故脐带血或新生儿血液中特异性IgM升高常提示胎儿或新生儿存在宫内或围生期感染。在病原体感染的初次体液免疫应答中(原发性感染)，特异性IgM抗体首先出现，但其普遍反应短暂，一般几周后即不易再测到。病原体特异性IgM抗体阳性常提示早期感染，可用于感染急性期的辅助判断。人血液样本中病原体特异性IgM抗体的定性检测，对某些传染病如甲型肝炎、乙型肝炎、TORCH（弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒）类病原体感染等有较高的临床参考价值。不具备病原体分离培养鉴定实验室的临床检测机构常将病原体特异性IgM抗体的检测作为早期感染的唯一依据，因此，病原体特异性IgM抗体检测结果的准确性显得颇为重要。假阳性结果可能导致病人接受不必要的抗病原体治疗而假阴性结果则有可能造成患者治疗的延误，由特异性IgM抗体检测造成的误诊或漏诊对孕妇或胎儿可能造成很大伤害。相关生产企业必须充分意识到该类产品的潜在风险，根据本指导原则的要求对该类试剂的安全性和有效性进行科学合理的验证。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、基本要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品临床适用症背景情况、预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及临床适用范围等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。综述资料注册申报资料的重要组分之一，其内容应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229号）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609号）的相关要求。另外，建议申请人对以下几方面内容进行着重介绍：

1．特定病原体的生物学特性、结构与功能、感染过程、潜伏期、特异性IgM抗体产生及可持续存在时间、病理背景等。

2．特定病原体感染相关的疾病情况、流行病学以及易患（高危）人群的说明。

3．对申报试剂检测结果可能带来的风险进行合理评估，即由申报试剂的假阳性/假阴性结果导致的对患者临床诊治、孕妇或胎儿的不恰当处理、疫苗接种、流行病学等方面的负面影响。

4.用于特定病原体特异性IgM抗体检测方法的发展历程摘要及各种检测方法的优缺点评价。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、实验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合

《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独注明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，下面对病原体特异性IgM抗体定性检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】 应至少包括以下几部分内容：

（1）试剂盒用于体外定性检测人血清和/或血浆样本中xx的特异性IgM抗体。

（2）简单介绍待测目标的特征，如特定病原体的生物学性状、潜伏期、易感人群、感染后的临床表现等临床背景相关的信息介绍；适用于对哪些患者人群的检测，如具有何种症状/体征的患者、相关的密切接触者、地域要求或年龄限制（如有）等。

（3）病原体特异性IgM抗体的产生、持续时间、与特异性IgG、病原体核酸等其他检测指标的关联；

（4）该试剂盒的应用是否需要配套使用的专用仪器，与靶抗体检测相关的其他检测技术的介绍。

2.【主要组成成分】

（1）说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，阴性/阳性对照品可能含有人源组分，应提供其生物学来源、灭活方法及无传染性确认的方法等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）对检测中使用的抗原及抗体的信息进行简单介绍。

（3）试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂/耗材的名称、货号及其他相关信息。

3.【储存条件及有效期】

对试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等信息做详细介绍。

胶体金试纸条产品应对开封后未使用产品允许暴露于空气中的温度、湿度及期限等条件予以明确。

4.【样本要求】　重点明确以下内容：

（1）样本采集前对患者的要求：如采集时间、采集顺序等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。

（2）样本采集：说明采集方法及样本类型，如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

（3）样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限（短期、长期）、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。经热处理样本是否可用、对储存样本的添加剂要求等。

（4）如果检测系统含有某种 IgG 抗体的去除技术（IgG 吸附剂），如抗人 IgG 抗体等，则应包括 IgG 吸附剂使用相关的注意事项。例如：经 IgG 吸附剂处理的样本不能用于 IgG 类抗体的检测；在检测 IgM 类抗体的同时，检测处理过的混合物中的 IgG 类抗体，以证实对 IgG、类风湿因子（RF）等去除的有效性等。

5.【检验方法】　详细说明试验操作的各个步骤：

（1）实验环境：温、湿度条件，检测试剂及样本的复温要求及相关注意事项。例如：冻存样本在复融后应经过充分的混匀再行检测。

（2）试剂配制方法、注意事项，试剂开封后使用方法及注意事项等。

（3）试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长等以及试验过程中的注意事项。不同型号产品，加样方法如有差异，建议分别以图示方式描述清楚。

6.【检验结果的解释】

结果判断或计算：详细描述对检测结果的判定或计算方法、对质控品（对照品）的检测结果要求（试验有效性的判断）等。如果质控品和病人样本的使用方法不同，生产商应注明必要的指导和解释。建议在质控品（对照品）结果解释环节注明以下字样:“如果质控结果与预期不符，实验室不应出具检测报告。”

7.【检验方法局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，主要包括以下描述，请申请人选择适用的条款在产品说明书中予以阐述。

（1）本产品检测结果仅供临床参考，不应作为临床诊治的唯一依据，对患者的临床管理应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查（尤其是病原学检测）、治疗反应及流行病学等信息综合考虑。

（2）感染初期，病原体特异性 IgM 抗体未产生或滴度很低会导致阴性结果，如怀疑有病原体感染，应提示患者在 7—14 天内复查，抽取第二份样本，并和第一份样本在同条件下同时检测，以确定是否有初次感染的血清转化或病原体特异 IgM 或 IgG 抗体滴度明显升高。

（3）高滴度病原体特异性 IgG 抗体会与特异性 IgM 抗体竞争抗原结合部位，会使检测的敏感性降低，IgM 结果可能会出现假性低值或阴性结果。尤其是怀疑先天性病原体感染的新生儿样本，他们的血清中可能

依据中国器审中心网站公开文本整理

含有母亲来源的高水平病原体特异的 IgG 抗体和胎儿产生的相对低水平的病原体特异 IgM 抗体，因此，对于该类样本的阴性结果应慎重分析。

（4）由于脐带血中可能含有源于母体的病原体特异性 IgM 抗体（胎盘渗漏），因此，最好在出生后 5 天内再对婴儿的后续样本进行检测，以证实脐带血样本病原体特异性 IgM 抗体的阳性结果。建议将新生儿与母亲的血清样本平行进行测试，如果是胎儿的先天性感染，其 IgM 抗体水平（以及 IgG 抗体水平）会持续存在或呈上升趋势，反之，如果抗体来源于母体，则在在平行实验中婴儿的抗体水平会逐渐下降或消失。

（5）由于孕妇的实验室检查不能可靠地鉴定胎儿患病的风险，故不建议采用本试剂对无症状的母体感染进行筛查，不得将本试剂的检测结果单独作为终止妊娠的依据。

（6）免疫功能受损或接受免疫抑制治疗的患者，如人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者或器官移植后接受免疫抑制治疗的患者，其血清学 IgM 抗体检测的参考价值有限，可能会导致错误的医学解释。

（7）在近几个月内接受过输血或其他血液制品治疗的人群，对其阳性检测结果的分析应慎重。

（8）病原体特异性 IgM 抗体不仅出现于初次感染，当二次感染和复发感染时也可能出现。

（9）当疾病的流行程度降低时阳性预测值降低，对低危人群阳性结果的解释应当谨慎。建议对申报试剂临床研究中的病例人群特征进行说明，并对适用人群的性别、年龄、地域等特征进行明示。

8.【产品性能指标】 详述以下性能指标：

（1）对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

（2）最低检测限（分析灵敏度）：说明试剂的最低检测浓度或滴度，

简单介绍最低检测限的确定方法。

（3） 企业内部阳性/阴性参考品符合率，简单介绍阳性参考品的来源、浓度梯度、阴性参考品组成、来源以及浓度梯度设置等信息。

（4） 精密度：精密度参考品的组分、浓度及评价标准。

（5） 分析特异性

①交叉反应：对易产生交叉反应的其他病原体的高水平 IgM 抗体、特异性 IgG 抗体等的验证情况。

②干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如溶血、高脂、黄疸等干扰因子研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述），有关高浓度总 IgM 和 IgG 抗体、自身抗体、类风湿因子（RF）、嗜异型性抗体等的干扰验证。

③药物影响：较常见的用于病原体感染治疗的外用或内服药物对检测结果的影响。

（6）钩状（HOOK）效应：对高浓度特异性 IgM 抗体的钩状效应验证情况。

（7）对比试验研究（如有）：简要介绍参比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

9.【注意事项】应至少包括以下内容：

（1）有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。

（2）有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

（三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合国食药监械〔2007〕229 号和国食药监械〔2007〕609 号文件的相关规定。另外，对于国产试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000 年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检

依据中国器审中心网站公开文本整理

定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。

病原体特异性 IgM 抗体检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：物理性状、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、精密度、最低检测限（分析灵敏度）等。阳性参考品主要考察对不同滴度情况下的检测符合性。阴性参考品则是对分析特异性（交叉反应）的验证，应主要包括易发生交叉反应的其他病原体特异性 IgM 抗体的假阳性情况的考核。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（四）注册检测

根据国食药监械〔2007〕229 号文件要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续三个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家参考品的病原体特异性 IgM 抗体项目，在注册检测时应采用相应的国家参考品进行,对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应自行建立稳定的质控体系并提供相应的内部参考品。

（五）主要原材料研究资料

1. 试剂盒所用病原体抗原的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料，主要包括以下两方面：

（1）企业自制抗原

如为天然抗原，则应对病原体毒株选择、病原体培养、抗原提取及纯化、鉴定等实验过程予以详述；如为重组抗原，则应提交有关特定基因选择、基因序列、基因克隆、抗原表达及抗原纯化鉴定等详细内容，

并对基因克隆的整个过程进行详述，如特定脱氧核糖核酸（DNA）分子的体外处理、重组连接、导入宿主细胞、宿主细胞繁殖以及重组子表达等实验过程。

（2）企业外购抗原，则应详述抗原的名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗原性能指标及检验证书，详述申请人对该抗原技术指标的要求以及申请人确定该抗原作为主要原材料的依据。供货商应相对固定，不得随意更换。

2．试剂盒所用抗体（如抗 IgM-μ链抗体）的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料，主要包括以下两方面：

（1）企业自制抗体

如使用天然抗原作为免疫原则应明确该天然抗原的来源；如使用重组抗原或其他人工合成抗原作为免疫原，应提供相应的核酸组分及重组抗原的序列信息。申请人对所选抗体的技术指标要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等），确定该抗体作为主要原材料的依据。

（2）企业外购抗体，应详述抗体的名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。供货商应相对固定，不得随意更换。

申请人应对主要生物原料质控标准的技术要求如外观、纯度、蛋白浓度、效价等进行确认，并对制备完成的抗原成品进行质量检验以确认其符合标准要求，整个生产工艺稳定可靠。

3.其他主要原辅料的选择及验证资料，如固相载体、硝酸纤维素膜、反应缓冲液等，该类原辅料一般均为外购，应详述每一原辅料的外购方名称，提交外购方出具的每一原辅料性能指标及检验证书，详述申请人

依据中国器审中心网站公开文本整理

对每一原辅料技术指标的要求以及申请人确定该原辅料作为主要原辅料的依据。

4. 企业内部参考品的原料选择、制备、定值、统计学分析及相关的实验验证资料。应提供对参考品性质确认的其他方法或试剂（建议采用国内已上市的、临床上普遍认为质量较好的同类试剂）的相关信息。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品基本反应原理介绍。

3.包被工艺研究，申请人应考虑如包被液量、浓度、时间等指标对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4.显色（发光）系统、酶作用底物等的介绍。

5.实验体系反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

6. 酶催化底物（发光或变色）的最适条件研究。

7.体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的基质或处理方法进行研究，通过试验确定最终选择的用于样本稀释的基质或处理方法。

（七）分析性能评估资料

企业应提交原厂在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、内控标准、试验数据、统计分析等详细资料。对于病原体特异性 IgM 抗体检测试剂，建议着重对以下

分析性能进行研究。

1.最低检测限（分析灵敏度）

选取特定滴度的病原体特异性 IgM 抗体样本，做系列倍比稀释，将检测结果的阳性率在 90%～95%（n≥20）的最大稀释倍数作为试剂盒的最低检测限。

2.分析特异性

（1）交叉反应

用于病原体特异性 IgM 抗体检测试剂交叉反应验证主要考虑以下几方面可能性：

①对抗原结构相近或临床症状相似的其他病原体高水平 IgM 抗体血清进行交叉反应研究，如乙型肝炎病毒核心抗体（HBc）IgM、甲型肝炎病毒（HAV）IgM、弓形虫、风疹病毒、单纯疱疹病毒以及巨细胞病毒 IgM 抗体等。

②高浓度病原体特异性 IgG 抗体与特异性 IgM 抗体的交叉反应验证。

申请人应提交所有用于交叉反应验证的病原体来源、浓度或滴度确认等信息。建议申请人将有关交叉反应验证的信息以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中列出。

（2）干扰物质

①内源性干扰

对样本中常见的内源性干扰物质进行检测，如溶血、高脂、黄疸、类风湿因子（RF）、抗核抗体（ANA）、抗线粒体抗体（AMA）、高浓度非特异性 IgG 和 IgM 抗体（血清总 IgG 和 IgM）等。方法为对病原体特异性 IgM 抗体阴性、弱阳性（临界浓度）的临床或模拟添加样本分别进行验

依据中国器审中心网站公开文本整理

证，样本量选择应体现一定的统计学意义，说明样本的制备方法及干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。

②抗凝剂的干扰

如果试剂盒适用样本类型包括血浆样本，应采用各种适用抗凝剂抗凝的血浆样本分别与血清样本进行对比实验研究。方法为对不少于 50 例源自同一患者的病原体特异性 IgM 抗体阴性、弱阳性（略高于临界值）的血清和血浆样本（不同抗凝剂各 50 例）进行检测以验证申报试剂对于血清和血浆样本的检测结果的一致性。

③目前，病原体特异性 IgM 抗体检测试剂通常采用捕获法（又称双夹心法）和间接法两种原理。后者是将病原体抗原包被在固相载体上，加入含待测 IgM 抗体的样本后，待抗原抗体结合后，再加入酶标记的抗 IgM 抗体进行反应，孵育后洗去未结合的酶结合物再加入酶底物显色以反应“抗原-抗体-酶标二抗”复合物的存在。该方法在检测特异性 IgM 抗体时存在一定不足，由于血清中存在的 IgM 类类风湿因子能与 IgG 抗体结合，然后结合到酶标二抗上，易造成假阳性，高效价的病原体特异性 IgG 抗体也可与 IgM 抗体竞争抗原结合位点而导致假阴性。因此，采用间接法（固相包被病原体抗原）的试剂，需要在病原体特异性 IgM 检测前采用一定的方法去除样本中的 IgG 类抗体，例如，在样本缓冲液中加入抗人 IgG 抗体，可以特异性地结合血清或血浆中的 IgG 并沉淀，如果样本中存在类风湿因子，也将被抗人 IgG-IgG 的复合物所吸附而去除干扰。

基于上述理论，使用间接法原理的试剂盒，在样本处理环节应该设置一定的 IgG 消除体系以降低实验中假阳性或假阴性的可能性。如果反应体系中使用了相关的 IgG 吸附技术（IgG 吸附剂）来去除类风湿因子、

抗核抗体或病原体特异性 IgG 抗体的干扰，应以 mg/dL 为单位注明 IgG 吸附剂对样本中人 IgG 抗体的吸附能力，并进行以下的实验研究：对至少 10 份临界值附近的病原体特异性 IgM 抗体弱阳性并含有多水平病原体特异性 IgG 抗体的样本进行检测，比较去除总 IgG 前后的结果，验证 IgG 吸附剂消除干扰的效果，以上实验可以采用人工制备的样本进行。

④对至少 10 份含有病原体特异性 IgM 抗体的样本进行 IgM 破坏实验研究，方法为采用特定的化学制剂（如 2—巯基乙醇或二硫苏糖醇）处理样本后，重新进行检测，IgM 检测结果应为阴性。

5.精密度

企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等，针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求。

（1）对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂本身外，还应对操作者、实验地点等要素进行相关的验证。

（2）设定合理的精密度评价周期，如有条件，建议申请人选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

（3）用于精密度评价的质控品应至少包括三个水平：

①阴性质控品：待测物浓度低于试剂盒的临界值（cut-off value）或背景值较高的零浓度质控品，阴性检出率应为 100%（n≥20）。

②弱阳性质控品：待测物浓度略高于试剂盒的临界值（cut-off value），阳性检出率应在 90%～95%范围（n≥20）。

③阳性质控品：待测物浓度呈中到强阳性，阳性检出率为 100%，且 CV≤15%（n≥20）。

另外，建议选择适量临床采集的新鲜病人样本（包括所有样本类型）作为无靶值质控品进行精密度评价，以更好地模仿临床检测环境。

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.阳性/阴性参考品

如申报产品有相应的国家参考品，则企业内部阳性/阴性参考品应参考国家参考品的项目设置。在不低于国家参考品要求的前提下，申请人可以结合实际情况设置合理的内部阳性/阴性参考品。对于没有国家参考品的产品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业内部参考品，阳性参考品应着重考虑抗体滴度要求，阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况。

申请人应对内部阳性/阴性参考品的来源、抗体滴度等信息进行精确的实验验证，并提交详细的验证资料。

7.钩状（HOOK）效应

须采用高滴度的病原体特异性 IgM 抗体的血清进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的稀释液重复 3～5 份，对钩状效应进行合理的验证。建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。

（八）参考值（范围）确定资料

重点提交对申报试剂阴性/灰区/阳性等结果判断的临界值确定的实验研究资料，应包括具体的试验方案、评价标准、统计学分析、研究数据等研究资料。建议采用受试者工作特征曲线（ROC）的分析方式来选择确定合理的临界值，如实验结果分析存在灰区（equivocal zone），则应明确灰区建立的基础。临界值建立的样本来源选择应考虑到地域性、年龄、不同生理状态等因素的影响，并明确临界值在不同的样本类型是否有差异。对临界值建立后所产生的临床灵敏度和特异性进行充分判断，使产生假阴性或假阳性结果的可能性均降至最低。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样

本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性、高温加速破坏稳定性、运输稳定性及开瓶稳定性（如涉及）等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

考虑到低温条件下长时间保存可能造成病原体特异性 IgM 抗体的活性减弱，申请人应对样本稳定性进行合理的验证，主要是对冷藏和冷冻两种条件下的有效期进行验证，以确认不同类型样本的短期、长期保存条件及效期。需要冷冻保存的样本应对冻融次数（重要指标）进行合理的验证。某些用于防腐、冷冻用途或起稳定保护作用的添加剂（如叠氮化物）可能会对 IgM 抗体的检测造成影响，如涉及，请对该添加剂的影响进行合理验证。

另外，如果要用于加热样本（如热灭活）的检测，则应对加热前后的病原体特异性 IgM 抗体阳性及阴性样本进行加热因素的干扰验证。方法为对临界值附近的至少 10 份弱阳性加热和未加热样本进行对比检测，比较检测结果的差异；对至少 10 份阴性加热和未加热的样本进行对比检测，比较检测结果的差异。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（十）临床试验资料

1. 研究方法

（1）对于已有同类产品上市的试剂临床研究，选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或

依据中国器审中心网站公开文本整理

优于已上市产品。考虑到试剂盒的预期用途，阳性样本中应包括一定量的新鲜样本比例。

另外，申请人还应选择不少于30例、感染急性期患者采集的样本进行考核试剂与病原体分离培养鉴定方法的比较研究，以确定申报试剂检测结果与金标准方法比较的符合率并以此判断其临床灵敏度和特异性。如果病原体分离培养鉴定的方法不可行也可以采用其他用于感染急性期判断的方法进行比对研究，例如：病原体IgG抗体的血清学转换（动态监测2份或以上的血清IgG,恢复期与急性期比较IgG呈4倍以上升高）、病原体核酸检测或直接抗原检测等方法，对于病原体感染急性期的判断应密切结合患者的临床诊断综合进行。

（2）对于无同类产品上市的申报试剂的临床研究，则必须选择病原体感染检测的金标准方法并结合临床诊断进行相应的对比试验研究，如病原体分离培养鉴定、病原体IgG抗体的血清学转换、病原体核酸检测或直接抗原检测等方法。

2.临床研究单位的选择

申请人在国内不同区域选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定的区域代表性；临床研究单位应具有特定病原体感染疾患诊疗、病原体分离培养鉴定方法或分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比方法都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构

的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的参比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，考核试剂的样本类型不应超越参比试剂对样本类型的检测要求，如果选择了参比试剂适用样本类型以外的样本，则应采用病原体分离培养鉴定或其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

4.病例选择及样本类型

临床试验应选择具有特定病原体感染症状/体征、相似症状或有密切接触史等人群作为研究对象。企业在建立病例纳入标准时，应考虑到不同人群的差异，尽量覆盖各类适用人群。在进行结果统计分析时，除总体病例数的要求外，建议对各类人群分层进行数据统计分析。考虑到大样本统计学的要求，临床研究中病原体特异性 IgM 抗体的阳性样本例数以不少于 120 例为宜。对于阴性病例的选择，也应考虑到交叉反应的需要，对靶病原体之外的其他病原体感染急性期的患者样本进行检测，以从临床角度考察其分析特异性。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、受试者工作特征（ROC）曲线分析、阴性/阳性符合率等。对于本类产品对比实验的等效性研究，常选择交叉四格表的形式总结两种试剂

依据中国器审中心网站公开文本整理

的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性，统计学分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

6. 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对两种试剂检测结果明显不一致的样本，应采用“金标准”方法或临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂（国内已上市）进行复核，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。如果申报试剂与参比试剂的检测结果显示不一致样本均是位于二者的临界值附近且例数很少（如低于总例数的 1%），则对不一致原因作简要分析即可，不须进行第三方复核。注意，如果有必要选择第三方试剂复核，建议先采用第三方试剂对一定数量的申报试剂和参比试剂检测结果一致的样本（包括阳性和阴性结果）进行检测，以对第三方试剂选择的合理性进行评估。

7. 临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240 号）的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

（1）临床试验总体设计及方案描述

① 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

② 病例纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。

③ 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

④ 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

（2） 具体的临床试验情况

① 申报试剂和参比试剂的名称、批号、有效期等信息。

② 对各研究单位的病例数、人群分布情况进行综合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

③ 质量控制，试验人员培训、质控品检测情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

④ 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

（3） 统计学分析

① 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

② 定性结果的一致性分析

阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其 95%（或 99%）的置信区间。以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。另外考虑到对不同样本类型以及不同人群的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型及不同人群分别进行统计分析，以对考核试剂的临床性能进行综合分析。

（4） 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

依据中国器审中心网站公开文本整理

四、名词解释

1.分析特异性（analytical Specificity）：测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。

注：潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物。

2.精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

五、 参考文献

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》,（国食药监械〔2007〕229号），2007 年 4 月 19 日。

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》,（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日。

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》,（国食药监械〔2007〕240号），2007 年 4 月 28 日。

4.Review Criteria for In Vitro Diagnostic Devices for Detection of IgM Antibodies to Viral Agents, CDRH FDA, USA February 27, 1997。

5.National Committee for Clinical Laboratory Standards. Specifications for immunological testing for infectious diseases, proposed guideline. 2001. Order code I/LA18-A2。

6.彭文伟,《传染病学》，第五版，人民卫生出版社，2001。

7.刘艳芳、张勇建、苏明，临床病原体学检验，军事医学科学出版

社，2009。

8.陈敬贤，《诊断病原体学》，第一版，人民卫生出版社，2008 年 4 月。

9.冯仁丰，《临床检验质量管理技术基础》，第二版，上海科学技术文献出版社，2007 年 4 月。

10.《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社。

11．李洪源，王志玉，《病原体学检验》，第一版，人民卫生出版社，2006 年 7 月。

12.Nathanson.N,《病原体致病与免疫》，第 2 版，科学出版社，2008 年 1 月。

13．曹雪涛，《免疫学技术及其应用》，第一版，科学出版社，2010 年 5 月。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸定量检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导注册申请人对乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）脱氧核糖核酸(deoxyribose nucleic acid，DNA)定量检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸（HBV DNA）定量检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。如申请人认为有必要增加本指导原则不包含的研究内容，可自行补充。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

二、适用范围

乙型肝炎病毒（HBV）感染是一个严重的公共卫生问题，我国属乙型肝炎感染地方性流行区。根据 2006 年全国乙型肝炎流行病学调查，我国

的慢性HBV感染者约9300万人，其中慢性乙型肝炎患者约2000万例，每年因乙型肝炎导致的肝硬化和肝癌死亡约30余万例，新发乙型肝炎病例约50 万～100万例，乙肝防治是当前及今后相当长时间内要面临的重要任务。

乙型肝炎是血源传播性疾病，主要经血（如不安全注射等）、母婴及性接触传播。HBV属嗜肝脱氧核糖核酸（DNA）病毒科（hepadnaviridae），基因组长约3.2 kb，为部分双链环状DNA。急性HBV感染DNA存在先阳性后消失的发展过程，慢性HBV感染的自然史一般可分为4个期，即免疫耐受期、免疫清除期、非活动或低（非）复制期和再活动期，其中免疫耐受期HBV DNA滴度较高（大于20 000 IU/ml），免疫清除期表现为血清HBV DNA滴度大于2000 IU/ml，但一般低于免疫耐受期。非活动或低（非）复制期滴度较低（小于2000 IU/ml），部分再活动期患者表现为HBV DNA活动性复制，但并不是所有HBV感染者都经历以上四期。

HBV已发现有9个基因型（A～I），每个基因型又可分为不同亚型，且存在基因型之间的重组现象。我国已发现A、B、C、D基因型，中东部地区以B、C基因型占优势，其中北方地区（长江以北）主要为C2亚型；南方大部分地区流行株为B2、C2、C1亚型，并有少部分D基因型；西部地区尤其是新疆地区以D基因型为主，西部藏族居民中以C/D重组基因型为主；A型和B1亚型罕见。

HBV DNA定量检测试剂是指利用包括实时荧光聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）或其他的分子生物学方法在内的核酸检测技术，以HBV基因序列为检测靶标，对人血清、血浆及其他人体样本中的HBV DNA进行体外定量检测的试剂。结合临床表现和其他实验室指标，可作为乙型肝炎辅助诊断的指标之一，还可通过对血液中HBV DNA浓度的检测可用于HBV感染的辅助诊断、治疗适应症的选择及抗病

依据中国器审中心网站公开文本整理

毒疗效的判断。

本指导原则适用于实时荧光PCR方法的HBV DNA定量检测试剂，其他类同用途的核酸定量检测方法可参照本指导原则，但应根据产品特性确定其中具体内容是否适用，如不适用，应另行选择符合自身方法学特性的技术要求或评价方法。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

本指导原则不适用于国家法定血源筛查用HBV DNA检测试剂。

三、基本要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及检出限等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械〔2007〕229号）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609号）的相关要求。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、试验原理、试验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，境外产品的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些

内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明参考文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，下面对HBV DNA定量检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地制定产品说明书。

1.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

（1）试剂盒用于定量检测人血清、血浆等样本中的HBV DNA，适用样本类型应依据申报产品的分析性能评估和临床研究情况进行确认。

（2）待测人群特征介绍：主要为接受抗病毒治疗的乙型肝炎患者。

（3）临床用途：主要通过对乙型肝炎患者血中HBV DNA基线水平和变化情况的监测，用于评估抗病毒治疗的应答和治疗效果监测。

如有其他用途（如隐匿性感染的辅助诊断）则应对产品适应症人群、预期用途另行说明，并提供与之相应的分析性能评估以及临床验证等资料。本指导原则内容仅针对治疗监测用途进行要求。

（4）应当说明该试剂检测结果不得作为患者病情评价的唯一指标，必须结合患者临床表现和其他实验室检测对病情进行综合分析。

（5）明确说明该检测试剂不得用于血源筛查。

2.【主要组成成分】

（1）说明试剂盒所包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，如定量标准品、阴/阳性质控品含有人源组分，应提供其生物学来源、活性及其他特性；说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

（2） 试剂盒中不包含但该项检测必需的组分，说明书中应列出相关试剂/耗材的名称、注册证号（如有）及其他相关信息。

（3）如果试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分，则应在此注明经验证后推荐配合使用的商品化核酸分离/纯化试剂盒的生产企业、

依据中国器审中心网站公开文本整理

产品名称、注册证号（如有）以及配套仪器等详细信息。

3.【储存条件及有效期】

说明试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等，应标明具体的储存条件及效期。

4.【样本要求】

（1）样本收集要求：结合临床需要并参照慢性乙型肝炎防治指南（现行版）推荐的采样要求。

（2）血液样本应当说明对采血管及抗凝剂的要求：明确样本类型、采血管和抗凝剂，其他样本应说明样本采集、处理及保存方式。

（3）样本处理、运送及保存：对血液样本离心条件的要求，核酸提取前的预处理、运送条件、保存条件及期限（短期、长期）等。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温，冻融次数的要求。如有需要应对高于检测范围的样本稀释方法进行规定。

5.【适用机型】注明所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

6.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：

（1）试剂准备及配制方法、注意事项。

（2）详述待测样本、相关校准品及质控品核酸提取的条件、步骤及注意事项。

（3）核酸提取/纯化方法的详细介绍。

（4）扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

（5）PCR 各阶段的温度、时间设置、循环设置及相关注意事项。

（6）仪器设置：特殊参数、结合探针的荧光素标记情况对待测基因及内标的荧光通道选择。

（7）基线、循环阈值（Ct 值）的选择方法。

（8）校准方法的描述。

（9）实验的有效性判断：试剂盒内阴/阳性质控品、内标的 Ct 值要求。

7.【检验结果的解释】

检验结果应用 IU/ml 表示，结合阴、阳性质控结果，对低于检出限未检出、低于定量限、检测范围内及高于检测范围的检测结果分别进行界定。

8.【检验方法的局限性】

（1）本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

（2）不合理的样本采集、转运、储存及处理过程均有可能导致错误的检测结果。

（3）明确该试剂仅限于规定的样本类型及适用机型。

9.【产品性能指标】详述以下性能指标：

（1）对相应国家参考品的符合情况。

（2）最低检出限及定量限：说明试剂不同样本类型的最低检出浓度和最低定量浓度，简单介绍最低检出限/定量限的确定方法以及对最低检出限/定量限验证所采用的基因型。

（3）精密度：精密度参考品的组分、浓度及评价标准、评价结果。

（4）线性范围：确定线性范围的方法、浓度范围、相关系数等信息。

（5）对不同基因型的覆盖：验证该试剂对 HBV 不同基因型的检测效果。

（6）特异性：

①临床特异性：应采用一定数量的临床 HBV DNA 阴性样本进行验证。

②交叉反应：易产生交叉反应的其他病原体核酸的验证情况，建议

依据中国器审中心网站公开文本整理

以列表的方式表示经过交叉反应验证的病原体名称、型别、浓度等信息。

③干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、甘油三酯、胆红素等，应注明可接受的最高限值。

④药物影响：常用抗病毒药物、干扰素等对检测结果的影响，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

（7）对比试验研究：简要介绍对比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

10.【注意事项】应至少包括以下内容：

（1）有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒内校准品、质控品或其他可能含有人源物质的组分，虽已通过乙型肝炎表面抗原（HbsAg）、人类免疫缺陷病毒抗体（抗-HIV1/2）、丙型肝炎抗体（抗-HCV）等项目的检测为阴性，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

（2）临床实验室应严格按照《临床基因扩增实验室工作规范》配备设备及操作人员，应严格按照说明书要求进行操作。

（三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合国食药监械〔2007〕229号和国食药监械〔2007〕609号文件的相关规定。另外，对于国产试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。附录中应将待测靶基因区域，引物/探针来源及验证情况，各种酶的来源、特性以验证情况等信息的重点内容予以明确。

HBV DNA定量检测试剂的注册检测应符合相应国家参考品检测要求。产品的性能指标应与说明书内容相符。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求

不得低于上述标准要求。

（四）注册检测

根据国食药监械〔2007〕229号要求，首次申请注册的第三类产品应在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续三个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家参考品的HBV DNA项目，在注册检测时应采用相应的国家参考品进行。

（五）主要原材料研究资料

应提供主要原材料如引物、探针、酶、标准品或企业参考品等的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准等的相关研究资料。若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须稳定；如主要原材料源于外购，应提供的资料包括：供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。

1.企业内部参考品的制备、定值过程。建议采用灭活病毒的血清/血浆建立参考品，不宜使用质粒。

2.核酸分离/纯化组分（如有）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

3.聚合酶链反应（PCR）组分的主要材料（包括引物、探针、内标、各种酶及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验研究资料，主要包括以下内容：

（1） 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP和dTTP，对纯度、浓度、保存稳定性等的详细验证资料。

（2）引物

由一定数量的dNTP构成的特定序列,通常采用DNA合成仪人工合成，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳或其他适宜方法纯化，并对序列准确性、

依据中国器审中心网站公开文本整理

纯度、稳定性、功能性实验等的验证。如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如聚丙烯酰胺凝胶电泳法（PAGE）结果或高效液相色谱法（HPLC）分析图谱。

（3） 探针

特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。合成后经 PAEG 或其他适宜方法纯化，在 5'-端(和/或 3'-端)进行标记，如荧光素报告基团或其他发光标记物，在 3'-端标记荧光素淬灭基团，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化,纯度应达到高效液相色谱纯。如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 HPLC 分析图谱；应对探针的核酸序列及标记的荧光素或化学发光物进行核实，并作 HPLC 分析。

（4） PCR 反应所需酶

DNA 聚合酶，应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性，如：94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性；尿嘧啶糖基化酶（UNG），具有尿嘧啶糖基化活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性，应对酶活性有合理验证；应提供有关保存稳定性、活性及功能实验等的验证资料。

4.内对照（内标）、校准品及质控品的原料选择、制备、定值过程及试验资料。内标设置应合理，质控品宜采用混合阴性人血浆或血清作为基质。

5.核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无脱氧核糖核酸酶（Dnase）和核糖核酸酶（Rnase）污染。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

基本生产工艺主要包括：配制工作液、半成品检定、分装和包装。配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对 pH、电导率等关键参数进行有效控制。

生产工艺研究的资料应能对反应体系涉及到的基本内容，如样本类型、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法、质控方法、稳定性和有效期，提供确切的依据，主要包括以下内容：

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。

2.反应原理介绍。

3.基因位点选择、PCR 方法学特性介绍。

4. DNA 提取纯化方法优化，建议包含纯化步骤，内标、校准品、质控品均应全程参与提取纯化，不建议采用煮沸法进行 DNA 提取。

5.确定最佳 PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度、样本量、加样量及反应体积等。样本量应不少于 200 微升，加样量和反应体积参考相应行业标准，经研究验证后确定。

6.确定 PCR 各阶段温度、时间及循环数的研究资料。

7.对于基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）确定的研究资料。

8.不同适用机型的反应条件的对比分析，如果有差异应分别详述。

另外，对于试剂盒的内标、校准品、质控品设置，建议企业参考以下要求执行：

（1）样本反应管应设置合理的内对照（内标）以对管内抑制可能造成的假阴性结果进行质控。申请人应对内标的引物、探针和模板的浓度做精确验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线，但又不能对目的基因的检测造成竞争性抑制而导致假阴性，对内标的 Ct 应有明确的范围要求。

（2）HBV DNA 定量检测试剂的质控品应至少设置三个量级水平的系列质控品：临界阳性质控品、强阳性质控品和阴性质控品。校准品和质控品均应参与样本核酸的平行提取，以对整个 PCR 反应过程、试剂/设备、交叉污染等环节进行合理质量控制。企业应对各种质控品的 Ct 做出明确的范围要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（七）分析性能评估资料

申请人应提交生产者在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体研究目的、实验设计、研究方法、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验地点（实验室）、适用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源等。分析性能评价的实验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）文件或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。对于HBV DNA定量检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1. HBV DNA提取

病毒DNA提取主要有以下目的：富集目的基因浓度、保证目的基因序列的完整性、增加PCR模板溶液均一性、去除PCR抑制物，是决定PCR成败的关键环节。因此，无论申报产品是否含有DNA分离/纯化的组分，企业都应对核酸提取的环节做详细的验证。临床标本中可能含有各式各样的PCR抑制物，因此，对于DNA提取试剂的选择，除最大量分离出目的DNA外，还应有纯化步骤，尽可能去除PCR抑制物。目前常见的DNA分离纯化方法和改良方法各有优势和不足，申请人应结合申报产品的特性，合理选择DNA分离/纯化试剂，并提供详细的验证资料（提取效率、与后续试验的配合等）。

2.最低检出限与定量限（分析灵敏度）

（1）最低检出限与定量限的确定

建议使用国际参考品/国家参考品进行梯度稀释并多次检测，将具有95%以上阳性检出率的病毒水平作为最低检出限。建议最低检出限应不高于30IU/ml。

定量限应高于或等于检出限，将多次（至少10次）测量的结果符合

试剂准确度要求的最低病毒水平作为定量限。

（2）最低检出限和定量限的验证

申报试剂应在最低检出限或接近最低检出限的病毒浓度对不同基因型（至少包括B、C、D型）进行验证，总测试数不少于60次。定量限的验证应对不同基因型（至少包括B、C、D型）进行验证，总测试数不少于40次。

企业应能够提供用于最低检出限/定量限验证的各个病毒株的来源、型别确认及滴度确认试验等信息。

3.线性范围

线性范围确定的研究应使用高值临床样本（由可溯源至国家参考品/国际参考品的方法定量）进行梯度稀释，稀释液应使用经确认为阴性的混合人血清或血浆，应包含不少于9个浓度（应包含接近最低检测限的临界值浓度），使用至少3个批次的试剂进行试验。通过评价一定范围内的线性关系及各水平的准确度确定该产品的线性范围。

4.准确度

对测量准确度的评价依次包括：与国家参考品（和/或国际参考品）的比对研究、回收实验、方法学比对等方法，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。

（1）国家/国际参考品验证

此类检测试剂有相应的国家/国际参考品，应使用国家/国际参考品对试剂进行验证，重点观察对相应参考品检测结果的符合情况。

（2）回收试验。用于评估定量检测方法准确测定加入纯分析物的能力，结果用回收率表示。通常对样本进行3～5次回收试验，取平均值即平均回收率。

回收试验注意事项：

依据中国器审中心网站公开文本整理

①加入的标准液体积一般应小于样本体积的 10%；

②尽量使加入标准液后样本中的被测物浓度接近医学决定水平；

③标准物的浓度应该足够高，以得到不同浓度的回收样本；

④注意基质效应，尽量采用与临床待测样本一致的基质

（3）方法学比对

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的同类试剂作为对比方法，与拟申报试剂同时检测一批病人样品，从测定结果间的相关性了解拟申报试剂与参比方法间的一致情况。如显著相关，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与对比方法相比不会产生显著差异结果。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和对比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

5.精密度

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性，具体实验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

（1）对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂（包括提取组分和聚合酶链反应组分）本身的影响外，还应对 PCR 分析仪、操作者、地点等要素进行相关的验证。

（2）合理的精密度评价周期，例如：为期至少 20 天的连续检测，每

天至少由2人完成不少于2次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

（3）用于精密度评价的质控品应至少包括四个水平：

①阴性质控品：不含乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸（HBV DNA）的质控品，不得检出阳性（n≥20）。

②临界阳性质控品：待测物浓度略高于试剂盒的最低检出限，阳性检出率应高于95%（n≥20）。

③弱阳性质控品：待测物浓度呈弱阳性（高于定量限浓度1个数量级），阳性检出率为100%且变异系数（CV）符合标准要求（n≥20）。

④强阳性质控品：待测物浓度呈中度至强阳性，阳性检出率为100%且CV符合标准要求（n≥20）。

6.HBV不同基因型的覆盖

应对乙肝病毒不同基因型（至少包括B、C、D型）进行检测，重点考察各基因型病毒样本的分析灵敏度、准确性及精密度指标，每个基因型的病毒样本稀释成至少3个浓度水平，对每水平样本进行重复测定。

7.特异性

（1）交叉反应

①用于HBV DNA检测试剂交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面可能性：核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状（推荐种类见表1）。

②建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常，细菌感染的水平为10^6 cfu/ml或更高，病毒为10^5 pfu/ml或更高。

③申请人应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属/型别和浓度确认等试验资料。有关交叉反应验证的信息应以列表的方式

依据中国器审中心网站公开文本整理

在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

表 1　用于交叉反应研究的微生物（推荐）

微生物
人巨细胞病毒
E-B 病毒
人类免疫缺陷病毒
丙型肝炎病毒
甲型肝炎病毒
梅毒
人类疱疹病毒 6 型
单纯疱疹病毒 1 型
单纯疱疹病毒 2 型
甲型流感病毒
痤疮丙酸杆菌
金黄色葡萄球菌
白色念珠菌

（2）干扰物质

①潜在的干扰物质主要包括：内源性物质（见表2）和常用的治疗药物如普通IFNα（2a、2b和1b）和聚乙二醇干扰素α（2a和2b）[PegIFNα（2a和2b）]、拉米夫定（lamivudine）、阿德福韦酯（adefovir dipivoxil）、恩替卡韦（entecavir）、替比夫定（telbivudine）等。

②使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证，另外，亦建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(最差条件)条件下进行评价。对于常见药物干扰试验，建议参照相应药物药代动力学研究确定的治疗药物浓度

添加相应药物进行干扰验证。

③建议在病毒的检测临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测。

表 2　建议用于干扰研究的物质（推荐）

物质
人白蛋白
胆红素*
游离血红蛋白*
甘油三酯*
系统性红斑狼疮患者血
抗核抗体
类风湿因子
总 G 型免疫球蛋白（IgG）*

*为必须验证的干扰物质。

8.溯源性

应提交详细的溯源性研究资料。企业制备的企业内部参考品、二级参考品、用于制备商品化校准品的储备液以及不同基因型的阳性样本均应能够溯源至国家参考品/国际参考品。使用国家参考品/国际参考品为校准品，应用多台仪器对企业一级参考品进行校准，以下逐级对企业二级参考品、校准储备液、阳性参考品进行校准。

9.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。如适用于不同样本类型，应提交对不同样本类型一致性的验证，包括不同抗凝剂、采血管的验证。

（八）参考值（范围）确定资料

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于此类试剂，正常人群中不应检出HBV DNA，参考值确定资料主要是指Ct的确认资料，建议申请人采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式对申报产品用于结果判断的临界值予以确认。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性及冻融次数限制等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

应对样本稳定性进行研究，主要包括室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（十）临床试验研究

1.研究方法

对于该类试剂已有同类产品上市，按照法规要求选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。

建议预实验选择两种对比试剂同时进行验证，考察其误差范围，选择其中一种作为正式试验的对比试剂，另一种可作为第三方试剂。对比试剂的适用样本类型及检测范围应能够涵盖考核试剂的样本及检测性能

要求，以免造成考核试剂部分性能无法验证的情况。

对比试验结果不一致（检测值差异较大）的样本应采用公认较好的第三方试剂进行验证。

2.临床研究单位的选择

建议申请人在选择临床研究单位时，应考虑到各试验单位之间的平行性和一定的地域代表性，临床研究单位应具有分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的对比试剂应一致，以便进行合理的统计学分析，同时方案中应明确写明对于对比试验研究中测定结果不符的样本进行确认试验的第三方试剂或方法。

4.病例选择及样本类型

临床试验应样本数需不少于500例，其中应主要选择乙型肝炎患者

依据中国器审中心网站公开文本整理

样本（阳性样本），不少于 450 例。在病例选择时应考虑到地域性的差别，应涵盖不少于 10 例 D 基因型，应注重不同药物治疗的乙型肝炎患者。阳性样本应覆盖试剂线性范围，均匀分布高、中、低值。建议选择不少于 50 例的阴性样本进行比对试验，阴性样本主要考虑可能存在的交叉反应情况，应选择其他类肝炎病毒感染、其他良性或恶性肝脏疾病患者，以从临床角度考察其特异性。

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。对于同时能够检测血清和血浆样本的试剂，应对至少 50 例同一乙型肝炎患者分别采集的血清和血浆样本进行比对试验研究，阳性样本应包括强、中、弱阳性及部分阴性样本。

临床研究应以新鲜样本为主，如采用库存样本应另行说明 。

5. 统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，对于本类产品对比实验的等效性研究，常用相关性、线性回归对 log10 滴度结果进行统计分析，考察两组数据之间是否存在相关性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验，对检验结果进行符合率分析，计算阳性符合率、阴性符合率和总符合率。

6. 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有不一致（检测结果差异较大）的样本，应采用临床上公认较好的第三种同类试剂进行确认试验，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。

7. 临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕

240 号）的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

（1）临床试验总体设计及方案描述

① 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

② 病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准。

③ 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

④ 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

（2） 具体的临床试验情况

① 申报试剂和对比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

② 对各研究单位的病例数、年龄分布情况、不同基因型分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

③ 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

④ 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

（3） 统计学分析

① 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

② 两组数据结果的相关性、线性回归的结果。

③ 对相关性及线性方程的显著性检验，验证两种试剂定量结果的一致性。

④阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其 95%（或 99%）的置信区间。

依据中国器审中心网站公开文本整理

⑤以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验。

另外考虑到对不同样本类型的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型分别进行统计分析，以对考核试剂的临床性能进行综合分析。

（4） 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

四、名词解释

精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

五、参考文献

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》，（国食药监械〔2007〕229 号），2007 年 4 月 19 日。

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日。

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日。

4.李金明，《实时荧光 PCR 技术》，第一版，人民军医出版社，2007。

5.《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社。

6.庄辉 ，乙型肝炎流行病学研究进展，中国医学前沿杂志 2009 年第 1 卷第 2 期。

7.中华医学会肝病学分会，中华医学会感染病学分会，慢性乙型肝炎防治指南（2010 年版），《中国医学前沿杂志（电子版）》2011 年 第 3 卷 第 1 期。

8.黄留玉，《PCR 最新技术原理、方法及应用》，化学工业出版社。

9.樊绮诗，吕建新，《分子生物学检验技术》，人民卫生出版社。

10.封波，慢性乙型肝炎抗病毒治疗研究进展-来自 2010 年美国肝病学会年会的报告，《中国医学前沿杂志（电子版）》2011 年第 3 卷第 1 期。

11.Nucleic Acid Based In Vitro Diagnostic Devices for Detection of Microbial Pathogens. CDRH, FDA, USA December 8, 2005。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

疝修补补片产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在为食品药品监管部门对注册申报资料的技术审评提供技术指导，同时也为申请人/生产企业进行疝修补补片的注册申报提供参考。

本指导原则系对疝修补补片的一般要求，申请人/生产企业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。

本指导原则是对申请人/生产企业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他方法，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。

二、适用范围

本指导原则所涉及的疝修补补片是指植入体内以修补疝的补片类产品，材质涵盖聚丙烯/聚酯/聚四氟乙烯/聚偏二氟乙烯等不可吸收合成材料、聚乳酸/聚己内酯等可吸收合成材料、动物源性材料、同种异体材料、复合材料等。

三、注册申报资料要求

（一）产品的技术资料（适用于首次注册及变更重新注册中的相关部分）

1．产品名称：产品通用名称一般为“疝修补补片”。

2．注册单元划分，可考虑划分不同注册单元的情况举例：

（1）不同的材质或化学成分；

（2）不同的适用范围，如：按照补片放置在腹腔内或腹腔外。

下列情况适合补片放置在腹腔内：补片置入腹腔内的腹壁疝（手术切口疝、造口疝、脐疝、白线疝、半月线疝等）、食管裂孔疝、膈疝、盆底疝等。

下列情况适合补片放置在腹腔外：补片不置入腹腔内的腹壁疝（手术切口疝、造口疝、脐疝、白线疝、半月线疝等）、腹股沟疝、股疝等。

3．产品适用范围：申请人应根据临床资料规范申报产品的适用范围，如描述为“该产品适用于腹腔外修补腹壁疝”， 或者直接描述其诊断名称，如：“该产品适用于腹腔外修补脐疝”。

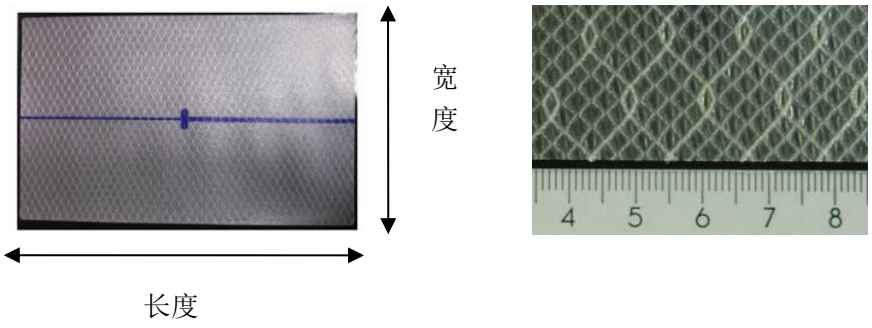
4．产品基本信息：

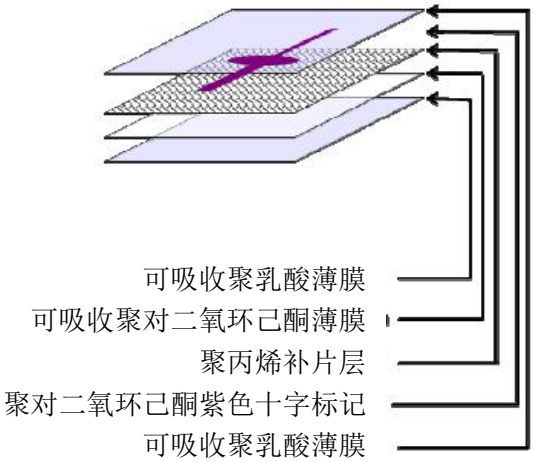
（1）材质：申报产品各部件对应材质的标准化学名称（列表详述）。

（2）外型结构描述及相应图示：产品整体结构示意图、局部细节示意图（如编织方式、孔隙结构、分层结构图示）。对于由多个部件组成的产品，应提供每一组成部分的结构描述及相应图示（例如支撑环、提拉带、置入工具等）。

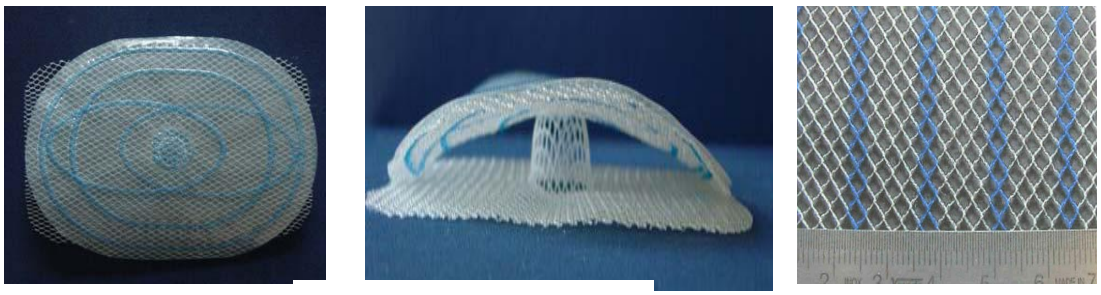
依据中国器审中心网站公开文本整理

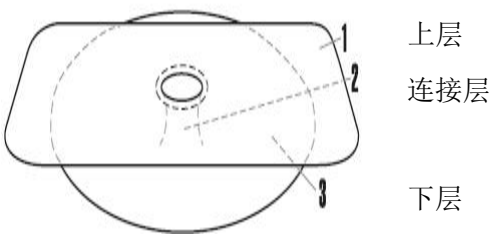
图示举例一：


宽
度
长度
4
5
6
7
8


可吸收聚乳酸薄膜
可吸收聚对二氧环己酮薄膜
聚丙烯补片层
聚对二氧环己酮紫色十字标记
可吸收聚乳酸薄膜

图示举例二：




1
2
3
上层
连接层
下层

（3）产品基本信息示例：形状（矩形平片、椭圆形平片、立体三维结构等）；尺寸（长度、宽度、厚度、单丝直径、孔尺寸、网孔密度/网孔比例/孔隙率等）；编织与加工技术描述（双纤维交替编织等）；多层补片各层间连接方式描述（超声热合、缝合等）；单位面积重量（g/m^2），对于部分可吸收产品还应明确不可吸收部分的单位面积重量（g/m^2）。

按照下表格式形式分别列出产品的基本信息（可根据具体情况增减项目）：

型号规格	形状	长度（mm）	宽度（mm）	厚度（mm）	孔尺寸（mm）	网孔密度（个/mm^2）	单位面积重量（g/m^2）
XXXX							

5．提供同类产品的国内外动态分析情况，包括国内外同类产品的上市情况及与申报产品在原材料、结构、性能、作用原理、适用范围等涉及临床应用安全性和有效性方面的对比，建议以表格形式逐一列出相同点和不同点。

6.提供产品各型号规格的划分依据,明确各型号间的异同点(同一型号的产品应具有材料、特性、结构上的同一性)。

7．产品组成材料：

（1）应明确疝修补补片各部件组成材料的基本信息，如：标准化学名称、化学结构式/分子式（必要时）、材料商品名（若有）、材料代号/牌号（若有）等。(上述基本信息对于由动物或人体组织材料经处理制成的产品可能不适用)

(2)若申报产品中的材料从未在国内已上市的长期植入性医疗

依据中国器审中心网站公开文本整理

器械中使用，需明确该材料中是否存在潜在毒性、致癌性、免疫原性物质，并应对材料的长期生物相容性进行评价，如长期植入反应、慢性毒性、致癌性等，并对其植入人体后的稳定性进行评价。

8．若原材料外购，应明确原材料供应商，提交原材料的质控标准及检测报告。若原材料为自行合成，应阐述材料生产过程中的质量控制标准并提交相关的检测报告。

9．提供与临床应用相关的产品结构、组成及性能方面的设计验证资料，如立体结构设计、多层复合设计、刚度性能设计等。

10．详述产品生产加工过程，包括各种加工工艺及各种加工助剂的使用情况，对残留单体等有害小分子残留物的控制情况等。提供涉及产品安全性的加工工艺的确定依据以及涉及到的研究性资料、文献资料等。

11．提供产品对灭菌工艺耐受性的支持性资料。对于经辐照灭菌的产品，明确辐照剂量并提供其确定依据。

12．参照《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》提供产品有效期（货架寿命）的验证资料，一般包括产品稳定性和包装密封稳定性两个方面。对于不同包装形式的产品应考虑分别提供验证资料。

13．对于含有可降解/可吸收成分的产品，提供降解周期、降解产物的研究资料，提供产品在体内代谢情况的相关资料，提供产品降解速率和产品主要性能（例如拉伸强度等产品性能）随着时间而变化的研究资料。该类研究可进行体内试验或体外试验，若进行体外试验还应提供体内-体外试验相关性的支持性资料。

14．测试最终产品中任何有潜在毒性、致癌性的化学成分含量，

如有机溶剂、重金属、交联剂等，并提供以上物质的人体限量/阈值及其依据。

15. 对于含有动物源性材料成分的产品，应明确动物地理来源、动物种类、年龄、取材部位、组织性质，参照《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》完善产品技术报告。主要涉及原材料来源控制的安全性资料，病毒和／或传染性病原体的风险分析、相应控制措施的描述及验证性资料，涉及产品免疫原性（免疫反应）的风险分析、控制工艺描述及验证性资料。

16. 对于含有同种异体材料成分的产品，考虑到可能引发的伦理问题，企业应提供与组织供应单位签署的长期协议及供体志愿捐赠书。在志愿捐赠书中，应明确供者所献组织的实际用途，并由供者本人/其法定代理人/其直系亲属签名同意。生产企业还应提供对保存供体可追溯性文件的承诺。提供供者可能感染的病毒和/或传染性病原体（如艾滋病、乙肝、丙肝、梅毒等）的检验资料［包括供体血清学检测报告、检测所用的具体方法及依据等，其中艾滋病应采用聚合酶链式反应（PCR）方法检测］。应提供病毒和／或传染性病原体的风险分析并详述相应的控制措施，参照《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》提供灭活和去除病毒和／或传染性病原体工艺有效性的验证试验数据。提供涉及产品免疫原性（免疫反应）的风险分析、控制工艺描述及验证性资料。

17. 对于腹腔内置入的疝修补补片，应提供产品植入动物腹腔内的试验资料，记录并分析补片与腔内组织的粘连情况，以验证产品可用于腹腔内疝修补。

18. 详述产品标准中保证产品安全有效的性能要求、性能指标

依据中国器审中心网站公开文本整理

及检验方法的确定依据，提供涉及到的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

（二）产品的风险管理资料（一般适用于首次注册）

根据 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对疝修补补片的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节,从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效/维护/老化引起的危害等方面进行风险分析，详述所采取的风险控制措施。

（三）产品的标准

1．可参照的国家标准及行业标准举例（未标明年代号表示应参照最新版本）：

YY 0167《非吸收性外科缝线》

YY 1116《可吸收性外科缝线》

YY/T 0661《外科植入物用聚（L-乳酸）树脂的标准规范》

YY/T 0510《外科植入物用无定形聚丙交酯树脂和丙交酯-乙交酯共聚树脂》

YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

GB/T 14233.1《医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：化学分析方法》

GB/T 14233.2《医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物学试验方法》

《中华人民共和国药典》

2．产品相关信息

（1）疝修补补片的总体外型描述（平片/立体、单层/多层）及图示(参照技术资料部分)；尺寸（长度、宽度、厚度、单丝直径、孔尺寸、网孔密度/网孔比例/孔隙率等）；编织特性描述（双纤维交替编织等）及图示(参照技术资料部分)；多层补片各层间连接方式（超声热合、缝合等）；单位面积重量（g/m^2），对于部分可吸收产品还应明确不可吸收部分的单位面积重量（g/m^2）。

（2）疝修补补片每一组成部件的描述及相应图示(参照技术资料部分)：例如多种纤维混合编织、特殊功能的膜层、加强环等。

（3）明确疝修补补片各部件所有组成材料的基本信息，如：标准化学名称、化学结构式/分子式、商品名、材料代号/牌号等。（上述基本信息对于由动物或人体组织材料经处理制成的产品可能不适用）

（4）对于动物源性材料，应明确动物种类及取材部位。

（5）对于同种异体材料，应明确需对供体进行艾滋病、乙肝、丙肝、梅毒等病毒和/或传染性病原体的检测，并概述检测方法（其中艾滋病应采用 PCR 方法检测）。

3．技术要求

申请人/生产企业应依据具体产品的特性确定以下技术要求是否适用，若不适用需详细说明理由并提供支持性资料。

（1）外观及尺寸：长度、宽度、厚度、孔尺寸、适用的孔隙项目要求（如网孔密度/网孔比例/孔隙率）、特殊形状或结构所涉及的其他尺寸，包括允差。

（2）物理性能。

① 单位面积重量；

依据中国器审中心网站公开文本整理

② 拉伸强度；

③ 顶破强度；

④ 缝合强度；

⑤ 若是多层结构或由不同部件连接的产品，要求制定连接强度；

⑥ 拉伸伸长率；

⑦ 撕裂强度。

（3）化学性能。

① 对于人工合成的不可吸收材料（如聚丙烯、聚四氟乙烯、聚酯等）制成的产品，应包括红外鉴别、酸碱度、还原物质、蒸发残渣、紫外吸光度、重金属总量、微量元素、终产品中有害小分子物质的残留量要求等。

② 对于人工合成的可吸收材料（如聚乳酸等）制成的产品，应包括红外或核磁鉴别、特性粘度或平均分子量、分子量分布（如适用）、旋光度（如适用）、单体残留、催化剂残留、溶剂残留、水分残留、重金属含量、终产品中其他有害小分子物质的残留量要求等。若材料为共聚物，还应要求共聚物中各单体形成结构单元的摩尔分数。

③ 对于由天然材料提取制备而成的可吸收材料，如胶原、纤维素等制成的产品，至少应包括材料定性要求、材料纯度要求、环境污染可能造成的重金属残留、终产品中有害小分子及大分子物质的残留量要求等。

④ 对于由动物或人体组织材料经处理制成的产品，如以真皮、小肠粘膜、肌腱、心包膜等组织为原料的产品，至少应包括环境污

染可能造成的重金属残留、终产品中有害小分子及大分子物质的残留量要求等。

⑤ 对于经环氧乙烷（EO）灭菌的产品，应制定 EO 残留量要求。

⑥ 对于染色的补片，应制定褪色试验要求。

（除上述要求外，还需参照相关材料的国家标准/行业标准增加适用的化学性能要求；化学性能试验浸提介质和浸提条件的选择应有充分的依据）

（4）无菌。

（5）细菌内毒素。

（6）若产品中含有致热性的材料成分，则需在产品标准中增加热原检测项目。

（7）对含有可降解/可吸收成分的产品，制定降解性能要求。

（8）对于动物源性材料制成的产品，应参照《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》制定适用的技术要求。如免疫原性控制要求，可通过生物化学方法直接测定免疫原性指标，也可通过物理或化学方法测定某些指标来间接反映产品免疫原性。注册产品标准的编制说明中应给出制定这些具体指标及检测方法的科学依据，以证明产品的免疫原性被控制在可接受范围内。同种异体材料制成的产品也可参照上述要求。

（9）生物学评价。

应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》进行生物学评价或试验，涉及项目如下（以现行有效的 GB/T 16886.1 为准）：

① 细胞毒性；

依据中国器审中心网站公开文本整理

② 迟发型超敏反应；

③ 遗传毒性；

④ 植入反应；

⑤ 全身急性毒性；

⑥ 刺激或皮内反应；

⑦ 亚慢性毒性；等。

（10）对于除补片外还包含其他部件及工具的产品，申请人/生产企业应制定相应部件或工具的项目要求。

（四）产品的注册检测

一般情况下，若注册申报各型号的材质及化学成分完全相同时，对采用不同编织形式的型号，例如不同的编织方法、单丝直径、纤维数量、孔径等，应分别检测编织形式的差异所影响到的相关产品性能。必要时应提交受检型号典型性分析资料。

（五）产品的临床资料（适用于首次注册及变更重新注册中的相关部分）

对于按照医疗器械注册法规规定需要在国内进行临床试验的疝修补补片，临床试验应符合国家食品药品监督管理部门发布的医疗器械临床试验相关文件规定，并参考《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》制定临床试验方案并实施试验。

对于按照医疗器械注册法规规定无需在国内进行临床试验的进口疝修补补片，申请人除提供境外政府医疗器械主管部门批准该产品注册上市时的临床相关资料外，还需要提供申报产品在境外上市后的临床评价资料及质量跟踪报告。

（六）产品质量跟踪报告（适用于重新注册）

应参考《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》中产品质量跟踪报告的相关内容提交相关资料。

对于腹腔内使用的疝修补补片，重点关注补片与组织粘连相关的并发症/不良事件情况，如肠瘘、肠梗阻等。企业应详述以上并发症/不良事件的原因、处理措施及结果，并对并发症/不良事件的发生率进行统计分析及评价。

（七）产品说明书、标签和包装标识

1．说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第 10 号）要求，还应符合 YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》中的相关规定。

2．性能特征描述应以企业提交的技术资料及注册产品标准为准。

3．适用范围及禁忌症描述应以企业提交的临床资料为准。对于不能置于腹腔内的疝修补补片，应在禁忌症或警示部分予以说明。

禁忌症举例：疝修补补片不能用于妊娠患者、婴幼儿及生长发育期儿童；不能用于未处理的感染部位等。

4. 对于腹腔内使用的疝修补补片，说明书中不使用“防粘连”等绝对化文字和表述。

四、参考文献

1．GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

2．GB/T 14233.1《医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：化学分析方法》

3．GB/T 14233.2《医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2

依据中国器审中心网站公开文本整理

部分：生物学试验方法》

4.《中华人民共和国药典》

5．YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

6．YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》

7．YY 0167《非吸收性外科缝线》

8．YY 1116《可吸收性外科缝线》

9．YY/T 0661《外科植入物用聚（L-乳酸）树脂的标准规范》

10．YY/T 0510《外科植入物用无定形聚丙交酯树脂和丙交酯-乙交酯共聚树脂》

11．FDA-Guidance for the Preparation of a Premarket Notification Application for a Surgical Mesh，1999.3

12.《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》

13.《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》

14.《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》

15.《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》

附件 6

一次性使用透析器产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则系对一次性使用透析器产品注册申报资料的一般要求，旨在提高注册申报资料质量及技术审评效率。申请人/生产企业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。申请人/生产企业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。

本指导原则是对申请人/生产企业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他方法，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、科学技术的不断发展，其相关内容也将进行适时的调整。

本指导原则是该类产品注册申报资料一般性要求，注册申报资料可依据产品自身特点有所侧重。

二、适用范围

本指导原则适用于直接采用行业标准 YY 0053-2008《心血管植入物和人工器官 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器》及部分采用本标准的透析器类产品，包括传统透析器和高通量（超滤系数大于 20ml/mmHg.h）透析器。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、基本要求

（一）产品的技术报告

产品的技术报告应系统地论述申报产品的研究、设计、开发过程。提供申报产品的用途、技术特征、产品的设计、工艺方案及有效性验证、安全性评价、标准的制订及依据等技术资料。

1、原材料

(1)材料组成

应明确产品各部分组成材料（包括透析膜、外壳、封口胶、粘合剂、端盖、密封圈等）的化学名称、分子量、型号（或级别）等。生产企业应尽量选择有相关医学应用史的原材料，同时提供原材料生产厂家的资质证明。

(2)材料特性

包括各种原材料的物理、化学特性、质量标准、生物学评价资料及相关研究报告。原材料特性是产品最终质量控制的重要因素，建议提供申报产品原材料完整配方（包括增塑剂、添加剂和着色剂等)。

2、产品的生物学评价

产品的生物学评价应参照GB/T 16886系列标准进行（应考虑累计作用时间)，生物学评价应包括下列项目：

(1)细胞毒性；

(2)致敏；

(3)刺激或皮内反应；

(4)全身急性毒性 ；

(5)遗传毒性；

(6)血液相容性 ；

(7)亚慢性毒性；

(8)植入；

(9)可沥滤物化学分析；

(10)附加试验：慢性毒性、致癌性。

3、产品结构组成

申报资料应提供产品结构示意图，标明各部分结构，明确不同型号产品之间的区别。其中透析膜的结构是决定产品性能及临床应用效果的关键技术指标，包括：

(1)膜面积的大小；

(2)纤维数量；

(3)纤维内径；

(4)纤维壁厚；

(5)孔径范围、孔隙率等。

另外，透析膜若有其他特性，如对某些蛋白因子的特异性作用等也应详细阐明，上述指标应有相应的数据及电镜图片支持。

4、性能测试

透析器性能的描述及测试应包括：

(1)密合性；

(2)接口类型；

(3)清除率；

(4)超滤率；

(5)压力降；

(6)预充血容量等。

清除率和超滤率是透析器的两个主要功能参数，也是评价透析器质量的关键指标。常用尿素、肌酐、磷酸盐、维生素 B12 的清除率作为评价透析器滤除性能的指标，对于高通量透析器还应提供β2 微球蛋白的

依据中国器审中心网站公开文本整理

清除率性能测试或临床评估资料，超滤率（ml/h）是评价透析器对水清除能力的指标。需要注意的是上述指标的试验条件应明确，清除率试验应覆盖生产厂规定的血液流速和透析液流速范围，超滤率试验应覆盖生产厂规定的跨膜压和血液流速的范围。

注册检验产品型号应是能代表申报产品安全性和有效性的典型产品。对于膜材料和膜结构相同的同一注册单元不同膜面积产品，应选择不同膜面积(<1.4m^2,1.4m^2-2.0m^2,>2.0m^2)产品进行物理性能的注册检验；检测产品具有代表性的说明应从产品的材料、工艺、结构及适用范围等方面进行论述，而非产量最大的型号。

标准YY 0053-2008《心血管植入物和人工器官-血液透析器、血液透析滤过器和血液浓缩器》中溶质清除率、超滤率应采用国际通用的表述方式，与1991年版标准比较其测试条件发生了改变。上述指标的确定应由相应的试验方法作为支持，也可采用标准的试验方法，试验条件应尽可能模拟临床使用条件。

5、灭菌

灭菌方法及灭菌过程的确认与常规控制要求可参见GB 18278《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 工业湿热灭菌》、GB 18279《医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制》、GB 18280《医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌》。无菌器械一般都要求符合10^{-6}的无菌保证水平(SAL)。递交材料应该包括以下信息：

(1)灭菌方法 ；

(2)验证方法和无菌保证水平（SAL)；

(3)描述保证方法 ；

(4)辐照剂量；

(5)环氧乙烷灭菌产品中环氧乙烷及2-氯乙醇残留量 ；

(6)热原相关信息；

灭菌方法的选择必须充分考虑灭菌对材料性能的影响以及可能带来的危害作用。灭菌方法应与包装材料相适应，不同的灭菌方法对包装材料的要求不同，如环氧乙烷灭菌，包装既要能阻菌，又要能通气，又如用γ射线灭菌产品应考虑射线辐照耐受性。

灭菌条件的选择对于灭菌效果也有非常重要的影响，生产企业应提供确定的灭菌方法和详细的灭菌条件、程序步骤。

6、有效期的确定

有效期应根据透析器产品在实时储存条件或加速试验条件下的试验数据确定，试验项目包括：

(1)应用性能测试；

(2)生物相容性试验；

(3)包装完整性检查 。

（二）产品的风险管理资料

生产企业应按照YY/T 0316-2003《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，对能量危害、生物学危害、环境危害、有关使用的危害和由功能失效、维护不周及老化引起的危害等分析及相应的防范措施，剩余风险评价等。风险分析报告内容应完整，至少包括①风险管理过程；②管理体系与相关人员素质；③安全风险分析：产品设计、开发，材料的选择与使用，产品制造过程，保管与运输，使用过程，风险的最大危害与分析等；④风险的评估：危险的严重水平、风险可接受性等相关内容。

1、申报产品风险分析应包括产品工艺控制的相关数据及研究资料。如生产工艺使用粘合剂、溶剂、制孔剂等对人体有潜在毒性的物质，应提供其毒性及残留量验证情况等评价资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2、透析器的灭菌方法及残留物的安全性评价也是重要评估项目。如透析首次使用综合症的发生就和灭菌后残留的环氧乙烷密切相关，不仅不同材料需采用不同的灭菌方法，而且灭菌后的残留物也不相同，都需进行生物学评价。环氧乙烷残留量的控制可参照行业标准YY 0053-2008《心血管植入物和人工器官 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器》。

3、热原反应是透析器严重的不良事件之一。热原是用灭菌的方法无法消除的，除内毒素外还存在其它可引起热原反应的化学物质，因此必须从生产工艺及过程控制来防止热原物质侵入产品，进行热原检测时宜用兔法进行检测，而不应仅依赖检测内毒素来判定潜在热原反应的大小。

（三）产品的标准

注册产品标准应根据产品的质控特征确定产品安全有效的技术要求，可直接引用或部分采用行业标准《YY0053 心血管植入物和人工器官 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器》，制定注册产品标准的技术指标应不低于行业标准适用条款和说明书中产品技术指标描述。对于不适用项目应在标准编制说明中予以说明，注册产品标准中技术要求及试验方法均应经过验证。

（四）产品的临床资料

临床试验资料应严格按照《医疗器械临床试验规定》的要求提供，另外，还需注意以下几方面的内容：

1．试验方案

(1)试验对象应具有代表性，对入选标准和排除标准应有详细说明。

①入选标准：试验对象应具有代表性，试验对象的选择原则上应为透析稳定的慢性肾衰竭成年患者，标明年龄、性别、原发病、特殊要求等。

②排除标准：如试验对象伴有严重贫血，感染，肿瘤，活动出血，

严重心、肝、肺脏疾病，精神异常或病情不稳定等患者等，或有其他不适合试验的情况，如产品有风险、对患者有伤害或影响疗效。

(2)如采用对照组，一般应选择透析参数和膜材料相似的透析器，试验组和对照组的试验条件、方法步骤、临床观察及术后随访时间应一致，对照组与试验组应按随机原则分配；如采用标准对照，应选择行业公认临床指标。

(3)采用多中心研究时各中心方案应一致。

(4)足够的样本量，符合统计学要求，统计分析应以例为单位，采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件。

(5)临床型号应选择透析器膜面积小于 1.5m^2 、大于 1.5m^2 的型号分别进行临床试验。

(6)评价指标

①一般指标：血常规。

②生化指标：血浆肌酐、尿素氮、钾、钠、钙、氯、磷、二氧化碳分压（PCO_2）、白蛋白、球蛋白、C-反应蛋白、β2-MG（高通量透析器）。

③主要评价指标：透析器肌酐、尿素氮清除率、β2-MG 下降率（高通量透析器）。

④次要评价指标：整体透析肌酐、尿素氮清除率、尿素下降率(URR)、超滤率、血磷、C 反应蛋白（CRP)、血气（透析开始和 15min)、产品顺应性。

⑤生物相容性试验：透析开始后 15min 白细胞、血小板下降率。

(7)评价方法

①超滤率：

超滤率（ml/h）=总除水量（ml）/治疗时间(h)

②透析溶质清除率：

依据中国器审中心网站公开文本整理

$$K = \left(\frac{C_{BI} - C_{BO}}{C_{BI}} \right) q_{BI} + \frac{C_{BO}}{C_{BI}} q_F$$

在公式中，C_{BI}和C_{BO}采用的浓度单位相同。公式中：

C_{BI}是指血液透析器或血液透析滤过器血液入口的溶液浓度；

C_{BO}是指血液透析器或血液透析滤过器血液出口的溶液浓度；

q_{BI}是指产品入口端的血液流率；

q_F是指滤过液流率（超滤率）。

注：平稳透析60min，固定工作状态下血流量和透析液流量（通常设置超滤率0或者10ml/min）,同时从透析器动静脉端抽血，检测肌酐、BNU、β2-MG，计算清除率。

③透析溶质下降率：

透析溶质下降率＝1－(透析后血浓度／透析前血浓度)％。

注：测定下降率时，在透析开始和结束时抽血，停止超滤，血流量先减至100ml/min后，停泵立刻从患者体内抽血。

(8)临床试验记录应准确详尽，包括产品名称及其配套设备、治疗程序、操作方法、使用的药物或试剂、肝素用量、治疗参数（血流量、透析液流量、跨膜压、除水量、治疗时间）的设定、观察指标、取样时间与方式、副反应及处理预案、试验过程实时记录、结束时处理、不良事件及处理措施等相关内容。

(9)副反应及处理预案包括(预计本试验中可能出现的副反应及如何处理)：

①低血压（处理预案)；

②过敏反应（处理预案)；

③发烧、毒血症、菌血症、败血症等（处理预案)；

④溶血（处理预案)；

⑤出血（处理预案)；

⑥空气栓塞（处理预案）；

⑦破膜漏血（处理预案）；

⑧其他意外（处理预案）。

(10)观察指标包括：

①生命体征：血压、脉搏、体温、心率；

②患者一般状态：患者自我感觉、首次使用综合症及体征变化；

③与使用透析器相关的数据变化；

④与透析器功能相关的实验室参数。

2．临床试验报告

(1)临床试验报告应与临床试验方案保持一致。

(2)明确所有病例是否全部完成随访，完成随访病例是否均纳入统计，失访病例需明确失访原因。

(3)提交疗效评价与安全性评价统计过程中所涉及到的原始数据。

(4)报告所有不良事件发生的时间、原因、后果及与试验用器械的关系，对于所采取的处理措施需予以明确。

（五）产品说明书、标签和包装标识

1．产品标志

产品上的标志至少应有下列信息：

(1)生产厂名称；

(2)产品名称；

(3)产品规格型号或生产厂器件识别代码；

(4)生产批号；

(5)如适用，血液及透析液流向的标识；

(6)最大跨膜压；

(7)有效期；

依据中国器审中心网站公开文本整理

(8)灭菌方式；

(9)一次性使用的说明。

2．单包装上的标志

可在单包装上或透过单包装看到至少应有下列信息：

(1)生产厂名称及地址。

(2)产品名称。

(3)产品规格型号或生产厂器件识别代码。

(4)生产批号。

(5)无菌和无热原的声明，可有三种可能性。

①整个产品包装为无菌和无热原；

②液体通道（血液和透析液）为无菌和无热原；

③只是血液通道无菌和无热原。

(6)灭菌方式。

(7)有效期。

(8)一次性使用的说明。

(9)应有“使用前请阅读使用说明书”的文字说明。

(10)如适用，应有针对超滤控制装置要求的说明。

3．外包装上的标志

外包装上应至少有下列信息：

(1)生产厂名称及地址；

(2)产品名称，外包装中有产品目录及数量的描述；

(3)产品规格型号或生产厂器件识别代码；

(4)生产批号；

(5)无菌及无热原的声明；

(6)关于处理及贮存的警示及说明；

(7)有效期；

(8)如适用，应有针对超滤控制装置的要求的说明。

4．随机文件

每个外包装至少应提供下列信息：

(1)生产厂名称及地址。

(2)产品名称。

(3)使用说明书。

①随生产厂提供的使用指南（如适用）中关于配套设备的说明；

②体外循环血液管路的连接位置（如适用）及透析管道连接的位置；

③血液透析、血液透析滤过操作步骤中推荐性关于预充、冲洗和终止的说明；

④关于血液流向的说明（如适用）；

⑤典型的连接示意图；

⑥关于抗凝措施和按医嘱的说明；

⑦一些配套设备的细节要求。

(4)注意事项与警告：

①压力限制；

②企业推荐的透析液流速限制（只针对血液透析器和血液透析滤过器）；

③企业推荐的血液流速限制；

④推荐使用前冲洗产品的介绍；

⑤需要专门设备的说明；

⑥已知不良事件一览表；

⑦一般或特殊禁忌一览表，诸如“建议不用于儿科”，“无除气的透析液供应系统不得使用”；

依据中国器审中心网站公开文本整理

⑧关于器件在低于某些流率或低于某种压力下，及在特定方向（水平、垂直等）使用时，性能会削弱的警告和禁忌。

(5)产品规格型号或生产厂器件识别代码。

(6)无菌及无热原的声明，灭菌方式。

(7)一次性使用的声明。

(8)应包含及指示产品的性能参数。对于新产品，透析器的性能参数应包括有效膜面积，清除率，筛选系数、超滤率、透析液和血液侧压力降和血室容量，性能参数应包括或提及：

①如适用，说明体外测定的结果很可能不同于体内测定的结果，应估计其数值的差异；

②如适用，说明性能会随观察时间的长短而变化；

③用于确定性能特性的各种试验方法。

(9)膜的通用名（如适用）和商品名，膜的通用名应包括膜材料的完整的化学名称。

(10)产品的通用描述。这类信息应包括产品的特有的特征，如滤过液流率需要特殊专门的控制器或透析液中泡沫的副作用。

(11)推荐的与透析液接口或滤过液接口的连接器。

(12)对血液管道接头如何与产品连接在一起应规定型号。

(13)产品中直接或间接与血液接触的结构材料的通用名称。

此外，为全面、完整阐述透析器产品功能结构特性，YY 0466《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》中的符号也可以采用。

四、名词解释

1.血液透析：将血液引出体外，主要通过透析器半透膜的弥散作用，纠正患者血液中溶质失衡的方法。

2.多中心临床试验：是指有多名研究者在不同的研究机构内参加并

按同一试验方案要求用相同的方法同步进行的临床试验。

五、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第276号），2000.1.4

2.《医疗器械注册管理办法》（局令第16号），2004.8.9

3.《医疗器械临床试验规定》（局令第5号），2004.1.17

4.《医疗器械标准管理办法》（试行）（局令第31号），2002.1.4

5.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令第10号），2004.7.8

6.王质刚《血液净化学》，北京科学技术出版社，2003.9

7. YY 0053-2008《心血管植入物和人工器官 血液透析器、血液透析滤过器、血液滤过器和血液浓缩器》

8. Guidance for the Content of Premarket Notifications for Conventional and High Permeability Hemodialyzers

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 5

生物芯片类检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则主要针对生物芯片类检测试剂的主要原材料、生产工艺及反应体系、产品质量控制等环节提出指导性技术要求。

本指导原则系对生物芯片类检测试剂的一般要求，申请人应依据产品特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对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他方法，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、科学技术的不断发展，其相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

根据芯片制作的主要原料和方法，生物芯片可分为核酸芯片、蛋白芯片、细胞芯片、组织芯片等。本指导原则是针对核酸和蛋白为检测靶分子生物芯片的注册技术审查指导原则，其他类型靶分子检测的芯片诊断试剂可参考本指导原则。

三、基本要求

（一）基本原则

1. 试剂研制、生产用各种原料、辅料等应制定相应的质量标准，并符合有关法规的要求。

2.试剂生产企业应具备相应的专业技术人员、仪器设备以及适宜的生产环境，获得《医疗器械生产许可证》；同时，应按照《体外诊断试剂生产实施细则（试行）》的要求建立相应的质量管理体系，形成文件和记录，加以实施并保持有效运行；还应通过《体外诊断试剂生产企业质量管理体系考核评定标准（试行）》的考核。

3.生物芯片类试剂在研制时，应当按照科学、规范的原则组织研发，各反应条件的选择和确定应符合基本的科学原理。

4.试剂研制、生产过程中所用的物料及工艺，应充分考虑可能涉及的安全性方面的事宜。

5.生产和质量控制的总体目标：保证试剂使用安全、质量稳定、工艺可控、检测有效。

（二）原材料质量控制

1.核酸检测芯片

核酸芯片检测时，从生物样本中提取的核酸可用荧光标记、金标记和酶标记；检测方法包括光谱学方法和化学显色。下面为荧光标记芯片技术指导原则，采用金标记和酶联显色等的生物芯片诊断试剂可参照核酸芯片和蛋白芯片相关部分。

（1）主要生物原料

核酸检测芯片的主要生物原料包括模板DNA、dNTPs、引物、探针、标记物等。主要生物原料若为企业自己生产，其工艺必须相对稳定，企业应按照工艺要求对这类生物原料进行质量检验，以保证其达到规定的质量标准；若购买，其供应商要求相对固定，不能随意变更供应商，同时，供应商应提供相应的质量保证证明和相应的质检报告，达到生产规定的质量标准。如果主要原料（包括工艺）或其供应商有变更，应依据国家相关法规的要求进行变更申请。

依据中国器审中心网站公开文本整理

①模板 DNA

重组 DNA：经测序验证，关键碱基或序列没有错误。1×TE 溶解，浓度为 100ng/μl 以上，-20℃保存。作为阳性参考品时，其稀释度由企业根据产品标准确定。

