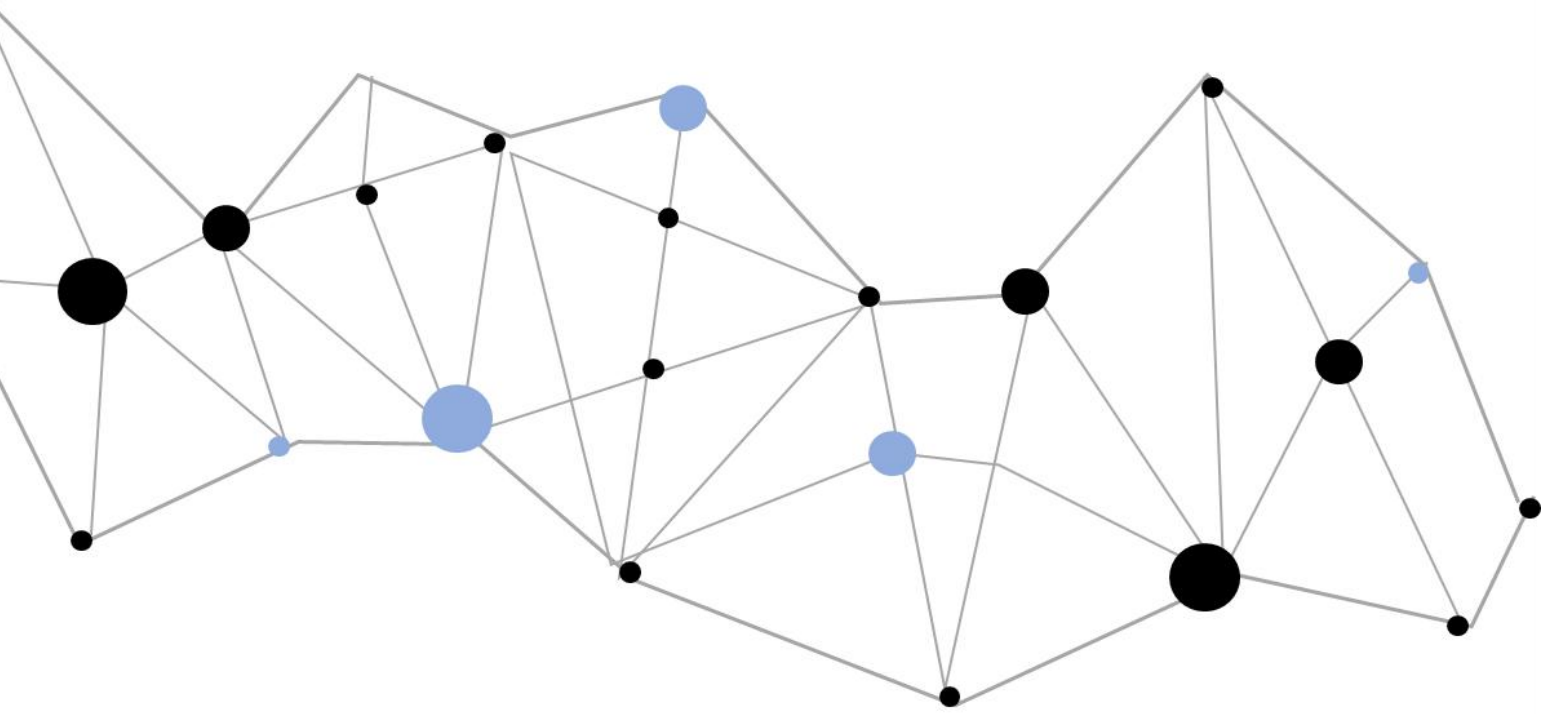
2019

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

医疗器械通用名称命名指导原则

本指导原则依据《医疗器械通用名称命名规则》制定，是制定医疗器械通用名称和编制各专业领域命名指导原则的基本要求。

本指导原则是对备案人、注册申请人、审查人员及各专业领域命名指导原则编写人员的指导性文件，不包括注册审批所涉及的行政事项，不作为法规强制执行。若有满足相关法规要求的其他方法，也可采用，并应提供充分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，应在遵循相关法规的前提下使用。随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本指导原则是制定医疗器械通用名称的基本技术要求，同时用于指导各专业领域的命名指导原则编制。对于各专业领域存在的特殊情形，由各专业领域命名指导原则进行具体说明。

本原则不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

二、通用名称组成结构及要求

（一）医疗器械通用名称由一个核心词和一般不超过三个特征词组成。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（二）核心词是对具有相同或者相似的技术原理、结构组成或者预期目的的医疗器械的概括表述。

（三）特征词是对医疗器械使用部位、结构特点、技术特点或者材料组成等特定属性的描述。

（四）各领域根据专业领域特性和产品特点分别确定核心词和特征词选取原则。

（五）对现有认知和技术具有重大影响的其他特定属性，视情况需要可增加特征词数量。

（六）一般情况下，描述产品使用形式、提供形式等属性的特征词应放首位，其他类型的特征词应按其对核心词的修饰性从广义到狭义的顺序排列。

（七）由两种及以上医疗器械组合而成，以实现某一临床预期用途的器械组合产品，由各领域根据产品实际情况进行命名，原则上其通用名称应体现组合形式和主要临床预期用途。按医疗器械管理的药械组合产品，根据其专业领域要求，其通用名称宜体现药械组合特性。

三、命名指导原则编制指南

（一）基于现有技术发展情况，以技术为主线，从医疗器械的功能和临床使用的角度，按不同专业领域分别编制命名指导原则。按照专科服从通用、分领域服从总领域、全面覆盖、避免重复的原则，做好各领域内的统一、领域间的协调衔接。

（二）在各专业领域体系框架下，按照第二条第二款要求确定核心词概念范畴，确定需要在通用名称中体现产品特点的特征

词，按照第二条第六款要求进行排序，形成固定的共有结构，编制医疗器械产品通用名称的核心词和特征词的可选术语。

（三）各专业领域命名指导原则主要内容为：该领域适用范围、核心词及特征词制定原则、通用名称确定原则、命名术语表、利用术语表确定通用名称的方法、参考资料等。

（四）通用名称中未能包含的其他特征可考虑在产品型号、规格、标识、说明书等制造商信息中加以体现，如确有其他特征需在通用名称中体现，或有未能包含的产品，可对命名指导原则进行调整或增补。

四、命名术语表编制

（一）命名术语表包含序号、产品类别、术语类型、术语名称和术语描述五项内容。

（二）术语类型分为核心词和特征词。特征词应标明顺序（特征词1、特征词2、特征词3）和类别（如使用形式、提供形式、使用部位、结构特点、技术特点或者材料组成等）。

（三）术语名称应优先选用专业术语，对个别沿用已久或广泛专业共识的特定用词也可以使用。术语名称原则上不得使用字母词，在确实无法定名，并有相关标准等规范性文件依据的情况下，可以采用包含字母的用词，但核心词不得完全由字母构成。

（四）术语描述应明晰、准确、客观、符合逻辑。要反映被描述的命名术语在本领域概念体系中与上位概念及同位概念间的关系。要言简意赅，只需描述概念的本质特征或一个概念的外延，不需给出其他说明性、知识性的解释。避免循环定义和同语

依据中国器审中心网站公开文本整理

反复，一般不采用否定式描述。描述中所用的词汇，应是已定义过的或是众所周知的。描述项与被描述项之间的概念应是等同关系，不可过宽或过窄。

五、常用命名术语说明

（一）当以使用部位、材料组成等作为特征词时，若存在多个命名术语的情形，应明确其在通用名称中的位置，列出需要缺省的术语，其他特定部位或材料的命名术语可在术语表中列举，也可不一一列举而由指南应用方根据产品实际情况，自行选用相应的专业术语。

（二）一般情况下，当器械以不同形式使用或提供时，应在通用名称中体现，并参考如下描述根据产品实际情况对术语进行规范。可重复使用医疗器械指处理后可再次使用的医疗器械。一次性使用医疗器械指仅供一次性使用，或在一次医疗操作过程中只能用于一例患者的医疗器械。植入式医疗器械指借助手术全部或者部分进入人体内或腔道（口）中，或者用于替代人体上皮表面或眼表面，并且在手术过程结束后留在人体内30日（含）以上或者被人体吸收的医疗器械。无菌医疗器械指以无菌形式提供，直接使用的医疗器械产品。

（三）当以使用时限作为特征词，宜参考《医疗器械分类规则》对术语进行规范：暂时，医疗器械预期的连续使用时间在24小时以内；短期，医疗器械预期的连续使用时间在24小时（含）以上、30日以内；长期，医疗器械预期的连续使用时间在30日（含）以上。如有特殊情形，由各领域根据产品实际情况进行说明。

（四）对某一特征词项下的惯常使用或公认的某一特性，其术语名称可设置为“缺省”，并在术语描述中明确其所指概念。缺省的术语在通用名称中不体现，以遵从惯例、简化名称及方便表达。如对以不同形式使用或提供的手术器械等产品，特征词应体现“一次性使用”和“无菌”，“可重复使用”和“非无菌”可“缺省”。如一次性使用无菌阴道扩张器、（可重复使用）（非无菌）阴道扩张器。如对具备两个以上（含两个）术语的特征词，各领域也可根据表达习惯，将相对较普遍、较通用，或对该特征无限制的那一个术语设置为缺省。如植入式再同步治疗心脏起搏器、植入式（非再同步治疗）心脏起搏器。

六、命名术语表及通用名称示例

以有源植入器械领域中植入式神经刺激器产品为例，可参考以下格式和内容形成命名术语表：

植入式神经刺激器命名术语表

序号	产品类别	术语类型	术语名称	术语描述
1	植入式神经刺激器	核心词	神经刺激器	通过将电脉冲施加在脑部或神经系统的特殊部位来治疗帕金森病、控制癫痫、躯干和/或四肢的慢性顽固性疼痛或肠道控制以及排尿控制、肌张力障碍等神经调控类疾病。
		特征词 1-使用形式	植入式	植入于人体。
		特征词 2-技术特点	不可充电（缺省）	电池不可充电。
			可充电	电池可体外无线充电。
		特征词 3-使用部位	脑深部	刺激输出作用于脑深部。
			脊髓	刺激输出作用于脊髓。
			骶	刺激输出作用于骶神经。
			迷走	刺激输出作用于迷走神经。

依据中国器审中心网站公开文本整理

选择典型产品，在术语表特征词和核心词项下选择适宜的术语，形成通用名称示例：

植入式（特征词1）+不可充电（特征词2，缺省）+脑深部（特征词3）+神经刺激器（核心词）→植入式脑深部神经刺激器植入式（特征词1）+可充电（特征词2）+脊髓（特征词3）+神经刺激器（核心词）→植入式可充电脊髓神经刺激器

七、参考文献

[1]医疗器械分类规则(国家食品药品监督管理总局令 第15号)

[2]国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械分类目录的公告（2017年第104号）

[3]国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告

[4]全国科学技术名词审定委员会科学技术名词审定原则及方法

[5]GB/T 15237.1-2000术语工作 词汇 第1部分 理论与应用

[6]GB/T 19971-2015 医疗保健产品灭菌 术语

[7]YY/T 1623-2018 可重复使用医疗器械灭菌过程有效性的试验方法

八、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械标准管理中心编写并负责解释。

附件

医疗器械附条件批准上市指导原则

为贯彻落实中共中央办公厅、国务院办公厅《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》，解决严重危及生命疾病的临床治疗需求，加快相关医疗器械的审评审批，根据《医疗器械监督管理条例》，结合我国医疗器械注册管理相关要求及审评工作实践，制定本指导原则。

一、范围

本指导原则适用于拟申请附条件批准上市的医疗器械注册。

二、基本原则

对治疗严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的医疗器械，应当充分考虑医疗器械上市后预期收集的数据与上市前已收集的数据之间的平衡性，综合评估产品的风险受益。上市前已收集的数据应当能够证明医疗器械已显示疗效并能合理预测或者判断其临床价值，可附条件批准该医疗器械上市。

医疗器械附条件批准上市应当有助于增加患有严重危及生命且尚无有效治疗手段疾病的患者及时使用新器械的机会。

从可附条件批准上市的论证、所附条件的设立，到上市后数据的收集，附条件批准上市对医疗器械临床试验的要求有灵活性，但不得降低医疗器械安全性有效性综合评价的要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、基本要求

申请人应当充分评估申报产品附条件批准上市的受益风险比和剩余风险，且风险评估结果应当表明受益大于风险。

在申报产品注册申请过程中及附条件批准上市后，申请人、注册人应当按照既定临床试验方案继续开展临床试验和完成其他研究工作及要求。

注册申报资料除满足本指导原则要求的资料外，还应当符合医疗器械注册申请其他要求。

四、沟通交流

医疗器械上市前和上市后，申请人、注册人可针对重大技术问题、重大安全性问题、临床试验方案、注册证中附条件的完成情况等向技术审评机构提交沟通交流申请。

五、临床前研究要求

（一）临床试验前研究资料应当合理验证申报产品的安全性和有效性，申请人应当对可能存在的风险进行充分评定。

（二）临床试验前研究资料包括但不限于申请人的科学研究结果，如实验室数据、动物实验、细胞试验、模拟试验等，和/或相关文献资料的总结，以及性能研究、生物相容性评价研究、稳定性研究、软件研究资料等。

六、上市前临床试验要求

（一）临床试验资料至少包括：临床试验方案、伦理委员会意见、必须接受治疗的情况说明、受试者知情同意书（文本）、

临床试验报告等，如有特殊情况应当具体说明。

（二）临床试验方案设计与统计分析方法应当科学合理，并符合我国医疗器械注册相关法规、规章、指导原则的要求。

（三）申请人可在临床试验方案设计时将替代指标纳入到研究设计中，通过分析替代指标来评估产品安全性和有效性，注意评估的科学性，如统计学考量。

（四）临床试验替代指标是指可显示疗效并合理评估产品临床价值的指标，可不是临床试验主要评价指标，不直接衡量长期临床获益。

（五）临床试验替代指标的确定需要根据疾病、长期终点和预期作用之间关系的合理性以及支持这种关系的科学证据进行判断。申请人应当提供证据证明替代指标与临床试验主要评价指标的关联性和可评价性。

（六）临床试验数据应当证明申报产品已显示疗效并能合理评估或者判断其临床价值。

（七）申请人可与技术审评机构沟通并确定申请附条件批准上市产品的评价指标，以及临床试验数据要求、可合理评估或者判断其临床获益的标准、临床试验的设计及其他内容。

（八）申请人应当充分评估提交的临床试验数据显示申报产品可能存在的风险。如不良事件的严重程度、类型、数量和发生率，不良事件对受试者造成伤害的持续时间、手术相关并发症的类型、数量和发生率等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（九）临床试验数据应当符合医疗器械注册相关要求，科学、真实、准确、完整、可追溯，且不得筛选。申请人应当确保临床试验中受试者的权益得到保障，其他人员可能遭受的风险得以控制。

七、附条件要求

（一）医疗器械注册人应当在规定的时限内完成医疗器械注册证备注栏载明的上市批准附带条件的要求。

附条件批准上市的医疗器械注册证的有效期与注册证注明的附带条件的完成时限一致。

（二）附带条件可包括以下内容：

1.继续完成上市前临床试验；

2.新的上市后临床研究；

3.上市后产品的临床使用信息；

4.其他要求，包括产品上市后规定时限内应当继续完成的其他工作和要求，如使用该医疗器械的医疗机构范围、使用者的能力要求、使用前应当经伦理委员会同意、相关研究的时限等。

（三）注册人应当在产品标签、说明书中提示产品的风险。

八、上市后监测

（一）注册人应当加强对附条件批准上市的医疗器械的不良事件监测，并符合《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》相关规定。

（二）注册人应当在医疗器械全生命周期收集受益和风险相

关数据，持续对申报产品的受益和风险开展监测与评估。

（三）发生以下情形时，注册人应当及时主动申请注销医疗器械注册证：

1.注册人按注册证载明附带条件要求获取的相关证据表明风险大于受益；

2.经再评价不能证明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

附件 2

CYP2C19 药物代谢酶基因多态性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 CYP2C19 药物代谢酶基因多态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 CYP2C19 药物代谢酶基因多态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，也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、适用范围

药物代谢酶在药物体内代谢过程中起着重要作用，其活性强弱是药物代谢速率的重要影响因素，直接决定了药物作

用的强度和持久性。人体内的药物代谢酶主要有细胞色素P450（CYP450）同工酶和N-乙酰转移酶（NAT）等。CYP2C19酶是一种重要的CYP450同工酶，临床以CYP2C19酶为主要代谢酶的药物包括抗血小板药物（如：氯吡格雷）和质子泵抑制剂等。氯吡格雷是一种抗血小板药物，广泛用于：急性冠脉综合征（ACS）患者，包括非ST段抬高性ACS（不稳定性心绞痛UA或非Q波心肌梗死）和ST段抬高性心肌梗死（NSTEMI）患者，其中，非ST段抬高性ACS包括经皮冠状动脉介入术后置入支架的患者；外周动脉性疾病患者；近期心肌梗死或近期缺血性卒中患者。氯吡格雷作为一种前体药物，本身并无药理活性，主要经CYP2C19酶代谢活化，产生活性代谢产物，后者与血小板表面的P2Y12受体不可逆结合，抑制血小板聚集，干扰ADP介导的血小板活化，发挥抗血小板效应。

CYP2C19酶的编码基因为CYP2C19基因，位于人类10号染色体上。CYP2C19基因含有42个等位基因，CYP2C19*1为野生型等位基因，其编码的酶具有正常活性。CYP2C19*2（rs4244285，c.681G>A）和CYP2C19*3（rs4986893，c.636G>A）编码的CYP2C19酶活性降低，是中国人群中存在的2种主要的等位基因，在中国人群的发生频率分别为23.1%～35%和2%～7%。CYP2C19*17（rs12248560,c.-806C>T）编码的CYP2C19酶活性增强，在中国人群的发生频率约为0.5%～4%。除CYP2C19*2/*3/*17之外，可能影响CYP2C19酶活性的CYP2C19等位基因还包

括 CYP2C19*4～CYP2C19*8 等，但这些等位基因在中国人群的发生频率低，其功能与临床意义有待进一步研究。

CYP2C19 基因的遗传变异导致 CYP2C19 酶活性的个体差异，使人群出现超快代谢者（UM）、快代谢者（EM）、中间代谢者（IM）和慢代谢者（PM）4 种表型。CYP2C19 UM 患者应用常规剂量的氯吡格雷后体内生成的活性代谢产物增多，对血小板的抑制作用升高，抗血小板功能增强，出血风险增大。而 CYP2C19 PM 患者应用常规剂量的氯吡格雷后体内生成的活性代谢产物减少，对血小板的抑制作用下降，抗血小板功能减弱，血栓风险增大。UM 个体的基因型可为 CYP2C19*17/*17 纯合型或 CYP2C19*1/*17 杂合型；EM 个体的基因型可为 CYP2C19*1/*1 纯合型；IM 个体的基因型可为 CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*17 或 CYP2C19*3/*17 杂合型；PM 个体的基因型可为 CYP2C19*2/*3、CYP2C19*2/*2 和 CYP2C19*3/*3 杂合型或纯合型。

通过 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测，可将服药人群分为上述 4 类氯吡格雷代谢患者，从而用于氯吡格雷的用药指导。美国 FDA 在氯吡格雷药物说明书中建议：对于 CYP2C19 PM 患者，可考虑使用其他血小板 P2Y12 抑制剂。遗传药理学知识库以及临床遗传药理学实施联盟（CPIC）发布的 CYP2C19 基因型和氯吡格雷用药指导文件建议：对于 CYP2C19 PM 患者和 IM 患者，可选用其它抗血小板药物（如：普拉格雷或替格瑞洛）进行治疗。2015 年，原国家卫生计生

委发布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》也建议：对于 CYP2C19 PM 患者的抗血小板治疗，可增加氯吡格雷的剂量或选用其他不经 CYP2C19 代谢的抗血小板药物（如替格瑞洛）等。

然而，对于哪些氯吡格雷服药人群需进行 CYP2C19 基因型检测，国内外尚无统一意见。2013 年发布的《抗血小板治疗中国专家共识》建议：CYP2C19 基因型检测临床应用价值有限，不推荐常规进行。CPIC 在随后发布的 CYP2C19 基因型和氯吡格雷用药指导文件中建议：基于 CYP2C19 基因型的氯吡格雷抗血小板治疗主要用于进行经皮冠状动脉介入治疗的急性冠脉综合征患者（简称为 ACS/PCI 患者），尚无证据表明 CYP2C19 基因型可用于指导氯吡格雷在其他患者中的抗血小板治疗。2014 年发布的《抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议》建议：不推荐常规进行 CYP2C19 基因型检测，仅对 PCI 术后血栓高危、且计划调整 P2Y12 抑制剂治疗方案的患者，推荐进行血小板功能检测和 CYP2C19 基因型检测。2017 年发布的《基因多态性与抗栓药物临床应用专家建议》建议：CYP2C19 基因型检测主要对缺血高风险/出血高风险患者选用 P2Y12 抑制剂有参考价值。综合考虑上述意见并结合中国实际情况，建议将本指导原则的预期适用人群限定为：

正在服用或将要服用氯吡格雷进行抗血小板治疗的冠心病患者，主要为急性冠脉综合征（ACS）且进行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的患者（ACS/PCI 患者）、PCI 术后血

栓高危且计划调整 P2Y12 抑制剂治疗方案的患者、缺血高风险或出血高风险患者等。其中，PCI 术后血栓高危患者以及缺血高风险/出血高风险患者的人群限定可参考相关指南。

本指导原则所述 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂是指：利用分子生物学检测技术，如聚合酶链反应（PCR）等，以 CYP2C19 基因特定序列为检测靶标，对接受氯吡格雷治疗患者的外周静脉全血或口腔拭子等样本基因组 DNA 中的 CYP2C19 基因多态性进行体外定性检测的试剂，用于氯吡格雷的用药指导。

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。

本指导原则仅对用于氯吡格雷用药指导的 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂的相关要求进行了说明，由于 CYP2C19 参与了多种不同药物的代谢，对用于其他药物用药指导的 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂，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标（基因多态性位点）等方面详细说明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。除此之外，还应说明被测靶标纯合型和杂合型在中国人群的发生频率。

若被测靶标为新的多态性位点，申请人还应提交支持资料，以证明：1.携带新位点等位基因所编码的 CYP2C19 酶对氯吡格雷具有预期的代谢活性；2.携带新位点等位基因的患者，其血小板功能具有预期的差异；3.接受氯吡格雷治疗且携带新位点等位基因的患者表现出预期的主要不良心血管事件；4.根据基因型调整抗血小板治疗方案后，携带新位点等位基因的患者预后获得改善。上述资料应为体内临床试验数据，如：在预期适用人群体内进行的酶速率研究试验，基因型与预期适用人群的主要不良心血管事件关联试验，基因型导向的抗血小板治疗试验等。上述资料必须包括基于中国人群的充分的临床数据。如新位点可用于氯吡格雷用药指导的结论已获得行业认可，应同时提交证明其获得行业认可的支持资料。

综述资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（原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》（原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》的要求。

（二）主要原材料的研究资料

CYP2C19基因多态性检测试剂主要原材料研究资料包括主要反应成分、质控品及企业参考品的研究资料。

1. 此类产品的主要反应成分一般包括人基因组核酸提取/纯化试剂、检测所需引物、探针、酶、dNTP、反应缓冲液等。申请人应提交相关原材料的选择、制备和质量标准研究资料。如为申请人自制，应提交详细的工艺稳定性研究资料；如为外购，还应提交供应商筛选资料以及供应商提供的原材料质量检定报告。

1.1 核酸提取/纯化试剂（如有）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

1.2 引物、探针

本文所述CYP2C19基因多态性检测一般针对等位基因CYP2C19*1、CYP2C19*2、CYP2C19*3和CYP2C19*17。申请人应详述引物、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，针对待测位点的检测灵敏度和特异性等进行评价，选择最佳设计，并提交详细的筛选研究数据。同时应针对引物、探针核酸序列及检测靶序列进行同源性比对，如有同源序列应着重评价是否会有交叉反应。

申请人应针对选定的引物、探针原材料进行质量评价，一般包括：分子量、纯度（HPLC等）、浓度、探针荧光标记

基团的激发波长和发射波长，以及功能性试验等，并依据评价结果建立合理的质量标准。

1.3 酶

CYP2C19 基因多态性检测试剂可能涉及到的酶包括 DNA 聚合酶和尿嘧啶 DNA 糖基化酶（UDG/UNG）。申请人应针对各种酶的活性进行验证，提交功能性试验资料，并确定酶的质量标准。

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。UDG/UNG 应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。

1.4 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

包括 dATP、dCTP、dGTP、dTTP 或 dUTP；应提交对其纯度、浓度、保存稳定性等的验证资料，以及功能性试验资料，并确定质量标准。

2.质控品

试剂盒的质控体系通过设置各种试剂盒质控品来实现。

CYP2C19 基因多态性检测试剂的质控品可分别设置野生型、杂合型及纯合突变型 DNA 样品（至少包含常见的多态性位点），同时设置不含待测靶序列的空白质控品用于交叉污染的质控；亦可直接采用常见多态性位点的杂合型样品及空白质控品进行质量控制。

对于此类产品，一般情况下，反应体系中野生型序列和突变型序列均有阳性反应，可以对管内抑制导致的假阴性结果进行质量控制，则试剂盒中可不另外设置内标对照；否则，

应另外设置内标对照。

质控体系应能够对检测全过程进行有效的质量控制，包括试剂及仪器性能、可能的扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染等因素造成的假阴性或假阳性结果。质控品可采用质粒或临床样本的核酸提取液等。空白质控品应参与样本核酸的平行提取。申请人应针对质控品原料选择、制备、定值过程等提供详细的研究数据，并对质控品的检测结果做出明确的范围要求。

3.企业参考品

企业参考品主要包括阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品、精密度参考品等。申请人应提交有关企业参考品原料选择、制备方法、基因序列确认及检验标准的研究资料，包括所用到的参考方法等。

3.1 阳性参考品：可采用临床样本或其核酸提取液，样本类型与待测样本一致。应至少包含野生型和所有多态性位点的杂合型样本，同时尽量纳入纯合突变型样本。对于某些稀有基因型，需要时也可采用细胞系代替。

3.2 阴性参考品：应考虑检测特异性的评价，纳入同源序列交叉反应样本、干扰样本等。

3.3 检测限参考品可选择最低检测限浓度（例如：95%检出率水平）或接近最低检测限浓度（例如 100%检出率水平）的临床样本或其核酸提取液，至少包含所有多态性位点的杂合型样本。

3.4 精密度参考品应至少包括所有多态性位点的低浓度

杂合突变型临床样本或其核酸提取液。

如CYP2C19基因多态性检测试剂已有国家参考品，企业参考品的要求应不低于国家参考品要求。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

主要生产工艺研究资料包括工作液配制（引物、探针浓度、酶浓度、dNTP浓度、缓冲液离子浓度等）、分装和冻干（如有）、荧光标记等工艺过程的描述及确定依据。生产过程应对关键参数进行有效控制，可采用流程图方式描述生产工艺，标明关键工艺质控步骤，并详细说明该步骤的质控方法及质控标准。

反应体系研究指最佳反应条件的选择确定过程，包括样本采集预处理、样本保存、样本用量、试剂用量、核酸提取纯化步骤（如有）、PCR反应条件、阈值循环数（Ct值）等的确定。

不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（四）分析性能评估资料

申请人应针对下述各项分析性能提交详细的评估资料，包括试验方法、试验样本（类型、来源、数量、处理方法、基因型和浓度确认）、试验可接受标准、统计方法、试验数据及结论等。有关背景信息也应在资料中有所体现，包括实验地点、适用仪器、试剂规格、批号等。分析性能评估的实验方法可以参考相关国内或国外有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。

每项性能评估应尽量采用与适用样本类型一致的临床

样本，对于某些稀有基因型也可采用细胞系等。

如产品适用样本类型不止一种，申请人应针对不同样本类型分别完成性能评估。

1. 核酸提取/纯化性能（如有）

在进行靶核酸检测前，应有适当的核酸提取/纯化步骤。该步骤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提取/纯化的组分，企业都应结合检测试剂的特性，对配合使用的核酸提取/纯化方法的提取效率、提取核酸纯度等做充分的验证，并评价该方法能否满足 CYP2C19 基因多态性检测试剂的要求，提供详细的评价资料。

2. 检测准确性

建议采用若干份临床样本验证 CYP2C19 基因多态性试剂的检测准确性，样本类型与产品适用范围一致；样本应涵盖野生型和所有多态性位点的杂合突变、纯合突变情况，并包含不同基因组 DNA 浓度。对于某些基因型样本较为稀有的情况，亦可采用细胞系代替。

3. 检测限和可报告范围

CYP2C19 基因多态性检测试剂的最低检测限可定义为：在满足一定的检测准确性和精密度的条件下，能够检出目标基因的最低人基因组 DNA 浓度。检测限评价建议采用临床样本或细胞系，并至少包含所有多态性位点的杂合突变型。

可采用梯度浓度的人基因组 DNA 样本进行多次重复检测，确定适当检出率水平（如：95%）下的最低人基因组 DNA

浓度，即为最低检测限。系列稀释度应能够覆盖大部分检出概率区间（0～100%），可根据各浓度梯度检测结果直接判定，也可通过概率计算或其他适当方法进行测算。

同时，申请人亦应评价 CYP2C19 基因多态性试剂可准确检出的人基因组 DNA 浓度上限，即适当检出率水平下的最高人基因组 DNA 浓度。

4. 分析特异性

4.1 应针对同源性序列（例如 CYP2C19 的其他突变序列、CYP2C9 基因序列等）进行交叉反应验证，说明交叉反应样本的制备方法、核酸序列确认方法，提交详细的验证资料。

4.2 应针对可能的内源和外源性干扰物进行干扰试验研究。干扰物的选择与所用样本类型有关，例如：全血样本，内源干扰物主要涉及血脂、胆红素、血红蛋白和白蛋白等，外源干扰物主要包括血液样本采集可能用到的抗凝剂、常用药物等；对于口腔拭子样本，干扰物需考虑全血、口腔定植菌以及口腔可能接触到的抗菌漱口液、牙膏、食物、药物、烟草等。

干扰试验可通过在临床样本中人工添加干扰物质的方式，评价干扰物质对目标基因检测的影响，也可直接采集暴露于干扰因素后的受试者样本，进行干扰试验评价。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；如有干扰，应确定不产生干扰的最高浓度。

5. 精密度

精密度评价应采用临床样本进行试验，试验操作完全按

照说明书执行，包含核酸提取/纯化等样本处理步骤。样本应至少涵盖所有多态性位点的杂合突变型。

精密度评价需满足如下要求：

5.1 对可能影响检测精密度的主要因素进行验证，除检测试剂（包括核酸提取/纯化组分）本身外，还包括分析仪、操作者、地点、时间、检测轮次、试剂批次等。

5.2 设定合理的精密度评价周期，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重复性进行评价。

5.3 用于精密度评价的临床样本应根据可报告范围的基因组 DNA 浓度至少设置低浓度和中/高浓度水平。

5.4 精密度指标可设置为检测成功率等，申请人应对精密度指标评价标准做出合理要求。

精密度评价资料应详述试验设计、试验数据、统计分析及试验结果，列出有关试剂、仪器、实验室、人员、样本的相关信息。

（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检测准确性的临界值（Cut-off）。建议纳入一定数量的临床样本，涵盖野生型和所有多态性位点的突变型，采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式进行研究。相关资料中应详述试验方案、样本来源、样本量、样本入组标准及试验结果等。

应针对不同样本类型（如有）分别进行阳性判断值研究，

明确是否有差异。

如果试剂判读存在灰区，应解释说明灰区范围的确定方法。

对于某些检测方法学，阳性判断值研究可能不适用，申请人应说明理由。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要包括申报产品的稳定性研究和适用样本的稳定性研究两部分。前者主要包括申报产品的实时稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性及冻融次数限制的研究等；后者则是指适用样本的保存条件、保存时间等方面的研究，如果包括多种样本类型，则需分别完成相关研究。

申报产品实时稳定性研究中，应采用至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后，选取多个时间点进行产品性能评价，从而确定产品保存条件和有效期。

样本稳定性研究中，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。

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。

（七）临床试验

应满足《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的要求，下面仅说明本类试剂临床试验中应关注的重点问题。

1. 临床试验机构

申请人应当选定不少于3家（含3家）临床试验机构，按照相关规定开展临床试验。申请人应根据产品特点及预期

用途，综合不同地区人种和流行病学背景等因素选择临床试验机构。

2. 临床试验人群

正在服用或将要服用氯吡格雷进行抗血小板治疗的冠心病患者，主要为急性冠脉综合征（ACS）且进行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的患者（ACS/PCI 患者）、PCI 术后血栓高危且计划调整 P2Y12 抑制剂治疗方案的患者、缺血高风险或出血高风险患者等。其中，PCI 术后血栓高危患者以及缺血高风险/出血高风险患者的人群限定可参考相关指南。

3. 临床样本

应为临床原始样本，如静脉抗凝全血等，不应直接采用提取的基因组 DNA 进行试验。临床样本的采集、处理、保存和提取等应同时满足申报产品说明书以及对比试剂说明书（如适用）的相关要求。

4. 临床试验样本量

如申报产品同时适用于静脉全血或口腔拭子等不同基质的样本类型，则每种样本类型的例数应分别满足法规要求。

5. 临床检测准确性验证

5.1 对比试剂

5.1.1 已有同类产品上市的申报产品

对于已批准的 CYP2C19*2（rs4244285，c.681G>A）、CYP2C19*3（rs4986893，c.636G>A）以及 CYP2C19*17（rs12248560,c.-806C>T）多态性位点，可选择已上市同类试剂作为对比试剂。

5.1.2 无同类产品上市的申报产品

对于新的多态性位点，可选择基因测序作为对比方法。

5.1.3 基因测序

应提交临床试验机构和测序机构签章的委托测序协议。应对选用的测序方法做详细介绍，应提供以下关于测序的详细试验资料，该部分资料需由临床试验机构签章。

5.1.3.1 测序原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

5.1.3.2 测序方法所用引物信息，如核酸序列、分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应涵盖申报产品扩增的被测靶标。

5.1.3.3 测序方法的性能验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与申报产品的性能进行比对分析。

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

5.1.3.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

6. 氯吡格雷指导用药临床有效性的验证

6.1 已有同类产品上市的申报产品

已批准的 CYP2C19*2（rs4244285，c.681G>A）、CYP2C19*3（rs4986893，c.636G>A）以及 CYP2C19*17（rs12248560,c.-806C>T）多态性位点，无需进行该部分验证。

6.2 无同类产品上市的申报产品

6.2.1 如新多态性位点用于氯吡格雷用药指导已获行业认可（包括：CPIC、国内相关指南或专家共识、相关药物说明书以及临床应用等的认可），且有充分的中国人群的体内

临床数据，无需进行该部分验证。

6.2.2 如新多态性位点用于氯吡格雷用药指导未获行业认可，应提交基于中国人群的充分的体内临床数据，包括但不限于：

6.2.2.1 新的多态性位点等位基因编码的 CYP2C19 酶对氯吡格雷的代谢动力学验证资料。

6.2.2.2 血小板功能检测。比较不同基因型患者血小板功能的差异。

6.2.2.3 基因型与主要不良心血管事件关联性的体内临床试验。

6.2.2.4 基因型可指导氯吡格雷用药的有效性证据。

6.2.3 需要强调的是，对于 6.2 所述申报产品（包括 6.2.1 和 6.2.2），申请人应在临床试验资料部分提交声称的新多态性位点已获行业认可的相关资料以及基于中国人群的充分的体内临床数据等，以证明申报产品可指导氯吡格雷用药。

7. 临床试验方法、数据及统计分析

7.1 应在临床试验方案或报告中描述申报产品和对比试剂/方法的试验方法。

7.2 临床试验原始数据应以列表方式表示，包括申报产品的结果、对比试剂/方法的结果、临床诊断、年龄、性别以及是否进行 PCI 等。

7.3 应总结野生型、各多态性位点杂合型和纯合突变型的例数，以交叉四格表分别总结两种试剂对各多态性位点的定性检测结果，并分别计算各多态性位点基因型的阳性符合

率、阴性符合率、总体符合率及其95%置信区间，对定性结果分别进行四格表卡方或kappa检验，以验证两种试剂检测结果的一致性。

7.4 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，应采用合理方法进行复核，并对差异原因进行分析。如无需复核，应说明理由。

8. 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，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，不得随意干涉实验进程。

试验方案应确定严格的入选/排除标准，任何已入选的样本被排除出临床试验都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程和结果判定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/方法应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，申报产品的样本类型不应超越对比试剂/方法对样本类型的要求。

9. 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，并应包括必要的数据和统计分析方法。

（八）产品技术要求

产品技术要求应符合《办法》《44号公告》和《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关要求。该类产品作为三类体外诊断试剂，应将主要原材料、生产工艺及半成品要求等内容作为附录附于技术要求正文后。

如果申报产品已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（九）产品检验报告

根据《办法》的要求，第三类体外诊断试剂申请注册时应提交连续三个生产批次样品的检验报告。如有国家标准品/参考品的检验项目，应在产品检验时采用。

（十）产品说明书

产品说明书应满足《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求，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。下面对CYP2C19药物代谢酶基因多态性检测试剂说明书的重点内容进行阐述。

1.【预期用途】 应至少包括以下几部分内容：

1.1 本产品用于体外定性检测人体xx样本中的yy基因多态性，可检测的多态性类型包括aa，本产品用于氯吡格雷的用药指导。本产品不能预测患者对氯吡格雷的应答情况，仅能辅助医生确定氯吡格雷治疗策略。本产品检测结果仅供临床参考，不应作为患者是否用药的唯一依据，临床医生应结合患者病情、疗效及其他实验室检测指标等对本产品的检

测结果进行综合判断。

1.2 介绍被测靶标（基因多态性位点），明确各多态性杂合型和纯合型的临床发生频率，明确可进行氯吡格雷用药指导的适用人群，明确不同基因型与氯吡格雷的关系。

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分，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分，则应在此注明经过验证后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和医疗器械备案号（如有）等详细信息。

3.【检验原理】

3.1 对试剂盒的被测靶标进行详细描述（基因位置、多态性位点及相关特征等），对试剂盒所用探针、引物、多态性的判定终点等进行详细的介绍；对不同样本反应管组合、质控品设置及荧光信号检测原理等进行介绍。

3.2 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），也应对其作用机理进行适当介绍。

4.【储存条件及有效期】

说明试剂盒的效期稳定性等，应明确具体的储存条件及有效期等信息。

5.【样本要求】

样本的采集、处理、运送和保存：明确样本采集、核酸提取纯化前的处理（如离心和洗涤等）、保存条件及期限（短期和长期）以及运送条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否需要恢复至室温，冻融次数的限制等。

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、湿度和空调气流方向控制等注意事项。

7.2 试剂配制方法和注意事项。

7.3 详述核酸提取纯化的条件、步骤及注意事项（如适用），对核酸提取纯化环节进行合理的质量控制，明确提取核酸的浓度纯度等质量要求。

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（如适用）：特殊参数、探针的荧光素标记情况、对待测多态性及其他质控品的荧光通道选择等。

8.【检验结果的解释】

结合质控品、样本管检测结果以及多态性类型与氯吡格雷表型之间的关系，以列表形式详述所有可能出现的结果及

相应的解释。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 申报产品仅对下述多态性类型 xx 进行了验证。

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、运送及处理或核酸过度降解均有可能导致假阴性结果。

9.2.2 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）。

10.【产品性能指标】简述以下性能指标：

10.1 最低检测限：简单介绍最低检测限的确定方法，并明确最低检测限结果。

10.2 阳性/阴性参考品符合率。

10.3 精密度：简单介绍精密度的确定方法，并明确精密度结果。

10.4 分析特异性

10.4.1 交叉反应验证：同源性序列等交叉反应验证。

10.4.2 干扰物质验证：样本中常见干扰物质对检测结果的影响。

10.5 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。

11.【注意事项】应至少包括以下内容：

11.1 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。

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、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 1

肿瘤相关突变基因检测试剂（高通量测序法）性能评价通用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肿瘤相关基因检测试剂分析性能评价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相关基因检测试剂分析性能评价的一般要求，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、适用范围

本指导原则所述肿瘤相关基因检测试剂分析性能评价主要是指基于高通量测序（high-throughput sequencing）即下一代测

依据中国器审中心网站公开文本整理

序（next generation sequencing，NGS），又称为大规模平行测序（massively parallel sequencing，MPS），体外检测人体组织肿瘤细胞中的肿瘤相关基因变异。用于检测体细胞突变的 NGS 正在广泛用于肿瘤诊疗相关的分子检测，包括对特定基因的 DNA/RNA 进行测序，以寻找与肿瘤临床诊疗相关的基因变异。肿瘤基因突变类型包括点突变、插入、缺失、基因重排、拷贝数异常等广义的基因突变。

基于 NGS 测序原理的体外诊断（In Vitro Diagnosis，IVD）检测可能包括以下步骤：样本收集、处理和保存、核酸提取及处理、文库制备、测序和碱基识别、序列比对、变异识别和过滤、变异注释和解读以及检测报告的生成。同时，某些产品还可能会包括软件部分，但上述相关步骤并不一定被全部包括，应根据产品的具体设计流程来进行判断。对于每个检测步骤，申请人需要结合产品设计和临床意义来建立特定的可接受的质量评价指标和合格判断标准。此外，为满足产品特定预期用途，申请人需通过科学和适当的检测性能研究来确定适用的试剂、消耗品、仪器和软件。基于上述考虑因素，NGS 检测产品的设计和工作流程中的任何差异均可能导致结果的不同，因此申请人需要清楚地描述相关检测性能指标。

分析性能评价的初衷在于提出产品性能有效性、安全性相关问题的假设，然后通过研究进行确认。NGS 在测序通量及发现未知基因变异方面具有优势，但是在 NGS 技术应用需求及使用中存在包括相关临床样本收集处理、NGS 检测内容、测序流程、

数据分析、结果报告等各方面的挑战。

本指导原则将重点关注实体瘤中检测具有临床意义的体细胞变异和确保高质量的检测结果。申请人应以患者的利益为中心，充分整合临床肿瘤学家对于精准诊治的观点，并充分考虑在我国推广应用的可操作性。申请人可采用多样化的靶向基因组合检测。由靶向基因产生的信息可能会被用于诊断分类，指导治疗决策，和/或为特定肿瘤提供预后评价，不同产品包含的基因数量可能存在较大差异。

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全外显子检测、肿瘤全基因组测序、从头测序、游离 DNA 检测、RNA 直接测序、病原体微生物及宏基因组学测序、胚胎植入前检测、疾病风险（含遗传风险）评估与预测、直接面向消费者测序及健康人群筛查。

二、NGS 性能评价

（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。

申请人在计划开发一个有针对性的基因检测试剂时，需确定其预期用途、待测基因数量、检测突变位点或者突变类型，包括将要检测的样本类型、适用人群以及哪些类型的检测信息将被评估和报告。还应考虑影响检测的设计、验证和质量控制的其他因素，并在试剂组成说明书中详细说明该产品包含的试剂组分及需要但未提供的试剂、设备及耗材。

依据中国器审中心网站公开文本整理

作为 IVD 检测一般原则，申请人应首先定义申报产品的预期用途和检测性能，产品的预期用途将直接影响检测设计和检测性能以及测序和/或报告的基因类型。申请人需要前瞻性地确定应进行的研究指标（例如准确性）以及每种研究指标应该满足的标准。在设计和开发完成之后，验证研究其是否满足预定义的性能。如果检测不符合任何预定义的性能标准，则应分析原因、重新验证或修改预定义的性能指标。通过反复的设计、开发和验证，直到检测满足设定需求。在整个过程中申请人需要记录所有研究方案、研究过程和结果以及每项研究设计的理由。建议申请人列出样本处理、文库制备、测序、生信分析等环节主要质量控制参数。如文库浓度及片段长度、碱基识别质量值（Base Call Quality scores）、过滤后有效 Reads 数、有效测序深度（如经过去重处理等）、符合最低测序深度和平均测序深度要求的区域（%）等。

申请人应提供整个检测流程的标准操作程序文件（Standard Operating Procedure，SOP），对 NGS 技术检测全过程包括的样本收集处理、文库制备、测序、数据分析、结果报告等过程进行描述。生物信息学分析方面描述和记录数据处理和分析，包括变异识别、过滤和注释的所有过程。明确所有要使用的软件，包括来源（例如：内部开发以及第三方）以及主要修改。建议以列表形式描述所有需要的软件和/或数据库名称、版本及其功能。

（二）主要原材料的研究资料

NGS 检测过程主要包括样本收集处理、文库制备、测序、数据分析、结果报告等。

1.样本收集处理（如适用）

样本收集处理过程是保证样本具有能如实反映患者体征的关键环节。申请人需提交涉及样本收集及处理相关试剂主要原材料信息，如样本前处理试剂、样本运输保存试剂、核酸提取试剂的主要组成成分等。

2.文库制备及测序

测序文库构建及测序过程中所需试剂主要包含脱氧核糖核苷三磷酸、连接酶、聚合酶、逆转录酶、限制性内切酶、引物、探针、接头等；如为申请人自行研究的主要原材料，申请人应对测序文库构建的实验过程予以详述；并提供对各主要原材料的功能性研究。并对制备完成的原料成品进行质量检验以确认其符合标准要求，且整个生产工艺应稳定可控。如为申请人外购的主要原材料，应详述每一种原材料外购方来源，提交外购方出具的每种原材料性能指标及质量控制资料，并详述申请人对外购主要原材料的各指标质量要求以及确定该原材料作为本产品主要原材料的详细依据。核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无脱氧核糖核酸酶（Deoxyribonuclease,DNase）和核糖核酸酶（Ribonuclease，RNase）污染。

3.生物信息分析及数据库要求

NGS 的数据分析流程或生物信息学流程一般可以分为碱基识别、序列比对、变异识别和变异注释等。明确参考序列类型，不同突变类型可能需要开发不同的变异/突变检测算法。其次，应根据产品设计类型提供软件工具的范围和所需的验证类型。如

依据中国器审中心网站公开文本整理

涉及数据库使用，建议申请人提交数据库的溯源信息、数据库类型、完整性、实时性、维护以及分析软件的版本、性能验证等资料。

4.参考品要求

内部参考品是保证产品性能稳定性以及检测值可溯源的重要构成之一。参考品研究应包括原料选择、制备过程、定值研究及评价指标等。申请人应对内部阳性/阴性参考品的来源、基因序列设置等信息进行验证，并提供参考品溯源过程的测量程序或参考方法的相关信息及详细的验证资料。

具体要求如下：

4.1 阳性参考品及阳性质控品：

4.1.1 阳性参考品

理想状态下，阳性参考品应当包括对所申报产品每个基因型的质控样本。但考虑到基于 NGS 技术的可检测基因数量较多，申请人应结合产品预期用途、临床意义及基因类型等因素进行针对性和代表性的设计。

对于有明确肿瘤伴随诊断相关的基因，应考虑该类基因参考品设置的合理性和完整性，需包括伴随诊断相关的全部热点基因，建议采用临床样本或细胞系提取的核酸储备液作为原料。

对于具有显著临床意义或潜在临床意义的基因，应考虑代表性问题，明确具有临床诊断意义的基因类型及基因型中不同的变异类型。突变频率、变异类型的选取应具有代表性，包括不同外显子，不同基因变异突变等。

如检测编码区较大且存在非热点区域设计（如大于 1M），建议在阳性参考品中考虑对检测整体区域的灵敏度验证（主要关注 SNV 等），如混合的永生化正常人白细胞 DNA 储存液等。

不同突变/变异的变异丰度及突变频率，浓度范围设置应具有代表性并提供这样设定的依据。阳性参考品的突变形式及拷贝数需采用有效方法进行确认，并明确接受标准。申请人在设计阳性参考品时可一并考虑检测限参考品的设置及确认方式，并提供相关的依据。

4.1.2 阳性质控品

模拟病人样本的目标核酸序列，并用于质控整个检测过程，包括核酸提取（如适用）、文库构建、测序和数据分析。目前阳性质控检测和分析过程应与临床样本方式一致。

4.2 阴性参考品及阴性质控品

阴性参考品及阴性质控品建议为正常临床样本的混合物或细胞系，应明确不含有目标区域肿瘤突变基因。

4.3 精密度参考品

精密度参考品设置要求可参考阳性/阴性参考品。

4.4 PCR 试剂无模板质控品（No Template Control，NTC）（如适用）

申请人应根据申报产品特点设置 NTC 质控品及检测接受标准，监测检测过程中是否存在污染。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

NGS 检测是一个复杂的工作流程，它由很多独立步骤组合

依据中国器审中心网站公开文本整理

而成。一般而言，对于每个检测组成部分，申请人应建立其特定检测的指标和验收标准。必须对 NGS 每个操作流程的性能表现进行一个内部的验证。每步流程都需要分别优化到一个最佳经验值，以此来综合决定最佳的实验操作条件及各参数的设置。

1.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。

2.主要生产工艺、反应原理介绍。逆转录过程（如涉及）及最佳反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、脱氧核糖核苷三磷酸（deoxy-ribonucleotide triphosphate，dNTP）浓度、阳离子浓度等。

3.申报产品如包含核酸分离/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。如包括但不限于核酸体积、质量、浓度、纯度及完整性等。核酸浓度、纯度检测方法包括但不限于荧光法等；核酸完整性检测方法包括但不限于琼脂糖凝胶法等。

（四）分析性能评估资料

分析性能评估是反映产品主要原材料选择，生产工艺及反应体系等多方面因素设置是否合理的客观评价指标。检测试剂性能的研究方案应结合产品的反应原理，临床预期用途，使用条件等综合因素进行设计。性能研究应涵盖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。

本部分内容将从NGS检验流程中的质量控制要求和主要性能指标两部分进行阐述：

1.NGS检验流程

检测方法中，应明确所有检测要素（如仪器、软件、消耗品、试剂）。确定设计方案和标准并详细记录设计研究过程。对于基于NGS的检测的每个组成，应该确定规范并记录。记录每个检测组成对于关键因素（如覆盖率、碱基质量等）的局限性。确定并记录基因组的检测区域，包括基因和变异类型，如果关键的测序区域不符合最低性能要求（如最小覆盖标准等），则应修改检测并重新验证以达到最低性能要求。同时，应在产品说明书和/或标签中明确可能影响或限制产品检测性能情形。

1.1 样本制备

申请人需考虑可接受检测的样本类型对检测结果的影响，应明确组织样本采集标准依据。用于肿瘤组织突变基因检测的标本，在进行检测前，须对肿瘤细胞进行评估。肿瘤细胞所占比例需达到后续检测方法的要求。

在NGS检测试剂的设计开发过程中，申请人应对配套使用的核酸提取、分离、纯化及富集试剂进行验证并提供验证方案的依据，应明确样品质量（包括但不限于核酸浓度、纯度及完整性）的最低要求并进行质量控制。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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.2 测序文库制备

文库制备是产生特定大小范围的 DNA 或 cDNA 片段的过程。文库质量非常重要，申请人应建立文库构建浓度、文库片段大小要求，文库浓度检测方法包括但不限于实时荧光定量 PCR 法；文库片段大小检测方法包括但不限于毛细管电泳法等。申请人应关注不同测序平台的性能特点，确保片段长度分布符合后续测序要求。如需要进行片段化处理。申请人应制定核酸序列片段化操作流程及质量控制方案。对经过片段化的核酸短序列的浓度及片段分布等参数进行验证。

文库制备的关键步骤是在 DNA 片段的两端连接测序接头，接头序列是一段人为设计的序列，包含用于测序过程的多个目的的多个序列组分。如启动测序反应的通用测序引物序列，用于 PCR 扩增引物序列、锚定序列、索引（条形码）序列等。如申请人采用自定义序列，应提供设计依据及研究资料。加接头可以是独立的步骤，也可以在靶向序列富集过程中添加。申请人使用条码或标签时，需充分验证并满足测序的质量要求，如测序深度、覆盖度等条件。申请人应报告有效的条码或标签数量，并对每个条码或标签的序列及其位置有详细、清晰的记录。

1.3 测序及碱基读取

目前可用的测序平台具有不同的测序方法，包括联合探针锚定聚合测序法、边合成边测序和离子半导体测序，以及不同的检测方法。尽管技术性能相似，但平台之间存在差异，特别是不同的 DNA 输入量要求、不同的测序通量、运行时间、测序读长和不同的碱基识别技术。这些差异会影响仪器处理低质量样本的能

力、检测插入/缺失/融合等变异类型的能力以及样本通量。

申请人应根据所选用的测序平台，选择合适的参数指标对测序质量进行监控，制定相应的管理制度及质量标准，并明确失控情况下的纠正措施。申请人应根据具体应用情况，如测序区域的大小及序列特征等因素确定测序所需要的覆盖度及深度。在测序过程中，申请人应建立标准操作流程及质量控制方案监控整个测序过程中的测序质量。

申请人应描述清晰，如在确立测序深度时需要明确指出是平均测序深度还是最低测序深度；还需要说明测序数据类型，如原始测序数据（原始 reads 数）、过滤之后的高质量测序数据或去除重复之后的测序深度。

碱基识别是指识别一段基因序列片段每一个位点的核苷酸的过程。不同测序平台具有不同的测序偏好性，可影响碱基读取过程中的错误类型与比率。碱基读取后，申请人应对每个碱基读取的质量进行评估。

1.4 生物信息学分析

申请人应对生物信息学分析流程有完整的记录，建立完善的生物信息学分析软件的版本控制方案。申请人应建立生物信息学分析标准操作流程及质量控制方案，保证测序数据的分析、解读及报告的准确性与严谨性。生物信息学分析流程应描述清晰，包括每一步骤使用软件的名称、版本、参数设置要求，包括但不限以下指标：说明检查每个位点的碱基质量值和每个读段的平均质量值，碱基的频率分布，读长分布及是否存在重复序列和人工序

依据中国器审中心网站公开文本整理

列的评价方法，以保证按照该流程生物信息学分析结果可复现。生物信息学分析应至少报告具有明确临床指导意义的结果。

生物信息学分析一般包括但不限于数据预处理、数据比对及质控、变异识别和变异注释。根据测序类型和检测报告的变异类型选择生物信息流程，并考虑变异识别和评估流程过程中的限制因素以及第三方生物信息学工具对整个生物信息流程的影响。

1.4.1 数据预处理：申请人应说明分析流程使用的软件类型及数据预处理步骤。数据文件（如 FASTQ 格式文件）应包含质控参数，如每个位点碱基质量值的控制参数、GC 含量以及序列长度分布等。明确测序碱基质量值（Base Call Quality，如质量值 Q 值得分）的阈值。明确判定实验有效的符合碱基质量值的最低百分比。如采用其他方法，应提供研究资料及选择依据。

1.4.2 数据比对及质控：申请人应提供 BAM （Sequence Alignment/Map）文件生成过程软件类型，每个样本数据参数标准以及判定实验有效的最低接受标准。提供参考序列的选择依据，如为特殊序列，应提供采用该序列的依据。

1.4.3 突变分析：根据申报产品可检测的基因类型，申请人应确认软件工具类型及选择依据。明确不同基因类型质控标准以及判定实验有效的最低接受标准。

1.4.4 突变注释：申请人应提供每个突变预测的功能性作用以及临床解释注释的形成过程及数据来源依据。

1.5 软件研究（如适用）

根据申报产品预期用途，可能存在一些软件产品不包含在申

报产品组成成分中，但生物信息分析过程中需要用到该软件，则该软件被视为检测系统一部分，申请人应提供该部分软件相关适用性研究资料。

1.6 NGS 数据的存储、传输与共享（如适用）

用于储存原始和经过分析后的检测结果。建议申请人提交数据存储中心的安全性、稳定性、维护与升级方案以及异常情况处置方案等资料。

1.7 公共/内部数据库应用（如适用）

如申报产品的测序结果需要借助公共/内部数据库进行结果注释或报告解读，申请人需提供所使用的公共/内部数据库在产品检测中起到的作用说明，公共/内部数据库类型、功能介绍、版本号、标准操作流程及质量控制方案等。

2.主要性能指标

分析性能验证包括通过一组预定义性能评价方式，以证明性能是否足以满足其预期用途并符合预定义的性能标准。通常涉及是否符合统计学评价要求，或检测是否存在与患者的疾病相关的变异等。

2.1 分析性能用样本设置要求

申请人应提供用于评估各项性能研究的标本数量和类型设定的依据。根据产品预期用途，样本研究应包括代表性变异和变异类型。研究应考虑与检测适应症相关的临床意义区域，跨不同基因区域的变异、难以测序或难以比对的基因区域，人工混合嵌合体以及任何其他变异类型、检测区域。例如：如果检测旨在用

依据中国器审中心网站公开文本整理

于检测和报告插入、缺失位点等，应包括但不限于不同大小的基因片段、突变所在区域等。

应在研究中使用含有与检测适应症相关的临床样本，临床样本应具有适当的代表性，确保可覆盖申报产品声称的临床相关序列变异等。

2.2 准确性

2.2.1 总体要求

准确性包括对比检测值与被检测值之间一致性。对于基于NGS 测序原理的检测，通过与适当的对比方法比较，如核酸测序或其他经过验证的方法，评估申报产品准确性能。根据检测的性能指标，准确性研究应包括代表性变异和变异类型验证（准确性研究样本要求详见 2.1 分析性能用样本设置要求）。

对于每种变异类型以及代表性临床相关变异，应考虑变异频率。对于变异类型，为了确定检测的变异类型以及检测它们的测序区域（不管变异是否具有致病性），可以使用具有代表性的参考物质或具有高置信度的样本进行研究。对于临床相关的变异，准确性计算包含使用基于临床样本的研究数据与临床样本相关的指标。

准确性研究中应含有代表性临床相关变异与检测适应症的临床样本，以确保临床相关序列变异被检测和报告。准确性评估如采用前瞻性临床样本时，收集和处理的方式应与产品预期用途一致。如果前瞻性的临床样本不可用，则可以使用临床相关区域中含有特定变异的冻存临床样本或人类细胞系样本替代或补充

研究。

根据待评价方法和对比方法对所有变异的检测结果分别计算阳性符合率（Positive Percent Agreement，PPA）、阴性符合率（Negative Percent Agreement，NPA）、阳性预测值（Positive Predictive Value，PPV）。通过检测评估的每种类型的变异，如单核苷酸多态性（Single Nucleotide Variant，SNV）、插入、结构变异，和测序区域范围（如高度同源、高度多态或其他困难的区域），分别计算 PPA、NPA 等。

表 1 准确性评估方法

		对比方法		总数
		阳性	阴性	
检测方法	阳性	A	B	A+B
	阴性	C	D	C+D
	总数	A+C	B+D	A+B+C+D

表 1 注：PPA 通过将 A（真阳性结果数）除以（A+C）、NPA 通过将 D（真阴性结果数）除以（B+D）。这些计算不应包含任何无应答或无效应答，无应答或无效应答结果应被单独列出（见表 2）。根据适用情况计算每种变体类型以及临床相关变异 PPA、NPA 等。

表 2 准确性评估方法

		对比方法		总数
		阳性	阴性	
检测方法	阳性	A	B	A+B
	阴性	C	D	C+D
	无应答或无效应答	E	F	E+F
	总数	A+C+E	B+D+F	N

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 2 注：准确性研究中无应答或无效应答的百分比应该被估计为（E＋F）/ N 以及 95%的双侧置信区间。此外，应评价阳性结果中的无应答或无效应答 E /（A＋C＋E）和阴性结果中的无应答或无效应答 F /（B＋D＋F）。申请人应设定无应答或无效应答的最小可接受标准并提供依据。样本总数（N＝A＋B＋C＋D＋E＋F）。申请人应对无应答或无效应答产生原因进行分析，注意区分无应答或无效结果与模棱两可结果，如质控正常但结果无法识别的情况等。

2.2.2 参考品准确性

各水平、各突变位点的阳性参考品均应按要求检出阳性，考虑到浓度梯度或突变梯度的不同，应对各水平阳性参考品设置相应检出要求；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。

2.3 检测限

明确可接受的最低检测限（Limit of Detection，LoD），并明确无效应答或无应答检测结果的可接受标准。为预期用途中包含的每种变异类型建立 LoD。如果检测人工混合的样本（如嵌合样本），需要考虑不同的等位基因比率，确定检测限。

试剂 LoD 的研究中应在常规临床实验室条件和确定的样本类型下进行。通常，LoD 值采用分析物最低浓度计算得出，在此浓度下，可从相应检测重复中获得至少 95%的阳性检出和可接受水平的无应答或无效应答。当不同的变异类型可能具有不同的 LoD 时，需要计算不同的序列被测区域范围中的每个变异类型的 LoD。NGS 检测方法可以同时检测多种类型突变基因，因此灵敏

度的设置应根据不同突变基因类型及判读方式进行验证。

2.4 空白限（检测基线）

应确认不会对报告区域的质量分数或覆盖率产生负面影响。应包含具有代表性的基因区域、变异类型和序列背景进行验证研究。设置空白检测限检测标准，设定评价方案及方法。

2.5 分析特异性

分析特异性是评估产品仅可检测到预期待测变异的能力。根据预期用途和产品设计，一些潜在的内源性或外源性物质干扰和交叉反应或交叉污染可能会对产品检测性能产生影响。

交叉反应（如同源区域、假基因和其他类型的交叉反应序列）可能导致错误检测，从而产生假阳性结果。患者标本的交叉污染可能将其他不正常的序列引入到检测中，从而导致假阳性或假阴性结果。因此，应选择产品预期用途所覆盖样本或样本类型以及 DNA 提取方法中相关的干扰物质开展研究。同时，应对已知交叉反应的等位基因和同源区域进行评估。

2.6 精密度

精密度研究主要是指使用相同的样本（包括检测临界值附近的样本）在各种特定条件下进行检测（如不同操作员，不同操作条件，不同检测天数，不同仪器等），并考虑检测中主要的变异来源。申请人应评估变异和野生型基因的精密度，其中应分别报告不同检测区域和变异类型的检测值。申请人应使用客观证据和有效的统计方法来验证这些指标设定标准。

对可能导致检测结果多样性的主要因素进行评价，包括但不

依据中国器审中心网站公开文本整理

限于检测多个样本、不同检测批间、不同适用机型、试剂批次、检测天数和操作员。

此外，申请人应考虑外部因素相同的情况下，应进行申报试剂在相同或相似被测物的重复性检测以评价检测结果。申请人需对每个检测条件和检测区域下每个变异类型精密度分别进行报告，还应报告无应答或无效应答的百分比。

2.7 体细胞与胚系突变鉴别研究（如适用）

申请人需提交资料明确申报产品如何有效鉴别胚系突变，申请人无论使用何种方法，都应遵循保证准确检测的原则。如：对肿瘤样本进行检测的同时对该患者正常配对样本（正常癌旁组织或外周血白细胞）进行检测，根据配对样本与癌组织样本中鉴定出的突变信息进行鉴别筛选，应确认样本中特有的基因多态性，并明确混合后的每个多态性位点的预期频率。当无配对样本时，申请人需提供如何有效区分体细胞突变和胚系突变鉴定标准并提供相关研究资料。

2.8 批次互通性（如适用）

NGS 的检测通常包括试剂，消耗品，仪器和软件。各部分相对独立，申请人需对各批次之间是否互通进行研究。

2.9 生物分析流程的性能补充研究（如适用）

当临床样本、细胞系或生物合成材料不可用或无法完全覆盖生物分析流程时，可以使用含有各种要求类型的已知序列变异（如：SNV、插入、缺失、结构变异等）的计算机构建的序列标本。申请人可采用软件编辑满足验证需要的模拟样本或数学模

型，对生物分析流程进行补充验证。这些数据文件应使用与申报产品相同的预分析和分析方法来生成。需要注意，编辑样本不能替代生物学样本，只能作为生物学样本不能满足所有验证条件下的补充情形。

2.10 其他

评估检测局限性时，申请人应采用特殊样本，如大于特定大小的插入或缺失或重排，并确定检测无法以预期的准确度和精确度检测到的序列变化类型。如果这些区域是申报产品检测预期用途的一部分，则需要验证高度同源、高度多态或其他困难区域的变异的检测性能。如果被检测的基因区域的一部分难以测序并且不能达到性能阈值，则应该将其报告为检测局限性。如适用，申请人应记录申报产品不会报告的检测类型。

在设计和验证过程中，申请人应记录所有检测失败情况并分析原因。例如，由于未能满足其一个或多个检测运行质量指标等。不符合质量标准的检测区域不应报告变异结果。由于未能达到检测运行质量标准而未被检测到的区域，则应如实报告。

申报产品上市后，通过上市后临床数据收集和分析或药品说明书中明确具有伴随诊断用途的基因，在不改变原有反应体系和检测方式等情况，申请人可通过收集本产品临床有效性资料申请变更其临床用途。

三、名称解释

通量测序（High-throughput sequencing）：又称下一代测序技术（Next-generation sequencing），可以一次性对数百万条核

依据中国器审中心网站公开文本整理

酸分子进行大规模平行测序。

全基因组测序：对某种生物基因组中的全部碱基进行测序，即把细胞内完整的基因组序列从第一个 DNA 分子开始直到最后一个 DNA 分子完整检出，并按顺序排列。

从头测序（de novo sequencing）：即不依赖于任何已知的基因组参考序列和其他序列信息，而直接对某个物种的全基因组 DNA 进行测序，然后利用生物信息学工具对下机序列进行拼接和组装，从而获得该基因组的全序列或连续的大片段。

永生化正常人白细胞：将正常人的白细胞进行体外培养，并通过基因转染等技术将外源性永生化基因，如病毒、原癌基因和抑癌基因突变体等，导入目的细胞内以增加永生化的发生率，从而得到的永生化细胞株。

变异丰度：变异基因型在所有基因型中所占的比例，计算方式为变异基因型数量除以野生型和变异型基因总量。

变异频率：变异基因型在总人群中的基因频率。

原始 reads 数：经过高通量测序后，测序下机数据总 reads 数。

有效测序深度（如经过去重处理等）：去除 PCR 重复等后的平均深度。

符合最低测序深度和平均测序深度要求的区域（%）：最低测序深度和平均测序深度均大于阈值的区域数与区域总数的比值。

GC 含量（GC content）：在测序所得的所有碱基中 G（鸟

嘌呤）和C（胞嘧啶）两种碱基数与所有碱基数的比值。

覆盖率：测序覆盖区域占总目标区域的比例。

最小覆盖标准：测序覆盖区域占总目标区域的最小比例阈值。

碱基识别质量值（base call quality scores）：衡量测序质量的重要指标，指测序得到的碱基的可靠性程度，基因的高通量测序中，每测一个碱基会给出一个相应的质量值（base call quality，Q），用于衡量测序准确度。质量值越高表示碱基识别越可靠，碱基被测错的概率越小。

锚定序列：测序芯片上随机分布的两种不同的寡核苷酸序列，用于与测序文库结合。

索引（条形码）序列：index 标签序列或 barcode 标签序列，指在文库构建过程中引入的一段标签序列，用于多样品同时测序时区分不同样本的序列。

无应答或无效应答：测序结果失败或测序数据低于质量控制标准判定结果无效。

四、参考文献

1.李金明等.高通量测序技术，科学出版社 2018.12

2.王忻琨.新一代测序数据分析，科学出版社 2018.2

3.Stuart M.Brown.第二代测序信息处理，科学出版社 2017.1

4.步宏、叶丰等.临床分子病理NGS100问简明问答（第一版）

5.中国食品药品检定研究院，第二代测序技术检测试剂质量评价通用技术指导原则

依据中国器审中心网站公开文本整理

6. EVALUATION OF AUTOMATIC CLASS III DESIGNATION FOR MSK-IMPACT （ Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets）

7. The Association for Molecular Pathology，American Society of Clinical Oncology,and College of American Pathologists Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer The Journal of Molecular Diagnostics，Vol. 19，No. 1，January 2017

8.Verification and Validation of Multiplex Nucleic Acid Assays； Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute. NCCLS，MM17-A，Vol.28 No.9，ISBN 1-56238-661-1。

9.Guidelines for Diagnostic Next-Generation Sequencing. European Journal of Human Genetics，2015，24（1）：1584-1589。

10.ACMG Clinical Laboratory Standards for Next-Generation Sequencing. Genetics in Medicine，2013，15（9）。

11.Ewing AD，Houlahan KE，Hu Y，Ellrott K，Caloian C，Yamaguchi TN，Bare JC，P'ng C，Waggott D，Sabelnykova VY et al： Combining tumor genome simulation with crowdsourcing to benchmark somatic single-nucleotide-variant detection. Nature methods 2015，12（7）：623-630.

12.FDA.Considerations for Design,Development ， and Analytical Validation of Next Generation Sequencing （NGS）– Based In Vitro Diagnostics（IVDs）Intended to Aid in the Diagnosis

of Suspected Germline Diseases

13.FDA.Use of public human genetic variant databases to support clinical validity for genetic and genomic-based in vitro diagnostics，Document issued on April 13，2018.

14. FoundationFocus™ CDxBRCA Technical Information Summary

15.中国肿瘤驱动基因分析联盟（CAGC），中国临床肿瘤学会（CSCO）二代测序（NGS）技术应用于临床肿瘤精准医学诊断的共识第一版（试行）2016.04.23

16.中国临床肿瘤学会肿瘤标志物专家委员会，中国肿瘤驱动基因分析联盟二代测序技术在肿瘤精准医学诊断中的应用专家共识 中华医学杂志98（26）2018.7.10

五、起草单位

国家药品监督管理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

氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮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氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮检测试剂（串联质谱法）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。

本指导原则是针对该类试剂的一般要求，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，如果有能够满足相关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。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、适用范围

本指导原则提及的氨基酸、肉碱（包括游离肉碱和酰基肉碱）和琥珀酰丙酮分别是指针对遗传代谢病的疾病标记物。相关的遗传代谢病主要包括氨基酸代谢障碍（Disorders of amino acid metabolism）、脂肪酸氧化障碍（Fatty Acid Oxidation disorders）和有机酸代谢障碍（Organic academia disorders）等。一般来说，氨基酸是氨基酸代谢障碍的疾病

标记物，游离肉碱与酰基肉碱是脂肪酸氧化障碍和有机酸代谢障碍的标记物，琥珀酰丙酮是酪氨酸血症 I 型的主要标记物。

遗传代谢病的发病机理为维持机体正常代谢所必需的酶类、受体和载体等蛋白质缺陷，导致机体的生化反应和代谢异常，从而引起一系列临床表现。其临床表现主要包括神经系统损害、代谢紊乱、相关器官功能异常、生长迟缓、皮肤及毛发异常、特殊气味等。我国相对常见的遗传代谢病如下表所示：

表 1 我国相对常见的遗传代谢病

序号	疾病名称
1	高苯丙氨酸血症（HPA）
2	甲基丙二酸血症（MMA）
3	原发性肉碱缺乏症（PCD）
4	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症（MCAD）
5	极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症（VLCAD）
6	异戊酸血症（IVA）
7	戊二酸血症 I 型（GAI）
8	枫糖尿病（MSUD）
9	瓜氨酸血症 II 型(希特林蛋白缺乏症)（CIT-II）
10	瓜氨酸血症 I 型（CIT-Ⅰ）
11	丙酸血症（PA）
12	同型半胱氨酸血症 I 型（HCY）

遗传代谢病的临床检测方法一般包括实验室生化检测、影像学检测、负荷试验、酶学检测、气相色谱-质谱（GC-MS）分析、串联质谱（MS-MS）分析、基因检测等。其中串联质谱法是临床检测的常用方法，其优点包括：具有高分析效率和高灵敏度，能同时分析多种代谢物，涵盖多种遗传代谢病；可重复性好；操作相对简单；干血斑采集和保存方便等。

氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮检测试剂（串联质谱法）的预期用途为利用串联质谱分析方法，对全血干血斑样本中氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮的含量进行测量，相关待测分析物浓度及分析物之间相互比例的异常，可能提示某种遗传代谢病。其原理是使用含有内标准品的溶液对干血斑进行萃取并采用串联质谱分析，每种待测分析物对于内标准品的响应程度与它的浓度成比例，根据内标准品的浓度即可计算分析物的浓度。

该类试剂使用的串联质谱主要为三重四极杆串联质谱和四极杆离子阱串联质谱（Q-trap）。扫描模式主要包括以下四种：前体离子（precursor ion, PI）扫描、中性丢失（NL）扫描、多反应监测（MRM）扫描和产物离子（product ion,PI）扫描。前体离子扫描通常用于酰基肉碱的分析检测，在第二级质量分析器中选择特定质荷比的产物离子，测定在第一级质量分析器中一定质量范围内所有能产生该碎片的前体离子。中性丢失扫描通常用于氨基酸的分析检测，以恒定的质量差异，在一定质量范围内同时测定第一级、第二级质量分析器中所有的前体离子和产物离子，检测能产生特定中性碎片丢失的前体离子。多反应监测扫描是将第一级质谱设定为用于筛选特定的前体离子，在第二级质谱中指定所需的产物离子，同时监测前体离子-产物离子。产物离子扫描是在第一级质量分析器中选择特定质荷比的前体离子，测定该前体离子在第二级质量分析器中，一定质量范围内的所产生的特定产物离子。四种扫描模式各有优缺点，在实际中应根据产品特性选择适合的扫描模式。

本指导原则适用于进行注册申报和相关许可事项变更的产品。

本指导原则主要适用于利用串联质谱法，对干血斑样本中相关物质进行检测的试剂，包括采用衍生法处理后对氨基

酸和肉碱进行检测的试剂和采用非衍生法对氨基酸、琥珀酰丙酮和肉碱进行检测的试剂。对于遗传代谢病相关的其他特征分析物或采用其他检测方法（如基于抗原抗体反应原理方法）、其他样本类型进行的检测，有利之处可参照执行。本指导原则不适用于对相关疾病的确证和产前筛查项目。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括临床适应症背景情况、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内容。其中，其他内容包括同类产品在国内外批准上市的情况，应着重从检验方法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，以下简称《公告》）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.相关遗传代谢病的发病机理、临床症状、临床发病率、检测方法、治疗方法等。

2.待测分析物的名称、种类、相应的内标准品和质控品、经临床验证的遗传代谢病与分析物间的对应关系等。

3.串联质谱法的检测原理、样品前处理方法、扫描模式及选择依据、数据采集及处理方法等。

（二）主要原材料的研究资料

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。

1.氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮内标准品：一般为经过同位素标记的待测分析物。每种待测分析物应对应其标记后的

内标准品，如有特殊情况无法对应其自身标记的内标准品，应说明理由，并提交使用替代内标准品是否会对产品性能产生影响的评价资料。应提交内标准品的化学式、对应的待测分析物、赋值资料以及质量控制资料（一般包括分子量、化学纯度、同位素纯度等）。

2.氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮标准品：应提供标准品的来源、选择依据、性能指标和溯源资料。

3.质控品：质控品为包含所有待测分析物的干血斑。质控品使用的滤纸应明确型号。应至少设置高、低两个浓度水平的质控品。质控品中的质控物质应与待测分析物相同，如使用与待测分析物特性相似的其他物质作为其质控物，应说明理由，并提交使用替代质控物是否会对产品性能产生影响的评价资料。应提供质控品的选择、制备和赋值资料。

4.企业参考品：应提供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。企业参考品应尽量使用实际待测样本即全血干血斑，如需采用向全血基质中模拟添加被测物的形式制备干血斑（即模拟干血斑），则应说明理由。企业应根据产品特性建立稳定的参考品体系，至少应包括：

4.1 检测限参考品

应建立能够覆盖所有待测分析物的检测限参考品。参考品中的待测分析物浓度应为检测限浓度，或略高于检测限浓度。检测限参考品应尽量使用全血干血斑，考虑到检测限浓度的样本难以获得的情况，可采用内标准品替代待测分析物的方式，来模拟制备检测限参考品，例如将检测限水平的内标准品加入人全血基质中制备模拟干血斑等。

如需使用待测分析物/内标准品的替代物质制备参考品，应提交相应的评估资料。

4.2 精密度参考品

应选择能够代表所有待测分析物结构及性能评估要求的分析物建立精密度参考品。

精密度参考品应设置多个具有代表性意义的浓度水平，一般包括正常内源性水平、医学决定水平、异常值（异常高值/异常低值）水平等，各待测分析物可根据临床实际情况和指标设置的临床意义，选择不同的浓度水平设定参考品，并提交选择设定的依据。

4.3 线性参考品

应建立能够覆盖所有待测分析物的线性参考品。线性参考品应选择多个梯度浓度水平进行设置并覆盖整个线性范围。如需使用待测分析物的替代物质制备参考品，应提交相应的评估资料。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

主要生产工艺主要包括工作液的配制、分装和包装等，反应体系研究指完成检测所涉及到的最佳反应条件的选择确定过程。主要包括以下内容：

1.主要生产工艺及流程，可以图表方式表示。应标明关键工艺质控步骤，并详细说明该步骤的质控方法及质控标准。

2.样本采集、处理的要求和质控品、企业参考品的干血斑制备的要求，具体可参照相关管理规范的内容。

3.各试剂（包括各级工作液、萃取试剂、衍生化试剂、流动相等）的选择、配比、用量的确定和验证过程。

4.分析条件，如萃取方法、衍生条件、进样条件、质谱条件等。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交对试剂盒的全部性能进行评估的资料，对于每项分析性能的评价都应包括研究目的、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。有关分析性能评估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）、人员及数量、适用仪器、仪器扫描模式、试剂规格、批号、临床样本来源（如涉及）等。分析性能评估的实验方法可以参考相关文件或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。建议着重对以下分析性能进行研究：

1.检测限

检测限确定过程的研究方法有很多，因通常情况下不易获得低于内源水平的样本，申请人可自行设计合理的模拟方法进行研究。例如，将不同浓度的内标准品添加至人全血中制备成一系列干血斑，用空白萃取液萃取后进行检测；或者用含不同浓度内标准品的萃取液对干血斑萃取后进行检测，等等。其目的是使基质中分析物浓度不变，内标准品的浓度递减，最终通过检测内标准品的浓度来模拟研究检测限。测量的结果符合试剂偏差及精密度等要求的最低浓度水平作为检测限。

研究过程中应对各物质浓度进行精确的确认，每一浓度样本应平行检测多次。根据该类试剂的预期用途，每个待测分析物的检测限应等于或低于预期使用人群的内源性水平。应详细说明检测限的建立过程，明确使用的样本类型、试验方法、接受标准和研究结论等。

2.线性范围

线性范围的确定研究可使用含有梯度浓度待测分析物的模拟干血斑，分析至少 9-11 个浓度水平，每个水平重复多次，通过评价一定范围内的线性关系及准确度等建立所有待测分析物的线性范围。分析物浓度水平覆盖范围应具临床意义，至少包含典型的内源水平、医学决定水平等。应结合性能指标和临床意义，设定合理的线性范围。

3.准确度

准确度包括正确度和精密度，受系统误差和随机误差共

同影响，申请人应综合考虑偏倚和不精密度的影响，对产品的准确度进行研究。

3.1 正确度

建议采用回收实验方法进行正确度的评价，同时可结合其他合理方法（如方法学比对等）进行研究。回收实验方法一般为：向全血中添加不同浓度待测分析物，制备成干血斑，检测后计算回收率，回收率的计算方法为在含有已知“理论”分析物含量的干血斑提取物中实际测得的该分析物含量，以百分比表示。回收率的结果应在可接受范围内。干血斑中分析物各浓度水平应具临床意义并尽量覆盖检测范围。详细描述评价方法中样本制备过程、评价方案、试验过程、试验数据、统计方法、研究结论等内容。

3.2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指南或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。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：

3.2.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除检测试剂本身的影响外，应对不同仪器、操作者、地点、精密度评价周期等要素进行相关的验证。

例如：为期至少 XX 天的连续检测，每天至少由 X 人完成不少于 X 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。申请人还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。

3.2.2 精密度的评价应选择多个浓度水平进行，一般来说应包含正常内源性水平、医学决定水平、异常值（异常高值/异常低值）水平等，各待测分析物可根据临床实际情况和指

标设置的临床意义，选择不同的浓度水平进行研究，并提交浓度选择的依据。

4.特异性

应对样本中常见的干扰物质和可能引起交叉反应的物质进行研究。特异性研究的样本可为全血干血斑或模拟添加被研究物的模拟干血斑。

4.1 干扰物质

干扰物质应至少包括血红蛋白、脂类、胆红素等。其他还可能包括潜在患者（如母亲）引入的化合物、样本采集过程中加入的化合物、血液中存在的其他化合物等，例如常用药物、麻醉剂、消毒剂、服用的营养物质、机体其他代谢产物等。

建议申请人在干扰物质的潜在最大浓度(即“最差条件”)条件下进行评价。建议至少在内源性水平附近浓度对每种干扰物质的干扰影响进行评价。

4.2 交叉反应

交叉反应物质一般是指在血液中存在的，在待测分析物扫描模式下，与待测分析物有相同质荷比的其他化合物。应研究血液中可能存在的交叉反应物质对待测分析物造成的干扰，对每一对交叉反应物质/分析物进行统计学和临床意义上的分析，评估可能存在的风险。常见的交叉反应物质有天冬酰胺、羟脯氨酸、甲硫氨酸砜、甲硫氨酸硫氧化物、谷氨酸盐和不完全丁基化的酰基肉碱等。应至少对上述几种交叉反应物质进行研究，并结合申报试剂的临床适应症对其他可能存在交叉反应的物质进行评估。

5.残留

对于该类试剂来说，还应考虑进样器等分析系统的残留对结果产生的影响。例如，设计高低两个浓度样本交叉连续进样，并重复多次，较低浓度样本的检测结果应符合其准确

性的要求。

6.在分析性能评估资料中还需注意以下几点：

6.1 应明确性能研究使用的仪器扫描模式，不同的扫描模式可能会导致不同的研究结果，必要时应分别描述不同模式下的性能指标。若不同的机型会导致不同的研究结果，也应分别进行详述。

6.2 进行性能研究所使用的样本形式应为干血斑，且应从萃取溶解开始进行分析性能的评价。

6.3 以上性能研究原则上应包括所有的待测分析物，并应尽可能使用全血干血斑进行评估。由于某些待测分析物的特殊性质，可能无法采用上述常规方法进行实验研究，需使用其他方法或替代物质进行研究的，应对具体情况进行说明，并提供相应的研究资料。

（五）阳性判断值/参考区间确定资料

对于此类试剂，应对每种待测分析物设定阳性判断值或参考区间。应尽量获取足够大的样本量，设定合理的临床灵敏度和临床特异度预期值进行阳性判断值/参考区间的研究。根据该类试剂的临床用途，应尽量降低产品的假阴性率，并将假阳性率控制在一定范围。应采用合理的方法进行相关研究，并明确方法的选择依据。

应明确样本入组标准（例如体重、年龄等），并说明试验方案及其合理性。

另外，如存在灰区，应提交灰区设定的依据，并在说明书【阳性判断值】和【检验结果的解释】项进行解释说明。如无灰区设置，也应提交相关的依据。

（六）稳定性研究资料

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。主要涉及两部分内容，申报产品的稳定性和适用样本的稳定性研究。

1.申报产品的稳定性研究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。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。

2.适用样本的稳定性研究：本类试剂的适用样本类型为干血斑，可参考相关管理规范等文件对样本的稳定性进行研究。主要包括冷藏和冷冻条件下的储存条件研究、有效期验证、运输稳定性验证以及干血斑萃取后储存条件的验证等。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对储存样本进行检测，从而确认样本的稳定性。由于某些化合物在干血斑中不稳定，应对这些分析物的情况进行研究，提供其在干血斑中的储存有效期数据。样本保存时间对检测结果的影响应在说明书中进行说明。

（七）临床评价资料

1.研究方法

建议以前瞻性的临床试验方式为主，以试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）与临床诊断结果进行比较研究的方法，评价考核试剂的临床诊断性能相关指标，从而证明其临床性能满足预期用途的要求。临床诊断结果中阳性病例的确认应有充分的依据，包括采用现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准，疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法，行业内的专家共识等。

申请人还应同时选择已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，与考核试剂进行一定例数的比较研究试验，以评价考核试剂的临床准确性。

2.临床试验机构及人员

应选择至少 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。临床试验机构的选择应尽量考虑拟申报产品的特点和预期用途。建议选择不同地区的临床试验

机构开展临床试验，且临床试验机构应具有相关检测的优势。操作人员应经过相应的培训，并能熟练操作实验。机构和人员应遵循《医疗机构临床实验室管理办法》及其他相关规定。试验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.适用人群及样本量

临床试验应选择预期适用人群作为研究对象，样本的采集、处理和保存应符合产品说明书及其他相关指导文件的要求。所有样本均应可以溯源。若适用人群包含新生儿，应设定合理、明确的样本入组标准（例如体重、年龄等）。

应根据疾病发病率和性能要求等估算合理的样本量，并在临床试验方案中明确样本量确定的依据。在与同类产品进行对比试验时，试验样本应尽量覆盖各分析物的线性范围，样本量应满足统计学要求。

根据临床发病率、临床诊治情况及其他因素综合考虑，对于我国相对常见的遗传代谢病如高苯丙氨酸血症（HPA）、甲基丙二酸血症（MMA）、原发性肉碱缺乏症（PCD）等，应通过前瞻性临床试验检出真阳性病例；其他发病率相对更低的疾病也应尽可能在前瞻性临床试验中检出所声称疾病病例。建议声称的遗传代谢病种类应尽量覆盖我国常见的病种，可参考表 1 中所列的疾病。同时，临床试验检测结果应尽量覆盖所有待测分析物指标异常情况。

若临床试验中使用部分已确诊（回顾性）的阳性病例进行研究，应提供充分的理由，并在试验方案和报告中对病例选择的方式和原因进行明确的说明。在产品说明书中应根据临床结果对检出的遗传代谢病和分析物指标异常情况进行描述，其中采用回顾性病例进行的研究应另行说明。

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。

试验方案中应确定合理、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。方案中应明确样本入组的要求，以及样本的收集、处理及保存要求等。

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明确。

方案中应明确，当对比试验结果不一致时，应分析原因并给出解释，必要时进行第三方复核。

5.临床试验报告

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。应对以下内容进行详述：

5.1 临床试验总体设计及方案描述

5.1.1 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。

5.1.2 病例纳入/排除的情况、盲法操作流程等。

5.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

5.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

5.2 具体的临床试验情况

5.2.1 临床试验所用各体外诊断试剂及仪器的名称、批号、机型等信息。

5.2.2 各试验机构的病例数、阴性/阳性检出例数、检出的遗传代谢病情况等。

5.2.3 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。

5.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、结果不一致样本的校验；阳性病例后续操作方法、病例脱落情况，以及是否符合临床试验方案等。

5.2.5 具体试验过程及试验过程中需要说明的问题，是否涉及对方案的修改等。

5.3 统计学分析

对临床试验数据的统计应选择合适的统计方法。应对考核试剂与临床诊断结果进行统计分析，建议分别对每种待测分析物和每种疾病的临床性能相关指标（例如临床灵敏度和临床特异度、假阳性率和假阴性率、阴性似然比和阳性似然比、阴性预测值和阳性预测值等）进行统计。同时，应根据临床诊断结果，统计并明确每种疾病与待测分析物指标之间的对应关系。

对于考核试剂与对比试剂的比对试验结果，应采用回归分析的方法分析其定量结果的相关性，同时也可选用特定的数据分析模型（如 Bland-Altman 模型）对定量分析结果的一致性进行分析。亦可同时对二者的阴/阳性符合率和总符合率进行分析，对结果进行χ^2检验或 kappa 检验以检验其定性结果的一致性。

应针对每一种待测分析物（或相关分析物间的比值）和每种疾病的对比试验结果进行单独统计分析，以列表的形式进行总结。

应明确样本的纳入与排除情况。说明其他情况，如数据预处理、差异数据的重新检测以及最终是否纳入数据统计、对异常值或缺失值的处理等。

5.4 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。

6.批准上市条件

由于该类产品的特殊性，技术审评中可根据产品风险受益、产品预期临床应用情况、上市前研究等因素，附带条件批准上市。具体情况可参见《用于罕见病防治医疗器械注册审查指导原则》的相关要求。

（八）产品技术要求

拟定产品技术要求应符合《办法》和《公告》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》（原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。

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。附录中应将内标准品、标准品、质控品的设计及来源，参考品设置，生产工艺流程及质控关键点等重点内容予以明确。

（九）产品检验报告

应提供该产品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的、符合产品技术要求的产品检验报告。应提供连续3个生产批次样品的检验合格报告。

（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》（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，若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，下面对说明书的重点内容进行详细说明。

1.【预期用途】

1.1 第一自然段：描述预期用途，包括适用人群，样本类型，被测物等。

举例：该产品用于定量检测 XXX（适用人群）全血干血斑中的氨基酸、游离肉碱和酰基肉碱、琥珀酰丙酮的浓度。

1.2 介绍临床适应症及背景，说明相关的临床或实验室诊断方法等。另外，需明确所有待测分析物名称、对应的内标准品和质控品、经临床验证的遗传代谢病与分析物之间的关系。建议声称的遗传代谢病应尽量覆盖我国相对常见的病种，可参考表 1 中所列的疾病。

1.3 明确检测结果仅能初步提示某种遗传代谢病，其最终结果要由相应方法进行确认。

2.【检验原理】

详细说明该产品检测各类分析物的前处理方式（衍生/非衍生）、检测原理及扫描模式（必要时可用图示说明）。

3.【主要组成成分】

说明试剂盒所包含组分的名称、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。

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、生产企业、货号、注册证号/备案凭证编号（如有）及其他相关信息，质控品的滤纸应明确型号。

4.【储存条件及有效期】

按照稳定性研究资料，说明试剂盒的效期稳定性，其他

稳定性也应视情况明确，如开瓶稳定性、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有效期。

5.【适用仪器】

明确所有适用仪器的具体型号，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】

样本的收集、处理和保存：应参照相关文件的要求，并详细描述采样步骤和注意事项。明确采样前处理、消毒、采样量、保存条件及期限（短期、长期）、运送条件、冻融次数的限制等。另外应说明采样过程中使用的滤纸型号应与质控品的滤纸型号一致。

上述内容均需在稳定性研究资料中详述并进行性能评估验证。

7.【检验方法】

应详细描述完成完整检测所需的全部步骤以指导用户正确操作，包括：

7.1 干血斑的前处理、萃取、衍生化（如有）、复溶及上机检测等。

7.2 内标准品溶液、各级工作液的配制方式。内标准品溶液和工作液的短期和长期保存方式、冻融次数等。

7.3 上机检测：仪器准备、设置、仪器使用相关参数及结果处理。

7.4 质量控制：质控品的设置及检测时的质量控制方法、要求等。

7.5 说明检测时应特别注意的事项，如对精密度的控制措施、溶液的保存条件、其他影响检测的因素等。

8.【阳性判断值/参考区间】

明确设定及验证阳性判断值/参考区间所使用的样本例数及类型、试验方法、统计方法及计算结果。

9.【检验结果的解释】

应对不同的检验结果进行解释，并明确后续处理方法。如存在灰区，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能初步提示某种遗传代谢病，其结果仅供临床参考，不能作为诊断。对患者的临床诊断应采用相应方法并结合其症状/体征、病史等情况综合进行。

10.2 本试剂盒适用于全血干血斑样本检测，不适用于其它样本检测。

10.3 异常的红细胞比容、年龄、早产、疾病等因素可能会影响检测结果。

10.4 样本采集、运输及处理不当、未按说明书操作等均有可能导致假阳性或假阴性结果，例如：血液未均匀浸透血斑区域、滤纸干血片打孔时打得太靠近血斑的边缘、样品收集或样品干燥有问题、由于样品受热受潮，不能洗脱血斑、血斑滤纸受排泄物污染等等。应描述在样本采集，保存、运输中需遵循的原则及注意事项。

10.5 说明可能影响检测结果的干扰因素。

10.6 单一代谢产物往往无法提供足够的遗传代谢病信息，应建立代谢物模型来研究相关疾病。

10.7 其他局限性。

11.【产品性能指标】

按照分析性能评估资料内容描述以下性能指标：检测限、企业内部参考品符合率（如适用）、准确性、线性、特异性等。各项评估应包括评估方法、数据和结果。应描述临床评价的试验结果，包括临床试验机构数量、样本情况、试验结果等内容。

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 检验过程有关的有机溶剂的安全性要求，例如操作和废弃的注意事项。

12.3 相关操作人员应经过专业的培训，并严格按照说明书的方法来进行试验。

三、名词解释

1.全血干血斑

本指导原则中指临床检验过程中使用的实际待测样本，即将人全血滴加至滤纸上，再经过打孔处理的样本。

2.模拟干血斑

本指导原则中指在研究过程中，将添加了其他物质（例如待测物、干扰物质等）的人全血（或模拟血液基质）滴加至滤纸上，再经过打孔处理的样本。

3.同位素纯度

被同位素标记的分子的相对含量。

四、参考文献

1. 顾学范.《临床遗传代谢病》，人民卫生出版社，2015.

2.《中国药典》（2015 年版），中国医药科技出版社.

3.《新生儿疾病筛查技术规范》（2010 年版），（卫妇社发〔2010〕96 号）,2010 年 12 月 1 日.

4.《新生儿疾病筛查管理办法》（中华人民共和国卫生部令第 64 号），2009 年 3 月 5 日.

5. Newborn Screening Test Systems for Amino Acids, Free Carnitine, and Acylcarnitines Using Tandem Mass Spectrometry，Guidance for Industry and FDA Staff，FDA，2004.

6.CLSI.Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry；Approved Guideline. CLSI document I/LA32-A.Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 4

沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌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沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌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。

本指导原则是对沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌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、适用范围

沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌核酸检测试剂是指基于分子生物学相关方法的核酸检测技术，以沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌核酸序列为检测靶标，对来自人泌尿生殖道（如女性的宫颈或阴道拭子、男性的尿道拭子、男性或女性的尿液等）中的沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌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，本类产品可用于泌尿生殖道相关病原体感染的鉴别诊断。

衣原体是一种革兰阴性微生物，具有特殊发育周期，镜

检可观察到原体（EB）和始体（RB）两种形态结构。根据主要外膜蛋白抗原表位的差异，已发现多种引起人类疾病的沙眼衣原体血清型，包括沙眼血清型（A、B、Ba、C）、生殖血清型（D、Da、E、F、G、H、I、Ia、J、Ja、K）以及罕见变异型（L1、L2、L2a、L3）等。

生殖道沙眼衣原体感染是常见的性传播疾病。沙眼衣原体引起的疾病范围广泛，可累及眼、生殖道、直肠等多个脏器，也可发生母婴传播。根据临床表现分为具有泌尿生殖道症状体征的患者，无症状感染者和新生儿感染。男性常见的表现是尿道炎、附睾炎，女性则为宫颈炎、尿道炎、盆腔炎，也可诱发生育能力下降，新生儿结膜炎等。

实验室诊断方法包括：

1.显微镜检查：适用于新生儿眼结膜刮片的检查；

2.培养法：沙眼衣原体细胞培养阳性；

3.抗原检测：酶联免疫吸附试验、直接免疫荧光法或免疫层析试验检测沙眼衣原体抗原阳性；

4.抗体检测：新生儿衣原体肺炎中沙眼衣原体 IgM 抗体滴度升高；

5.核酸检测：沙眼衣原体核酸检测阳性。

淋病奈瑟菌是一种革兰阴性的专性需氧双球菌，细胞色素氧化酶阳性，部分菌株具有质粒介导的耐药性。

淋病是我国性传播疾病的主要病种之一，由淋病奈瑟菌感染所致，特点为潜伏期短、传染性强，如不及时治愈可出现严重的并发症和后遗症。根据临床表现分为有症状的泌尿生殖系统感染（常见表现为化脓性炎症），无症状的泌尿生殖系统感染，眼、咽、皮肤、直肠、盆腔等部位的感染，以及血行播散式感染。男性常见的表现是尿道炎，并发症有附睾炎、前列腺炎、精囊炎等；女性常见的表现是宫颈炎、尿道炎、前庭大腺炎、肛周炎，并发症有盆腔炎；也可诱发生

育能力下降，新生儿结膜炎等。

实验室诊断方法包括：

1.显微镜检查：取男性尿道分泌物涂片做革兰染色，革兰阴性双球菌为阳性；

2.淋病奈瑟菌分离培养：为淋病的确诊试验，通过菌落特征、氧化酶试验、Superoxol 试验和革兰染色初步鉴定，也可结合糖发酵试验或荧光抗体试验进一步确认；

3.抗原检测：淋病奈瑟菌抗原阳性；

4.核酸检测：淋病奈瑟菌核酸检测阳性。

本指导原则适用于基于实时荧光 PCR（Real-time polymerase chain reaction, qPCR）等核酸检测方法的沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌检测试剂。对于其他方法，可能部分要求不完全适用或本文所述内容不够全面，申请人可以根据产品特性对适用部分进行评价或补充其他的评价资料进行相应性能的验证，但需阐述不适用的理由，并说明替代方法的科学合理性。

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。

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型别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。对于本类申报产品，应着重从样本类型、样本采集与制备方式、目标基因片段的选择、可检出的沙眼衣原体血清型、淋病奈瑟菌菌株类型、方法学特征等方面描述。

（二）主要原材料研究资料

应提交申报产品主要原材料的研究资料，内容包括主要原材料的来源、选择、制备方法的研究资料及其质量标准的制订资料、评价结果和质量分析证书，并详细描述原材料的技术指标和验收标准。

1.企业内部参考品和质控品：

企业内部参考品建议采用标准/参考菌株或者临床分离培养物，基质与临床样本收集/保存介质一致；例如沙眼衣原体血清型 D 型、E 型、F 型或 G 型、淋病奈瑟菌 CMCC 参考菌株、ATCC 参考菌株或 WHO 标准菌株等。

参考品和质控品与待测临床样本在整个试验过程中应保持相同的检测方式，包括同步参与核酸提取、基因扩增和检测过程等。应采用临床参考标准或其他合理方法（如已上市同类产品）对企业参考品和质控品进行阴阳性确认。

1.1 阳性参考品

阳性参考品的设置应考虑检出能力的验证。建议采用多个菌株或者临床分离培养物添加至阴性样本进行制备。

1.2 阴性参考品

阴性参考品的设置应考虑检测特异性的评价。可采用经确认无目标靶基因序列或者易产生交叉反应的样本，适当纳入其他病原体样本。

1.3 灵敏度参考品

可采用系列梯度浓度样本，基质应与适用的样本一致。应至少包含接近产品最低检出限的水平，并明确被测物的具体量值。其中沙眼衣原体的量值建议以 EB/ml 或者 IFU/ml 表示，淋病奈瑟菌的量值建议以个/ml（Cells/ml）或者 CFU/ml 表示。如涉及，还应明确与拷贝数的换算关系。

如沙眼衣原体的不同血清型或者淋病奈瑟菌的不同菌株的最低检出限存在差异，应分别设置灵敏度参考品。

1.4 精密度参考品

至少包括弱阳性、中等阳性两个浓度水平。

1.5 质控品

阳性质控品应包含目标基因，用于模拟临床阳性样本。阴性质控品可为样本收集/保存介质，用于对污染造成的假阳性结果进行质量控制。应对质控品的检测结果（如 Ct 值）做出明确的范围要求。

2.试剂盒主要组成成分

2.1 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。

2.2 PCR 反应组分的主要原料（包括引物、探针、各种酶及其他主要原料）的研究资料，主要包括以下内容：

2.2.1 引物和探针

应详述引物和探针的设计原则，包括对包容性和特异性的考虑情况。可设计两套或以上的引物、探针以供筛选，针对所有预期可检出的菌株进行检出能力和特异性的评价；在此基础上选择最佳组合，并提供引物、探针的靶位点以及核酸序列。引物、探针的质量标准至少包括纯度、浓度、标记的荧光素及功能性实验等，提供验证资料或合成机构出具的质检证明，如 PAGE 电泳结果或高效液相色谱法（HPLC）分析图谱等。

2.2.2 酶

DNA 聚合酶，质量标准应包括 DNA 聚合酶活性、无核酸内切酶活性、热启动能力、热稳定性等；尿嘧啶糖基化酶（UNG），质量标准应包括尿嘧啶糖基化活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性。如使用其他工具酶，应提供相应的质检证明或验证资料。

2.2.3 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

提供纯度、浓度、稳定性等的质检证明或验证资料。

2.2.4 内对照（内标）

与目的核酸共同参与提取和扩增的非目标核酸序列（如人的管家基因、外源加入的质粒），作用为对试剂和反应体系的有效性、设备功能的完整性以及样本中可能存在的抑制剂进行质量控制。应对内对照的引物、探针设计和模板浓度进行验证，并明确其检测结果（如 Ct 值）的上下限范围要求。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

应提交申报产品生产工艺的研究资料，如工作液的配制、分装和冻干等。检验方法（包括反应体系）确认的研究资料，包括样本的制备方式（包括采集及处理）、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法（如有）、质控方法、结果判读方式等。主要包括以下内容：

1.产品主要生产工艺以及关键质量控制环节的描述：可以图表方式表示，并说明确定依据。

2.反应原理的描述（如试剂盒中包含核酸提取组分，应涉及）。

3.适用的样本类型

3.1 应描述适用的样本类型及添加剂，进行适用性确认并提交研究资料。包括对样本的收集、制备或处理、运输（如涉及）和储存的方式进行验证，必要时进行选择和确认并提供相关的研究资料。不同类型的样本应分别进行研究。

3.2 鉴于此类产品的样本采集方法不易标准化，并且对检测结果的准确性至关重要。因此，如产品采用不止一种样本采集方法（包括收集/保存介质），应针对不同的样本采集方法进行同源样本的比较研究试验。

4.核酸提取纯化方法的研究资料：无论申报产品是否含有 DNA 分离/纯化的组分，企业都应对检验方法中核酸提取的环节做充分的验证，包括配合使用的核酸分离/纯化试剂的提取效率，提取后 DNA 的浓度、纯度和靶核酸序列的完整性。建议对核酸分离/纯化过程进行优化，尽可能增加 PCR

模板溶液均一性、去除 PCR 抑制物，不建议采用煮沸法进行 DNA 提取。内对照、质控品均应全程参与提取纯化。

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 各阶段反应条件的研究资料，包括温度、时间及循环数。

7.如涉及不同的适用机型，应列表对比检验方法，如有差异应分别评价。

（四）分析性能评估资料

申请人应当在主要原材料和生产工艺经过选择和确认、质量管理体系得到有效控制并且保证产品质量稳定的基础上，制订产品的性能指标以及明确验收标准，并对产品的分析性能进行研究。

试验人员应经过必要的培训，熟悉检测系统的操作程序、样本制备方式和试验方案，严格执行校准和质量控制方法，定期对设备进行维护和保养。使用多批产品，采用科学合理的试验方法进行性能评估，在对结果进行数据检查后，选择适当的统计方法进行检验或分析，并形成报告。样本数量应符合统计学要求。

针对不同的样本类型（如宫颈拭子或尿道拭子）、取样部位（如宫颈或阴道），可能有不同的采样方法和样本收集/保存介质。对于不同类型的样本、不同的收集/保存介质，申请人应分别完成性能评估，至少包括最低检测限和精密度评价等。

各项性能评估应符合下述要求：

1.准确度

应使用企业内部参考品或者临床样本进行阳性/阴性参考品符合率或者方法学比对研究。

2.分析灵敏度（最低检测限）

应覆盖中国人群中常见的沙眼衣原体血清型和/或淋病奈瑟菌菌株，并明确代表性标准/参考菌株或临床分离培养物的最低检出限。然后，应在最低检出限或接近最低检出限的浓度对说明书声称可检出的所有菌株/血清型进行验证。申请人需充分考虑基质效应的影响，保证人工制备样本与预期适用样本的检测结果无显著偏差。应与预期适用的临床样本使用相同的基质。

另外，应提供上述菌株或临床分离培养物的来源、血清型确认及量值确认等试验信息。

方法可为选取至少两种菌株或临床分离培养物，分别配制系列稀释的样本建立最低检测限，每个梯度的稀释液重复3-5份，每份进行不少于20次的重复检测，采用95%（n≥20）的阳性检出率作为最低检出限确定的标准。建议在不同的日期、不同的运行进行上述试验，以充分模拟实际使用时的变异来源。

另外，应在最低检测限或接近最低检测限的滴度对至少五种菌株或临床分离培养物进行验证。其中沙眼衣原体旨在验证试剂盒声称覆盖的所有血清型均可以在适当的浓度被可靠的检测到。淋病奈瑟菌旨在验证不同变异来源的菌株（如耐青霉素、四环素、喹诺酮等）均可以在适当的浓度被可靠的检测到。

3.分析特异性

3.1 交叉反应

建议使用略高于最低检测限的弱阳性样本（如2至3倍最低检出限水平），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。应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属和浓度/滴度确认等资料。

用于交叉反应验证的病原体种类主要考虑下述的可能性（具体项目见表 1）：

3.1.1 对靶位点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，如存在同源性序列则应进行相应验证。

3.1.2 人类泌尿、生殖道寄生的微生物，可经性传播的其他病原体，易引起相同或相似的临床症状的其他病原体，其他常见病原体等。

3.1.3 临床需进行鉴别诊断的其他情形。

表 1　用于交叉反应研究的病原体

常见高危型人乳头瘤病毒（16、18 等）
单纯疱疹病毒 II 型
梅毒螺旋体
解脲脲原体、人型支原体、生殖支原体
表皮葡萄球菌/腐生葡萄球菌
大肠埃希菌
阴道加德纳菌
白念珠菌
阴道毛滴虫
卷曲乳杆菌/惰性乳杆菌/克氏动弯杆菌/阴道陌生菌/ 普雷沃菌属/纤毛菌属
腺病毒
巨细胞病毒
乙型链球菌
HIV 病毒

干酪乳杆菌

注：“/”表示选择其中一种进行研究。

另外，对于沙眼衣原体和淋病奈瑟菌还应验证相互之间可能存在的交叉反应，避免混合感染产生的干扰。

3.2 干扰物质

应针对不同样本类型，分别评价可能存在的干扰情况。建议在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)进行评价，并在待测物的医学决定水平进行检测。潜在的干扰物质包括内源性、外源性和其他已报道的干扰物质。

拭子样本应至少选取全血（或血红蛋白和白细胞）、宫颈粘液、粘蛋白、阴道常用药物（如避孕、抗真菌药物）、女性卫生用品、阴道栓剂、阴道润滑剂等进行验证，尿液样本应至少选取血液、粘蛋白、胆红素、抗生素等进行验证，并注明对被测物不产生干扰的最高限值。

4.精密度

应对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，评估重复性和重现性，包括运行内的变异和运行间、日内、日间、批次间、操作者间、仪器间和地点间的变异。

建议设定合理的精密度评价周期，例如为期 12 天的检测，每天由 2 人完成不少于 2 次的完整检测，注意应包括核酸分离/纯化步骤。可采用标准菌株、临床分离培养物、临床样本或质控物质进行试验，至少包含 3 个浓度水平：阴性样本、略高于最低检测限的弱阳性样本、中等阳性样本。建议对不同水平的沙眼衣原体和淋病奈瑟菌样本排列组合进行研究。

（五）阳性判断值或参考区间确定资料

申请人应考虑不同地理区域流行病学背景以及人口统计学特征（包括性别、地域、种族等因素）的差异，选择具有代表性的样本建立阳性判断值，注意应纳入一定数量的弱

阳性样本。建议申请人从临床意义的角度出发，合理设定灰区范围并详细说明确定的依据，并提供灰区的确定资料。如采用其他研究方法，应说明其合理性。

对于荧光实时 PCR 方法即为用于结果判读的 Ct 值的确定资料，包括确定基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）的研究资料等。

另外，建议申请人考虑建立阳性判断值时使用的受试者样本对于目标人群的代表性，通过临床评价进一步验证和确认阳性判断值的准确性。

（六）稳定性研究资料

包括申报产品的稳定性以及适用样本的稳定性研究。

产品的稳定性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，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。

适用样本的稳定性应针对不同的样本收集/保存介质（样本保存液及保存容器）、不同的样本运输和保存条件（如涉及），对不同类型的样本分别进行研究。如在合理的温度范围内选择温度点，每间隔一定的时间对储存的样本进行性能评估（包括略高于最低检测限的弱阳性样本），从而确认不同类型样本的稳定性。对于冷冻保存的样本还应评价冻融次数。

上述研究结果应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中载明。

（七）临床评价资料

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

对于沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌核酸检测试剂而言，临

床试验可采用试验用体外诊断试剂与临床普遍认为质量较好的已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性，从而间接证明试验用体外诊断试剂临床性能能够满足预期用途的要求。对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型、检测性能等方面应与试验用体外诊断试剂具有较好的可比性。

对于样本类型包含尿液的情况，除与已上市同类产品进行比较研究试验外，还应与检测中常用的样本类型（如尿道拭子、宫颈拭子）进行同源样本的比较研究试验。

对于比较研究试验中测定结果不符的样本，应采用临床检验实验室已建立的参考方法（如病原体分离培养鉴定）或者其他合理的方法（如第三方试剂、临床普遍认为灵敏度和特异性较好的核酸序列测定方法）进行复核。

2.试验机构

应考虑拟申报产品的特点和预期用途，结合流行病学背景，选择具有一定地域代表性的试验机构和受试者。原则上应具有分子生物学方法检测以及相关学科（如妇科、产科、生殖、皮肤性病）的优势，实验操作人员有足够的时间熟悉检测系统的各环节，熟悉评价方案。

3.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。

受试人群应尽可能全面地代表预期适用人群。体外诊断试剂的比较研究试验中应对受试者样本设盲，并使检测顺序随机，以避免因操作者和检测结果的评价者知晓受试者的疾病诊断或对比试剂检测结果等信息而引入偏倚。

对于沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌核酸检测试剂，如果试验用体外诊断试剂与对比试剂由于样本类型不同或者样本

采集、处理、保存方式的差异而不能使用同一份样本进行检测，此时可针对每位受试者分别采集样本并进行试验用试剂或对比试剂的检测，采集样本的顺序应遵循固定原则。

试验用体外诊断试剂检测应与对比试剂的检测同步进行，以避免因疾病进程不同或样本采集时间不同而造成临床试验结论偏离真值。不同临床试验机构在临床试验中应尽可能统一试验操作和判读标准等。

应明确统计检验假设，如评价试验用体外诊断试剂与对比试剂是否等效的标准，并提出适合的数据统计分析方法。建议根据预实验的结果，对检测样本的类型和数量提出要求。

4.受试者

沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌检测应与临床症状、体征及其他诊断方法相结合，用于相关病原体感染的辅助诊断。临床试验受试者应包括各种可能接受沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌感染检查的人群，例如具有生殖道沙眼衣原体感染和/或淋病症状的患者、性伴淋病感染史、性伴沙眼衣原体感染史、有不安全性接触史或多性伴史、与患者密切接触史以及无相关临床症状的患者/人群、有眼部感染症状的新生儿患者（如涉及）。男性和女性受试者应尽量均匀分布。

另外，建议根据流行病学证据纳入不同地区的患者/人群，以验证本产品的临床检出能力。

5.样本类型及数量

对于男性，样本类型通常为尿道拭子，可能涉及尿液（如尿沉渣、晨尿等）或其他泌尿道样本类型。对于女性，样本类型通常为宫颈拭子或阴道拭子，可能涉及尿液或其他生殖道样本类型。如为新生儿，样本类型可为眼结膜刮片或眼部分泌物。

对于检测中常用的样本类型（如尿道拭子和宫颈拭子），建议沙眼衣原体阳性例数不少于 150 例，淋病奈瑟菌阳性例

数不少于75例，或者满足阳性符合率和总符合率95%置信区间的下限均高于90%。

如申报产品具有多种适用的样本类型，应在一种常用的样本类型满足上述要求的基础上，增加一定数量的其他样本类型（如阴道拭子）。建议沙眼衣原体阳性例数不少于60例，淋病奈瑟菌阳性例数不少于30例，或者满足阳性符合率和总符合率95%置信区间的下限均高于90%。其中对于样本类型包含尿液的情况，建议与检测中常用的样本类型进行同源比较研究的总例数不少于500例。

用于上述试验的来源于男性和女性的样本比例应相近，其中阳性样本应包含一定数量的弱阳性样本或灰区样本，并在检测范围内的不同水平均有分布。在病例选择时可考虑具有不同临床症状、体征的患者，是否曾经或近期接受药物（如抗生素）治疗的患者等。阴性样本主要考虑可能存在的交叉反应以及临床需要鉴别诊断的情况：如生殖道支原体感染，单纯疱疹病毒感染、滴虫感染、人乳头瘤病毒感染、梅毒感染、真菌感染等其他病原体引起的阴道炎、子宫颈炎、尿道炎等。

6.统计学分析

应选择合适的统计方法对临床试验结果进行统计分析。对于此类定性检测试剂的比较研究试验，常选择配对四格（2×2）表或列联表的形式总结试验用体外诊断试剂与对比试剂的检测结果，计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率以及95%置信区间。并对定性结果进行配对χ^2检验或kappa检验。注意结果不符样本的复核结果不应纳入上述统计。

另外，应对不同性别的受试者、不同的样本类型进行分层，并针对不同亚组的检测结果分别进行统计分析。

对于样本类型包含尿液的情况，建议同源样本比较研究试验阳性符合率和阴性符合率95%置信区间的下限均高于

85%。

7.结果不符的样本

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果不一致的样本，应进行第三方复核，并结合受试者的临床诊断信息对差异原因进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

（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、行业标准及相关文献，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。

沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌检测试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、阴/阳性参考品符合率、最低检测限、精密度等。阳性参考品主要考察对试剂盒覆盖范围内不同血清型或菌株类型的检测能力，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验要求。

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》的规定，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，主要原材料部分建议包括目标物的基因位点区域，引物/探针的设计及来源（包括目标物和内对照），各种酶的来源、技术指标和验收标准，企业参考品的来源、组成、阴阳性或量值的确认，内对照和质控品的设置和验证情况等内容。

（九）产品检验报告

根据《办法》的要求，申请注册的第三类体外诊断试剂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。

（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。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。

下面对沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌检测试剂说明书的重点内容进行详细说明。

1.【预期用途】

应至少包括以下内容：

1.1 该产品用于定性检测人宫颈拭子、阴道拭子、尿道拭子、尿液或其他类型样本中的沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌，适用样本类型应结合申报产品的临床性能的确认情况进行描述。

1.2 目标物的特征：简要描述病原体生物学特征及致病性，沙眼衣原体血清型、淋病奈瑟菌菌株类型的划分依据，感染后临床表现，相关的实验室诊断方法等。

1.3 目标人群：例如具有生殖道沙眼衣原体感染和/或淋病症状的患者、性伴淋病感染史、性伴沙眼衣原体感染史、有不安全性接触史或多性伴史、与患者密切接触史以及无相关临床症状的患者/人群。

1.4 产品功能：结合目标人群的临床表现和其他诊断指

标，可用于泌尿生殖道相关病原体感染的鉴别诊断。

2.【检验原理】

2.1 描述试剂盒检测能够覆盖的沙眼衣原体血清型、淋病奈瑟菌菌株类型，目标基因序列特征，引物及探针的设计，反应体系（管）组合形式，内对照和质控品的设置及荧光信号标记等。

2.2 描述核酸提取纯化的方法、原理等。

2.3 描述试剂盒的技术原理，可结合图示进行说明。如反应体系中添加了相关的防止扩增产物污染组分（如尿嘧啶 DNA 糖基化酶），也应介绍其作用机理。

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、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。

3.2 如果试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分，应在此明确经验证后推荐配合使用的核酸分离/纯化试剂盒的生产企业、产品名称、注册证号（如有）以及配合使用的仪器等信息。

3.3 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、产品名称以及备案凭证号或注册证号（如有）等信息。

4.【储存条件及有效期】

试剂盒的实时稳定性、开瓶或复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等。

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.【样本要求】

重点明确以下内容

6.1 样本采集要求：包括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等；

6.2 样本采集方法：根据不同的样本类型，分别详细说明采集方法和设备的要求，包括对采样拭子、样本保存容器和保存液的要求等。

6.3 样本处理、运输及保存条件：样本核酸提取前的预处理、运输条件、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。如适用，应说明高于检测范围的样本是否可以进行稀释，并明确稀释方法和最高稀释倍数。

上述描述均应建立在相关性能评价及稳定性研究的基础上。相关要求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】

描述自动分析的工作流程或者详细说明试验操作的各个步骤，例如：

7.1 试剂准备及配制方法、注意事项。

7.2 详细描述待测样本、质控品的核酸提取/纯化方法，包括条件、步骤及注意事项。

7.3 扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

7.4 PCR 各阶段的温度、时间设置、循环设置及注意事项。

7.5 仪器设置：特殊参数、结合探针的荧光素标记情况设置目标基因及内标的荧光通道。

7.6 基线、循环阈值（Ct 值）的选择方法。

7.7 质量控制方法：试剂盒内阴/阳性质控品、内标的 Ct 值范围要求。

8.【检验结果的解释】

结合阳性对照、阴性对照、内对照（内标）以及目标基

因的检测结果，以列表形式详细描述所有可能出现的结果组合及相应的解释，可用 Ct 值表示。如存在灰区，应同时说明对灰区结果的处理方式，包括在何种情况下需要进行重复检测，重复检测的方法，对样本可能采取的优化条件（如采集要求或采集方法）等。如适用，也可结合扩增结果的 S 形曲线对灰区结果进行判定。

9.【检验方法局限性】

9.1 本试剂盒的检测结果应结合患者的症状/体征、病史、其他实验室诊断结果等情况进行综合分析以及解释，不得作为患者临床诊治或管理的唯一依据。

9.2 导致假阴性结果的可能性分析：

9.2.1 不合理的样本采集、处理、运输及保存条件，样本中目标物滴度过低；

9.2.2 沙眼衣原体和/或淋病奈瑟菌目标基因序列的变异或其他原因导致的序列改变；

9.2.3 同一患者不同时间、不同部位或者多次采集样本会降低假阴性结果的可能性。

9.2.4 未经验证的其他干扰，如内源性或外源引入样本的物质。

9.3 导致假阳性结果的可能性分析：

9.3.1 样本间的交叉污染；

9.3.2 未经验证的其他交叉反应物质。

10.【产品性能指标】

描述产品性能，包括以下内容：

10.1 分析灵敏度：说明不同类型样本的最低检测限，简要介绍最低检出限的确定方法以及验证最低检出限所采用的血清型/菌株类型。如不同血清型/菌株类型之间最低检测限不同，应分别列出。

10.2 精密度：说明不同类型样本的重复性和重现性评价

结果。

10.3 分析特异性：包括交叉反应和干扰物质

10.3.1 可能产生交叉反应的其他病原体的验证情况，建议以列表的方式描述病原体名称、型别、浓度等信息。

10.3.2 样本中常见干扰物质对检测结果的影响，应注明可接受的最高限值。

10.4 临床试验：简要介绍试验方法、受试者及样本、试验结果和结论等。

11.【注意事项】

应至少包括以下内容：

11.1 如产品含有人源或动物源性物质，应提供具有潜在传染性的警示性信息。

11.2 临床实验室应严格遵守《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。

三、参考文献

1.中国疾病预防控制中心性病控制中心. 性传播疾病临床诊疗指南，国际流行病学传染病学杂志，2008 年 8 月第 35 卷第 4 期

2.中华人民共和国卫生行业标准. 淋病诊断标准(WS 268-2007)，2007 年 4 月

3.中华人民共和国卫生行业标准. 生殖道沙眼衣原体感染诊断(WS/T 513-2016) ，2016 年 11 月

4. 中国疾病预防控制中心性病控制中心、中华医学会皮肤性病学分会性病学组等. 梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)，中华皮肤科杂志，2014 年 5 月第 47 卷第 5 期

5. 美国 FDA. Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for Chlamydia trachomatis

and/or Neisseria gonorrhoea: Screening and Diagnostic Testing, DRAFT GUIDANCE, 2014 年 5 月

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 3

基于核酸检测方法的金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌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基于核酸检测方法进行耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和金黄色葡萄球菌鉴别检测的体外诊断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。

本指导原则是针对基于核酸检测方法进行耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和金黄色葡萄球菌鉴别检测的体外诊断试剂的一般要求，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、适用范围

（一）临床背景

金黄色葡萄球菌（Staphylococcus aureus，SA）为革兰阳性球菌，是葡萄球菌属的一种，分布广泛，多种动物和人均有易感性，是临床上常见的致病菌。随着抗菌药物的使用，逐渐出现耐药型金黄色葡萄球菌，如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（Methicillin-resistant staphylococcus aureus,MRSA）。MRSA 具有多重耐药性，不仅对β-内酰胺类抗菌药物耐药，也对氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类和喹诺酮类药物都表现出不同程度的耐药，其对不同抗菌药物的耐药率存在较大的地域差异，并有不同的变化趋势。

MRSA 分为医疗机构相关性 MRSA（healthcare-associated MRSA，HA-MRSA)、社区相关性 MRSA (community-associated MRSA，CA-MRSA)和家畜相关性（Livestock- associated MRSA，LA-MRSA）。CA-MRSA 和 HA-MRSA 、LA-MRSA 在微生物学、细菌耐药（如 HA-MRSA 相较于 CA-MRSA 表现出更多多重耐药）及临床特点方面（如感染部位）有较大差异，根据这些特点可以将两者进行区分。但由于人员在医院和社区间不断流动，CA-MRSA 和 HA-MRSA 的差异日渐缩小。MRSA 的分型有多种方式，如 SCCmec、*spa* 基因分型、多位点序列分型（MLST）、基于脉冲场凝胶电泳（PFGE）的分型等。

MRSA 的耐药机制可能是由于 MRSA 受到外界刺激后本身固有耐药基因被激活或是引入了外来的耐药基因并激活。目前临床分离的 MRSA 菌株对大多数β-内酰胺抗菌药物耐药（新型头孢菌素类除外），大部分耐药是由 mecA、mecC 基因介导，但是小部分 MRSA 不携带 mecA 基因，存在其它耐药机制。

目前 SA 的临床检测方法包括：分离培养后，经染色观察、血浆凝固酶试验、生化鉴定，质谱鉴定及聚合酶链反应（PCR）检测耐热核酸酶（nuc）基因、SA 保守基因 16S rRNA

和 SA 多种毒素基因。

MRSA 的检测方法包括头孢西丁纸片扩散法、苯唑西林微量肉汤/琼脂稀释法（MIC）、苯唑西林琼脂筛选法、青霉素结合蛋白（PBP2a）乳胶凝集法、显色培养基法、自动化药敏检测以及聚合酶链反应（PCR）检测 mecA 等基因方法。

美国临床和实验室标准协会（CLSI）推荐用于 MRSA 的检测方法有：纸片扩散法、2%NaCl 肉汤/琼脂稀释法和苯唑西林琼脂筛选法，这些检测方法均需要在 33-35℃条件下孵育 24 小时。

目前临床推荐选择头孢西丁筛查试验进行 MRSA 的检测，还可以选择苯唑西林微量肉汤/琼脂稀释法（MIC）。

MRSA/SA 的临床检测样本类型包括但不限于鼻拭子、痰液、皮肤及软组织感染样本、血培养阳性并革兰染色法阳性球菌的样品等人体样本和培养物。不同样本类型可能适用于不同的临床预期用途：如用于医疗机构对住院病人包括重症监护病人、手术病人及长期护理病人等 MRSA 院内感染的预防和控制的监测，用于结合其他实验室检测如微生物培养等辅助诊断 MRSA/SA 的感染，用于临床需进行培养检测的患者 MRSA/SA 感染的辅助诊断等。

（二）本指导原则适用范围

本指导原则适用于基于核酸检测方法进行耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和金黄色葡萄球菌鉴别检测的体外诊断试剂。常见方法包括荧光聚合酶链反应（PCR）方法、基因芯片法等。本指导原则的相关内容基于荧光聚合酶链反应（PCR）方法对产品相关申报资料提出要求，其他方法的相关产品可依据方法学的具体特点参照执行。

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、有关产品主要研究结果的总结和评价以及其他内容，其中，与预期用途相关的临床适应症应重点描述申报产品所检测的金黄色葡萄球菌鉴定基因的选择依据、耐药突变位点与耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的相关性、基因选择的依据及覆盖的耐药菌的情况、产品验证覆盖的耐药菌株及其在我国的流行特征；产品描述应明确申报产品所有可检出的耐药基因型（可包含不同分型方式下的分型，如SCCmec型、*spa*型以及PFGE分型）、尚未验证的耐药菌株型别；同类产品在国内外批准上市的情况，应着重从所检菌株覆盖情况、检测的最低检出限及不同菌株和型别间的交叉反应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。综述资料的撰写应符合《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）主要原材料研究资料

此类产品主要为 PCR 方法，主要原材料包括引物、探针、DNA 聚合酶、dNTP、尿嘧啶糖基化酶（如有）、核酸分离/纯化组分（如有）、试剂盒质控品及企业参考品等。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、质控品的确认试验资料；生产企业还应提供企业参考品的原材料选择、来源、质量指标、参考品的制备及阴阳性的确认过程等。

1.引物和探针：包括申报产品检测靶序列的引物和探针以及内对照的引物和探针。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。针对检测靶序列的引物和探针，建议设计两套或多套引物、探针以供筛选，针对预期适用的型别进行检出准确性和特异性（如交叉反应）的评价，可采用扩增靶序列与 SA 和 MRSA

基因组比对研究的方法，最终确认最佳组合，并提交筛选的研究数据。引物、探针的质量标准应至少包括序列准确性、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，其质量标准如下：

2.1DNA 聚合酶应包括 DNA 聚合酶活性、无核酸内切酶活性、热启动能力（如适用）、热稳定性等。

2.2 如申报产品中包含尿嘧啶 DNA 糖基化酶，应对其酶活性及热稳定性等质量控制标准进行规定。

3.dNTP：质量标准应至少包括纯度检查及功能性实验等。

4.核酸分离/纯化组分（如有）的原理介绍、主要组成、主要原材料的质量控制标准及相关验证资料。

5.试剂盒质控品

试剂盒的质控体系通过设置各种试剂盒质控品来实现，针对阳性质控品和阴性质控品，申请人应明确质控品的来源、质量标准、质控品阴阳性的确认方法及相关验证资料。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。申报产品的质控体系应考虑以下几个方面：

5.1 阳性质控品中应含有包含试剂盒所检靶序列的 DNA，优先使用 MRSA/SA 分离灭活菌株，也可以采用工程菌株、克隆菌株等。企业应对质控品的检测结果做出明确的范围要求（如 Ct 值）。

5.2 阴性质控品应不含试剂盒所检靶序列的基因，阴性质控的基质应与实际样本基质一致或接近，以对可能存在的交叉污染产生的假阳性结果进行质量控制。

5.3 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亦应做出明确的范围要求（如 Ct 值）。

6.企业参考品：应详细说明有关企业参考品的原料选择、制备过程、提供阴阳性确认等试验资料。

企业参考品应充分考虑产品检测靶物质的各种基因型别和耐药菌株，考虑产品验证的性能需求进行设置。具体要求如下：

6.1 阳性参考品

阳性参考品应采用经鉴定确认的多个临床流行分离菌株、含有菌株纯化的基因组 DNA 等，包含申报产品声称的应检出的 MRSA/SA 基因型。应覆盖我国主要的流行耐药菌株，可包含不同分型方式下的分型，如 SCCmec 型、*spa* 型以及 PFGE 分型等。

6.2 阴性参考品（特异性参考品）

阴性参考品应考虑检测 MRSA 和 SA 的特异性分别进行评价的要求，应纳入不在试剂盒检测范围内的其他葡萄球菌、革兰阳性菌菌株和其他病原体样品，特别是可能存在潜在竞争抑制的甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌。

6.3 检测限参考品

检测限参考品应分别针对 MRSA 和 SA 每个分析物靶基因和不同样本类型设定检测限附近连续稀释的参考品，应使用处于对数增长期的菌进行制备，明确每个参考品的活菌数，以 CFU/mL 表示。应明确 CFU 的确定方法。

6.4 精密度参考品

精密度参考品应使用菌株针对每个检测目标物设定一组参考品，包括阴性、弱阳性（略高于临界值，预期重复检测 95%阳性）、中等阳性（高于临界值，预期检测结果 100%阳性）三个水平。

如产品适用于不同的样本类型，建议针对不同样本类型设定不同的参考品基质，应与实际样本类型基质一致或相似，模拟基质应经证实与天然基质无显著差异。

若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须相对稳定，并提交主要原材料制备过程；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。

（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.详述样本采集、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，包括样本用量、各种酶浓度、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/纯化过程进行选择的研究资料。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交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、批号和临床样本来源等。

针对不同的样本类型如鼻拭子、痰液、皮肤和软组织感染拭子样本、血培养分离样本等，申请人应分别完成性能评估，包括阴阳性符合率、最低检测限、精密度评价、干扰验证等。

分析性能评价的试验方法可以参考相关的国外或国内有关体外诊断试剂性能评估的指导原则进行。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/纯化试剂针对声称样本类型的提取效率、提取核酸纯度等做充分的验证，提供详细的验证资料。

2.最低检测限

申报产品最低检出限的性能评估资料应包含最低检出限的确定及验证过程。

应使用临床分离获得的特征良好的 MRSA/SA 分离菌株进行最低检测限研究。所选菌株建议包含来自不同地区的 MRSA/SA，以涵盖金黄色葡萄球菌的遗传多样性，应覆盖不同分型方式下的不同分型，如 SCCmec 型、*spa* 型、PFGE 分型，涵盖我国不同地区临床常见型别。最低检测限的确定研究试验应使用上述选定的多种有代表性的 MRSA/SA 分离菌株进行连续稀释，以 CFU/mL 为检测单位，如引入 DNA 拷贝数作为单位，应确定两者之间的换算关系。稀释基质应根据产品声称的样本类型分别配合相应的基质。如样本类型为鼻拭子、痰液或皮肤及软组织感染拭子，建议使用阴性鼻拭子或阴性皮肤及软组织拭子洗液或模拟基质进行稀释，如可使用含生理盐水、粘蛋白及人类基因组 DNA 的基质作为鼻拭子、痰液样本替代基质，使用含白细胞、红细胞、血浆的基质作为皮肤及软组织拭子样本的替代基质；如样本类型为经血培养并确定含革兰阳性球菌（GPC）的样本，应使用含人血液和适配的血液培养基作为模拟基质，并应添加高浓

度的常见感染菌。可将模拟样本稀释液培养一段时间。无论使用何种模拟或替代基质，应进行基质比对性试验证明替代基质与临床实际样本的等效性。

将各稀释液重复检测 3-5 次，预估检测限范围后制备至少 20 份检测限浓度样本，证实 MRSA/SA 检出率达到 95%的浓度作为最低检测限。针对不同的血培养瓶或血培养系统，应分别验证检测限是否一致。

3.包容性

应通过实验证实产品能够检出的金黄色葡萄球菌中存在的基因多态性的 MRSA/SA。在实验验证菌株纳入时考虑金黄色葡萄球菌的进化结构，常见克隆系和型别，并纳入不同 SCCmec 型、*spa* 型、PFGE 类型的菌株。建议检索近年国内相关文献报道并收集各地区、不同菌株（社区和医院内感染，鼻腔、皮肤和软组织感染等）进行菌株验证。被验证细菌的浓度应接近检测限水平，所有菌株应进行鉴定和浓度测定。并应在预期可能存在高浓度（高于 10^6CFU/mL）的其他感染菌如甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌情况下进行试验。

4．申请人应对申报产品精密度指标做出合理要求。精密度评价使用菌株配制的企业参考品或相应临床样本进行，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。

4.1 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、检测批次等要素进行相关的验证。

4.2 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。

4.3 用于精密度评价的参考品或临床样本均应至少包含3个水平：阴性、弱阳性（略高于临界值，预期重复检测95%阳性）、中等阳性（高于临界值，预期检测结果100%阳性），并根据产品特性设定适当的精密度要求，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。

5.分析特异性

5.1 交叉反应

交叉反应的验证应结合样本来源进行，针对不同样本类型考虑可能共生的潜在的交叉反应病原体。应使用高浓度交叉反应病原体（如高于10^6CFU/mL的细菌和酵母，高于10^5PFU/mL的病毒）进行交叉反应验证，以明确是否存在交叉反应所致的假阳性。

针对鼻拭子、痰液样本，应考虑在鼻中及呼吸道的致病菌和共生菌，如甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌（MSSA）、凝固酶阴性葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌（MRSE），以及革兰阴性杆菌、革兰阴性球菌、奈瑟菌、莫拉菌、酵母菌、革兰阳性杆菌、革兰阳性球菌等临床常见菌种，凝固酶阳性葡萄球菌代表菌株。

针对皮肤和软组织感染样本或检测来自血培养测定为阳性微生物生长并经革兰染色证实为革兰阳性球菌的样本，应纳入更多微生物，包括皮肤菌群。对于血培瓶来源的样本无必要进行病毒交叉反应验证。

5.2 微生物干扰

同样采用上述潜在交叉反应微生物，评价潜在微生物干扰，即是否对MRSA/SA临界水平样本检测产生干扰。建议采用存在于各标本类型的（鼻拭子、痰液、皮肤和软组织感染、血培养样本）和代表不同MRSA基因型的至少两个MRSA菌株在临界水平进行微生物干扰试验。

5.3 干扰物质

评价各样本类型中可能存在的干扰物质是否对检测造成干扰。建议采用存在于各标本类型的（鼻拭子、痰液、皮肤和软组织感染、血培养样本）和代表不同 MRSA 基因型的至少两个 MRSA 菌株的临界浓度对干扰物质（潜在最高浓度）进行验证。鼻拭子样本的干扰物质应考虑血液、鼻腔分泌物或黏液、鼻腔用药。痰液样本的干扰物应考虑如血液、粘液、人细胞等。皮肤和软组织感染样本的潜在干扰物应考虑血液、脓液、血浆、常用外用抗菌药、抗生素等皮肤用药。血培养样本的潜在干扰物质应考虑血培养基、树脂及活性炭等，具体结合培养瓶类型确定。

6.阳性/阴性参考品符合率

阳性参考品的检测旨在验证试剂盒检测范围内的 MRSA/SA 均可以在适当的浓度被检测到，阳性参考品检测结果应为阳性。阴性参考品旨在评价试剂特异性，阴性参考品检测结果应为阴性。

7.方法学比对研究

为验证拟申报产品靶核酸检测的准确性，应选择部分临床样本将拟申报产品与已上市核酸检测试剂进行比较研究。所选对比试剂检测靶基因应与拟申报试剂一致，方法性能可比，且临床公认质量较好；对于无已上市核酸检测试剂的目的基因，可与病毒核酸序列测定方法进行比对。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。建议对扩增子进行双向测序。方法学比对研究的具体方式可参考相关的国外或国内有关的指导文件进行，临床样本数量及其特性应具有代表性，能够充分验证拟申报产品靶核酸检测的准确性。

8.其他性能研究（如涉及）

如携带污染的验证，使用高阳性样本和阴性样本交叉检测多次运行，考察设备多样本检验是否存在携带污染。

（五）阳性判断值确定资料

对于此类试剂，阳性判断值即为针对每个目标物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。建议采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式进行相关研究。申请人应选取适当的足够数量的临床样本进行试验以确定阳性判断值。

（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）、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。

样本稳定性进行研究，可以在合理的温度范围内，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。冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

对于样本提取后不能立即进行检测的，应明确核酸储存条件、储存时间等内容，同时应提供相应的核酸稳定性研究资料。

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）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（可重点参考 YY/T 0316 的附录 H），对每一危害处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。

该试剂的主要危害大致可包括三个方面，即：生物学和化学危害、操作危害、信息危害。

1.生物学和化学危害

生物学：如细菌、病毒引起的交叉感染、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：如使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危害。

2.操作危害

不正确的测量：

如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。

使用未经验证的不同厂家的分析仪或使用未经正确保养或校准的仪器，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。

3.信息危害

如说明书或标签缺少或不正确，标记的位置不正确，不能被正确的识别，不能清楚易认。

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。

（八）临床评价资料

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.研究方法

建议采用前瞻性临床试验对拟申报产品进行临床评价，以 SA 和 MRSA 鉴定和药敏检测临床参考方法作为对照方法，金黄色葡萄球菌鉴定应结合形态学、凝固酶试验和生化鉴定、质谱方法等方法，药敏方法建议使用头孢西丁纸片法或苯唑西林微量肉汤/琼脂稀释法（MIC），也可以应用相应的全自动鉴定药敏方法，证明拟上市产品的临床性能和预期用途。针对不同样本类型对应的不同预期用途，分别设计临床试验进行研究。

2.临床试验病例数

临床试验样本量应满足统计学要求，可采用适当的统计学方法进行估算。本临床试验的主要评价指标为拟申报产品相对于临床参考方法的灵敏度和特异性。

临床总体样本量应分别考虑 SA 和 MRSA 阳性和阴性样本量的统计需求，综合估算。SA 和 MRSA 的临床试验阳性样本例数的估算建议采用单组目标值法，考核试剂的 SA 鉴定和 MRSA 药敏检测灵敏度目标值建议针对不同样本类型设置，建议鼻拭子、痰液、皮肤软组织拭子等直接样本的目标值不低于 90%，血培养样本目标值不低于 95%。通过参数估计（含相应可信区间估计）的方法证明产品针对 SA 鉴定和 MRSA 药敏检测的灵敏度不低于目标值，可参考如下样本量公式计算。

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{P_0(1-P_0)} \pm Z_{1-\beta}\sqrt{P_T(1-P_T)}\right]^2}{(P_T - P_0)^2}$$

公式中，n 为样本量；$Z_{1-\alpha/2}$、$Z_{1-\beta}$为标准正态分布的分数位，P_0 为评价指标的目标值，P_T 为试验用体外诊断试剂评价指标预期值。

SA 和 MRSA 的阴性样本量的估算可不采用目标值法，建议根据预实验获得的特异度的预期值采用如下公式计算：

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2}]^2 P(1-P)}{\Delta^2}$$

公式中 n 为样本量，$Z_{1-\alpha/2}$ 为标准正态分布的分位数，P 为评价指标预期值，Δ为 P 的允许误差大小，一般取 P 的 95%可信区间宽度的一半，常用的取值为 0.05-0.1。

同时总体样本确定时应考虑到培养鉴定的成功率、其他可能造成样本脱落的情况以及可能需要纳入的干扰等适当增加样本量。如不同样本类型适用不同预期用途，针对每一种预期用途临床试验总病例数均应分别满足统计学要求。

3.临床研究单位的选择

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。临床试验机构的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，鉴于不同地区及医疗机构中 SA/MRSA 流行情况的差异，应选择不同地区的临床试验机构开展临床试验，不得选择同一地区地域相近的医疗机构进行临床试验。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。

4.病例选择及样本类型

临床试验病例选择应根据产品声称预期用途中使用的样本类型及适用人群进行选择，如临床背景内容中所述，该产品适用不同样本类型时对应不同的临床预期用途，采用鼻拭子样本的试剂用于 MRSA 院内感染的预防和控制时，应采用医疗机构中的住院病人包括重症监护病人、手术病人及长期护理病人等病例进行临床研究；皮肤及软组织感染拭子用于结合其他实验室检测如微生物培养等辅助诊断 MRSA/SA 的皮肤和软组织感染时，应采用临床皮肤和软组织感染病例进行临床研究；血培养测定为阳性微生物生长并显示包含由革兰染色法产生的革阳性球菌（GPC）的样本用于临床需进行血培养检测的患者 MRSA/SA 感染的辅助诊断时，应采用

临床需进行血培养检测的患者，且血培养测定为阳性微生物生长并显示包含由革兰染色法产生的革兰阳性球菌的患者作为病例进行临床研究。同时适用于上述不同样本类型时，应分别进行相关病例的临床研究。

申请人在建立病例纳入标准时，应综合考虑到试剂所适用的各类人群的潜在差异，如年龄、性别、病情等。

同时应关注样本中其他病原体的存在情况、内源和外源干扰因素。

5.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。

6.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一致，以便进行合理的统计学分析。

7.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、临床灵敏度、特异度等。常选择 2×2 表的

形式总结两种方法的定性检测结果。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方法是否等效的标准。灵敏度结果的95%置信区间下限应高于目标值。特异性结果与预期值差异应有明确可接受标准，如差异较大，应有合理的解释或继续扩大样本量。应分别对SA和MRSA的检测结果进行比较统计和分析。

对于不一致样本，应在方案中明确是否需进一步复测或确认，并对不一致原因进行分析。

8.质量控制

临床试验开始前，建议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精密度精密度。

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。

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、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

9.1.2 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、盲态检测要求等。

9.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

9.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

9.2 具体的临床试验情况

9.2.1 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。

9.2.2 对各研究单位的病例数、年龄分布情况分布情况进行综合，建议以列表或图示方式列出各年龄组的样本例数。

9.2.3 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。

9.2.4 具体试验过程，样本收集、样本保存、样本检测、结果处理、结果不一致样本的确认等。

9.3 统计学分析

9.3.1 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；

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，采用适当的统计学方法，如四格表卡方检验或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

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，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

9.5 其他

临床试验中如涉及核酸序列测定方法，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。

9.5.1 测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

9.5.2 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。

9.5.3 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。

9.5.4 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。

9.5.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

（九）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。

该试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。性能指标应依据分析性能评估试验结果确定，检验方法应明确具体操作方法和使用的样本及参考品情况。

该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。

（十）产品检验报告

应提供该产品符合产品技术要求的，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的产品检验报告；应提供连续 3 个生产批次样品的检验合格报告。

（十一）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，下面对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和金黄色葡萄球菌鉴别和检测的体外诊断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】

1.1 试剂盒用于定性检测人鼻拭子、痰液、皮肤及软组织感染拭子、血培养测定为阳性微生物生长并显示包含由革兰染色法产生的革兰阳性球菌的样品等样本的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和金黄色葡萄球菌，适用样本类型应结合实际的临床研究完成情况进行确认。

1.2 明确试剂不同样本类型的临床意义，如鼻拭子样本用于医疗机构对住院病人包括重症监护病人、手术病人及长期护理病人等 MRSA 院内感染的预防和控制；皮肤及软组织感染拭子用于结合其他实验室检测如微生物培养等辅助诊断 MRSA/SA 的皮肤和软组织感染；血培养测定为阳性微生物生长并显示包含由革兰染色法产生的革兰阳性球菌的样本用于临床需进行血培养检测的患者 MRSA/SA 感染的辅助诊断等。

1.3SA 和 MRSA 流行特征介绍。

1.4 简单介绍待测目标的特征，如待测靶基因特征及与 SA 和 MRSA 的关系等。

2.【检验原理】

详细说明试剂盒技术原理，即核酸分离/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.【主要组成成分】

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/备案号（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、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 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。明确说明样本的阳性判断值。

9.【检验结果的解释】

说明对照品、内标的正确结果要求，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阳性判断值的研究结论为依据。

10.【检验方法的局限性】

应至少包括如下描述：

10.1 本试剂检测结果应结合患者临床症状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。

10.2 基因检测结果仅能覆盖耐药机制为相应基因（如 mecA 基因和或 mecC）的耐药结果，但是小部分 MRSA 不携带 mecA 和/或 mecC 基因，存在其它耐药机制，可能出现漏检。

10.3 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】

详述分析性能评估的试验结果并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：

12.1 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。

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。

12.3 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。

12.4 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。

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 2

呼吸道病毒多重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呼吸道病毒多重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。

本指导原则是对呼吸道病毒多重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。

如果申报产品检测项目包括的病毒有相应的指导原则，应首先满足指导原则要求的内容。

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、适用范围

呼吸道感染（Respiratory tract infection，RTI）是人类最常见的一类疾病，可以在任何性别、年龄和地域中发生，是全球范围内引起人群发病和死亡的最主要原因之一。呼吸道

感染引起的临床症状和体征都较为相似，其临床表现主要为鼻炎、咽炎、喉炎、扁桃体炎等症状，严重的可引起气管炎、支气管炎及肺炎等，但不同病原体引起的感染，其治疗方法、疗效和病程也不尽相同。目前已证明，大部分呼吸道疾病是由细菌外的病原体引起，其中以呼吸道病毒最常见。

本指导原则适用于呼吸道病毒多重核酸检测试剂，适用样本类型为鼻咽拭子、鼻拭子、咽拭子、肺泡灌洗液、痰液或其他呼吸道分泌物样本等，可包括但不限于：

甲型流感病毒（Influenza A，IFV A）、乙型流感病毒（Influenza B，IFV B）、呼吸道合胞病毒（Respiratory Syncytial Virus，RSV）、副流感病毒(Parainfluenza Virus，PIV)、人偏肺病毒（Human Metapneumovirus，hMPV）、腺病毒（Adenovirus，Adv）、呼吸道感染肠道病毒（肠道病毒/鼻病毒）（Enterovirus，EV/ Rhinovirus，RhV）、冠状病毒（Coronavirus，CoV）等。