②dNTPs（dATP/dUTP/dGTP/dCTP/dTTP）

HPLC 纯，PCR 级，无 DNase、RNase 污染，-20℃以下保存。

③引物

生产中的引物原材料为冻干粉，PAGE 纯或 HPLC 纯。用标准 DNA 模板扩增，电泳检测，谱带单一，大小正确，与对照引物比较，产物量一致。符合视为合格引物，-20℃以下保存。

④探针（用于阵列制备）

重组 DNA，冻干粉（或 1×TE 溶解液）：至少满足一个批次的用量，酶切鉴定分析图谱。

PCR 产物，冻干粉（或 1×TE 溶解液）：至少满足一个批次的用量，PCR 电泳鉴定图谱。

合成寡核苷酸：PAGE 纯或 HPLC 纯，至少满足一个批次的用量，提供该产品的 PAGE 电泳分析图谱或 HPLC 分析图谱。

探针序列的正确性：应用克隆鉴定的标准 DNA 杂交鉴定或测序鉴定。

纯度和浓度检测：采用电泳方法，电泳图谱没有杂带，目的条带的强度与已知浓度的标准 DNA 条带进行参比计算其强度。纯度较高的 DNA，可用紫外分光光度计进行定量。检验合格后入库，避光、-20℃以下保存。

⑤标记物

含有激发光波长和发射光波长介于 280~680nm 的所有荧光分子，HPLC 纯。

⑥Taq DNA 聚合酶

SDS-PAGE 检测，纯度＞95%，具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切

酶活性；具热稳定性，94℃保温 1 小时后仍保持 50％活性。产品-20℃保存。

⑦尿嘧啶糖基化酶（UNG）

具尿嘧啶糖基化酶活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性。1U UNG 37℃处理 3 分钟后，10^3拷贝以下含 U 模板被降解后不能产生扩增产物。产品-20℃保存。

⑧逆转录（RT） 酶

具有逆转录活性，无核酸内切酶活性，-20℃保存。

⑨RT-PCR 酶

具逆转录酶活性和 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性，94℃ 1 小时后仍保持 50%活性。产品-20℃保存。

⑩缓冲液

各类酶制品所需的反应缓冲液由厂家随酶制品提供，-20℃保存。

（2）主要生物辅料

主要生物辅料包括酶类（蛋白酶、核酸酶等）、核酸提取试剂、鱼精 DNA、封闭用蛋白、杂交液等，企业应建立相应的质量标准。主要生物辅料若为企业自己生产（配制），其工艺必须相对稳定，并按照工艺要求对这类生物原料进行质量检验，以保证其达到规定的质量标准；若购买，其供应商要求相对固定，不能随意变更供应商，同时，供应商应提供相应的质量保证证明和相应的质检报告，达到生产规定的质量标准。

（3）主要化学原辅料

化学原材料的质量标准参照《中国生物制品主要原辅材料质控标准（2000 年版）》分析纯级别进行检验。主要的检测指标包括：溶液外观、一般盐类检测、溶液 pH 值、溶解情况、干燥失重、炽灼残渣等。

主要化学原材料的供应商要求相对固定，不得随意发生变更。化学原材料在购入时，原材料的生产商必须提供该批次化学原材料的质量保

依据中国器审中心网站公开文本整理

证材料和质检报告，其质量标准应达到生产所需的质量标准。

（4）其他物料

①载玻片

外观：明亮处用肉眼观察无缺刻，无划伤等。规格按设计要求。

激光扫描仪扫描（波长为芯片检测波长）：包被层基本均匀。

②试管、吸头、试剂瓶等

一次性使用，由生产厂家提供质量保证，达到设计要求。

③其他：

包括试剂瓶标签、铝箔袋、衬垫、可密封塑料袋、说明书、干燥剂和包装外盒等，应参照国家食品药品监督管理局发布的《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》建立相应质量标准。

2.蛋白检测芯片

（1）主要生物原料

与生产的产品质量最密切相关的生物原料包括各种天然抗原、重组抗原、单克隆杭体、多克隆抗体以及多肽类生物原科。这类原料可用于点膜、标记相关酶、纳米金、光学基团及中和反应用抗原或抗体等。使用前应按照工艺要求对这类生物原料进行质量检验，以保证其达到规定的质量标准。主要生物原料若为企业自己生产，其工艺必须相对稳定；若购买，其供应商要求相对固定，不能随意变更供应商，如果主要原料（包括工艺）或其供应商有变更，应依据国家相关法规的要求变更申请。

主要生物原料的常规检验项目一般包括：

① 外观

肉眼观察，大部分生物原料为澄清均一液体，不含异物、浑浊或摇不散的沉淀或颗粒；或者为白色粉末，不含其他颜色杂质；特殊生物原料应具备相应外观标准。

② 纯度和分子量

生物原料经 SDS-PAGE 电泳后，利用电泳扫描仪进行分析；也可用其他适宜的方法，如高效液相法等进行分析。根据所检测生物原料的分子量选择适宜聚丙烯酰胺凝胶浓度进行电泳。一般每个电泳道加样量为 5μg；电泳后的凝胶可用考马斯亮蓝染色或银染法染色。染色后的凝胶用电泳扫描仪分析原料的纯度和分子量，纯度应达到相应的质量标准，分子量大小应在正确的条带位置。

③ 蛋白浓度

蛋白浓度可通过 Lowry 法、280nm 光吸收法、双缩脲法或其他适宜方法进行检测。

④ 效价

效价的测定一般根据蛋白含量测定结果，通过倍比稀释法进行。效价应达到规定的要求。

⑤ 功能性实验

功能性实验是指生物原料用于试剂盒实际生产中的情况，一般考查使用该原料的试剂的灵敏度、特异性和稳定性等，并比较其与上批次原料的相关性。

（2）主要生物辅料

生物辅料是指在生产过程中作为蛋白保护剂用途的一类生物原料，主要包括小牛血清、山羊血清、牛血清白蛋白和酪蛋白等。这些生物原料的质量标准应符合《中国生物制品主要原辅材料质控标准(2000 年版)》规定的质量标准要求，并且要适合于企业生产。

建议作以下检验：

① 牛血清或羊血清

外观：为浅黄色澄清稍粘稠的液体，无溶血或异物

无菌试验：将血清直接 37℃放置 7 天，放在明亮处观察，不得出现

依据中国器审中心网站公开文本整理

混浊或沉淀。

总蛋白含量：用双缩脲法测定，标准为不小于32mg/ml。

球蛋白含量：取待测血清1ml，采用饱和硫酸铵法进行沉淀。沉淀溶于0.85%NaCl溶液至1ml，用Lowry法测定蛋白含量不能大于2mg/ml。

② 牛血清白蛋白：

外观：应为浅黄色、黄色或乳白色的冻干粉末，无吸潮，无结块，无肉眼可见的其他杂质颗粒。

溶解性：将牛血清白蛋白配成10%溶液，溶解时间在18~26℃时应不大于15分钟。pH值应为6.5~7.1。

总蛋白含量：用双缩脲法测定，其标准为不小于干重的95%。

总蛋白中的牛血清白蛋白（BSA）含量：采用硝酸纤维素膜电泳法，其标准为不小于总蛋白含量的95%。

BSA的净含量：总蛋白含量乘总蛋白中的BSA含量，其标准为不小于90%。

③ 酪蛋白：

应符合生产所需的质量标准。

④ 标记用酶

应在产品的质量标准中明示所使用的标记用酶的名称（如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等），同时应根据不同生产厂家的检验方法和质量标准进行检验，酶的纯度RZ值（OD_{403nm}/OD_{280nm}）应大于3.0。

对于小牛血清或山羊血清、牛血清白蛋白以及酪蛋白等，还应进行功能性实验，即以其为原料配制一定浓度的稀释液作为样品，进行测定，均不得出现非特异性反应。

生物辅料的供应商同样要求相对固定，不得随意变更供应商。

（3）化学原辅料

参照《中国生物制品主要原辅材料质控标准（2000年版）》分析纯

级别进行检验。主要的检测指标包括：溶液外观、一般盐类、溶液 pH 值、溶解情况、干燥失重、炽灼残渣等。

主要化学原材料的供应商要求相对固定，不得随意发生变更。化学原材料在购入时，原材料的生产商必须提供该批次化学原材料的质量保证材料和质检报告，其质量标准应达到生产所需的质量标准。

（4）其他物料

①基质

以硝酸纤维素膜为例：孔径符合设计要求（0.45μm、0.22μm 等）、均一性（厚度及毛细迁移速度±20%）、尺寸（与标识吻合）

②试剂瓶和干燥剂

由生产厂家提供质量保证，达到规定要求。

③其他：说明书、包装外盒等

应参照国家食品药品监督管理局发布的《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》建立相应质量控制标准，如数量、规格等。

（三）试剂盒各组分的生产

生物芯片主要包括 DNA 芯片、蛋白芯片、组织芯片和细胞芯片等。生物芯片诊断试剂产品基本可分成二个部分，一部分是芯片，另一部分检测用工作液。如果有配套的检测仪器，还需对仪器及处理软件的应用加以说明。

1.芯片的生产

芯片生产的基本过程包括探针的获取方法，纯化，点样，固定。

（1）探针获取

不同芯片，主要是探针不同，生物芯片的探针主要包括以下几类，其他探针可参考制定相应的技术及质量标准。

① DNA 探针的获取

依据中国器审中心网站公开文本整理

探针的形式包括 PCR 产物、克隆 DNA、人工合成 DNA 片段等；要求有生产程序和质量指标及检测方法，要进行纯化，有固定的纯化程序。

② 抗原的生产

抗原获得方法包括细胞培养、从生物材料中分离提取、基因工程表达以及合成肽等。基因工程表达产物又分为纯抗原蛋白、融合蛋白等。

③ 抗体

抗体分单克隆抗体和多克隆抗体。抗体制备包括细胞培养，动物腹水，基因工程表达等方式。

④ 细胞和组织

包括细胞或组织类型，固定方法。组织材料包括固定，包埋，切片等。

（2）阵列的排列设计

阵列的排列可以是依次排列、随机排列、对角线排列以及其他排列方式，但设计时需考虑重复次数和对照等因素。

（3）点阵的制作

使用仪器的需要确定型号，程序；手工制作的也应有标准操作程序。

（4）固定：包括固定方式，固定条件等。

应对芯片生产的过程进行相应的质量控制，如点样和固定过程的监控、点样均一性检验等。

2.工作液配制

（1）芯片生产所需试剂，包括细胞培养基，探针制备试剂，阵列制作和固定试剂等。

（2）样品处理试剂，芯片检测靶分子分为核酸和蛋白质。检测核酸的样品处理试剂包括临床取样、DNA 提取或 RNA 提取试剂，逆转录试剂，PCR 扩增试剂，核酸标记试剂等；检测蛋白的处理试剂包括取样试剂，蛋白稀释液以及特殊试剂等。

（3）反应液：检测核酸时的反应液包括预杂交液、杂交液、洗脱液

等；检测蛋白时，包括封闭液、抗原/抗体反应液、洗脱液、显色液、显色终止液等。

3.数据判读

（1）判断标准及依据，包括Cut off值的确定依据。

（2）数据判读方式：人工还是软件判读。

（3）如果是软件判读，应提供软件判断的科学依据（包括生物学原理、数据获取原理和判断实验是否成立的依据）以及实验测试的原始报告（或数据），并需要说明：

①软件的来源：购买或自己编制，是否获得注册等。

②软件的用途：包括对数据的分析、存储、解读、含义等。

③软件的使用：基本的使用程序。

(四)半成品质量控制

1.抽样

检验人员按批号抽取检验需要数量的半成品，做好标记，待检。

2.半成品检验

利用上一批检验合格的试剂盒的相应组分，对本批生产出的各种试剂盒组分分别进行检验，检验结果达到产品的质量标准。

半成品检验，一般使用国家标准品（参考品）或经国家标准品（参考品）标化后的企业参考品进行。若某类试剂没有国家标准品（参考品），则使用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

检测所抽样的半成品试剂盒的性能，包括阴/阳性参考品的符合率、灵敏度（最低检出量）、精密性等，均应达到相应质量标准的要求。精密性评价应采用比最低检测限高一个数量级的质控品，重复检测10次，判定结果一致。对定量检测试剂，同时应分析其线性相关系数和定量质控

依据中国器审中心网站公开文本整理

品检测结果的准确性。

企业应该对每一批试剂的半成品进行稳定性测试。稳定性试验可在特定温度或特定条件下完成。对蛋白芯片，应完成37℃热稳定性试验，试验结果应符合产品的质量标准。

(五)成品质量控制

产品包装完成后，质检人员根据试剂的批号、实际包装量、抽样申请单的要求进行抽样，同时填写抽样数量和抽样日期，并且由抽样人签名。抽样数量应包括检验用数量和留样数量。质检人员同时应检查相关原始记录。

每一批生物芯片类检测试剂的试生产量应满足工艺研究、分析性能验证、稳定性研究、临床试验、自测及注册检验等各阶段所需样品量的要求。

1.成品检验

一般使用国家标准品（参考品）或经国家标准品（参考品）标化后的企业参考品进行。若某类试剂没有国家标准品（参考品），则使用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

2.稳定性试验

试剂批放行前，应完成稳定性试验。稳定性试验可在特定温度或特定条件下完成。对蛋白芯片，每批试剂批放行前，应完成37℃热稳定性试验，达到相应的质量标准。

四、名词解释

生物芯片类检测试剂：本指导原则所定义的生物芯片检测试剂是指将多个生物探针（包括DNA片段，寡核苷酸、抗原、抗体，组织，细胞等）按预先设计的排列方式固定在特制的基质（包括玻璃片，尼龙膜，

硝酸纤维素膜等）上，用特定的方法提取生物靶分子并进行标记，然后与固定在基质上的生物探针特异性的结合，再用相应的检测设备（如激光扫描仪、CCD 检测仪等）和分析方法（包括软件）进行检测、记录、分析，实现对生物靶分子的定性或定量检测的试剂。

五、参考文献

1.《中国生物制品规程》(2000 年版)，化学工业出版社

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 4

金标类检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则主要针对金标类检测试剂的主要原材料、生产工艺及反应体系、产品质量控制等环节提出指导性技术要求。

本指导原则系对金标类检测试剂的一般要求，申请人应依据产品特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对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他方法，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、科学技术的不断发展，其相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

本指导原则适用于第三类体外诊断试剂中金标类试剂的注册技术审查，其他类金标试剂可作参考。

三、基本要求

（一）基本原则

1. 诊断试剂的研制、生产用的各种原料、辅料应当制定相应的质量指标，并应符合有关法规的要求。

2. 诊断试剂的生产企业应具备相应的专业技术人员、仪器设备以及适宜的生产环境，获得《医疗器械生产许可证》；同时，生产企业应按照

《体外诊断试剂生产实施细则(试行)》的要求建立相应的质量管理体系，形成文件和记录，加以实施并保持有效运行；生产企业还应该通过《体外诊断试剂生产企业质量管理体系考核评定标准（试行)》的考核。

3.诊断试剂的研制应当按照科学、规范的原则组织研发，各反应条件的选择和确定应符合基本的科学原理。

4.研制生产过程中所用的材料及工艺，应充分考虑可能涉及的安全性方面的事宜。

5.生产和质量控制的总体目标：保证试剂使用安全、质量稳定、工艺可控、检测有效。

（二）原材料质量控制

1.主要生物原料

与生产的产品质量最密切相关的生物原料包括各种天然抗原、重组抗原、单克隆杭体、多克隆抗体以及多肽类生物原科。这类原料可用于胶体金标记、包被硝酸纤维膜及用于制备质控线的抗原或抗体等。使用前应按照工艺要求对这类生物原料进行质量检验，以保证其达到规定的质量标准。主要生物原料若为企业自己生产，其工艺必须相对稳定；若购买，其供应商要求相对固定，不能随意变更供应商，如果主要原料（包括工艺）或其供应商有变更，应依据国家相关法规的要求进行变更申请。

主要生物原料的常规检验项目一般包括：

（1）外观

肉眼观察，大部分生物原料为澄清均一的液体，不含异物、浑浊或摇不散的沉淀或颗粒；或者为白色粉末，不含其他颜色的杂质；特殊生物原料应具备相应外观标准。

（2）纯度和分子量

主要经 SDS-PAGE 电泳后，利用电泳扫描仪进行分析，也可用其他适宜的方法，如高效液相法等。根据所检测生物原料的分子量选择适宜

依据中国器审中心网站公开文本整理

的聚丙烯酰胺凝胶浓度进行电泳。一般每个电泳道加样量为 5μg；电泳后的凝胶可用考马斯亮蓝染色或银染法染色。染色后的凝胶用电泳扫描仪分析原料的纯度和分子量，纯度应达到相应的质量标准，分子量大小应在正确的条带位置。

（3）蛋白浓度

蛋白浓度可通过 Lowry 法、280nm 光吸收法、双缩脲方法等进行检测。

（4）效价

效价的测定一般根据蛋白含量测定结果，通过倍比稀释法进行。效价应达到规定的要求。

（5）功能性实验

功能性实验是指生物原料用于试剂盒实际生产中的情况，一般考查使用该原料的试剂的灵敏度、特异性和稳定性等，并比较其与上批次原料的相关性。用于制备质控线的抗原或抗体可采用其他适宜方法进行功能性实验。

2.生物辅料

生物辅料一般指在生产过程中作为蛋白保护剂用途的一类生物原料，主要包括牛血清白蛋白等。这些生物原料的质量标准应符合《中国生物制品主要原辅材料质控标准（2000 年版）》规定的质量标准要求并检验合格，达到相应的质量标准后方可用于生产。

建议对牛血清白蛋白作以下检验：

外观：应为浅黄色、黄色或乳白色冻干粉末，无吸潮，无结块，无肉眼可见的其他杂质颗粒。

溶解性：将牛血清白蛋白配成 10%溶液，溶解时间在 18~26℃时应不大于 15 分钟，pH 值应为 6.5~7.1。

总蛋白含量：用双缩脲方法来测定，其标准为大于等于 95%。

总蛋白中的牛血清白蛋白（BSA）含量：采用硝酸纤维素膜电泳法，其标准为≥95%。

BSA 的净含量：总蛋白含量乘以总蛋白中的 BSA 含量，其标准为≥90%。

生物辅料的供应商同样要求相对固定，不得随意变更供应商。

3. 化学原材料

化学原材料的质量标准参照《中国生物制品主要原辅材料质控标准（2000 年版）》分析纯级别进行检验。主要的检测指标包括：外观、一般盐类检测、溶液 pH 值、溶解情况、干燥失重、炽灼残渣等。

主要化学原材料的供应商要求相对固定，不得随意发生变更。化学原材料在购入时，原材料的生产商必须提供该批次化学原材料的质量保证材料和质量检验报告，其质量标准应达到生产所需的质量标准。

4. 其他物料

硝酸纤维素膜、玻璃纤维或聚酯纤维膜及滤纸、玻璃纤维膜等在购入时，其生产商必须提供该批次材料的质量保证材料和质量检验报告，其质量标准应达到生产所需的质量标准。

（1）硝酸纤维素膜

硝酸纤维素膜应具有厚度、孔径大小等要求，毛细迁移速度，韧性（切割时膜破损引起的废品率）、均一性（厚度偏差范围、毛细迁移速度偏差范围）应达到规定的要求。

（2）玻璃纤维或聚酯纤维膜及滤纸

玻璃纤维或聚酯纤维膜及滤纸应具有厚度、毛细迁移速度、重量等要求，均一性（厚度偏差范围，毛细迁移速度偏差范围，重量偏差范围）应达到规定的要求。

（3）玻璃纤维膜

适用于全血检测的金标试剂，过滤红细胞所用玻璃纤维膜或其他材

依据中国器审中心网站公开文本整理

料具有不吸附蛋白质的特点，应具有厚度、孔径大小等要求。

（4）塑料衬片

塑料衬片应具有厚度、硬度（切割时一次未能整条切下的百分率）、尺寸（与标识吻合）、粘性（切割时造成玻璃纤维与塑料衬片分离的百分率）等要求。

（5）其他

粘胶纸、铝箔袋、说明书、包装外盒、瓶子和干燥剂等，应参照国家食品药品监督管理局发布的《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》建立相应质量控制标准。

（三）试剂盒的制备

本类试剂的生产包括胶体金及胶体金标记抗原或抗体的制备，胶体金标记的包被，检测线及质控线的制备，胶体金标记物、包被抗原或抗体等浓度确定，各种工作溶液的配置等步骤，并通过产品的半成品检验和成品检验两个质控过程来保证其质量符合规定。

1.胶体金标记物的制备

采用枸橼酸三钠还原法或其他方法制备胶体金，胶体金颗粒大小应符合规定，胶体金标记物在510~560nm波长处应有最大吸收值，置2~8℃保存，应在规定的保存期内使用。采用合适的方法确定胶体金标记物、包被抗原或抗体工作浓度，将工作浓度的胶体金标记物吸附于玻璃纤维或聚酯纤维膜上。

2.检测线及质控线的制备

取已确定使用浓度的相关抗原或抗体，在硝酸纤维素膜上制备检测线，应用同样方法制备质控线，根据生产工艺在规定的温度、湿度条件下干燥，置规定的湿度（通过验证方法确定相对湿度要求）条件下存放。检测线与质控线应具有间隔距离要求，应对所用的金标用玻璃纤维及硝酸纤维素膜等进行质量检测，如尺寸、外观、包装及吸附性能等，并记

录批号、数目、标识，不同批号的玻璃纤维及硝酸纤维素膜不能混用。

3.贴膜、切割、装袋

贴膜、切割及装袋应在具有相应湿度（通过验证方法确定相对湿度要求）条件下操作，切割的膜条应有宽度要求。

（四）质量控制

用于半成品及成品质量控制的质控品包括灵敏度、特异性、精密度等指标，如具有国家标准品（参考品）的产品应使用国家标准品（参考品）或经国家标准品（参考品）标化的企业参考品进行检验。若某类试剂没有国家标准品（参考品），则使用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

1.半成品质量控制

（1）半成品抽样

检验人员按批号抽取规定数量的半成品，作号标记，待检。

（2）半成品检验

对所抽样的半成品做阴/阳性参考品符合率、灵敏度、特异性、精密度等试剂盒性能方面的检测，应符合质量标准。

企业应该对每一批试剂的半成品进行稳定性研究，并制定相应的质量标准。稳定性试验可在在特定温度或特定条件下完成。

2.成品质量控制

每一批金标类检测试剂的试生产量应满足工艺研究、分析性能验证、稳定性研究、临床试验、自测及注册检验等各阶段所需样品量的要求。

一般使用国家标准品（参考品）对成品进行检验，并达到相应质量要求。若该诊断试剂没有国家标准品（参考品），则使用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同

依据中国器审中心网站公开文本整理

类产品的质量。

（1）物理检查

应进行外观是否平整，材料附着是否牢固，液体移行速度，膜条宽度等物理检查，应符合质量标准。

（2）性能方面的检测

阴/阳性参考品符合率、灵敏度、特异性、精密度等试剂盒性能方面的检测，应符合质量标准。

每批试剂批放行前，应完成稳定性试验，并达到相应的质量标准。稳定性试验可在特定温度或特定条件下完成。

四、名词解释

金标类检测试剂：利用胶体金免疫技术，采用胶体金标记的抗体或抗原包被于玻璃纤维膜、聚脂膜或其他载体，将相关抗原或抗体固相连接在硝酸纤维膜，应用层析法的原理检测样品中的抗原或抗体的快速检测试剂。

五、参考文献：

1.《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社

附件 3

核酸扩增法检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则主要针对核酸扩增类检测试剂的主要原材料、生产工艺及反应体系、产品质量控制等环节提出指导性技术要求。

本指导原则系对核酸扩增法检测试剂的一般要求，申请人应依据产品特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对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他方法，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、科学技术的不断发展，其相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

本指导原则适用于核酸扩增法检测试剂的注册技术审查，其他类核酸检测试剂可参照相关内容。

三、基本要求

（一）基本原则

1.核酸扩增类检测试剂的生产企业应获得《医疗器械生产许可证》。研制、生产用的各种原料、辅料等应制定其相应的质量标准，并应符合有关法规的要求。

2．试剂生产企业应具有与其技术要求相适应的人员、厂房、设施和

依据中国器审中心网站公开文本整理

仪器设备以及适宜的生产环境，配备满足核酸提取和扩增检测以及操作人员防护所需的设备。建立专用实验室，实验室应当严格分区，人员和物品应当单向流动，以最大限度地防止实验过程中样品之间的污染和避免扩增产物的污染。生产用于病原微生物核酸检测的生产企业应建立符合生物安全要求的设施和措施。

3.试剂生产企业应按照《体外诊断试剂生产实施细则（试行）》的要求，建立相应的质量管理体系，并应通过《体外诊断试剂生产企业质量管理体系考核评定标准（试行）》的考核。

4.核酸扩增类检测试剂的引物设计应当符合核酸检测设计的要求，扩增体系应设定合理的内标和外标，试剂需设置抗污染的特定措施，扩增产物须进行确证研究。

5.企业使用新型原材料时，应提供与通行原材料比对研究结果及相关资料。使用未列入上述标准的化学试剂，应不低于分析纯。

（二）原材料

应提供主要原材料如引物、探针、企业参考品或标准品等的选择与来源、制备过程、质量分析和质量标准等的相关研究资料。若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须相对稳定；如主要原材料来自市场（从其他单位购买），应提供的资料包括：对物料供应商审核的相关资料、购买合同、供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。主要原材料（包括生产工艺）或其供应商发生变更，应依据国家相关法规的要求进行变更申请。

核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无脱氧核糖核酸酶（DNase）和核糖核酸酶（RNase）污染。

1.脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP 和 dTTP。应为高效液相色谱（HPLC）纯、PCR 级，无 DNase 和 RNase 污染。—20℃保存。

2.引物

由一定数量的 dNTP 构成的特定序列，通常采用脱氧核糖核酸（DNA）合成仪人工合成，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳或其他适宜方法纯化。

冻干粉，序列正确，合成量应达到试剂生产要求。纯度应达到电泳级（PAGE）或 HPLC 级，不含杂带。应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 PAGE 电泳结果或 HPLC 分析图谱。

应作 HPLC 分析和紫外光吸收分析。以紫外分光光度计测定 OD_{260nm}/OD_{280nm} 的比值在 1.6—2.0 之间，可视为合格引物。-20℃保存。

3.探针

是指特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。通常采用 DNA 合成仪人工合成，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳或其他适宜方法纯化，在 5'-端(和/或 3'-端)进行标记，如荧光素报告基团或其他发光标记物，在 3'-端标记荧光素淬灭基团，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化。

冻干粉，纯度应达到 HPLC 纯。应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 HPLC 分析图谱；应对探针的核酸序列及标记的荧光素或化学发光物进行核实，并作 HPLC 分析。应以可见—紫外分光光度计进行 200—800nm 扫描，在 260nm 处应有吸收峰。另外，根据标记荧光素的不同，还应该在荧光素的激发波长处有吸收峰，如 FAM 荧光素在 494nm、TET 荧光素在 521nm、TAMRA 荧光素在 560nm 处有特异的吸收峰，杂交探针在 493nm、625nm、685nm 处有特异的吸收峰，检定合格后入库。避光、-20℃保存。

4.DNA 聚合酶

如 Taq DNA 聚合酶。应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性；具热稳定性，94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性。-20℃保存。

5.尿嘧啶糖基化酶（UNG）

具有尿嘧啶糖基化酶活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性，IU UNG

依据中国器审中心网站公开文本整理

在 37℃处理 3 分钟后，10^3 拷贝以下含 U 模板应完全降解，不能产生扩增产物。-20℃保存。

6.逆转录酶

具逆转录酶活性，无核酸内切酶活性。—20℃保存。

（三）生产工艺

核酸扩增类检测试剂的基本生产工艺通常包括：配制工作液、半成品检定、分装和包装。配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对 pH、电导率等关键参数进行有效控制。

工艺研究的资料应能对反应体系涉及到的基本内容，如样本类型、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法、质控方法、临界值的确定、稳定性和有效期，提供确切的依据。

（四）质量控制

1.半成品质量控制

（1）按批号抽取规定数量的半成品。

（2）以参考品/对照品进行半成品质量控制。如果产品具有国家标准品或参考品，应以其进行检定。如果产品不具有国家标准品或参考品，应根据规定制备相应的企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

（3）半成品检定内容包括：阴/阳性参考品符合率、灵敏度、特异性、精密度。检测结果应符合质量标准的要求。

（4）半成品检定合格后，按试剂盒组成及时进行分装和包装。

2.成品质量控制

（1）每一批核酸扩增法检测试剂的试生产量应满足工艺研究、分析性能验证、稳定性研究、临床试验、自测及注册检验等各阶段所需样品量的要求。

（2）产品完成包装后，应根据生产量进行抽样和生产记录审核。

（3）以参考品/对照品进行成品质量检验。结果应符合要求。

（4）成品检验的内容应包括：阴/阳性参考品符合率、灵敏度、特异性、精密度、线性范围（定量产品）和稳定性。

5．试剂批放行前，应对需要进行稳定性考核的试剂成分，在特定温度或条件下进行稳定性试验。稳定性试验可采用加速破坏试验。

四、名词解释

核酸扩增法检测试剂：核酸扩增技术泛指以扩增脱氧核糖核酸（DNA）或核糖核酸（RNA）为手段，检测特定核酸序列或筛查特定基因的检测技术，如聚合酶链反应（PCR）、连接酶链反应（LCR）、转录依赖的扩增反应（TMA）等。核酸扩增法检测试剂是基于核酸扩增检测技术的体外诊断试剂，目前已经用于病原体检测、特定疾病的早期诊断和体内物质的型别鉴定等不同领域。

五、参考文献

1.《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件2

发光免疫类检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则主要针对发光免疫类检测试剂的主要原材料、生产工艺及反应体系、产品质量控制等环节提出指导性技术要求。

本指导原则系对发光免疫类检测试剂的一般要求，申请人应依据产品特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对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他方法，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、科学技术的不断发展，其相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

该指导原则主要适用于利用发光免疫分析技术对蛋白质等被测物质进行检测的第三类体外诊断试剂的注册技术审查，第二类试剂的生产及质量控制可参考该指导原则执行

三、基本要求

（一）基本原则

1.研制、生产用的各种原料、辅料应当制定相应的质量标准，并符合有关法规的要求。

2.诊断试剂的生产企业应具备相应的专业技术人员、仪器设备以及适宜的生产环境，获得《医疗器械生产许可证》；同时，生产企业应按照《体外诊断试剂生产实施细则(试行)》的要求建立相应的质量管理体系，形成文件和记录，加以实施并保持有效运行；生产企业还应该通过《体外诊断试剂生产企业质量管理体系考核评定标准（试行)》的考核。企业应对试剂的使用范围做出明确规定，并经国家药品监督管理部门批准。

3.诊断试剂的研制应当按照科学、规范的原则组织研发，各反应条件的选择和确定应符合基本的科学原理。

4.研制生产过程中所用的材料及工艺，应充分考虑可能涉及的安全性方面的事宜。

5.试剂生产和质量控制的总体目标：保证产品使用安全，质量稳定，工艺可控，使用有效。

（二）原材料质量控制

1.主要生物原料

与产品质量最密切相关的生物原料主要包括各种天然抗原、重组抗原、单克隆抗体、多克隆抗体以及多肽类、激素类等生物原科。这类原料可用于包被酶标反应板、标记相关酶（辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等)、中和反应用抗原或抗体、制备校准品（标准品）等。一般按工艺要求对这类生物原料进行质量检验，以保证其达到规定的质量标准。主要生物原料若为企业自己生产，其工艺必须相对稳定；若购买，其供应商要求相对固定，不能随意变更供应商，如果主要原料（包括工艺）或其供应商有变更，应依据国家相关法规的要求进行变更申请。

主要生物原料的常规检验项目一般包括：

（1）外观

肉眼观察，大部分生物原料为澄清均一的液体，不含异物、浑浊或

依据中国器审中心网站公开文本整理

摇不散的沉淀或颗粒；或者为白色粉末，不含其他颜色杂质；特殊生物原料应具备相应外观标准。

（2）纯度和分子量

主要经 SDS-PAGE 电泳后，利用电泳扫描仪进行分析，也可用其他适宜的方法，如高效液相法等。根据所检测生物原料的分子量选择适宜聚丙烯酰胺凝胶浓度进行电泳。一般每个电泳道加样量为 5μg，电泳后的凝胶可用考马斯亮蓝染色或银染法染色。染色后的凝胶用电泳扫描仪分析原料的纯度和分子量，纯度应达到相应的质量标准，分子量大小应在正确的条带位置。

（3）蛋白浓度

蛋白浓度可通过 Lowry 法、280nm 光吸收法、双缩脲方法等进行检测。

（4）效价

效价的测定一般根据蛋白含量测定结果，通过倍比稀释法进行。效价应达到规定的要求。

（5）功能性实验

功能性实验是指生物原料用于试剂盒实际生产中的情况，一般考查使用该原料的试剂盒的灵敏度、特异性和稳定性等，并比较其与上批次原料的相关性。

2.生物辅料

生物辅料一般指在生产过程中作为蛋白保护剂用途的一类生物原料、主要包括小牛血清、山羊血清、牛血清白蛋白等。这些生物原料的质量标准应符合 2000 年版的《中国生物制品主要原辅材料质控标准》规定的标准要求，并且要适合于本企业的生产。

建议作以下检验：

（1） 牛血清或羊血清

外观：为浅黄色澄清稍粘稠的液体，无溶血或异物

无菌试验：将血清直接 37℃度放置 7 天，放在明亮处观察，不得出现混浊或沉淀。

总蛋白含量：用双缩脲法测定，蛋白含量不小于 32mg/ml。

球蛋白含量：取待测血清 1ml，采用饱和硫酸铵法进行沉淀，沉淀溶于 0.85%氯化钠溶液，至 1ml，用 Lowry 方法测定，蛋白含量应≤2mg/ml。

（2） 牛血清白蛋白：

外观：应为浅黄色、黄色或乳白色的冻干粉末，无吸潮，无结块，无肉眼可见的其他杂质颗粒。

溶解性：将牛血清白蛋白配成 10%溶液，在 18~26℃时，溶解时间应不大于 15 分钟。1%牛血清白蛋白水溶液的 pH 值应为 6.5~7.1。

总蛋白含量：用双缩脲方测定，质量标准为≥95％。

总蛋白中的 BSA 含量：采用硝酸纤维素膜电泳法，其标准为≥95%。

BSA 的净含量：总蛋白含量乘总蛋白中的牛血清白蛋白（BSA）含量，其标准为≥90%。

（3） 酪蛋白：

酸度应符合生产所需的质量标准。

（4）标记用酶

应在产品的质量标准中明示所使用的标记用酶的名称（如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等），同时应根据不同生产厂家的检验方法和质量标准进行检验，酶的纯度 RZ 值（OD_{403nm}/OD_{280nm}）应大于 3.0。

对于小牛血清或山羊血清、牛血清白蛋白以及酪蛋白等，还应进行功能性实验，即以其为原料配制一定浓度的稀释液作为样品，进行测定，均不得出现非特异性反应。

生物辅料的供应商同样要求相对固定，不得随意变更供应商。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.化学原材料

化学原材料的质量标准，包括外观、一般盐类检测、溶液 pH 值、重金属检测、溶解情况、干燥失重、炽灼残渣等，均应符合《中国生物制品主要原辅材料质控标准（2000 年版）》分析纯级别的要求，并且要适合于本企业的生产。

（1）无机类：主要包括有氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氯钠等。

（2）有机类：主要包括有吐温 20、三羟基氨基甲烷等。

（3）特殊化学原料：铕-DTTA，鲁米诺等。

铕-DTTA 纯度分析与鉴定：要求铕-DTTA 各功能团符合分子结构，纯度在 96%以上。

4.其他原辅料

（1）微孔板条

外观：明亮处用肉眼观察板条的外观质量应无划痕、破损、飞边、肮脏、表面光滑。板条与微孔反应条塑料框架应配合合适。

材质：微孔反应板条每孔加 200μL 增强液，用发光免疫分析仪检测其荧光值，平均本底荧光值≤1500。

吸附能力和精密性：用一定浓度的蛋白包被微孔板条，检测荧光值，CV 值结果应符合相关产品的功能性质量标准，一般批内 CV≤5％,批间 CV≤10％。

（2）其他

粘胶纸、铝箔袋、说明书、包装外盒、瓶子和干燥剂等应参照国家食品药品监督管理局发布的《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》建立相应质量控制标准。

（三）试剂盒各组分的生产

发光免疫分析试剂主要组分的生产包括包被反应板、标记物制备、

各种溶液的配置、冻干、分包装等步骤；并通过产品的半成品检验和成品检验两个质控过程来保证其质量符合规定。

1.固相载体的制备（因不同产品使用的包被载体有很大区别，在此以标准96孔微孔反应板为例进行描述）

（1）包被板的准备

准备经检验合格的包被板，记录批号、数目、状态标识。

质控项目：尺寸、外观、包装。

（2）包被液的配制

配制包被缓冲液，加入包被的抗体或抗原至工作浓度，混合均匀，即成所需的包被液，工作浓度的包被液应在规定时间内使用。

质控项目：包被缓冲液配方、pH值、包被物成分。

（3）包被板的包被

包被液按工艺要求加入包被板。记录所包被的包被板数量。

质控项目：包被体积、温度、时间、过程监控。

（4）洗板工作液的配制（按各单位工艺要求，可以不洗板）

按配方配制洗板工作液。

质控项目：洗板工作液配方、pH值。

（5）封闭液的配制

按配方配制封闭液。

质控项目：封闭液配方、pH值。

（6）洗板和封闭

包被完成后，抽去孔内包被液，用洗板工作液洗板后（按各单位工艺要求，可以不洗板），加入封闭液。

质控项目：封闭体积、温度、时间、过程监控。

质检项目：封闭前检验包被均一性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（7）抽干

封闭后的反应板，抽干孔内液体。

质控项目：过程监控。

（8）干燥

反应板应按工艺的要求进行干燥。

质控项目：温度、湿度、时间、过程监控等。

（9）密封包装

将干燥后的反应板用铝箔袋密封包装，内放干燥剂（按各单位工艺要求，可以不放）。

质控项目：密封性能、标示及效期等。

（10）反应板（半成品）检验

对装袋密封后的反应板进行抽样检验，外观、板内变异、板间变异。

2.滴配过程

（1）酶结合物的制备（根据各产品实际情况，该步骤可不进行）

采用常规过碘酸钠——乙二醇法将相关的抗体（或抗原）标记辣根过氧化物酶（或其他酶），酶标记后的抗体（或抗原）应加入适当的保护剂保存于低温。

质控项目：标记方法、过程控制。

（2） 酶结合物的鉴定

①功能性实验

将酶结合物用酶稀释液稀释后，用于产品的滴配，其结果应符合相关试剂盒的质量标准。

② 稳定性

将酶结合物用酶稀释液稀释，进行2~8℃热稳定性实验，滴配结果应符合相关试剂盒的质量标准。

（3）酶结合物稀释液

按酶结合物稀释液的配方配制，存放在2~8℃保存，并于规定时间内使用。

质控项目：酶结合物稀释液配方、pH值。

（4）酶结合物工作浓度的滴配

取酶结合物，用酶结合物稀释液稀释到不同的浓度，用已制备好的反应板进行滴配。测定系列标准品及相应的质控品，确定使体系达到最优的酶结合物工作浓度。

（5）酶结合物工作液配制

将所需量酶结合物和酶结合物稀释液按滴配浓度混合均匀。

质检项目：分装前检验，用配套的反应板进行检验，外观、灵敏度、质控品测定值、定量产品应作校准品线性检测。

（6）酶结合物工作液的分装

按工艺要求分装酶结合物工作液。

质控项目：分装前确认试剂名称、批号、数量，分装量，封装后密封性。

（7）酶结合物工作液（半成品）检验

对分装后的酶结合物工作液进行抽样检验，外观、分装量、灵敏度、校准品剂量-反应曲线线性、质控品测定值。

3. 校准品、阴/阳性对照或质控品的制备

（1）稀释液

按稀释液的配方配制，存放在2~8℃或-20℃保存，并于有效期内使用。

质控项目：稀释液配方、pH值。

（2）校准品、阴/阳性对照或质控品的配制

校准品、阴/阳性对照或质控品的配制应具有量值溯源性，可参照国

依据中国器审中心网站公开文本整理

家标准品、世界卫生组织标准品或其他级别的标准物质进行配制。

质检项目：分装前检验，准确性、剂量—反应曲线线性（定量产品）、质控品测定值。

（3）校准品、阴/阳性对照或质控品的分装

按工艺要求分装校准品、阴/阳性对照或质控品。

质控项目：分装前确认试剂名称、批号、数量，分装量。

（4）校准品、阴/阳性对照或质控品（半成品）检验

对分装后的校准品、阴/阳性对照或质控品进行抽样检验，外观、分装量、准确性、剂量—反应曲线线性（定量产品）、质控品测定值。

4.化学发光底物的制备

（1）底物缓冲液

按底物缓冲液的配方配制，存放在2~8℃保存，并于有效期内使用。

质控项目：底物缓冲液配方、pH值。

（2）化学发光底物（氧化剂和发光剂）的配制

分别按氧化剂和发光剂的配方在底物缓冲液中加入相应的氧化剂和发光剂

质控项目：氧化剂和发光剂配方。

质检项目：分装前检验，本底、发光强度。

（3）化学发光底物（氧化剂和发光剂）的分装

按工艺要求分装化学发光底物（氧化剂和发光剂）。

质控项目：分装前确认试剂名称、批号、数量，分装量，封装后密封性。

（4）化学发光底物（半成品）检验

对分装后的化学发光底物进行抽样检验，外观、分装量、本底、灵敏度、发光强度。

5.铕标记物的制备

针对不同的标记生物原料，确定不同的标记制备工艺，包括铕-DTTA与标记生物原料的比例，标记温度和标记时间、标记得率的计算标准等。在实际操作过程中要求严格按照标准操作规程进行操作

6.冻干

各种冻干品都需建立各自的冻干工艺，冻干品外观应该呈现疏松的粉末状固体，具有一定的形状，复溶完全、迅速，呈澄清透明液体。

7.分装、灯检和贴签

分装量用减重称量法进行测量，把质量换算成体积后进行分装量的控制。灯检是目测检查各组分的色泽、分装量以及是否混浊、有杂质等。

8.包装

根据试剂盒包装标准操作规程及说明书的要求，以流水线操作形式进行包装。包装时应严格检查品名、批号、装量，认真核对各物料数量，并在关盒前进行复核。

（四）质量控制

1.半成品质量控制

（1）半成品抽样

检验人员按试剂的批号，根据抽样申请单抽取规定数量的半成品各组分，作号标记、待检。

（2）质控品的要求

用于半成品质量控制的质控品包括阴/阳性样品符合率、灵敏度（最低检出量）、特异性、检测范围、定量曲线的线性、精密性、稳定性等指标，如具有国家标准品或参考品的产品应使用国家标准品（参考品）或经国家标准品（参考品）标化的企业参考品进行检验。如无国家标准品（参考品），可采用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家

依据中国器审中心网站公开文本整理

食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

（3）半成品检验

根据各个试剂盒的企业标准或者制检规程进行半成品的检验，检验指标一般包括准确性、灵敏度、特异性、精密性、相关性等，均应达到相应的质量标准。

企业应对每一批试剂的半成品进行稳定性研究。试剂盒各组分应留样，2~8℃定期作稳定性考核，同时作37℃热稳定性试验，试验结果应符合产品的质量标准。

2.成品质量控制

（1）成品抽样

产品包装完成后，质检人员根据试剂的批号、实际包装量、抽样申请单的要求进行抽样，同时填写抽样数量和抽样日期，并且由抽样人签名。抽样数量应包括检验用数量和留样数量。质检人员同时应检查相关原始记录。

每一批发光免疫类检测试剂的试生产量应满足工艺研究、分析性能验证、稳定性研究、临床试验、自测及注册检验等各阶段所需样品量的要求。

（2）成品检验

一般使用国家标准品（参考品）对成品进行检验，并达到国家标准品（参考品）的质量要求。若该诊断试剂没有国家标准品（参考品），则使用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

在批放行前，每一批发光类诊断试剂应完成37℃热稳定性试验，试验结果应符合产品的质量标准。

四、名词解释

发光免疫类检测试剂：根据特异性抗原抗体反应等生物学原理，利用发光信号的强弱对样本中相应抗原或抗体进行定性或定量检测的一类试剂。主要包括化学发光（酶促、非酶促），电化学发光和时间分辨荧光等法。

五、参考文献

1.《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

酶联免疫法检测试剂注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则主要针对酶联免疫类检测试剂的主要原材料、生产工艺及反应体系、产品质量控制等环节提出指导性技术要求。

本指导原则系对酶联免疫法检测试剂的一般要求，申请人应依据产品特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对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他方法，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、科学技术的不断发展，其相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

本指导原则适用于有关病原微生物检测的第三类体外诊断试剂的注册技术审查。其他酶联免疫法检测试剂（如作为二类管理的体外诊断试剂）可参考本指导原则执行。

三、基本要求

（一）基本原则

1.研制、生产用的各种原料、辅料等应制定其相应的质量标准，并应符合有关法规的要求。

2.试剂生产企业应具备相应的专业技术人员、仪器设备以及适宜的

生产环境，获得《医疗器械生产许可证》；同时，应按照《体外诊断试剂生产实施细则（试行）》的要求建立相应的质量管理体系，形成文件和记录，加以实施并保持有效运行；还应通过《体外诊断试剂生产企业质量管理体系考核评定标准（试行）》的考核。企业应对试剂的使用范围做出明确规定，并经国家药品监督管理部门批准。

3.诊断试剂的研制应当按照科学、规范的原则，各反应条件的选择和确定应符合基本的科学原理。

4.试剂在研制、生产过程中所用的各种材料及工艺，应充分考虑可能涉及的安全性方面的事宜。

5.生产和质量控制的总体目标：保证试剂使用安全、质量稳定、工艺可控、检测有效。

（二）原材料质量控制

1.主要生物原料

与产品质量最密切相关的生物原料主要包括各种天然抗原、重组抗原、单克隆抗体、多克隆抗体以及多肽类、激素类等生物原科。这类原料可用于包被酶标反应板、标记相关酶（如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等）、中和反应用抗原或抗体、制备校准品（标准品）等。使用前应按照工艺要求对这类生物原料进行质量检验，以保证其达到规定的质量标准。主要生物原料若为企业自己生产，其工艺必须相对稳定；若购买，其供应商要求相对固定，不能随意变更供应商，如果主要原料（包括工艺）或其供应商有变更，应依据国家相关法规的要求进行变更申请。

主要生物原料的常规检验项目一般包括：

（1）外观

肉眼观察，大部分生物原料为澄清均一的液体，不含异物、浑浊或摇不散的沉淀或颗粒；或者为白色粉末，不含其他颜色的杂质；特殊生物原料应具备相应外观标准。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）纯度和分子量

主要经SDS-PAGE 电泳后，利用电泳扫描仪进行分析，也可用其他适宜的方法，如高效液相法等。根据所检测生物原料的分子量选择适宜聚丙烯酰胺凝胶浓度进行电泳，一般每个电泳道加样量为5μg，电泳后的凝胶可用考马斯亮蓝染色或银染法染色。染色后的凝胶用电泳扫描仪分析原料的纯度和分子量，纯度应达到相应的质量标准，分子量大小应在正确的条带位置。

（3）蛋白浓度

蛋白浓度可通过Lowry法、280nm 光吸收法、双缩脲法或其他适宜的方法进行检测。

（4）效价

效价的测定一般根据蛋白含量测定结果，通过倍比稀释法进行。效价应达到规定的要求。

（5）功能性实验

功能性实验是指生物原料用于试剂盒实际生产中的情况，一般考查使用该原料的试剂盒的灵敏度、特异性和稳定性等，并比较其与上批次原料的相关性。

2.生物辅料

生物辅料一般指在生产过程中作为蛋白保护剂用途的一类生物原料，主要包括小牛血清、山羊血清、牛血清白蛋白和酪蛋白等。这些生物原料的质量标准应符合2000年版的《中国生物制品主要原辅材料质控标准》规定的标准要求，并且要适合于本企业的生产。建议作以下检验：

（1） 牛血清或羊血清

外　　观：为浅黄色澄清稍粘稠的液体，无溶血或异物。

无菌试验：将血清直接37℃放置7天，明亮处观察，不得出现混浊或沉淀。

总蛋白含量：用双缩脲法测定，蛋白含量≥32mg/ml。

球蛋白含量：取待测血清 1ml，采用饱和硫酸铵法进行沉淀，沉淀溶于0.85%氯化钠溶液,至1ml,用Lowry方法测定,蛋白含量应≤2mg/ml。

（2） 牛血清白蛋白：

外　观：应为浅黄色、黄色或乳白色的冻干粉末，无吸潮，无结块，无肉眼可见的其它杂质颗粒。

溶解性：将牛血清白蛋白配成10%溶液，在18~26℃时，溶解时间应≤15分钟，pH值应为6.5~7.1。

总蛋白含量：用双缩脲法，其标准为≥95％。

总蛋白中的牛血清白蛋白（BSA）含量：采用硝酸纤维素膜电泳法，其标准为≥95%。

BSA的净含量：总蛋白含量乘总蛋白中的BSA含量，其标准为≥90%。

（3） 酪蛋白：

应符合生产所需的质量标准。

（4）标记用酶

应在产品的质量标准中明示所使用的标记用酶的名称（如辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等），同时应根据不同生产厂家的检验方法和质量标准进行检验，酶的纯度RZ值（OD_{403nm}/OD_{280nm}）应大于3.0。

对于小牛血清或山羊血清、牛血清白蛋白以及酪蛋白等，还应进行功能性实验，即以其为原料配制一定浓度的稀释液作为样品，进行酶联免疫测定，均不能出现非特异性反应。

生物辅料的供应商同样要求相对固定，不得随意变更供应商。

3.化学原材料

化学原材料的质量标准，包括外观、一般盐类检测、溶液pH值、溶解情况、干燥失重、炽灼残渣等，均应符合《中国生物制品主要原辅材料质控标准（2000年版）》分析纯级别的要求，并且要适合于本企业的

依据中国器审中心网站公开文本整理

生产。

主要化学原材料的供应商要求相对固定，不得随意发生变更。化学原材料在购入时，原材料的生产商必须提供该批次化学原材料的质量保证材料和质量检验报告。

4.其他物料

（1） 酶标板

①外观

明亮处用肉眼观察板条的外观质量，如有欠注、飞边、肮脏、表面光洁度差，底部有波纹及划伤等应剔除。

②吸附能力和精密性

采用合适的方法进行检验。

一般用一定浓度的正常人免疫球蛋白G(IgG)包被板条，再用一定浓度的抗人IgG酶结合物吸附，通过显色反应，使用酶标仪读数，计算CV值。CV值结果应符合相关产品的功能性质量标准，一般批内CV≤5%，批间CV≤10%。

（2）液体试剂装量瓶

包括阴阳性对照、样品稀释液、洗涤液、酶结合物或酶稀释液、底物或底物缓冲液等液体组分，均应有相应的装量瓶，并建立相应的质量控制标准，如不同的液体试剂所用的装量瓶规格、装量瓶的颜色、瓶盖的颜色等。

（3）其他材料

包括试剂瓶标签、粘胶纸、铝箔袋、衬垫、可密封塑料袋、说明书、干燥剂和包装外盒等，应参照国家食品药品监督管理局发布的《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》建立相应质量控制标准。

5.企业质控品

企业质控品一般包括阴/阳性参考品的符合率、灵敏度（最低检出量）、精密性、钩状效应（hook 效应）等质控样品，对于定量检测试剂，还包括线性质控品样品。如该产品具有国家标准品或参考品，应使用国家标准品（参考品）进行标化；若该诊断试剂没有国家标准品（参考品），则企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

企业质控品的基质应与诊断试剂的待测样品的基质基本一致，如待测样品为血清/血浆，质控品基质也应为血清/血浆。

（三）试剂盒各组分的生产

酶联免疫法检测试剂主要组分的生产包括酶标记物的制备及滴配过程（酶工作液浓度确定）、各种工作溶液的配制、包被酶标反应板、分装及包装等步骤；并通过产品的半成品检验和成品检验两个质控过程来保证其质量符合规定。

1. 各种工作液的配制

酶联免疫诊断试剂研制生产过程中所用的工作液一般包括：包被液、封闭液、阴性阳性对照、样品稀释液、洗涤液、酶结合物或酶稀释液、底物或底物缓冲液、终止液等，对定量检测试剂，还包括标准品（或校准品）溶液。若阴性、阳性对照或其他液体组分涉及生物安全性问题，制备时应在相应的生物安全实验室完成。

各种工作液在配制过程中应严格按质量标准中的配方进行配制，充分混匀确保液体中的各种成分均匀，同时进行相应的质量检验并达到质量标准后，方可使用或分装。对于定量检测试剂，其标准品（或校准品）溶液应具有量值溯源性。

应对配制过程及配制的液体进行的质量控制，主要包括酶结合物的功能性实验及稳定性；各种溶液的外观、pH 值等；酶作用底物应测定在

依据中国器审中心网站公开文本整理

无相应酶的情况下自身显色的情况，并制定合理的限定指标；终止液应对其终止酶促反应的能力进行测定。

2.包被酶标反应板

包被前应对酶标反应板进行质量检验，如尺寸、外观、包装、吸附性能、精密性等，并记录酶标反应板的批号、数量、标识。酶标反应板经检验合格后方能用于包被。不同批号的板条不能混用。

选择经检验合格的包被原料（如抗原、抗体等），经一定的方法确定最佳包被浓度和酶结合物工作浓度，按照诊断试剂的生产规程，配制包被缓冲液、封闭液，经检验合格后，包被酶标反应板，经干燥后，已包被的酶标反应板用铝箔纸封闭（内置干燥剂），保存于2~8℃。

应对包被过程进行相应的质量控制，如包被用原料（抗原或者抗体等生物活性原料）的质量检验、包被液和封闭液的质控（如配方、外观、pH值）、包被过程的监控（包括包被和封闭的体积、温度、时间等）、包被均一性检验、干燥过程的监控等。

3.分装和包装

样品稀释液、洗涤液、酶结合物或酶稀释液、底物或底物缓冲液等溶液应严格按照质量标准中的量进行过滤后再分装，分装量的误差应小于5%。

分装及包装均应按照相应的标准操作规程要求进行。包装前，应严格检查试剂盒的品名、批号等，核对各试剂盒各组分的数量，并在关盒前进行复核。

（四）质量控制

1.半成品质量控制

（1）半成品抽样

检验人员按试剂的批号，根据抽样申请单抽取规定数量的半成品各组分，作号标记、待检。

（2）半成品检验

根据试剂盒的企业标准或者制检规程进行半成品的检验。

半成品检验，一般使用国家标准品（参考品）或经国家标准品（参考品）标化后的企业参考品。若某类试剂没有国家标准品（参考品），则使用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

检验指标一般包括阴/阳性参考品的符合率、灵敏度（最低检出量）、精密性等，均应达到相应的质量标准要求。对于精密性，一般情况下 CV 不得高于 15%（采用竞争抑制法的诊断试剂 CV 不得高于 20%）。对定量检测试剂，同时应分析其线性相关系数和定量质控品检测结果的准确性。

企业应该对每一批试剂的半成品进行稳定性研究。试剂盒各组分应留样，2~8℃定期作稳定性考核，同时作 37℃热稳定性试验，试验结果应符合产品的质量标准。

2. 成品质量控制

产品包装完成后，质检人员根据试剂的批号、实际包装量、抽样申请单的要求进行抽样，同时填写抽样数量和抽样日期，并且由抽样人签名。抽样数量应包括检验用数量和留样数量。质检人员同时应检查相关原始记录。

每一批酶联免疫类检测试剂的试生产量应满足工艺研究、分析性能验证、稳定性研究、临床试验、自测及注册检验等各阶段所需样品量的要求。

（1）成品检验

成品检验时，一般使用国家标准品（参考品）或经国家标准品（参考品）标化后的企业参考品，并达到相应质量要求。若该诊断试剂没有国家标准品（参考品），则使用企业参考品，企业参考品的制备应有规范的质

依据中国器审中心网站公开文本整理

量控制程序，以保证产品的安全性、有效性及质量可控，其质量应不低于国家食品药品监督管理局已经批准的同类产品的质量。

（2）稳定性试验

在批放行前，每一批试剂应完成37℃热稳定性试验，试验结果应符合产品的质量标准。

四、名词解释

酶联免疫法：是指在酶标板上包被特定的抗原（和/或抗体）后，利用直接或间接的方法与待测样品中的相关抗体（和/或抗原）反应，形成的抗原抗体复合物再与相应的酶标记的抗体和/或抗原进一步反应，经过酶催化底物发生显色反应，由形成的颜色的强弱来判断样本中相应的抗体和/或抗原的存在。

五、参考文献：

1.《中国生物制品规程》（2000年版），化学工业出版社

全瓷义齿用氧化锆瓷块产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范全瓷义齿用氧化锆瓷块产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、 适用范围

本指导原则适用于全瓷义齿用氧化锆瓷块产品（以下简称氧化锆瓷块）。该产品以氧化锆为主要材料，用于制作牙科固定义齿的冠、桥、嵌体、贴面。

本指导原则所称的氧化锆瓷块属于《医疗器械分类目录》中6863-7 金属、陶瓷类义齿材料，管理类别为II类。

本指导原则不适用于以粉状形式提供的全瓷义齿用氧化锆材料产品，也不适用于义齿加工生产企业生产的定制式全瓷义齿。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

氧化锆瓷块的命名应采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，或以产品结构和预期用途为依据命名。例如：全瓷义齿用氧化锆瓷块。

（二）产品的结构和组成

依据中国器审中心网站公开文本整理

氧化锆瓷块主要成分为：氧化锆、氧化钇、氧化铝及其他氧化物。材料成分（重量百分比）一般为：

氧化锆（含氧化铪、氧化钇）（$ZrO_2+HfO_2+Y_2O_3$）：≥99%；

氧化钇（Y_2O_3）：4.5%～6.0%；

氧化铪（HfO_2）：≤5%；

氧化铝（Al_2O_3）：　≤0.5%；

其他氧化物：　≤0.5%。

如图 1 所示，氧化锆瓷块按照形状一般分为圆柱体、长方体及定制几何体。

图 1　氧化锆瓷块示例

（三）产品的工作原理

1.氧化锆瓷块是制作全瓷义齿的材料

氧化锆瓷块是制作全瓷义齿的材料，相当于制作金属烤瓷修复体的合金材料，如钴铬合金。氧化锆瓷块通常采用 CAD/CAM(计算机辅助设计/计算机辅助制造)方法制作全瓷义齿，制作流程举例如下：

（1）对牙齿或牙模进行数字扫描，获得牙模三维数据；

（2）按照牙模数据进行 CAD 设计，设计瓷块加工模型；

（3）采用数控机床按照瓷块加工模型进行 CAM 制造，制成全瓷义齿内冠；

（4）全瓷义齿内冠经空气烧结或真空烧结，以达到临床使用要求的强度和美观效果；

（5）用瓷粉在全瓷义齿内冠表面上釉，形成瓷瓷结合，制作出全瓷义齿。

2. 氧化锆瓷块的成型工艺

氧化锆瓷块的成型工艺目前主要有两种。

国内外生产企业主要采用“等静压成型”或“干压成型”工艺,流程见图 2。优点是工艺简单，适合大工业生产；缺点是透光性稍差，整体性能略低。

少数国外生产企业如美国 Glidewell 采用“注浆成型”工艺，优点是生产出来的氧化锆瓷块透光性好，整体性能如强度、密度等较高；缺点是工艺复杂。

关键工艺是粉体成型和瓷坯预烧结，对产品的性能指标有直接影响。

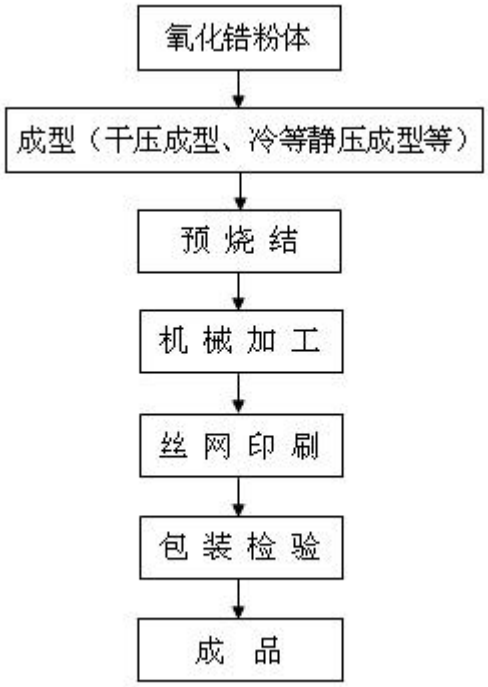


图2 氧化锆瓷块典型生产工艺流程

（四）产品的作用机理

本产品作用机理与工作原理基本相同，在工作原理中描述。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关产品标准

GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB/T2828.1-2003	计数抽样检验程序 第 1 部分 按接收质量限(AQL)检索的逐批检验抽样计划
GB/T 2829-2002	周期检验计数抽样程序及表(适用于对过程稳定性的检验)
GB/T 6387-1986	齿科材料名词术语
GB/T 16886.10-2005	医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验
YY/T 0127.9-2009	口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元：试验方法 细胞毒性试验：琼脂扩散法及滤膜扩散法
YY/T 0127.10-2009	口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元：试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验（Ames 试验）
YY/T 0127.13-2009	口腔医疗器械生物学评价第 2 单元：试验方法 口腔粘膜刺激试验
YY/T 0127.14-2009	口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元：试验方法 急性经口全身毒性试验
YY/T 0268-2008	口腔医疗器械生物相容性临床前评价，第 1 单元：评价与试验项目选择
YY 0466-2003	医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号
YY 0716-2009	牙科陶瓷
ISO 6872-2008	Dentistry — Ceramic materials
ISO 13356-2008	Implants for surgery —Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP)

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点和用途引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时

与产品相关的国家标准、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性应用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

该产品以氧化锆为主要材料，用于制作牙科固定义齿的冠、桥、嵌体、贴面。

（七）产品的主要风险

风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

1. 产品定性定量分析是否准确；

2. 危害分析是否全面；

3. 风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生；

4. 是否确定了风险管理的范围、规定和人员职责分工；

5. 是否确定了风险反馈的规定及信息收集情况。

以下依据 YY/T0316 附录 E 列举了氧化锆瓷块的危害分析，

依据中国器审中心网站公开文本整理

审查人员还应结合具体产品的情况。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2　氧化锆瓷块危害分析

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
能量危害	(1) 材料有非电离辐射	有极微的辐射作用于人体	患者长期使用受到轻微辐射，影响身体健康
	(2) 材料强度不够	由于原材料的性能达不到标准，制成的义齿断裂、崩瓷	患者吞咽碎片，严重时窒息
生物学危害	(3) 不正确的配方	材料生物相容性存在潜在的危害	患者口腔黏膜、牙龈受刺激破溃充血等牙龈刺激、出现红肿
环境危害	(4) 储存或运行偏离规定环境条件	产品变质或质量降低	产品制作过程中损坏，无法使用
	(5) 意外的机械破坏	包装损坏或产品损坏	产品无法使用
	(6) 由不正确的辐射输出所产生的危害	产生超出标准要求的辐射作用于人体	患者长期使用受到辐射，超出可接受剂量，身体受到伤害
与医疗器械使用有关的危害	(7) 不适当的操作说明	义齿制作中未按照规定的工艺流程和要求，制成的义齿存在质量问题	产品制作过程中损坏，无法使用
	(8) 由不熟练/未经培训的人员使用	医生取样不准确；牙模采集后的变形，制成的义齿与患者不匹配	患者口腔黏膜、牙龈受刺激破溃充血等牙龈刺激、出现红肿
	(9) 对副作用的警告不充分	患者在使用过程中的意外情况：如突然咬到硬物（砂子、铁屑等）	患者义齿的使用寿命降低或崩瓷

（八）产品的主要技术指标

本章给出氧化锆瓷块产品需要考虑的基本技术性能指标，企业可参考相应的标准，根据企业自身产品的技术特点和用途制定相应的性能指标。如国家标准中有不适用条款，企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1. 企业针对手动系统和声称兼容的自动加工系统推出的不同形状的氧化锆瓷块都应有尺寸和误差要求。

2. 氧化锆瓷块表面应无斑点裂纹及可见异物。

3. 氧化锆瓷块密度应在标示值的±0.05g/cm^3内。

4. 氧化锆瓷块烧结密度应不小于6.0 g/cm^3。

5. 按YY0716-2009中规定的三点弯曲试验（或双轴弯曲试验）测试，经说明书规定的程序烧结后的样块，挠曲强度应不小于800MPa（或根据不同用途参照ISO 6872标准表1中关于挠曲强度的要求）。

6. 按YY0716-2009中规定的II型陶瓷的试验方法进行试验，经说明书规定的程序烧结后的样块，化学溶解性应小于100μg/cm^2。

7. 氧化锆瓷块的生物相容性应按照标准YY/T 0268的规定选择试验项目，一般要求评价产品的细胞毒性、口腔粘膜刺激性、迟发型超敏反应、亚慢性（亚急性）全身毒性及遗传毒性。

8. 按YY0716-2009中规定的方法进行试验时，氧化锆瓷块中铀-238的活性浓度不应大于1.0Bq.g-1。

9. 按ISO13356-2008中4.2规定的原子吸收光谱分析等方法进行试验时，氧化锆瓷块的成分应符合企业声称的产品成分。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

出厂检验项目至少应包括上述主要技术指标中的1-6项。

型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，按相应的标准要求进行，所有适用条款应全部合格。

（十）产品的临床要求

氧化锆瓷块产品属于制作全瓷义齿的材料，全瓷义齿属于定制式固定义齿中的一种，依据《关于印发豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）的通知》（国食药监械[2011]475号）文件，定制式固定义齿可以豁免提交临床试验资料，因此本产品也可豁免临床试验。但应同时提交申报产品与已上市同类产品的对比说明。对比说明应当包括工作原理、产品材质、结构组成、主要技术指标、预期用途等内容。

（十一）产品的不良事件历史记录

暂未发现不良事件。

（十二）产品说明书、标签和包装标志

产品说明书、标签和包装标志的编写要求应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》、《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》和相关标准的要求。

1．使用说明书

（1）产品名称、型号、规格；

（2）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式及售后服务单位；

（3）生产企业许可证编号、注册证编号、产品标准编号；

（4）产品的主要结构、适用范围；

（5）性能参数；主要成分、物理性能、化学性能、生物性能等

（6）产品使用说明：应包括制作全瓷义齿的程序和烧结温

度等重要信息；

（7）内容物的最小净重（单位为克），净体积（单位为立方厘米），以及独立瓷块的数量；

（8）产品运输和贮存限制条件、有效期限；

（9）注意事项：避免与硬物发生碰撞，搬运中避免剧烈挤压、受力和震动；未经烧结成瓷不可直接用于人体义齿或口腔修复；本产品需由专业技工制作，由专业医生装镶、调整和佩戴；

（10）产品标准中规定的应当在说明书中标明的其他内容。

2．标签和包装标识

（1）每个容器或随容器附带的标签都应清楚地标明如下信息：

-产品名称。

-生产厂的名称（或经销商的名称）。

-产品的商品名。

-内容物的最小净重，单位为克；净体积，单位为立方厘米。独立单位的数量，比如预成的瓷片或瓷块。

-对于潜在健康危害应有基本的警示，如吸入瓷粉尘引起的危害。

-生产批号或生产厂记录陶瓷批次所用的字母数字组合。

（2）下列信息应清楚标记在氧化锆瓷块上：

-生产批号或生产厂记录陶瓷批次所用的字母数字组合；

-产品的商品名；

-可供齿科加工设备识别的条形码或射频编码（若适用）。

（十三）注册单元划分的原则和实例

氧化锆瓷块注册单元划分按照医疗器械注册管理办法第二十七条要求，“医疗器械产品的注册单元原则上以技术结构、性

依据中国器审中心网站公开文本整理

能指标和预期用途为划分依据”实施，应从以下三个方面来考虑。

1.成分：氧化锆瓷块的主要成分不同应划分为不同的注册单元。

2.工艺：氧化锆瓷块成型工艺及流程不同应划为不同的注册单元。

3.性能：氧化锆瓷块的主要性能不同应划为不同的注册单元。

例1：“注浆成型”工艺和“等静压成型”、“干压成型”工艺生产的氧化锆瓷块划为不同的注册单元。

例2：因成分不同，导致挠曲强度和密度烧结等性能不同的瓷块应划为不同的注册单元。

例3：不同形状或者尺寸的氧化锆瓷块可划为同一注册单元。

(十四)同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

1.同一注册单元中的典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品，其结构最复杂、风险最高。

2. 氧化锆瓷块的典型产品应选择能够覆盖注册单元内全部产品工艺的产品，所选瓷块型号最少应可做4颗牙的连桥。

三、审查关注点

（一）产品的原材料和工艺是影响氧化锆瓷块质量的主要因素，因此应重点审查原材料的组成，氧化锆的含量是否符合标准规定等，同时评价其生产工艺是否成熟可控。

（二）产品的安全有效性主要取决于其技术性能是否达到了要求，因此应重点审查产品标准是否规定了合理的要求，尤其是表面质量、密度、挠曲强度、生物相容性。

（三）产品的风险主要取决于其预期用途，氧化锆瓷块用

于制作全瓷义齿和植入性医疗器械的风险不同，如植入物的氧化锆材料应执行更严格 ISO13356 标准，因此应审查其预期用途是否为制作全瓷义齿。

（四）产品的风险还取决于说明书中告知用户的信息是否充分，因此应重点审查说明书的内容，如用氧化锆瓷块制作全瓷义齿的程序和烧结温度及注意事项等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

全瓷义齿用氧化锆瓷块产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类全瓷义齿用氧化锆瓷块产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（局令第 16 号）

（三）《医疗器械临床试验规定》（局令第 5 号）

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标志管理规定》（局令第 10 号）

（五）《医疗器械标准管理办法》（局令第 31 号）

（六）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械[2005]73 号）

（七）国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）全瓷义齿用氧化锆瓷块除本指导原则所述预期用途

外，也可以制作活动修复体的连接桥等，但在临床上应用非常少，不能代表氧化锆瓷块的典型用途，故未列入。彩色氧化锆瓷块由于目前国内尚未注册该类产品，故在编写时未列入，但国外存在该类产品，如3M公司，拟待我国注册该类产品后修订此指导原则。

（二）产品的主要技术指标主要依据行业标准YY0716-2009《牙科陶瓷》，也重点参考了ISO 6872-2008和ISO 13356-2008两份国际标准，增加了氧化锆瓷块成分要求，因为该要求对产品安全、有效性有较大影响。其他要求如内部质量主要针对外科植入器械用氧化锆材料，故未作此要求。另外，氧化锆瓷块使用前要进行烧结，因此放尺率（或收缩率）也是衡量产品质量的一项指标，本指导原则编写是增加了瓷块密度的要求，因为放尺率或收缩率可以通过瓷块密度和烧结后密度计算得到。计算公式如下，供审评人员参考。

$$\text{放尺率} = \sqrt[3]{\frac{\rho_{\text{烧结后}}}{\rho_{\text{瓷块}}}}$$

$$\text{收缩率} = \frac{\text{放尺率} - 1}{\text{放尺率}} \times 100\%$$

（三）产品的预期用途综合了已批准上市产品的核准范围及专家的意见。按照管理类别，该产品不用于制作植入性器械，如桩核、种植义齿。

（四）氧化锆瓷块是定制式全瓷义齿的原材料，不是最终产品，一般要经过设计、烧结等加工工艺才能用于临床。并且全瓷义齿是定制式产品，一般难以进行对照或单目标值试验设计，即通过临床试验来进行安全有效验证是困难的。另外，产品行业

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准中的挠曲强度、化学溶解性等性能都是对烧结后的瓷块即全瓷义齿内冠进行检验，依此验证瓷块产品的安全有效。故建议审评氧化锆瓷块的临床要求时，可以考虑评价产品制作全瓷义齿的设计确认技术资料，如在义齿制作机构开展的设计确认，来代替临床试验资料。

（五）产品的不良事件历史记录主要从辽宁省药品不良反应监测中心数据库中查找，未发现上报的不良事件。调研中了解到临床使用上偶见因瓷块内部质量不好，导致加工时断裂或无法满足要求，不会用于患者。

四、其他产品

采用氧化锆瓷块制作的定制式全瓷义齿可参照国家局发布的《定制式义齿产品注册技术审查指导原则》。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由辽宁省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员和行政审批人员、国家食品药品监督管理局沈阳医疗器械质量监督检验中心人员组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

麻醉机和呼吸机用呼吸管路产品
注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范麻醉机和呼吸机用呼吸管路的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品的结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作的基本要求和尺度，对产品安全性、有效性做出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则的适用范围为《医疗器械分类目录》中第二类麻醉机和呼吸机用呼吸管路产品，类代号为6866。

二、技术审评要点

（一）产品名称的要求

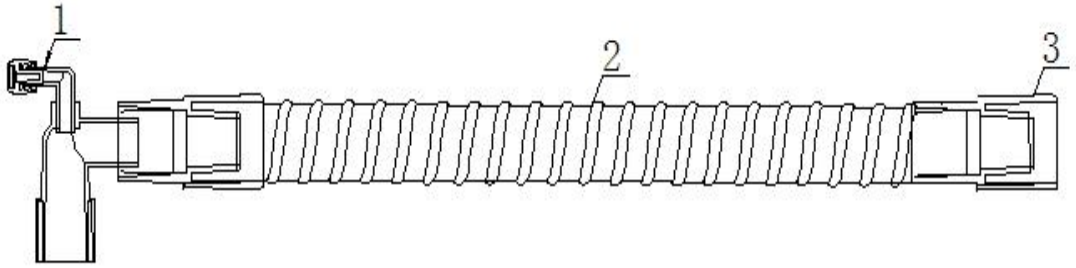
麻醉机和呼吸机用呼吸管路产品的命名应按《医疗器械分类目录》、国家标准、行业标准上的通用名称，或以产品结构和适用范围为依据命名。产品名称中也可带有表示材质的描述性词语，如“PVC” 等。若为“一次性使用”，名称前应带有“一次性”字样。

（二）产品的结构和组成

依据中国器审中心网站公开文本整理

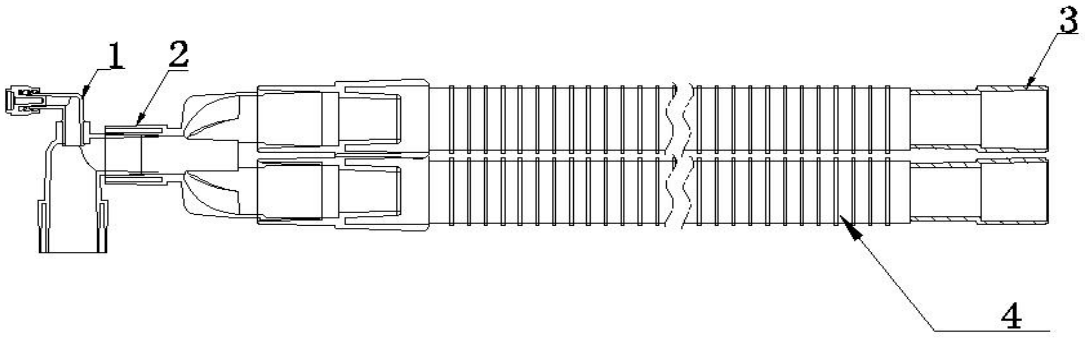
根据 YY 0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》中所叙述的结构可以分为单管路型（见图 1）、双管路型（见图 2）。根据临床需要呼吸管路结构和材质会有所不同，例如常见的还有双管路加强筋型（见图 3）、双管路可伸缩型（见图 4）、双管路加强筋积水杯型（见图 5）、双管路可伸缩积水杯型（见图 6）等。

结构示意图如下：



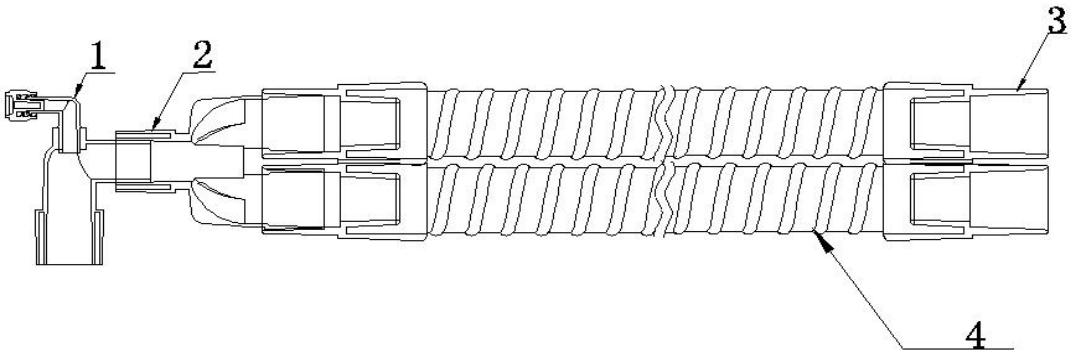
1- 转换接头；2-管路； 3-机器端接头；

图 1　单管路型



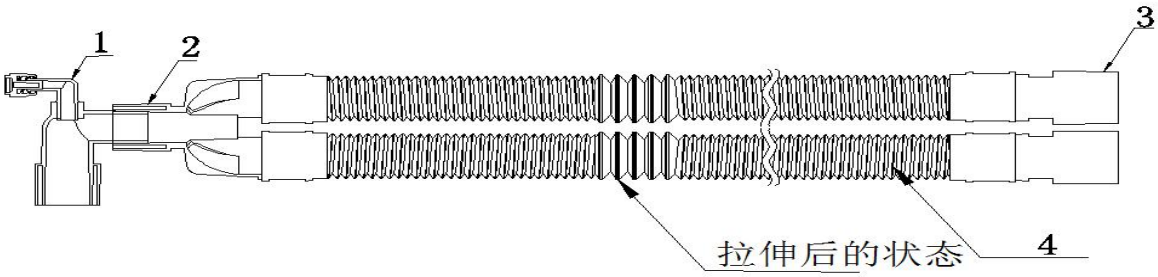
1-转换接头；2-Y 形件；3-机器端接头；4-管路

图 2　双管路型



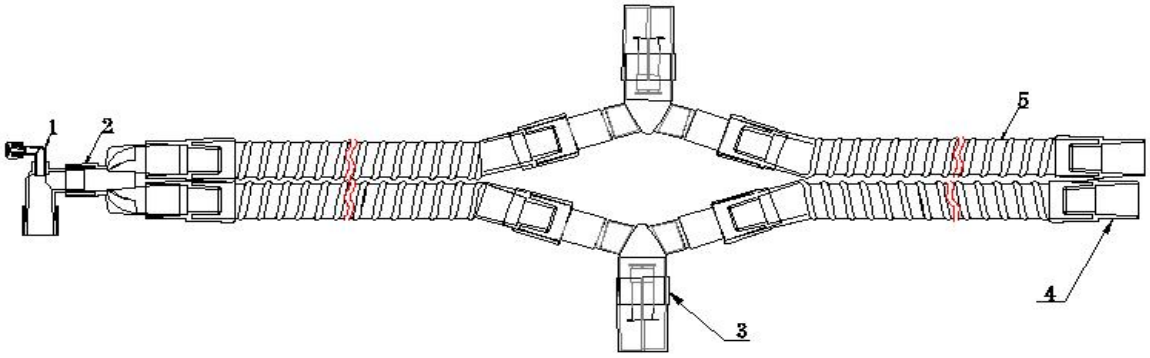
1-转换接头；2-Y 形件；3-机器端接头； 4-加强筋管路

图 3　双管路加强筋型



1-转换接头；2-Y 形件；3-机器端接头；4-可伸缩管路

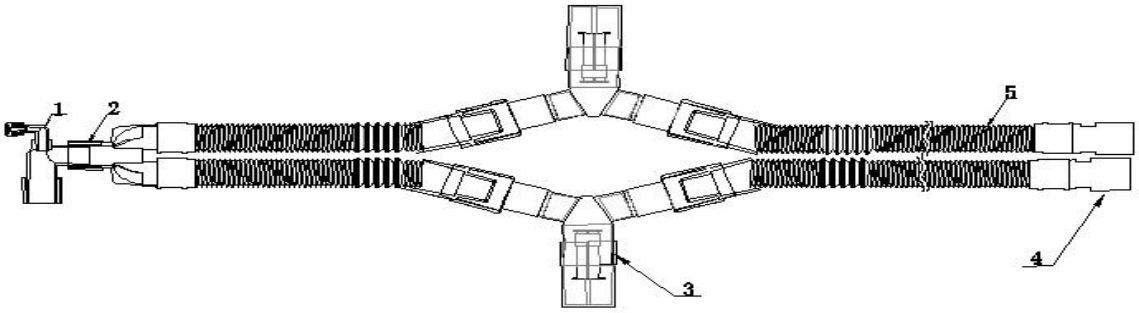
图 4　双管路可伸缩型



1-转换接头；2-Y 形件；3-积水杯；4-机器端接头；5-加强筋管路

图 5 双管路加强筋积水杯型

依据中国器审中心网站公开文本整理



1-转换接头；2-Y形件；3-积水杯；4-机器端接头；5-可伸缩管路

图 6　双管路可伸缩积水杯型

以上所示均为常见呼吸管路的结构示意图，还可能有其他不同结构形式的呼吸管路。

（三）产品的工作原理

1. 单管路型

单管路是为麻醉机或呼吸机与面罩之间建立一个单向气体通道。用于将麻醉机或呼吸机输出的气体通过呼吸阀输送到面罩中，供病人吸入，病人呼出的气体经面罩排出体外。

2. 双管路型

双管路是用于麻醉机或呼吸机与病人之间建立一个呼吸连接通道。其中一根管路是将麻醉机或呼吸机输出的气体输送给病人，另一根管路是将病人呼出的气体通过麻醉机或呼吸机排出体外。

含有积水杯的管路，积水杯是用于处理管路内的结露，并保持管路正常通气，降低液体再通过管路进入呼吸机内部或病人呼吸道的风险。

（四）产品的作用机理(略)

（五）产品适用的相关标准

表 1　相关产品标准

标准编号	标准名称
GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB/T 1962.1-2001	注射器、注射针及其他医疗器械用 6%（鲁尔）圆锥接头 第 1 部分：通用要求
GB/T 1962.2-2001	注射器、注射针及其他医疗器械用 6%（鲁尔）圆锥接头 第 2 部分：锁定接头
GB/T 2828.1-2003	计数抽样检验程序 第 1 部分：按接受质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划
GB/T 2829-2002	周期检验计数抽样程序及表(适用于对过程稳定性的检验)
GB/T 1031-2009	产品几何技术规范（GPS）表面结构 轮廓法 表面粗糙度参数及其数值
GB/T 9706.1-2007	医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求
GB/T 14233.1-2008	医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：化学分析方法
GB/T 14233.2-2005	医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物学试验方法
GB/T 16886.1-2001	医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验
YY/T 0313-1998	医用高分子制品包装、标志、运输和贮存
YY 0461-2003	麻醉机和呼吸机用呼吸管路
YY 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
YY 1040.1-2003	麻醉和呼吸设备 圆锥接头 第 1 部分：锥头与锥套
YY/T 0615.1-2007	标示“无菌”医疗器械的要求 第 1 部分：最终灭菌医疗器械的要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

上述标准包括了注册产品标准中涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时对与产品相关的国家标准、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确进行审查。可以通过对注册产品标准的“规范性引用文件”一章中是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。其次对引用标准的采纳情况进行审查。所引用标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性引用文件”和“标准编制说明”中编写标准所引用或参照相关标准和资料的区别，通常不宜直接引用的不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在标准编制说明中出现。

如有新版国家标准、行业标准发布实施，应予以执行。

（六）产品的预期用途

麻醉机和呼吸机用呼吸管路用于与麻醉机、呼吸机、潮化器、喷雾器配套使用，为病人建立一个呼吸连接通道。

（七）产品的主要风险

1. 风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的风

险，包括：正常使用条件下、非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于患者的危害、对于操作者的危害、对于环境的危害。

（3）产品每项危害产生的伤害和侵害的定量或定性的风险评估。

（4）风险形成的原因应包括：人为因素（包括不合理的操作）、产品结构危害、原材料危害、综合危害、环境条件。

（5）风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危害、产品质量是否会导致使用中出现不正常结果、操作信息（包括警示性语言、注意事项及使用方法的准确性）。

2.安全风险分析报告要求

麻醉机和呼吸机用呼吸管路产品的风险管理报告应符合YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）产品定性定量分析是否准确（依据YY/T 0316-2008中附录C）；

（2）危害分析是否全面（依据YY/T 0316-2008 中附录E）；

（3）风险可接收准则。

（4）产品风险评估。降低风险的措施实施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

根据YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》中附录E对“麻醉机和呼吸机用呼吸管路”已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取控制措施，确保风险降到可接受的程度。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.主要危害的列举

依据YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》中附录E提示列举了《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》的危害,供审评人员参考。

表2 产品主要危害

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
生物学危害	生物污染	1.环境控制不好 2.操作不严格 3.破损 4.时操作不规范	产品带菌，引起患者气道或肺部感染
	生物不相容性	硅橡胶硫化剂分解不完全	产生毒性或刺激对人体造成致癌作用，特别是造成内分泌的紊乱
	不正确的配方（化学成分）	1.按照工艺要求配料 2.材料选用不当	1.可能引起管内壁微粒物质残留量过大，造成毒性危害 2.成与所接触物质的不相容性（抗变形、低吸附、低透过） 3、对内涂层的管路可能产生微粒污染
	再感染和/或交叉感染	1.使用不当 2.标识不清	引起交叉感染
环境危害 环境危害	贮存或运行偏离规定的环境条件	贮运条件（如温度、湿度）不符合要求。	产品非正常老化 无菌有效期缩短
	意外的机械破坏	贮运、使用过程中发生意外的机械性破坏	产品使用性能无法得到保证

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
	由于废物和（或）医疗器械处置的污染	使用后的产品没有按照要求集中销毁	造成环境污染
与医疗器械使用有关的危害	不适当的标志	1.标志不清晰、错误 2.没有按照要求进行标志	错误使用 贮存错误 产品辨别错误
	不适当的操作说明，如： (1)和医疗器械一起使用的附件不适当 (2)预先检查不适当 (3)操作说明书叙述不适当 (4)服务和维修规范不适当	操作失误,检查不严谨，医疗器械自身存在的问题	无法保证使用安全性
	1.由熟练/未经培训的人员使用 2.吸管路临床使用易出现的问题	1.吸回路操作不规范、不熟练、操作失误 2.吸管路与机器连接不牢，或选择长度不适当的呼吸管路	1.作不规范可能导致麻醉或供氧失败，再者造成管体出现死折等问题 2.吸管路脱落或打折造成通气困难，导致使用目的失败
	产品材料和工艺	配方不符合要求、未按工艺操作	呼吸管路破裂、打折，薄厚不均匀
	不合理的误用	规格型号选用错误	导致无法达到满意的通气效果

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
与医疗器械使用有关的危害	1.对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当 2.对重复性适用的危害	1.造成重复使用 2.使用前未按规定清洗、消毒或灭菌	造成交叉感染
功能性失效、维修和老化引起的危害	对医疗器械寿命终止缺少适当的规定	没有产品标识或标示不清	超出有效期的产品被使用，造成细菌感染或因材料老化而导致产品性能不符合要求
	不适当的包装	没有进行包装确认	造成产品污染，从而导致出现细菌感染
	对重复使用的医疗器械	超出使用寿命，产品老化	功能障碍或丧失

（八）产品的主要技术指标

本条款是根据YY 0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》中的技术指标要求，并结合产品的实际结构组成提出的，以下技术指标若有不适用的，应该在注册标准编制说明中说明理由。

1.产品型号、规格、尺寸

应由企业根据实际产品在注册产品标准中具体编写。对长度测量单位、标记、允差等应符合YY 0461-2003 中4.4、4.8的要求。

2.气流阻力

企业在注册产品标准中应明确标示额定流量，在标示额定流量条件下气流阻力与弯曲气流阻力增加量应符合YY

0461-2003 中 4.5、4.8 的要求。

3.连接方式

呼吸管路的平滑端、转换接头、装配端、连有一个 Y 形件的呼吸管路等的连接方式,应符合 YY 0461-2003 中 4.6 的要求。

4.泄漏

各种型号呼吸管路的泄漏速率，允差均应符合 YY 0461-2003 中 4.7 要求。

5.顺应性

顺应性要求应符合 YY 0461-2003 中 4.9 要求。

6.静电预防

抗静电呼吸管路与其连接一体的组件应符合 GB9706.1-2007 中 39.3 b）规定的静电预防要求。

7.若是重复性使用的呼吸管路应在注册标准中规定以下信息：

a）重复使用的最大次数和时间，并在其推荐的寿命中应符合注册标准中的要求；

b）要推荐常用的清洗、消毒和灭菌方法。

8.若是一次性使用的呼吸管路应无菌供应、并规定无菌有效期。若是采用环氧乙烷灭菌，还应规定环氧乙烷残留量指标。

9.根据产品结构组成，注册标准中还应制定各组件的性能要求。

10. 呼吸管路所用的材料应符合 GB/T 16886.1 规定的生物学安全试验要求。

（九）产品的检验要求

产品的检验包括出厂检验和型式检验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

一次性使用麻醉机和呼吸机用呼吸管路的出厂检验至少包括环氧乙烷残留量（若采用环氧乙烷灭菌）、无菌的检验，并应以产品的灭菌批为单位进行检验。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。产品注册申请时提供的型式检验报告，应由具备合法资质的检验机构出具。型式检验时，若标准中无特殊规定，则应按相应执行标准要求进行全性能检验，应全部合格。

（十）产品的临床要求

该产品可豁免临床。

（十一）产品的不良事件历史记录

暂未见不良事件相关报道。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装标识的编写要求应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》和 YY 0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》、YY 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》和 YY/T 0313-1998《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》等相关标准的要求。同时审评人员还应该注意以下内容：

1.产品的主要结构和技术性能指标应与该产品注册标准上的要求一致。

2.适用范围应由审评专家结合提供的审评资料界定。

3.若是一次性使用的呼吸管路要明示“包装破损禁止使用”、“用后销毁”等内容。

4.若是“无菌”供应的呼吸管路要明示灭菌方式、灭菌日期、无菌失效年月。

5.重复性使用的呼吸管路要提供清洗、消毒或灭菌的推荐方式、重复使用的最大次数和时间。

6.贮存方式及贮存所需要的条件应明确指出。

（十三）产品注册单元划分的原则和实例

《医疗器械注册管理办法》第二十七条规定：医疗器械产品的注册单元原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。

例如：单管路型、双管路型、双管路加强筋型、双管路可伸缩型、双管路加强筋积水杯型、双管路可伸缩积水杯型等基本性能指标和预期用途都基本一样，可以作为一个注册单元。

（十四）同一注册单元中典型产品的确定原则

1.同一注册单元的典型产品是指在同一注册单元产品中功能最全、结构最复杂，其安全性和有效性能够代表本注册单元中所有产品的产品。

2.典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

例如：双管路加强筋积水杯型呼吸管路的技术结构、性能指标基本能涵盖其他型号的呼吸管路，它的安全性、有效性等能够代表其他型式的呼吸管路。所以双管路加强筋积水杯型呼吸管路能够作为同一注册单元中的典型产品。

三、审查关注点

1.产品注册标准编写的规范性，引用标准的适用性、准确性，主要性能是否符合YY 0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》及有关标准的要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.产品技术报告应按国家食品药品监督管理局对境内第二类医疗器械注册审批的要求编写。应关注企业产品的挤出、粘接、组装、初包装等在相应净化条件下进行生产加工，必要时可要求提交《净化车间洁净度检测报告》。

3.安全风险分析报告要审查产品的主要风险是否已经列举，控制措施是否有效，风险是否降到可接受的程度。

4.产品性能自检报告、型式检验报告的完整性，应检项目不得缺项。

5.产品预期用途应和医疗器械注册申请表、技术报告、安全风险分析报告、产品使用说明书等方面叙述一致。

6.应审查产品使用说明书是否符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求。

麻醉机和呼吸机用呼吸管路产品注册技术审查指导原则编写说明

一、编写的目的

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范麻醉机和呼吸机用呼吸管路产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品结构、主要性能、预期用途等各个方面有基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则的编写依据

（一）《医疗器械监督管理条例》；

（二）《医疗器械注册管理办法》(局令第 16 号)；

（三）《医疗器械标准管理办法》(局令第 31 号)；

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(局令第 10 号)；

（五） 关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范(试行)》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范(试行)》的通知(国食药监械〔2005〕73 号)；

（六）关于印发《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）》的通知（国食药监械〔2011〕475 号）；

（七）国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件；

（八）相关现行的国家标准和行业标准。

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）产品的主要技术指标制定主要参考行业标准YY0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》。

（二）产品的预期用途是根据YY0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》提出的。结合临床专家意见，预期用途为麻醉机和呼吸机用呼吸管路与麻醉机、呼吸机、潮化器、喷雾器配套使用，为病人建立一个呼吸连接通道。

（三）根据YY0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》中所叙述的结构可以分为单管路型和双管路型；根据临床需要呼吸管路结构和材质会有所不同，例如常见的还有双管路加强筋型、双管路可伸缩型、双管路加强筋积水杯型、双管路可伸缩积水杯型等。双管路加强筋型管体柔韧性比较好，不易打折、气流阻力较小。双管路可伸缩型是可随意的调节麻醉机或呼吸机与病人之间的距离，减少呼吸管路缠绕带来的麻烦。双管路含积水杯型中的积水杯是用于处理管路内的结露，并保持管路正常通气，降低液体再通过管路进入呼吸机内部或病人呼吸道的风险。

四、指导原则编写人员

本指导原则的编写人员由河南省医疗器械行政管理人员、注册技术审评人员、医疗器械检验人员、临床专家及相关企业技术人员共同组成。以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

附件 8：

手术动力设备产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范第二类手术动力设备产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品的原理、结构、性能、预期用途等内容，掌握技术审评工作的基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新发展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需要密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中第二类矫形外科（骨科）手术器械产品中涉及的矫形（骨科）外科用有源器械。该产品管理类代号为 6810-7。

本指导原则适用于由网电源、电池或特定电源为手术刀具（如钻、铣、锯、磨、刨……）提供所需机械动力，在外科或骨科手术中对生物体骨组织的切除处理(如:钻孔、铣削、锯切、磨削……)以及在外科、骨科或耳鼻喉科、整容手术中对生物体骨组织和软组织的刨削处理的非治疗类手术动力设备。

本指导原则不适用于：配备气动装置的骨动力手机设备和牙科的同类设备。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

产品命名可采用《医疗器械分类目录》中的名称，命名结构为：

依据中国器审中心网站公开文本整理

电动/电池式+刀具对象+刀具名称。例如：电动胸骨锯、电动骨钻、电动石膏剪、电动石膏锯、电池式自停颅骨钻。带有多种刀具的设备建议直接采用行业标准 YY/T 0752-2009 中的通用名称：电动骨组织手术设备。

在实际应用中常采用的产品名称有：手术动力装置、手术动力设备、手术动力系统、电动动力系统、充电式电动骨科手术设备、电池动力系统、骨动力系统等。

（二）产品的结构和组成

1．产品的结构和组成

（1）电网供电的手术动力设备

结构 A：由控制单元、软轴动力传输单元、输出机械力驱动的手机、刀具、附属附件（部件）等组成。

结构 B：由控制单元、电缆、输出机械力驱动的手机、刀具、附属附件（部件）等组成。

由于以上两种结构的差异性，其性能和适用性各有不同，根据临床的不同功能要求，设备可以单独采用结构 A 或结构 B，也可以采用结构 A 和结构 B 的组合。

（2）电池供电手术动力设备

由电池供电，由手机、刀具、电池和（或）电池充电器等组成，提供锯类、钻类、磨（锉）类、刀类等骨组织手术刀具所需机械动力实施骨组织手术的医疗器械。

2．组成单元结构/功能描述

（1）控制单元

为手机提供机械动力能和/或电能，并对其输出实施实时监控的单元，由控制面板和/或脚踏开关对控制单元进行功能选择和切换控制。

（2）动力/电力传输单元

主要分为软轴和电缆。软轴用于在主机与手机之间传递机械动力

能，电缆用于在主机与手机之间实现电气连接。

产品可以采取其中一种结构，也可以采取两种结构的组合。

（3）手机

由操作者握持并能夹持手术刀具来实现手术目的和/或控制动力参数的部件，例如各种钻类、铣类、磨（锉）类、锯类、刨类等手机。

（4）刀具

夹持在手机上，实施骨组织手术的器械。

（5）附属附件（部件）

各种直接和辅助为手术服务的附属附件（部件），主要包括脚踏开关、清洁/消毒设备、冲洗冷却单元等附属附件（部件）。

3．产品的种类划分

（1）按供电方式划分：网电源供电、电池供电、特定电源供电。

（2）按结构形式划分：可携带式设备、移动式设备。

（3）按预期用途划分：骨组织、软组织。

在注册登记表、注册产品标准及说明书中应根据产品具体情况明确本注册单元内各型号/规格产品的结构和组成。

4．实例

图 1 手术动力设备整机产品实例

依据中国器审中心网站公开文本整理

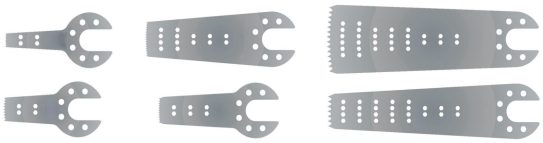
微电机

磨钻手柄

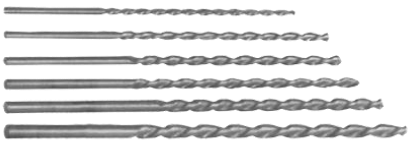
软　轴

颅骨铣手机

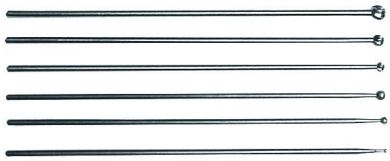
颅骨钻头



摆　锯



骨钻头



磨钻头

图 2 手术动力设备附件实例

（三）产品工作原理

根据供电方式的不同，有以下三种工作原理：

1．网电源供电，由控制单元控制电机，将电机输出的机械能通过软轴传递给机械力驱动的手机，驱动刀具实施手术。

网电源 → 控制单元 → 电机 → 软轴 → 机械力驱动的手机 → 刀具

2．网电源供电，由控制单元控制，将电能和信号通过电缆传递给电力驱动的手机，驱动刀具实施手术。

网电源

3．电池供电，由手机内的控制单元直接控制电机输出机械力驱动刀具实施手术。

（四）产品作用机理

因该产品为非治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品的作用机理。

（五）产品适用的相关标准

目前与手术动力设备产品相关的常用标准列举如下：

表 1　相关产品标准

GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB/T 230.1-2009	金属材料 洛氏硬度试验 第 1 部分：试验方法（A、B、C、D、E、F、G、H、K、N、T 标尺）
GB/T 1220-2007	不锈钢棒
GB/T 4340.1-2009	金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分：试验方法
GB/T 9217.1-2005	硬质合金旋转锉 第 1 部分 通用技术条件
GB 9706.1-2007	医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求
GB/T 14710-2009	医用电器环境要求及试验方法
GB/T 16886.1-2011	医疗器械生物学评价　第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验
GB/T 16886.3-2008	医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验
GB/T 16886.5-2003	医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验
GB/T 16886.7-2001	医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量（若适用）
GB/T 16886.10-2005	医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏

依据中国器审中心网站公开文本整理

	反应试验
GB/T 16886.11-1997	医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验
YY/T 0149-2006	不锈钢医用器械 耐腐蚀性能试验方法
YY 0174-2005	手术刀片
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（若适用）
YY 0505-2005	医用电气设备 第 1-2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验
YY/T 0708-2009	医用电气设备 第 1-4 部分：安全通用要求 并列标准：可编程医用电气系统（若适用）
YY 0709-2009	医用电气设备 第 1-8 部分：安全通用要求 并列标准：通用要求，医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南（若适用）
YY/T 0752-2009	电动骨组织手术设备 （注：该标准不适用于气动骨组织手术设备、电池供电的骨组织手术设备和牙科的同类设备）
YY/T 1052-2004	手术器械标志（若适用）
YY 1137-2005	骨锯通用技术条件
YY 91057-1999	医用脚踏开关通用技术条件（若适用）
JB/T 7991.4-2001	电镀超硬磨料制品 磨头

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的部件标准和方法标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是通过对注册产品标准中“规范性引用文

件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜、准确来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。其次是对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中适用的条款要求是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，文字比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性引用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文献形式在编制说明中出现。

若有新版的强制性国家标准和行业标准发布实施，产品的性能和安全指标要求应执行最新版本国家标准、行业标准的要求。

（六）产品的预期用途

该产品适用于外科或骨科手术中对生物体骨组织的切除处理(如:钻孔、铣削、锯切、磨削……)以及在外科、骨科、耳鼻喉科和整容手术中对生物体骨组织和软组织的刨削处理。

（七）产品的主要风险

产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，判断与产品有关的危害，估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。

主要的审查要点包括：

1．与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316-2008 的附录 C；

2.危害、可预见的事件序列和危害处境判断,可参考 YY/T 0316-2008 的附录 E、I；

3．风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受性评价及生产和生产后监视的相关方法，可参考 YY/T 0316-2008 的附录 F、G、J。

表 2 产品主要初始危害因素

依据中国器审中心网站公开文本整理

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	设计参数的不恰当规范：可触及金属部分、外壳、应用部分等与带电部分隔离/保护不够，电介质强度不够，导致对电击危险防护不够，可能对使用者或患者造成电击危害；设备插头剩余电压过高；刀具工作时间过长，人体接触的刀具温度过高，手机散热不良或失效，冷却装置冷却功能失效，可能引起烫伤；刀具、手机和主机间连接不牢固；便携式提拎装置不牢固，带脚轮设备锁定不良，移动式设备易翻倒，设备支撑件强度不足，设备面、角、边粗糙，对飞溅物防护不够，都可能对使用者或患者造成机械损伤；进液防护能力不足，造成电气危害；运动零件防脱、防裂功能失效，机械伤害自停防护功能缺失或防护功能失效，造成机械危害；脚踏开关易产生误动作；手术动力设备停电后又恢复时可能造成危险；控制器件固定不紧固造成调节失误；工作时噪声过大干扰医护人员的正常工作；电磁兼容性不符合要求，导致设备自身不能正常工作或干扰其他设备的正常工作；等等。 运行参数不恰当规范：转速、频率、力矩等运行不稳定或与设定值不一致；等等。 性能要求不恰当规范：性能参数与实际适用情况不匹配，导致机械损伤；等等。 与人体直接接触部件材料的生物安全性问题。 服务中的要求不恰当规范：使用说明书未对设备、刀具、电池（若适用）的维护、保养方式、方法、频次进行说明，导致设备、刀具、电池（若适用）不能正常使用；等等。 寿命的结束：设备/附件的使用寿命和贮藏寿命导致设备/附件超期非正常使用而致使稳定性等性能指标降低，安全性能出现隐患；等等。
制造过程	制造过程更改的控制不充分：控制程序修改未经验证，导致设备

	性能参数指标不符合标准要求；等等。 制造过程的控制不充分：生产过程关键工序控制点未进行监测，导致部件或整机不合格；等等 供方的控制不充分：外购、外协件供方选择不当，外购、外协件未进行有效进货检验，导致不合格外购、外协件投入生产；等等。
运输和贮藏	不恰当的包装：产品防护不当导致设备运输过程中损坏；等等。 不适当的环境条件：在超出设备规定的贮藏环境（温度、湿度、大气压力）贮藏设备，导致设备不能正常工作；等等。
环境因素	物理学的（如热、压力、时间）：过热/冷环境可能导致设备不能正常工作；等等。 化学的（如腐蚀、降解、污染）：强酸强碱导致设备/刀具损害；非预期使用于有麻醉剂的环境中，可能因为电气连接、设备结构、静电预防不良等引起混合气体爆炸；等等。 电磁场（如对电磁干扰的敏感度）：抗电磁干扰能力差，特定环境设备工作不正常；等等。 不适当的能量供应：设备的供电电压不稳定，导致设备不能正常工作或损坏；等等。
清洁、消毒和灭菌	未对消毒过程进行确认或确认程序不规范：使用说明书中推荐的对直接或可能接触患者部件，如刀具、手机或相关部件的消毒方法未经确认，不能对相关部件进行有效消毒；等等。 消毒执行不恰当：使用者未按要求对刀具或相关部件进行防护或消毒，导致院内感染；等等。
处置和废弃	没提供信息或提供信息不充分：未在使用说明书中对刀具的处置和废弃方法进行说明，或信息不充分；未对设备的废弃处置进行提示性说明；等等。
材料	生物相容性：与人体接触的刀具或其他部件选择不当可致过敏等

依据中国器审中心网站公开文本整理

	反应；等等。
人为因素	设计缺陷引发可能的使用错误。 易混淆的或缺少使用说明书：如缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少必要的警告说明、缺少电路图和元器件清单、缺少运输和贮存环境条件的限制；设备在故障状态（如自停保护功能、变压器过载、断开保护接地线、设备的元器件出现故障）下运行可产生危险警示不足；使用不适当的刀具；使用前未检查设备工作状态；操作说明过于复杂，不易懂；未说明如何正确维护、保养设备/附件；等等。 器械的状态不明确或不清晰：无刀具的类型显示，输出参数无法分辨；等等。 设置、测量或其它信息的显示不明确或不清晰：设置或测量参数未标示单位；等等。 错误显示结果：公式错误导致测量结果显示错误；等等。 控制与操作不对应，显示信息与实际状态不对应：设备显示工作速度、频率与探头实际工作速度、频率不一致；等等。
人为因素	与已有的器械比较，样式或布局有争议：显示参数与多数设备通用的显示参数布局不相同，可能引起参数设置错误；等等。 由缺乏技术的/未经培训的人员使用：使用者/操作者未经培训或培训不足，不能正确使用和维护、保养设备；等等。 与消耗品/附件/其他医疗器械的不相容性：未按使用说明书规定使用指定类型和型号的刀具，致设备损坏或人员伤亡；等等。
失效模式	由于老化、磨损和重复使用而致功能退化：刀具由于反复消毒、使用磨损等原因刃口老化、破损致患者伤害；等等。

表 3 部分危害、可预见的事件序列、危害处境

和可发生的损害之间的关系

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
电磁能（电磁干扰）	（1）病房内其它设备对手术动力设备电磁干扰导致电气设备非控制启动、运转； （2）手术动力装置干扰其他手术设备的正常工作。	(1)设备活动部件意外运动；设置参数自行改变； (2)其他同时使用的监护或生命维持系统无法正常工作。	（1）患者机械损伤、死亡； （2）间接导致患者死亡。
电能	（1）出厂产品质量控制不严。	(1)应用部分漏电流超过标准要求； （2）绝缘失效。	患者电击损伤、死亡；
机械力伤害	（1）运动部件防脱、防裂功能失效； （2）机械伤害自停防护功能缺失或防护功能失效。	应用部分不受控运动。	患者机械损伤或死亡。
运动部件（底座解锁脚踏开关位置不合理）	（1）意外的踩踏； （2）地板刹车锁定装置解锁。	手术动力设备非预期性移动。	操作者操作失误导致患者损伤、病情加重。
功能的丧失或损坏（手机、刀具）	（1）运动部件长期使用的磨损； （2）制造时不合格。	(1)防脱、防裂功能失效，刀具飞脱或断裂； （2）刃口老化、破损	患者受损、病情加重、死亡。
操作（控制器误操作）	（1）未放置在指定位置； （2）误接触脚踏控制器功能键。	设备活动部分意外运动。	患者受损、病情加重、死亡。

依据中国器审中心网站公开文本整理

不完整的使用说明书（附件安装）	（1）使用说明书未对部件/配件使用作出详细说明； （2）使用说明书未对部件安装作出说明； （3）使用说明书未对部件承载能力作出说明； （4）错误的部件安装说明。	部件安装不正确，松动、不能正确实现预期的功能、运动部件断裂。	器官受损、病情加重、死亡。

表 2、表 3 依据 YY/T 0316-2008 的附录 E 提示性列举了手术动力设备可能存在危害的初始事件和环境，示例性地给出了危害、可预见的事件序列、危害处境和可发生的损害之间的关系，给审查人员予以提示、参考。

由于手术动力设备的原理、功能和结构的差异，本章给出的风险要素及其示例是常见的而不是全部的。上述部分只是风险管理过程的组成部分，不是风险管理的全部。生产企业应按照 YY/T 0316-2008 中规定的过程和方法，在产品整个生命周期内建立、形成文件和保持一个持续的过程，用以判定与医疗器械有关的危害、估计和评价相关的风险、控制这些风险并监视上述控制的有效性，以充分保证产品的安全和有效。

（八）产品的主要技术指标

产品标准的审查是产品主要技术性能指标审查中最重要的环节之一。

手术动力设备产品的主要技术性能指标可以分解为技术性能要求和安全要求两部分。其中有些技术性能要求和安全要求又是相关联的。

本条款列举的基本技术指标为典型手术动力设备和配件的指标，生产企业应参考相应的国家标准、行业标准，并结合临床需求、自身产品的技术特点对各项指标的具体参数作出规定。

1．工作条件

1.1 正常工作环境条件（包括环境温度、相对湿度、大气压力）。

1.2 网电源供电设备的电源电压、频率、电源电压适用范围。

1.3 电池供电设备中充电电池的输出电压和工作电流、带载连续工作时间和充电电流。

2．技术要求

2.1 基本性能要求

2.1.1 设备应具备功能状态的设定、控制、显示和（或）指示，并应可以依据刀具的用途和临床要求设定或调节输出参数。

2.1.2 设定转速或频次与输出转速或频次的误差应在±3%范围内。

2.1.3 空载转速或频次与满载转速或频次的变动率应在5%范围内。

2.1.4 设备应能提供足够的动力，生产企业标称的输出力矩（力）和转速或频次应能满足相应骨组织或软骨组织手术的动力要求。

2.1.5 设备的电缆、软轴、手机、刀具等应用部分应能承受使用说明书规定的消毒灭菌要求。

2.1.6 设备应用部分的不锈钢制品的耐腐蚀性能应符合YY/T 0149-2006中5.4b级的要求。

2.1.7 网电源供电设备空载噪声应不大于75dB（A计权）；高频锯类空载噪声建议参照企业标准要求；电池供电设备空载噪声要求建议参照网电源供电设备要求。

2.1.8 设备应具备保护（机械保护、电击防护）功能（YY/T 0752-2009中4.8.3、4.8.4的要求）。

2.1.9 控制按钮：手机的控制按钮操作灵活可靠。

2.1.10 设备各部件连通接头配合良好，装卸应方便。

2.1.11 各接口及安装连接部位锁紧机构应牢固可靠，锁紧后不得

依据中国器审中心网站公开文本整理

松动，正常工作时不得脱落。

2.2 手机性能要求

2.2.1 手机夹头的硬度应不小于HRC45。

2.2.2 手机对手术刀具的装夹力应符合以下要求：

2.2.2.1 轴向施加不小于30 N的拉力应不滑脱；

2.2.2.2 承受1.5倍的标称力矩应不打滑。

2.2.3 装卸刀具无须借助附件工具进行（带钥匙三爪钻夹头接口除外）。

2.2.4 径向圆跳动应不大于0.1 mm。

2.2.5 轴向移动应不大于0.5 mm。

2.2.6 在标称输出转速或频次下空载连续运转5 min（网电源供电的设备）或15 秒（电池供电的设备），表面温度应不大于50 ℃。

2.2.7 表面粗糙度Ra≤1.6 μm(不含喷砂、塑胶、亚光、磨砂等特殊处理的表面)，不得有锋梭、毛刺、尖角。

2.3 软轴性能要求（若适用）

2.3.1 弯曲半径小于或等于120 mm时能够正常工作。

2.3.2 长度不小于1800 mm。

2.3.3 软轴与主机，软轴与手机之间的装卸应无需借助附件工具，轴向施加不小于30 N的拉力不滑脱。

2.4 电缆性能要求（若适用）

2.4.1 长度不小于3 m。

2.4.2 与手机和主机的连接应可靠，轴向施加不小于20 N的拉力应不滑脱。

2.5 脚踏控制器要求（若适用）

2.5.1 应符合YY 91057-1999中手术室用密封型脚踏开关的技术要求。

2.5.2 与主机连接的脚踏电缆长度应不小于3 m。

2.5.3 脚踏电缆与主机连接应方便可靠，轴向施加不小于20 N的拉力应不滑脱。

2.6 刀具技术要求

2.6.1 硬度：不锈钢材硬度不小于650 HV10，其他材料硬度不小于750 HV10。

2.6.2 表面粗糙度Ra≤0.4 μm,刃口部位粗糙度Ra≤0.8 μm。

2.6.3 外观：刀具应平整，不应有锈迹、锋梭、毛刺和明显麻点；刃口应无缺口、白口、卷口、裂纹等现象。

2.6.4 刀具标识应符合YY/T 1052-2004中的规定。

2.6.5 其他要求

2.6.5.1 切削刃磨类刀具

切削刃磨类刀具的切削刃口应做成右螺旋槽和右切削、刃口沟槽应制成等前角和等螺旋角、基体芯杆圆跳动偏差不大于0.01 mm，切削刃头部直径尺寸公差不大于0.2 mm。

2.6.5.2 金钢砂磨类刀具

应符合JB/T 7991.4-2001中第4章规定的技术要求。

2.6.5.3 锯类刀具

应符合YY 1137-2005中骨锯通用技术条件的要求。

2.7 刀具识别

设备配有多种类刀具时，手机应对刀具种类具有识别功能或在说明书中对刀具的安装、使用方法和工作参数设定进行详细说明。

3．环境试验

环境试验应按 GB/T 14710-2009 的规定明确所属气候环境试验组别和机械环境试验组别，并建议在注册产品标准中按 GB/T 14710-2009 中表 A.1 的形式列出设备环境试验时的具体要求。

4．安全要求

4.1 设备和电池充电器的安全要求应符合 GB 9706.1-2007 标准规

依据中国器审中心网站公开文本整理

定。

4.2 设备的其他安全要求应符合 YY/T 0752-2009 标准中对电击和对机械危险的防护要求的附加规定。

4.3 应有充电电池带载连续工作时间的要求。

5．电磁兼容

应符合 YY 0505-2005 中规定的要求。

6．生物学评价

手术动力设备刀具直接与人体组织接触，应选用符合 GB/T 16886.1 的材料，或按 GB/T 16886.1 进行全面生物学评价，并提交生物学评价报告证明其安全性。

对于可能接触人体组织的设备外壳部件或附属部件，应根据临床使用的情况按 GB/T 16886.1 对其材料进行全面生物学评价，并提交生物学评价报告证明其安全性。

7．说明书的特殊要求

7.1 生产企业应声明设备所配置手机输出的参数：

7.1.1 圆周运动（转动）：力矩（N·cm）、转速（r/min）或频次；

7.1.2 往复运动：力（N）、频次、工作行程。

7.2 生产企业应声明设备的适用范围。

7.3 生产企业应对防护功能作详细说明，例如：颅骨钻孔的开颅自停功能、往复锯、铣刀对非切除组织的自停防护功能、磨头的防脱功能等的详细说明。

7.4 应有对设备操作者的培训要求。

8．报警的要求（若适用）

应符合 YY 0709-2009 的要求。

9．软件的要求（若适用）

应符合 YY/T 0708-2009 的要求。

10．外观的要求

表面加工及光泽色调均匀，且无伤痕，滚花应清晰，不得有锋棱、毛刺、划痕等缺陷。

本指导原则强调了设备对机械危险的防护。由于对此类防护功能可采用不同的技术（例如：机械、声、光、电等）设计来实现，其参数类型（例如：灵敏度、控制精度、响应速度等）和能达到的指标也不尽相同，因此，本指导原则未对机械防护功能的参数类型和指标作出具体规定，但应要求生产企业在其注册标准中加以考虑，尤其是预期可用于高风险手术的设备还必须具有特殊的防护功能，并应在使用说明书中明确说明。

由于临床切除组织的特征需求不同，各台设备配置手机和刀具的规格具有多样性的组合，各种组合应用所需的最佳输出力矩、速度和频率等参数存在差异，因此，本标准未对以上指标作出定量规定，但应要求生产企业在其注册标准中加以考虑，并在使用说明书中明确说明。

目前骨科手术刀具的规格没有标准化，各生产企业之间的刀具和手机接口不能互配，本指导原则未对手机接口和刀具的机械结构和尺寸作出具体规定，但鼓励生产企业在注册标准中加以要求。

本指导原则在参考产品相关国家标准和行业标准的基础上仅对设定/空载转速或频次与输出转速或频次的误差作出了基本要求，但鼓励生产企业在注册标准中对摆动锯的正常工作摆角、往复锯的工作行程等性能的误差加以要求。

本指导原则在参考手术器械相关国家标准和行业标准的基础上仅对刀具硬度、耐腐蚀和外观作出了基本要求，但鼓励生产企业在注册标准中对其他相关项目加以要求。

本指导原则没有对设备的选配和配对使用设备作出要求，例如：在刀具高速运动时防止骨组织温度过高的、单独的冷却设备；镜下手术中配合使用的内窥镜设备等。但鼓励生产企业在注册标准中对相关

依据中国器审中心网站公开文本整理

设备的必需参数和配合要求加以考虑，并应符合其相关国标和行标的要求。

（九）产品的检测要求

1．产品的检测包括出厂检验和型式检验。

2．出厂检验应包括性能要求和安全要求两部分。

2.1 性能要求建议包含以下内容：

2.1.1 YY 0752-2009 中的 4.1.1、4.1.2、4.1.3、4.1.7、4.2.3、4.2.4、4.2.5、4.3.2、4.3.3、4.4、4.5.2、4.5.3、4.6.3、4.6.4、4.6.5.1；

2.1.2 YY 91057-1999 中的 2.5、2.9；

2.1.3 JB/T 7991.4-2001 中的 4.1.4、4.2.1、4.2.3、4.2.5、4.3；

2.1.4 YY 1137-2005 中的 4.1、4.3.1、4.7（特殊表面处理除外）；

2.1.5 指导原则中的 2.1.9、2.1.10、2.1.11、2.7。

2.2 安全要求应包括：正常环境条件下的漏电流、电介质强度、保护接地阻抗（若适用）。

2.3 性能要求项目可规定采用不同的抽样比例以对出厂检验的产品进行合格判定。

3．型式检验为产品标准全项目检验。

（十）产品的临床要求

1．豁免提交临床试验资料要求

1.1 依据《关于印发豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）的通知》（国食药监械[2011]475 号）和《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）》，以下设备豁免提交临床试验资料：产品管理类代号为 6810 中的电动骨组织手术设备（电动骨钻/锯、无菌骨钻、无菌骨锯）和电池式电动骨组织手术设备（电池式自停颅骨钻）。

1.2 医疗器械生产企业在申报《豁免提交临床试验资料的第二类

医疗器械目录（试行）》范围内产品注册时，可以书面申请免于提交临床试验资料，但应同时提交申报产品与已上市同类产品的对比说明。对比说明应当包括工作原理、产品材质、结构组成、主要技术性能指标、消毒/灭菌方法、预期用途、使用场所等内容。

1.3 未列入《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）》中的手术动力设备注册申请豁免临床试验时应要求生产企业提交书面说明。

书面说明的审评分为两种情况。

1.3.1 若申报产品与已上市同类产品在作用原理、工作原理、生产工艺、预期用途和适用范围等方面完全相同，则书面说明可以包括申请产品与已上市产品实质性等同说明等内容，建议产品的对比资料中提供该产品与已上市产品所声明的技术参数、适用刀具的材质、附件的功能、自停保护功能等之间的实质性等同说明。

1.3.2 若申请注册的产品在结构组成、生产工艺、预期用途和适用范围等方面与已上市产品有微小的差别，则申请企业应在书面说明中详细说明这种差别，并说明这种差别是否会形成新的产品安全性和有效性的风险。若这种差别可能形成新的影响产品安全性和有效性的风险，则申请企业应视风险严重程度补充临床评价资料或临床试验资料。

2．若书面说明不能充分评价产品的安全性和有效性，生产企业应按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）的要求提交临床试验资料。生产企业可对申报产品进行临床试验，或者提交同类产品的比对说明和临床试验资料。

2.1 申报产品的临床试验资料要求

2.1.1 临床试验应符合《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）的要求。

2.1.2 临床试验机构应为国家食品药品监督管理局认定公布的药

依据中国器审中心网站公开文本整理

品临床试验基地。

2.1.3 临床试验方法和报告的要求

临床试验方案应合理、科学并满足伦理要求，临床试验的项目内容应能反映产品的使用特性和预期目的，并与产品的安全性、实用性、可靠性、有效性密切相关。方案中病例数的确定理由应充分、科学；选择对象的标准、范围应明确；符合该产品预期用途的评价要求；明确研究的疗程、持续时间、对照组设置、临床效果的评价指标、评价标准、评价方法和统计分析方法。临床试验方案应通过伦理委员会的批准。

临床研究报告的主要内容与试验方案要求一致。在主要内容中，应重点描述设计方案的要求，包括：方案修改情况（若有），受试对象及样本量，对照类型（若有），随机分组方法，观察指标、有效性及安全性判定标准，数据管理及统计分析方法等。

统计结果的解释除统计学意义外，应着重考虑其临床意义。安全性评价应包括临床不良事件和严重不良事件，对后者应详细描述和评价；对试验中的所有不良事件均应进行分析。

临床试验结论应明确该产品的安全性和有效性，阐明对个体患者或针对人群时所获的利益和可能的风险。

2.2 同类产品对比说明及临床试验资料的要求

提交同类产品的临床试验资料、对比说明及所对比的同类产品批准上市的证明。

2.2.1 临床试验资料包括临床文献或临床试验报告。临床文献应是省级以上核心医学刊物公开发表的、能够说明产品预期使用效果的学术文献、专著、文献综述等。临床试验报告需有医院签章，其内容应能验证该产品的预期用途，符合《医疗器械临床试验规定》的要求。

2.2.2 同类产品的对比说明应包括产品基本原理、结构组成（关注：刀具种类）、材料、主要技术性能指标（关注：技术参数、附件的

功能、保护功能)、适用范围、禁忌症等方面比较，以充分证明申报注册产品与已批准上市产品为同类产品。

3．手术动力设备注册临床试验关注点

3.1 以设备对生物体骨组织的切除、骨组织和软骨组织的刨削的手术效果和术后 7 天观察情况为主要疗效指标，评价设备在相关外科手术中的安全性和有效性。同时，对设备的适用性、禁忌症和附件功能（如，注水冷却功能，吸引功能）的安全性、可靠性和有效性进行观察。

3.2 评价方法

3.2.1 有效性考察：由医生判断是否达到手术方案预期的效果，例如，病变部位的切除和刨削处理的完全程度，是否出现由于刀具的锋利程度不够导致手术部位扩大切除或刨削等现象。

3.2.2 安全性考察：是否会由于自停等防护功能失效损伤非手术目标的其他正常组织，或产生其他不良事件。

3.2.3 附件功能的可靠性考察：例如，注水冷却部件注水量调节设置能否达有效的冷却效果以避免手术过程中刀具温度过高灼伤组织和手术过程中手柄的发热影响操作。

3.2.4 产品适用性考察:产品是否操作方便,手术过程中产品(如，主机、手柄、刀具、注水等）是否出现故障及可能产生的其他问题。

3.2.5 禁忌症：金属过敏者禁用。

（十一）产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十二）产品说明书、标签、包装标识

1．产品说明书

产品说明书一般包括使用说明书和技术说明书，两者可合并。产品说明书、标签和包装标识应当符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（10 号令）及相关标准（特别是 GB 9706.1、YY/T

依据中国器审中心网站公开文本整理

0752-2009 和 YY 0505）的规定。

医疗器械说明书、标签和包装标识的内容应当真实、完整、准确、科学，并与产品特性相一致。医疗器械标签、包装标识的内容应当与说明书有关内容相符合。医疗器械说明书、标签和包装标识文字内容必须使用中文，可以附加其他文种。中文的使用应当符合国家通用的语言文字规范。医疗器械说明书、标签和包装标识的文字、符号、图形、表格、数字、照片、图片等应当准确、清晰、规范。

1.1 说明书的内容

使用说明书内容一般应包括产品名称、商品名称（若有）、型号、规格、主要结构及性能参数、预期用途、安装和调试、工作条件、使用方法、警示、注意事项、保养和维护、运输和储存、故障排除、标签和包装标识、生产许可证号、注册证号、执行标准、生产企业名称、地址和联系方式、售后服务单位等。

技术说明书内容一般包括概述、组成、原理、技术参数、规格型号、图示标记说明、系统配置、外形图、结构图、控制面板图，必要的电气原理图及表等。

1.2 使用说明书审查一般关注点

1.2.1 产品名称、型号、规格、主要结构、性能与组成应与注册产品标准内容一致；产品的适用范围应与注册申请表、注册产品标准及临床试验资料（若有）一致。

1.2.2 生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式及售后服务单位应真实并与《医疗器械生产企业许可证》、《企业法人营业执照》一致；《医疗器械生产企业许可证》编号、医疗器械注册证书编号、产品标准编号位置应预留。

1.3 使用说明书审查重点关注点：

1.3.1 工作条件限制：

应提醒注意由于电气安装不合适而造成的危险；

提醒清洁、消毒并在室内充分换气后，再接通手术动力设备电源，例如：在手术室内残留易燃性气体而通电时，可能产生爆炸和火灾；

该设备与其他设备间潜在的电磁干扰或其他干扰的相关信息，以及有关避免这些干扰的建议。

1.3.2 产品结构及其工作原理：

审查产品的适用范围和主要功能结构是否明确；

所有配件、附件，特别是刀具的名称和型号是否准确、完整。

1.3.3 产品的性能指标：

审查产品性能指标是否被注册产品标准所涵盖；

主要性能及参数是否准确、完整。

1.3.4 安装及调试：

审查产品安装及调试的负责方是否明确（即是否上门安装调试）；

需要用户自行安装部分（如可拆卸配件）的安装、调试方法及其注意事项是否明确；

长期停用后的使用前检查和检修程序是否准确、合理；

熔断器及其他可更换部件和附件的更换方法。

1.3.5 可靠工作所需必要内容的说明：

审查使用前的检查和准备程序是否详细、准确；

运行过程中的操作程序、方法及注意事项；

防护功能的详细说明；

停机方法及注意事项；

对操作者的培训要求等。

1.3.6 保养及维护：

审查是否明确了日常保养及维护的方法和周期；

设备的保养和维护方法。与患者直接接触的刀具的正确使用、清洗、消毒、灭菌和防护的详细方法，包括预防性检查和保养的方法与周期，必要时规定合适的消毒剂，并列出这些设备部件可承受的温度、

依据中国器审中心网站公开文本整理

压力、湿度和时间的限值。带电源线的不可分离手机的清洁、消毒和防护的详细方法。

对于电池供电的设备应明确说明电池不能自动地保持在完全可用的状态，应提出警告，规定应对该附加电池进行定期检查和更换；应说明电池规格和正常工作的小时数；电池长期不用应取出的说明；可充电电池的安全使用和保养说明。

1.3.7 安全注意事项：

审查是否明确异常情况下的紧急处理措施；

特殊情况下（停电、意外移动等）的注意事项；

可能出现的误操作及误操作可能造成的伤害；

如使用其它配件或材料会降低最低安全性，对被认可的附件、可更换的部件和材料加以说明；

对不能保持在完全可用状态的电池电源的警告；

安全使用期限；

不可与患者或使用者直接接触部分的提示等内容。

1.3.8 对设备所用的图形、符号、缩写等内容的解释，如：所有的电击防护分类、警告性说明和警告性符号的解释，特别是操作及控制部件附近特殊符号的说明。

1.3.9 故障的分析与排除：

审查可能出现的故障及对故障原因的分析，特别是使用中如果发生异常声响、操作失灵、手术动力设备损坏、手机不受控制等故障情况；

明确需要生产单位排除的故障和使用者排除的故障；

需要使用者排除的故障的排除方法等。

2．标签、标记和提供信息的符号和包装标识

2.1 应符合 YY/T 0466.1-2009 的要求。

2.2 参照标准 GB/T 191 进行审查，说明书上应有相关标志的图示

说明。

（十三）注册单元划分的原则和实例

手术动力设备的注册单元按照《医疗器械注册管理办法》第二十七条的要求“医疗器械注册产品的注册单元原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据”进行划分，并建议从以下几个方面来考虑。

1．技术结构

不同技术结构的产品应划分为不同的注册单元，划分时主要考虑以下因素：

（1）手术动力设备的结构不同，例如机械、电气等影响安全的结构存在差异；

（2）重要部件有较大差异，例如手机、控制单元、动力传输单元。

手术动力设备由多部件组合而成时，其核心部件应根据上述要求进行划分，兼顾对重要部件的组合和涵盖。

2．预期用途

产品预期用途不同，应划分为不同的注册单元。

（十四）同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

1．典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品。

2．建议考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

3．注册单元内各种产品的主要安全指标、性能指标或功能不能被某一产品全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标和功能最多的产品作为典型产品，同时还应考虑其它产品中未被典型产品所涵盖的安全指标及性能指标，并应对差异部分及由差异部分引起的其他相关安全性和有效性变化的部分进行检测。

（十五）审查关注点

依据中国器审中心网站公开文本整理

1．审查产品名称时应注意产品名称中不应包含产品型号、规格，如：XXXX 型手术动力设备。

2．审查产品结构组成时应注意不同型号产品的刀具配件类型，在注册产品标准和说明书中应列明不同型号产品的刀具配件类型及附加配件，并对关键部件的类型进行限定。

3．审查注册产品标准时应注意电气安全性指标和主要技术性能指标是否执行了 GB 9706.1-2007 和 YY/T 0752-2009（网电源供电设备必须适用，电池供电设备参考适用）的要求，是否引用了适用的强制标准和推荐性标准；

4.说明书中产品的预期用途是否明确，与临床试验结果是否相符；必须告知用户的信息和注意事项是否准确、完整，外部标识是否符合相关的要求；

5．产品的主要风险是否列出，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。

手术动力设备产品注册技术审查指导原则
编制说明

一、指导原则编写的目的

本指导原则编写的目的是用于指导和规范手术动力设备注册申报过程中审评人员对注册材料的技术审评。

本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审评人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审评人员在产品注册技术审评时把握基本的要求尺度，以确保产品的安全、有效。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（局令第16号）

（三）《医疗器械临床试验规定》（局令第5号）

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标志管理规定》（局令第10号）

（五）《医疗器械标准管理办法》（局令第31号）

（六）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械[2005]73号）

（七）《关于印发豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）的通知》（国食药监械[2011]475号）

（八）国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）指导原则中产品命名的说明

对此次《手术动力设备产品注册技术审查指导原则》中产品最终命名为“手术动力设备”基于以下原因：

依据中国器审中心网站公开文本整理

1．分类目录中对该类产品没有统一的命名，在《医疗器械分类目录》的6810矫形外科（骨科）手术器械中对此类产品的命名见下表：

表1 《医疗器械分类目录》中的命名

序号	名 称	品 名 举 例	管理类别
—7	矫形（骨科）外科用有源器械	风动开颅器、电池式自停颅骨钻、电动胸骨锯、电动骨钻	II
		电动石膏剪、电动石膏锯	I

2．国内外此类产品命名

国内外此类产品命名中均包含“动力”一词，见表2和表3。同时考虑到此类产品在医院的使用场所、命名习惯和规范命名等原因，特别是GB 9706.15中对“系统”有特殊的定义和要求，因此最终确定为“手术动力设备”。

（二）产品作用机理

由于该产品仅是将传统的驱动刀、钻类、铣类、磨（锉）类、锯类、刨类工作的人工动力替换为电动力，虽然也有对病变部位的切除效果，但不是传统医学意义上的治疗，所以将此类产品归属为非治疗类医疗器械。

（三）产品应适用的相关标准中给出了现行有效的国家标准、行业标准（包括产品标准、材料标准和基础标准）。

（四）产品风险管理的要求以YY/T 0316-2008《 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》为依据。

（五）产品的主要性能指标以YY/T 0752-2009《电动骨组织手术设备》为依据。产品的主要技术指标及工作原理的制定征求了《电动骨组织手术设备》标准制定单位的意见。该部分内容主要依据现行有

效的行业标准 YY/T 0752-2009《电动骨组织手术设备》，今后该标准如有修订，或出版与手术动力设备相关的新标准，应按照新标准的要求执行。

产品的主要性能指标中给出了产品需要考虑的各个方面，有些需要参照相关的国家标准、行业标准，有些则需要依据生产企业的产品组成结构和技术能力。

（六）产品的临床要求依据《关于印发豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）的通知》（国食药监械[2011]475 号）、《豁免提交临床试验资料的第二类医疗器械目录（试行）》和《医疗器械注册管理办法》（局令第 16 号）。

（七）产品的不良事件历史记录主要从国家食品药品监督管理局的不良事件数据库中查找，也征询了相关领域的临床专家，暂未见相关报道。

四、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由重庆市食品药品监督管理局医疗器械注册技术审评人员、重庆医疗器械质量检验中心专家、临床外科专家和相关生产企业的专家共同组成。

依据中国器审中心网站公开文本整理

流行性感冒病毒抗原检测试剂注册申报资料指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导注册申请人对流行性感冒病毒（以下简称流感病毒）抗原检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对流感病毒抗原检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

二、适用范围

流感病毒抗原检测试剂是指利用胶体金法、酶联免疫法等基于抗原抗体反应原理，以特定的流感病毒抗原为检测目标，直接对人咽拭子、呼吸道洗液、抽吸液或其他呼吸道分泌物样本中的流感病毒进行体外定性检测的试剂。

本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

流感病毒包括甲、乙、丙三型，甲型最容易引起流行，乙型次之，丙型极少引起流行。依据病毒颗粒外膜血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）蛋白抗原性的不同，甲型流感病毒目前可分为16个H亚型（H1-H16）和9个N亚型（N1-N9）。在甲型流感病毒中，目前已有H1、H2、H3、H5、H7和H9等亚型有人感染的报道。由于编码HA和（或）NA的核苷酸序列容易发生突变，致使HA和（或）NA的抗原表位发生改变，这种抗原性的转变使人群原有的特异性免疫力失效，故甲型流感病毒常引起较大规模甚至世界性的流感流行。按照流行特点，造成人间流感流行的流感病毒可区分为季节性流感病毒和新型甲型流感病毒。季节性流感病毒通常在年度间发生小范围的基因变异，这种基因变异会导致微小的抗原性改变，称为抗原漂移（antigenic drift）。因此，季节性流感病毒虽具有年度特异性且抗原性的改变使感染者不易获得持久免疫力，但传播范围通常局限于较小的人群范围，一般不会造

成太高的发病率和死亡率，易感人群多为老年人（>65 岁）和婴幼儿（<6 岁）。在过去的几十年中，季节性流感病毒主要集中在甲型 H3N2 和 H1N1 亚型。近年来，新型甲型流感病毒亚型暴发流行的案例时有发生。例如，2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒造成全球性流感大流行，人感染高致病性禽流感（H5 亚型）病毒的病例时有报道，禽类甲型 H5N1 亚型流感病毒被认为具有造成人间大范围流感流行的潜力。新型甲型流感病毒通常由于基因的节段性重组所致，这种大范围的基因改变易导致病毒抗原特性的重大改变，称为抗原转变（antigenic shift）。新型甲型 H1N1 流感病毒（2009）即同时包含了禽流感、猪流感和人季节性流感的基因片段从而导致病毒在抗原水平发生了明显改变。由于抗原性的明显改变以及可能由此造成的病毒毒力的增强，病毒的传染性和致病严重程度都有所增加，故新型甲型流感病毒可能造成更高的发病率和死亡率。

流感病毒主要经空气飞沫传播，常引起发热、乏力、肌肉酸痛以及轻到中度的呼吸道症状，重者可致肺炎、心肌炎和心衰。流感病毒抗原检测试剂可用于流感的辅助诊断，甲型流感病毒各亚型的抗原类检测试剂还可用于区分季节性流感病毒和新型甲型流感病毒，并可获得关于流感暴发的流行病学信息。

在注册申报资料中，流感病毒的命名应采用世界卫生组织关于流感病毒毒株命名的相关要求进行。流感病毒毒株命名包括 6 个要素：型别/宿主/分离地区/毒株序号/分离年份（Hn 和 Nn），H 和 N 分别代表血凝素和神经氨酸酶，n 是阿拉伯数字，对于人流感病毒可以省略宿主信息。如名为“A/Shanghai/37T/2009（H1N1）”的病毒株代表 2009 年在上海分离的以人为宿主的 H1N1 亚型流感病毒，毒株序号为 37T。

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及不同类型毒株检出能力等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609 号）的相关要求。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、实验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独注明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对流感病毒抗原检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】　应至少包括以下几部分内容：

（1）试剂盒用于体外定性检测人鼻咽拭子、口咽拭子、呼吸道抽吸液、洗液和/或其他呼吸道分泌物样本的流感病毒抗原（如核蛋白抗原），适用样本类型应结合实际的临床研究完成情况进行确认。

（2）简单介绍待测目标的特征，如病毒生物学性状、感染后的临床表现、亚型、变异特征等。

（3）待测人群特征介绍：如具有流感样症状的患者、相关的密切接触者、地域要求或年龄限制（如有）等。

2.【主要组成成份】

（1）说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，阴性/阳性对照品（或质控品）可能含有人源组分，应提供其生物学来源、灭活方法及无传染性确认的方法等。

（2）建议对用于单克隆或多克隆抗体研发的流感病毒株的信息进行简单介绍。

（3）试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂/耗材的名称、货号及其他相关信息。

3.【储存条件及有效期】

对试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等信息做详细介绍。

胶体金试纸条产品应对开封后未使用产品允许暴露于空气中的温度、湿度及期限等条件予以明确。

4.【样本要求】　重点明确以下内容：

（1）样本采集时间点的选择：是否受临床症状、用药情况等因素的影响。

（2）对采样拭子及样本保存液的要求：对采样拭子的材质要求（包括对拭子头和拭子杆的要求）、保存容器、转运保存液的要求、转运条件等。

（3）样本采集：样本类型、具体采集部位，医护人员防护等信息；详述具体的操作方法或列出相关操作指南文件（最好能够给出具体图示）以指导使用者，尽量减少由于样本采集或处理不当对实验结果造成的影响。

（4）样本处理及保存：保存条件及期限（短期、长期）、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。

5.【检验方法】　详细说明试验操作的各个步骤，包括：

（1）实验环境：温、湿度条件，检测试剂及样本复温等要求。

（2）试剂配制方法、注意事项，试剂条（卡）开封后注意事项等。

（3）试剂条和试剂卡的加样方法如有差异，建议分别以图示方式描述清楚。

6.【检验结果的解释】

应以图示方法给出阴性、阳性及无效结果的判读示例。

7.【检验方法局限性】至少应包括以下内容：

（1）本试剂盒的检测结果仅供临床医生参考，不得作为临床诊治的唯一依据，对患者的临床管理应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

（2）受抗原类检测试剂方法学的限制，其最低检测限（分析灵敏度）普遍较核酸类试剂低，故实验人员应对阴性结果给予更多的关注，需结合其他检测结果综合判断，建议对有疑问的阴性结果采用核酸检测或病毒分离培养鉴定方法进行复核。

（3）如果申报试剂用于甲型流感病毒的检测，应对阳性实验结果做以下建议：建议进一步实验以确认甲型流感病毒的亚型，并向当地公共卫生预防机构咨询协商处理。

（4）有关假阴性结果的可能性分析

①不合理的样本采集、转运及处理、样本中病毒滴度过低均有可能导致假阴性结果。

②病毒基因变异可能导致抗原决定簇的改变，从而造成假阴性结果，使用单克隆抗体的试剂更易发生此类情况。

③对于突发的新型甲型流感病毒，其检测的最适样本类型以及感染后的最佳采样时间（病毒滴度峰值）可能尚未确认，因此，在同一患者分次、多部位采集样本会降低假阴性结果的可能。

④未经验证的其他干扰因素，如……等可能会导致假阴性结果（如有）。

8.【产品性能指标】 详述以下性能指标：

（1）对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

（2）对于甲型流感病毒抗原（通用型）检测试剂，应首先说明有关其性能指标确定的病毒亚型基础以及有关新型甲型流感病毒的警示，如：以下性能指标基于季节性 A/H1 和 A/H3 亚型确认，当其他新型甲型流感病毒出现时，其相关的性能指标可能有所改变。

（3）甲型流感病毒抗原（通用型）各亚型验证：用于甲型流感病毒（通用型）抗原的检测试剂，应在此列出所有验证过的各亚型病毒株的信息。

（4）最低检测限（分析灵敏度）：说明试剂的最低检出浓度，建议采用生物学方式表示病毒滴度，如半数组织培养感染量（TCID50）或空斑形成单位（PFU）的形式，简单介绍最低检测限的确定方法以及对最低检测限验证所采用的病毒株信息。

（5）企业内部阳性/阴性参考品符合率，简单介绍阳性参考品的来源、浓度梯度、阴性参考品组成、来源以及浓度梯度设置等信息。

（6）精密度：精密度参考品的组分、浓度及评价标准。

（7）分析特异性

①用于甲型流感病毒各亚型（HA 和/或 NA 抗原）检测的试剂盒，应对除待测亚型外的

其他常见亚型进行交叉反应的验证并说明详细情况。

②交叉反应：易产生交叉反应的除待测抗原外的其他病原体的验证情况。

③干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血液、粘蛋白、脓液等。

④药物影响：治疗感冒或其他呼吸道症状患者外用或内服的常见药物对检测结果的影响，如常见抗感冒药物、糖皮质激素、抗生素、中药等，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

（8）钩状（HOOK）效应：出现钩状效应时的流感病毒抗原最低浓度或经验证的未出现钩状效应的最高浓度值。

（9）对比试验研究（如有）：简要介绍参比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

9.【注意事项】应至少包括以下内容：

（1）与成人相比，儿童更容易在较大范围内传播病毒，且持续时间更长，因此，对儿童检测的敏感性可能高于成人。

（2）对于甲型流感病毒或各亚型的检测试剂，当所用抗体为单克隆性质时，则由于核苷酸序列小范围突变导致的抗原表位的微小变化可能会导致假阴性结果或试剂的分析灵敏度降低。

（3）有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒内对照品（质控品）或其他组分含有人源物质，虽已经通过了 HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab 等项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组份作为潜在传染源对待。

（4）有关实验操作、样本保存及处理、新型甲型流感病毒验证等其他注意事项。

（三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》的相关规定。另外，对于国产试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000 年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。

流感病毒抗原检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：物理性状、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、精密度、最低检测限（分析灵敏度）等。阳性参考品主要考察对不同来源的病毒株、不同滴度情况下的检测符合性，对于甲型流感病毒抗原通用型检测试剂，在此还应考虑不同亚型的检测能力。阴性参考品则是对分析特异性（交叉反应）的验证，应主要包括易发生交叉反应的其他病原体的假阳性情况的考核。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（四）注册检测

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续 3 个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家参考品的流感病毒项目，在注册检测时应采用相应的国家参考品进行,对于目前尚无国家参考品的项目，生产企业应建立自己的质控体系并提供相应的内部参考品。

（五）主要原材料研究资料

1.试剂盒所用抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。如抗体为申请人自制，则应详述抗体的名称及生物学来源（免疫刺激毒株信息），申请人对该抗体技术指标的要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等），确定该抗体作为主要原材料的依据；如抗体为申请人外购，则应详述抗体的名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。

2.其他主要原辅料的选择及验证资料，如包被板、硝酸纤维素膜、反应缓冲液等，该类原辅料一般均为外购，应详述每一原辅料的外购方名称，提交外购方出具的每一原辅料性能指标及检验证书，详述申请人对每一原辅料技术指标的要求以及申请人确定该原辅料作为主要原辅料的依据。

3.企业内部参考品的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品基本反应原理介绍。

3.抗体包被工艺研究，申请人应考虑如包被液量、浓度、时间等指标对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4.实验体系反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

5.体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的物质或处理方法进行研究，通过试验确定最终选择的用于样本稀释的物质或处理方法。

（七）分析性能评估资料

企业应提交原厂在产品研制阶段对试盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、内控标准、试验数据、统计分析等详细资料。对于流感病毒抗原类定性检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1.甲型流感病毒不同亚型的差异考虑

目前，绝大多数已获上市批准的甲型流感病毒抗原类检测产品均是以核蛋白

（nucleoprotein antigen，NP）为检测靶点，理论而言，这些试剂对所有 HA 和/或 NA 亚型应具有相同的检测性能。然而，由于不同的病毒株在组织亲和力、繁殖代谢特征、人群选择性、时间地域特征以及检测试剂的抗体特异性等方面具有较大差异，故甲型流感病毒抗原检测试剂对不同的甲型亚型病毒或同一亚型的具有明显时间、地域差异性的不同病毒株在检测性能方面亦具有一定差异。甲型流感病毒抗原检测试剂在进行分析性能研究时应考虑到不同病毒株的这种特性，分别选择多个亚型的代表性病毒株进行性能验证，并在产品说明书中对已予以验证的亚型或病毒株进行说明。

2.最低检测限（分析灵敏度）

（1）最低检测限的确定

建议使用培养后病毒原液的梯度稀释液进行最低检测限确定，每个梯度的病毒稀释液重复 3～5 份，每份稀释液重复检测不少于 20 次，将具有 90%～95%阳性检出率的病毒水平作为最低检测限。通过另制备至少 5 份最低检测限浓度水平的病毒稀释液对 90%～95%的检出率进行确认。建议采用半数组织培养感染量(50% tissue culture infectious dose，TCID50）或空斑形成单位（plaque forming units，PFU）法进行病毒滴度的滴定，并采用上述两种方式作为病毒浓度的表示方式。在进行最低检测限的确认时，参与研究的甲型流感病毒的每个亚型和乙型流感病毒应至少包括不同来源的两个具有代表性的病毒株的系列稀释梯度。

（2）最低检测限的验证

申报试剂应在最低检测限或接近最低检限的病毒浓度对每种常见待测流感病毒亚型具有时间和区域多样性的至少 3 个病毒株进行验证。对此，企业应能够提供用于最低检测限验证的各个病毒株的来源、型别确认及滴度确认试验等信息。用于最低检测限确定和验证的病毒株如包括疫苗株，则其应能体现最近流感发病季的病毒特点。

3.分析特异性

（1）交叉反应

①用于流感病毒抗原检测试剂交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面可能性：抗原结构的同源性、易引起相同或相似的临床症状、采样部位正常寄生或易并发的其他微生物。

②建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常，细菌感染的水平为 106 cfu/ml 或更高，病毒为 105 pfu/ml 或更高。申请人应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属/型别和浓度确认等试验资料。

③首先，应在流感病毒不同型别和亚型间进行交叉反应验证；其次，采用其他的病原微生物进行验证（见表 1）。

④申请人应提交所有用于交叉反应验证的病原体来源、种属/型别和浓度确认等信息。

有关交叉反应验证的信息应以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

表 1　建议用于交叉反应性研究的微生物

微生物	类型
腺病毒	3 型类型
腺病毒	7 型类型
人冠状病毒类型	
巨细胞病毒类型	
肠道病毒类型	
人副流感病毒	1、2、3 型类型
麻疹病毒类型	
人偏肺病毒类型	
流行性腮腺炎病毒类型	
呼吸道合胞病毒	B 型类型
鼻病毒	1A 型类型
百日咳杆菌类型	
肺炎衣原体类型	
棒状杆菌*类型	
大肠杆菌*类型	
流感嗜血杆菌类型	
乳杆菌*类型	
卡他莫拉菌*类型	
无毒结核分枝杆菌类型	
肺炎支原体类型	
脑膜炎奈瑟菌类型	
淋球菌*类型	
铜绿假单胞菌*类型	
金黄色葡萄球菌类型	
表皮葡萄球菌*类型	
肺炎链球菌类型	
化脓链球菌类型	
唾液链球菌	

*项：选择性验证。

2）干扰物质

①潜在的干扰物质主要包括：血液、鼻分泌物或粘液、用于缓解鼻塞和咽部充血、鼻腔干燥、刺激、哮喘和过敏症状的药物（见表 2）。

②使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证，建议在每种干扰物质的潜在最大浓度(″最差条件″)条件下进行评价。

③申请人应采用每种流感病毒亚型的至少两种病毒株对呼吸道样本中物质的潜在抑制影响进行评估，建议在每种流感病毒的检测临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测。

表 2　建议用于干扰研究的物质

物质	活性成分举例
粘蛋白	纯化粘蛋白
人血液	
鼻腔喷雾剂或滴鼻剂	肾上腺素、羟甲唑啉、含防腐剂的氯化钠溶液
鼻腔糖皮质激素	倍氯米松、地塞米松、氟尼缩松、曲安西龙、布地奈德、莫美他松、氟替卡松
鼻用凝胶	硫磺
过敏性症状缓解药物	金英
润喉片、口服麻醉剂和镇痛剂	苯唑卡因、薄荷脑
抗病毒药物	扎那米韦
抗生素、鼻用软膏	莫匹罗星
全身抗菌药	妥布霉素

4.精密度

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体实验方法可以参考相关的美国临床和实验室标准协会（CLSI）-EP 文件或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等，针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求。

（1）对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂本身外，还应对操作者、实验地点等要素进行相关的验证。

（2）合理的精密度评价周期，例如：为期至少 20 天的连续检测，每天至少由 2 人完成不少于 2 次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

（3）用于精密度评价的质控品应至少包括 3 个水平:

①阴性质控品：待测物浓度低于最低检测限或为零浓度，阴性检出率应为 100%（n≥20）。

②临界阳性质控品：待测物浓度略高于试剂盒的最低检测限，阳性检出率应高于 95%（n≥20）。

③阳性质控品：待测物浓度呈中度到强阳性，阳性检出率为 100%，且 CV≤10%（n≥20）。

另外，建议选择适量临床采集的新鲜病人样本（包括所有样本类型）作为无靶值质控品进行精密度评价，以更好地模仿临床检测环境。

5.阳性/阴性参考品

如申报产品有相应的国家参考品，则企业内部阳性/阴性参考品应参考国家参考品的项目设置。在不低于国家参考品要求的前提下，申请人可以结合实际情况设置合理的内部阳性/阴性参考品。对于没有国家参考品的产品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业内部参考品，阳性参考品应着重考虑病毒型别、亚型及滴度要求，阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况。

申请人应对内部阳性/阴性参考品的来源、型别鉴定、病毒滴度等信息进行精确的实验验证，并提交详细的验证资料。

6.钩状（HOOK）效应

目前，流行性感冒病毒抗原检测试剂大多采用夹心法的原理检测样本，考虑到方法学的缺陷，有必要对钩状效应进行考虑。建议采用高浓度的流感病毒抗原参考品进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的病毒稀释液重复 3～5 份，将显色深度随浓度升高反而变浅时的浓度作为出现钩状效应时流感病毒抗原的最低浓度，建议产品说明书上明示包被的抗体浓度和出现钩状效应时流感病毒抗原的最低浓度。

（八）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性、高温加速破坏稳定性、运输稳定性及开瓶稳定性（如涉及）等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

考虑到低温条件下长时间保存可能造成病毒抗原性丢失或减弱，申请人应对样本稳定性进行合理的验证，主要是对冷藏和冷冻两种条件下的有效期进行验证，可以在合理的温度范围内选择 3～5 个温度点（应至少包括范围的上限和下限温度），每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。在对样本进行效期稳定性的评价时，同时应对推荐使用的采样拭子、样本保存液及保存容器进行合理验证。需要冷冻保存的样本应对冻融次数进行合理的验证。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（九）临床试验资料

1. 研究方法

对于已有同类产品上市的试剂的临床研究，选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品或临床预期用途相似的流感病毒核酸检测试剂作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。另外，申请人还应选择一定数量的新鲜采集样本进行考核试剂与流感病毒检测的“金标准”方法—病毒分离培养鉴定方法的比较研究，每种样本类型不少于 30 例经病毒分离培养方法确定为阳性的样本。

另外，对于已获上市批准的甲型流感病毒抗原（通用型）检测试剂，如果在其注册证有效期内出现了新型甲型流感病毒的暴发流行，如有需要，生产企业应迅速针对新的流感亚型开展临床比对研究，可以采用病毒检测的“金标准”方法或当时卫生部门认可的针对该新型甲型流感病毒亚型的诊断标准作为参比方法进行临床比对研究，分别对采集自新型甲型流感病毒感染（阳性病例不少于 30 例）、其他常见的流感病毒亚型（如当年流行的季节性甲型流感病毒）以及非流感病毒感染但具有流感样症状的患者的新鲜样本进行比对实验研究，总例数不少于 100 例，如临床试验研究结果可以证明其对新型甲型流感病毒亚型的检测能力，申请人在重新注册时应考虑到因病毒株变化而导致预期用途发生实际改变的因素，同时提出变更申请，并按相关法规要求提交分析性能评估和临床试验研究等资料。

2.临床研究单位的选择

考虑到流感病毒不同病毒株的区域性特征较强，故建议申请人在国内不同区域选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定的区域代表性；临床研究单位应具有呼吸道疾患诊疗、病毒分离培养鉴定方法或分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比方法都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的参比试剂及所用机型应完全一致，以便进行合理的统计学分析。另外，考核试剂的样本类型不应超越参比试剂对样本类型的检测要求，如果选择了参比试剂适用样本类型以外的样本，则应采用病毒分离培养鉴定或其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

4.病例选择及样本类型

临床试验应选择具有流感症状/体征(例如：咳嗽、鼻塞、鼻漏、咽喉疼痛、发烧、头疼、肌痛)、流感相似症状或有密切接触史的人群作为研究对象。患者流感症状出现后，流感病毒在鼻腔或气管分泌物中的浓度在 24～48 小时内将保持较高水平，但在不同年龄段人群可能有一定差异，在儿童体内的持续时间更长。企业在建立病例纳入标准时，应考虑到各年龄段人群的差异，尽量覆盖各个年龄段人群。在进行结果统计分析时，除总体病例数的要求外，建议对各年龄段人群分层进行数据统计分析。

对于新型甲型流感病毒亚型抗原（Hn 或 Nn 抗原）检测试剂，如新型甲型流感病毒（2009 流行株）、高致病性禽流感病毒 H5 亚型等，其临床研究所选择病例除新型甲型流感病毒感染者及密切接触者外，还应包括其他当年流行的季节性流感病毒感染患者、非流感病毒感染但具有流感样症状的患者等。其临床研究应能够体现该产品对新型甲型流感病毒抗原检测的特异性。

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。通常，我们建议对于每种样本类型应有不少于 100 例的阳性病例，对于阴性病例的选择，也应考虑到交叉反应的需要，以从临床角度考察其分析特异性。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、受试者工作特征（ROC）曲线分析、阴性/阳性符合率等。对于本类产品对比实验的等效性研究，常选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对两种试剂检测结果不一致的样本，应采用“金标准”方法或临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂进行复核，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。

7. 临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

（1）临床试验总体设计及方案描述

①临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

②病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准。

③样本类型，样本的收集、处理及保存等。

④统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

（2）具体的临床试验情况

①申报试剂和参比试剂的名称、批号、有效期等信息。

②对各研究单位的病例数、年龄分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

③质量控制，试验人员培训、质控品检测情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

④具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

（3）统计学分析

①数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

②定性结果的一致性分析

阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其 95%（或 99%）的置信区间。以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

另外考虑到对不同样本类型以及不同年龄段人群的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型及不同年龄段人群分别进行统计分析，以对考核试剂的临床性能进行综合分析。

（4）讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

四、名词解释

1.分析特异性（analytical Specificity）：测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。

注：潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物。

2.精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

五、参考文献：

14.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》，（国食药监械〔2007〕229 号），2007 年 4 月 19 日

15.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日

16.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日

17.Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses, CDRH, FDA, USA, February 15, 2008.

18.In Vitro Diagnostic Devices to Detect Influenza A Viruses: Labeling and Regulatory Path, CDRH FDA, USA May 1, 2007.