本指导原则适用于利用荧光探针聚合酶链式反应（Real-time PCR）或其他分子生物学方法，以特定的呼吸道病毒基因序列为检测目标，对来源于人体样本中的呼吸道病毒核酸进行体外定性检测，临床用于辅助诊断呼吸道病毒感染相关性疾病。涉及其他临床用途的呼吸道病原体核酸检测试剂可参考本指导原则。

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、有关产品主要研究结果的总结和评价以及其他内容，其中的其他内容包括同类产品在国内外批准上市情况。与预期用途相关的临床适应症应重点描述呼吸道病毒型别与临床适应症的相关性及相关病毒在我国的流行特征；产品描述应明确申报产品所有可检出的病毒型别、尚未验证的

病毒型别，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、病毒种类及基因型检出能力、检出限等方面进行比较。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

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）、企业参考品、质控品等。应提供主要原材料的选择与来源、制备过程、质量标准等相关研究资料、质控品的定值试验资料等。如主要原材料为企业自制，应提供其详细制备过程；如主要原材料源于外购，应提供资料包括：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。

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。建议每种病毒设计两套或多套引物、探针以供筛选，针对所有预期适用的病毒种类及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序列准确性、纯度、浓度及功能性实验等。

如为外购，引物和探针应提供合成机构出具的质检证明，如纯度（应达到电泳级或HPLC级）、序列准确性等，申请人应对引物、探针核酸序列准确性、纯度、浓度、探针标记的荧光素或化学发光物等进行核实，同时申请人应进行功能性验证，并提供相关资料。

2.脱氧三磷酸核苷（dNTP）：包括dATP、dUTP、dGTP、dCTP、dTTP，应提供对其纯度、浓度、功能性等的详细验

证资料。

3.酶：需要的酶主要包括 DNA 聚合酶、逆转录酶、尿嘧啶 DNA 糖基化酶等，应分别对酶活性、功能性等进行评价和验证。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；逆转录酶，具逆转录酶活性，无核酸内切酶活性；尿嘧啶 DNA 糖基化酶（UNG），应对酶活性及热稳定性有合理验证。

4.试剂盒内质控品

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，其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。质控品浓度及成分的设置应与待测样本相近。申报资料应对试剂盒对照品有关原料选择、制备、定值过程、浓度范围等试验资料详细说明。

4.1 阴性质控品应不含试剂盒所检测的靶序列，应参与样本处理和检测的全过程。以对可能存在的交叉污染产生的假阳性结果或扩增反应中背景值进行质量控制。阴性质控品可来自非呼吸道病毒感染患者样本、假病毒、含非靶向序列的生物样本。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。

4.2 阳性质控品

4.2.1 全过程阳性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。全过程阳性质控品可用 1～2 个病毒株为代表，应含有天然的或人工合成的包含试剂盒可检测靶序列，可来自灭活病毒、假病毒、疫苗株等。企业应对质控品的检测结果（如 Ct 值）做出明确的范围要求。

4.2.2 扩增/检测用阳性对照品（如有）可为浓度在最低检出限附近的纯化靶核酸，以对检测过程进行质量控制。

4.3 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，应与靶核酸一同提取及扩增，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。内标可设置为与待测病毒共提取的人核酸、人管家基因（如 RNaseP、β-肌动蛋白）或人工合成的外源片段。

5.企业参考品：应详细提供有关企业参考品的原料选择、制备、阴阳性确认等试验资料。企业参考品的核酸性质应与产品预期检测的靶物质一致。建议企业参考品优先采用病毒培养物，如病毒难以培养，可采用假病毒、病毒株感染的细胞系等。

5.1 阳性参考品和阴性参考品

阳性参考品应覆盖申报产品声称可检出的主要呼吸道病毒亚型(详见表 1)。阴性参考品应考虑检测特异性的评价，应纳入不在试剂盒检测范围内、易引发相似症状的其他呼吸道病原体样品。

表 1 推荐用于企业参考品、最低检出限和包容性实验的病毒亚型

病毒名称	亚型
甲型流感病毒	H1N1（新型甲型 H1N1 流感病毒（2009）、季节性 H1N1 流感病毒）、H3N2、H5N1、H7N9
乙型流感病毒	Yamagata、Victoria
副流感病毒	1、2、3、4
呼吸道合胞病毒	A、B
偏肺病毒	A、B
腺病毒	1、2、3、4、5、7、55
呼吸道感染肠道病毒	肠道病毒：A、B、C、D

（肠道病毒/鼻病毒）	鼻病毒：A、B、C
冠状病毒	229E、OC43、NL63、HKU1

5.2 检测限参考品

申请人应明确检测限参考品中病毒核酸浓度的确定方法，明确检测限参考品中病毒核酸浓度的确定依据，检测限参考品中呼吸道病毒核酸浓度应为申报产品检测限浓度或略高于检测限浓度，检测限参考品应包含申报产品可检出的呼吸道病毒主要亚型（详见表 1）。

5.3 精密度参考品

可不包含所有涉及的呼吸道病毒亚型，但应选择多个临床较常见的型别，针对所选型别应至少包含 3 个水平：阴性水平、临界阳性水平、（中或强）阳性水平。

（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，可用图表方式表示，并说明主要生产工艺的确定依据。

2.反应原理介绍。

3.详述样本采集、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，包括样本用量、各种酶浓度、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。

针对不同的样本类型，申请人应分别完成性能评估，包括阴阳性符合率、最低检测限、精密度、分析特异性等。

分析性能评价的试验方法可以参考国际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

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/阴性参考品符合率

阳性参考品的检测旨在验证试剂盒检测范围内的各呼吸道病毒主要亚型均可被检测到，阳性参考品检测结果应为阳性。阴性参考品旨在评价试剂特异性，阴性参考品检测结果应为阴性。

3.最低检出限

申报产品最低检测限的性能评估资料应包含最低检测限的确定及验证过程。

病毒原液浓度测定建议采用空斑形成单位（PFU）或半数组织培养感染/致死剂量（$TCID_{50}$）为计量单位（最低检出限建议的病毒亚型见表 1）。建议建立 PFU/$TCID_{50}$ 与拷贝数之间的关系。

企业应能够提供用于最低检出限验证的病毒株的来源、

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，其应能够体现发病季的病毒特点。

3.1 最低检测限的确定

应针对申报产品所能检出的主要呼吸道病毒亚型分别进行确定。在进行最低检测限的确定时，参与研究的病毒各亚型应至少包括不同来源的2个具有代表性的病毒株的系列稀释梯度。建议采用培养后病毒原液、以混合阴性样本基质作为稀释液进行梯度稀释，难以培养的病毒也可采用假病毒或其他适宜方法进行最低检出限的确定。配制系列稀释的样品每个稀释度上重复制备3～5份样本，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90-95%（n≥20）的阳性检出率水平。

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。

3.2 最低检测限的验证

申报试剂应在最低检出限或接近最低检出限的病毒浓度、对每种常见待测病毒亚型具有时间和区域特征性的至少3个不同来源的病毒（病毒株或临床样本）进行验证，总测试数不少于20次。

4.包容性验证

建议申请人在病毒LoD水平上或附近对声称样本进行分析，证明试验能够检测代表时间和地理多样性的、每种病毒主要亚型至少3个不同来源的临床样本（推荐病毒亚型见表1）。包容性验证所用临床样本与最低检测限验证的样本不能重复使用。

企业应能够提供用于包容性验证的病毒株的来源、型别确认、滴度确定等信息。

5.干扰试验（分析特异性）

在本项试验中，申请人应充分评估整个系统即从核酸提取到扩增的全过程的分析特异性。用于分析特异性验证的样本应使用声称的样本类型基质，并包括每种申报的样本类型。

5.1 内源/外源物质干扰

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，并针对有代表性的呼吸道病毒亚型，在病毒临界阳性水平进行干扰试验验证。检测的潜在干扰物包括样本中的原有物质（如血液、鼻腔分泌物或粘膜，及用于缓解淤血、鼻噪、刺激或哮喘和过敏症状的鼻腔和咽喉药物）及在样本采集和制备期间引入的物质（推荐用于干扰性试验的物质见表 2）。由于体外试验不一定能完全反映药物影响，在适用情况下可考虑替代性试验如评估临床实验中所纳入患者的用药影响，因此申请人也应评估其他常规或非处方药物及其代谢物。

表 2 推荐用于干扰试验的物质

物质	**活性成分**
粘蛋白	纯化粘蛋白
血液（人类）	
鼻腔喷雾剂或滴鼻剂	苯福林、羟甲唑啉、氯化钠（含防腐剂）
鼻用皮肤类固醇	倍氯美松、地塞米松、氟尼缩松、曲安奈德、布地奈德、莫米松、氟替卡松
过敏性症状缓解药物	盐酸组胺
流感疫苗	鼻内活流感病毒疫苗
润喉片、口服麻醉剂和镇痛剂	苯佐卡因、薄荷脑

抗病毒药物	扎那米韦、利巴韦林、奥司他韦、帕拉米韦
抗生素、鼻用软膏	莫匹罗星
全身性抗菌药	妥布霉素

5.2 竞争性干扰

申请人应充分考虑临床上常见的呼吸道病毒混合感染情况下（如甲型流感病毒与呼吸道合胞病毒），高浓度分析物对低浓度分析物检测的影响。建议申请人结合申报试剂的反应模式，使用一种最低检测限浓度的分析物和一种高浓度分析物评估竞争性干扰，竞争性感染的病毒组合建议为同一反应体系内病毒、常见重症感染病毒及常见混合感染病毒（如 IFV A 和 RhV、IFV B 和 RhV、IFV A 和 PIV、EV 和 RhV、PIV 和 HRV、以及其他的多重感染等）。竞争性干扰试验可与最低检测限、重复性或其他干扰试验同时进行。

6.交叉反应

6.1 与试剂盒中其他病毒的交叉反应性

建议申请人充分验证试剂盒中可检测病毒及亚型之间的交叉反应性，应使用病毒最高临床水平浓度进行。

6.2 与不在试剂盒检测范围中的病原体的交叉反应性

申请人应针对可能出现在检测样本中的病原体（如采样部位常见微生物、其他呼吸道感染病原体等）进行交叉反应验证。用于交叉反应验证的样品，应尽量采用灭活病原体或临床样本。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，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：试剂盒检测范围以外的其他呼吸道病原体、感染人群呼吸道样本中的其他微生物（如 EBV 和 CMV）、样本中可能出现的其他病原体。

表 3 推荐用于交叉反应的病原体

博卡病毒	肺炎支原体	诺卡菌*
巨细胞病毒	脑膜炎奈瑟菌*	粘质沙雷菌*
单纯疱疹病毒 1 型	奈瑟氏菌属	柠檬酸杆菌*
水痘带状疱疹病毒	铜绿假单胞菌*	隐球菌*
EB 病毒	金黄色葡萄球菌	烟曲霉*
百日咳杆菌	表皮葡萄球菌	黄曲霉*
肺炎衣原体	肺炎链球菌	肺孢子菌
棒状杆菌属	化脓性链球菌	白念珠菌
大肠杆菌*	唾液链球菌	粘液罗氏菌*
流感嗜血杆菌	鲍曼不动杆菌*	口腔链球菌*
乳酸杆菌属	嗜麦芽窄食单胞菌*	肺炎克雷伯菌
嗜肺军团菌	洋葱伯克霍尔德菌*	鹦鹉热衣原体*
卡他莫拉菌	纹带棒杆菌*	Q 热立克次体*
结核分枝杆菌减毒株*		

注：*项为选择性验证

7.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。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。

7.1 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。

7.2 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。

7.3 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，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。

7.3.1 阴性样本：待测物浓度低于最低检测限或为零浓度，阴性检出率应≥95%（n≥20）。

7.3.2 临界阳性样本：待测物浓度略高于试剂盒的最低检测限，阳性检出率应≥95%（n≥20）。

7.3.3 中/强阳性样本：待测物浓度呈中度到强阳性，阳性检出率为 100%且 CV≤10%（n≥20）。

（五）阳性判断值确定资料

阳性判断值确定资料主要指对每种声称可检出的病毒核酸检测的 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。阳性判断值研究资料样本来源应考虑不同年龄、性别、地域等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。如存在判定值灰区，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。提供内标值的确定方法和研究资料。

（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）、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，每间隔一定的时间段即对储存样本进行验证，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。

对于样本提取后不能立即进行检测的，应明确核酸储存条件、储存时间等，同时应提供相应的核酸稳定性研究资料。

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。临床试验应能检出所有声称可检出的呼吸道病毒，每种呼吸道病毒检测阳性例数可采用统计方法进行计算，建议每种罕见病毒类型的阳性样本例数不少于 50 例，每种病毒类型的阳性例数在满足最低例数要求的基础上还应符合统计学要求，方案中需要给出明确的样本量确定依据，如每种病毒类型与对照方法的检测阳性一致率 95%的置信区间下限>90%。临床试验应选择不少于 3 家（含 3 家）能代表不同地域的临床试验机构完成。

1.病例选择及样本类型

申请人应选择体征/症状符合呼吸道感染的目标人群，进行前瞻性临床试验。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（如<5、6－21、22－59 和>60 岁），总体病例数应符合统计学要求。临床试验入组病例应与产品预期用途中适用人群一致。临床试验应首选新鲜样本，

每种病毒应有前瞻性阳性样本检出；某些呼吸道病毒在人群中具有低流行率，可用已知含特定病毒的样本（即留存样本）进行补充。如果选择留存样本，则应证明冻存或其他保存方法的样本稳定性，且应使用盲法，避免检测偏差。

2.参比方法

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。

如无已上市产品可选用病毒分离培养鉴定或测序方法进行比对。对于难以培养的呼吸道病毒（如人偏肺病毒）也可直接采用测序方法作为参比方法。

2.1 测序试验中的核酸扩增方法所测靶序列应与申报产品所测靶序列不同，且申请人应对该靶序列/引物提供文献或实验室数据支持。申请人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：

2.1.1 测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

2.1.2 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。

2.1.3 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。

2.1.4 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。

2.1.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

2.2 病毒培养时，除细胞病变效应（CPE）外，申请人还应进行病毒鉴定如病毒特异性抗体染色或 PCR 扩增后测序。

单纯的 CPE 无法提供准确的病毒鉴别。申请人应提供病毒分离培养的详细实验室流程，以及特定细胞系可作为分离某种病毒的文献或数据支持。

3.另外，对于流感病毒，申请人还应根据病毒流行情况选择新鲜采集样本，使用考核试剂与流感病毒感染检测的“金标准”方法—病毒分离培养鉴定方法进行比较研究，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。

4.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、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。

申请人应分别统计各病毒检测的阴、阳性符合率，同时应分别统计混合感染样本使用考核试剂和参比试剂的检测结果。如考核试剂存在灰区，申请人还应统计灰区样本使用参比试剂的检测结果。

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。

5.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。

5.1 临床试验总体设计及方案描述

5.1.1 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。

5.1.2 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、盲法的操作流程等。

5.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

5.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

5.2 具体的临床试验情况

5.2.1 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。

5.2.2 对各研究单位的病例数、年龄分布情况、不同病毒分布情况进行综合，建议以列表或图示方式列出各年龄组和不同病毒的样本例数。

5.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控运行情况。

5.2.4 具体试验过程，样本收集、样本保存、样本检测、结果处理、结果不一致样本的确认等。

5.3 统计学分析

5.3.1 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。

5.3.2 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，采用适当的统计学方法，如四格表卡方检验或 kappa 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

5.4 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情况、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。

呼吸道病毒核酸检测试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。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）产品注册检验报告

应提供该产品符合产品技术要求的、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的产品检验报告；应提供连续3个生产批次样品的检验合格报告。

（十）产品说明书

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对呼吸道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】

1.1 首段：本产品用于定性检测人鼻咽拭子、咽拭子或其他样本的××、××呼吸道病毒核酸。

适用样本类型应结合实际的临床研究完成情况进行确认。应明确所有可检测的病毒种类及亚型。

1.2 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。明确呼吸道病毒核酸试剂的临床意义，通过对有呼吸道感染体征和症状的个体检测和鉴别特异性病毒核酸，联合其他临床和实验室结果以辅助诊断呼吸道病毒感染。

1.3 阴性结果不能排除呼吸道病毒感染，不能用作诊断、治疗或其他管理决策的唯一依据。

1.4 阳性结果不能排除检测指标外细菌感染或其他病毒混合感染情况。

1.5 待测人群特征介绍：具有呼吸道病毒感染症状的患者、相关的密切接触者、地域要求或年龄限制（如有）等，待测人群应与申报产品临床试验中入组人群一致。

1.6 应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.【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，也应对其作用机理作适当介绍。

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，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；明确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/耗材的生产企业、产品名称、货号以及医疗器械注册证号/备案号（如有）等详细信息。

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、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，提供仪器的生产企业、产品名称、型号以及医疗器械注册证号/备案号（如有）等详细信息，以指导用户操作。

6.【样本要求】重点明确以下内容：

6.1 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。

6.2 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。

6.3 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。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。

6.4 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）等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数限制。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。

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要求等。应对核酸浓度、纯度等指标提出质量要求。

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 逆转录过程的温度和时间设置、PCR 各阶段的温度、时间、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。质控品如不与申报产品一同提供，应说明质控品规格，包括病毒水平、病毒来源、灭活方法和生物安全性测定方法。

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阳性判断值的研究结论为依据。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：

10.1 本试剂检测结果应结合患者临床症状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。

10.2 检验的病毒核酸出现序列变异时会存在假阴性风险。

10.3 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。

10.4 申报产品应明确不同病程不同阶段样本的阳性率不一致。

10.5 取标本期间，接种减毒活疫苗的患者可能会导致检测试剂检测结果呈阳性。

10.6 阳性和阴性预测值很大程度上取决于流行率。该检验性能是在流行季节期间（如 2018/2019）确立。对某些病

毒的检验性能可能随检测流行率和检测人群变化。

10.7 待检核酸序列可能长时间出现在体内，而与病毒活性无关。核酸检测阳性并一定不意味着目前感染了相应病毒或其为临床症状的致病因子。

11.【产品性能指标】

依据分析性能评估资料，详述以下性能指标：

11.1 对相应国家标准品、参考品（如有）检测的符合情况。

11.2 最低检测限

11.3 企业内部阳性/阴性参考品符合率

11.4 精密度：精密度评价结果可采用列表形式描述。

11.5 分析特异性：建议以列表方式说明验证的其他呼吸道病毒亚型、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。

11.6 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：

12.1 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。

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。

12.3 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

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。

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 1

基于细胞荧光原位杂交法的人类染色体异常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基于细胞荧光原位杂交法（Fluorescence In Situ Hybridization，FISH）的人类染色体异常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。

本指导原则是对基于细胞荧光原位杂交法的人类染色体异常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，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、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、适用范围

本指导原则所述染色体异常的类型包括染色体数目异常、结构异常（包括异位，倒位导致的基因断裂和融合）、扩增、缺失等，例如，产前羊水细胞中的染色体数目异常，

白血病患者骨髓细胞中的BCR/ABL基因融合等。

检测人类染色体异常的方法有染色体核型分析、原位杂交法、PCR法和高通量测序法等，不同方法在检测染色体异常类型、片段大小、操作要求等方面具有不同特点。本指导原则适用于需进行注册审批方可上市的采用荧光原位杂交法检测人类细胞样本中染色体异常的检测试剂。荧光原位杂交法是指根据碱基互补配对原则，在与目标DNA配对的核酸片段上标记荧光染料（探针），该探针与待检样本中相应的核酸片段在一定条件下特异结合（杂交），形成双链核酸，借助于荧光显微镜观察并记录形成杂交双链的类型、数量和所处染色体区带位置，从而判断待检样本中是否存在染色体异常的检测方法。本指导原则是基于荧光原位杂交法撰写而成，对于显色原位杂交法和银增强原位杂交法等亮视野原位杂交法不适用。

本指导原则适用样本类型为人类细胞样本，不适用于在石蜡包埋的细胞学和组织学切片上进行检测的试剂和微生物检测试剂。

本文是针对采用荧光原位杂交法检测人类细胞样本中染色体异常的检测试剂的通用指导原则，申请人应结合具体产品的特点进行注册申报。如果申报产品有具体指导原则，应按照执行。

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，包括申报资料中部分项目要求，其他未尽事宜，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

注册申报资料的撰写应符合《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2014年第44

号公告）的相关要求。内容主要包括：

（一）综述资料

1.产品预期用途。描述产品的预期用途，与预期用途相关的临床背景情况。说明检测的位点和靶序列（Target Sequence，TS），包括靶序列的长度、异常类型和特异性信息。说明相关的临床适应症，该异常在适应症中的发生情况和频率，适应症的发生率、适用人群等。说明具体临床意义，例如：是否用于诊断、分型、治疗方案选择、预后判断、微量残留病监测等。介绍相关的临床或实验室诊断方法。

2.产品描述。描述产品所采用的技术原理，包括杂交反应和信号结果。描述主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程，参考品的制备和确认方法。

3.有关生物安全性方面的说明。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他。包括同类产品在国内外批准上市的情况。对同类产品所采用的技术方法、检测位点、样本类型、荧光信号标记及临床应用等进行对比分析，以阐明申请注册产品与国内外同类产品的优势和局限性。对于新研制的体外诊断试剂产品，需要提供被测物与预期临床适应症之间关系的文献资料。

（二）主要原材料研究资料

应提供主要原材料的来源选择、制备过程、质量分析和质量控制标准等研究资料。如主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须稳定可控；如主要原材料为购自其他供应商，应详述每一原材料的外购方来源，外购方提供的质量标准、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。

1.探针：明确探针类型（序列特异性探针、着丝粒探针等），提供该探针序列的选择依据，明确结合位点的序列长

度和染色体区带位置，可采用 FISH 分析结合染色体显带的方法进行定位。如检测位点存在多种异常形式（例如断裂点不同），应合理设计探针避免漏检。探针结合位点的基因组图谱位置应具有特异性，检索基因组数据库，如果发现靶序列与基因组其他区域的序列具有同源性，应进行评估，尽量避免交叉杂交信号的出现。应对探针的浓度、纯度及标记的荧光信号基团进行核实，并进行功能性试验验证其检测性能。探针如为企业自己生产，应描述克隆培养、鉴定、荧光标记和纯化等过程；如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明。

2.荧光染料：描述荧光染料的名称和详细特征，例如其最大发射/吸收波长，标记后持续被激发光源照射时的抗淬灭能力等。

3.杂交缓冲液：描述配方组成和质量标准，确认其可提供合适的离子和杂交环境。

4.背景信号封闭剂：描述采取的降低背景信号的方法，如果采用背景信号封闭剂（例如：人 Cot-1 DNA），应确认其封闭效果。

5.细胞核复染剂：一般包含二脒基苯基吲哚（DAPI）和抗褪色剂，用于细胞核 DNA 的染色，同时防止荧光信号淬灭。描述配方组成和质量标准。

6.质控品（如有）：建议试剂盒中包含经验证的质控品，以利于控制 FISH 试验的质量，对试剂制备和杂交过程进行质控，并可统一结果判读标准，辅助改善实验室间精密度和准确度。质控品可为质控玻片，也可为经固定的细胞悬液。如试剂盒中包含质控品，应详述制备和确认方法。质控品样本来源可为已知结果的临床样本或细胞系，各质控品的结果要求应经过验证，予以明确。

7.企业参考品：应包含阳性参考品、阴性参考品、特异性

参考品和精密度参考品，详细说明参考品的样本类型、组成、制备和保存情况。参考品应经染色体核型分析或其他合理方法确认其阴阳性。阳性参考品应涵盖主要染色体异常信号类型，阴性参考品主要验证干扰和交叉反应的情况，特异性参考品验证探针杂交位点的特异性，精密度参考品验证产品重复性。阳性参考品、阴性参考品和精密度参考品可采用临床样本或细胞系，特异性参考品应采用处于中期分裂相的正常外周血（或其培养液）淋巴细胞。如产品适用多种样本类型，且各样本类型间存在显著性能差异，需分别设置企业参考品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

应描述主要生产工艺及确定依据，详述探针标记、工作液配制、检验、分装、包装等工序以及各个步骤的质量关键控制点，可用流程图表示。

申请人应建立适当反应体系，以获得准确的检测结果。如果产品涉及样本处理和检测过程的不同方案，应对各方案的一致性予以验证。应对下述内容进行研究，评价指标包括探针信号强度、杂交效率、交叉杂交、非特异性结合及背景强度。

1.样本要求

1.1 样本采集：研究确定样本采集时间（例如特定孕周范围内），最佳/最小采集体积和检测用样本量。如产品适用不同样本类型（例如：羊水细胞、绒毛膜细胞、脐血细胞、骨髓细胞、外周血细胞，新鲜样本或培养样本），应分别予以研究。明确检测的细胞阶段，例如：间期和/或中期。

1.2 样本固定和制片：应对低渗时间、预固定时间、滴片细胞密度等进行研究。如产品适用不同样本或玻片类型，例如培养和未培养细胞，细胞悬液玻片、细胞涂片和经流式细胞仪分选的细胞玻片，应分别进行研究。

1.3 玻片预处理：对预处理条件进行研究，如需蛋白酶

消化，应对消化条件进行重点研究，优化蛋白酶的用量和消化时间，尽量减少消化不充分造成的非特异性结合，同时避免消化过强造成 DNA 损失。如产品适用不同样本或玻片类型，应分别进行研究。

2.试剂用量：对探针等各试剂成分的用量进行优化。采用不同用量进行试验，通过平衡全部探针杂交信号强度和非特异信号/背景强度，选取最佳使用量。

3.反应条件：杂交过程包括变性（样本和探针 DNA 单链化）、杂交、洗涤和细胞核复染，过程中的各反应条件对于提高杂交效率，减少交叉杂交至关重要。优化变性温度和时间，杂交温度和时间，研究不同杂交仪或替代仪器的适用性，研究杂交后洗涤条件（主要包括洗涤液组分、洗涤温度和洗涤时间）。试剂盒中包含多种探针时，需对每种探针均进行杂交反应条件优化，最终选择试剂的最佳反应条件。

4.计数细胞量：提供结果判读需要计数的细胞量及确定依据。计数细胞量和适用样本类型、预期用途、试剂的杂交效率、精密度、最低检测限等因素有关。

（四）分析性能评估资料

申请人应使用多批产品进行研究，建立稳定可靠的性能指标。需提交在产品研制和成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能评价的研究资料，包括方案设计、研究方法、材料和设备、试验数据（包括代表性彩色图片）和结果统计分析等详细资料。建议着重对以下性能指标进行研究：

1.探针敏感性

试剂中探针结合靶序列的能力，也称为杂交效率。可通过研究靶序列被检测到的概率进行评估，例如：分析 n 个细胞中的 2n 条染色体，显示各荧光信号的染色体比例应不低于 95%，可采用处于中期分裂相的正常外周血（或其培养液）淋巴细胞进行评估。

2.探针特异性

试剂区分样本中靶序列与其他序列的能力。可通过研究杂交信号是否特异结合到靶序列进行评估，例如：分析 n 个细胞中的 2n 条染色体，特异杂交到染色体正确位置的比例应不低于 95%，可采用处于中期分裂相的正常外周血（或其培养液）淋巴细胞进行检测，结合显带技术进行观察。

如果出现交叉杂交，应考虑靶序列与交叉杂交序列的同源性程度，是否存在其他相似染色体异常类型等问题。应按照下述规则报告交叉杂交的结果：

A.在靶序列之外其他位置检测到信号的细胞比例；

B.每个细胞/每份样本中不同交叉杂交染色体/区域的数量；

C.使用标准系统命名，确定所有交叉杂交的染色体位置，并描述这些非靶序列。

3.阴、阳性符合率

采用多例已知结果的临床样本进行制片检测。阳性样本应包括靶序列的所有染色体异常类型/信号类型。阴性样本应包括野生型和易混淆异常。阴、阳性样本的检测结果均应在各自的阈值范围内。

4.精密度

研究试剂在各种条件下，不同染色体异常类型和比例（尤其是医学相关水平附近）的精密度。应对批内和批间差异进行研究，考虑运行内、运行间、日间、人员间、实验室间等因素对检测结果的影响，检测结果应一致或者变异系数（CV）在合理范围内。

5.最低检出限

试剂检测阳性信号细胞占规定计数细胞的最小百分比。最低检出限与计数细胞总数密切相关，可通过设置不同计数细胞量，确定产品的最低检出限。可采用经合理方法确定阳

性细胞比例的不同样本，或采用阴、阳性细胞按不同比例混合的方法，设置多个阳性细胞比例的梯度进行研究。

6.干扰物质

说明样本中潜在的干扰物质，样本处理和制片过程中的干扰物质，采集过程中可能的其它细胞污染等，研究干扰物质对检测结果的影响。

如果产品适用多种样本类型，应进行样本适用性研究，应尽量采用临床样本，分别提供每种样本类型的性能评估资料。

（五）阳性判断值确定资料

对于此类试剂，阳性判断值即为能够区分染色体异常与否的阈值。应入组已知靶序列异常状态的临床样本，包括阳性、阴性和阳性判断值附近的样本，研究预设阳性判断值，建议采用受试者工作特征曲线（ROC）的分析方法。申请人应采用临床样本对预设阳性判断值进行验证。不同样本类型可能会导致阳性判断值的差异，如果试剂盒适用不同的样本类型，应对所有样本类型的阳性判断值进行验证。如果涉及不同染色体异常类型和/或信号类型，可能需要设置两个或多个阳性判断值，此时应分别进行研究和验证。

（六）稳定性研究资料

1.试剂稳定性：申请人应充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件，进行实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、运输稳定性、冻融稳定性和光照稳定性的研究，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、研究数据及结论。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。

2.样本稳定性：申请人应充分考虑样本采集、处理、运输、储存等各个阶段的条件，研究确定样本的保存条件和时

间，包括采集后样本保存和处理后细胞、玻片保存。杂交后玻片的信号会随着温度升高、时间延长而减弱，应研究在何种保存条件和时间内荧光信号强度不受影响。

（七）临床评价资料

临床试验总体要求及临床试验资料的内容应符合相关法规和指导原则的规定，申请人应在符合要求的临床机构，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。

1.临床试验机构及人员

申请人应当选定不少于3家（含3家）已备案的医疗器械临床试验机构，按照有关规定开展临床试验。临床试验机构应具备完善的细胞遗传学检测能力，操作者、阅片者应在荧光原位杂交技术应用领域具有丰富经验。不同产品对临床试验机构和操作人员的要求可能不同，申请人应综合产品预期用途进行考虑，例如：基于产前诊断用途，临床研究机构应为已取得产前诊断技术服务资质的医疗机构，机构和人员应遵循《产前诊断技术管理办法》和《母婴保健专项技术服务许可及人员资格管理办法》。

2.临床试验方案

2.1 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，申报机构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。

2.2 对于临床样本应在方案中明确采集时间、样本类型

和样本质量的要求，该类要求应与产品说明书中相应内容一致。

2.3 试验方案中应确定严格的病例入选/排除标准，任何已经入选的病例在被排除出临床试验时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。

2.4 临床试验过程中，各家机构应按照说明书描述，遵循一致的判读标准，包括细胞选择、判读分析和结果解释等。

2.5 如需提供随访资料，应包括但不限于如下内容：随访操作及记录人员、复核人员、随访方式、随访项目、判定依据、随访时间周期及间隔、随访终点等。

3.试验方法

3.1 申请人应综合考虑产品预期用途，反应原理和检测方法等因素，选择合理的临床试验方法。建议采用染色体核型分析和跟踪随访等金标准进行比较研究，评价试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）的临床敏感性和临床特异性，从而证明其临床性能满足预期用途的要求。染色体数目检测试剂，染色体核型分析可辨识的其他染色体异常检测试剂，均应采用上述方法进行临床试验。

对于适用样本类型难以培养获得中期分裂相的试剂，染色体核型分析难以辨识的染色体异常检测试剂，可选择临床试验机构已建立的其他临床参考标准进行临床试验，例如：疾病诊断、参考方法等。应详细描述所采用的临床参考标准，确保其选择的合理性。

3.2 申请人应结合具体产品的预期用途进行临床试验，该类产品可作为胎儿遗传性疾病、白血病等疾病的诊断方法之一；如果申报产品具有指导用药的预期用途，应提供指导用药相关证据；如申报产品具有治疗监测、预后判定等预期用途，应设计相应试验方案，例如治疗前后的跟踪研究，必

要时进行随访研究等。如申报产品有具体指导原则，应参照执行。

4.受试者选择及阳性例数

临床试验应以申报产品适用人群作为研究对象，疾病类型应涵盖申报产品声称的疾病种类，例如疾病的不同类型和病程分期等，应纳入一定数量的医学决定水平附近样本。对于阴性病例的选择，应考虑验证干扰因素和交叉反应的需要，应包括易混淆疾病、其他染色体区域和其他异常类型等，以从临床角度考察其分析特异性。

明确给出样本量的确定依据，建议从统计学原则和阳性样本获得可行性角度综合计算阳性例数，临床试验阳性样本量原则上应满足统计学要求。如产品检测多个靶序列，每个靶序列应单独估算阴性/阳性例数；如申报产品检测的某一靶序列异常形式存在差异且均具有临床意义（例如主要断裂点和次要断裂点），每种异常形式均应有一定量的阳性例数。

若产品适用于多种细胞样本类型，应对所有样本类型分别进行临床验证。

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与指标，如灵敏度、特异度、准确度及其95%置信区间等。常选择交叉四格表的形式总结该检测结果，采用 kappa 检验验证检测结果的一致性，同时给出一致性检验的结果。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方法是否等效的标准。

应详细描述不一致的检测结果，在方案中明确是否需进一步复测或确认，并对不一致原因进行分析。

（八）产品技术要求

产品技术要求应符合相关法规及指导原则的规定。对于此类试剂，性能指标主要包括：外观、荧光信号强度、敏感

性、特异性、阳性符合率、阴性符合率、精密度等。如果申报试剂已有适用的国家参考品/标准品发布，则申请人应在产品技术要求中提出检测要求。

（九）产品说明书

产品说明书的格式应符合相关法规和指导原则的要求，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。下面对基于细胞荧光原位杂交法的人类染色体异常检测试剂说明书的重点内容进行说明。

1.【预期用途】

应至少包括以下内容：

1.1 说明产品的预期用途，描述样本类型、检测位点和异常类型。

例如：本产品用于检测羊水细胞中的 13、18 和 21 号染色体的数目。本产品用于定性检测白血病患者骨髓样本中的 BCR/ABL 融合基因。

1.2 说明与预期用途相关的临床适应症及背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法。应包括对适用人群特征的介绍，例如高危人群，临床疑似或已诊断患有某疾病的人群。

1.3 根据产品预期用途，进行合理限制，例如：本产品仅检测靶向染色体数目异常，不能检测其他染色体数目和结构异常。

1.4 本检测结果仅供临床参考，如需确诊请结合临床症状及其他检测手段，不得作为临床诊断或排除的唯一标准。

2.【检测原理】

详细说明产品的检测原理，应包括探针、荧光信号标记和结果观察等信息，建议结合文字和图示对探针类型、长度及位点进行描述。

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，应包括探针信息和质控品（如有）的样本信息。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需的组分，应列出相关试剂和仪器的名称，质控品（如适用）的名称与货号，化学制剂的纯度和浓度（如适用），仪器的配置和功能要求，耗材的规格（材质）要求。

4.【储存条件及有效期】

对试剂的储存条件、有效期、开瓶稳定性、冻融次数限制等信息做详细介绍，应包括避光的要求。如试剂盒包含质控品还应在此处明确质控品的稳定性。应注明生产日期、使用期限或者失效日期。

5.【适用仪器】

明确配套荧光显微镜的配置要求，应具备合适放大倍数的目镜、物镜和油镜，具备相应激发波长和发射波长的滤片组/滤块。

6.【样本要求】

6.1 样本的类型和采集：明确适用样本类型，采集时间和采集体积，所用抗凝剂（如适用）。应明确说明在取样过程中如何避免被其他细胞或外源 DNA 污染。如需培养，应说明细胞培养的具体方式。

6.2 样本的稳定性：明确样本采集后和处理后（固定细胞悬液和/或玻片）的保存条件和保存时间。

7.【检验方法】

7.1 试剂配制：描述方法步骤，配制后的保存条件和有效期，试剂的反复使用次数，何种情况下即表明试剂变质，DAPI 等致癌物的操作注意事项等。

7.2 样本处理及玻片制备：详述低渗、固定、滴片、老

化、预处理等步骤，应与前期研究资料一致。不同样本或玻片类型可能操作不同，应分别予以描述。

7.3 变性、杂交、洗涤、复染：详述操作步骤，包括处理时间、温度、注意事项等内容。

7.4 玻片储存：说明在何种保存条件和时间内荧光信号强度不受影响。

7.5 观察和结果分析：

描述可读取样本玻片，例如：探针杂交信号应明亮、清晰、易分辨，背景应为黑色，无点状或朦胧荧光。

描述可读取细胞，例如：细胞分布合理，无重叠，细胞结构完整，边界清晰等。

细胞计数：计数一定数量的细胞核，调焦找到每个核内的所有信号。明确正常信号和异常信号的特点，可能涉及多种异常信号，均应详细说明。建议采用文字结合图示的方法明确对细胞和信号计数或不计数的规则，用列表的方式列举结果观察中遇到的问题、原因及解决方案。说明当细胞核数量不足时的处理方式。

质量控制：质控品应和样本同时进行检测，以监测实验的完成情况，并判断信号计数的准确性。明确质控品的使用频率，对质控品的判读标准应与样本一致。如试剂盒中包含质控品，应介绍其样本来源和结果信息；如试剂盒中不包含质控品，应明确配套使用的质控品信息。明确各质控品的结果要求和不符合要求时的处理措施。

8.【阳性判断值】：应明确阳性和/或阴性的全部信号类型及对应的阈值，应与阳性判断值确定资料一致。

9.【检验结果的解释】：按要求计数一定数量的细胞核后，根据阳性判断值，对结果做出正常或异常的解释。可结合图示的方式，对不同信号类型进行解释。明确何种结果需进行扩大计数，或重新杂交，或判断实验无效。

10.【检验方法的局限性】

综合产品的预期用途、临床背景和检测方法等信息，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。

10.1 本产品的检测结果应结合其病史、危险因素及其他实验室检查结果做出临床诊断，不可仅凭本产品的检测结果采取任何不可逆的治疗措施。

10.2 如果样本污染/细胞数量不足/样本玻片准备不当，实验结果将无效。

10.3 描述本产品不能检测的其他异常信号类型，例如罕见异常，其他染色体结构异常、低水平嵌合等。

10.4 描述本产品能够检测但不能区分的信号类型。

10.5 指出具体样本类型检测中可能出现的影响因素，例如：产前染色体数目检测试剂，在检测绒毛膜样本时，可能因嵌合现象影响产品的可靠性。

11.【产品性能指标】

根据产品特征和分析性能评估资料，详述以下性能指标：

11.1 外观：描述产品各成分的外观状态。

11.2 探针敏感性：说明敏感性研究的细胞类型、试验方法及结果。

11.3 探针特异性：说明特异性研究的细胞类型、试验方法及结果。

11.4 阴、阳性符合率：说明阴阳性样本信息和符合率结果。

11.5 精密度：说明批内、批间精密度及不同时间、地点和人员之间的精密度。

11.6 最低检出限：明确产品可以检测的低比例嵌合水平下限。

11.7 干扰物质：明确样本中常见干扰物质对检测结果的影

响。

11.8 临床试验数据总结。

12.【注意事项】

12.1 生物样本的安全性警告。

12.2 试剂的安全性警告。

12.3 使用非说明书描述的配套试剂，可能会影响结果。

12.4 未按照说明书进行标准操作，会对结果产生不良影响。

12.5 所有涉及荧光染料的溶液/玻片储存或操作均应避光或在弱光下进行。

12.6 应严格控制反应温度，使用校准过的温度计测定溶液、水浴槽和温箱温度，或者定期校准相关仪器。

三、名词解释

临床参考标准：现有条件下临床上可获得的能够用来确定受试者目标状态（健康状态、疾病状态、疾病进程、指导临床处置的疾病或健康状态等）的最佳方法，通常来自临床和实验室的医学实践，包括：现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准（如组织病理学检查、影像学检查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论等），疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法，行业内的专家共识或临床上公认的、合理的参考方法等。临床参考标准可能是一种方法，也可能是多种方法相结合。

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 13

尿动力学分析仪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尿动力学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。

本指导原则是对尿动力学分析仪的一般要求，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、适用范围

本指导原则适用于临床常规尿动力学检查用尿动力学分析仪，该设备通过对下尿路功能障碍患者的尿动力学检查，包括尿流率测定、充盈期膀胱压力-容积测定、压力-流率同步测定、同步括约肌肌电测定、尿道压力测定，用于评估患者下尿路尿控机能，如膀胱感觉功能、膀胱顺应性、逼尿肌稳定性、尿道压力、

尿失禁的类型及程度、逼尿肌尿道括约肌协同情况、膀胱出口梗阻的情况及程度、神经源性膀胱尿道功能障碍。

根据《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017第104号），尿动力学分析仪的管理类别为II类，分类编码为07-09-01。

尿流计、尿流量仪可参考本指导原则的适用部分。

如果尿动力学分析仪在常规尿动力学检查基础上扩展了其他检查项目，则本指导原则也适用于其常规尿动力学检查部分。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）和国家标准、行业标准中的通用名称要求，应以体现产品组成、功能和用途为基本原则，如尿动力学分析仪或尿动力学分析系统。

产品的名称不应使用“自动”、“全自动”、“智能”等定语。

（二）产品的结构和组成

产品通常包含计算机、显示器、膀胱压测试单元、直肠压（腹压）测试单元、尿道压测试单元、尿流测试单元、肌电测试单元、灌注单元、牵引单元、打印机、软件。

（三）产品工作原理

产品是依据流体力学和电生理学的基本原理和方法，测量患者下尿路的压力、流率及生物电活动形成直观的可读信息，供临床医生分析下尿路储尿和排尿功能障碍性疾病的病理生理学变化。产品通过灌注单元控制灌注速率及牵引单元的牵引速度，膀胱压测试单元、直肠压（腹压）测试单元、尿道压测试单元、尿

依据中国器审中心网站公开文本整理

流测试单元、肌电测试单元分别对膀胱压、直肠压（腹压）、尿道压、尿流率、肌电的信号进行采集、放大、处理及模/数转换后，由计算机进行分析，并通过显示器显示测量结果，通过打印机输出检测报告。产品工作原理如图 1 所示。

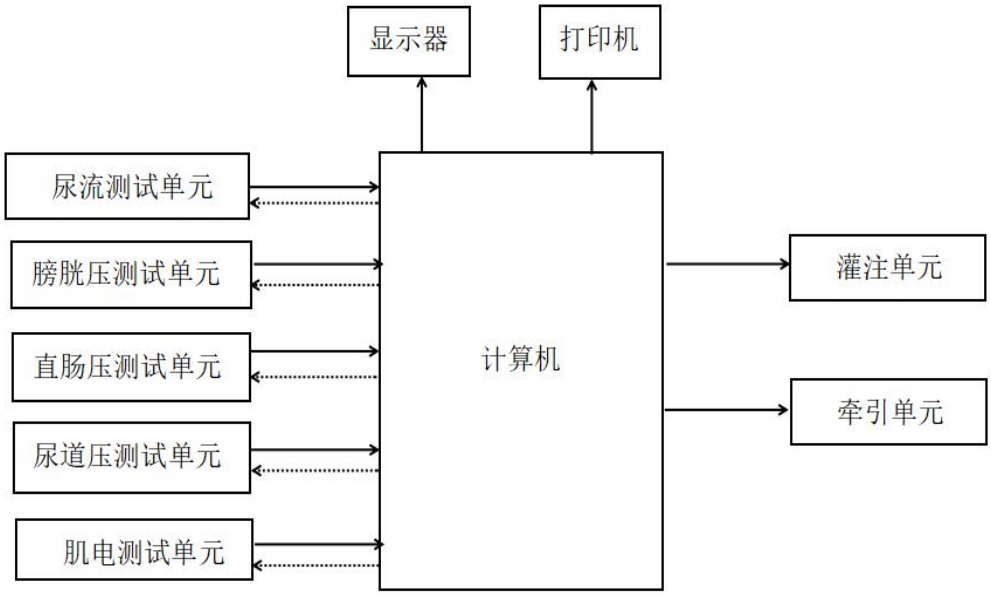


图 1 尿动力学分析仪原理图

注册申请人还应在综述资料中详细描述产品说明书中声称的主要功能的实现原理。

（四）注册单元划分的原则和实例

原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

例如：尿流率测定、充盈期膀胱压力-容积测定、压力-流率同步测定、同步括约肌肌电测定、尿道压力测定等核心软件功能单元相同，仅其它辅助软件功能（如报告输出打印、病例管理）

存在差异应作为同一注册单元进行申报。

（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 9706.1—2007	医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求
GB 9706.15—2008	医用电气设备 第 1-1 部分：通用安全要求并列标准：医用电气系统安全要求
GB/T 191—2008	包装储运图示标志
GB/T 14710—2009	医用电器环境要求及试验方法
GB/T 20271—2006	信息安全技术信息系统通用安全技术要求
GB/T 25000.51—2016	系统与软件工程 系统与软件质量要求和评价（SQuaRE） 第 51 部分：就绪可用软件产品（RUSP）的质量要求和测试细则
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 0896—2013	医用电气设备 第 2 部分：肌电及诱发反应设备安全专用要求
YY/T 0316—2016	医疗器械风险管理对医疗器械的应用
YY/T 0466.1—2016	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 0664—2008	医疗器械软件 软件生存周期过程
YY/T 0708—2009	医用电气设备第 1-4 部分：安全通用要求：可编程医用电气系统
YY/T 1095—2015	肌电生物反馈仪
YY/T 1406.1—2016	医疗器械软件 第 1 部分：YY/T 0316 应用于医疗器械软件的指南

依据中国器审中心网站公开文本整理

上述表 1 中标准包括了产品技术要求和其他相关材料中经常涉及到的标准，注册申请人应关注上述国家标准和行业标准的有效性。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，注册申请人应予执行。

（六）产品的适用范围/适用范围、禁忌症

申报产品的性能指标应能满足产品适用范围的要求，适用范围不应超出临床评价资料的范围。

1.适用范围：适用于下尿路功能障碍患者的尿动力学检查，包括尿流率测定、充盈期膀胱压力-容积测定、压力-流率同步测定、同步括约肌肌电测定、尿道压力测定。

2.适应症：膀胱过度活动症、排尿不畅、尿路梗阻、尿失禁、逼尿肌尿道括约肌协同失调、膀胱出口梗阻、神经源性膀胱尿道功能障碍。

3.适用人群：通过病史、查体及无创辅助检查后需要进行尿动力学检查的复杂下尿路症状患者。

4.预期使用环境：产品应在医疗机构使用。

5.禁忌症：应明确产品中可能存在的禁忌症，至少包括近期有急性尿路感染禁忌行导尿者；严重的尿道狭窄或其他原因测压导管无法置入膀胱的患者；严重的自主神经反射亢进不能行膀胱灌注测压者。

因具体产品的结构及性能不尽相同，故上述适用范围仅为已注册上市尿动力学分析仪的通用描述，审查中应结合产品实际情况做出相应评价。如果不同型号、规格产品的临床应用不相同，

则应分别进行说明。

（七）产品的主要风险

主要参考 YY/T 0316—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》和 YY/T 1406.1—2016《医疗器械软件 第 1 部分：YY/T 0316 应用于医疗器械软件的指南》。风险管理活动要贯穿产品设计、生产、上市后使用及产品的整个生命周期。要体现注册申请人风险管理活动计划的完整性，尤其上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

产品风险分析应参考 YY/T 0316—2016 和 YY/T 1406.1—2016 相关要求，逐一进行回答，也可以用列表的方式列示。剩余风险分析时，一定要分析逐一采取风险控制措施后，会不会引入或造成更大的风险，若引入新的风险，只有新引入风险能转化为可接受风险，方能认为风险受控。产品必须进行风险与受益分析，受益大于风险时方可接受。

提供产品上市前风险分析资料，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；

——已有适当方法获得相关生产和生产后信息。

应随风险分析资料一并附上包括风险分析、风险评价、风险控制概述管理资料。至少应包括：

——产品安全特征清单；

——产品可预见危险（源）及分析清单（说明危险（源）、可预见事件序列、危险情况和可能发生的伤害之间的关系）；

依据中国器审中心网站公开文本整理

——风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价资料。

对于风险分析和管理概述，应包括一份风险总结，以及如何将风险控制在可接受程度的内容。从机械危险（源）、能量危险（源）、有关使用的危险（源）、信息危险（源）和维护不周及老化引起的危险（源）等方面，对产品进行全面分析并阐述相应的防范措施。

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：对于患者的危险（源）、对于操作者的危险（源）和对于环境的危险（源）。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素、产品结构的危险（源）、原材料危险（源）、综合危险（源）、环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：能量危险（源）；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；软件危险（源）等。

2.风险分析清单

产品的风险分析资料应符合 YY/T 0316—2016 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—2016 附录 C）。

（2）危险（源）分析是否全面（依据 YY/T 0316—2016 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。

3.产品的主要危险（源）

根据YY/T 0316—2016附录E对该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险（源），注册申请人还应根据自身产品特点确定其他危险（源）。针对产品的各项风险，注册申请人应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

（1）能量危险（源）

电击危险（源）：保护接地阻抗，接地不良，对地阻抗大；患者漏电流、外壳漏电流超标；系统电介质绝缘强度不够；应用部分与带电部分没有充分隔离；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。

上述情况的出现可造成对使用者或患者的电击危险（源）。

电磁干扰：可能共同使用的设备（计算机、打印机、移动电话等）对尿动力学分析仪的电磁干扰，尿动力学分析仪产生的电磁场对可能共同使用的设备的影响等引发的危险（源）。

（2）操作危险（源）

不正确的测量：操作者未按说明书要求的校准周期和方法进行校准，导致测量误差过大。

不正确的连接：产品的各连接部分未按要求连接，导致无法测量。

操作人员未经过专业培训，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。

超出注册申请人规定的寿命期限使用，可能造成病人或使用者危险，测量失败或误差过大。

依据中国器审中心网站公开文本整理

在注册申请人规定的使用环境条件外使用产品，可能造成测量误差过大，产品使用寿命降低。

不正确的适用人群：使用者对非适用人员进行尿动力检查，患者插管困难，患者尿路出血、发烧等。

（3）信息危险（源）

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

不符合法规及标准的说明书，比如说明书中未对限制充分告知，未对不正确的操作、与其他设备共同使用时易产生的危险（源）进行警告，未正确标示储存条件、维护信息，未对因长期使用产生功能丧失而可能引发的危险（源）进行警告，未对合理可预见的误用进行警告等引发的危险（源）。

（4）软件危险（源）

不正确的软件控制状态造成测试数据的误差较大。

出现断电、非正常关机等情况，可能导致软件数据损坏或丢失。

过于复杂的界面设置或非预期输入导致操作易出现错误。

软件被随意改动或因安装其他软件，可能导致软件无法正常工作。

表 2 初始事件和环境示例

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	性能（如测量重复性、系统准确性等）不符合要求； 说明书未对设备及附件维护保养的方式、方法、频次进行说明。
制造过程	控制程序（包括软件）修改未经验证，导致产品的测量误差不符合要求； 生产过程关键工序控制点未进行监测，导致各部件装配不符合要求等； 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。
运输和储存	产品防护不当导致设备运输过程中损坏等； 在超出设备规定的储存环境（温度、湿度、压力）储藏设备，导致设备不能正常工作等。
环境因素	温度、湿度、海拔如超出给定范围后可能造成测量结果不准确； 过热、过冷的环境可能导致设备不能正常工作等； 强酸强碱导致伤害等； 抗电磁干扰能力差，特定环境设备工作不正常等； 设备的供电电压不稳定，导致设备不能正常工作或损坏等。

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
临床应用于非适用人群	使用说明书中的禁忌症不完全、； 使用者对非适用人员进行尿动力检查。
处置和废弃	未在使用说明书中对尿动力学分析仪或其他部件的处置（特别是使用后的处置）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。
人为因素	设计缺陷引发的使用错误； 设计变更未有效执行； 易混淆的或缺少使用说明书： —图示符号说明不规范 —操作使用方法不清楚 —技术说明不清楚 —重要的警告性说明或注意事项不明确 —不适当的操作说明等 不正确的测量和计量。
失效模式	由于老化、磨损而导致功能退化/疲劳失效。

表 3 危险（源）、可预见的事件序列、危险情况和可能发生的伤害之间的关系

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
电磁干扰	在强电磁辐射源附近使用尿动力学分析仪进行检测。	电磁干扰程序运行。	测量错误、测量结果误差过大。

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	静电放电。	干扰程序运行。	导致测量结果误差过大。
电击	如保护接地阻抗、漏电流、电介质强度不符合要求，应用部分与带电部分隔离不够，设备电源插头剩余电压过高，设备没有足够的外壳机械强度和刚度等。	患者或操作者接触在使用过程中触电。	有可能造成使用者或患者的电击伤害。
操作	操作者未按说明书要求的校准周期和方法进行校准。	测量误差过大。	根据测量结果采用不准确的治疗方法。
	产品的各连接部分未按要求连接。	无法测量。	延误治疗。
	操作者未经过培训或使用者的操作有误、未按说明书要求操作。	得到的结果不准确。	根据测量结果采用不准确的治疗方法。
	操作者在超出厂家规定的寿命期限使用。	可能造成病人或使用者危险。	测量失败或误差过大。
	操作者未在规定的环境条件下使用产品。	得到的结果不准确，产品寿命降低。	根据测量结果采用不准确的治疗方法。
	使用者对非适用人员进行尿动力检查。	尿动力检查插管困难或发生感染。	患者尿路出血、发烧等。
信息	产品标记、标识缺失、不正确或不清晰。	导致操作者操作失误或无法操作。	测量失败，延误治疗。
	产品说明书中未对不正确操作、与其他设备	可能造成病人或使用者危险。	测量失败，延误治疗。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	共同使用时易产生的危险（源）进行警告，未对因长期使用产生功能丧失而可能引发的危险（源）进行警告，未对合理可预见的误用进行警告等引发的危险（源）。		
	不正确的产品储存条件。	器件老化、部件寿命降低。	产品寿命降低、导致测量值误差过大。
	禁忌症不完全。	不适合进行尿动力学检查病人的误用。	导致病人感染、发烧。
	可能需要更换的零部件没有规格说明。	使用不符合要求的器件。	产品的损坏、造成安全隐患（电气安全）。
	未说明所需的维护方法。	不适当的维护。	产品寿命降低、测量误差过大或测量失败，严重时延误治疗。
软件	软件控制状态出错。	给出不正确的测试数据或测试数据的误差较大。	根据测量结果采用不正确的治疗方法。
	断电、非正常关机后数据丢失。	数据丢失后，无法判定患者的情况。	延误治疗。

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	过于复杂的界面设置或非预期输入。	导致操作易出现错误。	测量失败或误差较大，延误治疗。
	软件被随意改动或因安装其他软件，可能导致软件无法正常工作。	无法完成测量。	延误治疗。

以上表2、表3依据YY/T 0316—2016的附录E 提示性列举了产品可能存在危险（源）的初始事件和环境，示例性地给出了危险（源）、可预见的事件序列、危险情况和可发生的伤害之间的关系，给审查人员予以提示、参考。

由于尿动力学分析仪的原理、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。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。注册申请人应按照YY/T 0316—2016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险（源）、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）产品的研究要求

1.产品性能研究

（1）应给出技术要求（包括规格参数和性能要求）中各性能指标的设定依据、所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

依据中国器审中心网站公开文本整理

性能指标的确定应以相应产品的现行国家标准、行业标准为基础。目前暂无适用于尿动力学分析仪的专用标准，可参考引用相关标准。对于引用的适用项应有引用说明。

构成产品的部件设计宜符合相应的我国现行国家标准及行业标准，提供支持性资料。如肌电测量单元宜符合 YY 0896—2013、YY/T 1095—2015 的要求，软件组件部分宜符合 GB/T 25000.51—2016、YY/T 0664—2008、YY/T 1406.1—2016 的要求 。

（2）应说明界面显示和打印报告的各种图表意义。

（3）对于提供校准功能的，应说明校准功能的实现方法；对于不提供校准模块的，应说明保证测量稳定性的理由和依据。

（4）应提供产品所有测量项目的测量准确度。

（5）应对所有使用实测数值获得参数的临床意义进行研究，并分析这些参数用于评价时的临床参考价值。

2.产品使用期限研究

应基于风险分析对产品使用期限进行研究，重点考虑核心元器件（如蠕动泵、牵引电机）本身的老化、使用储存环境（如温、湿度）等对产品寿命的影响。注册申请人应提交宣称产品使用期限的验证资料。

3.产品包装研究

包装标识内容应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）、GB/T 191—2008、YY/T 0466.1—2016 的要求。

应明确产品包装方式及材料；提供在宣称的运输条件下，符合运输试验要求的验证资料；并提供在宣称的储存条件下，保持

包装完整性的依据。

4.软件研究

应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）的要求，提供一份单独的医疗器械软件描述文档，内容包括基本信息、实现过程和核心算法，详尽程度取决于软件的安全性级别和复杂程度。同时，应当出具关于软件版本命名规则的声明，明确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布版本。

如产品具有通过网络连接或存储媒介进行电子数据交换功能或远程控制功能，注册申请人应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第13号）的要求，提供一份单独的网络安全描述文档。

5.其它研究

如果产品需要配合电极、测压导管等应用部分使用才能实现其适用范围的，注册申请人应在综述资料和说明书中明确与主机配合使用的应用部分的注册证号、名称、型号规格、制造商等信息，在研究资料中提供产品和应用部分配合使用的验证资料。

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

本条款给出需要考虑的产品主要技术指标，如有附加功能，注册申请人应采用相应的标准，具体应结合临床需求和产品设计参数，参考相应的国家标准、行业标准。注册申请人如不采用以下条款（包括国家标准、行业标准要求），应在研究资料的产品性能研究中说明相应理由。

1.性能指标

1.1 电源电压适应能力

依据中国器审中心网站公开文本整理

采用交流电源供电，在额定电压±10%的范围内，仪器应能正常工作。

1.2 连续工作时间

应在产品技术要求中明确采用交流电源供电常温下产品连续正常工作时间。

1.3 尿流率

1.3.1 总尿量测定

应在产品技术要求中明确总尿量测定范围及误差。

1.3.2 排尿时间测定

应在产品技术要求中予以明确排尿时间测定范围。

1.3.3 尿流率测定

应在产品技术要求中明确尿流率测定范围及误差。

1.4 压力测定

1.4.1 压力测定

应在产品技术要求中明确压力测定范围及误差。

1.4.2 压力通道

至少包含膀胱压力通道、直肠压（腹压）力通道和尿道压力通道。

1.5 灌注单元

1.5.1 灌注率

应在产品技术要求中明确灌注率范围及误差。

1.5.2 灌注量

应在产品技术要求中明确灌注量及误差。

1.6 牵引单元

1.6.1 牵引速度

应在产品技术要求中明确牵引速度范围及误差。

1.6.2 牵引长度

应在产品技术要求中明确牵引长度及误差。

1.7 肌电测定

1.7.1 测量范围

应在产品技术要求中明确测量范围。

1.7.2 频率范围

应在产品技术要求中明确频率范围。

1.7.3 共模抑制比（CMRR）

应在产品技术要求中明确共模抑制比。

1.7.4 差模输入阻抗

应在产品技术要求中明确差模输入阻抗。

1.8 尿动力学分析仪功能

1.8.1 建立病人病历并进行病历管理。

1.8.2 至少能完成尿流率测定、充盈期膀胱压力-容积测定、压力-流率测定、同步括约肌肌电测定、尿道压力测定。

1.8.3 打印分析报告，输出检测结果报告。

1.8.4 膀胱压超限保护功能。

1.8.5 系统校准功能。

1.9 外观与结构要求

1.9.1 尿动力学分析仪外表应色泽均匀、表面整洁、无划痕、裂纹等缺陷。

1.9.2 面板上文字和标志应清晰、持久。

1.9.3 控制和调节结构应灵活、可靠，紧固部位无松动。

2.电气安全

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）应符合 GB 9706.1—2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》、YY 0896—2013《医用电气设备第 2 部分：肌电及诱发反应设备安全专用要求》要求，注册申请人结合产品特点来确定其适用条款。

（2）如适用，还应符合 GB 9706.15—2008《医用电气设备 第 1-1 部分：通用安全要求并列标准：医用电气系统安全要求》的要求。

3.电磁兼容性

应符合 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》的要求。

4.环境试验

应按照 GB/T 14710—2009《医用电器环境要求及试验方法》的要求执行。

5.数据接口、用户访问控制的要求

（1）数据接口：传输协议/存储格式。

（2）用户访问控制：用户身份鉴别方法、用户类型及权限。

如产品具有通过网络连接或存储媒介进行电子数据交换功能或远程控制功能，该条款适用。

（十）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则

1.代表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.注册检验时至少应选取功能最齐全、结构最复杂、风险最高的型号规格（或几个型号规格的组合）进行，同时考虑结构、功能、模式的删减对于电气安全性、电磁兼容性的影响，来确定是否需增加相应的其他型号规格一并作为代表产品。注册申请人

应提交选取代表产品的原因分析。

3.代表产品与注册单元内其它产品的供电方式应相同。单一网电源供电的产品与非单一网电源供电的产品在电气安全和电磁兼容指标方面存在差异，两者不能互为代表。

4.如注册单元内各种产品的主要安全指标、性能指标不能被某一产品全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的产品作为代表产品，同时还应考虑其他产品中未被代表产品所涵盖的安全指标及性能指标。

5.由于影响产品电磁兼容性能的因素复杂，同一注册单元内不同型号之间电磁兼容性能覆盖较困难。电磁兼容性能覆盖时应重点考虑电源部分、大功率元器件、肌电信号处理前端、微处理器外围电路、PCB 板电路布局及屏蔽方式。注册申请人如无法证明同一注册单元内不同型号规格之间电磁兼容性能可以覆盖时，应提交各型号电磁兼容性能检验报告。如能证明，应提交相关佐证资料。

（十一）产品生产制造相关要求

1.生产工艺过程及过程控制点

注册申请人应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，注明关键工序和特殊过程，并进行简单说明。关键工序和特殊过程因生产企业不同可能会存在差异。应说明生产工艺过程质量控制点，包括关键工序和特殊过程的控制规定和方法。

产品工艺举例说明：印制板焊接→程序烧录→板卡调试→整机组装→整机调试→整机老化→包装入库。其中整机调试是关键工序，印制板焊接、程序烧录是特殊过程。

依据中国器审中心网站公开文本整理

注：本说明仅为资料性说明，注册申请人可根据产品实际情况调整产品生产工艺、关键工序和特殊过程。

2.研制、生产场地情况概述

应结合场地平面图详细介绍研发、生产、检验、仓库场地情况。有多个研制、生产场地，应介绍每个研制、生产场地的实际情况。生产场地应与生产规模相适应。生产场地的区域划分应与生产工艺流程相符合。

（十二）产品的临床评价要求

根据《国家药品监督管理局关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（2018 年第 94 号）规定，产品尚未列入免于进行临床试验的第二类医疗器械目录。注册申请人可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）的要求及相关法规中的规定，开展临床评价。

1.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。

（1）注册申请人应依据其特点来选取已获准境内注册（含进口注册）的同品种产品进行对比，对比项目应关注产品的工作原理，结构组成、适用范围、使用方法、性能参数、软件功能等。

如申报产品的工作原理、结构组成、适用范围、使用方法、性能参数、软件功能均与同品种产品基本一致，可认为基本等同。申报产品与同品种产品的结构组成对比，应关注差异部分是否为通用部分不同，如计算机主机、显示器、打印机、键盘、鼠标等通用部分存在差异，仍可认为基本等同。申报产品与同品种产品的功能对比，应关注尿流率测定、充盈期膀胱压力-容积

测定、压力-流率测定、同步括约肌肌电测定、尿道压力测定等核心功能的一致性，若仅为其它辅助功能（如报告输出打印、病例管理）差异，仍可认为基本等同。

如申报产品与同品种产品存在差异性，但通过申报产品的非临床研究资料、和／或临床文献数据、和／或临床经验数据（含境外）、和／或针对差异性在中国境内开展的临床试验资料证明差异性对产品的安全有效性未产生不利影响的，仍可认为基本等同。比如申报产品与同品种产品在尿流测试单元中分别采用称重式传感器和转盘式传感器，两者结构和测量原理存在差异，通过尿流率检测单元的工程模拟实验资料、检验报告等非临床研究资料证明该差异对产品的安全有效性未产生不利影响，可认为基本等同。

（2）如申报产品与对比产品属于同品种产品，注册申请人应对同品种医疗器械临床试验和/或临床经验数据进行收集、分析、评价，并提交临床评价报告。

2.临床试验

如无法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，注册申请人应按照《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局和中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）的要求开展产品临床试验。

（十三）产品的不良事件历史记录

参考国家药品不良反应监测中心数据库最新的检索结果，未见相关不良事件通告。

持有人应在产品上市后对不良事件进行跟踪、收集、分析、评价，主动开展产品安全性研究。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）及相关标准等的要求，一般应包括以下要求。

1.产品说明书

产品说明书内容应当真实、完整、科学，并与产品特性相一致，文字内容必须使用中文，可以附加其他语种。

每台设备都应附带产品说明书，产品说明书应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）及相关标准和规范要求，一般应包括以下内容：

1.1 产品名称、型号/规格。

1.2 注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位。

1.3 生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证书编号，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。

1.4 医疗器械注册证书编号及产品技术要求编号。

1.5 产品性能：参照第二部分（九）“产品技术要求应包括的主要性能指标”审查。

1.6 主要结构组成：注册申请人应明确出产品的结构组成。

1.7 产品适用范围及禁忌症。

1.8 注意事项、警示及提示：应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）中第十一条的要求进行审查，包括但不限于：

1.8.1 操作人员资质的要求，如只能由经过培训的专业医务人员操作。

1.8.2 电磁兼容方面相关的警告及措施。

1.8.3 不应放置在影响产品正常运行和性能的位置的警告。

1.8.4 产品发生故障时处置的警告说明。

1.8.5 有急性尿路感染、急性尿道炎等患者不得使用该设备。

1.8.6 近期服用了可影响逼尿肌、尿道括约肌功能药物的患者应根据药物代谢情况停药洗脱后再行检查。

1.9 使用方法：注册申请人应明确产品具体使用方法，包括使用前准备（如患者姿势的要求）、软件设置、检查操作步骤、病例管理、报告打印、以及出现错误信息时建议采取的应对措施等。如提供校准功能的，还应明确系统及部件的校准周期和方法。

1.10 保养及维护：注册申请人应给出产品维护和保养及定期检查的方法；若有可由用户自行排除的故障，则应说明故障的种类和产生的原因及排除方法等。

1.11 运输条件：注册申请人应根据产品环境试验情况，明确运输方法及条件。

1.12 储存条件：注册申请人应根据产品环境试验情况，明确储存环境要求。

1.13 应明确产品使用寿命及在预期使用及维护条件下的定期检查时间。

1.14 应告知经验证可以与主机配套用专用耗材的注册证号、名称、型号规格、厂商等信息，通用耗材则需明确相关要求。

1.15 应明确产品配件清单，包括配件、附属品、损耗品更换周期及更换方法的说明（如适用）。

1.16 应参照相关国家标准及行业标准中的规定，给出产品标签所用图形、符号、缩写等内容的解释。

1.17 明确说明书的编制和修订日期及版本号。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.18 按照 GB 9706.1—2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》的要求提供相应信息。

1.19 按照 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》的要求给出符合电磁兼容性方面要求的声明。

1.20 如产品具有通过网络连接或存储媒介进行电子数据交换功能或远程控制功能，说明书还应提供关于网络安全的相关说明，明确运行环境（含硬件配置、软件环境和网络条件）、安全软件（如杀毒软件、防火墙等）、数据与设备（系统）接口、用户访问控制机制、软件环境（含系统软件、支持软件、应用软件）及安全软件更新的相关要求。

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。说明书中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.标签

标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）和 YY/T 0466.1—2016《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》及相关标准的要求。

产品标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用寿命，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。如使用的符号没有现有的标准，应该在产品的相关文件中对这些符号进行说明。

三、审查关注点

（一）关于产品结构组成

产品结构组成中的各功能组件是否能够完成注册人宣称的尿动力学检查项目。

（二）关于产品性能指标

产品性能要求和安全要求是否执行了相关国家和行业标准。

（三）关于产品临床评价

产品适用范围是否明确，与临床评价结果是否符合。临床评价选取的对比产品与申报产品在工作原理、结构组成、性能指标、适用范围等是否实质性等同。性能指标存在差异的，应对是否会带来新的风险及影响预期应用作出评价。

（四）关于产品说明书

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。

四、编写单位

四川省食品药品审查评价及安全监测中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 12

牙根尖定位仪注册技术审查指导原则

本指导原则编写目的是指导和规范牙根尖定位仪产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评；同时也可指导申请人的产品注册申报。

本指导原则是对牙根尖定位仪的通用要求，注册申请人应根据具体产品的特性编写注册申报资料，指导原则中的条款若不适用，需提供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。

本指导原则为推荐性参考材料，不作强制执行，如有能够证明产品安全有效的其他方法，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、标准及当前认知水平下制定的，当法规、标准进行调整和认知水平发生变化时，本指导原则相关内容也将同步进行调整

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中一级产品类别中的口腔治疗设备，二级产品类别中的 09 根管治疗设备，管理类别为第二类有源器械，分类编码 17-03-09。

本指导原则适用于牙根尖定位仪（临床上俗称牙科根管长度测定仪），用于牙科临床根管治疗时辅助确定工作长度。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）和国家标准、行业标准中的通用名称要求。根据实际用途，产品名称建议规范为：牙根尖定位仪。

（二）产品的结构和组成

通常由主机、唇挂钩、测量导线和电源组成。企业也可结合产品自身特点，增加其他配件，如根管锉夹、探针等。产品示意图如下图。

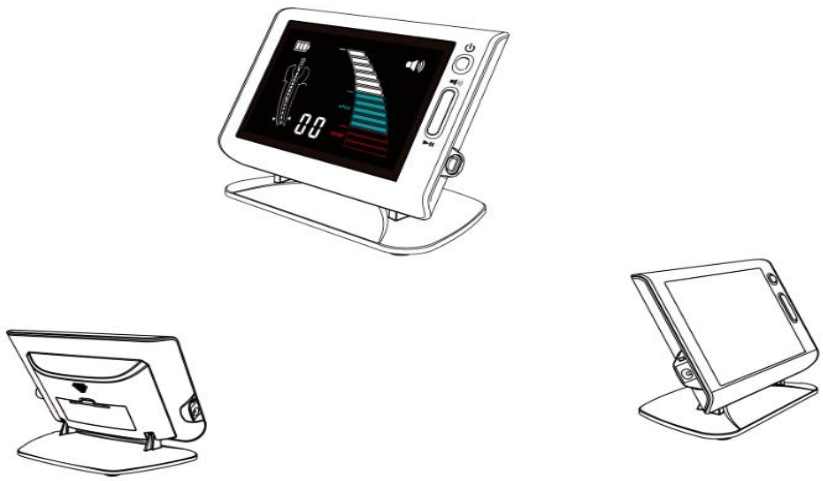


图1 牙根尖定位仪



图 2 牙根尖定位仪主要配件

（三）产品工作原理

工作原理：通过电子仪器测量根管内阻抗变化规律来确定活体牙根尖孔位置或根管长度。申请人应根据产品特性具体描述测量方法。

（四）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分按照《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）第七十四条的要求，“原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据”实施。

（五）产品适用的相关标准

如下表格列出牙根尖定位仪主要涉及的现行有效的国家/行业标准；如有标准发布或更新，应考虑新版标准的适用性。国家/行业标准中不适用条款应在产品性能研究资料中说明合理原因。

表 1 产品适用的标准

标准编号	标准名称
GB 9706.1-2007	医用电气设备第 1 部分：安全通用要求
GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB/T14710-2009	医用电器环境要求及试验方法
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
GB/T16886.5-2017	医疗器械生物学评价第 5 部分：体外细胞毒性试验
GB/T16886.10-2017	医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验
GB/T 16886.12-2017	医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料
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
YY/T 0466.1-2016	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 0316-2016	医疗器械风险管理对医疗器械的应用
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 0149-2006	不锈钢医用器械耐腐蚀性能试验方法

YY/T 0294.1-2016	外科器械金属材料　第 1 部分：不锈钢
报批标准	牙科学牙根尖定位仪

上述标准包括了牙根尖定位仪涉及到的标准,注册申请人可以根据产品的特点引用其他相关标准。

对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，包括在编写注册产品技术要求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。可以通过对研究资料中的产品性能研究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。

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，是否在注册产品技术要求中进行了实质性的引用。

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）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

适用范围：用于牙科临床根管治疗时辅助确定工作长度。

禁忌症：可能需要针对佩戴心脏起搏器或者其它有源植入式医疗器械的患者或者用户采取特殊措施。

（七）产品的主要风险

牙根尖定位仪的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016《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.与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316—2016 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—2016 附录 E。

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—2016 附录 F、G、J。

4.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—2016 的附录 E（表 E.1）从十四个方面提示性列举了牙根尖定位仪可能存在的危害因素，提示审查人员可从以下方面考虑。

表2 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
能量危害			
电能 -漏电流 -低电量 -电路设计	（1）隔离设计不合理、原材料采用不合格导致漏电。 （2）低电量下定位不准。 （3）电路短路。	（1）电能施加到人体。 （2）测量结果错误	（1）触电。 （2）错误结果导致治疗失效。 （3）产品烧毁。
电场 磁场	（1）设计不合理导致电辐射过大影响其他设备的运转。 （2）电磁干扰影响牙根尖定位仪正常运转。	（1）其他设备运转故障。 （2）牙根尖定位仪运转故障。 （3）控制电路受外来干扰	（1）导致其他设备失效。 （2）性能失效。

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
热能： -高温 -低温	（1）元器件高温引起电源适配器自燃。 （2）环境低温引起液晶显示失效。	（1）元器件烧毁或燃烧。 （2)牙根尖定位仪运转故障	设备故障、自燃
机械能 -坠落 -翻侧振动 -贮存的能量 -运动零件 -患者的移动和定位	（1）便携式设备跌落。 （2）部分患者对口腔异物有排斥，口腔肌肉等的移动频繁导致测量困难或患者受伤。	坠落造成设备绝缘强度降低	电击及机械损伤
声能： -超声能量 -次声能量 -声音	/	/	/
生物学和化学危害			
生物相容性 细菌 病毒 其他微生物	（1）接触人体部件不具有良好的生物相容性。 （2）使用过程中被细菌、病毒或其他微生物的感染。	（1）材料刺激使口腔黏膜受到刺激。 （2）细菌、病毒或其他微生物进入使用者体内。	细菌、病毒等感染。
消毒、清洁	应用部件消毒不完全传染疾病。	交叉传染。	传染高致病性疾病
外来物质残留	对人体产生刺激的清洁剂、消毒剂的残留	刺激	使用者受到损伤
操作危害-功能			
功能的丧失或变坏	由于装配不合理导致定位仪的功能丧失或变坏。	使用时导致无法正常使用或测量不准确。	测量数据不准确导致治疗失败。

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
操作危害： 使用错误 不遵守规则 缺乏知识 违反常规	使用者不按说明书操作， 产品用于禁止使用的人群	（1）使用时导致无法正常使用。 （2）非预期使用造成伤害。 （3）导致测量不准确。	（1）无法正常使用 （2）测量数据不准确导致治疗失败。
信息危害			
标记	标记缺少或不正确、标记的位置不正确、不能被正确地识别、不能永久贴牢和清楚易认。	给用户在使用、操作上误导，使用时导致无法正常使用。	错误使用导致伤害。
信息危害			
不完整的使用说明书	（1）不符合法规及标准的说明书。 （2）使用方法不详细，安装调试方法不详细，使用环境不明确等 （3）禁忌症不明确	使用时导致无法正常使用或错误使用。	错误使用导致伤害。
信息危害			
警告	未对合理可预见的误用进行警告、未对因长期使用产生功能丧失而可能引发危害进行警告等	（1）错误使用。 （2）测量不准确。	错误使用导致伤害。
服务和维护规范	（1）保养方法说明不明确。 （2）售后服务单位不明确。	（1）设备受损。 （2）测量不准确	无法正常使用

（八）产品的研究要求

1.产品性能研究

1.1 应提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究说明，包括功能性、安全性指标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。

1.2 应描述所采用的国家标准、行业标准中不适用条款及理由。

1.3 如有新增功能、附件及试验方法，应提供性能指标制定的相关依据。

2.生物相容性评价

应对产品中与患者直接接触的材料的生物相容性进行评价。生物相容性评价根据《医疗器械生物学评价第 1 部分：评价与试验》（GB/T 16886.1—2011）进行。生物学评价过程中应当注重运用已有信息（包括材料、文献资料、体外和体内试验数据、临床经验）。当需要进行生物学评价试验时，应当由国家药品监督管理局认可的、并具有相应生物学评价试验资质的医疗器械检测机构进行。

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。应用部分应至少考虑细胞毒性、迟发型超敏反应、口腔粘膜刺激/皮内反应。

（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。

3.生物安全性研究

不适用。

4.灭菌/消毒工艺研究

（1）终端用户灭菌：应当明确推荐的灭菌/消毒工艺（方法

和参数）及所推荐的灭菌/消毒方法确定的依据；对可耐受两次或多次灭菌的产品，应当提供产品相关推荐的灭菌方法耐受性的研究资料。

（2）残留毒性：如灭菌使用的方法容易出现残留，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

5.产品有效期和包装研究

整体研究可参照相关指导原则的要求进行评价。

（1）有效期的确定：应提供产品有效期的验证报告。

（2）应提供根管锉夹等有限次使用部件的使用次数验证资料。

（3）包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

6.动物试验

不适用。

7.软件研究

若申报产品使用软件（包括计算机或单片机的程序）控制牙根尖定位仪的功能，应当单独提供一份医疗器械软件描述文档，内容包括基本信息、实现过程和核心算法，详尽程度取决于软件的安全性级别和复杂程度，编写可参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）的相关要求。

8.网络安全研究（若适用）

具有网络连接功能以进行电子数据交换或远程控制的医疗器械产品的注册申报，注册申请人应单独提交一份网络安全描

述文档。若采用云计算服务，申请人应当根据本指导原则的要求提交云计算服务的注册申报资料。网络安全描述文档应按《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》第四节的要求提供。

9 临床精度研究

若进行临床研究的，可参照下述方法进行评价。

9.1 受试对象

根据本产品目标适用人群，在临床研究方案中描述受试对象口腔状况并规定合理的受试者纳入及排除标准。

受试对象口腔状况至少应描述：口腔卫生状况，牙齿清洁度及色泽，牙龈及口腔黏膜情况，根尖周组织和牙周组织情况和咬合情况等。

受试者纳入标准应同时满足下述要求：

（1）需进行根管治疗的患者；

（2）根管未充填；

（3）牙根无折断或穿孔；

（4）未佩戴有源植入器械（比如心脏起搏器）。

9.2 方法设计

目前将 X 光（即 X 光照相术）视为判定解剖实际位置的“金标准”，即将采用 X 光方案获得的结果（工作长度）视为对照组。以成像中根尖（即根尖孔、主要根尖孔）作为对照组的主要参照点。其中，成像根尖是指 X 光照片中的根管末端，并不始终处于牙根的解剖根尖位置。如果采用其它解剖位置作为参照点，则应当解释说明，并且提供可替代 X 光照片中定义这一位置的

证明性资料。

用金标准方法定义的解剖位置作为判定工作长度的参照点，并将该参照点与牙冠参照点之间的距离视为“实际工作长度”。临床研究通过使用牙根尖定位仪的测定结果与金标准方法的判断结果进行比对分析。

9.3 评价标准

与X线片法检测结果比对，75%的长度偏差在±0.5mm以内。

9.4 样本量应不少于60例。

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

本条款给出需要考虑的产品基本技术性能指标，给出了推荐要求，注册申请人可参考相应的国家标准、行业标准，根据自身产品的技术特点制定相应的指标，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的有关要求。

根据中华人民共和国标准化法有关规定，鼓励企业采用推荐性标准。申请人如果有其他科学依据证明医疗器械安全有效的，也可采用其他的方法。申请人可以在医疗器械产品技术要求中直接采用推荐性标准，也可以通过其他方法证明产品符合安全有效的要求。如果申请人在产品技术要求中引用了推荐性标准的性能指标和检验方法，即申请人把推荐性标准作为本注册人承诺的技术要求，则其上市的医疗器械应符合产品技术要求及引用的推荐性标准的要求。

如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），申请人在研究资料的产品性能研究中应说明理由。

产品技术要求中的性能指标是指可进行客观判定的指标，

所引用标准中注明申请人规定的指标需给出具体的内容：

1. 建议符合《牙科学-牙根尖定位仪》标准适用部分的要求。若包含其他配件（如根管锉夹/探针等），应根据其特性制定相应的性能指标。

2.电气安全应符合 GB 9706.1—2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》的要求。

3.电磁兼容应符合 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》的要求。

4.环境试验应符合 GB/T 14710—2009《医用电器环境要求及试验方法》的要求。

5.软件功能

若申报产品含有软件组件，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。

6.网络安全（若适用）

注册申请人应在产品技术要求性能指标中明确数据接口、用户访问控制的要求：

（1）数据接口：传输协议/存储格式。

（2）用户访问控制：用户身份鉴别方法、用户类型及权限。

（十）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

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安全性和有效性。应考虑关键元器件、技术指标及性

能不改变，功能可以达到最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

同一注册单元内不同型号规格的产品建议在产品技术要求中明确各型号规格间的关键部件、基本原理、预期用途、主要技术性能指标、配置附件、结构外观等方面的区别。

电磁兼容的检测应涵盖所有申报型号。

（十一）产品生产制造相关要求

1.明确产品生产工艺过程

工艺过程可采用流程图的形式，并说明其每道工序的操作说明及接收和放行标准，同时对过程控制要点进行详细说明。

2.详细说明产品生产场地地址、生产工艺布局、生产环境要求及周边情况。有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（十二）产品的临床评价细化要求

1.牙根尖定位仪暂未列入《免于进行临床试验的第二类医疗器械目录》的范畴，注册申请人应按《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械临床评价技术指导原则》选择合理的临床评价方式，提交临床评价资料，包括但不限于本指南提供的临床研究资料类型。

需进行临床试验的，应当按照《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。

（十三）该类产品的不良事件历史记录

暂无该类产品的不良事件报道。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）及相关标准的规定。并应明确以下信息：

1.说明书至少应包括以下内容：

1.1 工作环境（至少包括湿度和温度）；

1.2 牙根尖定位仪的定位精度；

1.3 若适用，唇挂钩的灭菌方法，及根管锉夹和测量导线是否可灭菌的说明；

1.4 若适用，唇挂钩、根管锉夹一次性使用说明；

1.5 唇挂钩、探针最高使用次数的说明；

1.6 牙根尖定位仪及配件的清洁和消毒说明；

1.7 禁忌症、注意事项、警示及提示性说明（可按申报产品的实际情况进行编写，应考虑孕妇和儿童等其他特殊人群的使用情况）。

2.标签

最小销售单元的标签样稿应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）第十三条的要求。

三、审查关注点

（一）牙根尖定位仪的预期用途是否准确。

（二）牙根尖定位仪应符合相关的强制性国家标准、行业标准和有关法律、法规的规定，并按《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9

号）的要求编制。

（三）说明书中应告知用户的信息是否完整。

（四）临床精度研究是否可证明产品的有效性。

（五）软件研究资料核心算法是否明确。

（六）检测典型型号是否能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

（七）生物相容性研究是否满足要求。

四、编写单位

广东省药品监督管理局审评认证中心

附：牙根尖定位仪产品技术要求（样式）

附

牙根尖定位仪产品技术要求（样式）

医疗器械产品技术要求编号：

1．产品型号/规格及其划分说明

1.1 产品型号/规格说明

1.2 软件相关信息：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）

2.性能指标

2.1 外观与结构

a）定位仪外表面应平整、光滑、整洁，不应有明显的凹凸、裂痕、锋棱，过渡处的轮廓应清晰，不应有明显的划伤。

b）定位仪的控制件及插口应安装正确、牢固，其作用应符合标示的功能。

c）定位仪开关及控制按钮/旋钮操作应灵活、可靠，紧固件应无松动。

d）定位仪的文字和标记应清晰、准确、牢固。

2.2 定位精度

利用 3.2 所示的装置定位牙根尖孔时，定位位置和实际位置的差值应在±0.5mm 的范围内。

2.3 牙根尖孔的识别

当设备探测至牙根尖孔时，应能给出视觉和听觉提示。

2.4 唇挂钩的耐灭菌性

可重复使用的唇挂钩，按制造商推荐的灭菌步骤，除非制造商另有说明，唇挂钩应至少能承受 250 次循环处理，而无性能减弱。

2.5 唇挂钩的耐腐蚀性

唇挂钩应耐腐蚀，即材料在 2.4 规定进行灭菌后，不应出现可见的腐蚀现象。

2.6 安全要求

应符合 GB9706.1-2007 和 YY 0505-2012 的要求。

2.7 环境试验

应符合 GB/T 14710–2009 的要求。

2.8 网络安全：注册申请人应在产品技术要求性能指标中明确数据接口、用户访问控制的要求(若适用)：

（1）数据接口：传输协议/存储格式；

（2）用户访问控制：用户身份鉴别方法、用户类型及权限。

2.9 若包含其他配件（如根管锉夹/探针等），应根据其特性制定相应的性能指标。

3. 检验方法

3.1 外观与结构

目测，结果符合 2.1 的要求。

3.2 定位精度（推荐方法）

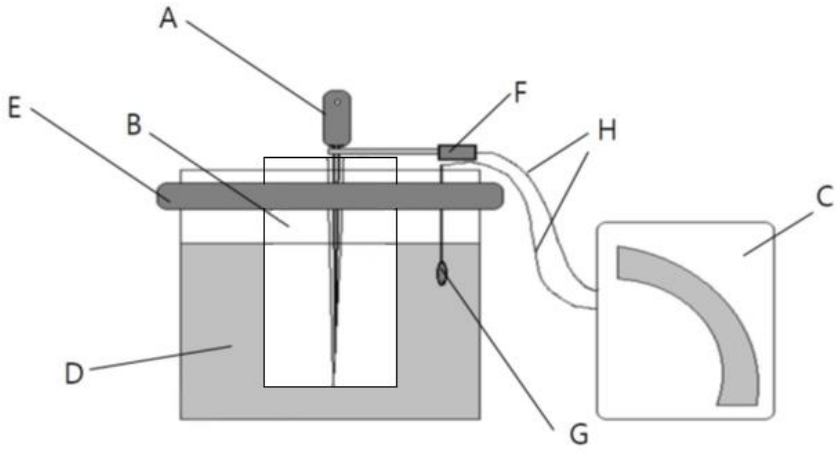
3.2.1 测量装置

3.2.1.1 离体牙等效模型，应有一个根管通道，见附录 A。

3.2.1.2　K 型标准根管锉，符合 YY 0803.1，不锈钢材质，公称规格为 015。

3.2.1.3 0.9%生理盐水。

3.2.1.4 固定架，如图 1 所示固定离体牙等效模型的支架。



说明：

A——K 型标准根管锉；

B——离体牙等效模型；

C——定位仪；

D——0.9%生理盐水；

E——固定架；

F——根管锉夹；

G——唇挂钩；

H——测量导线。

图 1 定位精度的试验系统

3.2.2 试验步骤

a) 如图 1 所示，布置测试系统。

b) 把 K 型根管锉缓缓置入离体牙等效模型，直至定位仪提示到达牙根尖孔，观察 K 型根管锉尖端是否在实际牙根尖孔±0.5mm 范围内。

3.3 牙根尖孔的识别

使用 3.2 的试验系统，定位仪探测到牙根尖孔时，检查定位仪的提示功能。

3.4 唇挂钩的耐灭菌性

测试应按制造商的说明书或其他技术文件进行。结果应符合 2.2、2.3 的要求。

3.5 唇挂钩的耐腐蚀性

目测，结果符合 2.5 的要求。

3.6 安全要求

根据 GB9706.1-2007、YY 0505-2012 规定的方法进行试验，应符合 2.6 的要求。

3.7 环境试验

根据 GB/T 14710–2009 规定的方法进行试验，应符合 2.7 的要求。

3.8 网络安全

按照申报产品的使用特性进行操作。

3.9 根据产品的实际情况，规定其他配件性能指标相应的检测方法。

附录 A （规范性附录）离体牙等效模型

离体牙等效模型可以使用聚乙烯树脂或其它非导电材料制作。

如图 A.1 所示，离体牙等效模型的高度宜为 16mm～20mm。根管通道出口（模拟牙根尖孔）直径应为 0.15mm±0.02mm。底部出口宜为圆柱形，圆直径为 3.5mm±0.2mm，高度为 1mm～2mm。根管通道的形状可以按公称规格为 015 的标准根管器械（见 YY0803.1-2010 中 5.1）设计。以根管通道出口（模拟牙根尖孔）为基准 0mm，标记+0.5mm 和-0.5mm 的刻度。

离体牙等效模型的外部总体形状由制造商规定，可以为长方体、圆柱体。高度宜为 16mm～20mm。图 A.1 中底是一个举例，为正方形，边长为 10mm～12mm。单位为毫米

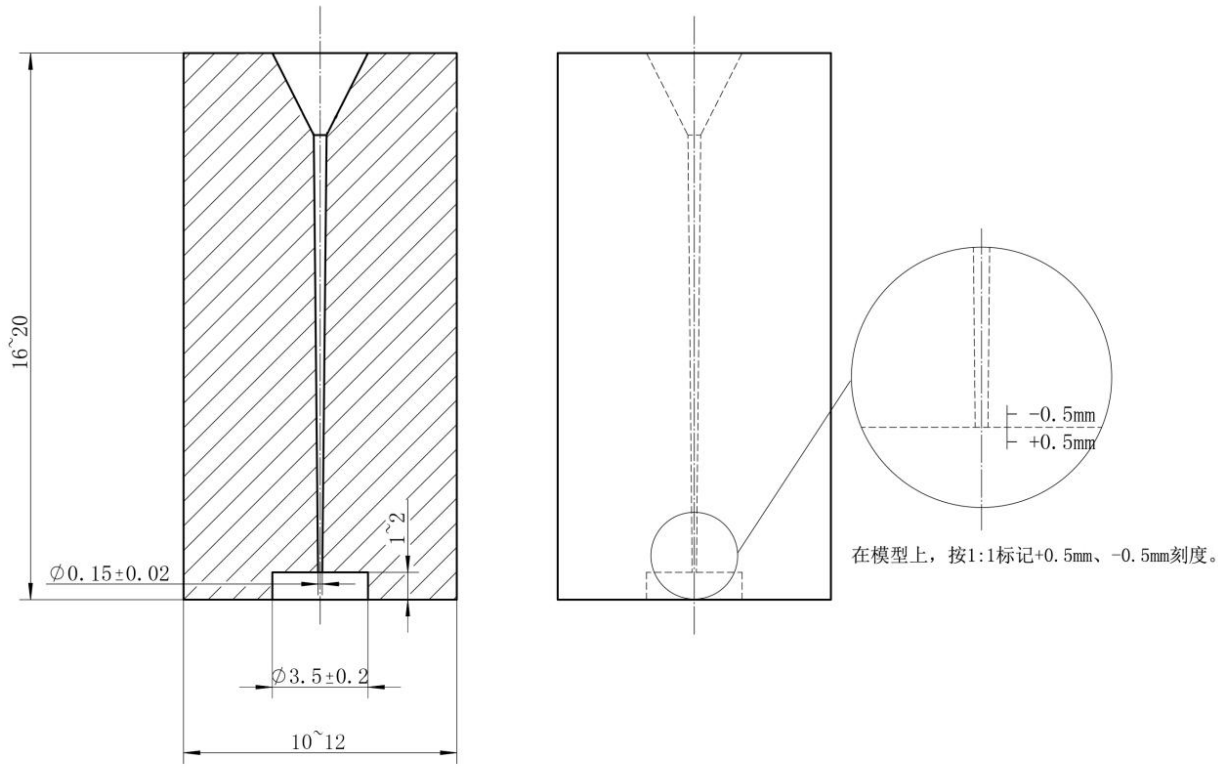


图 A.1 离体牙等效模型

附件 11

肠内营养泵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肠内营养泵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。

本指导原则是对肠内营养泵的常规性要求，指导原则中的条款若不适用，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。

本指导原则是供注册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，如有能够满足安全有效的其他方法，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认知水平的提高，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》（2017 年第 104 号公告）注输、护理和防护器械中的肠内营养泵，按第二类医疗器械管理，类别代号为 14-03-01。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

按照《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）和国家标准、行业标准中的通用名称要求，如：肠内营养泵。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（二）产品的结构和组成

肠内营养泵总体结构的详细描述，应包括所有组成部分，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，并对这些部件进行详细的说明以方便理解这些图示，例如：

肠内营养泵通常由以下但不限于以下部分组成：电源系统、控制系统、电机驱动单元、输注执行单元、检测单元、报警单元、人机交互单元、外壳。

电源系统：为肠内营养泵提供工作电源。

控制系统：是肠内营养泵进行智能控制和管理的核心单元，其对检测信号进行处理，并根据处理结果下达指令，以保证肠内营养泵的安全有效运行。

电机驱动单元：接受控制系统的转速和位置等指令，驱动电机按照指定的转速及转向工作。

输注执行单元：产生一正压作用于输入管路，推动并控制营养液流入患者体内。

检测单元：其作用是将检测到的信号进行处理后传输至控制系统。

报警单元：其响应控制系统发出的报警指令，发出声光报警。

人机交互单元：包括输入装置和显示装置。

壳体结构：是肠内营养泵各系统的安装载体和外部防护，同时对于电击和电磁干扰提供必要的隔离保护措施。

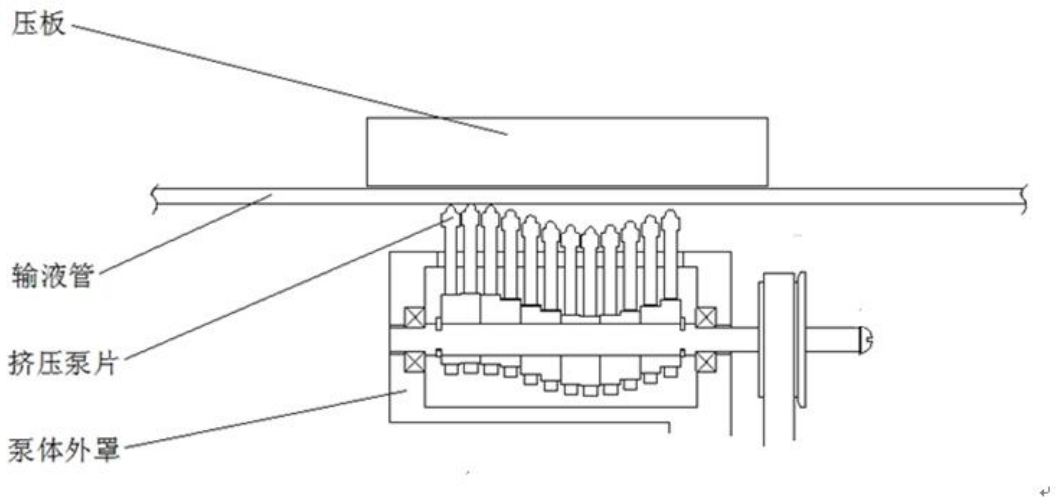
产品结构组成中不包含输注管路，但生产企业应在产品研究资料及说明书等相关注册申报资料中详细说明配套输注管路的具体要求。

（三）产品工作原理/作用机理

注册申请人应具体描述产品的工作原理。

1.工作原理的描述：肠内营养泵是通过泵产生的正压推动并控制营养液流入患者体内，实现的方式包括但不限于以下三种，应确定产品采用哪种方式；

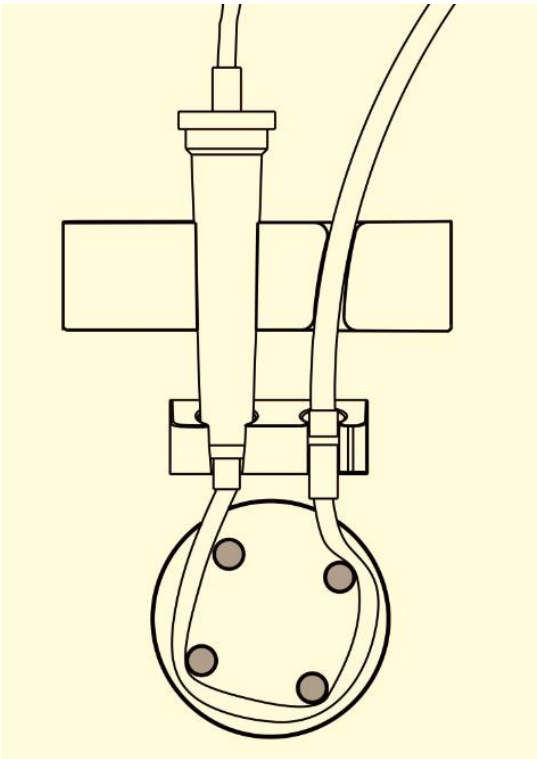
（1）线性蠕动挤压结构将电机的转动转化成泵片的直线往复运动，多个泵片依序的往复运动以推动输注管路中的液体定向流动；



线性蠕动挤压结构

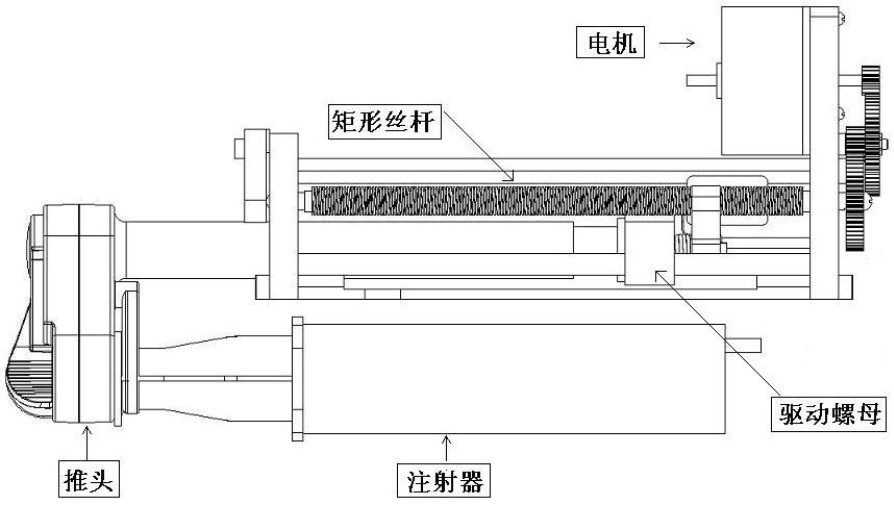
（2）盘式蠕动挤压结构由电机通过减速机构带动转盘运动，推动输注管路中的液体流动；

依据中国器审中心网站公开文本整理



盘式蠕动挤压结构

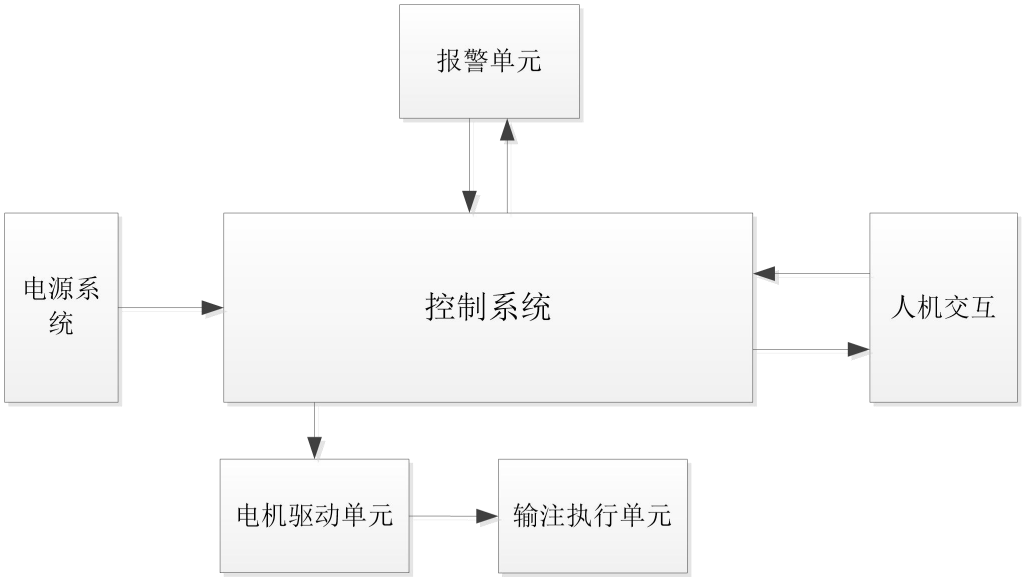
（3）推注式结构经减速机构驱动丝杆、螺母，将电机的旋转运动转化为螺母的直线运动，螺母与配套注射器的推杆相连，即可推动配套注射器的活塞进行注射输注。



推注式结构

2.产品工作原理框图

肠内营养泵的常用工作原理框图如下：



工作原理框图

（四）注册单元划分的原则和实例

肠内营养泵的注册单元原则上以技术结构、性能指标及预期用途作为划分注册单元的依据。

不同工作原理的产品应作为不同的注册单元进行注册。

预期用途相同，性能指标相近，技术结构基本相同的派生系列产品可以划为同一注册单元。

（五）产品适用的相关标准

肠内营养泵根据产品自身特点适用以下相关标准：

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 5465.2-2008	电气设备用图形符号 第2部分：图形符号
GB/T 9969-2008	工业产品使用说明书 总则

依据中国器审中心网站公开文本整理

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
YY/T 0316-2016	医疗器械风险管理对医疗器械的应用
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 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

上述标准包括了技术要求中经常涉及到的国家标准、行业标准。有的企业还会根据产品的特点引用行业外的相关标准。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）产品的适用范围/预期用途/禁忌症

注册申请人应描述肠内营养泵产品的适用范围，包括适用人群（如成人、婴幼儿或某一类疾患病人等）、适用环境（如医疗机构、急救、特殊环境）、输注途径（胃肠道）。

禁忌症：不能用于静脉通道输注应在禁忌症中明确，若还有其它禁忌症、例如：肠梗阻、胃肠穿孔、上消化道出血、严重吸收不良综合症、腹腔内感染等应一并列出。

产品的适用范围应与申报产品的性能、功能相符，并与临床评价资料结论一致

（七）产品的主要风险

肠内营养泵的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2016 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.与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316-2016 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 0316-2016 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 0316-2016 附录 F、G、J。

4.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。

5.市场上已上市同类产品的不良事件分析总结。审查时可参考不良事件历史记录，重点关注由于潜在设计缺陷导致的抱怨和不良事件，以及相应的风险控制措施。

以下依据 YY/T 0316-2016 的附录 E（表 E.1）列举了肠内营养泵产品的部分危害因素，提示审查人员至少从以下方面考虑（见表 2），同时应根据产品的特殊功能审查其危害因素（如无线功能）。

表 2　危害类型及形成因素

危害类型		形成因素
能量危害	电能	可触及金属部分、外壳、应用部分等与带电部分隔离/绝缘不够，电介质强度不够，可能对使用者或患者造成电击危害。
		产品保护接地失效，或绝缘介质年久老化，绝缘性能下降，导致使用者或患者误接触带电部分。

依据中国器审中心网站公开文本整理

		电源/电池故障，产品不能正常工作，延误患者治疗。
	热能	带营养液加温功能的产品温度控制失效，温度过高可能引起患者烫伤。
		电机故障引起产品外壳温度升高可能引起起火或导致使用者或患者烫伤。
		内部电池短路引起发热或起火引起患者或操作者烧伤。
	机械能	患者管路阻塞等可能导致输注管路产生破裂或泄漏，延误患者治疗。
		设备面、角、边粗糙，都可能对使用者或患者造成机械损伤。
		蠕动泵的蠕动力过大，可能引起管路破裂，导致欠剂量，延误患者治疗。
	电磁能	对环境的电磁干扰超标，干扰其他设备正常工作。
		抗电磁干扰能力差，产品不能正常工作。
		带静电的人员或物品接触肠内营养泵
		静电导致肠内营养泵功能失效或肠内营养泵报警失效
	声能	产品工作噪声过大，可能造成噪声污染。
生物学	生物学危害（生物污染）	产品清洁或消毒不完全，可能会使操作者、患者皮肤感染，细菌、病毒等进入患者体内。

和化学危害		配套使用的输注管路有交叉使用或重复使用现象,导致对患者的交叉感染。
操作危害	操作错误	选择的管路品牌和类型与肠内营养泵定标参数不匹配,导致输注量不准，误报警等。
		延误更换输注管路，导致流速偏离设定速度。
		止液夹未正确使用，导致过量输注。
		快速输注模式启动后未按要求关闭操作键,导致过量输注。
		对日常使用维护、校准规定的不明确、不适当，导致设备偏离正常使用状态。
		输注量或输注种类选择错误，导致患者发生输注危害。
		按规定条件使用，可能导致设备损坏或不能正常工作。
	功能的丧失或变坏	设备使用寿命规定不明确,设备主要原件失效可能导致产品失控给患者造成危害。
	错误的数据转换	输注流速和流量计算错误，导致输注量不准。
	不适当的标记	标记缺少或不正确，标记的位置不正确，不能被正确地识别，不能永久贴牢和清楚易认等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

信息危害	不完整的说明书	说明书中对产品性能特征、预期用途、使用限制等描述不规范、不完整，导致产品的非预期或超范围使用。
	不适当的操作说明	和设备一起使用的附件规范不适当，选用的附件规格、尺寸不符，导致流速不准。
		设备日常维护方法、校准周期和校准方法规定不明确，导致产品偏离正常工作状态。
		过于复杂的操作说明。
		运输、储存环境条件规定不明确，可能导致设备损坏或不能正常工作。

（八）产品的研究要求

1.产品性能研究

应当提供产品技术要求的研究和编制说明，包括产品功能、性能、安全性指标（如电气安全与电磁兼容）以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

2.生物相容性评价研究

如适用，应对成品中与患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。

3.灭菌/消毒工艺研究

如注册的产品或其附件包含灭菌产品，应提供灭菌工艺研究，并提供报告；

如产品使用过程中需要终端用户消毒，应明确推荐消毒的方法和参数以及所推荐清洁消毒方法确定的依据。

4.产品有效期和包装研究

有效期的确定：应明确产品的使用期限，并提交相应的验证报告。使用期限可表述为可使用次数或可使用年限等。

包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

5.软件研究

（1）应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求提交软件相关资料。

（2）具有数据传输功能的网络安全研究

应根据《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》第四节的要求单独提交一份网络安全描述文档。

6.其它资料

应对与申请注册产品配套使用的输注管路（包括生产厂家、型号规格、技术参数），与注册产品配套使用过程中的相容性进行研究，并提交相关研究结果的资料。

（九）产品技术要求的主要性能指标

肠内营养泵产品的主要技术性能指标应至少包括下列内容，其中准确度的测试应同时在产品宣称的可调范围的极限值下进行：

1.应明确产品输注模式种类，如连续模式、间歇模式等，应与说明书描述一致。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.应明确输注速度的可调范围、步长及误差。

3.应明确输注量的可调范围、步长。

4.应明确快速输注和冲洗速度范围和步长。

5.应明确加温器加温温度范围及误差（如有）。

6.应明确产品实时显示的输注相关信息。

7.应明确报警功能，产品至少应具备以下报警功能：

（1）输注完毕

（2）电池电量低

（3）无操作

（4）输注异常（阻塞等）

如有其他报警功能，也应明确。

8.当设备使用内部电源供电并以一定速度运行时的连续运行时间。

9.网络安全（如适用）：

如通过网络（包括无线网络、有线网络）进行电子数据交换或远程控制， 应明确数据接口、用户访问控制的要求：

（1）数据接口：传输协议/存储格式；

（2）用户访问控制：用户身份鉴别方法、用户类型及权限。

10.说明书宣称的其他功能（如有）。

11.外观要求。

12.电气安全

应符合 GB 9706.1-2007《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》、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》标准的要求。

13.环境实验

应符合 GB/T 14710-2009《医用电器环境要求及试验方法》标准的要求。

14.电磁兼容性

应符合 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》的要求。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

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。具体原则如下：

1.主要部件不同的设备应选取不同的检测样机。

2.产品性能指标不同的设备应选取不同的检测样机。

3.若产品部件及性能指标相同，以功能最多，能覆盖注册单元全部功能的一个或多个型号作为典型型号。

（十一）产品生产制造相关要求

应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，且应结合产品实际生产过程细化产品生产工艺介绍，应能体现出外协加工部分（如有）、半成品加工过程，工艺流程图中应明示关键工序、特殊过程（如有）、过程控制点、各生产检验工序对环境的要求、使用的相关设备及对设备精度的要求等相关信息。

有多个研制、生产场地，应介绍每个研制、生产场地的实际情况。

（十二）产品的临床评价要求

肠内营养泵已列入免于进行临床试验医疗器械目录（国家药

依据中国器审中心网站公开文本整理

品监督管理局通告2018年第94号，以下简称《目录》），可按《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）的豁免临床的要求提交临床评价资料。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，则应按照该指导原则其他要求开展相应工作。

（十三）产品的不良事件历史记录

暂无相关报道。

（十四）产品说明书和标签要求

说明书、标签和包装标识应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、GB 9706.1-2007，YY 0505-2012，YY 0709-2009的要求。结合肠内营养泵产品特点重点关注以下内容：

1.明确肠内营养泵需经过培训合格的专业医务人员操作使用。

2.适用输注管路的清单。

3.使用非推荐的输注管路所造成的后果警告。

4.制造商推荐的与设备一起使用的专用附件清单。

5.设备安装的注意事项。

6.推荐的设备清洗消毒和维护具体方法。

7.有关报警及其运行环境的说明。

8. 阻塞报警阈值的说明（如有）。

9.在某种情况下，可能无法维持规定精确度的警告。

注：制造商必须规定当设备不能维持其规定精确度时有关的参数。

例如，营养液的粘稠度，输注管路连续工作时间等。

10.其他输液系统或附件连接至患者管路时有关的安全方面危险的指导。

11.与可能影响设备安全运行的电磁辐射有关的安全危险方面的警告说明。

12.操作者检查正确的报警功能和设备的操作安全性试验的指导。

13.若设备连接了遥控装置，有关其安全运行的指导。

14.使用的电池型号及其有效性的有关信息。

15.当设备使用内部电源供电并以一定速度运行时的连续运行时间。

16.外壳防护等级的说明。

17.用户界面及其说明。

18.可选择的速度范围以及选择的增量。

19.关机后，电子记忆功能保存的时间（如有：应提交研究资料）。

20.产品日常校准方法（如有）。

21.产品使用期限。

22.对加温装置加温温度范围的说明（如有）。

23.提醒密切关注患者状态，如出现呕吐、腹胀、腹泻、腹痛、呛咳、呼吸型态改变等情况应及时处理。

24.提示及时更换管路。

三、审查关注点

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）企业根据产品特点制定的性能及功能要求应合理适宜，对应的试验方法应具有可操作性和可重复性；应全面执行现行有效的强制性安全标准，不适用条款的理由应充分阐述。

（二）产品名称建议规范为“肠内营养泵”。

（三）应根据自身特点，在综述资料中明确工作原理、安全基本特征及各组成部分的功能等内容，并与所提交的其他注册申报资料内容保持一致。

（四）在产品性能研究中应明确推荐使用的所有输注管路的生产厂家、品牌、规格等信息，并阐述所选择的理由及其确定的依据。

（五）产品的主要风险应充分考虑，并通过风险控制措施及其措施的验证确保产品的剩余风险在合理可接受的范围之内。

（六）随机文件应符合相关法规及国行标的要求，审查说明书时，应重点关注安全专标对产品使用注意事项的要求。

四、编写单位

广东省药品监督管理局审评认证中心

附件 10

血浆速冻机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第二类血浆速冻机产品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。

本指导原则是对血浆速冻机产品的一般要求，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、适用范围

本指导原则所指的血浆速冻机是一个用来快速冻结血浆的装置。

本指导原则适用于采用蒸汽压缩式制冷的血浆速冻机。

根据《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号），分类编码为 22（临床检验器械）-15（检验及其他辅助设备）-04（低温储存设备）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

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，或以产品工作原理、接触方式为依据命名，应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）的要求。

建议使用的名称有：血浆速冻机、医用血浆速冻机、平板式血浆速冻机等。

（二）产品的结构和组成

血浆速冻机按蒸发器与血浆袋的接触方式可分为夹合式（平板式）和非夹合式。

血浆速冻机一般由围护结构、制冷系统、控制系统、数据记录系统、机械运动系统及相关附件组成。不同生产企业的产品，在结构上存在一定差异，可不完全与本部分描述一致。

1.围护结构用于血浆速冻机的速冻或存储空间结构的组成及保温。

2.制冷系统用于实现热量的转移，使存储空间内维持所需求的温度环境。

3.控制系统（可包括相应软件及独立电源部分等）用于温度等参数的监控及供电。

4.数据记录系统用于箱内温度或存储样品信息等的记录，包括打印机、温度记录仪、电子存储设备等。

5.机械运动系统用于带动冷板按照程序设定进行运动。

6.附件一般可包括存放血浆袋的容器、搁板、模拟负载（模拟血浆袋）、条码扫描器等。

（三）产品工作原理/作用机理

1.产品以消耗电能的手段实现热量的转移，从而主动制造出所需的低温环境。血浆速冻的热传递方式可分为冷板和血浆袋直接接触的热传导、采用冷空气循环流通的热对流或者同时采用上述两种方式。

蒸汽压缩式制冷是指液态制冷剂在蒸发器中汽化变成气态制冷剂进入压缩机，被压缩成高温高压的气体，然后排放到冷凝器中，在冷凝器的作用下，气态制冷剂被冷却成高压的液体，然后进入节流装置（常见的有毛细管和膨胀阀），被节流的液态制冷剂的压力和温度再次降低，液态制冷剂进入蒸发器后，会再次汽化吸热，周而复始达到制冷效果

夹合式（平板式）血浆速冻机的蒸发器采用的是冷板，便于和血浆袋接触以传递热量，节流装置一般采用膨胀阀。热传导工作原理见图1。

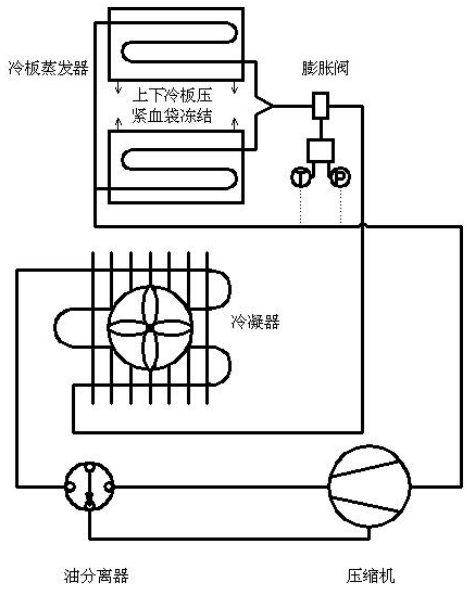


图1　热传导工作原理示意图

依据中国器审中心网站公开文本整理

非夹合式血浆速冻机采用冷空气循环流通热对流的方式，包括自然对流式和强制对流式；或者同时采用热传导和热对流两种方式，热传导工作原理见图1，热对流工作原理见图2。

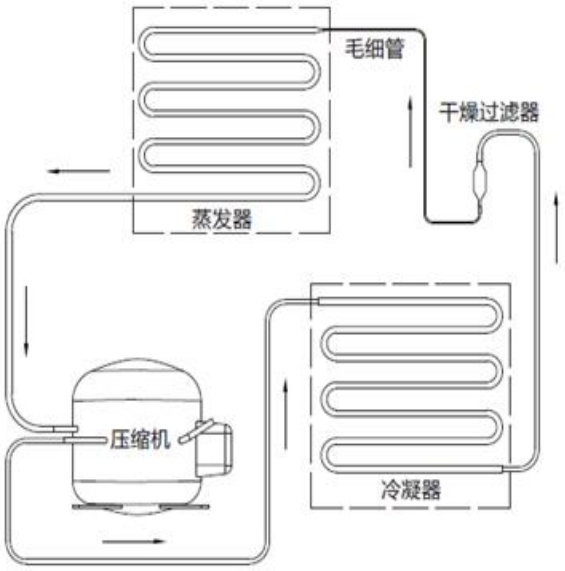


图2　热对流工作原理示意图

2.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。

（四）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分一般以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

原则上该指导原则涵盖的产品可划分为同一个注册单元。

（五）产品适用的相关标准

目前与产品相关的国家标准、行业标准列举如下（表1）：

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 4706.13-2014	家用和类似用途电器的安全 制冷器具冰淇淋机和制冰机的特殊要求
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/T 14710-2009	医用电器环境要求及试验方法
GB/T 18268.1-010	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 20154-2014	低温保存箱
YY/T 0316-2016	医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
YY 0466.1-2016	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
国卫医发〔2015〕95号附件	血站技术操作规程(2015版)
YY0709-2009	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

上述标准包括了产品经常涉及的标准。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

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写产品技术要求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。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，是否在产品技术要求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。

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）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

主要用于血站或医疗机构对血浆制品的快速冻结。

产品无绝对禁忌症。

（七）产品的主要风险

1.制造商应在整个生命周期内，建立、形成文件和保持一个持续的过程，用以识别与医疗器械有关的危险（源），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，此过程应包括下列要素：

——风险分析；

——风险评价；

——风险控制；

——生产和生产后的信息。

2.血浆速冻机的风险管理资料应符合 YY/T 0316-2016《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）是否正确识别可能影响医疗器械安全的定性和定量特征并形成文件，可参考 YY/T 0316-2016 的附录 C。

（2）危险（源）分析是否全面，制造商应编写在正常和故障两种条件下，与医疗器械有关的已知的和可预见的危险（源）文件，可参考 YY/T 0316—2016 的附录 E。

（3）对每个已识别的危险情况，是否使用规定的准则，决定是否需要降低风险，可参考 YY/T 0316—2016 的附录 D。

（4）是否识别适于将风险降低至可接受水平的一个或多个风险控制措施，以及在采取风险控制措施后，对于任何剩余风险，是否使用规定的准则进行评价。

（5）在所有的风险控制措施已经实施并验证后，是否使用规定的准则，决定由医疗器械造成的综合剩余风险是否可接受。

3.根据 YY/T 0316-2016 的附录 E，列举了血浆速冻机产品可能涉及的危险（源）（见表 2），企业还应根据自身产品特点确定其他危险（源）。针对产品的各项风险，企业应采取控制措施，确保风险降低到可接受的程度。

表 2　危险（源）、可预见的事件序列、危险情况和可发生的伤害之间的关系示例

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
能量危险（源）	保护接地阻抗、可触及部分的接触电压、电介质强度不符合要求	操作人员触电	严重烧伤或死亡
	电磁兼容性能不符合要求	产品不能正常使用或影响其他设备的正常运转	影响血浆制备，延误治疗

依据中国器审中心网站公开文本整理

	设备外壳粗糙、有毛刺或设备没有足够的外壳机械强度和刚度	操作人员碰伤、挤伤、划伤	轻微的肢体损伤
	系统管路互碰或运动部件、压缩机故障	产生噪声污染导致操作人员耳膜受损	轻微的器官损伤
化学危险（源）	使用的清洁剂、消毒剂残留	物品或人员接触到清洁剂或消毒剂	物品污染或人员感染
操作危险（源）	操作人员不戴手套存放或取出样品	操作人员冻伤	轻微的或严重的肢体损伤
	软件误操作	实际温度与显示温度不符	影响血浆制备，延误治疗
	长时间打开门或盖以及忘记关门或盖	产品达不到预期规定温度，冻结效果不佳	影响血浆制备，延误治疗
信息危险（源）	外部和内部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认，标记位置不恰当，以及标记不能够永久贴牢；	操作人员不能正确使用产品	产品失效延误治疗或人员受伤

	说明书缺少必要的警告说明和详细的使用方法或缺少详细的日常使用维护规范；说明书中有关维护、保养等内容不明确。如：预防性检查、保养以及保养周期等以及对设备的使用寿命或终止使用的条件没有明确规定。	操作人员不能正确使用产品	产品失效延误治疗或操作人员受伤

（八）产品的研究要求

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容）以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

研究资料中，需明确申报血浆速冻机的接触方式,并对血浆速冻机产品所采用的制冷原理进行详细描述，写明制冷原理类型，如单级制冷系统、双级或多级复叠制冷系统，应列明工作原理框图，并提供详细的解释说明及选取该类型的原因。

需要对制冷系统所使用的制冷剂组分进行描述,应列明制冷剂制冷循环图、压焓图，并提供详细的解释说明及选取该制冷剂的原因。

应对预期冷冻的样本提供相应的描述及验证资料。

应对产品的主要参数（如冷冻能力）进行研究，充分考虑整体制冷效果。进行制冷效果研究时需要考虑测试点的布点方式，

依据中国器审中心网站公开文本整理

说明布点的依据，来证明选取布点具有代表性，产品技术要求中列明布点图。

应研究确定模拟负载（模拟血浆袋），推荐制备方法如下：按照特性血浆袋标示容量（一般为200mL）充注0.9%浓度的NaCl水溶液，充注重量偏差不超过±3%，并在不低于25℃环温下充分平衡，平衡时间不少于12小时。

应考虑供电或者零部件故障等因素对产品的影响和对速冻样本保护及处理的研究，并给出详细的解释说明或者解决方案。

应说明组成围护结构的材质。与血浆袋接触的冷板应耐用而且适于清洗或消毒。

2.消毒工艺研究

应当明确推荐的消毒工艺（方法和参数）以及所推荐消毒方法的确定依据。

3.产品有效期和包装研究

产品的有效期应考虑产品的材料、使用频次等因素。应对产品有效期进行研究验证。

产品经环境试验和模拟运输试验验证，包装应符合运输和贮存的要求。

4.软件研究

参见《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）的相关要求。

对于具有网络连接功能以进行电子数据交换或远程监测的产品，还应当按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第13号）单独提交一份网络安全描述文档。

5.其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（九）产品技术要求的主要性能指标

对产品的主要性能指标的审查，可以通过对检验报告内容的审查来评价是否达到了要求，检验报告的内容是否齐全又可以通过对产品技术要求的内容是否齐全来进行审查。因此产品技术要求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。

可以通过是否具有以下主要内容来进行审评。

1.规格型号

血浆速冻机可按结构组成、最大速冻容量等分为不同规格型号。

2.软件信息

需对软件名称、型号规格、发布版本、完整版本命名规则作出规定。

3.一般性能

应至少包含如下要求：

（1）最大速冻容量

按照生产商说明的血浆袋(标明容量)摆放方式(应有图示)，每批次最大冻结数量应不少于产品标示的数量。

（2）冷冻能力

血浆速冻机按最大速冻容量摆放模拟负载后，模拟负载核心温度降至-30℃的时间应≤60分钟。

（3）温度均匀性

若血浆速冻机为夹合式（平板式）血浆速冻机，当速冻机空载运行到稳定状态后,上下冷板温度差应不大于8℃；若为非夹合

依据中国器审中心网站公开文本整理

式血浆速冻机，温度均匀性可参照GB/T 20154-2014《低温保存箱》的温度均匀性指标。

（4）温度显示

血浆速冻机应有显示温度的装置，温度显示精度至少达到1℃。

（5）化霜性能

化霜结束后，血浆速冻机蒸发器表面不应有影响正常工作的霜或冰。

（6）冷板压紧功能（如适用）

血浆速冻机冷板运动过程应平缓稳定，无异常噪声，压紧状态时应不能压破血浆袋。

冷板应具有防夹手保护。

（7）温度失控提示

当温度超出控制范围时，应以听觉、视觉等方式发出提示，如适用，也可以设置远程报警。

（8）外观及结构要求

外观不应有明显的缺陷，装饰性表面应平整光亮，所有易于接触到的边缘、凸起物、拐角、开孔等应当光滑圆润，避免在正常使用设备时造成伤害；

对于具有移动装置的血浆速冻机应带有锁定装置，保持产品在运行过程中保持稳定。

（9）附件要求

应对附件制定相应要求，如容器、搁板、温度传感器等。

（10）软件功能要求

软件功能应符合说明书及软件描述文档中的功能描述。符合

《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求。

（11）网络连接功能（如适用）

符合《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的相关要求。

（12）报警功能（如适用）

应符合YY0709-2009的要求。3.13其他功能

生产商可根据产品特点进一步细化相关要求，例如产品追溯功能等。

4.安全性能

应符合GB 4793.1-2007的要求，并以附录形式列明医用实验室用电气设备基本安全特征（无需编写详细的电气安全附录）。如需编写详细的电气安全附录，建议注明适用项目及不适用项目理由。

5.电磁兼容

应符合GB/T 18268.1-2010的要求。

6.环境试验

应符合GB/T 14710-2009的要求。

应逐项审查上述要求和检验结果是否符合规定。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

注册检验典型性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，应充分考虑产品工作原理、结构组成、接触方式及产品其他风险等方面。

注册单元内各型号的主要安全指标、性能指标不能被典型型号全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的产品作为典型性产品，同时还应考虑其他型号中未被典型型号所涵盖的

依据中国器审中心网站公开文本整理

安全指标及性能指标。

该产品典型型号的选择应着重考虑以下因素：接触方式、最大速冻容量、制冷原理、关键元器件（如压缩机）等。

例如：多层夹合式（例如2层）血浆速冻机可以覆盖单层夹合式血浆速冻机。夹合式血浆速冻机和非夹合式血浆速冻机不能相互覆盖。整体式结构的血浆速冻机和分体式结构的血浆速冻机不能互相覆盖。

（十一）产品生产制造相关要求

应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。

本类产品的关键过程一般包括发泡（非夹合式速冻机适用）、焊接、抽空、灌注、检漏、产品测试检验等。但当上述过程中的一个或多个通过外包的方式来实现时，生产企业应对外包过程实施有效控制。

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。

（十二）产品的临床评价要求

血浆速冻机符合《免于进行临床试验的医疗器械目录》中“低温储存设备”的描述，则注册申请时应提交以下临床评价资料：

1.提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料，证明两者具有等同性。

2.提交申报产品与国内已上市同品种医疗器械的比对说明，比对内容不限于基本原理、所用材料、结构组成、性能指标、适用范围、使用方法等，并提供必要的支持性资料。

（十三）产品的不良事件历史记录

暂未有不良事件相关报道。

（十四）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、标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求，并参照GB 4793.1-2007和相应国家标准、行业标准的要求进行编写。还应关注以下内容：

1.产品适用范围、主要性能指标、软件发布版本。

2.关于制冷原理的说明和图示。

3.关于产品安装的说明，特别是分体式结构的产品。

4.对于产品使用方法、产品寿命、维护保养等情况的说明。

5.对于电磁兼容所声称的有关内容（预期场所、类别等）。

6.对于安全性方面的注意事项，包括涉及低温的潜在风险及安全措施。

7.提示不要超出产品适用范围使用。

8.警示性说明，如：不用于爆炸性环境，不可用于储存可燃性物品。

9.关于提示使用者对速冻效果进行验证的警示说明。

10.提示使用者对速冻效果进行监测，并在使用过程中进行监控。

11.常见故障及排除方法。提供突发事项的应急预案，如长时间断电、血浆袋破损等情况。

12.说明清洁/消毒方式。

13.说明制冷剂的种类，必要时说明用量。

三、审查关注点

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）血浆速冻机按蒸发器与血浆袋的接触方式可分为夹合式（平板式）和非夹合式。其中非夹合式血浆速冻机可同时参考《医用低温保存箱产品注册技术审查指导原则》的相关要求。

（二）产品电气安全、电磁兼容和主要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。

（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风险在合理可接受的水平之内。

（四）说明书是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关国家标准、行业标准的规定。必须告知用户的信息是否完整。说明书中建议提供突发事项的应急预案，如长时间断电、血浆袋破损等情况。因注册申请人在对适用范围内所包含物品进行速冻效果验证时不可能涵盖临床层面所有可能因素，故在说明书中应提示使用者在使用前对速冻效果进行相应验证，并对其速冻效果进行实时监测。

（五）说明书、标签必须标明制冷剂的种类，必要时说明用量。

四、编写单位

山东省食品药品审评认证中心

附件 9

一次性使用内镜用活体取样钳注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行一次性使用内镜用活体取样钳的注册申报提供技术指导，同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对一次性使用内镜用活体取样钳的注册申报资料的一般要求，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。

一、适用范围

本指导原则适用于一次性使用内镜用活体取样钳，配合软式内镜使用，以无菌形式提供，按第二类医疗器械管理，分类编码

依据中国器审中心网站公开文本整理

02-04。

本指导原则不适用于重复使用内镜用活体取样钳以及有源产品，如配合高频手术设备使用的热活检钳。配合硬性内镜使用一次性使用取样钳未在本指导原则中描述，可部分参考《第二类腹腔镜手术器械产品注册技术审查指导原则》。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）的要求，可采用相关国家标准、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，例如“一次性使用内镜用活体取样钳”等。

（二）产品的结构和组成

产品所用材料主要包括金属和高分子材料，通常由头部、软性导管（可带有包塑层）和手柄组成，头部为一对带钳喙的叶片，可有多种形式，可有定位针。典型产品外形结构见图1、钳头举例见图2。

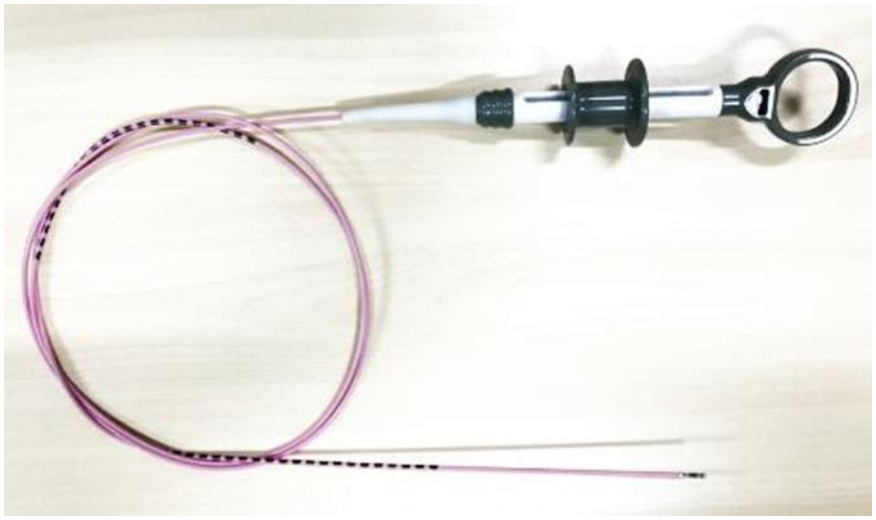


图 1 典型一次性使用内镜用活体取样钳（带包塑层）

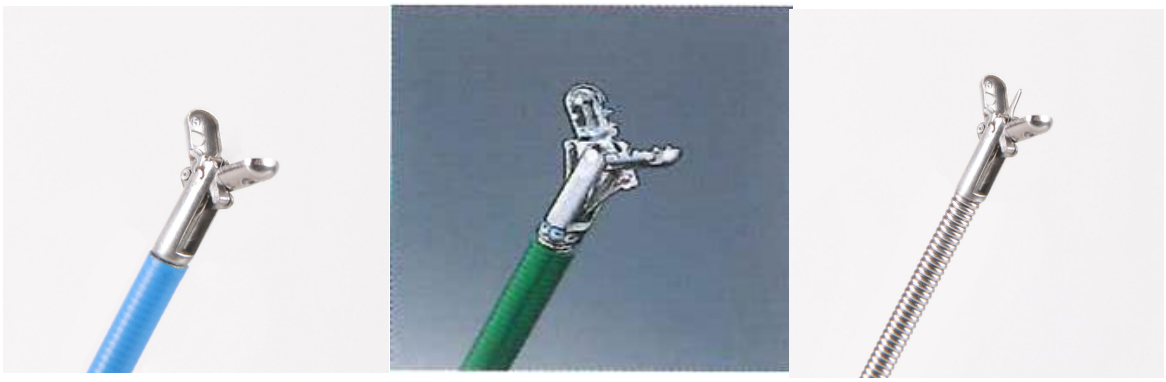


图 2 钳头形式分别为带窗平口型、鳄口型、带针型。

（三）产品的工作原理/作用机理

一次性使用内镜用活体取样钳通过手柄操作传递、控制头部工作，通过内镜通道（如消化道内镜、呼吸道内镜等）完成活组织取样。

（四）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产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

2.申报同一注册单元的产品，上市后应采用同一产品名称。

例：一次性使用内镜用活体取样钳与重复使用内镜用活体取

依据中国器审中心网站公开文本整理

样钳建议划分为两个注册单元，配合软式内镜用取样钳与配合硬式内镜用取样钳应划分为两个注册单元。

（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 18279.1-2015	《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》
GB 18280.1-2015	《医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》
GB 18280.2-2015	《医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量》
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 16886.1-2011	《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 16886.5-2017	《医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验》

标准编号	标准名称
GB/T 16886.7-2015	《医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量》
GB/T 16886.10-2017	《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验》
GB/T 16886.12-2017	《医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料》
GB/T 18279.2-2015	《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南》
GB/T 18280.3-2015	《医疗保健产品灭菌 辐射 第 3 部分：剂量测量指南》
GB/T 19633.1-2015	《最终灭菌医疗器械包装 第 1 部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》
GB/T 19633.2-2015	《最终灭菌医疗器械包装 第 2 部分：成形、密封和装配过程的确认的要求》
GB/T 20878-2007	《不锈钢和耐热钢 牌号及化学成分》
YY/T 0313-2014	《医用高分子产品 包装和制造商提供信息的要求》
YY /T 1076-2004	《内镜用软管式活组织取样钳通用技术条件》
YY/T 0466.1-2016	《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准编号	标准名称
	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：符号的制订、选择和确认》
YY/T 0681.1-2009	《无菌医疗器械包装试验方法 第 1 部分：加速老化试验指南》
YY/T 0698.1-2011	《最终灭菌医疗器械包装材料 第 1 部分:吸塑包装共挤塑料膜 要求和试验方法》
YY/T 0316-2016	《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》
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》

上述标准包括了一次性使用内镜用活体取样钳涉及的常用标准。申请人根据产品的特点可能引用涉及到的行业外标准和其他特殊标准。

产品适用及引用的标准应适宜且齐全，在产品技术要求中所引用的相关国家、行业标准应完整并准确。对所引用的标准中的具体条款，应在产品技术要求中予以实质性采纳，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的可直接引述具体内容。

产品应符合现行有效的国家、行业标准，如涉及强制性国家、行业标准发布或修订，产品性能指标等要求应符合最新的强制性

国家、行业标准。

（六）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

供适用的内镜下活组织取样，如供胃镜下活组织取样。

禁忌症：临床评估取样有严重风险者禁用。

（七）产品的主要风险

1.风险分析方法

（1）风险分析过程：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）危险（源）的识别包括：对于患者的危险（源）；对于操作者的危险（源）；对于环境的危险（源）。

（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）；产品结构的因素；原材料因素；综合因素；环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：取样钳原材料生物学危险（源）；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险（源）等。

2.风险分析清单

一次性使用内镜用活体取样钳产品的风险分析资料应符合YY/T 0316-2016《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）风险分析过程：包括医疗器械预期用途和与安全性有关特征的判定、危险（源）的识别、估计每个危险情况的风险。

（2）风险评价：对于每个已判定的危险情况，评价和决定是否需要降低风险。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（3）风险控制措施的实施：实施已经识别的适宜风险控制措施，并进行必要的剩余风险评价和风险/受益分析。

（4）综合剩余风险的可接受性评价：在所有的风险控制措施已经实施并验证后，利用风险管理计划中的准则，决定综合剩余风险是否可以接受。

表 2 是根据 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》及产品自身特点列出的对该产品已知或可预见风险的不完全清单，一次性使用内镜用活体取样钳产品在进行风险分析时至少应包括表 2 所列危险（源），还应根据产品特点确定其他危险（源）。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，或经风险分析，收益大于风险。

表 2 产品主要危险（源）

危险（源）的分类	危险（源）的形成因素	可能的后果
生物学危险（源）	生产环境控制不好；产品清洁度不好；灭菌操作不严格；包装破损；使用时操作不规范。	产品带菌，引起患者感染。小分子物质残留量过大，造成毒性危害。
	原材料控制不严；生产工艺控制不严；后处理未达到要求。	造成毒性危害；生物相容性不符合要求。
	使用不当、标识不清。	引起感染、交叉感染。
	未按照工艺要求配料；添加剂或助剂使用比例不正确。	生物相容性不符合要求。
环境危险（源）	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。
	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。
	使用后的产品没有按照要求集中销毁。	造成环境污染或交叉感染。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危险（源）的分类	危险（源）的形成因素	可能的后果
与医疗器械使用有关的危险（源）	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。
	包装破损无法识别；操作要点不突出；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)服务规范不适当	无法保证使用安全性；导致操作失误。
	操作不熟练、操作失误；取样过大，无法取出，或出血过多。	样本掉落，肿瘤细胞种植转移，出血过多。
	取样钳类型选用错误。	取样不满意。
	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。

危险（源）的分类	危险（源）的形成因素	可能的后果
	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	操作方法、注意事项、储存方法、警示事项等表述不清。	取样失败。
功能性失效和老化引起的危险（源）	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。
	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。
	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。
	钳头无法打开或闭合，控制开关失灵，断裂，钳头不锐利或咬切性能差。产品表面不光滑，有毛刺。	取样失败、样本掉落腔内。对内镜钳道有损伤，可能对患者有扎伤。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（八）产品的研究要求

应至少以下方面开展研究。

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括有效性、安全性指标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等。对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适用性相关研究资料。

2.生物相容性评价研究

产品首次注册时应根据产品所用材料及与人体的接触性质，按照 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》标准进行评价，若进行生物学评价试验，至少应进行细胞毒性、皮内反应、致敏的生物学评价研究。

3.灭菌/消毒工艺研究

（1）应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。并对残留毒性提供研究报告。可根据适用情况，按照 GB 18279.1-2015 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》、GB /T 18279.2-2015 《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南》、GB 18280.1-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》、GB 18280.2-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量》、GB/T 18280.3-2015 《医疗保健产品灭菌 辐射 第 3 部分：剂量测量指南》等标准的要求开展研究。

（2）若灭菌使用的方法容易出现残留,如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

4.产品有效期和包装研究

产品有效期的验证可采用实时老化或加速老化的研究。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，应遵循极限试验和过载试验原则。加速老化研究试验的具体要求可参照 YY/T 0681.1-2009《无菌医疗器械包装试验方法 第 1 部分：加速老化试验指南》系列标准。

对于包装的有效期验证，建议提交在选择恰当的材料和包装结构合格后的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宣称的运输储存条件真实下发生产品老化的机制相匹配。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装有效期验证的，应以实时老化方法测定和验证。

包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据，可参考 GB/T 19633.1-2015《最终灭菌医疗器械包装 第 1 部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》、GB/T 19633.2-2015 《最终灭菌医疗器械包装 第 2 部分：成形、密封和装配过程的确认的要求》、YY/T 0698.1-2011《最终灭菌医疗器械包装材料 第 1 部分:吸塑包装共挤 塑料膜要求和试验方法》等系列标准提供研究资料。

5.其他研究

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。该产品如包含镀层等，应对镀层的附着力、牢固性有相应的研究资料。申报资料

依据中国器审中心网站公开文本整理

中应明示与患者接触部分的材料，其中金属材料应标明牌号和（或）代号，并提供金属材料的化学成分试验报告（可以是由供货商提供的报告）；高分子材料应明确材料的商品名或牌号（如有）。

（九）产品技术要求的主要性能指标

一次性使用内镜用活体取样钳的基本技术性能指标包括但不限于以下内容，申请人可根据产品自身特点，参考相应的国家、行业标准制定产品技术要求，如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），申请人应在申报资料中说明理由。

1.外观

1.1 软管外观、盘绕。

1.2 钳头齿形。

1.3 钳头外观。

2.尺寸

2.1 插入部分最大外径。

2.2 工作长度。

2.3 钳头最大张开角度或幅度。

3.使用性能

3.1 取样钳钳头开闭的要求。

3.2 取样钳连接部位的要求。

3.3 旋转性能（如适用）。

4.定位针的要求（如适用）。

5.钳头硬度。

6.钳头表面粗糙度。

7.耐腐蚀性能。

8.化学性能

根据不同材料的特性，申请人应对产品与人体接触部分的高分子材料的化学性能制定相应要求，如酸碱度、重金属、还原物质、蒸发残留物等。环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量不得大于10μg/g。

9.无菌要求。

10.镀层的要求（如适用）。

11.企业对宣称的所有其他技术参数和功能，均应在产品技术要求中予以规定。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

1.同一注册单元中所检验产品应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.代表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：取样钳有带针及不带针两种形式。带针的产品结构最复杂，性能指标涵盖不带针产品的指标，能够代表其他产品的安全性、有效性。由此可以确定带针型取样针钳为典型产品。不同类型的钳头，应对其差异项进行检验。取样钳长度越长其传递力越差，应选取长度最长取样钳作为典型型号。

（十一）产品生产制造相关要求

1.应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺（如钳头焊接、

依据中国器审中心网站公开文本整理

清洗）和特殊工艺（如灭菌），并阐明其过程控制点及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确生产过程中各种加工助剂（如清洗剂）的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况。

2.生产场地

有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（十二）产品的临床评价细化要求

1. 对列入免于进行临床试验医疗器械目录（国家药品监督管理局关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告（2018 年第 94 号），以下统称《目录》）的一次性内镜用活体取样钳，注册申请时根据《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）以及《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》提交临床评价资料：

（1）提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料，证明两者具有等同性。

（2）提交申报产品与国内已上市同品种医疗器械的比对说明，比对内容包括基本原理、所用材料、结构组成、性能指标、灭菌方式、适用范围、使用方法等，并提供必要的支持性资料。

2. 对不属于《目录》的产品，应按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 4 号）、《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第 25 号）、《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第

14 号）以及《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》等法规的相关规定开展临床评价。其中，开展临床试验的，申请人应当提交临床试验协议、伦理委员会批件、临床试验方案和临床试验报告。

（十三）产品的不良事件历史记录

目前，取样钳在临床中出现的问题主要有：钳口无法打开或闭合，控制开关失灵，钳头断裂，不锐利或咬合力差、断裂掉落腔内。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）及相关标准的要求。同时应注意以下内容：

1.提示可与该产品配合使用的内镜及附件的关键规格/参数，以指导使用者的选择使用。

2.应包含该产品在钳头最大张开状态下的形状示意图，应包含取样钳各部件名称和功能的介绍，必要时给与示意图。

3.应包含产品型号规格说明。

4.应包含产品的设计用途说明。

5.应包含使用产品时的准备、检查与操作说明。

6.应规定操作、运输和贮存时的允许环境条件。

7.应提示一次性使用，用后销毁，包装如有破损，严禁使用。

8.应提示灭菌方式。

9.如产品带有镀层，应有相应的提示。

标签应标明无菌状态、灭菌方式、预期使用部位。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、审查关注点

（一）产品主要性能指标是否执行了国家/行业的强制性标准，性能指标的确定能否满足产品的安全有效性。对于硬度的要求，应不低于原材料相关标准的要求，如 GB/T1220-2007，并在研究资料中说明应制定的依据。

（二）一次性使用内镜用活体取样钳可设计成为配合不同部位的软式内镜使用，如胃镜、肠镜、支气管镜等，为配合不同的内镜，一般其尺寸及钳头设计不同，但实现取样的原理相同，总体结构差距不大，建议划分为一个注册单元，但检测时应对其差异性进行检测。建议在技术要求附录中增加申报产品的示意图、原材料、灭菌方式。

（三）生物学评价内容是否完整，是否符合 GB/T 16886 系列标准的要求。可接受准则是否合理。

四、编写单位

山东省食品药品审评认证中心

附件 8

上下肢主被动运动康复训练设备注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导申请人对上下肢主被动运动康复训练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。

本指导原则是对上下肢主被动运动康复训练设备的一般要求，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、适用范围

根据《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）（以下简称《分类目录》）本指导原则适用于《目录》中分类编码为 19（医用康复器械）-02（运动康复训练器械）-05（关节训练设备）中所述的针对患者肢体和/或关节进行运动康复训练的设备以及-02（康复训练床）中包含上述

依据中国器审中心网站公开文本整理

运动康复训练的部分，本指导原则不包括无源（或主体部分为无源）的设备，不包括四肢联动设备，亦不包括外骨骼康复训练设备。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号），采用《分类目录》或国家标准、行业标准上的通用名称。

可直接采用《分类目录》中的命名“上肢关节康复器”、“下肢康复运动训练器”；也可根据产品训练模式、训练部位等特征确定产品名称，如：“持续被动运动康复器”、“腕关节康复器”、“肘踝关节康复器”等。

建议采用训练部位+训练模式的方式进行命名，如“上下肢主被动运动康复训练设备”。

（二）产品的结构和组成

1.描述产品结构组成

1.1 应描述设备所有组件及附件。

1.2 应以框图的形式描述设备各组件以及附件之间的连接。

1.3 组合使用设备

如设备具有需要组合使用的其他设备（如有电气或者通信连接的设备），应提供接口设计说明，以及对应的组合使用设备的详细说明。如可与第三方生物电信号检测设备、康复评估系统、独立软件等组合使用。

2.产品组成示例：

如下肢康复运动训练器可由机架部分、患肢支撑部分（把手、

固定带、脚踏板）、身体支撑部分（训练床和/或座椅）、动力部分（电机、传动轴）、控制部分（控制器、软件）、显示部分组成。



图 1 下肢康复运动训练器



图 2 上肢康复运动训练器

依据中国器审中心网站公开文本整理



图 3 肘关节康复器

注：上述结构组成及示意图仅供参考，具体产品结构组成应根据实际产品确定。

（三）产品工作原理/作用机理

1.工作原理

上下肢主被动运动康复训练设备按训练模式可分为：被动训练、主动训练。按运动轨迹可分为：圆周运动和屈伸运动。圆周运动可包括被动训练模式和主动训练模式（适用于肌力在 3 级及以上患者）；而屈伸运动一般为被动训练模式。

圆周运动训练工作原理：根据设定参数输出给定信号或依靠患者自身肌力，使患者肢体末端沿定轴作圆周运动，带动单侧或双侧上肢和/或下肢的整个肢体（包括肩、肘、腕、指、髋、膝、踝关节和相关肌群）进行综合运动训练，以增强患者关节活动度和肌力。

屈伸运动训练工作原理：根据设定参数输出给定信号，带动肢体末端（包括肩、肘、腕、指、髋、膝、踝关节）在一定活动范围内反复被动屈伸，以增强患者关节活动度和肌力。

申请人应详细说明产品的工作原理，可提供产品的工作原理

图，并结合原理图阐述产品的各种动作的实现方式，应明确设备的训练部位（上肢、下肢、上/下肢组合、上/下肢互换）、训练姿态（坐位、卧位）、训练模式（主动、被动）、运动轨迹（圆周、屈伸）等。

2.作用机理

基于康复医学理论，通过对患肢的反复运动训练，一方面增强患肢本体感觉，增强肢体反射，促发主动运动，防止肌肉萎缩，提高关节活动度；另一方面对神经系统的重组和代偿有极大的促进作用，辅助患肢失去的功能逐渐恢复。

（四）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分应参照《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号），以产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等依据进行综合判定。

如下肢康复运动训练器与肘关节康复器在技术原理、结构组成、适用范围等方面存在较大差异，应划分为不同的注册单元。而肘关节康复器与膝关节康复器虽然训练部位不同，但技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等方面基本一致，可划分为一个注册单元。

（五）产品适用的相关标准

目前与产品相关的国家标准、行业标准列举如下（表1）：

表1　相关产品标准

标准编号	标准名称
GB 9706.1—2007	《医用电气设备 第1部分：安全通用要求》
GB 9706.15-2008	《并列标准 医用电气系统安全要求》

依据中国器审中心网站公开文本整理

GB 24436—2009	《康复训练器械 通用技术要求》
GB/T 14710—2009	《医用电气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 16886.5—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 20403—2006	《普通固定式康复训练床》
GB/T 26340—2010	《可调式康复训练床》
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 1057—2016	《医用脚踏开关通用技术条件》
YY/T 0316—2016	《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》
YY/T 0466.1—2016	《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 0997—2015	《肘膝关节被动运动设备》

上述标准包括了产品经常涉及的标准。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，也就是在编写产品技术要求时是否对与产品相关的国家标准、行业标准进行了引用，以及引用是否准确。其次对引用标准的采纳情况进行审查，即所引用标准的条款要求，是否在产品技术要求中进行了实质性条款引用。

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）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

1.适用范围

本产品供医疗机构、康复机构中具备相关专业知识的操作者使用，用于对患者肢体或关节进行主/被动康复训练。

2.适用人群

需要进行肢体或关节康复训练的人群，需明确是否适用于儿童等特殊人群。

3.禁忌症

应说明产品禁忌症，如：精神异常、生命体征不稳、关节表面皮肤破损、骨折未愈合又未做内固定、骨关节肿瘤患者以及康复医师认为不适宜进行康复训练的情况。

（七）产品的主要风险

申请人应按照 YY/T 0316—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》中的规定，识别与医疗器械有关的危险（源），估计和评价相关的风险，控制这些风险并监视控制的有效性。

风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016 的有关要求，审查要点包括：

1.是否正确识别医疗器械预期用途和与安全有关特征（依据 YY/T 0316—2016 附录 C）；

2.是否系统识别正常和故障两种条件下的可预见危险（源）（依据 YY/T 0316—2016 附录 E，基于已识别的安全有关特征）；

3.是否利用风险管理计划中规定的可接受性准则，对风险进行评价并进行风险控制，也包括综合剩余风险的可接受性评价

依据中国器审中心网站公开文本整理

（依据 YY/T 0316—2016 附录 D）。

以下给出了产品常见的风险要素及示例。由于不同产品的工作原理、结构组成、性能指标存在差异，所以这些风险要素并不是全部，申请人还应根据产品特点确定其他风险并进行有效控制。

表2 危险（源）、可预见事件序列、危险情况及伤害示例

危险（源）	可预见事件序列	危险情况	伤害
能量危险（源）	产品绝缘不可靠或无有效接地	患者触及的部位带电	电损伤，严重时死亡
	电磁干扰	产品运行异常	运动参数输出错误，导致患者损伤。
	产品不能按照设定程序运行	产品运行过快	患者严重损伤
	数据接口连接错误	控制失灵	患者损伤
	产品储运过程中防护不当	产品损坏	延误治疗
	运动部件老化	运动部件坠落	碰伤患者
	固定装置不能有效固定产品或患者	产品或患者发生非正常移动或倾倒	患者或其他人员损伤
	噪声防护措施不当	噪声过大	患者受到惊吓，严重

			时伤害听力。
生物学和化学危险（源）	组成产品的各原材料生物相容性较差，有毒性	使用者接触含有毒性的产品组件	患者皮肤受到刺激，严重者感染
	产品消毒不当，或未进行清洁消毒处理	使用了未做有效消毒的产品	患者感染
操作危险（源）	没有注意说明书上注意事项及图示而使产品不能预期使用	使用了有缺陷的产品	患者疼痛，严重时导致死亡
	产品基本性能不符合标准要求		
	软件设定复杂	进行了误操作	患者损伤
	未经培训的人员使用产品	进行了错误操作	患者损伤
信息危险（源）	操作标识不明确、不清晰或不准确	进行了错误操作	患者损伤
	防护措施提示不明确不清晰	不能提供有效防护	患者损伤
	说明书上注意事项、操作步骤描述繁琐或不清晰易懂或信息不全	进行了错误操作	患者损伤
	操作数据显示或传输不准确，或对于软件的操	进行了错误操作	患者损伤

依据中国器审中心网站公开文本整理

	作说明、提示不清		

（八）产品的研究要求

1.产品性能研究

应提供性能指标及试验方法的制定依据。提供应符合的国家标准、行业标准，给出其中不适用项的说明。至少应对训练速度及变化（转速或角速度）、关节活动范围、最大输出扭矩、模式切换、紧急状态下保护措施等关键指标进行研究，并提供其理论依据、临床依据及相关验证资料。

2.生物相容性研究

依据 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》标准进行生物相容性评价。

若接触面与人体不直接接触，则可不提供其他生物相容性评价资料。

3.消毒工艺研究

应当明确推荐的消毒工艺（方法和参数）以及所推荐消毒方法确定的依据，并提供效果验证资料。

4.产品有效期和包装研究

4.1 使用期限

申请人应基于风险评估及可靠性测试提供整机使用期限评估资料。

应根据自身产品临床应用和产品设计情况，确定出产品的关键部件和可更换部件。应明确在预期使用条件下关键部件的使用期限，及可更换部件的定期保养维护时间和更换频次，且应提供确定使用寿命和更换频次的理论依据。

关键部件至少包括电机、控制器、机架等。

4.2 包装研究

应提供在宣称运输储存条件下符合相关标准要求的验证资料。

5.软件与网络安全研究

依据《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）提交软件描述文档，并依据《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第13号）提供网络安全描述文档。

该产品的软件通常有两种情况：一种为产品仅包含嵌入式软件，存在于设备中；另一种为产品既包含嵌入式软件，又包含控制型软件。申请人应根据产品的实际情况，提供完整的软件研究资料。

申请人在提交软件描述文档时应包含软件的基本信息、实现过程和核心算法等，其中核心算法包括不限于表3内容。

表3 核心算法示例

核心算法举例	说明
痉挛保护	说明痉挛保护的触发条件，处理过程
转速变化	说明转速变化的控制措施
输出扭矩变化	说明输出扭矩的控制措施
训练模式切换	说明训练模式切换的条件及保护措施

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.其他资料

6.1 若产品适用于儿童，应提交以下研究资料。

（1）详细说明与儿童相关的设计或功能。

（2）风险评估资料中，应包含更多儿童应用过程中可能出现的危险以及对应的措施。

（3）提供儿童训练相关的指导，包括儿童训练的设备操作方法，训练功能的配置和使用方法。

6.2 对外购的组件，应出具相关证明性的资料（如：合同、检验报告等）；外购材料属于医疗器械的产品，还应提供医疗器械注册证明文件等资料。

（九）产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求应按照《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）的规定编制，各部分具体要求如下。

1.产品型号规格及其划分说明

1.1 产品型号/规格及其划分说明

1.2 根据《医疗器械软件注册技术审查指导原则》和《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求应在产品技术要求中公布的信息，如软件的名称、型号规格、发布版本、完整版本命名规则、运行环境（控制型软件适用，包括硬件配置、软件环境和网络条件）等。

2.性能指标

2.1 圆周运动训练设备

2.1.1 被动模式

（1）被动模式的转速设定值宜不大于100r/min，若需要提

供 100r/min 以上的转速，应在说明书中对适用人群做出限定，并对可能产生的附加风险进行评估，必要时应在设备上和说明书中给出明显的警示。宜提供以不大于 1r/min 的步距调节转速的措施。空载转速误差应不大于±30%或±3r/min，二者取大值。

（2）宜在设备的明显位置显示转速监测值。若显示，转速监测误差应不大于±10%或±2r/min，二者取大值。（制造商声称的最低非零转速和最高转速均应被测试。）

（3）设备可提供转动方向的定时自动切换和手动切换措施。

（4）转速变化率不宜大于0.5r/s^2。（启动训练、停止训练、手动和自动切换转动方向时均应进行验证。）

（5）设备可提供改变最大输出扭矩的措施。若提供，该操作不应设计在运行参数（包括转动方向、转速等）的控制界面中，应提供措施防止医生以外的人员改变最大输出扭矩，可选择的措施包括使用密码、自动弹出或连续显示警告等，应在使用说明书中给出“最大输出扭矩应在医生指导下进行设定”的警告。

2.1.2 主动模式

（1）设备应提供可调的阻力。应提供阻力的相对显示，如等级、档位等。

（2）宜在设备的明显位置显示转速监测值。若显示，在 1r/min～100r/min 范围内转速监测误差应不大于±10%或±2r/min，二者取大值。

（3）宜提供限制最大转速的措施。

2.1.3 操作控制

（1）设备可根据患者运动状态自动切换主动模式和被动模式，自动切换前宜提供至少 2s 的切换提示。不应提供定时自动

依据中国器审中心网站公开文本整理

切换的功能。

（2）主动模式（若有）和被动模式的指示应在整个训练过程中连续显示。

（3）训练开始时宜默认为被动模式。

（4）转速和阻力可在训练启动前设定或在训练过程中调节。训练启动前设定转速时应提供一个措施，使得操作者必须做出附加的确认动作，才能将转速设定至 30r/min 或以上。在训练过程中调节转速时，设备输出转速应随调节动作实时改变，而不需要额外的确认动作。转速的调节应符合 2.1.1（4）的要求。

（5）上肢训练转速预置值应不大于 10r/min,下肢训练转速预置值应不大于 15r/min。当转速预置值仅存储在患者个人记录中，且个人记录不会在开机时被自动选择时，可不受此要求的限制。

（6）可提供自动控制转速的被动模式。若提供，自动控制范围应可调，应提供措施防止在训练过程中人为改变自动控制范围的上下限。自动控制范围预置值应符合 2.1.3（5）的要求，转速变化率应符合 2.1.1（4）的要求。

（7）运行参数的设置值不应仅通过一个动作就从最小变为最大。

2.1.4 对称性监测

（1）设备可提供肌力对称性信息。

（2）对称性信息可以图示的方式显示，也可含有相对比例数据。

（3）若提供肌力绝对值，应在使用说明书中给出：“显示的肌力监测值不适用于医疗诊断”的警告。

2.2 屈伸运动训练设备

应符合 YY/T 0997—2016《肘膝关节被动运动设备》的要求。

2.3 显示设置

圆周运动训练设备应具有显示装置，屈伸运动训练设备宜具有显示装置。显示装置应能显示当前的训练模式、阻力信息，宜能显示训练速度、训练时间、对称性等；显示装置还宜具有参数设置、数据查看等功能。

2.4 紧急保护措施

2.4.1 设备应具备手动急停保护功能，患者在意识到突发状况将要发生或已经发生时，第一时间触发急停开关，防止带来二次伤害。

（1）手动急停开关应设置在使用者易接触且难以误触发的位置；

（2）手动急停开关触发后，应能停止所有电动产生的机械运动；

（3）手动急停开关的重置应需手动操作，重置与开启的触发动作应有所不同。

2.4.2 设备宜具备自动保护功能，设备在检测到异常情况时，自动触发保护功能，防止因突发状况所引发的二次伤害。自动保护功能一般以痉挛保护功能体现。痉挛保护功能应符合下面的要求。若不提供，应在操作者位置提供明显的警告：“无痉挛保护，训练需在不间断的监护下进行。”

（1）监测到痉挛发生时，设备应做出保护动作，可选的保护动作包括减速至停止、缓慢反转等。

（2）使用说明书应给出痉挛的判定阈值、痉挛保护激活的

依据中国器审中心网站公开文本整理

延迟时间和激活后的运行状态等信息。

（3）按照使用说明书操作，痉挛保护应在（声明延迟时间+2s）内被激活。

（4）痉挛保护激活时应伴有声音提示信号，该信号应持续到手动将其关闭。

（5）若反转后再次监测到痉挛发生，可重新激活痉挛保护，连续重新激活痉挛保护次数应不大于 5 次，否则设备应停止输出。

（6）痉挛保护应默认为开启状态。若提供手动关闭痉挛保护的措施，则关闭状态应在当前训练正常或非正常终止后立即解除。

2.5 康复训练床、椅和附件要求（若适用）

2.5.1 康复训练床

（1）可调式康复训练床、PT 康复训练床、直立康复训练床、多体位康复训练床等应符合 GB/T 26340—2010《可调式康复训练床》的要求；

（2）固定式康复训练床等应符合 GB/T 20403—2006《普通固定式康复训练床》的要求。

2.5.2 康复用座椅

（1）应提供与制造商推荐的轮椅或座椅（若有）可靠锁定的措施，使得在训练过程中轮椅和座椅不发生位移或倾斜。

（2）不提供患者座椅的坐位下肢训练设备，应在使用说明书中给出合适的配合使用座椅的要求，和/或在没有合适的配合座椅的情况下如何使用安全稳定的座椅的说明。

2.5.3 扶手、踏板

（1）坐位下肢训练设备应提供适宜的患者扶手，以供抓握，扶手的相对高度和与患者躯干的距离宜可调节，并能够可靠锁定，锁定后应能承受任意方向100N外力而不发生明显位移。

（2）若有训练踏板，后半周（以左右侧面中点为界，靠近患者方向）应有挡板。

（3）训练手柄和踏板，若有，在轴向100N外力作用下应无撕裂或滑脱。

（4）训练手柄套管，若有，应提供内侧挡板。

（5）若有患者扶手和/或训练手柄，患者扶手和/或训练手柄的握持部分不应带有可改变训练模式和运行参数（如转动方向、转速、阻力、痉挛等级、训练时间、换向时间、输出扭矩等）的控制装置。

2.5.4 固定带、固定支架

（1）宜提供脚部、小腿、手部、前臂的固定措施。

（2）若有固定带，应提供措施使固定带的自由端被固定至悬垂自由端不大于10cm，或从设备上完全拆除。

（3）若提供可由操作者更换或重新连接的固定装置，说明书中应说明验证固定装置是否已被可靠连接的方法。

（4）电源中断及恢复通电后，固定肢体的支架应保持在停止时的状态。

2.5.5 脚踏开关

应符合YY 1057—2016《医用脚踏开关通用技术条件》。

2.5.6 手持控制器

（1）手持控制器应操作方便、可靠。

（2）若提供无线连接的遥控器，遥控器不应改变训练模式

依据中国器审中心网站公开文本整理

和运行参数（如转动方向、转速、阻力、痉挛等级、训练时间、换向时间、输出扭矩等）。

（3）可提供有线连接的手持式控制器，若提供，应有措施防止手持式控制器从其放置位置意外脱出。

2.6 稳定性

2.6.1 设备应提供措施以适应不规则地面，或在使用说明书中给出地面要求，并给出不应使用外部物体衬垫的方式放置设备的警告。

2.6.2 在正常运行过程中，设备应保持稳定，始终与支撑面可靠接触，无抬起，无震动。应考虑设备预期使用的运行参数的最不利的组合方式。

2.7 附加功能

若提供心率、脉搏等生理指标监测功能，应在使用说明书中给出：“显示的生理指标监测值不适用于医疗诊断”的警告，否则应符合相应标准的要求。

2.8 软件、网络功能

应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》列明软件全部临床功能纲要。

若适用，应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求，明确数据接口、用户访问控制的要求。

2.9 外观结构

2.9.1 外观应色泽均匀，表面应清洁、平整，无明显伤斑、划痕、锈蚀和涂层剥落等缺陷。

2.9.2 文字和符号标识应完整、清晰。

2.9.3 控制和调节机构应灵活、可靠，紧固件应无松动。

3.安全要求

应符合 GB 24436—2009《康复训练器械 安全通用要求》的要求（5.10 除外）。

应符合 GB 9706.1—2007《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》并在附录中列明主要电气安全特征或按标准条款的顺序明确适用项。

对于属于医用电气系统的设备，还应符合 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》的要求。

4.电磁兼容性

应符合 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》中的要求。

5.环境试验

应符合 GB/T 14710—2009《医用电器环境要求及试验方法》要求。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

注册检验典型性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，应充分考虑产品工作原理、结构组成、适用范围及产品其他风险等方面。

注册单元内各型号的主要安全指标、性能指标不能被典型型号全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的产品作为典型性产品，同时还应考虑其他型号中未被典型型号所涵盖的安全指标及性能指标。

该产品典型型号的选择应着重考虑以下因素：训练部位、训练模式、训练姿态、关键元器件（如电机）等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

如在同一注册单元内，若包含肘关节康复器与膝关节康复器，则不能相互覆盖，应分别选择典型型号进行检验。

（十一）产品生产制造相关要求

1.生产工艺

应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。工艺流程图中的关键工序和特殊过程应以特殊图型表示。

产品工艺举例说明：一般包括机架组装、电机安装、电源安装、电路板安装、程序烧录、控制面板安装和整机调试工序。除上述工序外，部分产品还可包含床体组装、座椅组装等工序。

注：本说明仅为资料性说明，申请人可根据产品情况调整产品生产工艺和关键工序。

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。

（十二）产品的临床评价要求

1.若申报产品与《免于进行临床试验的医疗器械目录（修订）》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号）（以下简称《目录》）中“关节持续被动活动仪（CPM 仪）”的描述一致，则注册申请时应提交以下临床评价资料：

（1）提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料，证明两者具有等同性，如表4。

（2）提交申报产品与国内已上市同品种医疗器械的比对说明，比对内容包括基本原理、所用材料、结构组成、性能指标、适用范围、使用方法等，并提供必要的支持性资料。

表 4 申报产品与《目录》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。

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。

2.其他不在《免于进行临床试验的医疗器械目录（修订）》中产品，应按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）、《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）及相关法规中的规定，开展临床评价。

（1）通过同品种产品临床数据进行评价

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于通过同品种产品临床数据来进行评价的设备，申请人应依据其特点来选取拟进行比对的境内已上市同品种产品，比对项目应重点考虑设备的工作原理（训练模式、运动轨迹）、适用范围（训练部位）、使用方法、性能参数、软件功能等。

申报产品的工作原理、适用范围和使用方法应与同品种产品一致。重点关注训练模式、运动轨迹、训练部位是否一致。

在训练模式、运动轨迹、训练部位一致的前提下，对于性能参数一致的两个设备，其预期的临床效果基本可以认为是相当的。对于性能参数存在差异的情形，可能导致临床效果的较大改变，而这种差异的影响是很难从理论和数据上去判定的。因此，对于性能参数不同的产品通常认为存在显著性差异。

对于申报产品与同品种产品的结构组成对比，还应关注差异部分是否为通用部分，如：计算机主机、显示器、打印机、键盘、鼠标等。对于结构组成差异仅限于通用部分的产品，可以视为等同。

申报产品如与同品种产品存在差异性的，应依据《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）中相关要求，提供差异性不会对安全有效性产生不利影响的支持性资料。对于上述几项需重点考虑因素，如存在显著性差异的情况，考虑到各项内容与临床使用的相关性，难以通过非临床验证的方式来证明二者的等同性，因此需提供申报产品自身的临床数据作为支持性资料。对于其他比对项目，如申报产品与同品种产品存在差异性的，应针对其差异性提供申报产品自身的临床/非临床数据作为支持性资料。

所提交支持性资料如能够证明申报产品的差异不会对安全有效性产生不利影响，则可认为二者是同品种产品。申请人应收集同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据并进行分析评价，以确认申报产品在正常使用条件下可达到预期性能，与预期受益相比较，产品的风险是否可接受。

（2）开展临床试验

开展临床试验的，申请人应当提交临床试验协议、伦理委员会批件、临床试验方案和临床试验报告。

（十三）产品的不良事件历史记录

该产品在上市后使用中出现的可疑不良事件主要有：螺丝松动或脱落、踏板不平整、机械动作受限或不能复位、机器卡顿或骤停、痉挛误报等。

（十四）产品说明书和标签要求

说明书和标签样稿应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）和相关的国家标准、行业标准的要求，并重点关注以下内容：

1.产品技术要求的主要性能指标中明确需要在说明书中明示的内容是否已在说明书中给出完整的说明。

2.安装及调试说明中应明确安装时对地面的要求。应明确配件的更换方法及注意事项。应给出软件安装、升级等具体信息。

3.使用方法中应给出产品使用方法和环境条件；应详细说明训练模式的选择、训练参数设定的等具体使用方法；若提供可更换固定装置，应说明固定装置已可靠连接的方法。

4.注意事项、警示及提示中至少应明确异常情况下、失控状态下的紧急处理措施；特殊情况下（停电、意外移动等）的注意

依据中国器审中心网站公开文本整理

事项；可能出现的误操作及可能造成的伤害。

5.常见故障及排除方法。

三、审查关注点

（一）审查时应关注产品工作原理，训练速度及变化、关节活动范围、最大输出扭矩、模式切换、痉挛保护等主要指标的理论依据和临床依据。

（二）产品电气安全、电磁兼容和主要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。

（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风险在合理可接受的水平之内。

（四）临床评价资料是否按照法规要求提供。

（五）说明书是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关国家标准、行业标准的规定，必须告知用户的信息是否完整。

四、编写单位

山东省食品药品审评认证中心

附：1.通过同品种临床试验或临床使用获得的数据进行的分析评价报告（示例）

2.文献检索和筛选报告（示例）

附1

通过同品种临床试验或临床使用获得的数据进行的分析评价报告（示例）

注：所有数据均为虚构，非真实存在数据

产品名称：

型号规格：

完成人员签名：

完成时间：

依据中国器审中心网站公开文本整理

一、同品种医疗器械判定

（一）申报产品与同品种医疗器械对比项目，如表5所示：

表 5 申报产品与同品种医疗器械对比表

	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
	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

申请人在进行对比时，应充分考虑产品的设计特点、关键技术、适用范围和风险程度等，选择对比项目并阐述理由，应重点考虑设备的结构组成、基本原理、性能要求、适用范围等，对于生产工艺、灭菌/消毒方式、包装等，由于生产工艺对该产品的安全有效性的影响可通过其他项目的对比进行评价，使用方法对于同类产品基本相似，可不进行对比。

若选取其他注册人的产品作为同品种医疗器械，数据如果来自公开数据、试验测量、行业共识等，可不要求提供数据使用授权书。

（二）同品种医疗器械

同品种产品型号，国内注册证书号。

二、评价路径

描述进行评价的路径。

通过临床文献资料对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认。

三、分析评价

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

申报产品与同品种产品在产品基本原理、结构组成、性能要求、适用范围方面完全相同；

申报产品与同品种产品在安全性评价方面均通过国家医疗器械产品注册所需的安全性检验，包括：

GB 9706.1—2007 医用电气设备 第1部分：安全通用要求；

依据中国器审中心网站公开文本整理

YY 0505—2012 医用电气设备 第1-2部分：安全通用要求并列标准：电磁兼容一要求和试验等。

申报产品与同种产品在产品符合的国家/行业标准、防范措施和警告、灭菌/消毒方式、包装方面相同。

申报产品与同种产品的差异不影响产品的安全性、功能性能、适用范围，因此两产品为同种产品。

（二）申报产品与同品种医疗器械差异

1.产品名称：名称的文字性差异不会造成安全方面的影响。

2.电机：申报产品和同品种产品采用电机的厂家型号不同。虽然厂家型号不同，但功能、性能、安全性相同，经过风险评价，电源型号虽有差异，但二者均满足医疗电气产品安规、电磁兼容标准，可认为功能等同，不会引起产品的安全和预期用途的风险。

3.控制电路：申报产品和同品种产品均采用嵌入式控制器，二者实现的功能完全相同，二者均满足医疗电气产品安规、电磁兼容标准，二者功能等同。经过风险评价，控制电路的差异，不会引起产品的安全和预期用途的风险；

4.标签：同种产品和申报产品是不同生产厂家的产品，因此申报产品的标签与同种产品不完全相同，申报产品的标签符合GB/T 191—2008包装储运图示标志、《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》等国家标准法规，功能等同，因此不会造成安全方面的影响。

四、同品种医疗器械临床试验或临床使用数据分析

检索数据库:Pubmed、CNKI中国知识资源总库、维普中文科技期刊数据库。

检索时间范围：2007～2017年。

数据包括同品种产品用于上肢肢体康复的临床应用数据。

分析方法：按照检索策略检索出文献200篇，阅读题目摘要，不能明确是否符合文献入选标准的进一步阅读全文，筛选出使用同品种产品的文献，并去除重复文献，最终筛选出文献11篇，去除病例重复文献1篇，有效文献10篇。

（一）康复数据集

1.文献汇总

同品种产品作为上肢肢体康复设备的文献10篇。

2.文献结果指标分析

6篇文献报道了同品种产品可用于提高关节活动范围，经康复医师证实，总例数1000例，有效率可达80%。

4篇文献报道了同品种产品可用于提高关节活动肌力，经康复医师证实，总例数1000例，有效率可达80%。

3.结果指标评价

目标器械可提高关节活动范围及肌力，可用于上肢肢体康复。

（二）安全性数据集

1.文献汇总

同品种产品作为上肢肢体康复设备的文献10篇。

2.文献结果指标分析

目标器械用于上肢肢体康复的临床应用数据文献中，患者2000例。不良事件发生率0%。

3.结果指标评价

目标器械用于上肢肢体康复的临床应用数据文献中无不良事件发生。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）多个数据集的综合评价及结论

1.研究概述：

选择同品种医疗器械，通过检索涵盖生物医学领域文献全面、广泛的通用数据库Pubmed数据库、CNKI中国知识资源总库、维普中文科技期刊数据库，按照各数据库索引特点确定文献策略，通过主题词、关键词、自由词可以全面检索出同品种产品型号用于上肢肢体康复相关文献。根据文献结果筛选出康复数据集、安全性数据集进行分析，对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认。

2.CFDA数据库检索

检索CFDA《医疗器械不良事件信息通报》、CFDA《医疗器械警戒快讯》，输入，有效条目0，无不良信息。

3.文献检索和筛选方案及报告

（1）文献检索：

检索数据库: Pubmed、CNKI中国知识资源总库、维普中文科技期刊数据库。

检索途径：主题词关键词自由词

检索词：上肢康复、主被动、康复训练。

检索词的逻辑关系：AND 、OR、与、或、非。

检索的时间范围：2007～2017。

（2）文献的筛选标准

纳入标准：同品种产品型号用于上肢肢体康复。

排除标准：不能反映使用同品种产品型号，且不能明确具体的使用情况；反映器械性能文献病例数不足10例。

（3）文献检索和筛选报告示例，见附录。

（4）纳入临床评价文献列表。

（四）结论

目标器械可提高关节活动范围及肌力，无不良事件发生，可用于上肢肢体康复。

五、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。

六、其他需要说明的问题

无

依据中国器审中心网站公开文本整理

附2

文献检索和筛选报告（示例）

一、产品名称

上肢肢体康复训练设备

二、型号规格

三、检索的时间范围

四、检索数据库

1.Pubmed 数据库；

2.CNKI 中国知识资源总库；

3.维普中文科技期刊数据库。

五、检索途径

主题词、关键词、自由词。

六、检索词

上肢康复、主被动、康复训练。

七、检索词的逻辑组配

八、检索结果的输出

采用文献的引用形式，包括作者、题名、期刊名称、发表年代、卷数（期数）、页码等，如下：

1.Pubmed 数据库：检出文献 40 篇列表。

2.CNKI 中国知识资源总库：检出文献 90 篇列表。

3.维普中文科技期刊数据库：检出文献 70 篇列表。

九、检索偏离的描述、原因及对结果的影响

十、文献筛选流程

十一、文献的筛选标准

十二、排除的文献

1.Pubmed 数据库：输出 40 篇，排除 40 篇。

2.CNKI 中国知识资源总库：输出 90 篇，排除 85 篇。

3.维普中文科技期刊数据库：输出 70 篇，排除 65 篇。

十三、排除理由

1.与目标器械同品种产品型号存在产品型号不符。

2.不能反映使用同品种产品型号，且不能明确具体的使用情况。

3.反映器械性能文献病例数过少。

十四、文献筛选结果的输出

采用文献的引用形式输出题录，需要阅读的全文以 PDF 格式输出。

文献检索：主检人员姓名

文献筛选：参与人员姓名

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 7

人工复苏器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人工复苏器（俗称：简易呼吸器）注册申报资料的准备及撰写，指导和规范人工复苏器的技术审评工作，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。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科学认知水平和产品技术基础上形成的。因此，注册申请人和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。注册申请人和审评人员需密切关注相关法规的变化，确认申报产品是否符合法规要求。

一、适用范围

本指导原则适用于人工复苏器，该产品用于实施人工呼吸、急救时提供肺通气。根据《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 第 104 号），人工复苏器的管理类别为二类，分类编码为 08—03—05（呼吸、麻醉和急救器械—急救设备—人工复苏器（人工复苏器））。

本指导原则范围不适用电动、气动复苏器。

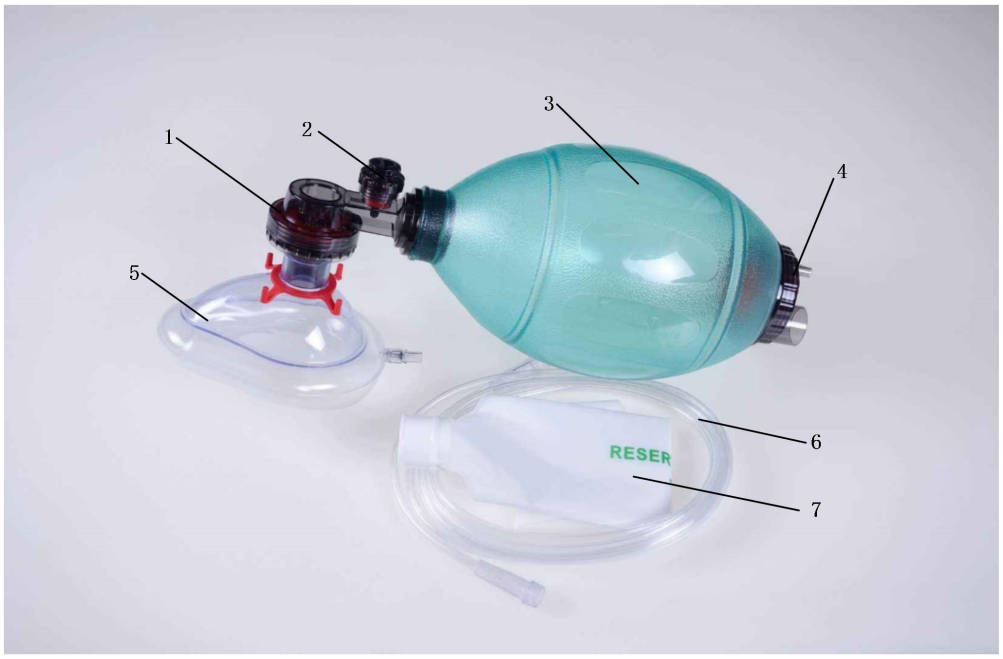
二、技术审查要点

（一）产品名称要求

人工复苏器产品命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）、《医疗器械分类目录》和行业标准中的通用名称，如“人工复苏器”、“简易呼吸器”。

（二）产品的结构和组成

人工复苏器通常由病人阀（可含限压阀）、呼吸球囊、进气阀组组成。可根据不同的使用要求配置各种相应的选配件，如面罩、氧气管、储气袋或储气管等。按照使用次数可以分为可重复使用、一次性使用产品。产品结构示意图如下：



1-病人阀 ；　　2-限压阀；　　3-呼吸球囊；　　4-进气阀组；

5-面罩（选配）；　　6-氧气管（选配）；　　7-储气袋（选配）

图 1 人工复苏器示意图

（三）产品工作原理/作用机理

人工复苏器产品主要用于实施人工呼吸、急救时提供肺通气。使用时，按压呼吸球囊，进气阀组关闭，气体经病人阀端进入患

依据中国器审中心网站公开文本整理

者呼吸道；释放呼吸球囊，病人阀关闭，在压力差作用下，外界空气经进气阀组进入球囊。当需要高浓度氧气输送时，复苏器连接氧气管、储气袋或储气管使用，通过氧气管接头连接氧气源，储气袋充满氧气后，过量氧气通过进气阀组排出到空气中。

（四）注册单元划分的原则和实例

人工复苏器注册单元原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

例：一次性使用人工复苏器和重复使用人工复苏器划分为不同注册单元；无菌人工复苏器和非无菌人工复苏器划分为不同注册单元。

（五）产品适用的相关标准

如表 1 列出人工复苏器主要涉及的现行有效的国家/行业标准、国际标准；如有标准发布或更新，应当考虑新版标准的适用性。

表 1 产品适用标准（统一格式，标准编号）

标准编号	标准名称
GB/T 191—2008	包装储运图示标志
GB 18280.1-2015	医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求
GB 18280.2-2015	医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量
GB/T 18280.3—2015	医疗保健产品灭菌 辐射 第 3 部分：剂量测量指南
GB 18279.1-2015	医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求
GB/T 18279.2-2015	医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南

标准编号	标准名称
GB/T 19633.1-2015	最终灭菌医疗器械包装 第 1 部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求
GB/T 19633.2-2015	最终灭菌医疗器械包装 第 2 部分：成形、密封和装配过程的确认的要求
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—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 16886.5—2017	医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验
GB/T 16886.7-2015	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—2017	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 16886.12-2017	医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品
YY/T 0287—2017	医疗器械质量管理体系用于法规的要求
YY/T 0313—2014	医用高分子产品包装和制造商提供信息的要求
YY/T 0316—2016	医疗器械风险管理对医疗器械的应用
YY/T 0466.1—2016	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 1474—2016	医疗器械可用性工程对医疗器械的应用

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准编号	标准名称
YY 0600.4-2013	医用呼吸机 基本安全和主要性能专用要求 第 4 部分：人工复苏器
YY/T 1040.1-2015	麻醉和呼吸设备 圆锥接头 第1部分：锥头与锥套
GB/T 1962.1-2015	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
ISO 18562-1:2017	Biocompatibility evaluation of breathing gas pathways in healthcare applications -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process
/	中华人民共和国药典（2015 版）

注：正文中引用的上述标准以其标准号表述。

上述标准包括了产品研发及注册申报资料中经常涉及的标准。不包括根据产品的特点所引用的一些行业外标准或其他标准。

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，也就是审查产品技术要求中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。应注意引用标准的编号、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，是否在产品技术要求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）产品的适用范围/预期用途

用于供电供气不完备场合和紧急情况下对突发呼吸困难或

呼吸衰竭的患者实施人工呼吸、急救时提供肺通气。

（七）产品的主要风险

1.产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2016《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险，估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。注册申请人提供注册产品的风险管理报告应扼要说明：

（1）在产品的研制阶段，已对其有关可能的危险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。

（2）在产品性能测试部分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。

（3）对所有剩余风险进行了评价。

（4）风险/受益分析。

（5）对产品的安全性的承诺。

2.风险管理报告的内容至少包括：

（1）产品的风险管理组织。

（2）产品的组成及适用范围。

（3）风险报告编制的依据。

（4）产品与安全性有关的特征的判定。

注册申请人应按照 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C 的 34 条提示，对照产品的实际情况作出针对性的简明描述。

注意：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。

（5）对产品的可能危险、可预见的事件序列和危险情况的判

依据中国器审中心网站公开文本整理

定。

注册申请人应根据自身产品特点，根据 YY/T 0316-2016 附录 E、I 的提示，对危险、可预见的事件序列、危险情况及可发生的伤害作出判定。

（6）风险可接受准则：降低风险的措施及采取措施后风险的可接受程度，是否有新的风险产生。

（7）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 0316-2016 的附录 F、G、J。

表 2 产品主要初始危险因素

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	性能要求不符合。 与人体直接接触部件材料的生物相容性问题。 说明书未对人工复苏器的使用操作方法进行准确的描述与说明。 货架有效期不恰当规范：在标识的有效期前，已无法保证产品的性能要求。
制造过程	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，导致人工复苏器不合格。 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。
运输和贮藏	不恰当的包装：产品防护不当导致产品运输过程中损坏。 不适当的环境条件：产品存放于极端恶劣的环境条件中，如不干净的仓库，长时间高温/低温、高湿的环境，造成产品受到污染。
清洁、消毒和灭菌	消毒执行不恰当：未对产品消毒工艺进行确认或未按照确认过的参数进行消毒，导致消毒不彻底，产品有污染。 灭菌执行不恰当：未按要求对人工复苏器进行灭菌，或未达到灭菌效果。 重复使用次数超过经验证的次数。
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产品处置和废弃方法进行说明，或信息不充

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
	分
材料	生物相容性：与人体接触的工具部分或其他部件选择不当可致过敏等反应。 阀门老化，密封性能问题
人为因素	易混淆的或缺少使用说明书：如缺少详细的使用方法、缺少必要的警告说明；使用不适当的型号；操作说明过于复杂，不易懂。 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，不能正确使用人工复苏器。

表 3 部分危险、可预见的事件序列、危险情况和可发生的伤害之间的关系

危险	可预见的事件序列	危险情况	伤害
化学的	生产过程使用了加工助剂，注塑过程使用了工业脱模剂等，产品清洁不完全。	带有化学残留的产品使用于人体。	刺激患者中毒，引起炎症，伤害人体健康。
生物学的（微生物污染）	消毒或灭菌效果不佳;初始污染菌超标。	有微生物污染的器械使用于人体	交叉使用，感染患者，进而感染与患者接触的人员
生物相容性	产品无良好的生物相容性；	与人体组织不相容的器械使用于人体	中毒、刺激、过敏等症状，伤害患者健康，严重时危及患者生

危险	可预见的事件序列	危险情况	伤害
			命。
功能	进气阀漏气，无法提供足够的输送容量；病人阀阻塞，气体无法正常输送至患者口中；一次性使用的产品被重复使用。	无法提供有效的肺通气；未进行消毒灭菌或消毒灭菌后产品性能无法满足性能要求。	错失最佳 呼吸抢救时间；交叉感染或无法提供有效肺通气。

表 2、表 3 依据 YY/T 0316-2016 的附录 E 提示性列举了人工复苏器可能存在危险的初始事件和环境，示例性地给出了危险、可预见的事件序列、危险情况和可发生的伤害之间的关系，给审查人员予以提示、参考。

由于人工复苏器功能和结构的差异，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。注册申请人应按照 YY/T 0316-2016 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险、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）产品的研究要求

1.产品性能研究

应详述产品技术要求中主要性能指标及检验方法的确定依据，提供采用的原因及理论基础，提供涉及的研究性资料、文献资料和标准文本。如适用的国家标准、行业标准中有不采纳的条

依据中国器审中心网站公开文本整理

款，应将不采纳的条款及其理由予以阐明。

应研究的产品基本性能至少包括进气阀接头、拆卸与装配、被呕吐物污染的患者阀功能、机械冲击、增补氧和输送的氧浓度、呼气阻抗、吸气阻抗、死腔、最小输送容量、压力限制、微生物限度等。

说明书中描述的性能或产品宣称的特殊性能应进行研究。

若产品带有配合使用的配件，应分别列出附件的材料、结构、性能要求。

应提供产品的主要原材料选择依据等信息。

2.生物相容性的评价研究

应描述人工复苏器产品与人体接触部件的材料，以及在使用过程中与皮肤组织接触的性质和时间，参照《关于印发医疗器械生物学评价和审评指南的通知》（国食药监械〔2007〕345 号）、GB/T 16886.1—2011 的要求对其进行生物相容性评价。

建议参照 ISO 18562-1-2017，对与人体间接接触的部件进行生物相容性评价研究。

3.消毒或灭菌工艺研究

应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。可根据适用情况，按照 GB 18280.1-2015、GB18280.2-2015、GB 18279.1-2015、GB/T 18279.2-2015 等标准的要求开展研究。

对于重复使用的产品，应提供终端用户灭菌或消毒方面的研究资料，包括重复灭菌或消毒次数、产品性能的研究。

对于使用前需要进行清洗、消毒或灭菌的，应当明确推荐的

消毒或灭菌工艺（方法和参数）以及所推荐消毒/灭菌方法确定的依据。

4.产品有效期和包装研究

（1）产品有效期和包装研究情况可通过实时老化或加速老化试验获得。有效期研究项目包含包装完整性和技术要求中规定的项目，建议选择原材料最多，组件最完整，使用性能可以覆盖使用单元的型号进行验证。加速老化试验可参照 YY/T 0681.1—2009《无菌医疗器械包装试验方法 第 1 部分：加速老化试验指南》系列标准、GB/T 19633.1—2015《最终灭菌医疗器械包装 第 1 部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》、GB/T 19633.2—2015《最终灭菌医疗器械包装 第 2 部分：成形、密封和装配过程的确认的要求》、YY/T 0698.1—2011《最终灭菌医疗器械包装材料 第 1 部分:吸塑包装共挤塑料膜要求和试验方法》系列标准等进行；非无菌供应的产品可参考上述标准进行有效期研究。

（2）申请人应提交包装研究资料，依据有关国内、国际标准（如 GB/T 19633.1-2015、GB/T 19633.2-2015、ISO 11607-1 等）对包装进行分析研究和评价。直接接触产品的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应性；非无菌供应的产品，可参考上述适用的项目进行包装研究。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

人工复苏器产品有直接对应的行业标准YY 0600.4-2013《医用呼吸机 基本安全和主要性能专用要求 第4部分：人工复苏器》，对产品本身明确了要求。不同企业可根据自身产品的技术特点制定性能指标要求，但不得低于相关强制性标准的强制性要求、说明书中描述的性能或产品宣称的特殊性能应进行研究。

物理性能：

1.患者连接口接头

2.呼吸气体的呼气口接头

3.面罩接头

4.气囊充气阀接头

5.气囊进气阀接头

6.螺纹气体过滤器接头

7.氧气管接头和压力计接头

8.操作要求

8.1 拆卸和装配

8.2 被呕吐物污染后的患者阀功能

9.机械冲击

9.1 坠落试验

9.2 浸水

9.3 气囊充气阀

10.增补氧和输送的氧浓度

11.呼气阻抗

12.吸气阻抗

13.患者阀故障

14.患者阀泄漏—前向泄漏

15.人工复苏器死腔和重复呼吸

16.通气性能

16.1 最小输送容量

16.2 压力限制

17.储存和操作条件

18.压力限制系统设置的指示。

19.外观要求。

20.若产品包含其他配合使用的附件，应结合产品功能、结构制定相关性能要求。例如，储气袋性能要求（接头、容量、外观、气密性）。

21.化学性能

根据不同材料特性，由申请人决定是否对化学性能提出要求。跟人体直接接触的部件，应补充化学性能的要求（至少 pH 值、重金属）。

22.生物性能

22.1 非无菌供应的产品，若产品首次使用前不需要进行清洗、消毒、灭菌处理，鼓励申请人对微生物限度进行规定。

22.2 以灭菌包装提供的产品应无菌。

22.3 采用环氧乙烷灭菌的产品，环氧乙烷残留量不得大于 10μg/g。

（十）检测单元中典型产品的确定原则和实例

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，应考虑功能最齐全、结构最复杂、原

依据中国器审中心网站公开文本整理

材料最多的产品，若不能完全覆盖，还应选择其他型号进行差异性检验。例如：病人阀、进气阀结构不同的，应分别进行检验。

（十一）产品生产制造相关要求

1.应当明确人工复苏器生产工艺流程，注明关键工序和特殊过程，并说明其过程控制点。

2.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，相关的生产环境应符合《医疗器械生产质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第64号）的相关要求和YY/T 0287—2017的相关要求。

（十二）产品的临床评价要求

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）提交临床评价资料。

与《免于进行临床试验的医疗器械目录（修订）》（国家药品监督管理局通告2018年第94号，以下简称《目录》）中，序号为340“人工复苏器（人工复苏器）”相同的产品可免于进行临床试验。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。

若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应按照《医疗器械临床评价技术审查指导原则》及其他临床评价法规文件的要求开展相应工作，提供符合要求的临床评价资料。

（十三）产品的不良事件历史记录

暂未查询到人工复苏器临床使用出现不良事件的信息。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书、标签的编写要求应符合《医疗器械说明书和

标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）、YY/T 0466.1—2016、YY/T 0313—2014、YY 0600.4-2013 等相关标准的要求。同时应注意以下要求。

1.在所有预期操作模式下，如何操作人工复苏器的说明。

2.每个型号适合使用的体重范围。

3.操作环境、储存环境限制。

4.除空气外，人工复苏器能输送的所有内容物。

5.能输送的氧浓度。

6.输送气体容量范围。

7.人工复苏器死腔、前向泄漏和反向泄漏。

8.呼气阻抗、吸气阻抗和使用推荐附件所加的阻抗。

9.人工复苏器正常使用时产生的呼末压，如果大于 0.2kPa，应说明。

10.如果有压力限制系统和超控装置，应说明其详细信息。

11.如果人工复苏器配有控制装置或指示装置，应说明其准确性。

12.为了清洁而需拆卸和装配的说明，以及装配后进行操作的性能测试的详细说明。

13.对人工复苏器、部件、配件进行清洁、消毒或灭菌的推荐方法。

14.使用前需进行的功能测试。

15.维护要求。

16.在有害或有毒环境中使用的建议（如适用）。

17.操作者可更换的部件清单。

18.在高氧浓度条件下，烟和火会引起危险的警告，以及人

依据中国器审中心网站公开文本整理

工复苏器禁止使用油脂的警告。

19.警告不正确的使用人工复苏器会造成危险。

20.一次性使用产品应当注明是“一次性使用”或“禁止重复使用”字样或符号。

21.产品使用后需要处理的，应当标明相应的处理办法。

22.有限次重复使用的产品应注明可供使用的次数和建议的消毒或灭菌方式。

23.明确本产品为一次性使用或仅限同一个人使用，若仅限同一个人使用应描述其风险及处理方法。

三、审查关注点

（一）重点关注产品技术要求编写的规范性，引用标准的适用性、准确性、有效性，是否结合产品所含的选配件制定相应的性能指标。

（二）重点关注注册申请人的产品研究资料是否全面、准确，是否体现其安全性、有效性。

（三）重复使用器械：技术审评时需特别关注重复使用次数的验证，清洗和消毒方法的确认。

（四）产品检验报告：应关注检测的典型型号是否覆盖所有性能要求，检验报告所附照片中的产品结构组成、标识标签等信息，是否与其他申报资料描述相同。

（五）对说明书的审查应注意明确产品的信息，选配件应列明并表述正确。

四、编写单位

福建省食品药品认证审评中心

附件 6

牙科种植手术用钻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牙科种植手术用钻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。

本指导原则是对牙科种植手术用钻产品的一般要求，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、适用范围

本指导原则适用于钢或硬质合金制作的牙科种植手术用钻。该产品用于口腔种植手术过程中，制备与所用种植体相匹配的种植窝洞。根据《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总

依据中国器审中心网站公开文本整理

局2017年第104号公告附件），2018年8月1日起，牙科种植手术用钻“管理类别”为II类，分类编码为17-04-07口腔车针、钻。

本指导原则不适用切削牙体组织、修复体的牙科车针，以及采用陶瓷等其他新材料制作的牙科种植手术用钻。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《医疗器械分类目录》等相关法规的要求，或在国家标准、行业标准上的通用名称。产品名称在通用名称基础上可带有表示用途、结构等的特征词，例如：牙科种植体手术用不锈钢牙钻、牙科种植用钻。

注：本指导原则下文中，产品简称为“牙钻”

（二）产品的结构和组成

牙钻由杆部和工作部分组成，工作部分材质为钢或硬质合金，如不锈钢、钛合金、碳化钨，或有表面处理。

（三）产品工作原理

牙钻一种牙科旋转器械，有机用和手动两种形式，其中机用牙钻需配合牙科种植设备使用。

牙钻主要通过端刃和（或）侧刃切削。用于口腔种植手术过程中，对牙槽骨进行钻、削等操作，制备与所用型号种植体相匹配的种植窝洞。

（四）注册单元划分的原则和实例

牙钻注册单元的划分，原则上应参照《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）第七十四条以及《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。

实例：不锈钢材质的牙钻与硬质合金如碳化钨材质的牙钻应

划分为不同注册单元；化学成分不同的不锈钢材质牙钻应划分为同一个注册单元；临床应用技术不同的产品应划分为不同的注册单元。

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关标准

GB/T 191-2008	包装储运图示标志
GB/T 9937.3-2008	口腔词汇 第3部分：口腔器械
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 16886.5-2017	医疗器械生物学评价第5部分：体外细胞毒性试验
GB/T 16886.10-2017	医疗器械生物学评价第10部分：刺激与迟发型超敏反应
GB/T 16886.12-2017	医疗器械生物学评价第 12 部分：样品制备与参照样品
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 0873.1-2013	牙科旋转器械的数字编码系统第 1 部分：一般特征
YY/T 0874-2013	牙科学旋转器械试验方法
YY/T 0967.1-2015	牙科旋转器械 杆 第 1 部分 金属杆
YY/T 1011-2014	牙科旋转器械 公称直径和标号

依据中国器审中心网站公开文本整理

YY/T 1486-2016	牙科学牙科种植用器械及相关辅助器械的通用要求
YY 91010-1999	牙科旋转器械 配合尺寸
YY 91064-1999	牙科旋转器械 钢和硬质合金牙钻技术条件
ISO 1942-2009	《Dentistry. Vocabulary médecine bucco-dentaire. Vocabulaire second edition》

注: 正文中引用的上述标准以其标准号表述。

上述标准包括了产品研发及注册申报资料中经常涉及到的标准，不包括根据产品的特点所引用的一些行业外标准或其他标准。

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，也就是审查产品技术要求中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。应注意引用标准的编号、名称是否完整规范，年号是否有效。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，是否在产品技术要求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）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

产品用于口腔种植手术过程中，制备与所用型号种植体相匹配的种植窝洞。

禁忌症应当明确说明该产品不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群。包括且不仅限于以下情形：

免疫缺陷。

精神疾病或严重心理障碍。

严重的精神系统疾病（如：中风，帕金森病，阿尔兹海默氏病）。

在牙科植入物介入前的三个月内有肿瘤和接受化疗或进行放射治疗的患者。

（七）产品的主要风险

牙钻应按照 YY/T 0316-2016《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。

表2 危险（源）清单

能量危害（源）示例	生物学和化学危害（源）示例	操作危害（源）示例	信息危害（源）示例
热能： -高温。 机械能： -振动； -扭转力、剪切力； -患者的移动和定位。	生物学的： -细菌； -病毒； -其他介质（例如：蛋白病毒）； -再次或交叉感染。 化学的： -残留物； -污染物； -加工助剂； -清洁剂、消毒剂；	功能： 不正确或不适当的输出或功能； 功能的丧失或变坏。 使用错误： 缺乏注意力； 不遵守规则； 缺乏知识； 违反常规； 因产品脱落导致的吞咽或吸入。	标记： 不完整的使用说明书； 性能特征的不适当的描述； 不适当的预期使用规范； 局限性未充分公示。 操作说明书： 使用前检查规范不适当； 过于复杂的操作说明。

依据中国器审中心网站公开文本整理

	-工作部分接触唾液、龈沟液和牙体组织的溶解和磨损； -材料生锈。 生物相容性： -致敏源或刺激，如镍过敏反应。		警告： 副作用； 一次性使用医疗器械可能重复使用的危险（源）； 服务和维护规范。

表3危害（源）、可预见的事件序列、危害情况和可发生的伤害之间的关系

危害（源）	可预见的事件序列	危害情况	伤害
能量危害（源）			
热能； -高温。	转动切削部位性能不稳定或冷却不够可能导致摩擦高温。	设备温度太高而烫伤病人或操作者。	烫伤或骨灼伤。

危害（源）	可预见的事件序列	危害情况	伤害
机械能 -振动； -扭转力、剪切力； -患者的移动和定位。	产品的同轴度不够，引起过大的振动或摆动；工作时，产品受力过大或患者移位造成牙钻杆部断裂。	错误的机械能或机械力施加到病人的组织。	机械损伤。
生物学和化学危害（源）			
生物学的： -细菌； -病毒； -其他介质（例如：蛋白病毒）； -再次或交叉感染。	生产环境和产品清洁未控制好导致产品受污染。使用前未进行灭菌/消毒处理。 重复性使用，造成交叉感染。缺少清洁、消毒和灭菌的经过确认的程序，或确认程序的规范不适当。	使用过程中细菌、病毒或其他微生物进入患者的体内。	细菌、病毒等感染。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害（源）	可预见的事件序列	危害情况	伤害
化学的： -残留物； -污染物； -加工助剂； -清洁剂、消毒剂； -工作部分接触唾液、龈沟液和牙体组织的溶解和磨损； -材料生锈。	产品生产加工过程中带来非预期物质。 使用过程中涂层脱落。	患者接触到此类非预期物质。	毒理性伤害。
操作危害-功能			
功能的丧失或变坏。	产品功能丧失。	使用时导致无法正常使用。	治疗中断。
操作危害： -使用错误； -不遵守规则； -缺乏知识； -违反常规。	错误地使用了产品。	损坏产品或产生非预期的治疗结果。	治疗中断或失败。
产品脱落。	产品功能丧失。	使用时导致无法正常使用。	治疗中断或对患者造成伤害。

危害（源）	可预见的事件序列	危害情况	伤害
重复使用。	产品可重复使用，但应彻底消毒或灭菌，否则有微生物残留。	微生物交叉污染。	传染疾病。
信息危害-标记			
不完整的使用说明。 性能特征的不适当的描述。	使用说明书、标签等设计错误； 标签使用错误。	在使用、操作上误导用户，导致无法正常使用。	治疗中断或失败。
不适当的预期使用规范。 限制未充分公示。	设计错误； 标签使用错误。	在使用、操作上误导用户，导致无法正常使用。	治疗中断或失败。
信息危害-操作说明书			
使用前的检查规范不适当。	操作说明中注意事项未写明或标记不明显； 使用已损坏的产品； 使用了受污染的产品。	导致无法正常使用；或出现非预期的结果，如损伤组织，微生物污染等。	治疗中断或失败； 微生物感染。
信息危害-警告			
一次性使用医疗器械可能再次使用的危害的警告	未写清或标示不明显； 重复使用。	使用过程中细菌进入患者的体内。	交叉感染。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（八）产品技术要求应包括的主要性能指标

参照《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）的规定编写产品技术要求。

本条款根据YY 91064-1999《牙科旋转器械 钢和硬质合金牙钻技术条件》及行业现状给出需要考虑的产品基本技术性能指标，制造商可参考相应的国家标准、行业标准，根据自身产品的技术特点制订相应的要求，并在研究资料中提供性能指标或检验方法的确定依据。

1.材料

牙钻工作部分应由符合YY/T 1486-2016标准要求的钢质或硬质合金制成，涂层材料（若有）应由符合YY/T 1486-2016要求的材料制成，材料类型的选择及处理方法由制造商决定。

杆部材料应符合YY/T 0967.1-2015标准的要求。

2.外观

牙钻的表面应平整、光滑、匀称，不得有毛刺、裂纹、锈斑、污点等缺陷。如有刻度，应清晰可见。

3.尺寸

牙钻各部位几何尺寸公差应符合以下要求：

长度、工作部分直径公差：±5%；

机用牙钻杆部配合尺寸及公差应符合YY 91010-1999或YY/T 0967.1-2015中对1型杆的要求。

4.表面粗糙度

牙钻杆部表面粗糙度应符合YY/T 0967.1-2015中对1型杆部的要求。

5.硬度

牙钻头部硬度应符合适用的标准，并根据临床要求自行制订。建议牙钻的工作部分硬度应不低于450HV5；牙钻的杆部硬度应不低于250HV5。硬度试验应直接在最终产品的指定部位或制造商提供与其最终产品完全等同的材质和工艺加工的样块上进行。

6.颈部强度

牙钻按YY/T 0874-2013中5.9的方法试验后应不断裂，且永久变形量应符合以下要求：

钢质牙钻应不超过0.08mm；

硬质合金牙钻应不超过0.05mm。

本试验应在灭菌热影响前、灭菌热影响后分别进行，其中灭菌热影响试验按照YY 0803.1-2010中7.8规定的方法。

7.径向跳动

牙钻按YY/T 0874-2013中5.8的方法试验，其径向跳动应符合以下要求：

钢质牙钻应不超过0.08mm；

硬质合金牙钻应不超过0.05mm。

本试验应在灭菌热影响前、灭菌热影响后分别进行，其中灭菌热影响试验按照YY 0803.1-2010中7.8规定的方法进行。

8.切削性能（如适用）

牙钻的切削性能可分为端刃切削（如适用）、侧刃切削（如适用）。制造商根据牙钻的功能特点列出适用的切削性能试验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

除一次性使用的无菌牙钻外，切削试验应在灭菌热影响后进行，其中灭菌热影响试验参照 YY 0803.1-2010 中 7.8 规定的方法进行。

如按照本指导原则附录规定的方法进行切削试验：

端刃切削试验时，牙钻切削五个孔的平均时间应符合制造商技术要求的规定。

侧刃切削试验时，牙钻切削五倍头部直径距离的时间应符合制造商技术要求的规定。产品如有锥形钻头，制造商应明确其头部直径。

注 1：制造商在进行切削试验时，按照适用标准或参考本指导原则附录“切削试验”方法进行；也可依据临床使用操作方法（如：转速、冷却等因素）自行制订切削检验方法，自行制订方法应提供完整的支持性验证资料。

注 2：切削性能试验应在以下（11）灭菌的热影响后进行。

注 3：产品适用标准及本指导原则中未涉及的牙钻类型或其他工作端形状之牙钻切削性能由制造商自行制订，自行制订方法应提供完整的支持性验证资料。

9.无菌

产品若无菌提供，应无菌。

若采用环氧乙烷灭菌，制造商还应规定环氧乙烷残留量限值。

10.耐腐蚀性

牙钻按照 YY/T 0149-2006 中压力蒸汽试验法的规定的试验，应无被腐蚀的痕迹。

11.灭菌的热影响（一次性使用的无菌钻头不适用）

经五次灭菌周期后，牙钻的工作部分无腐蚀痕迹，杆部不发生变形。

（九）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

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.应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品，实例：在同一材料，同一类型的牙钻中，选择颈部载荷最大的产品检测颈部强度。

3.如其他产品的主要性能与被检产品不一致，则该产品也应作为典型产品进行注册检验。

实例：不同工作端形状的牙钻应作为典型产品分别进行注册检验。

（十）产品生产制造相关要求

1.应当明确产品生产工艺过程

工艺过程可采用流程图的形式，并附有每道工序的操作说明，同时对过程控制要点进行详细说明。生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。

2.生产场地

应详细说明产品生产场地地址、生产工艺布局、生产环境要求及周边情况。有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（十一）产品临床评价要求

依据《国家药品监督管理局关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（2018 年第 94 号）附件《免于进行临床试验的医疗器械目录（修订）》（以下简称《目录》），牙钻列《目

依据中国器审中心网站公开文本整理

录》第651项，产品名称“种植手术用牙钻”。注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号附件）及相关的文件要求提交临床评价资料。

列入《目录》的产品，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》中牙钻的对比说明，提交的资料应能证明申报产品与《目录》所述的产品具有等同性。豁免情况不包括与已上市产品材料、技术、设计或作用机理、功能等不同的产品。

若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》其他要求开展相应工作。

如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，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》第六条开展。其中，数据应是合法获得的相应数据，对于拟使用的同品种医疗器械非公开数据等，申请人应提交同品种医疗器械生产工艺、临床数据等资料的使用授权书。

如在中国境内开展临床试验，基本要求应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》《医疗器械临床试验设计指导原则》及本指导原则的要求。应对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认。提交的临床评价资料应当包括临床试验协议、临床试验方案和临床试验报告等。

注：如申请人提交产品的境外临床试验数据，应符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求。

（十二）产品的不良事件历史记录

牙钻断裂。

（十三）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求。

医疗器械说明书和标签的内容应当真实、完整、准确、科学，并与产品特性相一致。医疗器械标签的内容应当与说明书及研究资料有关内容相符合。医疗器械说明书和标签文字内容应当使用中文，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、标签的文字、符号、图形、表格、数字、照片、图片等应当准确、清晰、规范。

说明书中应对经风险分析后，针对剩余风险控制所采取的有关告知性、警告性内容进行充分的表达。

除一次性使用的无菌牙钻外，说明书中应推荐产品的清洗、灭菌/消毒方法（该方法应经过相应的验证）。

应详细说明牙钻的安装和使用方法、注意事项、警示以及提示的内容，明确产品禁忌症和其他应该说明的问题，并注明联合使用器械的要求、使用方法、注意事项。凡宣称产品性能和特点的，应当有产品技术要求或提交的注册技术资料依据。不使用“主要”、“等”、“无毒”等表述模糊和绝对性用词。

说明书不得有以下内容：

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；

5.法律、法规规定禁止的其他内容。

（十四）产品的研究要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标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。

应说明产品材料的选择依据、材料来源，对所选用的材料应当进行质量控制并符合相关材料标准要求，材料应当具有稳定的供货渠道以保证产品质量。对外购材料应当评估供方资质，提供材料的供方名录。建议在研究资料中同时提供产品结构示意图。

若对产品进行表面处理，应当提供表面处理工艺技术资料并对其表面特征进行表征；应当提供表面处理方法、表面形态特征与产品安全性、有效性关系的研究资料。

2.生物相容性评价研究

应参照 GB/T 16886、YY/T 0268 等适用标准对成品中与患者直接接触的材料的生物安全性进行评价。评价资料应包括：生物相容性评价的依据和方法、所用材料的描述及与人体接触的性质、论证实施或豁免生物学试验的理由、对于现有数据或试验结果的评价。评价的试验项目应至少包括：细胞毒性、皮肤刺激、皮内反应。

3.灭菌/消毒工艺研究

产品通常以非无菌状态交付，由终端用户灭菌/消毒。

制造商应向医疗机构提供经过确认的灭菌/消毒方式，若该灭菌/消毒方式为行业内通用，那么制造商应提交灭菌/消毒过程对产品性能影响的相关验证资料；若该灭菌/消毒方式行业内不通用，那么制造商除提交该过程对产品性能影响的相关验证资料外，还应当对灭菌/消毒效果进行确认，并提交相关资料。

4.产品有效期和包装研究

产品为无源器械，若重复使用产品，应当提供重复使用验证资料。

产品有效期验证可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，提交产品的有效期验证报告。产品有效期可采用实时老化研究、加速老化研究验证。

在有效期研究中，应监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数如在产品技术要求中所描述的参数（如外观、颈部强度、径向跳动、切削性能（如适用）、耐腐蚀性、灭菌的热影响等），并提交所选择测试方法的验证资料。

若选择实时老化有效期验证试验，产品选择的老化环境条件应不低于产品说明书宣称的贮存、运输环境条件。

若选择加速老化有效期验证试验，应说明所用加速条件的合理性。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宣称的贮存、运输环境条件下产品老化的机制相匹配。建议合理选择时间点，进行充分验证。

产品包装验证可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，如：产品包装的跌落试验、振荡试验、极端温度试验、极端湿度试验等，提交产品的包装验证报告。包装材料的选择建议考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；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；包装材料所能提供的物理、化学保护；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。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。对于不适用的因素应阐述不适用的依据。

对于包装的有效期验证，建议申请人提交最终成品初包装的

依据中国器审中心网站公开文本整理

初始完整性和维持完整性的验证结果。

若为非无菌包装，则产品的包装应能保证在运输储运条件下保持完整；若为无菌包装，则产品的包装在灭菌有效期内以及运输储运条件下应保持完整。

5.其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

三、审查关注点

（一）产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》的要求。

（二）产品技术要求编写的规范性，引用标准的适用性、准确性，内容是否符合行业标准的要求，是否齐全，是否为现行有效版本。

（三）应审查产品使用说明书与标签是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求。

（四）注册检测报告中所检测型号的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。

（五）应关注临床评价资料中，对比产品与申报产品的基本工作原理、结构组成、适用范围等是否实质性等同。存在差异的，应对是否会带来新的风险及影响预期应用做出评价。

（六）注册资料均应提供完整的支持性验证资料。

四、编制单位

浙江省医疗器械审评中心

附录

切削试验

1.1 端刃切削

1.1.1 测试仪器

仪器为天平式，如图 1 所示。

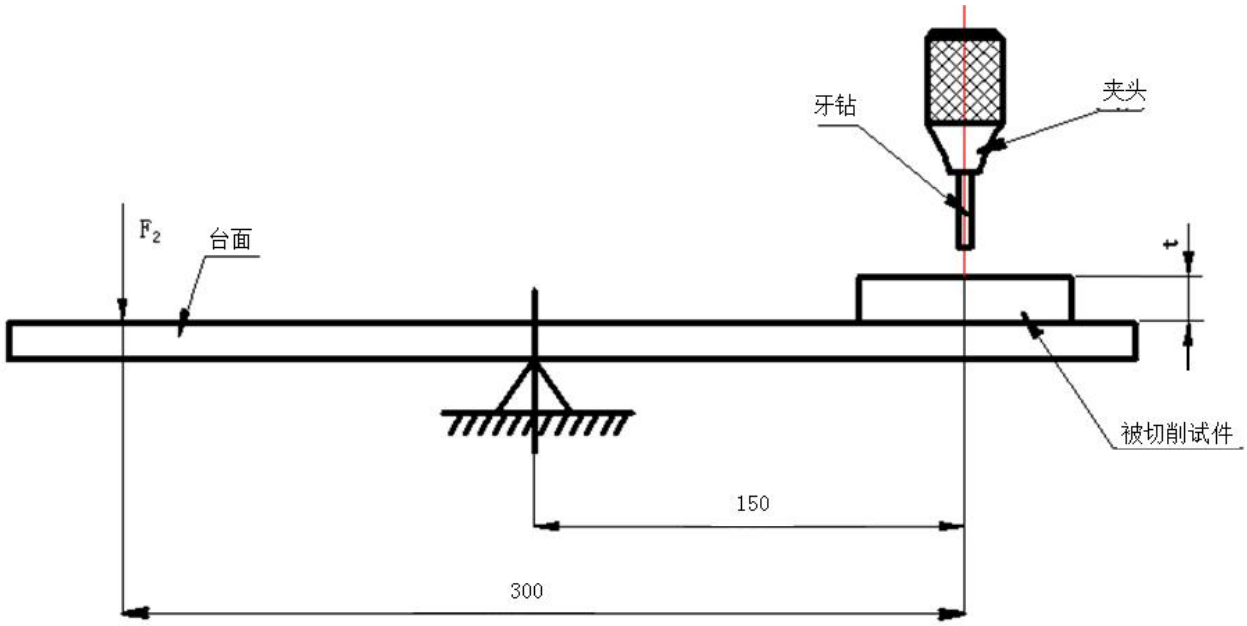


图 1

1.1.2 测试方法

牙钻夹装于台钻床或其他类似设备。将被切削试件置于台面一端，经调整水平后，载荷 F2 施加于台面另一端。钻头垂直方向钻孔，至钻穿被切削试件时为止，其转速按照产品说明书的规定、载荷 F2 按表 1 的规定进行试验。试验时不用润滑剂。记录钻 5 个孔时间的平均值，结果应符合制造商技术要求的规定。

表 1

依据中国器审中心网站公开文本整理

被切削试件		端刃切削孔数	适用牙钻					
材料	厚度 t mm		钢			硬质合金		
			转速r/min	载荷 F_2		转速r/min	载荷F_2	
				N	kgf		N	kgf
聚甲基丙烯酸甲酯板材	3	5	见产品说明书	9.80	1	见产品说明书	2.94	0.3

1.1.3 结果报告

制造商根据牙钻的功能特点区分适用的切削性能试验。并将测试结果按表 2 的要求进行报告。

表 2

牙钻头部材料、形状及标号	端刃最大切削时间 s	转速r/min

1.2 侧刃切削

1.2.1 测试仪器

仪器为滚珠导轨式；仪器的运动机构为牙钻垂直定位旋转，滚珠导轨式溜板水平移动，如图 2 所示。

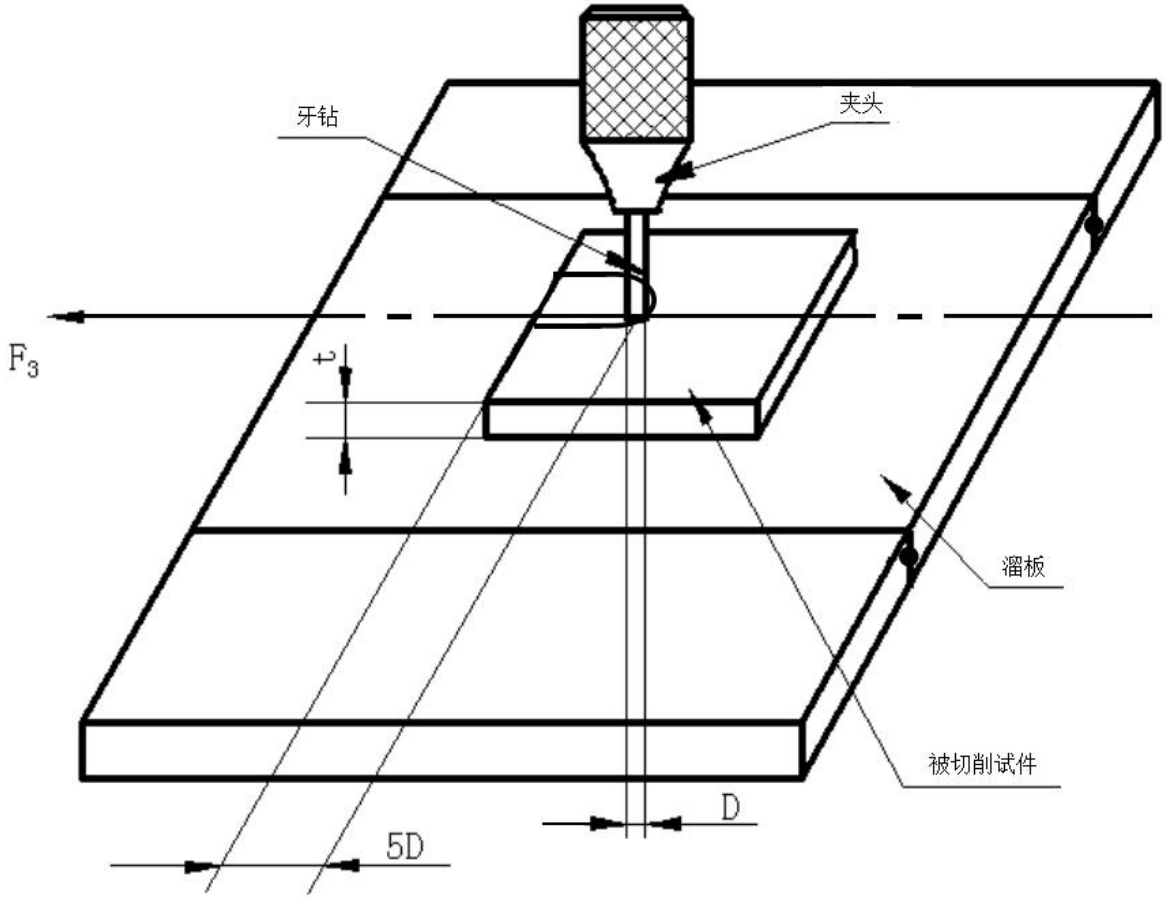


图 2

1.2.2 测试方法

牙钻垂直夹装于台钻床或其他类似设备。试验前先测出滚珠溜板的启动推力（一般不超过 20g）。将被切削试件置于溜板台面上，载荷 F3 施加于溜板一端，纵向移动进行切削，其转速按照产品说明书的规定、载荷 F3 按表 3 的规定进行试验，试验时不用润滑剂。计算侧削 5D 距离的时间，结果应符合制造商技术要求的规定。

表 3

被切削试件		侧刃切削距离	适用牙钻	
材料	厚度		钢	硬质合金

依据中国器审中心网站公开文本整理

	t mm	mm	转速r/min	载荷 F_2		转速r/min	载荷 F_2	
				N	kgf		N	kgf
聚甲基丙烯酸甲酯板材	1	5D*	见产品说明书	4.90	0.5	见产品说明书	2.94	0.3
注1：D为牙钻头部的最大直径。								
注2：侧刃切削试验的载荷按表3规定值加上仪器溜板启动推力。								

1.2.3 结果报告

制造商根据牙钻的功能特点区分适用的切削性能试验，并将测试结果按表 4 的要求进行报告。

表 4

牙钻头部材料、形状及标号	侧刃最大切削时间 s	转速r/min

附件 5

肌电生物反馈治疗仪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肌电生物反馈治疗仪产品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。

本指导原则是对肌电生物反馈治疗仪的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定相关内容是否适用，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、适用范围

本指导原则适用于使用表面电极采集身体肌电信号作为生理信息，以视觉、听觉、电流等形式反馈给患者，使患者能够学会有意识的控制自身的心理生理活动来治疗功能障碍性疾病的肌电生物反馈治疗仪。根据《医疗器械分类目录》（总局 2017 年

依据中国器审中心网站公开文本整理

第104号公告）中的物理治疗器械，管理类别为II，产品分类编码为09-08-03（物理治疗器械-其他物理治疗设备-生物反馈治疗设备）。

注：在组合式设备中，附加部分应符合相应的专用标准，本指导原则未涉及相关要求。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》的要求，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，例如：生物反馈治疗仪、生物反馈式治疗仪、生物电反馈刺激仪、肌电生物反馈仪等。

（二）产品的结构和组成

1.产品的结构和组成

肌电生物反馈治疗仪通常由主机（主要包括采集模块和刺激模块（如适用））、电极线（如适用）、电极组成。

2.组成单元结构/功能描述

（1）主机（主要包括采集模块和刺激模块（如适用））：采集模块主要包括信号放大电路，数据转换，滤波及数据处理，数据存储等内容，主要为了完成发送控制命令，接收、处理和显示表面肌电信号（sEMG）等功能；刺激模块包括电流发生、电刺激参数控制，波形下载，时间控制，电刺激显示及调节等内容，主要为了实现电刺激参数控制设置等功能；

（2）电极线：用于主机与电极之间的连接，将表面肌电信号由电极传输至主机，同时将主机的电刺激信号传输至电极（如适用），作用于人体。

（3）电极：用于采集皮肤表面（或腔体表面）肌电信号和输出电刺激信号（如适用）。

3.产品的种类划分

按产品形态分为：移动式、可携带式；

按通道数分为：单通道、多通道；

按数据传输方式分为：有线传输、无线传输。

4.实例





图 1 肌电生物反馈治疗仪(移动式)　　图 2 肌电生物反馈治疗仪(可携带式)

（三）产品工作原理/作用机理

1.工作原理

仪器通过表面电极采集皮肤或腔体自发的表面肌电信号（sEMG），再对表面肌电信号（sEMG）进行去噪、放大、滤波、A/D 转换后进行分析，最后将模拟的声音或者视觉信号反馈至患者，提示患者正常及异常的肌肉活动状态，从而使患者能够学会

依据中国器审中心网站公开文本整理

有意识的控制和矫正自身不正常的心理、生理活动，这是主动的生物反馈训练。

仪器还可以设置不同的电刺激参数（刺激强度、刺激频率、脉冲宽度、脉冲频率、上升/下降时间等）对患者的目标肌肉进行被动的电刺激训练。

仪器的另外一种训练是触发电刺激，它是将表面肌电信号（sEMG）与电刺激技术结合起来，当表面肌电信号（sEMG）电平达到设定的阈值后，仪器将输出设定参数的电刺激脉冲，经电极对神经肌肉进行刺激，帮助神经肌肉完成动作。

通过生物反馈训练和电刺激（如适用）、触发电刺激（如适用），以达到治疗功能障碍性疾病的目的。电刺激和触发电刺激属于低频电刺激，刺激频率≤1000Hz。

肌电生物反馈治疗仪工作原理，如图 3 所示：

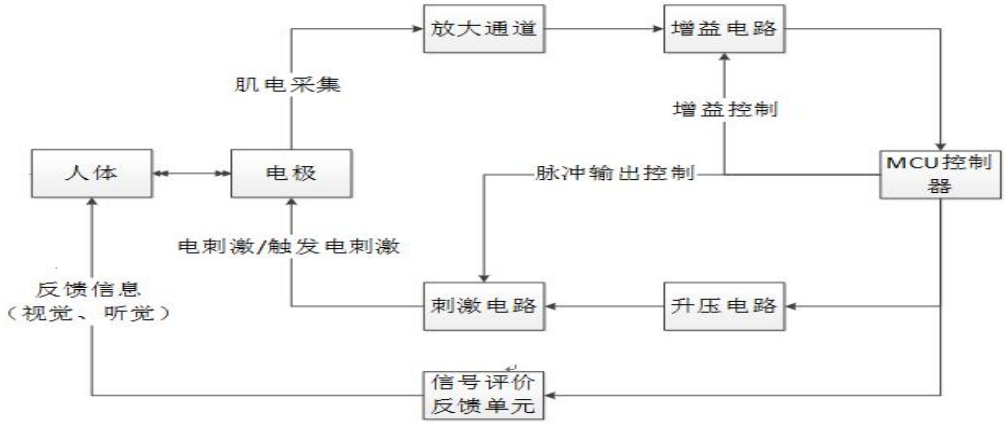


图 3 工作原理图

2.作用机理

肌电生物反馈治疗仪是指采用生物反馈训练和输出安全能量的电刺激作用于人体，对机体产生刺激改善其功能，以到达治

疗疾病或缓解症状为目的的一种无损伤治疗方法。

肌电生物反馈治疗仪所使用的技术主要为生物反馈训练、电刺激和触发电刺激治疗方法。具体作用机理如下：

（1）生物反馈训练机理

生物反馈是利用电子仪器准确测定神经-肌肉和自主神经系统的正常和异常活动状况，并把这些信息有选择地放大成视觉和听觉信号，然后反馈给受试人。专业人员的目的是帮助受试人逐步了解原来并不为他（她）所感知的机体状况的变化过程，通过学习与控制仪器所提供的外部反馈信号，从而学会自我调节内部心理生理变化，达到治疗和预防特定疾病的目的。

（2）兴奋神经肌肉组织

兴奋神经肌肉组织是低频脉冲电流的重要特征。只有不断变化的电流才能兴奋神经肌肉组织，引起肌肉收缩，恒定直流电是不能引起神经肌肉兴奋的，因为电刺激可以破坏膜极化状态，因而有可能引起神经肌肉的兴奋。而哺乳动物运动神经的绝对不应期多在 1ms 左右，因此频率在 1000Hz 以下的低频脉冲电每个脉冲都可能引起一次运动反应。

（3）锻炼肌肉

低频脉冲电流可以改变刺激肌纤维膜的极化状态，发生除极化和反极化而引起肌肉兴奋收缩，从而锻炼肌肉。

（4）促进局部血液循环和消肿

低频脉冲电流对血管舒缩神经有直接刺激作用，引起血管扩张，电流对运动神经的刺激引起肌肉收缩，肌肉节律性的收缩和舒张形成“泵”的作用，促进血液和淋巴的回流。低频脉冲电流通过对交感神经的刺激调整支配血管运动神经元的兴奋而引起局

依据中国器审中心网站公开文本整理

部血液循环的作用加强，利于炎症水肿的消退。

（5）镇痛

低频电流镇痛的机制包括神经机制和体液机制。

神经机制：包括闸门控制作用、皮质干扰作用和掩盖效应作用。

闸门控制作用：低中频电流能引起明显的震颤感和肌肉颤动，易兴奋粗纤维，使 SG 细胞兴奋，关闭闸门，抑制 T 细胞的活动，从而减少或阻碍疼痛冲动向中枢的传递，而达到镇痛目的。

皮质干扰作用：进行低频电疗时，电刺激冲动和疼痛冲动同时传入皮质感觉区，在此发生干扰，从而减弱或掩盖了痛觉。

掩盖效应作用：直径粗的 Aβ纤维主要传导触压觉，直径细的 Aδ纤维和 C 纤维传导痛觉。两者的冲动都经过脊髓、网状结构、丘脑等部位到达皮质，在这些部位疼痛冲动可以被阻断或干扰。例如 Aβ纤维兴奋的冲动可以闯入疼痛传导通路，阻断或干扰疼痛的传导，使疼痛减轻或消除。一定频率的低中频电流可以引起舒适的震颤感和肌肉颤动，使粗纤维兴奋，产生掩盖效应，达到止痛的目的。

体液机制：20 世纪 70 年代以来的研究证明，电刺激后神经系统可以释放一些具有镇痛效应的物质，使其在神经组织内、脑脊液中甚至血浆中的含量升高，从而引起镇痛。

（四）注册单元划分的原则和实例

肌电生物反馈治疗仪的注册单元原则上以产品的电击防护类型、性能指标和技术结构作为划分依据。

1.不同电击防护类型的肌电生物反馈治疗仪应作为不同注册单元进行注册。如电击防护类型分别为Ⅰ类和Ⅱ类的肌电生物

反馈治疗仪，应划分为不同的注册单元。

2.产品结构组成有较大差异的肌电生物反馈治疗仪应划分为不同的注册单元，如图 1 和图 2 所示。

3.主要性能指标不能覆盖、有较大差异的，应考虑划分不同的注册单元。

（五）产品适用的相关标准

下列标准可以应用于本文件。凡是注日期的标准，仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的标准，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

表 1 相关产品标准

GB 9706.1-2007	《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》
GB 9706.15-2008	《医用电气设备 第 1-1 部分：通用安全要求并列标准：医用电气系统安全要求》
GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
GB/T 9969-2008	《工业产品使用说明书 总则》
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 16886.5-2017	《医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验》
GB/T 16886.7-2015	《医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量》

依据中国器审中心网站公开文本整理

GB/T 16886.10-2017	《医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验》
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 0607-2007	《医用电气设备 第2部分：神经和肌肉刺激器安全专用要求》
YY 0868-2011	《神经和肌肉刺激器用电极》
YY 0896-2013	《医用电气设备 第2部分：肌电及诱发反应设备安全专用要求》
YY/T 0466.1-2016	《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 0681.1-2009	《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》
YY/T 0696-2008	《神经和肌肉刺激器输出特性的测量》
YY/T 1095-2015	《肌电生物反馈仪》

注：以上标准适用最新版本。

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的通用标准和方法标准。可根据产品的特点增加相关要求。

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、适宜性和准确性来进行审查。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产品技术要求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；文字比较简单的可以直接引述具体要求。

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）产品的适用范围/预期用途/禁忌症

申报产品的性能参数和功能应能满足产品适用范围的要求，适用范围不应超出临床评价资料所评价的范围。

肌电生物反馈治疗仪产品适用范围：

对患者的身体表面肌电信号进行采集、分析和生物反馈训练，帮助恢复患者功能障碍。

禁忌症：严重认知障碍患者，如产品带有电刺激和触发电刺激功能，一般还应包括恶性肿瘤患者、癫痫患者、孕妇、植入式电子装置（例如心脏起搏器）及电极接触表面局部皮肤破损等。

（七）产品的主要风险

主要参考 YY/T0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》。风险管理活动要贯穿产品设计、生产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。要体现注册申请人风险管理活动计划的完整性，尤其上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

肌电生物反馈治疗仪风险分析应参考 YY/T0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》行业标准相关要求，逐一进行回答，也可以用列表的方式列示。剩余风险分析时，一定要逐一确认采取风险控制措施后，会不会引入或造成更大的风险，只

依据中国器审中心网站公开文本整理

有新引入风险能转化为可接受风险，方能认为风险受控。肌电生物反馈治疗仪必须进行风险与收益分析，收益大于风险时方可接受。

提供肌电生物反馈治疗仪产品上市前风险管理报告，此报告旨在说明并承诺：

——风险管理计划已被正确地实施。

综合剩余风险是可接受的。

——已有恰当方法获得与注册申请人申报的肌电生物反馈治疗仪产品相关和出厂后流通与临床应用的信息。

应随风险管理报告一并附上包括风险分析、风险评价、风险控制概述管理资料。至少应包括：

——产品安全特征清单；

——产品可预见危险（源）及分析清单（说明危险（源）、可预见事件序列、危险(源)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报表。

对于风险分析和管理概述，应包括一份风险总结，以及如何将风险控制在可接受程度的内容。从生物学危险（源）、机械危险（源）、能量危险（源）、有关使用的危险（源）、信息危险（源）和维护不周及老化引起的危险（源）等方面，对产品进行全面分析并阐述相应的防范措施。

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：对于患者的危险（源）、对于操作者的危险（源）和对于环境的危险（源）。

（3）风险形成的初始原因应包括：人为因素，产品结构的危险（源），原材料危险（源），综合危险（源），环境条件。

（4）风险判定及分析考虑的问题包括：生物相容性危险（源）；机械危险（源）；能量危险（源）；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险（源）等。

2.风险分析清单

肌电生物反馈治疗仪产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2016《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 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 C）；

（2）危险（源）分析是否全面（依据 YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》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 0316-2016《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，肌电生物反馈治疗仪产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危险（源），注册申请人还应根据自身产品特点确定其他危险（源）。针对产品的各项风险，注册申请人应采取应对措施，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

表 2　产品主要初始危险（源）因素

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	设计参数的不规范：可触及的金属部分、外壳、应用部分等与带电部分隔离保护的设计缺陷,导致电击危险防护能力较低，可能对使用者或患者造成电击危险（源）；设备插头剩余电压过高;提拎装置不牢固，设备脚轮锁定不良，移动式设备稳定性差,机械调节系统支撑件强度不足,设备面、角、边粗糙，对使用者造成机械损伤；电磁兼容性不符合要求，导致设备基本性能降低或干扰其他设备的正常工作;受潮防护能力不足，导致电击危险（源）等。 性能参数不恰当：电刺激强度、电刺激频率、脉冲宽度、误差较大或不受控导致无治疗效果或引起灼伤等。 与人体直接接触部件材料的生物相容性和安全性问题。 说明书中相关信息不恰当、不规范：使用说明书未对设备的使用、设备的维护保养方式方法、频次进行正确的说明，导致设备不能正常使用等。 元器件、附件或组件功能失效：电刺激输出异常、控制装置故障,导致设备无法按设定参数正常工作,进而引起安全性能出现隐患等。 寿命的结束：设备/附件超寿命使用、器件松动，致使稳定性等性能指标降低，安全性能出现隐患等。 适应症、禁忌症的缺失或对医护人员的告诫不够导致患者受伤等。

制造过程	制造过程更改控制不充分：控制程序修改未经完整、充分的验证，导致设备性能参数指标不符合标准要求。 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。如果是无菌产品，生产环境控制不严，导致产品初始污染菌超标； 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，导致不合格的外购、外协件投入生产。如果是无菌产品，未对无菌、环氧乙烷残留量确认，导致产生不合格产品；
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。 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。
环境因素	物理学因素（如温度、湿度）：过热、过冷、潮湿的环境可能导致设备不能正常工作等。 电磁场因素（如对电磁干扰的敏感度）：抗电磁干扰能力差，导致在特定环境中设备不正常工作等。 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、输出参数不准确等。
清洁、消毒	使用说明书中推荐的清洗消毒方法未经确认。 使用者未按要求进行防护、清洗和消毒（如：使用错误的消毒剂、灭菌过程未进行确认）
处置和废弃	未提供信息或提供信息不充分：未在使用说明书中对设备的废弃物处置进行提示性说明。
材料	生物相容性：与人体接触的部件材料选择不当可致过敏等反应。

依据中国器审中心网站公开文本整理

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、缺少必要的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；若需客户自行安装，未详细说明装配过程和注意事项；未说明故障排除指南。 清洗、消毒方法不明确。 由缺乏技术的、未经培训的人员使用：使用者及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。
失效模式	电刺激故障：强度不受控。 软件故障：用户文档中提到的功能不可执行；无法显示肌电信号。

表 3　危险（源）分类、危险（源）形成的因素、可能的后果之间的关系

危险（源）分类		危险（源）形成的因素	可能的后果
能量危险（源）	电磁能	使用环境内其他设备（移动电话、高频手术设备、微波手术设备等）对肌电生物反馈治疗仪产生电磁干扰导致以下问题：电气设备输出参数（如电刺激强度）非预期	患者接触部位损伤。

		增加或减小。	
	电能	应用部分漏电流超过标准要求；绝缘失效；接地不良，对地阻抗大；应用部分与带电部分没有充分隔离；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。	使用者或患者电击损伤、死亡。
	机械能	设备脚轮锁定不良，移动式设备稳定性差，出现倾倒。	患者机械损伤。
生物学危险（源）	再次或交叉感染	与人体接触的部件未经清洗、消毒引起的交叉感染。	患者或操作者接触部位损伤。
	原材料	肌电生物反馈治疗仪的原材料有毒有害对人体造成的危害。	对人体产生潜在的危害。
	微生物污染	环氧乙烷灭菌不充分、洁净室环境管控不充分	对人体产生潜在的危害。
化学危险（源）	环氧乙烷残留	环氧乙烷解析不充分	对人体产生潜在的危害。
	清洁剂或消毒	使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危害。	对人体或环境产生潜在的危害。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危险（源）分类		危险（源）形成的因素	可能的后果
	剂		
信息危险（源）	标记	包括标记缺少或不正确，标记的位置不正确，不能永久贴牢和清楚易认等，如免于静电试验的连接器缺少静电放电敏感性符号标记。	造成敏感性器件的损坏。
	操作说明书	说明书未对部件/附件安装和使用作出说明；说明书未对消毒、灭菌等维护信息作出详细说明；错误的附件安装说明；说明书对产品性能特征、适用范围、使用限制等描述不规范、不完整；说明书未对故障排查作详细说明；说明书未对合理可预见的误用进行警告。	非预期或超范围使用；设备不能正常工作；操作结果出现偏差，严重时延误治疗；损坏设备；使用者受到电气伤害。
操作危险（源）	使用错误	在注册申请人规定的使用环境条件外使用产品。	损坏设备；产品寿命降低，严重时导致使用者受到电气伤害。
失效产生的危险	贮存条件有误	在注册申请人规定的贮存环境条件外贮存产品。	可能造成产品的损坏或无法正常工作，产品寿命降低。

危险（源）分类		危险（源）形成的因素	可能的后果
（源）			

表 2、表 3 依据 YY/T 0316-2016 的附录 E 提示性列举了肌电生物反馈治疗仪可能存在危险（源）的初始事件和环境，示例性地给出了危险（源）分类、危险（源）形成的因素、可能的后果之间的关系，给审查人员予以提示、参考。

由于肌电生物反馈治疗仪的原理、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。注册申请人应按照 YY/T 0316-2016 中规定的过程和方法，在产品整个生命周期内建立、形成文件并保持一个持续的过程，用以判定与医疗器械有关的危险（源）、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）产品的研究要求

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标（如电气安全、电磁兼容和电刺激安全）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。应提供采集系统、刺激系统等方面的详细原理图、装置图或说明。对于产品的性能指标，如有不适用的条款或标准，应当在研究资料中说明。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.生物相容性评价研究

应根据 GB/T 16886 系列标准，对与患者和操作者接触的材料分别作生物相容性评价，生物学评价过程中应当注重运用已有信息（包括材料、文献资料、体外和体内试验数据、临床经验）。当需要进行生物学试验时，应当由国家药品监督管理局认可的、并具有相应生物学试验资质的医疗器械检测机构进行。肌电生物反馈治疗仪可能具有多个与人体接触的应用部分，应至少考虑以下方面的要求：细胞毒性；迟发型超敏反应；皮肤刺激；粘膜刺激（放置在阴道内的阴道电极适用）。生物学评价结果应符合 YY/T 1095-2015 中的 5.10 和 YY0868-2011 中 4.3 的规定。

3.消毒、灭菌工艺

应规定主机和电极的清洁、消毒和灭菌工艺，并应按如下方法提供相应的资料：

（1）生产企业灭菌：应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。

（2）终端用户灭菌：应当明确推荐的灭菌工艺（方法和参数）及所推荐的灭菌方法确定的依据。对可耐受两次或多次灭菌的产品，应当提供产品相关推荐的灭菌方法耐受性的研究资料。

（3）残留毒性：如灭菌使用的方法容易出现残留,应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

（4）终端用户消毒：应当明确推荐的消毒工艺（方法和参数）以及所推荐消毒方法确定的依据。

4.产品使用期限和包装研究

注册申请人应提供产品使用期限和验证报告。应基于风险分析重点考虑元器件本身的老化、电极的使用期限、使用环境（如

温湿度）对产品风险、收益的影响。如电极与主机为分体式，应对主机和电极各提供一份使用期限的验证资料。

应对产品的包装及包装完整性提供研究资料，评价试验的有效性是对产品进行运输试验与跌落试验后都能保持工作正常且产品包装完整。

产品包装标记应符合 GB/T191-2008、YY/T 0466.1-2016 的要求，并提供符合证据和使用期限内完整性的依据。

5.软件研究

除某些特殊情况外，肌电生物反馈治疗仪通常都带有软件组件，对于设备的软件，应按照《医疗器械软件注册申报资料指导原则》的要求提供一份产品软件的描述文档。如产品具有网络连接功能用以进行电子数据交换或远程控制，需要按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》单独提交一份网络安全描述文档。如产品属于移动医疗设备，还应当结合《移动医疗器械注册技术审查指导原则》的要求提交相应注册申报资料。

（九）产品技术要求的主要性能指标

产品性能指标的审查是产品技术要求审查中最重要的环节之一。

本条款给出需要考虑的产品主要技术指标，其中部分指标给出定量要求，其他性能指标因要求不统一或不是强制要求而未给出定量要求。如有附加功能，注册申请人应采用相应的标准，具体可结合注册申请人自身的技术能力，参考相应的国家标准、行业标准。注册申请人如不采用以下条款（包括国家标准、行业标准要求），应当说明理由。

1.性能

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.1 正常工作条件

应规定产品的正常工作条件（温度、湿度、大气压力、电源条件等），应符合 GB9706.1-2007 第 10 章的要求。

1.2 肌电生物反馈治疗仪应执行 YY/T 1095-2015《肌电生物反馈仪》的规定，应符合表 4 的要求。

表 4 性能要求

序号	项目	要求
肌电反馈性能		
1	反馈指示	反馈指示应符合 YY/T 1095-2015 中 5.7f)使用说明书中的描述。
2	反馈阈值的准确度	反馈阈值应由制造商规定，在中心频率点测量时误差应不大于标称值的 10%
3	工频噪声的抑制	在肌反仪的输入端叠加一组幅值为 100μV(峰-谷值)的工频正弦信号时，反馈指示不应改变。
显示系统（只适用于带显示系统的肌反仪）		
1	示值准确度	误差不大于±10%或±2μV，两者取较大值
2	分辨率（测量灵敏度）	≤2μV

3	系统噪声	≤1μV
4	通频带	除非制造商另有说明、肌反仪的通频带应不窄于 20Hz-500Hz（-3dB）(不包括陷波波段)
5	差模输入阻抗	大于 5MΩ
6	共模抑制比	大于 100dB
7	工频陷波器	肌反仪应有 50Hz 陷波滤波器，衰减后幅值应不大于 5μV（峰-谷值）

1.3 电刺激器性能（如适用）

制造商应规定以下参数的调节范围、调节步进及允差：输出刺激强度、输出刺激频率、输出脉冲宽度、治疗时间等。

1.4 肌电生物反馈治疗仪中的电极的性能应符合 YY 0868-2011《神经和肌肉刺激器用电极》的要求，如电极配置已有医疗器械注册证或已备案的产品，可以提供注册证或备案凭证复印件。

1.5 软件应具备企业在随机文件或使用说明书中描述的各项功能。

1.6 外观

1.6.1 产品表面应平整光滑，标识应清晰准确，不得有明显的划痕与碰伤，

1.6.2 紧固件应连接牢靠，旋钮、功能开关应安装准确、调节可靠。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.6.3 电极外观平整光洁，修边整齐，导电部分颜色均匀。

1.7 说明书

说明书在满足 GB9706.1-2007 和 GB9706.15-2008（如适用）的同时，还应包含 YY/T 1095-2015 中 5.7、YY0868-2011 中 4.4、YY 0896-2013 中 6.8.2 和 YY 0607-2007 中 6.8.2 的要求；

2.环境试验要求

环境试验项目、试验要求和测试项目按 GB/T 14710-2009《医用电器环境要求及试验方法》中表 A.1 规定进行。

3.安全要求

3.1 电刺激器安全要求

应符合 YY 0607-2007 《医用电器设备 第 2 部分：神经和肌肉刺激器安全专用要求》的要求。

3.2 肌电及诱发反应设备安全要求

应符合 YY 0896-2013 《医用电气设备 第 2 部分：肌电及诱发反应设备安全专用要求》的要求。

3.3 电气安全要求

应符合 GB 9706.1-2007《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》标准要求。

如适用，系统的电气安全应符合 GB9706.15-2008《医用电气设备 第 1-1 部分：通用安全要求 并列标准：医用电气系统安全要求》的要求。

3.4 电磁兼容性要求

应符合 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》中规定的要求。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

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.应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

3.注册单元内各种型号产品的主要安全指标、性能指标不能被某一型号产品全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的型号作为典型产品，同时还应考虑其他产品中未被典型型号所涵盖的安全指标及性能指标。

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。

如同一注册单元中，两通道的肌电生物反馈治疗仪与四通道的肌电生物反馈治疗仪相比，四通道的肌电生物反馈治疗仪结构更复杂、风险更高，所以四通道的肌电生物反馈治疗仪应作为注册单元中的典型产品。

（十一）产品生产制造相关要求

1.生产工艺过程及过程控制点

注册申请人应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。工艺流程图中的关键工序和特殊过程应以特殊图形表示。

肌电生物反馈治疗仪产品工艺举例说明：肌电生物反馈治疗仪产品生产工艺一般包括焊接、烧录、装配、调试和检验等工序。

注：本说明仅为资料性说明，注册申请人可根据产品情况调整产品生产工艺和过程控制点。

2.研制、生产场地情况概述

依据中国器审中心网站公开文本整理

注册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，主要包括以下内容：

研制场地：地址、位置、面积、研制环境条件、研制设备、验证设备等。

生产场地：地址、位置、面积、生产环境条件、生产设备、工艺装备、监视和测量装置等。

（十二）产品的临床评价要求

注册申请人应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）提供临床评价资料。企业可进行临床试验或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。对提交的临床评价资料的审查应注意以下要点：

1.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

（1）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、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）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同品种医疗器械进行对比，证明二者之间基本等同。

与同品种医疗器械进行对比的项目均应包括：工作原理、作用机理、产品组成、核心部件、生产工艺、与人体接触部分的制

造材料、性能参数、功能参数、安全性评价、软件的核心功能、产品符合的国家/行业标准、适用范围、使用方法、禁忌症、防范措施和警告、灭菌/消毒方式、包装、标签、说明书等，可参照《医疗器械临床评价技术指导原则》附件2提供，但不限于附件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《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，临床试验应符合临床试验质量管理规范相关要求。

（3）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，含临床文献数据的收集、临床经验数据的收集（如已完成的临床研究、不良事件、与临床风险相关的纠正措施等）

（4）同品种医疗器械临床数据分析评价

同品种医疗器械临床数据分析评价包含数据的质量评价、数据集的建立、数据的统计分析、数据评价等。临床评价完成后需撰写临床评价报告，在注册申请时作为临床评价资料提交。

2.无法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的，需进行临床试验：

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

（十三）产品的不良事件历史记录

根据国家及江苏省药品不良反应监测中心提供的信息，肌电生物反馈治疗仪在使用过程中曾发生如下表 5 所列的不良事件。

表 5 可疑不良事件及原因分析一览表

伤害表现	可能原因分析
电刺激强度较大，引起病人的肌肉强烈收缩	1.操作失误；2.产品出现电气故障；3.受到电磁干扰。
治疗过程出现突然中断或漏电	1.产品出现电气故障；2.受到电磁干扰。
肌电采集不稳定，影响数据的准确性	1.电极片老化；2.仪器接地不良；3.受到电磁干扰。
皮肤烫伤	1.电流存在热效应；2.电刺激强度过大.
局部皮肤潮红、瘙痒、皮疹	1.电极与皮肤接触不紧密；2.电极生物相容性不符合要求；3.电极片的清洁消毒不够。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）及相关标准的规定，一般应包括以下要求。

1.说明书

说明书应该清晰、简洁，应使用中文且易于被非专业人员理解的简单词语，结构严整，易于阅读，尽量使用符号或图示。

每台设备都应附带说明书，说明书应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）及相关标准规定，一般应包括以下内容：

（1）产品名称：参照（一）审查；明确产品型号、规格及其代表的意义。

（2）给出注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位。

（3）给出生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证书编号，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）给出医疗器械注册证编号及产品技术要求编号。

（5）产品性能：参照（九）审查。

（6）主要结构组成：注册申请人应规定出产品的结构组成，可参照（二）中的内容。所有配件、附件，特别是电极配件和附件的名称和型号应准确、完整（如适用）。

（7）产品适用范围及禁忌症：参照（六）审查。

（8）注意事项、警示及提示内容：应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》中第十一条的要求进行审查；应提醒注意由

依据中国器审中心网站公开文本整理

于电气安装不合适而造成的危险；应给出肌电生物反馈治疗仪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，还应包含电极在使用过程中应注意的事项。

（9）安装和使用说明：注册申请人应明确产品的使用方法、明确产品安装及调试的负责方（即是否上门安装调试）；应明确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；应明确长期停用后的使用前检查和检修程序。

（10）保养及维护方法：注册申请人应给出产品维护和保养及定期检查的方法；若有可由用户自行排除的故障，则应说明故障的种类和产生的原因及排除方法等。

（11）运输条件：注册申请人应根据产品环境试验情况，明确运输方法及条件。

（12）储存条件：注册申请人应根据产品环境试验情况，明确储存环境要求。

（13）应明确生产日期、使用期限及在预期使用及维护条件下的定期检查时间。

（14）应明确产品配件清单，包括配件、附属品、损耗品更换周期及更换方法的说明，如提供电极的规格信息以及更换方法等。

（15）应参照相关国家标准及行业标准中的规定，给出产品标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释。

（16）清洁消毒或灭菌方法：注册申请人应根据其产品情况列出产品的清洁消毒或灭菌的方法。

（17）明确说明书的编制和修订日期。

（18）按照 GB9706.1-2007《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》和 GB9706.15-2008《医用电气设备 第 1-1 部分：通用安全要求 并列标准：医用电气系统安全要求》（如适用）的要求提供相应信息。

（19）按照 YY0505-2012《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》的要求给出符合电磁兼容性方面要求的声明。

（20）按照 YY/T 1095-2015 中的 5.7、YY0868-2011 中的 4.4、YY 0607-2007 中的 6.8.2 和 YY 0896-2013 中的 6.8.2 的要求提供相关信息。

（21）应在说明书中明确软件发布版本。

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。说明书中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.标签

肌电生物反馈治疗仪的标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）和 YY/T 0466.1-2016《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》及相关标准的要求。

肌电生物反馈治疗仪的标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用期限，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。如使用的符号没有现有的标准，应该在肌电生物反馈治疗仪的相关文件中对这些符号进行说明。

三、审查关注点

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）审查产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》。

（二）在审查产品技术要求时应注意该产品的安全、性能、电磁兼容性等要求应分别符合国家标准、行业标准规定的要求。注册产品应符合相关的强制性国家标准、行业标准和有关法律、法规的规定，并按国家食品药品监督管理总局公布的《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编制。

（三）在审查产品使用说明书的时候，应注意产品使用说明书内容是否符合相关法规及标准的要求。

（四）注册单元的划分应关注产品的电击防护类型、性能指标和技术结构等。

（五）审查产品的适用范围，不应超出临床评价资料所评价的范围。

四、编制单位

江苏省食品药品监督管理局认证审评中心

附件 4

医用诊断X射线管组件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医用诊断X射线管组件产品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。

本指导原则是对医用诊断X射线管组件的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体产品的特性确定其中的内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册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、适用范围

本指导原则适用于医用诊断X射线管组件。参考《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号），产品属于子目录06—医用成像器械，一级产品类别为03—X射线发生、限束装置，二级产品类别为03—X射线管组件，按第二类医疗器械管理。

依据中国器审中心网站公开文本整理

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品名称可采用《医疗器械分类目录》、国家标准、行业标准中的通用名称医用诊断X射线管组件，或依据《医疗器械通用名称命名规则》命名,例如固定阳极X射线管组件、旋转阳极X射线管组件。

（二）产品的结构和组成

应根据产品实际特点确定结构组成,应描述产品内部关键组件，固定阳极X射线管组件一般由X射线管、X射线保护管套、绝缘油、高压插座、油冷却散热装置（若适用）组成。其中X射线管由阴极、阳极、真空管壳组成。旋转阳极X射线管组件在固定阳极X射线管组件的基础上增加阳极驱动定子等阳极驱动系统。栅控X射线管组件是在固定或旋转阳极X射线管组件的阴极与阳极之间增加一个控制栅极,从而控制阴极灯丝发射电子，即控制X射线的产生。

组成单元结构/功能描述：

X射线管：X射线管内阴极灯丝经灯丝电流加热后，在其周围溢出大量电子云。电子云经由高压电场加速后，形成高能电子束撞击阳极靶盘，产生X射线。

X射线保护管套：保证X射线管周围充满绝缘油，并使绝缘油与空气隔绝。屏蔽由X射线管发出的X射线，只在X射线窗口处敞开。其屏蔽功能由衬在管套内壁的铅层完成。

绝缘油：用于进行高压绝缘和散热使用。X射线管工作时最高对地电压一般有几十或更高千伏,如此高电压是不能暴露在空

气中，充斥在X射线管周围的绝缘油对高压进行绝缘，防止击穿。同时高压绝缘油吸收了X射线管产生的热量，通过周围空气流或散热装置进行降温。

高压插座：提供高压连接。

阴极：提供电子源，并使电子聚焦。

阳极：提供电子高速轰击的靶，以发射X射线，并传导和辐射热量。

真空管壳：保证真空密封以提供稳定的真空条件，并有高压绝缘的作用。

阳极驱动定子：用于驱动旋转阳极靶盘旋转。驱动定子为X射线管的旋转阳极提供旋转磁场，推动阳极靶盘旋转。给定子线圈一定频率的电压后，旋转靶盘会以给定的速度旋转，通过靶盘的旋转可以迅速提高靶盘的使用效率。



图1 X射线管组件图示举例

（三）产品工作原理/作用机理

1.工作原理

X射线管组件是利用真空X射线管中高速电子撞击金属靶

依据中国器审中心网站公开文本整理

盘产生 X 射线的电子器件。当 X 射线管组件装入 X 射线影像设备整机中时，由 X 射线诊断设备整机供给 X 射线管灯丝电压和阴阳极高压。X 射线管灯丝周围产生热电子云，在阴阳极高电压的作用下，热电子云中电子高速飞向阳极，击中阳极靶盘，高速运动的电子与靶盘材料的原子发生相互作用，其动能的一小部分能量转化为辐射能，以 X 射线的形式释放出，从而对患者被检部位进行曝光，并依靠 X 射线诊断设备整机对获得图像进行传输，存储和分析。

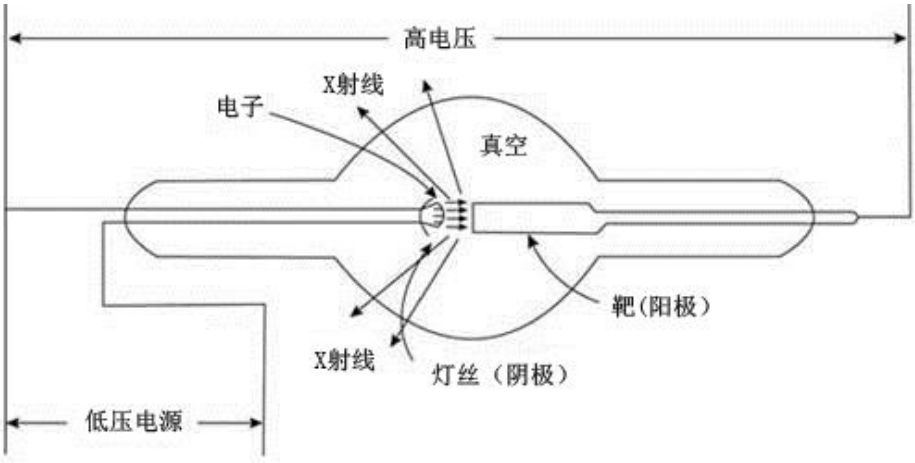


图 2 工作原理示意图

X 射线管组件可分为三大类:

（1）固定阳极 X 射线管组件的结构相对简单，尺寸较小，阳极靶面固定，适用于热量产生非常低的应用。

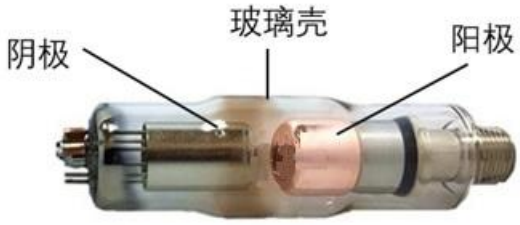


图 3 固定阳极 X 射线管示例

（2）旋转阳极 X 射线管组件的阳极靶面为一个高速旋转的靶盘，从而避免了热量集中产生于固定的焦斑区域内，同样的焦点尺寸可极大地提高 X 射线管的功率，从而提高影像质量和应用范围。

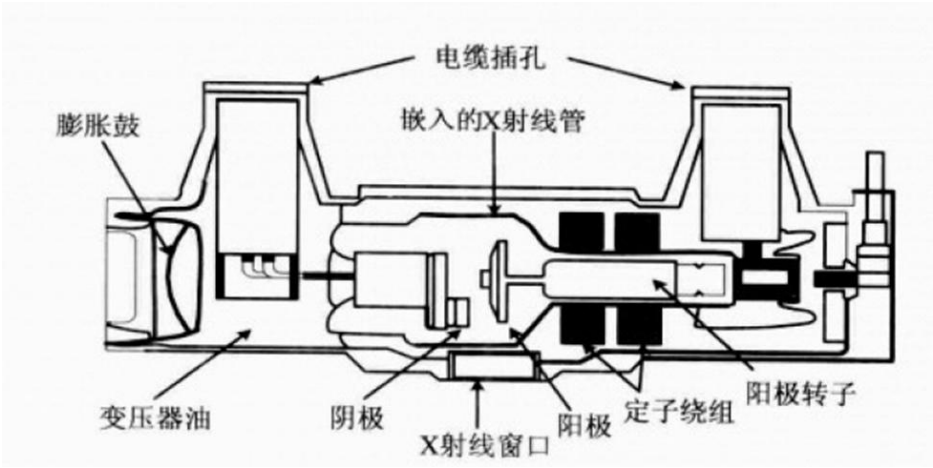


图 4 旋转阳极 X 射线管组件示例

（3）栅控 X 射线管组件的栅极上加一定大小的负电位或负脉冲电压（相对阴极灯丝而言），管电流被截止，不发生 X 射线；负电位或负脉冲消失时，管电流导通，发生 X 射线。对于栅控 X 射线管组件，X 射线的产生不仅取决于灯丝加热电流和管电压，还取决于栅极电位的变化。由于栅极电压远低于管电压，因此控制相对容易，这意味着产生 X 射线的过程可以大大缩短，

依据中国器审中心网站公开文本整理

射线中由于过渡过程产生的无用射线比例将大大减少。如果栅极电位采用脉冲电压方式供电，就能实现快速断续 X 射线摄影。

2.作用机理

因该产品为非直接治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品作用机理的内容。

（四）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分原则上以产品的适用范围、性能指标、结构组成为划分依据。

1.适用范围、预期用途不同的 X 射线管组件应划分为不同的注册单元。例如乳腺用 X 射线管组件与牙科用 X 射线管组件应划分为不同的注册单元，CT 用 X 射线管组件与普通诊断 X 射线机用 X 射线管组件应划分为不同的注册单元。

2.阳极类型不同的 X 射线管组件应划分为不同的注册单元。如：固定阳极和旋转阳极的 X 射线管组件，应划分为不同的注册单元。

3.标称连续输入功率不相同的 X 射线管组件应划分为不同的注册单元。

4.主要结构不同的 X 射线管组件应划分为不同的注册单元。例如栅控 X 射线管组件和非栅控 X 射线管组件应划分为不同的注册单元。

（五）产品适用的相关标准

表 1 X 射线管组件适用相关标准

序号	标准号	标准名称
1	GB 9706.1-2007	医用电气设备第 1 部分：安全通用要求
2	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
3	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
4	GB/T 10151—2008	医用 X 射线设备高压电缆插头、插座技术条件
5	YY/T 0291-2016	医用 X 射线设备环境要求及试验方法
6	YY/T 0609-2018	医用诊断 X 射线管组件通用技术条件

注：以上标准适用最新版本。

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的通用标准和方法标准。可根据产品的特点增加相关要求。

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、适宜性和准确性来进行审查。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产品技术要求中进行了实质性的条款引

依据中国器审中心网站公开文本整理

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；文字比较简单的可以直接引述具体要求。

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）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

X 射线管组件作为 X 射线影像诊断设备的组件，装配于 X 射线诊断设备，通过 X 射线诊断设备提供的高压电源产生 X 射线。产品预期用途一般需限定与管组件配合使用的 X 射线医用诊断设备类别（如医用 X 射线常规诊断设备或医用 X 射线计算机体层摄影设备（CT））。

产品适用范围应规范为：本产品供兼容的医用诊断 X 射线设备配套使用，用于产生 X 射线。例如，用于乳腺的 X 射线设备适用范围应为“本产品供兼容的乳腺 X 射线机配套使用，用于产生 X 射线”。

如果有创新的临床应用，需要在产品适用范围中描述。

禁忌症：暂未发现

（七）产品的主要风险

主要参考 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》。风险管理活动要贯穿产品设计、生产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。要体现注册申请人风险管理活动计划的完整性，尤其上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

医用诊断X射线管组件风险分析应参考YY/T 0316-2016《医

疗器械风险管理对医疗器械的应用》行业标准相关要求，逐一进行回答，也可以用列表的方式列示。剩余风险分析时，一定要逐一采取风险控制措施后，会不会引入或造成更大的风险，只有新引入风险能转化为可接受风险，方能认为风险受控。

提供医用诊断X射线管组件产品上市前风险管理报告，此报告旨在说明并承诺：

——风险管理计划已被正确地实施。

综合剩余风险是可接受的。

——生产和生产后信息的管理。

应随风险管理报告一并附上包括风险分析、风险评价、风险控制概述管理资料。至少应包括：

——风险管理计划；

——产品安全特征清单；

——产品可预见危害及分析清单（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）；

——风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇报表。

对于风险分析和管理概述，应包括一份风险总结，以及如何将风险控制在可接受程度的内容。从能量危害、有关使用的危害、信息危害和维护不周及老化引起的危害等方面，对产品进行全面分析并阐述相应的防范措施。

1.风险分析方法

1.1 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。

1.2 风险判定及分析应包括：对于操作者的危害和对于环境的危害。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.3 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。

1.4 风险判定及分析考虑的问题包括：能量危害；操作危害、信息危害，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

医用诊断 X 射线管组件产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2016《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：

2.1 产品定性定量分析是否准确（依据 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C）；

2.2 危害分析是否全面（依据 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 E）；

2.3 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 0316-2016《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，医用诊断 X 射线管组件产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害，注册申请人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，注册申请人应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

3.产品的主要危害

表 2　初始事件和环境示例

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	性能不符合要求； 说明书未对设备及附件维护保养的方式、方法、频次进行说明。
制造过程	控制程序及生产工艺、作业指导书修改未经验证，导致产品质量不稳定； 生产过程关键工序控制点未进行监测，导致产品不符合要求等； 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。
运输和贮藏	产品防护不当导致设备运输过程中损坏等； 在超出设备规定的贮藏环境（温度、湿度、压力）中贮藏设备，导致设备不能正常工作等。
环境因素	温度、湿度、海拔、场所清洁程度如超出给定范围后可能造成运行不正常； 强酸强碱等腐蚀性物品、气体等导致损害等； 抗电磁干扰能力差，特定环境设备工作不正常等； 高压发生器的供电电压不稳定，导致设备不能正常工作或损坏等。
人为因素	设计缺陷引发的使用错误；

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
	设计变更未有效执行； 易混淆的或缺少使用说明书： —图示符号说明不规范； —操作使用方法不清楚； —技术说明不清楚； —重要的警告性说明或注意事项不明确； —不适当的操作说明等； 不正确的测量和计量。
失效模式	由于无器件、核心部件老化而导致功能退化失效。

表 3 X 射线管组件的主要危害示例

危害分类		形成的因素	可能的后果
能量危	电能	形成电弧，X 射线管在管套内爆裂	X 射线管组件出现故障
		电线磨损，导致电线接地短路	系统不再工作，并断开系统过流控制装置（保险丝烧毁）
		绝缘性能下降（气泡，颗粒，漏气）	人员遭受电击伤害
		预期用于后市场维护替换时，X	影响整机正常工作，无法按

害		射线管组件参数与整机加载因素不匹配	加载条件输出 X 射线
		预期用于后市场维护替换时，X 射线管组件定子驱动参数与整机定子驱动输出电源条件不匹配	无法正常驱动定子旋转进行加载输出 X 射线
		预期用于后市场维护替换时，散热器风扇参数与整机驱动输出电源不匹配	无法正常驱动风扇旋转，影响 X 射线管组件散热，影响连续工作
		预期用于后市场维护替换时，X 射线管组件高压电缆、定子驱动和散热器，电气连接端子与整机不匹配	无法正常安装使用
	高温	定子在热交换器未开启的情况下被激活，导致 X 射线管组件的管套温度过高	系统关闭，如果情况更加严重，热控开关将激活
		使用的 X 射线管超过了最大规格，导致 X 射线管组件的管套温度过高	系统关闭，如果情况更加严重，热控开关将激活
	漏油	球管过载	人员烧伤或造成其他部件脏污或损坏
		部件安装不当或密封材料不合格	

依据中国器审中心网站公开文本整理

		压力/温度开关故障	
		管组件的装配不正确	
	机械危害	预期用于后市场维护替换时，与整机原 X 射线管组件重量偏差较大，配重无法平衡。	机械支撑装置失衡，或机架旋转失衡
		预期用于后市场维护替换时，与整机原 X 射线管组件物理机械尺寸结构偏差较大，影响安装。	尺寸偏差可能导致无法正常替换整机组件，或安装后影响整机机械结构的稳定性。
		预期用于后市场维护替换时，机械固定结构与原整机系统不匹配。	无法进行替换安装。
操作危害	不正确或不适当输出或功能	铅防护层不合格	X 射线泄露
		铅防护层在运输过程或者使用过程中变形	
		焦点调整（尺寸或者位置不正确）	低射线剂量导致额外扫描（不当射线）
		管内真空度不足导致打火	无连续射线（增加射线危害）
信息危	标记	未对贮存、运输做出标记	运输时转子部件出现故障，X 射线管出现电弧或者不再工作

害	锐边或锐尖角	X 射线管组件外部存在尖角	安装人员被划伤

由于医用诊断 X 射线管组件的原理、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。各制造商根据产品实际情况提供相应的风险资料，以上示例仅作为参考。注册申请人应按照 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》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）产品的研究要求

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标（如电气安全、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。

性能指标的确定优先采用相应的现行国家标准及行业标准。医用诊断 X 射线管组件应参照 YY/T0609 标准的要求。对于引用行业标准中的不适用项，需要给出不适用的理由。

应提供技术要求中核心条款的企业试验方法的来源。必要时提供文献等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

性能研究资料中还应提供X射线管组件与配套整机兼容性的支持性资料。

2.生物相容性的评价研究

X射线管组件一般作为部件，安装于整机上，正常使用条件下，预期不与患者和使用者直接或间接接触。

3.消毒及清洁工艺研究

X射线管组件安装于X射线影像设备内部，预期不被消毒和清洁。

4.使用期限和包装研究

4.1 使用期限

X射线管组件是消耗品，即：使用最终都会导致其更换。通过设计，X射线管组件应在其整个生命周期内保持基本安全。

产品预期使用寿命可以用曝光次数/扫描秒来表示，也可以将曝光次数/扫描秒根据临床使用的统计数据换算为预期工作年限（时间段）。产品预期使用寿命应与使用环境条件、使用频率等影响因素同时给出。

递交注册资料时，应当提供产品预期使用寿命的测试计划和验证报告。测试计划中需规定预期使用寿命的具体评价方法，例如：

（1）根据X射线管组件的生存率的统计分析结果来评估产品预期使用寿命。建议以50%的生存率作为统计分析依据（生存率意为经过声明的预期使用寿命后依旧在系统中工作的X射线管组件占总体的比率）；或

（2）采用一组典型的系统临床应用组合进行产品寿命试验（意为预期配套使用CT机的典型应用的前几名组合，例如一定

比例的腹部扫描参数,头部扫描参数,关节扫描参数等的组合）；或

（3）采用一组不同功率和管电压的组合参数来试验评估产品预期使用寿命，其测试功率应不低于标称功率的50%。

以上评价方法均可单独或组合采用,也可采用其他科学合理的方法。

4.2 包装研究

应提供在宣称运输储存条件下符合 GB/T 191-2008 及 YY/T 1099—2007 标准要求的验证报告。

5.软件研究

X 射线管组件作为 X 射线影像设备的关键部件，是 X 射线的发生装置，一般不含有软件。若适用，应依据《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 50 号）提交软件描述文档。

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

产品性能指标的审查是产品技术要求审查中最重要的环节之一。

本条款给出需要考虑的产品主要技术指标，如有附加功能，注册申请人应采用相应的标准,具体可结合注册申请人自身的技术能力，参考相应的国家标准、行业标准。注册申请人如不采用以下条款（包括国家标准、行业标准要求），应当说明理由。

1.性能指标

性能指标应符合 YY/T 0609-2018 相关要求。

2.环境试验要求

环境试验项目、试验要求和测试项目按 YY/T 0291-2016 中

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 A.1 的要求进行（免做振动和碰撞试验）。

3.安全要求

应符合 GB9706.1-2007、GB9706.11-1997、GB9706.12-1997 相关条款的要求，明确产品主要安全特征内容。

（十）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则

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.应考虑功能最齐全、配置最复杂、风险最高，能涵盖同一注册单元中所有申报产品的型号。

3.注册单元内各种产品的主要安全指标、性能指标不能被某一产品全部涵盖时，则应分别选择能涵盖其安全指标、性能指标的产品作为典型产品，直到申报产品中所有安全指标及性能指标被典型产品所涵盖。

（十一）产品生产制造相关要求

1.生产工艺过程及关键工序控制点

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。

产品工艺举例说明:

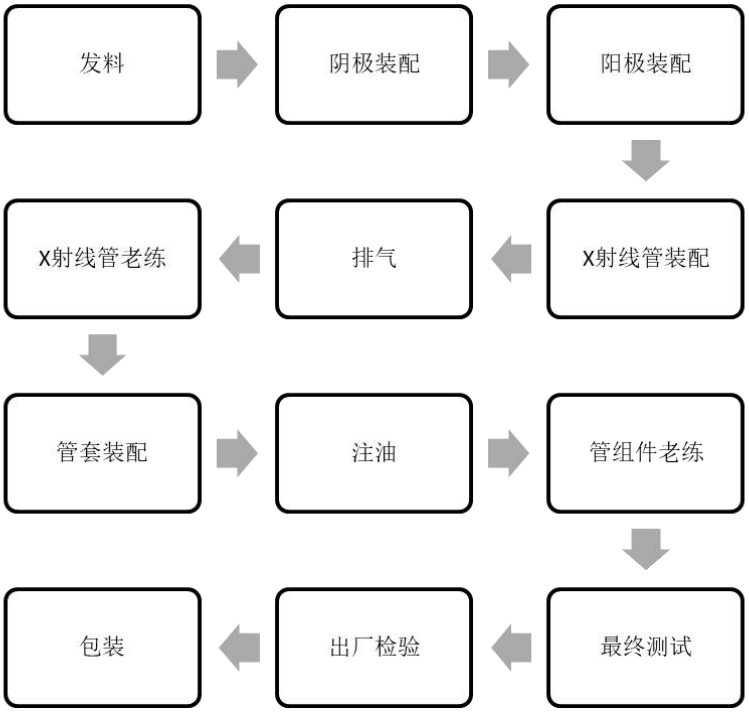


图 5 生产工艺示例（为关键工艺）**

申请人应当根据企业的规模不同、申报产品的生产工艺不同，可以有增加或减少地描述上述工艺流程；另外，不同的生产企业，工艺名称可根据实际情况确定。

2.研制、生产所用设备、仪器及场地情况概述

注册申请人应当对与申报产品有关的研制和生产中所用设备、仪器及场地情况进行概述，主要包括以下内容：

研制：地址、研制环境条件、研制设备、仪器、验证设备等。

生产：地址、面积、生产环境条件、生产设备、工艺装备、监视和测量装置等。

（十二）产品临床评价要求

依据中国器审中心网站公开文本整理

依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第680号）、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）和《国家药品监督管理局关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号），X射线管组件免于进行临床试验，但需按照《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》（2015年第14号）规定提供临床评价资料，具体如下：

1.提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料，对比的内容应能说明属于《目录》中的产品。

2.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《申报产品与目录内已获准境内注册医疗器械比对表》和相应支持性资料。

表4 申报产品与目录内境内已上市同品种医疗器械比对表

比对项目	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（工作原理/作用机理）				
结构组成				
与人体接触部分的制造材料				
性能要求				
灭菌或消毒方式				

适用范围				
使用方法				
……				

注：比对项目可根据实际情况予以增加。

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。

若申请注册的产品在结构组成、性能要求、制造材料、适用范围等方面与对比产品有一定的差异，则注册申请人应详细说明这些差异，并提交证明资料说明这些差异不影响等同性，同时说明差异是否会形成新的产品安全性和有效性的风险，若这种差异可能形成新的影响产品安全性和有效性的风险，则注册申请人应视风险严重程度补充临床评价资料或临床试验资料。

（十三）产品的不良事件历史记录

根据江苏省医疗器械不良反应监测数据，自 2007 年以来，X 射线管组件的可疑不良事件有 23 例，主要可疑不良事件及原因分析如表 5 所示：

表 5 可疑不良事件及原因分析一览表

事件序列	故障原因	损害
灯丝开路	X 射线管组件受到剧烈震动使灯丝断开； X 射线管组件大量进	灯丝加压后不亮，无 X 射线产生； 曝光时无 X 射线产生，

依据中国器审中心网站公开文本整理

	气，灯丝表面氧化，通电后立即烧断； 使用年久灯丝蒸发变细，X 射线发射量减少，为使其发射量不变，必须提高灯丝电压，因而烧断灯丝； 灯丝变压器一侧短路，电压升高而烧断灯丝； 灯丝引线焊接不良或接触不好	毫安表无指示
旋转阳极不转动	旋转阳极启动电路故障； 管内阳极转子轴心变形； 转子摩擦力增加或使用时间过长； 阳极轴承磨损严重所致	启动旋转阳极时没有任何反应； 启动旋转阳极有异常声响，但不转动
阳极靶面损坏	主要是使用过量，曝光间隙的冷却时间不够，致使焦点面热量逐渐累积而超过最高限度，使	X 射线输出量显著下降，X 射线胶片感光度不足； 焦点严重溶化时溅落的

	焦点面溶化或部分蒸发	金属钨可能使X射线管爆裂损坏
真空度降低	X射线管组件抽真空时有残留气体； 超负荷使用或散热不好导致旋转阳极过热，使阳极铜柱与玻璃焊缝处肿裂而进气； 运输或使用振动，玻璃管破裂； 使用环境恶劣，忽冷忽热，造成关闭裂缝进气而真空度降低	轻微的真空度降低时，加高压后管内有轻微的淡蓝辉光，透视清晰度降低，摄影效果不好，穿透力不足，加管电压时影像清晰度反而下降； 严重的真空度下降时，加高电压后管内有明显的淡绿淡黄或蓝紫色辉光，毫安表指示异常； 完全进气而引起管内真空度破坏，加高压后两电极间有明显的击穿放电现象
频繁停扫，打火	X射线管组件打火； 高压油箱打火; 电缆损坏	设备无法工作
X射线管组件固定松动	因紧固不到位,或螺栓、螺母机械应力不足导致	管组件震动造成射线输出不稳，影响整机正常

依据中国器审中心网站公开文本整理

	的管组件震动或脱落；	工作； 管组件脱落造成整机的损坏或伤害到病人及医师；
X 射线管组件漏油	X 射线管组件密封不良	X 射线管组件打火 伤害病人或医师(烫伤、滑倒)

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签的编写要求应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）及相关标准的要求。

1.说明书

说明书应该清晰、简洁，应使用中文且易于被非专业人员理解的简单词语，结构严整，易于阅读，尽量使用符号或图示。说明书应覆盖申报范围内所有型号，应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）及相关标准的规定。产品说明书至少应包括下述内容：

1.1 产品名称：参照（一）审查；明确产品型号、规格及其代表的意义。

1.2 给出注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位。

1.3 给出生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证书编号，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。

1.4 给出医疗器械注册证书编号及产品技术要求编号。

1.5 产品性能：参照（九）审查。

1.6 主要结构组成：注册申请人应规定出产品的结构组成，可参照（二）中的内容。

1.7 产品适用范围及禁忌症：参照（六）审查。

1.8 注意事项、警示及提示：应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》中第十一条的要求进行审查；器械在发生故障时的警告说明。

1.9 使用方法：注册申请人应明确产品的使用方法。

1.10 保养及维护：注册申请人应给出产品维护和保养及定期检查的方法；若有可由用户自行排除的故障，则应说明故障的种类和产生的原因及排除方法等。

1.11 运输条件：注册申请人应根据产品环境试验情况，明确运输方法及条件。

1.12 储存条件：注册申请人应根据产品环境试验情况，明确储存环境要求。

1.13 应明确生产日期、使用寿命及在预期使用及维护条件下的定期检查时间。

1.14 应明确产品配件清单，包括配件、附属品、损耗品更换周期及更换方法的说明。

1.15 应参照相关国家标准及行业标准中的规定，给出产品标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释。

1.16 明确说明书的编制和修订日期。

1.17 按照 GB9706.11-2007《医用电气设备第二部分：医用

依据中国器审中心网站公开文本整理

诊断X射线源组件和X射线管组件安全专用要求》的要求提供相应信息。

1.18 以辐射谱为特征的靶面材料。

1.19 靶角。

1.20 固有滤过。

1.21 高压连接的极性。

1.22 对于栅控X射线管组件，应标明栅控电压参数。

1.23 按照YY/T 0609-2018《医用诊断X射线管组件通用技术条件》中5.16的要求提供相关信息。

1.24 提供X射线管组件与配套整机的兼容性说明。

1.25 更换X射线管组件可能会对整机性能造成不良影响，制造商应根据风险管理要求，采取风险控制措施，至少提供质量保证计划的相关内容。

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。说明书中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.标签

医用诊断X射线管组件的标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）及相关标准的要求。

医用诊断X射线管组件标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用寿命，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。如使用的符号没有现有的标准，应该在医用诊断X射线管组件的相关文件中对这些符号进行说明。

三、审查关注点

（一）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 X 射线管组件。产品的型号、预期用途、结构组成，在医疗器械注册申请表、综述资料、风险管理报告、产品使用说明书、临床评价资料等文件中的阐述是否完全一致。

（二）在审查产品技术要求时应注意该产品的安全、性能、电磁兼容性等要求应分别符合国家标准、行业标准规定的要求。注册产品应符合相关的强制性国家标准、行业标准和有关法律、法规的规定，并按国家食品药品监督管理总局公布的《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编制。

（三）综述资料中应描述产品工作原理、结构组成、主要功能及组成部件的功能，参考的同类产品或前代产品，并进行比较说明。

（四）注册单元划分和同一注册单元内注册检验代表产品的确定是否符合相应原则。

（五）在审查产品使用说明书的时候，应注意产品使用说明书内容是否符合相关法规及标准的要求。

四、编制单位

江苏省食品药品监督管理局认证审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3

直接检眼镜注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范直接检眼镜的技术审评工作，帮助审查人员增进对该类产品机理、结构、主要性能、预期用途等方面的理解，方便审查人员在产品注册技术审评时把握基本的要求和尺度。

本指导原则是对直接检眼镜的一般要求，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。

本指导原则不作为法规强制执行，不包括行政审批要求。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。

一、适用范围

本指导原则适用的直接检眼镜，是指不通过中间像直接检测患者眼睛的检眼镜，按第二类医疗器械管理，在分类目录中编号为 16-04-08。

本指导原则不包括广角检眼镜。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食

品药品监督管理总局令第19号）和国家标准、行业标准中的通用名称要求，一般由一个核心词和不超过三个特征词组成。直接检眼镜的核心词一般为检眼镜，特征词为直接，如：直接检眼镜等。

产品名称中不应包括产品型号、系列。

（二）产品的结构和组成

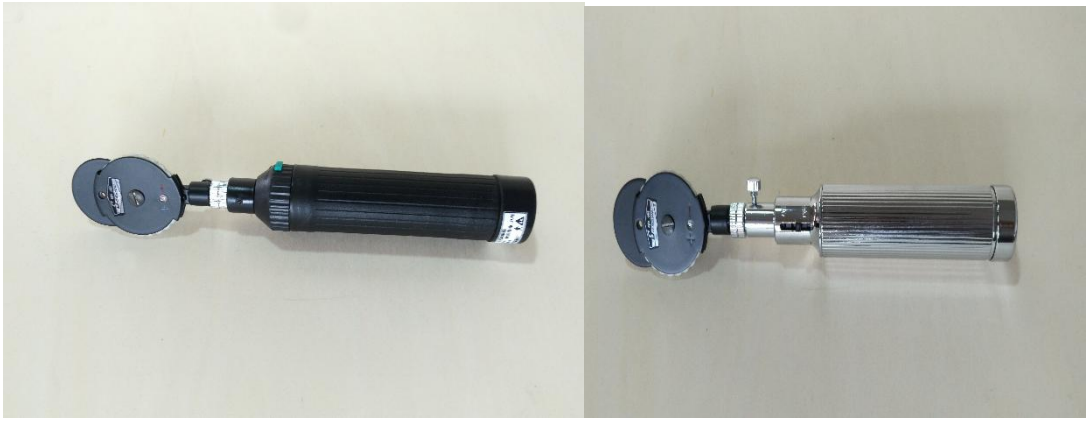
直接检眼镜通常由照明系统和观察系统组成。照明系统包括光源（灯珠）、聚光系统和反光镜和/或棱镜。观察系统包括透镜组和光阑。

直接检眼镜按供电方式可分为：内部电源供电、网电源供电。

直接检眼镜按照可携带形式可分为：便携式、壁挂式。

直接检眼镜按照光源类型可分为：卤素灯光源、LED光源。

直接检眼镜示意图



依据中国器审中心网站公开文本整理







（三）产品工作原理/作用机理

工作原理：直接检眼镜由一个安装在内部的光源，通过反光镜照射瞳孔照亮眼内部，产生正向或不翻转的图像，使检查者清晰观察视网膜细节和其他结构/介质。

作用机理：非治疗设备不适用。

（四）注册单元划分的原则和实例

直接检眼镜的注册单元原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。光源类型不同，原则上应考虑划分为不同的注册单元。如仅通过更换灯珠改变光源类型，产品的其他结构组成无任何变化，可以考虑划分为同一注册单元。

供电方式不同，原则上应考虑划分为不同的注册单元。

A 类和 B 类宜考虑划分为不同的注册单元。

注：A 类和 B 类定义请参见 YY 1080—2009《眼科仪器直接检眼镜》中的定义。

（五）产品适用的相关标准

直接检眼镜根据产品自身特点适用以下相关标准：

表1相关产品标准

标准编号	标准名称
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
YY 1080—2009	眼科仪器直接检眼镜
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/T 0316—2016	医疗器械风险管理对医疗器械的应用
ISO 15004-2:2007	Ophthalmic instruments -- Fundamental requirements and test methods -- Part 2: Light hazard protection 眼科手术器械基本要求和试验方法第 2 部分：光危害防护

上述标准包括了技术要求中经常涉及到的部件标准和方法标准。有的申请人还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和

依据中国器审中心网站公开文本整理

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，也就是在编写技术要求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。可以通过对技术要求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。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，是否在技术要求中进行了实质性条款引用。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。

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）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

1.预期用途：用于检查眼底和屈光介质。

2.禁忌症：婴幼儿不适宜。

（七）产品的研究要求

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究说明，包括功能性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

2.生物相容性评价研究

临床使用中，直接检眼镜不与患者接触，生物相容性评价不适用。

3.生物安全性研究

本产品不含动物源或生物活性物质，本条不适用。

4.灭菌/消毒工艺研究

在操作中，光学镜片和手持部件有被污染的可能性，需要清洗和消毒。应提供推荐的清洗和消毒方法、推荐使用的消毒剂及其确定依据，并提供清洗和消毒有效性的验证资料。

5.产品有效期和包装研究

申请人应当提供产品有效期信息及确定依据。

光源寿命的确定：应当提供光源寿命信息及确定依据。

产品包装标记应符合 GB/T 191—2008《包装储运图示标志》的要求，并提供符合证据。提供在宣称有效期内运输存储条件下，保持包装完整性的依据。

6.动物研究

不适用。

（八）产品的主要风险

直接检眼镜的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016《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.与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316—2016 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—2016 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—2016 附录 F、G、J。

以下依据 YY/T 0316—2016 的附录 E（表 E.2）从十三个方面提示性列举了直接检眼镜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

评人员可从以下方面考虑。

表 2 产品主要初始危害因素

危险源		示例
能量危害	电磁能(电磁干扰)	使用环境内其他设备对直接检眼镜电磁干扰导致电气设备非控制启动或输出参数（如光照强度、光照时间）非预期增加)。
	光能	因时间或剂量控制出错，患者接受光照时间过长，可能引起过量照射，造成眼底烧伤。
	电能	未按标准设计绝缘防护层,应用部分漏电流超过标准要求，可能引起使用者电击损伤。 长时间电池充电可能导致烫伤，燃烧。
	热能	光源处散热条件变差，长时间使用造成局部温升过高，使用时间过长会导致手柄烫手。
	机械能	机械调节装置松动，造成被检查者机械损伤。
生物学和化学危害	生物学	清洗、消毒不恰当造成生物污染，引起被检查者交叉感染。
	化学	在外来物质中，如使用清洗剂或消毒剂的残留物、污染物等。 灯泡等部件报废后随意丢弃，导致环境污染。
	生物相容性	产品不与患者接触。
操作危害	功能	不正确或不适当的输出或功能，如输出功率不准确。
	使用错误	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。

信息危害	标记	不完整的说明书。 产品性能特征的不适当描述。 不适当的预期使用规范。
	操作说明书	易混淆的使用说明书：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、未提供关于照射时间和安全照射距离的说明。
		过于复杂的操作说明书。
	警告	未提供设备照射时间、照射距离的警告。

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

注册产品技术要求中的产品名称应使用中文，并与申请注册的中文产品名称相一致。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。

本条款列举的性能指标为直接检眼镜的典型指标，申请人制定性能指标应参考相应的国家标准/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 YY 1080-2009《眼科仪器直接检眼镜》，性能指标应根据使用情况至少包括以下技术指标的要求：

1.外观及结构。

2.应满足相应的光辐射安全标准规定要求。

注：建议参照 ISO 15004-2：2007。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.光学要求：

表 3 光学要求

项目	要求	
	A 类	B 类
补偿透镜焦度至少应包含，单位：D	0，+1，+2，+3，+4，+6，+8，+10，+15，+20，-1，-2，-3，-4，-6，-8，-10，-15，-20	范围内分 10 档 +10~0~-10
观察视场角ω	≥3°	≥2.5°
最大孔径照明角θ	≥9°	≥7°
观察系统直径	≥3 mm	≥2.5 mm

表 4 光学允差要求

项目	组合焦度	允差
组合焦度允差	0.00D≤组合焦度≤|3.00|D	±0.37 D
	|3.00|D<组合焦度≤|10.00|D	±0.50 D
	|10.00|D<组合焦度≤|15.00|D	±0.75 D
	|15.00|D<组合焦度≤|20.00|D	±1.00 D
	|20.00|D<组合焦度≤|25.00|D	±1.25 D
	|25.00|D<组合焦度≤|30.00|D	±1.50 D
补偿透镜中心偏	0.00D≤组合焦度≤|10.00|D	1.0 mm
	组合焦度>|10.00|D	0.5 mm
注：组合焦度绝对值大于 30D 时，允差由制造商规定。		

A 类：完全符合本要求的直接检眼镜；

B 类：除了 5.2 和 5.4 条，符合表 3 要求和其他要求的直接

检眼镜。

4.观察系统的结构和功能

4.1 从操作者方向看，补偿透镜焦度指示数字的颜色应满足：

（1）正焦度数字为黑色或绿色；

（2）负焦度数字为红色。

4.2 观察透镜的焦度控制盘对每个焦度都应有定位点。

4.3 直接检眼镜应设计为左、右手都能方便操作。

5.照明系统的结构和功能。

5.1 在距投照孔 250 mm 处投影时照明光斑应均匀，光斑边缘应清晰，无色散现象。

5.2 A 类直接检眼镜照明系统的照度至少能从最大值调节到最大值的 10%。

5.3 光性能要求：

5.3.1 显色指数：输出照明光的显色指数应不小于 85%。

5.3.2 最大照度：符合企业声称值。

5.4 A 类直接检眼镜的照明系统应至少有 2 个光阑，全光阑和小光阑。还应包含一片无赤滤光片。

注：还可选其他滤色片，光阑，网格片，裂隙片或半圆片。

6.安全应满足：

（1）GB 9706.1—2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》。

（2）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》。

7.环境试验应满足：

按 GB/T 14710—2009《医用电器环境要求及试验方法》中

依据中国器审中心网站公开文本整理

气候环境II组和机械环境II组规定进行试验，其中额定工作低温试验温度改为10℃，高温贮存试验温度改为70℃。

（十）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，应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。同一注册单元中，若辅助功能不能互相覆盖，则典型产品应为多个型号。

例如，选择含补偿透镜焦度最多的产品做典型性检测。A类、B类不能互相覆盖。

（十一）产品生产制造相关要求

1.直接检眼镜产品的工艺流程一般为原材料外购外协、部件组装、整机组装、调试、老化试验、检验、入库，申请人可采用流程图的形式描述工艺，且应结合产品实际生产过程细化产品生产工艺介绍，应能体现出外协加工部分（如有）、半成品加工过程，所提供工艺流程图需识别并注明主要控制点及关键工艺，本产品一般关键工艺为屈光度的验证。

2.应详细介绍生产场地情况，并应结合上述介绍的产品加工工艺以及工序和工位的划分、生产线划分等实际需求细化生产、检验、仓库场地面积等相关情况说明。有多个研制、生产场地，应介绍每个研制、生产场地的实际情况。

（十二）产品的临床评价细化要求

直接检眼镜属于免于进行临床试验的第二类医疗器械目录（国家药品监督管理局通告2018年第94号）的产品，应提交如下资料：

1.提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料；

2.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注册医疗器械对比表》（见《医疗器械临床评价技术指导原则》附1）和相应支持性资料。

如产品包含《目录》以外的新功能，则应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提供相应的临床评价资料。

（十三）产品的不良事件历史记录

美国FDA有电池充电导致的烫伤，燃烧。国内未见不良事件报道。

（十四）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》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、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》和YY 1080—2009《眼科仪器直接检眼镜》中的相关要求。说明书、标签的内容应当真实、完整、科学，并与产品特性相一致，文字内容必须使用中文，可以附加其他语种。说明书、标签、包装标识中的文字、符号、图形、表格、数据等应相互一致，并符合相关标准和规范要求。医疗器械说明书一般应当包括以下内容：

1.产品名称、型号、规格；

2.注册人或者备案人的名称、住所、联系方式及售后服务单位，进口医疗器械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

依据中国器审中心网站公开文本整理

证编号或者生产备案凭证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号或者生产备案凭证编号；

4.医疗器械注册证编号或者备案凭证编号；

5.产品技术要求的编号；

6.产品性能、主要结构组成或者成分、适用范围；

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；

9.产品维护和保养方法，特殊储存、运输条件、方法；

10.生产日期，使用期限或者失效日期；

11.配件清单，包括配件、附属品、损耗品更换周期以及更换方法的说明等；

12.医疗器械标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释；

13.说明书的编制或者修订日期；

14.其他应当标注的内容。

结合产品的特点至少还应关注以下方面的内容：

（1）应明确产品的照射部位。

（2）应明确常用的检眼镜出光口到患者眼底距离。

（3）应明确常用的检查时间范围。

（4）应明确“阅读说明书后再使用”。

（5）应明确每次使用完毕后，镜片清洗消毒的要求（如适用）。

（6）应明确使用、贮存、运输过程中环境温度、湿度和大气压力。

（7）注意事项至少应包括以下内容：壳或灯珠发热时，应

当关闭设备。设备不适宜于在易燃、有麻醉气体的环境下使用。检查时应与眼底保持距离，光必须通过瞳孔照射眼底。为避免光辐射危害，使用前应当将光强调至最小，单次检查时间不宜大于60秒，24小时内累积检查时间不宜超过3分钟。

三、审查关注点

（一）产品电气安全性能和主要技术性能是否执行了国家和行业的强制性标准；性能指标的确定是否能满足产品的安全有效性。

（二）说明书中必须告知用户的信息是否完整，如应明确本产品使用的环境、使用人群和限制使用的情况等。

（三）综述资料中应详述申报产品的工作原理及作用机理，应含有产品结构组成图，每个型号均应有外观图。明确光源的型号规格、生产商。

（四）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。

（五）研究资料详述性能指标确定的依据。

（六）建议说明书中提及的性能参数写入技术要求中。若有某些关键的功能，能定性定量评价这些功能的技术参数也建议写入技术要求中。

（七）说明书中应明确适用范围，必须告知用户的信息和注意事项应准确、完整，外部标识应符合相关的要求。

四、编制单位

上海市食品药品监督管理局认证审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

医疗器械产品受益-风险评估注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为审评机构在医疗器械上市前申报和审评过程中需要进行受益-风险评估时应考虑的主要因素。通过受益-风险评估表，列出统一的申请/审评考虑因素，有利于提高上市前评审过程的可预测性、一致性和透明度。

本指导原则是供审评机构使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行。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及当前认知水平下制定的，随着法规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

本指导原则阐释了审评机构在医疗器械技术审评过程中需要进行受益-风险评估时应考虑的主要因素。在受益风险权衡不易时，起工具作用，必要时启用。本指导原则中讨论的概念适用于从设计到销售的医疗器械全生命周期过程。因此，在设计、临床前测试、临床评价、设计变更等阶段，注册申请人可以考虑本指导原则中规定的受益-风险因素。

二、受益-风险评估中考虑的因素

（一）器械受益的评估

可能的受益：通过单独或总体考虑以下因素进行评估：在器

械的预期用途范围内，包括目标人群范围内，考虑可能受益的以下各因素。这些评估因素的内容是提示性的，通过这些因素或方法从数据中得出推论，而非提供器械相关数据要求。

1.受益的类型

包括但不限于器械对临床应用、患者健康及目标人群中患者满意度的影响（如改善患者自理能力、提高生活质量、功能恢复、提高生存率、预防功能丧失以及改善症状等）。这些指示临床受益的终点通常可以直接测量，但在某些情况下可能需要使用经过验证的替代终点证明。对于诊断器械，可能需要按照器械的公众健康受益评估，因为此类器械能够识别特定的疾病并由此预防疾病的传播，预测将来疾病的发生，提供疾病的早期诊断，或者识别该给定疗法更可能受益的患者。

2.受益的大小

根据特定评价终点或评估是否达到了预定的健康阈值等评估受益，通常使用临床评分量表。通过评分量表测定的改变、终点改善或恶化、参与者健康情况改变等，我们可以评估患者受益的大小。同时考虑不同人群受益大小的变化。

3.受益的概率

根据提供的数据，有可能预测哪些患者将会受益。数据可能表明，在目标人群中只有小部分患者受益，或者在整个目标人群患者中某种受益经常发生。另外也有可能的是，不同的患者亚组获得的受益不同，或同种受益的程度不同。如果可以识别亚组，则指定器械适用于该亚组患者。此外，在权衡受益和风险时应同时考虑受益和风险的大小和概率。与大部分参与者获得小的受益相比，小部分参与者获得大的受益可能导致不同的判定结果。举

依据中国器审中心网站公开文本整理

例来说，对于某种大的受益，即使仅有少数人获益，也可判定其受益大于风险；对于小的受益，除非受益人群众多，否则不可判定受益大于风险。

4.效果的持续时间

有些治疗方法是治愈性的，有些需要长期重复治疗。一般来讲，治疗效果的持续时间可能会直接影响其受益的确定。必须长期重复的治疗可能引入更大的风险，或者受益可能会随着治疗的重复而逐渐减弱。

（二）器械风险的评估

应综合考虑以下因素评估可能的风险／伤害的程度：

1. 与器械使用有关的不良事件的严重度、类型、数量和发生率

（1）器械相关的严重伤害-因使用器械引起，有下列情况之一者视为严重伤害：危及生命；导致机体功能的永久性伤害或者机体结构的永久性损伤；必须采取医疗措施才能避免上述永久性伤害或者损伤。

（2）器械相关的非严重伤害-因使用器械引起，且不符合严重伤害的其他伤害。

（3）使用中的并发症-不属于不良事件，且不是因器械使用而直接引起的伤害。举例来说，由于器械植入而引起的麻醉相关的并发症。对于体外诊断器械产品，采集人体样本所带来的风险也应予以考虑。

2. 不良事件的概率

预期使用人群中，预计将会遭遇伤害事件的人数比例。在概率计算过程中应考虑该事件是发生一次还是多次。

3. 不良事件的持续时间

有些器械可能会导致暂时的、轻微的伤害；有些器械可能会导致重复但可逆的伤害；而有些器械可能会导致永久性的、不可逆的伤害。审评机构将考虑伤害的严重性及其持续时间。

4. 假阳性或假阴性诊断结果引起的风险

假阳性和假阴性相关风险可以是多种的。举例来说，如果某种诊断器械给出了假阳性结果，患者可能接受不必要的治疗（并导致伴随该治疗出现的所有风险），或可能被误诊某种严重疾病。如果诊断器械给出了假阴性结果，患者可能无法接受有效治疗（并由此错过治疗带来的受益），或未被得出正确的疾病诊断。

还应考虑使用某种器械可能引起的不同类型伤害事件的数量，以及它们累积产生的影响的严重性。当多个伤害事件同时发生时，将产生更大的累积影响。举例来说，一个伤害事件在单独发生时被视为轻微影响，但当它与其他伤害事件一同发生时，则可能对患者产生重大的累积影响。

（三）在评估器械可能的受益和风险时考虑的其他因素

1. 不确定性

器械受益和风险的确定程度是评估受益-风险时应考虑的一个因素。诸如临床试验设计不合理、实施质量不佳，或者数据分析不充分等因素，可能导致研究结果的确定性降低。此外，对于在试验设计中无法对研究者和参与者设盲的器械类型，有时很难区分真实效果和安慰剂效应；研究结果的可重复性、分析方法的确认、其他类似研究的结果，以及研究是否为同类首次或独立研究等因素都会影响确定性水平；试验结果对预期治疗和使用人群的可推广性非常重要。举例来说，如果该器械使用者需要经过深

依据中国器审中心网站公开文本整理

层次培训或达到专业化水平，则试验结果可能并不适合推广到更广泛的医生群体；如果该器械预期用于诊断亚组人群的某种疾病，则可能无法推广到一般人群。总之，考虑临床试验人群对预期的适用人群的代表性非常重要。

2. 以患者为中心的评估和患者报告结局

以患者为中心、经过验证的的衡量标准，例如与健康有关的生活质量指标和其他患者报告结局（如患者疼痛或身体机能的评级或评分），可帮助患者和医务人员讨论和决定治疗方案，并且可以作为产品受益方面的证据。这类型衡量标准可以使医生站在患者角度，更好地量化器械产生的影响，并帮助患者在了解更多信息的情况下做出决定。

3. 疾病的表征

疾病的治疗或诊断情况、临床表现、对患者的影响方式、诊断后是否需要治疗、如何治疗、病史及治疗进展（如病情是日渐好转还是恶化，预计其概率分别是多少）等均为审评机构进行疾病表征以及确定受益与风险时考虑的重要因素。

4. 患者的观点

如果风险是可识别、可确定的，患者的风险接受水平会存在差异，而这种差异将影响患者个体决定，即与可能获得的受益相比，风险是否可接受。在做出批准受益风险决策时，审评机构发现相当一部分患者对受益与风险的观点表现为愿意承受非常高等级的风险以获得可能的受益，尤其是该受益可以改善生活质量的情况下。在风险和受益难以评估的时候，患者的观点有助于审评员做出最终决策。不仅是单方面评估，患者偏好的评估还应考虑患者是否愿意使用器械，是否愿意接受风险以换取可能的受益，

以及评估患者如何权衡不同治疗方案的风险与受益。

患者偏好研究可以提供患者如何评价受益与风险的观点。在众多治疗的结果或其他特征中，患者对特定方案或选项的选择意愿和接受程度会有所不同，将患者对不同治疗方案的选择意愿和接受程度进行定性定量的评估，即为患者偏好信息。审评机构还可以考虑看护人（例如父母）和医务人员对特定器械的受益风险评估的相关性的偏好。

与患者风险承受能力和其它以患者为中心的评估标准的设定将视情况而定。考虑因素包括疾病的性质、状况、现有可采用的治疗手段，以及其受益风险。

在评估这些数据时，有些患者为实现较低的受益愿意承担非常高的风险，而其它患者则更加排斥风险。因此，在确定器械是否有效时，审评机构将考虑构成患者观点中有意义的受益的因素，因为某些患者可能比其他患者更重视受益。应注意，如果某种器械对所有适用的患者来说，可能的风险均超过可能的受益，则审评机构将判定使用该器械本身是不合理的。

患者偏好信息可以显示大多数患有特定疾病或处于特定病情的患者会考虑接受的受益风险情况。很多因素都可能影响患者对受益风险的看法，包括：

（1）疾病或病情的严重度

患有非常严重疾病的患者（如危及生命的疾病）可以承受更大的风险。对于诊断器械，患者个体可能更排斥与严重疾病假阴性诊断相关的风险。

（2）疾病的长期性

依据中国器审中心网站公开文本整理

某些慢性疾病的患者，已经适应了所患疾病及其对日常生活的影响，因此他们可承受的风险较低，且要求获得更大的治疗受益；而某些患有严重慢性疾病的患者可以承受更高的风险以获得较小的受益。

（3）替代治疗/诊断

如果没有其他治疗/诊断方案可供选择，即使受益较小，患者也可能愿意承受更大的风险。

5. 可供选择的替代治疗或诊断

在做出关于受益风险的判定时，审评机构将考虑是否已经批准了用于该适用范围和患者人群的其他治疗方案或诊断方案（包括非器械治疗方法）。

在考虑其他疗法时，审评机构将考虑其治疗效果如何；已知存在的风险；在现行医疗实践中的应用；受益风险情况；以及可用的替代方案如何满足患者和施治者的需求。受益风险对于具有明确受益的高风险器械，如果其治疗对象尚无可用的替代治疗方案，审评机构将考虑患者因无器械获批而无法接受治疗所面临的风险。举例来说，即使一种新器械带来显著受益的可能性较低，但如果没有其他可用的替代治疗方案，且可能的受益超过可能的风险，审评机构仍有可能批准该产品。

6. 风险降低和适应症限制

在适当的情况下，使用风险降低措施能够降低伤害事件发生的概率并改善受益风险状况。最常用的风险降低方式是在说明书、标签中包含恰当的信息（例如警告信息和预防措施等），或者限定产品的适用范围。有些伤害可以通过其他形式的风险控制措施

降低，包括培训和患者告知信息。对于体外诊断器械，可以采用补充诊断试验以降低风险。

7. 上市后数据

器械在真实世界环境中的使用情况可以更好地体现器械的受益风险。在做受益风险的判定时，审评机构可以考虑将收集上市后数据作为证明风险控制措施有效性的方法，也可作为某种器械或特定患者人群的受益风险的附加信息。

这类研究或器械用于真实世界后获得的数据可能改变特定器械的受益风险情况，尤其当其识别出了新风险、确认特定的风险已被降低、识别出最有可能发生不良事件的患者、或者更具体地区分出不同患者亚组对器械的响应。

8.解决临床需求的新技术

在评估受益和风险时，审评机构将考虑器械是否采用了突破性技术，并解决了尚未被满足的医疗需求。满足以下条件时视为器械解决了尚未被满足的医疗需求：与现有技术相比临床上有显著优势，与现有疗法相比临床有显著受益，与现有疗法相比带来更低风险，或者提供了没有可用替代方案的治疗或诊断方法。

解决临床需求的新器械，往往其受益可能相对较小，即使申请人只能证明相对较小的可能受益，仍可认为该新器械具有合理的安全性和有效性。此外，创新技术的开发将来可以为患者提供额外的受益。随着器械的持续改进，其受益风险状况可能会发生变化（例如受益可能增加或风险可能降低），预期的安全性和有效性也可能发生变化，与初始器械相比，改进后的器械可能更具优势。在这些情况下，为了鼓励创新，与大多数已经确定的技术

依据中国器审中心网站公开文本整理

相比，在对创新器械的受益风险评估中可以接受更大的不确定性，尤其是在可替代方案有限的情况下。

三、术语和定义

1.严重度（severity）

危险（源）可能后果的度量。

2.患者偏好信息（Patient preference information，简称 PPI）

在众多治疗的结果或其他特征中，患者对特定方案或选项的选择意愿和接受程度会有所不同，将患者对不同治疗方案的选择意愿和接受程度进行定性定量的评估。

3.患者报告结局（patient-reported outcome，简称 PRO）

通常为患者自身健康状况相关的数据或信息，直接源自患者或受试者本人，而无需经过临床医生或任何其他人员的校正或解读。PRO 数据可通过患者自我评估获得，也可通过他人询问来进行评估和记录，但评估者应仅记录患者的直接反应。

四、编写单位

辽宁省药械审评与监测中心

附录：A 受益-风险评估表

B 假设性示例

C 基于受益-风险评估的实例

附录 A 受益-风险评估表

以下内容，请结合产品的特性判断，对适用项进行填写。“考虑的问题”是提示性的，不需要逐条解答。

因素	考虑的主要问题	评价记录
器械受益的评估		
1. 受益的类型	a) 评价了哪些主要终点（替代终点）？ b) 评价了哪些次要终点（替代终点）？ c) 患者如何看待受益价值？ 注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。	
2. 受益的大小	a) 对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点： i. 每种治疗效果的程度如何? b) 用什么方法衡量受益? i. 按照该衡量方法，受益大小如何?	
3. 受益的概率	a) 这项研究是否能够预测哪些患者将会受益? b) 预期使用患者获得受益的概率是多少? c) 不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因） d) 不同人群的公众健康受益是否有差异? e) 即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？	
4. 效果的持续时间	a) 如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。 b) 受益的持续时间对于患者是否有价值?	
器械风险的评估		

依据中国器审中心网站公开文本整理

5. 不良事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：		
1) 器械相关的严重伤害	该产品有什么器械相关的严重伤害的不良事件?	
2) 器械相关的非严重伤害	该产品有什么器械相关的非严重伤害不良事件?	
3) 使用中的并发症	患者会面临的其他使用中的并发症?	
6. 不良事件的概率	a) 在预期使用人群中发生不良事件的概率是多少? b) 在研究人群中每个不良事件的发生概率是多少? c) 在上述预期中，评估的不确定度是多少? d) 在不同亚组人群中发生不良事件的概率是否有差异（如是，请明确）? e) 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的不良事件的风险?	
7. 不良事件的持续时间	a) 不良事件会持续多长时间? b) 不良事件是否是可逆的? c) 针对不良事件，应采取什么样的应对措施?	
8.假阳性或假阴性诊断结果引起的风险	a) 假阳性结果的后果是什么? b) 假阴性结果的后果是什么? c) 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分?	
评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素		
9. 不确定性：		
1) 临床研究设计的质量	临床研究数据的可靠性如何?	
2) 临床研究实施质量	a) 临床试验是如何设计，实施和分析的? b) 是否有缺失数据?	