19.彭文伟，《传染病学》，第五版，人民卫生出版社，2001。

20.刘艳芳、张勇建、苏明，临床病毒学检验，军事医学科学出版社，2009。

21.陈敬贤，《诊断病毒学》，第一版，人民卫生出版社，2008 年 4 月。

22.冯仁丰，《临床检验质量管理技术基础》，第二版，上海科学技术文献出版社，2007 年 4 月。

10.《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社

附件 1：

流行性感冒病毒核酸检测试剂注册申报资料指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导注册申请人对流行性感冒病毒（以下简称流感病毒）核酸检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对流感病毒核酸检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规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适时进行调整。

二、适用范围

流感病毒核酸检测试剂是指利用荧光探针聚合酶链式反应（PCR）或其他类分子生物学方法，以特定的流感病毒基因序列为检测目标，对人咽拭子、呼吸道洗液、抽吸液或其他呼吸道分泌物样本中的流感病毒进行体外定性检测的试剂。

本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

流感病毒包括甲、乙、丙三型，甲型最容易引起流行，乙型次之，丙型极少引起流行。依据病毒颗粒外膜血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）蛋白抗原性的不同，甲型流感病毒目前可分为 16 个 H 亚型（H1-H16）和 9 个 N 亚型（N1-N9），目前已有 H1、H2、H3、H5、H7 和 H9 等亚型有人感染的报道。由于编码 HA 和（或）NA 的核苷酸序列容易发生突变，致使 HA 和（或）NA 的抗原表位发生改变，这种抗原性的改变使人群原有的特异性免疫力失效，故甲型流感病毒常引起较大规模甚至世界性的流感流行。按照流行特点，造成人间流感流行的流感病毒可区分为季节性流感病毒和新型甲型流感病毒。季节性流感病毒通常在年度间发生小范围的基因变异，这种基因变异会导致微小的抗原性改变，称为抗原漂移（antigenic drift）。因此，季节性流感病毒虽具有年度特异性且抗原性的改变使感染者

不易获得持久免疫力，但传播范围通常局限于较小的人群范围，一般不会造成太高的发病率和死亡率，易感人群多为老年人（>65 岁）和婴幼儿（<6 岁）。在过去的几十年中，季节性流感病毒主要集中在甲型 H3N2 和 H1N1 亚型。近年来，新型甲型流感病毒亚型暴发流行的案例时有发生。例如，2009 年新型甲型 H1N1 流感病毒造成全球性流感大流行；人感染高致病性禽流感（H5 亚型）病毒的病例时有报道，禽类甲型 H5N1 亚型流感病毒被认为具有造成人间大范围流感流行的潜力。新型甲型流感病毒通常由于基因的节段性重组所致，这种大范围的基因改变易导致病毒抗原特性的重大改变，称为抗原转变（antigenic shift）。新型甲型 H1N1 流感病毒（2009）即同时包含了禽流感、猪流感和人季节性流感的基因片段从而导致病毒在抗原水平发生了明显改变。由于抗原性的明显改变以及可能由此造成的病毒毒力的增强，病毒的传染性和致病严重程度都有所增加，故新型甲型流感病毒可能造成更高的发病率和死亡率。

流感病毒主要经空气飞沫传播，常引起发热、乏力、肌肉酸痛以及轻到中度的呼吸道症状，重者可致肺炎、心肌炎和心衰。流感病毒核酸检测试剂可用于流感的辅助诊断，甲型流感病毒各亚型检测试剂还可用于区分季节性流感病毒和新型甲型流感病毒，并可获得关于流感暴发的流行病学信息。

用于流感病毒检测的样本采集无法标准化，且具有一定的随意性，利用核酸定量检测的方法对流感病人进行病情监测或疗效观察，并无合理的临床指导意义，甚至可能导致错误的医学解释，误导用药量的增减或其他诊疗措施，因此，不建议企业研发流感病毒核酸的定量检测试剂。

在注册申报资料中，流感病毒的命名应采用世界卫生组织关于流感病毒毒株命名的相关要求进行。流感病毒毒株命名包括 6 个要素：型别/宿主/分离地区/毒株序号/分离年份（Hn 和 Nn），H 和 N 分别代表血凝素和神经氨酸酶，n 是阿拉伯数字，对于人流感病毒可以省略宿主信息。如名为“A/Shanghai/37T/2009（H1N1）”的病毒株代表 2009 年在上海分离的以人为宿主的甲型 H1N1 亚型流感病毒，毒株序号为 37T。

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学及不同类型毒株检出能力等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609 号）的相关要求。

二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、实验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明

书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对流感病毒核酸检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】　应至少包括以下几部分内容：

（1）试剂盒用于定性检测人鼻咽拭子、口咽拭子、呼吸道抽吸液、洗液和/或其他呼吸道分泌物样本的流感病毒核酸，适用样本类型应结合实际的临床研究完成情况进行确认。

（2）简单介绍待测目标的特征，如病毒种系渊源、生物学性状、宿主特性、致病性、感染后临床表现、待测靶基因特征等。

（3）待测人群特征介绍：具有流感样症状的患者、相关的密切接触者、地域要求或年龄限制（如有）等。

（4）强调：实验操作人员应接受过基因扩增或分子生物学方法检测的专业培训，具备相关的实验操作资格，实验室应具备合理的生物安全防备设施及防护程序。

2.【主要组成成份】

（1）说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，阴性/阳性对照品（或质控品）可能含有人源组分，应提供其生物学来源、活性及其他特性；不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

（2）试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂/耗材的名称、货号及其他相关信息。

（3）如果试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分，则应在此注明经验证后推荐配合使用的商品化核酸分离/纯化试剂盒的生产企业、产品名称以及产品货号等详细信息。

3.【储存条件及有效期】

试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、复融稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等。

4.【样本要求】　重点明确以下内容：

（1）样本采集时间点的选择：是否受临床症状、用药情况等因素的影响。

（2）对采样拭子、容器及保存液的要求：对采样拭子的材质要求（包括对拭子头和拭子杆的要求）、保存容器、转运保存液的要求、转运条件等。

（3）样本采集：具体采集部位及类型，详述具体的操作方法或列出相关操作指南文件以指导使用者（最好能够给出具体图示），尽量减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

（4）样本处理及保存：核酸提取前的预处理、保存条件及期限（短期、长期）、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数限制。

5.【适用机型】所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

6.【检验方法】　详细说明实验操作的各个步骤，包括：

（1）实验条件：实验室分区、实验环境的温度、湿度、空调气流方向控制等注意事项。

（2）试剂配制方法、注意事项。

（3）详述待测样本及相关对照品（质控品）核酸提取的条件、步骤及注意事项。

（4）核酸提取方法的详细介绍。

（5）扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

（6）RT-PCR 各阶段的温度、时间设置、循环数设置及相关注意事项。

（7）仪器设置：特殊参数、结合探针的荧光素标记情况对待测基因及内标的荧光通道选择。

（8）基线、循环阈值（Ct 值）的选择方法。

7.【检验结果的解释】

结合阳性对照、阴性对照、内对照（内标）以及样本管靶基因检测结果的 Ct 值，以列表的形式对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。如存在检测灰区，应对灰区结果的处理方式一并详述。另外，如果 PCR 体系中包含了两个或以上的荧光探针对靶基因序列进行检测，则在结果解释时，应对每个探针所对应荧光通道的 Ct 值的结果及可能产生的结果组合均进行合理解释。说明对何种条件下需要进行重复检测以及在重复检测时对待测样本可能采取的优化条件等进行详述。

8.【检验方法局限性】

（1）本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

（2）有关假阴性结果的可能性分析

①不合理的样本采集、转运及处理、样本中病毒滴度过低均有可能导致假阴性结果。

②流感病毒待测靶序列的变异或其他原因导致的序列改变可能会导致假阴性结果。

③对于突发的新型甲型流感病毒，其检测的最适样本类型及感染后的最佳采样时间可能尚未确认，因此，在同一患者分次、多部位采集样本会降低假阴性结果的可能性。

④未经验证的其他干扰或 PCR 抑制因子，如……等可能会导致假阴性结果（如有）。

9.【产品性能指标】 详述以下性能指标：

（1）对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。对于甲型流感通用型核酸检测试剂，应列出所有验证过的甲型各亚型病毒株的信息。

（2）最低检测限（分析灵敏度）：说明试剂的最低检出浓度，建议采用生物学方式表

示病毒滴度，如半数组织培养感染量（TCID50）或空斑形成单位（PFU）的形式，简单介绍最低检测限的确定方法以及对最低检测限验证所采用的病毒株信息。

（3）企业内部阳性/阴性参考品符合率，简单介绍阳性参考品的来源、浓度梯度、阴性参考品组成、来源以及浓度梯度设置等信息。

（4）精密度：精密度参考品的组分、浓度及评价标准。

（5）分析特异性

①甲型流感病毒各亚型间的交叉反应验证：针对甲型流感病毒亚型检测的试剂盒，则应对较常见的除目的基因外的其他亚型进行交叉反应验证并对结果进行合理分析；

②交叉反应：易产生交叉反应的其他病原体核酸的验证情况，建议以列表的方式表示经过交叉反应验证的病原体名称、型别、浓度等信息；

③干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血液、粘蛋白、脓液等；

④药物影响：治疗感冒或其他呼吸道症状患者外用或内服的常见药物对检测结果的影响，如常见抗感冒药物、糖皮质激素、抗生素、中药等。

（6）对比试验研究（如有）：简要介绍参比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

10.【注意事项】应至少包括以下内容：

（1）有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了 HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab 等项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

（2）实验室管理应严格按照国家有关分子生物学实验室、临床基因扩增实验室的管理规范执行。实验人员必须进行专业培训；实验过程应分区进行（试剂准备区、样本制备区、扩增和产物分析区），实验操作的每个阶段使用专用的仪器和设备，各区各阶段用品不得交叉使用；各区间人员流动及空气流向应有严格要求，最大限度避免交叉污染；实验用消耗品（如离心管、吸头等）应有合理的清洁和质检程序，避免 RNA 酶污染或扩增反应抑制物造成假阴性结果。

三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》的相关规定。另外，对于国产试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000 年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。附录中应将待测靶基因的基因位点、全序列，引物/探针序列、来源及验证情况，各种酶的来源、特性以及验证等重点内容予以明确。

流感病毒核酸检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：物理性状、试剂盒内阴性/阳性对照品（质控品）的 Ct 值要求（包括内标）、阳性/阴性参考品符合率、精密度、

最低检测限（分析灵敏度）等。阳性参考品主要考察对不同来源的病毒株、不同滴度的检测符合性，对于甲型流感病毒核酸通用型检测试剂，在此还应考虑不同亚型的覆盖检测能力。阴性参考品则是对分析特异性（交叉反应）的验证，应主要包括易发生交叉反应的其他病原体的假阳性情况的考核。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（四）注册检测

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续 3 个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家标准品的流感病毒项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行,对于目前尚无国家标准品的项目，生产企业应建立自己的参考品体系并提供相应的内部参考品。

（五）主要原材料研究资料

应提供主要原材料如引物、探针、企业参考品或标准品的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准等的相关研究资料。若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须相对稳定；如主要原材料购自其他供货商，应提供的资料包括：对物料供应商审核的相关资料、供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。

1.核酸分离/纯化组分（如有）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

2.RT-PCR 组分的主要材料（包括引物、探针、各种酶及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验研究资料，主要包括以下内容：

（1）脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP 和 dTTP，对纯度、浓度、保存稳定性等验证资料。

（2）引物

由一定数量的 dNTP 构成的特定序列，通常采用 DNA 合成仪人工合成，合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳（PAGE）或其他适宜方法纯化。需提供对序列准确性、纯度、稳定性、功能性实验等验证资料。如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明，如 PAGE 电泳结果或高效液相色谱法（HPLC）分析图谱。

（3）探针

特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。合成后经聚丙烯酰胺凝胶电泳或其他适宜方法纯化，在 5-端(和/或 3-端)进行标记，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化。纯度应达到 HPLC 纯，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明。

（4）PCR 反应所需酶

DNA 聚合酶，应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性，如：94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性；尿嘧啶糖基化酶（UNG），具有尿嘧啶糖基化活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性，应对酶活性有合理验证；逆转录酶，具逆转录酶活性，无核酸内切酶活性。应提供有关保存稳定性、活性及功能实验等的验证资料。

3.对照品（质控品）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

4.核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无 DNase 和 RNase 污染。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

基本生产工艺主要包括：配制工作液、半成品检定、分装和包装。配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对 pH、电导率等关键参数进行有效控制。

生产工艺研究资料应能对反应体系涉及到的基本内容，如临床样本用量、试剂用量、反应条件、质控体系设置、Ct（临界）值确定等，提供确切的依据，主要包括以下内容：

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。

2.反应原理介绍。

3.基因位点选择、RT-PCR 方法学特性介绍。

4.确定最佳 RT-PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度等。

5.确定 RT-PCR 反应各阶段温度、时间及循环数的研究资料。

6.对于基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）确定的研究资料。

7.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

另外，对于试剂盒的对照（质控）品设置，建议企业参考以下要求执行：

（1）流感病毒核酸检测试剂盒的外部对照（质控）品应至少设置临界阳性对照（质控）品和阴性对照（质控）品，均应参与样本核酸的平行提取，以对核酸提取、RT-PCR 反应过程、试剂/设备、交叉污染等环节进行合理质量控制，企业应对各种对照（质控）品的 Ct 值做出明确的范围要求。注意，建议采用与实际检测样本具有相同或相似性状的基质溶液作为阴性对照（质控）品，不推荐采用水作为阴性对照（质控）品。

（2）样本反应管应设置合理的内对照（内标）以对管内抑制可能造成的假阴性结果进行质控。申请人应对内标的引物、探针和模板的浓度做精确验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶基因检测造成的竞争性抑制而导致假阴性。对内标的 Ct 值也应有明确的范围要求。

（3）关于对照品的原料选择：内对照（内标）应采用具有蛋白外壳的病毒颗粒，如灭活的流感病毒或缺陷病毒（假病毒）等，外部阳性对照可以采用灭活病毒、假病毒或质粒。

（七）分析性能评估资料

企业应提交原厂在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、内控标准、实验数据、统计分析等详细资料。对于流感病毒核酸类定性检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1.流感病毒核酸（RNA）提取

病毒 RNA 提取主要有以下目的：富集靶核酸浓度、保证靶核酸序列的完整性、增加 PCR 模板溶液均一性、去除 PCR 抑制物，是决定 RT-PCR 成败的要素之一。RNA 极易受 RNA 酶（RNase）的降解，而临床标本和实验室环境中存在大量的 RNase，因此，无论申报产品是否含有 RNA 分离/纯化的组分，企业都应对核酸提取的环节做充分的验证。除最大量分离出目的 RNA 外，还应有相应的纯化步骤，尽可能去除 PCR 抑制物。传统的 RNA 分离纯化方法（如表面活性剂加蛋白酶结合氯仿-酚抽提法）和改良方法（如硅磁性微粒吸附法）均有或多或少的优势和不足，申请人应结合申报产品的特性，合理选择 RNA 分离/纯化试剂，并提供详细的验证资料。

2.最低检测限（分析灵敏度）

（1）最低检测限的确定

建议使用培养后病毒原液的梯度稀释液进行最低检测限确定，每个梯度的病毒稀释液重复 3～5 份，每份进行不少于 20 次的重复检测，将具有 90%～95%阳性检出率的病毒水平作为最低检测限。通过另制备至少 5 份最低检测限浓度水平的病毒稀释液对 90%～95%的检出率进行确认。建议采用半数组织培养感染量(50% tissue culture infectious dose，TCID50）、空斑形成单位（plaque forming units，PFU）法或 copies/ml 的方式进行病毒浓度确认，并采用上述方式作为病毒浓度的表示方式。在进行最低检测限的确认时，参与研究的甲型流感病毒各亚型和乙型流感病毒应至少包括不同来源的两个具有代表性的病毒株的系列稀释梯度。

（2）最低检测限的验证

申报试剂应在最低检测限或接近最低检测限的病毒浓度对每种常见待测流感病毒亚型具有时间和区域特征性的至少 3 个病毒株进行验证。对此，企业应能够提供用于最低检测限验证的各个病毒株的来源、型别确认及滴度确认试验等信息。用于最低检测限确定和验证的病毒株如包括疫苗株，则其应能够体现最近流感发病季的病毒特点。

3.分析特异性

（1）交叉反应

①用于流感病毒核酸检测试剂交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面可能性：核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状、采样部位正常寄生或易并发的其他微生物。

②建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常，细菌感染的水

平为 106 cfu/ml 或更高，病毒为 105 pfu/ml 或更高。

③首先，应在流感病毒不同型别和亚型间进行交叉反应验证；其次，采用其他的病原微生物进行验证（见表 1）。

④申请人应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属/型别和浓度确认等试验资料。有关交叉反应验证的信息应以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

表 1　建议用于交叉反应性研究的微生物

微生物	类型
腺病毒	3 型
腺病毒	7 型
人冠状病毒	
巨细胞病毒	
肠道病毒	
人副流感病毒	1、2、3 型
麻疹病毒	
人偏肺病毒	
流行性腮腺炎病毒	
呼吸道合胞病毒	B 型
鼻病毒	1A 型
百日咳杆菌	
肺炎衣原体	
棒状杆菌*	
大肠杆菌*	
流感嗜血杆菌	
乳杆菌*	
卡他莫拉菌*	
无毒结核分枝杆菌	
肺炎支原体	
脑膜炎奈瑟菌	
淋球菌*	
铜绿假单胞菌*	

金黄色葡萄球菌	
表皮葡萄球菌*	
肺炎链球菌	
化脓链球菌	
唾液链球菌	

*项：选择性验证。

（2）干扰物质

①潜在的干扰物质主要包括：血液、鼻分泌物或粘液、用于缓解鼻塞和咽部充血、鼻腔干燥、刺激、哮喘和过敏症状的药物（见表 2）。

②使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证，另外，建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)条件下进行评价。

③申请人应采用每种流感病毒亚型的至少两种病毒株对呼吸道样本中物质的潜在抑制影响进行评估，建议在每种流感病毒的检测临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测。

表 2　建议用于干扰研究的物质

物质	活性成分举例
粘蛋白	纯化粘蛋白
人血液	
鼻腔喷雾剂或滴鼻剂	肾上腺素、羟甲唑啉、含防腐剂的氯化钠溶液
鼻腔糖皮质激素	倍氯米松、地塞米松、氟尼缩松、曲安西龙、布地奈德、莫美他松、氟替卡松
鼻用凝胶	硫磺
过敏性症状缓解药物	金英
润喉片、口服麻醉剂和镇痛剂	苯唑卡因、薄荷脑
抗病毒药物	扎那米韦
抗生素、鼻用软膏	莫匹罗星
全身抗菌药妥布霉素	

4.精密度

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体实验方法可以参考相关的 CLSI-EP 文件或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。企业应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求。

（1）对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除申报试剂（包括提取组分和 RT-

PCR 组分）本身的影响外，还应对 PCR 分析仪、操作者、地点等要素进行相关的验证。

（2）合理的精密度评价周期，例如：为期至少 20 天的连续检测，每天至少由 2 人完成不少于 2 次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

（3）用于精密度评价的质控品应至少包括 3 个水平:

①阴性质控品：待测物浓度低于最低检测限或为零浓度，阴性检出率应为 100%（n≥20）。

②临界阳性质控品：待测物浓度略高于试剂盒的最低检测限，阳性检出率应高于 95%（n≥20）。

③阳性质控品：待测物浓度呈中度到强阳性，阳性检出率为 100%且 CV≤10%（n≥20）。

另外，建议申请人选择适量临床采集的新鲜病人样本（包括所有样本类型）作为无靶值质控品进行精密度评价，以更好地模仿临床检测环境。

5.阳性/阴性参考品

如申报产品有相应的国家参考品，则企业内部阳性/阴性参考品应参考国家参考品的项目设置。在不低于国家参考品要求的前提下，申请人可以结合实际情况设置合理的企业内部阳性/阴性参考品。对于没有国家参考品的产品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业内部参考品，阳性参考品应着重考虑病毒型别、亚型及滴度要求，阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况。

申请人应对内部阳性/阴性参考品的来源、型别鉴定、病毒滴度等信息进行精确的实验验证，并提交详细的验证资料。

6.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

（八）参考值（参考范围）确定资料

对于此类试剂，参考值确定资料主要是指 Ct 值的确认资料，建议申请人采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式对申报产品用于结果判断的临界值予以确认。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性及冻融次数限制等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

考虑到病毒 RNA 极易被降解的特性，企业也应对样本稳定性进行研究，主要包括冷藏和冷冻两种条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内选择 3～5 个温度点（应至少包括范围的上限和下限温度），每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。在对样本进行效期稳定性的评价时，同时应对推荐使用的采样拭子、样本保存液及保存容器进行合理验证。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（十）临床试验研究

1.研究方法

对于已有同类产品上市的试剂的临床研究，选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。另外，申请人还应选择一定数量的新鲜采集样本进行考核试剂与流感病毒检测的“金标准”方法—病毒分离培养鉴定方法的比较研究，每种样本类型不少于 30 例经病毒分离培养方法确定为阳性的样本。

对于无法选择参比试剂的新型流感病毒核酸检测试剂，其临床研究应选择病毒分离培养鉴定和/或病毒核酸序列测定方法作为参比方法，总例数不少于 500 例。用于核酸序列测定的引物序列应不同于考核试剂中用于检测目的基因的引物序列。

另外，对于已被批准上市的甲型流感病毒核酸（通用型）检测试剂，如果在其注册证有效期内出现了新型甲型流感病毒的暴发流行，如有需要，生产企业应迅速针对新的流感亚型开展临床比对研究，可以采用病毒检测的“金标准”方法或当时卫生行政部门认可的针对该新型甲型流感病毒亚型的诊断标准作为参比方法进行临床比对研究，分别对采集自新型甲型流感病毒感染（阳性病例不少于 30 例）、其他常见的流感病毒亚型（如当年流行的季节性甲型流感病毒）以及非流感病毒感染但具有流感样症状的患者的新鲜样本进行比对实验研究，总例数不少于 100 例，如临床试验研究结果可以证明其对新型甲型流感病毒亚型的检测能力，申请人在重新注册时应考虑到因病毒株变化而导致预期用途发生实际改变的因素，同时提出变更申请，并按相关法规要求提交分析性能评估和临床试验研究等资料。

2.临床研究单位的选择

考虑到流感病毒不同病毒株的区域性特征较强，故建议申请人在国内不同区域选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定的区域代表性；临床研究单位应具有呼吸道疾患诊疗和分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比方法都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的参比试剂及所用机型应完全一致，以便进行合理的统计学分析。另外，考核试剂的样本类型不应超越参比试剂对样本类型的检测要求，如果选择了参比试剂适用样本类型以外的样本，则应选择病毒分离培养鉴定或其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

4.病例选择及样本类型

临床试验应选择具有流感症状/体征(例如：咳嗽、鼻塞、鼻漏、咽喉疼痛、发烧、头疼、肌痛)、流感相似症状或有密切接触史的人群作为研究对象。患者流感症状出现后，流感病毒在鼻腔或气管分泌物中的浓度在 24～48 小时内将保持较高水平，但在不同年龄段人群可能有一定差异，在儿童体内的持续时间更长。申请人在建立病例纳入标准时，应考虑到各年龄段人群的差异，尽量覆盖各个年龄段人群。在进行结果统计分析时，除总体病例数的要求外，建议对各年龄段人群分层进行数据统计分析 。

对于新型甲型流感病毒亚型核酸检测试剂，如新型甲型流感病毒（2009 流行株）、高致病性禽流感病毒 H5 亚型等，其临床研究所选择病例除新型甲型流感病毒感染者及密切接触者外，还应包括其他当年流行的季节性流感病毒感染患者、非流感病毒感染但具有流感样症状的患者等。其临床研究应能够体现该产品对新型甲型流感病毒核酸检测的特异性。

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。通常，我们建议对于每种样本类型应有不少于 100 例的阳性病例，对于阴性病例的选择，也应考虑到交叉反应的需要，以从临床角度考察其分析特异性。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、受试者工作特征（ROC）曲线分析、阴性/阳性符合率等。对于本类产品对比实验的等效性研究，常选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂检测结果不一致的样本，应采用“金标准”方法或

临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂进行复核，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。

7.临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

（1）临床试验总体设计及方案描述

①临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

②病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准。

③样本类型，样本的收集、处理及保存等。

④统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

（2）具体的临床试验情况

①申报试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

②对各研究单位的病例数、年龄分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

③质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、质控品运行情况，对检测精密度、质控品测量值的抽查结果评估。

④具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

（3）统计学分析

①数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

②阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其 95%（或 99%）的置信区间。

③以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

另外考虑到对不同样本类型以及不同年龄段人群的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型及不同年龄段人群分别进行统计分析，以对考核试剂的临床性能进行综合分析。

（4）讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

四、名词解释

1.分析特异性（Analytical Specificity）：测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。

注：潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物。

2.精密度（Precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

五、参考文献：

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》，（国食药监械〔2007〕229 号），2007 年 4 月 19 日

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国食药监械〔2007〕240 号），2007 年 4 月 28 日

4.Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses,

CDRH, FDA, USA, February 15, 2008
5.彭文伟，《传染病学》，第五版，人民卫生出版社，2001。
6.李金明，《实时荧光 PCR 技术》，第一版，人民军医出版社，2007
7.Robert F. Weaver， Molecular Biology，4th Edition，2008。
8.刘艳芳、张勇建、苏明，临床病毒学检验，军事医学科学出版社，2009。
9.Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline—Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute (Formerly NCCLS), MM3-A2, Vol26 No.8, ISBN 1-56238-596-8.
10.Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline. NCCLS, MM6-A, Vol. 23 No.28. ISBN 1-56238-508-9.
11.Verification and Validation of Multiplex Nucleic Acid Assays; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute (Formerly NCCLS), MM17-A, Vol.28 No.9, ISBN 1-56238-661-1.
12.冯仁丰，《临床检验质量管理技术基础》，第二版，上海科学技术文献出版社，2007 年 4 月。
13.《中国生物制品规程》（2000 年版），化学工业出版社

附件 12：

一次性使用手术衣产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范一次性使用手术衣产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性做出系统评价。

本指导原则所确定的主要内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于 YY0506-2009《病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服》系列标准中的手术衣。手术衣在《医疗器械分类目录》中为第二类医疗器械产品，类代号为 6864。

二、技术审评要点

（一）产品名称的要求

产品名称应以预期用途为依据命名，产品名称为一次性使用手术衣。

（二）产品的结构和组成

一次性使用手术衣为手术人员穿着以防止感染原传播的长袍，由前身、后身、袖子、系带等组成。

产品图示举例：

（三）产品适用的相关标准

GB 15980-1995 一次性使用医疗用品卫生标准

GB 18278-2000 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 工业湿热灭菌

GB 18279-2000 医疗器械 环氧乙烷灭菌确认和常规控制

GB 18280-2000 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求 辐射灭菌

GB/T 16886.1-2001 医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验

GB/T 16886.7-2001 医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量

GB/T 16886.10-2005 医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验

GB/T 19633-2005 最终灭菌医疗器械的包装

依据中国器审中心网站公开文本整理

GB/T 14233.1-2008 医用输血、输液、注射器具检测方法 第 1 部分：化学分析方法

GB/T 14233.2-2008 医用输血、输液、注射器具检测方法 第 2 部分：生物试验方法

YY/T 0313-1998 医用高分子制品包装、标志、运输和贮存

YY/T 0287-2003 医疗器械 质量管理体系用于法规的要求

YY 0466-2003 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号

YY/T 0615.1-2007 标示“无菌”医疗器械的要求 第 1 部分：最终灭菌医疗器械的要求

YY/T 0316-2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

YY /T 0506.1 病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 1 部分:制造厂、处理厂和产品的通用要求

YY /T 0506.2 病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 2 部分:性能要求和性能水平

YY /T 0506.3 病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 3 部分:试验方法

YY /T 0506.4 病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 4 部分:干态落絮试验方法(ISO 9073-10:2003,IDT)

YY /T 0 506.5 病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 5 部分:阻干态微生物穿透试验方法

YY /T 0506.6 病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服第 6 部分:阻湿态微生物穿透试验方法

中华人民共和国药典

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用标准中的条款，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，内容繁多的、复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

如有新版国家标准、行业标准发布实施，应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（四）产品的预期用途

一次性使用手术衣用于防止手术过程和其他有创检查中病人和医护人员之间感染原的传播。

一次性使用手术衣按性能水平分为高性能和标准性能两种。

高性能手术衣：适用于病人血液中已知有传染性病毒或紧急抢救时未知血液中是否有传染性病毒的手术。

标准性能手术衣：适用于已知病人血液中无传染性病毒的手术。

（五）产品的主要风险

一次性使用手术衣产品的风险分析报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求。审查要点包括：

（1）产品风险定性定量分析是否准确（依据 YY/T 0316-2008 附录 E）；

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）危害分析是否全面（依据 YY/T 0316-2008 附录 A）；（3）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

以下依据 YY/T 0316 的附录 D 从三个方面列举了一次性使用手术衣产品的危害因素，提示审查人员从以下方面考虑。

产品主要危害

危害类型	可能产生的危害	形成因素	控制措施
生物学危害	生物污染	产品没有灭菌或灭菌没有达到标准	严格控制灭菌工艺
	环境污染	生产环境污染产品，如包装破损、外来的纤维、粉尘、细菌、其它杂质等	严格控制生产环境及包装工艺
	生物相容性	生产引入了外来有害物质没有被有效去除；环氧乙烷残留量超标	原材料入厂检验；严格控制灭菌工艺
与产品使用相关的危害	不适当的标签	外部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认	标记印刷清晰正确；标记内容按相关要求标记全面。
	说明书上的注意事项不全	如缺少详细的使用方法、缺少必要的警告说明； 使用前未检查产品灭菌或包装状态； 产品等级标示不清	规范说明书； 说明书上提示
	由不熟练或未经训练的人员使用	使用者未经培训或培训不足，不能正确使用产品；	使用前培训
	对一次性使用产品的很可能再次使用的危害性警告不适当	说明书中未包含只限一次性使用	规范说明书

功能失效引起的危害	不适当的预期用途表述	说明书中未能清楚表明产品用途	规范说明书
	不适当的产品包装	生产、运输、搬运和储存过程中导致包装破损； 包装封口不严密； 包装材料选择不适当	规范包装
	失去产品的完整性	产品各构件之间缝制或粘合达不到隔离要求；	严格控制生产工艺、产品检验

（七）产品的主要技术指标

本条款给出一次性使用手术衣产品需要评价的性能要求，其中部分性能要求给出了定量要求，其他性能要求企业可参考相应的国家标准、行业标准，根据企业自身产品的技术特点制定相应的要求，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的有关要求。如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1.规格尺寸

企业应明确指出申报产品所包含的规格尺寸和允差要求。

2.YY/T0506-2009《病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服》中性能要求见下表：

性能名称	单位	要求			
		标准性能		高性能	
		产品关键区域	产品非关键区域	产品关键区域	产品非关键区域
阻微生物穿透，干态	Log_{10} CFU	不要求	≤2[a,c]	不要求	≤2[a,c]
阻微生物穿透，湿态	I_B	≥2.8[b]	不要求	6.0[b,d]	不要求
洁净度，微生物	Log_{10}（cfu/dm^2）	≤2[c]	≤2[c]	≤2[c]	≤2[c]
洁净度，微粒物质	IPM	≤3.5	≤3.5	≤3.5	≤3.5

依据中国器审中心网站公开文本整理

落絮	Log_{10}（落絮计数）	≤4.0	≤4.0	≤4.0	≤4.0
抗渗水性	cmH_2O	≥20	≥10	≥100	≥10
胀破强度，干态	kPa	≥40	≥40	≥40	≥40
胀破强度，湿态	kPa	≥40	不要求	≥40	不要求
拉伸强度，干态	N	≥20	≥20	≥20	≥20
拉伸强度，湿态	N	≥20	不要求	≥20	不要求

注：a 试验条件：挑战菌浓度为 10^8CFU/g 滑石粉，振动时间为 30min。

b 用 YY/T0506.6 试验时，在 95%的置信水平处的 I_B的最小显著性差异为 0.98。这是区分两个材料之间有所不同的最小差异。小于等于 $0.98I_B$的材料变动可能无差异；而大于 $0.98I_B$则可能有差异（95%的置信水平意味着进行 20 次试验，至少有 19 次是正确的）。

c 在本部分中 log_{10}(CFU≤2)意味着最大 300CFU。

d 本部分中 I_B=6.0 时，意味着无穿透。I_B=6.0 是最大可接受值。

3．其它性能指标

（1）粘合或缝制要求

粘合或缝制部位的性能应符合标准要求。

（2）无菌要求

一次性使用手术衣应无菌供应，应经过一个确认过的灭菌过程使其无菌。

（3）化学性能要求

一次性使用手术衣若采用环氧乙烷灭菌，环氧乙烷残留量应不大于

10 mg/kg。

（4）生物性能要求

一次性使用手术衣对皮肤应无刺激与迟发型超敏反应。

（5）结构要求

如有系带应规定系带长度、系带固定的牢固度等。

4.一次性使用手术衣的透气性对产品的使用和手术质量的保证非常重要，考虑到目前对产品的透气性指标提出一个统一要求的依据不够充分，制造商应结合临床具体应用对产品的透气性进行评价，并对各区域标示透气性指标。

（八）产品的检验要求

产品的检验包括出厂检验和型式检验。

出厂检验应至少包括环氧乙烷残留量(若采用环氧乙烷灭菌)、无菌。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。注册申请时进行的型式检验应由具备合法资质的检验机构进行。型式检验时，若标准中无特殊规定，按相应的标准要求进行全性能检验，应全部合格。

（九）产品的临床要求

一次性使用手术衣产品设计定型、工艺成熟，临床应用多年，不改变常规用途，且无严重不良事件记录，通过非临床评价、注册检验及质量体系考核能够保证产品的安全性、有效性，故原则上不要求临床试验。

（十）产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十一）产品说明书、标签和包装标识

1. 一次性使用手术衣说明书的编写应符合《医疗器械说明书、标签

依据中国器审中心网站公开文本整理

和包装标识管理规定》及相关标准的要求。

2. 一次性使用手术衣产品说明书应当包括以下内容：

（1）产品名称、型号、规格。

（2）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方法。

（3）《医疗器械生产企业许可证》编号、《医疗器械注册证》编号、注册标准代号。

（4）产品使用的原材料及结构、组成。

（5）产品主要性能。

（6）产品适用范围。

（7）说明书中至少应有以下注意事项、警示以及提示性内容：

a．一次性使用的产品应当注明“一次性使用”字样或符号，禁止重复使用；

b．已灭菌产品应当注明灭菌方式、“无菌”、“无菌失效年月”等字样或者符号，如发现包装破损，严禁使用；

c．产品使用后需要处理的，应当注明相应的处理方法；

d．使用前检查包装是否完好，并对包装标志、生产日期、灭菌有效期进行确认，并在灭菌有效期内使用；

e．产品贮存条件和方法。

3.说明书、包装标识不得有以下内容：

（1）含有“最高技术”、“最先进”等绝对化的语言；

（2）与其他企业产品的功效和安全性能相比的语言；

（3）含有“保险公司保险”等承诺性的语言；

（4）利用任何单位或个人名义、形象作证明或者推荐的；

（5）法律、法规规定禁止的其他内容。

4.标签和包装标识

一次性使用手术衣产品的包装标识应符合YY/T0313－1998《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》、YY0466－2003《医疗器械　用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》等标准的要求。

（十二）产品注册单元划分的原则和实例

按照医疗器械注册管理办法第二十七条要求，“医疗器械产品的注册单元原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据”。

根据以上原则，高性能和标准性能的手术衣可以作为一个注册单元。

（十三）同一注册单元中典型产品的确定原则

1．同一注册单元中典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品，其功能最齐全，结构最复杂，风险最高。

2．典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

3．举例：高性能手术衣与标准性能手术衣相比，高性能手术衣性能指标要求更高。所以高性能手术衣和标准性能手术衣作为一个注册单元时，高性能手术衣应作为这个注册单元中的典型产品。

三、审查关注点

（一）产品注册标准编写的规范性，引用标准的适用性、准确性，内容是否符合YY0506-2009《病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服》及有关标准的要求。

（二）产品技术报告应按国家食品药品监督管理局对境内第二类医疗器械注册审批的要求编写，重点关注企业产品的分切、缝制、初包是否在相应净化条件下进行生产加工，必要时提交《净化车间洁净度检测报告》。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）安全风险管理报告要审查产品的主要风险是否已经列举，控制措施是否有效，风险是否降到可接受的程度之内。

（四）产品性能自检报告、型式检验报告的完整性，应检项目不得缺项，检验结论及意见等。

（五）产品预期用途，从医疗器械注册申请表、技术报告、安全风险管理报告、产品使用说明书等方面叙述的是否一致。

一次性使用手术衣产品注册技术审查指导原则编写说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类手术衣产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》(局令第 16 号)

（三）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(局令第 10 号)

（四）《医疗器械标准管理办法》(局令第 31 号)

（五） 关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范(试行)》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范(试行)》的通知(国食药监械[2005]73 号)

（六） 国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件

（七） 现行的国家标准和行业标准

三、指导原则的编写格式

依据中国器审中心网站公开文本整理

指导原则正文的层次和目录遵从国家食品药品监督管理局的统一要求，语言表述采取提示方式，以利于审评人员直入审查内容。

四、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）产品的主要技术指标制定主要参考行业标准YY0506-2009《病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服》。

（二）产品的预期用途是根据YY0506-2009《病人、医护人员和器械用手术单、手术衣和洁净服》提出的。为方便审评人员在确定预期用途时更具可操作性，经征求YY0506系列标准编写专家意见，本指导原则分别给出了高性能和标准性手术衣的具体预期用途，供审评人员参考使用。

（三）考虑到本指导原则规定的手术衣为一次性使用医疗器械产品，并结合目前国内该产品生产企业现状，参考相关专家意见，所以本指导原则规定的一次性使用手术衣应以无菌方式供应。

（四）因为一次性使用手术衣产品工艺成熟，临床应用多年，通过征求医疗器械检验专家、临床专家及部分省市医疗器械技术审评人员意见，认为通过非临床评价、注册检验及质量体系考核能够保证产品的安全性、有效性，所以本指导原则规定该产品原则上不要求进行临床试验。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由河南省医疗器械行政审批人员、注册技术审评人员、医疗器械检验、临床专家及相关企业技术人员共同组成。以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

附件 11：

天然胶乳橡胶避孕套产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范天然胶乳橡胶避孕套产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、 适用范围

本指导原则的适用范围为《医疗器械分类目录》中第二类男用天然胶乳橡胶避孕套产品（以下简称避孕套），类代号现为 6866。

本指导原则不适用于含有杀精剂等药物成份的避孕套产品。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

避孕套产品的命名应严格按照《医疗器械分类目录》或国家标准上的通用名称命名。不建议采用“安全套”等其他名称。

（二）产品的结构和组成

产品所用材料天然胶乳橡胶，产品常规为薄膜套状物，开口有卷

依据中国器审中心网站公开文本整理

边，头部有储精囊。套状部分通常设计为光面或非光面（浮点型、螺纹型等），颜色有无色、黄色、红色、绿色、蓝色等。避孕套一般加有润滑剂。

避孕套的产品分类并无明确规定，通常是按照避孕套的宽度进行分类。宽度分为 56.0mm 以上，50.0mm～56.0mm，50.0mm 以下。在产品的外包装上标示有产品的标称宽度。

企业通常会按产品特点再进行分型。有按照避孕套的单层壁厚，分为普通型、超强型、加厚型、超薄型；有按照避孕套的形状，分为普通型、异型。另外，还有彩色避孕套、香型避孕套等多种型式。

（三）产品的工作原理

本产品工作原理与作用机理基本相同，在作用机理中描述。

（四）产品的作用机理

正常形态的人类精子最宽处约 5000nm；人类免疫缺陷病毒大致呈球形，直径约 120nm；性传播疾病，如淋病的病原体宽约 500nm。完好无缺的胶乳膜会起到隔离精子,人类免疫缺陷病毒（HIV）、性传播疾病（STIs）的传染介质的作用。正确的使用适宜的避孕套，可以在性交中阻止人类的精子和卵子结合，减少受孕几率。除此之外，避孕套也有助于防止艾滋病、淋病等性传播病的作用。现在的避孕套原料通常是天然胶乳橡胶。

药物型避孕套是在产品上添加了杀精剂、消炎药、性兴奋延缓剂、助勃剂等而起到相应的特殊作用,目前该类产品按第三类医疗器械管理。

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关产品标准

GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB7544-2009	天然胶乳橡胶避孕套技术要求及试验方法
GB/T 16886.1-2001	医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验
GB/T 16886.5-2003	医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验
GB/T 16886.10-2005	医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验
YY/T 0313-1998	医用高分子制品包装、标志、运输和贮存
YY/T0316-2008	医疗器械　风险管理对医疗器械的应用
YY 0466-2003	医疗器械　用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即，所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性应用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用

依据中国器审中心网站公开文本整理

或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

避孕套以非药物的形式阻止受孕，主要用于在性交中阻止人类的精子和卵子结合，减少受孕几率。也有助于降低性传播疾病传播的风险。

（七）产品的主要风险

1.风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下；非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于使用者的危害；对于环境的危害。

（3）风险形成的初始原因应包括：原材料的选择；产品结构的危害；不合理的使用；环境条件；其他危害等。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；使用信息包括使用方法、警示性语言、注意事项；对环境的危害。

2.风险分析清单

避孕套产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）产品定性定量分析是否准确；

（2）危害分析是否全面；

（3）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

根据 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对避孕套产品已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 1 产品主要危害

危害的分类	危害的形成因素	可能的后果
生物学危害	产品原材料性能不符合要求	产品性能不达标，使用者避孕失败、产生局部刺激和致敏等
	生产控制不好，生产工艺不达标 生产操作不正规	引起使用者感染、产生局部刺激和致敏等
	生产过程中带入的非预期成份	可能产生刺激、毒性危害
	未按照工艺要求配料 添加剂或助剂使用比例不正确	产品性能不达标 造成毒性危害
	不正确的配方 加工工艺控制不严格 后处理工艺控制不严格	产品性能不达标，产生刺激、毒性等危害
操作使用有关的危害	标记不清晰、错误、 没有按照要求进行标记	错误使用 储存错误 产品辨别错误 出现细菌感染、粘膜损伤等现象
	包装破损	无法保证使用安全性
	产品性能达不到产品标准的要求	不能满足产品的预期用途
	规格型号选用错误	导致无法达到满意的使用效果

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害的分类	危害的形成因素	可能的后果
	使用方法、注意事项、警示事项等表述不清	重复使用 使用者出现过敏、刺激反应 不能达到产品的预期效果
	生产的不合格品没有按照相应规定进行处理	造成不合格品通过不正常途径流入市场或造成环境污染
	使用后的产品没有按照要求处理	造成环境污染或其他污染

（八）产品的主要技术指标

本条款给出避孕套产品需要考虑的基本技术性能指标，但并未给出定量要求，企业可参考相应的国家标准或行业标准，根据企业自身产品的技术特点制定相应的性能指标。如国家标准中有不适用条款，企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1．标明产品主要原辅料及含量，包括胶乳及其添加成份、添加剂、着色剂等。

2．物理性能和包装、标志的要求应执行国家标准相应的规定。

3．产品所宣传的特殊性能，如“阻隔性”等。

4．生物性能:

生物学评价内容按GB/T16886.1给出的指导原则进行，提供相关资料证明其细胞毒性、致敏、刺激等符合相关标准要求。

应制定微生物指标，至少包括对细菌菌落总数、真菌菌落总数、大肠杆菌、致病性化脓菌的要求。(建议为:细菌菌落总数≤200cfu/g；真菌菌落总数≤100cfu/g；大肠杆菌、致病性化脓菌不得检出)。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验项目应按照国家标准执行，或在注册产品标准中进行明确。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，按相应的标准要求进行，所有适用条款应全部合格。

（十）产品的临床要求

完全执行 GB7544 标准的避孕套不需要进行临床试验。

超出 GB7544 覆盖范围的产品、具有特殊功效的产品、含有特殊功效润滑剂、使用新材料配方的产品均应进行临床研究。

若进行临床试验，临床试验机构应为国家食品药品监督管理局认定公布的临床试验基地。临床试验应按照《医疗器械临床试验规定》及《医疗器械注册管理办法》附件 12 的要求进行，同时应注意以下内容：

1．确保受试人群具有代表性，包括年龄、生育史等。

2．明确产品用途。

3．临床试验例数为受试者人数，而不是使用产品的数量。

4．试验持续时间应根据受试者的状况和产品预期用途以及统计学的要求确定。

5．对产品所宣传的特殊功效进行研究。

6．对避孕效果进行研究。

7．对不良事件的监测和管理。

（十一）产品的不良事件历史记录

避孕失败。

过敏。

依据中国器审中心网站公开文本整理

造成女性慢性损害。

（十二）产品说明书、标签和包装标志

产品说明书、标签和包装标志的编写要求应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》、《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》和《天然胶乳橡胶避孕套　技术要求与试验方法》的要求。同时应包含且注意以下内容：

1．产品的正确使用方法。

2．产品的预期用途。

3．有特殊润滑剂的避孕套还需标注相应特殊信息。如：凉感。

4．产品所用添加剂。

警示语和使用说明应包括且不仅限于下列内容：

（1）避孕套为一次性使用。

（2）储存的环境要求。

（3）如果产品变粘、变脆或明显损坏，请勿使用。

（4）如果希望用另外的润滑剂，请使用经推荐、可与避孕套一同并用、类型恰当的润滑剂。禁止使用石油基的润滑剂，如凡士林、婴儿油、浴液、按摩油、黄油、人造黄油等，因其会破坏避孕套的完整性。

（5）在阴茎充分勃起后带上避孕套，之后方可进行亲密接触。伤口分泌物、前列腺液、精液、阴道分泌物、唾液、尿液及粪便均可传播疾病。

（6）本产品由天然胶乳制造，可能会引起过敏反应。

（7）如果出现精液进入阴道内的情况，马上采用紧急避孕法。

（8）如何处理已经用过的避孕套。

（9）提醒使用者在产品有效期内使用。

（１０）提醒使用者产品在避孕及防止性传播疾病等方面的局限性。

(十三)注册单元划分的原则和实例

1.医疗器械产品的注册单元以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。

2.申报同一注册单元的产品，上市产品应采用同一名称，并用于同一用途。

例：宽度不同的产品可视为同一注册单元。

(十四)同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

1.同一注册单元中的典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品。其功能最齐全、结构最复杂、风险最高。

2.典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明其能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

天然胶乳橡胶避孕套产品注册技术审查指导原则

编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类天然胶乳橡胶避孕套产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（局令第 16 号）

（三）《医疗器械临床试验规定》（局令第 5 号）

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标志管理规定》（局令第 10 号）

（五）《医疗器械标准管理办法》（局令第 31 号）

（六）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食

药监械[2005]73 号）

（七）国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）产品的主要技术指标主要依据国家标准 GB7544-2009《天然胶乳橡胶避孕套技术要求及试验方法》，应按照最新版本标准的要求执行。

（二）产品应适用的相关标准中给出了现行的国家标准、行业标准（包括产品标准、基础标准）。

（三）产品的预期用途综合了已批准上市产品的核准范围及专家的意见。

（四）产品的主要风险参照 YY/T0316 进行编制。

（五）产品的不良事件历史记录主要从山东省药品不良反应监测中心数据库中查找。

四、其他产品

非天然胶乳橡胶材料的避孕套产品可参照本指导原则。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由山东省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员、国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心专家、专业厂家代表、临床专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 10：

定制式义齿产品技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范定制式义齿产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性做出系统地评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则所称定制式义齿是指人工制作的能够恢复牙体缺损、牙列缺损、牙列缺失的形态、功能及外观的修复体。定制式义齿产品可以分为固定义齿及活动义齿两类。

本指导原则适用于使用已注册的义齿材料生产的定制式义齿，产品类代号为 II-6863—16。

本指导原则不适用于种植体、颌面赝复体。

二、技术审查要点

（一）产品名称

1.定制式义齿可命名为定制式固定义齿和定制式活动义齿。

定制式固定义齿和定制式活动义齿可按照产品的材料、工艺和结构的不同分成具体的型号。

如：

按主体材料可分为：树脂、金属、贵金属、瓷等；

按生产工艺可分为铸造、胶连、烧结、沉积、切削等；

按结构功能可分为：贴面、嵌体、冠、桥、可摘局部义齿、全口义齿等 。

2.具体型号的命名应能反映制作产品的主要材料、工艺和结构，并适当考虑临床的习惯称谓。一般采用“主要材料+工艺+结构功能”的命名方法。

如：金沉积烤瓷冠、金合金烤瓷桥、弯制支架可摘局部义齿、树脂基托全口义齿。

（二）产品工作原理

定制式义齿是由临床机构设计、义齿加工生产企业生产的医疗器械产品，用于修复患者牙体缺损、牙列缺损、牙列缺失的形态、功能及外观。义齿加工生产企业依据临床机构提供的义齿加工单和患者的口腔模型（或称工作模型），选择合适的材料和工艺，生产的应符合医生设计要求的定制式义齿产品。

（三）产品适用的相关标准

1. GB/T 17168-1997 齿科铸造贵金属合金
2. GB/T 191-2008 包装储运图示标志
3. GB/T 6387-1986 齿科材料名词术语
4. GB/T 9937.2-2008 口腔词汇 第 2 部分：口腔材料
5. YY 0271.1-2009 牙科水基水门汀 第 1 部分：粉/液酸碱水门汀
6. YY 0714.2-2009 牙科学 活动义齿软衬材料 第 2 部分：长期使用材料

依据中国器审中心网站公开文本整理

7. YY/T0517-2009 牙科预成根管桩

8. YY/T0527-2009 牙科学 复制材料

9. YY0270-2003 牙科学 义齿基托聚合物

10. YY0272-2009 牙科学 氧化锌/丁香酚水门汀和不含丁香酚的氧化锌水门汀

11. YY0300-2009 牙科学 修复用人工牙

12. YY 0301-1998 牙科学 陶瓷牙

13. YY0462-2003 牙科石膏产品

14. YY0463-2003 牙科磷酸盐铸造包埋材料

15. YY0493-2004 牙科学 弹性体印模材料

16. YY0494-2004 牙科琼脂基水胶体印模材料

17. YY0496-2004 牙科铸造蜡

18. YY0620-2008 牙科学 铸造金合金

19. YY0621-2008 牙科金属 烤瓷修复体系

20. YY0626-2008 贵金属含量 25%～75% 的牙科铸造合金

21. YY0710-2009 牙科学 聚合物基冠桥材料

22. YY0712-2009 牙科硅酸乙酯结合剂铸造包埋材料

23. YY0713-2009 牙科石膏结合剂铸造包埋材料

24. YY0714.1-2009 牙科学 活动义齿软衬材料 第 1 部分：短期使用材料

25. YY0716-2009 牙科陶瓷

26. YY0768-2009 牙科学 义齿基托聚合物 冲击强度试验

27. YY1027-2001 齿科藻酸盐印模材料

28.YY1042-2003 牙科学 聚合物基充填、修复和粘固材料

29.YY1070-2008 牙科基托/模型蜡

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

（四）产品的预期用途

1.定制式固定义齿用于牙列缺损或牙体缺损的固定修复。

（其中用于修复牙列缺损者指固定桥，修复牙体缺损者指贴面、嵌体、冠。）

2.定制式活动义齿用于牙列缺损、牙列缺失的活动修复。

（其中用于修复牙列缺损者指可摘局部义齿，修复牙列缺失者指全口义齿。）

（五）产品的主要风险

定制式义齿应按照YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》进行风险分析。在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。（见表1）

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1 义齿产品的主要危害

危害类型	可能的危害
生物学危害	义齿材料生物相容性潜在的危害，如：牙龈刺激、出现红肿
	义齿在口腔环境中的降解、腐蚀，如：黑圈。
使用中危害	对副作用警告不充分。
	产品的异常使用、不适合的摘戴。
	活动义齿断裂，造成碎片吞咽，如崩瓷。
	产品的清洁消毒。

（六）产品的主要技术要求

1.定制式固定义齿的主要技术要求

（1）应按医疗机构提供的工作模型及设计文件制造。

（2）义齿的制作，应使用具有医疗器械注册证书的齿科烤瓷合金、齿科铸造合金、瓷粉、瓷块、复合树脂、铸造蜡、铸造包埋材料及其它按医疗器械管理的产品。

（3）义齿中牙冠的颜色，应符合设计文件的要求。

（4）义齿暴露于口腔的金属部分应高度抛光，其表面粗糙度应达到 Ra≤0.025μm。固位体、连接体的表面应光滑、有光泽、无裂纹、无孔隙。瓷体部分应无裂纹、无气泡、无夹杂。

（5）金瓷结合性能

按照 YY0621-2008 规定的方法试验，金属烤瓷的金瓷结合强度应不小于 25MPa。

（6）耐急冷热性能

按照 YY 0301-1998 中 6.5 条规定的方法试验,义齿的任何瓷质部分不得出现裂纹。

（7）金属内部质量：

按附件规定的方法试验，义齿的金属内部质量应满足以下要求：

金属铸造全冠咬合面的厚度大于等于0.7mm;

贵金属烤瓷内冠咬合面的厚度大于等于 0.5mm;

非贵金属烤瓷内冠咬合面的厚度大于等于 0.3mm;

金沉积内冠咬合面厚度大于等于 0.2mm。

（8）孔隙度：义齿的瓷质部分，按照 YY0301-1998 6.6 条规定的方法试验，在试样受试表面上，直径大于 30μm 的孔隙不超过 16 个，其中直径为 40μm～150μm 的孔隙不超过 6 个，并且不应有直径大于 150μm 的孔隙。

（9）义齿与相邻牙之间应有接触，接触部位应与同名天然牙的接触部位相同。

（10）义齿边缘与工作模型的密合性

义齿边缘与工作模型之间密合，肉眼观察应无明显的缝隙，且用牙科探针划过时，应无障碍感。

（11）义齿的咬合面与对颌牙应有接触点，但不应产生咬合障碍。

（12）人工牙的外形及大小应与同名牙相匹配且符合牙齿的正常解剖形态。人工牙的唇、颊面微细结构，应与同名天然牙基本一致。

2.定制式活动义齿的主要技术要求

（1）应按医疗机构提供的工作模型及设计文件制造。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）义齿的制作，应使用具有医疗器械注册证书的齿科铸造合金、陶瓷牙、合成树脂牙、义齿基托树脂、基托蜡、铸造蜡、铸造包埋材料及其它按医疗器械管理的产品。

（3）义齿除组织面外，人工牙、基托、卡环及连接体均应光滑。

（4）义齿的组织面不得存在残余石膏。

（5）义齿的基托不应有肉眼可见的气孔、裂纹。

（6）义齿中的人工牙的颜色，符合设计文件的要求。

（7）义齿基托树脂部分应颜色均匀，按附件规定的方法试验，义齿基托树脂部分应具有良好的色稳定性。

（8）局部义齿金属部分内部质量

按附件规定的方法试验，义齿卡环体部与卡环臂部的连接处应无气泡或砂眼，卡环臂至卡环尖的图像变化应均匀。

（9）局部义齿的铸造连接体和卡环不应有肉眼可见的气孔、裂纹和夹杂；卡环体与卡环臂连接处的最大厚度不小于1.0mm；舌杆下缘的厚度不小于2.0 mm，前腭杆的厚度不小于1.0 mm，后腭杆的厚度为1.2 mm—2.0mm，腭板的厚度不小于0.5 mm。

（10）全口义齿的上、下颌对合后，上下颌同名后牙均应有接触。轮番按压上下颌义齿的第一前磨牙、第二磨牙区域，上下颌义齿之间应无翘动现象。人工牙的功能尖（又称“工作尖”）基本位于牙槽嵴顶。

（11）全口义齿的树脂基托部分最薄处应不小于2 mm。

（七）产品的出厂检验和型式试验

1.出厂检验

（1）定制式固定义齿应由检验部门进行逐件出厂检验，合格后方可出厂。出厂检验项目至少应包括固定义齿的主要技术要求中的（1）、(2)、(3)、(4)、(9)、(10)、(11)、(12)。

（2）定制式活动义齿应由检验部门进行逐件出厂检验，合格后方可出厂。出厂检验项目至少应包括活动义齿的主要技术要求中的（1）、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(9)、(10)。

2．型式试验

产品型式试验项目为主要技术要求中的全部要求。

（八）产品的临床要求

定制式义齿产品属于定制式产品，其产品的安全性和有效性可通过产品注册检验和质量体系考核等方面予以确认，因此定制式义齿可豁免临床试验，在产品注册过程中，可提供相关临床试验资料。

（九）标志、包装、运输和贮存

产品说明书、标签和包装标识的编写要求，应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》(10 号令)，还应符合以下要求：

1.包装的标志：

（1）制造厂名称、地址和电话；

（2）产品名称；

（3）产品编号；

（4）出厂日期；

（5）产品注册证号。

2.每一包装内应附有检验合格证

合格证上应有检验员代号。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.追溯标识

每个定制式义齿应附有追溯标识，追溯标识至少包含以下内容：

医疗机构（委托方）名称；

企业名称；

产品名称；产品批号

注册证号；

材料注册证号（固定义齿至少包括：瓷粉、金属、树脂、瓷块，活动义齿至少包括：树脂、金属、成品牙）；

材料批号。

4.包装要求

（1）包装具有防挤压的功能，在正常搬运和贮存期间产品不应损坏；

（2）包装中应有设计单、合格证等。

（十）产品的不良事件历史记录

定制式义齿产品暂未发现不良事件。

（十一）注册单元划分的原则

产品的注册单元原则上以修复体类型为划分依据。

可划分为：定制式固定义齿，定制式活动义齿。

（十二）同一注册单元中典型产品的确定原则、抽样原则

1.同一注册单元内，典型产品作为被检测的产品。典型产品是指能够涵盖本注册单元内全部产品工艺的一个或多个产品。

2.抽样原则

按照“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全部产品安全性和有效性的典型产品”的原则，故抽取样品应能涵盖该注册单元内全部产品的生产工艺。

（十三）注意事项、禁忌症的说明

1.注意事项一般应有以下内容：

（1）定制式义齿需要由具有专业资质的医师进行戴用、调试。

（2）定制式义齿戴用前应经过清洁、消毒。

（3）应根据产品的材料特性，提出产品使用、清洁、消毒的注意事项。

（4）定制式活动义齿不能用酸性和碱性清洗剂和消毒剂、饭后和睡前应摘下清洗，不宜用热水浸泡等。

（5）在贮存、运输过程中的要求。

2.禁忌症至少应有以下内容：

（1）有吞服活动义齿危险的患者；

（2）对义齿材料过敏者；

（3）基牙形态不适合戴用义齿者。

三、审查关注点

（一）关于产品的规格型号

定制式义齿可按照产品的材料、工艺和结构的不同分成具体的型号，在注册审查的过程中应注意区分不同的型号予以注册。

（二）关于产品的加工检验记录

自测报告中应提供义齿加工检验流程记录，且应提供每一型号的记录。

（三）关于原材料的证明

使用已注册的义齿材料生产的产品，注册时，应关注企业提供所用原材料

依据中国器审中心网站公开文本整理

的《医疗器械注册证书》。使用未注册的材料生产的定制式义齿产品为Ⅲ类医疗器械。

（四）关于典型产品

同一注册单元内，典型产品作为被检测的产品。典型产品是指能够含盖本注册单元内全部产品工艺的一个或多个产品。

按照“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”的原则，抽取样品应能涵盖该注册单元全部产品的生产工艺。

如:活动义齿应抽取带弯制卡环的铸造支架局部义齿和全口总义齿各一套。

如：固定义齿应抽取义齿样品数量不低于 3 单位的金属烤瓷桥（铸造和沉积）和全瓷桥进行检测。

如企业只生产单冠产品，可抽取 1 颗单冠进行检测。

附件：

一、金属内部质量—X射线照相试验方法

1.试样放置

1.1 固定义齿（如金属冠、金属桥、烤瓷冠、烤瓷桥等）

将义齿的咬合面放置在牙科用胶片表面的中心位置。

1.2 活动义齿（如整铸支架义齿、局部义齿等）

1.2.1 带有铸造卡环的活动义齿，应将卡环及其连接部分，从义齿主体上切割分离，然后将卡环连接体部分固定在X光胶片表面的中心，使卡环连接部位的内侧（与牙体接触一侧）表面向上放置。

1.2.2 连接杆（如舌杆和腭杆），将需照射的连接杆分离，并将分离开的连接杆尽量展平。将展平的连接杆直接放置在X光胶片表面的中心。

2.像质计类型与放置

使用牙科专用孔型像质计。像质计放置在待照射的义齿旁，像质计的薄板面直接与胶片接触。

3.射线照相质量等级及胶片黑度

射线照相的质量等级分为A级（普通级）和B级（高灵敏度级）。采用的质量等级必须能使胶片上显示出像质计的清晰图像，该图像中，应能观察到所有不同阶梯黑度的圆孔。

4.选择射线机参数

根据射线机的说明书设定各种参数。推荐以下参数作为参考：

管电压40KV，距胶片1m，曝光量3.2mAs。

5.胶片的暗室处理

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.1 胶片的暗室处理应按胶片的使用说明书或公认的有效方法处理。

5.2 胶片的自动冲洗应注意精确控制胶片显影、定影、水洗和干燥等工序的温度、传送速度和药液的补充。

5.3 胶片手工冲洗宜采用槽浸方式，在规定的温度(20℃左右)和时间内进行显影、定影等操作不允许在显影时用红灯观察来调整显影时间，以弥补曝光量不当来调整胶片黑度。定影后的胶片应允分水洗和除污处理，以防止产生水迹。

5.4 可采用定期添加补充液的方法来保持显影性能的恒定。

6.射线胶片的观察

射线胶片应在背景照明较低的场所观察，观片灯的亮度和照明范围应可调节，胶片的观察条件应符合表2规定。

表2 胶片观察条件

胶片背景照明的最高允许亮度	胶片黑度D	观片灯亮度cd/m^2
30 cd/m2	1.0	300
	1.5	1000
	2.0	3000
	2.5	10000
10 cd/m2	3.0	10000
	3.5	30000

7.结果评判

7.1 肉眼观察 将义齿影像中的黑度与像质计影像的各阶梯黑度比较，判定义齿相应部位的厚度，及是否存在厚度小于要求的缺陷。

7.2 密度计测量 用密度计测量义齿的相关部位，与像质计影像的各阶梯密

度值比较，判定义齿相应部位的厚度。

8.记录

书面记录每次完成的射线照相操作。其中至少包括样品编号（此编号也应出现在胶片上）、义齿名称、测量部位的厚度和照相部位、照相日期以及完整的射线照相技术参数等，其详细程度应达到易于重复进行同样的射线照相检验。

记录中还应记入阅片人员对所发现的各种义齿缺陷及对其做出的判定，以及阅片者的签名。

二、义齿基托树脂部分的色稳定性试验方法

1．光源和试验箱

见YY0270-2003 中8.4.2.7的规定。

2．步骤

适当选取（或截取）定制式活动义齿中义齿基托树脂较宽区域，

其中部分被锡箔或铝箔覆盖，置入试验箱中的照射光源下，

并浸入（37±5）℃水中，照射24h。在阴天漫反射日光下或其光线不低于1000lx,三个观察者目力观察照射部分与被锡箔或铝箔覆盖部分颜色的差别,观察时间不大于2s。

3．试验结果

记录三个观察者对颜色差别的评定，取其两个或两个以上相同的评定作为试验结果。定制式活动义齿中义齿基托树脂的颜色，被照射部分与未被照射部分比较只能有轻微（很难察觉）的变化。

依据中国器审中心网站公开文本整理

定制式义齿产品技术审评指导原则编制说明

一、任务来源及背景

定制式义齿是指人工制作的能够恢复牙体缺损、牙列缺损、牙列缺失的形态、功能及外观的修复体，可以分为固定义齿及活动义齿两类。

本指导原则的编写根据《医疗器械注册管理办法》(国家食品药品监督管理局令第16号)和《关于印发定制式义齿注册暂行规定的通知》(国食药监械[2003]365号）的要求，并结合定制式义齿产品的特点，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，特制定本指导原则。

二、本指导原则的术语

为便于本指导原则的理解和使用，特将主要术语解释如下：

1.义齿：人工制作的能够恢复缺失牙齿（含缺损牙体）的形态、功能、外观的修复体。

2.固定义齿：患者不可自行摘戴的义齿，由固位体、桥体和连接体组成，含修复重度牙体缺损的固定性修复体，如冠、嵌体、桩核、贴面及种植义齿的上部结构。

3.固位体：为了义齿固位而制作在基牙或种植体上的固位部分。如：卡环、全冠等。

4.桥体：固定义齿位于缺牙区的人工牙，用以恢复缺失牙的形态和功能。

5.连接体：在固定义齿中连接固位体和桥体的部分，在活动义齿中指大、小连接体。

6.活动义齿：也可称为“可摘义齿”，指患者可自行摘戴的义齿。

7.全口义齿：也可称为“总义齿”，指患者可自行摘戴的修复牙列缺失的义齿为全口义齿，亦称总义齿。全口义齿由人工牙和基托组成。

8.可摘局部义齿：患者可自行摘戴的修复牙列缺损的义齿为可摘局部义齿。可摘局部义齿由固位体、连接体、人工牙和基托组成。

9.全冠：覆盖全部牙冠表面的修复体，亦称冠。

10.铸造冠：以金属材料和铸造工艺过程制作的全冠为铸造金属全冠，亦称铸造冠。

11.全瓷冠：完全采用陶瓷材料，通过铸造、切削、烧结、渗透、沉积等不同工艺制作的全冠。12.金属烤瓷冠：以金属和瓷为材料，于真空高温条件下在金属基底上烤瓷制作的金瓷复合结构为烤瓷熔附金属全冠，亦称烤瓷冠。

13.嵌体：以人工材料在体外制作的嵌入牙冠内的修复体。

14.贴面：以人工材料在体外制作的粘结在牙体唇（颊）面的修复体。

15.种植体牙冠：在植入牙槽骨内的种植体上制作的人工牙冠为种植体牙冠。

三、需说明的相关问题

1．关于产品命名：

定制式义齿产品的产品名称至少应包含三个要素即制作该产品的主要材料、反映修复体形态的结构和制作该产品需经过的特殊工艺过程。产品名称中各要素的排列顺序一般为工艺过程在前，材料其次，结构在后。照顾到临床称谓习惯，产品名称中各要素的排列顺序也可材料在前，工艺过程其次，结构在后；也可根据临床的习惯省略其中一个要素。

如：

依据中国器审中心网站公开文本整理

金沉积烤瓷冠：按照上述型号划分的原则，该产品的内冠材料是“金”；成型工艺是内冠“沉积”而成，外冠烤瓷而成；结构功能是“冠”。故其型号命名为“金沉积烤瓷冠”。

钛合金烤瓷桥：按照上述型号划分的原则，该产品的内冠材料是“钛合金”；成型工艺是内冠“铸造”而成，外冠烤瓷而成；结构功能是“冠”。其中内冠“铸造”的工艺被省略，故其型号命名为“钛合金烤瓷冠”。

弯制支架可摘局部义齿：按照上述型号划分的原则，该产品的材料是‘不锈钢丝’、‘人造牙’、‘基托树脂’；支架（固位体、连接体）的成型工艺是‘弯制’；结构功能是“支架可摘局部义齿”。其中材料全部被省略，故其型号命名为“弯制支架可摘局部义齿”。

树脂基托总义齿：产品名称是《定制式活动义齿》。按照上述型号划分的原则，该产品的材料是“人造牙”、“基托树脂”；成型工艺是排牙、冲蜡、装盒、基托树脂加热聚合等；结构功能是“以树脂为基托的总义齿”。其中成型工艺被省略，故其型号命名为“树脂基托总义齿”。

2．关于本指导原则的适用范围

本指导原则所称定制式义齿是指人工制作的能够恢复牙体缺损、牙列缺损、牙列缺失的形态、功能及外观的修复体。

在临床上，口腔修复体涉及一个较大的范围，包括嵌体、贴面、桩核、全冠、固定义齿（桥）、可摘局部义齿、全口义齿、种植体、颌面赝复体和牙周夹板等。本指导原则中的固定义齿为一个大概念，包括了用于修复牙体缺损或改善牙齿外观的全冠、嵌体、贴面以及种植体牙冠。

本指导原则所称定制式义齿是指固定义齿和活动义齿。其中固定义齿包括嵌体、贴面、桩核、全冠、固定义齿（桥），活动义齿包括可摘局部义齿和全口义齿。

本指导原则将嵌体、贴面、桩核、全冠纳入固定义齿的范围主要基于以下两点考虑：一是结合审批习惯，二是由于固定义齿（桥）的结构和制作工艺涵盖了嵌体、贴面、桩核、全冠。

本指导原则不适用于使用未注册的材料生产的定制式义齿产品。

本指导原则不适用于种植体、颌面赝复体和铸造支架。种植体、颌面修复体不属于义齿范畴。

铸造支架因尚未完成人工牙的制作，不能为患者使用，不宜予以注册。

3．关于产品的结构组成

定制式义齿产品为定制式产品，且种类较多，结构组成也不尽相同，本规范暂未对此部分予以说明。

4．关于产品的不良事件

定制式义齿产品暂未发现不良事件。

目前，收到相关可疑不良事件有：患者配戴义齿后出现皮肤不适、瓷开裂、基牙酸痛、配合不好、牙龈发炎红肿、少量出血、尿隐血、尿蛋白超标、皮疹、荨麻疹以及咳嗽等。以上情况均未证实与义齿的佩戴有关。

5．关于追溯标签

根据定制式义齿的产品特点和使用风险，本指导原则提出了追溯标签的要求。

每个定制式义齿应附有追溯标签。追溯标签应一式三份，分别由生产企业、临床机构、患者保存。追溯标签应至少包含以下内容：企业名称，产品名称，

依据中国器审中心网站公开文本整理

注册证号，构成义齿的材料和注册证号（固定义齿至少包括：瓷粉、金属、树脂、瓷块，活动义齿至少包括：树脂、金属、成品牙）。

标签的格式不予限定，可参考以下格式：

产品名称：	注册证号	批号
材料名称	材料注册证号	材料批号
瓷粉		
合金		

四、主要技术指标的确定依据

定制式义齿产品技术指标的确定主要参考了《关于印发定制式义齿注册暂行规定的通知》（国食药监械[2003]365号）、相关技术标准、临床需求和临床习惯等方面，同时考虑了检测方法的可操作性、全国范围的一致性和可推广性等方面的因素。

在执行过程中，本指导原则的使用者应根据产品的具体特点，对技术指标予以适当的采用和增加。

以下就主要技术指标及其确定依据予以说明。说明以国食药监械[2003]365号文件中技术指标的要求为基础，原文件中现有的技术指标和部分文字性的修改不予说明，仅对原文件中技术指标的修改和增加予以说明。

定制式固定义齿的主要技术指标：

1. 义齿暴露于口腔的金属部分应高度抛光，其表面粗糙度应达到 Ra≤0.025μm。固位体、连接体的表面应光滑、有光泽、无裂纹、无孔隙。瓷体部分应无裂纹、无气泡、无夹杂。

国食药监械[2003]365号文件中为“修复体的金属部分应高度抛光，表面粗糙度应达到Ra≤0.025。用肉眼观察应无裂纹、无气泡，内部应无气孔、夹杂。”

本指导原则将肉眼观察的部位和内容进行了细化，这主要考虑到表述的准确性和目测检测的一致性，观察的部位和内容来自于临床需求。

2.金瓷结合性能，金属烤瓷定制式固定义齿的金瓷结合强度应不小于25MPa。

耐急冷热性能，按照YY 0301-1998 6.5规定的方法试验，定制式固定义齿的任何瓷质部分不得出现裂纹。

孔隙度：按照瓷体内部质量试验方法进行试验，在试样受试表面上，直径大于30μm的孔隙不超过16个，其中直径为40μm~150μm的孔隙不超过6个，并且不应有直径大于150μm的孔隙。

以上三条技术指标为新增加的要求。

这些要求在产品原材料的检测过程中均会涉及，此处增加主要考虑：一是对原材料和生产工艺综合进行验证，二是参考了临床的实际需求。

其中瓷体内部质量一项对于CAD/CAM切削瓷不适用，因为其制作过程中是对瓷块进行外表面的物理切割，不会影响瓷块的内部。

3.金属内部质量：经X射线拍摄胶片检查应满足：

金属铸造全冠咬合面的厚度大于等于0.7mm;

贵金属烤瓷内冠咬合面的厚度大于等于0.5mm;

非贵金属烤瓷内冠咬合面的厚度大于等于0.3mm;

金沉积内冠测量部位为咬合面厚度大于等于0.2mm。

国食药监械[2003]365号文件中为“修复体的金属部分用肉眼观察应无裂纹、无气泡，内部应无气孔、夹杂。”

依据中国器审中心网站公开文本整理

原文件中对内部的“气孔、夹杂”未提出量化的要求和统一的检测方法。

本指导原则对内部质量的要求进行了细化，并统一了检测方法。各指标的确定考虑临床的需求。

试验设计了像质计，用于控制X光片的摄像质量和判断产品缺陷的标准。牙科专用孔型像质计采用金属材料制作成长方形金属块，在其上打孔，孔深范围0.1 mm -1mm，孔径范围1mm、2mm、3mm，精度0.1mm。

4.瓷体的表面粗糙度

本指导原则的制订过程中考虑了瓷体的表面粗糙度，提出了技术指标和实验方法，制定了验证方案，并予以实施。

验证工作分别在北大医疗器械质量监督检验中心、北京市医疗器械检测所、天津市医疗器械检测所和清华大学相关实验室进行多中心的试验，试验结束后对试验数据进行了汇总，发现不同样品间和同一样品不同实验室数据均呈现离散性。

对此，编写组进行了分析，认为主要问题有：一是不同实验室的实验仪器不统一，验证方案要求使用带有弧度补偿功能的粗糙度仪测量三条线，但是部分实验室不具备此条件，只能使用没有带弧度补偿功能的粗糙度仪测量点；二是临床上会为了美观性和仿真性的需要，要求在冠的唇面制作生理性的沟纹，这导致了检测时无法制定统一的检测部位。

结合以上因素，同时结合考虑到全国各省检测中心检测能力的不统一，本指导原则暂未增加此项技术指标。

定制式活动义齿的主要技术指标：

1.义齿中除组织面外，人工牙、基托、卡环及连接体均应光滑。

国食药监械[2003]365号文件中为“修复体中除组织面外，假牙、基托、卡环及连接体均应高度抛光。表面粗糙度应达到Ra≤0.025。”

本指导原则将“假牙”用“人工牙”代替，用词更加准确。

本指导原则去除了“表面粗糙度应达到Ra≤0.025”的要求。这主要考虑到：一是对于活动义齿的胶连部分测量表面粗糙度在实际检测过程中缺乏可操作性的方法，若金属粗糙度比较样块也不合理；二是对于活动义齿的金属部分，如腭杆，在临床上会根据需要特殊制作成带有一定纹理的表面。

2.金属内部质量：活动义齿卡环体与卡环臂连接处，经X射线拍摄胶片检查应满足：卡环其他部分应无气泡砂眼，且连接处至尖端图像应变化均匀。

本指导原则增加了此项要求。主要考虑到临床的需求，内部质量关注的部位为临床上认为容易出现断裂，不可出现铸造缺陷的部位。

3.义齿铸造的连接体和卡环不应有肉眼可见的气孔、裂纹和夹杂。铸造的连接体和卡环不应有肉眼可见的气孔、裂纹和夹杂；卡体与卡臂连接处的最大厚度不小于1mm，舌杆下缘的厚度大于等于2 mm，前腭杆的厚度大于等于1 mm，后腭杆的厚度为1.2 mm—2.0mm,腭板的厚度不小于0.5 mm。

国食药监械[2003]365号文件中为“铸造的连接体和卡环不应有肉眼可见的气孔、裂纹和夹杂。”

本指导原则增加了对关键部位厚度的要求。关键部位的选择及其厚度的确定依据于临床的需求，关键部位为临床易出现断裂的部位。

4.义齿中义齿基托树脂部分的色稳定性良好。

本指导原则增加了此项技术指标。此项技术指标在产品原材料的检测过程中会涉及，此处增加主要考虑：一是对原材料和生产工艺综合进行验证，二是

依据中国器审中心网站公开文本整理

参考了临床的实际需求，三是结合检测中心的检测经验，在该原材料的检测过程中此项指标经常会出现不合格。

5. 全口总义齿的上、下颌对合后，上下颌同名后牙均应有接触。轮番按压上下颌义齿的第一前磨牙、第二磨牙区域，上下颌义齿之间应无翘动现象。人工牙的功能尖（又称“工作尖”）基本位于牙槽嵴顶。

国食药监械[2003]365 号文件中为“全口总义齿的上、下颌定制式活动义齿对合后，4-7 牙位均应有接触，且上下颌定制式活动义齿之间应无翘动现象。”

本指导原则增加了“人工牙的功能尖(又称“工作尖”)基本位于牙槽嵴顶。”并对语句进行了规范。

此处增加主要考虑到结合临床的需求，对要求进行细化。

五、参与编写的人员

本指导原则的编写成员由北京市药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员及北大医疗器械质量监督检验中心、北京市医疗器械检验所、北京市医疗器械评审专家委员会口腔专业小组、北京大学口腔医学院、解放军 306 医院全军口腔疾病诊治中心、首都医科大学附属北京口腔医院、清华大学核能与新能源技术研究院的专家、北京市相关生产企业代表组成，特别是北京市医疗器械评审专家委员会专家委员全程参与了本原则的研讨和制订，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

附件 9：

一次性使用真空采血管产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范第二类一次性使用真空采血管的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品的原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性做出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则的适用范围为《医疗器械分类目录》中的静脉血样采集用真空采血管，类代号现为 6841。

本指导原则不适用于装有微生物培养基供检验菌血症的真空采血瓶（瓶状容器）。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

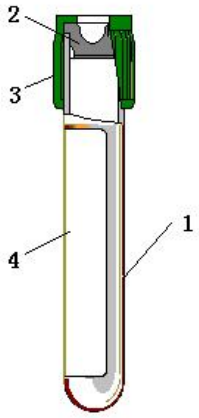
一次性使用真空采血管（以下简称真空采血管）的命名应以发布

依据中国器审中心网站公开文本整理

的国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中的产品名称为依据。通用名称为：一次性使用真空采血管。只要不发生误解，也可使用其他等效的名称。如：一次性使用真空静脉血样采集管、一次性使用负压采血管等。

（二）产品的结构和组成

典型的真空采血管一般由采血容器（试管）、塞子、盖子、标签和添加剂（如果有）和附加物（如果有）组成（如图 1 所示）。附录 1 中分别对这些组成部分进行了介绍。



1- 采血容器（试管）　2- 塞子；3-盖子；4-标签

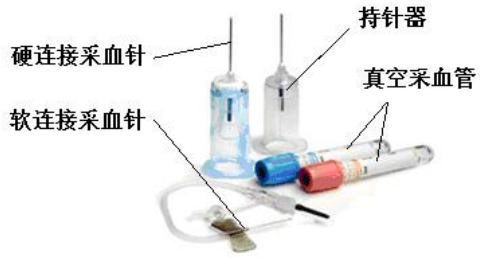
图 1 真空采血管结构图示

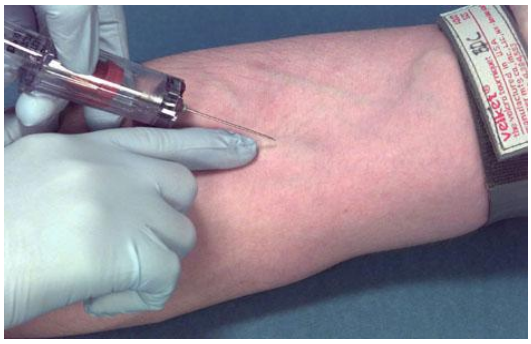
（三）产品的工作原理

真空采血管需与静脉采血针配套使用，见图 2。人体静脉血液在真空采血管内部预形成的负压作用下，通过采血针抽入血样容器（血样抽入的过程即是真空释放的过程，抽入量与容器的规格和真空度有对应关系）。采血针一端刺入人体静脉后，另一端插入真空采血管的胶塞。该端套有自密封橡胶套，在一次静脉穿刺下，可以实现多管采

集而不发生泄漏。

常见的采血针有硬连接式和软连接式两种。硬连接采血针的内腔体积很小，对采血体积的影响可以忽略，但发生逆流的机率相对要高一些，硬连接采血针需要与持针器配套使用。软连接的采血针发生逆流的机率相对要小一些，但其内腔体积较大，会消耗一部分采血管的真空度，从而降低其采集量。





a) 静脉血样采集系统　b)通过硬连接采血针向采血管内采集血样

图 2 真空采血管及相关配套产品及使用

不同用途的采血管中含有不同的添加剂或附加物，其具体工作原理见附录 2。

（四）产品的作用机理

本产品作用机理与工作原理基本相同。

（五）产品应适用的相关标准

表 1 相关产品标准

标准编号	标准名称
YY0314-2007	一次性使用静血样采集容器

依据中国器审中心网站公开文本整理

GB 18278-2000	医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 工业湿热灭菌
GB 18279-2000	医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制
GB 18280-2000	医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐射灭菌
GB 19973.1-2005	医用器材的灭菌 微生物学方法 第一部分:产品上微生物总数的估计
GB 19973.2-2005	医用器材的灭菌 微生物学方法 第二部分：确认灭菌过程的无菌试验
YY 0615.1-2007	标示“无菌”医疗器械的要求 第 1 部分：最终灭菌医疗器械的要求
YY/T 0316-2008	医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
GB/T14233.2-2005	医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物试验方法

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的制造商还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即，所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性引用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

真空采血管与一次性使用无菌静脉血样采集针配套使用，采集静脉血样进行临床检验。含有不同添加剂或附加物的真空采血管用途有所不同，具体用途见附录 3。

（七）产品的主要风险

1.风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下；非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于患者的危害；对于操作者的危害；对于环境的危害。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素包括不合理的操作；产品结构的危害；原材料危害；综合危害；环境条件等。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危害；

依据中国器审中心网站公开文本整理

产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性。

2.风险分析清单

真空采血管产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）产品定性定量分析是否准确；

（2）危害分析是否全面；

（3）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

根据YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对真空采血管已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。产品主要风险见附录4。

表 2 产品的主要危害

危害的分类	危害的形成原因	可能的后果
生物学危害	产品未进行灭菌或灭菌不彻底	造成产品污染，在使用过程中如发生血液逆流导致病人发生败血症。
	产品不经灭菌或未达到预期的灭菌效	采血管内液体发生霉变

	果 工艺和生产环境不当 所用的溶解水纯度没达到要求	
	产品未在清洁环境中生产	引入细菌内毒素或微粒物质
	原材料质量不合格	产品内壁发生水解而产生脱落
与产品使用相关的危害	添加剂分布不均匀	对血样产生影响而导致检验结果不准确
	不正常使用或采血管发生破裂	血液发生逆流给患者造成伤害 给操作者带来意外伤害
	环境压力变化	导致采血量不准确或不足
	采血器材（采血针）消耗过多真空度	导致采血量不足
	预抽真空不准确或泄漏	导致采血量不准确

（八）产品的主要技术性能指标

1．生产环境要求

采血管自末道清洗到装入小包装的生产过程应至少在30万级净化条件下进行。

2．YY 0314中对真空采血管的技术要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

YY 0314 规定了可通过对产品检验来证实的产品技术指标得到满足的要求。

主要包括以下要求：

公称液体容量（抽吸体积）、刻度标志和充装线（准确性）、设计（密封性）、结构（管塞强度、抗离心、外观）、无菌状态、添加剂、制造商提供的信息、采血管和添加剂的识别。

除此之外，对于采血管中的添加剂和附加物，还应检验下列项目：

a）促凝剂管：促凝效果、促凝剂的量；

b）分离胶管：分离胶重量、分离胶比重、分离效果；

c）分离胶和促凝剂管：分离胶和促凝剂重量、促凝效果、分离胶比重、分离效果。

（九） 产品的检测要求

1．型式检验

（1）型式检验为除 YY 0314 中规定的适用性能外，还应包括对添加剂和附加物(如果有)的检验。

（2）由于真空采血管中添加剂的多样性和复杂性，YY 0314-2007 未给出每种添加剂的测定方法，因此制造商需要根据所生产产品添加剂的种类建立检验方法。

（3）在标准没有规定检验数量时，每种采血管各性能都随机抽检至少 5 支，应全部合格。否则，制造商应进行相应的改进，对于改进后重新生产的产品，应对全性能重新进行检验。

2. 出厂检验

在注册标准中明确出厂检验项目和相应的抽样方案，对于未设在出厂检验中的项目，应在标准编制说明中提供相应的说明和理由。对于不能在最终产品上进行或产品标准中没有规定但又有必要控制的项目（如清洗、硅化量、添加剂装量等质量控制指标），应考虑作为过程检验项目加以控制。

(十) 产品的临床要求

1．如果真空采血管中使用的添加剂的种类和与血液混合的浓度在公认的范围内（见 YY 0314-2007 附录 NC），不要求提供临床试验资料。

2． 不符合上述的，应提供相应的临床资料，临床资料的提供应符合国家有关规定。

应注意：适用于不同海拔高度的真空采血管，可能需要针对具体适用地的海拔高度开展“性能评价”，来确定在生产地的实际真空度。这项工作可在上市后开展，不视为“临床试验”。

（十一）该类产品的不良事件历史记录

据报道，1974 年加拿大 2 个医院发生了 5 例使用非无菌真空采血管血液逆流导致病人发生败血症的事件。

我国未见相关报道。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装的标识应符合 YY0314 中 11 章的要求。以下需要特别强调：

产品的警示应包括防逆流的警示说明。

依据中国器审中心网站公开文本整理

还应包括以下方面的说明：

a) 适用的采血系统和采血方法的说明；

b) 添加剂符号和色标的说明；

c) 采血时防逆流的说明；

d) 添加剂与采集血液混合（机械和手工）的方法；

e) 如果用于检验血液中的某一物质，则采血管中该物质的限量应进行说明。

在 YY0314 中规定，在某些情况下标签标上应标“性能评价”。当使用地区与生产地区具有不同海拔高度时，为了确定真空采血管在使用地所需抽吸体积对应于生产地的实际真空度，制造商应对此专门开展评价，在发往使用地的一定数量的评价样品上给出的专门的标识。“性能评价”与上市前的“临床试验”是有区别的。

按产品说明书操作真空采血管时应做到：采血时对患者健康的危害为最小；在血样采集、混合、化验和后处理过程中，操作者和相关设备受血液病毒感染和污染的风险为最小；有利于无公害化处理。

（十三）注册单元划分的原则和实例

本类产品作为一个注册单元，按装有不同添加剂和附加物分为不同的规格。

如 EDTA 盐可细分为 EDTA 钾（2K、3K）盐和 EDTA 钠（2Na）盐，每一种视为一个规格。

（十四）同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

每一规格任选一种公称液体容量的产品作为典型产品。如可选公

称液体容量为2ml的肝素钠采血管作为肝素钠采血管的典型产品，也可选公称液体容量为5ml的肝素钠采血管作为肝素钠采血管的典型产品。

三、审查关注点

（一）灭菌

尽管目前有很多医疗机构不要求采血管无菌供应，但注册审评必须要求无菌供应（除非指定的采血针上有防逆流装置），并达到我国相关法规对无菌医疗器械的生产要求，同时，还需关注所采用灭菌方法与产品的适宜性。

（二）添加剂

不同的添加剂决定了真空采血管不同的临床使用，应对各种添加剂的配方、来源、装量和混合方法等给予关注。

（三）防逆流

正确的使用方法对于采血中防逆流从而确保产品的安全使用至关重要，制造商普遍对防逆流的认识的不足。在审查制造商使用说明书中，不仅要关注是否有防逆流的说明，还要注意其说明是否确实能做到防逆流。

（四）对声称检验特定物质的采血管

对于声称检验血液中含有某类物质的采血管，应关注是否按YY 0314标准规定的要求，对采血管中本身所含有的这些物质的限量进行规定和控制。

（五）注册产品标准

依据中国器审中心网站公开文本整理

注册产品标准应依据 YY 0314 编写，并规定添加剂的技术要求。对于 YY 0314 中规定但产品不适用的要求，应在编制说明中给出不适用的说明。为了便于审评和修改，建议将添加剂的要求列在一个独立的规范性附录中。

（六）有效期的确定

采血管内部无菌及真空度的保持是确定其有效期的主要考虑因素。由于真空度的保持性没有公认的加速试验的方法，目前只能以实际时间数据为依据进行确定。

附录 1 产品主要组成部分介绍

1．采血容器（试管）

常见的采血容器材料有玻璃和 PET（聚苯二甲酸乙二醇酯）两种。玻璃容器应以制作分析玻璃仪器用优质硅硼玻璃为材料，常由玻璃管加工而成。由于玻璃容器易碎，临床上有较大的安全隐患。玻璃容器在生产中需要进行酸洗、碱洗和内部进行硅化处理，使其具有良好的化学惰性和生理惰性（以保证对血样分析的准确性）。对清洗用水的质量和硅油的质量有较高的要求。据有关反映，玻璃管存在辐照后会变色等缺点。

PET 容器因具有良好的疏水性，不易碎，使用安全，所以 PET 试管替代玻璃管将成为一种趋势。PET 材料由于具有好的耐辐射性，因此，能对抽真空后的采血管进行辐射灭菌。

2．塞子

为了保证采血管的真空度，不仅要求胶塞与试管间的配合要紧密，胶塞自身的气密性也要好，药用丁基橡胶是制作真空采血管塞子的首选。

塞子的结构及其与容器的配合尺寸对于抽真空工艺和真空的保持非常重要。塞子除了要求具备基本密封性以外，还要求不产生胶粉、易于穿刺、表面经过特殊的处理、避免相关物质和重金属析出等特点。