3) 临床研究结果分析的可靠性	a) 研究结果是否可重复? b) 临床研究是否是同类首次? c) 是否有取得了类似结果的其他临床研究?	
4) 临床研究结果的可推广性	临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体?	
10. 以患者为中心的评估	器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）?	
11. 疾病的表征	a) 患病会给患者带来哪些影响? b) 该病是可治疗的吗? c) 病情将如何发展?	
12. 患者的观点：		
1) 患者偏好信息对风险和受益的考虑	a) 申报器械对患者最重要的受益是什么? b) 申报器械对患者影响最大的风险是什么? c) 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 d) 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? e) 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? f) 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡？	
2) 患者偏好信息相关性和可理解性	a) 每项风险是否可识别和可确定? b) 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? c) 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性?	

依据中国器审中心网站公开文本整理

3) 患者偏好信息的可推广性和差异性	a) 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如是，请明确。 b) 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。	
13. 可供选择的替代治疗或诊断	a) 是否有其他治疗方法? b) 替代疗法的有效性如何? i. 不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？ c) 对替代疗法的承受性如何? i. 不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？ d) 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？	
14 风险降低和适应症限制	a) 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 b) 建议使用哪些降低风险的手段?	
15. 上市后数据	a) 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? b) 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? c) 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面? i. 医疗器械的长期性能表现 ii. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好 iii. 亚组人群（例如儿童、女性） iv. 罕见的不良事件 d) 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? e) 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集?	
16. 解决临床需求的新技术	这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足?	

受益总结	风险总结	其他因素总结

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 B　假设性示例

示例 1

申报产品为一种用于治疗严重慢性疾病的植入式器械。目前尚无其他治疗方案可治愈此类疾病。在临床确定性试验中，进行了单臂研究。研究的主要终点是受益的程度，例如，该研究器械与现行的标准治疗方法相比较，能够减轻受试者症状的效果。

临床研究结果如下：

受益：基于临床研究结果分析，患者植入该器械可能所获得实质受益的概率为 75%。研究已达成其主要临床终点。一般而言，患有该严重慢性疾病的患者，如果身体能够保持良好行动机能，预期寿命往往较长。

然而，受试者的随访期仅为一年，因此无法确定受益的可持续时间。

风险：临床研究结果显示，植入器械后，不良事件的发生率低于 3%。然而，所有需采用外科手术植入的器械均有其风险。就本案例而言，从文献中可知，该器械的外科植入手术并不是常规手术，死亡率为 1%。此外，永久性植入物通常终生留在患者体内，并难以移除，从而可能带来额外的风险。即使是在器械未启动的停用情况下，其仍为植入状态，并且仍然存在断裂、机械故障或不良生理反应的风险（概率低于 3%）。

其他因素：

不确定性：受试者症状改善的机理难以识别，外科植入手术是否对改善起到了促进作用也难以判断。受试者的随访期仅为一

年，难以确定长期受益。患者植入器械后可能获得受益的概率仅为 75%。

患者的观点：申请人提供的数据显示，即使受益率仅有 75%，大多数患者在考虑到症状的严重程度，且无有效可替代治疗方案的情况下，愿意承担植入器械的风险。

风险降低：植入和移除（如需要）器械的外科手术是有风险的，但如果要求由专业临床医师进行手术，风险可以被降低。

批准/不批准的综合考量：患者受益率相当高（预期使用人群的受益率约为 75%）。在这个案例中，由于不能确定必然受益的患者，所以无法选择将该器械的适用人群限制在必然受益的患者。此外，植入器械具有重大风险，且研究结果仍具有一定的不确定性。然而，对于可能获益的目标人群来说，为了能够缓解症状、改善生活质量，有些患者已经表达了愿意接受相关风险的意愿。而且，尽管风险确实存在，但如果仅允许专业临床医师操作，可以在一定程度上降低风险。最后，该器械所治疗的严重慢性疾病的替代治疗方案极其有限。因此，该器械很可能会获得批准。

依据中国器审中心网站公开文本整理

假设示例 1 的工作表

因素	考虑的主要问题	评价记录
器械受益的评估		
1. 受益的类型	a) 评价了哪些主要终点或替代终点? b) 评价了哪些次要终点或替代终点? c) 患者如何看待受益价值？ 注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。	减轻症状。 改善行动机能。 延长患者预期寿命。
2. 受益的大小	a) 对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点： i 每种治疗效果的程度如何? b) 用什么方法衡量受益? i 按照该衡量方法，受益大小如何?	有效减轻患者的症状。
3. 受益的概率	a) 这项研究是否能够预测哪些患者将会受益? b) 预期使用患者获得受益的概率是多少? c) 不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因） d) 不同人群的公众健康受益是否有差异? e) 即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？	一旦器械上市销售，患者有 75%的概率（预测概率）可以受益。 受益的患者对器械非常认可。患者重视获得受益的机会。
4. 受益的持续时间	a) 如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。 b) 受益的持续时间对于患者是否有价值?	仅随访一年。 行动机能改善的患者的预期寿命可能更长。 患者认可受益，即使受益仅维持一年。
器械风险的评估		
5. 不良事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：		

1) 器械相关的严重不良事件	该产品有什么器械相关的严重不良事件?	与永久植入性器械有关的已知风险。器械断裂、机械故障或不良生理反应。 如需要，移除器械将比较困难。
2) 器械相关的一般不良事件	该产品有什么器械相关的一般不良事件?	不适用
3) 使用中的并发症	患者会面临的其他使用中的并发症?	器械的外科植入手术并不是常规手术，且具有较高风险。
6. 不良事件的概率	a) 在预期使用人群中发生不良事件的概率是多少? b) 在研究人群中每个不良事件的发生概率是多少? c) 在上述预期中，评估的不确定度是多少? d) 在不同亚组人群中发生不良事件的概率是否有差异（如是，请明确）? e) 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的不良事件的风险?	低。 外科手术的死亡率为 1%。 植入器械后不良事件的发生率低于 3%。 器械断裂、机械故障或不良生理反应相关的不良事件的发生率低于 3%。
7. 伤害事件的持续时间	a) 不良事件会持续多长时间? b) 不良事件是否是可逆的? c) 针对不良事件，应采取什么样的应对措施?	与器械有关的不良事件将在器械植入期间持续存在，但在器械移除后这些事件是可逆的。
8. 假阳性或假阴性诊断结果引起的风险	a) 假阳性结果的后果是什么? b) 假阴性结果的后果是什么? c) 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分?	不适用
评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素		
9. 不确定性：		
1) 临床研究设计的质	临床研究数据的可靠性如何?	临床研究设计和执行情况良好，但随访期仅

依据中国器审中心网站公开文本整理

量		持续了一年。
2) 临床研究实施质量	a) 临床试验是如何设计，实施和分析的? b) 是否有缺失数据?	可能存在问题：数据缺失。
3) 临床研究结果分析的可靠性	a) 研究结果是否可重复? b) 临床研究是否是同类首次? c) 是否有取得了类似结果的其他临床研究?	存在数据缺失，但执行了敏感度分析，并且结果相对可靠。
4) 临床研究结果的可推广性	临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体?	器械应由专业临床医师操作。
10. 以患者为中心的评估	器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）?	患者高度重视该治疗方法，因为没有其他有效的替代治疗方案，并且该治疗方法有可能改善患者的总体生活质量。
11. 疾病的表征	a) 患病会给患者带来哪些影响? b) 该病是可治疗的吗? c) 病情将如何发展?	疾病非常严重并且会影响患者的生活质量和行动能力。疾病是慢性且不可治愈的。
12. 患者的观点：		
1) 患者偏好信息对风险和受益的考虑	a) 申报器械对患者最重要的受益是什么? b) 申报器械对患者影响最大的风险是什么? c) 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 d) 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? e) 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? f) 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡?	为了获得受益，患者愿意承担植入器械的风险，因为其症状很严重，且没有其他有效的替代治疗方案。
2) 患者偏好信息相关性和可理解性	a) 每项风险是否可识别和可确定? b) 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? c) 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性?	
3) 患者偏好信息的可	a) 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如	

推广性和差异性	是，请明确。 b) 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。	
13. 可供选择的替代治疗或诊断	a) 是否有其他治疗方法? b) 替代疗法的有效性如何? i不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？ c) 对替代疗法的承受性如何? i不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？ d) 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？	有替代治疗方案，但对接受该器械治疗的患者无效。
14 风险降低和适应症限制	a) 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 b) 建议使用哪些降低风险的手段?	仅限专业临床医师使用该器械。
15. 上市后数据	a) 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? b) 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? c) 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面? i. 医疗器械的长期性能表现 i. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好 ii. 亚组人群（例如儿童、女性） iii. 罕见的不良事件 d) 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? e) 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集?	市场上有针对不同适应症的类似器械，得以借此推测其长期不良事件发生率，例如器械断裂。 可以在上市后评价器械的长期表现，例如受益的持续时间和长期（1 年以后）不良事件发生率。 如果器械是由专业临床医师遵照守说明书、标签的要求进行操作，那么“真实世界”的性能表现应与上市前类似。 获得上市后信息之后，可以对培训的效果进行评估（和改进）。
16. 解决临床需求的新技术	这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足?	不适用
受益总结	**风险总结**	**其他因素总结**

依据中国器审中心网站公开文本整理

75%的概率改善患者的移动性和生活质量。	需要外科手术的永久植入式器械。患者有25%的概率不能获得受益。严重的不良事件包括死亡、器械断裂、机械故障或不良生物反应。	患者愿意接受风险，因为能够获得实质性受益的概率较高。通过限制仅由专业临床医师使用器械，可以降低风险。
结论 可能受益是否大于可能风险？		
是。适用人群没有有效的替代治疗方案，且病情严重。患者显著改善生活质量的概率为75%。患者愿意承担风险，即使无法确定是否能够获得受益，因为一旦受益，则必然是重大受益。这些患者已经尝试过替代治疗方案，但均无效，因此，他们不会因为受益不明确而放弃有效治疗的方案。最后，与该器械有关的风险，尽管严重，但并不高于类似治疗方案。		

示例 2

申报产品为一种新型记忆替代性器械，预期用于治疗痴呆和记忆障碍性疾病。该产品为永久植入式器械，且患者必须接受大脑切除术以使该器械能够正常工作。患者的所有记忆将被下载到计算机芯片上，进而通过该芯片实现该器械的功能。患者一旦植入该器械，其保留的所有剩余记忆均将丢失。

受益：该器械的临床试验表明，痴呆早期的受试者植入该器械后有显著改善，而痴呆晚期的受试者则改善较小。如在大部分记忆仍完好时植入该器械，受试者可体验到最大化的受益，其整体生活质量也有所提高。由于该临床试验涵盖了两个亚组人群，即疾病早期和晚期的受试者，基于该试验结果推测，如器械获准上市，处于疾病早期的患者人群可能获得显著的改善，而处于疾病晚期的患者人群则可能仅获得极小的改善。

风险：植入该器械，患者需接受高风险的外科手术。手术过程通常只有接受过特定培训的神经外科医生方可执行。即使如此，基于既往临床研究和文献数据，此类外科手术本身的严重不良事件的风险概率约为 8%。此外，针对该器械的临床试验结果显示，患者可能发生的不良事件包括：部分肢体麻痹、失明、运动能力丧失、眩晕以及失眠症（预期发生率为 1%）；非严重不良事件包括一过性人格改变、情绪波动、以及言语不清（预期发生率为 5%）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

其他因素：

不确定性：针对该器械开展的临床试验中，纳入的符合入组标准且自愿参加的受试者数量较少，但该试验的设计和执行情况良好，数据结果可靠。试验结果具有可推广性。该试验结果提示，记忆丢失早期的受试者可能获得最好的效果。

患者的观点：由于该产品预期治疗的疾病（痴呆和记忆障碍性疾病），对患者的生活质量具有严重影响，且考虑到阿兹海默症病程进展的特点，部分患者及其监护人员为了获得症状改善、减轻疾病发展至晚期可能造成的家庭的负担，通常能够承受更高的风险，甚至可以接受发生严重不良事件的风险。而其他患者，例如老年患者，可能对类似风险的接受程度偏低。

对于疾病进展至晚期、症状更严重的患者，使用该器械的潜在获益较低。且由于此类患者处于疾病晚期，认知功能障碍更为严重，其风险承受能力往往难以评估。

可供选择的替代治疗或诊断：目前尚无可用的替代治疗方案。

风险降低：与该器械有关的风险较大。通过限定手术操作者必须为接受过特定培训的外科医生，可以在一定程度上降低与器械植入和移除（如需要）过程相关的风险，但与人格改变相关的风险无法降低或预测。还可以通过以下方法来降低风险：限定该器械预期适用于处于疾病早期、更可能获益的患者，并且在说明书、标签中引用临床试验的数据来说明症状越严重的患者，植入

该器械后的获益可能越低。

解决临床需求的新技术：目前尚无其他可用的类似技术。未来对于该器械的进一步改进可能使得其适用于治疗其他更多类型的影响认知功能的疾病。此外，目前尚无其他治疗方法能够为目标人群带来与该器械相似的受益。

批准/不批准的综合考量：该器械可为某个特定且预知的患者亚组带来实质性受益，而为另一个特定且预知的患者亚组带来的受益则极小。虽然针对该器械的临床试验规模较小，但数据质量良好，且结果的置信区间窄。该试验结果的不确定性与通常将试验结果从研究样本推广到真实世界人群而导致的不确定性一致。与器械使用相关的风险较高，但通过对植入/移除（如需要）器械的医生进行培训可降低部分此类风险。此外，尽早植入器械可能为患者带来最大受益；但同时由于植入的时间更早，患者也需承担更长期的风险；因此，那些期待获得最大受益的患者也必须承担最大的风险。申请人提供的数据表明，很多罹患记忆障碍的患者愿意尝试存在较大风险的新疗法，来保持他们的记忆和维持生活质量。此外，另一项值得考虑的重要因素是，目前针对该类疾病尚无可用的替代疗法。尽管器械相关的风险非常高，但由于其为患者带来的可能的受益、以及无治疗情况下该类疾病逐渐恶化的进展特性，某些患者仍然可以接受这些风险。而相关的风险是已知且可量化的。因此，尽管该器械存在重大风险，综合上

依据中国器审中心网站公开文本整理

述诸多方面的考虑因素，审评机构可能仅批准该器械适用人群为痴呆早期的患者。对于某个特定患者，是否植入该器械取决于患者偏好（可能包括法定监护人的偏好）和医学判断。基于对该类疾病进展的可能性和时间范围、以及患者不接受医疗干预可能发生的损伤的充分考虑，审评机构有可能批准该器械，但需要申请人在其说明书、标签中明确提示该类外科手术可能存在8%的严重不良事件率，并且规定只有受过充分培训的医生才能实施该器械的植入手术。

假设示例 2 的工作表

因素	考虑的主要问题	评价记录
器械受益的评估		
1. 受益的类型	a) 评价了哪些主要终点或替代终点? b) 评价了哪些次要终点或替代终点? c) 患者如何看待受益价值？ 注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。	维持记忆。 改善生活质量。 患者非常重视这些受益。
2. 受益的大小	a) 对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点： i 每种治疗效果的程度如何? b) 用什么方法衡量受益? i 按照该衡量方法，受益大小如何?	处于疾病早期的患者受益显著；处于疾病晚期的患者受益较小。
3. 受益的概率	a) 这项研究是否能够预测哪些患者将会受益? b) 预期使用患者获得受益的概率是多少? c) 不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因） d) 不同人群的公众健康受益是否有差异? e) 即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？	该试验针对两个亚组人群进行了研究，即疾病早期和晚期的受试者。可以推断出疾病早期阶段的患者受益较大，而处于疾病晚期阶段的患者受益较小。
4. 受益的持续时间	a) 如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。 b) 受益的持续时间对于患者是否有价值?	器械植入后受益持续存在。
器械风险的评估		
5. 不良事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：		
1)器械相关的严重不良事件	该产品有什么器械相关的严重不良事件?	部分肢体麻痹、失明、运动功能丧失、眩晕和失眠症。
2)器械相关的一般不良事件	该产品有什么器械相关的一般不良事件?	人格改变、情绪波动和言语不清

依据中国器审中心网站公开文本整理

3)使用中的并发症	患者会面临的其他使用中的并发症?	即使术者是经过充分培训的神经外科医生，手术本身严重不良事件的发生风险为 8%
6. 伤害事件概率	a) 在预期使用人群中发生不良事件的概率是多少? b) 在研究人群中每个不良事件的发生概率是多少? c) 在上述预期中，评估的不确定度是多少? d) 在不同亚组人群中发生不良事件的概率是否有差异（如是，请明确）? e) 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的不良事件的风险?	高：手术造成的死亡风险严重不良事件为 8%; 其中失明等严重不良事件的概率为 1%;；非严重不良事件的概率为 5%。综合考虑，器械存在高风险。 对于疾病早期阶段的患者，由于接受器械植入后持续的时间更长，其可能面临更高的风险。然而，这些患者也会获得更高的受益。
7. 伤害事件的持续时间	a) 不良事件会持续多长时间? b) 不良事件是否是可逆的? c) 针对不良事件，应采取什么样的应对措施？	死亡和严重不良事件是永久的；非严重不良事件可能是可逆的。
8. 假阳性或假阴性诊断结果引起的风险	a) 假阳性结果的后果是什么? b) 假阴性结果的后果是什么? c) 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分?	不适用
评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素		
9. 不确定性：		
1)临床研究设计的质量	临床研究数据的可靠性如何?	良好。尽管研究规模小，但临床终点的置信区间很窄。
2)临床研究实施质量	a) 临床试验是如何设计，实施和分析的? b) 是否有缺失数据?	非常好。几乎所有受试者均接受了随访。
3)临床研究结果分析的可靠性	a) 研究结果是否可重复? b) 临床研究是否是同类首次? c) 是否有取得了类似结果的其他临床研究?	非常可靠。可以从结果中识别出器械效果最好的亚组。

		在试验设计过程中预先规定了亚组分析。
4)临床研究结果的可推广性	临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体?	可推广，因为知道处于疾病早期阶段的患者反应更好。
10. 以患者为中心的评估	器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）?	患者高度重视该治疗方法，因为他们没有其他治疗方案，且该治疗方法可以大幅改善他们的生活质量。
11. 疾病的表征	a) 患病会给患者带来哪些影响? b) 该病是可治疗的吗? c) 病情将如何发展?	疾病非常严重并且会影响患者的生活质量和记忆力。疾病是慢性且不可治愈的。
12. 患者的观点：		
1)患者偏好信息对风险和受益的考虑	a) 申报器械对患者最重要的受益是什么? b) 申报器械对患者影响最大的风险是什么? c) 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 d) 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? e) 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? f) 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡?	患者愿意承担植入器械的风险，因为没有其他治疗方案，并且他们的症状极其严重。 此类疾病的患者通常愿意冒死亡的风险以改善他们的预后。
2)患者偏好信息相关性和可理解性	a) 每项风险是否可识别和可确定? b) 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? c) 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性?	
3)患者偏好信息的可推广性和差异性	a) 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如是，请明确。 b) 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。	
13. 可供选择的替代治疗或	a) 是否有其他治疗方法? b) 替代疗法的有效性如何?	没有可用的替代治疗方案。

依据中国器审中心网站公开文本整理

诊断	i 不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？ c) 对替代疗法的承受性如何? i 不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？ d) 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？	
14 风险降低和适应症限制	a) 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 b) 建议使用哪些降低风险的手段?	为外科医生提供培训。 在说明书、标签中声明该器械对处于疾病早期阶段的患者效果更好。
15. 上市后数据	a) 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? b) 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? c) 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面? i. 医疗器械的长期性能表现 ii. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好 iii. 亚组人群（例如儿童、女性） iv. 罕见的不良事件 d) 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? e) 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集?	该器械是“同类首创”，市场上没有类似的器械。故没有关于其他器械的先验信息可用于推断本器械的性能。因此，应在上市后评估其长期性能，包括长期有效性、长期不良事件、器械持续时间等。 可能会推荐开展上市后研究。
16. 解决临床需求的新技术	这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足?	申报器械采用了突破性技术。预期未来对于该器械的改进可能降低当前预期的器械相关风险。
受益总结	**风险总结**	**其他因素总结**
处于疾病早期阶段的患者获得受益的机会很大。受益包括保护记忆和提高生活质量。患者及其重视该受益。	长期植入的器械需要外科手术。 手术造成的死亡风险为 8%；严重不良事件的概率为 1%；非严重不良事件的概率为 5%。对于较年轻的患者来说风险较高，因为他们需要在很长的时间内将该器械置于体内。	患者愿意接受该器械的相关风险，因为如果器械起效患者将获得实质性受益，且目前尚无其他替代疗法。可以通过培训外科医生

		和在说明书、标签中加以限制说明的方式降低风险。
结论 可能受益是否大于可能风险？		
是的。对部分患者来说受益大于风险，审评机构倾向于为愿意接受其风险以换取其受益的患者提供接受该治疗的机会。目前没有其他替代治疗方案，该器械预期用于治疗某种严重疾病，且患者可能能够显著改善其生活质量并维持记忆。因为受益巨大且能够改善生活，患者愿意承担相关风险，甚至包括较高的死亡风险。尽管与该器械相关的风险很高，但可以通过培训外科医生和在说明书、标签中加以限制说明的方式来降低风险。另外，该疗法为创新疗法，市场上没有其他类似的替代疗法。纵使其风险高，但考虑到可能的显著受益且风险可被降低，仍认为其受益高于风险。最后，预期随着日后产品技术和手术技术的不断改进，该器械的不良事件率能够有所下降。		

依据中国器审中心网站公开文本整理

示例 3

申报产品为一种新的体外诊断器械（IVD），用于一项血清学检测试验，可以将乳房 X 线钼靶检查结果为 BI-RADS 4 级的患者分为两组，即低乳腺癌风险组和其它组。对低乳腺癌风险组，医生将建议等待数月后再进行随访检查，从而避免了因乳腺活组织检查（活检）所引起的可能并发症；而对其它组的 BI-RADS 4 级患者，则依照现行的诊疗规范建议其接受乳腺活检。对于该体外诊断器械拟申请的预期用途为：

该体外诊断试验可测量 10 种肽分析物，并产生单一的定性结果。该检测预期用于经乳房 X 线照相术认定乳腺病灶为 BI-RADS 4 级的 40 岁或以上的女性，以便帮助医生决定是否建议进行乳腺活检。

阴性检查结果（低风险）：不建议立即进行乳腺活检，等待数月再进行随访检查。

阳性检查结果（高风险）：建议立即进行乳腺活检。

对预期适用人群进行的临床研究的结果（包括所有受试者的活检结果）为：

		乳腺活检		
		恶性	良性	
血清学检测试验	阳性	97	75	172
	阴性	3	225	228
		100	300	400

灵敏度＝97%（97/100），95% 双侧置信区间：91.5%至 99.0%

特异度＝75% (225/300)，95% 双侧置信区间：69.8%至 79.6%

患病率=25% (100/400)
阴性预测值（NPV）=98.7% (225/228)
阳性预测值（PPV）=56.4% (97/172)

受益：使用该器械的主要受益为使 57%（228/400）的检测结果显示低乳腺癌患病风险的受试者避免了因立即进行乳腺活检所引起的可能并发症。

风险：在血清学检测结果呈阴性的受试者中基于即刻活检诊断的癌症患病率为 1.3%（3/228＝1-NPV）。使用该器械的主要风险在于对部分本可以通过活检确诊乳腺癌的 BI-RADS 4 级患者未能及时进行乳腺活检，从而延误了这些患者的诊断和治疗。对于该风险，申办方声称，在未接受活检的 BI-RADS 4 受试者中，临床上可接受的癌症患病率为≤2%，其原因为：a）通常不建议 BI-RADS 3 级患者立即进行活检（相反，建议患者等待数月再进行进一步评价）；b）BI-RADS 3 级患者中，乳腺癌的预期患病率为 2%。从临床研究中可测量的受益-风险比为 75（225/3），未接受活检的 BI-RADS 4 级受试者中观察到的风险低于 BI-RADS 3 级患者的预期风险。

其他因素：

不确定性：根据观察到的研究结果所计算的相关统计学置信区间通常存在不确定性。

与遗漏原本通过活检可确诊的癌症所带来的临床影响相比，避免活检并发症所带来的临床影响并不会左右获益-风险比。也就是说，受益类型并不一定与风险类型相对应。

依据中国器审中心网站公开文本整理

不能保证乳房 X 线照相术结果为 BI-RADS 4 级的患者中漏诊的乳腺癌的临床影响等同于结果为 BI-RADS 3 级的患者中的乳腺癌的临床影响。因此，对于潜在风险/危害的程度存在不确定性。

检测结果呈阴性且未接受活检的 BI-RADS 4 级患者将不会接受已有的良性疾病的组织病理学评估。

患者的观点：患者通常对延误乳腺癌诊断和治疗的接受能力较低。这一点需要在患者权衡避免与活检相关的并发症的价值时予以考虑。

可供选择的替代治疗或诊断：尚未有其它体外诊断器械获批用于该项新测试的预期用途。

降低风险：检测结果呈阴性的所有女性患者将接受随访以进行进一步评估和检查。

批准/不批准的综合考量：申请人合理地定义了受益和风险的类别和可能性。提出了与该检测的性能参数相一致的针对可接受风险的临床实践指南。未能提供权衡不同类型获受益与风险的直接比较，需要额外的信息以建立可接受的受益风险比。考虑到受益的不确定性以及潜在的显著风险（对极少数患者），该器械可能暂时不会予以批准，但在作出最终决定前很可能会提交专家委员会讨论。

假设示例 3 的工作表

因素	考虑的主要问题	评价记录
器械受益的评估		
1. 受益的类型	a) 评价了哪些主要终点或替代终点? b) 评价了哪些次要终点或替代终点? c) 患者如何看待受益价值？ 注：从临床试验资料中得出，如显著改善患者自理能力、生活质量、辅助功能恢复，降低死亡率、功能丧失、改善症状等。	避免乳腺活组织检查引起的发病。
2. 受益的大小	a) 对于所评价的每个主要终点，次要终点或替代终点： i 每种治疗效果的程度如何? b) 用什么方法衡量受益? i 按照该衡量方法，受益大小如何?	避免与乳腺活组织检查有关的不便、疼痛和并发症。
3. 受益的概率	a) 这项研究是否能够预测哪些患者将会受益? b) 预期使用患者获得受益的概率是多少? c) 不同亚组人群之间的受益有何差别?（如果研究对于亚组人群是充分有效的，需说明特定亚组、差别的特性和造成这些差别的原因） d) 不同人群的公众健康受益是否有差异? e) 即使是总人口的小部分受益，这些患者如何看待受益价值？	在预期使用人群中约 57%（228/400）。
4. 受益的持续时间	a) 如果相关，治疗效果的持续时间（包括主要和次要终点）是否能够确定？如是，请明确。 b) 受益的持续时间对于患者是否有价值?	可变的。可能是长期的（终身不需要活组织检查），或者可能仅持续到随访检查提示进行活组织检查。
器械风险的评估		
5. 不良事件（事件和后果）的严重程度、类型、数量和发生率：		
1)器械相关的严重不良事件	该产品有什么器械相关的严重不良事件?	某些通过活组织检查可检测到的乳腺癌患者在随访检查之前可能不会检测/治疗乳腺癌（假设发生随访检查）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2)器械相关的一般不良事件	该产品有什么器械相关的一般不良事件?	未能对本应在活组织检查中检测到的非恶性疾病进行特征描述。
3)使用中的并发症	患者会面临的其他使用中的并发症?	N/A
6. 不良事件的概率	a) 在预期使用人群中发生不良事件的概率是多少? b) 在研究人群中每个不良事件的发生概率是多少? c) 在上述预期中，评估的不确定度是多少? d) 在不同亚组人群中发生不良事件的概率是否有差异（如是，请明确）? e) 考虑到器械带来的可能的受益的同时，患者是否愿意接受可能的不良事件的风险?	最严重的有害事件发生在约 1%（3/400）的预期使用人群中。在检查呈阴性的受试者中的发生率略超过 1%（3/228）。
7. 不良事件的持续时间	a) 不良事件会持续多长时间? b) 不良事件是否是可逆的? c) 针对不良事件，应采取什么样的应对措施?	如果未检测到可治疗的/可治愈的乳腺癌，时间可能是终身的。
8. 假阳性或假阴性诊断结果引起的风险	a) 假阳性结果的后果是什么? b) 假阴性结果的后果是什么? c) 这是相关疾病诊断的唯一方法，还是诊断方法的一部分?	见上文。
评估器械可能受益和风险时考虑的其他因素		
9. 不确定性：		
1)临床研究设计的质量	临床研究数据的可靠性如何?	不能保证乳房 X 线照相术结果为 BI-RADS 4 的患者中未检测到的乳腺癌的临床影响等同于结果为 BI-RADS 3 的患者中的乳腺癌的临床影响。因此，可能风险/危害的程度存在不确定性。
2)临床研究实施质量	a) 临床试验是如何设计，实施和分析的? b) 是否有缺失数据?	好。
3)临床研究结果分析的可靠性	a) 研究结果是否可重复? b) 临床研究是否是同类首次? c) 是否有取得了类似结果的其他临床研究?	合理可靠。
4)临床研究结果的可推广性	临床研究结果是否可以应用于一般人群，还是仅适用于个别的、特定的群体?	与未检测到一个本可通过活组织检查

		检测到的癌症的临床影响相比，患者对避免活组织检查发病的重视程度未知。
10. 以患者为中心的评估	器械受益和风险是否包括对生活质量造成的影响（与健康相关）？	患者对受益和风险的重视程度各不相同。患者在收到 BI-RADS 3 的结果后选择不接受活组织检查的相关信息可能有帮助。
11. 疾病的表征	a) 患病会给患者带来哪些影响? b) 该病是可治疗的吗? c) 病情将如何发展?	疾病非常严重并且会影响患者的生活质量。疾病是慢性的，可能是不可治愈的，并且在某些情况下可能是致命的。
12. 患者的观点：		
1)患者偏好信息对风险和受益的考虑	a) 申报器械对患者最重要的受益是什么? b) 申报器械对患者影响最大的风险是什么? c) 是否有明确的定性或定量的患者偏好信息（PPI）表明患者对于该治疗结果或替代疗法的偏好。 d) 患者偏好信息（PPI）是否表明患者愿意接受申报器械可能造成的风险来换取可能带来的受益? e) 现有患者偏好信息（PPI）表明的患者对最大可接受风险和最小可接受受益的观点，是否改变原有的产品风险评价? f) 现有的患者偏好信息（PPI）是否表明：大多数或全部患者在考虑了疾病的严重性、长期性或缺乏替代疗法的因素后，接受风险-受益之间的权衡？	患者对推迟乳腺癌的诊断和治疗的接受能力通常较低。这一点需要与患者对避免活组织检查引起发病的重视程度进行权衡。
2)患者偏好信息相关性和可理解性	a) 每项风险是否可识别和可确定? b) 患者是否理解每种类型的风险和风险发生的可能性? c) 患者是否理解每种受益的类型和受益发生的可能性?	
3)患者偏好信息的可推广性和差异性	a) 患者偏好信息（PPI）是否表明，患者偏好会因疾病的严重性、长期性或其他患者特征而不同?如是，请明确。 b) 患者偏好信息（PPI）是否覆盖全部预期患者?如果没有，请具体说明现有患者偏好信息的研究人群。	

依据中国器审中心网站公开文本整理

13. 可供选择的替代治疗或诊断	a) 是否有其他治疗方法? b) 替代疗法的有效性如何? i不同亚组人群间替代疗法的有效性差异如何？ c) 对替代疗法的承受性如何? i不同亚组人群对替代疗法的承受性差异如何？ d) 任何已有的替代疗法会带来哪些风险？	无替代治疗方案或诊断可用于拟定的预期用途。
14 风险降低和适应症限制	a) 是否有降低风险的手段（包括将适应症限制在受益大于风险的亚组中）？例如使用产品说明书或标签，组织培训，提供附加疗法等手段。 b) 建议使用哪些降低风险的手段?	无替代治疗方案或诊断可用于拟定的预期用途。
15. 上市后数据	a) 市场上是否还有其他类似适应症的器械? 这些同类器械的有效性和不良事件发生率是否与申报器械的预期发生率相似? b) 已有的上市后数据是否会改变已上市同类产品的风险受益评估? c) 根据上述风险受益评价，是否有理由在上市后考虑进一步评价以下方面? i. 医疗器械的长期性能表现 ii. 培训项目的有效性或使用者使用器械的偏好 iii. 亚组人群（例如儿童、女性） iv. 罕见的不良事件 d) 是否有理由预计申报器械的“真实世界”性能表现和上市前的表现有显著差异? e) 是否有用以支持此批准的数据可以推迟到上市后收集?	如果确定器械是可批准的，则可能需要补充（上市后）信息，以详细说明对不确定因素的理解以及患者的风险承受能力及对受益的观点。
16. 解决临床需求的新技术	这个器械解决的医疗需求多大程度能通过现有治疗方法满足?	此技术非最新的。
受益总结	**风险总结**	**其他因素总结**
在此案例中的受益是避免绝大部分 BIRADS 4 患者出现与活组织检查有关的发病。	约有 1%的被测患者（略高于 1%的测试结果呈阴性的患者）延迟了乳腺癌的检测/治疗。	在当前的实践中，约 2%的乳房 X 线照相术结果异常的患者（即 BI-RADS 3），由于活组织检查的推迟，在随访检查之前可能检测不到乳腺癌。
结论 可能受益是否大于可能风险？		
合理地定义了受益和风险的种类和可能性。提出了针对可接受风险的临床实践参考，其与检查出的性能特征一致。未直接说明不同类型的受益与风险的权重，需要其他信息以确定二者的权衡是否可接受。考虑到受益的不确定性和（极少数患者）风险的实质性，该器械可能会被决定不予批准。		

附录 C 基于受益-风险评估的实例

冠状动脉狭窄是否导致冠状动脉下游心肌供血的缺血，即是否具有功能学意义，是临床上是否对狭窄进行血运重建的主要依据。已有大量的临床研究证明冠状动脉功能学评估比冠状动脉解剖学评估（狭窄程度）提高了患者的临床受益。一种用于成人患者冠状动脉病变血管功能学评价的产品，为临床常规利用冠状动脉造影影像判断冠状动脉狭窄是否具有功能学意义提供了优效的无创评估方法。

（一）受益评估

综合回顾性临床研究和前瞻性临床试验研究，产品分析结果的准确性和重复性可控，分析结果的一致性非劣效于金标准评估结果，诊断性能优效于临床常规评估结果。

产品简化了现阶段临床中冠状动脉功能学评估的方法，提高了评估的安全性。产品采用无创分析方法，在临床应用中对患者没有额外创伤，在临床操作中不需要使用压力导丝，避免了可能在远端诱发斑块破裂、损伤血管的风险；无需使用微循环扩张药，避免诱发充血给患者带来的副作用。产品解除了无法在哮喘、严重高血压以及二级房室传导阻滞患者中进行冠状动脉病变血管功能学评价的限制。另外，产品可节省冠状动脉功能学评估的时间。

（二）风险评估

1.假阳性和假阴性分析结果导致的风险

部分目标血管的分析结果存在假阳性，患者可能接受不必要

依据中国器审中心网站公开文本整理

的血运重建治疗。由于影响因素较多，冠状动脉病变血管功能学评价的金标准方法的阳性率偏高，导致分析结果可能出现假阳性。如果患者没有明显缺血的临床症状，即使分析结果为阳性，临床医生应综合判断和选择是否进行血运重建或采取强化药物治疗，进一步降低风险。

部分目标血管的分析结果存在假阴性，延迟介入治疗手术可能会增加心肌梗死的风险。如果患者存在明显缺血的临床症状或者冠状动脉造影显示血管狭窄，即使分析为阴性，临床医生可以综合判断和选择是否进行血运重建治疗或者进行金标准方法评估，进一步降低风险。

2.冠状动脉造影质量不佳和分析操作不规范导致的风险

冠状动脉造影质量不佳或者分析人员分析不规范均会增加分析结果出现错误的风险。对冠状动脉造影医生进行造影采集规范化培训以及对分析人员进行分析规范化培训，可控制风险。

（三）其他因素

1.不确定性

产品分析结果指导冠状动脉血运重建手术的长期临床效果，需要在产品上市后继续收集相关信息，设计临床终点或者患者终点为观察目标的临床研究来分析 QFR 指导冠状动脉血运重建手术的长期临床效果。

（四）受益-风险的确定

患有哮喘、严重高血压、二级房室传导阻滞或者其他无法采用金标准方法的适应症患者，对风险的容忍度较高，使用无创评估方法会提供冠状动脉功能性评估信息，患者可明显获得受益。

患有稳定性心绞痛、不稳定性心绞痛的患者，对风险的容忍

度较低，可以选择无创评估方法或者金标准方法来获得功能学评估。由于患者病情稳定，评估结果导致即刻血运重建或者延迟血运重建所带来的风险较低，而且患者将受益于无创分析结果，避免了由于微循环扩张药物带来的不适，减少诊断时间和费用，综合考虑患者受益大于风险。

对于急性心梗急性期患者，一般需要在对罪犯病变血管进行血运重建几天后，再次进行非罪犯病变血管的功能学评估。由于无创评估方法避免了再次进行冠状动脉造影手术，使得患者获得受益。然而，冠状动脉功能学评估对急性心梗患者急性期非靶病变血管的临床指导价值仍需要临床研究去探索。

考虑到风险控制措施已明确而且无创评估方法不是冠状动脉功能学评估的唯一依据，临床中还应结合患者的临床病史、症状、其他诊断结果和临床医生的专业判断来综合评价冠状动脉血管，患者可能接受与金标准方法一致性相近、优效于临床常规方法、操作更便捷和快速、费用更低的新方法。

基于上述内容，可做出受益大于风险的决策。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

肢体加压理疗设备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肢体加压理疗设备（第二类）注册申报资料的准备和撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则系对肢体加压理疗设备注册技术审查的通用要求，医疗器械注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报材料的内容进行充实细化，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，需阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对产品的技术审查人员和医疗器械注册申请人的指导性文件，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，随着相关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和更新。审查人员仍需密切关注相关适用标准与注册法规的变化，以确认申报产品是否符合现行法规要求。

一、适用范围

根据《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）（以下简称《分类目录》），该产品管理类别

为 II 类，一级产品类别为 09-04 力疗设备/器具，二级产品类别为 02 加压治疗设备。

本指导原则适用的肢体加压理疗设备是指将气囊装置套在肢体外围，按照一定治疗程序对肢体施加正压，通过变化的气压对患者外周循环系统及相关病症进行物理治疗的电气设备。

有附带功能的加压设备（如加热、肢体电刺激等），其附带部分可另行要求”。

如果肢体加压理疗设备为一个系统（或其他设备）中的一部分，则本指导原则也适用于该部分。

本指导原则不适用于施加负压的设备、止血设备、防褥疮气垫、冲击波治疗设备、拔罐器、气囊式体外反搏装置等。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

产品的命名应参考《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号），采用《分类目录》或国家标准、行业标准上的通用名称要求。产品名称应以体现产品的工作原理、技术结构特征、功能属性、预期用途为基本准则，如“空气压力波治疗仪”、“肢体加压理疗仪”、“间歇脉冲加压抗栓系统”等。

（二）产品的结构和组成

一般由主机、连接管路和气囊等组成。主机部分一般可包括机箱、气泵、电磁阀/旋转式阀片和同步电机、电源模块、控制主板模块、显示模块、软件（如适用）组成。气囊根据使用部位不同分为上肢、下肢等。每个气囊可包含一个或多个气腔。气囊

依据中国器审中心网站公开文本整理

一般由两层构成，例如内层为聚氯乙烯（PVC）或聚氨酯(TPU)面料、外层为纺织纤维面料，两层材料通过高频热合机热合而成。产品结构示意框图如下：



图 1 产品示例框图





图 2：典型气囊示例图

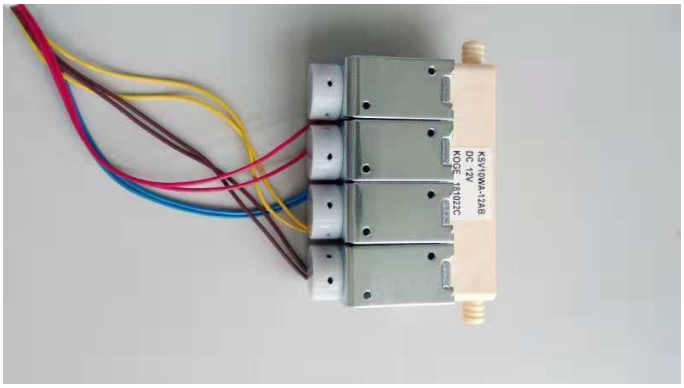


图 3:电磁阀示例图



图 4:旋转阀片示例图

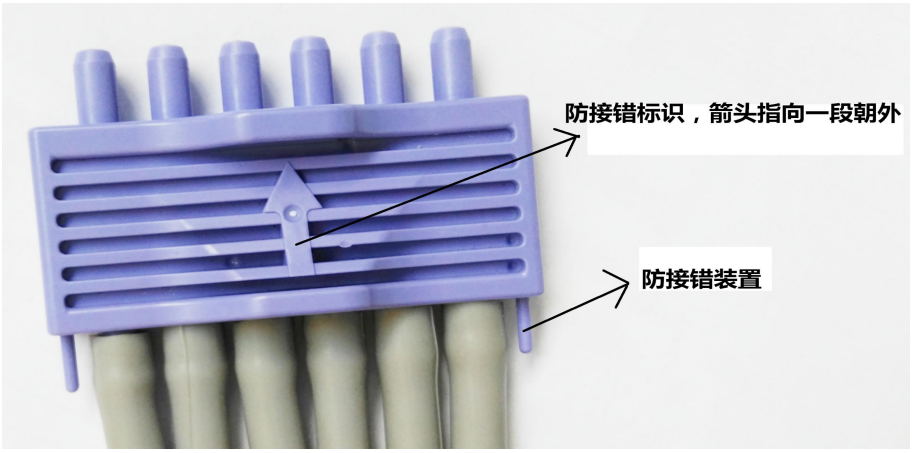


图 5：连接管路接插头示例图

依据中国器审中心网站公开文本整理



图 6:连接管路示例图

（三）产品工作原理/作用机理

1.工作原理：

肢体加压理疗设备由主机、连接管路和气囊等组成,气囊形状根据作用于人体不同部位而不同。主机内部，气泵与电磁阀或与由电机驱动的气压分配旋转阀片连接，电磁阀或旋转阀片通过导气管、连接插头与不同的气囊相连。

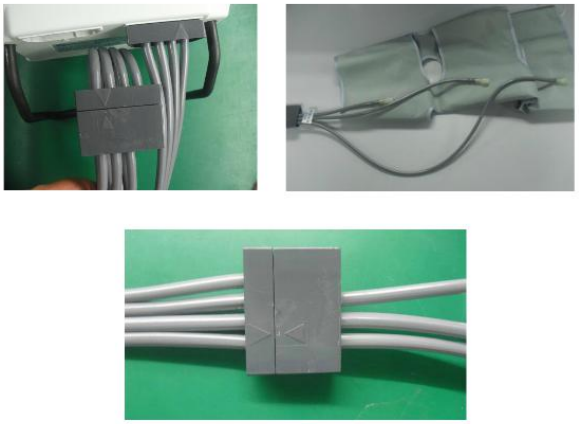


图 7：导气管与气囊、接插头连接示例图

通电后，控制模块或电路设定好肢体气囊加压方式：可以选

择一种或多种充气，放气工作模式，各模式可有固定的或者可以调节的压力大小，充气时间，放气时间，循环时间等；也可根据人体的实际情况单独设定循环对病变部位进行有规律的外部加压模式。由电磁阀进行配气的产品，根据设定气压与压力传感器监测信号，控制模块发出气压控制信号,电磁阀接受压力控制信号后，利用电磁线圈推动阀门芯体切换气路的通断，控制气流通道，截断或改变空气的流动方向,从而达到气流换向目的，进而实现对不同气囊充气或放气或进行不同组气囊之间的充放气切换控制。

如果气阀采用旋转阀片式进行充放气控制，则充气泵与旋转阀片相连,旋转阀片的多接口分别连接不同的气囊,按设定的工作时间和压力大小,通过同步电机带动旋转阀片旋转,从而改变空气流动方向,实现对不同气囊的充放气控制。

2.作用机理：

肢体加压理疗设备通过气泵对腔体充气气囊有次序有节律的进行充气、挤压、放气，运用间歇式气动压力，形成对从肢体远端向近端肢体组织的循环压力，反复对肢体进行加压后再卸压，促进静脉血液和淋巴液回流，减低肢端组织内压力，加快血流速度，减轻血液瘀滞状态，有助于防止深静脉血栓的形成。

依据中国器审中心网站公开文本整理

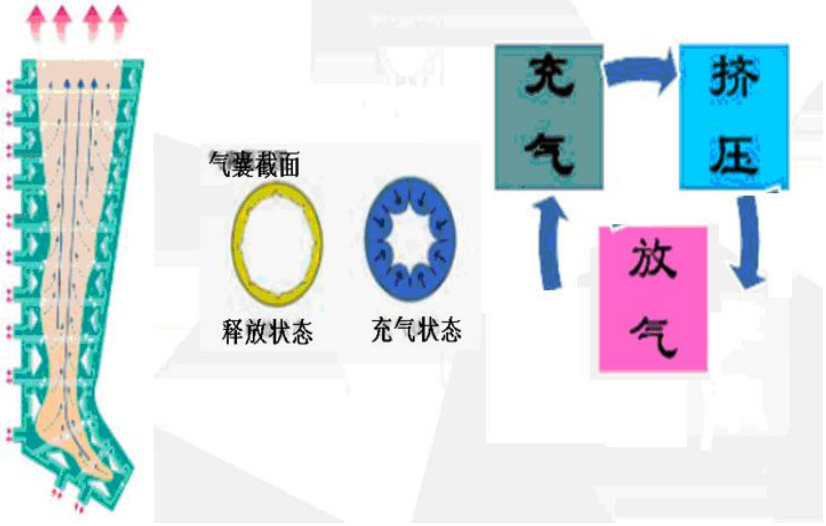


图 8: 治疗作用机理示例图

（四）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分应参照《医疗器械注册单元划分指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 187 号)，原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。

如气压循环分配采用电机驱动旋转阀片式、微机控制电磁阀式，可能在工作原理、结构组成等方面存在较大差异,应归入不同的注册单元。

（五）产品适用的相关标准

目前与产品相关的常用标准举例如下：

表 1 相关产品标准

标准编号	标准名称
GB 9706.1—2007	医用电气设备第1部分：安全通用要求
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/T 14710—2009	医用电气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 16886.5—2017	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—2017	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 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 0833—2011	肢体加压理疗设备
YY/T 0316—2016	医疗器械风险管理对医疗器械的应用
YY/T 0466.1—2016	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
GB/T 191—2008	包装储运图示标志

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及的标准。某些企业还会根据自身产品的特点引用一些行业外标准和较为特殊的标准。

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，也就是在编写产品技术要求时与产品相关的国家标准、行业标准是否进行了引用，以及所引标准是否准确。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，是否在产品技术要求中进行了实质性的条款引用。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指

依据中国器审中心网站公开文本整理

标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

肢体加压理疗设备的预期用途：通过促进静脉血液和淋巴液回流，预防深静脉血栓形成、消除或减轻肢体水肿。

禁忌症：包括但不限于

1.静脉血栓及可疑静脉血栓患者。

2.治疗部位有急性炎症、化脓、皮肤破损、血肿患者。

3.治疗部位严重皮肤病患者。

4.心肺功能不全尤其心衰患者。

5.有凝血功能障碍者。

6.骨折未经固定或采用外固定治疗患者。

（七）产品的主要风险

1.肢体加压理疗设备的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》中的相关要求，识别与医疗器械有关的危险（源），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。申请人提供注册产品的风险管理报告应扼要说明：

1.1 是否正确识别可能影响医疗器械安全的定性和定量特征并形成文件，可参考 YY/T 0316-2016 的附录 C。

1.2 危险（源）分析是否全面，制造商应编写在正常和故障两种条件下，与医疗器械有关的已知的和可预见的危险（源）文件，可参考 YY/T 0316—2016 的附录 E。

1.3 对每个已识别的危险情况，是否使用规定的准则，决定是否需要降低风险，可参考 YY/T 0316—2016 的附录 D。

1.4 是否识别适于将风险降低至可接受水平的一个或多个风

险控制措施，以及在采取风险控制措施后，对于任何剩余风险，是否使用规定的准则进行评价。

1.5 在所有的风险控制措施已经实施并验证后，是否使用规定的准则，决定由医疗器械造成的综合剩余风险是否可接受。

1.6 对注册产品的可能危险、可预见事件序列和危险情况的判定。

申报方应根据自身产品特点，根据 YY/T 0316—2016 附录 E 的提示，对危险、可预见事件序列、危险情况及可发生的伤害做出判定。表 2 所列为设备的常见危险、可预见事件序列及可发生的伤害危险示例：

危险（源）	可预见事件序列	危险情况	可发生的伤害
能量危险（源）	可触及金属、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，可能对使用者或患者造成电击危害等。	操作人员触电	使用者被电击
	噪声防护措施不当	噪声过大	影响患者休养
	电磁兼容性能不符合要求	产品不能正常使用或影响其他设备的正常运转	延误治疗
	可触及的外壳温度过高	可能引起使用者或患者烫伤。	对患者造成伤害

依据中国器审中心网站公开文本整理

生物学危险（源）	清洁、消毒执行不恰当。	交叉感染	可导致感染性疾病。
	可能与患者接触材料的化学成分引起毒性、致敏、局部刺激反应等。	产生致敏、刺激和细胞毒性反应	影响患者治疗
操作危险（源）	设置气囊压力过大或过小	压迫患者肢体	压力过大或超压造成局部肢体受伤；压力不足，失去医疗作用
	由于设备老化和重复使用定时器、控制器、压力传感器等故障	造成患者持续的加压或保压，或造成治疗时间过短	对患者造成伤害或失去治疗作用
	气囊导气管插头连接错误	气囊与主机连接错误，造成治疗模式与设定不一致	延误治疗
	未经过专门培训的人员使用仪器	误操作	延误治疗
信息危险（源）	图示符号说明不规范 产品非预期使用	操作人员不能正确使用产品	延误治疗
	说明书中有关维护、保养等内容不明确。	可能造成产品的损坏或无法正常工作，产品寿命降低。	延误治疗

	使用说明中缺少必要的警告或使用方法不明确	不能正确操作	延误使用或造成伤害
	防护措施提示不明确不清晰	紧急事件不能迅速处理	延误使用或造成伤害

（八）产品的研究资料要求

根据所申报的产品，应按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）中研究资料的要求提供相应资料。

1.应详述产品技术要求中主要性能指标及检验方法的确定依据，提供采用的原因及理论基础。如适用的国家标准、行业标准中有不采纳的条款，应将不采纳的条款及其理由予以阐明。

2.生物相容性评价研究

直接接触或间接接触患者和使用者的材料组成，应当按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》规定的原则进行生物相容性评价，并给出清单，提供所有材料的名称和基本成分名称。

3.生物安全性研究。本产品不含动物源或生物活性物质，本条不适用。

4.灭菌/消毒工艺研究。设备有被污染或沉积物留于瑕疵和缝隙的可能性，需要清洗和消毒。应提供推荐的清洗和消毒方法、推荐使用的消毒剂及其确定依据，并提供清洗和消毒有效性的验证资料。对于主机与气囊可分开提供。

5.产品有效期和包装研究。

（1）有效期的确定：应当针对主机和气囊分别提供产品有

依据中国器审中心网站公开文本整理

效期的验证报告，其中气囊应提供使用次数的验证报告。

（2）包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

6.临床前动物试验。不适用。

7.软件研究：产品若含软件按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）的要求提交软件研究资料，肢体加压理疗设备的软件一般为嵌入式软件，可作为软件组件和产品一起注册，软件的安全性级别至少应为B级。如产品具有网络连接功能用以进行电子数据交换或远程控制，需要按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》单独提交一份网络安全描述文档。如产品属于移动医疗设备，还应当结合《移动医疗器械注册技术审查指导原则》的要求提交相应注册申报资料。

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

注册产品技术要求中的产品名称应使用中文，并与申请注册的中文产品名称相一致。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。

1.产品型号/规格及其划分说明

产品如包括软件，应提供软件的名称、型号、发布版本、完整版本的命名规则。

2.性能指标

应符合YY 0833-2011肢体加压理疗设备规定的要求。

2.1 压强指示

应具有压强指示，以指示当前治疗程序下设备在气囊内产生的治疗压强。该指示应在正常操作位置清晰可见。指示值的偏差应不大于制造商规定的限值。

2.2 治疗压强调节范围

治疗压强若可调，制造商应规定调节范围。

2.3 极限压强

气囊内的极限正压应不超过 40 kPa，且超过 2 kPa 的持续时间应不大于 3 min。

2.4 过压保护

设备应具有过压保护措施，以保证在单一故障状态下能够在气囊和连接管路中产生的最大压强，不大于设备标称最大输出压强的 1.2 倍，且不大于规定的极限压强。

2.5 定时装置

具有定时器的设备，定时误差应不大于设定值的士 2%，最大应不大于士 1 min。

2.6 功能开关

设备应提供电源开关之外的功能开关，可随时中止治疗程序。

2.7 手动释压

设备应提供在各种状态下手动解除患者压强的措施。该措施应只需一个动作就能完成，且患者压强由最大压强降至 2 kPa 的时间应不大于 10 S。

2.8 气密性

气囊和连接管路应有良好的气密性，在设备标称最大输出压

依据中国器审中心网站公开文本整理

强下保持 1 min，压降应不大于 10%。

2.9 耐压性能

气囊和连接管路应能承受设备标称最大输出压强 1.5 倍的压强，保持 1 min，应不破裂，也不永久（塑性）变形。

2.10 疲劳试验

对气囊施加设备标称最大输出压强 50000 次后，气囊应符合 1.8 的要求。

2.11 连接

连接管路应有防止接错的装置或标识。

2.12 工作噪声

设备正常工作时的噪声应不大于制造商规定的限值。

2.13 外 观

设备的表面应整洁，无机械损伤、划痕等缺陷，标记应清晰可见，操作和调节机构应灵活、可靠，紧固件应无松动。

2.14 产品如包括软件应具备企业在随机文件或使用说明书中描述的各项功能。

2.15 电气安全要求：

（1）应符合 GB 9706.1—2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》。

（2）应符合 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》。

（3）环境试验应符合：

GB/T 14710—2009《医用电气环境要求及试验方法》。

（4）如适用，产品应符合 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

（十）同一注册单元内注册检验代表产品的确定原则

同一注册单元应按产品风险与技术指标的覆盖性来选择代表产品。注册单元中的代表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，应考虑功能最全、结构最复杂和风险最高的产品。

注册单元内各种产品的主要安全指标、性能指标不能被某一产品全部涵盖时，则应选择多个型号产品作为代表产品进行检测。

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。

（十一）产品生产制造相关要求

应当明确产品生产工艺过程，注明关键工序和特殊过程,可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。具体包括以下内容：

1.工艺流程图；

2.关键工序、特殊过程及其确定依据；

3.质量控制方法；

4.委托和自加工过程；

5.主要零部件相关信息；

6.主要生产和检验设备清单；

有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实

依据中国器审中心网站公开文本整理

际情况。

（十二）产品的临床评价要求

临床评价应按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令4号）和《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）的要求进行。

（十三）产品的不良事件历史记录

注册申请人应关注相关产品的不良事件记录并提供产品的不良事件监测记录。

如上市后发生了召回，应当说明召回原因、过程和处理结果。

（十四）产品说明书和标签要求

说明书、标签、包装标识应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）及相关标准的要求，一般应包括以下内容：

1.说明书

1.1 产品名称、型号、规格及其代表的意义。

1.2 注册申请人的名称、住所、生产地址及联系方式。境内产品应说明生产许可证编号，进口产品还应明确代理人及售后服务单位的名称、住所、联系方式。

1.3 医疗器械注册证书编号及产品技术要求编号。

1.4 产品性能：应与产品技术要求内容一致

1.5 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，标明各主要部分的名称。如有软件，建议对软件的全部功能进行描述，并注明软件组件的名称、型号规格和发布版本。

1.6 产品适用范围及禁忌症：与综述资料中描述保持一致。

1.7 注意事项、警示及提示：应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》中第十一条的要求进行审查；同时至少应明确异常情况下的紧急处理措施；可能出现的误操作及误操作可能造成的伤害，涉及慎重使用的部分应尽可能详细清楚（如使用部位、气囊数量、充放气循环程序、治疗压力、治疗次数、持续时间等）。

1.8 安装及调试：产品安装说明及技术图、线路图。若熔断器可由用户自行更换，应明确更换方法及注意事项。

1.9 使用方法：应给出产品使用方法和环境条件，治疗模式的选择应详细说明。

1.10 保养及维护：应给出产品维护和保养及定期检查的方法；若有可由用户自行排除的故障，则应说明故障的种类和产生的原因及排除方法等。

1.11 运输条件：应根据产品环境试验情况，明确运输方法及条件。

1.12 储存条件：应根据产品环境试验情况，明确储存环境要求。

1.13 应明确生产日期、使用期限及在预期使用及维护条件下的定期检查时间。

1.14 应明确产品配件清单，包括配件、附属品、损耗品，注明名称、更换周期以及更换方法等。

1.15 应参照 GB 9706.1-2007《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》和 YY/T 0466.1-2016《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》等相关标准中的规定，给出产品标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.16 清洁方法：注册申请人应根据其产品情况列出产品的清洁方法。

1.17 明确说明书的编制和修订日期。

1.18 应按照 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》的要求给出符合电磁兼容性方面要求的声明。

2.标签

产品的标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）和 YY/T0466.1-2016《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》及相关标准的要求。

因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。

三、审查关注点

（一）产品的性能要求和安全要求是否执行了国家和行业的强制性标准。

（二）产品的主要风险以及风险控制措施是否清晰明确地列举；风险分析是否全面，采取控制之后，最终剩余风险是否可接受，是否收益大于风险。

（三）产品的预期用途、治疗模式是否明确，与临床评价结果是否相符。

（四）说明书中应明确适用范围；必须告知用户的信息和注意事项应准确、完整，外部标识应符合相关的要求。

（五）应关注注册检测报告能否覆盖所有不同型式、规格的所有性能指标。所检测型号的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。

四、编制单位

河北省医疗器械与药品包装材料检验研究院（河北省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

辅助生殖用胚胎移植导管注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为注册申请人进行辅助生殖用胚胎移植导管产品注册申报提供参考，同时也为审评机构对注册申报资料的技术审评提供技术指导。

本指导原则系对辅助生殖用胚胎移植导管产品的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行。如果有其他科学合理的替代方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本指导原则所涉及的辅助生殖用胚胎移植导管，是指在体外受精-胚胎移植及其衍生技术操作过程中，用于将配子、合子和

胚胎向子宫腔内或输卵管内移植用的胚胎移植导管。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

描述申报产品的管理类别、分类编码。该产品按第二类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）中18妇产科、辅助生殖和避孕器械目录下的07辅助生殖器械项下的01辅助生殖导管。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，提供在胚胎移植过程中产品预期与人体、配子、合子及胚胎接触的情况，包括接触部位、接触方式、接触时间等。

产品描述应包括申报产品名称、产品原材料、结构、预期用途、技术性能指标及其制定依据。必要时提供结构图示及说明。通常情况下一套完整的胚胎移植导管包括：内管（移植管）、外管（导引管）、内圆锥接头、插芯（可不带）、不锈钢管（可不带）、护套，有的胚胎移植导管还带有可移动的定位环。

3.规格型号

对于存在多种型号规格的产品，说明产品的规格型号及划分依据、明确各规格型号的区别。可采用对比表对不同规格型号的结构组成、性能指标加以描述。

4.包装说明

提供与灭菌方法相适应的最初包装的信息。

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.产品适用范围和禁忌症

（1）适用范围：应当明确产品的适用范围，明确产品适用的体外辅助生殖阶段及其具体作用。

（2）禁忌症：如适用，应当说明产品不适宜应用的某些情况或特定的人群。

6.参考的同类产品或前代产品

应当提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

注册申请人应综述该类产品国内外研究、临床使用现状及发展趋势。列表比较说明本次申报产品与已上市同类及前代产品（如有）的相同点和不同点，比较的项目应包括产品名称、原材料、结构、性能指标、适用范围、生产工艺、灭菌方式、有效期、已上市国家等。

7.原材料控制

提供产品全部原材料的质量控制资料，包括各原材料来源、质量控制标准及验证数据等。注册申请人应选择无致癌、致畸，无生殖毒性和遗传毒性的原材料，提交材料安全性数据表、可沥滤物分析、相关毒理学数据、临床应用史等资料。

采用的产品初包装材料应通过理化特性、毒理学特性评价，以证明在产品灭菌及贮存和运输过程中包装材料对产品性能和安全性不产生不利影响。应提供初包装材料的来源、质量控制标准及验证数据的资料。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1.产品性能研究

胚胎移植导管的结构、尺寸、表面处理方式等对术中疼痛和出血、配子、合子及胚胎皆有影响。为达到预期性能的要求，设计开发时要考虑到产品使用时穿刺过程中对患者、配子、合子、及胚胎的损害，以及操作的便利性。

产品性能研究资料应当包括但不限于产品技术要求中的相关性能指标，应涵盖有效性、安全性指标以及与质量控制相关指标的确定依据、所采用的标准/方法以及采用的理由等。

（1）详述所有性能指标及检验方法的确定依据，提供采用的原因及理论基础，提供涉及到的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

（2）应说明细菌内毒素限量及其设定依据，说明环氧乙烷及其他杂质的限量及其设定依据。

（3）特殊性能研究

对于注册申请人采用新材料制造的产品或声称的更安全/操作更简单等其他特殊性能，企业应根据产品特点制定相应的性能要求，设计验证该项特殊性能的试验方法，阐明试验方法的来源或提供方法学验证资料。

若申报产品组成结构与已在国内上市同类产品差别较大，则需提供产品对患者及配子、合子、胚胎影响的研究资料。

（4）说明产品是否需在超声引导下使用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.生物相容性评价研究

需对成品中与患者、配子、合子、胚胎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需包括：

（1）生物相容性评价的依据和方法。

（2）产品所用材料的描述及与人体接触的性质。

（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。

参考 GB/T16886 系列标准，需考虑进行的生物相容性评价/试验项目包括热原、细胞毒性试验、致敏试验、刺激试验、急性全身毒性试验、溶血试验和鼠胚试验。囊胚细胞数是一项评价胚胎发育状况的敏感和定量指标，鼠胚试验宜兼用囊胚细胞计数法对发育期的胚胎进行分析（试验品处理组与阴性对照组相比囊胚细胞数应无明显差异）。由于人精子存活试验是用于判断受试物对生殖细胞及胚胎潜在毒性广为接受的指标，建议参考 YY/T1535—2017《人类体外辅助生殖技术用医疗器械 生物学评价 人精子存活试验》（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同），进行相关评价。

以上项目若不适用，应提供充分的理由和论证。

注册申请人应避免选择具有致癌、致畸及致突变性风险的原材料或成分。若申报产品的材料或成分具有上述风险或相关风险不明，注册申请人应对其应用进行详细的分析说明，并提供产品致癌性、致突变性及生殖毒性的生物相容性评价资料。

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）：

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》

GB/T 15812.1《非血管内导管 第1部分 一般性能试验方法》

GB/T 18457《制造医疗器械用不锈钢针管》

YY/T 0313《医用高分子制产品 包装和制造商提供信息的要求》

YY/T 0995《人类辅助生殖技术用医疗器械术语和定义》

YY/T 1434《人类体外辅助生殖技术用医疗器械体外鼠胚试验》

YY/T 1535《人类体外辅助生殖技术用医疗器械生物学评价人精子存活试验》

《中华人民共和国药典》

3.生物安全性研究

产品若含动物源性材料，应按照动物源产品提交相关材料的生物安全性研究资料。

4.灭菌工艺研究

（1）应明确灭菌工艺（方法和参数）及其选择依据和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。产品的无菌保证水平（SAL）应达到 1×10^{-6}。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确采取的处理方法及限量要求。考虑到环氧乙烷具有致癌、致畸性，产品接触配子、合子或胚胎，因此应尽可能降低环氧乙烷残留。

5.产品货架有效期和包装研究

（1）货架有效期

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实时老化或加速老化的研究。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，应遵循极限试验和过载试验原则。加速老化研究试验的具体要求可参考YY/T 0681.1-2009 《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》和 ASTM F1980 《Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices》。

对于包装的有效期验证，建议提交在选择恰当的材料和包装结构合格后的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与宣称的运输储存条件真实下发生产品老化的机制相匹配一致。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装的有效期验证，应以实时老化方法测定和验证。

（2）包装及包装完整性

在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。包装设计及验证应考虑导管弯折对管道通畅性及移植过程

的影响。包装验证可参考标准包括 GB/T 19633、YY/T0698 系列标准、ISO 11607、ASTM D4169-16 等。

6.其他资料

结合申报产品的特点，提交证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（三）生产制造信息

应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并阐明其过程控制点及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确生产过程中各种加工助剂的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况，并对残留物对人体及配子、合子和胚胎的影响进行评价和分析。

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。

（四）产品的风险分析资料

按照 YY/T 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。申请人在产品注册上市前，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。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

应参考 YY/T 0316 附录 C 的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。应对该类产品

依据中国器审中心网站公开文本整理

进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、试验室检测、动物试验数据、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

2.产品有关危害的清单

注册申请人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）。

注册申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

（1）原材料的生物学和化学危害：材料或材料来源变化；材料的生物相容性和对配子、合子及胚胎的影响。

（2）生产加工过程可能产生的危害：污染；微粒残留；添加剂、助剂、辅剂的残留；工艺用水；生产环境洁净度；热原；细菌内毒素。

（3）产品使用风险因素：选择与使用不当；出血；疼痛；配子、合子、胚胎损伤；子宫损伤影响着床。

（4）灭菌过程可能产生的危害：灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全等。

（5）不正确使用产生的危害：未按照说明书中操作方法操作，使用过程中损伤母体组织、配子、合子及胚胎。

（6）产品包装可能产生的危害：包装破损、标识不清等。

注册申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316 要求依次从设计、保护、说明书进行考虑。

注册申请人应在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。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、动物试验、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，但不局限于上述内容。

产品风险分析资料应注意危害发生的对象包括患者、配子、合子、胚胎，应注意判定产品可能的潜在危害，以及危害发生的原因、危害水平以及采取的降低危害的措施。

（五）产品技术要求

注册申请人应结合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检验方法。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品性能指标及试验方法、产品描述一般信息（原材料、结构、涂层情况等）及产品包装信息。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的，应保证其有效性，并注明相应标准的编号、年号及中国药典的版本号。

具体指标包括但不限于以下内容：

1.物理性能：外观（包括尖端构形）、尺寸及公差、距离指示标识、耐腐蚀性（若适用）、圆锥接头、流量、密合性、连接

依据中国器审中心网站公开文本整理

强度、超声显影（若适用）等。

2.化学性能：还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（若适用）。

3.无菌。

4.细菌内毒素限值。

5.表面处理：如润滑涂层成份及相关性能。

6.由于该产品直接接触配子、合子、胚胎，产品技术要求中应包括鼠胚试验性能指标。

对宣称的所有其他技术参数和功能，均应在产品技术要求中予以规定。

（六）产品的注册检验报告

注册申请人应提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的检验报告和预评价意见。此外，还应提供检验样品规格型号的选择依据。

所检验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。

（七）临床评价

注册申请人应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）提交临床评价资料。进口医疗器械还应提供境外政府医疗器械主管部门批准该产品上市时的临床评价资料。

根据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号），分类编码为

18-07-01 的一次性使用胚胎移植导管免于进行临床试验。但若声称产品更安全、简单或使用了新材料、活性成分、新技术、新设计等，应有相应的临床数据支持。如开展临床试验，应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第 25 号）要求，如提交境外临床试验数据，应符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号）相关要求。

（八）产品说明书和标签

产品说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）的要求，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.产品说明书及标签中应对产品中相关致癌、致畸及致突变性成分予以明确，提示相关的风险及应采取的安全预防措施。

2.明确胚胎移植前的准备事项及与其配合使用的注射装置的要求。

3.禁忌症：应列出禁忌症，如对产品原材料或成分有过敏史者禁用。

4.警示信息：应列出适用于胚胎移植导管的警告。警告中包括器械相关的严重不良事件或潜在的安全危害，并且还应包含可能的后果。

5.注意事项：列出产品使用相关的注意事项，如：“在移植管吸入胚胎前用培养液冲洗移植管”，“移植管取出后，须在显微

依据中国器审中心网站公开文本整理

镜下仔细检查移植管，确保无胚胎遗留”等。

6.应提交标签、单包装的印刷版示意图。

7.说明书和标签中明确鼠胚试验结果及内毒素限量。

三、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680号）

2.《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）

3.《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）

4.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

5.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第25号）

6.《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）

7.《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）

8.GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

9.YY/T 0995-2015《人类辅助生殖技术用医疗器械 术语和定义》

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

11.European Commission， Guidelines for conformity assessment of In Vitro Fertilisation（IVF）and Assisted reproduction Technologies（ART）products[2012-01-01]

四、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3

心肺转流系统 体外循环管道注册申报技术审查指导原则

本指导原则旨在给出心肺转流系统 体外循环管道（以下简称体循管道）注册具有指导意义的指南性文件，一方面有利于监管部门对体循管道上市前的安全性和有效性进行准确、高效的评价，另一方面有利于指导企业规范产品的研究和生产。

本指导原则系对体循管道的一般要求，注册申请人应依据产品特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册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，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，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，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本指导原则所涉及的体循管道，是指是与心肺转流系统、氧合器等配套使用的体外循环管道。它通常由泵管、血液管道和其他必要的配件组成，可带有涂层，按照体外循环的临床操作规范用于需要开展体外循环转流的患者。本指导原则的体循管道不包含其他血管通路器械（如动静脉插管、一次性使用吸引管、动脉管路血液过滤器等），以及氧合血液、浓缩血液的医疗器械。

体循管道应保证体外循环的畅通及提供足够的血液流量，根据需要可设有必要的接头和分流管。管道须透明、光滑，且无折痕，避免血液渗漏及空气进入。各端口和连接插口必须保证牢靠，光滑无毛刺，应能与各配用装置的接口兼容，且易于排气。本指导原则适用于可持续使用 6 小时，以无菌、无热原状态提供的一次性使用体外循环管道。属于《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）中 10 输血、透析和体外循环器械项下 06-06 心肺转流用管路及接头。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）及有关规定。按照第三类医疗器械管理。

2.产品描述

描述体循管道工作原理、结构组成、原材料，以及区别于其他同类产品的特征等内容；必要时提供图示说明。

3.型号规格

应当明确各型号规格的区别，对于各种型号规格的结构组成、功能、特征等方面内容应加以具体描述。

4.包装说明

提供有关体循管道包装相关的信息，特别应当仔细说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息与资料。

5.适用范围和禁忌症

（1）适用范围；

（2）预期使用环境；

（3）适用人群：如对适用患者有特殊要求，应注明；

（4）禁忌症（如适用）。

6.参考的同类产品或前代产品的情况（如有）

应详细说明同类或前代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）的相同点和不同点，比较的项目宜包括产品设计、适用范围、工作原理、结构组成、原材料、灭菌方式、性能指标、有效期等内容，建议以列表方式列出。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

7.原材料控制

体循管道原材料不得人为添加已列入相关法规及指令

禁止的、或未经毒理学评估的物质（如荧光增白剂等），常规使用过程中不得对人体产生有害影响。

提交体循管道所有组件使用的全部组成材料的化学名称、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。应明确每种原材料，包括增塑剂、特殊原材料的化学添加物、粘合剂等物质。建议提供原材料生物学性能符合 GB/T 16886.1《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》（注：本指导原则中标准适用于最新有效版本，下同）和 YY 1048《心肺转流系统 体外循环管道》等文件要求的评价报告。对于首次用于体循管道的新材料，应提供其适用人体预期使用部位的相关研究资料。

原材料（含外购组件）应具有稳定的供货渠道，提供原材料（含外购组件）生产厂家的资质证明及外购协议。对于生产企业自己研制生产的原材料粒料，应提供详细的配方研制报告，以及符合的相应标准。原材料常见标准如 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 0806《医用输液、输血、注射及其他医疗器械用聚碳酸酯专用料》等。如果生产企业使用的是外购材料，则应要求提交该原材料标准和检测文件，如符合上述原材料标准的检测报告。同时提供生产企业原材料验收标准和报告。

（二）研究资料

从技术层面论述申报产品设计验证、工艺验证，以及技

术特征、生产工艺、灭菌工艺研究、有效期和包装研究等内容。至少应包含但不限于以下内容：

1.产品性能研究

（1）设计特征

应列明体循管道各部件的名称、材料、结构和功能，提供图样（单个部件与总装图），内容应足够详尽。提交各部件功能与实现功能的工作原理、途径与技术指标的制定与验证的详细描述。如产品具有特殊结构、组件、功能等，应提供相应结构特征、参数和性能分析，以及针对性设计和验证的内容。

体循管道设计验证建议包括对适用人群生理特点的分析与验证，以及针对性设计输出的内容。列出产品部件所使用全部材料（包括增塑剂、粘合剂等）名称，一般包括：每个材料的通用名称与准确的化学名称、选用材料商品名/材料代号、使用时材料组成比例。有机高分子材料还应列出其分子结构式、平均分子量，金属材料应列出其全部金属元素名称、比例及其牌号。

（2）物理特性

①体循管道各组件外观、尺寸、接头、无泄漏、可靠连接、微粒数量、耐温性能、使用寿命、流量等指标。所有组件应具有各自性能要求。如包含特殊组件、结构，应规定该组件、结构的尺寸、性能要求。

②涂层特性

如产品带有涂层，建议提供涂层成分、性能特性、稳定性和安全性评价等要求和支持性文件。

（3）化学性能要求

还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、色泽、化学物残留（如适用）等。

（4）其他性能

无菌、细菌内毒素、热原和有效期等。

（5）物质溶出检测

体循管道可能会包含增塑剂、特殊原材料的化学添加物、粘合剂等物质。这些物质具有一定潜在毒性或限量使用。为保证产品使用的安全性，建议选择上述物质用量最大的型号，采用适宜浸提溶液（如血液替代溶剂、血液等），模拟临床最严格使用条件（如参考YY 1048《心肺转流系统 体外循环管道》化学性能检验液制备规定方法，说明书推荐的临床使用最大、最小血液流量下，37℃循环6小时），检测上述物质溶出总量。提供人体血液接触这些物质的毒性分析、安全限值和来源文件，并针对不同人群生理特点分别进行安全性评价。

2.生物相容性评价研究

可参考 GB/T 16886.1 和 YY 1048 等文件要求，对包含全部原材料的典型性型号开展生物学评价。

3.生物安全性研究

如体循管道含有动物源性材料或生物活性物质等成分，

如生物涂层。参考《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号)等文件的要求，提供相关材料及生物活性物质的生物安全性研究资料等文件。包括说明组织、细胞和材料的获取、加工、保存、测试和处理过程；阐述来源并描述生产过程中对病毒、其他病原体及免疫原性物质去除或灭活方法的验证试验；工艺验证等。

4.灭菌工艺研究

明确产品灭菌方法的选择理由，明确灭菌工艺和无菌保证水平，并提供灭菌确认报告。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、灭菌有效期验证资料、毒性物质残留量研究资料。

5.有效期和包装研究

有效期验证项目包括产品使用性能和包装完整性。可采用加速老化或实时老化的研究。实时老化的研究，应从产品定型后即开始进行。加速老化研究的具体要求可参考ASTM F1980-16 《Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices》和YY/T 0681.1《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》。

提交包装验证报告，如：包装材料的物理化学、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应性等。

6.临床前动物试验

如需要，建议提供动物试验的完整资料，应包括：

（1）动物试验目的、模型选择的依据；

（2）研究中使用的治疗参数与建议用于人体治疗参数的比较；

（3）试验单位和人员资质、试验方案、检验方法和设备；

（4）记录及结果（包括原始数据样本）；

（5）结论。

（三）生产制造信息

应包含产品设计过程和生产工艺过程资料，特别是上述体循管道的性能指标、指标的选择依据与验证资料。可采用流程图的形式概述设计过程和生产过程。

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、生物性能的影响；确认生产工艺的稳定性。对生产加工过程使用的所有助剂、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，以及检验报告和安全性评价报告。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。

（四）临床评价文件

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）规定格式和内容，提供相应临床评价文件。

如开展临床试验，应按照国家药品监督管理局相关规定，按照《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）等文件的要求实施。申报资料中应提交伦理委员会批件、试验方案和临床试验报告等文件，建议提交统计分析报告。

临床试验根据产品申报用途、试验目的考虑纳入病种和严重程度，在试验方案中应详细说明入选/排除标准以及中止试验标准。

1.临床试验基本要求

试验方案应明确研究目的、研究人群、观察指标、对照选择及研究设计类型等。多中心临床试验由多位研究者按照同一试验方案在不同的临床试验机构中同期进行。

试验品和对照品选择原则：

申报产品选择试验品时，建议选择包含全部原材料和组件、功能最复杂、经过全项目注册检测的典型性型号进行临床试验。如进行随机对照试验，应详细描述对照品的规格型号、生产厂家和批号、对照品选择依据等。对照品应选择已经获得有效医疗器械注册证、有确切疗效和安全性的产品。对照品的原材料、性能结构、适用范围和使用方式等应尽量

与试验品一致。试验组和对照组的试验条件、方法步骤、临床观察项目、评价依据等应相同。

2.受试者入选和排除标准

（1）入选标准

①适合进行体外循环的患者；

②年龄、性别不限；

③自愿参加并签署书面知情同意书。

（2）排除标准

①同时使用其他疗法，并对本试验评价有影响的患者；

②妊娠及哺乳期妇女；

③患有严重贫血、感染、肿瘤、急诊患者、活动出血或凝血功能异常，以及严重的肝、肾病患者；

④颅内出血或颅内压增高患者，以及难以控制的高血压/低血压患者；

⑤有精神性疾病或病史者、吸毒者，HIV、梅毒、乙肝、丙肝病毒阳性患者；

⑥1 个月内参加过其他临床试验者；

⑦过敏体质患者；

⑧研究者认为不适合入组者。

3.临床观察指标

（1）主要有效性评价指标：

体外循环成功率（成功完成体外循环过程的患者数占全部受试患者的比例）。成功完成体外循环过程定义为产品同

时满足以下要求：

①体循管道中血液流动通畅无堵塞，血流量满足体外循环支持的要求；

②泵管弹性良好，碾压后可以复原，无明显变形；

③与配用器械连接牢固，各连接处无漏血、无漏气、无脱落。使用过程中管路无打折、无裂痕、无开裂。

（2）次要有效性评价指标：

①体循管道外观（柔软度、透明度和光洁度，是否容易观察气泡）；

②其他组件性能是否满足使用要求。

如产品宣称具有特殊功能，或者包含特殊组件，建议将该功能或组件列入有效性评价中。

（3）安全性评价指标：

①体外循环开始前、开始后 15 分钟、体外循环结束即刻、术后次日的血常规（白细胞、红细胞、血红蛋白、红细胞比容、血小板计数等）；

②体外循环开始前、开始后 15 分钟、体外循环结束即刻时血气项目，至少包括：乳酸、酸碱度、PO_2、PCO_2、碱剩余等；

③体外循环前、术后次日检测血液生化项目，至少包括：白蛋白、球蛋白、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、血尿素氮和肌酐、C 反应蛋白；

④体外循环开始前、开始后 15 分钟、体外循环结束即

刻时体温、呼吸、血压等生命体征变化；

⑤体外循环过程中及结束后不良反应（如皮疹、皮肤潮红等）的发生情况。

采血时间点为体外循环开始前、开始后15分钟、体外循环结束即刻、术后次日，按照体外循环操作规范对血标本留取的规定方法采集血样。测血气时，体外循环开始前于动脉测压管抽取（需排除抗凝液体）动脉血，开始后15分钟、体外循环结束即刻时于体循管道动脉端采样口处采集血标本。术后次日取静脉血检测血常规、生化肝、肾及凝血功能等。所有临床试验机构的采血方式应相同。

记录临床试验中不良事件，并分析其原因、后果，以及与试验产品的关系。

4.样本量

样本量根据受试产品的临床试验设计类型、主要评价指标等因素来确定。需详细写明样本量估算采用的软件或公式，以及公式中的所有参数及其估计值，还应结合临床实际情况考虑试验对象的可能脱落率等因素。对于非劣效试验设计，应由临床专家和统计学家事先给出具有临床意义的非劣效界值。对于单组目标值设计，亦需明确给出目标值确定的合理依据。

以下举例内容仅供参考：

如果某产品采用非劣效试验设计，预计主要有效性评价指标“体外循环成功率”为98%，假定被试产品疗效与对照产

品疗效相当，当非劣效界值取 5%，等比例入组分配，统计学检验水准取α=0.025（单侧），β=0.20（把握度取 80%）。计算每组所需样本量为 124 例，两组共计 248 例。如果考虑到试验过程中约 5%的病例脱落（含因严重违背方案而剔除的情况），试验纳入病例数应不低于 260 例。

如果采用单组目标值设计，假定受试产品主要有效性评价指标“体外循环成功率”为 98%，目标值为 95%，统计学检验水准取α=0.025（单侧），β=0.20（把握度取 80%）。计算所需样本量为 331 例。在此基础上考虑一定比例的脱落率，最终的入组规模确定为 335 例。

为了保证受试者的安全性和数据的完整性，建议有条件的采用基于互联网的中央随机系统或中央注册登记系统（单组目标值设计），以备监管部门跟踪稽查全部参与试验病例。

5.临床试验统计分析方法

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最终的统计分析。分析受试者退出或脱落的严重程度和产生原因。数据剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明，并应进行灵敏度分析，以评价其对研究结果的影响。

数据分析应采用国内外公认的统计软件和分析方法。试验方案应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）等，界值的确定应有依据。

推断试验产品有效性是否满足临床应用需要时，不能仅

将 p 值作为对主要研究终点进行评价的依据。对于随机对照试验设计，应计算组间达标率差双侧 95%置信区间；对于单组目标值试验设计，应给出达标率及其单侧 97.5%置信区间的估计，并明确置信区间的计算方法。

应对所有试验过程中发生的不良事件进行评价，并描述其种类、发生频率以及与被验证器械的关系。

6.统计分析结果

统计分析应基于所有临床试验数据分析得出，并用于撰写临床试验报告。统计分析结果应至少包括但不限于临床试验完成情况、人群基线描述、疗效/效果评价及安全性评价等。对所有试验对象进行安全性评价分析，不能遗漏任何不良事件（包括试验前正常、试验后异常并有临床意义的实验室指标等）。脱落病例应列表逐例陈述脱落原因。单组目标值设计的试验，建议以意向性治疗原则进行主要分析，对于脱落病例主要疗效指标应按无效处理。主要疗效指标缺失时按最差值法（WOCF）进行填补。

7.临床报告

提交各分中心临床试验小结。建议根据统计分析结果撰写并出具临床试验报告。其中应提供患者一般资料（性别、年龄、体重、病种等）。临床报告内容包括：试验对象资料、试验方法、试验和主要指标检测设备、评价方法和标准、试验结果和结论。试验结果应以表（或图）列出临床检测的主要的数据和统计分析结果。试验病例中出现的副反应、不良

事件、并发症及其处理结果。试验结果的适用范围、禁忌证和注意事项、存在问题及改进意见等。

临床试验报告应与研究方案保持一致。报告所有不良事件发生时间、原因、具体表现、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。无论是预期还是非预期不良事件，都应如实记录和报告。对因不良事件而中止研究以及出现重度或严重不良事件的病例，加以特别的注明。临床报告中的统计分析结果应经统计学专家审核。

8.境外临床试验数据的提交参考《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号）相关规定。

（五）产品风险分析资料

应包含风险分析、风险评价、风险控制措施的实施和验证结果、剩余风险可接受性评定等文件。

可参考 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》制订文件。生产企业要成立风险管理小组，主要负责人担任组长。风险管理活动要贯穿产品设计、试生产、量产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。要体现生产企业风险管理活动计划的完整性，尤其是上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

剩余风险分析时，要注意风险控制措施新引入风险能转

化为可接受风险，方能认为风险受控。体循管道必须进行风险与收益分析，收益大于风险时方可接受。同时提供体循管道产品上市前风险管理报告，此报告旨在说明并承诺：

—风险管理计划已被正确地实施；

—综合剩余风险是可接受的；

—已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

应随风险管理报告一并附上包括风险分析、风险评价、风险控制概述管理资料。至少应包括：

1.产品安全特征清单；

2.产品可预见危险（源）及危险（源）分析清单（说明危险（源）、可预见事件序列、危险情况和可能发生的伤害之间的关系）；

3.风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

对于风险分析和管理概述，应包括一份风险总结，以及如何将风险控制在可接受程度的内容等。

（六）产品技术要求

应当按照《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）的规定编制产品技术要求，技术指标应当不低于国家标准、行业标准要求，引用标准应当为现行有效版本。对企业宣称的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。

体循管道的产品技术要求应参照YY 1048等标准，以及产品设计验证结果、临床应用相关报告与文献来制定。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，所有产品的组件、材料对应关系应明确，不用“系列”“等”含糊用词。

1.产品型号/规格及其划分说明

提供产品规格型号、结构组成示意图，列明各组件名称及制造材料（准确化学名称、符合的标准或牌号）、灭菌方法、有效期、包装材料等要求。应明确各型号规格产品之间区别，建议明确最大使用压力和血流量。同时规定体循管道原材料不得人为添加已列入相关法规及文件禁止的或未经毒理学评估的物质。

2.性能指标

（1）物理特性

体循管道各组件外观、尺寸、接头、无泄漏、可靠连接、微粒数量、耐温性能、使用寿命等指标。所有组件应具有各自性能要求。如包含特殊组件、结构，应规定该组件、结构的尺寸、性能要求。如产品带有涂层，建议提供涂层成分、性能特性、稳定性和安全性评价规定。

（2）化学性能要求

还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、色泽、化学物残留（如适用）等。

（3）其他性能

无菌、细菌内毒素、热原和有效期等。

3.检验方法

有关行业标准、国家标准规定各个性能技术指标的检测方法，应作为各条款对应的检测方法。

4.术语（如适用）

三、注册单元划分原则和检测要求

注册单元划分依据《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）等文件进行，包括但不限于管路原材料不同、技术原理不同、主要性能指标不同、适用范围不同等情形时，建议区分不同注册单元，提供各自完整的注册申报资料。

典型性产品选择包含全部原材料和组件、结构最复杂、风险最高、使用性能可以覆盖本注册单元其他型号的产品，进行符合法规要求的全项目检测。所有组件均应进行检测，特别是具有特殊结构、性能的组件。完成典型性产品检测后，同一注册单元其他型号可进行差异性检测。

四、产品说明书和最小销售单元的标签样稿

体循管道产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、YY 1048等适用文件的要求。说明书注明适用范围，包含体循管道适用人群的说明。此外，注明推荐使用的最大和最小血流量、最大使用压力、注意事项、灭菌方式、有效期、临床操作规范等。所有信息应与临床评价文件结论和国家出台的规范性文件一致。

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 680 号）

2.《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）

3.《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）

4.《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）

5.《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）

6.《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）

7.《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）

8.《总局关于发布医疗器械分类目录的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）

9. GB/T 16886.1-2016《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》

10. YY 1048-2016《心肺转流系统 体外循环管道》

11. YY/T 0242-2007《医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料》

12. YY/T 0114-2008《医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料》

13. YY/T 0806-2010《医用输液、输血、注射及其他医疗器械用聚碳酸酯专用料》

14.《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 224 号）

15. ASTM F1980-16 《Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices》

16. YY/T 0681.1-2009《无菌医疗器械包装试验方法第 1 部分：加速老化试验指南》

17.YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

18.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）

19.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第 25 号）

20.《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号）

21.《医疗器械注册单元划分指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 187 号）

六、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

附件 2

医疗器械已知可沥滤物测定方法验证及确认注册技术审查指导原则

医疗器械的可沥滤物（Leachables）是指医疗器械或材料在临床使用过程中释放出的物质的统称。可沥滤物一般包括灭菌残留剂、工艺残留物、降解产物以及材料中的单体及添加剂（包括稳定剂、抗氧化剂、增塑剂、着色剂等）。在医疗器械产品与人体接触并发挥作用的过程中，可沥滤物也在或短期或长期地对人体产生安全性方面的危害。

可沥滤物安全性评价首要任务是建立拟研究物质的允许限量（Allowable limit），其次，应在模拟临床最坏使用环境下测定其释放量（Released amount），并根据其释放量是否超过其在该产品该预期用途下的允许限量，形成完整的可沥滤物安全性研究报告，其中，可沥滤物的释放量测定方法的设计和方法学验证是评价可沥滤物安全性研究报告质量和结果可靠性的重要依据。

本指导原则是对医疗器械已知可沥滤物测定方法研究的一般要求，申请者应依据具体产品的特性和拟研究可沥滤物性质对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体可沥滤物的特性和分析方法确定释放量测定方法的设计和方法学验证参数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。

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对医疗器械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。

本指导原则是对注册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。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的进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于医疗器械注册申报时对已知可沥滤物释放量的研究和产品技术审评的参考。

本指导原则仅适用于已知可沥滤物研究，已知可沥滤物的信息可以通过以下途径获得：（1）从原材料供应商处获得材料的组成信息并预测潜在的可沥滤物；（2）通过生产工艺文件获得额外的加工助剂信息，例如脱模剂、粘合剂、抛光膏等；（3）通过已有医疗器械用材料的标准、文献等资料查阅获得潜在的可沥滤物信息；（4）通过浸提试验（Extraction study）获得信息，预测潜在的可沥滤物。

值得注意的是，可沥滤物来源可能不仅是器械原材料及工艺

依据中国器审中心网站公开文本整理

信息中提供的添加剂、单体、加工助剂本身，某些情况下，器械及其原材料在生产、制造、贮存及使用等过程中产生的上述化学物质的水解、降解或反应产物等宜同时纳入可沥滤物风险评估的考虑。

本指导原则不适用于对未知可沥滤物的测定研究，但部分内容可参考使用。

二、已知可沥滤物安全性研究的基本步骤

应首先确认该已知可沥滤物是否为原材料或最终医疗器械生产过程中添加的添加剂，如抗氧化剂、稳定剂等成分。如果是，应进一步确认该添加剂在原材料或最终医疗器械中的添加总量是否超过该已知可沥滤物的允许限量，如果未超过，则一般无需对该可沥滤物本身的安全性做进一步的研究，如果超过了允许限量，则应模拟临床实际使用最恶劣环境，通过浸提试验研究，获得其最大释放量，并根据其允许限量形成完整的安全性评价报告（具体可参考附录流程图）。

三、注册申报资料要求

（一）相关器械描述及已知可沥滤物信息

企业应充分收集并提供申报器械及拟研究可沥滤物的相关信息。产品信息包括产品物理形态（液体、凝聚、固体等）、已知可沥滤物所在组件或材料在器械中的比例（例如按表面积或重量计算，如适用），产品临床接触方式、使用方式、累积接触时间、预期用途等。已知可沥滤物的基本信息包括：化学名称、化学式及结构式、CAS 号（如有）、来源、最终医疗器械中的使用

及加工方式、用途（适用时）、添加量（如适用），如可能，还应提供可沥滤物的理化性能，如酸碱性、密度、熔点、沸点、溶解特性及相应溶解度、极性特性等。特别需要注意的是，如通过浸提研究获得的可沥滤物信息，还应提供该浸提研究的试验条件、步骤等资料。

（二）浸提液制备的论述

1.浸提方式选择

可沥滤物为临床使用过程中从医疗器械或材料中释放出的化学物质。然而，由于实际临床条件的挑战，在进行医疗器械可沥滤物研究时，对大部分器械来说，很难获得临床实际使用时的研究数据，特别是长期植入类器械，因此某些情况下可通过浸提试验替代可沥滤物研究，即采用浸提方式制备浸提液进行已知可沥滤物测定。但是务必对浸提方式进行论述，证明浸提条件是严于或模拟了器械临床最坏使用条件。因此在进行浸提方式选择之前，应首先建立产品最坏的使用情况条件基本信息，包括接触人群、接触时间、接触介质、接触环境、使用方式等。

常用的浸提方式包括模拟浸提、加严浸提、加速浸提和极限浸提（具体可参考 GB/T 16886.12 部分定义），一般来说模拟浸提最接近于实际，但某些器械采用模拟浸提法可能会要求相对较大的浸提体积，这种情况下，则可能需要极大地提高对可沥滤物测定的灵敏度以满足安全性评价的要求。加严浸提（如：更长时间的浸提、表面积/体积比超过临床使用接触量等）和极限浸提（此处及此后提到的极限浸提均指的是所用溶剂符合下面论述

依据中国器审中心网站公开文本整理

前提下的浸提）获得的结果可能大于或等于患者在实际临床使用过程中可能接受到的剂量或模拟浸提获得的结果。如采用该方式获得的可沥滤物释放量超过毒理学评估允许限量值时，可结合临床实际使用情况进行分析或采用模拟浸提研究，需要注意的是，在进行模拟浸提研究时需要根据毒理学评价的要求进行特殊的试验设计，比如某些情况下需要确定每日最大接触量时就需要制定 24 小时的取样计划，以获得每日最大释放量。但有些特殊情况下，因实际使用条件很难在实验室进行模拟，则优先推荐使用极限浸提法，比如产品属于长期接触（Long-term exposure，累积接触时间>30 天）等。同时，极限浸提法或加严浸提排除了时间对释放量测定的影响，不能保证所测得的可沥滤物在与器械接触的第一天或第一个月完全释放给患者，但如果通过极限浸提或加严浸提测定出产品上存在的全部残留量符合安全性评价的要求，则一般不需要再进行模拟浸提研究，但企业需对此加严条件进行论述，以确保该条件下获得的该可沥滤物释放量会大于临床使用条件下可能进入病人体内的量。

但在选择加速浸提时应谨慎，如果采用加速浸提，则应仔细考虑加速条件对浸提动力学及浸提物的影响。任何用于建立加速或加严因子的模型或概念都应加以证明并形成文件。更多关于不同浸提方式的论述及选择可参考 ISO 10993.18 标准讨论。

除采用前述浸提的方式外，有时还可以采用其他方式获得拟研究物质。比如分析某些医疗器械产品上易挥发性有机物时可以采用顶空进样分析，这种分析方法一般更加适用于挥发性可沥滤

物，并同样能够达到预期的研究目的。

浸提液制备过程中，除考虑浸提方式外，还需要充分考虑样品的选择、浸提介质、浸提比例、浸提时间、浸提温度、浸提方式等。但无论选用何种浸提条件，所选浸提条件均不应引起器械材料和目标可沥滤物发生化学变化。

2.样品选择

科学的采样是获得代表性样品的关键，因产品的加工制造过程会对可沥滤物释放量产生影响，因此实验室应建立完整的采样操作规程，采样方法应经过确认并保留相关理由、记录，必要时，提供相关支持性资料。

试验样品优先选择最终产品或取自最终产品中有代表性的样品或经论述的与最终产品相同的工艺过程制得的材料。某些情况下，因产品大型和/或复杂的器械使得无法在终产品上进行浸提时，一般可选取有代表性的部分进行浸提，然后推导出整个器械的结果，代表性的部分可采用如下方法：如果含有几种不同的材料，选取的样品中每一组分占样品的比例宜与该组分占被测器械的比例一致，或选择经评价证明是器械上残留含量最高的一个组成部分进行试验，有时还可以通过相同原材料在相同工艺条件下加工成的最终品检测等方式进行。

值得注意的是，某些产品需要在使用前现场制备，比如某些需要通过光固化、化学固化的口腔修复类产品等，该类产品的样品应严格按照产品使用说明书中规定的时间、浓度、剂量等要求制备后获得试验样本。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.浸提介质

浸提介质的选择需要考虑以下因素：

（1）临床接触介质性质（酸性、碱性、极性、非极性等）。例如，对于一次性使用输注器具拟输注的药物是最佳的提取溶剂，但是输注器具和拟输注的药品种类繁多，且不同输注器械在临床的应用情况有很大的差异，因此对于无法按照临床使用情况制备检验液的样品，或者药品中某些成分对已知可沥滤物分析存在干扰时，可以使用替代溶剂开展研究。例如，对于聚氯乙烯输注器具中增塑剂 DEHP 的研究，可通过充分的论证或试验研究分析后一般情况下可采用乙醇/水（ρ=0.9373 g/mL ~0.9378 g/mL）进行浸提研究。

（2）已知物的基本性质，如极性、溶解特性等，并结合临床接触介质性质，初步确定拟采用的溶剂。

（3）浸提介质的基本性质，如适用时，pH 值、极性特征、沸点、可沥滤物在该介质下的溶解度等。例如，根据已知物的毒理学推导允许限量值及浸提液体积，计算得到的浸提液中的允许浓度，确认该已知物在初步确定的替代溶剂中的溶解度能够满足该允许浓度的要求。

（4）替代溶剂的选择。适用时可采用试验证明替代溶剂的提取能力应高于实际临床接触介质。如采用替代溶剂获得的结果不能满足毒理学风险评估要求时，可采用经论述的更加接近临床实际的方式进行评估。替代溶剂的选择应综合考虑上述 4 个因素。对于无机物（金属元素）可选择水或弱酸性介质作为浸提液，

这时不仅要考虑浸提过程中使用的容器，还要考虑实际使用环境，比如因酸性饮料等的使用，会使得口腔内医疗器械常接触较酸的液体环境，因此在进行口腔产品的金属离子释放研究时，可采用较酸的浸提液，也可参考相关标准及指南规定。

需要说明的是，进行可沥滤物分析采用的浸提介质应与进行生物学试验的浸提介质区分开来，因为适合生物试验的浸提介质可能不适合进行化学试验。

除此之外还应注意，在进行溶剂选择时，还应避免所用溶剂是否会与要研究的物质发生反应使得检测不出或低于其实际的量。比如，异氰酸酯是合成聚氨酯材料的单体，但由于异氰酸酯类单体易与水发生水解反应生成胺类物质，因此当对含聚氨酯材料的医疗器械产品中进行异氰酸酯单体安全性研究时采用含水溶剂，如某些药物的生理盐水溶液、乙醇/水混合溶剂等，这种情况下获得的结果一般是不被认可的。相反，某些情况下，为提高检测灵敏度或便于后续分析，可能需要对浸提液中目标化合物进行衍生化（如酯化），或进行水解等，甚至在浸提过程中同时完成上述反应，这种情况下需注意反应效率和已反应生成物质等因素对测定结果的影响。

4.浸提体积

浸提体积的选择首先应保证浸提液能够完全浸没浸提样品，其次浸提液中可沥滤物浓度能够满足检测灵敏度要求，同时还应避免因其浓度过大影响被浸提物质的进一步析出。如果供试品溶液中待测成分浓度超过线性范围，一般需通过稀释的方法降低待

依据中国器审中心网站公开文本整理

测成分浓度后再行测定。

5.浸提温度

对于浸提温度，首先应考虑器械临床实际的使用温度，如选择提高温度进行加速浸提、加严浸提或极限浸提时应注意，浸提温度不应引起器械材料和目标可沥滤物发生化学变化。

6.浸提时间

对于浸提时间，应按照器械作用于患者的性质和接触时间来确定并尽可能模拟产品临床实际，适用时，宜特别考虑临床最大可能接触时间。

7.其他因素

除上述条件外，还应考虑是否需要采用动态模拟、浸提液的循环速度等因素，无论采取何种浸提条件，均需证明器械所选用的浸提条件严于或等于产品在预期使用中带给患者的最大风险下的条件。

（三）分析测试方法

对于某些已经建立起标准检测方法的研究物质，优先选用标准方法，如国际标准、国家标准等，或由知名技术组织或有关科技文献或期刊中公布的方法，在使用有关科技文献或期刊中公布的方法之前，应参照本指南中方法学验证参数进行验证，以确保方法的适用性。如果不能确定方法的适用性，应开发合适的新方法。

对于无标准检测方法的可沥滤物，企业需开发新的检测方法并进行方法学验证及确认工作。开发新的可沥滤物检测方法应根

据拟研究物质的理化性质（包括极性、稳定性、溶解特性、环境敏感性等）、浸提选用溶剂或毒理学评估所需的精度等合理选择检测仪器及检测方法，同时，应进行必要的方法学验证以保证方法的可靠且能满足安全性评价要求。值得注意的是，在进行方法验证之前，宜考虑分析方法的系统适应性，如采用色谱法时，通常考虑的因素包括分离度、灵敏度、拖尾因子、重复性等。

对于无机物（元素）检测方法有：电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-OES），电感耦合等离子体-质谱法（ICP-MS），原子吸收分光光度法（AAS）、离子色谱（IC）等。

对于有机物的主要检测方法有：高效液相色谱-二极管阵列检测法（HPLC-DAD）、高效液相色谱-荧光检测法（HPLC-FLD）、高效液相色谱-质谱法（LC-MS）、离子色谱法（IC）、气相色谱-氢火焰离子化检测法（GC-FID）、气相色谱-质谱法（GC-MS）和傅里叶变换红外光谱法（FTIR）等。

对于浸提液中可沥滤物含量较低的微量或痕量分析，如分析方法足够灵敏，可采用浸提液直接进行分析测定，无需富集处理；如直接测定提取液或模拟提取液，分析方法的灵敏度达不到检测要求时，常用的检测样本处理方法有：（1）氮吹浓缩（一般适用于有机溶剂），需要注意的是氮吹的气流速度和温度；（2）减压浓缩富集：采用减压旋转蒸发浓缩的方法制备检测样本，但需注意防止温度过高影响样本中待测物的稳定性，避免样本在富集处理过程中待测物进一步降解的情况发生，同时需考虑待测物的挥发性对测定准确性的影响；（3）液相/固相萃取：对提取液或模

依据中国器审中心网站公开文本整理

拟提取液进行液相/固相萃取；但需注意液相萃取溶剂和固相填料及洗脱溶剂的选择，建议采用加内标的方法，确保待测物的有效富集。（4）衍生化：为提高待测物的可测性，可选择适宜的衍生化试剂对待测物进行衍生化处理。

如果采用新开发方法进行测定，需要按照以下项目（参见第四部分方法学验证资料）开展方法学验证，如果修改采用现有文献方法，则需要根据修改内容，参照选择“（四）方法学验证资料”中的项目进行方法学验证，并给与说明。

研究报告中除包含所采用的详细的测试方法和步骤外，还应明确使用的仪器信息及仪器设置参数，标准物质或对照品信息。

（四）方法学验证资料

定量分析应进行方法学验证，验证的目的是证明采用的方法满足于检测的基本要求，药典（如中国药典、美国药典等）和人用药品注册技术要求国际协调会（ICH）指南中均给出了特定定量分析要验证的内容，一般包括方法的准确度、精密度、专属性、线性、灵敏度（检测限和定量限）等。

需要说明的是，在方法开发和验证过程中，需要考虑基质效应的影响，基质效应指的是在对分析物的浓度或质量测定过程中，来自样品中其他化合物的一种或几种综合的影响。需验证在采用开发的方法测定可沥滤物含量时，不会因其他成分的存在而对拟研究物质造成干扰。

1.专属性

专属性是指在一些可能存在的组分，如其它可沥滤物、降解

物、基质等存在时，对被分析物准确可靠测定的能力，是评价方法能否正确鉴定并检测出被测物的一种方法。宜采用适宜的方法对专属性进行验证并排除各种稀释剂、基质、降解产物、其他杂质等的干扰，如色谱方法中，可采用典型的色谱图来证明专属性。

2.线性

线性是指在设计的范围内，测定响应值与样品中被测物浓度（量）成比例关系的程度，是定量测量的基础。线性关系应以信号对被分析物的浓度或含量做图，根据图形是否线性进行评价。如果有线性关系，可用适当的统计方法估算试验结果，如最小二乘法。必要时，响应信号可经数学转换，再进行线性回归计算，或者采用描述浓度或含量-响应关系的非线性模型，并说明依据。

为建立线性，可用标准品或同一对照品贮备液经精确稀释，或分别精密称取标准品或对照品，制备一系列标准溶液的方法进行测定，建议至少制备 5 个不同浓度的对照品溶液，同时应给出回归方程和相关系数（一般不小于 0.99，在复杂基质或痕量分析时，接受范围可适当放宽），若用其他方法则应证明其合理性。

需要说明的是，建立方法过程中并不是线性范围越宽越好，实际上过宽的线性范围会让操作时不方便，且增加了测量误差的可能，可根据目标物浓度确定合适的工作曲线范围。

3.范围

范围是指分析方法能达到一定的精密度、准确度和线性要求时的高低浓度或量的区间。特定的范围一般是从线性研究中得到的，它依赖于分析方法应用目的。选择的方法应保证实际样本中

依据中国器审中心网站公开文本整理

待测可沥滤物浓度在其线性范围内，当器械中可沥滤物大于定量限时，还应结合浸提液制备时的浸提比例、是否进行富集等因素，确认由毒理学评估数值转化的溶液浓度是否在所设定的线性范围内。尤其是当器械适用于不同的人群，如儿童、婴儿甚至早产儿等人群，其线性最低点设置更应关注是否能够满足该类人群的毒理学评估结果的要求。如果供试品溶液中待测成分浓度超过线性范围，一般需通过稀释的方法降低待测成分浓度后测定。

4.检测限（LOD）

检测限是指样品中被测物能被检测出的最低量，方法的检测限必须满足待测物的毒理学评估数值要求，即可沥滤物的限度浓度应大于检测限。应采用适宜的方法考察检测限，常用的评估方法有以下两种，除了下面所列的方法外其他经验证的方法也可被接受。

（1）信噪比法

该方法仅适用于能显示基线噪音的分析方法。信噪比的测定是通过比较含已知低浓度被分析物的样品与空白样品的测试信号，计算被分析物可被确切地检测的最小浓度，当信噪比在 3:1 或 2:1 时的检测限度通常被接受。

（2）基于响应值的标准偏差和标准曲线斜率法

检测限（LOD）表示为：$LOD=3.3\delta/S$

δ：响应值的偏差

S：标准曲线的斜率

斜率 S 可从被分析物的标准曲线来估算，δ的值可由多种途

径估算。如通过对空白样品多次分析，然后计算其响应值的标准偏差。

5.定量限（LOQ）

定量限是指样品中被测物能被定量测定的最低量，其测定结果应符合准确度和精密度的要求。常用的评估方法有以下两种，除了下面所列的方法外其他经验证的方法也可被接受。

（1）信噪比法

该方法仪适用于能显示基线噪音的分析方法。信噪比的测定是通过比较含有已知低浓度被分析物的样品与空白样品的测定信号，来计算被测物能够准确定量的最小浓度，典型信噪比为10:1。

（2）基于响应值的标准偏差和标准曲线斜率法

定量限（LOQ）表示为：$LOQ=10\delta/S$

δ：响应值的偏差

S：标准曲线的斜率

斜率 S 可从被分析物的标准曲线来估算，δ的值可由多种途径估算。如通过对空白样品多次分析，然后计算其响应值的标准偏差。

通常情况下，只有当目标分析物的含量在接近于“零”的时候才需要确定方法的检测限或定量限。当分析物浓度远大于 LOQ 时，没有必要评估方法的 LOD 和 LOQ。但是对于那些浓度接近于 LOD 与 LOQ 的痕量和超痕量检测，并且报告为“未检出”时，或需要利用 LOD 与 LOQ 进行风险评估或法规决策时，实验室应

依据中国器审中心网站公开文本整理

确定 LOD 与 LOQ。

6.精密度

精密度是指在规定的条件下，同一份均匀供试品检验液，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差表示，考察方法一般可进行重复性研究。重复性指由同一个分析人员在尽可能相同的条件下对配制的不同份相同浓度供试品溶液进行测试。一般地，供试品检验液应立即检测，若不能，则应验证贮存条件下浸提液的稳定性和均一性。

关于可沥滤物测定一般应采用重复性对精密度进行考察，评价方法如下：

在方法的规定线性范围内至少测定 9 次，如分别采用标准曲线范围内高、中、低 3 种浓度的供试品溶液重复测定 3 次。

不同含量的可沥滤物精密度考察可接受范围可参照表 1 进行考察，在复杂基质或更低浓度分析时，接受范围可适当放宽。

表 1 精密度考察可接受范围

被测组分含量	重复性（RSD%）
10 μg/L	15
1 mg/L	8
10 mg/L	6
100 mg/L	4
1000 mg/L	3

7.准确度

准确度是指采用该方法测定的结果与真实值或参考值接近的程度，通常用回收率评价。验证时一般要求对不同浓度样品进

行平行测定，计算平均回收率，用于回收率试验的样品以不含待测成分的空白样品为最好。可以采用加标回收率试验，按样品的处理步骤分析，得到的结果与理论值的比值。若采用加标回收率试验，加标样品的浓度应覆盖线性范围的高、中、低浓度，并分别计算平均回收率。除平均回收率外，还应考察不同测试样本数据的离散程度，一般用相对标准偏差（RSD）表示。一般来说，不同的分析水平的可接受的回收率及 RSD 范围也不同。实验室内方法回收率偏差范围评价可参见表 2，在复杂基质或更低浓度分析时，接受范围可适当放宽。

表 2 方法回收率偏差范围

被测组分含量	回收率（%）
10 μg/L	70~125
1 mg/L	75~120
10 mg/L	80~115
100 mg/L	85~110
1000 mg/L	90~108

（五）方法转移及确认

方法转移指的是建立合适的分析方法并对方法进行验证后，新的实验室采用该方法进行检验前还应进行方法比对性测试，比对性测试需要考虑的因素包括样品数量、浓度级别、重复次数等。方法确认是证明经过验证的方法适用于本次检验的过程及被测样品，同时还应证明方法使用人员有能力正确地操作国际标准、

依据中国器审中心网站公开文本整理

国家标准发布的方法或者已建立并验证过的方法。确认内容可根据方法本身的特点和检验人员对方法操作的熟练程度由检验实验室自己确定。美国药典（USP）在其附录〈1226〉“药典分析方法确认（verification of compendial methods）”中对分析方法确认需要确认内容给出了指导意见，此处不再赘述。

（六）方法再验证

在某些情况下，如原材料的合成工艺改变、分析方法发生改变等，企业应进行充分的风险评估，并根据评估结果考虑是否需要对分析方法再次进行全面的或部分的验证，以确保分析方法可行。

当原材料的合成工艺或来源发生改变时，可能引入新的物质，则原可沥滤物的检测方法的专属性和/或准确度就需要重新进行验证，以证明新引入的物质对原有可沥滤物的含量测定无干扰。

当某一项目的分析方法发生改变时，如采用高效液相色谱法测定含量的检测波长发生改变，则要重新进行检测限、专属性、准确度、精密度、线性等内容的验证，同时还应进行方法改变前后所得结果的对比研究，证明变更后方法的合理、可行。

（七）数据要求

前述所有取样、仪器使用、标准品或对照品信息、色谱柱、仪器的校准等均应被记录，且应通过各种方式确保其真实、准确、完整、可追溯，以确保能够完整重现数据产生的步骤和顺序，防止漏记和随意涂改、伪造或编造数据。

（八）报告内容

应包括测定试验论述、试验方案、试验报告。其中，试验论述应说明产品基本信息(材料组成、人体接触途径及接触时间等)及可沥滤物基本信息，样品制备及浸提条件描述及其选择依据，测定方法来源及适用性论述或测定方法验证及确认报告。试验方案应包括：样品制备、浸提条件及测试方法、数据分析方案。试验报告应报告详细的测试方法（包括设备及试剂来源、样品制备步骤，必要时附图)、测试结果、数据处理、结论及典型性图谱等。

四、参考文献

1.GB/T27417-2017 合格评定 化学分析方法确认和验证指南[S].

2.ICH.Validation of Analytical Procedures Text and Methodology Q2（R1）.

3.国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].四部.北京:中国医药科技出版社，2015:374-378.

4. ISO10993.1-2018 Biological evaluation of medical devices Part 1: Evaluation and testing within a risk management process[S].

5. GB/T16886.12-2017 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料[S].

6. GB/T16886.18-2011 医疗器械生物学评价 第 18 部分：材料化学表征[S].

7. GB/T16886.17-2005 医疗器械生物学评价 第 17 部分：可

依据中国器审中心网站公开文本整理

沥滤物允许限量的建立[S].

8. USP-35<1226>：Verification of compendial methods.

9.许明哲，黄宝斌，杨青云等. 分析方法确认内容介绍[J]. 药物分析杂志.2015,35（1）:183-189.

10.许明哲，黄宝斌，杨青云等. 分析方法验证、转移和确认概念解析[J]. 药物分析杂志. 2015,35（01）:169-175.

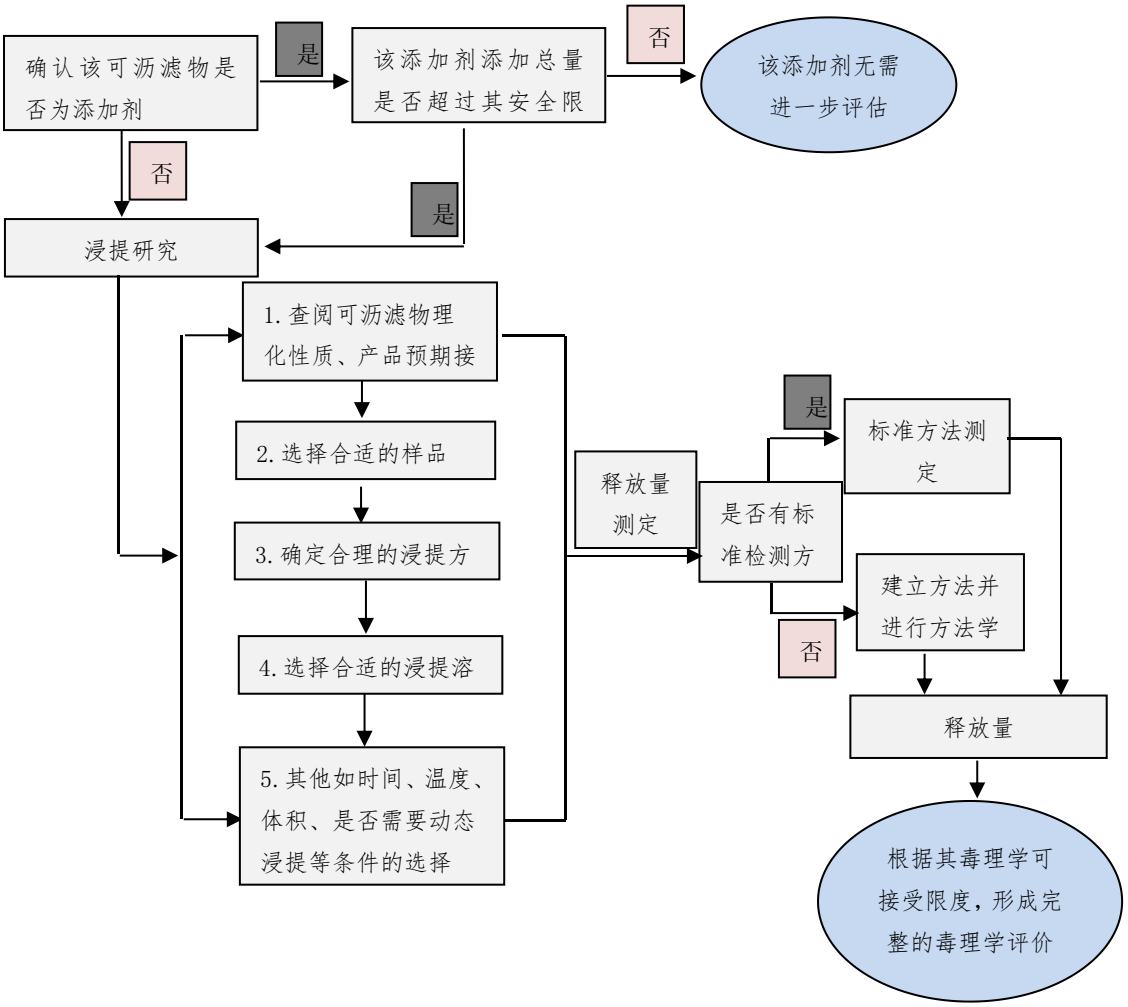
11.ISO/IEC 17025-2017， General requirements for the competence of testing and calibration laboratories[S].

五、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

附录

医疗器械已知可沥滤物测定的一般流程



注：

可沥滤物来源可能不仅是器械原材料及工艺信息中提供的添加剂、单体、加工助剂本身，某些情况下，器械及其原材料在生产、制造、贮存及使用等过程中产生的上述化学物质的水解、降解或反应产物等宜同时纳入可沥滤物风险评估的考虑。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 4

尿素测定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尿素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。

本指导原则是对尿素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。

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、适用范围

尿素测定试剂是指基于分光光度法原理，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，对人血清、血浆中尿素浓度进行体外定量分析的试剂。

依据《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）、《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242 号），尿素测定试剂管理类别为 II 类，分类编码 6840。

从方法学上讲，本指导原则只适用于酶偶联监测法测定尿素。基于其他方法学的尿素测定试剂盒可参照本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中的内容是否合适，若不适用，应另外选择适用自身方法学特性的研究步骤及方法。

酶偶联监测法测定原理：

尿素在尿素酶作用下水解为 NH_4＋和 CO_2，NH_4＋、NADH 和α-酮戊二酸在谷氨酸脱氢酶作用下生成 CO_2。谷氨酸和 NAD+。由于 NADH 被氧化成 NAD+，在 340nm 吸光度降低，其吸光度降低值与尿素浓度成正比。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

尿素是人体蛋白质和氨基酸代谢的终末产物，体内氨基酸经脱氨基作用分解成 a-酮酸和 NH_3。NH_3 在肝细胞内进入尿素循环，与 CO_2 反应生成尿素。尿素的生成量取决于饮食蛋白的摄入量、组织蛋白质的分解代谢和肝功能状况。生成的尿素经血液循环主要由肾脏排出。尿素的分子量小（60D），血浆中的尿素可全部从肾小球滤过，正常情况下约 30%～40%被肾小管重新吸收，肾小管亦可少量排泌尿素。人体内的氮主要以尿素的形式排泄，尿素在肝内合成，释放到血液中，然后通过肾脏排出，在肾小球肾炎、休克、尿路梗阻、肾盂肾炎和其他原因引起的急、慢性肾功能衰竭时，会导致血清尿素氮浓度升高。严重充血性心力衰竭、营养过度、糖尿病酮症酸中毒、脱水和胃肠道出血，都会使尿素升高。而低尿素常见于怀孕时蛋白质摄入减少、急性肝功能衰竭和静脉输液治疗中。

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》（国家食品药品监督

依据中国器审中心网站公开文本整理

管理总局令第5号）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。相关描述应至少包含如下内容：

1.产品预期用途及预期用途相关的临床适应症背景情况

1.1 尿素的生物学特征、结构与功能，在体内正常和病理状态下的代谢途径和存在形式。

1.2 与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床相关疾病的发生、实验室诊断方法等。

2.产品描述

包括产品所采用的技术原理，主要原材料的来源、质量控制及制备方法，主要生产工艺过程及关键控制点，校准品的制备方法及量值溯源情况，质控品的制备方法及定值情况。

3.有关生物安全性方面的说明

体外诊断试剂中的主要原材料，如果采用动物、病原体、人源的组织或体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，应当提供相应的说明文件，证明其在运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并对上述原材料所采用的灭活等试验方法进行说明。人源性材料需对有关传染病（HIV、HBV、HCV等）病原体检测予以说明，并提供相关的证明文件。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况。相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

应提供主要原材料、校准品（如产品包含）、质控品（如产品包含）的选择、制备、质量标准及验证有关的研究资料，质控

品的定值试验资料，校准品的溯源性文件等。

（三）主要生产工艺和反应体系的研究资料（如需提供）

主要工艺包括：工作液的配制、分装或冻干等描述及确定依据，应包含产品的工艺流程图和关键控制点；反应体系包括样本采集及处理、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件（温度、时间等）、校准方法、质控方法等研究资料。

（四）分析性能评估资料

1.引言

1.1 概述：简单描述试剂的反应方法、试剂研制或优化的过程，性能评估的目的；

1.2 列举性能评估所引用的相关标准和资料；

1.3 性能评估使用试剂的组成、包装规格、批号、有效期、注册证信息（如有）；

1.4 校准品、质控品的生产企业名称、批号、有效期、注册证信息；

1.5 使用的仪器名称、型号；测定原理及该仪器的反应参数。

2.应至少提供三个批次样品的分析性能评估资料，包括具体的研究方法、试验数据、统计方法、研究结论等。性能评估时应将试剂和所选用的校准品、质控品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准确度、精密度、线性范围、分析特异性（抗干扰能力）、分析灵敏度、试剂空白吸光度、试剂空白吸光度变化率及其他影响检测的因素等。

2.1 准确度

对测量准确度的评价包括：相对偏差、比对试验或回收试验等方法，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。

2.1.1 相对偏差

依据中国器审中心网站公开文本整理

该研究项目用有证参考物质（CRM）和相应的参考测量程序对试剂（盒）进行测试，重点观察对相应（参考物质）检测结果的偏差情况。

2.1.2 比对试验

建议参考《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》等相关国内外性能评估指导原则。

使用普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比试剂，与拟申报试剂同时检测一批人待测样品（至少 40 例样本），每份样品按待测试剂（盒）操作方法及比对方法分别检测，用线性回归方法计算两组结果的相关系数（r)及每个浓度点的相对偏差。

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。其中，浓度分布应覆盖产品的可报告范围。

2.1.3 回收试验

建议参考《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》要求完成准确度评估。以人血清样品为例：

在人血清样品中加入一定体积标准品或校准品溶液或纯品，分别测定回收样本及基础血清样本浓度，计算回收率。

选择合适浓度的人血清样本，分为体积相同的 3～4 份，在其中 2～3 份样本中加入不同浓度相同体积的标准品或校准品溶液或纯品制备待回收分析样本，加入体积小于原体积的 10%，制成 2～3 个不同浓度的待回收分析样本，计算加入的待测物的浓度。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。用待评价系统对待回收分析样本和基础样本进行测定，对样本分别重复测定 3 次，计算回收率。

数据处理及结果报告：

2.1.3.1 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)]

2.1.3.2 计算回收率：

$$回收率\ n = \frac{测定待回收分析样本浓度均值_n - 测定基础样本浓度均值}{加入浓度_n} \times 100\%$$

2.1.3.3 计算平均回收率：

$$平均回收率 = \frac{(回收率_1 + 回收率_2 + \cdots + 回收率_n)}{n} \times 100\%$$

2.1.3.4 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。

2.1.3.5 计算比例系统误差：

比例系统误差 =|100% - 平均回收率|

2.1.3.6 结果评估：

回收率结果至少应满足在 90%～110%范围内，同时满足临床需求。

2.2 精密度

测量精密度的评估应至少包括高、低值质控品或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临界值附近样本和异常高值样本。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申请人的研究习惯进行，建议参考

依据中国器审中心网站公开文本整理

CLSI EP05-A3 或国内有关体外诊断产品性能评估的文件。

2.3 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。需在预期测定范围内选择 7～11 个浓度水平，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，确定出线性范围。超出线性范围的样本如需稀释后测定，应作相关研究，明确稀释液类型及最大可稀释倍数，研究过程应注意基质效应影响，必要时应提供基质效应研究有关的资料。

2.4 分析特异性

应明确已知干扰因素对测定结果的影响：可采用回收实验对不同浓度的溶血、黄疸、脂血对检测结果的影响进行评价，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，明确干扰物质无影响的最大浓度。药物干扰的研究可根据需要由申请人选择是否进行或选择何种药物及其浓度进行。

2.5 分析灵敏度

用已知浓度的样品进行测试，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度改变。换算为 n 单位吸光度差值（ΔA）或吸光度变化率（ΔA/min）即为本产品的分析灵敏度。

2.6 试剂空白吸光度

用指定空白样品测试尿素试剂（盒）。在测定分析仪设定参数下，记录测试反应完成后的吸光度（A），重复检测，测试结果即为试剂空白吸光度测定值。

2.7 试剂空白吸光度变化率

用指定空白样品测试试剂（盒），在测试主波长下，记录测

试启动时的吸光度（A1），扣除反应的非线性段或约 5min(t)后的吸光度（A2),计算出吸光度变化值|A2-A1|/t 即为试剂空白吸光度变化率（ΔA/min）。

2.8 抗凝剂的影响

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试验研究。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本（不同抗凝剂样本例数要有统计学意义），应包含医学决定水平以及低值浓度样本进行检测以验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

2.9 其他需注意问题

2.9.1 如注册申请包括不同适用机型，需要提交在不同机型上进行上述项目评估的试验资料及总结。

如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述项目评估的试验资料及总结。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

2.9.2 校准品溯源及质控品定值（如有）

校准品应提供详细的量值溯源资料，包括定值试验资料和溯源性文件等，质控品应当提交在所有适用机型上进行的定值资料。应参照 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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品定值及不确定度的研究资料，提供质控品定值及其靶值范围确定的研究资料。

（五）参考区间确定资料

提供参考区间确定所采用的样本来源、确定方法及详细的试

依据中国器审中心网站公开文本整理

验资料,应明确参考人群的参考标准，研究各组（如性别、年龄等）例数应符合统计学要求。若引用针对中国人群的参考区间研究的相关文献，建议参考 WS/T404.5-2015《临床常用生化检验项目参考区间第 5 部分：血清尿素、肌酐》进行验证。

研究结论应与产品说明书【参考区间】的相应描述保持一致。

（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。

试剂的稳定性，通常包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、复溶稳定性等。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下至成品有效期后的研究资料。

样本稳定性主要包括室温保存、冷藏或冷冻条件下的有效期验证，适用冷冻保存的样本，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

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 179 号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验，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》的要求。

1.临床评价路径

1.申请人应当根据尿素的具体情况建立适应的评价方法，充分考虑尿素的预期用途，开展具有针对性的评价研究，可以选择以下两种评价途径之一。

1.1 与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性。应选择目前临床普遍认为质量较好的产品作为对比试剂，同时应充分了解对比试剂的技术信息，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，应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

1.2 与参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的符合率/一致性。应选择参考实验室进行研究，参考实验室应具有中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的相关检测资质。

2.试验方法

试验方法的建立可参考相关方法学比对的指导原则，并重点关注以下内容：

2.1 样本要求

2.1.1 选择涵盖预期用途和干扰因素的样本进行评价研究，充分考虑试验人群选择、疾病选择等内容，样本应能够充分评价产品临床使用的安全性、有效性。

2.1.2 样本数量应采用合理统计学方法进行计算，应符合统计学要求。该产品可选择总样本量不少于 40 例并分别采用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行双份测定的方式，其中参考区间以外样本应不少于 50%，亦可选择总样本量不少于 100 例并分别采用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行单次测定的方式。

2.1.3 应注重医学决定水平量值附近样本的选择，并涵盖检测范围。如涉及需分层统计等复杂情况,应结合实际情况选择适

依据中国器审中心网站公开文本整理

当的样本量进行充分的临床评价。

2.1.4 评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对每种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

2.2 试验要点

2.2.1 在试验操作的过程中应采用盲法。待评价试剂和对比试剂/参考方法应平行操作，整个试验应有内部质量控制。

2.2.2 建议该产品试验检测周期至少 5 天，以客观反映实际情况。

2.2.3 扩大样本量和延长实验时间将提高试验的可靠性，申请人应选择适当的样本量进行充分的临床评价。

2.3 数据收集和处理

对于该产品，应首先进行离群值观察，离群值的个数不得超过限值。若未超限，可删除离群值后进行分析；若超出限值，则需合理分析原因并考虑纠正措施，必要时重新收集样本进行分析。离群值分析和处理方法应有依据。

申请人应根据产品特点选择合适的统计学方法，统计结果应能证实待评价试剂相对于对比试剂/参考方法检测结果无明显偏倚或偏倚量在允许误差范围内。

3.临床评价报告

临床评价报告应对试验设计、试验实施情况和数据分析方法等进行清晰的描述。应至少包括如下内容：

3.1 基本信息，如产品名称、申请人名称及联系方式、试验时间及地点等。

3.2 试验设计，详细说明对比试剂/方法选择、样本入组和排除标准、样本量要求、设盲要求、统计分析方法的选择等内容。

3.3 试验实施情况，具体包括：

3.3.1 样本选择情况，包括例数、样本分布等。样本例数应详细说明计算方法及依据。

3.3.2 临床评价所用产品信息，如评价用试剂、对比试剂/方法、配合使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号、批号等。

3.3.3 实验过程描述。

3.3.4 试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。

3.3.5 数据分析及评价结果总结，根据确定的统计方法对检测数据进行统计分析，对产品的临床性能进行合理评价。

3.3.6 评价数据表

应以附件形式对入组的样本情况进行汇总描述，应至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和对比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息（如适用）等。

3.3.7 评价报告应由申请人/代理人签章。

4.其他评价资料

除以上临床评价报告外,对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献,可作为补充临床评价资料提交。文献的检索、筛选和分析请参照《医疗器械临床评价技术指导原则》的文献检索要求。

同时，提醒申请人/代理人注意，以下情形不适用临床评价，应根据《体外诊断试剂临床试验指导原则》的要求进行临床试验：

4.1 产品由于方法学更新、产品设计更新等原因造成无法达到反应原理明确、设计定型、生产工艺成熟的。

4.2 产品改变常规预期用途的。

4.3 该产品用于消费者自测用。

依据中国器审中心网站公开文本整理

如需选择临床试验途径，则临床试验的开展、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》的要求。

5.临床试验中的基本要求：

5.1 研究方法

选择境内已批准上市的性能不低于试验用体外诊断试剂的同类产品作为参比试剂，采用试验用体外诊断试剂（以下称待评试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效。

5.2 临床试验机构的选择

应选择至少两家具备临床试验条件的试验机构，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，待评试剂和参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。

5.3 临床试验方案

注册申请人提出临床试验申请前应先将临床试验方案提交临床试验机构伦理委员会审查批准。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保持一致，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保持一致，

以便进行合理的统计学分析。另外，待评试剂的样本类型应与产品说明书一致，且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，则应采用其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

5.4 研究对象选择

临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。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，建议对各类人群分别进行数据统计分析。总体样本数不少于 200 例，异常值样本数不少于 30%。

血浆应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本。实验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。

样本中待测物浓度应覆盖待评试剂线性范围，且尽可能均匀分布。

申报的样本类型均应在临床试验中进行验证。如果声称同时适用于血清和血浆样本，可完成一个样本类型（血清或血浆）不少于 200 例的临床研究，同时可选至少 100 例另一样本类型（血浆或血清）同源样本进行比对研究（采用考核试剂评价），其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。

如产品发生涉及检测条件优化、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，临床样本总数至少为 100 例（异常值样本数不少于 30%），并在至少两家临床试验机构开展临床试验；变更参考区间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。

5.5 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。对于对比实验的等效性研究，最常用是对待评试剂和参比试剂两组检测结果

依据中国器审中心网站公开文本整理

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，即评价待评试剂与参比试剂是否等效的标准。

5.6 结果差异样本的验证

对于比较研究试验中测定结果不符的样本，应采用已上市的第三方试剂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。

5.7 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》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。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：

5.7.1 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。

5.7.1.1 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。

5.7.1.2 目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

5.7.1.3 研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

5.7.1.4 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。

5.7.1.5 缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

5.7.2 正文内容和报告格式

5.7.2.1 基本内容

引言：介绍与临床试验产品有关的背景情况，包括：

5.7.2.1.1 被测物的来源、生物及理化性质；

5.7.2.1.2 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；

5.7.2.1.3 所采用的方法、原理、技术要求等；

5.7.2.1.4 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。

5.7.2.2 研究目的

说明本临床试验所要达到的目的。

5.7.2.3 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。

5.7.2.4 试验设计

5.7.2.4.1 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

依据中国器审中心网站公开文本整理

信息来源也应详细叙述。应包括：

5.7.2.4.1.1 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；

5.7.2.4.1.2 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；

5.7.2.4.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

5.7.2.4.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

5.7.2.4.2 试验设计及试验方法选择

试验设计中应包括以下内容：

5.7.2.4.2.1 样本量及样本量确定的依据；

5.7.2.4.2.2 样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准；

5.7.2.4.2.3 样本采集、保存、运输方法等；

5.7.2.4.2.4 对比试剂的确立；

5.7.2.4.2.5 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。待评试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；

5.7.2.4.2.6 质量控制方法：对质量控制方法进行简要的阐述。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；

5.7.2.4.2.7 临床试验数据的统计分析方法：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。

5.7.2.4.2.7.1 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。

5.7.2.4.2.7.2 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 R2

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，R2 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。

5.7.2.4.2.8 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。

5.7.2.4.2.9 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、更改过程及备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

5.7.2.5 临床试验结果及分析

5.7.2.6 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。

5.7.3 有关临床试验中特别情况的说明

5.7.4 附件

5.7.4.1 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。

5.7.4.2 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）。

5.7.4.3 主要参考文献

5.7.4.4 主要研究者简历

5.7.4.5 申请人需要说明的其他情况等

（八）产品风险分析研究资料

申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面

依据中国器审中心网站公开文本整理

的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合 YY/T 0316—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。风险分析应包含但不仅限于以下方面的内容：预期用途错误包括：设计开始时未设定预期分析物、未作适用机型验证、未针对特定的样本类型验证。性能特征失效包括：精密度失效、准确度失效、非特异性、稳定性失效、测量范围失效、定性/定量失效、量值溯源失效、校准失效。不正确的结果包括：配方错误、采购的原料未能达到设计要求的性能、原材料储存条件不正确、使用了过期的原材料、反应体系不正确、试剂与包装材料不相容。可能的使用错误包括：生产者未按照生产流程操作，检验者未按照原料、半成品、成品检验标准操作，装配过程组分、标签、说明书等漏装或误装，成品储存或运输不当，客户未参照产品说明书设置参数或使用。与安全性有关的特征包括：有毒化学试剂的化学污染、样本的潜在生物污染、不可回收包装或塑料的环境污染。

（九）产品技术要求

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和批准证明文件格式》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）和《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）的相关规定。

该产品技术要求中涉及的产品适用的引用文件和主要性能指标等相关内容：

1.产品适用的相关文件

1.1 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

1.2 GB/T 191—2008 包装储运图示标志

1.3 GB/T 26124—2011 临床化学体外诊断试剂（盒）

1.4 YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

1.5 YY/T 0638—2008 体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质物中酶催化浓度赋值的计量学溯源性

1.6 YY/T 0466.1—2016 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

1.7 YY/T 1201—2013 尿素测定试剂盒(酶偶联监测法)

2.主要性能指标

2.1 外观

符合生产企业规定的正常外观要求。

2.2 装量

液体试剂的净含量应不少于标示量。

2.3 试剂空白

2.3.1 试剂空白吸光度

在 37℃、340nm、1cm 光径条件下试剂空白吸光度应不小于 1.0。

2.3.2 试剂空白吸光度变化率

在 37℃、340nm、1cm 光径条件下，用空白样品加入试剂测试时，试剂空白吸光度变化率(ΔA/min)应不大于 0.04。

用空白样品测试试剂（盒），在 37℃、340nm、1cm 光径条件下，记录测试启动时的吸光度（A1），扣除反应的非线性段或约 5min(t)后的吸光度（A2），A2 测试结果即为试剂空白吸光度测试值，计算出吸光度变化值（｜A2-A1｜/t）(t 为测量时间间隔)即为试剂空白吸光度变化率(ΔA/min)。

2.4 分析灵敏度

用已知浓度的样本测试试剂（盒），记录试剂（盒）在 37℃、

依据中国器审中心网站公开文本整理

340nm、1cm 光径条件下的吸光度变化。按照生产企业规定的分析灵敏度计算公式计算分析灵敏度，应符合生产企业声称的要求。

2.5 线性范围

试剂线性在 0.9mmol/L～35.7mmol/L(37℃)范围内，线性相关系数（r）应不小于 0.9900；

用接近线性范围上限的高浓度（活性）样品和接近线性范围下限的低浓度（活性）样品或蒸馏水混合成至少 5 个稀释浓度分别测试试剂（盒），每个稀释浓度测试 3 次，分别求出测定结果的均值（yi）。以稀释浓度（xi）为自变量，以测定结果均值（yi）为因变量求出线性回归方程。按公式（1）计算线性回归的相关系数（r）。

$$r = \frac{\sum[(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}} \quad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots（1）$$

稀释浓度（xi）代入线性回归方程，计算 yi 的估计值及 yi 与估计值的相对偏差或绝对偏差。

2.6 精密度

2.6.1 批内精密度

在重复性条件下，用高、低值质控品测试同一批号试剂（盒），重复测试至少 10 次（(n≥10)，分别计算测量值的平均值($\bar{x}$）和标准差（SD)。按下列公式计算变异系数（CV) 。计算变异系数（CV）应不大于 5.0%。

2.6.2 批内瓶间差（适用于干粉或冻干试剂）

用高、低值质控品分别测试同一批号的 20 个待检试剂（盒），并计算 20 个测量值的平均值（$\bar{x}$1）和标准差（SD1)。

用高、低质控品对该批号的 1 个待检试剂（盒）重复测试

20 次，计算结果的均值（$\bar{x}2$）和标准差（SD2）。按公式（2）、公式（3）计算瓶间差的变异系数（CV），批内瓶间差均应不大于 5.0%。

$$s_{瓶间} = \sqrt{SD_1^{\,2} - SD_2^{\,2}} \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (2)$$

$$CV = s_{瓶间} / \bar{x} \times 100\% \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (3)$$

当 s1＜s2 时，令 CV=0

2.6.3 批间差

用同一个质控样品分别测试 3 个不同批号的试剂（盒），每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值$\bar{x}_i$(i=1,2,3)，按公式（4）、（5）计算相对极差（R）。

$$\bar{X}_T = \frac{\bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \bar{X}_3}{3} \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (4)$$

$$R = \frac{\bar{X}_{max} - \bar{X}_{min}}{\bar{X}_T} \times 100\% \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (5)$$

式中：

$\bar{x}_{max}$——$\bar{x}_i$ 中的最大值；

$\bar{x}_{min}$——$\bar{x}_i$ 中的最小值。

试剂（盒）批间相对极差应不大于 10.0%。

2.7 准确度

注册检验时应使用国家标准品。

用国家标准品或企业标化的标准品对试剂（盒）进行测试，重复检测 3 次，取测试结果均值（M）按公式（6）计算相对偏差（B）。相对偏差应不超过±15.0%。

$$B = \frac{M - T}{T} \times 100\% \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (6)$$

依据中国器审中心网站公开文本整理

式中：

B–相对偏差；

M–测试结果均值；

T–国家标准品或企业标化的标准品标示值。

2.8 稳定性

实时稳定性：生产企业应规定产品的有效期。取到有效期后的样品检测，外观、试剂空白、线性范围、准确度、分析灵敏度、批内精密度应符合技术要求。

干粉试剂、冻干试剂应同时进行复溶稳定性试验，复溶后放置到产品有效期末，产品性能应至少符合线性区间范围、准确度的技术要求。

2.9 校准品和质控品的性能指标（如产品中包含）

应至少包含外观、装量（干粉试剂、冻干品可不做）、准确度、均一性、稳定性。冻干型校准品和质控品还应检测批内瓶间差和复溶稳定性。

（十）产品注册检验报告

首次申请注册的尿素测定试剂盒，应该在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检测机构进行注册检验。出具注册检验报告和产品技术要求预评价意见。

（十一）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，是指导使用人员正确操作、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。产品说明书的格式应符合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 第 17 号）的要求。下面对尿素测定试剂说明书的重点内容进行详细说明。

1.【产品名称】

通用名称应当按照《体外诊断试剂注册管理办法》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。

例如：尿素测定试剂盒（酶偶联监测法）。

2.【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。

2.1 包装规格应明确单、双试剂类型；

2.2 不得多于技术要求中所列的包装规格；

2.3 如不同包装规格有与之特定对应的机型，应同时明确适用机型。

3.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1 尿素测定试剂盒用于体外定量检测人血清或血浆尿素的浓度；

3.2 应明确与目的检测物相关的临床适应症背景情况。尿素异常情况常见于哪些疾病，其升高或降低可能有哪些医学解释。

作为支持性资料，申请人应提供由教科书、临床专著、核心期刊文献或英文 SCI 文献等有关临床适应症背景的资料。

4.【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示。

5.【主要组成成分】

应明确以下内容：

试剂盒提供的试剂组分的名称、数量、每个组成成分在反应

依据中国器审中心网站公开文本整理

体系中的比例或浓度。

如检测中需使用校准品或质控品，应明确说明其生物学来源、活性及其他特性，并提供校准品溯源性，溯源性应写明溯源的最高级别，包括标准物质或参考物的发布单位及编号，质控品应明确靶值范围等。

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。

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。

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。

例如：

本试剂盒由试剂 1、试剂 2 和校准品组成：

试剂 1：Tris 缓冲液，115mmol/L；二磷酸腺苷，1.5mmol/L；α-酮戊二酸，7.5mmol/L；还原型辅酶Ⅰ，0.35mmol/L；谷氨酸脱氢酶，＞800U/L。

试剂 2：Tris 缓冲液，115mmol/L；尿素酶，＞40000U/L；α-酮戊二酸，7.5mmol/L。

试剂盒如果配备校准品，需注明校准品定值信息及溯源性。试剂盒如果配备质控品，需注明质控品靶值范围。

校准品：含有尿素的人源血清基质，校准品具有批特异性，每批定值，定值见标签标示，量值可溯源至 GBW09174。

6.【储存条件及有效期】

6.1 应明确未开封的试剂实际储存条件及有效期，开瓶稳定期。干粉试剂应明确复溶稳定期。

6.2 说明产品的储存条件，如：2～8℃、避免 / 禁止冷冻或

-18℃以下等。其他影响稳定性的条件，如：光线、湿度等也必须说明。

6.3 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。

7.【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。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：

样本类型、为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等、保存期限及保存条件（短期、长期），能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法、已知的干扰物等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求，应明确避免使用的提示。

9.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制方法、注意事项。

9.2 试验条件：温度、时间、测定主/副波长、试剂用量、样本用量、测定方法、反应类型、反应方向、反应时间等以及试验过程中的注意事项。

9.3 校准程序（如果需要）：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。

9.4 质量控制程序：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。

9.5 检验结果的计算：应明确检验结果的计算方法。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。

如果超出线性范围，样本需要稀释测定时，应根据试剂特性说明稀释液的种类及最大稀释倍数。

依据中国器审中心网站公开文本整理

10.【参考区间】

应注明常用样本类型及反应方式的参考区间，并说明参考区间确定方法。注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

说明可能对检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。

12.【检验方法的局限性】

说明该检验方法的局限性，如：存在的干扰因素，明确黄疸、溶血、脂血及药物等内、外源性干扰物对测定的影响，同时列出干扰物的具体浓度。

13.【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标，性能指标应不低于标准有关技术指标的要求。

13.1 外观；

13.2 试剂空白吸光度及试剂空白吸光度变化率；

13.3 分析灵敏度；

13.4 准确度；

13.5 精密度（批内和批间差）

13.6 线性范围（线性相关系数和线性偏差）。

14.【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 本试剂盒仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生不良的影响后果。

14.2 采用不同方法学的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。

14.3 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。

14.4 样本：对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.5 其他有关尿素测定的注意事项。

三、审查关注点

（一）关注产品预期用途有关的描述是否与临床研究结论一致。临床研究用参比试剂和第三方确认试剂的预期用途应与申请产品预期用途一致。申报样本类型应在临床研究中进行验证。

（二）审查产品技术要求时应注意产品应不低于 YY/T 1201-2013《尿素测定试剂盒（酶偶联监测法）》的有关规定。

（三）说明书中预期用途（样本类型）、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标等描述应分别与临床研究资料、稳定性研究资料、主要生产工艺和反应体系研究资料、参考区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

（四）干粉试剂应提供复溶稳定性研究资料并在说明书储存条件及有效期中说明。

四、编写单位

河北省医疗器械与药品包装材料检验研究院。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3

尿酸测定试剂注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导技术审评部门对尿酸测定试剂的技术审评工作，同时也为注册申请人注册申报资料的准备及撰写提供参考。

本指导原则是对尿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。

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、适用范围

本指导原则所指尿酸测定试剂是指基于比色法的原理，利用半自动生化分析仪、全自动生化分析仪对人血清、血浆、尿液中的尿酸进行体外定量分析的试剂。

本指导原则仅适用于测定尿酸含量的尿酸酶过氧化物酶偶联法（不含干化学法）测定。

依据《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）和《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242 号),

尿酸测定试剂管理类别为Ⅱ类，分类编码为6840。

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、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》（国家食品药品监督管理总局令第5号）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。相关描述应至少包含如下内容：

1.产品预期用途及辅助诊断的临床适应症背景情况

1.1 尿酸的生物学特征、结构与功能、在体内正常和病理状态下的代谢途径和存在形式。

尿酸（Uric Acid，UA）是嘌呤碱基代谢产物，既可以来自体内，也可以来自食物中嘌呤的分解代谢，主要在肝脏中生成，小部分尿酸可经肝脏随胆汁排泄，其余大部分均从肾脏排泄；UA可自由滤过肾小球，也可经肾小管排泄。原尿中90%UA被肾小管重吸收。

1.2 与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床相关疾病的发生、实验室诊断方法等。

尿酸的测定临床上主要用于高尿酸血症的辅助诊断。

注：若注册申报产品声称临床意义超出此内容范围，应提供相关文献或临床研究依据。

目前尿酸含量的测定方法主要有磷钨酸（PTA）法、尿酸酶法和高效液相色谱（HPLC）法等。酶法可分为紫外直接测定法和酶偶联法。

2.产品描述

包括产品所采用的技术原理、主要原材料的来源、质量控制及制备方法、主要生产工艺过程及关键控制点，质控品、

校准品的制备方法及溯源情况。

3.有关生物安全性方面的说明

如果体外诊断试剂中的主要原材料采用各种动物、病原体、人源的组织和体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，研究者应提供上述原材料有关生物安全性的说明。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价

5.参考文献

6.其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况，相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。

（二）主要原材料的研究资料（如需提供）

主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；质控品（如产品包含）、校准品（如产品包含）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。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

产品的主要生产工艺可以用流程图表示，明确关键工序和特殊工序，并简单说明控制方法。确定反应温度、时间、缓冲体系等的研究资料、确定样本和试剂（盒）组分加样量的研究资料。不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（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三批试剂（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、试验设计、研究方法、试验数据、统计方法、可接受标准、研究结论等详细资料。性能评估时应将试剂和所选用的校准品、质控品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。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，包括试验地点、适用仪器、试剂规格和批号、所选用的校准品和质控品、临床样本来源等。

性能评估应至少包括空白吸光度、分析灵敏度、精密度、准确度、线性、分析特异性（抗干扰能力）等，具体研究方法建议参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估文件进行。

1.试剂空白吸光度

用厂家指定的空白样本重复测定 2 次，记录试剂（盒）参数规定读数点主波长下的吸光度值（A），结果均值应符合产品技术要求性能指标的要求。

2.分析灵敏度

测定已知浓度的样本，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度变化（ΔA）。结果应符合产品技术要求性能指标的要求。

3.准确度

建议按如下优先顺序，同时结合申请人实际情况，采用如下方法之一对试剂（盒）准确度进行评价。

3.1相对偏差

根据生产企业提供的试剂（盒）线性区间，将参考物质或具有溯源性的标准品作为样本，按照待测试剂（盒）说明书的步骤进行检测，每个样品重复测定3次，按公式（1）计算每次测定值（X_i）的相对偏差（B），结果均应符合产品技术要求性能指标的要求。若有1次测定值的相对偏差不符合要求，需继续重复测定样本20次，并计算每次测定值的相对偏差，应有不少于19次测定值的相对偏差符合产品技术要求性能指标的要求。

$$B=|(X_i-T)|/T\times100\% \quad \text{……（1）}$$

式中：

B—相对偏差；

X_i—第i次的测定值；

T—测定样本的靶值。

3.2 方法学比对

用不少于40个在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以生产企业指定的已上市分析系统作为比对方法，每份样品按待测试剂（盒）操作方法及比对方法分别检测。用线性回归方法计算两组结果的相关系数（r）及医学参考水平的相对偏差，结果应符合申请人自定的要求。

在实施方法学比对前，确认两者都分别符合各自相关的质量标准或技术要求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。

4.精密度

测量精密度的评估方法包括重复性和批间差试验，应至少包括两个浓度水平的样本。

4.1重复性

在重复性条件下，对至少两个不同浓度的样本分别重复测定至少10次，分别计算测定结果的平均值（$\bar{X}$）和标准差（SD），根据公式（2）得出变异系数（CV），结果均应符合产品技术要求性能指标的要求。

$$CV=SD/\bar{X}\times100\% \quad \text{……（2）}$$

式中：

CV—变异系数；

SD—10次测量结果的标准差；

$\bar{X}$—10次测量结果的平均值。

4.2批间差

分别用三个不同批号试剂（盒），对至少两个不同浓度的样本，分别重复测定3次，计算每个浓度样本每批号3次测量结果的平均值（$\bar{X}_i$，i=1、2、3），根据公式（3）、公式（4）计算批间相对极差（R），结果均应符合产品技术要求相应性能指标的要求。

$$\bar{X}_T = \frac{X_1 + X_2 + X_3}{3} \quad \text{……（3）}$$

$$R = (\bar{X}_{max} - \bar{X}_{min}) / \bar{X}_T \times 100\% \quad \text{……（4）}$$

式中：R—批间相对极差；

$\bar{X}_{max}$—$\bar{X}_i$的最大值，i=1、2、3；

$\bar{X}_{min}$—$\bar{X}_i$的最小值，i=1、2、3；

$\bar{X}_T$—三批测量结果的总平均值。

5.线性

取接近线性区间上限的高值(H)和接近下限的低值(L)样本或纯化水各一份，混合成至少 5 个稀释浓度的样本(x_i)。用试剂（盒）分别测试各稀释浓度 3 次，然后分别计算每个稀释浓度检测结果的均值(y_i)，以 x_i 为自变量，以 y_i 为因变量求出线性回归方程，按公式（5）计算线性回归的相关系数®；同时将 x_i 代入线性回归方程，计算 y_i 的估计值(y_{ie})，根据公式（6）和（7）计算线性绝对偏差或相对偏差(R_i),结果均应符合产品技术要求性能指标的要求。

$$r = \frac{\sum[(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}} \quad \text{……（5）}$$

绝对偏差 = 检测结果均值（y_i）- 估计值（y_{ie}）……（6）

$$R_i = \frac{y_i - y_{ie}}{y_{ie}} \times 100\% \quad \text{……（7）}$$

建立试剂线性所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。

6.分析特异性

干扰物质：对样本中常见干扰物质对检测结果的影响进行研究，如血液样本中血红蛋白、甘油三酯、胆红素、类风湿因子，尿液样本中抗坏血酸、葡萄糖、白蛋白、pH 等，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，结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述。

7.其他需注意问题

7.1 企业可建立自己的企业参考品，参考品来源应稳定，并明确建立过程。

7.2 如注册申请中包括不同适用机型，需要提交在不同机型上进行上述项目评估的试验资料及总结。

如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述项目评估的试验资料及总结。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

7.3 校准品溯源及质控品定值

校准品应提供详细的量值溯源资料。应参照 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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂（盒）配套校准品定值及不确定度计算记录。提供质控品在所有适用机型上进行的定值资料。

（五）参考区间确定资料

应明确研究采用的样本来源、详细的试验资料、统计方法等，参考值范围可参考文献资料，但应当明确说明出处，并进行转移验证。建议参考 WS/T 402-2012 等相关文件。

（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。前者通常包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、复溶稳定性（如有）、运输稳定性等。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性能检测研究资料。适用样本的稳定性研究主要包括室温、冷藏和冷冻条件下保存的有效期研究，适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行研究。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。

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）生产及自检记录

提供连续三批产品生产及自检记录的复印件。

（八）临床评价资料

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验，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》的要求。

1.临床评价途径

临床评价资料应符合《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求。下面仅对临床评价中的部分具体问题进行阐述。

1.1 评价方法

与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性；或与参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的符合率/一致性。对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献,可作为补充临床评价资料提交。

1.2 评价机构

临床评价由申请人自行或委托其他机构或实验室在中国境内完成，试验过程由申请人进行管理，试验数据的真实性由申请人负责。境外申请人可通过其在中国境内的代理人，开展相关临床评价工作。

1.3 试验地点

申请人可根据产品特点自行选择试验地点完成样本检测，与参考方法进行比较研究试验，应选择具有中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的相关检测资质的参考实验室进行研究。

1.4 临床评估方案

申请人应在试验前建立合理的临床评估方案并遵照执行。方案中应明确样本类型、例数、存贮条件、纳入/排除标准，盲法设置方法，试验流程，质量控制措施，统计分析方法及判定依据等内容。

1.5 样本要求

评价用样本应为来源于人体的样本，样本来源应可追溯。根据预期用途、参考区间及检测范围确定样本分布。样本数量应采用合理的统计学方法进行计算，在符合最低样本量要求的前提下，还应符合统计学要求。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于不具有可比性的不同样本类型，如血液样本和尿液样本，应分别进行符合统计学意义数量的评估。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，可在分析性能评估中对样本适用性进行研

究，或在临床评价中对每种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.6 统计分析

申请人应根据产品特点及试验数据的分布选择合适的统计学方法，如相关分析、Bland-Altman 法等，统计结果应能证实待评价试剂相对于对比试剂/参考方法检测结果无明显偏倚或偏倚量在允许误差范围内。

1.7 临床评价报告

临床评价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，应该对整个临床评价基本信息、试验设计、实施情况、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

2.临床试验途径

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》的要求。

（九）产品风险分析资料

对体外诊断试剂产品寿命周期的各个环节,从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知和可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析、风险评价和相应的风险控制基础上，形成风险管理报告。应当符合相关行业标准 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（十）产品技术要求

产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》以及《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）的相关规定。该产品目前已有相应的行业标准发布，企业产品技术

要求应至少不低于行业标准要求。如产品含有配套校准品或质控品，还应包含对校准品或质控品的相关要求。

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、产品型号/规格及其划分说明和性能指标的内容应与其他注册资料中的相应内容保持一致。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，需与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。

性能研究及产品技术要求研究适用的国家标准和行业标准清单见表 1。

表 1 相关产品标准

GB/T 21415	《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》
GB/T 26124	《临床化学体外诊断试剂（盒）》
GB/T 29791.1	《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示） 第 1 部分：术语、定义和通用要求》
GB/T 29791.2	《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示） 第 2 部分：专业用体外诊断试剂》
YY/T 1207	《尿酸测定试剂盒（尿酸酶过氧化物酶偶联法）》
YY/T 1227	《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》

注：上述标准未标注年代号，申请人应参照最新版本；如有其他新的适用国家标准和行业标准，应参照。

（十一）产品注册检验报告

首次申请注册的尿酸测定试剂应该在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检测机构进行产品的注册检验。该项目已有国家标准品发布，应使用国家标准品进

行注册检验。

（十二）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，是指导使用人员正确操作、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。产品说明书的格式应符合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》(国家食品药品监督管理总局通告2014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，下面对尿酸测定试剂说明书的重点内容进行详细说明。

1.【产品名称】

试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：尿酸测定试剂盒（尿酸酶过氧化物酶偶联法）。

2.【包装规格】

2.1 包装规格应明确装量（如××mL；××测试）。

2.2 与产品技术要求中所列的包装规格一致。

3.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1 说明试剂（盒）用于体外定量测定人血清、血浆、尿液样本中尿酸的含量。

3.2 尿酸测定的临床意义，尿酸含量异常情况常见于哪些疾病，其升高或降低可能有哪些医学解释。

作为支持性资料，申请人应提供由临床循证研究、教科书、临床专著、核心期刊文献或英文SCI文献等有关临床适应症背景的资料。

4.【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示。

例如：尿酸在尿酸酶催化下，氧化生成尿囊素和H_2O_2。H_2O_2与4-氨基安替比林（4-AAP）和3,5二氯-2-羟苯磺酸

（DHBS）在过氧化物酶的催化下，生成有色物质（醌亚胺化合物），其颜色变化与样本中 UA 含量成正比。反应式如下：

尿酸+O_2+H_2O —尿酸酶→ 尿囊素+CO_2+H_2O_2

H_2O_2+4-AAP+DHBS —过氧化物酶→ 有色化合物+H_2O

5.【主要组成成分】

5.1 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、医疗器械注册证号或备案证号、纯度，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.2 对于校准品（若配有）：注明校准品的定值及其溯源性，溯源性资料应写明溯源的最高级别（应包括标准物质或参考方法的发布单位编号）。

5.3 对于质控品（若配有）：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。

6.【储存条件及有效期】

6.1 对试剂的效期稳定性、复溶稳定性（如有）、开瓶稳定性等信息作详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。

6.2 不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明，产品总有效期以其中效期最短的为准。

注：保存条件不应有模糊表述，如“常温”、“室温”。

7.【适用仪器】

7.1 说明可适用的仪器，应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器，并且与分析性能评估资料一致。

7.2 如不同包装规格有与之特定对应的机型，应同时明确对应关系。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1 样本类型、处理、保存期限及保存条件（短期、长期）和运输条件等。明确血浆的抗凝剂类型。以上描述皆应

与研究资料一致。

8.2 已知干扰物。

9.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制方法、注意事项；

9.2 试验条件：温度、时间、测定主/副波长、比色杯光径、试剂用量、样本用量、测定方法、反应类型、反应方向、反应时间等以及试验过程中的注意事项；

9.3 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制；

9.4 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频率等；

9.5 检验结果的计算：应明确检验结果的计算方法。

10.【参考区间】

应注明适用样本类型的正常参考区间，并说明参考区间确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

说明可能对检验结果产生影响的因素，明确有可能存在的数值升高因素及数值降低因素，明确说明对何种条件下需要进行确认试验，以及在确认试验时对待测样本可能采取的优化条件等进行详述。

提示常见药物可能存在的干扰，并提供相应的研究资料或文献资料作为支撑。

如样本浓度超出线性范围后，应明确最大可稀释倍数及稀释液种类，并提供相应的支持性研究资料。

12.【检验方法的局限性】

说明试剂（盒）的检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据，为达到诊断目的，此检测结果要

与临床检测、病史和其它检测结果结合使用。

13.【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标:

13.1 试剂空白吸光度;

13.2 分析灵敏度;

13.3 准确度;

13.4 精密度（重复性和批间差);

13.5 线性（线性相关系数和线性偏差)。

13.6 抗干扰能力

14.【注意事项】

应至少包括以下内容:

14.1 本试剂（盒）仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生的不良影响后果及应急处理措施。

14.2 采用不同方法学的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中注明所用试剂特征(如参考区间或方法学)。

14.3 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。提示对于潜在传染源的处理方式。

14.4 对于动物源性组分,应给出具有潜在感染性的警告。

14.5 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.6 其他有关尿酸检测的注意事项。

三、审查关注点

（一）关注产品预期用途有关的描述是否与临床研究

结论一致。临床研究用对比试剂和第三方确认试剂的预期用途应与申请产品预期用途一致。申报样本类型应在临床研究中进行验证。

（二）审查产品技术要求时应注意产品应符合YY/T 1207《尿酸测定试剂盒（尿酸酶过氧化物酶偶联法）》有关规定。

（三）说明书中预期用途、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标、抗干扰能力等描述应分别与临床研究资料、稳定性研究资料、参考区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

四、编写单位

四川省食品药品审查评价及安全监测中心。

附件 2

总胆固醇测定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总胆固醇（Total cholesterol，TC）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。

本指导原则是对总胆固醇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。

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、适用范围

本指导原则所指的总胆固醇测定试剂是指利用 CHOD-PAP 法对人血清、血浆等样本中总胆固醇含量进行体外定量测定的试剂。

目前，总胆固醇测定已有完整的参考系统：其决定性方法为同位素稀释质谱法，参考方法为正己烷抽提 L-B 反应显色法（ALBK 法）或色谱法，常规测定方法为酶法。酶法主要包括胆固醇氧化酶法和胆固醇脱氢酶法，其中胆固醇氧化酶-PAP 法是目前应用最为广泛的常规测定方法。依据 YY/T

1227-2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》的要求，将胆固醇氧化酶-PAP 法规范表述为 CHOD-PAP 法。本指导原则适用于采用 CHOD-PAP 法测定的试剂，不适用于脱氢酶法和干化学法测定的试剂，但适用处可参照执行。

依据《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）、《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242 号），总胆固醇测定试剂属于酯类检测试剂，管理类别为 II 类，分类编码为 6840。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。

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、有关生物安全性说明、产品主要研究结果的总结和评价以及同类产品上市情况等内容，应符合《体外诊断试剂注册管理办法》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。

1.产品预期用途

总胆固醇是指血液中各脂蛋白所含胆固醇之总和，分为酯化型胆固醇（又称胆固醇酯，CE）和游离型胆固醇（FC），其中 CE 占 60%~70%，FC 占 30%~40%，健康个体之间两种类型的比例保持稳定。胆固醇是合成肾上腺皮质激素、性激素、胆汁酸以及维生素 D 等生理活性物质的重要原料，也是构成细胞膜的主要成分，其浓度可作为脂代谢的指标。

定量测定人体样本中总胆固醇含量，临床主要用于心血管疾病的危险分析，高 TC 血症是冠心病的主要危险因素之一。病理状态下，高 TC 有原发与继发两类，原发的如家族性高胆固醇血症（低密度脂蛋白受体缺陷）、家族性 apoB 缺

陷症、多源性高 TC、混合性高脂蛋白血症。继发的多见于肾病综合征、甲状腺功能减退、糖尿病、妊娠等。低 TC 血症也有原发性的与继发的，前者如家族性的无或低β脂蛋白血症，后者如甲亢、营养不良、慢性消耗性疾病等。

2.产品描述

应阐述产品所采用的技术原理、主要原材料的来源及制备方法、主要生产工艺过程，注册申请包含质控品、校准品时，应明确制备方法及定值（溯源）情况。

3.有关生物安全性方面的说明

如试剂中主要原材料由各种动物、病原体、人源组织和体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，研究者应提供上述原材料有关生物安全性的说明或证明文件。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况，相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。

（二）主要原材料的研究资料（如需提供）

包括主要反应成分、质控品、校准品等的选择、制备及其质量标准的研究资料；质控品应提供详细的定值试验资料，校准品应提供详细的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。

（三）主要生产工艺和反应体系的研究资料（如需提供）

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示；

2.确定反应体系（样本、试剂等）最适条件的研究资料等。

（四）分析性能评估资料

申请人应当提交三批产品研制阶段对试剂进行的所有

性能验证研究资料，对于每项分析性能的评价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。

对于总胆固醇测定试剂，分析性能应包括试剂空白吸光度、线性范围、准确度、分析灵敏度、精密度、分析特异性、其他影响检测的因素等。

1.试剂空白吸光度

用指定空白样品（如纯化水、生理盐水等）加入工作试剂作为样品，在试剂规定主波长下测试吸光度值，重复两次，均值即为空白吸光度。双试剂型试剂应不大于0.080，单试剂型试剂应不大于0.100。

2.线性范围

2.1 线性范围的建立

申请人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达到预期测定上限的混合人源样本，制备低浓度样本时应充分考虑稀释对样本基质的影响。建立线性范围时，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（最终不得少于7个水平）直至表现出线性关系，可发现最宽的线性范围。

2.2 线性范围的验证

2.2.1 用接近线性范围上限的高浓度样本和接近线性范围下限的低浓度样本，混合成至少5个稀释浓度（x_i）。分别测试样本，每个稀释浓度测试3次，求出每个稀释浓度测定结果的均值（y_i）。以稀释浓度（x_i）为自变量，以测定结果均值（y_i）为因变量求出线性回归方程。计算线性回归的相

关系数（r），r≥0.9900。

2.2.2 用 2.2.1 方法中稀释浓度（x_i）代入求出线性回归方程，计算 y_i 的估计值及 y_i 与估计值的绝对偏差或相对偏差，应符合申请人给定值。

3.准确度

测试可用于评价常规方法的国家/国际标准物质 3 次，测试结果记为（x_i），按公式（1）分别计算相对偏差（B%），如果 3 次结果都在±10%范围内，即判为合格。如果大于等于 2 次的结果不符合，即判为不合格。如果有 1 次结果不符合，则应重新连续测试 20 次，并分别按照公式（1）计算相对偏差（B%），如果大于等于 19 次测试的结果都在±10%范围内，即判为合格。

$$B\% = |x_i - T| / T \times 100\% \quad \text{……（1）}$$

式中：

x_i 为测试结果；

T 为国家/国际标准物质标示值。

4.分析灵敏度

测试给定浓度的被测物时，在规定参数下所得的吸光度差值（ΔA）应符合申请人给定的范围。

5.精密度

5.1 批内精密度

重复测试不同浓度（如高、中、低）的质控品或样本 10 次，所得结果的变异系数（CV）应不大于 4.0%。

5.2 批间差

选取 3 个不同批次的试剂，测试不同浓度（如高、中、低）的质控品或样本，每个批号测定 3 次，批间相对极差（R）应不大于 6.0%。

6.分析特异性

应明确已知干扰因素对测定结果的影响：对胆红素、甘油三酯、血红蛋白、抗坏血酸等干扰物质分别进行验证。说明样本的制备方法及实验的评价标准，确定干扰物质的接受标准。

7.校准品溯源及质控品定值（如适用）

校准品应提供详细的量值溯源资料，包括赋值试验资料和溯源性文件等；质控品应提供详细的定值资料。应参照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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品赋值及不确定度计算记录，提供质控品在所有适用机型上的定值及其靶值范围确定的记录。

8.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，注册申请时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。

注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证，如不同包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品的分析性能评估。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

（五）参考区间确定资料

应明确研究采用的样本来源、健康个体定义、详细的试验资料、统计方法等，参考区间可参考文献资料，但应当对至少120例的健康个体进行验证。

产品说明书【参考区间】的相应描述应与研究结论保持一致。

（六）稳定性研究资料

1.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。

2.试剂的稳定性包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶/复溶稳定性（如适用）等，申请人应至少提供3个生产批次的实时稳定性、运输稳定性、开瓶/复溶稳定性（如适用）等研究资料，包括研究目的、评价标准、研究方法和研究结论等。

3.适用样本的稳定性主要包括室温保存、冷藏和/或冷冻条件下的有效期验证，在合理温度范围内选择温度点，间隔一定时间段对储存样本进行性能的分析验证，从而确认样本的效期稳定性，也可以通过相关文献资料来证明适用样本的稳定性。适用冷冻保存的样本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分别在说明书【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

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验，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》的要求。

1.临床评价途径

临床评价是指申请人通过对涵盖预期用途及干扰因素的临床样本的评估、综合文献资料等非临床试验的方式对产品临床性能进行评价的过程。

申请人可自行或者委托境内机构或实验室完成该产品的临床评价，试验地点的设施、设备、环境等应能够满足该

产品的检测要求。申请人对整个试验过程进行管理和试验数据的真实性进行负责。临床评价报告作为临床评价资料在注册时提交，其他临床评价相关资料如试验方案、原始记录等由申请人进行保管，保管期限至少为 10 年。境外申请人可通过其在中国境内的代理人，开展相关临床评价工作。以下简要说明临床评价的相关内容。

1.1 研究方法

总胆固醇测定试剂盒目前已有相应的参考方法（ALBK 法、色谱法等）和境内已上市同类产品，申请人可以选择其中一种方法开展比较研究试验。

与参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的一致性。一致性评价应选择在参考实验室开展研究，参考实验室应具有中国合格评定国家认可委员会认可关于该项目的检测资质。

与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性。应选择目前临床普遍认为质量较好的产品作为对比试剂，同时应充分了解对比试剂的信息，包括方法学、预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况以及参考区间等，并提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

1.2 试验设计

申请人应根据申请注册产品的特性建立具体的试验方案，并详细说明对比试剂/方法的选择、入排标准、样本量要求以及具体试验操作过程、试验周期、设盲要求、统计分析方法等内容。

1.2.1 样本要求

评价用样本应来源于人体样本，样本的来源可追溯。评价用样本应涵盖申请注册产品预期用途和含有胆红素、血红蛋白、甘油三酯、抗坏血酸等干扰物质的样本，并应考虑到不同人群之间的差异等。所用样本应能够充分的被用于评价

产品临床使用的安全性、有效性。

样本数量应采用合理的统计学方法（如目标值法等）进行计算，并符合统计学要求。可选择总样本量不少于40例并分别采用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行双份测定的方式，亦可选择总样本量不少于100例并分别采用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行单次测定的方式。其中参考区间以外样本应不少于50%，同时应注重医学决定水平（6.2mmol/L）附近样本的选择，并尽量涵盖检测范围。

试验前应设定临床评价性能指标的可接受标准,如果比较研究试验结果无法达到预设标准，则应适当扩大样本量进行评价。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对每种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.2.2 试验操作及周期

申请人可以通过对总样本量不少于40例，用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行平行试验，对每份临床样本作双份测定。在试验操作过程中应对样本进行编盲，试验检测周期至少为5天。

申请人也可以通过对总样本量不少于100例，用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行平行试验，作单次测定。在试验操作过程中应对样本进行编盲,试验检测周期至少为5天。

1.2.3 数据收集和处理

应首先进行离群值观察，离群值的个数不得超过限值。若未超限，可删除离群值后进行分析；若超出限值，则需合理分析原因并考虑纠正措施，必要时重新收集样本进行分析。离群值分析和处理方法应有依据。

1.2.4 统计学分析

对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、偏倚/偏差分析等。对于对比试验的等效性研究，最常用是对待评试剂和对比试剂/参考方法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。

1.3 临床评价报告

临床评价报告应对试验设计、试验实施情况和数据分析方法等进行清晰的描述。应至少包括如下内容：

1.3.1 基本信息，如产品名称、申请人名称及联系方式、试验时间及地点等。

1.3.2 试验设计，详细说明对比试剂/方法选择、样本入组和排除标准、样本量要求、设盲要求、统计分析方法的选择等内容。

1.3.3 试验实施情况，具体包括：

样本选择情况，包括例数、样本分布等。样本例数应详细说明计算方法及依据。临床评价所用产品信息，如评价用试剂、对比试剂/方法、配合使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号、批号等。实验过程描述。试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。数据分析及评价结果总结，根据确定的统计方法对检测数据进行统计分析，对产品的临床性能进行合理评价。评价数据表应以附件形式对入组的样本情况进行汇总描述，应至少包括：可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和对比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息等。

评价报告应由申请人/代理人签章。

1.4 文献资料

除以上临床评价报告外,对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献,可作为补充临床评价资料提交。文献的检索、

筛选和分析参照《医疗器械临床评价技术指导原则》的文献检索要求。

2.临床试验途径

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》的要求。

（八）产品风险分析资料

对体外诊断试剂产品寿命周期的各个环节,从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知和可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析、风险评价和相应的风险控制基础上，形成风险管理报告，应当符合相关 YY/T 0316-2016 行业标准的要求。

风险分析应包含但不仅限于以下方面的内容：预期用途错误包括：设计开始时未设定预期分析物、未作适用机型验证、未针对特定的样本类型验证。性能特征失效包括：精密度失效、准确度失效、非特异性、稳定性失效、测量范围失效、定量失效、量值溯源失效、校准失效。不正确的结果包括：配方错误、采购的原料未能达到设计要求的性能、原材料储存条件不正确、使用了过期的原材料、反应体系不正确、试剂与包装材料不相容。可能的使用错误包括：生产者未按照生产流程操作，检验者未按照原料、半成品、成品检验标准操作，装配过程组份、标签、说明书等漏装或误装，成品储存或运输不当，客户未参照产品说明书设置参数或使用。与安全性有关的特征包括：有毒化学试剂的化学污染、样本的潜在生物污染、不可回收包装或塑料的环境污染。

（九）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，根据产品前期研究的结果，依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《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）的有关要求，拟定产品技术要求，内容主要包含产品性能指标和检验方法。

下面就产品技术要求中涉及的产品适用的相关标准和主要性能指标等相关内容作简要叙述。

1.产品适用的相关标准：

表1 相关产品标准

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》
GB/T 26124-2011	《临床化学体外诊断试剂（盒）》
YY/T 1206-2013	《总胆固醇测定试剂盒（氧化酶法）》
WS/T362-2011	《血清胆固醇参考测量程序分光光度法》
WS/T 120-1999	《血清总胆固醇的酶法测定》

2.主要性能指标：

2.1 外观

符合申请人规定的外观要求。

2.2 装量

液体试剂的装量应不少于标示量。

2.3 试剂空白吸光度

用指定空白样品（如纯化水、生理盐水等）加入工作试剂作为样品，在试剂盒规定主波长下测试吸光度值，重复两次，均值即为空白吸光度。双试剂型试剂盒应不大于0.080，单试剂型试剂盒应不大于0.100。

2.4 线性范围

线性范围应至少包含2～10mmol/L。

2.4.1 相关系数（r）

线性相关系数r应不小于0.9900。

2.4.2 线性偏差

线性偏差应不超过申请人给定值。线性偏差可分段描述或连续描述，若分段描述，应注意分段点的确定。

2.5 准确度

试剂盒测试可用于评价常规方法的国家/国际标准物质3次，测试结果记为（x_i），按公式（1）分别计算相对偏差（B%），如果3次结果都在±10%范围内，即判为合格。如果大于等于2次的结果不符合，即判为不合格。如果有1次结果不符合，则应重新连续测试20次，并分别按照公式（1）计算相对偏差（B%），如果大于等于19次测试的结果都在±10%范围内，即判为合格。

$$B\% = |x_i - T| / T \times 100\% \quad \text{……（1）}$$

式中：

x_i 为测试结果；

T 为国家/国际标准物质标示值。

2.6 分析灵敏度

试剂盒测试给定浓度的被测物时，在试剂盒规定参数下所得的吸光度差值（ΔA）应符合申请人给定的范围。

2.7 精密度

2.7.1 批内精密度

重复测试不同浓度（如高、中、低）的质控品或样本10次，所得结果的变异系数（CV）应不大于4.0%。

2.7.2 批间差

选取3个不同批次的试剂盒，测试不同浓度（如高、中、低）的质控品或样本，每个批号测定3次，试剂盒批间相对极差（R）应不大于6.0%。

2.8 稳定性

2.8.1 效期末稳定性

试剂盒在规定的保存条件下保存至有效期末进行检验，

产品性能应符合 2.1、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7.1 的要求。

2.8.2 加速稳定性

根据试剂盒的有效期，将试剂盒放置于 37℃条件下，一定时间（通常是 3d～7d）后进行检验，产品性能应符合 2.1、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7.1 的要求。

注 1：热稳定性不能用于推导产品有效期，除非是采用基于大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

注 2：根据产品特性可选择以上方法之一进行验证，但所选用方法宜能验证产品的稳定性，以保证在效期内产品性能符合产品技术要求的规定。

2.9 校准品和质控品（如适用）

应包含外观、装量（如适用）、准确度、均一性、稳定性。

2.9.1 外观

符合申请人规定的外观要求。

2.9.2 装量

液体校准品和质控品的装量应不少于标示量。

2.9.3 准确度

2.9.3.1 校准品准确度

申请人可采用国家/国际标准物质/具有溯源性的工作校准品作校准曲线后测定校准品的方法，计算测试结果与标示值的相对偏差，其结果应在±10.0%范围内。

2.9.3.2 质控品准确度

测定定值质控品，测试结果应在申请人给定的范围内。

2.9.4 均一性

取相同批号的校准品或质控品 10 瓶，每瓶测试 1 次，按公式（2）和公式（3）计算测试结果的平均值（$\overline{X}_1$）和标准差 S_1；另用上述校准品或质控品中的 1 瓶连续测 10 次，计算测试结果的平均值（$\overline{X}_2$）和标准差 S_2；再按公式(4)和公

式(5)计算 $S_{瓶间}$和 $CV_{瓶间}$，其结果应符合申请人的规定。

$$\overline{X}=\frac{\sum_{i=1}^{n}x_i}{n} \quad \text{……（2）}$$

$$S=\sqrt{\frac{\sum X_i^{\,2}-\frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n-1}} \quad \text{……（3）}$$

$$S_{瓶间}=\sqrt{S_1^{\,2}-S_2^{\,2}} \quad \text{……（4）}$$

$$CV_{瓶间}(\%)=S_{瓶间}/\overline{X}_1\times 100 \quad \text{……（5）}$$

当 $S_1<S_2$ 时，令 CV 瓶间=0

式中：$\overline{X}$----平均值；S----标准差；

n----测量次数；x_i----指定参数第 i 次测量值。

2.10 稳定性

校准品、质控品在规定的保存条件下保存至有效期末进行检验，性能应符合准确度和均一性的要求。

（十）产品注册检验报告

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出具的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。总胆固醇项目目前有国家/国际标准物质，建议使用国家/国际标准物质进行注册检验。

（十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、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。

结合《关于发布体外诊断试剂说明书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 17 号）的要求，下面对总胆固醇测定试剂盒说明书的重点内容进行详

细说明。

1.【产品名称】

试剂盒名称由三部分组成：被测物质的名称、用途、方法或原理。如：总胆固醇测定试剂盒（CHOD-PAP 法）。

2.【包装规格】

2.1 包装规格应明确单、双或其他多试剂类型。

2.2 包装规格应注明可测试的样本数或装量，如 xx 测试/盒、xxmL。

2.3 如有货号，可增加货号信息。

3.【预期用途】

应至少包括以下内容：

3.1 说明试剂盒用于体外定量测定人血清、血浆等样本中总胆固醇的含量。

3.2 明确与总胆固醇测定相关的临床适应症背景情况。

4.【检验原理】

标本中的胆固醇酯被胆固醇酯酶（CHER）水解为游离胆固醇，和标本中存在的游离胆固醇一起被胆固醇氧化酶（CHOD）氧化为胆甾烯酮和过氧化氢，后者再经过氧化物酶（POD）催化，使 4-氨基安替比林和酚发生氧化缩合反应，生成红色醌亚胺(称 Trinder 反应，或称 PAP 反应)。标本中的胆固醇含量和生成的醌亚胺呈正比，500nm 左右波长检测醌亚胺的吸光度，对照校准物即可计算出标本中的总胆固醇含量，其反应式如下：

$$\text{胆固醇酯} + H_2O \xrightarrow{CHER} \textbf{胆固醇} + \text{脂肪酸}$$

$$\textbf{胆固醇} + O_2 \xrightarrow[\triangle]{CHOD} 4\text{-胆甾烯酮} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + 4-\textbf{氨基安替比林} + \textbf{酚} \xrightarrow{POD} \textbf{醌亚胺} + 4H_2O$$

5.【主要组成成分】

应明确以下内容：

5.1 说明试剂盒包含组分的名称、比例或浓度；对于多组分试剂盒，应明确不同批次试剂中各组分是否可以互换。

5.2 对于试剂盒中不包含，但对该试验必需的试剂组分，说明书中应列出此类组分的名称、纯度，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.3 试剂盒如含有校准品或质控品，除明确组成成分及生物学来源外，还应明确校准品溯源性，溯源性应写明溯源的最高级别，包括标准物质编号，质控品应明确靶值范围。

6.【储存条件及有效期】

6.1 说明试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性（如适用）、复溶稳定性（如适用）等，并标明储存条件。

6.2 应注明生产日期及使用期限，可见标签。

注：储存条件不应有模糊表述，如“室温”、“常温”。

7.【适用仪器】

应明确可适用仪器的具体品牌、型号。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限及保存条件等，如有血浆样本，应明确抗凝剂的要求。冷藏样本检测前是否须恢复室温，冷冻样本应明确冻融次数。

对已知干扰物进行说明并明确不产生干扰的最高浓度，如：胆红素、血红蛋白、甘油三酯、抗坏血酸。

9.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制方法、注意事项。

9.2 试验条件：测定方法（反应类型）、反应方向、温度、测定主/副波长、样本用量、试剂用量、空白/测定读数时间以及试验过程中的注意事项。

9.3 校准：说明使用的校准品，校准曲线的绘制方法。

9.4 质量控制：说明质控品的使用、质量控制方法、质控

频率。

9.5 检验结果的计算：应明确检验结果的计算方法。

10.【参考区间】

应注明样本类型的参考区间，并简要说明其确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

说明可能对检验结果产生影响的因素，在何种情况下需要进行确认试验，如检验结果出现与临床不符甚至相悖的情况，应分析查找原因并重新确认等。

12.【检验方法的局限性】

如试剂盒可稀释，应明确当测定值超出线性上限时的稀释方法以及最大稀释倍数。

说明该检验方法的局限性，如本试剂盒的检测结果仅供临床参考，不能作为临床确诊依据，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等。

13.【产品性能指标】

通常包括以下内容：

13.1 试剂外观；

13.2 空白吸光度；

13.3 线性范围；

13.4 准确度；

13.5 分析灵敏度；

13.6 精密度（批内精密度和批间差）；

13.7 校准品、质控品性能（如适用）。

14.【注意事项】

通常包括以下内容：

14.1 采用不同方法学的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。

14.2 有关人源组分（如有）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。

14.3 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

15.【标识的解释】

如有图形或符号，解释其代表的意义。

16.【参考文献】

应当注明在编制说明书时所引用的参考文献。

17.【基本信息】

17.1 境内体外诊断试剂

17.1.1 注册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/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

17.1.2 委托生产的按照以下格式标注基本信息：

注册人名称，住所，联系方式，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

17.2 进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：

注册人/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

18.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

19.【说明书核准日期及修改日期】

应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。

三、审查关注点

（一）技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合相关行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。

（二）产品说明书的编写内容及格式是否符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，相关内容是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）中对说明书的要求。

（三）分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定；是否满足本指导原则中各指标验证的要求。

（四）参考区间确定使用的方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否和说明书声称一致。

（五）试剂盒的稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否和说明书声称的一致。

（六）临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂盒声称的预期用途，样本量及临床研究单位的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》对相关内容的规定。

四、编写单位

浙江省医疗器械审评中心。

附件 1

天门冬氨酸氨基转移酶测定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天门冬氨酸氨基转移酶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。

本指导原则是对天门冬氨酸氨基转移酶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。

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、适用范围

本指导原则适用于采用天门冬氨酸底物法原理对人血清或血浆中天门冬氨酸氨基转移酶活性进行体外定量测定的体外诊断试剂。其它方法学产品根据实际情况可以参考本指导原则的有关内容。

依据《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）、《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242 号），天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂管理类别为 II 类，分类编码

为 6840。

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，应符合《体外诊断试剂注册管理办法》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。相关描述应至少包含如下内容：

1.产品预期用途：描述产品的预期用途、与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床适应症的发生率、易感人群，相关的临床或实验室诊断方法等。

天门冬氨酸氨基转移酶（AST),旧称谷草转氨酶（GOT），是氨基转移酶的一种，它催化天门冬氨酸和α-酮戊二酸的氨基转移作用，形成 L-谷氨酸和草酰乙酸。AST 广泛分布于人体各组织，主要分布在心肌，其次是肝脏、骨骼肌和肾脏。AST 在细胞中分布于细胞质和线粒体基质中，其中大约 80%的 AST 存在于线粒体内，属于细胞内功能酶，这些细胞受损后，由于细胞膜通透性增加，胞浆内的 AST 释放入血，致使血清或血浆中 AST 水平升高。AST 测定主要用于病毒性肝炎、阻塞性黄疸、心肌梗死的辅助诊断，如慢性肝炎、肝硬化和营养不良等均会引起血清或血浆中 AST 水平的升高。

2.产品描述：包括产品所采用的技术原理，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程及关键控制点，校准品、质控品的制备方法以及校准品溯源和质控品定值情况（如有）。

如产品组成中含有磷酸吡哆醛，需明确磷酸吡哆醛的作

用及对检测结果的影响。

3.有关生物安全性方面的说明：如试剂主要原材料中含有人源性材料须对有关传染病（HIV、HBV、HCV 等）病原体检测情况予以说明，并提供相关的证明文件。如含有其他动物源及微生物来源的材料，应当提供相应的说明文件，证明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并对上述原材料所采用的灭活等试验方法予以说明。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他：包括同类产品在国内外批准上市的情况、相关产品所采用的技术方法及临床应用情况、申请注册产品与国内外同类产品的异同等。

（二）主要原材料的研究资料（如需提供）

主要原材料的选择、制备、质量标准及试验验证研究资料；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、试验方法、数据及统计分析等详细资料。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。简要说明主要生产工艺中每个生产步骤需满足的条件及关键质控环节。

2.反应原理介绍。

3.确定反应所需物质用量（校准品、样本等）的研究资料。

4.确定反应最适条件的研究资料。

5.其他：如基质效应、样本稀释倍数等。

（四）分析性能评估资料

分析性能评估资料是对产品整个研发过程的总结，应提交对试剂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。

性能评估应至少包括试剂空白吸光度、试剂空白吸光度变化率、线性区间、准确度、分析灵敏度、精密度、干扰试验、其他影响检测的因素等。

1.试剂空白吸光度和试剂空白吸光度变化率

用空白样品在37℃、测试主波长340nm、1cm光径条件下测试试剂，试剂空白吸光度应不小于1.0。

试剂空白吸光度变化率应不大于0.004/min。

2.线性区间

建立试剂线性区间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活性浓度达到预期测定上限的混合人源样本，制备低活性浓度样本时应充分考虑稀释对样本基质的影响。超出线性区间的样本如需稀释后测定，应做相关研究，明确稀释液类型及最大可稀释倍数，研究过程应注意基质效应影响，必要时应提供基质效应研究有关的资料。线性区间上限至少应达到500U/L，在线性区间内，理论浓度与实测浓度的线性相关系数r应不小于0.9900。

3.准确度

企业可按照实际情况采用下列方法对测量准确度进行评价。

3.1 相对偏差

用参考物质或有证参考物质（CRM）和相应的参考测量程序对试剂进行测试，重复测定3次，取测试结果均值，计算相对偏差，实测值与标示值的偏差在±15%内。

或用由参考方法定值的高、低2个活性浓度的人源样本（可适当添加被测物，以获得高活性浓度样本）对试剂进行测试，每个样品重复测3次，分别取测试结果均值，并计算

相对偏差。

若有国家标准品、参考品更新或发布，应优先采用国家标准品、参考品进行相对偏差的测试。

3.2 方法学比对

可采用普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比试剂，与拟申报试剂同时检测一批样本，从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参比试剂间的差异。以比对方法测定，拟申报试剂与参比试剂相关系数 r 应不小于 0.9900。

参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件的方法，用不少于 40 例在测定范围内的不同活性的人源样本进行测试。

3.3 回收试验

在人源样品中加入一定体积标准品或校准品溶液（标准品或校准品溶液体积与人源样品体积比应不会产生基质的变化，加入标准品或校准品溶液后样品总活性浓度必须在试剂线性区间内）或纯品，进行检测并计算回收率，回收率应在 90%～110%内。

4.分析灵敏度

用已知活性浓度的样本进行测试，记录在试剂规定参数下的吸光度变化，换算为单位浓度的吸光度变化率。

5.批内精密度

在重复性条件下，用高、低值质控品测试同一批号试剂，重复测试至少 10 次，分别计算测量值的平均值和标准差，计算变异系数，批内精密度应不大于 5.0%。

如为冻干粉试剂，用同一批号的 20 个待检试剂分别测定高、低值质控品，并计算 20 个测量值的平均值和标准差；用该批号的 1 盒待检试剂重复测试同一质控品 20 次，计算

结果均值和标准差，计算冻干粉试剂瓶间差的变异系数，瓶间差（冻干粉）应不大于5.0%。

6.批间精密度

用3个不同批号的试剂分别测试同一个质控品，每个批号测试3次，分别计算每批3次测定的均值，并计算相对偏差，应不大于10.0%。

7.干扰试验

对样本中常见的干扰物质进行检测，如胆红素、血红蛋白、甘油三酯等。方法为对模拟添加样本分别进行验证，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试验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度，被测物浓度至少应包括其医学决定水平的浓度。

8.校准品溯源及质控品赋值（如适用）

应参照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》的要求溯源，并提供校准品溯源性说明及质控品赋值说明。提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品定值及不确定度计算记录，提供质控品赋值及其靶值范围确定的记录。

9.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

如有多个包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证，如不同包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的分析性能评估资料。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

测试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。

性能评估时应将试剂和校准品、质控品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。

（五）参考区间确定资料

应提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数应符合统计学要求。

若引用针对中国人群参考区间研究的相关文献，应明确说明出处，并使用临床样本进行验证。研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

（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。试剂稳定性研究主要包括效期稳定性、开封稳定性、复溶稳定性（冻干粉适用）、运输稳定性等，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。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稳定性研究资料。

企业可用加速试验进行稳定性等相关研究，但加速稳定性试验不能用于推导产品有效期，除非是采用给予大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

适用样本的稳定性主要包括室温保存、冷藏或冷冻条件下的有效期验证，适用冷冻保存的样本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

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验，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》的要求。

1.免于进行临床试验的临床评价

1.1 基本要求

1.1.1 产品临床评价由申请人自行或委托其他机构或实验室在中国境内完成，试验过程由申请人进行管理，试验数据的真实性由申请人负责。境外申请人可通过其在中国境内的代理人，开展相关临床评价工作。

1.1.2 申请人可根据产品特点自行选择试验地点完成样本检测，检测地点的设施、试验设备、环境等应能够满足产品检测要求。

1.1.3 申请人应在试验前建立合理的临床评估方案并遵照执行。

1.1.4 实验操作人员应为专业技术人员。

1.1.5 评价用样本应为来源于人体的样本，样本来源应可

追溯。评价用样本（病例）原始资料中应至少包括以下信息：样本来源（包括接收采集记录）、唯一且可追溯的编号、年龄、性别、样本类型、样本临床背景信息。

1.1.6 检测完成后对产品的临床性能评价结果进行总结，形成临床评价报告，并作为临床评价资料在注册时提交。其他临床评价相关资料如试验方案、原始记录等由申请人保管，保管期限 10 年。

1.2 申请人可以选择以下两种途径之一。

1.2.1 与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性。应选择目前临床普遍认为质量较好的产品作为参比试剂，同时应充分了解参比试剂的技术信息，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、推荐的参考区间等，应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

1.2.2 与参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的符合率/一致性。应选择参考实验室进行研究，参考实验室应具有中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的相关检测资质。

1.3 试验方法

试验方法的建立可参考相关方法学比对的指导原则，并重点关注以下内容：

1.3.1 样本要求

选择涵盖预期用途和干扰因素的样本进行评价研究，充分考虑试验人群选择、疾病选择等内容，样本应能够充分评价产品临床使用的安全性、有效性。

样本数量应采用合理的统计学方法进行计算，应符合统计学要求。可选择总样本量不少于 40 例并分别采用待评价

试剂和参比试剂/参考方法进行双份测定的方式，其中参考区间以外样本应不少于50%，亦可选择总样本量不少于100例并分别采用待评价试剂和参比试剂/参考方法进行单次测定的方式。实验前应设定临床评价性能指标的可接受标准，如果比较研究试验结果无法达到预设标准，则应适当扩大样本量进行评价。

产品应注重医学决定水平量值附近样本的选择，并涵盖检测范围。如涉及需分层统计等复杂情况，应结合实际情况选择适当的样本量进行充分的临床评价。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对每种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.3.2 试验要点

在试验操作的过程中应采用盲法。待评价试剂和参比试剂/参考方法应平行操作，整个试验应有内部质量控制。

产品试验检测周期至少5天，以客观反映实际情况。

扩大样本量和延长实验时间将提高试验的可靠性，申请人应选择适当的样本量进行充分的临床评价。

1.3.3 数据收集和处理

对于拟申报产品，应首先进行离群值观察，离群值的个数不得超过限值。若未超限，可删除离群值后进行分析；若超出限值，则需合理分析原因并考虑纠正措施，必要时重新收集样本进行分析。离群值分析和处理方法应有依据。

申请人应根据产品特点选择合适的统计学方法，统计结果应能证实待评价试剂相对于参比试剂/参考方法检测结果无明显偏倚或偏倚量在允许误差范围内。

1.4.临床评价报告

临床评价报告应对试验设计、试验实施情况和数据分析方法等进行清晰的描述。应至少包括如下内容：

1.4.1 基本信息，如产品名称、申请人名称及联系方式、试验时间及地点等。

1.4.2 试验设计，详细说明参比试剂/方法选择、样本入组和排除标准、样本量要求、设盲要求、统计分析方法的选择等内容。

1.4.3 试验实施情况，具体包括：

样本选择情况，包括例数、样本分布等。样本例数应详细说明计算方法及依据。临床评价所用产品信息，如评价用试剂、参比试剂/方法、配合使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号、批号等。试验过程描述。试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。数据分析及评价结果总结，根据确定的统计方法对检测数据进行统计分析，对产品的临床性能进行合理评价。评价数据表，应以附件形式对入组的样本情况进行汇总描述，应至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和参比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息（如适用）等。评价报告应由申请人/代理人签章。

1.5 其他评价资料

除以上临床评价报告外，对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献，可作为补充临床评价资料提交。文献的检索、筛选和分析请参照《医疗器械临床评价技术指导原则》的文献检索要求。

2.临床试验

2.1 研究方法

选择境内已批准上市的临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，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、推荐的参考区间等。采用待评价试剂与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效。

2.2 临床研究单位的选择

应选择至少两家取得资质的临床试验机构内进行临床试验，临床试验机构应当具备开展临床试验的条件。临床研究单位试验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个试验中，待评价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。

2.3 伦理要求

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，如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。

2.4 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保持一致，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。

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。各研究单位选用的试验机型应在试剂（盒）适用机型范围内，以便进行合理的统计学分析。另外，

待评价试剂的样本类型应与产品说明书一致，如果选择了对比试剂适用样本类型以外的样本，则应采用其他方法对额外的样本类型另行验证。

2.5 研究对象选择

临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。企业在建立病例纳入标准时，应考虑到不同人群（包括年龄、性别、地域等）是否存在差异，尽量覆盖各类适用人群。在进行结果统计分析时，建议对各类人群分别进行数据统计分析。

研究总体样本数不少于200例，应充分考虑对病理值样本的验证。样本中待测物浓度应尽可能覆盖待评价试剂线性区间或临床意义范围，且样本分布应相对均衡。

样本应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融、干扰物质的影响以及避免使用的样本等。试验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。如无法避免使用贮存样品时，注明贮存条件及时间，在数据分析时应考虑其影响。

如果声称同时适用于血清和血浆样本，那么血清（或血浆）的试验例数参照上述要求，还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），其例数应符合统计学要求。建议在至少2家（含2家）临床试验机构开展总样本数不少于100例的临床试验。

2.6 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、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析等。对于对比试验的等效性研究，最常用是对待评价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，并对其进行假设检验。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，即评价待评价试剂与参比试剂是否等效的标准。

2.7 临床试验总结报告撰写

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。

2.7.1 临床试验总体设计及方案描述

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。

病例纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。样本类型，样本的收集、处理及保存等。统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

2.7.2 具体的临床试验情况

待评价试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

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。

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。

具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存等。

2.7.3 统计学分析

数据预处理、对异常值或离群值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。对数据进行初步的统计描述，将计算

出的统计指标与统计表、统计图相结合，全面描述资料的数量特征及分布规律（反映分布特征，以便进行统计分析）。

定量值相关性，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 是待评价试剂结果，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（通常要求 $R^2 \geq 0.95$），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。

2.7.4 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，明确本次临床试验评价是否有需特别说明的事项，最后得出临床试验结论。

（八）产品风险分析资料

申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（九）产品技术要求

产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》和《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）的相关规定。该产品已有行业标准 YY/T 1198-2013《天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒（IFCC 法）》发布，技术要求应不低于行业标准的要求。

1.产品型号/规格及其划分说明

明确产品型号/规格及其划分说明。

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。

2.性能指标

产品性能指标应至少包括外观、装量（液体试剂适用）、空白吸光度、空白吸光度变化率、线性区间、准确度、分析灵敏度、精密度（批内精密度和批间精密度）、稳定性等，以上指标应至少符合 YY/T 1198-2013《天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒（IFCC 法）》的要求。另外需特别关注以下内容：

2.1 产品如为冻干粉，还应包含批内瓶间差、复溶稳定性。

2.2 稳定性

对到期样品进行检测，方法同各项目要求。

效期稳定性：生产企业应规定产品的有效期。试剂在规定的贮存条件下保存至有效期末，产品的性能应符合外观、装量、空白吸光度、空白吸光度变化率、线性区间、准确度、分析灵敏度、批内精密度的要求（即除批间精密度外的所有要求）。

热稳定性不能用于推导产品有效期，除非是采用给予大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

冻干粉（如有）应同时进行复溶稳定性试验，复溶后放置到企业声称的复溶有效期末，产品性能应符合除批间精密度外的所有要求。

2.3 校准品和质控品（如有）

至少应包括外观、装量（液体试剂适用）、准确度、均一性、稳定性。冻干粉应包含批内瓶间差、复溶稳定性。

（十）产品注册检验报告

首次申请注册的产品应提交符合要求的注册检验报告。如有国家标准品、参考品发布，应采用相应的国家标准品、参考品进行注册检验。

（十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、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。产品说明书的格式应符合《关于发布体外诊断试剂说明书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17号）的要求，下面对天门冬氨酸氨基转移酶测定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。

产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述；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。

1.【产品名称】

通用名称：产品名称由三部分组成，即被测物名称、用途、方法或原理。参考YY/T 1227-2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》的要求命名。例如：天门冬氨酸氨基转移酶测定试剂盒（天门冬氨酸底物法），名称中不能出现样本类型及定量等内容。

2.【包装规格】

2.1 应与产品技术要求中所列的包装规格一致。

2.2 注明装量或可测试的样本数，如××mL、××测试/盒。

2.3 注明各包装规格的数量，如20mL×2。

3.【预期用途】应包括以下几部分内容：

3.1 说明用于体外定量测定人血清和/或血浆中天门冬氨酸氨基转移酶的活性。

3.2 说明与预期用途相关的临床适应症及背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

4.【检验原理】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示或反应方程

式的方法描述。例如：L-天门冬氨酸+α-酮戊二酸 $\xrightarrow{AST}$ 草酰乙酸+L-谷氨酸，草酰乙酸+NADH+H^+ $\xrightarrow{MDH}$ L-苹果酸+NAD^++H_2O。

应详细说明参与反应的底物、酶、产物及反应条件。

5.【主要组成成分】

5.1 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。添加了磷酸吡哆醛的体系，需在成分中明确磷酸吡哆醛。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，如可互换，还需提供相应的性能验证资料。

5.2 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（具有批特异性的校准品还应注明浓度范围区间），溯源性至少应写明溯源到的最高级别，包括标准物质编号。质控品应注明靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

5.3 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。

6.【储存条件及有效期】

6.1 对试剂的效期稳定性、开封稳定性、复溶稳定性（如适用）等信息作详细介绍，包括环境温湿度、避光条件等。

6.2 不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明。产品有效期以其中效期最短的为准。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”，应明确贮存温度，如 2℃~8℃，有效期 12 个月。稳定期限应以月或日或小时为单位。

7.【适用仪器】

说明可适用的仪器，并写明具体适用仪器的型号。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1 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。

8.2 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运输条件，冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温及可冻融次数，对储存样本的添加剂要求等，以上内容应与样本稳定性的研究结果一致。

9.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试验具体操作步骤及结果计算方式。

9.2 试剂配制方法、注意事项。

9.3 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。

9.4 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。应注明推荐的仪器校准周期。

9.5 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。

10.【参考区间】

10.1 应注明常用样本类型的正常参考区间。产品是否添加磷酸吡哆醛在此处应予以注明。

10.2 简要说明参考区间确定的方法。

10.3 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区间”。

11.【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。

若超过线性区间上限的高浓度样本可稀释后测定，则应说明样本的最大可稀释倍数、稀释溶液等信息。

12.【检验方法的局限性】

12.1 说明检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据。

12.2 说明该检验方法由于哪些原因会使测量结果产生偏离，或测量结果还不能完全满足临床需要。如：干扰（胆红素、血红蛋白、甘油三酯等）等。

13.【产品性能指标】

产品性能指标应符合产品技术要求。说明该产品主要性能指标，应至少包括：试剂空白吸光度、试剂空白吸光度变化率、线性区间、准确度、分析灵敏度、精密度（批内精密度和批间精密度）、校准品/质控品性能（如适用）等。

14.【注意事项】应至少包括以下内容：

14.1 本试剂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。

14.2 使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测，检测结果可能会存在差异。

14.3 如无确切的证据证明其安全性，对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，提示操作者采取必要的防护措施。

14.4 试剂中含有的化学成分如接触人体后会产生不良的影响，应明确给予提示。

15.【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

16.【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一。

17.【基本信息】

参照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关内容

编写。

18.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

注明该产品的注册证书编号/产品技术要求编号。

19.【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。

三、审查关注点

（一）产品技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合相关国家标准、行业标准的要求。产品技术要求的格式是否符合《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）的相关规定。

（二）产品说明书的编写内容及格式是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、《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。

（三）分析性能评估指标及结果是否满足本指导原则中各指标验证的要求。

（四）参考区间确定使用的方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否和说明书声称一致。

（五）试剂的稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否和说明书声称一致。

（六）临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂声称的预期用途，样本量及临床研究单位的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《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）对相关内容的规定。

（七）产品风险分析资料的撰写是否符合YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

四、编写单位

山东省食品药品审评认证中心。

附件

无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则

为了更好地推动和规范个性化增材制造医疗器械的创新发展，指导申请人进行个性化增材制造医疗器械产品的注册申报，同时也为医疗器械监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考，特制定本指导原则。

本指导原则是对无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械产品注册申报资料的一般要求。申请人应当根据产品的特性确定本指导原则各项要求的适用性，并依据产品的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，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应当在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在对现行法规、标准体系，以及当前个性化增材制造医疗器械技术和管理科学认知水平下制定。随着法规和标准的不断完善，以及技术和监管科学的不断发展，监管部门将对本指导原则的内容进行更新和修订。

一、适用范围

（一）本指导原则适用于可以实行注册管理的个性化增材制

造医疗器械，应当同时满足以下要素：

1.适用于骨、关节、口腔硬组织无源植入性医疗器械；

2.个性化设计适用于特殊病损情况和/或适配特殊解剖结构；

3.全部或部分通过增材制造加工工艺实现。

（二）属于“定制式医疗器械”的情形，应当按照《定制式医疗器械监督管理规定（试行）》要求管理。

（三）属于下列任何一项的，由于未涵盖所有风险，仅可部分参考本指导原则的要求：

1.适用于除骨、关节、口腔硬组织外的其他医疗器械；

2.满足“个性化设计”和/或“增材制造加工工艺”，但不满足“无源植入性”的医疗器械；

3.含有药物成分、细胞、组织等生物活性物质的生物 3D 打印等特殊设计的医疗器械。

二、技术审查要点

（一）产品名称

应当符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）相关要求。

（二）产品结构与组成

描述产品各组成部分材料的化学成分及比例。如适用，应当明确产品化学名称、牌号及符合标准。

描述产品结构组成、结构特征并论证结构、形态设计的合理性。提供图示说明描述产品与人体接触部位的界面结构和连接方式。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）型号规格

描述产品各型号的关键尺寸参数（范围）和允差。明确型号规格的划分原则。

（四）产品工作原理/作用机理

如适用，描述产品工作原理/作用机理。

（五）注册单元划分原则和实例

申报产品主要组成部分的增材制造材料、工艺、关键性能指标、适用范围不同的产品应当划分为不同的注册单元。其他情形可参考《医疗器械注册单元划分指导原则》和其他技术审查指导原则的相关要求。

（六）产品适用的相关标准

包括但不仅限于表 1 所列出的相关标准（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）。

表 1 相关产品标准

标准编号	标准名称
YY/T 0316-2016	《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》
ISO 17296-2:2015	Additive manufacturing -- General principles -- Part 2: Overview of process categories and feedstock
ISO 17296-3:2014	Additive manufacturing -- General principles -- Part 3: Main characteristics and corresponding test methods
ISO 17296-4:2014	Additive manufacturing -- General principles -- Part 4: Overview of data processing
ASTM F2924-12	Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion

标准编号	标准名称
ASTM F3001-14	Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI（Extra Low Interstitial）with Powder Bed Fusion
ASTM F3091/F3091M-14	Standard Specification for Powder Bed Fusion of Plastic Materials
ASTM F3049-14	Standard Guide for Characterizing Properties of Metal Powders Used for Additive Manufacturing Processes
ISO/ASTM 52921:2013	Standard terminology for additive manufacturing -- Coordinate systems and test methodologies
ISO/ASTM 52915:2016	Specification for additive manufacturing file format（AMF）Version 1.2
ISO/ASTM 52901:2017	Additive manufacturing -- General principles -- Requirements for purchased AM parts
ISO/ASTM 52900:2015	Additive manufacturing -- General principles – Terminology

（七）产品适用范围/预期用途

描述产品具体的使用部位、适用人群、使用情形、适应症和禁忌症、预期使用环境。明确操作该产品应当具备的技能/知识/培训。说明预期与申报产品配合使用的医疗器械的型号规格。

（八）产品风险分析资料

根据 YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，充分识别产品的个性化设计、原材料采购、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期内各个环节的安全特征，从生物学危险（源）、环境危险（源）、有关使用的危险（源）、功能失效、能量危险（源）（若涉及）、老化及

依据中国器审中心网站公开文本整理

存储不当引起的危险（源）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恰当地实施，并经过验证后判定综合剩余风险是可接受的，已有恰当的方法获得产品设计、制造、出厂后流通和临床应用的相关信息。

风险管理报告应当包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，至少应当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。

（九）产品的研究要求

至少应当包含如下内容：

1.材料表征

结合材料属性和工艺流程，分别表征打印前、打印后和终产品材料的化学成分和组成、微观结构、力学性能等，明确各项性能指标的符合标准。

2.产品结构和机械性能

表征产品的结构。例如采用体视学方法、Micro-CT 等表征 3D 打印多孔结构，明确关键特征参数，如孔单元形态、孔径大小及其分布、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙渐变梯度、内部连通性、多孔结构的厚度等。

根据医疗器械的材料属性和预期用途，应当进行产品动静态

力学性能测试，如刚度、屈服强度、极限强度、蠕变/粘弹性、疲劳和磨损等。个性化增材制造产品可以采用与传统制造工艺产品相同的测试方法，可根据产品适用的相关指导原则、标准要求确定需要的功能试验项目、试验方法。

应当使用等效模型进行机械试验。等效模型应当与申报产品经过所有相同的打印、打印后处理、清洗、灭菌等工艺步骤，且满足临床预期的结构和尺寸要求。提供等效模型确定的合理性论证，如使用 3D 计算机模拟（如有限元分析）等方法。

3.生物相容性

申报产品的生物相容性评价应当按照 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》中的系统方法框图及《国家食品药品监督管理局关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（国食药监械〔2007〕345 号）中的审查要点进行风险评价，在缺乏相关数据时，应当进行必要的生物相容性试验。

4.清洗和灭菌

清洗工艺验证和灭菌工艺验证应当根据产品特点选择最差情况，如清洗工艺验证中考虑材料残留，灭菌工艺验证中考虑表面积、孔隙率、孔径等影响微生物负载的因素。论证清洗验证方法的有效性，必要时应当采用破坏性试验对其清洗方法进行验证。考虑到增材制造工艺的复杂性，其多孔结构的清洗工艺验证应当由注册申请人完成。

对于经辐照灭菌的产品，需明确辐照剂量及相关的验证报

依据中国器审中心网站公开文本整理

告，具体的剂量确定依据可参照 GB 18280 系列标准。对于经环氧乙烷灭菌的产品，需提供灭菌结果确认和过程控制报告，具体可参照 GB 18279 系列标准。对于经湿热灭菌的产品，需提供灭菌工艺参数及验证报告，具体可参考 GB 18278 系列标准。

对于非灭菌包装的终产品，应当明确推荐采用的灭菌方法并提供确定依据，建议参考 WS310.2-2016《医院消毒供应中心 第 2 部分：清洗消毒及灭菌技术操作规范》。采用其他灭菌方法的应当提供方法合理性论证和工艺确认及过程控制报告。

5.产品有效期和包装

申报产品应当参照现行有效的《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017 年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 75 号）提供产品货架有效期的验证资料。货架有效期验证资料中需要明确灭菌产品的包装材料、包装工艺及方法、加速老化试验或/和实时老化试验报告。加速老化试验中应明确试验温度、湿度、加速老化时间的确定依据。老化试验后需要对包装完整性和包装强度的评价试验，如染色液穿透试验、气泡试验、材料密封强度试验、模拟运输等。若申请人提供其他医疗器械产品的货架有效期验证资料，则应当提供其与本次申报产品在原材料、灭菌方法、灭菌剂量、包装材料、包装工艺、包装方式及其它影响阻菌性能的因素方面具有等同性的证明资料。不同包装、不同灭菌方式的产品应当分别提供验证资料。

对于非灭菌产品，货架有效期的确定应当建立在科学试验的

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，申请人在申报产品注册时应当提供产品有效期的验证报告及内包装材料信息。

个性化医疗器械的有效期还应当满足临床交付时限的要求。

6.动物实验

6.1 实验设计原则

如无法论证申报产品的关键性能指标（如理化性能、多孔结构特征等）、适用范围与境内已上市产品具有一致性，可以使用适当的动物模型对产品性能进行临床前评价。以观察多孔结构产品骨整合效果为例，临床前动物实验的设计应当考虑如下几个方面：

6.1.1 动物模型的选择：选择的动物模型应当能代表该产品的适用范围/适应症、推荐使用的解剖部位、与内固定和/或外固定器械配合使用、产品特有的使用方法。动物模型的设计需考虑动物骨骼自身修复能力对实验结果的影响。动物模型应当选择骨骼成熟的动物。动物模型使用遵循预期用途的近似原则。

6.1.2 实验分组：实验设计应当进行合理分组，注意设置全面的对照组，以确保结果的科学性。可包括实验组、同类产品对照组、假手术组。

6.1.3 对照样品的选择：可选用境内已上市同类产品作为同类产品对照组的样品，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围与

依据中国器审中心网站公开文本整理

实验样品近似。

6.1.4 观察期的选择：应当根据产品预期用途（如骨整合情况）设置观察时间点，通常需设置多个观察时间点。

6.1.5 观察指标的选择：根据实验目的和产品设计特征，在各观察时间点选择合理的影像学、组织学、组织形态学指标以及新生骨生物力学性能指标等对样品植入后部位的骨整合情况进行评价。

6.2 实验报告应当包含的项目和内容

6.2.1 实验目的

申请人根据产品的设计特征和预期适用范围，确定实验目的。对于多孔结构产品，证明增材制造多孔结构可与周围骨形成骨整合。

6.2.2 植入样品

提供实验样品和对照样品在理化表征、加工过程、灭菌方法等方面的比较信息，论述对照样品的选择理由。

6.2.3 实验动物

提供动物的种属、品系、来源、年龄、性别、体重、饲养环境和条件、动物饮食、动物健康状况（包括意外死亡）等信息。综合考虑观察时间点、各时间点观察指标、各观察指标所需样本量，计算所需的实验动物数量。

6.2.4 动物模型

提供建模方法和过程，动物模型需涵盖疾病模型、解剖部位、植入尺寸、产品使用方法等信息。论述动物模型的选择理由。

6.2.5 观察时间点

以列表的形式描述各观察时间点的观察指标。

6.2.6 取样与样品制备

描述取样方法，记录每一观察时间点的取样动物数量、取出植入物数量。说明采用的组织学切片制备技术，图像分析软件的名称和版本号。

6.2.7 实验结果

包括肉眼和显微镜观察。包括影像学、组织学、组织形态学指标以及新生骨生物力学性能指标等对样品植入后部位的骨整合情况。

6.2.8 结果评价

报告应当包括对实验样品和对照样品植入后新骨形成、局部组织反应的综合评价及比较。

（十）产品技术要求

产品技术要求应当按照《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）进行编写。同时结合产品具体适用的指导原则或者相关国家标准、行业标准以及产品特点，明确保证产品安全、有效、质量可控的各项性能指标和检验方法。如对于髋关节假体，应当同时参考《髋关节假体系统注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第23号）和YY 0118的相关要求编写产品技术要求。

产品技术要求中指标应当针对终产品制定，且性能指标不应当低于产品适用的强制性国家标准和/或强制性行业标准，检验

依据中国器审中心网站公开文本整理

方法应当优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法，包括推荐性标准，应当注明相应标准的编号和年代号。

（十一）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则

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。原则上应当选择等效模型产品进行注册检验。

（十二）产品生产制造相关要求

1.个性化增材制造医疗器械医工交互条件

个性化增材制造医疗器械的生产和验证过程，特别应当对设计软件、打印设备、打印工艺、后处理工艺，以及原材料和产品的测试，以及清洗、包装和灭菌等方面进行控制。

1.1 个性化增材制造软件、设备和材料

1.1.1 软件

论证患者影像数据采集、处理、传输、三维建模、性能预测（如力学分析）相关软件的兼容性、容错及可重复性、数据正确性和完整性，确保实现预期性能。应当明确所使用软件名称和版本号。需经过医工交互平台或介质进行数据传递时，应当对平台、介质经过必要的验证。

与个性化增材制造医疗器械产品的设计、生产相关的关键软件，申请人应当定期对其有效性进行确认。当软件需要更新及升级时，也必须进行再次确认。

1.1.2 设备

建立完善的设备安全确认、操作确认、性能确认等制度，确

保符合要求的设备在合格的环境中被正确的使用。定期对设备的控制程序进行验证，阐述控制程序的验证方法，避免控制程序的错误而引起的不良后果。若设备的控制程序更新或升级，应当及时确认。

1.1.3 材料

明确原材料和加工助剂、添加剂、交联剂的初始状态，包括材料或化学信息（通用名称、化学名称、商品名称、材料供应商等），以及材料参数和包含测试方法的材料分析证书，建立对其原材料化学成分的检验方法。原材料的化学成分与成品性能直接相关，如影响加工工艺的粉末形貌，粉末颗粒的粒径及其分布以及流动性、松装密度、氧含量等指标，应当符合适用的国际、国家和行业标准。

增材制造过程中，初始材料可能发生重大的物理和/或化学改变。因此，应当检测打印前后材料物理和化学参数的变化，评估对于终产品的影响。对于部分可回收、再利用的打印原材料，应当明确打印环境（热、氧气、湿度、紫外线等）对材料的化学成分和物理性能（粉末流动性、粒径等）的影响，论证工艺稳定性和临床可接受性，确定重复使用的次数以及新粉和旧粉（非回收料）的混合比例。建立材料回收、再利用标准操作流程。

1.2 打印工艺验证

根据产品的性能要求和预期用途，明确 3D 打印舱室环境以及材料成型关键参数，并论证合理性。同时，应当验证设备的稳定性。应当针对选用的增材制造工艺及工艺参数进行验证，证明

依据中国器审中心网站公开文本整理

满足预期性能。如工艺参数发生变化，应当论证其性能不低于原有要求。

研究下列参数对产品或组件的影像，包括器械或组件在打印空间中的放置位置、打印方向、打印层厚、器械间距、打印支撑物的位置、类型和数量等。

1.3 后处理方法以及验证

后处理可能包括机加工、热等静压、热处理、支撑物或残留粉末去除、表面处理等。应当评估后处理工艺对材料和终产品的安全、有效性的影响。

1.4 产品的测试

个性化增材制造医疗器械半成品和成品应当考虑下列测试：

1.4.1 产品材料的化学成分和力学性能应当符合申报材料的相关标准，例如内部质量、显微组织、力学强度、规定非比例延伸率等。

1.4.2 产品表面质量、尺寸及精度。评价产品与提供的 3D 打印的骨骼模型的匹配性及适用性。

1.4.3 产品内部结构，例如仿生多孔结构的孔径、丝径、孔隙率等。

1.4.4 产品的功能性评价，例如产品的静态轴向压缩刚度、静态轴向压缩最大载荷、静态轴向剪切最大载荷、动态轴向压缩强度、动态轴向剪切强度、静态扭转最大扭矩、动态扭转性能评价、静态轴向压缩沉陷刚度、动态疲劳等，这些分析应当与产品预期使用部位和预期用途相适宜。

最差情况的选择应当结合产品材料属性测试和有限元模拟等生物力学分析。如必要时，可通过对抗压能力、抗拉能力、抗扭转能力、抗侧弯能力的测试，获得有限元分析所需的材料属性参数。

1.4.5 产品的生物相容性测试。

1.4.6 产品的清洗及无菌检测。

2.增材制造医疗器械医工交互能力确认

2.1 个性化设计

本部分内容是在《医疗器械生产质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 64 号）设计与开发章节的基础上，结合个性化增材制造医疗器械的特殊性制定，预期满足用于注册申报的个性化增材制造医疗器械设计开发的基本要求。

应当由临床医生、影像科医生、工程师等多学科背景人员共同组建医工交互团队。参与医工交互设计的人员，应当经过与其岗位要求相适应的培训，具有相应理论知识和实际操作能力，并制定人员上岗前医工交互能力确认的标准操作流程，明确相关人员在设计开发中的职责与权限。设计与开发环节的相关过程应当文件化。

2.1.1 设计开发的输入

医工交互设计人员共同完成产品设计，签字确认个性化增材制造产品设计所需的设计要求清单，包括患者影像数据、手术方案、个性化增材制造产品要求（材料、结构、尺寸、包装及交付方式等）、配套使用的器械要求等满足产品预期用途的相关参数

依据中国器审中心网站公开文本整理

和要求。

患者影像数据应当包括满足临床需求的关键参数，记录所使用软件名称和版本号，采取明确措施减少 CT 和 MRI 检查中含金属假体的伪影，并明确可追溯性。采集患者影像数据时，要确保信息安全、完整，并采取可靠措施保护患者隐私。上述内容由影像科医生签字确认。

2.1.2 设计开发验证和确认

针对个性化增材制造医疗器械的数字化模型和制造加工品进行设计开发的验证和确认。可以采用一种或多种方法验证产品对解剖匹配性、生物力学性能等设计开发输入和预期用途的满足性。方法可以包括计算机模拟分析、实验室检测、临床评估等。

当患者的数据在原验证模型参数范围之内，可以采取有限元分析等评价方法评估其风险。如果患者的解剖和病变范围超过原设计要求，应当重新进行评估和验证。对于超出已批准注册范围的特征结构及参数应当另行注册申报。

设计验证和确认内容应当形成《个性化增材制造产品设计方案》，至少包含设计流程图、材料要求、结构特征、包装方式、交付方式和时间、产品技术要求等内容及记录。医工交互团队共同确认并签字。

2.1.3 设计开发的更改

在个性化增材制造产品的设计或生产过程中，应当充分考虑患者病情变化等因素导致设计不满足输入的情况。如果进行设计更改，应当提供充分的理由，再次由医工交互团队签字确认。

2.2 产品的交付

当个性化医疗器械产品制造完成后，在交付给临床医生时应当签字确认并存档。存档内容包括个性化医疗器械的数字化模型、产品编号、患者标识等。

2.3 产品的使用

从事个性化增材制造医疗器械产品的申请人与医疗机构应当制定相应的制度，并共同遵守：

2.3.1 使用个性化医疗器械开展手术的医疗机构应当具有相应资质，必须在卫生主管部门认定的具有专业技术资格的医疗机构使用。临床医生至少应当具有从业经验，并经过必要的培训。

2.3.2 个性化医疗器械仅用于需要使用个性化医疗器械的患者，患者或者其监护人应当签署知情同意书。申请人及医疗机构有权获得患者相应的数据信息，同时须保证相关信息安全。

2.3.3 个性化医疗器械是基于患者的影像数据进行研制，临床医生应当保证患者全部原始数据的真实性、准确性和可用性。

2.3.4 临床医生应当参与整体方案的设计，并对最终产品、配套手术工具及相关手术方案进行确认。

2.3.5 未使用的个性化医疗器械由申请人负责收回，不得再用于临床。

2.3.6 申请人和医疗机构应当按照《医疗器械不良事件监测和再评价管理办法》有关规定开展个性化医疗器械不良事件监测工作。

在产品全生命周期中，申请人还应当完成以下内容：

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.3.7 申请人应当建立数据库，用于保存病患的数据信息，并由专人负责维护保管。除非得到患者及医疗机构的许可，申请人不得将数据提供给其他机构或个人。

2.3.8 申请人应当建立控制程序，定期收集、评估个性化医疗器械临床使用效果，用于改进产品性能和降低产品风险。应当建立个性化医疗器械的使用报告制度、信息追溯制度、再评价制度和终止产品应用制度。

2.3.9 评价严重不良事件可以采用按照个性化医疗器械生产工艺文件，在同等生产加工条件下生产的个性化医疗器械样品。申请人应当保存每个个性化医疗器械的设计生产资料，确保每个个性化增材制造产品的重现性。

（十三）产品的临床评价要求

个性化增材制造医疗器械临床评价的目标是为了获得安全性和有效性数据，评价个性化增材制造医疗器械在治疗特殊病例和特殊解剖部位疾患的作用。如通过临床试验评价产品安全性和有效性，临床试验应当符合《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）的相应要求，临床试验机构应当按要求在国家药品监督管理局备案。

1. 无可替代产品情形

病源有限或标准化产品不适宜作为对照的，可以开展不少于 10 例的观察研究，每个临床机构应当开展不少于 5 例研究。可以和申请人以往的历史数据进行综合分析，符合本指导原则要求

的可以纳入统计。属于临床急需或罕见病情况的可以依据相关规定进行试验。

应当注意对个性化增材制造产品特定安全性和有效性指标进行观察。例如个性化医疗器械使用过程中发生的不良事件、使用过程中临床医生操作性能、植入假体的初始稳定性、患者的功能恢复及生存质量的早期改善等。

根据疾病类型和临床获益确定研究终点，研究终点为至少3个月，但该临床病例应当给予持续跟踪，直至临床转归的稳定状态。

2. 需要进行同类对照产品情形

如可设立阳性对照，则应当参照随机、平行、对照的前瞻性临床试验原则，进行非劣效性临床试验。

2.1 入选、排除标准

对于需要进行临床试验的个性化增材制造医疗器械，其受试者应当严格遵从患者获益的前提，从需要进行个性化医疗器械治疗的患者人群中选出。申请人及临床试验机构应当根据申报产品的设计特征及其适用范围制定其临床试验的入选/排除/退出标准，不符合所有入选标准或者符合任何一项排除标准的研究对象应被排除。

2.2 受试者退出标准及退出受试者的处理

2.2.1 退出标准

①受试者撤回知情同意书；

②严重违反验证方案；

依据中国器审中心网站公开文本整理

③研究者认为不再适合继续进行临床验证者；

④在临床验证期间妊娠的妇女；

⑤受试者死亡；

⑥受试者失访；

⑦申办者要求终止验证。

2.2.2 退出受试者的处理

①最后一次生命体征记录、术后情况和局部体征检查资料、影像学检查资料，记录合并用药和不良事件等；

②将终止验证的时间和原因详细记录在病例报告表上；

③对因不良事件而终止验证的病人必须随访至不良事件得到解决或稳定。

④《医疗器械临床试验质量管理规范》规定的其他相关要求。

2.3 个性化医疗器械植入手术操作执行要求

为降低手术植入环节的风险，应当针对不同部位的个性化医疗器械应用，建立手术操作的文本及图示规范指导实施。根据需要选择计算机导航和辅助导板进行精确手术，以确保个性化医疗器械的精准安装。

2.4 临床试验持续时间与窗口期

临床试验的持续时间取决于安全性和有效性数据的获取，针对个性化 3D 打印器械的孔隙结构利于骨长入形成远期稳定的特点，临床试验可重点考量器械的初始稳定性，临床试验持续时间至少 3 个月。随访内容包括患者主诉、体格检查、影像评价、功能评估等。

2.5 临床试验评价指标及判定标准

对于需进行临床试验的个性化医疗器械，根据植入部位不同，参考现有常规产品或根据病变部位特点设立主要评价指标和次要评价指标，并明确评估方法。主要评价指标是与试验目的有本质联系的、能确切反映器械疗效或安全性的指标。次要评价指标是与试验目的相关的辅助性指标。

2.6 对照产品的选择

对开展临床试验的个性化医疗器械，对照产品应当尽可能选择目前临床正广泛使用的、对相应适应症的疗效已被证实并得到公认的等效产品。对照产品的材料、设计、适应症与试验产品具有可比性，应当提供对照产品的选择依据。

2.7 统计分析方法

应当明示具体的统计分析方法以及统计分析软件及版本。数据分析时应当考虑数据的完整性，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当基于不同的分析集，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），研究方案中应当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等应当在方案中事先予以说明，并进行不同分析策略的灵敏度分析，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当同时在全分析集和符合方案

依据中国器审中心网站公开文本整理

集上进行，安全性指标的分析应当基于安全集。

临床试验数据的分析应当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界值（非劣效界值）等，界值的确定应当有依据。

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。

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将列表描述。

申请人应当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。

3.个性化医疗器械根据其内在规律，可以采用临床评价、动物实验和功能试验等方法，进行综合风险评估。临床评价可以依据风险要素进行设定，评估对风险要素的控制程度。

（十四）产品的不良事件历史记录

应当按要求收集、记录、提交产品相关的不良事件历史记录。

（十五）产品说明书和标签要求

产品说明书、标签和包装标识应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》要求，还应当符合相关国家标准、行业标准的要求，例如YY/T 0466.1—2016《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》。

除已批准信息外，说明书和标签中应当明确产品为个性化医

疗器械，补充患者特征标识、临床医生书面确认产品设计方案的信息或文件编号及其他需要补充的信息。

三、审查关注点

应用本指导原则进行技术审评时，除审查用于骨、关节和口腔硬组织的无源植入性医疗器械产品的安全性和有效性外，还重点关注实现个性化产品设计、完成增材制造加工的能力和质量。

四、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

子宫内膜射频消融设备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子宫内膜射频消融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。

本指导原则是对子宫内膜射频消融设备的一般要求，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

本指导原则适用于利用射频消融去除子宫内膜的设备，按照新的《医疗器械分类目录》，属于 01 有源手术器械中 03 高频/射

频手术设备及附件。

本指导原则不适用于利用热传导、等离子等原理进行子宫内膜去除的设备。

本指导原则不包含延续注册和变更注册申报资料的要求，延续注册和变更注册申报资料可参考本指导原则中适用的内容。

二、医疗器械安全有效基本要求清单

依据《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）附件8，注册申请人应明确产品对《医疗器械安全有效基本要求清单》中各项要求的适用性。对于不适用的要求，应当逐项说明不适用的理由。对于适用要求，应说明为符合要求所采用的方法以及证明其符合性的文件。

对于包含在产品注册申报资料中的文件，应当说明其在申报资料中的具体位置；对于未包含在产品注册申报资料中的文件，应当注明该证据文件名称及其在质量管理体系文件中的编号备查。

三、注册申报资料要求

注册申报资料应当依据《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）的要求提供，以下所列相关内容是针对子宫内膜射频消融设备的特点对申报资料要求的细化及补充，以及需要申请人注意的问题。申请人应当参考本部分内容，并结合产品自身特点来准备注册申报资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）综述资料

1.产品名称

子宫内膜射频消融设备的产品名称应为通用名称，依据《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理局令第19号），建议使用“子宫内膜射频消融设备”作为产品名称。对于具有特定属性的产品，可适当增加特征词，但不应使用未体现任何技术特点、存在歧义或误导性、商业性的描述内容。

2.产品描述

包含但不限于以下内容：

（1）应当明确申报产品的结构及组成，通常包括射频消融主机、治疗电极、脚踏开关、电源线。应当给出设备的整体及前、后面板的图示及详细说明，明确体现面板上各按键、显示、插口及标识符号的位置和名称，同时提供上述各项内容的说明列表；

（2）射频消融主机（射频发生器）应明确其主要组成模块及结构分布，通常包括：电源模块、射频输出模块、功率控制模块等（如采用集成器件，应说明该器件所集合的关键部件组成部分）。给出主要模块的结构、原理和工作方式，说明其所使用的关键元器件和工艺流程，给出设备整体的硬件结构图和元件图。产品组成中的所有部分均应列明各自的型号及规格，射频消融主机的关键部件应注明型号规格或主要参数。

（3）治疗电极通常为一次性无菌使用，应进行基本描述及给出图示，并说明其预期的能量释放形式、作用方式、组成材料、结构形式、规格参数、性能指标、灭菌方式、有效期等。

（4）软件结构、功能的描述，包括软件核心算法的描述等。

3.规格型号

对于注册单元内包括多种型号设备时，应描述不同型号工作频率、额定输出功率、输出模式和功能等性能指标的差异，提供相应的对比表和说明。

4.适用范围

子宫内膜射频消融设备预期在具有相应医疗环境的医疗机构中使用，如医院的病房手术室及门诊手术室。该类设备用于妇女绝经前、无生育要求、由良性疾病引起的月经过多（过量子宫出血）的子宫内膜去除。

如还有其他要求，请按照具体情况描述。

5.参考同类产品

如申请人参考同类产品和/或前代产品（如有）研发，申请人应说明相关的背景情况，提供同类产品和/或前代产品的上市情况，提供同类产品（国内外已上市）或前代产品的信息，并阐述申请注册产品的研发背景和目的，说明选择其作为研发参考的原因。可采用列表比较方式说明申请注册产品与所参考同类产品的异同。

（二）研究资料

1.性能研究

（1）应提供射频主机的技术参数的设定依据，如工作频率、额定输出功率，并提供主机的输出曲线图和输出波形图。

输出曲线图至少应包含能够反映整个预期负载范围内输出功率（全功率及半功率）、以及整个功率设定范围内输出功率随

依据中国器审中心网站公开文本整理

设定值变化的图形，同时提供图中各主要标记点所对应的数据（至少包含 GB9706.4—2009 所要求的标记点）。上述图形均应当在利用高频功率计或其他仪器通过实际测试所获得试验数据的基础上绘制，而非仅依据理论计算。

（2）明确射频消融输出功率、作用时间及子宫参数设置的关联，提供相关依据，适用的子宫参数的确定依据。明确阻抗检测值、温度测量范围及准确度（如有）及其确定依据。

（3）应提供治疗电极的性能要求、尺寸及图示等。

（4）脚踏开关的性能要求。

2.体外模型及离体子宫研究

验证利用子宫尺寸与设置参数（输出功率和输出时间）之间存在特定关系从而根据尺寸对输出参数进行设置的可行性，可采用以下验证方式，模拟试验初步探讨子宫尺寸和输出参数的关系，离体组织实验通过在相近组织上进行热损伤实验验证上述关系可行性，离体子宫进一步验证消融深度以及不同位点的消融效果，具体内容如下：

（1）模拟试验可用于研究子宫内膜射频消融设备热场的特性，以及不同子宫尺寸、不同输出参数（如功率等）时消融区域的变化。模拟试验通过对消融过程中温度场的变化，从数值分析角度探寻其规律。同时应明确数值的接收标准和筛选结果，以及和下一步实验的关系。附录为模拟试验可参照的举例。

（2）通过在离体组织上进行热损伤实验，进一步验证上述关系的可行性。实验时应选取组织特征与子宫内膜组织在热物

性、电性能参数、含水量等参数上相近的软组织（如肌肉等）进行实验。实验可模拟不同大小和厚度的子宫模型，使用不同的输出参数，对应产生相应的消融结果，应记录每种情况下对软组织所造成的热损伤程度，包括特定记录点的损伤深度，分析并最终建立损伤程度与输出能量及作用时间的量效关系。应提供相应的实验数据列表，同时提供相应的照片记录。

（3）离体子宫进一步确认消融效果，除了消融深度，离体子宫也能提供不同位点（应包含宫角）的消融效果，通过试验组织的切片及病理分析记录来得到组织学观察结论。从而证明离体组织上得到的结论在人体子宫上的适宜性。使用离体子宫进行确认时，同时应充分考虑离体子宫状态对消融效果的影响。

3.生物相容性评价研究

成品的生物学评价应根据与人体接触部位、接触方式及接触时间，按 GB/T 16886.1 标准的规定要求进行评价。

4. 灭菌/消毒工艺研究

以无菌方式提供的部件，企业应明确相应的灭菌工艺（包括灭菌方式和相关参数）和无菌保证水平（SAL），提交灭菌确认报告。对于采用辐照灭菌的器械，应当提供辐照剂量。对于环氧乙烷（EO）灭菌器械，应当提供 EO、2-氯乙醇和乙二醇的最大残留水平及其研究资料。

5. 产品有效期和包装研究

应分别对主机和治疗电极的使用期限进行研究。

应分别明确主机、治疗电极的有效期研究的方向，对于研究

依据中国器审中心网站公开文本整理

中进行的测试，应描述每个测试的摘要，包括试验设计、试验结果及试验结论，同时提交测试报告作为附件。

应提交包装研究资料，应明确包装形式、包装材质、验证确认方案、试验结果及结论。

6.软件及网络安全研究

除某些特殊情况外，子宫内膜射频消融设备通常都含有嵌入式的软件组件。对于设备的软件，应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）的要求，提供一份产品软件的描述文档。

子宫内膜射频消融设备作为对人体直接进行热损伤的治疗类设备，其软件通常用于控制设备的射频能量输出，若失效可能会对患者造成严重的伤害，因此其安全性级别通常应判定为C级。

子宫内膜射频消融设备的软件作为嵌入式的软件组件，不具备独立实现软件功能的条件，其功能和风险都是包含在设备整体中，因此对于需求规格、风险管理及验证确认等部分，可单独提供针对软件组件的相关技术资料，也可提供整机的相关技术资料。

若适用，应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第13号）的要求提交网络安全相关资料。

（三）产品风险分析资料

应按照YY/T 0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械

的应用》标准的要求，针对子宫内膜射频消融设备的安全特征，从能量危害、生物学和化学危害、操作危害、信息危害等方面，对产品风险进行全面分析并阐述相应的防范措施。

（四）产品技术要求

申请人应依据《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）的要求编写产品技术要求。

1.术语定义

医疗器械产品技术要求中应采用规范、通用的术语，应当符合工程技术、临床医学等方面的专业标准及规范。对于标准中已经列明的术语原则上不应修改或另行制定，对于标准中未列明的术语应当在产品技术要求列明并释义。

2.产品型号/规格

应参照综述资料中规格型号部分的要求列明。包含但不限于：

（1）申报产品主机的规格型号以及其命名规则和划分说明（如适用）。

（2）电极的材料、结构图示及规格尺寸等；

（3）软件发布版本号及完整版本号命名规则。

3.性能指标及检验方法

产品性能指标及检验方法是产品注册检验的依据，应能够全面反映产品的客观情况。对于子宫内膜射频消融设备，产品性能指标通常包括输出参数、设备功能、脚踏开关、附件性能、电气安全和电磁兼容性、环境试验、无菌等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）明确输出参数

①工作频率。工作频率也称为基础频率，是子宫内膜射频消融设备的基本输出频率。对于固定工作频率的设备而言，其额定频率应为确定的标称数值，允差范围不应大于±10%。

②额定输出功率及额定负载。额定输出功率与额定负载的定义见 GB 9706.4—2009 标准第 2.12.110 和 2.12.111。在额定负载下，每个输出模式的额定输出功率不应超过其标称值的±20%。若申请人所宣称的额定负载为一段范围，则该范围内对于额定输出功率的要求均适用，试验时应注意覆盖全部额定负载范围。

（2）设备功能

子宫内膜射频消融设备还可能具有某些特定的安全或辅助功能。安全专用标准中所规定的相关功能要求无需在本部分重复列明。可能具有的功能如：阻抗监测功能、温度测量功能、定时功能、抽吸功能（用于子宫体腔内产生的蒸气和湿气）等。申请人可依据设备自身特点制定相应的要求及试验方法。

①阻抗监测功能。应明确阻抗范围和准确度，并规定阻抗控制值，在超过阻抗范围时，具有自动切断射频输出及提示的功能。

②温度检测功能。如适用，应规定温度测量的范围及准确度。

③定时功能。应规定设备的最大输出时间及误差。

④抽吸功能。用于抽吸子宫腔内产生的蒸气和湿气。应规定抽吸负压范围、流量等及相应误差。

（3）脚踏开关

脚踏开关作为子宫内膜射频消融设备发生器的主要配件，其

性能应符合行业标准的要求，即 YY 1057—2016《医用脚踏开关通用技术条件》中各项性能。

（4）附件性能

子宫内膜射频消融设备常见的附件是治疗电极。对于治疗电极而言，其主要性能指标如：①电极打开的长度、宽度及其精确度，②电极的导管直径及其精确度，③电极分布的位置和间距，④电极导通性等，企业可根据自己产品特性设定相应性能。

（5）电气安全和电磁兼容

应分别列明申报产品组成中各部分所应符合的安全标准，按照标准所规定的试验方法进行检验。

子宫内膜射频消融设备及附件都应当满足 GB 9706.1—2007 及 GB 9706.4—2009 标准的要求

子宫内膜射频消融设备的电磁兼容性能应满足 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》及 GB 9706.4—2009 标准第 36 章的要求。

（6）无菌

需按照 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》和/《中华人民共和国药典》所规定的项目进行无菌检测。

（7）环氧乙烷残留量（如适用）

环氧乙烷残留量方面，需按照 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》所规定的项目进行环氧乙烷残留量检测。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（8）应列明产品的基本安全特征。其中：防进液程度应针对发生器及脚踏开关分别说明；运行模式若为“间歇加载连续运行”则应标明持续率；绝缘图及绝缘列表中应用部分的基准电压应依据设备的最大输出电压来计算。

（五）注册单元划分原则

注册单元划分应按照《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）进行。

（六）检验产品的典型性

依据《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）第十九条：“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。”子宫内膜射频消融设备检验产品典型性型号的选取，应依据注册单元内所有型号的差异和注册检验项目来决定。

子宫内膜射频消融设备所涉及的检验主要包括输出特性、电气安全、电磁兼容等方面，因此进行检验时至少应选取本注册单元中结构最复杂、功能最全面、额定输出功率最大的型号（或几个型号的组合）进行，同时考虑结构、功能、模式的删减对于电磁兼容性能的影响，来确定是否需增加相应的其他型号一并作为典型型号。对于缺少必要的理论和/或试验数据作为依据的情况，电磁兼容检验应当涵盖申报单元中的全部型号。

（七）临床评价资料

参见《子宫内膜去除（热传导、射频消融）设备临床评价技术审查指导原则》。

（八）产品说明书及标签样稿

子宫内膜射频消融设备的产品说明书及标签样稿应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》以及相关国家标准、行业标准的规定。除上述内容外，产品说明书至少还应包括以下内容：

1.注意事项：

根据产品特性，应当提示操作者、使用者注意事项，包括但不限于以下内容：

（1）明确该设备必须由在子宫腔内手术方面具有足够经验、且接受过充分的手术子宫内膜去除术操作培训的医生操作；

（2）明确特殊情况如在子宫严重前倾，后屈或侧面移位的情况下，很可能发生插入错误，应确保电极正确放置在子宫腔内；

（3）明确治疗前的注意事项，如检查与子宫内膜射频消融设备主机和电极连接的集液瓶，确保吸液管未发生扭结或折弯；

（4）只有确保电极已置于子宫内正确的位置并充分展开后，才可以激活射频输出；

（5）在使用中出现明显的低输出或者子宫内膜射频消融设备的功能性错误，应考虑电极的连接故障，应检查一次性双极消融电极的连接；

（6）说明特殊患者如接受子宫内膜去除术后再接受激素替代治疗的患者，注意药物治疗方案的调整；

2.警告：

（1）说明一段时间内多次治疗可能发生肠道热损伤等并发症；

（2）说明进行子宫宫深探测、扩张或插入电极附件时，注意避免子宫穿孔；

依据中国器审中心网站公开文本整理

（3）若电极难以插入宫颈管，应判断并确定是否需要进一步扩张；

（4）如果怀疑已发生子宫穿孔，出现大出血、应激休克等情况时候，应立即终止手术，并对症处理；

（5）对于由于怀疑子宫壁穿孔而终止手术的患者，应考虑立即进行穿孔检查；

（6）子宫内膜去除术不是绝育手术，应告知患者采用适当的节育方法；

（7）子宫内膜去除术并不能消除子宫内膜增生或子宫内膜腺癌的可能性，而且还可能妨碍到医生检测或诊断到此类病变；

（8）子宫内膜去除术仅用于不想生育的妇女，而且术后怀孕机率会显著降低，在去除术后怀孕对母亲和胎儿都非常危险；

（9）对于曾经进行过子宫内膜去除术和经过输卵管结扎手术的患者，患术后输卵管绝育综合征者的风险会升高；

（10）有子宫严重前倾，后屈或侧面移位的患者在进行任何子宫内手术期间子宫壁穿孔风险更高；

（11）对于体内植入心脏起搏器或其他活性植入装置的患者，因为干扰心脏起搏器的操作所以可能存在危害，并且可能损坏心脏起搏器，当计划对体内植入心脏起搏器的患者进行子宫内膜去除手术时，应咨询植入器械的制造商，以取得更多信息。

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附录：模拟试验举例

附录

模拟试验举例

该模拟试验主要根据电极和子宫内膜的组织特性建立有限元模型，以生物热方程为基础，利用有限元方法分析靶组织的温度和损伤随子宫大小和射频功率不同而变化。

使用子宫内膜组织的热、电等物性参数，建立立体的子宫体腔模型，然后建立电极的模型，置于模拟的子宫体腔中。模型完成后，模拟子宫内膜射频消融设备和电极的工作方式，依据射频能量的输出方式和模拟组织的生物物理参数，通过有限元分析，得到整个消融区域的电流密度分布和温度场分布。

确立某个温度（提供依据）作为边界线后，建立等温线和等温曲面作为判断消融范围的依据，根据温度场，测得消融深度和消融面积。根据有限元模拟的结果，分析不同子宫尺寸、不同输出参数（如功率等）时消融区域的变化（至少应包含温度最高和最低点）。最终建立不同的子宫腔尺寸和射频参数，导致的不同消融结果（消融深度和消融面积）的关系。

注：本附录仅作为参考，申请人应根据产品实际情况制定。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

口腔数字印模仪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口腔数字印模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。

本指导原则是对口腔数字印模仪的一般要求，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

本指导原则适用于口腔数字印模仪，其管理类别为二类，参考新《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号），分类编码为17-01-05。

本指导原则适用于口腔数字印模仪的口内三维扫描功能，不包括龋齿探测功能以及组成中的计算机辅助设计/制造设备（CAD/CAM）的具体要求。

二、产品解释

口腔数字印模仪，又称口内三维扫描仪，是一种应用探入式光学扫描头，直接扫描患者口腔内，获取口腔内牙齿、牙龈、黏膜等软硬组织表面的三维形貌及彩色纹理信息的设备。

三、技术审查要点

（一）产品名称

应规范使用“口腔数字印模仪”作为产品名称。

（二）适用范围

适用范围应表述规范。例如，对于以修复为目的产品，可描述为“产品通过口内扫描的方式获取牙齿、牙龈、黏膜等软硬组织表面的数字化印模，供口腔修复用。”

（三）综述资料

1.工作原理的描述

口腔数字印模仪多是基于光学三维测量原理设计，通过光学成像系统将采集的图像经过计算机处理重建获得当前视角下的三维数据信息，并通过匹配和拼接技术获得完整的三维数字印模。

申请人应提供光学三维测量技术的光学结构原理图，并描述光源、成像及重建原理，具体要求如下：

（1）光源，如蓝色 LED 单光源、三色 LED 单光源、蓝色激光单光源、白光 LED 和蓝光激光器组成的多光源、白光 LED 和多光谱激光器组成的多光源等。

（2）数据采集模式，如拍照、视频流等。

（3）技术原理，如共焦测量原理（如平行共焦扫描技术）、三角测量原理（包括被动三角测量原理（如双目或多目立体视觉）、主动三角测量原理（如结构光投影测量法））以及主动波前采样技术等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（4）应明确捕捉图像是否需要遮光粉。

（5）明确光源、光束扫描控制部件，可结合光路图和/或结构图进行说明。

2.整机描述

整机描述应包括结构说明，附整机图示、整机综述以及整机配置说明，以便直观了解申报产品情况。

（1）根据结构不同，产品划分为桌面式结构和推车式结构。

a.桌面式结构：产品由扫描仪、工作站软件等组成。示图可参照下图 1：

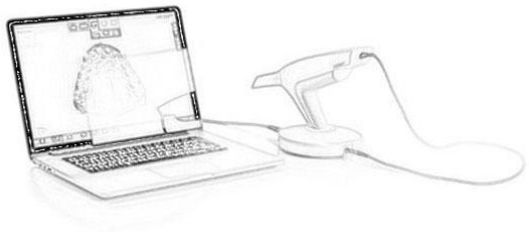


图 1-桌面式结构

b.推车式结构：产品由扫描仪、推车工作站（含软件）等组成。示图可参照下图 2：



图 2-推车式结构

（2）整机综述应至少描述：

应描述产品的临床实际应用过程，如设备消毒-设备打开-设备预热-扫描-模型编辑处理等。

应提供产品的技术规格，包括精度（包括正确度和精密度）、消毒方式、前端扫描头尺寸等。

应描述工作条件、贮存条件、运输条件的温度、湿度、气压范围。

应描述扫描仪的供电方式及扫描仪将所采集数据传输到主机的数据传输方式：a）供电方式如网电源供电（包括通过电脑数据线连接供电的方式）、内部电池供电，其中内部电池供电还应明确充电座及电池规格；b）数据传输方式如有线传输、无线传输，其中无线传输还应明确无线技术。

应描述各组成单元，其中扫描仪应明确扫描仪前端的扫描头是可插拔式或固定安装式、可支持的扫描头规格尺寸、扫描头的消毒方式、扫描仪的支撑结构；工作站应明确硬件和软件要求。

应描述软件主要功能模块。

（3）整机配置说明

同一型号的整机应根据扫描仪、工作站、控制采集软件、设计软件、配套加工设备等主要部件的不同组合方式划分为不同的配置。

例如某一型号 A 的牙科数字印模设备可以有两种配置：桌面式无线连接配置和推车式有线连接配置；

（四）研究资料

1.生物相容性评价研究

与患者口腔接触的扫描头、保护套应提供接触部分名称、材

依据中国器审中心网站公开文本整理

料、接触性质（接触类型、接触时间），并应根据 GB/T 16886.1《医疗器械生物学评价》系列标准或 YY/T 0268《牙科学 口腔医疗器械生物学评价》系列标准进行生物相容性评价。

2.灭菌/消毒工艺研究

口腔数字印模仪通常作为非无菌器械提供给使用者。应在首次使用之前以及每次使用之后进行灭菌/消毒，以避免交叉感染。

申请人应提供灭菌/消毒的说明，应包括灭菌/消毒方法、时间、温度和压力在内的循环参数，或推荐使用的试剂，以及推荐的依据（如《口腔诊疗器械消毒灭菌技术规范》等）以及灭菌/消毒效果的验证报告。

3.产品有效期和包装研究

申请人应提供整机的有效期、有效期的确定依据及验证报告，产品有效期研究资料应符合《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 23 号）的要求。

4.软件资料应符合《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 50 号）的要求。

5.网络安全资料应符合《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 13 号）的要求。

6.申请人应提供口内三维数据管理的相关研究资料。申请人应遵照《中华人民共和国网络安全法》的要求，运营通过口腔数字印模仪获取的口内三维数据。具体要求至少包括“在中华人民共和国境内运营中收集和产生的个人信息和重要数据应当在境内存储。因业务需要，确需向境外提供的，应当按照国家网信部

门会同国务院有关部门制定的办法进行安全评估；法律、行政法规另有规定的，依照其规定。”

（五）产品适用的相关标准

表 1 列出本产品主要涉及的现行有效的国家/行业标准；如有标准发布或更新，应考虑新版标准的适用性。应在产品性能研究资料中说明国家/行业标准中不适用条款的合理原因。

表 1 产品适用的相关标准

GB 9706.1-2007	医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求
GB 9706.15-2008	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
GB/T 14710-2009	医用电器环境要求及试验方法
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

（六）注册单元划分

1.采用较大差异的技术原理的产品应划分为不同的注册单元，如采用主动波前采样技术、采用结构光投影法技术的产品应划分为不同的注册单元；

2.若口腔数字印模仪需配合遮光粉使用，口腔数字印模仪与遮光粉应划分为不同的注册单元。

（七）产品检测单元划分

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、结构及其组合方式等，应以申报产品的配置而非

依据中国器审中心网站公开文本整理

型号作为划分检测单元的依据。（见上文“整机配置说明”）

1.安全（含电磁兼容安全要求）和性能检测报告须覆盖申报产品的所有配置。

2.在实施 GB 9706.1 标准全项检测时，应按照电磁兼容标准要求对电磁兼容性实施检测。安规检测报告和电磁兼容检测报告应具有关联性。

3.检测报告应覆盖供电方式和数据传输方式不同的产品。

4.桌面式结构的产品与推车式结构的产品应划分为不同的检测单元。

5.使用光源类型差异较大的产品，如包含激光光源的产品和仅采用 LED 光源的产品应划分为不同的检测单元；检测报告应覆盖不同光源的产品。

（八）产品技术要求及检测应注意的问题

1.应列明产品的技术规格，包括光源、前端扫描头尺寸、扫描头灭菌耐受次数（可插拔适用）等。具体技术参数见本指导原则附录内容。

2.如申报一次保护套且其为无菌提供，申请人应明确一次性保护套的无菌要求。

3.若在临床过程中产品需要配合一次保护套使用并完成临床操作，申请人应在扫描仪配合一次保护套的情况下进行扫描精度的验证。

4.临床上扫描仪与工作站连接或结合使用，应注意：

（1）申请人若申报工作站计算机，申请人应明确工作站计算机型号；否则应描述工作站最低配置，以及工作站计算机至少满足“符合 GB 4943.1 的要求，或具备 CCC 证书”。

（2）申请人应提供符合 GB 9706.1、YY 0505 的产品检验报告。对符合电气系统定义的产品，若申报工作站计算机，还应提供符合 GB9706.15 的产品检验报告；否则在随附文件注明与计算机连接时应确认符合 GB9706.15 的要求。

（3）申请人应在检测报告备注送检工作站信息，并截图工作站软件版本。

5.产品性能指标具体数值应与申请人提供的境外上市批件（进口产品适用）、随机文件中的内容一致。

6.针对修复和正畸应分别制定精度的性能要求和试验方法。应考虑不同波长产品的精度测试。

注：目前尚无标准的精度测试方法，因此本指导原则明确该方法可由厂家自定义的方法。若有相应的标准方法发布或实施，建议可参照标准的试验方法进行。

7.产品技术要求书写模板详见本指导原则的附录。

（九）产品说明书与标签

说明书应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）和相关的国家标准、行业标准的要求。应特别注意：

1. 详细描述设备操作步骤以及扫描患者的手法；

2. 明确对患者、使用者光学辐射防护的要求；

3.适用范围与禁忌症

（1）适用范围

①应明确产品的使用目的，如用于修复或正畸等；

②明确适用人群（成人和/或儿童）；

③预期使用环境：应明确使用地点和使用环境，使用环境的

依据中国器审中心网站公开文本整理

描述应包括温度、湿度、大气压范围；

④适应症，如修复包括全冠、嵌体、三单位常规固定桥以及单牙的种植固定修复等。

（2）禁忌症：应当明确说明该器械不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群。

4.应提供包含技术特征的产品参数表。技术特征应与产品技术要求有一致性。如果引起差异是由于测试标准不同，应注明测试标准。

5.技术说明书中应包含产品技术要求中规定的重要性能指标。

6.注意事项、警告以及提示。

7.产品的灭菌和（或）消毒、维护、保养说明；灭菌和（或）消毒周期和参数等。

（十）临床评价资料

申请人应按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）、《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）的相关要求提交临床评价资料。

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附录：医疗器械产品技术要求模板

附录

医疗器械产品技术要求模板

医疗器械产品技术要求编号：

口腔数字印模仪

1.产品型号/规格及其划分说明

1.1 产品型号规格划分说明

1.2 产品规格参数信息

包括：（桌面式/推车式）结构、（按键式/触摸屏式）工作站、前端扫描头大小（注：表示方式：L×W×H，单位：mm）、前端扫描头（如规格 1，规格 2 等）、前端扫描头维护方式（一次性、清洁、消毒、灭菌、保护套隔离）、扫描窗大小（注：表述方式：L×W，单位：mm）、（固定安装式/可插拔式）前端扫描头、扫描仪使用光源类型（如 LED，LED 和激光）及光源参数（波长、出口的光功率）、扫描仪和工作站（有线/无线）连接、无线（如适用，无线协议、内部电池规格）、（真彩/黑白）成像、（有/无）喷粉、工作站运行环境。

多型号或多配置应列表。

1.3 软件信息

1.3.1 软件名称、发布版本

1.3.2 软件完整版本命名规则

明确软件完整版本的全部字段及字段含义

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.性能指标

2.1 外观要求

2.2 噪音要求

2.3 精度要求

2.3.1 带规格 1 扫描头的精度

2.3.1.1 修复精度要求

2.3.1.2 正畸精度要求

2.3.2 若有，带规格 2 扫描头的精度

2.3.2.1 修复精度要求

2.3.2.2 正畸精度要求

2.3.3 若有，规格 1（满足部分测量）+规格 2（补充测量）需配合一起工作的扫描头的精度

2.3.3.1 修复精度要求

2.3.3.2 正畸精度要求

2.4 软件功能要求

2.5 网络安全要求

2.5.1 数据接口

至少能输出.stl 格式的数据

2.5.2 用户访问控制

2.6 电气安全要求

产品应符合 GB 9706.1-2007、GB 9706.15-2008（如适用）的要求。产品安全特征见产品技术要求附录。

2.7 激光安全要求

如适用，应符合 GB 7247.1—2012 的要求。

2.8 电磁兼容要求

电磁兼容性应符合 YY 0505-2012 的要求；

2.9 环境试验

应符合 GB/T14710-2009 的要求；环境试验条件（机械条件和气候条件）见产品技术要求附录。

2.10 若有，一次性保护套要求

2.11 若有，无线传输距离要求

…

3.检验方法

3.1 外观

检查外观的试验方法，结果应符合。

3.2 噪音

检查噪声的试验方法，结果应符合。

3.3 精度

具体试验方法由厂家自定义，或符合相关标准要求。

3.4 软件功能

对工作站软件操作界面进行逐项检查，核实其能否正常工作，结果应符合。

3.5 网络安全

3.6 电气安全

依据 GB 9706.1-2007、GB 9706.15-2008 的试验方法进行检验，结果应符合。

3.7 激光安全

依据 GB 7247.1-2012 的试验方法进行检验，结果应符合。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.8 电磁兼容

依据 YY0505-2012 的试验方法进行检验，结果应符合。

3.9 环境试验

依据 GB/T14710-2009 试验方法进行检验，结果应符合。

3.10 一次性保护套

一次性保护套的试验方法，结果应符合。

3.11 无线传输距离

验证无线传输距离的试验方法，结果应符合。

…

附件 3

植入式给药装置注册技术审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对植入式给药装置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。

本指导原则是对植入式给药装置注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册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。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的指导性文件，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、适用范围

本指导原则所适用的产品为下文中定义的植入式给药装置，

依据中国器审中心网站公开文本整理

不包括与植入式给药装置配合使用的专用针，及辅助放置植入式给药装置其他手术器械或用具，如手术刀、导管鞘、导丝、穿刺针等。

植入式给药装置或称完全植入式输液港（TIAP）（简称“输液港”）是一种长期留置于人体内的输液装置，一般由皮下植入式输液港（以下简称“港体”）、导管两部分组成，部分产品带有独立的连接件。其中港体与连接件植入皮下，导管可植入静脉、动脉、腹膜内或椎管内（鞘内/硬膜外）等部位，为患者建立长期液体通路，可经皮反复穿刺港体的注射座向人体内输注药物或抽吸体液，适用于需要进行化疗、营养支持、腹水或胸腔积液抽吸引流、疼痛管理、采血及其他临床需反复输注或抽吸的患者。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

（1）依据医疗器械分类目录，输液港产品管理类别为三类医疗器械，分类编码14-02-10。

（2）产品名称：注册申请人应依据《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号），在通用名中使用一个核心词，建议使用“输液港”或“给药装置”作为核心词。通用名中的特征词应不超过三个，一般包括如“一次性使用”等，对于具有特殊功能的，可适当增加前缀关键词，但不应使用存在歧义或误导性、商业性的描述内容。

2.产品描述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、组件名

称、工作原理、植入部位、预期用途、技术性能指标及其制定依据，以及区别于其他同类产品的特征等内容。

描述产品工作原理时，应说明产品在正常条件下的作用机理，通常结合产品的结构组成进行阐述，对于有特殊设计的产品，例如导管末端植入动脉中防止逆流的三向瓣膜/三向阀设计，应特别说明其防止逆流的作用机理；带有涂层或药物浸渍导管的产品应说明其涂层或药物的预期用途。

描述产品结构组成时，应说明输液港港体、导管的分腔情况，如单腔、双腔或多腔，阐明各腔体的特征及用途（如适用），两腔及以上的产品建议提供剖面图以说明各腔的分布状况。说明所配导管的数量、导管与港体是否为预连接。如为非预连接导管，需要说明连接件的结构、组成和固定方式。

描述产品植入部位时，可分别说明港体和导管的植入部位，若产品可放置于多个植入位点，应结合其临床预期用途分别描述。

描述产品原材料时，应列出产品各组件所使用全部材料（包括涂层、粘合剂、着色剂、增塑剂等）名称，建议将材料信息与产品组件相对应，以列表形式给出。

3.规格型号

说明产品的规格型号及划分依据，明确各规格型号的区别。可采用对比表对不同规格型号的结构组成、性能指标等加以描述，也可采用示意图进行描述。产品间的任何区别，如结构、材料、尺寸、预期植入部位（如适用）、临床适应证（如适用）等（适用范围与申请表一致），应结合规格型号上予以说明。

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.包装说明

标明无菌初包装的信息，包括初包装原材料、包装形式、包装原材料供应商信息等。

5.适用范围和禁忌症

（1）适用范围：可包括产品的适应证（如营养支持、疼痛管理等）；预期的植入部位（尤其是导管末端预期植入部位）；与人体接触方式；适用人群（如成人、儿童、新生儿）；适用的疾病的阶段和程度；使用环境。

（2）禁忌症（如适用）：应当明确说明不适用该器械的某些疾病、情况、人群、部位等。

6.参考的同类产品或前代产品

应当提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

注册申请人需综述该类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。列表比较说明本次申报产品与已上市同类或前代产品（如有）的相同点和不同点，比较的项目应包括产品名称、原材料、涂层（如适用）、结构、性能指标、适用范围、生产工艺、灭菌方式、有效期、已上市国家，以及相对于市场上同类产品在技术、设计和应用方面的比较资料等。

7.与其他器械或产品的配合使用情况

输液港一般需与其他器械配合使用以实现临床预期用途，注册申请人应提供输液港预期与其他产品共同使用的情况说明、使用方式等信息。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括有效性、安全性指标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等。性能要求应能够完全覆盖强制性国家标准及行业标准，同时可参考推荐性标准和国际标准，如 ISO 10555-6 等（如有参考标准可列出）。

（1）物理性能研究

物理性能的研究项目首先应符合适用的现行强制性标准内容，并根据产品的设计及使用特性对其适用项目展开研究，可能包括：港体尺寸和穿刺有效表面积、导管直径和长度、距离标识、流速、耐腐蚀性、注射件的穿刺后自密封性能、针的穿刺力及拔出力、穿刺落屑、无泄漏、爆破压力、导管及各连接部分峰值拉力、耐弯曲性、动态断裂强度、MRI 兼容性、产品连接件在干性/湿性环境下连接可靠性、冲洗体积、射线可探测性等。其中用于高压输液的输液港应分别研究其承压力、流速及破裂压力。

（2）化学性能研究

应包括还原物质、可萃取金属含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度和环氧乙烷残留量（如适用）等要求。

（3）无菌

（4）热原、细菌内毒素

（5）涂层特性或药物浸渍特性

如产品带有涂层，应补充涂层相应要求，列明涂层化学成分、

依据中国器审中心网站公开文本整理

纯度和比例信息。提供涂层定性、定量分析（如适用）、释放性能（适用于含有药物的产品）、使用性能评价（如亲水性涂层润滑性能）、脱落率（如适用）和安全性评价等文件。若涂层中包含药物，需提供所添加药物的安全有效性研究报告，应至少包括：药物名称、剂量；药物与器械材料的相容性；给药途径、给药剂量、药物贮存条件若发生改变，对人体所产生的影响等。若涂层中包含生物活性物质，还需提供生物活性物质的生物安全性研究资料等。

对于注册申请人采用新材料制造的产品、具有其他特殊性能的产品以及有功能性宣称的产品，企业应根据产品特点制定相应的性能要求，设计相关性能的试验方法，阐明试验方法的来源或提供方法学验证资料。

2.生物相容性评价研究

应根据产品与人体接触部位、接触方式及接触时间，按 GB/T 16886 系列标准的规定要求进行评价并提交资料，本产品导管和港体依据 GB/T 16886 系列标准分类为持久植入器械，由于导管与人体接触方式可为组织或血液，注册申请人需加以明确。根据其接触时间、接触部位提交相应的生物学评价资料。

3.生物安全性研究

如产品中含有动物源性材料，应按照动物源产品提交相关材料的生物安全性研究资料。应提供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，提供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和/或相关资料等。

4.灭菌工艺研究

（1）应明确灭菌工艺（方法和参数）及其选择依据和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。产品的无菌保证水平（SAL）应达到 1×10^{-6}。

（2）残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

5.产品货架有效期和包装研究

（1）货架有效期

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实时老化或加速老化的研究。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，应遵循极限试验和过载试验原则。加速老化研究试验的具体要求可参考 YY/T 0681 系列标准或 ASTM F1980。

（2）包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633 系列标准、ISO 11607 系列标准、ASTM D-4169 等），提交产品的包装验证报告。包装的有效期验证，建议注册申请人首先选择恰当的材料和包装结构，之后检测最终成品包装的初始完整性和维持完整性。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宣称的运输储存条件下真实发生的产品老化的机制相匹配一致。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装的有效期

依据中国器审中心网站公开文本整理

验证，应以实时老化方法测定和验证。

6.可沥滤物安全性研究

如产品中含有对人体有潜在毒性的可溶出物，例如着色剂、增塑剂、单体（如聚氨酯材料中的异氰酸酯类单体）、降解产物等，应提供其毒性分析及残留量检测，以及相应的安全性评价资料。

安全性评价可参考 GB/T 16886.17-2005《医疗器械生物学评价 第 17 部分：可沥滤物允许限量的建立》（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）建立可允许限量。残留量检测应提供方法学的验证报告，方法学验证内容可参考《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）中《药品质量标准分析方法验证指导原则》。

7.原材料控制

应说明终产品各部分组成的原材料的基本信息，原材料基本信息应包括：化学通用名、商品名或材料型号/牌号、化学结构式或分子式、纯度（如适用）、组成比例（如适用）。说明材料所符合的标准或要求，建议以列表的形式提供。

说明原材料的选择依据，建议选用已有相关人类临床应用史的原材料。原材料不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的或未经毒理学评估的物质，常规使用过程中不得对人体产生有害影响。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购销协议。应明确所用原材料的质控标准，提交原材料符合相应标准的性能验证报告。

原材料应进行质量控制，明确每种原材料组分（包括添加剂、

润滑剂、粘结剂或其他添加物，如着色剂、标记物等）及含量信息。原材料应符合相关材料标准。例如，产品硅橡胶弹性件应符合 YY 0334-2002《硅橡胶外科植入物通用要求》，与组织直接或间接接触的金属件应采用符合 ISO 5832 系列标准的材料制造。其他材料应符合其相适用的标准如 YY/T 1557-2017《医用输液、输血、注射器具用热塑性聚氨酯专用料》和 YY/T 0660-2008《外科植入物用聚醚醚酮（PEEK）聚合物的标准规范》等，并提供满足上述标准项目的检测报告。

对于非首次用于植入式医疗器械，但首次应用于本产品的原材料，注册申请人应提供该材料在医疗器械领域的应用史、选择理由、适用于本产品的研究资料等。对于首次用于植入式医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于人体预期使用用途、使用部位及安全性的相关研究资料。

如产品中含有动物源性材料，应根据《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017 年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 224 号）提交资料。

（三）生产制造信息

应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并阐明其过程控制点及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确生产过程中加工助剂、粘合剂等添加物质的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物、同分异构体等）的控制情况，若对外购原材料进行改性，应提供工艺的详细过程和参数，以及相应的研究依据。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）产品的风险分析资料

按照 YY/T 0316-2016 《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。注册申请人在产品注册上市前，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。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/T 0316-2016 附录 C 的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。申请者应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、动物试验数据、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

2.产品有关危害的清单

注册申请人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）。

注册申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

a.原材料的生物学和化学危害

材料或材料来源变化

原材料纯度

材料的生物相容性和可降解性能

b.生产

加工过程可能产生的危害

污染

添加剂、助剂、辅剂的残留

病毒灭活（如适用）

工艺用水

生产环境洁净度

热原

内毒素

c.产品使用风险因素：

规格型号选择不当

术中并发症如穿刺损伤、气体栓塞等

护理

感染

导管血栓

纤维蛋白鞘

导管脱落、断裂

夹闭综合征

d.灭菌过程可能产生的危害：

灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全等

e.不正确使用产生的危害：

未按照说明书中操作方法操作，使用过程中损伤导管等

依据中国器审中心网站公开文本整理

f.产品包装可能产生的危害：

包装破损、标识不清等

注册申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316-2016 要求从设计方法、防护措施、安全性信息等进行考虑。注册申请人应在产品全生命周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。

（五）产品技术要求

注册申请人应结合产品的技术特征和临床使用情况来编制技术要求。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品性能指标及试验方法等，建议提供产品示意图。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的，应保证其适用性，并注明相应标准的编号、年号及《中国药典》的版本号，其中强制性标准需全面执行。随着标准的起草修订工作，适用的标准应随之更新。

对宣称的所有其他技术参数和功能，适用条款应在产品技术要求中予以规定。

产品技术要求应包括但不局限于以下内容：

1.产品型号规格划分说明及产品规格型号。

2.产品基本信息，包括：

（1）产品各组件与原材料化学名称对应列表

（2）产品灭菌方式、有效期、无菌初包装材料信息。

3.性能要求及试验方法

（1）物理、化学性能

技术要求中的列出的物理、化学性能要求项目应参考现行有

效的标准，具有特殊设计或性能的产品，注册申请人应针对产品特性，参考研究资料中内容，并将有针对性的性能指标列入技术要求中。

（2）无菌

（3）热原、细菌内毒素

（4）其他

若产品带有涂层或药物，应提供相关定性、涂布均匀度、功能性要求，其中药物还需提供定量（如适用）、释放性能及其他根据产品特性而制定的要求。

上述性能要求应有明确对应的试验方法。试验方法可采用国内外标准中给出的方法，也可采用注册申请人自行制定的方法。若采用后者，应在研究资料中补充方法学验证报告。

（六）产品检测报告

注册申请人应提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的检测报告，并应附该机构出具的预评价意见。

注册申请人应提供典型性检验样品的选择说明，所检验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，若一个型号不能覆盖，除选择典型型号进行全性能检验外，还应选择其他型号进行差异性检验。

（七）临床评价资料

临床评价资料应按照《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）要求提交，并参考医疗器械临床评价相关指导原则，如《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）选择适合的评价方

依据中国器审中心网站公开文本整理

法。建议注册申请人先对已有的境内外临床数据（包括文献数据、临床经验数据、临床研究数据）进行收集、归纳、评估和分析，并结合风险管理确认是否需要产生新的临床数据。若使用在境外产生的临床数据，注册申请人应确保其符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）中的要求；若使用同品种产品的临床数据，注册申请人应保证数据来源的合法性，并需建立申报产品与对比产品的等同性。

若在中国境内进行临床试验，应按照《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第25号）提交伦理委员会批件、临床试验方案、临床试验报告、分中心小结及统计分析总报告。若在中国境外开展临床试验，应参考《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》提交伦理意见、临床试验方案及临床试验报告。临床试验应充分考虑临床试验目的、产品的适用范围及技术特征，建议参考《医疗器械临床试验设计指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第6号）开展试验设计。

注册申请人应提交临床试验典型性型号的选取说明，充分考虑各型号产品适用范围及技术特征。由于输液港植入部位不同可能导致其预期用途不同，产品在临床评价指标、临床操作过程、可能发生的不良事件等方面均有差异，因此输液港所连接或配用的导管末端植入硬膜外、蛛网膜下腔、动脉、静脉的产品应分别进行临床评价，其中导管末端植入胸腹腔的产品可与植入静脉的产品共同评价。输液港港体为双腔或多腔设计的产品，在适用范

围一致的前提下，可依据上述规则与单腔产品共同评价。

1.试验的基本设计

临床试验设计应充分考虑其试验目的及器械特性。建议优先考虑选择随机、对照研究设计。应选用已上市的同类产品作为对照产品进行对比，对照产品建议考虑目前主流的、共识性较高的产品。比较类型可采用等效性、非劣效性或优效性检验。对照产品应在材料化学组成、产品结构设计、产品工作原理、适用范围等方面与拟申报产品相同或近似，试验组与对照组应采用统一的入选标准、排除标准和随访时间。进行双中心或多中心研究时，各个中心应采用同一试验方案，完成试验后，将各中心试验数据整合后进行统计分析，提交统计分析总报告，并最终根据统计分析总报告出具临床试验总报告，总报告中应有临床试验的最终结论。建议提交各中心出具的分中心小结。

2.病例选择

入选病例：建议优先选择病情相对稳定、病种较单一、需要长期反复输液、间断性引流或注射药物、植入部位皮肤无感染、首次进行输液港植入手术、植入位点不与放射治疗部位重合、预期生存期大于 10 个月的受试者，其中用于椎管的产品（导管末端植入蛛网膜下腔或硬膜外腔），受试者预期生存期大于 6 个月，并不对该产品过敏。

3.人口统计学和基线特征

应收集但不限于以下人口统计学和基线特征信息，包括：受试者人口统计学：受试者年龄、性别、体重、身高情况等。受试者基线特征：病种、病情严重程度、受试者体型、既往病史、术

依据中国器审中心网站公开文本整理

前用药情况、术前感染指标、出/凝血指标等，植入蛛网膜下腔的产品还应包括脑脊液检测指标。

4.临床评价指标

（1）有效性评价项目

有效存留率。指产品在正常使用条件下植入后第1个月观察期内正常操作下输注流速可达到临床需求，同时可顺畅回抽体液（适用于需要回抽血液、腹水、脑脊液等体液的病例）；1个月后的观察期内至少每个月有冲管或输注的使用过程，首次植入输液港直至观察期结束，未经过任何修正手术或移除受试品的情况的比例。

（2）次要评价指标：

①港体与导管连接便利性（适用于非预连接的产品）；

②港体的稳定性。即港体是否发生移位、扭转等；

③定位性能。即港体与导管不透射线标记应在X光下清晰可见，便于定位；

④抗回流能力（适用于导管末端植入动脉的产品）；

⑤输液港持针力。即使用植入式给药装置专用针穿刺后，留置时间内，针体在输液港中无明显位移；

⑥操作便利性。包括术中评价和使用中评价两部分。术中评价为植入过程中产品是否易于放置，使用中评价主要为皮下港体轮廓是否清晰，输注、采样是否方便；

⑦受试者舒适度。即植入产品后受试者是否感觉舒适，行动是否受影响，护理是否方便等。

（2）安全性评价项目

①不良事件

并发症：

无论受试者是否完成临床试验，或并发症是否与器械直接相关，术中及术后所观察到的并发症数据都应被收集，包括并发症的发生部位、发生时间、发生频次。

植入输液港常见并发症包括术中并发症及使用中并发症。术中并发症包括：气胸、血气胸、气体栓塞、心律失常、心包或血管穿透伤、神经损伤、胸导管损伤、心包填塞等。使用中并发症包括：感染、血栓、纤维蛋白鞘、夹闭综合征、发热等；港体植入位点为上臂的产品，可能的并发症还包括手臂活动障碍。