塞子在正常生产和贮存中有两个位置，第一个位置是“抽真空位”，塞子在此位置应确保不对采血管管口形成堵塞，第二个位置是在完成抽真空过程后被压入到“密封位”。为了实现胶塞在这两个位置

依据中国器审中心网站公开文本整理

的稳定性和可靠性，有的塞子塞体的前半部开有小的构槽，以便于在抽真空位使管内部的空气通过它抽出；有的塞子没在专门设计排气构槽，是通过盖子和工装的设计来达到两个位置的转换。

有的真空采血管没有盖子，这需用不同颜色的塞子作为色标指示。

3．盖子

盖子是套在瓶塞外面的塑料件，主要目的是：用不同的颜色区分不同的添加剂；盖子中间留有供采血针穿刺的开口。

盖子要确保有利于采血管的抽真空过程和封口过程，便于手工或机械将试管打开时不使内部的血样溅出，并且不能使带血的瓶口和塞子接触到操作者的手和开启设备，更不能将玻璃试管管口弄破。图 3 示出了医院使用的一种形式的开盖机。

图 3 医院使用的开盖机

4．标签

标签提供了采血管正确使用的基本信息（如公称容量、添加剂名称和体积、刻度充装线、无菌等信息）。常见的标签是贴到试管上，贴签要留出足够的供观察内装物的空间，由于贴签具有阻碍视线的缺

陷，有的制造商使用透明标签，以便于医院再次贴标签。

贴签要求位置要准确，以保证其上的刻度能对采集血样的体积的正确性给出基本的指示。

另外，标签上也可通过用不同的颜色（与盖子相同的颜色）来区分不同的添加剂。

5．添加剂

真管采血管中的添加剂主要包括抗凝剂和促凝剂等。YY 0314 中提到供检验菌血症的细菌培养基不适合于装在真空采血管中。

添加剂可以几种物理状态供应，包括液体状态（如柠檬酸磷酸盐葡萄糖腺嘌呤、柠檬酸钠）、溶液干燥物或冷冻干燥物（如 EDTA 盐、肝素锂、肝素钠、氟化物/草酸盐、氟化物/EDTA 和氟化物/肝素）或粉状。溶液状态容易与血样混合，由于含有水份，对血液具有一定的稀释作用，有时可能会影响检验的准确性。干燥状态的添加剂如果在试管内分布不均，大的结晶颗粒很可能不能在短时间内充分溶解于血样，从而影响预期抗凝效果（会形成凝血块堵塞检验仪器）。所以，用专用设备向容器内喷射雾化抗凝剂，使其均匀地分布于试管内壁，干燥后在管壁形成均匀的结晶体是一种理想的形式。

6．附加物

真管采血管中附加物是为了满足某些特殊检验要求的分离胶或分离粒子等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 2 不同添加剂（附加物）的作用原理

1.抗凝剂

（1） 乙二胺四乙酸（EDTA）盐

EDTA 有二钠、二钾和三钾盐。均可与钙离子结合成螯合物，从而阻止血液凝固。EDTA 盐可经高温烘干，抗凝作用不变，通常配成 15g/L 水溶液，每瓶 0.4ml，干燥后可抗凝 5ml 血液。EDTA 盐对红、白细胞形态影响很小，根据国际血液学标准委员会（International committee standard of hematology，ICSH）1993 年文件建议，血细胞计数用 EDTA 二钾作抗凝剂，用量为 EDTA-K_2·$2H_2O$ 1.5-2.2mg（4.45±0.85μmol）/ml 血液。 EDTA-Na_2 与 EDTA-K_2 对血细胞计数影响均较小，但二钠溶解度明显低于二钾，有时影响抗凝效果，其他抗凝剂不适合于血细胞计数。

（2） 柠檬酸钠（枸橼酸钠）

柠檬酸钠可与血中钙离子形成可溶性螯合物，从而阻止血液凝固。

柠檬酸钠有 $Na_3C_6H_5O_7·2H_2O$ 和 $2Na_3C_6H_5·11H_2O$ 等多种晶体。通常用前者配成 109mmol/L(32g/L)水溶液（也有用 106mmol/L 浓度）、129mmol/L(35g/L)水溶液，与血液按 1：9 或 1：4 比例使用。柠檬酸钠对凝血 V 因子有较好的保护作用，使其活性减缓，故常用于凝血象的检查，也用于红细胞沉降率的测定。

（3）草酸盐

草酸盐可与血中钙离子生成草酸钙沉淀，从而阻止血液凝固。草

酸钠通常用 0.1mol/L 浓度，与血液按 1：9 比例使用，过去主要用于凝血象检查。实践发现草酸盐对凝血Ⅴ因子保护功能差，影响凝血酶原时间测定效果；另外由于草酸盐与钙结合形成沉淀物，会影响自动凝血仪的使用，因此，多数学者认为凝血象检查选用柠檬酸钠为抗凝剂更为适宜。

（4）肝素

肝素广泛在于肺、肝、脾等几乎所有组织和血管周围肥大细胞和嗜碱性粒细胞的颗粒中。肝素可加强抗凝血酶III（AT-III）灭活丝氨酸蛋白酶，从而阻止凝血酶形成，并有阻止血小板聚集等多种抗凝作用。尽管肝素可以保持红细胞的自然形态，但由于其常可引起白细胞聚集，使用涂片在罗氏染色时产生蓝色背景，因此肝素抗凝血不适合全血液学一般检查。肝素是红细胞渗透性试验理想的抗凝剂。

（5）氟化钠

氟化钠是一种弱效抗凝剂，一般常同草酸钾合并使用，其比例为氟化钠 1 份，草酸钾 3 份。有良好的防止血糖降解作用，是血糖检测的优良保存剂。血糖酵解抑制剂主要是抑制参与糖酵解的酶的活性，其中抑制己糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶这 3 种限速酶效果最佳。氟化钠阻断烯醇化酶，抑制甘油 3 磷酸脱氢酶的活性，使葡萄糖分解抑制。但不是抑制限速酶，故起效慢；而草酸钾抑制丙酮酸激酶，采血后立即有效抗糖酵解，减少氟化物的用量。氟化钠/草酸钾类真空采血管一般用于血糖检测，不能用于尿素酶法测定尿素，也不能用于检测碱性磷酸酶和淀粉酶。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2．促凝剂

由于过去采血后血液自然凝固，分离血清时间长影响了分析仪的多种功能的充分发挥，为了检测技术的快速化，往采血管中添加促凝剂缩短了血液凝固时间。血液促凝剂是为了临床检验中快速分离血清标本而研制的促凝剂,一般常用促凝剂有 SiO_2、凝血酶、蛇毒等促凝成分, 经特殊加工制成粉剂，用定量喷雾器均匀喷在真空采血管内壁上, 达到快速促凝的目的。

3．分离胶

分离胶能够将血液中的液体成分（血清）和固体成分（血细胞）彻底分开并积聚在试管中形成屏障。根据不同的使用目的，分离胶也可与促凝剂、肝素、EDTA 盐等搭配使用。

分离胶是由疏水有机化合物和硅石粉组成，具有触变性的粘液胶体，其结构中含有大量氢键，由于氢键的缔合作用形成网状结构，在离心力的作用下网状结构被破坏变为粘度低的流体，当离心力消失后又重新形成网状结构，这种性质被称为触变性（thixotropy）。即在温度不变的情况下，对这种粘液胶体施加一定的机械力，可从高粘度的凝胶状态变为低粘度的溶胶状态，如果机械力消失又恢复原来高粘度的凝胶状态。触变性是因为分离胶的结构内部含有大量氢键网状结构之故。分离胶比重维持在 1.05 左右，血清比重约 1.02，血细胞比重约 1.08， 当分离胶与凝固后的血液在同一试管中离心时，由于对分离胶施加离心力而引起硅石凝聚体中的氢链网状结构被破坏变成链状结构，分离胶就成为粘度低的物质，比分离胶重的血块就移到管的

底部，分离胶发生返转现象，形成管底部血块/分离胶/血清三层。当离心机停止转动失去离心力后，分离胶中硅石凝聚体的链状粒子间再次由氢键构成网状结构，恢复初始高粘度凝胶状态，在血清中血块间形成隔离层。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 3 含有不同添加剂（附加物）真空采血管的预期用途

1．无添加剂的真空管（血清管，标识 Z，红色）

采血管内壁经过硅化处理。利用血液自然凝固的原理使血液凝固，等血清自然析出后，离心使用。主要用于血清生化（肝功、肾功、心肌酶、淀粉酶等）、电解质（血清钾、钠、氯、钙、磷等）、甲状腺功能、艾滋病、肿瘤标志物、血清免疫学、药物等检测中。

2．促凝管

采血管内壁经过硅化处理，同时添加了促凝剂。促凝剂能激活纤维蛋白酶，使可溶性纤维蛋白变成不可溶性的纤维蛋白聚体，进而形成稳定的纤维蛋白凝块，当想快点出检验结果时，可采用促凝管。一般用于急诊生化。

3．含有分离胶及促凝剂的采血管（分离胶促凝管，标准中没推荐色标，通常用黄色）

采血管内壁经过硅化处理，并涂有促凝剂可加速血液的凝固，缩短检验时间。管内加有分离胶，分离胶与 PET 管具有很好的亲和性，确实起到隔离作用，即使在普通离心机上，分离胶能将血液中的液体成分（血清）和固体成分（血细胞）彻底分开并积聚在试管中形成屏障。主要用于血清生化（肝功、肾功、心肌酶、淀粉酶等）、电解质（血清钾、钠、氯、钙、磷等）、甲状腺功能、艾滋病、肿瘤标志物、血清免疫学、药物等检测中。

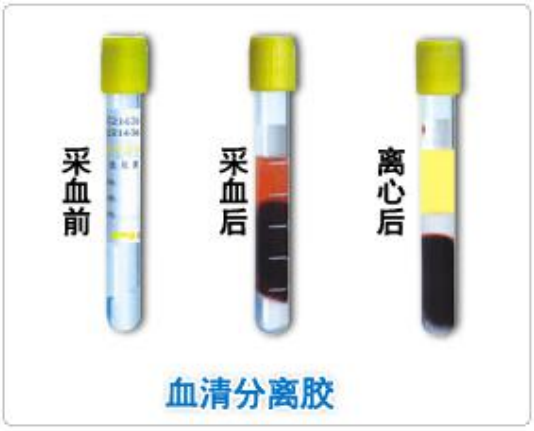


图 4 分离胶及促凝剂采血管中分离胶的作用示意图

4．管内含有抗凝剂的采血管

（1）含有肝素钠或肝素锂的采血管（肝素抗凝管，标识：NH 或 LH，绿色）

肝素是一种含有硫酸基团的粘多糖，带有强大的负电荷，具有加强抗凝血酶III灭活丝氨酸蛋白酶的作用，从而阻止凝血酶的形成，并有阻止血小板聚集等多种抗凝作用。肝素管一般用于急诊生化及血流变的检测，是电解质检测的最佳选择，检验血标本中的钠离子时，不能使用肝素钠，以免影响检测结果。此外，因肝素会引起白细胞聚集，故不能用于白细胞计数和分类。

（2）含有乙二胺四乙酸盐的采血管（EDTA 盐管，淡紫色）

乙二胺四乙酸是一种氨基多羧基酸，可以有效地螯合血液中的钙离子，螯合钙会将钙从反应点移走来阻止和终止内源性或外源性凝血过程，从而防止血液凝固，与其他抗凝剂比较而言，其对血球的凝集及血细胞的形态影响较小，故通常使用 EDTA 盐（2K、3K、2Na）作为抗凝剂。用于一般血液学检查（血常规），不能用于血凝、微量

依据中国器审中心网站公开文本整理

元素及 PCR 检查。

（3）含有柠檬酸钠（枸橼酸钠）的采血管（柠檬酸钠 1:9 管，标识 9NC, 浅蓝色）

柠檬酸钠通过作用于血样中钙离子与之螯合而起抗凝作用，美国国家临床实验室标准化委员会（NCCLS）推荐为 3.2%或 3.8%，抗凝剂与血比例为 1：9，主要用于凝血试验（凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血酶时间、纤维蛋白原）。

（4）含有柠檬酸钠的采血管（柠檬酸钠 1:4 管，标识 4NC, 黑色）

柠檬酸钠的浓度为 3.2%（0.109mol/L）和 3.8%，其抗凝剂与血液的体积比为 1：4，一般用于血沉检测，抗凝剂比例过于偏高时，血液被稀释，可使血沉加快。

（5）含有氟化钠的采血管（氟化物管，标识 FX、FE、FH，灰色）

氟化钠是一种弱效抗凝剂，有良好的防止血糖降解作用，是血糖检测的优良保存剂，使用时应注意缓慢颠倒混匀。一般用于血糖检测，不能用于尿素酶法测定尿素，也不能用于检测碱性磷酸酶和淀粉酶的检测。

附录 4 产品主要风险

1.关于非无菌使用的风险

（1）灭菌的必要性

YY 0314-2007 中 9.2 规定：“如果容器在采集血样时，容器内部与病人血流之间有直接接触的可能，产品则必须是无菌的”。全国输液器具标准化技术委员会对此统一给出明确解释，真空采血管采集血样时，容器内部与病人血流之间有直接接触的可能，并明确给出了蒸汽灭菌（GB 18278）、环氧乙烷灭菌（GB 18279）和辐射灭菌（GB 18280）三种灭菌方法，供制造商从中选择适宜的灭菌方法。

常见的包装形式如图 5 所示。一般每 50 支或 100 支采用一个无菌包装为宜。这种包装型式需要预先在包装膜上打一些排气孔眼，孔眼应打在侧面，而不应打在封盖的一面，以免外部灰尘通过孔眼污染胶塞。

图 5 常见的无菌包装形式

（2）关于灭菌方法的选择

常见的工业对医疗器械产品灭菌的方法有三种：蒸汽灭菌（GB 18278）、环氧乙烷灭菌（GB 18279）和辐射灭菌（GB 18280）。

由于射线束可通过分子间隙穿透玻璃、金属和高分子等材料，所以辐射灭菌是目前国际上对真空采血管普遍采用的灭菌方法。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.逆流的风险

无菌供应的真空采血管，在使用中应尽最大可能地避免逆流。即便是发生小量的逆流，也是病人所不期望的。所以应要求在使用说明书中有防逆流的警示。

3.抗凝剂对血液检验结果的影响

（1） EDTA-K_2添加的均匀程度对血常规检验结果的影响很大

由于试管内进行了硅化处理，试管有着良好的疏水性，但这也为EDTA盐在管内均匀分布带来了困难。当手工向试管内添加EDTA-K_2溶液然后干燥时，由于试管的疏水性，添加剂很难在管壁上形成均匀分布，干燥后的添加剂就会在试管底部、管口或其他部位形成块状结晶，使其溶解度大大的降低。大块的EDTA-K_2结晶由于不能在短时间内充分与血液接触并溶于血标本，这样就容易产生血小板聚集，白细胞分类结果不理想，甚至出现血标本部分凝固等。全血细胞分析所选用的EDTA-K_2抗凝剂其最佳浓度为1.5～2.2mg/1ml全血。如EDTA-K_2浓度太低，抗凝强度不够，则出现血小板聚集现象；EDTA-K_2浓度太高，尤其是有大块的EDTA-K_2结晶存在时，使局部的血细胞处于高渗状态，此处细胞会出现暂时的收缩，这样会导致白细胞分类结果不理想等。为了避免结晶聚集现象，一个理想的血常规真空采血管，EDTA-K_2晶体应该是采用专用喷射设备将其非常细小均匀地喷布在试管内壁，然后干燥。这样一旦血液进入试管，均匀分布的EDTA-K_2就能迅速地跟血液充分混匀，从而杜绝了血常规结果因真空采血管的原因而出现异常的现象。

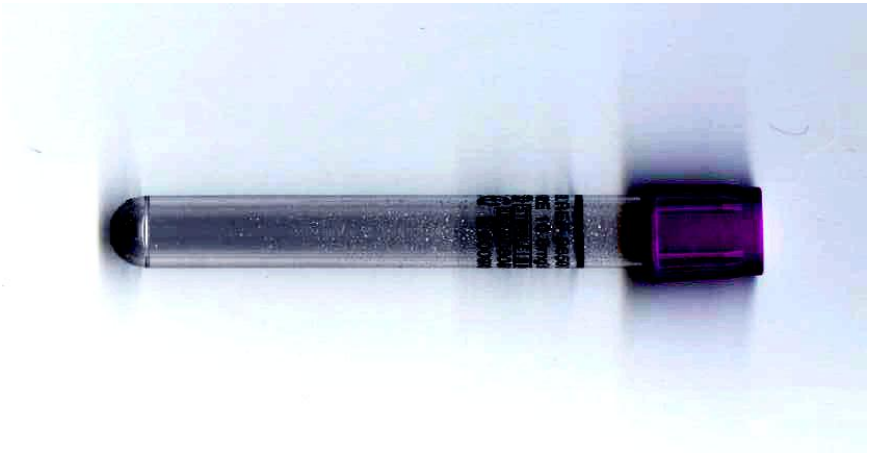


图 6 EDTA 盐均匀分布于管壁

（2）真空采血管内的液体霉变

用于血凝和血沉的枸橼酸钠抗凝剂试管，生产时对环境及用于溶解的水要求相当高。如果产品不经灭菌或未达到预期的灭菌效果，或所用的溶解水纯度没达到要求等，生产出来的产品在一段时间后试管内的枸橼酸钠溶液会有絮状物产生（霉菌生长），从而造成检验结果失真。更应注意的是，使用有霉变的采血管，一旦发生逆流，会危及患者生命。

4．采血量不准确或不足

（1）环境压力导致采血量不准或不足

同一个真空采血管在高海拔地区使用时比在低海拔地区使用时采血体积要小，因此，采血管的使用说明中应有适用的海拔高度的说明，制造商应对真空采血管预期使用地区的适用性提供有支持性的验证数据。

环境温度对采血体积也有一定的影响，应在说明书中对使用和贮存环境有所要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）采血器材导致采血量不足

静脉采血管适用的静脉采血针有两种，见图 2。出于减少发生逆流的机率或受习惯的影响，我国更习惯于采用软连接式的采血针，但这种针因有较大内腔体积，这会消耗一部分真空度，使得采血体积比预期的量要少一些。出于这一考虑，我国采血针标准规定了软管的上限要求，并没有从防逆流的角度考虑给出软管的下限要求。

（3）预抽真空不准确或泄漏导致采血量不准确

采血管内的真空度是否准确，是采血量是否准确的前提。生产中真空度不准确，或在贮存期内因泄漏使得真空度释放，都会造成抽血体积不足或不准。

分离胶加入后胶内会积有一些气泡，抽真空过程中不能将气泡抽出，抽真空后气泡一旦释出胶外会影响真空度。一般需通过离心和静置将其排出，然后再抽真空。

5．不正常使用带来的风险

受传统习惯的影响，有不少医院习惯用注射器采血，然后再注射到真空采血管中，这种操作过程不仅对“真空”是一种浪费，也不安全，用手将使用后的采血针向容器塞子上穿刺是安全操作规范所不允许的，这样操作有注射针有意外刺伤持采血管的手从而感染上血液中可能携带的病毒的风险。

玻璃制造的真空采血管有意外破裂造成手部受伤也属于这类风险。

建议制造商在使用说明书中对此有所警示。

6．损坏精密医学仪器的风险

低质或劣质的真空采血管不仅会造成检测结果失真，还会对精密医学仪器带来损坏。钠钙玻璃制造的采血管，易发生水解而产生脱落或生产中引入的外来杂物等，都会堵塞甚至会损坏精密的检验仪器。

分离胶促凝管是医院中真空管使用最普遍的一种，但要做好这种采血管也不容易。临床中常将采集好含分离胶的血标本管放在水温箱里，温度调到38℃～39℃，待血标本充分凝固后，离心，然后检查血清中是否有油滴产生。油滴可对生化仪探针造成致命的堵塞，已有许多关于这方面的报道。

另外值得一提的是包括国外真空管知名公司在内都申明血凝管或促凝剂分离胶在采集血标本放置半个小时后离心，这样能很大程度上确保结果的准确性。

7．污染的风险

采血管如果不在净化条件下生产，或环境没有得到有效控制、生产环境中引入微粒污染和细菌内毒素都会对检验结果带来严重影响。

抗凝类添加剂和促凝类添加剂的临床作用是截然相反的，如果两者之间形成交叉污染就会对临床检验带来严重影响。宜采用有效的隔离体将两类采血管的生产隔开，更不能共用一条生产线。

依据中国器审中心网站公开文本整理

一次性使用真空采血管产品注册技术审查指导原则

编制说明

一、指导原则编写的目的

本指导原则主要用于指导和规范医疗器械注册审查人员对注册产品的技术审评。

本指导原则旨在帮助审评人员理解和掌握产品原理、结构、主要性能、预期用途等内容，同时让审查人员在产品注册技术审评时统一基本的尺度，以确保上市产品的安全、有效。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》

（二）《医疗器械注册管理办法》（局令第 16 号）

（三）《医疗器械临床试验规定》（局令第 5 号）

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令第 10 号）

（五）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（ 国食药监械[2005]73 号）

（六）国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件

（七）YY0314-2007《一次性使用人体静脉血样采集容器》

三、指导原则编写格式

本指导原则正文的层次和目录遵从国家食品药品监督管理局在注册工作会议中给出的具体要求。

本指导原则的语言表述采取提示方式，以利于审评人员直入审查内容。

四、指导原则中部分具体内容的编写考虑

本指导原则从以下方面进行了重点编写：

1．产品的基本组成及使用说明；

2．产品的主要风险；

3．产品的生产的基础知识。

考虑审评人员知识盲点主要是在添加剂和灭菌这两个方面，因此在这方面以“科普”的形式给予了重点编写。期望审评人员能够通过阅读本指南，对添加剂、产品的风险、灭菌等有一个基本的了解，从而能对其审评工作提供指导。像这样以“科普”的形式编写，其有效性一般不会受 YY 0314 和其他相关标准如（YY/T 0316 风险分析）未来版本标准修订的影响。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由山东省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员、国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心专家、真空采血管生产厂家代表、临床专家共同组成，充分收集各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3：

3A 类半导体激光治疗机
产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范3A类半导体激光治疗机产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中 3A 类半导体激光治疗机，类代号为 6824，管理类别为 II 类。

依据 GB7247.1 中定义,3A 类激光产品为人员接触激光辐射有可能超过 1 类及 2 类相应可达发射极限，但在任何发射持续时间及波长上,人员接触激光辐射不允许超过3A类可达发射极限的激光产品。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

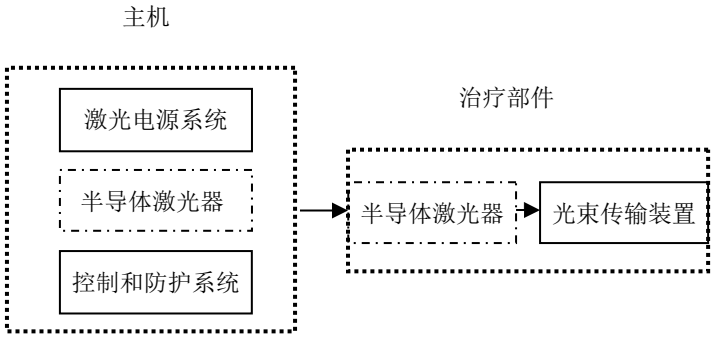
产品名称可按激光的工作介质命名，如半导体激光治疗机；或按激光工作介质和治疗方式等来命名，如半导体激光体外穴位治疗

机。

（二）产品的结构和组成

1. 产品结构和组成

3A 类半导体激光治疗机一般可以分为主机、治疗部件两大部分，其中主机包括激光电源系统、控制和防护系统等，治疗部件包括半导体激光器（半导体激光器也可以放在主机中）、光束传输装置等。



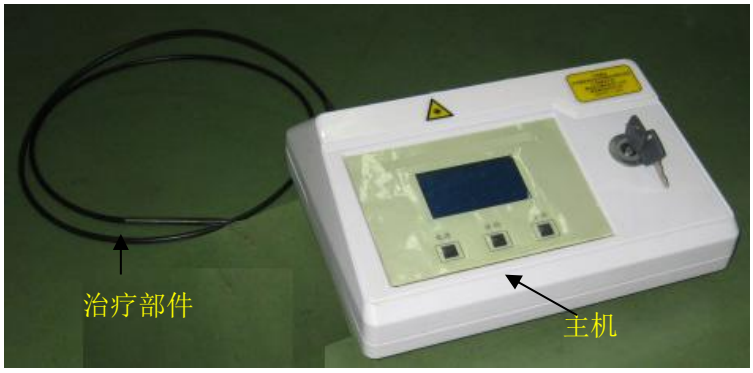


图 1　3A 类半导体激光治疗机结构简图

2. 产品分类

（1）根据半导体激光器的特征进行分类，主要有以下几种情况：

1）按工作光束的波长分类一般可分为可见光半导体激光治疗机、红外半导体激光治疗机等；

2）按工作方式可分为连续半导体激光治疗机和脉冲式半导体激光治疗机；

依据中国器审中心网站公开文本整理

3）按光输出的方式分为单光路输出和多光路输出等半导体激光治疗机。

（2）按治疗方式分类可分为半导体激光血管外照射治疗机、半导体激光穴位治疗机等。

（三）产品的工作原理

3A 类半导体激光治疗机的工作原理是半导体激光器经激励电源激励产生激光，通过光束传输装置有效地传输至治疗部位，起到治疗作用。

半导体激光治疗机的核心部件是半导体激光器。半导体激光器以不同掺杂类型的半导体材料作为激光工作物质，自然解理面构成谐振腔，通过一定的激励方式，例如在半导体激光器的 PN 结区加正向电压（见图 2），在半导体物质的导带与价带之间，形成非平衡载流子的粒子数反转，当处于粒子数反转状态的大量电子与空穴复合时，将多余的能量以光的形式释放出来。由于解理面谐振腔的共振放大作用实现受激反馈，从而实现定向发射而输出激光。

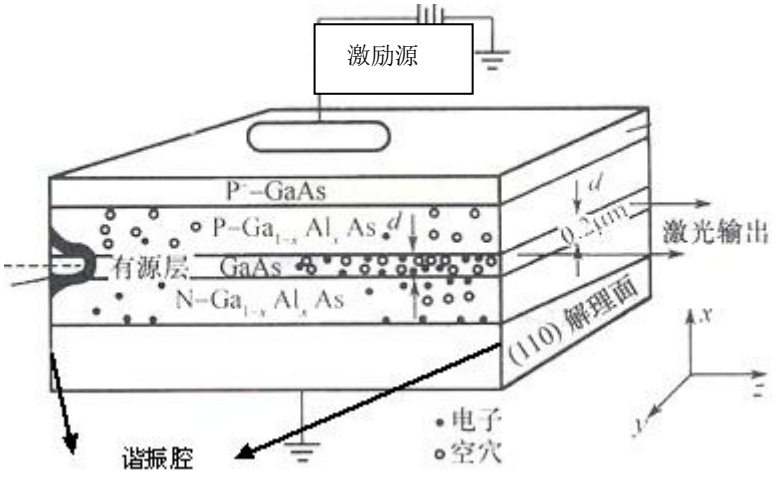


图 2 半导体激光器工作原理图

（四）产品作用机理

激光具有发散角小、能量密度高、单色性好、相干性好的特点，因此当激光照射到生物组织后，除产生与普通光类似的生物效应，如热作用、光化作用以及对生物系统的刺激等作用外，还有机械效应、电磁效应、色素选择性、可以对很小的空间起作用而不危害其他组织的空间选择性以及可以极短时间作用以免热扩散的时间选择性等。

1．激光的生物效应

3A 类半导体激光根据其波长、功率和功率密度，主要作用为热效应和生物刺激效应。

（1） 热效应

激光照射生物组织时，激光的光子作用于生物分子，分子运动加剧，与其他分子的碰撞频率增加，可以直接或间接的导致生物分子转动、振动和平动的增加，产生热效应。研究表明，3A 类半导体激光的波长在红光及红外光谱，穿透较深，局部温度达到 38-42℃。

（2） 生物刺激效应

当低功率激光照射生物组织时，不对生物组织直接造成不可逆性的损伤，而是产生某种与超声波、针灸、艾灸等机械或热的物理因子所获得的生物刺激相类似的效应，称为激光生物刺激效应。

激光热作用、光化学作用、机械作用和生物刺激作用通常是同时发生，并不是孤立存在的，对许多疾病的治疗和诊断都是综合效应的结果，只不过在特定的条件下，以某一生物效应为主要表现而已。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2．典型医学应用

对于3A类半导体激光治疗机，具有较为成熟机理和较多临床研究数据支持的医学应用主要是血管外照射缓解高脂血症、高粘血症引起的临床症状或镇痛作用。镇痛作用是美国FDA批准激光生物刺激治疗产品的预期用途。

（五）产品应适用的相关标准

常用标准列举如下：

GB 2894-2008 安全标志及其使用导则

GB 7247.1-2001 激光产品的安全 第1部分：设备分类、要求和用户指南

GB 9706.1-2007 医用电气设备 第1部分：安全通用要求

GB/T 11748-2005 二氧化碳激光治疗机

GB 12257-2000 氦氖激光治疗机通用技术条件

GB/T 16886.1-2001 医疗器械生物学评价 第1部分 评价与试验

YY 0284-2004 氦氖激光血管内照射治疗仪通用技术条件

YY 0307-2004 连续波掺钕钇铝石榴石激光治疗机通用技术条件

YY/T 0756-2009 光学和光学仪器 激光和激光相关设备 激光光束功率（能量）密度分布的试验方法

YY/T 0757-2009 人体安全使用激光束的指南

YY/T 0758-2009 治疗用激光光纤通用要求

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分为两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，版本是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即，所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号；文字比较简单可以直接引用标准上的内容。

（六）产品的预期用途

预期用途应根据临床试验结果确定，应体现临床适应症和治疗效果。例如，用于临床体外照射，缓解高脂血症和高粘血症引起的临床症状。

（七）产品的主要风险

风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

1. 产品定性定量分析是否准确。

2. 危害分析是否全面。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3. 风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

4. 是否确定了风险管理的范围、规定和人员职责分工。

5. 是否确定了风险反馈的规定及信息收集情况。

以下依据YY/T0316列举了3A类半导体激光治疗机的危害分析，具体分析见表1。

表1　3A类半导体激光治疗机危害分析

危害	形成因素
1.电能（电击危害）	保护接地阻抗、漏电流、电介质强度不符合要求。 应用部分与带电部分隔离的不够。 设备的电源插头剩余电压过高。 机器外壳的防护罩封闭不良。 设备没有足够的外壳机械强度和刚度。 (应分析正常和故障两种状况下对使用者的电击危害)
2.辐射能	激光防护装置故障，导致超出3A类激光辐射限量
3.热能	具有安全功能或保温功能的设备部件温度超出限定值。
4.机械危险	提拎装置不牢固。 设备不稳定，易翻倒。
5.运动部件	运动部件失效，导致机器不能正常工作。
6.噪声	工作时噪声过大，不符合标准要求。
7.再感染和/或交叉感染	接触患者部件应消毒或限制一人使用。
8.电磁场	对环境的电磁干扰超标。
9.对电磁干扰的敏感性	抗电磁干扰能力差。
10.不适当的能量供应	设备的供电电压是有一定限制的，如果供电不适当，将带来危害。
11.储存或运行偏离预定的环境条件	设备本身不能满足规定的环境条件要求或工作环境得不到满足，导致设备不能够正常运行。
12.电能	连接中断时设备可触及部分带电。

危害	形成因素
13.不适当的标记	外部和内部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认，以及标记不能够永久贴牢。如：警告性说明、输入功率、电源电压、电流、频率、分类、生理效应、接地端子符号、危险电压等标记出现问题。 元器件标记不正确。
14.不适当的操作说明	没有使用说明书和技术说明书，或其内容不全。如缺少必要的警告说明、缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少电路图和元器件清单、缺少运输和贮存环境条件的限制。 设备在单一故障状态（如断开保护接地线、设备的元器件出现故障）下运行可产生危险。
15.由不熟练/未经培训的人员使用	操作人员须经过培训，否则操作失误将导致数据失真。
16.与消耗品/附件/其它医疗器械的不相容性	与其他电气类产品一同使用时应予以说明。
17.锐边或锐尖角	如设计、加工不当，有锐边或锐尖角，对使用者可造成划伤的危害。
18.图像不清	操作屏幕图像不清造成按键错误。
19.设置、测量或其他信息的含糊或不清晰的显示	设备提供的人、机交流的界面应清晰明确，不应过于复杂。否则容易出现错误造成危害。
20.接口混淆	有的机器在使用过程中可能需要外接设备，同这些设备连接的接口识别不清楚明确。 用于设备之间连接的连接器可互换等，这些都易造成危害。
21.维护规范缺少或不适当，包括维护后功能性检查规范的不适当	说明书中应包含维护、保养等内容。如：清洗、预防性检查、和保养以及保养周期。 说明书中应提供电路图、元器件清单、校正细则等可供技术人员修理的必须的资料。 技术人员在维修后应对设备进行功能性检查，达到相关要求后使设备再投入使用。否则将带来危害。
22.对医疗器械寿命的终止缺少适当的决定	应规定使用寿命，将产生设备老化，数据失真。
23.由不正确的能量或物质输出所产生的危害	激光输出过量时，可能对人体造成伤害，尤其对于可见光波长的设备，防护不当可对人眼造成不可恢复的伤害。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害	形成因素
24. 伴随辐射	防护罩应能防护伴随辐射（如，红外，可见光或紫外）的危害。
25. 耐腐蚀性	正常使用时与体液接触的设备或设备部件应具有耐腐蚀性。

审查人员还应考虑具体产品的情况，进行相应的风险分析。

（八）产品的主要技术性能指标

注册产品标准的审查是产品主要性能审查中最重要的环节之一。主要性能指标可以分为主要技术性能要求和安全性能要求两大部分。

1、主要技术性能要求一般应包括以下内容：

（1）激光波长：波长单位一般为μm 或 nm，应注意无有害谐波成份。

（2）终端输出激光功率：脉冲工作方式的脉冲功率或连续工作方式的平均功率，功率不稳定度＜10%。

输出功率若可调，应有每档可调范围。输出功率可调时，应具有输出量的指示装置。

（3）输出光斑直径。

（4）光路系统要求：

在患者配合下，激光束应能照射到治疗部位。

采用光纤系统时，应符合 YY/T 0758-2009 标准要求。

（5）直接与皮肤粘膜接触材料应按照 GB/T16886.1-2001 标准进行生物安全性评价。

（6）对于不可见的半导体激光输出，非接触使用时，应具有目标指示装置。

（7）噪音要求和环境试验要求等。

（8）产品软件及控制功能（如有）。

2、安全性能要求

应符合 GB 9706.1 的全部要求。

应符合 GB 7247.1-2001 中相应类型激光产品的安全要求。

（九）产品的检测要求

产品出厂前至少应逐台检测产品主要项目应包括：光路系统要求、输出光斑直径、终端输出激光功率要求、软件及控制功能（如有）、电气安全要求中的接地阻抗、漏电流、电介质强度、激光安全要求中的防护、可达发射极限等。

（十）产品的临床要求

3A 类半导体激光治疗机的临床可分两种情况：一种是，申报企业做临床试验来验证产品的预期用途。另一种是，申报企业可按照《医疗器械注册管理办法》（国家局令第 16 号）的要求提交同类产品的临床试验资料和对比说明。

1 临床试验要求

（1）在进行临床试验时，对临床试验机构、临床试验方案和报告的要求：

1）3A 类半导体激光治疗机的临床试验应符合《医疗器械临床试验规定》（国家局令第 5 号）的要求。

2）临床试验机构应为国家食品药品监督管理局认定公布的药品临床试验基地。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3）临床试验方案和报告的要求

临床试验方案应合理、科学并满足伦理要求，临床试验的项目内容应能反映产品的使用特性和预期目的，并与产品的安全性、实用性、可靠性、有效性密切相关。方案中疾病病种、病例数的确定理由应充分、科学；选择对象的标准（诊断、纳入、排除、中途退出等）、范围应明确；符合该产品预期用途的评价要求；明确研究的疗程、持续时间、对照组设置、临床效果的评价指标、评价标准、评价方法和统计分析方法。临床试验方案应通过伦理委员会的批准。

临床研究报告的主要内容应与试验方案要求一致。在主要内容中，应重点描述设计方案的要点，包括：方案修改情况（如有），受试对象及样本量，设盲方法，对照类型，随机分组方法，试验各阶段顺序、观察指标，有效性及安全性判定标准，数据管理及统计分析方法等。结果中表明随机化人数、完成与未完成试验人数及未完成原因；明确不同组间人口学指标和基线特征，以确定可比性；对所有疗效指标（主要和次要终点指标）进行统计分析，并比较处理组间差异。如有可能，应说明效应产生的时间过程。统计结果的解释除统计学意义外，应着重考虑其临床意义。安全性评价应包括临床不良事件和严重不良事件，对后者应详细描述和评价；对试验中的所有不良事件均应进行分析，并应比较组间差异。

临床试验结论应明确该产品的预期用途，阐明对个体患者或针对人群时所获的利益和可能的风险。

（2）在审查3A类半导体激光治疗机的临床试验方案和报告时，应注意以下几点：

1）临床病例数确定的原则

确定临床试验例数就是计算试验的样本量的大小。无限制地增长样本含量会使试验的规模过大，会导致人、物力和时间的浪费；很难控制试验条件；样本量不充分，没能达到所要求的检验效能，使已经存在的差别不能显示出来，出现了非真实性的阴性结果。

考虑失访和脱离病例等其他因素的影响，临床实际的病例数应在计算样本量的基础上至少增加10%。

具体审查时，要看临床试验方案中病例数确定的理由是否充分合理。确定的病例数是否满足要验证的适应症的要求。

2）临床试验病例入选和排除的标准

临床试验方案应预先制定明确的入选标准或条件，入选标准应有明确的诊断标准，诊断标准应是临床公认的。符合入选条件且愿意参加临床试验并签署知情同意书方可确定为入选对象，入选对象要求具有一定的代表性。

3）临床一般资料

临床试验报告中应明确临床试验的起始时间，参加临床试验的入选对象的基本情况，包括入选对象的数量、病种、年龄、性别、病程分布、住院和门诊病人的比例等信息。所有的入选对象应符合入选标准。为了客观评价试验产品的治疗效果，应对参加试验组和

依据中国器审中心网站公开文本整理

对照组的入选对象的这些基本情况进行统计学分析，验证两组间的均衡性。

4）试验设计方法

3A 类半导体激光治疗机的临床试验设计多采用平行对照设计，即设立对照组，试验组和对照组同时进行临床研究。对照组可采用已上市的具有合法资质的同类产品进行治疗或者采用公认的传统治疗方法。试验中受试对象的选择应是随机的，盲法可根据具体情况设置。有时也可以采用自身对照。

5）临床评价标准

①有效性评价标准

以 3A 类半导体激光治疗机血管外照射治疗高粘高脂血症为例，评价指标为：患者治疗前后的血粘度和血脂等的变化及患者临床症状的改善率。

血粘度和血脂具体观察项目为：全血粘度高切（mPa·s），全血粘度低切（mPa·s），血浆粘度（mPa·s），红细胞压积（%），纤维蛋白原（g/L），TG（mmol/L），CHIL（mmol/L），LDL（mmol/L），HDL（mmol/L），血栓素（B_2TXB_2）（pg/ml），6-酮前列腺素 F1α（6-K-PGF1α）（pg/ml），D-二聚体（g/l）。

患者临床症状观察项目：头晕，心悸，气短，胸痛，胸闷等。

建议在评价 3A 类半导体激光治疗机血管外照射治疗对于患者临床症状的改善时，可将治疗效果分级量化，例如，分为有效和无效等。

②安全性评价标准

患者使用安全评价指标为：治疗部位的局部反应，是否有红肿热痛等；全身反应，是否有血压升高、失眠等。

设备使用安全评价指标为：产品光洁度、电气和生物安全性能、器械自身以及与配套器械的操作性能、产品结构和功能设计是否满足临床需要、是否耐高温灭菌、多次消毒（灭菌）后产品上述性能是否变化等方面内容。

6）临床试验结果

分别对试验组和对照组的数据进行汇总，并按照方案规定的统计学方法及评价方法进行统计分析(包括自身和组间分析)，给出分析结果。必要时提供试验数据统计分析报告。

7）临床试验效果分析

临床研究者应根据试验结果和统计结果进行分析，对统计分析结果作出临床意义的解释。

8）临床试验结论

临床研究者应根据临床试验数据结果、效果分析得出结论。临床结论应客观、科学、公正，在试验结果中有据可查。

9）适应症、适用范围、禁忌症和注意事项

根据临床试验结果和结论确定相应的适应症、适用范围。禁忌症和注意事项是临床研究者在试验中发现或预见的问题，提醒申报者不断改进。

2 同类产品对比

依据中国器审中心网站公开文本整理

国内如有同类产品已批准上市，临床举证时需提交同类产品的临床试验资料、对比说明及所对比的同类产品批准上市的证明。

（1）临床试验资料包括临床文献或临床试验报告。临床文献应是省级以上核心医学刊物公开发表的能够说明产品预期使用效果的学术文献、专著、文献综述等。临床试验报告需有医院签章，其内容应能验证该产品的预期用途，符合《医疗器械临床试验规定》的要求。

（2）同类产品的对比说明应包括产品基本原理、结构组成、材料、主要技术性能指标、适用范围、禁忌症等方面的比较，以充分证明申报注册产品与已批准上市产品为同类产品。

（3）应提供所对比的同类产品注册证和登记表复印件。

（十一）该类产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

1. 产品说明书、标签和包装标识的编写应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理办法》、《GB18217-2000 激光安全标志》、《GB9706.1-2007 医用电气设备 第1部分：安全通用要求》和《GB 7247.1-2001 激光产品的安全 第1部分：设备分类、要求和用户指南》及相关标准的规定。

2. 说明书的内容：

（1）说明书一般应包括产品名称、规格型号、产品工作原理、主要性能指标、适用范围、企业名称、生产地址、注册地址、联系

方式和售后服务方式、许可证号、注册证号、标准编号。

（2）说明书应包括产品安装和使用说明。内容应容易理解，语言文字简明扼要，图形符号说明准确清晰，安装和使用方法应正确可行、步骤全面。

（3）说明书应至少包括以下禁忌症：癌症患者、戴心脏起搏器患者、对光过敏者、心动过缓者。其他慎用症应提示患者咨询医生后使用，如急性病患者、血压异常者、心脑血管患者的急性发病期、皮肤知觉障碍者或皮肤异常者、高烧患者、孕妇以及儿童等。

（4）说明书应包括注意事项。其内容应至少包括产品的维护和保养（包括每日保养和每周保养）。

（5）说明书应包括产品常见故障及排除方法。

（6）说明书应包括标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释，如激光安全标志。

（7）GB 7247.1-2001、GB 9706.1-2007 中关于说明书的相关要求。

(十三)注册单元划分的原则

注册单元划分原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。例如，产品预期用途不同时，型号 A 用于临床体外照射，缓解高脂血症和高粘血症引起的临床症状，型号 B 用于镇痛，应划分为不同注册单元。

(十四)同一注册单元中典型产品的确定原则

1. 典型产品的确定原则

依据中国器审中心网站公开文本整理

典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品；应考虑功能最齐全、结构最复杂、性能指标要求最严格、风险最高的产品。

2. 对于技术结构和性能指标相同或相近的

一般情况下，较为复杂的可以替代简单的。实施检测时可以针对差异部分进行检测。

三、审查关注点

（一）注册检验时应依据GB7247.1判定产品是否为3A类激光产品，审评时应重点审查检测报告,依据标准判断其安全等级。

（二）产品电气安全性能和主要技术性能指标是否执行了国家和行业的强制性标准，是否引用了适用的推荐性标准。性能指标的确定是否能满足产品的安全有效性。

（三）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。

（四）说明书中必须告知用户的使用方法、禁忌症、注意事项等信息是否完整。

（五）产品的预期用途是否明确，与临床试验结果是否符合。

3A类半导体激光治疗机
产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的总体思路

本指导原则用于指导和规范3A类半导体激光治疗机在注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品原理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，以确保产品的安全、有效。

二、指导原则编写的依据

《医疗器械监督管理条例》

《医疗器械注册管理办法》（局令第16号）

《医疗器械临床试验规定》（局令第5号）

《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令第10号）

《医疗器械标准管理办法》（局令第31号）

关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械[2005]73号）

国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件

YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

GB7247.1-2001《激光产品的安全 第1部分：设备分类、要求和用户指南》等产品标准

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、指导原则编写格式

指导原则正文的层次和目录遵从国家食品药品监督管理局在注册工作会议中给出的具体要求。

本指导原则的语言表述采取提示方式，以利于审评人员直入审查内容。

四、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）半导体激光治疗产品没有相关的国家和行业标准，因此适用的相关标准中引用了GB12257-2000氦氖激光治疗机通用技术条件、YY0284-2004 氦氖激光血管内照射治疗仪通用技术条件、YY0307-2004 连续波掺钕钇铝石榴石激光治疗机通用技术条件 ，参照其他类型的激光产品制订了相应的性能指标和试验方法。

（二）作为治疗设备本激光功率密度指标比较重要，但是通过终端输出功率和光斑直径的大小两个指标可以控制此项要求，故在主要性能指标中未予考虑。此外，对于激光输出模式、发散角建议在参数中给出。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由辽宁省医疗器械行政审批人员、技术审评人员、辽宁省医疗器械质量监督检验所专家、临床激光专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量确保指导原则的正确、全面、实用。

附件 1

3A 类半导体激光治疗机
治疗机理参考文献

[1]李海涛，杨继庆. 激光生物效应及医学应用研究[J]. 第四军医大学学报，2007(28)14：1341 - 1342.

[2]史燕. 低强度激光的治疗机理和临床应用[J]. 当代医学，2007(5)11：136 - 137.

[3]杨玉东，张翼等. 激光和生物组织的光热作用及临床应用[J]. 激光生物学报，2002(11)1：65 - 69.

[4]杨玉东，梁 勇. 低功率激光的生物刺激作用机理及研究[J]. 激光杂志，2003(24)6：84 - 85.

[5]白洁，梁晓光等. 半导体激光治疗高血压病高粘高脂血症观察[J]. 中华理疗杂志，2000(23)2：79 - 82.

[6] 高明宇，白洁，齐国先. 半导体激光血管外照射治疗高粘高脂血症的临床观察[J]. 中国自然医学杂志，2002(4)1：23 - 25.

[7] 杨玉东，路战红. 低功率半导体激光血管外照射对血脂、血液流变学指标的影响[J]. 激光杂志，2002(23)1：80 - 81.

[8] 杜宝琮，杜宝民，翟桂琴. 圆偏振半导体激光口咽部照射对高粘血症高脂血症的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志，2002(24)8：475 - 477.

[9] 吕志勤，黄一宁等. 低强度 635 nm 半导体激光鼻黏膜照射

依据中国器审中心网站公开文本整理

对人体血液流变学影响的临床研究[J]. 中国激光医学杂志，2009(18)2：95 - 100.

[10] 刘文，魏万林，田国祥. 半导体激光对动脉血管外照射及血液流量变化学的研究[J]. 中国医学装备，2008(5)3：1 - 3.

[11] 李成，李迎新. 弱激光生物刺激效应在创伤治疗中的作用[J]. 医疗卫生装备，2007(28)10：26 - 27.

[12] 王育庆，申艳等. 半导体激光对跟痛症患者疼痛症状的改善作用[J]. 激光杂志，2009(30)2：95 - 96.

[13] 卞学平，张志宏. 两种激光局部照射对镇痛效应的对比观察[J]. 中华理疗杂志，1998(21)4.

[14]FDA. Laser Facts.[EB/OL].[2009-05-06].http ：//www.fda.gov.

附件：

角膜塑形用硬性透气接触镜说明书编写指导原则

角膜塑形用硬性透气接触镜（以下简称角膜塑形镜）说明书承载了产品预期用途、配戴步骤、警示、注意事项等重要信息，是指导配戴者正确操作、眼科专业人员准确理解和合理应用的重要技术性文件。

本指导原则基于国家食品药品监督管理局《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的有关要求，参考国外监管机构的经验及生产企业有关角膜塑形镜说明书编写方面的资料，对说明书的编写格式及各项内容进行了详细的说明。其目的是为编写角膜塑形镜说明书进行原则性指导，同时，也为注册管理部门审核说明书提供技术参考。

由于产品特点、配戴环境和配戴者条件不同，产品说明书的内容可能不尽完全相同。如果没有合理的理由和充分依据，各角膜塑形镜的说明书应当按照本指导原则的格式和内容，根据批准条件、产品特点及临床使用目的等情况进行编写。说明书的字号比例应当与指导原则一致，无论采用彩色或单色印刷，色彩对比均需清晰一致，以便于相关人员获取准确的信息。

一、角膜塑形镜说明书格式

角膜塑形镜说明书

【注册号】

【通用名称】

【英文名称】

【商品名称】

【型号】

依据中国器审中心网站公开文本整理

【执行标准】

【注册日期】

【说明书批准及修改日期】

【管理类别】

【特别提示】

【警示】

【作用与用途】

【适用范围】

【适用人群】

【禁忌症】

【配戴时间】

【加工方式、制成材料与颜色、结构等】

【包装内部件】

【护理用品】

【配戴注意事项】

【镜片配戴、摘取方法】

【镜片的护理、存放】

【护理液使用注意事项】

【镜片盒使用注意事项】

【不良事件】

【储存条件、有效期】

【生产企业】

【国内代理人】（进口产品适用）

【国内售后服务机构】（进口产品适用）

二、各项内容撰写的说明

【注册号】

注明该产品的注册证书编号。

【通用名称】

注明：角膜塑形用硬性透气接触镜（以下简称角膜塑形镜）。

【英文名称】

注明:Rigid gas permeable contact lenses for orthokeratology。

【商品名称】

商品名称的文字不得大于通用名称文字的两倍。

【型号】

注明产品型号。

【执行标准】

注明该产品的产品标准编号。

【注册日期】

注明注册证上的批准日期。

【说明书批准及修改日期】

注明该说明书的批准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明经国家食品药品监督管理局同意修改的日期。

【管理类别】

注明“Ⅲ类”。

【特别提示】

1．应使用较大字号醒目的黑体字标明“**本品应在符合验配角膜塑形镜执业管理规定的医疗机构验配**”。

2．如果是未灭菌产品，应使用较大字号醒目的黑体字标明“**本品**

依据中国器审中心网站公开文本整理

未经消毒，使用前须清洗和消毒”。

3．标明“本说明书将无条件地提供给每一位配戴者”，和“使用前请仔细阅读本说明书”。

【警示】

应使用较大字号醒目的黑体字。至少应注明以下内容：

1．目前的角膜塑形镜片的结构设计或参数不是对所有的使用者都是完全适用的。

2．对 18 岁以下近视者的安全有效性尚未确认。

3．配戴者必须遵循眼科专业人员的指导及产品使用说明，以正确使用角膜塑形镜及其护理产品。

4．即使正确使用本品，也可能发生角膜内皮细胞减少、巨乳头性结膜炎等眼部疾病。因此，不管有无自觉症状，一定要定期检查。

5．由于配戴本品而使患角膜溃疡、角膜炎、角膜浸润、角膜糜烂等的角膜上皮损害、角膜浮肿、虹膜炎、角膜新生血管等眼部疾病的危险性增高。因此，感到眼分泌物增加、眼充血、泪液过多、视觉变化、异物感等异常现象时，和发现镜片破损时，应立刻中止配戴，并尽快去医院接受眼科医师的检查。延误治疗可能会发生永久性视力损害。

6．研究表明，副作用的发生概率，吸烟的患者要比不吸烟的患者高。

7．本品属于医疗器械产品，应按有关规定办理医疗器械注册证，方可销售和使用。

8．本品应由经过正规培训的眼科专业人员进行验配。

【作用与用途】

应注明以下内容：

普通的角膜接触镜被设计成近似于角膜的形状，故使角膜变扁平

的作用很小或没有；而塑形镜被有意设计成不能匹配角膜的形状，向角膜施加轻微的压力（见图1），使角膜变扁平。

如果角膜变扁平，会降低眼的聚焦能力；如果角膜变扁平的程度足够，则可能使眼正确聚焦，补偿近视。取下接触镜后，在一段时间内，角膜仍旧可以维持其改变后的形状。维持镜片或控制镜片必须每天配戴以维持角膜扁平，否则近视将退回到配戴前的水平。

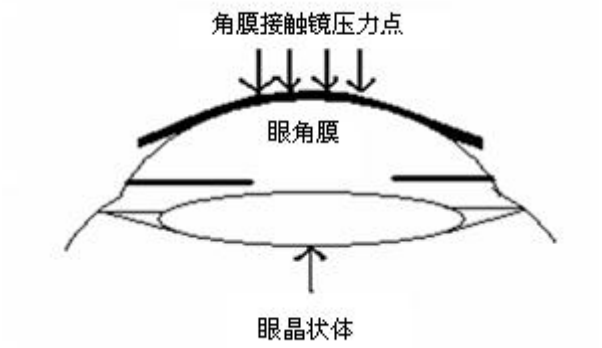


图1　戴塑形镜后的近视眼

【适用范围】

根据注册申报时提交的支持性资料填写，至少应注明以下内容：

该产品适用于满足以下条件，并且近视度数在-　　D～-　　D之内，散光度数在　　D以内的配戴者近视的暂时矫正。

1．无任何一种本说明书所列的禁忌症；

2．眼部健康；

3．用框架眼镜矫正视力可达到0.5以上；

4．角膜曲度在40.00D～46.00D之间；

5．没有使用影响或可能影响本产品配戴的、可能会改变正常眼生

依据中国器审中心网站公开文本整理

理的药物；

6．无影响配戴的全身性疾病；

7．环境条件、卫生条件和工作条件能满足本产品的配戴要求；

8．依从性好，能按要求前往医院就诊；

9．未成年人应在成年人监护下使用（对18岁以下近视者的安全有效性尚未确认）。

【适用人群】

应注明以下内容：

本角膜塑形镜用于希望在一天中的某一时段（如游泳和其他体育运动、社交等活动时）不用配戴框架眼镜或接触镜而仍能够看得清楚的患者；本品也可用于不喜欢戴框架眼镜并且外部条件（比如烟、有毒气体或低湿度环境）也不适合配戴接触镜的职业（比如，坑道工、航空乘务员），不戴眼镜也希望保持一段时间视力的人员。

【禁忌症】

至少应注明以下内容：

1．8岁以下儿童禁用。

2．正在使用可能会导致干眼或影响视力及角膜曲率等的药物。

3．有角膜异常；曾经接受过角膜手术，或有角膜外伤史；活动性角膜炎（如角膜感染等），角膜知觉减退。

4．其他眼部疾病：如泪囊炎、干眼症、结膜炎、睑缘炎等各种炎症、青光眼等。

5．患有全身性疾病造成免疫低下，或对角膜塑形有影响者（如急、慢性鼻窦炎，糖尿病，唐氏综合症，类风湿性关节炎，精神病患者等）。

6．有接触镜或接触镜护理液过敏史。

7．孕妇、哺乳期或近期计划怀孕者。

【配戴时间】

根据注册证和注册申报时提交的支持性资料填写。至少应注明以下内容：

日/夜戴。一天累计配戴最长时间不得超过_____小时。应按处方时间表配戴。

年/月/日	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
配戴时间（小时）						更换				停戴
复查年/月/日	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

【加工方式、制成材料与颜色、结构等】

根据产品具体情况填写，须与注册证、申请注册所提交的相关资料一致。至少应注明以下内容：

1.“加工方式”，注明采用何种工艺加工产品，诸如车削、浇铸等。

2.“制成材料”，注明所有组成成分，包括紫外吸收剂、颜色添加剂等。

3.“包装”，注明直接包装材料的化学名称及包装方式。

4.左右眼镜片颜色。

5.“示意图”可以标注字母，须与其后的参数相对应。

6.“各项参数”不能超出注册证核准的范围。至少应注明以下内容：

总直径

光学区直径

依据中国器审中心网站公开文本整理

反转弧宽度

适配弧宽度

基弧半径

反转弧半径

适配弧半径

湿润角

中心厚度

后顶焦度

偏心率系数

可见光透过率

折射率

透氧系数

密度

硬度

含水量

【包装内部件】

根据产品具体情况填写，须与申请注册时所提交的检测报告所对应的产品包装及组成一致。

【护理用品】

注明与该产品配套使用的各种清洗、消毒、冲洗与保存用护理液（已经获准上市的产品）。

【配戴注意事项】

注明必要的注意事项，如以下内容：

1．验配后，三联单由配戴者、验配单位和经营单位各收存一联。三联单上的内容包括：配戴人姓名、性别、年龄、验配日期、验配单位、

验配人、产品名称、型号规格、编号、识别标志、生产企业、经营单位、注册证号、各方责任、验配及配戴人签字等。该单据建议长期保存。

2．不要用力捏镜片，以免损坏镜片。

3．塑形镜的验配使用方法与其他硬性角膜接触镜不同。即使是新品，也应严格依照规定的程序和要求清洁、冲洗、消毒、储存和配戴镜片,各步骤间不能相互替代。

4．必须用专用的护理液护理镜片，禁止使用任何其他液体（如自来水、冷开水、蒸馏水、生理盐水或软性镜片护理液等）护理镜片，否则可能导致眼睛发炎，并影响镜片的使用寿命；禁用洗涤液、肥皂等其他代用品清洁镜片。禁用酒精等其他代用品消毒镜片。

5．戴镜期间如需使用滴眼液，须由眼科专业人员指定并接受专门指导。

6．戴上镜片后须体会是否清晰、舒适，如有严重的异物感、刺激感、瘙痒感、烧灼感和视物模糊等症状则应及时摘下镜片寻找原因，更换或清洗镜片以后再戴。

7．戴镜期间忽然感到眼疼、流泪、畏光和视力下降，应立即摘下镜片到眼科医生处就诊。

8．如果镜片粘附（停止活动）或无法取下，应直接滴数滴推荐的润滑或湿润溶液至眼内，并一直等到镜片能够在眼表面自由活动，随后取下。如果镜片仍不能取下，应立即到医院就诊。

9．镜片配戴后出现任何不良反应者，禁止继续使用。

10．初次戴镜者应在配镜后第 1 天、第 1 周、第 2 周、第 1 个月、第 2 个月、第 3 个月和以后的维持期中每 3 个月定期到医院复查。

11．须根据医生的建议定期更换镜片。

12．配戴者若需要验光，或在配戴结束后需要配戴框架眼镜时，请

依据中国器审中心网站公开文本整理

告知验光师配戴本品的情况，以免导致错误的验光结果。

13．本品严禁加热或冻结。

14．不得戴镜洗浴、游泳等。

15．不得与他人共用。

16．放置于远离幼儿可触及的地方。

17．任何类型的化学物质（家用产品、各种溶液、实验室化学物质，等等）如溅入眼内，应立即用自来水冲洗眼睛并迅速赴医院急诊室就诊。

【镜片配戴、摘取方法】

可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等编写。参考内容如下：

1.准备阶段：

（1）配戴方法要接受眼科专业人员的具体指导；

（2）在每次触摸塑形镜前，都要用中性肥皂和流动的水充分洗手；

（3）保持指甲短而修剪齐整，勿使指甲接触镜片；

（4）在干净、平整、柔软的桌面上护理或戴摘镜片，以免脱落在地上或遗失；

（5）养成习惯，始终首先拿取、摘戴同一只镜片以免混淆，建议按先右后左顺序；

（6）养成习惯，每次配戴前都要检查镜片外观是否符合要求：镜片有划痕、裂纹、破损，新品标签不清、外观出现异常、浑浊者均不得使用。若镜片有沉淀物则须处理清洁后再戴。

2.清洁镜片：

第一次配戴的新品也须按要求使用专用护理液清洗消毒。

按本说明书【镜片的护理、存放】栏步骤，用适量的专用护理液冲洗镜片，按护理液要求浸泡镜片。

3.开始配戴：

（1）用护理液湿润手指，将镜片内曲面向上托在指端；

（2）面向下附，注视桌面上的平面镜；

（3）用食指或中指按住配戴眼上眼皮边缘，将眼皮向上充分撑开，并按在眉弓上加以固定。用另一手的指头按住配戴眼下眼皮边缘，将下眼皮向下充分撑开；

（4）将镜片快速轻柔地放置在配戴眼暴露的角膜（黑眼球）中央部；

（5）轻轻眨眼数次，用纸巾拭去溢出眼外的润眼液（如有）。按上述方法先右后左依次配戴。在戴镜过程中，若镜片被挤出睑裂或掉落在桌面上，须重新用护理液处理后再戴；

（6）若戴镜后，发现有片下气泡，则务必取下重新配戴；

（7）新配戴者戴镜后若有轻微异物感，可向下注视或在眼内滴1～2滴专用润眼液，可望减轻症状。

4.镜片摘取步骤：

（1）按本节第一条做好准备；

（2）在配戴眼内滴1～2滴专用润眼液；

（3）如同戴镜时的方法，充分撑开配戴眼的眼皮；

（4）用拇指和食指将吸棒的盘端轻轻挤按在镜片中央部，摘下镜片。

【镜片的护理、存放】

可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等编写。参考内容如下：

1．在镜片盒内事先注入2/3容量的专用护理液。

2．将摘下的镜片放置于手掌心，滴3～5滴专用的护理液。

3．用食指将镜片的正面和反面轻轻揉搓。

依据中国器审中心网站公开文本整理

4．以拇指和食指轻轻捏住镜片，再用专用护理液冲洗镜片，边冲洗边揉搓镜片。

5．将冲洗后的镜片，凹面向下放入盛有专用护理液的镜片盒内，浸泡 4 小时以上。

6．镜片长期不用时，须经严格清洁、冲洗、消毒，并储存在专用的护理液中，每 1～2 周更换一次储存液。再次配戴前须充分地清洁、冲洗，并浸泡消毒 4 小时以上。

7．去蛋白酶清洗能够除去镜片上的蛋白质沉积物。普通去蛋白护理液不能代替去蛋白酶，去蛋白酶清洗也不能替代常规的清洁和消毒。一般建议每 1～2 周使用去蛋白酶处理一次，应认真按照去蛋白酶说明书进行操作。

【护理液使用注意事项】

可根据产品、护理液、配戴者具体情况、使用条件编写。参考内容如下：

1．请严格按照护理液的类型和使用说明使用。使用顺序不得颠倒。

2．护理液须在有效期及开瓶有效期内使用。

3．手指、镜片或镜片盒等外界污物勿触及瓶口。打开瓶盖后，瓶盖内口向上放置。

4．常温、避光、干燥环境下保存。

5．护理液在正常使用期间发生混浊、眼刺激、眼红应立即停止使用。

6．用过的护理液禁止重复使用。

【镜片盒使用注意事项】

可根据产品具体情况、使用条件编写。参考内容如下：

1．镜片盒是微生物污染的重要来源。为了防止眼部感染，应每日对镜片盒进行清洁、冲洗、风干。

2．每 1～2 周用清洁的专用刷将镜片盒的内外用（推荐的溶液和方式）刷洗干净、沸水浸烫并风干，保持镜片盒清洁卫生。

3．应按照眼镜盒生产商或眼科护理专业人员推荐的时间定期更换镜片盒。

【不良事件】

应注明以下内容：

根据目前资料，个别的配戴者会发生不良事件。

通常表现为眼部刺激、疼痛、发痒、流泪、异物感、干涩、眼部发红、畏光、异常分泌物、视物变形、视物模糊等等。

据报道，配戴角膜塑形镜还可能发生眼部感染、角膜溃疡、新生血管、角膜瘢痕造成的视力减退等，角膜溃疡可以迅速发展甚至导致失明。

如果发生上述情况，请立即停戴，保存好镜片以备医生判断原因，并尽快前往医院复查，延误治疗可能会发生永久性视力损害。

【储存条件、有效期】

可根据产品具体情况、使用条件编写。

未灭菌产品注明“未灭菌，包装破损禁止使用”。

已灭菌产品注明“已灭菌，包装破损禁止使用”。

内包装标签上应标注生产日期和批号（内包装标签字迹应清晰）。

有效期可精确到月。

参考内容如下：

4℃以上，干燥、阴凉、无腐蚀气体环境中储存

未灭菌/已灭菌，包装破损禁止使用

生产日期：X 年 X 月 X 日

批号：

自生产之日起有效期_____年。

依据中国器审中心网站公开文本整理

【生产企业】

注册地址与生产地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。

至少应注明以下内容：

企业名称

注册和生产地址

生产企业许可证编号（境内企业适用）

邮政编码

电话号码

传真号码

网　　址

【国内代理人】（进口产品适用）

系指境外生产企业在中国境内指定的承担相应法律责任的机构。代理人注册地址与经营地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。至少应列注明以下内容：

企业名称

注册和经营地址

经营/生产企业许可证编号

邮政编码

电话号码

传真号码

网　　址

【国内售后服务机构】（进口产品适用）

系指境外生产企业在中国境内委托的承担售后服务的机构。售后服务机构注册地址与经营地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没

有网址的须标注“无”。至少应注明以下内容：

企业名称

注册和经营地址

经营/生产企业许可证编号

邮政编码

24 小时服务电话

传真号码

网　　址

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2：

乳房植入体产品注册技术审查指导原则

一、前言

乳房植入体作为植入性整形医疗器械，其安全性和有效性直接影响着受术者的生活质量。本指导原则旨在为申请人/生产企业进行乳房植入体的注册申报提供技术指导，同时也为食品药品监管部门对注册申报资料的审评提供参考。

本指导原则系对乳房植入体的一般要求，申请人/生产企业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。

本指导原则是对申请人/生产企业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他方法，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。

二、适用范围

本指导原则适用于乳房植入体产品首次注册和重新注册时注册申报资料的准备及产品技术审评的参考。

本指导原则所适用的乳房植入体是指在乳房再造、乳房修复和隆乳中所用到的乳房植入体（不包括不带有硅橡胶壳体的充填材料），主要包括以下三种乳房植入体：

（一）生理盐水填充乳房植入体：生理盐水填充乳房植入体的外面是一层主要由聚硅氧烷（例如聚二甲基硅氧烷、聚二苯硅氧烷）制成的硅橡胶壳体，可以用无菌等渗生理盐水填充到理想尺寸。某些用生理盐水填充人工乳房有闭锁的阀门。

（二）硅凝胶填充乳房植入体：硅凝胶填充乳房植入体的外面是一层主要由聚硅氧烷（例如聚二甲基硅氧烷、聚二苯硅氧烷）制成的硅橡胶壳体，里面填充一定量的硅凝胶。

（三）其他填充乳房植入体：这类乳房植入体都有一层硅橡胶壳体，但里面填充物不是生理盐水或硅凝胶，而是其他物质。

三、注册申报资料要求

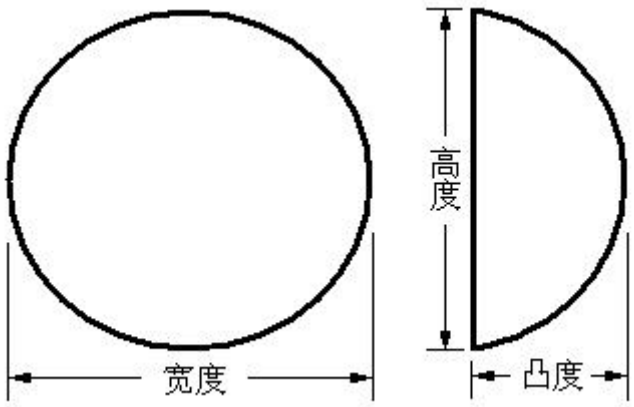
（一）产品的技术资料（适用于首次注册及变更重新注册中的相关部分）

1. 基本信息的提供：

（1）乳房植入体的总体外型及尺寸描述及相应图示：外壳表面、形状、容积（或可调节）、单腔填充/双腔填充、宽度、高度、凸度、壳体厚度（对于双腔的分别标识内外腔）。按照下表格式分别列出所有规格，表中的容积、宽度、高度、凸度和壳体厚度范围为常见的范围，如果超出该范围或有特殊的设计，需提交相关的风险/收益分析资料。

型号	外壳表面	形状	单腔/双腔	容积（mL）	宽度（mm）	高度（mm）	凸度（mm）	壳体厚度（mm）

XXXX	光滑	圆锥形	单腔	60-650	60-160	60-160	12-57	0.38-1.02



（2）乳房植入体每一组成部分的描述及相应图示（例如壳体、凝胶、表面结构、阀门、联接系统、填充管、注射件等）。

2. 各组成部分的材料

（1）应明确乳房植入体各组成部分的所有组成材料的基本信息，如：通用化学名称、化学结构式/分子式、硫化前分子量、分子量分布（如适用）、硫化程度、商品名/材料代号（牌号）等。应提交硅橡胶、硅凝胶符合长期植入要求的支持性资料，填充的生理盐水应符合中国药典对注射用生理盐水要求，对于其他植入人体的各种材料应提供可用于人体的支持性资料。

（2）应明确各种原料的来源、成分及质量标准。对所选用的每种、每批次进料原材料都应当能够实施验证，并提供每一种原料的验证报告。若原材料外购，应具有固定的供货渠道以保证产品质量，提供原料供货方名录、相关资质证书及购销合同与发票。若硅橡胶、硅凝胶等材料为自行合成，应阐述材料生产过程中的质量控制标准并论证其

可靠性，同时提交相关的验证报告。

（3）明确原材料所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）。对于采用双组分加成硫化的硅橡胶乳房植入体产品，应提供原材料符合 YY0484《外科植入物 双组分加成型硫化硅橡胶》的验证资料。

3．生产工艺及质量控制标准

（1）应提供乳房植入体生产过程中使用到的除原材料以外的每一种化学物质（包括交联剂、抗氧化剂、脱模剂、稀释剂、色素等添加剂或填料）的通用化学名称、材料商品名和材料安全数据（主要包括理化性能、生物相容性、人体接触许可限量等），并明确在生产过程和/或最终产品中的具体作用。

（2）阐述乳房植入体成品的生产过程，包括生产工艺，对残留单体或小分子残留物的控制情况等。

（3） 提供乳房植入体生产过程中的质量控制标准并论证其可靠性，并提供相应的验证报告。

（4） 描述灭菌工艺，提供乳房植入体对该灭菌工艺耐受性的支持性资料。

4．乳房植入体性能研究的技术资料

（1）渗出试验：渗出试验只针对硅凝胶填充乳房植入体或其他非生理盐水填充物乳房植入体，是指硅凝胶的低分子量组分或其他低分子量物质从完整无损的壳体中扩散出来。除参照 YY0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》在标准中制定该项目要求外，还应提供如下资料：对乳房植入体在模拟体内环境中进行渗出试验（例如：先把乳房植入体放在富脂的培养基或者生理溶液中培养，在生理环境

下进行试验），并对渗出成分进行定性定量分析（包括硅元素，如果测试结果证实壳体或凝胶中还有较大量的其他元素，也应该进行这些元素的渗出试验），并确定随时间变化的扩散率。

（2）硫化程度：提供三个不同批次硅橡胶壳体（填充硅凝胶）的硫化程度，以考查不同批次的硫化程度的均匀一致性。测定硫化程度的方法有：测量低应变下的杨氏模量（与硫化程度成正比），或在良溶剂中测量聚合成分的平衡溶胀率，或测定总浸提物中未反应的硫化剂。

（3）浸提试验：在37±2℃下对硅橡胶壳体进行一种极性溶剂（例如水浸提）和一种非极性溶剂（例如正己烷）的浸提试验，对浸提物质进行定性和定量分析（可使用傅立叶红外光谱、紫外分光光度仪等），残留单体（环状或线性低聚硅氧烷）分析等。

（4）挥发物：对硅橡胶壳体挥发物进行分析（建议使用顶空的气相色谱仪或气质联用仪）。

（5）重金属：明确制备硅橡胶所用的金属催化剂的价态，并测定其残留量。

（6）硅凝胶填充物：对硅凝胶的粘度和硫化程度进行测定（如果可能）；采用与硅橡胶壳体类似的方法对硅凝胶进行浸提试验，对浸出物进行定量分析；对硅凝胶挥发物进行分析（建议使用顶空的气相色谱仪或气质联用仪）；明确制备硅凝胶所用的金属催化剂的价态，并测定其残留量。

（7）其他填充物

① 若使用非硅凝胶或生理盐水的填充物，应提供壳体性能和完整性的长期资料，以说明填充材料与壳体材料之间的相容性。

② 填充物为聚合物：应提供聚合物名称、配方、纯化方法、完整的物理和化学性能（包括结构分析、分子量、交联度、黏度等）以及浸提试验，对痕量金属、重金属和浸出物进行定量分析。

③ 填充物为非聚合物：应给出填充物名称、成分、纯化方法、完整的物理和化学特性。

④ 稳定性试验：尽管聚硅氧烷（如硅凝胶）被认为是高度稳定的，但其他聚合物或非聚合物的稳定性可能未知。因此含有其他聚合物或非聚合物的乳房植入体应提供实时稳定性试验资料。在试验报告中应显示时间或温度对填充材料的物理性能和化学成分的影响，这些影响包括（不限于）壳体和凝胶的力学性能稳定性、化学性能稳定性（浸提试验、红外、凝胶的分子量分布等）。若不能提供充分的实时稳定性试验资料，且已完成了该医疗器械的加速稳定性试验，试验结果可初步证明其稳定性，则在该植入体首次注册时可提供实时稳定性试验的方案和中期的验证报告，以及加速稳定性试验的试验方案和试验报告，生产企业应承诺在医疗器械上市后继续开展并完成实时稳定性试验，并在重新注册时补充提交该试验报告。

5. 建议提供乳房植入体的毒代动力学资料（GB/T 16886.16-2004）

6.乳房植入体有效期验证报告（包括产品性能稳定性试验和无菌持续状态的保证期限）

（二）产品的风险管理资料（适用于首次注册及变更重新注册中的相关部分）

根据 YY/T0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对乳房植入体产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮

存、使用等产品寿命周期的各个环节,从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效、维护及老化引起的危害等方面，进行风险分析，详述所采取的风险控制措施。

（三）产品的标准

1.主要相关国家标准及行业标准举例(未标明年代号表示应参照最新标准)：

YY 0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》

YY 0334《硅橡胶外科植入物通用要求》

YY/T 0640《外科植入物 通用要求》

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

GB/T 16175《医用有机硅材料生物学评价试验方法》

《中华人民共和国药典》

2.产品相关信息

（1）乳房植入体的总体外型、尺寸描述及相应图示：外壳表面、形状、容积（或可调节）、单腔填充/双腔填充、宽度、高度、凸度、壳体厚度。(对于双腔的分别标识内外腔)。按照下表格式分别列出所有规格：

型号	外壳表面	形状	单腔/双腔	容积（mL）	宽度（mm）	高度（mm）	凸度（mm）	壳体厚度（mm）
XXXX	光滑	圆锥形	单腔	60-650	60-160	60-160	12-57	0.38-1.02

（2）乳房植入体每一组成部分的描述及相应图示（例如壳体、凝胶、表面结构、阀门、联接系统、填充管、注射件等）。

(3)明确乳房植入体各组成部分的所有组成材料的基本信息,如：

通用化学名称、化学结构式/分子式、硫化前分子量、分子量分布（如适用）、硫化程度、商品名/材料代号（牌号）等。明确原材料硅橡胶（硅凝胶）所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）。

3.原材料要求

（1）应符合 YY/T0640-2007《外科植入物 通用要求》。

（2）用于制备产品的硅橡胶材料应符合 YY 0334《硅橡胶外科植入物通用要求》的规定。

（3）采用双组分加成硫化的硅橡胶，应符合 YY0484《外科植入物 双组分加成型硫化硅橡胶》。

（4）如果采用生理盐水为填充物，生理盐水应符合中国药典对注射用生理盐水的要求。

（5）若采用其他材料为充填物，这些材料应尽量使用已经在国内批准植入人体的材料，否则应提供充分的资料以支持其植入人体的安全性。

4.技术要求

（1）外观及尺寸：容积、基底尺寸、凸度及允差。

（2）表面特性：对于为了形成特定质地而对表面进行了特殊加工或处理的乳房植入体，应给出表面形态描述的测试方法、定量数据和允差。

（3）力学性能

① 壳体：扯断伸长率，拉伸永久形变，抗撕裂性能，连接、接缝或封口的强度，耐磨性能。

② 硅凝胶或其他凝胶类填充物：内聚力。

③ 植入体整体：抗冲击性能，静态破裂性能（应该确定出合理

的静态破裂压力限值），疲劳性能。

④ 阀泄漏。

⑤ 注射部位泄漏。

⑥ 附件联接强度。

（4）化学性能

如果植入体有两种以上可分离的不同类型的材料，应分别对每种材料进行测定。

① 硅橡胶壳体：干燥失重、微量元素（铅 Pb、镉 Cd、砷 As、铬 Cr、铁 Fe、铂 Pt、锡 Sn、锌 Zn、锑 Sb、镍 Ni、铜 Cu）、溶出物要求[蒸发残渣、酸碱度、过氧化物（适用于热硫化硅橡胶）、还原物质易氧化物（适用于加成硫化硅橡胶）、紫外吸收、重金属总量]、浸提物质和挥发物质（特别是低分子量物质）的定性定量分析。

② 硅凝胶填充物：详细的化学表征（如红外吸收光谱等）、微量元素（铅 Pb、镉 Cd、砷 As、铬 Cr、铁 Fe、铂 Pt、锡 Sn、锌 Zn、锑 Sb、镍 Ni、铜 Cu）、浸提物质和挥发物质（特别是低分子量物质）的定性定量分析。

③ 生理盐水填充物：应符合中国药典对注射用生理盐水的要求。

④ 其他填充物：应建立详细的化学表征；低分子量物质的定性定量分析；参照 GB/T14233_1《医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：化学分析方法》或相应材料标准制定化学性能。

（5）渗出（扩散）试验：对于非生理盐水填充乳房植入体，应对填充物的渗出（扩散）进行评价。

（6）老化性能：一定温度和时间老化后产品（包括壳体和填充物）的物理机械性能和化学性能。

（7）生物学评价：应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》和 YY 0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》进行生物学评价或试验（如果植入体有两种以上可分离的不同类型的材料，应分别对每种材料进行评价或试验）。

（8）无菌。

（四）产品的注册检测

1.不同化学组成的硅橡胶/硅凝胶材料应分别进行检测。若材料具有相同的化学结构式，但设计为不同的分子量或硫化程度（凝度），则检测时应考虑不同的分子量或硫化程度对所检测性能的影响，选择最不易达到标准的样品，若无法判断达到标准的难易程度，则应对不同分子量或硫化程度材料分别进行检测。

2.对于尺寸（如容积、宽度、高度、凸度、壳体厚度等）差异可能影响到的相关性能，应检测最小尺寸、最大尺寸和中间常用尺寸的样品。

3.不同表面结构/整体结构的产品，如毛面/光面、单腔/双腔等，应分别检测表面结构/整体结构的差异所影响到的相关性能。若表面结构/整体结构的差异过于微小不足以影响产品的性能，则选择表面结构/整体结构最为复杂的样品进行检测。

（五）产品的临床资料（适用于按照《医疗器械注册管理办法》规定需进行临床试验的情况）

对于按照《医疗器械注册管理办法》规定需要在国内进行临床试验的乳房植入体注册项目，临床试验应符合国家食品药品监督管理局颁布的《医疗器械临床试验规定》及其他相关法律、法规的规定，并参考《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》及本指导原

则制定临床试验方案并实施试验。

1.临床试验方案

（1）预期用途

乳房植入体一般具有四种预期用途：隆乳、乳房再造、隆乳后植入体更换、再造后植入体更换。四种预期用途应分别采集临床数据。

由于存在单个受试者由于两种不同的原因接受两种不同预期用途乳房植入体的情况，因此应对每个受试者和每个乳房植入体都应记录并分析数据。

应在临床试验开始时按最初的预期用途对受试者和乳房植入体进行如下分类：

- 如果乳房再造的受试者做了健侧的隆乳，则应将此受试者归为乳房再造。而乳房植入体则应归为一个隆乳，一个乳房再造。
- 如果隆乳后植入体更换的受试者做了健侧的隆乳，则应将此受试者归为隆乳后植入体更换受试者。而乳房植入体则应归为一个隆乳后植入体更换，一个隆乳。
- 即使乳房植入体在临床试验过程中被取出和更换（即在最初植入后），也应将此受试者和乳房植入体归入最初的适应症（即隆乳、乳房再造、隆乳后植入体更换、再造后植入体更换）。

（2）临床试验持续时间

临床试验的持续时间将依赖于乳房植入体的设计以及所有可得到的安全和有效性数据，包括但不限于临床试验数据。

乳房植入体产品的临床试验随访时间一般应在5年以上。其中已有同类产品在境内上市的硅凝胶或生理盐水充填乳房植入体产品，申请人/生产企业在注册申报时应至少提交1年以上的临床试验资料，以

支持其首次注册批准。并且申请人/生产企业可在申报过程中更新所提交的产品临床随访数据资料，同时继续按照临床试验方案完成临床试验，在产品重新注册时提交临床试验资料。对于其他充填物或特殊设计的乳房植入体产品，则需根据风险评估确定上市前临床试验的时间。

（3）评价的时间点

定期对并发症进行评价，随访时间为6-10周、1年及每年随访。应进行每年的评价以减少在随访过程中丢失的受试者数。

对于磁共振筛查无症状的破裂、结缔组织疾病评价和受试者报告的结果评价（PRO），应进行两年一次的随访评价。

对于做过乳房植入体摘除并换用受试的乳房植入体，或摘除后不更换的受试者，应按照临床方案的规定继续采集这些受试者的安全性数据。

（4）对照组

① 如果采用随机平行对照，则对照组应选择已获准在境内上市的类似的乳房植入体。试验组和对照组应采用统一的入选标准和排除标准，应按统一的方案进行试验。试验组和对照组的临床观察及随访时间应相同。