所记录的并发症应记录其诊断的方法和依据，建议采用临床标准诊断方法，详细描述并发症的严重程度和发生频次。

其他不良事件：

应观察和记录发生的其他不良事件，如导管堵塞、导管断裂、泄漏（包括港体渗漏、导管渗漏、连接处渗漏、穿刺位点渗漏）、港体移位、术后出血、皮肤压迫性坏死、过敏以及受试者其他不适症状等。所观察的不良事件均需注明发生的时间、严重程度、发生频次和处理措施。

②临床及生理、生化指标应记录受试者术后一周之内的临床及生理、生化指标包括：生命体征、常规生化指标、血常规、感染指标（如 C 反应蛋白、降钙素原、白介素-6）等。

③MRI 环境下的兼容性评价

若受试者术后需进行 MRI 检查，应记录产品在 MRI 环境下

依据中国器审中心网站公开文本整理

的使用兼容性的评价内容。

5.评价时间点

需定期对输液港的输液通畅指标和不良事件进行观察和评价。用于椎管的输液港需提交不少于3个月的评价记录；用于其他部位的输液港需提交不少于6个月的评价记录。评价时间点：用于椎管的产品为术后1天、7天、15天、1个月、2个月、3个月；用于动脉、静脉、胸腹腔的产品为术后1天、3天、5天、7天、14天、1个月、2个月、3个月、4个月、5个月、6个月。

对于试验期限内进行了修正手术（如更换产品或产品组件）的受试者，或移除输液港后不能再次植入的受试者，应按临床方案的规定继续采集这些受试者的安全性指标数据直至试验结束。

6.样本量的计算

试验例数应具有统计学意义。样本量根据受试产品特性、临床试验设计类型、主要有效性评价指标等因素来确定。需详细写明样本量估算采用的软件或公式、公式中所有参数、估计值，并说明其来源或理由，还应结合临床实际情况，考虑试验对象的可能脱落率等因素。一般情况下，用于椎管内的产品脱落率考虑为25%，用于其他部位的产品可考虑为15—20%。

例如：非劣效试验设计时假设对照产品有效存留率为95%，预计试验产品与对照产品的有效存留率相当，临床认可非劣效界值为8%，则在显著性水平0.05（双侧）、80%把握度、考虑20%脱落率的情况下，每组需要147例试验对象，两组共需要294例试验对象。

（八）产品说明书和标签

产品说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求，同时，还应满足以下要求：

1.适应证（适用范围）

应列出具体的适用范围，并明确是否可以高压注射。

2.说明书中应包含以下内容：

产品描述；

植入式给药装置及附件中各组件的图示；

导管的放置；

植入方法。根据植入路径不同，各路径的说明及相应操作说明；

港体和导管的使用说明；

植入式给药装置的维护；

植入式给药装置的植入持续时间及拆除说明；

高压注射/动力注射信息；

MRI兼容信息。

3.禁忌症

应列出适用于输液港的禁忌症。禁忌症中应包含不适用于所申报产品的手术类型、身体部位和人群。

4.警示信息

应列出适用于输液港的警告。警告中包括器械相关的严重不良事件或潜在的安全危害，并且还应包含可能的后果。

5.注意事项

应列出适用于输液港的注意事项。如避免或减少器械使用时

依据中国器审中心网站公开文本整理

的可能不良事件，或发生安全危害时的处理措施等。与警告事项相同，注意事项中也应说明可能的后果情况。

6.已知不良事件

应列出使用输液港的已知的不良事件或潜在并发症。

7.灭菌方式

应标明输液港的灭菌方式，其中射线灭菌应标明射线种类。

8.可追溯性标签

应通过适当方法提供产品可追溯性信息，如使用可追溯性标签，信息应至少包括：产品和制造商名称、标记和型号、批号或序列号。

四、名词解释

皮下植入式输液港（港体）：一般由注射件、储液腔、连接管和外壳组成。

导管：单腔或多腔管路，允许其末端进入身体内的某个点。

连接件：用于固定皮下植入式输液港和导管的装置。

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680号）

2.《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）

3.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

4.《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）

5.《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.《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号）

7.《医疗器械临床试验设计指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 6 号）

8. 中心静脉通路上海协作组. 完全植入式输液港上海专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24（12）:1029-1033

9. ISO 10555-6:2015 Intravascular catheters -- Sterile and single-use catheters -- Part 6: Subcutaneous implanted ports

10. Guidance on 510（k） Submissions for Implanted Infusion Ports. Center for Devices and Radiological Health Office of Device Evaluation, Division of Gastroenterology /Urology and General Use Devices, October 1990

六、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心起草并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

宫内节育器注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为药品监管部门对注册申报资料的技术审评提供技术指导，同时也为注册申请人进行宫内节育器类医疗器械产品注册申报提供参考。

本指导原则系对宫内节育器产品的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行。如果有其他科学合理的替代方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本指导原则适用于放置于妇女宫腔内利用铜离子释放机理避孕用的宫内节育器产品，包括含有吲哚美辛等药物成分的药械组合产品。其他类型的宫内节育器产品可参考本指导原则中适用的部分。

二、注册单元划分原则

下列情形原则上划分为不同的注册单元：

材料化学成分不同的产品，如：含药与不含药，以及不同的药物载体材料。

结构不同的产品，如产品整体结构有 OCu、宫腔形、VCu、TCu、固定式等多种形式。

铜表面积标称值不同。

三、注册申报资料要求

注册申报资料按照《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）进行提供，尤其注意以下几方面内容：

（一）综述资料

1.参照《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）规范产品通用名称。

2.阐述产品作用原理，预期与人体接触部位（解剖部位）、接触方式、作用时间。

3.阐述产品所有原材料（包括放置器等）的规范中文化学名称、金属材料牌号（若有）、材料商品名（若有）、硅橡胶材料牌号（若有）等。若原材料外购，需明确与人体接触的原材料供应商并附其资质证明文件、供销关系证明文件（供销协议）、质量标准及验证报告。对于含有双组分加成硫化硅橡胶的产品，应提供硅橡胶原材料符合 YY 0484-2004《外科植入物 双组分加成型硫化硅橡胶》（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）的验证报告。

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于含有药物成分的产品，需按照有关规章提供药物的上市证明文件。明确药物的相关信息，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。

4.阐述产品结构与组成并提供结构示意图（包括放置器）。

5.明确申报产品型号规格的表述方式，阐述各型号规格间的异同点。

6.明确产品包装材料。明确产品的灭菌方式及具体有效期限。

7.提供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作用原理、结构组成、制造材料、性能指标、适用范围等情况的对比）。

（二）研究资料

1.产品性能研究

（1）详述产品技术要求中性能指标及检验方法的确定依据，提供采用的原因及理论基础，提供涉及到的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

（2）详述产品设计原理、特点并提供相关研究、支持性资料：

①提供铜离子释放的研究资料，建议参照 YY/T 1404-2016《含铜宫内节育器用铜的技术要求与试验方法》进行研究。

②提供成品中不锈钢材料部件耐腐蚀性能的研究资料，包括不锈钢本身及与其他金属材料相互作用的腐蚀性能研究数据。

③如产品原材料中含有镍钛合金，可参考GB 24627-2009《医疗器械和外科植入物用镍-钛形状记忆合金加工材》，在研究资料中明确产品所用镍钛合金原材料的相变温度，分析生产加工过程对产品的相变温度是否有影响并提供相应支持性资料。提供镍离子析出的安全性研究资料。

④如产品原材料中含有高分子材料，提供物理机械性能的研究资料。如参考GB 11235-2006《VCu宫内节育器》、YY/T 1471-2016《含铜宫内节育器用含吲哚美辛硅橡胶技术要求与试验方法》附录提供硅橡胶扯断强度、扯断伸长率、扯断永久变形、硬度方面的物理机械性能研究资料。对于其他高分子材料，注册申请人根据材料特性对适用的物理机械性能进行研究。

⑤如产品原材料中含有硅橡胶，提供硅橡胶部件中浸提物质和挥发物质（特别是低分子量物质）的定性定量分析资料，主要为D4及D5含量要求。

⑥若注册申请人声称产品与药物治疗（非产品所含药物）或其他形式的治疗配合进行，则提供产品与该治疗手段相互作用有关的研究资料，比如治疗性放射线对产品影响的研究等。

⑦若产品可能受核磁共振（MRI）等医学检查手段影响，则注册申请人应提供与MRI等检查手段兼容性的研究资料，并在说明书中明确能否进行MRI等检查的警示信息，概述适宜的MRI环境条件。

⑧明确产品建议使用寿命并提供支持性资料。

⑨提供产品结构设计或其他特殊设计的相关研究、验证资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.生物相容性评价研究

（1）需对成品中与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需包括：

①生物相容性评价的依据和方法。

②产品所用材料的描述及与人体接触的性质。

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。

（2）目前根据 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》，宫内节育器产品需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、致敏、阴道刺激、材料介导的热原、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入后局部组织反应、生殖毒性。放置器需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、阴道刺激、致敏。如果 GB/T 16886.1 进行了更新，需按照有效的标准版本进行生物学评价。

（3）对含铜宫内节育器进行细胞毒性试验时，往往得出细胞毒性 2 级以上的结论。建议按照如下程序进行细胞毒性评价：首先对宫内节育器产品按照常规的浸提液制备方法进行细胞毒性试验；对于常规浸提方法的试验结论为细胞毒性 2 级以上（不含 2 级）的，需要补充以下两个试验：①梯度稀释试验：对常规浸提方法获得的浸提液进行梯度稀释，直至细胞毒性结论为 2 级或以下，报告稀释倍数与细胞毒性的关系；及②去除铜材料后其余部件的细胞毒性试验。注册申请人需结合以上三个细胞毒性试验的结果，提供该产品细胞毒性的综合性评价资料。

（4）评价产品植入后局部组织反应时，建议选择已上市同

类产品作为同期对照。鉴于含铜宫内节育器中铜离子的释放特性（释放量、释放速率等）显著影响植入后局部的组织相容性，建议设定多个观察时间，必要时考虑延长观察时间以评价组织反应是否达到相对稳定状态。

（5）若申报产品中含有全新植入人体的材料成分，需进一步提供该材料适合用于人体使用的相关评价资料，包括对长期的生物相容性进行评价，如长期植入后反应、慢性毒性、致癌性等。

3.灭菌/消毒工艺研究

产品需经最终灭菌，明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），无菌保证水平应达到残存微生物污染概率≤10-6，提供灭菌确认报告。如灭菌使用的方法容易出现残留，需明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

4.产品有效期和包装研究

提供产品有效期的验证报告（包括产品物理、化学稳定性和包装密封稳定性的验证资料）。不同包装的产品需分别提供验证资料。

5.临床前动物试验

对于采用新材料或新工艺的宫内节育器，需提供临床前动物试验资料，包括动物试验研究的目的、结果及记录。宜选用与人体宫腔构造相近的哺乳类动物。

6.其他资料

对于添加药物成分的产品，首先需判断产品是以药物作用为主还是以医疗器械作用为主。若产品以药物作用为主，则宜申报药品注册，不在本文讨论的范围之内。若产品以医疗器械作用为

依据中国器审中心网站公开文本整理

主，则需按照药械组合产品的要求提供相应研究资料，包括：

（1）宫内节育器部件与药物相互作用的研究性资料。

（2）药物与宫内节育器结合后产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料。

（3）如含药宫内节育器产品中含有多种药物，提供药物间相互作用的研究资料。

（4）含药宫内节育器中药物含量/剂量的选择依据及相关研究资料。

（5）如含药宫内节育器中药物的释放形式为缓释控制，提交药物释放速率的研究资料或文献资料。

（6）若药物成分作为药品上市，但尚未在境内上市的含药宫内节育器中使用过，则提供含药节育器中药物成分与成品药在给药途径、作用方式、给药剂量等方面的差异并予以分析，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成品药的临床不良反应综述。

（三）生产制造信息

1.详述产品生产加工过程，包括各种加工工艺、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及相应的验证资料等。

2.有多个研制、生产场地的，需概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）产品技术要求

1.性能指标宜根据产品特性制定，包括但不限于：

（1）基本性能：外观、尺寸、不锈钢丝硬度、钢丝表面粗

糙度、不锈钢部件耐腐蚀性、铜纯度、铜表面积、铜杂质含量（参考 YY/T1404-2016）。

（2）镍钛合金支架产品：镍钛合金产品的记忆性能。

（3）化学性能：

带有高分子塑料部件产品：酸碱度、蒸发残渣、还原物质、紫外吸光度、重金属含量。

带有硅橡胶部件产品：酸碱度、蒸发残渣、干燥失重、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）、紫外吸光度、重金属含量、微量元素（铅 Pb、镉 Cd、砷 As、铬 Cr、铁 Fe）。

带有铜以外其他金属材料的产品：金属化学成分分析。

产品在生产过程中引入的有害小分子物质残留量要求，如加工助剂等。

（4）含有硫酸钡等显影作用的产品：显影性能、显影剂定性定量要求。

（5）宫内节育器使用性能：平面度（GB 11234-2006《宫腔形宫内节育器》）；变形量（GB 3156-2006《OCu 宫内节育器》/ GB 11234-2006《宫腔形宫内节育器》）；弹性（GB 11235-2006《 VCu 宫内节育器》）；恢复性（GB 11236-2006《 TCu 宫内节育器》）；宫内节育器支撑力（GB 3156-2006《OCu 宫内节育器》）；径向压缩下偏扭程度（GB 3156-2006《OCu 宫内节育器》）；铜管位移拉力；尾丝长度及外观；尾丝抗拉力（GB 11235-2006《 VCu 宫内节育器》）；尾丝与宫内节育器连接强度（GB 11236-2006《 TCu 宫内节育器》）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（6）包装要求：包装剥离力。

（7）对环氧乙烷灭菌的产品：EO 残留量。

（8）对于含药器械：药物的定性、定量、释放速率。

（9）无菌。

（10）放置器适用的技术要求：放置器外观；放置管外径；定位块移动阻力；放置器与宫内节育器结合强度；宫内节育器脱出力。

2.若有不适用的项目需在研究资料中详细说明理由。对于无法在终产品中测定的项目，建议对相同工艺处理后的样品进行检测，并在研究资料中提供中间品相关性能的质控资料。

（五）产品说明书及标签：

1.产品说明书需按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号），参考宫内节育器产品有关国标及行标编制，此外应完善以下内容：

（1）产品名称、型号、规格。

（2）注册人及生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式、生产许可证编号，售后服务单位，进口医疗器械还应当载明代理人的名称、住所及联系方式。

（3）医疗器械注册证编号及产品技术要求编号。

（4）产品性能、主要结构组成、设计、外形尺寸和材料成分的描述。

（5）适用范围及禁忌症（绝对和相对禁忌症）。注：不能使用本器械，则这些禁忌症被视作绝对禁忌症。经过风险/收益分析后，发生这些禁忌症时仍然允许使用本器械，则这些禁忌症被

视作相对禁忌症。

（6）生产日期，使用期限或者失效日期。

（7）包装清单，包括宫内节育器、放置器等。

（8）医疗器械标签所用图形、符号、缩写等内容的解释。

（9）说明书的编制或者修订日期。

（10）使用说明、放置过程、放置时间（如月经间隔期放置、流产后立即放置或产后放置或性交后放置）的描述，应包括图例。

（11）取出步骤的描述，如果取出过程中发生困难，采取何种措施的描述。

（12）使用中的注意事项和警告，使用产品之前和使用期间建议实施的医学检查，包括宫颈防癌检查。

（13）在注意事项、警示及提示性说明中应增加“无论使用寿命是否到期，对于绝经过渡期月经紊乱者或已闭经 6 个月以上者，均应将产品及时取出。”

（14）说明与药物治疗和其他形式的治疗或研究可能发生的相互作用，比如 MRI 检查或治疗性放射线对产品的影响。

（15）有关处理带器妊娠（宫内妊娠或异位妊娠）的详细说明，及发生带器妊娠的风险提示。若发生带器妊娠时及时终止妊娠。

（16）作用机理以及对月经周期可能产生的影响。

（17）可能发生的不良事件、并发症和症状的列表，提醒妇女放置宫内节育器后按医嘱定期复查，当出现何种临床征象和症状时需要联系医师的警示。

（18）定期检查宫内节育器是否发生移位的提示、推荐确认

依据中国器审中心网站公开文本整理

的步骤及自我检查方法。

（19）一次性使用的字样或符号。灭菌方式及灭菌包装损坏后的处理方法。

（20）产品在妇女子宫腔内的放置年限，不得使用“5 年以上”类似模糊的描述。

（21）产品有效期、保存运输条件需与研究资料一致。特别对于药械组合产品，宜考虑所含药物成分对保存运输条件的特殊要求。

（22）若宫内节育器含药物成分，明确药物名称（通用名）、含量、预期功能。药物相关的警示信息及注意事项，包括药物副作用、在贮存和运输方面的特殊要求等内容。

2.产品标签需按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）编制，此外应完善以下内容：

产品名称、型号、规格；生产日期和使用期限或者失效日期；交付状态及灭菌方式；医疗器械注册证编号；灭菌批号；“包装袋破损勿用”等字样或标志；生产企业名称、住所。

（六）原注册证书载明要求继续完成的工作

宫内节育器产品作为一种我国计划生育基本国策引导影响下的医疗器械，因上市时间较早，多数产品在首次注册时并未进行过系统科学的生物学评价。而该类产品在我国用量很大，国内有关研究及临床文献中均报道宫内节育器产生了出血、疼痛等一系列的不良事件。按照生物学评价的原则，当“有证据表明产品用于人体后出现了不良反应时，应考虑进行生物学重新评价”，故对于宫内节育器产品，注册人（进口产品：注册人及其委托的

国内代理人）应在产品上市后定期对产品进行严格随访，积极进行不良事件收集工作。在延续注册时以产品分析报告的形式提交随访资料并进行统计分析。

注册申请人根据产品实际销售情况选择具有代表性的不同地域的人群进行随访，分别提供各地域的临床随访及数据统计资料，资料中应包含产品在本地域的销售量、随访率、不良事件/并发症发生率、生物相容性相关的临床症状等数据。按类别对以上数据进行汇总统计分析，提供与产品相关性的分析资料。与宫内节育器产品生物相容性可能相关的指标至少包括出血情况、疼痛情况、侵蚀穿孔、罕见不良事件、肿瘤、带器或取器后妊娠后结果（如自然流产、死胎等）、摘器后妊娠出生儿的存活率等。推荐使用附件中的《宫内节育器临床使用安全监测随访记录单》收集相关临床随访信息。

四、参考文献

1. GB 3156-2006《OCu 宫内节育器》

2. GB 11234-2006《宫腔形宫内节育器》

3. GB 11235-2006《VCu 宫内节育器》

4. GB 11236-2006《TCu 宫内节育器》

5. YY 0334-2002《硅橡胶外科植入物通用要求》

6. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

7. YY/T 1404-2016《含铜宫内节育器用铜的技术要求与试验方法》

8. YY/T 1471-2016《含铜宫内节育器用含吲哚美辛硅橡胶技术要求与试验方法》

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.《中华人民共和国药典》

10.《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）

11.《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）

12. ISO/DIS 11249-2014 Mechanical contraceptives — Guidance for clinical evaluation of intra-uterine contraceptive devices （IUDs）

13. ISO 7439-2015 Copper-bearing contraceptive intrauterine devices - Requirements and tests

五、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心起草并负责解释。

附

宫内节育器临床使用安全监测随访记录单

随访日期*	随访方法*	随访人*	随访时使用情况*	备注

患者基本信息：

姓名*	可填姓名首字母缩写	年龄*	
居住地址	省/市　　县/市　　乡/区		
联系电话*		E-mail	

患者节育信息：

医院或卫生站名称*			
医生姓名*		放置日期*	
医疗器械生产企业名称*			
医疗器械名称*		型号、规格*	
注册证号*		生产日期	

随访信息：

一、主诉		
月经异常*	□ 月经过多 □ 月经过少 □ 月经间期出血/点滴出血 □ 周期改变 □ 其他	详述：
疼痛*	□ 腰背酸痛 □ 下腹痛 □ 性交痛 □ 其他	详述：
感染/分泌物异常*	□ 分泌物异常 □ 感染 □ 其他	详述：
其他		详述：
二、定位检查		
超声	□ 正常 □ 异常	详述：
X 线	□ 正常 □ 异常	详述：
尾丝	□ 正常 □ 异常	详述：
三、宫内节育器情况		

依据中国器审中心网站公开文本整理

宫内节育器位置或形状改变	□ 下移 □ 断裂及脱结 □ 横置 □ 倒置 □ 其他	详述：
宫内节育器脱落	□ 完全脱落 □ 部分脱落	详述：
宫内节育器异位	□ 子宫外异位 □ 部分异位 □ 完全异位	详述：
异位妊娠	□ 异位妊娠（不带器） □ 带器异位妊娠 □ 取器后异位妊娠	详述：取器到妊娠间隔时间、等
宫内妊娠	□ 宫内妊娠（不带器） □ 带器宫内妊娠 □ 取器后宫内妊娠	详述：取器到妊娠间隔时间等
带器/取器妊娠后结果	□ 自然流产 □ 人工流产 □ 死胎 □ 生育	详述：流产或生育时间等
带器/取器妊娠后* 出生儿情况	□ 存活 □ 未存活	详述：健康状况等
妇科肿瘤*	详述：	
其他并发症	详述：	
其他不良事件	详述：	
四、处理		
继续使用		
医学原因取出	详述：取出时间、取出理由等	
非医学原因取出	详述：取出时间、取出理由等	

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申报注册外不得用于其他用途。

附件 1

合成树脂牙注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为注册申请人进行合成树脂牙的注册申报提供技术指导，同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对合成树脂牙的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充分说明和细化。注册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，需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件，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。

一、适用范围

本指导原则适用于有标准模型图谱和尺寸信息的合成树脂牙。合成树脂牙主要由丙烯酸酯类聚合物制作而成，用于局部义齿和全口义齿的制作，替代牙列的缺损或缺失，构成人工牙列，

依据中国器审中心网站公开文本整理

用以恢复牙冠外形和咀嚼功能。在前牙区行使切割功能，同时辅助发音，恢复牙弓形态和面型，需符合美观的要求。在后牙区行使咀嚼功能，即以压碎、捣细、研磨食物为主，需具有与咀嚼功能相适应的解剖形态及性能。本指导原则不适用于预成及非预成的金属人工牙、陶瓷人工牙。申请人可根据产品的具体设计原理、结构及组成特征、生物力学特性及临床应用技术，参考本指导原则中的相关内容。

本指导原则适用的合成树脂牙产品通常分类如下：

（一）按照材料分类：

（1）丙烯酸酯类树脂牙：由聚甲基丙烯酸酯类（PMMA）聚合物制成；

（2）工程树脂牙：由尼龙、聚碳酸酯和聚砜等工程塑料注塑而成；

（3）复合树脂牙：由 PMMA 聚合物添加经表面处理的二氧化硅等无机填料，或在基质中加入增强纤维等制成；

（4）其他：由 PMMA 内部交联网状贯通结构大分子（如 Interpenetrating polymer networks, IPN）组成，即在基质中加入如丙烯酸酯类二元和多元共聚物制成。

（二）按照成型层（色）分类：

（1）单层（色）牙：一次压制聚合成型；

（2）多层（色）牙：包括两层色、三层色、四层色，为经二次或多次压制聚合成型。

（三）按前牙唇面形态分类：

（1）尖圆形

（2）椭圆形

（3）方圆形

（四）按后牙牙尖斜度分类：

（1）解剖式牙：𬌗面牙尖斜度为30°—33°，近似天然牙𬌗面形态，上下牙尖凹扣锁关系好，侧颌力大；

（2）半解剖式牙：𬌗面牙尖斜度为12°—20°；

（3）非解剖式牙：牙尖斜度为0°，𬌗面有食物溢出沟，也叫零度牙或平尖牙。

（五）按照结构与规格单元分类：

（1）单个合成树脂牙

（2）合成树脂牙列

（3）合成树脂牙贴面

二、注册单元划分原则

按照《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）第七十四条要求，医疗器械产品的注册或者备案单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据，申请人亦可参照《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）对拟申报的产品的注册单元进行划分。合成树脂牙注册单元划分建议遵循以下原则：

（一）材料主要化学成分不同的产品应划分为不同的注册单元，仅色号不同可以作为一个注册单元申报；

（二）关键生产制造工艺、成型方法不同的产品应划分为不同的注册单元（如模压法、注塑法、3D打印、CAD/CAM等）；

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）较传统材料改性机制不同导致关键性能指标不同的产品应划分为不同的注册单元（如：表面硬度、耐磨耗性等关键性能）；

（四）临床应用技术不同的产品应划分为不同的注册单元。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

（1）根据《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号），合成树脂牙按照第三类医疗器械进行管理，分类编码为17；

（2）产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）相关要求，如：“合成树脂牙”、“丙烯酸树脂牙”等。

2.产品描述

合成树脂牙产品描述应全面、详细，具体要求如下：

（1）基本性状及化学组成成分

应描述产品基本性状，包括产品的形态、尺寸、色号等，必要的时候提供产品的模型图谱。

应描述产品各组成成分及含量，包括：基质、填料、交联剂、着色剂、偶联剂等成分及含量，列明各组分的化学名称、结构式和分子量、粒径范围、各组分的作用。描述原材料的来源、符合的标准及质控要求。

如有增强产品机械性能的改性成分，应列明其化学成分的调整及其百分含量、分子量、粒径（长径比）及分布等。

（2）基本性能

应描述产品满足临床使用要求所需具备的基本性能，包含尺寸稳定性、与义齿基托的粘结性能，色泽的稳定性，抗微裂、抗泛白等理化性能，以及使用安全性能方面的要求，同时应列明产品性能要求所符合的标准。

（3）产品应用技术

应描述合成树脂牙产品的临床应用技术，列明应用合成树脂牙进行局部或者全口义齿制作过程中，对产品使用产生影响的操作因素，包括：合成树脂牙型号、色号的选择，抛光时磨头的选择，残蜡的处理方式，义齿清洁剂的选择，使用沸水或酒精消毒的警示等。

3.型号规格

在同一注册单元内，建议将具有不同层次结构、不同外形结构、不同色系的产品划分为不同型号，如需要，也可将单颗牙、单组（板）、套装（28 颗）进行包装规格划分；建议具有相同层次结构、外形结构、色系，不同尺寸的产品划分为不同规格。对于申报产品存在多种型号的情形，明确划分依据，并以结构示意图和文字说明相结合的形式描述不同型号产品的外形结构特征，定义并标示关键尺寸。

4.产品包装说明

应以图片和文字相结合的方式明示申报产品的包装信息，以列表形式说明所有包装内容物。提供包装材料的性质，评价包装材料对材料储存过程的影响。标明产品包装装量。

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.适用范围和禁忌症

合成树脂牙适用于口腔修复中局部义齿和全口义齿的制作。申请人可根据申报产品的具体预期用途及研究资料，参考本指导原则相关内容要求进一步确认申报产品具体的适用范围及禁忌症。

适用范围的表述应客观、清晰，使用有明确定义或行业公认的术语或名词，至少应描述产品适用于制作的修复体类型。

禁忌症应包括该产品不适用的疾病、情况及特定的人群。如：丙烯酸酯类过敏者禁用等。

6.与同类产品或前代产品的比较信息

应提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

应综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。同时列表比较说明产品与参考产品（同类产品或前代产品）在材料结构组成、成型工艺、性能指标、应用技术等方面的异同。

（二）研究资料

合成树脂牙产品组成成分、分子量大小、聚合方式和加工工艺（如成型技术）等均会影响最终产品性能，产品研究资料至少应包含如下内容：

1.原材料控制

明确产品的起始物质，列明产品生产过程中由起始物质至终产品加工过程中所需全部材料，包括：基质成分、引发剂、阻聚剂、填料、交联剂、着色剂、偶联剂等全部原材料的化学名称、CAS 号、化学结构式/分子式、分子量及其分布、来源和纯度（如

适用）、使用量或组成比例、符合的标准和申请人的验收标准及相关的安全性评价报告，建议以列表的形式提供。

对于首次用于此类产品的新材料，应提供该材料适合用于预期适用范围的安全性、有效性相关研究资料（包括但不限于该成分的化学品材料安全数据表以及无毒性、致癌性、致突变性、刺激或致敏的证据等）。

2.技术原理及组成成分研究

（1）合成树脂牙产品成分分子量、粒度影响产品抗冲击性能、硬度等性能。应提供组成成分聚合物、填料的分子量及粒径范围确定依据；

（2）添加经表面处理的 SiO_2 类或其他无机填料后赋予产品较高硬度和耐磨性的，应明确增强、增韧、抗老化的作用机理；无机填料质量百分含量/体积百分比的确定依据；无机填料在高聚物中的分散与复合状态；无机填料对材料的加工性能影响等；

（3）采用交联的聚合单体或经过特殊处理的聚合体大分子，如：MPM（Premium，Heraeus Kulzer）、IPN（Trubyte IPN）、DCL（SR Postaris DCL）等形成内部交联网状贯通结构以增强机械性能的，应明确技术原理，表征聚合物分子分子链结构，提供相关技术科学性研究资料；

（4）采用其他技术的，如采用 CNC 系统数控切削预成的树脂坯料或者采用光固化成形液态树脂材料等 3D 打印工艺制作的，应明确加工原理（SLA、FDM、DLP、SLS 等），表征所用原材料组分、成型后材料组分，提供相关技术科学性研究资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.成型方法研究

合成树脂牙的传统加工成型方法主要有注塑法和模压法两种，应提供成型方法确定依据。如：模压法工艺流程不尽相同，应阐述工艺流程合理性。注塑法因对树脂流动性的要求，需要通过对聚合物平均分子量、分子量分布等参数的改变来对树脂的加工性能加以控制，应就其分子量控制以获得流动性对成型后树脂牙性能影响提供研究资料。

采用 CNC 系统数控切削预成的树脂坯料或者采用光固化成型等 3D 打印工艺制作，应针对所采用的软硬件系统、加工过程、加工精度、机械性能和表面抛光度等树脂牙关键性能指标以及质量控制方案等提供研究资料。

4.产品性能研究

申请人应根据产品设计特点提交有关性能的研究资料，包括物理性能、化学性能、生物性能以及与质量控制相关的其他指标确定依据，提供所采用标准及试验方法的理论基础或实施依据。建议至少包括下列性能研究：

（1）牙的尺寸

合成树脂牙的尺寸与生产厂模型图谱所规定的数值相差应不大于 5%。

（2）色泽及融合性

前牙和后牙的色泽与生产厂的比色板或指定比色板比较，应无明显差异。混色牙唇面的切缘和颈部之间不应有明显的分界线。

注：本要求不针对为模仿修复体的边缘或天然牙釉质的形态

而专门设计的分界线。

（3）表面光洁度

目力观察，牙齿（固位部分除外）的表面应光滑、有光泽、无气孔。

合成树脂牙应能被抛光恢复至原有的光洁度。

（4）孔隙和其他缺陷

在合成树脂牙的牙冠表面上，应无孔隙或缺陷，例如磨削、粗糙的研磨痕迹或肉眼可见的杂质。

（5）与义齿基托聚合物的粘接性能

合成树脂牙应能与符合 YY 0270.1-2011《牙科学 基托聚合物 第 1 部分：义齿基托聚合物》（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）的热凝型义齿基托聚合物（Ⅰ型）粘接牢固。按照规定的试验方法检验，6 个试样中，至少有 5 个试样的盖嵴部位与义齿基托聚合物粘接牢固。如采用其他形式实现与义齿基托聚合物粘接固位的，应符合 YY/T 0519-2009《牙科材料 与牙齿结构粘接的测试》等相关国家标准、行业标准中适用内容的要求。

（6）抗泛白、抗变形、抗微裂

牙齿不应泛白或变形，除盖嵴部位和直到颈缘线的牙颈部分外不应有微裂。

（7）色泽稳定性

牙齿的被照射部位与没有被照射部位以及未照射的牙之间的颜色不应有可察觉变化。

（8）尺寸稳定性

单只牙的近远中径尺寸变化范围应在原尺寸的±2%以内。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（9）硬度

硬度是表征合成树脂牙产品弹性、塑性、强度和韧性等一系列不同物理量组合的一种综合性能指标。若合成树脂牙硬度低，抵抗其他较硬物体压入其表面的能力差，易产生表面缺陷缺损；若合成树脂牙硬度过大，对咬合撞击力无缓冲，会对牙槽嵴压力刺激过大，加速牙槽嵴的吸收。产品硬度应在合理的区间范围内，并同时考量天然牙硬度。合成树脂牙产品的硬度测量建议采用努氏压痕法等。

（10）耐磨耗性能

耐磨耗性是影响合成树脂牙产品临床应用效果的重要性能。评价合成树脂牙耐磨耗性的方法主要有临床观察评价和体外模拟实验，体外模拟实验较常采用的方法为二体或三体磨耗实验。建议参照YY/T 0113-2015《牙科学 复合树脂耐磨耗性能测试方法》，亦可采用《国际标准化组织/技术规范ISO/TS14569-1：牙科材料 耐磨性试验指南 第一部分:牙刷法磨耗》、《国际标准化组织/技术规范ISO/TS14569-2：牙科材料—耐磨损试验指南 第二部分 二体/三体接触性磨损》方法进行。如采用其他方法，应提供方法科学性依据。交联加强型合成树脂牙、复合树脂牙耐磨耗性应高于传统聚甲基丙烯酸甲酯合成树脂牙。

（11）抗染色性

如声称合成树脂牙产品具有抗染色性，应提交抗染色性研究资料。抗染色性可使用分光光度比色仪，测量人工牙色度。如采用其他方法，应提供方法科学性依据。

（12）残留单体含量

合成树脂牙根据不同聚合物的类别来确定聚合物单体的成分，对于热压成型的合成树脂牙，残余甲基丙烯酸甲酯单体含量最大值应为 2.2%（质量分数）。

如果制造商声称其产品的残余单体含量低于上述要求，则残余单体含量测定值应不高于制造商声称值+0.2%（质量分数），即测定值不大于制造商声称值与 0.2%之和。

（13）其他性能

产品声称的其他性能，如抗冲击性等。

5.生物相容性评价

合成树脂牙是与人体表面（口腔粘膜）持久接触的产品，生物相容性评价应遵循 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》、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》及《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345 号）相关要求，生物相容性评价资料可以考虑（包括但不限于）以下方面：

（1）医疗器械生物学评价的策略和所含程序

（2）医疗器械所用材料选择的描述

（3）材料表征

—医疗器械材料的定性与定量的说明或分析

—医疗器械材料与市售产品的等同性比较

（4）选择或放弃生物学试验的理由和论证

（5）已有数据和试验结果的汇总

依据中国器审中心网站公开文本整理

（6）完成生物学评价所需的其他数据

具体生物学评价试验项目应参照 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》确定，建议考虑：

细胞毒性

致敏性

急性全身毒性

刺激或皮内反应

遗传毒性

亚慢性全身毒性

6.产品有效期和包装研究

产品有效期是指产品在一定的温度、湿度、光线等条件的影响下，保持其物理、化学、性质的期限。合成树脂牙有效期验证一般包括产品有效期验证和包装验证。

（1）产品有效期验证：提供产品有效期及有效期验证资料。

产品有效期验证可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，提交产品的有效期验证报告。产品有效期可采用实时老化研究、加速老化研究验证。

在有效期研究中，应监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数如在产品技术要求中所描述的参数（如尺寸、抗泛白、抗变形、抗微裂、色泽稳定性等），并提交所选择测试方法的验证资料。

若选择实时老化有效期验证试验，产品选择的老化环境条件应不低于产品说明书宣称的贮存、运输环境条件。

若选择加速老化有效期验证试验，应说明所用加速条件的合理性。例如，在标准温度和升高温度情况下的降解机制应该是等效的，即温度改变而 Arrhenius 曲线的斜率保持不变。在不能证实等效性时，即不同温度下可由不同机制引起产品失效，应提交额外的合理性说明。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宣称的贮存、运输环境条件下产品老化的机制相匹配。

（2）包装验证：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。

产品包装验证可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，如：产品包装的跌落试验、振荡试验、极端温度试验、极端湿度试验等，提交产品的包装验证报告。包装材料的选择建议考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；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；包装材料所能提供的物理、化学保护；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。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。对于不适用的因素应阐述不适用的依据。

对于包装的有效期验证，建议申请人提交最终成品初包装的初始完整性和维持完整性的验证结果。

7.其他证明产品安全性、有效性的研究资料

如可能，提供合成树脂牙的咬合关系原理及依据。例如描述咬合关系的资料及三维模型数据图。

为使合成树脂牙与义齿基托聚合物牢固粘接，需要作特殊加工处理（如磨削）时，应提供相关说明。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）生产制造信息

1.提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品从原材料至成品的全部的生产工艺和步骤，列出工艺图表。应包括工艺路线、关键工序、特殊工艺、质量控制指标及相关验证报告。 明确原料制备、配色、配料、投料、粉液混合过程、脱泡、模压、注塑、热处理、去边修形、光饰、贴板、模具维护等的质量控制点及质量控制指标，提供相关的验证报告，并对工艺的可控性、稳定性进行确认。明确生产过程中各种辅料的使用情况、辅料残留量的危害分析及控制方法。

合成树脂牙的关键工艺为配料工艺，特殊工艺为成型工艺，目前成型工艺主要包括模压法和注塑法。模压法是将胶状的原料置于闭合模腔内借助加热、加压而聚合成型为制品的加工方法。对于模压法需至少明确温度、压力以及聚合时间；注塑法是指在一定温度和压力下，将原料通过高压射入模腔，并经聚合后得到制品的方法。注塑法需至少明确注塑压力、注塑温度、注塑时间、保压压力和保压时间等。

采用 CNC 系统数控切削预成的树脂坯料的，要明确 CNC 系统多轴联动切削的联动轴数（3 轴联动、4 轴联动、5 轴联动）、车针直径、冷却方式（风冷、水冷、冷却液）、系统加工精度等关键参数。采用光固化成型液态树脂材料等 3D 打印工艺制作的，要明确分层厚度、摆放角度、成型（例如聚合）时的相对收缩比例、支撑设计方案、填充比例、打印路径、后处理工艺以及系统加工精度等关键参数。

若生产企业采取其他加工成型工艺，需根据工艺本身特点明

确相应的工艺参数。

2.生产场地

若申报产品有多个研制、生产场地，应概述每个研制、生产场地的概况。

（四）临床评价资料

申请人应按《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第4号）、《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）选择合理的临床评价方式，提交临床评价资料。

1.依据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号），对于符合YY 0300-2009《牙科学 修复用人工牙》的相关要求，适用于局部义齿和全口义齿的制作，免于进行临床试验。豁免情况不包括使用了新材料、活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能的产品。

2.临床试验基本要求

在中国境内开展临床试验的应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第25号）及本指导原则的要求。应对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认。提交的临床评价资料应当包括临床试验协议、临床试验方案和临床试验报告等。

根据合成树脂牙使用特点，产品的有效性需通过合成树脂牙所制作的义齿等牙科修复体进行验证。牙科修复体需经由临床机构设计并经技工室加工制作，即合成树脂牙的有效性不仅取决于

依据中国器审中心网站公开文本整理

材料本身属性，还与牙科修复体的设计和加工工艺有关，因此建议合成树脂牙的临床试验中使用的牙科修复体应满足合理的临床修复体设计和规范的技工室操作的要求。

临床试验时应注意如下几方面，供参考：

（1）受试对象

根据本产品目标适用人群，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。

受试者口腔状况至少应描述：口腔卫生状况，牙齿清洁度及色泽，牙列状况，咬合情况，牙龈及口腔黏膜情况，有无感染、出血及炎症等各种病理状况，组织缺损类型及程度，牙列缺损及缺失情况，预修复的部位，修复体设计情况，使用辅助材料情况等。

（2）对照组选择及试验设计类型

合成树脂牙的临床试验根据需要可设置已上市产品作为对照组，建议尽可能采用随机对照试验，并明确比较类型（优效检验、等效或非劣效检验等）。如属于非劣效性检验、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。如采用单组目标值法，应事先明确目标值及其确定依据。

（3）评价指标

①评价指标

为评价被试产品的性能，应明确临床试验的主要疗效评价指标、次要疗效评价指标及安全性评价指标。

有效性评价指标设定举例：耐磨耗性、脱落、抗折裂性、美观性能（变色）、对对颌牙的磨损、义齿平稳度、咬合关系恢复

等。对于新型合成树脂牙，还应根据其宣称的适应症和性能等增加相应的评价项目。

安全性评价指标设定举例：根据合成树脂牙产品特性，产品对口腔黏膜组织的刺激性、口腔组织及全身的过敏情况为必须评价指标。如：不良反应、不良事件及并发症、牙科检查、生命体征等。

②评价标准

评价指标需采用国际公认的评价标准，如果无公认的标准，需采用临床常规疗效评价标准。

临床试验过程中，还应记录各组患者的就诊次数和操作时间，记录在临床研究期间任何可能影响试验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等。

（4）临床观察

①修复前评估

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，受试者口腔状况，包括：预修复的部位、病损类型及程度、修复体的类型、牙周膜有无增宽情况、牙周健康状况、牙槽骨吸收程度等。

②临床操作步骤

应详细记录临床的操作步骤，如修复体的临床设计方案，修复体的技工室加工步骤及方法、修复体制作所使用的其他材料等。

③修复后评估

依据临床评价标准中有关的项目对修复体进行即刻评价，并

依据中国器审中心网站公开文本整理

记录评价的结果。

④临床观察时间

根据合成树脂牙特点确定合适的临床观察及随访时间。建议临床试验观察时间点为佩戴修复体后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月。属于下列情形的建议适当延长临床试验观察时间，如：i.合成树脂牙组成材料缺乏临床应用的安全数据；ii.缺乏申报产品临床观察期内（6 个月）各性能趋于稳定的数据；iii.应用技术与已上市的合成树脂牙产品不同；iiii.其他认为需要延长临床试验观察时间的情形。

（5）样本量估计

可根据以下六方面确定样本量估计的参数，即：

①拟采取的试验设计类型；

②拟采取的比较类型：优效检验、等效或非劣效检验；

③允许犯假阳性错误的概率α（通常不超过双侧 0.05）和犯假阴性错误的概率β（通常不超过 0.2）；

④主要评价指标的类型和有关的效应大小及其变异程度；

⑤如果是等效或非劣效检验，应提供有临床意义的界值；

⑥根据实际情况，确定可能的病例脱落率，以保证有足够的把握度检测组间差异。

（6）统计分析

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，明确交代统计分析数据集定义及统计分析软件。

统计分析内容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、入组人数、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统计描述；

③疗效/效果评价：应对所有入选的受试者（ITT 分析集）和最终完成试验的受试者（PP 分析集）分别进行统计分析，以评价结果的一致性。疗效分析时，除点估计外，还应给出点估计的95%的置信区间估计；

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，对所有发生的不良事件应评价其是否与所研究产品有关。

（7）临床试验报告

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：试验产品的名称，规格型号，修复体类型，修复体应用部位，各病例的随访时间，试验产品的临床适应症、禁忌症与注意事项。

临床试验报告中需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。

临床试验报告中需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。

临床试验报告中需报告所有不良反应和不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验用产品的关系。对于所采取的措施需予以明确。

临床试验报告应由研究单位根据统计分析报告，出具明确的

依据中国器审中心网站公开文本整理

临床试验结论。

（五）产品的风险分析资料

按照 YY/T 0316-2016《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。申请人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：产品的风险已被全面地分析；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。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

申请人应参考 YY/T 0316-2016 附录 C 的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。申请人应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

2.产品有关危害的清单

申请人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）。

申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

（1）材料的生物学和化学危害：

材料的化学结构及来源

材料的生物相容性

（2）生产加工过程可能产生的危害：

污染

添加剂（助剂）的残留

生产环境洁净度

（3）产品使用风险因素：

刺激性、致敏性、功能失效

（4）不正确使用产生的危害：

使用产品时未按照说明书中操作方法操作

忽视说明书中适用范围及禁忌症、警示信息内容

（5）产品包装可能产生的危害：

包装破损

标识不清

与贮存和运输过程不适宜

申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316-2016 要求依次从设计、保护、说明书进行考虑。

申请人应在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。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、生产和检验控制、产品说明书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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（六）产品技术要求

申请人应结合产品的技术特征和临床产品特点，参照现行有效的国家标准、行业标准或《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）来确定产品安全有效、质量可控的性能指标与检验方法。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品描述的一般信息（原材料、组成成分及百分含量、层次结构、外形、尺寸等）、产品性能指标及试验方法。对产品技术要求中所有的试验项目所采用的试验方法进行简要描述。若采用公认标准中的试验方法，可直接引用该方法，标明相应标准的编号、年号及《中国药典》的版本号。若对公认标准中的试验方法有所修改，还应说明修改的内容及原因。对每一个试验项目，可用诸如表格的形式清晰简洁地将试验结果进行表述，包括描述试验结果的接受标准。

制定合成树脂牙技术要求的常用参考标准如下：

YY 0300-2009《牙科学 修复用人工牙》

产品技术要求中的性能指标应不低于 YY 0300-2009 中的相关要求，检验方法应采用行业标准中的方法，若采用其他方法则应选择经验证的方法并说明原因。

本指导原则给出了合成树脂牙的性能指标要求，建议考虑但不限于以下内容：

（1）牙的尺寸

（2）色泽及融合性

（3）表面光洁度

（4）孔隙和其他缺陷

（5）与义齿基托聚合物的粘接性能

（6）抗泛白、抗变形、抗微裂

（7）色泽稳定性

（8）尺寸稳定性

如有不适用的项目，应予以说明。本章仅提供了常规产品的基本性能要求，给予参考。

对于声称为“硬质合成树脂牙”时，应明确硬度指标及其试验方法并进行相应的研究，同时应在说明书中明确。

对于 3D 打印、CAD/CAM 工艺的合成树脂牙、定制式树脂牙等产品应根据产品自身特点制定相应的性能指标，应不低于符合 YY 0300-2009《牙科学 修复用人工牙》的相关要求。对于使用新材料、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能的产品所具有其他性能及厂家声称的其他性能要求，应在技术要求中明确。

（七）产品注册检验报告

产品的注册检测应在具有医疗器械检验资质的检验机构进行，产品应在检验机构承检范围内。申请人应提供医疗器械检验机构出具的检验报告和预评价意见。此外，还应提供检验样品规格型号的选择依据。所检验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。

合成树脂牙的典型性选择应考虑化学组分、成型工艺、结构尺寸等因素，选择功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。若型号间的差异对产品性能和技术特征产生影响，应分别选取典型样品进行全性能检验；也可根据差异情形选择典型型号进行全

依据中国器审中心网站公开文本整理

性能检验，选择其他型号进行差异性检验，如：色号/颜色不同的合成树脂牙，如色号/颜色不同仅由着色剂成分不同所致，可考虑对不同色号/颜色产品的颜色、色泽稳定性等进行检测。

（八）说明书和标签样稿

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）的要求。所提交的文本和标签样图应内容清晰、完整。说明书中所描述的适用范围、应用技术、禁忌症等应与产品的临床评价保持一致。产品的描述、结构组成、货架有效期等应与综述资料和研究资料中所描述及验证的内容一致。

说明书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，应有产品技术要求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。

此外，还应包含以下内容的适用项：

1.合成树脂牙的主要成分及其含量；

2.为达到合成树脂牙与义齿基托聚合物牢固粘接，需要作特殊处理（如研磨）时，应在说明书中详细指明；

3.必要时，应提供比色板、模型图谱。

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 680 号）

2.《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）

3.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

4.《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）

5.《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）

6.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

7.《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345号）

8.《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）

9.《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）

10.《口腔材料学》（人民卫生出版社第5版；北京大学医学出版社第2版；人民军医出版社第3版）

11. YY 0300-2009《牙科学 修复用人工牙》

五、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心起草并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

离心式血液成分分离设备临床评价注册技术审查指导原则

本指导原则是对离心式血液成分分离设备临床评价的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册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。

本指导原则是对注册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。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。本指导原则也可作为其他血液处理设备的审查参考文件。

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、适用范围

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》的输血、透析和体外循环器械，类别代号为10-01-01，按照不同功能可包括血浆采集设备、血小板采集设备

及其他离心式血液成分分离设备。

本指导原则是2015年发布的《离心式血液成分分离设备技术审查指导原则》（2015年第112号）的补充，主要内容包括如下两部分：同品种产品临床评价要求及临床试验要求。

二、同品种产品临床评价

注册申请人可根据拟申报产品和同品种产品的临床文献资料、临床经验数据和临床试验等对比资料信息，评价拟申报产品是否满足适用范围和使用要求，形成综合评价报告。

（一）同品种产品的选择和判定

注册申请人应针对拟申报产品的适用范围和使用要求，将拟申报产品与一个或多个已获准中国境内上市的同品种产品进行对比，证明二者之间是否基本等同。

与每一个同品种产品进行对比的项目均应包括但不限于《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）中的相应内容，具体可参考本原则附录B所列举的项目，对比内容应包括定性和定量数据、验证和确认结果，详述二者的相同性和差异性。关于产品差异性是否对产品安全有效性产生不利影响，应通过拟申报产品自身数据进行验证和确认。

同品种产品应与拟申报产品的预期用途和工作原理相同，具有相似的产品结构。若拟申报产品与对比产品存在如下差异，则拟申报产品与对比产品不属于同品种产品：

1.产品工作原理、结构设计等有较大差异，例如：离心机构

依据中国器审中心网站公开文本整理

的离心方式（杯式、袋式）不同；

2.关键技术性能有较大差异，例如：是否具有去除白细胞处理的功能；

3.适用范围不同，例如：预期采集的血液成分种类不同，如单采血小板和单采血浆；

4.使用方式不同，例如：离体式和非离体式。

拟申报产品与对比产品属于如下情况时，可考虑属于同品种产品：

1.产品结构设计基本相同，且未对安全有效性产生不利影响，例如：移动式、固定式等；

2.产品与人体表面接触部分材料存在差异，但未对安全有效性产生不利影响，例如：外壳材料；

3.最终收集产品计量方式不同，例如：重量或体积；

4.产品部分组件工作原理和结构不同，但功能相同，例如：空气探测、血液成分探测、漏液监测、压力监测、流速监测等部件有差异，但组件功能和测量精度相同。

拟申报产品与对比产品存在较大差异，若属于如下情况时，需进行详细对比分析，判定对比产品是否为同品种产品：产品组件工作原理、结构设计、技术参数差异较大（离心机转速、最大体外循环量、分离效率等）。

（二）拟申报产品与同品种产品对比差异类型及其需提供的资料

1.若拟申报产品与对比产品属于同品种产品，则两者的差异

可通过拟申报产品的非临床研究资料、临床文献数据、临床经验数据来验证。

为证明申报产品与同品种产品的差异对产品的安全有效性未产生不利影响，注册申请人应全面、完整地列出拟申报产品与同品种产品的所有差异点，逐项针对差异点提交申报产品的非临床研究、临床文献数据、临床经验数据等。

注册申请人应说明所有差异点的相互关系，若多个差异点之间存在相关性，则应分别提供单个差异点、多个差异点共存情况下对产品影响的研究证据，例如：离心转速、离心力、体外循环量、分离效率的相互影响。注册申请人应根据具体差异点提供相应的支持性资料。

关于非临床研究资料，申请人可提交注册检测报告、自测报告、申请人内部验证报告等资料，以及上述资料的分析和总结。

关于临床文献，申请人应按产品差异点，合理选择临床文献数据库，准确设置检索词，进行全面的科学文献检索，完成文献检索和筛选方案、文献检索和筛选报告。

关于临床经验数据，注册申请人应依据产品对比差异，提供临床经验数据的收集情况，包括已完成的临床研究、不良事件、与临床风险相关的纠正措施等。

若上述非临床研究、临床文献数据、临床经验数据均无法充分证明申报产品与同品种产品的对比差异未对产品安全有效性产生不利影响，则申请人可提供针对差异的临床试验资料。

上述非临床研究、临床文献数据、临床经验数据、针对差异

依据中国器审中心网站公开文本整理

的临床试验资料等，可参考《医疗器械临床评价技术指导原则》中相关内容。若涉及采集的血液成分产品质量，应分析和总结与《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，或 GB 18469-2012《全血及成分血质量要求》要求的符合性。若以上药典或标准未提及的，可参考其他国家的标准或指南进行分析。

2.拟申报产品与对比产品不属于同品种产品时，产品间对比差异较大且差异产生了不利影响，不能通过对比产品的临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价，申请人应按照规定提交申报产品的临床试验资料。

三、临床试验要求

按照《医疗器械临床试验质量管理规范》提交临床试验方案（包括：试验目的，试验方法，受试者的选择，有效性/安全性评价指标及评价方法、危险性控制，潜在的伤害或风险分析，试验起止时间、数据管理及统计分析方法等）、临床试验报告（包括：分中心小结）。该类产品一般应由至少 2 家单位参与临床试验，并指定 1 家为牵头单位；申办者应根据设备功能确定临床试验机构，涉及到治疗功能的设备，试验机构需包含治疗实施机构。由各参加单位和生产厂家共同设计临床试验方案；组长单位根据统计分析结果，出具临床试验总报告；各试验参加单位应出具本单位的临床试验报告。依据产品所宣称的功能确定合理的主要评价指标，全面验证安全性和有效性。同时，针对产品的各项功能应分别逐一呈现其效果。

临床试验时至少应注意如下几方面：

（一）试验设计

一般采用平行、随机性对照研究设计，将拟申报的产品与已获准上市的同类产品进行对比。同时说明所采用的比较方法（如等效性检验、优效性检验、非劣效性检验等）选择的依据。若申请人采用其他试验设计，应对设计的科学性进行充分论证。

临床试验中可能涉及体内试验，是否需要体内试验取决于设备或离心程序及离心成分的新颖程度。需要体内试验的，则需要全面评估成分的质量和功能，如采用同位素标记方法进行体内评估试验。

（二）样本量的确定

试验例数应在预试验或参考文献的基础上根据试验设计方案对试验所需样本大小做出科学估计(包括参与试验可能的脱落例数)，应具有达到统计学意义的例数，以满足后续数据处理的要求。

临床试验的样本量基于主要评价指标的相应假设进行估算。根据主要评价指标选择的方法并结合该类产品特点，将产品有效性（合格率）作为主要评价指标。样本量的计算涉及诸多参数的确定，如预期合格率及相关界值等，在临床医学研究中需要根据研究目的、研究要求和研究资料来具体决定。

数据分析时应考虑数据的完整性，对受试者脱落、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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

试用人群应根据产品适用范围确定。对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（如供浆者的选择标准）应符合国家相关规定。

（三）统计分析方法

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，研究对象的纳入应遵从意向性分析原则（intention to treat, ITT），对于脱落受试例，其主要研究终点的缺失值的填补方法应足够保守，并在方案中予以说明，如最差值法（Worst Scenario Analyses）等。必要时通过敏感性分析，以充分评价缺失数据对结果稳定性的影响。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。

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。并统计分析所有参与者的功能数据，出具统计分析报告。

临床试验数据的分析应根据实验的设计方案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、检验假设以及检验界值。并且，检验界值的确定应具有充分

的临床依据。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检验界值进行比较，从而判断受试产品是否满足方案提出的假设。

（四）试验样品信息

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、配套使用无菌器具产品的相关信息等。对照品的详细信息：产品名称、生产厂家、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。

（五）试验方法

进行血液成分（血浆、血小板、单个核细胞等成分）的单采（或去除），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、使用相关的抗凝剂的说明、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。

（六）评价标准

临床评价整机功能性、安全性和有效性指标，如下表：

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1 临床评价整机功能性、安全性和有效性指标

评价指标 \ 设备		离心式血液成分分离设备
整机功能指标	便捷性	人机界面友好，自检项目清晰易懂、参数选择和修改便捷、数据存储/传输和管理简单快捷、耗材安装简捷方便。
	稳定性	不应出现如下情况：无法启动机器、非正常自动关机；正常工作时程序出现异常中断；正常工作环境条件下出现异常状况，如无报警或自动停止工作；处理异常情况后系统无法自行/人工恢复；异常情况之前的操作运行数据缺失；流速控制异常；抗凝剂量及比例异常；体外循环流速及总量控制异常。
	适配性	应保证与完成相应功能配套耗材（无源）的适配性，以及和其他配套使用有源器械的适配性。
安全性指标	生命体征指标	对受试者使用设备前、中、后（24 小时内）生命体征（体温、脉搏、血压）和其他异常体征（溶血、凝血、动静脉栓塞）的影响；有无对操作者的机械和电气等损伤。
	血液检测指标	献血者的安全性应予以充分保证，对于单采血液成分应检测相应的指标。如：对单采血小板设备应检测采集前后受试献血者的血小板计数和变化，并符合相关规定要求（GB 18467-2011《献血者健康检查要求》8.3 c））；受试者体外血容量（WS/T 584-2018 《献血相关血管迷走神经反应预防和处置指南》5.3.1）等。受试者使用设备前、后（24 小时内）对评价重要脏器功能的血液指标（血常规、肝功能、肾功能、凝血功能等）的变化。
有效性指标	使用性能指标	能完成设备规定的血液成分分离程序，在规定的时间内实现产品的成功采集。如血小板清除或采集率及相应速度、白细胞清除或采集率及相应速度等。
	分离产品质量指标	1.采集的血液成分产品质量应符合《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；或 GB18469-2012《全血及成分血质量要求》的要求。 2.针对特定的单采血液成分，可能受到设备处理影响的相应指标参考附录 A。 3.去除的血液成分，则不需符合上述质量控制要求，但应满足临床适应症的指征要求。

有效性评价中，应综合考虑产品所涉及的各项性能指标和质量指标，确定可充分反映有效性的指标。对于拟注册申报产品包括了多种功能的情况，建议针对各项功能分别制定满足临床要求的有效性判定标准。当针对各项功能的检验结果均达到具有临床意义的标准时则判定为合格，否则判定为不合格。并以合格率作为主要指标，验证有效性。合格率定义为：判定为合格的研究对象数占总研究对象数的百分率。

临床试验统计报告还应对每一功能属性，进行分别统计。与此同时，临床试验报告中还需体现整机功能指标及安全性指标的符合情况。

（七）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，至少包括供血者（或处理的血液来源）的相关信息列表、重要试验数据的报告表、被剔除的数据列表及原因。

建议采用基于互联网/电话/传真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。

（八）临床试验报告

牵头单位根据统计分析结果，出具临床试验总报告；各试验

依据中国器审中心网站公开文本整理

参加单位应出具本单位的临床试验小结。

四、临床评价报告

提供根据临床文献资料、临床经验数据和临床试验等对比资料信息对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认后的综合评价报告。

五、参考文献

[1] 《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号）

[2] 《离心式血液成分分离设备技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 112 号）

[3] 《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）

[4] 《中华人民共和国药典》（2015 年版）

[5] GB 18469-2012《全血及成分血质量要求》

[6] 《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局令第 25 号）

[7] GB 18467-2011《献血者健康检查要求》

[8] WS/T 584-2018《献血相关血管迷走神经反应预防和处置指南》

[9] 《Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom》（2013 版）

附录 A

单采血液成分质量指标

下述指标参考了《Guidelines for the Blood Transfusion Services in the United Kingdom》2013 版第 8 章，申请人应在满足 GB 18469-2012《全血及成分血质量要求》相关要求的基础上，根据产品具体情况引用下述内容或增加必要的项目。

一、单采血小板

1	血小板形态（如：血小板平均容积、形态学指标、涡流（swirling）指数）
2	代谢功能代谢功能（如：低渗休克反应）、体外功能（如：对效应剂 80 μM ADP 和 8 μg/ml 凝血酶刺激的聚集反应）
3	血小板活化（如：细胞膜和游离的 P 选择素 CD62p）；
4	血小板裂解情况（如：乳酸脱氢酶）等

注 1：对于单采血小板的观察例数应至少大于 50 例，并在保存期 1、3、5、7 天进行检测。

二、单采血浆

1	血小板含量
2	C3a
3	C5a
4	溶血率
5	FHb 含量

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 B

申报产品与已获准境内注册产品对比表

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，申请人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。

序号	比对项目	子项目		存在差异	差异性简述	比对产品	拟申报产品	支持性资料	备注
1.基本原理									
1.1	工作原理								例如： 离心原理、产品功能程序是否相同等，应提供产品工作原理图和液体路径图等支持资料
1.2	作用机理	例如： 血小板、血浆和红细胞采集	步骤 1：抽血						按具体实际情况表述
			步骤 2：分离						按具体实际情况表述
			步骤 3：采集						按具体实际情况表述
			步骤 4：回输						按具体实际情况表述
			步骤 N：...						按具体实际情况表述
		例如： 单核细胞采集	步骤 1:分离						按具体实际情况表述
			步骤 N：...						按具体实际情况表述

2.结构组成									
2.1	产品组成	框架材料							
		设计尺寸、重量							
		用户界面							
		显示器							
		主机面板							
		离心组件	离心机仓门						例如： 离心分离系统应视为核心组件，包括离心机驱动装置和安全防护装置等
			离心腔室						
			离心机						例如： 转速范围；离心机组成/类型;耗材的材料、结构和功能等
		输入电源							
		监测系统							例如： 血液成分探测、空气探测、漏液监测、压力监测、重量监测等，应视为核心组件
		液体传输控制系统							例如： 蠕动泵、阀门、抗凝剂控制组件、生理盐水控制组件等，应视为核心组件

依据中国器审中心网站公开文本整理

		软件组件							
		网络通信							例如： 有线/无线通信接口
		其他组件							例如： 振荡/摇摆组件、UPS（不间断电源）等
2.2	核心部件	称重天平							精度一样 称重范围与称重挂钩数量不同
		传感器							例如： 液面探测器、气泡探测器、传感器类型（超声/光学）等
		泵							例如： 泵的型号、尺寸、数量相等
		离心电动机							例如： 电动机类型
		管路夹							例如： 位置、类型、数量等
3	生产工艺								例如： 生产工艺是否一致，应提供生产工艺流程图，对比关键工艺
4	与人体接触部分的制造材料								例如： 材料名称等信息

4.1	主机								例如： 申报产品是否与人体直接接触
4.2	袖带								例如： 压力袖带等配件是否与献血者手臂皮肤短时接触
5	性能要求								性能差异应在允许范围内，不影响安全性和有效性，可参考《产品技术要求》中性能要求章节
5.1	性能参数	最大采血（进血）率（mL/min）							例如： 采血速度范围是否可接受、是否存在差异等
		目标返回流速（mL/min）							例如： 回流率范围是否可接受、是否存在差异等
		最大循环体积（mL）							
		枸盐酸输注速度（mg/kg/min）							
		离心机速率							例如： 是否使用固定转速、转速是否相同、离心系统（离心机盖、转筒、转筒支架）是否相同
		离心力							例如： 离心力是否相同
5.2	功能参数	采集功能							例如：

依据中国器审中心网站公开文本整理

									每储存袋的血小板产出范围、WBC计数\采集后血小板内白细胞残留等
		收集时间							例如： 参考临床试验结果
6	安全性评价								例如： 生物相容性、生物安全性、电气安全性、辐射安全性等
6.1	生物相容性	主机						研究资料	例如： 器械是否不直接接触人体，生物相容性和生物安全性要求是否适用。
		袖带						袖带的生物学检测报告	例如： 血液分离期间，压力袖带是否属于短期接触献血者的手臂皮肤，其生物相容性是否可接受。
6.2	电气安全							检测报告	
6.3	辐射安全								例如： 是否具有带辐射源的产品组件
7	软件核心功能								
7.1	安全等级							软件描述文档	
7.2	硬件拓扑学							软件描述文档	例如： 产品核心组件
7.3	软件架构							软件描述文档	例如： 软件架构、编程语言
7.4	软件需求和软件							软件描述文档	例如：

	功能								分离采集、监测、接口等
7.5	核心算法							软件描述文档	例如： 分离控制、转速控制、流速控制、重量控制、压力传感中算法等
7.6	运行时环境							软件描述文档	
8	产品符合的国家/行业标准								例如： 逐项分析相关标准是否适用，应考虑《离心式血液成分分离设备技术审查指导原则（2015 年第 112 号）》（六）产品适用相关标准提及标准，以及 YY 1413-2016 《离心式血液成分分离设备》的要求
8.1	GB 9706.1-2007							检测报告	
8.2	YY 0505-2012							检测报告	
8.3	YY 1413-2016							检测报告	
8.4	YY/T 0657-2008							检测报告	
8.5	YY 0709-2009							检测报告	
9	适用范围								例如： 产品适用人群、适应症和使用环境等。预期用于血站或血液中心，分离采集健康献血人员的某种血液成分（血小板，血浆等），用于临床输注；或者用于在医院，分离采集或去除患者的某种细胞成分（外周血干细胞等），以达到治疗目的

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.1	适用人群							应参照国家发布的献血者健康检查要求的标准执行	例如： 献血者的选择应按国家和血液中心的适当条例和标准操作规程进行。
9.2	适用部位							设备不涉及使用部位	例如： 申报产品不与人体直接接触
9.3	与人体接触方式							申报产品应不与献血者直接接触	例如： 申报产品是否与人体直接接触；血液接触是否只存在于配套耗材管路内。
9.4	适应症	采集去白细胞血小板						说明书适用范围章节	
		采集血浆							
		采集红细胞							
		采集单核细胞							
9.5	适用的疾病阶段和程度								例如： 该条是否适用
9.6	使用环境	温度							例如： 工作环境温度是否一致
		湿度							例如： 凝结的影响分析；发生凝结时，机器是否可以正常使用。
10	使用方法								
								产品说明书	例如：

									管路安装、屏幕流程指示、警示信息等
11	禁忌症								
		/	/	无	/		相同	/	例如： 若不能确保抗凝适当，则不应使用该设备
12	防范措施和警告								
								产品说明书	例如： 说明书中的注意和警告部分
13	灭菌/消毒方式								
								产品说明书	例如： 消毒剂、清洁方式、 是否由用户进行灭菌等。
14	包装								
									包装情况，防止器械非预期移动、防潮、易于装载和卸载等措施。
15	标签								
								标签及其对比表	
16	产品说明书								
								说明书及其对比表	

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则

有源医疗器械可实现对疾病的诊断、预防、监护和治疗等功能，为了在临床使用中维持上述功能，医疗器械注册申请人/注册人需确定产品的使用期限。在该期限内，除了应保证产品安全使用，也应保证产品有效使用。同样，在该期限内，即意味着产品采用的所有风险控制措施仍然有效，已知剩余风险依然在可接受范围内。本指导原则旨在指导研究人员分析产品使用期限，指导医疗器械注册申请人/注册人提交有源医疗器械使用期限的注册申报资料，同时指导审评人员对相关文件进行审查。

本指导原则是对有源医疗器械使用期限的一般性要求，注册申请人应根据申报产品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，不适用内容应详述理由。注册申请人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、指南和技术报告制定的。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。

一、适用范围

按照我国相关医疗器械法规关于产品使用期限及有效期的要求，医疗器械注册申请人应在注册资料中明确产品的使用期限并提供相关的验证资料。本指导原则适用于有源医疗器械，既包括有源非植入类器械（医疗器械软件除外），也包括有源植入类医疗器械。

二、基本定义

（一）有源医疗器械使用期限是指由医疗器械注册申请人/注册人通过风险管理保证产品安全有效使用的期限，在该期限内产品能够维持其适用范围。

失效日期是使用期限的终止，该时间节点之后，医疗器械的安全有效性将不能被保证。有源医疗器械使用期限自器械形成终产品之日起至失效日期止，既要考虑器械投入使用之前的时间段，也要考虑器械投入使用之后的时间段。

（二）有源医疗器械预期使用期限是指由医疗器械注册申请人在上市前通过风险管理保证产品安全有效使用的预期期限，在该期限内产品能够维持其适用范围。

三、适用原则

有源医疗器械的某一安全相关特性或所声称的性能可能随时间推移而退化，则该器械需提供“使用期限”。在分析产品可能退化的特性时，医疗器械注册申请人/注册人应考虑风险分析的

依据中国器审中心网站公开文本整理

结果及风险缓解措施。通过采取措施，保证在使用期限内产品的安全有效性能不会降低到不可接受的程度。医疗器械注册人应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使用期限。当产品上市后在使用期限内未发生不可接受的风险，可维持上市前确定的预期使用期限；或经重新评估，也可以按法规要求延长上市前确定的预期使用期限；当产品上市后在使用期限内其安全有效性能降低到风险不可接受的程度时，相关责任方（医疗器械注册人和/或使用机构）应评估该风险并采取相应措施。

如果器械旨在治疗危及生命的疾病且性能易于退化（例如起搏器），则产品必须给出使用期限，且应保证在使用期限内失效率接近零。

四、评价方式

医疗器械注册申请人/注册人确定产品使用期限的方式一般有两种，一种为医疗器械注册申请人/注册人根据评价或经验预先设定使用期限，通过一种或多种方法进行验证证明预先设定值的合理性；一种为医疗器械注册申请人/注册人不预先设定期限值，通过一种或多种方法最终确定产品的使用期限。

五、评价路径

评价路径 1 为直接对产品进行验证。可以对该产品进行使用状态列举，完整分析出临床使用的情况，直接进行产品的实时老化试验或者加速老化试验等。试验时需参考临床使用频率和强

度、使用环境的要求。

评价路径2为通过将产品（系统）分解为不同子系统/部件的方式进行评价。首先应详细分析分解关系，在此基础上通过不同的分解方式（如将产品分为关键部件及非关键部件和/或特征部件及非特征部件和/或可更换部件及不可更换部件和/或运动部件及非运动部件和/或电子部件及机械部件等）确定产品的使用期限（详见图1）。

六、影响因素

使用期限不仅与产品相关，也与产品的使用环境、使用产品上市前的预期使用期限的分析及上市后产品的监测、使用等过程中的其他因素相关（详见图2）。为了确定有源医疗器械的使用期限，应综合考虑不同的影响因素。由于存在影响产品使用期限的因素有许多，医疗器械注册申请人/注册人可能无法控制所有因素，但如果考虑得当，可以使这些因素对产品性能的影响最小化。另一方面，没有一套详尽的标准适用于所有医疗器械，医疗器械注册人应根据其生产器械的特点，分析影响该器械的因素。

有源医疗器械使用期限的确定可考虑以下方面：如高完善性元器件等关键部件、使用频率和强度、运输储存及使用环境、清洗/消毒/灭菌、部件维护维修情况及商业因素等。注册申请人可通过对上述因素的分析确定产品的预期使用期限。医疗器械注册人应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

依据中国器审中心网站公开文本整理

使用期限。另外，在产品使用过程中，对产品的维修、维护和保养可能是必须的。

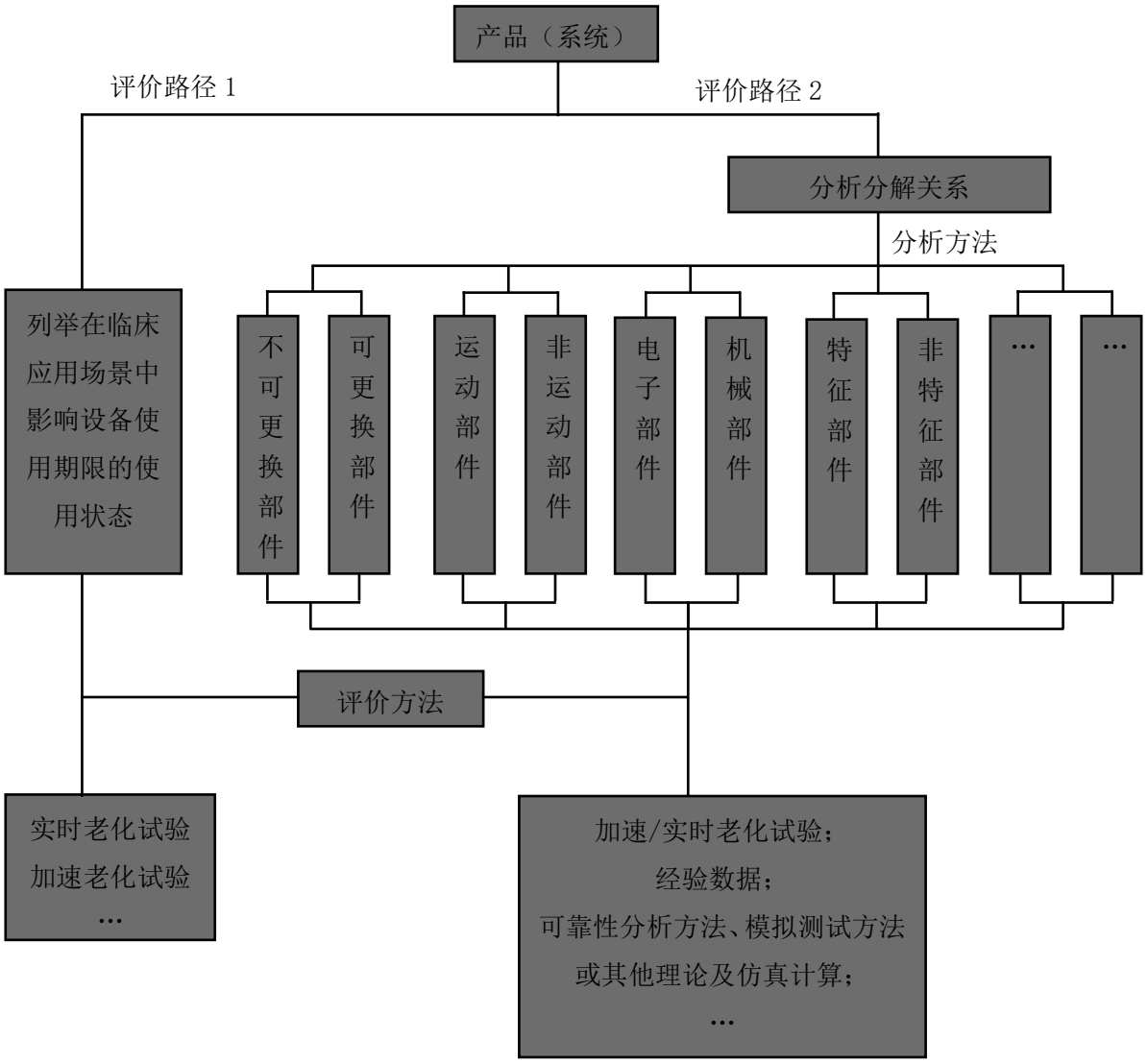


图 1　产品使用期限评价路径

以下列出可能对产品使用期限产生影响的几个因素：

（一）关键部件

有源医疗器械一般由多个部件组成，其中发挥重要作用，与产品预期用途息息相关的部件可作为关键部件。关键部件的使用

期限一般影响整机的使用期限。在评估关键部件时，可能需要考虑以下方面内容：关键部件的安全有效性能（例如电介质强度、电阻、机械强度或电池电量等理化特性）是否会随时间退化？关键部件之间是否存在相互作用，导致实施预期功能的能力发生退化？不同生产制造过程或生产制造过程的改变是否对关键部件长期使用性能产生影响？

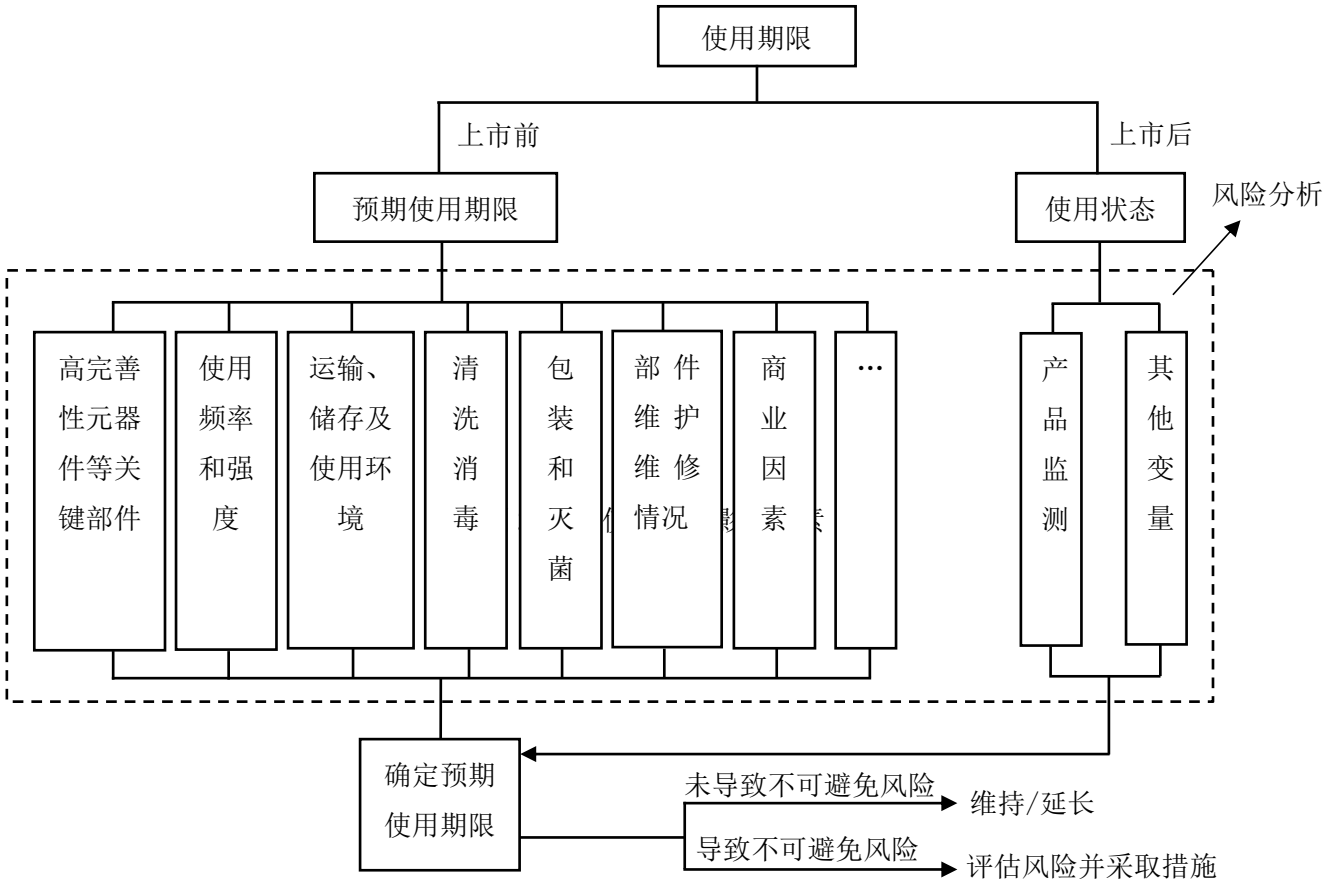


图 2　产品使用期限影响因素

（二）使用频率和强度

在同样的使用环境等条件下，临床使用频繁或者使用强度较高的产品，其使用期限通常要短于使用次数较少且强度较低的产品。

产品或部件的临床参考使用频率既可以包括使用次数，连续

依据中国器审中心网站公开文本整理

工作时长，也可以包括一系列的临床应用场景，或是各种因素的组合。医疗器械注册申请人/注册人应按照临床使用情况评估产品的使用频率。

产品或部件使用期限的使用强度可包含产品临床正常使用情况或极限使用情况，例如正常/最大功率运行，正常/最大电压，正常/最大电流等情况，也可通过极限压力测试对产品的使用强度进行验证。

对有源植入式医疗器械，如果该医疗器械配有植入式电源，则随机文件应提供有关信息以便估计当医疗器械被调整到医疗器械注册申请人/注册人规定的标称设定值和调整到实际临床应用最高消耗电流组合参数时电源的使用期限。

（三）运输、储存及使用环境

某些受环境影响大，容易老化的产品/部件，即使处于储存阶段放置不用也会减少其使用期限。另外，某些受运输过程影响大的产品/部件，使用期限也可能会受影响。因此，评估产品和部件的使用期限时应考虑随机文件中所述的极限运输及储存和使用环境条件，如温度、湿度、空气压力、可见光照、其他辐射、振动、冲击、堆码等环境及机械条件对其带来的腐蚀、老化、机械磨损或材料降解等影响。应保证产品的使用期限可满足运输、储存及使用的要求。若通过风险分析后运输、储存及使用环境条件并不会对产品产生不利影响，则上述条件可不作为使用期限判定的重点内容。

（四）清洗消毒

产品的使用过程中可能会涉及清洗和消毒。该过程中的升温

或干燥程序以及化学物质残留产生累积效应可能会对产品性能产生退化影响，医疗器械注册申请人/注册人应评估其对产品使用期限的影响。

（五）包装和灭菌

不同的灭菌方式（蒸汽灭菌、环氧乙烷灭菌、射线灭菌等）和包装方式对产品的使用期限会产生不同的影响。除了评估其对产品的影响，还需要考虑各自的灭菌有效期特性。如在医疗器械注册申请人/注册人灭菌环节/终端用户灭菌环节应考虑灭菌工艺（方法和参数）等对产品使用期限的影响。

（六）部件维护维修情况

在考虑产品使用期限时，对产品的维修、维护和保养可能是必须的。应考虑产品的维修、维护及部件的更换等因素对产品使用期限的影响。

（七）商业因素

商业因素包括销售策略、售后服务等，有些有源医疗器械的使用期限会根据该因素而确定。

七、评价方法

对产品的使用期限进行评价时，首先应制定评价方案，在方案中制定产品的采样计划，包括收集产品/部件的目的、选取产品/部件的数量及理由、选择标准和要采样的批次；结合如第六部分所述的影响因素，明确使用期限评价时所采用的具体评估分析方法，其次应按照评价方案进行测试或通过其他过程得出结果，最终形成分析报告。

依据中国器审中心网站公开文本整理

产品使用期限的具体评估分析方法包括：

（一）对产品/关键部件使用加速老化试验（详见附 1）进行前瞻性研究，和/或用实时老化相关性进行验证；

（二）使用本产品或同类产品的经验进行汇总研究，其可能涉及样本的测试、安装使用情况、维修率或维修记录、投诉历史或公开文献的研究等；

（三）对产品/关键部件的可靠性评估分析方法、模拟测试方法或其他理论及仿真计算方法。

以上方法均可以单独或组合采用。也可以采用其他合理、科学的方法。

（一）不同部件的测试验证

关键电子部件的使用期限分析可以依据可靠性预计或可靠性仿真等分析方法来评估。机械部件的使用期限分析可以采用寿命加速试验或者直接进行临床场景累计试验。例如：预期机械臂在 10 年内伸缩 10 万次，那么可以通过 10 万次机械试验之后观察机械臂的状态得出结论。进行加速试验的部件，需制定加速试验的理论模型，给出加速因子的计算方法。

（二）类比的原则

同类产品或者同类部件应是硬件结构基本一致，材料基本一致，电气性能指标（电压，功率，电流）接近，主要的工艺流程类似，工作环境和临床参考使用强度接近的产品或部件。

1.如果通过对同类产品的类比分析来评价产品的使用期限需给出详细的对比信息。

基本信息应包括：名称，型号，规格或配置，注册人。

技术信息应包括：关键技术指标和工艺特点。这些技术指标应符合实际情况，例如：电压，功率，电流，适用的占空比，部分性能指标，主要的工艺名称等。

基准条件信息包括：使用气候环境（温度，湿度，气压），机械环境（振动耐受特性，碰撞耐受特性），临床参考使用频率和强度等。

2.如果通过部件的类比分析来评价部件的使用期限时除了需要提供上述1中的信息外，还应给出部件的如下信息：

基本信息应包括：名称，型号，规格或配置，生产企业。

技术信息应包括：关键技术指标和工艺特点。这些技术指标应符合实际情况，例如：电压，功率，电流，适用的占空比，部件性能指标，接口规范。

基准条件信息包括：使用气候环境（温度，湿度，气压），机械环境（振动耐受特性，碰撞耐受特性），临床参考使用频率和强度等。

（三）经验数据

可通过国内外上市同类产品的使用经验数据分析推断出申报产品的使用期限。使用已有的经验数据进行使用期限估计时应考虑数据的如下特性：

1.真实性：市场数据应真实可靠；

2.充足性：达到声明的使用期限的市场数据应足够多、覆盖足够长的时间，以便统计分析；

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.无偏性：不能有偏向性或者选择性的提供市场数据；

4.溯源性：数据应可溯源，且数据的追踪链应是可靠的。

应提供具有上述特性数据的分布信息，给出置信区间。

八、使用期限的说明

按照《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）和《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2014年第43号），医疗器械注册申请人/注册人应在研究资料、说明书及标签等注册文件中明确有源医疗器械的使用期限，同时应在产品的风险分析资料中考虑。若产品发生与使用期限相关的变更时，应重新考虑各因素对使用期限的影响。当医疗器械标签由于大小受限而无法标明使用期限全部内容的，可在标签中明确“其他内容详见说明书”。

使用期限可以用时间段来表示，可以用使用次数来表示，也可以通过临床使用情况将次数换算为时间段。使用期限应与产品的使用环境条件、使用频率等影响因素同时给出。

在考虑产品使用期限时，对产品的维修、维护和保养可能是必须的。同时产品可用度和维修时间率应符合合理的要求。可用度不应太小，维修时间率不应太大。产品的维修、维护信息和可更换部件的更换方法应在随机文件中予以说明。

医疗器械注册申请人/注册人应提供产品使用期限的分析报告（分析报告及举例详见附2）。若有关键部件，一般情况下应提供关键部件的使用期限，综合评价产品的使用期限。针对具体

产品的使用期限，除了考虑本指导原则的要求，应同时参考具体产品的指导原则提供相应资料。如申报X射线计算机体层摄影设备，应同时参考《X射线计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》。

九、参考文献

[1]FDA，Shelf life of medical devices，April，1991

[2]IEC 60601-1 Amd.1 Ed.3 Medical electrical equipment Part 1: General requirements for basic safety and essential performance

[3]GB 16174.1-2015《手术植入物 有源植入式医疗器械 第1部分：安全、标记和制造商所提供信息的通用要求》

[4]GB/T 34986-2017《产品加速试验方法》

[5]GJB/Z 299C-2006《电子设备可靠性预计手册》

十、起草单位

国家药品监督管理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 1

方法介绍

以下方法作为参考：

一、加速寿命试验。在进行合理工程、统计假设及不改变产品故障模式和故障机理的基础上，利用与物理失效规律相关的统计模型对在超出正常应力水平的加速环境下获得的可靠性信息进行转换，得到试件在额定应力水平下可靠性特征的可复现的数值估计的一种试验方法。每个加速模型都有其适用范围，在选择相应的加速模型时应考虑其适用于试验应力的类型和试验对象。

进行加速寿命试验必须确定一系列的参数，包括（但不限于）：试验持续时间、样本数量、试验目的、要求的置信度、需求的精度、加速因子、实际使用环境、试验环境、加速因子计算、威布尔分布等。

加速因子是加速寿命试验的一个重要参数。它是正常应力下寿命特征值与加速应力下产品寿命特征值比值，也可称为加速系数，是一个无量纲数。加速因子反映加速寿命试验中某加速应力水平的加速效果，即是加速应力的函数。

有源医疗器械的加速模型有多种，可参考 GB/T 34986-2017《产品加速试验方法》。

二、对有源植入物而言，大多数产品的设计使用寿命都为几年。因此，在上市前以获取准确的故障时间或使用寿命信息为目的的试验常常是不可行的。公认的办法是改变试验环境（加速试验），以缩短获得信息所需的时间。只要符合下列条件，从这种试验结果中可以得到在更良好环境下的医疗器械的寿命特性：

a）在加速环境下观察到的故障与在使用状态下的观察到的故障其形式相同；而且 b）对从加速环境下的表现推断出使用状态下的表现能够有一定程度的保证。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附 2

分析报告格式及举例

有源医疗器械使用期限分析评价报告格式

产品名称：

型号规格：

完成单位及人员签名：

完成时间：

一、目的

应说明本报告遵照的法规、标准依据，涉及的范围（包括产品及型号）和验证的内容。

二、评价方式

验证医疗器械注册申请人/注册人预先设定的使用期限/生产企业使用何种方式确定产品的使用期限。

三、评价路径

四、影响因素分析

五、评价方法概述

产品（系统）/子系统/部件名称	影响因素	型号	属性	分解关系类型（如适用）	使用期限/故障率	评价方法	评价完成单位	使用期限内是否导致不可接受风险
下级子系统/部件名称			自主研发/外购件/...	关键部件/非关键部件；特征部件/非特征部件；可更换部件/不可更换部件；运动部件/非运动部件；电子部件/机械部件/...		加速/实时老化试验； 经验数据； 可靠性分析方法、模拟测试方法或其他理论及仿真计算； … 具体评价过程详见附件		是/否（采取措施详见风险分析报告）

六、结论

综合上述分析，通过何种评价方式得出产品的使用期限。在何种随机文件中体现。

附件：相关验证资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

有源医疗器械使用期限分析评价报告举例

有源医疗器械使用期限分析评价报告

产品名称：X 射线计算机体层摄影设备

型号规格：A

完成单位及人员签名：

完成时间：

一、目的

本报告依据 XX 法规、标准依据制定完成，旨在验证型号为 A 的 X 射线计算机体层摄影设备的使用期限。

二、评价方式

预先设定型号为 A 的 X 射线计算机体层摄影设备的使用期限为 X 年，通过试验和分析验证上述内容。

三、评价路径

将产品拆分为可更换部件和不可更换部件，通过评价最终确定产品的使用期限。

四、影响因素分析

使用频率：每天检查患者数为 120 例，则每年检查患者数为 30000 例（120 例*250 工作日=30000 例）。

使用环境：扫描室：环境温度范围、相对湿度范围、大气压力范围；操作室：环境温度范围、相对湿度范围、大气压力范围**.....**

五、评价方法概述

参照下表所示方式，结合正文第七部分内容，总述在分析本产品使用期限过程中所用的评价方法。

产品（系统）/子系统/部件名称	影响因素	型号	属性	分解关系类型	使用期限/故障率	评价方法	评价完成单位	使用期限内是否导致不可接受风险
子系统 1：扫描架								
准直系统	使用频率和强度	X	自主研发	可更换部件	X 年	加速老化试验报告，见附件 1	生产企业	否（采取措施详见风险分析报告）
滑环	使用频率和强度	Y	外购件	不可更换部件	X 年	疲劳测试报告，见附件 2	供应商	否（采取措施详见风险分析报告）

依据中国器审中心网站公开文本整理

产品（系统）/子系统/部件名称	影响因素	型号	属性	分解关系类型	使用期限/故障率	评价方法	评价完成单位	使用期限内是否导致不可接受风险
探测器	使用频率和强度	Z	自主研发	可更换部件	X 年/辐射热损伤	仿真计算报告，见附件 3	生产企业	否（采取措施详见风险分析报告）
高压发生器	维护维修情况	A	外购件	可更换部件	何条件下的故障率 X%	可靠性分析报告，见附件 4	供应商	否（采取措施详见风险分析报告）
球管	曝光条件	B	外购件	可更换部件	何条件下的曝光次数	类比分析报告，见附件 5	供应商	否（采取措施详见风险分析报告）
...								

六、结论

综上分析，在考虑了何种影响因素、采用了何种评价方法的情况下，经风险分析，本产品在何种条件下的使用期限可达 X 年。在何种随机文件中体现。

附件

（一）加速老化试验测试报告

（二）疲劳测试报告

（三）仿真计算报告

（四）可靠性分析报告

（五）经验数据类比分析报告

（六）风险分析报告

附件 2

腹腔内置疝修补补片动物实验技术审查指导原则

为了进一步规范腹腔内置疝修补补片动物实验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时动物实验资料的准备，制定本指导原则。

本指导原则系对腹腔内置疝修补补片动物实验的一般要求，注册申请人需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，并确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不强制执行，如果有能够满足相关法规要求且更为科学的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。需在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

任何异物置入人体腹腔都有可能与腔内组织器官发生粘连[1]，进而可能引起严重的并发症，因此，考察疝修补补片置入腹腔后

依据中国器审中心网站公开文本整理

发生粘连的可能性及粘连程度是评价产品安全性的重要因素。在产品进行临床研究前，一方面需要开展动物实验以保护临床受试者的安全，另一方面考虑到临床试验中很难直接观察到补片在人体内的粘连情况，所以必须开展相关动物实验，对补片与腔内组织器官的粘连情况、新生腹膜的情况进行评价，以控制产品上市后肠瘘、肠梗阻、肠粘连等相关并发症的风险。

本指导原则主要适用于腹腔内置的不可吸收补片、不可吸收材料与预期可降低粘连的材料层复合制备而成的补片。其他类型的腹腔内置补片产品，可根据产品具体情况参考执行本指导原则。

本指导原则主要是对补片与腔内组织间粘连情况有关动物实验研究的基本要求。对于新材料、新设计的腹腔内置疝补片，申请人宜根据产品特性开展更深入的动物实验研究，如需选择多个种属的实验动物、增加观察时间点、选择相应的统计学方法等。另外需注意，当注册人考虑同时对产品有效性和安全性相关的多个项目进行综合性评价时，例如对修补组织的机械性能、腹壁的组织学、补片皱缩情况、移位情况、生物相容性等项目进行评价，动物实验设计要素可能会与本指导原则存在差异。

二、动物实验的考虑因素

（一）动物种类及模型

选择适用的实验动物进行补片粘连情况的动物实验研究。申请人需对动物实验中所采用动物的适用性进行分析，提供动物种类选择及模型建立的确定依据，如参考文献或前期探索性动物实验资料等。

考虑到实验动物与人体在腹壁解剖结构、新生腹膜化程度等方面的可比性，建议选择一定数量的某种成年大型动物（如小型猪、比格犬）进行动物实验研究。动物实验最终采用病理解剖的方式进行评价。若实验过程中采用腹腔镜方法进行连续观察，则不应对粘连位置进行操作，避免对后续结果的评价造成影响。实验中使用的补片尺寸建议至少为 5cm×5cm。

动物实验中宜对补片进行固定，并保证补片完全贴合腹壁。

（二）对照的选择

宜选择材质、结构设计方面最相似的境内已上市产品作为动物实验的对照器械。在开展新生腹膜的组织学观察结果评价时建议与自然腹膜进行比较。考虑随机化的设计并予以描述。

（三）评价指标的选择

1．评价粘连情况的指标

评价补片与腹腔内组织器官的粘连情况时建议对粘连强度、粘连面积分别评价，并对两个量化指标进行综合评价。

表 1　补片与腹腔内组织器官的粘连情况评价表

评分	粘连强度[2,3]	评分	粘连面积[4,5]
0 分	补片与组织接触位置无粘连发生		
1 分	有 1～2 处轻微粘连，一拉即开	1 分	粘连面积占补片与组织接触总面积 25%以下
2 分	2 处以上粘连，尚能分离，分离后无痕迹	2 分	粘连面积占补片与组织接触总面积 25%～49%
3 分	多处粘连，较难分离；或粘连不多但需要锐性器械或电热分离	3 分	粘连面积占补片与组织接触总面积 50%～74%
4 分	粘连成团，需要锐性器械或电热分离	4 分	粘连面积占补片与组织接触总面积 75%以上

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 2　粘连情况综合评价表

粘连强度评分	粘连面积评分				
	0	1	2	3	4
0	优	NA	NA	NA	NA
1	NA	优	优	良	NA
2	NA	优	良	中	中
3	NA	中	中	差	差
4	NA	差	差	差	差

综合评价的复合指标为粘连情况的优良率，粘连情况优良即为临床可接受的粘连情况，公式如下：

$$\text{粘连情况优良率}=\frac{\text{粘连情况复合评分为优或良的例数}}{\text{总例数}}\times 100\%$$

2．评价新生腹膜情况的指标

以组织学分析手段进行新生腹膜情况的评价，推荐的评价方法如下：取材范围包括整个植入区连同周围 1cm 正常腹壁，取材深度包括整个植入区组织连同其覆盖的腹膜，将取材标本沿同一对角线方向切开后取连续组织块依次分别切片后做病理检查[6,7]。通过鉴定间皮细胞层形成评价新生腹膜的情况，需对连续切片中的“修复区表面间皮细胞层长度/修复区长度”比值进行统计分析。

注：对于膨体聚四氟乙烯等合成材料制备的致密补片，该项指标不适用。

3．动物实验中与产品安全性及有效性相关的其他指标

如并发症及不良反应情况、生物组织学反应等。

（四）观察时间点的选择

制定动物实验观察点时需考虑选择的动物模型种类、产品的降解/吸收周期、粘连及新生腹膜形成的关键时期[8]等因素，并提供合理的确定依据。

对于产品腹腔一侧为不可吸收材料的产品，观察时间点宜选择至少 28 天[9]。对于产品腹腔侧为可吸收材料的产品，根据产品预期完全降解的时间确定观察时间点[10,11]。

（五）实验样本量及结果分析

1．样本量

一般情况下，动物实验样本量需结合实验目的、设计类型、评价指标及评价方法的准确性、试验器械及对照器械的情况、实验用动物的变异性、外科手术操作的一致性、实验中动物的预期损耗率、分析数据所用的统计学方法等因素来综合确定，并需有统计学考虑。可将现有的实验数据作为确定样本量的参考，包括文献报道的动物实验或申报产品的预实验情况。申请人应在注册资料中提交动物实验样本量的确定依据，鉴于实验动物的变异性较小，建议完成有效实验的植入试验器械及对照器械的动物样本量均不少于 10 只。

2．结果分析

定量指标的统计描述将计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，下四分位数（Q1），上四分位数（Q3）；分类指标的统

依据中国器审中心网站公开文本整理

计描述各类的例数、发生率及构成比。

动物实验若采用单只动物双侧分别植入实验产品及对照产品的设计，要分析实验组比对照组结果更好或者相当的比率和可信区间（可用精确概率法得出），另外可分别报告实验组比对照组结果更好的比率及两组结果相当的比率。提供实验组与对照组的优良率差值及其可信区间并考虑组间相关性。

动物实验若采用单只动物分别植入实验产品或对照产品的设计，对两组一般情况的比较将根据指标的类型采用适当的方法进行分析，定量资料的组间比较采用成组 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验，分类数据采用卡方检验或精确概率法；等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。提供实验组与对照组的优良率差值及其可信区间。

动物实验结论需包括统计学分析与生物学数据分析的综合评价结果。

三、其他应注意的问题

为保证动物实验结果真实、可靠，应使用质量合格的实验动物或检疫合格的实验用动物。建议在具备动物实验资质（如：有关部门颁发的动物实验资格证明文件）的机构开展动物实验。申请人需与动物实验实施单位签订合同并共同设计、制订动物实验方案，上述资料作为产品质量体系管理文件存档。注册时提交申请人与动物实验实施单位共同确认并签章的动物实验报告，另外

建议提供动物实验实施单位的资质文件。

为保证动物实验的研究质量，应尽量避免不同术者手术操作差异、动物麻醉死亡、手术死亡、术后感染及其他意外情况对产品评价产生影响。建议申请人邀请有经验的经过培训的专业人员进行评价。申请人需保存详细的实验情况记录及分析资料，包括以下适用的内容：所有受试品及对照品信息、动物饲养记录、镇痛麻醉记录、手术过程记录、原始病理照片、手术切片、手术录像等实验原始资料、对动物麻醉死亡等非预期事件的有关证据及分析资料等。为了保证数据的溯源性，上述资料需作为产品质量管理体系文件存档。

四、参考文献：

[1] Divilio LT. Surgical Adhesion Developmentand Prevention[J]. Int Surg, 2005, 90（90）:6–9.

[2] Vlahos A, Yu PY, Lucas CE, etal. Effect of a composite membrane of chitosan and poloxamer gel on postoperative adhesive interactions[J]. Am Surg, 2001,67（1）:15-21.

[3] NovotnyT, JerabekJ, Vesely K, etal.Evaluation of a knitted polytetrafluoroethylene mesh placed intraperitoneally in a New Zealand white rabbit model[J]. Surg Endosc, 2012,26 （7）: 1884-1891.

[4] Diamond MP, Linsky CB, CUNNINGHAM T, etal. A model

依据中国器审中心网站公开文本整理

for sidewall adhesions in the rabbit: reduction by an absorbable barrier[J]. Microsurg,1987,8:197-200.

[5] HollinskyC, Kolbe T, Walter I, etal. Tensile strength and adhesion formation of mesh fixation systems used in laparoscopic incisional hernia repair[J]. Surg Endosc,2010,24:1318-1324.

[6] Valentin JE, Turner NJ, Gilbert TW, etla. Functional skeletal muscle formation with a biologic scaffold[J]. Biomaterials, 2010,31（29）:7475-84.

[7] Zhang J, Hu ZQ, Turner NJ, etal. Perfusion-decellularized skeletal muscle as a three-dimensional scaffold with a vascular network template[J]. Biomaterials, 2016,89:114-126.

[8] S.diZeregaG, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation[J]. Hum Reprod Update, 2001,7（6）:547-555.

[9] Emans PJ, Schreinemacher MH, Gijbels MJ, etal. Polypropylene meshes to prevent abdominal herniation. Can stable coatings prevent adhesions in the long term?[J]. Ann Biomed Eng. 2009,37（2）:410-8.

[10] Hsieh SR, Chang CJ, Way TD, etal. Preparation and non-invasive in-vivo imaging of anti-adhesion barriers with fluorescent polymeric marks[J]. J Fluoresc. 2009, 19（4）:733-40.

[11] Way TD, Hsieh SR, Chang CJ, etal. Preparation and characterization of branched polymers as postoperative anti-adhesion barriers[J]. Appl Surf Sci. 2010,256（10）:3330-3336.

五、编写单位：

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则

一、前言

医疗器械安全性和有效性评价研究应采用科学、合理的评价方法，其中动物实验是重要手段之一，其属于产品设计开发中的重要研究，可为产品设计定型提供相应的证据支持；若需开展临床试验，可为医疗器械能否用于人体研究提供支持，降低临床试验受试者及使用者的风险以及为临床试验设计提供参考。

但并不是所有医疗器械均需要通过动物实验验证产品安全性和有效性。为了对开展动物实验的必要性判定提供指导，特制订本原则。

本原则为医疗器械动物实验研究技术审查指导原则系列中的第一部分，为判定是否开展医疗器械动物实验的决策原则，关于动物实验设计等其他方面的内容请参见其他部分指导原则。

本原则是供申请人和技术审评人员使用的技术指导性文件，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，但应提供充分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原则。

本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，本原则相关内容也将进行适时地调整。

二、适用范围

本原则适用于决策医疗器械是否需在活体动物上进行在体实验，不包括在非活体动物、离体组织或器官上进行的研究。

以下情况可参考本原则：

（一）医疗器械申请人在设计开发阶段确定是否需要开展动物实验时；

（二）医疗器械监管机构在技术审评环节评价开展动物实验的必要性时。

本原则不替代GB/T 16886系列标准等医疗器械生物学评价相关的技术文件。如通过动物实验方式评价医疗器械的生物相容性，亦应符合GB/T 16886系列标准等生物学评价相关技术文件。

如有针对特定产品的指导原则发布，则遵循相应产品的指导原则。

本原则不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

医疗器械临床试验伦理审查时，可参考本原则中适用部分以评估临床前动物实验的必要性。

三、基本决策原则

在医疗器械设计开发阶段，决策是否开展动物实验时，建议考虑动物福利伦理原则及风险管理原则。

（一）动物福利伦理原则

申请人需遵循动物实验的“替代（Replacement）、减少

依据中国器审中心网站公开文本整理

（Reduction）和优化（Refinement）”原则，即3R原则。

申请人在决策是否开展动物实验前，需要特别考虑动物福利伦理，充分开展实验室研究，不宜采用动物实验替代实验室研究。

若有经过确认/验证的非活体研究、计算机模拟等方法，则优先采用上述方法以替代动物实验。

申请人宜充分利用已有的信息获取产品安全性、有效性和可行性的相关证据，如可利用已有的同类产品动物实验数据或通过与市售同类产品进行性能比对等方式验证产品的安全性、有效性和可行性。若相关证据充分，可免于动物实验。

（二）风险管理原则

申请人在医疗器械设计开发时应进行充分的风险管理活动。风险控制作为风险管理的重要部分，是将风险降低并维持在规定水平的过程。实施每一项风险控制措施后应对其有效性予以验证（其中包括确认活动）。实验室研究或动物实验等均是验证风险控制措施有效性的手段，申请人宜尽可能地通过前期研究（如实验室研究等）对已识别风险的控制措施有效性进行验证，只有在实验室研究不足时，才考虑通过动物实验开展进一步验证。动物实验资料可作为风险/受益分析时的支持性资料。

如需通过动物实验进行风险控制措施有效性的验证，则结合动物实验目的，一般从可行性、有效性、安全性三方面进行考虑：

1. 可行性

可行性研究是指产品设计开发阶段进行的，对产品工作原理、作用机理、设计、可操作性、功能性、安全性等方面进行确

认/验证，或识别新的非预期风险的研究，如生物可吸收支架平台材料的筛选、经导管瓣膜置换装置的设计可行性、迭代设计更新的验证等。

2. 有效性

尽管动物与人体之间，在部分医疗器械的有效性方面可能存在一定差异，但设计合理的动物实验可支持产品的有效性（包括性能和操作），如可吸收防粘连医疗器械的防粘连性能评价，组织修复材料引导组织重建的有效性评价，多孔涂层关节类产品或3D打印多孔结构产品的骨结合效果评价等。

3. 安全性

申请人采取风险控制措施后，部分产品安全性可适当采用动物实验研究进行评价，如含药医疗器械中药物安全性范围研究，通过组织病理学等方式的毒理学评价、产品对生物体的损伤评价，动物源性材料的抗钙化性能，外科血管闭合设备的血管热损伤研究，防粘连器械与组织粘连相关并发症的评价等。

实验目的有时是不能严格划分界限的，因此一项动物实验可能同时对产品的可行性、有效性、安全性进行评价。

若产品采用新的作用机理、工作原理、设计、主要材料/配方、应用方法（如手术操作）、预期用途、增加新的适用范围、改进某方面性能等，申请人应针对产品创新点相关风险进行评估，并考虑通过动物实验对风险控制措施的有效性进行验证。

申请人可参考以下决策流程图进行是否开展动物实验的决策。

依据中国器审中心网站公开文本整理

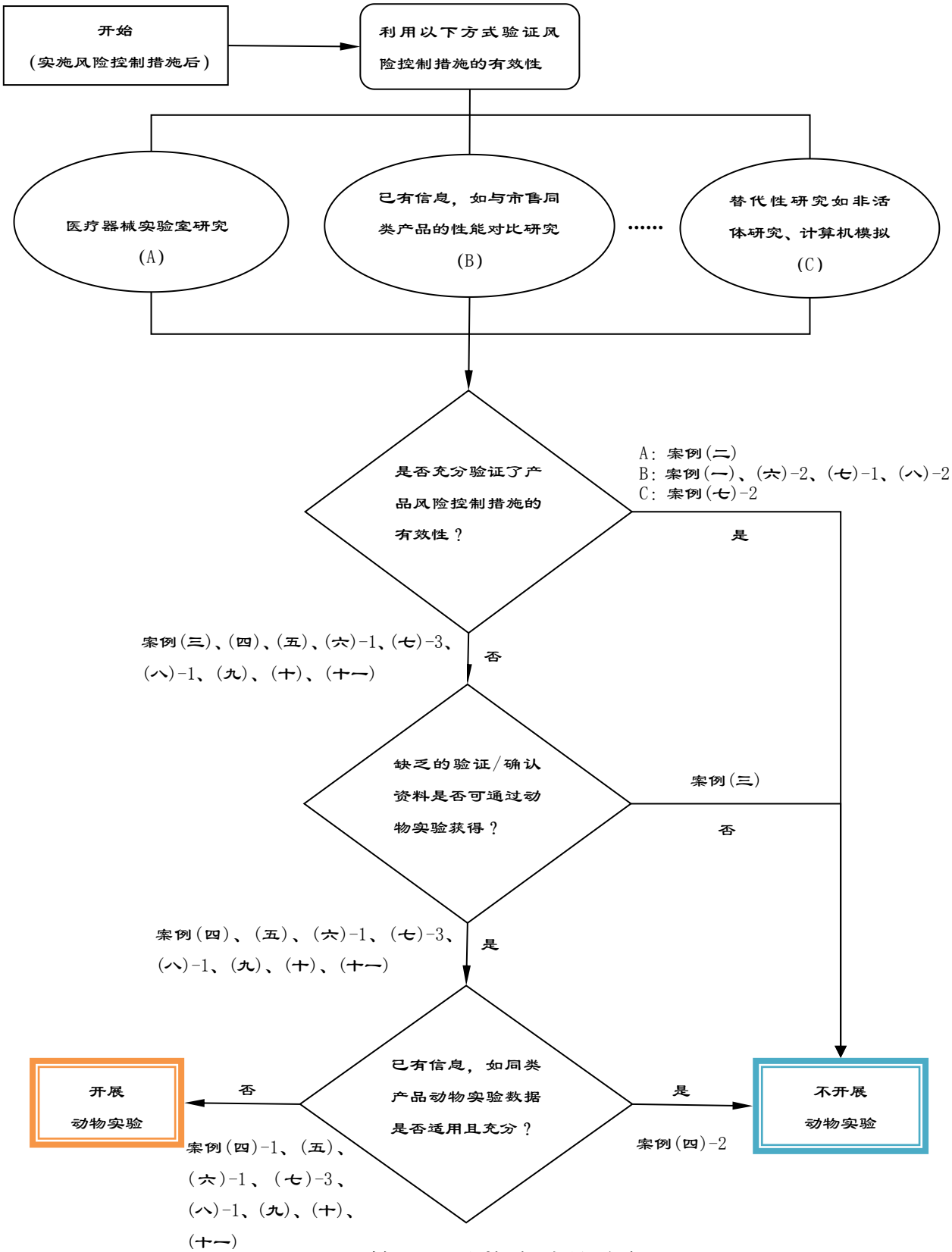


图 1 决策开展动物实验的流程图

四、是否开展动物实验的决策案例

附页列出了部分可能需要开展动物实验的产品示例，需要注意的是，在不同的具体情形下，根据决策原则对于同样的产品可能将得出不同的判定结果；另外，对于表中未列的医疗器械产品，在某些具体情形下也可能需要开展动物实验。建议申请人根据产品实际情况参照决策流程图予以判定。

为便于理解决策原则，本章节列举了以下实际案例。相关案例仅针对特定产品在具体情形下的决策判定，例如同一申请人在前代植入式心脏起搏器基础上对产品功能的改进或更新，再例如采用新材料制造的肠道吻合器等。

（一）多孔涂层生物型髋关节假体

多孔涂层生物型髋关节假体的主要风险包括产品骨结合效果欠佳或涂层剥落造成的假体固定失败等，通过动物实验可评价涂层的骨结合效果。如果通过涂层的成分表征、形貌及体视学数据（厚度、孔隙率、孔隙尺度等）、涂层机械性能评价（涂层与基体结合强度等）、涂层稳定性及耐腐蚀性能评价、生物相容性评价等研究证明其与已上市同类产品的涂层具有等同性，则无需通过动物实验来评估多孔涂层的骨结合效果和涂层的稳定性。

（二）心电图机

心电图机的主要风险之一是工作数据的不准确性，包括心电图自动测量的不准确性和心电图自动诊断的不准确性。可进行实验室研究，通过心电图标准数据库来验证心电图自动测量的准确

依据中国器审中心网站公开文本整理

性，可通过形态诊断用心电图数据库和节律诊断用心电图数据库来确认公开形态解释的准确性和公开节律诊断的准确性，无需开展动物实验。

（三）注射用交联透明质酸钠凝胶

交联透明质酸钠凝胶可用于面部注射以纠正鼻唇沟皱纹，纠正效果一般可达到6个月。鉴于通过动物实验无法考察人体面部皱纹的改善程度，故一般不采用动物实验数据支持该类产品的有效性，建议在人体临床评价资料中关注产品注射6个月时的鼻唇沟皱纹严重程度分级（如WSRS）较术前的改善程度等疗效评价指标。

（四）可吸收生物疝修补补片

本案例提及的可吸收生物疝修补补片用于修复腹壁疝及腹壁缺损，一般具有类似细胞外基质的微观结构。产品植入人体后，宿主细胞在材料中生长，最终重塑出的腹壁组织对缺损进行修补。

1. 该类产品最主要的风险之一在于疝或腹壁缺损的复发，宜采取一系列风险控制措施确保产品组织重建的有效性，以降低疝复发的风险。对于该类产品，仅仅依靠常规的实验室研究并不能验证疝复发风险相关控制措施的有效性，宜考虑使用组织病理学等动物实验数据验证组织重建效果。

2. 申请人在开展动物实验前可收集已有同类产品的动物实验资料或文献数据，并分析这些数据能否用于支持申报产品组织

重建效果的评价，如现有资料充分则无需开展动物实验。

（五）体外除颤产品

体外除颤产品供不同的使用者和操作者在不同的预期使用环境下进行体外电复律治疗。

对于该类产品，常规的实验室研究并不能验证体外电复律技术风险相关控制措施的有效性，因此宜使用活体动物开展实验获得除颤研究数据进行验证。

（六）超声软组织切割止血系统

超声软组织切割止血系统用于软组织切割和血管闭合产品通过摩擦产生的热量导致组织凝固后被切开、封闭血管（本例子不包含3mm以上血管的切割和闭合功能的特殊要求）。

1. 该产品主要风险包括产品设计不合理等原因可能造成的血管切割闭合不充分和组织热损伤等。仅依靠实验室研究无法充分验证这些风险的控制措施是否有效,需要通过急性动物实验观察产品的即刻的血管切割闭合情况和组织热损伤情况，需要通过慢性动物实验观察热损伤愈合情况和继发出血情况，进而验证风险控制措施的有效性。

2. 若申请的产品包含多个类似设计的刀头，可在开展动物试验前通过体外爆破压力实验筛选出性能最差的刀头开展动物实验，以起到减免部分动物实验的目的。对于新增与已有刀头相似（设计类似、性能相近）的刀头，可使用体外爆破压力实验结果证明其与相似刀头的等同性，不再开展动物实验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（七）植入式心脏起搏器

1. 植入式心脏起搏器属于高风险植入器械，开展动物实验可以为产品设计定型提供相应的证据支持。若同一申请人在前代产品基础上进行植入式心脏起搏器的改进或更新，对于前代产品已验证的内容无需开展动物实验，必要时申请人仅针对改进或更新部分开展相应的动物实验。

2. 患者在植入心脏起搏器后一般不能进行核磁共振检查（MRI），如果申请人设计开发了MRI兼容的植入式心脏起搏器，需要评估MRI环境对产品安全性及有效性带来的影响，进行MRI兼容性相关研究。MRI兼容性研究通常需要应用动物进行计算机建模验证MRI兼容的安全性与有效性，当验证过计算机建模的准确性后，对于同一申请人其他植入式心脏起搏器产品的MRI兼容性研究，可以不再重复进行动物实验。

3. 无导线起搏器与传统的植入式心脏起搏器相比，采用了新的结构设计、手术操作方法，不需要植入传统的植入式心脏电极导线，申请人宜针对创新点相关风险进行评估，并对风险控制措施有效性进行验证或确认，申请人宜对无导线起搏器开展动物试验，验证产品安全性、有效性及可行性。

（八）药物洗脱支架

1. 尽管药物洗脱支架产品所含药物如紫杉醇、雷帕霉素已作为药品具有较长的临床应用历史，但在器械中应用与其单独作为药品应用时具有较大差异，例如药物洗脱支架植入后，靶血管

壁中的局部组织药物浓度会远远高于药品系统使用后的血药浓度，单纯作为药品使用的药代及毒理学研究资料并不足以支持其安全性，宜进一步通过动物实验开展靶血管、远端心肌等局部组织的毒理学安全性研究，获取必要的组织病理学数据等。对于两个含有相同药物的药物洗脱支架，若支架药物载体材料不同，临床应用时同样存在较大差异，例如药物成分从不同载体材料中释放、吸收的速率不同，宜通过动物实验研究结合已有的文献数据资料来确认药物剂量密度及安全范围。

2. 对于涂有可降解涂层的药物洗脱支架产品，其降解性能是载体聚合物材料筛选中一项重要因素。通过动物实验在体研究药物洗脱支架涂层的降解性能十分必要，但如果载体聚合物（例如聚乳酸-羟基乙酸共聚物，PLGA）的降解性能，可通过同类产品信息、文献数据信息、材料数据库信息、监管机构备案信息等获得支持，申请人无需对申报产品重新开展降解性能的动物实验。

（九）骨内固定用可降解金属螺钉

骨内固定用可降解金属螺钉，该类产品在骨愈合初期提供初始的稳定固定，待骨愈合后逐渐降解，避免二次手术取出。

该类产品主要风险包括降解周期与骨愈合周期不匹配造成内固定过早失效，以及降解产物对机体组织和器官带来的安全性问题等。对于该类产品，仅仅依靠常规的实验室研究并不能验证失效风险相关控制措施的有效性，需要通过适宜的动物模型的相应部位制备骨折或骨缺损模型，评价可降解金属产品在适宜的动

依据中国器审中心网站公开文本整理

物体内的降解性能和产品的安全性及有效性。具体试验项目可包含X光评价、血液中元素分析、组织病理分析、micro-CT分析、植入生物力学评价、周围骨组织分析等。

（十）吻合器

吻合器主要用于组织/脏器的切除、闭合。

1. 用于实质脏器或血管切割/吻合的吻合器类产品，因常规的实验室研究并不能充分验证吻合器用于人体的操作性能和吻合性能，宜开展动物实验。

2. 对于采用了新材料的肠道或皮肤吻合器类产品，若产品性能、吻合钉材质等与已上市产品存在差异性，仅依靠常规的实验室研究和现有数据不足以评价产品安全性和有效性，宜开展动物实验。另外，通过动物实验可确定产品临床相关参数（如组织厚度等），预测产品在人体中使用时可能出现的安全性问题。

（十一）可吸收外科防粘连产品

对于可吸收外科防粘连产品，应实现产品预期的防粘连功能。该功能宜在适当的活体动物模型上进行研究。动物实验中宜尽可能地体现手术方法、特定手术部位、粘连的类型、粘连的评价方式，以及拟在临床应用时的产品使用方法，并观察产品是否能有效降低粘连的发生率、广泛程度及严重程度等。另外，通过动物实验也可以更好地为临床研究方案设计提供参考。

五、参考资料

[1] General Considerations for Animal Studies for Medical

Devices （Draft Guidance）

[2] EFS Guidance: Investigational Device Exemptions （IDEs） for Early Feasibility Medical Device Clinical studies, Including Certain First in Human （FIH） Studies

[3] Recommended Content and Format of Test Reports for Complete Non-Clinical Bench Performance Testing in Premarket Submissions （Draft Guidance）

[4]《超声软组织切割止血系统技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第37号）

[5]《腔镜用吻合器产品注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第44号）

[6]《腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2016年第7号）

[7]《冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则》（国家药品监督管理局通告2018年第21号）

[8]《体外除颤产品注册技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第6号）

[9]《腹腔内置疝修补补片动物实验技术审查指导原则》

[10]《钙磷/硅类骨填充材料注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第14号）

[11]《无源植入性医疗器械临床试验审批技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告2018年第40号）

依据中国器审中心网站公开文本整理

[12]YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

[13]ISO 14971:2007 Medical devices—Application of risk management to medical devices

[14] “Non-Animal Approaches - The Way Forward”, European Commission Scientific Conference summary report, Mark Cronin, March 2017

[15] Directive 2010/63/EU of The European Parliament And of The Council on the protection of animals used for scientific purposes

六、编写单位：

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

附页

可能开展动物实验的产品举例

产品举例	分类编号
超声软组织切割止血系统	01-01
双极血管闭合设备	01-03
可吸收结扎夹	02-06
吻合器（肠道吻合器、皮肤吻合器除外）	02-13
可吸收吻合钉	02-13
药物涂层球囊扩张导管	03-13
支架型取栓器械	03-13
体外除颤产品	08-03
植入式心脏起搏器	12-01
植入式心脏电极导线	12-01
植入式神经刺激器	12-02
人工耳蜗	12-03
植入式心室辅助装置	12-04
骨内固定用可降解金属螺钉	13-01
可吸收外科锚钉	13-02
骨填充材料	13-05
颅内动脉瘤血流导向装置	13-06
可吸收硬脑（脊）膜补片	13-06
胸主/腹主动脉覆膜支架	13-07
药物洗脱支架	13-07
人工血管	13-07
人工心脏瓣膜	13-07
心脏瓣膜成形环	13-07
心脏封堵器	13-07
腹腔内置疝修补补片	13-09

依据中国器审中心网站公开文本整理

可吸收外科补片	13-09
神经修复材料	13-10
可吸收外科止血材料	14-08
可吸收外科防粘连材料	14-08
粘合剂	14-08
粘堵剂	14-08
生物敷料	14-10
含壳聚糖敷料	14-10
含银敷料	14-10
脱细胞角膜植片	16-07
牙种植体	17-08
口腔修复膜	17-08

附件 3

一次性使用皮肤缝合器注册技术审查指导原则

（2019 年修订）

本指导原则旨在为申请人进行一次性使用皮肤缝合器注册申报提供技术指导，同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对一次性使用皮肤缝合器注册申报资料的一般要求，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。

一、适用范围

本指导原则适用于按第二类医疗器械管理的，以医用级金属

依据中国器审中心网站公开文本整理

材料作为皮肤表面缝合材料的一次性使用皮肤缝合器的注册材料申报和技术审评。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

1.《医疗器械分类目录》02 无源手术器械中对此类产品的品名举例见表 1。

表 1 《医疗器械分类目录》中的品名举例

02无源手术器械						
序号	一级产品类别	二级产品类别	产品描述	预期用途	品名举例	管理类别
13	手术器械-吻（缝）合器械及材料	01 吻合器（带钉）	通常由吻合器或缝合器和钉仓（带钉）组成。吻合钉一般由钛合金、纯钛等不可吸收材料制成。	用于体内器官、组织的离断、切除和/或建立吻合。（不包含血管吻合）	吻合器、切割吻合器、内窥镜吻合器、内窥镜切割吻合器、缝合器、内窥镜缝合器	II

2.根据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号，以下简称《目录》），产品特性、使用特点、性能和预期用途相似或相近的产品，应统一命名为“一次性使用皮肤缝合器”（以下简称“缝合器”）。

3.产品名称不得以产品的使用形式、规格型号、缝合钉材料等加以命名。

4.实例：



图 1 缝合器示意图（握式）



图 2　缝合器示意图（指按式）

（二）产品的结构和组成

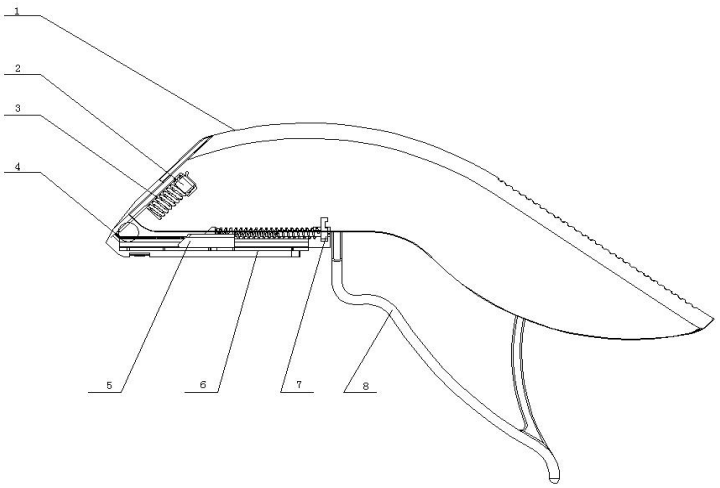
1.缝合器的结构和组成

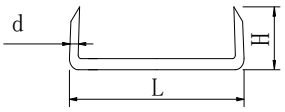
通常情况下每个完整的缝合器最基础的组成是缝合钉、器身和附件（拆除缝合钉的专用器具）。器身一般有装钉装置、挤压装置、弹簧、外壳等；拆除缝合钉的专用器具一般应作为单独产

依据中国器审中心网站公开文本整理

品（I 类）进行备案，也可作为附件一并申报注册，作为附件与缝合器整体注册时必须确定其相应的技术要求。

2.缝合器的型式与基本尺寸见图 3 和表 2。





成型前缝合钉

1.外壳；　2.压钉板；　3.压簧；　4.缝合钉；

5.推钉板；6.缝合钉座；7.弹簧座；8.击发手柄

注：本示意图仅说明缝合器结构，并非为标准规定的唯一型式。

图 3　缝合器示意图

表 2　基本尺寸　　单位：毫米

缝合钉直径（d）	成型前尺寸	
	L	H
标示值±0.1	标示值±0.2	标示值±0.1

3.缝合器的规格应标记如下：

□～□

□ 缝合钉成型后宽度（可用数值或字母表示）

□ 缝合钉数量

标记示例：

缝合钉数量为35，成型后宽度为4.8，其规格标记为：35～4.8。

4.缝合器的主要零件材料见表3。

表3　主要零件材料要求

零件名称	材料牌号	标准号
外壳、击发手柄	ABS	GB/T 10009—1988
缝合钉	022Cr17Ni12Mo2	GB/T 4240—2009
	00Cr18Ni14Mo3	GB 4234—2003
压钉板、推钉板	20Cr13、12Cr18Ni9	GB/T 3280—2015
缝合钉座		
注：也可采用经验证被评价为安全的、符合国家标准、行业标准要求的其他材料。		

（三）产品工作原理/作用机理

缝合器工作原理与订书机相似，故其总称为Skin　Stapler。缝合器通过挤压手柄，由机械传动装置将预先放置导针板上的缝合钉挤出、成形，达到预定的设计要求，有效对皮肤进行缝合；预装的缝合钉沿着导针板由恒力弹簧推进进行重复补充，以完成重复的缝合步骤，直至缝合钉用完。

缝合钉一般用金属医用不锈钢、钛合金制成，具有较好的生物相容性。由于缝合钉排列整齐，间距相等，缝合松紧度一致，避免了手工缝合过疏过密和结扎过紧过松等缺陷，既保证了组织良好的愈合，同时也大大缩短了手术时间。

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

（四）注册单元划分的原则和实例

1.按照《医疗器械注册管理办法》第七十四条：医疗器械注册或者备案单元原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

2.与订书机相似、预期用途一致的皮肤缝合器可以作为一个注册单元。

（五）产品适用的相关标准产品使用的相关标准见表 4。

表 4　相关产品标准

GB/T 1220—2007	《不锈钢棒》
GB 18279.1—2015	《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》
GB/T 18279.2—2015	《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南》
GB 18280.1—2015	《医疗保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》
GB 18280.2—2015	《医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量》
GB/T 10009—1988	《丙烯腈-丁二烯-苯乙烯(ABS)塑料挤出板材》
GB/T 191—2008	《包装储运图示标志》
GB/T 230.1—2018	《金属材料 洛氏硬度试验方法 第 1 部分：试验方法》
GB/T 2828.1—2012	《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 3280—2015	《不锈钢冷轧钢板和钢带》
GB/T 4234—2003	《外科植入物用不锈钢》
GB/T 4240—2009	《不锈钢丝》
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 9969—2008	《工业产品使用说明书 总则》
GB/T 13810—2017	《外科植入物用钛及钛合金加工材料》
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 16886.5—2017	《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—2015	《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—2017	《医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验》
GB/T 12672—2009	《丙烯腈—丁二烯—苯乙烯（ABS）树脂》
YY/T 0149—2006	《不锈钢医用器械 耐腐蚀性能试验方法》
YY/T 0171—2008	《外科器械 包装、标志和使用说明书》
YY/T 0245—2008	《吻（缝）合器通用技术条件》
YY/T 0313—2014	《医用高分子产品 包装和制造商提供信息的要求》
YY/T 0466.1—2016	《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 0681.4—2010	《无菌医疗器械包装试验方法 第4部分：染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏》
2015年版	《中华人民共和国药典》(二部)

（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）

依据中国器审中心网站公开文本整理

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的标准。有的注册申请人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，即在编写产品技术要求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“符合性声明”中声明符合的相关标准是否齐全、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，是否在产品技术要求中进行了实质性的条款引用。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

（六）产品的适用范围/预期用途/禁忌症

缝合器适用于各类创伤及手术切口表层皮肤缝合的器械。

缝合器具体的适用范围或预期用途应与申报产品设计、性能、配置等一致，并有相应的临床评价资料和/或临床试验资料支持。

（七）产品的主要风险及研究要求

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：原材料选择不当，设计、

生产风险，运输与防护不当等；人为因素包括不合理的操作；适用错误；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

缝合器产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016《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—2016 附录 A）；

（2）危害分析是否全面（依据 YY/T 0316—2016 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。能按运输储存要求对产品进行防护，造成产品破损，污染产品。根据 YY/T 0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 D 表 E.2 初始事件和环境示例对“缝合器”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（见表 5），注册申请人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，注册申请人应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 5　产品主要风险示例

风险类别	具体示例
设计不当风险	机械系统设计不当，器身及缝合钉（针）材料选择不当，导致不能有效缝合。

依据中国器审中心网站公开文本整理

风险类别	具体示例
生物相容性风险	选用不适当的材料； 灭菌未确认或未按已确认的参数灭菌； 未能按运输储存要求对产品进行防护，造成产品破损，污染产品； 超过有效期使用； 包装不符合要求或老化； 产品零件生锈； 产品重复使用导致患者受到感染和/或手术失败； 过敏体质引发的不良反应； 使用完后，未按医疗垃圾处理； 未按要求对生产环境进行控制； 零部件未按要求清洗； 清洗用水不符合要求。
制造过程风险	采购不当； 零部件加工精度不当，装配调整不当； 不合格品未被检出； 发生卡钉 (针)现象；包装不当； 灭菌有效性未被充分确认/验证。
运输和贮藏风险	不恰当的包装； 污染； 防护不当运输中缝合钉（针）脱位/脱落； 贮藏环境不当。
处置和废弃风险	没提供信息或提供信息不充分；错误使用。

风险类别	具体示例
使用风险	明示应由经培训的专业人员使用； 标记：包装标记不当，如会产生重复使用的危害，引起交叉感染； 对一次性使用的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； 不完整的使用说明书，造成操作错误； 性能特征不恰当的描述，造成错误使用； 不适当的预期使用规范，造成错误使用； 操作说明书的遗失，造成错误使用； 所用附件规范不适当，造成错误使用； 非预期使用； 缝合窗口选择不当； 使用者未按规范程序使用。
其他风险	漏装钉（针）； 缝合钉（针）成形不良； 缝合钉（针）机械性能不符合要求； 材料强度小。

（八）产品技术要求的主要性能指标

本条款给出缝合器需要考虑的基本技术性能指标，其中对产品的技术要求参照 YY/T 0245—2008《吻（缝）合器 通用技术条件》。此外注册申请人可参考相应的国家标准、行业标准，根据注册申请人自身产品的技术特点制定相应的要求。以下如有不

依据中国器审中心网站公开文本整理

适用条款（包括国家标准、行业标准要求），注册申请人在注册申报资料的“符合性声明”中必须说明理由。

1. 产品型号/规格及其划分说明

注册申请人应明确缝合器的型号和规格，以及其划分的说明。对同一注册单元中存在多种型号和规格的产品，应明确各型号和各规格之间的所有区别（如结构、尺寸等，必要时可附相应图、表进行说明）。

2.外观

（1）缝合器无菌包装应完好，粘合密封区域应无通道或穿孔；

（2）缝合器外形光滑、轮廓清晰、无毛刺、锋棱、划伤及裂纹等缺陷；

（3）缝合器表面字迹、标志清晰，标贴正确，不得有错位，歪斜等缺陷；

（4）缝合器壳体的粘合（或焊接）应牢固，不得有裂缝和明显堆积物；

（5）缝合钉钉头应尖锐，缝合钉表面应光滑，无毛刺、凹痕等缺陷。

3.尺寸

缝合器基本尺寸应符合本指导原则中图 3 和表 2 的规定。

4.材料

应明确参照本指导原则或相关国家标准、行业标准要求写出缝合器的全部制作材料及其材料标准。

制成缝合钉的不锈钢材料022Cr17Ni12Mo2和00Cr18Ni14Mo3的化学成分应分别符合GB/T 4240—2009和GB 4234—2003的规定，采用钛及钛合金材料的化学成分应符合GB/T 13810—2017的规定，采用其他金属材料的，其化学成分应符合相应的医用级材料国家标准或行业标准的规定。

5.使用性能

（1）缝合器装载的缝合钉数量应与所标识的数量一致，避免装载漏钉现象；

（2）缝合器使用时各运动组件应移动顺畅，无卡顿、粘钉、松脱。缝合器弹簧应有足够弹性，当松开手柄时能迅速复位；

（3）缝合器应具有良好的缝合性能，所装载的缝合钉应能全部顺利弹出、正常击发，不得卡住，不得多击、漏击，且击发后应能顺利穿透试验材料而成矩形，不应有扭曲变形现象；

（4）经缝合器成形后的缝合钉应能顺利拆除，且试验材料表面不应有破损现象；

（5）经缝合成型后的缝合钉的跨距应结合临床要求作出规定。

6.硬度要求

缝合器压钉板、缝合钉座的硬度应不低于330 HV0.2。

7.表面粗糙度：缝合器外露金属表面粗糙度：Ra≤0.4μm（有光度），Ra≤0.8μm（无光度）。

8.耐腐蚀性：缝合钉应有良好的耐腐蚀性能，试验后其表面状态应不低于YY/T 0149—2006中5.4 b级的规定。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.包装封口剥离强度：缝合器包装封口剥离强度为0.1N/mm～0.5N/mm,被撕开的两接触表面应光滑且连续均匀，无分层或断裂现象。

10.无菌：缝合器应经已确认过的灭菌过程进行灭菌，产品应无菌。

11.环氧乙烷残留量：如采用环氧乙烷灭菌，缝合器的环氧乙烷残留量应不大于 10 μg/g。

12.生物学评价：

（1）缝合钉的细胞毒性计分应不大于 1；

（2）缝合钉的迟发性超敏反应（致敏）应不大于 1 级；

（3）缝合钉的皮内反应计分应不大于 1。

（九）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

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。选择功能最齐全、结构最复杂、装载缝合钉数量最多、风险最高的产品作为典型产品（缝合钉材料不同，如钛与不锈钢，应分别在选择同种材料的产品中确定典型产品）；

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，说明其能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

（十）产品的临床评价要求

根据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号，以下简称《目

录》）的规定，缝合器可以豁免临床试验，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。

（十一）产品的不良事件历史记录

根据文献记载，缝合器产品在临床中目前还没有出现的不良事件，鼓励制造商积极收集并全面分析上报缝合器相关可疑不良事件，以促进该类产品的进一步技术更新，最大限度地控制医疗器械潜在风险，保证该类产品安全有效地使用。

（十二）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签的内容应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）、YY/T 0171—2008《外科器械 包装、标志和使用说明书》和 YY/T 0466.1—2016《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。

说明说中应明确产品的性能结构及组成、适用范围、禁忌、注意事项、警示性及提示性说明。

1.禁忌的一般内容如下：

缝合器不适用于何种类型的缝合。

2.注意事项的一般内容如下：

（1）产品规格选择；

（2）灭菌包装形式及包装破损处理；

（3）灭菌有效期及超过灭菌期限处理；

（4）开启包装的注意事项；

依据中国器审中心网站公开文本整理

（5）缝合器使用中的注意事项；（应含缝合钉间距）

（6）特殊部位缝合注意事项；

（7）缝合器使用后的注意事项；（应含包扎方法、缝合钉留置或拆除时间、产品用后处置等）

（8）依照使用方法操作。

3.警示性及提示性说明：

（1）产品为一次性使用医疗器械，不得重复使用；

（2）灭菌内包装如有破损，严禁使用；

（3）超过灭菌有效期的产品严禁使用。

三、审查关注点

（一）申报产品的规格型号是否能满足一个注册单元要求，申报事项是否准确，命名是否合理；

（二）产品直接或间接接触人体创伤部位和皮肤组织的部件采用的材料，是否符合相应的国家标准和行业标准；

（三）安全风险管理报告要审查产品的主要风险（包括设计、材料、加工途径、灭菌、使用等方面）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）产品技术要求编写的规范性，引用标准的适用性、准确性，内容是否符合 YY/T 0245—2008《吻（缝）合器 通用技术条件》及有关标准的要求；

（五）产品性能检验报告的完整性，按标准要求应检项目不得缺项，检验结论及意见等；

（六）产品预期用途，从医疗器械注册申请表、综述资料、

安全风险评价资料、产品使用说明书、同类型产品对比说明等方面叙述的是否一致。

四、编写单位

本指导原则由甘肃省药品监督管理局、甘肃省食品药品监督管理局审评认证中心、甘肃省医疗器械检验检测所等编写并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

牙科车针注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行牙科车针注册申报提供技术指导，同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对牙科车针注册申报资料的一般要求，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。

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 17 口

腔科器械-04 口腔科治疗器具；按照第二类医疗器械管理。

牙科或者口腔科临床使用车针，主要用来切削牙体组织，以达到去除病变组织，或者治疗钻孔或制备牙体，以符合临床进一步治疗和恢复牙体外形的需要，牙科车针既可以用于临床，也可用于牙科技工室；参照《关于氧气流量计等产品分类界定的通知》（国食药监械〔2003〕310 号）中“五、金刚砂（玻璃砂）：用于牙科技工室打磨铸件的表面。不作为医疗器械管理。”的规定，专用于技工室的，或临床医生也使用但只用来磨改牙科各类修复体的车针不作为医疗器械产品或仅作为第一类医疗器械产品管理，不适用于本指导原则。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

从牙科学的角度看，车针属牙科旋转器械大类的一个分类，其命名应符合 ISO 标准旋转器械的分类及编码系统的要求，同时应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）、《医疗器械分类目录》、国家标准或行业标准上的通用名称为依据命名。产品名称可以为车针、金刚砂车针、钢质车针和硬质合金车针。

型号应根据主要材质、形态和驱动方式不同命名，如高速钨钢球形车针、低速金刚砂轮形车针、低速不锈钢柱形车针、切盘等。尽量减少用球钻、裂钻等这样的简称。

依据中国器审中心网站公开文本整理



图 1 高速金刚砂车针



图 2 低速钨钢车针



图 3 低速钨钢车针

（二）产品的结构和组成

牙科车针主要由两部分组成：工作部分和连接的柄，如图 4 所示。

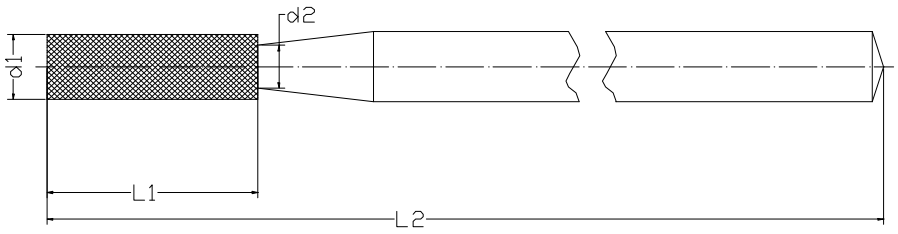
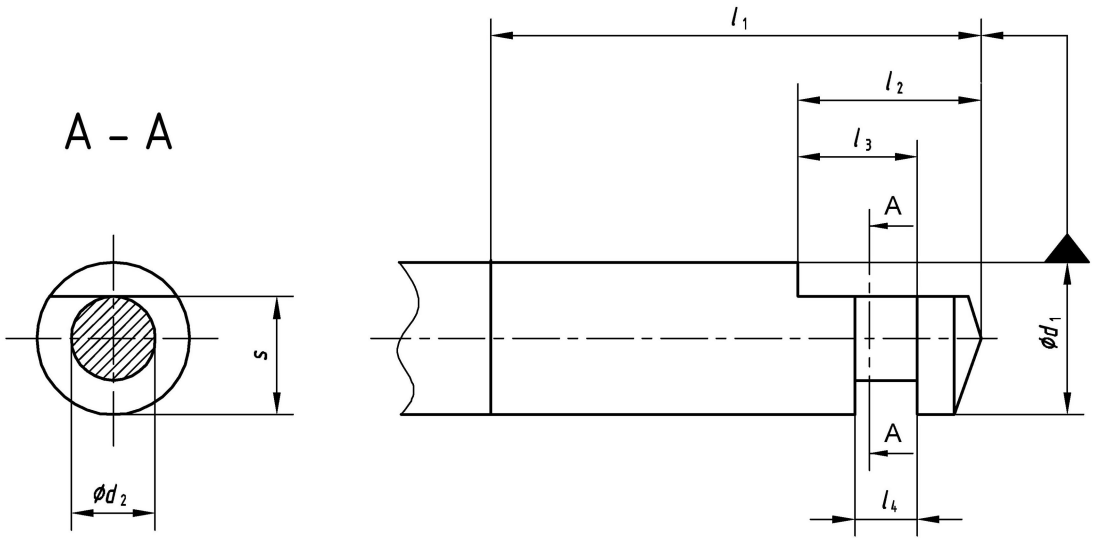


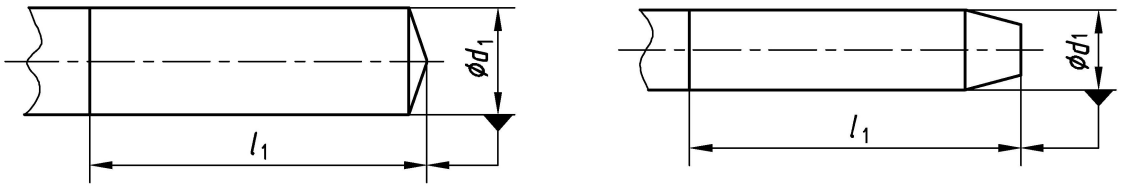
图 4 金刚砂车针（L_1 为工作部分，L_2 为柄部，相连接部分为颈部）

1.柄的类型：车针的柄又称杆，主要包括：低速弯手机连接的类型 1，高速手机连接的类型 3，和与低速直手机连接的类型 2 和 4，如图 5。

依据中国器审中心网站公开文本整理



类型 1 杆



类型 2 和 4　　类型 3

图 5 杆的类型

柄的材料一般采用不锈钢制成，也有用塑料的、陶瓷的。医疗器械行业对这三个类型的杆均有相应的标准。

2．工作部分

工作部分是牙科车针的主体，车针材质分为硬质合金、不锈钢和金刚石。工作部分的形态分为球形、柱形、锥形、倒锥形、轮形、梨形、火焰形等，其形态和尺寸均有相应的标准明确规定，允许注册申请人根据临床的需求增加开发和设计新的形态和尺

寸的工作部分。

（三）产品工作原理/作用机理

牙科车针是一种口腔治疗用旋转器械，不可独立使用，必需与牙科手机连接方可应用，与手机连接部分即为其柄或杆，柄或杆与手机的连接的方式分卡扣式和摩擦式。类型 1 柄为卡扣式，其他类型均为摩擦式。

车针工作方式主要分为刃切削和磨料切削。刃切削的材料主要为硬质合金和不锈钢，而磨料切削目前主要为天然金刚石粉或金刚砂粉。

加工切削刃需要采取机械加工、研磨和热处理，切削刃的形状、数量和深度决定了切削的效率。而磨料切削是通过结合剂将磨料与基底材料结合到一起，通常的基底材料为不锈钢，磨料颗粒大小的不同产生不同的切削效果。

（四）注册单元划分的原则和实例

应根据产品的预期用途、技术结构、性能指标等进行综合判定，产品预期用途、技术结构、主要性能指标基本类似的情况下，产品外观、功能、结构形式有一定差异，原则上可作为同一注册单元申报。

1．不同材质的车针应分成不同的注册单元，金刚砂车针与非金刚砂车针应分成不同注册单元；

2．工作部分形态不同的车针可划分为一个注册单元；

3. 钢质或硬质合金标准型和抛光型各有一个对应的标准，但可以作为一个注册单元；

4. 金刚砂车针、切盘属于同一注册单元。

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

具体相关的常用标准列举如下：

表 1　相关标准

标准编号	标准名称
GB/T 191—2008	《包装储运图示标志》
GB/T 9937.3—2008	《口腔词汇 第3部分：口腔器械》
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》
YY/T 1011—2014	《牙科 旋转器械-公称直径和标号》
YY 0761.1—2009	《牙科旋转器械 金刚砂车针 第1部分：尺寸、要求、标记和包装》
YY/T 0805.2—2014	《牙科学 金刚石旋转器械 第2部分：切盘》
YY/T 0805.3—2010	《牙科学 金刚石旋转器械 第3部分：颗粒尺寸、命名和颜色代码》
YY 0302.1—2010	《牙科旋转器械 车针 第1部分：钢质和硬质合金车针》
YY 0302.2—2016	《牙科学 旋转器械车针 第2部分：修整用车针》
ISO 7787-1 — 2016/ GB/T 36917.1-2018	《牙科 实验室刀具 第1部分:实验室钢制刀具》
ISO 7787-2 — 2000/ GB/T 36917.2—2018	《牙科旋转器械——切割工具 第2部分:技工室用硬质合金刀具》
ISO 7787-3—2017	《牙医 实验室刀具 第3部分 铣床硬质合金刀具》

标准编号	标准名称
ISO 7787-4—2002	《牙科旋转器械 切刀器 第4部分:小型硬质合金切刀》
YY/T 0874—2013	《牙科学旋转器械试验方法》
ISO 1797—2017	《牙科学 旋转和摆动仪器支架》
YY 1045.1—2009	《牙科手机 第1部分：高速气涡轮手机》
YY 1045.2—2010	《牙科手机 第2部分：直手机和弯手机》
YY/T 0873.1—2013	《牙科旋转器械的数字编码系统 第1部分:一般特征》
YY/T 0873.2—2014	《牙科 旋转器械的数字编码系统 第2部分：形状》
YY/T 0873.3—2014	《牙科 旋转器械的数字编码系统 第3部分:车针和刃具的特征》
YY/T 0873.4—2014	《牙科 旋转器械的数字编码系统 第4部分:金刚石器械的特征》
GB 18278.1—2015	《医疗保健产品灭菌 湿热 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》
GB 18279.1—2015	《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》
GB/T 18279.2—2015	《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南》
GB 18280.1—2015	《医疗器械保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》
GB 18280.2—2015	《医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分:建立灭菌剂量》
GB/T 18280.3—2015	《医疗保健产品灭菌 辐射 第 3 部分:剂量测量指南》

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准编号	标准名称
WS 310.1—2016	《医院消毒供应中心 第1部分：管理规范》
WS 310.2—2016	《医院消毒供应中心 第2部分：清洗消毒及灭菌技术操作规范》
WS 310.3—2016	《医院消毒供应中心 第3部分：清洗消毒及灭菌效果监测标准》
WS/T 367—2012	《医疗机构消毒技术规范》
YY/T 0681.1—2009	《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》

（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）

上述标准包括了产品技术要求中涉及到的标准。有的注册申请人还会根据产品的特点引用一些行业外的标准及一些较为特殊的标准。

对产品适用及引用标准的审查可以分三步来进行。

首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写产品技术要求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。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，是否在产品技术要求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。

如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能要求中性能指标要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

最后对标准的内容进行审查。

（六）产品的适用范围/预期用途/禁忌症

车针由口腔科医生使用，主要用来进行钻、磨和切削牙齿用，也用来磨改或磨除牙科充填物、修复体等。

（七）产品的主要风险

牙科车针的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016《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．与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316—2016 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—2016 附录 E；

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—2016 附录 F、G、J；

4．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—2016 的附录 E 从多个方面列举了牙科车针可能存在的危害因素，提示审查人员可从以下方面考虑。

表2 危害清单

能量危害示例	生物学和化学危害示例	操作危害示例	信息危害示例
线电压（网电源）： 漏电流 -外壳漏电流； -对地漏电流；	生物学的： 细菌； 病毒； 其他微生物。 再次或交叉污	功能： 不正确或不适当的速度输出或功能； 不正确的测量；	标记： 不完整的使用说明书； 性能特征的不适当的描述； 不适当的预期使用规

依据中国器审中心网站公开文本整理

能量危害示例	生物学和化学危害示例	操作危害示例	信息危害示例
-患者漏电流。 电场； 磁场； 热能： 高温； 机械能： 重力 -坠落； -离心力。 振动： 运动零件； 患者的移动和定位。	染。 化学的： 工作部分接触唾液、龈沟液和牙体组织的溶解和磨损； 材料生锈。 生物相容性： 镍过敏反应。	功能的丧失或变坏。 使用错误： 不遵守规则； 缺乏知识； 违反常规。	范； 限制未充分公示。 操作说明书： 医疗器械所使用的附件的规范不适当； 使用前检查规范不适当； 过于复杂的操作说明。 警告： 副作用的警告； 一次性使用医疗器械可能再次使用的危害的警告； 服务和维护规范。

表3 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
能量危害			
电场 磁场	与车针共同使用的手机，设计不合理导致电磁场过大影响其他设备的运转。	其他设备运转故障。	设备故障
热能 高温	转动部分性能不稳定或冷却不够可能导致摩擦高温。	设备温度太高而烫伤病人或操作者。	烫伤

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
机械能 重力、离心力 —脱落 —甩针 振动 运动零件 患者的移动和定位	设计不合理，采购原料不合格，生产过程失控。如：车针柄的不合标准过细，造成手机的夹持力不足或夹轴失效操作时发生车针脱落；车针的同轴度不够，引起过大的振动或摆动。	错误的机械能或机械力施加到病人的组织。	机械损伤。
生物学和化学危害			
细菌 病毒 其他微生物	生产环境和产品清洁未控制好导致产品受污染。	使用过程中细菌、病毒或其他微生物进入患者的体内。	细菌、病毒等感染。
消毒、清洁	应用部件消毒不完全传染疾病。	交叉污染染。	传染高致病性疾病。
残留	材料所含化合物的迁移的化学剂生物学危害，清洁或消毒所用消毒剂的残留等。	重金属或有毒物质进入人体。	过敏或急性毒性反应。
操作危害-功能			
功能的丧失或变坏	产品导致功能丧失。如金刚砂车针脱砂，钨钢车针断刃等。	使用时导致无法正常使用。	治疗中断。
操作危害-使用错误 不遵守规则 缺乏知识 违反常规	错误的使用了产品。	损坏产品 或产生非预期的治疗结果。	治疗中断或失败。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
重复使用	车针可重复使用，但应彻底消毒或灭菌，否则有微生物残留。	微生物交叉污染。	传染疾病。
信息危害-标记			
不完整的使用说明 性能特征的不适当的描述	1.使用说明书、标签等设计错误； 2.标签使用错误。	给用户在使用、操作上误导，导致无法正常使用。	治疗中断或失败。
不适当的预期使用规范限制未充分公示	1.设计错误； 2.标签使用错误。	给用户在使用、操作上误导，导致无法正常使用。	治疗中断或失败。
信息危害-操作说明书			
使用前检查规范不适当	操作说明中注意事项未写明或标记不明显； 使用已损坏的产品； 使用了受污染的产品。	导致无法正常使用；或出现非预期的结果，如损伤组织，微生物污染等。	治疗中断或失败。 微生物感染。
信息危害-警告			
副作用的警告	禁忌症的警告未写明或标未不明显； 违反禁忌症使用了产品。	患者因治疗发生意外。	患者损伤或治疗失败。
一次性使用医疗器械可能再次使用的危害的警告	未写清或标示不明显； 重复使用。	使用过程中细菌进入患者的体内。	交叉感染。

（八）产品的研究要求

1．医疗器械生物学研究：

因车针属于表面接触器械，与损伤表面接触，且与人体接触为短期接触，按 GB/T 16886.1—2011，车针生物相容性建议评价以下项目：

a) 细胞毒性：应不大于 1 级；

b) 应无迟发型超敏反应；

c) 应无皮内反应。

2．生物安全性研究、动物研究、软件研究

不适用。

3．灭菌和消毒工艺研究

牙科车针如无菌供应，灭菌研究应符合 GB 18278.1—2015《医疗保健品灭菌 湿热 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》、GB 18279.1—2015《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》、GB/T 18279.2—2015《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南》、GB18280.1—2015《医疗器械保健产品灭菌 辐射 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》、GB 18280.2—2015《医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量》、GB/T 18280.3—2015《医疗保健产品灭菌 辐射 第 3 部分：剂量测量指南》的规定。

牙科车针如由医疗机构清洗消毒，说明书提供的清洗消毒方法应提供相应的研究资料，应符合 WS 310.1—2016《医院消毒供应中心 第 1 部分：管理规范》、WS 310.2—2016《医院消

依据中国器审中心网站公开文本整理

毒供应中心 第2部分：清洗消毒及灭菌技术操作规范》、WS 310.3—2016《医院消毒供应中心 第3部分：清洗消毒及灭菌效果监测标准》及WS/T 367—2012 《医疗机构消毒技术规范》的要求。

4．有效期和包装研究

无菌供应的牙科车针可参考YY/T 0681.1—2009《无菌医疗器械包装试验方法 第1部分：加速老化试验指南》进行包装研究。

（九）产品技术要求的主要性能指标

本条款给出了牙科车针基本技术性能指标，给出了一般要求，其他性能指标注册申请人可参考相应的国家标准、行业标准，根据自身产品的技术特点制定相应的标准，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），注册申请人在研究资料的产品性能研究中必须说明理由。

牙科车针仅有质量控制指标:

1．柄或杆的要求

车针的杆应符合YY 0761.1—2009、YY/T 0805.2—2014、YY/T 0805.3—2010、YY 0302.1—2010中的相应要求。重点审查对尺寸和材质的要求。

2．工作部分

2.1 金刚砂车针

应符合YY 0761.1—2009、YY/T 0805.2—2014和YY/T 0805.3—2010的要求。

2.2 钢质和硬质合金车针

应符合 YY 0302.1—2010 和 YY 0302.2—2016 的规定。

注册申请人对车针工作部分的要求是产品的核心，除对该部分要求做出符合有关标准要求的规定，并能够实现检测外，应对如何实现产品的品质要求、如何控制产品质量的关键点进行简要介绍。

3.工作部分的公称直径与编码

应符合 YY/T 1011—2014《牙科 旋转器械-公称直径和标号》的规定。即工作部分的直径以一组三位数编码表示，以 0.1mm 为单位，如 2mm 直径的球钻，其公称直径编号即为 020，18mm 直径的金刚砂切盘，其公称直径编号即为 180。

4.产品编码

注册申请人应注明其是否采用 YY/T 0873 系列标准对自己的产品进行编码，及如何编码进行说明，如金刚砂车针是采用 15 位还是 18 位编码。

5.无菌（若适用）

按照 GB/T 14233.2—2005 规定方法进行，应无菌。

6.环氧乙烷残留（若适用）

按照 GB/T 14233.1—2008 规定方法进行，残留量应不大于 10μg/g。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

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，应考虑技术指标及性能不改变、功能可以达到最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

依据中国器审中心网站公开文本整理

若结构相同或相近，一般情况下，较为复杂的可以替代简单的。

若牙科车针主要材质、形态和驱动方式不同，应分别检测，如高速钨钢球形车针、低速金刚砂轮形车针、低速不锈钢柱形车针、切盘等。

若牙科车针使用的材质、工艺基本原理、预期用途、主要技术性能指标相同，仅工作部分的直径和长度等尺寸的数据不同，建议抽取最常用形状和最常用的规格型号为典型产品。

若工作部分的形态不同，每种工作部分的形态应抽取规格型号为典型产品。

注册申请人申请的所有型号规格均应提交注册检验，或者提供所检验产品能够代表本注册单元内其他产品的安全性、有效性评价说明，必要时提供差异性注册检验报告。

（十一）产品生产制造相关要求

车针产品的生产环境不需要特殊控制。

（十二）产品的临床评价要求

根据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号，以下简称《目录》）的规定，牙科车针由柄（钢或适合的材料）和头部工作端（钢或硬质合金、金刚石等制成）组成，可按柄及头部的材质、型式、尺寸等不同分为若干型号及规格；用来切削牙体组织，以去除病变组织，治疗钻孔或制备牙体，可以豁免临床试验。

注册申请人应按《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）的要求提交临床评价

资料，具体要求如下：

（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注册医疗器械对比表》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《医疗器械临床评价技术指导原则》其他要求开展相应工作。

（十三）产品的不良事件历史记录

暂未收到相关不良事件报告。

（十四）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、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）及相关标准的规定。

1.说明书的内容

使用说明书的编写还应符合 YY 0761.1—2009、YY 1045.1—2009、YY 1045.2—2010、YY 1045.2—2010、YY 0837—2011、YY 0836—2011、GB/T 9969-2008 的相应要求：

1.1 注册人名称、住所、联系方式；

1.2 产品名称、型号、规格；

1.3 产品技术要求编号、产品注册证号和生产许可证号；

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.4 结构原理；

1.5 性能指标；

1.6 安装和使用方法；

1.7 注意事项；

1.8 维护和保养；

1.9 售后服务。

2.禁忌症、注意事项、警示及提示性说明

2.1 应仔细阅读、理解说明书中全部内容方可操作；

2.2 操作时应遵循包装上的全部警示和说明；

2.3 本产品是特为口腔治疗而制造，不能作为其他用途；

2.4 本产品与牙科手机连接使用，使用时请注意安全；

2.5 本产品仅限于专业口腔科医生使用；

2.6 每次使用时，请预先在患者的口腔外进行运转检查。若发觉有松动、摆动等异常现象，请立即停止使用，并与原经销商联系；

2.7 车针重复使用时，务必彻底消毒或灭菌；

2.8 发现已经磨损不锋利的车针，应及时更换；

2.9 产品储存和运输应在干燥、稳定（无摔碰）、远离酸碱等有害化学物质及气体的洁净的常温、常压、湿度小于 90%的环境中；

2.10 请在旋转完全停止后，再进行车针的装卸，切勿在旋转中按压机头盖；

2.11 血友病、意识不清的患者应慎用；

2.12 心脏病患者、孕妇及幼儿慎用。

3.应当在说明书中标明的其他内容

3.1 车针工作部分的材质；

3.2 杆的类型；

3.3 工作部分的形状；

3.4 工作部分的尺寸；

3.5 批号；

3.6 有效期，若适用；

3.7 如果适用，应有“无菌”字样或符号；

3.8 车针清洁和消毒的说明；

3.9 工作的压力和最高转速限制提示。

4.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、外形尺寸标记示例、使用注意事项、储存、运输和保管条件、编码原则和编码示例等。

5.标签和包装标识

5.1 产品内包装上应有下列标识：

5.1.1 型号和规格；

5.1.2 工作部分的形状；

5.1.3 编码；

5.1.4 生产日期。

5.2 包装箱上应有下列标志：

5.2.1 注册人名称、地址、邮政编码和联络方式；

5.2.2 产品名称、型号规格、数量；

5.2.3 批号或生产日期；

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.2.4 毛重和净重；

5.2.5 体积（长×宽×高）；

5.2.6 产品技术要求号、产品注册号、生产许可证号；

5.2.7 “保持干燥”“避光日晒”等字样或标记其图示标志应符合 GB/T 191—2008 和 YY/T 0466.1—2016 中有关规定；

5.2.8 售后服务单位名称、地址、邮政编码和联络方式，箱上的字样或标记应保证不因历时较久而模糊不清。

三、审查关注点

（一）产品技术要求的编制要求。

该产品的安全与性能要求分别由国家标准和行业标准规定的要求进行检查，注册申请人根据产品的特性编写产品技术要求。产品技术要求应符合相关的强制性国家标准、行业标准和有关法律、法规的规定；

（二）说明书中必须告知用户的信息是否完整；

（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）产品的预期用途是否明确；

（五）注册检测报告应对关键指标（含关键材料）进行界定，关键指标主要包括柄的类型及尺寸精度要求、工作部分的材质及尺寸精度控制，径向跳动和颈部强度及产品的耐腐蚀性等。

四、编写单位

本指导原则由广东省药品监督管理局审评认证中心编写并负责解释。

附件 2

一次性使用配药用注射器注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行一次性使用配药用注射器注册申报提供技术指导，同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对一次性使用配药用注射器注册申报资料的一般要求，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。

一、适用范围

本指导原则的适用于《医疗器械分类目录》中按照第二类医疗器械管理的配药用注射器。

本指导原则所适用的一次性使用配药用注射器是指临床用于配制药品时所用到的普通型配药用注射器（不包括带有各种过

依据中国器审中心网站公开文本整理

滤器或直接连接粉针瓶与输液软袋的配药装置）。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）等相关法规、规范性文件的要求。产品名称应以体现产品的工作原理、技术结构特征、功能属性为基本准则，如“一次性使用配药用注射器”。

（二）产品的结构和组成

一次性使用配药用注射器由配药器配药针组成。

典型的配药器结构为二件、三件；型式为中头式、偏头式；容量有 10 mL、20 mL、30 mL、50 mL、100 mL 等。一般由标尺、零刻度线、分度容量线、公称容量刻度线、外套卷边、锥头、外套、活塞、芯杆、按手组成。

典型的配药针型式为侧孔针、斜面针；规格有 0.9mm、1.2 mm、1.4 mm、1.6 mm、1.8 mm、2.1 mm、2.4 mm 等；一般由针座、针管、护套组成。

一次性使用配药用注射器结构如如图 1 所示。

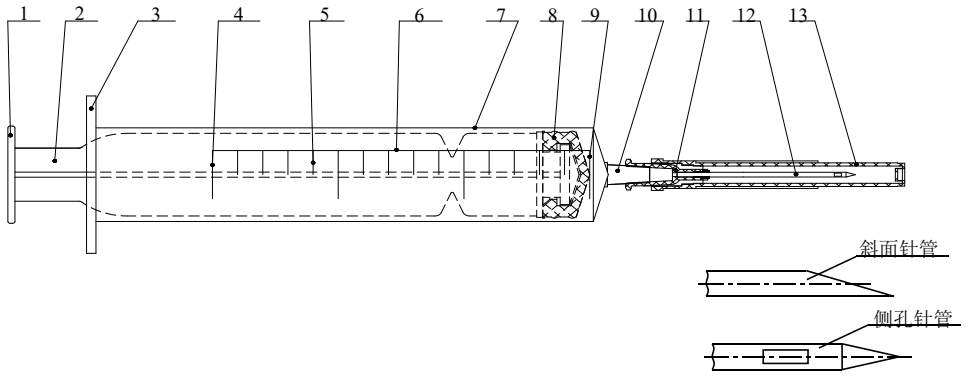


图1

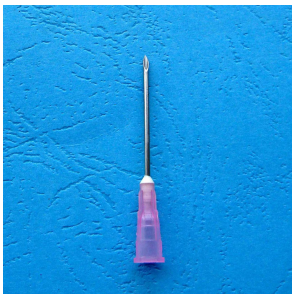
1.按手；2.芯杆；3.外套卷边；4.公称容量刻度线；5.分度容量线；6.标尺；7.外套； 8.活塞；9.零刻度线；10.锥头；11.针座；12.针管；13.护套

注：本示意图仅说明配药器的结构，并非为标准规定的唯一型式。

产品图示举例如图 2



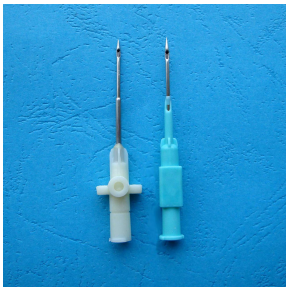
配药器 带针



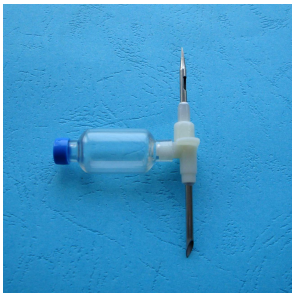
配药针（斜面）



配药针（侧孔）



配药针（带空气过滤）



配药针（特殊型）



三件式配药器（偏头/中头）

图 2

（三）产品工作原理/作用机理

一次性使用配药用注射器临床使用时是借助外力推（拉）配药器芯杆带动活塞抽吸药液注入输液容器内；或先吸取稀释剂，

依据中国器审中心网站公开文本整理

将稀释剂注射进入粉针瓶中使粉针剂溶解，再将稀释好的药液注入输液容器内，供患者输液用。

因该产品为非直接治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品作用机理的内容。

（四）注册单元划分的原则和实例

一次性使用配药用注射器注册单元原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

如产品结构、功能特殊应另行划分注册单元。

（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 15810—2001	《一次性使用无菌注射器》
GB 15811—2016	《一次性使用无菌注射针》
GB 18279.1—2015	《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第 1 部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》
GB/T 18279.2—2015	《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南》
GB/T 191—2008	《包装储运图示标志》
GB/T 1962.1—2015	《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—2012	《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）》

标准编号	标准名称
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—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 16886.5—2017	《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—2017	《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验》
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 18457—2015	《制造医疗器械用不锈钢针管》
GB/T 19633.1—2015	《最终灭菌医疗器械包装 第 1 部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》
GB/T 19633.2—2015	《最终灭菌医疗器械包装第 2 部分：成形、密封和装配过程确认的要求》
YY/T 0114—2008	《医用输液、输血、注射器具用聚乙烯专用料》
YY/T 0242—2007	《医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料》
YY/T 0243—2016	《一次性使用注射器用活塞》
YY/T 0296—2013	《一次性使用注射针 识别色标》
YY/T 0313—2014	《医用高分子产品 包装和制造商提供信息的要求》
YY/T 0316—2016	《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》
YY/T 0466.1—2016	《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 0821—2010	《一次性使用配药用注射器》

（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）

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申报资料中涉及到的标准。有的注册申请人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，也就是在编写注册申报资料时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。可以通过对注册申报资料中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，是否在产品技术要求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。

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）产品的适用范围/预期用途/禁忌症

产品供临床抽取、溶解、配制药液使用。应该当明确说明该器械不适宜运用的某些疾病、情况或特定人群（如儿童、老年人、孕妇及哺乳器妇女、肝肾功能不全者）。

（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、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

一次性使用配药用注射器的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016《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）产品安全性特征判定是否准确（依据 YY/T 0316—2016 附录 C）；

（2）危害分析是否全面（依据 YY/T 0316—2016 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—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 E 对“一次性使用配药用注射器”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，注册申请人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，注册申请人应采取应对措施，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

表 2　产品主要危害

危害的分类		可预见的事件序列	损害
生物学危害	生物污染	生产环境控制不好。 无菌操作不规范。 包装破损。	产品带菌，引起患者用药感染、细菌栓塞。
	生物不相容性	原、辅料不符合要求。 PE 或 PP：抗氧剂、化学助剂量过大。 硅（橡）胶：硫化剂分解不完全，加工助剂残留量大。	导致患者感染。 产生毒性或刺激、溶血、紫外吸光超标或引起不良反应。
	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、不合格的原材料。 加工工艺控制不严格。	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、被二次甚至多次使用。	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。 包装不能保证产品质量。	产品老化无法使用或者危害患者健康。 产品有效期缩短。
	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	使用后的产品随意丢弃，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。 意外使用、或扎伤他人。

危害的分类		可预见的事件序列	损害
化学成分毒性	产品中的环氧乙烷残留量不符合要求	环氧乙烷进入患者体内，累积效应导致病变。	病人致癌。
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。	产品辨别错误导致误用。
	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	允许使用的药品及与药品同时保存的时间。 包装破损无法识别 。 操作要点不突出。	不良事件的发生。 导致误用。 导致操作失误。
	合理可预见的误用	规格型号选用错误。	无法达到满意的使用效果 或资源的浪费。
	对副作用的警告不充分	对操作人员警示不足。 将配药用注射器 带针用于人体注射。 重复使用。 二次灭菌。 未明示易吸附的药物种类，导致药物浓度达不到要求。	不良事件的发生。 患者的不适。 患者感染。 患者用药不合理。
	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。	患者感染。 患者用药不当。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害的分类		可预见的事件序列	损害
功能性失效、维修和老化引起的危害	工艺控制不严	外套、活塞不光滑。 活塞、芯杆脆弱易断裂。 接触部位不紧密。 针尖不符合要求。	损伤操作者。 药液被污染、 药液外漏导致患者用药量不准或污染。 产生落屑。
	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。	产品超期使用造成细菌感染。 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。	导致药物不良反应。 出现细菌感染等。
信息危害	产品说明书信息内容不完整	造成操作或处理错误。	不合格产品被误用。 重复使用，危害患者健康。
	说明书注意事项、禁忌描述不完整	影响正常使用，甚至危及患者健康。 产品被用于正确使用范围之外，如用于人体注射。	产生交叉感染或影响使用 造成患者疼痛。
	标尺印刷不清晰	无法判断药液剂量。	影响治疗效果。

（八）产品的研究要求

1.生物相容性研究

按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 16886.5—2017 《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—2017《医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验》、GB/T 16886.11—2011《医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验》等要求提交材料的生物相容性研究资料。

2.灭菌工艺研究

按GB 18278.1—2015《医疗保健品灭菌 湿热 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》、GB 18279.1—2015《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》、GB/T 18279.2《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第2部分：GB 18279.1应用指南》、GB 18280.1—2015《医疗器械保健产品灭菌 辐射 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》、GB 18280.2—2015《医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量》、GB/T 18280.3—2015《医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南》、GB 18281.2—2015《医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌用生物指示物》、GB/T 19633.1—2015《最终灭菌医疗器械包装 第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》、GB/T 19633.2—2015《最终灭菌医疗器械包装 第2部分：成形、密封和装配过程确认的要求》、YY/T 1267—2015《适用于环氧乙烷灭菌的医疗器械的材料评价》、YY/T 0698系列标准等要求提交环氧乙烷灭菌研究资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.效期和包装研究

按 YY/T 0681.1—2009《无菌医疗器械包装试验方法 第 1 部分：加速老化试验指南》、YY/T 0681.2—2010《无菌医疗器械包装试验方法 第 2 部分：软性屏障材料的密封强度》、YY/T 0681.3—2010《无菌医疗器械包装试验方法 第 3 部分：无约束包装抗内压破坏》、YY/T 0681.4—2010《无菌医疗器械包装试验方法 第 4 部分：染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏》等要求提交效期和包装研究资料。

4.药物相容性研究

增加对配药前后药液接触的部件与配置药物的相容性研究（主要包括物理相容性、化学相容性等），建议选择预期拟配置的药物分别进行研究。

（九）产品技术要求的主要性能指标

本条款给出一次性使用配药用注射器的基本技术性能指标，但并未给出定量要求，注册申请人可参考相应的国家标准、行业标准，根据注册申请人自身产品的技术特点制定相应的产品技术要求，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的有关要求。以下如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），注册申请人在产品性能研究中必须说明理由。

1.物理性能：

配药器执行 YY/T 0821—2010 规定，具体项目包括：外观、标尺、标尺的数字、公称容量线的标尺总长、标尺位置、外套、按手间距、活塞、锥头、器身密合性、容量允差、残留容量。

配药针执行 YY/T 0821—2010 的规定。具体项目包括：材料（只需明确牌号，无需检测）、外观、尺寸、侧孔针管的畅通性、

微粒污染、穿刺落屑、连接牢固度、耐腐蚀性、针座。

针管刚性、韧性与产品的使用性能密切相关，但 YY/T 0821—2010 无相关技术要求。需要增加针管材料的要求，以保证临床使用的安全性、有效性。

2.化学性能：

一次性使用配药用注射器参考执行 YY/T 0821—2010 的相关要求，具体项目包括：可萃取金属含量、酸碱度、易氧化物；而根据不同材料特性，由注册申请人决定是否对化学性能提出其他特别要求。

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:

一次性使用配药用注射器产品参照执行 YY/T 0821—2010，进行无菌、热原检查；

4.未包含在产品技术要求中的主要性能指标还应包含依据 GB/T 16886.1—2011《医疗器械生物学评价 第 1 部分：评价与试验》进行的生物学评价，具体项目包括细胞毒性、致敏、刺激、溶血、急性全身毒性试验等生物学评价，或按《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（国食药监械〔2007〕345 号）文件的规定提交相关的证明文件。

（十）同一注册单元内注册检验典型性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

依据中国器审中心网站公开文本整理

本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

3.例如申报产品（同种材料的情况下）配药器结构为二件、三件；型式为中头式、偏头式；容量有 10 mL、20 mL、30 mL、50 mL、100 mL 等。配药针型式为侧孔针、斜面针；规格有φ1.2、φ1.4、φ1.6、φ1.8、φ2.1、φ2.4。可选择：三件中头式 10 mL 配药器、φ1.2 斜面配药针及二件偏头式 100 mL 配药器、φ2.4 侧孔配药针为典型产品。两种型号只需全检一个型号，另一型号选择未覆盖项目检验。

（十一）产品生产制造相关要求

详细说明产品生产工艺过程及其确定的依据、过程控制点；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。有多个研制、生产场所，应详细说明每个研制、生产场所的实际情况。

（十二）产品的临床评价要求

一次性使用配药用注射器产品已经列入《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号，以下简称《目录》）中，应按《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）要求，对免于进行临床试验的医疗器械产品进行临床评价。

1.提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料；

2.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注册医疗器械对比表》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《医疗器械临床评价技术指导原则》的其他要求开展相应工作。

（十三）产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书、标签和包装标识的编写要求应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）和《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 0466.1—2016）的要求。同时应注意以下要求：

1．产品型号规格、适用范围应与注册申请表、产品技术要求保持一致；

2．有“使用前请阅读使用说明书”的文字说明；

3．应明确产品灭菌方式及产品有效期；产品无菌、无热原的文字说明或图示；

4．提示对产品材料过敏者禁用；

5．包装破损、包装内有异物、保护套脱落严禁使用；

6．针对产品特点的特殊注意事项与警示说明。

（1）严禁用于人体注射；

（2）即配即用，不得留置，用后销毁；

（3）操作时禁止用手或未消毒物品接触药液或配药针管；

（4）侧孔针使用时应多次抽吸稀释剂以保证药液全部用于患者，配制微量药品时建议使用斜面针；

（5）提示产品适合的药物范围。

7．其他内容，如医疗器械注册证书编号、产品技术要求编

依据中国器审中心网站公开文本整理

号、生产注册申请人、注册地址、生产地址、售后服务单位、说明书的编制或者修订日期、生产日期，使用期限或者失效日期。

三、审查关注点

（一）一次性使用配药用注射器产品技术要求编写的规范性，引用标准的适用性、准确性，内容是否符合 YY/T 0821—2010《一次性使用配药用注射器》及有关标准的要求，是否齐全，是否为现行有效版本；

（二）注册申报资料应按照《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）编写。重点关注材料、工艺及与所配制药物的相容性研究报告；

（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）关注注册检测报告应能覆盖所有不同材料、结构的产品所有性能检验。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；

（六）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；

（七）对特殊结构、功能产品（如过滤功能）应制定相应的技术要求保证产品具有声称的功能，如产品允许药液留置或使用了特殊材料，应提供相关验证资料保证能安全使用。

四、编写单位

本指导原则由江西省药品监督管理局编写并负责解释。

附件 4

口腔颌面锥形束计算机体层摄影设备临床评价指导原则

一、目的

为进一步规范口腔颌面锥形束计算机体层摄影设备（下文简称口腔锥形束 CT）的临床评价资料，撰写本指导原则。

本指导原则是对注册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，本指导原则的相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

本指导原则基于《医疗器械临床评价技术指导原则》（下文简称通则）并结合口腔锥形束 CT 产品的特点制定。本指导原则适用于口腔锥形束 CT 的临床评价工作，口腔曲面体层 X 射线机的临床评价工作可参照本指导原则执行。

三、基本原则

注册申请人应按国家有关文件的要求进行临床评价。

依据中国器审中心网站公开文本整理

注册申请人应本着科学化、合理化的原则，根据申报产品实际情况确定临床评价方式和方法，并说明所选择临床评价方式和方法的依据，提供相应的临床评价资料。

四、临床评价方式

本文件定义的临床评价方式是在通则第六章“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”的框架和基础上进行了调整和优化。

注册申请人应根据本文件的要求确定口腔锥形束CT产品的临床评价方式。

口腔锥形束CT临床评价工作可参照如下两种评价方式进行：

评价方式Ⅰ：临床试验；

评价方式Ⅱ：模体试验及小样本量临床研究。

（一）评价方式Ⅰ

注册申请人可按照《口腔颌面锥形束计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》、《口腔曲面体层X射线机注册技术审查指导原则》的临床试验要求开展申报产品的临床试验工作。有下列情形之一的，应进行临床试验：

1. 申报产品与申请人的已注册产品的工作原理、技术结构不同，如模拟设备和数字设备、螺旋CT和锥形束计算体层摄影（CBCT）、单能和双能；
2. 申报产品属于申请人的全新产品，如“申请人过去生产的产品为不带有曲面体层摄影扫描方式的口腔锥形束CT，

本次申报的产品为口腔曲面体层X射线机”；

3. 申报产品与申请人的已注册产品的适应部位不同，如口腔颌面部和耳鼻；

4. 申报产品与申请人的已注册产品的摄影模式不同，如锥形束计算机体层摄影和曲面体层摄影。

（二）评价方式II

如申报产品不属于评价方式I规定应进行临床试验的情形，注册申请人可选取评价方式II进行评价。

注册申请人应分析评价申报产品和对比产品的差异，根据差异性进行必要的模体对比试验，并根据对比结果确定是否还需补充必要的临床研究。具体操作为：

注册申请人可以选择一种或几种对比产品，按照附录1表格的对比项目进行对比和分析，确认是否存在差异，并评价差异部分是否影响图像质量；如差异部分可能影响图像质量，应进行模体试验以获得申报产品和对比产品的模体图像，并根据模体图像分析申报产品和对比产品在成像性能方面的差异性。

当申报产品模体图像的性能指标不劣于（优于，或者等同）对比产品时，可以认为申报产品满足预期的临床应用要求；当申报产品模体图像的性能指标劣于（全部性能指标劣于，或者部分性能指标能劣于）对比产品，则需要进行小样本量的临床研究，或提供等效临床研究的文献和资料。

五、模体试验基本原则

模体试验的具体试验指标及方法见《YY/T 0795 口腔颌面锥

依据中国器审中心网站公开文本整理

形束计算机体层摄影设备专用技术要求》（CBCT 摄影模式）、《YY/T 0010 口腔 X 射线机专用技术条件》（曲面体层摄影模式），并遵循以下原则：

1. 注册申请人根据对比差异，确定模体试验方案，并根据方案实施模体试验，其中模体试验方案应能充分验证申报产品和对比产品的差异性；
2. 模体试验的目的应是获得图像质量/性能指标的评价；
3. 对比产品的试验条件应与申报产品的试验条件一致；原则上，申报产品和对比产品应选取相同的典型曝光条件下进行试验，将两者的试验结果进行对比，其选取的典型曝光条件应具有合理性；若申报产品与对比产品选取的典型曝光条件无法达到一致，需遵循就近原则；
4. 为使试验结果具有代表性和可重复性，减少偶然性和随机性对分析结论的影响，应考虑统计技术的应用，对样本量进行确定，如试验条件、样机具有多样性（原则上，应不小于 5 次），记录每次试验后的图像性能结果，并采用均值比较方法评价申报产品和对比产品的图像性能差异。
5. 不同拍摄模式之间不可进行对比。

模体试验报告模板见附录 2。

六、小样本量临床研究基本原则

（一）参考文献

CBCT 摄影评价部位及评价标准可参考《口腔颌面锥形束计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》，曲面体层摄影、头

影测量摄影评价部位及评价标准可参考《口腔曲面体层X射线机注册技术审查指导原则》。

（二）评价对象

临床影像。

（三）评价人员

应由有经验的口腔科医生或专业从事口腔放射工作的医生阅片，要求中级职称或以上，且至少一人为副高级或以上。对同一张影像采用双人独立评价的方式，若同一患者的两份评价结果不一致时，可请年资高的第三人参与评价，且少数服从多数；或者以较低评价为准。

（四）获取临床影像的条件

应覆盖所有配置、摄影模式、典型曝光条件。

（五）例数

每个部位需要6例临床影像。临床图像应覆盖申报的部位，如上颌、下颌、颞下颌关节等。

小样本量临床评价报告模板要求见附录3。

七、其它

螺旋CT在耳鼻部位诊断有非常广泛的应用，其安全性和有效性已得到充分验证。相对于螺旋CT，锥形束CT采用高分辨率探测器的技术，影像的空间分辨率更高，患者剂量更低。但因两者的成像原理不同，锥形束CT散射大、噪声大、软组织分辨效果差，现阶段对于口腔锥形束CT能否满足耳鼻部位的临床需求，国内外还缺乏共识性的结论。因此，若声称口腔锥形束CT

依据中国器审中心网站公开文本整理

适用于耳鼻部位，应提供临床试验资料。具体要求见附录4。

八、参考文献

[1]《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

[2]《医疗器械临床评价技术指导原则》（2015年第14号通告）

[3]《口腔颌面锥形束计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》（2017年第6号通告）

[4]《口腔曲面体层X射线机注册技术审查指导原则》（2018年第9号通告）

九、起草单位

起草单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附 1

表 1-申报产品与对比产品的对比项目表格

对比项目	对比产品 （注册证号：）	申报产品	差异性分析
注册人			
产品名称			
型号			
工作原理			
技术结构			
摄影模式			
适应部位			
预期用途			
探测器技术			

依据中国器审中心网站公开文本整理

附 2

模体试验报告模板

一、 试验指标

在此列明模体试验的试验指标。

以 CBCT 模式为例，参照《YY/T 0795 口腔颌面锥形束计算机体层摄影设备专用技术要求》，试验指标包括图像信噪比、空间分辨率、低对比度分辨率和图像灰度均匀性。

二、 试验用仪器和体模

应给出仪器和体模的清单，包括其型号、编号、校准日期。详细描述体模的技术参数。给出测试布局图。

三、试验条件

（一）工作条件

包括电源条件、温湿度和大气压等环境条件

（二）曝光条件

在此列明申报产品与对比产品在各摄影模式下的典型曝光条件和拟曝光次数。

以 CBCT 模式为例，典型曝光条件清单如表 2-1：

表 2-1 CBCT 模式典型曝光条件清单

序号	申报产品	对比产品 1	曝光次数
第 1 组	管电压:75kV 管电流:6mA 视野:10*8 体素:200μm ……	管电压:75kV 管电流:6mA 视野:8*8 体素:200μm ……	5
第 2 组	…	…	…
…	…	…	…

注：模体试验所包括的所有图像性能试验，需要和临床使用条件一致，整个试验中不允许修改会对图像质量产生影响的图像处理软件。如果试验中需要调整，则需要重新开始试验所有的图像性能指标。

四、试验数据

在此列出各项指标的试验数据。

以 CBCT 模式的图像信噪比试验为例，在每个典型条件下曝光 5 次，试验数据记录如下表 2-2 所示。

表 2-2 图像信噪比试验数据记录

典型试验条件	计次	轴位	矢状位	冠状位
第 1 组	1	36.0	40.6	36.8
	2	…	…	…
	3	…	…	…
	4	…	…	…
	5	…	…	…
第 2 组	…	…	…	…
…	…	…	…	…

五、试验数据分析

在此对试验数据进行分析，并说明分析方法。以 CBCT 模式的图像信噪比试验为例，采用均值对比方式。分析过程和结果见表 2-3。

表 2-3 图像信噪比对比

		轴位	矢状位	冠状位
第 1 组 典型条件	申报产品	36.3	40.42	36.81
	对比产品	36.0	40.5	36.79
	对比结果	优于	劣于	优于

依据中国器审中心网站公开文本整理

第 2 组 典型条件	…	…	…	…
…	…	…	…	…

六、试验结论

在此汇总申报产品与对比产品的各项试验指标在各个典型条件下的对比结果（不劣于/劣于），得出总体结论。以 CBCT 模式为例，试验指标及对比结果如表 2-4：

表 2-4 CBCT 模体试验结果汇总试验指标	典型条件序号	对比结果		
		轴位	矢状位	冠状位
图像信噪比	第 1 组	不劣于	劣于	不劣于
	第 2 组	…	…	…
	第 3 组	…	…	…
	…	…	…	…
.	…	…	…	…

试验结论：申报产品第 1 组典型条件下的轴位、冠状位上的成像性能不劣于对比产品，矢状位上的成像性能劣于对比产品。

七、试验人员

应明确试验人员以及审核人员，并在报告中签名。给出试验日期和审核日期。

附 3

小样本量临床研究报告模板

报告主要内容包括：

（一）产品概述

包括产品名称、规格、型号、注册人信息、产品的预期用途、扫描模式和应用的部位。

（二）评价表（示例见表 3）

如表 3 所示，评价部位包括上颌和颞下颌关节；CT1_1 是指某机型的配置 1 采用 CBCT 摄影模式拍摄的第一幅覆盖上述部位的临床影像；评价结果：其中 A 为清晰可见，B 为可见，C 为不可见；符合性判定：符合为 P，不符合为 N。

推荐使用表 3 格式评价 CBCT 摄影模式的影像；曲面体层摄影、头影测量摄影模式的影像评价也可参照表 3 格式，并参照相关要求制定。

（三）总结

注册申请人提供由评价医生签字的小结报告，并附医生的资质证明文件。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 3 评价表

评价部位		CT1_1			CT1_2			CT1_3			CT1_4			CT1_5			CT1_6			符合性
		医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	
上颌部位（含牙列）	上颌窦形状，连续性，窦底与后牙根的关系																			
	上颌皮质骨完整性，连续性，形状																			
	鼻腭神经管道及走向																			
	牙槽突																			
	腭突																			
	牙齿形态																			
	牙本质																			
	牙釉质																			
	根管（中 1/3）																			
	牙髓腔																			
	牙周膜																			
颞下颌关节部位	颞骨关节窝形状																			
	髁突大小,形状																			
	颞骨关节窝与髁突的位置关系																			
	关节结节																			

附 4

耳鼻部位的临床试验要求

若申报的口腔锥形束 CT 声称适用于鼻和鼻窦部位、颞骨部位的骨性病变的影像诊断，如下内容应适用。

一、基本要求

应遵照《医疗器械临床试验质量管理规范》要求开展临床试验工作。

临床试验过程应遵照《口腔颌面部 X 射线检查操作规范》的摄影前准备和操作程序的要求。

临床机构应根据入组试验人群的年龄、组织厚度等选择适宜的曝光参数，遵循正当化原则（即：考虑医务人员和受试者所受的辐射危害后，认为辐射的受益大于风险）以及辐射防护的最优化原则（亦称 ALARP 原则，即最低合理可行原则）而获得必要的诊断信息（使用合理可达到的最低辐射剂量），同时应参考制造商推荐的典型曝光条件。

二、临床试验评价指标

（一）主要评价指标：

临床图像质量与临床诊断要求的符合率（见临床评价标准中的 1、2 部分）

（二）次要评价指标

1.安全性：机械、电气等方面的安全性评价

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.设备功能稳定性、机器使用便捷性

三、临床评价标准

（一）临床图像质量评价：

对于每一幅临床图像，应挑选若干关键解剖结构，评价其清晰度，进而判断该幅图像是否符合临床诊断要求，判断结论为符合或不符合。

关键解剖结构清晰度的直接评价结果为：

①清晰可见：解剖学结构的细节清晰可辨。

②可见：解剖学结构的细节可见，但不能清晰辨认。

③不可见：解剖学结构可大致显示，但细节未显示。

1.鼻骨和鼻窦部位

解剖结构	清晰可见	可见	不可见
鼻骨			
鼻骨缝、孔			
上颌骨额突			
鼻腔： 外周壁、外侧壁、鼻中隔、顶壁、上下鼻甲及相应的上下鼻道、窦口鼻道复合体（上颌窦开口、、筛漏斗、半月裂孔）、蝶筛隐窝、额隐窝			
眶下孔、眶下管、眶下沟			
鼻窦（上颌窦、筛窦、蝶窦、额窦）的窦壁及窦腔			
筛前动脉管、筛后动脉管			
蝶骨及其内部构成的视神经管、翼管、圆孔、卵圆孔、棘孔			

评价标准：上述各项解剖结构达到可见及以上，则认为符合临床诊断要求。

2．颞骨部位

解剖结构	清晰可见	可见	不可见
骨性外耳道			
中耳： 听骨链（听小骨及关节间隙）、鼓室壁及各壁小的骨性结构（包括后壁（面隐窝、锥隆起、鼓室窦）、外壁（鼓室盾板）、内壁（鼓膜张肌及肌腱、面神经管、鼓室段、前庭窗、鼓岬））			
内耳： 骨迷路（包括蜗窗）、骨迷路腔、耳蜗内骨性间隔、内听道及其底部结构			
颈内动脉管、乙状窦沟壁、颈静脉球窝壁			
面神经骨管各段（迷路段、膝状神经节、鼓室段、后膝、垂直段）			
前庭导水管、耳蜗导水管			

评价标准：上述各项解剖结构达到清晰可见，则认为符合临床诊断要求。

（二）安全性评价

安全性评价的结论为安全/不安全。

安全性评价应至少包括以下几方面，可结合设备特点和临床方案自行添加。

安全项目	**安全**	**不安全**
机械安全型		

依据中国器审中心网站公开文本整理

电气安全性		
其他		

评价标准（举例）：

①机械安全性：如果整个临床试验过程中，没有运动部件意外动作、倾倒、零件脱落、机械断裂、撞击或挤压患者/操作者的事件，则认为安全；否则认为不安全。

②电气安全性：如果整个临床试验过程中，没有发生漏电，则认为安全；否则认为不安全。

③其他：如果整个临床试验过程中，没有其他不可接受的不良事件，则认为安全；否则认为不安全。

（三）整机功能、稳定性、便捷性评价

整机功能、稳定性、便捷性评价结论为满意/一般/不满意。应至少评价以下内容，申请人可结合设备特点自行补充。

项目	满意	一般	不满意
功能			
患者摆位			
控制按键、手闸			
摄影过程			
图像后处理			
图像存储和管理			
设备稳定性			
便捷性			
摆位难易程度			
图像处理便捷性			

评价标准（举例）：

3.1 功能评价

①在摆位过程中，机架和患者承载机构起停顺畅、定位准确则认为摆位功能满意，若出现按键迟滞、运动有卡顿但能够完成预期操作，则认为一般；若出现按键无反应或运动不符合预期，则认为不满意。

②控制按键、手闸在使用过程中反应灵敏、功能正常，则认为满意；反应不够灵敏但不影响功能实现，则认为一般；若不能使用，则认为不满意。

③图像处理软件能流畅地执行各项功能，无软件异常崩溃和卡滞，则认为满意；若后处理功能可以执行，但有明显卡滞现象，则认为一般；若后处理功能在执行中出现软件异常，则认为不满意。

④若扫描图像都能够完整保存，并可方便地检索，则认为满意；若每次扫描的图像数据记录都能完整保存并检索，但检索过程繁琐，则认为一般；若扫描图像或患者数据出现无故丢失或无法检索，则认为不满意。

3.2 稳定性评价

整机在整个试验过程中可持续正常工作，则认为满意；若试验中虽出现错误但可以迅速恢复，无不可恢复的错误发生，能在24小时内正常开机，则认为一般；若出现故障导致设备不能正常使用，则认为不满意。

3.3 便捷性评价

①摆位难易程度：按照说明书规定的方法，操作员可方便地

依据中国器审中心网站公开文本整理

完成拍摄摆位，则认为满意；若摆位过程较为繁琐但最终可以完成，则认为一般；若按说明书规定的方法无法完成摆位，则认为不满意。

②操作界面友好性：操作界面清晰、各按钮及图表布局合理、能顺畅操作各项功能，则认为满意；若操作界面和布局基本合理，则认为一般；若操作界面不清晰、布局不合理，则认为不满意。

③图形处理便捷性：若图像软件操作流畅，则认为满意；若操作不够顺畅但基本功能可实现，则认为一般；若操作过于繁复，则认为不满意。

四、临床评价主体

（一）安全性评价

设备操作者。

（二）临床影像质量评价

应由具有头颈部影像诊断经验的放射科或耳鼻喉科医生阅片，要求中级职称或以上。采用双人独立评价的方式，有条件时建议采用由不参与临床试验的独立第三方机构进行临床影像质量评价。若同一患者的两份评价结果不一致时，可请年资高的第三人参与评价，且少数服从多数；或者以较低评价为准。

（三）整机功能、稳定性、便捷性评价

设备操作者。

五、临床试验例数

临床试验设计：考虑产品特性，X 射线产品的临床试验，应设计为目标值法的单组试验。

为了确保临床试验主要评价指标（临床图像质量优良率）达到显著的统计学意义，基于主要评价指标计算的临床试验例数应符合统计学要求。

一般来说，根据临床经验，临床图像质量优良率不得低于90%（目标值 p0），假设临床图像质量优良率（p1）为 96%、在单侧统计学显著性水平（α）为 0.025、检验效能（1-β）为 80%时，试验最少需要 160 例受试者，考虑试验操作过程中可能的脱落率约 10%，共需纳入 180 名受试者。

若申报设备除适用于鼻和鼻窦部位的骨性病变的影像诊断外，还声称用于颞骨部位的骨性病变的影像诊断，则每种适应症的病例数均应符合上述统计学要求。

在符合伦理学的原则下，同一个受试者可以用于耳部、鼻部的验证。

六、设备应达到的基本要求

（一）临床影像质量评价（主要评价指标）

应按照单组目标值法进行假设检验，并进行统计学推断，确认临床图像质量优良率不低于目标值，且具有统计学意义。

（二）安全性评价（次要指标）

报告不安全事件例数及比例。

（三）整机功能、稳定性、便捷性评价（次要指标）

对于所有评价，报告所有不满意的例数及比例。

七、临床试验中的质量控制

为了保护病人的权益和数据的完整性，建议采用中央注册系

依据中国器审中心网站公开文本整理

统分配受试者登记号，所有受试者登记号不得二次使用。所有登记注册的受试者，理论上均需纳入最终的统计分析。

附件 3

麻醉机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麻醉机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。

本指导原则是对麻醉机的一般要求，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

本指导原则适用于麻醉机，按照《医疗器械分类目录》，麻醉机的管理类别为III类，分类编码为 08。

本指导原则按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2014

依据中国器审中心网站公开文本整理

年第43号）附件4的格式要求进行编写，内容有增减。申请人应按照该公告的要求，结合本指导原则，提交相应的注册申请资料，对不适用的内容给出不适用的理由。

二、综述资料

（一）产品描述

描述产品的工作原理、结构组成（含配合麻醉机使用的附件）、主要功能及其组成部件（关键组件和软件）的功能，以及区别于其他同类产品的特征等内容。

1.描述产品的物理尺寸、重量、外观、型号和与产品配合使用的附件等信息；

2.提供产品工程图和关键组件工程图。如果是变更注册，提供变更关键组件工程图，工程图包含三维爆炸图、二维投影图，应标注出长宽高尺寸。

3.提供产品的气路原理图、硬件结构图。

4.结合气路原理图和硬件结构图对产品功能的工作原理和技术实现进行描述。

产品的功能可能包含：潮气量输送、吸气压力控制、氧浓度控制、呼气末正压（PEEP）和压力限定值的控制、新鲜气体流量控制、麻醉呼吸系统的泄漏、顺应性和阻抗、麻醉气体净化系统的吸取流量、麻醉蒸汽输送系统气体浓度控制、吸引设备产生的负压和流量、潮气量监测、气道压力监测、氧浓度监测、二氧化碳浓度监测、麻醉气体浓度监测、双频指数监测、报警等。

5.提供电池的类型、容量和电池短路和超温的保护原理，以

及认证信息（满足标准 IEC62133 Secondary cells and batteries containing alkaline or other non-acid electrolytes-Safety requirements for portable sealed secondary cells, and for batteries made from them, for use in portable applications 或 UL2054 Household and Commercial Batteries 或 UL1642 STANDARD FOR SAFETY Lithium Batteries 或 UL1989 Standby Batteries 或 IEC 61056 General purpose lead-acid batteries（Valve-regulated types）等）等信息。

6.提供产品关键部件的信息，其应包括型号、规格等内容，用来唯一识别这些关键部件。关键部件包括电源模块、各种传感器等。

产品组成示例：

本产品由主机、麻醉呼吸机〔型号（如有）〕、麻醉气体输送系统、麻醉蒸发器（型号，适用的麻醉剂：异氟醚、七氟醚、安氟醚和地氟醚）、麻醉呼吸系统（包括气道压力表、风箱、二氧化碳吸收器、吸气和呼气单向阀、吸气和呼气流量传感器、排气阀、手动/机控选择开关、储气囊连接端口、吸气和呼气连接端口）、麻醉气体净化系统、负压吸引装置、麻醉气体监测模块、双频指数模块、二氧化碳气体监测模块、氧浓度传感器和附件组成。

（二）型号规格

对于存在多种型号规格的产品，应当按照上述产品描述的要求，明确各型号规格的区别。应当采用对比表及带有说明性文字

依据中国器审中心网站公开文本整理

的图片、图表，对所有拟申报型号规格的结构组成（或配置）、功能、产品特征和运行模式、性能指标等方面加以描述。

例如，某麻醉机产品有 A01 和 A02 两个型号拟申报注册，其型号规格说明举例如下：

表 1 具体配置表示例

序号	功能项目		麻醉机	
			A01	A02
1	通气模式	手动通气	●	●
		容量控制通气	●	●
		压力控制通气	★	●
		同步间歇指令通气	★	★
		压力支持通气	★	★
		……	……	……
2	监测参数	潮气量	●	●
		分钟通气量	●	●
		气道压力	●	●
		呼气末正压	●	●
		呼吸频率	●	●
		吸呼比	★	★
		阻力	★	●
		顺应性	★	●
		氧浓度	★	★
		……	……	……
3	波形显示	压力-时间波形	●	●
		流速-时间波形	●	●
		容量-时间波形	★	★
		肺功能环	★	★
		麻醉气体浓度波形	★	★
		二氧化碳浓度波形	★	★
		笑气浓度波形	★	★
		氧气浓度波形	★	★
		脑电（EEG）波形	★	★
		……	……	……

序号	功能项目		麻醉机	
			A01	A02
4	其他功能	麻醉气体监测模块	★	★
		二氧化碳气体监测模块	★	★
		双频指数监测模块	╳	★
		顺磁氧模块	╳	★
		主动式AGSS	★	★
		负压吸引装置	★	★
		备用供氧	●	●
		……	……	……
注：表中“●”表示标准配置；表中“★”表示可选配置；表中“╳”表示不配置。				

（三）适用范围和禁忌症

适用范围

麻醉机是一种向呼吸系统分配并输送各类医用气体和麻醉气体的设备。麻醉机预期由专业操作者操作，应用于需进行吸入麻醉和呼吸管理的患者；麻醉机预期在专业医疗机构的手术室和急救室中使用。同时应明确目标患者人群的信息（如成人、儿童、婴幼儿或新生儿）。

适用范围示例：

本产品预期在专业医疗机构的手术室或急救室中使用，对成人、儿童及婴幼儿患者进行吸入麻醉和呼吸管理。本产品应由经过良好培训的、获得授权的麻醉人员进行操作。本产品不能用于磁共振（MRI）环境。本产品不适用于新生儿患者。

（四）参考的同类产品或前代产品的信息

应提供参考的同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，并阐述拟申报注册的麻醉机的研发背景和目的。对于同类产品。应当说明选择其作为参考的原因。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 2 参考的同类产品国内外上市信息示例

型号	国内外上市信息		
	中国	欧盟	美国
A01	2007年4月12日国内首次注册，软件版本为V01，管理类别为III类	2006年9月签署CE符合声明，在欧盟地区上市，软件版本为V01，管理类别为IIb类	2008年1月获得FDA 510（k）letter，管理类别Class II，ABC公司作为制造商

应提供对比表格说明拟申报注册产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式（如植入、介入），以及适用范围等方面的异同。

三、研究资料

（一）产品性能研究

制造商应说明产品的主要功能性能、安全要求（如富氧防火、单一故障安全、电磁兼容等）、使用期限内的可靠性等内容。

1.说明产品的各项技术参数，包括控制参数、监测参数、报警参数等参数的调节或监测（包括显示）范围及其误差要求。

2.说明产品的各项呼吸模式，给出相应的定义，提供相应的呼吸波形，包括窒息通气模式（备用通气）。说明产品各项参数默认值。

3.提供产品的验证总结报告，总结内容包括所有保证产品安全有效性的验证，包括但不限于功能性能、EMC、清洗消毒、可靠性、生物相容性、临床评价等。验证总结内容包括但不限于验证对象、验证项目、验证结论及验证的有效性声明等。

表 3 验证总结示例

序号	报告编号	报告名称	总结
1	xxxx	xxxx 验证报告	本报告是对 x 型号麻醉机进行验证，验证内容有产品的电源、气源、安全性，所有验证项目的结论为通过。本报告只验证了一台或 x 台具体代表性的样机，样机的安全有效性可以代表该型号产品的安全有效性。
2			
…	…	…	…

4.如适用的国家标准、行业标准中有不采纳的条款，应将不采纳的条款及其理由予以阐明。

（二）生物相容性评价研究

制造商应说明产品预期与气体接触的部位，提交与气体接触的材料清单；说明使用的材料的基本信息，如材料的组成、成份信息、化学摘要号（CAS 号）、材料的物理和化学属性等，并应保证使用的材料的安全性。

麻醉机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/T 16886.1 标准的规定要求进行评价。

（三）灭菌/消毒工艺研究

麻醉机及其附件和部件根据其使用方式的不同，应有适当的消毒水平，但在某些情况下需要对麻醉机及其附件和部件灭菌。例如麻醉呼吸系统应用于某些传染性强的疾病（如结核病等）患者之后需要灭菌。

正常状态或单一故障状态下，可能和体液或呼出气体接触的可重复使用的麻醉机气路及附件应设计成可拆卸的，以用来清洗与消毒或清洗与灭菌。

依据中国器审中心网站公开文本整理

麻醉机及其附件的外表面应设计成支持表面清洁和消毒的，以期将下一个患者交叉感染的风险降低到合理可接受的水平。

应提供清洗与消毒的工艺（方法和参数），并有推荐使用的试剂，应说明所推荐消毒方法确定的依据，应说明部件可清洗与消毒的次数。

推荐消毒方法确定的依据可参考 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》、WS/T 367《医疗机构消毒技术规范》或 YY/T 0802-2010《医疗器械的灭菌制造商提供的处理可重复灭菌医疗器械的信息》等。

（四）软件研究

麻醉机产品的软件属于软件组件，一般不宜单独注册。麻醉机软件一般用来控制麻醉机的运行，包括各项参数的控制、监测和报警，麻醉机作为生命支持设备，其软件安全性级别应归为 C 级。

制造商应当依照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求，提供单独的医疗器械软件描述文档。

应在产品技术要求中明确软件发布版本，明确软件完整版本的命名规则。

四、临床评价资料

（一）临床试验的建议

麻醉机作为生命支持设备，应被视为高风险产品，在某些情况下，开展符合要求的临床试验来验证产品的安全性和有效性是

必要的。符合以下情形之一的，应考虑进行临床试验：一是注册申请人的麻醉机产品从未在中国境内上市，也没有充分临床证据的。二是拟注册的产品属于申请人的全新产品，或产品包含全新的临床应用功能。例如，申请人原来只持有气动电控麻醉机注册证，此次拟申请注册电动电控的麻醉机机；再如，产品增加了可自动调节临床治疗参数的功能，从而达到治疗目的的。

（二）同品种麻醉机的判定

注册申请人通过同品种麻醉机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《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）附 2 所列举的项目。

1.工作原理

申请人应提供麻醉机的气动原理图，说明产品的具体气路设计。

一般认为，气动型麻醉机与电动型麻醉机不是同品种产品。例如，由高压气体驱动的气动电控型麻醉机，与由内部涡轮（Turbine）或者内部风扇（Blower）驱动的电动电控型麻醉机，不建议判定为同品种产品。

2.结构组成

申请人应详细对比麻醉机的结构组成。结构组成不同之处应

依据中国器审中心网站公开文本整理

提供支持性资料证明不影响呼吸机的安全有效性。

3.性能要求

申请人提供的定性和定量数据至少应包含产品的性能、功能参数、通气模式等。具体的定量分析数据对比项目包括但不限于以下内容：

（1）控制参数、监测参数、报警参数等参数的调节或监测（包括显示）范围及其误差要求。

（2）给出所有通气模式的定义，提供相应的呼吸波形，包括流速—时间波形、压力—时间、容量—时间波形等。

（3）选取典型波形进行对比，说明典型波形的依据。对呼吸波形进行实际测试对比，应至少选择三个周期以上的稳定波形，选取波形上典型的点（至少包括波形拐点），对相应的数值进行对比，设定波形误差的可接受标准，并判定波形差异对安全有效性的影响。

4.安全性评价

生物相容性方面，注册申请人应说明产品预期与气体接触的部位，对比与气体接触的材料。

5.符合的国家/行业标准

申请人应详细对比产品满足的主要国家标准和行业标准。

6.软件核心功能

麻醉机软件一般用来控制麻醉机的运行，其核心功能包含对各项参数的控制、监测和报警，还可以包含各种临床功能模块。

应对产品的软件核心功能进行详细地对比，并提供相应的支

持资料。

（七）适用范围

麻醉机的适用人群可能包括成人、儿童、婴幼儿和新生儿，申请人应着重对产品适用人群进行对比，提供相应的支持性资料。

五、产品风险分析资料

应按照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，针对麻醉机的安全特征，从能量危害、生物学和化学危害、操作危害、信息危害等方面，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。

六、产品技术要求

应当按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》编制产品技术要求。

产品技术要求及相关资料的要求可参考附录Ⅱ。

七、注册/检测单元划分原则

（一）不同应用场景、使用人群的设备应划分为不同的注册单元。例如专用于磁共振环境的麻醉机，专用于条件受限的户外环境的麻醉机，专用于小儿的麻醉机等，这些设备应划分为不同的注册单元。

（二）不同工作原理的麻醉机（例如气动电控麻醉设备与电动电控麻醉设备）应划分为不同的注册单元。

（三）与麻醉机配合/组合使用的无源类耗材原则上与麻醉

依据中国器审中心网站公开文本整理

机划分为不同的注册单元，专用于该型号麻醉机的耗材可以在同一注册单元。

（四）技术原理相同、产品设计结构不同的麻醉设备（例如不同的气路设计的麻醉设备）原则上应划分为不同的注册单元。

八、产品使用说明书和标签

（一）产品使用说明书和标签文字内容应当使用中文，也可以附加其他文种，但应当以中文表达为准。

（二）制造商应当提供完整的使用说明书，其内容包含申报范围内所有型号规格的产品，以及所有的组成部分。

（二）使用说明书应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）、GB 9706.1《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》、GB 9706.15《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》（如适用）、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》、YY 0709《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》、GB 9706.29《医用电气设备第 2 部分：麻醉系统的安全和基本性能专用要求》、YY 0635.1《吸入式麻醉系统第 1 部分：麻醉呼吸系统》、YY 0635.2《吸入式麻醉系统第 2 部分：麻醉气体净化系统传递和收集系统》（如适用）、YY 0635.3《吸入式麻醉系统第 3 部分：麻醉气体输送装置》（如适用）、YY 0635.4《吸入式麻醉系统第 4 部分：麻醉呼吸机》（如适用）、YY 0601《医用电气设备呼吸气体监护

仪的基本安全和主要性能专用要求》（如适用）、YY/T 0799《医用气体低压软管组件》（如适用）、YY 0636.3《医用吸引设备第3部分：以负压或压力源为动力的吸引设备》(如适用)和 YY 0755《麻醉蒸发器麻醉剂专用灌充系统》（如适用）等相关标准中的要求，至少应包含以下内容：

1.产品型号、规格、功能及结构型式。

2.产品的适用范围。

3.产品的禁忌症。

4.产品气路原理图。

5.由制造商提供或推荐的呼吸系统附件。

6.详细的警告、注意事项等内容，包括但不限于：

（1）麻醉机使用资质的要求，如只能由经过良好培训的、获得授权的麻醉人员操作。

（2）麻醉机能否在磁共振（MR）环境使用的说明。

（3）电磁兼容方面相关的警告及措施，如麻醉机可能受到便携式和移动通讯设备影响的警告。

（4）不应使用抗静电或导电的软管或导管的意义的陈述。

（5）麻醉机不应被覆盖或不应放置在影响麻醉机运行和性能的位置的警告。

（6）应明确与麻醉机兼容的设备及附件（呼吸管路、细菌过滤器等）；或给出兼容设备的技术规格，如呼吸管路的阻力、顺应性等。

（7）应给出麻醉机的运输、储存条件。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（8）应给出清洗与消毒、灭菌的说明。

（9）对产品有效期进行说明。

（10）对于一次性使用的部件或附件，应有不可重复使用的警告。

（11）使用说明书中应明确如何进行麻醉机的维护。

附录Ⅰ

麻醉机产品风险管理资料要求

一、总体要求

产品风险管理资料是对产品的风险管理过程及其评审的结果予以记录所形成的资料。风险管理资料主要包含风险管理计划和风险管理报告，还包含风险管理活动相关的其他文档资料及评审记录。

二、风险管理计划的内容

（一）风险管理活动范围

制造商应策划风险管理活动的范围，通过照片、示意图和文字等形式清晰的说明产品的组成、规格型号，描述产品功能。

识别麻醉机产品生命周期阶段，以及每个阶段要开展哪些风险管理活动。

（二）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、风险评价人员（必须包含有临床背景的人员）、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（不直接负责所评审的设计和开发阶段的人员和所需的专家）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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）风险管理活动评审的要求

制造商应详细规定何时和如何进行风险管理评审，风险管理活动评审的要求可以是制造商建立的质量管理体系的一部分。

（四）风险可接受准则

制造商应根据风险可接受方针，制定风险产品的风险可接受准则。风险可接受准则对于风险管理过程的最终有效性是至关重要的，制造商应根据产品预期用途、特征制定适当的风险可接受准则。

风险可接受准则可以是制造商建立的质量管理体系的一部分，在风险管理计划中可以采用引用的方式体现。

（五）验证活动

风险管理计划要规定如何进行两个验证活动：确认风险控制措施已在最终设计中实施；确认实施的措施确实降低了风险。风险管理计划应详述风险控制措施相关的验证活动的计划。

（六）生产和生产后信息的收集和评审活动

制造商应当建立通用的程序，以便从不同的来源收集信息，如使用者、服务人员、培训人员、事故报告和顾客反馈。尽管获得生产后信息的一个或多个方法可以是已建立的质量管理体系中的一部分，但麻醉机产品的生产和生产后信息的收集和评审活动相关的计划和要求应直接加入到风险管理计划中。

三、风险管理报告的内容

（一）预期用途和与安全性有关特征的判定

风险管理报告应包含麻醉机的预期用途以及合理可预见的

误用。

制造商应按照 YY/T 0316《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，也应做出说明。可能影响安全性的特征应形成文档，在风险管理报告中包含。

（二）危害的判定

制造商应在已识别的影响安全性的特征的基础上，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。

危害的判定至少应包含能量危害、生物和化学危害、操作危害、信息危害这四个方面的危害分析，并应按照下表中的危害二级分类来展开分析。

下表为麻醉机常见危害举例，供参考，制造商应根据申报产品具体预期用途和与安全性有关特征编写风险管理报告。

表 4 麻醉机危害示例

危害分类	危害二级分类	危害示例
能量危害	电磁能	网电源
		漏电流（外壳漏电流、对地漏电流、患者漏电流）
	辐射能	非电离辐射
	热能	高温：高温的气体被送入患者气道
	机械能	倾倒：麻醉机倾倒
		悬挂物：监护仪支臂、麻醉信息系统支臂、线缆管理装置支臂、吊塔支架、手动支臂、管路支撑臂等
		振动
		噪声：麻醉机运行时的噪音

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害分类	危害二级分类	危害示例
生物学和化学危害	生物学危害	细菌:重复用管路等附件未经严格消毒感染细菌的危害
		再次或交叉感染:重复用管路等附件未经严格消毒交叉感染的危害
	化学危害	患者气道和组织暴露于外来材料中:加工残留物、污染物、添加剂或加工助剂、清洗与消毒试剂残留物、降解或析出物、医用气体、麻醉剂等
	生物相容性危害	与患者或操作者接触材料(呼吸管路、面罩等)的生物相容性方面的危害(毒性、刺激、致敏等)
操作危害	功能	报警异常
		漏气
		停机、死机
		潮气量输出异常
		气道压力异常
		阀门故障
		板卡异常
		氧电池异常
		二氧化碳气体监测模块工作异常
		麻醉气体监测模块工作异常
		双频指数模块工作异常
		传感器故障(包括流量传感器和压力传感器)
		氧浓度监测异常
		二氧化碳浓度监测异常
		麻醉气体浓度监测异常
		双频指数监测异常
		操作界面异常(黑屏、按键失灵等)
		电源和电池故障
		监测值与设置值偏差
		麻醉蒸发器浓度输出异常
		麻醉气体净化系统工作异常
		负压吸引装置工作异常
		气源供应故障
操作危害	使用错误	麻醉呼吸机模式或参数设置不当
		未及时校准传感器(流量传感器、氧传感器、压力传感器等)
		未及时更换易损易耗部件(氧电池、呼吸管路等)
		未及时清理积水
		清洗消毒不及时
		灰尘积累过多,未及时清洗

危害分类	危害二级分类	危害示例
信息危害	标记和说明	使用说明书不完整
		性能指标描述不充分
		预期用途规定不充分
		使用限制条件说明不充分
	操作说明	与麻醉机一起使用的附件规定不充分
		使用前检查规定不充分
		操作指示过于复杂
	警告	副作用的警告
		一次性附件可能被错误地再次使用的危害
		使用抗静电或导电的呼吸管路的危害
		其他关于安全使用麻醉机的警告
	服务和维护规格	服务和维护周期定义不当

（三）风险估计

应识别可能造成危害处境的合理可预见的事件序列或组合，并列明造成的危害处境。

对每一个判定的危害处境，都应利用可以得到的资料或数据估计其相关的一个或多个风险。对危害发生概率不能加以估计的危害处境，编写一个危害的可能后果的清单，以用于风险评价和风险控制。

对损害发生的概率和损害的严重度进行定性或定量的估计。

用于风险估计的资料或数据，可以通过以下途径获得：

1.已发布的标准，例如 GB 9706.29、YY 0635.1、YY 0635.2、YY 0635.3、YY 0635.4、ISO 80601-2-13 等麻醉机专用标准；

2.科学技术资料，例如各种期刊、专著；

3.已在使用中的麻醉机的临床资料，例如已公布的不良事件报告、召回信息等，典型的如美国食品药品管理局官方网站中的 MAUDE 数据库；

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.临床数据；

5.调研结果；

6.专家意见；

7.外部质量评定情况。

表 5 麻醉机危害、可预见的事件序列、危害处境和损害之间的关系示例

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
电磁能（网电源）	（1）使用了导电的呼吸管路和气管插管 （2）通气时使用高频电刀	发生火灾	严重烧伤 死亡
电磁能（静电释放 ESD）	（1）带静电的操作者触摸麻醉机 （2）静电导致麻醉机停止工作和报警失效 （3）麻醉机停止向患者送气	不知道麻醉机没有向患者输送气体	缺氧 脑损伤 死亡
生物学的（微生物污染）	（1）提供的重复性使用呼吸管理的清洗消毒说明不适当 （2）通气过程中使用了受污染的呼吸管路	通气过程中细菌进入患者气道	细菌感染 死亡
功能（没有输出）	（1）电池电量未达到声称的工作时间 （2）麻醉手术前，没有检查电池电量	麻醉手术过程中，麻醉机突然停止通气	缺氧 脑损伤 死亡
功能（气道压力过高）	（1）麻醉呼吸机控制软件失控 （2）临床检视不够及时	过高的气道压力被施加到患者肺内	压力伤 肺损伤
功能（氧浓度过低）	（1）气源接口不能防止误连接 （2）错误地将笑气接入氧气气源入口	氧浓度低于 19%的混合气体输入患者	缺氧 脑损伤 死亡

（四）风险评价

对每个已判定的危害处境，制造商应依据风险管理计划中制定的风险可接受准则进行风险评价，决定是否需要降低风险。

风险评价的结果应记入风险管理文档中。

（五）风险控制

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

措施降低的风险制定适当的风险控制措施（一个或多个），把风险降低到可接受的水平。

制造商应按照以下顺序，依次使用一种或多种方法：

1.用设计方法取得固有安全性，例如消除危害、降低损害发生的概率、降低损害的严重度；

2.在医疗器械本身或在制造过程中提供防护措施，例如提供安全阀、提供视觉或听觉报警信号；

3.提供安全性信息，例如提供警告标识、限制麻醉机的使用或限制使用环境、提供警告信息（告知某些不当使用、危害或其他有助于降低风险的信息）、提供防护设备（例如细菌过滤器）、提供操作者培训(以改进他们的表现或提高其检出错误的能力)、规定必需的维护时间间隔、规定最大产品服务寿命等。

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，对每项风险控制措施实施予以验证，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、剩余风险评价结果等信息都应记入风险管理文档中。

（六）综合剩余风险的可接受性评价

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

已有恰当的方法获得与本产品相关的生产后信息与临床应用的信息进行阐述并做出承诺。

综合剩余风险的评价结果应记入风险管理文档中。

风险管理报告应由制造商的最高管理者（法人代表）或其授权的代表签字批准。

附录 II

麻醉机产品技术要求

一、相关标准

麻醉机相关的现行有效的标准有：

GB 9706.1-2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》

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》

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 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》

GB 9706.29-2006《医用电气设备第 2 部分：麻醉系统的安全和基本性能专用要求》

YY 0635.1-2013《吸入式麻醉系统第 1 部分：麻醉呼吸系统》

YY 0635.2-2009《吸入式麻醉系统第 2 部分：麻醉气体净化系统传递和收集系统》

YY 0635.3-2009《吸入式麻醉系统第 3 部分：麻醉气体输送装置》

YY 0635.4-2009《吸入式麻醉系统第 4 部分：麻醉呼吸机》

YY 0601-2009《医用电气设备呼吸气体监护仪的基本安全和

依据中国器审中心网站公开文本整理

主要性能专用要求》

YY/T 0799-2010《医用气体低压软管组件》

YY 0636.3-2008《医用吸引设备第 3 部分：以负压或压力源为动力的吸引设备》

YY 0755-2009《麻醉蒸发器麻醉剂专用灌充系统》

YY/T 0882-2013 《麻醉和呼吸设备与氧气的兼容性》

GB/T 16886 生物学评价系列标准等。

二、性能指标

（一）基本要求

对于结构组成中的麻醉蒸发器，应在产品型号/规格及其划分说明中说明其制造商名称、型号、尺寸、可用麻醉剂类型、加药方式、麻醉浓度可调节或可设置范围、麻醉浓度输出精度、压力补偿方式（如有）、流量补偿方式（如有）、温度补偿方式（如有）、接口类型、结构、内部材料等具体型号/规格信息。

表 6 麻醉蒸发器具体型号/规格示例

信息	具体型号/规格
制造商名称	XXXX
型号	XX
尺寸	宽：110mm± 10mm
	深：190mm± 10mm
	高：235mm± 10mm
可用麻醉剂类型	安氟醚、异氟醚、七氟醚、地氟醚
加药方式	安氟醚：KeyFiller、PourFill
	异氟醚：KeyFiller、PourFill
	七氟醚：KeyFiller、PourFill、Quik-Fil
	地氟醚：Saf-T-Fill

信息	具体型号/规格
麻醉浓度可调节或可设置范围	安氟醚：0 %~ 5.0 %（体积百分比）
	异氟醚：0 %～6.0 %（体积百分比）
	七氟醚：0 %~ 8.0 %（体积百分比）
	地氟醚：2 %~ 18.0 %（体积百分比）
麻醉浓度输出精度	除“off”（“关”）位或“standby”（“待机”）位或“0”位外：从-20%到+30%之间，或者不能超过最大刻度值的-5%到+7.5%之间，两者取最大值
	“off”（“关”）位或“standby”（“待机”）位或“0”位：不能超过 0.05%（体积百分比）
压力补偿方式	采用螺旋管路进行压力补偿
流量补偿方式	采用螺旋管路进行流量补偿
温度补偿方式	采用双金属阀进行温度补偿
接口类型	Selectatec®兼容（Selectatec®是 Datex-Ohmeda 的注册商标）
结构	旁路可调节机械式结构
内部材料	铜、铝镁合金，不锈钢

产品的工作条件不应列入性能指标中，如需规定试验条件，可以在试验方法中注明。

应在性能指标中明确产品的全部临床应用的功能，说明产品的各项呼吸模式。

如涉及，麻醉机性能指标应包括：

1.麻醉呼吸机控制参数

潮气量、吸气压力、呼气末正压、压力支持水平、最大限制压力、氧浓度、呼吸频率、吸呼比、吸气时间、吸气触发灵敏度、呼气触发灵敏度、窒息通气参数（备用通气参数）等。

控制参数性能指标应至少包括调节范围、调节步长、控制误差。不同患者人群的调节范围、调节步长、控制误差如有不同，应分开表达并分开检验。全部可调节范围都应声称控制误差并得

依据中国器审中心网站公开文本整理

到检验。

潮气量等控制参数必须有最小非零值，最小非零值至少应大于其控制误差。

2.麻醉呼吸机监测参数

潮气量、气道压力、呼气末正压、呼吸频率、分钟通气量、阻力、顺应性、氧浓度、二氧化碳浓度、麻醉气体浓度等；

监测参数的性能指标应具体描述在哪个范围内能达到这样的误差水平。

3.其他性能指标

快速供氧、新鲜气体流量控制、麻醉呼吸系统的泄漏、顺应性和阻抗、麻醉气体净化系统的吸取流量、麻醉蒸汽输送系统气体浓度控制、吸引设备产生的负压和流量、整机噪声水平、峰值流量等。

性能指标中的单位符号，如有国际标准要求的应采用国际标准单位符号。产品技术要求中同一参数的单位符号应保持前后一致。推荐采用的常用单位符号如下表所述。

表 7 推荐采用的常用单位符号

单位名称	符号
气源压力	kPa 或 PSI
气道压力	kPa 或 cmH_2O 或 hPa 或 Pa
潮气量	mL
分钟通气量	L/min
流量	L/min 或 mL/min
呼吸频率	/min 或 1/min 或 min^{-1}/bpm
时间	ms、s、min
体积百分比	Vol.%
分压	mmHg

4.报警指标

国家标准/行业标准中明确的报警指标不要求在产品技术要求中明确。国家标准/行业标准中要求在说明书中明确，但没有给出具体指标的，需要在产品技术要求中明确。

在产品技术要求中明确的报警指标，需要提供相应的检测方法。制造商在说明书中给出报警指标，但国家标准/行业标准未明确的，也无法在产品技术要求中明确的，制造商应提供证据证明产品满足这些报警指标的要求。

（二）性能指标的制定

1.下表列出了麻醉机现行有效的标准中一些性能指标的要求，产品技术要求中的性能指标不能低于这些要求。

表 8 国家标准/行业标准中性能指标的要求

性能指标名称	性能指标要求	来源
最大压力限制	不应超过 12.5 kPa（125 cmH_2O）	GB 9706.29 YY 0635.1
呼出潮气量测量精度	100 mL 以上：实际读数的±20%	GB 9706.29
分钟通气量测量精度	1 L/min 以上：实际读数的±20%	GB 9706.29
氧笑比例	共同气体出口处输送的氧气浓度不应低于 19%	GB 9706.29
气源压力监测装置精度	±（满刻度读数的 4 %+实际读数的 8 %）	GB 9706.29
气体流量计精度	流量在满刻度的 10%到 100%之间时，其刻度的精度应在指示值的±10%之内	GB 9706.29
气体混合器中氧浓度控制或监测精度	设定值或指示值的±5%（体积百分数）范围内	GB 9706.29
快速供氧流量	新鲜气体出口的 100%氧气流量在 25 L/min 和 75 L/min 之间	GB 9706.29

依据中国器审中心网站公开文本整理

性能指标名称	性能指标要求	来源
麻醉呼吸系统泄漏	3.0kPa（30 cmH_2O）内压下，不应超过 150 mL/min（15.2 kPa×L/min）	YY 0635.1
麻醉呼吸系统的呼气阻抗和吸气阻抗	峰值流量 60 L/min 时应不超过 0.6 kPa（6 cmH_2O）	YY 0635.1
气道压力监测精度	±（满刻度读数的 4 %+实际读数的 4%）	YY 0635.1
麻醉气体净化系统入口处压力上升（正常工作状态）	入口处流量为 30 L/min 和 75 L/min，入口处压力上升分别不得超过 50 Pa（0.5 cmH_2O）和 350 Pa（3.5 cmH_2O）	YY 0635.2
麻醉气体净化系统入口处感应流量（正常工作状态）	在规定的最大吸取流量下，入口处感应流量不超过 50 mL/min	YY 0635.2
麻醉气体净化系统溢出（正常工作状态）	溢出至大气的麻醉气体不超过 100 ml/min	YY 0635.2
麻醉气体净化系统入口处压力上升（单一故障状态）	入口处流量为 75 L/min，入口处压力上升不超过 1.5 kPa（15 cmH_2O）	YY 0635.2
麻醉气体净化系统入口处感应流量（单一故障状态）	在规定的最大吸取流量下，入口处感应流量不应超过 500 mL/min	YY 0635.2
和低流量处理系统一起使用的麻醉气体净化系统的吸取流量阻力	在流量为 25 L/min 时不超过 2 kPa（20 cmH_2O）	YY 0635.2
	在流量为 50 L/min 时不低于 1 kPa（10 cmH_2O）	
和高流量处理系统一起使用的麻醉气体净化系统的吸取流量阻力	在流量为 75 L/min 时不超过 2 kPa（20 cmH_2O）	YY 0635.2
麻醉呼吸机工作状态下，麻醉蒸发器输出的麻醉气体浓度精度	除“off”（“关”）位或“standby”（“待机”）位或“0”位外：偏差范围为从-20%到+30%之间，或者不能超过最大刻度值的-5%到+7.5%之间，两者取最大值	YY 0635.3
	“off”（“关”）位或“standby”（“待机”）位或“0”位：不能超过 0.05%（体积百分比）	

性能指标名称	性能指标要求	来源
负压状态下，麻醉蒸发器输出的麻醉气体浓度精度	其输出的麻醉气体增量不能超过 20 %	YY 0635.3
快速供氧状态下，麻醉蒸发器输出的麻醉气体浓度精度	其输出的麻醉气体增量不能超过 20 %	YY 0635.3
可调的压力限制装置控制精度	确保气道压力不超过设定值的±1kPa（10cmH_2O）或±15%，取两者大值	YY 0635.4
麻醉气体浓度监测精度	±（0.2 %的体积百分比+气体浓度的 15 %）	YY 0601
二氧化碳浓度监测精度	±（0.43%的体积百分比+气体浓度的 8%）	YY 0601
笑气浓度监测精度	±（2.0 %的体积百分比+气体浓度的 8 %）	YY 0601
氧浓度监测精度	±（2.5%的体积百分比+气体浓度的 2.5%）	YY 0601
吸引设备产生的负压	吸引设备产生的自由流量应至少 20 L/min	YY 0636.3
吸引设备产生的流量	吸引设备 10 s 内产生的负压应至少 40kPa	YY 0636.3

2.下表列出了国际上现行麻醉机标准中一些性能指标的要求，鼓励制造商制定的性能指标符合这些要求。

表 9 国际标准中性能指标的要求

性能指标名称	性能指标要求	来源
气道压力监测精度	±（满刻度读数的 2 %+实际读数的 4%）	ISO 80601-2-13
气源压力监测装置精度	±（满刻度读数的 4 %+实际读数的 8 %）	ISO 80601-2-13
气体流量计精度	流量在满刻度的 10%到 100%之间时，其刻度的精度应在指示值的±10%之内	ISO 80601-2-13
气体混合器中氧浓度控制或监测精度	设定值或指示值的±5%（体积百分数）范围内	ISO 80601-2-13
快速供氧流量	新鲜气体出口的 100%氧气流量在 25 L/min 和 75 L/min 之间	ISO 80601-2-13
最大压力限制	小于 125 hPa（125 cmH_2O）	ISO 80601-2-13
可调的压力限制装置最大限制压力	确保病人端口处压力不超过最大操作者设定值的 10 hPa（10cmH_2O）或 15%，取两者大值（在正常状态下）	ISO 80601-2-13

依据中国器审中心网站公开文本整理

性能指标名称	性能指标要求	来源
麻醉呼吸系统泄漏	30hPa（30 cmH_2O）内压下，不应超过 150 mL/min（15.2 kPa×L/min）	ISO 80601-2-13
麻醉呼吸系统的呼气阻抗和吸气阻抗	对于成人患者，峰值流量 30 L/min 时应不超过 0.6 kPa（6 cmH_2O）	ISO 80601-2-13
	对于儿童患者，峰值流量 15 L/min 时应不超过 0.6 kPa（6 cmH_2O）	
	对于新生儿患者，峰值流量 2.5 L/min 时应不超过 0.6 kPa（6 cmH_2O）	
麻醉气体净化系统入口处压力（正常工作状态）	入口处流量为 75 L/min，入口处压力不应超过 350 Pa（3.5 cmH_2O）	ISO 80601-2-13
麻醉气体净化系统入口处感应流量（正常工作状态）	在规定的最大吸取流量下，入口处感应流量不超过 50 mL/min	ISO 80601-2-13
和低流量处理系统一起使用的麻醉气体净化系统的吸取流量阻力	在流量为 25 L/min 时不超过 20 hPa（20 cmH_2O）	ISO 80601-2-13
	在流量为 50 L/min 时不低于 10 hPa（10 cmH_2O）	
和高流量处理系统一起使用的麻醉气体净化系统的吸取流量阻力	在流量为 50 L/min 时不超过 20 hPa（20 cmH_2O）	ISO 80601-2-13
	在流量为 80 L/min 时不低于 10 hPa（10 cmH_2O）	
麻醉气体净化系统溢出（正常工作状态）	溢出至大气的麻醉气体不超过 100 ml/min	ISO 80601-2-13
麻醉气体净化系统泄漏（正常工作状态）	小于 100 ml/min	ISO 80601-2-13
麻醉气体净化系统入口处压力（单一故障状态）	入口处流量为 75 L/min，入口处压力不超过 20 hPa（20 cmH_2O）	ISO 80601-2-13
麻醉气体净化系统入口处感应流量（单一故障状态）	在规定的最大吸取流量下，入口处感应流量不应超过 500 mL/min	ISO 80601-2-13
麻醉气体净化系统入口处负压（单一故障状态）	在规定的最大吸取流量下，入口处负压不应低于-50 Pa（0.5 cmH_2O）	ISO 80601-2-13
麻醉呼吸机工作状态下，麻醉蒸发器输出的麻醉气体浓度精度	除“off”位或“standby”位或“0”位外：偏差范围为从-20%到+30%之间，或者不能超过最大刻度值的-5%到+7.5%之间，两者取最大值	ISO 80601-2-13
	“off”位或“standby”位或“0”位：不能超过 0.1 %（体积百分比）	
负压状态下，麻醉蒸发器输出的麻醉气体浓度精度	其输出的麻醉气体增量不能超过 20 %	ISO 80601-2-13

性能指标名称	性能指标要求	来源
快速供氧状态下，麻醉蒸发器输出的麻醉气体浓度精度	其输出的麻醉气体增量不能超过 20 %	ISO 80601-2-13
吸引设备产生的负压	吸引设备产生的自由流量应至少 20 L/min	ISO 10079-3
吸引设备产生的流量	吸引设备 10 s 内产生的负压应至少 40kPa	ISO 10079-3
吸气压力控制精度	±2.0cmH_2O 或设置值的±7%，取大者	/
最大工作压力控制精度	设置值的±10 %	ASTM F1101-90
最大限制压力装置控制精度	在开启压力下的设定值的 0.98 kPa（±10cmH_2O）以内	ASTM F1101-90
呼吸频率监测精度	在 1 bpm 或实际读数的 10 %（取小值）以内	ASTM F1101-90
氧浓度控制精度	±3%的体积百分比或设置值的±10%	ASTM F1101-90

对于最大压力限制、气道压力监测精度、和高流量处理系统一起使用的麻醉气体净化系统的吸取流量阻力、麻醉气体净化系统泄漏（正常工作状态）、麻醉气体净化系统入口处负压（单一故障状态），国际标准化组织（ISO）2011 年发布 2015 年修订的麻醉机专用标准 ISO 80601-2-13:2011/Amd.1:2015 Medical electrical equipment - Part 2-13： Particular requirements for basic safety and essential performance of an anaesthetic workstation 中的要求略高于或多于国标 GB 9706.29-2006《医用电气设备第 2 部分：麻醉系统的安全和基本性能专用要求》中的要求。现代的技术水平和算法水平是完全可以实现 ISO 80601-2-13 中的要求，因此，本指导原则推荐制造商采用 ISO 80601-2-13 的这些最低性能要求。

3.国家标准/行业标准中要求在使用说明书中声称的性能指标，应在产品技术要求中明确。

依据中国器审中心网站公开文本整理

例如，YY 0635.1 中 13.2 d）条要求：“麻醉呼吸系统的内部顺应性。在 3 kPa（30 cmH_2O）压力下，体积以毫升为单位；测量时要带灌满制造商推荐的新鲜吸收剂的二氧化碳吸收剂容器，但去除储气囊。”应在产品技术要求中明确麻醉呼吸系统的内部顺应性要求。

4.安全标准及主要安全特征

不需要对安全标准（例如 GB 9706.1、GB 9706.15、YY 0505、GB 9706.29、YY 0709、YY 0601 等）的适用项目设置附录，具体条款的适用性在注册检测报告中体现。

需要在产品技术要求中明确标准年代号及产品主要安全特征，主要安全特征应制定附录。

例如：

电气安全要求：麻醉机电气安全应符合 GB 9706.1-2007、GB 9706.15-2008、GB 9706.29-2006、YY 0709-2009 和 YY 0601-2009，产品主要安全特征见附录 A。

电磁兼容性要求：应符合 YY 0505-2012、GB 9706.1-2007、GB 9706.29-2006、YY 0601-2009、YY 0635.3-2009、YY 0635.4-2009 的有关要求。

附录 A

1 产品主要安全特征

1.1 按防电击类型分类

1.2 按防电击的程度分类

1.3 按对进液的防护程度分类

1.4 按制造商推荐的消毒、灭菌方法分类

1.5 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体情况下使用时的安全程度分类

1.6 按运行模式分类

1.7 设备的额定电压和频率

1.8 设备的输入功率

1.9 设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分

1.10 设备是否具有信号输出或输入部分

1.11 永久性安装设备或非永久性安装设备

1.12 电气绝缘图

（三）检验方法

若国家标准和行业标准中未规定测试条件，需规定相关的测试条件。

测试时，麻醉机应连接到正常使用所规定的气源上，可以用工业级氧气和空气替代等价医用气体。当使用替代气体时，应该确保测试气体不含油且干燥。

气体流量、潮气量和泄漏的所有要求以 STPD 形式表达，除了与麻醉呼吸系统相关的气体流量、潮气量和泄漏以 BTPS 表达以外。STPD（Standard Temperature and Pressure Dry）是指 101.3kPa，工作温度为 20℃。BTPS（Body Temperature and Pressure Saturated）是指当地大气压力和 100%相对湿度，工作温度为 37℃。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

双能 X 射线骨密度仪注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人提交双能 X 射线骨密度仪的注册申报资料，同时规范该类产品的技术审评要求。

本指导原则是对双能 X 射线骨密度仪的一般性要求，注册申请人应根据申报产品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，不适用内容应详述理由。注册申请人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。

本指导原则是对注册申请人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。

一、适用范围

本指导原则适用于采用双能 X 线吸收测定法（DXA）测量骨密度的双能 X 射线骨密度仪，管理类别为 II 类，分类编码为 06-01-09。

按照测量部位不同，双能 X 射线骨密度仪分为中轴骨双能 X

射线骨密度仪和外周骨双能X射线骨密度仪。中轴骨双能X射线骨密度仪主要用于测量椎骨和股骨，外周骨双能X射线骨密度仪用于四肢和/或跟骨的测定。

二、综述资料

（一）工作原理的描述

应提供X射线骨密度仪的工作原理，描述双能产生的方式，如：脉冲电压方式、双能曝光方式（高低压切换）、恒稳电压方式（K-缘过滤器）、双能探测器方式，可提供工作原理图进行说明。

（二）产品描述

应提供该器械的完整描述，包括：

1.整机完整描述，应包括组件描述、产品图示，图示中应清楚地标识关键组件及必要注释。应注明选配件。应列出预计与X射线骨密度仪配套使用的所有附件，并对每个附件提供完整描述，包括照片、结构、材料。

2.系统功能及参数描述。

系统参数包括但不限于：X射线扫描方式（笔形束扫描、宽角扇形束扫描、锥形束扫描、窄角扇形扫描）；扫描信息采集方式（点采集、线采集、面采集）、高低能KV值、扫描角度、扫描模式、扫描范围、测量部位、准确性、精确性、扫描时间、辐射剂量。

产品的功能描述，包括

基本功能：骨密度测量功能；

附加功能（如适用）：如，非典型股骨骨折功能、FRAX 评估、腹主动脉钙化评估、椎体骨折评价、髋关节几何结构评估等。

3.部件功能及参数描述，包括但不限于：

高压发生器：型号、电源条件（额定电网电压、相数、频率）、高压模式（连续/脉冲），管电压范围、管电流范围、加载时间范围、电流时间积范围以及准确度要求、逆变方式。

X 射线管组件：型号、阳极类型（固定/旋转）、阳极热容量、最大连续热耗散、标称管电压、焦点标称值、靶材、靶角。

如为组合机头，应注明。

限束器：射野尺寸。

过滤器类型（如适用）：锡过滤器、铈过滤器、钐过滤器。

探测器：型号、结构（闪烁体材料涂层：如碘化铯、硫氧化钆等）;光电转换器件：如薄膜晶体管 TFT、电荷耦合器件 CCD、互补型金属氧化物半导体 CMOS;探测原理示意图并详述关键结构；探测器分类（如按照像素排列方式分为线阵探测器、面阵探测器；按能量转换方式的分为直接转换平板探测器 、间接转换平板探测器、按数据传输方式分为有线探测器、无线探测器）、探测器尺寸、有效视野尺寸、像素矩阵（水平和垂直）、像素尺寸、量子探测效率 DQE。

扫描运动轨迹（直线运动，旋转运动）（如适用）。

4.产品测量值与计算值的描述。应提供测试结果所有页面的副本。测试结果既可展示在显示器上亦可以硬质副本形式打印出来。测量值与计算值应包括：骨密度（BMD）和或骨矿物质含

量（BMC）、面积（Area）（如适用）；T-值、Z-值（如适用）。

不限于：如含有（二）2 所述的附加功能，则应有相应的输出指标。

设备界面、输出报告应使用中文。报告中输出图像处应备注：骨密度图像不用于诊断。

5.设备校准方法及质量控制要求的描述。

（三）型号规格

应按照附录示例提供型号规格划分表/产品配置表。描述不同配置产品差异（如适用，应提供图示）。

（四）适用范围与禁忌症

1.适用范围

示例 1：该产品用于对成人腰椎和股骨近端、和/或前臂部位的骨密度进行测量。测定结果可与其他临床危险因素相结合帮助医生对导致骨密度下降的骨质疏松症和医疗状况做出诊断并最终用于评估骨折风险。该产品也可用于体成分测量。

示例 2：该产品用于对前臂部位的骨密度进行测量。

2.预期使用环境：应明确使用地点和使用环境，使用环境应包括温度、湿度、海拔大气压范围以及适合国内辐射防护标准的设备屏蔽条件。若产品为便携式，也应考虑辐射防护的要求。

3.明确适用人群，如成人和/或儿童。儿童应标注适用的儿童年龄范围。

4.禁忌症：如产品具有禁忌症，应予以说明。并应当明确说明该器械不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群

（五）参考的同类产品情况

应按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）公告执行。若采用新技术，应说明是成熟的技术，还是全新的首创技术，如果本设备采用的新技术、新功能可以在其他已上市的设备上找到类似的功能及应用，可以采用多台参比机器对比说明，应提供区别于同类产品的技术特征说明。

三、研究资料

（一）产品性能研究

1.提供性能指标的确定依据。性能指标建议参照YY/T 0724中相应条款。不适用的条款及试验方法应明确不适用的合理理由。如果采用了标准外的替代指标和试验方法，应提供该方案的合理性依据。

2.各种临床测量参数及计算参数测量原理及临床功能的算法实现应予以说明。提供执行的验证和确认试验的摘要。试验结果应证实设计输出符合设计输入要求。

如：对计算报告值（T-值、Z-值等）所用算法的描述。对计算机辅助分析软件（如用于智能摆位的CADfx技术和scancheck技术）及（二）2所述的产品功能中提到的各项功能所用算法的描述。对设备中采用的专利技术的描述。

提供附加功能的内部验证资料：如：临床意义、测量准确性、测量重复性、附加功能对BMD测量的影响等。

3.提供体模及相关信息的研究资料。包括体模制造商、体模

用途、结构、技术规格及图示、测试部位、材料说明等。

4.参考数据库

厂家应提供参考数据库，用于辅助骨质疏松症诊断及评估，诊断及评估标准参照有关 WHO 推荐标准和中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南（2017）。

建议采用有代表性的中国人群骨密度测量值参考数据库。制造商应对设备中采用的参考数据库予以说明。

若采用国内外专业杂志公开发表的参考数据，应提供数据出处。

若进行了数据采集，应提交数据采集时的质控内容及结果（包括使用的设备的制造商、型号、设备重复性等）和质控方法及过程（包括对操作者、设备的质控要求等）。

若采用与已上市设备相同的参考数据库，应与使用该参考数据库的设备的测量结果进行校正，应对软件中相应的转换公式、算法予以说明。并提供 BMD 结果一致的验证及评价资料。

参考数据库的信息应在随机文件中公布，包括不限于：样本数据来源（各参考数据库样本选择应具有产品声称的人群代表性）。抽样方法、样本量、样本人群特征（应包括性别、年龄组、身高、体重、种族/民族和或地域等）、扫描部位及体成分测量结果（如：腰椎、髋部、前臂骨密度和全身骨密度、脂肪及瘦肉成分等）、纳入/排除标准、剔除标准、参考文献。

建议提供不同扫描部位及体成分测量结果与不同部位人群特征的结果。

若上市后参考数据库更新，如扩充数据库样本量，应提供数据库更新历史，并参照上述方法提供参考数据库建立的相应资料。

（二）生物相容性评价研究

与人体接触的部件，如患者支撑装置、定位垫等；应提供接触部件名称、部件材料、接触性质（接触类型、接触时间），并应根据 GB/T 16886 系列标准进行生物相容性评价。

（三）清洗和消毒研究

关于接触到患者的设备表面的清洗、消毒说明，以及所有可能需要清洗、消毒的设备表面的清洗、消毒说明，以避免疾病传播。

应提供推荐的清洗和消毒方法，推荐使用的试剂，及其效果的验证报告。说明书应有清洗、消毒方面的说明。

（四）产品有效期和包装研究

注册申请人应提供整机的使用期限、确定依据及验证报告，可以通过分析影响整机有效期的因素确定整机的有效期，也可以使用经验数据。应提供 X 射线管组件、高压发生器、患者支撑装置、探测器等关键部件的寿命验证资料。

产品包装应符合 YY/T 1099 的要求，并提供相应的自检报告。

（五）软件资料

软件资料应符合《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求。

若产品具有网络连接功能以进行电子数据交换或远程控制，应符合《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求。

四、生产制造信息

生产场地的介绍应与生产者资格证明文件和政府批准文件载明事项保持一致。

五、临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求进行临床评价。

双能X射线骨密度仪属于《免于进行临床试验的第二类医疗器械目录》（以下简称《目录》）中的产品。

1.应提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料，证明两者具有等同性。

2.申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表，

比对内容不局限于指导原则附录中所列的项目，还应提供附件所述内容的对比情况。

3.若申请的产品适用范围超出了《目录》如，产品带有附加功能，则可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，并按照《医疗器械临床评价技术指导原则》中相关要求提交临床评价资料。或按照《医疗器械临床评价技术指导原则》和《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求提交临床试验资料。

六、产品风险分析资料

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，提供注册产品的风险管理报告。

下列为双能X射线骨密度仪常见危害示例，至少应关注：

（一）能量危害

1.对患者和使用者的电击危害，如：接触低电压；

2.机械危害，如：扫描架结构故障；机械部件的尖角、锐边、毛刺刮伤患者；因在较小力度下非预期激活的动力运动或旋转而导致患者的碾挫伤、夹伤、挤压伤；

3.电离辐射，如：异常辐射散射故障导致被测者/使用者过度暴露；来自设备所致干扰的意外诊断系统性能或失效；

4.非电离辐射，如：定位激光束使用不当对被测者眼睛造成的非电离辐射；

5.EMC，如：辐射干扰起搏器和其他患者设备；

6.热能，如：与通常情况下可接触到的热表面或部件发生意外接触。

（二）生物学和化学危害

1.支持患者的床台可能造成交叉感染；

2.临床应用期间，患者接触到设备表面的化学残留物。

（三）操作危害

1.因输入的图像质量导致错误诊断/结果；

2.影像质量未达到最佳水平、扫描未完成、扫描过早终止、扫描启动时间不正确或扫描设置不正确（系统按指令执行）；

3.操作员有意在预期临床应用之外误用诊断系统；

4.操作员故意在预期临床用途外误用辐射诊断成像系统。

（四）设备功能的丧失或变坏

1.X 射线系统/探测器系统性能降低；

2.骨密度测量数据显示不正确，或输出人体成分及骨质疏松诊断未使用的其他数据；

3.错误显示或输出辐射暴露指示；

4.骨密度测量数据不可用或已丢失；扫描未完成，且未生成影像或生成了不完整的影像。

（五）信息危害

1.标记不足或不正确；

2.操作说明书有缺失；

3.警告不恰当；

4.服务和维护规范不充分；

对以上各项（不限于以上各项），根据注册产品实际情况判定列出。

七、产品技术要求

产品技术要求应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的规定编制。

1.应在产品型号/规格划分中给出产品型号规格区分列表或配置表（见附件）。

2.应明确软件型号规格、软件发布版本、软件完整版本命名规则，明确软件完整版本的全部字段及字段含义。

3.应符合 YY/T 0724《双能 X 射线骨密度仪专用技术条件》的要求，应根据产品实际情况，列出具体参数值。区分不同扫描

模式制定技术指标。

4.如有激光定位功能，应给出定位精度要求。

5.应列出全部软件功能纲要。

6.申请人声称的新技术、新功能应制定相关的技术要求。

7.附件应制定技术指标。

8.产品安全要求，至少应包括以下要求

（1）电气安全标准应当符合以下标准要求:

GB 9706.1《医用电气设备第一部分：安全通用要求》

GB 9706.3《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《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《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《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《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》

（2）电磁兼容应当符合 YY0505《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》的要求。

（3）若有激光定位功能，应适用 GB7247.1《激光产品的安全第 1 部分：设备分类、要求》

引用标准应执行最新版本的国家标准、行业标准。国家/行

业标准中不适用条款应在产品性能研究资料中说明合理原因。

9.检测方法应明确符合的标准号及条款号。

10.附录：应包含设备随附的体模信息，至少应包括：制造商、体模用途、结构、技术规格及图示、测试部位、材料说明。

八、产品注册单元划分

注册单元划分应根据产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围划分。

1.不同工作原理、结构差异较大的双能X射线骨密度仪，不能划分为同一注册单元。

如，扫描方式不同的设备，如笔形束X射线骨密度仪与扇形束X射线骨密度仪应划分为不同注册单元。

双能产生的方式不同的设备，应划分为不同注册单元。

2.采用不同型号的高压发生器的产品不能划分为同一注册单元。

3.适用范围相同，性能指标相近，但技术结构有较大差异的产品应划分为不同注册单元。

如，中轴骨X射线骨密度仪和外周骨X射线骨密度仪，应划分为不同注册单元。

4. 设计和生产过程相同，技术结构基本相同的派生系列产品可以划为同一注册单元。

如硬件结构一致，选配软件不同可以划分为同一注册单元。

5.符合独立软件定义的软件可以与设备划分为不同注册单元。

九、产品检测单元划分

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、结构及其组合方式等。

1.不同配置应分别提供检测报告。除非检测产品具有典型性。

2.电磁兼容安全要求须覆盖申报的所有配置。

3.医用电气设备在实施 GB 9706.1 标准全项检测时，应对电磁兼容性按照电磁兼容标准要求实施检测。安规检测报告和 EMC 检测报告应具有关联性。

4.EMC 运行模式的选择应考虑不同扫描模式，抗扰度试验每项与基本性能相关的功能均应以对患者后果最不利的方式进行，辐射发射试验应使设备在能产生最大骚扰状态下运行。

十、产品说明书与标签

说明书应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）和相关的国家标准、行业标准的要求。应特别注意：

1.详细描述设备操作步骤以及测量方法，如：患者摆位的要求、如何对解剖部位扫描。

2.器械技术特性。

3.校准规程。

4.质量控制的要求。

5.使用期限。

6.部件更换要求。

7.注意事项、警告以及提示。

8.参考数据库的信息。

十一、名词解释

T-值：表示相对于同种族同性别正常青年人正常参考数据库的一个计算结果。

$$\text{T-值}=\frac{\text{实测值-同种族同性别正常青年人峰值骨密度}}{\text{同种族同性别正常青年人峰值骨密度的标准差}}$$

Z-值：表示相对于同种族同性别同龄人正常参考数据库的一个计算值。

$$\text{Z-值}=\frac{\text{骨密度测定值-同种族同性别同龄人骨密度均值}}{\text{同种族同性别同龄人骨密度标准差}}$$

十二、参考文献

1.医用 X 射线诊断设备（第三类）注册技术审查指导原则（2016 年修订版）（国家食品药品监督管理总局通告 2016 第 21 号）

2.医疗器械临床评价技术审查指导原则（国家食品药品监督管理总局通告 2015 第 14 号）

3.医疗器械软件注册技术审查指导原则（国家食品药品监督管理总局通告 2015 第 50 号）

4.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局令第 25 号）

5.FDA.Evaluation and Reporting of Age ,Race,and Ethnicity

Data in Medical Device Clinical Studies.Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.2016-06-20

6.中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南（2017）.中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志.2017，9：第 10 卷第 5 期 413-444.

7.GBZ130-2013 医用 X 射线诊断放射防护要求

8.FDA.行业和 FDA 人员指南－II 类特殊控制指导性文件：骨密度仪

十二、起草单位

起草单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附表

型号规格划分表/配置表示例

部件名称	部件型号	规格参数	型号 1 或配置 1	型号 2 或配置 2
基本组成				
高压发生器		管电压范围和准确性： 管电流范围和准确性： 加载时间范围和准确性： 电流时间积和准确性： 标称输出电功率： 输入电源电压/频率： 非工频/高压逆变频率/工频 高低能量（如适用）：	√	√
X 射线管组件	X 射线管型号 A 管套型号 A X 射线管组件型号 A	管组件热容量： 阳极热容量： 标称连续输入功率： 标称管电压： 焦点标称值： 靶角： 固有滤过：@xxkv（ 在 xxkv 下等效滤过） 靶材： 阳极类型（固定/旋转）	√	
	X 射线管型号 B 管套型号 B X 射线管组件型号 B	同上		√
探测器	A	结构：如闪烁体涂层材料+TFT 阵列或 CCD 或 CMOS 类型：(面阵/线阵/点阵;直接转换 /间接转换;有线/无线） 探测器尺寸 有效视野尺寸（如适用） 像素矩阵（水平和垂直） 像素尺寸 DQE	√	
	B	……		√

部件名称	部件型号	规格参数	型号 1 或配置 1	型号 2 或配置 2
图像处理工作站	/	对工作站的最低要求：CCC 要求、CPU、内存、硬盘容量、显卡、操作系统、光驱、网卡 应符合 CCC 要求，符合 GB4943.1,GB9254,GB17625.1 标准	√	√
显示器	/	对预览显示器的最低性能要求： 应符合 CCC 要求，符合 GB4943.1,GB9254,GB17625.1 标准 屏幕尺寸 类型（CRT/液晶，彩色/黑白） 分辨率 （像素矩阵） 最大亮度 对比度	√	√
扫描架		运动范围和误差		
患者支撑装置	A	倾斜角度范围和误差（如适用） 横向运动范围和误差（如适用） 纵向运动范围和误差（如适用） 焦点到影像接收面的距离： 床板等效率滤过：@xxkv（ 在 xxkv 下等效滤过）	√	
激光定位器		激光灯个数、波长范围、激光发射级别		√
附件				
定位垫	/	材料		
软件				
软件名称		软件发布版本		√
选件				

其中……内容根据产品实际情况填写，√表示具有该部件,空白默认不配置该部件.A/B 仅为不同型号的示例，应根据产品实际情况填写。部件数量可在备注中说明。

附件 1

眼科高频超声诊断仪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眼科高频超声诊断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。

本指导原则是对眼科高频超声诊断仪的一般要求，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

本指导原则适用于眼科高频超声诊断仪，也称为超声生物显微镜（Ultrasound Biomicroscope，以下简称 UBM）。UBM 经常与眼科 A/B 超结合，其 UBM 部分应符合本指导原则的要求。YY 0849—2011《眼科高频超声诊断仪》适用于标称频率 30MHz

—50MHz 的产品，对于未来可能出现的更高频率的产品，也应参考本指导原则。其他采用高频超声技术的产品可参考本指导原则的相关要求，如皮肤超声。

二、产品介绍

（一）工作原理

UBM 的基本成像原理与通用 B 型超声诊断设备相同，依据其预期对眼前节组织结构及病变检查的需要，通常采用 30MHz—80MHz 的单阵元高频超声换能器。探头阵元的扫描方式通常为机械驱动的扇形扫描或线性扫描，也有少量采用符合眼球弧度的弧形扫描。为避免入射角过大造成回声损失，采用的扇形扫描的 UBM 常采用较小的扫描角（一般小于 30°）。随着技术的发展，不排除未来出现阵列式探头的可能性。

为减小高频超声波的衰减，眼科高频超声探头的换能器通常采用水浴方式进行扫描，间接接触角膜。可以配合眼杯并在其中注入护理液等声耦合媒质，也可在换能器前端附加水囊或专用眼科粘弹剂媒介。

（二）临床应用

UBM 主要用于眼前节组织的成像，探查对象包括角膜、前后房角、虹膜、巩膜、睫状体、悬韧带、晶状体等。其中 30MHz—50MHz 的 UBM 探头偏重于眼前节组织较深部位的组织成像，如后房、睫状体、晶状体，以及前节组织全貌等。50MHz—80MHz 的 UBM 探头偏重于眼前节组织及结构的高分辨成像，如角膜、房角、虹膜等。

（三）辅助功能

UBM 经常配置 20MHz 左右的 B 超超声探头来检查晶状体等眼前节较深部位，其与眼后节 B 超中的 20MHz 探头在扫描方式及预期用途上有所区别。UBM 通常带有伪彩显示，以提高识别分辨能力。

部分 UBM 探头体积和重量较大，需配备机械臂扶持探头，以减轻医生体力负担。

部分产品利用 B 超图像中的 A 超扫描线进行距离监测，如前房过浅提示，探头与角膜距离过近提示。

由于 UBM 的一个重要应用领域是青光眼评估，包括前房角评估，因此部分产品会在常规长度、面积手动测量的基础上，增加角度测量，甚至对标准采集的图像进行一系列参数的自动测量。

三、基本原则

在满足法规、标准的前提下，注册人应按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局 2014 年第 43 号，以下简称 43 号公告）的要求准备注册申报资料，并满足本指导原则的要求。本指导原则主要参考 43 号公告中首次注册申报资料要求的结构组织内容，增加了注册单元划分、检测典型性产品选择两章，相关章节若无因产品特点而进行修改或补充，则不再赘述，注册人仍应按照 43 号公告的要求提供相应资料，确保不缺项。

申报资料还应满足《医疗器械产品技术要求编写指导原则》

《医疗器械临床评价技术指导原则》《医疗器械临床试验设计技术指导原则》《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》《医疗器械软件注册技术审查指导原则》《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》《移动医疗器械注册技术审查指导原则》等通用指导原则的要求，文中如无额外要求，仅在涉及相关要求时指向这些指导原则。

四、医疗器械安全有效基本要求清单

说明产品符合《医疗器械安全有效基本要求清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于《医疗器械安全有效基本要求清单》中不适用的各项要求，应当说明其理由。由于不同的产品及注册申报情况存在差异，本指导原则不给出各项目适用性的判断，申请人应当结合申报产品的具体情况进行判断。

对于包含在产品注册申报资料中的文件，应当说明其在申报资料中的具体位置；对于未包含在产品注册申报资料中的文件，应当注明该证据文件名称及其在质量管理体系文件中的编号备查。

五、综述资料

（一）产品名称和分类

UMB 产品可命名为眼科高频超声诊断仪、超声生物显微镜。UBM 一般会结合眼科 A 超进行眼前节生物测量，即“UBM+A”，此时产品名保持不变，无需体现 A 超。若包括频率较低用于眼部整体扫描的眼科 B 超，即“UBM+B”，则应命名为眼科超声诊

断仪。

眼科高频超声诊断仪和眼科超声诊断仪按照2017年发布的《医疗器械分类目录》，属于三类医疗器械，归属于16眼科器械—04眼科测量诊断设备和器具—03眼科超声诊断设备。

（二）产品描述

描述产品工作原理、结构组成（含配合使用的附件）、主要功能及其组成部件（关键组件和软件）的功能，以及区别于其他同类产品的特征等内容，必要时提供图示说明。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.整机总体结构的详细描述，包括产品整体和探头细节的结构图、原理框图，图示应清楚标识关键部件/组件、信号输入输出接口，如电源模块、显示器、探头等，及所有可配置和配合使用的外部设备和附件。

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.软件结构、功能的描述，包括基础的UBM模式，对可配置的辅助成像或测量的模式或功能应详细介绍其功能原理和临床应用，如组合模式、伪彩、前房角角度测量、青光眼自动评估、测距提示功能（如前房过浅、探头与角膜距离过近）等；

4.所有可配置探头的技术信息，每一探头应介绍：

（1）类型，如单阵元机械扫描、电子线阵等；

（2）标称工作频率，标称焦距，扫查范围（宽/角度×深，

若有多种情况均应体现），调节步距（若有）；

（3）使用方式，如接触方式和部位，配合使用部件如眼杯、水囊、护套，机械臂（若有）手动、自动操作，使用注意事项；

（4）主要材料，包括预期与患者接触（包括间接接触）部位的材料，声透镜、阵元等关键部件的材料；

（5）适用范围，支持的成像模式、功能及组合模式。

（6）单阵元机械扫描探头应给出探头及换能器的形状和尺寸，阵元机械驱动装置的图示、类型（如步进电机、磁驱动电机）、运动路径（若有多种不同扫描方式均应体现）、扫描线数；

（7）电子阵列探头应给出探头尺寸、单个阵元尺寸、阵元总数、排列方式、单个脉冲一次激活的最大阵元数（如适用）等；

5.可以引起声辐射区域发生改变的操作控制，如声输出强度、脉冲重复频率、焦距、帧率、脉冲持续时间等。

（三）型号规格

对于包含多个主机、探头的产品，应按照43号公告的要求详细描述其区别。

在申请表“型号规格”栏目填写主机型号，“结构及组成”栏目以“产品由……组成”的形式描述产品组成，并给出探头和附件的型号。

（四）适用范围

典型的UBM，适用范围建议描述为：产品在医疗机构内使用，用于对患者眼前节部位进行眼科超声诊断。若与眼科B超或A超结合，应参考《眼科超声诊断设备注册技术审查指导原

则》体现其适用范围。

（五）参考的同类产品的情况

应满足43号公告的要求，并说明在软硬件上采用了哪些新的设计和技术，评价其技术和临床价值。说明采用的技术方案是成熟技术在注册人产品上首次使用，还是全新的首创技术，以及对临床应用带来哪些好处。

六、注册单元划分

注册单元划分应根据产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围划分。

1.供电方式不同，应划分为不同注册单元，如仅能通过网电源供电的，可以通过内部电源供电的，可以通过电脑等特殊电源供电的，应划分为不同注册单元。

2.应与眼科A超、眼科B超划分为不同注册单元，除非同一产品通过配置不同探头能够具备眼科A超、眼科B超、UBM的功能。

3.与UBM密切配合使用的无源医疗器械，如眼杯，可与主机探头作为同一注册单元，其他无源医疗器械应划分为不同注册单元。

4.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。

满足上述四项要求的一组产品，软件平台相同，硬件平台结构相似，结构外形相似，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，如果其他所有型号产品在可配置探头、结构组成和软件功能上基本是其中某一型号的子集，那么这组产品可作为一个注册单元。

七、检验典型性产品的选择原则

《医疗器械注册管理办法》第十九条规定“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。”注册人可按照下述原则选择注册单元内的检测产品，并应提交检测典型性产品选择的原因分析。

1.包含多台设备的注册单元，若电源组件不同，结构外形差别较大，应划分为不同检测单元，分别选取典型性型号进行检测。

2.电源组件相同，结构外形相似的一组设备，应选择可配置探头最多、结构组成最复杂、软件功能最全面的一台设备作为检测典型性型号。配置探头、结构组成、软件功能应尽可能覆盖检测单元的其他型号，若仍有不同之处，可对差异部分进行检测。

检测中应当注意以下问题：

1.性能要求试验和安全要求试验应包括注册单元内的所有探头。

2.电磁兼容试验应按照预期最不利的探头选择、硬件配置、运行模式进行试验。对于缺少必要的理论和/或试验数据作为依据的情况，电磁兼容检验应当涵盖申报单元中的全部型号。

3.频率对电磁兼容性的影响较大，主机若配备多把 UBM 探头，一般频率差异较大，如 35MHz 和 50MHz，应按如下原则开

展电磁兼容性的各项试验：a 发射试验中的“传导发射”“辐射发射”，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”,不同频率的 UBM 探头均应进行试验；b 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”应至少选择预期最不利的一个 UBM 探头进行试验。

八、产品技术要求

产品技术要求应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的规定编制，各部分具体要求如下。

（一）产品型号规格及其划分说明

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，包括产品整体和探头细节的结构图、原理框图，应明确发射和接收物理通道数、声束形成器类型（如适用）等信息；

2.主机电源组件或电源适配器的规格型号；

3.主机显示器的配置方式（与主机一体化或外置）、类型和尺寸；

4.所有可配置的外部设备，如打印机、图像存储装置等；

5.《医疗器械软件注册技术审查指导原则》《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求在产品技术要求中公布的信

息，如软件的名称、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）；

6.所有可配置探头的技术信息，每一探头应明确：

（1）类型，如单阵元机械扫描、电子线阵等；

（2）标称工作频率，标称焦距，扫查范围（宽/角度×深，若有多种情况均应体现），调节步距（若有）；

（3）使用方式，如接触方式和部位，直接接触法、水浴法等，手动、自动，是否强制使用护套（若是，给出护套的要求或型号）；

（4）主要材料，包括预期与患者接触部位的材料，声透镜、阵元等关键部件的材料；

（5）适用范围，支持的成像模式、功能及其组合模式。

（6）单阵元机械扫描探头应给出探头及换能器的形状和尺寸，阵元机械驱动装置的图示、类型（如步进电机、磁驱动电机）、运动路径（若有多种不同扫描方式/模式，均应体现）、扫描线数；

（7）电子阵列探头应给出探头尺寸、单个阵元尺寸、阵元总数、排列方式等；

7.可以引起声辐射区域发生改变的操作控制，如声输出强度、脉冲重复频率、焦距、帧率、脉冲持续时间等；

8.电磁兼容的分组分类信息；

9.编制电气安全附录，给出电气安全相关的主要安全特征，绘制电气绝缘图，列表注明各绝缘路径的绝缘类型、基准电压和

试验电压。

（二）性能指标

所引用的国家标准、行业标准若有修订，应执行现行有效的最新版，或按照标准实施通知的要求执行。

1.性能要求

应满足 YY 0849—2011《眼科高频超声诊断仪》，对于标称频率高于 50MHz 的探头，其性能指标不应低于该标准 4.2 表 1 中 40MHz—50MHz 一档的要求；

在 UBM 模式下若能测量角膜厚度、前房深度、晶体厚度等参数，应考虑 YY/T 0107—2015《眼科 A 型超声测量仪》的相关性能指标，指标精度可自行定义，若精度低于 A 超，说明书里应该提示不能作为生物测量结果；

若有脚踏开关，应满足 YY 1057—2016 《医用脚踏开关通用技术条件》；

应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》给出软件全部临床功能纲要并进行检测，包括图像优化、后处理、结果分析，以及产品具备的其他新技术、新功能，如伪彩、前房角角度测量、青光眼自动评估、测距提示功能（如前房过浅、探头与角膜距离过近）等。

产品若具有网络连接功能或，可采用光盘、移动硬盘、U 盘等存储媒介进行电子数据交换的，应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》五（一）2 给出数据接口和用户访问控制的要求。

检测方法应明确符合的标准号及条款号，标准号后应注明年代号。

2.安全要求

GB 9706.1—2007《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》

GB 9706.9—2008《医用电气设备第 2-37 部分：超声诊断和监护设备安全专用要求》

与其他产品组成医用电气系统的，应满足 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》

电磁兼容要求应满足：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》

环境试验要求应满足 GB/T 14710—2009《医用电器设备环境要求及试验方法》。申请人应依据设备预期的运输贮存和工作条件，自行确定环境试验的气候环境和机械环境分组。测试项目应当依据设备的功能和特点来考虑，其中初始及最终检测项目应为全性能。

九、研究资料

（一）产品性能研究资料

应满足 43 号公告的相应要求，并体现出以下信息：

1.所引用的国行标，特别是其中不适用项的说明；

2.产品技术要求中给出的高于所引用国行标性能指标的技术说明。并简述产品达到更高性能进行了哪些技术优化。

3.独特功能的自定性能或功能要求及其试验方法的制定依

据，如伪彩、前房角角度测量、青光眼自动评估、测距提示功能（如前房过浅、探头与角膜距离过近）等。涉及测量的应验证测量的准确性，涉及自动/半自动功能的应验证所提供信息的准确性、稳定性等，以及触发条件、应用范围是否能满足临床需要。

配备机械臂支撑探头的，应提供示意图，给出控制方式（如电动、手动）、运动范围、运动精度，并对运动的范围、平顺性、稳定性、固定安全性等进行验证。运动范围应能满足临床使用需求，移动应平顺。确保机械臂最大伸展状态不影响整机平衡。探头扫描时产生的微振动不应破坏机械臂的稳定性，系统能够保证图像正常采集。机械臂及探头若不由医生手动移动到位，应具有主动探测功能，避免超出运动范围碰伤患者，锁紧时应确保不会发生意外滑落损伤患者。

结合综述资料中探头及阵元运动驱动装置的图示，提供探头密封性的验证资料，提供驱动装置运动的步长、行程/角度、准确性、稳定性的验证资料。

小型化产品，若属于《移动医疗器械注册技术审查指导原则》所述的移动医疗器械，应当根据移动医疗器械产品的类型、预期用途、使用环境和核心功能考虑显示屏、环境光、电池容量等问题，给出相关的技术要求及确定依据，并提供验证资料（必要时含临床资料）。

（二）生物相容性评价研究

应按照相关要求对申报范围内所有预期与人体接触的部位进行生物学评价。通过水浴环境间接接触眼部的探头也应纳入生

物相容性评价。

（三）灭菌消毒工艺研究

UBM 通常通过眼杯水浴的方式使用，应确定探头、眼杯和水囊（若适用）消毒或灭菌的级别，明确所推荐的消毒或灭菌工艺（方法和参数）及其确定依据，并提供验证报告。如果可能接触传染性眼病患者角膜的，应验证消毒或灭菌方法可有效去除感染源。

对可重复消毒灭菌的产品，应明确是否会对其性能造成影响，若有影响，应给出可耐受次数，并提供耐受性研究资料。

（四）产品有效期和包装研究

系统、探头、配合使用单独提供的附件，应分别给出有效期，并提供有效期和包装研究资料。

（五）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。

若适用，应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求提交网络安全相关资料。

（六）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。限值的设定及测量的方法应参考业界通用的准则。

十、临床评价资料

在2018年发布的《眼科超声诊断设备注册技术审查指导原则》中已明确：原国家食品药品监督管理总局于2014年8月发布的第一批免于进行临床试验的第三类医疗器械目录的第17项“眼科专用超声脉冲回波设备”不包括UBM。应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提供临床评价资料，临床评价应采用“探头独立原则”，即不同探头应分别进行临床评价，标称频率不同的不可作为同品种。超过YY 0849—2011《眼科高频超声诊断仪》所规定30MHz—50MHz工作频率的UBM,应格外重视。

其中首次注册和对产品安全有效性具有显著影响的许可事项变更，在临床评价基础上原则上应提供自身的临床数据。对产品安全有效性具有显著影响的变更主要指产品工作原理、适用范围、核心部件（如电机驱动单元探头和阵列探头，阵元电驱动和磁驱动电机）、使用方式、具有显著临床意义的辅助功能的变更，或新增的主机或探头与原有型号在上述方面发生变更。通过评价风险差异、与同品种差异、变更影响程度差异，可提供申报产品的临床试验，或公司内/外部开展的临床确认。试验应采用统计学设计，具有一定样本量，考察产品对于适用范围所涵盖的各具体部位的UBM成像效果和辅助功能的临床使用效果,可参考《影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则（2015修订版）》附录II临床要求。

通过同品种比对的方式进行临床评价时,有些差异无需提供临床资料，通过研究资料足以证明产品安全有效，如：与人体接

触部件材质不同，但均通过了生物学评价；性能指标和电气安全、EMC 等安全性指标不同，但均能符合相关标准；清洗消毒方式不同，但在有效期内均能保证产品性能和安全不下降；不具有显著临床效益的辅助功能不同，均提供了完整软件研究资料。

十一、产品风险分析资料

申请人应提供注册产品的风险管理报告。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。扼要说明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。对所有剩余风险进行了评价，全部达到可接受的水平。本部分仅给出需要特别注意的风险，供企业进行风险管理时作为参考，远未包含所有风险，且这些风险也并非适用于所有产品。

危险源		
可预见的事件序列	危险情况	伤害
能量危险		
冻结时未停止声输出； 声输出参数超过限值； 意外的选成过量的声输出。	受检患者受到声能辐射。 患者眼部受到过量超声能量辐射，其机械效应和热效应可能损伤眼内组织结构。	可能对受检患者眼内组织结构产生伤害。
探头温升超过允许值。	设备不能正常运行，患者触及部分温度过高。	影响使用，患者感觉不适。
探头坠落。	探头绝缘受损造成安全危险；使设备不能正常运行。	患者电击伤害，严重时可导致死亡；设备损坏。
生物学和化学危险		
探头、眼杯或水囊被细菌污染。 水浴媒质被细菌污染。	污染的探头、眼杯、水囊或水浴媒介接触患者。	患者或其他人被细菌感染。
探头端面或其他接触患者材料的选择未经生物相容性评价。	不符合生物相容性要求的材料接触患者。	患者眼部出现中毒、刺激、过敏反应。

操作危险		
合理可预见的误用； 疏忽和出错、违背操作程序。	举例、面积、角度测量结果超差； 不能获得预期的诊断图像。	影响诊断结果，可能延误治疗。
探头、眼杯或水囊的清洗和消毒方法不当。	污染的探头、眼杯或水囊接触患者； 探头损坏或性能降低。	患者可能被感染； 影响探头使用寿命。
软件项缺陷，致使测量结果失准。	距离、面积测量结果超差。	影响诊断效果，可能延误治疗。
信息危险		
未充分公示 EMC 环境。	设备被干扰；干扰其他设备正常工作。	设备工作不正常； 影响诊断效果。
使用前检查规范不恰当。	设备处于不正常的工作状态。	影响诊断效果。

十二、说明书和标签样稿

说明书和标签样稿应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关的国家标准、行业标准的要求。并注意以下内容：

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.声输出公布，除非满足豁免条件，所有探头所有模式应当按照 GB 9706.9 《医用电气设备第 2-37 部分：超声诊断和监护设备安全专用要求》的要求进行声输出公布。

3.使用注意事项，如：有开放性伤口者应暂缓检查，若必须检查可用角膜接触镜，探头和眼杯应严格消毒；选择合适尺寸的眼杯注意探头与角膜间保持合适的举例，避免探头直接与角膜接触造成损伤；在检查过程中尽量保持探头和被检查部位相互垂直，以获得最佳图像效果；辅助功能的使用条件和限制。

4.介绍设备在使用前的准备方法和使用后的维护方法，特别是眼杯水浴使用中可能与角膜接触部件的清洗、消毒和灭菌（如

适用）的相关内容。对于可重复使用的角膜接触部件，应给出避免患者间交叉感染的使用要求和注意事项，如更换患者强制更换护套，提供能够确保去除感染源的清洗、消毒、灭菌方法。

5.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，应当提示天然乳胶安全问题。

6.对于包含在说明书但未拟在中国上市的部件，制造商应当出具这些部件不在申报范围内的声明，并在说明书显著位置予以说明。

7.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。

8.应给出系统的有效期。

十三、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]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）

[4]医疗器械临床评价技术指导原则

[5]医疗器械软件注册技术审查指导原则

[6]医疗器械网络安全注册技术审查指导原则

[7]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）

[8]眼科超声诊断设备注册技术审查指导原则

十四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 3

用于角膜制瓣的眼科飞秒激光治疗机临床试验指导原则

随着科学技术的不断发展，飞秒激光类设备越来越多的应用于眼科手术中的角膜制瓣。为了进一步规范用于角膜制瓣的飞秒激光类设备上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，根据《医疗器械临床试验质量管理规范》，制订本临床试验指导原则。

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和标准体系以及当前认知水平下制定的。随着飞秒激光技术以及眼科学诊疗技术的发展、更新和相关法规政策、标准制定等情况的变化，本指导原则相关内容也将进行适时调整。

一、适用范围

本指导原则适用于需要在中国境内开展临床试验的用于屈光手术中制作角膜瓣的眼科飞秒激光治疗机。

二、基本原则

在我国进行的用于角膜制瓣的飞秒激光治疗机的临床试验应当满足法规要求。在医疗器械临床试验全过程中，包括方案设

计、实施、监查、核查、检查、数据采集、记录、分析总结和报告等，均应遵循《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号），并保证临床试验过程规范，结果真实、科学、可靠和可追溯。

临床试验前应该在有资质的检测机构获得产品检测报告。试验用产品必须与检测产品是同一批次或定型的产品，并保证足够的数量。

临床试验前，应该清楚地注明本次试验使用的产品名称、临床试验的意义以及本次试验产品的评价目标，特别是安全性和有效性的评价指标要十分明确。

申请人在开展规范的临床试验前应提供必要的可行性验证资料，包括实验室研究及动物实验等，以证实其基本安全。

三、临床试验方案

（一）临床试验的目的

用于角膜制瓣的飞秒激光治疗机的临床试验目的在于评价该类试验器械在实际手术条件下正常使用时是否可以达到预期的安全性和有效性。预期效果为平滑的角膜瓣，角膜瓣厚度均匀一致，平均角膜瓣厚度与预期值相比偏离不超过±15μm（以中央角膜厚度为准）；未出现与制瓣相关的不良事件和并发症，例如，纽扣瓣、角膜瓣游离、角膜瓣破裂等严重不良事件，角膜水肿、角膜瘢痕、角膜内皮损伤的严重术后并发症；未出现因角膜瓣质量不佳引起术后严重不规则散光以及因制作角膜瓣引起的最佳矫正视力丢失>2行等现象。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（二）临床试验设备及相关治疗技术要求

激光脉冲宽度、脉冲重复频率、单脉冲能量、光斑间隔、激光扫描方式、边切角度、制瓣治疗时间均应在临床试验中得到使用和体现。

（三）临床试验设计

试验设计为前瞻性、多中心临床试验。可以通过单组目标值对照或随机平行对照开展试验。

试验过程中，受试者在角膜制瓣完成后必须接受进一步治疗（如准分子激光治疗），以确保临床获益。该临床试验主要针对角膜制瓣过程本身的有效性以及安全性进行评价。

（四）受试者筛选

1.推荐以下受试者入选标准：

（1）年龄≥18 岁；

（2）患者须符合后续治疗（如准分子激光）的入选标准；

（3）患者角膜地形图正常，排除圆锥角膜等潜在角膜病变；

（4）在充分知情的基础上，自愿参与试验并签署知情同意书者。

2.推荐以下受试者排除标准：

（1）患者具有后续治疗（如准分子激光治疗）的禁忌证；

（2）妊娠或哺乳期的女性；

（3）参与其他临床研究未达终点者。

（五）临床试验随访时间

飞秒激光类设备制瓣的临床试验随访时间应不少于 1 个月。基于试验用器械的风险分析，试验的随访时间也可以延长。

此外，临床试验方案中应当科学设置访视时间点，至少应包

含基线，术后 1 天、1 周以及 1 个月。必要时增加访视时间点。

（六）临床评价标准

1.有效性评价

（1）主要有效性评价指标：制瓣成功率。a、b、c 三项同时满足为成功，成功率至少 95%。

a. 同一眼的平均角膜瓣厚度与预期值相比偏离不超过±15μm（以中央角膜厚度为准）。

角膜瓣厚度测量方法包括但不限于：

术后使用眼科光学相干断层扫描仪（OCT）对角膜进行厚度扫描来识别角膜瓣切割层并测量角膜瓣厚度。

或者，通过超声角膜厚度测量法，术前测量患者角膜厚度；在角膜瓣掀开后、进行下一步治疗前测量剩余角膜基质厚度。

b.角膜瓣厚度均匀性。中央角膜瓣厚度与边缘角膜瓣厚度差异的最大偏差量不超过±15μm，并提供测量图片。

c.角膜瓣能顺利掀开。

（2）次要有效性评价指标：

a.角膜瓣直径与其预期值的对比；

b.角膜蒂的宽度及位置；

c.角膜瓣中心的位置（相对于瞳孔中心或角膜顶点）；

d.角膜瓣边缘质量、角膜瓣的光滑程度。可提供相关资料。

2.安全性评价

未出现纽扣瓣、角膜瓣撕裂、角膜瓣游离等与制瓣有关的严重不良事件以及术中并发症；

未出现因角膜瓣质量不佳引起术后严重不规则散光及因制作角膜瓣引起的最佳矫正视力丢失>2 等现象；

依据中国器审中心网站公开文本整理

制瓣过程未引起角膜内皮及角膜后部组织的损伤，以及眼前、后部非预期性损伤。

（七）临床试验的样本量计算

1.基本要求

临床试验样本量的确定应当符合临床试验的目的和统计学要求，计算过程使用的参数应以试验器械和/或同类产品现有的医学文献数据为基础。样本量的确定与选择的假设检验类型及Ⅰ、II类错误和具有临床意义的界值（疗效差）有关，同时还应考虑脱落/失访的病例数。

在临床方案中应给出样本量计算的过程、重要参数、界值及计算公式或使用的统计软件等。

2.样本量计算举例

鉴于临床认为眼科飞秒激光系统在正常使用条件下的预期有效性较明确，临床试验可以采用单组目标值设计，目标值的选取应有客观依据。

例如，如果选择单组目标值试验，以制瓣成功率为主要终点，根据临床实际，以制瓣成功率达到95%为目标值。采用单侧检验，检验水准为0.025，power取80%。设研究设备预期达到的制瓣成功率为99%。采用PASS2008软件进行样本估算，最后估计所需样本量142例，考虑10%脱落，试验最少需要158例。

（八）不良事件的监测及应当采取的措施

临床试验过程中所有的不良事件、严重不良事件、器械缺陷，均应及时记录，并根据《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求及时上报。

研究者负责做出与临床试验相关的医疗决定，在发生不良事

件时，临床试验机构和研究者应当保证为受试者提供足够、及时、安全、有效的治疗和处理。

飞秒激光类设备制瓣过程中常见的不良事件包括但不限于：角膜瓣偏心；制瓣异常（纽扣瓣、角膜瓣撕裂、角膜瓣游离，不规则角膜瓣等）；角膜瓣移位；真空失效(吸附失败)；角膜上皮缺失；交界面上皮细胞游离角膜褶皱；角膜严重水肿；碎片、浅表点状角膜炎；视网膜脱落/视网膜血管意外等。

不良事件与飞秒激光制瓣设备的关系，可分为以下五类：肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

四、临床试验资料申报要求

在中国境内开展多中心临床试验的注册人，申报的临床试验资料至少应当包括临床试验方案、临床试验报告、各分中心的临床试验小结。由牵头单位出具临床试验报告，分中心研究者应完成临床试验小结。各临床试验单位不需要单独出具分中心统计报告。

其中，临床试验报告应参照《关于发布〈医疗器械临床试验伦理审查申请与审批表范本〉等六个文件的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2016年第58号）中附件5《医疗器械临床试验报告范本》的要求编写，并由（协调）研究者签名、注明日期，经（牵头单位）临床试验机构医疗器械临床试验管理部门审核出具意见、注明日期并加盖临床试验机构印章。

各分中心临床试验小结应当由该中心的研究者签名并注明日期，经该中心的医疗器械临床试验管理部门审核、注明日期并加盖临床试验机构印章。

临床试验报告由牵头单位出具，分中心研究者应完成临床试

依据中国器审中心网站公开文本整理

验小结。各临床试验单位不需要单独出具分中心统计报告。

对于进口医疗器械，如已在境外完成临床试验，且满足相关法律法规、《医疗器械临床试验质量管理规范》及本指导原则的相关要求，如试验设计、样本量、安全性和有效性评价指标及评价原则等，注册申请人在注册申报时，可提交在境外临床试验资料。资料至少应包括所有参加中心的伦理委员会意见、临床试验方案和临床试验报告。

五、参考文献

1.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

2.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

3.中华医学会眼科学分会角膜病学组. 激光角膜屈光手术临床诊疗专家共识（2015年）. 中华眼科杂志，2015, 51（4）

4.中华医学会眼科学分会眼视光学组. 我国飞秒激光小切口角膜基质透镜取出手术规范专家共识(2016年). 中华眼科杂志，2016，52（1）

六、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

附件2

透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验指导原则

随着科学技术的不断发展，透明质酸钠类面部注射填充材料产品日益增多。为了进一步规范该类产品上市前的临床试验，并指导该类产品注册申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，特制订本指导原则。

本指导原则虽然为该类产品的临床试验及注册申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备提供了初步指导和建议，但是不会限制医疗器械相关管理部门对该类产品的技术审评、行政审批以及注册申请人对该类产品临床试验资料的准备工作。

本指导原则系对透明质酸钠类面部注射填充材料临床试验的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对临床试验资料的内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对注册申请人和审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。随着透明质酸钠类面部注射填充材料相关技术的进步、

依据中国器审中心网站公开文本整理

临床医学相关诊疗技术的发展、法规和标准的不断更新，本指导原则还会不断地进行完善和修订。

一、适用范围

本指导原则适用于以透明质酸钠为主要原材料（通常需要进行化学交联）制成的，最终可被人体完全吸收的面部注射填充材料。其他成分或具有特殊设计（如添加不可降解成分等）的面部注射填充材料需参考本指导原则适用的部分，并结合产品自身特点另行设计其临床试验。

在本指导原则中，临床试验的设计是以纠正鼻唇沟皱纹为预期用途的产品作为范例进行的。对于拟用于其他预期用途的产品，临床试验需单独设计，适用的部分需遵循本指导原则。

本指导原则适用于为产品申报注册而按照相关法规要求开展的完整的上市前临床试验。若申请人以境外临床试验资料申报注册，则需按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交注册资料，例如考虑受试人群与境内人群的人种差异对产品临床使用安全有效性的影响等，并且相关境外临床试验原则上不应低于本指导原则的要求。

二、临床试验

（一）概述

本部分内容仅提到了临床试验中需要注意的几个方面，而非提供一个完整临床试验方案或报告的模板。在境内进行的临床试验需按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求,在具有资质的临床试验机构内开展，在申报注册时按照相关法规提交临床试验方案、临床试验报告等资料。

（二）临床试验总体设计

以申请首次注册上市为目的的该类产品临床试验需是前瞻性、随机对照临床试验。需采用已上市同类产品作为对照医疗器械，优先选择与试验医疗器械成分、性能相似的对照医疗器械。根据设计预期的临床意义及试验医疗器械的性能选择合适的试验类型（优效/等效/非劣效）。

需考虑采用适当的对照方式以保证试验组和对照组基线的一致性，如受试者随机分组对照等。

需尽可能地采用盲法以避免主观影响因素，如对受试者设盲及对第三方评价者设盲。如果可行，建议还应对注射操作者设盲。

（三）产品适用范围

本部分仅对于预期用途为纠正鼻唇沟皱纹的产品进行讨论。在产品的适用范围中还需明确具体的注射层次（如：真皮组织浅层、真皮组织中层至深层、真皮组织深层至皮下浅层等）。

（四）临床评价标准

1.主要有效性评价指标

建议将所宣称的效果持续时间点上的对皱纹纠正的有效率设为主要有效性评价指标，若采用其他指标作为主要有效性评价指标需提供充分依据。上述“有效率”一般定义为由独立于注射操作者的专业人员评价的，皱纹严重程度的5分制分级（如WSRS）较术前至少减轻一个等级的受试者例数百分比。对于同一受试者的双侧数据，需明确取舍规则。表1提供了一个评价鼻唇沟皱纹严重程度的量表示例。采用其他评价皱纹严重程度参考量表的应经过验证并建议向临床机构提供各分级相对应的皱纹图片以方

依据中国器审中心网站公开文本整理

便进行参考判断分级。试验方案中需明确采集数据的方法（如现场评判还是根据照片评判），需采取措施尽量减小其他因素（如环境光线、观察或拍照角度等）对评判结果造成的影响。

表1 评价鼻唇沟皱纹严重程度参考量表（示例）

分级	评价	特征描述
1	无	没有可见的折纹；只见连续的皮肤纹线。
2	轻度	皱褶浅，但可见，呈轻微的凹痕；面部折纹细小。
3	中度	比较深的皱褶；面部折纹清晰；在一般情况下折纹可见。但当伸展时折纹消失。
4	重度	非常长而深的皱褶；面部折纹显著；伸展时有小于2mm的可见折纹。
5	极度	极其深而长的皱褶，严重损害面容；伸展时有2—4mm的清晰可见的V形折纹。

2.次要有效性评价指标

次要有效性评价指标建议包括研究者对全局美容效果的评价、受试者对全局美容效果的评价、除主要有效性评价观察时间点外其他时间点的皱纹严重程度的评价等。

表2提供了全局美容效果评价分级的一个示例。

表2 全局美容效果分级参考量表（示例）

分级	全局美容效果
1	改善非常明显
2	改善明显
3	有一定程度改善
4	没有变化
5	比以前更糟

3.安全性评价指标

安全性评价指标建议包括副反应（如硬结、瘙痒、疼痛、红肿、瘀青、淤血、瘀斑、感染、局部炎症反应、形成瘢痕、结节、

肉芽肿、过敏等）、不良事件、基本生命体征、注射前和注射后主要有效性评价时间点的实验室检查（如血、尿常规检查、肝功能检查、肾功能检查）等。

4.其他功能性评价指标

对于产品中添加药物成分或功能性成分与已上市器械中的有关成分种类、含量存在差异的，需在临床试验中设置相应的功能性指标进行评价。

（五）临床试验持续时间及观察时间点

临床试验的注射后观察时间需根据产品维持有效性的时间和观察产品安全性所需的时间确定。观察时间点的设定应至少包括注射前、注射后即刻、观察短期安全性的时间点（注射后1周或2周）、观察疗效随时间变化情况的时间点，以及观察长期安全性的时间点。建议收集受试者在注射后14天内的局部反应日志。若存在补充注射的情况（按照产品说明书中的使用方法），应从补充注射之日起开始计算观察时间点。一般，未经交联的透明质酸钠产品临床试验注射后的持续观察时间需不短于6个月。经交联的透明质酸钠凝胶产品临床试验注射后的持续观察时间需不短于1年。如果申请人所宣称的效果保持时间长于上述时间，则需观察到所宣称的效果保持时间。如果申请人所宣称的效果保持时间短于上述时间，则超过所宣称的效果保持时间后主要进行安全性评价。

（六）试验样本量

样本量的确定需按照试验目的、试验类型（优效、非劣效、等效）、主要有效性评价指标、对照组的情况确定并符合统计学

依据中国器审中心网站公开文本整理

要求。此外，还需考虑受试者在临床试验过程中的脱落/失访，按照预估的脱落/失访率进一步扩大初始样本量。

临床方案中需明确样本量统计计算公式涉及参数的确定依据及具体计算过程。计算样本量时的参数选择建议：

1.Ⅰ类错误概率α值不超过双侧0.05（即单侧0.025）；

2.Ⅱ类错误概率β值不超过0.2（即把握度至少达到80%）；

3.若采用有效率作为主要有效性评价指标，当试验产品与对照产品的设计相似，预期具有相似的有效性时，非劣效界值建议不低于－10%。

需要注意的是，以上样本量的计算是基于纠正鼻唇沟皱纹的预期用途。若申报产品的预期用途超出以上范围，则需另外考虑样本量的计算。另外，对于产品中添加药物成分或其他功能性成分的，需以相应的功能性指标计算样本量，并与以主要有效性评价指标计算的样本量进行比较，取两者之中较大的样本量以保证主要有效性评价指标和功能性指标的临床试验数据均具有统计学意义。