②如果不采用随机平行对照，则应提供不采用随机平行对照的原因，此时应采用单组目标值法进行统计，即以大量文献报道的公认的安全性和有效性数据作为对照组。

（5）样本量的估计

申请人/生产企业应该使受试者数足够满足统计学要求，以支持试验组在临床主要评价指标上与合适对照组（包括大量文献报道的公

认的安全性和有效性数据）的对比结果（等效、非劣效或优效）具有统计学意义。样本量的计算可以基于试验组与对照组的具有临床意义的显著性差异来确定，也可基于达到目标值的精度来确定，同时应考虑整个随访时间的失访率。

申请人/生产企业应提供样本量足以评价乳房植入体安全性和有效性的统计论证，包括以下内容：

- 临床效果的界值（即要评价的反应变量的临床显著性差异）；
- α和β值（如适用）；
- 对率进行估计的所需精度（如：定义为可信区间的一半）；
- 反应变量的预期方差（如果已知）；
- 所用到的假设或统计公式，列出所用的参考文献；
- 失访率的合理估计；
- 所有用到的计算过程或统计软件（应采用公认的统计软件如：SAS、SPSS、SYSTAT）。

对于采用目标值法进行设计的用于隆乳预期用途的非随机临床试验，鉴于乳房植入体临床主要评价指标为破裂率和包膜挛缩率（Baker分级Ⅲ、Ⅳ级），而隆乳手术植入5年的平均破裂率为2%，其95%单侧可信区间界限值（目标值）为10%，植入5年的平均包膜挛缩率（Baker分级Ⅲ、Ⅳ级）为14%（鉴于15年和5年的包膜挛缩率相近，借鉴15年包膜挛缩率数据），其95%单侧可信区间界限值（目标值）为24%，因此临床试验需要的最低样本量应为188名受试者。该样本量是最终完成5年随访的受试者例数。假设从术后1年到术后5年之间的失访率是20%，则申请人/生产企业应保证在术后1年的随访受试者数至少为235名。鉴于从术后1年到术后5年之间保持随访率高于80%非常

困难，因此申请人/生产企业在首次注册申报时提交的临床试验资料中，术后1年随访的样本量应不低于235名随访的受试者。为保证该随访数据的获得，建议在受试者入组时适当增加初始样本量。上述样本量是基于隆乳手术的文献数据计算得出，故入选的预期用途应仅限于隆乳，且所得数据进行统计得出的临床结论也仅支持隆乳预期用途。

对于采用随机平行对照设计的临床试验，四种预期用途(隆乳、乳房再造、隆乳后植入体更换、再造后植入体更换)可合并进行统计，统计的结果可支持四种预期用途。

为了对乳房植入体的安全性和有效性评价提供有意义的数据，无论是采用随机平行对照设计还是单组目标值法设计，均应保证每个时间点的受试者人群相对于初始受试人群的随访率不低于80%。

（6）人口统计学和基线特征

临床方案中应规定收集以下关于人口统计学和基线特征的信息。

① 受试者人口统计学（以受试者为基础）：受试者年龄、身高、体重、月经情况；

② 受试者基线特征（以受试者为基础）：预期用途（即隆乳、乳房再造、隆乳后植入体更换、再造后植入体更换）；

③ 植入体基线特征（以植入体为基础）：植入体的物理性能(表面张力、断裂伸长率、拉伸强度、拉伸永久形变、抗撕裂性能、连接、接缝或封口的强度、静态抗破裂强度、抗冲击强度)、植入体的化学性能（材料的耐老化性能）、植入体的生物性能（细胞毒性、致敏、急性全身毒性、溶血、遗传毒性、植入后反应、生殖毒性、免疫毒性、致癌、慢性毒性）、植入体表面类型（如光面、普通毛面、开孔毛面、植绒毛面）、植入体形状（如圆型或解剖型）、植入体结构（如单腔、

双腔)、植入体尺寸、阀的类型（如适用);

④ 手术基线特征：切口位置（如乳晕切口、乳房下皱襞切口和腋窝切口)、切开大小、植入体植入位置（胸大肌下，乳腺下，或经皮肤扩张后的皮下)、乳房再造的时机（即刻植入或延迟植入)、术中灌洗袋及灌洗液的使用和类型（如适用)。

（7）主要评价指标

对于乳房植入体来说，破裂和包膜挛缩（Baker分级Ⅲ、Ⅳ级）为临床主要评价指标。

（8）安全性评价指标—并发症

下面描述的信息对于确定乳房植入体的安全性很重要。无论并发症是否与乳房植入体管这些有关，都应收集：

• 所有并发症的发生率、发生时间和判定，如破裂、包膜挛缩（包括Baker分级)、感染、钙化、错位、挤出、皮肤侵蚀、坏死、淋巴结病、伤口愈合迟缓、乳房/胸/腋的团块形成、血肿、血清肿、疼痛、皱纹、不对称、瘢痕形成、乳房植入体可摸到/可见、医源性损伤等;

• 乳头或乳房感觉改变的发生率、发生时间和严重程度;

• 对哺乳的干扰和/或哺乳困难的发生率、发生时间和严重性，以及尝试哺乳不成功的频率;

• 怀孕困难的发生率、发生时间和性质;

• 受试者死亡的发生率、发生时间和原因（死亡原因须从尸检中获得）;

• 植入后新诊断的乳腺癌的发生率、发生时间和类型，包括所有由于乳房植入导致的乳房成像困难/干扰;

• 新结缔组织病（CTD）的诊断、体征和症状的发生率、发生时间和程度。

（9）安全性评价指标—破裂

乳房植入体破裂是填充硅凝胶的乳房植入体的主要安全因素。当填充硅凝胶的乳房植入体破裂时，受试者和医生通常都不知情。破裂可能是囊内的（这时凝胶仍然保持在植入体周围的瘢痕组织囊内），可能是囊外的（这时凝胶扩散出瘢痕组织囊，但仍位于乳房组织内），也可能涉及凝胶的游走（这时凝胶扩散到乳房之外）。

建议在临床方案中采用磁共振成像（MRI）作为目前探测填充硅凝胶的乳房植入体安静破裂的首选方法。事实上，探查填充硅凝胶乳房植入体破裂的物理检查法的灵敏度只有30%，相比之下MRI的灵敏度为89%。要使用专用的乳房线圈来进行乳房的MRI，磁体需1.5特斯拉，并且最好能在有进行这类检查经验和阅片经验的医院进行乳房MRI。临床方案中应规定MRI片子由进行该检查的医院的放射医生和一名在乳房植入体MRI方面很有经验的放射医生（即合格的MRI评价员）共同阅片。规定向放射医生隐瞒临床试验人员对是否破裂的判断（如适用），每个放射医生都应对每份MRI检查进行独立的评价，并按照确定的、疑似的/不确定的，或无/完好来给破裂的存在与否定级。

临床方案应规定对于取出的乳房植入体，应在取出时做出最终的破裂判定。如果经MRI报告为确定或不确定破裂的乳房植入体未进行取出，那么破裂的判定应基于合格MRI评价员或当地放射医生最坏的阅片结果。

规定所有受试者应在第1、第3、第5年时接受MRI评价，确保充分观察患者以确认无症状破裂是否与已批准上市的硅凝胶填充乳房植

入体的标签中所列的推荐方法和发生频度一致。此外，这可让企业确定每个组的破裂率，在患者记录中标记。

如果由于申请注册乳房植入体的力学或化学性质使得破裂无法通过MRI来观察，建议采用一种灵敏度和特异性与MRI可比的替代有效方法。

为了对破裂进行评价，临床方案中应规定收集如下数据：

• 用影像诊断或其他具有相当的灵敏度和特异性的手段对受试人群进行前瞻性、连续的筛查，以获得在临床试验整个过程中的破裂发生率（某些临床试验数据可能是上市前的，某些可能是批准后的）。

• 所观察到的囊内凝胶、囊外凝胶和凝胶游走的发生频度，以及所有有症状或无症状破裂乳房植入体的受试者的凝胶游走去向。

• 所有有症状或无症状破裂乳房植入体的受试者的局部和全身健康状况的详细描述，包括这些健康状况的严重程度和这些受试者的临床过程。全身健康状况可包含结缔组织病（CTD）的筛查。

此外，应规定收集如下破裂事件中每个的发生率、患病率和Kaplan-Meier率：

• 确定或不确定破裂的MRI诊断，不管是否通过摘除加以确认。如果在合格的MRI评价员与当地放射医生的MRI阅片之间有不一致，那么应按照最坏的阅片结果计入无症状破裂发生率。

• 摘除时记录的破裂，不管MRI作何诊断。

• 基于前三项来源的破裂数据的总破裂发生率。

对每件疑似破裂或确定为破裂的乳房植入体，应规定收集与破裂有关的所有诊断操作的日期和结果的总结。收集这些诊断操作的实际报告（如MRI报告，乳腺影像报告），并收集有更换或无更换的乳房

植入体的手术取出报告，以及每件疑似或确定为破裂的乳房植入体的最终状态。

对于填充其他非生理盐水物质的乳房植入体，也应规定按照上述步骤收集相关信息。

（10）安全性评价指标—结缔组织病（CTD）

临床方案中应规定在术前的时间点以及在术后第1、第3、第5年的时间点对所有受试者进行CTD评价。如果表明有CTD，应由风湿病医生或别的合适的专家对受试者进行随访评价，收集血清学信息（如抗核抗体（ANA）、类风湿因子（RF）、红细胞沉降率（ESR）、免疫球蛋白浓度、C反应蛋白（CRP）、抗心磷脂抗体（IgG和IgM）、单克隆蛋白的评价、补体浓度）。

由于当患者出现与基线时不同的体征和症状时，应考虑让受试者接受相关专家的诊断和治疗，因此临床方案中应规定需要转诊的标准（比如响应的出现的数量和类型），并记录根据该标准接受专家治疗的受试者比例。

临床方案中还应规定如下内容：

① CTD诊断

CTD诊断包括：

- 风湿病 – 如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、盘状狼疮、硬皮病、血管炎、多发性肌炎和皮肤肌炎。
- 风湿性综合征 – 如雷诺(氏)现象、斯耶格伦(氏)综合征、一型全身性硬皮病、硬斑病、腕管综合征、类多发性硬化症、类多发性骨髓瘤综合征、慢性疲劳综合征和纤维肌痛。

应收集每个组每个受试者的如下信息：

• 每个CTD诊断单独的以及具有一个或更多CTD诊断的Kaplan-Meier分析（如1减去无全身性红斑狼疮的时间生存率）。

• 对每个CTD诊断以及对具有一个或更多CTD诊断，在每个时间点上单独统计的累计CTD发生率。应给出所用的分子和分母，并描述这些数值是如何获得的。分母应为该时间点的受试者数。

② CTD体征/症状分类

体征/症状分类是指解剖或身体功能区域（如皮肤、肌肉、关节、消化道、呼吸系统、神经系统、全身）。例如：

• 皮肤包括脱发、面部皮疹、瘙痒和瘀斑；

• 肌肉包括肌痛、肌无力和CRP升高；

• 关节包括关节痛、关节炎和晨僵；

• 神经系统包括认知机能障碍、记忆问题、周围神经病和类似多发性硬化的症状；

• 全身包括疲劳、全身痛、发热和抑郁。

应收集每个组每个受试者的如下数据：

• 每个症状类别的Kaplan-Meier分析。

• 描述无一种或多种阳性症状的受试者的Kaplan-Meier分析。

• 每个时间点上至少一个CTD体征/症状类别的累计发生率。应给出所用的分子和分母，并描述这些数值是如何获得的。分母应为该时间点的受试者数。

③单个的CTD体征和症状

单个CTD体征和症状的例子包括脱发、面部皮疹、光过敏、干眼、口干燥、关节痛、肌痛、神经痛、吞咽困难、超过30分钟的晨僵、眼睛发炎/视网膜炎视神经炎、肌无力、超过六星期的关节肿胀、胸膜

炎、呼吸困难、皮疹、淋巴结病、认知机能障碍、疲劳、感觉异常、头晕、异常挫伤或出血、紫癜、不明原因的发热、荨麻疹、毛细管扩张和瘀点。

应收集每个组每个受试者的如下数据：

• 每个时间点每单个CTD体征和症状的累计发生率。应给出所用的分子和分母，并描述这些数值是如何获得的。分母应为该时间点的受试者数。

• 乳房植入体破裂的情况、报告的并发症以及报告在乳房植入体植入前无CTD体征和症状的受试者的满意度。

• 报告的新CTD体征和症状类型和发生率与发表文献或其他可比来源（如其他类型乳房植入体的受试者的数据、寻求其他类型整形手术的受试者数据）信息的比较。

（11）再手术、附加手术操作

① 再手术的主要原因

再手术定义为在一个给定时间点上对受试者进行的单次手术，不管涉及一个还是两个植入体。如果受试者在更晚的时间点做了另一个手术，那么应计为不同的再手术。医生可以报告单次再手术的一个或多个原因。

临床报告中应规定如果单次再手术报告的原因超过一个，建议考虑如下情况以确定主要原因：

- 破裂/缩小；
- 感染；
- 包膜挛缩；
- 坏死/挤出；

- 血肿/血清肿；
- 伤口愈合迟缓；
- 乳房疼痛；
- 植入体错位；
- 皱纹；
- 可触摸到/可见；
- 不对称；
- 下垂；
- 形成瘢痕；
- 乳头并发症；
- 乳房植入体损伤/医源性；
- 乳腺癌团块；
- 活检；
- 受试者请求改变样式/尺寸。

应规定记录每个时间点每组的再手术的累积主要原因。分母应是从初次植入到该时间点的再手术总数。由于记录的是主要原因，因此分子之和应等于分母。

② 附加外科操作的类型

在一次再手术中可进行多个外科操作。附加外科操作类型的例子有：囊切开术、囊切除术、更换乳房植入体的摘除、不做更换的乳房植入体摘除、盐水容积调节、乳房植入体的再定位、脓肿/血肿/血清肿的排出、植入乳房同侧腋区或手臂团块/淋巴结的切除、以及活检/囊肿的摘除。

应规定记录每个时间点每组的附加外科操作的累积类型。分母应是从初次植入到该时间点的附加外科操作总数。如果一个再手术报告的操作类型超过一种，应报告所有执行的操作。

（12）安全性评价指标——乳房影像数据

临床方案中应规定对于在研究中接受乳房影像筛查的受试者，收集乳房影像疑似肿瘤的单独分析：

- 不管活检结果如何
- 恶性肿瘤活检阳性
- 恶性肿瘤活检阴性

每种事件的分析应包含：

- 每组在每个时间点的各个受试者和各种乳房植入体的非累计性时点患病率。应给出所用的分子和分母，并描述这些数值是如何获得的。分母应为该时间点的受试者数或乳房植入体数。
- 每组在每个时间点的各个受试者和各种乳房植入体的累计发生率。应给出所用的分子和分母，并描述这些数值是如何获得的。分母应为该时间点的受试者数或乳房植入体数。
- 该数据与文献中报道的年龄匹配组的数据之比较。

（13）有效性评价指标

①受试者报告的结果（PRO）

临床方案中应规定收集PRO评价的结果，以评价该乳房植入体的良好效果。这些评价包括，但不限于：

- 自尊心的评价（如罗森伯格自尊量表或田纳西州自我观念量表）；
- 身体形象的评价（如身体自尊量表）；

- 一般健康状况的评价（如SF-36量表，医学结果研究（MOS）20项健康调查表）。

应在术前的时间点以及在术后第1、第3、第5年的时间点对所有受试者进行PRO评价。对乳房再造受试者，应描述植入手术的时间（延迟植入或即刻植入）。

②满意度

临床方案中应规定收集受试者满意度的数据。受试者报告的满意度度量应包括以下几方面的满意度：

- 术前预期；
- 初次手术操作；
- 辅助手术和医学操作；
- 并发症；
- 乳房植入体的摘除，不管该植入体是否被替换；
- 是否达到了乳房植入体预期的效果；
- 受试者是否需要重新手术。

对于植入手术后反映不满意的受试者，应规定记录如下信息：

- 不满意的详细原因；
- 并发症的存在与否、严重程度、状态（即解决或未解决），以及解决的办法；
- CTD诊断、体征和症状的报告。

③解剖效果

临床方案中应规定收集隆乳和隆乳后植入体更换组的乳房植入体解剖效果数据，可通过比较前后乳罩和罩杯大小、胸围、对称性或

其他标准化测量的配对分析来完成。例如，收集每个受试者的如下信息：

- 基线处、临床试验结束时乳罩杯大小的频度分布，以及与基线相比发生的变化；
- 基线处、临床试验结束时的平均胸围（±标准偏差），以及与基线相比发生的变化。

2.临床试验报告

（1）应严格按照临床试验方案进行临床试验，并在临床试验报告中提供安全性和有效性数据。注意可能其中有个别内容（如无症状破裂的信息）不适用于填充生理盐水的乳房植入体。

（2）失访分析

临床试验报告应明确所有病例是否全部完成随访，完成的随访病例是否均纳入统计。失访病例应明确失访原因。

较高的失访率会影响临床试验的说服力，因此应提供一项具有完整数据受试者与无完整数据受试者的基线特征的对比，以查明是否存在非应答性偏差。应在临床试验结束时联络在随访中丢失的受试者，以确定这些受试者的结果是否与那些配合随访的受试者一致。

（3）安全性分析

①并发症累计发生率

应提供每种并发症在每个时间点的累计发生率，应对每组的逐个受试者和逐个乳房植入体进行统计。数据集应包括有或无更换的再次手术和摘除。

应给出所用的分子和分母，并描述这些数值是如何获得的。分母应为该时间点的受试者数或乳房植入体数。

如果在同一受试者或乳房中相同的并发症报告了超过一次，而且如果该并发症在整个随访期间未解决，那么其应在分子中计为一次。如果一个受试者或乳房出现了一个并发症，并解决，然后又在后续的一个时间点在同一受试者或乳房中再次发生，那么其应在分子中计为两次。

如果在同一受试者或乳房累计起来有超过一个不同的或新的并发症，那么每次都应在分子中计入，并在总体（整体）数据陈述的报告中，在每个受试者和每个乳房植入体的分母中计为一次。

每个包膜挛缩级别都应考虑为一种新的或不同的并发症，植入后新诊断的乳腺癌也应算作一种新的并发症。

对于申报注册的乳房植入体，其在临床试验中植入1年的破裂率应不大于2%，植入3年的破裂率应不大于6%，植入5年的破裂率应不大于10%。

②并发症的Kaplan-Meier分析

应对每种并发症提供各组按逐个受试者和逐个乳房植入体的方式所进行的Kaplan-Meier分析（即1减去无并发症的时间生存率），不管这些并发症是否与该乳房植入体有关。Kaplan-Meier分析应包括有植入体更换或无植入体更换的再手术和摘除。对于包膜挛缩，企业应对包膜挛缩Ⅱ级、Ⅲ级和Ⅳ级分别进行分析，同时对包膜挛缩Ⅲ级和Ⅳ级进行合并分析。

（4）有效性分析

应提供每个有效PRO度量平均值（±标准偏差）的变化（从术前到每次就诊）。对每个组都应逐个受试者地报告这些结果。分母应为每个就诊间隔内评价的受试者数。应把得到的结果与的公开的正常

PRO数据进行比较。

（5）不良事件分析

临床试验报告应报告所有不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验器械的关系。对于所采取的措施应予以明确。

（六）产品质量跟踪报告（适用于重新注册）

1.应参考《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》中产品质量跟踪报告的相关内容提交相关资料。

2.应尽可能提供上市以来销售的所有产品的临床随访资料，随访内容参见填写《医疗器械临床安全监测随访记录单》（见附录）。

（七）产品说明书、标签和包装标识

1.说明书、标签和包装标识应符合国家食品药品监督管理局发布的《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》要求，还应符合YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》和YY0647《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》中的相关要求。

2.对于提供给医生的说明书还应包括以下内容：

（1）任何相关的禁忌症（包括由于影响乳房植入体完整性或性能而禁忌的外科操作）。

（2）任何有关的警告，包括但不限于：

•警告不得行植入体包膜切开术，因为存在导致乳房植入体破裂的潜在风险；

•警告不得向填充物加入除了所推荐物质外的其他物质，因为这些物质会使外壳分层和/或加速其分层；

•警告乳房植入体若过度膨胀或过度填充所造成的后果，即使是暂时性的，也要做出描述。

（3）任何有关的预防措施。

（4）潜在并发症的列表。

（5）术前患者操作（如预防性抗生素）、手术室操作（如手中应准备什么器材），以及问题处理程序。

（6)植入说明,包括手术方法和与乳房植入体有关的特定信息(依赖于乳房植入体的类型)。

（7）术中测试程序，以确保乳房植入体的完整性和正确放置（如有必要)。

（8）术后患者护理的说明，包括如何监测乳房植入体的完整性和位置。

（9）基于破裂模式/原因的研究，关于如何降低与外科操作有关的失败的说明。

3. 对于向患者出具的说明书，还应包括以下内容：

（1）潜在的并发症，包括可能的解决方法。

（2）术后治疗说明（例如，手术后的预期、术后应向医生立即报告的症状、恢复期的时间长度、体力限制、如何监测其乳房)。

（3）决定是否要接受乳房植入体植入时考虑的各种因素（例如，可能不是一辈子都用的乳房植入体，或不是一次性手术，植入后乳房的许多改变都不可逆，乳房植入体可能会影响哺乳功能，常规的乳房影像筛查可能会更困难，可能会有健康保险覆盖范围的问题)。

（4）其他要考虑的因素（如：选择医生、乳房植入体尺寸和形状、表面纹理、可触摸性、乳房植入体的位置、切口部位，告知患者乳房植入体若过度膨胀或过度填充所造成的后果，即使是暂时性的，也要做出描述)。

四、名词解释

1.隆乳：是指通过手术置入乳房植入体以增加乳房体积的一种手术方法。

2.乳房再造：是指通过手术置入乳房植入体而代替因癌症、创伤或严重乳房异常等原因被切除的乳房组织。

五、参考文献

1.FDA, Guidance for Industry and FDA Staff Saline, Silicone Gel, and Alternative Breast Implants,2006.11

2.《关于硅橡胶充填式人工乳房产品注册有关问题的通知》（国食药监械[2007]203号）

3.YY0647-2008/ISO14607:2007《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》

4.Handel etc.，silicone gel implants in breast augmentation and reconstruction， Annals of plastic surgery, volume 59 ,November 2007, p584

5.“Guideline for using breast magnetic resonance imaging to evaluate implant integrity”, Annals of plastic surgery, volume 62 , April 2009, p355

附录：

医疗器械临床使用安全监测随访记录单

患者信息：

姓名*		性别*		年龄*		患者亲属姓名		与患者关系	
详细地址*	省/市		县/市		乡/区				
邮政编码*		联系电话*				E-mail			

就医信息：

医院名称*			患者病案号*		
术前诊断*			实施手术*		
手术医生姓名*		手术日期*		术后诊断*	
医疗器械名称*		商品名称		产品序号*	
医疗器械生产企业名称*					
产品注册证号*			型号、规格*		

随访信息：

随访日期*	随访方法*	随访结果*	随访人*	备注

注：该表格为推荐格式，生产者可根据产品的实际情况修改表格的部分内容，但带有*的填写项目为必填内容。该记录单应由组织随访的生产企业/代理人进行签章。该表格内容中的个人信息除用于存档和上报主管部门外不得用于其他用途。

附件 1：

接触镜护理产品注册技术审查指导原则

一、前言

接触镜护理产品用于对接触镜进行科学的护理与保养，以维持接触镜功能，并保障使用者安全、舒适与顺利配戴。

本指导原则系对接触镜护理产品的一般要求，申请人/生产企业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。

本指导原则是对申请人/生产企业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他方法，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调整。

二、适用范围

本指导原则适用于指导接触镜护理产品注册申报资料的准备，同时也为食品药品监管部门对申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是针对接触镜片的护理产品，适用于各类具有接触镜的清洁、消毒、冲洗、浸泡、保存、润滑等之一或以上作用的护理产品。目前主要包括了专用于接触镜护理的生理盐水、清洁剂、接触镜化学消毒产品、多功能液、配戴接触镜中应用的润滑液。

三、注册申报资料要求

(一)产品的技术资料（适用于首次注册）

技术报告是申报资料的基础，通过技术报告可以详细迅速地了解产品概况，包括产品的研发思路、生产过程、各项性能指标的确定依据等重要内容，为产品设计的合理性、产品安全性提供初步判断的依据。接触镜护理产品申请人/生产企业对研发接触镜的便捷护理程序应慎重考虑。

接触镜护理产品的技术报告应该包括法规对技术报告的通用要求内容，重点关注产品活性成分，但是在评估产品活性成分的同时，还应该评估产品的非活性成分（例如：缓冲液）带来的影响。评估因素包括：接触镜护理产品与镜片的相容性、生物相容性、主要有效成分（其中表面活性剂浓度可由临界胶束浓度替代）、抗微生物活性、防腐有效性、无菌性、pH 值、溶液渗透压等。在此基础上重点体现如下信息并提供相关支持信息描述的技术资料：

1.基本信息：

（1）护理产品的名称、规格（体积或重量）及型号的描述。

（2）各护理产品的用途，其适用的接触镜材料类型(具体参照国家标准)的描述。

（3）护理产品使用方法的描述。对每种护理产品的使用步骤应有详细的描述。

（4）国内外同类产品动态分析：提供申报产品与类似产品的组分对比数据。

2.明确产品的配方、各组分对应功能。提供产品原材料的信息(如材料来源、质量控制标准等)。申请人/生产企业应提交相关资料以说

明各组分的安全性、有效性，如组分特征数据和/或用于临床试验产品批次的有关分析结果，材料安全性数据表等。如果组成成分符合中华人民共和国药典，或医疗器械国家标准和行业标准的规定，应有相应说明。如果组成成分包含药物成分或动物源性的原材料应参照相应指导原则提交资料。

3.对制造过程进行相应描述，包括流程图。介绍产品生产过程，包括各种加工工艺（注明关键工艺及参数），提供产品生产过程的确定依据以及涉及到的研究性资料、文献资料。

4.描述产品采用的包装容器材料和规格，是否采取了合理的保护措施，防止使用中的污染。采用的产品包装容器材料应通过毒理学评价试验，提供其质量控制标准及选择包装容器材料的安全性证明资料。

5.无菌：对以无菌方式提供的接触镜护理产品，申请人/生产企业需要对用于保证产品无菌的质量保证体系和灭菌方法进行描述并提供相应验证资料。如果灭菌过程使用了环氧乙烷（EO），必须提供产品或产品包装的EO最大残留量的验证资料。

6.微生物限度检验：对以非无菌方式提供的接触镜护理产品，申请人/生产企业需要提供微生物限度检查数据，以保证产品符合YY0719.2《眼科光学 接触镜护理产品 第2部分：基本要求》中微生物的要求。

7.对有消毒功能的护理产品，应提供抗微生物活性的技术资料。

8.防腐有效性：含有防腐剂的护理产品，申请人/生产企业必须提供产品在有效期内的防腐有效性的验证资料。

9.开封产品抛弃日期：含有防腐剂的护理产品，申请人/生产企

业必须提供产品开封抛弃日期的验证资料。

10.提供产品有效期（稳定性）验证数据：申请人/生产企业在申报产品注册时需要提供产品有效期的验证报告（包括：涉及产品性能稳定与无菌持续状态的保证期限）及内包装材料信息。

11.在推荐护理方案下的溶液与接触镜镜片相容性：镜片的类型可表明产品的特定用途，对不同类型的镜片与护理液的相容性需要进行评估。

12.防腐剂的吸收/释放：如果接触镜用护理液中含有防腐剂，需要提供防腐剂吸收/释放的技术资料。尤其在产品含有在护理产品中未使用过的防腐剂时，申请人/生产企业需要评估非活性成分（例如缓冲剂等）对防腐剂吸收/释放的影响。

13．提供产品生物学评价资料。

（二）产品的风险管理资料

根据YY/T0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对接触镜护理产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节，从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效和维护及产品老化引起的危害等方面，进行风险分析，详述所采取的风险控制措施。

（三）注册产品标准

根据《医疗器械标准管理办法》（试行）的要求，注册产品标准应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上，生产企业应根据产品的特点，参照《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》相关要求制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。注册产品标准中技术要求及试验方法均应经过相应验证。

（四）产品的注册检测

一般情况下根据产品的稳定性（可参考 YY0117.6《眼科光学 接触镜护理产品 第 6 部分：有效期测定指南》），选择风险最大的产品规格（可不局限于一种规格）进行注册检测，如同一产品不同规格的有效期不同，则应分别送检。

（五）产品的临床试验资料

对于按照《医疗器械注册管理办法》规定需要在国内进行临床试验的注册申报项目，临床试验应符合国家食品药品监督管理局颁布的《医疗器械临床试验规定》及其他相关法律、法规的规定，同时参考本指导原则制定临床试验方案并实施。

接触镜护理产品的临床资料应评价和确认接触镜护理产品的临床安全性、有效性；研究接触镜护理产品对所适用类型接触镜镜片是否达到安全有效的护理和保养，护理产品与镜片的相容性以及对眼部产生的影响；针对接触镜护理产品新开发的功能进行临床试验观察。

1.适用范围

适用于接触镜的清洁、消毒、冲洗、浸泡、保存等。适用的接触镜种类及护理产品功能应根据具体申报产品特点进行明确规定。

2．临床试验方案

临床试验方案设计中应重点考虑以下方面：

（1）设置合理对照组

目前凡在我国申请上市、按法规需要进行临床试验的接触镜护理产品，进行临床试验时均应设立对照组，对照产品应是我国已经批准上市的同类产品，对照组与试验组的适用镜片应相同。对于临床上无同类产品的创新型产品，应采用临床常规的镜片护理产品及方法作为

对照。

（2） 临床试验病例数（样本量）评价

接触镜护理产品的有效性、安全性的评估均应采用临床上通用的评价标准。临床试验持续时间须不少于 3 个月，每个评价病例应该是完整的双眼数据，临床试验最终完成总样本量不少于 120 例，按 1：1 设置对照，试验组不少于 60 例。根据现行《医疗器械临床试验规定》，临床试验应当在两家以上（含两家）医疗机构进行。

3. 试验组和对照组需采用统一的入选标准和排除标准，其标准的具体内容由临床试验负责单位具体讨论决定。

4. 临床试验观察项目及常规疗效评价指标

（1）屈光状态：裸眼视力、最佳矫正视力、屈光度。其中视力可利用我国标准对数视力表检查志愿者的裸眼及各种矫正远视力、近视力并进行记录（小数或对数）。应提供受试者戴镜前、后的屈光度变化（球镜度及柱镜度）。

（2）眼部情况：在临床试验期间要求定期随访观察眼部的变化，包括：泪液膜、结膜、角膜、前房、晶状体、眼底、眼压等，在试验期间需严密监控并记录临床并发症的发生，随访次数由试验负责单位设计确定，原则上不能少于三次。

（3）接触镜配适状态：初次配戴及定期随访中需观察镜片在眼表的位置（中心定位）、松紧度、活动度、荧光染色（硬性透气性接触镜适用），并评价与记录其等级。

（4）测试护理液和镜片：定期随访中观察镜片的污损情况，观察镜片有无沉淀、变形、变色、锈斑、划痕、破损等，护理液有无混浊、杂质、沉淀等。

（5）安全性评价：

① 受试者的眼部不良反应

② 医生诊断的眼部并发症

③ 镜片的异常改变

目前接触镜护理产品的临床常规疗效评价指标可参见附录Ⅰ和附录Ⅱ。

5.随访时间点及方法

分别于使用后1周、1个月、3个月进行随访（结合试验具体情况可设定更为频繁的观察时间），在随访中对接触镜护理产品的有效性、安全性、舒适性等方面进行评估（随访内容可参见附录Ⅲ）。

6.临床试验报告

（1） 临床试验报告内容应与临床试验方案内容保持一致，尤其注意明确以下内容：试验产品的产品名称、规格型号及所对应的试验病种和各个病种的病例数；试验产品的临床适用范围/适应症、禁忌症与注意事项。

（2） 临床试验报告中应明确失访例数及失访原因。

（3） 临床试验报告中需报告所有不良事件和不良反应发生的时间、发生的原因、结果及与试验用品的关系。对于所采取的措施及受试者的愈后需予以明确记录说明。

（4）临床试验报告中应明确临床试验结论。

必要时要随临床报告同时提交用于统计分析的数据库。

（六）产品质量跟踪报告（适用于重新注册）

1.为全面了解已注册产品临床使用情况，申请人/生产企业应在质量跟踪报告中提供已注册产品市场销售情况，包括产品销售量；如

果产品型号间差异较大时,应提供不同型号产品销售情况。

2.根据产品临床适用范围/适应症，详述产品上市后临床随访情况。

3.详述产品上市后所有不良事件、投诉发生情况，对不良事件、投诉原因分析与处理情况。

4.为了对重新注册产品的安全性和有效性做出科学合理的评价，申请人/生产企业应详细说明此次申请重新注册产品与原注册产品相比的任何变化情况。可能涉及但不限于以下几个方面：

（1）材料及材料供应商

（2）加工工艺

（3）产品配方

（4）适用范围/适应症

（5）包装材料

（6）灭菌方式

（7）使用方法

若存在任何一种涉及产品技术性的变化，则申请人/生产企业需要提交该变化是否会带来新风险的详细论证资料。

（七）产品说明书、标签和包装标识

根据《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求提供产品说明书，此外还应注意以下内容：

1.包装

应符合GB19192《隐形眼镜护理液卫生要求》第7款和YY0719.2《眼科光学 接触镜护理产品 第2部分：基本要求》第14款的要求，包装应具完整性和密封性。

2.说明书和标签

从所有接触镜配戴者的切身利益出发，为了更好的促使配戴者按规范程序进行安全护理，保证眼部健康卫生，接触镜护理产品的使用说明书/标签应突出强调接触镜护理的重要性，为接触镜的正确护理提供具体指导。

（1）标签和说明书

应符合GB19192《隐形眼镜护理液卫生要求》第7款要求和YY0719.2《眼科光学 接触镜护理产品 第2部分：基本要求》第16款的要求。

（2）说明书中应告知配戴者，由专业眼科医师和专业技术人员确定配戴者是否适宜验配接触镜并使用相应护理产品。同时应明确告知配戴者一旦出现眼部不适情况，应立即停止使用并及时就诊。

（3）告知验配者验配前需认真询问病史，详细进行眼部检查、医学验光，结合每个人的个体情况、生活及工作环境条件，确定接触镜处方及护理产品。验配后详细为配戴者讲解镜片及护理产品的使用方法，镜片清洁护理的原则、方法，指导其摘、戴镜片，并强调戴镜及使用护理产品的注意事项、定期随访的重要性，制定定期复查计划。

（4）考虑到可能存在的污染物问题、使用者不合理使用或易混淆的问题，接触镜多功能护理液的说明书不能标注此类产品为眼内使用溶液或可在接触镜配戴时润滑和/或湿润镜片。

（5）目前，对于接触镜护理产品中的接触镜多功能护理液，不建议申请人/生产企业在说明书中宣传免揉搓功能，而应在说明书中特别增加要认真揉搓镜片的提示，重点强调使用多功能护理液揉搓和冲洗接触镜是一种有效的镜片护理方式，能够明显减少微生物感染的危

害。

四、名词解释

1.接触镜（contact lens）：设计用于配戴眼球前表面的眼科镜片。

2.临界胶束浓度(critical micelle concentration)：表面活性剂分子在溶剂中络合形成胶束的最低浓度即为临界胶束浓度。

3.活性成分（active ingredient）：又称有效成分，指能使接触镜护理产品达到预期目的配方中的化学成分（如：抗微生物剂、防腐剂、酶、表面活性剂、保湿剂等）。

五、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第276号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

3.《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

4.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

5.YY/T 0316-2003《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

6.FDA, Guidance Document for contact lens care products, 2006.11

7.ISO 11980：1997 Ophthalmic optics — Contact lenses and contact lens care products — Guidance for clinical investigations

8.YY0719.1-2009《眼科光学 接触镜护理产品 第1部分：术语》

9.YY0719.2-2009《眼科光学 接触镜护理产品 第2部分：基本要求》

10.YY0719.3-2009《眼科光学 接触镜护理产品 第3部分：微生物要求和试验方法及接触镜护理系统》

11.YY0719.4-2009《眼科光学 接触镜护理产品 第4部分：抗微生物防腐有效性试验及测定抛弃日期指南》

12.YY0719.5-2009《眼科光学 接触镜护理产品 第5部分：接触镜和接触镜护理产品物理相容性的测定》

13.YY0719.6-2009《眼科光学 接触镜护理产品 第6部分：有效期测定指南》

14.YY0719.7-2009《眼科光学 接触镜护理产品第7部分：生物学评价试验方法》

附录 I：接触镜护理产品临床试验眼部观察指标

一、结膜观察

（一）睫状充血

可按下列分级

0 级　正常　无充血

1 级　轻度　轻度睫状充血(角膜周边轻度整体充血)

2 级　中度　明显睫状充血(明显的局限性充血)

3 级　重度　严重的睫状充血(角膜周边严重充血)

（二）球结膜充血

可按下列分级

0 级　正常　无充血

1 级　轻度　轻度弥漫性充血

2 级　中度　明显的局限性或弥漫性充血

3 级　重度　弥漫性的巩膜浅层充血

（三）球结膜镜片压迹/凹陷：0 为无,1 为有。

（四）睑结膜观察

结膜最大反应位置可按下述分级记录:

0 级　正常　结膜面均匀光泽

1 级　轻度　直径小于 1mm 的轻微或散在的乳头或滤泡

2 级　中度　a)直径小于 1mm 的明显乳头或滤泡

b)1 个乳头顶端染色

3 级　重度　a)直径 1mm 或以上局限性或弥漫性的乳头或滤泡

b)1 个以上乳头顶端染色

另外,结膜反应按六个眼睑区域分别记录:

上眼睑:

1 = 上睑结膜

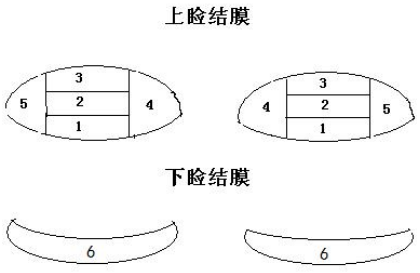
2 = 中睑结膜

3 = 下(框缘区域)睑结膜

4、5 = 内、外眦睑结膜

下眼睑:

6 = 下眼睑的睑结



睑结膜分区

二、 角膜观察

(一) 角膜水肿

1.上皮水肿

0 级　　正常　　无水肿，角膜清晰透明

1 级　　轻度　　上皮轻度雾状混浊

2 级　　中度　　明显的局部或整体上皮雾状混浊

3 级　　重度　　广泛的上皮云雾状混浊,可能出现大泡

大泡的存在与否必须说明，同时说明它们的数量。出现大泡必须看作可报告的 4 级严重上皮水肿。

2.基质水肿

基质水肿可按下列分级：

0 级　　正常　　无水肿

1 级　　轻度　　轻度角膜中心混浊，瞳孔边缘清晰可

2 级　　中度　　角膜混浊，瞳孔边界模糊可见或有后弹力层皱折

3 级　　重度　　角膜中心混浊，瞳孔边界不可见出现明显后弹力层皱褶

（二）角膜上皮微囊

0 级　　无　　裂隙灯后部反光照射下未发现微囊泡

1 级　　轻度　　中心或旁中心区角膜少量微囊，少于 30 个，表面无染色和其他异常

2 级　　中度　　多量微囊出现，多于 30 个，并有融合，可伴有明显染色或干燥斑

3 级　　重度　　大量微囊出现，大于 50 个，并融合成片，伴有明显染色或上皮糜烂

（三）角膜内皮多形性变化（图 1）

0 级　　无　　年龄段正常值（40 岁以下），细胞密度高（通常高于 2500/mm2），大小均匀，规则六角形内皮镶嵌，CV 值（形态变异系数）＜25，六角形细胞比率＞65%

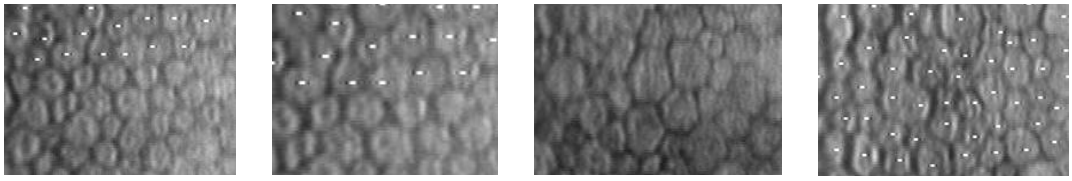
1 级　　微度　　偶有个别内皮细胞增大，CV 值 25～28　六角形细胞比率＜65%

2 级　　轻度　　个别内皮细胞增大，形态仍较规则， CV

值＞30 ，六角形细胞比率＜60%

3 级　中度　内皮细胞增大，密度有所降低，细胞大小分布不均匀,形态不规则,CV 值 ＞35，六角形细胞比例下降＜55%

4 级　重度　内皮细胞明显增大，密度明显降低（低于 2000/mm^2），大小显著不同,形态极不规则，CV 值＞40， 六角形细胞比例明显下降＜50%



分级	1 级	2 级	3 级	4 级
CV	27	33	38	49
6 角形%	60	56	51	46

图 1 角膜内皮细胞多形性改变分级

（四）角膜新生血管形成

角膜新生血管按血管伸入角膜透明区的范围分级：

0 = 无　　无血管延伸

1 = 微度　　<1mm 血管延伸

2 = 轻度　　≥1mm 至≤1.5mm 血管延伸

3 = 中度　　>1.5 mm 至≤2mm 血管延伸

4 = 重度　　血管延伸>2mm

另外，血管延伸的深度和位置可做下述报告：

深度： a）表层

b）基质层

位置：N 鼻侧 T 颞侧

I 下方 S 上方

C 全周 X 其他的（需具体描述）

（五）角膜荧光染色

角膜染色可按下列分值记录（见其下的注 1 和 2）

0 级 正常 无染色

1 级 微度 仅限于浅表上皮的点状染色

a)散在点状染色包括微凹染色

b)范围≤15%

2 级 轻度 局部或散在点状染色

a)中央的或聚集的，或

b)周边染色,包括 3、9 点范围内的染色或

c)大点状，16%—30%，可波及深层上皮,缓慢轻度基质着色，明亮

3 级 中度 最大直径超过 2 mm 的密集团块状染色

a) 角膜擦伤

b) 大点融合状，31%—45%，深层上皮,快速局限性基质着色，明亮

4 级 重度 直径超过 2mm 的密集团块状染色。片状，＞45%，深层上皮,快速弥漫性基质着色，明亮

观察到的染色位置应以下述方式记录,记录位置的优选方式是使用数字标定（见图 2)。

注 1: 应使用观察系统中的钴蓝光和黄色滤光镜来观察所有角膜染色。

注 2: 应在“其他并发症”部分中记录反复性糜烂和溃疡位置:

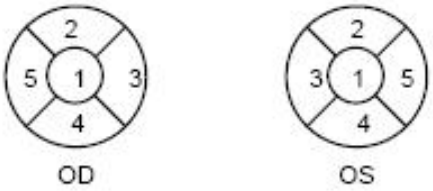


图 2 记录染色位置方法的示例

1 或 C	中心的
2 或 S	上方
3 或 N	鼻侧
5 或 T	颞侧
4 或 I	下方

（六）角膜浸润

角膜点状浸润可按下列分级:

0 级	正常	无浸润
1 级	微度	少于 5 个点状浸润
2 级	轻度	大于 5 个少于 8 个点状浸润
3 级	中度	> 8 个点状浸润
4 级	重度	出现片状浸润或深基质浸润

（七）角膜的其他损害

1.角膜糜烂: 局部全层角膜上皮细胞缺损。

2.周边角膜溃疡: 呈圆形，在炎症浸润的基础上全层上皮缺损，位于角膜周边区。

3.感染性角膜溃疡: 明显充血，全层角膜上皮缺失，基质炎症和坏死，位于角膜的中央区或旁中央区。

附录II　视觉、屈光和接触镜性能以及主观可接受程度的评价程序

一、概述

临床方案如包括这些程序，应考虑下述分类。

二、视觉性能

为评价视觉性能，应测量视力。

另外，在有眩光光源时，也应测试低对比的视力、对比敏感度和视觉性能。

三、屈光性能

应提供受试者戴镜前、后的屈光度变化（球镜度及柱镜度）。

四、角膜散光测量

应记录受试者角膜强弱主径线曲率及角膜散光度和散光轴位的结果。

五、 接触镜的配戴特性

（一）概述

可使用下述分类评价接触镜眼内配戴特性，按接触镜的配适状态可分为软性接触镜和硬性接触镜。

（二）镜片中心定位

镜片在角膜上的稳定位置，应按如下 3 分值记录:

0 = 最佳镜片中心定位

1 = 可接受的非中心定位

2 = 不可接受的非中心定位

（三）镜片移动

应记录镜片的移动。

眨眼后立即记录相对于镜片的基础位置的镜片移动。

下睑上推，镜片复位运动的结果，用下列数字记录：

-2 = 不可接受的移动过小

-1 = 可接受的移动过小

0 = 最佳移动

+1 = 可接受的过度移动

+2 = 不可接受的过度移动

（四）镜片的荧光素染色情况（硬性透气性接触镜适用）

-2 = 不可以接受的陡峭配适

-1 = 可以接受的陡峭配适

0 = 平行配适

+1 = 可以接受的平坦配适

+2 = 不可以接受的平坦配适

六、 镜片表面特性

（一）前表面湿润度

0 = 反射面光滑均匀

1 = 表面粗糙模糊,在每一眨眼瞬间看起来清晰，凝视时变得模糊

2 = 表面有局限性干燥斑(不湿润)

3 = 镜片表面不湿润

（二）前表面沉淀物

0 = 无　　表面清洁

1 = 微度　　仅在泪液干燥后可见

2 = 轻度　　易去除的可见沉淀物

3 = 中度　　不可去除的沉淀物

4 = 重度　　不可去除的沉淀物，影响舒适度

（三）后表面沉淀物

0 = 无　　表面清洁

1 = 微度　　3 点或更少的可去除微粒

2 = 轻度　　最多至 10 点的可去除微粒

3 = 中度　　3 点或更少的不可去除沉积

4 = 重度　　4 点或更多的沉积物和(或)角膜压迹

七、 主观可接受程度

（一）舒适度

0 = 疼痛，不能接受镜片

1 = 非常不舒服，有强烈刺激或不耐受

2 = 轻微不舒服，有刺激性或不耐受

3 = 舒适,有镜片存在感但无刺激感

4 = 非常舒服，偶有镜片存在感

3 = 极佳，无镜片存在感

（二）视觉

0 = 不可接受,镜片不能配戴

1 = 很差，视力不良，不可接受

2 = 差，视力模糊，但可接受

3 = 好，偶尔视力模糊，但可接受

4 = 很好，轻微视物模糊，可接

5 = 极佳，无视觉模糊

（三）可操作性

0 = 极差，不能对镜片操作

1 = 很差，有困难和非常偶尔才能成功戴上和取出

2 = 差，有困难，偶然地戴上和取出成功

3 = 好,有一些问题，但通常能成功地戴上和取出

4 = 很好，偶尔有镜片戴上和取出困难

5 = 极佳，镜片的戴上和取出没问题

（四）对镜片的清洁性

0 = 极差,不能清洁镜片

1 = 很差，基本不能清洗干净镜片

2 = 差，有困难，偶然清洁困难

3 = 好,有一些问题，但通常能清理干净镜片

4 = 很好，偶尔有清洁困难

5 = 极佳，镜片处理很干净

附录III　　常规随访时间和内容

随访时间	评 估 项 目						
随访 1： 配镜前基本检查和护理产品及镜片发放	裸眼视力	矫正视力	眼科常规检查：裂隙灯检查（角膜、结膜、泪液膜），眼底检查，和眼压检查等。 屈光状态检查。护理产品过敏反应等。	护理产品包装、外观、及物理性状检查。镜片参数和质量确认	配适状态检查：静态和动态评估配适状态	首次使用护理产品后自觉症状调查评分	按测试需求填写其他检查项目
随访 2： 配镜和用护理产品后 1 周	矫正视力（需要时进行追加矫正）		裂隙灯检查：角膜、结膜、泪液膜	镜片观察：清洁度、污损、沉淀、变形、变色、锈斑、划痕、破损等护理液观察：混浊、杂质、沉淀等	同上随访1	使用护理产品后自觉症状调查评分	其他特殊检查项目
随访 3： 配镜和用护理产品后 1 个月	同上随访2		同上随访 2	同上随访 2	同上随访1	同上随访 2	同上随访 2
随访 4： 配镜和用护理产品后 3 个月	同上随访1		同上随访 1	同上随访 2	同上随访1	同上随访 2	同上随访 1

注：随访包括试验前筛选、入选、镜片配戴及护理产品使用要求。在入选前应完成试验前筛选和签署知情同意书，并对自觉症状及体征进行基础评估，然后根据整体检查结果发放试验用护理产品和镜片。

附件 3:

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

一、前言

同种异体植入性医疗器械是以同种来源组织为原料经加工或组成的产品。

我国目前对同种异体植入性医疗器械产品组织供体的病毒筛选多采用检测血清中病毒特异性抗体或抗原的方法，其中对人免疫缺陷病毒（HIV）还要求检测血清中的病毒核酸。但是，尽管对供体进行了严格的筛选，仍然存在漏检和未知病毒污染的风险，以及生产过程中带入外源病毒的风险。因此，要求同种异体植入性医疗器械产品在生产过程中采用有效的病毒灭活工艺，并对病毒灭活工艺的有效性进行科学的验证。

本指导原则是对同种异体植入性医疗器械生产过程中特定病毒灭活工艺的效果进行验证的一般要求，申请人/生产企业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，如采用的病毒灭活工艺及相关参数等，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对申请人/生产企业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他方法，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。

二、适用范围

本指导原则适用于需要对生产过程中特定病毒灭活工艺的效果进行验证的同种异体植入性医疗器械。

三、基本要求

（一）常用的病毒灭活方法

多种方法可用于同种异体植入性医疗器械的病毒灭活，此处仅对常用的病毒灭活方法进行简要叙述。企业应根据产品的特性选择合适的病毒灭活工艺。无论采用何种工艺，均应综合考虑以下问题，包括病毒灭活效果的验证；病毒灭活工艺对产品的影响；病毒灭活工艺本身的公认性、可靠性、重现性、易放大性及经济性。

1.巴斯德消毒法（巴氏消毒法）

巴氏消毒法是湿热灭活法之一，是国内外公认的病毒灭活方法，已在人血白蛋白制品中成功应用了数十年，灭活条件已很完善。该灭活方法可灭活脂包膜和部分非脂包膜病毒。同种异体植入性医疗器械在充分清洗血液及骨髓成分后，可运用该方法进行病毒灭活。采用该方法时应考虑温度分布的均一性和灭活时间。

2.干热灭活法

干热灭活法主要用于冻干制品的病毒灭活。该方法的病毒灭活效果已为实验室验证和临床应用所肯定，可灭活HIV、乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）和甲型肝炎病毒（HAV）等多种病毒。干热灭活法的优势是可用于冻干后的同种异体植入性医疗器械。采用

该方法时应考虑温度分布的均一性、冻干工艺和产品水分残留量等。

3.γ射线辐照灭活法

γ射线辐照灭活法的主要优点包括灭活效率高、穿透力强、剂量易控制、无有害物质残留、无明显温度升高等。该方法主要通过破坏核酸而灭活病毒。由于病毒在不同介质中对射线的抗性不同，该方法用于同种异体植入性医疗器械的病毒灭活时，应尽量去除产品中的宿主组织和细胞，例如同种异体骨应充分清洗血液及骨髓成分。应根据产品的特性确定辐照剂量。采用该方法时应考虑辐照剂量的分布和灭活时间。

4.过氧乙酸-乙醇灭活法

过氧乙酸具有极强的病毒灭活能力；乙醇可降低溶液的表面张力，有助于消毒剂完全渗透入同种异体植入性医疗器械中。过氧乙酸-乙醇灭活法是一种可靠的病毒灭活方法，可灭活脊髓灰质炎病毒（PV）、HIV、伪狂犬病病毒（PRV）；牛病毒性腹泻病毒（BVDV）；猪细小病毒（PPV）等多种病毒，其用于同种异体植入性医疗器械病毒灭活的效果已为实验室和临床试验所证实。采用该方法时应严格控制人用安全过氧乙酸残留量限制。

5.乙醇灭活法

乙醇是临床上最为常用的表面消毒剂。该方法对多数有包膜病毒，如单纯疱疹病毒、HIV 等具有灭活作用。在用于同种异体骨的病毒灭活时，应充分清洗血液及骨髓成分；同时因乙醇具有强挥发性，应采用浸泡处理，注意防止高温和明火。

（二）病毒灭活工艺的验证

1.指示病毒的选择

应选择可能污染的病毒，或理化性质相似的病毒。在病毒颗粒的大小、核酸类型以及有无包膜等方面应具有代表性，应包括一种对物理和/或化学处理有明显抗性的病毒。应根据产品的特性及所采用的病毒灭活工艺，参照下表选择适宜的指示病毒，至少应包括 HIV、HBV 和 HCV 的指示病毒以及非包膜病毒。

表 1 可经同种异体植入性医疗器械传播疾病的相关病毒及可选用的指示病毒（举例）

病毒	基因组	包膜	大小（nm）	指示病毒举例
HIV	RNA	有	80-100	HIV
HBV	DNA	有	45	DHBV、PRV
HCV	RNA	有	40-60	BVDV、Sindbis 病毒
B19	DNA	无	20	CPV、PPV

注：DHBV：鸭乙型肝炎病毒；CPV：犬细小病毒。

2.染毒方法

由于同种异体植入性医疗器械是固体，经清洗处理后不含游离蛋白及细胞成分，建议采用浸泡法染毒。病毒灭活零时的滴度应至少≥10^6/mL，可根据产品和病毒的特点，选择合适的浸泡温度、时间及其他条件。

3.方案设计

（1）试验分组：应进行合理分组，注意设置全面的对照组，以确保结果的科学性。建议至少包括细胞空白对照组、病毒对照组、病毒灭活方法细胞毒性对照组、病毒灭活方法终止效果验证组及试验组。其中，病毒对照组的滴度是计算灭活量的基础，应证实其病毒的零时滴度≥10^6/mL。病毒灭活方法终止效果验证组需采用稀释、中和或其

他适宜方法终止病毒灭活方法的作用，其病毒滴度应与病毒对照组相当，以证实病毒灭活方法能够在设定的时间终止作用。试验组至少应有适宜的时间点（包括零时），以阐明病毒灭活的动力学，包括病毒灭活速率和灭活曲线。

（2）观察指标：

①灭活病毒的滴度，采用细胞病变或其他适宜的指标。

②病毒灭活速率、灭活曲线。以列表和做图形式报告验证结果。

（3）病毒灭活效果的判定

应综合判断病毒灭活的有效性，除了考虑病毒灭活的量以外，还必须考虑如下因素，审慎评价每次验证结果。

①所选择的病毒是否适宜，验证的设计是否合理。

②病毒滴度降低量：病毒灭活零时的滴度为污染了病毒的组织释放的病毒量，通过与病毒灭活后测定的残留病毒量的比较，计算出该方法实际灭活病毒量。病毒滴度降低量≥4 logs，表示该方法灭活病毒有效。如病毒降低量＜4 logs 时，应盲传三代，如仍无病毒检出，可认为是有效的病毒灭活方法。

③病毒灭活动力学：病毒灭活通常不是简单的一级反应，往往起始反应速率快，其后变慢。如果病毒灭活速率随时间明显降低，表示该方法可能无效，或者残留的指示病毒对该灭活方法有抵抗力，说明该步病毒灭活方法无效。

（4）如果生产过程中包含了灭活原理不同的两种或两种以上的病毒灭活工艺，应该分别进行病毒灭活效果验证。

4．举例说明病毒灭活效果的判断

（1）加入6 logs 病毒，剩余4 logs 病毒，该病毒灭活工艺无效。

（2）加入6 logs 病毒，但由于产品本身的细胞毒作用使得检测灵敏度限值为4 logs ，仅能证明灭活2 logs 的病毒。此种情况需改变试验设计重新进行验证，或者应盲传三代，如仍无病毒检出，可认为是有效的病毒灭活方法。

（3）加入6 logs 病毒，但仍可测定2 logs 的剩余病毒，且清除病毒的量可重复,并不受工艺的影响,应认为是有效的灭活病毒的方法。

（4）加入6 logs 病毒 ，之后未检测出病毒。但是由于检测灵敏度限值为2 logs ，仅能认为大约灭活了4 logs 病毒。事实上可能等于或大于4 logs ，因此应判定此方法清除的病毒量≥4 logs。

（5）病毒灭活动力学是非常重要的观察指标。如巴氏消毒法，如果病毒残留量很快降到最低检出限度值，说明此方法灭活病毒效果很好。如果病毒灭活速率缓慢，在灭活结束时才达到最低检出限度值，不能认为是一个有效的病毒灭活方法。这就是说，评价验证结果不能仅考虑病毒降低量，同时也要考虑病毒灭活动力学。

5．其他需考虑的问题

（1）病毒灭活验证研究应在具有相应资质的单位完成。

（2）如果样品必须做进一步处理，或不同时间取出的样品要在同一时间进行测定，应考虑这些处理方法对病毒检测结果的影响。

（3）模拟的生产工艺参数应尽可能与实际的生产工艺相一致，如pH、温度、反应时间等。应分析生产工艺中各种参数的偏差对病毒灭

活效果的影响。

（4）病毒灭活工艺对不同类型病毒灭活的选择性。

（三）病毒灭活工艺的再验证

生产过程发生改变且可能影响特定病毒灭活工艺的效果时；被灭活前产品的组成或 pH 值发生改变时，均需对病毒灭活工艺的效果进行再验证。

四、名词解释

1．同种异体植入性医疗器械：是指以人体来源组织为原料加工或组成的产品，例如同种异体骨、肌腱、脱细胞异体真皮等。

2．植入性医疗器械：用于下列目的的医疗器械：

— 全部导入人体；

— 替代上皮表面或眼表面；

通过外科侵入方法，保留在上述操作位置的器械。通过外科侵入方法，部分导入人体保留至少 30 天的器械，也认作是植入性器械。

3．病毒灭活工艺：是指生产企业采用特定的病毒灭活方法对其产品进行病毒灭活。

五、参考文献

1.《血液制品去除／灭活病毒技术方法及验证指导原则》（国药监注〔2002〕160 号）

2.《消毒技术规范》卫生部 2002 版

3.YY/T 0340-2002 《外科植入物 基本原则》

附件 8：

一次性使用输注器具产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在帮助和指导申请者/生产企业对一次性输注器具产品注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对一次性使用输注器具产品注册申报资料的一般要求，申请者/生产企业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。

本指导原则是对生产企业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他方法，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。

二、适用范围

临床治疗与诊断时一次性使用，用于将容器内的液体通过插入静脉的针头或导管输入患者血管的器械及用于将液体注入人体和抽取人体体液的器具及其组件统称为一次性使用输注器具。

一次性使用输注器具包括：一次性使用输液器、一次性使用输血器、一次性使用滴定管式输液器、一次性使用静脉输液针、一次性使用精密过滤输液器、一次性使用袋式输液器、一次性使用输液连接管路、一次性使用输注泵、一次性使用无菌注射器、一次性使用无菌注射针、一次性使用无菌胰岛素注射器、一次性使用固定剂量疫苗注射器、一次性使用高压造影注射器、一次性使用自毁式注射器等产品，也包括基本结构和预期用途与上述产品相似的产品及其组件，如一次性使用无菌注射器用活塞、一次性使用肝素帽、无针输注装置、三通阀、药液过滤器等器具。

三、基本要求

（一）产品的技术资料

产品的技术资料应当从技术层面论述申报产品的用途、设计、技术特征、与已上市产品的比较、原材料控制、生产工艺、产品包装验证、产品灭菌验证、产品有效期验证、产品性能要求及依据。至少应包含如下内容但不局限于此：

1．产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、预期用途、原材料、工作原理、结构组成（相应图示）、尺寸、技术指标、特殊性能、规格型号划分的依据、以及是否符合相关标准。

2．与已上市产品比较

申请者应详细说明同类产品国内外研究及临床使用情况。描述本次申报器械与已上市器械（包括本企业已上市同类产品或其他企业已上市同类产品）的相似点和不同点，比较的项目包括产品设计、预期用途、工作原理、结构组成、原材料、生产工艺、灭菌方式、性能指

标、有效期等，建议以列表方式列出。

3．产品命名

产品名称的命名应以发布的国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中的产品名称和产品的技术性能为依据。产品名称不得中英文混用。

4．原材料控制

提交各组件全部组成材料(包括主材及其所有辅材)的化学名称、化学结构式/分子式、分子量分布、商品名/材料代号、组成比例、供应商名称、符合的标准等基本信息。

说明原材料的选择依据及其来源。原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议。对外购组件也应当提交供方名录、相关资质证书及外购协议。

对原材料应当进行质量控制并符合相关材料标准要求。原材料的生物学性能应符合 GB/T 16886．1《医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验》相关用途及使用部位的具体要求并提交生物学评价报告。对于生产企业自己研制生产的原材料粒料，生产企业应提供详细的配方研制报告，其中包括符合 GB 15593《输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料》、YY/T 0242《医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料》、YY/T 0114《医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料》 、YY/T 0031《输液、输血用硅橡胶管路及弹性件》等相关标准要求的验证报告。

如果器具生产企业使用的是外购粒料，则应要求供方提交符合 GB15593、YY/T 0242、YY/T 0114 等相关标准的验证报告。对不同批次进料，供方都应提供符合 GB 15593 标准 4．1 和 4．2 条，YY/T 0242

标准 4．1、4．2、4．3 条，YY/T 0114 标准 3．1、3．2、3．3 条，YY/T 0031 标准 4．1、4．2、4．3 和 4．4 条要求的出厂检验报告，器具生产企业则应对每批进料按上述条款进行进货检验。

应明确材料中的金属成分，因为金属成分可能会影响器械在核磁环境中的安全性。当材料中含有可能影响器械在核磁环境中的安全性的金属成分时，申报企业应提供器械在核磁环境中的安全性的验证资料。

应明确每种原材料，包括添加剂、润滑剂、粘结剂或其他添加物（如：色料添加剂、标记物、不透射线的物质）的成分、使用量、溶出物。以 DEHP 增塑的聚氯乙烯（PVC）作为原料的，需说明 DEHP 的含量，提交产品中 DEHP 释放量范围的研究报告以及人体可接受的剂量范围和依据。用于检测 DEHP 释放量的测试液、试验条件、检测方法等应当采用经过科学验证的方法。如采用了可降低 DEHP 释放的工艺，应当进行相关的验证。

对于预期用于输注药物的器具，企业需提交所输注药物与器具的相容性研究报告，至少应包括所申报的器具对所输注药物的吸附情况的实验研究的数据与结论。同时，提交国内外关于所申报器具对药物吸附情况的综述报告。

对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于人体的预期使用部位的相关研究资料。

5．生产工艺

详细说明产品生产工艺过程及其确定的依据、质量控制标准及其可靠性论证；确认关键工艺点并阐明其对产品物理性能、化学性能、机械性能、生物性能的影响；确认生产工艺的稳定性。对生产加工过

程中所使用的所有辅剂、助剂、粘合剂等添加剂均应说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准以及安全性验证报告。

6．产品包装

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如GB/T19633、ISO11607、ASTM D-4169等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料的毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性。

7．产品灭菌

提交产品灭菌方法的选择依据及验证报告。器械的灭菌应通过GB 18278、GB18279或GB18280确认并进行常规控制，无菌保证水平应保证（SAL）达到1×10^{-6}。灭菌过程的选择应考虑以下因素：产品与灭菌过程间的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性。

8．产品稳定性要求（有效期验证）

包括产品有效期和产品包装有效期。产品稳定性验证可采用加速老化或实时老化的研究，实时老化的研究是唯一能够反映产品在规定储存条件下实际稳定性要求的方法。加速老化研究试验的具体要求可参考ASTM F1980。在进行加速老化试验研究时应注意：产品在选择的环境条件的老化机制应与在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品老化的机制一致。对首次注册未提交实时老化研究资料的，企业在重新注册的资料中应提交实时老化研究资料以确定产品的实际

稳定性。

9．一般性能要求

主要包括物理性能、化学性能、生物性能等方面的要求及其制定依据。应包括但不限于以下内容：

（1）物理性能

注射器类产品主要包括产品外观、结构、各组件的颜色、尺寸（内径、外径、长度、容量等）、润滑剂（用量/cm^2）、标尺、标尺的刻度容量线、标尺的计量数字、标尺的印刷、按手间距、活塞、锥头、滑动性能、器身密合性、容量允差、残留容量、承受压力，注射针针尖构型、刚性、韧性、耐腐蚀性、圆锥接头、针座的颜色、连接牢固性、畅通性、保护套等。

输液器类产品主要包括外观、结构、各组件的颜色、尺寸（内径、外径、长度、容量）、预充容量、滴数/ml、滴定管容量、微粒污染、泄漏、拉伸强度、透明度、穿刺无落屑、管路长度、过滤器孔径、滤除率、输液流速、给液参数、残留液体体积、流量与时间的曲线图（输注泵）、注射件、圆锥接头、输液针流量、润滑剂、输液针构型、穿刺力、色标、保护套等。

（2）化学性能

主要包括酸碱度、还原物质（易氧化物）、金属离子、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量、醇溶出物、二氯乙醇、可沥滤物、材料表征等。

（3）生物性能

生物学性能应符合GB/T 16886．1对相关用途、使用部位及接触时间的具体要求。产品接触时间是该产品对人体的最大累积作用时

间。输注器具类产品的生物学评价项目一般应包括：无菌、热原、细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、血液相容性等。

10．特殊性能要求

（1）自毁性能

对于设计为自毁性能的注射类产品，申报企业应对其自毁性能予以验证。自毁性能的生效时间可以因设计而不同，主要有以下几种情况：

①从注射开始时起，自毁特性自动生效并保持有效；

②当输送完预定的固定剂量的50%时，自毁特性自动生效并保持有效；

③当输送完预定的固定剂量时，自毁特性自动生效。

在所有情况下，自毁特性一旦生效，注射器和针就不能被重复使用。

（2）无针输注系统

无针输注系统可能会增加患者感染微生物的风险，因为产品的设计有可能导致微生物进入无菌的液体通路。企业应对此开展研究，对这类器械进行微生物侵入试验，试验应当模拟临床上重复多次使用的情况。

应当在模拟临床使用的状态下进行试验，如：试验中所使用的微生物的种类和数量应当和临床上所使用器械接入部位可能感染微生物的状态相似。这项试验旨在证明临床使用过程中所用的消毒操作程序是安全有效的。由于各个企业产品的设计、预期用途、留置期限也不相同，申报企业应根据产品特点来制定适合所申报产品的试验方法，在制定试验方案的过程中，应至少考虑以下内容：

①试验步骤；

②试验用微生物的数量和种类(建议采用 2 种革兰氏阴性细菌和 2 种革兰氏阳性细菌，至少应是 1 种革兰氏阴性细菌和 1 种革兰氏阳性细菌，所选择用于试验的微生物应是临床输液感染常见的微生物，可参考《血管内导管相关感染的预防与治疗指南(2007)》(中华医学会重症医学分会发布）进行选择；

③试验用微生物的准备(如：使用 2 种革兰氏阴性微生物和 2 种革兰氏阳性微生物)；

④微生物接种方法；

⑤无针输注系统使用步骤；

⑥时间和微生物培养程序；

⑦试验用微生物作为接种物的合理性解释（如：数量上最低每套器械为 10^3)，试验环境，试验过程中使用的阳性（未执行消毒操作程序的器械）和阴性对照（未接种细菌的器械)；

⑧试验样本大小；

⑨插入和重新插入无针接口的消毒程序的验证(运用微生物学技术)。

(3) 防针刺设计

为了减少注射针/输液针的针刺伤害，越来越多的具有防针刺性能的输注器具应用于临床，防针刺器械产品的一般要求是使用者能够容易地区分产品的防针刺性能是否激活，而且一旦激活，其防针刺性能应能一直保持有效直到其被销毁。

(4) 其他特殊性能

对于生产企业采用新材料制造的产品以及具有其他特殊性能的

产品，企业应根据产品特点制定相应的物理、化学、生物性能要求。

（二）产品的风险管理资料

按照YY 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。无论是首次注册还是重新注册，都应提交风险管理资料。

产品首次注册时，企业在产品准备注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。评审结果应形成风险管理报告。

产品重新注册时，企业应对产品上市后生产和生产后风险管理活动进行评审，并形成总结报告。当原材料、原材料供方、关键工艺、产品标准等方面的变化，如果有先前没有认识的危害或危害处境出现，或已估计的风险，经评价不再是可接受的，应重新提供以下1、2、3、4项风险管理资料并形成风险管理报告。

风险管理资料应至少包括以下信息：

1．可能影响产品安全性的特征问题清单

企业应参考YY 0316附录C的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题。

2．产品有关危害的清单

企业应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。对该类产品进行危害判定时，至少应有但不限于以下几方面：

（1）原材料的生物学和化学危害

如材料的生物不相容，材料变更等产生的风险。同时还应特别关注如：

①可抽提物的成分与潜在的生物学危险。包括和可能输注药物的相互作用、和血液成分的相互作用、生物学评价（按 GB/T16886．1 规定进行）等。可抽提物不仅仅是水的抽提物，还应包括植物油、聚乙二醇 400 和其他提取剂的抽提物。例如：聚氯乙烯（PVC）常用的增塑剂 DEHP 与脂溶性溶液接触后容易浸出，应对使用 DEHP 进行风险评估等。

②用于药物输注的器材还应排除由于器具对药物的吸附而导致药物浓度不足对治疗的影响。

（2）生产加工过程可能产生的危害

包括生物学、化学、使用功能、信息等方面的危害。如：微粒污染、热原反应、断针、漏液、功能失效、标识不清等。同时还应特别关注如：

①热原反应。热原反应是一次性医用器具（耗材）最严重的不良反应之一。应注意两点：a）热原是用灭菌的方法无法消除的；b）除内毒素外化学致热物质亦可引起热原反应。因此，不能以单纯检测内毒素的存在与否来判定有无热原反应的潜在风险，必须从生产工艺及过程控制来保证防止热原物质侵入产品。同时要采用批批检验的方法来及时发现可能出现的热原物质。

②洁净生产环境。

③工艺用水。

④添加剂。

（3）产品包装可能产生的危害

如包装破损、标识不清等。

（4）灭菌过程可能产生危害

如灭菌方式对产品不适宜、产品未完全灭菌、灭菌过程产生的有害物质（如环氧乙烷）等。

（5）产品的不正确使用所产生的可能的危害

如无针接头每次使用前未正确消毒，防针刺产品未正确启动其防针刺装置等。

3．产品风险评价

估计每一危害处境下的风险，并对照风险可接受准则做出风险评价。

4．风险控制措施及剩余风险评价

描述每一不可接受的风险所采取的风险控制措施的方案及相关文档（如：设计图纸、工艺文件、管理规定等）清单。（许多标准阐述了产品的某些固有安全性、防护措施和安全性信息，对于那些采用了相关国家标准、行业标准中给出的方法的风险控制措施，可以认为相关的剩余风险是可接受的。）

（三）产品的标准

直接采用国家标准、行业标准作为注册产品标准的，企业应提供所申报产品采纳国家标准、行业标准即可保证产品安全、有效的声明及承担上市后质量责任的声明，同时提交有关产品型号、规格的说明。

企业也可以根据产品特点制定注册产品标准，技术指标应当不低于国家标准、行业标准要求，对企业宣称的所有技术参数和功能，应在注册产品标准中予以规定。注册产品标准中应明确规格型号及各规格型号的区别、适用范围、产品结构及其示意图、产品各组件的材料，

产品性能指标及试验方法，产品灭菌方法、有效期，产品包装方法、标志、运输和储存要求。引用标准应当为现行有效版本。

申报产品型号、规格划分尽量采用国家标准、行业标准的表示方法，应能涵盖所有产品的组件、材料，一一对应关系明确，不用“系列”、“等”含糊用词。

（四）产品的注册检测

注册检测资料应包括注册检测报告及相关的说明文件。注册检测报告应由认可的检测机构出具，产品在检测机构承检范围内，分包项目优先委托具有受检目录的检测机构进行检测。此外还应注意如下几点：

1．典型样品的选择

所检测型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。其中使用不同原材料的产品均须分别检测；相同原材料但产品结构组成不同，应当检测结构最复杂、能够覆盖其他型号的产品，如果每个规格都不能代替其他规格产品，则需要分别单独检测；一次性使用注射器检测最大、中、最小规格产品，至少一个规格产品为全部性能;对于输注泵产品应检测不同给液参数。

2．生物学评价

根据国家标准GB/T16886．1《医疗器械生物学评价 第1部分：评价与试验》,建议根据器械不同的接触时间和接触方式来选择合适的生物学试验方法。符合国食药监械〔2007〕345号和国食药监械〔2008〕409号文件的应提交相关的证明文件。

（五）产品的临床资料

对需要进行临床试验的产品，应按照《医疗器械临床试验规定》

（局令第5号）提交临床试验方案、临床试验报告、分中心小结、统计分析总报告及伦理委员会批件，同时，应提交临床试验原始数据光盘（以Excel、ACCESS或SAS格式等）。临床试验时应注意如下几方面：

1．试验设计类型

如随机对照设计、非随机对照设计、交叉设计、析因设计、目标值法的单组设计等。

2．比较的类型

如优效性检验、非劣效检验、等效性检验，并说明选择的依据。

3．样本量确定依据

样本量的大小应根据受试产品的具体特性、主要疗效(或安全性)评价指标及其估计值、显著性水平、研究把握度以及临床试验比较的类型来确定。应在临床试验方案中明确给出具体的计算公式及其出处，说明计算过程中所采用的所有参数及其估计值。根据下列五个方面确定所需要的样本含量，即（1）拟采取的试验设计类型（常分为单组设计、配对设计、成组设计、单因素多水平设计、交叉设计、析因设计、重复测量设计)；(2）拟采取的比较类型[常分为差异性检验（又分为单、双侧检验)、等效性检验、优效性检验和非劣效性检验]；（3）允许犯假阳性错误的概率α（α通常不超过0．05）和犯假阴性错误的概率β（β通常不超过0．2，1-β被称为检验效能)；(4）主要评价指标的性质[通常分为定量的、定性的（又分为二值的和多值有序的）]和有关的基础数据及有临床意义的界值；(5）应考虑20%以内的脱落率。对于非劣效和等效性试验，还应给出具有临床意义的非劣效界值和/或等效性界值。

对各临床试验中心的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。

对于具有防针刺功能的产品和无针输注系统，计算样本量时应主要从安全性角度考虑。可采用单组目标值法的试验设计。通过临床试验证明研究受试产品的不良事件发生率低于临床允许的最高水平。

对于微量给液的输注器具，计算样本量时应主要从有效性角度考虑。可采用随机对照的非劣效试验设计。通过临床试验证明受试产品的有效性，与同类已上市产品实质等同。

4．统计分析方法

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。所有统计分析均应在 ITT（意向性治疗）分析集进行，对于未能观察到安全性或有效性终点的受试者，必须进行灵敏度分析，并按照失败或者无效计算。

（1）描述性分析

计数资料采用频数和百分比描述，计量资料采用均数、标准差、最大值、最小值、中位数、第 25 及第 75 分位数描述。

（2）基线人口统计学分析

对于按照单组目标值法设计的试验，基线统计按照上述描述性分析方法进行；对于按照随机对照设计的试验，基线统计除按上述描述性分析外，对计数资料组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法，正态分布的计量资料组间比较采用成组 t 检验，非正态分布的计量资料组间比较采用 Wilcoxon 秩和（Wilcoxon Rank Sum）检验。

（3）疗效指标分析

单组目标值法设计的试验，其主要终点不良事件的发生率，需给出发生率及其 95%可信区间的估计；其余终点指标将按照描述性分析

方法进行。

随机对照设计的试验，其主要终点有效率的组间比较，采用调整中心效应的CMH(Cochran Mantel-Haenszel)卡方检验，需给出试验组与对照组有效率的差值及其95%可信区间，其余终点指标将参照基线分析进行。

（4）安全性评价

实验室指标：报告实验室指标治疗前正常、治疗后异常的例数及所占比例，并进行组间比较。

不良事件: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表现、程度及其与所使用的研究产品的关系。

5．试验样品的信息

应具体说明临床试验样品的详细信息：产品规格型号、批号、对照品的详细信息（生产厂家、产品规格型号、批号、医疗器械注册证号等)、使用方法、输注的药物等信息。

6．试验对象的选择

详细说明试验对象的范围、入选标准和排除标准，对照组的设置情况。

7．试验时间

应说明临床试验持续时间、间隔和次数及其确定的理由。

8．评价指标

明确临床性能评价指标，评价的指标应合理并便于临床观察，评价指标应至少包括安全性(包括不良反应和禁忌症)指标和有效性(针对受试产品的特性确定评价标准）指标，对不良反应和禁忌症应有处

理和预防措施，以减少患者的风险。

9．其他

明确适用范围、禁忌症、使用方法等。必要时提供新产品临床前研究资料，如材料质量检验、动物实验等内容。

（六）产品说明书、标签和包装标识

按照《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令第10号）的要求提供产品说明书。同时应注意：

1．清楚地标明器械的产品名称、预期用途、禁忌症和目标人群。

2．正确书写产品规格型号、性能结构。同时应列出产品的主要技术参数，如产品尺寸（长度、内径、外径、容积等）、滴数/ml、预充容量、过滤器的过滤介质孔径、给液参数、残留液体体积、流量与时间的曲线图（输注泵产品）、能承受的压力值。

3．详细描述产品的使用方法，并包括：

（1）使用器械的步骤，尤其是对产品的特殊使用性能，如自毁、防针刺等性能的激活方法应有详细的说明；

（2）对于无针输注系统，说明书中应给出临床使用中推荐的消毒操作程序，且推荐的消毒操作程序应与微生物侵入试验和临床试验所用的消毒操作程序一致；

（3）特殊情况的指导（如家庭使用时）；

（4）推荐的更换静脉输注器具或无针接入器械的频率；

（5）用于输注脂肪乳、血液和血制品时的持续使用时间和更换频率；

（6）每次使用时更换无菌保护帽的指南（仅适用无针输注器械），若有保持保护帽无菌的方法则除外；

（7）使用过的器械如何丢弃的指导；

（8）对输注的环境或输注药物是否有特殊限制的说明（如环境温度、压力、液体粘度等）。

可以使用注解、图表及其他可视的帮助信息来增强对使用方法的理解。

4．明确产品灭菌方法及有效期。产品无菌、无热原的文字说明或图示。

5．警示和注意事项

（1）说明书中明确标示“产品使用必须符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求，仅限于经培训的医生或护理人员使用”或类似的警示性语言。

（2）针对产品特点的特殊注意事项，如胰岛素注射器应注明仅能注射相应浓度的胰岛素，对含有天然橡胶的产品应注明对天然橡胶过敏者禁用。

（3）对配套使用的产品应写明相关配套产品的警示信息,如写明胰岛素笔、采血笔 “仅供个人专用，须一人一笔，不得多人共用”。

（4）明确禁止使用的范围，如标明禁止用于高压输注系统。

（5）药物相容性信息应写明以下信息：

①企业已研究药物的相容性信息；

②“企业未作其他药物的相容性试验，用本产品输注其他药物时的相容性信息是未知的”；

③“禁止用于输注与本产品不相容的药物”。

6．可能发生的不良反应与处理方法。

7．以 DEHP 增塑的聚氯乙烯（PVC）作为原料的产品，产品说明

书中应有以下内容：

（1）明确标识该产品含有 DEHP；

（2）警示信息写明以下内容：

① DEHP 的相关毒性；

②“本产品不宜贮存和输注脂肪乳等脂溶性液体和药物”；

③“新生儿、青春期前的男性、怀孕期和哺乳期的妇女不宜使用本产品输注药物”。

四、其他需要注意的事项

（一）企业在递交申报资料前应对申报资料的内容认真复核，所有申报资料内容应当前后一致，如申请表、标准、说明书中产品结构组成、规格型号、适用范围应当一致。申报资料中各项目间使用明显的标志区分，并装订成册。申报的各项内容应完整、清楚，不得涂改。申报资料的复印件应当完整、清晰，并与原件完全一致。申报资料的数据应可靠、用语规范、翻译准确。申报资料中的研究报告必须详细描述研究目的、研究条件、所用设备、对照、试验方法、观察指标、统计方法、数据分析、结论和讨论。生产企业应将所有研究资料妥善保管并归档。对于申报资料中引用的参考文献、相关标准和数据，企业应提交这些资料的原文或复印件。

（二）该类产品应依据现行有效法规（如：《一次性使用无菌医疗器械产品（注、输器具）生产实施细则》、《医疗器械生产质量管理规范无菌医疗器械实施细则（试行）》等）进行质量体系考核，提交体系考核报告。如有外购组件，须提交外购协议及医疗器械产品注册证。

（三）质量跟踪报告至少应包括以下内容：产品的销售情况；企业对产品的质量控制措施以及内部审核中对产品质量的审查情况的

说明；产品周期检验、日常检验及质量监督抽验情况；在产品使用过程中，用户对产品质量的反馈情况；产品上市后企业执行不良事件监测制度及不良事件监测情况报告；企业收集的关于产品的相关质量信息。

五、名词解释

1．无针输注系统：无针输注系统是指设计为可以不需针刺而反复向输液管路输送或抽取液体的一类器械，此系统可实现液体的单向或双向流动，液体的双向流动允许使用者加药或回抽液体。

2．防针刺设计：指器械的一个组件或附件具有防止使用人员受到注射针/输液针意外刺伤的一种设计，该功能的激活方式既可以是主动的，也可以是被动的。

六、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第276号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

3.《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

4.《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

5.《血管内导管相关感染的预防与治疗指南(2007)》（中华医学会重症医学分会）

6. Intravascular Administration Sets Premarket Notification Submissions [510(k)]; July 11, 2008 CDRH FDA

7. Submissions for Piston Syringes[510(K)]; April, 1993 CDRH FDA

8. Submissions for Hypodermic Single Lumen Needles[510(K)]; April, 1993 CDRH FDA

9. Medical Devices with Sharps Injury Prevention Features; August 9, 2005 CDRH FDA

10. ASTM F1980—07 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Medical Device Packages

11. Submissions for External Infusion Pumps[510(K)]; March, 1993 CDRH FDA

12. Use of International Standard ISO-10993, Biological Evaluation of Medical Devices Part 1: Evaluation and Testing; May 1, 1995 CDRH FDA

附件 5：

体外诊断试剂分析性能评估（准确度-方法学比对）技术审查指导原则

一、前言

准确度评估资料是评价拟上市产品有效性的重要依据，也是产品注册所需的重要申报资料之一。定量检测方法的方法学比对试验是评估准确度的方法之一，可以与参考方法或临床公认质量较好的已上市产品进行比对。

本指导原则基于国家食品药品监督管理局《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》的有关要求，参考 CLSI 有关标准，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。其目的是为生产企业采用方法学比对进行准确度评估并准备准确度评估资料提供原则性指导，也为注册管理部门审核该部分分析性能评估资料提供技术参考。

由于体外诊断试剂产品发展速度快、专业跨度大，国家食品药品监督管理局将根据体外诊断试剂发展的需要，适时对本指导原则进行修订。

二、适用范围

本指导原则适用于首次申请注册、申请许可事项变更的用于定量检测的体外诊断产品。因体外诊断产品评价是将仪器、试剂、质控品、校准品等作为一个系统进行评价，因此方法学比对的评价采用系统的概念进行描述。如特殊产品不适用于本指导原则，可进行详细说明并

采用适当的方法进行准确度评价。

三、基本要求

（一）方法学比对实验的基本要求

1.操作者应熟悉待评价系统和比对系统的操作。

2.编写系统标准操作规程，其中包括校准程序和室内质控程序，采用合适的校准品、质控品并保持仪器处于正常状态。

3.比对系统的选择

比对系统应具有以下条件：

（1）具有比待评价系统更好的精密度；

（2）同待评价系统检测结果具有相同的单位；

（3）如有参考方法应具有与参考方法已知的偏差。

比对系统应该选择正确性经过验证的系统，根据实际条件，选择的顺序如下：参考方法、原装系统、配套系统、经过验证的非配套系统。

4.待评价系统的处理

进行方法学对比实验前，应该对待评价系统进行初步评价，并且对待评价系统进行精密度及线性的评价（参考相关标准），只有在以上评价完成并且符合相关标准要求后，才可进行方法学对比实验。

（二）方法学比对实验的评估及数据处理方法

1.实验样本的基本要求

（1）按照实验对样本的要求收集处理病人样本，样本贮存时间及条件由被测组分的稳定性而定，尽可能避免使用贮存的样本。

（2）样本应来自于不同患者，并且此患者所患疾病对于被测组分的影响应该是已知的，样本不应含有干扰此方法的组分。

（3）样本浓度应在方法的线性范围内，并覆盖医学决定水平。通常基本从线性范围的低限到线性范围的高限（应至少有50%的样本在参考范围以外，但在线性范围内）。分析样本的浓度应尽可能在线性范围内均匀分布。商品质控物或者校准物可能存在基质效应，应避免使用。

2.实验过程

（1）每天选择8个临床患者样本，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。

（2）以上实验至少重复5天，即至少分析40个不同的临床患者样本。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

（1）记录测定结果（X_{ij}和Y_{ij}），

X_{ij}为比对系统测定值

Y_{ij}为待评价系统测定值

i为测定样本的序号（1、2、3…40）

j为同一样本同一天测定的次序（1、2）

（2） 计算每个样本测定的均值（$\overline{X_i}$和$\overline{Y_i}$），样本重复测定间差值的绝对值（DX_i 和DY_i）及两种方法测定结果间的均值差值（$\overline{Y_i}-\overline{X_i}$）。相关实验记录见表1。

表 1

	比对系统				待评价系统			
样本编号 i	X_{i1}	X_{i2}	$\overline{X_i}$	DX_i	Y_{i1}	Y_{i2}	$\overline{Yi}$	DY_i
1								
2								
3								
4								
⋮								
40								

注： i＝1、2---40。

$$\overline{X_i}=\frac{x_{i1}+x_{i2}}{2}$$

$$\overline{Y_i}=\frac{y_{i1}+y_{i2}}{2}$$

$$DX_i=|x_{i1}-x_{i2}|$$

$$DY_i=|y_{i1}-y_{i2}|$$

（3）以$\overline{Y_i}$对$\overline{X_i}$作散点图。

（4）以（$\overline{Y_i}-\overline{X_i}$）对$\overline{X_i}$做偏倚图。

（5）以（$Y_{ij}-X_{ij}$）对$\overline{X_i}$做偏倚图。

（6）检查批内离群点：计算样本重复测定间差值（DXi 和 DYi）的平均数，

$$\overline{DX}=\frac{DX_1+DX_2+\cdots DX_{40}}{40}$$

$$\overline{DY}=\frac{DY_1+DY_2+\cdots DY_{40}}{40}$$

样本重复测定间差值超出该平均数 4 倍时，则判断为离群点，

如离群点超过 1 个时，整组数据应舍弃，寻找原因后重新进行评价。如离群点为 1 个，可以补充数据后重新进行统计。

（7）检查批间离群点：计算两种方法测定结果间均值差值（$|\overline{Y_i}-\overline{X_i}|$）的平均数，如两种方法测定结果间均值差值超出该平均数 4 倍时，则判断该样本为离群点，如离群点超过 1 个时，整组数据应舍弃，寻找原因后重新进行评价。如离群点为 1 个，可以补充数据后重新进行统计。

（8）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$r \geqslant 0.975$(或$r^2 \geqslant 0.95$)，则认为选择的数据范围适合，数据满足要求。该分析的误差可以由数据范围给以适当补偿，并且可以采用简单的线性回归来评价斜率和截距。

如果 $r^2<0.95$，那么必须通过分析另外一些样品以扩大数据范围，然后再检查全部数据系列，如仍然 $r^2<0.95$，则应寻找待评价方法存在的缺陷，纠正后重新进行试验。

对于某些免疫项目，可适当放宽标准，原则上 $r^2 \geqslant 0.90$，则认为数据范围适合，数据满足要求。

（9）回归计算：利用所有样本双份测定的有效数据，计算两个方法间的线性回归方程：Y= bX＋a。

（10）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。

（11）结果评估：结果至少应满足相关国际及国家标准，同时满足临床需求。

四、其他应注意的问题

（一）采用的患者样本对于被测组分的影响应该是已知的，样本

不应含有干扰此检测方法的组分。

（二）样本贮存时间及条件由被测组分的稳定性而定，尽可能避免使用贮存的样本。

（三）实验前必须对待评价系统进行精密度及线性的评价，评价合格后方可进行实验。

五、名词解释

（一）待评价系统：拟进行性能评估的产品。

（二）比对系统：参考方法（系统）或临床公认质量较好的已上市产品。

六、参考文献：

EP9-A2: Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved Guideline-Second Edition.

附件6：

体外诊断试剂分析性能评估（准确度-回收实验）技术审查指导原则

一、前言

准确度评估资料是评价拟上市产品有效性的重要依据，也是产品注册所需的重要申报资料之一。定量检测方法的回收实验是评估准确度的方法之一，用于评估定量检测方法准确测定待测分析物的能力，结果用回收率表示。

本指导原则基于国家食品药品监督管理局《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》的有关要求，参考有关标准，对采用回收实验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。其目的是为生产企业采用回收实验方法进行准确度评估并准备准确度评估资料提供原则性指导，也为注册管理部门审核该部分分析性能评估资料提供技术参考。

由于体外诊断试剂产品发展速度快、专业跨度大，国家食品药品监督管理局将根据体外诊断试剂发展的需要，适时对本指导原则进行修订。

二、适用范围

本指导原则适用于首次申请注册、申请许可事项变更的用于定量检测的体外诊断产品。因体外诊断产品评价是将仪器、试剂、质控品、校准品等作为一个系统进行评价，因此回收实验的评价采用系统的概念进行描述。如特殊产品不适用于本指导原则，可进行详细说明并采

用适当的方法进行准确度评价。

三、基本要求

（一）回收实验的基本要求

1.操作者应熟悉待评价系统的操作。

2.编写系统标准操作规程，其中包括校准程序和室内质控程序，采用合适的校准品、质控品并保持系统处于正常状态。

3.待评价系统的处理。进行回收实验前，应该对待评价系统进行初步评价，并且对待评价系统进行精密度及线性评价（参考相关标准），只有在以上评价完成并且符合相关标准要求后，才可进行回收实验。

（二）回收实验的评估及数据处理方法

1.实验样本的基本要求和制备方法

（1）选择合适浓度的常规检测样本，分为体积相同的3-4份。

（2）在其中2-3份样本中加入不同浓度相同体积的待测物标准液制备待回收分析样本，加入体积小于原体积的10%，制成2-3个不同加入浓度的待回收分析样本，计算加入的待测物的浓度。

（3）在另一份样本中加入同样体积的无待测物的溶剂，制成基础样本。

2.实验过程

用待评价系统对待回收分析样本和基础样本进行测定，通常对样本进行3次重复测定，计算均值，取其均值进行下述计算。

3.数据处理及结果报告

（1）加入浓度$_n$=标准液浓度$_n$×[标准液加入体积/(样本体积+标准液体积)]

（2）计算回收率：

$$回收率_n = \frac{测定待回收分析样本浓度均值_n - 测定基础样本浓度均值}{加入浓度_n} \times 100\%$$

（3）计算平均回收率：

$$平均回收率 = \frac{(回收率_1 + 回收率_2 + \cdots + 回收率_n)}{n} \times 100\%$$

（4）计算每个样本回收率与平均回收率的差值：

每个样本回收率与平均回收率的差值＝回收率$_n$－平均回收率

如差值超过±10%，应查找原因并纠正，重新进行评估。

（5）计算比例系统误差：

比例系统误差 = |100% - 平均回收率|

（6）结果评估：

结果至少应满足相关国际及国家标准，同时满足临床需求。

4.范例——某法测定血清葡萄糖回收率

（1）样本制备：

①基础样本血清：血清 1ml（葡萄糖浓度 5.5mmol/L）+蒸馏水 0.1ml；

基础样本浓度＝5.5/(1+0.1)=5 mmol/L

②回收样本 1:血清 1ml+0.1ml 葡萄糖水溶液（浓度 22mmol/L）；

③回收样本 2：血清 1ml+0.1ml 葡萄糖水溶液（浓度 55mmol/L）。

（2）计算加入浓度：

加入浓度 1＝22×[0.1/(0.1＋1.0)]＝2mmol/L

加入浓度 2＝55×[0.1/(0.1＋1.0)]＝5mmol/L

（3）采用待评价系统，按照从低到高的浓度顺序，每个样本测

定 3 次，取平均值，填入表 1。

表 1

	测定浓度 mmol/L	加入浓度 mmol/L	回收浓度 mmol/L	回收率%
基础样本	5.00	\	\	\
分析样本 1	7.06	2.00	2.06	103
分析样本 2	9.95	5.00	4.95	99

回收浓度 1＝7.06-5＝2.06mmol/L

回收浓度 2＝9.95-5＝4.95mmol/L

回收率 1＝$\frac{7.06-5}{2}\times 100\%$＝103％

回收率 2＝$\frac{9.95-5}{5}\times 100\%$＝99％

（4）计算平均回收率：平均回收率 = $\frac{103+99}{2}$x100% = 101%。

（5）计算每个样本回收率与平均回收率的差值：

分析样本 1:103％－101％＝2％

分析样本 2：99％－101％＝－2％

两个样本回收率与平均回收率的差值小于±10%，

（6）计算比例系统误差：

比例系统误差 = |100% - 101%| = 1%

（7）结果评估：1%< $\frac{1}{2}$TEa ＝ 5% （CLIA 88），该方法的回收实验（准确度）可接受。

四、其他应注意的问题：

（一）加入体积：加入的待测物标准液体积一般在样本体积的 10%以内，如果高浓度的待测物标准液不易得到，加入体积亦不得超过原样本体积的 20%。

加入的待测物标准液体积量不应影响样本基质；并且保证在加样过程中的取样准确度。

（二）加入的溶剂应不影响对待测物的测定。

（三）加入待测物标准液的浓度：保证总浓度在系统分析测量范围内，尽量使加入标准液后样本中的被测物浓度达到医学决定水平。

（四）待测物标准液浓度：因为待测物标准液溶液加入体积不到10%，为保证得到不同浓度的待回收分析样本，标准液的浓度应该足够高。

五、名词解释

（一）待评价系统：拟进行性能评估的产品。

（二）待测物标准液：待测物与相应的溶剂混合后制备的标准液。

（三）基础样本：样本与相应的溶剂混合制备成基础样本。

（四）待回收分析样本：样本与相应的待测物标准液混合制备成待回收分析样本。

六、参考文献

《临床实验室管理学》，申子瑜等，人民卫生出版社

附件 7：

肿瘤标志物类定量检测试剂注册申报资料指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导注册申请人对肿瘤标志物类定量检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对肿瘤标志物类定量检测试剂的一般要求，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，并依据产品特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对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他方法，也可以采用，但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调整。

二、适用范围

肿瘤标志物类定量检测试剂是指利用各种方法学对人血清、血浆或其他体液中的肿瘤标志物进行体外定量分析的试剂。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

从方法学考虑，本文主要指利用基于抗原抗体反应原理的免疫学方法对肿瘤标志物进行定量检测的体外诊断试剂，如酶免疫法、化学发光法或微粒子酶免法等（不限于上述方法学），而不包括组织受体

检测、生物化学方法、免疫组化染色法、分子生物学方法类检测试剂，有利之处可参考执行。

三、基本要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国食药监械〔2007〕609 号）的相关要求，下面着重介绍与肿瘤标志物类定量检测试剂预期用途有关的临床背景情况。

理想的肿瘤标志物应具有以下特性：灵敏度高，便于肿瘤的早期发现；特异性好，便于良、恶性肿瘤的鉴别；良好的器官特异性；与病情严重程度、 肿瘤大小或分期有直接关系；监测治疗效果，肿瘤标志物浓度增高或降低与治疗效果相关；预测复发，疾病复发时肿瘤标志物水平明显异常。但至今尚没有一种肿瘤标志物能完全满足上述要求。目前，临床常用肿瘤标志物在用于恶性肿瘤的临床诊治时，灵敏度和特异性都不高，绝大多数肿瘤标志物的浓度高低与肿瘤的大小、生长、恶性程度以及分级/分期有一定关联但尚不能作为早期诊断或确诊的依据。

肿瘤标志物主要用于恶性肿瘤患者病情的动态监测，不能作为早期诊断或确诊依据，尚无足够证据证明其可用于普通人群的肿瘤筛查。其浓度逐渐升高常意味着疾病处于不断进展期或疗效不佳，浓度降低则意味着对治疗有反应或疗效较好，而稳定的抗原水平则常常暗示疾病处于稳定期。动态监测的另一目的是判断残留病灶、预测复发，

肿瘤标志物浓度持续低水平地高于正常意味着可能有残留病灶的存在，而短期内迅速升高则往往是疾病复发的前兆。由于目前应用的肿瘤标志物不能完全区分良恶性疾病，即使浓度低于正常参考值也并不能排除恶性疾病的可能性，而在许多良性疾病却可见这些标记物浓度水平的升高，故在对恶性肿瘤患者的临床诊治中，应结合患者的症状/体征、其他实验室检测以及治疗情况等综合考虑。

（二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、试验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对肿瘤标志物类定量检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】　应至少包括以下几部分内容：

（1）说明试剂盒用于定量检测血清、血浆和/或其他体液中的某肿瘤标志物浓度；

（2）简单介绍该肿瘤标志物的特征，如分子结构、分子量、产生和代谢主要途径、半衰期等；

（3） 肿瘤标志物水平升高常见于哪些良恶性疾病，组织/器官特异性如何，其升高或降低可能有哪些医学解释；

（4）强调：主要用于对恶性肿瘤患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或治疗效果，不能作为恶性肿瘤早期诊断或确诊的依据，不宜用于普通人群的肿瘤筛查。

2.【主要组成成分】

（1）说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，如果对于正确的操作很重要，应提供其生物学来源、活性及其他特性；明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

（2）试剂盒内如包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源，校准品应注明其定值及溯源性，质控品应有合适的靶值范围。

（3） 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂的名称、货号及其他相关信息。

3.【样本要求】 重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限、保存条件（短期、长期）、运输条件等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。应详细描述对特殊体液标本的采集条件、保存液、容器等可能影响检测结果的要求。

4.【适用机型】 注明所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

5.【检验方法】 详细说明试验操作的各个步骤，包括：

（1）试剂配制方法、注意事项。

（2）试验条件：温度、时间、仪器波长等以及试验过程中的注意事项。

（3）校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。

对需专用仪器的产品，应注明推荐的仪器校准周期。

（4）质量控制：质控品的使用方法、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等；建议在本部分注明以下字样：如果质控结果与预期不符，提示检测结果不可靠，不应出具检测报告。如质控不合格应提供相关的解决方案。

6.【产品性能指标】 详述以下性能指标：

（1）最低检出限（分析灵敏度）：说明试剂的最低检出浓度或不高于某浓度水平，简单介绍确定方法，对功能灵敏度如有研究可一并注明。

（2） 检测范围：本试剂盒可达到的线性范围、检测范围或可报告范围，仪器报告结果的高限和低限要求（如有）等。

（3） 精密度：简要说明精密度评价的方法，建议以列表的方式列出批内/批间、日内/日间、运行内/运行间精密度等信息，以标准差（SD）和变异系数（CV）的形式表示。

（4） 特异性：有关干扰或交叉反应的研究。常见的特异性研究包括：对溶血、高脂、黄疸等干扰因子研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述），有关自身抗体、易共存或结构相似的不同肿瘤标志物间、抗肿瘤药物特异性（如某些生物制剂）的研究，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

（5） Hook（钩状）效应：说明不会产生 Hook 效应的浓度上限或相关研究，如需稀释，应注明对稀释液的要求、最佳或最大稀释比例。

（6） 对比试验研究（如有）：简要介绍参比试剂的信息、所采用的统计学方法等，对比结果可以回归方程、判定系数的形式表示。

（7） 建议采用国际标准浓度单位表示肿瘤标志物浓度，如涉及不同单位，如U/ml、ng/ml、mg/l 等，应注明不同单位间的换算关系。

7.【参考值（范围）】

应注明常用样本类型的正常参考值（范围），简单介绍设定该参考值（范围）所选健康人群的区域特征，建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考值（范围）”。

8.【注意事项】应至少包括以下内容：

（1） 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

（2） 由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行肿瘤标记物检测可能会得到不同的检测结果，因此，在肿瘤监测过程中，用不同试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释；建议实验室在发给临床医生的检测报告注明所用试剂特征。系列监测中如果改变试剂类型，则应进行额外的连续性检测并与原有试剂结果进行平行比较以重新确定基线值。

（3）有关人源组分的警告，如：试剂盒内的质控品、校准品或其他人源组分，虽已经通过了 HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab 等项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

（4）样本：采集时间要求、与用药的先后顺序或用药后时间间隔等；对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

（5）其他有关不同肿瘤标志物特性的注意事项。

（三）拟定产品标准及编制说明

拟定产品标准应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》的相关规定。另外，对于国产第三类体外诊断试剂产品，应参考《中国生物制品规程》（2000 年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。

作为定量检测试剂，肿瘤标志物产品的注册检测应主要包括以下性能指标：准确度、精密度、最低检测限（分析灵敏度）、线性范围等。如果拟申报试剂属于《中国生物制品规程》（2000 年版）收录的项目或已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（四）注册检测

根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续三个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家标准品的肿瘤标志物项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行，对于目前尚无国家标准品的项目，生产企业应建立自己的标准体系并提供相应的标准品。

（五）主要原材料研究资料

主要原材料（包括抗原、抗体及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；质控品、校准品的原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。

（六）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示；

2.反应原理（如双抗体夹心法）介绍；

3.固相载体、显色（发光）系统、酶作用底物等的介绍；

4.确定抗原抗体反应条件（温度、时间、pH 值等）的研究资料；

5.确定反应所需物质用量（校准品、样本、包被物、酶标物、底物等）的研究资料；

6.酶催化底物（发光或变色）的最适条件研究；

7.其他：如清洗次数、基质液的选择、样本稀释等；

8.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（七）分析性能评估资料

企业应提交原厂在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、试验数据、统计方法等详细资料。对于肿瘤标志物类定量检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1.准确度

对测量准确度的评价依次包括：与国家标准品（和/或国际标准品）的偏差分析、回收实验、方法学比对等方法，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。

（1） 与国家（国际）标准品的比对研究

如果研究项目有相应国家（国际）标准品，则使用国家（国际）标准品进行验证，重点观察对相应标准品检测结果的偏差情况。

（2） 回收试验

用于评估定量检测方法准确测定加入纯分析物的能力，结果用回收率表示。通常对样本进行 2-3 次回收试验，取平均值即平均回收率。

回收试验注意事项：

① 加入的标准液体积一般应小于样本体积的 10%；

② 尽量使加入标准液后样本中的被测物浓度接近医学决定水平；

③ 标准物浓度应该足够高，以得到不同浓度的回收样本；

④ 注意基质效应，尽量采用与临床待测样本接近的基质。

（3） 方法学比对

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批病人样品，从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参比方法间的偏倚。如偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与参比方法相比不会产生差异结果。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和参比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

2.精密度

测量精密度的评估应至少包括两个浓度水平的样本进行，两个浓度都应在试剂盒的测量范围内且有一定的临床意义（医学决定水平），通常选用该检测指标的正常参考值（范围）附近和异常高值样本。两个浓度都选用高值样品，可能致 CV 偏小，也不能选用接近最低检出限的样品，可能致 CV 偏大，而且绝大多数肿瘤标志物的极低值并无实际临床意义。

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同的试剂特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体实验方法可以参考相关的 CLSI-EP 文件或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

3.线性范围

建立试剂线性范围所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的混合人血清，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。建立一种定量测定方法的线性范围时，需在预期测定范围内选择 7-11 个浓度水平。例如，将预期测定范围加宽至 130%，在此范围内选择更多的浓度水平，然后依据实验结果逐渐减少数据点直至表现出线性关系，可发现最宽的线性范围。

4.最低检测限（分析灵敏度）

最低检测限的确定常使用同批号试剂对零浓度校准品（或样品稀释液）进行至少 20 次重复检测，平均值加（或减）2 倍 SD（≥95%置信区间）即试剂的最低检测限。

5.特异性

（1） 溶血（血红蛋白）、高脂、高胆红素等干扰因素对检测结果的影响及相关干扰因子的高限值。

（2） 自身抗体影响，如 RF、ANA 等。

（3）样本中存在的某些与待测抗原有相似化学结构或抗原表位的分子，可能与试剂中的单克隆抗体发生交叉反应而影响检测结果，如易共存的其他肿瘤标志物抗原、某些激素、近期使用的抗肿瘤药物、人抗鼠抗体（HAMA）等。

6.高浓度 Hook 效应及样本稀释

Hook 效应通常指在双抗体夹心实验中，由于标本中受检抗原的含量过高,过量抗原分别与固相抗体和酶标抗体结合,而不再形成“夹心复合物”，从而影响检测结果，将高浓度错误报告为低浓度，出现高浓度后带现象，又称“钩状效应”，在一步法操作更常见。

企业应对一些极高值样本进行相关研究，以验证产生 Hook 效应的高限值。过度稀释可能产生明显的基质效应,企业应对样本稀释液、合理的稀释比例做相关研究以确认最佳稀释条件。

7.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

试剂盒的样本类型如包括血清和血浆样本,则应对二者进行相关性研究以确认二者检测结果是否完全一致或存在某种相关性(如系数关系)。对于血浆样本，企业应对不同的抗凝剂进行研究以确认最适的抗凝条件以及是否会干扰检测结果。

（八）参考值（范围）确定资料

参考值（范围）确定所采用的样本来源、确定方法及详细的试验资料。建议采用受试者工作特征（ROC）曲线方法确定拟申报肿瘤标志物的参考值（范围）。

（九）稳定性研究资料

稳定性研究主要包括实时稳定性、高温加速破坏稳定性、运输稳定性、上机稳定性及开瓶（复溶）稳定性等，企业可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方法及过程。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在

实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

（十）临床试验研究

1.研究方法

（1） 已有同类产品上市的临床研究

选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。建议企业尽量选择方法学相同、线性范围及精密度等性能接近的同类试剂作为参比试剂。

（2） 新肿瘤标志物检测试剂的临床研究

对于无法选择参比试剂的新肿瘤标记物而言，其临床研究应选择多个相关的良恶性疾病组及部分正常人群，验证新标记物的临床灵敏度和特异性，并利用 ROC 曲线确定合适的参考值（范围）。另外，还应对至少 100 例特定的恶性肿瘤患者进行治疗前后的随访监测研究，以验证新肿瘤标记物浓度变化与患者病情变化的相关性。临床随访监测研究应结合临床治疗措施的选择（公认有效的治疗手段）、患者治疗后恢复状况、肿瘤标志物代谢周期（半衰期）等因素综合考虑。患者采样的时间点视临床需要而定，申请人不得随意干涉。

2.临床研究单位的选择

建议在国内不同城市选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定地域代表性；临床研究单位应具有肿瘤疾病诊疗的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比试剂都应处于有效的质量控制下，定期对仪器进行校准，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3. 临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。对于新试剂的动态监测研究，应在方案中明确前后两次浓度变化有临床意义的标准。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。各研究单位选用的参比试剂及所用机型应完全一致，以便进行合理的统计学分析。

4. 临床病例选择

如上文所述，绝大多数肿瘤标志物对于恶性肿瘤诊断的灵敏度和特异性较低，器官定位及对疾病良恶性的区分能力都较差。因此，在进行临床研究时，除选择目的器官/组织恶性疾病的病例外，还应选择其他器官/组织的恶性病患者、相关的良性病例等。另外，孕妇或处于生理周期女性亦可见某些激素或胚胎蛋白类肿瘤标志物的水平升高，对于此类肿瘤标志物，临床研究中应选择部分相关样本作为受试对象。

临床研究应包括对部分来自正常健康人群的样本作为正常对照。比较正常组和疾病组结果，以便对申报产品的临床性能做出全面分

析。建议对健康人群例数的选择以不超过150例为宜。对于新的肿瘤标志物或临床意义有待进一步明确的项目，应提供足够临床证据证明其临床预期用途。不管是健康人群或不同病种的患者，每一组受试者的最小入选人数均须满足统计学分析的基本要求。

另外，建议在临床试验中选择部分含干扰物质的标本进行对比研究，包括高脂、溶血、黄疸的样本，RF、ANA阳性样本，易共存的其他肿瘤标志物抗原同时升高的患者标本，以从临床角度验证试剂的特异性。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如相关分析、线性回归、受试者工作特征（ROC）曲线分析、阴/阳性符合率等。对于对比实验的等效性研究，最常用是对考核试剂和参比试剂两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（r值）或判定系数（R^2）、回归拟合方程（斜率和y轴截距）等指标。结合临床试验数据的正/偏态分布情况，建议统计学负责人选择合理的统计学方法进行分析，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有明显差异的样本，应采用临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂进行验证试验，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。

7.临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床试验

报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

（1）临床试验总体设计及方案描述

① 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍；

② 病例纳入/排除标准、不同病种的预期选择例数及健康人群的选择标准；

③ 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

④ 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

（2） 具体的临床试验情况

① 考核试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；

② 对各研究单位的病例数、病种分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比；

③ 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品回收（或测量值）、抽查结果评估；

④ 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

（3） 统计学分析

① 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对

方案的修改。

② 定性结果的一致性分析

阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间。以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或kappa检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

③ 定量值相关性和一致性分析

用回归分析验证两种试剂结果的相关性，以y=a+bx和R^2的形式给出回归分析的拟合方程，其中：y是考核试剂结果，x是参比试剂结果，b是方程斜率，a是y轴截距，R^2是判定系数，同时应给出b的95%（或99%）置信区间，定量值结果应无明显统计学差异。

另外考虑到在不同的样本浓度区间试剂的性能可能存在一定差异，因此，建议对总体浓度范围进行区间分层统计，对不同浓度区间内的结果进行相关性分析以更好的验证两种试剂的相关性。

对新肿瘤标志物系列监测研究，建议按照患者治疗后病情状况进行逐级分组，并确定分组的临床诊断标准，对各组数据分别进行统计学处理，判断被观察肿瘤标志物的浓度随疾病状况的变化情况。

（4） 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

四、名词解释

1.肿瘤标志物（Tumor Marker）：是指在恶性肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞产生或机体反应而异常产生和/或升高的,反映肿瘤细胞特性的一类物质。

2.准确度（accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致

程度。

3.最低检测限/分析灵敏度（Lower detection limit）：样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测量的最低值。本指导原则中的最低检测限为区别于零的不低于95%可信区间的最低浓度。

4.分析特异性（analytical Specificity）：测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。（潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物）

5.线性（linearity）：在给定测量范围内，给出的测量结果与样品中实际存在的被测量物的值成比例的能力。线性是描述一个测量系统的测量示值或测量结果相关于样本的赋值符合直线的属性。

6.精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

五、参考文献：

1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（国食药监械[2007]229号）

2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械[2007]240号）

3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械[2007]240号）

4. Guidance Document for the Submission of Tumor Associated Antigen Premarket Notifications, [510(k)], to FDA, FDA, USA

Setember 19, 1996.

5. Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic, the National Academy of Clinical Biochemistry, European Group on Tumor Marker, Volume 15, 2002.

6.冯仁丰,《临床检验质量管理技术基础》(第二版),上海科学技术文献出版社

7.《中国生物制品规程》(2000 年版),化学工业出版社

自测用血糖监测系统注册申报资料指导原则

目录

一、 前言…… 3

二、 适用范围…… 3

三、 注册申报资料要求…… 4

（一）综述资料…… 4

（二）产品说明书…… 6

（三）拟定产品标准及编制说明…… 7

（四）注册检测报告…… 7

（五）分析性能评估资料…… 7

（六）参考值（参考范围）确定……20

（七）稳定性研究…… …… 20

（八）临床试验资料……20

四、名词解释……24

五、参考文献……25

六、起草单位……27

附件 I 血糖试纸使用说明书的基本要求…… 28

附件 II 干扰物的评价……38

附件 III 湿度对检测影响的评价…… 40

附件 IV 用户评价……43

依据中国器审中心网站公开文本整理

自测用血糖监测系统注册申报资料指导原则

一、前言

本指导原则对自测用血糖监测系统注册申报资料的准备和撰写进行了原则性要求，旨在使申请人明确在注册申报过程中应予关注的重点内容，以期解决本类产品在注册申报过程中遇到的一些共性问题。

本指导原则是对自测用血糖监测系统的一般要求，申请人/制造商应依据产品具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据产品具体特性确定本指导原则的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由并提交相应的科学依据。

本指导原则是对申请人/制造商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，申请人/制造商和审查人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。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。

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。

二、适用范围

本指导原则适用于首次注册申报的自测用血糖监测系统，包括血糖仪、血糖试纸、质控品等。

本指导原则的格式是按照《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称“办法”）的要求编写的，评价指标是以血糖试纸为主进行编写的，但因实际使用中血糖试纸和血糖仪是不可分割的一个整体，因此本指导原则也包含了血糖仪的部分内容。在注册申报时，血糖仪应根据《医疗器械注册管理办法》（局令第16号）的要求进行申报，相关技术资料可参照本指导原则进行编写。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料应包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容。

应具体描述以下内容：

1.反应体系中的工具酶相关的问题

（1）葡萄糖氧化酶法

因葡萄糖氧化酶方法的反应过程需要氧气参与，所以海拔高度试验（氧分压）应按相应的要求进行。

（2）葡萄糖脱氢酶法

葡萄糖脱氢酶法一般有三种方法:NAD-GDH、FAD-GDH、PQQ-GDH。因为葡萄糖脱氢酶方法反应过程不需要氧气参与，

依据中国器审中心网站公开文本整理

因此海拔高度试验无需进行，但该方法有一定的局限性，如NAD-GDH、FAD-GDH 方法在测量过程中会与木糖、PQQ-GDH 方法会与麦芽糖、木糖及半乳糖等非葡萄糖发生交叉反应，可能会使测定的血糖浓度过高，对于胰岛素依赖的患者可能导致注射胰岛素过量发生危险。因此凡是采用此种方法设计的血糖监测系统，必须在说明书中明确注明“**该方法在何种情况下可能导致血糖检测值过高，有可能因胰岛素注射过量发生危险**”。

（3）其它工具酶或检测方法应关注的可能干扰因素。

2.产品的预期用途

应明确写明产品用于定量检测新鲜毛细血管全血中的葡萄糖浓度（如可用于静脉血、动脉血、新生儿血检测也可进行详细描述），检测部位可以是手指、手掌及上臂等。

该产品可以由专业人员、熟练掌握该项操作的患有糖尿病的非专业人员或其家属在家中或医疗单位进行血糖监测。

必须明确写明产品只用于监测糖尿病人血糖控制的效果，而不能用于糖尿病的诊断和筛查，也不能作为治疗药物调整的依据。可否用于静脉血、动脉血、新生儿的血糖检测，如可以应给出具体的验证数据、结果及临床意义。

3.产品组成

（1）注明试纸中的各项主要成分的名称、浓度，并标注国际单位。

（2）检测还需有血糖仪、质控品、采血笔、采血针参与，则应写明血糖仪的具体型号，质控品的主要组成内容、主要基质等，共有几个水平的质控液，配合使用的采血笔、采血针的型号。

4.检测的主要原理

应详细描述产品检测的基本原理、反应过程、信号处理、如何检测及与葡萄糖浓度的关系等。

5.溯源性

血糖监测系统不用进行定标操作，但是每一盒血糖试纸内会提供一个批特异性的代码卡，依靠此卡进行定标，校准程序应该在工厂内进行，并将校准信息录入代码卡，如血糖监测系统无批特异性的代码卡，请详细描述产品如何定值，并保持不同批次血糖试纸检测值的延续性。

申请人/制造商应对产品的溯源情况进行详细描述，建议产品应溯源至国际标准品（应注明国际标准物质代码）或有证标准物质，并对溯源的具体步骤，量值传递的方式，每步的不确定度等进行详细描述。

6.质控品的定值

质控品的定值过程应在工厂内进行，详细描述质控品的定值方法及定值过程。并给出不同浓度质控品的靶值范围，详细描述质控品的基质及其它相关信息。

（二）产品说明书

依据中国器审中心网站公开文本整理

血糖试纸说明书的内容及格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求。

血糖试纸说明书编写及内容的具体要求见附录1。

血糖仪说明书编写请参照GB/T 19634-2005中的6.2的要求，应符合《医疗器械说明书、标签、包装标识管理规定》（局令第10号）的规定。

（三）拟订产品标准及编制说明

1.拟定产品标准应符合《办法》和《关于发布体外诊断试剂注册申报资料形式与基本要求的公告》（国食药监械[2007]609号）的相关要求。

2.标准格式应符合GB/T 1.1-2000的要求。

3.标准内容应符合GB/T 19634-2005及其修标单的要求。

（四）注册检测报告

根据《办法》要求，首次申请注册的第二类产品应该在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行注册检测。

（五）分析性能评估资料

自测用血糖监测系统的性能评估应将血糖仪、血糖试纸、质控品等作为一个整体进行评价，评估整个系统的性能是否符合要求。

性能评估应至少包括精密度、准确度、方法学比较、线性范围/可报告范围、检测限、分析特异性、试纸条批间差、其它影响检测的因素及用户性能评价等。

具体评价方法：

1.精密度评价

（1）请参照 GB/T 19634-2005 及其修标单以及 ISO 15197 的相关要求进行，结果应符合标准要求。

（2）请按照下述方法进行精密度（总不精密度）研究。

①选择 6 个浓度的足量的适当样本，可以是经处理的静脉血（也可采用企业内部质控品进行），6 个血糖浓度应尽可能均匀分布在产品的线性范围内（血糖浓度参见 GB/T 19634-2005）。

②选择两个不同批号的血糖试纸分别进行试验。

③同一批号试纸，每天做 2 次测试（上午一次，下午一次），每次测试时对同一份样本做双份测试。共进行 20 天。每一次测试时应同时检测质控品，以保证检测结果的准确。检测质控品时其检测顺序应与待检样本进行先后顺序的更换。

④数据获得后，先评价是否存在离群点，从已收集的 40 对均值的数据计算出总均值和标准差，出现下列任何一种情况都可认为是离群值：

（a）任何一对均值和总均值的差超过 4 倍平均绝对差

依据中国器审中心网站公开文本整理

值

（b）任何一对中二个结果的绝对差值超过 4 倍平均绝对差值

如有离群点，应将此点剔除后再按原方案补充相关数据。如离群点>2.5%，说明测试的精密度存在问题，应寻找产品可能产生此种情况的具体原因，排除问题，再重新进行整个试验。

⑤每个浓度的血糖检测试验应分别进行统计，每一批号的血糖试纸统计数据包括：检测批内精密度、检测批间精密度（日内精密度）、日间精密度，然后根据上述三个数值计算试验的总不精密度，计算方法可参照相关标准。

具体评价方法请参照《体外诊断试剂分析性能评估指导原则》。

（3）有关评估的下述内容应在报告中体现：

①检测样本的葡萄糖浓度，并说明葡萄糖浓度是用何种方法确定的。

②检测的样本类型（样本基质、来源、抗凝剂、样本制备、质控品等）。

③检测的样本个数。

④使用的血糖仪及血糖试纸的型号、血糖仪机号、试纸批号、数量等。

⑤评价的时间及时间间隔。

⑥实验人员的数量及资质。

⑦使用的统计学方法。

⑧评价结果及对评价结果解释。

⑨对评价过程中的离群点及其它问题进行解释。

2.准确性评价

请参照 GB/T 19634-2005 及 ISO 15197 的相关要求进行，评估报告中的内容请参照精密度的要求。

3.方法学比较

应将申报产品与已上市产品及制造商常设测量程序（临床实验室测量程序，该程序应是获得境内批准的已上市产品）分别进行比较研究，应使用精密度、准确性已被很好验证的上市产品进行比较，建议所选择的已上市产品是检测原理、性能指标与申报产品相近的产品，如相近的产品不易获得也可采用不同检测原理的产品进行比较。建议选择 50 名糖尿病患者和健康人（血糖浓度尽量覆盖产品的线性范围，参见 GB/T 19634-2005），由专业人员及非专业人员分别进行指尖采血检测，检测结果应转化为血浆血糖值。

（1）首先由非专业人员（用户）使用申报产品检测自己的血糖水平。

（2）即刻再由专业人员使用申报产品及比对产品（已上市产品）分别检测非专业人员（用户）的血糖水平（建议

依据中国器审中心网站公开文本整理

在同一部位另外采集血样)。

（3）5 分钟内对非专业人员（用户）采集另外一份血样（静脉血或手指血），10 分钟内分离血浆，应保证采血量满足制造商常设测量程序检测的用血量。

（4） 30 分钟内对非专业人员（用户）的这份血样进行检测，以确定参考血糖值。

（5）结果分析

①以制造商常设测量程序的结果为 X 轴，以非专业人员（用户）使用申报血糖仪检测结果为 Y 轴做图，并进行回归及相关分析。给出回归散点图、带有置信区间的回归方程、相关系数、两组数据的均值比较结果。

②以制造商常设测量程序的结果为 X 轴，以专业人员使用申报血糖仪检测结果为 Y 轴做图,并进行回归及相关分析。给出回归散点图、带有置信区间的回归方程、相关系数、两组数据的均值比较结果。

③参照 GB/T 19634-2005 及 ISO 15197 中对准确性的相关要求评价上述两组检测结果，并给出准确性结果。

④以专业人员使用对照血糖仪检测结果为 X 轴，以专业人员使用申报血糖仪检测结果为 Y 轴做图，并进行回归及相关分析，给出回归散点图、带有置信区间的回归方程、相关系数、两组数据的均值比较结果。此项统计结果仅作为参考结果。

（6）报告中应明确的内容

①检测的葡萄糖浓度范围，建议参照 ISO 15197 的要求。

②对照产品和申报产品的相关信息：型号、批号、溯源性、数量等。

③制造商常设测量程序（实验室参考测量程序）的相关信息：仪器及试剂的批号、型号溯源性等。

④收集的样本类型：采血部位、基质、抗凝剂等。

⑤为获得极端浓度样本所进行的处理情况。

⑥非专业人员（用户）的纳入及排除标准。

⑦非专业人员（用户）人口统计学描述（年龄、性别、教育、种族等情况）。

⑧血糖仪检测的环境情况描述（温度、湿度等）。

⑨使用的统计方法及异常值的鉴别情况。

⑩评价结果及对评价结果解释。

4.线性范围/可报告范围

申请人应将最终的评价方法及评价结果在文件中描述清楚。如：采用两台血糖仪和两个批号血糖试纸分别进行评价。

评价所采用的样本是如何制备的，样本基质是否发生了改变，建议采用高值与低值样本混合的方法制备样本，每个样本（至少 6 个浓度，且应覆盖医学决定水平）的标准血糖浓度值（参考值）是多少，标准血糖浓度值（参考值）是通过何种标准测量程序进行确定的，建议采用参考方法确定标

依据中国器审中心网站公开文本整理

准血糖浓度值。

然后每份样本用血糖监测系统测定两次，计算平均值。以标准血糖浓度值（参考值）为 X 轴，以血糖监测系统测定的均值为 Y 轴做图，并进行线性回归分析：给出回归方程，线性相关系数及相应散点图。最后给出具体的线性范围或可报告范围（检测的高限及低限）。

线性范围的具体评价方法请参照《体外诊断试剂分析性能评估指导原则》。

5.线性范围/可报告范围的上限和下限

产品的最低及最高检测限为线性范围/可报告范围的上限及下限，应对产品的检测上限及下限进行研究，给出当检测结果高于或低于何值时血糖仪只显示“高”或“低”。此项研究可以与线性范围/可报告范围的研究同时进行，研究后一并给出评价结果。

6.分析特异性

（1）干扰物质

申请人应描述各种主要影响检测过程的内源性及外源性物质对检测的影响程度，及其允许的浓度范围。建议检测物质应包括：对乙酰氨基酚、抗坏血酸、多巴胺、布洛芬、左旋多巴、水杨酸、肌酐、尿酸等。制备上述物质的储存溶液对样本进行处理，得到不同浓度的样本，然后与对照样本进行比较得出相对偏差，与可接受的标准进行比较。如超出

标准，则说明此浓度的干扰物质对检测可能会产生较大影响。申请人应在产品说明书中明确注明何种物质或何种物质在何种浓度会对检测产生不利影响。推荐的 评价方法见附录 2。

（2）可采用回收实验对不同浓度的**溶血、黄疸、脂血**对血糖检测的影响进行评价，干扰物浓度的分布应覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度。待评价样本的血糖浓度至少应为高、中、低（包括医学决定水平）三个水平。

（3）红细胞压积

红细胞压积的变化可能对整个血糖监测系统产生影响，因此要对不同压积的全血样本进行相应的研究，建议至少制备 3 个血糖浓度水平，每个水平 7—9 个不同压积的静脉血样本进行评价（制备程序应规范）。评价后应给出血糖监测系统的允许压积范围，红细胞压积过大或者过小对于全血血糖的监测均会产生一定的影响，因此应评估血糖监测系统受红细胞压积变化的影响程度。

制备同一血糖浓度的不同红细胞压积水平的全血样本，然后用血糖仪和实验室参考方法分别检测样本，按下表计算偏差，一般相对于 40%红细胞压积的偏差应<10%。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表格 1　XXX 血糖浓度下压积对血糖检测的影响

红细胞压积百分比	血糖监测系统检测血糖值（检测全血，给出血浆结果）	制造商常设测量程序检测血糖值【血浆（血清）结果】	相对于制造商常设测量程序的偏差%	相对于 40%红细胞压积的偏差
20%				
30%				
40%				0%
50%				
60%				
70%				
80%				

制造商常设测量程序：经过一个或多个制造商的工作校准液或更高类型的校准品校准过并验证了其预期用途的测量程序。（GB/T 19634-2005）

相对于制造商常设测量程序的偏差%：

（血糖监测系统检测血糖值－制造商常设测量程序检测血糖值）/制造商常设测量程序检测血糖值%

相对于 40%红细胞压积的偏差：

相对于制造商常设测量程序的偏差%－40%压积下的相对于制造商常设测量程序的偏差%

建议至少进行高、中、低（包括医学决定水平）三个血糖浓度水平静脉血样本红细胞压积影响程度的评价。

7.其它影响检测的因素

（1）湿度对监测系统的影响

应选择适当的评价方法研究湿度对血糖检测的影响，并给出监测系统工作的允许湿度范围。推荐的评价方法见附录3。

（2）温度对监测系统的影响

应选择适当的评价方法研究温度对血糖检测的影响，并给出监测系统工作的允许温度范围。评价方法可参照“湿度”的评价方法。

（3）样本体积对监测系统的影响

应选择适当的评价方法研究样本体积对血糖检测的影响，并给出监测系统工作的允许样本体积范围。评价方法可参照“湿度”的评价方法。

（4）产品如采用葡萄糖氧化酶的方法还应进行海拔高度（或氧分压）对监测系统影响的评价。

应选择适当的评价方法研究海拔高度对血糖检测的影响，并给出监测系统工作的允许海拔高度。

如未进行相关的评价，在说明书中必须注明该产品只能

依据中国器审中心网站公开文本整理

在海拔高度附近使用。

评价方法可参照“湿度”的评价方法。

（5）对不同检测部位的基质效应进行评价

如申报产品可用于人体其它部位血糖检测,则需进行此项研究，研究应以指尖采血检测结果为基准，申请人需提供不同检测部位与指尖采血检测结果的一致性资料。

如果申报的血糖监测系统可用于指尖、手掌、前臂等不同身体部位进行采血的检测，则需对不同采血部位的结果进行相关性比较。选择身体状态稳定的糖尿病患者同时进行指尖、手掌、前臂采血检测。

以指尖采血检测结果为 X 轴，以手掌采血检测结果为 Y 轴做图，并进行回归及相关分析。给出回归散点图、回归方程、相关系数。

以指尖采血检测结果为 X 轴，以前臂采血检测结果为 Y 轴做图，并进行回归及相关分析。给出回归散点图、回归方程、相关系数。

分别比较另外两种采血部位与指尖采血检测结果之间是否存在显著差异。存在的差异是否可被接受。

8.用户性能评价

推荐的评价方法见附件 4。

9.如性能评估或临床试验中进行方法学比对时采用与已上市产品进行比对实验，申请人应将作为比对的产品与申

报产品的异同点明确标注，主要内容应至少包括以下方面：

例：　　血糖仪

项目	对比产品（型号、生产厂家）	申报产品（型号、生产厂家）
检测方法	电流分析法	
所用酶	葡萄糖氧化酶	
介质	铁氰化钾	
电极		
样本类型		
湿度范围		
电池		
电池寿命		
测量范围		
红细胞压积范围		
测试时间		
样本量		
温度范围		
采血部位		
结果储存量		

依据中国器审中心网站公开文本整理

仪器尺寸		
重量		

质控液

项目	对比产品	申报产品
用途		
所含分析物		
容器		
溶液颜色		
温度范围		
装量		
基质及组成成分		
目标使用人群		

以上的性能评价内容的有些评价过程可以同时或分批进行，此评价过程可以是在产品研发的早期、中期或研发结束后进行，通过性能评价的结果对产品的不足之处进行相应的修改或改进，进一步完善产品各方面的性能以达到临床使用的要求，使产品更加安全有效。

此评价内容只是建议的评价内容，申请人/制造商亦可按自身产品特点进行具有针对性的评价研究，但进行的评价研究应有一定的科学性，并能充分验证产品的各方面性能。

（六）参考值（参考范围）确定

参考值（范围）确定所采用的样本来源、确定方法、详细的试验资料、统计方法等，通过对非糖尿病患者的研究，给出以下情况下的参考值：

早餐前（空腹）的正常血糖值

餐后 1 小时的正常血糖值

餐后 2 小时的正常血糖值

此参考值范围可参考文献资料，但应当进行验证。

（七）稳定性研究

稳定性研究主要包括实时稳定性、加速稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性等，稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方法及过程。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

（八）临床试验资料

下面仅对临床实验中的基本问题进行阐述，具体临床试验应按照《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求进行。

1. 对照产品的选择

(1) 建议采用临床实验室参考测量程序或使用临床实验室与参考测量程序进行过很好的比对且验证了精密度和准

依据中国器审中心网站公开文本整理

确性的临床实验室测量程序进行比对，该对照产品应是已批准上市的产品。

(2)建议应尽量选择溯源性相同，灵敏度、检测范围、检测原理、参考范围等相近的产品进行对照研究。

(3)对照产品也可选择已批准上市的血糖监测系统（血糖仪），但应详细比对申报产品与对照产品的各方面性能，尽量选择设计相近的产品进行比对实验。

(4)两家临床试验机构的对照产品应一致。

2.病例选择

(1)病例的选择建议参照 GB/T 19634-2005 及 ISO 15197 中关于准确性的相关要求进行，病例数至少 200 例，血糖浓度的分布应尽可能满足 ISO 15197 中对准确性进行评价的要求，如极高或极低浓度的新鲜毛细血管全血样品数量不足，可使用其它方法对血糖浓度进行调整，但应详细描述血糖的调整方法及定值过程，血糖浓度的调整过程不应影响样本的基质，不能带来新的干扰物质。实验方案中应根据生产商的要求，明确病例的入选和排除标准（如红细胞压积等）。

(2)病例人群的选择应尽可能覆盖各个年龄（并明确年龄段）、各种类型的糖尿病患者，病例的选择应具有代表性。

(3)病例选择过程中还应注意选择一部分可能存在干扰因素的病例，以进一步评价产品的性能。

3.检测的样本类型

(1)无论选择临床实验室测量程序作为对照，还是选择已上市的血糖监测系统（血糖仪）作为对照，作为对照的血糖监测系统（血糖仪）和申报的血糖监测系统（血糖仪）均应采用新鲜毛细血管全血样本作为检测样本。

(2)如对照产品选择临床实验室测量程序，可根据测量程序的检测样本类型选择新鲜毛细血管全血或静脉全血样本作为检测样本(也可以为血浆)。但申报血糖监测系统（血糖仪）的检测样本必须为新鲜毛细血管全血样本，如申报血糖仪还可用于静脉血、动脉血、新生儿血检测，应当根据具体情况分别进行不同样本类型的检测。

4.预实验

建议在实验开始前先进行小样本量的研究，在评价结果符合既定的要求后再进行大样本量的临床实验。

5.实验结果的评价

(1)实验前对参与评价的血糖监测系统均应进行质控品的检测，并记录检测结果，如对照产品为临床实验室测量程序，应将质控图、校准图一并提交，如有质控结果未在靶值范围内的情况出现，应先解决问题，待问题解决后再进行实验。

(2)实验结果建议按照GB/T 19634-2005及ISO 15197中关于准确性的相关要求进行系统准确度评价，并将评价结

依据中国器审中心网站公开文本整理

果进行详细的表述。

(3)以临床实验室测量程序的检测结果作为标准值，将申报产品的检测值与临床实验室测量程序的检测值进行比较研究。

(4)如对照产品为其它血糖监测系统，则以血糖监测系统的检测结果作为标准值，将申报产品的检测值与血糖监测系统的检测值进行比较研究。

(5)对实验中出现的严重不符的结果应进行进一步的验证及说明，并找出不符的原因。

四、名词解释

非专业人员：没有经过相应领域或学科正规培训的个人（ GB/T 19634-2005）。

专业人员：经过相应领域或学科正规培训的个人。

制造商常设测量程序：经过一个或多个制造商的工作校准液或更高类型的校准品校准过并验证了其预期用途的测量程序（GB/T 19634-2005）。

专业医护定点机构：医院或诊所等。

对照血糖仪：已在中国境内上市的血糖仪，作为实验对照产品使用。

申报血糖仪：申请人提出注册申请的血糖仪。

新鲜毛细血管全血样本：现场采集的指尖毛细血管全血。

依据中国器审中心网站公开文本整理

五、参考文献

1. Assessing the Safety and Effectiveness of Home-Use In Vitro Diagnostic Devices (IVDs): Draft Points to Consider Regarding Labeling and Premarket Submissions

2. Point-of-Care Blood Glucose Testing in Acute and Chronic Care Facilities ; Approved Guideline –Second Edition。

3. Labeling of Home-Use In Vitro Testing Products ; Approved Guideline.

4. ISO 15197:2003.

5. Total Product Life Circle for Portable Invasive Blood Glucose Monitoring Systems.

6. Point to Consider for portable Blood Glucose Monitoring Device Intended for Bedside Use in The Neonate Nursery.

7. Point to Consider for Collection of Data in Support of In-Vitro Device Submissions for 510(k) Clearance.

8.Evaluation of the Linearity of Quantitative

Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline

9. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples ; Approved Guideline-Second Edition

10.Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Device; Approved Guideline。

11.Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline。

12.GB/T 19634-2005《体外诊断检验系统 自测用血糖监测系统通用技术条件 》

13.GB/T 19634-2005《体外诊断检验系统 自测用血糖监测系统通用技术条件》国家标准第 1 号修改单

依据中国器审中心网站公开文本整理

六、起草单位

国家食品药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附件Ⅰ血糖试纸使用说明书的基本要求

明确标注：用户在进行血糖检测之前，应详细阅读说明书中的所有信息。如果您不理解说明，请致电--------。

血糖试纸使用说明书

【产品名称】

通用名称：血糖试纸

商品名称：×××（商品名称不能与产品通用名称及英文名称有重复之处）

英文名称：Blood Glucose Test Strips

【包装规格】

××片试纸/盒（批号）

【预期用途】

1.应明确写明产品主要用于定量检测新鲜毛细血管全血中的葡萄糖浓度，检测部位可以是手指或手掌及上臂等。

2.写明产品所适用的其它样本类型。如：静脉血（注明抗凝剂）、动脉血、新生儿血等。

3.明确写明该产品可以由专业人士或患有糖尿病的用户在家中或在医疗单位进行血糖监测。

4.说明此产品只用于糖尿病患者血糖水平的监测，不能

依据中国器审中心网站公开文本整理

用于糖尿病的诊断和筛查。

【检验原理】

详细描述产品进行血糖检测的原理，主要反应酶及辅酶、底物等内容，如 NAD-GDH 、FAD-GDH、PQQ-GDH、GOD 等。并详细描述检测过程，应使用反应方程式的形式对检测原理进行详细描述。

【主要组成成分】

1.注明试纸中的各项具体成分的名称、浓度各是多少。

2.检测还需有血糖仪、质控品、采血笔、采血针参与，则应写明血糖仪的具体型号，质控品的主要组成内容、主要基质及其浓度水平。

3.配合使用的采血笔、采血针的型号。

【储存条件及有效期】

1.写明未开封产品的储存条件，如温度、湿度范围等。应明确写明不得冷冻、应避光保存，不得储存于温度及湿度过高的场所等。

2.写明开封后产品的储存条件，开封后产品如何使用，如何正确保存。如开封后应将瓶盖拧严，取出的试纸条应立即使用等。

3.写明未开封产品的有效期，应明确写明产品效期的具体时间，如 2 年。

4.写明开封后产品储存有效期的具体时间。

5.明确写明不得使用已过有效期的试纸。

6.注明如试纸存放不当，将对检验结果产生影响。

【适用仪器】

说明与血糖试纸配套使用的血糖仪的具体型号

【样本要求】

1.应详细写明样本的收集过程，每一步的详细操作过程。

2.如为毛细血管全血，应注明擦去第一滴血，使用第二滴全血样本进行检测。

3.如为静脉血、动脉血，请注明采血须由医护人员进行，并明确所使用的抗凝剂及保护剂等。同时应注明为避免糖酵解，采血后20分钟内必须进行检测。

4.如可用于新生儿全血检测，请详细说明样本采集和处理的具体要求，注意事项等。

5.如采集样本不能马上进行检测，应明确样本处理及储存的具体要求（如离心后冷藏保存等），以及检测时样本的处理方法。

6.明确检测所需的样本量，并应给出如第一次点样过多或过少时应如何处理。

7.须明确样本中可能存在的影响检测结果的干扰物质，以及干扰物质对检测结果的影响程度。如对乙酰氨基酚、抗坏血酸、多巴胺、布洛芬、左旋多巴、四环素、肌酐、尿酸

依据中国器审中心网站公开文本整理

等及对透析病人样本可能产生的影响。

8.明确红细胞压积对样本检测的影响，必须写明检测允许的红细胞压积范围。

9.如血糖水平的检测可以采用除手指以外的其它部位（如手掌、前臂等）进行，则应明确说明选择性采样位点和手指检测是否具有等效性，并且明确说明在何种条件下具有等效性。如不能提供充分的证明，应提供明确的说明（如在葡萄糖水平快速改变时，饭后、服用降糖药、注射胰岛素、锻炼时或锻炼后等，选择性检测位点的检测结果可能与手指检测结果存在差异）。

【检验方法】

1.首先应对不同使用者的检测频率、检测时间段进行详细说明，或明确此项内容应遵照医嘱进行。

2.应强调使用者在检测之前所应做的各项准备工作，如应该或不应该摄入的食物以及空腹检测前需等待的时间等一些完成检测应作的所有准备。

3.明确写明所有检测所需的必备物品：

如血糖仪、试纸、试纸所带的批特异性代码卡、质控液、采血笔（需注明采血笔仅供个人专用，不得多人共用）、采血针（一次性使用）等。

4.明确写明血糖试纸只能与配套血糖仪一起使用。

5.必须满足的试验条件：

明确写明试验条件，如温度、湿度、海拔（葡萄糖氧化酶法）等的具体要求。

6.批特异性代码卡如何安装及更换。

7.质量控制程序：明确如何对质控液进行检测、检测的频率、在何种特殊情况下应进行质控检测（如用户怀疑血糖监测系统没有正常工作）、检测结果的解释等内容。应清楚解释质控结果的含义，使非专业人员可以清楚的了解质控结果的意义，以便使用者可以正确进行血糖检测。必须明确说明如检测结果不在质控液标注的靶值范围内，使用者应如何处理。

建议提供至少两个水平的质控液。

8.详细描述血糖检测的具体步骤：

注：此项描述必须详细具体，应使非医疗工作者（用户）均可按照此说明顺利进行自我血糖检测。（此部分内容应用粗体字进行标注）

（1）应清楚地标注如果检测时的样本量过少或者过多时正确的处理方法以及此时的检测结果是否准确等信息。

（2）明确标注检测过程中每个步骤所需的时间，如系统准备就绪后多长时间内需将样本滴入检测试纸内等。

9.实验结果的读取：

明确实验结果如何读取，数据读取的成功和失败如何确定，实验数据的单位及不同单位值的意义。

依据中国器审中心网站公开文本整理

10.实验过程中可能出现的问题进行详细说明，并给出相应的解决办法。

【参考值】

通过对非糖尿病患者的研究，给出以下情况下的参考值：

早餐前（空腹）的正常血糖值

餐后 1 小时的正常血糖值

餐后 2 小时的正常血糖值

并简要说明参考值的确定方法或来源。

【检验结果的解释】

1.写明多长时间能获得检测结果。

2.首先说明如何判断检测结果的正常或异常。

3.明确检测结果是基于血浆还是全血的结果，并将全血及血浆结果的差异进行说明，以提醒使用者正确理解检测结果。

4.对检测结果的单位进行说明，mg/dl、mmol/L。

5.应对产品的“高”及“低”指示标志进行相应的说明，给出“高”及“低”所代表的具体数值。

6.说明可能对试验结果产生影响的因素：

（1）如温度、湿度、海拔如超出给定范围后可能产生的影响情况。

（2）样本量过多或过少对结果可能的影响。

（3）各种干扰物质可能对结果产生的影响。（对乙酰氨基酚、抗坏血酸、多巴胺、布洛芬、左旋多巴、四环素、胆固醇、肌酐、尿酸等）

（4）红细胞压积变化对血糖检测结果的影响，及允许范围。

（5）高血脂对血糖检测结果的影响及允许范围。

7.在一些情况下应进行重新检测或确认实验。

（1）如末梢循环不佳，出血量不足，可能影响检测结果，且有可能检测结果不能反应身体内的真实生理状况，此时应去医疗单位由专业人员进行检测。

（2）如血糖测试结果与用户的自我感觉不符时，应给出相应的解决办法。如不能找出原因应提醒使用者与专业人士联系解决问题，或到医院进行常规的血糖检测，最好不要轻易进行处理，如注射胰岛素等。

【检测方法的局限性】

明确说明检测方法存在的内在影响因素。如：

1.PQQ-GDH 方法可能受麦芽糖和木糖及半乳糖等其它糖类的影响使血糖检测结果偏高，并给出上述物质浓度大于多少有可能影响结果。对透析病人的检测结果也可能偏高。提醒使用者如其有可能受上述物质的影响，则应慎重对待检测结果。

2.GOD 检测方法的检测需要氧气的参与，应明确海拔高

依据中国器审中心网站公开文本整理

度对血糖检测的影响，并给出检测允许的海拔高度。

3.应明确标注，该检测方法只能用于糖尿病患者血糖水平的监测，不能用于糖尿病的诊断和筛查，亦不能用于其它与糖代谢紊乱有关的葡萄糖检测。

4.患者处于特殊情况时（如脱水、缺氧、血糖过高的高渗状态、低血压、休克、酸中毒等）检测结果可能会出现偏差。

【产品性能指标】

请将分析性能评估资料中的评价结果写于此项内，如精密度、线性范围及可报告范围、检测限、分析特异性、准确性、方法学比较、溯源性等。

【注意事项】

1.请明确写明检测结束后采血笔、采血针、试纸应如何处理。

2.明确写明该产品只用于体外诊断。

3.明确写明采血笔只能供专人使用，不能多人共用。

4.如该产品含有人源或动物源性物质（质控液等），应给出具有潜在感染性的警告。

5.注明如质控液有溢出情况应如何处理。

6.再次重申结果读取及结果解释的相关注意事项。

7.写明如不按照标准的操作程序进行检测，则可能产生错误结果。

8. 再次重申产品保存的注意事项。

9. 再次重申检测血糖时对周围环境的要求及注意事项。

10. 建议使用者应将其使用的血糖监测系统与良好维护的临床实验室测量程序（实验室常规血糖检测仪）进行定期的比较，以确定血糖监测系统是否处于正常工作状态。

11. 提醒用户不得使用过期、被损坏或污染的试纸条。

【参考文献】

注明引用的参考文献。

【生产企业】

按照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写

【医疗器械生产企业许可证编号】

按照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写

【医疗器械注册证书编号】

按照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写

提交注册申报资料时此项内容应空缺

【产品标准编号】

按照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写

提交注册申报资料时此项内容应空缺

依据中国器审中心网站公开文本整理

【说明书批准日期及修改时间】

按照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写

提交注册申报资料时此项内容应空缺

说明书的编写应尽量使用清晰简洁的文字和结构简单的句子，以使非专业使用者可容易阅读并理解各项内容的含义。对说明书中的重要内容使用粗体字进行标注以提醒使用者，有必要时可用图例的形式形象解释相关内容，以便于理解。

附件 II 干扰物的评价

研究可用以下建议的方法进行

一、可在两个血糖浓度水平下进行试验

1.在正常值范围内－－－如 85mg/dL。

2.在线性范围的高限附近－－－如 310 mg/dL。

二、实验过程

1.选择五个干扰物浓度，浓度范围应尽可能均匀覆盖人体可能出现的情况如生理浓度、病理浓度、治疗浓度等。

2.将两种血糖浓度的全血样本各分为两组，一组为对照管，另一组为试验管。

3.将不同浓度的干扰物质分别加入两个血糖浓度的全血样本的实验管中，如加入物为溶液状态，应尽量不影响样本的基质（加入量不得大于原体积 10%），并在对照管中加入相同体积的溶剂，并记录溶剂的种类，溶剂应不对检测产生新的干扰。

实验记录见表 1

表 1

干扰物浓度	实验管血糖均值	对照管血糖均值	实验管血糖的 CV%	相对偏差%（实验管血糖均值－对照管血糖均值）/对照管血糖均值	空白偏差%
空白或生理浓度					0.0%
浓度 1					

依据中国器审中心网站公开文本整理

浓度 2					
浓度 3					
浓度 4					
浓度 5					

4.用同一批血糖试纸对上述样本进行检测，每个样本至少检测 5 次。分别计算每份样本的均值及变异系数后，将计算结果填入表内。将每个干扰物浓度的相对偏差%减去干扰物浓度最低或没有干扰物的相对偏差%，即为每个干扰物浓度的空白偏差。

在试验前应预先设定空白偏差的可接受范围，如 10%。如干扰物浓度的空白偏差超过此范围，即说明此浓度的干扰物质已经影响了血糖的测量。

注：以上方法只是进行干扰试验的建议方法，各厂家可根据自身产品的设计要求等自行设计试验方案，如回收实验等。

附件 III 湿度对检测影响的评价

一、选择一个批次的血糖试纸进行湿度对血糖监测系统影响的评价，如不能证明血糖试纸批间无显著差异，应使用多批试纸进行验证。

二、评价过程应至少选择覆盖血糖监测系统线性范围的 6 个血糖浓度水平样本，应包括线性范围内的医学决定水平浓度的样本。

三、选择至少 5 个湿度范围，建议的湿度为 10，25，50，75，95RH％。

四、在每个湿度下对每个血糖浓度水平样本分别进行检测，建议每个湿度下对每个血糖浓度水平样本检测 10 次，计算平均值、变异系数、相对偏差。

五、在每个湿度下进行检测之前，应先采用实验室参考方法对不同浓度的检测样本进行定值，并明确标注定值结果。

六、定值结束后，立即进行血糖监测系统的血糖值检测，检测结束记录检测结果。

七、结果计算：

1.分别计算每个湿度条件下每个血糖浓度水平样本的 10 次检测结果的均值、变异系数及与参考方法定值之间的相对偏差。

2.计算每个湿度条件下的每个血糖浓度水平样本的相对偏差与 50RH%湿度条件下相应血糖浓度值的相对偏差的差值。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.将上述差值与事先规定的允许标准进行比较，看所得计算结果是否可被接受，如接受标准为5%或7%等，与50RH%的偏差小于此值，视为可接受。

4.最后给出检测允许的湿度范围。

例:应给出每个湿度条件下的计算结果,此处举例为10 RH%、50RH%下的计算结果。

	10RH%			
定值浓度 mg/dL	血糖仪检测的平均值	CV%	相对偏差	与50%RH下的相对偏差
30				
41				
80				
200				
300				
400				

	50RH%			
定值浓度 mg/dL	血糖仪检测的平均值	CV%	相对偏差	与50%RH下的相对偏差
31				0
42				0
79				0

208				0
301				0
405				0

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 IV 用户评价

该评价非常重要，主要是通过预期用户在使用过程中来评价血糖监测系统的性能和产品说明书的编写是否能满足用户的需求，评价用户在没有专业人士指导和其它的培训材料的情况下使用该产品的具体情况，生产者应根据评价结果对血糖监测系统和产品说明书进行适当的改进和完善，以保证产品的安全性和有效性。

用户性能评价的目的是为了确认在只有常规使用说明的情况下，用户能够正确操作血糖监测系统。

制造商在将一个新的血糖监测系统上市之前应当实施用户性能评价，以评价指定用户使用该仪器是否能够操作并获得正确结果（仅使用在计划销售时常规提供的说明），应尽可能地设法模拟指定使用条件（如家庭使用）。如果仪器指定用于非专业用户，应排除具有实验室检测经验或参加过培训的患者。除了常规与血糖监测系统一起提供的材料外，不允许给评价的参与者提供额外的培训、说明或帮助材料。

一、评价准备

（一）明确所选择的非专业用户的具体情况

1. 选择的用户数量：建议至少 50 人。

2. 选择用户的年龄范围：应尽可能覆盖糖尿病的易患年龄范围。

3. 选择用户的教育水平：应包括各种教育程度的人群。

4.选择用户的工作经验：是否与医疗卫生相关等。

5.选择用户的性别：男女应尽可能相当。

6.选择用户的种族：如适用请明确人群的种族分布。

7.选择用户的糖尿病史：应对所选病例的糖尿病历史进行归纳，如所患糖尿病类型、患病时间、每天须检测血糖次数、治疗措施等内容。

8.选择用户的入选及剔除标准，必须明确那些用户不能参与此项研究，如红细胞压积超出系统规定的范围等。

（二）进行评价的地点及环境要求

1.在专业医护定点机构。

2.在用户家中。

（三）评价中专业人士的选择

具体描述专业人士的具体情况。

（四）评价过程中向用户提供的指导说明

应向用户提供使用仪器计划在销售时常规提供的说明。

（五）拟进行评价的检测部位

写明评价时拟采用的取血部位，如手指、静脉等。

二、评价过程

（一）每位待评价的非专业用户应先认真阅读制造商提供的指导说明（即血糖监测系统的说明书），专业人士不能对用户进行任何的指导或帮助。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（二）待用户熟悉整个操作过程后，由用户对血糖监测系统进行准备，如插入密码卡，安装电池、熟悉仪器操作等。

（三）仪器准备就绪后，进行质控品的检测。如质控结果未在靶值范围内应先由用户自己进行处理，如无法处理，请专业人士帮助检查，合格后进行下一程序。

（四）用户对检测部位进行消毒后开始进行检测，先由用户自己进行针刺采血并使用血糖监测系统进行检测，并记录检测结果。

（五）用户检测完毕后专业人士应马上用该血糖监测系统对使用者的血样（同一部位血样）进行检测，并记录检测结果。

（六）5 分钟后由专业人士对用户采集另外一份血样（静脉血、手指血）。

（七）30 分钟内对用户的这份血样进行检测，以确定参考血糖值。

参考血糖值的检测应采用制造商认可且经过精密度和准确性验证的实验室测量程序进行。评价报告中应对该测量程序进行详细说明，包括测量程序的溯源性、该溯源性与血糖监测系统的溯源是否一致、线性范围、参考值、检测限等具体内容，并将该测量程序的质控结果、定标结果或定标图一并提交。

三、对检测结果进行评价

（一）以实验室测量程序的结果为 X 轴，以用户用血糖仪检测结果为 Y 轴做图，进行回归及相关分析，并给出回归散点图、带有置信区间的回归方程、相关系数。

（二）以实验室测量程序的结果为 X 轴，以专业人士用血糖仪检测结果为 Y 轴做图，进行回归及相关分析，并给出回归散点图、带有置信区间的回归方程、相关系数。

（三）对于用户及专业人士检测结果的准确度评价请参照 GB/T 19634-2005 及 ISO 15197 的相关要求进行。分别评价用户及专业人士检测结果的准确程度是否符合要求。

申请人通过评价用户检测结果是否符合 GB/T 19634-2005 及 ISO 15197 的相关要求及符合程度来评价用户正确使用该血糖监测系统的情况，可根据反馈结果调整自己的产品和说明书。

四、请用户回答一个问卷来评价他们对此监测系统掌握的程度，对产品说明书是否易于理解及仪器操作是否方便进行评价

（一）问卷调查的内容可包括：

1.电池安装及更换

2.密码卡的插入及更换

3.试纸是否容易插入检测仪器

4.仪器按钮是否容易使用

5.屏幕的大小及可见度是否合适

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.屏幕中显示的数值及警告信号等是否容易阅读

7 时间日期是否容易设置

8.记忆查询是否易于操作

9.检测用血液的体积（用血量）是否合适

10.获得结果的速度（检测时间）是否满意

11.显示的菜单是否易于操作和理解

12.安装和取下采血针是否容易

13.采血笔是否容易使用

14.对显示的各种警告是否理解

15.血糖检测系统是否容易使用

16.血糖仪的大小是否合适

17.试纸条是否容易从瓶子中取出，是否容易拿捏。

18.在检测带上点样是否容易

19.检测仪上的按钮是否容易辨别（是否应用不同颜色）

20.对产品说明书进行评价：

（1）说明书大小是否合适

（2）说明书中的文字大小是否合适

（3）说明书中使用的语句是否易于理解

（4）对于说明书中所叙述的各项内容是否易于理解

（5）说明书中的图例大小是否合适。

（6）按照说明书的叙述无需专业人士帮助是否可以单独完成检测

21.应让使用者对整个系统作一个整体评价：

对血糖监测系统的评价：

不好

一般

较好

好

极好

（二）也可通过专业人员与用户进行直接交流的方式了解用户对检测系统各个方面的建议或意见。通过直接对话听取用户对产品的建议以收集更多的信息用于对产品及产品说明书的改进，以便使产品能更好被使用者了解和使用。

五、用户家中使用情况的评价

（一）用户选择　　同：**一、评价准备：**

（二）在家中至少使用 10 天。

（三）在家中至少检测血样 30 次（每天 1-3 次）。

（四）每日至少进行一次质控品检测（应至少包括高低两个质控品）。

（五）在使用被评价的血糖监测系统检测的同时，用户应该使用家中原有的血糖监测系统（用户已有的血糖仪）同时进行检测。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（六）分别记录两个血糖监测系统的血糖检测值。

（七）记录质控品的检测结果，并记录是否在质控范围之内，如未在质控值范围内如何进行的处理。

（八）如在家中的使用过程中出现过错误提示，应仔细记录提示的种类、出现的频率。

（九）认真比对两个血糖监测系统检测的结果，看是否存在明显差异，并对差异情况进行记录。

（十）当用户将所有检测结果交回评价部门时，评价者应同时对用户进行问卷调查或进行口头交流，来评价他们对此监测系统掌握的程度及对使用情况的评价，认真收集用户的各种意见及建议。

六、对血糖仪及使用说明书的评价亦应选择适当的医护工作者（专业人员）进行，并听取他们对血糖监测系统的建议和意见，以改进血糖监测系统及使用说明书。

《自测用血糖监测系统申报资料指导原则》
编制说明

一、本指导原则编写的主要依据是ISO 15197:2003. In vitro diagnostic test systems Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus。该国际标准是公认的标准，一些主要的评价指标和评价方法都来源于此标准。此外还引用了FDA关于家用自测系统标签、标识要求及《体外诊断试剂说明书编写指导原则》中的规定，以进一步规范自测用血糖监测系统（血糖试纸）说明书的编写，在说明书中明确产品检测的局限性、注意事项等内容，使说明书能清晰地表达产品的特性以有效地指导使用者。

一些性能评价的方法是参照国际公认的标准和相关的指南文件为依据制订的。

试验条件的评价如温度、湿度、海拔等是综合双方交流的结果及公认的评价方法进行编写的。

我中心于2009年8月10日组织专家对该指导原则进行了研讨，研讨会上专家提出一些修改意见，针对专家提出的各种建议我中心对该指导原则进行了相应的修改和调整。

二、2009年9-11月进行了网上征求意见，征求意见期间，各方面提出了许多建议和意见。对所提意见我们均做了

依据中国器审中心网站公开文本整理

认真的研究，有些内容进行了采纳，有些问题由于概念上存在差异暂未与采纳。

三、2010 年 3 月 25 日我中心召开了最后一次定稿会，会上对一些存在分歧的地方进行了确认，形成了本稿。

四、临床实验中的对照试剂选择，一个是选择临床实验室测量程序作为对照，另一个是选择已上市的血糖监测系统（血糖仪）作为对照。在国外一般均是选择 YSI 的标准测量程序作为验证血糖仪测量准确性的标准测量程序，但此方法在国内不易获得，因此建议在境内做临床时选择临床实验室测量程序作为对照。但根据《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》的规定，选择已上市的血糖监测系统（血糖仪）作为对照也是法规允许的，因此也将其列为了对照产品的一种。

无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则

一、前言

无源植入性医疗器械是由各种生物医用材料加工而成的产品，且大多风险高、生产工艺复杂，涉及多学科领域。该类医疗器械在注册时需要提供较多的技术支持性资料。为了进一步明确对无源植入性医疗器械产品注册申报资料的要求，指导申请人/制造商对该类医疗器械的注册申报资料进行准备，特制订本指导原则。

本指导原则系对无源植入性医疗器械的一般要求，除适用于一般意义上的无源植入性医疗器械外，还适用于与人体的骨、组织、组织液或血液接触，且符合以下两个条件或其中之一的医疗器械：一是接触时间大于 30 天；二是由可吸收/可沥滤材料制成。本指导原则未涉及动物源性医疗器械、含药医疗器械等产品的具体要求，对于这些产品注册申报资料的撰写，还需参见相关的指导原则。申请人/制造商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。若不适用，应详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则系对申请人/制造商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他方法，也可以采用，但是应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。

二、适用范围

本指导原则适用于无源植入性医疗器械产品的注册申报。

三、基本要求

（一）境内无源植入性医疗器械产品注册申报资料要求

在按照《境内第三类、境外医疗器械注册申报资料受理标准》（国食药监械〔2005〕111 号）对注册申报资料形式要求的基础上，建议申请人/制造商在产品技术报告、风险分析报告等技术文件中附加目录，并在正文中编写页码；根据有关要求，申请人/制造商在注册申报时除按要求提交其他注册申报资料外，须同时提交两份注册产品标准，建议将该两份注册产品标准独立装订；涉及到的证明文件、试验报告、参考文献文本等可作为附件提交。

1．技术报告

（1）国内外同类产品动态分析，包括国内外同类产品的上市情况及与申报产品在工作原理、原材料、预期用途等方面的对比情况,以便于全面了解同类产品的国内外发展状况。

（2）对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适于人体使用的相关研究资料。

（3）产品分类与产品命名是生产者对产品的品种、型号、规格、基本参数和尺寸进行科学的归并和合理的分档，使其最大限度地满足用户多种多样的需要，也便于制造商组织生产，并作为设计和选用产品的依据。为了便于管理部门全面掌握上述情况，合理判断产品分类和产品命名的科学性与规范性，应在产品技术报告中明确产品分类及产品名称，并提供分类依据及产品名称确定依据。

（4）植入人体的各种材料必须对人体是安全的，不能对人体组织、血液、免疫等系统产生不良反应。因此，材料生物相容性的优劣应是无源植入性医疗器械研究设计中首先考虑的重要问题。建议制造商在注册产品技术报告中提供有关技术资料，以便于管理部门全面掌握其对产品安全性进行评价的情况。具体包括：

① 产品作用原理，预期与人体接触的部位（组织）、接触方式、作用时间（包括多量次产品的积累时间）；预期与人体最长接触时间的确定依据及相关研究资料；明确是否含可降解材料，若含，则提供可降解材料的降解周期和降解产物的相关研究

资料；

② 产品的所有组成材料（包括涂层、染料、黏合剂等）的基本信息,如:公认的材料化学名称、化学结构式/分子式、分子量、商品名/材料代号等，并提供所使用的原材料可用于生产医疗器械的支持性资料；若产品供货状态是保存在液体中，则提供保存液体的详细成分及含量信息，以及相关安全性评价资料；

③ 产品性能、结构（相应图示）与组成，应提供产品设计文件及相关研究性资料或文献资料；明确预期与人体接触的组成部分和材料；明确产品型号、规格间的异同点；

④ 产品生产加工过程，包括各种加工工艺（注明关键工艺）、各种加工助剂的使用情况，对残留单体或小分子残留物的控制情况等；提供产品加工工艺的确定依据以及涉及到的研究性资料、文献资料等；

⑤ 对于使用前灭菌（消毒）的产品及可重复灭菌（消毒）的产品，应提供产品对推荐的灭菌（消毒）方法耐受性的支持性资料，及所推荐的灭菌（消毒）方法确定的依据。

（5）产品有效期（货架寿命）确定依据。产品有效期的确定应该建立在科学试验的基础上，如稳定性试验，其目的是考察产品在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为产品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立产品的有效期。因此，生产者在申报产品注册时应提供产品有效期（包括产品性能稳定性和无菌状态持续性的保证期限）的验证报告及内包装材料信息；若产品无有效期要求，也应当阐述无有效期要求的理由。

（6）产品使用寿命的研究资料。

（7）制造商认为应在技术报告中提交的证明产品安全有效所必需的其他资料。

2．风险分析报告

根据 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，制造商应对产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节,从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害以及由功能失效、维护及老化引起的危害等方面进行风险分析，详述所采取的风险控制措施。

3．注册产品标准

（1）根据《医疗器械标准管理办法（试行）》的要求，注册产品标准应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上，制造商应根据产品的特点制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。注册产品标准中技术要求及试验方法均应是已经过验证的。

（2）注册产品标准应包括正文和标准编制说明。标准编制说明应包括下列内容：

① 与人体接触的材料是否已在临床上应用过，其安全性、可靠性是否得到证明；

② 引用或参照的相关标准和资料；

③ 管理类别确定的依据；

④ 产品概述及主要技术条款确定的依据；

⑤ 其他需要说明的内容。

（3）注册产品标准中，应明示产品使用原材料及各部件的组成成份，有材料牌号的，明确材料牌号；给出产品相应结构图示、详细的规格尺寸。

（4）对于重新注册产品的注册产品标准，若制造商在原注册产品标准基础上进行了修订，制造商在申报产品重新注册时，应同时提供标准修订说明，在标准修订说明中明确修订的内容及修订依据。

有些重新注册产品，虽然产品设计和适用范围均未发生改变，但由于国家/行业标准通过注册产品标准的引用而成为注册产品标准的组成部分，随着这些国家/行业标准的更新，其注册产品标准亦应进行相应的更新。

（5）申请人/制造商在申报过程中，按照补充资料通知单要求进行补充资料时，若对注册产品标准的内容进行了修订并提供了新版的注册产品标准，应同时提供说明标准变更前后对比情况的资料。

4．临床试验资料

（1）根据《医疗器械临床试验规定》的要求提供临床试验资料。

（2）临床试验方案

① 临床试验方案中应明确疗效评价指标，且应采用国际公认的评价标准，如果无公认标准，应采用临床常规疗效评价标准。

② 临床试验方案中试验样本量的确定应按照试验目的、试验类型（优效、非劣效、等效）确定并符合统计学要求，并应采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件（如：SAS、SPSS、SYSTAT）。

③ 为了保证得到科学、有效的疗效评价，应根据情况设置合理对照。

④ 为了保证临床试验的科学性，不建议采用文献数据及历史数据作为对照。

⑤ 试验组和对照组应采用统一的入选标准和排除标准，如为多中心临床试验，应按统一的方案进行试验。

⑥ 试验组和对照组的临床观察及随访时间应相同。

（3）临床试验报告

① 临床试验报告应与临床试验方案保持一致，尤其注意明确以下内容：试验产品的产品名称、型号、规格及所对应的试验病种和各个病种的病例数；各病例的随访时间；试验产品的临床适用范围/适应证、禁忌证与注意事项。