在确定样本量时，还需考虑要有充足的临床证据支持产品说明书中所描述的多数患者注射该产品后可维持有效的时间。

（七）入选/排除标准

临床试验方案中需有明确的入选/排除标准。入选标准需针对产品预期用途制订。试验组和对照组的入选/排除标准需统一。

（八）数据的分析和评价

1.基本信息的描述

需在临床试验报告中明确各研究组入选的受试者数和各分

析数据集的例数，明确所有受试者是否全部完成随访，完成随访的受试者是否均纳入统计。对于因违背研究方案而被剔除的以及没能完成研究中途脱落/失访的受试者需明确剔除或脱落/失访的具体原因。

需在临床试验报告中提供注射用量、产品型号规格、注射针规格等信息。若存在补充注射的情况（按照产品说明书中的使用方法），需在报告中体现相关受试者比例及两次注射时间间隔等相关信息。

2.分析数据集

全分析集（FAS）：需包括所有入组实施了注射并至少进行过一次有效性评价的受试者，无论其是否违背方案。FAS集对于缺失的数据建议采用保守的填补方法并论证其保守性，不建议采用末次观测值结转法（LOCF）。

符合方案集（PP）：需包括所有入组实施了注射、完成主要指标的随访并无严重违背方案的受试者。

安全集（SS）：需包括所有入组并至少进行过一次安全性评价的受试者。

3.数据处理方法

需采用经典的、公认的统计方法、计算公式、统计软件（如：SAS、SPSS、SYSTAT）对试验数据进行统计。

4.基线的均衡性分析

需进行试验组与对照组基线的均衡性分析。如果基线变量存在组间差异，需分析基线的不均衡可能对结果造成的影响；基线组间均衡性分析一般在FAS集的基础上进行。基线数据一般包括

依据中国器审中心网站公开文本整理

受试者年龄、性别、体重、皱纹严重程度分级值等变量。

5.有效性评价

需按照临床方案中的统计处理方法对主要评价指标分别在FAS集和PP集检验预先设立的假设（优效/等效/非劣效）是否成立。建议通过计算试验组与对照组差值的双侧95%可信区间完成相应的统计比较（例如：对于非劣效检验，应将上述可信区间的下限与非劣效界值进行比较，而不是仅对两组数据进行统计学差异性的检验）。需有充足的临床证据支持产品说明书中所描述的多数患者注射该产品后可维持有效的时间。

对于产品中添加药物成分或功能性成分与已上市器械中的有关成分种类、含量存在差异的，需在临床试验中对相应的功能性指标进行假设检验。

对于次要评价指标也需进行相应的统计分析。另外，考虑到此类产品的可吸收性，建议依据各观察时间点上的皱纹严重程度分级数值绘制曲线图以评价产品临床效果随时间变化的规律性。

6.安全性评价

对于安全性指标的统计分析需基于SS集，一般采用描述性统计分析和两组之间的统计学差异性检验。需要对存在统计学显著性差异的变量进行讨论，无论是使用器械前后的差异，还是实验组与对照组之间的差异，均需分析其临床意义以及与所使用器械的相关性。

需在临床试验报告中报告所有注射后发生的副反应/并发症（无论是否预期发生）和不良事件（无论是否认为与试验器械有关）。报告不良事件发生的时间、发生的原因、详细内容和严重

程度，并分析其与产品的关系。对于所采取的措施、持续时间和最终结果需予以明确。

三、辅助支持性临床资料

如适用，建议申请人在申请注册时提交申报产品在境外其他国家或地区上市后的临床研究资料、临床随访资料/文献以及到目前的销量、抱怨、投诉及不良事件的记录、原因分析、处理方式及处理结果等，以作为辅助支持性的临床资料。

四、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.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

3.《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43号）

4.《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）

5.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

6.《医疗器械临床试验设计指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第6号）

7.《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）

五、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

人工晶状体临床试验指导原则

为了进一步规范人工晶状体产品上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，根据《医疗器械临床试验质量管理规范》，撰写本临床试验指导原则。随着人工晶状体产品以及眼科学诊疗技术的发展和相关法规、政策、标准等的变化，本指导原则将会不断地完善和修订。

一、适用范围

本指导原则适用于无晶状体眼患者使用的单焦点设计的人工晶状体产品的上市前临床试验。

对于特殊设计或者采用新材料制成的人工晶状体产品，申请人需结合申报产品自身特点参照执行本项指导原则。

二、基本原则

在我国进行的人工晶状体上市前的临床试验应当满足法规要求。在医疗器械临床试验全过程中，包括方案设计、实施、监查、核查、检查、数据采集、记录、分析总结和报告等，均应遵循《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号），并保证临床试验过程规范，结果真实、科学、可靠并可追溯。

三、临床试验方案

（一）临床试验目的及注意事项

人工晶状体产品的临床试验目的是评价申报产品是否具有

预期的安全性和有效性。在临床试验中推荐使用 LogMAR 视力表，也可使用标准对数视力表。应采用标准的方法检查视力。同一临床试验涉及到的临床试验机构须使用相同的视力表。同时涉及屈光度检查时，均应以受试者主觉验光值（包括球镜度及柱镜度）为准，客观验光数值（包括球镜度及柱镜度）应记录并作为参考。

（二）临床试验设计

试验设计应为前瞻性、随机对照临床试验。应明确临床试验的研究假设。对照用医疗器械应选择我国境内已经批准上市的同类产品，应合理选择对照产品，建议可从光学设计、植入位置、制造材料、结构性能等方面考虑，需对照产品与受试产品尽可能接近。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。

（三）临床试验样本量

临床试验样本量的确定应当符合临床试验目的和统计学要求。申请人应提供相应的统计学论证，包括样本量计算的过程、参数及计算公式等，明确所用的统计软件。

随机对照试验为与对照产品进行的 1:1 的临床试验。为保证受试者权益，建议受试者一眼入组观察。为综合评价申报产品安全有效性，样本量应当以 6 个月的产品有效率为主要评价指标计算，并符合统计学的要求；建议有效病例至少为 74 对；当临床试验为非劣效设计时，非劣效界值应不低于－10%；在遵循随机

依据中国器审中心网站公开文本整理

原则的基础上，尽量兼顾各中心间样本量的均衡性。

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尽可能高。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尽力联络未按时随访的受试者，询问其具体原因，并在研究报告中说明。

（四）临床试验随访时间

人工晶状体的临床试验随访时间至少为 12 个月，基于风险分析，随访时间也可以延长。同时，应当科学设置访视时间点，建议为术后 1 天、1 周±1 天、1 个月±3 天、3 个月±1 周、6 个月±1 周、12 个月±2 周……最终时间点。

（五）临床试验受试者的入选标准及排除标准

临床试验受试者的入选标准应当考虑申报产品的适用范围。考虑到保护受试者的权益，建议至少将以下情形纳入排除标准：

1.最佳矫正视力大于4.7（标准对数视力表）；

2.角膜内皮细胞计数低于2000个/mm^2；

3.年龄低于18岁的未成年人；

4.孕期和哺乳期女性；

5.正在参与其他的药物或者医疗器械临床试验者。

制定受试者退出标准，统计受试者退出人数及原因。

（六）临床试验的有效性指标

临床试验的有效性指标在每次临床访视中均须如实记录。临

床试验的有效性指标包括但不限于：

1.最佳矫正视力

主要评价指标为半年的产品有效率。

有效的定义：当术眼最佳矫正视力达到4.7（标准对数视力表）。

建议至少列出在术后1天、1周±1天、1个月±3天、3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点最佳矫正视力。需提供最佳矫正视力统计分析结果。

2.屈光度检查

建议至少列出3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点的屈光度检查结果，分析预期屈光度与实际屈光度的数据。需提供统计分析结果。

3.裸眼视力

建议至少列出术后1天、1周±1天、1个月±3天、3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点裸眼视力。需提供统计分析结果。

（七）临床试验的安全性指标

临床试验的安全性指标包括但不限于：

1.症状、体征、并发症、不良事件等

推荐在术后1天、1周±1天、1个月±3天、3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点列出受试者的症状、体征、并发症、不良事件等。需提供统计学分析结果。

2.裂隙灯下角膜的表现及角膜内皮细胞计数。

推荐在术后1天、1周±1天、1个月±3天、3个月±1周、6个月

依据中国器审中心网站公开文本整理

±1周、12个月±2周……及最终时间点观察裂隙灯下角膜的表现，记录角膜水肿、角膜皱褶等相关信息。推荐在3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点测量角膜内皮细胞计数，需提供的统计学分析结果。

3.前后节炎症反应

建议至少记录在术后1天、1周±1天、1个月±3天、3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点观察的前后节炎症反应，如前房浮游细胞、房水闪辉、前房积脓及眼内炎表现。

4.人工晶状体表现

建议记录在术后1天、1周±1天、1个月±3天、3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点人工晶状体表现，人工晶状体偏位、倾斜、脱位及浑浊等。

5.后发障

建议记录在术后1个月±3天、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点观察受试者的后囊混浊状况。

6.眼底

建议记录在1周±1天、1个月±3天、6个月±1周……最终时间点观察受试者的眼底状况，注意有无黄斑囊样水肿、视网膜脱离等。推荐术后1个月±3天进行OCT检查，明确黄斑部视网膜情况。

7.眼内压

建议记录在术后1天、1周±1天、1个月±3天、3个月±1周、6个月±1周、12个月±2周……及最终时间点测量受试者的眼内压。需提供的统计学分析结果。

8.二次手术率

推荐记录术眼的因任何原因进行的二次手术，记录手术原因及结果。

四、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.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

3.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

4.瞿佳. 视光学理论和方法. 人民卫生出版社, 2004

5.葛坚. 眼科学. 人民卫生出版社, 2005

五、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 4

降钙素原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降钙素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。

本指导原则是对降钙素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、适用范围

降钙素原检测试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中降钙素原（Procalcitonin，PCT）的浓度。本指导原则适用于以抗原-抗体反应为基本原理对降钙素原进行定量检测的体外诊断试剂，如酶免疫法、化学发光法、免疫比浊法等，不适用于免疫层析法。

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）和《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242号），降钙素原测定试剂管理类别为II类，分类编码为6840。

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、有关生物安全性方面说明、研究结果的总结评价、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》（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）相关要求。下面着重介绍与降钙素原检测试剂预期用途有关的临床背景情况。

降钙素原（PCT）是降钙素的激素原，由116个氨基酸组成，分子量约为12.8kD是一种无激素活性的糖蛋白，也是一种内源性非类固醇类抗炎物质，非感染情况下由甲状腺产生。发生全身性感染时，很多器官的不同类型细胞在受到促炎症反应刺激后分泌降钙素原，特别是受到细菌感染时，其代谢很少或几乎不依赖肾脏功能，肾功能衰竭患者其清除率并不受影响，同时PCT代谢也不受类固醇激素影响。早在1993年，就有研究发现机体发生严重感染时其PCT水平越高，感染越重，预后越差，首次论证了PCT水平与脓毒症危重程度的关系。

在临床诊断中，脓毒症患者的降钙素原浓度升高较早，便于医生的早期诊断和监测。文献报道，机体在全身性感染情况下血清中的PCT在2–4小时内就开始升高，8–24小时达到高峰，持续数天或数周，当大于一定数值时要考虑患者有可能发展成重度

依据中国器审中心网站公开文本整理

脓毒症和脓毒性休克的危险。另外降钙素原是一种能特异性区分细菌感染和其他原因导致的炎症反应的重要标志物，病毒感染、变态反应、自身免疫疾病和移植排斥不会引起降钙素原的显著升高，而局部的细菌感染能够导致降钙素原浓度中度升高。在某些情况下（新生儿、多发性损伤、烧伤、大型手术、延长或严重的心源性休克），降钙素原的升高可能与感染无关，通常很快回到正常值。目前降钙素原 （PCT） 急诊临床应用的专家共识， 源于 BRAHMS PCT 的 cut-off 值：PCT 浓度< 0.5 ng/mL 表示无或轻度全身炎症反应，可能为局部炎症或局部感染；PCT 浓度在 0.5 ng/mL—2.0 ng/mL 时表示中度全身炎症反应，可能存在感染；PCT 浓度在 2ng/mL—10 ng/mL 很可能为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克，具有高度器官功能障碍风险；PCT 浓度≥ 10 ng/mL 时表示几乎均为严重细菌性脓毒症或脓毒性休克，常伴有器官功能衰竭，具有高度死亡风险。ROC 曲线研究发现，其曲线下面积 PCT>白细胞计数>C 反应蛋白>中性粒细胞百分比，PCT 的灵敏度和特异性优于白细胞计数、C 反应蛋白、中性粒细胞百分比等指标，并与疾病严重程度相关。因此，PCT 是一种用于严重细菌感染及脓毒血症、败血症等疾病辅助诊断的理想指标，对于系统性细菌感染和脓毒血症、败血症等具有高度敏感性和特异性。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

主要原材料（例如抗原、抗体及其他主要原料）的生物学来源、选择筛选、制备、鉴定（如有，提供配对抗体所识别表位或区段的鉴定，一般可将 PCT 分为 N 端、CT 和 KATA 三个分片段；若配对抗体识别的是同一区段请进一步提供 PCT 降解产物的干扰研究资料）、质量标准及试验验证等详细研究资料。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

1.主要生产工艺介绍，可以流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据，如各组分制备的工艺、试剂的配方及工艺关键参数的确定等。企业应采用经过验证，能够保证产品质量的生产工艺。

2.反应体系主要包括：样本采集及处理、样本要求，确定反应校准品、样本和试剂的用量、缓冲液、浓度、时间、温度、波长等条件的确认资料及试验数据，校准方法、质控方法等。

体系中样本及试剂的加样方式及添加量确定：应考虑样本加样方式、加样量以及试剂添加顺序、添加量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的样本及试剂的添加方式和添加量。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，还应对可用于样本稀释的基质或处理方法进行研究，通过实验确定样本稀释基质或处理方法。确定反应所需其他试剂用量（标准品、标记物、底物等）的研究资料。固相载体、信号放大系统、酶作用底物等的介绍及研究资料。

3.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别阐述。

（四）分析性能评估资料

申请人应当提交对试剂（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的研究项目、试验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法（如有）、研究结论等详细资料。性能评估时应将试剂和所选用的校准品、质控品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。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，包括试验地点、适用仪器、试剂规格和批号、所选用的校准品和

依据中国器审中心网站公开文本整理

质控品、临床样本来源等。

对于本试剂（盒），建议着重对以下分析性能进行研究：

1.检出限

检出限是指检测方法可检测出的最低被测量浓度，也称检测低限或最小检出浓度。申请人可参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件确定检出限和空白限相关信息。空白限：测定20份空白样本，计算空白均值和标准差，以空白均值加1.645倍标准差报告方法的空白限。检出限：企业可预先设定一个浓度作为检出限，配制5份浓度近似检出限的低值样本进行检测，每份样本检测5次，对检测结果按照大小进行排序，当低于申请人提供的空白限数值的检测结果数量小于或等于3个时，即可认为申请人预先设定检出限符合要求，如不符合，申请人需调整预设的检出限浓度，直至符合该条件。

检出限注意事项：空白样本应不含被测物，但其基质应与待测定常规样本相同。如空白样本难以得到，可采用5%牛血清或人血清白蛋白溶液，或根据测定项目选用相应基质的样本，但应注意将基质效应减至最小。

2.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）的相对偏差、回收试验、方法学比对等方法，申请人可根据实际情况选择以下方法的一项或几项进行研究。

2.1 与国家（国际）标准品的相对偏差

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。

2.2 回收试验

用于评估定量检测方法准确测定加入已知浓度的标准溶液（具有溯源性的企业校准品配制的标准溶液）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：

2.2.1 标准溶液体积与人源样本体积比应不会产生基质的变化，并且保证在加样过程中的取样准确度；

2.2.2 保证总浓度在方法分析测量范围内，尽量使加入标准液后样本中的被测物浓度接近医学决定水平；

2.2.3 为保证得到不同浓度的回收样本，标准物的浓度应该足够高；

2.2.4 为减少基质效应，尽量采用与临床待测样本接近的基质，如血清（或其他体液成分）。

2.3 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比对方法，与拟申报试剂同时检测一批临床样品（至少 40 例样本），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（医学决定水平处）在企业规定的允许误差范围内，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比对试剂进行初步评估，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方法学比对。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、

依据中国器审中心网站公开文本整理

浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

方法学比对注意事项：

2.3.1 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品；

2.3.2 样品应来自于患者，并且此患者的疾病对于被测组成的影响应明确，尽量不使用含有干扰此方法的组分或条件；

2.3.3 分析浓度尽可能在报告的浓度范围内均匀分布；

2.3.4 商品质控物或者校准物可能存在基质效应，应避免使用。

3.线性

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床试验样本相似，但不可采用含有对测定方法具有明确干扰作用物质的样本。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（或其他人源样本），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。验证线性范围时可选择 5—7 个浓度水平。所选用的浓度水平应可覆盖整个预期测定范围并包括与临床有关的重要评价浓度，如最小测定浓度或线性范围的最低限、不同的医学决定水平、最大测定浓度或线性范围的高限等。

4.精密度

测量精密度的评估应包括 2 个浓度水平的样本，两个浓度都应在试剂（盒）的测量范围内，建议采用人源样本或与人源样本

基质接近的样本进行试验。当 2 个浓度的精密度有显著差异时，建议增加为三个浓度。所选样本浓度应至少有一个浓度在医学决定水平左右。

测量精密度的评估一般包括重复性、批间差的评价。

4.1 重复性：选择浓度为（0.5±0.1）ng/mL 和（10±1）ng/mL 的样品，所得结果的变异系数（CV）应不大于 10%。

4.2 批间差：用 3 个批号的试剂（盒）分别测试（0.5±0.1）ng/mL 和（10±1）ng/mL 的样品，重复测定 10 次，计算 30 次测定结果的变异系数（CV）应不大于 15%。

5.分析特异性

5.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他抗原、抗体等的验证情况，应考虑验证与人钙抑肽（Human katacalcin）、人降钙素（Human calcitonin）、人α-降钙素基因相关肽（Human α-CGRP）和人β-降钙素基因相关肽（Human β-CGRP）的交叉反应情况。

5.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如甘油三酯、胆红素、血红蛋白、类风湿因子、嗜异性抗体等干扰因子的研究。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。方法为对模拟添加干扰物的样本分别进行验证，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试验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度，结果应量化表示，待评价降钙素原样本浓度应至少包含临近医学决定水平。

药物干扰的研究可根据需要由申请人选择是否进行或选择何种药物及其浓度进行。

5.3 抗凝剂：如果试剂（盒）适用样本类型包括血浆样本，

依据中国器审中心网站公开文本整理

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试验研究。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本，应包含医学决定水平以及低值浓度样本的检测以验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

6.可报告范围（如有）：可报告范围包括可报告低限与可报告高限。低值样本即将待测样本进行稀释，产生接近于方法线性范围低限浓度水平的样本，一般为 5 个浓度水平，浓度水平间隔应小于线性范围低限的 10%，重复测定 10 次，选取 CV 值等于或小于可接受界值的最低浓度水平作为可报告范围低限。高值样本即选取含被测物的高值样本进行稀释，使其接近于线性范围的上 1/3 区域内，并记录稀释倍数。至少选用三个高浓度样本，稀释倍数应为方法性能标明的最大稀释倍数、并适当增加或减小稀释比例，重复测定 3 次，试验过程应明确稀释液类型，注意基质效应影响，必要时应提供基质效应研究有关的资料。选取还原浓度与理论浓度的偏差（%）等于或小于方法标示 CV 值时的最大稀释倍数为方法推荐的最大稀释倍数，方法线性范围的上限与最大稀释倍数的乘积为该方法可报告范围的高限。

7.HOOK 效应

目前，降钙素原检测试剂大多采用一步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（HOOK）效应进行考虑。

建议采用高浓度的降钙素原抗原参考品进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的抗原稀释液重复 3–5 次，将响应值随浓度升高反而变小时的浓度作为出现钩状效应时降钙素原抗原的最低浓度，建议产品说明书上明示出现钩状效应时

降钙素原抗原的最低浓度，或浓度达到1000ng/mL时未发生钩状效应（临床极少数严重感染患者血浆PCT水平超过1000ng/mL）。

8.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

如有多个包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证，如不同包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行分析性能评估的资料。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

（五）参考区间和/或阳性判断值确定资料

应提交验证参考区间所采用样本来源、详细的试验资料、统计方法等。明确参考人群的纳入、排除标准，考虑不同年龄、性别、生活习惯、地域等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性，样本例数应符合统计学要求。

降钙素原水平与感染的严重程度相关，建议申请人根据临床需要，采用统计学方法如（ROC曲线、约登指数、似然比等）确定降钙素原的阳性判断值。

若引用降钙素原（PCT）急诊临床应用的专家共识（见表1），或其他针对中国人群参考区间研究的相关文献，应说明出处，并进行验证，明确采用不同区间验证的准确度（如灵敏度、特异度）、一致性（如Kappa值）等。研究结果应在说明书【参考区间和/或阳性判断值】项中进行相应说明。

表1 降钙素原（PCT）急诊临床应用的专家共识

依据中国器审中心网站公开文本整理

PCT 质量浓度（ng/mL）	临床意义
<0.05	正常值
<0.5	无或轻度全身炎症反应。可能为局部炎症或局部感染。
0.5—2	中度全身炎症反应。可能存在感染。
2—10	很可能为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克。具有高度器官功能障碍风险。
≥10	几乎均为严重细菌性脓毒症或脓毒性休克。常伴有器官功能衰竭，具有高度死亡风险。

（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。前者主要包括长期稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性、热稳定性及溶解后冻存稳定性等研究，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。对于长期稳定性研究，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。如产品包含校准品和质控品，应提供相应稳定性试验研究资料。

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

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号）免于进行临床试验的体外诊断试剂目录中。根据体外诊断试剂临床评价

的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验。

1.免于进行临床试验的临床评价途径

1.1 基本要求

1.1.1 产品临床评价由申请人自行或委托其他机构或实验室在中国境内完成，试验过程由申请人进行管理，试验数据的真实性由申请人负责。境外申请人可通过其在中国境内的代理人，开展相关临床评价工作。

1.1.2 申请人可根据产品特点自行选择试验地点完成样本检测，检测地点的设施、试验设备、环境等应能够满足产品检测要求。

1.1.3 申请人应在试验前建立合理的临床评估方案并遵照执行。

1.1.4 实验操作人员应为专业技术人员。

1.1.5 评价用样本应为来源于人体的样本，样本来源应可追溯。评价用样本（病例）原始资料中应至少包括以下信息：样本来源（包括接收采集记录）、唯一且可追溯的编号、年龄、性别、样本类型、样本临床背景信息。降钙素原水平与感染的严重程度相关，申请人应纳入与感染相关的病例，并明确临床诊断信息。

1.1.6 检测完成后对产品的临床性能评价结果进行总结，形成临床评价报告，并作为临床评价资料在注册时提交。其他临床评价相关资料如试验方案、原始记录等由申请人保管，保管期限10年。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.2 临床评价途径

目前降钙素原暂无参考方法，申请人可以选择与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性。应选择目前临床普遍认为质量较好的产品作为参比试剂，同时应充分了解参比试剂的技术信息，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，应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

若有降钙素原参考方法发布，申请人也可选择参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的符合率/一致性。应选择参考实验室进行研究，参考实验室应具有中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的相关检测资质。

1.3 试验方法

试验方法的建立可参考相关方法学比对的指导原则，并重点关注以下内容。

1.3.1 样本要求

选择涵盖预期用途和干扰因素的样本进行评价研究，充分考虑试验人群选择、疾病选择等内容，样本应能够充分评价产品临床使用的安全性、有效性。

样本数量应采用合理的统计学方法进行计算，应符合统计学要求。可选择总样本量不少于40例并分别采用待评价试剂和参比试剂/参考方法进行双份测定的方式，其中参考区间以外样本应不少于50%，亦可选择总样本量不少于100例并分别采用待评价试剂和参比试剂/参考方法进行单次测定的方式。试验前应设定临床评价性能指标的可接受标准，如果比较研究试验结果无法达到预设标准，则应适当扩大样本量进行评价。

产品应注重医学决定水平量值附近样本的选择，并涵盖检测范围。如涉及需分层统计等复杂情况，应结合实际情况选择适当的样本量进行充分的临床评价。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于采用血清和血浆样本的，申请人可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对血清和血浆分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.3.2 试验要点

在试验操作的过程中应采用盲法。待评价试剂和参比试剂/参考方法应平行操作，整个试验应有内部质量控制。

产品试验检测周期至少 5 天，以客观反映实际情况。

扩大样本量和延长实验时间将提高试验的可靠性，申请人应选择适当的样本量进行充分的临床评价。

1.3.3 数据收集和处理

对于拟申报产品，应首先进行离群值观察，离群值的个数不得超过限值。若未超限，可删除离群值后进行分析；若超出限值，则需合理分析原因并考虑纠正措施，必要时重新收集样本进行分析。离群值分析和处理方法应有依据。

申请人应根据产品特点选择合适的统计学方法，统计结果应能证实待评价试剂相对于参比试剂/参考方法检测结果无明显偏倚或偏倚量在允许误差范围内。

1.4 临床评价报告

临床评价报告应对试验设计、试验实施情况和数据分析方法等进行清晰的描述。应至少包括如下内容：

1.4.1 基本信息，如产品名称、申请人名称及联系方式、试

依据中国器审中心网站公开文本整理

验时间及地点等。

1.4.2 试验设计，详细说明参比试剂/方法选择、样本入组和排除标准、样本量要求、设盲要求、统计分析方法的选择等内容。

1.4.3 试验实施情况，具体包括：

样本选择情况，包括例数、样本分布等。样本例数应详细说明计算方法及依据。

临床评价所用产品信息，如评价用试剂、参比试剂/方法、配合使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号、批号等。

试验过程描述。

试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。

数据分析及评价结果总结，根据确定的统计方法对检测数据进行统计分析，对产品的临床性能进行合理评价。

评价数据表，应以附件形式对入组的样本情况进行汇总描述，应至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和参比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息等。

评价报告应由申请人/代理人签章。

1.5 其他评价资料

除以上临床评价报告外，对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献，可作为补充临床评价资料提交。文献的检索、筛选和分析请参照《医疗器械临床评价技术指导原则》的文献检索要求。

2.临床试验途径

对于通过临床试验方式进行临床评价时，临床试验资料应符

合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的要求，同时研究资料的形式应符合《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）临床研究资料有关的规定。下面仅对临床试验中的特殊问题进行阐述。

2.1 研究方法

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）与之进行同步盲法对比试验，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、参考区间相同的同类试剂作为参比试剂。

2.2 研究对象选择

临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。申请人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。研究总体样本数不少于200例，并尽量覆盖线性范围，应充分考虑对病理值样本的验证，异常值样本数建议不少于30%。对于阳性判断值分段的产品，每一组段样本数量应符合统计学要求。

2.3 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，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。如相关分析、线性回归、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析等。考核试剂和参比试剂两组检测结果的相关及

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。在临床研究方案中应明确统计的检验水准及检验的假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

如试剂同时适用于血清和血浆样本，可采用如相关分析、线性回归、配对 t 检验等统计学方法来评价血浆和血清样本测试结果间的一致性。

用回归分析验证两种试剂结果的相关性，以 y=a+bx 和 r、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 是相关系数，R^2 是判定系数（通常要求 $R^2 \geq 0.95$），计算回归系数及截距的 95%置信区间。

分别计算医学决定水平处相对偏倚/偏差及 95%置信区间。医学决定水平处相对偏倚应不大于允许误差。

建议给出考核试剂与参比试剂之间的差值（绝对偏倚/偏差）或比值（相对偏倚/偏差）散点图，观察并分析各点的偏倚分布情况。

（八）产品风险分析资料

申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合 YY/T 0316–2016 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（九）产品技术要求

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局令第 5 号）和《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）的相关规定。

1.适用的产品标准

该产品技术要求中涉及的产品适用的引用文件和主要性能指标等相关内容见表2。以下标准如有修订，以最新发布版本为准。

表2 产品适用的相关标准

GB/T 191—2008	《包装储运图示标志》
GB/T 21415	《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》
YY/T 0316—2016	《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》
YY/T 0466.1—2016	《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 1588—2018	《降钙素原测定试剂盒》

2.主要性能指标

作为定量检测试剂，应主要包括以下性能指标：外观、装量、溯源性、检出限、准确度、线性、重复性、批间差、稳定性等。如有相应的国家/行业标准发布或更新，则产品技术要求不得低于其相关要求。

2.1 外观

应根据产品的包装特点规定适当的外观要求。一般应有试剂（盒）组分、性状；内、外包装、标签清晰等的要求。

2.1.1 试剂（盒）应组分齐全，内外包装均应完整，标签清

依据中国器审中心网站公开文本整理

晰；

2.1.2 液体试剂无渗漏，净含量不少于标示值；冻干组分呈疏松体（如适用），复溶后无肉眼可见颗粒、无沉淀。

2.2 溯源性

应根据 GB/T 21415 及有关规定提供所用降钙素原校准品的来源、赋值过程以及测量不确定度等内容。

2.3 检出限

申请人应提供试剂（盒）的检出限，降钙素原测定试剂（盒）检出限不高于 0.2ng/mL。

2.4 准确度

准确度至少应符合 2.4.1 或 2.4.2 要求：

2.4.1 相对偏差：可用于评价常规方法的有证参考物质或其他公认的参考物质作为样本进行检测，其测量结果的相对偏差应不超过±15%。

2.4.2 回收试验：将已知浓度的降钙素原加入到血清基质或其他体液成分中，其回收率应在 85%–115%。

2.4.3 方法学比对（如有）：用待测试剂（盒）与申请人选定分析系统（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）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，回归分析验证两种试剂结果的相关性，计算相关系数 r、医学决定水平处相对偏倚应符合申请人规定要求。

2.5 线性

申请人应规定降钙素原测定试剂（盒）的线性区间， 并符合以下要求：

2.5.1 试剂（盒）线性区间不窄于[0.3，20]ng/mL；

2.5.2 线性相关系数|r|应不小于 0.990。

2.6 重复性：

测试浓度为（0.5±0.1）ng/mL 和（10±1）ng/mL 的样品，所得结果的变异系数（CV）应不大于 10%。

2.7 批间差：

用不少于 3 个批号的试剂（盒）分别测试（0.5±0.1）ng/mL 和（10±1）ng/mL 的样品，所得结果的批间变异系数（CV）应不大于 15%。

2.8 稳定性

产品效期稳定性可选用 2.8.1 或 2.8.2 中的一种方法进行验证。

2.8.1 效期稳定性：取效期末的试剂（盒）检测其检出限、准确度、线性和重复性应符合相应指标的要求。

2.8.2 热稳定性：取有效期内的试剂（盒）在 37℃放置一定时间，检测其检出限、准确度、线性和重复性应符合相应指标的要求。

3.检验方法

3.1 外观

目测检查，或用通用量具测量，应符合 2.1 的要求。

3.2 溯源性

申请人提供的溯源性资料应符合 2.2 的要求。

3.3 检出限

申请人应提供试剂（盒）的空白限、检出限等相关信息。根据申请人提供信息，对 5 份浓度近似检出限的低值样本进行检测，每份样本检测 5 次，对检测结果按照大小进行排序，当低于

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请人提供的空白限数值的检测结果的数量应小于或等于3个时，即可认为申请人提供的空白限和检出限的设置基本合理，结果应符合2.3的要求。

3.4 准确度

3.4.1 相对偏差

根据申请人提供的试剂（盒）线性区间，将可用于评价常规方法的有证参考物质作为样本，合理设置2~3个浓度，按照待测试剂（盒）说明书的步骤进行检测，每个样品重复测定3次，测试结果记为（Mi），分别计算相对偏差（Bi），3次结果（Bi）均应不超过±15%。如果大于或等于2次的结果不符合，即判为不合格。如果3次结果中有2次结果符合，1次结果不符合要求，则应重新连续测试20次，并分别计算相对偏差，如果大于或等于19次测试的结果符合要求，即判为合格。

$$Bi=（Mi-T）/T\times 100\%$$

式中：

Bi—相对偏差；

Mi—测量浓度；

T—有证参考物质标示值。

3.4.2 回收试验

在低浓度的血清基质（或其他体液成分）中加入一定体积具有溯源性的标准溶液或高浓度样本（标准溶液体积与人源样本体积比应不会产生基质的变化，加入标准溶液后样本总浓度必须在试剂盒检测线性区间内），每个浓度重复检测3次，取平均值计算，其回收率应符合2.4.2的要求。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_S} \times 100\ \%$$

式中：

R：回收率；

V：加入标准溶液的体积；

V0：人源样本的体积；

C ：人源样本加入标准溶液后的检测浓度；

C0：人源样本的检测浓度；

Cs：标准溶液的浓度。

3.4.3 方法学比对

可参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件，用待测试剂（盒）与申请人选定分析系统（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）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，用线性回归的方法分析验证两种试剂结果的相关性，计算相关系数 r 和医学决定水平处偏差，应符合 2.4.3 的要求。

3.5 线性

将接近线性区间上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 个浓度，其中低值浓度的样本应接近线性区间的下限。用试剂（盒）分别测试以上样本，每个稀释浓度至少重复测定 2 次，分别求出每个稀释浓度检测结果的均值（yi）。以稀释浓度（xi）为自变量，以检测结果均值（yi）为因变量求出线性回归方程。计算线性回归的相关系数（r），应符合 2.5 的要求。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

3.6 重复性

重复测试浓度在（0.5±0.1）ng/mL 和（10±1）ng/mL 区间的

依据中国器审中心网站公开文本整理

样品 10 次，计算 10 次测定结果的平均值（$\bar{x}$ ）和标准差（SD）。所得结果应符合 2.6 的要求。

3.7 批间差

用 3 个不同批号的试剂（盒）分别测试（0.5±0.1）ng/mL 和（10±1）ng/mL 的样品，每个批号测试 10 次，计算 30 次测定结果的平均值（$\bar{x}$ ）和标准差（SD）。所得结果应符合 2.7 的要求。

3.8 稳定性

3.8.1 效期稳定性：取到效期末的试剂（盒）按照 3.3、3.4、3.5、3.6 方法进行检测，应符合 2.8.1 的要求；

3.8.2 热稳定性：取有效期内试剂（盒）根据申请人声称的热稳定条件按照 3.3、3.4、3.5、3.6 方法进行检测，应符合 2.8.2 的要求；

4.校准品和质控品（如适用）

4.1 溯源及赋值说明：若试剂（盒）配套校准品和质控品，应参照 GB/T 21415《 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》的要求溯源至国家（或国际）标准物质、参考程序等，并提供校准品溯源性说明及质控品赋值说明。若有国家标准物质发布，应使用国家标准物质进行验证。

4.2 性能要求：外观、装量（冻干品除外）、准确度、均一性，冻干品还包括：复溶稳定性、批内瓶间差。

（十）产品注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》的要求，应提供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出具的产品注册检验报告和产品技术要求预评

价意见。如有相应的国家法规发布或更新，按其要求执行。

（十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、检验原理、检验方法、样本要求、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《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）、《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。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。

以下内容仅对降钙素原检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，说明书其他内容应根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写。

产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述，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。

1.【产品名称】

1.1 试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：降钙素原测定试剂盒（化学发光法）。

2.【预期用途】

2.1 说明试剂盒用于体外定量测定血清和/或血浆中的降钙素原浓度，适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确

依据中国器审中心网站公开文本整理

认。

2.2 应阐述与预期用途相关的临床适应症及背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

3.【检验原理】

本法适用于基于抗原-抗体反应原理的免疫学方法对降钙素原进行定量检测的体外诊断试剂。

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

4.【样本要求】

重点明确以下内容：

4.1 适用的样本类型，PCT 存在降解的风险，应根据样本稳定性试验明确样本的保存方法。

4.2 在样本收集过程中的特别注意事项。

4.3 为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

4.4 已知的干扰物。

4.5 能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

5.【检验方法】详细说明实验操作的各个步骤，包括：

5.1 试验条件：试验环境的温度、湿度、样本满足检测需要的加样量、观察时间、检验试剂、样本复温、试剂孵育温度及试剂空白等要求。

5.2 试剂使用方法（手工/半自动/全自动）、注意事项。

5.3 详述待测样品的预处理方法、步骤及注意事项。

5.4 校准程序：校准品的准备和使用，对于适用于手工/半自动仪器的试剂，说明校准曲线的绘制方法。

5.5 质量控制程序：质控品的使用、质量控制方法。

5.6 对于适用于手工/半自动仪器的试剂（盒）产品，应详述

实验结果的计算方法。

6.【参考区间和/或阳性判断值】

6.1 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确定的方法。

6.2 如确定阳性判断值，应明确不同区间阳性判断值的临床诊断意义，简要说明确定的方法，如引用参考文献进行验证，应标注文献出处，并简要说明验证的结果。

6.3 简单介绍设定该参考区间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区间”。

7.【检验结果的解释】

7.1 对所有可能出现的结果进行合理的解释；说明在何种情况下需要进行确认试验。

7.2 本试剂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。

7.3 除感染外，以下情况也会出现 PCT 水平的升高：

7.3.1 长时间或者重度心脏休克；

7.3.2 长期的器官重度不规则灌注；

7.3.3 大面积外伤早期、外科手术和严重烧伤；

7.3.4 炎症细胞因子刺激和释放治疗；

7.3.5 新生儿（出生后 48 小时内）。

7.4 分析异常值出现的可能因素，明确说明对何种情况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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

8.【检验方法的局限性】

说明检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据及可能对试验结果产生影响的因素，说明该检验方法的局限性。

8.1 提示嗜异性抗体或类风湿因子等干扰因子对检测结果的影响。

8.2 需要补充试验的情况。

三、审查关注点

技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合相关行业标准的要求，技术要求的格式是否符合《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）的相关规定。

产品说明书的编写内容及格式是否符合《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，相关内容是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）中对说明书的要求。

分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定，是否满足本规范中各指标验证的要求。

参考区间或阳性判断值确定使用的方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否和说明书声称一致。

稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否和说明书声称一致。

临床评价采用的样本类型及病例是否满足试剂声称的预期用途，样本量及临床研究单位的选择、参比试剂的选择、统计方

法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）相关内容的规定。

产品风险分析资料的撰写是否符合YY/T 0316—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

四、名词解释

（一）检出限（limit of detection）。检测方法可检测出的最低被测量浓度。

（二）准确度（Accuracy）。一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

（三）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。

（四）重复性（Repeatability）。在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。重复性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、指导原则编写单位和人员

福建省食品药品认证审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3

孕酮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孕酮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。

本指导原则是对孕酮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、适用范围

从方法学考虑，在本文中孕酮检测试剂是指采用化学发光免疫分析技术，以竞争法为基本原理，利用全自动、半自动化学发光免疫分析仪，在医学实验室对人体样本中孕酮的含量进行体外定量分析的试剂。依据《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）、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》（国家食品药品监督管理总局令第 30 号）和《食品药

品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242号），孕酮检测试剂管理类别为II类医疗器械，分类编码为6840。

本指导原则不适用于：

（一）单独申请注册的孕酮校准品和质控品。

（二）化学发光免疫分析法原理之外的其他孕酮检测试剂。

二、注册申报材料要求

（一）综述资料

孕酮是一种重要的孕激素，属于类固醇激素，相对分子量314.5，主要由卵巢黄体和妊娠期胎盘生成，是睾酮、雌激素及肾上腺皮质激素的前体。正常男性和女性卵泡期产生的孕酮水平很低，分泌入血后主要结合于白蛋白和性激素结合蛋白在体内进行循环。孕酮水平与黄体的发育和萎缩有关。

孕酮的主要功能是使子宫为受精卵的着床做好准备，并维持妊娠。在月经周期的卵泡期，孕酮水平很低。排卵之后，由黄体产生的孕酮迅速升高，并在排卵后5—7天达到浓度最大值10ng/mL—20ng/mL，使子宫内膜从增生状态转为分泌状态。若未受孕，在月经周期的最后4天黄体萎缩，孕酮浓度降低。若受孕，黄体不会凋落，继续分泌孕酮，使孕酮保持在相当于黄体中期的水平，并一直持续到妊娠的第六周。在怀孕期间，胎盘逐渐成为孕酮的主要来源，浓度从怀孕前3个月的10ng/mL—50ng/mL升高到7—9个月的50ng/mL—280ng/mL。临床研究证明孕酮在非孕期女性体内发挥着促进排卵和维持黄体的正常功能。如果黄体产生的孕酮不足，可能说明黄体功能不足，而黄体功能不足与不孕及早期流产有关。

依据中国器审中心网站公开文本整理

血中孕酮升高可见于以下情况：（1）观察妇女排卵的时间及黄体酮的生成情况：在排卵的－1、0、+1 天，孕酮含量成倍增加，提示为有排卵。（2）正常妊娠、双胎和多胎妊娠时孕酮合成量明显增加，血液中孕酮水平相对升高。（3）妊娠毒血症、先兆子痫、葡萄胎及原发性高血压时，孕酮含量也会升高。

血中孕酮含量降低见于以下情况：（1）先兆流产、宫外孕、早产、闭经、不孕症。（2）黄体功能不全、卵巢黄体发育不全时，孕酮含量相应降低。（3）肾上腺、甲状腺功能严重失调也可影响卵巢功能，使排卵发生障碍，孕酮含量也会相应降低。

孕酮的检测方法主要为酶联免疫法、化学发光免疫分析法，化学发光免疫分析法是目前临床检测孕酮应用较多的检测方法。

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、生物安全性方面的说明、产品主要研究结果的总结和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、临床应用情况、申报注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同方面进行介绍，应符合《体外诊断试剂注册管理办法》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（如需提供）

1.主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料

检测试剂所用抗体的制备、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，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），且其生产工艺必须相对稳定，并对其工艺有相关的验证。

同时确定该抗体作为主要原材料的依据和质量标准；如为申请人外购，则应详述其名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验报告，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。

其他主要原材料的选择及验证资料，申请人应详述每一原材料技术指标的要求以及确定该原材料作为主要原材料的依据，确定质量标准。若为外购，应提供外购方名称并提交外购方出具的检验报告。

2.质控品、校准品的原料选择、制备、定值过程及实验资料

3.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。申请人应根据 GB/T21415—2008/ISO17511:2003《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》提供所用校准品的来源、赋值过程和相应指标，以及不确定度等内容。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

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.检测方法的介绍：含样本采集、标准品和质控品、测试步骤、结果计算等；

4.反应体系研究：含样本采集及处理、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法（如有）、质控方法等的研究资料；

5.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。应当对多批（至少 3 批）产品进行性能评估。对于孕酮检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1.通过重复性和批间差考察精密度

1.1重复性

在重复性条件下，对浓度（2—14）nmol/L和（46—85）nmol/L的样品分别重复测定10次，计算10次测定结果的平均值（$\bar{X}$）和标准差（SD），根据公式（1）得出变异系数（CV），其测量结果的变异系数（CV）应不大于10%（仪器自动操作法）或不大于15%（手工操作法）。

$$CV=SD/\bar{x}\times100\% \quad \text{.....（1）}$$

1.2批间差

使用 3 个批次试剂盒对浓度在（2—14）nmol/L 和（46—85）nmol/L 范围内的样本各重复测定 10 次，计算 30 个测量值的平均值（$\bar{x}$）和标准差（SD）。按公式（1）计算变异系数（CV）。其测量结果的变异系数（CV）应不大于 15%。

2.准确度性能评估

按以下优先顺序选择准确度性能评估方法：

2.1 相对偏差

2.1.1 用可用于评价常规方法的参考物质/有证参考物质（CRM）对试剂（盒）进行测试，重复检测 3 次，取测试结果记为（X_i），按公式（2）计算相对偏差（B_i）。如果 3 次结果都符合要求，即判为合格。如果大于等于 2 次的结果不合格，即判为不合格。如果有 1 次结果不符合要求，则应重新连续测试 20 次，并分别按照公式（2）计算相对偏差，如果大于等于 19 次测

试的结果符合要求，则准确度符合企业规定要求。

B_i = （X_i －T）/T……（2）

式中：X_i—单次测试结果；

T—有证参考物质标示值或各浓度人源样本定值；

B_i—单次相对偏差。

注：首选国家参考物质，如无国家参考物质可选用国际参考物质。

2.1.2 对企业参考品进行检测

用参考方法定值的企业参考品对试剂（盒）进行测试，重复检测 3 次，取测试结果记为（X_i），按公式（2）计算相对偏差（B_i）。如果大于等于 2 次的结果不合格，即判为不合格。如果有 1 次结果不符合要求，则应重新连续测试 20 次，并分别按照公式（2）计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求，则准确度符合企业规定要求。

2.2 回收实验

选择接近参考区间的常规检测样本，分为体积相同的 3—4 份，在其中 2—3 份样本中加入不同浓度相同体积的待测物标液制备待回收分析样本，加入体积不大于原体积的 10%，制成 2—3 个不同浓度的待回收分析样本，计算加入的待测物的浓度。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。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。

回收率应在 85%—115%范围内。用公式（3）计算回收率：

$$R=\frac{C\times(V_0+V)-C_0\times V_0}{V\times Cs}\times 100\% \quad \text{……（3）}$$

依据中国器审中心网站公开文本整理

式中：R-回收率；

V-加入待测物标准液的体积；

V0-基础样本的体积

C-样本加入待测标准物质后的检测浓度；

C0-基础样本的检测浓度；

Cs-待测物标准液的浓度。

2.3 比对实验

参考相关国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行准确度评估。

用不少于 40 个覆盖检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以申请人指定的试剂（盒）作为比对方法，每份样品按待测试剂（盒）及比对试剂（盒）的操作方法分别检测。线性回归计算两组结果的相关系数（r）、斜率及偏差，结果应符合企业规定要求。

3.检出限性能评估

申请人需提供试剂盒的空白限、检出限及参考区间等相关信息。根据提供信息，对 5 份浓度近似检出限的低值样本进行测定，每份样本测定 5 次。对测量结果按照大小进行排序，符合如下条件，即可认为所提供的空白限和检出限的设置基本合理。

3.1 低于申请人提供的空白限数值的检测结果数量应小于等于 3 个；

3.2 无高于 3.18nmol/L 的测量结果。

4.线性范围性能评估

将接近线性范围上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 个浓度。其中，低值浓度的样本须接近线性范围的下限。将每一

浓度的样本重复测定最少 2 次，计算平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，并计算线性相关系数（r）。

5.特异性性能评估

推荐参考《WS/T416-2013 干扰实验指南》或相关国际、国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行特异性评估。孕酮的干扰物质选取可参见表 1，企业可在不低于行业标准的前提下根据实际情况选择适用的干扰物质进行评估干扰程度。

5.1 溶血（血红蛋白）、脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）等干扰因素对检测结果的影响；

5.2 样本中其他可能干扰试剂反应的物质对检测结果的影响；

5.3 资料中所提到的干扰物质，其干扰程度均不应使用模糊的描述方式，而应细化到干扰量，并提供相应的实验数据予以支持。

表 1　孕酮干扰物参考表

序号	干扰物质	序号	干扰物质	序号	干扰物质
1	11-去氧皮质酮	6	17β-雌二醇	11	克罗米酚
2	孕烯醇酮	7	雌酮	12	11-脱氧皮质醇
3	皮质醇	8	雌三醇	13	保泰松
4	皮质酮	9	醛甾酮	14	睾酮
5	17a-羟基孕酮	10	丹那唑	15	强的松龙

评估方法：设置对照样本组，使孕酮目标浓度为 64nmol/L（允许相对偏差为±15%），重复测定（n≥7）并计算平均值（M）与标准差（SD）。设置待测样本组，分别添加潜在干扰物于含有孕酮的样本中，获得待测样本中孕酮的目标浓度为 64nmol/L

依据中国器审中心网站公开文本整理

（允许相对偏差为±15%），待测样本测量结果的平均值（n≥2）应在对照样本组孕酮目标浓度 M±2SD 范围内。其中，所添加潜在干扰物与含有孕酮的样本之间体积比例为不大于 1：9，对照样本组的基质尽可能与待测样本组样本的基质一致。

6.校准品及质控品

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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品溯源相关资料，提供质控品赋值及其质控范围确定的相关资料。同时，应对校准品、质控品的瓶间均匀性进行评价。

7.其他需注意问题

7.1 对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有适用机型的性能评估资料。

7.2 如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述项目评估的试验资料及总结。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

（五）参考区间确定资料

应提交验证参考值（区间）所采用样本来源及详细的试验资料。参考区间可参考文献资料，应明确参考人群的筛选标准，样本来源应考虑不同性别、生理周期等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。建议参考相关国际、国内有关体外诊断产品性能评估文件开展评估。

孕酮参考区间的确定可以按性别（男性、女性）及女性的不同生理周期。如：非孕正常女性卵泡期、黄体期、绝经后 ；孕早期、中期、晚期等，以下列举具有代表性的国内外厂家参考区间仅供参考（见表 2）。参考值研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

表 2　各厂家参考区间筛选分组示例

厂家 / 筛选分组	A ng/mL	B ng/mL	C ng/mL	D ng/mL
男性	0.27—1.22	0.2—1.4	0.026—2.75	0.1—2.0
卵泡期	0.15—1.39	0.2—1.5	0.4—2.3	0.2—2.40
排卵期	/	0.8—3.0	1.2—18.8	0.5—3.60
黄体期	3.33—25.55	1.7—27	/	6.0—20.5
绝经期	ND—0.73	0.1—0.8	0.4—1.4	0.1—1.8
早期妊娠 0—12 周	/	/	15.8—46	/
中期妊娠 13—28 周	/	/	15.6—74	/
晚期妊娠 29—40 周	/	/	45—143	/

（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。

试剂稳定性研究主要包括注册单元中所有组成部分的效期稳定性及开瓶（复溶）稳定性等，如有需要可增加运输稳定性、机载稳定性研究等。如试剂需要配制，还应对配制后试剂的稳定

依据中国器审中心网站公开文本整理

性进行研究。企业可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。常用的稳定性研究方案为证实试剂在经过被作用于指定条件后仍能证明主要性能指标要求与未被作用于指定条件的试剂性能一致。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。对于效期稳定性和开瓶（复溶）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/开封效期后的研究资料。

适用样本的稳定性主要包括室温保存、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稳定性验证，从而确认不同类型样本的保存稳定性。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分别在说明书《储存条件及有效期》和《样本要求》两项中进行详细说明。样本在不同储存条件下的稳定性期限若有相关文献中已明确说明，亦可作为依据。

（七）临床评价资料

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验。

对于通过临床试验方式进行临床评价时，临床试验资料应符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国

家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的要求，同时研究资料的形式应符合《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》中临床研究资料有关的规定。临床试验中的基本要求如下：

1.研究方法

选择境内已批准上市的性能相近的同类产品作为对比试剂，采用试验用体外诊断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对比试剂。

2.临床试验机构的选择

应选择不少于两家（含两家）已经在备案系统备案的医疗器械临床试验机构，临床试验机构实验操作人员应充分熟悉检测系统的各环节（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、保养，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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且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，则应采用其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

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：

3.1 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）；

3.2 临床试验的背景资料；

3.3 试验目的；

3.4 试验设计；

3.5 评价方法；

3.6 统计方法；

3.7 对临床试验方案修正的规定；

3.8 临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本（如有）；

3.9 数据处理与记录保存；

3.10 其他需要说明的内容。

4.研究对象的选择

4.1 总体要求

选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。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，建议对各类人群分别进行数据统计分析，孕酮检测样本通常为血清，总体样本数不少于200例，参考区间范围外的样本数不少于30%。样本中待测物浓度应覆盖待评试剂线性范围。如果样本类型包含血浆样本，在上述样本例数基础上再增加100例与血清样本的同源样本比对，参考区间范围外的样本数不少于30%。建议在临床试验中选择部分含干扰物质的样本，包括高脂、溶血、黄疸的样本、类风湿因子阳性样本及其他可能产生交叉反应的样本等。

4.2 非孕女性不同生理周期的考虑

非怀孕正常女性在不同的生理期，其孕酮的含量也不同，样本选择时，应含有一定数量的各生理周期的样本。如:卵泡期、排卵期、黄体期、绝经期。

4.3 怀孕女性不同孕期的考虑

选取一定数量的各孕期样本，如：孕0–12周、孕13–28周、孕29–40周。

4.4 样本数量的考虑

申报的样本类型均应在临床试验中进行验证。如产品发生涉及检测条件优化、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，临床样本总数至少为100例，并在至少2家（含2家）临床试验机构开展临床试验；变更抗体等主要原材料的供应商、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。

4.5 样本类型的考虑

血清应明确存贮条件、可否冻融等。

血浆应明确抗凝剂的要求、离心速度及时间要求、存贮条件、

依据中国器审中心网站公开文本整理

可否冻融等要求及避免使用的样本。试验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。

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、Bland-Altman 分析、线性回归、配对 t 检验等。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

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。

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》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。

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：

7.1 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。

7.1.1 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。

7.1.2 目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

7.1.3 研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

7.1.4 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。

7.1.5 缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

7.2 正文内容和报告格式

7.2.1 基本内容

介绍与临床试验产品有关的背景情况，包括：

7.2.1.1 被测物的来源、生物及理化性质；

7.2.1.2 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；

7.2.1.3 所采用的方法、原理、技术要求等；

7.2.1.4 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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

7.2.2 研究目的

说明本临床试验所要达到的目的。

7.2.3 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。

7.2.4 试验设计

7.2.4.1 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。应包括：

7.2.4.1.1 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；

7.2.4.1.2 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；

7.2.4.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

7.2.4.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准

7.2.4.2 试验设计及试验方法选择

试验设计中应包括以下内容：

7.2.4.2.1 样本量及样本量确定的依据。

7.2.4.2.2 样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准。

7.2.4.2.3 样本采集、保存、运输方法等。

7.2.4.2.4 对比试剂的确立。

7.2.4.2.5 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。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。

7.2.4.2.6 质量控制方法。对质量控制方法进行简要的阐述。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；

7.2.4.2.7 临床试验数据的统计分析方法。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。

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。

定量值相关性和一致性分析：用相关分析、Bland-Altman 分析、线性分析、配对 t 检验等进行定量值相关性和一致性分析，应给出相关系数、95%一致性界限、回归分析的拟合方程 y=ax+b 和 R2、t 值、p 值、95%（99%）置信区间等统计结果，定量值结果应无明显统计学差异。。

7.2.4.2.8 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。

7.2.4.2.9 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。

7.2.5 临床试验结果及分析

7.2.6 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

依据中国器审中心网站公开文本整理

论。

7.3 有关临床试验中特别情况的说明

7.4 附件

7.4.1 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。

7.4.2 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）。

7.4.3 主要参考文献

7.4.4 主要研究者简历

7.4.5 申请人需要说明的其他情况等。

（八）产品风险分析资料

申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合 YY/T 0316—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（九）产品技术要求

产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》及《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。产品注册单元划分应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。如已有相应的国家/行业标准发布，则技术要求中不得低于其相关要求。

作为定量检测试剂，孕酮检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：外观、装量、溯源性、准确度、检出限、线性范围、重复性、批间差、特异性、稳定性。各性能指标的检验方法应清

晰明了且具可操作性。

下面就技术要求中涉及的相关内容作简要叙述。

1.产品型号/规格及其划分说明

明确试剂的组成、组成成分及规格。

注 1：如不同包装规格适用不同的仪器型号，则应在划分说明中标明。

注 2：如试剂盒注册单元中包含校准品、质控品，校准品质控品可选购，但不能单独销售。包装规格中可分别设计含校准品/质控品和不含校准品/质控品的两种包装规格。

2.性能指标

2.1 外观

外观应做如下要求：

2.1.1 试剂盒各组分组成、性状；

2.1.2 试剂盒内外包装完整，文字符号标识清晰。

2.2 溯源性

应根据 GB/T21415 及有关规定提供试剂盒校准品的来源、赋值过程以及不确定度等内容。

2.3 检出限

应符合企业规定要求。

2.4 线性范围

应规定线性范围，在所规定的线性范围内，试剂盒相关系数（r）应≥0.9900.

2.5 重复性

使用同一批试剂盒测试同一份样本，其测试结果的变异系数（CV）应不大于 10%。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.6 批间差

用三批试剂盒测试同一份样本，其测试结果的变异系数（CV）应不大于 15%。

2.7 准确度

应规定准确度要求。

注：按相对偏差、比对实验、回收实验优先顺序。

2.8 特异性

分别添加潜在干扰物于含有孕酮的样本中，获得待测样本中孕酮目标浓度为 64nmol/L（允许相对偏差为±15%，潜在干扰物浓度符合企业规定要求），各个样本测量结果的均值应在目标浓度平均值（M）±2 标准差（SD）范围内。

2.9 稳定性

根据产品特性，选择以下方法进行验证。

2.9.1 应规定产品有效期，取到效期后一定时间内的样品检测试剂检出限、线性、重复性、准确性、特异性应符合规定要求。

2.9.2 根据所声称的热稳定性条件取有效期内的试剂盒进行热加速后，测定其检出限、线性、重复性、准确性，特异性，结果应符合要求。

3.检验方法

3.1 外观

目测检查，应符合 2.1 的要求。

3.2 溯源性

应根据 GB/T21415—2008《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量及有校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》要求提供试剂盒校准品的来源及溯源的赋值过程和不确定度的内容 2.2

的要求。

3.3 检出限

需提供试剂盒的空白限、检出限及参考区间等相关信息。根据所提供信息，对 5 份浓度近似检出限的低值样本进行测定，每份样本测定 5 次。对测量结果按照大小进行排序，符合如下条件，即可认为提供的空白限和检出限的设置基本合理。

3.3.1 低于提供的空白限数值的检测结果数量应小于等于 3 个；

3.3.2 无高于 3.18nmol/L 的测量结果。

3.4 线性范围

将接近线性范围上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 个浓度，其中低值浓度的样本须接近线性范围的下限。将每一浓度的样本重复测定最少 2 次，计算平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，并计算线性相关系数（r），所得结果应符合 2.4 的要求。

3.5 重复性

使用同一批号试剂盒对浓度在（2—14）nmol/L 和（46—85）nmol/L 范围内的样本各重复测定 10 次，计算 10 次测量浓度结果的平均值（$\bar{x}$）和标准差（SD）。按公式（1）计算变异系数（CV）。所得结果应符合 2.5 的要求。

3.6 批间差

使用 3 个批次试剂盒对浓度在（2—14）nmol/L 和（46—85）nmol/L 范围内的样本各重复测定 10 次，，计算 30 个测量值的平均值（$\bar{x}$）和标准差（SD）。按公式（1）计算变异系数（CV）。所得结果应符合 2.6 的要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.7 准确度

方法见（四）分析性能评估资料部分，结果符合 2.7 的要求。

3.8 特异性

方法见（四）分析性能评估资料部分，结果符合 2.8 的要求。

3.9 稳定性

3.9.1 取到效期后一定时间内的产品， 按照检出限、线性、重复性、准确性、特异性检测方法进行检测，应符合 2.9.1 的要求。

3.9.2 热稳定性

根据所声称的热稳定性条件取有效期内的试剂盒进行热加速后，测定其检出限、线性、重复性、准确性，特异性，应符合 2.9.2 的要求。

如注册单元中包含校准品或质控品，其性能指标的检验方法应在技术要求中予以描述。应当包括准确度、均匀性检验方法的详细描述。

（十）产品注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册管理办法》要求，首次申请注册的第二类产品应该在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检测机构进行注册检测。承接注册检测的机构在出具检测报告的同时，应出具相应的预评价意见，预评价意见在提交注册资料时应随注册检测资料时一并提交。

（十一）产品说明书

产品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。

应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）和《关于发布体外诊断试剂说明书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17号）的要求，以申报产品为基础，以研究结果为依据，对孕酮测定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.【产品名称】

1.1 通用名称：试剂（盒）名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：孕酮测定试剂盒（化学发光免疫分析法）。名称中不应当出现定性/定量等内容。

1.2 英文名称（适用进口产品）。如不适用，可删除。

2. 【包装规格】

2.1 应与产品技术要求包装规格一致；

2.2 应能清晰地描述出试剂盒的构成，不得出现试剂盒的组成成分与包装规格中描述不一致的情况。

2.3 应注明可测试的样本数或装量，如××测试/盒、××mL。

2.4 如不同包装规格有与之特定对应的机型，则应同时明确适用机型。

2.5 单一包装规格，可以不加标点符号；多个包装规格，按照分隔层次分别适用顿号、逗号、分号进行区分，以句号结束。不得采用列表形式进行描述。

3.【预期用途】

3.1 第一段说明试剂盒用于体外定量测定血清或血浆中的孕酮的含量。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.2 第二段应强调临床适应症（可使用不同的描述方式），参考（一）综述资料部分。

4.【检验原理】

应详细阐明试剂的工作原理，例如采用基于磁微粒化学发光免疫分析技术的竞争法反应原理为：样本中的孕酮和磁微粒包被的孕酮抗原竞争与吖啶酯标记的抗体结合，样本中的孕酮越多，吖啶酯标记的抗体与固相磁珠包被的孕酮抗原结合的越少，样本中的孕酮含量与光量子数成反比。

5.【主要组成成分】

5.1 说明试剂盒包含组分的名称信息，如果对于正确的操作或使用者理解其用途很重要，应详细说明。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。

5.2 如注册单元含校准品或质控品也应对主要组成成分及生物学来源进行相应说明，校准品需注明其定值及溯源性。溯源性应写明溯源的最高级别，包括标准物质或参考物的发布单位及编号。

如：校准品：校准品具有批特异性，每批定值，定值见瓶签标示，量值可溯源至国家标准物质 GBW09199。

质控品需注明靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

6. 【储存条件及有效期】

6.1 对试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍，包括环境温湿度、避光条件等。如注册单元含校准品或质控品且其形态为干粉（包含试剂为冻干粉状态），则应对复溶后的储存条件、稳定性做详细介绍。如试剂需要配制，则应对配制后的试

剂的储存条件、稳定性做详细介绍。

6.2 保存温度不应有模糊表述，如“常温”“室温”，应直接以℃为单位。小于 3 个月的稳定期限应以日或小时为单位，大于或等于 3 个月的稳定期限应以月为单位。

6.3 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。

6.4 对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数限制。

6.5 生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

7.【适用机型】

注明所适用的仪器类型，应细化到型号。如需要可提供与仪器有关的信息以指导用户操作。

如适用仪器为酶标仪则需给出对酶标仪配置的要求，如适用仪器为非通用的仪器则需写明其具体型号，避免“系列”。

8.【样本要求】

应在以下几方面进行说明：

8.1 适用的样本类型。

8.2 在样本收集过程中的特别注意事项。

8.3 为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

8.4 已知的干扰物。

8.5 能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

9.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制：各试剂组分的稀释、混合及其他必要的程序。

9.2 校准程序（如有）：应说明校准品的使用方法、注意事项、推荐的校准周期，以及何种情况须重新校准。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.3 质量控制程序：应说明质控品的使用方法、注意事项、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等。

9.4 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。

10.【参考区间】

简要参考区间的确定方法。

建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及孕期等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

应与资料（五）参考区间确定性资料数据一致。

11.【检验结果的解释】

应根据其临床意义对可能出现的结果进行合理的解释。

说明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、其他实验室检查等情况综合考虑。

说明在何种情况下应对样本进行重复测试，以及在重复测试时需要采取的样本处理方式。

12.【检验方法的局限性】

明确常见干扰物质对检测结果的影响，企业可根据自身情况对特殊干扰物进行说明，并注明可接受的最高限值，不应使用模糊的描述方式。不建议使用存在明显干扰物如乳糜、黄疸等样本。

试剂盒的检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据，为达到诊断目的，此检测结果要与临床检查、病史和其他的检查结果结合适用。

13.【产品性能指标】

与技术要求中主要性能指标保持一致，孕酮产品主要性能指标可包含：

13.1 检出限；

13.2 线性范围；

13.3 重复性；

13.4 准确度；

13.5 特异性。

14.【注意事项】

14.1 必要内容，如：“本品仅用于体外诊断”。

14.2 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。说明不同分析系统间的检测结果可能存在的差异。

说明对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.3 说明检测过程中应严格按照说明书提供的操作步骤及相关实验室规范要求进行操作，否则可能对结果造成的影响。

14.4 其他需要说明的注意事项。

15.【标识的解释】如有图形或符号，请解释其代表的意义。可参考相关标准：YY/T0466.1–2016。

16.【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一，符合相关标准要求。

17.【基本信息】

17.1 境内体外诊断试剂

17.1.1 注册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/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。

17.1.2 委托生产的按照以下格式标注基本信息：注册人名称，住所，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，受托企业的名

依据中国器审中心网站公开文本整理

称，住所，生产地址，生产许可证编号。

17.2 进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：注册人/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。

18.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

应当写明医疗器械注册证编号/产品技术要求编号。

19.【说明书核准日期及修改日期】

应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。

三、审查关注点

（一）关注检验报告中检测结果的报告单位，孕酮的结果报告单位分为两种：ng/mL 和 nmol/L 两个单位的转换公式为。ng/mL×3.18=nmol/L。

（二）关注产品技术要求及说明书中性能指标的一致性。

（三）关注临床试验所采用的样本类型、样本量及临床研究单位的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》对相关内容的规定。

（四）由于孕酮在不同时期的参考范围不同，因此需关注临床评价资料中是否涵盖了不同时期的临床数据，并重点关注参考范围研究资料。

（五）说明书中预期用途、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标、抗干扰能力等描述应分别与临床评价资料、稳定性研究资料、主要生产工艺和反应体系研究资料、参

考范围研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

四、名词解释

（一）化学发光免疫分析法。化学发光分析是根据化学反应产生的辐射光的强度来确定物质含量的分析方法。化学发光免疫分析是将化学发光系统与免疫反应相结合，用化学发光相关的物质标记抗体或抗原，与待测的抗原或抗体反应后，经过分离游离态的化学发光标记物，加入化学发光系统的其他相关物产生化学发光，进行抗原或抗体的定量或定性检测。

（二）准确度（Accuracy）。一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

（三）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。

（四）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。

（五）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精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

（六）参考物质（Reference Material）。具有一种或多种足够均匀和很好地确定了特性，用于校准测量装置、评价测量方法或给材料赋值的一种材料或物质。对于该项目，指国家标准物质、

依据中国器审中心网站公开文本整理

可溯源至IFCC糖化血红蛋白参考方法或标准品的标准物质、可溯源至NGSP参考方法或标准品的标准物质。

五、指导原则编写单位和人员

吉林省食品药品监督管理局。

附件 2

总甲状腺素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总甲状腺素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。

本指导原则是对总甲状腺素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、适用范围

总甲状腺素检测试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学方法对人血清、血浆中的总甲状腺素（Total thyroxine，TT4））进行体外定量检测的试剂。

本指导原则适用于以竞争法为原理定量检测 TT4 的试剂，包括以酶标记、（电）化学发光标记、（时间分辨）荧光标记等标记方法，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体的定

依据中国器审中心网站公开文本整理

量检测 TT4 的免疫分析试剂，不适用于以胶体金标记 TT4 试纸条、用 ^{125}I 等放射性同位素标记的各类 TT4 放射免疫或免疫放射试剂。

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）、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》（国家食品药品监督管理总局令第 30 号）和《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242 号），总甲状腺素检测试剂应按照第二类医疗器械管理，分类编码为 6840。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、有关生物安全性方面的说明、有关产品主要研究结果的总结评价以及同类产品在国内外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、检出限、线性范围、准确度、参考区间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分之一，其内容应符合《体外诊断试剂注册管理办法》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。相关描述应至少包含如下内容：

1.产品预期用途及与预期用途相关的临床适应症背景情况

1.1 甲状腺素（T4）的介绍

甲状腺素（T4），即 3,5,3′,5′-四碘甲腺原氨酸，分子量约为

776.93 道尔顿，是甲状腺腺体分泌的主要激素，以游离形式释放进入血循环中，绝大多数（99%以上）与血浆中的蛋白质结合，称为结合态，还有极微量的 T4 未与血浆中的蛋白质结合，称为游离态。

虽然结合型的甲状腺激素在血液中占了绝大多数，但真正发挥生理作用的仍然是游离的甲状腺激素。它的主要功能有维持生长发育、促进代谢、产生神经系统及心血管效应、影响长骨的生长和脑的发育，是下丘脑-垂体-甲状腺激素调节系统的组成部分，具有调节机体代谢的作用。

1.2 临床意义

总甲状腺素（TT4）指血清中游离态与结合态甲状腺素总和，TT4 的检测在临床上作为甲状腺功能异常的辅助诊断，不作为甲状腺癌的辅助诊断。

1.2.1 TT4 增高的临床意义

TT4 升高见于：①甲状腺功能亢进（包括原发性、继发性甲亢以及自主功能结节、T4 型甲亢）时，甲状腺合成和分泌 TT4 增高；②新生儿一时性甲状腺功能亢进；③亚急性甲状腺炎和无痛性甲状腺炎（如慢性淋巴细胞性甲状腺炎）；④大量服用甲状腺素和动物甲状腺；⑤口服避孕药、雌激素、肝炎、遗传性 TBG 增高、吸毒等均能使 TT4 增高；⑥TSH 不适当分泌综合征时增高。

1.2.2 TT4 降低的临床意义

TT4 降低见于：①甲状腺功能减低时，TT4 减低；②甲状腺缺乏，或先天性发育不良，甲状腺全切除后，血 TT4 缺乏；③各种非甲状腺疾病，如各种肝病、肝硬化、肝昏迷、肾病、肾衰、

依据中国器审中心网站公开文本整理

心肌梗死、呼吸及消化系统的严重疾病、传染病、创伤、烧伤、饥饿、蛋白营养不良、糖尿病等，均可导致低 T3 综合征，病情严重者 TT4 亦降低。若 TT4 显著降低，提示病情危重预后不良。病情缓解后 TT4 恢复正常。

申请人应描述产品的预期用途、与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床适应症的发生率、易感人群等，相关的临床或实验室诊断方法等。

若注册申报产品声称的临床意义超出已上市同类产品的范围，应提供相关文献或临床研究依据。

2.产品描述

包括产品所采用的技术原理，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程及关键控制点，质控品、校准品的制备方法、赋值过程及量值溯源情况。

3.有关生物安全性方面的说明

体外诊断试剂中的主要原材料，如果采用动物、病原体、人源的组织或体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，人源性材料需对有关传染病（HIV、HBV、HCV 等）病原体检测予以说明，并提供相关的证明文件。其他动物源及微生物来源的材料，应当提供相应的说明文件，证明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并对上述原材料所采用的灭活等试验方法进行说明。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况。相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异

同等。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

1.检测试剂所用抗体的制备、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，申请人对该抗体技术指标（如外观、纯度和分子量、蛋白浓度、效价及功能性实验等）的要求，且其生产工艺必须相对稳定，并对其工艺有相关的验证。同时确定该抗体作为主要原材料的依据和质量标准；如抗体为外购，则应详述其名称及生物学来源，供应商名称，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及确定该抗体作为主要原材料的依据。

2.其他原材料，如标记用发光物或酶、固相载体（如：酶标板、微孔板、磁珠）等，申请人应明确来源及相应的技术指标要求（如发光物的稳定性、酶的纯度值及功能性实验、固相载体的外观、材质、吸附能力等）。

3.校准品、质控品（如有）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

4.申请人应根据 GB/T 21415—2008/ISO 17511:2003《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》提供所用校准品的来源、赋值过程和相应指标、以及不确定度等内容。明确校准品的质量标准并提供校准品的溯源性文件，校准品应溯源至现行的国家标准品或国际标准品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

主要生产工艺包括：工作液的配制、分装和冻干，固相载体的包被和组装，显色/发光系统等的描述及确定依据等，反应体系包括样本采集及处理、样本要求、样本用量、试剂用量、反应

依据中国器审中心网站公开文本整理

条件、校准方法（如有）、质控方法等。

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

2.产品反应原理介绍。

3.抗体包被研究：申请人应考虑如包被缓冲液及添加量、浓度、时间、温度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.体系反应条件确定：申请人应考虑反应模式、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.体系中样本及试剂的加样方式及添加量确定：申请人应考虑样本加样方式、添加量以及试剂添加顺序、添加量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的样本及试剂的加样方式及添加量。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，通过试验确定样本稀释基质或处理方法。确定反应所需其他试剂用量（标准品、标记物、底物等）的研究资料。固相载体、信号放大系统、酶作用底物等的介绍及研究资料。

6.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交产品研制阶段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、实验数据、统计分析等详细资料。建议选择多批（至少 3 批）产品对以下分析性能进行研究：准确性、空白限、精密度（分析内、批间）、线性、特异性等指标，性能评估时应将试剂（盒）和所选用的校准品、质控品作为

一个整体进行评价，评估整个系统的性能是否符合要求。具体研究方法建议参考相关的国内或国外有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

1.准确性

对测量准确性的评价依次包括：

与国家（国际）标准品的比对研究、与国家（国际）标准品的偏差分析、回收实验、方法学比对等方法。（申请人可根据实际情况选择合理方法进行研究，优先采用与国家（国际）标准品的比对研究）。

1.1 与国家（国际）标准品的比对研究

用试剂盒缓冲体系将国家（国际）标准品配制成与试剂盒内校准品相应的（一般不少于 5 个）浓度点，试剂盒内校准品与相应的国家标准品同时进行分析测定，每点平行测定不少于 2 次，用双对数（lg-logit）或其他适当的数学模型拟合，计算两条剂量-反应曲线的斜率和效价比。要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行；以国家标准品为对照品，试剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比应在 0.900—1.100 之间。对于没有配备系列校准品的试剂盒，在试剂盒规定的测量范围内，选择适当的缓冲体系，将国家（国际）标准品配制 2—3 个浓度点，每点平行测定不少于 2 次，其实测值的均值与理论值之比应在 0.850—1.150 之间。

注：国家（国际）标准品，也可用国家（国际）标准品标化的企业参考品。

1.2 与国家（国际）标准品的偏差分析

该研究项目已有相应国家（国际）标准品，优先使用国家（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

依据中国器审中心网站公开文本整理

况。相对偏差应不超过±10%。

用国家（国际）标准品对试剂（盒）进行测试，重复检测3次，取测试结果均值（$\bar{X}$）按式（1）计算相对偏差（B）。

$$B = \frac{\bar{X}-T}{T} \times 100\% \qquad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots（1）$$

式中：

B–相对偏差；

$\bar{X}$–测试结果均值；

T–有证参考物质标示值，或各浓度人源样本定值。

1.3 回收实验

参考《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》要求完成准确度评估。

在样本中加入一定量的标准品或校准品溶液或纯品，分别测定回收样本及基础样本浓度，计算回收率。

选择合适浓度的样本，分为体积相同的3—4份，在其中2—3份样本中加入不同浓度相同体积的标准品或校准品溶液或纯品制备待回收分析样本，加入体积小于原体积的10%，制成2—3个不同浓度的待回收分析样本，计算加入的待测物的浓度。在另一份样本中加入同样体积无待测物的溶剂，制成基础样本。用待评价系统对待回收分析样本和基础样本进行测定，对样本分别重复测定3次，计算回收率。回收率结果至少应满足在85%—115%范围内，同时满足临床需求。

1.4 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，与拟申报试剂同时检测一批临床样本（至少100例样本），

从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参考方法（同类试剂）间的偏倚。

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产品技术要求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。其中，浓度分布应覆盖产品的可报告范围。

比对试验：参照体外诊断产品性能评估相关指导原则的方法，用不少于100个在检测范围内不同浓度的人源样品，用申请人指定的分析系统作为比对方法，每份样品按待测试剂（盒）操作方法及比对方法分别测试。用线性回归方法计算两组结果的相关系数及斜率。

2.空白限

空白限的确定常使用同批号试剂对零浓度校准品（或样本稀释液）进行至少10次重复检测，以空白信号值均值减两倍标准差（$\overline{X}$-2SD）代入剂量-反应曲线计算浓度值报告空白限。空白限应不高于10.0ng/mL。

3.精密度

精密度的评估应使用2—3个浓度水平的质控品进行测定，质控品浓度应分布在剂量-反应曲线的不同区域。

一般包括分析内精密度、批间精密度的评价。

3.1 分析内精密度

手工操作试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不大于15.0%，全自动免疫分析系统试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不大于8.0%。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.2 批间精密度

变异系数（CV）应不大于 20.0%。

4.线性

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，确定线性范围。

超出线性范围的样本如需稀释后测定，应进行相关研究，明确稀释液类型及最大可稀释倍数，研究过程应注意基质效应影响，必要时应提供基质效应研究有关的资料。

剂量-反应曲线的线性可使用试剂盒校准品进行验证，用双对数或其他适当的数学模型拟合，剂量-反应曲线的线性相关系数 r 应不低于 0.9900。对于未配备校准品的试剂盒，取国家标准品（或其他高浓度样品），按照试剂盒说明书声称的线性范围，配制适当的（一般不少于 5 个）浓度点，建立相应的剂量-反应曲线，其线性相关系数 r 应不低于 0.9900。

5.分析特异性

5.1 交叉反应

易产生交叉反应的其他类似物的验证情况，应至少验证与三碘甲状腺原氨酸（TT3）、反三碘甲状腺原氨酸（rT3）的交叉反应情况。其中 TT3 浓度不低于 500ng/mL，rT3 浓度不低于 50 ng/mL，测试结果均应不高于 15.0ng/mL。

5.2 干扰物质

应明确样本中常见干扰物质对检测结果的影响，可采用回收实验对不同浓度的溶血、黄疸、脂血、类风湿因子等干扰因子对检测结果的影响进行评价，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，明确干扰物质无影响的最大浓度，结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述。

6.抗凝剂的影响

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。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本（每种抗凝剂样本至少 20 例），应包含医学决定水平以及低值浓度样本进行检测以验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

7.其他需注意问题

7.1 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别评估。

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

7.2 包装规格

如注册申请包含不同的包装规格，需要对不同包装规格进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，提交每个包装规格产品项目评估的试验资料及总结；如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明。

7.3 校准品溯源及质控品赋值（如适用）

应参照 GB/T 21415—2008/ISO 17511:2003《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

依据中国器审中心网站公开文本整理

源性》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品定值及不确定度的研究资料，提供质控品赋值及其靶值范围确定的研究资料。

（五）参考区间确定资料

提供参考区间确定所采用的样本来源、确定方法及详细的试验资料。参考区间可参考文献资料，但应当对至少120例的健康个体进行验证。样本来源应考虑不同年龄、性别、生活习惯、地域等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。建议参考体外诊断产品性能评估相关指导文件。

（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。

试剂的稳定性通常包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、冻干试剂复溶后稳定性、运输稳定性等。申请人应至少提供实时稳定性和开瓶稳定性，冻干粉试剂同时应提供复溶后稳定性研究资料。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，应涵盖产品中受稳定性影响的性能指标（如准确度、线性、重复性、空白限等）。对于实时稳定性研究，应提供至少3批试剂在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

适用样本的稳定性主要包括室温保存、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稳定性验证，从而确认不同类型样本的保存稳定性。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）生产及自检记录

提供连续三批产品生产及自检记录的复印件。

（八）临床评价资料

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验。

对于通过临床试验方式进行临床评价时，临床试验资料应符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的要求，同时研究资料的形式应符合《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》中临床研究资料有关的规定。临床试验中的基本要求如下：

1.研究方法

选择境内已批准上市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，证明本产品与已上市产品等效。尽量选择方法学相同、线性范围、参考区间及精密度等性能接近的同类产品作为对比试剂。

2.临床试验机构的选择

依据中国器审中心网站公开文本整理

应选定不少于2家（含2家）临床试验机构开展临床试验。

临床试验机构应有能力提供临床试验所需的各类样本，试验操作人员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。在整个试验中，考核试剂和对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保持一致，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及样本随机分配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，对比试剂的适用机型应评估一致性后选用，以便进行合理的统计学分析。

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。

4.研究对象选择

临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。申请人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，建议对各类人群分别进行数据统计分析。总体样本数不少于200例，参考区间以外的样本数不少于60例，样本中待测物浓度应覆盖考核试剂线性范围，且尽可能均匀分布。

试验中，尽可能使用新鲜样本，如需保存，应明确保存条件及能否冻融；血浆应明确抗凝剂的要求。

申报的样本类型均应在临床试验中进行验证。如果声称同时适用于血清和血浆样本，可完成一个样本类型（血清或血浆）不少于200例的临床研究，同时可选至少100例另一样本类型（血浆或血清）同源样本进行比对研究（采用考核试剂评价），其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。

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，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、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。

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、一致性分析、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析等。对于对比试验的等效性研究，最常用是对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）或判定系数（R^2）、回归拟合方程（斜率和y轴截距）等

依据中国器审中心网站公开文本整理

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，即评价考核试剂与对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“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。如无需复核的，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》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。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。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、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 考核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 对各临床试验机构的病例数、病种分布情况进行汇总，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、抽查结果评估；

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本保存条件、结果不一致样本的复核等。

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、试验过程中是否涉及对方案的修改。

7.3.2 定量值相关性分析

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，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。

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。

（九）产品风险分析资料

申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合 YY/T 0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的

依据中国器审中心网站公开文本整理

要求。

风险分析资料应包含以下内容：

1.概述：简要介绍风险分析资料的编制依据、适用范围、产品描述、风险管理计划及实施情况等；

2.风险管理人员及其职责分工：明确风险管理小组成员及职责，制定风险管理流程图，明确风险管理活动的评审要求等；

3.风险可接受准则：明确风险可接受的准则；

4.预期用途和安全性有关特征的判定：以 YY/T 0316—2016 附录 H 为基础，判定产品预期用途和与安全性有关的特性，判定已知和可预见的危害、对患者风险的评估，并形成问题清单；

5.风险评价、风险控制和风险控制措施：对每一判定为危害的不正确结果的风险进行评价，并制定相应的风险控制方案及措施；

6.综合剩余风险的可接受性评价：对比采取风险控制措施前后的风险情况，对剩余风险的可接受性进行评价；

7.风险控制措施验证：对风险控制措施的有效性进行验证分析；

8.风险管理评审结论：风险管理小组下达风险评审结论。

（十）产品技术要求

产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》和《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）的相关规定。产品技术要求的性能指标应不低于国家/行业标准有关技术指标的要求。

该产品技术要求中涉及的产品适用的引用文件和主要性能

指标等相关内容如下：

1.产品适用的相关标准：

1.1 GB/T 191—2008 包装储运图示标志

1.2 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

1.3 GB/T 26124—2011 临床化学体外诊断试剂（盒）

1.4 YY/T 1227—2014 临床化学体外诊断试剂（盒）命名

1.5 YY/T 0466.1—2016 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

1.6 YY/T 1223—2014《总甲状腺素定量标记免疫分析试剂盒》

1.7 YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

2.主要性能指标：

2.1 外观和物理检查

试剂盒应组分齐全，内外包装均应完整，标签清晰，液体试剂无渗漏，冻干组分呈疏松体，加入纯化水等复溶剂后应在10min 内溶解，无沉淀或絮状物。

2.2 装量

试剂装量应不少于标示装量或规定限。

2.3 空白限

重复测定零校准品（或样本稀释液）不少于 10 次，计算出反应量的均值（$\bar{x}$）和标准方差（SD），将（$\bar{X}-2SD$）的反应量代入剂量-反应曲线，计算出相应浓度值即为空白限。空白限应不高于 10.0ng/mL。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.4 线性

在 20.0ng/mL—240.0ng/mL 范围内，用双对数（lg-logit）数学模型拟合或其他适当的数学模型拟合，剂量-反应曲线相关系数的绝对值（|r|）应不低于 0.9900。

配备有校准品的试剂盒，校准品剂量-反应曲线线性满足上述要求；未配备有校准品的试剂盒，取国家标准品（或其他高浓度样品），按照试剂盒说明书宣称的线性范围，配制适当的（一般不少于 5 个）浓度点，建立相应的剂量-反应曲线，线性满足上述要求。

注：线性范围的下限不高于 20.0ng/mL，线性范围的上限不低于 240.0ng/mL。

2.5 精密度

2.5.1 分析内精密度

同一批次的检测试剂对剂量-反应曲线不同区域内的 2—3 个浓度的质控品进行重复检测 n 次（n≥8）次，计算 n 次测量结果的平均值（$\overline{X}$）和标准差（SD），根据公式 CV=SD/$\overline{X}$×100%得出变异系数，手工操作试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不大于 15.0%，全自动免疫分析系统试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不大于 8.0%。

2.5.2 批间精密度

用不少于 3 个批次的检测试剂对剂量-反应曲线不同区域内的 2—3 个浓度的质控品各重复检测 n 次（n≥8），计算 3×n 次测量结果的平均值（$\overline{X}$）和标准差（SD），根据公式 CV=SD/$\overline{X}$×100%得出变异系数，变异系数（CV）应不大于 20.0%。

2.7 准确性

用试剂盒缓冲体系将国家（国际）标准品配制成与试剂盒内校准品相应的（一般不少于 5 个）浓度点，试剂盒内校准品与相应的国家标准品同时进行分析测定，每点平行测定不少于 2 次，用双对数（lg-logit）或其他适当的数学模型拟合，计算两条剂量-反应曲线的斜率和效价比。要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行；以国家标准品为对照品，试剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比应在 0.900—1.100 之间。对于没有配备系列校准品的试剂盒，在试剂盒规定的测量范围内，选择适当的缓冲体系，将国家（国际）标准品配制 2—3 个浓度点，每点平行测定不少于 2 次，其实测值的均值与理论值之比应在 0.850—1.150 之间。

2.8 特异性

用试剂盒适当的缓冲体系，配制浓度不低于 500ng/mL 的三碘甲状腺原氨酸（TT3）样本和浓度不低于 50ng/mL 的反三碘甲状腺原氨酸（rT3）样本，在本试剂盒上的测试结果均不高于 15.0ng/mL。

2.9 稳定性

2.9.1 效期末稳定性：试剂盒在规定的条件下保存至有效期末，检测试剂外观、最低检出限、线性、准确性、特异性和分析内精密度应符合产品技术要求。

2.9.2 热稳定性试验：将试剂盒在 37℃条件下放置一定时间（通常是 3—7 天），检测试剂外观、空白限、线性、准确性、特异性和分析内精密度应符合产品技术要求。

注 1：热稳定性不能用于推导产品有效期，除非是采用基于大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

依据中国器审中心网站公开文本整理

注 2：根据产品特性可选择 2.9.1、2.9.2 方法的任意组合，但所选用的方法应能验证产品的稳定性，以保证在有效期内产品的性能符合产品技术要求。

2.9.3 冻干试剂复溶后稳定性（如有）：试剂盒中冻干组分按规定的条件复溶后，在 4℃条件下放置 7 天，检验试剂外观、最低检出限、线性、准确性、特异性和分析内精密度应符合产品技术要求。

注：试剂盒说明书中另有规定者除外。

2.10 校准品和质控品的性能指标（如产品中包含）

应至少包含外观、装量、准确性、均一性、稳定性。冻干型校准品和质控品还应检测批内瓶间差和复溶稳定性。

（十一）产品注册检验报告

提供具有相应检验资质和承检范围的医疗器械检验机构出具的产品注册检验报告和产品技术要求预评价意见。总甲状腺素目前有国家标准品，应当使用国家标准品进行注册检验，并符合相关要求。

（十二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、样本要求、试验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导使用人员正确操作、临床医生准确理解和合理应用检验结果的重要技术性文件。产品说明书的编写应符合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 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。

根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求并结合总甲状腺素本身的特点，对总甲状腺素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.【产品名称】

通用名称应当按照《体外诊断试剂注册管理办法》规定的命名原则进行命名，可适当参考相关的分类目录和/或国家标准及行业标准。

例如：总甲状腺素（TT4）测定试剂盒（磁微粒化学发光法）、总甲状腺素检测试剂盒（磁微粒免疫分析法）。

注：产品名称中不体现定性/定量、样本类型等内容。

2.【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。如不同包装规格对应不同的机型，应分别明确适用机型。

3.【预期用途】

第一段内容说明试剂盒用于体外定量检测人血清和/或血浆中总甲状腺素的含量。适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。若用于特殊受试人群的检测，如孕妇、新生儿等，应明确说明。

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，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.【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。

5.【主要组成成分】

5.1 试剂盒包含的试剂组分的名称、数量、每个组成成分在反应体系中的比例或浓度。明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.2 对于非试剂组分，如试验用耗材（塑料滴管、封板膜、自封袋）、质量控制证书、赋值表（靶值单）、校准卡等，应注明相关信息。

5.3 对于试剂盒中不包含，但对检验必需的试剂组分，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。

5.4 试剂盒中如包含校准品和/或质控品，除明确其组成成分及生物学来源外，校准品应明确其定值及溯源性，溯源性应写明溯源的最高级别，包括标准物质或参考物的发布单位及编号。质控品应明确靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

6.【储存条件及有效期】

6.1 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。

6.2 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，则打开包装后产品或组分的有效期也必须注明。

6.3 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，产品总有效期以其中效期最短的为

准。

6.4 生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

7.【适用仪器】

7.1 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。

7.2 应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器，并且与分析性能评估资料一致。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1 明确本产品适用的样本类型，血液样本应当说明对采血管及抗凝剂的要求，其他样本应说明样本采集、处理及保存方式。

8.2 样本采集：采集时间点是否受临床症状、用药情况等因素的影响，尽量减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

8.3 样本处理、运送及保存：明确样本处理方法、样本的保存条件及期限（短期、长期）等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数的要求。如有需要应对高于检测范围样本的稀释方法进行规定。

9.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制：各试剂组分的稀释、混合及其他必要的程序。

9.2 试验条件：pH 值、温度、每一步试验所需的时间、测定主/副波长、试剂用量、样本用量、测定方法、最终反应产物的稳定性等。试验过程中的注意事项。

9.3 校准程序（如果需要）：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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.4 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。如质控不合格应采取纠正措施。

9.5 检验结果的计算：说明校准曲线拟合方式及结果计算方法。

10.【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，并说明参考区间确定方法。建议注明以下字样“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

对所有可能出现的结果进行合理的解释：

11.1 本试剂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。

11.2 分析异常值出现的可能因素，明确说明对何种情况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。

11.3 超出检测范围的样本怎样报告结果，如要得到准确的结果需怎样处理。

12.【检验方法的局限性】

说明该检验方法的局限性，如：存在的干扰因素，明确黄疸、溶血、脂浊及药物等内外源性干扰物对测定的影响。

13.【产品性能指标】

至少应详述准确性、空白限、精密度（分析内精密度和批间

精密度）、线性、特异性性能指标，性能指标应与产品技术要求一致。

14.【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 本试剂盒仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分接触人体后是否会产生不良的影响后果。

14.2 有关人源、动物源组分的警告，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。

14.3 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源进行处理。

14.4 其他有关总甲状腺素测定的注意事项。

15.【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。如没有，本项可以缺省。

16.【参考文献】

注明在编制说明书时所引用的参考文献，格式应规范。

17.【基本信息】

符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》对基本信息的要求。

18.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

注明产品的注册证编号/产品技术要求编号。

19.【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

三、审查关注点

（一）开展临床试验的，应关注临床试验采用的样本类型及病例是否满足产品声称的预期用途，样本量及临床试验机构的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》对相关内容的规定。

（二）产品技术要求中性能指标的设定及检验方法是否不低于相关行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。

（三）产品说明书中的预期用途、样本类型、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标等描述应分别与临床研究资料、稳定性研究资料、主要生产工艺和反应体系研究资料、参考区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

（四）产品稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否与产品说明书声称一致。冻干试剂应提供复溶稳定性研究资料并在说明书储存条件及有效期中说明。

（五）产品风险分析资料的撰写是否符合 YY/T 0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

四、名词解释

（一）准确性（Accuracy）。一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

（二）空白限（Limit of Blank，LoB）。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。本指导原则中的空白限为区别于零的不低于95%可信区间的最低浓度。

（三）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。

（四）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。

（五）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、编写单位

湖南省药品审评认证与不良反应监测中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体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脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体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。

本指导原则是对脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体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、适用范围

脑利钠肽检测试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学方法对人血浆、全血中的脑利钠肽（BNP）进行体外定量检测的试剂。

氨基末端脑利钠肽前体检测试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学方法对人血浆、全血、血清中的氨基末端脑利钠肽前体

（NT-proBNP）进行体外定量检测的试剂。

本指导原则适用于以酶标记、（电）化学发光标记、（时间分辨）荧光标记等标记方法，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体的定量检测 BNP/ NT-proBNP 的免疫分析试剂，不适用于以各类胶体金标记的检测试纸和以 ^{125}I 等放射性同位素标记的各类放射免疫或免疫放射试剂。

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）、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》（国家食品药品监督管理总局令第 30 号）和《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242 号），脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂管理类别为Ⅱ类，分类编码为 6840。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

脑利钠肽（BNP）是一种与心房钠尿肽（ANP）功能类似的神经激素类物质，具有促尿排钠并抵制交感神经活性的作用，与心房钠尿肽组织在学分布及氨基酸组成等方面却存在着较大差异，故被作为另一种物质，命名为 BNP。

一系列研究发现：人体内的 BNP 是由 BNP 氨基酸前体蛋白（proBNP）的 C 端裂解得到，而其 N 端则裂解形成仅有 76 个氨基酸的 NT-proBNP 即氨基末端脑利钠肽前体。

BNP 及 NT-proBNP 的基因差异很大，主要表现在两者在体内的清除途径、半衰期等存在明显的差异。

BNP 及 NT-proBNP 在体内主要通过肝肾清除。BNP 的消除主要通过三种方式：一是与利钠肽受体 C 在受体介导下相互结

依据中国器审中心网站公开文本整理

合后被清除；二是被中性肽链内切酶切割而清除；三是通过被动排泄被体内的肾脏排泄清除。而相对于 BNP 来说 NT-proBNP 在体内并无上述前两种主动清除机制，仅能被限制在高血流量的器官内，通过肾小球滤过的形式被动清除，因此在体内存留时间更长，更易于检测。

BNP 及 NT-proBNP 生物活性也不同。BNP 因具有一个特征性的氨基酸环，具有重要的生物活性，但在体内的半衰期较短，仅有 18—22 分钟；而 NT-proBNP 为直线形结构，无生物活性，在体内半衰期较长，约 120 分钟，且存在量不受体位及日常活动等因素的影响，含量稳定。

由于 BNP 和 NT-proBNP 主要是由左心室心肌细胞合成，在体内等摩尔数产生后分泌进入血液，两者都可以作为一种有效的心衰标志物，可单独地预示心室压力增高状况，对于充血性心力衰竭及其引发的呼吸困难并发症，原发性高血压及其评价左心室功能障碍等心血管相关疾病的辅助诊断及治疗评估监测具有重要价值。

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、产品主要研究结果的总结和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、检出限、线性范围、准确度、参考区间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。综述资料作为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》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）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。

申请人提交的材料应至少包含以下几方面内容：

1．脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体的生物学特征、结构与功能、在体内正常和病理状态下的代谢途径和存在形式。

2.脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测所适用的疾病情况、脑利钠肽与心功能分级的相关情况。

（二）主要原材料研究资料（如需要提供）

应提供主要原材料如抗体、标记物、固相载体、校准品、质控品（如适用）等的选择、制备及其质量标准等的研究资料。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筛选试验资料、供货方提供的质量标准、出厂检验报告，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具体要求如下：

1. 脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂主要原材料的研究资料应包括以下内容。

NT-proBNP 单克隆抗体的分析研究应包括：抗体纯度、抗体特异性等内容。

BNP 单克隆抗体的分析研究应包括：抗体纯度、抗体特异性等内容。且由于 BNP 分子量约 3.5kDa，蛋白分子较小，是半抗原，没有免疫原性，不能直接免疫小鼠制备抗体，在制备该抗体时应充分考虑以上问题。

2.校准品和质控品（如有）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。

3.申请人应根据 GB/T 21415—2008/ISO 17511:2003《体外诊

依据中国器审中心网站公开文本整理

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》提供所用校准品的来源、赋值过程和相应指标、以及不确定度等内容。明确校准品的质量标准并提供校准品的溯源性文件。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需要提供）

应包括以下内容（以下内容可根据具体的方法学特点进行编写）：

1.主要生产工艺介绍，可以流程图方式表示，并标明关键工艺质控步骤，简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品反应原理介绍。

3.抗体包被工艺研究：申请人应考虑如包被缓冲液种类及添加量、浓度、包被时间、干燥温度及时间（如适用）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.反应条件确定：申请人应考虑反应模式、反应时间、反应温度、洗涤次数（如适用）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.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

6.体系中样本及试剂的加样方式及添加量确定：申请人应考虑样本加样方式、加样量以及试剂添加顺序、添加量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的样本及试剂的添加方式和添加量。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（如适用），通过试验确定样本稀释基质或处理方法。确定反应所需其他试剂用量（标准品、标记物、底物等）的研究资料。

7.固相载体、信号放大系统、显色（发光）系统、酶作用底

物等的介绍及研究资料。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交产品研制阶段对试剂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方法、可接受标准、试验数据、统计分析等详细资料。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、样本来源等。建议选择多批产品对以下分析性能进行研究，性能评估时应将试剂和所选用的校准品、质控品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。具体研究方法建议参照相关国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

1. 检出限

检出限的确定方法可参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件，申请人应提供空白限的确定方法。

检出限验证方法：

对 5 份浓度近似空白限（LOD）的低值样本进行检测，每份样本检测 5 次，对检测结果按照大小进行排序，符合如下条件，即可认为所提供的空白限和检出限的设置基本合理。

1.1 低于所提供的空白限数值的检测结果的数量应小于等于 3 个；

1.2 适用时，无高于所提供的参考区间下限的检测结果。

2.准确度

对测量准确度的评价方法依次包括：相对偏差、比对试验、回收试验等方法，因该项目目前尚无相应的国家（国际）标准品，建议申请人优先采用回收试验的方法，申请人也可根据实际情况

依据中国器审中心网站公开文本整理

选择其他合理方法进行研究。

2.1 相对偏差

2.1.1 用可用于评价常规方法的有证参考物质（CRM）或其他公认的参考物质作为样本进行检测，根据申请人提供的试剂盒线性区间，将能用于评价常规方法的参考物质作为样本，合理设置 2—3 个浓度，按照待测试剂盒说明书的步骤进行检测，每个样本重复测定 3 次，测试结果记为（X_i），按公式（1）分别计算相对偏差（B_i），如果 3 次结果都符合要求，即判为合格。如果大于等于 2 次的结果不符合，即判为不合格。如果有 1 次结果不符合要求，则应重新连续测试 20 次，并分别按照公式（1）计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合的要求，即判为合格。

$$B_i = (X_i - T)/T \times 100\% \quad \cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots\cdots (1)$$

式中：

B_i—相对偏差；

X_i—测量浓度；

T—标定浓度。

2.1.2 企业参考品测试

由申请人提供企业参考品，按照常规样本进行检测，每份样本测定 3 次，测试结果记为（X_i），按公式（1）分别计算相对偏差（B_i）。

2.2 比对试验

取不少于 40 个合理分布在线性区间内不同浓度的人体样本，与指定的分析系统进行比对试验。每个样本按待测试剂盒及选定分析系统的要求分别进行检测，每个样本测定 1 遍，用线性

回归方法对两组结果进行线性拟合，得到线性回归方程的相关系数（r）和斜率。计算各个样本的待测试剂盒测定值与对照系统测定值的绝对偏差或相对偏差。

注：如样本不稳定，一份样本宜在两个系统同时进行检测。

2.3 回收实验

选择合适浓度的常规检测样本，分为体积相同的 3—4 份。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或纯品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。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。用待评价系统分别重复测定待回收分析样本和基础样本 3 次，计算回收率。

2.3.1 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）]

2.3.2 计算回收率：

$$回收率_n = \frac{测定待回收分析样本浓度均值_n - 测定基础样本浓度均值}{加入浓度_n} \times 100\%$$

2.3.3 计算平均回收率：

$$平均回收率 = \frac{(回收率_1 + 回收率_2 + \cdots + 回收率_n)}{n} \times 100\%$$

2.3.4 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。

2.3.5 计算比例系统误差：

依据中国器审中心网站公开文本整理

比例系统误差 =|100%－平均回收率|

2.3.6 结果评估：

结果应满足预期值，同时满足临床需求。

2.3.7 回收试验注意事项：

2.3.7.1 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。

2.3.7.2 加入的溶剂应不影响对待测物的测定。

2.3.7.3 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。

2.3.7.4 因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。

3.线性范围

线性范围的建立方法可参考国际国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行，建立方法简述如下：

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样本，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，每个浓度水平重复测定 2—4 次。如申请人希望有更多的测量点（比预期的线性范围宽 20%—30%），这样能检测到“拐点”，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。

验证线性范围时可选择 5—7 个浓度水平，将接近线性区间上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 个浓度，其中低值浓度的样本须接近线性区间的下限。对每一浓度的样本至少重复测定 2 次，计算其平均值，将测定浓度的平均值与理论浓度或稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，并计算线性相关系数 r。

4.精密度

精密度的评价方法可根据不同产品特征或申请人的研究习惯进行，但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。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：

4.1 质控品的选取：精密度的评估应使用 2—3 个浓度水平的质控品进行测定，质控品浓度包括医学决定水平（Cut-off 值）附近的浓度值和中高浓度值。

4.2批内不精密度：用同一批号试剂盒，对不同浓度的质控品分别重复测定10次，计算10次测定结果的平均值（$\overline{X}$）和标准差（S），根据公式（2）得出变异系数（CV）。

$$CV=S/\overline{X}\times 100\% \quad \text{.....（2）}$$

式中：

CV—变异系数；

S—10次测量结果的标准差；

$\overline{X}$— 10次测量结果的平均值。

批间不精密度：用三个不同批号试剂盒，对不同浓度的质控品分别重复测定10次，计算每个浓度样本30次测量结果的平均值

依据中国器审中心网站公开文本整理

（$\overline{X}$）和标准差（S），根据公式（3）得出变异系数（CV）。

$$CV=S/\overline{X}\times 100\% \quad \text{.....（3）}$$

式中：

CV—变异系数；

S—30次测量结果的标准差；

$\overline{X}$— 30次测量结果的平均值。

注：可参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件相关要求选取适宜的方法进行试验。

5.分析特异性

5.1 交叉反应

易产生交叉反应的其他抗原、抗体等的验证情况，应至少包括结构类似物 ANP、CNP、血管紧张素、肾上腺素作为脑利钠肽（BNP）/氨基末端脑利钠肽前体（NT-proBNP）检测试剂交叉反应验证的物质。交叉反应验证物质的浓度分布应覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度。

5.2 干扰物质

潜在的干扰物质主要包括(以下结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述)：

5.2.1 内源性干扰

应明确已知干扰因素对测定结果的影响：可采用回收实验（如适用）对不同浓度的血红蛋白、胆红素、甘油三酯、类风湿因子、嗜异性抗体对检测结果的影响进行评价，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，待评价的 BNP/NT-proBNP 样本浓度至少应包含生理、病理 2 个水平，选

取线性范围内有临床代表性意义的浓度。

5.2.2 样本添加剂的干扰

如果试剂盒适用样本类型包括血浆/全血样本，应对各种适用抗凝剂进行检测，如 EDTA、枸橼酸钠、肝素等。方法为对脑利钠肽（BNP）/氨基末端脑利钠肽前体（NT-proBNP）检测试剂检测阴性、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。

5.2.3 处方及非处方药的干扰

所选取的药物可包含治疗心衰的常用药，如：利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）、β受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNi）。药物干扰的研究可根据需要由申请人选择何种药物进行研究，药物浓度应结合临床实际用药情况。

6.校准品及质控品（如适用）

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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品的溯源、赋值过程以及测量不确定度相关资料，提供质控品赋值及其靶值范围确定的相关资料。同时，应对校准品、质控品的赋值结果的瓶内均匀性、瓶间均匀性以及其赋值结果的准确度进行评价。如校准品或质控品的基质不同于临床常用样本类型，还应提交基质效应的相关研究资料。

7.钩状（Hook）效应（如适用）：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

依据中国器审中心网站公开文本整理

佳或最大稀释比例。每个浓度重复3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。

8.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。如产品涉及不同包装规格，则需要提供每个包装规格在不同型号仪器上的评估资料；如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述项目评估的试验资料及总结。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

试剂盒的测试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）。试剂盒的测试样本类型如包括血浆和全血样本，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）。

（五）参考区间确定资料

应提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数应符合统计学要求。建议参考国际或国内有关体外诊断产品参考区间确定的文件。

若引用BNP/NT-proBNP临床应用的专家共识或其他针对中国人群参考区间研究的相关文献，应明确说明出处，并进行验证。验证样本应不少于120例，样本来源应至少考虑不同年龄、性别因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。研究结果应在说

明书【参考区间】项中进行相应说明。

BNP 在人体内的半衰期为 22 分钟，体外室温下稳定性为 2—8 小时，而 NT-proBNP 在人体内的半衰期为 120 分钟，体外室温下稳定性为大于 72 小时。在研究过程中应根据以上两种物质特点，对分析前应考虑的两个因素予以考虑，即生物学因素和方法学因素。生物学因素包括代谢和血液动力学，方法学因素包括样本收集和处置等。

（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。

试剂的稳定性主要包括实时稳定性研究，以及试剂开瓶稳定性（如适用）、复溶稳定性（如适用）、运输稳定性及冻融次数限制（如适用）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。

适用样本的稳定性主要包括室温（10—30℃）保存、冷藏（2—8℃）和冷冻（—20℃）条件下的有效性验证，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对储存样本进行稳定性验证，从而确认不同类型样本的保存稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

由于各企业的原料选择、工艺过程的不同，BNP 在体外室温稳定性也不尽相同，应提交相关研究资料。

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中分别进行详细说明。

（七）临床评价资料

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验。

1.临床评价途径

临床评价的开展、临床评估方案的制定以及临床评价报告的撰写等均应符合相关法规及《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）的要求。下面仅对临床评价中的基本问题进行阐述。

1.1 临床评价途径的选择

申请人应当根据申报产品的具体情况建立适应的评价方法，充分考虑产品的预期用途，开展具有针对性的评价研究，可以选择以下两种评价途径之一。

1.1.1 与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性。应选择目前临床普遍认为质量较好的产品作为对比试剂，同时应充分了解对比试剂的技术信息，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、推荐的参考区间等。应尽量选择方法学相同，线性范围、精密度、参考区间等性能接近的同类产品作为对比试剂，如方法学不同，则应首选方法

学性能较高的对比试剂进行试验。应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

1.1.2 与参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的符合率/一致性。

1.2 检测地点的选择及要求

1.2.1 申请人可根据产品特点自行选择试验地点完成样本检测，检测地点的设施、试验设备、环境等应能够满足产品检测要求。

1.2.2 如选择与参考方法进行比较研究试验，应选择参考实验室进行研究，参考实验室应具有中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的相关检测资质。

1.3 临床评估方案

申请人应在试验前，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评估方案并遵照执行。

如选择与境内已上市同类产品进行比较研究试验途径，试验方案中还应明确两种试剂检测结果不一致的判定依据，以及结果不一致样本复核的方法。

1.4 试验方法

试验方法的建立可参考相关方法学比对的指导原则（如：《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》），并重点关注以下内容：

1.4.1 样本要求

1.4.1.1 选择涵盖预期用途和干扰因素的样本进行评价研究，充分考虑试验人群选择、疾病选择等内容，应考虑到年龄、性别的差异，尽量覆盖各类适用人群。样本应能够充分评价产品临床

依据中国器审中心网站公开文本整理

使用的安全性、有效性。

1.4.1.2 样本含量应采用合理的统计学方法进行计算，应符合统计学要求。样本浓度应覆盖待评价试剂检测范围，尽可能均匀分布。

可选择总样本量不少于 40 例并分别采用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行双份测定的方式，其中参考区间以外样本应不少于 50%，亦可选择总样本量不少于 100 例并分别采用待评价试剂和对比试剂/参考方法进行单次测定的方式。样本的测定值应在测量范围内。

试验前应设定临床评价性能指标的可接受标准，如果比较研究试验结果无法达到预设标准，则应适当扩大样本量进行评价。

1.4.1.3 应注重医学决定水平量值附近样本的选择，并涵盖检测范围。因脑利钠肽（BNP）/氨基末端脑利钠肽前体（NT-proBNP）检测试剂产品受年龄、性别等多生理学因素的影响，建议进行分层统计，申请人应结合实际情况选择适当的样本量进行充分的临床评价。

1.4.1.4 应明确临床样本的采集要求。

应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融、干扰物质的影响等要求及避免使用的样本。试验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。如无法避免使用贮存样本时，注明贮存条件及时间，在数据分析时应考虑其影响。

BNP 检测项目应在其说明书声称的检测时间内完成检测。

1.4.1.5 评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，血浆和全血样本可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对每

种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.4.2 试验要点

1.4.2.1 在试验操作的过程中应采用盲法。待评价试剂和对比试剂/参考方法应平行操作，整个试验应有内部质量控制。

1.4.2.2 建议本产品试验检测周期至少 5 天，以客观反映实际情况。

1.4.2.3 扩大样本量和延长试验时间将提高试验的可靠性，申请人应选择适当的样本量进行充分的临床评价。

1.4.3 数据收集和处理

1.4.3.1 应首先进行离群值观察，离群值的个数不得超过限值。若未超限，可删除离群值后进行分析；若超出限值，则需合理分析原因并考虑纠正措施，必要时重新收集样本进行分析。离群值分析和处理方法应有依据。

申请人应根据产品特点选择合适的统计学方法，建议进行相关性分析，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。结合试验数据的正/偏态分布情况，选择合理的统计学方法进行分析，统计结果应能证实待评价试剂相对于对比试剂/参考方法检测结果无明显偏差或偏差在允许误差范围内。另外，在临床评估方案中应明确统计检验假设。

具体数据分析方法如下：

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 是待评价试剂结果，x 是对比试剂结果，b 是方程斜率，a 是 y 轴截距，R^2 是决定系数，同时应给出 b 的 95%（或 99%）置信区间，定量值结果应

依据中国器审中心网站公开文本整理

无统计学差异。

建议给出待评价试剂对比试剂之间的差值(偏差)及比值(偏差）散点图。

如产品适用不同的具有可比性的样本类型，如选择在临床评价中对每种样本类型分别进行评估，则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，以对待评价试剂的临床性能进行综合分析。

1.5 临床评价报告

临床评价报告应对试验设计、试验实施情况和数据分析方法等进行清晰的描述。应至少包括如下内容：

1.5.1 基本信息，如产品名称、申请人名称及联系方式、试验时间及地点等。

1.5.2 试验设计，详细说明对比试剂/方法选择、样本入组和排除标准、样本量要求、设盲要求、统计分析方法的选择等内容。

1.5.3 试验实施情况，具体包括：

1.5.3.1 样本选择情况，包括例数、样本分布等。样本含量应详细说明计算方法及依据。

1.5.3.2 临床评价所用产品信息，如评价用试剂、对比试剂/方法、配合使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号、批号等。

1.5.3.3 实验过程描述。

1.5.3.4 试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。

1.5.3.5 数据分析及评价结果总结，根据确定的统计方法对检测数据进行统计分析，对产品的临床性能进行合理评价。

1.5.3.6 评价数据表

应以附件形式对入组的样本情况进行汇总描述，应至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和对比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息（如适用）等。

1.5.3.7 评价报告应由申请人/代理人签章。

1.6 其他评价资料

除以上临床评价报告外，对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献，可作为补充临床评价资料提交。应参照《医疗器械临床评价技术指导原则》的文献检索要求进行文献的检索、筛选和分析。

2.临床试验途径

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》的要求。

（八）产品风险分析资料

主要参考 YY/T0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》。风险管理活动要贯穿产品设计、生产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。要体现申请人风险管理活动计划的完整性，尤其上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂风险分析应参考 YY/T0316—2016 行业标准相关要求，逐一进行回答，也可以用列表的方式列示。剩余风险分析时，一定要确认逐一采取风险控制措施后，是否会引入或造成更大的风险，只有新引入风险能转

依据中国器审中心网站公开文本整理

化为可接受风险，方能认为风险受控。脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂必须进行风险与受益分析，受益大于风险时方可接受。

提供脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂产品上市前风险管理报告，此报告旨在说明并承诺：

—风险管理计划已被正确地实施。

—综合剩余风险是可接受的。

—已有恰当方法获得与申请人申报的脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂产品相关和出厂后流通与临床应用的信息。

应随风险管理报告一并附上包括风险分析、风险评价、风险控制概述管理资料。至少应包括：

—产品安全特征清单。

—产品可预见危害及分析清单(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)。

—风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇报表。

对于风险分析和管理概述，应包括一份风险总结，以及如何将风险控制在可接受程度的内容。从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知和可预见的危害等方面，对产品进行全面分析并阐述相应的防范措施。

1.风险分析方法

1.1 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。

1.2 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。

1.3 风险形成的初始原因应包括：人为因素，产品组成成分

的危害，原材料危害，综合危害，环境条件。

1.4 风险判定及分析考虑的问题包括：脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂原材料生物学危害；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

脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2016 的有关要求，审查要点包括：

2.1 产品定量分析是否准确（依据 YY/T 0316—2016 附录 C）；

2.2 危害分析是否全面（依据 YY/T 0316—2016 附录 H）；

2.3 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—2016 附录 H 对该产品已知或可预见的风险进行判定，脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂产品在进行风险分析时至少应包括对以下主要危害的风险分析，申请人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，申请人应采取应对措施，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

表 1　产品的主要危害（举例）

危害类型	可预见的事件及 事件序列	危害处境	产生的后果或损坏	采取的措施
生物学危害	生物污染	产品中污染有病原微生物	微生物污染可引起产品的严重检测错误、可能导致操作人员感染	对生产过程中的过滤、分装等环节进行严格控制，严格按照各工序标准操作规程进行操作；对生物源材料病原微生物进行控制
	由于废物和（或）医疗器械处置的污染	不正确的废物处理	有可能造成污染环境	严格按照使用说明书中的规定进行操作
化学危害	毒性	皮肤直接接触产品	导致操作人员中毒	严格按照各工序标准操作规程及使用说明书中的规定进行操作
	降解	不正当的操作	降解可导致产品检测灵敏度降低	严格按照各工序标准操作规程进行操作
操作危害	不适当的标记	操作人员的错误操作	可引起检测错误	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	不适当的操作说明	说明书的不精确描述	可引起检测错误	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	由不熟练、未经培训的人员使用	操作人员的错误操作	可引起检测错误	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	错误或判断错误	操作人员的错误操作	可引起检测错误	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	使用者未使用试剂盒内配备的样本稀释液和质控品（如适用）	样本加样过程操作不当或质控品使用差错误	可引起检测错误	说明书中应有详细的样本稀释及加样要求和质控品的使用方法

危害类型	可预见的事件及 事件序列	危害处境	产生的后果或损坏	采取的措施
信息危害	失误和认知检索错误	操作人员的错误操作	可引起检测错误	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	疏忽和出错	操作人员的错误操作	可引起检测错误	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	违反或缩减说明书、程序等	操作人员的错误操作	可引起检测错误	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	对医疗器械寿命中止缺少适当的决定	说明书的不精确描述	可引起检测错误	完善说明书中使用说明
	说明书中对试剂的使用条件没有描述；适用的血浆样本所采用的抗凝剂没有明确要求	操作者未能在要求的环境下进行正确的操作	可引起检测错误	说明书中对产品适合的使用条件有描述；明确本试剂适合的抗凝剂种类
功能性失效的危害	不适当的包装	操作人员的错误操作	造成产品降解、污染，使产品性能降低	严格按照使用说明书中的规定进行操作
	产品标识不恰当	产品标识不恰当，直接影响产品的运输储存和检测结果	产品失效	在产品标签样稿中，对产品标识包括包装盒（中包装）标识盒运输贮存标识做出详细规定，各种标识设置符合法规的规定，并随着法规的更新及时进行修改和完善

依据中国器审中心网站公开文本整理

由于脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂的功能和结构的差异，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。申请人应按照 YY/T 0316—2016 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。

（九）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》、《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、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》（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。

脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂的产品性能指标应主要包括：外观、溯源性、准确度、检出限、线性、重复性、批间差等。技术要求应不低于 YY/T 1451—2016《脑利钠肽和氨基末端脑利钠肽前体检测试剂（盒）（定量标记免疫分析法）》的要求。

（十）产品注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》要求，注册检验报告及产品技术要求预评价意见应由具有相

应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构出具。

目前，脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂尚无适用的国家参考品/标准品，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

说明书承载了产品预期用途、样本采集及处理、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》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17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》的要求，下面对脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导申请人更合理地完成说明书编制。

1.【产品名称】

1.1 试剂盒名称由三部分组成。被测物质的名称、用途、方法或者原理。被测物质名称应根据相关行业标准以及《全国临床检验操作规程（第4版）》相应物质名称编写，检验的方法或者

依据中国器审中心网站公开文本整理

原理应明确到细分的具体方法学，如：氨基末端脑利钠肽前体（NT-proBNP）检测试剂（磁微粒化学发光法）。

2.【包装规格】

如不同包装规格有与之特定对应的机型，应同时明确适用机型。

3.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

3.1 试剂盒用于定量检测人×××样本中的脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体。其中，×××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评价资料支持。

3.2 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等。

4.【检验原理】

应结合产品主要成分详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

5.【主要组成成分】

5.1 说明试剂盒包含组成、数量、浓度或含量等信息。

5.2 建议对所包被抗体的相关信息进行简单介绍。

5.3 对于校准品和质控品（如适用）：

5.3.1 注明校准品的定值及其溯源性，溯源性资料应写明溯源的最高级别（应包括标准物质或参考方法的发布单位及编号）。

5.3.2 应明确说明质控品的生物学来源、活性及其他特性，应明确靶值范围（如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单）。

5.4 应明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换，如

可互换，则需提供相应的性能验证资料。

5.5 对于非试剂组分，如试验用耗材（封板膜、自封袋）、质量控制证书、赋值表（靶值单）、校准卡等，应注明相关信息。

6.【储存条件及有效期】

6.1 对试剂的实时稳定性、开瓶稳定性（如适用）、复溶稳定性（如适用）、冻融次数限制（如适用）等信息作详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。

6.2 不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明，产品总有效期以其中效期最短的为准。

注：保存条件不应有模糊表述，如“常温”“室温”。

6.3 生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

7.【适用仪器】

7.1 如适用仪器为酶标仪则需给出对酶标仪配置的要求。

7.2 如适用仪器为非通用的仪器则需写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器，并且与分析性能评估资料一致。

8.【样本要求】重点明确以下内容：

8.1 样本收集要求：样本中的 BNP 在血液中各种酶的作用下较易分解，因此应对样本收集方式提出要求。

8.2 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、采血管材质和抗凝剂。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。

8.3 样本处理、运送及保存：对血液样本离心条件的要求，冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温，冻融次数的要求。

9.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤

9.1 试验环境：温、湿度条件及样本复温等要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.2 试剂使用方法、注意事项，试剂开封后注意事项等。

9.3 待测样本的预处理方法、步骤及注意事项。

9.4 明确样本检测的操作步骤。

9.5 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制方法。对需专用仪器的产品，应注明推荐的仪器校准周期。

9.6 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。

9.7 结果计算：对于手工/半自动仪器，说明校准曲线拟合方式及结果计算方法。

10.【参考区间】

应按照不同性别、年龄，分别说明常用样本类型的参考区间，并简要说明参考区间的确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

结合质控品对所有可能出现的结果进行合理的解释。本试剂的检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据，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。明确有可能存在的数值升高因素及数值降低因素，明确说明对何种条件下需要进行确认试验，以及在确认试验时对待测样本可能采取的优化条件等进行详述。

如样本浓度超出线性范围后，应明确最大可稀释倍数及稀释液种类，并提供相应的支持性研究资料。

12.【检验方法局限性】至少应包括以下内容：

12.1 本试剂的检测结果仅供参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据，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。

12.2 已知 NT-proBNP 主要通过肾脏代谢，有肾病的患者可能会出现 NT-proBNP 升高的现象，需要进行鉴别诊断。

12.3 已知 BNP 及 NT-proBNP 参考值受到年龄因素的影响，对于老年人检测时应考虑年龄因素判定结果。

12.4 患有急性心肌梗塞的病人、肾脏透析病人和已经进行过肾透析的病人的利钠肽的浓度可能会升高。（NT-proBNP 适用）。

12.5 患者的样本中可能含有异嗜性抗体，这些抗体会干扰免疫试验，导致结果假性升高或下降。

12.6 干扰物质及钩状效应（HOOK 效应，如适用）对检测结果的影响。明确干扰物对测定的影响，同时列出干扰物的具体浓度，不应使用模糊的描述方式。

13.【产品性能指标】详述以下性能指标：

至少应包括：准确度、检出限、线性、重复性、批间差。

14.【注意事项】应至少包括以下内容：

14.1 如使用冰箱中冷藏保存的检测试剂建议检测前应从冰箱内取出，放置到室温再打开使用，否则会影响检测结果。

14.2 有关试验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

14.3 采用不同方法学的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中注明所用试剂特征（如参考区间或方法学）。

14.4 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂内质控品或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了 HBsAg、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。提示对于

依据中国器审中心网站公开文本整理

潜在传染源的处理方式。

14.5 对所有样本和反应废弃物都视为传染源进行处理。

14.6 对于动物源性组分，应给出具有潜在感染性的警告。

三、审查关注点

（一）产品原料的选择是影响最终产品的重要因素，脑利钠肽/氨基末端脑利钠肽前体检测试剂通常选用抗 BNP/NT-proBNP 单克隆或多克隆抗体建立起来的免疫学测定方法，应重点关注抗体的制备工艺及纯化方式。

（二）该产品暂无国家标准品，申请人可建立自己的企业参考品，参考品来源应稳定，并明确建立过程。其溯源性应符合 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》的要求。

（三）生产工艺中包被液种类、包被浓度的选取，对产品的反应强弱、本底值、基准值、灵敏度、非特异性均会产生较大影响。在审评过程中应对以上工艺重点关注。

（四）由于 BNP 影响因素较多，对环境温度变化敏感，所选用的抗凝剂种类及采血管材质会对其检验结果的准确度产生影响，建议使用塑料管作为血样采集管，在审评过程中应关注使用环境温度、抗凝剂种类、采血管材质等内容。

（五）在交叉反应物质的选取过程中，应考虑结构类似物的干扰。

（六）有文献显示 BNP 在人体内的半衰期为 22 分钟，体外室温下稳定性为 4 小时，由于各企业的原料选择、工艺过程的不同，BNP 在体外室温稳定性也不尽相同，应重点关注其样本储存、运输的稳定性，并在“样本收集要求”中予以提示。

（七）BNP/NT-proBNP 预期值呈现年龄、性别差异，在临床评估试验对试验人群的选择、参考区间的确立/验证过程中应予以体现。

（八）说明书中预期用途、储存条件及有效期、检验方法、参考范围、产品性能指标、抗干扰能力等描述应分别与临床研究资料、稳定性研究资料、参考区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

（九）审查产品技术要求时应注意产品应符合 YY/T 1451—2016《脑利钠肽和氨基末端脑利钠肽前体检测试剂（盒）（定量标记免疫分析法）》有关规定。

（十）本指导原则中涉及的“室温（常温）”根据《中国药典》2015 年版的解释，系指 10℃—30℃，应与申报资料中所涉及的验证资料相关温度内容对应。

四、名词解释

（一）准确度（Accuracy）。一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

（二）分析特异性（Analytical Specificity）。测量程序只测量被测量物的能力。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）。

（三）线性（Linearity）。在给定测量范围内，给出的测量结果与样本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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）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）检出限。描述一个检验程序以特定置信水平能报告为存在的被测量最低值，它也被用来指最小可检测浓度。（在给定声称物质中存在某成分的误判概率为α时，声称不存在该成分的误判概率为β，IUPAC（国际理论化学与应用化学联合会）建议α和β默认值等于 0.05）

（六）待评价系统。拟进行性能评估的产品。

（七）待测物标准液。待测物与相应的溶剂混合后制备的标准液。

（八）基础样本。样本与相应的溶剂混合制备成基础样本。

（九）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。

五、编写单位

天津市医疗器械技术审评中心。

附件3

经导管植入式人工主动脉瓣膜临床试验指导原则

为了进一步规范经导管植入式人工主动脉瓣膜（Trans-catheter Aortic Valve Implantation，TAVI）产品上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对经导管植入式人工主动脉瓣膜临床试验的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对临床试验方案的内容进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品的临床试验及申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门对该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对该类产品临床试验资料的准备工作。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及TAVI技术的发展、提高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

一、适用范围

本指导原则适用于《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）规定需在中国境内进行临床试验的经导管植入式人工主动脉瓣膜。

本指导原则适用于治疗有症状的重度主动脉瓣狭窄的经导

依据中国器审中心网站公开文本整理

管植入式人工主动脉瓣膜的上市前境内临床试验研究。

二、基本原则

经导管植入式人工主动脉瓣膜的临床试验应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）及其他相关法律、法规的规定。经导管植入式人工主动脉瓣膜产品在开展临床试验研究前，应完成必要的、科学的临床前研究（如性能验证、体外试验、生物学评价、动物实验研究等），且研究结果可基本证明产品的安全性和初步可行性。

三、临床试验方案

经导管植入式人工主动脉瓣膜产品的临床试验分为可行性试验和确证性试验。

（一）可行性试验

对于首次临床应用的新产品，在开展确证性临床试验前应首先开展可行性试验研究，该研究建议是前瞻性的小样本研究，对产品设计的安全性和性能进行初步评估，然后根据逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的信息。

可行性试验应有清晰和明确的研究目标。可行性试验可为系列试验。单个可行性试验研究时病例数应不少于10例，观察时间应不短于30天。观察指标为即刻器械成功率及手术成功率，以及30天的全因死亡。在可行性研究过程中，出现失败病例时应即时进行分析，以确认是否可继续研究；可行性试验结束后，应对数据进行分析评估，为进一步设计临床试验方案（确证性试验或重

新开展可行性试验）提供依据。可行性试验中如出现不良事件时需按相关规定处理。

（二）确认性试验

申办者在开展确证性试验研究时，在临床试验方案制定中建议考虑以下因素，包括但不限于：

1.患者人群的选择

在开展TAVI产品临床试验时，对入组患者的选择应特别注重风险评估，建议建立由心血管内科和心血管外科专家、影像学专家、麻醉专家等组成的多学科心脏团队（心血管外科专家至少两名），对入组患者的风险进行充分评估。应确保有足够数量且符合试验方案中入选标准的受试者进入临床试验。

（1）不适合常规外科手术有症状的重度主动脉瓣狭窄患者

对于经心脏团队评估后认为患有有症状的重度主动脉瓣狭窄，不适合接受常规外科手术置换瓣膜，TAVI术后预期能够提高生活质量的患者，使用TAVI技术的预期风险/受益是可接受的，建议优先选择该类患者作为受试者开展临床试验研究。

开展临床试验时建议采用与已上市同类产品进行对照的前瞻性、多中心、随机临床试验设计。如有充分的、科学合理证据，采用单臂研究也是合理的；目标值的设定应依据当前充分、科学、合理的同类产品循证医学证据，同时需考虑该类产品技术的发展，目标值的设定应有前瞻性，现阶段可接受的12个月的累积全因死亡率为30%。临床试验样本应符合统计学原则。如采用单臂研究，建议连续入选所有符合入选/排除标准的病人，并采用基

依据中国器审中心网站公开文本整理

于互联网（IWRS）/电话（IVRS）/传真等计算机系统分配病例登记号，所有病例登记号不得二次使用。

（2）手术高风险但可进行常规外科手术有症状的重度主动脉瓣狭窄患者

建议开展与有相同适用范围的已上市同类产品作为对照的前瞻性、多中心、随机对照临床试验。如尚无相同适用范围的已上市同类产品，可开展与标准手术治疗方法（外科主动脉瓣置换手术）的平行对照临床试验。临床试验样本应符合统计学原则。

（3）其他

患者入组前应由心脏团队进行严谨地评估，选择合适的人群开展临床试验研究，同时建议注意以下问题：

① 确定主动脉瓣膜狭窄程度

可采用超声心动技术如经食道/胸超声，结合瓣口面积及血流依赖指数（flow-dependent indices）对瓣膜狭窄程度进行评估。

② 对于临床症状进行评估

目前建议用于明确的症状性严重主动脉瓣膜狭窄患者。

③ 分析外科手术风险并评估患者的生存期

心脏团队应对入组患者的外科手术风险进行评估，可结合不同的评分系统，如EuroScore、STS score或Ambler score、虚弱指数等，但由于评分系统具有局限性，因此心脏团队也应结合临床判断对于外科手术风险进行评估，如30天死亡率。

由于共患疾病严重影响生存期，因此应对患者生存期进行严谨、仔细评估，对预期生存期小于1年的患者需谨慎选择。考虑

经导管生物瓣膜的长期使用寿命，建议患者年龄应不低于70岁，如降低年龄下限需非常慎重。

2.临床试验中的研究终点

无论采用何种临床设计，在临床方案中均应对研究终点进行明确的定义，提供确定依据。建议对发生的主要心脑血管不良事件（MACCE，包括死亡率、卒中、心肌梗死、再手术、心律失常、传导阻滞）及预期的和非预期的不良事件均进行记录，并详细分析原因。

临床试验主要研究终点应选择具有临床意义的主要评价指标，目前建议以12个月的累积全因死亡率作为主要研究终点并估计样本量，同时应对以下次要终点进行评估，包括但不限于：

（1）器械成功率和手术成功率

（2）死亡率

① 即刻死亡率，用于评估导致即刻或术后72h内死亡的术中事件；

② 术后30天及以后随访中的死亡事件；

③ 对于所有的死亡原因应进行分析并记录，非心源性死亡和心源性死亡的原因都应进行分析，并判定同器械相关性。

（3）心肌梗死

（4）卒中

分级包括缺血性卒中（包括短暂性缺血发作，TIA）和出血性卒中；定义包括致残性卒中和非致残性卒中。应对发生的卒中事件进行记录，并详细分析原因。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（5）出血

（6）急性肾损伤

（7）永久起搏器植入

（8）血管并发症

（9）传导阻滞和心律失常

（10）其他TAVI相关并发症

包括转变为外科手术、意外的心肺机械性辅助、冠脉闭塞、室间隔穿孔、二尖瓣损坏或失功、心包填塞、心内膜炎、瓣膜血栓、瓣膜异位（移位、栓塞、错误释放）等。

（11）瓣膜功能

包括瓣膜狭窄、瓣膜返流、瓣膜功能（如开口面积、压力梯度）、瓣周漏等。

（12）患者术后生活质量

3.临床随访时间

临床试验方案中应定义临床随访时间，一般建议术后即刻、出院前、术后30天、术后6个月和12个月。为了评价长期安全性和有效性，建议长期随访。建议随访时间至少持续五年。

根据临床试验设计不同，为了收集额外的临床数据而增加临床随访时间点也是合适的，如评估瓣膜结构性或非结构性功能障碍。

4.境外已上市产品临床资料要求

境外已上市产品如已经在境外完成设计良好的、前瞻性的临床试验，且符合我国对于该类产品的临床试验要求，除应按相关

规定提供产品境外的临床资料外，还应提供产品在中国境内开展的前瞻性临床试验资料；对于不适合常规外科手术、有症状的重度主动脉瓣狭窄患者和手术高风险但可进行常规外科手术、有症状的重度主动脉瓣狭窄患者人群，应分别进行临床试验，临床样本量各不应少于50例。

境外已上市产品在境外的临床试验资料如未符合我国临床试验要求，应参照境内产品的临床试验要求开展研究。

已在中国境内进行的临床手术病例的回顾性临床数据可作为参考资料提供。

四、其他

本指导原则中涉及的临床研究终点，其定义建议采用VARC（Valve Academic Research Consortium）的定义。

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680号）

2.《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）

3.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

4.Standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation clinical trials: a consensus report from the Valve Academic Research Consortium. Leon M. B.， et al. European Heart

依据中国器审中心网站公开文本整理

Journal， 2011， 32（2）: 205–217

5.Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation：the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. Kappetein A. P.，et al. EuroIntervention，2012，8（7）: 782-795

6.Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery （ EACTS ） and the European Society of Cardiology（ESC），in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions（EAPCI）. Vahanian A.，et al. European Heart Journal（2008）29，1463-1470

7.Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis.（NICE interventional procedure guidance 586）

六、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

附件 2

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架临床试验指导原则

为了进一步规范生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架产品上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架产品临床试验的一般要求，申请人可依据具体产品的特性对临床试验方案的内容进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品的临床试验及申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门及该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对该类产品临床试验资料的准备工作。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架技术和介入、诊治技术的发展、提高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

一、适用范围

本指导原则适用于《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）规定需在中国境内进行上市前临床试验的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架。

依据中国器审中心网站公开文本整理

本指导原则适用于平台为生物高分子材料的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架的临床试验。对于其他产品，如支架中含有生物技术成分（如细胞或基因治疗、单克隆抗体等）以及其他生物材料支架平台（如可降解金属镁或铁等）制成的支架，可参考本指导原则中适用的内容开展临床试验。

二、基本原则

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架的临床试验应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）及其他相关法律、法规的规定。进行上市前临床试验的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架应已完成必要的、科学的实验室研究和动物实验验证，需重点关注产品在体内外的吸收特征。临床前研究结果应可基本证明产品的安全性和初步可行性。

三、临床试验方案

（一）临床试验目的

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架临床试验的目的是评价试验用可吸收药物支架是否具有预期的安全性和有效性。由于不同的产品，其临床治疗目的可能不同，临床试验中选择的安全性和有效性评价指标也可能不同，因此申请人应在临床试验方案中详细说明试验目的，并应有公认的医学文献资料支持。

（二）临床试验总体设计

生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架产品的临床试验分为可行性试验和确证性试验。

1.可行性试验

临床试验方案的设计应以保证受试者的安全为目的，强调以科学的严谨性为原则。生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架应首先进行可行性试验研究，以便根据逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的信息。

申请人在设计临床试验方案前应对是否需进行可行性试验做充分论证。

以下情况需要进行可行性试验：

（1）申请人尚无生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架批准上市，申报产品为企业首次拟申请上市的生物可吸收药物支架产品。

（2）申请人已有生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架批准上市，申报新的生物可吸收药物支架产品上市，但产品中药物（包括采用新的衍生物）、涂层（成分、比例等）、高分子聚合物支架平台（成分、比例等）与已批准产品相比发生改变时。

设计可行性试验方案时建议注意以下几点。

（1）可行性试验可为单个或系列试验。

（2）可在一或两个临床试验机构进行，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轻微、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可行性试验的样本量一般不应少于 30 例，初步观察产品的安全性和可行性。

（5）可行性试验应以安全性评价为主要目的，建议特别关

依据中国器审中心网站公开文本整理

注 30 天和 180 天靶病变失败率（Target Lesion Failure，TLF）、器械相关的复合终点（Device oriented Composite Endpoints，DoCE）和至少 6 个月的晚期管腔丢失（Late Loss）。

（6）可行性试验中建议对产品在人体内吸收特性以及内皮覆盖情况进行评价，如采用光学相干断层扫描（OCT）进行评估，产品注册时提供长期研究数据。

（7）可行性试验中出现的任何不良事件均应如实记录，对于严重不良事件应按照法规要求及时上报；同时研究者应当及时做出临床判断，采取措施，保护受试者利益；必要时中止临床试验。

可行性试验结束后，申请人决定是否开展确证性试验或重新开展可行性试验。

2.确证性试验

经过可行性试验研究后，安全性和可行性得到初步证实的产品可继续进行确证性试验，以进一步证实其安全性和有效性。确证性试验是一种事先提出假设并对其进行检验的试验，应采用前瞻性的多中心试验。

确证性试验方案设计应以科学性和安全、有效为基本原则，主要研究终点应选择具有临床意义的主要评价指标，并根据对照用医疗器械的该指标循证医学资料做出检验假设并计算样本量。

目前建议确证性试验由两部分组成，其中一部分为随机对照试验，另一部分为单臂试验。

随机对照试验为与对照用医疗器械进行的以至少 12 个月晚

期管腔丢失为主要研究终点的1:1的不少于200对的试验，对照用医疗器械应选择公认疗效较好的对照用医疗器械。目前可采用平台为金属的冠状动脉药物洗脱支架作为对照用医疗器械。随着生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架技术的发展，建议选用与受试产品主要功能原理一致的生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架作为对照用医疗器械。

单臂试验以至少12个月靶病变失败率为主要研究终点，样本量应不少于1000例，其中部分病例可来源于随机对照试验的试验组。试验总样本量应在具有统计学意义基础上不少于1200例。两个临床试验的研究假设均需成立。

境内产品注册申报时，申请人应提交随机对照部分受试者36个月临床随访结果。

确证性临床试验设计中应考虑入选血管直径、操作技术（如预扩张、准确评估血管直径、后扩张）以及适当延长双联抗血小板治疗时间等因素。

境外产品已在原产国/生产国获准上市情况下申请进入中国市场，若在境外已完成了设计良好的、前瞻性的临床试验，且在同一试验方案下试验组样本量不少于800例，则提供产品在中国境内开展的随机对照试验研究资料，该研究为与对照用医疗器械进行的，以至少12个月晚期管腔丢失为主要研究终点的1:1的不少于200对的试验；境内、外的临床试验方案设计应基本一致（如入组/排除标准、随访时间及事件定义等）。产品注册时需提供境外临床试验12个月的靶病变失败率结果及境内临床试验36

依据中国器审中心网站公开文本整理

个月的临床随访结果（含至少12个月晚期管腔丢失）。若境外临床试验资料未能达到上述要求，应参照境内同类产品的临床试验要求开展研究。

除设定上述已提及的主要研究终点外，建议考虑设定以下次要研究终点，如即刻器械/手术成功率、死亡、心肌梗死、靶血管血运重建（Target Vessel Revascularization，TVR）、支架内血栓、心绞痛、血管舒缩功能等。不同的产品，其临床试验评价指标不同，因此临床试验评价指标的选择应具有医学文献资料支持，并有医学共识。

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680号）

2.《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）

3.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）

五、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

附件 1

主动脉覆膜支架系统临床试验指导原则

为了进一步规范主动脉覆膜支架系统产品上市前的临床试验，并指导该类产品申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对主动脉覆膜支架系统临床试验的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对临床试验方案的内容进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品的临床试验及申请人在申请产品注册时临床试验资料的准备提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械相关管理部门对该类产品的技术审评、行政审批，以及申请人对该类产品临床试验资料的准备工作。

本指导原则是在现行法规以及当前认知水平下制订的，随着法规的不断完善，以及血管腔内修复技术的发展、提高，本指导原则相关内容也将进行适时地调整。

一、适用范围

本指导原则适用于《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）规定需在中国境内进行临床试验的主动脉覆膜支架系统。

本指导原则适用于直管型和腹主动脉分叉型主动脉覆膜支架，带主动脉弓分支、肾动脉分支的分支型主动脉覆膜支架除外。

依据中国器审中心网站公开文本整理

二、基本原则

主动脉覆膜支架系统的临床试验应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）及其他相关法律、法规的规定。主动脉覆膜支架系统产品在开展临床试验研究前，应完成必要的、科学的临床前研究（如性能验证、体外试验、生物学评价、动物实验研究等），且研究结果可基本证明产品的安全性和初步可行性。

三、临床试验方案

对于在市场上尚未出现的全新设计的主动脉覆膜支架，在开展确证性临床试验前应先进行可行性临床试验研究。可行性试验应有清晰和明确的研究目标，建议为前瞻性的小样本研究〔样本量不少于10例，重点观察围手术期（30天）的主要不良事件，以对产品设计的安全性、有效性进行初步评估〕，并根据其逐渐积累的结果对后期的确证性试验设计提供相应的信息。

申办者在开展确证性试验研究时，在临床试验方案制定中建议考虑以下因素，包括但不限于：

（一）临床适用范围

产品的临床适用范围建议从以下几个方面进行考虑。

1．适用疾病（必要时，还应明确病程分期或分型）：应明确该产品的具体临床适用疾病（如主动脉瘤、主动脉夹层等）。对于主动脉夹层疾病，还应进一步明确其分型（如DeBakey分型的Ⅰ/Ⅱ/ⅢIa/ⅢIb型或Stanford分型的A型/B型）。在考虑纳入多

个临床适用疾病时，应充分考虑主动脉覆膜支架植入对自然病程的影响及疗效评价是否一致，能否纳入一并分析。

2.适用部位：用于血管腔内修复的主动脉覆膜支架在进行临床试验时应考虑适用的主动脉部位，建议根据主动脉受累部位，对腹主动脉疾病和胸主动脉疾病分别开展临床试验验证。

3.适用人群：由于患者是否适合应用主动脉覆膜支架植入决定于多个临床和解剖因素。临床因素如合并症会影响早期和晚期的并发症和死亡率，解剖因素可直接影响主动脉覆膜支架的技术结局和长期耐久性，因此在开展临床试验时，对入组患者的选择应基于风险受益评估，建议对以下因素进行充分评估：

（1）是否有合适的血管入路；

（2）主动脉疾病的大小和形态学（例如评估动脉瘤颈的长度、角度、形状以及近端、远端锚定区等）；

（3）患者年龄、预期寿命、是否适合外科手术；

（4）患者的短期和长期受益和风险（包括动脉瘤相关死亡率及手术死亡率的风险）。

（二）临床试验中的研究终点

主动脉覆膜支架长期的安全性和有效性尚未完全明确，因此在进行临床试验设计的时候，研究假设要同时考虑主要安全性终点和主要有效性终点。

1.安全性终点

（1）主要安全性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病，主要安全性终点建议为术

依据中国器审中心网站公开文本整理

后 30 天内的主要不良事件（Major Adverse Event，MAE）的发生情况。

（2）次要安全性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病，其他安全性终点还可以考虑全因死亡、主动脉瘤（或主动脉夹层）相关死亡、输送安全性（并发症）等。

2.有效性终点

（1）主要有效性终点

①主动脉瘤疾病：对于针对主动脉瘤疾病的临床试验，建议主要有效性终点选择复合终点，建议至少应考虑 12 个月的动脉瘤治疗成功率。动脉瘤的治疗成功率为复合终点，至少应当包括主动脉覆膜支架的输送和展开成功、动脉瘤的生长速度、内漏、支架移植物移位发生情况等方面。

②主动脉夹层疾病：主要有效性终点建议为 12 个月的复合终点，结合考虑临床结果（如即刻技术成功率、内漏、支架移植物移位、主动脉破裂等发生情况）和主动脉重塑结果（如完全/不完全/无假腔血栓形成，真腔大小、假腔大小以及环主动脉直径的变化等）。

（2）次要有效性终点

对于主动脉瘤或主动脉夹层疾病，其他有效性终点还可以考虑术后即刻技术成功率以及内漏发生率、动脉瘤无继续生长（或主动脉夹层真腔、假腔大小变化）、动脉瘤破裂（或主动脉破裂）、转到手术组等情况。

如果主动脉夹层和主动脉瘤纳入同一研究中，应考虑两者有效性终点和安全性终点的差异，建议两组人群分别分析，均需符合统计学要求。

（三）随访

随访时间和随访方式：需进行长期的影像学随访来评估主动脉覆膜支架的有效性。建议在术后30天、6个月、12月进行随访，在6个月、12个月时进行一次影像学评估；一年后应进行每年一次的随访，至少连续5年。完成主要终点评估后可申请上市前注册。

（四）试验设计

如条件许可，建议进行有良好设计的前瞻性、对照的多中心临床试验。对照组建议采用已在中国上市，且国际公认疗效较好的同类器械。申办者应科学地确定试验设计类型，合理地计算样本量并提供样本量计算过程中相关参数的确定依据。对于非劣效试验设计，一般建议α取双侧0.05，β不大于0.20，按1：1的比例入组，在符合统计学的基础上可评价病例不少于75对（总样本量150例），申请人可根据实际情况合理考虑脱落率，计算出最终样本量。

如有合适的理由，也可采用单臂试验，但应进行合理设计，目标值的设定应依据当前充分、科学、合理的同类产品循证医学证据，同时需考虑该类产品技术的发展，目标值的设定应有前瞻性。单臂试验的样本量在符合统计学原则的基础上应不少于120例可评价病例，申请人可根据实际情况合理考虑脱落率，计算出

依据中国器审中心网站公开文本整理

最终样本量。

对于平行研究或单臂研究，建议连续入选所有符合入选/排除标准的病人，并采用基于互联网（IWRS）/电话（IVRS）/传真等计算机系统分配病例登记号，所有病例登记号不得二次使用。

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680号）

2.《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）

3．Endovascular stent–graft placement in thoracic aortic aneurysms and dissections.（Interventional Procedure Guidance 127，NHS）

4．Stent–graft placement in abdominal aortic aneurysm.（Interventional Procedure Guidance 163，NHS）

5．Endovascular stent–grafts for the treatment of abdominal aortic aneurysms.（NICE technology appraisal guidance 167，NHS）

6．Thoracic Endovascular Aortic Repair（TEVAR）for the treatment of aortic diseases：a position statement from the European Association for Cardio-Thoracic Surgery（EACTS）and the European Society of Cardiology（ESC），in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions（EAPCI）.（European Heart Journal（2012）33，1558–1563）

7．Expert Consensus Document on the Treatment of Descending Thoracic Aortic Disease Using Endovascular Stent-Grafts.（Ann Thorac Surg，2008；85: S1-41）

五、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理