临床适用范围/适应证仅限于已进行临床试验并得出具有统计学意义结论的范围/病种。

② 临床试验报告应明确所有病例是否全部完成随访，完成的随访病例是否均纳入统计。失访病例应明确失访原因。

③ 临床试验报告应提交参与疗效评价与安全性评价的统计过程中所涉及到的原始数据。

④ 临床试验报告应报告所有不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验器械的关系。对于所采取的措施应予以明确。

5．产品说明书

（1）根据《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求提供产品说明书。

（2）产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项应与临床试验报告保持一致。

（3）产品有效期限、使用寿命限制、从人体取出的期限、已采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌（消毒）方法等信息应与产品技术报告所述一致。

6．质量跟踪报告（适用于重新注册产品）

（1）为全面了解已注册产品临床使用情况，建议制造商在质量跟踪报告中提供以下信息：已注册产品市场销售情况，包括产品销售量，如果产品型号间差异较大时,应提供不同型号产品销售情况；根据产品临床适用范围/适应证详述产品上市后临床随访情况；详述产品上市后所有不良事件、投诉发生情况，对不良事件、投诉原因的分析与处理情况。

（2）为了对重新注册产品的安全性和有效性做出科学合理的评价，建议制造商详细说明此次申请重新注册产品与原注册产品相比的任何变化情况，可能涉及但不限于以下几个方面：

① 材料及材料供应商

② 加工工艺

③ 产品结构

④ 预期用途

⑤ 包装材料

⑥ 灭菌方式

若存在任何一种涉及产品的技术性变化，则制造商应提交该变化是否会带来新风险的详细论证与评价资料。

7．其他

医疗器械产品名称应规范。通用名称可以已发布的国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中的产品名称为依据。没有国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中无相应产品名称的产品，其命名应以体现产品技术结构特征、功能属性为基本原则，并应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》中有关规定。通用名称、商品名称、型号、规格的命名不应有重复之处，且申报资料中涉及产品名称、商品名称、型号、规格之处均应保持一致。

（二）境外无源植入性医疗器械产品注册申报资料要求

1．技术支持资料（适用于首次注册产品）

为了对申请注册产品的安全性和有效性做出科学合理的评价，依据技术审评的需要，建议申请人/制造商在无源植入性医疗器械产品首次申请注册时提供产品境外上市批准时要求提交的技术支持资料（内容可参照境内产品注册申报资料中产品技术报告具体要求），作为境外上市批准文件的附件。技术支持资料应由境外产品制造商签章。

2．注册产品标准

（1）根据《医疗器械标准管理办法（试行）》的要求，注册产品标准应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上，制造商应根据产品的特点制定保证产品安全有效、质量可控的技术要求。注册产品标准中技术要求及试验方法均应是已经过验证的。

（2）注册产品标准应包括正文和标准编制说明。标准编制说明应包括下列内容：

① 与人体接触的材料是否已在临床上应用过，其安全性、可靠性是否得到证明；

② 引用或参照的相关标准和资料；

③ 管理类别确定的依据；

④ 产品概述及主要技术条款确定的依据；

⑤ 其他需要说明的内容。

（3）注册产品标准中，应明示产品使用原材料及各部件的组成成份，有材料牌号的，明确材料牌号；给出产品相应结构图示、详细的规格尺寸。

（4）对于重新注册产品的注册产品标准，若制造商在原注册产品标准基础上进行了修订，制造商在申报产品重新注册时，应同时提供标准修订说明，在标准修订说明中明确修订的内容及修订依据。

有些重新注册产品，虽然产品设计和适用范围均未发生改变，但由于国家/行业标准通过注册产品标准的引用而成为注册产品标准的组成部分，随着这些国家/行业标准的更新，其注册产品标准亦应进行相应的更新。

（5）申请人/制造商在申报过程中，按照补充资料通知单要求进行补充资料时，若对注册产品标准的内容进行了修订并提供了新版的注册产品标准，应同时提供说明标准变更前后对比情况的资料。

3．临床试验资料

（1）申请注册的境外产品需在国内进行临床试验时，应当按照《医疗器械临床试验规定》的要求提供临床试验资料。

（2）临床试验方案

① 临床试验方案中应明确疗效评价指标，且应采用国际公认的评价标准，如果无公认标准，应采用临床常规疗效评价标准。

② 临床试验方案中试验样本量的确定应按照试验目的、试验类型（优效、非劣效、等效）确定并符合统计学要求，并应采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件（如：SAS、SPSS、SYSTAT）。

③ 为了保证得到科学、有效的疗效评价，应根据情况设置合理对照。

④ 为了保证临床试验的科学性，不建议采用文献数据及历史数据作为对照。

⑤ 试验组和对照组应采用统一的入选标准和排除标准，如为多中心临床试验，应按统一的方案进行试验。

⑥ 试验组和对照组的临床观察及随访时间应相同。

（3）临床试验报告

① 临床试验报告应与临床试验方案保持一致，尤其注意明确以下内容：试验产品的产品名称、型号、规格及所对应的试验病种和各个病种的病例数；各病例的随访时间；试验产品的临床适用范围/适应证、禁忌证与注意事项。

临床适用范围/适应证仅限于已进行临床试验并得出具有统计学意义结论的范围/病种。

② 临床试验报告应明确所有病例是否全部完成随访，完成的随访病例是否均纳入统计。失访病例应明确失访原因。

③ 临床试验报告应提交参与疗效评价与安全性评价的统计过程中所涉及到的原始数据。

④ 临床试验报告应报告所有不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验器械的关系。对于所采取的措施应予以明确。

4．产品说明书

（1）根据《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》的要求提供产品说明书。

（2）产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项应与临床试验报告保持一致。

（3）产品有效期限、使用寿命限制、从人体取出的期限、已采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌（消毒）方法等信息应与产品技术报告所述一致。

5．质量跟踪报告（适用于重新注册产品）

（1）为全面了解已注册产品临床使用情况，建议制造商在质量跟踪报告中提供以下信息：已注册产品市场销售情况，包括产品销售量，如果产品型号间差异较大时,应提供不同型号产品销售情况；根据产品临床适用范围/适应证详述产品上市后临床随访情况；详述产品上市后所有不良事件、投诉发生情况，对不良事件、投诉原因的分析与处理情况。

（2）为了对重新注册产品的安全性和有效性做出科学合理的评价，建议制造商详细说明此次申请重新注册产品与原注册产品相比的任何变化情况，可能涉及但不限于以下几个方面：

① 材料及材料供应商

② 加工工艺

③ 产品结构

④ 预期用途

⑤ 包装材料

⑥ 灭菌方式

若存在任何一种涉及产品的技术性变化，则制造商应提交该变化是否会带来新风险的详细论证与评价资料。

6．其他

医疗器械产品名称应规范。通用名称可以已发布的国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中的产品名称为依据。没有国家标准、行业标准以及《医疗器械产品分类目录》中无相应产品名称的产品，其命名应以体现产品技术结构特征、功能属性为基本原则，并应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》中有关规定。通用名称、商品名称、型号、规格的命名不应有重复之处，且申报资料中涉及产品名称、商品名称、型号、规格之处均应保持一致。

四、名词解释

植入性医疗器械(Implantable Medical Device)：是指任何通过外科手术达到下列目的的医疗器械：全部或部分插入人体或自然腔道中，或为替代上表皮或眼表面;此类医疗器械，通过外科手段在术后置留体内 30 天以上，并只能通过内科或外科手段取出。注：该定义不适用于有源植入性医疗器械。

生物医用材料，或称生物材料（biomaterials）：是与人体相互作用，用以诊断、治疗、修复或替换机体中的组织、器官或增进其功能的材料；是与人类生命和健康密切相关的，对人体组织、血液不致产生不良反应的材料。

多中心临床试验：是指有多名研究者在不同的研究机构内参加并按同一试验方案要求用相同的方法同步进行的临床试验。

五、参考文献

1．《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第 276 号），2000.1.4

2．《医疗器械注册管理办法》（局令第 16 号），2004.8.9

3．《医疗器械临床试验规定》（局令第 5 号），2004.1.17

4．《医疗器械标准管理办法（试行）》（局令第 31 号），2002.1.4

5．《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令第 10 号），2004.7.8

6．《境内第三类、境外医疗器械注册申报资料受理标准》（国食药监械〔2005〕111 号）

7．俞耀庭主编，《生物医用材料》，天津大学出版社，2000.12

8．李玉宝主编，《生物医学材料》，化学工业出版社，2003.8

9. 《化学药物制剂研究基本技术指导原则》（国食药监注〔2005〕106 号），2005.3

动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导申请者/制造商对动物源性医疗器械的注册申报资料进行准备。某些医疗器械可能含有动物来源的材料，这些材料是多种多样的，可以构成该器械的主要部件（例如牛/猪源心脏瓣膜、羊肠缝合线、止血材料等）、涂层或者浸渗剂（例如肝素、明胶、胶原等），也可成为生产过程中所用的辅助材料（例如牛脂等）。动物组织及其衍生物的使用可能会比非动物来源的材料（例如金属、塑料以及织物等）使医疗器械具有更好的性能，但是在另一方面，它们应用到人体则又会增加病毒传播和免疫原性等方面的安全风险。因此，对于动物源性医疗器械安全性的评价，需要考虑比常规医疗器械更多方面的内容。如果申请者/制造商在准备医疗器械注册申报资料时有这方面的考虑，将有助于更加充分、科学地评价医疗器械产品的风险受益比，进而提高产品注册申报的效率。

本指导原则是在注册申报资料中有关的技术性文件（技术报告、风险分析报告、注册产品标准及产品说明书）满足一般性要求的基础上，针对动物源性医疗器械产品的特点提出的需特别关注和增加论述的内容要求。对于其他注册申报资料的要求，申请者/制造商应按照《医疗器械注册管理办法》的相关要求并参照《医疗器械临床试验规定》、《医疗器械标准管理办法(试行)》、《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》、《关于含有牛、羊源性材料医疗器械注册有关事宜的公告》（国食药监械［2006］407 号）、《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》等其他相关法规文件的要求。申请人/制造商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。申请人/制造商还应当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，应详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人/制造商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他方法，也可以采用，但是应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。

二、适用范围

本指导原则适用于全部或部分采用无生命动物组织制成的或取材于动物组织的医疗器械产品（体外诊断用医疗器械除外）的注册申报。本指导原则同样适用于采用动物组织衍生物或由动物体自然获取物质（例如：牛奶、羊毛等）制成的医疗器械产品注册申报。

三、基本要求

（一）动物源性医疗器械产品注册申报资料要求

1. 境内动物源性医疗器械产品注册申报资料在满足一般性要求的基础上，还应增加下述内容：

（1）技术报告

对于动物源性医疗器械，这一部分的资料需要增加涉及控制病毒和/或传染性病原体感染以及免疫原性风险方面有关的技术内容。

鉴于不同种类和不同数量的病毒和传染性病原体感染人体的概率不尽相同，而不同动物种类易感染病毒和传染性病原体的种类和程度也千差万别，因此动物种类的确定对于动物源性医疗器械的风险起着重要作用。此外，动物的地理来源、年龄、取材部位的不同也直接影响着动物源性材料所具有风险的高低。

对于感染病毒和传染性病原体的风险控制需至少从源头控制和病毒灭活两方面着手，仅依靠源头控制或仅依靠病毒灭活都无法确保风险降至最低。为确保风险的可控性，企业需建立起一套追溯体系，以便在发现不良事件时能够及时查出原因并采取措施以防止类似不良事件的再次发生。此外，定点饲养、定点采购、定点屠杀，以及根据国家相关规定进行动物防疫、检疫，

都是降低病毒和传染性病原体传播风险的必要手段。

对于动物源性材料带来的免疫原性风险的降低，一般采用在生产工艺中降低其免疫原性的方法，包括脱细胞、去除杂蛋白，以及使蛋白质变性等物理的和/或化学的处理步骤，生产企业需对其降低材料免疫原性的有效性进行验证。然而，这些处理步骤以及灭活和去除病毒和 / 或传染性病原体的处理步骤有可能是以牺牲材料本身的使用性能为代价的，生产企业需充分评估其对产品的不利影响，以保证产品最终能够安全有效地使用。

因此，产品技术报告至少应增加以下内容：

① 动物的种类、地理来源、年龄、取材部位及取材部位的组织性质的具体描述；

② 对于常规定点饲养的动物种类，提供与动物定点饲养单位签订的长期供货协议及饲养单位的资质证明；如果涉及中间商，应提供所有中间商的有关供货协议及资质证明；

③ 对于常规定点屠宰的动物种类，提供制造商与屠宰单位签订的合同及屠宰单位的资格证明；

④ 对所执行的检疫标准的描述，以及所取材动物的检疫/防疫证明性资料,一般包括动物检疫合格证、动物防疫合格证、对动物进行防疫接种的兽医卫生合格证等；

⑤ 制造商对保存每一批动物可追溯性文件（该文件中至少应包括：该产品所用动物的地理来源、取材部位、动物的可追溯性标识、动物饲养、检疫、屠宰及加工方面的情况）的承诺；

注：这里提到的批是指在同一环境中饲养、检疫、屠宰或加工的一组动物。

⑥ 对生产过程中灭活和去除病毒和 / 或传染性病原体工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料（具体内容可参见本章第（二）节）；

⑦ 对清除（或降低）动物源性材料免疫原性工艺过程的描述、质量控制指标与验证性实验数据或相关资料。

（2）风险分析报告

对于动物源性医疗器械，这一部分的资料需要增加对病毒和/或传染性病原体感染以及免疫原性风险的分析、控制以及残余风险的分析。

鉴于使用动物源性材料所带来的潜在风险，申请者/制造商需具体说明在所申报的医疗器械中使用动物源性材料同使用非动物源性材料相比具有哪些优势，以便充分评价使用动物源性材料的风险/受益比。

对于不同的动物源性医疗器械，其免疫原性风险也会因取材动物的种类、取材部位的不同而不同，因此需在充分分析免疫原性风险的基础上再对其进行有效地控制。

对感染病毒和/或传染性病原体的风险分析需包括动物的饲养、运输、屠宰，动物源性材料的取材、加工处理，以及动物源性医疗器械在人体的使用等各个环节。

因此，产品风险分析报告应至少增加以下内容：

① 使用动物源性材料的原因，对于所用动物源性材料可否用其他材料替代，以及动物源性材料与其他材料的比较分析；

② 对动物在饲养过程中可能感染病毒和/或传染性病原体的风险分析（包括饲养方式、饲养条件、饲料种类、防疫情况、运输等方面）和相应的控制措施；

③ 对取材和加工处理等过程中产品可能感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施；

④ 对产品使用过程中人体可能由动物源性医疗器械感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施；

⑤ 对产品使用过程中人体可能因为接触动物源性材料而产生的免疫原性方面的风险分析和相应的控制措施。

（3）注册产品标准

作为产品的重要技术信息，所取材动物的种类和部位应在注册产品标准中予以明确。当产品的免疫原性风险很大程度上取决于生产过程控制时，应在注册产品标准中制定出产品免疫原性或相关性能的控制指标。这些控制指标可能是通过生物化学方法测定的免疫学指标，也可能是通过物理的或化学的方法测定的能够间接地反映产品免疫原性可得到有效控制的产品技术指标（例如残留细胞数量、杂蛋白含量等）。注册产品标准的编制说明中应给出制定这些具体指标及检测方法的科学依据以证明产品的免疫原性可控制在可接受范围。

（4）产品说明书

出于对患者知情权的考虑，应在产品说明书中明示出产品取材于何种动物的何种组织。

2．境外动物源性医疗器械产品注册申报资料

境外动物源性医疗器械应用于人体的风险同境内动物源性医疗器械一致，因此新增的技术内容可参照境内动物源性医疗器械，但鉴于不同原产国对于动物源性医疗器械的管理方式不同，导致相关技术资料的格式不尽相同，因此对技术资料的格式和编排顺序可以不遵循本指导原则，但对技术内容应全部涵盖，若有不适用的条款应逐条阐述不适用的理由及科学依据。

（1）动物源安全性技术资料

这一部分的资料可参照境内医疗器械产品技术报告和风险分析报告的内容，至少应包括：

① 使用动物源性材料的原因，对于所用动物源性材料可否用其他材料替代，以及动物源性材料与其他材料的比较分析；

② 对所取材动物的种类、地理来源、年龄、取材部位及取材部位的组织性质的具体描述；

③ 对饲养、取材和加工处理等过程中产品可能感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施（若附有国外官方或第三方出具的证明性文件，应提交原件或公证件），以及对产品使用过程中人体可能由动物源性医疗器械感染病毒和/或传染性病原体的风险分析和相应的控制措施；

注：该项内容可按照 ISO 22442 提供。

④ 对产品使用过程中人体可能因为接触动物源性材料而产生的免疫原性方面的风险分析和相应的控制措施，以及清除（或降低）动物源性材料免疫原性工艺过程的描述、质量控制指标与验证性实验数据或相关资料；

⑤ 对生产过程中灭活和去除病毒和 / 或传染性病原体工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料（具体内容可参见本章第（二）节）；

⑥ 制造商对保存每一批动物可追溯性文件（该文件中至少应包括：该产品所用动物的地理来源、取材部位、动物的可追溯性标识、动物饲养、检疫、屠宰及加工方面的情况）的承诺。

注：这里提到的批是指在同一环境中饲养、检疫、屠宰或加工的一组动物。

（2）注册产品标准

在注册产品标准中应明确所取材动物的种类和部位。必要时，在注册产品标准中应制定出产品免疫原性或相关性能的控制指标，并在标准编制说明中给出这些具体指标及检测方法制定的科学依据。

（3）产品说明书

出于对患者知情权的考虑，应在产品说明书中明示出产品取材于何种动物的何种组织。

（二）病毒灭活有效性验证资料

为了提高动物源性医疗器械的安全性，生产过程中需有特定的灭活和去除病毒和 / 或传染性病原体工艺。因此，在境内和境外动物源性医疗器械产品注册申报资料中需增加对生产过程中灭活和去除病毒和 / 或传染性病原体工艺过程的描述及有效性验证数据或相关资料。

对这些工艺的去除/灭活病毒有效性的验证，应至少遵循以下原则：

1．指示病毒的选择

首先，需要选择与生产过程中采用的原材料可能含有病毒种类的相关病毒，不能用相关病毒的，要选择与其理化性质尽可能相似的指示病毒；第二，所选择的病毒理化性质应有代表性（病毒大小、核酸类型以及有无包膜），其中至少应包括一种对物理和/或化学处理有明显抗性的病毒；第三，指示病毒滴度需要尽可能高（病毒滴度一般需≥10 6/mL）。

表 1 列举了已用于病毒清除研究的病毒。这些病毒根据生产工艺研究情况，对物理和/或化学处理具有不同的耐受性。病毒的耐受性与特定的处理方式有关，只有在了解病毒生物特性和生产工艺特定情况下才能使用这些病毒，而且实际结果会随着处理情况的变化而变化。

表 1

已用于病毒清除研究的病毒举例

病毒	科	属	天然宿主	基因组	囊膜	大小(nm)
小囊状口腔炎病毒	弹状病毒	水泡性病毒	马牛	RNA	有	70×175
副流感病毒	副粘属	副粘液病毒	多种	RNA	有	100-200
鼠白血病病毒（MuLV）	逆转录	C 型肿瘤病毒	小鼠	RNA	有	80-110
辛德比斯病毒	外衣	阿尔发病毒	人	RNA	有	60－70
牛滤过性腹泻病毒（BVDV）	黄热	疫瘟病毒	牛	RNA	有	50－70
伪狂犬病毒	疱疹病毒	水痘病毒	猪	DNA	有	120-200
脊髓灰质炎萨宾 1 型病毒	微小 RNA 病毒	肠道病毒	人	RNA	无	25-30
脑心肌炎病毒（EMC）	微小 RNA 病毒	心病毒	小鼠	RNA	无	25-30
呼肠病毒 3	呼肠	正呼肠病毒	各种	RNA	无	60-80
SV40	乳多孔	多瘤病毒	猴	DNA	无	40-50
人类免疫缺陷病毒	逆转录	Lentivirus	人	RNA	有	80-100
甲型肝炎病毒	Picorna	肝病毒	人	RNA	无	25-30
细小病毒(犬、猪)	细小	细小病毒	犬猪	DNA	无	18-24

2．效果的判定

验证的目的是为了确定生产工艺去除/灭活病毒的能力，获得生产全过程中估计去除/灭活病毒的总量。如果制品的生产工艺中包含了两步或两步以上病毒去除/灭活步骤，应分别进行病毒灭活效果验证。一般降低的总量是各步降低病毒量的总和。但是由于病毒验证的局限性，如分步骤中病毒降低量≤1 log 则不应将其计算在总量中。原则上病毒降低量（log10）≥4 logs 表示该工艺去除/灭活病毒有效。如因检测方法造成病毒降低量＜4 logs 时，应盲传三代，如无病毒检出,才可认定是有效的病毒灭活工艺。

3．关于朊蛋白

由于目前尚无朊蛋白（如疯牛病因子）的指示病毒/因子，而且对去除朊蛋白的工艺还很难验证，因此对牛、羊源性材料制品的安全性还主要是对源头进行控制。基于目前对朊蛋白灭活工艺验证的认知程度，对于牛、羊源性医疗器械，可以接受按照本节第 1、2 条规定的原则所进行的病毒灭活有效性验证资料。随着对朊蛋白研究水平的不断提高，相应的要求也将随时调整。

四、其他需要注意的问题

（一）对于由无脊椎动物的组织及其衍生物或天然获取的物质（如壳聚糖、蚕丝、蜂蜡等）制成的医疗器械，也应参照此指导原则。对于一些可能不直接适用的条款，申报者/制造商应进行相应说明，阐述不适用的理由。

（二）利用具有药品注册证的动物源性药品作为医疗器械的原料投入生产的，可提供药品生产企业的相关资质证明文件（如药品生产许可证、药品注册证、GMP 证书等），若能证明已经达到了以上提到的对动物源性医疗器械的要求，则可不提交相应的资料。

（三）对于某些组成成分中不含动物组织或其衍生物，但在生产过程中使用或接触了本指导原则所包括的动物源性材料的

医疗器械（如在采用微生物发酵法制备透明质酸钠的过程中使用了含动物源成分的培养基），原则上也应提交相应的风险分析和控制措施（若附有国外官方具体的证明性文件，应提交原件或公证件），以及相关的验证数据或资料，并提供所使用的原料可用于生产医疗器械的证明资料。

（四）对于通常情况下不用于医疗器械方面的动物种类应提供该物种适合用于人体使用的相关研究资料。

（五）对于 ISO 22442-1:2007 附录 C 中提到的动物油脂衍生物、兽炭和氨基酸，若证明其处理过程符合 ISO 22442-1:2007 附录 C，则可不提交其处理过程的病毒灭活有效性验证试验资料，但其他部分资料仍应符合相关法规和本指导原则的要求。

五、名词解释

动物：任何脊椎或无脊椎动物［包括两栖动物、节肢动物（如甲壳纲动物）、鸟、珊瑚、鱼、爬行动物、软体动物和哺乳动物］，不包括人（智人）。

无生命的：无新陈代谢或者繁殖功能的。

衍生物：通过制造工艺从动物材料中获得的物质。例如：透明质酸、胶原、明胶、单克隆抗体、壳聚糖、白蛋白。

组织性质：指所取材动物组织的健康状况。

传染性病原体：未被分类的病原体、朊蛋白以及类似的实体，如疯牛病因子、羊痒病因子等。

去除：使病毒和传染性病原体的数量减少的过程。

灭活：降低病毒和/或传染性病原体引起感染或者致病反应的能力的过程。

六、参考文献

1. ISO 22442-1:2007, Medical devices utilizing animal tissues and their derivatives

2. 《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导原则》（国药监注〔2002〕160 号），2002.5

附件 1：

B 型超声诊断设备（第二类）
产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范第二类 B 型超声诊断设备的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中第二类 B 型超声诊断设备（以下简称 B 型超声诊断仪），类别代号为 6823。

二、技术审查要点

（一） 产品名称的要求

B 型超声诊断设备产品的命名应采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，或以产品结构和应用范围

依据中国器审中心网站公开文本整理

为依据命名。B 型超声诊断仪是指频率范围在 2～7.5 MHz 以内，主要采用 B 型成像方式，用于医学临床诊断的通用设备（依据 GB 10152-1997 标准）。

依据 GB 10152-1997 标准，其产品名称应为 B 型超声诊断设备，但在实际应用中常采用的名称有：B 型超声诊断仪、机械扇扫 B 型超声诊断仪、数字化 B 型超声诊断仪、线阵扫描 B 型超声诊断仪、凸阵扫描 B 型超声诊断仪、相控阵扫描 B 型超声诊断仪等。建议规范名称为 XXX 型（系列）+ B 型超声诊断仪。若采用数字化波束成形技术的数字化设备，其规范名称为 XXX 型（系列）+ 数字化 B 型超声诊断仪。

（二）产品的结构和组成

B 型超声诊断仪的结构型式可为便携式、台车式，主要由主机（含软件）、显示器、探头和附件（如图像记录仪、图像存储器、彩色打印机、穿刺架等）组成。探头主要由阵列换能器、传输线、连接器（可以含有控制器）等组成。探头应明示基元数（如 64、80、96、128）、频率、阵列长度或曲率半径。产品图示举例：

图 1　B 型超声诊断仪

图 2 B 型超声诊断仪探头

（三） 产品工作原理：

超声波频率在 20kHz 以上。医学常用的诊断性超声频率范围一般在 1～10MHz。超声波波长短，易于集中成一束射线，因此具有很好的直线定向传播特性。超声波在体内传播过程中，各种组织的声学界面产生不同的反射波和透射波，其中一部分可以返回换能器，再由换能器将声信号转换成电信号，并由主机接收

依据中国器审中心网站公开文本整理

放大以声像图形式显示于屏幕上。

B 型超声诊断仪主要由探头和主机两部分组成。超声波的发射与接受均由探头来完成。主机供给一定频率、一定激励电压的电讯号作用于探头，探头产生一定频率的超声波。B 型超声诊断仪以光点亮度明暗显示体内某一断层界面回声信号的强弱。信号强弱用灰阶表示（通过多阵元探头的多声束连续扫描，可将不同亮度光点组合成平面断层二维图像）。B 超诊断仪可获得人体软组织器官的实时二维断层图像，清晰地观察脏器形态、解剖层次及毗邻关系。

超声波能够区分两个相邻界面回声信号最短距离的能力称为分辨力。通常，频率越高，则波长越短，分辨力越高，穿透能力越弱；反之，频率越低，则波长越长，分辨力越低，穿透能力越强。因此检查浅表器官如甲状腺、乳腺等，多采用高频探头，如线阵 7.5MHz 探头，而对心脏、腹部等深部脏器，则采用低频探头，如凸阵 3.5MHz 探头，以增加其穿透性。

（四）产品作用机理

因该产品为非治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品作用机理的内容。

（五）产品适用的相关标准

目前与 B 型超声诊断仪产品相关的常用标准列举如下：

表 1 相关产品标准

GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
GB 9706.1-2007	《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》
GB 9706.9-2008	《医用电气设备 医用超声诊断和监护设备专用安全要求》
GB 9706.15-2008	医用电气设备 第 1-1 部分：安全通用要求 并列标准：医用电气系统安全要求
GB 10152-1997	《B 型超声诊断设备》
GB/T 14710-1993	《医用电气设备环境要求及试验方法》
GB/T 16846-2008	《医用超声诊断设备声输出公布要求》
YY/T 1142-2003	《医用超声诊断和监护设备频率特性的测试方法》
YY/T 1084-2007	《医用超声诊断设备声输出功率的测量方法》
YY/T 0108-2008	《超声诊断设备 M 模式试验方法》
YY 0505-2005	《医用电气设备 第 1-2 部分：安全通用要求-并列标准：电磁兼容-要求和试验》
GB/T 16886.1-2001	《医疗器械生物学评价 第 1 部分 评价与试验》
GB/T 16886.5-2003	《医疗器械生物学评价 第 5 部分 体外细胞毒性试验》
GB/T 16886.10-2005	《医疗器械生物学评价 第 10 部分 刺激与迟发性超敏反应试验》

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注

依据中国器审中心网站公开文本整理

意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即，所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性应用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

产品具体适用范围应与申报产品性能、配置等一致，必要时应有相应的临床试验资料支持。

常见的预期用途如下：

配 3.5MHz 线阵或凸阵探头：主要供人体腹部脏器超声诊查用。若有 M 型辉度调制显示功能并有临床试验资料支持，还可用于心功能参数的测量；

如配 7.5MHz 高频线阵探头，可用于人体浅表器官如甲状腺、乳腺的超声诊查；

如配 6.5MHz R13 凸阵探头，可用于经阴道腔内女性生殖器官的超声诊查。

（七）产品的主要风险

B 型超声诊断仪的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，判断与产品有关的危害，估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。主要的审查要点包括：

1.与产品有关的安全性特征判定，可参考 YY/T 0316-2008 的附录 C，附录 C 的清单是不详尽的，确定产品安全性特征应具有创造性，应当仔细考虑“会在哪儿出错”；

2.危害、可预见的事件序列和危害处境判断，可参考 YY/T 0316-2008 附录 E、I；

3.风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受性评价及生产和生产后监视相关方法，可参考 YY/T 0316-2008 附录 F、G、J。

B 型超声诊断仪的初始可预见性危害主要存在于产品设计、生产和使用环节。如产品设计方面的初始可预见危害主要有：超声能量不恰当输出、电能危害，热能危害（探头表面温度）、生物不相容性（如探头材料等），等等；生产方面的初始可预见危害主要有：不合格材料、部件的非预期使用（采购或供方控制不充分），部件焊接、粘合和连接的不完整（制造过程控制不充分），等等；使用的初始可预见危害有：未限制非预期使用，未限制使用环境及人员，未告知正确使用、维护、保养设备的方法等导致设备不能正常使用、误诊等。

以下依据 YY/T0316-2008 的附录 E（表 E.2）从九个方面提示性列举了 B 型超声诊断仪的可能存在的初始危害因素，提示审

依据中国器审中心网站公开文本整理

查人员从以下方面考虑。

表 2　产品主要初始危害因素

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	设计参数的不恰当规范：可触及金属部分、外壳、应用部分、信号输入/输出部分等与带电部分隔离/保护不够，电介质强度不够，导致对电击危险防护不够，可能对使用者或患者造成电击危害；人体接触的探头温度过高，可能引起烫伤；便携式提拎装置不牢固，带脚轮设备锁定不良，移动式设备易翻倒，设备支撑件强度不足，设备面、角、边粗糙，对飞溅物防护不够，都可能对使用者或患者造成机械损伤；显示器辐射可能对操作者产生危害；对环境的电磁干扰超标，干扰其他设备正常工作；等等。 运行参数不恰当规范：声输出过大，辐照时间过久，特定条件下，超声波在体内转化成热能可致胎儿眼睛等敏感器官受损；等等。 性能要求不恰当规范：性能参数如探头侧向、轴向分辨率、盲区、最大探测深度、几何位置精度等不符合 GB10152 的要求，可导致误诊；等等。 服务中的要求不恰当规范：使用说明书未对设备及探头维护、保养方式、方法、频次进行说明，导致设备及探头不能正常使用；等等。 寿命的结束：使用说明书未对设备/附件的使用寿命和贮藏寿命进行规定，导致设备/附件超期非正常使用导致图像质量等性能指标降低，安全性能出现隐患；等等。
制造过程	制造过程更改的控制不充分：控制程序修改未经验证，导致设备性能参数指标不符合标准要求；等等。 制造过程的控制不充分：生产过程关键工序控制点未进行监测，导致部件或整机不合格；等等 供方的控制不充分：外购、外协件供方选择不当，外购、外协件未进行有效进货检验，导致不合格外购、外协件投入生产；等等。
运输和贮藏	不恰当的包装：产品防护不当导致设备运输过程中损坏；等等。 不适当的环境条件：在超出设备规定的贮藏环境（温度、湿度、压力）贮藏设备，导致设备不能正常工作；等等。

通用类别	初始事件和环境示例
环境因素	物理学的（如热、压力、时间）：过热环境可能导致设备不能正常工作；等等。 化学的（如腐蚀、降解、污染）：强酸强碱导致设备/探头损害；非预期使用于有麻醉剂的环境中，可能因为电气连接、设备结构、静电预防不良等引起混合气体爆炸；等等。 电磁场（如对电磁干扰的敏感度）：抗电磁干扰能力差，特定环境设备工作不正常；等等。 不适当的能量供应：设备的供电电压不稳定，导致设备不能正常工作或损坏；等等。
清洁、消毒和灭菌	未对消毒过程的确认或确认程序不规范：使用说明书中推荐的对探头的消毒方法未经确认，不能对探头进行有效消毒；等等。 消毒执行不恰当：使用者未按要求对探头进行防护或消毒，导致院内感染；等等。
处置和废弃	没提供信息或提供信息不充分：未在使用说明书中对探头防护套的处置和废弃方法进行说明，或信息不充分；未对设备废弃的处置进行提示性说明；等等。
配方	生物相容性：与人体接触的探头材料选择不当可致过敏等反应；等等。 与不正确配方有关的危害的警告不足：使用不合格耦合剂导致超声耦合效果不佳，图像不清晰；等等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

通用类别	初始事件和环境示例
人为因素	设计缺陷引发可能的使用错误，如： 易混淆的或缺少使用说明书：如缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少必要的警告说明、缺少电路图和元器件清单、缺少运输和贮存环境条件的限制；设备在故障状态（如变压器过载、断开保护接地线、设备的元器件出现故障）下运行可产生危险警示不足；使用不适当的探头；使用前未检查设备工作状态；操作说明过于复杂，不易懂；未说明如何正确维护、保养设备/附件；等等。 器械的状态不明确或不清晰：探头有无输出无法分辨；等等。 设置、测量或其它信息的显示不明确或不清晰：测量标尺未标示单位和比例；等等。 错误显示结果：公式错误导致测量结果显示错误；等等。 控制与操作不对应，显示信息与实际状态不对应：系统显示工作频率与探头实际工作频率不一致；等等。 与已有的器械比较，样式或布局有争议：显示参数与多数设备通用的显示参数布局不相同，可能引起参数记录错误；等等。 由缺乏技术的/未经培训的人员使用：使用者/操作者未经培训或培训不足，不能正确使用和维护保养设备；等等。 副作用警告不充分：使用超声对患者进行诊查时，可能产生非预期生理效应，如对胎儿危害；等等。 不正确的测量和其它计量方面的问题：测量、计量不正确，致评估、诊断失误；等等。 与消耗品/附件/其他医疗器械的不相容性：未按使用说明书规定使用指定品牌的超声藕合剂，致超声藕合不佳，图像不清晰；等等。
失效模式	由于老化、磨损和重复使用而致功能退化：探头由于反复消毒、使用磨损等原因致密封件老化、破损致探头带电；等等。

（八）产品的主要技术指标

产品标准的审查是产品主要技术性能指标审查中最重要的环节之一。

B型超声诊断仪主要技术性能指标可以分解为技术性能要求和安全要求两部分。其中有些技术性能要求和安全要求又是相关

联的。

标准中规定的要求部分是否齐全，可以通过对是否具有以下主要内容进行审评：

1.安全要求

（1）安全要求应符合 GB 9706.1-2007 和 GB 9706.9-2008 标准规定。若为医用电气系统，则还应符合 GB 9706.15-2008 的要求。

（2）声输出参数公布要求:设备的声输出参数必须按 GB/T 16846-2008 的规定检验，若声输出参数不能满足免于公布条件，应以技术手册、使用说明书、背景资料的形式予以公布。免于公布的声输出参数的数据必须经国家食品药品监督管理局认可的检验机构的认可。

2．环境试验要求

设备的环境试验应按 GB/T14710-1993 中第 2 章的规定，明确所属气候环境试验组别和机械环境试验组别，并在注册产品标准、使用说明书中说明。

设备的环境试验条件除应根据所属组别按 GB/T14710-93 确定外，试验时间、恢复时间及检测项目按 GB10152-1997 表 1 的补充规定执行。

3．整机性能指标

对设备主机和与之配套的(含选配探头)每一个探头必须给出下列参数：

依据中国器审中心网站公开文本整理

探头标称频率（单位 MHz）

探测深度（单位 mm）

侧向（横向）、轴向（纵向）分辨力（单位 mm）

横向 、纵向几何位置精度（%）

盲区 （单位 mm）

上述参数指标原则上应符合 GB10152-1997 附录 B 的相关要求。通常第二类管理 B 型超声诊断仪属 C 档或 D 档，整机性能参数高于 C 档的，制造商可参考 B 档要求在注册产品标准明示整机性能指标，但不得声称为 B 档设备。具体要求详见 GB10152-1997 附录 B。

若配置宽频探头，则应分别明示同一宽频探头在系统不同工作频率下的性能指标。例：96 基元 R60 宽频凸阵探头（频率范围 2.0MHz-5.0MHz），则应给出系统工作频率在特定频率点（例如：2.5、3.5、5.0MHz）指定模式下的整机性能指标。

例：配置 3.5MHz R60 凸阵宽频探头（频率范围 2.0MHz-5.0MHz）的整机性能指标

表 3 性能参数

序号	性 能	性 能 指 标		
1	系统工作频率 MHz	3.5	2.5	5.0
2	侧向(横向)分辨力 mm	≤3(深度≤80) ≤4(80<深度≤130)	≤3(深度≤80) ≤5(80<深度≤160)	≤2(深度≤40) ≤3(40<深度≤80)
3	轴向(纵向)分辨力 mm	≤2(深度≤80) ≤3(80<深度≤130)	≤2(深度≤130) ≤3(130<深度≤170)	≤1(深度≤40) ≤2(40<深度≤80)
4	盲区 mm	≤5	≤6	≤3

5	最大探测深度 mm	≥170	≥180	≥100
6	几何位置精度 %	横向≤15 纵向≤10	横向≤15 纵向≤10	横向≤10 纵向≤10

4.电源电压适应范围：额定电压±10%

5.连续工作时间：>8h

6.正常工作条件（包括环境温度、相对湿度、大气压力、电源等）;

7.外观和结构要求：由制造商在注册产品标准中明确，如：

（1）B超表面应光洁、色泽均匀、无伤斑、划痕、裂纹等缺陷，面板上文字和标志应清晰;

（2）控制和调节机构应灵活、可靠，紧固部位应无松动。

8.探头的生物相容性要求：预期与体表及粘膜表面进行一时接触（〈24h）,按GB/T16886.1-2001给出的指导原则进行评估，提供相关资料证明细胞毒性试验、过敏试验和皮内刺激试验符合相关标准要求。

9.使用功能要求（包括软件功能）：例如：主机工作频率切换、探头自动识别、电影回放、增益调节范围、图像放大倍率、焦点选择、灰阶分级、工作模式选择、边缘增强级数选择、动态范围级数、体标组和体标选择、字符和标志显示、测量和计算、管理功能、图像处理或打印功能等。

10.附件要求（若有）：如穿刺架的材质、尺寸、耐腐蚀性等。

11. 电磁兼容性要求：应符合YY 0505-2005等相关标准要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

12. 若有M型辉度调制显示功能，则应按YY/T0108-2008要求，增加M模式下相关技术指标，主要有距离显示误差、时间显示误差并在制造商随机文件中公布。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验前至少应逐台检测第八部分产品主要技术指标中的：外观和结构要求、整机性能指标（探头标称频率、探测深度、侧向或横向、轴向或纵向分辨力、横向 、纵向几何位置精度、盲区）、软件功能、电气安全要求中的接地阻抗、漏电流、电介质强度；其它应检测项目（如附件穿刺架要求）。若有M型辉度调制显示功能，还应检测距离显示误差和时间显示误差。

型式检验为产品标准全性能检验。

（十）产品的临床要求

1．符合《医疗器械注册管理办法》附件12规定，执行国家标准、行业标准的B型超声诊断仪，国内市场上有同类型产品，不要求提供临床试验资料。

2．不符合上述规定的，应提供相应的临床试验资料，临床试验资料的提供应符合国家有关规定。

（十一）该类产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书一般包括使用说明书和技术说明书，两者可合

并。说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》及相关标准（特别是GB 9706.1、GB 9706.9、GB 10152、GB/T16846和YY0505）的规定。

医疗器械说明书、标签和包装标识的内容应当真实、完整、准确、科学，并与产品特性相一致。医疗器械标签、包装标识的内容应当与说明书有关内容相符合。医疗器械说明书、标签和包装标识文字内容必须使用中文，可以附加其他文种。中文的使用应当符合国家通用的语言文字规范。医疗器械说明书、标签和包装标识的文字、符号、图形、表格、数字、照片、图片等应当准确、清晰、规范。

1.说明书的内容

使用说明书内容一般应包括产品名称、商品名称（若有）、型号、规格、主要结构及性能、预期用途、安装和调试、工作条件、使用方法、警示、注意事项、保养和维护、储存、故障排除、标签和包装标识、出厂日期、生产许可证号、注册证号、执行标准、生产企业名称、地址和联系方式、售后服务单位等。

技术说明书内容一般包括概述、组成、原理、技术参数、规格型号、图示标记说明、系统配置、外形图、结构图、控制面板图，必要的电气原理图及表等。

2.使用说明书审查一般关注点

（1）产品名称、型号、规格、主要性能、结构与组成应与注册产品标准内容一致；产品的适用范围应与注册申请表、注册产品标准及临床试验资料（若有）一致。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式及售后服务单位应真实并与《医疗器械生产企业许可证》、《企业法人营业执照》一致；《医疗器械生产企业许可证》编号、医疗器械注册证书编号、产品标准编号位置应预留；

3.使用说明书中有关注意事项、警示以及提示性内容主要应包括：

（1）提醒注意由于电气安装不合适而造成的危险；

（2）设备是否能与心脏除颤器及高频手术设备一起使用的声明；若可与心脏除颤器及高频手术设备一起使用，安全使用的方法与条件；

（3）设备可否直接应用于心脏的声明；

（4）多台设备互连时引起漏电流累积而可能造成的危险；必要时列出可与设备相连并安全使用的设备的要求；

（5）可靠工作所必须的程序；

（6）若有附加电源，且其不能自动地保持在完全可用的状态，应提出警告，规定应对该附加电池进行定期检查和更换。应说明电池规格和正常工作的小时数；电池长期不用应取出说明；可充电电池的安全使用和保养说明。

（7）与患者接触的探头正确使用、消毒和防护的详细方法；预防性检查和保养的方法与周期。必要时规定合适的消毒剂，并列出这些设备部件可承受的温度、压力、湿度和时间的限值。正常使用或性能评估时，对探头部件可浸入水中或其他液体中部位的说明。

（8）对设备所用的图形、符号、缩写等内容的解释，如：所有的电击防护分类、警告性说明和警告性符号的解释。

（9）该设备与其他装置之间的潜在的电磁干扰或其他干扰资料，以及有关避免这些干扰的建议。

（10）如果使用别的部件或材料会降低最低安全度，应在使用说明书中对被认可的附件、可更换的部件和材料加以说明。

（11）指明有关废弃物、残渣等以及设备和附件在其使用寿命末期时的处理的任何风险；提供把这些风险降低至最小的建议。

（12）熔断器和其他部件的更换的警示。

（13）多用途超声设备的超声输出水平的能力远大于超声设备特定应用下的典型值时，应给出关于避免不需要声输出控制设置和水平的指令。

（14）应警示“探头禁止扫描眼部”；“ 在合理的范围内，应使用尽可能低的输出功率。检查身体的时间不宜过长，仅以能作出诊断所必需的时间为限。延长使用时间会损害人体的健康”。由于超声部分能量可转化为热能，热能对胎儿有潜在危害，因此还应警示“在具有临床指征需要时，仪器的使用者必须对声输出有足够的了解或能获得相关的热指数值。在空气中即可觉察出其自热的超声探头，不可用于经阴道探查；应特别注意减少对胚胎或胎儿的辐照声输出功率和辐照时间。”

4. 医疗器械标签、包装标识一般应当包括以下内容：

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）产品名称、型号、规格；

（2）生产企业名称、注册地址、生产地址、联系方式；

（3）医疗器械注册证书编号；产品标准编号；

（4）产品生产日期或者批（编）号；

（5）电源连接条件、输入功率；

（6）限期使用的产品，应当标明有效期限；

（7）依据产品特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容。

5．关于声输出资料公布：申报者应按 GB16846-2008 要求在说明书中对声输出参数是否应公布做出说明。

若不符合声输出资料免于公布的条件，则在说明书中至少应公布下列 15 个参数：最大时间平均声功率输出（最大功率）、峰值负声压、输出波束强度、空间峰值时间平均导出声强、超声设备主机的设置（系统设置）、换能器输出端面至最大脉冲声压平方积分点（对连续波系统，为最大平均平方声压）之间的距离（L_P）、-6d B 脉冲波束宽度（W_{pb6}）、脉冲重复频率（prr）、输出波束尺寸、算术平均声工作频率（f_{awf}）、声开机系数、开机模式、声初始系数、初始模式、声输出冻结。建议公布下列 2 个参数：换能器输出端面距离（若适用）和换能器投射距离典型值。

若符合免于声输出资料公布条件的，则应在说明书中声明峰值负声压、输出波束强度、空间峰值时间平均导出声强符合免于公布要求的数值并注明其标称频率。

（十三）注册单元划分的原则和实例

1.按工作原理不同可分为模拟设备和数字化设备(采用数字化波束成形技术的设备)，模拟设备和数字化设备应按不同注册单元单独注册。

2.按设备主要性能指标和配置可划分为

(1)单接口单探头设备（凸阵)；

(2)单接口单探头设备（线阵)；

(3)单接口多探头或多接口多探头设备（凸阵、线阵、相控阵等)，(3）可覆盖（1)、(2)；

(4)宽频单接口单探头设备（线阵)；

(5)宽频单接口单探头设备（凸阵)；

(6)宽频单接口多探头或多接口多探头设备（线阵、凸阵、相控阵等)，(6）可覆盖（4)、(5)；

同一工作原理的以上六个注册单元中，若生产企业同时生产（1)、(2）和（3)，则允许将上述三个型号归入同一注册单元。若同时生产（4)、(5）和（6)，则充许将上述三个型号归入同一注册单元。原则上宽频设备与非宽频设备不得归入同一注册单元。

(十四)同一注册单元中典型产品的确定原则

同一注册单元应按产品风险与技术指标的覆盖性来选择典型产品。典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品，应优先考虑结构最复杂、功能最

依据中国器审中心网站公开文本整理

全、风险最高、技术指标最全的型号。同一注册单元中，若主要技术指标不能互相覆盖，则典型产品应为多个型号。

三、审查关注点

（一）关于产品名称：采用数字化波束成形技术的设备，产品名称可以冠以“数字化”字样。仅为PC平台的B型超声诊断仪，产品名称不得冠以“数字化”字样。

（二）关于产品管理类别：原则上频率范围在2～7.5 MHz以内，主要采用B型成像方式（可以同时包含M模式）的黑白超声诊断设备，可以按第二类医疗器械管理。基于多普勒效应的超声彩色血流成像设备（可以同时包含二维灰阶成像部分），按第三类医疗器械管理。

（二）关于产品注册适用标准：适用GB 10152-1997 的产品，无论其申报注册的产品标准是否直接采用GB 10152-1997 ，产品性能指标不得低于GB 10152-1997 适用部分。建议编写注册产品标准，以准确反映每类产品独特的技术特征。

（三）关于型式试验：产品如分基本配置和选配配置，均应要求申报单位送检独立注册单元中包括基本配置（如标配探头）和选配配置（如选配探头）在内的，完整的典型产品。

（四）关于产品的声输出参数：型式试验报告中应有相关内容。符合公布条件的，申报企业应在产品随机文件予以完整、正确公布。产品实际探测深度较深者，尤其应注意产品声输出过大的风险。

（五）关于适用范围：应与机型、配置相一致。声称有特殊适用范围如心功能评价等应提供相应的临床试验资料。

（六）关于临床试验资料：依据《医疗器械注册管理办法》附件 12，临床试验资料是临床评价资料和临床试验（试用/验证）资料的总称。

依据中国器审中心网站公开文本整理

B型超声诊断设备（第二类）
产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写目的

本指导原则旨在指导和规范第二类B型超声诊断设备的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

由于B型超声诊断技术仍在不断发展，审查员仍需从风险分析的角度认真确认申报产品的预期用途与风险管理是否相当；由于我国医疗器械法规框架仍在构建中，审查员仍需密切关注相关法规、标准及超声技术的最新进展，关注审评产品实际结构组成、功能、预期用途等方面的个性特征，以保证产品审评符合现行法规安全、有效的要求。

二、指导原则编写依据

本指导原则主要依据《医疗器械监督管理条例》、《医疗器械注册管理办法》（局令16号）、《医疗器械临床试验规定》（局令5号）、《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令10号）、《医疗器械标准管理办法》（局令31号）、产品注册相关规范性文件及相关标准的要求，结合B型超声诊断设备的特点，制定本指导原则。

三、指导原则编写格式

本指导原则正文的编写大纲主要遵从国家食品药品监督管理局于2005年9月香山会议确定的编写大纲进行编制。

四、指导原则部分内容的编写说明

本指导原则定稿过程中，相关各方对一些问题尚存不同意见，主要有以下一些：

（一）关于产品名称：本指导原则未对数字化超声诊断设备进行定义并单独分类是基于以下原因：学术界、产业界及管理层对数字化超声诊断设备的定义尚未达成一致意见。目前已上市的数字化超声诊断仪（例如：采用数字化波束成形技术或PC平台的超声诊断仪）不能从性能指标与传统意义的超声诊断设备加以区别。对数字化超声诊断仪名称使用的界定，多数意见认为采用数字化波束成形技术的设备方可称为数字化B型超声诊断仪，但部分意见认为采用PC平台的超声诊断仪也可称为B型数字化超声诊断仪。 本指导原则倾向于第一种意见。

（二）关于作用机理：B型超声诊断仪为诊断设备而非治疗设备，故本指导原则不包含作用机理部分的内容。

（三）关于产品注册临床试验资料的要求：按《医疗器械注册管理办法》附件12规定，执行GB10152-1997国家标准的B型超声诊断设备，国内市场上也有同类型产品，可以不要求提供临床试验资料。考虑到技术进步、产品的改进及产品适用范围的不断扩大，本指导原则建议用于心功能评价等非常规预期用途的B

依据中国器审中心网站公开文本整理

型超声诊断设备，仍需提供包括临床试验、临床评价在内的相关资料，方可核准其相关预期用途。

（四）关于产品不良事件历史记录：鉴于我国的医疗器械不良事件报告制度正在建立之中，本指导原则暂未列出已经确认的不良事件。

五、指导原则编写人员

受国家食品药品监督管理局委托，江苏省食品药品监督管理局医疗器械处承担本指导原则的编写工作。

附件 5：

胃管产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范胃管产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则的适用范围为《医疗器械分类目录》中第二类胃管产品，类代号现为 6866。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

胃管产品的命名应采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准上的通用名称，或以产品结构和应用范围为依据命名。产品名称中可带有表示材质的描述性词语等，如“硅橡胶”。可带有“一次性使用”等字样。

（二）产品的结构和组成

产品所用材料有硅橡胶和PVC（聚氯乙烯）等。典型产品外形结构见图1。

图1　胃管

（三）产品的工作原理

本产品工作原理与作用机理基本相同，在作用机理中描述。

（四）产品的作用机理

胃管与相关的肠胃给药器配合或靠液体重力，在导管内形成正压或负压。胃管经食道插入胃部后，可用于液体或流质营养的输入、排（吸）液等，双腔型硅橡胶胃管还可用于胃部冲洗。漏斗状连接件后部接口有扣盖，有利于保持清洁。外壁带有数字刻度或管壁带有可X光显影标记线，两者均可有效控制产品的使用长度。

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关产品标准

GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
GB/T 1962.1-2001	《注射器、注射针及其他医疗器械用 6%(鲁尔)圆锥接头 第 1 部分：通用要求》
GB/T 1962.2-2001	《注射器、注射针及其他医疗器械用 6%(鲁尔)圆锥接头 第 2 部分：锁定接头》
GB/T 2828.1-2003	《计数抽样检验程序 第 1 部分：按接受质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划》
GB/T 14233.1-1998	《医用输液、输血、注射器具检验方法第 1 部分：化学试验方法》
GB/T 14233.2-2005	《医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物学试验方法》
GB/T 16886.1-2001	《医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验》
GB/T 16886.3-2008	《医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》
GB/T 16886.5-2003	《医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验》
GB/T 16886.61997	《医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验》
GB/T 16886.10-2005	《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验》
GB/T 16886.11-1997	《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》
YY/T 0313-1998	《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》
YY 0466-2003	《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》
YY 0483-2004	《一次性使用肠营养导管、肠给养器及其连接件 设计与试验方法》

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊

的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即，所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性应用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

用于肠胃减压，液体或流质营养的输入、排（吸）液等。

（七）产品的主要风险

1.风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下；非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于患者的危害；对于操作者的危害；对于环境的危害。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素包括不合理的操作；产品结构的危害；原材料危害；综合危害；环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性；留置使用可能存在的危害等。

2.风险分析清单

胃管产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2003《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）产品定性定量分析是否准确（依据 YY/T 0316-2003 附录 A）；

（2）危害分析是否全面（依据 YY/T 0316-2003 附录 D）；

（3）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生。

根据 YY/T 0316-2003《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 D 对“胃管”已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 产品主要危害

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
生物学危害	生物污染	生产环境控制不好 灭菌操作不严格 包装破损 使用时操作不正规	产品带菌，引起患者使用时局部感染
	生物不相容性	残留物过多	PVC：氯乙烷超标、增塑剂量过大，产生毒性或刺激 硅橡胶：硫化剂分解不完全，紫外吸光度超标，可能产生刺激
	不正确的配方（化学成分）	未按照工艺要求配料 添加剂或助剂使用比例不正确	有可能引起小分子物质残留量过大，造成毒性危害
	毒性	不正确的配方 加工工艺控制不严格 后处理工艺控制不严格	生物相容性不符合要求
	再感染和/或交叉感染	使用不当、标识不清	引起局部或者交叉感染
环境危害	储存或运行偏离预订的环境条件	储运条件（如温度、湿度）不符合要求	产品老化 无菌有效期缩短
	意外的机械破坏	储运、使用过程中发生意外的机械性破坏	产品使用性能无法得到保证
	由于废物和/或医疗器械处置的污染	使用后的产品没有按照要求集中销毁	造成环境污染或者细菌的交叉感染

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
与医疗器械使用有关的危害	不适当的标记	标记不清晰、错误、没有按照要求进行标记	错误使用 储存错误 产品辨别错误
	不适当的操作说明，如： (1)器械一起使用的附件规范不适当 (2)规范不适当 (3)明书过于复杂 (4)维修规范不适当	包装破损无法识别 操作要点不突出	无法保证使用安全性 导致操作失误
	由不熟练/未经培训的人员使用	操作不熟练、操作失误	造成粘膜摩擦性损伤 肠胃营养管放置位置不合适营养液输送效果受影响
	合理可预见的误用	规格型号选用错误	导致无法达到满意的营养输送效果
	对副作用的警告不充分	对操作人员警示不足	重复使用 二次灭菌后使用 使用者出现刺激反应
	对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当	造成重复使用	交叉感染
不适当不合适或过于复杂的使用者接口	违反或缩减说明书、程序等	操作方法、注意事项、储存方法、警示事项等表述不清	重复使用引起感染 没有集中销毁造成环境危害等

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
功能性失效、维修和老化引起的危害	对医疗器械寿命终止缺少适当的决定	没有标识产品有效期	超出有效期的产品被使用，造成细菌感染
	不适当的包装(医疗器械的污染和/或变质)	没有进行包装确认	不能确保产品无菌，从而导致出现细菌感染
	再次使用和/或不适当的再次使用	产品标识没有明确只限一次性使用	出现细菌感染、交叉感染、以及粘膜损伤等现象

（八）产品的主要技术指标

本条款给出胃管需要考虑的基本技术性能指标，但并未给出定量要求，企业可参考相应的国家标准、行业标准，根据企业自身产品的技术特点制定相应的要求。以下如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1.外观。

2.尺寸。

3.连接件：

连接件应是符合 GB/T 1962.1 或 GB/T 1962.2 所规定的 6%（鲁尔）外圆锥接头的要求，或设计成能与肠给养器上所提供的连接件配合。

4.拉伸性能：

导管应能承受一定线性拉力而不断裂或分离。

5.液体泄漏。

6.耐腐蚀性。

7.化学性能：

根据不同材料特性，由企业决定是否对化学性能提出要求。用环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量的要求。

8.生物性能：

至少应进行无菌（若以无菌形式提供）、细胞毒性、粘膜刺激、致敏的生物学评价。

9.X 显影线（若有）。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验至少包括环氧乙烷残留量（若采用环氧乙烷灭菌）、无菌（若以无菌形式提供）的检验。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，若标准中无特殊规定，按相应的标准要求进行，应全部合格。

（十）产品的临床要求

临床试验机构应为国家食品药品监督管理局认定公布的临床试验基地。临床试验应按照《医疗器械临床试验规定》及《医疗器械注册管理办法》附件 12 的要求进行，同时应注意以下要求：

1.确保受试人群具有代表性，充分考虑成人、小儿的差别。

2.明确产品种类、规格以及在临床试验中的用途。

3.临床试验例数为受试者人数，而不是使用产品的数量。

4.试验持续时间应根据受试者的状况和产品预期用途以及统计学的要求确定，例如：受试者的需要应用的时间、产品允许留置人体的时间等。

5.临床对照一般采取随机同期对照的方式，即受试者随机分配至试验组和对照组，同期进行临床试验，最后将结果进行比较。应明确对照产品注册证号、生产厂家等信息。

6.应明确进行临床研究的科室、临床负责人、参与者等信息。

7.若提交同类产品临床试验资料或临床文献资料的医疗器械，则应满足：

（1）如果提交其他企业已上市的同类产品临床试验报告或临床文献资料，则应提供详细的对比说明，包括产品基本原理、结构组成、材料、主要技术性能指标、适用范围、禁忌症等方面的比对；

（2）如果两种产品的材料不一致，如硅橡胶、PVC 等，则应提供材料安全性等同的证明文件；

（3）临床文献资料是指“两篇省级以上核心医学刊物公开发表的能够充分说明产品预期临床使用效果的学术论文、专著以及文献综述”。

8.对临床试验中如何正确使用产品，产品制造商应提供必要的培训。

（十一）产品的不良事件历史记录

胃管产品在临床中出现的问题主要有：折断、不通畅、脱落等。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装标识的编写要求应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》和《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》(YY 0466-2003)的要求。同时应注意以下要求:

1.根据临床试验资料、专家审评意见等有关技术文件,明确产品的适用人群(成人、小儿等);

2.对产品允许留置人体的时间进行说明;

3.对应用长时间留置产品的患者如何监护进行说明;

4.应提示对产品材料过敏者禁用;

5.应提示一次性使用(若是),用后销毁,包装如有破损,严禁使用;

6.应提示灭菌方式(若以无菌形式提供)。

(十三)注册单元划分的原则和实例

1.医疗器械产品的注册单元以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。

2.注册单元划分是以品种相同与否进行划分,同品种的不同技术结构,同品种的不同型号为一注册单元。

3.申报同一注册单元的产品,上市产品应采用同一名称,并用于同一用途。

例:胃管

经过审查申报材料知:(1)产品材料为PVC;(2)产品用途为临床手术前减压;(3)产品主要由管道、刻度线、引流管和接头等组成。

则由以上信息可知该产品为“肠道插管”,属于6866医用高

分子材料及制品。

(十四)同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

1.同一注册单元中的典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品。其功能最齐全、结构最复杂、风险最高。

2.典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明其能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

例：胃肠导管有胃管、十二指肠管、鼻饲管等多种技术结构。产品的作用机理是在导管内形成正压或负压，使食物或胃液通过导管进出胃肠道。如果通过申报资料发现胃管的生物、化学、物理等性能指标基本涵盖其他产品的指标，能够代表其他产品的安全性、有效性，则由此可以确定胃管为典型产品。

胃管产品注册技术审查指导原则编写说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类胃管产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》；

（二）《医疗器械注册管理办法》（局令第16号）；

（三）《医疗器械临床试验规定》（局令第5号）；

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令第10号）；

（五）《医疗器械标准管理办法》（局令第31号）；

（六）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械[2005]73号）；

（七）国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件。

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）产品的主要技术指标及工作原理的制定征求了全国医用输液器具和医疗器械生物学评价标准化技术委员会的意见，主要参考行业标准YY 0483-2004《一次性使用肠营养导管、肠给养

器及其连接件　设计与试验方法》，应按照最新版本标准的要求执行。

（二）产品应适用的相关标准中给出了现行的国家标准、行业标准（包括产品标准、基础标准）。

（三）产品的预期用途综合了已批准上市产品的核准范围及临床专家的意见。

（四）产品的主要风险参照 YY/T 0316-2003 中附录 D 进行。

（五）产品的不良事件历史记录主要从山东省药品不良反应监测中心数据库中查找。

四、其他产品

2002 年版《医疗器械分类目录》6866 医用高分子材料及制品中的其他肠胃插管产品可参照本指导原则。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由山东省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员、国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心专家、专业厂家代表、临床专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

附件 3：

气管插管产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范气管插管产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理/机理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认识水平和现有产品技术基础上形成的，因此，审评人员应注意其适宜性，密切关注适用标准及相关技术的最新进展，考虑产品的更新和变化。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。但是，审评人员需密切关注相关法规的变化，以确认申报产品是否符合法规要求。

一、 适用范围

本指导原则的适用范围为《医疗器械分类目录》中第二类气管插管产品，类代号现为 6866。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

气管插管产品的命名应采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准上的通用名称，或以产品结构和应用范围为依据命名。产品名称中可带有表示材质的描述性词语，如“PVC” 等，还可以根据产品结构，带有“有囊”、“无囊”等字样。

（二）产品的结构和组成

产品所用材料有硅橡胶、PVC（聚氯乙烯）等，典型产品外形结构见图1（有囊常用型气管插管）。无套囊型产品由管体和连接接头组成，供临时性抢救使用，使用时间短，无法固定。有套囊型产品由管体、接头、套囊、充气管、指示气囊和单向阀组成。可以通过单向阀将套囊充起，套囊以一定压力与气管管壁卡紧，从而起到固定的目的。观察指示气囊，可以判定套囊内的压力并及时调整。

图1　有囊常用型气管插管

（三）产品的工作原理

本产品工作原理与作用机理基本相同，在作用机理中描述。

（四）产品的作用机理

有囊常用型气管插管产品主要用于不能自主呼吸病人或手术中需要呼吸麻醉的病人。经鼻腔和/或口腔将气管插管插入至规定深度，插入位置可通过插管上的X线可探测组件在X线机的照射下确定。气管插管用注射器通过充气腔向套囊内注入一定体积的气体，套囊充起后，除了起固定作用外，还使插管外壁与气管壁之间形成密封。注射器拔下后，通过一个单向阀关闭阀门防

止球囊气体外泄，医生可通过指示球囊的瘪下或鼓起的状态来监视气囊是否处在正常工作状态。拔管前，先对球囊放气，然后拔管。人体的生理结构决定了经鼻插管比经口插管要相应长一些。

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关产品标准

GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
GB/T 1962.1-2001	《注射器、注射针及其他医疗器械用 6%(鲁尔)圆锥接头 第 1 部分：通用要求》
GB/T 2828.1-2003	《计数抽样检验程序 第 1 部分：按接受质量限（AQL）检索的逐批检验抽样计划》
GB/T 14233.1-1998	《医用输液、输血、注射器具检验方法第 1 部分：化学试验方法》
GB/T 14233.2-2005	《医用输液、输血、注射器具检验方法 第 2 部分：生物学试验方法》
GB/T 16886.1-2001	《医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验》
GB/T 16886.3-2008	《医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》
GB/T 16886.5-2003	《医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验》
GB/T 16886.6-1997	《医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验》
GB/T 16886.10-2005	《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与迟发型超敏反应试验
GB/T 16886.11-1997	《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》
YY/T 0313-1998	《医用高分子制品包装、标志、运输和贮存》
YY 0337.1-2002	《气管插管 第 1 部分：常用型插管及接头 》
YY 0466-2003	《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》
YY 1040.1-2003	《麻醉和呼吸设备 圆锥接头 第 1 部分：锥头与锥套》

上述标准包括了注册产品标准中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品标准时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对注册产品标准中“规范性引用文件”是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即，所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品标准中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

注意“规范性应用文件”和编制说明的区别，通常不宜直接引用或全面引用的标准不纳入规范性引用文件，而仅仅以参考文件在编制说明中出现。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的预期用途

气管插管通过病人的口腔或鼻腔插至气管，做麻醉、输氧时的通气管道。病人通过它与外部的过滤器、热湿交换器、呼吸管道、麻醉呼吸机连接，形成一个完整的维持病人呼吸的系统。

（七）产品的主要风险

1.风险分析方法

（1）在对风险的判定及分析中，要考虑合理的可预见的情况，它们包括：正常使用条件下；非正常使用条件下。

（2）风险判定及分析应包括：对于患者的危害；对于操作

者的危害；对于环境的危害。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素包括不合理的操作；产品结构的危害；原材料危害；综合危害；环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危害；产品质量是否会导致使用中出现不正常结果；操作信息，包括警示性语言、注意事项以及使用方法的准确性；留置使用可能存在的危害等。

2.风险分析清单

气管插管产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2003《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）产品定性定量分析是否准确（依据 YY/T 0316-2003 附录 A）；

（2）危害分析是否全面（依据 YY/T 0316-2003 附录 D）；

（3）风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生；

根据 YY/T 0316-2003《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 D 对“气管插管”已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 产品主要危害

危害的分类	危害的形成因素	可能的后果

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
生物学危害	生物污染	生产环境控制不好 灭菌操作不严格 包装破损 使用时操作不正规	产品带菌，引起患者气道或者肺部感染
	生物不相容性	残留物过多	PVC：氯乙烷超标、增塑剂量过大，产生毒性或刺激 硅橡胶：硫化剂分解不完全，紫外吸光超标，可能产生刺激
	不正确的配方（化学成分）	未按照工艺要求配料 添加剂或助剂使用比例不正确	有可能引起小分子物质残留量过大，造成毒性危害
	毒性	不正确的配方 加工工艺控制不严格 后处理工艺控制不严格	生物相容性不符合要求
	再感染和/或交叉感染	使用不当、标识不清	引起感染、交叉感染
环境危害	储存或运行偏离预订的环境条件	储运条件(如温度、湿度）不符合要求	产品老化 无菌有效期缩短
	意外的机械破坏	储运、使用过程中发生意外的机械性破坏	产品使用性能无法得到保证
	由于废物和(或)医疗器械处置的污染	使用后的产品没有按照要求集中销毁	造成环境污染或者细菌的交叉感染
与医疗器械使用有关的危害	不适当的标记	标记不清晰、错误、没有按照要求进行标记	错误使用 储存错误 产品辨别错误
	不适当的操作说明，如： (1)和医疗器械一起使用的附件规范不适当 (2)预先检查规范不适当 (3)操作说明书过于复杂 (4)服务和维修规范不适当	包装破损无法识别 操作要点不突出	无法保证使用安全性 导致操作失误

危害的分类		危害的形成因素	可能的后果
	由不熟练/未经培训的人员使用	插管操作不规范、不熟练、操作失误 因食道狭窄造成的困难气管插管 拔管操作不规范	造成气道粘膜摩擦性损伤 气管插管误插入食管，导致胃内容物吸入、高碳酸血症和死亡 插管时间过长，造成咽喉部水肿、出血 加重通气困难，导致严重缺氧和高碳酸钾血症，致使插管失败 出现喉头水肿或痉挛、以及声门水肿
	合理可预见的误用	规格型号选用错误	导致无法达到满意的通气效果
	对副作用的警告不充分	对操作人员警示不足	重复使用 二次灭菌 使用者出现过敏、刺激反应
	对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当	造成重复使用	交叉感染 气囊破裂
不适当不合适或过于复杂的使用者接口	违反或缩减说明书、程序等	操作方法、注意事项、储存方法、警示事项等表述不清	插管失败、重复使用引起感染、没有集中销毁造成环境危害等
功能性失效、维修和老化引起的危害	对医疗器械寿命终止缺少适当的决定	没有标识产品有效期	超出有效期的产品被使用，造成细菌感染或因材料老化而导致产品性能不符合要求
	不适当的包装(医疗器械的污染和/或变质)	没有进行包装确认	不能确保产品无菌，从而导致出现细菌感染
	再次使用和/或不适当的再次使用	产品标识没有明确	出现细菌感染、交叉感染、以及粘膜损伤等现象

（八）产品的主要技术指标

本条款给出有囊常用型气管插管需要考虑的产品基本技术性能指标，但并未给出定量要求，企业可参考相应的国家标准、行业标准，根据企业自身产品的技术特点制定相应的标准。以下如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），企业在标准的编制说明中必须说明理由。

1.物理、尺寸和包装、标识的要求：

执行相应行业标准的规定。

2.化学性能：

根据不同材料特性，由企业决定是否对化学性能提出要求。用环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量的要求。

3.生物性能:

至少应进行无菌（若以无菌形式提供）、细胞毒性、粘膜刺激、致敏的生物学评价。

4. X显影线（若有）。

（九）产品的检测要求

产品的检测包括出厂检验和型式检验。

出厂检验至少包括环氧乙烷残留量（若采用环氧乙烷灭菌）、无菌（若以无菌形式提供）的检验。

型式检验报告是证实生产过程有效性的文件之一。型式检验由有资质的检验机构进行。型式检验时，若标准中无特殊规定，按相应的标准要求进行，应全部合格。

（十）产品的临床要求

临床试验机构应为国家食品药品监督管理局认定公布的临床试验基地。临床试验应按照《医疗器械临床试验规定》及《医疗器械注册管理办法》附件12的要求进行，同时应注意以下要求：

1.确保受试人群具有代表性，充分考虑成人、小儿的差别。

2.明确产品种类、规格、插管的径路（经口、经鼻等）、用途。

3.临床试验例数为受试者人数，而不是使用产品的数量。

4.试验持续时间应根据受试者的状况和产品预期用途以及统计学的要求确定，例如：受试者的需要应用气管插管的时间、产品允许留置人体的时间等。

5.临床对照一般采取随机同期对照的方式，即受试者随机分配至试验组和对照组，同期进行临床试验，最后将结果进行比较。应明确对照产品注册证号、生产厂家等信息。

6.应明确进行临床研究的科室、临床负责人、参与者等信息。

7.若提交同类产品临床试验资料或临床文献资料的医疗器械，则应满足：

（1）如果提交其他企业已上市的同类产品临床试验报告或临床文献资料，则应提供详细的对比说明，包括产品基本原理、结构组成、材料、主要技术性能指标、适用范围、禁忌症等方面的比对；

（2）如果两种产品的材料不一致，如硅橡胶、PVC等，则应提供材料安全性等同的证明文件；

（3）临床文献资料是指“两篇省级以上核心医学刊物公开发表的能够充分说明产品预期临床使用效果的学术论文、专著以及文献综述”。

8.对临床试验中如何正确使用产品，产品制造商应提供必要的培训。

（十一）产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十二）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装标识的编写要求应符合《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》和《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》（YY 0466-2003）的要求。同时应注意以下要求：

1.根据临床试验资料、专家审评意见等有关技术文件，明确产品的适用人群（成人、小儿等）；

2.对产品可应用的途径，包括经口途径、经鼻途径等进行说明；

3.对产品允许留置人体的时间进行说明；

4.对应用长时间留置产品的患者如何监护进行说明；

5.应提示对产品材料过敏者禁用；

6.应提示喉部水肿、气道急性炎症及咽喉部脓肿患者慎用；

7.应提示胸主动脉瘤压迫气管、严重出血体质的患者慎用；

8.应提示一次性使用（若是），用后销毁，包装如有破损，严禁使用；

9.应提示灭菌方式（若以无菌形式提供）。

(十三)注册单元划分的原则和实例

1.医疗器械产品的注册单元以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。

2.注册单元划分是以品种相同与否进行划分，同品种的不同技术结构，同品种的不同型号为一注册单元。

3.申报同一注册单元的产品，上市产品应采用同一名称，并用于同一用途。

例：有囊常用型双腔气管插管

经过审查申报材料知：1、产品材料为 PVC；2、产品用途是对不能自主呼吸的患者提供呼吸通道；3、结构为有囊、双腔。

则由以上信息可知该产品为“呼吸麻醉或通气用气管插管”，属于 6866 医用高分子材料及制品。

(十四)同一注册单元中典型产品的确定原则和实例

1.同一注册单元中的典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品。其功能最齐全、结构最复杂、风险最高。

2.典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明其能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

例：现有两种气管插管：有囊常用型双腔气管插管和无囊常用型气管插管，如果通过申报资料知两种类型产品预期用途一致，生物、化学指标一致，而前者的物理等性能指标涵盖后者的指标，能够代表两种产品的安全性、有效性。则由此可以确定有囊常用型双腔气管插管为这两种产品的典型产品。

气管插管产品注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写的原则

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范第二类气管插管产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有个基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

二、指导原则编写的依据

（一）《医疗器械监督管理条例》；

（二）《医疗器械注册管理办法》（局令第16号）；

（三）《医疗器械临床试验规定》（局令第5号）；

（四）《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（局令第10号）；

（五）《医疗器械标准管理办法》（局令第31号）；

（六）关于印发《境内第一类医疗器械注册审批操作规范（试行）》和《境内第二类医疗器械注册审批操作规范（试行）》的通知（国食药监械[2005]73号）；

（七）国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件。

三、指导原则中部分具体内容的编写考虑

（一）产品的主要技术指标及工作原理的制定征求了全国医用输液器具和医疗器械生物学评价标准化技术委员会的意见。本内容主要依据行业标准YY0337.1-2002《气管插管 第1部分：常

用型插管及接头》，应按照最新版本标准的要求执行。

（二）产品应适用的相关标准中给出了现行的国家标准、行业标准（包括产品标准、基础标准）。

（三）产品的预期用途综合了已批准上市产品的核准范围及临床专家的意见。

（四）产品的主要风险参照 YY/T0316-2003 中附录 D 进行。

（五）产品的不良事件历史记录主要从山东省药品不良反应监测中心数据库中查找。

四、其他产品

2002 年版《医疗器械分类目录》6866 医用高分子材料及制品中的其他呼吸麻醉或通气用气管插管产品可参照本指导原则。

五、指导原则编写人员

本指导原则的编写成员由山东省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员、行政审批人员、国家食品药品监督管理局济南医疗器械质量监督检验中心专家、专业厂家代表、临床专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。

含药医疗器械产品注册申报资料撰写指导原则

2009-02-20 09:00

一、 概述

含药医疗器械产品是一种由药物和医疗器械组成并以医疗器械起主要作用的新型医疗器械产品。由于该类产品大多具有风险高，技术性能复杂，涉及知识领域广泛，影响产品性能因素较多的特点，与常规医疗器械相比，在该类产品的注册申报中还需生产者提交与药物相关的技术性资料。为指导生产者对该类医疗器械的注册申报资料进行撰写，特制定本指导原则。

本指导原则是在符合现行《医疗器械监督管理条例》、《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械临床试验规定》、《医疗器械标准管理办法》（试行）、《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》等规章基础上，根据含药类医疗器械的具体技术特性而制定的指南性文件。

由于含药医疗器械种类繁多，本指导原则中主要体现了含药医疗器械（下简称为含药器械）中药物部分相关技术资料的基本内容要求。生产者需根据含药器械产品自身特点，参考本指导原则和《无源植入性医疗器械产品注册申报资料撰写指导原则》等其它相关技术文件撰写产品注册申报技术资料。同样，由于药物种类的多样性，生产者可能需要根据所用药物的自身特点，在本指导原则基础上提供更多的研究资料以证明含药器械的安全有效。

本指导原则中仅提出了一些基本的内容要求，各项要求的具体研究方法及参数指标需由生产者自行研究。

二、 含药器械注册申报资料中需增加的内容

（一） 产品技术报告

1、含药器械的描述

对含药器械进行详细、准确的描述是体现申报注册产品结构组成、制造材料、预期用途等重要信息的必要条件。

因此，技术报告中需有含药器械的描述内容。生产者需详细介绍注册申报产品的预期用途、产品组成、空间结构和制造材料。提供所含药物的相关信息，一般包括：药物名称（通用名及英文名称）、化学结构式、分子量、分子式、商品名称、组成成份、含量、作用、在含药器械中的预期功能及与医疗器械的结合方式等。

如已有相同预期用途的含药器械获准进入中国市场，建议对申请注册产品与已获准进入中国市场的含药器械在所含药物种类、药物与医疗器械结合方式、所含药物的剂量、释放速率等方面进行比较。

2、药物的来源、质量要求及其他相关信息

药物质量的稳定性是保证含药器械终产品性能的重要因素之一，需生产者对所用药物的来源、质量要求进行说明。

如果生产者使用已在中国境内上市的药品（含原料药），需提供《医药产品注册证》或《进口药品注册证》复印件。如所含药物未获准在中国境内上市，需按相关规定办理。

若药物为外购，需提供双方供货协议或同类证明性文件，并明确生产者对药物的质量要求。

生产者应对含药器械中所含药物与已在中国境内上市药品在给药途径、作用方式、给药剂量等方面进行比较，并阐明已上市药品的安全、有效性在含药器械中的适用性。

若所含药物为牛源性药物、麻醉药物、精神药物和属于新药的放射性药物，应符合我国目前的相关规定。

3、含药器械中药物载体材料直接与药物接触，载体材料质量的变化直接影响产品的最终性能。因此，生产者需保证载体材料的质量稳定性，在技术报告中明确含药器械中药物载体的来源及质量要求。

4、药物作为含药器械中极为重要的一种原材料，生产者在研发时需要充分了解所选药物的安全有效性。生产者需在技术报告中提供药物的药学、药理毒理、药代动力学等研究资料综述和已上市药物的临床不良反应综述。

5、生产工艺的研究是产品研发过程的重要环节。生产者应根据药物及药物载体的理化特性和药物与载体的相互作用，选择适合的药物及药物载体，并制定合理的生产工艺，制定出有效的质量控制措施及控制指标。生产者需在产品技术报告中提供含药器械的生产工艺流程及关键控制点的研究资料，特别需提供药物与医疗器械结合工艺的研究资料和药物与医疗器械结合后的产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料。生产者还需提供医疗器械与药物相互作用的研究性资料。如含药器械产品中含有多种药物，生产者需提供药物间相互作用的研究性资料。

6、药物含量是含药器械在临床使用中药物能否发挥预期作用的重要指标，生产者需在技术报告中提供含药器械中药物含量选择依据的相关研究资料或文献资料。

7、如含药器械中药物的释放型式为缓释或控制，生产者需提交药物释放速率的研究资料或文献资料。

8、对于任何一种医疗器械产品，生产者均应对该产品的稳定性进行研究，考察产品在温度、湿度等环境因素影响下保持其原有特性的能力。含药器械产品在生产过程中，生产工艺、药物载体和内包装材料均可能对含药器械中药物的稳定性产生影响。因此，需生产者在产品技术报告中提供含药器械的稳定性研究资料，根据研究结果确定产品的贮存条件及有效期。

9、生物安全性评价是医疗器械产品安全性的重要评价项目之一。生产者应在技术报告中提供含药器械的生物安全性评价资料。由于含药器械具有局部释放药物的特点，因此生产者应注意提供含药器械作用于局部的耐受性研究资料。如选用的药物在生殖毒性、长期毒性、致癌性和依赖性方面存在风险，应提供相关试验资料或文献资料。

10、需提供含药器械的药效学评价资料。

11、药物与医疗器械结合后，所含药物在剂型、辅料、生产工艺和给药途径方面往往与单独使用时发生变化，这些改变可能对药物的药代动力学性能产生影响。因此，需生产者提供含药器械的药代动力学试验资料或文献资料。

（二） 产品注册标准

除符合医疗器械的有关规定外，还需在注册产品标准中规定出药物名称、含量，在技术要求中规定药物定性、定量的技术要求及检测方法。如适用，还需规定药物在器械中的控制释放量指标及检测方法，并在标准编制说明中明确上述技术要求及检测方法的确定依据。若含药器械在贮存、运输等方面有特殊要求的，需在产品标准中做出具体规定。

（三） 产品说明书

除执行医疗器械产品说明书有关规定外，产品说明书中还需表明所含药物的标识信息，一般应包括：药物名称（通用名）、成份、含量、预期功能、药物在含药器械中特定剂量及给药途径下可导致的药物副作用等内容。若含药器械在贮存、运输等方面有特殊要求的，在产品说明书中应予以具体说明。

三、 名词解释

1、医疗器械：是指单独或者组合使用于人体的仪器、设备、器具、材料或者其他物品，包括所需要的软件；其用于人体体表及体内的作用不是用药理学、免疫学或者代谢的手段获得，但是可能有这些手段参与并起一定的辅助作用；其使用旨在达到下列预期目的：

（一）对疾病的预防、诊断、治疗、监护、缓解；

（二）对损伤或者残疾的诊断、治疗、监护、缓解、补偿；

（三）对解剖或者生理过程的研究、替代、调节；

（四）妊娠控制。

2、药品：指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生物制品、放射性药品、血清疫苗、血液制品和诊断药品等。

3、含药医疗器械：将某种物质作为医疗器械产品的一部分，若该物质单独使用时，被认定为药物，该药物在该医疗器械产品中具有辅助作用，这种产品则定义含药医疗器械。

四、参考文献

1、 《医疗器械监督管理条例》 2004 年 4 月 1 日

2、 《中华人民共和国药品管理法》 2001 年 12 月 1 日

3、 《药品注册管理办法》 2007 年 10 月 1 日

4、 化学药物制剂基本技术指导原则 2005 年 3 月

5、 化学药物稳定性研究技术指导原则 2005 年 3 月

6、 化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则 2005 年 3 月

7、《Incorporating First Draft Revision dated 1 October 2004 to COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices》