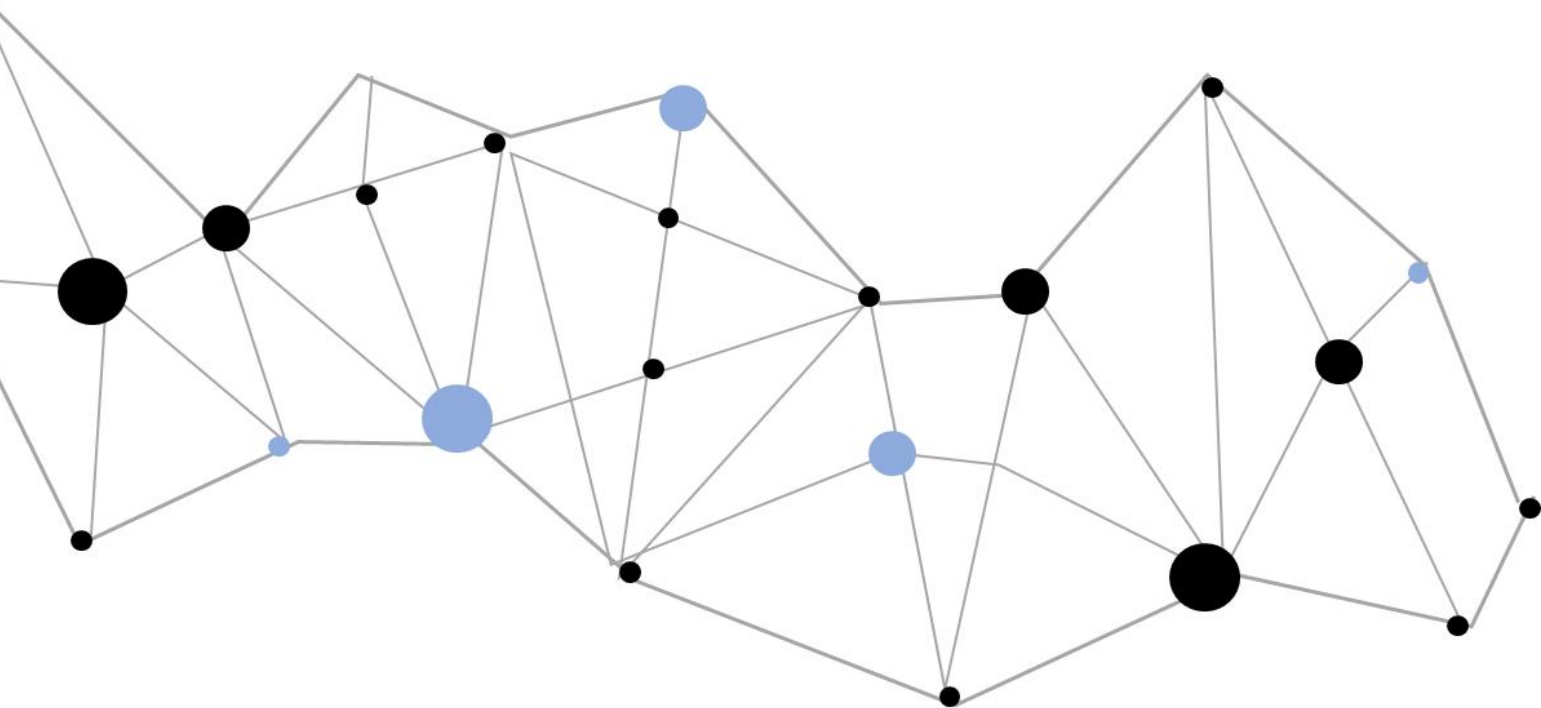


# 2020

---

## 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、医疗器械安全性和性能的基本原则、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 2

### 眼底照相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眼底照相机（Fundus cameras）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审查注册申报资料提供参考。

本指导原则是对眼底照相机的一般要求，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。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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

#### 一、适用范围

本指导原则适用于眼底照相机产品（其他眼底成像产品可参考本指导原则相关部分），按照《医疗器械分类目录》（原国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号），分类编码为

16-04-05，按第二类医疗器械管理。

## 二、产品名称

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》（原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。产品名称由一个核心词和不超过三个的特征词组成，如眼底照相机、免散瞳眼底照相机、手持式眼底照相机、手持式免散瞳眼底照相机等。

## 三、注册单元划分

注册单元划分应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）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。一般情况下，手持式与台式、散瞳与免散瞳、不同类型的摄像闪光光源（LED灯、氙灯）应划分为不同的注册单元。

## 四、医疗器械安全有效基本要求清单

医疗器械安全有效基本要求清单中各条款的适用性参考附1，申请人可根据产品特性进行判断，证明符合性采用的方法和为符合性提供客观证据的文件由申请人根据实际情况进行填写。为符合性提供的证据如包含在产品注册申报资料中，应当在清单中说明其在申报资料中的具体位置。例如：八、注册检验报告（医用电气安全：机械风险的防护部分）；说明书第4.2章。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。对于不适用的条款，应结合产品特点说明理由。



## 五、技术审查要点

### （一）综述资料

应描述产品主要功能、各组成部件的功能以及区别于同类产品的特征。区别于同类产品的特征是技术审评关注的重点，例如相比同类产品光源波长不同、成像方式不同、分析/测量功能不同、具有荧光成像功能、眼表成像功能或与同类产品相比视场角、分辨率等关键参数提高等特征。此外，还应在研发背景中描述产品有哪些改进，如何实现的，改进的意义是什么，解决了哪些技术问题或临床问题等。

#### 1.工作原理

眼底照相机光学主机一般由照明系统、成像系统与观察系统三部分组成。照明系统用于将合适的光照引入眼底；成像系统用于将眼底的样貌成像于相机感测组件上；观察系统用于供操作者观察患者眼底病灶和调焦。如图 1 所示。

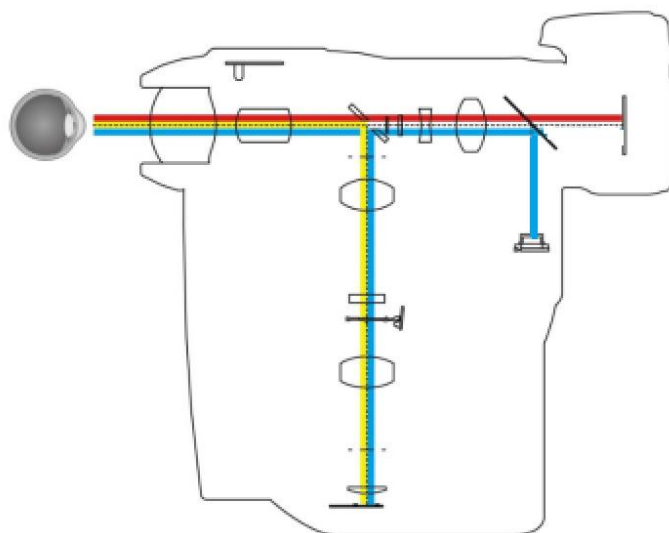


图 1 工作原理

（黄色：照明系统、红色：成像系统、蓝色：观察系统）

眼底照相机一般有三个光源：固视光源、观察照明光源与摄像闪光光源。固视光源用于引导患者聚焦凝视，观察照明光源提供长时间观察与对焦时的眼底照明，摄像闪光光源用来瞬间增加眼底照明来进行拍摄。常用的光源种类有氙灯、LED 灯、卤素灯等。

根据观察照明光源波段、成像目的的不同，眼底照相机可分为散瞳眼底照相机和免散瞳眼底照相机。

散瞳眼底照相机一般用于眼底荧光造影成像（FA）和脉络膜造影成像（ICG）检查。使用散瞳剂使患者瞳孔扩大，通过可见光的观察照明光对患者眼底进行观察和瞄准，利用可见光摄像闪光光源来拍摄、记录眼底，以供诊断各种眼底疾病。

免散瞳眼底照相机一般用于通用检查和自发荧光成像（FAF）检查。利用红外光的观察照明光和半暗室下的自然散瞳对患者眼底进行观察和瞄准，用可见光摄像闪光光源来拍摄、记录患者的眼底，以供诊断各种眼底疾病。

根据观察照明光源在整个光路系统中的位置不同，可分为内部照明和外部照明两种结构，其结构示意图如图 2 和图 3 所示。

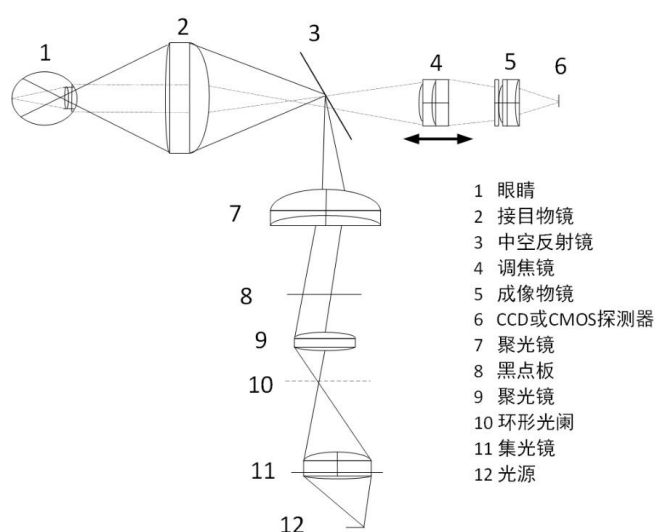


图 2 内部照明结构

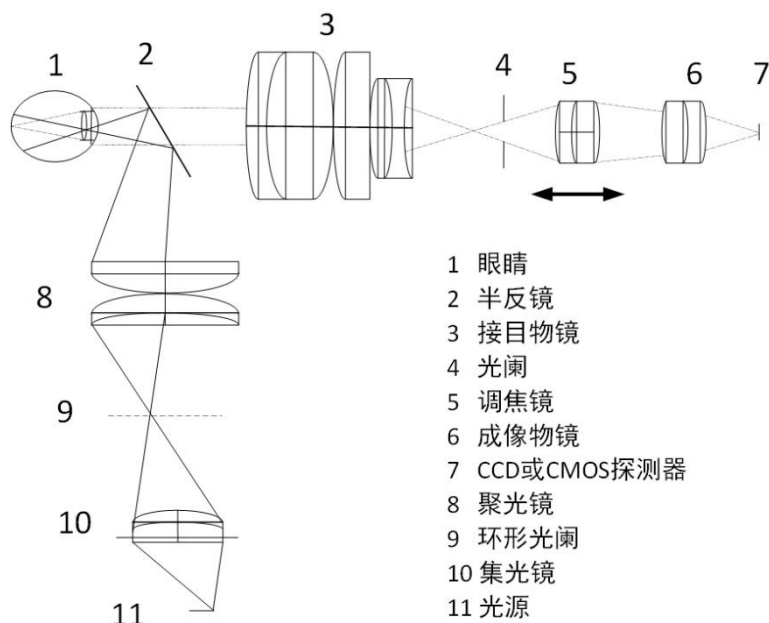


图 3 外部照明结构

两种照明方式的结构在形式上基本相同，都由照明系统、成像系统和观察系统组成。两种结构的主要区别在于，由于观察照明光源位置的不同，外部照明方式的眼底照相机的半反镜作为照明光路和成像光路的分光元件，两组系统无共用镜组，而内部照明方式眼底照相机是用一块中空反射镜作为两光路的分光元件，两组光学系统共用接目物镜。两者相比，一般内部照明方式眼底照明亮度均匀、光能利用率高、成像清晰。

## 2. 结构组成

常见的眼底照相机有台式和手持式两种。台式眼底照相机结构组成一般包括光学主机、电源部分、颞托部分、外部固视灯（选配件）、非嵌入式独立软件（选配件）等。手持式眼底照相机结构组成一般包括光学主机、光学镜头、眼罩、电池、充电底座和电源适配器等。光学主机通常由照明系统、观察系统、成像系统

等组成。嵌入式软件，不需要在结构组成中列举，但应在产品技术要求中明确软件发布版本以及版本命名规则。如含有非嵌入式独立软件，组成中应明确软件名称和发布版本。

### 3.主要功能

眼底照相机可进行眼底观察、瞄准、拍摄和图像的保存等。如眼底照相机含有荧光成像（荧光造影成像 FA、自发荧光成像 FAF 和脉络膜造影成像 ICG）、去红图像、血管增强图像、脉络膜增强图像、神经纤维图像、杯盘比分析、动静脉血管对分析、大视场拼接等功能应详述各功能工作原理和临床意义。

### 4.预期用途和禁忌症

产品具体适用范围应与申报产品功能、临床应用范围相一致。眼底照相机的预期用途一般可限定为：产品用于拍摄眼底图像，供观察和诊断视网膜病变。

眼底照相机产品尚未发现明确的禁忌症。

### 5.参考的同类产品或前代产品的情况

应当提供同类产品（国内外已上市）或前代产品的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。同时列表说明申请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、性能指标以及适用范围等方面的异同。

## （二）研究资料

### 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。研究资料中功能、性能指标的确定依据应明确、具体，不能笼统地描述为“依据产品特点”、“依据临床需求确定”，应具体说明产品特点 and 临床需求。对于参考同类产品确定的，应提供同类产品的相关资料。对于依据国家标准、行业标准设定的指标，应关注标准中是否给出了具体的要求（例如数值）；对于未给出具体要求的，申请人应说明申报产品功能、性能指标确定的依据，即设计输入确定的理由。如产品含有 LED 灯，性能研究应包含 LED 灯的波长和辐射能量；如产品集成验光、眼压测量、光学相干断层扫描等其他功能应参考相关产品的要求。

目前常规产品适用的相关标准如表 1，如有标准修订或新标准执行应按当下现行有效的标准执行。

表 1 相关产品标准

| 标准编号             | 标准名称                                 |
|------------------|--------------------------------------|
| YY 0634—2008     | 眼科仪器 眼底照相机                           |
| GB 9706.1—2007   | 医用电气设备 第1部分：安全通用要求                   |
| YY 0505—2012     | 医用电气设备 第1-2部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验 |
| GB9706.15—2008   | 医用电气设备 第1-1部分：安全通用要求 并列标准：医用电气系统安全要求 |
| GB7247.1—2012    | 激光产品的安全 第1部分：设备分类、要求                 |
| ISO 15004—1:2020 | 眼科仪器 基本要求和试验方法 第1部分：适用于各类眼科仪器的一般要求   |

| 标准编号               | 标准名称                               |
|--------------------|------------------------------------|
| ISO 15004—2:2007   | 眼科仪器 基本要求和试验方法 第2部分：光危害的防护         |
| GB/T 191—2008      | 包装储运图示标志                           |
| GB/T 14710—2009    | 医用电气设备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：刺激与皮肤致敏试验          |
| YY/T 0316—2016     | 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用                  |
| YY/T 0664—2020     | 医疗器械软件 软件生存周期过程                    |
| 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 |

## 2.生物相容性评价研究

应对眼底照相机中与患者和使用者接触部分的材料进行生物相容性评价，如果使用者佩戴手套操作，可不对使用者接触的部分进行生物相容性评价，但应在说明书中明确“使用者需佩戴手套操作”。若颞托、额托部分须配合颞托纸、额托纸使用，不与患者直接接触，也可不进行生物相容性评价，但应在说明书中明确。若颞托等部分有直接与患者接触，或者产品组成中有不可戴手套进行操作的组件（例如：触摸屏等部件），则应按照法规的要求提供生物相容性评价研究资料，并关注以下方面：

（1）生物相容性评价应对成品中的材料而不是原材料进行

评价，部分材料生产加工过程可能会改变材料的生物相容性结果，例如添加了加工助剂、或者加工过程（例如高温）改变了原材料的性质。

（2）研究资料中的生物学试验报告可提供境内试验报告或境外试验报告，境内试验报告可以是委托检验，试验报告中应包括样品制备方法、试验方法及试验结果。境内开展生物学试验，应委托具有医疗器械检验资质认定、在其承检范围内的生物学实验室按照相关标准进行试验；国外实验室出具的生物学试验报告，应附有国外实验室表明其符合 GLP 实验室要求的质量保证文件。

（3）生物学试验报告应体现产品名称和型号，与申报产品相对应。如提供其他产品的报告，应对检测产品与申报产品的差异性进行评价，应证明原材料及来源、生产工艺等影响生物相容性重新评价的情形均不存在。

### 3. 灭菌/消毒工艺研究

眼底照相机为门诊检查诊断设备，一般不用于手术室，与人体表面健康皮肤接触，不需进行灭菌，按医院常规设备擦拭消毒即可，灭菌/消毒工艺研究资料可不提供。但若产品组成中包含需要进行消毒灭菌的附件，则应按照法规要求提供相应的研究资料。

### 4. 产品使用期限研究

眼底照相机的使用期限一般主要取决于使用过程中部件、元器件的损耗、老化等，申请人应按照声称的使用期限对设备进行老化/疲劳试验，也可对影响设备使用期限的关键部件进行老化/疲

劳试验，例如设备中不可更换（或更换成本高）的部件，并提供相应的研究资料。研究资料应能证明眼底照相机按照所声称的使用期限，经过老化/疲劳试验后，产品性能和安全仍符合预期的要求。使用期限也可基于已有数据进行合理的推断、分析、计算得出，但应提供详细的说明及支持性资料。可参考《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》的要求。

## 5. 软件研究

申请人应按照法规和《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求提供相应的软件研究资料。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行所用的标识版本。技术审评中重点关注软件研究资料是否符合《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求，需求规格是否与软件功能一致，软件验证与确认报告结论是否为通过，是否还有剩余缺陷以及剩余风险是否可接受。如果产品组成中既有嵌入式软件又有独立软件的，是否针对所有的软件均提供了相应的研究资料。

如产品的软件算法中涉及深度学习或传统机器学习技术，应参考《深度学习辅助决策医疗器械软件审评要点》的要求，提供需求分析、数据收集、算法设计、验证与确认等阶段详细信息，进一步衡量软件的数据质量控制、算法泛化能力、临床使用风险。

如产品采用存储媒介或含有网络连接功能以进行电子数据交换或远程控制，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“网络安全描述文档”。



## 6.光辐射安全研究资料

含有光源的产品均应提供光辐射安全的研究资料,对于眼底照相机, 申请人应针对观察照明光源和摄像闪光光源提供 ISO15004-2《眼科仪器--基本要求和试验方法--第 2 部分: 光危害防护》的检测报告(可以是自检报告、委托检验报告或注册检验报告, 也可以是境外检测报告)。

## 7.其他

如眼底照相机涉及移动计算终端, 应参考《移动医疗器械注册技术审查指导原则》的要求提供相关技术考量指标的设定依据和验证资料。

### (三) 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, 同时对过程控制要点进行详细说明, 重点关注光路的生产工艺控制流程。

#### 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。

### (四) 临床评价资料

该产品已列入《免于进行临床试验的医疗器械目录(修订)》(以下简称《目录》, 国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号)第 613 项, 产品名称“眼底照相机”, 产品描述“眼底照相机主要由大物镜系统、照明系统、图像系统、显示系统、控制器组成,

也可包括计算机及数据管理专用软件，可按设计、技术参数、附加辅助功能等不同分为若干型号；适用于在无需散瞳的情况下，对患者眼底进行观察、拍摄，获取视网膜图像用。产品性能指标采用下列参考标准中的适用部分，如：YY 0634-2008眼科仪器 眼底照相机。”申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（原国家食品药品监督管理局通告 2015 年第 14 号）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》中医疗器械的对比说明，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。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。具体比对内容可参见附 2，如有不适用项可说明。

对于含有荧光成像、智能辅助诊断等其他不在豁免目录内的功能的，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，通过其他路径进行临床评价。对于通过同品种比对开展临床评价的，审评中应关注临床评价是否包含所有申报型号，申报产品与同品种产品的对比资料能否证明二者之间基本等同，同品种的支持性资料是否充分，性能参数对比是否全面，核心部件、软件算法是否等同。

## （五）风险分析

1.产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316《医疗器械 风险管

理对医疗器械的应用》的有关要求，判断与产品有关的危险源，估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。申请人提供注册产品的风险管理报告应扼要说明：

（1）在产品的研制阶段，已对其有关可能的危险源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）在产品验证、设计确认过程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）剩余风险全部达到可接受的水平。

（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。

申请人应按照 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 C 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）对产品的可能危险源、可预见事件序列和危险情况的判定。

申请人应根据自身产品特点，根据 YY/T 0316 附录 E、I 的提示，对危害、可预见事件序列、危害处境及可导致的伤害作出判定。

(6) 风险可接受准则：明确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 的附录 F、G、J。

眼底照相机相关的危害包括能量危害、生物学危害、环境危害、与操作使用有关的危害、软件的危害、人机工程学危害、功能失效、维护和老化导致的危害等方面。审评过程中应结合安全有效清单审核风险分析是否完整，所采取的风险控制措施是否能有效降低风险，剩余风险是否可接受。

#### (六) 产品技术要求

产品技术要求中主要包括眼底成像的光学性能要求、测量的性能要求（如有）、光源的光辐射要求、软件的功能要求、电气安全要求、电磁兼容要求、环境试验要求，同时应符合 YY0634 的要求，还应包括产品 11 项安全特征（国食药监械〔2008〕314 号关于执行 GB 9706.1-2007《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》有关事项的通知）、软件发布版本及命名规则等。含有多个规格型号的，应明确型号之间的差异。

1. 光辐射安全应满足标准 YY0634 的相关要求。并明确所有光源（包含固视光源、摄像闪光光源和观察照明光源）的类型、

波长、功率。其中白光可以明确出波段范围（无需检测），检测色温和照度即可。

2.光学性能要求包括视场角及允差、瞳孔直径、分辨率、工作距离、患者屈光不正补偿的调焦范围、观察照明光的显色指数、摄像闪光的相关色温、眼底像素间距及允差、摄影放大率及允差、光学瞄准器的屈光度调节范围等重要参数。

其中视场角应按照标准规定的人眼出射光瞳对最大尺寸  $2r$  的张角计算，不能以其他位置（比如：眼球中心）进行计算。

3.软件的功能主要包括软件的成像功能，后处理功能、数据管理功能等。产品技术要求中应列明产品软件中可以选择的所有功能，比如立体拍摄、血管增强图像、去红图像、脉络膜增强图像、神经纤维图像、杯盘比分析、动/静脉血管对分析、大视场拼接、荧光造影功能等。

4.如在临床检查过程中产品必须配合计算机使用，无论计算机是否为产品组成的一部分，均应在产品技术要求中限定配合使用的计算机配置。

5.网络安全的要求。具有采用存储媒介或含有网络连接功能以进行电子数据交换或远程控制的眼底照相机，应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求明确数据接口、用户访问控制等信息。

6.电气安全要求主要包括 GB9706.1，如果产品组成中含有计算机，或者产品属于 GB9706.15 中系统的范畴，还应考虑 GB9706.15 的适用性。

7.电磁兼容应符合 YY0505 的要求。

8.标准 YY0634 中要求的其他性能和申请人所声称的其他功能、性能。

9.如有适用的新版强制性国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

### （七）注册检验报告

1.技术审评重点关注检验报告中规格型号、结构组成是否与申请表一致，检验报告中各条款是否与产品技术要求一致（包括指标、允差），检验报告应有软件版本号（软件发布版本和/或完整版本）的照片。

2.对于进口产品，申请人如未在境内对产品进行 GB9706.1 全项检测的，应同时提供境外检测机构出具的 IEC60601-1 全项检测报告，报告中 IEC60601-1 的版本应与境内 GB9706.1 对应的国际版本一致。提交境外检测机构出具的电气安全全项检测报告的，申请人需同时提交该检测机构的资质证明，证明应能体现该机构具备按照 IEC 60601-1 标准实施全项检测的能力。技术审评关注境外检测报告上规格型号、产品组成、生产地址等内容是否与申请内容一致。

3.对于同一个注册单元具有多个规格型号的，应选取结构最复杂、功能最多、指标最高的作为典型型号进行性能和电气安全检测；电磁兼容如有典型性型号覆盖的应由检测机构出具相关文件。电磁兼容检验为独立报告的，应与性能和电气安全检验报告进行关联。

4.电磁兼容报告中产品基本信息（电压、频率等）、配合使用的设备、分组分类应与产品技术要求、说明书等相关内容一致。

5.电磁兼容报告中产品类型一般为台式设备，但若产品组成中包含有工作台，则应按落地式设备进行检测，若工作台为可选配件，则应分别按台式设备和落地式设备进行检测。

6.如果说明书中产品按 GB4824 分类为 B 类，电磁兼容中谐波失真、电压波动和闪烁应适用并进行检测。

#### （八）说明书和标签

说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理局 6 号令）、YY0634、GB9706.1、YY0505 及其他适用标准中有关说明书和标签的要求，应包括使用期限、说明书修订或编制日期、基本性能等细节，基本性能的描述应不含有“试验或测试中”字样。如在临床检查过程中产品必须配合计算机使用，说明书中应明确使用者应确保眼底照相机与配合使用的计算机配合后满足标准 GB9706.15 和 YY0505 的要求。

### 六、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附：1.医疗器械安全有效基本要求清单

2.申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表

# 附 1

## 医疗器械安全有效基本要求清单

| 条款号  | 要求                                                                                                                                                              | 适用 | 证明符合性采用的方法 | 为符合性提供客观证据的文件 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------|---------------|
| A    | 通用原则                                                                                                                                                            |    |            |               |
| A1   | 医疗器械的设计和生产应确保其在预期条件和用途下，由具有相应技术知识、经验、教育背景、培训经历、医疗和硬件条件的预期使用者（若适用），按照预期使用方式使用，不会损害医疗环境、患者安全、使用者及他人的安全与健康；使用时潜在风险与患者受益相比较可以接受，并具有高水平的健康和安全管理方法。                   | 适用 |            |               |
| A2   | 医疗器械的设计和生产应遵循安全原则并兼顾现有技术能力，应当采用以下原则，确保每一危害的剩余风险是可接受的：<br>（1）识别已知或可预期的危害并且评估预期使用和可预期的不当使用下的风险。<br>（2）设计和生产中尽可能地消除风险。<br>（3）采用充分防护如报警等措施尽可能地减少剩余风险。<br>（4）告知剩余风险。 | 适用 |            |               |
| A3   | 医疗器械在规定使用条件下应当达到其预期性能，满足适用范围要求。                                                                                                                                 | 适用 |            |               |
| A4   | 在生命周期内，正常使用和维护情况下，医疗器械的特性和性能的退化程度不会影响其安全性。                                                                                                                      | 适用 |            |               |
| A5   | 医疗器械的设计、生产和包装应当能够保证其说明书规定的运输、贮存条件（如温度和湿度变化），不对产品特性及性能造成不利影响。                                                                                                    | 适用 |            |               |
| A6   | 所有风险以及非预期影响应最小化并可接受，保证在正常使用中受益大于风险。                                                                                                                             | 适用 |            |               |
| B    | 医疗器械安全性能基本原则                                                                                                                                                    |    |            |               |
| B1   | 化学、物理和生物学性质                                                                                                                                                     |    |            |               |
| B1.1 | 材料应当能够保证医疗器械符合 A 节提出的要求，特别注意：<br>（1）材料的选择应特别考虑毒性、易燃性（若适用）。<br>（2）依据适用范围，考虑材料与生物组织、细胞、体液的相容性。<br>（3）材料的选择应考虑硬度，耐磨性和疲劳强度等属性（若适用）。                                 | 适用 |            |               |



| 条款号  | 要求                                                                                                                                                             | 适用  | 证明符合性采用的方法 | 为符合性提供客观证据的文件 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|---------------|
| B1.2 | 医疗器械的设计、生产和包装应尽可能减少污染物和残留物对从事运输、贮存、使用的人员和患者造成的风险，特别要注意与人体暴露组织接触的时间和频次。                                                                                         | 适用  | —          | —             |
| B1.3 | 医疗器械的设计和生产，应当能够保证产品在正常使用中接触到其他的材料、物质和气体时，仍然能够安全使用。如果医疗器械用于给药，则该产品的设计和生产需要符合药品管理的有关规定，且正常使用不改变其产品性能。                                                            | 适用  | —          | —             |
| B1.4 | 医疗器械的设计和生产应当尽可能减少滤出物或泄漏物造成的风险，特别注意其致癌、致畸和生殖毒性。                                                                                                                 | 不适用 | —          | —             |
| B1.5 | 医疗器械的设计和生产应当考虑在预期使用条件下，产品及其使用环境的特性，尽可能减少物质意外从该产品进出所造成的风险。                                                                                                      | 适用  |            |               |
| B2   | 感染和微生物污染                                                                                                                                                       |     |            |               |
| B2.1 | 医疗器械的设计和生产应当减少患者、使用者及他人感染的风险。设计应当：<br>(1) 易于操作。<br>(2) 尽可能减少来自产品的微生物泄漏和/或使用中微生物暴露。<br>(3) 防止人对医疗器械和样品的微生物污染。                                                   | 不适用 | —          | —             |
| B2.2 | 标有微生物要求的医疗器械，应当确保在使用前符合微生物要求。                                                                                                                                  | 不适用 | —          | —             |
| B2.3 | 无菌医疗器械应当确保在使用前符合无菌要求。                                                                                                                                          | 不适用 | —          | —             |
| B2.4 | 无菌或标有微生物要求的医疗器械应当采用已验证的方法对其进行加工、制造或灭菌。                                                                                                                         | 不适用 | —          | —             |
| B2.5 | 无菌医疗器械应当在相应控制状态下（如相应净化级别的环境）生产。                                                                                                                                | 不适用 | —          | —             |
| B2.6 | 非无菌医疗器械的包装应当保持产品的完整性和洁净度。使用前需要灭菌的产品，其包装应当尽可能减少产品受到微生物污染的风险，且应当适合相应的灭菌方法。                                                                                       | 适用  |            |               |
| B2.7 | 若医疗器械可以以无菌与非无菌两种状态上市，则产品的包装或标签应当加以区别。                                                                                                                          | 不适用 | —          | —             |
| B3   | 药械组合产品                                                                                                                                                         |     |            |               |
| B3.1 | 应对该药品和药械组合产品安全、质量和性能予以验证。                                                                                                                                      | 不适用 | —          | —             |
| B4   | 生物源性医疗器械                                                                                                                                                       |     |            |               |
| B4.1 | 含有动物源性的组织、细胞和其他物质的医疗器械，该动物源性组织、细胞和物质应当符合相关法规规定，且符合其适用范围要求。动物的来源资料应当妥善保存备查。动物的组织、细胞和其他物质的加工、保存、检测和处理等过程应当提供患者、使用者和他人（如适用）最佳的安全保护。特别是病毒和其他传染原，应当采用经验证的清除或灭活方法处理。 | 不适用 | —          | —             |

| 条款号            | 要求                                                                                                                                 | 适用  | 证明符合性采用的方法 | 为符合性提供客观证据的文件 |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|---------------|
| B4.2           | 含有人体组织、细胞和其他物质的医疗器械，应当选择适当的来源、捐赠者，以减少感染的风险。人体组织、细胞和其他物质的加工、保存、检测和处理等过程应当提供患者、使用者和他人（如适用）最佳的安全保护。特别是病毒和其他传染原，应当采用经验证的清除或灭活方法处理。     | 不适用 | —          | —             |
| B4.3           | 含有微生物的细胞和其他物质的医疗器械，细胞及其他物质的加工、保存、检测和处理等过程应当提供患者、使用者和他人（如适用）最佳的安全保护。特别是病毒和其他传染原，应当采用经验证的清除或灭活方法处理。                                  | 不适用 | —          | —             |
| B5             | 环境特性                                                                                                                               |     |            |               |
| B5.1           | 如医疗器械预期与其他医疗器械或设备联合使用，应当保证联合使用后的系统整体的安全性，并且不削弱各器械或设备的性能。任何联合使用上的限制应在标签和（或）说明书中载明。液体、气体传输或机械耦合等连接系统，如，应从设计和结构上尽可能减少错误连接造成对使用者的安全风险。 | 适用  |            |               |
| B5.2<br>B5.2.1 | 医疗器械的设计和制造应尽可能的消除和减少下列风险：<br>因物理或者人机功效原因，对患者、使用者或他人造成伤害的风险。                                                                        | 适用  |            |               |
| B5.2.2         | 由人机功效、人为因素和使用环境所引起的错误操作的风险。                                                                                                        | 适用  |            |               |
| B5.2.3         | 与合理可预见的外部因素或环境条件有关的风险，比如磁场、外部电磁效应、静电放电、诊断和治疗带来的辐射、压力、湿度、温度以及压力和加速度的变化。                                                             | 适用  |            |               |
| B5.2.4         | 正常使用时可能与材料、液体和气体接触而产生的风险。                                                                                                          | 不适用 | —          | —             |
| B5.2.5         | 软件及其运行环境的兼容性造成的风险。                                                                                                                 | 适用  |            |               |
| B5.2.6         | 物质意外进入的风险。                                                                                                                         | 适用  |            |               |
| B5.2.7         | 临床使用中与其他医疗器械共同使用的产品，其相互干扰的风险。                                                                                                      | 适用  |            |               |
| B5.2.8         | 不能维护或校准（如植入产品）的医疗器械因材料老化、测量或控制精度减少引起的风险。                                                                                           | 不适用 | —          | —             |
| B5.3           | 医疗器械的设计和制造应尽可能地减少在正常使用及单一故障状态下燃烧和爆炸的风险。尤其是在预期使用时，暴露于可燃物、致燃物或与可燃物、致燃物联合使用的医疗器械。                                                     | 适用  |            |               |
| B5.4           | 须进行调整、校准和维护的医疗器械的设计和制造应保证其相应过程安全进行。                                                                                                | 适用  |            |               |
| B5.5           | 医疗器械的设计和制造应有利于废物的安全处置。                                                                                                             | 适用  |            |               |
| B6             | 有诊断或测量功能的医疗器械产品                                                                                                                    |     |            |               |

| 条款号  | 要求                                                                                                                                                                          | 适用  | 证明符合性采用的方法 | 为符合性提供客观证据的文件 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|---------------|
| B6.1 | 有诊断或测量功能的医疗器械，其设计和生产应充分考虑其准确度、精密度和稳定性。准确度应规定其限值。                                                                                                                            | 适用  |            |               |
| B6.2 | 任何测量、监视或显示的数值范围的设计，均应当符合人机工效原则。                                                                                                                                             | 适用  |            |               |
| B6.3 | 所表达的计量值应是中国通用的标准化单位，并能被使用者理解。                                                                                                                                               | 适用  |            |               |
| B7   | 辐射防护                                                                                                                                                                        |     |            |               |
| B7.1 | 一般要求：医疗器械的设计、生产和包装应当考虑尽量减少患者、使用者和其他人在辐射中的暴露，同时不影响其功能。                                                                                                                       | 适用  |            |               |
| B7.2 | 预期的辐射：应用放射辐射进行治疗和诊断的医疗器械，放射剂量应可控。其设计和生产应当保证相关的可调参数的重复性及误差在允许范围内。若医疗器械预期辐射可能有危害，应当具有相应的声光报警功能。                                                                               | 不适用 | —          | —             |
| B7.3 | 非预期的辐射：医疗器械的设计和生产应当尽可能减少患者、使用者和其他人暴露于非预期、杂散或散射辐射的风险。                                                                                                                        | 适用  |            |               |
| B7.4 | 电离辐射：预期放射电离辐射的医疗器械，其设计和生产应当保证辐射放射的剂量、几何分布和能量分布（或质量）可控。<br>放射电离辐射的医疗器械（预期用于放射学诊断），其设计和生产应当确保产品在实现其临床需要的影像品质的同时，使患者和使用者受到的辐射吸收剂量降至最低。应当能够对射线束的剂量、线束类型、能量和能量分布（适用时）进行可靠的监视和控制。 | 不适用 | —          | —             |
| B8   | 含软件的医疗器械和独立医疗器械软件                                                                                                                                                           |     |            |               |
| B8.1 | 含软件的医疗器械或独立医疗器械软件，其设计应当保证重复性、可靠性和性能。当发生单一故障时，应当采取适当的措施，尽可能地消除和减少风险。                                                                                                         | 适用  |            |               |
| B8.2 | 对于含软件的医疗器械或独立医疗器械软件，其软件必须根据最新的技术水平进行确认（需要考虑研发周期、风险管理要求、验证和确认要求）。                                                                                                            | 适用  |            |               |
| B9   | 有源医疗器械和与其连接的器械                                                                                                                                                              |     |            |               |
| B9.1 | 对于有源医疗器械，当发生单一故障时，应当采取适当的措施，尽可能的消除和减少因此而产生的风险。                                                                                                                              | 适用  |            |               |
| B9.2 | 患者安全需要通过内部电源供电的医疗器械保证的，医疗器械应当具有检测供电状态的功能。                                                                                                                                   | 不适用 | —          | —             |
| B9.3 | 患者安全需要通过外部电源供电的医疗器械保证的，医疗器械应当包括显示电源故障的报警系统。                                                                                                                                 | 不适用 | —          | —             |

| 条款号   | 要求                                                                      | 适用  | 证明符合性采用的方法 | 为符合性提供客观证据的文件 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------|-----|------------|---------------|
| B9.4  | 预期用于监视患者一个或多个临床参数的医疗器械，应当配备适当的报警系统，在患者生命健康严重恶化或生命危急时，进行警告。              | 不适用 | —          | —             |
| B9.5  | 医疗器械的设计和生产，应当具有减少产生电磁干扰的方法。                                             | 适用  |            |               |
| B9.6  | 医疗器械的设计和生产，应当确保产品具备足够的抗电磁骚扰能力，以保证产品能按照预期运行。                             | 适用  |            |               |
| B9.7  | 医疗器械的设计和生产，应当保证产品在按要求进行安装和维护后，在正常使用和单一故障时，患者、使用者和他人免于遭受意外电击。            | 适用  |            |               |
| B10   | 机械风险的防护                                                                 |     |            |               |
| B10.1 | 医疗器械的设计和生产，应当保护患者和使用者免于承受因移动时遇到阻力、不稳定部件和运动部件等产生的机械风险。                   | 适用  |            |               |
| B10.2 | 除非振动是医疗器械的特定性能要求，否则医疗器械的设计和生产应将产品振动导致的风险降到最低。若可行，应当采用限制振动（特别是针对振动源）的方法。 | 适用  |            |               |
| B10.3 | 除非噪声是医疗器械的特定性能要求，否则医疗器械设计和生产应将产品噪声导致的风险降到最低。若可行，应当采用限制噪声（特别是针对噪声源）的方法。  | 适用  |            |               |
| B10.4 | 需要用户操作的连接电、气体或提供液压和气压的端子和连接器，其设计和构造应当尽可能降低操作风险。                         | 适用  |            |               |
| B10.5 | 如果医疗器械的某些部分在使用前或使用中需要进行连接或重新连接，则其设计和生产应将连接错误的风险降到最低。                    | 适用  |            |               |
| B10.6 | 可触及的医疗器械部件（不包括预期提供热量或达到给定温度的部件和区域）及其周围，在正常使用时，不应达到造成危险的温度。              | 适用  |            |               |
| B11   | 提供患者能量或物质而产生风险的防护                                                       |     |            |               |
| B11.1 | 用于给患者提供能量或物质的医疗器械，其设计和结构应能精确地设定和维持输出量，以保证患者和使用者的安全。                     | 不适用 | —          | —             |
| B11.2 | 若输出量不足可能导致危险，医疗器械应当具有防止和/或指示“输出量不足”的功能。应有适当的预防方式，以防止意外输出达危险等级的能量或物质。    | 不适用 | —          | —             |
| B11.3 | 医疗器械应清楚地标识控制器和指示器的功能。若器械的操作用显示系统指示使用说明、运行状态或调整参数，此类信息应当易于理解。            | 不适用 | —          | —             |
| B12   | 对非专业用户使用风险的防护                                                           |     |            |               |
| B12.1 | 医疗器械的设计和生产应当考虑非专业用户所掌握的知识、技术和使用的环境，应当提供足够的说明，便于理解和使用。                   | 不适用 | —          | —             |

| 条款号   | 要求                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 适用  | 证明符合性采用的方法 | 为符合性提供客观证据的文件 |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|---------------|
| B12.2 | 医疗器械的设计和生产应当尽可能减少非专业用户操作错误和理解错误所致风险。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 不适用 | —          | —             |
| B12.3 | 医疗器械应当尽可能设置可供非专业用户在使用过程中检查产品是否正常运行的程序。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 不适用 | —          | —             |
| B13   | 标签和说明书                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |     |            |               |
| B13.1 | 考虑到使用者所受的培训和所具备的知识，标签和说明书应能让使用者获得充分的信息，以辨别生产企业，安全使用产品实现其预期功能。信息应当易于理解。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 适用  |            |               |
| B14   | 临床评价                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |            |               |
| B14.1 | 应当依照现行法规的规定提供医疗器械临床评价资料。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 适用  | —          | —             |
| B14.2 | 临床试验应当符合《赫尔辛基宣言》。临床试验审批应当依照现行法规的规定。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 适用  | —          | —             |
| 说明    | <p>1.第3列若适用，应注明“是”。不适用应注明“否”，并说明不适用的理由。</p> <p>2.第4列应当填写证明该医疗器械符合安全有效基本要求的方法，通常可采取下列方法证明符合基本要求：</p> <p>（1）符合已发布的医疗器械部门规章、规范性文件。</p> <p>（2）符合医疗器械相关国家标准、行业标准、国际标准。</p> <p>（3）符合普遍接受的测试方法。</p> <p>（4）符合企业自定的方法。</p> <p>（5）与已批准上市的同类产品的比较。</p> <p>（6）临床评价。</p> <p>3.为符合性提供的证据应标明在注册申报资料中的位置和编号。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。例如：八、注册检验报告（医用电气安全：机械风险的防护部分）；说明书第4.2章。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。</p> |     |            |               |

附 2

申报产品与目录中已获准境内注册  
医疗器械对比表

|       |              |
|-------|--------------|
| 眼底照相机 | 对比项目         |
|       | 1.工作原理       |
|       | 2.结构组成       |
|       | 3.光源类型和光谱图   |
|       | 4.核心算法及软件功能  |
|       | 5.视场角        |
|       | 6.分辨率        |
|       | 7. 摄像闪光的相关色温 |
|       | 8.眼底像素间距     |
|       | 9.屈光度调节范围    |
|       | 10.适用范围/预期用途 |
|       | 11.使用方法      |
|       | 12.其他        |

## 附件 1

# 电子上消化道内窥镜注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为技术审评部门审评注册申报资料提供参考，同时也用于指导申请人对电子上消化道内窥镜（本文中简称为内窥镜）注册申报资料的准备及撰写。

本指导原则是对电子上消化道内窥镜的一般要求，审评人员和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，需申请人具体阐述理由并提供相应的科学依据，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。

本指导原则是供审评人员和申请人使用的指导文件，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

本指导原则适用于电子上消化道内窥镜产品（不包括电子十二指肠内窥镜），分类编码为 06-14-03，其他软性电子内窥镜可参考该指导原则中适用的内容。

## 二、工作原理

电子上消化道内窥镜成像系统一般包括内窥镜、图像处理装

置、内窥镜冷光源、显示器和其他辅助设备（见图 1）。内窥镜冷光源发出的光通过光导接头导入内窥镜内，经过照明光纤和照明透镜，照射到黏膜上。头端部的图像传感器（CCD 或 CMOS）将接收到的黏膜反射光信号转换为电信号，通过电缆线传输到图像处理装置，图像处理装置接收来自内窥镜的图像信号并转换成影像信号，最终呈现在显示器的屏幕上。成像流程图请参见图 2。



图 1 电子上消化道内窥镜成像系统

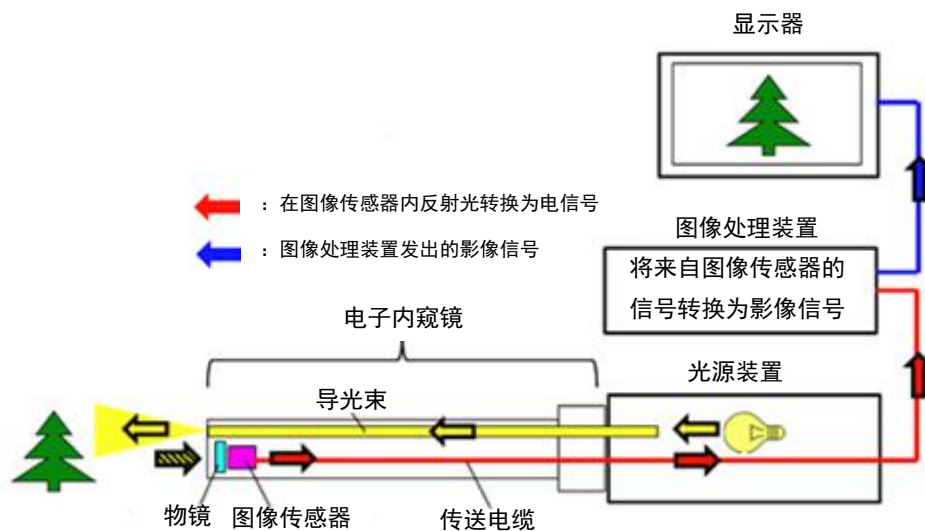


图 2 内窥镜成像流程图

内窥镜由照明传输模块和图像传送模块构成，其纵截面图见



图3。照明传输模块指从光源装置输出的光经由导光束加以传导，通过头端部的照明透镜照射；图像传送模块通过图像传感器，从物镜入射的来自被摄物的光被转换为电气信号，图像处理装置将电气信号转换为影像信号。

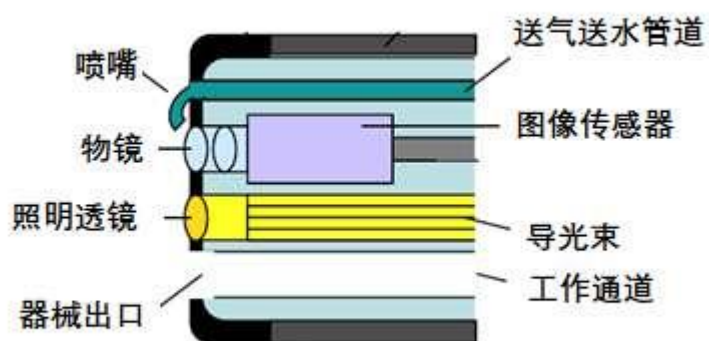


图3 头端部纵截面图

### 三、注册单元划分

根据《医疗器械注册管理办法》第七十四条规定，医疗器械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。参考《医疗器械注册单元划分指导原则》，结合电子内窥镜产品技术特点，注册单元划分建议符合以下原则：

（一）适用范围不同的内窥镜应划分为不同的注册单元，例如电子上消化道内窥镜与电子十二指肠内窥镜、电子上消化道内窥镜与电子下消化道内窥镜。

（二）技术原理不同的内窥镜应划分为不同的注册单元。例如纤维上消化道内窥镜与电子上消化道内窥镜。

（三）结构组成不同的内窥镜应划分为不同的注册单元，例如超声电子上消化道内窥镜与电子上消化道内窥镜、图像传感器为 CCD 的内窥镜与图像传感器为 CMOS 的内窥镜。

（四）内窥镜与配合使用的主机（内窥镜冷光源、图像处理装置等）应划分为不同的注册单元。

（五）内窥镜与配合使用的手术器械（高频手术器械、激光光纤）等应划分为不同的注册单元。

（六）可重复使用的内窥镜与一次性使用的内窥镜通常应划分为不同的注册单元。

#### **四、技术审查要点**

##### **（一）产品名称**

电子上消化道内窥镜产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》。产品名称一般由一个核心词和不超过三个特征词组成，电子上消化道内窥镜产品名称通常包括“电子”和“观察部位”，观察部位如上消化道、胃、十二指肠，产品名称应根据产品适用范围确定，可命名为电子上消化道内窥镜、电子上消化道内镜、上消化道电子内窥镜、上消化道电子内镜。

##### **（二）适用范围**

电子上消化道内窥镜一般在医院内镜室使用，通过口腔或鼻腔进入人体消化道，对预期区域或部位进行照明并于体外成像以供观察和诊断，结合手术器械可进行内镜手术和治疗。适用范围通常描述为“与电子内窥镜图像处理装置（型号\*\*\*）配合使用，用于通过视频监视器提供影像供上消化道（也可描述为食道、胃等解剖结构，但通常不包括十二指肠）的观察、诊断和治疗”。

配合使用的图像处理装置的规格型号应与配合进行电磁兼容的规格型号一致。如内窥镜不包括工作通道，则不能用于手术或取活检等操作，适用范围描述为“与\*\*\*型号的电子内窥镜图像处理装置（型号\*\*\*）配合使用，用于通过视频监视器提供影像供上消化道（也可描述为食道、胃等解剖结构，但通常不包括十二指肠）的观察、诊断”。配合使用的内窥镜图像处理装置可集成内窥镜冷光源。

### （三）结构和组成

电子上消化道内窥镜为软性电子内窥镜，一般为直视型（视向角为0度），镜体由头端部、弯曲部、插入部（也称作主软管）、操作部及连接部组成，产品组成中可包括与之连接、组装的附件，例如吸引按钮、送气/送水按钮等。使用前，将按钮安装到电子上消化道内窥镜上，通过连接部插头将内窥镜与内窥镜冷光源及图像处理装置连接。产品外观结构示意图见图4。



图4 电子上消化道内窥镜产品外观结构示意图

## 1.头端部

头端部为内窥镜中最为精密的部分,是实现内窥镜诊断和治疗的重要组成部分。其中内置了图像传感器、物镜、照明透镜、冲刷物镜表面的送气送水喷嘴等基本部件。根据功能不同,可增加器械孔道、副送水管道等。图像传感器是内窥镜成像的核心部分,在一定程度上影响内窥镜图像的优劣,目前常用的图像传感器有 CCD 和 CMOS 两种。

## 2.弯曲部

弯曲部一般由可四向弯曲的蛇管实现弯曲功能,外部包覆氟橡胶、氟树脂等外皮,通过操作部角度控制旋钮驱动内窥镜内部链条和钢丝,带动弯曲部蛇管上下、左右弯曲,可易于插入体内并且进行目标部位的观察,弯曲部结构示意图见图 5。



图 5 内窥镜弯曲部结构

### 3.插入部

内窥镜插入部最外层为柔性材质包裹，多为氟树脂、聚氨酯、聚砜等高分子材料，具有一定的可弯曲角度。内部为金属螺旋管，一般螺旋管内含有电缆线、导光光纤、工作通道、水气管、角度钢丝等。因软式内窥镜多采用液体化学试剂进行浸泡消毒/灭菌，外层高分子材料应具有一定的耐腐蚀性。

### 4.操作部

内窥镜操作部除了角度控制旋钮控制弯曲部位进行上下、左右弯曲，还带有吸引按钮和送气/送水按钮。通过操作送水/送气按钮，可以送入水或气体，送水用于除去附着在物镜上的粘液等，送气用于除去残留在物镜表面的水滴等。如果消化道内含有易燃气体，实施高频或激光治疗时可送入二氧化碳气体，降低爆炸风险并减轻术后疼痛。通过操作吸引按钮可进行吸引，一般用于除去患者体内的液体、气体等。在操作部设有器械插入口，内镜诊疗附件从此处进行插拔操作。遥控按钮一般用于选择图像处理装置功能，使用者可根据实际情况设置。

### 5.连接部

内窥镜连接部信号输出口一般通过电缆线与图像处理装置连接，用于传输图像信号。通过导光束接口与内窥镜冷光源连接用于传输照明光。同时设有送气/送水接头和吸引接头，连接送气/送水装置和吸引装置，实现送气、送水或吸引。产品型号、序列号、射频识别芯片（RFID）等一般也位于连接部。

产品结构组成中如包含镜体之外其他附件，应提供附件相关

的研究资料，包括使用次数、消毒灭菌等，同时产品技术要求中也应包含附件尺寸、功能等相关的要求。

#### （四）医疗器械安全有效基本要求清单

申请人应明确清单中各条款的适用性，对于不适用的条款，应详细说明理由。对于适用的条款，证明符合性采用的方法和为符合性提供客观证据的文件由申请人根据实际情况进行填写。为符合性提供的证据如包含在产品注册申报资料中，应当在清单中说明其在申报资料中的具体位置。例如：八、检验报告（医用电气安全：机械风险的防护部分）；说明书第 4.2 章。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

1. 申请人应在综述资料中提供产品整体结构示意图，标注产品组成的各个部分，说明其功能，并提供头端部、操作部、连接部放大图。产品结构组成中如含有其他附件的，例如吸引按钮、钳子管道开口阀等，应在综述资料中说明其功能并提供结构图。具有内置光源或光通信等特殊结构的，应在结构图中体现。说明图像传感器类型（CCD/CMOS）。

2. 具有多个规格型号的，应列表说明各型号之间的异同。同一注册单元内内窥镜不同规格型号之间的差异通常为长度、直径、工作通道内径的差异。

3. 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）或前代产品的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的，



描述产品有哪些改进，改进的意义是什么，解决了哪些技术问题或临床问题。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。同时列表说明申请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、性能指标以及适用范围等方面的异同。

#### 4.应说明区别于其他同类产品的特征

区别于同类产品的特征是技术审评关注的重点，例如图像传感器更换、软硬度可调、可调焦、智能弯曲等功能；或与同类产品相比分辨率提高、成像速度快等特征。

5.明确与其配合使用的图像处理装置、内窥镜冷光源、送气/送水装置、吸引装置及其他附件等，说明其连接方式，提供配合使用的图像处理装置的注册证书（如有）。

### （六）研究资料

#### 1.产品性能研究资料

研究资料中性能、功能指标的确定依据应明确具体，不能笼统地描述为“依据产品特点”、“依据临床需求确定”，应说明是产品什么特点，何种临床需求。依据解剖结构确定的，应提供相关的解剖学数据及来源。对于依国家标准、行业标准设定的指标，应关注标准中是否给出了具体的要求（例如数值），对于未给出具体要求的，申请人应说明申报产品功能性能指标确定的依据。如性能指标相比已上市的产品做出改进，应详细说明改进是如何实现的。例如已上市产品视场角一般为 120 度，如果申报产品视场角为 140 度，申请人应详细说明是如何获得更大的视场角，是通过设计改进、原材料更换、还是因为生产工艺改进或试

验方法更改等。对于临床医生来讲，视场角越大医生可以看到更大的视场范围，降低操作的技术难度，降低漏诊误诊的风险，但受限于现有的设计和生产能力，视场角过大或带来视场边缘图像质量的下降。因此产品技术要求中除了中心分辨率还应有边缘分辨率的要求，从而避免企业盲目追求更大的视场角。且为了保证产品质量的一致性和稳定性，视场角允差应有上下限，而不是上限不计。

## 2.生物相容性评价研究资料

应对最终产品中与患者和使用直接或间接接触的部分进行生物相容性评价，一般包括弯曲部氟橡胶、环氧树脂、氟树脂、等，插入部的氟树脂或聚氨酯等、头端部的医用不锈钢、医用聚苯砒、聚醚醚酮、聚砒、医用硅胶等，镜头部分的玻璃、蓝宝石等，工作通道、送水管道的医用聚四氟乙烯和/或不锈钢等，送气送水按钮等，申请人应以列表的形式明确各部位材质（包括名称\牌号\结构式\分子式等）。如应用了新的材料，建议详述其理化性能和生物学特性。申请人如在说明书中明确“使用者需佩戴手套操作”，可不对使用者接触的部分进行生物相容性评价。

电子上消化道内窥镜进入人体自然腔道，预期与人体黏膜组织接触。但考虑进行电子镜检查和治疗的患者可能存在黏膜组织破损或者出血等情形，产品属于接触损伤表面的器械，按照 GB/T 16886.1 标准的要求，对与患者接触部分的材料的生物相容性进行评价研究建议至少考虑以下方面的要求：细胞毒性、致敏、皮内反应，并按照《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》（原国家食品药品监督管理总局 2014 年第 43 号公告）附件 4 中五（二）的要求提交注册申报资料。如开展了生物学试验，应对开展的生物学试验及试验结论进行概述；如豁免生物学试验，可参考《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）中的附件 2 出具评价报告。

生物相容性评价研究应重点关注以下方面：

（1）生物相容性评价应对最终产品中与患者和使用者直接或间接接触的材料进行评价，不宜对原材料进行评价，应考虑其可能的相互作用，且部分材料生产加工过程可能引入或产生新的物质、或改变材料的性质，从而影响材料的生物相容性结果。如器械不能以整体用于试验时，应选取最终产品中各种材料有代表性的部分按比例组合成试验样品。

（2）生物相容性评价中涉及生物学试验的，其生物学试验报告由申请人在申请注册时作为研究资料提交。生物学试验报告应体现产品名称和型号，与申报产品对应。如生物学评价研究资料中使用其他产品的生物学试验报告，应就生物学试验产品与申报产品的差异性（原材料及来源、生产工艺、消毒灭菌工艺等）对生物相容性的影响进行评价，如评价资料不足以证明申报产品的生物相容性，应当考虑重新开展生物学评价。

（3）生物学试验样品应按照说明书规定进行再处理后进行试验，如有多种再处理方式，则每种方式均应进行试验。部分软式内窥镜采用液体化学试剂浸泡进行清洗、消毒、灭菌，化学试剂的残留可能影响生物相容性结果。试验应是在最不利情况的情

况下进行（最长的浸泡时间、最高的化学试剂浓度、最短的冲洗时间等），并考虑实际使用对镜子的影响（使用后的镜子可能比新镜子有更多的化学试剂残留）。

（4）材料名称相同并不代表材料相同，除非来自同一供应商（即材料的生产商，而非经销商或代理商）。不同的供应商材料的配方可能存在差异。

### 3.消毒灭菌研究

电子上消化道内窥镜通过自然腔道进入人体，如果仅与完整黏膜相接触而不接触破损黏膜，可对内窥镜进行高水平消毒。申请人应明确消毒工艺（方法和参数），提供消毒工艺确定依据，证明消毒工艺可达到高水平消毒的效果。如果消毒使用的方法容易出现残留，应当明确残留物的信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

内窥镜在使用中有可能接触破损黏膜，特别是用于手术的内窥镜，一旦被微生物污染，具有极高感染风险，用户在每次使用前后应彻底清洁并对其进行消毒灭菌。申请人应当明确推荐的灭菌工艺（方法和参数），并提供灭菌耐受性研究资料。如果消毒灭菌使用的方法容易出现残留，应当明确残留物的信息及采取的处理方法，并提供研究资料。如申请人未提供灭菌工艺，应限定产品仅可与完整黏膜接触，并在说明书中明确“如接触破损黏膜，应在使用后作报废处理”。

产品使用及再处理都会给产品带来磨损及微量污染物的累积，建议测试消毒、灭菌前进行模拟使用，如模拟临床使用、清

洁、高水平消毒、烘干、灭菌等一系列过程。如有多种消毒灭菌工艺，应针对每一种工艺提供相关的研究资料。如果有多种灭菌工艺且未进行交叉验证的，说明书中应提示“未对交叉灭菌的风险进行评估，建议使用过程中不更换灭菌方式”。

#### 4. 产品使用期限研究

内窥镜的使用期限，是指在正常的使用、维护和保养情况下，产品的性能、安全能够符合预期的最长使用时间。内窥镜中电子元器件以及材料的老化、操作使用磨损（弯曲部弯折、连接部的插拔等）、消毒灭菌剂的腐蚀等均影响内窥镜的使用期限。申请人可从使用频率、消毒灭菌以及老化等方面对使用期限影响因素进行综合分析评估，参考《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》提交使用期限的验证资料，证明在申请人声称的使用期限内产品性能和安全仍符合预期的要求。

#### 5. 包装研究/环境试验

申请人应提交环境试验研究资料和包装研究资料，对包装和产品进行模拟试验，模拟在贮存和运输过程中，遇到极端情况时，例如环境（温湿度、气压等）变化、跌落、振动、加速度等，产品不会发生性能、功能改变，包装系统具有保护产品的能力。经过模拟试验后，观察包装外观是否有不可接受的异常现象，对产品进行性能功能测试，证明运输和环境测试后产品能够保持其完整性和功能性。

#### 6. 软件研究

内窥镜如含有软件组件，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的资料，包括验证、确认报告。

### （七）临床评价

本指导原则所指电子上消化道内窥镜已在临床应用多年，机理明确、设计定型，生产工艺成熟，属于列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》（以下简称《目录》）中产品，申请人可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》中列入《目录》产品的临床评价要求提交临床评价资料，提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比以及申报产品与《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《医疗器械临床评价技术指导原则》附 1 的内容，其中结构组成对比应包括产品实际结构图示的对比和所用关键器件图像传感器的对比，性能要求对比应包括产品技术要求中全部性能。对比过程中如果申报产品与境内已获准注册产品制造材料存在差异，支持性资料应能证明差异不影响生物相容性和产品的使用性能；对比过程中如果申报产品与境内已获准注册产品在工作原理、结构组成（例如图像传感器分别为 CCD 和 CMOS）、性能要求、适用范围、使用方法等方面存在差异的，支持性资料应能证明差异不影响产品的安全性和有效性，申报产品性能功能能够满足临床需求。如果内窥镜中含有特殊功能（例如智能弯曲等），内窥镜的主体部分可按《目录》中产品开展临床评价，但特殊功能不属于《目录》中的内容，应按照其他方式开展临床评价。适用范围与《目录》描述有差异的，应按照其他方式对差异部分开展临床评价。产品结构组成、技术特征等其他内容与《目录》描述有差异的（例如一次性使用、内

置冷光源等），目前也应按照其他方式开展临床评价。

#### （八）产品的主要风险

电子上消化道内窥镜主要的风险包括能量危害、生物学危害、环境危害、与使用有关的危害、功能失效及老化有关的危害等，具体危害如下：

##### 1.能量危害

###### （1）电能危害

与图像处理装置、冷光源等有源医疗器械连接使用时可能对使用者、患者产生电击危害。

关注点：

①电子上消化道内窥镜的电气绝缘设计，如应用部分与镜体带电部分的绝缘，应用部分与接地金属外壳的绝缘等。

②产品技术要求中对相关安全条款的描述，如上述绝缘部位的电介质强度试验要求等。

③检验报告中相关安全要求（如患者漏电流、电介质强度等）的检验结果。

④使用说明书，应包含 GB9706.1 和 GB9706.19 中相关安全说明。

###### （2）机械能危害

①当插入管外表面有毛刺、破损时，使用该产品进行检查可能划伤患者内腔，造成患者受伤、出血。

②当弯角操纵系统失效时，可能使弯角部弯曲后无法还原，造成退镜困难或使患者受伤。

③送水送气时压力过大或吸引时负压过大，靠近患者黏膜操作时，可能导致患者黏膜受伤。

关注点：

①产品技术要求是否对产品外表面性能进行规定，并查看检验报告验证结果。

②说明书中是否有每次使用前应检查内窥镜表面等相关描述。

③弯角操纵系统的设计是否考虑了相关失效风险，如弯曲锁止采用非锁死结构等。

④弯角操纵系统是否经过了可靠性测试，如弯曲疲劳测试等。

⑤内窥镜头端送水送气压力和吸引负压的测试分析结果，应不能对人体造成伤害。

⑥说明书应规定内窥镜适用的送水送气泵最大压力值（或说明适配的送气送水泵）以及适用的吸引泵最大压力值（或说明适配的吸引泵）。

### （3）热能危害

与图像处理装置、冷光源等连接使用时可能超温，对使用者、患者产生灼伤或烫伤危害。

关注点：

①内窥镜相关部位温升是否符合安全标准要求，如内窥镜光出射部分、插入部其他部分、操作者长时间手握部分、操作者短时手握部分等，查看检验报告中超温的检验结果。

②说明书中应有关于防止超温危害的详细说明,如内窥镜光出射部分超温警告,长时间近距离观察可能灼伤患者的警告,拆卸时注意防止内窥镜导光部的高温烫伤操作者等。

## 2.生物学危害

(1)生物相容性危害:与患者接触的材料生物相容性不好,患者使用后可能出现细胞毒性、刺激和致敏反应危害。

关注点:查看内窥镜的生物相容性评价报告,是否按 GB/T 16886.1 标准要求对所有与患者直接和间接接触的材料进行了分析评估或者对最终产品进行生物相容性评价,评价结果应符合标准要求。

(2)溶解析出物危害:内窥镜与患者接触部分使用的聚合物材料溶解析出物有害物质超标,可能使患者产生不适或毒性反应危害。

关注点:查看内窥镜与患者接触部分(包括间接接触的工作通道等)的聚合物材料溶解析出物检验结果,是否符合标准要求。

(3)交叉感染危害:内窥镜在使用前后,不按规范严格的清洗、消毒和灭菌,或者推荐的清洁、消毒和灭菌方法不合理,可能导致污染物或细菌残留,对患者产生交叉感染的危害。

关注点:

①查看使用说明书,应有使用前后清洁、消毒和灭菌方法的内容。

②推荐的清洁、消毒和灭菌方法是否经过确认,查看确认报告。

③使用说明书应有使用前后不按规定进行清洁、消毒和灭

菌，会导致交叉感染危险的警示性说明。

### 3.环境危害

（1）电磁危害：产品电磁屏蔽、滤波和接地设计以及抗干扰设计不充分，可能导致设备对外界电磁辐射超标或设备受外部电磁干扰出现工作异常。

关注点：查看电磁兼容检验结果是否符合标准要求。应对与内窥镜有电气连接的主机构成的系统进行电磁兼容检验，并考虑不同组合系统的电磁兼容性能。

（2）与运输、储存和运行偏离预定的环境条件、意外的机械破坏有关的危害：如果内窥镜包装设计不合理、未按要求包装运输，或贮存环境不满足要求，或使用时发生摔打、跌落和碰撞，可能造成内窥镜损坏或性能变差。

关注点：

①包装研究验证资料，包装设计验证结果是否符合要求；

②产品技术要求或研究资料中环境试验的试验方法和试验结果；

③产品内外包装上的有关产品储运防护的标志；

④说明书中有关储运、贮存方法的规定和运行环境的规定，以及内窥镜损坏不得使用的警示性说明。

（3）与溢流、泄漏及进液有关的危害：如果内窥镜密封性不好，可能进液造成图像雾层性能下降或产品损坏。

关注点：

①检查产品生产工艺或质检规程是否对内窥镜密封性进行



质量控制。

②检查说明书中是否规定每次使用前应进行测漏，防止密封性能不良的内窥镜投入使用，造成更大危害。

③关注产品技术要求中关于密封性、进液的要求以及检验结果。

(4) 环境污染危害：使用说明书未对到达使用期限后废弃处置进行规定，用户处置可能造成环境污染危害。

关注点：说明书中是否有到达使用期限后废弃处理的相关规定。

#### 4.与内窥镜使用有关的危害

##### (1) 与标签、标记有关的危害

①标签上警告、禁止等标识不充分、不清晰或不符合标准要求，控制按键/按钮标识不清晰或不易辨认，可能造成用户误操作等危害；

②内镜上标签、丝印不耐受浸泡，标签上文字、丝印油墨或标签脱落，信息无法识别，可能造成用户误操作等危害。

关注点：

①内窥镜上标签标识信息是否符合要求；

②检查耐受性测试结果，内窥镜上标签和丝印标识的检验结果是否符合要求。

##### (2) 与说明书有关的危害：

①说明书中没有产品安装有关的信息或相关警告等，可能导致错误安装造成产品损坏等危害。

②说明书中没有使用人员的资质说明，被未经培训或非专业人员使用，可能导致误操作造成设备损坏或患者受伤等危害。

③使用说明书没有指出兼容的主机型号和其他配套设备；说明书中未包含安装内窥镜各附件的使用说明等，可能导致内窥镜不能正确连接造成设备无法正常工作。

④使用前检查规范不充分，如未说明必须检查内窥镜外表面、密封性、成像功能、送水送气等性能是否良好，检查与吸引泵等配用器械连接工作是否正常等内容。

⑤使用前后的清洗、消毒和灭菌方法不规范或不充分，可能导致消毒灭菌不彻底，对患者造成交叉感染等危害。

关注点：说明书中是否有相关的内容，描述是否充分合理。

### （3）合理可预见的误用危害：

①在清洗和浸泡消毒灭菌前，未测试镜子密封性，可能导致镜子内部进液，造成设备损坏。

②当内窥镜弯曲部大角度弯曲时，插入或抽出活检钳等附件过度用力，或者活检钳、抓钳等附件在未伸出工作通道或未在内窥镜视场内就打开，可能损伤内窥镜工作通道或使患者受伤。

关注点：

①产品标签或说明书中是否有清洗和浸泡消毒灭菌前必须盖紧密封帽和测漏的内容；

②说明书中是否有使用活检钳等附件的注意事项或警告。

## 5.与功能失效、不当的维护及老化有关的危害

### （1）与功能失效有关的危害

①光学性能不良，视场角、分辨率、景深范围、畸变等光学

性能不符合标准要求，导致光学性能不能达到使用要求，可能造成延误诊疗或误诊等危害。

关注点：光学性能测试结果和/或临床验证报告结果，是否符合产品技术要求和相关标准要求。

②畸变太大，影响临床使用，可能导致诊查和/或手术中方位混淆、感觉丢失、判断失误等风险。

关注点：检查相关光学性能验证报告或临床验证报告结果，是否符合要求。

③颜色分辨能力和色还原能力不良，可能导致腔内颜色接近、变化细微的组织不能区分，病灶不能识别或判断错误，造成误诊或手术错误的风险。

关注点：相关光学性能验证报告或临床验证报告结果，是否符合要求。

④照明光分布和边缘均匀性不良，可能导致成像不良，临床灰阶识别困难不易诊断或手术失误；受辐射区域组织局部过热，可能存在组织烘干或灼伤的潜在危险。

关注点：查看相关光学性能指标的测试结果是否符合要求。

⑤像面边缘光强与中心光强的分布不良，可能导致腔内边缘组织无法识别诊查或视场中心光能过大产生眩光/中心光亮饱和导致关键区域观察失效的临床风险。

关注点：相关光学性能指标的测试结果是否符合要求。

⑥照明光路自身的缺陷如光纤疏松或断丝引起的光能不足；光纤端面异物或杂质引起的损耗发热，可能导致照明光路导光纤

烧坏，从而导致光能不足，可能造成患者延误诊疗；头端照明组件发散角不足及照明光谱红外线波段过高会导致出光口光能过高，从而引起与出光口接触的组织过热灼伤。

关注点：照明光纤束的质量标准，是否对光纤填充量、光纤端面处理、粘接工艺、耐热性等提出相关技术要求，是否在来料检验规程对光纤进行质控检查。在设计开发时，头端照明组件是否考虑光线出射的发散角度；照明光源是否考虑光谱红外波段的占比率。

⑦机械性能不良，尺寸、表面安全性能、吸引性能、弯曲操纵系统、密封性、附件配合性能不符合标准要求，导致机械性能不能达到使用要求，可能造成患者延误诊疗、腔内划伤等危害。

关注点：检验报告关于机械性能的检验结果，应符合产品技术要求和相关标准要求。

⑧弯曲操纵系统的最大破坏强度限值未考虑操作者的施力程度，可能导致弯曲操纵系统容易损坏，内镜检查或手术时插入人体部分失控、某形状下僵住或手术孔道内器件锁死，甚至可能破坏外层胶皮，造成患者延误诊疗、腔内划伤等危害。

关注点：相关机械性能验证结果，在操作者正常施力操作时应不会对弯曲操纵系统造成损坏。

⑨内窥镜内部钳道管、蛇骨等部件材质质量、尺寸配合等设计不合理，未考虑使用时的应力集中效应等，可能导致钳道管内部管路局部过度磨损、应力变形、蛇骨出现脱节损坏甚至断裂，造成患者延误诊疗、腔内划伤等危害。

关注点：内窥镜机械疲劳试验结果，在声称使用期限内（可按正常维修保养更换部件）不应出现此类故障。

⑩弯曲操控机构的耐久性不良，可能导致弯曲操控机构的活节点疲劳破坏而断裂、拉伸钢丝焊接部疲劳破坏脱离、拉伸钢丝表面磨损而摩擦系数增大又导致焊接部拉应力增大而加速疲劳破坏，拉伸钢丝表面过度磨损处应力集中缩径或断丝（多束时）增大变形直至断裂，造成患者延误诊疗、腔内划伤等危害。

关注点：内窥镜机械疲劳试验结果，在声称使用期限（可按正常维修保养更换部件）内不应出现此类故障。

⑪外胶皮的耐久性不良，外胶皮自身的老化发脆使表面硬化、起边或棱毛疵直接损伤组织，多次弯曲的疲劳破坏而损伤密封性，造成设备损坏、患者延误诊疗、腔内划伤等危害。

关注点：内窥镜使用期限测试结果，在声称使用期限内（可按正常维修保养更换部件）不应出现此类故障。

⑫插入头端部胶接的耐久性不良，头端座与光学镜片和钳道胶接处的胶接材料因长期重复清洗、消毒灭菌浸泡和老化，出现密封不良，造成设备损坏等危害。

关注点：内窥镜使用期限测试和相关胶接可靠性试验结果，在声称使用期限（可按正常维修保养更换部件）内不应出现此类故障。

⑬内窥镜内部信号线可能因弯曲或扭转、严重的机械碰撞或其他因素发生断裂、失去信号传输功能，导致图像异常故障、患者延误诊疗等危害。

关注点：内窥镜使用期限测试和相关信号线可靠性试验结果，在声称使用期限（可按正常维修保养更换部件）内不应出现此类故障。

⑭内窥镜材料对消毒剂耐受性不好，在重复消毒或灭菌后损坏，插入人体部分密封不良而带来电击、感染、生物毒性等危险，或与人体接触部分材料发生化学变化导致生物毒性。

关注点：内窥镜材料或成品与消毒剂的耐受性测试结果，产品的消毒或灭菌耐受性是否符合要求。

### （2）与不当的维护有关的危害：

①如内窥镜的清洗、消毒和灭菌及储存等维护保养不规范或维护不当，可能会导致内窥镜性能下降，造成设备损坏或患者延误诊疗等危害。

②如内窥镜被非专业人士维修或更换不合适的部件，可能会导致内窥镜性能下降，造成设备损坏或患者延误诊疗等危害。

关注点：说明书应有正确维护保养和售后服务联系方式等内容，关于维修或更换部件后应对内窥镜的性能功能进行检验的说明。

### （3）与老化有关的危害

①外胶皮、弯曲操纵部件和电子图像部件等老化，可能会出现密封性能不良、操纵性能下降或图像清晰度性能下降，造成设备损坏或患者延误诊疗等危害；

②未规定内窥镜的使用期限或重复消毒灭菌次数，内窥镜超期使用，可能使临床使用风险增加。

关注点：检查说明书中是否规定了内窥镜的使用期限或重复消毒灭菌次数，是否与相关加速老化测试和使用期限测试结果一致。

## 6. 风险管理的实施

申请人可参考本指导原则所列主要风险，结合产品自身产品特点确定其他风险，在内窥镜的整个生命周期，按照 YY/T 0316 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》开展风险管理，识别已知和可预见的危险，评估风险等级。对于不能接受的风险，申请人可选择最合适的方式控制风险，应按以下优先顺序进行：

- (1) 通过设计和生产消除或适当降低风险；
- (2) 对无法消除的风险采取充分的防护措施，包括必要的警报；
- (3) 提供安全信息（警告/预防措施/禁忌症），适当时向使用者提供培训。

申请人应对风险控制措施的有效性进行验证，对剩余风险的可接受性进行评价，确保每个危险（源）相关的剩余风险和总体剩余风险是可接受的。申请人应按照《医疗器械注册申报资料要求》提供相关的风险管理资料。

在医疗器械全生命周期内，风险管理是一个持续、反复的过程，注册申请人需要定期进行系统性的改进更新，应评价生产和生产后阶段信息对综合风险、风险受益判定和风险可接受性的影响。该评价应包括先前未识别的危险（源）或危险情况，由危险情况导致的一个或多个风险对可接受性的影响，以及对先进技术水平改变等。基于对以上所述信息影响的评价，必要时修改风

险控制措施以确保总体剩余风险是可接受。

### （九）产品技术要求

申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》编写产品技术要求，通常应包括光学性能、机械性能、化学性能、电气安全、电磁兼容等指标。光学性能包括视场角、中心角分辨力（参考 YY0068.1 的 4.3.1.1）和边缘角分辨力（参考 YY0068.1 中 4.5.2.1 中边缘的界定为  $W_p$  的 90% 视场处）、景深、畸变、色彩还原性、照明镜体光效、亮度响应特性、信噪比、空间频率响应、静态图像宽容度等；机械性能包括尺寸、外观、操控性能、吸引和送气送水性能、弯曲性能、密封性能、与附件配合的性能等，化学性能主要包括插入部分表面聚合物材料的溶解析出物的要求，电气安全包括 GB9706.1 和 GB9706.19，电磁兼容包括 YY0505 的要求。同时产品技术要求中应给出产品结构示意图和与患者接触部分的材料。

本条款给出需要考虑的产品基本技术性能指标，但并未给出定量要求，申请人可参考相应的国家标准、行业标准，根据申请人自身产品的技术特点制定相应的要求。产品技术要求中性能指标可参考的标准包括 YY 1028、YY/T 1587。如有适用的新版国家标准、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。

### （十）检验报告

检验产品典型性：同一注册单元选择结构最复杂、功能最多、技术指标最高的型号进行检验。通常同一注册单元内不同规格型



号的内窥镜仅仅是长度、直径和工作通道内径的差异，应选择直径最小的和细长比（长度/直径）最大的进行检测，如含有工作通道，直径为插入部外径减去工作通道内径；如不含有工作通道，直径即为插入部外径。如果检测一个型号不能覆盖其他型号的全部性能功能，则可对其他型号不能覆盖的部分进行差异检测。如果内窥镜可连接多个图像处理装置，每一个连接的图像处理装置均应进行电磁兼容检测。如果连接的不同图像处理装置之间仅为软件的差异，则可选择其中功能最复杂的型号进行检测，内窥镜和配合使用的图像处理装置的典型性由检验机构进行判定并出具技术文件。

技术审评重点关注检测内容是否与产品技术要求一致，EMC 检测用的主机是否与说明书和适用范围中声称配合的主机一致。

#### （十一）说明书和标签

说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》、GB9706.1、GB9706.19 以及 YY0505 中有关说明书和标签的要求，应包括使用期限、说明书修订或编制日期、基本性能等细节，基本性能的描述不应含有“试验或测试中”字样。说明书中应明确重复使用的处理过程，包括清洁、消毒、灭菌的方法。

### 五、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 7

# 类风湿因子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类风湿因子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。

本指导原则是对类风湿因子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

类风湿因子测定试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中类风湿因子（Rheumatoid Factor, RF）的浓度。本指导原则适用于以免疫透射比浊法为基本原理，利用半自动、全自动生化分析仪或其他类型的分析仪，在医学实验室对人体血清或血浆样本中类风湿因子含量进行体外定量分析的试剂。

根据《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)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),类风湿因子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

类风湿因子测定试剂注册申报资料应符合《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)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)的相关要求。

### (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。下面着重介绍与类风湿因子测定试剂预期用途有关的临床背景情况。

类风湿因子(Rheumatoid Factor, RF)是一种针对人变性免疫球蛋白IgG分子Fc片段(可结晶片段)的自身抗体,1948年由Rose在类风湿关节炎患者血清中发现,是诊断类风湿关节炎最早使用的血清学指标。RF具有IgM、IgG、IgA、IgD和IgE五种亚型。RF存在于类风湿关节炎患者血液中,此外,关节滑液中也可检出,但滑液中RF的阳性率低于血清。

临床上类风湿关节炎患者的RF阳性率在70%-80%,1%-5%的正常人RF阳性,蛋白代谢异常、其他自身免疫病[如系统性红斑狼疮、干燥综合征、混合型结缔组织病、毒性弥漫性甲状腺肿(Grave病)以及肝炎、肺结核、高球蛋白血症等]RF也可能为

阳性。虽然，目前 RF 为类风湿关节炎分类标准的血清学指标之一，但 RF 不能作为类风湿关节炎诊断的唯一或特异性指标或标准，RF 阳性时必须结合临床及其他免疫学、急性时相反应蛋白检查才能作出诊断。同时 RF 阴性患者并不能排除类风湿关节炎，也应结合临床或做进一步检查。

## （二）主要原材料研究资料（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、校准品的原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。

## （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、校准品和质控品、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（包括抗凝剂的选择）、样本用量、试剂用量、反应条件（波长、温度、时间等）、校准方法、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

申请人应当提交对试剂进行的性能评估资料，包括具体研究方法、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。

对于本试剂，建议着重对以下分析性能进行研究：

### 1.空白限

应进行空白限的研究。

用试剂测试空白样本，重复测试 20 次。计算 20 次测试结果的平均值 ( $\bar{X}$ ) 和标准差 (SD)， $\bar{X}+2SD$  应不大于空白限值。

### 2.线性

应进行试剂线性区间研究。

线性区间内，线性相关系数 $|r|$ 应不小于 0.990；

应研究线性区间内的线性偏差，可以根据实际情况，在线性区间的不同分段以相对偏差或绝对偏差表达。

用接近线性区间下限的低浓度样本稀释接近线性区间上限的高浓度样本，混合成 5 个以上的稀释浓度 ( $x_i$ )。用试剂分别对这些样本进行测试，每个稀释浓度测试 3 次，求出每个稀释浓度检测结果的均值 ( $y_i$ )。以稀释浓度 ( $x_i$ ) 为自变量，以检测结果均值 ( $y_i$ ) 为因变量求出线性回归方程。计算线性回归的相关系数 ( $r$ )。

将稀释浓度 ( $x_i$ ) 代入线性回归方程，计算  $y_i$  测试均值与相应估计值的相对偏差或绝对偏差。

### 3.重复性

应至少研究两个浓度样本或质控品重复测试的变异系数 (CV)。建议选择可以代表正常值和异常值水平浓度的样本或质控品。

在重复性条件下，用试剂测试样本或质控品，各重复测试10次，计算测量值的平均值 ( $\bar{X}$ ) 和标准差 (SD)。按式 (1) 计算变异系数 (CV)。

$$CV=SD/\bar{X} \times 100\% \quad (1)$$

式中：

CV——变异系数；

SD——标准差；

$\bar{X}$ ——测量值的平均值。

#### 4.批间差

应研究3个不同批号的试剂测试相同样本或质控品的差异，所得结果以批间相对极差（R）表示。

用3个不同批号的试剂分别测试相同样本或质控品，每个批号测试3次，分别计算每批3次检测的均值 $\bar{X}_i$ （ $i=1,2,3$ ），按式（2）、式（3）计算相对极差（R）。

$$\bar{X}_T = (\bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \bar{X}_3) / 3 \quad (2)$$

$$R_{\text{相对}} = (\bar{X}_{\text{max}} - \bar{X}_{\text{min}}) / \bar{X}_T \times 100\% \quad (3)$$

式中：

$\bar{X}_T$ ——总平均数

$R_{\text{相对}}$ ——相对极差

$\bar{X}_{\text{max}}$ —— $\bar{X}_i$ 中的最大值

$\bar{X}_{\text{min}}$ —— $\bar{X}_i$ 中的最小值

#### 5.准确度

建议采用下列方法之一研究试剂的准确度。

##### 5.1 相对偏差

试剂测试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，或由参考方法定值的高、中、低3个浓度的人源样品（可适当添加被测物，以获得高浓度的样品）3次，按式（4）计算相对偏差（B）；如果3次结果都符合，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次不符合，则应重新连续测试20次，并分别按式（4）计算相对偏差，如果大于等于19次测试的结果符合，则准确度符合要求。

$$B = (M - T) / T \times 100\% \quad (4)$$

式中：

M——测试结果

T——参考物质标示值或各浓度人源样品定值。

## 5.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积标准溶液（标准溶液体积与人源样品体积比应不会产生基质的变化，加入标准溶液后样品总浓度应在试剂检测线性范围内）或纯品，每个浓度重复检测3次，计算均值，按式（5）计算回收率。

$$R_{\text{回收}} = \frac{c \times (V_0 + V) - c_0 \times V_0}{V \times c_s} \times 100\% \quad (5)$$

式中：

$R_{\text{回收}}$ ——回收率，%；

V——加入标准溶液的体积；

$V_0$ ——人源样品的体积；

c——人源样品加入标准溶液后的检测浓度均值；

$c_0$ ——人源样品的检测浓度均值；

$c_s$ ——标准溶液的浓度。

## 5.3 比对试验

用不少于40个在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以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。

或参考相关国内外医疗器械指南的方法进行研究。

## 6.分析特异性

6.1 交叉反应（如有）：易产生交叉反应的其他抗原、抗体及嗜异性抗体等的验证情况；

6.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如溶血、脂血、黄疸、抗凝剂、常见药物等干扰因子的研究，明确干扰物质不产生影响的最大浓度；

7.HOOK 效应：研究 Hook 效应，并明确不会产生 Hook 效应的浓度上限。

## 8.校准品及质控品（如有）：

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》、YY/T 1549-2017《生化分析仪用校准物》、YY/T 1662-2019《生化分析仪用质控物》、YY/T 1652-2019《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》的要求，提供试剂配套校准品量值溯源相关资料，提供质控品赋值及其质控范围确定的相关资料。同时，应对校准品的正确度、质控品的可接受区间/值（预期结果）以及校准品/质控品的均匀性进行评价。如校准品/质控品的基质不同于临床常用样本类型，还应提交基质效应研究资料。

## 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) 参考区间确定资料

应详细说明参考区间确定的方法或依据,提交确定参考区间所采用样本来源、详细的试验资料、统计方法等,应明确参考人群的纳入、排除标准,考虑不同年龄、性别等因素,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。参考区间也可参考文献资料,明确文献资料出处,并进行验证,验证样本例数应符合统计学要求。参考区间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。

申报试剂的稳定性主要包括长期稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性及复溶稳定性(干粉试剂适用)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、校准品、质控品的稳定性研究可参考 YY/T 1579-2018《体外诊断试剂稳定性评价》以及 YY/T 1549-2017《生化分析仪用校准物》、YY/T 1652-2019《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》中的稳定性有关内容。

适用样本的稳定性可包括室温、冷藏和冷冻条件下的有效性

验证，可以选择合理的温度点（温度范围）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。适用于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。如有相关文献中已明确说明该样本稳定性，亦可作为依据。

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

类风湿因子测定试剂已经列入《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）》（原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。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

申请人也可通过临床试验的方式进行产品的临床评价，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》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）、《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）对临床评价资料的规定。

下面仅对临床评价中的重点问题进行阐述。

#### 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。

临床上类风湿因子是诊断类风湿关节炎的血清学指标之一，蛋白代谢异常、其他自身免疫病患者样本中 RF 也可能为阳性。

应结合产品分析性能评估的干扰实验结果和产品说明书中样本要求的内容进行干扰因素的选择。

## 2.对比试剂选择

在采用已上市产品作为对比试剂的前提下，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，应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

## 3.统计学分析

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，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，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。待评价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）等指标。

## （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》（原国

家食品药品监督管理局局令第 5 号)和《国家食品药品监督管理局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》(原国家食品药品监督管理局通告 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相关标准见表 1。以下标准如有修订，以最新发布版本为准。

表 1 产品适用的相关标准

|                   |                                            |
|-------------------|--------------------------------------------|
| GB/T 191-2008     | 《包装储运图示标志》                                 |
| 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 29791.1-2013 | 《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》 |
| YY/T 1227-2014    | 《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》                          |
| YY/T 1255-2015    | 《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》                        |
| 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 1549-2017    | 《生化分析仪用校准物》                                |
| YY/T 1652-2019    | 《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》                         |
| YY/T 1662-2019    | 《生化分析仪用质控物》                                |

2.主要性能指标

该产品作为定量检测试剂可主要包括以下性能指标：试剂的

外观、装量、空白限、准确度、线性、重复性、批间差、稳定性等，校准品的性状、装量、水分含量（干粉适用）、赋值结果及其不确定度的表示方式、正确度、均匀性、稳定性等，质控品的外观、装量、预期结果、均匀性、稳定性等。以上指标可参考YY/T 1255-2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》、YY/T 1549-2017《生化分析仪用校准物》、YY/T 1662-2019《生化分析仪用质控物》、YY/T 1652-2019《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》的要求，如有相应的国家/行业标准发布或更新，建议产品技术要求不低于其相关要求。

#### （十）产品检验报告

根据《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局令第5号）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《医疗器械说明书和标签管理规定》（原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》（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，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。

以下内容仅对类风湿因子测定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。

### 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：类风湿因子测定试剂盒（免疫透射比浊法）。

### 2. 【预期用途】

说明试剂（盒）用于体外定量测定血清和/或血浆中的类风湿因子的浓度，适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。

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】

基于抗原-抗体反应原理利用免疫透射比浊法对类风湿因子进行定量检测。

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】

应在以下几方面进行说明：

4.1 适用的样本类型。

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 试验具体操作步骤及结果计算方式。

5.2 试剂配制方法、注意事项。

5.3 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。

5.4 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。

5.5 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，如质控不合格应提供相关的解决方案。

## 6. 【参考区间】

6.1 应注明常用样本类型的正常参考区间，并简要说明参考区间确定的方法。

6.2 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”。

## 7. 【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。

若超过线性范围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。

## 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；说明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。

目前，RF 为类风湿关节炎分类标准的血清学指标之一，但

RF 不能作为类风湿关节炎诊断的唯一或特异性指标或标准，RF 阳性时必须结合临床及其他免疫学、急性时相反应蛋白等检查才能作出诊断。

### 三、审查关注点

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《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》（原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》（原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》（原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。性能评估建议使用临床样本进行线性、重复性、批间差等性能指标的研究。

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。

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。

进行临床试验的产品，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《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通



告》（原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。免于进行临床试验的临床评价产品，样本要求、试验要点、数据收集和处理、临床评价报告等是否符合《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）》（原国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 179 号）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、编写单位**

山东省食品药品审评认证中心

## 附件 6

# 血清淀粉样蛋白 A 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血清淀粉样蛋白 A 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。

本指导原则是对血清淀粉样蛋白 A 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的具体内容是否适用，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征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、国家标准、行业标准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

血清淀粉样蛋白 A（serum amyloid A protein, SAA）检测试剂是指用于体外定量检测人全血、血清或血浆中血清淀粉样蛋白 A 含量的试剂。

本指导原则适用于以胶乳免疫比浊法为基本原理对 SAA 进

行定量检测的体外诊断试剂。本法采用的原理是包被有 SAA 抗体的胶乳颗粒，当与含有 SAA 抗原的样本混合时，会发生抗原抗体反应，从而引起吸光度或光强度的变化，其大小与样品中 SAA 抗原含量成比例。将吸光度或光强度变化与已知浓度的校准品比较，可以定量得出样品中 SAA 的含量。

基于胶乳免疫比浊法原理的诊断试剂由于适用仪器检测原理的不同分为透射免疫比浊法和散射免疫比浊法：

1.透射免疫比浊法：一定波长的光束通过反应溶液时，可被抗原抗体复合物吸收，从而使透射光减少，用吸光度表示，复合物的浓度与吸光度呈正相关。

2.散射免疫比浊法：一定波长的光束通过反应溶液时，由于抗原抗体复合物的形成而被散射，复合物的形成速率或终浓度与散射光强度呈正相关。

根据《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》）和原《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），血清淀粉样蛋白A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

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、研究结果总结评价、同类产品上市情况介绍等内容，应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（原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.产品预期用途及相关的临床适应症背景情况

血清淀粉样蛋白 A 是一种急性时相反应蛋白，相对分子量约 12kD，主要由肝细胞产生，心脏、骨骼肌等肝外组织也有生成。人的 SAA 包括 SAA1、SAA2、SAA3 和 SAA4。根据人体内表达情况，SAA1 和 SAA2 基因合成 SAA1 和 SAA2 蛋白，称为急性期 SAA(A-SAA)；SAA3 基因在人体内不表达；SAA4 基因合成组成型 SAA(C-SAA)，在肝脏低水平表达，C-SAA 浓度并不随着病理性（病情）变化而变化。因此在急性时相反应中，迅速升高的是 A-SAA。

急性时相反应时，经白介素 I (IL-1)、白介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 刺激，SAA 在机体内大量表达，其浓度可在感染的 3~6 小时开始升高，血液中浓度可升高至最初浓度的 100-1000 倍，半衰期约 50 分钟，疾病恢复后迅速下降。

在临床诊断中，SAA 水平是反映感染性疾病的灵敏指标，有助于感染的诊断、病情评估及转归预测。

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（如适用），主要生产工艺过程，校准品（质控品）的制备方法及溯源（定值）概况。

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.包括同类产品在国内批准上市的情况：应着重从方法

学、临床应用情况、性能指标等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同。

## （二）主要原材料的研究资料（如需提供）

### 1.主要原材料的选择、制备、质量标准及验证研究资料；

#### 1.1 抗体原材料

如抗体为申请人外购，则应明确生产商名称、抗体名称、生物学来源及唯一追溯信息，提交外购方出具的原材料性能指标及检验证书，详述确定该抗体作为主要原材料的依据，明确申请对抗体的质量控制要求和方法。

如抗体为申请人自制，则应明确抗体名称、生物学来源、唯一追溯信息、制备过程、鉴定方法、质量控制要求及方法，详述确定该抗体作为主要原材料的依据。

#### 1.2 其他原材料

申请人应明确原材料的来源及相应的技术指标要求。

2.校准品和质控品（如有）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。

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。

## （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，可以流程图方式表示，简要说明主要生产工艺的确定依据。

应提供主要工艺条件确定的研究或验证资料，如包被工艺、

缓冲体系选择（如涉及）、冻干工艺（如涉及）等。

2.产品基本反应原理介绍。

3.反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、pH值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。

4.体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式（如有）、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式（如有）及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的稀释液或处理方法进行研究，通过试验确定最终选择的用于样本稀释的稀释液或处理方法。

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

申请人应当提交对试剂盒进行的所有性能评估资料，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、仪器和所选用的校准品、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，包括试验时间、地点、检验人员、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，评估应至少涵盖三个批次产品。

性能评估应至少包括试剂空白吸光度（透射法）、分析灵敏度（透射法）、检出限、线性范围、测量精密度、准确度、分析特异性、其他影响检测的因素等。

### 1.试剂空白吸光度（透射法）

透射免疫比浊法的产品应评价空白吸光度指标，用纯化水或生理盐水作为样本进行检测，计算试剂空白吸光度（A），测定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（透射法）

用已知浓度的样品进行测试，记录在试剂规定参数下产生的吸光度改变。

换算为单位浓度吸光度变化，应符合企业给定区间。

### 3.检出限

检出限是指可持续检出待测物的最低浓度。空白限是指空白样本的检测上限，即空白样本可能测得的最高检测结果。检出限一般由低浓度样本的检测结果结合空白限计算获得。

空白限：测定 20 份空白样本，计算空白均值（M）和标准差（SD），以  $M+2SD$  报告方法的空白限。

检出限：申请人可根据具体产品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。

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。

#### 4.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源样本,且应充分考虑多倍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直至表现出线性关系,以确定线性范围。

验证线性范围时,以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,分别求出测定结果的均值 ( $y_i$ )。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,并计算线性相关系数 ( $r$ )。线性范围应不窄于 5~100mg/L,线性相关系数 $|r|$ 应不小于 0.9900。

将稀释浓度 ( $x_i$ ) 代入线性回归方程,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。

#### 5.测量精密度

测量精密度的评估应至少包括高、低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,所选样本浓度应至少有一个浓度在参考区间附近。

##### 5.1 重复性

用同一批号试剂盒,对至少两个浓度的样品分别重复测定 10 次,计算 10 次测定结果的平均值 ( $M$ ) 和标准差 ( $SD$ ),变异系数均应不大于 10.0%。



## 5.2 批间差

用三个不同批号的试剂，对至少两个浓度的样品分别测定 3 次，取均值，批间极差应不大于 15.0%。

## 6. 准确度

对测量准确度的评价依次包括：相对偏差、回收试验、比对试验等方法，申请人可根据实际情况选择合理方法进行研究。

### 6.1 相对偏差

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  $\pm 15\%$  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  $\pm 15\%$  范围内，即判为合格。

$$B\% = \frac{x_i - T}{T} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

式中：

$x_i$  为测试结果；

T 为国家/国际标准物质标示值。

### 6.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积由具有溯源性的参考物质配制的标准溶液(标准溶液体积与人源性样品体积比应不会产生基质的变化，加入标准溶液后样品总浓度必须在试剂检测线性范围内)，每个浓度重复检测 3 次，按公式 (2) 计算回收率，回收率应在 85%~115% 范围内。

$$R = \frac{[C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0]}{(V \times C_s)} \times 100\% \quad (2)$$

式中：

R —回收率；

V —加入标准溶液的体积；

$V_0$  —人源样品的体积；

C —人源样品加入标准溶液后的检测浓度；

$C_0$  —人源样品的检测浓度；

$C_s$  —标准溶液的浓度。

### 6.3 比对试验

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批临床样品（至少40例样本），拟申报试剂与参比试剂相关系数  $r$  应不小于 0.975，偏倚应符合企业给定要求。

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。

## 7. 分析特异性

7.1 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其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。

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。

## 7.2 钩状（Hook）效应

建议采用高浓度的 SAA 样本或 SAA 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，对钩状效应进行合理的验证。

7.3 不同样本类型：如果试剂盒适用样本类型包括全血或血浆样本，应采用全血或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全血或血浆样本，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全血或血浆样本检测结果的一致性。

## 8. 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。

## 9. 其他需注意问题

不同适用机型，应分别提交分析性能评估报告，这并不意味着每个适用机型均采用相同的性能评估试验方案。可采用一个或多个机型，进行充分的试剂性能建立研究，其他机型则可在仪器检测性能可被覆盖的前提下，进行验证研究。

如试剂包括不同包装规格，需对不同包装规格间的差异进行分析或验证。如不同规格间存在性能差异，需采用每个包装规格

产品进行性能评估；如不存在性能差异，需要详细说明不同规格间的差别。

#### （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，但应当进行验证。验证样本数量应不低于 120 例。应明确参考人群的纳入、排除标准，考虑不同年龄、性别、地域等因素，样本例数应符合统计学要求；若不同人群参考区间存在差异，应分别建立或验证参考区间。

参考区间研究结论应与说明书【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。

试剂的稳定性包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶（待机）稳定性、冻融次数限制（如适用）等，申请人应至少提供 3 个生产批次的实时稳定性研究资料，并提供开瓶稳定性和运输稳定性研究资料，包括研究目的、材料和方法、研究结论等，研究应涵盖产品的主要性能指标，申请人应至少能提供在实际储存条件下超过声称有效期的除装量和批间差外的评价资料。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究，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。（例如：校准品稳定性应选取最易受影响的最小装量，冻干品应提供复溶稳定性研究资料）。

适用样本的稳定性主要包括样本在室温保存、冷藏和或冷冻（如适用）条件下的有效性验证。企业根据申报产品的实际情况

确定样本的保存条件和时间，并提供相应的研究资料。对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应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】分别中进行详细说明。

### （七）临床评价资料

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）》（原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。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

#### 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。

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。

## 1.2 临床评价途径

目前血清淀粉样蛋白 A 测定暂无参考方法，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、血浆或全血样本的,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、血浆或全血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、筛选和分析应参照《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》（原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》（原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。建议申请人尽量选择方法学、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%。

### 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、偏倚和偏差分析等。考核试剂和参比试剂两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（ $r$  值）或判定系数（ $R^2$ ）、回归拟合方程（斜率和  $y$  轴截距）等指标。在临床研究方案中应明确统计的检验水平及检验的假设，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、血浆和全血样本，可采用如相关分析、回归分析等统计学方法来评价血清、血浆和全血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

对体外诊断试剂产品生命周期的各个环节，从产品设计开发、原材料的采购控制、生产、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

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据注册申请人产品研发、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《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（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。以下标准如有修订，以最新发布版本为准。

#### 1. 产品适用的相关标准

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 29791.1-2013《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 29791.2-2013《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》

GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》

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》

YY/T 1579-2018《体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价》

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》

### 2. 主要性能指标

#### 2.1 外观

符合申请人规定的正常外观要求。

#### 2.2 装量

液体试剂净含量不少于标示值。

#### 2.3 空白吸光度（透射法）

用纯化水或生理盐水作为空白加入工作试剂作为样品测试时，试剂空白吸光度要求应不低于申请人声明。

#### 2.4 分析灵敏度（透射法）

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。

#### 2.5 空白限（如适用）

用空白样本进行检测，重复测定 20 次，计算测试结果的平均值（M）和标准差（SD），M+2SD 应符合申请人规定的空白限要求。

#### 2.6 线性范围

用接近线性范围上限浓度的样品和接近线性范围下限浓度的样品，混合成至少 5 个稀释浓度（ $x_i$ ）。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（ $y_i$ ）。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。按公式（3）计算线性回归的相关系数（ $r$ ）。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (3)$$

稀释浓度 ( $x_i$ ) 代入线性回归方程, 计算  $y_i$  的估计值及  $y_i$  与估计值的相对偏差或绝对偏差。

#### 2.6.1 相关系数 ( $r$ )

线性相关系数  $r$  应不小于 0.9900。

#### 2.6.2 线性范围

线性范围应不窄于 [5, 100] mg/L。

#### 2.6.3 线性偏差

线性偏差应符合申请人给定值。线性偏差应分段描述, 并注意分段点的选择。

### 2.7 准确度

准确度至少应符合如下要求中的其中一项:

#### 2.7.1 相对偏差

用试剂盒检测可用于评价常规方法的国家或国际标准品(若有) 3 次, 测试结果记为 ( $x_i$ ), 按式 (4) 分别计算相对偏差 ( $B_i$ ), 如果 3 次结果都在  $\pm 15\%$  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 次不符合要求时, 应重新连续测试 20 次, 并分别按照式 (4) 计算相对偏差 ( $B_i$ ), 当大于等于 19 次结果的相对偏差不超过  $\pm 15\%$ , 视为符合要求。

$$B_i = \frac{x_i - T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (4)$$

式中:

$x_i$ —测试结果;

$T$ —国家或国际标准品标示值。

其测量结果的相对偏差应不超过  $\pm 10\%$ 。

### 2.7.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积由具有溯源性的参考物质配制的标准溶液(标准溶液体积与人源性样品体积比应不会产生基质的变化,加入标准溶液后样品总浓度必须在试剂检测线性范围内),每个浓度重复检测3次,按公式(5)计算回收率,回收率应在85%~115%范围内。

$$R=[C\times(V_0+V)-C_0\times V_0]/(V\times C_s)\times 100\% \dots\dots (5)$$

式中:

R—回收率;

V—加入标准溶液的体积;

$V_0$ —人源样品的体积;

C—人源样品加入标准溶液后的检测浓度;

$C_0$ —人源样品的检测浓度;

$C_s$ —标准溶液的浓度。

### 2.7.3 比对试验

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法,与拟申报试剂同时检测一批临床样品(至少40例样本),拟申报试剂与参比试剂相关系数 $r$ 应不小于0.975,偏倚应符合企业给定要求。

## 2.8 重复性

用试剂盒测试选定的高、低值样本,重复测试至少10次( $n\geq 10$ ),分别计算测量值的平均值( $\bar{x}$ )和标准差( $s$ )。计算变异系数(CV),应不大于10%。

## 2.9 批间差

用试剂盒测试选定的高、低值样本，分别使用 3 个不同批号的试剂盒进行检测，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 (6)、(7) 计算相对极差 (R)。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \dots\dots\dots (6)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\% \dots\dots\dots (7)$$

式中：

$\bar{x}_{\max}$  —  $\bar{x}_i$  中的最大值；

$\bar{x}_{\min}$  —  $\bar{x}_i$  中的最小值。

试剂盒批间差应不大于 15%。

## 2.10 稳定性

检测已到期试剂或取有效期内样品根据申请人声称的条件下放置，产品性能应符合 2.1、2.3、2.4、2.5、2.6 要求。

### 2.11 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。

#### 2.11.1 外观

符合申请人规定的外观要求。

#### 2.11.2 装量

液体校准品和质控品的装量应不少于标示量。

#### 2.11.3 准确度

##### 2.11.3.1 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。

### 2.11.3.2 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。

### 2.11.4 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（8）和公式（9）计算测试结果的平均值（ $\bar{X}_1$ ）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（ $\bar{X}_2$ ）和标准差  $S_2$ ；再按公式（10）和公式（11）计算  $S_{\text{瓶间}}$  和  $CV_{\text{瓶间}}$ ，其结果应符合申请人的规定。

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \dots\dots\dots (8)$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n-1}} \dots\dots\dots (9)$$

$$S_{\text{瓶间}} = \sqrt{S_1^2 - S_2^2} \dots\dots\dots (10)$$

$$CV_{\text{瓶间}}(\%) = S_{\text{瓶间}} / \bar{X}_1 \times 100 \dots\dots\dots (11)$$

当  $S_1 < S_2$  时，令  $CV_{\text{瓶间}} = 0$

式中： $\bar{X}$ ----平均值； $S$ ----标准差；

$n$ ----测量次数； $x_i$ ----指定参数第  $i$  次测量值。

申请人亦可以选用适用性行业标准的方法进行均一性检测。

### 2.12 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

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。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。

结合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）的要求，下面对血清淀粉样蛋白 A 检测试剂盒说明书的重点内容进行详细说明。

### 1. 【产品名称】

通用名称，试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：血清淀粉样蛋白 A 检测试剂盒（胶乳免疫比浊法）。通用名称应当按照《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。可包含通用名称和英文名称。

### 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。

### 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检测人全血、血清和/或血浆中血清淀粉样蛋白 A 的含量；同时应明确与目的检测物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。

3.2 血清淀粉样蛋白 A 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证背景的资料。

#### 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，检测原理的描述应结合产品主要组成成分、被测物和产物的关系进行描述：

如：包被有血清淀粉样蛋白 A (SAA) 抗体的胶乳颗粒，当与含有 SAA 抗原的样品混合时，会发生凝集反应，从而引起吸光度的变化，其大小与样品中 SAA 抗原含量成比例。将吸光度变化与已知浓度的校准品比较，可以定量得出样本中血清淀粉样蛋白 A 的含量。

#### 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、比例或浓度，各组分是否可以互换；如含有校准品或质控品，除明确组成成分及生物学来源外，校准品还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编号，质控品应明确靶值范围。

#### 6. 【储存条件及有效期】

应明确未开封的试剂实际储存条件及有效期，开封后的待机

稳定期或开瓶稳定期。干粉试剂应明确复溶稳定期。

增加例如“生产日期、使用期限或者失效日期：详见标签”的字样。

注：保存条件不应有模糊表述，如“常温”“室温”。

## 7. 【适用仪器】

应明确可适用的具体品牌、型号的仪器。

## 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，运输条件，对已知干扰物的抗干扰性（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，同时列出干扰物的具体浓度）等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求（如：草酸盐、柠檬酸盐、EDTA 钠盐对血清淀粉样蛋白 A 造成干扰，应明确避免使用的提示）。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温，可冻融次数。

## 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（如有）、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：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 试验结果的计算或读取：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（如手工测试）。

#### 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“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。

#### 12. 【检验方法的局限性】

说明该检验方法的局限性。当测定值超出线性上限时，应说明使用申请人提供的专用稀释液或明确稀释方法，并给出稀释最大倍数说明。

#### 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（透射法）

13.2 分析灵敏度（透射法）

13.3 空白限。

13.4 准确度。

13.5 测量精密度（重复性和批间差）。

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 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，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。

14.2 本试剂盒仅供体外诊断用，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。

14.3 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。

14.4 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。

14.5 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.6 其他有关血清淀粉样蛋白 A 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。

## 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】

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）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】

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）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行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（原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《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》（原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》（原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支持产品技术要求的确定；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）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《关于发布体外诊断试剂临床研究技术指导原则的通告》（原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。

（六）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

本指导原则由浙江省医疗器械审评中心牵头编写，天津市医疗器械技术审评中心、安徽省食品药品审评认证中心、吉林省食品药品监督管理局共同协作完成。



## 附件 5

# 25-羟基维生素 D 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 25-羟基维生素 D 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 25-羟基维生素 D 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

25-羟基维生素 D 检测试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中 25-羟基维生素 D (25-hydroxyvitamin D, 25-OH-VD) 的浓度。

本指导原则适用于以酶标记、(电)化学发光标记等标记方法标记捕获抗体,以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等载体



包被抗体，用于体外定量检测人血清或血浆中 25-羟基维生素 D 含量的免疫分析试剂盒。

本指导原则不适用于：

1.用胶体金或其他方法标记的定性或半定量测定人 25-羟基维生素 D 的试剂（如试纸条、生物芯片等）；

2.拟用于单独销售的 25-羟基维生素 D 校准品和 25-羟基维生素 D 质控品；

3.色谱法原理的 25-羟基维生素 D 检测试剂。

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）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），25-羟基维生素 D 测定试剂管理类别为 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

维生素 D 是一种脂溶性类固醇衍生物，是人体必需的脂溶性维生素，经紫外线照射后可转化为维生素 D<sub>2</sub>。人体从食物摄入或在体内合成的胆固醇经转变为 7-脱氢胆固醇并贮存于皮下，经紫外线照射后可转化为维生素 D<sub>3</sub>。维生素 D 主要有维生素 D<sub>3</sub>（胆钙化甾醇）和维生素 D<sub>2</sub>（麦角钙化甾醇）两种形式。其水平受很多因素的影响，主要包括紫外线辐射、膳食补充、年龄和肥胖、种族和民族因素等。维生素 D 本身不具有生物活性，需要发生 2 次羟基化转化为生物活性形式。第 1 次羟基化发生在肝脏，产生 25-羟基维生素 D，第 2 次羟基化主要发生在肾脏，产生具有生物活性代谢物 1,25-二羟基维生素 D。当 1,25-（OH）<sub>2</sub>D

足量时，它可进一步在肾脏转化为 24,25- (OH)<sub>2</sub>D，最后发生分解代谢。循环中的 25-羟基维生素 D 的半衰期为 2-3 周。

因此，在医学上，对血液中 25-羟基维生素 D 的检测经常被用于确定体内维生素 D 的含量，血液中 25-羟基维生素 D 的浓度被认为是体现人体维生素 D 状态的最佳指标。

维生素 D 具有多重生物学作用。如可促进小肠钙吸收；促进肾小管对钙、磷的重吸收；调节血钙平衡；其代谢物参与多种骨代谢途径等等。维生素 D 缺乏与很多疾病的发生密切相关，包括骨骼疾病、自身免疫性疾病和心血管疾病等；过量摄入则可引起维生素 D 过多症和肾结石等疾病。因此及时了解人体维生素 D 的状态，实现维生素 D 的个体化补充具有重要的意义。

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、产品主要研究结果的总结评价、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》（国家食品药品监督管理总局局令第 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）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实验资料。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，供应商名称，提交供应商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。供应商应相对固定。

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，应提供供应商名称并提交出具的检验报告。

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.主要生产工艺的介绍，可以流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定方法，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，反应条件（缓冲体系、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。

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

申请人应当提交对申报试剂进行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。性能评估时建议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（名称、型号、校准有效期）、试剂材料（名称、规格、批号、储存温度、有效期）及所选用的校准品和质控品、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. 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。优先采用与国家（国际）标准品的比对研究。

##### 1.1 相对偏差法

如有相应国家（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。申报试剂实测值与相应国家（国际）标准品的相对偏差应不超过 $\pm 15\%$ 。

采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（1）计算相对偏差  $(B_i)$ 。实测值与标示值的相对偏差应在 $\pm 15\%$ 范围内，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（1）计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求，则准确度判定合格。

$$B_i = \frac{X_i - T}{T} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

式中：

$X_i$ —测试浓度；

$T$ —标定浓度；

$B_i$ —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。

## 1.2 回收试验

用于评估定量检测方法准确测定待测分析物的能力，结果用回收率表示，是评估准确度的方法之一。

将已知浓度的高水平待测物（A）加入到低浓度的血清（或其他体液成分）B 中，所加待测物 A 与血清（或其他体液成分）B 之间的体积比例为不大于 1：9，各重复检测 3 次，取平均值。可参考公式（2）计算回收率，25-羟基维生素 D 试剂盒各样本回收率及平均回收率应在[85%，115%]范围间。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V_s) - C_0 \times V_0}{V_s \times C_s} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

式中：

$R$ —回收率；

$C$ —向 B 液中加入 A 液后的检测浓度的平均值；

$V_0$ —B 液体积；

$V_s$ —A 液体积；

$C_0$ —B 液浓度的平均值；

$C_s$ —A 液浓度。

回收试验注意事项：

1.2.1 所加待测物 A 与血清（或其他体液成分）B 之间的体积比例应不会产生基质的变化，一般在样本体积的 10%以内并且保证在加样过程中的取样准确度；

1.2.2 保证总浓度在方法分析测量范围内，尽量使加入待测物后样本中的被测物浓度达到参考值；

1.2.3 可通过稀释标准物制备不同高浓度的待测物以得到不同浓度的回收样本，标准物的浓度应该足够高；

1.2.4 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）。

### 1.3 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），40 例样本为在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，且尽可能均匀分布。

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（参考值处）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、

浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

建议与具有相同溯源性的分析系统作比对,相关系数 ( $r$ ) 及对应斜率、相对偏差/绝对偏差应符合申请人的内部要求, 并提供制定该要求的相关依据。

方法学比对注意事项:

1.3.1 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;

1.3.2 样品应来自于患者, 并且此患者的疾病对于被测组分的影响应明确, 尽量不使用含有干扰此方法的组分或条件的样本;

1.3.3 分析浓度尽可能在报告的浓度范围内均匀分布。

## 2.空白限、检出限

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 25-羟基维生素 D 试剂盒的空白限、检出限及参考区间等相关信息。25-羟基维生素 D 试剂盒 (标记免疫分析法) 产品检出限应不高于 8.1ng/mL。

空白限: 一般由多个空白样本的检测结果, 经计算获得。当前阶段, 企业申报的 25-羟基维生素 D 试剂盒 (标记免疫分析法) 均采用竞争法。针对竞争法原理, 可使用检测零浓度校准品或样本稀释液的方法进行。例如重复测定 20 次, 根据测量结果的平均值 ( $M$ ) 和标准差 ( $SD$ ), 计算  $M-2SD$  及其对应的浓度值, 结果应符合规定要求。

检出限: 一般由多个低浓度 (含有分析物) 样本的检测结果, 结合空白限进行计算获得, 应根据具体产品的原理、检测结果差异和分布, 选择合适的模型和分析方法 (非参数/参数数据) 进

行计算。

空白限及检出限的验证：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，对检测结果按大小进行排序。低于申请人所确定的空白限数值的检测结果的数量应小于或等于 3 个；且无高于申请人提供的参考区间下限的检测结果数值。此时，可认为申请人提供的空白限和检出限的设置基本合理。

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，可采用去除维生素 D 的 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。

### 3. 线性

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床样本相似，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（建议采用梯度稀释）。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、不同的参考值、最大测定浓度或线性范围的高限等。采用申报试剂对每个浓度至少重复测试 3 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线性拟合，计算线性相关系数  $r$ ，线性范围应覆盖 [8.1, 70.0]



ng/mL，在申请人宣称的线性范围内，相关系数  $r$  应 $\geq 0.99$ 。

#### 4. 重复性

测量重复性的评估应至少包括 2 个浓度水平的样本，两个浓度都应在申报试剂的测量范围内，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 个浓度的重复性有显著差异时，建议增加为三个浓度。

采用同一批试剂盒对选择浓度在 [8, 20] ng/mL 和 [30, 50] ng/mL 的样本各重复测试 10 次，计算 10 次测定浓度结果的平均值  $M$  和标准差  $SD$ ，根据式 (3) 计算变异系数 ( $CV$ ) 应不大于 10%。

$$CV = \frac{SD}{M} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

式中：

$CV$ —变异系数；

$SD$ —10 次测量结果的标准差；

$M$ —10 次测量结果的平均值。

#### 5. 批间差

用 3 个批号的试剂（盒）分别测试同一浓度为 [30, 50] ng/mL 的样本，各重复测定 10 次，计算 30 次测定浓度结果的平均值  $M$  和标准差  $SD$ ，根据式 (4) 得到变异系数 ( $CV$ ) 应 $\leq 15\%$ 。

$$CV = \frac{SD}{M} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

式中：

$CV$ —变异系数；

SD—30 次测量结果的标准差；

M—30 次测量结果的平均值。

## 6. 分析特异性

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。

6.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他物质的验证情况，如与其他维生素 D 代谢产物的交叉反应情况。应至少验证与 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>、1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的交叉反应情况。

6.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如内源性干扰物（胆红素、血红蛋白、甘油三酯、总蛋白等）、类风湿因子（Rheumatoid Factor, RF）、抗核抗体（Antinuclear Antibody, ANA）、人抗鼠抗体（Human Antimouse Antibody, HAMA）等干扰因子的研究。

干扰物浓度的分布应覆盖人体样本生理及病理状态下可能出现的物质浓度。建议将研究结果在说明书中进行说明。如无法获得含有高浓度干扰物质的样本，可采用纯品物质分别添加到健康人样本、参考区间附近样本、中浓度值样本中的方式进行验证。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其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，禁用轻度、严重的模糊表述。被测物浓度至少应包括其参考值的浓度。

6.3 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。

6.4 抗凝剂的干扰：如果申报试剂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（应包含参考值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。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其干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。

#### 7.可报告范围（如适用）

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的报告范围的高限。

#### 8.其他需注意问题

8.1 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。对于某些性能，可采用主机型进行充分的性能研究，其他机型采用验证的试验方案进行。但对于主机型的判断，应有充分依据。

8.2 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，企业需要提交包装规格之间不存在性能差异的分析，可仅选择代表规格进行分析性能评估。

8.3 针对技术要求中所列性能指标，应当对多批（至少三批）产品进行分析评估，并对结果进行统计分析。其他性能指标的评估申请人可结合自身产品特点确定评估批次/数量。

#### 8.4 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，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。

#### 8.5 校准品及质控品性能评估（如适用）

如注册单元中包含校准品或质控品，建议应对其性能进行评估应至少包含外观、装量、准确度、均一性。

#### 8.6 生物安全性（如适用）

试剂盒如含人源性成分，至少使用经过国家批准合格的人类免疫缺陷病毒抗体诊断试剂盒、丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒、乙型肝炎病毒表面抗原诊断试剂盒、梅毒螺旋抗体诊断试剂盒，对该申报试剂盒（包括校准品、质控品）进行检测，检测结果应均为阴性。

### （五）参考区间确定资料

应提交建立/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，离群值的处理，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。

建议申请人根据临床实际情况，参考《WS/T 402-2012 临床实验室检验项目参考区间的制定》或其他国际国内权威文件来确定申报试剂的参考区间。

#### （六）稳定性研究资料

稳定性研究可参考 YY/T 1579-2018《体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价》的相关要求进行研究。主要涉及申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究两部分内容。前者主要包括实时稳定性、开瓶（复溶）稳定性、溶解后冻存稳定性（若涉及）等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实验方案、过程、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稳定性研究资料。如产品包含校准品和质控品，应提供相应稳定性实验研究资料。

样本稳定性应考虑在不同储存条件（室温保存、冷藏和冷冻）下对不同类型样本进行有效期验证，主要包括评价方法的确定依据、具体实验方法、过程和结论。建议申请人选择合理温度范围/温度点，每间隔一定的时间段对储存样本进行稳定性验证，从而确认样本在不同温度下储存的有效期。试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

#### （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。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

申请人如无法或不适于上述开展临床评价要求的，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。

#### （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。

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（名称、用途、适用机型）、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.风险来源分析：明确风险可能的来源（如产品故障、使用条件或环境差异、用户端风险、产品寿命等）；
- 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.风险分析、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分析，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。

### （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。申请人应按照相关要求编写产品技术要求，内容主要包含产品性能指标和检验方法。

产品技术要求应不低于 YY/T 1585—2017《总 25-羟基维生素 D 测定试剂盒（标记免疫分析法）》的要求。性能指标应至少包括外观、溯源性、准确度、检出限、线性、重复性、批间差。

### （十）产品检验报告

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。产品说明书的编写应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）的要求。境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译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。

以下仅对 25-羟基维生素 D 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：25-羟基维生素 D 测定试剂盒（化学发光免疫分析法）。

注：名称中不应当出现样本类型、定性/定量等内容。

1.2 英文名称（如有）应当正确、完整，可直译，不宜只写缩写。

## 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。应与产品技术要求包装规格一致，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。



### 3. 【预期用途】

3.1 第一段详细说明试剂盒用于体外定量测定血清和/或血浆中的 25-羟基维生素 D 的含量，适用的样本类型应结合实际临床研究情况进行确认。

3.2 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。

### 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、其生物学来源、活性及其他特性。明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.2 对于非试剂组分，如实验用耗材（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 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、避光条件等影响稳定性的条件。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 个月的稳定期建议应以日为单位，大于或等于 3 个月的稳定期限建议以月为单位。

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 注明生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

## 7. 【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，不能泛指某一系列仪器，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用；若不同规格适用不同机型也应说明，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 适用的样本类型，为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

8.2 在样本收集过程中的特别注意事项。如采集方式、采集时间点是否受临床症状、用药情况等因素的影响，详述操作过程注意事项，减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

8.3 已知的干扰物。

8.4 能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

8.5 应与样本稳定性的研究一致。

## 9. 【检验方法】

为保证试剂的正确性,应在以下几个方面对试验操作的每一步骤进行详细说明,包括:

9.1 试剂配制: 详细说明各试剂组分的稀释、混合及其他必要的处理程序、试剂的使用方法(手工/半自动/全自动)、注意事项等。

9.2 试验条件: 如 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。待测样品的预处理方法、试验过程中的注意事项。

9.3 校准程序(如需要): 校准品的使用方法、步骤、注意事项,校准有效期及需要重新校准的情况。对于适用于手工/半自动仪器的试剂(盒)产品,应说明校准曲线的绘制方法。

9.4 质量控制程序: 质控品的使用方法、质量控制方法,对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等。

9.5 试验结果的计算或读取,应包括对每个系数及每个计算步骤的解释,如果可能举例说明。

## 10. 【参考区间】

结合参考区间确定的研究资料,列出 25-羟基维生素 D 试剂(盒)的参考区间,并简要说明参考区间确定的方法,如样本量、人群、年龄、统计方法等。建议注明以下字样“由于维生素 D 其水平受诸多因素影响,建议各实验室建立自己的参考区间”。

## 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。

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，如需稀释，应注明稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

## 12. 【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。

说明可能对试验结果产生影响的因素，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，结合分析性能评估中的干扰试验进行说明，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。

## 13. 【产品性能指标】

与技术要求中主要性能指标保持一致，应至少包括：检出限、准确度、线性、重复性、批间差等。

## 14. 【注意事项】

14.1 必要内容，如：“本试剂盒仅用于体外诊断”。

14.2 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。

14.3 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。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 和 Anti-TP 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 说明对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，废弃物应当按当地法规处置等。

14.5 说明不同分析系统间的检测结果可能存在的差异。

14.6 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/T 0466.1-2016。

#### 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】

应符合《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】

注明该产品的医疗器械注册证编号。

#### 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

1.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。

2.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。

3.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。

4.参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。

5.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。

6.如采用临床试验的途径进行临床评价，临床试验采用的样本类型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等是否符合《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）对相关内容的规定；如采用免临床试验进行同品种比对临床评价，则审查是否符合《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）对相关内容的规定。

#### **四、编写单位**

广东省药品监督管理局审评认证中心

## 附件4

# 总三碘甲状腺原氨酸检测试剂注册技术审查 指导原则

本指导原则旨在为注册申请人对总三碘甲状腺原氨酸检测试剂注册申报资料的准备和撰写，以及技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对总三碘甲状腺原氨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，需详细阐述理由及相应的科学依据，并根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评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、标准体系以及当前认知水平下制订的，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

总三碘甲状腺原氨酸检测试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学检测方法对人血清、血浆中的总三碘甲状腺原氨酸（Total Triiodothyronine, TT3）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标记，以微孔板（管）、磁颗粒、微珠

和塑料珠等为载体，采用竞争法定量检测人 TT3 的免疫分析试剂的首次注册申报和相关许可事项变更注册。以胶体金标记的 TT3 试纸条以及用  $^{125}\text{I}$  等放射性同位素标记的各类 TT3 放射免疫或免疫放射检测试剂不适用本指导原则。

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），总三碘甲状腺原氨酸检测试剂应按照第二类医疗器械管理，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的说明、有关产品主要研究结果的总结和评价以及同类产品在国内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、性能指标、参考区间及临床应用情况等方面写明申请注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同。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）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. 产品预期用途及相关的临床适应症背景情况

1.1 三碘甲状腺原氨酸（3,5,3'-L-三碘甲状腺原氨酸，T3）是由甲状腺合成和分泌（占大约 20%）或由甲状腺素在 5' 位脱碘转化而来（占大约 80%）的一种激素，分子量为 651Da，是目



前已知生物活性最强的甲状腺激素,其生物活性为甲状腺素(T<sub>4</sub>)的3~5倍。在血液循环中,99.7%的T<sub>3</sub>与结合蛋白结合,发挥生理活性的是游离的T<sub>3</sub>(FT<sub>3</sub>)。游离T<sub>3</sub>检测对疾病诊断的灵敏度和特异性较好,但相对总T<sub>3</sub>而言更容易受到一些疾病和药物的干扰导致结果假性偏高或偏低,此时总T<sub>3</sub>检测结果更能准确反映体内三碘甲状腺原氨酸的状态。总三碘甲状腺原氨酸(TT<sub>3</sub>)是指血清或血浆中游离态和结合态三碘甲状腺原氨酸的总和,在临床上主要用于辅助诊断甲状腺功能亢进症(简称甲亢)、甲状腺功能减低症(简称甲减)及其临床疗效的评价等。

TT<sub>3</sub>在正常和病理状态下的水平特点,不同类型疾病、不同人群(例如年龄、性别、妊娠情况等)的TT<sub>3</sub>水平差异。详细说明测定TT<sub>3</sub>水平对相关疾病的临床指导意义。

TT<sub>3</sub>升高见于:①甲亢,包括原发性/继发性甲亢、T<sub>3</sub>型甲亢;②亚急性甲状腺炎和无痛性甲状腺炎;③促甲状腺激素(TSH)不适当分泌综合征。

TT<sub>3</sub>降低见于:①甲减;②甲状腺切除术后;③应用雄激素、糖皮质激素、生长激素等药物引起TBG降低。

1.2 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。

## 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(如有)、校准品(如有)的制备方法、赋值过程及溯源情况。

### 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，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。

### 6.参考文献（如有）。

## （二）主要原材料的研究资料（如需提供）

1.测定试剂所用活性材料（抗原、抗体）的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。若活性材料为申请人自制，则应详述活性材料的名称及生物学来源，申请人对该活性材料技术指标的要求（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，同时确定该活性材料作为主要原材料的依据和质量标准；若为申请人外购，则应详述其名称及生物学来源、供应商名称，提交活性材料质量标准及检验报告，详述申请人对该活性材料技术指标的要求以及申请人确定该活性材料作为主要原材料的依据。

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)。

2.校准品、质控品(如有)的原料选择、制备、定值过程及试验资料。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》提供校准品的溯源性文件,校准品应溯源至现行的国家(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)

主要生产工艺一般应包括:工作液的配制、分装、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、反应条件、校准方法、质控方法等。

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。

2.产品反应原理介绍。

3.样本采集及处理,样本要求:应充分考虑样本的稳定性等因素,提供样本采集处理和样本要求的最佳条件。

4.活性材料包被/标记工艺研究:申请人应考虑如包被缓冲液(类型、pH)及其添加量、活性材料浓度、时间、稳定性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。

5.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。

6.体系中样本与试剂的加样方式及其添加量确定: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,通过试验确定最佳样本与试剂的添加方式及其添加量。若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的要求(校准品、标记物、底物等)的研究资料。

7.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

#### (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。选择不少于 3 批产品对分析性能指标进行研究:包括准确度、空白限、检出限、线性、精密度(分析内精密度、批间精密度)等,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国外相关指南或国内有关体外诊断产品性能评估文件、行业标准等。

##### 1.准确度

准确度的评价途径包括:

与国家(或国际)标准品的比对研究、与国家(或国际)标准品的偏差分析、方法学比对、回收实验等方法。(申请人可根据实际情况选择其中一种方法进行研究,优先采用与国家(或国际)标准品的比对研究)。

##### 1.1 与国家(或国际)标准品的比对研究

用试剂盒缓冲体系将 TT3 国家(或国际)标准品配制成与试剂盒校准品相应的(一般应不少于 5 个)浓度点,试剂盒校准品

与相应的国家（或国际）标准品同时进行分析测定，每点平行测定不少于 2 次，用 log-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，两条剂量-反应曲线应不显著偏离平行；以国家（或国际）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，可在试剂盒规定的测量范围内，选择适当的缓冲体系，将国家（或国际）标准品配制 2~3 个浓度点，每个浓度点平行测定不少于 2 次，其实测值的均值与理论值之比，应在 0.850~1.150 之间。

## 1.2 与国家（或国际）标准品的偏差分析

按照标准品的缓冲体系，将国家（或国际）标准品配制 2~3 个浓度点，各点重复检测 3 次，测试结果为  $X_i$ ，按式（1）计算相对偏差（ $B_i$ ），相对偏差应不超过  $\pm 15\%$ 。如果 3 次结果都符合要求，则为合格。如果  $\geq 2$  次结果不符合要求，即为不合格。如果有 1 次结果不符合要求，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  $\geq 19$  次结果符合要求，即为合格。

$$B_i = \frac{X_i - T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

$B_i$ —相对偏差；

$X_i$ —测试结果值；

$T$ —有证参考物质标示值

## 1.3 方法学比对

采用参考方法或国内外普遍认为质量较好的已上市同类试

剂作为参比，与拟申报试剂同时检测同一批临床样本（至少 40 例），样本浓度应尽量覆盖试剂的线性范围并均匀分布。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。如果偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对临床样本测定结果基本相符，拟申报试剂与参比方法相比，对同一份临床样本的医学解释不会产生差异结果。在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和对比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

#### 1.4 回收实验

选择适当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制备待回收分析样本（标准溶液的体积与临床样本的体积比应不会产生基质变化，建议标准溶液的体积不超过 10%，加入标准溶液后样品总浓度应在试剂检测线性范围内），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，作为基础样本，测定基础样本的检测浓度。用待评价系统对待回收分析样本和基础样本分别进行重复 3 次测定，按照公式（2）计算回收率 R。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (2)$$

式中：

R—回收率；

V—加入待测物标准液的体积；

$V_0$ —基础样本的体积；

C—样本加入待测标准物质后的检测浓度；

$C_0$ —基础样本的检测浓度；

$C_s$ —待测物标准液的浓度。

回收率结果至少应满足在 85%~115% 范围内，同时满足临床需求。

## 2. 空白限

空白限 (LoB) 指在声称概率下，空白样本可被观测到的最高测量结果。空白限的确定可选择对零浓度校准品（或样本稀释液）进行至少 20 次重复检测，计算所得信号值均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 ( $SD$ )，将 ( $\bar{x}-2SD$ ) 代入剂量-反应曲线，计算出的浓度值即为空白限。空白限应不高于 0.4ng/mL。

## 3. 检出限

检出限 (LoD) 指样本中能够检测出的分析物最低量。LoD 一般由多个低浓度（含有分析物）样本的检测结果，结合 LoB 进行计算获得，应根据具体产品的原理、检测结果差异和分布，选择合适的模型和分析方法进行计算。可参考 CLSI EP17-A2 的要求进行 LoD 的评估。

## 4. 线性

### 4.1 线性范围的建立

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

不同浓度水平。例如，将预期的线性区间加宽 20%~30%，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。线性范围的下限不高于 0.8ng/mL，线性范围的上限不低于 6.0ng/mL。

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。

样本线性可使用样本稀释验证，将浓度值接近检测范围上限的高值样本，按一定比例在线性范围内稀释不少于 5 个浓度点，其中低值样本的浓度须接近线性范围的下限。对每一浓度的样本均重复检测 3 次，计算其平均值，将测定结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，计算相关系数  $r$ ，结果应不低于 0.9900。（如适用）

#### 4.2 剂量反应曲线线性

剂量-反应曲线线性可使用试剂盒校准品进行验证，用 log-logit 或其他适当的数学模型拟合，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 TT3 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. 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，浓度宜包括参考区间上下限附近的浓度值。

一般包括分析内、批间精密度的评价。



### 5.1 分析内精密度

在剂量-反应曲线的不同区域设置 2~3 个质控品，在同一分析内，每个质控品重复测定不少于 8 次，计算其测量结果的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)，根据公式  $CV=SD/\bar{x}\times 100\%$  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%。

### 5.2 批间精密度

在剂量-反应曲线的不同区域设置 2~3 个质控品，用不少于 3 个批次的产品进行独立分析，质控品测定值变异系数 (CV) 应不大于 20.0%。

## 6. 质控品测定值

配备定值质控品的试剂盒，在剂量-反应曲线的不同区域的质控品(通常为 2~3 个)，其测定结果应在试剂盒规定的范围内。

## 7. 分析特异性

### 7.1 交叉反应

与易产生交叉反应的其他激素及类似物等的验证情况，应至少验证与总甲状腺素 (TT4) 和反三碘甲状腺原氨酸 (rT3) 的交叉反应情况，其中 TT4 浓度不低于 500ng/mL，rT3 浓度不低于 50ng/mL，在总三碘甲状腺原氨酸检测试剂盒上的测定结果应不高于 2.0ng/mL。

交叉反应评估的其他物质包括分析物的结构类似物、易共存的其他类似物、易产生交叉反应的其他激素等，如一碘酪氨酸、二碘酪氨酸等。

## 7.2 干扰物质

应明确样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如对脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）、溶血（血红蛋白）、类风湿因子、异嗜性抗体等干扰因素的研究，干扰物质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，并对干扰的程度进行量化。如无法获得含有高浓度干扰物质的样本，可采用纯品物质分别添加到健康人样本、参考区间附近样本、中浓度值样本中的方式进行验证。

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。

## 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对比实验研究。方法为对比线性范围内的同一个体的血清和血浆样本（每种抗凝剂样本至少 30 例），应包含参考区间上下限附近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。

## 9. 其他需注意问题

9.1 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。

### 9.2 包装规格

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，需要提交不同包装规格之间不存在性能差异的说明。

### 9.3 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源性》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品的定值资料、不确定度资料以及其他需要提供的研究资料；提供质控品赋值资料、靶值范围确定资料以及其他需要提供的研究资料。

#### （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。应明确参考人群的筛选标准。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。样本例数应符合统计学要求。

#### （六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，即申报试剂的稳定性研究和适用样本的稳定性研究，申报试剂的稳定性研究可参考YY/T 1579—2018《体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价》的相关内容进行稳定性研究。

试剂的稳定性主要包括实时稳定性（有效期）和使用稳定性（如运输稳定性、开瓶稳定性、机载稳定性等）的研究，如组分为冻干态，应有复溶稳定性研究，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，应涵盖产品中受稳定性影响的性能指标。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保存、冷藏和冷冻条件下的

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。

如产品中包含校准品和质控品，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应在说明书【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）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（以下简称“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知 2017 年 179 号）要求进行临床评价。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

如不符合免于进行临床试验的要求，则应进行临床试验。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)临床研究资料有关的规定。

如有相应的国家法规发布或更新,按其要求执行。

#### (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》的要求,企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险,企业应采取应对措施,确保风险降到可接受的程度。

风险分析资料一般包含以下内容:

- 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《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 H、附录 C 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.生产和生产后监测：对产品生产和生产后的性能进行内部和外部的监测。内部监测包括生产过程控制，外部监测包括用户投诉、不良事件、第三方性能评价等。本项内容由产品上市后补充，产品注册时提供监测信息表格的设计内容；

9.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》（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》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

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| GB/T 191—2008    | 包装储运图示标志                             |
| 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 |
| 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 1222—2014   | 总三碘甲状腺原氨酸定量标记免疫分析试剂盒                 |

注：如标准有更新，以最新标准为准。

## 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

各液体组分装量应不少于标示装量或规定限。

### 2.3 空白限

可选择重复测定零校准品（或样本稀释液）不少于20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0.4ng/mL。

### 2.4 线性

在[0.8,6.0]ng/mL范围内，用log-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，线性满足上述要求。

注：线性范围的下限不高于0.8ng/mL，线性范围的上限不低于6.0ng/mL。

### 2.5 准确度

用试剂盒缓冲体系将国家（或国际）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 log-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（t 检验）；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（或国际）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。

## 2.6 精密度

### 2.6.1 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（ $n \geq 8$ ）次，计算  $n$  次测量结果的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD），根据公式  $CV = SD / \bar{x} \times 100\%$  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%。

### 2.6.2 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（ $n \geq 8$ ），计算  $3 \times n$  次测量结果的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD），根据公式  $CV = SD / \bar{x} \times 100\%$  得出变异系数，变异系数（CV）应不大于 20.0%。

## 2.7 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（TT4）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 2.0ng/mL。

## 2.8 质控品测定值

配备有定值质控品的试剂盒，在剂量-反应曲线的不同区域质控品（通常为 2~3 个），其测定结果应在试剂盒规定的范围内。

## 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、空白限、线性、准确度和分析内精密度、质控品测定值应符合产品技术要求。

2.9.2 热稳定性：将试剂盒在 37℃ 条件下放置一定时间，检测试剂外观、空白限、线性、准确度和分析内精密度、质控品测定值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。

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，复溶后放置到企业声称的复溶有效期末，检验试剂外观、空白限、线性、准确度、特异性和分析内精密度应符合产品技术要求。

## 2.10 校准品和质控品（如有）

应至少包含准确度、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。

### （十一）产品注册检验报告

根据《关于发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）的要求，应提供符合《医疗器械监督管理条例》要求的的产品检验报告和产品技术要求预评价意见。

### （十二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、样本要求、检验方法、检验结果的解释以及注意事项等重要信息，是指导使用者正确操作、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）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。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《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）的要求并结合 TT3 本身的特点，对 TT3 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。

产品说明书内容原则上应全部使用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写表示。

### 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：总三碘甲状腺原氨酸测定试剂盒（磁微粒化学发光法）、总三碘甲状腺原氨酸检测试剂盒（磁微粒化学发光法）。  
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。

### 3. 【预期用途】

第一段内容应说明试剂盒用于体外定量检测人血清和/或血浆中总三碘甲状腺原氨酸的含量。适用的样本类型应结合实际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。

### 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 说明产品包含试剂组分的名称、数量等信息，涉及的英文缩写应注中文表述。

5.2 对于多组分试剂应明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.3 如试剂盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息，如塑料滴管、封板膜、自封袋等。

5.4 对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，应列出此类试剂的名称，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.5 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，包括其发布单位及编号。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，附单独的靶值单，或在适当的位置注明靶值信息。

## 6. 【储存条件及有效期】

根据产品的实时稳定性、开瓶稳定性等稳定性研究结果，对产品的储存条件及有效期做以下说明：

6.1 说明产品的储存条件及有效期，如：2℃～8℃、-18℃以下保存的有效期限，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 如果打开包装后产品或组分的稳定性不同于原包装产品，则打开包装后产品或组分的储存条件及有效期也必须注明。

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。

6.4 产品生产日期、使用期限或失效日期，见产品外包装标签。

## 7. 【适用仪器】

说明可适用的仪器名称、生产企业及型号，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用。

7.1 如适用仪器为酶标仪，需写明对酶标仪配置的要求，至少应标明波长。

7.2 除酶标仪以外的其他仪器，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 明确本产品适用的样本类型，血浆样本应当说明对采血管或抗凝剂的要求。

8.2 说明在样本采集过程中，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 明确样本处理方法、样本的保存条件及保存期限等，冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数的要求。

## 9. 【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤。

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：温度、每一步试验所需的时间、测定波长、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 待测样本的预处理方法、步骤以及注意事项。

9.4 明确样本检测的操作步骤。

9.5 校准程序：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制方法。

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。建议在本部分注明：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。

9.7 试验结果的计算：说明校准曲线拟合方式和结果计算方法。

## 10. 【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，并简要说明参考区间的确定方法。建议注明“由于地域、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】

对可能出现的结果进行合理的解释。

11.1 分析异常值出现的可能因素，明确说明何种情况下需要进行重复检测，详述在重复检测时对待测样本可能采取的优化条件等。

11.2 超出线性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，如需稀释，应注明稀释剂、稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

11.3 由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会得到不同的检测结果，因而在监测过程中，用不同试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释。

## 12. 【检验方法局限性】

12.1 对 TT3 测定可能存在的限制性因素进行说明或警示。

12.2 不得作为患者病情评价的唯一指标，仅作为诊断的辅助手段之一，临床诊断应与临床检查、病史以及其他检测相结合

12.3 异嗜性抗体或类风湿因子等对检测结果的影响。

12.4 常见干扰物质对检测结果的影响。

## 13. 【产品性能指标】

对产品的主要性能指标进行描述。

至少应详述线性、准确度、空白限、精密度（分析内精密度和批间精密度）、特异性性能指标。

## 14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 有关人源、动物源组分的警告，如：试剂盒内质控品、校准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、TP 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。

14.2 建议实验室的环境要求，如温度、湿度、电磁环境等。

14.3 对所有样本和反应废弃物都视为传染源进行处理。

14.4 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

14.5 本产品仅用于体外诊断。

14.6 其他有关总三碘甲状腺原氨酸检测的注意事项。

## 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】**

注明引用的参考文献，并在说明书相应内容处标注参考文献编号。参考文献的格式应规范。

#### **17.【基本信息】**

根据《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）的要求编写。

#### **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】**

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批准修改的日期。

### **三、审查关注点**

（一）技术要求中性能指标的设定及其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《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。

（二）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。

（三）分析性能评估指标及其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分析性能评估的要求。

（四）参考区间的确定方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否与说明书声称一致。

（五）产品稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否与说



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。

（六）临床评价采用的样本类型及病例是否满足产品声称的预期用途，样本量及对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床评价报告等是否符合《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）或《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）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**

河南省食品药品审评查验中心

## 附件 3

### 泌乳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泌乳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。

本指导原则是对泌乳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

泌乳素检测试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中泌乳素（Prolactin, PRL）的浓度。本指导原则适用于以抗原-抗体反应为基本原理对泌乳素进行定量检测的体外诊断试剂，如化学发光法、酶联免疫法或荧光免疫法等，不适用于用胶体金或其他方法标记的半定量测定泌乳素试剂（如试纸条等）。

根据《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《国家食品药品监督管理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），泌乳素检测试剂管理类别为Ⅱ类，分类代号为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、注册申报材料要求

### （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以及同类产品上市情况介绍等内容，应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）的相关要求。相关描述应至少包含如下内容：

#### 1. 产品预期用途及相关的临床适应症背景情况

泌乳素（PRL）由垂体嗜酸性细胞分泌，分子量约22000。PRL分子内部有3个二硫键，与生长激素（Somatropin, GH）结构具有相似性。PRL的分泌呈脉冲式波动，有明显的昼夜节律变化。PRL分泌的调节主要是受下丘脑分泌的催乳素释放抑制激素的控制，是唯一在正常生理条件下处于抑制状态的腺垂体激素。促甲状腺激素释放激素、雌激素以及应激、睡眠等因素均可通过不同途径促进PRL的分泌。临床上主要用于评价垂体内分泌功能。

## 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 & 定值溯源情况。

## 3. 有关生物安全性方面的说明

由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、病原体、人源的组织 & 体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，人源性材料须对有关传染病（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，为保证产品在运输、使用过程中对使用者 & 环境的安全，应提供对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。

## 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。

### （二）主要原材料的研究资料（如需提供）

1. 试剂盒所用抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。如抗体为申请人自制，则应详述抗体的名称及生物学来源，申请人对该抗体技术指标的要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等），确定该抗体作为主要原材料的依据；如抗体为申请人外购，则应详述抗体的名称、生物学来源及唯一追溯信息，外购方

名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据，供应商应相对固定。

其他主要原辅料的选择及验证资料。申请人应详述每一原辅料技术指标的要求以及确定该原辅料作为主要原辅料的依据。若为外购，应详述每一原辅料的外购方名称并提交外购方出具的每一原辅料性能指标及检验证书。

2.质控品、校准品（如有）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

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：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：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

申请人应提交对试剂进行的所有性能研究或验证的研究资料，包括具体研究方法、质控标准、试验数据、统计分析等详细资料。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，评估应至少涵盖三个批次产品。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。

对于本试剂，建议着重对以下分析性能进行研究：

##### 1. 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，若适用时，无高于生产企业提供的参考区间下限的检测结果，即可认为申请人预先设定的检出限符合要求。

空白限可通过对零浓度校准品或样本稀释液重复测定 20 次，计算信号值的平均值（M）和标准差（SD），将（M+2SD）

的信号值转化为浓度值获得。

## 2. 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，理想的样本为混合人血清（或其他人源样本），可在合理范围内进行适当的稀释。

当建立试剂的线性范围时，可选择 7~11 个不同浓度的样本，建议比预期的线性范围宽 20%~30%，每个浓度水平重复测定 2~4 次。评价检测结果是否呈线性可采用多项回归的统计方法，或根据产品特性选择其他方法。根据试验结果逐渐减少浓度点直至表现出线性关系，确定线性范围。

验证线性范围可将接近线性区间上限的高值样本按一定比例稀释至少为 5 个浓度，其中稀释的最低浓度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接拟合或根据产品特性选择其他方法，并计算线性相关系数  $r$ ， $r$  应不低于 0.9900。

注：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，必要时提供基质效应研究资料。

## 3. 准确度

对测量准确度的评价方法一般包括：相对偏差、回收试验、方法学比对等，申请人可根据实际情况选择一种或多种方法进行准确度研究。

### 3.1 试剂盒内校准品与相应浓度的泌乳素国家（或国际）标

准品同时进行分析测定，用双对数或其他适当的数学模型拟合，要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行（t 检验）；以泌乳素国家（或国际）标准曲线为对照，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。

3.2 在试剂盒规定的剂量-反应曲线范围内检测泌乳素国家（或国际）标准品，其测量结果的相对偏差应在 $\pm 10.0\%$ 范围内。

3.3 对于可获得标准溶液或被测物纯品的试剂，可采用回收试验进行准确度评价。将标准溶液或被测物纯品加入到临床样本中，配制成回收样品进行检测，建议其回收率应在 85%~115% 范围内。

注：标准溶液的体积与临床样本的体积比应不会产生基质变化，建议标准溶液的体积不超过 10%。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，每个浓度重复检测至少 3 次。

3.4 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本（至少 40 例样本），比较两种方法之间的偏倚，如果偏倚在企业规定的允许误差范围内，说明两检测系统对样本的测定结果基本相符。样本浓度应尽量覆盖试剂的线性范围并均匀分布。

#### 4. 精密度

精密度的评估应包括 2-3 个浓度水平的样本，样本浓度都应在试剂的线性范围内，建议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批内精密度、批间精密度的评价。



#### 4.1 批内精密度

对不同浓度的样品分别重复测定至少10次，手工操作试剂盒测定结果的变异系数（CV）应不高于10.0%，全自动操作试剂盒测定结果的变异系数（CV）应不高于8.0%。

#### 4.2 批间精密度

用三个不同批号试剂盒，对不同浓度的样品分别重复测定10次，30次测定结果的变异系数（CV）应不高于15.0%。

### 5.分析特异性

#### 5.1 交叉反应

与易产生交叉反应的其他类似物的验证情况，应考虑验证人生长激素（GH）及其他易产生交叉反应的物质。

#### 5.2 干扰物质

应充分考虑干扰物质对检测结果的影响。企业可根据实际情况选择适用的干扰物质进行评价。

常见的内源性干扰因素有溶血（血红蛋白）、脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）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。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其干扰试验的评价标准，确定可接受的干扰物质浓度，结果应量化表示。

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 抗凝剂研究

如果试剂适用样本类型包括血浆样本，应采用适用抗凝剂

（如 EDTA、枸橼酸钠、肝素等）抗凝的血浆样本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人的血清和血浆样本来验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

## 6.HOOK 效应

采用一步法夹心法原理检测的样本，建议进行 HOOK 效应研究。

可采用高浓度的泌乳素样本进行梯度稀释后逐一检测，每个梯度浓度重复检测 3-5 次，明确不产生 HOOK 效应的分析物浓度。

## 7.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、不确定度及互换性研究资料，提供质控品赋值及其靶值范围确定的研究资料。同时，应对校准品、质控品的准确度、均匀性进行评价。

## 8.其它需注意问题

8.1 对于适用多个仪器的产品，应提供如产品说明书【适用仪器】项中所列的所有适用仪器的性能评估资料。

8.2 如注册申请包含不同的包装规格，需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，需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，需提交包装规格之间不存在性能差异的详

细说明。

#### （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。样本选择应根据产品的预期用途，考虑不同年龄、性别、地域等因素的影响，纳入的样本应具有代表性。泌乳素在不同性别中浓度水平相差较大，建议参考区间按性别（男性、女性）进行分组。若引用专家共识、临床指南等的参考区间，应明确说明出处，并进行验证。

#### （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实时稳定性、开瓶稳定性、运输稳定性等，申请人应至少提供 3 个生产批次的实时稳定性研究资料，并提供 1 个生产批次的开瓶稳定性和运输稳定性研究资料。若产品为干粉状态，应提供复溶稳定性的研究资料。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方法及过程、实验数据和研究结论，研究应涵盖产品的主要性能指标。

企业根据申报产品的实际情况确定样本的保存条件和时间，并提供相应的研究资料。对于可进行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）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。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

如果通过临床试验方式进行临床评价时，临床试验的伦理、方案的制定以及报告的撰写等临床试验资料均应符合《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）及相关法规的要求，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如有相应的国家法规发布或更新，按其要求执行。

### （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》的要求。

## （十）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，根据注册申请人产品研发、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《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）的有关要求进行产品技术要求编写。产品技术要求的性能指标应不低于国家/行业标准的要求。

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。以下标准如有修订，以最新发布版本为准。

### 1. 产品适用的相关标准：

|                  |                                      |
|------------------|--------------------------------------|
| GB/T 191—2008    | 包装储运图示标志                             |
| 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 |
| 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 1516—2017   | 泌乳素定量标记免疫分析试剂盒                       |

## 2. 主要性能指标

### 2.1 外观

制造商应根据自己产品的包装特点规定适当的外观要求。一般应有试剂盒各组分组成、性状；内外包装、标签清晰等的要求。

### 2.2 空白限

应不高于  $20.0\mu\text{IU/mL}$ 。

### 2.3 线性

在制造商给定的线性区间内，相关系数( $r$ )应不低于 0.9900。

注：剂量-反应曲线范围的下限不高于  $40\mu\text{IU/mL}$ ，上限不低于  $3000\mu\text{IU/mL}$ 。

### 2.4 准确度

准确度应符合如下要求之一：

2.4.1 试剂盒内校准品与相应浓度的泌乳素国家（或国际）标准品同时进行分析测定，用双对数或其他适当的数学模型拟合，要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行（ $t$  检验）；以泌乳素国家（或国际）标准曲线为对照，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。

2.4.2 在试剂盒规定的剂量-反应曲线范围内检测泌乳素国家（或国际）标准品，其测量结果的相对偏差应在 $\pm 10.0\%$ 范围内。

2.4.3 将已知浓度的泌乳素加入到正常血清中，其回收率应在 85%~115%范围内。

### 2.5 精密度

#### 2.5.1 批内精密度

在试剂盒的剂量-反应曲线范围内，设置 2~3 个不同浓度的质控品，手工操作试剂盒测定结果的变异系数（CV）应不高于

10.0%，全自动操作试剂盒测定结果的变异系数（CV）应不高于8.0%。

#### 2.5.2 批间精密度

在3个不同批次产品之间，在试剂盒的剂量-反应曲线范围内，设置2~3个不同浓度的质控品，测定结果的变异系数（CV）应不高于15.0%。

### 2.6 特异性

测定浓度为200ng/mL的人生长激素（GH）样本，其测定结果应不高于20.0μIU/mL。

### 2.7 稳定性

#### 2.7.1 效期末稳定性

试剂盒在规定条件下保存至有效期末，检验结果应符合2.1、2.2、2.3、2.4、2.5.1的规定。

#### 2.7.2 热稳定性

试剂盒在37℃条件下放置一定时间，检验结果应符合2.1、2.2、2.3、2.4、2.5.1的规定。

#### 2.7.3 冻干试剂复溶后稳定性

试剂盒中冻干组分按照规定的条件复溶后，在厂家规定的条件下放置一定时间，检验结果应符合2.1、2.2、2.3、2.4、2.5.1的规定。

注1：一般地，效期为1年时选择不超过1个月的产品，效期为半年时选择不超过半个月的产品，以此类推。但如果超过规定时间，产品符合要求时也可以接受。

注2：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 3：根据产品特性可选择以上方法中 2.7.1 或 2.7.2 之一进行验证，但所选用方法应能验证产品的稳定性，以保证在效期内产品性能符合标准要求。

注 4：若试剂盒内含冻干校准品等组分，且声明复溶后放置一定时间后稳定，需进行 2.7.3 的验证。

### 3. 试验方法

#### 3.1 外观

采用目测法，在自然光线明亮处目视，应符合 2.1 的规定。

#### 3.2 空白限

用零浓度校准品或样本稀释液作为样本进行检测，重复测定 20 次，计算信号值的平均值 ( $M$ ) 和标准差 ( $SD$ )，根据零浓度校准品和相邻校准品之间的浓度-信号值结果进行两点回归拟合得出一次方程，将 ( $M+2SD$ ) 的信号值带入上述方程中，求出对应的浓度值，即为空白限，其结果应符合 2.2 的规定。

#### 3.3 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，其中稀释的最低浓度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  $r$ ，结果应符合 2.3 的规定。

#### 3.4 准确度

准确度可选择如下试验方法之一：

3.4.1 用试剂盒缓冲体系将泌乳素国家（或国际）标准品配制成与试剂盒内校准品相应的（一般应不少于 5 个）浓度点，每



点平行测定不少于 2 次，用双对数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，要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行（t 检验）；以泌乳素国家（或国际）标准曲线为对照，计算试剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比，应符合 2.4.1 的规定。

3.4.2 将泌乳素国家（或国际）标准品配制成一定浓度的准确度样品进行检测，重复 3 次，根据式（1）计算相对偏差，应符合 2.4.2 的规定。

$$Bi = (Xi - T) / T \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

式中：Bi—相对偏差；

Xi—样本的实测浓度；

T—样本的靶值。

3.4.3 将已知浓度的泌乳素(A)加入到正常人血清样本(B)中，所加入泌乳素与正常人血清之间的体积比例为 1:9，根据式（2）计算结果，应符合 2.4.3 的规定。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100 \% \dots\dots\dots (2)$$

式中：R—回收率；

V—样品 A 的体积；

V<sub>0</sub>—样品 B 的体积；

C—样品 B 加入样品 A 后的检测浓度；

C<sub>0</sub>—样品 B 的检测浓度；

C<sub>s</sub>—样品 A 的浓度。

### 3.5 精密度

#### 3.5.1 批内精密度

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，计算测定结果的平均值 ( $\bar{X}$ ) 和标准差 (S)，根据式 (3) 得出变异系数 (CV)，结果应符合 2.5.1 的规定。

$$CV = S / \bar{X} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

式中：

CV—变异系数；

S—10 次测定结果的标准差；

$\bar{X}$ —10 次测量结果的平均值。

#### 3.5.2 批间精密度

用 3 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，计算测定结果的平均值 ( $\bar{X}$ ) 和标准差 (S)，根据式 (4) 得出变异系数 (CV)，结果应符合 2.5.2 的规定。

$$CV = S / \bar{X} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

式中：

CV—变异系数；

S—30 次测定结果的标准差；

$\bar{X}$ —30 次测量结果的平均值。

### 3.6 特异性

用试剂盒缓冲体系，将特异性样本配制成规定的浓度，平行测定 2 次，其测定结果应符合 2.6 的规定。

### 3.7 稳定性

试剂盒按照 2.7 规定的条件保存后，按照 3.1、3.2、3.3、3.4、3.5.1 的方法进行检测，结果应符合 2.7 的规定。

#### 4. 校准品和质控品（如适用）

4.1 如产品中包含校准品和质控品，应至少评估外观、装量（冻干型试剂可不做）、准确性、均匀性、稳定性等项目。冻干型校准品和质控品还应检测复溶稳定性。

#### （十一）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。

#### （十二）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。

产品说明书格式应符合《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）和《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。

以下内容仅对泌乳素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】

产品名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。  
例如：泌乳素测定试剂（盒）（化学发光法）。

产品的名称中均不应当出现样本类型、定性/定量等内容。

### 2. 【包装规格】

应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】

第一段详细说明试剂盒用于体外定量检测人血清/血浆样本中泌乳素的含量。适用的样本类型应结合实际临床研究情况进行确认。若样本来源于特殊受试人群，如孕妇、新生儿等，应当予以注明。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。

第二段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，必要时可采用图示方法描述。

### 5. 【主要组成成分】

#### 5.1 对于产品中包含的试剂组分：

5.1.1 说明名称、数量及在反应体系中的比例或浓度，如果对于正确的操作很重要，应提供其生物学来源、活性及其他特性。

5.1.2 对于多组分试剂盒，明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.1.3 如盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。如塑料滴管、封板膜、自封袋等。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。

5.2 对于校准品和质控品：

5.2.1 说明主要组成成分及其生物学来源。

5.2.2 注明校准品的定值及其溯源性。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。

5.2.3 注明质控品的靶值范围。如靶值范围为批特异，可注明批特异，并在适当的位置标明，如附单独的靶值单。

## 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。

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。

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（详见标签）。

## 7. 【适用仪器】

注明所适用的仪器类型，应细化到具体厂家、型号。如需要可提供与仪器有关的信息以便指导用户操作。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】

应至少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。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 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。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】

为保证试验的正确进行，详细说明试验操作的各个步骤：

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 必须满足的试验条件：如 pH 值、温度、每一步试验所需的时间、波长、试剂用量、样本用量、测定方法、最终反应产物的稳定性等。试验过程中必须注意的事项。

9.3 校准程序：校准品的准备和使用，校准曲线的绘制方法，推荐的校准周期，以及何种情况须重新校准。

9.4 质量控制程序：质控品的使用、质量控制方法、注意事项、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等。

9.5 试验结果的计算或读取，包括对每个系数及对每个计算步骤的解释。如果可能，应举例说明。

#### 10. 【参考区间】

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。建议注明以下字样“由于地理、人种、性别等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

#### 11. 【检验结果的解释】

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】

说明该检验方法的局限性，如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使用。

#### 13. 【产品性能指标】

说明该产品的主要性能指标。泌乳素的主要性能指标包括空白限、线性、准确度、精密度等。

#### 14. 【注意事项】

注明必要的注意事项，如本品仅用于体外诊断等。

如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在感染性的警告。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。废弃物的处理方式。对所有样本和反应废弃物都应视为传染源进行处理。

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。

#### **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/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》。

#### **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：**

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，生产许可证编号或者生产备案凭证编号。

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，生产许可证编号或者生产备案凭证编号。

##### **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**

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。

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**

江苏省食品药品监督管理局认证审评中心

## 附件 2

# 特定蛋白免疫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特定蛋白免疫分析仪注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

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

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

## 一、适用范围

本指导原则适用于基于散射光比浊法或透射比浊法，与适配试剂配合使用，对人体样本中待测物的定性和/或定量分析的特定蛋白免疫分析仪。对基于其他反应原理的产品，可参照本指导原则相关适用条款准备注册申报资料。

该产品的管理类别为Ⅱ类临床检验器械。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称

建议将产品名称命名为特定蛋白免疫分析仪、特定蛋白分析仪。如有特殊情形，可根据《医疗器械通用名称命名规则》的要求，参考《医疗器械分类目录》中的产品名称举例确定命名，并详细描述确定依据。

### （二）结构和组成

特定蛋白分析仪一般由光学模块、检测模块、计算机系统（数据处理）等组成。申请人可根据产品的具体特征描述产品的具体结构组成（含配合使用的附件），并描述申报产品的主要功能及各组成装置的功能，可以采用图片结合文字的描述形式给予说明，产品结构框如图 1 所示。

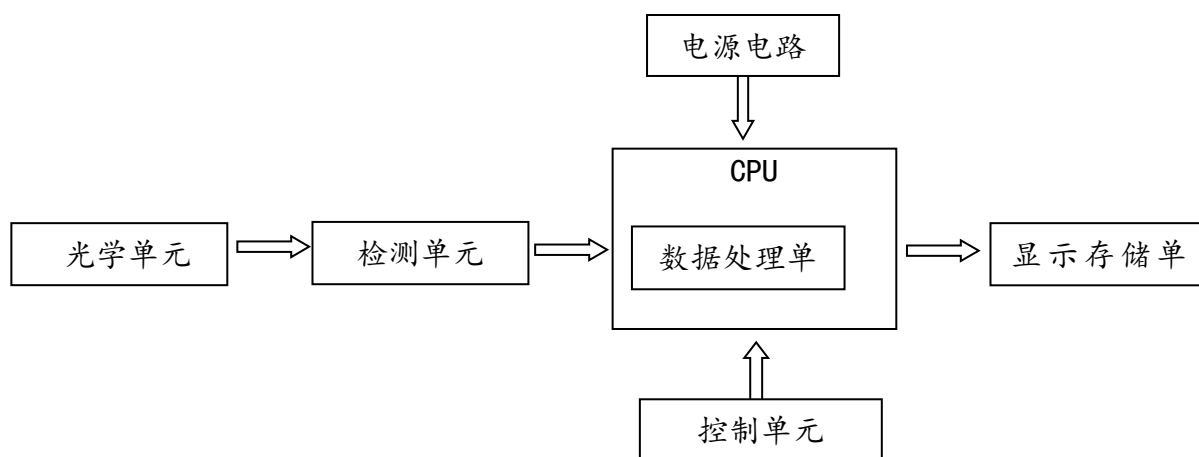


图 1 产品结构框图

### （三）工作原理

1.免疫散射比浊法：一定波长的光沿水平轴照射，通过溶液时，遇到抗原抗体复合物粒子，光线被粒子颗粒折射，发生偏转，光线偏转的角度与发射光的波长和抗原抗体复合物颗粒大小和多少密切相关。散射光的强度与复合物的含量成正相关，即待测抗原越多，形成的复合物也越多，散射光也越强。利用散射光强度变化，换算待测物的含量。

散射光的强度还与各种物理因素，如加入抗原或抗体的时间、光源的强弱和波长、测量角度等密切相关。

2.免疫透射比浊法：抗原抗体结合后，形成免疫复合物，在一定时间内复合物聚合出现浊度。当光线通过溶液时，可被免疫复合物吸收。免疫复合物量越多，光线吸收越多。光线被吸收的量在一定范围内与免疫复合物的量成正相关。利用透射光强度变化，换算待测物的含量。

### （四）注册单元划分的原则

特定蛋白免疫分析仪的注册单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标、适用范围为划分依据。

适用范围相同，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。

自动化程度不同应考虑归入不同的注册单元。

### （五）适用的相关标准

特定蛋白免疫分析仪根据产品自身特点适用表 1 中相关标准：

表 1 相关国家和行业标准

| 标准编号          | 标准名称                                                 |
|---------------|------------------------------------------------------|
| GB/T 191      | 《包装储运图示标志》                                           |
| GB 4793.1     | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分：通用要求》                    |
| GB 4793.6     | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 6 部分：实验室用材料加热设备的特殊要求》         |
| GB 4793.9     | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求第 9 部分：实验室用分析和其他目的自动和半自动设备的特殊要求》 |
| GB/T 14710    | 《医用电器环境要求及试验方法》                                      |
| GB/T 18268.1  | 《测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 1 部分：通用要求》                 |
| GB/T 18268.26 | 《测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 26 部分：特殊要求 体外诊断（IVD）医疗设备》  |
| GB/T 29791.3  | 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示） 第 3 部分：专业用体外诊断仪器》             |
| YY 0648       | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 2-101 部分：体外诊断（IVD）医用设备的专用要求》  |
| YY/T 0316     | 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》                                  |
| YY/T 0466.1   | 《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第 1 部分：通用要求》               |
| YY/T 0664     | 《医疗器械软件 软件生存周期过程》                                    |

注：1.上述标准未标注年代号，申请人应参照最新版本。

2.如有新版适用国家标准、行业标准发布实施，应参照执行。

## （六）适用范围、禁忌症

### 1.适用范围

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

### 2.预期使用环境

明确写明申报产品预期使用的地点，如医疗机构。

明确写明可能会影响申报产品安全性和有效性的环境条件，即申报产品的正常工作条件，包括空间要求、温度、湿度、海拔高度、电源要求等，对每一条件均应给出具体的指标要求，预期使用环境以制造商宣称的条件为准。

### 3.配套试剂情况

明确申报产品配套使用的检测试剂的基本信息。

## （七）研究资料

### 1.产品性能研究

#### 1.1 功能性指标研究资料

应根据申报产品结构组成和各主要组成装置的情况提供详细的研究资料，一般应包括各主要组成模块性能的研究资料（光学模块、检测模块、计算机系统），以及申报产品代表性临床项目的分析性能研究资料等功能性指标的研究资料。

#### 1.2 安全性指标研究资料

包括电气安全指标和电磁兼容指标两大类。电气安全指标应

当包括 GB 4793.1、GB 4793.9、YY 0648 及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标；申报产品如有温控模块，还应符合 GB 4793.6 的要求。电磁兼容指标应当包括 GB/T 18268.1 和 GB/T 18268.26 及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标，应提交对上述项目的研究和验证资料。

### 1.3 环境条件对产品性能指标无显著影响的研究资料

主要包括气候环境条件、机械环境条件、运输条件等，可参考 GB/T 14710 及其他适用的国家标准和行业标准中的相关指标，应提交对上述项目的研究和验证资料。

## 2. 产品有效期和包装研究

### 2.1 产品有效期研究资料

参见《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 23 号）的相关要求。

应对申报产品中包含的易耗、易损、需定期更换或者具有固定使用寿命的主要元器件的情况进行详细描述。详述确定产品使用期限的具体理由和相关验证数据，给出产品使用期限。

### 2.2 产品包装研究资料

在宣称的有效期内以及实际或模拟运输储存条件下，保持包装完整性的依据和相关验证数据。

## 3. 软件研究

申报产品应当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，编写可参照《医疗器械软件注册申报资料指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 50 号）。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行所用的标识版本。

#### 4. 网络安全

涉及医疗器械网络安全的产品，应单独提交一份网络安全描述文档。编写应参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 13 号）。

#### （八）产品的主要风险

特定蛋白分析仪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害，估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。主要的审查要点包括：

1. 与产品有关的安全性特征判定，可参考 YY/T 0316-2016 的附录 C、H。

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、H。

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、H。

特定蛋白分析仪的初始可预见性危害主要存在于产品设计、



生产和使用环节，风险分析至少包括表 2 内容，企业还应根据自身产品特点确定其他危险，并对采取控制措施后的剩余风险进行分析和评价。

表 2 特定蛋白分析仪风险分析时主要危害列举

| 可能的危害  |           | 可能的原因                   | 造成的后果                |
|--------|-----------|-------------------------|----------------------|
| 能量危害   | 电磁能       | 电击                      | 操作者电击伤               |
|        | 电磁能       | 仪器产生的电磁强度超标或保护元件破损      | 对操作者健康或周边设备的正常使用造成影响 |
|        | 电磁能       | 抗电磁干扰能力差，特定环境设备工作不正常    | 仪器不正常工作              |
|        | 机械能       | 仪器的设计存在棱角               | 操作者划伤                |
|        | 机械能       | 部件运动过程中触碰               | 操作者碰撞伤               |
|        | 热能        | 仪器可触及部件温度过高             | 操作者烫伤                |
|        | 声能        | 由于各种原因导致的噪声超出国家标准       | 对操作者听力造成损伤           |
| 生物化学危害 | 生物危害      | 标本遗洒、样品针刺伤              | 造成使用者感染              |
|        | 生物危害、化学危害 | 废弃物处理不当，没提供处理信息或提供信息不充分 | 污染环境                 |
|        | 化学危害      | 危险化学品的使用不当              | 操作者损伤                |

|      |                             |                          |                    |
|------|-----------------------------|--------------------------|--------------------|
| 操作危害 | 由不熟练/未经训练的人员使用              | 未对使用者进行培训或者使用者未阅读说明书     | 仪器无法被正确使用          |
|      | 使用不符合要求的配件                  | 使用的配件与仪器要求的不匹配导致机器使用异常   | 仪器无法被正确使用          |
|      | 未按要求进行样本处理和测试               | 采用了错误的方式进行样本准备           | 仪器无法被正确使用或给出不正确结果  |
|      | 因人体因素带来的使用错误，如显示不清晰、显示区域过小等 | 设计未充分考虑人体因素可能导致的使用错误     | 仪器使用错误或损坏          |
|      | 网络安全导致的信息丢失或错误              | 恶意网络攻击和非授权访问导致数据被丢失或被破坏  | 仪器无法使用或数据丢失        |
|      | 合理可预见的误用                    | 功能不同的输出端使用相同的接口端子        | 操作者在操作时发生混淆        |
|      | 选择错误的测量方式                   | 测量方式未明显区分                | 检测结果不准确            |
|      | 使用与检测系统不配套的试剂               | 仪器和试剂的不配套                | 检测结果不准确            |
|      | 储存或运行偏离预定的环境条件              | 仪器的工作环境条件与说明书中要求的环境条件不相符 | 造成仪器不工作或测试结果的准确度降低 |

|            |                         |                               |                |
|------------|-------------------------|-------------------------------|----------------|
|            | 含糊的或不清晰的医疗器械状态          | 仪器无明确的自检和报警信息                 | 仪器无法正确使用或结果不正确 |
|            | 维修规范缺少或不适当，包括维修后检查规范不适当 | 未按照规范进行服务和维修                  | 仪器未达到修复使用要求    |
|            | 维护的不适当                  | 未按要求进行维护                      | 仪器无法被正确维护      |
| 信息危害       | 不适当的标记                  | 未使用通用标准符号进行标识                 | 操作者错误理解        |
|            | 不适当的标记                  | 标记不明显                         | 操作者误读、误按       |
|            | 不适当的操作说明                | 操作说明书使用描述不规范或过于复杂             | 操作者无法按照说明书进行操作 |
|            | 警示信息不适当                 | 对仪器的使用限制、副作用等未明示              | 仪器无法被正确使用      |
| 不正确的结果     | 使用过期的试剂                 | 未在效期内使用试剂                     | 检测结果不准确        |
|            | 超出要求的携带污染水平             | 仪器对上一个样本的残留清洗不到位，影响下一个样本的测量结果 | 检测结果不准确        |
|            | 超出要求的精密程度水平             | 仪器重复测量的精度差                    | 检测结果不准确        |
| 结果伴随的不正确信息 | 样本信息与结果不匹配              | 样本信息与检测结果匹配不正确                | 患者得到错误诊断结果     |

### （九）产品技术要求

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一环之一。应按照《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）的要求编制。内容应包括产品名称、产品型号/规格及其划分说明、性能指标、检验方法和产品技术要求编号。

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国家标准、行业标准的要求（参照表 1）。如对标准中有部分条款不适用，企业应提交编制说明充分阐述不适用的原因。

产品名称、产品型号/规格及其划分说明的内容应与综述资料的相应内容保持一致。性能指标包括功能性指标、安全性指标以及质量控制指标，其内容应与性能研究资料保持一致。

1. 建议根据产品工作原理、性能指标、结构组成、临床功能模块等因素，设置准确度、线性、精密度的性能指标和检验方法。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。

#### 2. 分析仪的稳定性

分析仪开机处于稳定工作状态后、第 4h、第 8h 的测试结果与处于稳定工作状态初始时的测试结果的相对偏差  $B_i$  不超过  $\pm 10\%$ 。

#### 3. 温度控制

温度准确度应在设定值的  $\pm 0.5^\circ\text{C}$  范围内，波动度不超过

1.0℃。

4.通道一致性（多通道特定蛋白分析仪适用）

不同通道测试同一项目的均值偏差  $\delta_i \leq 5\%$ 。

5.样本携带污染率（全自动特定蛋白分析仪适用）

生产企业指定的临床测试项目携带污染率  $\leq 1.0\%$ 。

6.加样准确度和重复性（全自动特定蛋白分析仪适用）

对仪器标称的样品最小、最大加样量，加样准确度误差不超过  $\pm 5\%$ ，变异系数不超过 2%。

对仪器标称的试剂最小、最大加样量进行检测，加样准确度误差不超过  $\pm 5\%$ ，变异系数不超过 2%。

7.功能

应当包含以下功能，企业还应根据产品的自身特点确定其它功能：

7.1 自检功能；

7.2 录入校准信息功能；

7.3 结果的存储和查询功能；

7.4 故障提示功能。

8.安全要求

应符合 GB 4793.1、GB 4793.9 和 YY 0648 的要求。

注：如有温控模块，还应符合 GB 4793.6 的要求。

9.电磁兼容性

应符合 GB/T 18268.1 和 GB/T 18268.26 中 I 组 A 类设备的

要求。

## 10.环境试验

建议符合 GB/T 14710 的要求。

## 11.软件信息

应在技术要求中进行规范，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，并明确软件全部临床功能纲要。

## 12.网络安全（如适用）

产品技术要求性能指标中应明确数据接口、用户访问控制的要求。

### （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。代表产品应是功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

该产品典型型号的选择应着重考虑以下因素：产品工作原理、性能指标、安全指标、结构组成，临床功能模块、关键元器件异同等。

### （十一）生产制造信息

#### 1.生产工艺过程及过程控制点

应当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。具体包括以下内容：

- 1.1 工艺流程图；
- 1.2 关键工艺、特殊工艺及其确定依据；
- 1.3 质量控制方法；
- 1.4 加工过程；
- 1.5 主要零部件相关信息；
- 1.6 主要生产和检验设备清单。

## 2.研发和生产场地

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，包含地址、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、人员等。提交研发、生产、检验场地布局图。明确不同工序的完成地点。

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

### （十二）临床评价资料

临床评价应符合《医疗器械注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第4号）和《医疗器械临床评价技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）（以下简称《原则》）的要求。

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》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）和《国家药监局关于公布新增和修订的免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（2019年第91号）（以下简称《目录》），

对于符合要求的特定蛋白免疫分析仪可免于进行临床试验。

所以根据《原则》的要求，注册申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料和申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比说明。具体需提交的临床评价资料要求如下：

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《原则》附件1）和相应支持性资料。

提交的上述资料应能证明申报产品与《目录》所述的产品具有等同性。若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应按照《原则》其他要求开展相应临床评价工作。

### （十三）产品说明书和标签

产品说明书、标签应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（原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》中的相关要求。

#### 1.产品说明书

产品说明书应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理总局令第6号），至少包括如下内容：

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，进口



产品还应当载明代理人的名称、住所及联系方式；

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 医疗器械注册证编号；

1.5 产品技术要求的编号；

1.6 产品性能、主要结构组成、适用范围

1.6.1 主要结构组成

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

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

建议对软件的全部功能（包含安全功能）进行描述，明确软件发布版本。重点对用户界面的整体情况、各功能窗口涉及的操作功能、通讯接口及协议进行介绍。如产品涉及医疗器械网络安全，说明书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）与安全软件更新的相

关要求。

### 1.6.2 适用范围

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

### 1.6.3 工作原理

建议对申报产品采用的工作原理进行详细描述。

### 1.6.4 性能指标

应当写明以下内容：

产品基本参数、正常工作条件、电气安全、电磁兼容信息、整机性能指标等。

## 1.7 禁忌症、注意事项、警示以及提示的内容。

## 1.8 安装和使用说明或者图示

建议包括：产品安装说明及技术图、框架图；产品正确安装所必须的环境条件及鉴别是否正确安装的技术信息；其他特殊安装要求等）。

建议以图示加文字的形式详细描述与配套试剂的具体操作方法，包括校准、质控、样本处理、检测程序、结果传输和打印等步骤。显示屏上用户界面如何操作应有详细的图示和文字描述。

## 1.9 产品维护和保养、特殊储存、运输条件、方法

### 1.9.1 维护和保养

建议以文字加图示的方式对使用者能够进行的维护保养措

施，包括不同周期（如每日、每周、每月）维护项目和方法。重点零部件维护的周期和方法可详细描述。

### 1.9.2 故障排除

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

建议在列明可由使用者自行排除的故障基础上，加注以下内容：当仪器出现故障，但显示的错误代码不在上表内，应立即停止操作，并联系客服工程师。

### 1.10 生产日期，使用期限

注明产品的生产日期，使用期限。使用期限应当根据产品有效期研究资料的内容写明具体日期，并注明确定依据。建议注明关键部件的推荐使用寿命。

考虑到仪器维护、保养、维修的情况，建议申请人可在产品说明书中注明有效期的同时，加注以下内容：“在使用过程中，用户应当按照产品说明书的要求对产品进行维护、保养和维修。在维护、保养和维修后，经确认仍能保持基本安全性和有效性的产品，可以正常使用”。

1.11 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。

### 1.12 配套试剂的说明。

上述各项目均应当包含在产品说明书中，但其中的详细内容

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

产品说明书的内容均应有明确的来源,与综述资料、研究资料等注册申报资料的内容保持一致。涉及技术内容且前述注册申报资料中未包含的,建议提交相应验证资料。

## 2.最小销售单元的标签样稿

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

## 三、审查关注点

### (一) 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,并按原国家食品药品监督管理局公布的《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编制。

### (二) 临床评价

未完全符合《目录》要求的特定蛋白分析仪产品,应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要求。关注产品的临床试验方案是否能验证产品的预期用途,临床试验结论是否明确。

### **（三）风险分析**

产品的主要风险是否已经识别、分析、判定，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、编写单位**

广东省药品监督管理局审评认证中心

## 附件 1

# 家用体外诊断医疗器械注册技术审查 指导原则

本指导原则旨在指导家用体外诊断医疗器械（IVD）注册申请人（以下简称申请人）评估产品的安全有效性，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。本指导原则中所指体外诊断医疗器械包括体外诊断用医疗器械和体外诊断试剂。

本指导原则是家用体外诊断医疗器械安全有效性评价的一般要求，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

本指导原则适用于第二类、第三类家用体外诊断医疗器械上市前风险考虑、性能研究、临床评价以及说明书和标签撰写，明

确该类产品注册申报资料要求。第一类家用体外诊断医疗器械应参考本指导原则对产品进行安全有效评价。申请人应优先考虑专用的产品指导原则的要求，当专用的产品指导原则与本指导原则内容冲突时，以专用的产品指导原则为准。

传统上，体外诊断医疗器械主要由医院、临床实验室和诊室使用。然而，近年来，随着社会的发展、科技的进步，医疗器械在生命健康领域正在发挥越来越大的作用，人们对家用 IVD 的关注日益增长，越来越多的家用 IVD 正在或者准备提交注册，然而这种家用 IVD 并没有通过医生来解释测试结果。因此，需要制定统一的家用 IVD 评估标准，用于确保以更加一致和科学的方式对这些医疗器械进行监管，并为用户提供安全有效的产品。本指导原则给出的是关于确定家用 IVD 的安全性和有效性使用方面应当考虑的关键事项的意见。这些意见供家用 IVD 申请人参考和使用。

本指导原则所称家用 IVD 是指可在非医疗环境中由非专业人士使用的体外诊断医疗器械。此描述包含 3 个要素：

1.非医疗环境，指医疗机构之外非受控的一般使用环境，如家庭、学校、办公室、户外（非野外，环境应相对稳定）、公共场所等。

2.非专业人士，指未经过培训或认证的普通用户，如直接使用器械的消费者、患者、患者家属、普通护理人员（非专业护士）。

3.使用，是一个笼统概念，不仅指主动交互行为，如安装、设置、操作、储存、携带、清洗、消毒、更换配件、故障处理、

丢弃等，也包括理解显示信息、接收提醒等被动交互行为。本指导原则中出现“使用”一词时泛指用户与体外诊断医疗器械发生的各类交互行为。其中“故障处理”仅指可由用户自行解决的简单问题，不包括需要由售后服务机构的专业人士进行的维修。

## 二、申报资料要求

### （一）分析性能评估资料

评估家用 IVD 的安全性和有效性时，必须考虑的关键因素是性能测试能否满足要求。因为大多数拟定家用 IVD 可能源自供专业人士使用的 IVD，所以预期在使用家用 IVD 测试的分析物与特定医学病症之间必须存在清楚的既定关系或条件。因为家用 IVD 功能基本上与专业使用的 IVD 相同，所以其性能可以根据传统的性能参数来定义，例如测试结果的灵敏度、特异性、准确度和重复性等。然而，专业人士使用时的器械性能可能不能反映该器械在非专业人士使用时的性能。因此，家用 IVD 的申请人应注意以下性能考虑：

1.如果预期用途已给定，家用 IVD 检测相关特定分析物的能力应该与供专业人士在临床环境中用于相同目的的 IVD 的性能相当。

2.家用 IVD 的设计应着眼于器械性能不会受到用户技术或检测环境预期变化的明显影响。例如：合理预见用户进行测试操作方式的变化；合理预见操作测试环境的变动；合理可预见的误用等。

3.家用 IVD 应符合预期用户的特征，操作方法简单，使用户



可以合理验证产品使用时其性能是否符合设计要求。理想情况下，应该为每个家用 IVD 提供或“内置”质量控制程序。如果省略质控程序，应提供相应的科学或验证资料加以说明。

## （二）风险分析资料

家用 IVD 与临床实验室用体外诊断医疗器械的差异主要涉及以下四个重要方面：

1. 执行测试或者查看结果的非专业人士可能缺少相关医学知识和培训。例如相关的个人或家族病史、其他分析物水平和全面体检的结果。

2. 进行测试的非专业人士可能缺乏传统意义上技术培训。

3. 进行测试的非专业人士可能会或可能不会根据测试结果采取进一步的措施。

4. 非专业人士未经过收集人体样本或保存、运输人体样本的技术培训，可能导致样本发生变化，例如从采集到测试之间花费较长时间而降解，或样本暴露于极高温或极低温以及可能影响测试结果的其他环境因素。

因此，在评估家用 IVD 时，应当考虑在使用此类医疗器械时与其使用相关的风险和受益，是否获得健康的受益大于可能面临的风险。因而，风险分析是评估产品安全性和有效性的重要方面。

如果申请人可以证明在医疗专业人士使用时，家用 IVD 与临床实验室用医疗器械在安全性和有效性方面具有实质等同性，并且该医疗器械也满足所有法律法规要求时，可以认为该家用

IVD 将通常满足上市许可的要求。如果该医疗器械在安全性和有效性方面出现独特问题，并且无法证明与非家用 IVD 实质等同性时，申请人需要在其提交资料中提供更多的风险相关信息，用以证明该家用 IVD 的受益大于风险且风险可控，该产品的安全有效性达到上市许可要求。

申请人除了按照 YY/T 0316 的要求进行风险分析外，应着重从下述几个方面判断产品的风险/受益：

### 1 受益方面

1.1 在筛选、诊断或监测特定疾病、病症或风险因素方面，测试对用户或社会（公共卫生）的临床受益是什么？

1.2 如果测试可用于家用，而不是仅通过专业人士进行使用，这对用户或社会产生什么受益？

### 2. 风险方面

2.1 假阳性或假阴性测试结果对用户或社会（例如，用户的后续措施无法跟进或不良的用药情况）有什么影响？

2.2 如果拟定用于症状性受试者的家用 IVD 给出错误结果或未定结果，那么在延迟获得专业检查方面，用户或社会面临的风险是什么？

2.3 家用 IVD 在不适宜的环境下意外使用的风险是什么？

2.4 发生操作错误后不适当的处置，用户或社会面临的风险是什么？

## （三）说明书和标签

家用 IVD 说明书和标签首先应符合《医疗器械说明书和标

签管理规定》及《体外诊断试剂说明书编写指导原则》。但是由于家用 IVD 的特殊性，会产生一些特殊要求，例如家用 IVD 的说明书和标签需要尽可能简单、简明、易于理解，可更多使用插图和绘图、使用粗体打印或其他方法突出警告和预防措施，并在可行的情况下为试剂容器提供颜色编码。

由于试剂和仪器的说明书和标签要求有所不同，现将两类产品要求分别进行阐述。

## 1. 体外诊断试剂说明书

### 1.1 预期用途

应以适合非专业人士的术语适当详细描述预期用途。适当时应包括被测量、原始样本类型和适用人群；适当时应说明医学用途，说明在预期用途方面的益处和局限性。应明确声明体外诊断试剂预期为非专业人士家用。

### 1.2 检验原理

应以适合非专业人士的术语简要描述检验方法的原理，给使用者提供必要的基本信息。无需撰写过多专业性强的词汇或者化学式、方程、公式等。

### 1.3 主要组成成分

应提供试剂盒各组分的性状、数目、装量、浓度、比例或活性。如果有需要用户自备的试剂、耗材，也应明示。

### 1.4 储存条件及有效期

明确未开封条件下的储存条件和有效期。如果不同于包装标签注明的储存条件和有效期，应提供内包装首次开封后的储存条

件和有效期。如果组分的储存条件或有效期有所不同，每个组分都应给出各自的稳定性要求。

### 1.5 样本要求

应详细说明所使用的原始样本及采集前的处理方法，明确采集方式，明确储存条件。同时应给出原始样本采集前病人的准备要求，如空腹。可通过使用图片和插图（优选以彩色图片和插图）来增强对样本采集、制备步骤的描述。

### 1.6 检验方法

应提供需要遵从的检验程序的完整、详细描述。程序应包括样本准备、实施检验和获得结果所需的所有步骤。适当时，程序宜用图表或图片来进行图解。同时应明确校准（如有）、质量控制程序的过程。在质量控制程序中应提供关于验证 IVD 试剂性能符合要求的方法的足够信息。在检验结果读取过程中应提供如何读取检验结果的说明。应以易于被非专业人士理解的方式来表达和显示结果。应清晰地详细说明阳性或阴性结果。如果结果以目测方式判读，应提供清晰的结果判读方式，如对于比色反应提供标准比色卡。

### 1.7 检验结果的解释

应根据测试的预期用途说明测试结果的意义，并提供有关用户应采取什么样适当行动的具体信息。此外，应解释假阳性和假阴性测试结果的含义，并列举假性结果的可能来源和含义。同时应给出基于 IVD 检验结果所应采取的措施的建议，信息应包括一个声明，指导用户在没有咨询其他医护人员之前不要做任何医

疗相关的决定。

### 1.8 阳性判断值或参考区间

应以易于被非专业人士理解的方式给出阳性判断值或参考区间。其数值单位应和用于报告检验结果的单位保持一致。如不同人群的阳性判断值或参考区间不一致应分别列出。

### 1.9 检验方法的局限性

应描述检验程序的局限性，包括但不限于下述内容：

1.9.1 列出会影响测试结果的食物、药品或其他可能的干扰物质。这些信息应该指明应该避免接触什么物质，以及在试验前的避免时长。

1.9.2 不适当的原始样本检验和潜在后果（如已知）。

1.9.3 能影响结果的因素（例如环境），以及避免不正确结果的预防措施。

### 1.10 注意事项

1.10.1 如果认为某个 IVD 试剂存在危险性，说明书中应包含适当的表示危险的文字或符号。

1.10.2 如果某些危险与 IVD 试剂的存储、使用或处置相关，包括可合理预见的误用，都应给出帮助使用者降低或避免危险的信息。

1.10.3 如果 IVD 试剂包含存在感染性风险的人源或动物源物质，应给出警告。并提供关于安全操作和处置危险物质的信息。

1.10.4 如果 IVD 试剂预期一次性使用，应明示。

## 2. 体外诊断试剂标签

标签中应至少包括产品名称、包装规格、预期用途、储存条件及有效期、注意事项、批号。

### 3.体外诊断仪器说明书

#### 3.1 仪器的识别

应给出 IVD 仪器的名称、型号；单独的仪器模块（组成）应明确名称，软件应明确名称和版本号。

#### 3.2 适用范围

应以适合非专业人士的术语描述体外诊断仪器的适用范围。应说明体外诊断医疗器械适用范围方面的益处和局限性，并应说明其为医疗用途。

#### 3.3 禁忌症

应以适合非专业人士的术语描述体外诊断仪器的禁忌症。若目前暂未见相关报道，可注明“暂未发现”。

#### 3.4 警告与注意事项

3.4.1 与体外诊断仪器和/或附件的安装、操作、维护、运输、贮存或处置相关的风险。

3.4.2 已知产生的明显的干扰。

3.4.3 电磁兼容性，发射与抗扰度，按照 GB 4824 应分组为 1 组 B 类。

#### 3.5 仪器安装

当 IVD 仪器的安装预期由用户自行完成，应提供完整的安装说明。

3.5.1 应详细说明如何拆包装、如何检查交付完整性、如何

检查在运输过程中是否有损坏。

3.5.2 应提供关于可使用的附件和正确连接信息，必要时应附图说明。

3.5.3 简要描述开机设置，对正确安装后进行功能检查。

### 3.6 操作程序

3.6.1 操作前准备，适当时应提供以下有关信息：使用者必须接受的所有特定培训；正常使用体外诊断仪器必需的特定物品和/或设备；配套使用的试剂和耗材；所使用的原始样本类型；原始样本采集的要求及储存要求；对于安全和正确操作仪器的检查和调整。

3.6.2 应提供运行 IVD 检验程序的详细描述。程序的撰写应使用易于被非专业人士理解的简单术语。描述尽量避免使用专业词汇。为了便于理解，操作程序建议以流程图、照片或图片等做图解。简要的操作指南能够更好地被非专业人士学习和接纳。

3.6.3 明确描述质量控制程序，应提供关于验证 IVD 仪器性能符合要求的方法的足够信息。

### 3.7 检验结果的读取

应提供如何读取 IVD 检验结果的说明。结果应易于被非专业人士理解的方式表达和呈现。应提供可能导致不正确结果的因素以及其他适当的注意事项。同时也应给出一个提示信息，指导使用者在没有咨询其医护人员之前不要做任何医疗相关决定。

### 3.8 特定功能

由于家用的特殊性，产品在设计的过程中应包括如下功能：

3.8.1 系统的自动检查。

3.8.2 使用者能够合理验证 IVD 仪器的程序，即设计出简单有效的质量控制程序。

3.8.3 整个系统的简单性能检查。（如适用）

### 3.9 关机程序

应提供如下相关信息：

3.9.1 如何设置待机状态。

3.9.2 如何正常关机。

### 3.10 维护

适当时，应提供如下有关信息：

3.10.1 由使用者进行的日常维护，包括种类和频次。

3.10.2 由使用者进行的清洁的说明，包括使用的清洁剂、清洁程序和频次。

### 3.11 故障排除

应提供如下有关信息：

3.11.1 故障信息的解释。

3.11.2 确定常见故障的原因。

3.11.3 可由使用者解除的故障。

3.11.4 在控制超出范围的情况下要采取的措施。

### 4.体外诊断仪器标签

标签中应至少包括产品名称、适用范围（明确体外诊断用途）、序列号（当对于和 IVD 仪器一同使用的装置、设备或附件无法用序列号表示时，可以使用批号替代）、注意事项、电源连



接条件和输入功率。

此外，无论是体外诊断试剂还是仪器都建议申请人向用户提供联系方式，以便其在与试剂或仪器使用有关的问题出现时进行联系。

最后，为了便于用户了解家用 IVD 说明书及标签的重要变化，特别是高频率使用医疗器械的随附标签（例如家用葡萄糖测试系统），建议申请人通过适当的方式提醒用户重要的说明书及标签变化。

#### （四）临床评价

本文（一）分析性能评估部分已经说明应通过使用适当的测试来对医疗器械的分析性能（例如灵敏度、分析特异性、准确性和重复性等）进行实验室评估。这些评估的目的是确定在受控实验室条件下确定的器械的“真实”性能特性。但实际使用过程是由非专业人士完成，所以在临床评价阶段，应对产品进行设计确认，因此应该对医疗器械进行非专业人士实际使用场景下的评估，确定医疗器械由非专业人士使用且在无人帮助的情况下能否按照说明书中提供的使用说明完成检测，并且产品性能能否达到临床实验室中的检测水平。除与一般 IVD 产品一样应进行临床评价外，家用 IVD 在临床评价中还应注意以下方面：

1. 用户现场评估的主要目标应该是在非专业人士和专业人士进行比较测试时，某一特定家用 IVD 测试性能水平是否相当。建议由非专业人士和专业人士测试随机的临床样本，其中两组均使用家用 IVD。此类试验将反映出用户使用经验是否对检测过程

有影响，同时验证医疗器械的技术性能特性和说明书、标签的可读易用性。

2.为评估非专业人士正确执行和解释测试结果的能力，建议申请人向研究参与者提供简单的问卷(作为用户现场评估的一部分)，以确定非专业人士是否可以阅读和理解说明书和标签。例如，可以使用问卷来确定非专业人士是否可理解测试的目的、使用条件、测试的局限性、结果的判读及含义、正确采取进一步的措施。建议将此类问卷的样本以及所有研究参与者对每个问题的回答的列表纳入注册提交资料中。

3.选择参与临床评价的非专业人士应能代表测试所针对的目标用户。代表性研究人群可能需要选择不同背景、教育水平和年龄组的个人。因此，应仔细制定选择标准从而选择出合适的受试者进行测试。确定选择标准的基础应连同研究方案和测试结果一起提交到注册资料中。

4.选择进行试验的受试者的数量应足以证明所有目标非专业人士均可以执行和解释测试。强烈建议选择用于研究的受试者人数应基于对相关非专业人士的统计进行有效抽样，并应考虑到适当的人口因素。此外，应使用适当的统计方法来分析测试结果，证明进行测试的非专业人士和专业人士之间的相关性。

5.理想情况下，为了避免在数据采集和用户现场研究评估期间出现偏差，应使用盲法设计。然而，若不可能实现盲法设计，可接受采取合理措施以减少潜在偏差。申请人应谨慎选择适当类型的研究及统计方法，以确保研究得出准确的信息。

### 三、编写单位

北京市医疗器械技术审评中心

## 附件

# 真实世界数据用于医疗器械临床评价技术 指导原则（试行）

本指导原则旨在初步规范和合理引导真实世界数据在医疗器械临床评价中的应用，为申请人使用医疗器械真实世界数据申报注册以及监管部门对该类临床数据的技术审评提供技术指导。本指导原则中提及的医疗器械包括体外诊断试剂。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的技术指导文件，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。真实世界数据和真实世界研究处于快速发展阶段，本指导原则基于现有认知水平制定，需根据科学发展不断完善和修订。

## 一、概述

### （一）真实世界数据与证据

本指导原则所述真实世界数据是指传统临床试验以外的，从多种来源收集的各种与患者健康状况和/或常规诊疗及保健有关的数据。

围绕相关科学问题，综合运用流行病学、生物统计学、循证医学等多学科方法技术，利用真实世界数据开展的研究统称为真实世界研究。真实世界研究通过系统性收集真实世界数据，运用合理的设计和分析方法，开展前瞻或回顾性研究。

真实世界证据指的是，通过分析真实世界数据，形成医疗器

械使用、风险/收益相关的临床证据，可能作为有效的科学证据用于监管决策。由于真实世界数据来源不同，数据质量可能存在较大差异，并非所有的真实世界数据都能产生有效的真实世界证据。

## （二）真实世界研究的优势与局限性

相比于传统临床试验，一般来说，真实世界研究在现实环境下开展，对纳入患者限定相对更少，样本量可能较大，更可能获得长期临床结局，研究结果的外推性可能较好。真实世界研究可使用多种数据，如医院病历数据、登记数据、医疗保险数据等。真实世界研究还可用于观察罕见严重不良事件，回答罕见疾病诊疗相关问题，评价临床结局在不同人群、不同医疗环境、不同使用方法之间的差异等。

真实世界研究的局限性包括但不限于，真实世界数据来源众多，数据质量有待评价；真实世界研究通常存在较多的偏倚和混杂（包括选择偏倚、信息偏倚、混杂等），研究结论可能存在挑战。

## 二、常见真实世界数据来源

常见的真实世界数据包括但不限于登记数据、医院病历数据、区域健康医疗数据、医疗保险数据、健康档案、公共监测数据、患者自报数据、移动设备产生的数据等。此外，真实世界数据还可包括在医疗器械生产、销售、运输、存储、安装、使用、维护、退市、处置等过程中产生的数据（如验收报告、维修报告、使用者反馈、使用环境、校准记录、运行日志、影像原始数据等）。

真实世界数据依其来源及特征，包括但不限于以下情形：

（一）产生于健康医疗服务的提供和付费过程，基于管理目的生成，如医院电子病历数据、医保数据、健康档案等。

（二）基于数据库建立时的研究目的，设立统一的数据标准和数据收集模式，在常规临床实践中形成并建立的数据资源，如器械登记数据等。

### 三、真实世界数据质量评价

良好的真实世界数据质量是开展真实世界研究的基础，直接影响真实世界研究生成的证据强度。真实世界数据质量评价，在遵循伦理原则，符合法规要求，保障数据安全的基础上，需关注数据的相关性和可靠性。数据的相关性，指的是数据是否可充分回答与研究目的相关的临床问题，包括数据是否涵盖研究人群数据，是否能形成相对统一或标化的干预/暴露，是否可设置可比的对照，是否包含研究所需的结局变量及测量结果，是否可获得混杂因素的相关数据。数据的可靠性，指的是数据采集的准确性，包括采集前确定采集范围、采集变量，制定数据词典、规定采集方法、采集数据的流转方式、储存介质格式等，充分保障数据的真实性和完整性等。评价真实世界数据质量，具体可从以下方面进行考虑：

#### （一）代表性

数据所包含的人群是否涵盖研究的目标人群。

#### （二）完整性

数据被收集和获取的程度，即相对于研究目的，数据是否完

整，如研究变量的缺失是否影响研究结局的评估，样本量及随访时间是否足以回答研究问题等。

### （三）准确性

数据对患者健康状况、诊疗及保健反映的准确程度，如患者年龄、使用器械、手术类型是否准确。准确性评价包括原始数据记录的准确性，数据采集的准确性（如是否建立规范统一的数据采集方法，是否核查不同来源数据的准确性等），以及数据治理的恰当性（如是否建立规范统一的数据治理流程，包括数据安全性处理、数据链接、数据清洗、数据编码、数据结构化、数据传输等，是否核查数据治理算法的正确性）。

### （四）真实性

医疗器械可被唯一标识以及唯一标识被记录的程度，以识别和分析该器械的全部使用过程。

### （五）一致性

数据采集遵循相同的过程和程序的程度，包括统一的数据定义和稳定的病例报告表或版本受控的其他数据收集表。

### （六）可重复性

变量可重复的程度。例如，对同一患者，结局变量测量和分类的一致性。

## 四、真实世界研究设计常见类型及统计分析方法

真实世界数据用于医疗器械临床评价时，应基于具体研究目的，进行策划和设计，遵循伦理原则，符合法规要求，保障数据安全。

研究策划包括明确研究问题，确定数据来源及收集方式，以及组建研究团队等。研究设计包括确定设计类型，明确研究对象和研究变量，识别混杂及偏倚的来源并制定相应措施进行合理控制，以及事先制定统计分析计划等。

### （一）真实世界研究设计常见类型

真实世界研究设计类型主要分为试验性研究和观察性研究。

#### 1. 试验性研究

实用性临床试验是在常规或接近常规的临床实践中开展的临床试验，实效性随机对照试验是实用性临床试验的一种重要类型。

实用性临床试验关注干预措施在常规临床实践中的效果，其研究对象是在常规临床实践中应用干预措施的患者群体，可能存在多种合并症；干预措施由于与常规临床实践保持较好一致，从而受干预者技能和经验的影响。因此，研究设计需基于其特点进行全面考虑。

实用性临床试验通常选用常规治疗、标准治疗或公认有效的治疗措施作为对照，观察指标通常选择对患者或研究结果的使用者具有重要临床意义的指标，根据研究目的不同，可包括安全性、有效性、治疗依从性、卫生经济等方面，因其注重评价远期结局，随访时间较长，随访频率通常与常规临床随访一致。

#### 2. 观察性研究

观察性研究包括队列研究、病例-对照研究、横断面研究、病例系列等设计类型。申请人可根据研究目的，选择恰当的研究



设计。由于观察性研究更可能出现偏倚及混杂，需预先进行全面识别，并采取有效的控制措施。

### 3.其他

在单组试验中，使用真实世界数据作为外部对照，是形成临床证据的一种特殊设计类型。外部对照需充分考虑试验组和对照组的可比性，如研究人群、临床实践、诊断标准、测量和分类等。

## （二）统计学分析方法

在真实世界研究中，研究者需要根据研究目的、数据以及设计类型，选择合理的统计学方法，常见的统计分析方法见附录。

试验性研究的统计分析方法与传统临床试验相似，其统计分析计划包括数据集定义、分析原则与策略、缺失数据处理、分析指标与分析方法、亚组或分层分析、敏感性分析、补充分析和结果报告等。统计分析的基本原则亦为意向性治疗分析原则。观察性研究由于更容易产生偏倚和混杂，数据分析的关键是采用统计分析技术最大限度的控制混杂产生的偏倚，可用的分析技术除传统的分层分析、多变量分析外，还包括倾向性评分等。

## 五、可考虑将真实世界证据用于医疗器械临床评价的常见情形

基于真实世界数据形成的真实世界证据可支持医疗器械全生命周期临床评价，涵盖上市前临床评价及上市后临床评价。真实世界证据用于医疗器械临床评价的常见情形如下：

### （一）在同品种临床评价路径中提供临床证据

同品种临床评价路径主要基于同品种医疗器械的临床数据

开展临床评价，需要的临床数据包括同品种产品的临床数据和/或申报产品的临床数据。

对于同品种产品的临床数据，真实世界数据是其重要来源，其有助于确认产品在常规临床实践中的安全有效性；识别产品的潜在风险（如罕见的严重不良事件）；甚至通过获知同类产品在不同人群中的实际疗效，明确最佳使用人群；通过知晓同类产品的行业水平，为申报产品的上市前风险/收益评价提供信息。申报产品合法使用获得的真实世界数据，可用于确认申报产品与同品种器械间的差异，不对申报产品的安全性有效性产生不利影响。

## （二）用于支持产品注册，作为已有证据的补充

由于全球法规尚待进一步协调以及产品上市策略等因素影响，部分医疗器械尚未实现全球同步上市。注册申请人可综合考虑产品设计特点及适用范围，已有的临床证据，各监管国家或地区对于临床证据要求的差异等情况，在已上市国家或地区收集真实世界数据并形成真实世界证据，作为已有临床证据的补充，支持在中国的注册申报，可避免在原有临床证据不足时在中国境内开展临床试验。

## （三）临床急需进口器械在国内特许使用中产生的真实世界数据，可用于支持产品注册，作为已有证据的补充

根据国家相关规定，在部分区域指定医疗机构内，特许使用的临床急需进口医疗器械，按照相关管理制度和临床技术规范使用产生的真实世界数据，经过严格的数据采集和系统处理、科学

的统计分析以及多维度的结果评价，可用于支持产品注册，作为已有证据的补充。特别是通过境外临床试验进行临床评价，有证据表明/提示将境外临床试验数据外推至中国人群可能受到境内外差异的影响时，可考虑使用该类数据作为支持。

#### （四）作为单组试验的外部对照

在单组临床试验设计中，可从质量可控的真实世界数据库中提取与试验组具有可比性的病例及其临床数据，作为外部对照。外部对照通常来源于具有良好质量管理体系的登记数据库，其可接受申办者和监管方等的评估，以确认其数据的相关性和可靠性。建议采用同期外部对照，如使用历史数据进行对照，将因为时间差异引入多种偏倚，降低临床试验的证据强度。

#### （五）为单组目标值的构建提供临床数据

目标值是专业领域内公认的某类医疗器械有效性/安全性评价指标所应达到的最低标准，包括客观性能标准和性能目标，是在既往临床数据的基础上分析得出，用于试验器械主要评价指标的比较和评价。真实世界数据可作为构建或更新目标值的数据来源。

#### （六）支持适用范围、适应症、禁忌症的修改

医疗器械上市后，基于所在国家或地区的相关法规，在合法使用的前提下，获得的真实世界数据可用于支持适用范围、适应症及禁忌症的修改。可能的情形包括发现额外的疗效、潜在的获益人群、慎用人群、产品远期安全性确认等。

#### （七）支持在说明书中修改产品的临床价值

医疗器械上市后的真实世界证据，可用于支持修改说明书中

修改产品的临床价值。例如，对于测量、计算患者生理参数和功能指标的医疗器械，部分生理参数和功能指标在上市前评价时主要关注测量和计算的准确性，未充分发掘其临床价值。真实世界数据可用于构建生理参数和功能指标，或者基于其做出的临床治疗决定与临床结局之间的因果推断，从而修改说明书中产品的临床价值。

#### （八）支持附带条件批准产品的上市后研究

对用于治疗罕见病、严重危及生命且尚无有效治疗手段的疾病和应对公共卫生事件等急需的医疗器械，附带条件批准上市后，可利用真实世界数据开展上市后研究，以支持注册证载明事项的完成。

#### （九）用于高风险植入物等医疗器械的远期安全性和/或有效性评估

高风险植入物等医疗器械，特别是市场上首次出现的高风险植入物，在上市前临床评价中，难以确认产品的远期疗效和风险，识别罕见严重不良事件。可利用真实世界数据进行该类产品的上市后研究，评估产品的远期安全和/或有效性，完成产品的全生命周期临床评价。

#### （十）用于治疗罕见病的医疗器械全生命周期临床评价，加快其上市进程，满足患者需求

真实世界数据可在多维度支持治疗罕见病的医疗器械快速上市。如拟开展上市前临床试验，真实世界数据可作为单组试验的外部对照，或者用于构建目标值；附带条件批准后，真实世界

数据可用于确认产品的有效性，识别产品风险，进行产品风险/收益的再评价。

### （十一）上市后监测

产品的上市后监测，涉及不良事件监测、产品安全有效性再评价等方面，是医疗器械全生命周期临床评价的重要组成部分。真实世界数据在上市后监测中应当发挥重要作用，如通过收集、提取风险信号，开展不良事件归因分析，及时发现和控制已上市医疗器械的使用风险，同时促进生产企业对已上市产品的设计改进，推动新产品研发。

附：医疗器械真实世界研究常见统计分析方法

## 医疗器械真实世界研究常见统计分析方法

### 一、实效性随机对照试验的统计方法

与传统随机对照临床试验相比，实效性随机对照试验（以下简称 pRCT）在现实医疗环境中开展，患者个体差异可能较大，接受干预的标准化程度可能降低，患者依从性可能较差，临床专业人员的医疗技术可能存在不同，研究失访可能增加。pRCT 的统计分析需遵循事先制定的统计分析方案，考虑因素包括但不限于以下情形：

（一）意向性分析是常用的统计分析方法，需重视对患者失访的处理，预先明确失访患者的处理办法并说明原因；

（二）pRCT 的研究人群、临床环境等存在较大异质性，研究结果检验效能可能较低，应谨慎使用非劣效设计。

（三）pRCT 在随机后可能仍会出现混杂，例如患者接受的干预发生变化，不同组别患者的依从性不同等。研究者需根据研究问题与研究假设，采取适当统计方法调整随机后混杂的影响。

（四）pRCT 如果来自于多个中心，需要对中心效应进行控制，当主要结局变量是连续性指标时，可采用协方差分析方法；当主要结局变量是分类指标时，可采用考虑 Cochran-Mantel-Haenszel 方法。当除中心效应外还有其他协变量需要考虑时，可采用随机效应模型。

（五）在 pRCT 统计分析中，建议重视敏感性分析，以评估统计推断的稳健性。

## 二、观察性研究常用的统计分析方法

在观察性研究中，数据分析的关键是采用统计分析技术最大限度的控制混杂因素造成的偏倚。可用的分析方法包括但不限于以下情形：

### （一）分层分析

分层分析是指将数据按可能的混杂因素分为多层，每层的内部数据有较好的同质性，是常用的识别和控制混杂造成的偏倚的方法之一。Mantel- Haenszel 法是常用的分层分析方法，来评估混杂因素对结果的影响。该分析可判断外来因素是混杂还是效应修饰作用，或以哪种作用为主，以及确定混杂的大小和方向或效应修饰的大小。但是分层分析只能控制少数混杂因素，若混杂因素数过多可能导致过度分层，使层内样本量少；对连续性变量只能用等级分层法，常引起不合理的分组。

### （二）多变量回归模型

多变量回归模型是最常见的控制混杂因素的统计分析方法，根据结局变量的特点选择 logistic 回归、线性回归、Poisson 回归和 Cox 比例风险回归等。值得注意的是，大多数回归模型用于估计相对效应值。针对存在层次结构的数据可考虑多水平模型，针对存在重复测量的数据可考虑广义线性混合效应模型和广义估计方程。但在应用这些模型的时候，仍需考虑其模型的模型假设以及模型适用性。

### （三）倾向性评分分析方法

倾向性评分分析是目前观察性研究中因果推断常用的分析方法，是一种针对较多混杂因素的调整方法，尤其适用于暴露因素常见而结局事件罕见的研究，或者有多个结局变量的研究。常见的倾向性评分应用方法包括倾向性评分匹配法，倾向性评分分层法，逆概率加权法，以及将倾向性评分作为唯一协变量纳入统计模型进行调整分析的方法。其中，倾向性评分的匹配和分层法在医疗器械临床评价的真实世界研究中已有较为成熟的应用。

值得注意的是，若使用倾向性评分方法，应首先在统计分析计划中，预先指明用于建立倾向评分模型的变量，以及对模型拟合优度和预测效果进行判断的标准；在对基线指标建立倾向评分模型时，应保持对结局指标的“盲态”，避免根据结局指标重新调整倾向评分模型，从而获得“理想”或“预期”结果的情况。

应用倾向性评分进行效应估计时，需判断倾向性评分接近的患者在不同处理组间的协变量分布是否均衡，报告使用倾向性评分之前和之后的结果，考虑倾向性评分处理后可能对研究结果造成的影响，例如，用倾向性评分匹配后可能导致的估计精度降低（因样本量下降）；或使用倾向性评分加权时，个别极大权重的样本可能对分析结果造成较大影响等。

倾向性评分方法仅能处理可观测到的混杂因素，不能控制研究中未采集的混杂因素可能带来的潜在影响，建议研究中针对评价结果进行合理的解读和讨论，并开展可能的定量分析。



## 附件 6

# 个性化匹配骨植入物及配套工具医工交互质控 审查指导原则

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技术论证方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和论证资料。企业应在遵循相关法规和技术标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则旨在为注册申请人/生产企业参考《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 70 号）要求进行相关产品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。本指导原则系对个性化匹配骨植入物及配套工具设计开发医工交互的通用指导，以确保研发资料内容的质量，并非注册申报资料的内容格式。注册申请人应依据具体产品的特性对研发资料内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中所适用的细节内容。若不适用，需具体阐述理由并提供相应的科学依据。本指导原则主要针对患者匹配产品，定制式产品也可借鉴本导则。从事生产个性化匹配骨科植入物及配套工具的企业应当遵循《医疗器械生产质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 64 号）及其相关附录，并具有生产非定制式产品的资格。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前科学认知水

平下制定的,是对个性化匹配骨植入物及配套工具医工交互质量控制原理的进一步阐释,所列举产品有限,尚不能涵盖所有个性化匹配骨植入物及配套工具产品细节,对于某些专项问题的处理方法,尚需针对性的指导原则进行深入论述。随着法规和标准的不断完善,以及技术审评科学的不断发展,本指导原则相关内容也将进行适时的调整、补充和更新。

本指导原则适用于个体化下颌骨假体、定制正颌导板及钛板、髌臼周围型肿瘤髌关节假体、髌骨肿瘤假体、个性化匹配多节段人工椎体等个性化匹配产品及配套工具的设计开发,符合YY/T 0287-2017《医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求》中相关基本原则和阶段划分,针对个性化匹配产品进行了具体细化及调整。本指导原则聚焦于“医工交互”的内容,故暂不包括对生产“转换”阶段的讨论,不限于增材制造(3D 打印)等具体的生产加工工艺。

本指导原则正文将按照骨植入物和工具分别加以说明,阐述各阶段的医工职责及交互内容,附件中列出了典型产品的医工交互流程图,以供参考。

## 一、程序

### (一) 个性化匹配骨植入物设计程序

个性化匹配骨植入物的通用设计程序如图 1 所示,包括策划、输入、输出、验证和确认五个主要步骤;在验证不满足要求的情况下,触发修改工作;根据前序已植入产品临床随访结果,对后续的实施病例的产品进行设计更改;设计程序的所有步骤都在评审监督下开展;所有流程都需进行记录与留样。其中,骨植

入物的“输出”结果将触发配套工具的设计程序。

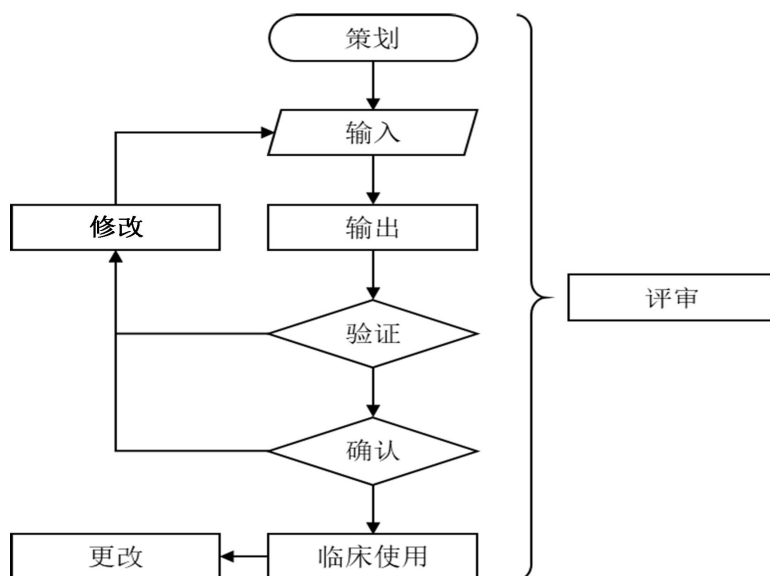


图 1 个性化匹配骨植入物的设计程序

策划步骤主要包括参与人员资质核验、策划立项论证、手术方案规划设计验证要求、产品确认要求等；输入步骤主要包括影像学输入、患骨三维重建、骨植入物设计与分析（包括硬/软组织的固定位置/附着点数量）等；输出步骤主要包括产品三维 CAD 模型、产品使用说明和终产品检验要求等；验证步骤主要包括背对背盲态设计交叉复验和伴随样品的理化性能测试；确认步骤主要包括终产品与设计结果的吻合性和灭菌确认等；修改步骤需明确其触发条件和修改工作内容等；更改步骤主要包括临床随访记录、更改建议等；评审步骤需明确评审内容和评审方式；记录与留样步骤需明确记录形式和留样规定。

各步骤的程序文件应明确该工作的触发条件、必经步骤及结束条件，以及与相邻方面的衔接过渡，并建立流程图（见本导则各附件）。

## （二）个性化匹配骨植入物配套工具设计程序

个性化匹配骨植入物配套工具设计程序如图 2 所示，其设计程序由骨植入物的输出结果启动，包括策划、输入、输出、验证和确认五个主要步骤；在验证不满足要求的情况下，触发修改工作；根据前序已完成手术患者的临床随访结果，对后续的实施病例的产品进行设计更改；设计程序的所有步骤都在评审监督下开展；所有流程都需进行记录与留样。各步骤工作内容与骨植入物设计程序类似，各步骤的程序文件应明确该工作的触发条件、必经步骤及结束条件，以及与相邻方面的衔接过渡，并建立流程图（见本导则各附件）。

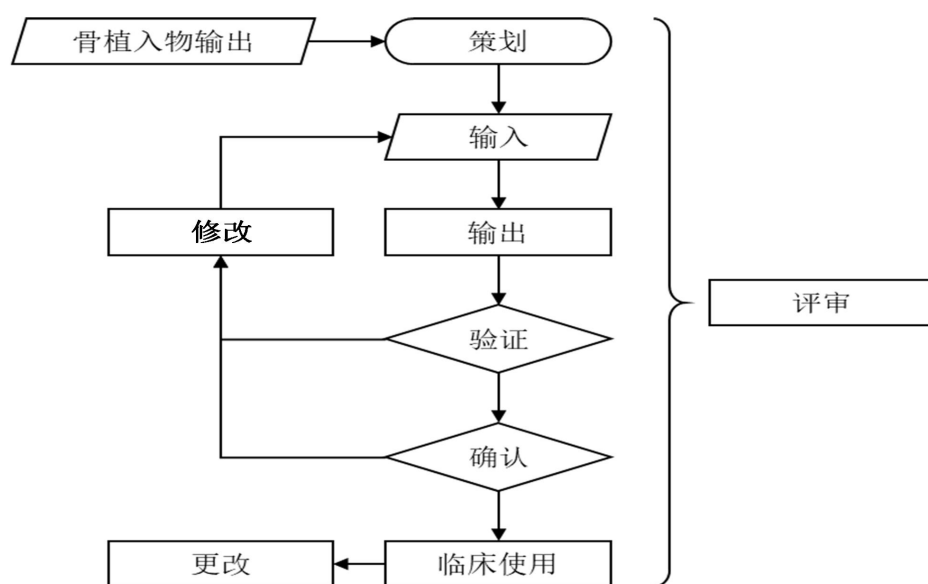


图 2 个性化匹配骨植入物配套工具设计程序

### 二、策划

对主持和参与个性化匹配骨植入物及其配套工具设计制作的医工双方人员的资质要求：“医”方建议由三甲医院中具有正高级职称的医生主持个性化匹配骨植入物及其配套工具的全部流程，该医生团队应有运用传统标准化产品开展同等病患部位与病

情下类似手术的既往经验；“工”方参与人员需具有个性化匹配骨植入物设计经验或具有 3 年以上类似植入术式的非个性化匹配植入物的设计与开发经历。

策划文件应对“医”和“工”的工作内容传接过渡做出明示，应有针对性的培训及周期性考核计划，可考虑运用虚构的测试模块，对医工的输入、输出及评审等能力进行模拟测评。

策划文件的文本内容应事先确立标准化格式，至少包括依解剖部位细分的产品设计立项文件和确认文件，立项文件至少包括个性化骨植入物治疗的必要性论证、个性化骨植入物治疗的可行性论证，并按照 YY/T0316 设定风险分析和管理计划。针对每一名病患的每一件产品即为一项个性化匹配项目，故格式化文本应覆盖所有可能的解剖细分区域。

### （一）个性化匹配骨植入物的策划

个性化匹配骨植入物的立项论证内容需包括个性化骨植入物治疗的必要性论证，所拟采用治疗方案是否有已注册的非个性化产品可用，是否通过个性化骨植入物可以显著提高医疗效果，应当通过对比现有非个性化匹配产品与个性化匹配产品的优点和局限性来论证个性化匹配设计的必要性。相较于常规产品，个性化产品带有风险不确定性，应注意避免滥用。

个性化匹配骨植入物的立项论证需包括个性化骨植入物治疗的可行性论证，所拟采用的治疗方案和个性化骨植入物在材料性能、力学性能、特征结构的可制造性，明确医生可接受功能与工程师可以实现能力和可用资源是否匹配；工程上能否在限定时间内提供质量合格的个性化产品；个性化产品在价格上患者是否可以承受，等等。

## 1.医方职责

(1) 个性化匹配植入产品的策划过程中，医生以及医生所在单位主体应该具有具体个性化定制的能力与经验，多数骨科植入物为永久植入式，因此在策划个性化匹配产品时，主刀医生要对类似治疗经验进行临床评价，提出理论依据，证实拟实施的个性化治疗方案的必要性和可行性。

(2) 策划立项文件中需提出治疗目标，论述患者的整体情况，目标区域的解剖及生理功能特点，相邻区域的解剖、生物力学参数，并对可能考虑到的健侧/对侧的因素进行充分陈述。在植入物设计过程中应注意，医生考虑的综合问题与工程人员关注的局部设计常常存在偏差。

(3) 策划立项文件中应提出植入物设计需要考虑的要求，包含质量、性能、材料、尺寸、安装定位方式等。

(4) 策划立项文件中需明确手术方案规划，特别注意个性化骨植入物与软组织、硬组织的固定方案。

## 2.工程师职责

(1) 根据医生需求，为其提供骨植入物材料、植入物设计、工程分析、制造可行性等方面的支撑，论证个性化骨植入物治疗实施的工程可行性；协助医生确定是否能够在限定时间内完成制造并进入临床应用；估算成本价格。

(2) 与医生明确个性化匹配骨植入物设计的适用范围，告知现有已注册的生物医用材料和制造工艺在力学性能、表面粗糙度、制造精度上是否满足要求；明确骨植入物设计制造中可能的技术风险及控制措施并告知医生。

(3) 按照程序流程形成设计开发计划，主要包括设计实现

技术路线和项目时间节点。设计实现技术路线应定义每个设计阶段的验证、确认与设计转换所必需的活动类别,包括有限元分析、疲劳测试、模拟手术及构件试样/原型产品的生产等方面的参数赋值。

### 3.医工交互内容

(1) 共同论证个性化植入物设计制作的可行性。根据现有技术储备(包括原材料、终产品性能、工艺水平、使用软件、设计能力),确定个性化植入物实施的可行性。

(2) 手术方案交互。对于个性化植入物手术方案的规划,医工交互过程中医生应详细充分地告知工程人员手术规划的诸多细节问题,防止因常识性理解误差或专业性角度差别造成认知差异,防止因工程人员未考虑到某些未告知的因素,所设计植入物在操作过程中出现不合理现象。手术规划应明确限定病患影像数据获取到植入物及工具设计确认、设计确认到手术日之间的时限,具体到自然日,以减少病情变化对设计有效性的影响。

(3) 共同确立设计实现技术路线。定义每个设计阶段的验证、确认与设计转换所必需的活动类别,包括有限元分析、疲劳测试、模拟手术及构件试样/原型产品的生产等。

#### (二) 个性化匹配骨植入物配套工具的策划

个性化匹配骨植入物配套工具需起草单独的立项策划文件,其必要性应结合个性化匹配骨植入物的策划文件进行论述。

##### 1.医方职责

(1) 医生应在策划文件中明确个性化配套工具使用的必要性。

(2) 个性化配套工具的设计过程中,医生应该在与工程人

员充分沟通手术方案及细节后，告知工程人员配套工作的具体功能作用，以及辅助工具具体参与的操作环节，可能涉及的操作区域以及操作人员（有时需要护理人员设置、组装等等）。同时，在设计过程中医生要告知工程人员，除了与植入物的匹配，还要考虑使用过程中操作者把持的安全、简捷、方便、舒适以及可重复性等。

（3）个性化配套工具的策划过程中，医生以及医生所在单位主体应该需要具有个性化定制的能力与经验，因此在策划个性化配套工具时，主刀医生要提出理论依据，并得到工程人员证实该配套工具在设计及制造过程中的可行性。

## 2. 工程师职责

参照个性化匹配骨植入物的策划中的工程师职责。

## 3. 医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的策划中的医工交互内容，应注意个性化匹配骨植入物特殊的手术入路，及其对配套工具设计功能及性能的影响。

# 三、输入

## （一）个性化匹配骨植入物的输入

个性化匹配骨植入物的输入包括病患处影像学数据、植入物三维模型设计与植入后使用效果分析。

## 1. 医方职责

（1）提供满足病患处三维重建需求、满足植入物三维模型设计精度要求的医学影像数据，提供影像采集过程的主要技术参数，包括患者体位、扫描层厚、扫描间距等。

（2）根据诊疗要求，形成骨植入物的设计需求文件，提出



骨植入物设计的依据和设计准则，提出骨植入物拟采用的材料的要求及表面粗糙度要求，指出骨植入物在人体内的受力情况，每一名个体病患的预期运动功能、植入时限、恢复到正常生活的程度（预期的生活质量评分）。

## 2. 工程师职责

（1）形成设计输入文件，应至少包含对设计输出的技术参数及规范的要求，设计所需影像数据的要求，设计原始数据处理的要求和设计开发所需使用的软件和功能模块的要求等。其中，对影像数据的要求应考虑对伪影和噪声的消除，以及增材制造中阶梯效应的减少。软件和功能模块的要求应至少明确所使用的软件和功能模块的名称，版本和定期核查校验的机制。

（2）根据医生所提供的影像学数据对病患部位进行三维重建。需明确原始图像数据的去噪、图像分割算法，三维及多平面重建算法，三维模型的平滑及简化方式等。

（3）根据骨植入物的设计需求文件和病患处三维模型，设计个性化匹配骨植入物的三维模型。

（4）根据病患处三维模型、骨植入物三维模型和骨植入物在人体的受力情况，结合植入物固定方案，开展有限元分析，初步评估植入物在人体内的安全性和有效性，有限元分析的开展及要求参考相关指导原则，本导则第“十一”部分提示了个性化匹配设计运用有限元分析时的一些注意事项，以供参考。

## 3. 医工交互内容

（1）影像输入和三维重建。个性化匹配设计很大程度上依赖影像学数据的产生、处理，及解剖模型和结构组件模型的三维重建。医工双方在影像学数据输入和处理中应确定原始设计数据

来源、确定需重建组织的范围、重建模型与原始数据之间的误差允许范围等，对影像采集设备应讨论管电流、管电压、窗宽、窗位等参数是否能符合数据质量要求，应规范灰度、对比度等参数的调整规则，应预先设定图像处理软件的图像层距、像素值、灰度阈值、三维叠加运算方法，规定主应力区（包括骨断端内固定与近关节面区域）的曲面构造设计、修正的步骤与原则，尤其对镜像修复与点云数据的补充，尽量减少手动分割。

（2）设计准则和依据。医工双方在个性化匹配骨植入物的设计与分析中需明确个性化治疗的要求，确定替代组织结构的设计依据，明确病变组织与替代物的关系（包括硬组织固定方案、软组织固定方案等），指出骨植入物拟采用的材料及其力学性能，明确骨植入物在人体内的受力情况并适当对其进行简化，明确骨植入物的设计分析目标和（或）安全系数，明确对骨植入物设计的安全性和有效性的评价指标。软组织固位孔与螺钉孔在很大程度上影响着假体的负荷环境。软组织固位孔应以恢复假体周围肌肉、韧带等合理解剖位置及力学功能、确保残留软组织覆盖并消除体内死腔为目标。螺钉固定孔设计应考虑固定钉周围骨量最大化，及骨所受应变的限度。工程设计需辅助明确孔分布位置、数量、孔径、孔间距、边距，及匹配内固定钉的几何参数与空间分布。应特别注意由于肌腱、韧带解剖位置改变对假体主应力区带来的特殊的剪切、扭转负荷，还应注意植入物-软/硬组织界面对组织的应力屏蔽风险。

（3）在预期用途、功能性能相对类似的个性化匹配产品集群内，会产生序贯累积的设计信息，所以在输入信息的格式化文本中，应体现前序产品的关键设计信息，尤其是实体主应力区、

多孔骨结合区等共性设计区域。

## （二）个性化匹配骨植入物配套工具的输入

个性化匹配骨植入物配套工具的输入包括病患处三维模型、骨植入物三维重建模型和手术规划方案。

### 1. 医方职责

（1）医生要详细介绍患者基本特点，告知手术的详细操作流程，通过文件明确配套工具的使用原理、使用方式和拟采用的材料。

（2）医生要明确手术时限、手术条件、手术中拟切除及矫治的范围。

### 2. 工程师职责

（1）根据已设计输出的骨植入物三维模型、病患处三维模型和配套工具的使用方法，设计个性化匹配骨植入物配套工具的三维模型。

（2）涉及手术规划的软件及功能模块应获得产品注册证。

### 3. 医工交互内容

（1）设计准则和依据：医工双方在个性化匹配骨植入物配套工具的设计中需首先明确对应的个性化匹配手术规划流程，手术过程中截骨、骨填充、植入物植入等关键环节，并将其转换为配套工具的解剖定位、测量标记和截骨区域测控组件的设计准则。

（2）临床截骨矫形等手术规划与植入物的骨结合区、解剖匹配区与主应力区，及相应软组织固位孔及螺钉固定孔的设计，有极大关联。截骨、骨填充、植入物置入的需求，应转化为对配套工具的病患解剖定位、测量标记和截骨区域测控组件的设计输

入。配套工具并不仅指术中使用工具，还包括模拟手术过程、验证术中工具可用性和植入物适配性的病患解剖结构实物模型。

（3）病患术前术后的运动态与运动功能评估，是个性化匹配手术规划的重要内容，医学方面与工程方面应合作完成评估表，并明确评估内容与植入物和工具设计参数、围手术期康复护理的关联。

## 四、输出

个性化匹配设计的骨植入物和配套工具的输出包括设计所使用的医学影像数据、重建的病患部位三维模型、终产品的三维 CAD 模型（应使用通用三维模型格式，例如 IGES、STEP、STL 等）和产品使用说明。

个性化匹配设计的输出还包括每件产品的使用说明，说明中需明确产品的设计原则、设计步骤、输入环节中的设计要点、设计分析报告、产品接受准则和检验规则、产品使用方式等。

### （一）个性化匹配骨植入物的输出

个性化匹配骨植入物的输出包含重建的病患部位三维模型、终产品的三维 CAD 模型（应使用通用三维模型格式，例如 IGES、STEP、STL 等）、产品使用说明。

#### 1. 医方职责

医生应在工程人员的帮助下反复观察评估 CAD 文件，并告知工程人员重要的核心细节的检验要求。医生应明确产品后期的使用。

#### 2. 工程师职责

（1）按照程序流程形成设计输出文件，至少应包含设计模型文件，工程图纸，质量核心参数清单，加工工艺流程，生产检

验规范和产品使用说明等。

(2) 设计模型文件，工程图纸应至少包含设计版本，审核人签字确认和设计日期等信息，确保设计过程可追溯性。

(3) 质量核心参数清单应明确所有与终产品质量和使用相关的参数，并明确参数的接受标准。

(4) 加工工艺流程应该至少包含加工工艺细节，明确多孔结构的清洗验证、残余应力的后处理、表面改性等特殊工序，明确各加工工序之间的衔接。

(5) 每件个性化匹配产品均应有独特使用说明，明确使用边界，包括截骨位置与个性化匹配产品结构的几何尺寸。螺钉等残存骨组织中内固定物的空间位置应有形象的描述图(坐标系及坐标值)，明确骨结合区骨小梁多孔结构的孔径、孔隙率、通孔率，明确软组织非附着区的表面粗糙度。

### 3.医工交互内容

(1) 双方共同进行植入物 CAD 文件的检查。

(2) 核心质控参数：确定与终产品质量相关的质控参数，明确参数的接受标准。一定解剖区域的产品应形成统一的设计规范，应明确该类个体化匹配产品的设计原则、设计步骤、输入环节中设计要点细节、产品接受准则及相应的检验规则。

(3) 产品使用说明：明确使用边界，包括截骨位置与个性化匹配植入物结构的几何尺寸。螺钉等残存骨组织中内固定物的空间位置应有形象的描述图(坐标系及坐标值)，明确骨结合区骨小梁多孔结构的孔径、孔隙率、通孔率，明确解剖匹配填充区的网格结构单元的三维点坐标。为适应术中截骨及固定的可能变化，应有一定尺寸梯度范围内的多个规格的备件。

## （二）个性化匹配骨植入物配套工具的输出

个性化匹配骨植入物配套工具的输出包括终产品的三维 CAD 模型和产品使用说明。

### 1. 医方职责

医生应在工程人员的帮助下反复观察评估配套工具的 CAD 文件，并在数字三维模型上进行操作验证。针对产品配套工具后期的使用要点，医生要做出清晰明确的说明。

### 2. 工程师职责

（1）按照程序流程形成设计输出文件，至少应包含设计模型文件，工程图纸，质量核心参数清单，加工工艺流程，生产检验规范和产品使用说明等。

（2）设计模型文件，工程图纸应至少包含设计版本，审核人签字确认和设计日期等信息，确保设计过程可追溯性。

（3）质量核心参数清单应明确所有与终产品质量和使用相关的参数，并明确参数的接受标准。

（4）加工工艺流程应该至少包含加工工艺细节。

（5）每件个性化匹配工具均应有独特使用说明，明确使用边界，包括截骨位置与配套工具的几何尺寸。

### 3. 医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的输出中的医工交互内容。

## 五、评审

个性化匹配产品设计开发的各阶段均需要医生与工程师的系统评审并构建决策树，主要集中在输入输出验证确认阶段。评审记录应该有模板化格式，记录所有阶段的评审过程与结果，包括每一轮评审发现的问题、整改措施、修正结果，对产品设计规

范的调整与改进。

### （一）个性化匹配骨植入物的评审

个性化匹配骨植入物的评审主要包括：影像学数据的正确性、病患部位三维模型的准确性和细化程度、植入物设计是否达到预期要求、手术规划与配套工具的匹配性等，并确保各项输入输出都可被验证或确认。特别注意对必要时所进行的设计修改的评审。

#### 1. 医方职责

评审过程中医生需要关注的核心问题是输入输出全过程中目标患者的准确无误，患者影像数据获取的正确性、临床诊断与影像诊断的一致性；输出三维模型的准确性（病患部位病理模型的细化程度与准确性），以及植入物与临床预期要求的符合程度。

#### 2. 工程师职责

评审过程中工程师需要关注的核心问题是输入输出全过程中图像分割重建、模型构建、镜像拟合重建设计的合理性、植入物各功能区的力学划分合理性，等等。工程师必要时应提出设计修改建议，应对设计更改做出可行性判定，确保各项输入均可最终被验证或确认。

#### 3. 医工交互内容

按照程序流程，严格对个性化匹配骨植入物的各个设计阶段的设计结果进行审评，应该共同制定评审记录的模板化格式，记录所有以上方面的评审过程与结果，包括每一轮评审发现的问题、整改措施、修正结果，尤其对产品设计规范的调整与改进。

### （二）个性化匹配骨植入物配套工具的评审

个性化匹配骨植入物配套工具的评审应主要关注手术规划

与配套工具的匹配性、植入物与 3D 病理模型的匹配性。

### 1.医方职责

评审工具与植入物的匹配程度以及工具在手术操作中的实际情况，医生在术前要明确验证，尤其是配套工具与植入物的功能匹配至关重要。

### 2.工程师职责

参照个性化匹配骨植入物的评审中的工程师职责，各类软件的合理运用、算法的建立与调整、力学区域的划分，以及工艺实现的可行性，都需要工程师评审。

### 3.医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的评审中的医工交互内容。

## 六、验证

不同于批量化重复生产的常规标准化产品，个性化匹配骨植入物及配套工具的验证包含了对“个性化加工制造”的验证，故医生必须参与其中，需对每一件个性化匹配骨植入物及其配套工具的设计分别进行。因而，个性化匹配骨植入物的验证包含了“确保其在服役过程中能够安全、有效地替代缺损部位的功能”的目的，对其验证包括设计开发评价、伴随样品的理化性能测试、产品生物力学性能测试等；配套工具的验证需保证其在手术过程中能够准确实现对截骨等关键步骤的辅助定位，其验证主要通过对辅助工具的使用模拟和手术方案验证。

### （一）个性化匹配骨植入物的验证

骨植入物的验证包括以背对背盲态设计交叉复验为主的设计开发评价、伴随样品的理化性能测试、产品生物力学性能测试和手术方案验证。



## 1.医方职责

（1）植入物验证过程中主导个性化设计的医师应当主动、充分、详细介绍个性化产品的目标、特性、功能以及可能存在的不足，以供同行及上级医生更有效地复验。

（2）通过进行临床医师之间的背对背盲态设计交叉复验，以调整和细化设计规范，减少医师因素造成的个体内差异。除主刀医师，还应引入另一名同资质医师进行交叉设计，差异过大时引入第三名医师，直至差异局限于预定范围内。鉴于满足特定资质的临床医师资源有限，定制医师可能来自于不同医疗机构。因此，交叉设计验证时即应充分运用“多中心”概念，即复验者可盲态来源于其它医疗机构，以更好地明确并控制医师因素造成的个体内差异。无论是多中心形成的个体内差异度，还是个体间差异度，都是临床“确认”时基线风险分析的基础。

（3）验证文件应明确差异限度、交叉复验时限，并规定交叉复验的揭盲程序。对复验出的差异度，应归入历史文档并采取技术手段防止修改。应统计交叉复验的结果，并迭代累积相近病患与产品，明确个体间设计差异度，后续的设计开发“确认”与此相关。

（4）使用 3D 打印病理制件模拟手术方案，确保植入物与患处软硬组织的匹配。临床影像信息的重复采集与对比，也是对设计模型评价的验证过程。医师将对解剖学及产品预期作用进行评估，验证文件应限定评估量表，明确量化指标。

## 2.工程师职责

（1）伴随样品的理化性能测试：由于个性化匹配植入物独一无二的特点，对终产品进行直接的物理化学测试在实践中的可

行性不高，可通过对伴随样件的理化性能测试，与输入步骤中的有限元分析结果做对比，实现对个性化匹配植入物的安全性的验证，相关要求可参考《定制式个性化骨植入物等效性模型注册资料技术指导原则》（国家药品监督管理局通告 2020 年第 48 号）。每项测试应明确抽样量的确定方法，以保证验证结果的稳定性。有限元分析也是力学测试验证的重要工具，也可参考第“十一”部分所提示的个性化匹配设计开发运用有限元分析时的一些注意事项。

（2）产品生物力学性能测试：模拟骨植入物在人体的使用环境，建立相应的测试工装，对骨植入物的力学性能进行测试。若骨植入物中存在多孔的骨结合区，需单独对多孔区域的力学性能进行测试，并进行骨及血管长入的动物实验，以支持骨传导与骨整合作用。鉴于病损匹配的时效要求，这些验证测试均需建立在对既往测试数据分析的基础上，而不宜每件均开展新的。验证文件应细化触发新试验的条件。

### 3.医工交互内容

（1）伴随样品的理化性能测试：双方共同确定产品理化性能测试的触发条件、产品理化性能的测试内容，测试方法和测试接受条件。

（2）明确对产品的力学性能进行新测试或开展动物试验的触发条件，动物建模应结合解剖部位的病理和生理特点，应关注离体骨小梁结构的力学验证，尤其是骨结合区。

#### （二）个性化匹配骨植入物配套工具的验证

通过对病患解剖结构三维重建模型的实际操作，验证配套工

具的可用性。

### 1.医方职责

一般应使用 3D 打印病理解剖制件模拟手术方案，确保配套工具的可用性。

### 2.工程师职责

参照个性化匹配骨植入物的验证中的工程师职责。

### 3.医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的验证中的医工交互内容。

## 七、确认

个体化匹配产品仅用于某一特定病患，应关注临床确认的抽样统计、代表产品选择、临床评价产品与放行产品的区分。其设计确认重度依赖既有类似病例所累积的治疗数据、仿真台架模型及动物模型力学性能测试，而基本上无法在使用前完成大规模临床研究。确认工作应有更灵活、更严谨并动态调整的临床确认方法，将统计学控制贯穿于全生命周期的确认证据，且应基于相近生物力学功能的、同类个体化匹配产品系列的迭代数据。

### （一）个性化匹配骨植入物的确认

针对骨植入物的功能适配性和解剖匹配性，由主刀医生完成术前确认。预先设定确认的内容与参数，植入物的确认围绕临床预期用途展开，并延伸至产品上市后，开展主动的、有计划的上市后临床研究。医工双方需按照既定程序，依据前序产品评价指标的累积汇总数据趋势，持续改进后续个性化匹配骨植入物的设计。个性化匹配产品常带有监管部门的上市后要求，故设计开发确认文件中应对其进行标识并设定执行细则。上市注册前的临床确认工作应符合附带条件批准的法规和技术规章，并转化为与所

研发个性化匹配产品相关的内容与参数，制定阶段性临床研究方案，设定期中分析节点及可接受的统计学特征。

### 1.医方职责

确认环节中，主刀医师首先要确认植入外观、形状以及多孔等功能结构与设计内容和参数的吻合情况，同时要再次确认关键部位的可靠性与安全性，对于使用过程中的关键部位要反复确认并在模型上进行再次确认。

### 2.工程师职责

（1）按照程序流程对设计过程、生产过程和审评过程的内容进行确认。

（2）应对产品设计输出进行设计确认，需格外注意灭菌确认，对非批量化生产，不建议采取参数放行。设计开发体系文件必须对可能出现的各种定制产品的生物负载限度做出预判，并对相应的灭菌过程与结果进行传统放行确认和详细记录，尤其针对网格或多孔结构等表面积较大的部分，明确开展新的灭菌确认的触发条件。

### 3.医工交互内容

（1）双方共同确认植入物产品与设计模型的吻合情况，确认关键部位设计的可靠性和安全性；

（2）灭菌确认：对植入物产品的灭菌过程和结果进行确认和记录，针对有多孔结构的部分，明确开展新的灭菌确认的触发条件。

（3）生物统计师应与临床医师预先制定长期临床研究计划与统计分析计划（包括数据统计步长/周期），将上市后不良事件

监控及被动追溯，升级为主动的、有计划的上市后临床研究。

## （二）个性化匹配骨植入物配套工具的确认

由主刀医生完成配套工具的术前确认，预先设定确认的内容与参数，配套工具的确认围绕手术规划展开。医工双方需按照既定程序，依据前序产品评价指标的累积汇总数据趋势（如手术步骤与特殊入路的经验/教训），持续改进后续个性化匹配配套工具的设计。

### 1. 医方职责

确认环节中主刀医师首先要确认工具与植入物的匹配情况及其安全性。同时，要确认操作使用过程中的安全（核心，包括医护与患者）、简捷（手术辅助医护可能对个性化辅助工作不够熟悉，因此设计的手术步骤不能过于复杂）、方便（个性化手术往往有其特殊之处，因此辅助工具要方便操作）、舒适以及可重复等。

### 2. 工程师职责

参照个性化匹配骨植入物的确认中的工程师职责。

### 3. 医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的确认中的医工交互内容。

## 八、修改

个性化匹配产品应确定何种情况下需进行设计修改，确定设计修改工作涉及的设计流程，设计修改结果的验证和确认指标。

### （一）个性化匹配骨植入物的设计修改

确定在何种情况下需要对骨植入物进行设计修改，并明确设计修改结果的确认复验的控制指标，双方需对设计修改过程中可能发生的可能发生的力学性能的改变以及对功能微结构的影响

进行评估。

### 1.医方职责

如涉及到设计修改环节，医生需要在转化环节结束后对植入再次进行确认复验，同时要征询工程人员在转化过程中可能发生的力学性能的改变以及对功能微结构的影响。

### 2.工程师职责

（1）应明确因为设计修改而需要重新进行的设计、生产验证/确认工作。

（2）针对需要重新开展的工作，严格按照前述相应的流程和要求展开工作。特别注意要对加工制造过程的可行性进行验证，确保加工制造过程稳定、受控。

（3）应按照质量体系的要求对文件进行归档处理，确保工作的可追溯性。

### 3.医工交互内容

（1）确定植入物设计修改后终产品的接受指标，包括产品的制造精度、力学性能、表面改性要求、残余粉末清洗、灭菌要求等。

（2）设计修改过程应按照质量体系要求对文件进行归档，确保可追溯性。

#### （二）个性化匹配骨植入物配套工具的设计修改

确定配套工具设计修改工作的触发条件，明确设计修改结果的确认复验的指标。

### 1.医方职责

医生对配套工具的设计修改仍是关注设计修改后与植入物

的匹配，以及使用过程中的性能。

## 2.工程师职责

参照个性化匹配骨植入物的设计修改中的工程师职责。

## 3.医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的设计修改中的医工交互内容。

# 九、更改

每一例产品的设计都要经历前述的设计开发评审、验证和确认的流程。若新产品相较于前序产品，主要功能、软硬组织固定方式的设计发生改变，或临床评价指标的累积数据趋势突破了预设可接受限，应重新分析前序已植入或已使用产品的风险，增加对前序病患的随访时点、随访内容、预防性的干预措施、再干预治疗，并将相关经验纳入后续新产品的设计开发。

## （一）个性化匹配骨植入物的更改

### 1.医方职责

在个性化设计植入的应用随访过程中医生应适时与工程人员沟通交流前序植入物的应用随访情况，并将临床随访数据应用于后续开发设计的改进工作中。因个性化设计的临床数据量有限，更需要临床随访数据的反馈来提高植入物的精确度。

### 2.工程师职责

（1）应根据风险再评估的结果，确定因为变更而需要重新进行的设计、生产验证/确认工作。

（2）针对需要重新开展的工作，严格按照前述相应的流程和要求展开工作。特别注意要对加工制造过程的可行性进行验证，确保加工制造过程稳定、受控。

（3）应按照质量体系的要求对文件进行归档处理，确保工

作的可追溯性。

(4) 企业应设定风险再评价的程序与具体分析要点，并对再评价结果与采取的应对措施及影响结果进行记录，应对历史病例的术后再干预列入临床确认方案中。

### 3.医工交互内容

(1) 双方根据随访过程中存在的问题进行沟通，将随访问题及数据用于后续开发设计的改进工作中。

(2) 确保对随访中发现的问题及改进工作的可追溯性。

### (二) 个性化匹配骨植入物配套工具的更改

#### 1.医方职责

个性化匹配骨植入物配套工具的更改需要临床医生及时将术中操作过程中遇到的问题以及配套工具使用体会告知工程人员，不断提高配套工具的设计。

#### 2.工程师职责

参照个性化匹配骨植入物的更改中的工程师职责。

### 3.医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的更改中的医工交互内容。

## 十、记录与留样

按照解剖部位与功能需求（尤其主应力区），将个性化匹配骨植入物划分为不同的产品族，分别进行设计开发文档的记录和存档，文件存储应严格按照设计开发的时间轴进行存储，避免未经授权的单方面改动。所有改动都不得删除或掩盖原存储内容，所有变更过程都应留下可复查轨迹。个体化匹配设计开发的数据量较大，且可能在医工交互过程中，随病情进展而循环往复进行设计修改或后续产品更改，并与临床长期累积风险的评价紧密相



关，故而输入输出的数据及记录须确保可追溯性。同时，数据拥有者可能是多方和多时空分布的，数据的不可篡改性与信息安全性显得尤为重要，鼓励运用区块链等先进的分布式数据管理技术。

### （一）个性化匹配骨植入物的记录与留样

植入物的设计开发过程中的原始影像数据、三维模型、有限元分析文件、设计开发文档等应严格按照时间轴进行存储，任何变更过程都应经医工双方核实并留下可复查轨迹。骨植入物的制造过程应有相应留样，留样可为相同完整产品或标准测试样块，任何进行台架力学实验的完整产品或标准测试样块都应有同批留样，禁止事后补制。

#### 1. 医方职责

留样环节中医生应全流程把控，首先从患者的影像学数据的获取备份以及设计过程中的所有 CAD 文件及其衍生数据等，包括打印的病理模型和未使用的备选植入物等，均应在医生参与的过程中留样保存，如留样记录中需医生签字。

#### 2. 工程师职责

（1）实际植入产品应在生产制造中有相应留样，生物力学及台架力学验证时，无论完整产品还是测试样块或原型，均应有同批留样，且不能事后进行补制。

（2）设计开发确认过程中所有阶段性统计分析结果，都应及时准确地记录于临床确认文档。

（3）应严格按照质量体系的要求对设计形成的文件进行管理，并采用诸如区块链等分布式数据管理技术，确保数据不可篡

改性与信息安全性

### 3.医工交互内容

(1) 双方共同对设计过程中确定植入物制造过程中原始影像数据、三维模型、有限元分析文件、设计开发文档等的变更进行核实。

(2) 双方共同确定留样形式与留样数目。

(3) 所有阶段性统计分析结果，都应及时准确地记录于临床确认文档，并确保医师、工程师、康复师、护师及统计师签字确认。

### (二) 个性化匹配骨植入物配套工具的记录与留样

配套工具的设计开发过程中使用的植入物和病患组织三维模型、设计开发文档等应严格按照时间轴进行存储，任何变更过程都应经医工双方核实并留下可复查轨迹。

#### 1.医方职责

每次个性化手术结束后配套工具应与未使用植入物等同时留样保存。

#### 2.工程师职责

参照个性化匹配骨植入物的记录与留样中的工程师职责。

#### 3.医工交互内容

参照个性化匹配骨植入物的记录与留样中的医工交互内容。

## 十一、个体化匹配骨植入物及配套工具设计开发有限元分析注意事项

有限元分析是在设计开发中评估植入物在人体内的安全性和有效性的重要工具，对于个性化匹配骨植入物的有限元分析工作的开展，应参考以下内容：

1.明确有限元分析的对象、目的及分析结果的评价指标。

2.明确开展有限元分析所使用的软件系统。

3.描述有限元模型的建立依据，需明确指出所建立的有限元模型与实际骨植入物设计模型及其预期使用环境在关键要素上的一致性和差异。以上关键要素包括骨骼的几何模型、植入物几何模型以及有限元模型中的载荷、边界条件、材料属性、装配关系与接触定义。鉴于结构形态及功能差异，理论上每个病患每次定制设计的产品均应进行单独的有限元分析计算。若结构形态按解剖部位与产品功能区进行了足够细分，可以设定计算边界，简化一定设计范围内不同产品之间的迭代计算。

4.个性化匹配植入物的有限元建模：

几何模型：应指出有限元分析所使用的骨及植入物的几何模型与原始设计模型之间的差异及其原因；

材料属性：应明确植入物材料性能及其来源，若植入物为非均质材料或包含多孔部分，需提供详细的各部位材料力学性能及其获取方式。随着功能区划分的不同，骨填充区和骨结合区的多孔结构力学性能参数、主应力区表面处理对材料力学性能的影响，都会影响有限元分析的建模，包括软组织力学参数设定，这些都应在有限元分析方案中特别界定；

边界条件：应根据骨植入物及周围骨在人体内的受力及约束情况为有限元模型施加边界条件，应指出边界条件与实际情况之间的差异及其合理性；

接触属性：骨植入物的有限元分析通常包含植入物和周围组织两个部分，根据策划文件中的植入物固定方案，在有限元模型中确定各个组件间的接触属性，并叙述其与植入物固定方案之间

的关联；

载荷：根据植入物的使用环境，为有限元模型施加载荷，需明确载荷施加的方式及载荷类型、大小，并叙述其与植入物使用环境的关联。应明确植入物或工具最大应力的判定方法。在应力模型中明确所设置的受力点、载荷分布，应确保能使分析中产品所受应力风险“大于”所有可能的实际工况加载风险。应规定“大于”的程度，明确评估方法和指标，至少应包括对最大主应力、应变与位移的分析。模型修正与分析应明确静态与动态力学加载工况。静态应明确载荷加载点与约束部位，动态应明确步态、体态等运动状态载荷的变化及施力点；

单元类型和网格尺寸：应对模型的网格质量进行检查，避免网格划分的失真；应检查有限元模型的网格的收敛性。通过对同一模型不同网格密度的计算结果进行对比，证明所使用的网格密度的收敛性。如果运用了模型简化方法，应在建模前预先明确其合理性。网格划分应明确对几何自由边和硬点的清理规则，避免网格划分的失真。体单元网格质量应明确尺寸（长宽比、偏斜度、角度、雅可比，等等）和边界范围。规定产品与骨、产品组件间接触区域、孔、角、螺纹等局部特征的网格加密方式，网格收敛的应力变化限度。对多孔区与网格区的精细划分，建议运用对实物样件的 X 射线显微 CT 检测结果，保障模型仿真的准确性，与对孔隙结构缺陷的辨识。

5.有限元模型需经过验证才能证明其有效性，验证的方式包括常识性判断、与实际物理实验结果对比或与类似产品的研究报告对比等。有限元分析方案应根据计算精度设置计算时间步长，应经多次试算和两种以上方法进行结果评估，规定网格收敛性与

应力集中的结果偏离限度,以及对调整模型参数与位移边界的限定。模型参数至少应包括单元数量、尺寸、材料属性。

6.有限元分析的结果,均应经所设计植入物或工具的动静态力学实测验证,所以应规定测试所需要的样本量。对耗时较长、可能延误定制产品及时交付使用的疲劳测试,应明确触发新的实际测试的条件,应明确既往经疲劳试验验证的有限元分析模型可涵盖的最大主应力、应变、位移、边界条件、应力/应变分布的范围。若新的个体化匹配产品设计突破此范围,应开展新的疲劳试验。

7.有限元分析报告应按照预定的格式,按照上述要求叙述建模、验证过程及其合理性,并根据预期评价指标对分析结果进行呈现,呈现形式包括整体、组件和骨骼端的应力/应变分布变化云图、数值曲线等。

## **十二、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)

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)

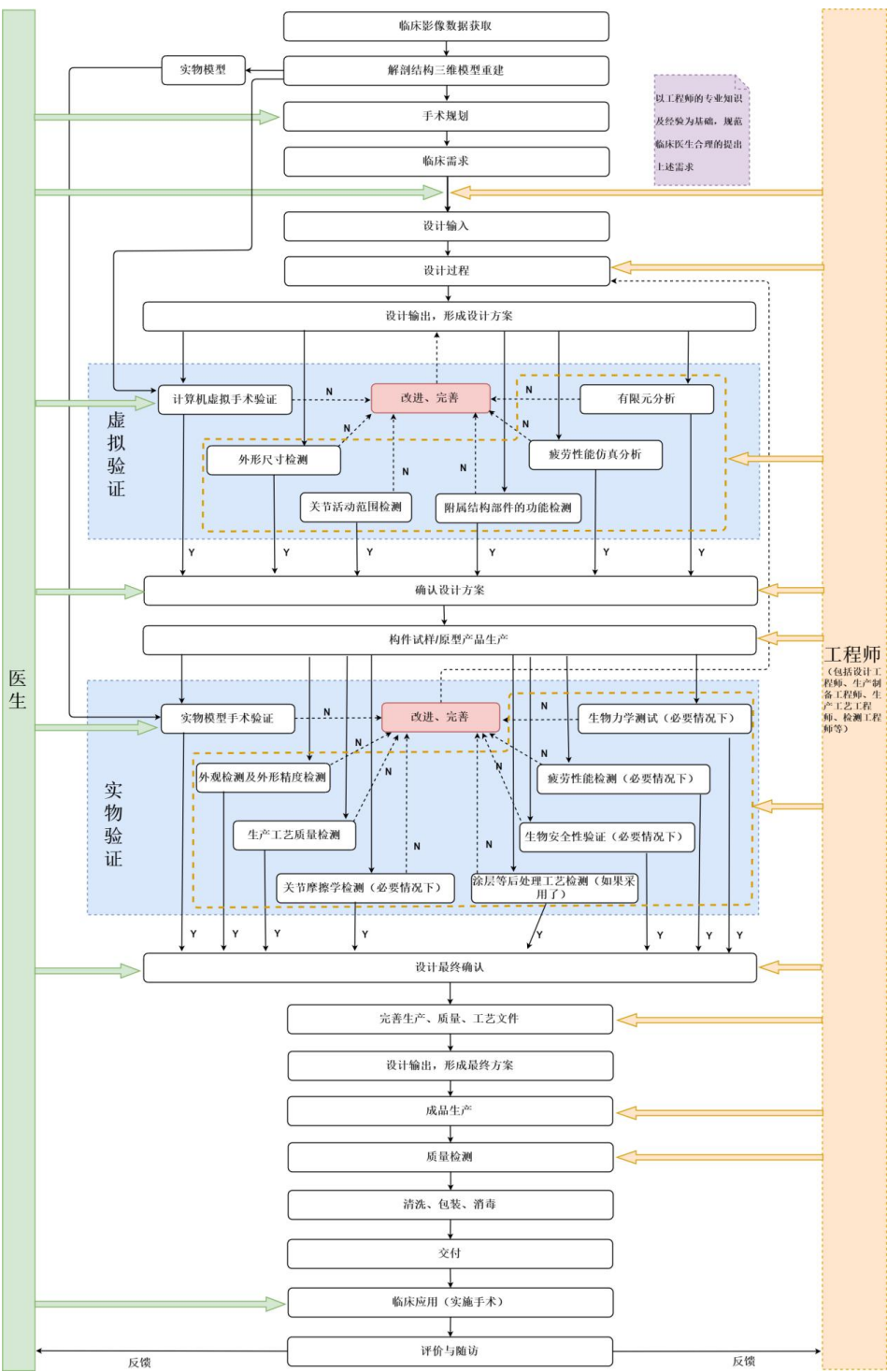
5.YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

6.YY/T 0287-2017《医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求》

- 附录：1.个性化匹配骨植入物及配套工具设计的通用流程
- 2.颌面（上颌、下颌）植入物及配套工具设计开发医工交互流程
- 3.颅（颅面、颅）植入物及配套工具设计开发医工交互流程
- 4.肩关节（肩胛骨、肱骨、锁骨）植入物及配套工具设计开发医工交互流程（需求到输入）
- 5.胸肋骨植入物及配套工具设计开发医工交互流程（需求到输入）
- 6.脊柱植入物及配套工具设计开发医工交互流程图（需求到输入）
- 7.骨盆植入物（非髋关节）及配套工具设计开发医工交互流程（需求到输入）
- 8.膝关节植入物及配套工具设计开发医工交互流程
- 9.髋关节植入物及配套工具设计开发医工交互流程
- 10.足踝关节植入物及配套工具设计开发医工交互流程图（需求到输入）
- 11.四肢创伤内固定植入物及配套工具设计开发医工交互流程图

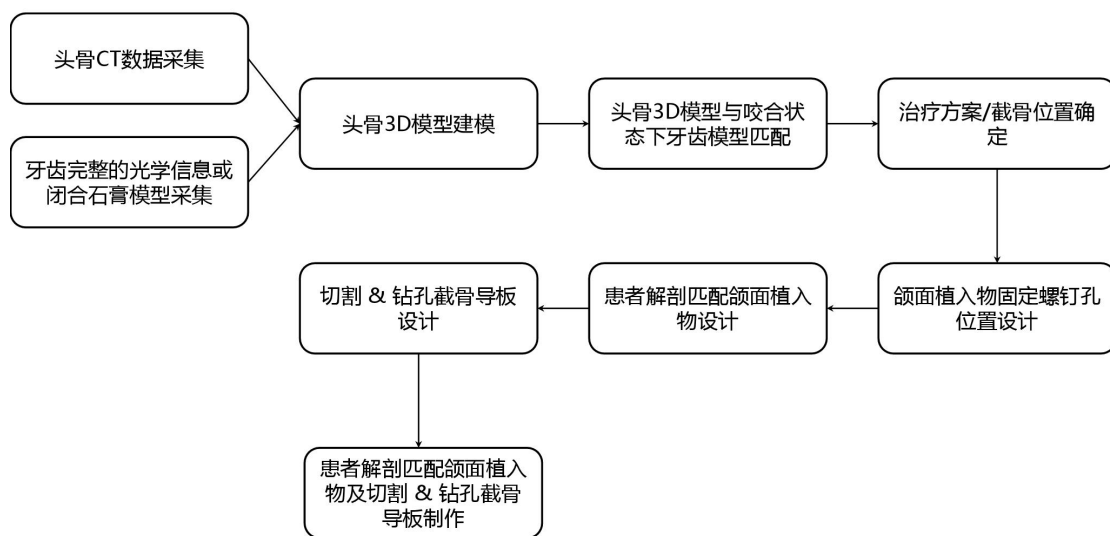
附录 1

个性化匹配骨植入物及配套工具设计的通用流程



## 附录 2

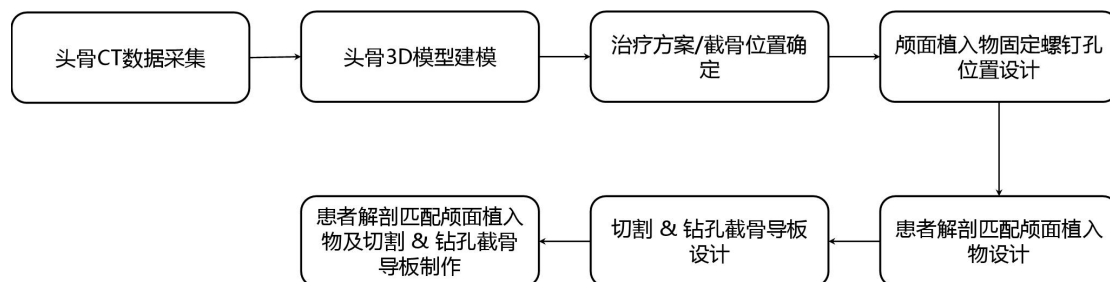
### 颌面（上颌、下颌）植入物及配套工具设计 开发医工交互流程





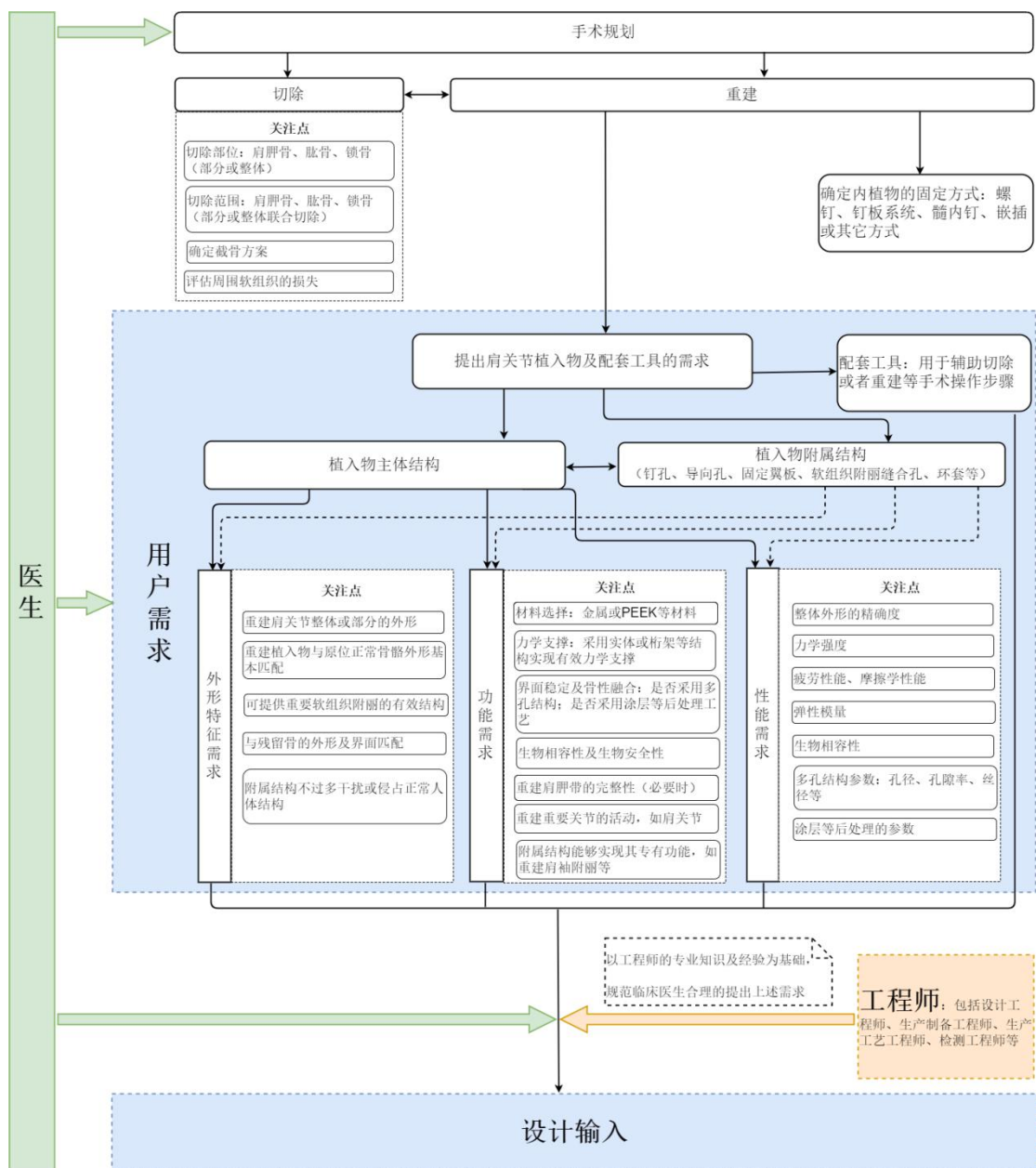
### 附录 3

## 颅（颅面、颅）植入物及配套工具设计开发 医工交互流程



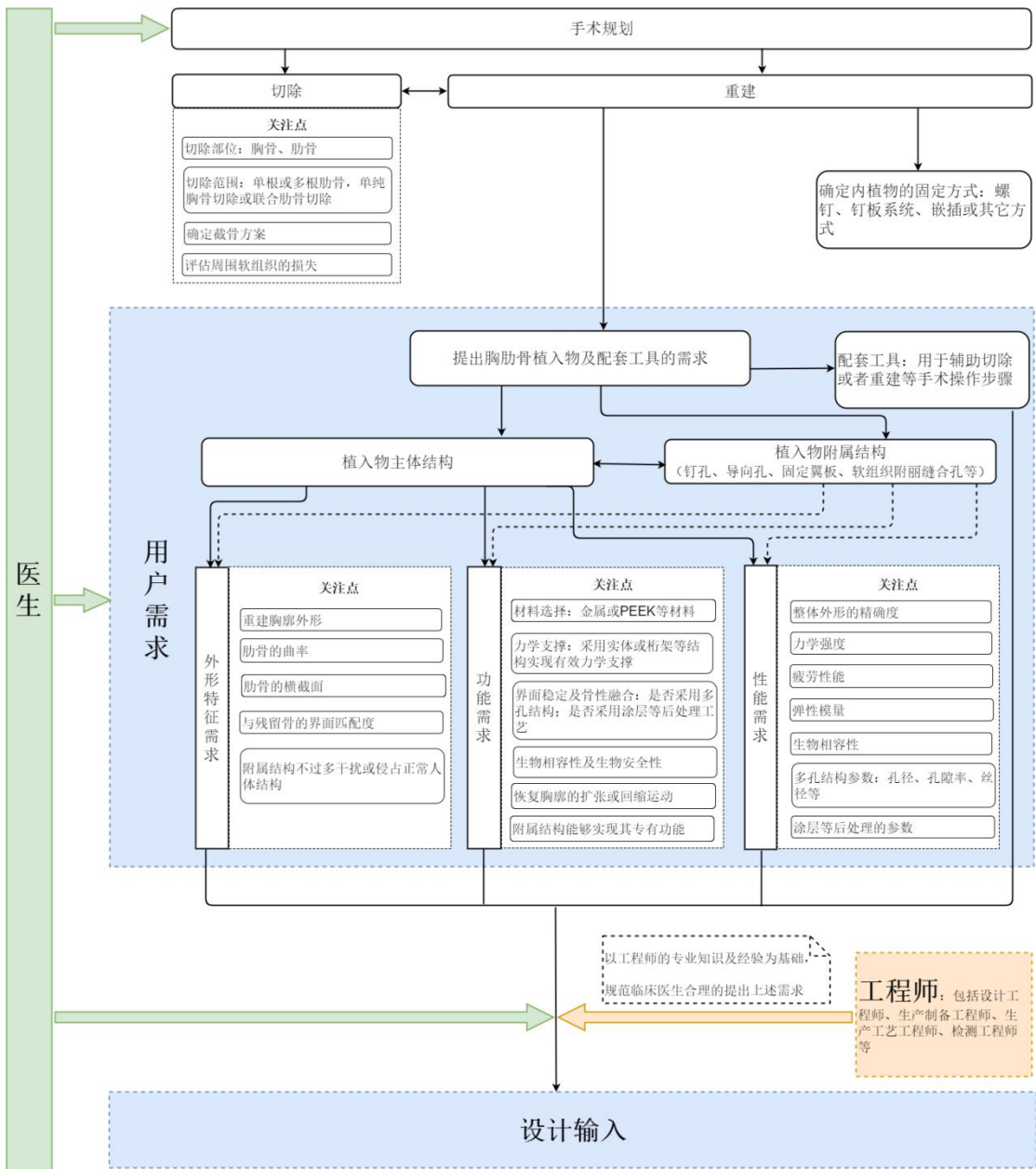
附录 4

肩关节（肩胛骨、肱骨、锁骨）植入物及配套  
工具设计开发医生交互流程（需求到输入）



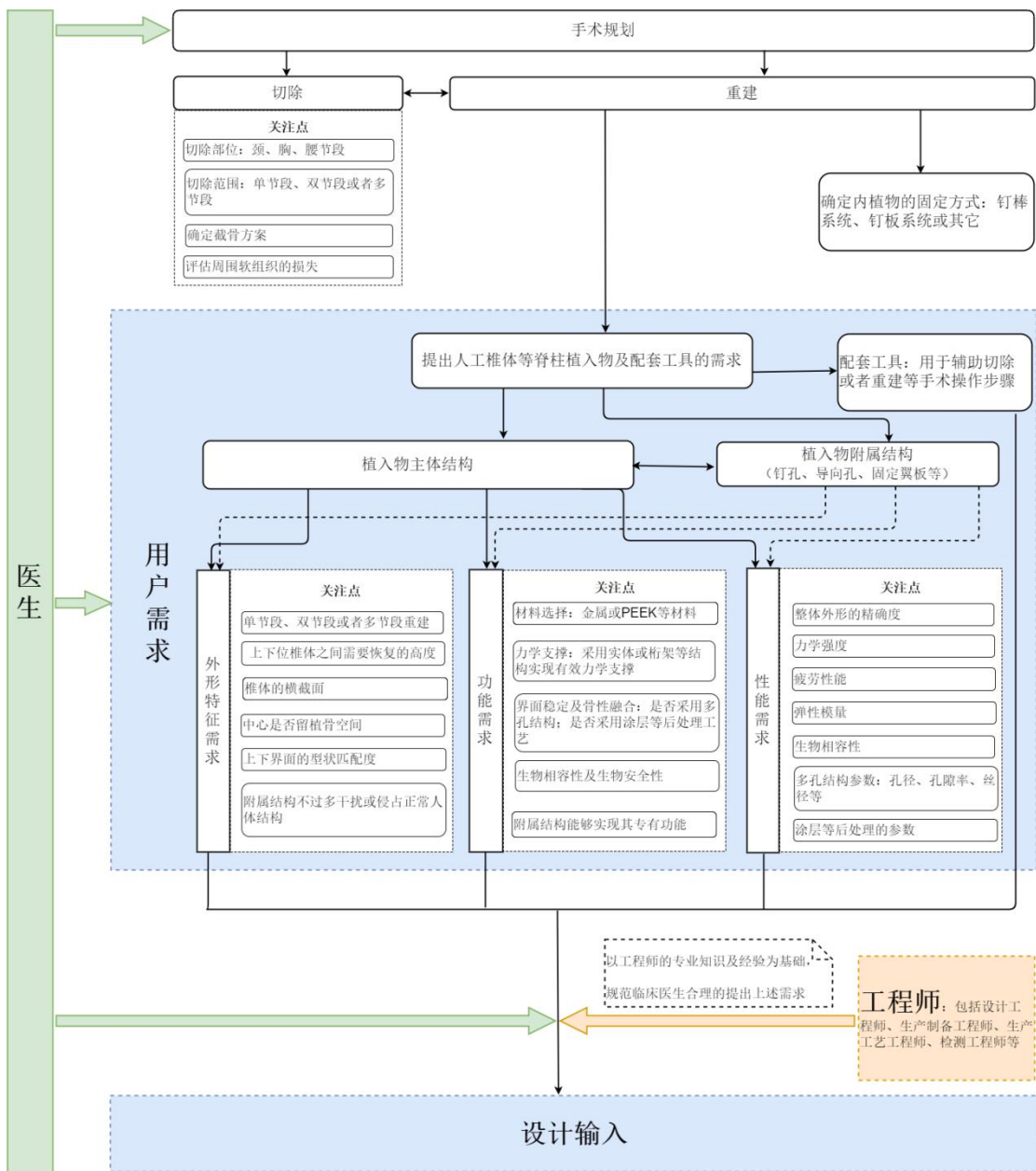
附录 5

胸肋骨植入物及配套工具设计开发医工交互  
流程（需求到输入）



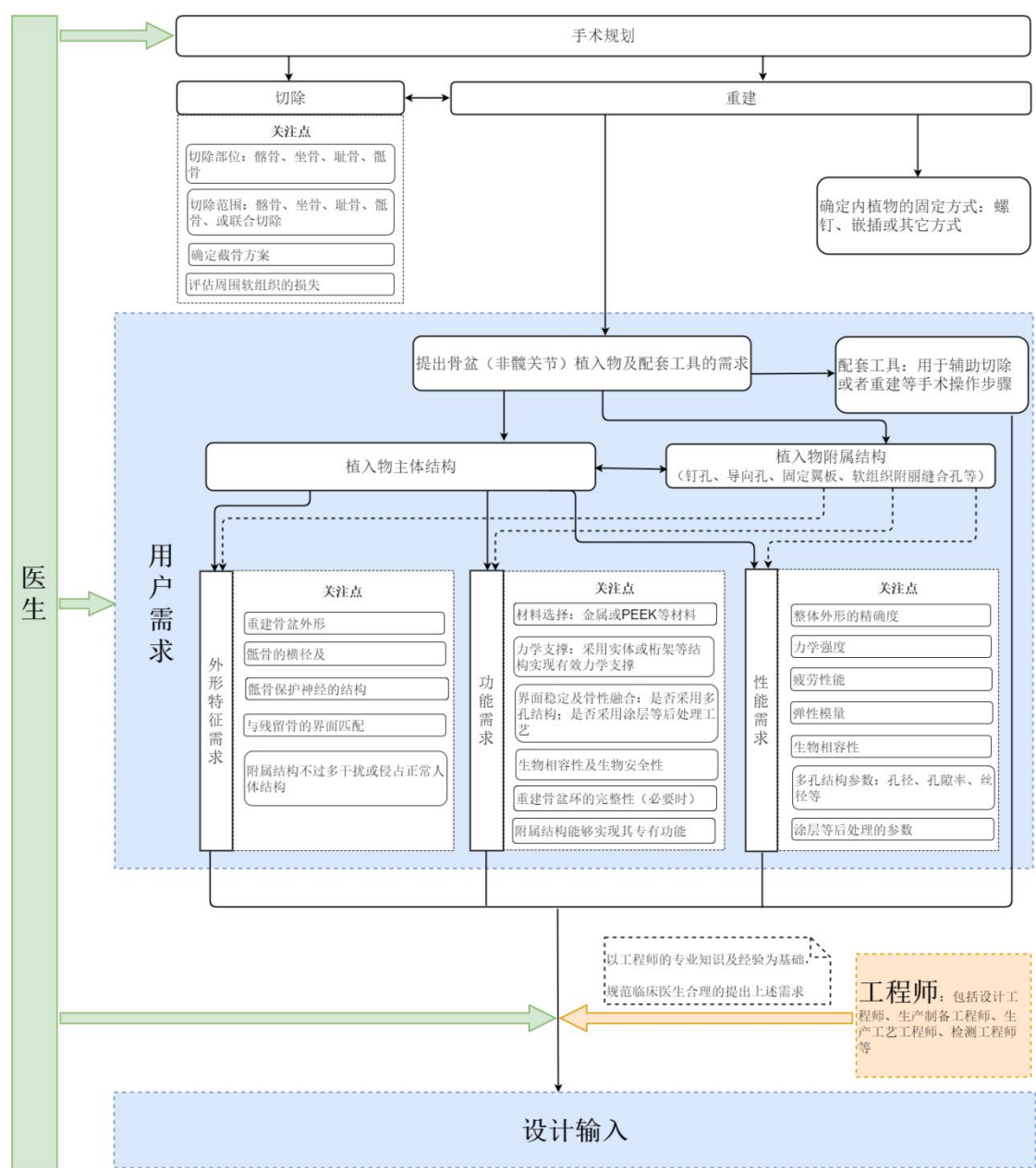
附录 6

脊柱植入物及配套工具设计开发医工交互  
流程图（需求到输入）



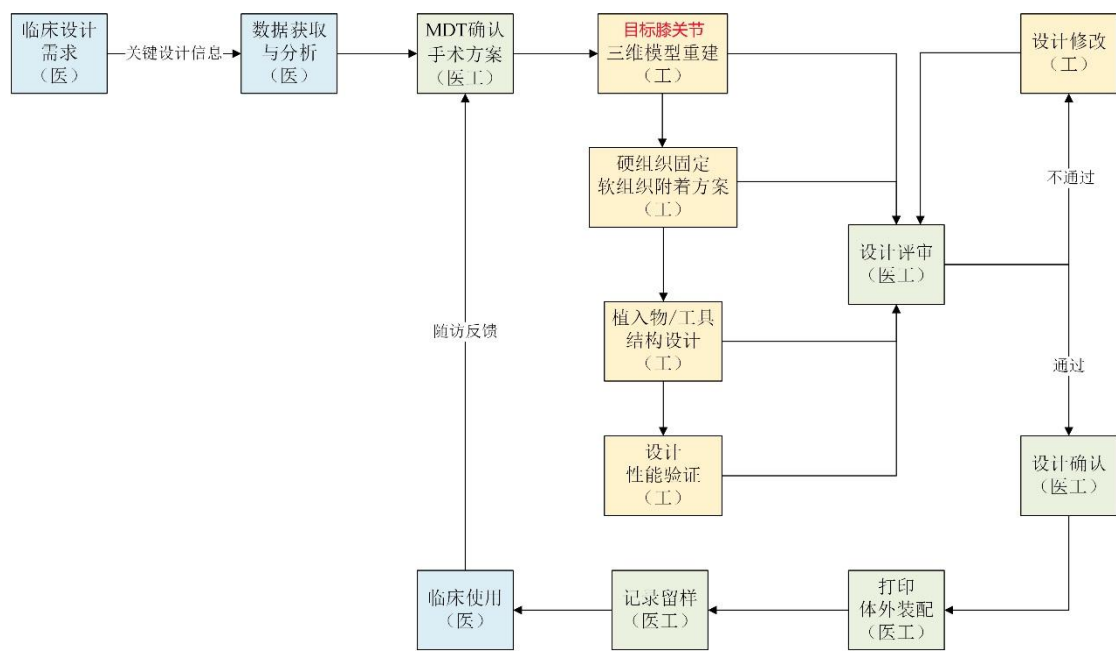
附录 7

骨盆植入物（非髋关节）及配套工具设计开发  
医工交互流程（需求到输入）



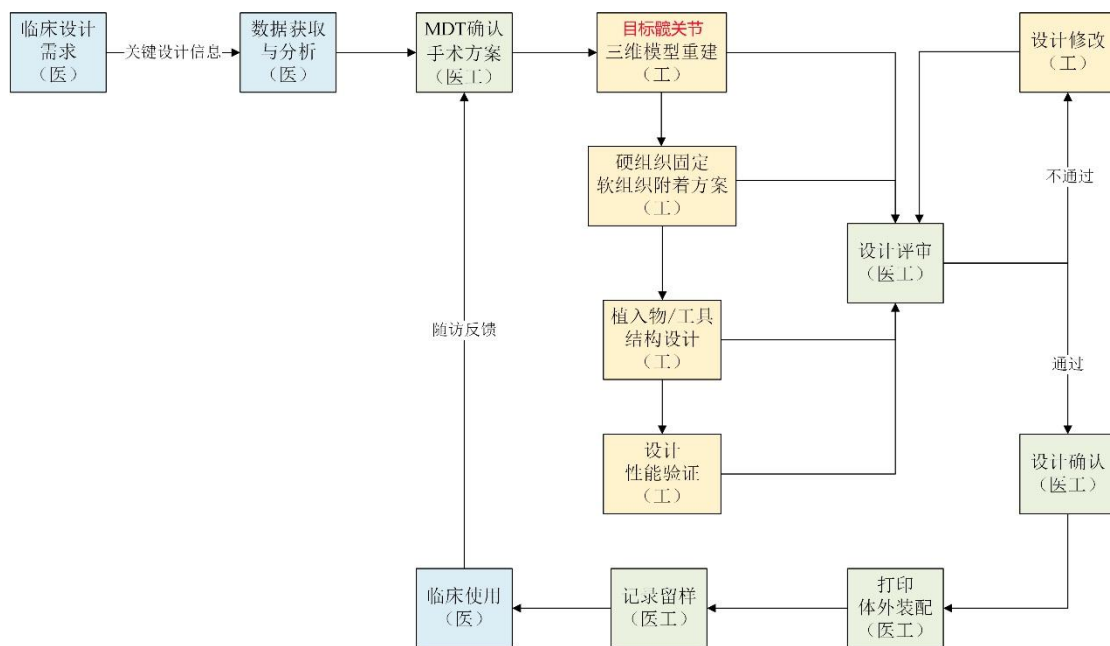
附录 8

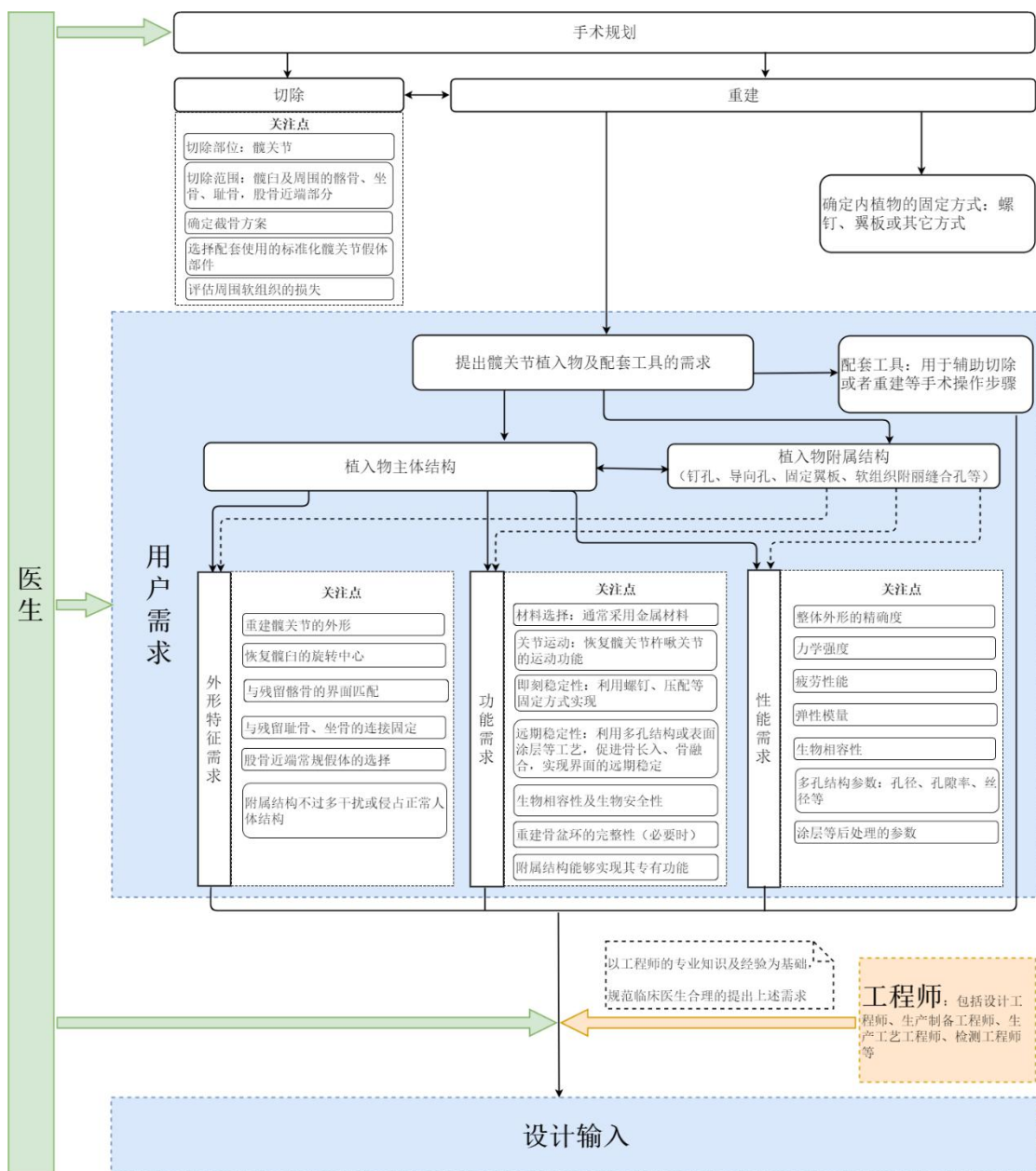
膝关节植入物及配套工具设计开发  
医工交互流程



## 附录 9

### 髋关节植入物及配套工具设计开发 医工交互流程

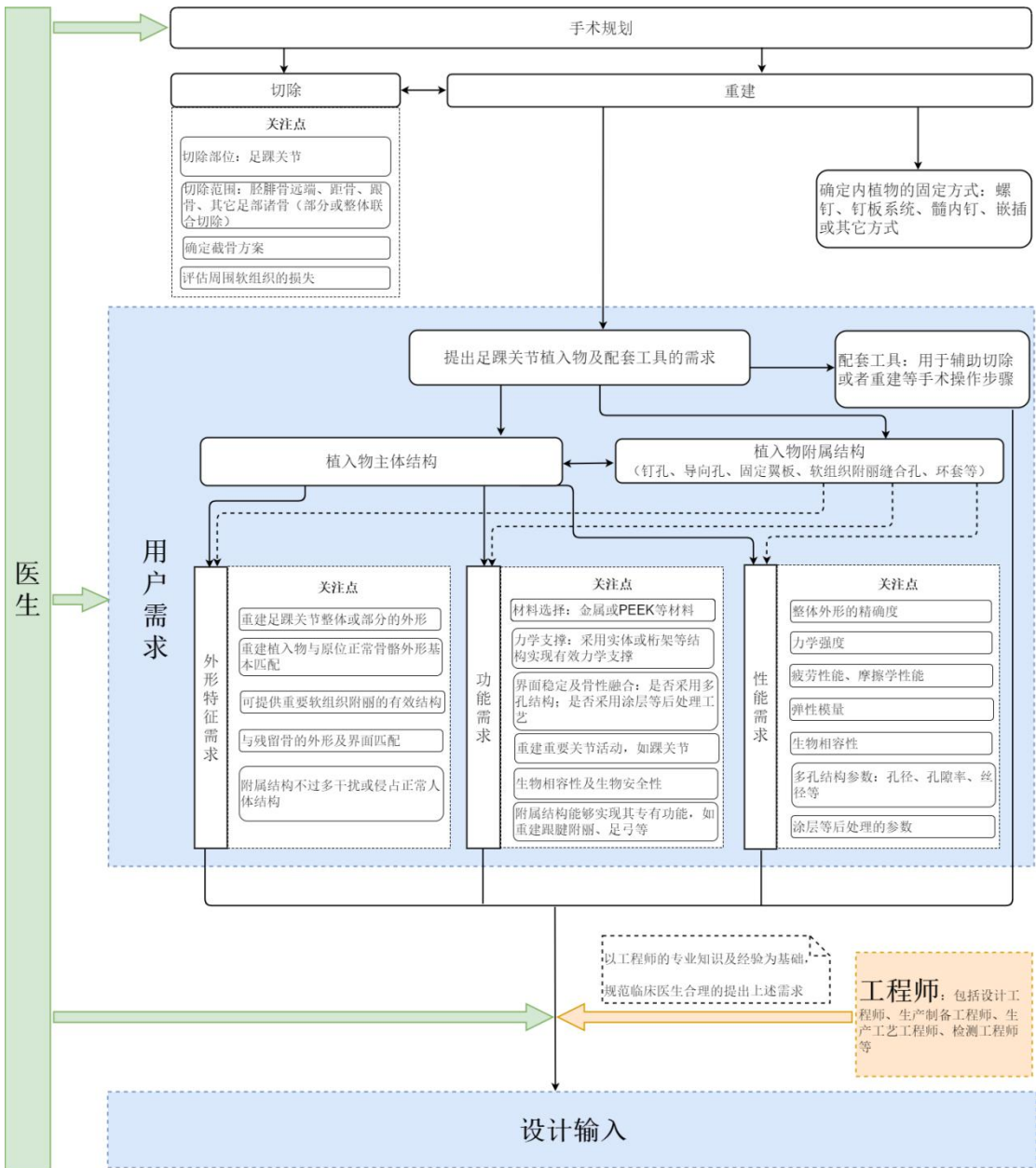






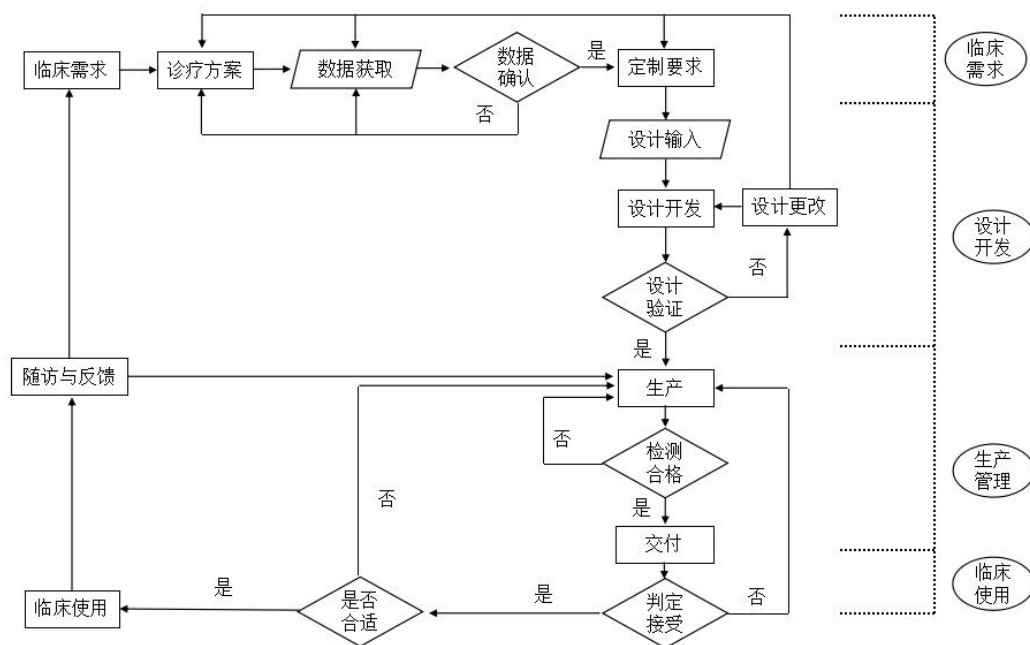
附录 10

足踝关节植入物及配套工具设计开发医工交互流程图（需求到输入）



## 附录 11

### 四肢创伤内固定植入物及配套工具设计开发 医工交互流程图



## 附件 5

### 3D 打印患者匹配下颌骨假体注册 技术审查指导原则

为了更好地推动和规范 3D 打印患者匹配下颌骨假体的创新发展，指导注册申请人进行 3D 打印患者匹配下颌骨假体产品的注册申报，同时也为医疗器械监督管理部门对该类产品注册申报资料的审评提供技术参考，特制定本指导原则。

本指导原则是按照《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 70 号）的内容，对 3D 打印患者匹配下颌骨假体产品注册申报材料的一般性的原则要求，注册申请人应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材料的内容进行充实和细化。

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。

本指导原则是在对现行法规、标准体系，以及当前 3D 打印患者匹配下颌骨假体研制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

本指导原则适用于可以实行注册管理的 3D 打印患者匹配下颌骨假体，全部或部分通过增材制造加工工艺实现，不包括颞下颌关节假体。实行备案管理的定制下颌骨假体也可以参考本指导原则中适用的技术内容。

3D 打印患者匹配下颌骨假体用于治疗创伤、良性肿瘤和畸形等多种原因导致的骨骼成熟患者的下颌骨缺损与畸形等。根据假体在体内应力承载方式不同，可分为三类：（1）适用下颌骨节段性缺损并行骨移植修复时，辅助恢复下颌骨连续性、精确固位移植骨段并恢复下颌骨外形，术后早期主要由假体承担应力；或用于在下颌骨骨折或正颌外科术中精确控制并固定各骨段位置（简称“固位假体”）；（2）适用下颌骨节段性缺损且未行骨移植修复时，替代缺损区下颌骨组织及功能，完全由假体承担应力，并为最终的功能恢复奠定基础（简称“替代假体”）；（3）适用修复下颌骨体积缺陷或轮廓畸形，填充缺损区域（简称“填充假体”）。

由于未涵盖所有病理生理学风险，预期用于恶性肿瘤、溶骨病等代谢性疾病的 3D 打印患者匹配下颌骨假体，含有药物成分、细胞、组织工程材料、生物制品等生物活性物质的生物 3D 打印患者匹配下颌骨假体，仅可部分参考本指导原则的要求。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称的要求

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，可以根据产品实际情况，增加表征具体材料、3D 打印具体工艺、患者匹配类型的特征词。

## （二）产品的结构与组成

描述产品各组成部分材料的化学成分及比例。如适用，应明确材料的化学名称、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。若下颌骨假体包含多孔结构，应对其多孔特征、宏微结构变化等情况进行描述。提供图示说明下颌骨假体的使用情形，描述产品与人体接触部位的界面结构和连接方式，并明确所匹配使用的螺钉。

## （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，例如以是否涉及单/双侧的髁突、冠突、下颌升支、下颌角、下颌体、颏结节等关键解剖结构进行划分。精确描述各型号规格所匹配使用的螺钉产品。

## （四）产品工作原理/作用机理

应将固位、填充、替代型假体的型号规格分别阐述作用机理。简要说明下颌骨假体应用的病症情况，如骨肿瘤、骨缺损或骨折，明确下颌骨假体的适用部位、适应证、人群、预期使用环境等。针对下颌骨假体的使用部位和使用情形，明确下颌骨假体的不同使用功能，包括固位、填充、替代型。根据下颌骨假体的使用功能分别阐述下颌骨假体作用机理。

## （五）注册单元划分的原则

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划分为不同的注册单元。固位、填充、替代型假体可作为同一注册单元进行申报，其他情形可参考《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) 的相关要求。

(六) 产品适用的相关标准

包括但不限于以下标准:

GB/T 33582-2017 机械产品结构有限元力学分析通用原则

GB/T 36984-2018 外科植入物用多孔金属材料 X 射线 CT 检测方法

YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

YY/T 1427—2016 外科植入物可植入材料及医疗器械静态和动态腐蚀试验的测试溶液和条件

YY/T 1552—2017 外科植入物 评价金属植入材料和医疗器械长期腐蚀行为的开路电位测量方法

YY/T 1655—2019 骨接合植入物 接骨板和接骨螺钉微动腐蚀试验方法

YY/T 0640—2016 无源外科植入物通用要求

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

ISO19227: 2018 Implants for surgery -- Cleanliness of orthopedic implants -- General requirements

ISO/ASTM 52921:2013 Standard terminology for additive manufacturing -- Coordinate systems and test methodologies

ISO/ASTM52915:2016 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

ISO/ASTM 52910:2018 Additive manufacturing -- Design -- Requirements, guidelines and recommendations

ASTM F2924-12 Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion

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

FDA-2016-D-1210 Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

T/CAMDI 025-2019 定制式医疗器械力学等效模型

T/CAMDI 027-2019 匹配式人工颞下颌关节

(七) 产品的预期使用范围/方法

应重点描述产品具体使用的解剖部位,明确植入该产品应当

具备的技能/知识/培训，说明预期与申报产品配合使用的专用手术工具或其他植入物的型号规格。

#### （八）产品的主要风险

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、增材制造生产加工过程、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）、有关植入过程的危险（源）、由功能失效、疲劳所引起的危险（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。注意考虑假体的自重对生理关节的疲劳负重影响。

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开发、制造、出厂后流通和临床应用的相关信息。参与人员的分工与专业技能情况应进行说明，包括 CT 数据获取、设计开发、制造、测试和包装等多个关键环节。

风险管理报告应包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，至少应包括产品安全特征清单、产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列即危害成因分析）、危害处境和可能发生的损害之间的关系、风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

#### （九）产品的研究要求

##### 1.设计开发“输入”的医工交互

3D 打印患者匹配下颌骨假体设计开发的医工交互，应参考相关指导原则中具体要求。在同一医疗机构内可以采用“讨论-审



核”的过程控制方法，在影像建模、组织切除方案、假体曲面形态、螺孔位置、螺钉方向、螺纹部分的几何参数设计等关键步骤，均由富有经验的临床医生确认，形成产品设计方案。对于骨移植病例，建议临床医生在完成同类 10 例以上已上市标准化接骨板固定的病例，且成功率达到 90% 以上时，方可进行个性化 3D 打印下颌骨假体设计开发及手术规划。对于正颌外科手术病例，建议临床医生在完成同类 20 例以上已上市标准化接骨板固定的病例，且成功率达到 95% 以上时，方可进行个性化 3D 打印下颌骨假体设计开发及手术规划。在不同医疗机构间可以采用同一病例“交叉复验”，使假体设计呈现稳定性和重现性，尤其是控制骨缺损边界匹配和软组织附着点设计的“变异度”。患者影像数据应包括颌面部薄层 CT 影像及用于自体骨移植的供骨区 CT 影像。

在设计开发的“输入”阶段，3D 打印患者匹配下颌骨假体应注意如下内容。

下颌骨为不规则骨，在生理条件下存在力学薄弱区（下颌角、颏部正中联合、下颌骨体部、髁突颈部），假体的设计要充分考虑模拟生理条件下的应力分布，避免应力过度集中。下颌骨假体形态与固定位置的确定，应由临床医生根据患者的病情决定，例如颊舌侧软组织受累情况、余留牙牙周及咬合关系、残余骨舌侧偏斜等等，尽量避免假体植入后出现软组织穿通、伤及神经、假体外露、损害欲保留牙齿牙根、固定失稳等情况。3D 打印下颌骨假体的设计应考虑到对健侧颞下颌关节的影响，以及患者后期下颌种植牙修复的需要，固位假体应尽量避免拟种植区域，或制定详细的对策与计划。

### 1.1 固位假体的设计开发

固位假体主要用于在自体骨移植重建下颌骨病例中，精确恢复下颌骨的复杂解剖结构、外形和生理功能；还可用于下颌骨骨折或正颌外科术中精确控制并固定各骨段位置。固位假体的设计应考虑到“应力遮挡”效应，对于萎缩性下颌骨等存在明显力学薄弱区的病例，应当适当增加假体的弹性模量，促进下颌骨生长整合。对于正颌外科等下颌骨无明显力学薄弱区的病例，应当尽可能使假体的弹性模量与下颌骨弹性模量接近，达到“应力共享”，促进下颌骨改建。对于“应力遮挡”式假体，为避免长期应力遮挡引起骨吸收，可以建议患者及术者在术后根据临床情况对假体进行拆除，一般为 6-12 个月内拆除。对于“应力共享”式假体，可以终身留置体内。

### 1.2 替代假体的设计开发

3D 打印下颌骨替代假体主要用于下颌骨节段性缺损未行骨移植修复的病例，假体代替下颌骨缺损区域，并承担全部应力。与常规下颌骨重建术一致，设计时应关注体部四段式与支体成形的角度。鉴于在目前的技术手段下，此类假体常常出现假体断裂、外露等术后并发症，建议临床警示其仅用于临时（一般为 1-2 年）修复下颌骨节段性缺损。

### 1.3 填充假体的设计开发

3D 打印下颌骨填充假体主要用于下颌骨连续性存在的下颌骨畸形整复，假体填充下颌骨体积缺陷区域，改善下颌骨外形。此类假体几乎不承担应力，终身留置体内。假体的设计应充分考虑体积、质量、材料惰性以及材料固位方式等。如需使用接骨板、接骨钉固定，还需考虑不同材料接触界面的腐蚀等理化特征。

## 1.4 应急方案

注册申请人应当制定完善的安全防范措施和风险控制计划，发生严重不良事件等紧急情况时，立即启动应急预案，采取防范控制措施，及时处置。如术中发现定制式假体不能满足临床需求，可采用已上市的标准化产品代替，如重建板、小型钛板等。

1.5 明确影像数据提取、处理与建模的细节，明确对组织固位、螺钉固定、曲面设计、实体设计、植骨槽设计、实体与非实体部分的过渡、髁突处理（确保处于关节窝内）、颌间关系控制、预期牙列缺损/缺失整复、咬合关系的设计原则。

## 2. 设计开发的验证

方法可以包括制作试样、设计评价、三维计算机模拟（有限元分析等）、临床信息对比等，设计评价和临床信息对比内容应明确检测设备的评估方案 and 对比分析，比如设计数据和缺损区域数据的对比分析、设计数据和生产产品的结构检测数据对比分析、生产产品的结构检测数据和缺损区域数据对比分析、生产产品的结构检测数据和临床手术前缺损区域数据对比。

## 3. 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（粉末除外）等，明确各项性能指标及其接受限值。

3.1 材料表征过程的规范性。不同的材料属性的表征方法不同，应明确针对哪些材料属性采用了什么表征方法。针对相应的表征方法和设备，应当明确测定或分析的标准流程、经过培训的专业测试人员、所采用设备的名称、型号及参数设定、测定或分析的条件。测定或分析后应对结果进行解释说明，并形成规范的

材料表征报告，并由测试人员和审核人员签章存档。材料表征报告应当完备，细节陈述充分。

3.2 材料表征的针对性。当前市场有多种生物材料用于植入性骨的增材制造，如 PEEK 和钛合金，针对不同材料属性应有相应的表征方法。针对增材制造工艺的不同，应明确工艺条件并提供相应完备的材料表征报告。

3.3 材料的力学性能表征。材料的力学性能表征包括 3D 打印后经后处理的材料的拉伸、压缩、弯曲、剪切、冲击、硬度和疲劳等。在此基础上需要明确材料的弹性模量、泊松比、弹塑性应力应变关系等。材料力学性能的测定应当明确温度、湿度、测定装置及条件、试样数量等，试样的数量不能少于 5 个。材料力学性能表征应采用符合下颌骨的力学载荷条件，并明确测定边界，考虑最差情况的材料力学性能表征。力学试样的设计规范应参考国家金属材料力学试样相关标准。

3.4 多孔结构的材料力学性能表征。由于患者匹配下颌骨假体多孔结构设计的差异性，导致了产品材料力学性能的改变，应针对不同多孔结构的设计单元进行材料力学性能的测定。若能界定最差情况的多孔结构，可以仅对其进行测定。

## 4. 产品结构和机械性能

### 4.1 产品的结构表征

产品的结构表征须对产品的表面质量、尺寸精度进行检测。对于多孔结构，需要采用体视学方法、Micro-CT 等方法表征 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。

产品的结构表征也应当有规范的方法、操作流程和完备的表征报告控制结果的可靠性。以 **Micro-CT** 表征多孔结构为例，表征过程需要专业人员，并明确采集设备的名称、型号以及扫描方向、层厚、分辨率、视野、电压电流、能量等参数符合要求。专业人员须对采集的数据准确性进行验证评估，明确结构表征的精度范围。

## 4.2 产品的机械性能

### 4.2.1 性能测试

根据医疗器械的材料属性和预期用途，应进行产品动静态力学性能测试，如刚度、屈服强度、极限强度、弹性模量、压缩强度、蠕变/粘弹性、疲劳和磨损等。**3D** 打印下颌骨假体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，与连接人体与假体的组件（如螺钉）共同进行测试。机械测试性能试验采用满足治疗预期的模型进行测试，测试条件应与产品预期使用部位和预期用途相适宜。根据下颌骨假体固位、替代和填充功能的不同，对假体进行针对性的性能测试，并分别明确接受标准或范围。所有检测项目应建立规范的方法、操作流程和完备的检测报告。

应使用等效模型进行机械试验。等效模型应为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。提供等效模型确定的合理性论证，如使用 **3D** 计算机模拟（例如有有限元分析）等方法。详细内容可参考相关指导原则。

对于安全性最差、有效性存疑最大的极端产品，也应进行相

应的机械性能测试。

下颌骨假体中“固位假体”的测试结果应与传统接骨板钉系统的力学结果做对比。

#### 4.2.2 模拟论证

数值模拟需对建模方法进行合理性论证，应采用规范的方法、操作流程和完备的论证报告。有限元分析是最常用的方法，应明确材料的本构关系、产品的装配关系、网格参数、边界条件、部件间的相互作用关系、输出参数等，确定有限元模型的可靠性。有限元分析应对采用的材料本构关系、力学承载边界条件的合理性进行论证评价。对于多孔结构的植入物，应采用相应的材料属性。有限元分析的建模、分析、结果评估及输出、报告编写须符合 GB/T 33582-2017《机械产品结构有限元力学分析通用原则》。3D 打印下颌骨假体应注意分析螺钉与假体结合界面的应力分布，将三种类型的假体分别进行论证。

基于有限元分析进行功能性评价，有限元建模和分析等均须符合相关标准或指导原则。针对机械性能试验测试情况，建立等效的有限元模型对有限元分析进行论证。有限元分析的优势在于对产品设计多参数的评价和产品植入后长期功能的预测评价，减少试验测试的次数，提高时效性。因此，对产品的一些机械性能的评价，实验手段无法实现或多参数测试的时间及费用成本太高，在有限元方法论证的基础上，应采用有限元模型进行充分分析评价。针对植入物与骨/软组织的连接界面，植入物固定孔的分布、数量、位置和形状应通过有限元分析进行评价。

#### 4.2.3 机械性能的测试评估条件

下颌骨假体机械性能的测试和论证评估应考虑符合下颌骨

体内生理活动的力学环境条件，包括假体使用的环境、肌肉骨骼的力学作用（如咀嚼、磨牙等动作产生的疲劳载荷）和骨质情况，这些条件都对测试评估的结果有影响，产品机械性能的测试应符合临床患者使用的情况，采用满足治疗预期的至少原则模型进行测试评估。同时，产品的机械性能应明确其临床使用的适用条件和容错范围。评估的条件在做不到精确具体的个性化的情况下，机械性能测试结果应满足统计学意义，提供各项力学测试的标准差及极值，并考虑最差使用情况下力学环境条件。

最差情况的测试应考虑产品结构设计的最差情况、制造工艺的最差情况、体内使用力学环境的最差情况，针对不同的情况进行相应的测试评价。

最差情况的选择应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。

## 5. 生物相容性

申报产品的生物相容性评价应按照 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《医疗器械生物学评价和审查指南》（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，应对 3D 打印后材料进行必要的生物相容性试验。鉴于 3D 打印下颌骨假体常常具有多孔结构和随之而来的金属离子析出风险，应采用表面体积浸提比进行浸提，并采用最长的浸提时间。同时应考虑在模拟体液和体内应力环境下的动静态长期腐蚀（例如组件间微动腐蚀）的影响，建议使用动态机械性能测试后

的样品进行浸提，但应注意排除性能测试引入杂质的干扰。

## 6. 动物试验

### 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（包括非患者匹配产品）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，作为产品设计开发确认的证据之一。临床前动物实验设计应着重注意如下几个方面：

**6.1.1 动物模型的选择：**三种类型的下颌骨假体应分别选择最容易失效的类型建立大动物模型。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，应选择骨骼成熟的大动物，遵循预期用途的近似原则。应注意性别比的设定，避免过多使用雄性动物。

**6.1.2 实验分组：**实验设计应进行合理分组，注意设置全面的对照组，以确保结果的科学性。包括实验组、同类产品对照组、假手术组（替代型假体除外），实验组与对照组数量应匹配。

**6.1.3 对照样品的选择：**可选用境内已上市同类产品（包括非患者匹配产品）作为同类产品对照组的样品，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围与实验样品近似，以论述对照组选择是否有可比性和合理性。

**6.1.4 观察期的选择：**应根据产品预期用途（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：**以骨整合实验为例，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。应关注假体植入后期软组织相容性,明确各指标的分级评分标准,对取出后假体应进行力学测试。

## 6.2 实验报告应包含的项目和内容

### 6.2.1 实验目的

注册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,确认增材制造多孔结构是否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,样本量应能满足统计学要求。动物实验场所应具备合格的动物饲养环境和条件,应提供动物实验伦理审查结论及批件。

### 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。说明采用的放射影像检查技术、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

以骨整合实验为例，包括肉眼和显微镜观察结果。明确影像学、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。明确取出后假体的力学测试结果。须提供定量信息的组间对比，对各时间点每组实验动物的各观察指标进行具体分析，判定实验组与对照组在各项指标中的异同。

#### 6.2.8 结果评价

以骨整合实验为例，报告应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。固位假体应当重点评价骨断端愈合及新骨形成情况、下颌骨/软组织形态与术前设计吻合度等；替代假体应当重点评价假体-下颌骨/软组织界面结合情况、假体应力疲劳等；填充假体应当重点评价固位情况、局部组织反应等。同时应评价取出后假体力学性能与植入前的差异。

#### （十）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。原则上不应选择等效模型产品进行注册检验，而应是各类型及型号规格中的典型性终产品。

#### （十一）产品技术要求中的性能要求

基于产品研究结果，3D 打印患者匹配下颌骨假体成品应考虑下列性能要求，必需时可对半成品规定性能要求：

1.产品材料的化学成分和力学性能应符合申报材料的相

关标准。

针对金属粉末材料，应测定材料的化学成分组成（单一和总和元素限量、氢含量、氧含量等）、纯净度、颗粒形状（圆形度/球形度）、比表面积、粒径及粒度、松装密度、振实密度、流动性等。针对聚合物材料，如 PEEK，应测定材料的化学成分组成、线径、密度、热性能、力学性能（如适用）等。针对非金属无机材料，应测定相应的理化指标，例如化学成分组成、平均相对体积密度、微观结构、材料强度、硬度、杨氏模量、疲劳性能等。

打印后样件的力学性能测试包括拉伸、压缩、弯曲、剪切、冲击、硬度和疲劳等方面，测定的环境、设备、测定条件、试样数量等应符合要求。对于不同的多孔结构设计、不同 3D 打印工艺下的产品，须明确最差情况，并对其进行力学性能的测试。若打印设备及参数（如打印空间中的放置位置、打印方向、打印层厚、间距、打印支撑物的位置、类型和数量等）对力学性能有影响，应分别制定性能指标。

## 2. 产品表面质量、尺寸及精度

应符合临床使用要求，例如评价产品与所提供的 3D 打印的骨骼模型的匹配性及适用性。

下颌骨假体的表面质量应符合其临床置换要求，满足一定的光洁度与表面粗糙度，以避免刺激软组织。生物涂层的表面质量应考虑与周围骨组织的作用，多孔结构的表面质量应考虑骨长入的性能。

下颌骨假体的尺寸精度应满足假体与周围骨组织的匹配性和适用性要求，替换患者骨缺损或骨肿瘤的部分，同时，下颌骨

假体的尺寸精度应考虑一定的允许误差(平均误差与最大误差),特别固定端面的尺寸精度。必要时可根据病情与手术需要,在误差与精度范围内针对某些的几何参数提供多个备选规格,以便应对临床医师手术规划与术中实际截骨之间的偏差。假体的匹配性和适用性可通过体外试验进行测试,假体满足与 3D 打印的患者骨模型相匹配,植入物固定端面与骨切口匹配贴合。

下颌骨假体的型号规格应包括所有可能的几何尺寸(长、宽、高、弧度)范围边界,明确孔(包括固定孔和减重孔)的位置、大小、分布、固定方向及其确立依据。所使用的接骨钉产品及型号规格可参考 YY0018-2016《骨接合植入物 金属接骨螺钉》的表征项目明确结构与尺寸参数。

下颌骨假体的设计要素应综合考虑不同解剖部位的骨性结构,包括颞肌、咬肌、翼内肌、下颌舌骨肌、二腹肌等咀嚼肌的附着固定点、软组织复位孔、螺钉固定孔位置,避免形成死腔。存在涉及到髁突的情况,还应明确规定髁突的缩小比例、髁突中心距与原关节突中心距误差。假体体部与牙根尖的距离、与患者上颌咬合关系的定位、软组织接触面的倒圆半径因素也应在设计时考虑。

3.产品内部结构,例如仿生多孔结构的孔径、丝径、孔隙率等。

针对具有多孔结构的植入物,应对其内部结构进行测定评价,包括孔单元形态、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,并与设计参数对比分析 3D 打印产品的精度。

针对未有孔洞设计的植入物,应对其内部结构是否存在气泡

造成的孔洞、裂纹等缺陷进行检查，不应出现未熔合、层间结合不良等缺陷。

#### 4.产品的功能性性能要求

产品整体的性能要求包括静态轴向压缩刚度、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、翘曲变形性能、表面残余应力等。这些性能应与假体分类相适应，应按照假体结构和机械性能研究资料结果选择适合的项目和指标。

下颌骨假体的功能性评价应考虑两种测试状态：骨-软组织-假体的力学性能测试和假体的力学性能测试。骨-软组织-假体的力学性能测试着重评价植入物在植入状态下的安全性、匹配性和骨/软组织固定方式的可靠性，评估模拟临床受力模型下的假体应力风险。假体的力学性能测试着重评价产品自身结构的失效安全性和力学极值，尤其近关节部位的功能区域。应根据下颌骨假体固位、替代和填充的不同应用情景，建立有针对性的评价标准。

产品的功能性测试条件应考虑模拟人体的力学使用环境，有统计学意义的体内力学数据可作为载荷边界条件的来源，同时产品的性能还应当在静态力学承载数据分布边界的条件下进行风险评价，应评估动态疲劳情况下的假体失效风险。建议接近颞下颌部位的静态力学性能测试的极限压缩载荷应不低于 2500N，替代假体的接近颞下颌部位的压缩疲劳载荷峰值不低于 497N，12Hz 周期下循环 1000 万次后不得有失效、裂隙和不连续缺陷。

产品的功能性评价应以其机械性能处于风险边界范围为依据，因此产品技术要求中需要明确产品机械性能的风险边界范

围，与产品结构几何尺寸相对应，考虑产品有无出现应力集中等引起的失效风险。

产品技术要求中指标应针对终产品制定，性能指标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，包括推荐性标准，应注明相应标准的编号和年代号。

#### 5.产品的无菌检测。

应确认灭菌方法和工艺不改变产品的物理性能和化学成份，灭菌工艺应参考相关的标准，例如 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》、ISO11737/2:2018《医疗器械的灭菌微生物学方法第2部分：用于灭菌过程的定义、确认和维护的无菌试验》等。无菌检测按 GB/T14233.2-2005 和中华人民共和国药典无菌检查法规定进行。

#### （十二）产品的临床评价要求

患者匹配下颌骨假体应整合临床评价、动物实验和功能试验、数值模拟等方法，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。

患者匹配下颌骨假体临床评价的目标是在动物实验和功能试验的基础上，获得进一步的安全性和有效性的设计确认证据，并通过真实世界累积设计输入的迭代数据。

如通过上市前临床试验评价产品安全性和有效性，临床试验应符合医疗器械临床试验质量管理规范的相应要求，临床试验单位应为已备案的临床试验机构。

#### 1.关于“无可替代”产品情形

目前颌骨修复可以采用金属重建板或自体骨移植结合金属重建板的方式，故患者匹配下颌骨假体不属于“无可替代产品”

情形，该类产品临床试验设计应参照随机、平行、对照的前瞻性临床试验原则，鉴于患者匹配造成的组内差异性及风险不确定性，该产品建议进行优效性试验。

若通过同品种评价及实验室和动物实验证据证明为“无可替代”，即当前无其他任何治疗方案，应按照流行病学的规范的观察性研究进行临床试验设计，包括统计学设计。可参考《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》中相关要求。

观察性研究应关注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与适配性、患者的功能恢复、下颌骨外形恢复及生存质量的早期改善等。

## 2.上市前临床试验

对患者匹配下颌骨假体应设立阳性对照，对照组可选择现有常规产品（如下颌骨重建接骨板、小型钛板）的阳性疗法，参照随机、平行、对照的前瞻性临床试验原则，进行临床试验设计。不同于常规标准化产品，鉴于“患者匹配”的动态设计原理，并且随患者序贯入组而产生设计开发的病患间“迭代改进”，临床试验应总体设计为优效性检验，可以考虑将上市前及上市后的临床试验进行统一设计。三种类型的下颌骨假体应选择所申报产品中最容易失效的类型进行临床试验，为确保临床试验的基线风险可控，若出现三种类型假体的数据，应分别进行统计。

通用原则可参考《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）和《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》。本指导原则仅提示患者匹配下颌骨假体应特别

关注的问题。

## 2.1 入选、排除标准

应严格遵从患者获益的前提，从必需进行个性化治疗的患者人群中选出受试者，这部分内容是设计开发“策划”阶段的评审结果，可参考相关指导原则。在此基础上，注册申请人及临床研究机构应根据申报产品的设计特征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。本指导原则所涉及患者匹配下颌骨假体，应注意是否将髁突病变纳入排除标准，骨移植情况应进行明确和限定。

## 2.2 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，应针对不同型号规格的下颌骨假体，建立手术操作的文本及图示，以规范手术的实施。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。

## 2.3 临床试验随访时间

临床试验的随访时间取决于安全性和有效性数据的获取，针对个性化 3D 打印下颌骨假体与下颌骨解剖结构相匹配的特点，临床试验可重点考察假体的适配性与稳定性，以及下颌骨术后的外形对称性。固位假体、填充假体临床试验随访时间至少 3-6 个月，替代假体临床试验随访时间至少 1 年。随访内容包括患者主诉、体格检查、影像评价、功能评估、外形评估、不良事件等各项评价指标。

## 2.4 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（下颌骨重建接骨板、小型钛板）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。评价指标的设定应与后文中的上市后临床研究的长期随访指标相吻合。

#### 2.4.1 主要评价指标

固位假体的主要评价指标应当考虑下颌骨各骨段间愈合程度、骨吸收率、骨段位置与术前设计的重合度等。替代假体的主要评价指标应当考虑假体稳定性、假体表面软组织厚度变化等。填充假体的主要评价指标应当考虑下颌骨左右对称性、假体表面软组织反应等。

#### 2.4.2 次要评价指标

次要评价指标是与试验目的相关的辅助性指标，如手术持续时间、术后张口度、下颌骨左右对称性、上下颌牙弓匹配度、颌间距离、TMJ 功能（TMD 发生率）与相应的锥型束 CT（必要时联合螺旋 CT）影像检查等，骨移植病例还需观察软组织皮瓣萎缩率，材料松动、感染、外露、断裂等不良事件，若有牙列整复，应关注相应的炎症反应。

### 2.5 对照产品的选择

对开展临床试验的个性化医疗器械，对照产品应尽可能选择目前临床正广泛使用的、对相应适应证的疗效已被证实并得到公认的产品如下颌骨重建接骨板、小型钛板等。对照产品的材料、设计、适应证与试验产品应具有可比性，应提供对照产品的选择依据，注意临床试验机构历史同期病例数据或临床研究文献中的病情（病因、病情分级、分期、分型）应与临床试验拟入选病情一致。

## 2.6 统计设计及分析方法

患者匹配产品可预先设计早中期的阶段性指标,控制试验组内个体间的变异度,鼓励成组序贯设计等带有期中分析特点的动态适应性设计或者可变多阶段设计,以进行治疗适应性的随机化入组分配,并在期中分析时判断提前终止试验的可行性。

应预先设定多个期中分析及样本量调整条件,和相应的调整方案,注意数据破盲的程序、程度及偏倚校正方法。一般预先设定数据监察规程,而不能在申报注册前随意中止或终止临床试验,或进行事后分析或数据编辑或挖掘。多阶段设计应注意概率密度的变化,研究各阶段之间的相互关联和相互作用,以及对假设检验把握度和研究偏倚的相互影响。

由于临床变异度较大,建议进行亚组的动态适应性设计,但必须预先设定各亚组的 I 类错误消耗函数以及把握度重估的节点、条件和程序,期中分析应注意多重检验所带来的问题。个性化设计的手术及植入物,实质上造成了临床研究的基线风险,所以,应保守地进行协变量调整,明确各亚组研究效应值与基线风险的相关性。

由于各种非随机化混杂因素造成的偏倚,会有更多协变量并存,需要更高阶的统计概念和工具,包括但不限于贝叶斯方法、IPD Meta 分析、Meta 回归、广义线性多因素回归与相关性分析、倾向性评分、多重性校正等,注意对截尾数据处理方案的预先设定(如运用 COX 比例风险模型)。

### (十三) 产品的不良事件记录

应按要求收集、记录、提交产品相关的不良事件记录。不良事件报告应参考通用术语标准,及时、准确上报。对于严重不良

事件，如假体断裂、外露等，需要患者住院治疗或延长住院时间的，还应当由医疗机构会同生产方共同检测假体质量，并同时报告给其他使用该类假体的研究机构或医疗机构。

#### （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）要求，还应符合相关国家标准、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。

产品说明书中应重点阐述患者匹配植入手术的要求和注意事项，相关细节内容应紧密结合相关指导原则中手术规划的相关内容。

#### （十五）上市后研究要求

##### 1. 长期随访与康复锻炼规划

鉴于个体化设计的变异性，临床试验结局的把握度和统计学显著性会受到影响，为确保长期统计学稳定性和最终循证医学证据强度，应提供上市后临床研究计划。注册人应当与医疗机构共同进行有计划的长期（1-3年以上）病例随访，并汇总分析临床随访数据，持续改进产品设计参数。随访内容既包括3D打印下颌骨假体的适配性与稳定性评估，又包括下颌骨“应力遮挡”效应评估、假体周围炎症评估等。

注册人应按照既定的上市后随访研究方案，对植入人体的所

有产品分别进行长期的上市后随访研究。随访期限至少截止于注册证延续或许可变更前，随访指标至少应包括每一例患者的面部形态（例如中线偏斜、颞部过宽或不对称等）、张口度、张口运动、上下颌位咬合关系、生活质量评分、全口曲面断层片、头影测量正侧位片、假体失效（变形、松动、移位、断裂、暴露）、颌面部疼痛、假体翻修情况（翻修原因、频次；个体的假体生存期及群体的假体累积生存率）、并发症（术后感染、漏管、伤口开裂、双侧下颌部疼痛、肿胀、邻近软组织应力损伤、下颌肌肉痉挛、血肿形成；双侧下颌部慢性或反复性疼痛、周围性神经系统疾病；由于软组织粘连、异位骨化、双侧颞下颌关节强直或关节窝周围组织吸收造成关节移动受限、颞下颌关节或髁突移位/脱位；植入物的排异或过敏反应；等等）及相应干预措施和临床转归结局等，并将上述上市后随访研究资料进行统计学分析，形成临床研究报告。注意包含上市前临床研究中的临床效应值（包括安全性评价指标与有效性主要评价指标），以上市前临床试验病例数为群组统计单元，与前序病患在相同“信息日期”下的临床效应值进行统计对比，明确显著水平和把握度的变化；注意依据各型号产品先验信息建立统计亚组，提供分层随访结果的多因素回归分析。在延续或许可变更时，注册人应按照相关法规及文件的要求提供详尽的质量跟踪报告，以及该产品上市后随访研究的统计分析报告与临床研究报告，包括分阶段报告，及累积不同统计单元后的总体统计分析和研究报告。

应针对每一位患者制定个性化的术后康复锻炼规划，指导患者建立新的活动和生活习惯，以配合和保护假体。不同患者的下颌骨假体承担应力的大小不同，应当对术后张口训练时机进行个

性化评估。对于承担下颌骨大部分应力的固位假体，为了避免下颌骨缺乏应力刺激导致骨吸收，需进一步评估其假体拆除时机。牙列修复一般在术后半年后进行，应针对各类修复方法，如种植体固定义齿、覆盖义齿、局部可摘义齿等，研究各类下颌骨假体设计对牙列修复的影响，逆向推导并改进下颌骨假体设计。

定制式假体应按照《定制式医疗器械监督管理规定（试行）》（国家药品监督管理局、中华人民共和国国家卫生健康委员会公告 2019 年第 53 号）完成年度生产和使用报告。

## 2.设计开发交叉复验研究

注册人应参考临床试验交叉设计中“交叉干预”的理念，由不同临床医师和工程师相互进行盲态交叉设计复验，并与既有植入假体的设计参数进行统计对比，验证细化后的产品设计规范，使假体设计呈现稳定性和重现性，即不同医师针对同一病患所设计出的参数差异局限于毫米级。在取得批量的术后随访数据后，注册人与医疗机构应当共同对 3D 打印定制下颌骨假体的设计方案、手术细节与随访结果进行一致性检验，缩短医工交互设计曲线与临床医师学习曲线。

对植入人体的所有产品的 STL 文件中的变量值，注册人应按型号进行分类统计，明确其统计学分布的统计描述值。所统计的参数包括但不限于注册产品标准设计规范中规定的高度、角度、长度、宽度、厚度、孔径、孔间距、孔边距、髁突直径等几何参数。

对植入人体的所有产品的有限元分析结果中的各变量值及计算结果，注册人应按型号进行统计汇总，明确其统计学分布的统计描述值，包括基于交叉设计验证所提示的各变量值的可能的

置信区间，以及 FEA 结果尤其疲劳应力值的置信区间。所统计的参数包括但不限于产品研究资料中 FEA 的受力点设定、载荷分布方式、载荷及约束等边界条件、模型简化方式、表面加工处理对分析模型和材料力学性能参数的修正、最大主应力、应变和位移等，对已植入假体的有限元分析中的数值进行汇总形成数据集并统计，尤其应力参数，若新假体处于数据集之外，则新假体面临新的应力风险（新的最差情况），该假体应进行植入前的动静态力学测试，并纳入数据集进一步汇总统计。

在延续注册时，注册人应按照相关法规及文件的要求提供详细的统计分析报告，并与临床研究报告共同形成设计风险分析总结报告。

### 3. 假体取出后研究

如因预期或非预期等各种原因导致再次手术取出 3D 打印下颌骨假体，注册人应负责回收 3D 打印下颌骨假体，并结合患者的个体化情况进行屈服强度、弹性模量、表面结构等进一步研究，积累批量数据，进一步优化设计方案及制造工艺。假体取出分析应符合 GB/T 25440-2010《外科植入物的取出与分析》系列标准的要求。

## 三、参考资料

1. 《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 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生委员会令第 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）

6.《定制式医疗器械监督管理规定（试行）》（国家药品监督管理局、中华人民共和国国家卫生健康委员会公告2019年第53号）

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

8.《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）

9.《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）

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

#### **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





## 附件 4

# 同种异体植入性医疗器械病毒灭活 工艺验证技术审查指导原则 (2020 年修订版)

同种异体植入性医疗器械是以同种来源组织为原料加工或组成的产品。

我国目前对同种异体植入性医疗器械产品组织供体的病毒筛选多采用检测血清中病毒特异性抗体或抗原的方法，其中对人免疫缺陷病毒（HIV）还要求检测血液中的病毒核酸。但是，尽管对供体进行了严格的筛选，仍然存在漏检和未知病毒存在的风险，以及生产过程中带入外源病毒的风险。因此，要求同种异体植入性医疗器械产品在生产过程中采用有效的病毒灭活工艺，并对病毒灭活工艺的有效性进行科学的验证。

本指导原则是对同种异体植入性医疗器械生产过程中特定病毒灭活工艺的效果进行验证的一般要求，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，如采用的病毒灭活工艺及相关参数等，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对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，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的,随着法规和标准的不断完善,以及科学技术的不断发展,本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

本指导原则为 2011 年发布的《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》的修订版。主要修订内容包括:修改指导原则中部分语言描述,如常用病毒灭活方法、染毒方法、病毒灭活效果判定、其他需考虑的问题、病毒灭活工艺的再验证等;完善指示病毒类型选择及举例的相关描述;增加病毒灭活/去除有效性验证的原则。

## 一、适用范围

本指导原则适用于需要对生产过程中特定病毒灭活工艺的效果进行验证的同种异体植入性医疗器械。

## 二、基本要求

### (一) 常用的病毒灭活方法

同种异体植入性医疗器械的病毒灭活有多种方法,企业应根据产品的特性选择合适的病毒灭活工艺。采用病毒灭活工艺应综合考虑病毒灭活效果的验证,病毒灭活工艺对产品性能的影响,病毒灭活工艺本身的公认性、可靠性、重现性、易放大性及经济性。常用的病毒灭活方法举例如下。

#### 1. 巴斯德消毒法(巴氏消毒法)

巴氏消毒法是湿热灭活法之一,利用病毒不耐热的特点,通过适当温度和保温时间处理,灭活病毒。该灭活方法可灭活脂包膜和部分非脂包膜病毒。同种异体植入性医疗器械在充分清洗血液及骨髓成分后,可运用该方法进行病毒灭活。采用该方法时应

考虑温度分布的均一性和灭活时间。

## 2. $\gamma$ 射线辐照灭活法

$\gamma$ 射线辐照灭活法是通过破坏核酸而灭活病毒，其优点包括灭活效率高、穿透力强、剂量易控制、无有害物质残留、无明显温度升高等。由于病毒在不同介质中对射线的抗性不同，该方法用于同种异体植入性医疗器械的病毒灭活时，应去除产品中的宿主组织和细胞，例如同种异体骨应充分清洗血液及骨髓成分。采用该方法时应根据产品的特性确定辐照剂量，考虑辐照剂量的分布和灭活时间。

## 3. 过氧乙酸-乙醇灭活法

过氧乙酸-乙醇灭活法可灭活脊髓灰质炎病毒、艾滋病病毒、伪狂犬病病毒、牛病毒性腹泻病毒、猪细小病毒等多种病毒。其用于同种异体植入性医疗器械病毒灭活的效果已为实验室和临床试验所证实。过氧乙酸具有极强的病毒灭活能力，乙醇可降低溶液的表面张力，有助于消毒剂完全渗透入同种异体植入性医疗器械中。采用该方法时应严格控制产品过氧乙酸残留量及乙醇残留量，考虑灭活实际浓度和灭活时间。

## 4. 乙醇灭活法

乙醇是临床上最为常用的表面消毒剂。该方法对多数有包膜病毒，如单纯疱疹病毒、艾滋病病毒等具有灭活作用。在用于同种异体骨的病毒灭活时，应充分清洗血液及骨髓成分。采用该方法时应严格控制乙醇残留量，考虑乙醇浓度和灭活时间。

# (二) 病毒灭活工艺的验证

## 1. 指示病毒的选择

应选择医疗器械可能污染的病毒，或与该病毒理化性质相似

的病毒。病毒选择应具有代表性，需考虑病毒颗粒的大小、核酸类型以及有无包膜等方面，应考虑选择对物理和/或化学处理有明显抗性的病毒。根据产品的特性及所采用的病毒灭活工艺，至少应选择四类指示病毒，包括有包膜 RNA 病毒、有包膜 DNA 病毒、无包膜 RNA 病毒、无包膜 DNA 病毒，可参照下表选择适宜的指示病毒。注册申请人应结合产品的生产工艺过程，考虑 HIV 对病毒灭活工艺的灭活抗性，确保相应剩余风险可接受。

表 1 可经同种异体植入性医疗器械传播疾病的相关病毒及  
可选用的指示病毒（举例）

| 病毒  | 基因组 | 包膜 | 大小（nm） | 指示病毒举例                                          |
|-----|-----|----|--------|-------------------------------------------------|
| HAV | RNA | 无  | 20     | 脊 髓 灰 质 炎 病 毒（Polio virus）、脑心<br>肌炎病毒（EMCV）     |
| HBV | DNA | 有  | 45     | 鸭 乙 型 肝 炎 病 毒（DHBV）、伪狂犬病<br>毒（PRV）              |
| HCV | RNA | 有  | 40-60  | 牛 病 毒 性 腹 泻 病 毒（BVDV）、辛德毕斯<br>病毒（Sindbis virus） |
| B19 | DNA | 无  | 20     | 细小病毒（犬、猪）<br>（CPV、PPV）                          |

## 2.染毒方法

由于同种异体植入性医疗器械多为固体形态，应尽量模拟植

入材料的病毒负载方式，考虑材料的结构、尺寸和致密性，以及病毒在材料中的分布情况，结合产品特点选择合适的染毒方法，可采用浸泡法染毒（若适用）。病毒灭活零时的滴度应至少 $\geq 10^6 \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ ，可根据产品和病毒的特点，选择合适的浸泡温度、时间及其他条件。

### 3. 方案设计

3.1 试验分组：应进行合理分组，注意设置全面的对照组，对照组的设计应能够用于判定病毒灭活效果，以确保结果的科学性。建议包括细胞空白对照组、病毒对照组、样品细胞毒性对照组（或滴定前进行细胞毒性试验）、病毒灭活方法终止对照组及试验组。其中，病毒对照组的滴度是计算灭活量的基础，应证实其病毒的零时滴度 $\geq 10^6 \text{TCID}_{50}/\text{mL}$ 。病毒灭活方法终止效果对照组需采用稀释、中和或其他适宜方法终止病毒灭活方法的作用，其病毒滴度应与病毒对照组相当或接近，以证实病毒灭活方法能够在设定的时间终止作用。试验组至少应有适宜的时间点（包括零时），以阐明病毒灭活的动力学，包括灭活动力学曲线。

#### 3.2 观察指标：

3.2.1 灭活病毒的滴度，采用细胞病变或其他适宜的指标。

3.2.2 病毒灭活速率、灭活曲线。以列表和做图的形式报告验证结果。

#### 3.3 病毒灭活效果的判定

应综合判断病毒灭活的有效性，除了考虑病毒灭活的量以外，还必须考虑如下因素，审慎评价每次验证结果。

3.3.1 所选择的指示病毒是否适宜，验证的设计是否合理。

3.3.2 病毒滴度降低量：病毒灭活零时的滴度为污染了病毒

的组织释放的病毒量，通过与病毒灭活后测定的残留病毒量比较，计算出该方法实际灭活病毒量。病毒滴度降低量 $\geq 4 \log$ s，表示该方法灭活病毒有效。如因检测方法的灵敏度造成检测出的病毒降低量接近但小于  $4 \log$ s 时，应盲传三代，如无病毒检出，亦可认为是有效的去除/灭活病毒步骤。病毒去除/灭活有效性验证的目的是为了确定生产工艺去除/灭活病毒的能力，因此需获得生产全过程中估计去除/灭活病毒的总降低量。一般每种指示病毒的总降低量为各步骤降低数量的总和。但是由于验证方法的局限性，如分步骤中指示病毒降低量 $\leq 1 \log$ ，则不宜将其计算在总量中。

**3.3.3 病毒灭活动力学：**病毒灭活通常不是简单的一级反应，评价验证结果不能仅考虑病毒降低量，同时也要考虑病毒灭活动力学。需以作图的形式报告灭活动力学验证结果。如果指示病毒残留量很快降到最低检出限度值，则说明此方法灭活病毒效果较好；如果指示病毒灭活速率缓慢，在灭活结束时才达到最低检出限度值，则不能认为是一个有效的病毒灭活方法，或者残留的指示病毒对该灭活方法有抵抗力，说明该步病毒灭活方法无效。

#### 4.病毒灭活工艺验证原则

**4.1** 若采用一步病毒灭活工艺，应同时对有包膜 RNA 病毒、有包膜 DNA 病毒、无包膜 RNA 病毒、无包膜 DNA 病毒等四类病毒或其指示病毒（参见表 1）的灭活效果均达到  $4 \log$ s 以上，可认为是有效病毒灭活工艺；若采用多步不同灭活原理的病毒灭活工艺，应分别进行病毒灭活效果验证，并保证上述每类病毒灭活工艺至少有一步的灭活效果可达到  $4 \log$ s 以上。

**4.2** 若采用的病毒灭活/去除工艺将导致医疗器械产生不可

接受的性能改变，则需要根据产品来源、采集及过程控制情况以及对患者的风险/受益分析来判断其可接受性，但其单一去除/灭活病毒步骤的降低量仍需达到 4 logs 以上。

## 5. 举例说明病毒灭活效果的判断

5.1 初始病毒负载量为 6 logs，检测到剩余病毒量为 4 logs，则该病毒灭活工艺不是有效工艺，只能说明具有一定的病毒灭活作用。

5.2 初始病毒负载量为 6 logs，但由于产品本身的细胞毒作用使得检测灵敏度限值为 4 logs，仅能证明灭活 2 logs 的病毒。此种情况需改变试验设计重新进行验证，或者应盲传三代，如仍无病毒检出，可认为是有效的病毒灭活方法。

5.3 初始病毒负载量为 6 logs，但仍可检测到 2 logs 的剩余病毒，且清除病毒的量可重复，应认为是有效的灭活病毒的方法。

5.4 初始病毒负载量为 6 logs，之后未检测出病毒。但是由于检测灵敏度限值为 2 logs，仅能认为大约灭活了 4 logs 病毒。事实上可能等于或大于 4 logs，因此应判定此方法为有效的灭活病毒的方法。

## 6. 其他需考虑的问题

6.1 如果样品必须做进一步处理，或不同时间取出的样品要在同一时间进行测定，应考虑这些处理方法对病毒检测结果的影响。

6.2 模拟的生产工艺参数应尽可能与实际的生产工艺相一致，如 pH、温度、反应时间等。应分析生产工艺中各种参数的偏差对病毒灭活效果的影响。

6.3 病毒灭活工艺对某些类型病毒灭活效果的局限性。

### （三）病毒灭活工艺的再验证

产品结构组成改变，生产工艺、生产场地等变更时，应考虑可能对特定病毒灭活工艺效果的影响，均需评价是否需对病毒灭活工艺的效果进行再验证。

## 三、名词解释

1.同种异体植入性医疗器械：是指以人体来源组织为原料加工或组成的产品，例如同种异体骨、肌腱、脱细胞异体真皮等。

2.植入性医疗器械：用于下列目的的医疗器械：

- 全部导入人体；
- 替代上皮表面或眼表面；

通过外科侵入方法，保留在上述操作位置的器械。通过外科侵入方法，部分导入人体保留至少 30 天的器械，也认作是植入性器械。

3.病毒灭活工艺：是指生产企业采用特定的病毒灭活方法对其产品进行病毒灭活。

## 四、参考文献

- 1.《血液制品去除 / 灭活病毒技术方法及验证指导原则》（国药监注〔2002〕160 号）
- 2.《消毒技术规范》卫生部 2002 版
- 3.YY/T 0340-2002 《外科植入物 基本原则》

## 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 3

### 生物型股骨柄柄部疲劳性能评价指导原则

股骨柄是髋关节假体股骨部件之一，植入股骨髓腔，通过与股骨头假体配合连接髋臼部件，起到传递人体载荷、实现下肢运动的重要作用。股骨柄疲劳性能决定了股骨柄植入后使用寿命，是评价股骨柄安全性和有效性的重要方面。生物型股骨柄，即非骨水泥型股骨柄，通过柄体压（适）配髓腔组织界面实现初期稳定，骨组织长上/长入股骨柄表面实现远期固定。生物型股骨柄的临床风险包括产品骨结合效果欠佳或涂层脱落造成的假体固定失败，最终导致柄部疲劳断裂。全面评估生物型股骨柄的疲劳性能应是柄理化性能表征、体外疲劳试验、动物实验，以及临床性能综合评价的结果。

本指导原则仅针对生物型股骨柄柄部疲劳性能进行研究和讨论。注册申请人在注册申报生物型股骨柄产品时，还应结合相关指导原则和标准，充分评价除柄部疲劳性能外其他相关性能，保证产品的安全性、有效性和质量可控。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认知水平和现有产品技术基础上形成的。因此，相关人员参考时应注意其适宜性，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。随着对产品理解的不断深入，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

本指导原则是供注册申请人和审查人员使用的技术指导文件，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。

## 一、适用范围

本指导原则适用于生物型股骨柄的柄部疲劳性能评价。本指导原则未涵盖生物型股骨柄性能的全部内容，也未涵盖采用新结构设计和新材料的生物型股骨柄柄部疲劳评价的全部要求，如增材制造股骨柄。如部分适用本指导原则可以参考相关内容。

## 二、技术审查要点

股骨柄柄部疲劳性能决策路径（附录 1）涵盖了相关技术审查要点具体内容，应逐一进行阐述和论证。需要注意的是，由于技术原理（如固定原理）、结构组成（如基体/涂层材料、一体式/组合式）、关键或特殊生产工艺（如涂层工艺）等不同而导致性能指标、适用范围不同的，应分别进行阐述和论证。

### （一）确定适用范围

确定产品适用范围，包括适应证、适用人群、预期使用环境、禁忌症、预期与其组合使用的植入器械等。最终确认的产品适用范围应与股骨柄柄部疲劳性能研究的支持性资料相适应。

### （二）理化和机械性能表征

首先，应对股骨柄基体、涂层和柄结构进行全面的理化和机械性能表征。通常情况下，相关测试应在产品本体上进行。如因为结构或尺寸等原因无法在本体上取样，应在与其同批的毛坯、随炉附铸件试样上制取，并保证后续工艺不会对理化和机械性能产生不利影响。

#### 1. 基体理化和机械性能

基体可能选用锻造钛合金、铸造钛合金、铸造钴铬钼合金、

高氮不锈钢等金属材料，应表征基体适用的理化和机械性能指标、确定依据和符合标准，可包括以下项目：

化学成分、供应状态、力学性能（抗拉强度、规定非比例延伸强度、延伸率、断面收缩率）、表面质量、显微组织、内部质量、耐腐蚀性能等。如涂层制备工艺对基体的机械性能可能造成不利影响的，还需提供经涂层工艺处理后基体的屈服拉伸强度、极限拉伸强度、疲劳极限等。

## 2. 涂层理化和机械性能

涂层可能选用羟基磷灰石、磷酸钙、钛及钛合金、钴铬钼合金、纯钽等非金属和金属材料，经过等离子喷涂、电化学沉积、钛丝扩散连接、烧结等工艺在基体表面形成涂层。应表征涂层适用的理化性能和机械性能质控指标、确定依据及符合标准。可包括以下项目：

化学成分、颗粒尺寸、洁净度、微量元素、结晶度和结晶相含量、涂层与基体在拉伸应力和剪切应力下最大结合强度和疲劳强度、溶解性能、涂层磨损率等。基体与金属涂层的成分不同的，可能引起电偶腐蚀，应关注不同材料界面间存在腐蚀现象和使用电化学法确定腐蚀电位及腐蚀速率，测定离子析出浓度并进行安全性评价。

## 3. 柄结构尺寸

应表征生物型股骨柄的结构尺寸和设计依据。可包含以下项目：

柄长、CT 值、柄体横截面形状、柄部结构、颈长、颈干角、前倾角、肩部结构（肩部开槽结构、盲孔等）、锥连接、组配式柄（组配颈、近端袖套、近端部件、远端部件、锁紧螺钉）、表

面粗糙度（锥连接、涂层或喷砂柄表面），以及涂层厚度、涂层起止位置、涂层多孔结构的孔径、孔隙率、平均孔隙截距。

### （三）柄部疲劳分析及试验

#### 1. 试验样品最差情况的选取

股骨柄柄部疲劳试验应选取最差情形进行。股骨柄柄部疲劳试验最差情况的选择需要充分考虑股骨柄的基体加工工艺（锻造、铸造等）、基体材质、涂层工艺（喷涂、烧结等）、结构设计（几何形状、尺寸、偏心距、颈部/近端/远端组配等），以及球头内锥深度等因素，在所有拟申报型号规格产品中选择最差情形的产品进行试验，并提供最差情形的确定依据。

采用有限元方法选取最差情况时，可参照《骨科金属植入物有限元分析资料注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2020 年第 48 号）和 ASTM F2996 标准规定的方法进行分析，需提供建模和分析软件信息、模型几何尺寸（如股骨柄的几何形状、尺寸和股骨头偏距）、材料属性、加载方式、边界条件、网格划分（单元类型、网格密度、网格收敛分析等）、分析结果（对于每个规格的关注区域，应提供最大（第一）主应力最大值对应位置处的最大（第一）主应力和 **von Mises** 应力）等内容。标准规定了利用有限元分析（FEA）技术对非组合式金属髋关节股骨柄（即仅限于通过锥连接方式与股骨头配合的一体式股骨柄）应力与应变分析时所采用数值模拟方法的要求和注意事项，对于组合式股骨柄需要关注连接部位的应力分布，考虑组件的锁合结构、组件的结构设计和尺寸等因素选择最差情况，明确接触和约束的设置并分析其合理性。采用有限元分析方法确定最差情况时，需要特别关注颈部、安装孔区域、包埋面和特殊设计的关键

区域的应力。

当通过对比有限元分析结果与材料性能（如疲劳极限）分析结果的合理性时，对于带涂层股骨柄，由于涂层制备过程（如烧结涂层）可能导致基体材料性能降低或产生应力集中区域，应当以经过相同涂层制备过程制得的材料试样的机械性能（如疲劳极限）数据作为参考，如根据 YY/T 0988.13 标准中弯曲疲劳试验方法循环疲劳极限。此外，可参照 ASTM F2996 标准规定的应变测量方法测试实际试验样品的应力，比较分析应变测量方法获得的数据与有限元分析结果的差异性，证明有限元分析结果的可靠性。

需要注意的是，如果经有限元分析存在多个相似的最差情形时，应考虑分别开展疲劳试验。

## 2. 柄部疲劳试验

股骨柄的柄部疲劳试验建议参照 YY/T 0809.4-2018 标准要求进行试验，应选择 6 件试样作为一组进行试验。根据股骨柄与股骨头组合的最差情况测量 CT 值，按照产品 CT 值的范围（ $CT \leq 120\text{mm}$ 、 $120\text{mm} < CT \leq 250\text{mm}$ 、 $CT > 250\text{mm}$ ）选取对应的包埋位置、股骨柄倾角（ $\alpha$  角度、 $\beta$  角度）、加载载荷（疲劳极限），6 个股骨柄应在规定的疲劳极限载荷下经过  $5 \times 10^6$  次循环不发生失效断裂。

对于股骨柄柄部的包埋位置附近存在应力集中区域（如槽、肋、材料或涂层过渡区域、或者一些表面形貌特征），需要调整包埋位置使得柄部应力集中区域高于包埋位置。对于翻修型股骨柄，临床使用中可能用于近端支撑存在严重骨缺损的情况，推荐采用额外的试验，使得股骨柄包埋位置与球头球心之间的距离与

生产商推荐的股骨柄预期治疗的近端骨缺损最严重的情况一致。

试样球头和加载装置之间的摩擦力矩对试验结果有显著的影响,加载装置应保持载荷通过试样球头球心并与试验机的轴线方向一致,使用低摩擦力的机械装置使得与试验机轴线不一致的力最小化。

对于股骨柄不能满足 YY/T 0809.4-2018 标准疲劳极限载荷要求的情况,注册申请人需要在不同的载荷水平下建立载荷-周期曲线,并确定  $5 \times 10^6$  次循环次数的疲劳极限,6 个股骨柄应在规定的疲劳极限载荷下经过  $5 \times 10^6$  次循环不发生失效断裂,并提供股骨柄疲劳极限可接受的相应支持性研究资料。

对于组合式股骨柄,应在  $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$  的生理盐水 ( $0.9\text{g/L}$ ) 中进行疲劳试验,使得包埋平面以上的组合部位在整个试验过程中均覆盖于试验液中,试验的频率要求小于或等于  $5\text{Hz}$ 。组合式股骨柄可进行额外试验,用于评价组合部位的疲劳性能,例如,对于近端组合式股骨柄,可参照 ASTM F2580 标准评价股骨柄干骺端填充区域组合连接结构的疲劳性能。

除上述试验方法外,鼓励探索模拟体内生物力学环境,科学合理且经过论证的试验方法进行评价。

#### (四) 动物实验

如果不能通过涂层材料性能表征、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。

动物实验应结合产品的植入部位及骨质条件、骨长上/长入

时间等确定动物模型、实验分组、对照品、观察周期、观察指标等。通过包括大体评价、组织生物化学、形态学、影像学分析以及新生骨生物力学性能指标等对样品植入后部位的新生骨的数量和质量（如骨结合力）进行综合分析、评估。

#### （五）临床数据分析

对于 CT 值在 120-250mm 之间，但不符合 YY/T 0809.4-2018 中规定的 2300N 疲劳极限的股骨柄，可考虑使用长期和大量临床安全使用数据支持产品疲劳性能评估，注册申请人可根据实际情况，选择申报产品和/或同品种产品的临床数据。如使用同品种产品临床数据，申报产品应与具有类似设计和材料、在长期和大量临床使用中疲劳性能表现良好（如 YY/T 0809.4-2018 试验方法中的高应力区域的断裂情况）的同品种产品相比，不低于其疲劳强度。

临床数据可包括相关的投诉和不良事件数据，如柄部疲劳失效相关的投诉及不良事件的总数和具体分类数量、原因归类、与申报产品关联性。对于严重不良事件，应以列表的形式提供事件描述、原因分析、处理方式和结局等具体信息。对于申报产品，还需提供各型号的累积销售量、不良事件数量、召回数量，计算不良事件发生率和召回率。

股骨柄自身疲劳力学性能是影响其植入体内疲劳表现的重要因素，除此之外，生物型股骨柄初始稳定和长期固定等因素也可能导致股骨柄疲劳失效，其相关的临床数据对于间接预测股骨柄体内疲劳表现具有一定的作用。临床数据可包括生物型股骨柄初始稳定和长期固定相关的不良事件数据，如松动、涂层脱落、涂层颗粒迁移等。也可包括影像学评价资料。例如，股骨侧骨长

入按照 Gruen 分区描述。股骨柄假体初始固定质量按照 Mulliken 标准，即假体在正侧位 X 射线片上分别获得 80%和 70%以上压配和（或）填充率为优良。股骨柄生物学固定按照 Engh 标准分为：①骨性固定：多孔区新骨形成，无 X 射线透亮带或硬化带；②纤维性稳定：X 射线有某些不稳表现，但临床无不稳症状；③松动：假体呈进行性下沉和内翻表现，伴广泛硬化带和 X 射线透亮带。对临床翻修取出的股骨柄进行分析也可以提供生物固定有效性的支持性资料。鼓励按照 GB/T 25440 相关标准对临床中的生物型股骨柄取出物进行分析，评价骨长上/长入效果。

### 三、编写单位

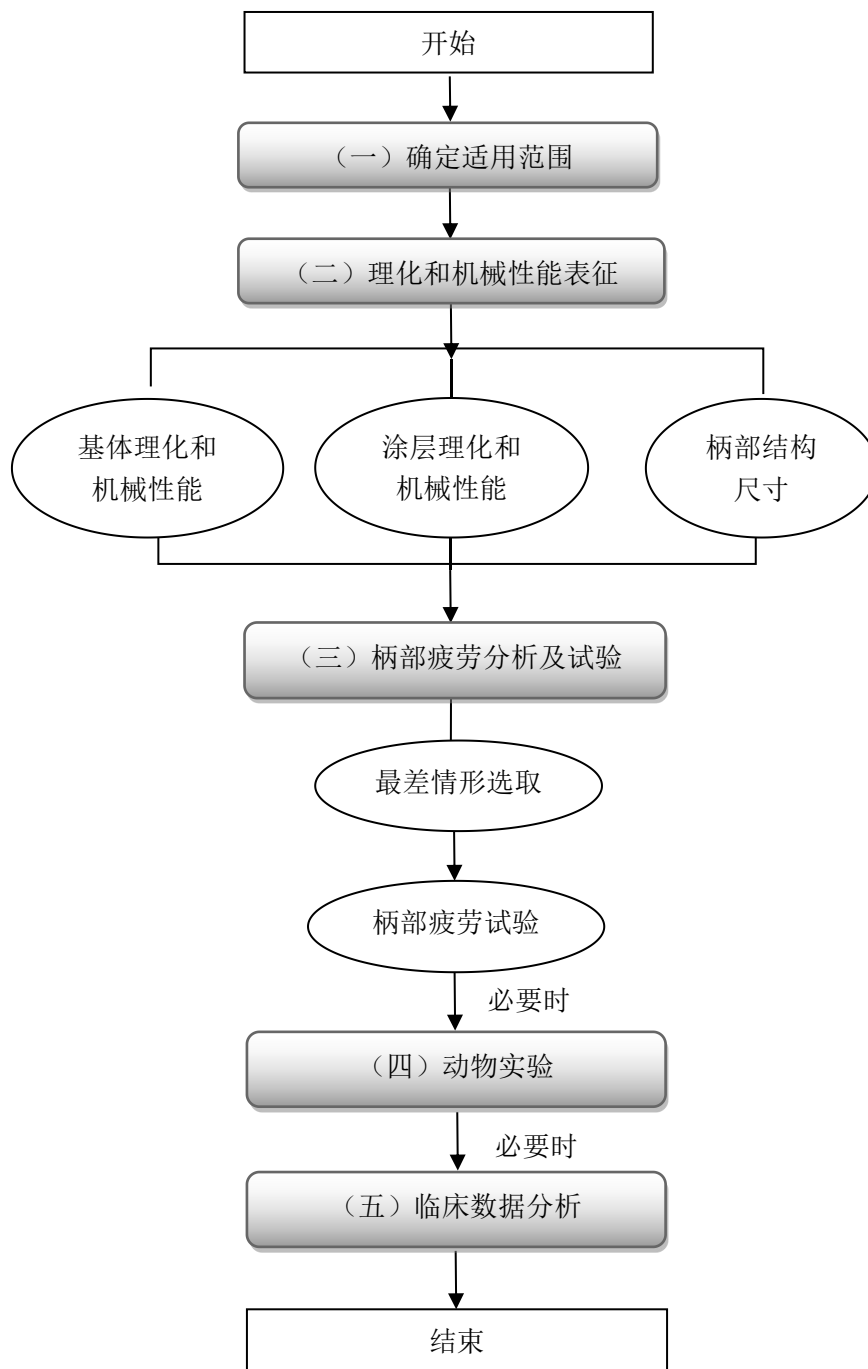
本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。

- 附录：
- 1.生物型股骨柄柄部疲劳性能评价决策路径
  - 2.生物型股骨柄柄部疲劳试验最差情况选择的影响因素
  - 3.参考文献



## 附录 1

### 生物型股骨柄柄部疲劳性能评价决策路径



附录 2

生物型股骨柄柄部疲劳试验最差情况  
选择的影响因素

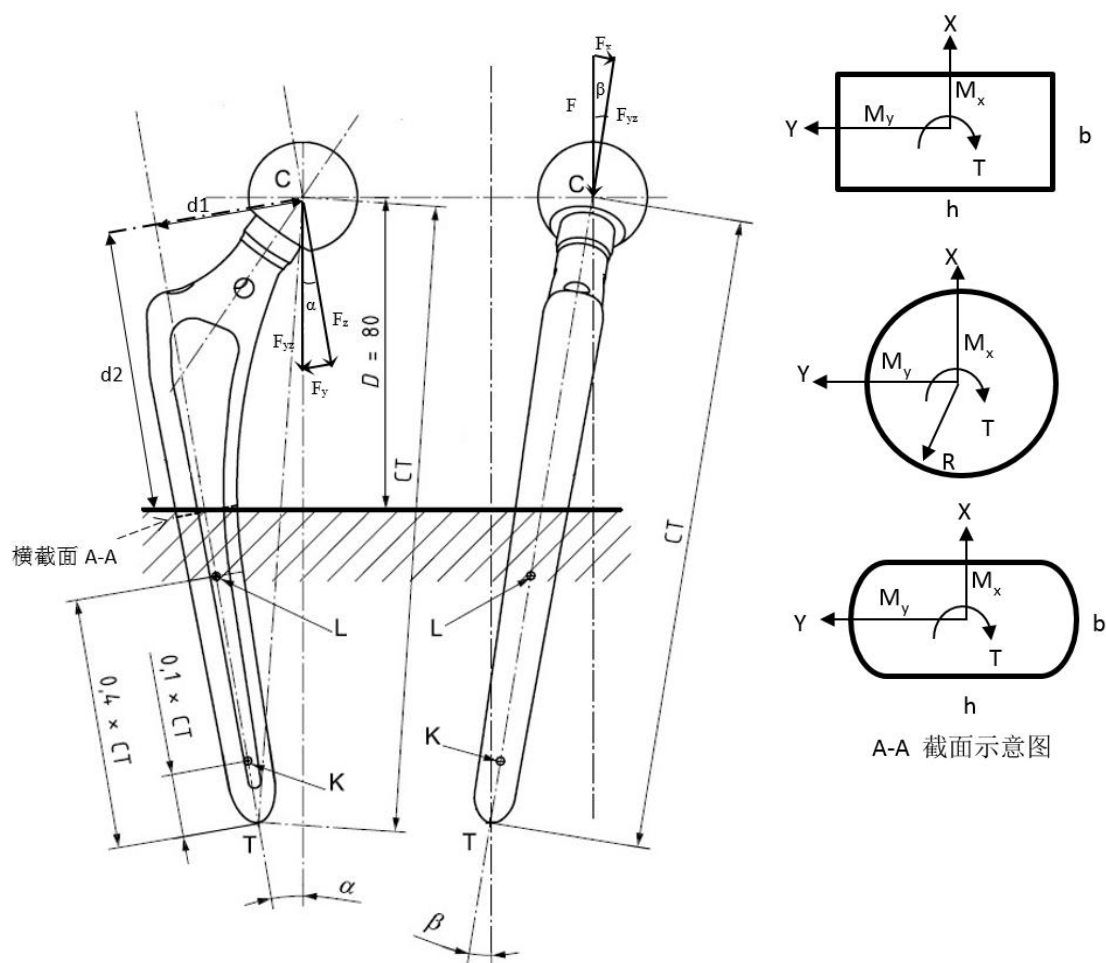


图 1 股骨柄柄部受力分析

本部分内容旨在通过简化的力学分析，描述股骨柄柄部疲劳试验最差情况选择时需要考虑的因素，由于横截面的几何形状和位置、股骨柄柄部锥度等因素对理论分析中所引用公式计算结果具有很大影响，该理论分析仅用于讨论各个影响因素对分析结果

可能产生的影响。股骨柄柄部疲劳试验的最差情况选择时，需考虑不同球头内锥深度、股骨柄颈部长度和颈干角度对 CT 测量值和包埋位置的影响，也应考虑股骨柄远端轴线的确定、股骨柄的设计和尺寸、股骨柄在包埋介质中的倾角和试验包埋位置的确定。例如对于  $120\text{mm} < \text{CT} \leq 250\text{mm}$  的非解剖型股骨柄，按照 YY/T 0809.4-2018 中的方法对股骨柄进行固定和加载，如图 1 所示。对股骨柄施加的载荷  $F$  通过球头球心垂直向下，可以分解为股骨柄的颈部轴线和远端轴线平面（y-z 平面）内的投影载荷  $F_{yz}$ （ $F\cos\beta$ ）和垂直于 y-z 平面的载荷  $F_x$ （ $F\sin\beta$ ）。在 y-z 平面内，载荷  $F_{yz}$  可进一步分解为垂直于股骨柄远端轴线的载荷  $F_y$ （ $F\cos\beta\sin\alpha$ ）和平行于轴线的载荷  $F_z$ （ $F\cos\beta\cos\alpha$ ）。对于截面 A-A，载荷  $F_z$  产生轴向压应力和纯弯曲弯矩  $M_x$ （ $F\cos\beta\cos\alpha \times d_1$ ），载荷  $F_y$  产生纯弯曲弯矩  $M_y$ （ $F\cos\beta\sin\alpha \times d_2$ ），载荷  $F_x$  产生纯弯曲弯矩  $M_y$ （ $F\sin\beta \times d_2$ ）和扭矩  $T$ （ $F\sin\beta \times d_1$ ）。

截面 A-A<sup>1</sup> 中任意一点的轴向应力为

$$\sigma_z = \frac{F_z}{A} + \frac{M_y}{I_y}y + \frac{M_x}{I_x}x, \text{ 其中, } A \text{ 为截面面积、} I_x、I_y \text{ 为截面}$$

惯性矩（ $I_x = \int x^2 dA, I_y = \int y^2 dA$ ）。由于  $M_x$  和  $M_y$  在截面 A-A 中任意一点的剪切应力公式与截面几何形状有关，以

<sup>1</sup>此处所选截面 A-A 位置和截面形状为简化分析，仅用于讨论说明各个影响因素对疲劳试验最差情况选择可能产生的影响，与有限元分析的实际位置、截面形状以及分析结果具有一定差异。

矩形截面为例，剪切应力为  $\tau_{zx} = \frac{F_x Q_y}{b I_y}$ ， $\tau_{zy} = \frac{F_y Q_x}{h I_x}$ ，其

中， $Q_x$ 、 $Q_y$  为矩形截面的截面面积的一次矩（ $Q_x = \int x dA$ ，

$Q_y = \int y dA$ ）。扭矩  $T$  在截面 A-A 中任意一点的剪切应力公

式与截面几何形状有关，以圆形截面为例，剪切应力为

$\tau_{zx} = \frac{T}{J} \rho$ ， $\tau_{zy} = \frac{T}{J} \rho$ ，其中， $J$  为圆形截面的极惯性

矩（ $J = \int \rho^2 dA$ ）。根据上述轴向应力和剪切应力，截面 A-A

上的 Von Mises 应力可以表示为

$$\sigma_{eq} = \sqrt{\sigma_z^2 + 3(\tau_{zx}^2 + \tau_{zy}^2)}。$$

基于上述理论分析<sup>2</sup>，最大等效应力主要受包埋位置股骨柄的截面面积（ $A$ ）、截面惯性矩（ $I_x$  和  $I_y$ ）、截面面积的一次矩（ $Q_x$  和  $Q_y$ ）、极惯性矩（ $J$ ）、偏心距（决定  $d_1$  和  $d_2$ ）影响。股骨柄的截面面积、截面惯性矩、截面面积的一次矩、极惯性矩由截面几何形状和尺寸决定，因此，在最差情况选择时，需结合股骨柄的远端几何设计特征，考虑不同截面几何形状（如圆形、矩形等）

2注：上述理论分析中所列纯弯曲剪切应力公式仅用于举例说明股骨柄柄部受力分析需考虑的因素，所列剪切应力公式均基于矩形横截面不发生翘曲且剪切应力沿直线方向均匀分布的假设，实际上对于不同横截形状，剪切应力会引起横截面的翘曲，剪切应力分布复杂，公式计算结果与弹性理论精确解之间可能存在较大偏差，因此，需要根据横截面的几何形状选取弹性理论公式。另外，纯弯曲和扭转剪切公式均未考虑股骨柄柄部的锥形设计，且不同横截面形状 of 纯弯曲和扭转剪切应力公式均不相同，不同横截面形状的精确理论计算可参见弹性理论的公式。

和尺寸，关注股骨柄包埋截面前外侧、后内侧位置的应力水平。偏心距由股骨柄的颈干角度、颈部长度和球头的内锥深度等因素决定，偏心距的改变会导致弯矩和扭矩的改变。此外，由于包埋高度固定（ $D=80\text{mm}$ ），上述因素会影响股骨柄的包埋位置截面几何尺寸，减小颈干角度（颈部长度和球头的内锥深度一定时）或减小颈部长度和球头的内锥深度（颈干角度一定时），都会导致包埋位置截面下移，截面几何尺寸可能会减小，从而导致应力水平增加。

## 附录 3

### 参考文献

1. 《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）
2. 《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号）
3. GB/T 16886 医疗器械生物学评价系列标准
4. GB 23101.2-2008 外科植入物羟基磷灰石第 2 部分：羟基磷灰石涂层（ISO 13779-2-2000）
5. GB/T 25440 系列外科植入物的取出与分析
6. YY/T0809.1-2010 外科植入物部分和全髋关节假体第 1 部分：分类和尺寸标注
7. YY/T 0809.4-2018 外科植入物部分和全髋关节假体第 4 部分：带柄股骨部件疲劳性能试验和性能要求(ISO 7206-4:2010)
8. YY0118-2016 关节置换植入物髋关节假体
9. YY0117.1-2005 外科植入物骨关节假体锻、铸件 Ti6Al4V 钛合金锻件
10. YY0117.2-2005 外科植入物骨关节假体锻、铸件 ZTi6Al4V 钛合金铸件
11. YY 0117.3-2005 外科植入物骨关节假体锻、铸件钴铬钼合金铸件 YY/T 0988.1-2016 外科植入物涂层第 1 部分钴-28 铬-6 钼粉末
12. YY/T 0988.2-2016 外科植入物涂层第 2 部分钛及钛-6 铝

#### -4 钒合金粉末

13. YY/T 0988.11-2016 外科植入物涂层第 11 部分磷酸钙涂层和金属涂层拉伸试验方法

14. YY/T 0988.12-2016 外科植入物涂层第 12 部分磷酸钙涂层和金属涂层剪切试验方法

15. YY/T 0988.13-2016 外科植入物涂层第 13 部分磷酸钙、金属和磷酸钙金属复合涂层剪切和弯曲疲劳试验方法

16. YY/T 0988.14-2016 外科植入物涂层第 14 部分多孔涂层体视学评价方法

17. YY/T 0988.15-2016 外科植入物涂层第 15 部分金属热喷涂涂层耐磨性能试验方法

18. ASTM F2996-13 非组合式金属髋关节股骨柄有限元分析标准方法

19. ASTM F2580-09 近端固定股骨假体模块连接评价测试方法

20. ASTM F1609-14 磷酸钙涂层性能要求





## 附件 1

# 球囊扩张导管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球囊扩张导管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球囊扩张导管的注册申报提供参考。

本指导原则系对球囊扩张导管注册申报资料的一般要求,注册申请人可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。注册申请人还可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,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,但需提供详细的科学依据及相关资料。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地调整。

## 一、适用范围

本指导原则所涉及的球囊扩张导管是指在《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)中分类编码为 03-13-06 的在经皮腔内血管成形术中用于扩张血管或支架的血管内导管。该产品的管理类别为 III 类。药物涂层球囊扩张导管及其他预期用途的球囊扩张导管不属于本指导原则的范

围，但注册申请人可参考本指导原则中适用的内容。

## 二、注册单元划分

球囊扩张导管注册单元划分建议依据《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）进行，并着重考虑产品的技术原理、结构组成、性能指标及适用范围等因素，如：

1.冠脉球囊扩张导管、外周血管球囊扩张导管、神经血管球囊扩张导管宜分别划分为不同的注册单元。

2.整体交换型球囊扩张导管与快速交换型球囊扩张导管宜划分为不同的注册单元。

3.“标称压力下球囊直径×球囊长度”相同但球囊制造材料不同的球囊扩张导管宜划分为不同的注册单元。

## 三、注册申报资料要求

注册申报资料应按照国家药品监督管理局相关法规要求进行提供，尤其注意以下几方面内容：

### （一）综述资料

#### 1.产品名称

提供申报产品名称的确定依据。产品名称需符合《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“球囊扩张导管”作为产品名称核心词，对于具有特殊功能的，可适当增加特征词，但不宜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。产品名称需使用中文，名称中不宜出现如 PTA、PTCA、OTW、Rx、HP 等英文表述。

#### 2.产品结构及组成

明确产品的结构及组成，包括附件，并提供相应的结构图示。

在图示中标识各部件的名称、重要尺寸信息及测量位置。建议注册申请人进一步提供导管轴向剖面图及球囊折叠结构图（如不同直径球囊折叠方式不同，宜分别提供）。针对导管的关键位置（如球囊、管身、管身至球囊过渡段等）提供横截面图。对于表面覆有涂层的球囊扩张导管，宜明确涂层的涂覆范围并详述涂层的涂覆方式。

### 3.组成材料

明确产品所有部件组成材料的通用名称/化学名称、商品名/牌号、CAS 号（如适用）、符合的材料标准（如适用）及材料供应商等基本信息，包括导管表面的涂层及制造过程中使用的焊接剂、粘合剂、着色剂等。建议产品组成材料以列表的形式提供，并与产品结构图示中标识的部件名称一一对应。如产品组成材料为混合物，还应明确混合材料的组分及其含量信息。对于部件结构采用分层/分段结构设计的，如球囊扩张导管管身采用多层结构设计且不同节段材料不同，应逐层/逐段分别进行描述。

对于与人体直接或间接接触的材料，还需提供材料供应商的资质证明、双方签订的采购协议或同类证明文件，并提供所用材料的质控标准及检验报告。

### 4.型号、规格

对于存在多种型号、规格的产品，应当明确各型号、规格的区别。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种型号、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。

### 5.包装说明

提供与灭菌方法相适应的最初包装的材料信息。建议提供产

品初包装结构示意图，标明初包装尺寸信息，并明确与产品一起销售附件的包装情况。

## 6.适用范围和禁忌证

（1）适用范围：明确产品适用范围，明确目标用户及操作该产品应当具备的技能/知识/培训；说明预期与其组合使用的器械。

（2）适用人群：明确目标患者人群信息、患者选择标准信息以及明确使用过程中需要考虑的因素。

（3）禁忌症（如适用）：明确说明该器械不适宜的某些疾病、情况或特定的人群及部位。

## 7.参考的同类产品或前代产品的情况

提供同类产品（境内外已上市）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，需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。应对本次申报产品与已上市同类及前代产品（如有）的相同点和不同点进行比较，比较的项目包括产品设计、适用范围、工作原理、结构组成、原材料、灭菌方式、性能指标、有效期以及相对于市场上同类常规产品在技术、设计和应用方面的比较与相关资料，建议以列表方式提供。

## （二）研究资料

### 1.产品性能研究

产品性能研究包括产品性能验证和产品技术要求研究两部分。对于球囊扩张导管，建议开展的性能验证项目可参见附表1。注册申请人应根据产品设计输入要求进一步确认研究项目的充

分性，如产品宣称有特定设计，注册申请人还应根据产品设计特点设定相应的研究项目。对于可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标以及质量控制相关的其他指标，应将其列入产品技术要求。

注册申请人需说明各项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。对于自建方法，注册申请人还需提供相应的依据及方法学验证资料。

注册申请人需提供产品性能验证报告，验证报告至少包含以下内容：

- (1) 验证目的。
- (2) 验证样品的规格型号及选择依据。
- (3) 验证样本数量及其确定依据。
- (4) 验证项目及其接受标准、试验方法。
- (5) 验证结果及数据分析。
- (6) 偏差分析（如有）。
- (7) 验证结论。

## 2.生物相容性评价研究

预期与人体直接或间接接触的部分，均需要进行生物相容性评价，必要时进行生物学试验。生物相容性评价资料应包括：

- (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。

本产品属于短期外部接入循环血液产品，目前根据 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准，需考虑的生物相容性

评价项目应包括但不限于：热原、细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性以及血液相容性（溶血、凝血、血栓形成）。

### 3.生物安全性研究

如产品中含有动物源性材料，需参照《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）提交相关生物安全性研究资料，明确动物地理来源、动物种类、年龄、取材部位、组织性质，并提供原材料来源控制的安全性资料，如病毒和/或传染性病原体的风险分析、相应控制措施的描述及验证性资料，以及产品免疫原性（免疫反应）的风险分析、控制工艺描述及验证性资料。

### 4.灭菌工艺研究

描述用于保证产品无菌的质量保证体系，明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL）。球囊扩张导管的无菌保证水平（SAL）需达到 $10^{-6}$ 。提供灭菌确认报告，报告内容应符合GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准、GB 18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准等标准的规定。若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具体方法和条件，并提供研究资料。

### 5.产品货架有效期和包装研究

货架有效期验证试验通常可分为加速稳定性试验和实时稳定性试验两类。加速稳定性试验方案设计可参考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》标准进行，其中“室温或环境温度（TRT）”应选择能代表实际产品储存和使用条件的温度，建议注册申请人采用保守值设计。在进行实时老化试验设计时，注册申请人应根据产品的实际运输和储存条

件确定适当的温度、湿度、光照等条件。

加速稳定性试验确定的有效期必须通过产品正常储存和使用条件下的实时实验结果进一步验证。如果注册时提交的是加速稳定性验证资料，注册申请人需继续进行实时稳定性试验。当加速稳定性试验结果与其不一致时，以实时稳定性试验结果为准。

货架有效期验证试验需采用与常规生产相同的终产品进行。验证项目包括产品自身性能验证和包装系统性能验证两方面。前者需选择与医疗器械货架有效期密切相关的物理、化学检测项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的医疗器械，需进行生物学评价。后者包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等验证项目。其中，包装完整性验证项目可包括在设定的时间间隔点目力检测产品包装（是否污染、破损等）及标签（完整性、粘附牢固度、印刷内容清晰度等）、泄漏试验等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验和模拟运输试验等。

## 6.临床前动物实验

参照《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号）确定是否需要在活体动物上进行动物实验。如需要，至少提供以下研究资料：

- （1）研究目的和背景信息；
- （2）动物种类、模型及其确定依据；
- （3）动物数量及其确定依据；
- （4）实验用器械样品选择依据；
- （5）是否采用对照研究，对照用医疗器械的确定依据；

- (6) 研究指标及其确定依据；
- (7) 观察时间点及其确定依据；
- (8) 实验方法描述；
- (9) 研究指标结果分析，适用时进行统计学分析，方案偏离分析；
- (10) 实验结论。

为保证动物实验的规范性，建议在符合相关规定和标准要求的试验室开展动物实验。

## 7.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

明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和/或特殊过程，并阐明其过程控制点。

明确生产过程中各种加工助剂的使用情况及对各种有机、无机杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况。

提交研制、生产场地的相关信息。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）临床评价资料

本产品属《免于进行临床试验的医疗器械目录》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号）（以下简称《目录》）范围，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）的要求提交相关临床评价资料，包括申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料以及申报产品与《目录》中已获准境内注册的医疗器械的对比说



明，针对对比资料中的差异部分，应提交相关支持性资料证明申报产品与《目录》所述的产品具有等同性。

对于不属于《目录》描述范围的产品，注册申请人应选择其他临床评价路径进行分析评价。如果选择进行临床试验路径，则应严格按照《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）进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。

#### （五）产品的风险分析资料

根据 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，对产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期的各个环节，从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效/维护/老化引起的危害等方面进行风险分析，详述所危害发生的原因、危害水平、采取的降低危害的措施以及剩余危害可接受性评定。

#### （六）产品技术要求

产品技术要求应参照 YY0285.1《一次性使用无菌血管内导管 第 1 部分 通用要求》、YY0285.4《一次性使用无菌血管内导管 第 4 部分 球囊扩张导管》等相关标准，结合产品设计特点及临床应用来制定，同时还需符合《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）的要求：

##### 1. 产品型号/规格及其划分的说明

列表说明产品的型号、规格，明确产品型号、规格的划分说明。

##### 2. 性能指标

产品性能指标可参考附表 1 设置，如有不适用条款，注册申

请人应在申报资料中说明理由。如产品宣称有特定设计，注册申请人还应根据设计特点设定相应的性能指标，并将其列入产品技术要求。

### 3. 检验方法

产品的检验方法应根据技术性能指标设定，检验方法需优先采用公认的或已颁布的标准检验方法；自建检验方法需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性，必要时可附相应图示进行说明，文本较大的可以附录形式提供。

### 4. 附录（如有）

建议注册申请人以资料性附录形式提供产品的结构图示及制造材料信息。

#### （七）产品检验报告

提供由具有相应检验资质（如经 CMA 认证）的医疗器械检验机构出具的检验报告，同时提供经该机构预评价并签章的产品技术要求及预评价意见。

提供典型性检验样品的选择依据。所检验的型号、规格需是能够代表本注册单元内其他产品的典型产品。若一个型号、规格不能覆盖，除选择典型型号、规格进行全性能检验外，还需选择其他型号、规格产品进行未覆盖项目的检验。

#### （八）产品说明书和最小销售单元的标签样稿

产品说明书、标签样稿内容除需符合《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）要求外，还需符合 YY 0285.1《血管内导管 一次性使用无菌导管 第 1 部分 通用要求》、YY 0285.4《血管内导管 一次性使用无菌导管 第

4 部分 球囊扩张导管》中的相关规定。说明书中关于产品性能特征的描述不应超过注册申请人提交的研究资料及产品技术要求，不得含有未经验证的夸大宣传的相关描述。

#### 四、参考资料

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. 《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令 第19号）

5. 《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）

6. 《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公告 2017年第187号）

7. YY0285.1-2017 《血管内导管 一次性使用无菌导管 第1部分 通用要求》

8. YY0285.4-2017 《血管内导管 一次性使用无菌导管 第4部分 球囊扩张导管》

9. GB/T 16886 《医疗器械生物学评价》系列标准

10. GB18279 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准

11. GB18280 《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准

12. 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》

13.《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）

14.《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》（国家药品监督管理局通告2019年第18号）

15.《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）

16.《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）

17.《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）

18. YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

19.《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家药品监督管理局通告2014年第9号）

20.《中华人民共和国药典》2015版

## **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。

附表 1

| 序号 | 建议开展的性能研究项目 |                     | 是否建议列入<br>产品技术要求 | 备注                                                           |
|----|-------------|---------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|
| 1  | 外观/外表面      |                     | 是                | /                                                            |
| 2  | 尺寸          | 导管外径                | 是                | 1.如果导管各段直径不同，<br>建议逐段分别进行研究。<br>2.如果导管截面非圆形，建<br>议对最大外径进行研究。 |
|    |             | 导管有效长度              | 是                | /                                                            |
|    |             | 公称压力下的球囊长度          | 是                | /                                                            |
|    |             | 公称压力下的球囊直径          | 是                | /                                                            |
|    |             | 导管置入深度标记位置<br>(如适用) | /                | /                                                            |
|    |             | 导丝交换口位置             | /                | 适用于 Rx 型球囊扩张导管。                                              |
|    |             | 球囊打褶外径              | /                | /                                                            |
| 3  | 与导丝的兼容性     |                     | 是                | /                                                            |
| 4  | 与导引导管的兼容性   |                     | 是                | /                                                            |
| 5  | 耐腐蚀性 (如适用)  |                     | 是                | /                                                            |
| 6  | 射线可探测性      |                     | 是                | /                                                            |
| 7  | 座           |                     | 是                | /                                                            |
| 8  | 导管水合性       |                     | 是                | /                                                            |
| 9  | 无泄漏         |                     | 是                | /                                                            |

|    |                |                   |   |                                                               |
|----|----------------|-------------------|---|---------------------------------------------------------------|
| 10 | 峰值<br>拉力       | 导管各段及导管与座连接处的峰值拉力 | 是 | 虽然 YY0285.1 标准中对于 0.55mm 以下产品未要求，但不意味着性能研究中不评估该风险。            |
|    |                | 尖端抗拉性             | / |                                                               |
| 11 | 末端头端           |                   | 是 | /                                                             |
| 12 | 球囊再折叠形态        |                   | / | /                                                             |
| 13 | 扭转结合强度（如适用）    |                   | / | /                                                             |
| 14 | 球囊疲劳；充起时无泄漏或损坏 |                   | 是 | /                                                             |
| 15 | 球囊直径与充盈压力关系    |                   | 是 | /                                                             |
| 16 | 球囊额定爆破压        |                   | 是 | /                                                             |
| 17 | 球囊卸压时间         |                   | 是 | /                                                             |
| 18 | 不溶性微粒          |                   | 是 | /                                                             |
| 19 | 流量（如适用）        |                   | / | /                                                             |
| 20 | 涂层（如适用）        |                   | / | 如产品表面覆有涂层，建议对导管涂层进行研究，如涂层润滑性、完整性及安全性评价等资料。                    |
| 21 | 模拟使用           |                   | / | 在能模拟预期使用条件的模型中，评价球囊扩张导管的如下性能：推送性能、追踪性能、扭转性能（如适用）、回撤性能、抗弯折性能等。 |

|    |                  |                   |   |   |
|----|------------------|-------------------|---|---|
| 21 | 后扩张性能            | 支架约束后球囊额定爆破压（如适用） | / | / |
|    |                  | 支架约束后球囊疲劳（如适用）    | / | / |
| 22 | 化学性能             | 重金属               | 是 | / |
|    |                  | pH                | 是 |   |
|    |                  | 蒸发残渣              | 是 |   |
|    |                  | 还原物质              | 是 |   |
|    |                  | 紫外吸光度             | 是 |   |
| 23 | 环氧乙烷残留量（如适用）     |                   | 是 | / |
| 24 | 2-氯乙醇（如适用）       |                   | / | / |
| 25 | 无菌               |                   | 是 | / |
| 26 | 细菌内毒素            |                   | 是 | / |
| 27 | 与产品配套提供的附件性能（如有） |                   | 是 | / |

## 附件 2

# 输注产品针刺伤防护装置要求与评价 技术审查指导原则

## 一、前言

全球范围内因不安全输注所致医护人员职业暴露及感染问题一直存在。安全输注是阻断感染传播、保障患者安全及医务人员职业安全的基本路径和有效措施。安全输注指对接受输注者无害，对实施输注的医护人员不带来任何可避免的危险，废弃物不对社会造成危害。

近年来，随着安全防护意识增强以及技术手段和临床医疗探索研究不断发展，针刺伤防护装置被整合为输注类器械产品（如注射针、输液针、静脉留置针等）的组件，为安全输注提供了新的实现路径与方法。为规范和指导输注类产品针刺伤防护装置的要求与评价，制定本指导原则。

由于输注类产品针刺伤防护装置设计差异性较大且发展迅速，本原则主要基于目前的认知，提出涉及针刺伤防护装置安全、有效、质量可控的要求及评价内容。此外，由于针刺伤防护装置仅为输注产品的组件，注册申请人需根据产品自身特点，参考本指导原则和输注类产品强制性标准等技术文件撰写产品注册申报技术资料。

## 二、范围

本指导原则旨在规范和指导输注类产品针刺伤防护装置的



要求与评价。针刺伤防护装置是指按医疗器械预期用途使用时，可主动或被动激活的防护组件，旨在预防或减少因意外针刺伤而导致的疾病传播。

用于采集动静脉血样的采血针，其针刺伤防护装置要求与评价可参考本指导原则。

本指导原则不包括无针注射系统、锐器处理盒、自毁型注射器等其他安全输注相关器械。

### 三、器械描述

注册申请人应通过产品标识或随附文件等信息阐明防护装置的类型。应有图示直观显示针刺伤防护装置在防护前及防护后的不同状态。建议首次上市产品以列表形式比较本产品与已上市具有针刺伤防护功能器械的异同之处，比较内容包括：适用范围、设计特征、材质、规格和尺寸、防护机制及工作原理等。应着重阐述差异部分对产品针刺伤防护功能的影响。

作为输注类医疗器械产品的组件，在设计时应考虑针刺伤防护装置的引入是否会影响产品的主体功能，因此在描述物理性能时，建议针对以下参数与无防护装置的产品进行比较：

- 对主体功能可能有影响的结构几何尺寸
- 防护装置与针管/针尖的配合
- 预充容量（若适用）
- 注射输液港或注射器中的残留容量
- 安全结构强度（例如拉伸、弯曲、伸长等）
- 接头、粘接处等的强度
- 任何可能影响使用的透明度不良（例如回血或针插入皮肤的可视性）

- 标记和刻度：颜色、刻度类型、指示是否可以在所有使用条件下读取刻度（例如预充式注射器，针尖护套在使用前缩回时）
- 器械任何其他独特的物理特性和规格。

#### **四、安全防护装置的要求**

安全防护装置按照防护原理分为主动安全性装置和被动安全性装置。主动安全性装置是指使用者需要执行额外步骤才能激活针刺伤防护功能，与执行器械主要预期功能所需的任何操作分开执行。被动安全性装置是指使用者无需执行额外步骤即可激活针刺伤防护功能。

##### **（一）通用要求**

1.在预期使用条件下，一旦处于安全模式，器械的安全功能应提供对意外针刺伤的防护，直至安全完成废弃处置。

2.应使使用者能明显知晓器械何时处于安全模式。

安全模式激活的信息应通过视觉、触觉和/或听觉手段清晰无误地传达给使用者。

3.应基于风险评估确定适当的激活力。

可通过使用患者替代品（例如教学模型）模拟实际临床使用提供支持。研究设计应当基于统计学考虑，并应有明确的接受标准。

4.针刺伤防护装置激活后使用者的手或其他部位与针尖保持一定的距离或有效的物理隔离。安全功能可以主动或被动地操作。如果需要主动激活，建议单手操作。

5.防护装置的安全性能不应妨碍或影响器械预期的临床使用性能；在预期使用条件下应能防止意外激活；对正常使用后的处理不产生负面影响。

上述性能应通过在指定使用条件下进行适当的模拟或者临床使用研究来证明。

## （二）防护装置的激活

- 1.主动刺伤防护功能应能在按预期使用后即刻激活。
- 2.被动刺伤防护功能应在按预期使用后即刻进入安全模式。
- 3.针刺伤防护装置应确保器械能实现预期使用功能，应保证激活方便并且可避免意外激活。

建议注册申请人基于风险评估方法确定申报产品激活刺伤防护功能的力值。

## （三）防护装置的安全性

- 1.一旦进入安全模式，该防护装置必须对针尖意外暴露有足够的抵抗力，并且能将意外接触针尖的风险降至最低。
- 2.注册申请人应基于风险评估的方法，确定防护装置失效的最小力值。

## （四）其他

建议通过与已上市类似功能器械进行对比，模拟最恶劣情况进行评估，并描述如何确定所使用的最恶劣情况。测试评估包括但不限于以下内容：

- 安全装置连接处的连接力和/或分离力
- 激活和破坏安全功能的力
- 由激活机制产生的反作用力（例如所含的弹性组件）
- 防护装置的抗穿刺性
- 模拟极端压力的防护装置性能（例如向活塞施加最大力或通过输液接口的最大流量）
- 输注剂量的准确性

- 老化前和老化后的防护功能

## 五、安全防护装置的评价

安全防护装置的评价应能说明一旦器械处于安全模式，会将意外接触针尖的风险降至最低。

### （一）安全模式下的接触测试

基于工程制造针刺伤防护器械的个性化设计，应通过特定的测试方法和/或通过工程研究/计算机辅助设计分析证明此类意外接触的风险得到了最大程度降低。

应考虑可用性工程（针对医疗器械）因素，以评估并降低在正确使用和错误使用的情况下相关可用性問題所造成的风险。

以下测试方法可用于测试在安全模式下意外接触的风险。

半径为 6 毫米（模拟指尖）球体在靠近激活后器械的安全功能装置时不应接触针尖或锐器的末端。对于具有贯穿管腔的钝化安全功能的带针器械，当球体位于延伸的钝化功能装置前方并与其成一条线时，球体不应接触针尖。

也可以通过工程研究/计算机分析代替上述目视检验来证明对针尖的接触情况。

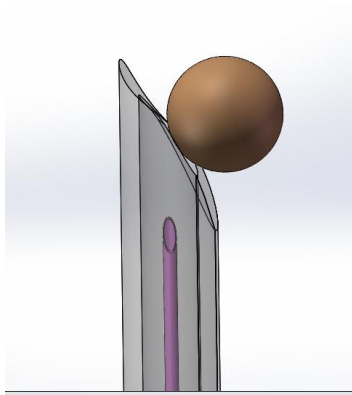


图 1 指尖模拟移动图示

根据器械的预期用途、环境背景和用户概况，也可以考虑使用根据风险评定确定的不同半径的球体。

## （二）模拟临床使用测试

对于包含针刺伤防护功能的器械，建议进行模拟临床使用测试，并提供对模拟临床使用测试结果的分析以及结果和结论的总结。模拟使用测试通过使用患者替代品（例如教学模型）来模拟实际临床使用。模拟使用测试有助于排除器械问题、优化器械设计、识别标签标识的缺陷、评估器械使用者所需的培训类型。

建议制定一个针对该类器械的特定方案。方案应当基于统计学考虑，例如样本量、因变量，通过/未通过标准，综合报告表格/问卷，适当控制和适当的统计测试方法。该方案应有明确的评价目标及评价参数、明确样本量的确定依据、评价人员的选择及数量、并阐明数据分析方法。

### 1. 研究设计

评价人员应当包括常规使用所评价器械的医疗专业人员。专业人员进行的模拟临床使用评价有助于避免学习曲线伪差。建议通过选择足够数量的评价人员，且每位使用足量的器械样品（例如每位评价人员使用样品总量的 1/8），以便于最大程度减少偏倚。在多个测试地点进行的研究将减少测试偏倚。

器械应当在模拟关键临床变量的条件下进行测试（例如，模拟患者的模型、模拟临床实际操作流程）。

### 2. 评价人员培训

建议根据研究方案为评价人员提供培训，以确保操作的一致性，对通用预防措施遵守情况的模拟，观察、评分和评价的一致

性，以及数据收集的完整性。

### 3.报告表格

评价人员应当在报告表格（即评价人员问卷）上记录测试结果。建议记录以下内容：

（1）评价人员的特征和经验（例如，左手操作或右手操作、根据规定量表衡量的手的大小、性别、年龄、使用的类似器械的数量/天数，工作环境）。

（2）评价人员使用器械的数量和类型。

（3）执行器械的预期功能，例如注射、输注液体。

（4）观察重要使用性能指标，例如刻度、回血。

（5）常规操作的任何必要变化，例如单手使用的改变。

（6）包装设计保证器械在使用前保持无菌的能力。

（7）激活安全功能的难易度，以及对非预期激活的防护情况。

（8）遇到的所有不良反应或问题，例如针刺伤、安全功能未能保持激活状态、管路断开等。

（9）与已上市对照器械相比，使用防护装置所需的时间以及对用户接受度的影响。

（10）发现安全功能激活情况的能力，以及对在实际临床使用过程中可能遇到的与检测相关问题的意见。

（11）对使用器械的学习曲线（难易程度）的看法。

（12）对器械可接受性的评估。

（13）其他意见。

应报告所有数据，包括任何未通过的测试。如果测试中出现了不合格，建议提供此不合格项的详细说明以及为确保不合格项

得到纠正所采取的措施。

#### 4. 样本量确定

样本量可以基于在“N”件器械的测试运行中观察到的不合格率的置信区间。“不合格”的定义为针刺伤防护失效。置信区间上限可作为器械的“真实”不合格率的最坏情况近似值。

建议使用国际公认的适当统计软件。例如使用 **STAT EXACT TURBO** 生成的以下表格列出了基于不同件数器械测试样品中观察到 0 件、1 件、2 件或 3 件不合格项二项分布获得的 95% 和 99% 置信区间上限。

##### 95% 置信区间上限

|      | 测试器械数量 |      |      |      |
|------|--------|------|------|------|
| 不合格数 | 100    | 200  | 500  | 1000 |
| 0    | 3.6%   | 1.8% | 0.7% | 0.3% |
| 1    | 5.4%   | 2.7% | 1.1% | 0.6% |
| 2    | 6.9%   | 3.5% | 1.4% | 0.7% |
| 3    | 8.3%   | 4.3% | 1.7% | 0.9% |

##### 99% 置信区间上限

|      | 测试器械数量 |      |      |      |
|------|--------|------|------|------|
| 不合格数 | 100    | 200  | 500  | 1000 |
| 0    | 5.2%   | 2.6% | 1.1% | 0.5% |
| 1    | 7.1%   | 3.6% | 1.5% | 0.7% |
| 2    | 8.8%   | 4.5% | 1.8% | 0.9% |

|      | 测试器械数量 |      |      |      |
|------|--------|------|------|------|
| 不合格数 | 100    | 200  | 500  | 1000 |
| 3    | 10.3%  | 5.3% | 2.2% | 1.1% |

由于置信区间通常同时涉及上限和下限，因此当仅处理一个限值时，95%和99%的实际置信水平分别变为97.5%和99.5%。

该模型显示，即使没有报告任何不合格，样本量较小也会增加接受具有潜在较高伤害率的器械的可能性。因此建议该模拟临床使用测试包括足够数量的器械，以提供对器械防护性能的置信度。一般认为测试500件器械可以检测到1%水平的严重缺陷器械。

样本量为500时，防护功能的不合格数应为零。由于根据上述置信区间将终点预先确定为0%的伤害率，因此不需要测试对照器械来比较针刺伤终点。

如果提出的替代方法有充分的科学依据支持，可考虑确定样本量的替代方法。

## 六、风险管理

按照YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》标准要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。评价应至少确保：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。评价结果应形成风险管理报告。

已识别针刺伤防护装置的风险应至少考虑以下方面：



| 风险类别        | 具体示例                                                                                                                                                                                                                |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 设计不当及生产环节风险 | <p>不能正确激活防护装置；</p> <p>用户不能很容易判断是否已激活针刺伤防护功能；</p> <p>针尖护套未能完全封闭针尖；</p> <p>针尖未能完全缩回至器械外壳内；</p> <p>外壳虽超出针头，但未能防止手指进入；</p> <p>未能在废弃处置之前一直保持防护功能；</p> <p>标签未能区分防护装置；</p> <p>影响产品预期使用；</p> <p>零部件加工精度不当；</p> <p>装配不当。</p> |
| 运输和储存风险     | <p>不恰当的包装；污染；运输中防护装置脱位/脱落/激发；</p> <p>器身损坏；储存环境不当。</p>                                                                                                                                                               |
| 使用风险        | <p>说明书中应明示产品应由经培训的专业人员使用；</p> <p>包装标记不当，如会产生重复使用的危害，引起交叉感染；</p> <p>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；</p> <p>使用方法说明不当，造成操作错误；</p> <p>使用者未按规范程序使用。</p>                                                               |

可通过产品设计控制、产品原材料选择、生产工艺过程控制、产品技术性能指标的制定、模拟实验、临床试验、说明书、正确的标签标识等多项措施对风险进行控制，以降低风险至可接受水平。

## 七、说明书及标签

具有针刺伤防护装置的器械应随附正确使用器械所需的信息，同时考虑使用者的培训，以及识别制造商所需的信息。

安全使用带有针刺伤防护装置的器械所需信息应在每件器械的包装上，或在销售包装上列出。如不能在每件器械的单个包装上注明信息，则应在说明书中注明有关信息。

使用说明书至少应包含以下信息：

- 清楚描述如何激活防护装置；
- 应采取的预防措施或警告事项；
- 处置针刺伤防护器械的说明。

## 八、参考资料

1.Guidance for Industry and FDA Staff Medical Devices with Sharps Injury Prevention Features. 2005.

2.ISO 23908:2011 Sharps injury protection -- Requirements and test methods -- Sharps protection features for single-use hypodermic needles, introducers for catheters and needles used for blood sampling.

3.Workbook for Designing, Implementing and Evaluating a Sharps Injury Prevention Program. CDC 2008.

## 九、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

# 笑气吸入镇静镇痛装置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笑气吸入镇静镇痛装置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。

本指导原则是对笑气吸入镇静镇痛装置的一般要求，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

本指导原则适用于笑气吸入镇静镇痛装置，按照《医疗器械分类目录》，笑气吸入镇静镇痛装置的管理类别为III类，分类编码为 08-02-03。

笑气吸入镇静镇痛装置是一种向患者呼吸系统输送笑气/氧

气混合气体的设备。按照控制类型，该产品可以分为气动电控型和气动气控型，后者不是电气设备，不需要符合医用电气设备相关的标准条款，不需要符合本文中电气设备相关的要求。

申请人应按照《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公告 2014 年第 43 号）附件 4 的格式要求，结合本指导原则，编写并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（含配合产品使用的附件）、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。

产品应设计成笑气浓度调节范围小于等于 70 %（体积百分比），氧气浓度调节范围大于等于 30 %（体积百分比）。产品应有一个装置（如氧笑联动装置），防止笑氧混合气体中氧气浓度小于 30 %（体积百分比）。产品应具有专用的笑气气源接口，以防止气源管路的误接。

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，包括呼吸管路、面（鼻）罩等信息。

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。提供实物图片。

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。

产品的主要功能可能包含：

笑气/氧气浓度调节、氧气浓度监测和显示、笑气浓度监测和显示、气体流量监测、低氧浓度报警、供氧故障报警、供氧故障保护、防止氧气浓度小于 30 %（体积百分比）的装置（如氧笑联动装置）、快速供氧、气道压力监测、废气净化传递和收集装置等。

5.如适用，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。关键部件包括气体混合器、电源模块、各种传感器等。

产品组成示例：

本产品由笑气/氧气浓度调节装置、氧气监测装置、低氧浓度报警和保护装置、废气传递和收集装置组成。

## （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、产品特征和供气模式或工作方式、性能指标等方面加以描述。

例如，某笑气吸入镇静镇痛装置产品有 01 和 02 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          |           | 笑气吸入镇静镇痛装置 |       |
|----|---------------|-----------|------------|-------|
|    |               |           | 01         | 02    |
| 1  | 供气模式<br>或工作方式 | 持续供气      | ●          | ●     |
|    |               | 按需供气      | ●          | ○     |
|    |               | .....     | .....      | ..... |
| 2  | 控制            | 持续流量      | ●          | ●     |
|    |               | 按需流量      | ●          | ○     |
|    |               | 氧气/笑气浓度调节 | ●          | ●     |
|    |               | 触发        | ●          | ○     |
|    |               | .....     | .....      | ..... |
| 3  | 监测            | 氧浓度       | ●          | ●     |
|    |               | 气道压力      | ●          | ●     |
|    |               | 持续流量      | ●          | ●     |
|    |               | 按需流量      | ●          | ○     |
|    |               | .....     | .....      | ..... |
| 4  | 图形显示          | 压力-时间波形   | ●          | ○     |
|    |               | 流速-时间波形   | ●          | ×     |
|    |               | .....     | .....      | ..... |

| 序号                       | 功能项目 |        | 笑气吸入镇静镇痛装置 |       |
|--------------------------|------|--------|------------|-------|
|                          |      |        | 01         | 02    |
| 5                        | 其他功能 | 台车     | ●          | ●     |
|                          |      | 二氧化碳模块 | ○          | ×     |
|                          |      | .....  | .....      | ..... |
| 注：本表中●表示标配，○表示选配，×表示不配置。 |      |        |            |       |

### （三）适用范围和禁忌症

#### 1.适用范围

该设备用于临床诊疗过程中患者的镇静、镇痛。预期在专业医疗机构的相关科室中，由经过专项培训、合格的执业医师操作。同时应明确目标患者人群的信息（如成人、儿童）。

#### 2.禁忌症

如适用，应当明确说明产品不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群。

### （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笑气吸入镇静镇痛装置的研发背景和目的。对于同类产品。应当说明选择其作为参考的原因。

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                                                |
| 01 | 2017年4月12日国内首次注册，软件版本为V01，管理类别为III类 | 2016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 | 2018年1月获得FDA 510（k）letter，管理类别Class II，ABC公司作为申请人 |

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, 以及适用范围等方面的异同。

### 三、研究资料

#### (一) 产品性能研究

申请人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、报警保护参数等参数的调节或监测(包括显示)范围及其误差要求。

2.说明产品的各项供气模式或工作方式。说明产品各项供气参数默认值。

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 型号笑气吸入镇静镇痛装置进行验证, 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

申请人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。

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

产品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。

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气路及附件应设计成可拆卸的，以用来清洗与消毒。

产品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 WS/T 367《医疗机构消毒技术规范》等。

## （四）软件研究

产品的软件属于软件组件，一般不宜单独注册。笑气吸入镇静

镇痛装置软件一般用来控制产品的运行，包括各项参数的控制、监测、报警和保护。软件安全性级别应归为 C 级。

申请人应当依照《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。

气动气控的产品一般不含软件，不需要提交软件研究资料。

如有电子数据交换、远程控制或用户访问控制功能，申请人应遵守国家相关法律法规，充分识别网络安全的相关风险，采取相应的控制措施，按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》提交相应研究资料。

## **四、临床评价资料**

### **（一）临床试验的建议**

基于当前认识，本产品应被视为高风险，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，宜进行临床试验：一是注册申请人的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。

### **（二）同品种产品的判定**

申请人通过同品种产品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）附 2 所列举的项目。

### 1.工作原理

应提供产品的气动原理图，说明产品的具体气路设计。

### 2.结构组成

应详细对比产品的结构组成。结构组成不同之处应提供支持性资料证明不影响产品的安全有效性。

### 3.性能要求

提供的定性和定量数据至少应包含产品的性能、功能参数、供气模式或工作方式等。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、监测、报警、保护等参数的调节或监测（包括显示）范围及其误差要求。

（2）给出所有供气模式或工作方式的说明。

### 4.安全性评价

生物相容性方面，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

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

产品软件一般用来控制产品的运行，其核心功能包含对各项参数的控制、监测、报警和保护，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。

## 7.适用范围

产品的适用人群可能包括成人、儿童，申请人应着重对产品适用人群的参数范围进行对比，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，针对产品的安全特征，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 1。

## 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 2。

## 七、注册单元划分原则

（一）不同工作原理的产品应划分为不同的注册单元，如气动电控型和气动气控型的产品应划分为不同的注册单元。

（二）技术原理相同，但产品适用范围不同的，或主要结构、组成的不同对安全有效性有影响的，或性能差异较大的，划分为不同注册单元。

（三）与产品配合/组合使用的无源类耗材原则上与产品划分为不同的注册单元，专用于该型号产品的耗材可以在同一注册单元。

## 八、产品说明书和标签

(一) 产品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) 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。

(三) 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》、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 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)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. 提供或推荐的附件。
6. 详细的警告、注意事项等内容，包括但不限于：

(1) 使用资质的要求，如应由经过专项培训、合格的执业医师操作。

(2) 对产品工作状态观察，如配备氧气监护仪。以及，对患者生理功能参数监护的要求，如配备患者监护仪。

(3) 能否在磁共振（MRI）环境使用的说明。

(4) 电磁兼容方面相关的警告及措施，如产品可能受到便携式和移动通讯设备影响的警告。

(5) 不应使用抗静电或导电的软管或导管的意义的陈述。

(6) 产品使用时不应被覆盖，或不应放置在影响产品运行和性能的位置的警告。

(7) 应明确与产品配用的附件（呼吸管路、面罩等）；或给出附件的技术规格，如呼吸管路的直径、长度等。

(8) 应给出产品的运输、储存条件。

(9) 应给出清洗与消毒的说明。

(10) 对产品有效期/使用期限进行说明。

(11) 对于一次性使用的部件或附件，应有不可重复使用的警告。

(12) 应明确如何对产品进行维护。

(13) 应有连接备用（后备）供氧的方法。

附录：1.风险管理报告及相关资料的要求

2.产品技术要求及相关资料的要求

## 附录 1

# 风险管理报告及相关资料的要求

## 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

申请人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。

识别笑气吸入镇静镇痛装置产品生命周期阶段,以及每个阶段要开展哪些风险管理活动。

### (二) 职责权限

申请人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。

### （三）风险管理活动评审的要求

申请人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申请人建立的质量管理体系的一部分。

### （四）风险可接受准则

申请人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，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申请人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

申请人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，但笑气吸入镇静镇痛装置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笑气吸入镇静镇痛装置的预期用途以



及合理可预见的误用。

申请人应按照 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

申请人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。

下表为笑气吸入镇静镇痛装置常见危害举例，供参考，申请人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 笑气吸入镇静镇痛装置危害示例

| 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     | 散热条件变差引起组件着火危险         |

| 危害分类     | 危害二级分类  | 危害示例                                                          |
|----------|---------|---------------------------------------------------------------|
|          | 机械能     | 倾倒：产品倾倒                                                       |
|          |         | 悬挂物：监护仪支臂、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：产品运行时的噪音                                                   |
| 生物学和化学危害 | 生物学危害   | 重复用管路等附件未经严格清洗、消毒感染的危害                                        |
|          |         | 再次或交叉感染：重复用管路等附件未经严格清洗、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、氧气、笑气气体等 |
|          | 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      | 气源供应故障                                                        |
|          |         | 网电源和电池故障                                                      |
|          |         | 缺氧保护故障                                                        |
|          |         | 漏气                                                            |
|          |         | 气道压力异常                                                        |
|          |         | 阀门故障                                                          |
|          |         | 板卡异常                                                          |
|          |         | 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                                                       |
|          |         | 氧电池异常                                                         |
|          |         | 监测值与设置值偏差                                                     |
|          |         | 报警异常                                                          |
|          |         | 按键失效、黑屏                                                       |
|          |         | 停机、死机                                                         |

| 危害分类 | 危害二级分类  | 危害示例                        |
|------|---------|-----------------------------|
| 操作危害 | 使用错误    | 由不熟练的未经培训的人员使用              |
|      |         | 不按说明书规范进行操作                 |
|      |         | 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                |
| 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    | 与产品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            |
|      |         | 其他关于安全使用产品的警告               |
|      | 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 9706.1、YY 0461、YY 0635.2、YY 0709 等标准；

2.科学技术资料，例如各种期刊、专著；

3.已在使用中的笑气吸入镇静镇痛装置的临床资料，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监督管理局官方网站中的 MAUDE 数据库；

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 笑气吸入镇静镇痛装置危害、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）      | 使用了导电的呼吸管路和气管插管                                                       | 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产品<br>（2）静电导致产品的监测、报警和保护装置失效<br>（3）产品不能正确地向患者呼吸系统输送氧笑混合气体 | 不能保证向患者呼吸系统输送正确的氧笑混合气体 | 影响镇静镇痛效果或伤害患者，缺氧致脑损伤死亡 |

| 危害              | 可预见的事件序列                                          | 危害处境                | 损害       |
|-----------------|---------------------------------------------------|---------------------|----------|
| 生物学的<br>(微生物污染) | (1) 提供的重复性使用呼吸管的清洗消毒说明不适当<br>(2) 通气过程中使用了受污染的呼吸管路 | 治疗过程中微生物进入患者气道      | 感染死亡     |
| 功能 (没有输出)       | (1) 电源、气源供应故障<br>(2) 控制故障<br>(3) 气路故障             | 产品停止通气              | 影响镇静镇痛效果 |
| 功能 (气道压力过高)     | (1) 控制软件失控<br>(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<br>(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 | 缺氧致脑损伤死亡 |

#### (四) 风险评价

对每个已判定的危害处境,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

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。

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、限制产品的使用或

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。

申请人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

申请人应对综合剩余风险是否可接受给出结论性意见，并对已有恰当的方法获得与本产品相关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。

风险管理报告应由申请人的最高管理者（法人代表）或其授权的代表签字批准。

## 附录 2

### 产品技术要求及相关资料的要求

#### 一、相关标准

以下是产品可能涉及的现行有效的标准，申请人应根据申报注册产品的实际情况，确定标准的适用性。对不适用的标准，应在研究资料部分做出说明。

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》

YY 0461-2003《麻醉机和呼吸机用呼吸管路》

YY 0601-2009《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》

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/T 0799-2010《医用气体低压软管组件》

YY/T 0882-2013《麻醉和呼吸设备与氧气的兼容性》

YY 0893-2013《医用气体混合器独立气体混合器》

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》

YY 1040.2-2008《麻醉和呼吸设备圆锥接头第2部分：螺纹承重接头》

GB/T 16886 生物学评价系列标准等。

## 二、性能指标

### （一）基本要求

产品的工作条件不应列入性能指标中。

应在性能指标中明确产品的全部临床应用的功能，说明产品的各项供气模式或工作方式。

在性能指标中直接写出：本产品应符合 YY 0893-2013 《医用气体混合器独立气体混合器》标准的要求。

如涉及，产品性能指标应包括：

#### 1.控制参数

笑气/氧气浓度、供气流量、供气时间、最大限制压力、吸气触发灵敏度等。

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到检验。

#### 2.监测参数

氧气浓度、气道压力、供气流量等；

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、泄漏、连接废气净化传递和收集系统的装置、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 6 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 <sub>2</sub> O 或 hPa 或 Pa |
| 流量    | L/min 或 mL/min                      |
| 时间    | s、min                               |
| 体积百分比 | Vol.%                               |

### 4.报警、保护指标

国家标准/行业标准中明确的报警、保护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、保护指标，需要提供相应的检测方法。申请人在说明书中给出报警、保护指标，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，应提供证据证明产品满足这些报警、保护指标的要求。

#### （二）应包括的主要性能及安全指标

##### 1.主要性能指标

本部分给出至少需要考虑的产品主要技术指标及参数要求，部分性能指标给出了明确的定量要求，其他性能指标因考虑不同

产品的差异，未规定限值，需结合自身产品特点自行量化。

本产品是一种输送笑气和氧气混合气体供给患者通气的设备。目前没有专用的国家标准、行业标准或者国际标准，本文参考了麻醉、呼吸设备的相关标准及文件制定相应的要求。

表 7 建议的性能指标

| 序号 | 性能指标名称      | 性能指标                                                                                                                 | 来源                                |
|----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| 1  | 氧气和笑气浓度调节范围 | 氧气浓度调节范围： $\geq 30\%$ （体积百分比），或<br>笑气浓度调节范围： $\leq 70\%$ （体积百分比）                                                     | 中华口腔医学会<br>《口腔治疗中笑气-氧气吸入镇静技术管理规范》 |
| 2  | 氧气浓度控制精度    | 设定值或指示值的 $\pm 5\%$ （体积百分比）范围内                                                                                        | GB 9706.29                        |
| 3  | 氧气浓度监测精度    | $\pm$ （ $2.5\%$ 的体积百分比+气体浓度的 $2.5\%$ ）                                                                               | YY 0601                           |
| 4  | 供气流量监测精度    | 电子流量监测装置： $1\text{ L/min}$ 以上流量，监测显示值的精度应为实际读数的 $\pm 20\%$ 。 $1\text{ L/min}$ 以下流量，申请人给出监测显示值精度。<br>机械流量计：精度不低于 4 级。 | GB 9706.29                        |
| 5  | 气道压力监测精度    | $\pm$ （ $2\%$ 满刻度+ $4\%$ 实际读数）                                                                                       | GB 9706.29                        |
| 6  | 快速供氧流量      | 笑气吸入镇静镇痛装置应有一个装置，用来把浓度为 $100\%$ ，稳定流量在 $25\text{ L/min}$ 到 $75\text{ L/min}$ 之间的氧气送至气体吸入口。                           | GB 9706.29                        |
| 7  | 最大限制压力      | 笑气吸入镇静镇痛装置应配备保护装置，限制患者连接端口处的压力。在正常状态和单一故障状态下，此压力不应超过 $12.5\text{kPa}$ 。                                              | GB 9706.29                        |
| 8  | 气源压力监测精度    | $\pm$ （满刻度读数的 $4\%$ + 实际读数的 $8\%$ ）                                                                                  | GB 9706.29                        |
| 9  | 供氧故障报警      | 应有供氧故障报警系统，当氧气供应低于供应商的要求时。                                                                                           | GB 9706.29                        |
| 10 | 供氧故障保护      | 应有供氧故障保护装置，它在氧气供应低于正常运行所需值时被激活。                                                                                      | GB 9706.29                        |
| 11 | 能源缺失期间的自主呼吸 | 应提供一种允许自主呼吸的保护装置，当电源或气源超出正常运行所需值而引起正常通气受阻时，该装置启动。                                                                    | GB 9706.29                        |

以下性能指标同样出于产品的安全性和有效性考虑,鼓励产品符合这些要求。

### (1) 低氧浓度报警

低氧浓度报警设置下限应 $\geq 30\%$ 。

当吸入气体中氧气浓度监测显示值低于低氧浓度报警设置值时,应有听觉和视觉报警。

### (2) 废气净化传递和收集装置

笑气吸入镇静镇痛装置应有连接废气净化传递和收集系统的装置,宜配有符合 YY 0635.2 的笑气废气净化传递和收集装置,或在说明书中声明应配备笑气废气净化传递和收集装置。

(GB 9706.29 中 51.101.7)

### (3) 气体连接口

a) 与医用气瓶的连接应符合 ISO 407 或 ISO 5145。

(ISO 80601-2-13 中 201.101.4.1.1)

b) 医用供气的输入口连接器应为符合 YY/T 0799 中规定的不可互换的螺纹(NIST)接头。

(ISO 80601-2-13 中 201.101.4.2.1)

c) 气体吸入口,应是一个符合 YY/T 1040.1 或 YY/T 1040.2 的 22 mm 外圆锥接头。

(YY 0635.1、YY 1040.1、YY 1040.2)

d) 笑气废气排放口,应是符合 YY/T 1040.1 的 30 mm 外圆锥接头,或者是不能适配符合 YY/T 1040.1 的接头和符合 YY 0461 的呼吸管路的专用接头或装置。

(YY 0635.1 中 5.3、ISO 80601-2-13 中 201.102.5.2)

#### (4) 备用氧供应

笑气吸入镇静镇痛装置应有连接备用（后备）供氧的方法。

(GB 9706.29 中 101.1)

#### (5) 泄漏

除了从气动元件中排出的氧气外：

a) 各气瓶输入口连接和压力调节器之间的管道的泄漏，应 $\leq 50\text{mL/min}$ ，（允许气瓶附件泄漏  $25\text{mL/min}$ ，调节器组件泄漏  $25\text{mL/min}$ ）；

b) 医用供气的输入口到气体混合器的入口的泄漏，应 $\leq 25\text{mL/min}$ ；

c) 气体混合器的出口与气体吸入口间，其通向大气的气体泄漏量，在  $3\text{kPa}$  的压力下，应 $\leq 50\text{mL/min}$ 。

(GB 9706.29 中 105.1、105.2)

## 2. 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、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：笑气吸入镇静镇痛装置电气安全应符合 GB 9706.1-2007、GB 9706.15-2008、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、YY 0601-2009 的有关要求。

附录 A 产品主要安全特征：一、按防电击类型分类，二、按防电击的程度分类，三、按对进液的防护程度分类，四、按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类，五、按运行模式分类，六、设备的额定电压和频率，七、设备的输入功率，八、设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分，九、设备是否具有信号输出或输入部分，十、永久性安装设备或非永久性安装设备，十一、电气绝缘图（表）。

### （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，产品应连接到正常使用所规定的气源上，可以用工业级氧气和笑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。

## 九、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 6

### 生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架 动物实验指导原则

为了进一步规范生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架（下简称生物可吸收支架）产品动物实验研究，并指导该类产品注册申请人在申请产品注册时申报资料的准备，制订本指导原则。

本指导原则系对生物可吸收支架产品动物实验研究的一般要求，注册申请人可依据具体产品的特性对研究内容进行充实和细化。本指导原则虽然为该类产品的动物实验研究及注册申请人在申请产品注册时申报资料的准备提供了初步指导和建议，但不会限制医疗器械监督管理部门，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申报资料的准备工作。

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

本指导原则适用于平台为高分子材料的生物可吸收支架的动物实验研究。对于其他产品，如支架中含有生物技术成分（如细胞或基因治疗成分、单克隆抗体等）以及其他生物可吸收材料支架平台如镁合金或铁合金等制成的支架，可参考本指导原则中适用的内容开展动物实验。

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。

## 二、动物实验研究

本指导原则中动物实验研究主要是为了初步评价生物可吸收支架可行性和安全性。

对于生物可吸收支架，预期产品的降解周期同组织修复时间一致，且应维持满足临床应用的机械性能；同以持久性金属支架为平台的冠状动脉药物洗脱支架相比，除应完成常规的动物实验研究外，还应重点对产品在体内的降解特征及机械性能变化特征进行系统的研究。

### （一）常规动物实验研究

一般情况下，冠状动脉药物洗脱支架的常规动物实验包括动物实验安全性研究、体内药物释放动力学和体内药代动力学研究。生物可吸收支架的输送性能、系统毒性、局部毒性、药物剂量筛选、载体聚合物配方和涂层厚度、药物释放/药代动力学等研究可参考《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）和《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号）开展，同时需考虑平台降解特性对于研究过程的影响，如在 6 个月随访时间基础上进一步延长观察时间等。

### （二）体内降解动物实验研究

体内降解动物实验研究可与常规动物实验研究合并开展。在开展体内降解动物实验研究时，建议考虑以下因素（包括但不限于）：

#### 1. 实验动物模型的选择

由于代谢、循环、植入部位、体温等因素均可能会影响产品

的降解行为，且动物和人体血管对支架植入应答存在差异，因此建议注册申请人应详细说明选择实验动物模型的依据。实验动物数量应保证结果具有可靠性，并结合统计学考虑。如选择的实验动物模型对于产品应用于人体的安全性分析具有局限性，应对研究结果的影响进行详细说明。

在研发早期的产品降解周期、机械性能、降解产物同组织的相容性及组织反应研究中，为降低注册申请人研究负担，可选择小的实验动物模型（如兔、大鼠）。如注册申请人已有上述情形的初步研究或证据时，也可直接开展大动物研究。

由于血管尺寸、解剖学特征、新生内膜生长与人体冠状动脉相近，猪模型已经广泛应用于冠状动脉药物洗脱支架的研究。建议在完成早期的动物实验研究后，采用猪冠状动脉植入模型，进一步对该类产品的降解周期、机械性能、降解产物同组织的相容性及组织反应进行研究。

## 2. 动物实验持续时间

建议根据产品的预期降解周期选择研究持续时间，且应有合理的依据。动物实验应能观察到产品降解特征且应观察到产品完全降解、吸收，并且产品对靶血管及其他组织（如适用）的影响达到稳定状态。在研究中应选择多个观察时间点，其设定应有合理依据。

由于实验动物模型和人体之间损伤和愈合应答的差异，以及不同药物洗脱支架系统设计存在的差异性，因此本指导原则未明确推荐用于评估晚期效果及降解特征的最终观察时间点。

## 3. 评价标准

推荐术前影像学评估，以植入适当直径的支架，避免尺寸不



当引起的过度血管损伤或贴壁不良。推荐术后进行影像学评估如光学相干断层扫描（OCT）检查，表征产品的降解特征，如注册申请人宣称支架吸收后可恢复靶血管生理功能，建议进行血管功能如舒缩功能等评价。

在动物实验中，应对实验动物进行完整的尸检，包括大体和详细的组织病理学检查。组织病理学检查宜包括靶血管、远端心肌组织、重要脏器（如肾脏、肝脏、肺脏）等，其中靶血管部位的评估指标至少包括：（1）新生内膜的形态特征和新生内膜覆盖支架支柱的程度；（2）内皮化的程度；（3）中膜和外膜的改变；（4）血管壁结构完整性；（5）新生内膜、中膜和外膜中炎症反应和纤维化；（6）支架降解等。

建议对产品置入动物体内后的降解特征如分子量降低、分子量分布变化情况、质量损失、机械力学变化（如径向支撑力）情况进行评价，机械力学变化应能满足临床使用需求。

动物实验研究中，建议对任何临床相关的安全性事件进行观察，如血栓形成、心肌梗死、动脉瘤、穿孔等。

#### 4.其他

（1）动物实验中受试器械应具有典型性，应可评估申报产品的可行性、安全性。

（2）动物实验中宜结合产品设计及实验目的来设置合理的对照品。

（3）动物实验宜有多个观察时间点，每一观察点的实验动物数量均应保证实验结果具有可靠性，受试器械组每一观察点通常包括至少 6 只可评价的实验动物。另一方面，建议预估动物实验数量时，考虑因各种原因导致实验动物过早死亡的情况。

(4) 动物实验中如发生动物死亡，应详细分析死亡的原因，分析同器械相关性。

(5) 动物实验结果能够充分地说明产品的安全性和初步可行性时，方能开展首次人体试验。在开展临床试验的同时需继续完成动物实验，直至观察到产品完全降解、吸收。

### 三、其他

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。

动物实验应严格按照研究方案和相应的操作规范，记录实验产生的所有数据，并保证数据记录及时、直接、准确、清晰和不易消除。实验记录需注明记录日期并由记录者签名。记录的数据需要修改时，应当保持原记录清晰可辨，并注明修改的理由及修改日期，并由修改者签名。电子数据的生成、修改也应当符合以上要求，同时保证电子数据具有完整的稽查轨迹和电子签名。动物实验记录、数据的完整性和可追溯性需得到保证。

动物实验实施过程中发生的任何偏离实验方案和操作规范的情况，都应当及时记录并报告研究负责人，在多场所研究的情况下还应当报告给负责相关实验的主要研究者。研究负责人或者主要研究者应当评估对研究数据的可靠性造成的影响，必要时采取纠正措施。

### 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. 《ASTM-FDA Workshop on Absorbable Medical Devices: Lessons Learned from Correlations of Bench Testing and Clinical Performance》

4. 《General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices》(美国 FDA)

5. 《Biomaterials Science-An Introduction to Materials in Medicine》

## 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 5

### 疝修补补片临床试验指导原则

为了进一步规范疝修补补片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设计及注册申报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。

本指导原则系对疝修补补片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内容的适用性。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件，如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分析验证和支持性资料。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，随着医疗器械相关技术的进步、临床医学相关诊疗技术的发展、法规和标准的不断更新，本指导原则还将不断地进行完善和修订。

#### 一、适用范围

本指导原则提及的疝修补补片包括平片、网塞、立体修补网等各种形态的医疗器械，适用于非腹腔内置疝修补补片（不可接

触腹腔内脏器）和腹腔内置疝修补补片（可接触腹腔内脏器），包括以不可吸收材料为主制成的疝修补补片，也包括完全可吸收材料制备的组织重塑型疝修补补片。具有特殊设计的疝修补补片可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。

本指导原则适用于经决策判定确需开展上市前临床试验确认产品安全性和有效性的情形。若注册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》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）的要求提交注册资料，例如考虑境内外受试人群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资料原则上需满足本指导原则的要求。

## **二、疝修补补片临床试验**

### **（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满足《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）的要求。临床试验应在完成医疗器械临床试验机构备案的医疗机构内开展。申报注册时申请人按照相关法规提交临床试验方案、临床试验报告等资料。

### **（二）总体设计要求**

1.若注册申请人确定申报产品需通过临床试验确认产品的安全性和有效性，宜在《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）、《无源植入性医

疗器械产品注册申报资料指导原则》（原国家食品药品监督管理局《关于印发无源植入性和动物源性医疗器械注册申报资料指导原则的通知》（食药监办械函〔2009〕519号））等技术指南的基础上，参照本指导原则制定临床试验方案并实施试验。

以申请注册上市为目的的疝修补补片临床试验一般情况下宜为前瞻性、随机对照临床试验。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）。

2.若注册申请人宣称申报产品与对照器械相比具有潜在的优势，建议进行针对性的临床研究。

3.腹腔内置补片（可接触腹腔内脏器）与非腹腔内置补片（不可接触腹腔内脏器）原则上分别开展临床试验。若疝修补补片同时适用于腹腔外及腹腔内修补，如有合理理由，腹腔内置的临床证据可支持产品用于腹腔外放置。

4.腹腔内置补片应用于腹壁疝（切口疝、造口疝、脐疝、白线疝、半月线疝等）、膈疝、食管裂孔疝以及非脏器脱垂的盆底疝等多种类型的疝修补时，腹壁疝患者的病例数应满足统计学要求。若申报适用范围包括食管裂孔疝、造口疝，建议在临床试验方案中分别设定一定样本量的亚组开展研究，临床试验设计时还需考虑对不同类型的疝病例进行分层随机及亚组分析。

5.非腹腔内置疝补片应用于多种类型的疝修补时，腹壁疝及腹股沟疝的总病例数应满足统计学要求。腹壁疝病例的比例建议不少于20%。临床试验设计时还需考虑对两种疝病例进行亚组分析。

6.若申报产品声称同时适用于开放手术及腹腔镜手术，建议临床试验中两种术式均入组病例，临床试验设计时还需考虑对两

种术式病例进行分层随机及亚组分析。对于不可吸收材料为主制成的疝修补补片，建议腹腔镜手术比例不低于总数的25%；对于完全可吸收合成或生物材料制备的组织重塑型疝补片，建议腹腔镜手术比例不低于总数的50%，或对腹腔镜手术病例单独进行亚组分析并具有统计学意义。

7. 临床试验应注意手术质量的一致性，建议注册申请人临床研究前对医生加强培训，规范医生手术操作，选择适用的手术技术，尽量避免手术因素造成的试验偏倚。

### （三）入选/排除标准

入选/排除标准宜与真实世界中的患者特征具有相似性。

入选标准：宜考虑手术指征等因素。

排除标准：宜考虑高危因素、手术禁忌等因素。

### （四）临床评价指标及标准

#### 1. 主要临床评价终点

建议将有效率设为主要临床评价指标。有效率定义为经临床体格检查没有疝复发的受试者例数占总受试者数量的百分比。如有必要，研究者可补充影像学检查以评价疝复发情况。

对于完全可吸收材料制备的组织重塑型疝补片，宜参照补片被完全降解吸收的时间周期设定主要临床评价终点，一般情况下，建议设定为植入后12个月的有效率；对于以不可吸收材料为主制成的疝补片，建议主要临床评价终点设定为至少植入后6个月的有效率。

若采用其他指标作为主要评价指标需提供充分依据。

#### 2. 次要评价终点

建议考虑即刻有效率、其它随访时间的有效率、产品易操作

性等。

### 3.安全性评价终点

建议对手术后各随访时间点的安全性评价指标进行随访，包括但不限于：所有局部体征、全身反应、实验室及影像学检查等，如切口感染、浆液肿、肠痿、肠梗阻、肠管损伤、术后疼痛、不适感、过敏和排异等。注册申请人可根据疝修补补片的特性增加其它适合的安全性评价指标。

#### （五）临床随访时间

临床随访时间需根据产品设计特性确定。术后观察时间点的设定建议至少包括术后即刻、术后1个月、3个月、6个月、长期随访时间点（如适用）。

含有可吸收材料成分的疝修补补片，建议随访时间不短于材料在体内被完全吸收的时间，注册申请人需提供足够依据证实补片的降解吸收周期。一般情况下，对于完全可吸收材料制备的组织重塑型疝补片，建议将术后12个月设定为长期随访时间点；若产品在植入1年后仍未完全吸收，建议继续开展临床随访。一般情况下，对于以不可吸收材料制成的疝修补补片，临床随访时间至少为术后6个月。

#### （六）对照器械

需采用中国已上市同类产品作为对照医疗器械，其主要作用机理及适应证应与试验产品一致，结构设计、材料组成、性能指标等其它方面与试验产品具有可比性。注册申请人需提供对照器械的选择依据。

#### （七）试验样本量

与确定样本量有关内容包括：假设检验类型（优效、非劣效、



等效性检验)、主要评价终点的界值、该类产品的预期评价疗效、 $\alpha$ 和 $\beta$ 值、统计分析工具、失访率的合理估算等。

临床试验方案中需明确样本量统计估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 $\alpha$ 值不超过双侧0.05 (即单侧0.025) ;
2. II 类错误概率 $\beta$ 值不超过0.2 (即把握度至少达到80%) ;
3. 主要评价终点的预期估值及界值应有循证医学证据支持, 宜经过医学界广泛认可。例如若采用指导原则中建议的主要临床评价终点, 对于腹股沟疝, 非劣效界值建议不低于-10%。

#### (八) 统计方法及结果评价

临床试验数据的统计分析方法应有医学共识并经国内外公认。临床试验方案应该明确统计检验的类型、原假设及备择假设、判定疗效有临床意义的界值和采用的统计处理方法等, 方案中应有详细的统计分析方法的介绍, 并提供统计计算过程中涉及的各项参数的确定依据。

主要临床评价指标的统计结果需采用点估计及相应的95%置信区间进行评价, 采用双侧检验。非劣效假设检验通过将组间疗效差的95%置信区间与方案中预先指明的具有临床意义的界值进行比较。不能仅将p值作为对主要临床评价指标进行评价的依据。

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全分析集 (FAS集) 的基础上进行。基线数据一般包括受试者年龄、性别、体重、疝及腹壁缺损类型、疝分型、手术方式等变量。

临床试验设计应考虑缺失值的处理方法并提供依据, 并进行敏感性分析。

### 三、参考文献

1. EuraHS: the development of an international online platform for registration and outcome measurement of ventral abdominal wall hernia repair, *Hernia* (2012) 16:239–250

2. 《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)

3. 《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)

4. 《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》(原国家食品药品监督管理局《关于印发无源植入性和动物源性医疗器械注册申报资料指导原则的通知》(食药监办械函〔2009〕519号))

### 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。

## 附件 4

# 骨科金属植入物有限元分析资料注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在为注册申请人在使用有限元工具辅助产品力学性能研究并用于产品注册申报时提供参考，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。

本指导原则系对骨科金属植入物有限元分析资料的一般要求，注册申请人应依据具体情形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

本指导原则适用于采用不可降解的金属材料制造的骨科植入物产品。用于在产品设计和验证阶段，围绕产品的力学性能所开展相关的有限元分析研究，包括在产品设计和验证过程中对

器械体内受力情况的模拟，判断器械设计合理性；或在设计阶段完成物理试验研究后发生设计变更，利用有限元分析方法评价物理试验所使用的样品是否可代表设计变更后产品的力学最差情形或典型性；或在产品设计定型后，利用有限元分析方法确定不同型号、规格的产品力学性能最差情形的试验样品的型号规格。

有限元分析结果仅作为产品力学性能和评价的参考，辅助用于产品力学性能研究，在产品进行力学性能研究时，不能仅通过提交有限元分析报告替代所开展的实际物理试验结果。

其他采用有限元分析的研究，如运动功能、生物功能等，可参考本指导原则适用的部分。

## **二、有限元分析资料**

申报产品提交的有限元分析资料应包含但不限于以下内容，资料中所使用的术语建议参考 GB/T 33528-2017《机械产品结构有限元通用分析规则》。

### **（一）有限元分析的目的与评价指标**

明确有限元分析的对象、目的及分析结果的评价指标或评价原则，提供评价指标或评价原则的确定依据，即明确评价指标与产品相应性能评价之间的关系。

### **（二）有限元模型的建立依据**

有限元分析模型可依据产品相关试验方法标准，或体内受力环境建立，同时提供依据说明合理性。若参考现行标准、公开发表的论文和专利等文件建立有限元模型，应说明参考理由，并明确所建立的有限元模型与参考资料在关键要素上的一致性和差异，以及与申报产品的相关性。若无相关参考，则应明确所建立的有限元模型与申报产品在服役过程中关键要素上的一致性和

差异。以上关键要素上包括但不限于几何模型、装配、材料属性、网格划分、边界条件、接触定义、约束定义。

### （三）有限元分析所使用的软件和硬件

明确开展有限元分析工作所使用的所有软件系统，包括有限元分析软件、几何结构建立软件、网格划分软件等。若使用广泛使用的商业软件的现行版本，则提供软件名称和所用版本。对于非商用、专用工具或用户修改后的商业软件，应证明软件工具的有效性、适用性和局限性。

明确开展有限元分析工作所使用的硬件平台的基本配置信息。包括但不限于 CPU 主频、参与运算的 CPU 内核数量、参与运算的内存容量。

### （四）有限元分析的产品及型号规格

明确有限元分析可包含的所有产品型号规格。若进行有限元分析的产品未包含所有申报产品型号规格，需说明缩减原则并阐明缩减原因和依据。有限元分析资料中的模型和结构需体现所分析的产品特征及型号规格等信息。

### （五）有限元模型的建立与验证

在建立模型之前，可先判定对于适用部位或适用人群不同的产品是否有必要根据申报产品的型号规格对模型模拟的条件进行区分，对建立的模型进行描述，详细阐明有限元模型的建立过程，有限元模型的验证与验证结论。具体内容及要求见本指导原则的第三部分。

### （六）有限元分析与结论

基于有限元分析的评价指标，使用表格、柱状图、散点图、应力/应变云图等形式描述有限元分析的结果，对结果进行分析

评价，并给出结论。具体内容及要求见本指导原则的第四部分。

### （七）所有相关参考文件及支持性文件

资料中应包含与申报产品的有限元分析工作相关的所有参考的文献、专利及其他公开的参考文件。

相关的支持性文件，包括但不限于引用的相关数据的来源，如材料属性；模型的 CAD 几何文件；采用自行编写的求解器，或者基于商业求解器进行了二次开发，包括但不限于自定义材料模型、加载方式等子程序/子模块的开发，应提供相关验证文件。

## 三、有限元模型的建立与验证

### （一）有限元模型的建立

1.完整的有限元模型建立应至少包含以下过程：

- （1）几何模型的构建；
- （2）本构关系描述；
- （3）材料属性设置；
- （4）网格设置；
- （5）设置分析步；
- （6）定义部件间接触和约束；
- （7）定义边界条件和载荷。

2.有限元分析中所使用的单位系统

有限元分析需使用统一的单位制系统，在建立有限元模型之前，明确几何模型、材料属性、载荷步骤中使用的单位系统，推荐使用 SI（mm）单位制系统。

3.几何模型

几何模型可用于模拟申报产品本身，也可模拟体外试验装

置，也可模拟体内受力环境。

对于仅包含植入物部件的有限元分析，其几何模型可从所申报产品的 CAD 几何文件中获取。在构建有限元模型时，CAD 模型中的某些几何细节如果能够证明与预期需求不相关，可以对其进行简化或修改。明确有限元分析所使用的几何模型的来源（可通过名称和型号引用 CAD 几何文件），若有限元分析所使用的几何模型与原始模型（即申报产品的实际结构）存在差异，需对模型的修改和简化进行工程评价，并论述其合理性。

对于包含申报产品以外多个其他结构的有限元分析，如模拟体外试验装置或模拟体内受力环境，模型的构建和处理除应包括上述内容，还需明确其他部件的作用、引入其他部件的依据及其他部件的几何模型来源，说明各部件之间的相对位置关系。

对于模型存在不同的尺寸或配置，请描述建模的尺寸或配置，并提供支持此类尺寸分析的原理。模型应体现申报产品本身的结构特点，如果分析的产品存在可能影响分析的独特几何特征，如表面形貌、多孔结构等，则应描述如何在模型中考虑到此类特征。对于构建方法，请纳入与几何结构相关的局限性和假设（例如：图像分辨率和平滑）的相关信息。

#### 4.本构关系

提供产品力学行为的所有本构关系或材料模型的详细信息，如产品材料的应力-应变关系（例如：线性、超弹性、弹性-塑性、多孔弹性），材料的各向同性或各向异性情况，若与时间相关，建议考虑相关因素。可通过图形方式和 / 或方程式描述本构关系，包括模型中的非线性材料。若模型包含塑性变形，则应描述材料塑性变形（例如：速率依赖性、硬化）的方程式。必要时，

可考虑动态效应，应考虑与材料、结构变化的相关因素。

本构关系描述还应说明对于材料行为的本构关系的选择依据，并论述该本构框架的假设与计算分析相关的材料行为的一致性。若采用线性、各向同性模型，则应仅有均匀且小的应变变形，并且只有在材料应力保持低于屈服强度时才应排除塑性情况。对本构关系的确认是用于保证模型可无限接近并模拟材料的试验行为，并且能够在计算模型中予以正确执行。有限元分析时应充分利用软件定义的本构关系和失效准则模型。

## 5.材料属性

明确输入到有限元模型中的材料力学特性及其获取来源，若是从材料力学性能测试中获取，需提供测试样品及测试方法描述，若是从文献或其他公开资料中获取，需提供资料全文作为附件，并明确本产品与文献中材料差异及可能产生的影响。

对于植入物的金属材料，其材料属性至少包括弹性模量、泊松比和屈服强度。金属多孔材料或局部强化/表面改性材料，需明确在有限元模型中赋予的材料属性，给出材料属性赋值的确定依据。

对于有限元模型中除植入物以外的环境模型的材料属性，如模拟物理试验环境或模拟植入物周围的体内受力环境。若模拟植入物周围的体内受力环境，应考虑宿主组织的材料属性所包括的植入物预期植入的病生理、病理、植入部位等影响生物力学性能的因素。若建立骨模型，应至少考虑皮质骨和松质骨的材料属性。建议提供关于材料属性的选择原则和来源，明确在有限元模型中对相关材料属性的赋予方式。对于模拟物理试验环境中采用的其他金属材料，可参照植入物的要求明确相关信息。



若产品使用过程中会出现超出弹性或屈服范围的情况，建议提供材料力学完整曲线或相应数据，并将其作为材料属性输入到有限元模型当中，如金属材料的塑形变形。注意赋予的材料属性应尽可能代表终产品的材料特性或模拟物理试验环境或体内受力环境。

## 6. 网格设置

在有限元建模中，根据分析对象的几何特点和需求，明确各部件的单元类型，若存在局部单元类型变化，需明确其具体位置和局部单元类型。建议在结构形状不规则、变形和应力分布复杂以及计算精度要求高的区域选用高阶单元，其余区域可选择低阶单元，并且不同阶次单元的连接位置应使用过渡单元。建议选用四面体或六面体单元，若选用四面体单元，可优先考虑使用 10 节点四面体单元，在满足预测精度要求的前提下可以考虑 4 节点四面体单元减少计算时间。

明确各部件选用的网格尺寸，若存在局部网格尺寸变化，需明确其具体位置和局部网格尺寸。建议对关注区域的网格进行细化，同时确保单元尺寸平缓过渡，避免因相邻单元的质量和刚度差异造成应力集中。网格划分应能保证几何模型轮廓尽量不受影响，网格质量不应降低。对于薄壁等结构的网格单元，在结构厚度上应确保计算精度，提供相关单元确定、网格划分的依据和分析过程。

明确模型使用单元的数量 / 密度，包括过渡区域或复杂几何区域中的任何网格细化或自适应网格，明确模型的节点数。建议使用图形来描绘网格（相关比例），尤其是在过渡区域或复杂几何形状区域以及高应力或应变区域。

提供网格细化或收敛分析的详细信息，尤其对于过渡区域（如几何形状突变）的网格质量，以图形或表格格式说明网格敏感性分析的结果，提供保证结果的收敛稳定性的网格密度数量（就单元大小而言）及相关合理性依据。若相关网格处理认为与有限元分析目的无关，需进行简要说明。

## 7.分析步

根据待解决的力学问题，可在计算中设置多个分析步，明确各分析步的类型，如静态分析和动态分析。在处理材料非线性问题时，若分析不收敛，需对其原因进行分析，对分析步做出相应调整。

在进行动态力学分析时，需明确惯性和阻尼参数设置，明确合适的动态分析求解方法，确定分析步类型。对于每个分析步中各项条件的设置（如边界条件、载荷、接触、约束等）和分析过程是如何实现动态力学分析的应进行相应说明。

## 8.定义部件间接触和约束

说明组件间的接触定义和约束条件信息。对于有限元模型中包含的所有相邻且存在可能接触的部分，明确存在的接触关系及接触属性的设置方法，包括但不限于接触面定义方式、接触算法、表面摩擦系数及相应判定依据；对于有限元模型中相邻组件相对位置不变的非接触情况，明确各组件间的约束关系，如绑定约束、刚体约束、耦合约束等。

设置模型中的接触定义和约束条件需提供详细的理由，且与分析步有关，必须明确相互作用是在哪个分析步中起作用。

## 9.边界条件和载荷

边界条件通常包括施加的作用力、位移等，应提供关于系统

施加的边界条件的详细信息，包括明确所建模型代表的实际工况条件，明确对有限元模型边界条件加载位置、加载方式、大小和方向，并提供边界条件的设置依据。若简化边界条件，需提供简化依据并论述其不影响模型结果。

应明确对有限元模型施加的载荷方式、载荷的作用位置、大小和方向，并提供载荷的设置依据。载荷的施加方式不可在施加载荷的区域产生过大应力集中而影响结果的判断。

载荷和边界条件与分析步有关，必须明确载荷和边界条件在哪些分析步中起作用。对每个分析步，建议明确以下内容：

（1）提供清晰描绘设置边界条件的位置和方向的整体示意图或图示。

（2）明确指明所应用的位移、力、压力和力矩的大小和方向、加载位置和方式。

（3）提供描述每个载荷条件（例如：位移、力、压力、力矩）能够代表预期载荷、位移等方案的论据。

（4）描述用于获得载荷、位移数据的模式和幅度的来源和/或方法（例如：文献数据、标准、成像、其他分析方法）。

## （二）有限元建模方法的验证

有限元模型的验证是用于确保有限元分析模型可实现预期目的，同时保证有限元建模方法的可靠性以及有限元结果的有效性。所有有限元模型必须经过验证，才能应用于产品的力学性能分析当中。通过对模型的验证，分析模型与预期临床载荷条件的相关性、模型和实际情况的差异对结果的影响、判定模型与实际情况之间保持一致的局限性，评价模型的局限性以及对实际结果的可预测性程度。

验证内容至少包括以下几个方面：

### 1.几何模型检查

明确有限元分析中使用的几何模型与实际物理模型之间的差异，针对这些差异提供合理的支持依据。

### 2.网格有效性验证

验证有限元模型划分网格密度的收敛性，通过对同一模型施加不同网格密度的计算结果进行对比，排除网格密度对模型结果的影响，建议在关注区域中进行网格敏感性分析，两次分析误差应 $\leq 5\%$ 。

关注区应根据产品几何形貌特征而选择，应对全部关注区域进行网格收敛性分析。

### 3.材料属性检查

明确有限元模型中所有部件的材料属性与终产品、模拟的物理试验环境或模拟体内受力环境中所采用的各材料之间可能存在的差异，并论述差异的合理性。

### 4.边界条件和载荷的检查

明确有限元模型中的边界条件和载荷与模型建立依据之间可能存在的差异，并论述差异的合理性。特别是载荷与位移的加载位置、方式、大小和方向与模型建立依据之间可能存在的差异，并论述差异的合理性。

### 5.接触属性和约束定义检查

在具有多个部件的有限元分析中，需明确有限元模型中的接触属性、约束与模型建立依据之间可能存在的差异，并论述差异的合理性。

## 6.分析与输出设置检查

检查分析步参数设置是否满足分析目的，输出参数设置是否满足评价指标的要求。

### （三）有限元分析结果的验证

对于以相同建模方式建立多个有限元模型，如相同型号不同规格的产品，则至少应对其中一个有限元模型的分析结果进行验证，经验证有限元模型可有效反映实际情况的才用于申报产品的有限元分析。推荐使用如下方法，若认为有限元模型已具备可靠性，无需验证，需提供合理的理由说明，若采用其他方法对有限元模型进行验证，需论述方法的合理性及有效性。

#### 1.数学模型分析

基于理论力学、材料力学或弹性力学基础，对申报产品有限元模型进行简单数字建模和受力分析，把理论计算结果与有限元分析结果进行对比验证。需给出理论计算的过程与结果，阐明理论计算结果和有限元分析结果之间的差异和导致差异的原因。该模型仅限于简单几何形貌样品和简单载荷条件。

#### 2.物理试验验证

采用物理试验验证，物理试验边界条件施加方式应与所建立的有限元模型原则上保持一致，获取测试过程中局部或整体的应力-应变或位移等数据，与有限元分析结果进行对比分析，验证有限元分析结果的可靠性。

在物理试验的报告中，需明确物理试验采用的试样形态、试样材料属性、加载方式、固定方法与有限元模型中几何模型、材料属性、边界条件、载荷、接触和约束等方面的一致性和差异，若存在差异，需说明差异的合理性。

### 3.与同类产品的研究报告对比

采用与同类产品的研究报告对比验证,需明确申报产品的有限元模型与同类产品的研究报告中的模型在几何模型、材料属性、边界条件、载荷、接触和约束等方面的一致性与差异,可采用同类产品的研究报告进行对比的依据,通过对比申报产品的有限元分析结果与同类产品的研究报告的结果的一致性与差异,论述申报产品有限元模型的可靠性。

#### (四) 有限元模型的应用

在具有相同功能和几何特点的同型号产品中任一规格的有限元建模方法和有限元分析结果经验证后,该建模分析方法可等同使用于同型号其他规格的分析。

对于同类产品不同型号中存在几何形貌变化和使用条件的差异,应根据该差异可能产生的影响进行说明。差异较大的产品,需另外建立新的有限元模型。

## 四、有限元结果的分析

### (一) 后处理

1.简要描述关于每个分析步骤的情况,对关键分析步需提供详细信息,如变形图,关注变量的分析结果(如应力、应变),关注矢量结果的大小和方向(如各节点),材料应力-应变曲线上的临界应力或应变曲线图,接触面之间相互作用的接触图等。

2.若为静态力学模型,建议提供如下相关说明:

(1) 考虑失效准则,并提供相关分析资料。

(2) 若适用,明确安全系数,提供安全系数报告,包括提供表格来说明每种情况下的安全系数(如器械尺寸、载荷模式和分析步骤),以图形方式显示最小安全系数在器械上的位置。

(3) 提供数值并以图形方式表示应力、应变、位移等相关信息。

3.若为动态力学模型（如疲劳），建议提供模型建立过程中详细的参数设置和有限元结果的相关说明。

4.对于其他分析类型（例如：振动或屈曲），建议提供所有相关结果，包括临界应力或应变及其在器械上的位置，并且描述用于评价安全性和 / 或性能的任何后处理技术。如果对多个载荷模式进行了单独建模，建议说明原理并论述每种载荷模式的应力或应变状态叠加的影响（例如：临界应力或应变的位置、方向和相位）。

## （二）有限元结果的呈现方式

根据产品性能需求制定有限元分析评价指标，在有限元分析结果中选取相应的评价参数进行呈现，明确被选取的评价参数与评价指标之间的关系。评价参数可能包括最大主应力、冯·米塞斯应力和形变等一种或多种，如：对于以拉应力断裂为破坏形式的试验方案，如四点弯曲疲劳，应对比最大主应力；对于以扭转断裂为破坏形式的试验方案，如螺钉扭转测试，应对比最大剪应力；对于静态弯曲试验，则应对比冯·米塞斯应力。对于不清楚失效模式的情况，建议数种结果一起进行对比。

对于每个有限元模型，需根据有限元分析目的，提供相关的数据结果，如变形图、云图、矢量图、X-Y 曲线图等，对图形信息进行相应结果描述，云图应至少包括评价参数的在植入物上的整体分布和关注区域的局部放大图，云图需包含图例，且标记最大值所在位置和大小。根据有限元分析的目的，可采用表格方式呈现所有申报产品规格型号的评价参数。

### （三）有限元结果分析与最差样品确定

基于有限元分析的目的和有限元分析结果，结合有限元分析指标，给出相应结论及建议。

通常模型的建立与实际情况存在一定程度上的差异和简化，应将差异和简化对结果的影响纳入有限元分析当中，对有限元分析结果的可靠性进行评价。

若有限元分析用于在同类产品中选择最差/典型样品，同类产品是指具有相同功能和相似几何外形的一系列产品规格型号，故需明确同类产品所包括的具体的产品规格型号，阐明同类产品所具有的共性特征和分类依据。

最差样品选择：明确最差样品的筛选规则，并说明理由，例如选取冯·米塞斯应力最大的产品为最差样品。需要注意的是应力最大值通常会出现在约束部位，在进行应力分析时应避开这些部位，重新选择应力较大的点位。在同类产品中，若最差样品的评价参数与其他任一样品之间的相对差值小于一定范围，则应分析导致该差异的原因，是否由结构差异导致，若不是，则认为这两个样品之间无明显差异，可通过多种因素对最差样品进一步选择，可考虑的因素包括但不仅限于样品在其他性能方面的计算结果、样品的几何特征在同类型产品中的代表性、样品使用寿命等因素。

以上相对差值范围推荐为 5%。

一般用于力学性能研究时，试验样品应为力学性能最差的情形，但基于产品在临床的风险受益，生产企业有时选择的典型样品而非最差样品，进行力学性能评价。若选择典型样品，按照最差样品选择要求，应明确典型样品的筛选规则，并说明理由。



## 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. 《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）

## 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 3

# 定制式个性化骨植入物等效性模型 注册技术审查指导原则

定制式个性化骨植入物等效性模型是用于对定制式个性化骨植入物产品的解剖匹配性、生物力学性能和临床预期使用功能等方面评价构建的具有临床预期生物等效的模型。模型可通过对植入物产品材料属性、结构设计、几何尺寸、预期用途、使用方法，以及植入物产品应用部位、人体力学环境、生物学效应等方面风险要素识别，并结合植入物临床研究数据进行构建。定制式个性化骨植入物的解剖形态特征和受力环境复杂，产品性能和功能的系统评价难度较大，为指导注册申请人或备案人进行定制式个性化骨植入物产品性能评价，进一步推进医疗器械监管科学体系建设，更好地推动和规范个性化骨植入物医疗器械产品的创新发展，推进建立风险精准控制体系，特制定本指导原则。本指导原则是对定制式个性化骨植入物产品注册申报时所构建的等效性模型的方法及模型验证的一般要求，不对相关产品的等效性模型应用具有约束性，注册申请人或备案人应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材料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对注册申请人或备案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**

本指导原则适用于实行注册管理的无源植入性骨、关节、口腔硬组织定制式个性化骨植入物(以下简称骨植入物)医疗器械的等效性模型。其他适用产品或情形可参照本指导原则的要求。

## **二、基本要求**

等效性模型是为评价定制式个性化骨植入物临床预期使用性能而构建,与临床预期使用情况的几何结构、形貌、材料属性、固定方式、力学环境和生物整合机理等相等效的数值和物理模型。等效性模型应具有替代同等体内生理条件下物理模型的合理性,可用于评价定制式个性化骨植入物的安全性和有效性,包括植入物替代或修复患者损伤骨组织的匹配性、稳定性和功能恢复等临床预期效果。等效性模型构建过程中对相关要素的简化应不影响对骨植入物临床使用安全性和有效性的评价。

### **(一) 等效性模型的结构特征**

等效性模型的构建应以临床实际需求为基础,明确等效性模型的结构、尺寸、形貌、固定方式、力学性能、运动学性能、生物学性能等特征,并配以图示说明。包括但不限于以下情况:

- 1.对骨植入物的功能及适用性,如替代部位、患者特征、使用情形、预期使用环境及局限等进行说明;

- 2.对骨植入物的整体结构组成,如几何形状、尺寸、结构、

材料、组配情况等细节进行说明；

3.含有多孔结构的植入物，对其结构、形态、孔隙特征、排列方式，如孔隙率、孔径、丝径、孔径分布、开/闭孔率，及过渡结构变化特征、梯度结构变化特征等设计及其依据进行阐述；

4.对植入物与骨和/或软组织界面连接固定方式进行描述，包括初始固定和长期固定的考虑。

## （二）等效性模型的功能评价目标

建立等效性模型在评价定制式个性化骨植入物产品的性能和功能是否满足临床预期时，应针对不同手术部位和不同临床使用预期，明确等效性模型的功能评价目标和性能参数，包括但不限于植入物的力学性能和稳定性、植入物周围的骨重建、重建关节的关节运动特征评价等。

### 1.植入物的力学性能

骨植入物的力学性能应满足承载的要求，如人工椎体、髋关节背衬、下颌骨替代植入物和填充块的静态力学强度应当满足临床应用标准，应对最大力学承载或极值条件下的力学强度进行研究评价，避免断裂失效风险。骨植入物的长期力学性能应满足疲劳寿命的要求，应对疲劳强度进行研究评价。

### 2.植入物的稳定性

植入物设计应评价植入后的初期稳定性、远期稳定性和初期稳定性对远期稳定性的影响，评价骨植入物的稳定性应结合骨和/或软组织生理系统的力学环境。

骨植入物的初期稳定性评价应针对植入物与骨结合部位的固定关系和固定方式等情况，分析植入物承载情况下其短期固定位置变化，评估固定关系和固定方式所对应的植入物与支撑骨的

相对位置变化情况，评估植入物力学设计缺陷导致的固定失稳风险。

骨植入物的远期稳定性评价，针对不同固定界面类型（如骨水泥、表面涂层、骨长入多孔），评估植入物的下沉松动风险。针对骨植入物的多孔结构设计，评价其内部孔径、多孔结构等设计参数对后期骨长入性能的影响。

骨植入物的远期稳定性与初期稳定性密不可分，评估骨植入物的初期稳定性对远期稳定性的影响，应考虑短期植入物位置的变化与远期下沉松动风险的相关性，考虑短期植入物多孔结构与骨结合面的相对微位移范围与骨长入的相关性。

### 3.骨重建

在骨和/或软组织生理系统的生物力学环境下，骨植入物的服役性能评价应考虑该植入物的植入对周围宿主骨的远期重建功能的影响。结合植入物周围宿主骨的骨质条件等要素，评估植入物的预期骨重建性能。如多孔结构植入物设计要考虑骨长入性能和其对宿主骨自身重建的影响，评估骨重建是否可满足植入物的远期稳定性需求。

### 4.关节运动与磨损

针对骨植入物中的关节重建情况，应对患者的关节运动功能恢复、运动范围和关节承载面的滑动及磨损性能等方面的满足性进行评价。

## （三）模型构建的方法和要求

模型构建应明确各要素获取要求以及确定的依据，并对产品风险进行识别。对相关材料在人体中使用历史、已上市同类/前代产品数据（包括与相关产品在材料、结构、性能等方面对比，

相关产品临床应用数据、发生的不良事件信息等)进行充分的识别、输入和应用。

等效性模型的构建需要满足功能等效的目的,以植入物数值模型构建为例,应从结构尺寸、材料属性、固定方式和力学环境等方面实现与植入物临床应用的等效,包括:1.几何结构特征、尺寸满足临床使用要求;2.材料属性赋值应包括模量、各向异性、梯度变化等;3.固定方式包括固定位置、方式应符合临床使用情形;4.力学环境包括所设定的力学、运动学加载条件应符合临床使用情形。各项参数可根据实际需求进行选择,论述等效性模型在结构、材料、固定方式、力学环境等方面与植入物及人体环境的本构关系,并阐明选择依据。

等效性模型的构建可采用物理试验、数值模拟分析、大数据分析、临床使用数据等,等效性模型构建的方法应规范,满足可重复性要求。为明确等效性模型的一致性和合理性,试验和数值模拟分析方法应结合使用,通过相关结果的对比验证构建方法的合理性。注册申请人或备案人需提供完整的研究资料,详细说明模型的可靠性、合理性和针对性。

注册申请人或备案人应从等效性模型几何模型、材料属性、加载条件等方面对模型的正常、极端情况进行明确界定,说明骨植入物性能、功能评价的前提条件。注册申请人或备案人应根据相关产品临床使用和骨植入物的应用风险,明确骨植入物在极端情况下的运动、力学强度等性能。

### 1.几何模型构建

几何模型是等效性模型的基础,几何模型的构建应包含植入物、固定系统及产生影响的全部组织结构和力学环境等要素,注

册申请人或备案人应对几何结构模型的获取过程及模型结构、主要特征、几何尺寸进行描述。所构建几何模型与临床预期使用情况须在形态上相符，尺寸精度上满足要求、并说明合理性（例如不超过±5%的误差范围）。构建的几何模型尽可能的完整、准确、有代表性，与临床应用条件相一致，以保证构建模型的等效性。如针对人工椎体构建等效性模型时考虑相邻宿主椎段、固定和韧带肌肉组织结构；骨植入物替换区域包括关节时，几何模型还应考虑将关节所有相关体节的几何结构考虑在内，当针对大段Ⅱ区盆骨修复的个性化植入物构建等效性模型，应考虑股骨与人工髋关节的重建结构。

针对数值模型构建中常面临的几何特征简化，非功能设计的结构小特征可以考虑简化，如便于加工的小倒圆或小倒边特征；与功能评价不相关的模型细节可以考虑简化，如一些情况下的螺钉螺纹；所有模型的简化需对其合理性进行评价说明。

针对数值模型和物理模型构建中面临的组件简化，在不影响骨植入物功能评价的前提下可以考虑简化模型，降低等效性模型的复杂性，如在评价关节周围填充块或单个关节翻修部件的力学性能时可考虑简化关节接触承载、部件配合等情况，所有模型的简化需对其合理性进行评价说明。

等效模型中包含的骨植入物具有多孔结构，注册申请人或备案人应在构建等效性数值模型时对多孔结构的简化等效进行说明，并论述可以简化情形的合理性。对于植入物多孔结构的孔径梯度变化或随机排布的情况，应明确多孔结构的简化等效对不能精确实现材料属性赋值的影响程度，对多孔结构简化等效的依据进行充分论证和说明。对于植入物表层占比非常小的骨整合界面

的多孔结构设计，在其对植入物整体的力学性能无影响的情况下可以考虑简化。

## 2. 网格模型

针对数值模型，如有限元模型，几何模型还需转换为网格模型，注册申请人或备案人应对网格划分的方法、单元尺寸及分布变化、单元类型、网格数量等情况进行说明。注册申请人或备案人应对模型网格划分的合理性进行网格质量评估，满足敏感性要求，差异阈值定为 5% 以内。

有限元网格模型可优先考虑具有高计算精度的六面体网格，其次考虑四面体网格。对于形状不规则、变形和应力分布复杂以及计算精度要求高的区域考虑选用高阶单元。

针对存在局部网格细化的情况，需指出其具体位置和局部网格尺寸。建议对关注区域的网格进行细化，同时确保单元尺寸平缓过渡，避免因相邻单元的质量和刚度差异造成错误的应力集中。一般对重要评估区域的细小特征、孔结构、接触面等应对网格尺寸做细化处理。

## 3. 等效性模型材料及其属性

等效性模型的材料属性是评价骨植入物功能的重要基础，材料属性赋值的合理性是影响等效性模型准确性的关键因素，因此在等效模型构建的这一环节应阐明材料性能的获取方法及依据。

注册申请人或备案人应对等效性模型中的骨组织、植入物（包括涂层）、骨水泥、螺钉部件、韧带、肌肉的材料属性进行明确，描述材料属性的获取来源、方式和过程。

注册申请人或备案人应对材料的线性或非线性属性进行图表说明，提供完整的材料力学性能曲线，明确材料的本构关系。



还应对材料的各向同性或各向异性属性进行明确，当存在各向异性材料属性时，说明材料属性的来源、测定过程等情况。

人体骨骼各部位因受力环境和功能的不同，材料力学性能差异性较大，因此构建的等效性模型应注意阐明材料性能的获取方法及依据。数值模型赋值时，骨结构模型划分为皮质骨和松质骨，可分别对其赋予均一的材料属性，或根据 CT 图像中灰度值与材料弹性模量的数学关系采用各向异性材料属性。可根据实际需求进行选择，并阐明选择符合等效的依据。

利用增材制造技术制备的多孔结构植入物，具有复杂的多孔单元结构，其等效的材料力学性能取决于材料、工艺、单元结构形貌等诸多要素，获取此类产品局部材料力学性能时应注意采用科学的评价体系和可重复性的评价方法。对不同多孔结构设计的植入物获取相应的材料参数，并明确获取方法及依据。

#### 4. 固定约束

注册申请人或备案人应对植入物的固定位置、方式进行描述，明确骨和/或软组织与植入物、植入物部件之间界面的实际约束条件，模型的固定约束应符合骨植入物体内的运动功能和力学性能要求。

针对数值模拟，还应对模型中组件间的接触设置、界面摩擦系数、绑定设置进行说明，模型应根据螺钉固定和生物固定等情形明确各部分直接的约束关系及其合理性。

根据骨植入物的临床预期使用情况，数值模型和物理试验都应对骨与植入物连接部分的不同骨质进行区分，对其差异的影响和结合部位的贴合程度进行阐述，对固定约束中的极端情况进行描述。

针对物理试验，除了明确植入物、骨、软组织的固定约束情况，还应对具体实验方法中测量仪器固定位置和方式等进行说明。

具有对称性结构的等效性模型，可考虑施加合理的对称性约束条件简化模型。

## 5.加载条件

等效的力学和运动学加载条件应尽可能模拟植入物在植入体内后所处的真实力学环境，注册申请人或备案人应对模型加载的力学和运动学条件的获取或选用依据及其合理性进行说明。

等效性模型的加载条件应与临床预期使用情况相符，优先选取典型生理活动下植入物的力学和运动学加载条件，注册申请人或备案人应对加载条件的大小、方向、加载位置和加载方式进行描述。典型的生理活动例如站立、步行、上下楼梯、下蹲、坐起、摆臂、下颌咀嚼、躯体前屈/后伸等。同时，注册申请人或备案人应当考虑不同生理活动下的体内力学环境差异或者最差情况，综合考虑日常主要生理活动下不同加载条件，进行植入物评价。

若骨植入物的功能评价有相关测试标准，等效性模型的加载条件可参考其标准。若无，可考虑与骨植入物使用患者和生理活动条件相符合的力学载荷进行评价。

等效性模型的加载条件应根据生理活动中骨植入物的工作状态分别进行静态、动态数值模拟分析和物理试验，明确核心关注区域、危险部位的安全性、有效性和稳定性。

## 6.输出结果

根据等效性模型建立的目的，输出相应的评价参数进行分析，并需指出被选取的评价参数与评价指标之间的关系。评价参数可

能包括最大主应力、范式等效应力（Von Mises Stress）、变形、疲劳强度、螺钉与骨组织间的固定失效情况、微位移、骨密度分布等与植入物长期与短期的功能关系等，评价参数的选取应以能够反映植入物强度和植入后服役性能及安全性为目的。注册申请人或备案人应通过图表等形式对模型的输出过程进行呈现，并对结果的进行文字描述、解释和分析总结。如通过云图的方式呈现的输出结果，需包含图例、最大值及其位置。

## 7.其他要求

等效性模型应明确构建方法的局限性，对构建过程中的重要假设进行声明，明确假设条件对结果的影响，说明等效性模型的适用范围。如等效性模型中韧带、肌肉结构的简化等。

等效性模型构建过程中所有几何、材料属性、加载条件和结果呈现等涉及的单位制应相一致或相对应。

相关性能指标接受标准应考虑等效性模型设计的成熟度和临床需求，合理设定接受标准。

### （四）构建模型的验证要求

等效性模型的验证包括两个阶段：构建方法的验证和模型输出的验证。构建等效性模型的方法须经过验证和确认，注册申请人或备案人需提供相关方法的论述资料，对方法的可靠性、合理性和针对性进行解释说明。

1.注册申请人或备案人应对整体生物系统的等效性模型中骨植入物、骨和固定物几何形貌的输入误差进行论证说明，并对结构特征简化方法的合理性和可靠性进行验证和确认，还应对材料属性、固定约束和加载条件的合理性和可靠性进行论证说明。如物理模型中的新鲜尸体骨、动物骨或人工骨材料，材料的选取

需阐述其合理性。

2.模型中的输入参数需要进行敏感性分析，明确输入参数对模型结果的影响。如对试验的加载时间、频率和计算机有限元模型中的网格尺寸大小、单元类型的进行合理性说明。

3.注册申请人或备案人应对模型等效性的评判标准和可接受程度进行说明，并明确等效性模型与临床预期使用情况的差异程度。

等效性模型输出的验证可从物理试验、临床数据、数值仿真分析、文献报道等几个方面入手，或者结合使用、参考相应标准，对等效性模型评价能力进行验证，包括但不限于以下情况。

（1）结合物理试验和数值模型，针对同等输入参数在同等安装固定和力学承载条件下对比验证等效性模型输出的可靠性；

（2）针对已有临床数据的同类已上市产品，构建其等效性模型论证等效性模型输出的合理性；

（3）物理试验或数值模型的输出结果，符合类似情况文献报道的参考范围。

#### （五）等效性模型的定期回顾和持续改进

应对通过等效性模型评价产品，收集其上市后临床应用数据和同类产品研究数据，并将经临床应用验证的模型等效性数据、出现的因模型构建覆盖不足造成的不良事件和其它可用于模型改进完善的临床应用数据，用于对构建等效性模型的评价、改进和持续完善。

### 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六80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.YY/T 0316-2016 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

4.《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）

#### **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。

## 附件 2

# 硬脑（脊）膜补片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硬脑（脊）膜补片的注册申报提供参考。

本指导原则系对硬脑（脊）膜补片产品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，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科学依据及相关资料。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硬脑（脊）膜补片是指用于硬脑膜和/或硬脊膜缺损修补的片状材料类产品。材质涵盖聚四氟乙烯/聚氨酯类等不可吸收合成材料、聚乳酸/聚己内酯等可吸收合成材料、动物源性材料、同种异体材料及不同材料的组合等。

其他材料制备的硬脑（脊）膜补片产品可参考本指导原则中适用的部分。

## 二、注册单元划分

不同的材料化学成分（不包括染料）、不同的生物来源的产品需划分为不同的注册单元。不同结构设计（如孔隙结构）、不同加工处理方式导致产品性能指标不同时需划分为不同的注册单元。同时可适用于硬脑膜和硬脊膜的同一产品可作为同一注册单元申报。

## 三、注册申报资料要求

注册申报资料按照国家药品监督管理局医疗器械注册相关规章进行提供，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）等相关文件规范产品通用名称。

2.阐述产品工作原理、作用机理，预期与人体接触部位、接触方式、作用时间。

3.产品结构描述及相应图示：阐述产品结构与组成并提供产品整体结构示意图、局部细节示意图（如分层结构图示）、产品清晰照片、扫描电镜表征照片（如表面结构及孔隙特性）。

4.产品基本信息示例：形状，尺寸（长度、宽度、厚度、单丝直径、孔尺寸、孔隙率等适用项目），多层补片各层间连接方式描述（如缝合、粘合、机械压合等），单位体积质量等。

按照如下表格形式分别列出产品的基本信息（可根据具体情况增减项目）：

| 型号、规格 | 形状 | 长度<br>(mm) | 宽度<br>(mm) | 厚度<br>(mm) | 孔尺寸<br>(um) | 孔隙率<br>(%) | 单位体积质量<br>(g/m <sup>3</sup> ) |
|-------|----|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------------------------|
| XXXX  |    |            |            |            |             |            |                               |

5.阐述产品所有组成材料（包括所用基质材料、交联剂等所有生产过程中加入的成分）的规范的材料化学名称、化学结构式/分子式、材料代号/牌号（若有）、材料商品名（若有）等，混合材料请明确各自比例。若原材料外购，需明确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）、质量标准及测试报告、材料分析证明、材料安全数据表（若适用）等。若原材料为自行合成，应提供材料生产过程中的质量控制标准及相关的验证报告。对于适用相关材料国家标准/行业标准的原材料，应提供原材料符合标准的验证报告。

6.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。

7.明确产品包装材料、保存液成分（如有），详细提供用于维持器械无菌的包装描述。必要时，提供相关包装图示及照片。

8.明确适用人群信息，对于目标适用人群包括新生儿、儿童及生长发育中青少年的产品，提供产品对于以上目标人群适用性的支持性资料。

9.提供参考的同类产品（境内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。同时列表比较说明产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标以及适用范围等方面的对比情况。



## (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) 提供终产品性能验证资料，包括但不限于以下性能：拉伸强度，顶破强度，缝合强度（如需缝合），连接/结合强度（如有多层结构或由不同部件连接），断裂伸长率，防渗透性能等。对于动物源性材料及同种异体材料产品，验证资料的提供还需考虑产品的免疫原性，如对于脱细胞基质材料需考虑能够反映脱细胞程度的质量控制指标，提纯胶原材料需考虑杂蛋白残留量等。注册申请人应根据具体产品特性，考虑需增加的性能研究项目，对于以上列举的项目中，如有不适用项，亦应说明具体理由。

所提交验证报告应详细明确各性能指标可接受的标准、具体试验方法、验证样品批次及样本量、试验结果数据及试验结论等。建议提供不同批次产品的性能验证数据，验证样本量需有统计学考虑。

(3) 对于含有微孔结构设计的产品提供孔隙结构的研究资料，包括孔径、孔隙率、孔的贯通性设计依据及验证资料。

(4) 提供产品模拟使用相关性能研究资料，如柔顺性、刚性等。

(5) 对于采用交联工艺产品，提供交联程度、交联均一性的研究资料。

(6) 对于含有预期可在人体中降解/吸收成分的产品，提供产品在预期使用部位的降解周期、降解产物的研究资料，提供产

品在体内代谢情况的相关资料。

(7) 测试最终产品中任何有潜在毒性、致癌性的化学成分含量，如有机溶剂、交联剂等，并提供以上物质的人体限量/阈值及其确定依据。

## 2. 生物相容性评价研究

提供产品的生物相容性评价资料。需对终产品中与患者和使用者直接或间接接触的材料生物相容性进行评价，生物相容性评价研究资料需包括：

- (1) 生物相容性评价的依据和方法。
- (2) 产品所用材料的描述及与人体接触的性质。
- (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。

硬脑（脊）膜补片产品需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入后局部反应、溶血、热原等。建议按照有效的GB/T 16886标准和其他生物学评价相关文件进行生物学评价。

对于目标患者人群包括孕妇、哺乳期妇女、儿童或新生儿，以及含有潜在发育毒性关注化学物质的产品，宜考虑神经发育毒性评价。

若申报产品中的材料从未在境内已上市的长期植入性医疗器械中使用，需明确该材料中是否存在潜在毒性、致癌性、免疫原性物质，并应对材料的长期生物相容性进行评价，如远期植入反应、慢性毒性、致癌性、基于可沥滤物或降解产物分析基础上的毒代动力学研究等；对于非可吸收材料，还需对其植入人体后的稳定性进行评价。另外，若产品中含有未曾在境内已上市中枢

神经系统医疗器械中使用过的材料，还应注意提供该材料应用于中枢神经系统安全性的评价资料，如该类材料神经毒性相关文献资料、原位植入的动物实验中关于神经毒性观察数据、参考《YY/T 1670.1-2019 医疗器械神经毒性评价第 1 部分：评价潜在神经毒性的试验选择指南》进行的神经毒性试验数据等。

### 3.生物安全性研究

对于含有动物源性材料成分的产品，应明确动物地理来源、动物种类、年龄、取材部位、组织性质，参照《动物源性医疗器械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）提供产品生物安全性研究资料。主要涉及原材料来源控制的安全性资料，病毒和/或传染性病原体的风险分析、相应控制措施的描述及验证性资料，涉及产品免疫原性（免疫反应）的风险分析、控制工艺描述及验证性资料。

对于含有同种异体材料成分的产品，提供涉及原材料来源控制的安全性资料，说明供者筛选方法。对于供者可能感染的病毒和/或传染性病原体（如 HIV、HBV、HCV、梅毒螺旋体等），建议针对不同病原体采用精确、灵敏的检测方法，并说明检测所用的具体方法及依据等，如 HIV 病毒筛选应采用聚合酶链式反应（PCR）方法检测。同种异体材料产品同时应提供病毒和/或传染性病原体的风险分析并详述相应的控制措施，参照《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》（食药监办械函〔2011〕116 号）提供灭活和去除病毒和/或传染性病原体工艺有效性的验证试验数据。提供涉及产品免疫原性（免疫反应）的风险分析、控制工艺描述及验证性资料。

其中，关于灭活和去除病毒和/或传染性病原体工艺验证，

需注意所提交的研究资料需能证明经选定的处理步骤，与处理前相比，病毒滴度总降低系数宜至少要达到六个对数 ( $\geq 6\log$ s)。

#### 4. 灭菌/消毒工艺研究

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

一般来说，硬脑(脊)膜补片产品应达到  $10^{-6}$  的无菌保证水平，除非有无法实现的充分理由以及其无菌保证水平可接受的证明。

对于采用辐照灭菌产品，应明确辐照剂量并提供其确定依据。如果采用环氧乙烷灭菌法，应确定环氧乙烷、2-氯乙醇和乙二醇在产品上的残留水平、最高残留上限并提供其依据。考虑到环氧乙烷具有神经毒性，除了测定其残留水平外，还应评估经环氧乙烷灭菌后终产品对神经组织的局部刺激作用。提供残留水平对产品的安全性无影响的证明。

#### 5. 产品有效期和包装研究

提供产品有效期的验证报告（包括产品物理、化学稳定性），提供在宣称的有效期内以及运输储存条件下，包装密封稳定性验证资料。不同包装的产品需分别提供。

#### 6. 临床前动物实验

建议选取合适的动物模型进行颅内原位植入动物实验以评估申报产品的有效性及安全性。申请人需说明所选用动物种类的适用性并提供支持性资料，说明硬脑膜/硬脊膜缺损模型、动物样本量、观察周期、观察时点、对照样品、观察指标等动物实验设计要素的确定依据。如产品同时适用特殊人群，动物实验设计

时需做相应考虑。

完整的动物实验观察指标应包括植入物周围组织的组织学检查结果及动物全身反应结果。试验中建议根据产品特性至少观察以下适用情况并提供相应结果数据：脑脊液渗漏、粘连形成、植入后补片位置稳定性、组织长入、植入物吸收并被新生组织替代、植入物血管化、发热、感染率、脑水肿发生率、脑出血、免疫排斥反应、植入部位脑组织反应、其它组织反应及不良反应等。

## 7.其他资料

证明产品安全、有效的其他研究资料。

### （三）生产制造信息

1.详述产品生产加工过程，明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊过程，并说明其过程控制点。明确产品生产过程中各种加工助剂的使用情况及对各种有机、无机杂质（如残留单体、小分子残留物、重金属等）的控制情况并提交相应的验证资料。提供涉及产品安全性的加工工艺的确定依据以及涉及到的研究性资料、文献资料等。

2.有多个研制、生产场地的，需概述每个研制、生产场地的实际情况。

### （四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）及相关的文件要求提交临床评价资料。

对于通过临床试验进行临床评价的，应当按照《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）的要求，在两家（含）

以上临床试验机构开展临床试验。

申请人如提供境外临床试验数据作为临床评价资料，需符合《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）的相关要求。

对于出生缺陷神经系统畸形等可能涉及未成年人群应用的情况，建议通过临床前动物试验、文献资料或成人临床试验等数据充分评估该特殊应用的临床安全有效性。如评估认为通过以上方式无法充分支持该特殊应用的临床安全有效性，需启动相应未成年人群临床试验时，则应有充分的伦理学考虑，且需考虑初步获得成人安全性及潜在获益的临床试验数据或上市后数据后再启动未成年人群临床试验。

#### （五）风险分析资料

根据 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》、其他相关风险管理标准、技术文件等，对产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期的各个环节，从生物学危险（源）、环境危险（源）、有关临床使用的危险（源）、由功能失效/维护/老化引起的危险（源）等方面，进行全面的风险分析及风险评价，并详述所采取的风险控制措施。在所有风险控制措施已经实施并验证后，注册申请人应对综合剩余风险的可接受性进行评定并给出结论性意见。

#### （六）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）外观及尺寸：外观，表面结构特性（扫描电镜观察，如适用），长度、宽度、厚度、孔尺寸、孔隙率（适用于有制孔工艺设计的产品）、特殊形状或结构所涉及的其他尺寸，包括允差。

## （2）物理性能

①拉伸强度；

②顶破强度；

③缝合强度（如需缝合）；

④若是多层结构或由不同部件连接的产品，要求制定连接/结合强度；

⑤断裂伸长率；

⑥防渗透性能。

## （3）化学性能

①对于人工合成的不可吸收材料（如聚四氟乙烯、聚氨酯等）制成的产品，应包括材料鉴别（如红外鉴别等）、酸碱度、还原物质、蒸发残渣、紫外吸光度、重金属总量、微量元素、终产品中有害小分子物质的残留量要求等。

对于聚四氟乙烯材料的产品，还需考虑溶剂残留量（如D80）、四氯化碳浸提试验（浸提后样品外观、可浸提碳氢化合物红外分析）、水浸提试验（浸提后样品外观、水浸提液的电阻率）。

②对于人工合成的可吸收材料（如聚乳酸等）制成的产品，应包括材料鉴别（如红外或核磁鉴别等）、特性粘度或平均分子量、分子量分布（如适用）、旋光度（如适用）、单体残留、催化剂残留、溶剂残留、水分残留、重金属总量、微量元素、终产品中其他有害小分子物质的残留量要求等。若材料为共聚物，还应要求共聚物中各单体形成结构单元的摩尔分数。

③对于由天然材料提取制备而成的可吸收材料，如胶原等制成的产品，至少应包括材料定性要求、材料纯度要求、分子量及

分子量分布（如适用），环境污染可能造成的重金属残留、微量元素、终产品中有害小分子及大分子物质的残留量要求等。

④对于由动物或人体组织材料经处理制成的产品，如以小肠粘膜、肌腱、心包膜等组织为原料的产品，至少应包括环境污染可能造成的重金属残留、微量元素、终产品中有害小分子及大分子物质的残留量要求、交联程度控制指标（如热收缩温度）等。

⑤对于经环氧乙烷（EO）灭菌的产品，应制定 EO 残留量要求。

⑥对于染色的补片，应制定褪色试验要求。

除上述要求外，还需参照相关材料的国家标准/行业标准、药典以及根据产品自身技术特点增加适用的化学性能要求；化学性能试验浸提介质和浸提条件的选择应有充分的依据。

（4）无菌。

（5）细菌内毒素：灭菌后医疗器械终产品细菌内毒素水平应不超过 2.15 EU/件。

（6）对含有合成可降解/可吸收成分的产品，制定体外降解性能要求。

（7）对于动物源性材料制成的产品，应参照《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017 年修订版）》制定适用的技术要求。如免疫原性控制要求，建议于产品技术要求中制订杂蛋白残留量、DNA 残留量、特定抗原残留量等适用的免疫原性控制指标。

2. 上述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。



### （七）产品说明书及标签

1.说明书、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）、《医疗器械唯一标识系统规则》（国家药品监督管理局公告2019年第66号）等相关法律法规要求，还应符合YY/T 0640《无源外科植入物 通用要求》中的相关规定。

2.性能特征描述应以企业提交的注册资料为准，不得含有未经验证的夸大宣传的相关描述。

3.适用范围及禁忌症描述应以企业提交的临床资料为准。

4.动物源性材料产品过敏的提示。

5.对于特殊应用人群（如妊娠、哺乳期妇女，新生儿、儿童及生长发育中的青少年等）的特殊提示。

### 四、参考资料

1. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

2. GB/T 14233.1-2008《医用输液、输血、注射器具检验方法 第部分：化学分析方法》

3. 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》

4.YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

5.YY/T 0640-2016《无源外科植入物 通用要求》

6.YY/T 0661-2017《外科植入物用聚（L-乳酸）树脂的标准规范》

7.YY/T 1670.1-2019《医疗器械神经毒性评价 第1部分：评价潜在神经毒性的试验选择指南》

8.《中华人民共和国药典》2015年版

9.FDA-Guidance Document for Dura Substitute Devices; Guidance for Industry. Nov, 2000.

10.ASTM F754-08(2015). Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Sheet, Tube, and Rod Shapes Fabricated from Granular Molding Powders.

11.《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）

12.《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）

13.《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）

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

15.《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》（国家药品监督管理局通告2019年第18号）

16.《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）

17.《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）

18.《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。

## 附件 1

# 一次性使用乳腺定位丝注册技术 审查指导原则

本指导原则旨在指导一次性使用乳腺定位丝的注册申报资料准备和撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对一次性使用乳腺定位丝的一般要求，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《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 02 无源手术器械目录下 07 手术器械-针项下 03 定位丝条目中的一次性使用乳腺定位丝。产品主要用于超声、X 射线、CT、核磁共振等影像设备引导下

对临床不可扪及的微小乳腺病灶进行定位，给医生明确的引导以便于切除病灶。一次性使用乳腺定位丝通常由一次性使用乳腺定位丝和导引针（穿刺针）组成，定位丝头端带有定位钩，定位钩有单钩形式和双钩形式两种。根据定位钩从导引针尖端释放后是否可重新定位又分为不可重新定位的定位丝和可重新定位的定位丝。乳腺定位丝一般由不锈钢、镍钛合金等材料制成，导引针针管一般由不锈钢材料制成，针座一般由高分子材料制成。本指导原则不适用于带肿瘤标记物的乳腺组织标记定位丝，亦不适用于可自动操作的乳腺定位装置。

## 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、分类编码及名称的确定依据。申报产品应符合《医疗器械分类目录》中 02 无源手术器械目录下 07 手术器械-针项下 03 定位针条目中的一次性使用乳腺定位丝及其导引针，管理类别为第二类。产品名称一般命名为一次性使用乳腺定位丝、一次性使用乳腺定位丝及导引针。

#### 2.产品描述

产品描述至少应包括申报产品名称、结构形状及相应图示、作用机理、各部件所用原材料、各部件在产品中的功能、型号规格及划分依据、尺寸、灭菌方式、使用方法、适用部位、预期用途等。

#### 3.型号规格

说明产品的型号规格及划分依据，明确各型号规格的区别，可采用对比表对不同型号规格的结构组成、规格参数加以描述。

#### 4. 产品注册单元划分

依据总局颁布的《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）进行注册单元划分，如结构设计不同而导致性能指标不同、定位丝原材料不同、不可重复定位与可重复定位的产品，建议划分为不同注册单元。

#### 5. 包装说明

综述资料应包括有关产品包装信息，应当说明与灭菌方法相适应的初包装信息。

#### 6. 适用范围和禁忌症

（1）适用范围：应当明确产品的适用范围，包括配合使用的器械（如适用）。

（2）禁忌症：应当明确说明该产品禁忌应用的人群或情形等（如适用）。

#### 7. 与同类产品或前代产品的比较信息

注册申请人应综述同类/类似产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。描述本次申报器械与已上市同品种/类似器械的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目建议包括产品名称、结构组成、适用部位、预期用途、产品设计、原材料选择、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期、已上市国家等。已上市产品应符合本指导原则的定义范畴，可包括本企业或其他企业已上市同品种/类似产品。

#### （二）研究资料

至少应包含如下内容：

##### 1. 原材料控制

说明原材料的选择依据，定位丝宜选择在临床使用过程中使

其发生横断、弯曲及脱落的风险最低的原材料，可重复定位的定位丝根据其重复定位原理的不同可能会对原材料有更高的要求，如更好的韧性、弹性和抗断裂性。列明产品生产过程中所需全部材料（包括着色剂、刻度标记用油墨）的化学名称、商品名/材料代号、CAS 号、化学结构式/分子式、纯度、不锈钢或合金牌号、供应商名称、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。

原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，申请人应提供产品全部原材料的质量控制资料，包括各原材料来源、质量控制标准及符合标准的验证数据等。原材料适用的标准包括但不限于 GB/T 18457《制造医疗器械用不锈钢针管》（注：本指导原则中标准适用于最新版本，下同）、GB/T 2965《钛及钛合金棒材》、YY/T 0294.1《外科器械金属材料第 1 部分：不锈钢》等。对于首次用于医疗器械方面的新材料，应提供该材料适合用于人体的预期使用部位的相关研究资料。

采用的产品初包装材料应能保证产品在灭菌、贮存和运输过程中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。

## 2. 定位丝的设计考量要素

定位丝头端定位钩的型式设计应在使用过程中能顺利、牢固地固定乳腺病灶，并能提供证据证明发生脱落和误伤内脏等风险最低。可重复定位的定位丝设计时除应满足上述要求外，还应在需重新定位时定位丝回收过程中对乳腺的损伤及定位钩断裂风险降至最低，且便于回收至导引针内，并能实现再次定位。

定位丝的定位标记宜设计成在使用过程中能顺利、准确地固

定乳腺病灶，手术中能在超声、X 射线、CT、核磁共振等影像下被快速识别出，且使定位丝头端发生横断的风险最低。

定位丝宜具有可视的或可触摸的操作标记，在释放定位丝时能提示定位丝与导引针的相对距离并能指示定位丝完全展开的结构设计，如通过焊接形成的加粗段或者以螺旋状缠绕形成的加粗段或其他等效型式的刻度标记等。

### 3. 产品性能研究

应当提供产品性能研究资料，包括有效性、安全性指标以及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、采用的理由及理论基础。应根据产品的性能特点，制定适合产品的技术指标并说明依据，研究内容包括但不限于产品技术要求中的性能条款。

包括但不限于以下性能：定位丝包括外观、尺寸（直径、长度）、定位标记、操作标记、原材料化学成分及含量、抗弯曲性、耐腐蚀性、锚定力、可重复定位功能（若适用）等；导引针包括外观、尺寸（外径、长度）、刻度、针尖、针管（刚性、韧性、耐腐蚀性）、针柄、连接牢固度等；定位丝与导引针的保护套；导引针与定位丝的配合性能、超声/X 射线可视性、核磁兼容性（若适用）；化学性能包括酸碱度、重金属、环氧乙烷残留量（若适用）；生物性能（无菌、热原、细菌内毒素）。

对于可重复定位的定位丝的锚定力，企业应开展研究确定合适的参数和试验方法并进行方法学验证。不同于非重复定位的定位丝，可重复定位的定位丝的锚定力既应考虑定位钩在乳腺病灶中的牢固性，同时还应兼顾其便于回收重新定位并在重新回收过程中尽可能地降低对乳腺组织的损伤，这就需要在产品设计时平

衡两个要素，使产品的锚定力在一个合适的水平。

若产品可用于核磁共振环境下的引导定位，应开展核磁兼容性研究，提交产品在不同的核磁共振设备机型以及磁场条件可进行核磁安全扫描的验证资料，应包括磁致位移力、磁致扭矩、射频致热以及图像伪影等可能的安全问题的分析研究。

#### 4.生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应当包括：生物相容性评价的依据、项目和方法；产品所用材料的描述及与人体接触的性质；实施或豁免生物学试验的理由和论证；对于现有数据或试验结果的评价。

按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准和YY/T 0880《一次性使用乳腺定位丝及其导引针》中相关规定进行生物学评价或试验，一般应研究的项目包括细胞毒性、致敏、刺激、急性全身毒性、溶血。

#### 5.灭菌工艺研究

参考 GB 18280《医疗保健产品灭菌辐射》系列标准、GB 18279《医疗保健产品灭菌环氧乙烷》系列标准和 GB/T 16886.7《医疗器械生物学评价第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》等相应标准规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，产品灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求，应开展以下方面的确认：

(1) 产品与灭菌过程的适应性。

(2) 包装与灭菌过程的适应性。

(3) 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。无菌保证水平(SAL)应达到  $1 \times 10^{-6}$ 。

(4) 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。

## 6. 产品有效期和包装研究

应提供产品有效期的验证资料。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,并提交所选择测试方法的验证资料。考虑加速/实时老化对于终产品的影响,以及产品的稳定性和批间可重复性,还应通过无菌检测和包装完整性检测证明产品在有效期内保持无菌状态。

产品包装验证可根据国内、国际有关标准进行,如 GB/T 19633《最终灭菌医疗器械包装》系列标准、YY/T 0681 系列标准、YY/T 0698 系列标准、ISO 11607 系列标准、ASTM D4169-16 等,提交产品的包装验证报告。

## 7. 其他资料

结合申报产品的特点,证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

### (三) 生产制造信息

提交产品的生产工艺管理控制文件,详细说明产品的生产工艺和步骤,列出工艺图表,对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。生产加工过程中所使用的添加剂、助剂等(如二甲基硅油等针尖润滑剂,光固化胶等粘合剂)应说明对残留量的控制标准、毒性信息,并提供安全性评价报告;应提供产品加工过程中以及终产品的质量控制要求。

若产品有多个研制、生产场地,应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

#### （四）产品风险分析

按照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。在产品准备注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

产品风险管理报告包括风险分析、风险评价、风险控制概述的产品风险管理资料。至少应包括：

- 1.产品安全特征清单；
- 2.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、危害处境和可能发生的损害之间的关系）；
- 3.风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考 YY/T 0316 附件。

#### （五）产品技术要求

产品技术要求的制定应符合《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）的要求，应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术指标与检验方法。对宣称的产品的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。技术指标应不低于相关的国家标准和行业标准，如 YY/T 0880《一次性使用乳腺定位丝及其导引针》。检验方法宜优先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。对于相关国家标准、行业标准中不适用的条款，应说明不适用的原因。

常见的通用技术指标包括但不限于以下内容：

定位丝的外观、尺寸、定位标记、操作标记、抗弯曲性、耐腐蚀性、锚定力、可重复定位功能（若适用）；导引针外观、尺寸（外径、长度）、刻度、针尖、针管、针柄、连接牢固度、定位丝及其导引针的保护套。导引针与定位丝的配合性能、超声/X射线可视性；导引针和定位丝的化学性能：酸碱度、重金属、环氧乙烷残留量（若适用）；生物性能（无菌、热原或细菌内毒素）；定位丝原材料的化学成分及含量。

产品技术要求中应明确产品型号规格并阐明各型号规格之间的区别和划分依据，列明产品结构并提供产品示意图，产品各组件的原材料及所符合的标准/牌号等内容。产品结构组成中除定位丝和导引针外，若带有其他组件，应制定相应性能指标要求及检验方法。

列明产品灭菌方法、有效期、初包装等信息。

#### （六）产品注册检验

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注册检验报告/委托检验报告和产品技术要求预评价意见，且产品应在所选择检验机构的承检范围内。

还应提供检验样品型号规格的选择依据，所检验型号应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号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）产品临床评价

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。

对于符合《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》(以下简称《目录》)(国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号)下分类编码为 02-07-03 的一次性使用乳腺定位丝及其导引针,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。

对于不符合豁免条件的产品,如使用了新材料、活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理等,注册申请人应按照《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)的其他途径论证产品临床应用的安全有效性。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)及 YY/T 0880-2013《一次性使用乳腺定位丝及其导引针》的要求。说明书编制应关注但不局限于以下内容:

- 1.产品一般信息及结构示意图包括产品结构及组成(包括对定位标记和操作标记的说明)、图示并标注各结构组件、产品主要原材料等。

- 2.适用范围、目标人群。

3.使用禁忌。

4.注意事项如对非重新定位的定位丝，应说明一旦倒钩已被植入乳房内，就必须通过手术取出定位丝，请勿尝试重新定位、移动或拉动定位丝，否则可能导致损害或定位丝断裂；手术切除病变期间，应小心操作以避免切断定位丝；对乳房假体的患者使用定位丝应谨慎操作，避免刺伤假体等。

5.所需设备如成像设备（超声/X射线等）、手术手套、手术巾、局部麻醉剂、其他器械（如需要）。

6.对临床操作者资质的要求。

7.产品使用说明。如使用前检查包装及产品是否受损的说明、定位丝及导引针的操作说明及注意事项、置入后对定位丝进行固定的说明等。

8.潜在并发症可能的并发症包括血肿、出血、感染、邻近组织损伤、疼痛、咳血、血胸、气胸等。

9.核磁共振兼容性的说明。若产品可用于核磁引导下定位并进行过核磁兼容性研究，应说明可进行核磁共振引导下操作的磁场条件以及相关研究结果（如磁致位移力、磁致扭矩、射频致热以及图像伪影等）。若产品不适用于核磁共振引导下操作，应在注意事项和禁忌症中说明。

10.运输和储存条件。企业确定的运输和储存条件均应经过验证，特别是储存的温度和湿度，应被产品有效期验证的条件所覆盖。

### 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）

5.《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）

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）

8.《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）

9. YY/T 0880-2013 《一次性使用乳腺定位丝及其导引针》

#### **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。

## 附件

# 角膜塑形用硬性透气接触镜说明书编写 指导原则（2020年修订版）

角膜塑形用硬性透气接触镜（以下简称塑形镜）说明书承载了产品预期用途、配戴步骤、警示、注意事项等重要信息，是指导配戴者正确操作、眼科专业人员准确理解和合理应用的重要技术性文件。

本指导原则基于国家药品监督管理局《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的有关要求，参考国外监管机构的经验及生产企业有关塑形镜说明书编写方面的资料，对说明书的编写格式及各项内容进行了详细的说明。其目的是为编写塑形镜说明书进行原则性指导，同时，也为注册管理部门审核说明书提供技术参考。

本指导原则是《角膜塑形用硬性透气接触镜说明书编写指导原则》（食药监办械函〔2011〕143号）的修订版。本次修订主要涉及以下内容：（一）根据现行法规进行修改调整；（二）根据新发布的相关强制性标准进行修改完善；（三）根据国内外相关文献修改完善，如增加初次配戴检查步骤、定期检查步骤、目前已知的并发症等。

由于产品特点、配戴环境和配戴者条件不同，产品说明书的内容可能不尽完全相同。如果没有合理的理由和充分依据，各塑

形镜的说明书应当按照本指导原则的格式和内容，根据批准条件、产品特点及临床使用目的等情况进行编写。说明书无论采用彩色或单色印刷，色彩对比均需清晰一致，以便于相关人员获取准确的信息。

本指导原则中，“至少应注明”的内容为至少应当明确标注或表述的内容，企业可在此基础上增加其他警示、禁忌或相关信息，但不能减少，不能存在与“至少应注明”相矛盾的内容。“示例”内容为举例，如有更合理的表述，可在提供支持性资料的基础上适当修正。“参考”内容为参考性、提示性内容，生产企业可根据产品具体情况编写。“\_\_\_\_\_”处为企业根据产品的具体情况填写。

塑形镜说明书须无条件地提供给每一位配戴者。

## **一、说明书格式**

**【注册证号】**

**【产品名称】**

**【原文名称】**

**【英文名称】**

**【型号、规格】**

**【说明书编制及修订日期】**

**【管理类别】**

**【特别提示】**

**【警示】**

**【结构和作用原理】**

**【适用范围】**

**【禁忌症】**



- 【注意事项】
- 【紧急事件的应急方法】
- 【初次配戴前检查步骤】
- 【定期检查步骤】
- 【配戴时间】
- 【镜片更换周期】
- 【材料说明、主要技术参数、理化特性等】
- 【包装内部件】
- 【护理用品】
- 【镜片配戴、摘取方法】
- 【镜片的护理、存放】
- 【护理液使用注意事项】
- 【镜片盒使用注意事项】
- 【目前已知的并发症】
- 【不良事件报告】
- 【储存条件、运输条件、有效期】
- 【产品标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释】
- 【注册人】
- 【受托生产企业】（如适用）
- 【境内代理人】（进口产品适用）
- 【境内售后服务单位】

## 二、各项内容撰写的说明

- 【注册证号】

注明该产品的医疗器械注册证编号。

**【产品名称】**

注明：角膜塑形用硬性透气接触镜（以下简称塑形镜）。

**【原文名称】**

注明原产国上市批件中的产品名称。

**【英文名称】**

注明产品英文名称（如有）。

**【型号、规格】**

注明产品型号、规格。

**【说明书编制及修订日期】**

书写方式为：#####修\*-XXXXXXXXX。

其中：

#代表说明书批准日期编号，说明书批准日期指该产品注册证书批准日期，采用八位阿拉伯数字标识年月日（例如 20190101，代表 2019 年 1 月 1 日）。

修\*代表所获产品注册证书有效期内申请说明书备案的最新修改次数，\*代表最新具体修改次数编号，采用阿拉伯数字标识（1~99）。

X 代表说明书修改日期，说明书修改日期指说明书备案审查受理申请日期，采用八位阿拉伯数字标识年月日（例如 20190101，代表 2019 年 1 月 1 日）。

如说明书获得批准后未进行过修改，则仅以#####表示。

例如：注册证书批准日期为 2019 年 1 月 1 日，2019 年 2 月 1 日申请第一次说明书备案，则说明书批准及修改日期描述应为：20190101 修 1-20190201。如果在注册证书有效期内没有申请过

说明书备案，则说明书批准及修改日期应描述为：20190101。

**【管理类别】**

注明“管理类别：Ⅲ类”。

**【特别提示】**

1.应使用较大字号醒目的黑体字标明“本品应在符合验配塑形镜执业管理规定的医疗机构验配，禁止无处方配戴”。

2.如果是未灭菌产品，应使用较大字号醒目的黑体字标明“本品未经灭菌，使用前须清洗和消毒”。

3.标明“使用前请仔细阅读本说明书”。

**【警示】**

应使用较大字号醒目的黑体字。至少应注明以下内容：

1.目前的塑形镜的结构设计、参数及矫正方式不是对所有的近视者都是完全适用的。

2.对 18 岁以下近视者的安全有效性尚未确认。

3.须在屈光度稳定的情形下使用。

4.本品仅用于暂时性矫正屈光不正，应充分考虑配戴者风险受益比。

5.配戴者必须经眼科医生检查后，再由经过正规培训的眼科专业人员进行验配，并遵循眼科专业人员的指导及产品使用说明，以正确使用塑形镜及其护理产品。

6.即使正确使用本品，也可能发生角膜内皮细胞减少、巨乳头性结膜炎等眼部疾病，可能发生不规则散光。因此，不管有无自觉症状，一定要定期检查。

7.由于配戴本品可使角膜溃疡、角膜炎、角膜浸润、角膜上皮糜

烂、角膜水肿、虹膜炎、角膜新生血管等发生概率增高，因此，感到眼分泌物增加、眼充血、泪液过多、视物不清、虹视、畏光、异物感等任一异常现象时，或发现镜片破损时，均应立刻中止配戴，并尽快去医院接受眼科医师的检查。延误治疗可能会发生永久性视力损害。

8.严格按相关说明书程序操作，方法错误将可能导致角膜溃疡等严重并发症甚至失明。

9.因视力可能出现波动，是否适宜从事驾驶等与视力相关的危险操作，须经眼科医生判断、指导。

10.本品属于医疗器械产品，应获得医疗器械注册证后方可销售和使用，使用者可通过国家药品监督管理局网站查询医疗器械注册证信息，查询路径：国家药品监督管理局网站—医疗器械—医疗器械查询—国产器械或进口器械，填写本产品注册号等信息查询。

### 【结构和作用原理】

应注明以下内容：

塑形镜通过不匹配角膜形状的设计压迫角膜（见图1），使角膜变扁平以补偿近视。取下塑形镜后，角膜在一段时间内仍可维持一定的形状变化，但须每天配戴，否则近视将回退到配戴前水平。

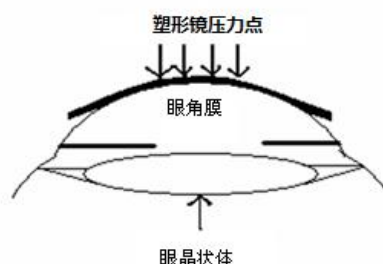


图1 塑形镜作用原理示意图

**【适用范围】**

注明以下内容：

该产品适用于满足本说明书要求，并且近视度数在-    D~  
-    D之内，散光度数在    D以内的配戴者近视的暂时矫正。

- 1.用框架眼镜矫正视力可达到 0.5 以上；
- 2.角膜曲度在 39.00D~48.00D 之间；
- 3.没有使用影响或可能影响本产品配戴的、可能会改变正常眼生理的药物；
- 4.无影响配戴的全身性疾病；
- 5.环境条件、卫生条件和工作条件能满足本产品的配戴要求；
- 6.依从性好，能及时、定期按要求前往医疗机构就诊。

**【禁忌症】**

至少应注明以下内容：

以下任一情形均不得配戴：

- 1.不符合前述【适用范围】的患者；
- 2.8 岁以下儿童禁用；
- 3.不规则角膜散光；
- 4.斜视；
- 5.细菌性、真菌性、病毒性等活动性角膜感染，或其他眼前节急性、慢性炎症；
- 6.角膜上皮明显荧光染色；
- 7.干眼症；

- 8.正在使用可能会导致干眼或影响视力及角膜曲率等的药物；
- 9.角膜内皮细胞密度少于 2000 个/mm<sup>2</sup>；
- 10.有角膜异常；曾经接受过角膜手术，或有角膜外伤史；角膜知觉减退；
- 11.其他眼部疾病：如泪囊炎、眼睑疾病及眼睑异常、眼压异常以及青光眼等；
- 12.患有全身性疾病造成免疫低下，或对角膜塑形有影响者（如急、慢性鼻窦炎，糖尿病，唐氏综合症，类风湿性关节炎，精神病患者等）；
- 13.有接触镜或接触镜护理液过敏史；
- 14.孕期、哺乳期或近期计划怀孕。

### 【注意事项】

注明必要的注意事项。以下为示例：

- 1.同时使用以下药物时，建议咨询医生：
  - （1）使用可能引起干眼的药物；
  - （2）使用可能影响视力的药物；
  - （3）使用消炎药、皮质激素类药；
- 2.验配后，三联单由配戴者、验配单位和经营单位各收存一联。三联单上的内容包括：配戴人姓名、性别、年龄、验配日期、验配单位、验配人、产品名称、型号规格、批号（可追溯性的唯一变化）等识别标志、注册人/生产企业、经营单位、注册证号、验配及配戴人签字等。该单据建议长期保存。
- 3.研究表明，副作用的发生概率，吸烟的患者要比不吸烟的

患者高。

4.左右眼严格区分，不要交叉配戴。

5.不要用力捏镜片，以免损坏镜片。

6.塑形镜的验配使用方法与其他硬性角膜接触镜不同。即使是新品，也应严格依照规定的程序和要求清洁、冲洗、消毒、储存和配戴镜片，各步骤间不能相互替代。

7.用国家药品监督管理局批准上市的硬性接触镜护理产品护理镜片，严格按照各护理系统的护理流程和使用说明书的规定使用护理产品。禁止使用任何其他液体（如自来水、冷开水、蒸馏水、软性镜片护理液等）护理镜片，否则可能导致眼睛发炎，并影响镜片的使用寿命；禁用洗涤液、肥皂等其他代用品清洁镜片。禁用酒精等其他代用品消毒镜片。禁用加热方法消毒镜片。

8.多功能护理液（含除蛋白功能）不能完全去除蛋白，须定期使用蛋白酶产品清洗。

9.戴镜期间如需使用滴眼液，须由眼科专业人员指定并接受专门指导。

10.戴镜前检查镜片，镜片有划痕、裂纹、破损、浑浊、沉淀物等均不得使用。

11.戴上镜片后须体会是否清晰、舒适，如有严重的异物感、刺激感、瘙痒感、烧灼感和视物模糊等症状则应及时摘下镜片寻找原因，更换或清洗镜片以后再戴。

12.戴镜期间忽然感到眼痒、眼疼、流泪、畏光、异物感增强、

局部分泌物增多和视力下降，应立即摘下镜片到眼科医生处就诊。镜片配戴后出现任何不良反应者，建议立即停戴。治疗后，经眼科医生评估决定是否继续使用。

13.如果镜片粘附（停止活动）或无法取下，应直接滴数滴推荐的润滑或湿润溶液至眼内，并一直等到镜片能够在眼表面自由活动，随后取下。如果镜片仍不能取下，应立即到医院就诊。

14.初次戴镜者应在配镜后第1天、第1周、第2周、第1个月、第2个月、第3个月和以后的维持期中每3个月定期到医院复查。

15.须根据医生的建议定期更换镜片。

16.配戴者若需要验光，请告知验光师配戴本品的情况，以免导致错误的验光结果。

17.本品严禁加热或冻结。

18.不得戴镜洗浴、游泳等。

19.不得与他人共用。

20.放置于远离幼儿可触及的地方。

#### **【紧急事件的应急方法】**

至少注明：

任何类型的化学物质（家用产品、各种溶液、实验室化学物质，等等）如溅入眼内，应立即用自来水冲洗眼睛并迅速赴医院急诊室就诊。

#### **【初次配戴前检查步骤】**

以下为示例：



- 1.视力检查;
- 2.屈光度检查;
- 3.眼前节检查、眼底检查;
- 4.角膜曲率计检查;
- 5.角膜地形图检查;
- 6.Schirmer I 泪液检查;
- 7.角膜内皮细胞计数检查;
- 8.眼压检查;
- 9.瞳孔直径检查（暗处、亮处）;
- 10.试戴;
- 11.适配性检查;
- 12.医生处方;
- 13.患者指导（在警示、注意事项、适用范围、不良事件、镜片摘戴、护理存放、自检和定期检查等方面进行全面指导）。

#### **【定期检查步骤】**

以下为示例:

- 1.视力检查;
- 2.屈光度检查;
- 3.眼前节检查;
- 4.角膜地形图检查;
- 5.角膜内皮细胞计数检查;
- 6.眼压检查;
- 7.适配性检查;

8.镜片检查（检查镜片的外观、蛋白沉积程度等）。

**【配戴时间】**

根据注册证和注册申报时提交的支持性资料填写。至少应注明以下内容：

日/夜戴。一天累计配戴最长时间不得超过\_\_\_\_小时。应按处方时间表配戴。

如果中途间断配戴应注明配戴时间的具体安排。

建议用表格的方式表述，下表为示例：

|              |   |   |   |   |   |        |   |   |   |        |
|--------------|---|---|---|---|---|--------|---|---|---|--------|
| 年/月/日        | / | / | / | / | / | /      | / | / | / | /      |
| 配戴时间<br>(小时) |   |   |   |   |   | 更<br>换 |   |   |   | 停<br>戴 |
|              |   |   |   |   |   |        |   |   |   |        |
| 复查年/月/日      | / | / | / | / | / | /      | / | / | / | /      |

**【镜片更换周期】**

根据注册证和注册申报时提交的支持性资料填写。至少应注明以下内容：

本品更换周期为\_\_\_\_\_

镜片实际使用寿命建议遵照眼科医生建议。

**【材料说明、主要技术参数、理化特性等】**

根据产品具体情况填写，须与注册证、申请注册所提交的相关资料一致。至少应注明以下内容：

1.“加工方式”，注明采用何种工艺加工产品，诸如车削、浇

铸等；

2.“材料说明”，与注册证一致；

3.“包装”，注明直接包装材料的化学名称及包装方式；

4.“左右眼镜片颜色”；

5.“示意图”，可以标注字母，须与其后的参数相对应；

6.“主要技术参数、理化性能等”，填写强制性标准所要求在  
随附资料中标注的内容。如：

设计值和几何参数

基弧区曲率半径或矢高

总直径

中心厚度

基弧区直径

反转弧曲率半径和直径

如适用的配适弧区曲率半径和直径，或配适区结构尺寸的几  
何参数设计值

折射率

透氧系数和典型镜片（注明度数，与技术要求中的一致）的  
透氧量

材料硬度

接触角

断裂时变形量和负载力、变形 30%时的负载力。

### 【包装内部件】

根据产品具体情况填写，须与申请注册时所提交的检测报告

所对应的产品包装及组成一致。

### 【护理用品】

建议注明推荐的与该产品配套使用的各种清洗、消毒、冲洗与保存用护理液（已经获准上市的产品）。

### 【镜片配戴、摘取方法】

可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等编写。参考内容如下：

#### 1.准备阶段：

- （1）配戴方法要接受眼科专业人员的具体指导；
- （2）在每次触摸塑形镜前，都要用中性肥皂和流动的水充分洗手；
- （3）保持指甲短而修剪齐整，勿使指甲接触镜片；
- （4）在干净、平整、柔软的桌面上护理或戴摘镜片，以免脱落在地上或遗失；
- （5）养成习惯，始终首先拿取、摘戴同一只镜片以免混淆，建议按先右后左顺序；
- （6）养成习惯，每次配戴前都要检查镜片外观是否符合要求：镜片有划痕、裂纹、破损，新品标签不清、外观出现异常、浑浊者均不得使用。若镜片有沉淀物则须处理清洁后再戴。

#### 2.清洁镜片：

- （1）配戴前（包括第一次配戴的新品）须按要求使用专用护理液两面都要充分搓洗、清洗、消毒；
- （2）按本说明书【镜片的护理、存放】栏步骤，用适量的

专用护理液冲洗镜片，按护理液要求浸泡镜片。

### 3.开始配戴：

- (1) 用护理液湿润手指，将镜片内曲面向上托在指端；
- (2) 面向下俯，注视桌面上的平面镜；
- (3) 用食指或中指按住配戴眼上眼睑，将上眼睑向上充分撑开，并按在眉弓上加以固定。用另一手的指头按住配戴眼下眼睑边缘，将下眼睑向下充分撑开；
- (4) 将镜片快速轻柔地放置在配戴眼暴露的角膜（黑眼球）中央部；
- (5) 轻轻眨眼数次，用纸巾拭去溢出眼外的接触镜润滑液（如有）。按上述方法先右后左依次配戴。在戴镜过程中，若镜片被挤出睑裂或掉落在桌面上，须重新用护理液处理后再戴；
- (6) 若戴镜后，发现有片下气泡，则务必取下重新配戴；
- (7) 新配戴者戴镜后若有轻微异物感，可向下注视或在眼内滴 1~2 滴专用接触镜润滑液，可望减轻症状。

### 4.镜片摘取步骤：

- (1) 按本节第 1 条做好准备；
- (2) 在配戴眼内滴 1~2 滴专用润滑液；
- (3) 如同戴镜时的方法，充分撑开配戴眼的眼皮；
- (4) 用拇指和食指将吸棒的盘端，将吸棒的吸盘轻轻按压在镜片中边部，轻轻从边缘处将吸棒外拉，摘下镜片。

### 【镜片的护理、存放】

可根据产品情况、配戴者情况、使用条件等编写。参考内容

如下：

- 1.在镜片盒内事先注满、或不少于 2 毫升的专用护理液。
- 2.将摘下的镜片放置于手掌心，滴 3~5 滴专用的护理液。
- 3.用食指将镜片的正面和反面轻轻揉搓约 30 秒。
- 4.以拇指和食指轻轻捏住镜片，再用专用护理液冲洗镜片，边冲洗边揉搓镜片。
- 5.将冲洗后的镜片，凹面向上放入盛有专用护理液的镜片盒内，浸泡 4 小时以上。
- 6.镜片长期不用时，须经严格清洁、冲洗、消毒，并储存在专用的护理液中，每周更换一次储存液。也可经清洁、冲洗、消毒后干放保存。再次配戴前须充分地清洁、冲洗，并浸泡消毒 4 小时以上。
- 7.蛋白酶清洗能够除去镜片上的蛋白质沉积物。普通多功能护理液（含除蛋白功能）不能代替蛋白酶，蛋白酶清洗也不能替代常规的清洁和消毒。一般建议每周使用蛋白酶处理一次，应认真按照蛋白酶说明书进行操作。

#### 【护理液使用注意事项】

可根据产品、护理液、配戴者具体情况、使用条件编写。参考内容如下：

- 1.请严格按照护理液的类型及其使用说明使用。使用顺序不得颠倒。
- 2.护理液须在有效期及开瓶有效期（抛弃日期）内使用。
- 3.手指、镜片或镜片盒等外界污物勿触及瓶口。打开瓶盖后，

瓶盖内口向上放置。

4. 4°C以上，干燥、阴凉、无腐蚀气体环境中储存。

5. 护理液在正常使用期间发生混浊、眼刺激、眼红应立即停止使用。

6. 用过的护理液禁止重复使用。

### 【镜片盒使用注意事项】

可根据产品具体情况、使用条件编写。参考内容如下：

1. 镜片盒是微生物污染的重要来源。为了防止眼部感染，应每日对镜片盒进行清洁、冲洗、风干。

2. 每 1~2 周用清洁的专用刷将镜片盒的内外用（推荐的溶液和方式）刷洗干净、沸水浸烫并风干，保持镜片盒清洁卫生。

3. 应按照眼镜盒生产商或眼科护理专业人员推荐的时间定期更换镜片盒。

### 【目前已知并发症】

至少应注明以下内容：

1. 疼痛
2. 角膜上皮损害
3. 角膜炎
4. 过敏性结膜疾患
5. 近视及散光的低矫正，过矫正
6. 光晕·眩光，对比敏感度低下
7. 不规则散光
8. 角膜上皮铁质沉着

9.上皮下混浊

10.假性眼压降低

**【不良事件报告】**

以下为示例：

可采取以下途径进行不良事件报告：

向制造商报告：电话：xxx-xxxxxxx 或 400-800-xxxx

向国家药品不良反应监测中心报告：电话：010-85243700，  
传真：010-8524376；网址：[www.cdr-adr.org.cn](http://www.cdr-adr.org.cn)，国家药品不良反  
应监测系统—医疗器械不良事件报告与管理。

**【储存条件、运输条件、有效期】**

可根据产品具体情况、使用条件编写。

未灭菌产品注明“本品未经消毒，使用前须清洗和消毒”。

已灭菌产品注明“已灭菌，包装破损禁止使用”，并注明灭菌  
方法。

内包装标签上应标注生产日期和批号（内包装标签字迹应清  
晰）。

参考内容如下：

4℃以上，干燥、阴凉、无腐蚀气体环境中储存

运输条件

本品未经消毒，使用前须清洗和消毒

已灭菌，包装破损禁止使用

生产日期：X 年 X 月 X 日（可表述为见标签）

自生产之日起有效期\_\_\_\_\_年。



**【产品标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释】**

注明标签中所用的图形、符号、缩写等内容的解释。可列表表示。

**【注册人】**

注册人住所与生产地址不同的，应分别列出。电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。

至少应注明以下内容：

企业名称

住所和生产地址

医疗器械生产许可证编号（境内企业适用）

邮政编码

联系电话

传真号码

网 址

**【受托生产企业】（如适用）**

注明受委托企业名称、住所、生产地址、生产许可证编号。

**【境内代理人】（进口产品适用）**

电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。至少应列注明以下内容：

企业名称

住所

医疗器械经营/生产许可证编号

邮政编码

电话号码

传真号码

网 址

**【境内售后服务单位】**

电话须标明区号。没有网址的须标注“无”。至少应注明以下内容：

企业名称

住所和经营地址

医疗器械经营/生产许可证编号

邮政编码

24 小时服务电话

传真号码

网 址

售后服务单位的信息，特别是客户服务电话，应在说明书显著位置给出，建议一并在产品表面显著位置给出。

**三、参考文献**

1.《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）

2.GB 11417.2-2012《眼科光学 接触镜 第2部分：硬性接触镜》

3.YY 0477-2016《角膜塑形用硬性透气接触镜》

4.《Guidance for Premarket Submissions of Orthokeratology Rigid Gas Permeable Contact Lenses》（U.S.FDA，2000）

5.《オルソケラトロジーガイドライン(第2版)》(日本眼科学会雑誌 121 卷 12 号, 2017 年)

6.《オルソケラトロジーレンズ添付文書自主基準(改定第3版)》(一般社団法人 日本コンタクトレンズ協会, 2018 年)

#### 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。

## 附件 2

### 体外经皮起搏产品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体外经皮起搏产品（简称“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。

本指导原则是对产品的一般性要求，注册申请人应依据其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，并依据其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

本指导原则适用于体外经皮起搏产品，可进行体外经皮起搏治疗。

按照《医疗器械分类目录》，产品的管理类别为Ⅲ类，一级产品类别为 08-03，是用于心脏的治疗、急救装置。

本指导原则所述的产品由执业医师控制和操作，包含进行

经皮起搏的各种设备或系统。产品既可以是独立设备，也可集成在多参数模块的设备或系统中。

本指导原则对于产品的预期使用环境不做限制，例如产品可在医疗机构、院前的急救环境（含车、船、飞行器）、患者转运过程中使用，也可在公共场所和区域（机场、铁路/地铁、生活社区、学校、办公场所等）急救使用。

本指导原则不适用于植入式起搏产品、介入式临时起搏产品，例如，植入式心脏起搏器、临时起搏电极导管等。

对于预期用于体外除颤（手动除颤、半自动体外除颤）、体外同步复律、体外经皮起搏治疗的综合性体外电复律治疗产品，注册申请人和审查人员应考虑《体外除颤产品注册技术指导原则》《体外同步复律产品注册技术审查指导原则》《体外经皮起搏产品注册技术审查指导原则》的适用性。

## **二、医疗器械安全有效基本要求清单**

按照《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》附件3，注册申请人应提供《医疗器械安全有效基本要求清单》，着重明确下述项目的适用性，说明产品符合适用要求所采用的方法，提供证明其符合性的文件：

1. B5 项 环境特征；
2. B6 项 有诊断或测量功能的医疗器械产品；
3. B8 项 含软件的医疗器械和独立医疗器械软件；
4. B9 项 有源医疗器械和与其连接的器械；
5. B11 项 提供患者能量或物质而产生风险的防护；
6. B12 项 对非专业用户使用风险的防护；
7. B13 项 标签和说明书；

## 8. B14 项 临床评价。

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。

对于包含在产品注册申报资料中的文件，注册申请人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，注册申请人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、综述资料

### （一）概述

产品通用名称由核心词和特征词组成。注册申请人应按照产品的预期用途来确定产品名称的核心词，按照产品的使用部位和技术特点来确定产品名称的特征词，例如，体外经皮起搏器、体外经皮起搏系统等。

### （二）产品描述

注册申请人应提供产品的下述描述信息：

#### 1. 临床机理和需求、工作原理

注册申请人应描述人体在发生心律失常时的临床表现，应明确经皮起搏治疗机理、临床需求以及产品工作原理。

#### 2. 结构组成

注册申请人应明确产品组成的信息，包括但不限于：主机、部件和附件的名称、型号和制造商（Legal Manufacture）。这些信息同时应以注册申请表附页形式提供，例如表 1。

注册申请人应提供各部分的示意图或者彩色图片，描述与产品配合使用的附件、主要功能及其组成部件（关键组件和软件组件）的功能，以及区别于其他同类产品的特征等内容。

表 1 产品结构及组成的附页（示例）

| 名称         | 型号           | 制造商                       |
|------------|--------------|---------------------------|
| 主机         | $\alpha$     | $\kappa$ 医疗电子股份有限公司       |
| 经皮起搏功能模块   | $\beta$      | $\lambda$ Medical Systems |
| 可重复使用起搏电极  | $\gamma$     | $\mu$ Medical Corporation |
| 起搏电缆线      | $\delta$     | $\nu$ GmbH                |
| 一次性使用起搏电极片 | $\epsilon$   | $\xi$ 株式会社                |
| .....      | ...          | .....                     |
| 电池         | $\theta$     | .....                     |
| 交流电源适配器    | $\iota$      | $\rho$ .....              |
| PC 软件      | 软件组件的名称、发布版本 |                           |

（三）型号规格

对于存在多种型号的产品，注册申请人应当明确各型号的区别。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种型号的结构、组成、配置和体外经皮起搏治疗模式加以描述。

注册申请人应明确主机、部件和附件的下述规格：

- 1. 物理规格：物理尺寸、重量等。
- 2. 显示规格：显示屏类型、尺寸。
- 3. 有线/无线通信协议

3.1 硬件接口：接口的名称、机械和电气协议，例如，RS-232 或 RS-485 串口，并口，USB 1.0、USB 2.0、USB 3.0，IEEE 802.3 协议的标准以太网口、快速以太网口和 10G 以太网口，SD/CF

卡插口，等等。

3.2 无线接口：接口的名称及协议，例如，红外接口，802.11a/b/g/n 协议的 WIFI 网络，IEEE 802.15.1 协议的蓝牙（版本 1.0~4.2），等等。

3.3 打印规格：打印机类型，例如，热敏型等；打印分辨率：垂直分辨率、水平分辨率等；纸张宽度、打印宽度；打印波形数量等；打印速度，例如，12.5、25mm/s。

#### 4. 附件的规格

4.1 附件的结构示意图/彩色图片、附件的各部分原材料。

4.2 附件的物理尺寸和面积、导线的物理尺寸等。

4.3 对于灭菌包装附件，应明确灭菌方式和灭菌有效期。

#### （四）包装说明

注册申请人应提供产品包装的信息及彩色图片，以及与该产品一起销售的配件包装情况及彩色图片。

#### （五）适用范围和禁忌症

体外经皮起搏产品是生命支持设备或系统，预期用于患者急救。

体外经皮起搏产品供具备资质且经过专业培训的医护人员对新生儿、小儿和成人患者实施临时起搏，用于转复心脏骤停或心动过缓症状，在医疗机构、专业急救现场或者患者转运过程中使用。

##### 1. 适应症

产品可用于治疗短时间的有血流动力学障碍或症状的心脏停搏、心动过缓，也可用于抑制心动过速，以及预防性临时起搏。



## 2.禁忌症

产品不用于临床认为不适合进行体外经皮起搏治疗的患者。

## 3.慎用情况

产品慎用于深低温引起的缓慢性心律失常患者，体外经皮起搏治疗可能导致更加危及生命的心律失常。

说明书写该内容。

### （六）同类产品或前代产品的信息

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。同时列表比较说明申请注册产品与参考产品（同类产品或前代产品）的异同，例如，表 2。

### （七）其他需说明的内容

对于已获得批准的部件或配合使用的附件，应当提供批准文号和批准文件复印件；预期与其他医疗器械或通用产品组合使用的应当提供说明；应当说明系统各组合医疗器械间存在的物理、电气等连接方式。

表 2 申报产品与参考产品的对比（示例）

| 功能   | 前代产品/同类产品      | 申报产品 | 异同 |
|------|----------------|------|----|
| 适用范围 |                |      |    |
| 治疗模式 | 按需起搏模式、固定起搏模式等 |      |    |
| 功能   | 心脏节律感知         |      |    |
| 起搏波形 | 方型脉冲、衰减型脉冲等    |      |    |

|                |                              |  |  |
|----------------|------------------------------|--|--|
| 阻抗范围           |                              |  |  |
| 脉冲宽度           |                              |  |  |
| 起搏途径           | 体外经胸等                        |  |  |
| 电极片位置、<br>起搏位置 | 前-侧位、前-后位、<br>前-左肩胛位、前-右肩胛位等 |  |  |
| 起搏作用方式         | 起搏电极等                        |  |  |
| 心率检测           |                              |  |  |
| 电源、电池          | 额定规格等                        |  |  |
| ...            |                              |  |  |

#### 四、研究资料

##### （一）产品性能研究

注册申请人应当提供产品技术要求的研究和编制说明。产品的现行有效标准如下：

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（如适用）；

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（如适用）；

YY 0945.2-2015 医用电气设备 第 2 部分：带内部电源的体外心脏起搏器安全专用要求；

YY/T 0196-2005 一次性使用心电电极（如适用）。

注册申请人应当提供产品性能研究资料，包括性能指标、质量控制相关指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

### 1. 感知器的关键技术特点及其性能指标

注册申请人应明确产品的治疗模式，例如，按需起搏模式、固定起搏模式等。

注册申请人应说明感知器的工作原理和应用方式，明确感知器的性能指标，例如，各起搏模式的起搏频率和最大跟踪频率、正负极的灵敏度、脉冲不应期、感知不应期等。

### 2. 经皮起搏治疗的关键技术特点及其性能指标

注册申请人应明确各起搏模式下的功能和性能指标，例如，起搏波形、起搏频率、电源等方面的功能和性能指标。

对于起搏模式（固定起搏模式、按需起搏模式等），注册申请人应提供固定起搏模式的起搏频率准确性验证资料，提供按需起搏模式的性能研究资料。

注册申请人应明确起搏波形及其详细指标，例如，脉冲形态（方型脉冲、衰减型脉冲等）、脉冲宽度（宽脉冲时间、窄脉冲时间等），上述指标可形成多种起搏波形，例如，宽脉冲时间的方型起搏波形、窄脉冲时间的衰减型起搏波形、窄脉冲时间的方型起搏波形等，并且至少明确下述性能指标：

对于方型脉冲，注册申请人应明确脉冲幅度、脉冲宽度等；对于衰减型脉冲，注册申请人应明确峰值电流、平均电流、相

对峰值电流的电流衰减比例、波形斜率（上升沿、下降沿）、脉冲宽度等。

按照电流-时间关系，注册申请人应绘制起搏波形释放的脉冲图，并针对波形特点提供波形详细指标。

### 3. 关键元器件及其质量控制要求

注册申请人应提供产品的工作原理图、产品总体设计方案和总体设计框图，应简述体外经皮起搏各单元模块的功能及相互关系，应明确感知器、经皮起搏脉冲发生器等单元模块及其设计要求。

基于风险分析和管理、验证和确认等工作，注册申请人应确定下述模块（包括但不限于）相关器件是否为关键元器件，并明确关键元器件的名称、型号、规格、制造商以及需要控制的规格参数和性能指标：

3.1 电源模块，例如，电源适配器、电池、电源模块等；

3.2 控制模块，例如，硬件电路的 MCU、扩展资源、通信电路等；

3.3 测量模块，例如，信号采集和转化电路等；

3.4 充电模块，例如，充电电容、充电高压管、充电变压器等；

3.5 放电模块，例如，放电桥中电子开关等；

3.6 监护附件，例如，心电监护电极、心电导联线；

3.7 治疗附件，例如，可重复使用起搏电极、一次性使用起搏电极片等。

## （二）生物相容性评价研究

注册申请人应对预期与人体接触附件进行生物相容性评价，例如，可重复使用起搏电极、一次性使用起搏电极片以及其他配合使用的附件，应提供细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应项目的生物相容性评价资料。

注册申请人宜参考的现行有效标准有：

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 16886.12-2005 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品；

GB/T 16886.18-2011 医疗器械生物学评价 第 18 部分：材料化学表征；

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。

注册申请人宜参考 GB/T 16886.1-2011 评定程序的框架并且在风险分析和管理的基础上，根据产品与人体接触性质、接触时间和接触周期，考虑生物学评价项目，并按照图 1 进行生物学评价。

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。

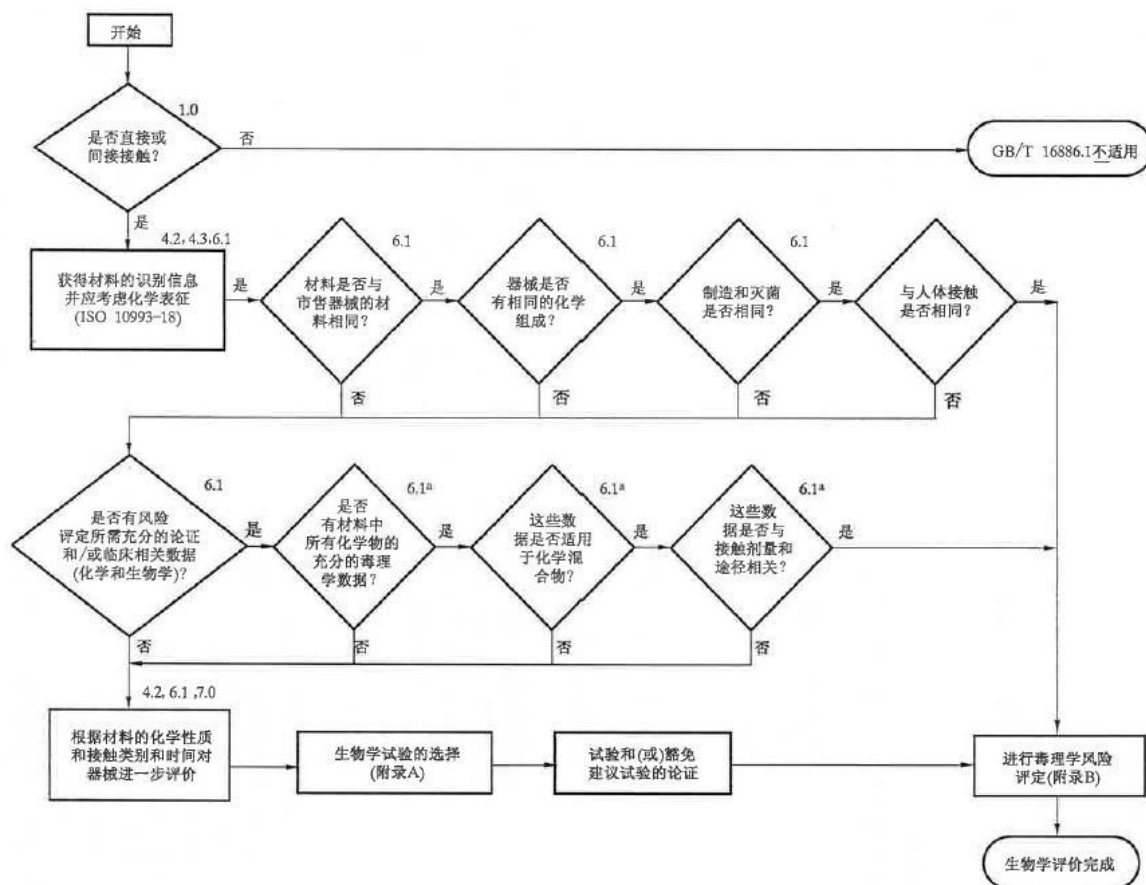


图 1 生物学评价的系统方法框图

对于已获得注册批准上市的附件，在 GB/T 16886.1-2011 的 4.7 项中任一情况下，注册申请人应重新评价材料或最终产品的生物相容性。

如果已获得注册批准上市的附件未发生 GB/T 16886.1-2011 中 4.7 项的情况，注册申请人应提供其制造商做出的未发生 GB/T

16886.1-2011 的 4.7 项所规定的重新评价情况的声明，并且应提供该附件的医疗器械注册证复印件及其原生物学评价资料的复印件。

### （三）产品有效期和包装研究

1. 注册申请人应明确产品的预期使用寿命，按照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》提供预期使用寿命的分析验证报告。

2. 注册申请人应明确非可充电电池和一次性使用起搏电极片的有效期，并提供有效期的验证报告。

3. 注册申请人应提供可重复使用起搏电极的使用次数验证资料。

4. 注册申请人应提供，在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据，可参考 GB/T 4857 系列标准、International Safe Transit Association（ISTA）1，2，3，7 SERIES、ISO 4180 Packaging、ASTM D4169 D7386 F2825 等。

### （四）软件研究

产品所含的软件组件一般不宜单独注册。按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》，注册申请人应按照 C 级安全性级别提供软件描述文档；按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》，注册申请人应根据产品网络安全的具体情况提供网络安全描述文档或常规安全补丁描述文档。

## 五、临床评价资料

注册申请人应提供体外经皮起搏治疗的临床评价资料，可

按照下述任一情形：

### （一）通过同品种产品临床数据进行的分析评价报告

按照本指导原则附 3 和附 4、《医疗器械临床评价技术指导原则》，注册申请人应通过分析评价同品种体外经皮起搏产品的临床数据来确认产品的安全性和有效性。

### （二）临床试验资料

注册申请人可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》来确认产品的安全性和有效性。

## 六、产品风险分析资料

注册申请人应提供产品的风险管理资料，见本指导原则附 1。

考虑到产品的临床使用场所（包括但不限于临床机构、户外/户内公共场所、交通工具中、患者家中等）和各种环境因素的相关风险（包括但不限于海拔、绝对湿度和相对湿度、热能（温度）、电磁环境、辐射环境、机械能（重力坠落和悬挂、碰撞、振动、运输）等），制造商应在风险分析和管理过程中估计、评价并控制环境因素可能引起的相关风险，同时制造商应说明提出风险控制措施的客观证据及验证确认资料，确认该产品在不同环境条件下的安全性、临床功能和性能。

## 七、产品技术要求

注册申请人应按照本指导原则附 2 提供产品技术要求。



## 八、产品使用说明书

注册申请人应明确产品的预期使用寿命，并明确预期使用寿命内产品的自检频率和要求、维护方法和维护频率。

## 九、注册单元的划分

技术原理相同但产品设计结构不同的产品原则上应划分为不同的注册单元。

体外经皮起搏波形不同的产品应划分为不同的注册单元。

## 十、名词解释

最大跟踪频率：感知心房活动后，产品做出 1:1 响应的最大心室起搏频率。

前-侧位：也叫前尖位或标准位，一个电极板放在右前壁锁骨下，靠近但不与胸骨重叠（注意，无论如何也不要将电极放在胸骨上，以免明显减弱放电时的能量；另一个电极板放在心尖（左乳头左侧，其中心位于腋中线上）。两块电极板之间的距离不应 $\leq 10\text{cm}$ ）。

前-后位：一个电极板放在左肩胛下区，另一个电极板放在胸骨左缘第四肋间水平。

前-左肩胛位：一个电极板放在右前壁锁骨下，另一个电极板放在背部左肩胛下。

前-右肩胛位：也叫尖后位，一个电极板放在心尖部，另一个电极板放在病人背后右肩胛角（注意，应避开脊柱）。

随附文件：随设备或附件所附带的文件，其内容包括对设备的使用者、操作者、安装者或装配者来说是全部重要的资料，

特别是有关安全的资料。

生命支持设备或系统：至少包括一种预期有效地保持患者生命或复苏功能的设备或系统，且一旦该功能无法满足要求就很可能导致患者严重的伤害或死亡。

预期使用寿命：由制造商规定的电气设备或电气系统期望保持安全使用的时间（即保证基本安全和基本性能）。

注：参见 IEC 60601-1: 2012 的 3.28 项。

## 十一、参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 650 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与中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）。
4. 《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）。
5. GB 9706.1-2007 医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求。
6. GB 9706.8-2009 医用电气设备 第 2-4 部分：心脏除颤器安全专用要求。
7. GB 18279-2000 医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制。
8. GB 18280-2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要

求 辐照灭菌。

9. GB/T 14710-2009 医用电器环境要求及试验方法。

10. 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。

11. YY/T 0287-2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求。

12. YY/T 0316-2008 医疗器械风险管理对医疗器械的应用。

13. 《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）。

14. 《食品药品监管总局关于执行医疗器械和体外诊断试剂注册管理办法有关问题的通知》（食药监械管〔2015〕247 号）。

15. 《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）。

16. 《药物临床试验的生物统计学指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 93 号）。

17. 《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）。

18. 《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 2015 年第 50 号）。

19. 《医疗器械生物学评价和审查指南》（国家食品药品监督管理局 国食药监械〔2007〕345 号通知）。

20. 《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》。

21. IEC 60601-1: 2012 Medical electrical equipment - Part 1:  
General requirements for basic safety and essential performance

22. EN 1789: 2007+A1: 2010 Medical vehicles and their  
equipment - Road ambulances

23. EN 13718-1: 2008 Medical vehicles and their equipment -  
Air ambulances - Part 1: Requirements for medical devices used in  
air ambulances

## 十二、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附：1.风险管理资料

2.产品技术要求编写示例

3.同品种体外经皮起搏产品的判定

4.起搏波形及其性能指标的差异性研究

## 附 1

# 风险管理资料

## 一、总体要求

风险管理资料是对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地说明产品的结构及组成，描述产品功能。

风险管理过程的所有要素应规划在产品生命周期之中。制造商应辨识产品的生命周期阶段，以及每个阶段要开展的风险管理活动。

### （二）职责和权限

制造商应明确参与风险管理活动的成员，其成员应具有与风险管理任务相适应的知识和经验，包括风险分析人员、风险评价人员（应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，应列出其姓名、职务及责任范围。

### （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能是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

风险管理计划应规定如何进行下述验证工作：确保风险控制已在最终设计中实施；确保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产品的预期用途以及合理可预见的误用。

制造商应按照 YY/T 0316-2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C 提示的问题，对照产品的实际情况作针对性的简明描述。产品如存在附录 C 提示以外的可能影响安全性的特征的情况，也应做出说明。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，并应按照本指导原则附 1 的危害二级分类来展开分析。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。

## （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。

对应每个判定的危害处境，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，以便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；
- 2.科学技术资料，例如各种期刊、专著；
- 3.已在使用中的临床资料，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监督管理局官方网站中的 MAUDE 数据库；

- 4.临床数据;
- 5.调研结果;
- 6.专家意见;
- 7.外部质量评定情况。

#### (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。

风险评价的结果记入风险管理文件中。

#### (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、限制产品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、剩余风险评价等信息可以记入风险管理报告中。

#### （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。

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。

#### 四、危害示例、危害、可预见的事件序列、危害处境和损害之间的关系

| 危害分类 | 危害二级分类 | 危害示例                   | 可预见的事件序列 | 危害处境                         | 损害                |
|------|--------|------------------------|----------|------------------------------|-------------------|
| 能量危害 | 电磁能    | 网电源、电池                 | 电池电量低或退化 | 最大充电电流变小，充电超时                | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | PCBA 污染、器件老化引起的开机电路电气特性退化。   | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池包缺乏过温保护设计。                 | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 由于负载电路或电池包内部电路发生短路，导致电芯过载发热。 | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池电量低条件下开机，且未能及时连接外部电源。      | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池充放电老化或寿命到期 。               | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池电量耗费过快。                    | 延误治疗              |
|      |        | 漏电流（外壳漏电流、对地漏电流、患者漏电流） |          | 在边界温湿条件下，高压电容漏电过大。           | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |

|  |     |            |                            |                                           |             |
|--|-----|------------|----------------------------|-------------------------------------------|-------------|
|  |     | 电场、磁场      |                            | 放电控制电路中开关受外科手术设备的电磁干扰，导致错误放电。             | 操作者可能被电击    |
|  |     | 能量         | 在患者和电极片之前产生的高压电对操作者和患者带来危害 |                                           | 操作者和患者可能被电击 |
|  |     |            | 对患者进行电复律后，引起患者室颤/室速        |                                           |             |
|  | 辐射能 | 非电离辐射      |                            |                                           |             |
|  | 热能  | 高温         |                            | 长期高温条件下存贮，导致电芯超出其使用温度环境条件。                | 延误治疗        |
|  |     | 低温         |                            | 电池电量耗费过快。                                 | 延误治疗        |
|  |     |            | 热能伤害                       |                                           | 患者和操作者皮肤灼伤  |
|  | 机械能 | 重力（坠落、悬挂物） |                            | 当设备悬挂时，本身重力或意外挤压设备，使背插的电池包受外力挤压或穿刺；产生电气不良 | 延误治疗        |

|          |       |                                 |  |                                                  |               |
|----------|-------|---------------------------------|--|--------------------------------------------------|---------------|
|          |       | 振动                              |  | 振动等引起的按键颤动、意外按键引起的误触发开机，误触发放电等。                  | 延误治疗；操作者可能被电击 |
|          |       |                                 |  | 电芯点焊条件超出电芯供应商的典型制造规格，在存在振动等机械应力的条件下，没有足够的焊接强度而松脱 | 延误治疗          |
|          |       |                                 |  | 振动导致的电气接触不良：电池包连接器插座与设备匹配的插头不充分的连接，电池插针变形。       | 延误治疗          |
| 生物学和化学危害 | 生物学危害 | 细菌：重复使用附件未经严格消毒或灭菌感染细菌的危害       |  |                                                  |               |
|          |       | 再次或交叉感染：重复使用附件未经严格消毒或灭菌而交叉感染的危害 |  |                                                  |               |

|          |                 |                                                                |                   |                               |                       |
|----------|-----------------|----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------|
|          | 化学<br>危害        | 患者组织暴露于外来材料中：<br>加工残留物、污染物、添加剂<br>或加工助剂、清洗与消毒试剂<br>残留物、降解或析出物等 |                   |                               |                       |
|          | 生物<br>相容性<br>危害 | 与患者接触附件的生物相容<br>性方面的危害（细胞毒性、致<br>敏、刺激或皮内反应）                    |                   |                               |                       |
| 操作<br>危害 | 功能              | 不正确或不适当的输出或功<br>能                                              | 进行无意的放电而造成<br>的危害 |                               | 操作者和旁观者可能<br>被电击      |
|          |                 |                                                                | 起搏波形释放不足          |                               | 起搏失败                  |
|          |                 |                                                                | 电极板材料有亲水性         | 在患者、治疗电极与使用者间形成电<br>流通路。      | 延误患者治疗，紧急<br>情况下导致死亡  |
|          |                 |                                                                |                   | 治疗模块放电控制电路重复性与一致<br>性设计不足。    | 错误的能量释放，紧<br>急情况下导致死亡 |
|          |                 |                                                                | 外部电极板连接装置缺<br>陷   | 放电阻抗发生瞬间变化，释放的能量<br>远小于设定的能量。 | 错误的能量释放，紧<br>急情况下导致死亡 |

|  |  |          |               |                                                                                                                                               |                   |
|--|--|----------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|  |  |          | 附件贴合不紧密       | 导电性能下降，阻抗增大                                                                                                                                   | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|  |  | 不正确的测量   | 病人阻抗测量不正确     | 错误的病人阻抗检测导致放电能量级偏高。                                                                                                                           | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|  |  |          | 能量测量和显示不正确    |                                                                                                                                               | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|  |  | 功能的丧失或变坏 | 关键元器件的性能丧失或降低 | <p>充电过程与充电结束的状态指示不清楚。</p> <p>电源保护导致无法充电。</p> <p>系统绝缘问题或器件问题。</p> <p>储能电容在不同工作电压下的性能不满足要求，如高压时的漏电流增加。</p> <p>充电超时。</p> <p>高压电容，高压器件寿命提前终止。</p> | 延误治疗              |
|  |  |          |               | 充放电控制失效：高压电容电压检测错误。                                                                                                                           | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |

|  |  |  |           |                                        |                    |
|--|--|--|-----------|----------------------------------------|--------------------|
|  |  |  | 自检功能丧失或降低 | 自检时对系统的当前状态信息进行了清除。                    | 延误治疗               |
|  |  |  |           | 自检项目中没有可充电电池电量，且自检信息覆盖了机器状态信息。         |                    |
|  |  |  |           | 系统自检功能缺乏在不同工作模式下的不同检测内容调整，或工作状态下自检不执行。 |                    |
|  |  |  |           | 自检动作不能手动取消。                            |                    |
|  |  |  | 软件设计缺陷或错误 | 放电时机不对                                 | 患者可能被延误治疗；操作者可能被电击 |
|  |  |  |           | 能量检测电路或算法缺陷。                           | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡  |
|  |  |  |           | 无运动检测功能，或运动检测与抑制能力不足                   | 不能及时救治患者或错误救治患者，严重 |
|  |  |  |           | 软件设置不正确。                               | 导致死亡               |

|  |          |       |             |                            |                  |
|--|----------|-------|-------------|----------------------------|------------------|
|  |          |       |             | 不能检出并抑制双波峰起搏信号             |                  |
|  |          |       |             | 心电信号被中频信号干扰，错误分析心电节律为心室停止。 |                  |
|  | 使用<br>错误 | 不遵守规则 | 未及时校准       |                            |                  |
|  |          |       | 未及时更换易损易耗部件 |                            |                  |
|  |          |       | 清洗消毒不及时     |                            |                  |
|  |          |       | 错误的使用环境     | 产品被误用于磁共振环境                | 功能失效，延误治疗        |
|  |          |       |             | 在富氧环境，或存在可燃性麻醉气体的环境中使用     | 着火               |
|  |          | 缺乏知识  |             | 不正确的治疗操作。（比如不符合高级心脏生命支持）   | 延误患者治疗，紧急情况下导致死亡 |
|  |          |       |             | 使用多功能电极板时，控制面板放电键被使能并被误操作。 | 操作者可能被电击         |
|  |          |       |             | 设备浸水，电气安全降低。               | 延误患者治疗，紧急情况下导致死亡 |



|      |       |                 |           |                                                                      |                   |
|------|-------|-----------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|
|      |       |                 |           | 电极板等在操作中可能受力的部件、接缝产生开裂。                                              | 延误患者治疗，紧急情况下导致死亡  |
|      |       |                 |           | 导电膏未均匀涂敷在电极板按压面、放电板相互接触或接近心电监护电极，电极片或电极板金属面与病人皮肤间存在间隙性接触，高压放电时产生了电弧。 | 病人皮肤烧伤。           |
|      |       |                 | 模式或参数设置不当 | 能量手动设置错误。                                                            | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
| 信息危害 | 标记和说明 | 使用说明书不完整        |           | 功能操作步骤复杂，没有操作说明标识或提示。                                                | 延误治疗              |
|      |       | 性能指标描述不恰当       |           |                                                                      |                   |
|      |       | 预期用途规定不适当       |           |                                                                      |                   |
|      |       | 使用限制条件说明不充分     |           |                                                                      |                   |
|      | 操作说明  | 与产品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 |  |  |  |
|  |         | 其他关于安全使用产品的警告      |  |  |  |
|  | 服务和维护规格 | 服务和维护周期定义不当        |  |  |  |

## 附 2

### 产品技术要求格式（示例）

注：产品技术要求不应当包括上述题目，应当包括下文的内容。

医疗器械产品技术要求编号：

#### 产品名称（见本指导原则正文第三条第（一）款）

#### 1. 产品型号/规格及其划分说明

##### 1.1 产品型号

.....

##### 1.2 产品规格

按照随附文件和说明书，注册申请人应载明：

##### 1.2.1 物理规格

.....

##### 1.2.2 显示规格

.....

##### 1.2.3 电源/电池规格

交流电源的规格，例如，额定电压、额定电流、额定功率等。

内部电池的规格，例如，电池类型（镍氢电池、锂离子电池等），额定电流，最长供电时间等。

##### 1.2.4 附件的规格

##### 1.2.4.1 附件的结构示意图/彩色图片

.....

#### 1.2.4.2 附件的原材料

按照附件的结构示意图/彩色图片，注册申请人应载明预期与人体接触部分的原材料。

#### 1.2.4.3 附件的规格

附件的物理尺寸和面积、导线的规格等。

### 1.3 产品型号的划分说明

.....

### 1.4 产品分组/分类信息

注册申请人应按照 YY 0505-2012 和 GB 9706.8-2009 载明产品分组/分类信息，为 1 组 B 类。

### 1.5 软件组件

#### 1.5.1 名称

注册申请人应按照软件描述文档载明软件组件的名称。

#### 1.5.2 发布版本

注册申请人应按照软件描述文档载明软件组件的发布版本。

#### 1.5.3 版本命名规则

注册申请人应按照软件描述文档载明软件完整版本的全部字段及字段含义。

## 2. 性能指标

### 2.1 .....

#### 2.1.1 .....

.....

### 2.2 安全和性能标准

全面执行 GB 9706.1-2007、GB 9706.8-2009（体外起搏相关要求）、GB 9706.15-2008（如适用）、YY 0505-2012、YY 0709-2009（如适用）、YY 0945.2-2015、YY/T 0196-2005 标准（如适用），产品主要安全特征见附录 A。

## 3. 检验方法

### 3.1 .....

3.1.1 .....

.....

3.2 安全和性能标准

按照 2.2 项对应的方法，进行全面检验，应符合 2.2 的要求。

4. 术语（如适用）

4.1 .....

4.1.1 .....

.....

（分页）

附录 A 产品主要安全特征

- 1.按防电击类型分类：
- 2.按防电击的程度分类：
- 3.按对进液的防护程度分类：
- 4.按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类：
- 5.按运行模式分类：
- 6.设备的额定电压和频率：
- 7.设备的输入功率：
- 8.设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分：
- 9.设备是否具有信号输出或输入部分：
- 10.永久性安装设备或非永久性安装设备：
- 11.电气绝缘图：

注册申请人应在电气绝缘图中标明各绝缘路径。

- 12.电气绝缘图表格：

注册申请人应在绝缘图表格中明确各绝缘路径的名称、绝缘类型、基准电压、试验电压、电气间隙和爬电距离。

同品种体外经皮起搏产品的判定

注册申请人应将待评价产品与一个或多个同品种产品（以下简称“二者”）进行对比，证明二者之间基本等同。

注册申请人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、动物实验数据、针对差异性在中国境内开展的临床试验的数据。

一、同品种体外经皮起搏产品的对比项目

注册申请人应以相同的起搏模式下相似的功能和性能指标为判定的基本出发点，按照表 3 进行同品种产品的判定。

由于各起搏模式（按需起搏模式、固定起搏模式等）的临床应用方法存在较大差异，不同的起搏模式不适宜作为同品种模式。

二、起搏波形及其性能指标的对比

对于表3的第2.4条中功能、性能指标的对比，注册申请人应提供二者的起搏波形及其性能指标的差异性研究资料，见本指导原则附4。

表 3 申报产品与同品种产品的对比项目

| 对比项目        |
|-------------|
| 1.基本原理      |
| 1.1 临床机理和需求 |

|                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.2 工作原理                                                                                         |
| 2.结构组成<br>2.1 产品组成<br>2.2 关键元器件<br>2.3 关键技术特点<br>2.4 功能、性能指标                                     |
| 3.生产工艺                                                                                           |
| 4.与人体接触部分的制造材料                                                                                   |
| 5.安全性评价（如生物相容性、电气安全性等）                                                                           |
| 6.核心算法<br>6.1 心率检测的算法                                                                            |
| 7.适用范围：<br>7.1 适用人群<br>7.2 作用部位和方式：前-侧、前-后、前-左肩胛、前-右肩胛<br>7.3 适应症<br>7.4 使用环境<br>7.5 对使用者和操作者的要求 |
| 8.使用方法                                                                                           |
| 9.禁忌症                                                                                            |
| 10.防范措施和警告                                                                                       |
| 11.灭菌/消毒方式                                                                                       |
| 12.包装                                                                                            |
| 13.标签                                                                                            |
| 14.产品说明书                                                                                         |

## 附 4

### 起搏波形及其性能指标的差异性研究

#### 一、研究目的

本研究应确认待评价产品与同品种产品起搏波形及其性能指标（以下简称“二者”）的差异性。

#### 二、起搏波形及其性能指标

研究人员应全面考虑二者的起搏波形及其性能指标（见正文第四条第（一）款第 2 项），例如：

方型脉冲起搏波形：脉冲幅度、脉冲宽度等。

衰减型脉冲起搏波形：峰值电流、平均电流、相对峰值电流的电流衰减比例、波形斜率（上升沿、下降沿）、脉冲宽度等。

#### 三、总体设计

该研究设计为开放、平行、对照实验。以负载阻抗、脉冲电流、脉冲宽度为基本划分因素，该研究分为多组实验。

制造商宜随机选取 3 个批次的产品，每批次至少随机抽取 1 台，进行差异性研究。

#### 四、研究方法

##### （一）所需设备

待评价产品及其可选负载附件、同品种产品及其可选负载附件、信号发生器、示波器，等等。



## （二）研究方法

应参考 GB 16174.1-1996 附录 B 中适当的方法。在制造商声称的阻抗测量范围内（例如， $25\Omega/50\Omega/100\Omega/250\Omega/300\Omega/500\Omega/700\Omega/750\Omega$ 等），在每组实验中，待评价产品和同品种产品分别在相同的负载阻抗下输出相同级别能量，研究人员应测量产品每次输出起搏波形及其性能指标，重复上述过程至少 50 次。

## 五、数据处理

研究人员应对每组实验获得的数据进行处理，在同一坐标系下描绘二者起搏波形的形态。

## 六、研究结果

研究人员应统计分析每组实验获得的数据，提供二者起搏波形性能指标的统计分析结果（均值、标准差、中位数、Q1；Q3、2.5%分位数；97.5%分位数、最小值；最大值、95%置信区间、变异系数 CV），并附每组实验的所有原始数据。

## 七、判断差异性对安全性和有效性影响的基本原则

如果起搏波形的形态的对比图或二者起搏波形性能指标的统计分析结果明显不一致，那么二者在起搏波形及其性能指标方面具有显著的差异性，会对安全性和有效性产生不利影响。

如果起搏波形的形态的对比图或二者起搏波形性能指标的统计分析结果存在一定程度的差异性，研究人员应提出合理的

方法进一步评价差异性对临床安全性和有效性的影响，必要时应进行动物实验或针对差异性在中国境内开展临床试验。

如果起搏波形的形态的对比图或二者起搏波形性能指标的统计分析结果高度一致，二者的差异性一般不会对产品的安全性和有效性产生不利影响。

## 附件 1

# 体外同步复律产品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体外同步复律产品（简称“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。

本指导原则是对产品的一般性要求，注册申请人应依据其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，并依据其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

本指导原则适用于体外同步复律产品，可进行体外同步复

律治疗。

按照《医疗器械分类目录》，产品的管理类别为Ⅲ类，分类编码为 08-03，是用于心脏治疗、急救的设备或系统。

本指导原则所述的产品由执业医师控制和操作，包含进行同步复律的各种设备或系统。产品既可以是独立设备，也可集成在多参数模块的设备或系统中。

本指导原则对于产品的预期使用环境不做限制，例如，产品可在医疗机构、院前的急救环境（含车、船、飞行器）、患者转运过程中使用，也可在公共场所和区域（机场、铁路/地铁、生活社区、学校、办公场所等）急救使用。

本指导原则不适用于植入式同步复律产品，例如，植入式心脏再同步复律除颤器等。

对于预期用于体外除颤（手动除颤、半自动体外除颤）、体外同步复律、体外经皮起搏治疗的综合性体外电复律治疗产品，注册申请人和审查人员应考虑《体外除颤产品注册技术指导原则》《体外同步复律产品注册技术审查指导原则》《体外经皮起搏产品注册技术审查指导原则》的适用性。

## **二、医疗器械安全有效基本要求清单**

按照《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》附件 8，注册申请人应提供《医疗器械安全有效基本要求清单》，着重明确下述项目的适用性，说明产品符合适用要求所采用的

方法，提供证明其符合性的文件：

1. B5 项 环境特征；
2. B6 项 有诊断或测量功能的医疗器械产品；
3. B8 项 含软件的医疗器械和独立医疗器械软件；
4. B9 项 有源医疗器械和与其连接的器械；
5. B11 项 提供患者能量或物质而产生风险的防护；
6. B12 项 对非专业用户使用风险的防护；
7. B13 项 标签和说明书；
8. B14 项 临床评价。

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。

对于包含在产品注册申报资料中的文件，注册申请人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，注册申请人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、综述资料

为保证适当的同步触发信号接口，推荐制造商采用集成化的产品设计方案，将体外除颤器和心搏检测/同步器设计为集成化设备/系统，以满足体外同步复律治疗的需求。

然而，本指导原则对于产品设计方案不做限制，集成化的产品设计方案不是制造商的唯一选择，在很多情况下体外除颤

器和心搏检测/同步器作为独立设备在临床中配合使用。

对于非集成化的产品设计方案，制造商应验证和确认心搏检测/同步器能够准确地检测心搏、及时地同步触发体外除颤器并安全地释放体外同步除颤能量，满足体外同步复律治疗的安全性和有效性要求。

责任方应按照说明书等随附文件正确使用上述两设备。

### （一）概述

产品通用名称由核心词和特征词组成。注册申请人应按照产品的预期用途来确定产品名称的核心词，按照产品的应用部位和技术特点来确定产品名称的特征词，例如，对于集成化产品：体外同步复律监护仪、体外同步复律监护系统等；对于非集成化产品：体外同步复律器、体外同步复律系统等。

### （二）产品描述

注册申请人应提供产品的下述描述信息：

#### 1. 临床机理和需求、工作原理

注册申请人应描述人体在发生心律失常时的临床表现，应明确同步复律治疗机理和临床需求，应说明体外除颤器、同步器、心搏检测器的工作原理和实现方法。

#### 2. 结构组成

注册申请人应明确产品组成的信息，包括但不限于：主机、部件和附件的名称、型号和制造商（Legal Manufacture）。这些

信息同时应以注册申请表附页形式提供，例如表 1。

注册申请人应提供各部分的示意图或者彩色图片，描述与产品配合使用的附件、主要功能及其组成部件（关键组件和软件组件）的功能，以及区别于其他同类产品的特征等内容。

表 1 产品结构及组成的附页（示例）

| 名称        | 型号            | 制造商                       |
|-----------|---------------|---------------------------|
| 主机        | $\alpha$      | $\kappa$ 医疗电子股份有限公司       |
| 同步复律功能模块  | $\beta$       | $\lambda$ Medical Systems |
| 成人除颤手柄    | $\gamma$      | $\mu$ Medical Corporation |
| 小儿除颤电极板   | $\delta$      | $\nu$ GmbH                |
| 可重复使用除颤电极 | $\varepsilon$ | $\xi$ 株式会社                |
| 一次性使用电极片  | $\zeta$       | $\omicron$ .....          |
| .....     | ...           | .....                     |
| 电池        | $\theta$      | .....                     |
| 交流电源适配器   | $\iota$       | $\rho$ .....              |
| PC 软件     | 软件组件的名称、发布版本  |                           |

（三）型号规格

对于存在多种型号的产品，注册申请人应当明确各型号的区别，应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种型号的结构、组成、配置和体外同步复律治疗模式加以描述。

注册申请人应明确主机、部件和附件的下述规格：

1. 物理规格：物理尺寸、重量等。
2. 显示规格：显示屏类型、尺寸。
3. 有线/无线通信协议

3.1 硬件接口：接口的名称、机械和电气协议，例如：RS-232 或 RS-485 串口，并口，USB 1.0、USB 2.0、USB 3.0，IEEE 802.3 协议的标准以太网口、快速以太网口和 10G 以太网口，SD/CF 卡插口等。

3.2 无线接口：接口的名称及协议，例如：红外接口，802.11a/b/g/n 协议的 WIFI 网络，IEEE 802.15.1 协议的蓝牙（版本 1.0~4.2）等。

3.3 打印规格：打印机类型，例如：热敏型等；打印分辨率：垂直分辨率、水平分辨率等；纸张宽度、打印宽度；打印波形数量等；打印速度，例如：12.5、25mm/s。

#### 4. 附件的规格

4.1 附件的结构示意图/彩色图片、附件的各部分原材料。

4.2 附件的物理尺寸和面积、导线的物理尺寸等。

4.3 对于灭菌包装附件，应明确灭菌方式和灭菌有效期。

#### （四）包装说明

注册申请人应提供体外同步复律产品包装的信息及彩色图片，以及与该产品一起销售的配件包装情况及彩色图片。



## （五）适用范围和禁忌症

体外同步复律产品是生命支持设备或系统，预期用于患者急救。

体外同步复律产品供具备资质且经过专业培训的医护人员治疗新生儿、小儿和成人患者，用于转复心动过速症状，在医疗机构、专业急救现场或者患者转运过程中使用。

### 1.适用人群

产品可用于治疗不稳定患者（如胸痛、肺水肿、头晕、低血压），伴有非窦性心律的窄或宽 QRS 复合心动过速；对静脉药物试验无反应的非窦性心动过速患者。

### 2.适应症

产品可用于治疗室上性心动过速、心房颤动或心房扑动等房性心动过速、有脉性室性心动过速。

### 3.禁忌症

产品不用于治疗窦性心动过速、无脉性或不规则心室颤动，不用于临床认为不适合进行同步复律治疗的患者。

## （六）同类产品或前代产品的信息

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。同时列表比较说明申请注册产品与参考产品（同类产品或前代产品）的异同，例如表 2。

表 2 申报产品与参考产品对比（示例）

| 功能             | 前代产品/同类产品                         | 申报产品 | 异同 |
|----------------|-----------------------------------|------|----|
| 适用范围           |                                   |      |    |
| 治疗模式           | 体外同步复律                            |      |    |
| 功能             | 同步器、体外同步除颤                        |      |    |
| 除颤波形           | 双相方波、双相截断指数波、<br>单相正弦衰减波、单相截断指数波等 |      |    |
| 阻抗范围           |                                   |      |    |
| 输出能量           |                                   |      |    |
| 除颤途径           | 体外经胸等                             |      |    |
| 电极片位置、<br>除颤位置 | 前-侧位、前-后位、<br>前-左肩胛位、前-右肩胛位等      |      |    |
| 除颤作用方式         | 除颤手柄、粘贴式电极片等                      |      |    |
| 同步器使用方法        |                                   |      |    |
| 同步器性能          |                                   |      |    |
| 电源、电池          | 额定规格等                             |      |    |
| ...            |                                   |      |    |

### （七）其他需说明的内容

对于已获得批准的部件或配合使用的附件，注册申请人应当提供批准文号和批准文件复印件。

注册申请人应说明配合使用的其他医疗器械或通用产品的基本情况，应说明系统各组合医疗器械间存在的物理、电气等

连接方式。

对于采用非集成化产品设计方案的体外同步复律器或系统等，注册申请人应详细明确体外除颤器、同步器、心搏检测器等医疗器械间存在的物理、电气等连接方式。

#### **四、研究资料**

##### **（一）产品性能研究**

注册申请人应当提供产品技术要求的研究和编制说明。产品的现行有效标准如下：

**GB 9706.1-2007 医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求；**

**GB 9706.8-2009 医用电气设备 第 2-4 部分：心脏除颤器安全专用要求；**

**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（如适用）；**

**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（如适用）；**

**YY/T 0196-2005 一次性使用心电电极（如适用）。**

注册申请人应当提供产品性能研究资料，包括性能指标、质量控制相关指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

## 1. 同步器的关键技术特点及其性能指标

注册申请人应关注同步治疗模式和同步器延迟的风险。产品开机或转换运行模式时不宜默认为同步模式，产品处于同步模式时应提供视觉和听觉（可选）信号提示；心搏检测、同步脉冲与能量释放之间的最大延迟时间应考虑临床应用需求。

基于心搏检测器的心率测量范围，注册申请人应明确同步器的性能指标和测量方法，并阐述确定依据：

1.1 对于集成化产品：R波波峰到同步脉冲输出起始的时间间隔、从QRS波顶点到体外除颤器输出波形顶点的最大延迟时间。

1.2 对于非集成化产品：从外部触发脉冲的上升沿到体外除颤器输出波形顶点的最大延迟时间。

## 2. 体外同步除颤的关键技术特点及其性能指标

注册申请人应明确体外同步除颤波形、能量级别和精度、病人阻抗测量、充电/放电、电源等方面的功能和性能指标。

2.1 注册申请人应明确体外同步除颤波形及其详细参数，例如：双相波（双相方波RLB、双相截断指数波BTE等）、单相波（单相正弦衰减波MDS、单相截断指数波MTE等）或其他波形，并且至少明确下述性能指标：

双相波形详细参数：所有能量级别和各级别的输出能量精度、放电时间常数、第一相时间、第一相峰值电流、第一相平均电流、第一相电流平均斜率、两相间隔时间、第二相时间、第二相峰值电流、第二相平均电流、第二相电流平均斜率等。

单相波形详细参数：所有能量级别和各级别的输出能量

精度、放电时间常数、治疗时间、峰值电流、平均电流、波形斜率等。

按照电流-时间关系，制造商应绘制除颤波形释放的脉冲图，并针对波形特点提供波形详细参数，如图 1 和图 2。

2.2 注册申请人应提供阻抗测量的方法，应明确除颤波形对应的病人阻抗测量范围和精确度。

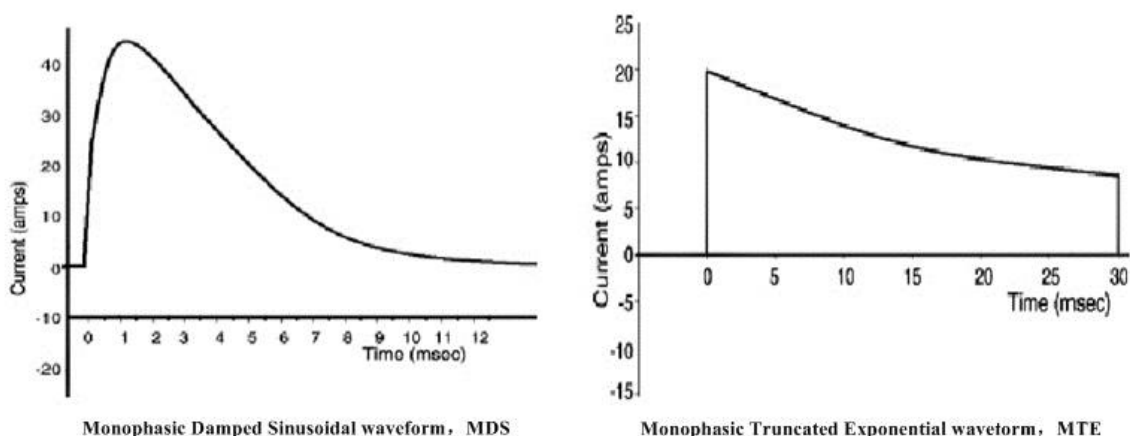


图 1 单相正弦衰减波 MDS 和单相截断指数波 MTE

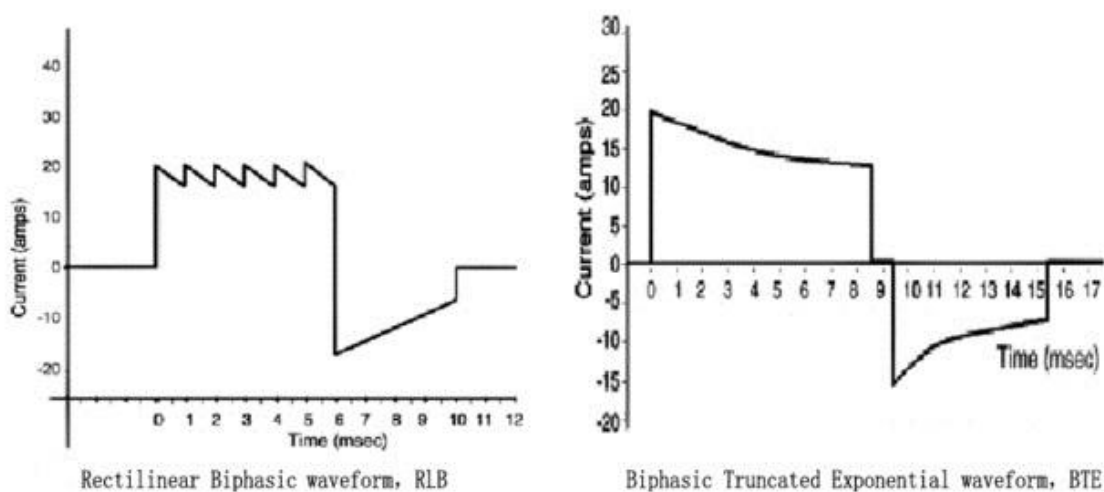


图 2 双相方波 RLB 和双相截断指数波 BTE

### 3. 关键元器件及其质量控制要求

注册申请人应提供产品的工作原理图、产品总体设计方案和总体设计框图，应简述体外同步复律各单元模块的功能及相互关系，应明确同步器、体外同步除颤等单元模块及其设计要求。

基于风险分析和管理、验证和确认等工作，注册申请人应确定下述模块（包括但不限于）相关器件是否为关键元器件，并明确关键元器件的名称、型号、规格、制造商以及需要控制的规格参数和性能指标：

3.1 电源模块，例如电源适配器、电池、电源模块等；

3.2 控制模块，例如硬件电路的 MCU、扩展资源、通信电路等；

3.3 测量和传输模块例如，信号采集和转化电路等；

3.4 充电模块，例如充电电容、充电高压管、充电变压器等；

3.5 放电模块，例如放电桥中电子开关等；

3.6 监护附件，例如心电监护电极、心电导联线；

3.7 治疗附件，例如除颤手柄、一次性使用除颤电极片等。

#### （二）生物相容性评价研究

注册申请人应对预期与人体接触附件进行生物相容性评价，例如除颤手柄、可重复使用除颤电极、一次性使用除颤电极片、胸内勺形电极以及其他配合使用的附件，应提供细胞毒

性、致敏、刺激或皮内反应项目的生物相容性评价资料，对于灭菌包装附件，还应提供热原和细菌内毒素项目的评价资料。

注册申请人宜参考的现行有效标准有：

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 16886.12-2005 医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照样品；

GB/T 16886.18-2011 医疗器械生物学评价 第 18 部分：材料化学表征；

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。

注册申请人宜参考 GB/T 16886.1-2011 评定程序的框架并且在风险分析和管理的基础上，根据产品与人体接触性质、接触时间和接触周期，考虑生物学评价项目，并按照图 3 进行生物学评价。

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。

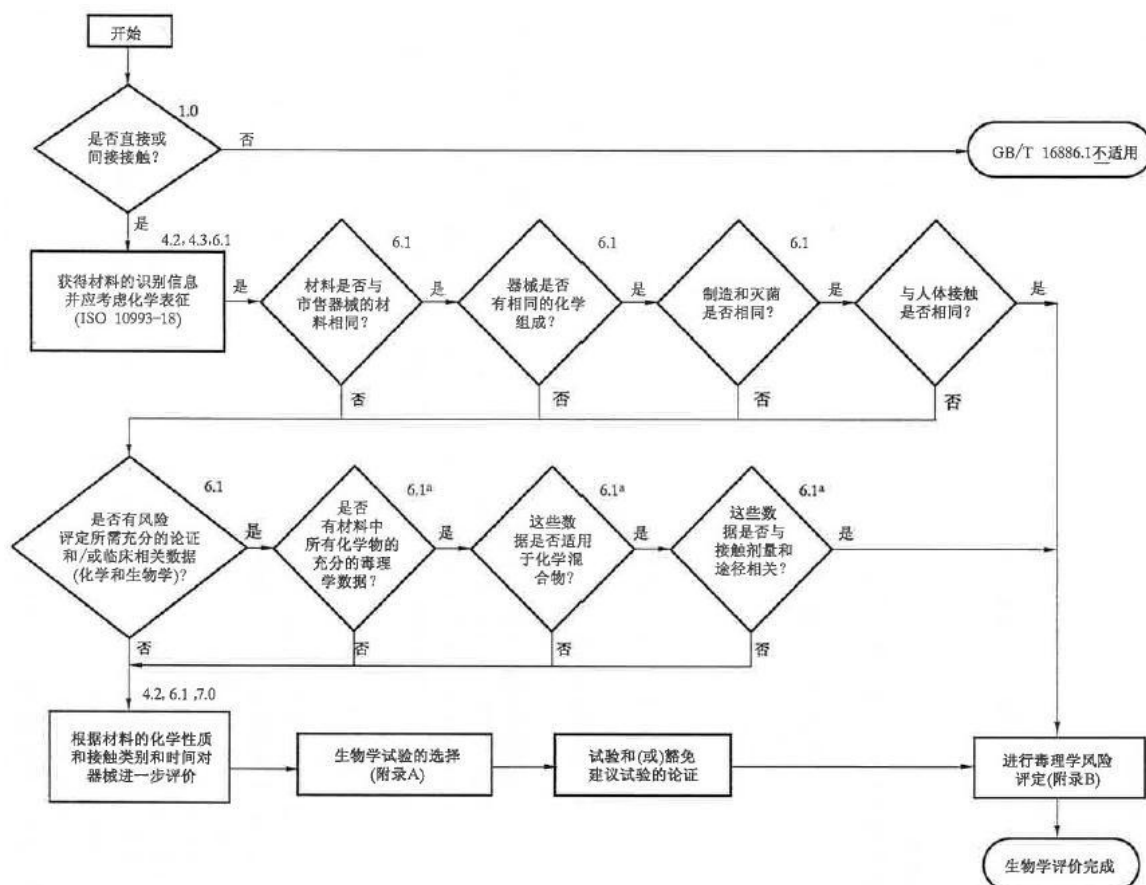


图 3 生物学评价的系统方法框图

对于已获得注册批准上市的附件，在 GB/T 16886.1-2011 的 4.7 项中任一情况下，注册申请人应重新评价材料或最终产品的生物相容性。

如果已获得注册批准上市的附件未发生 GB/T 16886.1-2011 中 4.7 项的情况，注册申请人应提供其制造商做出的未发生 GB/T 16886.1-2011 的 4.7 项所规定的重新评价情况的声明，并且应提



供该附件的医疗器械注册证复印件及其原生物学评价资料的复印件。

### （三）产品有效期和包装研究

1. 注册申请人应明确申报产品的预期使用寿命，按照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》提供预期使用寿命的分析验证报告。

2. 注册申请人应明确非可充电电池、除颤电极片、一次性使用心电电极的有效期，并提供有效期的验证报告。

3. 注册申请人应提供可重复使用附件的使用次数验证资料，例如可充电电池、除颤手柄、可重复使用除颤电极板、可重复使用除颤电极片、可重复使用心电电极等。

4. 注册申请人应提供，在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据，可参考 GB/T 4857 系列标准、International Safe Transit Association（ISTA）1，2，3，7 SERIES、ISO 4180 Packaging、ASTM D4169 D7386 F2825 等。

5. 如产品为灭菌包装，注册申请人应明确包装材料、灭菌工艺（方法和参数）、无菌保证水平和灭菌有效期，提供包装工艺确认报告、灭菌确认报告、灭菌效果验证报告和货架寿命验证报告。

### （四）临床前动物实验

参考《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》《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第二部分：实验设计、实施质量保证》，注册申请人宜提供体外同步除颤治疗的动物实验研究资料，详见《体外除颤产品注册技术审查指导原则》附 3。

### （五）软件研究

参考《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》，注册申请人应根据产品网络安全的具体情况提供网络安全描述文档或常规安全补丁描述文档。

参考《体外除颤产品注册技术审查指导原则》的正文第四条第（五）款、《医疗器械软件注册技术审查指导原则》要求，注册申请人应按照 C 级安全性级别提供软件描述文档，应关注：

#### 1. 核心算法

注册申请人应提供阻抗测量及补偿技术的算法名称、类型、用途和临床功能，如为全新算法，还应提供安全性和有效性的验证资料。

对于集成化产品，注册申请人应提供心搏检测器的 QRS 波检测和 R 波检测功能的算法名称、类型、用途和临床功能，如为全新算法，还应提供安全性和有效性的验证资料。

#### 2. R 波检测功能的验证

注册申请人应按照 GB 9706.8-2009 的 6.8.3 条款 3) 项并参考《体外除颤产品注册技术审查指导原则》第四章第（五）节，

提供 R 波检测功能的性能验证资料，包括心电数据库报告和性能验证报告。

## 五、临床评价资料

注册申请人应提供体外同步复律治疗的临床评价资料，可按照下述任一情形：

### （一）通过同品种产品临床数据进行的分析评价报告

按照本指导原则附 3 并参考《体外除颤产品注册技术审查指导原则》附 4，注册申请人可通过分析评价同品种体外同步复律产品的临床数据来确认产品的安全性和有效性。

### （二）临床试验资料

参考《体外除颤产品注册技术审查指导原则》附录 6 以及《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》《医疗器械临床试验设计指导原则》，注册申请人可来确认产品的安全性和有效性。

## 六、产品风险分析资料

注册申请人应提供产品的风险管理资料，见本指导原则附 1。

考虑到产品的临床使用场所（包括但不限于医疗机构、户外/户内公共场所、交通工具中等）和各种环境因素的相关风险（包括但不限于海拔、绝对湿度和相对湿度、热能（温度）、电磁环境、辐射环境、机械能（重力坠落和悬挂、碰撞、振动、

运输)等), 制造商应在风险分析和管理过程中估计、评价并控制环境因素可能引起的相关风险, 同时制造商应说明提出风险控制措施的客观证据及验证确认资料, 确认该产品在不同环境条件下的安全性、临床功能和性能。

## **七、产品技术要求**

注册申请人应按照本指导原则附 2 提供产品技术要求。

## **八、产品使用说明书**

注册申请人应明确产品的预期使用寿命, 并明确预期使用寿命内产品的自检频率和要求、维护方法和维护频率。

## **九、注册单元的划分**

参考《医疗器械注册单元划分指导原则》, 注册申请人应着重考虑产品的技术原理、结构组成、适用范围、性能指标、包装规格等因素。

技术原理相同但产品设计结构不同的产品原则上应划分为不同的注册单元, 例如集成化产品与非集成化产品应划分为不同的注册单元。

体外同步除颤波形不同的产品应划分为不同的注册单元, 例如双相波、单相波或其他波形等。

产品所含的软件组件一般不宜单独注册。

## **十、名词解释**

体外电复律: 在严重快速型心律失常时, 利用外加的高能

量脉冲电流通过心脏，使全部或大部分心肌细胞在瞬间同时除极，造成心脏短暂的电活动停止，然后由最高自律性的起搏点（通常为窦房结）重新主导心脏节律的治疗过程。

体外同步电复律：使用同步触发装置与 QRS 波形的波峰（例如 R 波的最高点）同步来实施电击的体外电复律，常称为“体外同步复律”。

医疗机构：依据《医疗机构管理条例》和《医疗机构管理条例实施细则》的规定，经登记取得《医疗机构执业许可证》的机构。

责任方：对医疗器械的使用和保养负有责任的实体。

制造商：对医疗器械的设计、制造、组装、包装或标记、改动负责的自然人或法人，不论这些活动是由其还是代表其的第三方执行。

同步器：使产品释放高能量脉冲电流与心脏周期中特定相位同步的装置。

波形斜率：
$$\frac{\text{除颤波形中两点纵坐标的差值}}{\text{除颤波形中两点横坐标的差值}}$$

第一相电流平均斜率：
$$\frac{\text{第一相峰值电流} - \text{第一相结束点的电流}}{\text{第一相结束点与第一相峰值点之间的脉宽}}$$

第二相电流平均斜率：
$$\frac{\text{第二相峰值电流} - \text{第二相结束点的电流}}{\text{第二相结束点与第二相峰值点之间的脉宽}}$$

前-侧位：也叫前尖位或标准位，一个电极板放在右前壁锁骨下，靠近但不与胸骨重叠（注意，无论如何也不要将电极放在胸骨上，以免明显减弱除颤时放电时的能量；另一个电极板放在心尖（左乳头左侧，其中心位于腋中线上）。两块电极板之间的距离不应 $<10\text{cm}$ ）。

前-后位：一个电极板放在左肩胛下区，另一个电极板放在胸骨左缘第四肋间水平。

前-左肩胛位：一个电极板放在右前壁锁骨下，另一个电极板放在背部左肩胛下。

前-右肩胛位：也叫尖后位，一个电极板放在心尖部，另一个电极板放在病人背后右肩胛角（注意，应避开脊柱）。

随附文件：随设备或附件所附带的文件，其内容包括对设备的使用者、操作者、安装者或装配者来说是全部重要的资料，特别是有关安全的资料。

生命支持设备或系统：至少包括一种预期有效地保持患者生命或复苏功能的设备或系统，且一旦该功能无法满足要求就很可能导致患者严重的伤害或死亡。

预期使用寿命：由制造商规定的电气设备或电气系统期望保持安全使用的时间（即保证基本安全和基本性能）。

注：参见 IEC 60601-1: 2012 的 3.28 项。

## 十一、参考文献

1. 《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）。

2. 《医疗机构管理条例》(国务院令第 149 号、国务院令第 666 号)。

3. 《医疗机构管理条例实施细则》(国家卫生计生委令第 35 号、国家卫生和计划生育委员会令第 12 号)。

4. 《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)。

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与中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号)。

6. 《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)。

7. 《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)

8. 《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)

9. GB 9706.1-2007 医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求。

10. GB 9706.8-2009 医用电气设备 第 2-4 部分：心脏除颤器安全专用要求。

11. GB 18279-2000 医疗器械 环氧乙烷灭菌 确认和常规控制。

12. GB 18280-2000 医疗保健产品灭菌 确认和常规控制要求 辐照灭菌。

13. GB/T 14710-2009 医用电器环境要求及试验方法。

14. 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。

15. YY/T 0287-2003 医疗器械 质量管理体系 用于法规的要求。

16. YY/T 0316-2008 医疗器械风险管理对医疗器械的应用。

17. 《食品药品监管总局关于执行医疗器械和体外诊断试剂注册管理办法有关问题的通知》(食药监械管〔2015〕247 号)。

18. 《体外除颤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 6 号)。

19. 《医疗器械生物学评价和审查指南》(国食药监械〔2007〕345 号)。

20. 《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)。

21. 《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 2017 年第 75 号)。

22. 《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》（国家药品监督管理局 2019 年第 18 号通告）。

23. 《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 2015 年第 14 号通告）。

24. 《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 2018 年第 6 号通告）。

25. 《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 2018 年第 13 号通告）。

26. 《药物临床试验的生物统计学指导原则》（国家食品药品监督管理总局 2016 年第 93 号通告）。

27. 《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 2014 年第 9 号通告）。

28. 《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 2015 年第 50 号）。

29. 《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 2017 年第 13 号）。

30. 《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 2017 年第 187 号通告）

31. IEC 60601-1: 2012 Medical electrical equipment - Part 1: General requirements for basic safety and essential performance

32. IEC 60601-2-4:2010 Medical electrical equipment - Part 2-4: Particular requirements for the basic safety and essential

performance of cardiac defibrillators

33. EN 1789: 2007+A1: 2010 Medical vehicles and their  
equipment - Road ambulances

34. EN 13718-1: 2008 Medical vehicles and their equipment -  
Air ambulances - Part 1: Requirements for medical devices used in  
air ambulances

## 十二、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附：1.风险管理资料

2.产品技术要求编写示例

3.同品种体外同步复律产品的判定

## 附 1

# 风险管理资料

## 一、总体要求

风险管理资料是对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地说明产品的结构及组成，描述产品功能。

风险管理过程的所有要素应规划在产品生命周期之中。制造商应辨识产品的生命周期阶段，以及每个阶段要开展的风险管理活动。

### （二）职责和权限

制造商应明确参与风险管理活动的成员，其成员应具有与风险管理任务相适应的知识和经验，包括风险分析人员、风险评价人员（应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，应列出其姓名、职务及责任范围。

### （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能是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

风险管理计划应规定如何进行下述验证工作：确保风险控制已在最终设计中实施；确保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产品的预期用途以及合理可预见的误用。

制造商应按照 YY/T 0316-2008 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C 提示的问题，对照产品的实际情况作针对性的简明描述。产品如存在附录 C 提示以外的可能影响安全性的特征的情况，也应做出说明。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，并应按照本指导原则附 1 的危害二级分类来展开分析。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。

#### （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。

对应每个判定的危害处境，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，以便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；
- 2.科学技术资料，例如各种期刊、专著；
- 3.已在使用中的临床资料，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监督管理局官方网站中的 MAUDE 数据库；
- 4.临床数据；
- 5.调研结果；
- 6.专家意见；
- 7.外部质量评定情况。

#### （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。

风险评价的结果记入风险管理文件中。

#### （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、限制产品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、剩余风险评价等信息可以记入风险管理报告中。

## （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。

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。



#### 四、危害示例、危害、可预见的事件序列、危害处境和损害之间的关系

| 危害分类 | 危害二级分类 | 危害示例                   | 可预见的事件序列 | 危害处境                          | 损害                |
|------|--------|------------------------|----------|-------------------------------|-------------------|
| 能量危害 | 电磁能    | 网电源、电池                 | 电池电量低或退化 | 最大充电电流变小，充电超时                 | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | PCBA 污染、器件老化引起的开机电路电气特性退化。    | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池包缺乏过温保护设计。                  | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 由于负载电路或电池包内部电路发生短路，导致电芯过载发热。  | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池电量低条件下开机，且未能及时连接外部电源。       | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池充放电老化或寿命到期。                 | 延误治疗              |
|      |        |                        |          | 电池电量耗费过快。                     | 延误治疗              |
|      |        | 漏电流（外壳漏电流、对地漏电流、患者漏电流） |          | 在边界温湿条件下，高压电容漏电过大。            | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|      |        | 电场、磁场                  |          | 放电控制电路中开关受外科手术设备的电磁干扰，导致错误放电。 | 操作者可能被电击          |

|  |     |            |                            |                                           |               |
|--|-----|------------|----------------------------|-------------------------------------------|---------------|
|  | 能量  |            | 在患者和电极片之前产生的高压电对操作者和患者带来危害 |                                           | 操作者和患者可能被电击   |
|  |     |            | 对患者进行电复律后，引起患者室颤/室速        |                                           |               |
|  |     |            | 除颤能量过大                     |                                           | 患者心肌损伤        |
|  | 辐射能 | 非电离辐射      |                            |                                           |               |
|  | 热能  | 高温         |                            | 长期高温条件下存贮，导致电芯超出其使用温度环境条件。                | 延误治疗          |
|  |     | 低温         |                            | 电池电量耗费过快。                                 | 延误治疗          |
|  |     |            | 热能伤害                       |                                           | 患者和操作者皮肤灼伤    |
|  | 机械能 | 重力（坠落、悬挂物） |                            | 当设备悬挂时，本身重力或意外挤压设备，使背插的电池包受外力挤压或穿刺；产生电气不良 | 延误治疗          |
|  |     | 振动         |                            | 振动等引起的按键颤动、意外按键引起的误触发开机，误触发放电等。           | 延误治疗；操作者可能被电击 |

|          |         |                                                    |  |                                                  |      |
|----------|---------|----------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------|------|
|          |         |                                                    |  | 电芯点焊条件超出电芯供应商的典型制造规格，在存在振动等机械应力的条件下，没有足够的焊接强度而松脱 | 延误治疗 |
|          |         |                                                    |  | 振动导致的电气接触不良：电池包连接器插座与设备匹配的插头不充分的连接，电池插针变形。       | 延误治疗 |
| 生物学和化学危害 | 生物学危害   | 细菌：重复使用附件未经严格消毒或灭菌感染细菌的危害                          |  |                                                  |      |
|          |         | 再次或交叉感染：重复使用附件未经严格消毒或灭菌而交叉感染的危害                    |  |                                                  |      |
|          | 化学危害    | 患者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、降解或析出物等 |  |                                                  |      |
|          | 生物相容性危害 | 与患者接触附件的生物相容性方面的危害（细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应）                |  |                                                  |      |

|      |    |               |                    |                                                  |                   |
|------|----|---------------|--------------------|--------------------------------------------------|-------------------|
| 操作危害 | 功能 | 不正确或不适当的输出或功能 | 进行无意的放电而造成的危害      |                                                  | 操作者和旁观者可能被电击      |
|      |    |               | 最大能量设置下，释放能量/电流的不足 |                                                  | 除颤失败              |
|      |    |               | 电极板材料有亲水性          | 在患者、治疗电极与使用者间形成电流通路。                             | 延误患者治疗，紧急情况下导致死亡  |
|      |    |               |                    | 治疗模块放电控制电路重复性与一致性设计不足。                           | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|      |    |               | 外部电极板连接装置缺陷        | 放电阻抗发生瞬间变化，释放的能量远小于设定的能量。                        | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|      |    |               | 附件贴合不紧密            | 导电性能下降，阻抗增大                                      | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|      |    | 不正确的测量        | 病人阻抗测量不正确          | 错误的病人阻抗检测导致放电能量级偏高。                              | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|      |    |               | 能量测量和显示不正确         | 对充电进行增减设置调节时，界面没有能量变化进程或动态的能量值显示，包括手动除颤和自动解除条件下。 | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|      |    | 不正确的数据转换      |                    | 除颤同步信号输入系统延迟过长。                                  | 除颤放电误放到心室恢复期导致室颤  |
|      |    |               |                    | 外部同步信号输入的 R 波延迟大于 60ms                           | 延误治疗              |

|  |  |          |               |                                                                                                                                     |                   |
|--|--|----------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|  |  |          |               | 外部同步信号输入的波形参数与除颤监护仪不匹配。                                                                                                             | 延误治疗              |
|  |  |          |               | 外部同步输入信号与设备本身心电监护同步信号，以及电极板心电同步信号三种同步选择设置的状态不清楚。错误的选择了同步信号。                                                                         | 延误治疗              |
|  |  | 功能的丧失或变坏 | 关键元器件的性能丧失或降低 | 充电过程与充电结束的状态指示不清楚。<br>电源保护导致无法充电。<br>系统绝缘问题或器件问题导致小能量可以充电，大能量不能充电。<br>储能电容在不同工作电压下的性能不满足要求，如高压时的漏电流增加。<br>充电超时。<br>高压电容，高压器件寿命提前终止。 | 延误治疗              |
|  |  |          |               | 充放电控制失效：高压电容电压检测错误。                                                                                                                 | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
|  |  |          | 关键功能缺失        | 能量解除前，没有对放电回路有效性进行检测。                                                                                                               | 操作者或患者有被误电击的风险    |
|  |  |          |               | 手动模式下，一直显示电击提示，能量不在设定的时间内解除。                                                                                                        | 操作者或患者有被误电击的风险    |

|  |  |  |           |                                            |                        |
|--|--|--|-----------|--------------------------------------------|------------------------|
|  |  |  | 自检功能丧失或降低 | 自检时对系统的当前状态信息进行了清除。                        | 延误治疗                   |
|  |  |  |           | 自检项目中没有可充电电池电量，且自检信息覆盖了机器状态信息。             |                        |
|  |  |  |           | 系统自检功能缺乏在不同工作模式下的不同检测内容调整，或工作状态下自检不执行。     |                        |
|  |  |  |           | 自检动作不能手动取消。                                |                        |
|  |  |  | 软件设计缺陷或错误 | 放电时机不对                                     | 患者可能被延误治疗；操作者可能被电击     |
|  |  |  |           | 能量检测电路或算法缺陷。                               | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡      |
|  |  |  |           | 软件设计缺陷，界面显示的能量设置，和实际的能量设置不同                | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡      |
|  |  |  |           | 复律后的模式为非同步除颤模式。                            | 延误治疗                   |
|  |  |  |           | 无运动检测功能，或运动检测与抑制能力不足。                      | 不能及时救治患者或错误救治患者，严重导致死亡 |
|  |  |  |           | 病人类型选择不合适（比如算法并不支持 8 岁以下小儿，但却被用于 8 岁以下小二）。 |                        |
|  |  |  |           | 软件设置不正确。                                   |                        |

|  |      |       |             |                               |                  |
|--|------|-------|-------------|-------------------------------|------------------|
|  |      |       |             | 除颤监护仪不能检出并抑制双波峰起搏信号           |                  |
|  |      |       |             | 心电信号被中频信号干扰，错误分析心电节律为心室停止。    |                  |
|  |      |       |             | 除颤算法对异常节律的分类缺陷，如：室颤和不可电击心动过速。 |                  |
|  |      |       |             | 算法的特异性与敏感性不能满足临床情况。           |                  |
|  |      |       |             | 放电动作前，较长时间未重新分析心电。            |                  |
|  |      |       |             | 充电或放电操作对 <b>Paddle</b> 信号产生干扰 |                  |
|  | 使用错误 | 不遵守规则 | 未及时校准       |                               |                  |
|  |      |       | 未及时更换易损易耗部件 |                               |                  |
|  |      |       | 清洗消毒不及时     |                               |                  |
|  |      |       | 错误的使用环境     | 除颤仪在被误用于核磁环境                  | 功能失效，延误治疗        |
|  |      |       |             | 在富氧环境，或存在可燃性麻醉气体的环境中使用除颤监护仪。  | 着火               |
|  |      | 缺乏知识  |             | 不正确的治疗操作。（比如不符合AHA指南）         | 延误患者治疗，紧急情况下导致死亡 |

|      |       |             |           |                                                                      |                   |
|------|-------|-------------|-----------|----------------------------------------------------------------------|-------------------|
|      |       | 违反常规        |           | 设备、手柄上放电按键被误触发。                                                      | 操作者可能被电击          |
|      |       |             |           | 使用多功能电极板时，除颤仪控制面板放电键被使能并被误操作。                                        | 操作者可能被电击          |
|      |       |             |           | 设备浸水，电气安全降低。                                                         | 延误患者治疗，紧急情况下导致死亡  |
|      |       |             |           | 电极板等在操作中可能受力的部件、接缝产生开裂。                                              | 延误患者治疗，紧急情况下导致死亡  |
|      |       |             |           | 导电膏未均匀涂敷在电极板按压面、放电板相互接触或接近心电监护电极，电极片或电极板金属面与病人皮肤间存在间隙性接触，高压放电时产生了电弧。 | 病人皮肤烧伤。           |
|      |       |             | 模式或参数设置不当 | 能量手动设置错误。                                                            | 错误的能量释放，紧急情况下导致死亡 |
| 信息危害 | 标记和说明 | 使用说明书不完整    |           | 功能操作步骤复杂，没有操作说明标识或提示。设备手动同步除颤操作错误。                                   | 延误治疗              |
|      |       | 性能指标描述不恰当   |           |                                                                      |                   |
|      |       | 预期用途规定不适当   |           |                                                                      |                   |
|      |       | 使用限制条件说明不充分 |           |                                                                      |                   |



|  |         |                    |  |  |  |
|--|---------|--------------------|--|--|--|
|  | 操作说明    | 与产品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 |  |  |  |
|  |         | 其他关于安全使用产品的警告      |  |  |  |
|  | 服务和维护规格 | 服务和维护周期定义不当        |  |  |  |

## 附 2

### 产品技术要求格式（示例）

注：产品技术要求不应当包括上述题目，应当包括下文的内容。

医疗器械产品技术要求编号：

产品名称[详见本指导原则正文第三条第（一）款]

#### 1. 产品型号/规格及其划分说明

##### 1.1 产品型号

.....

##### 1.2 产品规格

按照随附文件和说明书，注册申请人应载明：

##### 1.2.1 物理规格

.....

##### 1.2.2 显示规格

.....

##### 1.2.3 电源/电池规格

交流电源的规格，例如，额定电压、额定电流、额定频率、额定功率等。

内部电池的规格，例如，电池类型（镍氢电池、锂离子电池等），额定电流，额定电压等。

##### 1.2.4 附件的规格

##### 1.2.4.1 附件的结构示意图/彩色图片

.....

#### 1.2.4.2 附件的原材料

按照附件的结构示意图/彩色图片，注册申请人应载明预期与人体接触部分的原材料。

#### 1.2.4.3 附件的规格

附件的物理尺寸和面积、导线的规格等。

### 1.3 产品型号的划分说明

.....

### 1.4 产品分组/分类信息

注册申请人应按照 YY 0505-2012 和 GB 9706.8-2009 载明产品分组/分类信息，为 1 组 B 类。

### 1.5 软件组件

#### 1.5.1 名称

注册申请人应按照软件描述文档载明软件组件的名称。

#### 1.5.2 发布版本

注册申请人应按照软件描述文档载明软件组件的发布版本。

#### 1.5.3 版本命名规则

注册申请人应按照软件描述文档载明软件完整版本的全部字段及字段含义。

## 2. 性能指标

### 2.1 .....

#### 2.1.1 .....

.....

### 2.2 安全和性能标准

全面执行 GB 9706.1、GB 9706.8-2009、GB 9706.15-2008(如适用)、YY 0505-2012、YY 0709-2009 (如适用)、YY/T 0196-2005 标准 (如适用)，产品主要安全特征见附录 A。

## 3. 检验方法

### 3.1 .....

3.1.1 .....

.....

3.2 安全和性能标准

按照 2.2 项对应的方法，进行全面检验，应符合 2.2 的要求。

4. 术语（如适用）

4.1 .....

4.1.1 .....

.....

（分页）

附录 A 产品主要安全特征

1.按防电击类型分类：

2.按防电击的程度分类：

3.按对进液的防护程度分类：

4.按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类：

5.按运行模式分类：

6.设备的额定电压和频率：

7.设备的输入功率：

8.设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分：

9.设备是否具有信号输出或输入部分：

10.永久性安装设备或非永久性安装设备：

11.电气绝缘图：

注册申请人应在电气绝缘图中标明各绝缘路径。

12.电气绝缘图表格：

注册申请人应明确各绝缘路径的名称、绝缘类型、基准电压、试验电压、电气间隙和爬电距离。

附 3

同品种体外同步复律产品的判定

注册申请人应将待评价产品与一个或多个同品种产品（以下简称“二者”）进行对比，证明二者之间基本等同。

注册申请人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、动物实验数据、针对差异性在中国境内开展的临床试验的数据。

一、同品种体外同步复律产品的对比项目

注册申请人应以相同的治疗模式、相似的功能和性能指标为判定的基本出发点，按照表 3 进行同品种产品的判定。

表 3 申报产品与同品种产品的对比项目

| 对比项目        |
|-------------|
| 1.基本原理      |
| 1.1 临床机理和需求 |
| 1.2 工作原理    |
| 2.结构组成      |
| 2.1 产品组成    |
| 2.2 关键元器件   |
| 2.3 关键技术特点  |
| 2.4 功能、性能指标 |

|                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.生产工艺                                                                                                 |
| 4.与人体接触部分的制造材料                                                                                         |
| 5.安全性评价（如生物相容性、电气安全性等）                                                                                 |
| 6.核心算法<br>6.1 双相波的阻抗补偿算法的算法名称、类型、用途和临床功能<br>6.2QRS 波检测算法的算法名称、类型、用途和临床功能<br>6.3R 波识别算法的算法名称、类型、用途和临床功能 |
| 7.适用范围：<br>7.1 适用人群<br>7.2 作用部位和方式：前-侧、前-后、前-左肩胛、前-右肩胛<br>7.3 适应症<br>7.4 使用环境<br>7.5 对使用者和操作者的要求       |
| 8.使用方法                                                                                                 |
| 9.禁忌症                                                                                                  |
| 10.防范措施和警告                                                                                             |
| 11.灭菌/消毒方式                                                                                             |
| 12.包装                                                                                                  |
| 13.标签                                                                                                  |
| 14.产品说明书                                                                                               |

## 二、体外同步复律功能及其性能指标的对比

对于表3的2.4中功能、性能指标的对比，注册申请人应提供二者的同步触发方式和性能指标、体外同步除颤波形及其性能指标的差异性研究资料，详见《体外除颤产品注册技术审查指

导原则》附3。

### 三、判断差异性对安全性和有效性影响的基本原则

如果同步触发方式和性能指标、除颤波形的形态的对比图或二者除颤波形性能指标的统计分析结果明显不一致，那么二者在除颤波形及其性能指标方面具有显著的差异性，会对安全性和有效性产生不利影响。

如果同步触发方式和性能指标、除颤波形的形态的对比图或二者除颤波形性能指标的统计分析结果存在一定程度的差异性，研究人员应提出合理的方法进一步评价差异性对临床安全性和有效性的影响，必要时应进行动物实验或针对差异性在中国境内开展临床试验。

如果同步触发方式和性能指标、除颤波形的形态的对比图或二者除颤波形性能参数的统计分析结果高度一致，二者的差异性一般不会对产品的安全性和有效性产生不利影响。

## 附件 8

# 听力计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听力计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。

本指导原则是对听力计的一般要求，注册申请人应依据具体产品的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。

本指导原则是供注册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

本指导原则适用于听力计及听力测听平台的听力测试模块。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），管理类别为Ⅱ类，产品分类编码为 07-05-01。

听力计是主要用于测定个体听觉灵敏度或听力损失程度的仪器，通过与基准等效阈值相比，确定受试者听力损失情况。包



含纯音测听、延伸高频测听（临床上常称为扩展高频）和语言测听（临床上常称为言语测听，本指导原则采用“言语测听”描述）等功能。

## 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）《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）及相关法规、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“纯音听力计”“筛查型听力计”“临床型听力计”“诊断型听力计”等。

### （二）产品的结构组成

应根据产品自身特点确定结构组成，一般为主机（信号发生器、衰减器、功率放大器、控制器）、电源、换能器（气导耳机和/或骨振器和/或扬声器）、软件和受试者应答装置等。各主要组成部分的作用如下：

1.信号发生器：由振荡电路组成，可以产生稳定的音频信号作为听力计的信号源。可分为产生纯音或语言的测试信号发生器和产生噪音的噪声发生器。测试信号发生器产生的频率范围在125Hz-16kHz或以上之间（纯音听力计的频率范围为125Hz-8kHz，GB/T 7341.4-1998规定延伸高频听力计的频率范围为8kHz-16kHz，目前临床上使用的部分听力计产品延伸高频可达20kHz）。噪声发生器产生掩蔽用的白噪声和窄带噪声信号。

2.衰减器：对输出的纯音信号、掩蔽噪声信号、语言信号等强度进行控制，按一定的强度（如5dB为一档）输出。

3.功率放大器：放大信号的电压和电流，用以驱动耳机、扬声器等，使耳机或扬声器产生一定强度的声音信号，满足听力测试的需求。

4.换能器：它是一种将电能转换为声能或机械振动的电声换能器件。它分为气导耳机、骨振器和扬声器三种类型。

(1) 气导耳机是一种动圈式结构的宽频带耳机，它可以将电信号转换成声信号。主要包括三种类型：压耳式、耳罩式、插入式耳机。测试时声音在空气中经过外耳、中耳传到内耳。

(2) 骨振器（临床常称作骨导耳机）是指把电子振荡转换为机械振动的换能器，目的是密切地耦合到骨结构（一般是乳突部）上。骨振器工作原理是利用振动单元将电信号转换成机械振动，并借由人的颅骨等组织结构传递给内耳，从而让人感知到声音。

(3) 扬声器是指将电信号转换成声信号的换能器，测试时声音在空气中经过外耳、中耳传到内耳。

4.软件（如有）：作为听力计结构组成部分，具备听力计测试相应临床功能，如可选择受试者测试耳、听力级控制、受试者反应时间控制、测试音频率和强度的调节、掩蔽声音的设定、记录和储存测试信息、构建测试者听力图等。

5.受试者应答装置（如有）：受试者听到测试音后，告知测试人员的装置。

### （三）产品工作原理/作用机理

#### 1.产品工作原理

听力计采用心理声学原理，通过电子振荡、放大、衰减等过程产生不同频率和强度的信号以及用于测试中掩蔽效应的各种噪声信号，经过换能器传送给受试者，以达到检测人耳听觉灵敏

度的目的。

## 2. 产品作用机理

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

注册单元划分应依据《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）及产品结构、适用范围和性能指标进行综合判定，判定的基本原则如下：

1. 对于集纯音测听、言语测听和/或延伸高频测听功能于一体的听力计产品，可与单一纯音测听功能的听力计产品划分为同一注册单元。

2. 工作原理、性能、结构方面差异较大的产品，应划分为不同的注册单元。

如：仅含有听力测试模块的听力计产品与除听力测试模块外还包含其他测听模块（如声阻抗测试、真耳测试等）的听力测试平台产品，原则上应划分为不同的注册单元。

对于含有多个模块（如听力测试、声阻抗测试、真耳测试等）的听力测试平台产品，不在本指导原则范畴内，建议参照《医疗器械注册单元划分指导原则》，根据实际情况具体划分注册单元。

3. 对于频率方式不同的听力计应划分为不同的注册单元。

如：固定频率式听力计和连续扫频式应划分为不同的注册单元。

### （五）产品适用的相关标准

本类产品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 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 191-2008     | 包装储运图示标志                                     |
| GB/T 4854.1-2004  | 声学 校准测听设备的基准零级 第1部分：压耳式耳机纯音基准等效阈声压级          |
| GB/T 4854.3-1998  | 声学 校准测听设备的基准零级 第3部分：骨振器纯音基准等效阈力级             |
| GB/T 4854.5-2008  | 声学 校准测听设备的基准零级 第5部分：8kHz-16kHz频率范围纯音基准等效阈声压级 |
| GB/T 4854.7-2008  | 声学 校准测听设备的基准零级 第7部分：自由场与扩散场测听的基准听阈           |
| GB/T 4854.8-2007  | 声学 校准测听设备的基准零级 第8部分：耳罩式耳机纯音基准等效阈声压级          |
| GB/T 7341.1-2010  | 电声学 测听设备 第1部分：纯音听力计                          |
| GB/T 7341.2-1998  | 听力计 第二部分 语言测听设备                              |
| GB/T 7341.4-1998  | 听力计 第四部分 延伸高频测听的设备                           |
| GB/T 14710-2009   | 医用电器设备环境要求及试验方法                              |
| GB/T 16402-1996   | 声学 插入式耳机纯音基准等效阈声压级                           |
| 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 16886.10-2017 | 医疗器械生物学评价 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/T 0316-2016     | 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用                  |
| 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   |

上述标准包括了产品常用的适用标准。注册申请人还应根据产品的特点引用其他适用的标准。

上述标准如有新版发布实施，应执行最新版本。

#### （六）产品的适用范围/预期用途/禁忌症

产品具体适用范围应与申报产品功能、临床应用范围一致，并结合（二）中给出的听力计产品基本功能及常见模块予以确定。如产品适用范围为适用于医护人员在诊断和临床应用中测试受试者的听力。

禁忌的情况：

如近期接受过镫骨或中耳手术、急性外耳道创伤或不适（如严重的外耳炎）及耳道堵塞等患者，具体须经专业人员评估后，是否选择合适的测试方式进行测听。

#### （七）产品的主要风险

该类产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2016 和 YY/T 1406.1-2016（若具有专用软件则适用）相关要求，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 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受程度，是否有新的风险产生。

该类产品在进行风险分析时至少应考虑表 2 中所列产品主要危害，注册申请人还应结合产品自身特点确定其他危害。

表 2 产品主要危害

| 危害的分类    | 危害的形成因素                                                                      | 可能的后果                 |
|----------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 电能（电击危害） | 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，耳机被电流击穿等。 | 有可能造成使用者或受试者的电击伤害。    |
| 能量危害     | 如测试音能量过高。                                                                    | 有可能造成受试者的听力损失。        |
| 热能危害     | 电路或电池短路等。                                                                    | 有可能造成使用者或受试者因热而烫伤或烧伤。 |
| 环境危害     | 物理：工作或存储环境超范围。<br>化学：电池漏液。<br>电磁场：电磁干扰。<br>产品报废时未按照医疗废弃物处理。                  | 造成环境污染、影响周围电器正常运转。    |
| 机械能危害    | 跌落导致显示器、按键等部件损坏。                                                             | 造成产品不能正常使用。           |



| 危害的分类          | 危害的形成因素                                                                    | 可能的后果                     |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 仪器操作           | 软件版本未及时更新,输出的音质频率不准、分贝不够,未按规定时间在第三方机构校准;产品受磨损导致功能退化、失效。                    | 造成产品不能正常使用或测试结果不准确        |
| 生物相容性          | 如与人体可能接触的部件(如耳机垫、骨振器、耳塞)材料不符合生物相容性要求。                                      | 有可能出现细胞毒性、致敏、刺激等伤害。       |
| 交叉感染           | 如可重复使用的与人体接触部件(如耳机垫、骨振器、耳塞),在使用前后不按规范严格地清洁、消毒。如一次性使用的与人体接触部件(如一次性耳塞)被重复使用。 | 有可能对受试者产生交叉感染的伤害。         |
| 不适当的标记和操作说明    | 如产品外部和内部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认,元器件标记不正确,标记不能够永久贴牢,缺少必要的警告说明、使用方法、技术参数等。       | 有可能导致操作者的错误操作。            |
| 由不熟练/未经培训的人员使用 | 该类产品使用比较复杂,操作人员未经过严格培训。                                                    | 有可能导致无法准确获取数据,对受试者造成间接伤害。 |
| 软件危害           | 专用操作软件不稳定致使信号输出或反馈不准确等。                                                    | 测听结果失真。                   |

## (八) 产品的研究要求

根据所申报的产品,提供相应的研究资料。

### 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。对于不适用的标准、标准中不适用的条款及指导原则中的不适用项，需要给出不适用的合理理由。

应提供接口设计说明及集成测试报告。应提供所有配套使用设备（含所有型号）的兼容性验证报告。

产品所具备的基本功能与其宣称的产品预期用途应相匹配。

如果产品预期用于高级临床诊断/研究，产品通常具有气导、骨导、听力级和测试频率、窄带掩蔽噪声、外接信号输入、纯音开关、掩蔽线路、参考纯音、受试者反应系统、电信号输出、信号指示器、测试信号监听、语言传输等功能。

如果产品预期用于临床诊断，产品通常具有气导、骨导、听力级和测试频率、窄带掩蔽噪声、外接信号输入、纯音开关、掩蔽线路、参考纯音、受试者反应系统、电信号输出、信号指示器、语言传输等功能。

如果产品预期用于基本诊断，产品通常具有气导、骨导、听力级和测试频率、窄带掩蔽噪声、纯音开关、掩蔽线路、受试者反应系统等功能。

如果产品预期用于筛查/监测，产品通常具有气导、纯音开关、受试者反应系统等功能。

## 2.生物相容性评价研究

应对成品中与受试者和使用者直接或间接接触的材料的生物相容性进行评价。

生物相容性评价研究资料应当包括：生物相容性评价的依据和方法；产品所用材料的描述及与人体接触的性质；实施或豁免



生物学试验的理由和论证；对于现有数据或试验结果的评价。

### 3.灭菌和消毒工艺研究

（1）生产企业灭菌：如适用，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：如适用，应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：如适用，如灭菌使用的方法容易出现残留，应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：如适用，应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.产品有效期和包装研究

有效期研究参见《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）的相关要求。

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.软件研究资料（如适用）

应参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求。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，应出具关于软件版本命名规则的声明，并明确软件完整版本的全部字段及字段含义，确定软件的完整版本和软件发布

版本。

#### 6. 网络安全要求（如适用）

应参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的相关要求，提供一份单独的网络安全描述文档。

#### 7. 测听专用的外接辅助设备（如适用）

如申报产品主机需与灯箱（儿童测听时常用辅助设备）、打印机、电脑等专用辅助测试设备连接使用，可将辅助测试设备列入注册单元，作为产品组成部分；也可以不列入注册单元，但需在申报资料中明确接口/协议以及对外接设备的参数要求，同时提供申报产品和外接设备的兼容性验证测试资料。接口/协议及外接设备的参数应在说明书中明确。

#### 8. 其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料，如申请人应对产品长时间使用的稳定性进行验证。

#### （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，纯音听力计应满足 GB/T 7341.1-2010《电声学 测听设备 第 1 部分：纯音听力计》的要求；包含言语测听功能的听力计，应满足 GB/T 7341.2-1998《听力计 第二部分：语言测听设备》的要求；包含延伸高频测听功能，应满足 GB/T 7341.4-1998《听力计 第四部分：延伸高频测听设备》的要求。因上述标准为推荐性国家标准，注册申请人如不采用上述标准应在研究资料中说明理由（同时提供替代方法的研究资料和验证资料），但不应低于产品适用的强制性国家

标准/行业标准。注册申请人应结合产品自身功能、工作原理特点、技术水平考虑适用的标准，可参考 IEC 60645-1:2017 标准。

按照 GB/T 7341.1-2010 要求，纯音听力计分为 4 种不同的型式，见表 3。

表 3 纯音固定频率听力计的最低功能要求

| 功能                | 1 型<br>高级临床<br>诊断/研究 | 2 型<br>临床诊断 | 3 型<br>基本诊断 | 4 型<br>筛查/监测   |
|-------------------|----------------------|-------------|-------------|----------------|
| 气导                |                      |             |             |                |
| ——两只耳机            | ×                    | ×           | ×           | × <sup>a</sup> |
| ——附加插入式耳机         | ×                    |             |             |                |
| 骨导                | ×                    | ×           | ×           |                |
| 听力级和测试频率（见表 4）    |                      |             |             |                |
| 窄带掩蔽噪声            | ×                    | ×           | ×           |                |
| 外接信号输入            | ×                    | ×           |             |                |
| 纯音开关              |                      |             |             |                |
| ——纯音出现            | ×                    | ×           | ×           | × <sup>b</sup> |
| ——纯音阻断            | ×                    | ×           |             | × <sup>c</sup> |
| ——脉冲纯音            | ×                    | ×           |             |                |
| 掩蔽线路              |                      |             |             |                |
| ——对侧耳机            | ×                    | ×           | ×           |                |
| ——同侧耳机            | ×                    |             |             |                |
| ——骨振器             | ×                    |             |             |                |
| 参考纯音 <sup>d</sup> |                      |             |             |                |
| ——交替出现            | ×                    | ×           |             |                |
| ——同时出现            | ×                    |             |             |                |
| 受试者反应系统           | ×                    | ×           | ×           | × <sup>c</sup> |
| 电信号输出             | ×                    | ×           |             |                |
| 信号指示器             | ×                    | ×           |             |                |

| 功能                                                                                                           | 1 型<br>高级临床<br>诊断/研究 | 2 型<br>临床诊断 | 3 型<br>基本诊断 | 4 型<br>筛查/监测 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|-------------|--------------|
| 测试信号监听<br>——纯音和噪声<br>——外接输入                                                                                  | ×<br>×               |             |             |              |
| 语言传输<br>——操作者对受试者<br>——受试者对操作者                                                                               | ×<br>×               | ×           |             |              |
| ×为强制要求。<br>a 如果配置头带，可以提供单耳机。<br>b 对自动记录听力计不做强制要求，校准目的除外。<br>c 对于手动听力计不作强制性要求。<br>d 最低的要求是为了提供与测试纯音频率相同的参考纯音。 |                      |             |             |              |

按照 GB/T 7341.1-2010 要求，对于扫频听力计，其频率范围及听力级范围应至少等于表 4 中给出的固定频率听力计的值。

表 4 固定频率纯音听力计应提供的频率及听力级范围的最低要求

| 听力级/ dB <sup>a</sup> |     |    |     |    |     |    |     |
|----------------------|-----|----|-----|----|-----|----|-----|
| 频率/Hz                | 1 型 |    | 2 型 |    | 3 型 |    | 4 型 |
|                      | 气导  | 骨导 | 气导  | 骨导 | 气导  | 骨导 | 气导  |
| 125                  | 70  | —  | 60  | —  | —   | —  | —   |
| 250                  | 90  | 45 | 80  | 45 | 70  | 35 | 70  |
| 500                  | 120 | 60 | 110 | 60 | 100 | 50 | 70  |
| 750                  | 120 | 60 | —   | —  | —   | —  | —   |
| 1000                 | 120 | 70 | 110 | 70 | 100 | 60 | 70  |
| 1500                 | 120 | 70 | 110 | 70 | —   | —  | —   |
| 2000                 | 120 | 70 | 110 | 70 | 100 | 60 | 70  |
| 3000                 | 120 | 70 | 110 | 70 | 100 | 60 | 70  |

| 听力级/ dB <sup>a</sup>                                                                                          |     |    |     |    |     |    |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|-----|----|-----|----|-----|
| 频率/Hz                                                                                                         | 1 型 |    | 2 型 |    | 3 型 |    | 4 型 |
|                                                                                                               | 气导  | 骨导 | 气导  | 骨导 | 气导  | 骨导 | 气导  |
| 4000                                                                                                          | 120 | 60 | 110 | 60 | 100 | 50 | 70  |
| 6000                                                                                                          | 110 | 50 | 100 | —  | 90  | —  | 70  |
| 8000                                                                                                          | 100 | —  | 90  | —  | 80  | —  | —   |
| <sup>a</sup> 最大听力级至少等于列表值。最小听力级对 1~3 型为 -10 dB，对 4 型为 0 dB。使用耳罩式或插入式耳机时，最大听力级可以比表中 500 Hz~8000 Hz 范围的值低 10dB。 |     |    |     |    |     |    |     |

表 5 言语测听功能听力计最低的功能要求

|                                    | A 类            | B 类            |
|------------------------------------|----------------|----------------|
| 信号输出                               |                |                |
| ——两只耳机                             | ×              | ×              |
| ——自由场等效耳机输出                        | × <sup>a</sup> | × <sup>a</sup> |
| ——骨振器                              | ×              |                |
| ——两个扬声器或两个电信号输出 <sup>b</sup>       | ×              | ×              |
| ——对语言试验材料的监听扬声器或耳机                 | ×              | ×              |
| 信号输入                               |                |                |
| ——语言重放装置 <sup>c</sup> 或对录制材料的电信号输入 | ×              | ×              |
| ——用于唇读测试的传声器                       | × <sup>a</sup> |                |
| ——至掩蔽通道的外部信号电输入                    | ×              |                |
| 掩蔽噪声                               |                |                |
| ——语言计权掩蔽噪声                         | ×              | ×              |
| 掩蔽噪声通路                             |                |                |
| ——同侧耳机                             | ×              |                |

|                                                                                                                                                                              | A 类 | B 类 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| ——用于语言试验材料或电信号输出的扬声器 <sup>b</sup>                                                                                                                                            | ×   |     |
| ——对侧耳机                                                                                                                                                                       | ×   | ×   |
| ——第二扬声器或电信号输出 <sup>b</sup>                                                                                                                                                   | ×   | ×   |
| 输出级控制                                                                                                                                                                        | ×   | ×   |
| 掩蔽级控制                                                                                                                                                                        | ×   | ×   |
| 阻断开关                                                                                                                                                                         | ×   | ×   |
| 信号级指示器                                                                                                                                                                       | ×   | ×   |
| 对讲系统                                                                                                                                                                         | ×   |     |
| <p>×为强制要求。</p> <p><sup>a</sup> 自由场等效耳机输出不是强制性的，只作推荐。在提供时应注明 A-E 或 B-E 类。</p> <p><sup>b</sup> 若功率放大器与扬声器不随语言听力计提供，制造厂应规定如何实现本标准的要求。</p> <p><sup>c</sup> 放音装置不一定由听力计制造厂提供。</p> |     |     |

表 6 延伸高频测听功能听力计最低的功能设施

| 功能设施      | 强制：×<br>任选：○ |
|-----------|--------------|
| 气导        |              |
| ——两只耳机    | ×            |
| ——插入式耳机   | ○            |
| 骨导        | ○            |
| 掩蔽-窄带噪声   | ×            |
| 掩蔽线路      |              |
| ——对侧耳机    | ×            |
| 纯音开关      |              |
| ——纯音出现/阻断 | ×            |
| ——脉冲纯音    | ○            |

| 功能设施      | 强制：×<br>任选：○ |
|-----------|--------------|
| 受试者反应系统   | ×            |
| 辅助电信号输出   | ○            |
| 外部信号输入    | ○            |
| 信号指示器     | ×            |
| 操作者对受试者通话 | ○            |

纯音听力计应说明属于 1-4 型中哪一类型，如 1 型、2 型等。同时包含纯音、言语测听功能，应说明属于哪种类型，如 1 型 A 类，2 型 B 类等。

如有附加功能，注册申请人应结合产品要实现的功能，在设计时考虑产品应满足的技术指标。本部分举例给出了听力计产品的通用要求，未列举的相关要求，注册申请人应结合其产品自身功能和工作原理特点补充。

1.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》、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》（如适用）的要求。

2.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》和 GB/T 7341.1-2010《电声学 测听设备 第 1 部分：纯音听力计》的要求。

3.环境试验要求：应符合 GB/T 14710-2009《医用电器环境要求及试验方法》的要求。

4.软件功能要求（如适用）：

应参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》（国家食品



药品监督管理局通告 2015 年第 50 号) 的相关要求。

## 5. 网络安全 (如适用)

网络安全应参照《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) 的相关要求。

产品若含有测听专用的外接辅助设备(可纳入同一注册单元的), 应在产品技术要求中明确相关性能参数要求。

### (十) 同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

同一注册单元的典型产品应根据产品风险与技术指标的覆盖性进行选择, 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, 如纯音听力计 1 型可覆盖 2 型、3 型、4 型。同一注册单元中, 若功能不能互相覆盖, 则典型产品应为多个型号。

### (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

应明确产品生产工艺过程, 可采用流程图的形式。工艺流程图中应明确关键工序、特殊过程(如有)。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(如有)的控制方法。

#### 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。

## （十二）产品的临床评价要求

听力计临床评价资料应符合《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《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。

听力计为《国家药监局关于公布新增和修订的免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（2019年第91号）中产品，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》中“五、列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》产品的临床评价要求”提交临床评价资料。如申报产品与目录内容不同或有差异，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》相应内容提交差异性依据，或按照同品种对比/临床试验途径提交临床评价资料。同品种对比可明确需对比的具体内容，针对差异提交相应的评价资料。

## （十三）产品的不良事件历史记录

申请人在风险分析时应关注同品种医疗器械产品的不良事件历史记录。应详细阐述不良事件发生的情况，并根据不良事件的情形分类，分析不良事件发生的原因。

## （十四）产品说明书和标签要求

说明书、标签和包装标识除应当符合《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）和相关标准要求外，还应结合产品特点明确以下内容：

1.应明确产品工作环境条件：温度、相对湿度、环境气压。

注册申请人应给出校准时环境参数的实际值。当使用地区的环境条件与校准地区不相近时，应在使用地区通常的环境气压下重新校准。

应说明是否需要在专业测听室使用。若注册申请人声明产品可用于非专业测听室使用，应在研究资料中提供相关证明资料。

2.应说明产品对病人诊断只起辅助作用，请医生结合临床表现和症状作出诊断。

3.一般不应对自动分析软件作出准确率的描述，并应提示听力计自动分析软件分析的结果需要医师人工判读和校对。

4.应告知与其他设备共同使用时可能产生的影响，如可以外接听辅助设备，应明确接口/协议及外接设备的参数要求。

5.应明确产品可同时测试的受试者人数。

6.应明确对产品操作人员的专业要求。

7.应明确产品的配置是否可用于儿童及婴儿测试。

8.应说明换能器的种类和连接方法。

9.应给出换能器的安装方法，更换方法。

10.应给出重复使用的换能器的清洁、消毒和保存方法。

11.应给出产品校准周期及日常使用时生物学校准的注意事项。

12.应给出听力图格式。

听力计显示或打印听阈级，可为列表形式或图示形式（如听力图）。对于听力图，在频率轴上一个倍频程应对应听力级轴上20dB。如果需要以绘图形式表示听阈值，应使用表7中的符号，气导邻近点用直线连接，骨导用虚线连接。

表 7 听阈级的图示符号

| 纯音测听方法                                   |         | 符号 |    |
|------------------------------------------|---------|----|----|
|                                          |         | 右耳 | 左耳 |
| 气导                                       |         | ○  | ×  |
| 骨导                                       | 乳突位置加掩蔽 | □  | ⊐  |
|                                          | 前额位置加掩蔽 | └  | ┐  |
| 无反应符合举例气导                                |         | ⦿  | ↘  |
| 注：本表格中没有描绘 GB/T 16403 中规定的所有纯音测听符号的表示方法。 |         |    |    |

如果符号和连线用颜色表示，则红色用于右耳，蓝色用于左耳。

#### (十五) 听力测听专业术语

1.气导（**air conduction**）：声音在空气中通过外耳与中耳到达内耳的传递过程。

2.骨导（**bone conduction**）：声音主要由颅骨的机械振动间接到达内耳的传递过程。

3.耳科正常人（**otologically normal person**）：健康状况正常，无任何耳病症状，耳道无耵聍堵塞，无过度噪声暴露史，无耳毒性药物或家族性听力损失者。

4.等效阈声压级（**monaural earphone listening**）：以规定的力将规定类型的耳机戴在给定测试耳，测得规定频率上的听阈，以得到听阈时的电压激励该耳机，使其在规定的声耦合器或耳模拟

器中产生的声压级。

5.基准等效听阈声压级（RETSPL）：对规定的频率，用规定类型的耳机，在规定的声耦合器或耳模拟器中，测得的数量足够大的男女两性、年龄为 18 岁~25 岁的耳科正常人的耳的等效听阈声压级的中位数。

6.等效听力级（monaural listening）：以规定的力将规定型号的骨振器戴在人的乳突或前额部，测得给定耳规定频率的听阈，以得出听阈时的电压激励该骨振器，使其在规定的力耦合器上产生的振动力级。

7.基准等效听力级（RETFL）：对规定的频率，用规定型号的骨振器，在规定的力耦合器上，测得的数量足够大的男女两性、年龄为 18 岁~25 岁的耳科正常人的耳的等效听力级的中位数。

8.纯音听力级（HL）：在规定的频率，采用规定类型的换能器，以规定的佩戴方式，由换能器在规定的耳模拟器或力耦合器中产生的声压级或振动力级，减去相应的基准等效听阈声压级或基准等效听阈振动力级。

9.仿真耳（artificial ear）：给耳机提供的声阻抗等效于成人耳平均声阻抗的校准耳机的装置。

10.声耦合器（acoustic coupler）：预定形状和体积的空腔，连同用来测量腔内声压的传声器一起作耳机校准用。

11.力耦合器（mechanical coupler）：对作用以规定静态力的振动器提供规定的力阻抗。并装有能测定振动器与力耦合器之间接触表面交变力级的力电换能器。

## 12.掩蔽（masking）：

a）一个声音的听阈由于另一个（掩蔽）声音的出现而提高的现象。

b）被提高的听力级的量，用分贝表示。

13.有效掩蔽级（effective masking level）：规定的掩蔽声级，其数值上等于理论上的正常人由于掩蔽声的出现而使纯音听阈提高的听力级。

## 三、审查关注点

审查中需重点关注以下几个方面：

（一）产品注册单元划分是否符合本指导原则界定的听力计范畴及《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求，产品命名是否符合《医疗器械通用名称命名规则》要求。

（二）产品性能指标是否引用了本指导原则规定的执行标准。

（三）产品注册检验时，同一注册单元中电气安全和性能检测典型型号的选取是否具有代表性，电磁兼容检测是否涵盖所有申报型号规格。

（四）产品的临床评价资料是否符合要求。

（五）说明书内容是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及本指导原则的要求。

## 四、编制单位

牵头单位：四川省食品药品审查评价及安全监测中心，参与单位：江苏省食品药品监督管理局认证审评中心、辽宁省认证审评院。

## 附件 7

### 热敷贴（袋）产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行热敷贴（袋）产品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。

本指导原则系对热敷贴（袋）产品的一般要求，申请人在参考本指导原则准备注册申报资料时，应依据自身产品的具体特性对申报资料进行充实和细化，若认为产品不适用于相关条款和内容，应具体说明理由，并提供相应的科学依据。

本指导原则是对申请人和审评人员的技术指导性文件，不作为法规强制执行，亦不包括注册审批涉及的行政事项。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。申请人和审评人员应密切关注涉及产品的法规变化情况，及时对产品进行更新和变化，以保证申报产品符合国家最新的法规要求。

本指导原则所编制的核心内容是在目前的科技认识水平、法规要求、标准体系和产品现状的基础上编制完成的，随着科学技术的不断发展、法规的更新和相关标准的不断完善，本指导原则的相关内容也将会进行适当的调整。



## 一、适用范围

本指导原则适用于：

YY 0060-2018《热敷贴（袋）》（注：本指导原则中标准适用于最新版本，下同。）所规定的将主要材料成份（铁粉、水、活性炭、食盐等，且不含任何药物成分），按一定比例放入内袋密封，利用铁粉氧化的升温致热原理，通过热传导作用方式对患者进行辅助治疗的贴敷类产品。

多功能敷贴类产品（如具有磁疗、远红外等功能）的热敷贴（袋）部分，应适用于本指导原则。

不适用于：

含有化学成分、中药材（或天然植物）及其提取物等，所含成分发挥药理学、免疫学或者代谢作用的贴敷类产品；

含有化学成分、中药材（或天然植物）及其提取物等，不能证明不发挥药理学、免疫学或者代谢作用的贴敷类产品。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称要求

在《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）中，热敷贴（袋）的管理类别为二类，

产品分类编码为 09-02-01。

产品名称应为通用名称，并符合《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）等相关法律法规、规范性文件的要求。核心词为“热敷贴（袋）”，特征词 1 产品作用方

式（指产品与人体接触方式），如直接接触皮肤产品为接触式，不直接接触皮肤产品为非接触式等，特征词2 产品结构特点（产品主体结构方面的特有属性），如粘贴式和非粘贴式等；特征词3 按产品使用部位（指产品发挥其主要功能的患者部位），如关节和颈椎等。

## （二）产品的结构和组成

热敷贴（袋）是一种外用敷贴，为局部使用产品，铁粉与空气中的氧气发生氧化反应致热的发热产品，一般为一次性使用。按使用方式可分为粘贴式和非粘贴式，按与人体接触方式可分为直接接触皮肤式和非直接接触皮肤式。

热敷贴（袋）一般由无纺布层（或其他医用材料）、透气层、发热料层（以铁粉、水、活性炭、食盐等为原料）、粘贴层（医用胶带/压敏胶层）和防粘隔离层（硅油纸、离型纸/膜）及外袋组成。

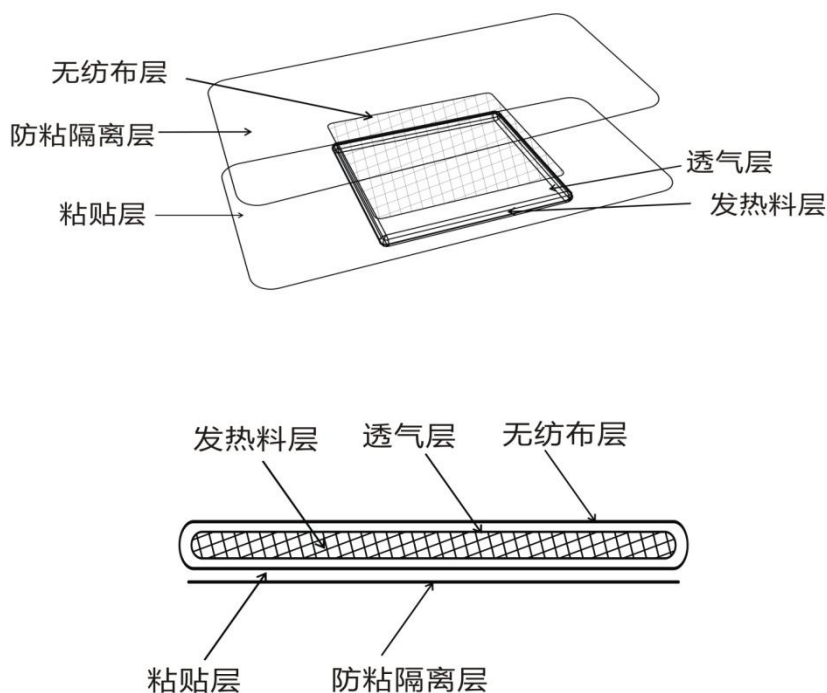


图 1-常见的粘贴式结构示意图



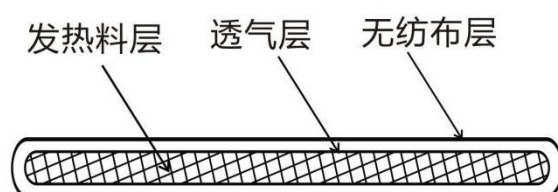
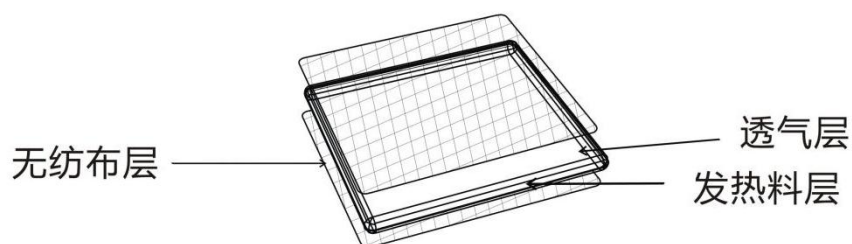


图 2-常见的非粘贴式结构示意图

### 1.外袋

热敷贴（袋）由于其发热原理，在贮存时需隔绝空气，因此，需要具有密封性能的外包装袋或外包装真空袋来保证包装的气密性，即阻隔空气中的氧气，防止发热包中水分蒸发。

### 2.无纺布层

热敷贴（袋）放热过程中控制放热时间和温度是通过透气膜透氧率进行控制的，而透气膜较薄、易破损，覆盖一层无纺布可以防止透气膜磨损，又因其柔软特性，使用时舒适度较高。

### 3.透气层

热敷贴（袋）放热过程中控制温度和放热时间是通过透气膜透氧率进行控制的。如果透氧率过高，发热包释放的热量比较集中，会导致温度过高而烫伤皮肤，且持续放热时间较短。如果透氧率过低，会导致温度过低，无法达到辅助治疗目的。

#### 4.发热料层

以铁粉、水、活性炭、食盐等原料混合而成，是热敷贴的核心组成部分。其发热时间和发热温度除与氧气透过率有关，还与该发热料层的原料配比有关。另外铁粉的纯度及粗细都会直接影响温度特性。

#### 5.粘贴层

使热敷贴（袋）可以直接固定于皮肤或者衣物上。一般由压敏胶和背衬组成，常用医用胶带。

#### 6.防粘隔离层

使热敷贴（袋）在使用前保持粘性，方便使用。

以上列举了热敷贴（袋）的一般结构组成，部分产品发热料层中含有保温材料（如蛭石），保水材料（如吸水树脂）等，部分产品含有缓释热垫，申请人应详述各组成部分的材料。产品内袋一般由无纺布层、透气层和粘贴层组成，申请人应明确内袋、外袋和粘贴层的材质和物理尺寸，必要时，可配示意图。申报时需提供产品各组成部分的清晰图片。

### （三）产品工作原理/作用机理

#### 1.工作原理

主要材料（铁粉、水、活性炭、食盐等，且不含任何药物成分），按一定比例放入内袋密封，铁粉接触空气中的氧气，在盐和水作用下发生化学反应产生热量。

#### 2.作用机理

热效应是热敷贴（袋）产品的主要作用机理，其治疗作用为在体表特定部位进行热传导，使局部温度升高，扩张血管，

促进局部血液循环。

#### （四）注册单元划分的原则和实例

热敷贴（袋）的注册单元原则上以功能、性能指标和预期用途为划分依据。

1.产品的功能不同应作为不同注册单元进行注册。

如：多功能敷贴类产品和单一功能敷贴类产品，由于功能、性能指标和预期用途均不相同，应作为不同注册单元。

2.产品温度特性的最高温度和持续时间不同应作为不同注册单元进行注册。

如：直接与人体皮肤接触和不直接接触产品最高温度不同，材料的生物学评价要求不同，应作为不同注册单元。

#### （五）产品适用相关标准

热敷贴（袋）产品适用的标准见表 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/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 0060—2018       | 热敷贴（袋）                        |
| YY/T 0148—2006     | 医用胶带通用要求                      |

| 标准编号           | 标准名称              |
|----------------|-------------------|
| YY/T 0287—2017 | 医疗器械质量管理体系用于法规的要求 |
| YY/T 0316—2016 | 医疗器械风险管理对医疗器械的应用  |

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和一些较为特殊的标准。

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品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。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

1.适用范围：用于促进局部血液循环和组织代谢，有助于消散水肿，抑制炎症，缓解肌肉紧张所致的疼痛。

2.预期使用环境：无特殊要求，避免在易引起热敷贴（袋）温度过高的环境使用，如：高压氧舱、电热器具附近。

3.适用人群：应明确患者人群的信息，如患者年龄范围等。患有恶性肿瘤者、佩戴心脏起搏器者、合并有心脑血管、肝、肺、

肾和造血系统等严重原发性疾病者；精神病患者；孕妇及哺乳期妇女；体质极度虚弱者、儿童及对温度变化不太敏感的患者使用应遵医嘱。

4.禁忌症：包括不限于皮肤破损、溃烂、感觉障碍、急性闭合性损伤、化脓性感染及急性期炎症患者，恶性肿瘤、活动性结核、精神类患者，皮肤病、严重糖尿病、高热患者及对产品材质过敏者。

## （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，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等。

### 2.风险分析清单

热敷贴（袋）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。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 危险 (源)、可预见的事件序列和危险情况示例对“热敷贴 (袋)”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 1), 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 1 产品主要危害

| 危险 (源) |            | 可预见的事件序列               | 危险情况                                  | 可发生的伤害              |
|--------|------------|------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| 生物学危害  | 生物相容性      | 与皮肤接触的材料生物不相容          | 生物不相容的材料接触患者皮肤                        | 引起患者水肿和红肿等过敏        |
| 能量危害   | 热能         | 产品的发热材料存在缺陷, 如配方配比存在问题 | 产品最高温度过高                              | 患者被烫伤               |
|        | 扭转力、剪切力和张力 | 使用过程中产品撕裂损坏            | (1) 造成产品无法正常使用<br>(2) 造成主要原料 (如铁粉) 外泄 | 功能性、使用性丧失<br>引起患者过敏 |



| 危险（源） |           | 可预见的事件序列                     | 危险情况                          | 可发生的伤害                                       |
|-------|-----------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|
| 操作危害  | 功能丧失或降低   | 产品的发热材料存在缺陷，如配方配比存在问题        | 发热持续时间不足                      | 产品无法达到预期疗效                                   |
|       |           | 粘贴性能存在问题（粘贴式）                | 粘贴不牢易脱落不能持续粘贴在需治疗部位           | 产品无法达到预期疗效                                   |
|       |           | 剥离强度太大（粘贴式）                  | 剥离强度过大、使用后难以剥离                | 剥离过程损伤患者皮肤                                   |
| 环境危害  | 运输和储存环境不当 | 储运过程中发生机械性破坏                 | （1）产品损坏<br>（2）产品非正常发热         | 功能性、使用性丧失                                    |
|       |           | 储存或运输条件偏离预定的环境条件（如温度、湿度）。    | （1）产品非正常老化<br>（2）过高湿度造成产品提前发热 | 功能性、使用性丧失                                    |
| 信息危害  | 信息不恰当或不完整 | 不适当的预期使用规范                   | 产品使用不适当                       | 功能性、使用性丧失<br>低温灼伤                            |
|       |           | 说明书上的注意事项不全，如没提供使用后的处理信息     | 产品使用后处置不当                     | 破坏环境                                         |
|       | 限制未充分公示   | 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或缺失 | 重复使用                          | 功能性、使用性丧失<br>引起感染<br>交叉感染<br>对人体产生副作用或引发其他伤害 |
|       |           | 未提供使用期限信息                    | 超期使用                          | 产品无法达到预期疗效                                   |

## （八）产品的研究要求

### 1. 产品性能研究

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。

热敷贴（袋）的性能研究可参照 YY 0060—2018《热敷贴（袋）》。若适用的国家标准、行业标准中有不采纳或偏离的条款，应说明不适用的理由。

### 2. 生物相容性评价

与人体直接接触的，应按照《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）提交生物学评价报告。

生物相容性评价应根据预期用途明确热敷贴（袋）预期与人体接触的部位、接触性质、接触时间以及所采用的材料的种类。根据接触性质、接触时间、材料的种类等信息选择合适的评价方式开展评价研究。

如需进行生物相容性试验，应按照 GB/T 16886 系列标准的要求开展。并注意：

（1）生物相容性评价应对成品中预期与人体接触的部分进行评价。

（2）研究资料中的生物学试验报告可提供境内检验报告或境外检验报告，检验报告中应包括样品制备方法、试验方法及试验结果。境外报告需提供国外实验室表明其符合 GLP 实验室要求的质量保证文件。



### 3.灭菌/消毒工艺研究

热敷贴（袋）通常为一次性使用非无菌提供的产品，不涉及灭菌/消毒工艺。

### 4.产品有效期和包装研究

热敷贴（袋）产品应提供有效期验证报告。热敷贴（袋）类产品有效期属于货架有效期，验证类型通常可分为加速稳定性试验或实时稳定性试验两类，试验后产品的使用性能仍符合产品技术要求。

热敷贴（袋）的包装应该能够保护其免受不利的储存和运输条件影响所造成的损害。对于热敷贴（袋）类产品，主要是从发热材料和封装材料的保护角度出发，目的是保障其使用性能。应提供包装的信息，包括不限于包装材料、包装尺寸、包装方式、包装封口工艺等，可通过图示说明。

包装及包装完整性：产品包装应进行完整性测试，并提供运输过程和存储环境对产品产生影响的验证资料。

### （九）产品技术要求的主要性能指标

#### 1. 产品型号/规格及其划分说明

##### 1.1 型号规格

##### 1.2 划分说明

##### 1.3 材料组成

##### 1.4 材料要求

明确型号规格及划分依据。对于有多种型号的情况，必要时，可列表和/或提供图示说明各型号之间的异同。

## 2. 性能要求

热敷贴（袋）产品应至少包含以下技术指标的要求，注册申请人可根据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。主要性能指标如下：

### 2.1 尺寸

内袋及粘贴面尺寸应符合制造商的规定，允差±10%。

### 2.2 外观

热敷贴（袋）的内、外袋包装整齐，不准许破裂；印刷清晰，不得脱落。

### 2.3 外包装的密闭性

将包装完整的热敷贴（袋）沉入水中，减压 1min，不准许有气泡连续产生。试验后内部应无试验用水渗入。

### 2.4 内袋抗跌落

内袋置于 1.5m 高处，使其自由落下到地面上 10 次，不得开裂。

### 2.5 包装袋拉张强度

#### 2.5.1 内袋强度

非粘贴内袋：横向、纵向在 100N 拉力下，不准许出现破损。

粘贴内袋：横向、纵向在 50N 拉力下，不准许出现破损。

#### 2.5.2 外袋强度

横向、纵向在 30N 拉力下，不准许出现破损。

#### 2.5.3 外袋材料的气密性

外袋的透湿性：水蒸气透过率 $\leq 4.0\text{g}/(\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$ 。

外袋的透氧性：氧气透过量 $\leq 12\text{cm}^3 / (\text{m}^2 \cdot 24\text{h} \cdot 0.1\text{MPa})$   
[相当于  $6.1 \times 10^{-14} \text{mol} / (\text{m}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{Pa})$  ]。

## 2.6 粘贴性能

粘贴式热敷贴（袋）的粘贴部分应有良好的持粘性，在温度特性测试试验后不得有脱落现象。

## 2.7 剥离强度（与皮肤直接接触产品适用）

粘贴式产品制造商应规定剥离强度的相关要求。

## 2.8 温度特性

温度特性应使用 YY 0060-2018《热敷贴（袋）》附录 A 规定的温度试验方法进行试验。

### 2.8.1 最高温度

制造商应规定热敷贴（袋）的最高温度，允差 $\pm 5^\circ\text{C}$ ，且直接与人体皮肤接触的热敷贴（袋）的最高温度应不大于  $60^\circ\text{C}$ ；不直接与人体皮肤接触的热敷贴（袋）的最高温度应不大于  $70^\circ\text{C}$ 。

### 2.8.2 升温时间

热敷贴（袋）的升温时间应 $\leq 20\text{min}$ 。

### 2.8.3 持续时间

热敷贴（袋）的持续时间应不小于制造商的规定。

### 2.8.4 温度保证时间

热敷贴（袋）的温度保证时间应 $\geq$ 持续时间的 50%。

## 2.9 有效期及临近效期产品的温度性能

制造商应规定出产品的有效期，临近效期产品的温度特性应满足相关要求。

## （十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

如选择典型性型号进行检测，应提交典型性声明，从技术角度明确选择典型性型号的依据。所选产品应能代表全部申报产品的安全性、有效性。同一注册单元不同型号产品如存在主要性能指标差异，建议对差异部分进行考察。

## （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。

### 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《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，热敷贴（袋）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。

### （十三）产品的不良事件历史记录

制造商应关注相关产品的不良事件。

目前该类产品常见不良事件为烫伤型皮肤水泡和皮肤红肿、瘙痒、皮疹等过敏症状。

### （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）及热敷贴（袋）YY 0060-2018等相关标准要求。此外应完善以下内容：

1.应给出使用方法、使用频次及贴敷部位等。

2.禁忌症及慎用人群。

2.1 禁忌症中建议包含以下内容：

包括不限于皮肤破损、开放性伤口、溃烂、感觉障碍、急性闭合性损伤、化脓性感染及急性期炎症患者，恶性肿瘤、活动性结核、精神类患者，皮肤病、严重糖尿病、高热患者及对产品材质过敏者。

2.2 慎用人群建议包含以下内容：

患有恶性肿瘤者、佩戴心脏起搏器者、合并有心脑血管、肝、肺、肾和造血系统等严重原发性疾病者；精神病患者；孕妇及哺乳期妇女；体质极度虚弱者、儿童及对温度变化不太敏感的患者。

3.注意事项、警示及提示性内容。

注意事项、警示及提示性内容建议包含（不限于）以下内容：

3.1 不直接接触人体皮肤的产品，应对隔离物材质和厚度进行说明；

3.2 高海拔地区可能会影响产品使用效果，建议制造商根据

研究资料给出要求；

3.3 热敷贴（袋）用于眼部时，温度及使用时间以使用者舒适为宜。眼部有疾病患者使用遵医嘱；

3.4 产品不能代替药物治疗；若配合药物使用，需咨询专业医生。

3.5 建议在清醒状态下使用，避免剧烈运动及睡眠中使用；

3.6 使用时应避免产品发生挤压；

3.7 在同一位置长时间使用，存在低温烫伤的风险。

### 三、审查关注点

（一）产品主要材料成分中不应出现磁片（磁粉）、元素层、陶瓷粉、药物等成分。

（二）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。

（三）直接接触皮肤式产品应进行生物相容性评价，并符合要求。

（四）包装完整性研究是否包括气密性研究，效期研究是否包括临近效期产品温度性能研究。

（五）安全风险管理报告要审查产品的主要风险（包括设计、原材料、加工工艺、运输和储存条件及使用等方面）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。

（六）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 0060—2018《热敷贴（袋）》及有关标准的要求。



（七）检测报告的产品名称、型号、生产商等基本信息应与申报一致。应明确检测依据和结论。性能部分应与技术要求中性能部分的要求表述一致，安全部分应全面引用相关强制性标准，依据产品的适用性出具完整报告。

（八）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。

适用范围在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的叙述是否一致。

（九）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**

牵头单位：重庆市医疗器械技术审评认证中心。参与单位：北京市医疗器械技术审评认证中心、福建省食品药品认证审评中心

## 附件 6

# 冲击波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第二类冲击波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。

本指导原则是对冲击波治疗仪的一般要求,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

本指导原则适用于气压弹道式的冲击波治疗仪。

其他类型的冲击波治疗仪设备可参考本指导原则。

根据新《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 09(物理治疗器械)—04



（力疗设备/器具）—05（冲击波治疗设备）。

## 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，或以产品结构、控制方式为依据命名，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：冲击波治疗仪、气压弹道式体外冲击波治疗仪。

### （二）产品的结构和组成

冲击波治疗仪一般由主机、控制手柄（内含子弹体）、治疗头和空气压缩机（一般包含在主机内）及相关附件组成。主机部分一般可包括控制电路（包括主板、电源模块、显示器等）、电磁阀、过滤器、安全阀和连接管路等，控制手柄可包括手柄主体、电磁阀、子弹体和弹道管、触发按钮和连接管路等。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。产品结构框图示例如下：

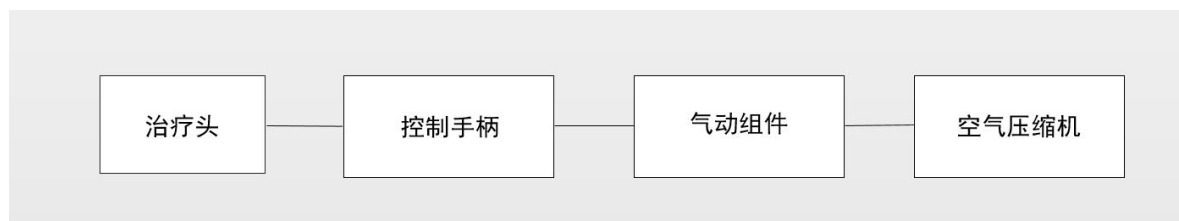


图1 气压弹道冲击波治疗仪结构框图

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：

气压弹道式体外冲击波治疗仪是通过空气压缩机压缩空气，经主机控制使压缩空气推动控制手柄中的子弹体，子弹体再撞击治疗头，产生冲击波。

#### 2.作用机理：

冲击波是一种通过振动、高速运动等导致介质快速或极速压缩而聚集产生能量的具有力学特性的声波，可引起介质的压强、温度、密度等物理性质发生跳跃式改变。

### （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结构、性能指标和适用范围为划分依据。适用范围、产品性能、技术原理和结构组成（控制手柄，治疗头，子弹体、压缩机和主机）基本相同的不同型号医疗器械，原则上可划分为同一注册单元。但如果各型号间在适用范围、性能、结构方面差异较大，则应划分为不同的注册单元。

### （五）产品适用的相关标准

目前与产品相关的国家标准、行业标准列举如下：

表1 相关产品标准

|                   |                             |
|-------------------|-----------------------------|
| GB/T 191—2008     | 包装储运图示标志                    |
| GB 9706.1—2007    | 医用电气设备 第1部分：安全通用要求          |
| GB/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                 |
| 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 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 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                    |
| YY 0950—2015       | 气压弹道式体外压力波治疗设备                       |
| YY 1057-2016       | 医用脚踏开关通用技术条件                         |

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/禁忌证

### 1.适用范围

产品具体适用范围应与申报产品性能、配置等一致，应有相应的临床评价资料支持。适用范围应体现适应证：

例如：

该产品适用于对肩周炎、网球肘的辅助治疗。

本产品供医疗机构中具备相关专业知识的操作者使用。

### 2.禁忌证

应说明产品禁忌证：如出血性疾病、凝血功能障碍患者、血栓局部及临近区域、儿童骨骺端、严重认知障碍及精神疾病患者、起搏器局部、肿瘤局部、孕妇下腹部、肌腱筋膜断裂及严重损伤患者、脑、脊髓、大血管及重要神经干走行区域等以及医生认为不适宜的情况。

## （七）产品的主要风险

1.冲击波治疗仪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）识别医疗器械与安全有关特性的问题，可参考 YY/T 0316—2016 的附录 C。

（2）危险（源）、可预见的事件序列和危险情况，可参考 YY/T 0316—2016 的附录 E、I。

（3）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收程度，是否有新的风险产生。

(4) 风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受评价，可参考 YY/T 0316—2016 的附录 F、G、J。

2. 根据 YY/T 0316—2016 的附录 E，列举了冲击波治疗仪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，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 产品主要危险（源）、可预见的事件序列和可能发生的伤害之间的关系

| 危险（源）       | 可预见的事件序列                                                            | 伤害                                    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 电能          | 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；<br>机器外壳的防护罩封闭不良；不适当的供电电压；电磁兼容性能不符合要求。 | 严重时导致操作人员触电死亡；<br>影响其他设备的正常运转，导致人体伤害。 |
| 机械          | 设备外壳粗糙、有毛刺；设备没有足够的外壳机械强度和刚度；机械稳定性不够。                                | 导致操作人员碰伤、挤伤、划伤等伤害。                    |
| 噪声          | 系统管路互碰或运动部件损坏；压缩机噪声。                                                | 噪声污染。                                 |
| 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；产品消毒不当，或未进行清洁消毒处理。                             | 使用者皮肤受到刺激；人员感染。                       |
| 人为因素        | 操作人员使用不当；治疗模式设定不恰当；软件被误操作。                                          | 延误治疗。                                 |

| 危险（源） | 可预见的事件序列                                                                                                                                    | 伤害                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 随机信息  | 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；说明书缺少必要的警告说明和详细的使用方法；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；对设备的使用寿命或终止使用的条件没有明确规定。 | 对患者造成二次伤害或不能正确操作，延误治疗。 |
| 运输和贮藏 | 不恰当的包装：产品防护不当导致设备运输过程中损坏等。<br>不适当的环境条件：在超出设备规定的贮藏环境（温度、湿度、压力）贮藏设备，导致设备不能正常工作等。                                                              | 影响产品质量，治疗效果不佳。         |
| 失效模式  | 由于老化、磨损和重复使用而致功能退化：长时间使用后气泵漏气，触发按键失灵等。                                                                                                      | 失去医疗作用。                |

企业还应根据自身产品特点确定其他危险，并对采取控制措施后的剩余风险进行分析和评价。

## （八）产品研究要求

### 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，需对冲击波治疗仪产品所采用的工作原理进行详细描述，应对能量密度、穿透深度、紧急状态下保护措施等关键指标进行研究。

## 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，提供所有与人体接触材料的名称和基本成分名称。

## 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的确定依据及必要的验证资料。

## 4.产品有效期和包装研究

有效期参见《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》的相关要求。

因各生产企业采用的原材料不同，同时考虑到使用频次的不同及一些不可预期的因素，产品的实际有效期会不同。应对产品有效期进行研究验证。

应根据自身产品临床应用和产品设计情况，确定出产品整机、关键部件（如控制手柄）。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。

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。

## 5.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、远程监测或采用存储媒介以进行电子数据交换产品，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局通告 2017 年第 13 号）的要求单独提交一份网络安全描述文档，在产品技术要求中明确数据接口、用户访问控制的要求，在说明书中明确网络安全相关要求。在许可事项变更时，注册申请人应根据网络安全更新情况提交网络安全描述文档或常规安全补丁描述文档或无变化真实性声明，如适用应当在产品技术要求或说明书中体现网络安全的变更内容。在延续注册时，如适用，注册申请人应单独提交一份常规安全补丁描述文档。

## 6.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

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国家标准、行业标准的要求。如对标准中有部分条款不适用，企业应提交编制说明充分阐述不适用的原因。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一环之一。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局通告2014年第9号）的规定编制。

可以通过是否具有以下主要内容来进行审评。

#### 1.规格型号

在符合注册单元划分规则的前提下可根据不同的适用范围、



结构组成、技术参数分为不同的规格型号。应明确主机、控制手柄、其他组件的配合关系。

应指明所有预期与人体接触部分并给出其材质。

## 2.软件信息

根据《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）和《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，需对软件名称、型号规格、发布版本、完整版本命名规则、运行环境等作出规定。应明确软件全部临床功能纲要。

## 3.性能指标

制造商拟定的性能指标应涵盖YY 0950—2015《气压弹道式体外压力波治设备》规定的安全要求和性能要求。不同主机/控制手柄/治疗头组合应分别进行检测。

软件功能应符合说明书及软件描述文档中的功能描述。

若产品具有网络连接功能以进行电子数据交换、远程监测或采用存储媒介以进行电子数据交换的功能，应根据《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》制定相应要求。

## 4.安全性能

应符合GB 9706.1—2007的要求。

## 5.电磁兼容

应符合YY 0505—2012的要求。（应明确电磁兼容分组分类）

## 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代表产品确定原则和实例

注册检验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，应充分考虑产品功能、结构组成、控制方式及其他风险等方面；代表产品应是功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

注册单元内各型号的主要安全指标、性能指标不能被代表型号全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的产品作为代表产品，同时还应考虑其他型号中未被代表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：结构组成（如台式和立式）、工作压力、工作频率、输出通道、关键元器件异同等。

#### （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，特别是关键工序和特殊过程。

本类产品的关键过程一般包括整机线路板调试等。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

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）、《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要求进行。

## 1.通过同品种产品临床数据进行评价

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，并按照《医疗器械临床评价技术指导原则》中申报产品与同品种医疗器械的对比项目（有源医疗器械）逐条比对。

申报产品的基本原理、结构组成、适用范围、使用方法和性能要求（重点关注治疗头规格、工作压力、能量密度、穿透深度、碰撞频率、脉宽）应与同品种产品基本等同。

若申报产品与同品种产品存在差异性，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。对于基本原理、结构组成、适用范围、使用方法和性能要求需重点考虑的条款，如存在显著性差异，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差异性是否对产品的安全有效性产生不利影响，应提供申报产品自身的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，则可认为二者基本等同。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，产品的风险可接受。

## 2.开展临床试验

如需开展临床试验，申请人应按照《医疗器械临床试验质量管理规范》开展临床试验。

### （十三）产品的不良事件历史记录

注册申请人应关注和检索不良事件并提供产品不良事件的监测记录。

### （十四）产品说明书和标签要求

说明书、标签、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）、GB 9706.1、YY/T 0466.1、YY 0950、YY 0505的要求进行编写。一般应包括以下内容：

- 1.产品适用范围及禁忌证、主要性能指标、软件发布版本。
- 2.关于工作原理的说明、标签。
- 3.主要结构组成。
- 4.关于产品安装的说明。
- 5.对于产品使用方法、产品寿命、维护保养等情况的说明。
- 6.对于电磁兼容所声称的有关内容（预期场所、类别等）。
- 7.对于安全性方面的注意事项和提示。
- 8.警示性说明，如：不用于爆炸性环境，化学药品的保管场所等。
- 9.常见故障及排除方法。
- 10.清洁/消毒方式。
- 11.运输条件、储存条件。
- 12.明确产品的配置清单、配件的更换周期及更换方法。
- 13.明确说明书的编制和修订日期等。

产品说明书的内容均应有明确的来源，与综述资料、研究资料及产品技术要求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产品技术要求中未包含的，应提交相应验证资料。

冲击波说明书中需要特别说明的内容：

- 1.如有不同类型的治疗头，应说明各个治疗头的差异性（如治疗头的适用范围、结构、能量密度、穿透深度等的差异性）；
- 2.治疗头、子弹体（如适用）的更换方式、保养及使用说明；
- 3.由于治疗头与人体直接接触，需说明治疗头的清洁/消毒方式。

### **三、审查关注点**

（一）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。

（二）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，是否收益大于风险。

（三）产品的预期用途是否明确，临床评价资料是否按照法规要求提供。

（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件的应急预案。

### **四、编写单位**

广东省药品监督管理局审评认证中心。

## 附件 5

# 医用二氧化碳培养箱注册技术审查 指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对医用二氧化碳培养箱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二氧化碳培养箱的一般要求,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

本指导原则适用于生物细胞、组织和细菌等人体来源样本培养的医用二氧化碳培养箱。

根据 2017 年 9 月 4 日发布的《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),管理类别为二类,分类编号为 22-14-01。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称要求

产品的名称应为通用名称，并符合《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/行业标准等相关法规和规范性文件的要求。

建议使用的名称有：医用二氧化碳培养箱、二氧化碳培养箱等。

### （二）产品的结构和组成

医用二氧化碳培养箱通常由温度控制系统、气体浓度控制系统、湿度控制系统、电子显示系统及围护结构组成，也可包括内门加热系统、污染物控制系统以及附件。

1.温度控制系统：通过对箱体加热并监控箱内温度，使箱内温度恒定。

按加热方式不同，可将医用二氧化碳培养箱分为气套式（又称直热式）和水套式。

（1）气套式医用二氧化碳培养箱：通过分布在内腔外壁的加热丝直接对内箱体进行加热，采用隔热系统和表面散热等方式使培养箱内温度均衡。

（2）水套式医用二氧化碳培养箱：一般具有一个独立的热水间隔间（即水套），通过电热丝给水套内的水加热，热水在箱体内循环流动，将热量传递到箱体内部，使箱内温度恒定。

2.气体浓度控制系统：医用二氧化碳培养箱的气体浓度控制系统可包括二氧化碳浓度控制系统及氧气浓度控制系统（若含有）。二氧化碳浓度可通过热导传感器（TC）、红外传感器（IR）或超声传感器等进行探测；氧气浓度可通过氧电池型氧气浓度传

感器、氧化锆型氧气浓度传感器等进行探测。

3.湿度控制系统：目前大多数的二氧化碳培养箱是被动控制湿度，即通过盛水盘中水的蒸发作用产生湿气；少数产品采用主动加湿（包括蒸汽发生器、加热水盘、喷雾器等）。

4.电子显示系统：主要用于温度、湿度、气体浓度等参数的显示。

5.围护结构：用于医用二氧化碳培养箱的培养空间结构的组成及保温。通常包括箱体、外门和内门。

6.内门加热系统：部分医用二氧化碳培养箱还具备内门加热系统，能加热内门，有效防止内门形成冷凝水。

7.污染物控制系统：用于医用二氧化碳培养箱对污染的控制及消除，包括但不限于：湿热消毒、干热灭菌、紫外消毒、过氧化氢消毒等。还可增加空气过滤器、滤膜过滤或腔内的循环风扇，净化腔内环境。

8.附件：一般包括隔板以及固定隔板的附件，也包括需用人工取出的盛水盘等。

### （三）产品工作原理/作用机理

#### 1.工作原理：

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培养环境。气套式二氧化碳培养箱通过加热元件直接加热工作室（内胆）实现热量的转移。水套式二氧化碳培养箱通过加热元件加热水，通过水的传热加热工作室（内胆）实现热量的转移。

医用二氧化碳培养箱通过二氧化碳传感器，监测箱体内二氧化碳浓度，将检测结果反馈给控制系统及电磁阀等控制元件，通过调节电磁阀开合，实现二氧化碳转移，调节箱内二氧化碳浓度，



最终达到设定值偏差范围之内。

如具有消毒/灭菌系统，以物理/化学的手段同时配合相应的控制程序或一定的消耗品（例如过氧化氢消毒），从而实现消毒/灭菌。

培养箱内的空气过滤器（若有）可过滤箱内空气中的污染微粒。

2.作用机理：

因该产品为非治疗类医疗器械，故本指导原则不包含产品作用机理的内容。

（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。

如：水套式医用二氧化碳培养箱和气套式医用二氧化碳培养箱建议划分为不同注册单元。容积不同导致产品结构、性能指标、适用范围差异较大的，建议划分为不同注册单元。

（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 相关产品标准

|                   |                                             |
|-------------------|---------------------------------------------|
| GB 4793.1 -2007   | 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求<br>第1部分：通用要求            |
| GB 4793.6-2008    | 测量、控制和实验室用电气设备的安全要求<br>第6部分：实验室用材料加热设备的特殊要求 |
| GB/T 18268.1-2010 | 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性<br>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 191-2008   | 包装储运图示标志                           |
| YY 1621-2018    | 医用二氧化碳培养箱                          |
| 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 |

注：以上标准适用最新版本。

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

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。

1.适用范围：用于生物细胞、组织和细菌等人体来源样本的培养。

2.预期使用环境：若注册申请人无特殊的工作环境要求，培

养箱的工作环境应参照 YY 1621-2018 的 4.1 要求。

3.禁忌症：产品无绝对禁忌症。

### （七）产品的主要风险

1.医用二氧化碳培养箱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）识别医疗器械与安全有关特性的问题，可参考 YY/T 0316-2016 的附录 C。

（2）危险（源）、可预见的事件序列和危险情况，可参考 YY/T 0316-2016 的附录 E、I。

（3）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收程度，是否有新的风险产生。

（4）风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受评价，可参考 YY/T 0316-2016 的附录 F、G、J。

2.根据 YY/T 0316-2016 的附录 E，列举了医用二氧化碳培养箱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，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 产品主要危险（源）、可预见的事件序列和可能发生的伤害之间的关系

| 危险（源） | 可预见的事件序列                                                            | 伤害                                    |
|-------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 电能    | 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；<br>机器外壳的防护罩封闭不良；不适当的供电电压；电磁兼容性能不符合要求。 | 严重时导致操作人员触电死亡；<br>影响其他设备的正常运转，导致人体伤害。 |

| 危险（源） | 可预见的事件序列                                                                                                                                    | 伤害                           |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 热能    | 设备没有超温保护的功能                                                                                                                                 | 可能造成操作人员烫伤或培养样本的损坏           |
| 机械    | 设备外壳粗糙、有毛刺；设备没有足够的外壳机械强度和刚度；机械稳定性不够；玻璃破碎。                                                                                                   | 导致操作人员碰伤、挤伤、划伤等伤害。           |
| 噪声    | 风机的噪声与其他结构件引起共振，导致的噪声超标，引起操作人员不适。                                                                                                           | 噪声污染。                        |
| 生物学   | 未经清洁和消毒或清洁和消毒不彻底；有生物危害的物品及其他有毒有害物品在操作时产生危害；<br>盛水器皿及空气过滤器带来的间接污染。                                                                           | 危害操作者<br>污染环境，实验失败           |
| 化学物质  | 使用不适当的保温材料；<br>未按要求在使用前后清洗、消毒；使用的清洁剂、消毒剂残留。                                                                                                 | 污染环境<br>实验失败                 |
| 功能    | 密封不良；软件失效；实际温度与显示温度不符；故障提示异常。                                                                                                               | 产品达不到预期使用温度，导致培养失败           |
| 人为因素  | 软件被误操作、长时间打开门以及忘记关门。<br>操作者未按说明书要求的校准周期和方法进行校准传感器。<br>操作者未在规定的环境下使用产品。<br>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。<br>操作者超范围使用产品                        | 运行不正常<br>培养的质量受到影响。          |
| 随机信息  | 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；说明书缺少必要的警告说明和详细的使用方法；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；对设备的使用寿命或终止使用的条件没有明确规定。 | 培养产品的质量受到影响。<br>产品寿命降低、运行不稳定 |

由于医用二氧化碳培养箱的原理、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《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。

性能指标的确定不应低于相应产品的现行国家及行业标准，并给出相应的研究资料。如产品具有相对湿度控制功能，应给出设备运行稳定后不低于制造商规定限值的研究资料。

若产品的培养温度、二氧化碳浓度、内部容积等在现行国家及行业标准适用范围外，应结合产品特点并可参考相关现行国家及行业标准制定相应的指标要求，给出相应的指标制定依据及验证资料。如产品具有更大的内部容积，应给出箱内温度均匀性的研究资料。

还应对产品说明书中声称的主要功能等方面提供研究资料，如空气过滤器（如适用）的更换时间，温度、二氧化碳、氧气传感器的校准方式、建议校准周期等。

## 2. 产品使用期限和包装研究

参照《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）提供使用期限验证资料。

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。

## 3. 消毒/灭菌工艺研究

根据产品的特点、使用方式及材料特性确定何种情形下需要消毒/灭菌并推荐适当的消毒/灭菌工艺，应当明确推荐的消毒/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。

对可耐受两次或多次灭菌的产品/部件，应当提供产品/部件相关推荐的灭菌方法耐受性的研究资料。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. 软件研究

参照《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）提供相关资料。

若适用，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）的要求提交相关资料。

## 5. 其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

### （九）产品技术要求应包括的主要性能指标

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》进行编写。

产品技术要求应符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。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.规格型号

医用二氧化碳培养箱可按预期用途、结构组成、总有效容积等分为不同规格型号。

#### 2.软件信息

需对软件名称、发布版本、版本命名规则等作出规定。

#### 3.主要性能

应按照 YY 1621-2018 的要求，制定相关性能指标。

若产品的培养温度、二氧化碳浓度、内部容积等在 YY1621-2018《医用二氧化碳培养箱》适用范围外，应结合产品特点并可参考该标准制定相应的指标要求。

#### 4.软件要求

应明确软件全部临床功能纲要，且应与说明书中的功能描述一致。

如适用，应参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》制定数据接口、用户访问控制的要求。

#### 5.电气安全

应符合 GB 4793.1-2007 及 GB 4793.6-2008 的要求。

#### 6.电磁兼容

应符合 GB/T 18268.1-2010 的要求。

## 7.环境试验

应符合 GB/T 14710-2009 的要求。

### （十）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

同一注册单元的典型产品应根据产品风险与技术指标的覆盖性进行选择，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。

注册单元内各型号的主要安全指标、性能指标不能被代表型号全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的产品作为代表产品，同时还应考虑其他型号中未被代表型号所涵盖的安全指标及性能指标。

该产品典型型号的选取应充分考虑产品功能、结构组成、控制方式及产品其他风险等方面，应着重考虑以下因素：关键元器件（如二氧化碳传感器）、消毒灭菌的方式、容积等。

### （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加热元器件的固定，保温材料的安装，围护结构部件的安装，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）产品的临床评价细化要求

1.若注册申报产品符合《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号，以



下简称《目录》)中“医用培养/恒温箱”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。

2.超出《目录》中所述的范围的产品,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》(国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号)中相关要求提交临床评价资料。或按照《医疗器械临床评价技术指导原则》、《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国家卫生和计划生育委员会令第25号)以及《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交临床试验资料。

### (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:箱门密封性不好、密封条老化;漏气;控温器故障;二氧化碳传感器测量偏移、故障;显示器故障;箱内消毒灯管损坏等。

### (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YY 1621-2018和相应国家标准、行业标准的要求进行编写。说明书还应关注以下内容:

- 1.产品适用范围、主要性能指标、软件发布版本。
  - 2.关于加热方式的说明，注意事项。
  - 3.关于产品安装的说明。
  - 4.对于产品使用方法、产品寿命、维护保养等情况的说明。
- 提示产品所适用的水、盛水器皿及过滤器。
- 5.对于电磁兼容所声称的有关内容。
  - 6.对于安全性方面的注意事项，包括涉及高温和低温的潜在风险及安全措施。
  - 7.警示性说明。
  - 8.关于提醒使用者对培养效果进行验证的警示说明。
  - 9.提示使用者对耗材进行更换。
  - 10.常见故障及排除方法。
  - 11.消毒/灭菌信息。
  - 12.温度、二氧化碳、氧气等传感器的建议校准周期及校准方法。
  13. 相对湿度控制性能（如适用），应有缺水报警或用户加水提示。
  - 14.空气过滤器或滤膜更换周期提示（如有）。

### 三、审查关注点

（一）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。

（二）产品注册检验时，同一注册单元中电气安全和性能检测典型型号的选取是否具有代表性，电磁兼容检测是否涵盖所有申报型号。

（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相关要求提供。

（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**

主要编写单位山东省食品药品审评认证中心；合作单位上海市食品药品监督管理局认证审评中心、湖南省药品审评认证与不良反应监测中心。

## 附件 4

# 肺通气功能测试产品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肺通气功能测试产品的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。

本指导原则是对肺通气功能测试产品的一般要求,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

本指导原则适用于测定肺活量、用力肺活量、最大自主通气量等肺功能通气指标的肺功能测试设备。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），肺功能测试设备的分类编码为 07-02-03，管理类别为 II 类。

本指导原则不适用于检查肺换气功能的气体分析设备。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称要求

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）的要求，按特征词+核心词的方式命名。肺通气功能测试设备的核心词为“肺功能”，建议使用医疗器械分类目录和国家标准、行业标准上的通用名称如肺功能测试仪、肺功能仪等。

### （二）产品的结构和组成

肺通气功能测试产品通常由主机、流量传感器和附件（如一次性使用呼吸过滤器、鼻夹、咬嘴等）组成。

### （三）产品工作原理/作用机理

在综述资料中，注册申请人应在产品描述部分明确产品的工作原理和流量传感器的测量原理。

工作原理：

产品通过流量传感器，测量患者呼出或吸入的气体的流量及容量，根据时间-容积曲线和流量-容积曲线，分析得出人体呼吸生理的肺通气指标，如慢肺活量、最大自主通气量及用力肺活量等参数。按物理学定律，设某一瞬间的流体流量为  $Q$ ，一定时间

$t$  内流过的流体的体积为  $V$ , 则  $V = \int Q dt$  或  $Q = dV/dt$ ; 而由流经截面积  $A$  的流体流量  $Q$  及吸/呼气体时间  $t$  可求出吸/呼气容量  $V$ 。

目前常见的流量传感器测量原理如下:

压差式: 利用在一定阻力的流通管道中气流的压力  $P$  变化与流量的依从关系测定流量  $R = \Delta P / \Delta Q$ 。压差式流量传感器包括两部分: 已知阻力或阻力曲线的流量压力变换器: 实现气体流量与压差的一次变换, 根据流经该变换器的气体流量大小不同, 变换器两端敏感处相应的压力差, 即压差信号产生相应变化。压差传感器: 将与流量成一定比例关系的压差信号转换成一定的电信号, 经处理后以数字或曲线图形显示。如图 1:

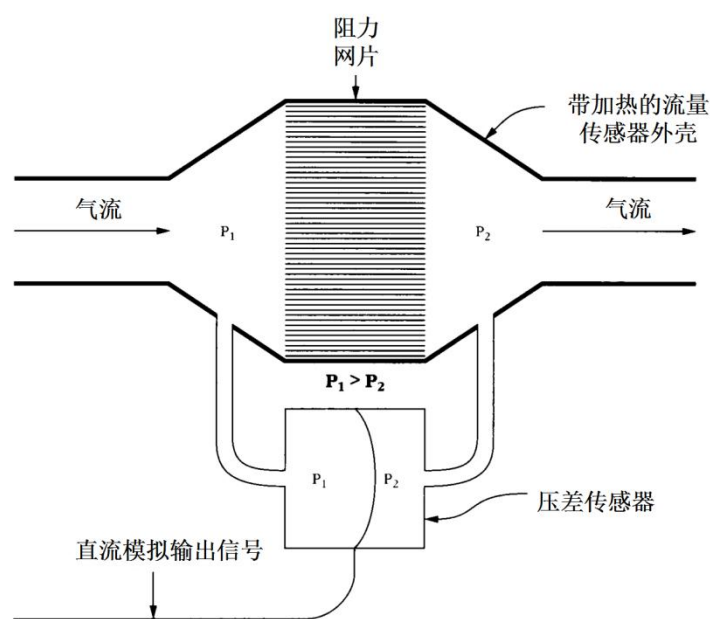


图 1 压差式

超声式: 在呼吸管道的两侧放置两对超声波发射和接收装置, 超声波借助空气进行传播, 传播所需的时间取决于传播距离

（管径大小），分别为  $t_1$  和  $t_2$ 。在流量为零时， $t_1=t_2$ ，所以  $\Delta t = (t_1 - t_2) = 0$ ；当气流通过管道时，与气流同向的超声信号传播加快，而与气流反向的超声信号传播减慢，所以时间的差值  $\Delta t$  与流量的大小与方向完全成正比。如图 2：

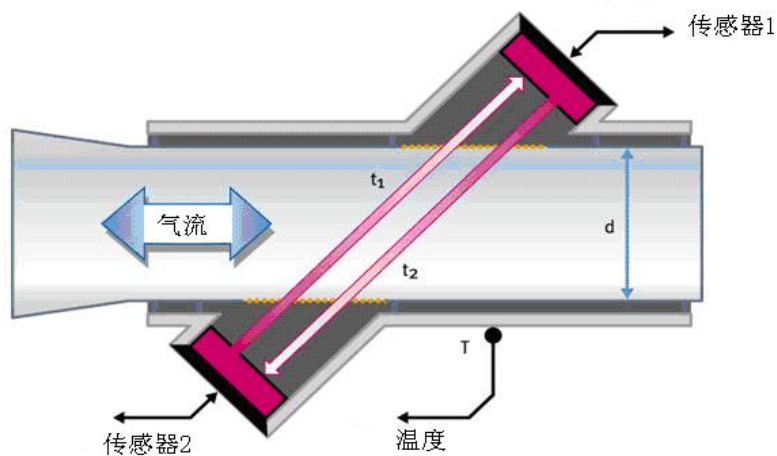


图 2 超声式

涡轮式：依据转动部件涡轮的转动速度与流体速度成正比的特性进行测量。气流通过时推动涡轮转动，涡轮式采用磁电调制或光电调制原理，把涡轮的机械转动信号转换成电信号输出。如图3：

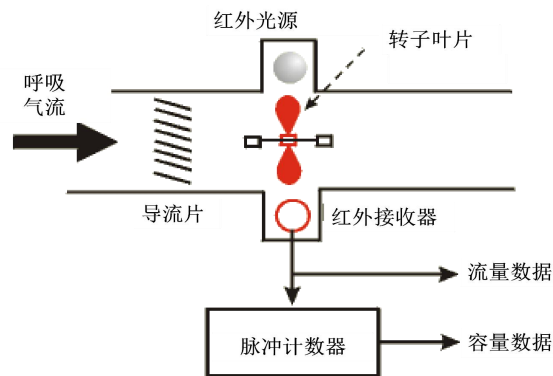


图3 涡轮式

热线式：依据热量传导与气体流量相关的原理设计。核心部分为温度依赖性电阻元件，热线或热珠接通电源时该元件加温，当气流通过热敏件时可使其温度下降，并改变电阻，从而引起维持热线温度的补偿电流变化。维持热线温度的电流的变化与气体流速成正比。如图4：

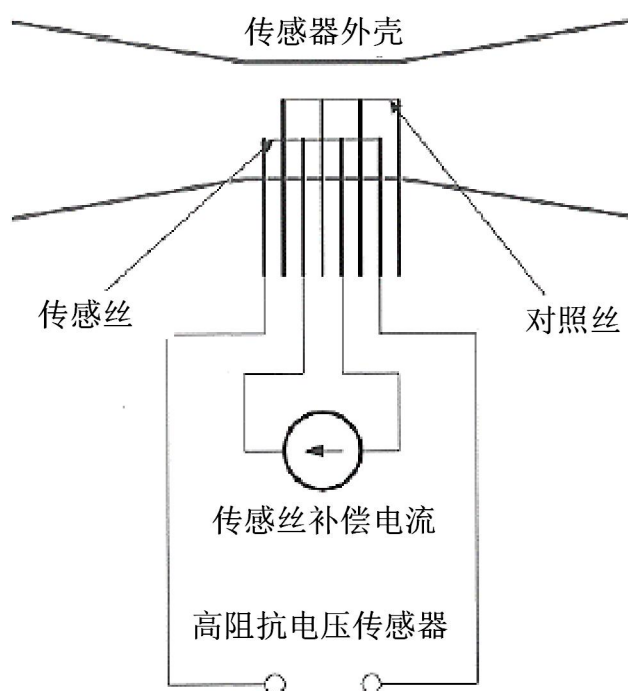


图 4 热线式

#### （四）注册单元划分的原则和实例

- 1.产品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。
- 2.采用不同测量原理的流量传感器，原则上不应划分为同一注册单元，如压差式和超声式。
- 3.联合采用多种测量原理的流量传感器与采用单一测量原



理的流量传感器，原则上不应划分为同一注册单元，如同时采用超声式和涡轮式的产品与只采用超声式的产品。

### （五）产品适用的相关标准

目前与肺通气功能测试产品相关的国家标准及行业标准列举如下：

表 1 相关标准

|                    |                                      |
|--------------------|--------------------------------------|
| GB/T 191—2008      | 包装储运图示标志                             |
| GB 9706.1—2007     | 医用电气设备第一部分：安全通用要求                    |
| GB/T 14710—2009    | 医用电器设备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/T 0316—2016     | 医疗器械风险管理对医疗器械的应用                     |
| YY/T 0466.1—2016   | 医用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 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 1438—2016     | 麻醉和呼吸设备评价自主呼吸者肺功能的呼气峰值流量计            |

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的部件标准和方法标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准。

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，以及引用是否准确。可以通过对企业提交的符合性声明判断是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜。此时，应注意标准编号、标准名称是否完整规范，标准是否现行有效。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

该产品在医疗机构中用于测量人用力呼吸时、静息呼吸时和最大呼（吸）气时的肺功能通气指标。

根据临床评价资料，明确肺通气功能测试产品的适用人群与适用环境。如：是否适用于年长儿童。

用于低龄婴幼儿潮气呼吸肺功能检查的设备不适用于本指导原则。

禁忌症：

绝对禁忌症

- 1.近 3 个月患心肌梗死、脑卒中、休克；
- 2.近 4 周严重心功能不全、严重心律失常、不稳定性心绞痛；
- 3.近 4 周大咯血；
- 4.癫痫发作需要治疗；
- 5.未控制的高血压病（收缩压 $>200\text{mmHg}$ 、舒张压 $>100\text{mmHg}$ ）；
- 6.主动脉瘤；
- 7.严重甲状腺功能亢进。

相对禁忌症

- 1.静息心率 $>120$  次/min；
- 2.气胸、巨大肺大疱且不准备手术治疗者；
- 3.孕妇；
- 4.鼓膜穿孔（需先堵塞患侧耳道后测定）；
- 5.近 4 周呼吸道感染；
- 6.免疫力低下易受感染者；
- 7.呼吸道传染性疾病（如结核病、流感等）。
- 8.危重疾病患儿、血氧饱和度低于 92%需要氧疗的患儿。

#### （七）产品的主要风险

肺通气功能测试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。
- 2.危害分析是否全面。
- 3.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。

以下依据 YY/T 0316—2016，从各方面列举了产品的危害因素，提示审查人员从表 2 中以下方面考虑。

表 2 产品主要危害

| 可能产生的危害 | 形成因素                                                                                                            |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 能量危害    |                                                                                                                 |
| 电能      | 保护接地阻抗、漏电流、电介质强度不符合要求；<br>应用部分与带电部分隔离不够；<br>设备的电源插头剩余电压过高；<br>机器外壳的防护罩封闭不良；<br>设备没有足够的外壳机械强度和刚度；<br>电磁兼容性不符合要求。 |
| 热能      | 具有安全功能的设备部件温度超出限定值。                                                                                             |
| 机械危险    | 设备外壳粗糙、有毛刺。                                                                                                     |
| 压力      | 设备压力超出规定值。                                                                                                      |
| 噪声      | 设备消音系统或运动部件损坏。                                                                                                  |
| 生物学危害   |                                                                                                                 |
| 生物学     | 咬嘴、过滤器等附件材料生物学评价不符合要求。                                                                                          |

| 可能产生的危害                   | 形成因素                                                                                         |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 与医疗器械使用有关的危害              |                                                                                              |
| 不适当的标记                    | 外部和内部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认，以及标记不能够永久贴牢。                                                        |
| 不适当的操作说明                  | 对咬嘴、过滤器等附件使用缺少必要的警告说明和详细的使用方法。<br>对于在正常使用中有可能接触患者呼出气体或唾液而被污染的设备部件或附件，因未采取有效控制措施引起使用者之间的交叉感染。 |
| 由不熟练/未经培训的人员使用            | 由于使用人员操作不熟练、使用不当。                                                                            |
| 不适当、不合适或过于复杂的使用者接口（人/机交流） |                                                                                              |
| 复杂的操作系统                   | 操作过程过于复杂，操作时失误。                                                                              |
| 功能性失效、维护和老化引起的危害          |                                                                                              |
| 维护规范缺少或不适当                | 说明书中有关维护、保养等内容不明确。如：设备使用前的校准和定期校准、流量传感器的更换、附件的清洗以及维护保养周期等；                                   |
| 对医疗器械寿命的终止缺少适当的决定         | 对设备使用寿命或终止使用的条件没有明确规定。                                                                       |

## （八）产品研究要求

应至少从以下方面开展研究。

### 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，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容）以及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。应描述所采用的国家标准、行业标准中不适用条款的理由。

研究资料应从产品设计角度，详细说明性能指标的确定依据，例如：气体容量和流量测量精度设定依据等。

## 2.生物相容性评价研究

生物相容性评价根据 GB/T 16886.1 标准进行，注册申请人的申报资料应描述产品所用材料及其与人体接触的性质，如：咬嘴、鼻夹作为产品的附件，使用过程中与人体接触为直接接触。生物相容性评价研究应给出实施或豁免生物学试验的理由和论证，并对现有数据或试验结果进行评价。如实施生物学试验，应按照 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》至少提供细胞毒性、皮肤致敏和刺激的相关研究。

## 3.灭菌/消毒工艺研究

使用者需要按照说明书的要求对设备定期进行清洁。与人体直接接触的附件使用前需经清洗消毒处理，应当明确推荐的消毒工艺（方法或参数）以及所推荐消毒方法确定的依据。

## 4.产品有效期和包装研究

参见《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) 的相关要求。

应当提供产品(包括附件)包装的信息,以及在宣称的有效期内以及运输条件下,保持包装完整性的依据。

## 5.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。肺通气功能测试产品的软件应作为软件组件与本产品一起注册。

安全性级别:按其损害严重程度分级,一般属于对健康可能有不严重的伤害的等级(B 级)

风险管理:注册申请人应将其风险分析资料并入整机风险管理报告中。

需求规格:可与肺通气功能测试产品的需求规格合并。

具备远程数据传输功能,或采用存储媒介(如光盘、移动硬盘和 U 盘等)进行电子数据交换,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)。

## 6.其他资料

对于单独注册的一次性使用呼吸过滤器,应提供批准文号和批准文件复印件,并说明过滤器与设备部件的连接方式。

### (九) 产品技术要求应包括的主要性能指标

应当按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》(国家食

品药品监督管理局通告 2014 年第 9 号) 编制产品技术要求。

本条款给出产品需要满足的主要技术指标, 注册申请人可按照相应的国家标准、行业标准, 根据自身产品的技术特点制定相应的性能要求和检验方法, 但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的要求。如有不适用条款(包括国家标准、行业标准要求), 在研究资料的产品性能研究中必须说明理由。

鉴于目前肺通气功能测试产品没有相应产品的国家、行业标准, 故推荐审评人员参考下面的相关技术指标。

### 1. 工作条件

应包括温度、相对湿度、大气压力的要求以及电源电压等方面的要求 (GB 9706.1—2007)。

### 2. 主要性能指标:

外观: 应符合制造商的规定。

流量测量范围: 应符合制造商的规定。

流量测量误差: 应参考 YY/T1438-2016 的要求制定。

线性度: 应参考 YY/T1438-2016 的要求制定。

气流阻力: 应参考 YY/T1438-2016 的要求制定。

频率响应: 应参考 YY/T1438-2016 的要求制定。

容量测量范围及误差: 应符合制造商的规定。

### 3. 安全

应符合 GB 9706.1—2007 的要求。



#### 4.电磁兼容

应符合 YY 0505—2012 的要求。

#### 5.环境试验

应参考 GB/T 14710—2009 的要求制定。

6.应提供软件的名称、型号、发布版本、完整版本的命名规则,以及全部临床(测试)功能,包括 a) 用力呼吸时的测量参数:用力肺活量、0.5 秒用力呼气容积、1 秒用力呼气容积等,生成容积-流量曲线。b) 静息呼吸时的测量参数:肺活量、潮气量、补呼气量、补吸气量、吸气量等,生成时间-容积曲线。c) 最大呼(吸)气时的测量参数:最大自主通气流量、呼吸频率等。

#### 7. 其他性能指标要求

(1) 电池要求:若使用电池时,应明确电池的类型和工作时间。

(2) 具备远程数据传输功能或采用存储媒介进行电子数据交换,应明确数据接口、用户访问控制的要求。

(3) 生产企业应根据产品实际列明其他产品性能指标。

应逐项审查上述要求和检验结果是否符合规定。

#### 8.附录 A: 产品主要安全特征,可参考如下示例。

产品主要安全特征

(1) 按照防电击类型分类

(2) 按照防电击程度分类

(3) 按对进液的防护程度分类

(4) 按照在与空气混合的易燃麻醉气体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

(5) 按运行模式分类

(6) 设备的额定电压和频率

(7) 设备的输入功率

(8) 设备是否具有信号输出或输入部分

(9) 永久性安装设备或非永久性安装设备

(10) 电气绝缘图、电气绝缘路径表格和内容

(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,应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

对于安全结构相同或相近的,一般情况下,较为复杂的可以替代简单的。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典型产品,同时还应考虑其他产品中未被典型产品所涵盖的安全指标及性能指标。

(十一) 产品生产制造相关要求

应当明确产品生产工艺,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。根据具体情况,生产工艺、

关键工序及特殊过程可以有所不同。生产工艺流程至少包括元器件测试、组装、调试、老化、成品测试、出厂检验。

生产工艺应已通过验证，能够生产出质量稳定、安全有效的产品，在注册质量管理体系核查中，对此项内容进行核查。

生产场地与生产规模相适应。生产场地的区域划分与生产工艺流程相符合。

## （十二）产品的临床评价要求

产品属于《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》）中序号 305 的“肺功能测试设备”。注册申请时可根据《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）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。若与免临床目录产品存在差异，应提供相关的临床证明性资料。

对于有其它临床用途，超出本指导原则规定的适用范围，若不在《目录》内，应按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品

药品监督管理局令第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)等相关规定开展临床评价。开展临床试验的,申请人应当按照《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)要求,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等资料。

### (十三) 产品的不良事件历史记录

注册申请人应关注和检索不良事件,在风险分析时关注同品种医疗器械产品的不良事件历史记录。应详细阐述不良事件发生的情况,并根据不良事件的情形分类,分析不良事件发生的原因。

### (十四) 产品说明书和标签要求

产品的说明书、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)、GB 9706.1—2007《医用电气设备 第1部分:安全通用要求》中6.8.1和6.8.2、YY 0505—2012《医用电气设备 第1—2部分:安全通用标准 并列标准:电磁兼容要求和试验》中6.8.2和6.8.3以及YY/T 0466.1—2016等标准中的相关要求。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。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。

#### 1. 标签要求

(1) 应具有产品名称、型号规格。产品名称应符合本指导原则中产品名称的要求。

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

(3) 应有医疗器械注册证编号及产品技术要求编号。

(4) 应有生产日期，使用期限。

因位置或者大小受限，未能对标签进行完整标注时，应在标签中明确“其他内容详见说明书”。

## 2. 设备标识

(1) 设备本身要显示足够的信息，便于可追溯和识别。

(2) 适当的操作指示。

(3) 与精度要求相关的性能参数。

## 3. 外包装（至少应包括以下信息）

附件分开包装的，应在外包装上注明各个包装内的部件。应在外包装上按照 **GB/T 191** 标示储运的完整标志。

## 4. 说明书应包括以下内容：

(1) 产品使用的环境条件。声明如果在制造商指定的温度、湿度和大气压范围外使用，设备可能无法达到声称的性能。

(2) 如何进行使用前测试环境校准和标准流量容积定标及保证线性度，设备标准操作程序、常规维护、校准周期及设备与配套使用附件的清洁消毒程序和清洗频次。

(3) 产品适用的流量和容量检测范围及精度。

(4) 流量传感器测量原理以及产品主要测定参数的描述。

(5) 提示只能由经培训的医护人员进行操作。

- (6) 明确不能使用的对象。
- (7) 数据传输方式以及设定的方法。
- (8) 产品配套使用的附件，应与产品性能研究资料中一致。
- (9) 如与一次性使用呼吸过滤器配合使用，应说明过滤器阻力大小。过滤器、咬嘴应标明一次性使用。
- (10) 产品性能可能受到患者呼气时向设备中咳痰或咳嗽的影响或在适用情况下受到极端温度、湿度和海拔影响的声明。

### 三、审查关注点

- (一) 产品技术要求审查时，重点关注气体流量的测量误差、线性度等关键性能指标。
- (二) 产品性能研究资料审查时，重点关注功能性指标的范围和确定依据。
- (三) 产品风险分析资料审查时，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) 临床评价资料审查时，重点关注与已上市产品的差异性。
- (五) 产品说明书审查时，重点关注产品的适用范围、适用人群、使用环境、容积校正的方法、配套使用的附件。适用人群的描述，应与临床评价资料的内容一致。

### 四、编写单位

安徽省食品药品审评认证中心牵头，浙江省医疗器械审评中心、上海市食品药品监督管理局认证审评中心参与。

## 附件 3

# 电动气压止血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电动气压止血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。

本指导原则是对电动气压止血仪的一般要求,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

本指导原则范围适用于四肢手术中,电动气压压迫阻断止血类设备。根据《医疗器械分类目录》(原国家食品药品监督管理总局公告 2017 年第 104 号),申报产品的管理类别为二类,产品分类编码为 14-04-01。

本指导原则不包含专用于股动脉止血的止血类设备,也不包括

无源手动充气止血设备，上述产品可参考本指导原则的适用内容。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称的要求

产品的名称应符合《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号令）、《医疗器械分类目录》、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，例如：电动气压止血仪、电动气压止血带。

### （二）产品的结构和组成

电动气压止血仪产品一般由主机和气压止血带组成。主机一般由开关电源、控制电路、显示器、压力传感器、微型气泵、充放气电磁阀、软管连接座、内部可充电电源、外壳和其它相关选配件等组成。气压止血带作为耗材配套使用。若产品选配件中包含移动式支架，应在结构组成中明确。

申报产品的结构框图，相关示例可参见图1。

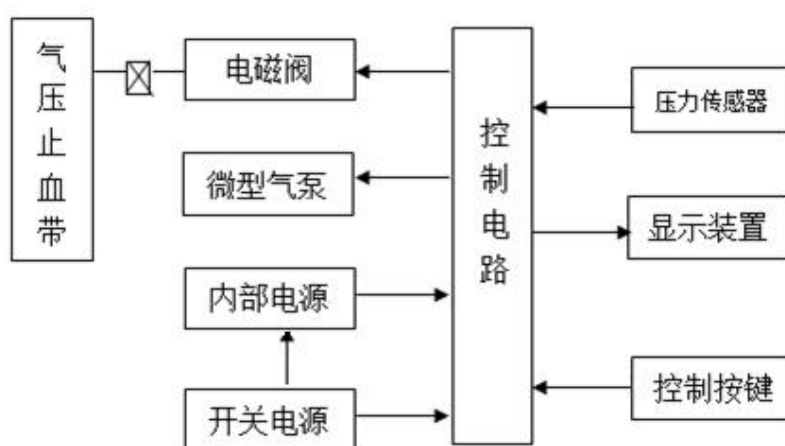


图1. 电动气压止血仪的结构框图申报产品的主机组装示意图，



相关示例可参见图 2、图 3。

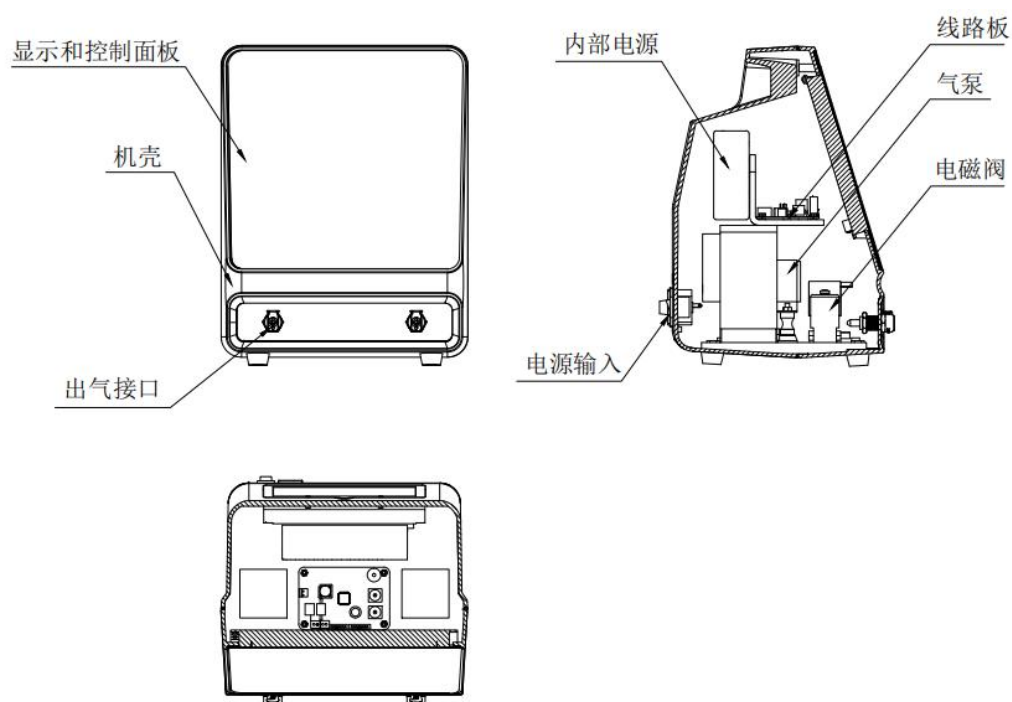


图 2. 电动气压止血仪主机部分的组装示意图

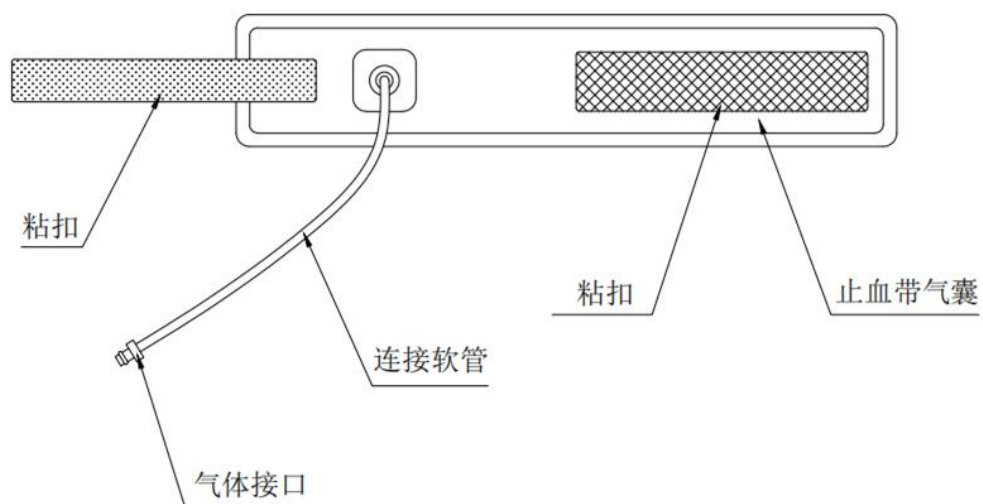


图 3. 气压止血带的工程示意图

### （三）产品工作原理

气泵输出气体压力，经充气电磁阀及软管连接座，将气压能量传输给气压止血带。气压止血带充气后，对人体四肢肢体产生一定的气体压力，从而阻滞四肢血液流动。

压力传感器应监测供给气压止血带的气压数值，并通过控制电路及充放气电磁阀，实现压力的精确控制和工作气压的稳定作用。工作原理如图 4 所示。

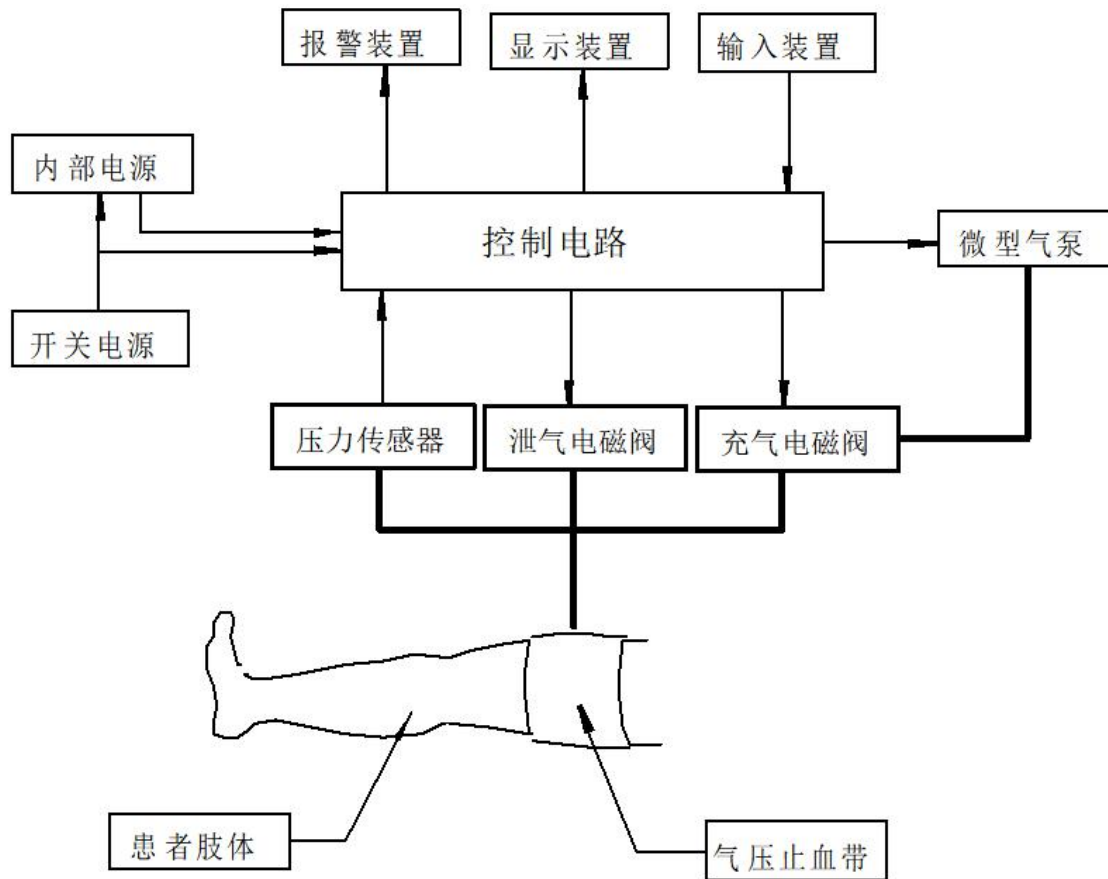


图 4. 电动气压止血仪的工作原理示意图

### （四）注册单元划分的原则和实例

工作原理相同，结构组成、性能指标和适用范围符合以上描述的电动气压止血仪产品，原则上可作为同一注册单元。产品技

术结构、性能指标、功能、适用场景差异较大的，应划分为不同的注册单元，例如：便携式和非便携式。

### （五）产品适用的相关标准

表 1 产品适用的相关标准

| 标准编号               | 标准名称                                                      |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|
| GB/T 191-2008      | 包装储运图示标志                                                  |
| GB 9706.1-2007     | 医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求                                      |
| YY 0505-2012       | 医用电气设备 第 1-2 部分：安全通用要求 并列标准：电磁兼容-要求和试验                    |
| GB/T 14710-2009    | 医用电器设备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 0709-2009       | 医用电气设备 第 1-8 部分：安全通用要求 并列标准：通用要求，医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南 |
| YY 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                                          |

上述标准包括了产品研究资料、产品技术要求中经常涉及到的标准。根据申报产品的特点，某些申请人还可能会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，即制定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。应注意标准编号、标准名称是否完整规范，年代号是否有效。其次应审查引用标准的采纳情况，即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的条款引用。此类引用通常采用两种方式，文字表述繁多、内容复杂的条款应直接引用标准及条款号，较为简单的也可直接引述具体要求。

产品技术要求的性能指标等要求，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

产品适用范围应与申报产品的产品功能保持一致。

电动气压止血仪的适用范围一般可限定为：

适用范围：产品用于患者四肢外科手术中暂时阻断肢体血流，为手术提供一个无血的手术视野。

禁忌症如下：动脉血栓形成、血栓闭塞性脉管炎、肺栓塞、明显的周围血管病；高血压、糖尿病并发严重血管疾病者慎用。

适用人群：适用于成人、儿童。若适用于儿童，应提供相应的支持性资料，包括匹配的止血带尺寸、止血压力考量等。

#### （七）产品的主要风险

产品风险管理报告应符合《医疗器械风险管理对医疗器械的

应用》（YY/T 0316-2016）的有关要求，判断与产品有关的危险（源）估计和评价相关风险，控制相关风险并监视风险控制的有效性。

## 1. 危险（源）估计和评价

（1）与产品有关的安全性特征判断可参考 YY/T 0316-2016 的附录 C；

（2）危险（源）、可预见的事件序列和危险情况可参考 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受程度，是否有新的风险产生。

## 2. 产品的危险（源）示例

### （1）能量危险（源）

电磁能：可能共同使用的设备（高频电刀、移动电话、摄像机等）对电动气压止血仪的电磁干扰，静电放电对电动气压止血仪产生干扰，电动气压止血仪产生的电磁场对可能共同使用的设备的影响等。

漏电流：可触及金属部分、外壳、应用部分与带电部分隔离/保护不够，漏电流超出允许值，导致人体感觉不适。

压力：过度或不适当的压力设置，会造成使用者的安全隐患，如表皮和肌肉细胞及血管受损。

坠落：便携式电动气压止血仪坠落，导致机械部件松动、内部元器件或气体管路松动，导致无气压输出或压力控制异常等。

(2) 生物学和化学危险（源）

申报产品不与患者直接接触。需在说明书中明确具体的使用方法。

(3) 操作危险（源）

内部电源供电电压过低：在依靠内部电源（电池）工作时，电池电压过低，造成无法正常对外输出气压，或无法启动和控制气泵工作，影响手术正常进行。

使用错误：使用不适当尺寸的止血带，造成止血带在患者四肢肢体上固定不稳定，发生滑落；或者无法捆扎住患者的肢体的全部表面面积，造成部分肢体未能得到正常的气体压力。

(4) 信息危险（源）

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

包括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，未正确标示储运条件，消毒方法等。

表 2 初始事件和环境

| 通用类别       | 初始时间和环境示例                                                                 |
|------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 不完整的<br>要求 | 性能要求不符合<br>——充气时间、气压压力准确性等不符合要求<br>说明书未对电动气压止血仪、止血带的使用方法、使用范围、消毒和灭菌方法进行说明 |

| 通用类别     | 初始时间和环境示例                                                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 制造过程     | <p>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</p> <p>生产过程中关键工序控制点未进行检测，导致部件、整机不合格</p> <p>供方的控制不充分：外购件、外协件供方选择不当，外购件、外协件未进行有效进货检验等</p> |
| 运输和贮藏    | <p>不适当的包装</p> <p>不恰当的环境条件等</p>                                                                                             |
| 环境因素     | <p>过冷、过热的环境</p> <p>不适当的能量供应</p> <p>电磁场等</p>                                                                                |
| 清洁、消毒和灭菌 | <p>对气压止血带的清洁、消毒方法未经确认</p> <p>使用者未按要求进行清洗、消毒等</p>                                                                           |
| 处置和废弃    | <p>产品或电池使用后处置问题等</p>                                                                                                       |
| 人为因素     | <p>设计缺陷引发的使用错误等</p> <p>——易混淆的或缺少使用说明书</p> <p>——不正确的使用</p>                                                                  |
| 失效模式     | <p>由于老化、磨损和重复使用而导致功能退化/疲劳失效等，包括气压止血带。</p>                                                                                  |

表 3 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            | 相应的风险控制措施                             |
|-------|-------------------|----------|---------------|---------------------------------------|
| 电磁能量  | 在强电磁辐射源边使用电动气压止血仪 | 电磁干扰程序运行 | 气泵无法正常工作或无法启动 | 按照最新 EMC 法规要求，在电子硬件和软件程序中，均有对应的设计和元器件 |
|       | 静电放电              | 干扰程序运行   | 导致系统工作或显示不正常  | 增强传导和辐射干扰的 ECD 防护设计，使其符合要求            |



| 危险<br>(源)           | 可预见的事件序列                                   | 危险情况                                    | 伤害                                           | 相应的风险控制措施                                        |
|---------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 漏 电<br>流            | 产品漏电流<br>超标                                | 外壳与带电部<br>分隔离/保护不<br>够                  | 漏电流超出允<br>许值，导致人<br>体感觉不舒服                   | 1. 尽可能采用双<br>重绝缘设计。<br>2. 增加警示标示。                |
| 热能                  | 电池漏液                                       | 使用环境过热                                  | 产品损坏，严<br>重时起火                               | 1. 说明书有专项<br>说明。<br>2. 增加警示标示。                   |
| 机 械<br>能            | 坠落导致机<br>械 部 件 松<br>动、内部元<br>器件或气体<br>管路松动 | 电动气压止血<br>仪受损                           | 导致无气压输<br>出或压力控制<br>异常等，手术<br>无法 正 常 进<br>行。 | 1. 内部气泵具有<br>减震设计。<br>2. 具有主要部件<br>开机自动功能<br>检测。 |
| 不 正 的<br>确 的<br>测 量 | 气压输出数<br>据指示不正<br>确                        | 压力传感器不<br>能正确指标输<br>出压力信号               | 误导操作者，<br>不能正确的设<br>置气压压力数<br>值              | 1. 增加仪器自动<br>校准功能。<br>2. 说明书等中注<br>明定期校准要求       |
| 操作<br>错误            | 气压止血带<br>未插入到位                             | 有漏气现象                                   | 止血仪输出气<br>压不能满足临<br>床要求                      | 增加仪器漏气自<br>检功能和报警功<br>能。                         |
|                     | 使用内部电<br>源供电的电<br>压过低                      | 内部电源电池<br>电压过低，造<br>成气泵输出压<br>力过低       | 无法输出正常<br>的气体压力，<br>不能满足临床<br>要求             | 增加内部电池使<br>用的电量显示（<br>或检测）及低电<br>压报警功能。          |
|                     | 使用过长尺<br>寸的止血带                             | 造成止血带在<br>患者四肢肢体<br>上 固 定 不 稳<br>定，发生滑移 | 造成止血带固<br>定失效，影响<br>临床手术                     | 说明书中予以提<br>示                                     |
|                     | 使用过短尺<br>寸的止血带                             | 无法捆扎住患<br>者的肢体的全<br>部表面面积               | 造成部分肢体<br>未能得到正常<br>的气体压力，<br>影响临床手术         | 说明书中予以提<br>示                                     |



| 危险<br>(源)           | 可预见的事件序列         | 危险情况           | 伤害                    | 相应的风险控制措施 |
|---------------------|------------------|----------------|-----------------------|-----------|
|                     | 过长的手术时间设定        | 影响肢体血氧供给       | 造成肢体细胞损伤，严重时可能产生坏死    | 说明书中予以警示  |
|                     | 过高的气压数值设定        | 使肢体产生过度压迫      | 造成肢体表皮和肌肉受损，严重时可能产生坏死 | 说明书中予以警示  |
| 不完<br>整的<br>说明<br>书 | 不正确的主机清洁、消毒方法    | 使用有腐蚀性的清洁剂、消毒剂 | 产品部件腐蚀，防护性能降低         | 说明书中予以提示  |
|                     | 不正确的气压止血带选择和使用方法 | 止血带选择使用 and 错误 | 影响手术正常使用和安全           | 说明书中予以提示  |
|                     | 不正确的气压止血带灭菌方法    | 止血带灭菌错误        | 未能够符合临床灭菌要求           | 说明书中予以提示  |
|                     | 不正确的产品贮存条件       | 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      | 说明书中予以提示  |

## (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、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。如对于产品的充气范围最大值，应给出确定的依据。

若申请人宣称产品具有 LOP（肢体动脉血流阻断压测量）功能，应提供充分的研究资料证明该功能的安全性、有效性。

## 2. 生物相容性评价研究

应对成品中与患者和使用者直接或间接接触的材料生物相容性进行评价。

生物相容性评价研究资料应当包括：生物相容性评价的依据和方法；产品所用材料的描述及与人体接触的性质；实施或豁免生物学试验的理由和论证；对于现有数据或试验结果的评价。

## 3. 灭菌和消毒工艺研究

（1）产品中所有生产企业灭菌部分：若适用，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：若适用，应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：若适用，应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. 产品有效期和包装研究

有效期的确定：若适用，应当提供产品有效期的验证报告，可参考《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》。

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

产品结构组成中若包含作为医疗器械组成部分的软件，应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》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三部分内容，详尽程度取决于软件的安全性级别和复杂程度。同时，应出具关于软件版本命名规则的声明，并明确软件完整版本的全部字段及字段含义，确定软件的完整版本和发行所用的标识版本。

产品若符合《医疗器械网络安全指导原则》中的适用情形，应提交网络安全描述文档，并在产品技术要求中规定相应的性能指标。

## 6. 其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

### （九）产品技术要求应包括的主要性能指标

目前尚无电动气压止血仪产品的行业标准实施，所以本指导原则针对部分性能指标提供了可参考的定量要求。考虑到不同申报产品之间的差异，其他性能指标未规定限值，申请人应结合自身产品特点进行量化。

根据产品的主要功能和预期用途，产品的技术指标主要包括充气压力、充气源、正/倒计时提醒、总充气时间显示、气体管路、电气安全、电磁兼容、内部电池的容量指示（若适用）等方面。

产品技术要求中应明确产品的软件版本信息。

若产品组成中包含气压止血带，则产品的有效性技术指标还应包括：最大耐受压力、使用灭菌方法（若适用）、最大使用次数（若适用）等。

## 1. 工作条件

### 1.1 正常工作环境条件

申请人应规定环境温度、相对湿度、大气压力等信息。

### 1.2 网电源供电设备的电源电压、频率、电源电压适用范围。

1.3 电池供电设备中充电电池的输出电压和工作电流、带载连续工作时间和充电电流。

### 1.4 若包含气压止血带，应明确主要材质。

## 2. 性能指标

### 2.1 外观与结构要求

2.1.1 电动气压止血仪表面应光洁、不得有锋棱、毛刺、破损和变形。

2.1.2 电动气压止血仪控制面板或显示器上文字和标志应准确、清晰、规范。

2.1.3 电动气压止血仪的控制和调节机构应灵活可靠，软管与主机的连接应可靠、无松动。

2.1.4 连接气管应塑化均匀，无裂缝、无扭结。

2.1.5 应有 mmHg 或 kPa 的计量单位显示方式。

### 2.2 充气压力要求

#### 2.2.1 充气压力范围

申请人应明确充气压力范围。

### 2.2.2 充气压力显示值最大允许误差

电动气压止血仪充气压力最大允许误差应不大于 8mmHg（或 1kPa）。

### 2.2.3 充气压力显示分辨率

若以 kPa 为单位进行显示，不低于 1kPa。若以 mmHg 为单位进行显示，鉴于当前显示器的显示方式，不低于 5 mmHg。

### 2.2.4 压力稳定范围

产品运行稳定后，载体上的压力应稳定在设定压力的 $\pm 1\text{kPa}$ （ $\pm 8\text{mmHg}$ ）范围内。

### 2.2.5 压力稳定抗扰度

因系统合理范围的气密性或因外部扰动导致系统失衡后，在指定时间内止血压力应能达到失衡之前的压力设定值。例如：指定时间可定为 10s。

## 2.3 计时功能

### 2.3.1 加压时间设定范围

加压时间应可调节，设定范围应不超过 240 min。

### 2.3.2 计时显示及误差

设备应具有计时或倒计时的显示功能。计时误差应不大于 30s。

### 2.3.3 止血总时间计时功能

电动气压止血仪在充气工作状态下，应有一个不受到报警时间影响的连续计时的功能，以提示实际手术中已经充气的时间。

该连续计时功能在放气开始时才能停止继续计时，并将保留和显示该次手术充气实际时间，直到下次充气工作开始。

## 2.4 充气源的要求

### 2.4.1 充气

申请人应明确充气源的充气性能，可以采用在指定时间内使容器的压力达到指定数值的方式表示。如在 10s 内提供足够的空气使得 200cm<sup>3</sup>（12 立方英寸）的容器内的压力达到 40kPa（300mmHg）。

### 2.4.2 泄压功能

申请人应在说明书中规定产品的泄压模式。产品可包含手动放气的功能。

### 2.4.3 漏气

申请人应明确产品的防漏气性能，可以采用指定时间内，某个容器的压力下降不超过指定幅度的方式表示。

## 2.5 气压止血带和气体管路

### 2.5.1 气压止血带基本信息

申请人应明确接口形式、规格/尺寸。

### 2.5.2 使用要求

若是一次性使用，采用无菌包装，应明确灭菌方式、残留量（若适用）、无菌包装的要求。若是可重复使用，应明确可重复使用的次数。

### 2.5.3 最大耐受压力

气压止血带及气体管路应能承受的內部压力应不小于产品

预期使用的最大压力或申请人宣称的压力。

#### 2.5.4 导气连接管接口

申请人应明确导气连接管的接口类型。

#### 2.5.5 接口力学性能

申请人应规定产品各连接处应能承受的最小静拉力。

#### 2.5.6 系统漏气

应规定电动气压止血仪整个系统的漏气速率。

### 2.6 提示/报警功能

#### 2.6.1 正/倒计时报警功能

设备应具有正/倒计时报警功能，在运行至预设定的时间后，设备会发出听觉报警。

#### 2.6.2 压力报警

设备在运行中，在气压止血带中的压力偏离压力设置值且持续指定时间以上，设备应有听觉和视觉报警。

#### 2.6.3 内部电源低电量报警功能

设备在使用内部电源运行时，内部电源剩余电量低于申请人指定值时应具有视觉和听觉的报警功能。

#### 2.6.4 其它故障报警

若设备运行中，出现影响术中止血的故障，应具有听觉报警。

#### 2.6.5 气压止血带加压状态提示

当设备对气压止血带进行加压和气压止血带处于保持加压状态时，应有加压状态提示。

### 2.7 移动性能（若适用）



若产品具有移动支架，则

a) 申请人应规定设备在平坦的水泥地面上的制动力大小。

b) 设备在平坦的水泥地面上移动，申请人应规定启动推(拉)力大小。

## 2.8 自动诊断和校准检查功能

系统主机在每次开机后，将自动进行内部诊断和校准检查，校准检查完成后，显示屏的袖带压力和止血时间显示块中均显示“0”。

## 2.9 双通道型号的功能要求

a) 双通道主机控制器的压力、时间的参数应能独立设置。

b) 双通道主机控制器的充、放气应能独立控制。

c) 双通道主机控制器的报警、提示功能应能独立控制。

## 2.10 意外断电

a) 含内部电源的设备在外部电源断电后，应能自动切换到内部电源持续工作。

b) 不含内部电源的设备，意外断电后，止血带压力应能够在宣称的时间内，保持压力值处于稳定状态。在恢复通电后，应保持在断电前的状态。

## 2.11 最大噪声

设备在正常工作时工作噪声（A 计权）不大于 60dB。

## 2.12 内部电源充电指示和电池电压指示

在设计有内部电源（电池）的电动气压止血仪产品上，应该有充电指示装置，并应该有电池电压的检测或指示装置。



## 2.13 环境试验

电动气压止血仪应符合 GB/T 14710-2009 中气候环境试验Ⅱ组、机械环境试验Ⅱ组的要求。运输试验应符合 GB/T 14710-2009 中第 3 章的要求。试验项目格式可参考表 4。所选择的环境试验检测项目，应能确定产品在宣称条件下试验后，产品的主要功能仍能正常使用。

表 4. 环境试验要求及检测项目（申请人可根据实际情况制定）

| 环境条件类别     | 试验项目         | 试验持续时间        | 恢复时间 | 中间检验项目 | 运行试验持续时间 | 最后检测项目 |
|------------|--------------|---------------|------|--------|----------|--------|
| 气候环境条件     | 额定工作低温试验     | 2h            | —    |        |          |        |
|            | 低温贮存试验       | 4h            | 8h   |        |          |        |
|            | 额定工作高温试验     | 1h            | —    |        |          |        |
|            | 高温贮存试验       | 4h            | 4h   |        |          |        |
|            | 额定工作湿热试验     | 4h            | —    |        |          |        |
|            | 湿热贮存试验       | 48h           | 24h  |        |          |        |
| 机械环境条件     | 振动试验         | 按机械Ⅱ组         | —    |        |          |        |
|            | 碰撞试验         | 按机械Ⅱ组         | —    |        |          |        |
| 电源适应能力试验检测 | 198V<br>242V | 各 15<br>(min) | —    |        |          |        |

## 2.14 电气安全要求

设备和电池充电器（若适用）的电气安全要求应符合 GB 9706.1-2007 要求。附录应列明产品安全特征。

## 2.15 电磁兼容

应符合 YY 0505-2012 要求，考虑网电源和内部电源（若适用）工作模式。

## 2.16 报警的要求

应符合 YY 0709-2009 要求。

### （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、结构最复杂的型号。

举例：具有不同输出气体通道数的电动气压止血仪产品，应以通道数最多的选做典型产品。

对于电磁兼容检测的典型性覆盖问题，应按照食药监办械[2012]151 号要求，由医疗器械检测机构出具相应报告或说明，以供技术审评部门参考。

### （十一）产品生产制造相关要求

1. 根据申报产品自身特点，申请人应明确产品生产工艺流程，并提交工艺流程图，标明产品关键工序和过程控制点。

2. 申请人应提交研制、生产场地的相关信息，例如：场地平面布置图。若申报产品存在多个研制、生产场地，应当概述每

个研制、生产场地的实际情况。

3. 申请人应提供产品主要元器件清单，例如：开关电源、控制电路、参数设置和显示装置、压力传感器、微型气泵、充放气电磁阀、导气管等。

### （十二）产品的临床评价要求

根据《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》），“产品名称：电子气压止血带，分类编码：14-04-01。符合目录要求的可免于进行临床试验，申请人按照《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）要求提交临床评价资料。具体要求如下：

1. 提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料。

2. 提交申报产品与《目录》中境内已上市同品种医疗器械的比对说明，进行比对并提供数据的内容应当包括但不限于：预期用途、基本原理、使用方法、产品结构组成、测量部位、测量方式、主要技术指标、关键部件（若适用，如微型气泵、电磁阀、压力传感器）、配套或适用的气压止血带、其他功能等，并提供相应支持性资料。

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

国内未见严重不良事件报道，现有报告均为一般事件。有 2

例在医院使用中因为过高的气压设置和过长的使用时间，造成手术患者表皮和皮下组织缺血性受损，但未造成不可逆损伤。另外有几例均是止血带反复使用，且使用时间超过了储存时间，造成止血带手术前发现失效，无法继续使用，影响了手术的时间安排，属于临床机构使用管理不当造成。

国外调查记录显示，仅北美就有超过 100 万次的外科手术可能需要使用止血带。未见严重不良事件报道，但有许多论文支持以下意见：

1. 电动止血仪使用造成的伤害最常见的是与压力有关，这是由于使用过高的止血带压力或使用过低的止血带压力造成的。长时间使用也会导致缺血性损伤。大多数这样的损伤可能是短暂的，并且可能在临床上没有被注意到，但是还有一些损伤是永久性的，或者是通过治疗是可缓慢恢复的。

2. 使用止血仪时，最佳做法是采取一切合理的预防措施，以尽量减少止血带相关并发症和损伤的可能性。

申请人在风险分析时应关注同品种产品的不良事件历史记录。

#### （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》、GB 9706.1-2007 《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》及 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》等相关标准的规定。

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。中文的使用应当符合国家通用的语言文字规范并注意知识产权。说明书、标签、包装标识中的文字、符号、图形、表格、数字、图片等应相互一致，并符合相关标准和规范要求。

### 1.最小销售单元标签要求

(1) 应具有产品名称、型号规格。产品名称应符合本指导原则中产品名称的要求。

(2) 应有注册人的名称、住所、联系方式。

(3) 应有生产申请人的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号；委托生产的还应当标注受托申请人的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。

(4) 应有医疗器械注册证编号及产品技术要求编号。

(5) 应有生产日期，使用期限。

因位置或者大小受限，未能对标签进行完整标注时，应在标签中明确“其他内容详见说明书”。

### 2.气压止血带包装（至少应包括以下信息）

2.1 对于配套或销售给用户的气压止血带，外包装上至少应包括：规格和尺寸，使用的方法和适用的肢体周长。

2.2 灭菌的方式或标识（若适用）。

2.3 使用后的处理及回收方法。

### 3.说明书

每台设备都应附带说明书，内容框架至少包含《医疗器械说明书和标签管理规定》中第十条中规定的有关要求。同时，说明书应符合 GB9706.1 和 YY 0505 的要求，至少应包括以下内容：

- (1) 输入电压和频率、输入功率、正常工作和贮存条件。
- (2) 包括电磁兼容性的相关描述，例如：周围环境中超出 YY0505 标准要求的电磁干扰可能会影响产品正常工作。
- (3) 配套或适用的气压止血带型号/规格和种类。
- (4) 内部充电电池型号/规格（若适用）及更换方法。
- (5) 说明书中应包括对使用警告总结的章节。
- (6) 介绍如何拆包、安装、进行使用前检查，获取帮助服务的渠道、标准操作程序、常规维护、再校准及清洗频次建议。
- (7) 提供操作程序、简图和零件列表，以及如何联系申请人。
- (8) 提示按照厂家指定的时间间隔对电动气压止血仪的压力传感器/指示器的精度进行校验。
- (9) 详细的使用方法，至少包括：正确和适合的气压止血带尺寸的选择，并声明应由临床专业人士决定电动气压止血仪的压力数值设定。
- (10) 提示用户，电动气压止血仪产品禁忌症。
- (11) 声明如果在申请人指定的温度和湿度范围外储存或使用，系统可能无法达到声称的性能（申请人指定的温度和湿度范围应一并在声明中给出）。



(12) 产品是否适用新生儿,若适用,则应提供适用的信息。

(13) 当气压止血带在持久过分充气时状态下可能存在的风险。

(14) 确定显示装置故障的方法。

(15) 推荐使用的消毒和灭菌程序。

(16) 若产品需要与衬垫、保护套等附件配套使用,请说明对配套附件的要求以及如何配合使用的操作方法。

(17) 应在显著位置标示,止血压力设定应以能够达到止血目的的最小值为宜。

#### 4. 部件标识

(1) 部件更换,如果某些部件可由使用者更换,而更换后可能会影响设备的性能以至于不再符合要求,则该产品部件的标识应有如下措词的陈述“注意: 如果以非厂家提供的部件更换原有部件可能会引起测量错误”。

(2) 电源系统标识(工作电压、工作电流及工作频率)。

(3) 电池供电设备的标识。

(4) 气压止血带标识。气压止血带上应标示或说明尺寸或其适用的肢体周长的范围。

### 三、审查关注点

应注意明确产品的预期用途,选配件、附加功能应列明并表述正确。对产品禁忌症和不适宜人群的描述应与临床评价的结论一致。

(一) 关注产品结构组成的完整性以及所有关键部件。同一

注册单元产品的关键部件应相同。

（二）产品技术要求审查应注意产品（包括可能的选配件）必须执行 GB 9706.1-2007 和 YY 0505-2012 的要求。具体指标的适用性应按照产品具体的工作原理和结构组成进行判断。

（三）说明书审查应注意明确产品的预期用途，使用方法、注意事项、选配件、附加功能应列明并表述正确。

#### **四、编写单位**

浙江省医疗器械审评中心牵头编写，北京市医疗器械技术审评中心、广东省药品监督管理局审评认证中心参与编写。



## 附件 2

### 低频电疗仪注册技术审查指导原则

本指导原则旨在给出低频电疗仪注册系统的、具有指导意义的指南性文件，一方面有利于审评人员对低频电疗仪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开发和生产管理。

本指导原则系对低频电疗仪的一般要求，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，还应遵循相关法规。

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

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《目录》），本指导原则适用于《目录》中分类编码为 09（物理治疗器械）-01（电疗设备器具）-03

（低中频治疗设备）中所述的使用 1kHz 以下的低频电流，通过电流流经人体组织，使人体发生电化学和/或电生理反应的设备，管理类别为 II 类；也适用于《目录》中分类编码为 20（中医器械）-02（中医治疗设备）-01（穴位电刺激设备）通以 1kHz 以下的微量低频脉冲电流，通过电极对人体穴位或特定部位进行治疗的设备，管理类别为 II 类。

本指导原则不适用于三类医疗器械，比如电极置于体内对组织进行电刺激的，以及用于改善失眠、焦虑、抑郁症状的低频电疗仪等。

在组合式设备中，其低频电疗部分亦适用本指导原则，其余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》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号），采用《目录》或国家标准、行业标准上的通用名称。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“低频治疗仪”、“神经和肌肉刺激器”、“低周波治疗仪”、“电针治疗仪”、“电子针疗仪”等。

### （二）产品的结构和组成

应根据产品自身特点确定结构组成，通常由主机（信号产生及控制装置）、电源装置（内置或外置）、电极及其他附属部件组成。

申请人应描述设备所有组件及附件，应提供产品结构组成的实物图片或示意图。对于多种型号规格的产品应列表说明各型号之间的所有异同。

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。

产品组成示例：

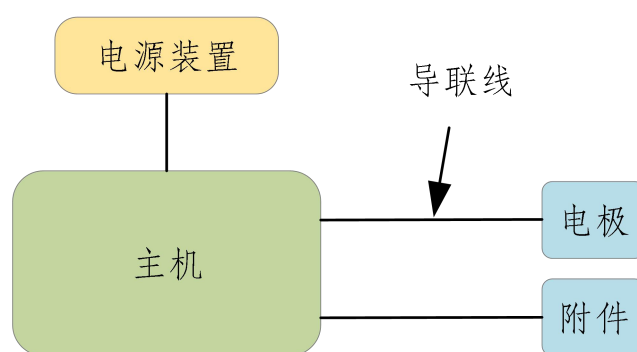


图 1 产品示例图

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、产品工作原理：

医学上频率在 1000Hz 以下的脉冲电流称作低频电流或低频脉冲电流。应用低频脉冲电流作用于人体来治疗疾病的方法称为低频电疗法。目前在物理治疗行业，主要将低频电疗法划分为神经肌肉电刺激疗法（NMES）、经皮神经电刺激疗法（TENS）、功能性电刺激疗法（FES）中医电针疗法（EA）和中医导平疗法。

神经肌肉电刺激疗法（NMES，又称电体操疗法）：是采用低频脉冲电流刺激神经或肌肉产生收缩达到治疗作用的方法。刺激运动神经可引起较大的募集活动，激活较多的肌纤维，肌肉发生收缩，增强肌力；刺激失神经支配的肌肉，可保持肌肉性能和质量，有利于运动功能的恢复，电刺激后肌肉发生节律性收缩，肌肉收缩的泵效应可增强肌肉的血液循环，减轻水肿，防止肌肉萎缩的发生，防止纤维化、硬化和痉挛；刺激中枢性瘫痪的肌肉时，肌肉的收缩可向中枢输入皮肤感觉、运动觉、本体感觉的信息冲动，促进中枢运动控制功能的恢复和正常运动模式的重建；刺激平滑肌可提高平滑肌的张力，锻炼肌肉。

经皮神经电刺激疗法（TENS）：也称为周围神经粗纤维电刺激疗法，是一种以治疗疼痛为主的无损伤性治疗方法。通过仪器产生持续的、平衡双向波形，一般为变形方波。频率一般为1~150Hz，脉宽为0.04~0.5ms可调（仅供参考）。

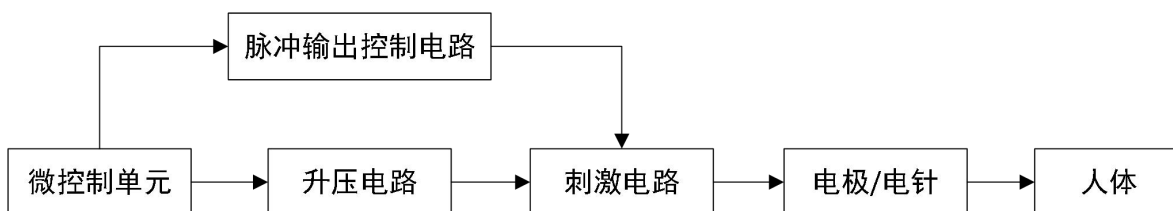
功能性电刺激（FES）：利用一定强度的低频脉冲电流，通过预先设计的程序来刺激一组或多组肌肉，诱发肌肉运动或模拟肌肉自主运动，以达到改善或恢复被刺激肌肉或肌群功能的目的。频率一般为1~100Hz，脉冲波的通电/断电比大多为1:1~1:3之间，波升/波降通常取1~2s，表面电极电流强度一般为0~100mA，肌肉电极电流强度一般为0~20mA（仅供参考）。

中医电针疗法（EA）：是指在毫针的基础上，通以一定波幅的电流，使其在原来毫针刺激的基础上，加上不同波幅的电刺激，以代替用手不断运针所产生的人工机械振荡，使机体处于较持续

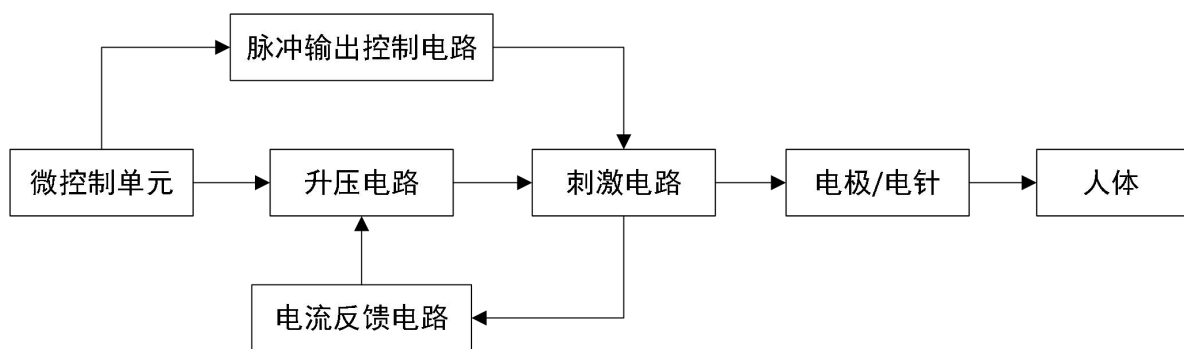
的刺激状态，从而提高疗效。其作用原理是指在极短时间内出现电压和电流的突然变化，即电量的突然变化构成了电的脉冲，由于脉冲电对机体产生电的生理效应，维持较长时间的针感。

中医导平疗法（又称经络刺激导平疗法）：是根据中医的经络理论，结合现代生物电子运动平衡理论，通过与患者直接接触的电极，对体表穴位或特定部位以无创方式施加不小于峰值 1500V 高压低频脉冲电信号，疏通病灶区及相应的经络配穴点，在体内形成强电流回路，进行超强刺激、超导激活，促成人体自由电子形成有秩序的运动，使肌体内病理经络的导通量由不平衡向平衡转化，以达到疏通经络，从而治愈疾病的目的。

低频电疗仪产品工作原理举例如图 2 所示。一般包括恒压和恒流两种形式。恒压式低频电疗仪通过微控制单元控制升压电路升压后给刺激电路。刺激电路在微控制单元的控制下输出需要的治疗波形给电极片或电针。电针或电极片直接和人体接触，对人体治疗部位产生电刺激。而恒流式低频电疗仪在恒压的基础上增加电流输出的反馈电路，确保作用于人体的电流恒定，不以外部阻抗变化而变化。



（a）恒压式低频电疗仪工作原理示意图



(b) 恒流式低频电疗仪工作原理示意图

图 2 低频电疗仪工作原理示意图

低频电流分类：(1) 按波型有三角波、方波、梯形波、正弦波、阶梯波、指数曲线波等。(2) 按有无调制分为调制型和非调制型两种。应用一种低频电流（调制电流）去调制另一种频率较高的电流（载波电流），使后者的频率或波幅随着前者的频率和波幅发生相应的变化，无线电学上称为调制型低频电流。(3) 按电流方向分为单向和双向。双向脉冲波又根据其两侧波形、大小分为对称双向波、平衡不对称双向波和不平衡不对称双向波。

调制波形如下图 3 所示，输出过程波形幅度发生变化，调幅范围为 0%~100%。输出的波形可能是单向波形或正负波形。非调制波形如图 4 所示，输出过程输出幅值不发生变化。



图 3：调制波形示意图



图 4：非调制波形示意图



## 2、产品作用机理：

兴奋神经肌肉组织：细胞或组织具有对外界刺激产生反应的能力。当细胞处于兴奋状态时，在受刺激部位首先出现动作电位，而各种细胞的外部表现如肌肉收缩和腺体分泌等，都是由动作电位触发引起的。在细胞接受一次刺激而兴奋后的一个短时间内，其兴奋性产生明显的变化，即出现绝对不应期和相对不应期。在绝对不应期，无论刺激强度多大，细胞都不能再兴奋。不同组织的不应期有很大的差异，如神经纤维的绝对不应期为 0.5ms，骨骼肌细胞为 2ms，心肌细胞更是高达 200~400ms，所以理论上神经纤维每秒内能产生和传导的动作电位数可达 2000 次，也就是说频率 2000Hz 以下的每个脉冲刺激均能使神经纤维产生一次兴奋。但实际上神经纤维在体内传导的冲动频率，低于理论上可能达到的最大值，一般认为每秒为 1000 次左右，因此低频脉冲电流的主要治疗作用之一是刺激神经肌肉兴奋。低频电流的频率不断变化可以兴奋神经肌肉组织，引起肌肉收缩。而不同类型的低频电流的波形、强度、持续时的变化对神经肌肉刺激的反应也各有不同，达到不同的治疗作用。

镇痛：低频电流镇痛的学说和理论都认为其机制主要是低频电流通过脊髓和大脑的中枢神经系统对痛觉的调制以及神经-体液对痛觉的调节作用，从而产生镇痛效应。其作用机制归纳如下：

（1）即时镇痛作用：即时镇痛作用是电疗中和电疗后数分钟至数小时内所产生的镇痛作用。低频电流→兴奋粗（A $\beta$ ）纤维→脊髓背角胶质区（SG）细胞兴奋→闸门关闭→痛觉传入减弱或

受阻→镇痛。低频电流→SG 细胞兴奋→ $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 能神经元→释放 GABA→C 纤维末梢  $\text{Ca}^{2+}$  通道受阻→抑制痛觉的传入→镇痛。低频电流→脑高级中枢内源性痛觉调制系统→释放 5-HT、阿片肽、GABA、NA 等递质→脊髓背外侧束→抑制脊髓背角神经元→镇痛。低频电流→神经冲动→脊髓一皮层感觉区→干扰痛觉→镇痛。低频电流→产生震颤感和肌肉颤动→兴奋粗纤维→疼痛的传导受干扰和受阻→镇痛。(2) 累积性镇痛作用：多次治疗后的累积镇痛作用，与产生即时镇痛作用的各种因素和局部血液循环改善密切相关。局部血液循环的改善能减轻局部缺血、缺氧、加速致痛物和酸性代谢产物的清除、减轻组织和神经纤维间水肿、改善局部营养代谢，从而消除或减弱了疼痛的刺激因素，达到镇痛效应。(3) 电针镇痛：电针镇痛的神经机制分为外周机制和中枢机制两种。外周机制原理为：针刺信号是通过穴位深部的感受器及神经末梢的兴奋传入中枢的。针刺所兴奋的神经纤维种类包括  $A_\alpha$ 、 $A_\beta$ 、 $A_\delta$ 、C 这 4 类。低强度电针的镇痛作用主要兴奋 II 类 ( $A_\beta$ ) 纤维和部分 III 类 ( $A_\delta$ ) 纤维传入，通过脊髓节段痛整合作用实现镇痛，也有脊髓上机制参与；而高强度电针的镇痛作用主要是通过兴奋  $A_\delta$  特别是 C 类 (IV 类) 纤维传入，通过激活脑内中缝大核痛负反馈调节机制，发挥范围广而效应长的镇痛作用。中枢机制的原理为：针刺引起的传入冲动进入脊髓后，主要交叉到对侧脊髓腹外侧束上行，通过激活高位中枢发放下行抑制冲动来实现镇痛效应。(4) 经络导平镇痛：生物电位是由“可兴奋细胞”的电化学活动产生的。DNA 的自复制也是



一系列分子水平的电化活动所衍化而成。生命系统的控制调节主要是正、负反馈双向性的，依其自控制调节的速率、功能和作用不同，可以划分为神经系统、植物神经系统、经络系统、内分泌系统。经络系统的潜在功能可以通过按摩，或对经络施以使人体感到“愉悦”的物理作用而促使其敏化，这正是将经络系统称为亚自控调节系统的原由。人们已经发现了环腺苷酸（cAMP）——环鸟苷酸（cGMP）这两种酶是相互拮抗，相互制约的，且是维持一定比例的生命活动过程中的调节物质，它们都是带一个负电的有机分子，细胞的免疫反应，功能调节都因二者浓度的升降变化比例决定， $\text{Ca}^{2+}$  也参与调节。可见，人体自控调节和对经穴施加外界作用而引起的被动（导发）自控调节，都是“生物电子”活动所致。

改善局部血液循环：（1）轴突反射：低频电流刺激皮肤，使神经兴奋传入冲动同时沿着与小动脉壁相连的神经元之轴突传导，使小动脉壁松弛而扩张，在治疗当中和治疗后电极下的皮肤浅层轻度充血潮红。（2）低频电流刺激神经（尤其是感觉神经）后，使之释放出小量的 P 物质和乙酰胆碱等物质，引起血管扩张反应。

（3）皮肤受刺激释放出组胺，使毛细血管扩张，出现治疗后稍长时间的皮肤充血反应。（4）电刺激使肌肉产生节律性收缩，其活动后的代谢产物如乳酸、ADP、ATP 等有强烈的扩血管作用，能改善肌肉组织的供血。（5）抑制交感神经而引起血管扩张：如间动电流作用于颈交感神经节，可使前臂血管扩张；由低频电流

调制的干扰电流作用于高血压患者的颈交感神经节可使血压下降。(6) 改善局部血液循环，可增加局部营养，促进伤口愈合。小电流具有促进骨折愈合、消炎等作用。

**(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), 对产品的工作原理、结构组成、性能指标等进行综合判定。划分的基本原则如下:

- 1.不同的电击防护类型应划分为不同的注册单元。
- 2.对预期用途不同的产品应划分为不同的注册单元。
- 3.主要性能指标不能覆盖、有较大差异的应考虑划分为不同的注册单元。

**(五) 产品适用的相关标准**

根据产品自身特点适用表 1 中相关标准:

**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：安全通用要求并列标准：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 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 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 0780-2018       | 电针治疗仪                                |
| YY 0868-2011       | 神经和肌肉刺激器用电极                          |
| YY/T 0316-2016     | 医疗器械风险管理对医疗器械的应用                     |
| YY/T 0696-2008     | 神经和肌肉刺激器输出特性的测量                      |
| YY/T 1666-2019     | 经络刺激仪                                |

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的部件标准和方法标准。有的企业还会根据产品的特点引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

产品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、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对“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。

上述标准如有新版发布实施，应执行最新版本。

## （六）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

### 1.适用范围

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，应体现临床适应症和作用范围。

例如：

该产品对关节痛具有镇痛作用。

该产品有改善周围血液循环作用。

该产品对骨折、伤口愈合有辅助作用。

该产品有防止肌肉萎缩的作用。

### 2.适用人群

应明确目标患者人群的信息（如成人、儿童），患者选择标准的信息，以及使用过程中需要监测的参数、考虑的因素。

### 3.禁忌症

低频电疗仪的禁忌症至少应包括以下列举的内容。

出血倾向、凝血功能障碍、急性化脓性炎症局部、痉挛性麻痹、皮肤破损部位、恶性肿瘤局部、心脏起搏器局部、金属内置物局部、心区、颈动脉窦部位、严重心肝肾功能衰竭、孕妇下腹部、孕妇腰骶部（分娩镇痛产品除外）。

有脑血管意外后的痉挛期；有严重认知障碍的病人；眼部；意识不清，肢体骨关节挛缩畸形；神经应激性的不正常者。

## （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。

低频电疗仪风险分析应参考 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。低频电疗仪必须进行风险与收益分析，收益大于风险时方可接受。

提供低频电疗仪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低频电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、危险情况和可能发生的伤害之间的关系）；

——风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

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

1.1 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：对于患者的危险（源）、对于操作者的危险（源）和对于环境的危险（源）。

1.3 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。

1.4 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

低频电疗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：

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）。

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，低频电疗仪

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。

### 3.产品的主要危险（源）

#### 3.1 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；因过大的电流密度，造成的电刺激伤害。

上述情况的出现可造成对使用者或患者的电击危险（源）。

电池危险（源）：电路发生短路，可能引发发热、爆炸等危险（源）。

电磁能：可能共同使用的设备（计算机、打印机、移动电话、电磁炉、微波炉等）对低频电疗仪的电磁干扰，静电放电对低频电疗仪产生的干扰，低频电疗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）。

#### 3.2 生物学和化学危险（源）

生物学：公共场所未经清洗、消毒的与人体接触的部件引起的交叉感染；低频电疗仪的原材料有毒有害对人体造成的危险（源）。

化学：使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危险（源）。

#### 3.3 操作危险（源）

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。

在注册申请人规定的使用环境条件外使用产品，可能造成产品的损坏或无法正常工作，产品寿命降低。

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。

坠落：工作状态中移动产品或操作不当导致产品坠落。（适用时）

### 3.4 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、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）。

### 3.5 软件危险（源）

不正确的软件控制状态可能造成输出脉冲电流过大。出现断电、非正常关机等情况。

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，可能导致设备无法正常工作。

### 3.6 移动医疗器械和网络安全危险（源）（如适用）

移动计算终端的风险主要表现为显示屏尺寸小、分辨率低、亮度低，受环境光影响大，电池容量小，数据传输失真等，不能够满足全部临床要求。

通用终端与专用终端相比设计用途并非用于医疗目的，性能



指标不能够满足全部临床要求，同时通用终端的软件运行环境通常不受控，可能会导致产品非预期工作，使用风险相对较高。

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；<br>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；<br>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；<br>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；<br>在超出设备规定的贮藏环境（温度、湿度、压力）贮藏设备，导致设备不能正常工作等。                                                             |
| 环境因素   | 温度、湿度、海拔如超出给定范围后可能造成运行不正常；<br>过热、过冷的环境可能导致设备不能正常工作等；<br>强酸强碱导致伤害等；<br>抗电磁干扰能力差，特定环境设备工作不正常等；<br>设备的供电电压不稳定，导致设备不能正常工作或损坏等。 |
| 擦拭和清洁  | 使用者未按要求进行维护、擦拭和清洁。                                                                                                         |

| 通用类别  | 初始事件和环境示例                                                                                                              |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 处置和废弃 | 未在使用说明书中对低频电疗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；<br>设计变更未有效执行；<br>易混淆的或缺少使用说明书：<br>—图示符号说明不规范<br>—操作使用方法不清楚<br>—技术说明不清楚<br>—重要的警告性说明或注意事项不明确<br>—不适当的操作说明等 |
| 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                   |
|-------|---------------------|----------------------|----------------------|
| 电磁能量  | 在强电磁辐射源附近使用低频电疗仪测量  | 电磁干扰程序运行             | 受到影响无法正常运行           |
|       | 静电放电                | 干扰程序运行               | 受到影响无法正常运行           |
|       | 患者在设置电刺激参数时，将参数设置过大 | 患者使用该过大的参数进行刺激       | 引起人体组织刺激部位红肿、灼伤      |
|       | 电刺激输出双向正负脉冲能量不平衡    | 患者使用了单向脉冲或不平衡双向波进行治疗 | 引起人体组织刺激部位电化学反应，造成损伤 |

| 危险(源) | 可预见的事件序列             | 危险情况                | 伤害                    |
|-------|----------------------|---------------------|-----------------------|
| 热能    | 非预期的或过量的电极片升温        | 电流输出功率过高            | 引起人体组织过热或导致烫伤         |
| 机械能   | 工作状态中移动产品或操作不当       | 产品从高处坠落             | 砸伤患者或操作者；设备损坏导致无法正常使用 |
| 生物学   | 使用有生物相容性不良的材质制作      | 人体接触                | 皮肤过敏、刺激               |
| 化学    | 长时间不使用的电池未经取出，造成电池漏液 | 电路腐蚀                | 设备故障，无法工作             |
| 环境    | 设备受到外界的电磁干扰          | 产品设计时电磁屏蔽及电路抗扰设计不充分 | 不能正常工作                |
|       |                      | 未规定设备的使用环境          |                       |
|       | 设备对外界的电磁辐射干扰         | 屏蔽、滤波及接地技术不完善       | 引起其他设备不能正常工作          |
|       |                      | 未规定设备的使用环境要求        |                       |
|       |                      | 设备内部信号线与电源线相互干扰     |                       |

| 危险(源)   | 可预见的事件序列            | 危险情况                  | 伤害                 |
|---------|---------------------|-----------------------|--------------------|
| 器械使用    | 使用者的操作有误、未按说明书要求操作  | 设备使用不正常               | 达不到预期治疗效果          |
|         | 与消耗品、附件、其他医疗器械的不相容性 | 配套用的电极片不适用，导联线接触或导通不良 | 设备无法正常使用           |
|         | 交叉感染                | 与使用者接触的部分清洁/消毒不充分或不正确 | 可导致感染性疾病           |
| 不完整的说明书 | 未对错误操作进行说明          | 错误操作                  | 达不到预期治疗效果，严重时延误治疗  |
|         | 不正确的消毒方法            | 使用有腐蚀性的清洁剂、消毒剂        | 产品部件腐蚀、防护性能降低      |
|         | 不正确的产品贮存条件          | 器件老化、部件寿命降低           | 产品寿命降低             |
|         | 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          | 不是适当的维护               | 产品寿命降低             |

表 2、表 3 依据 YY/T 0316 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。

由于低频电疗仪的原理、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《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(如电气安全与电磁兼容、辐射安全)以及与质量控制相关的其他指标的确定依据,所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。如适用的国家标准、行业标准中有不适用的条款,也应将不适用的条款及理由予以说明。对于特殊功能,应提交详细资料说明作用机理及工作原理、采用的原因并提供验证资料。

### 2. 生物相容性评价研究

应对产品中与患者和使用者直接或间接接触的材料生物相容性进行评价。

生物相容性评价研究资料应当包括：生物相容性评价的依据和方法；产品所用材料的描述及与人体接触的性质；实施或豁免生物学试验的理由和论证；对于现有数据或试验结果的评价。

### 3.灭菌和消毒工艺研究

终端用户消毒：如适用，应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

有效期的确定：应当提供有效期验证报告，可参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》。

对于有限次重复使用的医疗器械，应当提供使用次数验证资料。对于无菌包装的附件，应当提供灭菌的验证资料。

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。

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。电极若为无菌包装，应当符合 YY/T 0681 的要求。

### 5.软件与网络安全研究

含有软件的产品，应当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，应出具关于软件版本命名规则的声明，并明确软件版本的全部字段及字段含义，确定软件



的完整版本和发行所用的标识版本。具体参见《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。

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,其中网络包括无线、有线网络,电子数据交换包括单向、双向数据传输,远程控制包括实时、非实时控制;或产品采用存储媒介以进行电子数据交换,其中存储媒介包括但不限于光盘、移动硬盘和 U 盘,应当提供网络安全描述文档,具体参见《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)的相关要求。

若产品属于移动医疗器械,应按照《移动医疗器械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 222 号)提交相关资料,应明确显示屏的技术要求(如屏幕尺寸、分辨率和亮度等),应明确电池续航能力的要求(如容量、续航时间、剩余电量提示等),应提交环境光影响验证资料等。

## 6.其他资料

6.1 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。

6.2 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

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。本部分给出低频电疗仪需要考虑的主要性能指标,制造商可参考相应的行业标准,根据自身产品的技术特点制定相应的产品技术要求。如有不适用条款,必须在产品性能研究的技术要求编制说明中明确理由。

下列术语定义适用于本指导原则:

频率: 每秒钟内脉冲出现的次数, 单位为赫兹 (Hz)。

波形: 呈现在患者电路上的一个电信号(电压或电流)的幅值对时间变化的函数。

脉冲周期: 一个脉冲波的起点到下一个脉冲波的起点相距的时间, 单位为 ms 或 s。

脉冲宽度: 输出脉冲波幅度达最大值 50%的持续时间, 单位为 ms 或 s。

低频电疗仪一般应包括以下技术指标的要求:

1. 工作频率、脉冲宽度、脉冲周期、幅度值、直流分量等参数由制造商规定, 允差应符合相应的行业标准要求。
2. 输出波形: 设备输出波形加以描述, 如三角波、方波、梯形波、正弦波、阶梯波、指数曲线波等。
3. 连续工作时间应不少于 4h。
4. 若设备为调制低频, 载波及调制波的频率和波形、调幅度应加以描述。
5. 若提供针对不同治疗部位或适应症的处方, 则处方的类型、波形及变化规律应加以描述。



6. 电极：应考虑持粘性和剥离强度等相关要求。如为自制，应符合 YY 0868-2011《神经和肌肉刺激器用电极》要求，同时应按照 GB/T 16886 系列标准进行生物学评价。如为外购产品，应购买已取得医疗器械产品注册证或备案凭证的产品。

6.1 持粘性（如适用）：持粘性和允差由制造商规定。

6.2 剥离强度（如适用）：剥离强度和允差由制造商规定。

6.3 环氧乙烷残留量：对于采用环氧乙烷灭菌的电极，其环氧乙烷残留量应不大于 10μg/g（适用于无菌包装电极）。

7.电针（如适用）：应符合 YY0780-2018 的要求。

8.电针治疗仪应符合 YY0780-2018 的要求。

9. 经络刺激仪应符合 YY/T 1666-2019 的要求。

10.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 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》。

（3）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》。

（4）对于医用电气系统，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。

11.环境试验应满足：GB/T 14710-2009《医用电器环境要求

及试验方法》。

12.如含软件，“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、完整版本命名规则、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。

13.如产品含有移动医疗器械，应明确其电池容量、显示屏的尺寸、分辨率和亮度，并符合《移动医疗器械注册技术审查指导原则》相关要求。

14.如产品具有网络连接功能以进行电子数据交换或远程控制，应明确其数据接口、用户访问控制。并符合《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》相关要求。

#### （十）同一注册单元内注册检验代表产品确定原则和实例

1.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，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。

2.考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

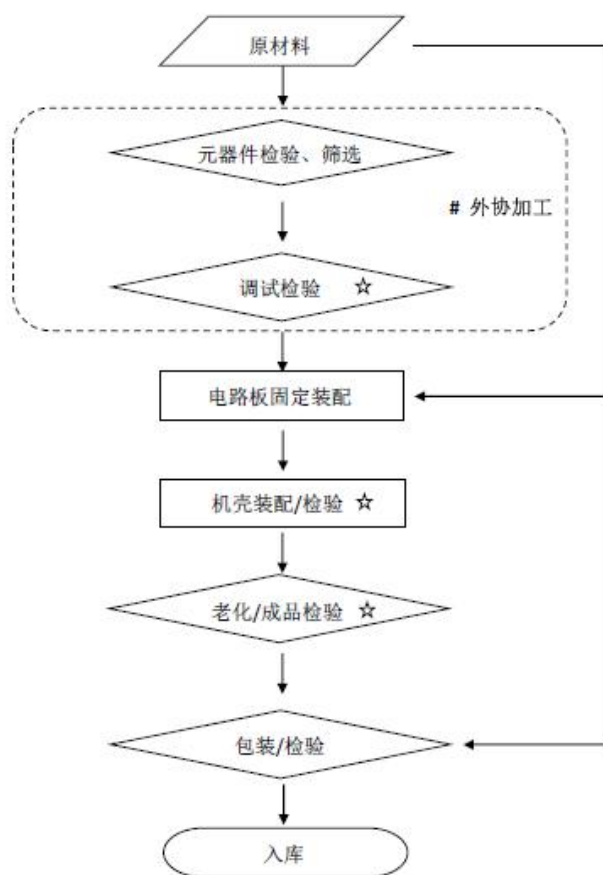
3.注册单元内各种产品的主要安全指标、性能指标或功能不能被某一产品全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标和功能最多的产品作为典型产品或选择多个型号作为典型产品，同时还应考虑其他型号中未被典型型号所涵盖的安全指标及性能指标。

例如：电针治疗仪组成中包含电极针连接器和电极片两种附件，注册检验时注册申请人应同时提供这两种附件，并且按照相

关标准完成注册检验。

## （十一）产品生产制造相关要求

### 1.生产工艺



注：☆ 表示关键过程

图 5：生产工艺流程图

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（图 5 仅供参考，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），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。

应详细介绍研制场地、生产场地情况，并应结合前面介绍的产品加工工艺，以及工序和工位的划分、预计产量、生产线划分等实际需求细化研发、生产、检验、库房场地面积、环境控制等相关情况说明。

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。

## 2. 生产场地

应当明确生产场地，如有多个研制、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

低频电疗仪未列入《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）及《国家药监局关于公布新增和修订的免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（2019 年第 91 号）中，不可豁免临床试验，审评时应要求注册申请人依据《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）、《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）提交临床评价资料。

若是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，需按《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）要求，提供相关能证明该医疗器械安全、有效的资料。如使用了同品种医疗器械的生产工艺、临床数据等资料，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。

若需进行临床试验的，应当按照《医疗器械临床试验质量管理规范》（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）和《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）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。

若产品提供了针对不同使用部位或不同适用症的处方，则需提交相应的临床资料和技术资料，从理论及临床方面说明处方的安全性和有效性。

#### 1.通过同品种产品临床数据进行评价

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，申报产品的基本原理、结构组成、制造材料（有源类产品为与人体接触部分的制造材料）、生产工艺、性能要求、安全性评价、符合的国家/行业标准、预期用途等方面应与同品种产品基本等同。

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。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。

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

低频电疗仪的临床试验应符合以下要求：

临床试验方案应合理、科学，能够验证产品的预期用途。方案中的临床病例数的确定理由应充分、科学；选择对象范围应明确，涵盖产品的预期用途；临床评价标准应清晰明确，且得到临床公认。

一般来说，临床试验方案应包括如下内容：试验背景、试验目的、研究假设、试验产品的名称及规格、对照产品的名称、规格及选择理由、病人的入选及排除标准、主要疗效评价指标及评价方法、次要疗效评价指标及安全性评价指标、样本量确定依据（含样本量计算公式及其参数来源）、随访期、试验质量控制措施、数据管理方法、统计分析方法及病人的风险与获益评估等。

临床试验报告应符合方案的要求。临床试验结果应明确，计量或计数结果可靠，并进行统计学分析；试验效果分析应明确统



计结果的临床意义；临床试验结论应明确该产品的预期用途，符合临床试验目的。

临床试验报告需有医院签章，其内容应能验证该产品的预期用途。一般来说，临床试验报告应包括如下内容：试验背景、试验目的、研究假设、试验产品的名称及规格、对照产品的名称、规格及选择理由、病人的入选及排除标准、主要疗效评价指标及评价方法、次要疗效评价指标及安全性评价指标、样本量确定依据（含样本量计算公式及其参数来源）、随访期、试验质量控制措施、数据管理方法、统计分析方法及病人的风险与获益评估等。

在审查低频电疗仪的临床试验方案和报告时，应注意以下几点：

#### （1）临床病例数确定的理由

确定临床试验例数就是计算试验的样本量的大小。无限制地增长样本含量会使试验的规模过大，会导致人、物力和时间的浪费，很难控制试验条件；样本量不充分，没能达到所要求的检验效能，使已经存在的差别不能显示出来，出现非真实性的阴性结果。因此，有必要在临床试验方案中合理地确定样本量的大小。

样本量的估计要考虑以下因素的影响：

陈述无效假设  $H_0$  和备择假设  $H_1$ 。

基于无效假设中的结果变量选择适当的统计检验方法（如  $t$ -test， $\chi^2$ ）。

与同类产品或与标准治疗（对照组）相比，估计合理的效应大小 $\delta$ （组间治疗差异）；对于非劣效试验，应提供临床及统计学认可的非劣效界值；对于单组目标值试验，应提供目标值的确定依据。

设定显著性水平和统计效能（ $1-\beta$ ， $1-\alpha$ ），通常取双侧显著性水平 0.05（单侧显著性水平 0.025）、检验效能至少 80%及单侧或双侧检验。

列出正确的公式估计样本量。

考虑失访和脱离病例等其他因素的影响，临床实际的病例数应在计算样本量的基础上至少增加 20%。

低频电疗仪的临床适应症比较广泛，应针对每一适应症进行符合统计学要求的临床试验。具体审查时，要看临床试验方案中病例数确定的理由是否充分，是否考虑以上几种因素的影响。确定的病例数是否涵盖要验证的适应症。

## （2）确定入选标准和排除标准

临床试验方案应预先制定明确的入选标准和排除标准，入选标准应有明确的诊断标准，诊断标准应是临床公认的。

符合入选条件且愿意参加临床试验并签署知情同意书方可确定为入选对象，入选对象应具有符合该适应症人群的普遍的代表性。

## （3）临床一般资料

临床试验报告中应明确临床试验的起始时间，参加临床试验的入选对象的基本情况，包括入选对象的数量、年龄、性别、病



种、病情轻重、病程分布、住院和门诊病人的比例等信息。所有的入选对象应符合入选标准和排除标准。为了客观评价试验产品的治疗效果，应对参加试验组和对照组的入选对象的这些基本情况进行统计学分析，验证两组间人群的均衡可比性。

#### （4）试验方法

试验方法是对方案中总体设计内容的具体实施。低频电疗仪的临床应采用随机平行对照设计，以避免由于组间的不均衡而导致的两组人群不可比。对照组可采用已上市的、具有合法资质的、疗效确实的同类产品，或者采用临床公认有效的传统治疗方法。试验是否采用盲法可根据具体情况设置。

#### （5）临床评价标准

低频电疗仪的治疗作用多数都是缓解疾病的症状，建议在评价这些症状时，将症状量化，并建立临床评价标准。

例如，在评价疼痛时，可采用数字评分法、文字描述法和视觉模拟评分法等方法将疼痛分级量化。对治疗效果的评价可建立四级评价标准。即：

显效：治疗前后疼痛的改善率 $>80\%$ 。

有效：疼痛的改善率  $50\%—80\%$ 。

进步：疼痛的改善率  $20\%—50\%$ 。

无效：疼痛的改善率 $<20\%$ 。

以显效+有效的病例数统计有效率。

#### （6）临床试验结果

应按照方案规定的统计学方法及疗效评价方法进行统计分

析（包括组内和组间分析），给出分析结果。必要时提供试验数据统计分析报告。

#### （7）临床试验效果分析

临床研究者应在临床试验报告中，根据统计分析结果进行分析，并做出临床意义的解释。

#### （8）临床试验结论

临床研究者应根据临床试验数据结果、效果分析得出结论。临床结论应客观、科学、公正，在试验结果中有据可查。

#### （9）适应症、适用范围、禁忌症和注意事项

根据临床试验结果和结论确定相应的适应症、适用范围，这是审批部门进行审批的依据。

禁忌症和注意事项是临床研究者在试验中发现或预见的问题，提醒申报者不断改进。

#### （十三）产品的不良事件历史记录

根据国家药品监督管理局医疗器械不良事件信息通报（2015年第3期）《关注低频电磁治疗设备的电能危险（源）风险》，2010年1月至2015年6月30日，国家药品不良反应监测中心共收到该类产品有效可疑不良事件报告768份。经统计，此类产品的不良事件主要以电能危险（源）为主，其中表现为人员伤害的报告358份，占46.6%，主要伤害表现为皮肤过敏、烫伤、灼伤、刺痛、疼痛及肌肉麻木等；表现为器械故障的报告410份，占53.4%，主要表现有：漏电，无输出或输出不稳定，电极片、导联线损坏等。典型案例如下：

案例 1：患者男性，65 岁。2012 年 9 月 26 日低频治疗仪治疗后，腰部皮肤灼伤，皮肤潮红、触痛。分析原因，可能是由于电极板老化导致输出功率过高所致。

案例 2：患者男性，24 岁。2014 年 11 月 2 日使用低频脉冲治疗仪治疗约 10 分钟，患者突然感受强烈刺激，有刺痛及触电感。分析原因，可能由于电脉冲刺激强度过大所致。

案例 3：患者男性，6 岁。使用低频电子治疗仪 3 分钟后发现肌肉无明显的节律性收缩，停止治疗检查器械，发现电极片处无电流输出，更换器械。

为加强低频电刺激治疗设备的安全使用，减少不良事件的发生，提醒使用者：1.严格控制适应症及禁忌症，按照产品使用说明书正确使用，切勿超输出功率、超时长等非正常使用，确保设备的使用环境和使用条件符合要求；2.加强设备的日常检查和维护保养，及时更换易损、易耗件。提醒生产企业：1.进一步优化产品设计（如提高电极接触可靠性，加强电击伤害的防护等），提高产品安全性；2.加强产品的售后维护保养服务工作和对使用者的技术支持。

#### （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。说明书和标签除应当符合《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）、《家用医疗器械说明书注册技术审查指导原则》（如适用）、GB 9706.1-2007 中 6.8、YY0505-2012 中 6.8、YY 0607-2007 中 6.8、YY 0868-2011 中 4.4、

YY0780-2018 中 4.7.2.1、YY/T 1666-2019 中 5.10 要求外，还应结合产品特点明确以下内容：

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.说明书中涉及产品技术内容且产品技术要求中未包含的，是否提交了相应验证资料。

3.如提及处方与适应症的对应关系，应提供相关证明资料或明确此对应关系仅提供参考。

4.禁忌症至少应包括“禁忌症”中的内容。

5.注意事项至少应包括以下项目：

（1）电极必须与皮肤充分均匀接触，否则有灼伤危险。

（2）两电极不可同时置于心脏投影区前后、左右，任何电极放置方法电流都不可以流过心脏。

（3）使用中如有任何不适，应立即停止治疗，并建议向医生咨询。

（4）使用前后，应对电极、与电极接触部分皮肤进行清洁消毒。

（5）应明确“阅读说明书后再使用”。

（6）分娩镇痛产品应明确“必须由医务人员操作”。

（8）糖尿病患者、皮肤知觉障碍者或皮肤异常者慎用，如：皮肤易过敏者。

（9）有脑血管意外病史的患者，不要将电极对置于颅脑部。

（10）以下情况者需在熟悉仪器使用的护理人员监护和帮助

下使用：

- ①年事已高者；
- ②手部动作协调障碍者；
- ③接受影响记忆力、理解力或执行操作能力的药物治疗者；
- ④认知障碍者；
- ⑤肢体活动有困难者。

### 三、审查关注点

#### （一）产品名称

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，不宜采用预期病症。

#### （二）注册单元划分

注册单元的划分应关注产品的结构组成和适用范围。

#### （三）产品技术要求

低频电疗仪技术要求编写的规范性，引用标准的适用性、准确性。“性能指标”一章的内容是否根据低频电疗仪特性进行了完整的要求。利用低频并结合其他物理方式进行治疗的产品，其低频部分是否进行了完整的要求。

#### （四）综述资料

电极若为外购，应提供电极已取得医疗器械产品注册证或备案凭证的证明资料。

#### （五）临床评价资料

临床评价资料是否按照法规要求提供。若开展临床试验，临床试验方案是否能验证产品的预期用途，临床试验结论是否明确。

产品使用说明书中的治疗参数和治疗周期等内容与临床评价资料中阐述的是否一致。若产品提供了针对不同使用部位或不同适用症的处方，则需提交相应的临床资料和技术资料，从理论及临床方面说明处方的安全性和有效性。

#### （六）预期用途

低频电疗仪的预期用途，与医疗器械注册申请表、综述资料、临床评价资料、产品风险分析资料、产品说明书等方面阐述的是否一致。根据低频电疗法的作用机理，低频电疗仪临床适应症主要与所选取的低频电疗法的种类相关，对于一个具体的低频电疗仪而言，一个临床适应症可能对应多个处方，一个处方也可能用于多个临床适应症，两者往往不是简单的一对一关系。

#### （七）说明书

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。

#### （八）风险分析资料

此类产品的不良事件较多，应特别注意产品的主要风险是否列出，并通过风险控制措施使产品的剩余风险在合理可接受的程度之内。

### 四、编写单位

江苏省食品药品监督管理局认证审评中心牵头，辽宁省认证审评院和四川省医疗器械技术审查评价中心参与共同编制。



## 附件 1

# 热湿交换器注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行热湿交换器（HME）产品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。

本指导原则是对热湿交换器产品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，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《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）中管理类别为Ⅱ类的热湿交换器，

分类编码为08-05-04（呼吸、麻醉和急救器械-呼吸、麻醉、急救设备辅助装置-热湿交换器）。通常由储水储热材料和壳体组成，包括一个进气口和一个出气口，通过保留患者呼气中部分水分和热量，并在吸气过程中将其返回到呼吸道的器械。用于提高输送给呼吸道的气体中的水分含量和温度。

## 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。如热湿交换器、热湿交换过滤器。根据产品一次性使用或者灭菌情况，产品名称中可带有“一次性使用”或“无菌”字样。

### （二）产品的结构和组成

产品通常由外壳、滤芯（如有）、热湿交换介质和接口等组成。

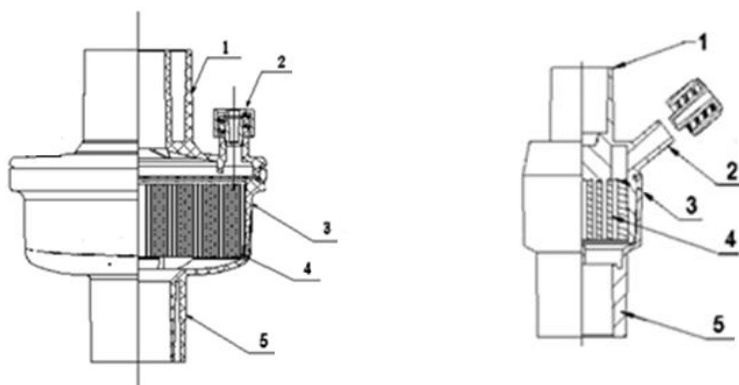


图1



1-机器端口；2-辅助端口；3-外壳；4-热湿交换介质；5-患者端口

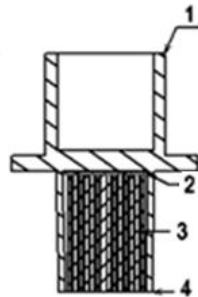


图2

1-患者端口；2-外壳；3-热湿交换介质；4 -机器端口

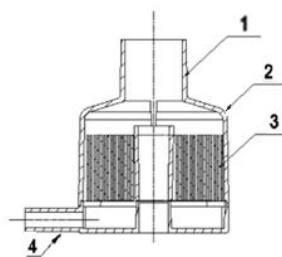


图3

1-患者端口；2-外壳；3-热湿交换介质；4-辅助端口

### (三) 产品工作原理

热湿交换器是一种保温保湿气道管理工具，可以将病人呼出气体中的热量和水分部分地储存起来，再利用这些热量和水分对新进入的气体进行加温及湿化。

呼气时，来自病人的温湿气体进入热湿交换器的内侧面，湿气凝结，同时释放的热量在热湿交换介质中得以保存。吸气时，外部干燥的气体进入热湿交换器，在热湿交换器内得到湿化和温热，然后进入肺内，如此往复循环，不断利用呼气中的热度和湿

度来温热和湿化吸入的气体。

产品如声称具有过滤功能，应说明过滤作用（如过滤微粒、细菌及病毒过滤等）及其原理。

#### （四）注册单元划分的原则

注册单元划分参照《总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告》（2017 年第 187 号），着重考虑产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等因素。

#### （五）产品适用的相关标准

表1 相关产品标准

| 标准编号               | 标准名称                                   |
|--------------------|----------------------------------------|
| GB/T 191-2008      | 《包装储运图示标志》                             |
| GB/T 1962.1-2015   | 《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 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：刺激与皮肤致敏试验》            |
| 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》   |

| 标准编号             | 标准名称                                                            |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| YY/T 0735.1-2009 | 《麻醉和呼吸设备 湿化人体呼吸气体的热湿交换器(HME) 第1部分:用于最小潮气量为250mL的HME》            |
| YY/T 0735.2-2010 | 《麻醉和呼吸设备 用于加湿人体呼吸气体的热湿交换器(HMEs) 第2部分:用于气管切开术患者的250mL以上潮气量的HMEs》 |
| 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》                                      |
| YY/T 1040.2-2008 | 《麻醉和呼吸设备 圆锥接头 第2部分: 螺纹承重接头》                                     |

注：本指导原则中标准适用最新版本，下同。声称产品具有过滤功能的，应选用相应适用的标准。

上述标准包括了注册产品技术要求中通常涉及到的标准。企业可根据产品的特点引用其他适用的国家、行业标准。

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引用了与产品相关的国家标准、行业标准，以及引用是否准确。可以通过查阅其提交的研究资料，对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/禁忌症

热湿交换器用于提高输送给呼吸道的气体中的水分含量和温度。

禁忌症：

1. 呼吸道有大量泡沫或黏稠分泌物、脱水、咳血症或呼吸道损伤的病人禁用。
2. 对于严重肺功能不全等不能耐受通路阻力增加者禁用。
3. 对本产品材料过敏者禁用。

## （七）产品的主要风险

### 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，它们包括：正常使用条件下；非正常使用条件下；

1.2 风险判定及分析应包括：对于患者的危险（源）；对于操作者的危险（源）；对于环境的危险（源）；

1.3 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、原材料、综合危险（源）；环境条件；

1.4 风险判定及分析考虑的问题包括：产品原材料生物学危险（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；使用可能存在的危险（源）等。

### 2. 风险分析清单

热湿交换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：

2.1 产品安全性特征判定是否准确（依据YY/T 0316-2016附录C）；

2.2 危险（源）分析是否全面（依据YY/T 0316-2016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“热湿交换器产品”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），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，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

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） | 生物污染         | 生产环境控制不好。灭菌操作不严格。包装破损。使用时操作不正规。 | 产品带菌，引起患者使用时感染。       |
|          | 生物不相容性       | 增塑剂、加工助剂、环氧乙烷残留量超标              | 产生细胞毒性、致敏反应、急性或慢性毒性。  |
|          | 不正确的配方（化学成分） | 未按照工艺要求配料。小分子物质残留量过大。           | 造成毒性危害。               |
|          | 加工工艺         | 加工工艺控制不严格，后处理工艺控制不严格。           | 引入有害物质，引起患者感染或造成毒性危害。 |
|          | 再感染和/或交叉感染   | 使用不当、标识不清。                      | 引起局部或者交叉感染。           |

| 危险（源）的分类          |                                                 | 危险（源）的形成因素                | 可能的后果                       |
|-------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 环境危险（源）           | 储存或运行偏离预定的环境条件                                  | 储运条件（如温度、湿度）不符合要求。        | 产品老化。<br>无菌有效期缩短。           |
|                   | 意外的机械破坏                                         | 储运、使用过程中发生意外的机械性破坏。       | 产品使用性能无法得到保证。               |
|                   | 由于废物和/或医疗器械处置的污染                                | 使用后的产品没有按照要求集中销毁。         | 造成环境污染或者细菌的交叉感染。            |
| 与医疗器械使用有关的危险（源）   | 不适当的标记                                          | 标记不清晰、错误、没有按照要求进行标记。      | 错误使用。<br>储存错误。<br>产品辨别错误。   |
|                   | 不适当的操作说明，如：<br>与其他器械配合使用不适当；偏离使用说明；说明书关于使用说明不全面 | 包装破损无法识别。<br>操作要点不突出。     | 无法保证使用安全性。<br>导致操作失误。       |
|                   | 由不熟练/未经培训的人员使用                                  | 操作不熟练、操作失误。               | 导致延误或不正确治疗。                 |
|                   | 合理可预见的误用                                        | 规格型号选用错误。                 | 导致无法达到满意的效果。                |
|                   | 对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危险（源）警告不适当                    | 造成重复使用。                   | 交叉感染。                       |
| 不适当不合适或过于复杂的使用者接口 | 违反或缩减说明书、程序等                                    | 操作方法、注意事项、储存方法、警示事项等表述不清。 | 重复使用引起感染。<br>没有集中销毁造成环境污染等。 |

| 危险（源）的分类         |                      | 危险（源）的形成因素       | 可能的后果                 |
|------------------|----------------------|------------------|-----------------------|
| 功能性失效、老化引起的危险（源） | 对医疗器械寿命终止缺少适当的决定     | 没有标识产品有效期。       | 超出灭菌有效期的产品被使用，造成细菌感染。 |
|                  | 不适当的包装（医疗器械的污染和/或变质） | 没有进行包装确认。        | 不能确保产品无菌，从而导致出现细菌感染。  |
|                  | 再次使用和/或不适当的再次使用      | 产品标识没有明确只限一次性使用。 | 出现细菌感染、交叉感染以及粘膜损伤等现象。 |

## （八）产品的研究要求

### 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YY/T 0735.1-2009或YY/T 0735.2-2010规定的性能。

对于声称产品具有过滤功能的，企业应提出相应安全性、有效性的要求。

潮气量小于250mL的热湿交换器，申请人应确定评价方法或者参考YY/T 0735.1-2009或YY/T 0735.2-2010，并调整试验参数。

### 2.生物相容性研究

应描述热湿交换器与人体间接接触部件的材料，以及接触

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《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》的要求对其进行生物相容性评价。

### 3. 灭菌工艺及洁净控制工艺研究

3.1 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《医疗保健品灭菌 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《医疗保健品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量》、GB/T 18280.3-2015《医疗保健品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南》、GB 18281.2-2015《医疗保健品灭菌 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》或者适用其他灭菌方式材料评价的标准、YY/T 0698 系列标准等要求提交灭菌研究资料。

如果灭菌方式会导致有害物质残留，应进行相关评价。如热湿交换介质等易吸附环氧乙烷，环氧乙烷残留量超标会产生相应



危害。

3.2 洁净供应的热湿交换器微生物限度、环境及管理要求及检查方法可结合申报产品的危险性程度和临床使用最不利情况参照 GB 15982-2012《医院消毒卫生标准》及《中华人民共和国药典》提交研究资料。

#### 4.效期和包装研究

4.1 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。加速老化试验可参照 YY/T 0681 和 YY/T 0698 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》。使用的包装材料为医用级别。

4.2 申请人应提交包装研究资料，依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM F2475、ASTM D4169 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；包装材料与灭菌或洁净控制过程的适应性；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。

#### （九）产品技术要求的主要性能指标

拟定产品技术要求应符合《医疗器械注册管理办法》和《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)的相关规定,按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》(国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号)要求编写。

本条款给出热湿交换器的产品基本技术性能指标,但并未给出定量要求,企业可参考相应的国家标准、行业标准,如 YY/T 0735.1-2009《麻醉和呼吸设备 湿化人体呼吸气体的热湿交换器(HME) 第 1 部分:用于最小潮气量为 250mL 的 HME》、YY/T 0735.2-2010《麻醉和呼吸设备 用于加湿人体呼吸气体的热湿交换器(HMEs) 第 2 部分:用于气管切开术患者的 250mL 以上潮气量的 HMEs》,根据企业自身产品的技术特点制定相应的技术要求。产品技术要求不得低于 YY/T 0735.1-2009、YY/T 0735.2-2010 等适用的相应国家/行业标准要求。

### 1.物理性能

一般应包括热湿交换器患者端口接头、附加端口(呼吸辅助装置的接头/呼吸附件接头、辅助端口)、水分损失(不同潮气量的水分损失应予以评价)、压降、气体泄漏、顺应性、外观等。其中气体泄漏、顺应性不适用于连接气管切开插管的热湿交换器。

### 2.化学性能

根据不同材料特性,由企业对化学性能提出要求。用环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量的要求。

### 3.微生物要求

若以无菌形式提供,应进行无菌检验。

非无菌供应一次性使用的产品，若产品使用前不需要进行消毒、灭菌处理，应对其微生物限度进行评价，同时可参考《中华人民共和国药典》中微生物限度检查法进行检测。

4.若产品包含其他附加功能（如过滤性能），应结合产品功能、结构制定相关性能要求。

#### （十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则

1.同一注册单元中的典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品。其功能最齐全、结构最复杂、风险最高。

2.典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明其能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。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。不同材料的热湿交换介质、不同型号规格（成人、儿童等）需要差异性检验。

同一规格型号的产品检验时“水分损失”、“压降”应覆盖不同潮气量、气体流量。

#### （十一）产品生产制造相关要求

1.应提供原材料质控信息，包括但不限于：原材料来源、供应商信息、原材料规范化学名称/牌号、安全性数据/化学品安全说明书、原材料符合标准/药典/医用级证明、成分分析报告/检验报告/接受准则。

2.应当明确热湿交换器生产工艺流程，注明关键工序和特殊

过程，并说明其过程控制点。

3.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。

4.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。

5.对生产加工过程中所使用的所有辅剂、助剂、粘合剂等添加剂均应说明使用剂量，提交对残留量、可挥发物质总量的控制措施和接受标准以及安全性验证报告。例如邻苯二甲酸酯等应有限量要求。

## （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）及《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）提交临床评价资料。

与《免于进行临床试验医疗器械目录》（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345“一次性使用热湿交换器/过滤器”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》其他路径开展相应工作，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

企业应提供相关信息。

### （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。同时应注意以下要求：

- 1.使用前，应检查产品是否完好，如有破损禁止使用。
- 2.打开包装，检查包装内器械是否完好无损。
- 3.将本产品病人端与通气类器械连接，另一端连接呼吸管路（连接气管切开插管的热湿交换器用于完全自主呼吸患者，不用连接呼吸设备），尽量靠近患者。
- 4.具有吸痰孔的连接气管切开插管的热湿交换器可通过吸痰孔进行定期吸痰。
- 5.废弃产品应根据医院或当地卫生主管部门的相关规定，由有资质或经授权的机构进行无害化处理。
- 6.仅限专业人员使用，使用时严格按照操作规程要求进行。
- 7.使用过程中应加强呼吸道管理和监测，监测呼吸节律、频率、血氧饱和度及心率，警惕缺氧和窒息表现。出现异常时，应检查热湿交换器是否通畅，阻塞时应及时更换，或根据病人病情依照医院制定的应急预案进行处理。
- 8.使用过程中还需密切关注患者呼吸道情况，一旦发现痰液黏稠或结痂的情况，就要采取主动加湿或其他措施。

9.预期与呼吸管路、吸痰管、吸氧管等配合使用，必须保证配合使用的器械满足标准接口要求。

10.使用无气囊的气管插管或气管切开插管，插管周围有漏气现象会降低加湿效果。

11.切勿给热湿交换器添加水分。

12.防止压降不可接受的增加。

13.使用过程中压降会发生变化，连接气管切开插管的热湿交换器通氧量会发生变化。

14.如产品中含有邻苯二甲酸酯，应提示对儿童的风险，包括处于妊娠中的婴儿或哺乳期女性。

15.提供的信息可包括接头标准、重量、内部容积、最长推荐使用时间，其他信息可参照YY/T0735.1或者YY/T0735.2第7章的要求。

16.如发生过敏，应立即停止使用，并及时采取相应的处置措施。

### 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，是否结合产品的结构制定相应的性能指标。性能指标的确定能否满足产品的安全有效。

（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）临床评价资料是否符合《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求。

（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）该产品若采用环氧乙烷灭菌，关注环氧乙烷残留量。

（六）若声称产品具有过滤功能，产品技术要求中应制定相关性能要求。

#### **四、编写单位**

河北省医疗器械与药品包装材料检验研究院

参与单位：

广东省食品药品监督管理局审评认证中心

河南省食品药品审评查验中心

内蒙古自治区食品药品审评查验中心

## 附件 5

# 全膝关节假体系统产品注册技术审查 指导原则

本指导原则旨在为注册申请人进行全膝关节假体系统产品的注册申报提供技术指导，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。

本指导原则系对全膝关节假体系统产品注册申报材料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，并对注册申报材料的内容进行充实和细化。

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基础上制定的，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

本指导原则涉及的产品适用于全膝关节假体置换术，包括股骨部件（股骨髁、股骨延长柄）、胫骨部件（胫骨衬垫、胫骨托、胫骨延长柄、紧固件）、髌骨部件（一体式髌骨、髌骨托/髌骨衬垫）、膝关节填充块、袖套等，由 YY 0502《膝关节假体》标准（注：本指导原则中所列标准适用最新版本，下同）中已认可的



金属材料、高分子材料、陶瓷材料和涂层材料制成。本指导原则不包含对部分膝关节置换用假体、特殊设计或个性化定制的全膝关节假体的要求，但适用部分可参照本指导原则。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称的要求

根据《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令第15号）、《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）等相关文件，按照申报产品的设计特征和适用范围，确定其管理类别、分类编码及规范性命名，并论述其确定依据。

### （二）产品的结构和组成

全膝关节假体系统通常包括股骨部件（股骨髁、股骨延长柄）、胫骨部件（胫骨衬垫、胫骨托、胫骨延长柄、紧固件）、髌骨部件（一体式髌骨、髌骨托/髌骨衬垫）、膝关节填充块、袖套等。

### （三）注册单元划分的原则和实例

为全面评价全膝关节假体产品的安全有效性，鼓励按照系统划分注册单元。

1.若按照系统进行申报，应根据产品的固定方式、固定原理、适应证，将产品划分为如下注册单元：

- （1）骨水泥型全膝关节假体系统
- （2）非骨水泥型全膝关节假体系统
- （3）混合型全膝关节假体系统

2.若以同一系统内单个或多个组件（如膝关节填充块、袖套、延长柄等）为注册单元进行申报，须明确与该产品配合的组件名

称、产品的固定方式等。

3.材质（如有涂层时，涂层差异亦应考虑）不同的同类组件应划分为不同的注册单元，作为单一整体组配或组合使用的组件可以按同一注册单元申报。如：不同材质的胫骨托应作为不同的注册单元申报；作为同一系统组件配合使用的、材质已确定且唯一的组件，如股骨髁（钴铬钼合金）、胫骨衬垫（超高分子量聚乙烯）、胫骨托（钛合金），虽组件间材质不同，但因组合使用，可作为同一注册单元申报。

4.主要制造工艺方法不同（如锻造、铸造、不同热源及工艺的增材制造；烧结、等离子喷涂等涂层制备工艺）的同类组件，应视为不同注册单元。

#### （四）产品型号规格及基本信息

1.产品组成以及每个组件的名称和型号；提供产品各型号规格的划分原则。产品各组件的材料牌号/成分及其符合的国家标准、行业标准、国际标准，材料牌号的描述应与符合的标准一致。

2.产品的表面改性处理情况及相关制备工艺，如多孔涂层、耐磨涂层、骨水泥结合界面的喷砂粗化处理等。

3.提供体现产品及各组件几何结构特征及技术特点的三维立体结构图，概述主要设计特点、假体的限制程度、适用病例的侧副韧带功能及是否保留前后交叉韧带等。

产品描述举例：

（1）前后交叉韧带保留型全膝关节假体（BCR, Bi-cruciate retaining total knee joint prosthesis）

（2）后交叉韧带保留型全膝关节假体（CR, Cruciate retaining total knee joint prosthesis）

(3) 后交叉韧带替代型全膝关节假体 (如: PS, Posterior stabilized total knee joint prosthesis; AS, Anterior stabilized total knee joint prosthesis; CS, Cruciate substituting total knee joint prosthesis; DD, Deep Dish knee joint prosthesis;)

(4) 前后交叉韧带替代型全膝关节假体 (BCS, Bi-cruciate substituting total knee joint prosthesis)

(5) 髁限制型膝关节假体 (CCK, Constrained condylar knee joint prosthesis)

(6) 旋转铰链膝关节假体 (Constrained Rotating Hinged Knee Prosthesis)

(7) 纯铰链型膝关节假体 (Hinged Knee Prosthesis)

4. 产品典型结构示意图中明确重要尺寸的起止点以及可用尺寸范围的整体说明; 明确产品的几何尺寸及表面粗糙度, 如股骨深度和宽度、胫骨深度和宽度、胫骨衬垫厚度, 髌骨部件厚度等识别产品规格特征、结构和配合的重要尺寸, 建议参考 YY/T 0924.1 《外科植入物部分和全膝关节假体第 1 部分: 分类和尺寸标注》标准的要求。

5. 提供产品的适用范围、禁忌证, 必要时提供相应的文献资料以论证其范围的合理性; 膝关节假体之间的部件兼容性, 不同型号规格之间的匹配使用情况说明。以部件进行申报的产品应明确与产品配合使用的部件, 并对其匹配的合理性予以说明。

6. 阐述申报产品的研发背景和依据, 以及与参考产品 (同类产品或前代产品) 的比较。如参考的同类产品 (国内外已上市) 或前代产品 (如有), 应当提供详细对比信息, 同类产品应当说明选择其作为研发参考的原因, 列表比较说明产品与参考产品

（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、关节面几何尺寸特征、适用范围等方面的异同。

#### （五）产品适用的相关标准

相关国家标准、行业标准、国际标准等举例，包含但不限于如下（本指导原则中所列标准适用最新版本）：

YY 0502 《膝关节假体》

GB/T 10610 《产品几何技术规范（GPS）表面结构轮廓法评定表面结构的规则和方法》

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：生物试验方法》

GB/T 16886 《医疗器械生物学评价系列标准》

GB 18278.1 《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 《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 《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 《医疗保健产品灭菌辐射第 2 部分：建立灭菌剂量》

GB/T 18280.3 《医疗保健产品灭菌辐射第 3 部分：剂量测量指南》

GB/T 19701.1 《超高分子量聚乙烯第 1 部分：粉料》

GB/T 19701.2 《超高分子量聚乙烯第 2 部分：模塑料》

ASTM F2695 《外科植入物用与 $\alpha$ 生育酚（维他命 E）混合的超高分子量聚乙烯粉末的规范》

GB 23101.2 《外科植入物羟基磷灰石第 2 部分：羟基磷灰石涂层》（ISO 13779-2）

YY 0117.1 《外科植入物骨关节假体锻、铸件 Ti6Al4V 钛合金锻件》

YY 0117.2 《外科植入物骨关节假体锻、铸件 ZTi6Al4V 钛合金铸件》

YY 0117.3 《外科植入物骨关节假体锻、铸件钴铬钼合金铸件》

YY/T 0343 《外科金属植入物液体渗透检验》

YY/T 0772.3 《外科植入物超高分子量聚乙烯第 3 部分：加速老化方法》

YY/T 0772.4 《外科植入物超高分子量聚乙烯第 4 部分：氧化指数测试方法》

YY/T 0772.5 《外科植入物超高分子量聚乙烯第 5 部分：形态评价方法》

YY/T 0811 《外科植入物用大剂量辐射交联超高分子量聚乙烯制品标准要求》

GB/T 3505 《产品几何技术规范（GPS）表面结构：轮廓法术语、定义及表面结构参数》（ISO 4287）

YY/T 0924.1 《外科植入物部分和全膝关节假体部件 第 1 部分：分类、定义和尺寸标注》（ISO 7207-1）

YY/T 0924.2 《外科植入物部分和全膝关节假体部件 第 2 部分：金属、陶瓷及塑料关节面》（ISO 7207-2）

YY/T 0810.1 《外科植入物全膝关节假体第 1 部分：胫骨托疲劳性能的测定》（ISO 14879-1）

YY/T0652 《外科植入物材料的磨损聚合物和金属材料磨屑分离、表征和定量分析方法》（ISO17853）

YY/T 1426.1 《外科植入物全膝关节假体的磨损第 1 部分：载荷控制的磨损试验机的载荷和位移参数及相关的试验环境条件》（ISO 14243-1）

YY/T 1426.2 《外科植入物全膝关节假体的磨损第 2 部分：测量方法》（ISO 14243-2）

YY/T 1426.3 《外科植入物全膝关节假体的磨损第 3 部分：位移控制的磨损试验机的载荷和位移参数及相关的试验环境条件》（ISO 14243-3）

YY/T 1427 《外科植入物可植入材料及医疗器械静态和动态腐蚀试验的测试溶液和条件》

YY/T 1552《外科植入物 评价金属植入材料和医疗器械长期腐蚀行为的开路电位测量方法》

YY/T 0640 《无源外科植入物通用要求》（ISO 14630）

GB/T 12417.2 《无源外科植入物关节置换植入物特殊要求》

YY/T 0919 《无源外科植入物关节置换植入物膝关节置换植入物的专用要求》（ISO 21536）

ASTM F1609 《磷酸钙涂层性能要求》

YY/T 0988.2 《磷酸钙涂层和金属涂层的剪切试验方法》

YY/T 0988.11 《磷酸钙涂层和金属涂层的拉伸试验方法》

YY/T 0988.13 《磷酸钙涂层、金属涂层和磷酸钙/金属复合涂层的剪切疲劳试验与弯曲疲劳试验方法》

YY/T 0988.1 《外科植入物涂层用钴 28 铬 6 钼合金粉》

YY/T 0988.2 《外科植入物涂层用钛及钛 6 铝 4 钒合金粉》

YY/T 0988.14 《外科植入物用多孔涂层立体学评价的试验方法》

YY/T 0988.15 《使用 Taber 研磨机测试金属热喷涂涂层耐磨性的试验方法》

ASTM F1223 《全膝关节假体约束度评价的标准测试方法》

ASTM F1672 《表面髌骨假体标准规范》

ASTM F1800 《全膝关节假体金属胫骨托疲劳试验标准》

ASTM F1875 《模块化植入物界面微动腐蚀试验的标准操作规程:股骨头内锥与柄椎界面》

ASTM F1814 《组配式髌关节和膝关节部件评价标准指南》

ASTM F2083 《膝关节假体标准规范》

ASTM F2722 《活动平台膝关节假体的胫骨平台旋转限制评价标准方法》

ASTM F2723 《活动平台膝关节假体的胫骨平台/胫骨衬垫抗动态分离的评价标准测试方法》

ASTM F2724 《活动平台膝关节假体脱位评价的标准测试方法》

ASTM F2777 《评价高屈曲条件下膝关节胫骨衬垫耐久性和变形试验方法》

ASTM F3161 《闭合加载条件下全膝关节假体金属股骨部件有限元分析标准试验方法》

ASTM F3334 《全膝关节假体金属胫骨部件有限元分析》

VDI 3824 Part 1-part 4 《物理气相沉积（PVD）和化学气相沉积（CVD）硬质涂层》

VDI 3198 《冷锻工具的涂层》（CVD, PVD）

ISO19227 《外科植入物的清洁度--通用要求》

#### （六）产品的适用范围/预期用途

产品适用于退行性骨关节炎、创伤性关节炎或缺血性坏死、炎性关节病等各种终末期膝关节疾病，以及畸形的矫正、肿瘤切除、假体失败后重建、应用其它技术无法处理的骨折等情形，须行全膝关节假体置换时使用。

#### （七）产品的主要风险

根据 YY/T 0316 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别膝关节假体的设计、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）、对手术操作的危险（源）、组件或注册单元功能失效危险（源）、环境危险（源）、有关使用的危险（源）、由于功能失效、老化及存储不当引起的可能危险（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。

提供产品决定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，并在报告中说明和承诺：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有恰当的方法获得与本产品相关的包括出厂后流通与临床应用的信息。

风险管理报告应包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料。至少应包括：



- 1.产品安全特征清单；
- 2.产品可预见的危险（源）及危险（源）分析清单[说明危险（源）、可预见事件序列（即危险成因分析）、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。

风险管理报告及相关资料的要求可参考附录 1。

#### （八）产品的研究要求

##### 1.材料及产品性能研究

对于申报产品，注册申请人应对产品材料、部件表面状态、产品设计及相关静/动态性能、体外磨损等方面的性能进行研究，并提供其可接受的依据，必要时，须与已上市同类别产品相关性能进行对比，以证明其安全有效性。

（1）针对全膝关节假体产品使用的超高分子量聚乙烯材料，在满足 YY0502、YY/T0811、GB/T19701 等标准的前提下，生产企业或原材料供应商还需针对产品所用原材料选取表 1 中适用项目提供研究资料。

表 1 超高分子量聚乙烯材料相关性能

| 性能    |                       | 普通超高分子量聚乙烯        | 高交联超高分子量聚乙烯 | 含抗氧化剂高交联超高分子量聚乙烯 | 推荐测试标准                  |
|-------|-----------------------|-------------------|-------------|------------------|-------------------------|
| 密度    |                       | X                 | X           | X                | ISO 1183-1<br>ASTM D792 |
| 拉伸性能  | 抗拉强度<br>屈服强度<br>断裂伸长率 | X                 | X           | X                | ISO 527-1<br>ASTM D638  |
| 抗冲击性能 | 简支梁冲击强度               | 二者选其一（仲裁时选取简支梁试验） |             |                  | ISO 11542-2             |
|       | 悬臂梁冲击强度               |                   | X           | X                | ASTM F648,<br>Annex A1  |

| 性能              |           | 普通超高<br>分子量聚<br>乙烯 | 高交联超<br>高分子量<br>聚乙烯 | 含抗氧化剂高<br>交联超高分子<br>量聚乙烯 | 推荐测试标准                                                         |
|-----------------|-----------|--------------------|---------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 形态学测试           |           | X                  | X                   | X                        | YY 0502<br>YY/T 0772.5<br>ISO 5834-5<br>ASTM F648,<br>Annex A2 |
| 氧化指<br>数        | SOI<br>OI | X                  | X                   | X                        | YY 0502<br>YY/T 0772.4<br>ISO 5834-4<br>ASTM F2102             |
| 反式亚乙烯指数 (TVI)   |           |                    | X                   | X                        | YY/T 0814<br>ASTM F2381                                        |
| 热性能             | 结晶度<br>熔点 |                    | X                   | X                        | YY /T 0815<br>ASTM F2625                                       |
| 极限载荷            |           |                    | X                   | X                        | YY/T 1430<br>ASTM F2183<br>ASTM F2977                          |
| 疲劳裂纹扩展          |           |                    | X                   | X                        | ASTM E647                                                      |
| 压缩模量            |           |                    | X                   | X                        | ASTM D695                                                      |
| 溶胀度             |           |                    | X                   | X                        | YY/T 0813<br>ASTM D2765 or<br>F2214                            |
| 剩余自由基           |           |                    | X                   | X                        | 电子顺磁共振波<br>谱法 (EPR) ;<br>电子自旋共振谱<br>法 (ESR)                    |
| 加速老<br>化后性<br>能 | 拉伸性能      | X                  | X                   | X                        | YY 0502<br>YY/T 0772.3<br>ISO 5834-3<br>ASTM F2003             |
|                 | 抗冲击性能     | X                  | X                   | X                        |                                                                |
|                 | 氧化指数      | X                  | X                   | X                        |                                                                |
|                 | 形态学测试     | X                  |                     |                          |                                                                |

对于高交联超高分子量聚乙烯材料，生产企业或原材料供应商需提供超高分子量聚乙烯类型、辐照类型（ $\gamma$ 射线或电子束）、辐照剂量、交联后热处理工艺过程（如重熔或退火，时间和温度）、机械热处理过程的压缩比等资料。交联工艺对材料磨损性能的影响（如磨损率、磨损表面形貌、磨损失效模式、磨屑分析等）、生物相容性评价等。

对于含抗氧化剂高交联超高分子量聚乙烯，生产企业或原材料供应商需提供超高分子量聚乙烯类型、抗氧化剂的成分、抗氧化剂的添加方法（与粉末混合或型材渗透、工艺过程中添加的稳定剂和助剂以及残留）、辐照类型（ $\gamma$ 射线或电子束）、辐照剂量、交联后热处理工艺过程（时间、温度，如重熔或退火）、机械热处理过程的压缩比等资料。此外，还需提交以下研究资料：抗氧化剂的浓度、抗氧化剂在材料中的稳定性（在加载和/或体液环境下，随着时间推移抗氧化剂可能逐渐析出）、抗氧化剂对材料磨损性能的影响（如磨损率、磨损表面形貌、磨损失效模式、磨屑分析等）、抗氧化剂对材料固化的影响（材料成型后的形态学分析）、生物相容性评价等。

## （2）部件表面处理及性能研究

**a. 喷砂处理：**如生产工艺中对部件采用喷砂处理，需提供喷砂工艺验证资料，宜考虑表面形貌、粗糙度、喷砂颗粒物残留等相关因素；对于采用骨水泥固定的假体，分析论证产品表面形貌对股骨髁和胫骨托与骨水泥固定强度的影响。

**b. 多孔涂层：**对于非骨水泥型假体，需提供多孔涂层制备工艺流程图及关键工序的质量控制点，提供多孔涂层的成分、厚度、形貌分析、涂层与基体的结合强度、涂层制备工艺对基体材料的

影响、骨长入情况等研究资料。

羟基磷灰石涂层应符合 GB 23101.2 的规定。

对于等离子喷涂金属涂层，应按照 YY/T 0988.14 标准规定涂层厚度、孔隙率和平均孔隙截距的要求，提供相应研究资料。并按照 YY/T 0988.2、YY/T 0988.11、YY/T 0988.13 标准分别进行剪切试验、拉伸试验、剪切疲劳试验，并考虑对涂层的弯曲疲劳性能进行评价。按照 YY 0502 标准要求，剪切强度应不低于 20MPa，拉伸强度应不低于 22MPa，疲劳试验应达到  $10^7$  正应力循环不失效，并提供载荷的确定依据。按照 YY/T 0988.15 进行耐磨性能试验，磨损 100 个周期后，涂层质量损耗总值应小于 65mg（按重量计）。

c. 股骨髁部件关节面耐磨涂层及表面改性层：在金属股骨髁部件关节面上通过化学气相沉积（CVD）、物理气相沉积（PVD）、表面化学热处理等方法制备耐磨涂层或表面改性层，需提供涂层及表面改性层的制备工艺流程图及关键工序的质量控制点（如基体表面光洁度、涂层制备或表面改性工艺流程图和风险控制方法、清洗工艺验证、质控标准等）。耐磨涂层应提供涂层成分、物相组成、涂层结构（如梯度设计、层数、各层的成分、物相及厚度）、厚度、表面形貌、硬度、涂层与基体的附着力（如划痕法、洛氏压痕法），耐腐蚀性（如适用）、耐磨损性能（如磨损率、磨损表面形貌、涂层表面分析、磨屑分析）等研究资料；涂层测试方法可参照但不限于 VDI 3824、VDI 3198 等标准进行试验；疲劳及磨损性能研究时，还应考虑模拟环境介质、接触应力、磨损周次等，分析涂层磨损量、涂层结合强度、磨屑尺寸及生物安全性，论证涂层在体内长期植入的稳定性和安全性。表面改性层

须针对以上适用部分提供相关研究资料。

### (3) 部件动态疲劳试验

对于产品相关部件的动态疲劳试验，注册申请人应依据其在各项试验中的工况分别选取最差情况开展试验；最差情况的选择应结合产品的预期性能、设计特点、相应测试方法，采用有限元分析或其他已验证的方法进行。部件动态疲劳试验包括：

#### a. 胫骨托的疲劳性能

胫骨托的疲劳性能应按 YY/T 0810.1 的试验方法进行试验，5 个样件中的每一个样件应在最大载荷 900N 和  $10^7$  次循环次数下试验，且不发生失效，以确定其在相应的加载条件和循环载荷下的疲劳性能。采用有限元方法选取最差情况时，可参照 ASTM F3334 标准的方法进行分析。

#### b. 股骨髁的疲劳性能

股骨髁部件的疲劳性能可采用适合的方法进行试验，以确定在相应的加载条件和循环载荷下的疲劳性能。推荐在胫骨-股骨屈曲角  $90^\circ$  时，选取 5 个同规格样品在确定的疲劳极限载荷下经历  $10^7$  次循环次数均不发生失效，并提供疲劳极限载荷的可接受依据。必要时，应在不同的载荷水平下建立 F-N 曲线，并确定  $10^7$  次循环次数的疲劳极限。同一注册单元内最差情况的选择，可参照 ASTM F3161 标准中有限元方法进行分析选取。

#### c. 胫骨衬垫的立柱疲劳性能

对于采用凸轮-立柱机制实现后交叉韧带替代型膝关节假体，注册申请人应结合产品设计和已公开数据，对立柱断裂的风险进行评估。必要时，提供胫骨衬垫完整的立柱剪切疲劳试验报告。推荐在不同的载荷下进行试验并建立 F-N 曲线，且在确定的

疲劳极限载荷下至少 1 个样件完成  $10^7$  次循环而不发生失效，并提供疲劳极限载荷的可接受依据。请考虑不同屈曲角度下凸轮-立柱接触位置、凸轮-立柱结构设计和尺寸（不同规格）等影响因素，选择最差情况进行试验。

#### d. 高屈曲下胫骨衬垫耐久性和抗形变能力

注册申请人如宣称产品具有高屈曲的特点，应参照 ASTM F2777 方法评价胫骨衬垫在高屈曲角度下的耐久性和抗形变能力。

#### （4）组合式部件连接可靠性

对于通过机械锁定结构连接的全膝关节假体部件（如胫骨托/胫骨衬垫、髌骨托/髌骨衬垫等），连接机构应具有足够的完整性以覆盖预期使用的负载范围（或合理的一部分负载）。建议注册申请人参照 ASTM F1814 对组合式部件的连接完整性进行评估，并对结果的可接受性进行论证。必要时可通过静态和动态剪切试验、弯曲试验、拉伸试验以及其他可能的组合试验对连接机构的性能进行评价。

对于固定平台胫骨部件，注册申请人需通过静态剪切试验（前后方向和内外方向）、静态拔出试验等评价胫骨托与胫骨衬垫之间的锁定结构强度。

对于活动平台胫骨部件，带有旋转限制结构胫骨假体应参照 ASTM F2722 标准对旋转限制结构的稳固性进行评估，选取 5 个样件并在最大扭矩 14Nm 和 220000 次循环次数下试验。可参照 ASTM F2723 标准对活动平台胫骨托/胫骨衬垫进行动态脱离试验。

对于组合式髌骨部件，注册申请人宜通过静态拔出试验和动

态剪切试验评价髌骨托与髌骨衬垫之间的连接结构强度。动态剪切试验推荐在不同的载荷下选取样件进行,并建立 F-N 曲线,且至少一个样件完成  $10^7$  次循环而不发生失效。

微动腐蚀:对于组合式的部件,注册申请人可参照 ASTM F1875 标准对组件之间连接、微动和腐蚀进行评估,并对结果的可接受性进行论证。

### (5) 与设计相关的试验

#### a. 相对角运动范围

注册申请人应按照 ISO 21536 标准规定的股骨部件和胫骨部件之间的相对角运动范围进行评估。相对角运动范围的评估应包含所有旋转模式(屈曲/伸展、内旋/外旋、内翻/外翻)和位移模式(向内/向外、向近端/向远端、向前/向后)下的数据。股骨部件和胫骨部件之间的相对角运动范围可通过植入物的 CAD 图纸进行估算。注册申请人需阐述如何定义中立位(包括股骨部件、胫骨部件在六个自由度的相对位置关系), $0^\circ$  屈曲角及屈曲伸展、内旋外旋和内外倾运动旋转轴位置。

#### b. 约束度研究资料

根据 ASTM F1223 测定膝关节内外旋转、前后位移和内侧-外侧位移的全膝关节置换假体的约束能力。建议在  $0^\circ$ 、 $15^\circ$ 、 $90^\circ$  和最大屈曲时对植入物进行分析、测试。ASTM F1223 包含了对活动平台膝关节假体的特殊规定,并考虑关节下表面和整个植入物的上下关节面的约束能力测定。

系统在最大屈曲角时,应能在预期的生理载荷条件下允许 $\pm 15^\circ$ 内旋-外旋且不发生半脱位。部分特殊设计的限制型膝关节假体可能不满足上述要求,但应论述其合理性。

对于活动平台假体，可参照 ASTM F2724 的试验方法，对抗脱位能力（旋出或滑出）进行评估。

#### （6）全膝关节磨损试验

全膝关节假体的磨损试验应按 ISO 14243-1 或 ISO 14243-3、ISO 14243-2 标准要求进行，提供完整的实验报告，包括产品说明、试验设备描述、载荷和运动输入输出曲线、浸泡实验结果、液体介质（抗菌剂选用、润滑液体积、更换周期、变质情况说明等）、各个样品的磨损量和磨损率、关节面磨损区域和形貌等。对于实验过程中与 ISO 标准不一致的操作、参数设定等给出详细说明及依据，应与产品设计理念、假体运动学特征、宣称相对应。磨损试验中最差情况产品的选择，宜考虑假体类型、设计特点、测试样品在申报产品族中的代表性、试验加载方式（力控制和位移控制）、规格尺寸、关节面的接触应力、接触面积、滑动距离等影响因素，提供确定的依据。

对于新型的关节面材料、耐磨涂层或关节曲面设计，均应进行磨损试验评估，对磨损量、磨损率、关节面磨损区域和形貌、磨屑的形态和尺寸分布进行表征，可参考 YY/T 0652 标准，必要时须进行生物相容性评价；并将其与已成功应用的全膝关节假体数据进行比较分析，评价其临床安全性和有效性。

#### （7）MRI 兼容性测试

注册申请人如对申报产品进行 MRI 兼容性的相关验证，可根据 YY/T 0987 系列标准对产品在内磁环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行评估。并根据研究报告，列出 MRI 试验设备、磁场强度、比吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，相关信息在说明书中予以



明示。

注册申请人如未对申报产品进行 MRI 兼容性的相关验证，应重点明确该产品尚未在 MRI 环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。并在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险。

2.对于膝关节填充块、袖套等部件，如采用增材制造工艺成型，还需满足《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 70 号）中的相关要求。

### 3.生物相容性评价

产品的生物相容性评价应涵盖终产品及其涂层充分考虑磨损、微动腐蚀等因素的影响，并参照 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，补充进行必要的生物相容性测试。

### 4.产品灭菌确认

对于经辐照灭菌的产品，需明确辐照剂量及相关的验证报告，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。

### 5.产品有效期（货架寿命）的验证资料

灭菌产品应参照《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)提供产品有效期(货架寿命)的验证资料。不同包装、不同灭菌方式的产品应分别提供验证资料。灭菌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;若注册申请人提供其他医疗器械产品的灭菌验证资料,则应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。

## 6.其他

在新型全膝关节假体产品设计开发过程可能还涉及诸多新技术新方法的应用,如全膝关节假体运动学、关节面接触面积和接触应力分布的研究等,注册申请人可参考附录 2 中的相关内容,在此不进行强制规定。

### (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)进行编写。

注册产品技术要求应符合相关国家标准、行业标准、国际标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上,注册申请人应根据产品的特点,制定保证产品安全、有效、质量可控的技术要求。膝关节假体技术要求中的性能指标及检验方法的确定是技术要求的主要内容,应根据现行有效的相关国家标准、行业标准、国际标准制定,如 YY 0502 等,应注明相应标准的编号和年代号。产品技术要求中指标应针对终产品制定,且性能指标不应低于产

品适用的强制性国家标准/行业标准，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，包括推荐性标准。

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，并附相应图示及数据表格对逐型号规格进行说明。

#### （十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

典型性产品的选择：产品应按不同材质分别选取典型性产品进行注册检测，在同一注册单元内，股骨髁、胫骨衬垫、胫骨托、髌骨衬垫、髌骨托、延长柄、袖套、填充块等应分别检测。

#### （十一）产品生产制造相关要求

- 1.详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图；
- 2.明确特殊过程和关键工序，提供特殊过程的确认资料以及关键工序的验证资料（如股骨髁、胫骨衬垫的曲面加工等）；
- 3.明确表面处理工艺（如喷砂、喷丸、等离子喷涂、烧结、气相沉积等）；
- 4.明确生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液、粘结剂、抛光剂等）质量控制标准；
- 5.明确产品的清洗过程及清洗验证资料，建议参照 ISO 19227，关注产品经末道清洗后加工助剂残留控制情况。

#### （十二）产品的临床评价要求

注册申请人应在满足注册法规要求的前提下，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）的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

选择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，需首先将申报产品与同品种医疗器械进行对比，详述二者的等同性和差异性，分析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，或采用符合要求的境外临床数据，并论证人种差异可能对评价造成的影响。

境外注册申请人如有境外临床试验数据，参照《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）的要求提交相关临床试验资料。

选择国内进行临床试验，则应严格按照《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）进行临床试验，并提交完整的临床试验资料，应当包括临床试验协议、临床试验方案和临床试验报告等。临床试验的设计可参考《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）。开展临床试验研究时，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. 产品预期用途

同一注册单元内的产品，注册申请人应根据预期申报的适用范围不同（初次置换、翻修、肿瘤关节置换），分别对不同类型的产品进行试验。

### 2. 临床试验设计类型

考虑产品为膝关节永久性替代植入物，属于较高风险医疗器械，为了保证试验结果的真实客观性和可比性，建议采用随机对

照临床试验。

如果注册申请人采用非随机平行对照研究，在疗效评价时，应考虑基线不均衡而导致无法客观的评价试验结果的可能，注册申请人应提供充分的理由解释结果的客观性和真实性。

如有证据表明同类全膝关节假体在实际临床使用中疗效得到公认，且本次申报产品在设计及生产工艺未发生实质变化，可在临床试验设计中应用单组目标值法，即临床试验不设立对照组。临床试验设计应针对产品与同类产品比较后的差异性进行充分评估。

### 3.入选、排除标准

受试者应从需要进行全膝关节置换术治疗的一般诊断人群中选出。注册申请人及临床研究机构应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。

举例如下：

初次置换骨水泥型全膝关节假体临床试验入选标准：

(1) 患者年龄在 **50-80** 岁，性别不限。低龄患者应有手术紧迫性需求。

(2) 患者骨骼已成熟。

(3) 产品适用于退行性骨关节炎、创伤性关节炎或缺血性坏死、炎性关节病等各种终末期膝关节疾病，以及畸形的矫正、部分膝关节假体失败后重建、应用其它技术无法处理的骨折等情形，须行全膝关节假体置换时使用。

(4) 受试侧患肢为初次接受全膝关节置换。

(5) 术前，受试者或监护人愿意并且能够签署知情同意书。

排除标准：

- (1) 患者神经肌肉功能不全（例如：麻痹、肌溶解或肌无力）会导致术后膝关节不稳定或步态异常。
- (2) 患者精神上无能力或者不能理解参与研究的要求。
- (3) 酗酒者或吸毒者、药物滥用者。
- (4) 预计依从性差。
- (5) 肥胖  $BMI > 35$ 。
- (6) 已知患者对一种或多种植入的材料有过敏史。
- (7) 膝关节或身体其他部位存在活动性感染病灶。
- (8) 膝关节周围具有严重的骨质疏松、代谢性骨病、放射性骨病、肿瘤。
- (9) 妊娠或哺乳期妇女。
- (10) 体质虚弱或因全身其他疾病不能耐受手术者。
- (11) 受试者合并的其他疾病限制其参加研究，不能依从随访或影响研究的科学性完整性。
- (12) 受试者入选前曾参加过其他药物、生物制剂或医疗器械临床研究而未达到主要研究终点时限者。

对于非骨水泥型全膝关节假体、翻修型全膝关节假体、肿瘤型全膝关节假体等产品，应根据产品特点制定入选标准和排除标准。

#### 4. 受试者退出标准及退出受试者的处理

退出标准：

- (1) 受试者撤回知情同意书；
- (2) 严重违反临床试验方案；
- (3) 研究者认为不再适合继续进行临床试验者；

- (4) 在临床试验期间妊娠的妇女；
- (5) 受试者死亡；
- (6) 受试者失访；
- (7) 注册申请人要求终止临床试验。

退出受试者的处理：

(1) 所有退出受试者均应保留全部源数据和源文件。当受试者退出后，研究者应采取多种形式如电话、邮件等尽可能与受试者联系，询问理由；

(2) 将终止临床试验的时间和原因详细记录在病例报告表上；

(3) 因不良事件而脱落者如经随访最终判断与试验器械存在因果关系，必须记录在 CRF 表中，并通知注册申请人。对因不良事件而终止试验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》规定的其他相关事宜。

## 5. 临床试验持续时间与窗口期

临床试验的持续时间取决于所有安全性和有效性数据的获得，研究病例至少随访至 12 个月以上。建议至少在手术前、术后 1 周内、术后 6 周、6 个月、12 个月的膝关节置换假体系统的临床研究数据进行收集，每次随访建议包括患者主诉、体格检查、关节功能评分、安全性评估以及指导患者功能康复等内容。X 线片应包括：术前、术后 1 周内、6 个月、12 个月各时间点。

## 6. 临床试验评价指标及判定标准

临床试验纳入病例一般应为单侧膝关节置换，如病患需行双

侧置换，应在单侧植入至少 3 个月后，经过评价不会对另外一侧产生影响，方可施行膝关节置换。否则双侧置换病例应选取疗效相对差的一侧进行评价。

### （1）主要评价指标

a.主要评价指标：术后 12 个月评分分数、术前术后 12 个月评分改变分数、或术后 12 个月评分“优良率”（即：置换膝关节假体后评分达到优、良的比例。）

b.评分方法：初次置换型、翻修型膝关节可采用 KSS 评分（下载地址：<http://kneesociety.org/the-knee-society-score>），KSS 评分满分 100 分，85 分以上为优，70-84 分为良，60-69 分为可，小于 60 分为差；肿瘤型膝关节可采用 MSTs 评分（见附录 3），该系统满分 30 分， $\geq 24$  分定义为优，18-23 分定义为良，12-17 分定义为中， $\leq 11$  分定义为差。

### （2）次要评价指标

a.X 射线平片参数：注册申请人应制定影像学成功的标准并进行评价。同时关注假体周围透亮线的形成（骨水泥质量、异位骨化、假体松动）、骨质溶解、假体位置变化（假体下沉、倾斜、内翻或外翻等）、关节脱位等的发生率。

b.生存率：根据取出或者包括取出膝关节假体的任何一部分的病例来计算假体的生存率。发生 1 例与产品质量相关的严重不良事件，判定临床试验失败。

c.不良事件发生率。全膝关节置换不良事件的类型包括但不限于：假体松动、感染、关节不稳、对线不良、伤口坏死或愈合不良、异常磨损、假体周围骨折、脱位、关节僵硬、假体断裂、



深静脉血栓、心脑血管事件等。

#### 7.对照产品的选择

对照产品应选择目前临床正广泛使用的、疗效已被证实并得到公认的、来源于单一厂家生产的同一系统产品。对照产品的材料、设计、适应证与试验产品具有可比性。注册申请人应提供对照产品的选择依据。

#### 8.样本量的估算

注册申请人应提供样本量足以评价所申报产品安全性和有效性的统计学证据，包括以下内容：对照组与试验组主要评价指标相同试验条件（同样的适应证人群、治疗时间、随访时间等）下的预期疗效、预期的组间差异、显著性水平（ $\alpha$ ）、把握度（ $\beta$ ）、预期失访率、所用到的样本量计算公式、所有的计算过程及使用的统计学软件、引用的参考文献等。

注册申请人应根据产品的性能指标选择对照品，并采用经典的统计学方法及国内外公认的统计学软件计算样本量。

决定样本量的关键因素有：研究类型、主要评价指标、对照组与试验组主要评价指标的预期疗效、非劣效界值或目标值、显著性水平（ $\alpha$ ）、把握度（ $\beta$ ）、预期失访率等。

若进行随机对照非劣效试验，则需明确对照产品预期疗效和临床认可的非劣效界值；若进行单组目标值试验，则需明确试验产品预期疗效和临床认可的目标值。

#### 9.人口统计学和基线特征

（1）人口统计学资料：如性别、年龄、民族、身高、体重等；

（2）临床疗效相关的基线数据：考虑因素包括疾病的诊断、

分期、分级及影像学参数、伴随疾病、其他关节问题、风险因素、放射学描述；

(3) 合并症：是否有骨质疏松、营养不良（钙、磷、蛋白质、铁）、贫血、激素缺乏（生长激素、甲状旁腺素等）、放射治疗、手术史、糖尿病史、高血压、冠心病、肺功能情况、免疫学疾病等。

## 10. 统计分析方法

应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。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明。

临床试验的数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集（Full Analysis Set, FAS）、符合方案集（Per Protocol Set, PPS）和安全集（Safety Set, SS），研究方案中应明确各分析集的定义。全分析集中脱落病例，其主要研究终点的缺失值的填补方法等应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同时在全分析集和符合方案集上进行；安全性指标的分析应基于安全集。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的经典统计分析方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

对于主要研究终点，统计结果需采用点估计及相应的 95% 可信区间进行评价。不能仅将  $p$  值作为对主要研究终点进行评价的依据。

对试验期间发生的所有不良事件的种类、严重程度、发生频率及与试验产品的关系将列表描述。

注册申请人应提供基于所有临床试验数据的统计分析报告，以便临床试验组长单位根据此报告撰写临床试验总结报告。

## 11.其他

已取得产品注册证，且适用范围为初次置换的产品，在新增产品与该注册证产品属于同一注册单元的情况下，增加适用于翻修的产品型号规格及适用范围，可在同时满足如下条件的情况下予以增加：取得注册证满 2 年、取得注册证后销售的初次置换产品随访数量至少达到 100 例且产品植入 12 个月后优良率不低于 90%、完成相关功能性试验、备齐相关注册文件。

### （十三）产品的不良事件历史记录

应按要求收集、记录、提交产品相关的不良事件记录。不良事件报告应参考通用术语标准，及时、准确上报。全膝关节产品不良事件的类型包括但不限于：假体松动、感染、关节不稳、对线不良、伤口坏死或愈合不良、异常磨损、假体周围骨折、脱位、关节僵硬、假体断裂、深静脉血栓、心脑血管事件等。

### （十四）产品说明书和标签要求

1.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）要求，还应符合相关国家标准、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》。

2.产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项应依据临床评价或临床试验的结果进行确定。

3.产品有效期、灭菌产品采用的灭菌方法、非灭菌产品推荐采用的灭菌方法等信息应与产品技术报告所述一致。

4.说明书的警示中注明 MRI 内容，提示其存在的风险。

### 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 650 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生委员会令 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.《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.YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

8.《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）

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

10.《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）

11.《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)

12. Guidance for Industry and FDA Class II Special Controls  
Guidance Document: Knee Joint Patellofemorotibial and  
Femorotibial Metal/Polymer Porous-Coated Uncemented Prostheses

13. Guidance for Industry and FDA Class II Special Controls  
Guidance Document: FDA Guidance: Characterization of Ultrahigh  
Molecular Weight Polyethylene (UHMWPE) Used in Orthopedic  
Devices

14. 《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》(国家药品监督管理局通告 2019  
年第 70 号)

#### 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。

## 附录 1

# 全膝关节假体产品风险管理资料要求

## 一、总要求

注册申请人应提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告以及相关的产品风险管理资料。该风险管理报告应说明：

- 风险管理计划已被适当地实施；
- 综合剩余风险是可接受的；
- 已有恰当的方法获得与本产品相关的包括出厂后流通与临床应用的信息。

除此之外，风险管理报告还应扼要说明：

- 在产品研制的初期阶段，对风险管理活动的策划，和所形成的风险管理计划；
- 说明已识别了产品的有关可能的危险（源），并对其危险（源）产生的风险进行了估计和评价；
- 在降低风险措施方面，考虑了相关安全标准和相关产品标准，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施；
- 通过产品性能、成分等测试、生产工艺检验、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性实施验证；
- 注册申请人应对产品的安全性作出承诺。

## 二、风险管理报告及风险管理资料内容

### （一）职责权限

注册申请人应明确参与风险管理活动的成员，包括风险分析

人员、风险评价人员、风险控制措施制定人员及验证人员、风险管理过程评审人员以及风险管理报告的编制及审批人员，应列出其姓名、职务及责任范围。其成员应具有与风险管理任务相适应的知识和经验。

## （二）产品描述

一通过照片、结构图和文字等形式说明产品的各型号、各组件、以及各关键部位；

一产品各组件的材料牌号；

一产品工艺流程。

## （三）产品适用标准

## （四）产品的安全特征判定

注册申请人可参照 YY/T 0316-2016《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简明扼要的描述产品安全特征。产品如存在附录 C 提示以外的可能影响安全性的特征时，也应做出说明。最终形成一份《产品安全特征清单》。

## （五）产品的可能危险（源）判定

注册申请人应在《产品安全特征清单》的基础上，系统地识别产品在正常和故障两种条件下的可预见的危险（源）。并对危险（源）的成因及后果进行分析，即说明危险（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。形成一份产品可预见的危险（源）及危险（源）分析清单。

下表为膝关节假体常见危险（源）举例，注册申请人应考虑不同型号、不同材料等危险（源），并补充危险（源）清单之中：

| 可预见的危险<br>(源)  | 危险(源) 举例及形成因素                              |
|----------------|--------------------------------------------|
| 生物相容性方面的危险(源)  | 膝关节假体产品材料(包括如表面涂层处理后)生物不相容, 如: 毒性、致热源等     |
| 化学危险(源)        | 化学成分不符                                     |
|                | 金属腐蚀                                       |
|                | 产品清洗后的酸碱性                                  |
|                | 加工过程中使用的材料(清洁剂等)未能有效清除                     |
|                | 环氧乙烷灭菌后的环氧乙烷残留                             |
| 生物学方面的危险(源)    | 产品未能有效灭菌                                   |
|                | 产品包装未能有效阻菌                                 |
|                | 交叉感染                                       |
|                | 涂层剥落、过度磨损造成的局部组织反应, 如: 磨屑、金属离子带来的骨溶解、过敏反应等 |
| 机械能方面的危险(源)    | 疲劳破坏造成的部件断裂等                               |
|                | 过度磨损                                       |
|                | 配合尺寸不符, 松动、位移、脱位、微动腐蚀等                     |
|                | 产品表面缺陷                                     |
| 产品使用错误的危险(源)   | 操作者应经过何种培训                                 |
|                | 手术时, 选择了不适当的规格型号的产品                        |
| 说明书、标签方面的危险(源) | 说明书不完整, 不符合要求                              |
|                | 标签内容缺失、错误                                  |
|                | 可追溯标记                                      |
| .....          |                                            |



## （六）对危险（源）清单中每一危险情况下的风险进行风险估计和风险评价

注册申请人应明确风险可接受准则，并对伤害发生的概率和伤害的严重程度予以明确定义；产品国家标准、行业标准、国际标准中如涉及了相关风险的可接受准则，该准则应作为注册申请人所确定的风险可接受准则之一，除非有证据证实其特定风险的可接受准则不必符合相关标准。注册申请人应依据风险可接受准则对危险（源）清单中每一危险（源）处境下的风险进行风险估计和风险评价。

风险评价的结果可以记入《风险管理文档》中。

## （七）降低风险的控制措施

注册申请人应对经风险评价后不可接受的、或考虑可进一步采取措施降低的风险实施降低风险的控制措施。在制定降低风险的控制措施方案时，应充分考虑产品国家标准、行业标准、国际标准中有关降低风险的措施。应确保降低风险的控制措施在研制初期得到有效的输入，并应对措施的有效性实施验证。

注册申请人应对采取降低风险的控制措施后的剩余风险以及是否会引发新的风险进行评价。

以上降低风险的控制措施、控制措施的验证、剩余风险评价等信息可以记入《风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表》中。

## （八）结论

注册申请人应对综合剩余风险是否可接受给出结论性意见，并对已有恰当的方法获得与本产品相关的包括出厂后流通与临床应用的信息进行阐述并作出承诺。

风险管理报告应由注册申请人的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

## 附录 2

### 资料性附录

本附录内容，注册申请人在产品研发时依据产品特征予以关注。

#### 一、关节面接触面积和接触应力分布研究

全膝关节假体关节面的磨损与接触应力、接触面积相关，通过测试接触应力、接触面积有助于预测假体关节面的磨损性能<sup>[1-2]</sup>，从而为假体关节面设计改进以及磨损试验最差情况的选择提供依据。

对于胫股关节面，建议在屈曲角为  $0^\circ$ 、 $15^\circ$ 、 $30^\circ$ 、 $60^\circ$ 、 $90^\circ$  和最大屈曲角度时分析或者测试接触应力和接触面积，并在  $90^\circ$  和最大屈曲角处时带有  $0^\circ$  旋转和  $15^\circ$  内旋/外旋进行试验，对于内旋外旋活动度具有一定限制的假体，如髁限制型假体，内旋外旋角度可能达不到  $15^\circ$ ，需根据假体轴向旋转活动度选择适宜的角度进行试验。对于活动平台假体，应对所有的接触面（股骨-胫骨衬垫、胫骨衬垫-胫骨托）进行接触面积和接触应力的测试。上述接触应力和接触面积分布的测试可参照 ASTM F2083 的方法进行分析或试验。

采用体外试验方法测试胫股关节面接触应力和接触面积时，将股骨髁和胫骨部件固定在与假体匹配的模拟骨或金属夹具上，胫骨部件夹具可允许具有一定的前后方向、轴向旋转和内翻外翻自由度，当施加载荷时，胫骨部件可以微调到达平衡位置。将夹具固定在力学试验机上，使加载轴线通过膝关节假体股骨髁间窝中心或者模拟膝关节假体生产企业推荐的力线对线、倾角（如胫骨部件后倾角）要求。对于电子压力测试装置（如 K-scan），需

要在试验前按照设备要求进行传感器校准和计量，对于压敏薄膜，需要根据试验选择的载荷水平选取相适应的压力级别薄膜进行测试。将电子压力测试装置的传感器或压敏薄膜置于关节面之间，预施加载荷观察接触区域是否完全在传感器或压敏薄膜边界内，在不同的屈曲角度下施加不同的载荷<sup>[3-6]</sup>，记录相应的关节面的接触应力和接触面积。上述试验过程仅描述了屈曲角度和载荷，为模拟体内股骨髁和胫骨部件的相对位置，可进一步考虑在不同屈曲角度下股骨外旋（或胫骨内旋）、前后位移和内翻外翻角度对接触应力和接触面积的影响，设置相应的试验条件测试接触应力和接触面积分布。此外，除电子压力测试装置和压敏薄膜外，也可采用超声测量装置测试膝关节假体关节面的接触应力和接触面积分布<sup>[7]</sup>。

对于髌股关节面，建议在屈曲角为  $15^\circ$ 、 $45^\circ$ 、 $90^\circ$  和最大屈曲角度时在相应的载荷下测试髌股关节面的接触应力和接触面积，可参照 ASTM F1672 的方法或文献<sup>[8-13]</sup>中描述的方法进行试验或有限元分析，需描述具体的测试方法（包括股骨与髌骨的相对位置、加载载荷、固定夹具等）、试验设备和材料、测试结果。

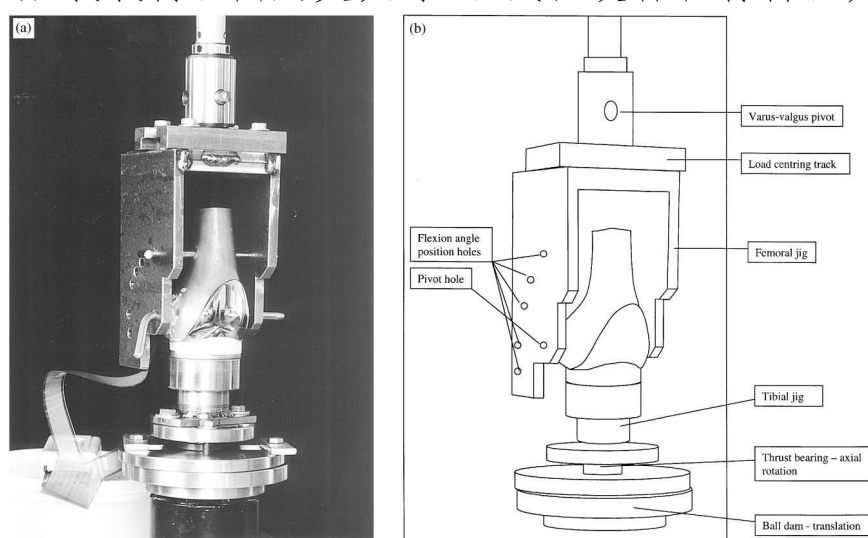


图 1 接触应力和接触面积试验示意图

## 参考文献

- [1] Rostoker W, Galante J. O. Contact pressure dependence of wear rates of ultra high molecular weight polyethylene. *J Biomed Mater Res*, 1979, 13: 957.
- [2] Abdellatif Abdelgaied, Claire L Brockett, Feng Liu, Louise M Jennings, Zhongmin Jin and John Fisher. The effect of insert conformity and material on total knee replacement wear. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 2014, 228: 98-106.
- [3] Szivek, J. A., Cutignola, L., Volz, R. G. Tibiofemoral Contact Stress and Stress Distribution Evaluation of Total Knee Arthroplasties. *J. Arthroplasty*, Vol 10, No. 4, 1995, pp. 480–491.
- [4] Harris, M. L., Morberg, P., Bruce, W. J. M., Walsh, W. R. An Improved Method for Measuring Tibiofemoral Contact Areas in Total Knee Arthroplasty: A Comparison of K-Scan Sensor and Fuji Film. *Journal of Biomechanics*, Vol 32, 1999, pp. 951-958.
- [5] DeMarco, A. L., Rust, D. A., Bachus, K. N. Measuring Contact Pressure and Contact Area in Orthopedic Applications: Fuji Film vs Tekscan. *Orthopedic Research Society*, March 12-15, 2000, Orlando, FL, p. 518.
- [6] Otto, J. K., Brown, T. D., Heiner, A. D., Callaghan, J. J. Heredity Integral Drift Compensation in Piezoresistive Contact Stress Sensors. *Orthopedic Research Society*, February 1-4, 1999, Anaheim, CA, p. 957.
- [7] Zdero R., Fenton P. V., Rudan J., Bryant J. T. Fuji film and ultrasound measurement of total knee arthroplasty contact areas. *The Journal of Arthroplasty*, 2001, 16 (3) : 367-375.
- [8] McNamara, J. L., Collier, J.P., Mayor, M.B., and Jensen, R. E. A Comparison of Contact Pressures in Tibial and Patellar Total Knee

Components Before and After Service In-Vivo. Clin. Orthop. Rel. Res., No. 299, 1994, pp. 104–113.

[9] Morra, E. A., and Greenwald, A. Seth. Patello-Femoral Replacement Polymer Stress During Daily Activities: A Finite Element Study. AAOS 2006, Orthopaedic Research Laboratories, Cleveland, OH: <http://orl-inc.com>.

[10] Reilly, D. T., and Martens, M. Experimental Analysis of the Quadriceps Muscle Force and Patello-Femoral Joint Reaction Force for Various Activities. Acta Orthop Scand, Vol 43, 1972, pp. 126–137.

[11] Mathews, L. S., Sonstegard, D. A., and Henke, J. A., Load Bearing Characteristics of the Patello-Femoral Joint. Acta Orthop Scand, Vol 48, 1977, pp. 511–516.

[12] Sharma, A., Leszko, F., Komistek, R. D., Scudery, G. R., Cates, H. E., and Liu, F. In Vivo Patellafemoral Forces in High Flexion Total Knee Arthroplasty. Journal of Biomechanics, Vol 41, 2008, pp. 642–648.

[13] Mason, J., Leszko, F., Johnson, T., and Komistek, R. D. Patellofemoral Joint Forces. Journal of Biomechanics, Vol 41, 2008, pp.2337–2348.

## 二、全膝关节假体运动学评价

### （一）膝关节运动学评价的意义

人工全膝关节置换术（TKA）是治疗晚期骨性关节炎常用的手段，但 TKA 术后约 17% 的病人对手术效果不满意<sup>[1]</sup>。导致病人不满意的因素很多，但 ROM 活动度受限（10%）以及膝前痛（5%-10%）是引起术后病人不满意的最主要原因<sup>[2]</sup>。在前后方向股骨髁的向前滑移可以导致接触点前移，并由于关节碰撞引起疼痛。股四头肌更短的力臂还会导致髌骨高应力和髌前痛<sup>[3]</sup>。除股骨髁后滚不足外，全膝关节置换术（TKA）后病人的运动学普

遍存在旋转角度变小的现象<sup>[4-6]</sup>，这将影响髌骨运动轨迹、关节稳定性，还会使病人本体感觉下降<sup>[7]</sup>。髌骨假体和股骨髁滑车的设计不佳会造成髌股关节面不稳、髌骨运动轨迹不良和增加髌骨脱位风险<sup>[8-10]</sup>，髌骨假体的材料性能、髌骨与股骨髁的相互作用力、关节面设计和运动范围会对髌骨假体的磨损性能产生影响<sup>[11-13]</sup>。综上所述，在全膝关节假体设计开发中，评估胫股关节面和髌股关节面的临床前运动学有助于改进假体和手术工具设计，从而改善 TKA 术后结果和患者满意度。

## （二）全膝关节假体运动学评价的目标

对全膝关节假体进行运动学评价的目标是通过分析或试验方法模拟全膝关节假体在植入人体中的受力条件预测假体的胫股关节面和髌股关节面的运动学表现，尽可能避免假体设计和手术工具设计等因素导致的假体临床使用中的运动学风险，如异常前移、轴向旋转量不足、中段屈曲不稳、髌骨假体不稳、脱位和磨损等，从而改进全膝关节假体的临床表现，提高患者满意率。

## （三）运动学评价指标

建议主要评价以下运动学指标：

1.异常前移量：评估屈曲-伸展过程股骨髁内外侧髁与胫骨衬垫的在前后方向的相对位移，尽量模拟膝关节的股骨后滚。

2.轴向旋转量：评估屈曲-伸展过程股骨髁相对于胫骨衬垫的外旋和内旋角度，尽量模拟膝关节的股骨外旋和内旋。

3.运动范围：在模拟膝关节假体生产企业推荐的力线对线要求下，评估假体屈曲角度范围能否到达设计预期。

4.凸轮-立柱接触：凸轮-立柱的接触位置与屈曲角度的关系是否与设计预期相符。

5.特殊设计假体的旋转中心是否达到了设计预期。

6.髌骨假体运动轨迹是否达到设计预期，评价髌骨不稳、脱位以及髌股关节面磨损的风险。

#### （四）运动学评价方法建议

采用有效的仿真<sup>[14-19]</sup>或体外试验方法<sup>[20-24]</sup>均可。

仿真方法应确保模型是经过严格验证且结果准确的，方法是合理的。可采用 ISO 14243-1 或 ASTM F3141 或 ISO 14243-5 或其他证明有效可靠的力控制输入条件进行动力学计算，或采用经过验证的骨肌多体动力学模型计算。

体外试验方法应确保试验方法（包括曲线控制、假体安装位置准确、定位可靠等）的准确性和合理性，公差控制在允许范围。可采用 ISO 14243-1 或 ASTM F3141 或 ISO 14243-5 或其他证明有效可靠的力控制输入条件进行运动学试验（需提供输入曲线来源）。对于评价全膝关节假体的髌股关节面磨损风险时，可参照 ISO 14243-5 标准方法进行试验。

根据假体设计特性，可评价步态、深蹲或坐起、上下楼等其他步态的运动学表现。

运动学仿真或试验结果报告需包含完备的试验方法、过程描述、参数设置、运动学评价结果（同类产品对比）等。

基于持续改善假体临床表现和患者满意度的追求，除上述临床前全膝关节假体运动学评价方法外，也可采用精确的体内运动学分析手段对全膝关节假体的运动学进行研究。目前，常用的体内运动学分析手段包括体内透视分析（in vivo fluoroscopic analyses）<sup>[25-28]</sup>、运动捕捉分析（noninvasive analyses using motion tracking surface markers）<sup>[29]</sup>、伦琴立体摄影测量分析（roentgen



stereophotogrammetric analysis , RSA )<sup>[30]</sup>、准静态 MRI 分析 (quasi-dynamic magnetic resonance imaging testing)<sup>[31-32]</sup>。

## 参考文献

- [1] Daniilidis K., Skwara A., Vieth V., et al. Highly conforming polyethylene inlays reduce the in vivo variability of knee joint kinematics after total knee arthroplasty[J]. Knee, 2012, 19 (4) : 260-265.
- [2] McCalden R.W., MacDonald S.J., Charron K.D., et al. The role of polyethylene design on postoperative TKA flexion: an analysis of 1534 cases[J]. Clin Orthop Relat Res, 2012, 468 (1) : 108-114.
- [3] Van Stralen R.A., Heesterbeek P.J., Wymenga A.B. Different femorotibial contact points between fixed- and mobile-bearing TKAs do not show clinical impact[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2015, 23 (11) : 3368-3374.
- [4] Louisia S., Siebold R., Canty J., Bartlett R.J. Assessment of posterior stability in total knee replacement by stress radiographs: prospective comparison of two different types of mobile bearing implants[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2005, 13 (6) : 476-482.
- [5] Minoda Y., Ikebuchi M., Mizokawa S., et al. Mobile-bearing TKA improved the anteroposterior joint stability in mid-flexion range comparing to fixed-bearing TKA[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2016, 136 (11) : 1601-1606.
- [6] W. NORMAN SCOTT, MD, FACS. Insall & Scott Surgery of the Knee, Sixth Edition. 2018, P379-379.
- [7] Walker P.S., Sussman-Fort J.M., Yildirim G., et al. Design features of total knees for achieving normal knee motion characteristics[J]. J Arthroplasty, 2009, 24 (3) : 475-483.
- [8] Petersilge WJ, Oishi CS, Kaufman KR, et al. The effect of trochlea design

on patellofemoral shear and compressive forces in total knee arthroplasty. Clin Orthop, 1994, 309: 124-130.

[9] Theiss SM, Kitziger KJ, Lotke PS, et al. Component design affecting patellofemoral complications after total knee replacement. Clin Orthop, 1996, 326: 183-187.

[10] Yoshii I, Whiteside LA, Anouchi YS. The effect of patella button placement and femoral design on patellar tracking in total knee arthroplasty. Clin Orthop, 1992, 275: 211-219.

[11] Conditt MA, Noble PC, Allen B, et al. Surface damage of patellar components used in total knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am, 2005, 87: 1265-1271.

[12] De Swart RJ, Stulberg BN, Gaiser DM, et al. Wear characteristics of all-polyethylene patellar components: a retrieval analysis. Trans Orthop Res Soc, 1989, 14: 367.

[13] Hsu H-P, Walker PS. Wear and deformation of patellar components in total knee arthroplasty. Clin Orthop, 1989, 246: 260-265.

[14] Mark A. Baldwin, Chadd W. Clary, Clare K. Fitzpatrick, James S. Deacy, Lorin P. Maletsky, Paul J. Rullkoetter. Dynamic finite element knee simulation for evaluation of knee replacement mechanics. Journal of Biomechanics, 2012, 45 (3) : 474-483.

[15] Fabio Catani, Bernardo Innocenti, Claudio Belvedere, Luc Labey, Andrea Ensini, Alberto Leardini. Articular Contact Estimation in TKA Using In Vivo Kinematics and Finite Element Analysis. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468:19-28.

[16] Jason P. Halloran, Anthony J. Petrella, Paul J. Rullkoetter. Explicit finite

element modeling of total knee replacement mechanics. *Journal of Biomechanics*, 2005, 38: 323–331.

[17] Xiao-Hong Wang, Da-Yong Song, Xiang Dong, Toru Suguro, Cheng-Kung Cheng. Motion type and knee articular conformity influenced mid-flexion stability of a single radius knee prosthesis [J]. *Knee Surgery Sports Traumatology Arthroscopy*, 27:1595-1603, 2019.

[18] Clare K. Fitzpatrick, Chadd W. Clary, Adam J. Cyr, Lorin P. Maletsky, Paul J. Rullkoetter. Mechanics of Post-Cam Engagement during Simulated Dynamic Activity. *J Orthop Res*, 2013, 31:1438–1446.

[19] Oliver S. Schindler. Basic kinematics and biomechanics of the patellofemoral joint Part 2: The patella in total knee arthroplasty. *Acta Orthop. Belg.*, 2012, 78: 11-29.

[20] Lee K.M., Guo J. Kinematic and dynamic analysis of an anatomically based knee joint[J]. *J Biomech*, 2010, 43: 7231-7236.

[21] Hani Haider, Peter Walker, John DesJardins, Gordon Blunn. Effects of Patient and Surgical Alignment Variables on Kinematics in TKR Simulation Under Force-Control. *Journal of ASTM International*, 2006, 3 (10) : 3-16.

[22] Li G., Most E., Sultan P.G., et al. Knee kinematics with a high-flexion posterior stabilized total knee prosthesis: an in vitro robotic experimental investigation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2004, 86-A (8) : 1721-1729.

[23] Peter S. Walker, Hani Haider. Characterizing the Motion of Total Knee Replacements in Laboratory Tests. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2003, Number 410, pp. 54-68.

[24] Kartik M. Varadarajan, Rubash E. Harry, Todd Johnson, Guoan Li. Can in vitro systems capture the characteristic differences between the

flexion–extension kinematics of the healthy and TKA knee? Medical Engineering & Physics, 2009, 31: 899-906.

[25] Marc R. Angerame, David C. Holst, Jason M. Jennings, Richard D. Komistek, Douglas A. Dennis. Total Knee Arthroplasty Kinematics. The Journal of Arthroplasty, 2019, 34 (10) : 2502-2510.

[26] Ranawat CS, Komistek RD, Rodriguez JA, et al. In vivo kinematics for fixed and mobile-bearing posterior stabilized knee prostheses. Clin Orthop Relat Res, 2004, 418: 184-190.

[27] Victor J, Mueller JKP, Komistek RD, et al. In vivo kinematics after a cruciate substituting total knee TKA. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468: 807-814.

[28] Trevor F. Grieco, Adrija Sharma, Garrett M. Dessinger, Harold E. Cates, Richard D. Komistek. In Vivo Kinematic Comparison of a Bicruciate Stabilized Total Knee Arthroplasty and the Normal Knee Using Fluoroscopy. The Journal of Arthroplasty, 2018, 33 (2) : 565-571.

[29] Schulz BW, Kimmel WL. Can hip and knee kinematics be improved by eliminating thigh markers? Clin Biomech (Bristol, Avon), 2010, 25: 687-692.

[30] Benoit DL, Ramsey DK, Lamontagne M, et al. Effect of skin movement artifact on knee kinematics during gait and cutting motions measured in vivo. Gait Posture, 2006, 24: 152-164.

[31] Johal P, Williams A, Wragg P, et al. Tibio-femoral movement in the living knee. A study of weight bearing and non-weight bearing knee kinematics using “interventional” MRI. J Biomech, 2005, 38: 269-276.

[32] H. Iwaki, V. Pinskerova, M. A. R. Freeman. Tibiofemoral movement 1: the shapes and relative movements of the femur and tibia in the unloaded cadaver knee. J Bone Joint Surg [Br], 2000, 82-B: 1189-95.

## 附录 3

### MSTS 评分

MSTS (The Musculoskeletal Tumor Society, 世界骨与软组织肿瘤协会) 骨肿瘤保肢术后肢体功能评分。

#### 一、肢体疼痛

以口头询问和查看病历的方式进行,了解病人受访当时的疼痛感受、近一个月疼痛影响活动和止疼用药情况。

| 评分 | 状态  | 参考                           |
|----|-----|------------------------------|
| 5  | 无疼痛 | 不用任何止疼药物。                    |
| 4  | 轻度痛 | 有轻微疼痛感,不用药物止疼,或偶用非麻醉镇痛药物。    |
| 3  | 中轻痛 | 疼痛,不致残,应用非麻醉镇痛药物,不用麻醉剂。      |
| 2  | 中度痛 | 有较强烈疼痛感,持续大量使用非麻醉镇痛药物或偶用麻醉剂。 |
| 1  | 中重痛 | 强烈疼痛,疼痛致残,间断性活动障碍,间断使用麻醉剂。   |
| 0  | 严重痛 | 难忍疼痛,疼痛致残,持续性活动障碍,持续使用麻醉剂。   |

#### 二、活动功能

活动功能指患者因活动受限使病前的职业功能丧失的程度,但应考虑职业活动量特征,一般情况下职业活动量和肢体功能应用程度应小于娱乐中的。评价以询问和活动观察为主。

| 评分 | 状态   | 参考                           |
|----|------|------------------------------|
| 5  | 无限制  | 无活动受限,娱乐和职业与病前一样。            |
| 4  | 轻度限制 | 娱乐和职业与病前一样,但长时间娱乐有不舒服感或力不从心。 |

| 评分 | 状态     | 参考                                                  |
|----|--------|-----------------------------------------------------|
| 3  | 娱乐限制   | 小部分功能残疾，部分活动功能受限，娱乐活动受到限制，只能选择性或短时间参与，职业轻微影响。       |
| 2  | 中度功能受限 | 一半功能残疾，活动功能受限，职业受到明显影响，如工作时间缩短，工作量下降或效率降低，或更换了病前职业。 |
| 1  | 部分职业限制 | 大部分功能残疾，活动功能明显受限，职业受到很大限制，已不能从事正常活动的职业。             |
| 0  | 所有职业受限 | 完全残疾，活动功能完全受限，不能从事任何职业。                             |

### 三、自我感受

询问病人自我感受，主要是满意度和情感接受程度。

| 评分 | 状态   | 参考                          |
|----|------|-----------------------------|
| 5  | 非常满意 | 非常热心接受手术，有感激之情，并将此手术介绍给其他人。 |
| 4  | 很满意  | 热心接受手术。                     |
| 3  | 满意   | 还可以，假设重新选择，还选择接受该手术。        |
| 2  | 基本满意 | 凑合吧。                        |
| 1  | 接受   | 不太满意，但是再次选择的话，勉强可以接受同样的手术。  |
| 0  | 厌恶   | 后悔选择这种手术，宁可去截肢。             |

### 四、支具使用

调查病人支具使用情况，本研究中需在随访现场准备拐棍和拐杖实际考察，中间分值的病人可在上下两种支撑状态下测试，选择更符合生活情况的一种状态，并录像记录。

| 评分 | 状态    | 参考            |
|----|-------|---------------|
| 5  | 不用    | 不用任何支具。       |
| 4  | 偶尔用支撑 | 偶尔或累了用拐棍（手拄）。 |
| 3  | 经常用支撑 | 大多数时候要拄拐棍。    |

| 评分 | 状态    | 参考                            |
|----|-------|-------------------------------|
| 2  | 偶尔用拐杖 | 偶尔用拐杖（腋下支撑）。                  |
| 1  | 一个拐杖  | 大多数时候要用拐杖，不用拐杖勉强只能少量挪动步伐或单腿跳。 |
| 0  | 两个拐杖  | 若要行走，必须使用两个拐杖，否则不能行走。         |

## 五、行走能力

不用支具，在室内往返约 5 米距离测试，室外往返 25 米距离测试，并录像记录。

| 评分 | 状态     | 参考                          |
|----|--------|-----------------------------|
| 5  | 无限制    | 行走如病前。                      |
| 4  | 偶有限制   | 限制较少，外出不受影响。                |
| 3  | 有限制    | 可以外出，但行走能力明显降低，不宜行走过远，如1站地。 |
| 2  | 明显受限   | 不宜外出行走，比较危险。                |
| 1  | 仅能室内行走 | 只能在扶助固定物情况下挪步，无法外出。         |
| 0  | 不能单独行走 | 要位移只能做轮椅或完全依靠外力。            |

## 六、步态改变

在行走能力测试的同时观察步态变化，并录像记录。

| 评分 | 状态    | 参考               |
|----|-------|------------------|
| 5  | 正常    | 无改变，不需要掩饰。       |
| 4  | 略微有变化 | 不易察觉，步态不会令人感到诧异。 |
| 3  | 轻度变化  | 步态轻度外观改变，需要掩饰。   |
| 2  | 中度变化  | 步态不正常，需要努力掩饰。    |
| 1  | 明显变化  | 步态明显不正常，一部分功能缺失。 |
| 0  | 严重残疾  | 步态严重障碍，严重功能缺失。   |

## 附件4

# 整形用面部植入假体注册技术审查 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整形用面部植入假体的产品注册申报提供参考。

本指导原则系对整形用面部植入假体的一般要求，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，但是需要提供依据及相关资料。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整形用面部植入假体是指人工合成不可吸收材料制备的，用于面部填充的，仅以物理占位作用机理获得整形效果的产品。具体产品的适用范围需根据产品性能特点及临床数据进行确定。目前境内已上市的该类产品材质主要有硅橡胶、膨体聚四氟乙烯/全氟乙丙烯、高密度聚乙烯等。



其他材料制备的整形用植入假体可参考本指导原则中适用的部分。

## 二、技术审查要求

注册申报资料按照国家药品监督管理局医疗器械注册相关规章进行提供，尤其注意以下几方面内容：

### （一）产品名称

根据《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令第15号）、《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）等相关文件确认产品名称并论述其确定依据。该产品通用名一般为“整形用面部植入假体、面部整形植入填充材料”。可添加材料化学名称，如“膨体聚四氟乙烯面部植入整形填充材料”；可反映具体植入部位，如“植入性硅橡胶鼻假体”。

### （二）注册单元划分

根据《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）对申报产品的注册单元进行确认，原则上材料成分不同的整形用面部植入假体应划分为不同的注册单元，如硅橡胶与膨体聚四氟乙烯产品作为不同的注册单元；硅橡胶成分配比、硫化程度不同时作为不同的注册单元。

### （三）产品综述及基本信息

1.详述产品作用原理，预期与人体接触部位（解剖部位）、接触方式、作用时间。

2.明确列出终产品中所有材料成分及其含量，包括规范的化学名称、化学结构式/分子式、材料商品名（若有）、材料代号（若有）等。

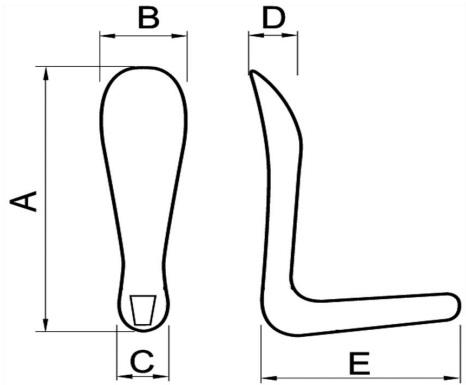
3.详述产品总体外形、尺寸描述及结构（提供相应图示）：

形状、尺寸范围及间隔（包括长度、宽度、高度、其他特征尺寸）等。明确产品型号、规格间的异同点（同一型号的产品需具有材料、性质、结构上的同一性）。对于根据临床需要而对表面进行特殊加工或处理的植入体，需给出表面形态的信息（提供相应图示）。

建议按照下表格式列出产品的基本信息（可根据具体情况增减项目）：

| 型号、规格    | 表面形态      | 长度（mm） | 宽度（mm） | 高度（mm） | 其他特征尺寸 |
|----------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| XXX<br>X | 光滑/<br>多孔 |        |        |        |        |

图示举例：



5.产品适用范围和禁忌症：注册申请人应根据临床评价资料规范申报产品的适用范围和禁忌症描述。如适用范围描述为该产  
品适用于鼻背、颧部及颞部凹陷的填充。

6.提供产品的境内外动态分析情况（包括境内外同类产品的上市情况及与申报产品工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、适用范围等情况的对比）。

#### （四）产品原材料相关审评要求

1.详述产品所用原材料（包括整个生产过程中加入的溶剂、催化剂、交联剂、抗氧化剂、脱模剂、稀释剂、色素等添加剂/助剂等）的规范的材料化学名称、化学结构式/分子式、材料商品名（若有）、材料代号（若有）及有关安全使用的支持性资料。

2.若原材料外购，需明确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）、质量标准及测试报告。若原材料为自行合成，应提供材料生产过程中的质量控制标准及相关的验证报告。

对于适用相关材料国家标准/行业标准的原材料，应提供原材料符合标准的验证报告。如硅橡胶原材料，明确所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）。对于采用双组分加成硫化的硅橡胶面部植入假体产品，应提供原材料符合YY0484《外科植入物 双组分加成型硫化硅橡胶》的验证资料。

#### （五）产品适用的相关标准

主要参考标准举例（未标明年代号表示应参照最新标准）：

GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

GB/T 16175《医用有机硅材料生物学评价试验方法》

GB/T 528《硫化橡胶或热塑性橡胶拉伸应力应变性能的测定》

GB/T 529《硫化橡胶或热塑性橡胶撕裂强度的测定（裤型、直角形和新月形试样）》

GB/T 531.1《硫化橡胶或热塑性橡胶 压入硬度试验方法 第1部分：邵氏硬度计法（邵尔硬度）》

GB/T 531.2《硫化橡胶或热塑性橡胶 压入硬度试验方法第2

部分：便携式橡胶国际硬度计法》

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》

YY/T 0640 《外科植入物 通用要求》

YY 0334 《硅橡胶外科植入物通用要求》

YY0484 《外科植入物双组分加成型硫化硅橡胶》

《中华人民共和国药典》

ASTM F754-08 Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Sheet, Tube, and Rod Shapes Fabricated from Granular Molding Powders

## （六）产品研究资料

### 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）提供不同批次产品的力学性能的研究资料，样本量需有统计学考虑。研究资料应详细明确各项目指标可接受的标准、具体试验方法、验证样品批次及样本量、试验结果数据及试验结论等。详述性能研究资料中性能指标及检验方法的确定依据，

（3）对于硅橡胶材质的假体，提供三个不同硫化批次硅橡胶硫化程度的测试报告，以考查不同批次样品的硫化程度的均匀一致性。测定硫化程度的方法有：测量低应变下的杨氏模量（与硫化程度成正比），或在良溶剂中测量聚合成分的平衡溶胀率，

或测定总浸提物中未反应的硫化剂等。

(4) 对于硅橡胶材质的假体，提供可沥滤物如D4、D5等小分子物质限量控制的研究资料，需采用极限浸提的方法。

(5) 测试最终产品中任何有潜在毒性、致癌性的材料成分含量，如有机及无机杂质等，并提供以上物质的人体接触许可限量/阈值及其确定依据。

(6) 应提供上述研究资料中试验样品所用型号、规格的典型性分析资料。

## 2.生物相容性评价研究

需对终产品中与患者和使用者直接或间接接触的材料的生物相容性进行评价。

生物相容性评价研究资料需包括：

- (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。

整形用面部植入假体需考虑的生物相容性评价项目包括：细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、急性全身毒性、亚慢性毒性、遗传毒性、植入后局部反应等。建议按照有效的GB/T 16886标准和其他生物学评价相关文件进行生物学评价。

若申报产品中的材料从未在境内已上市的长期植入性医疗器械中使用，需提供该材料适合用于人体使用的相关支持性资料并应对材料的长期生物相容性进行评价，如远期植入后反应、慢性毒性、致癌性、基于可沥滤物分析基础上的毒代动力学研究等。

### 3.灭菌工艺研究

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），SAL需达到 $10^{-6}$ ，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）。不同包装或容器的产品需分别提供验证资料。

#### （七）生产制造信息

1.详述产品生产加工过程，明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和/或特殊过程，并说明其过程控制点。明确产品生产过程中各种加工助剂的使用情况及对各种有机、无机杂质（如残留单体、小分子残留物、重金属等）的控制情况并提交相应的验证资料。提供涉及产品安全性的加工工艺的确定依据以及涉及到的研究性资料、文献资料等。

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。

#### （八）产品的风险分析资料

根据YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，充分识别面部植入假体产品的原材料、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期内的各个环节的安全特征，从生物学危险（源）、环境危险（源）、有关临床使用的危险（源）、由功能失效及老化引起的危险（源）等方面，进行全面的风险分析及风险评价，并详述所采取的风险控制措施。在所

有风险控制措施已经实施并验证后，注册申请人应对综合剩余风险是否可接受进行评价并给出结论性意见。

### （九）临床评价资料

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。关于该类产品临床评价（包括临床试验）的具体要求请参考临床评价相关规章及指南文件。

### （十）产品技术要求

#### 1. 产品相关信息

（1）产品基本信息及图示的要求可参考综述资料。

（2）明确产品各组成部分的所有组成材料的基本信息，如：规范的化学名称、化学结构式/分子式、分子量及其分布（如硅橡胶则提供硫化前的数据）、材料代号/商品名/牌号（如适用）等。明确原材料硅橡胶所采用的硫化形式（如双组分加成硫化、热硫化等）及硫化程度（如适用）。

#### 2. 项目要求

（1）外观及尺寸：长度、宽度、高度、其它特征尺寸。

（2）表面特性：对于根据临床需要而对表面进行特殊加工或处理的植入体，需给出表面形态的要求及测试方法。

（3）根据产品的适用范围、材料组成及设计特点制定适用的物理性能要求：如孔隙率、拉伸强度、扯断伸长率、撕裂强度、粘接强度（对于多个组件粘接的产品）、邵尔硬度（硅橡胶材质）等。

（4）根据产品的材料组成及设计特点制定适用的化学性能要求：如蒸发残渣、酸碱度、还原物质、紫外吸光度、重金属总

量、终产物中有毒小分子物质残留量要求等。

对于硅橡胶材料的产品，还需考虑干燥失重、微量元素（铅 Pb、镉 Cd、砷 As、铬 Cr、铁 Fe）、过氧化物（热硫化硅橡胶材质）、极限浸提小分子物质（如 D4、D5）。

对于聚四氟乙烯材料的产品，还需考虑溶剂残留量（如 D80）、四氯化碳浸提试验（浸提后样品外观、可浸提碳氢化合物红外分析）、蒸馏水浸提试验（浸提后样品外观、水浸提液的电阻率）。

对于经环氧乙烷（EO）灭菌的产品，应制定 EO 残留量要求。

（5）无菌。

3.上述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需提供充分理由并在研究资料中提供中间品相关性能的质控资料。除上述要求外，还需参照相关材料的国家标准/行业标准、药典以及根据产品自身技术特点增加适用的化学性能要求。

#### （十一）产品说明书及标签

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》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、YY/T 0640《无源外科植入物通用要求》等相关法规及标准的要求，此外需注意：

1.需注明“该产品仅限于在国家正式批准的医疗机构中由具有相关整形专业医师资格的人员，严格按照产品使用说明书的要求进行使用”。

2.性能特征描述应以企业提交的注册资料为准。

3.产品适用范围需与临床验证过的范围一致，另外需明确填



充的具体解剖部位。

4.对于临床评价资料中涉及的禁忌症或注意事项需在说明书中给予提示。

5.产品货架有效期、保存运输条件需与技术支持性资料一致。

6.说明书中不应含有夸大宣传的相关描述、未经验证及支持的有关内容。

### 三、参考资料

1. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

2. GB/T 16175-2008《医用有机硅材料生物学评价试验方法》

3. GB/T 528-2009《硫化橡胶或热塑性橡胶 拉伸应力应变性能的测定》

4. GB/T 529-2008《硫化橡胶或热塑性橡胶撕裂强度的测定（裤形、直角形和新月形试样）》

5. GB/T 531.1-2008《硫化橡胶或热塑性橡胶 压入硬度试验方法 第1部分：邵氏硬度计法（邵尔硬度）》

6. GB/T 531.2-2009《硫化橡胶或热塑性橡胶 压入硬度试验方法第2部分：便携式橡胶国际硬度计法》

7. 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》

8. 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》

9. YY/T 0640-2016《无源外科植入物 通用要求》

10. YY 0334-2002《硅橡胶外科植入物通用要求》

11. YY0484-2004《外科植入物 双组分加成型硫化硅橡胶》

12. 《中华人民共和国药典》2015版

13. ASTM F754-08 ( 2015 ) Standard Specification for Implantable Polytetrafluoroethylene (PTFE) Sheet, Tube, and Rod Shapes Fabricated from Granular Molding Powders

14. 《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）

15. 《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）

16. 《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》（国家药品监督管理局通告2019年第78号）

17. 《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》（国家药品监督管理局通告2019年第18号）

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. 《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）

#### 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。

删除:

## 附件 3

### 3D 打印人工椎体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 3D 打印人工椎体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。

本指导原则系对 3D 打印人工椎体注册申报资料的一般要求，注册申请人/生产企业应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，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/生产企业和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

#### 一、适用范围

本指导原则适用于因椎体病变或者损伤进行椎体切除后，与其上下方正常椎体行融合固定为目的的 3D 打印钛合金人工椎体产品。

本指导原则包含的产品为采用激光或者电子束熔融等 3D 打印增材制造手段生产的，配合脊柱内固定系统使用的，并采用植骨填充的，标准化规格的 TC4、TC4 ELI 钛合金人工椎体产品。

本指导原则不适用于定制式、主体为减材制造的产品，不适用于可撑开型、自稳型、动态或者非融合的人工椎体产品。

对于本指导原则不包含的 3D 打印人工椎体，可根据产品的具体设计原理、结构特征、生物力学特性及临床使用要求，参考本指导原则中的相关内容。

## 二、注册申报资料要求

注册申报资料按照注册申报资料在按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）、《医疗器械注册申请电子提交技术指南（试行）》（国家药品监督管理局公告 2019 年第 5 号）进行提供，应包括但不限于以下几方面内容：

### （一）综述资料

#### 1. 注册单元

该类产品一般由激光或者电子束熔融等技术进行制备，不同的增材制造方式、不同性能的原材料粉末应划分为不同的注册单元。

#### 2. 产品描述

产品描述应包括申报产品名称、管理类别、分类编码、制备工艺、产品原材料、预期用途、技术性能指标及其制定依据。应提供详细的产品结构图和关键几何尺寸参数，例如终板接触面的弧度、主体部位的长宽高度、植骨窗尺寸等，并提供其设计依据。

#### 3. 规格型号

对于存在多种型号规格的产品，提供产品的规格型号的划分

依据，建议根据人体脊柱节段的生理解剖结构、临床实际需求和手术入路方式进行科学的归并和分档，体现出不同几何参数与脊柱节段的匹配性。

#### 4. 产品包装

明确产品的包装规格、包装材料、灭菌方式和有效期限。

#### 5. 参考的同类产品或前代产品

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。应提供国内外已上市同类产品或前代产品的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。并与申报产品作用原理、结构组成、制造工艺、原材料、性能指标、适用范围等情况的对比。

#### 6. 产品适用范围和禁忌症

提供产品适用范围（包括节段）、预期使用环境、预期与其配合使用的器械、使用方法、手术方式、适用人群及禁忌症信息。

### （二）研究资料

产品的研究资料应当从技术层面论述所申报产品的设计依据、技术特征、原材料选择及控制、生产工艺控制及验证、产品性能指标及制定依据、生物相容性验证、产品包装验证、产品灭菌验证、产品有效期验证等，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。至少应包含但不局限于如下内容：

#### 1. 原材料控制

对于钛合金粉末材料应该提供详细的材质单，包括粉末成分、粒度、粒径分布、球形度、松装密度、振实密度、流动性等，并应明确其所符合的标准。若原材料外购，需明确原材料供应商

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。注册申请人应对粉末可回收次数、新旧粉末混合比例（如适用）等进行规定，并提供其对打印过程和产品性能影响的验证资料。

## 2. 产品成分和显微组织要求

明确 3D 打印的终产品化学成分以及所符合的相关标准。明确显微组织与打印方向、打印位置、新旧粉末比例等之间的关系。

## 3. 产品微观结构和缺陷

应提供产品打印最小单元格的选择设定依据，提供孔隙率、孔径、丝径、内部连通性、多孔结构的厚度、孔隙梯度的选择确定依据，包含对力学性能的影响、对骨生成的作用。对内部多孔结构的丝径断裂、闭孔等缺陷以及实体结构的分层、气孔等应采用合适的手段进行检测，并制定可接受的指标和提供相关依据。

## 4. 产品力学性能研究

（1）标准试验：可参考标准 YY/T 0959、YY/T0960 等相关标准进行人工椎体动静态压缩试验、压缩剪切、扭转试验、沉陷试验。除此之外还应该考虑人工椎体脱出、植入过程中的抗冲击性等试验，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，并提供结果的临床可接受依据。

（2）生物台架试验（可考虑）：可以采用人尸体脊柱进行体外生物力学试验，以确认申报产品的预期性能。选择的人尸体应能代表该产品的适用范围/适应证、临床使用中预期的解剖部位、生理学、生物力学和体内载荷、与内固定器械配合使用、手术入路等方面，并提供选择的依据。

(3) 生物力学模型测试(可考虑): 注册申请人可以采用脊柱生物力学模型对产品进行力学性能验证, 并提供模型参数选择的依据。该生物力学测试目的主要是正确模拟人体脊柱运动的规律性能及脊柱力学性质的变化, 载荷及力学重心的确定。

(4) 最差情况选择: 应根据产品适用部位选择不同试验类型中最薄弱、最易失效(包括服役期和植入过程中容易失效的)的型号规格进行。可以采用有限元模拟等方法进行选择, 应考虑到实际临床使用中内固定器械、相邻椎体作用力及在体的骨整合过程对弹性模量、应力分布等有限元分析模型参数的影响, 需提供有限元模型准确性的验证资料。对 3D 打印的产品应该明确产品打印方向, 并根据各向异性规定材料的力学参数, 可采用同工艺制备的样品块进行不同方向的力学性能研究。

力学测试报告中应包含与已上市同品种产品数据的详细对比论证(对比测试或与既有试验数据对比), 结合所植入节段的力学特点和周围的辅助保护措施, 以明确测试结果可接受性的判定依据。对于有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。

## 5. 腐蚀性能研究

增材制造过程中, 粉体经逐层堆叠、高能束加热、快速凝固等过程, 如工艺参数及后处理不当, 产品较塑形加工材存在组织不均匀性及残余应力等不利因素, 同时多孔结构导致产品比表面积增大, 可能引起产品的耐蚀性下降, 导致析出的合金元素离子浓度增高。建议针对腐蚀性能包括离子析出进行研究, 试验报告应包含详细的试验方法、试验介质、温度等, 并对其可接受性进行论证。应注意选择最差情况, 如比表面积最大、孔隙率最高、

打印方向、位置、新旧粉末混合导致的腐蚀差异性等。

## 6.生物相容性评价

由于新工艺和多孔导致的较大的比表面积,且打印过程中粉末成分的改变,可能引入新的生物学风险,注册申请人需要对3D打印人工椎体产品的生物相容性进行评价。建议根据GB/T 16886系列标准结合产品的耐腐蚀性、离子析出对产品的生物相容性进行评价,在缺乏相关数据时,应进行必要的生物相容性试验。

## 7.热原和细菌内毒素

考虑3D打印工艺中多孔结构可能涉及粉末的脱落以及细菌尸体的残留,需要针对热原和细菌内毒素进行验证。

## 8.MRI 相容性测试

如注册申请人对申报产品进行了MRI相容性的相关验证,应根据研究报告,列出MRI试验设备、磁场强度、比吸收率(SAR)等试验参数及温升、位移力及伪影评估结果。如注册申请人未对申报产品进行MRI相容性的相关验证,应重点明确该产品尚未在磁共振(MRI)环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。并在说明书的警示中注明相关内容,提示其存在的风险。

## 9.灭菌工艺研究

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),SAL需达到 $10^{-6}$ ,提供灭菌确认报告。应考虑产品的高孔隙率和比表面积对生物负载的影响。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。

## 10.产品有效期和包装研究

按照《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）提供产品有效期的验证报告，不同包装的产品需分别提供验证资料。若注册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。

## 11.动物实验

参照《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号），如无法通过与已上市产品的多孔结构特征进行等同性论证，应针对 3D 打印人工椎体产品独特多孔结构进行动物实验，建立与拟申报产品预期用途相对应的解剖部位的动物模型进行验证，以分析申报产品对新骨形成、骨长入深度以及新生骨生物力学性能指标（例如动物实验结束后取出融合部位进行体外生物力学试验评价其结合强度、活动度以及压缩刚度等）等的影响，同时评价离子析出对周围组织的影响。可通过对骨长入的时间和结合力进行衡量，确定临床试验中预期骨长入的时间和结合力，以更好的确定临床试验观测时间。动物实验应在获得实验动物使用许可证的机构进行，并获得相应福利伦理审查和监管。

## （三）生产制造信息

详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。明确特殊过程和关键工艺，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。

### 1.打印工艺验证

明确 3D 打印舱室环境以及材料成型关键参数，并对所选的

工艺参数、产品打印方向、位置、支撑结构等进行验证，保证产品性能的一致性。

## 2.后处理方法验证

明确产品 3D 打印的后处理方式，如热等静压、去支撑、残余粉末清洗等，并应评估后处理工艺对材料和终产品的安全、有效性的影响。可采用相同工艺参数制备的样块进行验证。

## 3.清洗工艺验证

明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂的质量控制标准。明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。

## 4.研制、生产场地

应概述研制、生产场地的实际情况。如有多个研制、生产场地，应对每个研制、生产场地的实际情况进行概述。

### （四）产品的风险分析资料

根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别 3D 打印人工椎体在设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征，从生物学危害，环境危害，有关使用的危害，因功能失效、老化及存储不当引起的危害等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。

提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的，已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。

风险管理报告应包括风险分析、风险评价、风险控制等产品

风险管理的相关资料，至少应包括产品安全特征清单、产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列（即危害成因分析）、危害处境和可能发生的损害之间的关系、风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

### （五）产品的技术要求

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》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）进行编写。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、组成结构等）、产品灭菌方式及货架有效期。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. 产品型号/规格及划分说明。
2. 化学成分和显微组织。明确人工椎体产品的化学成分。明确 3D 打印人工椎体的显微组织特征，需明确打印方向和热处理与显微组织的关系。
3. 微观结构。明确 3D 打印的孔径、丝径、孔隙率、通孔率、多孔层厚度等。
4. 表面质量。多孔部分表面应无氧化皮，也应无镶嵌物、终加工沉积物和其他污染物。多孔层不得有断丝现象，端面除外。
5. 内部缺陷。应对内部结构的缺陷如丝径断裂、闭孔等进行检测，并制定可接受依据。

6.力学性能。应规定产品的硬度、刚度、静态扭转、压缩、剪切、沉陷、脱出等力学性能指标。

7.应无菌（如适用）。

8.细菌内毒素。

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

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）、《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）以及《脊柱植入物临床评价质量控制注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2020 年第 31 号）提交临床评价资料。涉及的临床评价应纳入所申请适用范围的各部位，如颈胸椎、胸腰椎等。对与非临床试验以及与同品种对比中存在疑问的，需要进行临床试验进行验证，临床观察时间不少于 6 个月，应至少包括以下内容：对人工椎体植入后患者的疼痛及功能的评估，对椎体融合率、整体曲度、融合段曲度、椎体高度等影像学的测评，以及产品脱出、沉陷、断裂等不良事件的详细分析记录。

### （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。

产品临床适用范围/适应证、禁忌症、注意事项应与临床试验和临床评价所验证的范围一致。

产品有效期、采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌方法等信息应与产品技术报告所述一致。

### 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. 《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. 《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. 《医疗器械注册申请电子提交技术指南（试行）》（国家药品监督管理局公告2019年第5号）
8. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准
9. YY/T 0959《脊柱植入物 椎间融合器力学性能试验方法》
10. YY/T 0960《脊柱植入物 椎间融合器静态轴向压缩沉陷

试验方法》

11. ASTM WK60265 New Guide for Assessing the Removal of Additive Manufacturing Residues in Medical Devices Fabricated by Powder Bed Fusion [2019-08-07].

#### 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。

## 附件 2

### 3D 打印髌臼杯产品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 3D 打印（下称：增材制造）髌臼杯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。

本指导原则是对增材制造髌臼杯产品注册申报资料的一般性的原则要求，注册申请人/生产企业应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，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/生产企业和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

#### 一、适用范围

本指导原则适用于人工髌关节置换用假体组件--3D 打印髌臼杯，通常采用 TC4 或 TC4 ELI 钛合金粉末激光或者电子束熔融增材制造工艺生产，本指导原则不包括对定制式髌臼外杯及缺

损垫块产品的要求，但适用部分可以参考本指导原则中相应的技术内容。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称的要求

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，可以根据产品实际情况，增加表征具体材料和热源的特征词。

### （二）产品的结构和组成

应描述产品各组成部分材料的化学成分及比例。如适用，应明确材料的化学名称、牌号及符合标准。

产品通常为单一组件，由TC4或TC4 ELI钛合金粉末通过激光或电子束工艺在粉末床中熔融增材制造，可实现髌臼杯内侧实体结构与外表面三维多孔结构的一体化成型，产品中可含有髌臼螺钉植入孔，应明确所匹配使用的螺钉。

型号规格中应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，例如髌臼杯的外部直径、内侧直径、锥连接尺寸等信息。

### （三）产品工作原理/作用机理

使用增材制造成型的金属髌臼外杯，其外表面具有有利于骨长入的三维多孔结构。这种粗糙表面提供了良好的初始稳定性的同时，有利于髌臼侧的骨长入，在术后可以满足长期固定的需求。在设计中应该说明这种三维多孔结构的设计特征以及性能要求。

### （四）注册单元划分的原则和实例

该产品一般由激光或者电子束熔融等技术进行制备，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



范围不同的产品应划分为不同的注册单元。还应符合《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）的相关要求。

#### （五）产品适用的相关标准

相关国家标准、行业标准、国际标准举例，包括但不限于以下标准（本指导原则中所列标注适用最新版本）：

GB/T 228.1 《金属材料拉伸试验第 1 部分室温试验方法》

GB/T 10610 《产品几何技术规范（GPS） 表面结构轮廓法 评定表面结构的规则和方法》

GB/T 5168 《 $\alpha$ - $\beta$ 钛合金高低倍组织检验方法》

GB/T 4698 《海绵钛、钛及钛合金化学分析方法》

GB/T 13810 《外科植入物用钛及钛合金加工材》

GB/T 33582 《机械产品结构有限元力学分析通用原则》

YY/T 0316 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

YY/T 1427 《外科植入物可植入材料及医疗器械静态和动态腐蚀试验的测试溶液和条件》

YY/T 1552 《外科植入物评价金属植入材料和医疗器械长期腐蚀行为的开路电位测量方法》

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》

GB/T 35021 《增材制造工艺分类及原材料》

GB/T 35351 《增材制造术语》

GB/T 36984 《外科植入物用多孔金属材料 X 射线 CT 检测方法》

YY 0118 《关节置换植入物髋关节假体》

YY/T 0343 《外科金属植入物液体渗透检验》

YY/T 0640 《无源外科植入物通用要求》

YY/T 0466.1 《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 1 部分：通用要求》

YY/T 0809.1 《外科植入物部分和全髋关节假体第 1 部分分类和尺寸标注》

YY/T 0920 《无源外科植入物关节置换植入物髋关节置换植入物的专用要求》

GB 18278 系列标准

GB 18279 系列标准

GB 18280 系列标准

WS310.2 《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》

ISO 7206-12 Implants for surgery -- Partial and total hip joint prostheses -- Part 12: Deformation test method for acetabular shells

ASTM F1820 Standard Test Method for Determining the Forces for Disassembly of Modular Acetabular Devices

ASTM F2052 Standard test method for measurement of magnetically induced displacement force on medical devices in the magnetic resonance environment

ASTM F2119 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants

ASTM F2182 Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging

ASTM F2213 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment

ISO 17296-2 Additive manufacturing -- General principles -- Part 2: Overview of process categories and feedstock

ISO 17296-3 Additive manufacturing -- General principles -- Part 3: Main characteristics and corresponding test methods

ISO 17296-4 Additive manufacturing -- General principles -- Part 4: Overview of data processing

ISO 19227 Implants for surgery -- Cleanliness of orthopedic implants -- General requirements

ASTM F3122 Standard Guide for Evaluating Mechanical Properties of Metal Materials Made via additive manufacturing process

ISO/ASTM 52921 Standard terminology for additive manufacturing -- Coordinate systems and test methodologies

ISO/ASTM 52915 Specification for additive manufacturing file format (AMF) Version 1.2

ISO/ASTM 52901 Additive manufacturing -- General principles -- Requirements for purchased AM parts

ISO/ASTM 52900 Additive manufacturing -- General principles – Terminology

ISO/ASTM 52910 Additive manufacturing -- Design -- Requirements, guidelines and recommendations

ASTM F2924 Standard Specification for Additive

Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion

ASTM F3001 Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) with Powder Bed Fusion

ASTM F3091/F3091M Standard Specification for Powder Bed Fusion of Plastic Materials

ASTM F3049 Standard Guide for Characterizing Properties of Metal Powders Used for Additive Manufacturing Processes

FDA-2016-D-1210 Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

#### (六) 产品的适用范围/预期用途

产品作为生物型全髋关节假体系统髋臼组件，与髋臼内衬、股骨头、股骨柄等配合，适用于人工髋关节置换术。

#### (七) 产品的主要风险

根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别产品的设计、原材料采购、增材制造生产加工过程、后处理、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）、有关植入过程的危险（源）、由功能失效、疲劳所引起的危险（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。

风险管理报告应包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，至少应包括产品安全特征清单、产品可预见的危害及危害分析清单（说明危害、可预见事件序列即危害成因分析）、危害处境和可能发生的损害之间的关系、风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

## （八）产品的研究要求

### 1.原材料质控要求

对于髌臼杯增材制造用合金粉末材料应该提供详细的材质单，包括粉末化学成分、粒度、粒径分布、球形度、松装密度、振实密度、流动性等，并应明确其所符合的标准。若原材料外购，需明确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）、质量标准及原材料相关证明文件。

企业应对粉末可回收次数、筛分方法、新旧粉末混合比例（如适用）等进行规定，并提供粉末回收情况对打印过程和产品相关性能影响的验证资料。

### 2.关于多孔部分最小结构单元

应提供产品打印三维孔最小结构单元的选择和设定依据，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、孔隙梯度、内部连通性、多孔结构的厚度等的质控范围和确定依据。

### 3.理化性能研究及缺陷控制

明确增材制造的终产品化学成分、显微组织及符合标准，说明其与打印方向、打印位置等之间的关系。

产品多孔结构、实体结构的力学性能可分别通过同工艺样块或试棒进行研究，应考虑增材制造后不同结构的拉伸、压缩、弯曲、剪切、冲击、硬度和疲劳性能等。针对产品结构设计和有限元分析时，需对不同结构的静态强度、疲劳强度、弹性模量、弹性应力应变关系等进行分析。

采用合适的手段对内部结构的缺陷进行监测，如丝径断裂、闭孔和打印层间裂纹等，并制定可接受依据。

#### 4.产品的金属离子析出研究

增材制造过程中，粉体经逐层堆叠、高能束加热、快速凝固等过程，如工艺参数及后处理不当，产品较塑形加工材存在化学成分改变、组织不均匀性及残余应力等不利因素，可能引起产品的耐腐蚀性能下降，加之多孔结构表面积的增加，可能导致析出的合金元素离子浓度增高。建议针对产品的耐腐蚀性能及金属离子析出的可能性和行为进行研究，应明确引用的标准、试验方法、试验介质、浸提温度和条件、时间点设计，测试容器、选择测试的样品是经过完整处理的，可以代表最终增材制造产品的制备工艺以及结构。测试样品与最终产品应具有相同的制造、后处理、污染清除及灭菌过程，并对其可接受性进行论证，应考虑产品应用的生理环境设计试验介质，应考量工艺参数及后处理、表面积大小、孔隙率大小、打印方向、位置、新旧粉末混合等因素对结果的影响，验证应在工艺稳定后，对设计的最差情况进行测试。

#### 5.产品的机械性能

最差情况的选择应结合产品材料属性测试、产品设计特征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。

### 5.1 髌臼抗变形试验

申报产品需参照 ISO 7206-12 标准规定的方法，对压配式髌臼部件在径向加载环境下的短期变形量进行评价。在加载方向上，测量在加载和卸载条件下髌臼部件的直径变化（在定义的参考测量平面内）。在初次测量后，绕髌臼部件极轴依次旋转 120 度（旋转两次），测量髌臼部件的直径变化。测试样品不少于 3 个，每个样品的初次测量位置和绕极轴旋转后的测量位置需保持一致。需考虑髌臼外杯的结构设计（如螺钉孔数量和分布、外杯对称或非对称设计、外杯与内衬的配合锁定结构、多孔结构设计等）、尺寸、内衬材料等因素，选取最差情况进行试验。

### 5.2 髌臼假体部件的锁定强度

申报产品需参照 ASTM F1820 标准规定的方法，对髌臼外杯与内衬的锁定结构强度进行评价，包括轴向拆卸力、偏心拔出力或撬出力、轴向旋出扭矩试验。轴向拆卸力用于评价髌臼假体锁定机制对内衬的轴向锁定强度，髌臼外杯与内衬装配后，对内衬施加轴向力直至内衬从外杯开口方向脱出。偏心拔出力或撬出力用于评价股骨柄颈部与髌臼内衬边缘发生撞击时防止内衬在撞击位置反方向推出的锁定强度。偏心拔出力施加在内衬顶面附近，与内衬线性接触，力的作用线与内衬极轴平行，直至内衬与外杯分离。撬出力试验通过杠杆机构对内衬施加载荷，加载位置位于内衬顶面附近，与内衬线性接触，杠杆中心线与内衬极轴相交，加载直至内衬与外杯分离。轴向旋出试验用于评价锁定结构抵抗轴向旋转的能力，髌臼外杯与内衬装配后，允许内衬沿极轴方向自由推出，对内衬施加沿极轴方向方向的轴向扭矩，直至内

衬与外杯分离或者球头与内衬关节面粘接失效。需考虑髌臼部件的锁定结构设计、尺寸、内衬材料等因素，选取最差情况进行试验。

### 5.3 髌臼假体外杯抗冲击试验

申报产品应考虑压配式髌臼假体部件在手术安装中由于敲击固定所产生的冲击力对安全性的影响。

对于压配式髌臼外杯需根据临床压入人体髌骨髌臼部位的安装方法，进行体外冲击试验评估。为了模拟手术安装的真实情况，可使用髌臼锉在人造骨质材料模拟预置髌臼（应根据外杯型号合理选取髌臼锉），将外杯按照临床安装方法敲入人造骨质材料。安装过程中应记录敲击力、敲击次数；观察并记录外杯由于冲击作用的机械失效情况。

对于新设计的髌臼产品或对原有产品进行设计变更时，如无相关基础数据，须对髌臼杯与人造骨质材料预置髌臼的锁定强度进行测试，包括偏心拔出力或撬出力、轴向旋出扭矩，对髌臼杯的初始稳定性进行评估。

## 6. 生物相容性

申报产品的生物相容性评价，应结合产品耐腐蚀性和金属离子析出行为研究，按照 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》中的指南及《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345 号）中的审查要点进行风险评价，在风险评价的过程中应考虑增材制造工艺中多孔结构可能涉及粉末的脱落所带来的潜在生物学风险，在缺乏相关数据时，应进行必要的生物相容性试验。

## 7. 细菌内毒素和热原

考虑增材制造工艺中多孔结构可能涉及粉末的脱落以及细



菌尸体的残留，需要针对细菌内毒素和热原进行验证。

## 8.MRI 相容性测试

如注册申请人对申报产品进行了MRI相容性的相关验证，应根据研究报告，列出MRI试验设备、磁场强度、比吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力及伪影评估结果。如注册申请人未对申报产品进行MRI相容性的相关验证，应重点明确该产品尚未在磁共振（MRI）环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。并在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险。

## 9.清洗和灭菌

清洗工艺验证和灭菌工艺验证应根据产品特点选择最差情况，如清洗工艺验证中考虑表面粘结粉末材料及颗粒去除，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，应明确推荐采用的灭菌方法并提供确定依据，建议根据 WS310.2《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提供方法合理性论证和工艺确认及过程控制报告。

## 10.产品有效期和包装

申报产品应参照现行有效的《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除对有效期内产品的稳定性进行关注外，还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。若注册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分别提供验证资料。

对于非灭菌产品，货架有效期的确定应该建立在科学试验的基础上，如稳定性试验，其目的是考察产品在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为产品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立产品的有效期。因此，注册申请人在申报产品注册时应提供产品有效期的验证报告及内包装材料信息。

## 11.动物实验

产品多孔结构特征对骨长入效果的影响，可参照《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》（国家药品监督管理局通告2019年第18号），如无法通过与已上市产品的多孔结构特征进行等同性论证，应通过动物实验证明该多孔结

构对骨生长的效果，应关注植入后新骨形成、界面结合情况、骨长入深度、骨长入时间、局部组织反应的评价等。

### （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）进行编写。同时结合产品具体适用的指导原则或相关国家标准、行业标准以及产品的特点，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。增材制造髌臼杯产品应同时参考《髌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针对终产品制定（限于产品尺寸无法取样检测的情形，可考虑同工艺样块或试棒），且性能指标不应低于产品适用的强制性国家标准和/或强制性行业标准。检验方法应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，应注明相应标准的编号和年代号。

增材制造髌臼杯产品应考虑下列性能要求，必要时可对半成品规定性能要求：

#### 1. 产品材料相关要求

产品材料的化学成分、显微组织和力学性能应符合申报材料的相关标准。

对于不同的多孔结构设计、不同增材制造工艺下的产品，均须对其进行力学性能的测试。若打印设备及参数（如热源类型、能量密度、打印速度、打印舱内气氛、粉末温度、打印空间中的放置位置、打印方向、打印层厚、间距、打印支撑物的位置、类型和数量以及后处理工艺参数等）对力学性能有影响，应分别制

定性能指标。

## 2. 产品表面质量

产品的表面质量应考虑其临床置换要求满足一定的光洁度与表面粗糙度，以避免刺激软组织。多孔结构的表面质量应考虑骨长入的性能。

外观和表面缺陷应符合相关标准的要求。还应对其内部结构是否存在气泡造成的孔洞、裂纹等缺陷进行检查，不应出现未熔合、层间结合不良等缺陷。

## 3. 尺寸及公差

产品尺寸标注应符合 YY/T 0809.1 的规定，明确髌臼杯外径和内径等尺寸和公差，以及固定孔的位置、大小、数量、分布。所匹配使用的接骨钉产品及型号规格应按照 YY0018《骨接合植入物金属接骨螺钉》明确结构与尺寸参数。

髌臼外杯预期与陶瓷或聚乙烯部件通过锥连接，应对锥连接部位的直径、锥角、直线度、圆度等做出规定。

## 4. 多孔结构形貌

髌臼杯外表面多孔结构的孔径、丝径、孔隙率、孔隙渐变梯度、内部连通性、多孔结构厚度等。

## 5. 产品的功能性性能要求

应依据 ISO 7206 标准对加载条件下测试金属髌臼外杯极轴垂直平面内的抗形变性能作出要求。

应依据 ASTM F1820 对金属髌臼外杯进行组配部件分离力作出要求。

## 6. 产品的无菌检测

应确认灭菌方法和工艺不改变产品的物理性能和化学成份。

无菌检测按中华人民共和国药典无菌检查法规定进行。

#### (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。

#### (十一) 产品生产制造相关要求

详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。对增材制造医疗器械的生产和验证过程，如设计软件、打印设备、打印工艺、后处理工艺、清洗工艺等方面进行控制。

##### 1. 增材制造软件、设备和材料

###### 1.1 软件及设计

论证三维建模、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。当软件需要更新及升级时，也必须进行再次确认。

###### 1.2 设备

建立完善的设备安全确认、操作确认、性能确认和舱室环境确认等制度，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，应及时确认。

###### 1.3 材料

明确原材料和加工助剂的信息，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），明确其原材料化学成分的检测方法，以及材料合格的证明。

## 2.打印工艺验证

根据产品的性能要求和预期用途,明确增材制造舱室环境以及材料成型关键参数,并论证合理性。同时,应验证设备的稳定性。应针对选用的增材制造工艺及工艺参数进行验证,证明满足预期性能。如工艺参数发生变化,应论证其性能不低于原有要求。

研究下列参数对产品或组件性能的影响,包括热源类型、能量密度、打印速度、打印舱内气氛、粉末温度、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。

## 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。应评估后处理工艺对材料和终产品的安全、有效性的影响。

## 4.清洗工艺验证

明确原材料及生产工艺中涉及的表面粘结金属粉末或颗粒、各种加工助剂(如切削液等)的质量控制标准。明确产品的清洗过程,提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料和颗粒清洗的验证资料。

对生产加工过程使用的所有加工助剂等添加剂均应说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准以及安全性评价报告。

5.注册申请人应提交研制、生产场地的相关信息,如:场地平面图。如有多个研制、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。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。注册申请人通过医疗器械境外临床试验数据申报注册的, 还应满足《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) 的相关要求。涉及临床试验的《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) 临床观察时间不少于 12 个月; 评价指标应充分考量髋臼杯假体植入后的稳定性及骨长入情况。

### (十三) 产品的不良事件历史记录

应按要求收集、记录、提交产品相关的不良事件记录。不良事件报告应参考通用术语标准, 及时、准确上报。

### (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) 要求, 还应符合相关国家标准、行业标准的要求, 例如 YY/T 0466.1《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 1 部分: 通用要求》。

## 三、参考文件

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. 《中华人民共和国药典》（2015年版）

6. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

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

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

9. 《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号）

#### **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。



## 附件 1

# 肌腱韧带固定系统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肌腱韧带固定系统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。

本指导原则系对肌腱韧带固定系统产品的一般要求，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

本指导原则所涉及的肌腱韧带固定系统通常包括带线锚钉、带袢钛板、肌腱韧带固定螺钉等产品，通常为钉状、板状植入物，或与可植入缝线共同使用。一般采用金属、高分子、复合材料等制成，附着在固定装置上的缝线分为可吸收、部分可吸收和不可吸收三大类。其他类型的肌腱韧带固定系统产品（如 U 型钉、

横穿钉、带状缝线、全缝线锚钉等)可参考本指导原则适用部分。

本指导原则不包括人工韧带、人工半月板、人工髌腱、半月板缝合系统、同种异体肌腱修复材料、用于骨与骨之间固定的带袢钛板等产品。

## 二、技术审查要点

### (一) 产品名称的要求

肌腱韧带固定系统产品的命名应采用《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)或国家标准、行业标准中的通用名称,或以产品结构和预期目的为依据命名,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)等相关法规的要求。

### (二) 产品的结构和组成

肌腱韧带固定系统产品的结构和组成应包括所含组件、选用材料及符合标准、表面处理方式、交付状态及有效期信息。肌腱韧带固定系统产品的结构和组成信息举例见表 1,申请人可根据产品实际选择或增加相关内容。

表 1 肌腱韧带固定系统产品结构和组成举例

| 产品名称 | 结构和组成                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 带线锚钉 | 带线锚钉通常包括锚钉、缝线(带针或不带针)、插入器组成。锚钉通常由符合相关标准的钛合金、不锈钢、聚醚醚酮、可吸收材料(如聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、羟基磷灰石、 $\beta$ -磷酸三钙或复合材料)制成,钛合金表面可经阳极氧化处理;缝线通常由聚乙烯、聚丙烯、聚酯、聚酰胺、可吸收聚对二氧环己酮等纱线单独或混合编织而成,缝线可带染料,表面可带涂层;缝合针通常由符合相关标准的不锈钢材质制成;该产品可预装插入器,插入器由插入器手柄和插入器杆组成,插入器手柄由高分子材料制成,插入器杆由符合相关标准的不锈钢材质制成。产品采 |

| 产品名称     | 结构和组成                                                                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | 用辐照或环氧乙烷灭菌。灭菌有效期XXX年。                                                                                                                                 |
| 带袢钛板     | 带袢钛板通常包括钛板、线圈、缝线（牵引线及翻袢线）组成，钛板通常由钛合金材料制成，表面可经阳极氧化处理。线圈和缝线材质为高分子材料，如聚乙烯、聚酯材料，缝线可带染料，表面可带涂层。产品采用辐照或环氧乙烷灭菌。灭菌有效期XXX年。                                    |
| 肌腱韧带固定螺钉 | 肌腱韧带固定螺钉可由螺钉、或由螺钉和鞘套组成。螺钉由钛合金、不锈钢、聚醚醚酮、可吸收材料（如聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、羟基磷灰石、 $\beta$ -磷酸三钙或复合材料）制成，鞘套由聚醚醚酮、聚丙烯等高分子材料制成。钛合金表面可经阳极氧化处理。产品采用辐照或环氧乙烷灭菌。灭菌有效期XXX年。 |

### （三）产品工作原理/作用机理

肌腱韧带固定系统主要用于肌腱韧带固定术中将软组织或软组织移植物固定于骨上：

1.带线锚钉的工作原理举例：带线锚钉是将锚钉植入骨内与骨骼形成锚固，连接在锚钉上的缝线可以将肌腱、韧带等软组织重新缝合固定，使之重新固定在骨面上，提供简单且高效的解剖学复位。

2.带袢钛板的工作原理举例：以前交叉韧带重建为例，带袢钛板是将用于韧带重建的肌腱或韧带穿过线圈，然后通过钛板上的牵引线将肌腱或韧带牵拉穿过胫骨和股骨骨道，直至钛板到达可进行翻转的皮质骨表面，此时通过翻袢线将钛板悬吊于股骨外侧。将肌腱或韧带的另一端穿过胫骨骨道并用肌腱韧带固定器械

（如肌腱韧带固定螺钉、U 型钉等）固定于胫骨端。通过股骨端及胫骨端两端的固定，并随着组织逐渐长入覆盖并包裹，提供足够的力学固定，恢复关节的稳定。

3.肌腱韧带固定螺钉的工作原理举例：肌腱韧带固定螺钉是将肌腱韧带移植物在骨隧道内进行挤压，从而实现移植物的固定。

鉴于肌腱韧带固定系统产品型号规格的多样性，注册申请人应提供不同型式和规格组件的设计原理、设计依据及对应的具体临床使用情形，明确与已上市产品的差异；明确关键尺寸，如锚钉的外径和内径、长度，锚钉和缝线的连接机制；明确植入锚钉前对骨的处理，如预钻孔直径和长度；明确单独包装的锚钉、缝线、钛板或线圈的使用方法；明确免打结产品防退结的设计原理，必要时还需提供产品详细的使用说明。

#### （四）注册单元划分的原则和实例

肌腱韧带固定系统产品的注册单元划分应遵循《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）。主要原理和材质不同的产品应划分为不同的注册单元，作为一个系统配合使用的组件可作为同一注册单元进行申报。以带线锚钉为例，锚钉的组成材料（包括材料牌号）不同，应分为不同的注册单元。其配合使用的缝线组成材料不同，也应分为不同的注册单元，若申报产品由多根缝线组成或一根缝线由多种材料制成，但作为整体组配或组合使用，可按同一注册单元申报。

#### （五）产品适用的相关标准

肌腱韧带固定系统产品可参考的相关标准如表 2 所示。

表 2 相关参考标准

| 标准号              | 标准名称                                        |
|------------------|---------------------------------------------|
| GB 4234.1-2017   | 《外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻造不锈钢》                   |
| GB/T 13810-2017  | 《外科植入物用钛及钛合金加工材》                            |
| YY/T 0660-2008   | 《外科植入物用聚醚醚酮（PEEK）聚合物的标准规范》                  |
| YY/T 0661-2017   | 《外科植入物 半结晶型聚丙交酯聚合物和共聚物树脂》                   |
| YY/T 0510-2009   | 《外科植入物用无定形聚丙交酯-己交酯共聚树脂》                     |
| YY/T 1431-2016   | 《外科植入物 医用级超高分子量聚乙烯纱线》                       |
| YY/T 0294.1-2016 | 《外科器械金属材料第 1 部分：不锈钢》                        |
| YY/T 0726-2009   | 《与无源外科植入物联用的器械通用要求》                         |
| YY 0341-2009     | 《骨接合用无源外科金属植入物通用技术条件》                       |
| YY 0018-2016     | 《骨接合植入物 金属接骨螺钉》                             |
| YY/T 0683-2008   | 《外科植入物用 $\beta$ -磷酸三钙》                      |
| YY 0167-2005     | 《非吸收性外科缝线》                                  |
| YY 1116-2010     | 《可吸收性外科缝线》                                  |
| YY/T 0043-2016   | 《医用缝合针》                                     |
| 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 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/T 191-2008    | 《包装储运图示标志》                                  |
| GB/T 10610-2009  | 《产品几何技术规范（GPS）表面结构轮廓法评定表面结构的规则和方法》          |

| 标准号                | 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 16886.7-2015  | 《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 16886.14-2003 | 《医疗器械生物学评价第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量》      |
| YY/T 0511-2009     | 《生物陶瓷体内降解和成骨性能评价试验方法》              |
| 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、密封和装配过程的要求》     |
| YY/T 0149-2006     | 《不锈钢医用器械耐腐蚀性能试验方法》                 |
| YY/T 0987 系列标准     | 《外科植入物 磁共振兼容性》                     |
| 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》 |

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技术要求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。

## （六）产品的适用范围/禁忌症

产品的适用范围/禁忌症应与申报产品的性能、功能相符，并应与临床评价资料结论一致。

1.肌腱韧带固定系统产品的适用范围举例如下：

（1）带线锚钉产品适用范围：该产品通常适用于膝、髌、肩、肘、踝、足、腕和手部手术中骨与软组织的连接固定。

（2）带袢钛板产品适用范围：该产品通常适用于骨科重建术中韧带或肌腱与骨的固定。

（3）肌腱韧带固定螺钉产品适用范围：该产品通常适用于骨科重建术中通过挤压形式固定软组织移植物或骨-肌腱移植物。

2.肌腱韧带固定系统产品的禁忌症举例如下：

（1）对植入材料存在过敏性。

（2）骨存在病理状态，如存在囊性改变或严重骨质缺乏。

（3）所要附着的软组织存在可能削弱缝线牢固固定的病理状态。

（4）导致或可能导致植入物支撑不足或延迟愈合的身体疾病，如血供受阻、感染等。

（5）在康复过程中无法控制自己行为和不能遵从医嘱的患者。

（6）粉碎性骨表面。

（7）活动性感染，或先前的感染可能延缓愈合。

（8）除“适用范围”部分列出的外科手术之外的手术。

（七）产品的主要风险

肌腱韧带固定系统产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316-2016 中的相关要求，识别与医疗器械有关的危险（源），估计和评价相关风险，控制这些风险并监视风险控制的有效性。审

查要点包括：

1.在产品研发阶段，已对其有关可能存在的危害及产生的风险进行估计和评价，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.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 附录 C。

3.危险（源）分析是否全面，注册申请人应编写在正常使用和非正常使用两种条件下，与产品有关的已知的和可预见的危险（源）文件，可参考 YY/T 0316-2016 附录 E。

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。

根据 YY/T 0316-2016 附录 E,列举了肌腱韧带固定系统相关产品可能涉及的危险（源）（见表 3），注册申请人还应根据自身产品特点及同类产品临床上的不良事件确定其他危险（源）。针对产品的各项风险，注册申请人应采取控制措施，确保风险降低到可接受的程度。

表 3 危险（源）、危险情况和可发生的伤害之间的关系示例

| 危险 / 危险情况                  | 伤害                 |
|----------------------------|--------------------|
| 微生物污染                      | 感染、发热（四肢）          |
|                            | 中毒性休克、死亡           |
| 血液、组织、其他生物碎屑 / 体液、非生物碎屑的转移 | 污染，导致危及生命的受伤，但可以治疗 |
|                            | 中毒性休克、死亡           |



| 危险 / 危险情况         | 伤害                           |
|-------------------|------------------------------|
| 生物相容性             | 炎症，需要医学干预                    |
|                   | 中毒性休克、死亡                     |
| 锋利部件接触组织          | 未预测到的组织损伤（刺激）                |
|                   | 未预测到的组织损伤（中度）                |
|                   | 失血，未输血                       |
|                   | 失血，需要输血                      |
|                   | 神经损伤，外周，轻度                   |
|                   | 神经损伤，外周，重度                   |
| 手术延迟小于 30 分钟      | 手术室人员不便                      |
| 手术延迟大于 30 分钟      | 麻醉时间延长                       |
|                   | 需要做额外切口以取出微粒或断裂器械            |
| 空的钻取骨孔            | 结构性骨质疏松                      |
| 需要额外骨孔            | 结构性骨质疏松                      |
| 骨孔过深              | 结构性骨质疏松                      |
| 锚钉在骨内突出           | 关节间隙有创伤 / 损伤（留在原处）           |
|                   | 关节间隙有创伤 / 损伤（必须取出）           |
| 植入物松动             | 关节间隙有创伤 / 损伤（必须取出，可能需要做额外切口） |
| 断裂器械的碎片或微粒落入关节间隙内 | 关节间隙有创伤 / 损伤（留在原处）           |
|                   | 关节间隙有创伤 / 损伤（必须取出，可能需要做额外切口） |
| 组织内有针孔            | 软组织创伤 / 损伤（轻度）               |
| 缝线穿过组织            | 软组织创伤 / 损伤（中度）               |

| 危险 / 危险情况           | 伤害                            |
|---------------------|-------------------------------|
| 缝线张力不足或松弛           | 愈合延迟                          |
|                     | 不稳定                           |
| 设计钛板尺寸偏小            | 手术后钛板从骨道脱落,最终导致患者关节功能受限或需二次手术 |
| 钛板板孔边缘较锋利<br>(未倒锐角) | 钛板板孔磨损线圈,最终可能导致线圈断裂,需二次手术     |
| 术后植入物松动             | 固定受损,需要执行关节置换翻修术              |
| 螺钉植入时碎裂             | 手术延长                          |
| 缝线抽拉时磨损             | 可能导致术中或术后缝线断裂,需二次手术           |

## (八) 产品的研究要求

### 1. 产品性能研究

应当提供产品的性能研究资料,包括功能性、安全性指标以及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。

虽然目前还没有完全适用于肌腱韧带固定系统产品的国家标准和行业标准,但是可以参照类似产品和相关产品的国家标准和行业标准,并结合实际使用情况制定相应的产品技术指标。例如可参照 YY 0167-2005、YY 1116-2010、YY/T 0043-2016、YY 0018-2016 制定性能研究指标。注册申请人还应根据申报产品的作用机理、适用部位、产品特点及临床常见失效模式提供相应的性能研究资料。

表 4 列出了肌腱韧带固定系统产品常见力学性能研究指标,注意应根据具体产品的设计及变更特征和设计开发风险点选择

和添加相应的性能指标，但相应的选择理由应明确进行论述。进行力学性能试验时，一般根据有限元分析或数值计算选取受力最差情况进行试验（如考虑模拟骨块的等级、临床适用部位、缝线锚钉组合等因素）。根据申报产品处于最差情况的型号规格，再选择已上市同类产品中最接近的型号规格的性能数据进行对比。力学性能试验方法可参考相关标准进行测试，若需要修改公认的标准检验方法或自行制定检验方法时，需匹配产品的设计特点或具体使用方式，例如特殊工装及测试样品的制备方法，应在支持性资料中详细论证检验方法及测试结果可接受限的合理性。此外，肌腱韧带固定系统中的锚钉或肌腱韧带固定螺钉结构型式不同于骨接合植入物用的接骨螺钉，在进行插入器与锚钉作为整体的旋入扭矩和断裂扭矩试验时，可不必完全参考 YY 0018-2016 要求旋入四圈或外露五道螺纹，应结合产品特点制定相应的试验方法。对于无相关标准可参考的力学性能（如带线锚钉固定强度、带袢钛板固定强度、肌腱韧带固定螺钉固定强度等）试验方法建议模拟临床使用及产品预期作用期限制定相应的加载载荷和循环周期等参数。力学性能指标的可接受性建议与已上市同类产品的数据进行对比，对于有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。另外，对于高分子材料产品，建议提交老化前后产品性能对比研究资料；对于部分或全部可降解产品，应提供降解性能研究资料，应考虑材料、降解速率及产品力学性能随时间的变化、降解产物研究；对于含有涂层的缝线或线圈，考虑到在手术过程中及在体内循环应力下可能出现涂层的剥落或磨损，建议提供涂层与基体的结合性能研究资料。

**表 4 肌腱韧带固定系统主要力学性能项目举例**

| 产品名称     | 力学性能项目举例                                                                                                                          |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 带线锚钉     | 插入器与锚钉作为整体的旋入扭矩和断裂扭矩；<br>敲入式锚钉的插入性能；<br>缝合针与缝线连接强度；<br>锚钉与缝线作为整体的固定强度（包括疲劳前后的固定强度、疲劳后缝线伸长量性能研究）；<br>缝线抗张强度；<br>缝合针弹性、韧性、针尖强度、刺穿力。 |
| 带袢钛板     | 钛板与线圈的固定强度（包括疲劳前后的固定强度、疲劳后线圈伸长量性能研究）；<br>缝线抗张强度。                                                                                  |
| 肌腱韧带固定螺钉 | 插入器与螺钉作为整体的旋入扭矩和断裂扭矩；<br>敲入式螺钉的插入性能；<br>固定强度（包括疲劳前后的固定强度）。                                                                        |

## 2.生物学评价研究

（1）预期与人体接触的部分，均需要进行生物学评价，必要时进行生物学试验，建议根据 GB/T16886 系列标准对产品的生物相容性进行评价。其中，植入人体的组件的生物学评价项目至少包括细胞毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性、肌肉植入、热原；与人体短暂接触的组件的生物学评价项目至少包括细胞毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应。阳极氧化产品的生物学评价应至少包括细胞毒性。

（2）实施或豁免生物学试验的理由和论证可参照《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345号）中相关要求。

### 3.动物实验

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，其中临床前动物实验是重要手段之一，其主要目的是初步评价医疗器械的安全性、有效性和可行性。针对肌腱韧带固定系统产品是否开展动物实验建议参考《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》（国家药品监督管理局通告2019年第18号）。对于多数的肌腱韧带固定系统产品来说，通常不需要进行临床前动物实验。但针对可吸收类植入物（如可吸收锚钉或可吸收肌腱韧带固定螺钉等）建议进行动物实验，并提供实验动物的选择依据，提供与拟申报产品预期用途相对应的解剖部位应用的动物模型的建立依据，提供植入物尺寸、骨长入体积测量准确性的验证资料（方法学建立的验证资料），提供观察时间点的确定依据，各观察时间点的观察结果，并论述材料降解与骨长入的匹配情况、周围炎症反应的情况以及肌腱韧带固定效果并进行评价。动物实验应在获得实验动物使用许可证的机构进行，并获得相应福利伦理审查和监管。

### 4. MRI 兼容性测试

鉴于肌腱韧带固定系统主要用于软组织与骨的固定，重点关注软组织重建及功能恢复情况，而MRI检查是评价软组织功能的重要手段，因此针对该产品进行MRI兼容性研究很有必要。如注册申请人对申报产品进行了MRI兼容性的相关验证，需根据YY/T 0987系列标准对产品在内磁环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行评估。应根据研究报告，列出MRI试验设备、磁场强度、比吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，相关信息在说明书中予以明示。

如注册申请人未对申报产品进行 MRI 兼容性的相关验证，应重点明确该产品尚未在 MRI 环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。并在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险，应审慎使用。

## 5. 灭菌工艺研究

对于经辐照灭菌的产品，需明确辐照剂量及相关的验证报告，具体的剂量确定依据可参照 GB 18280 系列标准。应对辐照灭菌工序对于高分子部件性能的影响进行评价，并提供验证性能的确切依据、验证方案及报告，以及接受指标的确定依据。

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。

## 6. 产品有效期和包装研究

(1) 注册申请人应提交产品有效期研究确认资料，依据 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》对产品（包括包装）采用加速老化试验和实时老化试验的方式验证其有效期。产品的实时稳定性试验和加速稳定性试验应同时进行。如果首次注册时提交的是加速老化验证资料，注册申请人应继续实时稳定性试验。当加速老化试验结果与其不一致时，应以实时稳定性试验结果为准。

(2) 注册申请人应提交包装研究资料，依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM F2475、ASTM D4169 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。

（3）根据《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）的要求，无论加速稳定性试验还是实时稳定性试验，注册申请人均需在试验方案中设定检测项目、检测方法及判定标准。检测项目包括产品自身性能检测和包装系统性能检测两方面。前者需选择与医疗器械货架有效期密切相关的物理、化学检测项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的医疗器械，需进行生物学评价。如适用，可采用包装封口完整性检测用于替代无菌检测。后者则包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等检测项目。其中，包装完整性检测项目包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验、目力检测和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验和模拟运输试验等。

#### （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）进行编写。

产品技术要求应符合相关国家标准、国际标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。性能指标的制定应参考相关国家标准/行业标准并结合具体产品的设计特性、预期用途和质量控制水平，且性能指标不应低于产品适用的强制性国家标准/行业标准。如（八）1中所述，肌腱韧带固定系统产品可以参照类似产品和相关产品的国家标准和行业标准。需要注意的是，注册申请

人应根据产品的特点，制定保证产品安全、有效、质量可控的产品技术要求。如肌腱韧带固定系统的缝线与YY 0167-2005中定义的缝线用途有显著不同，其设计预期并非单纯的缝合组织，而是要承担固定软组织的拉力。故在产品技术要求制定缝线性能指标时，如线径和抗张强度等，注册申请人应根据产品自身特点和质控情况制定性能指标的可接受值。肌腱韧带固定系统技术要求中的性能指标可以参考如下项目进行制定，注册申请人应结合申报产品特点选择或增加适用的性能指标：

1.带线锚钉：缝线性能指标（材料、外观、线径、长度、抗张强度、褪色试验）、锚钉性能指标（材料、外观、尺寸、表面粗糙度、表面缺陷、硬度、阳极氧化表面元素定性分析）、缝合针性能指标（材料、外观、硬度、表面粗糙度、弹性、韧性、针尖强度、穿刺力、耐腐蚀性能）、插入器性能指标（与人体接触部分材料、外观、表面粗糙度、硬度、耐腐蚀性能）、插入器与锚钉作为整体的旋入扭矩和断裂扭矩、缝合针与缝线连接强度、锚钉与缝线的固定强度、降解性能、无菌、环氧乙烷残留量。

2.带袢钛板：钛板性能指标（材料、外观、表面粗糙度、表面缺陷、硬度、尺寸、阳极氧化表面元素定性分析）、线圈性能指标（材料、外观、线圈长度、褪色试验）、缝线性能指标（材料、外观、线径、长度、抗张强度、褪色试验）、钛板与线圈的固定强度、无菌、环氧乙烷残留量。

3.肌腱韧带固定螺钉：螺钉性能指标（材料、外观、表面粗糙度、表面缺陷、尺寸、硬度、旋入扭矩、断裂扭矩、固定强度、降解性能、阳极氧化表面元素定性分析）、鞘套性能指标（材料、外观、尺寸）、螺钉与鞘套的配合性能、无菌、环氧乙烷残留量。



性能指标对应的检验方法的确定也是技术要求的主要内容。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，包括推荐性标准。对于需要自行制定的检验方法，应在支持性资料中详细论证检验方法及测试结果可接受限的合理性，如（八）1中所述。若需要在技术要求中规定终产品的材料性能，当原材料的化学成分、显微组织等技术要求经加工后仍适用于终产品，则可以列入性能指标。除非原材料的力学性能与成品的力学性能要求一致，否则产品技术要求中力学性能指标应针对终产品而不包括针对原材料的内容。

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，并附相应图示及数据表格对逐型号规格进行说明。

#### （十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

肌腱韧带固定系统在同一注册单元内所检验的产品应为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。原则上不同型号、不同材质的组件应分别选取典型性产品进行检验，应涵盖结构最复杂、功能最多、配置最齐全的规格。举例：不同材质缝线、缝合针及插入器等均应分别检测。

#### （十一）产品生产制造相关要求

1.根据产品设计方案，明确产品工艺流程，提交工艺流程图，明确特殊过程和关键工艺，提供特殊过程的确认资料以及关键工艺的验证资料。应注明特殊过程和关键工序（如缝线编织、线圈编织、热处理、表面处理、末道清洗、包装封口和灭菌等），明确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。如有外购组件，需提供外购质量协议及验收标准等信息。

应提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表，阐述生产工艺过程的质量控制标准及控制措施。

2.对生产加工过程使用的所有加工助剂等添加剂均应说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准以及安全性评价报告。

3.注册申请人应提交研制、生产场地的相关信息，如：场地平面图。如有多个研制、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。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。注册申请人通过医疗器械境外临床试验数据申报注册的，还应满足《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）的相关要求。对于多数境内已有同类产品上市且成熟的肌腱韧带固定系统的产品来说，通常可通过免于进行临床试验路径或同品种比对路径提交临床评价资料，但如果通过前期非临床研究发现，申报产品力学性能较同类已上市产品差而无法论证其临床可接受性、采用了同类已上市产品未出现的新材料或新工艺而无法通过非临床研究证实其安全有效性、动物实验中引起了一些需要临床试验数据确认的问题等情况下，需要提供申报产品自身的临床试验数据进行评价。鉴于肌腱韧带固定系统产品覆盖适用范围较广，涉及临床试验的应纳入各适用部位病例。各适用部位或各病情的

病例可进行合并统计，病例数及分配应满足统计学要求且针对合并的适用部位或病情应给出可行性解释，并对合并后的适用部位进行分层随机及亚组分析。通常不可吸收类植入物的临床试验的随访持续时间一般不少于 6 个月，应确保产品植入后的组织反应达到稳定状态。可吸收类植入物的临床试验的随访持续时间或者长于产品的降解时间，或者直至产品植入后的组织反应达到稳定状态。评价指标应充分考量术中器械操作性能、组织反应及术后固定和功能重建效果、并发症及不良反应。对于临床试验未涵盖的型号规格或适用部位，也应提供相应的临床评价资料。

### （十三）产品说明书和标签要求

肌腱韧带固定系统的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）和 YY/T 0466.1 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。

#### 1. 产品说明书

- （1）产品名称、型号、规格；
- （2）注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位，进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证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号；
- （4）医疗器械注册证编号；
- （5）产品技术要求的编号；

- (6) 产品性能、主要结构组成、适用范围；
- (7) 禁忌症、注意事项、警示以及提示的内容；
- (8) 使用说明或者图示；
- (9) 产品储存、运输条件和方法；
- (10) 生产日期，使用期限或者失效日期；
- (11) 医疗器械标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释；
- (12) 说明书的编制或者修订日期；
- (13) 其他应当标注的内容。

2. 标签和包装标识。至少应包括以下信息：

- (1) 产品名称、型号、规格；
- (2) 注册人名称、住所、联系方式，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；
- (4) 生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号；
- (5) 生产日期，使用期限或者失效日期；
- (6) 根据产品特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容；
- (7) 必要的警示、注意事项；
- (8) 特殊储存、操作条件或者说明。

医疗器械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或者失效日期，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。

### 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. 《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）
6. 《中华人民共和国药典》（2015年版）
7. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准
8. 《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）
9. 《关于发布无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017年修订版）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）
10. 《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》（国家药品监督管理局通告2019年第18号）
11. 《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）

#### **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。



## 附件

### 无源医疗器械产品原材料变化评价指南

医疗器械产品获批上市后，注册人为进一步提高产品质量、满足法规及标准要求，或完善供应链等原因常需要对产品的生产设备、原材料、生产工艺、检验方法、质量控制标准等进行改变。根据医疗器械生产质量管理体系要求，当选用的材料、零件或者产品功能的改变可能影响到医疗器械产品安全性、有效性时，应当评价因改动可能带来的风险，必要时采取措施将风险降低到可接受水平，同时应当符合相关法规的要求。

注册人建立有效的变更控制程序是确保生产管理体系持续改进以实现生产高质量产品的关键，也是医疗器械生产质量管理体系中的重要环节。一般来说，变更控制程序包括变更的识别、发起、分析、评审、验证、确认、批准、实施等环节。其中，对变化内容进行分析、验证和/或确认、评审是企业应着重完成的工作。

原材料是医疗器械产品实现其预期功能的重要载体，也是其安全性和有效性的重要保障，使得医疗器械原材料变化的变更控制在各项变更事项中显得尤为重要。因此，当生产产品所用的原材料发生变化时，注册人应充分评估原材料变化对最终医疗器械产品可能带来的影响，以将变化引起的风险降低至可接受范围，并根据法规要求评估是否需要进行注册审批。

本指南旨在给出系统的、具有指导意义的无源医疗器械产品原材料变化进行风险分析的指南性文件，用于指导注册人规范相关产品的设计开发、注册申报及质量控制，同时也用于指导监管部门对相关无源医疗器械原材料变化引起的注册申请的技术审评。

本指南是对无源医疗器械产品原材料变化的一般评价流程，注册人应依据具体产品的特性对评价的内容进行充实和细化，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，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指南是对注册人和审查人员的指导性文件，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南。

本指南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，本指南相关内容也将进行适当的调整。

## **一、适用范围**

本指南仅适用于无源医疗器械产品原材料变化评价的一般程序，不适用于无源医疗器械产品的适用范围、规格型号等的其他变化。

无源医疗器械初包装材料改变、有源医疗器械中的无源组件原材料改变，以及无源医疗器械因生产工艺的改变而带来最终产品的生物相容性和/或物理化学特性等的改变，也可以参考本指



南执行，比如骨科器械用金属材料喷砂工艺的改变、牙种植体的表面酸蚀处理工艺的改变等。

本指南不对材料变更是否需要注册审评审批以及具体注册形式（如首次注册、注册变更）进行规定，企业可参考《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）等相关法规及指南要求并根据企业产品变化情形进行判定。

由于医疗器械产品种类多样、不同产品的风险差异较大等原因，本指南亦不可能将所有产品的所有原材料变化的事项进行穷举，仅对因原材料变化而应进行的评价思路进行阐述并给出了可参考的评价流程（见附录1）及变更事项举例（见附录2）。对未列举到的材料变化情形，注册人可按照评价流程图要求、参考相关案例并根据企业产品特点参考进行评估。

## 二、基本原则

风险管理贯穿于医疗器械生产质量管理体系全过程，变更控制也应符合医疗器械生产质量管理体系中风险管理的要求，特别是风险分析、风险评价、风险控制以及再评价等。

针对原材料变化的评价，注册人应首先遵循风险管理的原则，制定有效的风险控制方案并对控制措施的有效性进行分析验证（包括确认活动）。在采取风险控制措施后，对于任何剩余风险，都应使用风险管理计划中规定的准则进行评价。如果剩余风险判断为不可接受，则应采取进一步的风险控制措施或进行风险

受益分析，直至接受或拒绝原材料变化。

在进行具体的风险管理时，注册人可以参照医疗器械安全有效基本要求清单、医疗器械设计开发相关程序等文件要求进行评估。医疗器械安全有效基本要求清单包括基本要求、采用的方法、客观证据三个方面，企业可对照清单，考虑变更是否对基本要求造成影响，适当时应通过一定的方法评判其带来的风险大小。

### 三、变更决策评估路径

需要明确的是医疗器械的种类多样，所用材料也各有不同，即便是同一种原材料的改变，其在同一器械的不同结构/部位中所发挥的作用不同，当原材料变化时产品的临床应用风险影响也各不相同。因此，想通过一个指南给出所有材料改变带来的风险是不太现实的，但可以参考某些相似的路径进行简化。本指南即对常用的路径进行了描述。

评价首先要根据医疗器械自身的特性和预期用途，按照风险管理的要求，对照医疗器械安全有效基本要求清单、设计开发及变更控制程序要求等相关文件，识别所有原材料变化可能带来的危险（源）或伤害，然后对每种风险进行不同的验证和评估，比如通过已有数据及信息的搜集论证、实验室研究等，必要时还应通过动物实验甚至临床评价进行论证。当风险被评价为不能接受时应制定措施降低或控制风险，甚至拒绝原材料变化。需要说明的是，当完成变更后还应继续通过不良事件监测等手段对医疗器械风险信息进行收集、评价、干预、控制等，最大限度地控制医疗器械潜在的风险，才能保证医疗器械安全有效。

一般来说，原材料变化可能对医疗器械的产品性能、生物相容性、生物安全性、灭菌/消毒效果及残留、有效期等产生影响。实验室研究、生物学评价或临床评价等均是验证风险控制措施有效性的手段。注册人宜先通过已有数据及信息对已识别风险所实施控制措施的可行性及有效性进行评审。当证据不足时，需通过实验室研究等前期研究对已识别风险所实施控制措施的有效性进行验证。只有在前述研究不足时，才考虑通过动物实验开展进一步验证，必要时还应进行临床评价，对于动物实验研究和临床评价的决策可参考相关指南规定。

实验室研究一般指针对非活体动物/人体开展的研究，为便于讨论，本指南将非生物学评价、非动物实验的其他临床前研究统一在实验室研究部分进行阐述，比如有效期、灭菌/消毒效果及残留（如适用）、性能研究等。

### （一）判断材料变化形式

参考附录 1 决策路径要求，注册人应首先判断产品原材料是否发生变化。一般来说，产品原材料发生改变一般包括以下几种情形：一是原材料类型的改变，如管路类材料由聚氯乙烯变成聚氨酯等；二是材料组分和/或配比发生改变，如聚氯乙烯材料中增塑剂、抗氧化剂的成分和/或比例改变，虽然材料类型仍为聚氯乙烯，但材料的性能已经完全不同；三是材料制备工艺的改变，比如某些橡胶材料的硫化工艺、金属材料的锻造工艺、透明质酸钠的提纯方法等的改变。除此之外，还会存在其他可能涉及前述类型的改变，如原材料制造商、牌号等的变化。具体可参考附录

## 2 举例。

值得注意的是，医疗器械生产企业有义务通过各种方式获得原材料变化的具体内容。当某些情况下不能获得原材料组成成分信息时，可通过相关标准及文献或者适当的化学分析提供进一步的证据。化学分析的过程、方法及要求等可参考相关标准及相关指南（如相关原材料标准、GB/T 16886 系列标准、可沥滤物相关指南等）。

### （二）生物学评价

一般来说，注册人应首先判断变化材料是否与人体发生直接或间接接触。需要说明的是某些器械可通过关联路径（如液体或气体）接触人体组织或人体成分，那么这种材料应被认为与人体间接接触。还有一部分医疗器械，虽然不直接接触人体，但仍需考虑生物学危害（如接触配子、胚胎的体外辅助生殖用器械）。尽管大多数植入物材料与患者接触，也存在例外情况。例如，某些植入式产品会与人体组织或体液直接接触，但植入物内部的某些组件由于被密封不与患者接触，那么这类材料可被认为不与人体接触。

其次，注册人应对任何材料变化进行评估以判断是否引发任何新的生物学危害。风险评估过程中应根据材料变化的类型、材料在器械中发挥的作用等特点，并充分考虑申报器械的临床应用、接触时间、接触性质等进行，某些情况下还应考虑因材料变化造成的某些物理特性（几何构造、颗粒等）改变，进而带来的潜在生物相容性风险，具体可参考 ISO/TR 15499-2016《医疗器

械的生物学评价在风险管理过程中进行生物评价的指导》、GB/T 16886 系列标准等文件中的生物相容性的风险评估要求。

在进行危害识别过程中应注意文献资料的收集评估，以识别出与使用器械相关的特殊风险或可能的风险消减措施。例如，如果注册人拟新引入一种原材料，而参考文献指示该材料中的某种成分具有潜在的致癌性风险，则应对特殊风险开展评价，必要时拒绝变化。

在进行生物学评价过程中，注册人应判断是否使用了与已上市类似器械相同的材料（包括接触时间及接触性质等）。如果注册人使用的材料与已上市的类似器械相同，并且，该类似器械不存在上市后引发生物相容性问题的证据，那么注册人可以认为原材料改变带来的生物学风险已得到了控制。在与已获批相似器械进行比较时宜考虑已在中国境内获得医疗器械注册证的器械材料的相关数据和信息，因为可能无法获取其他制造商或供应商完整的制造和加工工艺，注册人利用本企业生产产品的数据和信息将更加有意义。

值得注意的是，前述与已获批类似器械相同指的是应具有相同的配方或化学成分，并且应使用相同工艺（包括灭菌工艺）的器械（应与含有该材料的最终器械进行比较，而不是在原料之间进行比较），或通过充分的化学表征及毒理学等评价手段获得其与已进行评价的器械材料具有等同性，或具有更低的风险。此外，发生材料变更的器械或组件的物理特性、聚合物固化时间等物理特性也应属于评价的因素。

如无法与已获批相似器械进行有效对比时，注册人应针对已识别出的生物学危害并参考相关标准及指南进行生物学评价（如 GB/T 16886 系列标准、YY/T 0268 系列标准等）。

### （三）实验室研究

医疗器械原材料变化除通过生物学评价评估其可能的生物学危害之外，还宜对照产品安全有效性清单要求、设计开发程序等文件，通过实验室研究评估变化对产品性能、灭菌、有效期等的影响。

首先，注册人应考虑原材料改变是否影响相关组件或最终产品的理化性能、使用性能等。

其次，还应参考安全有效性清单、设计开发程序要求等文件规定，考虑前述性能风险之外的其他风险，比如消毒/灭菌效果及残留、有效期等均应在考虑范围之内。比如某些管路类产品由聚氨酯变更为聚氯乙烯（PVC），鉴于不同材料的老化性能有所不同，应对此类变更后产品的有效期影响进行评估。

不仅是材料类型的改变需要考虑前述影响，材料组分或者牌号的改变时也应考虑，比如不同配方 PVC 制品中的增塑剂含量有所不同，体现在最终医疗器械成品的增塑剂溶出量也有所不同，因此，改变牌号或材料的组分还应考虑可沥滤物的影响。

### （四）动物实验及临床评价

当生物学评价和实验室研究结束后，应评价其风险是否可接受。只有当前述研究不足时，才考虑通过动物实验开展进一步的验证，具体原则和要求可参考医疗器械动物实验研究相关技术审

查指导原则。

而某些材料的改变可能产生临床的影响,这种影响又无法通过前述实验室研究和/或生物相容性和/或动物实验评价进行充分评价时,则应考虑进行临床评价。

如果材料变更后产品仍属于豁免临床试验目录产品,则可以不进行临床试验验证,但注册人应根据《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)进行评价。

如材料变更后产品不在豁免目录,则应考虑其是否和已获准上市产品在基本原理、结构组成、制造材料、生产工艺、性能要求、安全性评价等方面基本相同,或者差异性不对产品的安全有效性产生不利影响。具体可参考《医疗器械临床评价技术指导原则》规定。

如上述评价路径均无法充分验证因材料变化所带来的风险,则还应进行临床试验验证。

#### **(五) 风险评价及控制**

需要说明的是,当风险评价认为存在风险时,应根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》等标准要求继续通过风险控制措施、风险受益分析等手段进行评价,直至拒绝变化或降低风险至可接受水平。

我国已实施医疗器械主文档制度,不管原材料制造商是否已进行主文档登记,医疗器械注册人作为医疗器械产品质量的责任方,均应与原材料制造商签署责任义务协议,并对任何可能对最

终医疗器械产生影响的原材料改变进行充分评估。建议注册人充分利用医疗器械主文档中关于原材料的相关技术资料开展评价工作。

最后，风险管理应贯穿于医疗器械产品整个生命周期，变更后产品上市后也应继续通过不良事件监测等手段对医疗器械风险信息进行收集、评价、干预、控制、预防，最大限度地控制医疗器械的潜在风险，确保医疗器械产品的安全有效。

#### 四、参考文献

1.FDA.Deciding When to Submit a 510(k) for a Change to an Existing Device[EB/OL].

2.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（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号）

3.FDA.Deciding When to Submit a 510(k) for a Software Change to an Existing Device[EB/OL].

4.FDA:30-Day Notices, 135-Day Premarket Approval (PMA) Supplements and 75-Day Humanitarian Device Exemption (HDE) Supplements for Manufacturing Method or Process Changes[EB/OL].

5.YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

6.GB/T16886.1-2011 医疗器械的生物学评价-第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验中的相关生物相容性的风险评估要求

7.ISO 14971,Medical Devices -- Application of Risk Management to Medical Devices.



8.ISO/TR 15499-2016,Biological evaluation of medical devices  
— Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk  
management process.

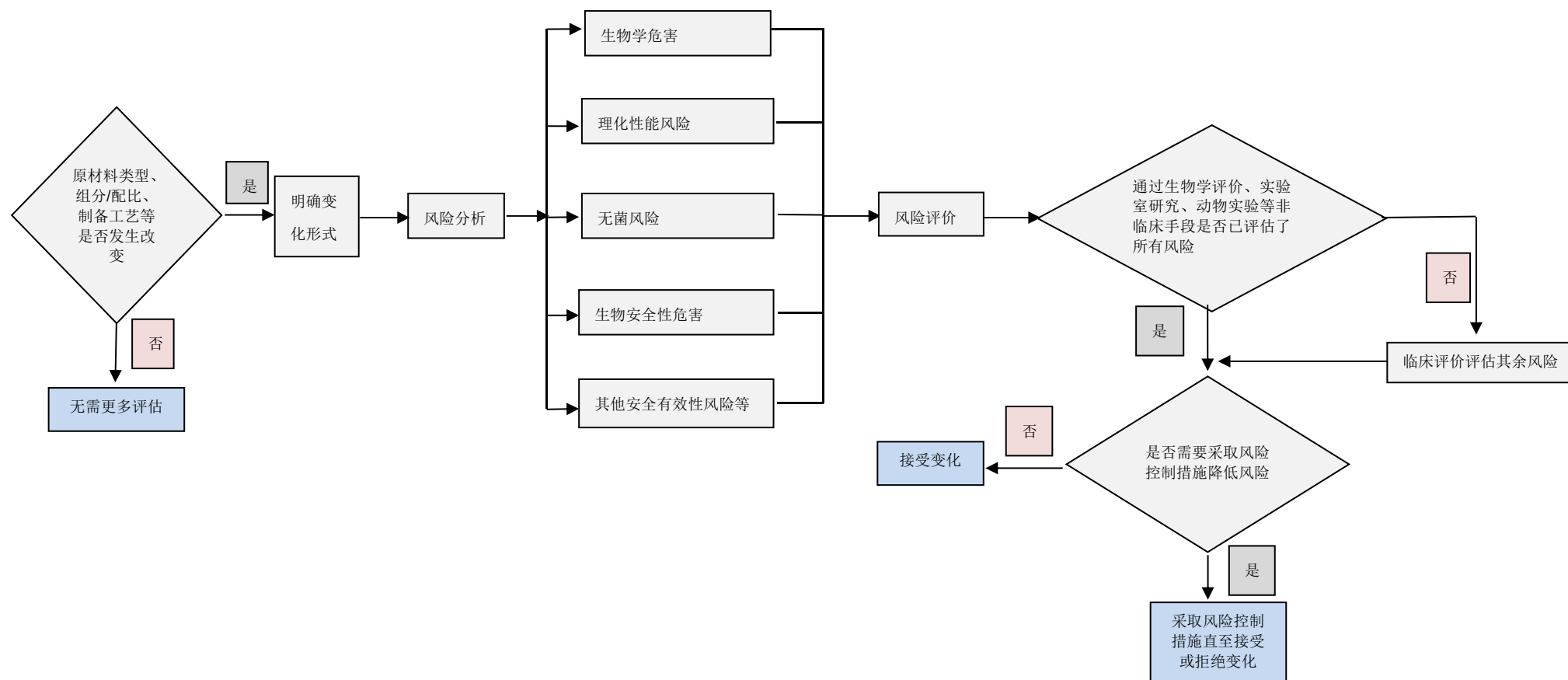
9.FDA:Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological  
evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within  
a risk management process"[EB/OL].

## 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。

## 附录 1

### 无源医疗器械产品原材料改变评价流程



## 附录 2

### 常见无源医疗器械产品原材料变化评价举例

医疗器械种类繁多，按照其与人体接触时间的不同，可分为短期、长期及持久接触类产品，按照与人体接触性质分类，可分为表面接触器械、外部接入器械和植入器械。所用材料更是多种多样，按照器械所用材料种类可分为高分子材料、金属材料、无机非金属材料等，高分子材料包括聚氯乙烯、聚氨酯、苯乙烯类热塑性弹性体等，金属材料包括不锈钢、钛合金等，无机非金属材料包括羟基磷灰石、 $\beta$ -磷酸三钙等。

一方面，相同类型原材料其组成、配比及加工方法的不同可能会对最终医疗器械产品产生不同程度的影响。比如改变聚氨酯聚合物合成所用单体组分及分子量都会对最终聚氨酯材料的性能产生影响，进而对最终医疗器械产品的物理化学性能和生物相容性产生不同的影响。再比如聚氯乙烯材料，一般由聚氯乙烯聚合物和一定比例的添加剂组成，常见的添加剂包括增塑剂、抗氧化剂、稳定剂等。所以，同是聚氯乙烯材料，其组成组分及含量可能完全不同。

另一方面，医疗器械产品通常包括多种组件，每种组件在器械中所发挥的作用各不相同，且每种组件的材料可能有所不同。所以不同组件的相同材料的变更对产品的安全性、有效性产生的影响也有所差异。

所以，在进行因产品原材料变化引起的风险评估过程中，注册人可根据产品原材料变化的具体情形、材料在医疗器械中发挥的作用以及医疗器械产品预期用途、接触方式、接触时间等风险因素进行综合分析评判，合理利用各种手段进行风险评估，最大限度降低变化带来的可能风险。

### （一）原材料类型的改变

一般来说，原材料类型的改变需要结合原材料变化情况、原材料所在组件在器械中发挥的作用、材料变化对产品性能产生的影响程度等情况进行综合判断。具体示例如下：

#### 1. 中空纤维血液透析器

中空纤维透析器一般由外壳、透析膜、封装胶、端盖、密封圈等组成，用于肾衰竭患者的血液透析治疗。

中空纤维膜与人体循环血液发生直接接触，是透析器产品发挥作用的基本载体，因此膜材料发生改变，按照附录中评价流程，则需要进行生物学评价以确保不会产生生物学风险。除此之外，由于新材料的使用，其对产品的物理、化学和生物学性能均产生影响，还应进行其他实验室研究，特别是对产品有效期、可沥滤物等都需要重新评估。但充分的实验室研究和生物学评价并不足以消除其所有潜在的风险。比如，由于该类产品与循环血液接触，材料与血液的相互影响以及临床清除性能等无法通过实验室研究及生物学评价完全验证，因此还需要通过临床评价的方式评价其安全有效性。

但如果是透析器外壳材料的改变，其材料的改变不会对透析

器最主要的清除及滤过性能产生实质性影响，因此材料改变带来的评价一般可通过常规的实验室研究完成，不需要通过临床试验的方式评价其新增风险。

## 2. 面部植入材料

整形用面部假体由膨体聚四氟乙烯变更为硅橡胶，属于医疗器械主体材料类型发生变更。两类材料制备的面部植入体在理化性能方面存在较大差异，例如膨体聚四氟乙烯材料属于高分子树脂，表面有微孔，具有高强度耐腐蚀等优点，硅橡胶材料属于弹性体，存在较好的弹性，表面往往较光滑。鉴于两者化学组成、生产工艺、高分子结构完全不同，此种变化情况，注册申请人应提交产品理化性能的研究资料、生物学评价资料等。考虑到整形用面部假体材料的变化对于填充整形效果、局部植入异物反应等安全性指标存在较大影响，还需要进行规范的临床评价。

## 3. 球囊扩张导管

球囊扩张导管外管材料由聚氨酯变更为聚醚嵌段聚酰胺，应开展实验室研究评价产品性能的变化情况，重点关注物理性能（模拟使用、推送性能、抗扭转性、追踪性能等）及化学性能，另外应重新开展生物学评价。评价产品是否有新增的临床风险时，注册申请人可重点关注变化前后产品性能的对比分析数据，分析变化情况对产品安全性有效性是否造成不利影响。

## 4. 椎间融合器

椎间融合器作为骨科植入性医疗器械，是实现脊柱相邻椎间隙融合的永久植入物，其安全性和有效性直接影响相邻椎体骨性

融合的效果。

由于融合器是属于与人体骨/组织发生直接接触的产品，如材料类型发生改变，如钛制椎间融合器变为 PEEK 椎间融合器，按照附录中评价流程，需要进行生物学评价。除此之外，由于新材料的使用，其对产品的力学和生物学性能均产生影响，还应进行其他实验室研究，如：沉陷试验、动静态压缩、剪切试验等。但实验室研究和生物学评价并不足以证明其有效性，比如，由于新材料选用，融合器植入后的椎体间骨融合效果无法通过实验室研究及生物学评价完全验证，因此还需要通过临床评价的方式评价其安全有效性。

## 5.骨科手术工具手柄

聚缩醛变成胶木手柄，在满足使用和反复灭菌要求的情况下，可以不进行临床评价。

### （二）材料组分/配比发生变化

鉴于材料的复杂性，虽然有些材料名称未发生变化，但其组分或者配比已发生改变，比如聚氯乙烯材料中所用的添加剂的改变等。根据变化发生的部位可分为主要组件材料的改变和次要组件材料的改变，参考附录中的路径基本与前述材料特征的改变相似。

#### 1.一次性使用输液器

一次性使用静脉输液器一般包括静脉针或注射针、针头护帽、输液管路、药液过滤器、流速调节器、滴壶、瓶塞穿刺器、空气过滤器等组成，用于静脉输液。因输液管路为输液器的主要

组件，且其与药液直接接触，属于产品风险点，审评时属于关注重点。

聚氯乙烯材料一般包括聚氯乙烯聚合物、增塑剂、抗氧化剂、稳定剂等成分组成，且增塑剂比例一般占比 30%以上，当该类产品的增塑剂发生改变时，需要根据产品风险特点确定评价路径。比如由于输液器中的聚氯乙烯管路和药液直接接触，且管路属于产品的主要部件，评估的流程与前述相似，值得指出的是，由于绝大部分输液器产品均属于豁免临床试验的产品，因此，即便是管路中材料的组分含量的改变，一般也不需要进行临床验证。

## 2.可吸收缝合线

可吸收缝线主要包括羊肠线和合成纤维线两大类，用于手术期间的组织缝合。其中合成纤维线材料品种较多，如 PGLA、PDO 等。

以 PGLA 缝合线为例，PGLA 也就是乙交酯丙交酯共聚物，可通过调整乙交酯丙交酯的比例，获得不同降解性能和力学性能的缝合线。如果企业调整了其中 PLA 和 PGA 的比例，则会导致缝线降解性能、力学性能等材料学特征的不同，该性能的差异除了进行实验室研究外，还应进行充分生物学评价以及动物实验研究。同时，由于变更配方后的材料性能差异，导致其临床使用部位及其安全有效性的不同，还应进行临床评价，验证其是否满足临床安全有效性的要求。

## 3.角膜接触镜护理液

角膜接触镜护理液包括氯化钠、磷酸盐等成分。若申请人将护

理液中各成分的比例进行调整，属于医疗器械主体材料的组分/配比发生变化。建议开展 pH、渗透压、黏度等理化性能的测试，同时验证与镜片的物理相容性、产品稳定性及清洁率等可能影响的产品功能。鉴于组分/配比的变化对产品功能可能造成影 响，建议通过实验室性能研究重点评价申报产品与市售产品在功能方面的差异，必要时开展进一步的临床评价以分析变化情况对产品临床应用时安全性有效性是否带来不利影响。

#### 4.彩色角膜接触镜

彩色角膜接触镜用于矫正近视并改变虹膜颜色，产品分为不同种颜色的镜片，相互之间涉及染料成分及配比的不同。若角膜接触镜中使用的染料成分/配比发生改变，应提供新增染料的安全性数据，包括该染料在医疗器械方面的临床使用史、接触镜萃取试验资料等，对于萃取率限量要求进行重新验证。另外考虑重新进行生物学评价及褪色试验等研究。若上述临床前研究资料充分，可不需要通过临床评价进一步收集产品安全性及有效性证据。

#### 5.人工关节用丙烯酸骨水泥

该产品一般由粉体与液体两部分组成，粉体中包含聚甲基丙烯酸甲酯均聚物或含有聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物或者两者的混合物构成的聚合物粉体、引发剂过氧化二苯甲酰、显影剂二氧化锆或者硫酸钡、抗生素、着色剂等；液体中含有甲基丙烯酸甲酯（MMA）单体、活化剂 N，N-二甲基对甲苯胺、阻聚剂对苯二酚、着色剂等。



丙烯酸树脂骨水泥粉体和液体的组分和配比改变，产品性能及工作特性也会产生相应改变，这种改变仅通过实验室研究、生物学评价等无法评估其风险或验证其与改变前的产品等，同时，这种情况下有必要通过临床评价评估其关节固位的有效性。

### （三）原材料的制备工艺的改变

医疗器械所用原材料主要包括高分子、金属材料等。以合成高分子材料为例，其材料制备过程一般包括聚合物聚合、混合、造粒等过程，常见聚合物的聚合方式又可分为加聚反应和缩聚反应等方式，聚合方式、引发物的不同等均对聚合物的聚合度等产生影响，进而造成合成高分子材料的性能差异。

在医疗器械注册人获知原材料制备工艺改变的前提下，注册人应按照附录 1 中评估路径并根据产品特点充分评估材料制备工艺差异对产品性能的影响。

例如，硅橡胶植入物材料由双组份加成硫化变更为热硫化，该硫化方式的变化预期将对产品物理性能、化学性能及生物相容性造成影响，企业应提供相关研究资料。例如乳房植入体的壳体材料硫化方式变化，产品应考虑壳体扯断伸长率、壳体拉伸永久形变、壳体抗撕裂性能、壳体耐磨性能、植入体抗冲击性能、静态破裂性能、疲劳性能等。该硫化方式的变化预期影响产品的化学性能，例如干燥失重、微量元素、蒸发残渣、酸碱度、紫外吸收、重金属总量、D4 与 D5 等小分子硅氧烷的残留限量，针对加成硫化方式的硅橡胶需考虑还原物质项目，而针对热硫化的硅橡胶需测试过氧化物项目。鉴于硫化方式的变化对产品理化性能

影响较大，建议对产品的安全性及有效性开展规范的临床评价。

TC4 钛合金塑性加工材在骨科植入领域得到广泛应用，随着技术的进步，部分由传统锻造制备工艺制造的产品，如人工髌臼杯、定制型假体等，如采用增材制造技术可实现多孔与实体结构的结合，但制备工艺的改变，会带来产品弯曲疲劳性能的下降和金属离子析出的风险，除进行相关力学性能验证和生物学评价外，还需采用临床评价的方式证明其安全有效性。

#### （四）其他相关变更

生产医疗器械用原材料除前述材料类型、材料组分的改变、制备工艺外，实际还会存在其他具体涉及原材料的改变形式，这些变化形式可能涉及前述三种变化情况，举例如下：

##### 1. 原材料制造商发生改变

出于生产的需要，对于同一种原材料，注册人常常会采用两个或两个以上的原材料制造商供货，或在产品获批后对其材料制造商进行变更，以确保生产的稳定进行。但对于某些材料特别是对于高分子材料而言，不同制造商的同一种原材料的组分可能差异较大，甚至相同的高分子聚合物和添加剂组成及比例的不同、聚合物的聚合方式、聚合度等的不同，也会对产品的性能产生较大的影响，因此，对医疗器械原材料制造商改变应区别对待。

对制造商进行改变时，注册人首先需对新增制造商按照生产企业采购控制程序要求进行质量控制，如签订外购协议（包括质量协议）、原材料制造商提供原材料质量控制标准、原材料检测报告、原材料制造商资质证明等。如无法确定两个制造商所用原

材料的组分、含量、合成方式相同或者新制造商提供原料相关风险低于原制造商提供原料的情况下，一般还应提供的资料包括：对不同来源原材料制成的产品分别进行性能验证/确认和风险评估（包括生物学评价），以确保两种来源原材料制成的产品性能一致，且均符合安全有效性要求。必要时，还应进行临床评价，具体可参照前述材料改变部分论述。

例如，骨科植入类产品所用金属材料，如符合 GB/T13810 标准的 TC4 钛合金塑性加工材，因已有成熟国标行标，生产企业在采购时，在保持符合的标准和原材料牌号不变的情况下，制造商 A 换为制造商 B 时，经过供应商评估，在满足生产质量体系规范的情况下，更换原材料制造商。

骨科植入类产品所用 PEEK 材料，不同制造商提供的原材料虽然符合 YY/T0660《外科植入物用聚醚醚酮 PEEK 聚合物的标准规范》标准，但标准中只规定了此类聚合物的基本要求，不同制造商、不同牌号的 PEEK 材料在理化参数及性能上存在差异，当企业更换制造商或材料牌号时，除通过实验室研究及生物学评价说明其差异可接受外，还需要通过临床评价的方式证明其安全有效性。

硅橡胶乳房植入体内容物凝胶的制造商发生变更，若变化前后的两个制造商均有硅凝胶材料主文档进行过备案，审评时可分别调取主文档材料对硅凝胶材料的助剂使用情况、理化性能情况进行对比分析，初步掌握因制造商变化而造成的材料实质变化情况，确定风险点，进一步要求注册申请人有针对性的提供研究资料。

## 2.原材料牌号的改变

对于部分金属材料来说，由于有国际上公认的牌号，所以改变制造商但不改变其牌号，对其产品性能影响不大，一般不需要额外的评估。但如果是牌号的改变，某些情况下是由于标准的升级而带来的牌号改变，但其实际组分与原来完全相同，则可以认为其未发生变化。但如果牌号改变的同时伴随着组分的改变，则需要根据具体的变更情形参考流程图要求进行评价。

对于高分子材料而言，由于国际上没有统一的牌号，都是由企业根据产品特点自定，因此原材料牌号的改变，企业一般需要根据实际的改变，参考前述材料改变的评价路径具体问题具体分析、评价。

其他如原材料制备所用材料的来源改变、材料物理形态的改变、控制标准的改变（包括质量控制项目、控制要求和检验方法等）、涂层改变等涉及制造最终医疗器械所用材料的改变项目，均可参照上述评价过程进行。

## 附件

# 登革病毒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登革病毒核酸检测试剂注册申报资料的准备及撰写,同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

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

本指导原则是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

登革热是由登革病毒(dengue virus, DV)引起的一种急性传染病,广泛流行于全球热带及亚热带地区,通常由蚊媒传播。登革病毒感染可表现为无症状隐性感染、非重症感染及重症感染等。典型的登革热病程分为三期,即急性发热期、极期和恢复期。

登革病毒属黄病毒科黄病毒属，为 RNA 病毒，基因组由单股正链 RNA 组成，共有 4 个血清型（DENV-1、DENV-2、DENV-3 和 DENV-4），4 种血清型均可引起登革热的感染和流行，各型病毒间抗原性有交叉。与寨卡病毒、乙脑病毒、西尼罗病毒等其他黄病毒抗原性有交叉。

登革病毒感染的常用的实验室检测包括血常规、血生化检查、病原学和血清学检查等。核酸检测是登革热病原学检测的重要参考。我国《登革热诊疗指南（2014 年第 2 版）》中，明确：患者急性发热期可应用登革病毒核酸检测进行早期诊断。疑似或临床诊断病例，急性期血清检测出病毒核酸，可作为确诊依据。我国卫生行业标准《登革热诊断》（WS 216—2018），也将登革病毒 RNA 检测列入登革热病原学检测方法，用于登革热的早期诊断。

登革病毒核酸检测试剂是指：利用分子生物学检测技术，如逆转录-聚合酶链式反应（RT-PCR）等，以登革病毒共有的核酸序列为检测靶标，对血液样本中的登革病毒进行体外定性检测的试剂，用于登革热的辅助诊断。

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

本指导原则适用于以登革病毒共有的靶核酸序列作为靶标

进行检测的试剂，对于预期用途为登革病毒分型核酸检测试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述技术指标不够全面，申请人可以根据产品特性对不适用部分进行修订或补充其他的评价和验证，但需阐述不适用的理由，并验证替代方法的科学合理性。

本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

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

综述资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号，以下简称《办法》）和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）的相关要求。

### （二）主要原材料的研究资料

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

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

申请人应提供企业参考品的详细制备过程，包括组成、来源、毒株特性（如名称、型别、浓度）、溯源及定值资料等信息。企业参考品的项目应包括：阴性参考品、阳性参考品、最低检测限参考品、重复性参考品等。阳性参考品应包含 DENV-1、DENV-2、DENV-3 和 DENV-4 型标准毒株或临床分离株；阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况；精密度参考品应至少包含两个浓度水平，其中包含弱阳性水平。建议采用灭活的毒株建立企业参考品，不宜仅采用质粒、假病毒、基因组提取/纯化物等核酸。

申报试剂的质控体系应包含阳性、阴性、内对照（内标）等。对样本核酸提取/纯化、配液及加样、试剂及仪器性能、扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染、靶核酸降解等因素可能造成的假阴性或假阳性结果，进行质量控制。企业应对各种对照的 Ct 值或相应判断数值做出明确的范围要求。申报资料应详细描述对照的原料选择、制备、定值过程等试验资料。

#### 1. 内对照（内标）

内对照可对实验过程可能存在的扩增反应抑制物、仪器、试剂和操作等所导致的假阴性结果进行质量控制。申请人应对内对照（内标）的目的序列设计、构建进行详细的阐述，并对引物、探针和模板浓度做精确的验证，既要保证内标荧光通道呈明显的



阳性曲线又要尽量降低对靶核酸序列检测造成的抑制而导致假阴性。

## 2. 阳性对照

阳性对照可对实验完整过程进行质控。阳性对照可为：含有靶核酸序列的病毒样颗粒或灭活的登革病毒标准毒株或临床分离株，浓度水平为高于最低检测限水平的弱阳性或中等阳性。企业应对各种阳性对照的 Ct 值或相应判断数值做出明确的范围要求。

## 3. 阴性对照

阴性对照对可能存在的由非特异性引起的假阳性进行质控。阴性对照不含待测靶序列，基质应尽量与待测样本相同或相近。需参与样本核酸的平行提取/纯化。

## 4. 空白对照（如适用）

由不含模板的缓冲液或样本保存液组成，用于对扩增过程中可能出现的外界靶核酸污染和其他升高的背景进行质控。空白对照需参与样本核酸的平行提取/纯化。对于一些经特殊设计的检测试剂，可不常规设置空白对照。如：采用单管独立反应体系进行检测的试剂。此时应详述不进行设置的考虑。

5. 核酸提取/纯化组分（如适用）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

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

### 6.1 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

对纯度、浓度、保存稳定性等的详细资料。

### 6.2 引物和探针

需提供靶序列选择的研究资料；引物、探针的设计资料，包括设计原则、序列信息，设计合理性分析等，需提供对序列准确性、纯度、浓度、稳定性、功能性实验等的详细资料。如为外购，还应提供合成机构出具的合成产物的质检证明。

### 6.3 PCR 反应所需酶

DNA 聚合酶，应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性，如：94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性；应提供有关外观、保存稳定性、活性及功能实验等的详细资料。

逆转录酶，应具有聚合酶活性，在适宜温度条件下可进行有效的逆转录反应。应提供有关外观、保存稳定性、活性及功能实验等的验证资料。

## 7. RNase 抑制剂（如适用）

可抑制 RNA 酶可能造成的污染。应提供外观、活性及功能性试验的验证资料。

### （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

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

生产工艺研究资料应能对反应体系涉及到的基本内容，如样本用量、试剂用量、反应条件、质控体系设置、Ct（临界）值确

定等，提供确切的依据，主要包括以下内容：

- 1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。
- 2.对生产工艺主要控制点进行阐述。
- 3.核酸提取/纯化方法确定的研究资料。
- 4.确定最佳 PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度、样本量及反应体积等。
- 5.确定 PCR 反应各阶段温度、时间及循环数的研究资料。
- 6.对于基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）确定的研究资料。

#### （四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制阶段对申报试剂进行的所有性能验证的研究资料，包括具体的试验方法（操作步骤）、内控标准、实验数据、统计分析等详细资料。对于登革病毒核酸检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

##### 1.检出能力

##### 1.1 最低检测限的确定

建议使用 DENV-1~DENV-4 型培养后的登革病毒原液的梯度稀释液来确定最低检测限。应采用与待测样本类型一致的样本进行稀释。每个浓度梯度重复 3~5 份，每份进行不少于 20 次的重复检测，将具有 95%阳性检出率的浓度作为最低检测限。应明确毒株的来源、浓度、浓度的确定方法和制备稀释方法等信息。企业可采用半数组织感染量测定法（TCID<sub>50</sub>）的方法进行毒株浓度的确认，以 TCID<sub>50</sub>/mL 作为毒株浓度的表示方式；也可采用

空斑形成单位（PFU）的方法进行毒株浓度的确认，以 PFU /mL 作为毒株浓度的表示方式进行毒株浓度的确认。

## 1.2 最低检测限的验证

在最低检测限或接近最低检测限浓度对 DENV-1~DENV-4 型登革病毒进行验证。每个血清型应至少选择多个流行毒株进行验证。企业应能够提供用于最低检测限验证的各个毒株的来源、制备方法及其浓度等信息。

1.3 申请人应明确申报产品最低可检出的登革病毒拷贝数水平，并提供确定过程及相关的实验数据，本研究应针对四种不同的血清型分别进行确认。

## 2. 分析特异性

### 2.1 交叉反应

交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面：核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状的和常见感染的其他病原体。具体目录参见表 1。

建议在病原体感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。建议进行交叉反应验证的细菌的最低浓度为  $10^6$  CFU/mL（CFU：菌落形成单位）；进行交叉反应验证的病毒，如可进行体外培养，其最低浓度为  $1 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub>/mL。应提供用于交叉反应验证的病原体的制备方法、来源、种属和浓度等信息。

对于某些难以培养或者因为生物安全性无法培养的病原体，可采用病原体核酸样本进行交叉反应的验证。应提供用于交叉反应验证的病原体核酸的来源、组成和浓度等信息。采用病原体核

酸样本进行试验时,应将核酸样本视为实际使用过程中参与 PCR 反应的核酸样本,根据试剂说明书的要求配制 PCR 反应体系,进行扩增。

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

表 1 用于交叉反应研究的病原体

|           |
|-----------|
| 乙型脑炎病毒*   |
| 森林脑炎病毒*   |
| 黄热病病毒*    |
| 圣路易脑炎病毒   |
| 寨卡病毒*     |
| 丙型肝炎病毒*   |
| 西尼罗病毒     |
| 伯氏疏螺旋体    |
| 钩端螺旋体     |
| 基孔肯雅病毒*   |
| 新疆出血热病毒   |
| 加利福尼亚脑炎病毒 |
| EB 病毒     |
| 麻疹病毒      |
| 风疹病毒      |
| 巨细胞病毒     |
| 单纯疱疹病毒    |
| 东部马脑炎病毒   |
| 汉滩病毒      |
| 汉城病毒      |

|               |
|---------------|
| 发热伴血小板减少综合征病毒 |
| 普马拉病毒         |
| 西尼罗病毒         |
| 甲型流感病毒        |
| 乙型流感病毒        |

注：\*标注的为必做项目

## 2.2 干扰物质

潜在的干扰物质主要包括：内源性物质（如脂血、溶血、黄疸等）、抗凝剂干扰和外源性药物。

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,采用包含弱阳性样本在内的至少两个登革病毒浓度水平的样本进行干扰研究。对于常见药物干扰试验,建议参照相应药物药代动力学研究确定的治疗药物浓度添加相应药物进行干扰验证。

表 2 用于干扰研究的物质

|             |
|-------------|
| 抗病毒药：如利巴韦林  |
| 对乙酰氨基酚      |
| 抗生素（如：阿莫西林） |
| 激素类药物：如地塞米松 |
| 肝素          |
| EDTA        |
| 枸橼酸钠        |
| 人基因组 DNA    |
| 白蛋白         |

注：建议以上干扰物质均进行验证

### 3.精密度

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

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

3.2 合理的精密度评价周期,例如:为期至少 12 天的检测,每天至少由 2 人完成不少于 2 次的完整检测,从而对批内/运行间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件,申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。对于校准周期较短的试剂,如短于 2 个月,精密度研究时间跨度应至少包含两个校准周期。

3.3 建议采用临床样本或采用含有靶核酸序列的病毒样颗粒/登革病毒标准毒株(“3.3.1 阴性样本”不适用)添加至与适用样本类型一致的基质中作为样本,对至少包含阴性和弱阳性浓度的四个浓度水平进行验证:

3.3.1 阴性样本:不含待测靶物质的样本,阴性检出率应为 100% ( $n \geq 20$ )。

3.3.2 高阴性/弱阳性样本 ( $C_{20} \sim C_{80}$ ): 浓度略低于试剂盒的阳性判断值, 重复检测阴性率为 20%~80%。( $n \geq 20$ )。

3.3.3 弱阳性样本: 浓度略高于试剂盒的阳性判断值, 阳性检出率应高于 95% ( $n \geq 20$ )。

3.3.4 中等阳性样本: 浓度高于试剂盒的阳性判断值, 阳性检出率应 100% ( $n \geq 20$ )。

#### 4. 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。血清/血浆样本经不同的核酸分离/纯化过程所获得登革病毒核酸的纯度和核酸量会有不同。因此, 无论检测试剂是否包含有核酸分离/纯化的组分, 申请人都应结合检测试剂的性能, 对配合使用的核酸分离/纯化试剂(方法)的提取效率、提取浓度和抗干扰进行充分的验证。

对于说明书中声称可配合两个或以上提取试剂或提取方法的检测试剂。申请人应对选定的每一种提取试剂/方法进行验证, 一般而言, 至少包含最低检测限和精密度的验证。

#### (五) 阳性判断值确定资料

对于基于荧光探针 PCR 方法的检测试剂, 阳性判断值确定资料主要是指  $C_t$  值的确定资料。申请人应采用适当的统计学方法建立检测试剂的阳性判断值。申请人可采用受试者工作特征(ROC)曲线的方式确定申报试剂用于结果判断的临界值。有关 ROC 曲线分析的细节, 请参考国内外相关的文件。如存在灰区, 应提交灰区确定的详细的研究资料。



## （六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、运输稳定性（如适用）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、接受标准、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批试剂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、冷冻（如适用）和运送条件下的有效期验证。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，核酸样本如可以冷冻，亦应提交冻融次数研究资料。

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

### 1. 研究方法

1.1 如有同类产品上市，申请人可选择已上市产品作为参比试剂针对临床样本进行比较研究试验，证明试验用体外诊断试剂与已上市产品等效。选择参比试剂时，应充分考虑其分析性能，如最低检测限等，确保考核试剂与参比试剂具有可比性。

1.2 申请人亦可采用核酸序列测定方法作为参比方法，验证

考核试剂检测结果与核酸序列测定（测序）结果之间的一致性情况。临床研究中应对选用的测序方法做详细介绍，并对委托测序服务的机构（如涉及）资质和选择依据作简要说明或提供相关资料。

1.3 除上述 1.1/1.2 比对试验外，申请人同时应进行部分与病毒分离培养鉴定进行比对的临床试验。

1.4 其他：关于 1.2 的测序试验，申请人应提供以下关于测序部分的详细试验资料，需有临床试验单位的签章确认。

1.4.1 测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

1.4.2 测序方法所用引物相关信息，如基因区段选择，分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应合理涵盖考核试剂扩增的靶核酸区段。

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

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

1.4.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

1.4.6 提交临床病例的确诊信息，并提交测序结果和临床确诊信息的统计分析资料。

## 2. 临床试验机构的选择

登革热属于区域性传染性疾病，建议申请人在相关流行病学

多发区域选择临床试验机构，应是经备案的医疗器械临床试验机构。临床试验机构数量应不少于 3 家，且具有分子生物学方法检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和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。

### 3. 临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床试验机构的方案设计应一致，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/剔除标准，任何已经入选的病例再被剔除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性，对于编盲的方式应有详细描述。各研究单位选用的参比试剂及试验仪器应一致，以便进行汇总统计分析，且严格遵循考核试剂/参比试剂的说明书要求进行操作。临床方案中还应明确当二者检测结果不一致时，第三方确认试剂/第三方确认方法。另外，考核试剂适用的样本类型等不应超越参比试剂的相应检测要求，若此种情况发生，则应选择其他合理参比方法对额外情形

进行验证。

由于需采用登革血清学分型试剂，对于需要分型的病例，各临床试验机构应当采用统一的分型确认方法。

病毒分离培养鉴别的方法可参考原卫生部发布的《登革热诊断标准》中附录 A.3“C 6/36 白纹伊蚊细胞分离登革病毒”或附录 A.4“应用乳小白鼠分离登革病毒”方法进行病毒分离鉴定检测,各临床试验机构应当采用统一的登革病毒分离培养鉴定方法。

#### 4.病例选择及阳性病例比例

适当的样本量是保证体外诊断试剂临床性能得到准确评价的必要条件。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。根据不同的预期用途，设计相应临床试验，以辅助诊断用途为例，临床试验可依据试验用体外诊断试剂相对于对比试剂的阴阳性符合率分别估算最低阴阳性样本例数。

临床样本量的估算建议采用如下样本量公式计算，

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

公式中，n 为样本量； $Z_{1-\alpha}$ 、 $Z_{1-\beta}$  为显著性水平和把握度的标准正态分布的分数位， $P_0$  为评价指标的临床可接受标准， $P_T$  为试验用体外诊断试剂评价指标预期值。

其中，阴阳性符合率的临床可接受标准（ $P_0$ ）建议不低于 95%。获得临床试验数据后，证明产品相对于对比方法的阴阳性

符合率（置信区间下限）不低于预设的临床可接受标准（ $P_0$ ）。当评价指标  $P$  接近 100% 时，上述样本量估算方法可能不适用，应考虑选择更加适宜的方法进行样本量估算和统计学分析，如精确概率法等。

临床试验应以发热疑似登革热患者作为研究对象，应以前瞻性收集样本为主，至少包含前瞻性新鲜样本的 DEN-1 型、DEN-2 型，对于 DEN-3 型、DEN-4 型阳性病例，如较难获得，可采用回顾性收集病例。每种型别阴、阳性例数以及阴、阳性符合率置信区间上下限应当满足统计学要求。

病毒分离培养应入组一定数量的阳性及阴性病例，考察考核试剂与病毒分离培养结果的一致性，纳入的例数及与病毒分离培养对比的结果也应当满足统计学要求。

申请人还应纳入一定数量其他发热病例、黄病毒（如有）感染病例做为干扰病例进行临床试验。应当在临床试验方案中进行设计，并临床报告中进行统计。

## 5. 统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如检测结果一致性分析、阴性/阳性符合率等。对于本类产品对比实验的研究，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 **kappa** 检验以验证两种试剂定性结果的一致性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果有无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

干扰病例应当在临床试验方案中进行设计，并在临床报告中  
进行统计。

## 6.结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种方法检测结果不一致的样本，  
应采用“金标准”方法进行复核，同时结合患者的临床病情对差异  
原因及可能结果进行分析。

## 7.临床试验总结报告撰写

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

### 7.1 临床试验总体设计及方案描述

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

7.1.2 病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数  
及标准。

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

### 7.2 具体的临床试验情况

7.2.1 临床研究所用产品的名称、批号、有效期及所用机型  
等信息，以及对比试验产品的注册情况。

7.2.2 对各研究单位的病例数、年龄分布情况进行综合分析，

建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

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

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

### 7.3 统计学分析

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

7.3.2 阳性符合率、阴性符合率、总体符合率。

7.3.3 以交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表 **kappa** 检验以验证两种试剂定性结果的一致性。

### 7.4 讨论和结论

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

登革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。阳性参考

品主要考察对试剂盒适用范围内不同血清型登革病毒的检测能力，阴性参考品则重点对申报试剂的分析特异性进行验证。

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

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

### （九）产品说明书

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

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对登革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编制说明书。

#### 1. 【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

1.1 试剂盒用于体外定性检测人血清和/或血浆样本中的登革病毒 RNA。

1.2 简单介绍登革病毒核酸的类型与结构、病毒体的形态结构、分类；登革病毒的传播方式及媒介；包括哪些血清型；致病



性与免疫性；感染后的临床表现；流行病学及实验室常用的检测手段。

1.3 待测人群特征介绍：根据《登革热诊疗指南》确定的疑似登革病毒感染的人群。

1.4 注意：登革疫情监控的用途，不属于体外诊断试剂批准范围，不得在预期用途中声称。

## 2. 【主要组成成分】

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

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

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

## 3. 【检验原理】

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

3.2 核酸提取/纯化方法、原理等。

3.3 简要介绍试剂盒技术原理及质控的作用机理。

## 4. 【储存条件及有效期】

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

运输条件与时限。

5. 【样本要求】重点明确以下内容：

5.1 样本的收集：明确推荐的样本采集时间（如发病后立即进行采样）。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。

5.2 样本的运送和保存：明确保存条件及期限（短期、长期）、运送条件等。如声称样本可以冻存，还应明确冻融次数的限制。

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

7. 【检验方法】详细说明实验操作的各个步骤，包括：

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

7.2 试剂配制方法、注意事项。

7.3 详述待测样本及相关对照核酸提取/纯化的条件、步骤及注意事项。

7.4 扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

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

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

7.7 基线、循环阈值（Ct 值）的选择方法或相应的自动化检测程序。

## 8. 【检验结果的解释】

结合阳性对照、阴性对照、内对照（内标）、核酸提取/纯化对照（如适用）以及样本管检测结果的 Ct 值，以列表的形式对所有可能出现的结果组合（如阳性、阴性、无效）及相应的解释进行详述。明确无效结果的处理方式，如重新进行检测等。如存在检测灰区，应明确灰区的 Ct 值定义，并详述对于灰区结果的处理方式。

## 9. 【检验方法的局限性】

9.1 本试剂仅适用于对具有相关临床症状的患者进行检测。

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

9.3 对于免疫抑制患者，应谨慎解释检验结果。

9.4 阴性结果不能排除登革病毒感染，对于发热症状出现后 3~6 天内采集的样本，应额外进行登革病毒 IgM 抗体检测，以提高检出。

9.5 阳性结果并不表明存在感染性病毒或确定疾病症状是由登革病毒感染引起的。

9.6 不恰当的样本采集、运送及处理，可能导致假阴性结果；低于最低检测限水平的病原体核酸浓度，也可导致假阴性结果。

9.7 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。

9.8 本试剂盒未进行基于新生儿样本的性能验证。

9.9 登革病毒感染患者病情监测的用途未经验证。

## 10. 【产品性能指标】

详述以下性能指标（包括但不限于）：

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

10.2 精密度：精密度参考品的组成、浓度及结果。

10.3 分析特异性

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

10.3.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，包括内源性干扰物质和外源性干扰物质；

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

10.5 境外（如适用）和境内临床试验数据总结。

11 【注意事项】应至少包括以下内容：

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

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

11.3 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，实验室应符合《病原微生物实验室生物安全管理条例》及其他涉及到传染性病原微生物的管理规定中的相关要求。

### 三、参考文献

1.《登革热诊疗指南（2014 年第 2 版）》，中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会，2014.10.11。

2.《登革热诊断》，中华人民共和国卫生行业标准（WS 216-2018）。

3. Class II Special Controls Guideline: Dengue Virus Nucleic Acid Amplification Test Reagents, Guideline for Industry and Food and Drug Administration Staff, September 2014, FDA.

### 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 7

# 脊柱植入物临床评价质量控制注册技术 审查指导原则

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技术论证方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和论证资料。企业应在遵循相关法规和技术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科学认知水平下制定的，是对脊柱植入物临床评价内容和分析原理的进一步阐释，所列举产品有限，尚不能涵盖所有脊柱植入物产品细节，对于某些专项问题的处理方法，尚需针对性的指导原则进行深入论述，例如临床数据汇总分析的技术和决策。随着法规和标准的不断完善，以及技术审评科学的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整、补充和更新。

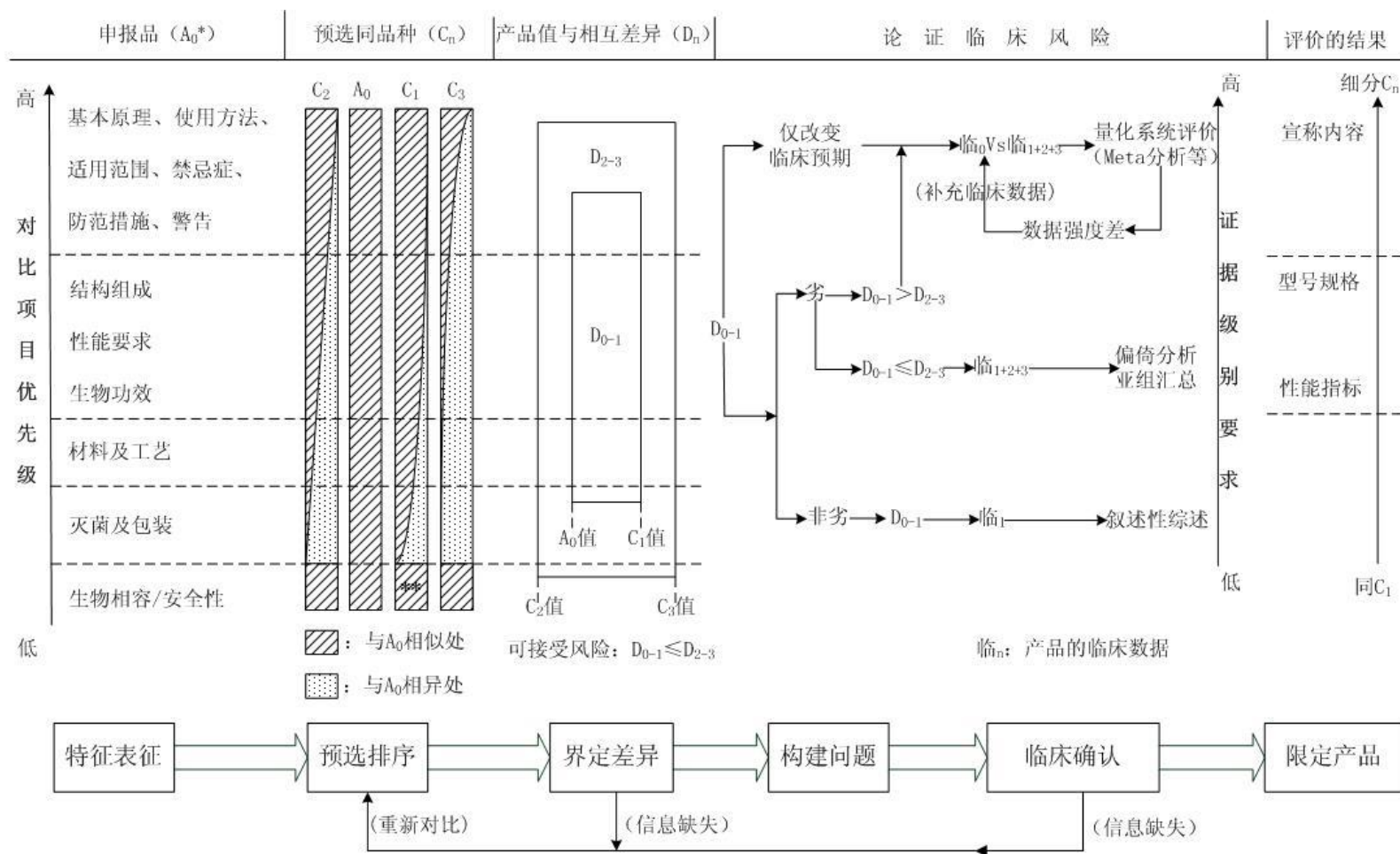
## 一、适用范围

本指导原则适用于椎体融合植入物、椎体非融合假体、刚性内固定系统、动态非融合内固定系统及骨填充物等脊柱植入物注册申报时的临床评价工作，旨在为注册申请人/生产企业按照《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）要求进行相关产品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。

本指导原则系对脊柱植入物临床评价分析方法的通用指导，以确保临床评价内容的质量，并非临床评价资料的内容格式，其它无源骨植入物的临床评价也可参考借鉴其中适用和合理的部分。注册申请人应依据具体产品的特性对临床评价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所适用的详细内容。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据。

## 二、脊柱植入物临床评价基本思路

脊柱植入物临床评价基于设计开发的基本过程，临床数据的评价是完成设计开发确认的主体部分，非临床研究是设计开发验证的主体，其结果决定了设计开发确认时对临床证据的需求，以及临床数据处理的工作量，临床数据的评价是完成设计开发确认的重要组成部分。无论申报产品列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 94 号）、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，还是在中国境内进行了临床试验，在按照《医疗器械临床评价技术指导原则》附 1、2、3 中的对比内容要求或附 8 分析评价报告的格式要求准备临床评价资料时，临床评价都应遵循产品设计开发的共性思路，确保以“临床”为导向，以“病患”为中心做出决策。以同品种评价路径及其设计开发思路为基础，图 1 例举了较完整和通用的一种分析思路。免于进行临床试验的产品或在境内进行了临床试验的产品，通常是该思路中的一部分分支，此时图中的“同品种”将替换为“同类产品”，在具体型号规格、性能指标或宣称内容的设定中，会借鉴该图中的分析思路。



\*注: 图中角标0、1、2、3均分别对应 $A_0$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 产品

\*\*注: 生物相容/安全性属安全性评价, 若有差异, 将影响临床预期, 需量化系统评价

图1 同品种途径分析思路举例 (同类产品可借鉴)



图 1 所列举的脊柱植入物临床评价分析思路，按照由上到下，由左到右的顺序进行阅读。整体分为“特征表征”、“预选排序”、“界定差异”、“构建问题”、“临床确认”和“限定产品”六个分析阶段，图的顶端明确了各阶段所对应的分析对象：申报品、同品种、数值差异、临床风险、评价结果。

### （一）“特征表征”阶段：

依据与作为设计开发确认的临床研究数据的关联度，将同品种途径临床评价对比项目，进行了优先级的重排，并根据对比项目之间的相关性划分为 5 组。该 5 组划分将贯穿六个思考阶段的始终，用于临床评价结局时限定申报产品的最终特征。该特征表征重在将申报品表征清晰，在下一步预选同品种的阶段，也将按照对比项目对同品种进行表征。所有特征均属于非临床研究的范畴，“临床研究”特指来自医疗机构的临床数据。

### （二）“预选排序”阶段：

当申报品（ $A_0$ ）与最接近的同品种（ $C_1$ ）进行各项的对比后，正如接下来“界定差异”阶段的线框下部所标示的，需要找出低限产品和高限产品，即  $C_2$  及  $C_3$ ，以试图论证  $A_0$  与  $C_1$  之间的差异（ $D_{0-1}$ ）处于高限与低限产品差异（ $D_{2-3}$ ）之间，不会增加安全有效的新风险。这是预选同品种  $C_n$  和界定差异的共同逻辑基础，在设计开发中对比各项的过程中，可能会筛选众多同品种，进行对比并设定各项指标的高低限，但注册申请人在提交的临床评价资料中应综合地选定  $C_1$ 、 $C_2$  及  $C_3$ ，以尽量减少相关临床数据汇总时的异质性。若有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识等公认标准，已经判定所对比项目的值非劣于  $C_1$ ，则不需要设置低限和高限产品。通常情况下，为避免  $A_0$  或  $C_1$  成

为所分析产品中的“最差”情况，或企业自行论证可接受的上下限值时，仍然需要找到  $C_2$  及  $C_3$  进行对比分析。

从此阶段柱状图中的阴影部分可看出，较  $C_1$  而言， $C_2$  及  $C_3$  同  $A_0$  的相似度更低。而所有对比项目中，优先级越高越应维持较高的相似度，因为优先级高的项目，与临床应用的预期相关性强，论证其差异的可接受性时，对临床数据的质量要求高。

### （三）“界定差异”阶段：

理想情况下，各项对比项目的  $D_{0-1}$  处于  $D_{2-3}$  范围内时，最利于判定申报品与同品种之间的差异是“可接受的”，当不设置  $C_3$ （“高优”时的较高值）或  $C_2$ （“低优”时的较低值）， $D_{2-3}$  相应变化为  $D_{2-1}$  或  $D_{0-3}$ 。“产品值”包括临床与非临床的特征赋值，包括定性描述与定量参数。此阶段为非临床研究资料结果的汇总，对产品的特征进行表征，并不仅限于性能参数。视对比项目的特点，所界定出的差异，可能是定量的表征，也可能是定性的描述。

### （四）“构建问题”阶段：

$D_{0-1}$  及其结果的“劣”与“非劣”，主要指  $A_0$  与  $C_1$  相比时非临床的特征差异（比如疲劳极限下降为“劣”），但也可以指仅涉及临床特征的差异（图中“仅改变临床预期”分支），比如临床适用范围扩大为“劣”。“劣”与“非劣”是对所对比项目“高优”或“低优”的论证。若对比出的差异仅限于对临床预期的影响，则论证思路将并入“仅临床预期”的逻辑分支。“临床预期”与产品的基本原理、使用方法、适用范围、禁忌证、防范措施、警告直接相关，也与产品结构组成、性能要求、生物效能等产品属性间接相关，但相对而言，与材料及工艺、灭菌及包装等产品实现方式没有明确的相关性。“临床预期”的风险，不仅仅由产品主动宣称的新内

容触发，即使宣称内容与同品种相同时，若产品的实现能力/性能下降，也会触发新的风险。此阶段为非临床研究资料做出结论，并开始过渡到临床确认的关键环节。“构建问题”是过滤出适于临床数据探讨的风险点，提出针对性的、合理的“假设”，后续“设计开发确认”阶段则专注于临床研究资料，以最终检验并论证临床风险。

#### （五）“临床确认”阶段：

“临<sub>0</sub>”指申报品 A<sub>0</sub> 植入人体后产生的临床数据，其对照组的产品常常是预选的同品种之一。“临<sub>1+2+3</sub>”泛指所有同品种 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub> 产品的临床数据汇总形成的临床证据。此部分是临床评价技术分析的难点，也是论证临床风险的重点。尤其是将申报品和同品种临床数据进行整合的系统评价，以及仅仅根据同品种临床数据对临床风险进行论证的程度。详见后述“四、论证临床风险”的讨论。优先级越高的对比项目发生差异，越可能影响产品的临床预期，从而需要越高级别的临床证据来论证临床风险。

#### （六）“限定产品”阶段：

临床评价的结局，可以将 A<sub>0</sub> 各项对比项目的特征保持与 C<sub>1</sub> 一致，可以细分各个同品种的特征以确定 A<sub>0</sub> 各对比项目的最终特征（尤其临床预期方面，如细化适应证、禁忌证、注意事项、警告等），最终主要表现为在性能指标、型号规格和宣称内容方面的细化明确。

临床评价分析思路关系到临床评价内容的有效性和论证的严谨性，是临床评价质量控制的前提。本指导原则将着重讨论临床评价资料中非临床研究的内容、如何通过构建问题和临床确认来论证临床风险。

### 三、脊柱植入物非临床研究资料

脊柱植入物非临床研究资料应与已上市同类产品（或同品种）进行对比，按照与临床数据的关联度的权重，主要应注意以下几个方面对比，并着重明确结果的差异部分，以构建待临床风险论证的问题：

#### （一）基本原理、使用方法及适用范围

明确产品的基本原理（如植入物作用于脊柱的方式和脊柱对植入物的适应性调整）、使用方法（如植入术式和植入过程）及适用范围（包括各型号的具体使用部位、植入节段、适用疾病的分级分段分期等），并与已上市同类产品进行对比，原则上应保证此部分的一致性。例如：明确脊柱内固定系统中一些特殊设计的螺钉（如分步锁定螺钉、动态非融合固定钉、带涂层螺钉等）的作用机理并与已上市同类产品对比；明确自稳定型椎间融合器和与刚性内固定系统配合使用的融合器的作用机理的区别；明确动态非融合内固定与刚性内固定系统在治疗失稳椎体时的原理区别等。

#### （二）禁忌证、防范措施和警告

此三类内容属于产品宣称内容中的限制性内容，其相较于已上市同类产品的内容缩减或措辞改动，都影响着后续论证临床风险时所论证问题的构建。应着重注意在产品结构或性能的变化如力学性能下降时，需额外增加的禁忌证或警示语言。例如：动态非融合内固定应禁忌的脊柱失稳级别及必需的术后制动措施和时限等。

#### （三）结构组成

产品的结构组成应与已上市同类产品进行对比，包括植入物

组件间配合方式、产品结构特征和关键尺寸的详细对比，明确规格划分、基本尺寸、公差的差异性，应针对每一种型号逐一论证，如表 1 所示，并针对差异性明确设计依据，以备后续论证其临床可接受性。例如：自稳定型椎间融合器，申报产品与已上市同类产品产品在固定螺钉的数量及空间位置上有差异，可从固定螺钉的差异对应力分布的影响角度进行对比；骨填充产品，可从化学成分与微观结构差异性对骨长入的影响方面进行对比等等。

表 1 申报产品与已上市同类产品结构对比表

| 申报产品<br>结构图示 | 已上市同类产品<br>结构图示 | 结构及尺寸/<br>成分差异 | 设计依据  | 已上市同类产品<br>信息来源 |
|--------------|-----------------|----------------|-------|-----------------|
| 型号 a1        | 型号 c1           | 结构：<br>参数/成分：  |       |                 |
| 型号 a2        | 型号 c2           | 结构：<br>参数/成分：  |       |                 |
| 型号 a3        | 型号 c3           | 结构：<br>参数/成分：  |       |                 |
| .....        | .....           | .....          | ..... |                 |

#### （四）性能要求

明确产品的力学性能，并与已上市同类产品的数据进行对比，对于有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。性能指标的对比不仅包括产品技术要求中性能指标，还必须包括评价性力学试验的对比。表 2 为常见脊柱植入物主要力学性能项目举例，表 3 为申报产品与已上市同类产品力学

性能对比内容。注意，并非必须对所有的力学性能项目进行对比，应根据具体产品的设计变更特征和设计开发风险点选择和添加相应的性能指标进行对比，但相应的选择理由应明确进行论述。进行机械性能试验时，一般根据有限元分析或数值计算选取受力最差情况进行试验。根据申报产品处于最差情况的型号规格，再选择已上市同类产品中最接近的型号规格的性能数据进行对比。

在进行力学性能对比时，应根据申报产品与已上市同类产品的结构差异进行重点对比。以脊柱内固定系统为例，若申报产品与已上市同类产品的组件结构有差异，除了对二者的系统性能进行对比之外，还需关注组件连接处的力学性能差异。另外，在进行性能对比时，优先选取材料相同的已上市同类产品进行对比，若无相同材料的已上市同类产品，可选取不同材料的产品进行性能对比。在力学性能对比结果的可接受性方面，若申报产品力学性能优于或等于相同材料、结构一致的已上市 C<sub>1</sub> 产品，则结果可以接受；若申报产品力学性能比相同材料、结构一致的已上市同类产品（所能获取的）差，则可另选取不同材料、但结构和临床预期用途一致的已上市同类产品 C<sub>2</sub> 或 C<sub>3</sub> 进行性能对比，若申报产品的力学性能优于或等于 C<sub>2</sub> 或 C<sub>3</sub> 产品，则结果亦可以接受；若申报产品力学性能劣于已上市同类产品，则需提供力学性能结果可接受的依据，且需要依靠自身临床数据（主要指临床试验）进行设计开发确认，具体请参考本指导原则“四、论证临床风险”章节。

表 2 常见脊柱植入物主要力学性能项目举例

| 产品类别      | 产品举例                                                                    | 力学性能项目举例                                                                                                                                                       |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 脊柱椎体融合植入物 | 颈椎椎间融合器<br>胸腰椎椎间融合器                                                     | ①颈椎椎间融合器：动静态轴向压缩试验、动静态压缩剪切试验、动静态扭转试验、沉陷试验<br>②胸腰椎椎间融合器：动静态轴向压缩试验、动静态压缩剪切试验、沉陷试验                                                                                |
|           | 人工椎体<br>钛笼                                                              | 动静态压缩试验、扭转试验（中心、偏心），棘轮的锁定性能试验、抗脱出试验、沉陷试验、撑开椎体的抗压缩性能试验、螺钉固定终板性能等组件或系统的研究资料；微动磨损                                                                                 |
| 脊柱椎体非融合假体 | 人工颈椎间盘<br>人工腰椎间盘                                                        | 动静态轴向压缩试验、动静态压缩剪切试验、动静态扭转试验、静态全器械推出试验、静态嵌件推出试验、沉陷试验、轴向压缩蠕变试验、碰撞试验、半脱位试验、终板弯曲试验、磨损试验。                                                                           |
| 脊柱刚性内固定系统 | 颈椎后路板夹系统/钉板系统、颈椎前路钉板内固定系统、胸腰椎后路钉板内固定系统/钉棒系统、胸腰椎前路钉板系统/钉棒系统、枕颈/枕颈胸后路棒板系统 | ①颈椎刚性内固定系统：系统的动静态压缩弯曲试验、动静态扭转试验、静态拉伸弯曲试验；组件屈伸力矩试验、横向力矩试验、轴向夹紧能力试验、轴向扭矩夹紧能力试验。<br>②胸腰椎刚性内固定系统：系统的动静态压缩弯曲试验、静态扭转试验、静态拉伸弯曲试验；组件屈伸力矩试验、横向力矩试验、轴向夹紧能力试验、轴向扭矩夹紧能力试验。 |

| 产品类别         | 产品举例                | 力学性能项目举例                                                             |
|--------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 脊柱动态非融合内固定系统 | 脊柱后路动态非融合固定系统       | 参考脊柱刚性内固定系统，结合动态非融合特性制定相应力学指标，并进行人尸体或者动物脊柱节段生物力学性能台架测试（见后述“生物效能”部分）。 |
| 骨填充物         | 钙磷/硅类人工骨、同种异体骨、动物源骨 | 对于块状、柱状等具有一定形状的结构植骨产品，提供力学性能（如抗压强度、弹性模量等）的研究资料                       |

表 3 申报产品与已上市产品力学性能对比内容

|      | 申报产品力学测试结果    | 已上市产品力学测试结果         | 申报产品与已上市产品测试数据差异 |
|------|---------------|---------------------|------------------|
| 对比内容 | 表 2 中力学性能实验结果 | 与申报产品保持试验项目及数值量纲的一致 | 判定差异劣/非劣         |

### （五）生物功效

不同于生物相容实验，生物功效实验是产品有效性验证的一类方式，例如骨填充物骨长入和骨生成的动物体内实验，动态非融合内固定系统的活动度台架试验等。申报产品的有效性指标与已上市同类产品的差异性对比（对比产品应至少选择表 1 内对比产品中的一种），可以根据产品适用性考虑但不限于体外细胞实验、生物力学台架试验和动物实验数据的对比。

#### 1. 体外细胞实验

综合考量申报产品与对照产品对新骨生成的作用和原理，包



括对成骨细胞、破骨细胞以及间充质干细胞的增殖、分化的影响，并提出差异部分对临床风险论证时所构建问题的影响。

## 2. 生物力学台架试验

脊柱类植入物如动态非融合固定系统可以采用人尸体脊柱、动物脊柱或者病理模型进行体外生物力学试验，以验证申报产品的预期性能。

生物力学对比应考虑从以下几个方面进行（见表4）：

（1）选择的人尸体或者动物脊柱节段应能代表该产品的适用范围/适应证、临床使用中预期的解剖部位、生理学、生物力学和体内载荷、与内固定和/或外固定器械配合使用、产品特有的使用方法等。应选择适用范围相符的脊柱标本，并提供选择的依据。

（2）对照样品的选择：可选用境内已上市同类产品作为对照组的样品，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围与实验样品近似。必要时也可以跟正常脊柱的生物力学对比，对于有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。

（3）生物力学模型的建立：生物力学模型测试主要是正确模拟人体脊柱运动的规律性能及脊柱力学性质的变化，载荷及力学重心的确定，并提供模型参数选择的依据。

（4）观察指标的选择：根据实验目的和产品设计特征，选择合理的观察指标对产品植入后脊柱相关生物力学指标变化进行评价，如植入部位邻近节段前屈、后伸和左右侧屈关节活动度差异等。

表 4 生物力学台架试验结果对比

|                                     | 申报产品 | 对照已上市产品 | 差异 | 论证差异性对临床风险的影响 |
|-------------------------------------|------|---------|----|---------------|
| 预期目的                                |      |         |    |               |
| 试验原理                                |      |         |    |               |
| 生物模型（如人尸体或动物尸体的脊柱节段部位、骨骼成熟度、骨质疏松度等） |      |         |    |               |
| 实验条件（如载荷大小、加载方式等）                   |      |         |    |               |
| 试验模型的考察指标（如植入物上下邻近节段的位移、位移、压缩性能等）   |      |         |    |               |
| .....                               |      |         |    |               |

### 3.动物实验

首次用于人体或者其他需要确定的内容，新材料新工艺新设计形式，无法论证申报产品的关键性能指标（如理化性能、结晶度、多孔结构特征、降解性能等）、适用范围与境内已上市产品具有一致性等情况下，应当进行动物实验，建立与拟申报产品预期用途相对应的解剖部位应用的动物模型进行验证。分析申报产品与对照产品对新骨形成、降解性能、局部组织反应以及新生骨生物力学性能指标（例如椎间融合器动物实验结束后取出融合部

位进行体外生物力学试验评价其活动度以及压缩刚度等)等的差异性，并分析差异性对临床风险的提示（见表5）。该部分临床评价资料应包括对实验样品和对照样品植入后新骨形成、降解性能、局部组织反应的综合评价及比较。

表5 动物实验结果对比

|                        | 申报<br>产品 | 对照已上市<br>产品 | 假手<br>术组 | 差异 | 论证差异性<br>对临床风险<br>的影响 |
|------------------------|----------|-------------|----------|----|-----------------------|
| 预期目的                   |          |             |          |    |                       |
| 实验原理                   |          |             |          |    |                       |
| 动物模型                   |          |             |          |    |                       |
| 不同时间节点的实验结果对比分析        |          |             |          |    |                       |
| 影像学、组织学、组织形态学指标        |          |             |          |    |                       |
| 新生骨生物力学性能指标            |          |             |          |    |                       |
| 植入物降解率、新骨生成率及新骨成熟度适配关系 |          |             |          |    |                       |
| 综合评价                   |          |             |          |    |                       |
| .....                  |          |             |          |    |                       |

生物功效实验尤其是动物实验证据，也是临床确认数据的一种类型，属于循证医学证据的范畴。故本指导原则对动物实验设计和报告应考虑的方面进行额外的强调，以控制实验数据的质量。见本指导原则附录 1。

#### （六）材料及工艺

明确产品的材料及生产工艺，并与已上市产品进行对比。优先选取材料及加工工艺相同的产品进行对比。若材料不一致，应尽量选择材料力学性能比较接近的不同材质产品进行对比，但注意当材料不一致时应提供充分的论述，确保前述几方面的一致性。鉴于同类产品工艺细节的不可获得性，工艺的对比应着重于化学成分、清洗验证结果、可沥滤物等方面与同类已上市产品的对比或针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受，这也是生物相容性对比的基础。

#### （七）灭菌及包装

明确产品的灭菌方式及包装工艺，建议与已上市产品进行对比。不同材料的灭菌方式及包装工艺可能不同，如金属材料、高分子材料及无机非金属材料等，优先选取灭菌方式及包装工艺相同的产品进行对比。如因为同类产品获取信息不全无法进行对比，可通过提交申报产品自身的灭菌及验证报告，或对比有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。

#### （八）生物相容/安全性

脊柱植入物的安全性指标应在生物学评价资料中体现，根据 GB/T 16886 系列标准，选择科学合理的路径实施生物学风险评价，并提供申报产品实施或豁免生物学的依据。通常应至少包括细胞毒性试验、致敏试验、刺激或皮内反应试验、全身毒性试验、

亚慢性毒性试验、遗传毒性试验、植入实验等方面的评价，对于可降解或生物可吸收材料还应考虑毒代动力学评价其降解产物的吸收、分布、代谢和排泄。产品应以终产品状态进行生物学评价，尤其是骨填充材料应按照临床实际操作方法制作成使用状态后进行生物学试验，对于产品使用过程中可能产生的物理性能变化，如人工颈椎间盘假体磨损产生的磨损微粒应评价其局部反应和全身反应。

对于含有同种异体材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险类产品，应当按照《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）、《关于含有牛、羊源性材料医疗器械注册有关事宜的公告》（国食药监械〔2006〕407 号）、《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》（食药监办械函〔2011〕116 号）等相关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。

生物相容性和安全性为安全性评价指标，一般不需要也不宜与同类已上市产品进行对比。如果生物相容性或生物安全性同相关标准要求或已上市产品有所差异，将严重影响临床预期，需要高循证级别的临床证据，如临床人体数据的量化系统评价。

#### 四、论证临床风险

在非临床研究资料比对的基础上所构建的临床风险问题，若产品设定/引发的临床预期变化可能超出了同类产品的范围（图 1 中“仅临床预期”及  $D_{0-1} > D_{2-3}$ ），则主要依靠自身临床数据（主要来源于各类临床研究）进行设计开发确认；若产品临床预期变化可能未超出同类产品的范围（图 1 中“非劣”及  $D_{0-1} \leq D_{2-3}$ ），则主

要依靠同类产品临床数据(主要指临床文献)完成临床风险评价。循证医学研究中的 PICO (对象-干预-对照-结果) 分析模式有助于构建正确的问题。

对于申报产品与同类产品在非临床部分的差异无法通过非临床数据或单纯同类产品临床数据论证“产品的风险受益可接受”的情况下(即图 1 中  $D_{0-1} > D_{2-3}$ ), 则需通过对比申报产品与已上市同类产品的临床数据, 论证申报产品的安全有效性。

### (一) 申报产品有自身临床数据(临<sub>0</sub>)时的论证

#### 1. 论证任务

用于评价申报产品安全有效的自身临床数据可以是临床试验、临床文献或其他临床数据, 主要包括两方面的工作:

(1) 判定已有临床数据是否可论证申报的所有型号规格的产品, 若不能, 则应补充支持性资料, 或对申报产品的型号规格进行限定。

(2) 判定已有临床数据是否可论证申报产品的适用范围及适应证, 若不能, 则应补充支持性资料, 或对产品适用范围及适应证进行限定。

#### 2. 论证方法

申报产品与同类产品在非临床部分对比的差异, 大致可分为两种情形: 预期临床适应证的差异(包括因型号规格、结构组成、性能要求等方面导致适应证的不同, 预期临床适应证本身的不同) 或仅型号规格、结构组成、性能要求等方面的差异。

(1) 利用申报产品自身临床数据进行临床评价时应考虑以下几个方面:

①申报产品与同类产品的差异(如结构组成的差异、适应证

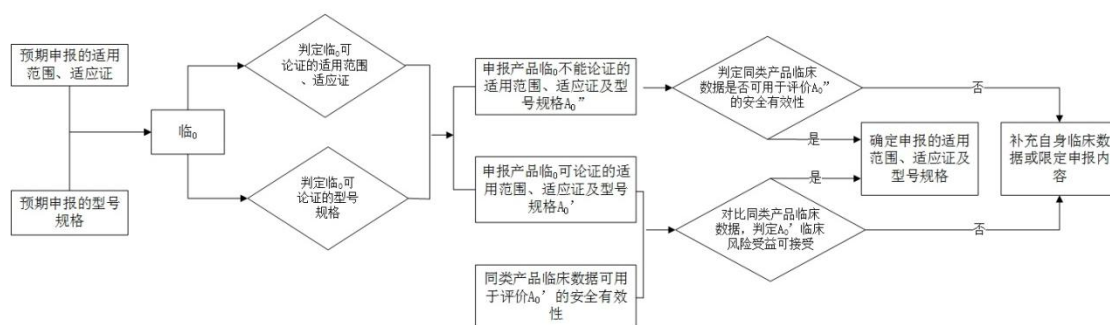
的差异等)引起对产品在未来申报的临床适用范围及适应证的风险受益可接受的评价,对应的自身临床数据和同类产品临床数据是否完整。

②申报产品自身临床数据是否提供足够的论据论证申报的临床适用范围、适应证以及型号规格,分析不同的型号规格是否影响适应证的选择。

③在自身临床数据可论证的适应证及型号规格范围内,申报产品的安全有效性是否可通过对比同类产品的临床数据进行论证,即差异的部分不会影响申报产品临床预期适应证的确定。

④对于自身临床数据及同类产品的临床数据都不能论证的适应证及型号规格,应对申报产品的适用范围、适应证以及型号规格加以限定,或进行针对性的临床试验。

## (2) 论证基本流程



注\*:  $A_0 = A_0' + A_0''$

注\*\*: 同类产品临床数据涵盖临床试验的对照组数据和目标值的情形

图2 自身临床数据论证产品临床风险的流程

①判定自身临床数据可论证的范围,将申报产品自身临床数据可论证的型号规格及适应证记为  $A_0'$ 。

(i) 同类产品的适应证与  $A_0'$  所涵盖的适应证无差异,即申报产品与同类产品仅在型号规格、结构组成、性能要求等方面有

差异,但自身临床数据证明差异没有引起预期临床适应证选择的差异,即差异不影响对预期所实现的临床功能的评价。此时,若申报产品自身临床数据为非对照,对比申报产品自身临床数据和同类产品的临床数据,可进一步论证申报产品中  $A_0'$  的风险受益可接受。

(ii) 同类产品的适应证与  $A_0'$  所涵盖的适应证有差异,该差异可能是因为产品本身预期使用导致的差异,也可能是因为申报产品与同类产品在型号规格、结构组成、性能要求等方面有差异所导致的,即差异影响对预期所实现的临床功能的评价,使得同类产品不能论证其中一部分适应证或其他内容(例如适用部位有限制)。对于该部分内容的临床安全有效性评价,只能通过提供相应的自身临床数据进行统计分析论证,确定合理的评价指标并提供相应的确定依据,若无法论证,则应针对该部分内容补充自身临床数据,或对其进行限定。

②判定自身临床数据可论证的范围,将申报产品自身临床数据不能论证的型号规格及适应证记为  $A_0''$ 。

明确无法通过自身临床数据论证的适应证,包括自身临床数据未论证的适应证以及因未涵盖的型号规格导致适应证变化的情况。

判定上述适应证是否可通过同类产品临床数据进行论证时,应分析该适应证及型号规格与非临床差异的相关性,即非临床差异是否与  $A_0''$  有关。若无关,则可通过同类产品论证  $A_0''$  风险受益可接受;若有关,则先分析并明确非临床差异与  $A_0''$  的关联因素,判定该因素是否可通过同类产品的临床数据进行论证,若可以时,再通过同类产品的临床数据论证。该部分内容参照后述通



过同类产品临床数据进行论证的部分。若不能通过同类产品临床数据论证，则针对  $A_0''$ ，补充相关临床试验，或对  $A_0''$  的内容加以删减限定。

### 3. 临床数据支持性分析

#### (1) 临床试验数据论证及分析

①通过临床试验数据论证应注意从以下方面分析对  $A_0'$  与  $A_0''$  的支持性：

(i) 明确申报产品和同类产品每一例病例临床使用前的基本信息，包括患者基线数据。患者的基线数据主要有人口学资料，临床诊断疾病初始状态、与产品临床疗效评价指标相关的数据，可能影响临床疗效的既往病史及其他因素。

(ii) 明确每例病例对应使用产品的型号规格，结构组成，材料。

(iii) 明确需随访的指标，包括产品有效性及安全性评价指标，产品主要评价指标及次要评价指标，主要评价指标及次要评价指标分别对临床评价结果的影响。量化评价标准，并提供评价指标及评价标准的相关确定依据，注意评价标准的内容应具有确定性，且具有可重复性。

(iv) 提供样本量估算的确定依据，试验组主要评价指标的预期有效率的确定应充分考虑数据来源与申报产品的相关性，包括预期适用范围及适应证、型号规格、结构组成。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录 2。

(v) 提供入排标准的制定依据，充分考虑与产品预期申报的适用范围、适应证、禁忌证的关系。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录 2。

(vi) 明确产品的随访期及随访时间点，并提供确定依据。按照评价指标的内容，提供各随访时间点的随访数据，注意数据的完整性，缺失数据应说明原因，针对数据缺失明确合理的数据处理方法。对随访数据进行汇总，并对每个随访时间点试验组和对照组的情况进行对比，数据中出现异常的部分，应分析原因，如变化趋势不符合预期，分析对试验结果产生的影响，包括明确相应的数据处理方法、确定依据以及对处理结果的分析。

(vii) 分析临床试验设计对临床数据评价造成的偏倚因素，并针对产生的偏倚因素，明确数据处理方法、确定依据，并论证对试验结果产生的影响。

(viii) 分析患者的基线数据，对适应证、严重程度、人口学资料等因素进行分类分级，分别对试验组和对照组进行对比分析，分析结果若导致入选基线不均衡，应考虑该种情况对试验结果的影响，并对其进行相应的数据处理，明确数据处理方法，及其确定依据。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录2。

(ix) 分析多中心效应对试验结果造成的偏倚影响，明确偏倚的数据处理方法，并提供确定依据。

(x) 临床试验的数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集、符合方案集和安全分析集，明确全分析集中脱落病例缺失值的填补方法，并进行灵敏度分析，以评价缺失数据对试验结果稳定性的影响。对于剔除病例，应明确剔除的原因，并分析对试验结果的影响。明确相应的数据处理方法，并提供确定依据。

(xi) 分别对主要评价性指标、次要评价指标、有效性评价指标及安全性评价指标的数据进行对比分析，统计学分析结果不

应以差异无统计学意义作为终点，应以试验组的临床试验结果对评价产品预期的风险受益是否可接受为评价终点。

(xii) 实际试验实施时存在与临床试验方案不一致的部分，应分析该部分对临床试验结果产生的影响，并将该影响纳入到统计学分析中，明确相应的数据处理方法及确定依据。

(xiii) 临床试验中，若采用非劣效检验，提供非劣效界值的确定依据，明确非劣效统计学分析方法，并提供相关参数的确定依据，如假设检验涉及的参数；若采用优效或等效性检验，提供相应界值的确定依据。

(xiv) 对于采用单组目标值设计的临床试验，提供目标值设定的依据。

(xv) 临床试验过程中产生了不良事件，分析不良事件的原因，与产品的相关性，分析对临床试验结果的影响，评价其是否影响产品预期的风险受益。

(xvi) 对于临床试验中存在数据缺失的情况，应针对数据缺失的情况对临床数据支持性的影响进行分析论证。

(xvii) 根据临床试验实际开展的情况，根据临床试验数据，最终确定临床试验结论，结论应明确临床试验可论证内容，包括适用范围、适应证、型号规格等。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录 2。

## ② 临床试验的局限性

对于经临床试验数据评价不能论证的预期临床适用范围、适应证以及型号规格(A<sub>0</sub>’)，应补充提供其他临床评价资料，如补充相关临床试验，与同类产品临床数据的对比分析，或对预期申报的适用范围、适应证以及型号规格加以限定。

## （2）自身临床文献数据分析

临床文献源于各种类型的临床研究，相较于前述的具有完整数据的前瞻性临床试验，其证据强度和循证级别相对较低。对于数据质量和对比的要求，参照后述通过同类产品临床数据进行论证中临床文献数据相关内容。

## （3）其他自身临床数据分析

### ①境外临床试验数据

对于已在境外上市使用的产品，可以提供包括产品上市后临床研究。应明确所使用的产品型号、结构组成、适应证、不良事件等，对数据分析质量与内容的要求，与 3.（1）内容相同。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）的要求。

### ②其他自身临床数据

对于已在境外上市使用的产品，若无境外临床试验数据，则提交该产品的境外上市后的监控数据，产品上市后的临床数据，监管部门的产品临床应用登记、临床使用领域的召回/备案/警告等风险纠正措施、不良事件报告等。若企业监控数据中发生投诉，应分析事件发生原因、与产品相关性、采取的风险防控措施及效果等，对投诉或不良事件发生率的可接受性进行相应的评价。

## （二）利用同类产品临床数据进行论证

同类产品临床数据是构建临床风险问题和风险论证的背景信息，如图 1“临床确认”阶段所示，各证据级别的临床风险论证都用到了同类产品临床数据。论证过程虽然用到了系统评价的技术和方法学，但以设计开发确认为目的的上市前临床评价，不应混淆于产品全生命周期的循证医学研究范畴的系统评价，否则将

偏离上市前临床风险评价的初衷，带来过高的研发负担。

### 1. 量化系统评价中对同类产品临床数据的处理

量化系统评价预期能产生高证据级别的临床证据，常运用各类型的 **Meta** 分析技术，可用于图 2 中对  $A_0$  的论证。

#### （1）数据分析要求

量化系统评价的基础是高质量文献数据的收集和提取。数据提取之前，应以表格方式描述所纳入文献中各研究的研究对象、干预措施、研究结果、质量及设计方法等特征，用以观察各研究情况、研究方法的严格性和研究间差异，至少包括一般资料（题目、作者、来源、日期等）、研究特征（研究对象、设计方案和质量、研究措施、偏倚防控措施等）。

数据提取表应在数据提取之前根据所构建的结构化问题而预先设定，并最终将提取结果呈现在临床数据分析评价报告中。提取的数据包括病患观察变量的测量（包括随访时期、失访率、分类资料的入组人数及事件发生率）、每个研究结果的统计量（即“效应大小”，例如 **P** 值、例数、死亡率、有效率、均数、标准差等）、影响研究的基线因素（如样本量、性别、年龄、合并用药、手术条件、骨代谢情况、围手术期护理及随访时期的理疗条件等），以及最大程度地提取“四、（一）、3、（1）、①”中各个方面的信息。应注意，二分类型、连续型、有序型、计数型及时间事件型等不同类型的数据库分别有不同的提取方法。

异质性检验是对数据进行荟萃分析的基础，是选择相应数据分析技术的原因，例如具体的 **Meta** 分析技术。异质性检验包括对纳入研究的临床及方法学变异程度进行分析，更包括对研究间的统计学变异程度的分析。一般通过 **Q** 检验或 **Chi-square** 检验得

出异质系数,并且通过森林图等目测图形法观察效应值与可信区间的重叠程度。异质性过大(如  $I^2 > 75\%$ )可能导致该临床评价过程最终无法进行量化的系统分析,Meta 回归分析(如 logistic 回归模型、COX 比例风险回归模型等)及对亚组的分层分析(如倾向性评分等)将有助于对异质性和混杂因素的控制。

Meta 分析需要对收集的文献数据中的统计量进行齐性检验,可进一步剔除明显与其他研究结果不一致的研究,例如失访率较高者。对偏倚小异质性小的研究结果运用固定效应模型( $I^2 \leq 25\%$ )进行加权合并计算出合并效应量的可信区间下限;若各研究结果间齐性较差( $P \leq 0.05$ ),可运用随机效应模型( $25\% \leq I^2 \leq 75\%$ )。值得注意的是,在使用随机效应模型前应分析和剔除不合格的资料,明确导致失去齐性的具体原因,如入排标准的差异等。

Meta 分析技术包括 RCTs/NRSs Meta 分析、网络 Meta 分析、生存率 Meta 分析、累积 Meta 分析、稀有事件数据 Meta 分析、缺失数据 Meta 分析、单组数据 Meta 分析、个体数据 Meta 分析、贝叶斯 Meta 分析等多种分析技术,应综合利用,尤其在纳入较多非随机研究数据进行评价时。不能轻易判定所获得的文献不能进行量化分析,应从不同变量维度进行分层分组等数据分析工作。

## (2) 安全数据集的要求

安全性数据集中所有不良事件均应全部提取,并对不良事件发生率做出整体统计,应按照与器械的相关度进行分层分析,例如:从神经/功能/疼痛等并发症的术前/术中/术后与器械/手术部位/全身系统的关系进行分层。同时有多项不良事件发生的病例

应着重描述。其中，与产品操作使用（而非产品失效）相关的不良事件会较多，且不同医疗地区所上报的情况会有所不同。要注意产品及植入操作本身对人体的作用模式本身会否产生数据评价中的不良事件，例如由于植入物存在而引起的疼痛、不适或感觉异常，由于手术操作引起的软组织或血管损伤，因神经根或硬膜的过度撑开牵引或损伤而导致的神经并发症（Horner 综合征、迷走神经损伤等）、脑脊液漏、术后颈肩痛、腰背肌损伤所致的术后难治性腰背痛、吞咽或呼吸困难、临近节段退变等。这些不良事件应与由于植入物安全性较差而产生的不良事件相区别，如下沉、松动、移位、脱落、碎裂，椎体骨折、骨裂、骨吸收、骨不连以及由之引发的神经压迫症状（包括疼痛、麻痹等）和病理体征，另外也应明示植入后诱发的过敏反应、局部肿瘤等不良反应。

继发的外科干预要独立进行数据集分析，包括其发生率、发生时点和结果转归等参数。这些外科干预包含翻修（例如去除、替换和重置器械或组件）、移除骨植入物但不替换新产品而选择其他治疗方式、再手术（如进一步解压操作）和补充植入其它固定物，等等。

### （3）数据强度的局限性

量化系统评价的目标是获得高质量的临床证据，以检验临床预期相关的“假设”的确立，该证据需要兼具统计学显著性和临床显著性。若统计学显著性缺乏时，需要扩大样本量继续评价，直至开展必要的临床试验以补充数据用于系统评价，做出客观可重现的肯定或否定决策。

### 2. 不涉及临床预期扩大时的同类产品临床数据分析

图 1 中“非劣”及“ $D_{0-1} \leq D_{2-3}$ ”的情况下，申报品的临床风险可

能不会超过已上市同类产品，此时通过对临床数据的非量化的系统评价，建立中低级别的循证证据，即可论证并确认产品临床风险。

在非量化的系统评价中，除 **Meta** 分析之外，对同类产品临床数据的定性表格描述、数据提取及异质性检验的要求同“四、（二）、1、（1）”是相同的，应进行“试探性”的 **Meta** 分析，明确不能进行量化系统评价的客观局限性，将证据级别最大化。

不进行 **Meta** 分析的情况下，分层和亚组汇总结论达不到量化分层分析或亚组分析的数据强度。所纳入各研究的病例入排标准、所关注疾病的分级分期分型，都是分层或分亚组的依据。常见脊柱植入物主要的分层角度同样可参见本指导原则附录 2。

对于大量的仿制型或改进型产品，产品性能和生物效能“非劣”于同类产品，则对同类产品的叙述性综述可以论证临床风险，完成临床确认，但仍应完成对临床数据的定性表格描述、数据提取并汇总合并，以对同类产品参与的治疗方法进行横断面的、广泛的界定。

### 3. 偏倚分析

偏倚分析是量化系统评价和亚组汇总的共同需求，应在文献纳入标准中设定，并在文献筛选中完成，应包括选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚和发表偏倚。

对于从根本上影响 **Meta** 分析质量的发表偏倚，除了在 **Meta** 分析中对资料的取舍进行盲法评判，以及获得更多未发表数据之外，建议进行“抽屉文件”分析以估计当前 **Meta** 分析的假阳性错误概率。漏斗图也可以较为定量地衡量发表偏倚，鼓励进行等高线强化的漏斗图。



Meta 分析之后，需要对数据分析进行敏感性分析，改变某些重要因素（例如干预效果、不良反应率、费用、效用赋值等等），并做出阈值分析图，观察不同研究的同质性和合成结果是否有变化，从而判断结果的稳定性和强度。

## **五、评价的结果及同类产品的循环选择**

临床评价的结果将确定申报产品最终可获批上市的型号规格、性能指标和可宣称的临床内容。性能指标主要源于“性能要求”与“生物效能”的评价结果，型号规格来源于“结构组成”的评价结果，可宣称的临床内容指经临床评价而确定的基本原理、使用方法、适用范围、禁忌证、防范措施、注意事项、警告的内容。

图 1 所举例的临床评价思路表明，无论信息缺失发生在非临床研究（界定差异）阶段，还是临床确认阶段，都将导致对同类产品的重新选择，并重新对比差异。故此，在产品设计开发的全过程，始终都应保持临床评价的整体观。

## **六、参考资料**

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. YY/T 0316 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

## **七、指导原则编写单位**

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。

## 附录 1

### 动物实验设计及报告应考虑方面

(一) 临床前动物实验的设计应考虑如下几个方面：

1.动物模型的选择：选择的动物模型应能代表该产品的适用范围/适应证、临床使用中预期的解剖部位、生理学、生物力学和人体体内载荷的区别（如非直立位脊柱模型）、与内固定和/或外固定器械配合使用、产品特有的使用方法等。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。动物模型应选择与适用范围相符的动物（如骨骼成熟、未成年、骨质疏松等），并提供动物模型选择的依据。

2.实验分组：实验设计应进行合理分组，注意设置全面的对照组，以确保结果的科学性，尤其阳性对照组与空白对照组。

3.对照样品的选择：应详细论述对照样品的选择理由，可选用境内已上市同类产品作为对照组的样品，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围、使用方法与实验样品近似。

4.观察期的选择：应根据产品预期用途（如骨整合情况）设置观察时间点，观察期或者长于产品或涂层的降解时间，或者直至相应的组织反应达到稳定状态，通常需设置多个观察时间点。对于可降解产品，可根据体外降解试验评估产品的降解时间，以确定观察期，其观察期至少设置三个时间点：没有或仅有少量降解、降解过程中、组织反应达到稳定状态或产品几乎完全降解。

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、病理生

理生化指标以及新生骨生物力学性能指标等对产品植入后降解性能、骨缺损部位的骨形成等情况进行评价，应注重过程评价指标。

## （二）实验报告应包含的项目和内容

### 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，证明多孔结构可与周围骨形成骨整合。对于可降解产品，证明材料降解与新骨形成的速率基本匹配。

### 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。

### 3.实验动物

实验动物应由取得实验动物许可证的单位提供，并提供动物的种属、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。

### 4.动物实验条件

动物实验应在获得实验动物使用许可证的机构进行，并获得相应福利伦理审查和监管。

### 5.动物模型

提供建模方法和过程，动物模型需涵盖疾病模型、植入部位、植入尺寸、产品使用方法等信息。

### 6.观察时间点

以列表的形式描述各观察时间点的观察指标。

## 7.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。

## 8.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（例如多孔产品骨长入的情况等）、生化指标以及新生骨生物力学性能指标（例如椎间融合器动物实验结束后取出融合部位进行体外生物力学试验评价其活动度以及系统力学指标等）等对样品植入后部位的骨整合情况，对于可降解产品（如骨填充材料），通过显微镜观察分别报告实验样品和对照样品的植入物降解率、新骨生成率及新骨成熟度，应提供所有实验动物的组织学扫描全景图，及表格式的统计汇总结果。

## 附录 2

### 常见脊柱植入物主要的临床关注内容

#### （一）常见脊柱植入物的适用范围及适应证

##### 1. 颈椎后路钉板/钉棒系统

适用于下列情况的颈椎疾病患者进行牢固脊椎融合术时，颈椎后路临时固定以稳定颈椎。

（1）脊髓型颈椎病/后纵韧带骨化症伴节段性不稳定行椎板成形术；

（2）外伤（包括骨折）造成的脱位；

（3）肿瘤切除后颈椎不稳；

（4）畸形或弯曲（包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯）；

（5）既往融合术失败而造成假关节形成等颈椎不稳。

（6）脊髓型颈椎病/后纵韧带骨化症合并神经根型颈椎病需要进行神经根管减压；

（7）脊髓型颈椎病、后纵韧带骨化症行椎板切除术

##### 2. 颈椎前路钉板系统

适用于下列情况的颈椎疾病患者进行牢固脊椎融合术时，颈椎前路固定以稳定颈椎。

（1）颈椎病前路椎间盘切除减压术、颈椎病前路椎体次全切除减压术、或者二者混合减压手术（Hybrid Surgery）；

（2）外伤（包括骨折）造成的脱位；

（3）肿瘤切除后颈椎不稳；

（4）畸形矫正（包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯）；

(5) 既往融合失败而造成假关节形成等颈椎不稳；

(6) 颈椎病后路手术中/后椎体间存在不稳或前方仍有压迫。

### 3.人工颈椎间盘

适用于下列情况的颈椎椎间盘病变患者进行颈椎椎间盘的置换，保持椎间隙高度和节段活动性。

颈椎间盘病变适合于椎间盘切除减压术，但是椎间关节退变较轻、脊髓和神经根是软性压迫、没有严重不稳定、没有后纵韧带骨化的病例。

### 4.人工腰椎间盘

适用于如下情况的腰椎椎间盘病变患者进行腰椎椎间盘的置换，维持椎间盘高度和节段活动性。

(1) 退变性或间盘术后盘源性疼痛；

(2) 完整间盘髓核纤维环突出；

(3) 继发或原发融合相邻节段间盘病变。

### 5.人工椎体

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行脊柱稳定性重建。明确适用部位为颈椎（Cx-Cx）或胸腰骶椎（Tx-Lx/S1）。是否需要内固定装置配合使用。

(1) 脊柱肿瘤；

(2) 椎体缺损；

(3) 椎体切除术；

(4) 脊柱结核；

(5) 脊柱骨折。

### 6.胸腰后路钉板内固定系统

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行牢固脊椎融合术时胸腰椎后路临时固定。

- (1) 椎间盘突出、退行性病变辅助内固定；
- (2) Tx-Lx 骨折及脱位；
- (3) 肿瘤；
- (4) 脊柱矫形（包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯）；
- (5) 假关节形成；
- (6) 既往融合失败；
- (7) 椎管狭窄行椎板切除减压术；
- (8) 腰椎滑脱。

#### 7. 胸腰后路钉棒系统

适用于如下情况的患者进行牢固的胸腰椎后路固定，维持生理曲度，进行复位固定、融合、矫形。

- (1) 椎间盘突出、退行性病变辅助内固定；
- (2) Tx-Lx 骨折及脱位；
- (3) 肿瘤切除术后重建固定；
- (4) 脊柱矫形（包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯）；
- (5) 假关节形成；
- (6) 既往融合失败；
- (7) 椎管狭窄行椎板切除减压术；
- (8) 腰椎滑脱。

#### 8. 胸腰前路钉板系统

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行牢固脊椎融合术时胸腰椎前路临时固定。

- (1) 脊柱矫形（包括后凸、前凸和脊柱侧弯）；

- (2) 前柱不稳定；
- (3) 椎体楔形嵌压骨折（如 A.1.2 型）或爆裂骨折（如 A3 压型）；
- (4) 脊髓减压术的椎体全切与次全切；
- (5) 肿瘤。

#### 9.胸腰前路钉棒系统

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行牢固脊椎融合术时胸腰椎前路临时固定。

- (1) 脊柱矫形（包括后凸、前凸和脊柱侧弯）；
- (2) 前柱不稳定；
- (3) 椎体楔形嵌压骨折（如 A.1.2 型）或爆裂骨折（如 A3 压型）；
- (4) 脊髓减压术的椎体全切与次全切；
- (5) 肿瘤。

#### 10.椎间融合器

适用于下列情况进行脊柱融合术时支撑椎体，提供即刻稳定性，支持正常的骨性融合过程。明确适用部位为颈椎（Cx-Cx）或胸腰骶椎（Tx-Lx/S1）。通常与内固定装置配合使用。

- (1) 脊柱节段退行性失稳；
- (2) 脊柱节段创伤性失稳；
- (3) 脊椎滑脱；
- (4) 椎间减压术后(脊柱节段医源性失稳)；
- (5) 脊柱侧凸、后凸矫正。

#### （二）禁忌证

脊柱植入物的禁忌证不仅应包括手术的绝对禁忌证，还应包



括针对产品特点及患者特点的禁忌证，应对产品的禁忌证进行相关的评价，并在说明书中应予以限定。常见的禁忌证有以下内容：

- 1.明显的局部或全身严重感染；
- 2.手术部位没有足够组织覆盖的患者；
- 3.可能导致术后护理期间出现难以接受的固定失败或并发症风险的任何精神或神经肌肉疾患（相对禁忌证）；
- 4.妊娠（相对禁忌证）；
- 5.明确的或怀疑对产品所用材料过敏或异物敏感；
- 6.骨质疏松症、骨软化症或类似的骨密度降低是手术的相对禁忌证，因为他们可能会降低已达到的校正程度和/或机械固定的效果，尤其是对于高龄严重骨质疏松症患者；
- 7.系统性或代谢性疾病；
- 8.患者的总体健康状况不良，如冠心病、高血压等常规全麻手术禁忌证；
- 9.会导致植入物固定失败或者植入物本身因负荷过重而损坏的肥胖症；
- 10.患者不愿意或无能力遵循术后疗法和/或康复方案的指示；
- 11.精神疾病、药物滥用或酗酒；
- 12.由于疾病、感染或以往的手术操作而影响现存骨量，使之不能给植入装置提供足够的支撑和/或固定，并影响骨性融合。

### （三）不良事件

产品的不良事件是评价产品临床效果的重要部分，针对脊柱植入物的产品特点及患者特点，应对产品不良事件的情况进行相关评价，并在说明书中予以说明。常见的不良事件有以下内容：

- 1.融合失败（假关节形成）或延迟融合；
- 2.感染、无菌性炎症；
- 3.由于植入物存在而引起的疼痛、不适或感觉异常；
- 4.由于手术操作引起的神经、软组织或血管损伤；
- 5.由于应力遮挡导致的骨密度降低及骨吸收；
- 6.骨折及骨裂；
- 7.因神经根或硬膜的过度撑开牵引或损伤而导致的神经并发症；
- 8.对植入物的过敏反应；
- 9.椎体高度的降低；
- 10.植入物松动、脱落或断裂。

#### （四）注意事项及警告

针对脊柱植入物的产品特点，若存在产品的使用方法、防范措施以及其他警告事项与其他同类产品不同，应对其进行相关评价，并在说明书中予以限定。例如：在临床使用的过程中会存在配合其他内固定植入物使用的情况，从而会导致临床预期效果的不同。临床评价是应注意与脊柱植入物配合使用而导致临床预期不同的情形。

注：上述内容仅为常用脊柱植入物相关内容的举例，不涵盖脊柱植入物的全部内容，注册申请人可根据申报产品的实际情况进行申报。

## 附件 6

# 辅助生殖用穿刺取卵针注册技术 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穿刺取卵针类医疗器械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穿刺取卵针类医疗器械产品的一般要求,注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化,并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用,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/生产企业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穿刺取卵针,是指在体外受精-胚胎移植及其衍生技术操作过程中,用于穿刺卵巢中卵泡以获取卵母细胞的专用器械。

本指导原则不适用于卵巢穿刺活检针。

## 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、分类编码及名称的确定依据。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令第19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02穿刺取卵针。

#### 2.产品描述

产品描述应全面、详细，提供产品预期与人体、卵细胞接触的情况，包括接触部位、接触方式、接触时间，提供预期最长接触时间的确定依据及其支持资料。说明与该产品配合使用的产品如负压吸引装置。

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。穿刺取卵针可分为单腔穿刺取卵针和双腔穿刺取卵针，通常情况下一套完整的穿刺取卵针包括：穿刺针保护套、穿刺针、手柄、内圆锥接头、吸引导管、硅胶塞、真空导管、冲洗导管（双腔穿刺取卵针适用）等。

#### 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

参考GB/T19633系列标准，提供与灭菌方法相适应的最初包装的信息。初包装对穿刺取卵针弯折性能的影响应予以考虑。

## 5.产品适用范围和禁忌症

(1) 适用范围：用于穿刺卵巢中卵泡以获取卵母细胞。

(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、涂层、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 and 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

穿刺取卵针的构造、尺寸、表面及针管内部处理方式以及真空吸引装置等对术中疼痛和出血、卵细胞质量和随后的胚胎发育皆有影响。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的损害，以及真空吸引时对卵细胞潜在的损害可能。

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）若申报产品组成结构与已在国内上市同类产品差别较大，则需提供产品对获卵成功率、卵细胞形态影响的研究资料。

（3）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。

#### （4）特殊性能研究

对于注册申请人采用新材料制造的产品以及具有涂层或声称的更安全/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确认资料。

（5）说明与该产品配合使用的产品如负压吸引装置，明确负压值的范围并提交验证依据。说明产品是否需在超声引导下使用。

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 15811《一次性使用无菌注射针》

GB 18671《一次性使用静脉输液针》

GB/T 15812.1《非血管内导管 第1部分：一般性能试验方法》

YY/T 0313《医用高分子产品 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》

## 2.生物相容性评价研究

需对成品中与患者、卵细胞直接或间接接触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、鼠胚试验及热原；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/T 1535-2017《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》，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。

### 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  $1 \times 10^{-6}$ 。

（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，产品接触卵母细胞，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 系列标准（ASTM F 1980）。

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真实运输储存条件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。包装设计验证应考虑导管弯折对管道通畅性及对卵细胞的影响。

## 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

1. 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

体及卵细胞的影响进行评价和分析。

## 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。

### （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。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

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卵细胞及胚胎的影响。

(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；液体回流和漏气；卵细胞损伤；折损。

(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，使用过程中损伤组织及卵细胞。

(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。

辅助生殖用穿刺取卵针产品风险分析资料应注意危害发生

的对象包括受术者、卵细胞以及后续的合子和/或胚胎，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）及产品初包装信息。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.理化性能：外观、尺寸、微粒污染、耐腐蚀性、显影回声标志、还原物质、酸碱度、紫外吸光度、重金属限值、蒸发残渣、环氧乙烷残留限值（若适用）。。

2.产品使用性能相关指标：取卵针（刚性、韧性、穿刺力、针孔通畅）、管路（耐液压、耐吸引、水流量、管路畅通性、内圆锥接头、密封性）、拉伸性能（各连接部分）。

3.表面处理：如硅化处理、涂层成份及相关性能。

4.由于该产品直接接触卵细胞，产品技术要求中应包括鼠胚试验性能指标。

5.无菌。

6.细菌内毒素限值。

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。

不同涂层的穿刺取卵针应进行全性能检验。

## （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 18-07-02 的一次性使用穿刺取卵针免于进行临床试验。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.明确与配合使用的负压装置的注意事项，包括负压压力值的范围。

### 3.禁忌症

应列出禁忌症。

### 4.警示信息

应列出适用于穿刺取卵针的警告。警告中包括器械相关的严重不良事件或潜在的安全危害，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：“负压压力限值”等。与警告事项相同，注意事项中也应说明后果情况。

6.应提交标签、单包装的印刷版示意图。

7.应在说明书及标签上注明细菌内毒素限量及鼠胚试验结果。

## 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）

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.《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。

## 附件 5

# 水胶体敷料产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导水胶体敷料产品的研究开发、产品注册申报资料撰写和技术审评。

本指导原则是对水胶体敷料产品的一般要求，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查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能满足相关法规要求的其它方法，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、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地调整。所列出或引用的标准、指导原则、文件等，其最新版本适用于本指导原则。

## 一、适用范围

水胶体敷料是一类建立在伤口湿性愈合理论基础上的敷料，根据水胶体基质含量及用途的不同，水胶体敷料可分为薄型和普通型；根据其结构可分为有粘贴边型和无粘贴边型；根据其特殊使用部位的要求，还有骶尾型等特殊形状的产品。

水胶体敷料一般是由水溶性高分子颗粒（如羧甲基纤维素、



果胶等)与橡胶等粘性物混合加工而成的黏胶(水胶体层)片状敷料,具有水溶性高分子的吸收性能和橡胶的黏合性能。其外层若有覆膜层,一般为聚氨酯薄膜、聚氨基甲酸乙酯或聚氨基甲酸乙酯覆盖聚氨酯薄膜等材料;若有保护层,一般为离型纸等材料。

本指导原则适用于符合医疗器械定义、结构组成中以水胶体作为主材发挥作用、用于体表伤口、作为第三类医疗器械管理的片状水胶体敷料。

本指导原则不适用于其它形式的水胶体类产品(如水胶体膏剂、水胶体糊剂、水胶体粉剂、水胶体凝胶、水胶体油纱、水胶体与其他材质混合加工的敷料等)。对于含有活性成分或能释放活性物质/能量的物质、人/动物源性材料、组织工程材料、可降解材料等的水胶体敷料,还应遵循其它相关标准或指导原则等的要求,必要时需申请产品的属性界定,本指导原则不再赘述。

## **二、注册单元划分**

主要组成成分或配比不同的产品,应划分为不同的注册单元;管理类别不同的产品,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**

描述申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。

#### **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、原材料、结构性状及相应图示、作用机理、组成成分及组成比例、各组分在产品中的功能、灭菌方式、技术性能指标、使用方法、适用部位、预期用途等,以及是否属于本指导原则适用的范围等。

### 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、尺寸等加以描述。

### 4.包装说明

综述资料应包括有关产品包装信息，应当说明与灭菌方法相适应的初包装信息。

### 5.适用范围和禁忌症

注册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。

### 6.与已上市产品的比较

注册申请人应综述同品种/类似产品国内外研究及临床使用现状、发展趋势。描述本次申报产品与已上市同品种/类似产品的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目建议包括产品名称、结构组成、适用部位、预期用途、产品设计、原材料、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期、已上市国家等。已上市产品应符合本指导原则的定义范畴，可包括本企业或其它企业已上市水胶体敷料类产品。

## （二） 研究资料

至少应包含如下内容：

### 1.原材料控制

说明原材料的选择依据，明确产品的起始材料，列明产品生产过程中由起始材料至终产品所需全部材料（包括加工助剂等）的化学名称、供应商名称、商品名/材料代号、CAS 号、化学结

构式/分子式、纯度、分子量及分子量分布（如适用）等。原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议，所用原材料的质量控制标准和检验报告（包括材质单和进货检验报告）。

注册申请人应提交相关资料以说明各组分的安全性、有效性，如材料安全性数据表、相关毒理学数据、临床应用史等支持资料。

对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于产品预期临床用途的相关研究资料。

明确各组分的使用量/投料比、作用及终产品中各组分比例、建议以列表的形式提供；对生产加工过程中所使用的添加剂（如增粘剂、增塑剂、软化剂、抗氧化剂、调色剂等成分）、助剂等均应说明起始用量或浓度，助剂或非预期/不期待物质去除措施及对残留量的控制标准。说明原材料的配比依据，不同配方可能影响水胶体敷料的基本性能，如粘性、柔软性、透气性、吸水性及吸水后完整性等，建议提供相应的研究资料。

## 2. 产品性能研究

应当提供产品性能研究资料，包括有效性、安全性指标以及与质量控制相关的其它指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。应根据产品的性能特点，制定适合产品的技术指标和检验方法，并说明依据。

## 3. 生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应包括：

- （1）生物相容性评价的依据、项目和方法；
- （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。

应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物学评价或试验，在评价项目选择时应考虑产品累积使用的接触时间。

#### 4. 灭菌工艺研究

参照 GB 18280.1《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》等相应规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，并应开展以下方面的确认：

(1) 产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺对于水胶体敷料的影响；

(2) 包装与灭菌过程的适应性；

(3) 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。无菌保证水平(SAL)应不高于  $1 \times 10^{-6}$ ；

(4) 残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，应当明确残留物信息、控制标准及采取的处理方法，并提供研究资料。

#### 5. 产品有效期和包装研究

应提供产品有效期的验证资料。在稳定性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，并提交所选择测试方法的验证资料。应考虑加速/实时老化对于终产品的影响，以及产品的稳定性和批间可重复性。还应通过无菌检测、包装完整性检测证明产品在有效期内保持无菌状态。

产品包装验证可根据有关国内、国际标准进行，提交产品的

包装验证报告；必要时，考虑包装材料迁移对产品的影响。

## 6. 其它研究资料

结合申报产品的特点，如适用，开展证明产品安全性、有效性的其它研究，并提供研究资料。

### （三）生产制造信息

提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表，对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确关键工序和特殊工序的控制参数，例如水胶体密炼、挤出成型、覆膜等工序控制参数，提供产品加工过程中以及终产品的质量控制要求。

若产品有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

### （四）产品风险分析

按照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。注册申请人在产品准备申请注册上市前，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；制定产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

产品风险管理报告包括风险分析、风险评价、风险控制。产品风险管理资料至少应包括：

1. 产品安全特征清单；
2. 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、危害处境和可能发生的损害之间的关系）；
3. 风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考

YY/T 0316。

### （五）产品技术要求

产品技术要求的制定应符合《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）的法规要求。注册申请人应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术要求与检验方法。对注册申请人宣称的产品的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准，产品技术要求中的试验方法均应为已验证的方法。若对公认标准中的试验方法有所修改，应说明修改的内容及原因，并提交验证资料。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款，应说明不适用的原因。

常见的技术指标包括以下几点（不限于此）：

- 1.外观
- 2.尺寸
- 3.液体吸透量
- 4.阻水性
- 5.持黏性
- 6.剥离强度
- 7.可伸展性
- 8.永久变形
- 9.酸碱度
- 10.重金属含量
- 11.阻菌性

## 12. 无菌

## 13. 其它

如有不适用的项目，请予以说明。

产品技术要求中应明确列出规格型号并阐明各规格型号之间的区别和划分依据，产品结构及其示意图，产品各组成部分的材料、组成比例及质控标准，产品的灭菌方法、初包装材料、有效期等内容。

建议根据产品特点和在临床上所需达到的性能，增加相应的技术指标要求，如水胶体敷料使用后的剥离完整性等。注册申请人还应考虑主要成分、添加剂、助剂、非预期/不期待物质等是否存在潜在毒性等问题，必要时在产品技术要求中设定相应的指标加以控制。建议对产品的热原或细菌内毒素进行控制。

### （六）产品注册检测

若申报的产品包括多个型号，产品检测选取的典型性型号应当能代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，并说明典型性型号选择的依据。例如，组成、结构、薄厚、形状、性能等具有差异的产品，建议分别选取典型性型号，进行差异性检测。

### （七）产品动物实验

对于适用范围、宣称功效、作用机理、材料工艺等与已获准境内注册产品存在较大差异的，在开展人体临床评价前有必要进行动物实验初步确认其安全有效性的产品，应提交动物实验研究资料。

建议注册申请人建立与拟申报产品预期用途相对应的动物模型，并对模型选择的合理性进行说明和论证，还应充分考虑合理的动物模型数量，适当的对照及实验分组，观察时间等。

## （八）产品临床评价

### 1.水胶体敷料的临床评价考虑

水胶体敷料的临床评价应遵循医疗器械产品研究和开发的基本规律，通过科学的过程来评估产品临床效果和潜在风险，最终确定产品的安全性和有效性，并为产品使用说明书的撰写提供依据。在进行临床评价之前，应明确水胶体敷料的临床作用机理、对伤口的预期作用效果，可能带来的风险和可能出现的不良事件，并在临床评价时予以充分考虑。

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公告 2018 年第 94 号），对应《医疗器械分类目录》中 14-10-05 中举例Ⅲ类水胶体敷料或水胶体敷贴免于进行临床试验，豁免情况不包括：（1）适应症宣称可以促进上皮化、引导组织再生、促进伤口愈合、减轻疼痛、抗菌、防感染、抗病毒、止血、溶解坏死组织、减少疤痕、防粘连、作为人工皮/皮肤替代物等作用的产品；（2）宣称可以用于体内伤口、三度烧伤、感染创面、坏死组织较多的创面、发生创面脓毒症的患者等情况的产品；（3）含有活性成分的产品：如药品/药用活性成分、生物制品/生物活性成分、银、消毒剂等；（4）其他新型产品，如新材料、新作用机理、新功能的产品。

对于符合豁免条件的水胶体敷料，注册申请人提交申报产品相关信息与《免于进行临床试验医疗器械目录》所述内容的对比资料，以及申报产品与《免于进行临床试验医疗器械目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明和相应支持性资料。

对于不符合豁免条件的水胶体敷料，在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品



药品监督管理局通告 2015 年第 14 号)进行同品种产品的临床数据对比、分析、评价,并参考该指导原则要求出具评价报告,或通过临床试验来论证产品临床应用的安全有效性。

## 2.水胶体敷料临床试验的基本要求

对于水胶体敷料,如需开展临床试验,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局、中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第 25 号)等相关文件的要求。对于所宣称的产品功效,注册申请人应提交相应的、充分的、具有临床和统计学意义的临床数据支持。

### (1) 临床试验目的和类型

医疗器械临床试验的目的是对申请注册的水胶体敷料是否具有安全有效性进行科学验证。据此研究目的选择合理的研究设计类型,对该产品在使用环境、应用于目标人群时的效果进行准确评估,为临床试验确定重点,也为确定产品上市后,产品说明书上所标示的适应症提供临床试验证据。建议注册申请人采用随机、对照、前瞻性研究设计。

不同伤口的病因、病程发展、预期愈合时间、治疗方法、标准护理方式等均存在差异,针对不同的伤口类型建议提交相应的安全性和有效性临床数据,来支持申报的预期用途。

### (2) 研究人群

临床试验研究人群的选择,取决于产品预期使用的创面类型和程度。在试验开始之前,首先应根据水胶体敷料的特性和作用机理、适用的伤口类型等确定临床应用时的适应症人群,即患有某种类型伤口的患者,并根据临床试验的特点和可能的影响因素,制定入选标准和排除标准。这些标准除能够代表研究人群的

特征外，还应考虑可能对临床效果评价产生影响的相关因素，并进行控制。另外，需确定产品临床应用时的禁忌人群，如对水胶体敷料所含成分过敏的患者及其他不适合使用的人群。

### （3）对照组选择

建议选择已获准境内注册的、结构组成及适用范围相同或类似、有足够证据证明其治疗有效性的对照产品，并说明选择的依据，对照组和试验组患者都采用相同的治疗方法、标准护理等。为减少偏倚，临床试验应做到严格的随机分组，并且在采集临床试验观察指标时，要有防止主观倾向性的措施，必要时请第三方作为试验终点的判定者。

### （4）样本量估计

临床试验方案中应给出估计样本量大小的依据和方法。研究所需样本量与研究目的、主要评价指标、个体间变异程度有关，还与假设检验的具体内容以及 I、II 类错误、组间客观差异的大小有关，不同类型研究设计对样本量也有影响。对样本量进行估计时还应该考虑到受试者退出试验以及其它可预见的偏离试验方案的情况。

### （5）评价指标

敷料宣称的预期用途通常有两大类：改善伤口愈合；改善伤口护理。注册申请人应根据产品宣称的预期用途，选择相应的评价指标。对于宣称具有某项功能的产品（如促进上皮化、引导组织再生、促进伤口愈合、减轻疼痛、抗菌、防感染、抗病毒、止血、溶解坏死组织、减少疤痕、防粘连、作为人工皮/皮肤替代物等），应比较试验组与对照组的差异是否具有临床统计学意义。

评价指标应至少包括有效性指标和安全性指标，对不良事件

和禁忌症应有处理和预防措施，以减少患者的风险。临床试验过程中还需记录创面治疗护理情况、全身或局部用药的情况、患者基础疾病控制情况等影响因素。

**A.有效性评价指标（不限于此）：**

**a.主要疗效评价指标：创面闭合率**

创面闭合率=[（治疗前创面面积－治疗后创面面积）/治疗前创面面积]×100%。

若选择创面完全闭合的时间点作为临床试验观察终点，应记录创面闭合时间。“完全闭合”是指皮肤的完整性得到恢复，创面闭合时间是指创面闭合率达100%的天数。如果伤口的完全闭合仅能持续很短的一段时间，则这种闭合的临床意义非常有限。这种情况通常建议继续对评估指标进行测定，并进行研究。

鉴于水胶体敷料可能不用于创面愈合的整个周期，也可选择创面未完全闭合的时间点作为临床试验观察终点，记录创面闭合率，观察创面愈合速度，说明各观察时间点和观察终点选择的依据，并评估使用水胶体敷料后对整个创面愈合周期的影响。

**b.次要疗效评价指标：**如疼痛程度、渗液量、体液流失量、出血情况、产品使用是否方便、产品是否粘连伤口的新生肉芽组织、伤口愈合后质量（如愈合后疤痕情况、愈合皮肤的轮廓和感觉、皮肤斑纹或色泽的正常化）等。

**B.安全性评价指标（不限于此）：**

**a.全身/局部反应及安全性**

试验过程中观察患者全身反应及局部皮肤/粘膜有无刺激性，对于创面敷料记录创面分泌物及肿胀、疼痛等情况，是否加重创面感染、延缓创面愈合等。记录患者更换产品时有无明显疼

痛，是否在治疗中或治疗后出现不同于治疗前的症状或不适，如治疗部位局部创面或创面周围皮肤有无改变（如颜色改变、肿胀、皮疹或有瘙痒感等），有无全身不适。伤口深部软组织、韧带、骨膜或关节囊若出现不良变化，也应进行评估。当出现的伤口恶化现象（红肿、疼痛、感染、组织坏死、伤口大小增加、发热、需要重复清创或截肢等其它外科手术干预等）与试验产品相关时，或出现严重不良事件时，应考虑暂停临床试验。

#### b. 伤口感染发生率

临床上可以通过病变部位取样和细菌培养，获取病原学证据来评估伤口是否发生了感染。在未获得病原学证据时，亦可依据病变部位的红肿、温度、渗出物或脓液、气味、疼痛、全身体温升高、实验室检查白细胞增多等症状和体征，判断是否发生了伤口感染。

#### c. 统计不良事件发生率及程度

对于医疗器械的安全性评价，应该尽可能从每个临床试验中搜集相关的安全信息，最为常用的方法是通过受试者主动报告或研究者非诱导式询问试验过程中发生的所有不良事件获得。在临床试验过程中所有的安全指标都应该引起足够的重视。

### （6）临床终点的评估和量化

对临床试验来讲，评估临床终点的方法应预先确定，并在临床试验整个过程中做到统一规范。确定临床终点的时间，应基于所应用创面的疾病自身发展特点、产品宣称功效等来确定。在临床试验过程中需要定期对伤口进行测量，伤口的评分系统是决定研究有效性的基础，临床试验可以采用医学界已广泛接受的评分系统。对伤口特征进行评估量化的方法学，目前正处于不断的发

展过程中，不论使用何种方法，建议考虑以下因素：

#### A. 伤口的分类

参照国际公认的伤口分类及分级标准，确定伤口的大小、部位、持续时间、全身伤口总面积等，如存在多处伤口，要明确目标评价伤口。

#### B. 伤口的大小

测量伤口大小与其它伤口评估的参数，包括渗出液、坏死组织、腐肉、肉芽组织、窦道、潜行等，都是反映伤口变化的客观数据。常用的伤口测量方法有最大长度法、钟表法、复合法、照片法和循迹法等。

#### C. 伤口外观影像记录

建议对所有的研究部位都采用统一标准的照相和成像程序，记录临床观察时的伤口外观，并对病历报告表（CRF 表）中所记录的测量结果进行确认。

### （7）统计分析

在设计临床试验方案时，应考虑选择适合的统计分析方法，在统计分析前应制订详细的统计分析计划，并注意以下几点：

#### A. 统计分析方法

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。建议在意向性治疗（ITT）分析集进行统计分析，对于未能观察到安全性或有效性终点的受试者，应进行灵敏度分析，建议按照失败或者无效计算。

#### B. 基线资料的统计分析

在随机对照临床试验中，对入组时两组基线资料的均衡性分析可以评判临床试验的随机化方案执行质量。基线资料不仅包括

受试者人口学资料，还应包括有效性评价指标。

#### C.有效性指标的假设检验与总体参数估计

在统计分析计划中对主要疗效指标的统计假设应预确定一个明确的检验假设，如进行与标准治疗对照试验的优效性假设、与已获准境内注册对照产品的非劣效假设等进行检验，并正确选用相应的统计检验方法进行分析，对主要疗效指标的总体疗效范围进行估计，同时还应对水胶体敷料的次要疗效指标和有关产品性能特征进行统计分析，以满足临床试验目的的要求。

#### D.安全性指标的统计描述

对试验期间发生的所有不良事件均应进行分析，将可能与水胶体敷料有关的不良事件作为不良反应报告，并以分组列表方式直观表示，所列表应按不良事件累计系统显示其发生频度、严重程度以及与所用水胶体敷料的因果关系。

### （九）产品说明书、标签和包装标识

产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书、标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）、YY/T 1293.4等相关要求，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.进口产品说明书中内容应忠实于原文，提交完整版的原文说明书、标签及中文翻译件。

2.产品适用范围及相关性能介绍所宣称内容应有充分的支持资料，不能夸大。

3.使用说明应详细阐明所申报产品应用于患者时具体的操作步骤，是否需要配合其它产品使用；产品的单片使用时间和累积使用时限。

4.注明产品的组成成分，对产品所含成分过敏的患者，应有

相应的警示。

5.在说明书中明确产品的禁忌症、针对产品特点的特殊注意事项、警示信息、可能的不良反应及处理措施等。水胶体敷料一般不适用于渗液较多、坏死组织较多或有死腔、潜行、窦道、瘘管等的伤口，不适用于四周皮肤脆弱或已受刺激的伤口和骨、肌腱暴露的伤口，不适用于肉芽组织过度增生的伤口，不适用于感染性伤口或炎症期伤口、癌性伤口等，亦禁用于体内伤口、三度烧伤、创面脓毒症，建议注明。

6.建议注明“本产品的使用及更换应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求”或类似的警示性语言。

7.说明书中列出的性能测试或试验研究结果，应注明是来自体外试验、动物实验，还是人体试验。

8.产品的储存、运输要求。

9.其它应载明的内容。

#### **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）

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）
7. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准
8. YY/T 0471《接触性创面敷料试验方法》系列标准
9. YY/T 1293.4-2016《接触性创面敷料第4部分：水胶体敷料》
10. YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》
11. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds- Developing Products for Treatment
12. 《单纯性和复杂性皮肤及软组织感染抗菌药物临床试验指导原则》（原国家食品药品监督管理局《关于印发健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则等18项指导原则的通知》（国食药监注〔2012〕122号））

## **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。



## 附件 4

### 凡士林纱布产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导凡士林纱布产品的研究开发、产品注册申报资料撰写和技术审评。

本指导原则是对凡士林纱布产品的一般要求，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查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能满足相关法规要求的其它方法，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进行适时地调整。所列出或引用的标准、指导原则、文件等，其最新版本适用于本指导原则。

#### 一、适用范围

凡士林纱布是作为隔离敷料使用的创面敷料，用于创面与其他敷料之间、创面组织之间的隔离，用于创面的覆盖、引流和填塞，如皮肤移植的供皮区和移植区、浅度烧伤等。

凡士林纱布一般是由织物浸渍了白凡士林或黄凡士林加工而成。

本指导原则适用于符合医疗器械定义、结构组成中以凡士林纱布作为主材发挥作用的、作为第三类医疗器械管理的凡士林纱布。

本指导原则不适用于其它形式的油纱产品（如水胶体油纱、油纱布或羊毛脂醇油纱等）。对于含有活性成分或能释放活性物质/能量的物质、人/动物源性材料、组织工程材料或可降解材料等的凡士林纱布，还应遵循其它相关标准或指导原则等的要求，必要时需申请产品的属性界定，本指导原则不再赘述。

## 二、注册单元划分

主要组成成分或配比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

描述申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。

#### 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、原材料、结构性状及相应图示、作用机理、组成成分及组成比例、各组分在产品中的作用、规格型号、灭菌方式、技术性能指标、使用方法、适用部位、适用范围等，以及是否属于本指导原则适用的范围等。

#### 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产品的结构组成、性能指标加以描述。

#### 4.包装说明

综述资料应包括有关产品包装信息，应当说明与灭菌方法相

适应的初包装信息。

#### 5.适用范围和禁忌症

注册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。

#### 6.与已上市产品的比较

注册申请人应综述同品种/类似产品国内外研究及临床使用现状、发展趋势。描述本次申报产品与已上市同品种/类似产品的相似点和不同点，建议以列表方式表述，比较的项目建议包括产品名称、结构组成、适用部位、预期用途、产品设计、原材料、生产工艺、灭菌方式、性能指标、有效期和已上市国家等。已上市产品应符合本指导原则的定义范畴，可包括本企业或其它企业已上市凡士林纱布类产品。

### （二）研究资料

至少应包含如下内容：

#### 1.原材料控制

说明原材料的选择依据，明确产品的起始材料，列明产品生产过程中由起始材料至终产品所需全部材料（包括加工助剂等）的化学名称、供应商名称、商品名/材料代号、CAS号、化学结构式/分子式、纯度、分子量及分子量分布（如适用）等。原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议，所用原材料的质量控制标准和检验报告（包括材质单和进货检验报告）。境内原材料凡士林应符合《中华人民共和国药典》（以下简称中国药典）要求，进口凡士林原材料应符合美国药典或欧洲药典等要求。境内产品的脱脂棉纱布

或脱脂棉粘胶混纺纱布应符合 YY 0331《脱脂棉纱布、脱脂棉粘胶混纺纱布的性能要求和试验方法》要求。

注册申请人应提交相关资料以说明各组分的安全性、有效性，如材料安全性数据表、相关毒理学数据和临床应用史等支持资料。

对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于产品预期临床用途的相关研究资料。

明确各组分的使用量/投料比、作用及终产品中各组分比例、建议以列表的形式提供；对生产加工过程中所使用的添加剂、助剂等均应说明起始用量或浓度，助剂或非预期/不期待物质去除措施及对残留量的控制标准。说明原材料的配比依据，不同配方可能影响凡士林纱布的使用性能，建议提供相应的研究资料。

## 2. 产品性能研究

应提供产品性能研究资料，包括有效性、安全性指标以及质量控制相关的其它指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的理由及理论基础。应根据产品的性能特点，制定适合产品的技术指标和检验方法，并说明依据。

## 3. 生物相容性评价研究

生物相容性评价资料应包括：

- (1) 生物相容性评价的依据、项目和方法。
- (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。

应按照GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物学评价或试验，在评价项目选择时应考虑产品累积使用的接触

时间。建议结合产品接触创面的严重程度，进行热原的生物相容性评价研究。

#### 4.灭菌工艺研究

参照 GB 18280.1 《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》等相应规定，提交产品包装及灭菌方法选择的依据，经过确认并进行常规控制，并应开展以下方面的确认：

（1）产品与灭菌过程的适应性：应考察灭菌工艺过程对于凡士林纱布产品性能的影响。

（2）包装与灭菌过程的适应性。

（3）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。无菌保证水平（SAL）应不高于  $1 \times 10^{-6}$ 。

（4）残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，应当明确残留物信息、控制标准及采取的处理方法，并提供研究资料。

#### 5.产品有效期和包装研究

应提供产品有效期的验证资料。在稳定性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，并提交所选择测试方法的验证资料。应考虑加速/实时老化对于终产品的影响，以及产品的稳定性和批间可重复性。还应通过无菌检测、包装完整性检测证明产品在有效期内保持无菌状态。

产品包装验证可根据有关国内、国际标准进行，提交产品的包装验证报告。

#### 6.其它研究资料

结合申报产品的特点，如适用，开展证明产品安全性、有效

性的其它研究并提供研究资料。

### （三）生产制造信息

提交产品的生产工艺管理控制文件，详细说明产品的生产工艺和步骤，列出工艺图表，对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确关键工序和特殊工序的控制参数，例如不同规格产品凡士林浸渍的均匀性和载量稳定性的工序控制参数，提供产品加工过程中以及终产品的质量控制要求。

若产品有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

### （四）产品风险分析

按照 YY/T 0316 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。注册申请人在产品准备申请注册上市前，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。产品风险管理报告包括风险分析、风险评价和风险控制的产品的风险管理资料。至少应包括：

1. 产品安全特征清单。

2. 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、危害处境和可能发生的损害之间的关系）。

3. 风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表：对于风险管理报告及提交的风险管理资料的要求可参考YY/T 0316附录。

### （五）产品技术要求

产品技术要求的制定应符合《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

法规要求。注册申请人应根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术要求与检验方法。对注册申请人宣称的产品的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定。技术指标应不低于相关的国家标准或行业标准，产品技术要求中的试验方法均应为已验证的方法。若对公认标准中的试验方法有所修改，应说明修改的内容及原因，并提交验证资料。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款，应说明不适用的原因。

常见的技术指标包括以下几点（不限于此）：

- 1.外观
- 2.尺寸
- 3.纤维鉴别
- 4.每10cm纱线数
- 5.纱布单位面积质量
- 6.最小断裂力
- 7.醚中可溶出物
- 8.熔点
- 9.酸碱度
- 10.无菌
- 11.其它

如有不适用的项目，请予以说明。

产品技术要求中应明确列出规格型号并阐明各规格型号之间的区别和划分依据，产品结构及其示意图，产品各组成部分的原材料、组成比例及质控标准，产品的灭菌方法、初包装材料和有效期等内容。

建议对重金属含量进行控制。建议制定细菌内毒素限量要求。

建议根据产品特点和在临床上所需达到的性能，增加相应的技术指标要求。注册申请人还应考虑主要成分、添加剂、助剂、非预期/不期待物质等是否存在潜在毒性等问题，必要时在产品技术要求中设定相应的指标加以控制。

#### （六）产品注册检测

若申报的产品包括多个型号规格，产品检测选取的典型性型号规格应当能代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，并对选取典型性型号规格的理由进行详细说明，充分考虑产品的结构、组成比例、厚度、载量、包装材料、灭菌方式、不同规格的生产工艺和预期用途等因素。同时针对不同型号规格的差异性，进行差异性检测。

#### （七）产品动物实验

对于适用范围、宣称功效、作用机理和材料工艺等与境内已上市产品存在较大差异的，在开展人体临床评价前有必要进行动物试验研究初步确认其安全有效性的产品，应提交动物试验资料。

建议注册申请人建立与拟申报产品预期用途相对应的动物模型，并对模型选择的合理性进行说明和论证，此外，还应充分考虑合理的动物模型数量、适当的对照及实验分组和观察时间等。

#### （八）产品临床评价

##### 1. 凡士林纱布的临床评价考虑

凡士林纱布的临床评价应遵循医疗器械产品研究和开发的基本规律，通过科学的过程来评估产品临床效果和潜在风险，最



终确定产品的安全性和有效性，并为产品使用说明书的撰写提供依据。在进行临床评价之前，应明确凡士林纱布的临床作用机理、对伤口的预期作用效果，可能带来的风险和可能出现的不良事件，并在临床评价时予以充分考虑。

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），由医用脱脂纱布、凡士林、石蜡油制成，预期用途仅限用于创面引流、覆盖、填塞的凡士林/石蜡纱布，可免于进行临床试验，但豁免情况不包括以下情况：（1）适应症宣称可以促进伤口愈合、减轻疼痛、止血、减少疤痕、防粘连等作用的产品；（2）用于体内伤口等情况的产品；（3）含有活性成分的产品：如药品/药用活性成分、生物制品/生物活性成分、银、消毒剂等；（4）其他新型产品。

对于符合豁免条件的凡士林纱布，注册申请人提交申报产品相关信息与《免于进行临床试验的医疗器械目录》所述内容的对比资料，以及申报产品与《免于进行临床试验的医疗器械目录》中已获准境内上市医疗器械的对比说明和相应支持性资料。

对于不符合豁免条件的凡士林纱布，应在满足注册法规要求的前提下，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）进行同品种产品的临床数据对比、分析、评价，并按照该指导原则要求的项目和格式出具评价报告，或通过临床试验来论证产品临床应用的安全有效性。

## 2. 凡士林纱布临床试验的基本要求

对于凡士林纱布，如需开展临床试验，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）等相关文件的要求。对

于所宣称的产品功效，注册申请人应提交相应的、充分的、具有临床和统计学意义的临床数据支持。

### （1）临床试验目的和类型

医疗器械临床试验的目的是对申请注册的凡士林纱布是否具有安全有效性进行科学验证。据此研究目的选择合理的研究设计类型，对该产品在使用环境和应用于目标人群时的效果进行准确评估，为临床试验确定重点，也为确定产品上市后，产品说明书上所标示的适应症提供临床试验证据。建议注册申请人采用随机、对照、前瞻性研究设计。

不同伤口的病因、病程发展、预期愈合时间、治疗方法、标准护理方式等均存在差异，针对不同的伤口类型建议提交相应的安全性和有效性临床数据，来支持申报的预期用途。

### （2）研究人群

临床试验研究人群的选择，取决于产品预期使用的创面类型和程度。在试验开始之前，申办者首先应根据凡士林纱布的特性和作用机理确定临床应用时的适应症人群，即患有某种类型伤口的患者，并根据临床试验的特点和可能的影响因素，制定入选标准和排除标准。这些标准除能够代表研究人群的特征外，还应该考虑可能对临床效果评价产生影响的相关因素进行控制，例如烧伤创面的深度、部位和面积等。另外，需确定产品临床应用时的禁忌人群，如对凡士林纱布所含成分过敏的患者及其他不适合使用的人群。

### （3）对照组选择

建议选择境内已上市的、有足够证据证明其治疗有效性的对照产品，并详细说明选择的依据（包括结构、组成、载量、厚度、

适用范围等），对照组和试验组患者都采用相同的治疗方法、标准护理等。为减少偏倚，临床试验应做到严格的随机分组，并且在采集临床试验观察指标时，要有防止主观倾向性的措施，必要时请第三方作为试验终点的判定者。

#### （4）样本量确定依据

临床试验方案中应给出统计学上计算样本量大小的依据和方法。研究所需样本量与研究目的、主要评价指标、个体间变异程度有关，还与假设检验的具体内容以及 I、II 类错误、组间客观差异的大小有关，不同类型研究设计对样本量也有影响。对样本量进行确定时还应该考虑到受试者退出试验以及其它可预见的偏离试验方案的情况。

#### （5）评价指标

敷料宣称的预期用途通常有两大类：改善伤口愈合；改善伤口护理。注册申请人应根据产品宣称的预期用途，选择相应的评价指标。对于宣称具有某项功能的产品（如促进上皮化、引导组织再生、促进伤口愈合、减轻疼痛、止血、减少疤痕、防粘连等），应比较试验组与对照组的差异是否具有临床统计学意义。

评价指标应至少包括有效性指标和安全性指标，对不良事件和禁忌症应有处理和预防措施，以减少患者的风险。临床试验过程中还需记录创面治疗护理情况、全身或局部用药的情况、患者基础疾病控制情况等影响因素。

A. 有效性评价指标（不限于此）：

a. 主要疗效评价指标：创面闭合率

创面闭合率= $[(\text{治疗前创面面积}-\text{治疗后创面面积})/\text{治疗前创面面积}]\times 100\%$ 。

若选择创面完全闭合的时间点作为临床试验观察终点，应记录创面闭合时间。“完全闭合”是指皮肤的完整性得到恢复，创面闭合时间是指创面闭合率达100%的天数。如果伤口的完全闭合仅能持续很短的一段时间，则这种闭合的临床意义非常有限。这种情况通常建议继续对评估指标进行测定，并进行研究。

鉴于凡士林纱布可能不用于创面愈合的整个周期，也可选择创面未完全闭合的时间点作为临床试验观察终点，记录创面闭合率，观察创面愈合速度，说明各观察时间点和观察终点选择的依据，并评估使用凡士林纱布后对整个创面愈合周期的影响。

**b.次要疗效评价指标：**如疼痛程度、渗液量（或分泌物渗出量）、体液流失量、出血情况、产品使用是否方便、产品是否粘连伤口的新生肉芽组织、伤口愈合后质量（如愈合后疤痕情况、愈合皮肤的轮廓和感觉、皮肤斑纹或色泽的正常化）等。

**B.安全性评价指标（不限于此）：**

**a.全身/局部反应及安全性**

试验过程中观察患者全身反应及局部皮肤/粘膜有无刺激性，对于创面敷料记录创面分泌物及肿胀、疼痛等情况，是否加重创面感染、延缓创面愈合等。记录患者更换产品时有无明显疼痛，是否在治疗中或治疗后出现不同于治疗前的症状或不适，如治疗部位局部创面或创面周围皮肤有无改变（如颜色改变、肿胀、皮疹等）或有无瘙痒感，有无全身不适。伤口深部软组织、韧带、骨膜或关节囊若出现不良变化，也应进行评估。当出现的伤口恶化现象（红肿、疼痛、感染、组织坏死、伤口大小增加、发热、需要重复清创或截肢等其它外科手术干预等）与试验产品相关时，或出现严重不良事件时，应考虑暂停临床试验。

### **b. 伤口感染发生率**

临床上可以通过病变部位取样和细菌培养,获取病原学证据来评估伤口是否发生了感染。在未获得病原学证据时,亦可依据病变部位的红肿、温度、渗出物或脓液、气味、疼痛、全身体温升高、实验室检查白细胞增多等症状和体征,判断是否发生了伤口感染。

### **c. 统计不良事件发生率及程度**

对于医疗器械的安全性评价,应该尽可能从每个临床试验中搜集相关的安全信息,最为常用的方法是通过受试者主动报告或研究者非诱导式询问试验过程中发生的所有不良事件获得。在临床试验过程中所有的安全指标都应该引起足够的重视。

## **(6) 临床终点的评估和量化**

对临床试验来讲,评估临床终点的方法应预先确定,并在临床试验整个过程中做到统一规范。确定临床终点的时间,应基于所应用创面的疾病自身发展特点、产品宣称功效等来确定。在临床试验过程中需要定期对伤口进行测量,伤口的评分系统是决定研究有效性的基础,临床试验可以采用医学界已广泛接受的评分系统。对伤口特征进行评估量化的方法学,目前正处于不断的发展过程中,不论使用何种方法,建议考虑以下因素:

### **A. 伤口的分类**

参照国际公认的伤口分类及分级标准,确定伤口的大小、部位、持续时间、全身伤口总面积等,如存在多处伤口,要明确目标评价伤口。

### **B. 伤口的大小**

测量伤口大小与其它伤口评估的参数,包括渗出液、坏死组

织、腐肉、肉芽组织、窦道、潜行等，都是反映伤口变化的客观数据。常用的伤口测量方法有最大长度法、钟表法、复合法、照片法和循迹法等。

### C. 伤口外观影像记录

建议对所有的研究部位都采用统一标准的照相和成像程序，记录临床观察时的伤口外观，并对病历报告表（CRF 表）中所记录的测量结果进行确认。

## （7）统计分析

在设计临床试验方案时，应考虑选择适合的统计分析方法，在统计分析前应制订详细的统计分析计划，并注意以下几点：

### A. 统计分析方法

应在方案中明确写出将要采用的统计分析方法。建议在意向性治疗（ITT）分析集进行统计分析，对于未能观察到安全性或有效性终点的受试者，应进行灵敏度分析，建议按照失败或者无效计算。

### B. 基线资料的统计分析

在随机对照临床试验中，对入组时两组基线资料的均衡性分析可以评判临床试验的随机化方案执行质量。基线资料不仅包括受试者人口学资料，还应包括有效性评价指标。

### C. 有效性指标的假设检验与总体参数估计

在统计分析计划中对主要疗效指标的统计假设应预确定一个明确的检验假设，如进行与标准治疗对照试验的优效性假设、与已上市对照产品的非劣效假设等进行检验，并正确选用相应的统计检验方法进行分析，对主要疗效指标的总体疗效范围进行估计，同时还应对凡士林纱布的次要疗效指标和有关产品性能特征

进行统计分析，以满足临床试验目的的要求。

#### D.安全性指标的统计描述

对试验期间发生的所有不良事件均应进行分析，将可能与凡士林纱布有关的不良事件作为不良反应报告，并以分组列表方式直观表示，所列表应按不良事件累计系统显示其发生频度、严重程度以及与所用凡士林纱布的因果关系。

#### （九）产品说明书、标签

产品说明书、标签应符合《医疗器械说明书、标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）以及YY/T 1293.1《接触性创面敷料 第4部分：凡士林纱布》的内容要求，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.进口产品说明书中内容应忠实于原文，提交产品随附的完整版原文说明书、标签及中文翻译件。

2.产品适用范围及相关性能介绍所宣称内容应有充分的支持资料，不能夸大。

3.使用说明应详细阐明所申报产品应用于患者时具体的操作步骤，是否需要配合其它产品使用；产品的单片使用时间和累积使用时限。

4.注明产品的组成成分，对产品所含成分过敏的患者，应有相应的警示。

5.在说明书中明确产品的禁忌症、针对产品特点的特殊注意事项、警示信息、可能的不良事件及处理措施等。明确禁止在高压氧仓里使用。

6.建议注明“本产品的使用及更换应符合医疗部门相关操作规范及相关法规的要求”或类似的警示性语言。

7.说明书中列出的性能测试或试验研究结果，应注明是来自体外试验、动物试验、还是人体试验。

8.产品的储存、运输要求。

9.其它应载明的内容。

#### 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）

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）

7.《中华人民共和国药典》2015年版

8. GB/T 16886 《医疗器械生物学评价》系列标准

9. YY/T 0471 《接触性创面敷料试验方法》系列标准

10. YY/T 1293.1-2016 《接触性创面敷料 第4部分：凡士林纱布》

11. YY 0331-2006 《脱脂棉纱布、脱脂棉粘胶混纺纱布的性能要求和试验方法》

12. YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》



13. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Chronic Cutaneous Ulcer and Burn Wounds- Developing Products for Treatment [M]. 2006, 1-22.

14. 《单纯性和复杂性皮肤及软组织感染抗菌药物临床试验指导原则》（原国家食品药品监督管理局《关于印发健康成年志愿者首次临床试验药物最大推荐起始剂量的估算指导原则等18项指导原则的通知》（国食药监注〔2012〕122号））

## **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。

## 附件 3

# 金属髓内钉系统产品注册技术 审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范金属髓内钉系统产品的注册申报工作，帮助注册申请人理解和掌握该类产品的原理/机理、结构、主要风险、性能、预期用途等内容，用来指导注册申请人准备和撰写申报资料。同时也可以用于帮助审评人员把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性做出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认知水平和现有产品技术基础上形成的。因此，相关人员参考时应注意其适宜性，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。随着对产品理解的不断深入，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

本指导原则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。

## 一、适用范围

本指导原则涵盖的金属髓内钉系统适用于四肢骨折髓内固定，主要包括肱骨髓内钉、股骨髓内钉、胫骨髓内钉、关节融合髓内钉等。金属髓内钉系统通常由髓内钉主钉、锁定部件和封帽组成。通常采用符合 GB 23102、GB 4234、GB/T 13810、YY 0605.9 标准中已认可的金属材料制成。本指导原则不涵盖特殊设计或个性化定制金属髓内钉系统，但适用部分可参照本指导原则。

## 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）。根据产品的结构及组成可命名为金属带锁髓内钉（系统）、交锁髓内钉（系统）等。特征词可包括使用部位、结构特点、插入方式等。

### （二）产品的结构和组成

1.产品结构及组成：金属带锁髓内钉系统主要由髓内钉主钉、锁定部件和封帽组成。锁定部件可包括螺旋刀片、拉力螺钉、锁定螺钉。

2.产品型号规格划分：应在注册申报资料综述资料中提供产品各型号规格的划分原则。产品的型号划分应考虑产品的设计特点及适用部位，明确各型号的产品描述，包括明确系统结构特点、主钉结构特点、适用部位、骨折部位、插入方式等信息，其中系统结构特点包括交锁、带锁或者不带锁，主钉结构特点包括空心、实心，适用部位包括股骨、胫骨、肱骨等，骨折部位可分为近端、骨干、远端，插入方式分为顺行和逆行。例如股骨顺行髓内钉、股骨逆行髓内钉、股骨干部顺行髓内钉、股骨近端髓内钉等。

应在注册申报资料中提供主钉的长度、直径、角度（如适用）、锁定孔的结构、尺寸及位置；锁钉的长度、直径；封帽的直径等。明确临床使用时各组件间的配合关系。

### （三）产品工作原理/作用机理

髓内钉经骨远端或近端置入髓腔内，通过髓内固定的方式实现骨折断端固定，其对骨折的固定为应力分散式固定，而非应力遮挡式固定。

#### （四）注册单元划分的原则和实例

注册单元划分应符合《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）的要求。

主要组成材料不同的产品原则上应划分为不同的注册单元，作为组合使用的组件可以按同一注册单元申报，如髓内钉主钉、锁定部件（包括：锁钉（或螺栓）、拉力螺钉、螺旋刀片）、封帽等。产品的系统结构特点、固定原理不同的产品应划分为不同的注册单元，如带锁髓内钉或不带锁髓内钉。

#### （五）产品适用的相关标准

包括但不限于以下标准：

GB 4234.1-2017《外科植入物金属材料第 1 部分：锻造不锈钢》

GB 23102-2008《外科植入物金属材料 Ti-6Al-7Nb 合金加工材》

GB/T 12417.1-2008《无源外科植入物骨接合与关节置换植入物第 1 部分：骨接合植入物特殊要求》

GB/T 13810-2017《外科植入物用钛及钛合金加工材》

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 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 0341-2009 《骨接合用无源外科金属植入物通用技术条件》

YY 0605.9-2015 《外科植入物金属材料第 9 部分：锻造高氮不锈钢》

YY/T 0316-2016 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

YY/T 0640-2016 《无源外科植入物通用要求》

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 0019.1-2011 《外科植入物髓内钉系统第 1 部分：横截面为三叶形或 V 形髓内钉》

YY/T 0019.2-2011 《外科植入物髓内钉系统第 2 部分：髓内针》

YY/T 0591-2011 《骨接合植入物金属带锁髓内钉》

YY/T 0727.1-2009 《外科植入物金属髓内钉系统第 1 部分：髓内钉》

YY/T 0727.2-2009 《外科植入物金属髓内钉系统第 2 部分：锁定部件》

YY/T 0727.3-2009 《外科植入物金属髓内钉系统第 3 部分：连接器械及髓腔扩大器直径的测量》

YY/T 1615-2018 《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》

ISO 5832-1 《外科植入物金属材料第 1 部分：锻造不锈钢》

ISO 5832-3 《外科植入物金属材料第 3 部分：锻造钛-6 铝-4

钒合金》

ISO 5832-11《外科植入物金属材料第3部分：锻造钛-6 铝-7 镍合金》

上述标准包括了产品适用的相关标准。不包括根据产品的特点所引用的其他标准。本指导原则中所列标准适用最新版本。

#### （六）产品的适用范围/预期用途、禁忌症

产品的适用范围应与申报产品的性能、功能相符，并应与临床评价资料结论一致。

适用范围：该产品适用于四肢骨骨折髓内固定。根据申报产品具体的适用部位应对适用范围进行细化，明确适用部位。

禁忌症：

- 1.髓内钉入口处软组织严重损失；
- 2.感染（髓内钉入口处、髓腔、锁定部件固定处）；
- 3.小儿的干骺端骨折；
- 4.多数关节内骨折；
- 5.已被证明或怀疑对材料过敏；
- 6.任何能够增加固定失败或术后并发症风险的精神或神经肌肉性障碍；
- 7.感染性骨髓炎；
- 8.髓腔过小或闭塞；
- 9.其他手术禁忌症。

#### （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。

由于金属带锁髓内钉系统的结构较为复杂，设计验证要求较多，因此本指导原则着重以金属带锁髓内钉为例，介绍相关产品性能研究资料要求，其他髓内钉产品可参照相关要求，选择适用的验证项目进行验证。

### 1.1 技术要求性能制定及性能指标的确定依据

注册申请人应提供产品技术要求的研究和编制说明。对于金属髓内钉系统产品，注册申请人应结合临床适用部位的解剖结构及置钉方式等，提供关键尺寸参数的确定依据，如髓内钉主钉直径、长度、锁定孔的结构及关键尺寸，锁钉的直径和长度等。

### 1.2 力学性能要求

#### 1.2.1 基本要求

##### 1.2.1.1 主钉的静态四点弯曲

试验用于验证与髓内钉主钉设计和材料有关的弯曲强度和弯曲刚度。注册申请人可以参考 YY/T 0591 中的要求开展相关试验。

应关注该方法的适用性，即该方法特指在沿主体长度（ $WL \geq 10 \times \text{直径}$ ）明确定义了均匀开放或封闭截面工作长度（WL）的带锁髓内钉，并且其应用于股骨、胫骨、肱骨等骨干全长。

##### 1.2.1.2 主钉的静态扭转试验

髓内钉主钉扭转刚度会对周围骨和骨痂内的载荷转移和应力水平有影响，并且会影响骨愈合速率和强度以及骨的长期改建。髓内钉主钉静态扭转试验用于主钉性能的比较。

##### 1.2.1.3 主钉的弯曲疲劳试验

在正常的骨折愈合过程中，骨折愈合后可产生足够的力学支撑，从而会降低髓内钉的应力水平。而在骨支撑不足并且延迟愈合的情况下，骨愈合之前的几周时间内，髓内钉工作长度的非支撑区域可能会产生主应力。此时髓内钉的低循环弯曲强度则会变得很重要。髓内钉弯曲疲劳试验则正是用于验证髓内钉主钉的循环弯曲强度。

#### 1.2.1.4 锁定螺钉弯曲疲劳

在植入人体后，锁钉会受循环弯曲力作用。本试验用于表征带锁髓内钉锁钉循环弯曲疲劳强度。

#### 1.2.1.5 基于产品适应症选择性能研究

由于髓内钉系统在人体中的受力方式及受力水平未知，会受到多种因素如病人活动程度和类型、周围骨和软组织的状态、骨折类型、病人体重等的影响，因此建议注册申请人结合产品适用部位、结构设计以及骨折分型等，设计相关力学性能试验，以论证产品结构设计、尺寸以及材料等性能的合理性。

对于适用于股骨近端骨折（如转子间骨折、转子下骨折或者合并骨折等）的带锁髓内钉系统产品，需选取结构设计的最差情况，评价拉力螺钉/螺旋刀片/重建锁定螺钉与髓内钉主钉（下称主钉）连接部位的结构疲劳性能。建议通过包埋介质/模拟骨制成的股骨内模型（按照骨折分型制作骨折断面）/机械锁定结构将主钉固定在试验夹具内。采用包埋介质固定时，夹具内表面需带有防止包埋介质旋转的凹槽设计，使用软塞将主钉远端锁定孔和中空开孔封堵，防止包埋介质填充。主钉的远端干部（内外方向）在夹具的垂直平面内，主钉近端外偏角度模拟临床使用情况，根据骨折断面位置的最差情况设置主钉与拉力螺钉/螺旋刀片/重



建锁定螺钉的连接部位与包埋平面（或股骨模型骨折断面）的距离。按照制造商推荐的临床使用方法将螺钉置入股骨头（聚氨酯泡沫或其他模量和强度合适的高分子聚合物）中，根据预设的股骨头球心与主钉轴线的水平方向距离，将拉力螺钉/螺旋刀片/重建锁定螺钉与主钉锁定。将夹具固定在疲劳试验机基座上，主钉在冠状面和矢状面的倾斜角度可参照 ISO 7206-4: 2010 标准中规定的内收角度 $\alpha$  ( $10^{\circ}\pm 1^{\circ}$ ) 和后倾角度 $\beta$  ( $9^{\circ}\pm 1^{\circ}$ )，或者可参照人体中股骨受力方向并结合带锁髓内钉的设计特点和安装对线要求来设置冠状面和矢状面的倾斜角度。除上述试验对线设置外，也可在安装时不设置冠状面和矢状面倾斜角度，需注意该情形中拉力螺钉/螺旋刀片/重建锁定螺钉与主钉的连接部位以及主钉干部的受力模式与上述设置冠状面和矢状面倾斜角度情形的受力模式不同，不建议直接对比两种方法的试验数据。通过股骨头球心对试验样品施加垂直向下的载荷，在不同的载荷水平下建立 F-N 曲线，确定 106 次循环次数的疲劳极限，描述试验样品的断裂失效模式（如连接部位断裂失效、主钉断裂等），并结合临床使用部位的受力情况，说明其接受依据。

对于适用于股骨、胫骨远端干部骨折的带锁髓内钉产品，需选取结构设计的最差情况，评价远端锁定螺钉与主钉的连接部位的结构疲劳性能。将主钉远端部分固定在机械锁定夹具或模拟骨制成的股骨内模型内（按照骨折分型制作骨折断面），根据临床使用推荐的工作距离最差情况设置骨折断面与最靠近近端的远端锁定孔的距离，置入远端锁定螺钉。按照推荐的临床使用方法将近端螺钉置入股骨头（聚氨酯泡沫或其他模量和强度合适的高分子聚合物）中，将螺钉与髓内钉锁定。将夹具或股骨模型固定

在疲劳试验机基座上，主钉在冠状面和矢状面的倾斜角度可参照 ISO 7206-4: 2010 标准中规定的内收角度 $\alpha$ 和后倾角度 $\beta$ ，或者可参照人体中股骨受力方向并结合带锁髓内钉的设计特点和安装对线要求来设置冠状面和矢状面的倾斜角度。在不同的载荷水平下建立 F-N 曲线，确定 106 次循环次数的疲劳极限，描述试验样品的断裂失效模式（如远端锁定螺钉断裂等），并结合临床使用部位的受力情况，说明其接受依据。

### 1.2.2 力学性能最差情况选择

结合产品使用部位、结构设计特点等选择最差情况进行力学性能研究。最差情形可以借助有限元分析等手段选取。

YY/T 0591 中规定的髓内钉主钉静态四点弯曲性能、静态扭转试验、弯曲疲劳试验和锁定螺钉弯曲疲劳强度试验等试验用于对比产品设计、材料及尺寸等性能，建议结合临床预期适用部位，选取直径最小的髓内钉主钉和锁定部件进行相关试验。如有其他情形，注册申请人应提供最差情形选择的合理依据。

### 1.2.3 试验结果接受条件的确定依据

试验建议选用对比法，对比试样可选用已在中国境内上市使用的同类器械，产品的材料、性能、结构、组成及适用范围应具有可比性。

## 1.3 特殊加工工艺

对于钛合金产品，若其表面进行阳极氧化处理，为了评价表面处理工艺可能对产品性能产生的影响，可按照 YY/T 1615 《外科植入物钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》对材料的基体和阳极氧化层进行表征。

## 1.4 产品设计相关研究

#### 1.4.1 锁定部件的切出性能（Cut out）研究

注册申请人需考虑拉力螺钉/螺旋刀片的设计（如螺纹/螺旋结构设计、组件间的连接结构设计、尺寸规格等）、适用的骨折分型等因素，提供拉力螺钉/螺旋刀片在体外模拟条件下抵抗移位和切出的性能研究资料。试验方法可参照附录 1。

1.4.2 作为组合使用的组件材料不相同的，必要时应考虑电偶腐蚀效应。

YY/T 0591 中要求制造金属带锁髓内钉锁定部件的材料应与主钉材料一致。因此制造商若采用不同金属材质的锁钉部件与主钉配合，则需综合考虑材料的种类、产品植入时间等内容，必要时开展电偶腐蚀性能的研究。应考虑电偶腐蚀对髓内钉力学性能的影响。

#### 1.5 其他

产品若预期在 MRI 环境中使用，建议开展 MRI 兼容性研究，否则应在说明书中予以警示。

#### 2. 生物相容性评价研究

申报产品的生物相容性评价，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，应进行必要的生物相容性试验。

#### 3. 灭菌工艺研究

对于经辐照灭菌的产品，需明确辐照剂量及相关的验证报告，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。

#### 4. 产品有效期和包装研究

4.1 注册申请人应提交产品有效期研究确认资料，依据《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 0681.1) 对产品（包括包装）采用加速老化试验和实时老化试验的方式验证其有效期。产品的实时稳定性试验和加速稳定性试验应同时进行。如果首次注册时提交的是加速老化验证资料，注册申请人应继续实时稳定性试验。当加速老化试验结果与其不一致时，应以实时稳定性试验结果为准。

4.2 注册申请人应提交包装研究资料，依据有关国内、国外标准（如 GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM F2475、ASTM D4169 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。

4.3 根据《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) 的要求，无论加速稳定性试验还是实时稳定性试验，注册申请人均需在试验方案中设定检测项目、检测方法及判定标准。检测项目包括产品自身性能检测和包装系统性能检测两方面。前者需选择与医疗器械货架有效期密切相关的物理、化学检

测项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的医疗器械，需进行生物学评价。如适用，可采用包装封口完整性检测用于替代无菌检测。后者则包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等检测项目。其中，包装完整性检测项目包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验、目力检测和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验和模拟运输试验等。

#### （八）产品的主要风险

需根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别金属髓内钉系统产品的设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等全生命周期内各个环节的安全特征，从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、因功能失效、老化及存储不当引起的危害等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。

根据金属髓内钉系统的临床应用及发展史，其主要风险包括（但不限于）：

髓内钉相关设计的风险包括：结构不合理导致的断裂、生物相容性、感染、固定失效等；

髓内钉生产的风险主要包括：错误材料的使用、产品加工缺陷（如砂眼）、错误部件标记、标签错误、灭菌包装的密封性、灭菌过程等。已识别或可预见导致髓内钉临床使用风险包括：将髓内钉用于禁忌症或不适宜的患者；安装时的紧固等操作造成应力分布不匀导致的植入物断裂或失效；拉力螺钉太强/太弱的压力导致骨折不愈合或延迟愈合；过度使用切削工具，钝的切削工具的使用；重复使用一次性器械等。

### （九）产品技术要求应包括的主要性能指标

根据金属髓内钉系统的主要结构特点及预期用途，产品的技术指标主要包括产品的外观、尺寸、物理性能、化学性能和无菌性能等。不同注册申请人的产品参数根据设计要求可有所区别，并根据自身产品的技术特点制订性能指标要求，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的要求。具体内容可参见 YY 0341 标准。

主要性能指标包括：

- 1.材料
- 2.硬度
- 3.不锈钢产品的耐腐蚀性能
- 4.表面质量
- 5.尺寸

主钉的长度、直径；锁钉的直径。

#### 6.配合性能

包括主钉和锁钉部件的配合性能及主钉和封帽间的配合性能。

#### 7.经阳极氧化处理的钛合金产品

可参考 YY/T 1615-2018 《外科植入物钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》在技术要求中规定相关性能指标。

#### 8.无菌（如适用）。

主钉、锁定部件以及封帽等组件应从上述性能中根据其适用性分别制定相关性能指标要求。

### （十）同一注册单元内检验典型性产品确定原则和实例

髓内钉主钉、锁定部件和封帽均应分别进行检测。锁定部件

中拉力螺钉、螺旋刀片、骨栓和锁定螺钉应分别进行检测。如检测的样品不是所申报的所有产品，则应提供典型性样品的确定依据。

### （十一）产品生产制造相关的要求

1.根据产品设计方案，明确产品工艺流程，要求企业提交工艺流程图，标明产品关键工序和过程控制点。如：产品的主要工艺有机加工、折弯成型、清洗、包装、灭菌等工序。

需提供折弯成型、钛合金产品阳极氧化（如涉及）、清洗和精洗以及灭菌等关键工艺和特殊工序的工艺验证资料。

2.应要求企业提交研制、生产场地的相关信息，如：场地平面图。如有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

### （十二）产品临床评价要求

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）的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

#### 1.同品种医疗器械评价路径

在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》进行同品种产品的临床数据对比、分析、评价，并按照《医疗器械临床评价技术指导原则》要求的项目和格式出具评价报告。

选择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，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。与同品种医疗器械进行对比的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，或采用符合要求的境外临床试验数据。

## 2. 临床试验评价路径

选择进行临床试验，则应严格按照《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）进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。

开展临床试验研究时，在临床试验方案制定中需要考虑的因素：

### 2.1 临床试验设计类型

建议采用具有良好对照的前瞻性的随机对照临床试验。

对于常规设计的金属髓内钉系统，鉴于该类产品在实际临床应用中表现良好，且在研发及生产过程中没有发生本质改变，仅在结构设计、表面处理等方面进行改进或仅仅进行仿制，可在临床试验设计中应用单组目标值法，即临床试验不设立对照组。

### 2.2 临床试验观察时间

临床试验的持续时间取决于所有安全性和有效性数据的获得，应随访至骨折的临床愈合，至少为 6 个月，也可根据实际研究内容，适当延长观察时间。应在术后 7 天内、6 周、12 周、24 周进行临床随访评估。

### 2.3 临床试验评价指标及判定标准

#### 2.3.1 主要评价指标



主要评价指标以“产品有效率”为主要评价指标，将“产品有效”定义为同时满足以下要求（a）骨折愈合评价标准：局部无压痛及纵向叩击痛，局部无异常活动；术后 24 周骨折部位正侧位 X 线片上骨折间隙模糊或消失，或者正侧位 X 线片上可见连续性骨痂或骨小梁越过骨折线；（b）术后 24 周受试产品无变形或断裂。

### 2.3.2 次要评价指标

有效性指标：（a）手术复位内固定后骨折愈合时间；（b）手术医生对产品术中操作性能的评价，如手术时间，术中出血量等；此外，对于关节周围骨折，可纳入功能评分评价产品的有效性：

- ①肱骨骨折采用 **constant-murley** 肩关节功能评分；
- ②股骨转子间骨折采用 **Harris** 髋关节功能评分；
- ③股骨远端骨折采用 **AKS** 膝关节功能评分；
- ④胫骨远端骨折采用 **Mazur** 踝关节功能评分。

安全性指标：随访期间应观察金属髓内钉主钉和锁定部件的变形、断裂、松动，以及骨折不愈合、延迟愈合等不良事件的发生情况。

## 2.4 病例选择

### 2.4.1 入选标准

- 2.4.1.1 年龄范围：一般为 18-80 岁的患者；
- 2.4.1.2 性别；
- 2.4.1.3 疾病原因：创伤骨折、骨折后畸形愈合或不愈合；
- 2.4.1.4 骨折分型。

### 2.4.2 排除标准

如骨髓炎；病理性骨折；骨折伴有严重的软组织损伤；骨折合并血管损伤；骨折合并骨筋膜室综合征；严重骨缺损；严重多发伤；研究者通过病史与骨折部位 X 线片判断存在严重骨质疏松；全身系统性疾病；使用化疗药物；接受放射治疗；系统性使用皮质类固醇激素；使用生长因子；长期使用镇静催眠药（连续使用 3 个月以上）；长期使用非甾体类消炎药（连续使用 3 个月以上）；一年内有酗酒；不能保证在骨折愈合期间戒烟；药物滥用；研究者判断不适合入选的其他情况（如：代谢性骨病、小儿麻痹后遗症等）；拒绝签署知情同意书等。

### 2.4.3 受试者退出标准及退出受试者的处理

#### 2.4.3.1 退出标准

- ①受试者撤回知情同意书；
- ②研究者认为不再适合继续进行临床试验者；
- ③受试者死亡；
- ④受试者失访；
- ⑤申办者要求终止试验。

#### 2.4.3.2 退出受试者的处理

- ①记录最后一次生命体征、术后情况和局部体征检查、影像学资料和不良事件等；
- ②将终止试验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试验的受试者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事宜。

### 2.4.4 不同部位骨折病例的纳入比例

由于上肢和下肢的受力方式、愈合机理以及手术方式的不

同，建议合理分配上下肢病例的纳入比例，下肢占比不应低于50%。

## 2.5 对照产品的选择（如适用）

若选择随机对照试验，对照产品应选择目前临床正广泛使用的、对相应适应证的疗效已被证实并得到公认的来源于同一厂家生产的同一系统产品。对照产品的材料、设计、适应证与试验产品具有可比性。应提供对照产品的选择依据。

## 2.6 样本量的估算

若进行单组目标值试验，注册申请人应提供样本量足以评价该类产品安全性和有效性的统计学依据，包括以下内容：同类产品临床认可的主要评价指标的目标值、受试产品主要评价指标的预期疗效、I型误差 $\alpha$ 、II型误差 $\beta$ ；所用到的样本量计算公式；失访率的合理估计；使用的统计软件；引用的参考文献等。若进行随机对照非劣效试验，则需明确对照产品预期疗效和临床认可的非劣效界值；注册申请人应根据各自产品的性能指标选择对照品，并采用经典的统计学方法及国内外公认的统计学软件计算样本量。

## 2.7 人口统计学和基线特征

2.7.1 人口统计学资料：如性别、年龄、民族、身高、体重等；

2.7.2 临床疗效相关的基线数据：考虑因素包括疾病的阶段和程度、临床分类、疾病亚组，如骨折原因、骨折后至手术时间、骨折的临床症状观察和局部体征检查、骨折部位正侧位X线检查，软组织损伤类型（开放性/闭合性）、AO分型（组、亚组、限定）等；

2.7.3 既往病史：是否有骨质疏松、营养不良(钙、磷、蛋白质、铁等)、贫血、激素缺乏(生长激素、甲状旁腺素等)、放射治疗、吸烟、嗜酒、手术史、糖尿病史等。

## 2.8 统计分析方法

数据分析时应考虑数据的完整性。所有签署知情同意书并使用了受试产品的受试者必须纳入最终的统计分析。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据，并在研究方案中预先说明。

临床试验的数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集、符合方案集和安全集，研究方案中应明确各分析集的定义。全分析集中脱落病例主要评价指标缺失值的填补方法(如最差值法等)应在方案中予以说明，并进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。主要评价指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；安全性指标的分析应基于安全集。

应在方案中预先写明具体的统计分析方法、统计分析软件及版本。

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。若进行单组目标值试验，当受试产品主要评价指标的 95% 置信区间下限大于目标值，认为该临床验证成功，即受试产品达到行业认可的目标。若进行非劣效对照试验，受试产品与对照产品主要评价指标差值的 95% 置信区间下限大于非劣效界值，认为该临床验证成功。

对于同一患者存在两处骨折的情况，应对试验结果进行灵敏度分析，即分别对病例(可以随机选择一处骨折，或选择两处骨折中疗效较差者)及例次(所有植入物)进行统计分析。

对验证期间发生的所有有害事件的种类、严重程度、发生频

率及与验证产品的关系应列表描述。

### 3.关于接受境外临床试验数据

对于已有境外临床试验数据的医疗器械，其临床试验如符合《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）中的情形，可按照该路径提交临床评价资料，以论证产品的安全性和有效性。

#### （十三）产品的不良事件历史记录

不良事件的原因包含：断裂、内植入物变形、感染、固定失效、过敏反应、周围组织激惹等。

召回原因涉及包装、标志及标签错误、产品加工错误等原因，相关单位及部门可引以为戒，加强生产加工流程管控，减少错误的发生。

#### （十四）产品说明书和标签要求

金属髓内钉系统的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局令第 6 号）和 YY/T 0466.1 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。

产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项应依据临床评价或临床试验的结果进行确定。

产品有效期、灭菌产品采用的灭菌方法、非灭菌产品推荐采用的灭菌方法等信息应与产品技术报告所述一致。

说明书的警示中注明 MRI 内容，明确相关的试验结果，提示其存在的风险。应考虑肥胖对于固定效果及手术操作等的影响

并予以相应的警示。

### **三、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。

## 附录 1

### 拉力螺钉/螺旋刀片切出试验 (Cutout Test)

目前, 股骨带锁髓内钉用于转子间骨折内固定时, 存在股骨头轴向或侧向移位和拉力螺钉或螺旋刀片从股骨头切出 (cutout) 失效的风险<sup>[1]</sup>。固定失效的影响因素包括骨折类型和不稳定性 (如内侧壁是否完整)、解剖复位的质量、骨质疏松程度以及拉力螺钉或螺旋刀片放置位置 (尖顶距离 TAD, Tip-Apex Distance)<sup>[2-3]</sup>。本试验方法综合多种临床使用中的不利因素, 如髋关节受力、骨质疏松、不稳定骨折类型和不理想的置钉位置等, 评价不同设计的拉力螺钉/螺旋刀片在体外模拟条件下抵抗移位和切出的性能。

采用不超过 15pfc 等级的聚氨酯泡沫 (ASTM F1839) 模拟骨质疏松的股骨头, 聚氨酯泡沫制作成圆柱状, 股骨头直径 50 mm。按照制造商推荐的手术方法将拉力螺钉或螺旋刀片置入股骨头中, 然后将股骨头置入不锈钢套筒中 (厚度 5 mm), 尖顶距离 TAD 和螺钉的轴向偏距可参照文献中的参数设置 (尖顶距离 TAD 为 12.2 mm, 螺钉长轴与股骨颈轴线平行且向后偏心 7 mm<sup>[4]</sup> 或尖顶距离 TAD 为 45 mm, 螺钉沿股骨颈轴线置入, 股骨颈轴线与不锈钢套筒的轴线平行且向下偏心 5 mm<sup>[6]</sup>)。

将拉力螺钉/螺旋刀片固定在基座夹具上, 螺钉与夹具水平面的夹角保持与主钉在冠状面上角度一致, 固定方式与螺钉与主钉的连接方式和约束相同。不锈钢背板 (厚度 5 mm) 与套筒机械固定, 与聚乙烯支撑结构接触, 模拟拉力螺钉/螺旋刀片滑动

后不稳定转子间骨折（后内侧壁不完整）断面的接触的情形，允许股骨头内翻和旋转，但是限制股骨头向外侧移动。加载方向通过股骨头球心垂直向下，加载方向的倾斜角度可参照文献设定（夹角为  $19^\circ$ ，关节合力矢量角度  $16^\circ$  加上与股骨解剖轴外翻角度  $3^\circ$ <sup>[4]</sup>；或夹角为  $23^\circ$ ，关节合力矢量角度  $18^\circ$  加上与股骨解剖轴外翻角度  $5^\circ$ <sup>[5]</sup>；或加载方向与螺钉轴线的夹角  $29^\circ$ <sup>[6]</sup>）。通过水平轴承和聚乙烯球窝衬垫对股骨头施加循环压缩载荷，直至达到规定的循环周期或螺钉切出。加载方式可参照文献设定（正弦曲线， $R=0.1$ ，频率  $3\text{ Hz}$ ，循环周期  $100000$ ，载荷水平为  $0.8\text{ kN}$ 、 $1.0\text{ kN}$ 、 $1.2\text{ kN}$ 、 $1.4\text{ kN}$ <sup>[4]</sup>；或峰值为  $1.45\text{ kN}$  的双峰曲线<sup>[5]</sup>；或加载方向同时考虑髋关节屈伸角度，阶梯式加载，初始载荷  $600\text{ N}$ ，每个阶段  $700$  次循环，下一阶段载荷增加  $50\text{ N}$ ，直至螺钉切出失效<sup>[6]</sup>）。试验装置图如图 1 所示。

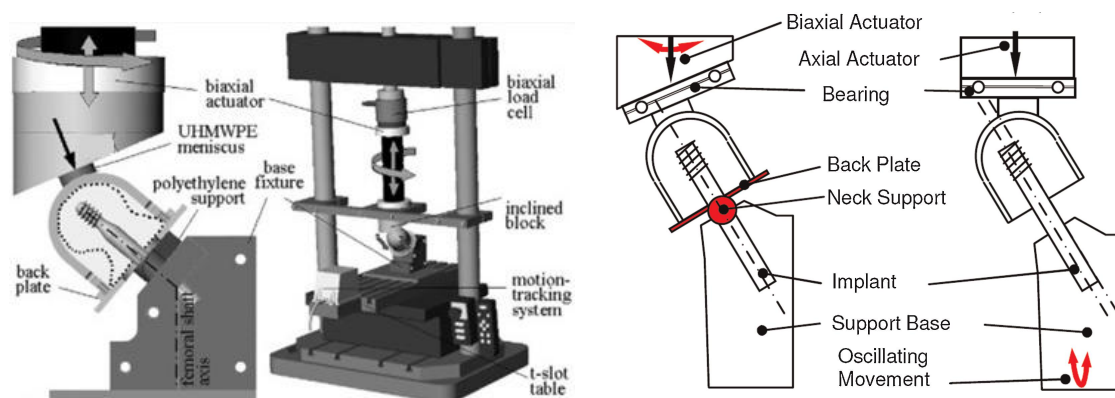


图 1 试验装置图

通过测试螺钉与不锈钢套筒之间的导电性探测螺钉是否发生切出，当螺钉切出股骨头与不锈钢套筒接触时，触发控制器停止试验机加载，记录经历的循环周期  $NCO$ 。另外，通过三维运动捕捉系统记录股骨头相对于螺钉的三维位移数据，计算股骨头



内翻角度 $\alpha_{\text{varus}}$  和绕股骨颈轴旋转角度 $\alpha_{\text{neck}}$ 。

### 参考文献

1.Yoshimine F, Latta LL, Milne EL. Sliding Characteristics of Compression Hip Screws in the Intertrochanteric Fracture: A Clinical Study. J Orthop Trauma. 1993; 7(4): 348-353.

2.Kim W, Han C, Park J, et al. Failure of intertrochanteric fracture fixation with a dynamic hip screw in relation to pre-operative fracture stability and osteoporosis. Int Orthop. 2001; 25: 360-362.

3.Baumgaertner MR, Curtin SL, Lindskog DM, et al. The value of the tip apex distance in predicting failure of fixation of peritrochanteric fractures of the hip. J Bone Joint Surg Am. 1995; 77: 1058-1064.

4.Sommers MB, Roth C, Hall H, et al. A laboratory model to evaluate cut-out resistance of implants for pertrochanteric fracture fixation. J Orthop Trauma. 2004; 18: 361-368.

5.Ehmke LW, Fitzpatrick DC, Krieg JC, et al. Lag screws for hip fracture fixation: evaluation of migration resistance under simulated walking. J Orthop Res. 2005; 23: 1329-1335.

6.Christopher T. Born, Bernhard Karich, Christoph Bauer, Geert von Oldenburg, Peter Augat. Hip Screw Migration Testing: First Results for Hip Screws and Helical Blades Utilizing a New Oscillating Test Method. J Orthop Res. 2011; 29(5): 760-766.

删除:

## 附件 2

# 人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在为注册申请人进行人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥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。

本指导原则系对人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥产品的一般要求，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。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

本指导原则适用于按照医疗器械管理的人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥产品，其他临床用途的骨水泥可结合使用情况

参考本指导原则适用部分。

## 二、注册单元划分

该产品由一般由粉体与液体两部分组成，粉体中包含聚甲基丙烯酸甲酯均聚物或含有聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物或者两者的混合物构成的聚合物粉体、过氧化二苯甲酰引发剂、二氧化锆或者硫酸钡显影剂等；液体中含有甲基丙烯酸甲酯（MMA）单体、N,N-二甲基对甲苯胺活化剂、对苯二酚阻聚剂等。

丙烯酸树脂骨水泥粉体和液体的组分和配比不同，引起产品性能及工作特性差异，原则上将产品划分为不同的注册单元。

## 三、注册申报资料要求

注册申报资料在按照《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）、《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》（国家食品药品监督管理局通告2009年16号）进行提供的基础上，还需包括但不限于以下几方面内容：

### （一）综述资料

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

2.注册申请人需明确骨水泥粉体和液体的主要成分及各自的含量（或比例）、粉体组分的形态、粒径分布等；提供产品原材料相关资料，包括各原材料来源、双方采购协议、质量控制标准等。注册申请人需提交相关资料以说明各组分的安全性、有效性，如材料安全性数据表、相关毒理学数据、相关临床应用史等支持资料。

- 3.说明组成材料中是否含有药品成分；若有，需提供药物名称（通用名及英文名称）、化学结构式、分子式、商品名称、含量、作用、药物在粉体中分散的方式。
- 4.明确产品包装规格，描述产品具体采用的包装容器的材料和规格，需说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。
- 5.适用范围和禁忌症：提供产品适用范围、预期使用环境、使用方法、适用人群及禁忌症信息。
- 6.提供参考的同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，需说明选择其作为研发参考的原因。同时列表比较说明产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、组成成分、制造材料、性能指标、适用范围等方面的对比情况。

（二）研究资料

1.产品理化性能研究

建议注册申请人依据下表对骨水泥的化学成分、物理性质等  
 进行规定并表征，如不适用，须说明理由。

表一 建议产品理化性能测试项目及相关测试方法

|           | 项目                    | 测试方法             |
|-----------|-----------------------|------------------|
| 混合和<br>应用 | 混合液体和粉体组分             | YY0459，ASTM F451 |
|           | 面团时间                  | YY0459，ASTM F451 |
|           | 固化时间                  | YY0459，ASTM F451 |
|           | 黏度：面团阶段之前挤出<br>面团阶段挤入 | YY0459，ASTM F451 |

|                | 项目                   | 测试方法                                |
|----------------|----------------------|-------------------------------------|
| 产品化学组成<br>(成分) | 液体的成分和粉体的成分          | YY0459, ASTM F451                   |
|                | 成分: 化学分子式, 结构, 添加剂等。 | 液态-核磁共振、傅里叶红外光谱法、高效液相色谱法/质谱分析       |
|                | 显影剂                  | 热重分析法/高温分解法                         |
|                | 纯度或微量元素              | 电感耦合等离子体质谱法、气相色谱法/傅里叶红外光谱法/质谱分析、滴定法 |
|                | 残留的低分子量物质            | 气相色谱法、高效液相色谱法/凝胶渗透色谱、液相核磁共振         |
|                | 可沥滤物 (如低分子量分子)       | 气相色谱法、高效液相色谱法/凝胶渗透色谱                |
| 分子量和聚合物结构      | 黏均分子量                | 黏度测量 (例如, 溶液)                       |
|                | 数均分子量Mn, 重均分子量Mw     | 凝胶渗透色谱 (带有以聚苯乙烯为标准材料的折射率检测器)        |
|                | 接枝, 线性或共聚            | 溶解度、溶胀、液相核磁共振                       |
|                | 结晶度 (%) (若适用)        | X射线衍射法、差示扫描量热法                      |
|                | 结晶温度 (若适用)           | 差示扫描量热法、动态机械分析                      |
|                | 玻璃化转变温度 (Tg) (若适用)   | 差示扫描量热法、动态机械分析                      |

|        | 项目                       | 测试方法                                               |
|--------|--------------------------|----------------------------------------------------|
| 物理性能   | 粉体的形态，粒径分布以及聚合物和显影剂的分散方式 | 用光学显微镜、扫描电镜的对粉体和固化骨水泥进行检测                          |
|        | 孔隙率表征                    | 用超声波扫描显微镜检测块状水泥（如激光扫描声学显微镜、C模式超声波扫描显微镜）和连续切片的固化骨水泥 |
|        | 固化过程中的尺寸变化（收缩率）          | 体积测量                                               |
|        | 吸水率%（溶胀）                 | 饱和度测试                                              |
|        | 液体吸收和聚合可能导致的材料老化         | 见表二相关力学性能测试                                        |
| 组分的稳定性 | 人工老化处理后的单体黏度的变化          | YY0459, ASTM F451                                  |
|        | 过氧化苯甲酰含量的变化              | 滴定法、傅里叶红外光谱法、气相色谱法                                 |
| 热性能    | 最高聚合温度                   | YY0459, ASTM F451                                  |

## 2. 丙烯酸树脂骨水泥的工作特性曲线研究

骨水泥粉体与液体按比例混合时会发生聚合反应，开始混合至完全固化，经历混合期、等待期、面团期、固化期，其工作特性直接影响临床使用时的操作时机，申请人在产品开发时需参照YY 0459《外科植入物 丙烯酸类树脂骨水泥》标准的方法对骨水泥的工作特性曲线进行研究，以指导临床骨水泥的操作。需描述骨水泥随温度（考虑临床使用环境的温度及变化区间）、时间

的性质变化特征。

### 3.丙烯酸树脂骨水泥的单体残留评价

注册申请人在产品开发过程中，需通过气相色谱或其他的可行性方法测定骨水泥固化后的单体残留量和单体可洗脱量，制定出单体残留及释放趋势的图，与已上市产品进行文献或试验结果对照。依据有关残留评价研究结果，给出安全性风险评估的合理性结论，以支持对残留单体毒性和产品的安全性评价。

### 4.丙烯酸树脂骨水泥的动静态力学性能项目

建议注册申请人依据下表对骨水泥力学性能进行评价和测试，如不适用，须说明理由。

表二 产品力学性能评价项目及相关测试标准

| 力学性能     |      | 推荐测试方法              | 测试标准                 |
|----------|------|---------------------|----------------------|
| 模<br>量   | 弯曲模量 | 4 点弯曲               | YY0459, ASTM<br>F451 |
|          | 抗压模量 | 单轴压缩                | YY0459, ASTM<br>F451 |
|          | 抗张模量 | 单轴拉伸                | ASTM D638            |
| 循环疲劳特性   |      | 单轴拉伸/压缩或单<br>轴拉伸/拉伸 | ASTM D638            |
|          |      | 3 或 4 点弯曲           | YY/T 1429            |
| 断裂韧度，KIC |      | 紧凑拉伸                | ASTM E399            |
|          |      | 切口弯曲                |                      |
| 疲劳裂纹扩展   |      | 紧凑拉伸                | ASTM E647            |

|                  |      |                         |                      |
|------------------|------|-------------------------|----------------------|
| 静<br>止<br>强<br>度 | 弯曲强度 | 4 点弯曲                   | YY0459               |
|                  | 抗压强度 | 单轴压缩                    | YY0459, ASTM<br>F451 |
|                  | 抗张强度 | 单轴拉伸                    | ASTM D638            |
|                  | 剪切强度 | 单侧剪切（面-面）               | ASTM D732            |
| 黏弹性              |      | 单轴压缩蠕变                  | ASTM D2990           |
|                  |      | 动态力学蠕变（进一步评价可考虑进行的力学实验） | 动态机械分析               |

## 5. 丙烯酸树脂骨水泥的生物相容性评价研究

作为长期植入体内使用的材料，注册申请人需要对丙烯酸树脂骨水泥的生物相容性进行评价。建议根据 **GB/T 16886.1** 标准中规定的与骨/组织持久接触的植入医疗器械进行评价，同时还需考虑并评估与血液接触或单体/颗粒进入血液循环系统等风险。按照 **GB/T 16886.12** 的推荐，样品制备时需考虑各组分、聚合时间、预期使用和浸提介质。材料需采用模拟临床使用的方法、以接触临床部位时固化的状态进行样品制备，以评价骨水泥在临床使用中对病人和使用者的危害。

6. 对于含抗生素骨水泥产品，注册申请人还需准备相关申报资料（包括但不限于如下方面）：

（1）提供药物名称（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、药物分散的验证资料；

（2）提供该产品与已获准进入中国市场的含抗生素骨水泥产品在所含药物种类、药物与医疗器械结合方式、所含药物的剂



量、释放速率等方面进行比较资料；

(3) 明确药物的来源；

(4) 若药物为外购，需提供双方供货协议或同类证明性文件，并明确注册申请人对药物的质量要求；

(5) 注册申请人需在技术报告中提供药物的药学、药理毒理研究资料综述；

(6) 提供含抗生素骨水泥产品的生产工艺流程及关键控制点的研究资料，重点关注药物与医疗器械结合工艺的研究资料、药物与医疗器械结合后的产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料、医疗器械与药物相互作用的研究性资料；

(7) 提供含抗生素骨水泥产品中药物含量选择依据的相关研究资料或文献资料；

(8) 提交药物释放速率的研究资料或文献资料；

(9) 提供含抗生素骨水泥产品的稳定性研究资料，并根据研究结果确定产品的贮存条件及有效期；

(10) 提供产品设计的立题依据，明确添加药物的目的、作用、工作机理及其必要性；

(11) 结合含抗生素骨水泥释放药物的速率及局部抗生素浓度变化、最低抑菌浓度（MIC）、防耐药变异浓度值（MPC值）明确小剂量局部使用抗生素是否引起耐药性，并提供相关的验证报告；

(12) 结合全国及部分地区的细菌耐药监测报告、中国人群中关节感染分离菌、抗生素的抗菌谱、抗菌活性、抗生素对主要目标细菌的耐药率等。请说明药物对细菌的敏感率在临床治疗时的可接受标准，提交支持文件，并提供含抗生素骨水泥治疗关节

感染有效性的证据。

## 7.灭菌/除菌工艺研究

描述用于保证产品无菌的质量保证体系，明确产品灭菌工艺方法和参数（环氧乙烷灭菌、辐照灭菌、超滤除菌）和无菌保证水平（SAL），需充分考量灭菌方式对产品及聚合后骨水泥性能的影响并提供灭菌确认报告。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。

## 8.产品有效期和包装研究

提供产品有效期和包装的验证报告（包括产品物理、化学、功能稳定性和包装密封稳定性的验证资料）。重点关注组分的稳定性，如单体黏度变化，过氧化苯甲酰含量的变化，以及骨水泥力学性能表现。

## 9.临床前动物实验

对于产品作用机理、单体释放行为或药代动力学与同类已上市骨水泥显著不同的产品，必要时，需开展动物试验对产品进行评价，建议根据产品预期用途在适合的动物模型中进行器械的性能评价。

## 10.其他资料

证明产品安全、有效的其他研究资料。

### （三）生产制造信息

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

性风险评估的合理性结论。

## 2.生产场地

有多个研制、生产场地，需概述每个研制、生产场地的实际情况。

### （四）风险分析资料

根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，注册申请人需对产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节实施风险管理。每一种可能的潜在危险（源），以及风险发生的原因、危险（源）水平、采取的降低风险的措施以及剩余危害可接受性评定。

### （五）产品检验报告

注册申请人需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，还需提供检验样品规格型号的选择依据。

所检验型号产品需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）产品技术要求

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

性能指标需根据产品特性制定，包括但不限于：

1.理化性能：外观、稳定性、内容物精度、挤入度（如适用）、凝固特性（面团时间、凝固时间、最高温度）、平均抗压强度、抗弯模量、抗弯强度、环氧乙烷残留量；

2.对于所含药品成分（抗生素等），需制定药物定性、定量指标。对抗生素的含量、抗生素释放量、抗生素维持有效释放量的最长时间、抗菌/抑菌性能试验进行规定并检测；

3. X 射线可见性；

4.热原；

5.无菌。

### （七）临床评价

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，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时，除《医疗器械临床评价技术指导原则》相关要求项目外，还需充分考虑本指导原则三、（二）研究资料中所列项目，对申报产品与同品种产品进行对比。进口医疗器械还需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。注册申请人通过医疗器械境外临床试验数据申报注册的，还需满足《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）的相关要求。涉及临床试验的需纳入使用骨水泥的髋关节病例或膝关节病例，各类型病例需分别具有统计学意义；临床观察时间不少于 12 个月；评价指标需充分考量假体植入后的稳定性。

### （八）产品说明书和标签

产品说明书和标签需符合《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，此外需注意：

1.明确骨水泥的各组分比例；

2.明确骨水泥的准备事项及与其配合使用的搅拌和注射装置的要求；

3.需列出禁忌症，如对产品原材料或成分有过敏史者禁用。相关抗生素过敏的提示（如适用）；

4.警示信息及防范措施：在植入骨水泥过程中和刚完成植入之后，必须谨慎监控血压、脉搏和呼吸，这些生命体征如出现任何重大改变，必须立即采取适当的措施；

5.明确产品的储存条件如温度、湿度等；

6.列出产品建议的操作环境温度，及相应温度下的工作特征。

#### **四、参考法规及标准**

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.《中华人民共和国药典》（2015 年版）

6. YY0459-2003 外科植入物 丙烯酸类树脂骨水泥

7. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

8.《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）

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

9. YY/T 1429-2016《外科植入物 丙烯酸树脂骨水泥 矫型外科用丙烯酸类树脂骨水泥弯曲疲劳性能试验方法》

10. Guidance for Industry and FDA- Class II Special Controls  
Guidance Document: Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone  
Cement

## 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。

## 附件 1

# 椎体成形球囊扩张导管注册技术 审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范椎体成形球囊扩张导管（以下简称球囊扩张导管）产品的注册申报工作，帮助注册申请人理解和掌握该类产品的原理、结构、主要风险、性能、预期用途等内容，用来指导注册申请人准备和撰写申报资料。同时也可以用于帮助审评人员把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性做出系统评价。

本指导原则所确定的核心内容是在目前的科技认知水平和现有产品技术基础上形成的。因此，相关人员参考时需注意其适宜性，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。随着对产品理解的不断深入，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

本指导原则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，但需提供详细的研究资料和验证资料。需在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

### 一、适用范围

本指导原则适用于经皮椎体后凸成形术（Percutaneous Kyphoplasty, PKP）中使用的球囊扩张导管的注册申报。

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 04-17-01。管理类别为 III 类。用于骨折的复位和/或在椎体松质骨内形成可供填充物填充的空腔。该产品只作为手术工具使用，不可用于植入。

本指导原则不适用于植入类型的囊袋以及机械结构的撑开器。

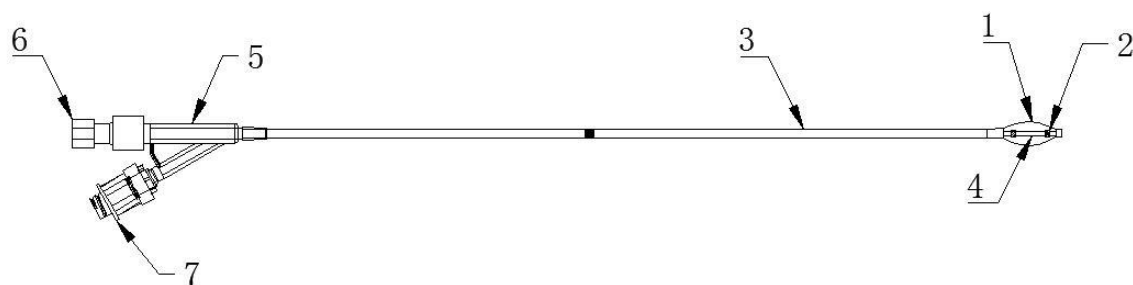
## 二、技术审查要点

### （一）产品名称要求

球囊扩张导管产品的命名需采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，或以产品结构和预期目的为依据命名，需符合《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）等相关法规的要求。

### （二）产品的结构和组成

椎体扩张球囊导管主要由囊体、显影环、导管（由外管和内管组成）、连接件、单向阀/鲁尔接头（若适用）组成；部分球囊扩张导管可包含预置支撑丝，预置支撑丝由螺纹帽和导丝组成（见图 1）。



- 1.囊体 2.显影环 3.外管 4.内管 5.连接件  
6.预置支撑丝 7. 单向阀/鲁尔接头（若适用）



图 1 球囊扩张导管结构示意图

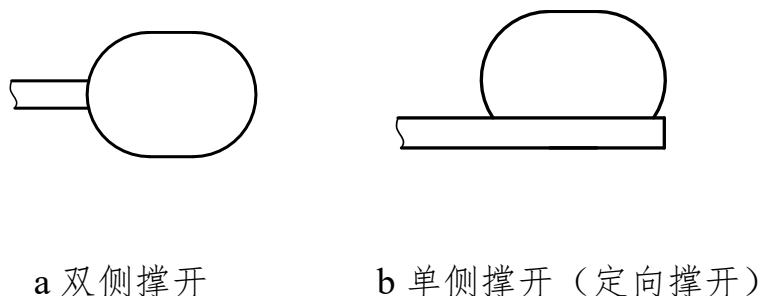


图 2 球囊撑开后的型式

导管可为不锈钢材料或高分子材料，显影环多为铂铱合金，鲁尔接头、连接件的材料为聚碳酸酯（PC）等高分子材料。球囊的材料可为聚氨酯（PU）等。需明确各组件材料牌号。

### （三）产品工作原理

球囊扩张导管通过经皮穿刺建立椎体的工作通道，通过该通道将球囊扩张导管置于椎体内，将球囊充压装置的锁定接头与球囊扩张导管的单向阀/鲁尔接头连接，用球囊充盈装置通过显影剂为球囊进行充压，实现球囊在椎体内逐渐扩张，建立注入骨水泥的空腔。产品为一次性使用，灭菌包装。

### （四）注册单元划分的原则和实例

球囊扩张导管可单独申报，也可与为完成同一个手术目的而配合使用的工具组合作为同一注册单元申报。囊体材料不同需划分为不同注册单元。

### （五）产品适用的相关标准

产品可参考的相关标准如表 1 所示。

表 1 相关产品标准

| 标准号               | 标准名称                                        |
|-------------------|---------------------------------------------|
| GB 4234.1-2017    | 《外科植入物金属材料第 1 部分：锻造不锈钢》                     |
| YY/T 0294.1-2016  | 《外科器械金属材料第 1 部分：不锈钢》                        |
| 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/T 1962.1-2015  | 《注射器、注射针及其他医疗器械 6%（鲁尔）圆锥接头第 1 部分：通用要求》      |
| GB/T 1962.2-2001  | 《注射器、注射针及其他医疗器械 6%（鲁尔）圆锥接头第 2 部分：锁定接头》      |
| 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 0149-2006    | 《不锈钢医用器械耐腐蚀性能试验方法》                          |
| YY/T 0285.1-2017  | 《血管内导管一次性使用无菌导管第 1 部分：通用要求》                 |
| YY/T 0285.4-2017  | 《血管内导管一次性使用无菌导管第 4 部分：球囊扩张导管》               |
| 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》                 |

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技术要求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。

#### （六）产品的适用范围、禁忌症

产品的适用范围需与申报产品的性能、功能相符，并与临床评价资料结论一致。

适用范围：

用于经皮椎体后凸成形术，通过球囊扩张建立骨水泥注入空腔。该产品只作为手术工具使用，不可用于植入。

相对禁忌症可包括：1.与椎体压缩骨折无关的神经压迫引起的根性痛；2.脊柱骨折或肿瘤进入硬膜外腔造成椎管容积变小者；3.严重的椎体骨折、椎体高度丢失 70%以上，比较难以治疗者；4.稳定性骨折无症状者；5.需同时治疗 3 个以上节段者；6.胸腰椎爆裂骨折。

绝对禁忌症：1.出血性疾病或可能增加出血可能性的治疗；2.患者对手术器械或植入物有已知严重过敏反应；3.椎弓根骨折；4.椎体感染或存在未控制的全身感染。

#### （七）产品的研究要求

##### 1.产品性能研究

需提供产品性能研究资料以及产品技术要求的编制说明，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。

虽然目前还没有完全适用于椎体成形球囊扩张导管的国家标准和行业标准，但是可以参照类似产品和相关产品的国家标准和行业标准，并结合实际使用情况制订相应的产品技术指标。例如可参照 YY/T 0285.4-2017《血管内导管一次性使用无菌导管第

4 部分：球囊扩张导管》制订检验项目。由于两者适用范围及结构组成的不同，注册申请人还需根据申报产品工作原理、使用环境及产品特点制定性能指标。

可从以下几个方面对产品的性能进行研究：

充盈压力：球囊整体在工装内充盈时所承受的压力值。

额定充盈容积（cc）：注册申请人规定的球囊最大充盈容积。

额定充盈压力（psi）：由注册申请人规定的球囊最大工作压力。建议在受限条件下进行测试，球囊整体在匹配工装中模拟理想使用状态，在额定充盈压力保持一定时间，各连接处应无泄漏，各组件应无阻塞、爆裂等现象。

最大充盈压力（psi）：球囊整体在匹配工装内，在高于额定充盈压力的情况下匀速缓慢升压，在球囊出现失效（如连接处或组件出现泄漏、爆裂等现象）前，可达到的最大压力。

$$\text{安全系数} = \frac{\text{最大充盈压力}}{\text{额定充盈压力}} \times 100\%$$

疲劳性能：球囊整体在匹配工装内，从初始状态充盈至额定充盈压力（可保持一定时间），卸压后重复上述步骤，且各连接处应无泄漏、各组件无阻塞、爆裂等现象，记录重复次数。

插入力：球囊扩张导管在未充盈状态下通过工作套管插入所需的力。

鲁尔接头及连接件参见 GB/T 1962 系列标准。

注册申请人还可以根据产品具体的性能要求以及对产品认知水平的提高，补充其他性能研究资料。

## 2. 生物相容性评价研究

（1）预期与人体接触的部分，均需要进行生物相容性评价，

必要时进行生物学试验。

(2) 实施或豁免生物学试验的理由和论证可参照《医疗器械生物学评价和审查指南》(国食药监械〔2007〕345号)中相关要求。

(3) 生物学评价及试验可参考 GB/T16886 系列标准。

3.灭菌工艺研究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。

对于经辐照灭菌的产品,需明确辐照剂量及相关的验证报告,具体的剂量确定依据可参照 GB 18280 系列标准。需评价辐照灭菌工序对于高分子部件性能的影响,并提供验证性能的确切依据、验证方案及报告,以及接受指标的确定依据。

#### 4.产品有效期和包装研究

(1) 注册申请人需按照《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)的要求,提交产品有效期研究确认资料。如果首次注册时提交的是加速老化验证资料,注册申请人需继续实际时间的老化试验。产品的实际时间的老化试验和加速老化试验需同时进行。依据 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》对产品(包括包装)进行加速老化试验和实际时间的老化试验的方式验证其有效期。实时稳定性试验结果是验证产品货架有效期的直接证据。当加速稳定性试验结果与其不一致时,需以实时稳定性试验结果为准。

(2) 注册申请人需提交包装研究资料,依据有关国内、国际标准进行(如 GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM

F2475、ASTM D4169 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需至少考虑以下因素：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。

（3）根据《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017 年修订版）》的要求，无论加速稳定性试验还是实时稳定性试验，注册申请人均需在试验方案中设定检测项目、检测方法及判定标准。检测项目包括产品自身性能检测和包装系统性能检测两方面。前者需选择与医疗器械货架有效期密切相关的物理、化学检测项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的医疗器械，需进行生物学评价。如适用，可采用包装封口完整性检测用于替代无菌检测。后者则包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等检测项目。其中，包装完整性检测项目包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验、目力检测和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验和模拟运输试验等。

#### （八）产品的主要风险

注册申请人需根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求，对产品全生命周期的各个环节实施风险管理，判断与产品有关的危险（源），估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性，确保剩余风险可接受。注册申请人提

供注册产品的风险管理报告需扼要说明：

1.在产品的研制阶段，已对其有关可能的危险（源）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.全部达到可接受的水平。

5.对产品的安全性的承诺。

表 2、表 3 是依据 YY/T 0316 的附录 E 提示性列举了椎体成形球囊扩张导管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。

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 | 设计参数不恰当：产品耐压和耐疲劳性能差、连接不牢固，均可能导致手术无效或对使用者或患者造成机械损伤。                                                                              |
| 不完整的要求 | 性能要求不恰当：性能参数与实际使用情况不匹配，导致机械损伤。<br>与人体直接接触部件材料的生物安全性问题。<br>服务中的要求不恰当：使用说明书未对球囊扩张导管进行说明，球囊扩张导管不能正常使用。<br>产品货架寿命不恰当：在标识的灭菌有效期前，已无法 |

| 通用类别     | 初始事件和环境示例                                                                                                                                               |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | 保证产品的无菌。                                                                                                                                                |
| 制造过程     | <p>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，导致球囊扩张导管不合格。</p> <p>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。</p> <p>灭菌服务方控制不充分：未按照经确认的灭菌参数进行灭菌，导致灭菌失败。</p> |
| 运输和贮藏    | <p>不恰当的包装：产品防护不当导致产品运输过程中损坏或无菌失效。</p> <p>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。</p>                                                  |
| 清洁、消毒和灭菌 | <p>清洁执行不恰当：未对产品清洁工艺进行确认或未按照确认过的参数进行清洁，导致清洁不彻底，产品有污染。</p> <p>灭菌执行不恰当：未按要求对产品进行灭菌，或未达到灭菌效果。</p> <p>灭菌后未按照要求进行解析，导致产品环氧乙烷残留量超标，对人体造成伤害。</p>                |
| 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                                                                                                                                |



| 通用类别 | 初始事件和环境示例                                                                                                              |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      | 品处置和废弃方法进行说明，或信息不充分                                                                                                    |
| 材料   | 生物相容性：与人体接触的导管部分或其他部件选择不当可致过敏等反应。                                                                                      |
| 人为因素 | <p>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；使用不适当的球囊规格；操作说明过于复杂，不易懂。</p> <p>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，不能正确使用球囊导管。</p> |

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。<br>环氧乙烷残留。 | 带有化学残留的产品使用于人体。<br>人体接触超出限值的环氧乙烷。 | 刺激患者中毒，引起炎症，伤害人体健康。 |
| 生物学的<br>(微生物污染) | 灭菌效果不佳；包装材料不适合选用的灭菌方法，灭菌后材料老化；封口参数不合理，封口强度过低。 | 有微生物污染的器械使用于人体。                   | 感染患者，进而感染与患者接触的人员。  |

| 危险    | 可预见的事件序列                                                        | 危险情况                    | 伤害                                                    |
|-------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------|
| 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，严重时危及患者生命。                         |
| 功能    | 球囊导管的耐压、耐疲劳性能、连接强度不够；产品在射线下无法探测；与其他器械匹配度差；器械尺寸设计不合理，达不到/超过病椎位置。 | 医生无法使用器械，性能不合格的产品使用于人体。 | 手术中断，延长手术时间；球囊破裂导致手术失败或对患者造成机械损伤；损伤到患者肌肉、椎体等非预期部位；瘫痪。 |

由于球囊扩张导管功能和结构的差异，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。注册申请人需按照 YY/T 0316 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。

#### （九）产品技术要求的主要性能指标

根据球囊扩张导管的主要功能和预期用途，产品的技术指标

主要包括产品的外观、尺寸、物理性能、化学性能和无菌性能等。不同注册申请人的产品参数根据设计要求可有所区别,并根据自身产品的技术特点制订性能指标要求,但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的要求。

在技术要求中明确型号规格划分说明。

产品技术要求中规定的“性能指标”部分建议参考以下内容:

1.外观。

2.尺寸:导管有效长度、导管外径、球囊长度、囊体在额定充盈体积时的尺寸;支撑丝直径、长度。

3.预置支撑丝:耐腐蚀性、配合性能等。

4.球囊扩张导管的射线可探测性。

5.化学性能:重金属,酸碱度,蒸发残渣,吸光度等。

6.物理性能

(1)球囊扩张导管的耐压性能:额定充盈压力,该值一般不得低于 300psi;

(2)连接部位连接强度;

(3)泄漏:球囊扩张导管的连接处或其他部分不应有液体泄漏。

7.无菌:产品应无菌。

8.环氧乙烷灭菌产品还应制定环氧乙烷残留量要求。

(十)同一注册单元内检验典型性产品确定原则和实例

在同一注册单元内所检验的产品需具有代表性。原则上不同类型的组件需分别选取典型性产品进行检验,还需综合考虑产品材质、结构以及功能的差异。

## （十一）产品生产制造相关的要求

1.根据产品设计方案,明确产品工艺流程,提交工艺流程图,明确特殊过程和关键工艺,提供特殊过程的确认资料以及关键工艺的验证资料。如:产品的主要工艺有机加工、球囊成型、球囊折叠、熔接/粘接、清洗、组装、包装、灭菌等工序。如有外购组件,还需提供外购组件质量控制要求等信息。

2.注册申请人需提交研制、生产场地的相关信息。如有多个研制、生产场地,需概述每个研制、生产场地的实际情况。

## （十二）产品临床评价要求

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)的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

### 1.同品种医疗器械评价路径

详见《医疗器械临床评价技术指导原则》中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。

### 2.临床试验评价路径

选择进行临床试验,则需严格按照《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)进行临床试验,并提交完整的临床试验资料。临床试验的设计可参考《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)。

境外注册注册申请人如有境外临床试验数据,可参照《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)的要求提交相关临床试验资料。

对于需要在境内开展临床试验的情况,开展临床试验研究

前，制定临床试验方案时建议考虑以下因素：

### （1）临床试验设计类型

为了保证试验结果的真实客观性和可比性，建议采用具有良好对照的前瞻性随机对照临床试验。采用其他临床试验，如成熟设计产品可考虑单组目标值方法，申办者需提供充分的理由解释试验结果的客观性和可靠性。

### （2）入选标准

**PKP** 主要用于骨质疏松导致的椎体压缩性骨折。

①年龄范围：一般为 50-80 岁的患者；

②骨骼情况：疼痛性骨质疏松椎体压缩骨折，骨密度提示存在骨量丢失或骨质疏松（DXA 骨密度 T 值 $\leq$ -2.5），主诉有明显的腰背部疼痛，无神经压迫症状；有明确责任节段（体格检查提示病变部位与影像学检查确定的节段一致）；

③疾病原因：骨质疏松性压缩骨折；

④充分知情并签署知情同意书。

### （4）排除标准

①椎体后壁不完整患者；

②伴有精神疾病或老年痴呆患者；

③有手术禁忌者；

④因神经受压而导致的腰背痛及相应神经症状；

⑤椎体感染或存在未控制的全身感染；

⑥高能量损伤所致创伤性椎体骨折，椎体后壁破坏广泛，较大范围不完整、后方韧带复合体损伤者；

⑦受试者合并的其他疾病限制其参加研究，不能依从随访或影响研究的科学性完整性，如患有风湿性关节炎、强直性脊柱炎

患者，筛选前 30 天内参加了其他药物或医疗器械临床试验；

⑧拒绝签署知情同意书。

(5) 受试者退出标准及退出受试者的处理

退出标准：

①受试者撤回知情同意书；

②研究者认为不再适合继续进行临床试验者；

③受试者死亡；

④受试者失访；

⑤申办者要求终止试验。

退出受试者的处理：

①尽可能记录最后一次生命体征、术后情况和局部体征检查、影像学资料和不良事件等；

②将终止试验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试验的受试者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事宜。

(6) 临床试验评价指标及判定标准

①主要评价指标：推荐使用术后 6 个月的有效率。将“产品有效”定义为同时满足以下要求：影像学方面，椎体矢状位 Cobb 角矫正率至少达到 30%；术后伤椎前缘高度比值至少达到 70%。疼痛缓解方面，术后 VAS 评分应小于 3 分。

a. 影像学评价：

矢状位 Cobb 角矫正率计算公式如下：

椎体矢状位 Cobb 角矫正率 = (术前椎体矢状位 Cobb 角 - 术后椎体矢状位 Cobb 角) / 术前椎体矢状位 Cobb 角 × 100%；

伤椎前缘高度比值计算公式如下：

伤椎前缘高度比值=伤椎前缘高度/伤椎上下椎体前缘高度的平均值×100%。

#### b.疼痛评价：

采用视觉模拟评分法（visual analogue scale，VAS）评估，共计 10 分，分值越低，患者疼痛程度越轻。

#### ②次要评价指标：

患者术后腰背部疼痛及功能状态（通常采用 Oswestry 功能障碍指数（Oswestry disability index，ODI）进行评价）、手术时间、骨水泥注入量、止痛药物服用情况等作为次要评价指标，综合评价临床试验结果。

安全性评价指标：是否存在骨水泥渗漏或产品部件失效引起的并发症；是否存在穿刺相关神经、脊髓损伤。

#### （7）临床试验观察时间

作为经皮椎体后凸成形术的关键工具，需对比术前和术后的治疗效果，相关观察指标的对比需包括术前、术后即刻以及术后 1 个月、3 个月、6 个月随访的各个观察点之间的对比。临床试验的持续时间取决于所有安全性和有效性数据的获得，建议至少随访至 6 个月，可根据实际情况适当延长，期间设置若干个观察点。

#### （8）对照产品的选择

对照产品需选择目前临床正广泛使用的、对相应适应证的疗效已被证实并得到公认的、来源于同一厂家生产的产品。对照产品的材料、设计、适应证与试验产品需具有可比性。需提供对照产品的选择依据。

### （9）样本量的估算

样本量一般以临床试验的主要评价指标进行估算。需在临床试验方案中说明样本量估算的相关要素及其确定依据、样本量的具体计算方法。

提供所选样本量足以评价所申报产品有效性的统计学证据，至少包括以下内容：对照组与试验组主要评价指标下的预期疗效、预期的组间差异、检验界值、显著性水平( $\alpha$ )、把握度( $\beta$ )、预期失访率、所用到的样本量计算公式或所使用的统计学软件、建议报告引用的参考文献等。

### （10）人口统计学和基线特征

①人口统计学资料：如性别、年龄、身高、体重、骨密度及骨代谢指标等；

②临床疗效相关的基线数据：考虑因素包括疾病的节段和程度、临床分类等；

③既往病史：是否有营养不良（钙、磷、蛋白质、铁）、血友病、激素缺乏（生长激素、甲状旁腺素等）、放射治疗、吸烟、嗜酒、手术史、糖尿病史、过敏病史、长期服用糖皮质激素病史等。

### （11）统计分析方法

需明示具体的统计分析方法以及统计分析软件及版本。

数据分析时需考虑数据的完整性，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需基于不同的分析集，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），研究方案中需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需足够保守并在方案中事先予以说明，必要时需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需同时在全分析集和符合方案集上进行；安全性指标的分析需基于安全集。

临床试验数据的分析需采用国内外公认的经典统计分析方法。临床试验方案需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，界值的确定需有依据。

对验证期间发生的所有不良事件的种类、严重程度、发生频率及与验证产品的关系将列表描述。

申办者需提供基于所有临床试验数据的统计分析报告，以便临床试验牵头单位根据此报告撰写临床试验总结报告。

### （十三）产品的不良事件历史记录

通过搜集已上市产品的相关投诉及不良事件，椎体成形球囊扩张导管常见不良事件有：充盈或排空问题；插入困难；球囊破裂、卡塞、泄漏等。

### （十四）产品说明书和标签要求

椎体成形球囊扩张导管的说明书和标签需符合《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 中的相关要求。

## 三、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 4

# 乙型肝炎病毒耐药相关的基因突变检测试剂 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乙型肝炎病毒耐药相关的基因突变检测试剂注册申报资料的准备及撰写,同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是针对乙型肝炎病毒耐药相关的基因突变检测试剂的一般要求,申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用,若不适用,需具体阐述理由及相应的科学依据,并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是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

乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)感染呈世界性流行,但不同地区 HBV 感染的流行强度差异很大。全国 2006 年乙型

肝炎血清流行病学调查表明，我国 1-59 岁一般人群乙型肝炎表面抗原（Hepatitis B surface antigen, HBsAg）阳性率为 7.18%，2014 年中国疾病预防控制中心开展的全国 1—29 岁人群乙型肝炎血清流行病学调查结果显示，1—4 岁、5—14 岁、15—29 岁人群 HBsAg 阳性率分别为 0.32%、0.94%和 4.38%，我国现有 HBV 感染者约有 8000 万。在临床治疗慢性乙型肝炎病毒感染的方案中，使用抗病毒药物是最主要的手段。抗 HBV 药物主要包括干扰素 $\alpha$ 和核苷（酸）类似物两大类，其中核苷（酸）类药物服用便捷，抗病毒效力强，不良反应较小，但核苷（酸）类药物在抗 HBV 治疗中需要长期服药，一旦出现病毒耐药，可能导致治疗失败、病毒 DNA 反弹、肝功能恶化甚至肝衰竭。因此，如何发现病毒耐药突变，进而合理调整治疗方案，在慢性乙型肝炎临床治疗中具有极其重要的意义。

HBV 属于嗜肝 DNA 病毒科 (hepadnaviridae)，HBV 基因组含有 4 个部分重叠的开放读框 (ORF)，即前-S/S 区、前-C/C 区、P 区和 X 区。其中 P 区编码聚合酶/逆转录酶，目前已知的核苷（酸）类药物的耐药突变均发生在 HBV 的 P 区。HBV 虽然属于 DNA 病毒，但其复制需经过以基因组 RNA 为复制中间体的逆转录过程。在此过程中，HBV 逆转录酶由于缺乏严格的校正机制，导致 HBV 复制过程中核苷酸错配率较高。HBV 复制的这种过程和特点，导致同一患者体内不同的 HBV 株基因序列之间也存在差异，因此，每一个患者体内的病毒都是由不同基因序列的病毒株组成的动态变化的病毒准种，不同基因序列的病毒株在病

毒准种中所占的相对比例，一方面取决于病毒株自身的复制能力，另一方面也受到机体免疫系统或药物的选择压力的影响。

抗病毒药物核苷（酸）类似物进入机体后，形成三磷酸活性成分，与机体天然的脱氧三磷酸核苷（dNTP）竞争性结合到 HBV 聚合酶上，使 HBV 的 DNA 链合成终止。如果患者体内的 HBV P 区序列发生突变，导致产生的 HBV 聚合酶与核苷（酸）类似物结合力降低，突变的 HBV 即不受核苷（酸）类似物的抑制或抑制能力下降，在继续应用核苷（酸）类似物治疗的情况下，突变株病毒由于对核苷（酸）类似物不敏感而逐渐成为优势株，从而导致患者对于核苷（酸）类似物的耐药。

乙型肝炎病毒的耐药突变分为原发性耐药突变和补偿性耐药突变，原发性耐药突变指药物作用靶位的基因及其编码的氨基酸发生突变，导致突变病毒株对治疗药物的敏感性下降。虽然原发性耐药突变株对药物的抵抗性增加，但也常导致突变病毒本身的复制能力下降。补偿性耐药突变指由于原发性耐药突变病毒株复制能力下降，在原发性耐药突变的基础上，病毒株在其它位点发生突变，这些突变可部分恢复突变病毒的复制能力或可导致突变病毒对药物敏感性的进一步下降。

目前经国家药品监督管理局批准用于抗 HBV 治疗的核苷（酸）类似物有拉米夫定（LAM）、阿德福韦酯（ADV）、恩替卡韦（ETV）、替比夫定（LdT）、替诺福韦酯（TDF）和富马酸丙酚替诺福韦（TAF）等。与拉米夫定常见耐药相关的突变为 rtM204I/V 和 rtL180M，其中 rtM204V 多与 rtL180M 联合出现，rtM204I 可单独出现。与阿德福韦酯常见耐药相关的突变为

rtN236T 与 rtA181V/T，两个位点可单独或联合出现。与恩替卡韦常见耐药相关的突变是在 rtM204V+rtL180M 基础上，再联合 rtT184、rtS202 或 rtM250 三个位点中至少一个位点的氨基酸替代突变。与替比夫定常见耐药相关的突变为 rtM204I，其它位点如 rtA181V/T 等尚存在争议。替诺福韦酯和富马酸丙酚替诺福韦目前尚未发现确认的耐药突变。

HBV 耐药相关的检测主要包括基因型耐药检测和体外表型分析等。

HBV 基因型耐药检测是指采用分子生物学方法检测已在体外表型分析中被证实与抗病毒药物耐药相关的 HBV 突变的临床检测。目前已批准产品采用的方法主要包括：PCR-测序法（direct PCR sequencing）、基因芯片法（gene chip）、PCR-反向杂交法（PCR-reverse hybridization assay）、实时荧光 PCR 法（real-time PCR）等。

HBV 体外表型分析（in vitro phenotypic analysis）是公认的确认真耐药的检测方法，通过体外复制系统证实检测到的 HBV 突变会降低其对抗病毒药物的敏感性，常用半数有效浓度（50% effective concentration, EC<sub>50</sub>）或半数抑制浓度（50% inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>）来评价耐药程度的高低。其方法是将含有待检测耐药突变位点的 HBV 全基因组导入肝细胞来源的细胞系，再将不同浓度梯度的核苷（酸）类似物加入细胞培养液中，经过一定培养时间后检测药物作用下 HBV DNA 的复制情况，计算 EC<sub>50</sub>，通过与野生株病毒的 EC<sub>50</sub> 比较，判断该突变对核苷（酸）类似物的敏感性。当抑制病毒复制所需的 EC<sub>50</sub> 与野生株相比增

加 100 倍以上称为高度耐药、10—99 倍为中度耐药、2—9 倍为轻度耐药。

## （二）本指导原则适用范围

本指导原则所述乙型肝炎病毒耐药相关的基因突变检测试剂是指利用分子生物学技术，对人体血清/血浆样本中乙型肝炎病毒耐药突变位点进行定性检测的试剂。临床适用人群为核苷（酸）类似物治疗过程中出现病毒学突破的患者。除非有明确证据表明初治患者感染 HBV 来自接受核苷（酸）类似物抗病毒治疗患者，一般不主张对初治患者进行基因型耐药检测。

本指导原则是基于实时荧光 PCR 方法对产品相关申报资料提出要求，其他方法学的产品可依据产品特性确定其中具体内容是否适用，如不适用，可另行选择符合自身方法学特性的技术要求或评价方法。

本指导原则适用于进行产品注册和相关许可事项变更的产品。其他未尽事宜应当符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）（以下简称《办法》）等相关法规要求。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、有关产品主要研究结果的总结和评价以及同类产品批准上市情况及异同比较等内容，其中，预期用途应明确所检测的耐药突变位点，所检测的耐药突变位点与相应药物的相关性，该突变位点为原发性耐药突变还是补偿性耐药突变，耐药性突变对

药物敏感性的影响，相应药物累积耐药发生率以及是否有交叉耐药等。同类产品情况应着重从所检耐药突变位点、相关产品所采用的技术方法、性能指标、临床应用情况以及境内外批准上市情况等方面阐述申请注册产品与境内外同类产品的异同等。对于新的耐药突变位点，需要提供新位点与预期药物敏感性之间关系的文献资料，包括但不限于国内相关指南或专家共识，以及基于中国人群的充分的临床数据等。

综述资料的撰写应符合《办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）（以下简称 44 号公告）的相关要求。

## （二）主要原材料研究资料

以实时荧光 PCR 方法为例，应提供引物、探针、DNA 聚合酶、dNTP、尿嘧啶糖基化酶（如有）等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以及企业参考品的原材料选择、来源、质量指标、制备方法及阴阳性的确认过程等的研究资料。

若主要原材料为企业自行生产，其生产工艺必须相对稳定，并提交主要原材料制备过程的研究资料；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。

1. 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。

2. 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和筛选的过程，提供引物、探针核酸序列、模板核酸序列及两者的对应情况，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。

3. 酶：需要的酶主要包括 DNA 聚合酶，其质量标准如下：

3.1 DNA 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。

3.2 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，如使用其他工具酶，应提供其详细的研究资料。

4. dNTP：质量标准应包括纯度、浓度、保存稳定性及功能性实验等。

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。对于此类产品，质控体系主要包括阳性质控品、阴性质控品和内对照。申请人应明确质控品的原料来源、质量标准、质控品阴阳性的确认方法，并提交相关验证资料。各种质控品均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，并且与被测临床样本在整个试验过程中保持相同的检测方式，质控品的基质应与实际检测样本基质一致或接近。

有关质控品和内对照的具体要求包括以下几个方面：

5.1 阳性质控品中应包含试剂盒所检测的主要突变类型，建议采用含有灭活乙肝病毒或假病毒的样本。企业应对阳性质控品的检测结果做出明确的范围要求（如 Ct 值）。



5.2 阴性质控品应包含未发生耐药突变的野生型乙肝病毒核酸，可采用含有灭活乙肝病毒或假病毒的样本，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 内对照（内标）可以对管内抑制导致的假阴性结果进行质量控制，申请人应对内对照（内标）的引物、探针设计和模板浓度做精确验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶基因检测造成的抑制。对内对照的检测结果亦应做出明确的范围要求（如 Ct 值）。

6. 企业参考品：应提交有关企业参考品的原料选择、制备、阴阳性确认等试验资料。企业参考品应充分考虑产品性能验证的需要进行设置。具体要求如下：

#### 6.1 阳性参考品

阳性参考品制备应采用经灭活的、待测乙肝病毒耐药突变阳性的样本，通过测序、同类已上市产品检测或者其他恰当的方法确认耐药突变情况。阳性参考品应包含试剂盒所能检测的所有耐药突变位点，对于罕见突变型或复杂突变型可采用假病毒样本。

#### 6.2 阴性参考品

阴性参考品制备应采用经灭活的、确认靶序列未发生待测突变的乙肝病毒阳性样本，样本类型与适用样本类型一致。同时应尽量包含适用范围以外的其它乙肝病毒基因突变阳性样本，和其它病原体阳性样本。

#### 6.3 检测限参考品

可选择最低检测限水平或略高于检测限的水平，明确参考品中乙肝病毒核酸浓度和乙肝病毒基因突变百分率，应包含所有的

耐药突变位点，采用适当的阳性检出率（如 95%（ $n \geq 20$ ））作为最低检测限参考品的评价标准。检测限参考品可采用经灭活的、待测乙肝病毒耐药突变阳性样本和假病毒等模拟核酸样品进行适当的配制。

#### 6.4 精密度参考品

精密度参考品应包含申报产品声称的主要耐药突变位点，试剂盒包含不同反应体系时，精密度参考品应至少包含每个反应体系的代表性位点，并至少包括弱阳性（低浓度突变）水平。精密度参考品制备应采用经灭活的、待测乙肝病毒耐药突变阳性的样本。

#### （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，包括样本类型、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。

分析性能评价的试验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）文件或国内有关体外诊断试剂性能评估的指导原则进行。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. 准确度

采用多份包含及不包含待测突变位点的 HBV 核酸阳性临床样本，将试验用体外诊断试剂与 Sanger 测序或已上市同类产品等进行对比试验，评价检测结果一致性。样本应包括所有阳性突变位点，并包含不同浓度水平。

考虑到同一耐药突变发生在不同基因型毒株时对检测准确度的影响，准确度评价中应适当纳入各种 HBV 基因型（至少包括 B、C、D 型）样本，若某些基因型的耐药突变较为罕见，可以采用假病毒样本。

### 3. 最低检测限

针对所有待测突变位点进行评价，建议采用 95% ( $n \geq 20$ ) 的

阳性检出率作为最低检测限确定的标准。对于此类产品，扩增反应终体系中的耐药突变序列所占百分率和总核酸浓度两个因素对最低检测限的影响较大，终体系中耐药突变序列所占百分率越高、所含的总 DNA 量越多，则越容易检出。因此，试剂盒最低检测限评价主要考虑以下两个方面。

3.1 在扩增反应终体系特定核酸浓度下，耐药突变序列所占百分率的最低检测限。

采用野生型临床样本和具有目标基因突变的假病毒样本提取的核酸储备液进行不同比例混合，确定扩增反应终体系中的核酸浓度，并逐渐调整野生型和耐药突变型核酸储备液的比例以得到含不同突变序列百分率的混合液。对各份混合液进行不少于 20 次的重复检测，确定 95%阳性检出率水平下的最低百分率，作为在固定的核酸浓度条件下，可以检测到的最低的突变序列百分率。

3.2 在特定突变序列百分率下，反应终体系中核酸浓度的最低检测限。

采用野生型临床样本和具有目标基因突变的假病毒样本提取的核酸储备液进行特定比例混合，再逐级稀释成不同核酸浓度样本，分别对各梯度浓度样本进行不少于 20 次的重复检测，确定 95%阳性检出率的最低核酸浓度。

#### 4.精密度

应对每项精密度评价指标的接受标准做出合理规定，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

4.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除检测试剂（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、时间、地点、检测轮次等要素进行相关的验证。

4.2 应针对所有待测突变位点进行精密度验证。使用临床样本进行评价，样本浓度水平应至少包含弱阳性和中/强阳性，并根据产品特性设定适当的精密度要求，精密度评价中的每一次检测均应从核酸提取开始。

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

## 5.分析特异性

### 5.1 交叉反应

HBV 耐药突变检测试剂交叉反应验证应考虑 HBV 各种基因突变及其它病原体的交叉反应性，申请人应提供所有用于交叉反应验证的病原体、临床样本的来源、种属、型别、基因突变情况和浓度确认等试验资料。

5.1.1 核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状的其它病原体，或待检测样本中可能共存的其它病原体核酸的交叉反应，应采用待测核酸序列阴性、其它核酸高浓度样本进行交叉反应的验证，如：人类免疫缺陷病毒、丙型肝炎病毒、甲型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人巨细胞病毒、E-B 病毒、梅毒螺旋体、人类疱疹病毒 6 型、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、甲

型流感病毒、痤疮丙酸杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等。

5.1.2 申报产品包含的不同耐药突变位点之间的交叉反应，以及申报产品不包含的其它 HBV 基因突变对被检测位点的影响等。如：rtL180M、rtA181V/T、rtT184、rtS202、rtM204I/V、rtN236T、rtM250 等突变位点之间的交叉反应。

## 5.2 干扰物质

潜在的干扰物质主要包括：内源性干扰物质和外源性干扰物质。

5.2.1 内源性干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、甘油三酯、胆红素等。

5.2.2 外源性干扰物质：常用抗凝剂，临床常用抗病毒药物如：干扰素、拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦酯和富马酸丙酚替诺福韦等对检测结果的影响。

5.2.3 建议在待测核酸的临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测，并针对各种耐药突变序列分别进行评价。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。应注明不同干扰物质对被检测物质无干扰的最高限值。

### （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突变基因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曲线（ROC）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、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分析验证，从而确认不同类型样本的稳定性。冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

对于样本进行核酸提取后不能立即进行检测的，应明确提取核酸的储存条件、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，在产品生命周期内可能造成的危害进行识别，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。

#### （八）临床试验

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

件有更新，临床试验应符合更新后的要求。

## 1. 临床试验方法

### 1.1 已有同类产品上市的情形

选择已上市同类产品作为对比试剂，进行比较研究，评价耐药突变位点的检测性能。

对比试剂的选择应从预期用途、样本要求、检测性能等方面，确认其与试验用体外诊断试剂具有较好的可比性，并提交相应的比对资料。

### 1.2 无同类产品上市的情形

1.2.1 如新的乙肝病毒耐药突变位点用于乙肝用药指导已获行业认可（包括：国内相关指南或专家共识、相关药物说明书、临床应用等的认可），在无同类产品上市的情况下，临床试验中可选择 **Sanger** 测序法或其他适当的方法作为对比方法进行比较研究，评价耐药突变位点的检测性能。

1.2.2 如新的乙肝病毒耐药突变位点用于乙肝用药指导尚未获行业认可，临床试验应包括两个试验目的，耐药突变位点检测性能评价及耐药突变与抗病毒药物敏感性的相关性评价。耐药突变位点检测性能评价可参考 1.2.1 的试验方法，耐药突变与抗病毒药物敏感性的相关性评价，应以体外表型分析作为参考标准，评价突变位点与体外表型分析的一致性。

针对 **Sanger** 测序和体外表型分析方法的建立、验证和质量控制，应提交详细的研究论述，相关内容纳入临床试验报告中。

## 2. 受试者选择和样本例数

### 2.1 受试者选择：临床试验受试者应根据产品声称的适用人



群进行选择,应包含各种突变型样本,以及各种可能的干扰样本、交叉反应样本(其它病原体阳性)等。

## 2.2 样本例数

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。根据相应临床试验设计,本临床试验可依据试验用体外诊断试剂相对于对比试剂的阴、阳性符合率或相对于临床参考标准的灵敏度和特异度分别估算最低阴、阳性样本例数。

### 2.2.1 耐药突变位点检测性能评价的样本量估算

对于耐药突变位点检测性能的评价,临床样本量的估算建议采用如下样本量公式计算,

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

公式中,  $n$  为样本量;  $Z_{1-\alpha}$ 、 $Z_{1-\beta}$  为显著性水平和把握度的标准正态分布的分数位,  $P_0$  为评价指标的临床可接受标准,  $P_T$  为试验用体外诊断试剂评价指标预期值。

以已上市同类产品作为对比试剂的比较研究中,阴阳性符合率的临床可接受标准( $P_0$ )建议不低于 95%,若以 Sanger 测序法作为对比方法,临床可接受标准( $P_0$ )可适当降低。应证明产品与对比试剂/方法的阴阳性符合率(可信区间下限)不低于预设的临床可接受标准( $P_0$ )。当评价指标  $P$  接近 100%时,上述样本量估算方法可能不适用,应考虑选择更加适宜的方法进行样本量估算和统计学分析,如精确概率法等。

如申报产品为多突变位点检测试剂,则其中常见的突变位点

阳性样本例数应分别具有统计学意义，罕见的突变位点应有一定的阳性样本例数，保证临床性能得到充分的确认。

### 2.2.2 新基因突变位点与抗病毒药物敏感性的相关性评价的样本量估算

样本量的估算可采用如下抽样调查的公式计算：

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

公式中  $n$  为样本量， $Z_{1-\alpha/2}$  为置信度标准正态分布的分位数， $P$  为评价指标预期值， $\Delta$  为  $P$  的允许误差大小。应注意， $P$  和  $\Delta$  的取值应有充分依据，其中  $\Delta$  的常用取值为 0.05，但当预期值更高时应考虑更优的精度。

2.2.3 临床试验总体样本量确定时应在上述阴、阳性样本最低样本量估算的基础上，同时考虑其他可能造成受试者脱落的情况以及可能需要纳入的干扰样本、交叉反应样本等情况适当增加入组样本量。

此类产品的检测样本类型一般为血清或血浆，如果样本类型同时包括血清和血浆，且临床前研究证明两种样本类型检测一致性较好，则临床试验可以其中一种样本类型为主完成如上临床试验，同时另一种样本类型采用一定数量样本进行对比试验（同源样本对比或同类产品对比）验证即可，其中应包括一定数量的阳性和阴性样本，阳性样本中尽量包含预期适用的所有突变位点。

### 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充分考虑

拟申报产品的特点和预期用途，综合流行病学背景，使临床试验机构和受试者的选择具有一定的地域代表性。实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节，熟悉临床试验方案。

#### 4. 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，对于试验用体外诊断试剂与对比试剂（方法）/参考标准的一致性评价，常选择交叉四格表形式总结两种试剂/方法的检测/诊断结果，评价指标一般包括临床灵敏度、临床特异度、阳性符合率和阴性符合率等。

对于此类产品，每种突变类型均应分别进行统计学分析，对于不一致样本，应进行可能的原因分析，如临床试验方案规定采用其他方法进行确认，则确认结果不应纳入统计分析。

#### 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。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，提请伦理委员会审查，并获得伦理委员会的同意。注册申报时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试验方案。各临床试验机构应执行统一的临床试验方案，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实

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试验都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。

## 7.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精密度。

## 8.临床试验报告撰写

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，最后得出临床试验结论。临床试验报告的撰写参考《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的相关要求。

### （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。

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

应依据产品技术要求, 在符合《办法》要求的医疗器械检验机构进行连续 3 个生产批次样品的检验, 提供检验合格报告。

#### (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, 下面对乙型肝炎病毒耐药相关的基因突变检测试剂说明书的重点内容

进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

### 1. 【预期用途】

1.1 本产品用于体外定性检测来自乙型肝炎病毒核酸阳性患者的血清/血浆样本中的×××（具体的突变型）耐药突变。本产品用于对×××药物耐药的辅助诊断。

1.2 适用人群：应为核苷（酸）类似物治疗过程中出现病毒学突破的乙型肝炎患者，除非有明确证据表明初治患者感染乙型肝炎病毒来自于接受核苷（酸）类似物抗病毒治疗患者。一般不主张对初治患者进行基因型耐药检测。

1.3 简要介绍乙型肝炎病毒耐药突变位点的特征，包括突变位点的描述，所检测的耐药突变位点与相应药物的相关性。

1.4 强调该试剂盒检测结果仅供临床参考，不应作为治疗药物调整的唯一依据，临床医生应结合患者病情及其他实验室检测指标等因素对患者治疗进行综合判断。

### 2. 【检验原理】

详细说明试剂盒检测技术原理，包括核酸分离/纯化方法、原理。说明检测的耐药突变位点信息；介绍引物及探针设计、不同样品反应体系（管）组合、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可以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。注明“生产日期及有效期至（或失效日期）见标签。”

#### 5. 【适用仪器】

明确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。

#### 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。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】

说明质控品、内标的正确结果要求，结合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 本产品仅检测靶标区域内突变引起的耐药。由其他基因或基因区域的突变、以及其他耐药机制引起的耐药本产品不能检出。

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 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。

## 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护设施及防护程序。

## 三、参考文献：

1. 乙型肝炎病毒耐药专家委员会，乙型肝炎病毒耐药专家共识：2009年更新，中华实验和临床感染病杂志，2009年2月第3卷第1期。

2. 颜学兵，周培培，王磊，对乙型肝炎病毒耐药专家共识的几点看法，中华实验和临床感染病杂志，2008，2：205-209。

3. 中华医学会肝病学会，中华医学会感染病学分会，慢性乙型肝炎防治指南，中华肝脏病杂志，2005，13：881-891。

4. 张树永，陈琛，马庆伟，曲芬，乙型肝炎抗病毒治疗中的耐药基因突变检测技术，传染病信息，2016年10月30日第

29 卷第 5 期。

5. 王贵强, 王福生, 成军等 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版), 中华实验和临床感染病杂志, 2015, 9 (5): 1-18。

6. 丁善龙, 王杰, 鲁凤民, 乙型肝炎研究及我国防治现状, 传染病信息, 2013, 26 (6): 368-372。

7. 姚伟明, 徐东平, 抗 HBV 药物靶位的研究进展, 传染病信息, 2013, 26 (6): 323-326。

8. Tim Shaw, Angeline Bartholomeusz, Stephen Locarnini. HBV drug resistance: Mechanisms, detection and interpretation. Journal of Hepatology, 44, (2006): 593-606.

9. Fabien Zoulim, Stephen Locarnini. Hepatitis B Virus Resistance to Nucleos (t) ide. Analogues Gastroenterology, 2009, 137: 1593-1608.

10. Paul Martin, Daryl T.-Y. Lau. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States : 2015 Update. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2015, 13: 2071-2087.

#### 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

# 地中海贫血相关基因检测试剂 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地中海贫血相关基因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。

本指导原则是对地中海贫血相关基因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和验证资料，相关人员应在遵循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

地中海贫血（简称地贫）是一种常染色体隐性遗传病，是由于珠蛋白基因发生突变（包括点突变和缺失等），致使珠蛋白肽

链合成减少或完全不能合成而导致的一组单基因遗传性溶血性疾病,轻者可无临床表现,重者以进行性溶血性贫血为主要特征。根据珠蛋白肽链合成受到抑制的类型,地贫分为 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -地贫等,临床上最常见的是 $\alpha$ -和 $\beta$ -地贫。地贫主要分布在地中海沿岸、东南亚和少数非洲地区,具有明显的种族特性和地域分布差异。地贫是我国南方地区最常见、危害最大的遗传病之一,尤以广西、云南、广东、海南、四川和贵州等省份为甚,云南、海南和广东的地贫基因人群携带率可达10%以上,广西更是达到了20%以上。

$\alpha$ -地贫主要是由于 $\alpha$ -珠蛋白基因发生突变而引起。 $\alpha$ -珠蛋白基因簇位于16p13.3,包括胎儿期和成人期表达的2个基因( $\alpha 2$ 和 $\alpha 1$ ),基因的排列顺序为5'- $\alpha 2$ - $\alpha 1$ -3'。根据单倍型的情况,可将 $\alpha$ 地贫分为3类:(1)缺失型 $\alpha^+$ 地贫( $-\alpha/$ ),缺失1个 $\alpha$ 基因;(2)缺失型 $\alpha^0$ 地贫( $--/$ ),2个 $\alpha$ 基因同时缺失;(3)非缺失型 $\alpha^+$ 地贫( $\alpha^T\alpha/$ 或 $\alpha\alpha^T/$ ),1个 $\alpha 1$ 或 $\alpha 2$ 基因发生点突变或少数几个碱基的缺失。中国现已发现至少19种 $\alpha$ -珠蛋白基因大片段缺失和38种 $\alpha$ -珠蛋白基因点突变。其中,6种 $\alpha$ -珠蛋白基因的突变: $--^{SEA}/$ 、 $-\alpha^{3.7}/$ 、 $-\alpha^{4.2}/$ 、 $\alpha^{WS}\alpha/$ (HBA2: c.369C>G)、 $\alpha^{QS}\alpha/$ (HBA2: c.377 T>C); $\alpha^{CS}\alpha/$ (HBA2: c.427T>C)占患病人群总数的98%。

$\alpha$ -地贫基因型和临床分型的关系已经基本阐明。 $\alpha$ -地贫的表型严重程度随着功能性 $\alpha$ -珠蛋白基因的减少而加重:(1)1个 $\alpha$ -基因缺失或点突变( $-\alpha/\alpha\alpha$ 或 $\alpha\alpha^T/\alpha\alpha$ 或 $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$ ),称为静止型 $\alpha$ -地贫,通常不贫血,血液学表现为小细胞低色素;(2)2个 $\alpha$ -基因缺失

或复合- $\alpha$ 基因点突变,或点突变,其基因型为--/ $\alpha\alpha$ 或- $\alpha$ /- $\alpha$ 或- $\alpha$ / $\alpha\alpha^T$ 或 $\alpha^T\alpha$ /- $\alpha$ 或 $\alpha^T\alpha$ / $\alpha^T\alpha$ ,称为轻型 $\alpha$ -地贫,临床表现为不贫血或轻度贫血,血液学检查有小细胞低色素特征;(3)3个 $\alpha$ -基因缺失或复合 $\alpha$ 基因点突变,基因型为--/- $\alpha$ 或--/ $\alpha^T\alpha$ ,称为中间型 $\alpha$ -地贫,又称 Hb H 病,患者有轻至重度贫血。某些基因型为 $\alpha^T\alpha$ / $\alpha^T\alpha$ 的病例(如 $\alpha^{CS}\alpha$ / $\alpha^{CS}\alpha$ 、 $\alpha^{QS}\alpha$ / $\alpha^{QS}\alpha$ 和 $\alpha^{CS}\alpha$ / $\alpha^{QS}\alpha$ )也表现为 Hb H 病。通常,--/ $\alpha^T\alpha$ 的非缺失型 Hb H 病较单纯缺失型 Hb H 病(--/- $\alpha$ )的临床表现更为严重,特别是基因型为--/ $\alpha^{CS}\alpha$ 或--/ $\alpha^{QS}\alpha$ 的 Hb H 病患者,贫血程度较为严重;(4)4个 $\alpha$ -基因缺失,其基因型为--/--,称为重型 $\alpha$ -地贫,又称 Hb Bart's 胎儿水肿综合征,此类个体一般无法存活到出生或分娩后半小时内死亡。

$\beta$ -地贫是由于 $\beta$ -珠蛋白基因发生突变而引起,以点突变为主,少数为缺失型。 $\beta$ -珠蛋白基因簇位于 11p15.3,包括 2 个成人期表达基因( $\beta$ 和 $\delta$ ),基因的排列顺序为 5'- $\delta$ - $\beta$ -3'。根据 $\beta$ -珠蛋白链合成量的程度,可将 $\beta$ -地贫分为 3 类:(1) $\beta^0$ 地贫, $\beta$ -珠蛋白链完全不能合成,其所在的等位基因称为 $\beta^0$ 地贫等位基因;(2) $\beta^+$ 地贫, $\beta$ -珠蛋白链合成减少,其所在的等位基因称为 $\beta^+$ 地贫等位基因;(3) $\beta^{++}$ 地贫,又称沉默型 $\beta$ -地贫, $\beta$ -珠蛋白链合成轻微减少。中国已至少报道 84 种 $\beta$ -珠蛋白基因点突变和 11 种 $\beta$ -珠蛋白基因缺失。其中,6 种点突变:HBB: c.126\_129delCTTT, HBB: c.52A>T, HBB: c.-78A>G, HBB: c.79G>A, HBB: c.316-197C>T 和 HBB: c.216\_217insA 占了全部突变类型的 90% 以上。

$\beta$ -地贫的临床表型可分为 4 种：（1）静止型 $\beta$ -地贫，基因型为 $\beta^{++}/\beta^N$ ，血液学表型正常或临界，一般只能通过分子诊断识别；（2）轻型 $\beta$ -地贫，基因型为 $\beta^0/\beta^N$ 或 $\beta^+/ \beta^N$ ，临床表现为小细胞低色素和 HbA<sub>2</sub> 值升高；（3）中间型 $\beta$ -地贫，基因型为 $\beta^+/\beta^+$ 或 $\beta^+/\beta^0$ ，表型变异范围大，可从轻度贫血到中度贫血，多于幼儿期出现中度贫血；（4）重型 $\beta$ -地贫，基因型为 $\beta^+/\beta^0$ 或 $\beta^0/\beta^0$ ，通常伴有严重贫血，需要定期输血才能存活。患儿出生时无症状，常于婴儿期（3-12 月龄）发病。如不治疗，患儿多于 5 岁前死亡。此外，中间型的分子基础较为复杂，显性 $\beta$ -地贫突变的杂合子（ $\beta^D/\beta^N$ ），合并 $\alpha$ -地贫突变的 $\beta$ -地贫突变纯合子（ $\beta^0/\beta^0$ ），或合并 $\alpha$ -珠蛋白三联体的 $\beta$ -地贫突变杂合子（ $\beta^0/\beta^N$ 或 $\beta^+/\beta^N$ ），也会显示中间型的表型。

2018年发布的《重型 $\beta$ -地中海贫血的诊断和治疗指南》明确规定：对于重型 $\beta$ -地中海贫血的诊断，有条件者均应进行基因诊断，基因型为纯合子或双重杂合子为确诊本病的指标。2018年发布的《儿童非输血依赖型地中海贫血的诊治和管理专家共识》也明确规定：地贫基因检测为非输血依赖型地贫的诊断依据之一。

另外，国家卫生健康委员会发布的相关文件要求：为减少重型地贫患儿出生，在我国地贫高发省份实施地贫防控试点项目。主要流程包括：（1）对新婚夫妇和计划怀孕夫妇在怀孕前或孕期进行血常规初筛；（2）对夫妇一方或双方血常规检查结果阳性的夫妇进行血红蛋白分析复筛；（3）对血红蛋白分析复筛结果均为

阳性的夫妇，取其抗凝静脉全血进行相应的 $\alpha+\beta$ 地贫基因检测；

(4) 综合夫妇双方病史询问、地贫筛查和基因检测结果，判定为高风险夫妇。对高风险夫妇进行追踪，及时了解受检妇女怀孕情况，指导女方在怀孕后适宜时期接受产前诊断。产前诊断的对象为胎儿，样本类型为胎儿的绒毛、羊水和脐带血，检测项目为相应的地贫基因检测。

综上，结合该类产品临床使用的实际情况，本指导原则的预期用途可为：用于体外定性检测人外周静脉全血或胎儿羊水等样本中基因组 DNA 的 $\alpha$ -和/或 $\beta$ -地贫相关基因，用于 $\alpha$ -和/或 $\beta$ -地贫的辅助诊断（遗传诊断），地贫高风险夫妇的评估，或胎儿的产前遗传诊断等。

结合该类产品在中国注册的实际情况以及当前的认知，本指导原则仅对“ $\alpha$ -和/或 $\beta$ -地贫的辅助诊断（遗传诊断）”预期用途的相关内容进行了详细阐述。针对其他预期用途，本指导原则仅对部分内容进行了阐述，申请人应根据产品特性，对本指导原则未涉及的内容进行补充并做出相应评价。

本指导原则的技术要求是基于 PCR 探针法方法建立的，对于其他分子生物学检测技术（如：PCR-反向点杂交法和 gap-PCR 法等），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、检测的突变类型以及临床意义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。

综述资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（原总局令第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

主要原材料研究资料包括主要反应成分、对照品（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、dNTPs、反应缓冲液等。申请人应提交相关原材料的选择、制备和质量标准等的研究资料。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

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。建议设计多套引物探针以供筛选，针对待测位点的特异性等进行评价，选择最佳设计，并提交详细的筛选研究数据。

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

酶包括 DNA 聚合酶和尿嘧啶 DNA 糖基化酶（UDG/UNG）等。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 脱氧核糖核苷三磷酸（dNTPs）

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. 对照品（质控品）

试剂盒的质控体系通过设置各种试剂盒对照品（质控品）来实现。阳性对照应至少包括代表性的突变位点和突变类型。阴性对照可以是含有野生型序列的核酸溶液。空白对照为不含核酸的溶液。

如该类产品所采用的方法学和检验原理显示：无论检测何种样本（野生型、杂合突变和纯合突变），其反应体系均可报出核酸序列结果，均可对管内抑制导致的假阴性结果进行质量控制，则无需另外设置内标；否则，试剂盒应另外设置内标。

对照品可采用人基因组 DNA、细胞系或质粒等。空白对照应参与样本核酸的平行提取。申请人应提供对照品原料选择、制备、定值过程等的详细研究数据，并对其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、检测限参考品和精密度参考品等。申请人应提交企业参考品的原料选择、制备方法、基因序列确认及检验标准的详细研究资料等。

3.1 阳性参考品：可采用临床样本或其核酸溶液，如采用临床样本，则样本类型应与待测样本一致。应至少包含所有检测位点的杂合型样本，同时尽量纳入纯合突变型样本。对于某些稀有基因型，也可采用细胞系或质粒。

3.2 阴性参考品：应包括野生型临床样本或其核酸溶液，以及易产生交叉反应的同源序列样本，同时应尽量包含检测范围外其他检测位点的样本等。

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溶液，至少包含所有检测位点的杂合型样本。

3.4 精密度参考品应至少包括低浓度杂合突变型临床样本

或其核酸溶液，应至少包括代表性的突变位点和突变类型，且在每一反应体系均有分布。

目前，该类产品已有国家参考品，对于申报产品所声称的检测位点，企业参考品的要求应不低于国家参考品。

### （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、dNTPs 浓度、缓冲液离子浓度等）、分装和冻干（如有）、荧光标记（如有）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。

反应体系研究指反应条件的选择确定过程，包括样本采集、预处理（如有）、样本用量、试剂用量、核酸提取纯化步骤、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有差异应分别提交。

### （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，包括试验地点、适用仪器、试剂规格、批号、试验方法、试验样本（类型、来源、数量、处理方法、基因型和浓度确认等）、可接受标准、统计方法、试验数据及结论等。分析性能评估的实验方法可以参考国内外有关体外诊断产品性能评估的指导原则。

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。

#### 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

步骤应最大量分离和纯化目的核酸并尽可能去除 PCR 抑制物。无论检测试剂是否含有核酸提取/纯化组分，申请人都应对配套使用的核酸提取/纯化方法的提取效率和提取核酸纯度、浓度等做充分的验证，并评价该方法能否满足该类产品的要求。

## 2. 检测准确性

建议采用若干份临床样本验证该类产品的检测准确性，样本类型与说明书声称的样本类型一致。样本应涵盖野生型、所有检测位点的杂合突变型，同时尽量纳入纯合突变型。对于某些稀有基因型，也可采用细胞系或质粒。

## 3. 最低检测限

该类产品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，能够检出目标序列的最低人基因组 DNA 的浓度。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。检测限评价建议采用临床样本或细胞系，并至少包含所有检测位点的杂合突变型。应明确临床样本或细胞系与人基因组 DNA 浓度的对应关系。

## 4. 分析特异性

4.1 应针对同源序列或检测范围外基因和位点进行交叉反应验证，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。内源干扰物主要涉及血脂、胆红素、血红蛋白和白蛋白、母体细

胞的干扰等，外源干扰物主要包括血液样本采集可能用到的抗凝剂和常用药物等。

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序列检测的影响，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/纯化等步骤（如有）。应对每一反应体系进行精密度评价，并至少覆盖代表性的突变位点和突变类型。

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，除检测试剂本身外，还包括分析仪器、操作者、地点、时间、检测轮次和试剂批次等。

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 CV 等（如有），申请人应对精密度指标评价标准做出合理要求。

### （五）阳性判断值确定资料

建议纳入一定数量的临床样本，应包括所有检测位点的各种基因型（野生型、杂合突变型，同时尽量纳入纯合突变型），采用受试者工作特征(ROC)曲线或其他合理方法确定阳性判断值。

如试剂判读存在灰区，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/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和保存时间等的研究。

实时稳定性研究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。

如核酸提取液可保存，还需对核酸提取液的保存条件和保存时间进行研究。

### （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，如相关法规、文件有更新，临床试验应符合更新后的要求。下面仅说明该类产品信息临床试验中应关注的重点问题。

#### 1. 针对“ $\alpha$ -和/或 $\beta$ -地贫的辅助诊断（遗传诊断）”预期用途

## 1.1 临床试验机构及人员

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,选择不少于3家(含3家)符合法规要求的临床试验机构开展临床试验。

## 1.2 临床试验适用人群和临床样本

具有地贫症状和/或体征,或血液学表现为小细胞低色素的疑似地贫患者和携带者;需与地贫进行鉴别诊断的其他疾病患者,如:缺铁性贫血、铁粒细胞性贫血或先天性红细胞生成异常性贫血等。

临床试验所用样本应为抗凝外周血样本(基因组DNA非临床样本)。临床样本的采集、处理、保存和提取等应分别满足申报产品说明书、对比试剂说明书(如适用)及第三方试剂说明书(如适用)的相关要求。

## 1.3 临床试验方法

### 1.3.1 已有同类产品上市的申报产品

对于已批准的 $\alpha$ -地贫突变和 $\beta$ -地贫突变,原则上选择已上市同类产品作为对比试剂,评价申报产品的临床检测性能。

### 1.3.2 无同类产品上市的申报产品

1.3.2.1 如新突变位点的临床意义已获行业认可(如:国内相关指南或专家共识),且上述认可基于充分的中国人群的临床数据,则临床试验可选择Sanger基因测序(针对新的点突变)或临床普遍使用的其他公认方法(针对其他类型的新突变位点,如缺失)作为对比方法,评价新突变位点的临床检测性能。除此

之外，还应提交新位点临床意义已获行业认可的相关证据，该部分资料可不纳入临床方案和报告。

**1.3.2.2** 如新突变位点的临床意义未获行业认可，则临床试验应包括两个目的，新突变位点的临床检测性能评价和临床意义评价。新突变位点的临床检测性能评价可参考 1.3.2.1；新突变位点的临床意义评价应提交基于中国人群的充分的临床证据，证明基因型与表型的关系，如：随访或其他可证明基因型与表型关系的临床验证资料。

#### **1.4 最低样本量和阳性例数**

临床试验样本量应采用适当的统计学方法进行估算，并详细描述所使用统计方法及各参数的确定依据。

##### **1.4.1 临床检测性能评价的样本量估算**

临床检测性能评价的样本量估算可分为以下几种情况。

对于常见突变位点，建议采用单组目标值法分别估算每个突变位点临床试验的最低样本量，通过阳性符合率计算所需阳性样本的例数，通过阴性符合率计算所需阴性样本的例数，同时考虑脱落情况，估算最低样本总量。阳性符合率和阴性符合率的目标值（临床可接受的最低标准）建议均不低于 **95%**。

对于罕见突变位点，阴性样本的例数可根据上述方法进行估算，阳性样本则应保证一定的例数。

对于极其罕见的、且有确切临床证据证明其临床意义的突变位点，阴性样本的例数可根据上述方法进行估算，阳性样本的例数则应结合临床证据确定。



### 1.4.2 新位点临床意义评价的样本量估算

新位点临床意义评价的样本量估算,建议采用抽样调查公式或其他合理方法进行估算。

## 2. 针对“地贫高风险夫妇的评估”和“胎儿的产前遗传诊断”预期用途

针对上述两个预期用途,本指导原则仅对部分内容进行了阐述,申请人应根据产品特性,充分考虑本指导原则未涉及的内容,设计科学合理的临床试验并进行评价。

### 2.1 临床试验机构和人员

如申报产品的预期用途为胎儿的产前遗传诊断,除满足法规要求外,临床试验机构还应取得产前诊断技术服务资质。临床试验人员应为经过专门培训的取得资质的人员。机构和人员应遵循《产前诊断技术管理办法》《母婴保健专项技术服务许可及人员资格管理办法》,机构应取得《母婴保健技术服务执业许可证》,人员应取得《母婴保健技术考核合格证书》。

### 2.2 临床试验适用人群和临床样本

如预期用途为地贫高风险夫妇的评估,则适用人群为:地贫表型筛查阳性的育龄人群。地贫表型筛查阳性的育龄人群可根据国家卫生健康委员会和地贫高发地区相关政策确定。

如预期用途为胎儿的产前遗传诊断,则适用人群为:地贫高风险夫妇的胎儿。地贫高风险夫妇的确定可参考国家卫生健康委员会等相关文件。

临床试验所用样本应为胎儿羊水等临床样本(基因组 DNA

非临床样本)。临床样本的采集、处理、保存和提取等应符合国家卫生健康委员会等相关文件的要求，并满足产品说明书的要求。

## 2.3 最低样本量和阳性例数

针对每种不同的预期用途，应分别采用合理方法估算最低样本量。同一预期用途的不同样本类型（羊水和脐带血等），也应分别采用合理方法估算最低样本量。

3. 如有其他预期用途，也应设计科学的临床试验，提供充分的证据，证明其预期用途。

## 4. 不同预期用途的通用要求

### 4.1 临床试验方法、数据及统计分析

4.1.1 应在临床试验方案或报告中明确申报产品、对比试剂和第三方试剂的试验方法。

4.1.2 临床试验病例总结表应以列表方式表示，包括申报产品的结果、对比试剂的结果、第三方试剂的检测结果（如有）、临床诊断、年龄和性别等。

4.1.3 以交叉表分别总结两种试剂的定性检测结果，选择合适的统计方法进行统计分析，以验证两种试剂检测结果的一致性。

### 4.1.4 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，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。

## 4.2 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该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。

## 4.3 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。

目前，该类产品已有行业标准，产品技术要求的相关要求应

不低于行业标准的要求。

#### （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。目前，该产品已有国家参考品，产品检验应满足国家参考品的要求。

#### （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的相关研究结果保持一致。下面对该类产品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 本产品用于定性检测人 xx 样本基因组 DNA 中的 $\alpha$ -和/或 $\beta$ -地贫 xx 突变，用于： $\alpha$ -和/或 $\beta$ -地贫的辅助诊断（遗传诊断），地贫高风险夫妇的评估，或胎儿的产前遗传诊断。

1.2 介绍地贫相关的临床背景信息及实验室诊断方法等，介绍被测靶标（突变位点）的相关情况。

##### 2. 【主要组成成分】

2.1 说明试剂盒包含组分的名称或数量等信息，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、突变位点及相关特征等），对试剂盒所用探针、引物或突变的判定等进行详细介绍；对不同样本反应管组合、对照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质控，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、对待测样本及其他对照品的荧光通道选择等。

## 8. 【检验结果的解释】

结合对照品、样本管检测结果以及检测类型，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 申报产品仅对下述检测类型 **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》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

# EB 病毒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 EB 病毒核酸检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是针对 EB 病毒核酸检测试剂技术审查的一般要求，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

EB 病毒（Epstein—Barr virus, EBV）为疱疹病毒科，疱疹病毒 IV 型，是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒。EBV 是双链 DNA 病毒，基因组长约 172kb，在病毒颗粒中呈线性



分子，进入受感染细胞后，其 DNA 发生环化并能自我复制。淋巴细胞中潜伏感染的 EBV 可表达 2 种不翻译成蛋白质的 RNA（即 EBV-encoded RNAs, EBERs），包括 EBER1 和 EBER2, 6 种核抗原（EBNA1、EBNA2、EBNA3A、EBNA3B、EBNA3C 和 LP），2 种潜伏期膜蛋白（潜伏膜蛋白，latent membrane protein, LMP），包括 LMP1、LMP2A/B。

EBV 在人群中感染非常普遍。除原发性 EBV 感染可致传染性单核细胞增多症外，EBV 还引起慢性活动性 EBV 感染和 EBV 相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症等非肿瘤性重症 EBV 相关疾病。EBV 还与许多肿瘤的诊疗相关。针对不同的 EBV 感染相关疾病，选择适当的临床标本和实验室检测方法，对于 EBV 感染相关疾病的诊断和治疗十分重要。

本指导原则所述 EB 病毒核酸检测试剂指基于分子生物学相关方法的核酸检测技术，以 EB 病毒核酸序列为检测靶标，对来自人体样本（如全血、血浆、血清等）中的 EB 病毒进行体外定量检测的试剂。结合临床表现和其他实验室指标，本类产品可用于 EB 病毒感染实验室诊断及临床应用。

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 EB 病毒核酸检测试剂。对于 EB 病毒定性检测或其他方法，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病原体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、方法学特征等方面描述。

### （二）主要原材料的研究资料

此类产品的主要原材料应包括 EB 病毒检测试剂的所有主要组成成分，如引物、探针、酶、提取成分等。如为申请人自行研制的主要原材料，申请人应对 EB 病毒目的基因序列确定、引物和探针选择、酶的选择和验证等实验过程予以详述；并提供对各主要原材料的性能研究资料，如：外观、纯度、蛋白浓度、功能性研究等。制备完成的原料成品应进行质量检验以确认其符合标准要求，整个生产工艺应稳定可控。如为申请人外购主要原材料，应详述每一原材料外购方来源，提交外购方出具的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。

1.核酸分离/纯化组分（如有）的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

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

### 2.1 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

核酸的组成成分，包括：dATP、dUTP、dGTP、dCTP 和 dTTP；应提交对其纯度、浓度、保存稳定性等的验证资料。

### 2.2 引物

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

### 2.3 探针

特定的带有示踪物（标记物）的已知核酸片段（寡聚核苷酸片段），能与互补核酸序列退火杂交，用于特定核酸序列的探测。合成后经 PAGE 或其他适宜方法纯化，在 5'-端（和/或 3'-端）进行标记，并经 HPLC 或其他适宜方法纯化，纯度应达到 HPLC 纯。应提供合成机构出具的合成产物质检证明，如 HPLC 分析图谱，应对探针的分子量、纯度及标记的荧光基团进行核实，并进行功能性试验验证。

### 2.4 酶

DNA 聚合酶，应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶

活性，具热稳定性，如：94℃保温 1 小时后仍保持 50%活性。尿嘧啶 DNA 糖基化酶（UDG/UNG），具有水解尿嘧啶糖苷键的活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性。逆转录酶，具逆转录酶活性，无核酸内切酶活性。应对酶活性进行合理验证。

3.核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无脱氧核糖核酸酶（DNase）和核糖核酸酶（RNase）污染。

#### 4.企业内部参考品：

企业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、评价指标、统计学分析等。建议采用灭活病毒的临床样本或细胞培养后的病毒株建立参考品，并溯源至国际参考物质/国家参考品（如有），不宜使用质粒。内标设置应合理，阴/阳性质控品宜采用混合临床样本或病毒株或假病毒制备。试剂盒中包含的定量标准品可采用临床样本或病毒株、假病毒或质粒等制备。

内对照（内标）以对管内抑制可能造成的假阴性结果进行质控。申请人应对内标的引物、探针和模板的浓度做精确验证，保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线，不对目的基因的检测造成竞争性抑制而导致假阴性，对内标的 Ct 应有明确的范围要求。

阴/阳性质控品应参与样本核酸的平行提取，以对整个 PCR 反应过程、试剂/设备、交叉污染等环节进行合理质量控制。企业应对各种质控品的 Ct 做出明确的范围要求。

企业应提交详细的溯源性研究资料。企业制备的企业内部参考品、商品化校准品均应能够溯源至国际参考物质/国家参考品（如有）。

### （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

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

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

- 1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。
- 2.DNA 提取纯化方法优化，建议包含纯化步骤，内标、质控品均应全程参与提取纯化。
- 3.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。
- 4.确定 PCR 各阶段温度、时间及循环数的研究资料。
- 5.对于基线阈值（threshold）和阈值循环数（Ct）确定的研究资料。
- 6.不同适用机型的反应条件的对比分析，如果有差异应分别详述。

### （四）分析性能研究资料

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

## 1. EB DNA 提取

病毒 DNA 提取主要有以下目的：富集目的基因浓度、保证目的基因序列的完整性、增加 PCR 模板溶液均一性、去除 PCR 抑制物，是决定 PCR 成败的关键环节。因此，无论申报产品是否含有 DNA 分离/纯化的组分，企业都应对核酸提取的环节做详细的验证。临床标本中可能含有各式各样的 PCR 抑制物，因此，对于 DNA 提取试剂的选择，除最大量分离出目的 DNA 外，还应有纯化步骤，尽可能去除 PCR 抑制物。目前常见的 DNA 分离纯化方法和改良方法各有优势和不足，申请人应结合申报产品的特性，合理选择 DNA 分离/纯化试剂，并提供详细的验证资料（提取效率、与后续试验的配合等）。

## 2. 最低检出限与定量限（分析灵敏度）

### （1）最低检出限与定量限的确定

建议使用国际参考物质/国家参考品（如有）进行梯度稀释并多次检测，并建议采用 95%（ $n \geq 20$ ）的阳性检出率作为最低检测限确定的标准。

定量限应高于或等于检出限，将多次（至少 20 次）测量的结果符合试剂准确度要求的最低病毒水平作为定量限。

## （2）最低检出限和定量限的验证

申报试剂应在最低检出限或接近最低检出限、定量限的病毒浓度进行验证。

企业应能够提供用于最低检出限/定量限验证的病毒株的来源、及浓度确认试验等信息。不同样本类型（如涉及），应分别评价最低检出限及定量限。

## 3.线性范围

线性范围确定的研究应使用高值临床样本或病毒株按一定浓度加入血液基质中（由可溯源至国际参考物质/国家参考品（如有）的方法定量）进行梯度稀释，稀释液应使用经确认为阴性的混合人血液样本，应包含不少于 9 个浓度（应包含接近最低检测限的临界值浓度），使用至少 3 个批次的试剂进行试验。通过评价一定范围内的线性关系及各水平的准确度确定该产品的线性范围。不同样本类型（如涉及），应分别评价线性范围。

## 4.准确度

应使用国际参考物质/国家参考品（如有）或企业内部参考品和临床样本进行阳性/阴性符合率或者方法学比对研究。

## 5.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。可采用临床样本进行试验，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。

6.特异性

(1) 交叉反应

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

②建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常，细菌感染的水平为 10<sup>6</sup> cfu/mL 或更高，病毒为 10<sup>5</sup> pfu/mL 或更高。

③申请人应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属/型别和浓度确认等试验资料。有关交叉反应验证的信息应以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

表 1 用于交叉反应研究的微生物（推荐）

|                                        |
|----------------------------------------|
| 微生物                                    |
| <a href="#">水痘-带状疱疹病毒</a> （人类疱疹病毒 3 型） |
| 人类免疫缺陷病毒*                              |



|                                          |
|------------------------------------------|
| 乙型肝炎病毒                                   |
| 梅毒*                                      |
| <a href="#">巨细胞病毒</a> （人类疱疹病毒 5 型）       |
| <a href="#">人疱疹病毒 6 型</a>                |
| <a href="#">人疱疹病毒 7 型</a>                |
| 人疱疹病毒 8 型                                |
| 单纯疱疹病毒 1 型（ <a href="#">人类疱疹病毒 1 型</a> ） |
| 单纯疱疹病毒 2 型（人类疱疹病毒 2 型）                   |
| 甲型流感病毒*                                  |
| 金黄色葡萄球菌                                  |
| 白色念珠菌                                    |
| 腺病毒*                                     |

\*为可选验证的交叉反应病原体。

## （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。

样本应至少选取全血（或血红蛋白和白细胞）、人白蛋白、胆红素、甘油三酯、自身抗体等进行验证，并注明对被测物不产生干扰的最高限值。

## 7.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用

机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。如适用于不同样本类型，应提交对不同样本类型一致性的验证，包括不同抗凝剂、采血管（如涉及）的验证。

#### （五）阳性判断值研究资料

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。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 值和/或核酸浓度的确定资料，包括确定基线阈值（threshold）、阈值循环数（Ct）、核酸浓度（如适用）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

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

应对样本稳定性进行研究，主要包括冷藏和冷冻等条件

下的有效期验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行主要性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

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

### （七）临床评价资料

临床试验的开展、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 EB 病毒核酸检测试剂而言，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或者其他合理的方法（如第三方试剂、核酸序列测定方法等）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。

试验用体外诊断试剂检测应与对比试剂的检测同步进行，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

EB 病毒核酸检测应与临床症状、体征及其他诊断方法相结合，用于 EB 病毒感染的辅助诊断、治疗监测等。临床试验受试者应包括各种可能接受 EB 病毒核酸感染检查的人群，如原发性 EB 病毒感染相关疾病（传染性单核细胞增多症等）、慢性活动性 EB 病毒感染、EB 病毒感染相关的恶性肿瘤（鼻咽癌等）、免疫功能低下（器官移植患者等）或者

接受免疫抑制剂治疗等人群。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.样本分布

建议至少原发性 EB 病毒感染、慢性 EB 病毒感染、EB 病毒感染相关的恶性肿瘤、免疫功能低下或者接受免疫抑制剂治疗等人群中均应检测出具有 EB 病毒阳性的临床结果。

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、体征的患者等。阴性样本主要考虑可能存在的交叉反应情况，应选择其他类疱疹病毒感染患者，以从临床角度考察其特异性。

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。对于同时能够检测血清和血浆样本的试剂，应对同一 EB 病毒感染患者分别采集的血清和血浆样本进行比对试验研究，阳性样本应包括强、中、弱阳性及部分阴性样本。临床研究应以前瞻性样本为主，如采用回顾性样本应另行说明。

## 6.样本量

适当的样本量是保证体外诊断试剂临床性能得到准确评价的必要条件。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。根据不同的预期用途，设计相应临床试验，以辅助诊断用途为例，临床试验可依据试验用体外诊断试剂相对于对比试剂的阴阳性符合率分别估算

最低阴阳性样本例数。

临床样本量的估算建议采用如下样本量公式计算，

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

公式中， $n$  为样本量； $Z_{1-\alpha}$ 、 $Z_{1-\beta}$  为显著性水平和把握度的标准正态分布的分数位， $P_0$  为评价指标的临床可接受标准， $P_T$  为试验用体外诊断试剂评价指标预期值。

其中，阴阳性符合率的临床可接受标准（ $P_0$ ）建议不低于 95%。获得临床试验数据后，证明产品相对于对比方法的阴阳性符合率（置信区间下限）不低于预设的临床可接受标准（ $P_0$ ）。当评价指标  $P$  接近 100% 时，上述样本量估算方法可能不适用，应考虑选择更加适宜的方法进行样本量估算和统计学分析，如精确概率法等。

## 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，对于本类产品对比实验的等效性研究，常用相关性、线性回归、相关系数（ $r$ ）等对检测结果进行统计分析，考察两组数据之间是否存在相关性，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对检验结果进行符合率分析，计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率和 Kappa 值等指标及其可信区间。

## 8. 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，但第三方复核结果不应纳入统计分析。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。

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，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

应依据产品技术要求，在符合《办法》要求的医疗器械检验机构进行连续 3 个生产批次样品的检验，提供检验合格报告。

#### （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 EB 病毒核酸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 试剂盒用于定量检测人体样本（如全血、血浆、血清等）中的 EB DNA，适用样本类型应依据申报产品的分析性能评估和临床研究情况进行确认。

1.2 目标物的特征：简要描述病原体生物学特征及致病性，感染后临床表现，相关的实验室诊断方法等。

1.3 目标人群：各种可能接受 EB 病毒核酸感染检查的人群。例如原发性 EB 病毒感染、慢性 EB 病毒感染、EB 病毒感染相关的恶性肿瘤、免疫功能低下或者接受免疫抑制剂治疗等人群。注：未对上述目标人群进行相关临床研究的产品



应在此项下声明：由于未做相关验证，本产品不能用于相关临床预期人群。

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 EB 病毒感染的辅助诊断、治疗监测等。

## 2. 【检验原理】

2.1 描述试剂盒检测能够覆盖的目标基因序列特征，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需的组分，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】

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

## 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】

6.1 样本收集要求：结合临床公认推荐的采样要求。

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

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

## 7. 【检验方法】

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/假阳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 EB 病毒核酸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。

9.2.5 样本间的交叉污染。

9.2.6 未经验证的其他交叉反应物质。

10. 【产品性能指标】详述以下性能指标：

10.1 最低检出限及定量限：说明试剂不同样本类型的最低检出浓度和最低定量浓度，简单介绍最低检出限/定量限的确定及验证方法。

10.2 线性范围：确定线性范围的方法、浓度范围、相关系数等信息。

10.3 精密度：说明不同类型样本的重复性和重现性评价结果。

10.4 分析特异性：包括交叉反应和干扰物质

10.4.1 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。

10.4.2 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。

10.5 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：

(1) 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒内校准品、质控品或其他可能含有人源物质的组分，虽已通过乙型肝炎表面抗原（HbsAg）、人类免疫缺陷病毒抗体（抗-HIV1/2）、丙型肝炎抗体（抗-HCV）等项目的检测为阴性，

但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

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

### 三、参考文献

1.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂注册管理办法（局令第5号），2014年7月.

2.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂临床试验技术指导原则，2014年9月.

3.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂说明书编写指导原则，2014年9月.

4.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式，2014年9月.

5.全国儿童EB病毒感染协作组.EB病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识. 中华实验和临床病毒学杂志，2018.2（32）：2-8.

6.中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会鼻咽癌标志物专家委员会.鼻咽癌标志物临床应用专家共识.中国癌症防治杂志，2011.6（11）：183-193.

### 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

# 医疗器械安全和性能的基本原则

## 1. 医疗器械的安全和性能—总则

注册人/备案人应能设计和生产在医疗器械全生命周期内均能达到预期安全和性能要求的产品。本原则描述了基本的设计和生产要求，以帮助注册人/备案人实现上述目的。

本文分为两个部分，第一部分是适用于所有医疗器械的通用基本原则（第2节）；第二部分是适用于非体外诊断类医疗器械（第3节）和体外诊断类医疗器械（第4节）的专用基本原则。

注册人/备案人的设计和生产活动应在质量管理体系的控制下进行。注册人/备案人应提供产品与适用基本原则条款符合的证据，并由监管机构按照相关程序进行评审。

## 2. 适用于所有医疗器械的通用基本原则

本部分所列设计和生产通用基本原则适用于所有医疗器械。

### 2.1 概述

2.1.1 医疗器械应实现注册人/备案人的预期性能，其设计和生产应确保器械在预期使用条件下达到预期目的。这些器械应是安全的并且能够实现其预期性能，与患者受益相比，其风险应是可接受的，且不会损害医疗环境、患者安全、使用者及他人的安全和健康。

2.1.2 注册人/备案人应建立、实施、形成文件和维护风险管

理体系，确保医疗器械安全、有效且质量可控。在医疗器械全生命周期内，风险管理是一个持续、反复的过程，需要定期进行系统性的改进更新。在开展风险管理时，注册人/备案人应：

- a) 建立涵盖所有医疗器械风险管理计划并形成文件；
- b) 识别并分析涵盖所有医疗器械的相关的已知和可预见的危险（源）；
- c) 估计和评价在预期使用和可合理预见的误使用过程中，发生的相关风险；
- d) 依据 2.1.3 和 2.1.4 相关要求，消除或控制 c) 点所述的风险；
- e) 评价生产和生产后阶段信息对综合风险、风险受益判定和风险可接受性的影响。上述评价应包括先前未识别的危险（源）或危险情况，由危险情况导致的一个或多个风险对可接受性的影响，以及对先进技术水平改变等。
- f) 基于对 e) 点所述信息影响的评价，必要时修改控制措施以符合 2.1.3 和 2.1.4 相关要求。

2.1.3 医疗器械的注册人/备案人在设计和生产过程中采取的风险控制措施，应遵循安全原则，采用先进技术。需要降低风险时，注册人/备案人应控制风险，确保每个危险（源）相关的剩余风险和总体剩余风险是可接受的。在选择最合适的解决方案时，注册人/备案人应按以下优先顺序进行：

- a) 通过安全设计和生产消除或适当降低风险；
- b) 适用时，对无法消除的风险采取充分的防护措施，包括

必要的警报；

c) 提供安全信息（警告/预防措施/禁忌证），适当时，向使用者提供培训。

2.1.4 注册人/备案人应告知使用者所有相关的剩余风险。

2.1.5 在消除或降低与使用有关的风险时，注册人/备案人应该：

a) 适当降低医疗器械的特性（如人体工程学/可用性）和预期使用环境（如灰尘和湿度）可能带来的风险；

b) 考虑预期使用者的技术知识、经验、教育背景、培训、身体状况（如适用）以及使用环境。

2.1.6 在注册人/备案人规定的生命周期内，在正常使用、维护和校准（如适用）情况下，外力不应应对医疗器械的特性和性能造成不利影响，以致损害患者、使用者及他人的健康和安全。

2.1.7 医疗器械的设计、生产和包装，包括注册人/备案人所提供的说明和信息，应确保在按照预期用途使用时，运输和贮存条件（例如：震动、振动、温度和湿度的波动）不会对医疗器械的特性和性能，包括完整性和清洁度，造成不利影响。注册人/备案人应能确保有效期内医疗器械的性能、安全和无菌保证水平。

2.1.8 在货架有效期内、开封后的使用期间（对于体外诊断试剂，包括在机（机载）稳定性），以及运输或送货期间（对于体外诊断试剂，包括样品），医疗器械应具有可接受的稳定性。

2.1.9 在正常使用条件下，基于当前先进技术水平，比较医



疗器械性能带来的受益，所有已知的、可预见的风险以及任何不良副作用应最小化且可接受。

## 2.2 临床评价

2.2.1 基于监管要求，医疗器械可能需要进行临床评价（如适用）。所谓临床评价，就是对临床数据进行评估，确定医疗器械具有可接受的风险受益比，包括以下几种形式：

- a) 临床试验报告（体外诊断试剂临床性能评价报告）
- b) 临床文献资料
- c) 临床经验数据

2.2.2 临床试验的实施应符合《赫尔辛基宣言》的伦理原则。保护受试者的权利、安全和健康，作为最重要的考虑因素，其重要性超过科学和社会效益。在临床试验的每个步骤，都应理解、遵守和使用上述原则。另外，临床试验方案审批、患者知情同意、体外诊断试剂剩余样本使用等应符合相关法规要求。

## 2.3 化学、物理和生物学特性

2.3.1 关于医疗器械的化学、物理和生物学特性，应特别注意以下几点：

- a) 所用材料和组成成分的选择，需特别考虑：
  - 毒性；
  - 生物相容性；
  - 易燃性；
- b) 工艺对材料性能的影响；
- c) 生物物理学或者建模研究结果应事先进行验证（如适用）；

- d) 所用材料的机械性能，如适用，应考虑强度、延展性、断裂强度、耐磨性和抗疲劳性等属性；
- e) 表面特性；
- f) 器械与已规定化学和/或物理性能的符合性。

2.3.2 基于医疗器械的预期用途，医疗器械的设计、生产和包装，应尽可能减少污染物和残留物对使用者和患者，以及对从事医疗器械运输、贮存及其他相关人员造成的风险。特别要注意与使用者和患者暴露组织接触的时间和频次。

2.3.3 医疗器械的设计和生产应适当降低析出物（包括滤沥物和/或蒸发物）、降解产物、加工残留物等造成的风险。应特别注意致癌、致突变或有生殖毒性的泄漏物或滤沥物。

2.3.4 医疗器械的设计和生产应考虑到医疗器械及其预期使用环境的性质，适当降低物质意外进入器械所带来的风险。

2.3.5 医疗器械及其生产工艺的设计应能消除或适当降低对使用者和其他可能接触者的感染风险。设计应：

- a) 操作安全，易于处理；
- b) 尽量减少医疗器械的微生物泄漏和/或使用过程中的感染风险；
- c) 防止医疗器械或其内容物（例如：标本）的微生物污染；
- d) 尽量减少意外风险（例如：割伤和刺伤（如针刺伤）、意外物质溅入眼睛等）。

## 2.4 灭菌和微生物污染

2.4.1 医疗器械其设计应方便使用者对其进行安全清洁、消

毒、灭菌和/或重复灭菌（必要时）。

2.4.2 具有微生物限度要求的医疗器械，其设计、生产和包装应确保在出厂后，按照注册人/备案人规定的条件运输和贮存，符合微生物限度要求。

2.4.3 以无菌状态交付的医疗器械，其设计、生产和包装应按照适当的程序进行，以确保在出厂时无菌。在注册人/备案人规定的条件下运输和贮存的未破损无菌包装，打开前都应保持无菌状态。应确保最终使用者可清晰地辨识包装的完整性（例如：防篡改包装）。

2.4.4 无菌医疗器械应按照经验证的方法进行加工、生产、包装和灭菌，其货架有效期应按照经验证的方法确定。

2.4.5 预期无菌使用的医疗器械（注册人/备案人灭菌或使用者优先灭菌），均应在适当且受控的条件和设施下生产和包装。

2.4.6 以非无菌状态交付，且使用前灭菌的医疗器械：

- a) 包装应当尽量减少产品受到微生物污染的风险，且应适用于注册人/备案人规定的灭菌方法；
- b) 注册人/备案人规定的灭菌方法应经过验证。

2.4.7 若医疗器械可以无菌和非无菌状态交付使用，应明确标识其交付状态。

## 2.5 环境和使用条件

2.5.1 如医疗器械预期与其他医疗器械或设备整合使用，应确保整合使用后的系统，包括连接系统，整体的安全性，且不影响器械本身的性能。整合使用上的限制应明确标识和/或在使用

说明书中明确。对于需要使用者处理的连接，如液体、气体传输、电耦合或机械耦合等，在设计和生产过程中尽可能消除或降低所有可能的风险，包括错误连接或安全危害。

2.5.2 医疗器械的设计和生產应考虑预期的使用环境和使用条件，以消除或降低下列风险：

- a) 与物理和人体工程学/可用性的特性有关，对使用者或他人造成损伤的风险；
- b) 由于用户界面设计、人体工程学/可用性的特性以及预期使用环境导致的错误操作的风险；
- c) 与合理可预期的外部因素或环境条件有关的风险，如磁场、外部电磁效应、静电释放、诊断和治疗带来的辐射、压力、湿度、温度和/或压力和加速度的变化；
- d) 正常使用条件下与固体材料、液体和其他物质，包括气体，接触而产生的风险；
- e) 软件与信息技术（IT）运行环境的兼容性造成的风险；
- f) 正常使用过程中，医疗器械非预期析出物导致的环境风险；
- g) 样本/样品/数据不正确识别和错误结果导致的风险，比如用于分析、测试或检测的样本容器、可拆卸部件和/或附件，其颜色和/或数字编码混淆；
- h) 与其他用于诊断、监测或治疗的医疗器械互相干扰导致的风险。

2.5.3 医疗器械的设计和生產应消除或降低在正常状态及单

一故障状态下燃烧和爆炸的风险，尤其是预期用途包括暴露于易燃、易爆物质或其他可致燃物相关的器械联用。

2.5.4 医疗器械的设计和生产应能确保调整、校准和维护过程能够安全有效的完成。

- a) 对无法进行维护的医疗器械，如植入物，应尽量降低材料老化等风险；
- b) 对无法进行调整和校准的医疗器械，如某些类型的温度计，应尽量降低测量或控制机制精度的损失风险。

2.5.5 与其他医疗器械或产品联合使用的医疗器械，其设计和生产应能保证互操作性和兼容性可靠且安全。

2.5.6 医疗器械的设计和生产应能降低未经授权的访问风险，这种访问可能会妨碍器械正常运行，或造成安全隐患。

2.5.7 具有测量、监视或有数值显示功能的医疗器械，其设计和生产应符合人体工程学/可用性原则，并应顾及器械预期用途、预期使用者、使用环境。

2.5.8 医疗器械的设计和生产应便于使用者、患者或其他人员对其以及相关废弃物的安全处置或再利用。使用说明书应明确安全处置或回收的程序和方法。

## 2.6 对电气、机械和热风险的防护

2.6.1 医疗器械的设计和生产应具有机械相关的防护，保护使用者免于承受由诸如运动阻力、不稳定性和活动部件等引起的机械风险。

2.6.2 除非振动是器械特定性能的一部分，否则医疗器械的

设计和生产应将产品振动导致的风险降到最低,应尽量采用限制振动(特别是振动源)的方法。

2.6.3 除非噪声是器械特定性能的一部分,否则医疗器械设计和生产应将产品噪声导致的风险降到最低,应尽量采用限制噪声(特别是噪声源)的方法。

2.6.4 如果医疗器械的部件在使用前或使用中需要进行连接或重新连接,其设计和生产应降低这些部件间的连接故障风险。

2.6.5 医疗器械的可接触部件(不包括用于供热或既定温度设置部位)及其周围环境,在正常使用时不应存在过热风险。

## 2.7 有源医疗器械及与其连接的医疗器械

2.7.1 当有源医疗器械发生单一故障时,应采取适当的措施消除或降低因此而产生的风险。

2.7.2 患者的安全依赖于内部电源供电的医疗器械,应具有检测供电状态的功能,并在电源容量不足时提供适当的提示或警告。

2.7.3 患者的安全取决于外部电源供电状态的医疗器械,应包括可显示任何电源故障的报警系统。

2.7.4 用于监视患者一个或多个临床指标的医疗器械,必须配备适当报警系统,在患者健康状况恶化或危及生命时,向使用者发出警报。

2.7.5 鉴于电磁干扰可能会损害正常运行的装置或设备,医疗器械的设计和生產应降低产生电磁干扰的风险。

2.7.6 医疗器械的设计和生產,应确保产品具有足够的抗电磁干扰能力,以确保产品的正常运行。

2.7.7 当产品按注册人/备案人的说明进行安装和维护，在正常状态和单一故障状态时，医疗器械的设计和生产应减少使用者和他人免于遭受意外电击的风险。

## 2.8 含有软件的医疗器械以及独立软件

2.8.1 含有电子可编程系统（内含软件组件）的医疗器械或独立软件的设计，应确保准确度、可靠性、精确度、安全性和性能符合其预期用途。应采取适当措施，消除或减少单一故障导致的风险或性能降低。

2.8.2 含有软件组件的医疗器械或独立软件，应根据先进技术进行开发、生产和维护，同时应考虑开发生存周期（如快速迭代开发、频繁更新、更新的累积效应）、风险管理（如系统、环境和数据的变化）等原则，包括信息安全（如安全地进行更新）、验证和确认（如更新管理过程）的要求。

2.8.3 预期与移动计算平台整合使用的软件，其设计和开发，应考虑平台本身（如屏幕尺寸和对比度、联通性、内存等）以及与其使用相关的外部因素（不同环境下的照明或噪声水平）。

2.8.4 注册人/备案人应规定软件按照预期正常运行所必须的最低要求，如硬件、IT 网络特性和 IT 网络安全措施，包括未经授权的访问。

2.8.5 医疗器械的设计、生产和维护应能提供足够的网络安全水平，以防止未经授权的访问。

## 2.9 具有诊断或测量功能的医疗器械

2.9.1 具有诊断或测量（包括监测）功能的医疗器械的设计

和生产，应基于适当的科技方法，除其他性能外，还应确保相应的准确度、精密度和稳定性，以实现其预期目的。

- a) 注册人/备案人应规定准确度限值（如适用）。
- b) 为便于使用者理解和接受，数字化测量值应以标准化单位表示（如可能），推荐使用国际通用的标准计量单位，考虑到安全、使用者的熟悉程度和既往的临床实践，也可使用其他公认的计量单位。
- c) 医疗器械导示器和控制器的功能应有详细的说明，若器械通过可视化系统提供与操作、操作指示或调整参数有关的说明，该类信息应能够被使用者和患者（适用时）理解。

## 2.10 说明书和标签

2.10.1 医疗器械应附有识别该器械及其注册人/备案人所需的信息。每个医疗器械还应附有相关安全和性能信息或相关指示。这些信息可出现在器械本身、包装上或使用说明书中，或者可以通过电子手段（如网站）便捷访问，易于被预期使用者理解。

## 2.11 辐射防护

2.11.1 医疗器械的设计、生产和包装应当考虑尽量减少使用者、他人和患者（如适用）的辐射吸收剂量，同时不影响其诊断或治疗功能。

2.11.2 具有辐射或潜在辐射危害的医疗器械，其操作说明应详细说明辐射的性质，对使用者、他人或患者（若适用）的防护措施，避免误用的方法，降低运输、贮存和安装的风险。

2.11.3 若医疗器械有辐射或有潜在辐射危害，应具备辐射泄



漏声光报警功能（如可行）。

2.11.4 医疗器械的设计和生产应降低使用者、其他人员或患者（若适用）暴露于非预期、偏离或散射辐射的风险。在可能和适当的情况下，应采取措施减少使用者、其他人员或患者（若适用）等可能受影响的人在辐射中的暴露。

2.11.5 具有辐射或潜在辐射危害且需要安装的医疗器械，应在操作说明中明确有关验收和性能测试、验收标准及维护程序的信息。

2.11.6 若医疗器械对使用者有辐射或潜在辐射危害，其设计和生产应确保辐射剂量、几何分布、能量分布（或质量）以及其他辐射关键特性能够得到合理的控制和调整，并可在使用过程中进行监控（如适用）。上述医疗器械的设计和生产，应确保相关可变参数的重复性在可接受范围内。

## 2.12 对非专业用户使用风险的防护

2.12.1 对于非专业用户使用的医疗器械（如自测或近患者检测），为保证医疗器械的正常使用，其设计和生产应考虑非专业用户的操作技能，以及因非专业用户技术和使用环境的不同对结果的影响。注册人/备案人提供的信息和说明应易于理解和使用，并可对结果做出解释。

2.12.2 供非专业用户使用的医疗器械（如自测或近患者检测）的设计和生產應：

- a) 确保使用者可以按照使用说明书的规定安全准确的使用。当无法将与说明书相关的风险降低到适当水平时，可以

通过培训来降低此类风险；

- b) 尽可能减少非专业用户因错误操作和错误解释结果导致的风险。

2.12.3 供非专业用户使用的医疗器械可通过以下措施方便用户：

- a) 在使用时，可以验证器械的正常运行；
- b) 当器械不能正常运行或提供无效结果时，会发出警告。

## 2.13 含有生物源材料的医疗器械

2.13.1 对于含有动植物组织、细胞或其它物质，细菌来源物质或衍生物的医疗器械，若无活性或以非活性状态交付，应：

- a) 组织、细胞及其衍生物应来源于已受控且符合预期用途的动物种属。动物的地理来源信息应根据相关法规要求予以保留。
- b) 动物源的组织、细胞、物质或其衍生物的采集、加工、保存、检测和处理过程，应确保患者、使用者以及其他人员（如适用）的安全。特别是病毒和其他传染性病原体，应通过经验证的先进技术消除或灭活，影响医疗器械性能的情况除外。

2.13.2 对于监管部门而言，当医疗器械由人体来源的组织、细胞、物质或其衍生物生产时，应采取以下措施：

- a) 组织、细胞的捐赠、获取和检测应依据相关法规的要求进行；
- b) 为确保患者、使用者或他人的安全，应对组织、细胞或

其衍生物进行加工、保存或其他处理。对于病毒和其他传染源，应通过源头控制，或在生产过程中通过经验证的先进技术消除或灭活。

2.13.3 当医疗器械使用 2.13.1、2.13.2 以外的生物物质（例如植物或细菌来源的材料）生产时时，其加工、保存、检测和处理应确保患者、用户以及其他人员（如废弃物处置人员等）的安全。对于病毒和其他传染源，为确保安全，应通过源头控制，或在生产过程中通过经验证的先进技术消除或灭活。

### **3.适用于医疗器械（体外诊断类医疗器械除外）的基本原则**

本部分所列设计和生产基本原则是第 2 节相关内容的补充，适用于非体外诊断类医疗器械。

#### **3.1 化学、物理和生物学特性**

3.1.1 根据医疗器械的预期用途，以及产品（例如某些可吸收产品）在人体的吸收、分布、代谢和排泄情况，对于医疗器械的化学、物理和生物学特性，应特别注意所用材料/物质与人体组织、细胞和体液之间的相容性。

3.1.2 医疗器械的设计和生 产，应当能够保证产品在预期使用中接触到其他的材料、物质和气体时，仍然能够安全使用。如果医疗器械用于配合药物使用，则该产品的设计和生产需要符合药品管理的有关规定，且具有药物相容性，同时药品和器械的性能符合其适应证和预期用途。

3.1.3 医疗器械的设计和生 产，除接触完整皮肤的产品外，应适当降低释放进入患者或使用者体内的颗粒，产生与颗粒尺寸

和性质相关的风险。对纳米材料应给予重点关注。

### 3.2 辐射防护

3.2.1 用于医学影像的医疗器械具有电离辐射时，其设计和生产，在保障图像和/或输出质量的同时，应尽可能降低患者、使用者和其他人员的辐射吸收剂量。

3.2.2 具有电离辐射的医疗器械应能够精确预估（或监测）、显示、报告和记录治疗过程中的辐射剂量。

### 3.3 植入医疗器械的特殊要求

3.3.1 植入医疗器械的设计和生 产，应能消除或降低相关治疗风险，例如除颤器、高频手术设备的使用。

3.3.2 可编程有源植入式医疗器械的设计和生 产，应保证产品在无需手术时即可准确识别。

### 3.4 提供能量或物质的医疗器械对患者或使用者的风险防护

3.4.1 用于给患者提供能量或物质的医疗器械，其设计和生 产应能精确地设定和维持输出量，以保证患者、使用者和其他人的安全。

3.4.2 若输出量不足可能导致危险，医疗器械应当具有防止和/或指示“输出量不足”的功能。意外输出危险等级量的能量或物质作为较大风险，应采取适当的措施予以降低。

### 3.5 含有药物成分的组合产品

3.5.1 当医疗器械组成成分中含有某种物质，依据监管法规，该物质作为药用产品/药物进行管理，且该物质在体内为医疗器械提供辅助作用时，应将医疗器械和此物质作为一个整体，对其

安全和性能进行验证，同时应验证该物质的特征、安全、质量和有效性。

#### 4.适用于体外诊断医疗器械的基本原则

本部分所列设计和生产基本原则是第2节相关内容的补充，适用于体外诊断类医疗器械。

##### 4.1 化学、物理和生物特性

4.1.1 鉴于体外诊断类医疗器械的化学、物理和生物学特性，应注意所用材料与待测标本、分析物或标志物（如生物组织、细胞、体液和微生物）之间的物理化学不相容性，及由此导致的分析性能受损的可能性。

##### 4.2 性能特性

4.2.1 体外诊断类医疗器械应实现注册人/备案人声称的适用于预期用途的分析和临床性能指标，同时应考虑适用患者人群、预期使用者和使用环境。应使用合理的、经验证的、先进的技术方法，以确定产品的性能特征，比如：

a) 分析性能包括，但不限于：

- 校准品的溯源性和质控品的赋值
- 测量准确度（正确度和精密度）
- 分析灵敏度/最低检出限
- 分析特异性
- 测量区间/范围
- 样本稳定性

b) 临床性能，如临床诊断灵敏度、临床诊断特异性、阳性

预测值、阴性预测值、似然比以及正常人群的参考区间和异常人群的阳性判断值。

c) 验证控制程序，以确保体外诊断类医疗器械的正常运行，结果符合要求。

4.2.2 当体外诊断类医疗器械的性能依赖于校准品或质控品的使用时，应通过参考测量程序或更高级别的参考物质溯源校准品或质控品的赋值。

4.2.3 若可能，数值标识应采用标准化单位，且易于使用者理解。

4.2.4 体外诊断类医疗器械的性能特征应根据预期用途进行评估，包括：

- a) 预期使用者，例如非专业人员、实验室专业人员；
- b) 预期使用环境，例如：患者住所、急诊室、救护车、医疗中心、实验室；
- c) 相关人群，如儿童、成人、孕妇、具有特定疾病体征和症状的个体、接受鉴别诊断的患者、献血者等。适当时，评价的人群应酌情代表种族、性别和遗传多样性群体，以代表拟上市销售地区的人群。对于传染病，选择的人群建议具有相似的患病率。

## 附件

### 半导体激光脱毛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进行半导体激光脱毛机的设计开发及注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对半导体激光脱毛机的一般要求，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，需具体阐述理由并提供相应的科学依据，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评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、确认资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则基于医疗器械安全有效基本要求清单思路撰写，结合风险管理，从风险控制的角度出发提出设计开发和技术审评过程中的关注点，从而提示申请人在设计阶段考虑产品安全有效性的要求，真正将安全有效的理念融入到产品研制过程中，从而使所有风险及非预期影响最小化并可接受，保证在正常使用中受益大于风险。本指导原则应结合《医疗器械安全有效基本要求清单》共同使用。

本指导原则在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定，

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

本指导原则适用于在医疗机构中使用，用于减少人体多余毛发的半导体激光脱毛机。根据 2017 年发布的《医疗器械分类目录》，产品分类编码为 09-03-01（物理治疗器械-光治疗设备-激光治疗设备）。

## 二、产品综述

### （一）产品名称及分类

依据《医疗器械通用名称命名规则》，产品名称一般由一个核心词和不超过三个特征词组成，半导体激光脱毛机核心词为“脱毛机”，特征词为半导体激光，产品名称建议为半导体激光脱毛机，如有不同于以上的产品名称，例如增加其他的特征词，应提供产品名称命名依据。

根据半导体激光脱毛机的特征，可分为以下情形：

- 1.按单次触发脉冲输出方式分：单脉冲、重复脉冲等。
- 2.按半导体激光器类型可分为：边发射激光器、垂直腔面发射激光器等。
- 3.按半导体激光器封装形式可分为：单巴（bar）、叠阵、面阵等。
- 4.按激光器位置可分：激光器在主机内和激光器在治疗头内等。
- 5.按设备结构形式分：台式、落地式等。



6.按治疗手具数量：单治疗手具设备和多治疗手具设备等。

## （二）产品的结构和组成

半导体激光脱毛机产品结构组成可描述为主机+治疗手具+其他附件的形式。主机一般包括激光器冷却装置、激光电源、控制装置、防护装置等；控制装置包括控制器件和操作面板等；治疗手具包括皮肤冷却装置、激光传输装置、激光触发装置、目标指示装置等，申请人可根据产品实际情况描述；其他附件包括脚踏开关、激光防护眼镜等。半导体激光器可能在手具中，也可能在主机中，申请人应根据实际情况在综述资料中明确。若同一注册单元包含多种规格型号脱毛机，列表说明各型号之间的异同。若同一主机包含多个治疗手具，应明确各个治疗手具的名称及规格型号（如有），列表说明各手具之间的异同。

申请人应在综述资料中提供产品结构组成的彩色图片，包括每个型号主机的外观图、操作面板图、治疗手具的外观图及内部结构示意图。

## （三）产品的工作原理/作用机理

### 1.工作原理

根据产品自身结构特点阐述各关键组件的工作原理。如，激光发生的原理、光束传输及控制的原理、冷却的原理等，可结合光路图和/或结构图进行说明。

半导体激光脱毛机的核心部件是半导体激光器。半导体激光器以不同掺杂类型的半导体材料作为激光工作物质，自然解理面构成谐振腔，通过一定的激励方式，例如在半导体激光器的 PN

结区加正向电压，在半导体物质的导带与价带之间，形成非平衡载流子的粒子数反转，当处于粒子数反转状态的大量电子与空穴复合时，将多余的能量以光的形式释放出来。由于解理面谐振腔的共振放大作用实现受激反馈，从而实现定向发射而输出激光。

产品工作原理可根据产品实际研发情况进行描述，例如：半导体激光器经激励电源激励产生激光，通过光束传输装置将激光传输至治疗部位，起到治疗作用。

## 2.作用机理

申请人应详述激光与生物组织的相互作用及量效关系。

半导体激光用于脱毛，主要基于选择性光热作用原理，即特定波长的激光只能选择性被靶色基吸收。在毛囊和毛干中有丰富的黑色素，黑色素分布于毛母质细胞内，并且能向毛干的结构中（髓质、皮质和毛小皮）转移。在特定波长激光的作用下，以黑色素为靶色基，毛干中黑色素在吸收了光能后转化为热能使其温度急剧升高，在脉冲宽度与毛囊组织的热损伤时间相适配的条件下，热能通过毛干内蛋白传导至毛囊隆突部位和毛根部，导致毛囊干细胞或者毛乳头生发部位发生不可逆地损伤，从而有效破坏毛囊组织，使毛发再生减少、再生延迟及再生毛发变细变浅。

毛囊球部的毛乳头与立毛肌附着处的毛囊上皮细胞形成的隆突部位是去除毛发的两个重要靶部位。应用扩展的选择性光热作用原理，只要选择合适的波长、脉宽和能量密度，激光就能破坏毛囊而不引起邻近组织的损伤。人体毛发及毛囊结构的模式图见图 1。

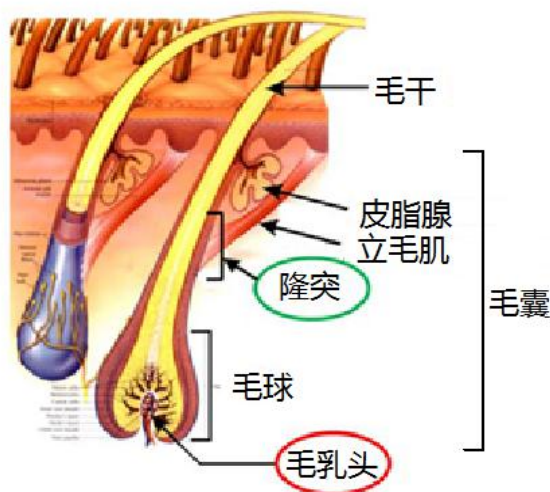


图 1 毛发及毛囊结构模式图

毛发具有生长周期，分为生长期、退行期和休止期。在生长期，毛母质细胞快速分裂，毛囊和毛干中含有丰富的黑色素，因此对激光极其敏感；在退行期，毛母质退化，毛乳头萎缩；休止期，毛囊与毛乳头分离，毛发脱落。在退行期和休止期毛囊退化，因此对激光治疗不敏感，只有等这些毛发转入生长期后激光才能起作用，所以激光去除毛发需要多次治疗效果才能明显。

激光作用于毛囊后，出现两种反应：一是短期的毛发生长被阻断（主要通过诱导退化期而实现）；二是长期毛发脱减作用，通过终末毛囊（产生毳毛）的微型化或者通过毛囊的变性和纤维化来实现。

#### (四) 注册单元划分的原则

半导体激光脱毛机原则上以产品的工作原理/作用机理、结构组成、性能指标为划分依据。

不同波长范围的半导体激光脱毛机应划分为不同注册单元,

如不同波长的治疗手具连接同一主机，可与主机作为同一注册单元。

如工作原理/作用机理、结构组成有较大差异的，应考虑划分为不同注册单元。

### 三、产品主要技术特征及申报要求

在产品的设计开发及技术审评的过程中，结合半导体激光脱毛机技术特征、适用范围等应重点考虑以下与产品安全有效相关的因素。

#### （一）能量

##### 1. 能量输出

半导体激光脱毛机预期通过向患者提供激光能量以达到治疗目的，如能量过大，可能导致患者皮肤烫伤或瘢痕；如能量过小，则可能无法达到脱毛的目的。因此能量输出的范围、准确性、稳定性及均匀性对于治疗的安全有效性至关重要。在产品的设计开发过程中确定设计输入时，应对能量与组织的量效关系、输出能量参数的设定进行充分的调研和研究，并进行验证和确认，使设计输出的激光能量满足适用范围的要求。同时在产品生产过程中对输出能量进行检验。与输出能量有关的参数至少应包括：脉冲宽度、终端能量密度、重复频率、光照均匀性等。

激光器在主机内的，激光一般通过光学传输系统到治疗手具内经整形后从激光窗口输出；激光器在治疗手具内的，激光则经光学系统整形后从窗口输出。如光学系统中有导光晶体，申请人应说明导光晶体的材质、尺寸和作用。

应在产品研究资料中明确输出参数的确定依据，可参考已上市同类产品、已发表的文献并结合临床调研、动物实验确定，可通过检验 GB 9706.1-2007 和 GB 9706.20-2000 中第八篇“工作数据的准确性和危害输出的防止”等标准条款要求的符合性，验证能量输出的准确性和稳定性，通过动物实验、临床评价等确认激光能量的安全有效性。

## 2. 能量控制/调节

半导体激光脱毛机可通过能量控制机制调节不同的输出，能量控制机制一般由主机上的控制器件和操作面板、手持式和脚踏式开关（若有）、软件等共同实现，用于控制和调节光能量的输出强度、脉冲宽度和治疗时间等参数。产品应能精确的设定并维持其输出能量，

在产品的设计开发过程中应采取措施减少误选高强度输出、意外输出、输出不当的可能性，例如超出安全能量上限的断电、能量相关参数（如电流）的实时监测、治疗参数的再次确认、输出剂量（如脉冲个数）的监测、在说明书中建议使用者从低能量开始观察治疗效果后再确定治疗参数等，并对采取措施的有效性进行验证。申请人同时应对控制软件进行验证确认，确保输出能量与设定能量一致。申请人应在注册申报资料中详细说明激光的输出及调控的原理，如光输出波形调控（输出波形图）、脉冲宽度、脉冲频率、脉冲串中的脉冲个数调控等能量调节方式，并按照《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的资料，包括验证、确认报告。

### 3.其他特殊功能

一些半导体激光脱毛机可能会包含关于能量控制的特殊功能，如黑色素读取器，通过测量皮肤黑色素含量，为医生设定初始治疗能量提供参考。

对于这些特殊功能，申请人应在综述资料中提交特殊功能的工作原理、功能的详细介绍，在性能研究资料中说明其确定依据，在产品技术要求中制定相关要求，并提交其验证确认资料。

#### （二）热危害

由于半导体激光脱毛机属于通过输出能量进行治疗的产品，在长时间使用过程中产生热能，设备（含治疗手具）的表面可触及部分可能因超温导致使用者和患者烫伤，甚至引发火灾。同时激光器过热可能导致设备工作异常，因此申请人在产品设计时应加入冷却装置，考虑激光间歇运行模式、设计合理的散热系统等以控制超温导致的热危害。同时为了防止皮肤吸收激光能量后过热导致不适或者烫伤，申请人应给出控制热危害的措施，例如治疗手具中包括皮肤冷却装置、采用外部冷却装置或者采用真空负压技术等。

申请人应在综述资料中明确激光冷却装置的冷却对象，如是激光器冷却装置还是皮肤冷却装置。说明冷却的方法原理（如水冷、半导体制冷器等），提供冷却装置的结构图。激光器冷却装置若为水冷方式，还应说明激光器的绝缘方式及方法。对于皮肤冷却装置，如有精确控温、温度监测功能，应明确温度控制范围并提供设定依据，提供实现的原理框图，列明主要电子元器件。

申请人应对激光器冷却装置和皮肤冷却装置的冷却效果进行验证/确认，同时产品应符合 GB 9706.1-2007 中 42 章超温的要求。

### （三）非预期的辐射危害

#### 1. 激光辐射

设备传输激光能量至人体皮肤，申请人在设计时应当考虑尽量减少患者、使用者和他人在激光辐射中的暴露，同时不影响其功能。

申请人应按照 GB 7247.1-2012 和 GB 9706.20-2000 第 32 章光辐射的要求进行设计，确定激光(包括治疗激光和指示激光(如适用))分类，明确激光辐射发射指示器指示方法。如采用瞄准光作为目标指示装置，瞄准光功率应符合 GB 9706.20-2000 第 32 章 f 条款要求。同时应对操作者和患者提供防护措施，通常的防护装置包括在产品上安装激光器防护罩、操作者和患者配戴防护滤光器（如防护眼镜）等。申请人应提供防护装置的来源及相关技术参数，如包含防护眼镜，可参考 YY0845-2011 的要求并提供检测报告，提供激光辐射防护符合要求的验证报告。

#### 2. 电磁辐射

半导体激光脱毛机在设计时通常含有开关电源等电磁骚扰源，有害的电磁辐射不仅污染了人类的生存环境，威胁医护人员和患者健康，也会影响其他医用电气设备的正常工作。设计和生产时应当具有减少产生电磁辐射的方法，例如采用接地、滤波、屏蔽等技术，减少患者、使用者和他人暴露于非预期辐射的风险。应按照 YY 0505-2012 标准的要求对电磁辐射的符合性进行检验

并提交检测报告，发射试验时应合理选择工作模式，以确保产品处于最大发射状态。

申请人应在产品说明书中提供相应的电磁发射信息。

#### （四）电击危害

半导体激光脱毛机为有源医疗器械，产品设计和生产应保证产品在按要求进行安装和维护后，在正常使用和单一故障状态下，患者、使用者和他人不因漏电流过大、绝缘失效、可触及的金属部件带电等而遭受意外电击。

申请人应按照 GB 9706.1-2007 和 GB 9706.20-2000 第三篇、第九篇和第十篇的相关要求进行设计和生产，并提交检测报告，同时应在产品技术要求中明确产品 11 项安全特征。

#### （五）机械危害

半导体激光脱毛机一般具有脚轮，属于移动式设备，其治疗手具也可在一定范围移动，冷却系统中含有水泵为振动源和噪声源等。申请人在设计和生产时，应当考虑保护患者和使用者免于承受因移动时遇到阻力、不稳定部件和运动部件等产生的机械风险，并采取措施将振动和噪音导致的风险降到最低。如治疗手具需要用户连接，则产品设计应尽可能降低操作和错误连接的风险。

申请人应分析产品机械危害可能导致的风险并采取相应的风险控制措施，并对风险控制措施的有效性进行验证，同时应提交证明产品符合 GB 9706.1-2007 第四篇的要求的检测报告。

#### （六）生物学特性

半导体激光脱毛机治疗手具头端与患者皮肤直接接触，如接



触部分材料生物相容性不符合要求,则可能出现致敏或皮肤刺激等现象。虽然临床使用中通常会在患者的皮肤上涂上一层冷凝胶,但治疗手具头端仍存在接触患者的可能性,因而在设计开发过程中,需根据 GB/T 16886.1-2011 标准的要求,对与患者接触部分的材料的生物相容性进行评价研究,至少考虑以下方面的要求:细胞毒性、致敏、皮肤刺激。并按照《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》(国家食品药品监督管理总局 2014 年第 43 号公告)附件 4 中五(二)的要求提交注册申报资料,说明产品组成中与人体接触部分的材料,各材料的性质,相关的风险(是否耐受、是否安全、是否可长期使用、是否有皮肤刺激),进行了哪些生物学试验及试验结论,豁免生物学试验的理由和论证可参考《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)中的附件 2 出具。

生物学相容性评价研究应重点关注以下方面:

1.生物相容性评价应对成品中的材料而不是原材料进行评价,应考虑其可能的相互作用,且部分材料生产加工过程可能引入或产生新的物质、或改变材料的性质,从而影响材料的生物相容性结果。如器械不能以整体用于试验时,应选取最终产品中各种材料有代表性的部分按比例组合成试验样品。

2.医疗器械生物学评价中涉及生物学试验的,其生物学试验报告由申请人在申请注册时作为研究资料提交。生物学试验报告应体现产品名称和型号,与申报产品对应。如生物学评价研究资料中使用其他产品的生物学试验报告,应就生物学试验产品与申

报产品的差异性（原材料及来源、生产工艺等）对生物相容性的影响进行评价，如评价资料不足以证明申报产品的生物相容性，应当考虑重新开展生物学评价。

3.生物学试验样品应按照说明书规定进行再处理后进行试验。

4.材料名称相同并不代表材料相同，除非来自同一供应商，不同的供应商材料的配方可能存在差异。

### （七）感染危害

治疗头端与患者接触，存在感染风险。因治疗头属于表面接触器械，按照《医疗机构消毒技术规范》（2015年版）要求，感染风险为中度，应采用达到中水平消毒以上效果的消毒方法。申请人应在设计开发过程中对消毒效果进行验证，在说明书中明确推荐的消毒工艺，并在申报资料中提供消毒工艺确定的依据。

### （八）老化危害

半导体激光脱毛机在使用过程中，部件、元器件会逐渐损耗或老化，同时受环境因素影响，可能导致产品特性和性能的退化。但在其整个生命周期内，在正常使用和维护情况下，产品特性和性能的退化程度不应影响其安全性和有效性。

申请人应对产品使用期限进行研究并提交研究资料，研究资料应能证明激光脱毛机经过加速老化/疲劳试验后，在申请人声称的使用期限内产品性能和安全仍符合预期的要求。设备中如包含可更换的部件或附件，应明确更换周期并提供相应的研究资料，同时应在说明书和标签中明确产品的生产日期和使用期限，

可更换部件的更换周期、产品保养及维护方法。使用期限的试验方法和试验报告可参考《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》。

## （九）环境特性

### 1. 抗扰度

产品预期用于含有丰富电磁骚扰源的医疗环境中，比如磁场、外部电磁效应、静电放电等，设计和生产时应当确保产品具有足够的抗电磁骚扰能力，例如采用瞬变干扰吸收器件、隔离变压器等以保证产品按照预期运行，不会因受到外部环境的电磁干扰而出现能量输出不稳定等现象。应按照 YY 0505-2012 标准的要求对抗扰度的符合性进行检验并提交检测报告，抗扰度试验时识别的产品基本性能建议包含但不限于以下内容：

（1）终端输出能量（能量密度）误差不超过 $\pm 20\%$ ；

（2）无非预期的输出（主要从安全角度考虑，例如：不能有设置模式的改变或待机下有能量输出的现象发生）。

申请人应在说明书中明确基本性能。

### 2. 运输/贮存环境

产品的设计、生产和包装应当能够保证在说明书规定的运输、贮存条件下，环境变化（例如压力、温度、湿度、加速度等）不会对产品特性及性能造成不利影响。

申请人应提交环境试验研究资料和包装研究资料，对包装和产品进行模拟试验，模拟在贮存和运输、分销过程中，遇到极端情况时，例如环境（温湿度、气压等）变化、跌落、振动、加速

度等，产品不会发生性能、功能改变，包装系统具有保护产品的能力。经过模拟试验后，观察包装外观是否有不可接受的异常现象，对产品进行性能功能测试，证明运输和环境测试后产品能够保持其完整性和功能性。说明书中应给出运输贮存条件和工作环境要求，并给出特殊情况下（搬运等）的注意事项。

#### （十）人为因素

激光产品如操作不当，轻则可能导致人员伤害，重则可能引发火灾。产品在设计时应考虑尽量避免因设计缺陷可能引发的使用错误，考虑环境和可用性，减少由于人为因素对患者、使用者或他人造成危害的风险以及错误操作的风险，人机交互界面应友好，易操作，参数设置便于操作者理解，标签标识应清晰易懂。申请人应向用户提供必要的培训，并在说明书中明确操作者资质要求，详细说明产品的使用方法、操作规范，治疗可能存在的风险和副作用以及其他必要的警告和注意事项等。说明书中信息应充分且便于理解。

申请人可参考标准 IEC 60601-1-6，考虑人因工程，使设备的操作符合用户要求，说明设计和生产过程中采取的风险控制措施并提供相关研究资料。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）、GB 9706.1-2007、GB 9706.20-2000 以及 GB 7247.1-2012 的要求。

申请人在设计和生产过程中应遵循安全原则并兼顾现有技术能力，充分识别已知或可预期的危害并且评估预期使用和可预期的不当使用下的风险，并尽可能在设计和生产中采取相应的风

险控制措施消除风险，采用充分防护尽可能地减少剩余风险，并对风险控制措施的有效性进行充分的验证、确认，确保产品符合安全有效基本要求。

#### 四、产品适用范围及申报要求

##### （一）产品适用范围

半导体激光脱毛机的适用范围一般描述为用于减少人体多余毛发，包含以下因素：

##### 1.适用人群

举例：适用于毛发增多症或多毛症患者。同时应明确皮肤类型。皮肤类型通常采用 Fitzpatrick 分型，根据皮肤对日光照射后的灼伤或晒黑的反应特点不同，共分为 I-VI 型，见表 1。中国人群多为 III~V 型。半导体激光的靶色基是黑色素，应根据皮肤类型、毛发颜色等特征选择合适的治疗参数。

表 1 Fitzpatrick 皮肤分型

| 分型    | 晒伤   | 晒黑   | 人种        |
|-------|------|------|-----------|
| I 型   | 总是灼伤 | 从不晒黑 | 北欧人       |
| II 型  | 总是灼伤 | 有时晒黑 | 高加索人      |
| III 型 | 有时灼伤 | 有时晒黑 | 高加索人、黄色人种 |
| IV 型  | 很少灼伤 | 经常晒黑 | 地中海人、黄色人种 |
| V 型   | 从不灼伤 | 经常晒黑 | 西班牙人、黄色人种 |
| VI 型  | 从不灼伤 | 总是晒黑 | 黑人        |

##### 2.预期使用环境

举例：本产品在医疗机构中使用。

注册申请人应根据产品设计情况，给出使用环境条件，至少

应包含温度、湿度、电源条件等内容。

### 3.使用方法

包括是否与皮肤直接接触、定点照射还是移动式扫描照射。

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，适用范围应与临床评价资料所证明的适用范围一致。

### （二）临床评价要求

申请人可通过临床评价的方式对产品的安全有效性进行确认，证明其在正常使用条件下，可达到预期性能，满足适用范围的要求。临床评价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或通过开展临床试验进行评价。

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要求

如选择同品种比对路径，则设计确认是通过同品种产品临床试验或临床使用获得的数据间接论证。申报产品与同品种产品在基本原理、结构组成、制造材料（与人体接触部分的材料）、性能要求、安全性评价、符合的国家/行业标准、预期用途等方面应基本等同，申报产品与同品种产品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。

（1）比对的项目中，应重点考虑如下项目：

#### ①适用范围

对适用范围所包含的因素（如使用方法、适用人群、适应症等）应进行比对。

不同产品带有不同的手具，应对比各功能、模式的使用方法，

例如接触使用和非接触使用，移动式扫描和定点式扫描。

## ②作用机理

作用机理指的是光与组织相互作用原理。

## ③结构组成

应包括激光器、控制装置、冷却装置、治疗手具等的比对。

如皮肤冷却装置不同，皮肤冷却装置是产品防止热危害的风险控制措施，所提供的支持性资料应能证明申报产品和同品种的皮肤冷却装置达到相同的冷却效果，则可认为此差异不影响产品的安全有效性。

## ④性能功能

应对比的关键性能功能包括但不限于工作激光波长、功率、能量密度、脉冲宽度、光斑大小、光照均匀性、脉冲重复频率、脉冲个数、冷却方式等。如申报产品相比同品种产品的激光能量增大，可能会带来潜在的安全风险，应提供支持性资料证明激光能量增大后产品依然安全。如激光能量减小，产品有效性可能下降，应提供支持性资料证明能量减小后产品依然有效。

## ⑤软件核心功能

应分别比对产品的所有软件核心算法，包括剂量计算、温度监测反馈等。

(2) 在申报产品和同品种产品比对过程中出现包括但不限于以下项目的差异时，可能对产品的安全有效性产生影响，一般需要通过提交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。

①激光器类型不同，如边发射型（EEL）和垂直腔面发射型（VCSEL）半导体激光器。

②激光波长不同，如 755nm 与 810nm、单波长与组合波长。

③操作方式（治疗手具）不同，如移动式扫描与定点式扫描。

④输出能量密度和脉宽不同。

⑤作用机理不同。

⑥皮肤冷却技术（如适用）不同，例如在治疗手具中内置冷却装置与外部冷却装置。

⑦适用人群不同，如 I-V 型皮肤和 V-VI 型皮肤的、深色毛发与浅色毛发。

⑧软件一般用于进行参数控制，根据设置好的参数输出相应的激光类型和能量，但如有其他软件核心功能差异较大，例如临床相关的算法不同（如剂量计算）、温度反馈，则可能对产品的安全有效性产生影响。

⑨接触方式不同，如采用真空负压技术接触或者直接接触。

### （3）临床数据的收集

申请人可提供申报产品或同品种产品的临床数据作为临床评价的支持性资料，临床数据包括临床试验数据、临床文献数据、临床经验数据等，具体要求参考《医疗器械临床评价技术指导原则》。

## 3. 临床试验

### （1）可能需要开展临床试验的情形

如申请人设计开发的产品为以下情形之一，应考虑通过开展



临床试验进行设计确认。

①尚无同品种产品上市（如新的波长、新的作用机理等），申报产品为中国境内上市的首个设备，且申请人不能提交证明产品安全有效性的临床数据（包括境外临床试验数据和/或临床文献数据等）。

②设备采用了新的关键器件（如新的激光器），该器件具有新的技术特性，并对临床安全有效性有较大的影响，且申请人不能提交证明产品安全有效性的临床数据（包括境外临床试验数据和/或临床文献数据等）。

③采用了全新的操作方法，其安全有效性不能通过非临床研究证明，有必要经过临床试验来确认其设计的可用性。

④通过其他临床评价途径无法证明产品安全有效性。

## （2）临床试验要求

临床试验设计可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》，并按照《医疗器械临床试验质量管理规范》，在两个以上（含两个）临床试验机构实施，重点关注以下方面：

①临床试验可采用配对设计，即对同一受试者对称的两侧部位先后应用两台不同器械（试验器械与对照器械）进行脱毛。对照器械应优先考虑选择已上市的同类医疗器械，无同类医疗器械时，可选择具有相同适用范围，临床评价指标可比的其他器械，并说明理由。

②临床试验的主要评价指标应尽量选择客观性强、可量化、重复性高的指标，有效性评价指标如脱毛有效率、患者满意度。

安全性评价指标如不良事件，常见的不良事件有：红斑、疼痛、水疱、结痂、色素沉着斑、色素减退斑、瘢痕。安全性和有效性的评价指标在试验方案中需有明确的定义和可靠的依据，并说明确定的依据。

③因器械本身的特点，当研究者和受试者都难以设盲时，对于疗效评价者应设盲，并由独立的第三方对疗效进行评价。

④临床试验应能说明设备终端最大激光输出能量状态下申报功能的安全性。

## 五、适用的标准和指导原则

### （一）适用的标准

| 标准编号             | 标准内容                                  |
|------------------|---------------------------------------|
| GB/T 191-2008    | 包装储运图示标志                              |
| GB 9706.1-2007   | 医用电气设备 第1部分：安全通用要求                    |
| GB 9706.20-2000  | 医用电气设备 第2部分：诊断和治疗激光设备安全专用要求           |
| GB 7247.1-2012   | 激光产品的安全 第1部分设备分类、要求                   |
| YY 1057-2016     | 医用脚踏开关通用技术条件                          |
| YY 0505-2012     | 医用电气设备第1-2部分安全通用要求<br>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                     |
| GB/T 14710-2009  | 医用电器设备环境要求及试验方法                       |
| 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                       |

| 标准编号               | 标准内容                               |
|--------------------|------------------------------------|
| YY/T 0708-2009     | 医用电气设备 第1-4部分：安全通用要求并列标准：可编程医用电气系统 |
| 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：刺激和迟发型超敏反应试验       |

## （二）可参考的指导原则

1. 医疗器械临床评价技术指导原则
2. 医疗器械软件注册技术审查指导原则
3. 医疗器械网络安全注册技术审查指导原则
4. 医疗器械产品技术要求编写指导原则
5. 医疗器械注册单元划分指导原则
6. 医疗器械临床试验设计指导原则
7. 接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则
8. 有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则

## 附件

# 植入式左心室辅助系统注册技术审查 指导原则

本指导原则是对植入式左心室辅助系统的一般要求，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。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心室辅助系统的审查参考。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

## 一、范围

本指导原则适用于植入式左心室辅助系统。适用范围分为如下两种情形：

用于非长期治疗系统的适用范围为：用于为进展期难治性左心衰患者血液循环提供机械支持，含心脏移植前或恢复心脏功能

的过渡治疗。供具备心脏移植条件与术后综合护理能力的医疗机构使用，医务人员、院外护理人员以及患者须通过相应培训。抗凝治疗不耐受患者禁用。

可用于长期治疗系统的适用范围为：用于为进展期难治性左心衰患者血液循环提供机械支持，即心脏移植前或恢复心脏功能的过渡治疗以及长期治疗。供具备心脏移植条件与术后综合护理能力的医疗机构使用，医务人员、院外护理人员以及患者须通过相应培训。抗凝治疗不耐受患者禁用。

## **二、综述资料**

### **（一）概述**

产品管理类别为三类，属于《医疗器械分类目录》有源植入器械中的植入式循环辅助设备，类别代号为 12-04-02。按照装置的原理和结构可分为搏动泵、轴流泵（如机械轴承轴流泵）、离心泵（如磁液悬浮离心泵、流体动力轴承离心泵、全磁悬浮离心泵）等类型。概述中应阐述产品名称确定依据。

### **（二）产品描述**

1.作用机理：描述产品作用于人体的基本原理和预期作用，如产品用于心衰患者为其提供血流动力学支持，支持期间可分担左心室的部分或全部的负荷，从而改善患者血液的全身灌注并减轻患者生理的不适。

2.工作原理：描述产品的基本工作过程，包括血泵原理（如血液泵叶轮的支撑情况和驱动情况，通过叶轮如何将进入泵内的

血液排出等)、与心血管系统的连接情况、供电系统供电原理及控制单元控制原理。

### 3.系统组成及结构

(1) 给出系统的设计依据、系统配置、系统组成结构以及操作限制的详细说明。关键设计选项的基本原理,包括但不限于对血液成分破坏最小化的方法、热量管理方法、驱动装置的选择、电源管理方案、可靠性研究、解剖构造适当性、与患者交互作用。

植入式左心室辅助系统通常包括植入式组件、体外组件及配套手术用工具等,应给出各个部件的尺寸、形状、重量和体积以及可以使用的系统组件的不同配置。其中:

植入式组件通常包括:血泵(结合图示详述包括叶轮、电机、电路板等泵内部件工作情况及工作原理)、心室与血泵入口连接部件(包括入血管(如适用))、血泵出口连接部件(包括出血管)、血泵经皮电缆线等。

体外组件通常包括:体外控制和监视装置、可充电电池/紧急备用电池、适配器、充电器、淋浴包、其他特定功能组件(如纯水密封组件)(如适用)等。

配套手术用工具通常包括:用于左心室开孔、辅助固定或夹持、皮肤穿刺的配套手术工具(如隧道刀、穿孔器、手术扳手、解剖器等)。

(2) 给出系统总体框图、主要部件图示、各个部件工程图示(如二维投影图、剖视图或三维爆炸图等)及对应说明,并注

明部件灭菌状态及是否为植入部件。

(3) 列出各个部件的物理特性：尺寸、质量等。

(4) 系统在不同使用环境下（如手术过程、医院、家庭、车载）的系统配置，应列出不同配置的组成，包括选配部件。

(5) 与系统配套使用的医疗器械，但不作为拟申报注册的产品组成部分（如人造血管），应注明配套医疗器械的注册证信息（包括产品名称、型号规格、注册人名称等）和关键技术参数等信息。

(6) 植入部件、与人体血液和组织接触的部件和涂层，应注明部件材料化学名称、材料厂家、接触部位和接触时间。高分子材料应提供 CAS 号码；金属材料应提供牌号及符合的标准（如适用）；如使用添加剂（如色母料），应提供添加剂重量及占原材料重量百分比。如有其他直接影响产品安全性、有效性的组成材料相关内容，也应详细明确具体要求。

#### 4. 系统功能描述

给出系统的功能描述，包括各部件的全部性能范围，一些不希望在临床上使用或会导致装置失效的操作条件也应做描述。

(1) 植入式组件功能描述：血泵功能描述中应明确血泵植入位置（腹腔或胸腔）及解剖构造适应性分析；提供运动部件（如：电机）的驱动、控制方式及设计原理；提供电机最低、最高限制转速等操作限制的说明；提供血泵设计工作范围（如设计转速、流量、功耗、扬程范围等）和误差范围；提供血泵（入口、出口）

与血液循环系统连接的方式或原理；提供驱动电缆设计；提供血泵热能管理设计；提供血泵的密封设计，如：血泵内部组件与血液/体液的密封设计，防止血液渗漏的密封设计等；其他部件的功能描述。

（2）体外控制和监视装置功能描述：体外控制和监视装置功能概述；与血泵、供电部件连接设计，防止错误连接的措施；用户界面；报警信息及报警触发条件等。

（3）配套手术用工具功能描述：各手术工具部件的功能概述；在植入手术期间的基本操作方式及注意事项。

（4）系统供电部件描述：提供系统在不同环境下（手术过程、医院环境、家庭环境等）的供电配置和特殊要求；提供不同供电配置条件下更换电池（电源）的操作及注意事项，如：从双电池模式切换为单个电池和适配器供电等；提供充电器使用要求。

（5）系统其他组件的功能描述。

## 5.区别于其他同类产品的特征内容

应列举国内外同类产品情况，从产品基本原理、组成结构、性能要求、主要功能、使用方法、临床应用情况等多方面进行对比并进行说明。

## 6.储存运输、使用环境要求

（1）列出系统或各部件的储存运输、使用环境要求，包括但不限于温度范围、相对湿度范围、气压范围等。



(2) 说明系统可安全使用的范围(如医院、家庭、公路等)。

### (三) 规格型号

对于申报的多种规格型号的产品, 应当:

1. 列出产品型号, 描述各型号主要功能模块及其组成部件, 提供图示说明。

2. 描述并列不同型号之间的差别。

### (四) 包装说明

描述有关产品(包括无菌部件和非无菌部件)包装的信息, 以及与该产品一起销售的配件包装情况, 对产品包装信息的内容应符合 GB 16174.1-2015 及 ISO 14708-5: 2010 的要求。

应描述产品灭菌方法, 并提供与灭菌方法相适应的初包装材料的信息。

应提供在宣称的使用期限内及运输条件下, 保持包装完整性的依据。

### (五) 适用范围和禁忌症

1. 适用范围: 应当明确产品的适用范围或适应症; 明确对产品使用的机构和人员的要求及应当具备的技能/知识/培训; 说明系统中各组件是一次性使用还是重复使用; 说明预期与其组合使用的器械。

2. 预期使用环境: 该系统一般情况下预期使用的地点包括医疗机构、救护车、家庭等, 应将产品使用于安全的环境中, 详细说明使用环境条件及保管环境条件。应避免在温度、湿度极端变

化的地方和阳光直射处进行使用及保管。

3.适用人群：目标患者人群的信息（如成人等），患者选择标准的信息，以及使用过程中需要监测的参数、考虑的因素，如电源管理和报警管理等。

4.禁忌症：应当明确说明该系统的绝对禁忌症和相对禁忌症（若有）及其他禁止事项，说明禁止同时使用的医疗器械和相应应用情况（如不能进行 MRI 诊断或高压氧治疗等）。

#### （六）参考同类产品的信息

应列举国内外已上市同类产品情况，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。从产品基本原理、组成结构、性能要求、主要功能、使用方法等多方面进行对比并进行说明。

#### （七）其他需说明的问题

对于已获得批准的部件或配合使用的附件，应当提供批准文号和批准文件复印件；预期与其他医疗器械或通用产品组合使用的应当提供说明；应当说明系统各组合医疗器械间存在的物理、电气等连接方式。

### 三、研究资料

#### （一）产品性能研究

应当提供植入式左心室辅助系统性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容、辐射安全）以及与质量控制相关的其他指标的确

定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

### 1.系统性能测试

系统性能测试是在模拟的使用环境下对最终系统设计的一个全面的评价，应符合 ISO14708-5:2010 的要求并给出与该标准的对照表，明确适用性及不适用理由。

系统性能测试使用的装置应合理地反映预期的患者人群特征，包括心率、心排量、平均心房压（心室前负荷）、平均主动脉压（心室后负荷）、血管顺应性等。应当列出体外测试系统的试验设置值，包括压力、顺应性、被测试设备在测试系统中的位置及连接方式、测量部件的位置、试验设置的基本原理。另外，应包括系统所有时变参数的特性描述，这些参数与处于搏动环境的自然心脏同时（或作为一个替代物）起作用，通过这种方式，可以模拟出系统与患者间的性能影响。

性能评价可采用血液或模拟血液溶液。为了反映泵的性能，模拟血液溶液应模拟出血液的关键特性，如粘度、温度、密度等。测量的参数包括但不限于以下内容：血液泵输入和输出压力波形；血液泵输出流量波形；血泵产生的平均流出压力；向血泵输送的平均流入压力；平均泵流出量；可实现的最大操作限制。

为了全面评价产品性能和产品与患者之间的相互作用，应该进行以下两项测试：

#### （1）系统常规性能评价

测试装置设置为患者的常规生理条件，将产品接入该装置以

常规参数和条件运行，系统整体需能够达到正常的血流动力学指标，如系统总流量、平均主动脉压、平均心房压等。

## （2）极端条件下的系统响应和效应

测试应当模拟系统性能变化对患者的影响以及患者状态变化对系统性能的影响，确定出器械及患者极端操作的影响。极端操作包括最小血液流量、最大血液流量、高血压、低血压、流量及压力发生变化时的反应、可能的流入量/流出量限制。系统性能变化的极端条件包括输入功率、泵流量、压力、电池寿命等不利情况。

## 2.组件性能评价

（1）血泵的设计性能评价 通过泵设计性能评价泵的设计是否满足性能规范要求。

### ①流体动力学分析

申请人应提供血泵流体动力学分析的研究资料。流体动力学分析是对血泵内的流体动力学特性进行评估，并研究其结果与设计指标、体外测试、体内测试结果的关系。流体动力学分析的研究方法可以采用计算流体动力学（CFD）或流场可视化工具（PIV）等。

### ②气蚀

在任何工作条件下，血泵都不应出现气蚀现象。应提供临界气蚀条件及相关的研究资料（如适用）。

### ③血泵性能测试

通过水力学测试研究血泵主要性能参数（流量、扬程、转速、

功率等)之间的关系,从而验证血泵设计满足其设计指标的要求。测试液体应使用血液或模拟血液溶液以模拟血液的关键特性,如粘度、温度和密度(如适用)。

#### ④血泵抗重力加速度和扭摆性能评价

对于采用磁悬浮或其它非接触式轴承的血泵,其工作时动子和定子无机械接触,设计时应考虑在一定的重力加速度下或一定的角速度扭摆的情况下,系统依然保持设计要求。

应同时考虑血泵自振和谐振的情况。

应提供抗重力加速度和扭摆测试水平的定义依据,以及验证测试报告(如适用)。

#### (2) 体外控制、驱动和监视装置

由患者携带的血泵控制、驱动装置以及体外监视装置应验证其满足设计指标,且应考虑其预期使用环境(如医院、家庭和救护车)。申请人应提供至少以下内容的验证资料:电气输入(电压范围、电流范围、纹波、电源要求);电气和/或机械输出(电压、电流、功率、扭矩、压力等);应符合 GB9706.1-2007 中对生命支持系统规定的电气安全要求;控制和、驱动单元和监视装置中使用的软件应符合《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求;报警应符合 YY0709-2009 的要求,并包括多种类型的报警(例如听觉、视觉等);应考虑温度、振动、冲击等环境测试,可按照 GB/T 14710-2009 及申请人规定的测试方法进行测试;温升应符合 GB9706.1-2007 的规定。

### （3）可植入控制和驱动部件（若有）

应符合 GB16174.1-2015，提供相应的研究资料。

### （4）电源

左心室辅助系统的电源（包括电池充电器）应符合 GB9706.1-2007 中规定的医疗设备的安全要求。需对电源输入和电源输出（电压范围、纹波、电流及电源）以及过载能力和过载保护进行验证。应说明预期使用环境（如医院、家庭和救护车）的测试要求。

应提供带有线路电源供给系统以补充或替代电池电源系统。若包含线路电源供给系统，需考虑以下情况：若电源失效，紧急电源的启动流程；标明电线连接及电源输出的电源状态指示器；若出现电线断开和/或电源失效，应有声响警报；电源冗余器械在医院内和医院外使用时，有线电源供给系统应符合 GB9706.1-2007 中的电源安全性要求。

### （5）电池

由电池供电的左心室辅助系统应考虑进行以下测试：

- ①电池从满电量到耗尽状态的电压变化；
- ②电流（负载）对电池性能（电压、电量、外壳温度）的影响；
- ③时间、温度、负载和循环次数对电池容量的影响（老化）；
- ④电池预防性维护和更换计划（基于循环次数或使用时间）；
- ⑤如果电池发生故障的应急备份程序；

⑥充电规格参数：充电电流、充电结束条件、充电时间等；

⑦测量电池耗尽的方法；

⑧充电时潜在产生的气体危害的控制方法；

⑨电池状态指示灯，用来给出电池电量耗尽预警。申请人应定义从给出电池电量耗尽预警到电池停止给设备供电的时间间隔；

⑩电池耗尽时的听觉、视觉报警；

⑪电池电源并联冗余设计的适用性；

⑫放电超温的测量和识别方法；

⑬防止电池爆炸；

根据产品设计和临床医用条件，应提供能够证明电池安全的第三方认证证书，提供满足以下标准的验证资料：

GB 31241-2014,《便携式电子产品锂离子电池盒电池组安全要求》

IEC 62133:2013,《含碱性或其它非酸性电解液的蓄电池和蓄电池组—便携式密封蓄电池和蓄电池组的安全要求》

UN38.3, 联合国关于危险品运输的建议、手册及试验标准，第 6 次修订版。

## (6) 连接器和驱动线缆

### ①电气连接

所有与电源、电池、控制器和血泵连接的电气连接的设计应进行以下的测试（如适用）：拉力测试、扭力测试、挠曲测试、

坠落测试、渗透测试及振动测试，并测量连接的电气/机械完整性、抗腐蚀能力、正确的连接器对接、连接器的连接/断开循环及各试验前和试验后的传导性/电阻，确保符合设计规范。应满足 GB16174.1-2015 中的要求。

## ②带有流体驱动的管路（若有）

对于带有流体驱动管路的系统，所有与驱动源和血泵连接的驱动管路都应考虑按照设计的指标进行拉力、扭曲、跌落、振动、弯折（弯曲半径）和磨损测试，并且测试后根据申请人的接受项目和指标检查驱动线缆的破损情况、泄漏及压力下降情况。

## ③人造血管、入口插管、心室连接器

人造血管若采用已有注册证的产品，应明确配用的人造血管的注册信息；若该部件由申报企业生产，应按照该部件的相应法规要求提供相应资料，其中应包括提供符合 YY0500-2004 要求的检测报告。

入口插管以及与血泵连接用的心室连接器应能够承受工作时产生的负压而不会塌陷或使空气进入血液流道。测试时要考虑血泵所产生的最大负压。

通过一定的测试评估与血泵和血液流道之间的所有连接是否符合指标要求，例如拉力、扭曲、振动、弯折（弯曲半径）和密封完整性等测试。

## （7）人工心脏瓣膜

如果心室辅助装置中包含有人工心脏瓣膜，则人工心脏瓣膜



的可靠性应放在最终的装置中进行评价，若瓣膜的设计无法在最终的装置上进行评价，则应详述理由，并按照该部件的相应法规要求提供相应资料，其中应包括提供符合 GB 12279-2008 要求的检测报告。

#### （8）经皮能量传输系统

经皮能量传输系统（TETS）将能量经过皮肤传送到体内的植入系统，而不需要使用穿透皮肤的电线或管路。该系统的验证应包括理论分析和测试。如果使用 TETS，应提供指标定义的依据以及相应验证及检测报告。

指标应至少包括以下可测试参数：输入功率范围；输出功率范围；最大功率范围；效率；局部温升；工作电压范围；轴向/径向线圈偏心的影响；附近大的金属物体的影响；特定吸收率；双向信息的传输；信息传输失败的风险；频率范围；组织创伤（例如磨损、压力、皮肤损伤）。

#### （9）手术工具

应提供手术工具的性能研究资料，包括功能、物理特性、耐腐蚀性等。

### 3. 可靠性

该产品的可靠性目标取决于机械循环支持装置的预期用途，一般来说，系统可靠性为系统在给定条件下在一定时期内执行功能的可能性。可靠性目标可以定义为：系统 Z 年内，在置信度为 Y 的条件下，可靠度达到 X。

可靠性试验样本量可以基于左心室辅助设备的预期工作时间以及可靠性和置信区间决定。

试验可以将血液泵置于适当的生理学搏动负载中，来验证植入式左心室辅助系统（血泵、控制器）符合可靠性要求。运行相应的周期后，血液泵设备需要提供基本性能并保持安全，不允许出现影响设备基本性能的性能降低。

试验期间可以将故障分为以下几类，不能发生灾难性故障和致命性故障。

（1）灾难性故障。导致完全失去系统功能的故障定义为“灾难性故障”。如果此故障发生在临床上的话，有可能给患者造成严重的难以恢复的损伤，甚至造成死亡。

（2）致命性故障。导致系统无法安全稳定的实现其预期功能的故障定义为“致命性故障”。如果此故障发生在临床上且没有干预，有可能给患者造成损伤，甚至造成死亡。

（3）临界性故障。导致系统安全备份被破坏或导致系统进入非安全状态的故障定义为临界性故障。如果此故障发生在临床上，可能暂时不会造成患者的损伤，但如果不及时处理，也可能最终伤及患者。

（4）一般性故障。包括轻微性故障和可忽略故障。引发计划外维护，或造成系统表面损伤的故障定义为此类故障。此类故障在临床上不足以导致患者损伤。

测试系统还应模拟血泵转速、天然心脏搏动频率等参数按照

每天三次调整来模拟人在一天中的各种活动状态。

## （二）材料研究

应结合产品使用的环境要求以及材料本身特性进行材料选择,并提供相关研究资料。以下内容对材料选择和使用至关重要:抗挠性及硬度等弹性特性;屈服条件、应力-应变关系及滞后现象等塑性特性;弹性特性、蠕变、松弛、应变率效应等时变特性;裂纹扩展、疲劳、韧性—脆性转变等断裂特性;热膨胀、热导率及比热容等热特性;表面特性:为提高材料强度、硬度、疲劳寿命、润滑和/或散热性,应说明血液接触表面特性以及特殊器械表面处理;与环境产生的化学作用:由于水合作用、氧化作用、腐蚀、扩散作用、淋溶作用及与药物制剂接触的影响等。

## （三）电气安全（含电磁兼容性）

应对含有电子元件的系统按照 GB16174.1-2015、GB 9706.1-2007、GB9706.15-2008、YY 0505-2012 进行电气安全（含电磁兼容性）测试。应将该产品作为生命支持设备进行测试,同时应考虑其预期使用环境的测试水平（如医院、家庭和救护车）。

## （四）环境试验

按照 GB 16174.1-2015 和 GB/T 14710-2009 的相关要求进行环境试验,并提供试验报告。如采用其他的环境测试标准,则应说明其测试水平与预期的使用环境相适应（如医院、家庭、航空及救护车）。

## （五）软件研究

### 1. 软件资料要求

按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》提交软件资料。

植入式左心室辅助系统属于高风险产品，参与对血泵驱动、控制等可能导致患者死亡或严重伤害的软件，安全性级别应定义为C。软件应包括血泵控制软件、监控器软件等。

## 2.信息安全要求

(1) 根据《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求提供网络安全注册申报资料。

(2) 如果系统各组件间通讯使用了无线通讯技术：应描述如何保证无线通讯的质量，以确保系统的安全性和有效性；应描述所采用的无线安全措施（比如 WPA2 无线加密等）；描述存在的无线共存问题及风险降低措施。

## (六) 生物相容性评价

生物相容性评价应依照 GB/T 16886 系列标准进行，应当提供生物学评价方案和生物学评价报告。

应考虑生产加工工艺、灭菌工艺对于产品材料和潜在的可滤出物的影响，以及可能产生的毒性副产品。生物相容性试验应当使用经灭菌后的最终产品或代表性样品，并描述可能影响生物学评价的生产加工工艺、使用的生产助剂、清洗工艺等。

应提供生物学评价的路径，生物学实验选择的依据。对植入材料应考虑以下试验：细胞毒性试验；致敏试验；刺激试验；全身毒性（急性）试验；亚慢性毒性试验；遗传毒性试验；植入试验；血液相容性试验；血液学试验；凝血试验；补体激活试验；热原试验。

### （七）体外溶血研究

应提供溶血指标的定义依据以及体外溶血的研究资料。推荐按照 ASTM F1841 中的方法进行体外溶血测试评估。

### （八）灭菌工艺的研究

1.生产企业和终端用户灭菌：应明确产品灭菌的方法，灭菌方法选择的依据，提供微生物控制的方法及灭菌验证报告。

2.残留毒性：描述灭菌方法可能导致的残留物，对残留物控制的方法和限度，残留毒性不应对人体造成影响，并提供研究资料。

3.终端用户消毒（如适用）：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。

### （九）可用性

可用性评估应包含系统整体测试及其附属系统测试，软件及硬件的用户界面应是清晰易懂的且与目标使用人群相匹配（如物理、心理或感官上），这样才能减少错误和/或混淆的可能性。此外，设计适当的警报是非常必要的，警报用以提示使用者系统或子系统出现故障。评估中应考虑医院、运输、手术过程、家庭环境及紧急情况等条件，对象包括但不限于患者、看护人员、医护人员、手术外科医生、产品技术人员等。相关要求可参考标准 YY/T 1474-2016（IEC62366-1：2015）及 IEC60601-1-6:2013 中内容。

### （十）使用期限研究

参考《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》对有

源医疗器械使用期限进行分析和研究，并提供相应的研究资料。应考虑产品使用前和使用后的期限，且应在正常和不利条件下对产品进行分析。

#### **（十一）包装研究**

无菌部件应考虑灭菌有效期。包装可分为运输包装和无菌包装，参考 GB 16174.1-2015、ISO 14708-5: 2010 的内容。无菌包装应符合 GB/T 19633 《最终灭菌的医疗器械的包装》的要求，同时进行灭菌包装并对包装有效性进行确认。提供包装老化的测试报告。

在宣称的使用期限内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

### **四、生产制造信息**

应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明系统过程控制点。且应注明关键工艺和特殊过程，并说明其过程控制点。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。

### **五、动物实验评价资料**

动物实验的目的是通过活体动物实验获得产品安全性和性能数据，对设计定型的产品进行临床前确认。

对于新研制的植入式心室辅助系统，在进入人体临床试验前，须进行动物实验。

对于已经上市应用于临床或已经完成动物实验确认的产品

发生设计变更时，经过对变更部分与系统关系的评价后，可能会对系统重新进行动物实验；或者只针对更新部分进行动物实验；若有充分的证据证明可通过台架试验验证变更部分的安全性和有效性的，无需进行动物实验。

动物实验内容的要求参见附录 1：植入式左心室辅助系统的动物实验研究。

## 六、产品风险分析资料

风险管理活动应贯穿于植入式左心室辅助系统的整个生命周期。申请人应参照 YY/T 0316—2016 建立植入式左心室辅助系统风险管理文档，风险管理文档应包括：风险管理计划（含风险管理可接受准则）、风险管理报告等。

在产品设计开发阶段，识别产品可能的危险（源）（Hazard），对产生的风险进行评估，针对性地实施降低风险的措施，并对所有剩余风险进行评价，达到可接受的水平。当剩余风险不符合风险管理计划设定的接受标准时，应收集并评审相关数据和文献，如果这些证据支持临床受益超过全部剩余风险的结论，则全部剩余风险可以判定为可接受，并在随附文件中包含相关的剩余风险的信息。

申请人应收集和评审产品在生产和生产后阶段的信息。申请人应建立程序文件来保证风险管理的持续性，包括但不限于不合格品控制程序、设计或者工程变更控制程序、市场监督和反馈处理程序、纠正和预防措施程序等。产品上市后对风险管理程序进

行的更改需形成文件。

与植入式左心室辅助系统相关的具体风险管理内容见附录 2：植入式左心室辅助系统的风险管理。

## 七、产品技术要求

### （一）相关标准

我国目前还没有专门针对植入式左心室辅助系统的专标，与该产品相关的标准如下：

| 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 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                 |
| 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 |
| 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                    |
| GB/T 14710-2009  | 医用电器环境要求及试验方法                                             |
| YY0500-2004      | 心血管植入物 人工血管                                               |
| YY/T 0294.1-2016 | 外科器械 金属材料 第 1 部分：不锈钢                                      |
| GB/T 2423.8-1995 | 电工电子产品环境试验 第 2 部分：试验方法 试验 Ed：自由跌落                         |



| 标准编号              | 标准名称                                                                                           |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GB/T 2423.56-2006 | 电工电子产品环境试验 第 2 部分：试验方法 试验 Fh：宽带随机振动（数字控制）和导则                                                   |
| GB/T 2423.5-1995  | 电工电子产品环境试验 第 2 部分：试验方法 试验 Ea 和导则：冲击                                                            |
| 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 14233.2-2008 | 医用输液、输血、注射器具检验方法 第 1 部分：生物试验方法                                                                 |
| GB/T 13810-2017   | 外科植入物用钛及钛合金加工材                                                                                 |
| GB/T 4087-2009    | 数据的统计处理和解释 二项分布可靠度单侧置信下限                                                                       |
| YY 0334-2002      | 硅橡胶外科植入物通用要求                                                                                   |
| ISO 14708-5:2010  | Implants for surgery — Active implantable medical devices —Part 5: Circulatory support devices |

## （二）相关内容

产品技术要求应当包括以下内容：植入式左心室辅助系统的型号及组成，其中应包含产品及关键部件的结构图（含剖视图、正视图、侧视图）及概述，植入部分以及与人体接触所使用的材料的名称、牌号以及符合的标准（如适用），软件名称、发布版本号 and 完整版本命名规则，产品的灭菌方法以及使用期限。植入式左心室辅助系统的性能指标，其中应包含产品的尺寸与重量，系统性能，血泵性能，体外控制器报警功能，监控器软件功能，手术工具，电缆性能，连接牢固度，物理特性，微生物要求（包

含细菌内毒素), 化学要求, 材料要求, 无菌及残留物要求, 电气安全要求(含电磁兼容), 报警系统要求, 系统可靠性要求等。申请人应根据产品特点制定相应的性能指标和试验方法。

### (三) 性能指标和特性

1. 尺寸与重量, 主要产品与关键部件的尺寸及重量需标明。

2. 系统性能, 为了全面评价产品性能和产品与患者之间的相互作用, 一般应包含如下测试:

(1) 系统常规性能评价: 由模拟试验台复现产品的预期适用人群的常规生理条件, 将产品在该工作环境下以常规参数和条件运行, 验证产品的设计性能指标。

(2) 极端条件下的系统响应和效应: 测试当患者或产品的工作状态、条件、参数偏离上述常规情形时, 系统的响应和对患者可能产生的影响。

(3) 显示范围以及显示精度: 测试监控器或体外控制器的显示值的范围及精度。

3. 血泵性能, 例如: 血泵的水力学性能评价, 密封性评价, 磁悬浮性能评价(如适用), 血泵溶血性能评价等。

申请人应当对系统性能以及血泵性能进行测试并提交测试方法确定的依据。

4. 体外控制器和备用控制器性能, 包括血泵泵速调节功能和报警功能, 并提供测试方法进行测试确认。

5. 监控器软件功能, 说明监控器的软件功能并提供测试方法进行测试确认。

6.电池充电器指示功能，说明不同状态下电池充电器的电源指示灯的指示状态，提供测试方法进行测试确认。

7.手术工具，包含手术工具的尺寸，重量，硬度，表面粗糙度，耐腐蚀性，锋利度（如适用），连接性能（如适用）等。

8.人造血管，应符合 YY0500-2004 的相关要求。（若有）

9.电缆性能，包含电缆的拉力、顺应性、抗扭性能，接头插拔性能等，申请人应当对上述电缆性能进行测试并提交测试方法及接受标准的确定依据。

10.连接线或连接器性能，主要包括血泵与控制器、控制器电源线与电池、人造血管与血泵、心室连接装置与血泵的连接强度、保持力、弯曲耐久性等。

11.缝合线和加强套管（在注册单元中）性能，主要包括缝合线外观、线径、抗张强度、褪色性能、长度以及加强套管支撑力等。

## 12.化学性能

（1）高分子材料的化学特性，含酸碱度、还原物质、重金属总含量、蒸发残渣、紫外吸光度等要求，检测方法参照 GB14233.1-2008 的要求。如果植入物包含硅橡胶，则需满足 YY0334-2002 的要求。

（2）金属材料，植入部分钛合金成分应符合 GB/T 13810-2007 中的要求，手术工具不锈钢（如适用），应符合 YY/T0294.1-2016 中的相关牌号的要求。

（3）无菌，标明无菌部件，按照中国药典 2015 版的检测方

法检测。

(4) 环氧乙烷残留量（如适用），包含各无菌部件环氧乙烷残留量的要求。

13. 电气安全，系统应符合 GB 9706.1-2007、GB 9706.15-2008 的要求。

14. 电磁兼容，系统应符合 YY0505-2012 的要求。

15. 报警系统，系统应满足 YY0709-2009 的要求。

16. 对环境影响的防护，应按照 GB16174.1-2015 中规定的方法对产品进行相关试验，同时结合 GB/T14710-2009 要求对产品进行温度存储试验，温度循环试验，振动试验，碰撞试验等。

17. 网络安全（如适用），应符合《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的相应要求。

18. 可靠性测试，申请人应对整机进行可靠性测试，测试方法以及接受标准按照本指南上文条款，并参考 ISO 14708-5:2010 中 6.112 章节。

19. 其他

避免对患者造成热伤害、外部物理特性造成对患者或使用者伤害的防护、对释放或发出的电离辐射的防护、对非预期作用的防护、由外部除颤器造成损坏的防护、对大功率电场直接作用于患者引起变化的防护、对混合医疗引起变化的防护、电流对患者造成伤害等应满足 GB16174.1-2015 的要求。

## 八、参考文献

1. ISO/DIS 14708-5 Implants for surgery — Active implantable

medical devices —Part 5: Circulatory support devices, 2019 DRAFT

2.ISO 14708-5 Implants for surgery — Active implantable  
medical devices —Part 5: Circulatory support devices, 2010 版

3.《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》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号）

4.GB 31241-2014,《便携式电子产品锂离子电池盒电池组安全要求》

5.IEC 62133:2013, 含碱性或其它非酸性电解液的蓄电池和  
蓄电池组—便携式密封蓄电池和蓄电池组的安全要求

6.UN38.3, 联合国关于危险品运输的建议、手册及试验标准,  
第 6 次修订版

7.ASTM F1841, 连续流动血泵溶血评定的标准操作规程

8.中国药典 2015 版

## 九、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：1.植入式左心室辅助系统的动物实验研究

2.植入式左心室辅助系统的风险管理

## 附录 1

### 植入式左心室辅助系统的动物实验研究

#### 1. 研究目的

##### 1.1 概述

该部分内容中植入式左心室辅助系统动物实验的目的是通过活体动物实验获得产品安全性和性能数据,对设计定型的产品进行临床前确认。

##### 1.2 安全性

安全性能应通过合适的动物模型来评价,研究指标包括但不限于:出血、血栓形成、溶血、栓塞、神经系统事件、钙化、血管翳形成、末端器官功能障碍、梗死、感染、装置有无功能失效、装置腐蚀、密封完整性、磨损、局部组织反应、临床病理学、血流动力学稳定性等。这些研究指标来自动物实验过程中的临床观察和解剖发现。产品植入部分经过的体表及体内路径、预期植入体内位置周围的组织和器官也要进行安全性评价。

##### 1.3 性能评价

性能是指植入式左心室辅助系统是否可在规定的时间内提供可接受的血液循环系统支持的能力。

#### 2. 实验产品

动物实验产品应为设计定型的产品。如果动物实验所用产品

非设计定型产品，需要分析两者之间的差异，并给出合理的理由说明这些差异不会影响动物实验研究结果，且不会对临床使用引入新的风险。

### 3.动物选择及实验过程

#### 3.1 动物选择

需记录动物种类（如牛、羊）、数量、品系、性别、重量、动物供应者名称和地址。动物标识、个体耳标、笼贴或对应物均应记录，以保证每个个体动物的历史记录是精确的。动物模型的选择应考虑以下情况并给出合理解释：

①植入式左心室辅助系统不适合选用非哺乳类动物进行动物实验研究；

②所选动物的心脏大小、主要血管尺寸应与人类相似；

③应评价所选动物模型的凝血反应的合理性，排除有出血倾向和凝血机制过度活跃的动物；

④应对比所选动物与预期患者人群的红细胞机械应力的敏感度，以评估实验装置的溶血性能。

#### 3.2 实验基本条件

具备外科无菌手术室基本条件，配备麻醉机、呼吸机、心脏超声等基本手术设备。

#### 3.3 样本量及植入周期

应当根据产品预期用途采用合适的样本量及植入周期，以确认装置在动物体内的安全性和性能，并为临床适应症的确定提供

依据。

### 3.4 对照组

植入式左心室辅助系统的动物实验可不设定对照组,但实验动物术后的生命体征和血液化验结果需与术前基准值进行对比,用于评价动物生理状况的改变。

### 3.5 术前动物护理

需记录所用动物的来源、种类、年龄、性别、体重、编号等。

动物实验机构应制订标准操作程序,按照标准操作程序对动物进行术前护理。

### 3.6 植入过程

为保证动物实验的研究质量,应制定植入方案,以避免不同术者手术操作差异、动物麻醉死亡、手术死亡、术后感染及其它意外情况对产品评价产生影响,并对术者和参与研究人员进行培训。植入方案包括但不限于以下内容:

- ①麻醉;
- ②左心室辅助系统植入步骤;
- ③术中及术后用药;
- ④监护和动物管理

### 3.7 术后护理

术后护理由动物实验机构按照标准操作程序进行,并制订与装置相关的动物护理和健康管理方案。

### 3.8 术后抗凝

考虑到植入式左心室辅助系统的适应症以及药理学和抗血



栓药物对动物的凝血系统的影响，抗血栓（抗凝和抗血小板）药物的使用需要给出合理解释。如果需要使用抗凝和抗血小板药物，必须提供抗血栓药物的使用方案。给药时间、剂量及凝血指标测量结果需要进行完整记录。

### 3.9 提前终止说明

如果植入手术被判定为失败，或者出于人道主义考虑动物达到了安乐死的条件，对动物处以安乐死后，应补充新的动物加入实验。人道主义安乐死指标应在实验开始之前定义。动物因与实验产品功能无关的原因，或不可抗环境因素而导致不能正常存活的情况，可不纳入研究范围内。

提前终止实验的动物或意外死亡的动物需要做全面的系统性大体观查，包括植入部件的原位检查，主要器官、损伤组织及植入部件周围的局部组织样本的病理评估。植入部件移除后应进行总体评估、组织学检查，并对移除产品或部件进行工程分析。所有发现都应做记录，包括观察项、根本原因分析和动物提前终止实验的结论。

应记录所有与产品研发和实验相关的动物，包括早期被人道主义安乐死和意外死亡的动物。

## 4. 实验内容

### 4.1 实验成功定义

动物实验方案应对实验成功进行定义。

比如：动物存活且：

①器械的植入部件无失效。失效定义为在没有外科手术干预的情况下无法修复的故障。但不产生严重的手术并发症的修复或组件替换不包括在内。

②在整个研究期间内，能够持续提供预设的流量，在关键时间节点采用流量计与血泵显示数据进行对比评价，该流量的设定要符合产品适应症。

③无临床不可接受的主要器官功能障碍或溶血，例如：

a) 肾功能障碍：肌酸酐超过正常动物术前基准值上限3倍；

b) 肝功能障碍：术后14天之后，肝功指标AST、ALT、总胆红素任意2个指标超过正常动物术前基准值3倍；

c) 溶血：血浆游离血红蛋白 $>40\text{mg/dL}$ ，且在连续2天内血浆游离血红蛋白测定结果未下降至 $40\text{mg/dL}$ 及以下。与装置关联性的判断标准：因输血、药物等与装置不相关因素造成的溶血，属与装置无关的不良事件；术后72小时后，不是因输血、药物等与装置不相关因素而造成的严重溶血，属于与装置相关的不良事件。

④未发生由装置引起的具有临床表现的血栓栓塞。若根据临床症状和尸检表明，血栓栓塞是与器械无关的病原学导致的，则不视为失败。例如，血管意外创伤，或血泵血栓的产生是由不可控因素导致血泵停止（例如地震、失火、经皮电缆被动物咀嚼等）。为避免重新启动血泵产生血栓，建议方案中定义重新启动血泵前的最大停泵时长。

⑤未发生与器械相关的严重感染。全身感染和局部感染需满足以下条件才定义为“严重”：对全身感染，在抗菌治疗下（不包含日常预防性治疗），血培养成阳性且无法改善的定义为严重。经皮电缆处的局部感染不视为“严重”，除非其导致全身感染。根据临床症状和尸检确定的、与器械无关的（例如水污染导致的环境问题，静脉注射意外导致的微生物污染等）病原性感染不应视为器械失败。无论任何感染都应记录。

⑥与血泵功能无关，或实验室不可控的原因而导致动物无法成功存活，不应视为失败。

## 4.2 不良事件定义

植入式心室辅助装置可能出现的不良事件包括死亡、器械/系统故障、出血、感染、溶血、神经系统功能障碍、血栓栓塞、心血管功能障碍或器官衰竭等。动物实验方案应给出不良事件的定义，在动物实验期间出现的所有不良事件都需记录并判定其与器械的关联性。

不良事件的定义可以参考 INTERMACS Adverse Event Definitions: Adult and Pediatric patients。

## 4.3 装置相关参数记录

动物实验期间要根据装置的性能指标记录相关参数，保证参数真实、准确。

## 4.4 生理参数记录

动物实验期间要记录动物相关的生理参数。

包括但不限于：呼吸频率、心率、体温、每日动物的整体状况、液体出入量。

#### 4.5 血液化验

应在整个动物实验术前、术中和术后规定的时间点进行血液采集化验，包括但不限于血常规、血生化、血浆游离血红蛋白、凝血。

### 5. 实验结束后取材

#### 5.1 尸体解剖及器械取出

需要提供尸体解剖及器械取出的方案，包括但不限于：安乐死的方式、原位拍摄、主要器官的固定方式、取出器械的冲洗及固定方法。

#### 5.2 大体观察

对试验动物进行完整、详细的大体观察，并记录所有观察结果。

详细检查器械是否有明显的机械性能变化、腐蚀、磨损、密封完整性破坏、感染性赘生物、血栓钙化、组织反应及其他可见异常情况，所有观察结果需进行记录。

#### 5.3 病理检查

需要对主要器官（包括脑、肝、肾、心、肺、脾、主动脉吻合口和插管上下游血管等）及所有肉眼可见的病灶进行显微镜检查，并记录结果。

#### 5.4 对移除器械进行分析

器械分析应当考虑但不限于以下方面：

a) 制订完整的器械拆卸要求,以便对移除器械进行电气分析、血液相容性分析(如对血液接触表面进行肉眼/显微镜检查、拍照及扫描电镜评价),同时对部件的机械性能进行评价。

b) 在拆卸过程中,应对密封及连接情况进行评价。应检查密封性是否完整,血液通道的连接处是否存在血栓,同时还应检查电气连接、腐蚀及电缆线屏蔽层(如适用)的完整性。

c) 应检查导线、电气连接及机械连接、器械组件及系统的其他部件,是否有损坏、磨损、衰退、腐蚀或其他异常现象。

## 6.动物实验数据分析

应对方案里所有采集的数据进行数据分析,以证明器械在活体中的安全性和器械性能,基于分析结果以及研究方案中定义的成功标准,对器械的临床应用可行性进行评估。

## 附录 2

### 植入式左心室辅助系统的风险管理

风险管理活动应贯穿于植入式左心室辅助系统的整个生命周期。应对由单个故障条件引起的、与设备功能和安全相关的危险（源）（Hazard）加以识别，对其产生伤害（Harm）的可能性进行评估和控制，且不会引起不能接受的风险（Risk）。

需对整个系统及各系统组件进行综合风险分析，包括人为因素。风险分析包括自上而下分析（如危险性分析、故障树分析法）、自下而上分析（如故障模式、影响及危害性分析）、潜在使用或使用者错误分析（人为因素分析）。进行风险分析时应对故障模式的严重性及发生概率进行分类。所有故障应分为以下五类：致灾难性故障、致命性故障、临界性故障、轻微性故障、可忽略故障。还需详细描述缓解故障模式危险程度的方法。

#### 一、植入式左心室辅助系统在设计开发中的风险管理

在植入式左心室辅助系统的产品可行性评审阶段，应对产品可能的风险进行识别，并初步拟定风险控制措施。该阶段的风险分析结果需作为产品设计输入的一部分。

该阶段风险识别的方法是：根据产品的预期用途和安全性特征，识别出可能的风险，如：

分析在正常和单一故障条件下，与产品有关的已知或可预见

的危险（源）（Hazard），评估每个危害情况（Hazard Situation）的风险；分析产品的可能生物学危险（源）（Hazard），评估每个危险情况（Hazard Situation）的风险。

在植入式左心室辅助系统的产品设计开发评审阶段，应进行风险管理活动。该阶段风险管理的方法可以采用 FMEA（包括 Design FMEA、Software FMEA 及 Human Factor FMEA）、PHA、FTA、HAZOP 或者 HACCP 等方法，针对设计组件或系统模块可能产生的风险进行分析。

## 二、植入式左心室辅助系统在生产中的风险管理

在植入式左心室辅助系统的生产工艺确认（Process Validation）阶段，应进行风险管理活动。该阶段风险管理的方法可以采用 Process FMEA 等方法，根据产品的生产工艺流程，对每一生产工序或步骤，列出可能的失效模式，分析其对用户的伤害（Harm），并拟定降低风险的控制方法。

## 三、与植入式左心室辅助系统特性相关的危险（源）（Hazard）

与植入式左心室辅助系统特性相关的危害，包括但不限于：系统流量过高；系统流量过低；系统泄漏（如血泵密封泄漏、出口管/人造血管泄漏）；气蚀；血液通道内空气栓塞；血泵高剪切应力；流道内流体滞留；显示错误或不准确的信息；经皮电缆皮肤出口处的微生物侵入；错误的报警信息；报警功能失效；入口管插入心室的角度不合理；移除的心肌组织进入血液循环系统等。下表举例给出了典型的危害、相关的故障模式和可能的评估

方法。

有源植入式医疗器械的危害，相关的故障模式和评估方法

| 潜在伤害 | 可能的危险（源）                                                | 可能的评估方法                                            |
|------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 血栓   | 由材料或机械因素导致血流停滞或不良的血液材料相互作用<br>导致血流停滞或血液-物质相互作用的物质或机械因素。 | 材料表征，流体动力学分析，体外系统性能测试，血液-材料相互作用表征，临床前体内评价，临床评价。    |
| 溶血   | 导致高剪切应力和湍流的材料或机械因素                                      | 流体动力学分析、体外全血实验研究、临床前体内评价、临床评价、生物相容性试验、动态溶血试验覆盖运行范围 |
| 出血   | 设备外壳接缝和/或人造血管与设备之间的接口密封性不够                              | 设备和输送系统的密封测试，压力脉动性，临床前体内评估，临床评估。                   |
| 感染   | 设备无菌不良，驱                                                | 灭菌/包装研究，临床前                                        |



|               |                                                                                                   |                                                                                                                                                  |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               | 动 线 缆 出 口 污 染<br>严重                                                                               | 体内评估，临床评估                                                                                                                                        |
| 全身毒性          | 局部或全身毒性、<br>组织不适当的反<br>应或对凝血、物质<br>降解、有毒化合物<br>浸出的影响                                              | 生物相容性测试、动物<br>实验                                                                                                                                 |
| 血液动力学<br>支持不足 | 连接器使用错误，<br>连接器/插座接口<br>磨损或腐蚀，吸引<br>器，驱动线缆破<br>损，电源故障，控<br>制器故障，设备重<br>新定位，人造血管<br>断开，解剖位置错<br>误。 | 对具有代表性的预期用<br>户的可用性评估，磨损/<br>耐久性测试，腐蚀测试，<br>驱动线缆耐久性和完整<br>性测试，环境测试，在<br>对预期用户手术植入过<br>程中的可用性评估，控<br>制器电源管理测试（例<br>如电池充放电测试，运<br>行时测试，电池软件验<br>证） |
| 附加的常见的失效模式：   |                                                                                                   |                                                                                                                                                  |
| 控制器误报         | 传感器故障，不适<br>当的内存分配，软<br>件错误                                                                       | IEC62304 的验证测试                                                                                                                                   |
| 误解报警          | 报警/信息系统过<br>于复杂，报警数目<br>过多                                                                        | 对预期用户触发报警状<br>态下的可用性评估                                                                                                                           |

## 附件 2

# 正电子发射/X 射线计算机断层成像系统 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正电子发射/X 射线计算机断层成像系统的注册申报资料，同时规范该类产品的技术审评要求。

本指导原则是对正电子发射/X 射线计算机断层成像系统的一般性要求，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、范围

本指导原则适用于正电子发射/X 射线计算机断层成像系统，按照《医疗器械分类目录》，产品属于目录 06 医用成像器械，一

级产品类别为 17 组合功能融合成像器械，二级产品类别为 02 正电子发射/X 射线计算机断层成像系统，按第三类医疗器械管理。

正电子发射/X 射线计算机断层成像系统（Imaging system of positron emission and X-ray computed tomography，本文简称“PET/CT”）组合了正电子发射计算机断层扫描系统（PET）和 X 射线计算机体层扫描系统（CT），提供生理和解剖信息的配准与融合。

## 二、综述资料

### （一）概述

申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。

### （二）产品描述

#### 1. 产品工作原理

描述产品工作原理，重点介绍探测器工作原理、重建算法、图像后处理方法等。

对于新型探测器、新算法、新应用等应着重介绍。

#### 2. 结构组成

产品总体结构示意图、实物图。产品各组成部分的介绍，各部分的工作原理、在系统中的功能作用、结构示意图、电路原理示意图（如有必要）、产品实物图、各部分之间的物理连接、功能交互。设备的主要技术特征。接触人体部分的材质。

（1）PET/CT 根据产品结构形式不同，可分为分体式和一体式。描述申报产品的结构特征并配以图示。

（2）扫描架、定位激光灯的介绍，扫描架内部结构组成、

剖面图等。

(3) 探测器结构示意图、剖面图等；

晶体种类、主要性能、尺寸、数量、排列方式（包括示意图等）；

光电转换器种类、主要性能、尺寸、数量、排列方式；

探测器模块数量、每个探测器模块的晶体数目、每个模块光电转换器件数目；

探测器结构及光子入射定位、定时及能量甄别等原理及相关算法硬件。

(4) 患者支撑系统结构、材质、结构示意图，系统连接示意图等。

(5) 放疗用平面床板患者支撑系统结构、材质、结构示意图，系统连接示意图等。

(6) 冷却系统的冷却方式、工作原理、性能指标等。

(7) CT 部分的描述参照《X 射线计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》相应要求进行介绍。

(8) 介绍设备包含的附件（如患者固定、支撑装置等），包括附件的预期用途、规格尺寸、图示等。

(9) 门控设备

确认设备只有门控接口还是包含门控设备。

如果只有门控接口，应描述接口类型，可兼容的门控设备（制造商、型号）。

如含门控设备应对门控设备进行介绍。介绍生理信号门控设

备结构组成、工作原理、性能指标、内置/外接、前瞻性/回顾性等。

#### （10）扫描模式介绍

#### （11）扫描控制软件功能介绍：

依据说明书介绍扫描软件的主要功能。

#### （12）图像重建软件：

列明所有标配和可选重建功能，介绍主要功能、原理、特点等。

#### （13）图像后处理软件：

列明所有标配和可选图像后处理软件，介绍主要功能用途、必要的原理等。

#### （14）技术、性能参数

按附录 1 要求介绍产品主要参数。

### （三）型号规格

原则上 PET/CT 产品每个注册单元包含一个型号。对于存在多种配置的产品，应当明确各配置的区别。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种配置的结构组成、功能、产品特征和运行模式、性能指标等方面加以描述。

### （四）包装说明

产品包装、运输等相关的说明。确保运输过程不对设备造成损害。如：包装设计要求、包装材料、外部标示、运输和储存的环境条件等。

### （五）适用范围和禁忌症

## 1.适用范围

描述申报产品的适用范围。PET、CT 部分是否可独立用于临床诊断的描述。新技术、新方法的是否有特殊的临床预期用途。

可参考如下描述：

PET/CT 组合了正电子发射计算机断层扫描系统（PET）和 X 射线计算机体层扫描系统（CT），提供生理和解剖信息的配准与融合。所生成的图像同时包括人体器官组织的功能信息和解剖学信息，临床常用于肿瘤、神经系统、心血管系统等疾病的影像学检查及评估。

CT 子系统可以为 PET 图像提供衰减校正图以及 PET 和 CT 融合图像的解剖参考信息。

该系统还保持了 PET 和 CT 设备的独立功能，允许 PET 或 CT 单独成像。

2.预期使用环境：该产品预期使用的地点如医疗机构、实验室等，以及可能会影响其安全性和有效性的环境条件（如，温度、湿度、功率、压力、移动等）。

3.禁忌症的描述：如适用，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（如儿童、老年人、孕妇及哺乳期妇女、肝肾功能不全者）。

4.适用人群的描述：目标患者人群的信息（如成人、儿童或新生儿），患者选择标准的信息。

（六）参考的同类产品或前代产品的情况（如有）

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。

同时列表比较说明申报产品与参考产品（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（具体比较内容包括产品技术要求中的主要性能指标和附录I中的相关参数指标）、作用方式，以及适用范围等方面的异同。重点描述本次申报产品的新功能、新应用、新特点和前代产品/同类产品的差异。

### （七）其他需说明的内容

对于已获得批准的部件或配合使用的附件，应当提供批准文号和批准文件复印件；预期与其他医疗器械或通用产品组合使用的应当提供说明；应当说明系统各组合医疗器械间存在的物理、电气等连接方式。

呼吸门控接口、心电门控接口、造影剂注射器接口等：应提供系统接口设计说明，接口类型，以及接口对应的组合使用器械的情况介绍。提供第三方设备的制造商、型号及医疗器械注册证复印件。提供组合使用器械与申报产品的集成测试报告。

后处理软件：已在中国境内单独注册的软件应提供制造商、软件名称、型号、版本号、以及医疗器械注册证复印件。

CT 部分应说明是否已在中国境内取得医疗器械注册证书。如已取得，应提供注册证书复印件。同时说明申报产品中的 CT 和已取得注册证书的 CT 有哪些差异。

## 三、研究资料

## （一）产品性能研究

（1）应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、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产品的现行国家标准及行业标准。对于适用的标准中不适用项，应逐个标准列表说明不适用条款的理由。

注：GB/T 18988.1-2013 标准附录 NB 引用的标准为 NEMA 标准出版物 NU2-2007 正电子发射断层成像装置性能测试，申请人在申报注册时应引用现行有效的国家标准。美国 NEMA 组织已发布 NU2-2012、NU2-2018 版本，申请人可在引用 2007 版的基础上增加引用 NU2-2012 或 NU2-2018，不能单独引用 2012/2018 版。

（2）应提供新技术/关键技术名称，软件或硬件的实现方式，验证确认资料。新技术的设计与实现采用了国际标准或技术规范的，应提供相应名称。若采用了国家标准、行业标准以外的标准或模体进行测试的，应介绍相关信息及详细的测试方法。

（3）应明确新技术提供的性能和临床功能，以及新增的临床预期用途（如适用）。如：新型晶体材料、新型探测器或数据采集方式、新的临床应用（如适用）。

（4）若申报产品提供与其他设备组合使用的接口，如心电门控、呼吸门控、高压注射器接口等，应提供配合第三方设备测试的集成测试和验证确认报告。



### （5）其他性能研究资料：

提供时间分辨率、能量分辨率、SUV 值（标准化摄取值）计算准确性的验证测试报告，报告应包括测试流程、详细的测试方法和测试结果。

时间分辨率测试方法可参照 NEMANU2-2018 的方法。

能量分辨率测试方法可参照附录 2。

SUV 值计算准确性测试方法可参照附录 3。

### （二）生物相容性评价研究

应根据 GB/T 16886.1 标准中的方法，对产品中预期与患者和使用者直接或间接接触的材料，如绑带、头托和床垫等附件所用的材料，进行生物相容性评价。应提供接触部件名称，与人体接触类型，接触时间，接触材料名称。对于申请豁免生物相容性的组件/材料，应提供合理理由或支持性材料。

### （三）清洁和消毒研究

应介绍与预期与人体接触的设备及附件（床面、绑带、头托等）表面的清洁和消毒说的明及注意事项，以及建议使用的清洁剂/消毒剂，清洁/消毒效果验证资料。

### （四）产品有效期和包装研究

#### 1.使用期限

参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》提供整机系统的使用期限分析验证资料。

对于某些部件，应单独确定其使用期限。该期限可以与整机相同，也可不同。这些部件包括但不限于：需定期更换的部件、

光学/辐射敏感部件、机械磨损部件等（如 PET 探测器、机架、患者支撑装置、X 射线管组件、X 射线探测器、高压发生器、约束器、其他电气部件等）。

对于用时间作为寿命评估单位不合适的部件，可进行适合部件本身特性的单独规定。应提供制定相应部件使用期限的验证报告。

## 2. 包装研究。

申请人应规定产品的包装及运输要求，并提供验证报告。

### （五）软件研究

参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》要求提交软件资料。

注：若申报产品中包含几个独立软件，应针对每个软件分别提交软件描述文档。

软件描述文档中应列明申报产品所包含的所有标配、选配的软件功能，包括控制和采集功能、图像重建功能以及后处理功能、高级应用软件等。

核心算法描述举例见附录 4。

### （六）网络安全

参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求提交网络安全资料。

## 四、生产制造信息

应当明确生产加工工艺。可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。

有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

## **五、临床资料**

临床试验应满足《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、国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）要求。

临床评价应满足《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。

临床试验具体要求见附录 5。

临床评价具体要求见附录 6。

## **六、产品风险分析资料**

申请人应按照 YY/T 0316-2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求对产品进行风险评估，包括初始风险分析、风险控制措施、剩余风险的可接受性评估以及采取风险控制措施前后的风险矩阵等，对于处于合理可行区的风险应进行风险受益分析。

常见危害示例及分析见附录 7。

## **七、产品技术要求**

产品技术要求模板见附录 8。

PET 部分性能指标应按照 YY/T 0829-2011 中 4.1 章节（即 GB/T 18988.1-2013）或附录 A（即 NEMA NU2-2007）的要求执行。由于二者在性能和试验方法上相互独立，因此建议完全引用两种标准的任何一种，不应交叉使用。

注：若引用 YY/T 0829-2011 附录 A（NEMA NU2-2007）的

要求,应报告标准中要求的内容。不能体现在注册检验报告中的,应另附文件说明。

表 1 适用的相关标准

| 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 9706.11—1997    | 医用电气设备第 2 部分：医用诊断 X 射线源组件和 X 射线管组件安全专用要求                 |
| GB 9706.12—1997    | 医用电气设备第 1 部分：安全通用要求并列标准：诊断 X 射线设备辐射防护通用要求                |
| GB 9706.14—1997    | 医用电气设备第 2 部分：X 射线设备附属设备安全专用要求                            |
| 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 9706.18—2006    | 医用电气设备第 2 部分：X 射线计算机体层摄影设备安全专用要求                         |
| GB 7247.1—2012     | 激光产品的安全第 1 部分：设备的分类、要求                                   |
| YY 0505—2012       | 医用电气设备第 1—2 部分：安全通用要求并列标准：电磁兼容要求和试验                      |
| GB /T 18988.1-2013 | 放射性核素成像设备性能和试验规则第 1 部分正电子发射断层成像装置                        |
| YY/T 0829-2011     | 正电子发射及 X 射线计算机断层成像系统性能和试验方法                              |
| NEMA NU2-2007      | Performance Measurements of Positron Emission Tomographs |
| YY/T 0310—2015     | X 射线计算机体层摄影设备通用技术条件                                      |
| YY/T 1417—2016     | 64 层螺旋 X 射线计算机体层摄影设备技术条件                                 |
| YY/T 0910.1—2013   | 医用电气设备医用影像显示系统第 1 部分：评价方法                                |
| YY/T 0291—2016     | 医用 X 射线设备环境要求及试验方法                                       |
| YY/T 14710-2009    | 医用电器环境要求及试验方法                                            |

| 标准编号              | 标准名称                                             |
|-------------------|--------------------------------------------------|
| YY 1057—2016      | 医用脚踏开关通用技术条件                                     |
| GB/T 10151—2008   | 医用 X 射线设备高压电缆插头、插座技术条件                           |
| GB/T 19042.5—2006 | 医用成像部门的评价及例行试验第 3—5 部分：<br>X 射线计算机体层摄影设备成像性能验收试验 |

注：环境试验要求可完整引用 YY/T 0291—2016 或 YY/T 14710-2009 中的一个，不应交叉引用。

## 八、检测报告

（一）产品检测应按产品配置进行，检测报告应注明产品配置，样品描述应与技术要求中部件顺序号及部件名称保持一致，应注明软件发布版本号，应提供产品技术要求预评价意见表。

（二）如有未参与检测的配置及部件，应给出合理理由。

（三）PET 性能部分，检测报告应参照 YY/T 0829-2011 正文或附录 A 要求报告相应的数值和图片等内容。如果采用附录 A 的测试方法，检测报告应报告的内容见附录 IX。

## 九、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。

（一）适用范围不同的设备，应划分为不同的注册单元。

例如：乳腺专用、全身应用。

（二）PET 部分，主要组成部件、设计结构差异较大的设备应划分为不同的注册单元。

例如：

晶体材料不同、探测器结构/组合方式不同的设备，应划分为不同的注册单元。

探测器环数不同，应划分为不同的注册单元。

硬件差异较大，对系统性能影响较大的应划分为不同的注册单元。

（三）CT 部分的划分参照 CT 指导原则，原则上 CT 划分为不同注册单元时，PET/CT 也应划分为不同的注册单元。

## 十、产品说明书和标签要求

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）和相关的国家标准、行业标准的要求（如：GB9706 系列安全标准、YY0505-2012 中关于说明书和标签标识方面的要求）。其中说明书中应特别注意的地方有：

（一）应明确产品适用范围、禁忌症。

（二）明确使用期限（包括整机和可更换重要部件）。

（三）产品的日常维护与质量控制。

应给出设备维护周期，日程质量控制的程序、质量控制检测方法和判断标准。

（四）若有与申报产品配合使用的组合设备（如呼吸门控设备），应在说明书中明确组合设备的制造商、型号及与申报产品的连接和使用方法。

（五）对于包含在说明书中，但未拟在中国申报的配置、功能或者规格型号，申请人应当出具其不在拟申报范围内的声明，并在说明书中给予说明。

(六) 技术说明书中应提供产品电磁兼容性能 (YY0505-2012) 的相关信息。应明确产品的基本性能。

PET/CT 为 1 组 A 类设备, 应根据 YY0505-2012 在技术说明书中明确注意和警示信息, 以及提供填写完整的表 201、202、204、206。

(七) 应参照 GB/T 18988.1-2013 第 4 章要求及产品 PET 性能测试要求提供产品技术规格说明书。

## **十一、术语**

探测器模块定义: 最基本的探测定位单元。

有效排数: 能够用于成像的物理排数。

## **十二、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: 1.规格参数表

2.能量分辨率测试方法

3.SUV 值准确性测试方法

4.核心算法描述举例

5.临床试验要求

6.临床评价要求

7.危害分析示例

8.产品技术要求模板

9.NEMA 性能测试应报告的内容

10.图像质量评价标准

## 附录 1

### 规格参数表

表 2 规格参数表

| 序号 | 部件名称       | 型号 | 规格参数                                                                            | 备注            |
|----|------------|----|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1  | PET/CT 扫描架 |    | 扫描架孔径<br>CT 扫描架旋转速度 (s)<br>CT 滑环类型：接触，非接触                                       |               |
| 2  | PET 探测器    |    | 晶体材料<br>晶体尺寸 (长×宽×厚 mm)<br>晶体总数<br>晶体环数<br>光电转换器件总数目 (如有)<br>数据采集通道总数<br>探测器环内径 |               |
| 3  | 高压发生器      |    | 管电压 (kV)<br>管电流 (mA)<br>标称输出电功率 (kW)                                            | 硬件相同，通过软件调节功率 |



| 序号 | 部件名称        | 型号 | 规格参数                                                                                                                                                                          | 备注 |
|----|-------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4  | X 射线管<br>组件 |    | 标称管电压 (kV)<br>标称阳极输入功率 (kW)<br>阳极最大连续热耗散 (kW)<br>焦点尺寸 (大/小) : mm×mm<br>阳极旋转速度 (mm)<br>阳极靶面直径 (mm)<br>靶角 (°)<br>阳极类型<br>轴承类型<br>X 射线管数量 (个)<br>飞焦点 (x 向 z 向偏移)<br>最长螺旋扫描时间 (s) |    |

| 序号 | 部件名称          | 型号 | 规格参数                                                                                                                        | 备注 |
|----|---------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5  | CT 探测器        |    | 探测器闪烁体材料（如，GOS）<br>物理排数<br>有效排数<br>像素矩阵<br>探测器数目<br>覆盖范围（mm）<br>像素尺寸（投影至旋转中心）：mm×mm<br>扫描角度（°）<br>扫描视野<br>层厚（螺旋，轴向）<br>准直组合 |    |
| 6  | 患者支撑装置        |    | Z 轴定位准确性（mm）<br>运动速度（mm/s）<br>最大扫描长度（mm）<br>垂直升降范围（mm）<br>最大承重（kg）                                                          |    |
| 7  | 选配床板（放疗用平面床板） |    | 材质<br>最大承重                                                                                                                  |    |

| 序号 | 部件名称           | 型号 | 规格参数                                           | 备注    |
|----|----------------|----|------------------------------------------------|-------|
| 8  | 激光定位灯          |    | 激光分类<br>定位精度                                   |       |
| 9  | 系统采集控制工作站（PET） |    | 操作系统<br>计算机最低配置要求：<br>CPU 性能<br>内存大小<br>图像存储容量 | 符合的标准 |
|    | 系统采集控制工作站（CT）  |    | 操作系统<br>计算机最低配置要求：<br>CPU 性能<br>内存大小<br>图像存储容量 | 符合的标准 |
| 10 | 图像重建工作站（PET）   |    | 操作系统<br>计算机最低配置要求：<br>CPU 性能<br>内存大小<br>图像存储容量 | 符合的标准 |

| 序号 | 部件名称                 | 型号 | 规格参数                                                                | 备注    |
|----|----------------------|----|---------------------------------------------------------------------|-------|
|    | 图像重建工作站<br>(CT)      |    | 操作系统<br>计算机最低配置要求：<br>CPU 性能<br>内存大小<br>图像存储容量                      | 符合的标准 |
| 11 | 后处理工作站<br>(PET/CT)   |    | 操作系统<br>计算机最低配置要求：<br>CPU 性能<br>内存大小<br>图像存储容量                      | 符合的标准 |
| 12 | 显示器                  |    | 最低配置要求：<br>屏幕分辨率：<br>显示器数目尺寸：<br>类型（CRT/液晶，彩色/黑白）：<br>对比度：<br>诊断/预览 | 符合的标准 |
| 13 | 系统采集控制软件<br>(PET/CT) |    | 软件发布版本号                                                             |       |
| 14 | 图像重建软件<br>(PET)      |    | 软件发布版本号                                                             |       |

| 序号  | 部件名称                 | 型号 | 规格参数                                               | 备注 |
|-----|----------------------|----|----------------------------------------------------|----|
| 15  | 图像重建软件<br>(CT)       |    | 软件发布版本号                                            |    |
| 16  | 图像后处理软件<br>(PET)     |    | 软件发布版本号                                            |    |
| 17  | 图像后处理软件<br>(CT)      |    | 软件发布版本号                                            |    |
| 选配件 |                      |    |                                                    |    |
| 1   | 不间断电源                |    |                                                    |    |
| 2   | 生理信号门控系统             |    | 连接方式：（有线/无线）<br>输出数据类型：（心电/呼吸）<br>外接/内置<br>前瞻性/回顾性 |    |
| 3   | 核医学高级应用<br>软件（心血管应用） |    | 软件发布版本号                                            |    |
| 4   | 核医学高级应用<br>软件（神经系统）  |    | 软件发布版本号                                            |    |
| 5   | CT 高级血管分析            |    | 软件发布版本号                                            |    |
| 6   | CT 肿瘤追踪              |    | 软件发布版本号                                            |    |
| 7   | CT 体灌注               |    | 软件发布版本号                                            |    |

| 序号   | 部件名称    | 型号 | 规格参数                                                             | 备注 |
|------|---------|----|------------------------------------------------------------------|----|
| 8    | CT 脑灌注  |    | 软件发布版本号                                                          |    |
| 9    | CT 能谱分析 |    | 软件发布版本号                                                          |    |
| 10   | .....   |    |                                                                  |    |
| 附件   |         |    |                                                                  |    |
| 1    | 头托      |    | 最大负载（有支撑作用）<br>与系统的连接方式（物理连接、有源连接）<br>与人体接触材料<br>衰减当量            |    |
| 2    | 床垫      |    | 与人体接触材料<br>衰减当量                                                  |    |
| 3    | .....   |    |                                                                  |    |
| 系统参数 |         |    |                                                                  |    |
|      | PET 部分  |    | 横向视野<br>轴向视野<br>横断图像层厚、层数<br>符合窗宽<br>能量窗宽<br>采集模式（如静态、步进式、连续进床等） |    |

| 序号 | 部件名称  | 型号 | 规格参数                                                                                              | 备注 |
|----|-------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|    | CT 部分 |    | X 射线源组件旋转 360°，单次轴向扫描时可获得的最大扫描层数<br>最大扫描范围（mm）<br>螺距系数<br>扫描模式：<br>序列扫描<br>螺旋扫描<br>电影模式<br>心脏螺旋模式 |    |

注 1：应参照上述表格，根据申报产品实际情况列明产品规格参数、配置情况。表格中未尽事宜，可以增加。有不适用或不符合的特殊情况，另附文件说明。

注 2：若申报产品的采集、重建、后处理功能集成在同一软件平台，则版本号可使用系统软件发布版本号。

## 附录 2

# 能量分辨率测试方法

### 一、概述

PET系统的能量分辨率是PET性能的重要指标，它决定了PET能窗大小和排除散射事件的能力。能量分辨的本质是射线探测过程中的一系列涨落：能量沉积与退激的光子发射、光子收集、光电转化、电子倍增、电路噪声等引起的信号幅度起伏。

PET系统的能量分辨率取决于探头中所有小晶体探测单元的能量分辨率。本方法采用对每个小晶体探测单元的能量分辨率进行独立测量，再取所有小晶体探测单元能量分辨率的平均值，作为PET系统的能量分辨率。

PET的能量分辨率用511 keV的能谱峰的半高宽（FWHM）与511 keV能谱峰值的百分比来表示。

### 二、目的

评价PET系统的能量分辨本领。

### 三、方法

#### （一）符号

$FWHM_k$  --- 小晶体探测单元的能谱峰的半高宽；

$e_k$  --- 小晶体探测单元的能谱峰的能量值；

$E$  --- 能量分辨率： $E = FWHM/e \times 100\%$

$E_k$  --- 小晶体探测单元的能量分辨率， $k=1,2,3, \dots n$ ，小晶体总数；



$E_{sys}$ --- PET系统的能量分辨率。

## （二）放射源

$^{18}\text{F}$ 线源：使用 NEMA NU2-2007或NEMA NU2-2018中测试灵敏度的线源，注入约37 MBq。将线源放入最细的铝管内，用支架放置在PET的 FOV中心。

## （三）数据采集

使用厂家单计数（Singles）模式采集程序采集数据。应采集足够长的时间，以保证每个小晶体的能量峰值不少于200个单计数。

## 四、数据分析

使用厂家专用软件分析：

（一）解析每个小晶体探测单元的能谱并计算其能量分辨率

$$E_k = \text{FWHM}_k / e_k \times 100\%;$$

（二）计算所有小晶体探测单元的能量分辨率均值

$$E_{sys} = \left( \sum_{k=1}^n E_k \right) / n$$

厂家专用软件可使用如下算法之一：

1.高斯拟合能谱得到半高宽和峰值；

2.加权多点滑动平滑对能谱进行处理，再用重心法求能谱峰位及插值法得到半高宽。

## 五、结果报告

线源灌注：数据采集起始时刻的线源放射性浓度以及总活度

采集参数：采集时间、终止条件

能谱数据处理：函数拟合或其他平滑、插值

能量分辨率： $E_{sys}$

## 附录 3

# SUV 值准确性测试方法

## 一、概述

PET/CT 的 SUV (standard uptake value) 称为标准摄取值, 是 PET 在肿瘤诊断中常用的半定量指标。其定义为: PET 图像中局部组织摄取的显像剂的放射性浓度 ( $A$ ) 与注射显像剂全身平均比活度 ( $a$ ) 的比值。SUV 已被广泛用于肿瘤良恶性鉴别及疗效评价。

SUV 的定义决定了其来源于 PET/CT 系统的误差取决于 PET 图像中局部组织摄取显像剂的放射性浓度, 故 PET/CT 系统 SUV 的准确度取决于 PET 图像中的放射性浓度的准确度。

本测试方法不涉及同样会影响 SUV 准确度的注射显像剂误差及全身体重误差, 只考虑 PET/CT 系统本身所带来的误差, 并通过 PET 图像中的放射性浓度的准确度来表示。

## 二、目的

评价在临床典型成像条件下, PET/CT 系统与 SUV 相关的定量准确度。

## 三、方法

使用 NEMA NU2-2007 标准中的图像质量测试模型。

### (一) 符号

$A$  --- PET 模型图像中局部组织 (ROI) 中的放射性浓度;

AB ---背景区中的放射性浓度；

AH ---灶区中的放射性浓度（NEMA NU2-2018 执行时使用）；

a --- PET 模型中灌注显像剂的放射性浓度；

aB ---背景区中灌注的放射性浓度；

aH ---灶区中灌注的放射性浓度（NEMA NU2-2018 执行时使用）；

$\Delta A$  --- A 的相对误差；

## （二）放射性核素

同 NEMA NU2-2007 或 NEMA NU2-2018

## （三）放射源的分布

同 NEMA NU2-2007 或 NEMA NU2-2018

## （四）数据采集

同 NEMA NU2-2007 或 NEMA NU2-2018

## （五）数据处理

同 NEMA NU2-2007 或 NEMA NU2-2018

# 四、数据分析

## （一）低活度（背景）区的 SUV 准确度

背景区中感兴趣区（ROI）

勾画 n 个 ROI, n=60；

大小同 22mm 直径的球；

勾画位置 同 NEMA NU2-2007 中的图像质量分析部分；

记录各 ROI 中的 AB 平均值；

SUV 准确度：

$$\Delta A_B = \left( \sum_{k=1}^n (A_{B,k} - a_B)^2 / (n - 1) \right)^{1/2} / a_B \times 100\%$$

K=1,2,3,...,n。

（二）高活度（热燥）区的 SUV 准确度（NEMA NU2-2018 执行时使用）

热灶中感兴趣区（ROI）：

大小为直径 20mm 的球体；

勾画位置在直径 37mm 的热燥球中，并与此球同心勾画球体 VOI；

记录 VOI 中的 AH 平均值；

SUV 准确度：

$$\Delta AH = (AH - aH) / aH \times 100\%$$

## 五、结果报告

模型灌注：数据采集起始时刻的背景区和热灶中的放射性浓度以及模型中的总活度；

采集参数：PET 轴向视野、模型轴向长度、单床位采集时间；

重建参数：图像矩阵小大、像素大小、层厚、重建算法、滤波、或者其他的平滑；

SUV 准确度： $\Delta AB$ ；

$\Delta AH$  （NEMA NU2-2018 执行时使用）；

## 附：SUV 计算公式

$$SUV=A/(D_{in}/W)$$

式中， $D_{in}$  为注射活度， $W$  为体重。对 PET 图像上某感兴趣区 (ROI) 的  $SUV_{ROI}$ ：

$$SUV_{ROI}=A_{ROI}/(D_{in}/W)$$

其中  $A_{ROI}$  为在感兴趣区域内 (ROI) 的平均放射性浓度。

该 ROI 真实  $SUV_{true}$ ：

$$SUV_{true}=A_{true}/(\text{注射活度/体重})$$

其中  $SUV_{true}$  为在感兴趣区域内 (ROI) 的真实放射性浓度。

SUV 的准确度用图像上 SUV 与真实的 SUV 间的相对误差表示：

$$\Delta SUV = \left( \sum_{k=1}^n (SUV_{ROI} - SUV_{true})^2 / (n - 1) \right)^{1/2} / SUV_{true} \times 100\%$$

当不考虑注射显像剂活度误差及全身体重误差条件下：

$$\begin{aligned} \Delta SUV &= \left( \sum_{k=1}^n (A_{ROI}/(D_{in}/W) - A_{true}/(D_{in}/W))^2 / (n - 1) \right)^{1/2} / (A_{true}/(D_{in}/W)) \\ &= \Delta A \end{aligned}$$

因此，可以用 PET 图像中的放射性浓度的准确度来表示 SUV 的准确度。

## 附录 4

### 核心算法描述举例

表 3 核心算法描述

| 算法名称             | 原理/方法                                                                            | 功能/用途                 | 类型     | 备注(参考文献等) |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------|-----------|
| 有限子集最大期望值迭代重建算法  | 对要重建的物体进行初始估值，然后进行正投并与测量到的数据进行比较，最后反投影并更新物体的图像。按此步骤进行一定次数的迭代，直到物体的图像收敛或者满足预设的条件。 | PET 的 3D 图像重建         | 公认成熟算法 |           |
| FBP（滤波反投影）图像重建算法 | 先把 3D 正弦图重组为 2D 正弦图，再滤波然后在二维空间进行 180 度反投影。                                       | PET 的 NEMA 测试所需的图像重建。 | 公认成熟算法 |           |
| 3D 高斯滤波算法        | 通过 3D 的高斯滤波器和重建图像进行卷积，高斯滤波器的各个方向的 $\sigma$ 可以不一致                                 | 对重建图像做后处理以降低噪音。       | 公认成熟算法 |           |

| 算法名称      | 原理/方法                                                                                           | 功能/用途                    | 类型     | 备注(参考文献等) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|-----------|
| PET 均一化校准 | 对灌注高剂量的 F-18 模体进行一系列的不同时间的 PET 数据采集，并对每组数据进行均一化校准，（其过程包括探测器的分组，均值，平滑等系列操作），最后形成一组和计数率相关的均一化查找表。 | 校准各个探测器以及后端电路在光子探测效率上的差异 | 公认成熟算法 |           |
| 死时间校准     | 对灌注高剂量的 F-18 模体进行一系列的不同时间的 PET 数据采集，并对每组数据进行 3D 重建，计算实际采集到的光子数和理论光子数，用两者的比值对实际采集的数据进行校准         | 校准由于电路响应时间限制（死时间）造成的计数损失 | 公认成熟算法 |           |

| 算法名称                        | 原理/方法                                                        | 功能/用途                         | 类型     | 备注(参考文献等) |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|-----------|
| 能量校准                        | 使用 Na-22 点源进行长时间数据采集，然后计算每个探测器通道的能谱，并计算每个能谱的峰值和半高宽，最后形成能量查找表 | 校准各个探测器通道对 511keV 光子探测能量幅度的差异 | 公认成熟算法 |           |
| 符合时间校准                      | 使用 Na-22 点源进行长时间符合数据采集，然后计算每一个符合单元的时间谱和相应的峰值，最后形成符合时间校正查找表   | 校准各个探测器通道由于信号延迟等造成的光子响应时间差异   | 公认成熟算法 |           |
| 圆形轨迹锥束 X 射线 CT 的 FDK 图像重建算法 | 先对加权的投影数据滤波然后在三维空间进行 360 度反投影。                               | 圆形轨迹锥束 X 射线 CT 的图像重建          | 公认成熟算法 |           |



| 算法名称                             | 原理/方法                                                                     | 功能/用途                                            | 类型     | 备注(参考文献等) |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------|-----------|
| 扇形束 X 射线 CT 的二维图像重建算法            | 先把扇形投影数据重组为平行束几何数据,再滤波然后在二维空间进行 180 度反投影。                                 | 扇形束 X 射线 CT 的二维图像重建。也可用于小锥角圆形轨迹锥束 X 射线 CT 的图像重建。 | 公认成熟算法 |           |
| PI-ORIGINAL 螺旋锥束 X 射线 CT 的图像重建算法 | 先把螺旋锥束 X 射线投影数据重组为平行束几何数据。对重组后的锥形平行束滤波。在三维空间进行 360 度反投影。                  | 螺旋锥束 X 射线 CT 的图像重建                               | 公认成熟算法 |           |
| 基于图像的骨硬化校正算法                     | 对初始重建图像进行分割,对骨头图像实施正投影。把骨头投影数据平方。再重建平方后的骨头投影数据并乘以一个常数生成误差图像。最后把原始图像减去误差图像 | 骨硬化校正。初始图像应该做过水硬化校正                              | 公认成熟算法 |           |

| 算法名称                 | 原理/方法                                                                             | 功能/用途                     | 类型     | 备注(参考文献等) |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------|-----------|
| 图像后处理<br>类环伪影消除法     | 算出图像的梯度,用给定的域值定义强边界。计算差分图像。对于图像内所有半径的环把差分图像在环内用做光滑处理生产误差图像。原始图像减去误差图像。            | 消除二维图像环伪影。                | 公认成熟算法 |           |
| 基于保距变换的边界的边界无损图像光滑算法 | 关键的光滑步骤在一维曲线上实施。对于二维和三维图像需要在各个轴向逐次光滑。对每一条一维曲线的每个像素,逐点计算曲线长度。最后做“线性”光滑。但“邻域”定义为弧长。 | 对重建图像做后处理以降低噪音但保持边界。      | 公认成熟算法 |           |
| 具有数据相容特性的金属伪影消除算法    | 对于被金属区域破坏的投影数据用初步校正图像的正投影数据替换。                                                    | 消除因金属或其它极高X射线吸收率的材料引起的伪影。 | 公认成熟算法 |           |

| 算法名称       | 原理/方法                              | 功能/用途                  | 类型     | 备注(参考文献等) |
|------------|------------------------------------|------------------------|--------|-----------|
| CT 角度一致性校正 | 用几个空气扫描的均值生成关于角度的向量，即角度正则化向量       | 校正每个通道在角度旋转上的差异        | 公认成熟算法 |           |
| 通道正则化      | 用靠边的参考通道的均值生成通道正则化向量               | 校正电流的不稳定性和探测器光电测量的非稳定性 | 公认成熟算法 |           |
| 空气校正       | 用暗电流校正过的数据除以暗电流校正过的空气数据            | 校正通道相应的差异              | 公认成熟算法 |           |
| 射线硬化(水)校正  | 用三阶多项式拟合校正                         | 校正因光源能量在低能谱段的硬化而因起的伪影  | 公认成熟算法 |           |
| 差分散射校正     | 用 20 厘米和 10 厘米的水膜体扫描的重建衰减系数拟合进行计算。 | 校正因散射引起的通道差异           | 公认成熟算法 |           |

注：针对全新算法除列明算法的名称、类型、用途和临床功能外，还应提供安全性与有效性的验证资料。

## 附录 5

# 临床试验要求

### 一、临床试验的目的

临床试验的目的是评价申报产品的安全性和有效性，临床试验方案中应明确安全性和有效性评价预期要达到的目标。

### 二、临床试验设计

本产品可以采用前瞻性自身对照临床试验，也可采用单组目标值法。

### 三、临床试验方案设计基本原则

（一）根据申报产品的预期用途确定临床试验应涵盖的部位、病种等。临床试验的部位应与设备的适用范围和说明书功能相适应。

通用设备通常包括：颅脑（神经系统）、心脏一个体位、躯干体部（从颅底至下肢股骨上三分之一）。专用设备选择适用的部位。

（二）临床试验方案中应明确患者检查使用的正电子放射性核素的类型、药物名称、注射剂量等。

关于正电子放射性药物的选择，建议使用  $^{18}\text{F}$ -FDG 显像剂。

除  $^{18}\text{F}$ -FDG 外，也可选择其他正电子放射性药物。

## 四、受试者选择

（一）临床试验必须有明确的入选标准，设定入选标准时应考虑以下各方面：

- 1.临床上需要进行 PET/CT 检查的受试者；
- 2.年龄 18 至 75 周岁；
- 3.育龄妇女妊娠试验阴性；
- 4.同意参加本临床试验者，并签署受试者知情同意书。

（二）受试者排除标准（满足以下任意一条即排除）

- 1.不具有完全民事行为能力的人；
- 2.妊娠期及哺乳期的女性；
- 3.6 个月内有生育计划的男女；
- 3.幽闭恐惧症患者；
- 4.不能耐受双手臂上举且平卧 15~30 分钟者；
- 5.一周内进行过消化道钡餐或近期内进行增强 CT 和 MR 检查者；
- 6.过去一个月内参加过临床试验者或正在参加其他临床试验者；
- 7.其他研究者认为不宜参加本临床试验的情况。

（三）退出临床试验的标准

- 1.受试者可以在试验的任何阶段退出试验且不需要提供理由；
- 2.发生严重不良事件。

## 五、图像质量影响因素及质量保证

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 图像质量常受到很多因素（包括显像剂、

显像仪器和操作人员（医、药、技、护）的影响，要获得高质量并满足临床诊断的 PET/CT 图像，必须熟悉 PET/CT 图像质量的各种影响因素，并做好显像前、显像中和显像后全流程的临床质量控制和质量保证。

1. 血糖的影响；
2. 运动的影响；
3. 造血因子的影响；
4. 温度的影响；
5. 饮水的影响；
6. 心肌代谢对病变显示的影响；
7. 注射失败的影响；
8. 显像剂的放化纯度影响；
9. 显像过程的体位影响；
10. 可能影响图像质量的药物；

11. 注射 FDG 到开始采集的时间间隔影响。如果某些临床试验因研究目的设定了不同的时间间隔，应在研究方案中明确规定，并记录试验中实际的时间间隔；

11. 在验证 SUV 的一致性时，要严格保证时间间隔相同；
12. 图像质量报告规范书写，报告审核制度健全。

## 六、临床评价指标

主要评价指标：临床影像质量可接受率。

次要评价指标：

- （一）安全性评价指标：不良事件和严重不良事件。
- （二）设备常用功能、机器使用便捷性及设备稳定性满意度。
- （三）半定量分析，图像获取的参数可重复性和 SUV 摄取

值的可信度。

## 七、临床图像评价标准

### （一）图像质量评价标准

#### 1.基本要求

临床诊断显示屏分辨率要求 $\geq 2$ 兆。

良好的 PET/CT 医学图像质量应具备以下条件：

（1）图像上能清楚地显示受检者和显像的基本信息，包括患者姓名、性别、年龄、显像时间和医院名称，如有延迟显像等特殊处理能在图像上注明。

（2）所用显像剂与显像目的相符。

（3）显像范围和体位正确，图像采集正确。

（4）影像清晰，诊断信息量足。没有由于显像剂注射活度低、注射部位显像剂外漏或显像时间不足等所导致的图像信息量低、统计噪音多、图像清晰度不足等质量问题。

（5）没有图像伪影。没有因显像时体位移动或因仪器质量等原因而产生的图像伪影。

（6）图像色阶或灰度调节良好，图像浓淡程度适宜，组织结构显示清楚，病变和正常组织能较好地区分和识别。

（7）PET/CT 融合图像中病灶对位准确、显示清楚。病灶处伪彩色浓淡程度调节适宜，能真实地显示病灶对显像剂的摄取高低以及病灶累及的范围。

（8）对一些特殊的病灶能提供特殊的图像显示，如放大或三维立体显示、定位，能提供对临床诊断有帮助的重要的病变细节。

(9) 定量测定方法准确，定量结果记录齐全。

## 2.不同部位图像评价总体要求

(1) 颅脑：轮廓清晰，大脑灰白质对比度好，脑沟回显示清楚。

(2) 心脏：心影清晰，心肌各室壁在相应断层面上清晰；使用门控技术应提供相应的心脏功能参数，如射血分数（EF）等。

(3) 躯干体部（从颅底至下肢股骨上三分之一）：影像清晰，软组织与骨骼、心脏影、肾脏和膀胱有鲜明对比度，病变组织与邻近周围正常组织区别明显，有标示 SUV<sub>max</sub> 摄取值，或有 CT 结构改变特征。

## 3.各部位图像具体评估标准

应分别评价 PET 图像、CT 图像、PET/CT 融合图像的图像质量。分别评价各部位的图像质量，具体评价标准见附录X。

注：未取得注册证书的 CT，如临床适用范围 CT 可单独用于诊断，则应按照 CT 指导原则评价图像质量。

## 4.不同部位评分要求

评分大于等于 2 分的为临床可接受。每个部位判断时，以图像质量差者为准。

脑部：单个受试者所有单项图像评分都应在 2 分及以上。不允许出现减分项。

其他部位：0-1 分不能超过两项，两项不能出现在同一器官。

呼吸门控：每个受试者 0-1 分不能超过一项。

心脏：每个受试者 0-1 分不能超过一项。



## （二）安全性评价

应记录试验中观察到的所有不良事件，并按照法规要求及时上报；同时采取必要的措施，最大限度保护受试者利益。应对不良事件与器械的相关性进行分析评价，说明和试验器械的关系，同时说明采取的处理措施、处理的结果。

安全性评价包括机械安全、电气安全、辐射安全、其他和安全相关的事件等。

1.与器械相关不良事件，包括但不限于：整机系统漏电、运行过程中过热部件接触受试者、运行过程中未能保持运动部件的完整性、系统尖角锐边、器械液体泄露、扫描过程中工作异常导致受试者或者操作者伤害、紧急停止开关异常或不工作、非预期不受控的过量 X 射线照射。

如果在试验期间发生了超出安全标准以上的严重危害受试者的安全事件，则需立即停止临床试验。

2.非器械相关不良事件，包括但不限于：PET 药物不良反应，造影剂过敏，意外受伤等。

## （三）设备常用功能、机器使用便捷性及设备稳定性满意度评价

### 1.常用功能评价（详见表 4）

表 4 常用功能评价

| 评价项目     | 满意             | 一般             | 不满意                  |
|----------|----------------|----------------|----------------------|
| PET 显像功能 | 操作方便，<br>可正常扫描 | 操作一般，<br>可正常扫描 | 操作不便，<br>或不能正常<br>扫描 |

| 评价项目    | 满意            | 一般              | 不满意                |
|---------|---------------|-----------------|--------------------|
| CT 曝光功能 | 操作方便，可正常曝光    | 操作一般，可正常曝光      | 操作不便，或不能正常曝光       |
| 床体移动    | 移动平稳，速度或加速度均匀 | 移动欠平稳，速度或加速度不均匀 | 平稳度，或速度、加速度不符合临床要求 |
| 话筒对讲功能  | 音量调节方便，音质清晰   | 音量调节一般，通话略有杂音   | 音量调节或音质不符合临床要求     |
| 图像后处理功能 | 操作方便，结果可辅助诊断  | 操作一般，结果可辅助诊断    | 操作不便，或结果无法辅助诊断     |
| 数据存储管理  | 数据存储方便，安全     | 数据存储一般，安全       | 数据存储不便，或有丢失        |

评价标准：上述各项根据使用者的主观感受进行中立的评价。评价指标均应达到一般及以上，即认为该设备常用功能符合临床应用要求。

## 2. 机器使用便捷性评价（详见表 5）

表 5 机器使用便捷性评价

| 评价项目  | 满意        | 一般          | 不满意        |
|-------|-----------|-------------|------------|
| 扫描功能  | 操作便捷，响应灵敏 | 操作欠便捷，或响应一般 | 操作繁琐，或响应延迟 |
| 患者摆位  | 操作便捷，响应灵敏 | 操作欠便捷，或响应一般 | 操作繁琐，或响应延迟 |
| 激光定位灯 | 操作便捷，响应灵敏 | 操作欠便捷，或响应一般 | 操作繁琐，或响应延迟 |

| 评价项目           | 满意              | 一般                | 不满意               |
|----------------|-----------------|-------------------|-------------------|
| 呼吸门控           | 操作便捷，响应灵敏       | 操作欠便捷，或响应一般       | 操作繁琐，或响应延迟        |
| 心电门控           | 操作便捷，响应灵敏       | 操作欠便捷，或响应一般       | 操作繁琐，或响应延迟        |
| 控制按键           | 操作便捷，响应灵敏       | 操作欠便捷，或响应一般       | 操作繁琐，或响应延迟        |
| 后处理软件临床使用界面友好性 | 界面功能区域明确，操作流程清晰 | 界面功能区域欠明确，操作流程欠清晰 | 界面功能区域不明确，操作流程不清晰 |
| 后处理软件临床使用操作便捷性 | 操作便捷，响应灵敏       | 操作欠便捷，或响应一般       | 操作繁琐，或响应延迟        |

评价标准：上述各项根据使用者的主观感受进行中立的评价。评价指标均应达到一般及以上，即认为该病例机器使用便捷性符合临床应用要求。

### 3.设备稳定性评价（详见表 6）

表 6 设备稳定性评价

| 评价项目     | 满意             | 一般                  | 不满意               |
|----------|----------------|---------------------|-------------------|
| workflow | 顺畅、快捷          | 较复杂，但不影响患者检查        | 复杂，且故障较多，影响患者检查   |
| 图像显示和传输  | 显示与传输快捷、稳定，无故障 | 显示与传输一般，有故障，关机重启能恢复 | 显示与传输慢、不畅，有故障影响工作 |
| 未能启动系统   | 无              | 有，但能恢复              | 有，影响工作            |
| 系统意外关机   | 无              | 有，但能恢复              | 有，影响工作            |
| 扫描期间异常终止 | 无              | 有，但能恢复              | 有，影响工作            |

| 评价项目     | 满意 | 一般     | 不满意    |
|----------|----|--------|--------|
| 扫描期间无法曝光 | 无  | 有，但能恢复 | 有，影响工作 |

整机稳定性评价由使用者根据主观感受进行中立的评价，评价为一般及以上，即整机功能及稳定性评价符合临床应用要求。

## 八、临床试验例数及确定理由

### （一）临床试验例数确定理由

为确保临床试验的可靠性，应规定接受临床试验的最小入组样本量，最小样本量的计算应符合统计学原则。

考虑到在临床试验过程中可能出现受试者脱落，在最小样本量基础上，需按照可能的预期脱落率增加受试者入组样本量。临床影像质量可接受率不得低于 90%（目标值）。

如果采用单组目标值法试验：

例 1：根据临床要求，临床影像可接受率不得低于 90%（目标值），假设试验组临床影像可接受率为 98%，则当双侧显著性水平取 0.05、检验效能为 80%，试验最少需要的受试者数为 70 例，考虑 10%的脱落率，需纳入的试验例数为不低于 77 例。

例 2：根据临床要求，临床影像可接受率不得低于 90%（目标值），假设试验组临床影像可接受率为 95%，则当双侧显著性水平取 0.05、检验效能为 80%，试验最少需要的受试者数为 231 例，考虑 10%的脱落率，需纳入的试验例数为不低于 255 例。

如果采用自身对照（两台设备同一病人），影像可接受率非劣效界值不得高于 8%。

### （二）特殊病例

代表性病例：单发高代谢病灶、多发高代谢病灶、放射性缺

损、应分别至少提供 2 例。

呼吸门控不少于 10 例。

心脏不少于 10 例。

## 九、临床的评价方法和统计处理方法

### （一）影像质量评价方法

1.影像质量评价采用双人盲态评价的方式（即：双人独立评价临床影像的质量）。确定要求受试者影像质量临床可接受率（即 2 分及以上的图像不少于可接受率）。

2.由参加临床验证的医生采用双人盲态评价的方式根据在临床使用期间检查的实际情况做出评价，若两人评价不同，应由承担临床验证中心主要研究者综合判定。所有评价均需由所有评价者签字、注明评价日期及受试者编号并留档备查。

### （二）安全性评价方法

试验期间的不良事件、严重不良事件情况来评价产品的安全性。

如果在试验期间发生了和设备相关的严重危害受试者的安全事件，则临床试验失败。

### （三）设备常用功能、机器使用便捷性及设备稳定性评价方法

记录并报告设备常用功能评价、机器使用便捷性及设备稳定性评价满意度。

### （四）统计处理方法

1.对所有受试者的人口学特征进行统计，计算不同性别受试者例数及百分比，受试者年龄、身高和体重的均值、标准差等。

2.临床验证的主要评价指标为临床影像质量可接受率，统计分析应针对不同部位的影像质量评价结果分别进行，根据以下公式计算各部位的临床影像质量可接受率。

$$\text{临床影像质量可接受率} = \frac{\text{部位影像质量可接受的例数}}{\text{该部位扫描总例数}} \times 100\%$$

总体可接受率不能仅报告 P 值，还应报告相应的 95%可信区间。

2.设备常用功能、使用便捷性以及设备稳定性的评价

根据每例扫描的满意度评价结果计算满意率和一般及以上率，公式如下：

$$\text{满意率} = \frac{\text{评价为满意的例数}}{\text{进行评价的总例数}} \times 100\%$$

$$\text{一般及以上率} = \frac{\text{评价为一般及以上的例数}}{\text{进行评价的总例数}} \times 100\%$$

## 十、统计学考虑

统计分析应将所有中心的同一部位的数据合并在一起进行统计分析，并对每一部位出具总的统计分析结论。应对所有入选的受试者进行质量控制及数据管理，遇有不清楚的问题时，应与原始记录核对。

### （一）登记入组

为保证研究质量及病人安全，应采用中央登记系统入选受试者。应将所有入组病人的相关信息记录在中央计算机注册系统

内，以备今后对病人信息进行跟踪、核查。建议采用基于互联网（IWR）/电话（IVR）/传真等计算机注册系统分配病例注册登记号，所有病例的注册登记号不得二次使用。

## （二）统计分析方法

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入分析。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详细说明。

图像采集完成之前脱落的，应分析图像采集未完成的原因，和申报产品无关的，不纳入图像质量评价数据集。

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）和符合方案集（Per Protocol Set, PPS），研究方案中应明确各分析集的定义。同时，对于全分析集中脱落的病例，其主要评价指标缺失值的填补方法应在方案中予以事先说明。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的经典统计方法。临床试验方案中应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（目标值）等，界值的确定应有依据。

对于主要评价指标，统计结果需采用点估计及相应的 95% 置信区间进行评价。不能仅将  $p$  值作为主要评价指标的评价依据。

## （三）统计结果评价

统计结果评价应至少包括如下四部分内容：

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（**FAS** 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（**FAS** 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），不能遗漏所发生的任何不良事件（包括实验室指标：试验前正常、试验后异常并有临床意义的事件），对所有发生的不良事件应评价其是否与试验器械有关。



## 附录 6

# 临床评价要求

## 通过同品种产品临床数据进行的分析评价报告

### 一、人员要求

一般来说，临床评价人员至少应具有以下知识：

- 1.相关产品的技术知识；
- 2.相关产品的临床应用经验；
- 3.相关研究方法，例如，文献质量评价，临床研究设计和生物统计，等等。

### 二、产品概述

应对申报产品进行简要介绍，确认产品的适用范围。预期对临床使用安全性、有效性有直接影响的性能参数和技术特征应详细介绍。

### 三、同品种产品的判定

同品种产品应与拟申报产品的预期用途基本相同，与拟申报产品的工作原理、产品组成、核心部件、关键技术等应基本等同。

如果采用同品种产品数据无法充分证明设备的安全性和有效性，例如存在以下情况和问题，应提供申报产品的临床研究数据：

- 1.设备采用全新的工作原理和结构设计，属于全新设备，国

内市场上没有与之类似的上市设备。

2.增加新的临床适用范围，在原有的基础上开发了新的临床应用领域。

3.设备采用了新的关键器件，该器件具有全新的技术特性，其对设备的应用和操作产生了较大的影响，所获得的影像质量也有很大区别。并且这种器件没有经过充分的临床验证。

4.实验室检测无法确认安全和有效的设备功能，如果这种功能是全新的，没有以往的临床经验，则须提供临床数据。

5.申请人此前没有生产过 PET/CT 设备，缺乏相关临床数据和临床经验，应通过临床研究来获得临床适用证据。

若拟申报产品与对比产品存在表 7 的差异，则拟申报产品与对比产品不属于同品种产品。

表 7 拟申报产品与对比产品的差异（非同品种）

|   |                                                                                     |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 拟申报产品较对比产品的工作原理有较大差异：<br>如：PET 子系统的探测器工作原理不同，如使用闪烁探测器的产品和使用 SiPM 半导体探测器的产品不属于同品种产品。 |
| 2 | 拟申报产品较对比产品核心部件有较大差异<br>如：PET 探测器晶体材料不同，如使用 BGO 晶体的产品和使用 L（Y）SO 晶体的产品不属于同品种产品。       |
| 3 | 拟申报产品较对比产品适用范围或预期用途较大差异<br>如：乳腺 PET/CT 和全身型 PET/CT 不属于同品种产品。                        |

拟申报产品与对比产品存在差异，但差异对临床使用的影响不大，则拟申报产品与对比产品属于同品种产品。包括并不限于表 8 所列情形。

表 8 拟申报产品与对比产品的差异（同品种）

|   |                                                                                                      |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 拟申报产品组件较对比组件结构设计基本相同，不同之处并未对安全有效性产生不利影响。<br>如：PET 探测器环数、CT 探测器层数等。                                   |
| 2 | 拟申报产品组件较对比组件与人体表面接触部分材料不同，不同之处并未对安全有效性产生不利影响。<br>如：病床表面材料变化（PU、PE 等）。                                |
| 3 | 拟申报产品的软件功能较对比产品有改进，用于提高扫描速度、患者舒适度、操作人员便利性以及提高图像质量，但使用成熟算法，不改变成像基本原理，未对适用范围产生影响。<br>如：检查床运动方式、重建算法优化等 |

拟申报产品与对比产品存在差异，差异对临床使用有一定影响，拟申报产品与对比产品可视为属于同品种产品，但应针对差异部分提供申报产品的临床数据。包括并不限于表 9 所列情形。

表 9 拟申报产品与对比产品的差异

|   |                                                  |
|---|--------------------------------------------------|
| 1 | 拟申报产品较对比产品关键技术有较大差异<br>如：是否支持飞行时间技术。             |
| 2 | 拟申报产品软件功能较对比产品发生重大变化<br>如：新增 AI 功能，增加全新的门控重建方式等。 |

## 四、评价的路径

参照《医疗器械临床评价技术指导原则》要求描述评价的路径。

## 五、临床评价的过程

### （一）论述申报产品与同品种产品的等同性

申请人需将拟申报产品与一个或多个同品种产品进行对比，证明二者之间具有等同性。

在具体进行对比时，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》附 2 所列举的项目，需要覆盖产品的基本原理、结构组成、性能要求、安全性评价、使用范围等项目，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，应通过拟申报产品自身的数据进行验证和/或确认。

（二）证明拟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的支持性资料（非临床研究、临床文献数据、临床经验数据等）

### 1. 差异分析

应分析拟申报产品与同品种产品的差异；说明差异对产品安全有效性的影响，重点分析对临床使用的影响。提供证据证明差异对产品临床使用的安全性和有效性未带来不利影响。

对于 PET/CT 系统，关键部件如 PET 探测器、CT 球管组件、CT 高压发生器、CT 探测器、软件功能等需要做详细对比。具体可参照附录 I 和附录 2 所列项目进行对比分析。

若拟申报产品与同品种产品的多个差异点之间存在相关性/相互影响，则应提供针对单个差异点的影响的研究资料和针对这些差异点共存时的影响的研究资料。如 PET 轴向视野从 20cm 增加到 30cm，此时需要先提供证据证明轴向扫描视野的变化对于系统物理性能指标如灵敏度的影响，并说明在存在此种影响时，如何保证临床扫描时所采集的原始数据质量指标如噪声等效计数一致，并评估在采取相关一致性设计时是否可以保证图像质量

的等效性，并最终综合上述结论论证其对最终临床有效性的影响。

## 2. 针对差异性的临床文献和临床研究资料

根据拟申报产品与同品种产品的差异，可提供临床文献数据、境外临床试验数据、临床经验的数据（境外产品可提供在境外的临床使用数据）等，境外数据可参照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》。

### （1）临床文献数据

临床文献数据的收集应保证全面性和准确性。文献检索和筛选应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》要求。在文献检索和筛选完成后，需编制文献检索和筛选报告，内容及格式见《医疗器械临床评价技术指导原则》附 7。临床文献的检索和筛选应具有可重复性。文献检索和筛选人员应当具有相应的专业知识和实践经验。

临床评价人员应全面评定所搜集到的临床文献数据。说明其如何证明申报产品和同品种的差异。将相关的临床数据进行分析，必要时可进行分组，从而总结出与待评估设备的安全性和有效性有关的信息。

### （2）临床经验数据

临床经验数据包括已完成的临床研究、投诉和不良事件、与临床风险相关的纠正措施等数据。

在境外已上市的产品，可提供已上市产品的境外上市临床研究数据，包括前瞻性研究、回顾性研究、单组研究、特殊病例研

究或针对某一特殊功能的临床研究资料。

申请人应收集包括申请人建立的投诉和不良事件资料库,以及各国监管机构发布的不良事件资料库中相应不良事件数据,如国家食品药品监督管理局发布的《医疗器械不良事件信息通报》《医疗器械警戒快讯》,美国食品药品监督管理局申请人与用户机构设备使用数据库(MAUDE),英国医疗器械警报(MDA)等。

申请人需提供申报产品及同品种产品医疗器械投诉及不良事件相关情况总结。对投诉和不良事件发生的原因进行归类,并分析各类别事件发生的原因、频次、严重程度、和产品的关系、处理措施、处理结果等。对于严重不良事件,应以列表的形式提供所有事件描述、原因分析、处理方式、处理结果等具体信息。

申请人应收集并提供申报产品和同品种医疗器械与临床风险相关的纠正措施(如召回、公告、警告等)的具体信息、采取的风险控制措施等信息。召回的情况应描述召回的原因、级别、处理措施、处理结果等。

## 六、结论

临床评价报告应得出下述结论:待评价设备符合申请人的预期需求,其临床获益大于临床安全性风险,相关风险和副作用是可接受的。

如果申请人的临床证据尚不充足,无法得出上述评价结论,则应获得更多的临床数据,例如进行临床试验(临床试验要求见附录),或扩大文献检索范围、继续搜集临床使用获得的数据等。在这种情况下,临床评价是一个不断循环和迭代的过程。

## 附录 7

### 危害分析示例

表 9 危害分析示例

| 危害分类 | 危害二级分类 | 危害示例                    | 可预见的事件序列                  | 危害处境       | 损害                     |
|------|--------|-------------------------|---------------------------|------------|------------------------|
| 能量危害 | 电击危害   | 应用部分或可触及导电部分漏电流超出范围     | 病人或操作者直接接触器械的应用部分或可触及导电部分 | 病人或操作者受到电击 | 惊吓、可逆转的电击伤、不可逆转的电击伤、死亡 |
|      |        | 系统安装不良、部件更换不当(如:保护接地不当) | 保护接地与基本绝缘同时失效             | 病人或操作者受到电击 | 惊吓、可逆转的电击伤、不可逆转的电击伤、死亡 |
|      |        | 系统工作电压暴露                | 系统外壳被打开情况下,设备持续工作。        | 病人或操作者受到电击 | 惊吓、可逆转的电击伤、不可逆转的电击伤、死亡 |
|      |        | 环境湿度超出设备正常工作许可范围        | 系统绝缘隔离失效、被击穿              | 病人或操作者受到电击 | 惊吓、可逆转的电击伤、不可逆转的电击伤、死亡 |

|  |           |                     |                |                |                        |
|--|-----------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|
|  |           | 液体溢流造成短路            | 注射药物泄漏造成液体溢流。  | 病人或操作者受到电击     | 惊吓、可逆转的电击伤、不可逆转的电击伤、死亡 |
|  | 热能造成灼伤或火灾 | 可触及表面过热             | 病人或操作者直接接触过热表面 | 病人或操作者受到烫伤     | 惊吓、可逆转的烫伤、不可逆转的烫伤      |
|  |           | 组件失效、结构破坏导致的热液泄露、飞溅 | 热油从扫描架泄漏       | 病人或操作者受到烫伤     | 惊吓、可逆转的烫伤、不可逆转的烫伤      |
|  |           | 系统组件燃烧              | 系统部件超温         | 部件温度超过材料燃点     | 火灾                     |
|  | 机械损害      | 零部件松动、脱出主机          | 设备旋转部分紧固件机械松动  | 旋转过程中，零部件脱出主机  | 惊吓、可逆转的击伤、不可逆转的击伤、死亡   |
|  |           | 运动部件失控及非预期运动        | 运动控制部件被持续触发    | 运动部件持续运行超出行程范围 | 撞击、拉伤病人                |
|  |           | 设备翻倒与滑动             | 设备受到外力推动       | 设备翻倒           | 撞击、压倒病人                |
|  |           |                     |                |                |                        |



|  |      |                        |                   |                    |                 |
|--|------|------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
|  |      | 患者从支撑装置上跌落             | 较重的病人使用支撑装置       | 支撑装置翻倒             | 撞击、摔伤病人         |
|  | 电离辐射 | 患者支撑错误运动，病人摆位不当，导致重新扫描 | 患者支撑错误运动          | 成像部位偏差             | 病人接受无益照射剂量      |
|  |      | 门控或触发延时或不能触发           | 使用未经授权的门控部件       | 门控延时错误             | 病人接受无益照射剂量      |
|  |      | 杂散射线暴露；隔离防护不当          | 隔离门打开后未终止射线发射     | 使用者进入杂散射线暴露区       | 使用者受到无益照射       |
|  |      | 感兴趣区域控制不准确，成部分像或不能成像   | 定位位置偏差            | 实际成像区域，偏离所定位的感兴趣区域 | 病人接受无益照射剂量      |
|  |      | 实际剂量超出计划剂量             | 射线源过度加载           | 射线源加载电流偏大          | 病人接受超出临床需要的照射剂量 |
|  |      | 过量剂量                   | 在介入操作中，累计剂量超出许可范围 | 病人受到过量照射而未对使用者进行提示 | 病人接受过量剂量        |

|         |            |                        |                  |                 |                |
|---------|------------|------------------------|------------------|-----------------|----------------|
|         |            | 设备用于进行放疗计划时，空间误差超出许可范围 | 用于放疗计划的患者支撑定位不稳定 | 定位位置与治疗位置发生偏差   | 辐射烧伤           |
|         | 其它能量伤害     | 激光对患者、操作者的视觉伤害         | 患者、操作者对激光危害认识不足  | 患者、操作者视网膜受到激光照射 | 视觉损伤           |
| 生物和化学危害 | 生物相容性危害    | 可接触部件生物相容性问题           | 患者接触生物不相容材料      | 患者与生物不相容材料接触    | 皮肤过敏           |
|         | 交叉感染危害     | 接触患者的部分可能造成交叉感染        | 设备清洁不当           | 患者、操作者接触到传染性病菌  | 交叉感染           |
| 运行中的危害  | 设备功能的丧失或变坏 | 设备校准错误造成的危害            | 设备校准错误           | 设备损坏            | 设备可得性受损        |
|         |            | 影像重建或后处理过程导致的伪影        | 设备故障造成伪影         | 设备故障            | 影像质量降低、设备可得性受损 |
|         |            | PET 像与 CT 影像的配准错误      | 校准过程未正确执行        | 设备校准不当          | 影像质量降低         |
|         |            | 通信故障导致操作员无法听到患者声音      | 患者通信模块失效         | 使用者与患者失去联络      | 精神紧张，延迟治疗      |

|                |             |                                  |                     |                 |                |
|----------------|-------------|----------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|
|                | 设备误用造成的危害   | 病人人口数据、扫描参数、几何参数设置错误，导致伪影或影像质量下降 | 病人参数输入错误，导致算法使用错误数据 | 病人影像存在伪影、影像质量下降 | 影像质量下降         |
|                |             | 软件安装错误、文件系统崩溃                    | 软件错误造成系统崩溃          | 数据丢失            | 重新进行扫描，病人剂量升高  |
|                |             | 定位激光校准错误造成穿刺位置偏差                 | 激光校准错误              | 穿刺位置偏差          | 诊断、治疗准确性下降     |
|                |             | 注射参数设置错误导致的不当注射                  | 使用者输入错误的注射参数        | 注册参数超出正常范围      | 病人机能受损         |
|                |             | 设备与未经批准的门控设备联用                   | 设备与不兼容的门控设备联用       | 门控设备误触发或不触发     | 病人接受不当照射剂量     |
| 信息系统、网络安全导致的危害 | 网络安全导致性能受损  | 病毒、恶意软件在介入过程中造成成像延迟              | 恶意软件干扰器械正常使用        | 用于介入时影像延迟       | 介入过程受干扰，病人机能受损 |
| 临床误判危害         | 影像数据错误造成的危害 | PET 的 SUV 值计算错误的                 | 校准过程未正确执行           | 设备校准不当          | 影像数据错误，误诊，漏诊   |

|  |             |                       |                     |              |              |
|--|-------------|-----------------------|---------------------|--------------|--------------|
|  | 影像质量降低造成的危害 | 图像伪影                  | 日常维护未正确执行           | 设备维护不当       | 影像质量降低，误诊，漏诊 |
|  | 影像被错误理解的危害  | 影像标记不全                | 使用者错误理解影像上病人身体方位    | 病人身体左右部位错误   | 误诊、误治        |
|  |             | 错误采用 LDCT 影像来进行 CT 诊断 | 使用者误把 LDCT 当作 CT 影像 | 品质不良的影像被用于诊断 | 误诊、漏诊        |

附录 8

产品技术要求模板

医疗器械产品技术要求编号：

正电子发射/X 射线计算机断层成像系统

1.产品型号/规格及其划分说明

1.1 产品型号

1.2 产品性能参数表（见附录I）。

1.3 软件名称和版本命名规则（含软件组件和工作站软件）

1.3.1 软件名称

1.3.2 软件发布版本

1.3.3 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。

2.性能指标

2.1 PET 部分性能指标

2.1.1 空间分辨率

|             | FWHM<br>(mm) | FWTM<br>(mm) |
|-------------|--------------|--------------|
| 1cm 处横断面    |              |              |
| 1cm 处轴向     |              |              |
| 10cm 处横断面径向 |              |              |
| 10cm 处横断面切向 |              |              |
| 10cm 处轴向    |              |              |

### 2.1.2 散射分数、计数损失和偶然符合测量

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| 是否使用偶然符合计数的估测方法？若有，说明偶然符合计数的估测方法   |  |
| 散射分数（%）                            |  |
| 噪声等效计数率（NECR）峰值（kcps）              |  |
| 噪声等效计数率（NECR）峰值处的放射性核素活度浓度（kBq/mL） |  |
| 真实计数率峰值（kcps）                      |  |
| 真实计数率峰值处的放射性核素活度浓度（kBq/mL）         |  |

### 2.1.3 灵敏度

应指明报告值是在减去偶然符合计数率以后计算的，还是在所采集的偶然符合计数分数小于 5% 时计算的。

- a) 中心处灵敏度（cps/MBq）；
- b) 10cm 处灵敏度（cps/MBq）。

### 2.1.4 精确性：计数损失与偶然符合计数校正

活度等于或低于  $a_{NEC, peak}$  时相对计数率误差  $|\Delta r_{ij}|$  的最大值（XX%）

### 2.1.5 图像质量、衰减校正与散射校正的精确性

|                   |  |
|-------------------|--|
| 活度比为 4:1 时的图像对比度： |  |
| 10-mm（%）          |  |
| 13-mm（%）          |  |
| 17-mm（%）          |  |
| 22-mm（%）          |  |
| 28-mm（%）          |  |
| 37-mm（%）          |  |
| 活度比为 4:1 时的本底变异率： |  |
| 10-mm（%）          |  |

|                                                                                |  |
|--------------------------------------------------------------------------------|--|
| 13-mm (%)                                                                      |  |
| 17-mm (%)                                                                      |  |
| 22-mm (%)                                                                      |  |
| 28-mm (%)                                                                      |  |
| 37-mm (%)                                                                      |  |
| 衰减校正与散射校正的精确性 (%):<br>活度比为 4:1 时的散射校正和衰减校正的<br>残留误差 $\Delta C_{lung}$ (%) 的平均值 |  |
| 活度比为 8:1 时的图像对比度:                                                              |  |
| 10-mm (%)                                                                      |  |
| 13-mm (%)                                                                      |  |
| 17-mm (%)                                                                      |  |
| 22-mm (%)                                                                      |  |
| 28-mm (%)                                                                      |  |
| 37-mm (%)                                                                      |  |
| 活度比为 8:1 时的本底变异率:                                                              |  |
| 10-mm (%)                                                                      |  |
| 13-mm (%)                                                                      |  |
| 17-mm (%)                                                                      |  |
| 22-mm (%)                                                                      |  |
| 28-mm (%)                                                                      |  |
| 37-mm (%)                                                                      |  |
| 衰减校正与散射校正的精确性 (%):<br>活度比为 8:1 时的散射校正和衰减校正的<br>残留误差 $\Delta C_{lung}$ (%) 的平均值 |  |

注：活度比为 4: 1 和 8:1 的结果可任选其一报告，推荐使用 4: 1。

## 2.2 CT 部分性能（参照 CT 指导原则附录 III 中适用的内容）

## 2.3 PET/CT 系统性能

### 2.3.1 PET/CT 图像配准精度要求

应规定 X、Y、Z 三个方向图像配准精度的要求。应符合 YY/T 0829-2011 的 4.3.1 要求。

### 2.3.2 PET/CT 患者支架

应符合 YY/T 0829-2011 的 4.3.2 要求。

应规定患者支架的最大承载重量。

### 2.3.3 PET/CT 系统运行噪声

应符合 YY/T 0829-2011 的 4.3.3 要求

## 2.4 生理信号门控单元（如有）

### 2.4.1 心电信号门控单元

#### 2.4.1.1 一般要求

应规定导联的数量。

#### 2.4.1.2 心率检测范围

应规定心率测量的范围，确保心电门控可以正常工作（R 波触发）。

#### 2.4.1.3 输入动态范围

应规定心电门控的波峰振幅范围，确保心电门控可以正常工作（R 波触发）。

#### 2.4.1.4 起搏器抑制能力（如有）

应规定起搏脉冲的脉宽以及振幅范围，确保在此范围内的起搏脉冲存在时，心电门控可以正常工作（R 波触发）。

#### 2.4.1.5 触发持续时间

应规定心电门控触发的持续时间。

#### 2.4.1.6 时基误差

应规定 R 波波峰到触发信号的延迟的最大值与最小值的误差。

#### 2.4.1.7 心电信号门控单元的时间延迟



应规定 R 波波峰到触发信号的时间延迟。

## 2.4.2 呼吸信号门控单元（如有）

### 2.4.2.1 呼吸信号门控单元的测量范围和准确度

应规定呼吸频率测量的量程及误差范围。

2.4.2.2 低于规定的呼吸频率计量程低限的输入信号不应导致高于此低限的呼吸频率测量值。高于规定的呼吸频率量程高限的输入信号，不应导致低于此高限的呼吸频率测量值。

### 2.4.3 呼吸信号门控接口（只有接口，不含门控设备）

若产品可与外置呼吸门控设备连接，执行呼吸门控检查，则应考虑以下要求：

2.4.3.1 应明确可为用户提供的软件界面信息：如呼吸速率、波形、振幅范围、工作周期、直方图等。

### 2.4.3.2 兼容的门控其他信息

### 2.4.4 心电门控接口（采用外置心电模块，只有接口，不含门控设备）

应明确兼容的门控信息。

2.4.4.2 明确产品用户界面中可为用户提供的信息，如心率、波形等。

## 2.5 软件功能

依据说明书明确软件临床功能纲要。

## 2.6 网络安全要求：

2.6.1 数据接口：传输协议/存储格式；

2.6.2 用户访问控制：用户身份鉴别方法、用户类型及权限。

## 2.7 对放射治疗的支持（如适用）

2.7.1 提供图像可用于放射治疗计划时，应满足 YY/T 0310—2015 的 5.7 条款的要求。

### 2.7.2 其他要求

#### 2.7.2.1 患者床

#### 2.7.2.1.1 患者床水平度

负载情况下，患者床作下列运动时，床面应保持水平，且床面与水平面的最大夹角在横向（X 方向，见图 1）应不大于  $0.5^{\circ}$ ，在纵向（Y 方向，见图 1）应不大于  $1^{\circ}$ ：

- a) 床面纵向移动 850mm；
- b) 床面在扫描中心上下  $\pm 200\text{mm}$  或最大可移动高度范围内垂直运动时。

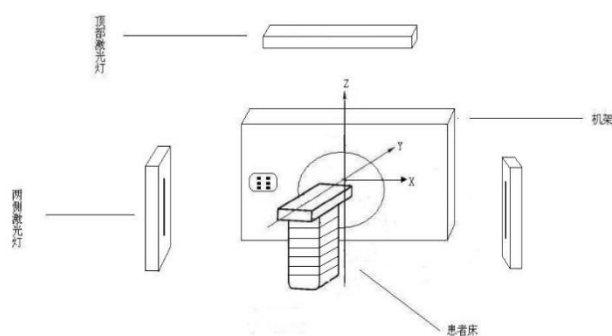


图 1 患者床坐标系

#### 2.7.2.1.2 患者床刚度

负载情况下，患者床刚度应符合下列要求：

- a) 将床面沿 Y 方向延伸 850mm 时，床面纵向（Y）轴线在 X 方向的位移不应超过  $\pm 1\text{mm}$ 。
- b) 将床面沿 Y 方向延伸时，床面纵向（Y）轴线在 X 方向坐标值的偏差不应超过  $\pm 1\text{mm}$ ，在 Z 方向坐标值的偏差不应超过  $2\text{mm}$ 。

#### 2.7.2.1.3 纵向运动的准确性

患者床纵向运动预置值与测量值的偏差的最大值不应超过  $1\text{mm}$ 。

#### 2.7.2.1.4 扫描控制下床定位的准确性

扫描控制下患者床的位置预置值与测量值偏差不应超过  $\pm 1\text{mm}$ 。

#### 2.7.2.1.5 纵向运动范围

床面纵向运动范围不应小于  $1500\text{mm}$ 。

#### 2.7.2.1.6 高度调节范围

具备高度调节功能的患者床，其高度调节范围不应小于扫描架开口直径的50%。

2.7.2.1.7 在扫描范围内，床面不应含有影响图像质量的物质，并能允许使用定位辅助设备。

2.7.2.2 机架应符合下列要求：

- a) 应用于放射治疗的 CT，机架在  $0^\circ$  时，应垂直于水平面，倾斜角度不应超过  $\pm 1^\circ$ ；
- b) 应有横断面、矢状面和冠状面的定位指示灯；
- c) 至少应具备正位和侧位两种定位扫描功能。

#### 2.7.2.3 机架激光灯

测试模体中心位于扫描中心时，机架激光灯投射的激光线应满足下列要求：

- a) 机架内激光灯投射的横断面激光线应在扫描平面内，偏差不应超过  $\pm 1\text{mm}$ ；
- b) 机架外壳顶部激光灯投射的矢状面激光线应垂直于扫描平面且与扫描平面相交于扫描中心，其偏差不应超过  $\pm 1\text{mm}$ 。
- c) 机架外壳顶部激光灯投射的横断面激光线应与扫描平面平行，其偏差不应超过  $\pm 1\text{mm}$ 。
- d) 机架两侧激光灯投射的冠状面激光线应与测试模体两侧十字线的中心点重合，偏差不应超过  $\pm 1\text{mm}$ 。

#### 2.7.2.4 定位像的定位准确度

在设备的扫描范围内，定位像定位的准确度不应超过  $\pm 1\text{mm}$ 。

2.7.2.5 剂量说明（注：此条款仅适用于未引用 GB 9706.18 相应要求的情形。）

##### 2.7.2.5.1 CT 剂量指数 100 ( $\text{CTDI}_{100}$ )

使用 5.5.1.1 规定的模体以获取下述剂量信息。应在随机文件中提供每一种应用（例如头部、体部等）的剂量信息。测量时应把剂量模体放置在

患者床上，在无任何附加衰减材料的情况下进行。剂量模体应置于扫描区域的中心，并位于放射治疗CT模拟机机架旋转轴上。

随机文件中应给出以下信息：

a) 在使用 5.5.1.1 所规定的剂量模体的下述位置上的  $CTDI_{100}$  值及相应的放射治疗 CT 模拟机运行条件，运行条件应是制造商所推荐的典型值：

1) 沿着模体的旋转轴线 [ $CTDI_{100(中心)}$ ]。

2) 沿旋转轴平行线、将幅射探测器插入距体模表面向里10mm的一个测量孔，沿轴线移动治疗床找出最大 $CTDI_{100}$ 值的位置。

3) 沿着与旋转轴线的平行线、距模体的表面向里10mm、从a) 2) 的位置旋转 $90^\circ$ 、 $180^\circ$  和 $270^\circ$  的位置上。运行条件应是制造商推荐的典型值， $CTDI_{100}$ 值为最大时的那个安放位置应根据扫描机械外壳或放射治疗CT模拟机的其他容易识别的部件，按a) 2) 所规定的那样给出定位，以便在这个方向上安放模体。

4)  $CTDI_{100(周边)}$ 是按4.5.8 a) 2) 和3) 规定在剂量模体周边测量的四个 $CTDI_{100}$ 的平均值。

b) 对每一个可选择的运行条件，改变  $CTDI_{100(中心)}$  数值将会使剂量模体中心位置的  $CTDI_{100}$  发生变化。

该 $CTDI_{100(中心)}$ 应用将本条a) 所述的剂量模体中心位置的 $CTDI_{100}$ 进行归一化后的值加以表示。本条a) 所属的 $CTDI_{100(中心)}$  值为1。在改变某个单一运行条件时，所有其他独立的运行条件应维持在a) 所述的典型值上。这些数据应是在制造商所指明的每一个运行条件的相应范围内。当某一运行条件的选择多于3个时，则至少应给出该运行条件下的最小、最大和一个中间值时的归一化的 $CTDI_{100}$ 值。

c) 对每一个可选择的运行条件下， $CTDI_{100(周边)}$  的平均值。

该 $CTDI_{100(周边)}$ 应用将本条a) 所述的剂量模体中心位置的 $CTDI_{100(周边)}$ 进行归一化后的值加以表示，本条a) 所属的 $CTDI_{100(周边)}$  值为1。在改变

某个单一运行条件时，所有其他独立的运行条件应维持在a)所述的典型值上。这些数据应是在制造商所指明的每一个运行条件的相应范围内。当某一运行条件的选择多于3个时，则至少应给出该运行条件下的最小、最大和一个中间值时的归一化的CTDI<sub>100 (周边)</sub>值。

d) 按照a)、b) 和c) 给出这些值的最大偏差说明。所有这些值的偏差应不超过这些极限。**2.7.2.5.2CTDI<sub>自由空气</sub>**

随机文件中应说明CTDI<sub>自由空气</sub>及其相应的放射治疗CT模拟机运行条件。

应给出CTDI<sub>自由空气</sub>标称值的最大偏差，测量值与标称值的偏差应不超过这些限值。

随机文件应给出如下数据：

- 在所有标称射束准直条件下的CTDI<sub>自由空气</sub>（所有其他独立的运行条件应维持在表10给出的典型体部运行条件）；
- 在所有电压（kVp）设置条件下的CTDI<sub>自由空气</sub>（所有其他独立的运行条件应维持在表10给出的典型体部运行条件）；
- 典型头部运行条件下的CTDI<sub>自由空气</sub>；
- 每种其它形状或平的过滤器在典型运行条件下的CTDI<sub>自由空气</sub>。

**表 10 典型体部运行条件下的 CTDI<sub>自由空气</sub>**

| kV变化                                             | 标称射束准直（N × T） |     |     |         |     |
|--------------------------------------------------|---------------|-----|-----|---------|-----|
|                                                  | 准直1           | 准直2 | 准直3 | 准直4（典型） | 准直5 |
| kV1                                              |               |     |     | 是       |     |
| kV2（典型）                                          | 是             | 是   | 是   | 是       | 是   |
| kV3                                              |               |     |     | 是       |     |
| 注1：标称射束准直为N × T，其中N为单次轴向扫描所产生的体层切片数目，T为标称体层切片厚度。 |               |     |     |         |     |
| 注2：对于任何（N × T）乘积组合，只需要测量一次。                      |               |     |     |         |     |

**2.7.2.6 图像空间一致性**

CT 图像应准确重现患者解剖结构，整个扫描野内空间失真应不超过±

1mm。

#### 2.7.2.7 软件功能（如有）

##### 2.7.2.7.1 图像输出

图像输出数据应支持 DICOM RT 标准，应具有验证数据正确的通讯协议，制造商应在随机文件中对通讯协议详细说明。

##### 2.7.2.7.2 结构勾画

为计划设计或剂量计算，需要对解剖结构分割区域或感兴趣区域进行勾画（如：轮廓勾画、体素分布），则：

- a) 应能够让操作者浏览分割的结构或感兴趣区域；
- b) 应能够让操作者调整分割区域，并使其处于“显示”或“不显示”；

##### 2.7.2.7.3 等中心计算和移动

应符合下列要求：

###### a) 等中心的计算

完成患者扫描勾画靶区后，软件应能根据勾画的靶区计算等中心坐标，并能转换为激光灯和床的位置值。检验等中心计算的准确性，不应超过 $\pm 1\text{mm}$ 。应用已知几何中心位置的多种形状的靶区验证（比如球形，圆柱体）。

###### b) 等中心的移动

当 CT 扫描时只在患者皮肤上标记初始参考标记，没有标记治疗等中心。或者，当患者有多个治疗部位时，会有多个治疗等中心。软件应能计算从初始等中心移动到另一等中心的距离，并能转换为激光灯和床的位置值。移动的准确性应在三个方向上验证，不应超过 $\pm 1\text{mm}$ 。。

##### 2.7.2.7.4 图像重建

软件应能在任意平面和多 3D 视图下进行重建，并能多射野观上进行显示。

在最小层厚扫描时，对已知几何形状（例如：正方体，长方体，球体、圆柱体），重建后的外形尺寸偏差不应超过 $\pm 1\text{mm}$ 。

#### 2.7.2.7.5 软件模拟

随机文件中应给出所使用的坐标系。软件应能模拟治疗机机架、床、准直器的运动，并给出刻度和坐标值。

#### 2.6.2.7.6 数字重建射野图像（DRR）

应能够在治疗机所有可允许的运动范围内产生 DRR，应能够调节 DRR 的窗宽和窗位。

测试模体 DRR 图像上两点间的距离与实际距离之间的偏差不应超过  $\pm 1\text{mm}$ 。

### 2.8 脚踏开关（如有）

应符合 YY 1057—2016 标准要求。

### 2.9 诊断显示器（如有）

应提供诊断显示器的技术指标，并依据 YY/T 0910.1—2013 标准进行评价。

### 2.10 附加功能

应描述设备的附加功能。

### 2.11 附件

应提供承重、衰减当量等附件的技术指标。

### 2.12 外观

设备的外形表面整洁、色泽均匀，不得有伤斑、裂缝等缺陷。

设备的电镀和涂装应符合 YY 0076-1992 中 2 级外观的要求。

### 2.13 环境试验要求

应符合 YY/T 0291-2016（或 GB/T 14710-2009）的要求。最终的检验项目至少应包括图像噪声、CT 值均匀性、CT 值准确性、低对比度分辨率、切片厚度、曝光时间。

### 2.14 安全

#### 2.14.1 电气安全

设备的电气安全应符合 GB 9706.1—2007、GB 9706.11—1997、GB

9706.12—1997、GB 9706.14—1997、GB 9706.15—2008、GB 9706.18—2006 和 GB 7274.1—2012 的要求。产品安全特征见附录 A。

2.14.2 电磁兼容

应符合 YY 0505—2012 的要求。

3.检测方法

工作条件

①环境条件

应明确环境温度、相对湿度、大气压力。

②电源条件

应明确产品的额定电压、频率和允差、电源容量和电源电阻。

3.1PET 部分试验方法

3.1.1 空间分辨率

按 YY/T0829-2011 中 A.3 章中规定的试验方法进行，结果应符合 2.1.1 的要求。

明确以下内容：

|                |                              |
|----------------|------------------------------|
| 图像重建方法：        | 应采用没有平滑或变迹处理的滤波反投影重建方法       |
| 图像矩阵大小/像素大小：   | 应标明所使用的 PET 图像重建的图像矩阵大小及像素大小 |
| 放射性核素初始活度：     | 应说明该测试所使用的放射性核素的初始活度要求       |
| 每个测试位置的数据采集时间： | 应说明每个测试位置数据的采集时间             |

3.1.2 散射分数、计数率损失和偶然符合测量

按 YY/T0829-2011 中 A.4 章中规定的试验方法进行，结果应符合 2.1.2 的要求。

明确以下要求



|                              |  |
|------------------------------|--|
| 偶然符合估测的方法：                   |  |
| 放射性核素初始活度：                   |  |
| 单次数据采集时间：                    |  |
| 数据采集间隔时间：                    |  |
| 数据采集持续时间（或总计数 total counts）： |  |

### 3.1.3 灵敏度

按 YY/T0829-2011 中 A.5 章中规定的试验方法进行，结果应符合 2.1.3 的要求。

明确以下要求：

|            |  |
|------------|--|
| 放射性核素初始活度： |  |
| 单次数据采集时间：  |  |

### 3.1.4 精确性：计数损失与偶然符合计数校正

按 YY/T0829-2011 中 A.6 章中规定的试验方法进行，结果应符合 2.1.4 的要求。

明确以下要求：

|                  |  |
|------------------|--|
| 偶然符合估测的方法：       |  |
| 放射性核素初始活度：       |  |
| 单次数据采集时间：        |  |
| 数据采集间隔时间：        |  |
| 数据采集持续时间（或采集次数）： |  |

3.1.5 图像质量按 YY/T 0829-2011 中 A.7 章中规定的试验方法进行，结果应符合 2.1.5 的要求。

明确以下要求

|            |  |
|------------|--|
| 图像重建方法：    |  |
| 重建滤波方法及参数： |  |

|                                            |  |
|--------------------------------------------|--|
| 图像矩阵大小/像素大小:                               |  |
| 使用量、衰减校正与散射校正的精确性<br>按 YY/T0829-201 的校正方法: |  |
| 本底放射性核素初始活度:                               |  |
| 轴向步长:                                      |  |
| 每个轴向位置的数据采集时间:                             |  |
| 轴向步长:                                      |  |

### 3.2 CT 部分试验方法

参照 CT 指导原则要求

### 3.3 PET/CT 系统性能指标

参照 YY/T 0829-2011 要求

### 2.4 生理信号门控单元

采用经方法学验证的方法进行检测。

### 3.5 软件功能

实际操作观察。

### 3.6 网络安全

实际操作观察。

### 3.7 对放射治疗的支持

3.7.1 按照 YY/T 0310—2015 的 6.7 条款的要求进行检测。

3.7.2 采用经方法学验证的方法进行检测。

### 3.8 脚踏开关

按照 YY 1057—2016 标准要求进行检测。

### 3.9 诊断显示器

按照 YY/T 0910.1—2013 标准要求进行检测。

### 3.10 附加功能

采用经方法学验证的方法进行检测。

### 3.11 附件

按照申请人提供的方法进行检测。

### 3.12 外观

目力观察。

### 3.13 环境试验

按 YY/T 0291—2016 的规定方法进行。

### 3.14 安全项目试验

#### 3.14.1 电气安全

按 GB 9706.1—2007、GB 9706.11—1997、GB 9706.12—1997、GB 9706.14—1997、GB 9706.15—2008、GB 9706.18—2006 和 GB 7247.1—2012 中规定的方法进行。产品安全特征见附录 A。

#### 3.14.2 电磁兼容

按 YY 0505—2012 中规定的方法进行。

附录 A 产品主要安全特征

附录 B 产品配置表

附录 C 检测体模信息

附录 D 典型运行条件

## 附录 A 产品主要安全特征

- 一、按防电击类型分类
- 二、按防电击的程度分类（不同应用部分的要求如果不同，分别列出）
- 三、按对进液的防护程度分类（部件有特殊要求的，单独列出）
- 四、按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类
- 五、按运行模式分类
- 六、设备的额定电压和频率
- 七、设备的输入功率
- 八、设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分（具体部件的名称）
- 九、设备是否具有信号输出或输入部分
- 十、永久性安装设备或非永久性安装设备
- 十一、电气绝缘图

## 附录 B 产品配置表

产品配置表（按本指导原则附录 I 编写）

## 附录 C 模体

检测体模信息（图示，型号）：按性能要求的条款顺序明确使用的体模信息。

PET 性能测试模体

CT 性能测试模体

## 附录 D 典型运行条件

### PET 部分典型运行条件

|               |                                                 |
|---------------|-------------------------------------------------|
| 典型扫描模式下的能量窗：  | 应说明 PET 典型扫描模式下所使用的能量窗设置，型式试验所涉及的所有测试应在该设置下进行   |
| 典型扫描模式下的符合窗宽： | 应说明 PET 典型扫描模式下所使用的符合窗宽设置，型式试验所涉及的所有测试应在该设置下进行  |
| 是否使用 TOF：     | 应说明 PET 典型扫描模式下是否适用 TOF 设置，型式试验所涉及的所有测试应在该设置下进行 |

### CT 典型运行条件

| 应用类型           | 典型头部   | 典型体部  | 典型儿科头部 | 典型儿科体部 |
|----------------|--------|-------|--------|--------|
| 病人类型           | 成人     | 成人    | 儿童     | 儿童     |
| 扫描类型           | 序列/螺旋  | 序列/螺旋 | 序列/螺旋  | 序列/螺旋  |
| 方案名            | 头部序列扫描 | 腹部常规  | 头部序列扫描 | 腹部常规   |
| 管电压            |        |       |        |        |
| 管电流时间积         |        |       |        |        |
| 管电流            |        |       |        |        |
| 旋转时间           |        |       |        |        |
| 螺距因子<br>(螺旋扫描) |        |       |        |        |
| 准直             |        |       |        |        |
| 重建的层厚          |        |       |        |        |
| 卷积核            |        |       |        |        |

## 附录 9

### NEMA 性能测试应报告的内容

#### 一、测试结果综述

| 测试项                                                     | 要求           |              | 测试值          |              |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 空间分辨率                                                   |              |              |              |              |
|                                                         | FWHM<br>(mm) | FWTM<br>(mm) | FWHM<br>(mm) | FWTM<br>(mm) |
| 1cm 处横断面                                                |              |              |              |              |
| 1cm 处轴向                                                 |              |              |              |              |
| 10cm 处横断面径向                                             |              |              |              |              |
| 10cm 处横断面切向                                             |              |              |              |              |
| 10cm 处轴向                                                |              |              |              |              |
| 散射分数、计数损失和偶然符合测量                                        |              |              |              |              |
| 是否使用了偶然符合计数的估测方法？若有，说明偶然符合计数的估测方法                       |              |              |              |              |
| 散射分数（%）                                                 |              |              |              |              |
| 噪声等效计数率（NECR）峰值（kcps）                                   |              |              |              |              |
| 噪声等效计数率（NECR）峰值处的放射性核素活度浓度（kBq/mL）                      |              |              |              |              |
| 真实计数率峰值（kcps）                                           |              |              |              |              |
| 真实计数率峰值处的放射性核素活度浓度（kBq/mL）                              |              |              |              |              |
| 灵敏度                                                     |              |              |              |              |
| 应注明：报告的该灵敏度测试结果是否是在减去偶然符合计数率以后计算的。                      |              |              |              |              |
| 0-cm（cps/kBq）                                           |              |              |              |              |
| 10-cm（cps/kBq）                                          |              |              |              |              |
| 精确性：计数损失与偶然符合计数校正                                       |              |              |              |              |
| 活度等于或低于 $a_{NECR,peak}$ 时相对计数率误差 $ \Delta r_{ij} $ 的最大值 |              |              |              |              |



| 测试项                                                         | 要求 | 测试值 |
|-------------------------------------------------------------|----|-----|
| 图像质量、衰减校正与散射校正的精确性                                          |    |     |
| 活度比为 4:1 时的图像对比度:                                           |    |     |
| 10-mm (%)                                                   |    |     |
| 13-mm (%)                                                   |    |     |
| 17-mm (%)                                                   |    |     |
| 22-mm (%)                                                   |    |     |
| 28-mm (%)                                                   |    |     |
| 37-mm (%)                                                   |    |     |
| 活度比为 4:1 时的本底变异率:                                           |    |     |
| 10-mm (%)                                                   |    |     |
| 13-mm (%)                                                   |    |     |
| 17-mm (%)                                                   |    |     |
| 22-mm (%)                                                   |    |     |
| 28-mm (%)                                                   |    |     |
| 37-mm (%)                                                   |    |     |
| 活度比为 4:1 时的散射校正和衰减校正的残留误差 $\Delta C_{\text{lung}}$ (%) 的平均值 |    |     |
| 活度比为 8:1 时的图像对比度(如有):                                       |    |     |
| 10-mm (%)                                                   |    |     |
| 13-mm (%)                                                   |    |     |
| 17-mm (%)                                                   |    |     |
| 22-mm (%)                                                   |    |     |
| 28-mm (%)                                                   |    |     |
| 37-mm (%)                                                   |    |     |
| 活度比为 8:1 时的本底变异率:                                           |    |     |
| 10-mm (%)                                                   |    |     |
| 13-mm (%)                                                   |    |     |

| 测试项                                                  | 要求 | 测试值 |
|------------------------------------------------------|----|-----|
| 17-mm (%)                                            |    |     |
| 22-mm (%)                                            |    |     |
| 28-mm (%)                                            |    |     |
| 37-mm (%)                                            |    |     |
| 活度比为 8:1 时的散射校正和衰减校正的残留误差 $\Delta C_{lung}$ (%) 的平均值 |    |     |

## 二、测试结果附图要求

### (一) 空间分辨率

测试结果应包含以下内容：

每个测试位置的重建图像，见图 3-3；

测试点在径向、切向或者轴向的响应函数曲线，以及在该方向上的空间分辨率（FWHM 与 FWTM），见图 3-4。

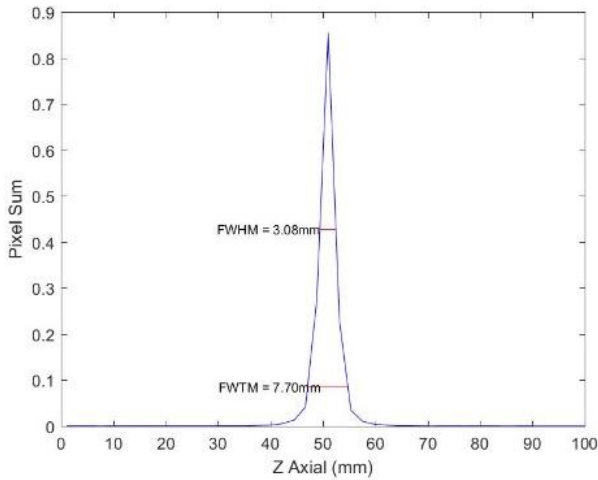
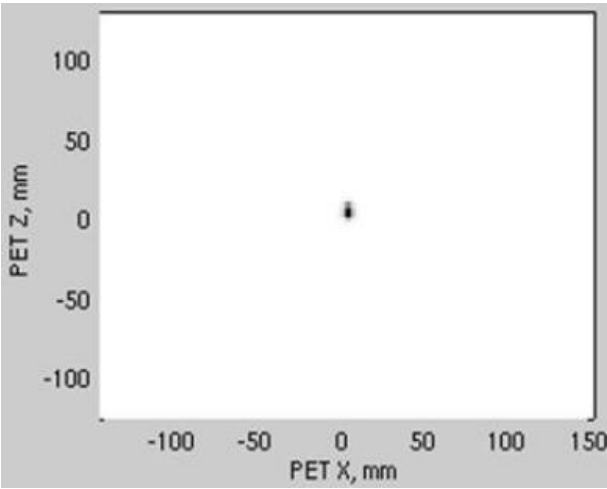


图 3-3 点源重建图像（示意图） 图 3-4 空间分辨率（示意图）

### (二) 散射分数、计数损失和偶然符合计数

测试结果应包含以下内容：

系统真实计数率 ( $R_{t,j}$ )、系统偶然符合计数率 ( $R_{r,j}$ )、系统散射计数率 ( $R_{s,j}$ )、系统噪声等效计数率 ( $R_{NEC,j}$ )、

系统总计数率 ( $R_{TOT,j}$ ) 作为平均有效放射性活度浓度 ( $a_{ave,j}$ ) 的函数曲线 (参见图 4-5);

报告系统散射分数 ( $SF_j$ ) 与放射性活度浓度 ( $a_{ave,j}$ ) 的关系曲线图 (参见图 4-6);

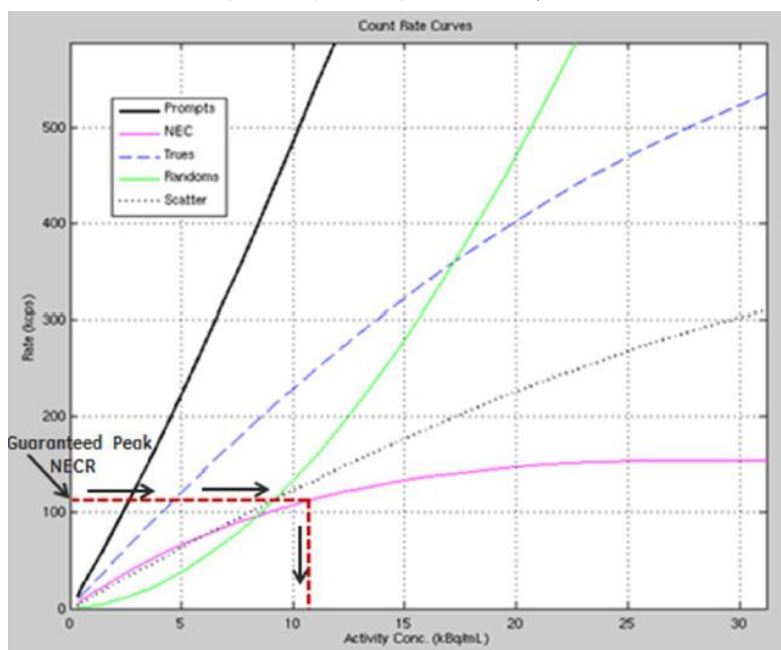


图 4-5 系统计数率曲线 (示意图)

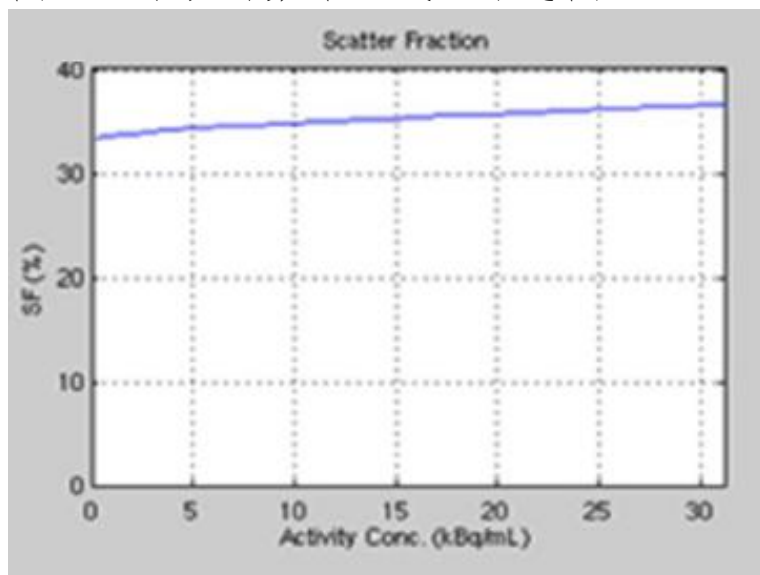


图 4-6 系统散射分数与放射性活度的关系曲线图 (示意图)

### (三) 灵敏度

测试结果应包含以下内容：

报告测试假体分别位于径向偏移 0cm 和 10cm 时的系统灵敏度和轴向灵敏度剖面图（参见图 5-3）；

报告该灵敏度测试结果是否是在减去偶然符合计数率以后计算的。

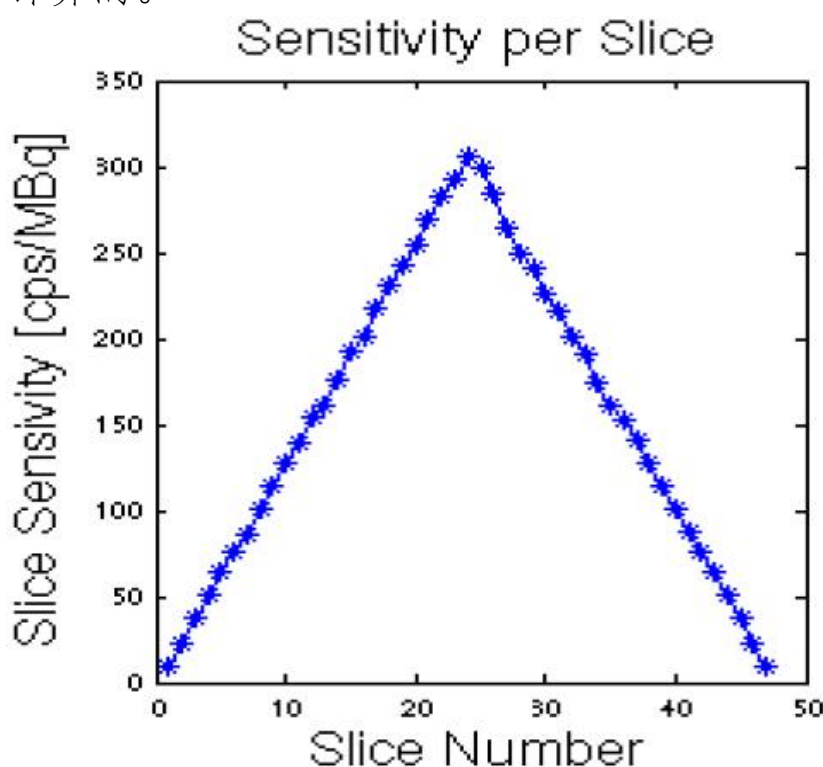


图 5-3 系统轴向灵敏度剖面图（示意图）

（四）精确性：计数损失和偶然符合校正

测试结果应包含以下内容：

应报告每次采集中所有层中相对计数率误差（ $\Delta r_{i,j}$ ）的最大值（ $\Delta r_{\max,j}$ ）和最小值（ $\Delta r_{\min,j}$ ）与平均有效放射性活度  $a_{\text{eff},j}$  的函数曲线（参见图 6-3）；

应报告活度等于或低于  $a_{\text{NEC,peak}}$ （4.3 中报告的结果）时的相对计数率误差  $|\Delta r_{i,j}|$  的最大值。

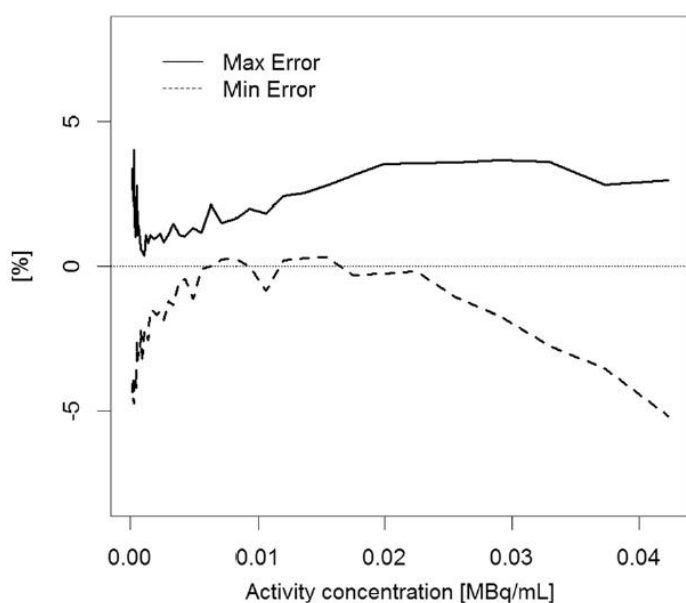


图 6-3 相对计数率误差的最大值和最小值与平均有效放射性活度的函数曲线（示意图）

#### （五）图像质量、衰减校正和散射校正的精确性

测试结果应包含以下内容：

每种尺寸的球体在热区和本底活度浓度比分别为 4:1 和 8:1 两种条件下的百分对比度和百分本底变化率；

| 小球直径<br>(mm) | 热区：背景=8:1 |         | 热区：背景=4:1 |         |
|--------------|-----------|---------|-----------|---------|
|              | 百分对比度     | 百分本底变化率 | 百分对比度     | 百分本底变化率 |
| 10           |           |         |           |         |
| 13           |           |         |           |         |
| 17           |           |         |           |         |
| 22           |           |         |           |         |
| 28           |           |         |           |         |
| 37           |           |         |           |         |

对于每个成像活度比，应报告每层的散射校正与衰减校正的残留误差( $\Delta C_{\text{lung},i}$ )，以及全部层误差的平均值(参见图 7-3)；

对于每个成像活度比，应报告通过所有球体中心的横断面图

像，见图 7-4；

对于每个成像活度比，应报告通过 17mm 球体中心的冠状面图像，见图 7-5。

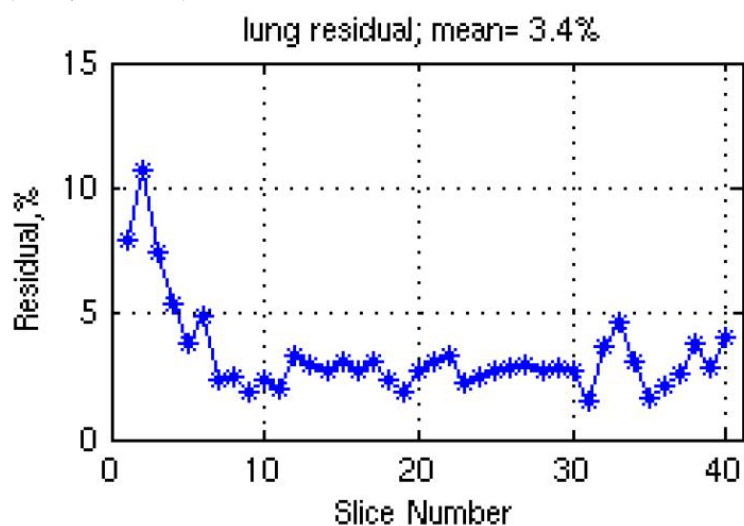


图 7-3 散射校正与衰减校正的残留误差（示意图）

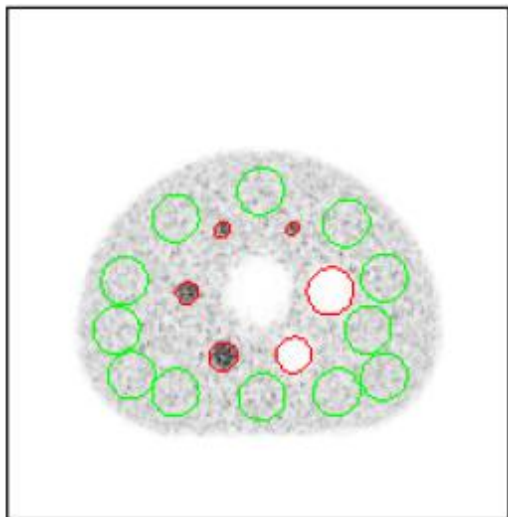


图 7-4 通过所有球体中心的横断面图像（示意图）

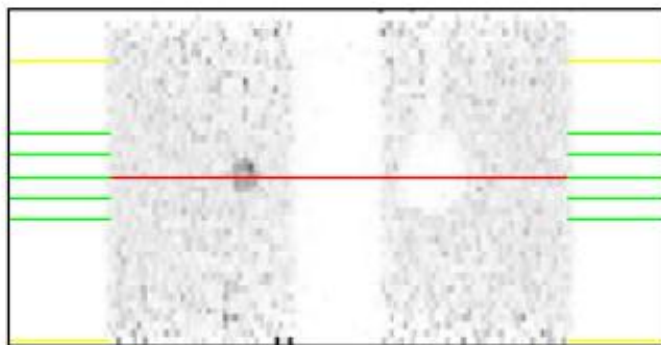


图 7-5 通过 17mm 球体中心的冠状面图像（示意图）

## 附录 10

### 图像质量评价标准

#### 脑部图像评分标准

| ●   | ● 图像质量评价内容         | 图像质量计分      |             |             |             | 伪像计分（与设备相关）               |                        |                       |
|-----|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|
|     |                    | 3 分<br>清晰分辨 | 2 分<br>可以分辨 | 1 分<br>勉强分辨 | 0 分<br>不能分辨 | -1 分                      | -2 分                   | -3 分                  |
| PET | 1. 显示大、小脑皮质的主要沟回   | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        | 出现肉眼可见的轻度虚假高低摄取影          | 明显的虚假放射性分布,但不影响图像的基本判读 | 影响图像判读的虚假放射性分布        |
|     | 2. 显示基底节尾状核头、壳核、丘脑 | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        |                           |                        |                       |
|     | 3. 显示灰质、白质区界限      | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        |                           |                        |                       |
|     | 4. 显示侧脑室空白区        | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        |                           |                        |                       |
|     | 5. 显示动眼肌           | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        |                           |                        |                       |
|     | 6. 咽部结构            | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        |                           |                        |                       |
| CT  | 1 显示脑沟、脑裂与蛛网膜下腔    | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        | 肉眼可见区别于正常结构图像外的虚假边界、密度或模糊 | 明显区别于正常结构图像外的虚假边界、密度或  | 影响图像基判读正常结构图像外的虚假边界、密 |
|     | 2 显示脑室系统、脑池系统      | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        |                           |                        |                       |
|     | 3 显示下丘脑、脑干         | ● □3        | ● □2        | ● □1        | ● □0        |                           |                        |                       |

|    |                       |           |           |           |           |                   |                            |             |
|----|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------------|----------------------------|-------------|
|    | 4 显示灰质、白质、脑室密度界限      | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      | 影像                | 模糊影像，但不影响图像基判读             | 度或模糊影像      |
|    | 5 显示蝶鞍、筛窦、鼓室等骨细微结构    | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 6 显示颅骨内、外板            | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 7 显示眼内、眼眶、鼻腔及头皮软组织结构  | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 8. 颌面部肌肉结构            | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 9. 颈部淋巴结、甲状腺结构        | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 10. 真假声带              | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 11. 甲状软骨、勺状软骨、舌骨、气管   | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 12. 枕骨大孔、T1 椎体、颈椎诸骨结构 | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    |                       | 3 分<br>完全 | 2 分<br>基本 | 1 分<br>勉强 | 0 分<br>不能 | 两种图像边界、大小、形态轻微不匹配 | 两种图像边界、大小、形态有一定差异，但不影响结果判读 | 两种图像无法匹配和判读 |
| 融合 | 1. PET 与 CT 信号可以区别    | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 2. 脑灰质、白质、脑室准确吻合      | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |
|    | 3. 头皮轮廓准确吻合           | ● □3      | ● □2      | ● □1      | ● □0      |                   |                            |             |



## 肺部图像评分标准

| ●   | ● 图像质量评价内容                     | 图像质量计分     |            |            |            | 伪像计分标准   |     |     |
|-----|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|-----|-----|
|     |                                | 3分<br>清晰分辨 | 2分<br>可以分辨 | 1分<br>勉强分辨 | 0分<br>不能分辨 | -1分      | -2分 | -3分 |
| PET | 1. 肺、纵隔、胸壁软组织的活性区别             | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       | 参见脑部评价标准 |     |     |
|     | 2. 显示肺门血管束与淋巴结摄取               | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 3. 显示双侧乳头区放射性摄取                | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
| CT  | 1. 显示肺纹理、气管与主支气管               | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 2. 显示纵隔、心脏大血管及心包结构             | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 3. 显示食管、乳腺软组织结构                | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 4. 显示皮肤、脂肪与肌肉软组织区别             | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 5. 显示脊椎、肋骨、肩胛骨、胸骨细微结构          | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 6. 区分骨皮质、骨髓腔及淋巴结               | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     |                                | 3分<br>● 完全 | 2分<br>● 基本 | 1分<br>● 勉强 | 0分<br>● 不能 |          |     |     |
| 融合  | 1. 解剖结构和代谢结构准确吻合               | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 2. PET 与 CT 信号可以区别<br>(不含呼吸门控) | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |
|     | 允许呼吸运动所致轻度不重合<br>(含呼吸门控)       | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |     |     |

肝脏部位评分标准

| ●   | ● 图像质量评价内容             | 图像质量计分     |            |            |            | 伪像计分     |
|-----|------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|
|     |                        | 3分<br>清晰分辨 | 2分<br>可以分辨 | 1分<br>勉强分辨 | 0分<br>不能分辨 | 参见脑部评价标准 |
| PET | 1. 区别肝、脾、骨及软组织摄取       | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 2. 正常肝实质内摄取显示均匀，病灶显示清晰 | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 3. 区别腹壁及背部肌肉摄取         | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     |                        |            |            |            |            |          |
| CT  | 1. 显示肝脏、肝内主要管道结构       | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 2. 显示肝门、肝内外胆管、胆囊（如有）   | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 3. 显示肠管、肠系膜、淋巴结结构      | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 4. 显示腹膜后及腹部主要血管结构      | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 5. 显示膈肌、肝周脂肪组织结构       | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 6. 区分视野内皮肤、皮下、肌肉与器官    | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     |                        | 3分<br>完全   | 2分<br>基本   | 1分<br>勉强   | 0分<br>不能   |          |
| 融合  | 1. 解剖结构和代谢结构准确吻合       | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 2. PET 与 CT 信号可以区别     | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |

## 心脏部位评分标准

| ●   | ● 图像质量评价内容                     | 图像质量计分     |            |            |            | 伪像计分     |
|-----|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|----------|
|     |                                | 3分<br>清晰分辨 | 2分<br>可以分辨 | 1分<br>勉强分辨 | 0分<br>不能分辨 | 参见脑部评价标准 |
| PET | 1. 区别心肌、心血池、肺、肝、肠道及软组织摄取       | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 2. 心肌内摄取显示均匀性                  | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 3. 显示心肌乳头肌                     | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 4. 右心轻度摄取                      | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
| CT  | 1. 显示心脏、大血管、肺、气道、肝脏、胃肠道、脾、骨骼结构 | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 2. 区分心脏、纵隔组织                   | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 3. 区分大血管、气道、脊柱                 | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     |                                | 3分<br>完全   | 2分<br>基本   | 1分<br>勉强   | 0分<br>不能   |          |
| 融合  | 1. 解剖结构和代谢结构准确吻合               | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |
|     | 2. PET 与 CT 信号可以区别             | ● □3       | ● □2       | ● □1       | ● □0       |          |



## 附件 1

# 用于放射治疗的 X 射线图像引导系统 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用于放射治疗的 X 射线图像引导（X-Ray Image Guided Radiation Therapy）系统（以下简称 X-IGRT 系统）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 X-IGRT 系统的一般要求，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。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。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

本指导原则适用于与外照射放射治疗系统（例如：医用电子

直线加速器，质子/碳离子治疗系统，伽玛射束立体定向放射治疗系统，钴 60 治疗系统等）共同使用的基于 X 射线的图像引导系统，包括 MV 级和 kV 级 X 射线图像引导、平面和立体成像方式实现的图像引导、集成在放射治疗设备上和治疗室内独立于放射治疗设备的图像引导系统。

用于近距离放射治疗系统等其他类似的图像引导系统建议参照本指导原则。

按《医疗器械分类目录》，该产品属于目录 05 放射治疗器械，一级产品类别为 02 放射治疗模拟及图像引导系统，二级产品类别包括 02 放射治疗用 X 射线图像引导系统和 03 电子射野成像系统，按第三类医疗器械管理。

## 二、技术简介

### （一）概述

根据 IEC 定义（IEC 60601-2-68:2014），图像引导 Image Guided Radiation Therapy（以下简称 IGRT）是指一种放射治疗过程，在治疗时对靶区及其周围的解剖结构成像，以确定放疗射束相对于患者体内预期靶区的位置，可以对射束和靶区的预期相对位置进行必要的修正。

IGRT 充分考虑了解剖组织在治疗分次内的运动（如呼吸和移动）和分次间的位移误差（如日常摆位误差、靶区收缩等引起肿瘤和周围正常组织相对位置变化）对放疗剂量分布的影响和对治疗计划的影响等。

根据 IGRT 行为在治疗过程中的时效性，IEC60601-2-68:2014 将其分为离线、在线和实时三种形式。分别对应于患

者获取影像后，离开治疗床，进行图像分析；获取影像后，在治疗床上等候图像分析结果并应用于本次治疗；和在治疗过程中实时采集图像，将图像处理和分析的结果用于实时指导当前正在进行的治疗三种情形。

## **（二）X-IGRT 系统介绍**

X-IGRT 系统，可作为放射治疗系统的一部分，也可能是独立于放射治疗系统的第三方产品，通过系统集成与放疗装置共同工作。

X-IGRT 系统通常分为以下几类：

### **1. kV 级 X-IGRT 系统：**

- （1）平面成像 IGRT 系统；
- （2）锥形束 CT 成像（包括可同时实现平面成像）的 IGRT 系统；
- （3）扇形束 CT 成像 IGRT 系统。

### **2. MV 级 X-IGRT 系统：**

- （1）平面成像 IGRT 系统；
- （2）锥形束 CT 成像（包括可同时实现平面成像）的 IGRT 系统；
- （3）扇形束 CT 成像 IGRT 系统。

## **三、综述资料**

应提供对系统及其部件进行全面评价所需的基本信息。关注以下内容：

### **（一）概述**

申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。

## （二）产品描述

### 1. 产品工作原理

描述图像引导系统的工作原理，重点描述图像引导方式，成像部件的工作方式，如射线的产生方式、能量分级，成像部件的触发和同步，射线源和探测器的位置关系，图像投影产生的方式，主要的图像处理方法，伪影消除方法，图像重建及配准等相互关系的计算原理，分析结果如何用于引导患者摆位等。

引导方式包括图像引导的使用场景，属于离线、在线还是实时。

图像引导部位包括适用的人体部位、器官的运动或静止，是否需要预先手动摆位等。

### 2. 结构组成

产品总体结构示意图、实物图。产品各组成部分的介绍，各部分的工作原理、在系统中的功能作用、结构示意图、电路原理示意图（如有必要）、产品实物图、剖面图、各部分之间的物理连接、功能交互。设备的主要技术特征。接触人体部分的材质等。

（1）产品集成方式：集成于放疗装置上，还是独立安装。

（2）预期布局 and 安装方式：描述产品在治疗室内的布置和与放射治疗装置的位置关系和连接方式，如安装在放射治疗装置的旋转支架上，与放射治疗装置并列或分立放置，悬吊或固定在治疗室天花板/地板等。

（3）X 射线发生装置：**kV 级 X 射线发生装置**：X 射线管组件、高压发生器、射线滤过装置等其他辅助部件。

**MV 级 X 射线发生装置**：经过参数调整的加速管/束流产生



系统，射线滤过装置等其他辅助部件。

(4) X 射线成像装置：探测器的类型（如成像板、EPID、CT 探测器等）、材质、结构示意图、剖面图等，晶体材料、尺寸、数量、排列方式等；成像板，单排/多排/矩阵电离室；CCD 等。

(5) 支撑或位置固定装置：机架、管球/探测器支架、天轨吊架或其他类似装置的固定方式、图示等。

(6) 运动 and 控制系统：射线源/探测器运动方式，如等中心/非等中心，共面/非共面，旋转方式/角度、运动控制范围、其他运动方式等。

(7) 图像采集和处理软件：与放疗设备控制软件集成/独立。软件的名称、型号、版本号（发布版本和完整版本）、版本命名规则等信息。

软件的主要功能：依据说明书列出主要功能纲要。

图像采集方式，重建算法、配准算法等。

(8) 接口部件：IGRT 系统与放疗系统或其它第三方系统（如 OIS 肿瘤信息系统）连接的软件、硬件接口，接口类型、通讯协议、连接方式等，如与治疗床、束流产生装置等的连接。

如果图像引导系统可以控制放疗设备，应说明可以控制哪些功能、哪些部件，控制的工作原理，控制的准确性等内容。

(9) 性能参数：IGRT 系统及各部件的技术特性和规范，具体要求见附录 1。

(10) 其它：如产品使用的坐标系等。

### (三) 型号规格

对于一个注册单元存在多种型号或多种配置的产品，应当明

确各型号/配置的区别。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号/配置的结构组成、功能、产品特征和运行模式、性能指标等方面加以描述。

#### （四）包装说明

产品包装、运输等相关的说明。确保运输过程不对设备造成损害。如：包装设计要求、包装材料、外部标示、运输和储存的环境条件等。

#### （五）适用范围和禁忌症

##### 1.适用范围

集成在放疗系统中 IGRT 系统，在放疗系统的适用范围描述中体现产品可实现图像引导功能即可。

独立于放疗系统单独申报的 IGRT 系统可参照如下描述：该产品与放疗系统组合使用，用于患者放射治疗的图像引导。

2.预期使用环境：该产品预期使用的地点如医疗机构等，以及可能会影响其安全性和有效性的环境条件（如，温度、湿度、功率、压力、移动等）。

3.禁忌症的描述：目标患者人群的信息，患者选择标准的信息，以及使用过程中需要考虑的因素，不适用的情形、场景等。

4.适用人群的描述：如适用，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。

#### （六）参考的同类产品或前代产品的情况（如有）

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。

同时列表比较说明产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标（具体见附录）、作用方式，以及适用范围等方面的异同。

重点描述本次申报产品的新功能、新应用、新特点。

#### （七）其他需说明的内容

对于已获得批准的部件或配合使用的附件，应当提供批准文号和批准文件复印件；预期与其他医疗器械或通用产品组合使用的应当提供说明；应当说明系统各组合医疗器械间存在的物理、电气等连接方式。

独立于放疗系统单独申报的图像引导系统：

1.如果是通用 IGRT 系统，应明确可配合使用的放疗系统的基本要求、接口信息，如接口的类型、通讯协议、连接方式、测试方法等信息。

2.如果是专用 IGRT 系统，应明确配合使用的放疗系统的制造商、型号、注册证号、提供注册证复印件等信息。

3.如果图像引导系统可以控制放疗设备，应提供和放射治疗设备制造商的协议。

#### （八）声称具有诊断功能和性能的 X-IGRT 系统

对于声称具有诊断功能和性能的 X-IGRT 系统，还应参考《医用 X 射线诊断设备（第三类）技术审查指导原则》和《X 射线计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》等适用的指导原则。

### 四、研究资料

#### （一）产品性能研究

1.应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、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。

性能指标的确定应考虑产品现行国家标准及行业标准。对于适用的标准中不适用项，应逐个标准列表说明不适用条款的理由。IGRT 适用的标准见附录II。

2.应提供新技术/关键技术名称，软件或硬件的实现方式，验证确认资料。新技术的设计与实现采用了国际标准或技术规范的，应提供相应名称。若采用了国家标准、行业标准以外的标准或模体进行测试的，应介绍相关信息及详细的测试方法、测试结果。

3.应明确新技术的性能和临床功能，以及新增的临床预期用途（如适用）等。如：新的图像引导方式、新的核心算法、新型晶体材料、新型探测器或数据采集方式、新的临床应用（如适用）等。

#### 4.和配合使用的放疗系统的兼容性验证测试资料

通用型图像引导系统，应选择有代表性的放疗系统进行兼容性验证，提供验证测试资料。说明选择测试的放疗系统具有代表性的理由。

专用型图像引导系统应和配合使用的放疗系统进行验证测试，并提供验证测试资料。

如果图像引导系统可以控制放疗设备，应提供控制准确性、协议/接口兼容性等验证测试资料。

### （二）产品有效期和包装研究

#### 1.使用期限

参照《医疗器械使用期限指导原则》提供整机系统的使用期

限分析验证资料。

对于某些部件，应单独确定其使用期限。该期限可以与整机相同，也可不同。这些部件包括但不限于：需定期更换的部件、光学/辐射敏感部件、机械磨损部件等（如 X 射线管组件、X 射线探测器、高压发生器、限束器、其他电气部件等）。

对于用时间作为寿命评估单位不合适的部件，可进行适合部件本身特性的单独规定。应提供制定相应部件使用期限的验证报告。

## 2. 包装研究。

申请人应规定产品的包装及运输要求，并提供验证报告。

### （三）软件研究

参照《医疗器械软件注册申报资料指导原则》要求提交软件资料。

注：若申报产品中包含几个独立软件，应针对每个软件分别提交软件描述文档。

软件描述文档中应列明申报产品所包含的所有标配、选配的软件功能，包括控制和采集功能、图像重建以及后处理功能、高级应用软件等。

### （四）网络安全

参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求提交网络安全资料。

## 五、生产制造信息

应当明确生产加工工艺。可采用流程图的形式，并说明其过程控制点。

有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

## **六、产品风险分析资料**

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》的要求对产品进行风险评估，包括初始风险分析、风险控制措施、剩余风险的可接受性评估以及采取风险控制措施前后的风险矩阵等，对于处于合理可行区的风险应进行风险受益分析。

危害分析及风险判定见附录Ⅲ。

## **七、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》编写。技术要求模板见附录Ⅳ。

## **八、检测要求**

（一）产品检测应按产品配置进行，检测报告应注明产品配置，样品描述应与技术要求中部件顺序号及部件名称保持一致，应注明软件发布版本号，应提供标准预评价意见表。

（二）有多份检测报告时，应提供文件说明不同检测报告的差异。

（三）如有未参与检测的配置及部件，应给出合理理由。

（四）图像引导系统仅适用于特定放疗系统时，应与这些产品的检测同时进行。

（五）通用的图像引导系统，可与有代表性的放疗设备一起进行检测，应在报告中注明配合检测的放疗设备。提供文件说明选择的放疗系统有代表性的理由。

## 九、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.和放疗设备集成在一起的图像引导系统可以和放疗设备一起申报。

2.独立的第三方图像引导系统通常应单独申报。

3.射线源工作原理不同、结构差异较大的，应划分为不同的注册单元。

4.探测器部分设计结构差异较大的应划分为不同的注册单元：如晶体材料不同、探测器结构不同、成像原理不同的应划分为不同的注册单元。

## 十、产品说明书和标签要求

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）和相关的国家标准、行业标准的要求（如：GB9706系列安全标准、YY0505-2012中关于说明书和标签标识方面的要求）。其中说明书中应特别注意的地方有：

- 1.应明确产品适用范围、禁忌症。
- 2.明确使用期限（包括整机和可更换部件）。
- 3.图像引导系统使用的坐标系。
- 4.配合使用的放射设备的信息：

通用型：机械安装要求，数据接口类型、通讯方式、连接方式等。

专用型：机械安装要求，放疗设备制造商、型号、注册证信

息等。

#### 5.产品的日常维护与质量控制

应给出设备维护周期，日常质量控制的程序、质量控制检测方法和判断标准。

6.对于包含在说明书中，但未拟在中国申报的配置、功能或者规格型号，申请人应当出具其不在拟申报范围内的声明，并在说明书中给予说明。

7.技术说明书中应提供产品电磁兼容性能（YY 0505-2012）的相关信息。应明确产品的基本性能。

### 十一、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：1.系统各部件的技术特性和规范

2.图像引导系统相关的标准

3.危害分析及风险判定

4.产品技术要求模板



## 附录 1

### 系统各部件的技术特性和规范

（注：文字表述，可按照下表分类填写。表格未尽项目和内容，可以增加。如果配有两套不同类型的 X-IGRT 系统，应分别列表。）

| 部件名称    | 型号 | 规格参数                                                                                       | 制造商 | 备注 |
|---------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----|
| 高压发生器   |    | 管电压范围：<br>管电流范围：<br>加载时间范围：<br>电流时间积范围：<br>输出标称电功率：<br>高压变压器结构：非工频/工频                      |     |    |
| X 射线管组件 |    | 管组件热容量：<br>阳极热容量：<br>最大连续热耗散<br>标称管电压：<br>焦点标称值：<br>靶角：<br>固有滤过：@XXkV（在 XXkV 下等效滤过）<br>靶材： |     |    |
| 限束器     |    | 附加滤过（给出可选的滤过材料和厚度）                                                                         |     |    |
| 滤线栅     |    | 尺寸：<br>类型：<br>栅格比：栅密度：焦点，<br>吸收材料：（如：铅）                                                    |     |    |
| 数字探     |    | 类型：如闪烁体材料+光电二极管                                                                            |     |    |

| 部件名称       | 型号 | 规格参数                                                                                                 | 制造商 | 备注                                                                     |
|------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------|
| 测器         |    | 直接型或间接型<br>有线、无线<br>探测器外形尺寸（长*宽*厚）<br>有效视野尺寸<br>像素矩阵（水平和垂直）<br>像素尺寸<br><b>DQE</b><br>动态平板：帧速率（@矩阵大小） |     |                                                                        |
| 影像增强器图像系统  |    | 类型：（如影像增强器+ CCD）<br>对比度分辨率<br>空间分辨率<br>标称入射野尺寸<br>变野（视野数量）<br>相机：采集矩阵尺寸、最大采集帧速率、像素数量                 |     |                                                                        |
| 系统采集控制工作站  |    | 操作系统<br>计算机最低配置要求：<br><b>CPU</b> 性能<br>内存大小<br>图像存储容量                                                | /   | 应符合<br><b>GB4943.1</b> ，<br><b>GB9254</b> ，<br><b>GB17625.1</b><br>标准等 |
| 后处理工作站（如有） |    | 操作系统<br>计算机最低配置要求：<br><b>CPU</b> 性能<br>内存大小<br>图像存储容量                                                | /   | 应符合<br><b>GB4943.1</b> ，<br><b>GB9254</b> ，<br><b>GB17625.1</b><br>标准等 |
| 显示器        |    | 最低配置要求：<br>屏幕分辨率：<br>显示器数目尺寸：<br>类型（如：液晶，彩色/黑白）：<br>对比度：                                             | /   | 应符合<br><b>GB4943.1</b> ，<br><b>GB9254</b> ，<br><b>GB17625.1</b><br>标准等 |
| 系统采集控制软件   |    | 软件发布版本号                                                                                              |     |                                                                        |

| 部件名称               | 型号 | 规格参数                                                                      | 制造商 | 备注              |
|--------------------|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------|
| 图像后处理软件<br>(如有)    |    | 软件发布版本号                                                                   |     |                 |
| 加速管参数 (如有)         |    | 用于图像引导成像的能量<br>加速管类型 (行波、驻波)<br>用于成像的靶的结构和材质<br>成像时的 PRF 范围<br>成像时的流强或剂量率 |     |                 |
| 患者支撑装置<br>(如有)     |    |                                                                           |     | 说明是否与<br>治疗装置相同 |
| 其它支撑装置<br>(如有)     |    |                                                                           |     |                 |
| 其他附件 (如有)          |    |                                                                           |     |                 |
| 系统参数               |    |                                                                           |     |                 |
| 图像引导装置与放射治疗装置的位置关系 |    | 如共面, 同轴, 正交等                                                              | /   |                 |
| 成像系统到旋转中心的距离 (如适用) |    |                                                                           | /   |                 |
| 射线源到旋转中心的距离 (如适用)  |    |                                                                           | /   |                 |
| 焦点到影像探测器的距离        |    |                                                                           | /   |                 |

## 附录 2

### 图像引导系统相关的标准

GB 9706.1-2007 《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》

GB 9706.3-2000 《医用电气设备 第 2 部分：诊断 X 射线发生装置的高压发生器安全专用要求》

GB9706.11-1997 《医用电气设备 第二部分：医用诊断 X 射线源组件和 X 射线管组件安全专用要求》

GB9706.12-1997 《医用电气设备 第一部分：安全通用要求 三.并列标准 诊断 X 射线设备辐射防护通用要求》

GB9706.14-1997 《医用电气设备 第 2 部分：X 射线设备附属设备安全专用要求》

GB9706.15-2008 《医用电气设备 第一部分：安全通用要求 1. 并列标准：医用电气系统安全要求》

GB 9706.16-1999 《医用电气设备 第2部分：放射治疗模拟机安全专用要求》

GB9706.18-2006 《医用电气设备 第二部分：X射线计算机体层摄影设备安全专用要求》

YY 1650-2019 《X射线图像引导放射治疗设备性能和试验方法》

YY/T 0888-2013 《放射治疗设备中x射线图像引导装置的成像剂量》

YY/T 0890-2013 《放射治疗中电子射野成像装置基本信息性能和试验方法》

YY/T 1407-2016 《放射治疗模拟机影像系统性能和试验方法》

IEC60601-2-68:2014 《医用电气设备电子加速器、轻离子束治疗设备和放射性核素射束治疗设备用的 X 射线图像引导放射治疗设备的基本安全和基本性能专用要求》

## 附录 3

# 危害分析及风险判定

### 一、申报产品的预期用途和与安全性有关特征的判定

申请人应按“医疗器械 风险管理对医疗器械的应用”附录C的34条提示，对照申报产品的实际情况作针对性的简明描述。

如：对C.2.1：可阐明产品的预期用途为：用于医疗机构对患者进行放射治疗时进行图像引导。

对C.2.3：是否与患者和其他人员接触？应阐明申报产品与患者和操作人员接触的工作部件，接触部位、接触性质、接触时间等。

对C.2.4及以下30项提示，应根据申报产品的实际情况逐条回答，本文不再赘述。

注：申报产品如存在34条提示以外的可能影响安全性的特征，也应做出说明。

### 二、对申报产品的可能危害作出判定

申请人应根据《YY\_T 0316-2016医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录E的举例，对产品的可能危害进行判定并列出清单。申请人应系统总结国内外同类产品的已知的风险信息，同时可搜集已发布的召回、事故报告、客户反馈、研究资料等，作为风险分析的输入。

### （一）能量危害和形成因素

#### 1.对患者和使用者的电击危害如：

- 应用部分与带电部分没有充分隔离；
- 接地不良，对地阻抗大；
- 高低压系统电介质绝缘强度不够；
- 患者漏电流、外壳漏电流超标；
- 设备外壳封闭不良；
- 插头剩余电压过高。

#### 2.热能造成灼伤或飞溅如：

- 长时间摄影，X线管组件外壁过热；
- 容量保护控制失灵，X线管爆裂，组件热油飞溅。

#### 3.机械力及机械损害如：

- 机械部件的尖角、锐边、毛刺刮伤患者；
- 运动部件间的空间和隙缝伤人；
- 运动部件极限位置限位保护装置失灵。

#### 4.电离辐射如：

- 焦点皮肤距离过小；
- X射线线质差；软线过多；半价层低；
- 固有滤过不够；
- 漏射线、散射量过大；防护屏蔽遮拦不充分；
- 限束器准直效果不良，照射野过大。

#### 5.悬挂物下坠如：

- 悬挂部件紧固不牢，支撑杆、螺丝、链条折断；

—防坠装置失效。

（二）生物和化学危害：支撑患者的床台可能造成交叉感染。

（三）运作中的危害，如：

—设备功能的丧失或变坏；

—使用错误造成的危害；

—维护不良和老化引起的危害。

（四）信息危害：如：

—标记不足或不正确；

—操作说明书有缺失；或过于复杂；

—警告不恰当；

—坐标系错误；

—配准计算错误；

—伪影影响处理结果；

—图像质量达不到要求；

—服务和维护规范不充分。



## 附录 4

# 产品技术要求模板

## X 射线图像引导系统

### 1.产品型号/规格及其划分说明

#### 1.1 产品型号

#### 1.2 型号命名规则

#### 1.3 不同型号之间的差异

### 2.软件

#### 2.1 软件名称、型号

#### 2.2 软件发布版本号

#### 2.3 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。

### 2. 功能、性能要求

#### 2.1 系统功能要求

2.1.1 可接收从放疗系统传输的 DICOM 数据及图像配准参考点。

2.1.2 可接收基准（如 CT）图像。

2.1.3 可生成 DRR 投影图像。（如适用）

2.1.4 可采集 X 射线投影图像。

2.1.5 可进行图像重建，生成 CT 或 CBCT 图像。（如适用）

2.1.6 可进行图像配准。

2.1.7 可传输摆位校正结果到放疗系统。（如适用）

2.1.8 软件功能：依据说明书明确软件全部临床功能纲要

## 2.2 网络安全要求：

### 2.2.1 数据接口：传输协议/存储格式：

### 2.2.2 用户访问控制：用户身份鉴别方法、用户类型及权限。

## 2.3 系统性能要求

### 2.3.1kV 级 X 射线 IGRT 系统

#### 2.3.1.1 平面成像 IGRT 系统

应符合 YY/T 0741-2018 标准中适用条款的要求。（不适用的条款应在研究资料中说明理由。）

应符合 YY/T 1650-2019 标准的要求。

应符合 YY/T 0888-2013 标准的要求。

#### 2.3.1.2 锥形束 CT 成像（包括可同时实现平面成像）的 IGRT 系统

应符合 YY/T 1650-2019 标准的要求。

应符合 YY/T 0888-2013 标准的要求。

关于成像性能、机械装置等性能要求另行制定。

#### 2.3.1.3 扇形束 CT 成像 IGRT 系统

应符合 YY/T 0310-2015 标准中适用条款的要求。

应符合 YY/T 1650-2019 标准的要求。

应符合 YY/T 0888-2013 标准的要求。

### 2.3.2 MV 级 X 射线 IGRT 系统：

#### 2.3.2.1 平面成像 IGRT 系统

应符合 YY/T 0890-2013 标准的要求。

应符合 YY/T 1650-2019 标准的要求。

应符合 YY/T 0888-2013 标准的要求。

#### 2.3.2.2 锥形束 CT 成像（包括可同时实现平面成像）的 IGRT 系统

应符合 YY/T 1650-2019 标准的要求。

应符合 YY/T 0888-2013 标准的要求。

关于成像性能、机械装置等性能要求另行制定。

### 2.3.2.3 扇形束 CT 成像 IGRT 系统

应符合 YY/T 1650-2019 标准的要求。

应符合 YY/T 0888-2013 标准的要求。

关于成像性能、机械装置等性能要求另行制定。

## 2.4 安全要求

应符合以下安全标准要求（如适用）：

GB 9706.1-2007 《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》

GB 9706.3-2000 《医用电气设备第 2 部分：诊断 X 射线发生装置的高压发生器专用要求》

GB 9706.11-1997 《医用电气设备第二部分：医用诊断 X 射线源组件和 X 射线管组件安全专用要求》

GB 9706.12-1997 《医用电气设备第一部分：安全通用要求三、并列标准诊断 X 射线设备辐射防护通用要求》

GB 9706.14-1997 《医用电气设备第 2 部分：X 射线设备附属设备安全专用要求》

GB 9706.15-2008《医用电气设备第 1-1 部分：安全通用要求并列标准：医用电气系统安全要求》

GB 9706.18-2006 医用电气设备 第 2 部分 X 射线计算机体层摄影设备安全专用要求

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》

## 2.4 环境试验要求

应符合 GB/T 14710-2009 《医用电器环境要求及试验方法》（或 YY/T

0291-2016 《医用 X 射线设备环境要求及试验方法》) 的要求。

附录 A 产品主要安全特征

附录 B 系统各部件的技术特性和规范

## 附录 A 产品主要安全特征

一、按防电击类型分类

二、按防电击的程度分类（不同应用部分的要求如果不同，分别列出）

三、按对进液的防护程度分类（部件有特殊要求的，单独列出）

四、按在与空气混合的易燃麻醉气或与氧或氧化亚氮混合的易燃麻醉气情况下使用时的安全程度分类

五、按运行模式分类

六、设备的额定电压和频率

七、设备的输入功率

八、设备是否具有对除颤放电效应防护的应用部分（具体部件的名称）

九、设备是否具有信号输出或输入部分

十、永久性安装设备或非永久性安装设备

十一、电气绝缘图

## 附录 B 系统各部件的技术特性和规范

### 参照附录 1

## 附件 2

# 乙型肝炎病毒 e 抗原、e 抗体检测试剂注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对乙型肝炎病毒 e 抗原、e 抗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审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是针对乙型肝炎病毒 e 抗原、e 抗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) 背景简介

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 属嗜肝 DNA 病毒科,是乙型病毒性肝炎的病原体。HBV 主要经血 (如不安全注

射等)、母婴及性接触传播。HBV 感染呈世界性流行，但不同地区 HBV 感染的流行强度差异很大。据世界卫生组织报道，全球约 20 亿人曾感染 HBV，其中 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者，每年约有 65 万人死于 HBV 感染所致的肝功能衰竭、肝硬化和肝细胞癌（HCC）。

通过免疫学方法检测 HBV 标志物是临床最常用的 HBV 感染的病原学诊断方法。HBV 具有三个抗原系统，如：乙型肝炎病毒表面抗原（HBsAg）与乙型肝炎病毒表面抗体（抗-HBs）、乙型肝炎病毒 e 抗原（HBeAg）与乙型肝炎病毒 e 抗体（抗-HBe）、乙型肝炎病毒核心抗体（抗-HBc）及抗-HBc-IgM。HBV 抗原与抗体的血清学标志物与临床关系复杂，必须对几项标志物综合分析，方有助于临床诊疗。

HBeAg 是从病毒 C 基因的起始密码子开始翻译产生的包含 Pre C 及 C 序列的蛋白，该蛋白经细胞内蛋白酶切除其 N 端 19 个氨基酸及 C 端 34 个氨基酸后成为可分泌的 e 抗原。HBeAg 为可溶性蛋白质，产生后分泌入血，在患者症状出现后大约 1 周出现，通常在几周后消失，但在 HBV 慢性感染者体内可能持续存在。

血清 HBeAg 与 HBV 复制及疾病传染性相关，HBV 感染患者的血清中存在 HBeAg 是病毒活跃复制的指标。在 HBsAg 阳性人群中，HBeAg 的消失以及抗-HBe 的出现是血清学转换的标志，表示病毒复制活跃程度的下降。但是，临床上存在病毒复制活跃的患者血清中 HBeAg 为阴性的情况，如：HBV 基因组前 C 区



1896 位碱基的终止密码变异，可导致 HBeAg 阴性。

## （二）本指导原则适用范围

1.本指导原则适用于利用酶联免疫法、化学发光法、时间分辨免疫荧光法等免疫学方法，对来源于血清或血浆等人体样本中的 HBeAg、抗-HBe 进行体外检测，其临床预期用途如下：

1.1HBeAg 适用于：急性及慢性乙型肝炎病毒感染的辅助诊断；慢性乙型肝炎病毒感染者 HBeAg 阳性与阴性人群区分；慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学转换的判定。该指标定量检测可用于抗病毒疗效的监测等。

1.2 抗-HBe 适用于：急性及慢性乙型肝炎病毒感染的辅助诊断及慢性乙型肝炎患者 HBeAg 血清学转换的判定。目前该标志物定量检测的临床意义尚不明确。

2.本指南适用于检测 HBeAg、抗-HBe 的定性检测试剂，关于 HBeAg 的定量检测可参考本指南。

## 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等内容。其中，与预期用途相关的临床适应症应重点描述申报产品临床预期用途，包括适用人群、适应症及临床使用环境；产品描述应明确申报产品主要组成成分及检测原理；同类产品在国内批准上市的情况，应着重从预期用途、产品性能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《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

### 1.主要原材料的范围

体外诊断试剂产品主要原材料是指影响检测反应的灵敏度与特异性的生物活性物质，本指导原则涉及产品的主要原材料如下：

**1.1 HBeAg 检测试剂：**包被用抗-HBe，标记用抗-HBe，反应体系中各种信号放大、显示系统中涉及的生物活性物质，试剂盒中包含的定标液/对照品（如涉及）、质控品（如涉及）等。

**1.2 抗-HBe 检测试剂：**包被用抗-HBe，标记用抗-HBe，HBeAg，反应体系中各种信号放大、显示系统中涉及的生物活性物质，试剂盒中包含的定标液/对照品（如涉及）、质控品（如涉及）等。

### 2.主要原材料的筛选

申请人应提供主要原材料的筛选过程及相关研究资料。主要原材料的筛选过程应有科学合理的实验设计、完整的实验过程、详实的实验数据及统计分析过程，申请人应能够依据研究过程确定产品的主要原材料。

**2.1** 如主要原材料为外购，应确定供应商名称，供应商应为原材料的生产商，供应商应固定，不得随意更换。同时，抗原应明确抗原名称、生物学来源；抗体明确抗体名称、生物学来源、

刺激免疫原名称及其来源（天然或重组）、克隆号（如为单克隆抗体）等信息。

2.2 如主要原材料为申请人自制，生产企业应明确原材料的制备原理，描述制备过程。如抗原为天然抗原，应明确抗原制备所选病毒毒株、病毒的培养、抗原提取及纯化、抗原鉴定等方法及相关参数；如为重组抗原，则应写明目的基因的选择及来源、基因克隆过程（如特定脱氧核糖核酸（DNA）分子的体外处理、重组连接、转化和宿主细胞繁殖等实验过程）、抗原表达及抗原纯化鉴定等方法及相关参数。针对主要原材料抗体，应明确免疫刺激原的名称及来源。如为多克隆抗体，应明确免疫动物品系及抗体的收集、纯化过程；如为单克隆抗体，应明确免疫动物品系，杂交瘤细胞的制备、细胞的培养及抗体的收集、纯化过程。

### 3.主要原材料的质量控制标准

主要原材料的质量控制标准是生产企业对主要原材料的质量控制，生产企业应依据质量控制标准对原材料进行检验，检验合格方可用于生产。申请人应依据产品生产需求，制定科学、合理的主要原材料质量控制标准，在制定标准过程中建议遵循以下几点：

3.1 主要原材料的质量控制标准应包括相应实验方法及原材料应达到的客观评价标准。

3.2 主要原材料的质量控制标准，应至少包括原材料的功能性指标要求，功能性指标可以为功能性实验指标或其他体现原材料相应生物活性的指标。

3.3 人源或其他生物源性原材料质量控制标准中应包含生物安全性指标。

3.4 对于涉及标记的主要原材料，如外购方提供的为已标记好的原材料，则原材料质量控制标准除了对原材料本身的质量控制外，还应依据标记物特性，针对标记物制定相应的质量控制标准。

3.5 质控品、定标液/对照品，主要原材料质量控制标准除被分析物外，还应包含基质的质量控制标准，例如基质中被分析物的浓度要求、阴阳性要求及生物安全性指标（如适用），质控品应明确赋值方法。

本指导原则涉及的主要原材料常见的质量控制指标见表 1。申请人可根据产品生产及质量控制需求，针对主要原材料制定合理的控制标准。申请人需在申报资料中提供依据主要原材料的质量控制标准对原材料进行质检的资料，如主要原材料为外购，还需提供主要原材料供应商的出厂检测报告。

表 1.主要原材料质量控制指标

| 序号 | 主要原材料类别 | 质量控制指标                   |
|----|---------|--------------------------|
| 1  | 抗原      | 外观、蛋白浓度、纯度、分子量及功能性实验等    |
| 2  | 抗体      | 外观、蛋白浓度、纯度、分子量、效价及功能性实验等 |
| 3  | 标记用酶    | 酶的纯度值（RZ 值）以及功能性实验       |

#### 4.企业参考品

申请人应提交企业参考品的原料选择、制备、阴阳性确认等详细研究资料。

企业参考品的基质建议与申报产品适用的样本类型一致。企业参考品应至少包括：阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品、精密度参考品。参考品设置建议参考国家参考品，阳性参考品应着重考虑抗原浓度/抗体滴度要求，阴性参考品则主要考虑对产品分析特异性（交叉反应）的验证情况。

#### （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

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

2.产品基本反应原理介绍，HBeAg检测试剂一般采用双抗体夹心法，抗-HBe检测试剂一般为竞争法。

3.申请人应提供产品生产工艺确定的研究资料，如：包被工艺、标记工艺（如涉及）、显色（发光）系统等研究资料。

4.反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过实验确定上述条件的最佳组合。如涉及，申请人应提供酶催化底物（发光或变色）的最适条件研究。

5.体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的基质或处

理方法进行研究,通过实验确定最终选择的用于样本稀释的基质或处理方法。

6.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别研究。

#### (四) 分析性能评估资料

申请人应提交产品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、实验方法、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现,包括实验地点、适用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源等。

分析性能评价的实验方法可以参考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.阴/阳性参考品符合率

申请人应考察申报产品检测企业阴/阳性参考品的符合情况,阳性参考品重在评估产品包容性,阴性参考品旨在评价试剂特异性。企业参考品的检测应符合参考品说明书的要求。

##### 2.最低检测限(分析灵敏度)

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。

2.1选取至少3份高浓度临床样本,采用临床参考方法或国家/国际标准品对其检测靶物质浓度进行确定,之后将临床样本做系列倍比稀释,将检测结果的阳性率在90%~95%( $n \geq 20$ )的

最大稀释倍数作为试剂盒的最低检测限。

2.2 申报产品检测企业最低检测限参考品，检测结果应满足相应要求。

### 3. 准确性

采用多份阴性及阳性临床样本，将试验用体外诊断试剂与已上市同类产品等进行对比试验，评价检测结果一致性。临床样本收集过程中应考虑不同浓度及患者感染病毒的基因型（我国主要流行的 B、C、D 型）。

### 4. 精密度

企业应对申报产品精密度指标，如标准差或变异系数等评价标准作出合理要求。因模拟样本并不能体现临床样本可能带来的所有变异因素，因此精密度评价中所用样本应至少包含精密度参考品及若干临床样本。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，除检测试剂本身的影响外，还应对分析仪、操作者、实验地点、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 用于精密度评价的临床样本均应至少包含 3 个水平：临界阳性样品、中及强阳性样品，并根据产品特性设定适当的精密度要求。

## 5.分析特异性

### 5.1 交叉反应：

申请人应针对可能出现在检测样本中的病原体进行交叉反应验证，用于交叉反应验证的样品，除乙型肝炎病毒相关标志物外，评估 **HBeAg** 检测试剂交叉反应的样本应尽量采用灭活病原体培养物或临床相关病原体抗原阳性样本；评估抗-**HBe** 检测试剂交叉反应的样本应尽量采用临床相关病原体抗体阳性样本。病原体种类应包括人类 **EB** 病毒（**EBV**）、巨细胞病毒（**CMV**）、人类免疫缺陷病毒（**HIV**）、乙型肝炎病毒（表面抗原/抗体、核心抗体）、丙型肝炎病毒（**HCV**）等。建议在病毒感染的医学决定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等。

### 5.2 干扰物质

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条件（“最差条件”）下进行评价，干扰物质的选取应至少包括：血红蛋白、胆红素、甘油三酯、类风湿因子、自身抗体及常见治疗性药物等。建议采用弱阳性水平样本对每种干扰物质的干扰影响进行检测。

### 5.3 其他

抗凝剂研究，如申请人声称产品适用样本类型为血浆或血清，建议申请人采用血清血浆同源比对的方式对抗凝剂干扰进行研究，研究应能够覆盖所有声称的抗凝剂种类。



## 6.钩状（HOOK）效应

须采用多份高浓度样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的稀释液重复3~5份，对钩状效应进行合理的验证。用于该项研究的样本可为人工构建样本，建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。申请人应依据产品的反应原理选择是否进行此项研究。

## 7.血清学转换研究

如果申报产品声称检测试剂还适用于血清学转换的检测，应进行相应性能研究。可采用申报产品与已上市同类产品同时检测不少于五套经充分确认的乙型肝炎患者系列采集样本，也可采用申报产品检测不少于五套的商业化的血清转换盘。研究应当显示出患者发生血清学转换过程中HBeAg消失、抗-HBe出现的趋势，同时，申报产品检测结果应与已上市同类产品检测结果一致，或满足商业化的血清转换盘的使用要求。

### （五）阳性判断值确定资料

此类产品临界值通常采用定标液/对照品检测结果经特定的计算公式得出，样本检测结果通过与临界值进行比较以判断检测结果的阴阳性。建议申请人采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式进行临界值的研究，明确临界值的计算公式。研究过程中应选取适当的临床样本，应包括经确认的标志物为阳性的样本及经确认标志物为阴性的样本。研究所需的样本量应满足统计学要求。

如申报产品阳性判断值包含灰区，应明确灰区的确定依据，

并提供相应支持性资料。

在阳性判断值设定后，申请人应当选取一定数量阴、阳性真实临床样本进行实验验证。

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

申请人应对样本稳定性进行研究，主要包括冷藏和冷冻两种条件下的有效期验证，可以在合理的温度范围内，每间隔一定的时间段对储存样本进行性能分析验证，从而确认不同类型样本的稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

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

#### （七）临床试验

临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求。

##### 1. 研究方法

该类产品临床试验建议采用观察性研究。临床试验可采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品（对比试剂）进行比较研究，

评价两种方法检测结果的一致性，评价指标通常包括阳性符合率、阴性符合率等。对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型、检测方法学、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。

如申报产品在该类产品现有的临床预期用途下，有新的临床预期用途（如：定量检测产品的治疗效果监测等），应采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准进行比较研究，对产品新预期用途进行临床评价。临床参考标准是指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的最佳方法，通常来自临床和实验室的医学实践，包括患者跟踪随访等。

如申报产品性能优于已上市同类产品，如产品灵敏度显著高于已上市同类产品，可将试验用体外诊断试剂与临床参考标准的比较研究和试验用体外诊断试剂与境内已上市同类产品的比较研究相结合，对产品的临床性能进行综合评价，从而支持预期用途所声称的内容。

## 2. 受试者选择及样本收集

临床试验方案中应根据试验用体外诊断试剂的预期用途、目标人群和检测要求等合理确定临床试验受试者的选择要求和样本收集方法，包括：受试者入组/排除标准、样本收集的前瞻性和回顾性设计等。

根据产品临床验证的目的，入组人群应包含不同年龄段、不同性别人群，以及一定数量的孕妇。入组人群还应包括急性及慢性病毒性乙型肝炎患者，同时根据临床验证需要，入组病例应包

括不同疾病进展期（如：免疫耐受期、免疫活动期等）的患者。如申报产品声称可适用于“疾病监测”，临床试验应入组符合要求的病例，进行患者跟踪随访研究。

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。如申报产品所适用的样本类型同时包含血清、血浆等多个样本类型，应针对不同样本类型进行同源比对。

建议临床试验采用前瞻性收集的样本进行研究，同时，在严格控制偏倚的前提下，允许入组部分符合要求的既往留存样本。

### 3. 临床试验机构数量和要求

该产品临床试验应在不少于 3 家（含 3 家）符合要求的临床试验机构开展。申办者应根据产品特点及其预期用途，综合不同地区乙型肝炎病毒流行情况等选择具有代表性的机构开展临床试验，包括受试人群的代表性等。

### 4. 临床评价指标

该产品临床评价指标主要包括试验用体外诊断试剂与已上市同类产品相比的阳性符合率、阴性符合率等。如试验用体外诊断试剂与临床参考方法进行对比研究，其临床评价标准应包括临床灵敏度、临床特异度等。

### 5. 临床试验样本量估算

适当的样本量是保证申报产品临床性能得到准确评价的必要条件。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。临床试验样本量估算的方法有很多，如单组目标值法、优效性试验的样本量估算等。

HBeAg、抗-HBe 检测试剂为定性检测产品，如临床试验采用申报产品与已上市同类产品进行比对的试验设计，可采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。样本量估算过程中，评价指标的临床可接受标准（ $P_0$ ）即 HBeAg、抗-HBe 检测试剂临床阴/阳性符合率应大于 95%。

如申报产品性能显著优于已上市同类产品，可将试验用体外诊断试剂与临床参考标准的比较研究和试验用体外诊断试剂与境内已上市同类产品的比较研究相结合，进行临床研究，可采用优效性试验样本量估算的方法估算样本量。

样本量估算过程中需要考虑临床试验中病例的剔除率，一般而言，病例剔除率不应高于 10%。

临床试验样本量除需满足上述统计学估算的最低样本量要求外，还应保证入组病例覆盖受试者的各种特征；如临床试验研究有更合理的样本量估算方式，在说明其合理性后亦可采用。

## 6. 统计分析

临床试验统计分析，应与临床试验目的一致，如临床试验目的为验证申报产品与已上市产品的一致性，统计分析一般以  $2 \times 2$  表的形式总结两种分析方法的检测结果，并据此计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率、Kappa 值等指标及其可信区间。除此之外，还应同时进行假设检验评价两种分析方法的一致性。

如产品临床试验采用其他统计学模型进行统计分析，如优效性试验等，应充分说明其合理性。

## 7. 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。研究者应充分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。

## 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重复性。

## 9. 接受境外临床试验数据要求

如进口产品提交境外临床试验资料作为临床评价资料时，其境外临床试验资料在满足《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》要求的基础上，应至少有一家临床试验机构在中国境内，检测病例数不低于总病例数的 1/3。评价过程应评估境外和境内人群中 HBV 的流行情况存在的差异。

## （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、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。

HBeAg、抗-HBe 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。申报试剂已有适用的国家标准品、参考品发布，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）产品检验报告

根据《办法》的要求，首次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 个生产批次样品的产品检验。产品检验报告应符合相应的国家标准品、参考品的要求。

#### （十）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材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，HBeAg、

抗-HBe 检测试剂说明书编写应重点关注以下内容。

### 1.预期用途

产品预期用途的描述应符合现行的疾病诊疗规范、防治指南、专家共识，其临床试验入组病例应能够覆盖产品适用人群。如申报产品存在新的预期用途，应有充分的临床试验证据作为支持。

### 2.检验结果的解释

结合对照品（质控品）以及样本的检测结果，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。

### 3.检验方法的局限性

说明书应对产品检测的局限性进行说明，主要包括以下内容：

3.1 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。

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

3.3 申报产品应明确不同病程不同阶段样本的阳性率不一致。

## 三、参考文献

1.《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），2014年7月30.



2. 《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公告 2014 年第 16 号），2014 年 9 月 11 日。

3. 《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公告 2014 年第 17 号），2014 年 9 月 11 日。

4. 国家食品药品监督管理总局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（国家食品药品监管总局公告 2014 年第 44 号），2014 年 9 月 5 日。

5. 中华医学会肝病学会分会，中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南（2015 年版）.实用肝 XVI 脏病杂志，第 19 卷第 3 期 2016 年 5 月：V-XVI.

6. 徐道振.病毒性肝炎临床实践，人民卫生出版社，2006.

7. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017, 67: 370-398.

8. Norah A. Terrault, *et al.* Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. HEPATOLOGY, 2018, 67 (4): 1560-1599.

9. FDA. Review criteria for assessment of Hepatitis B “e” antigen and antibody to Hepatitis B “e” antigen in vitro diagnostic devices. 1991.12.

#### 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 7

# 总胆汁酸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汁酸(Total bile acids, TBA)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汁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的具体内容是否适用,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征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适用的指导文件,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、国家标准、行业标准的前提下使用本指导原则。

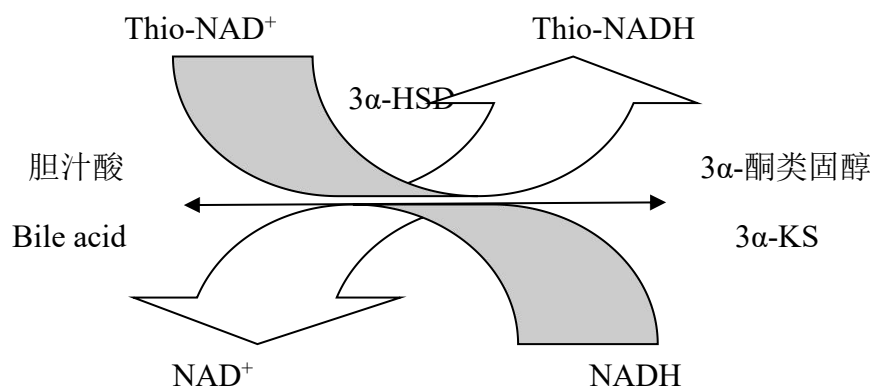
本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的,随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展,本指导原则相关内容也将适时进行调整。

## 一、适用范围

本指导原则适用于基于采用  $3\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶( $3\alpha$ -HSD)催化的酶促循环反应(酶循环法)原理,利用全自动生化分析仪、半自动生化分析仪或分光光度计,体外定量测定人血清或血浆中总胆汁酸含量的试剂盒。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。

反应原理如图所示。胆汁酸被  $3\alpha$ -HSD 及  $\beta$ -硫代氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 ( $\text{Thio-NAD}^+$ ) 特异性地氧化, 生成  $3\alpha$ -酮类固醇 ( $3\alpha$ -KS) 及  $\beta$ -硫代还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 ( $\text{Thio-NADH}$ )。此外, 生成的  $3\alpha$ -KS 在  $3\alpha$ -HSD 及还原型辅酶 I ( $\text{NADH}$ ) 存在下, 又生成胆汁酸和氧化型辅酶 I ( $\text{NAD}^+$ )。这样, 血清或血浆中微量的胆汁酸在多次酶循环的过程中被放大, 同时可使生成的  $\text{Thio-NADH}$  扩增, 其扩增速率与胆汁酸的含量相关。通过测定  $\text{Thio-NADH}$  在 405nm 波长附近吸光度的变化率, 从而计算出血清或血浆中胆汁酸的含量。



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, 以下简称《办法》)、《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), 总胆汁酸检测试剂盒属于用于其他生理、生化或免疫功能指标检测的检测试剂, 管理类别为二类, 分类代码为 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

性方面的说明、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》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.产品预期用途及相关的临床适应症背景情况

1.1 总胆汁酸测定试剂用于体外定量测定血清或血浆中总胆汁酸的含量。

1.2 总胆汁酸的生物学特征、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。

1.3 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，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程，校准品的制备方法及其溯源情况（如需提供）、质控品的制备方法及其定值情况（如需提供）。

3.有关生物安全性方面的说明：由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、病原体、人源的组织 and 体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，人源性材料须对有关传染病（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。为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，应提供对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。

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。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（如适用）、校准品（如适用）等的选择、制备、质量标准确定的方法及研究资料；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；质控品应提供详细的定值资料。

## （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：配制、分装、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、试剂用量、反应条件（温度、时间等）等。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

申请人应当提交不少于 3 批产品的全部分析性能评估资料，对于每项分析性能的评估都应包括具体的研究项目、实验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法、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，包括实验时间、地点、检验人员、适用仪器、试剂规格和批号、所选用的校准品和质控品（品牌、规格、批号等）、临床样本来源等。

对于 TBA 定量测定试剂，分析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、准确度、精密度、线性区间、分析灵敏度、分析特异性等性能指标。干粉或冻干试剂还应包括批内瓶间差。

### 1.空白吸光度

用指定空白样本测试试剂盒，在 405nm 波长附近、1cm 光径条件下，记录测试启动时的吸光度 ( $A_1$ )，扣除反应的非线性段或约 5 分钟 ( $T$ ) 后的吸光度 ( $A_2$ )， $A_2$  测试结果即为试剂空白吸光度测定值，结果均值应符合产品技术要求性能指标的要求。

### 2.试剂空白吸光度变化率

记录测试启动时的吸光度 ( $A_1$ )，扣除反应的非线性段或约 5 分钟 ( $T$ ) 后的吸光度 ( $A_2$ )，计算出吸光度变化值 ( $|A_2 - A_1|/T$ )，即为试剂空白吸光度变化率 ( $(A/\min)$ )，结果应符合产品技术要求性能指标的要求。

### 3.准确度

对测量准确度的评价依次包括：与国家参考物（和/或国际参考物）的偏差分析、回收试验、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。

#### 3.1 与国家参考物（和/或国际参考物）的偏差分析

用有证参考物质（CRM）或其他公认的参考物质或由参考方法定值的高、低 2 个浓度的人源样品，对试剂盒进行测试，重复测定 3 次，取测试结果均值 ( $M$ )，根据公式 (1) 计算相对偏差。如果 3 次结果都符合规定，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 次结果不符合规定，则应重新连续测试 20 次，分别计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合规定，即判为合格。

$$B = \frac{M - T}{T} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

式中：

B—相对偏差；

M—测试结果均值；

T—有证参考物质标示值，或各浓度人源样品定值。

### 3.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积标准或校准品或纯品溶液，每个浓度重复测定 3 次，计算回收率。

回收试验注意事项：

3.2.1 加入的标准或校准品或纯品溶液体积与人源样品体积比应不大于 1:19 或其体积比不会产生基质的变化。

3.2.2 加入标准溶液或校准品溶液或纯品溶液后，样品总浓度应在试剂盒测定线性范围内。

3.2.3 标准或校准品或纯品溶液应有溯源性。

### 3.3 比对试验

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比试剂，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。如偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与参比方法相比不会产生差异结果。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和参比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

方法学比对注意事项：

3.3.1 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；

3.3.2 应采用人源样品，并且此样本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；

3.3.3 分析浓度尽可能在报告的浓度范围内均匀分布；

3.3.4 商品质控物或者校准物可能存在基质效应，应避免使用。

## 4. 精密度

### 4.1 批内精密度

批内精密度评估应至少选择高、低两个浓度水平的样本（或质控品）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，通常选用该检测指标的正常参考值附近和异常值样本，建议采用人源样品或与人源样品基质接近的样本进行试验。批内精密度（变异系数 CV）应不大于 5.0%，批内瓶间差（干粉或冻干试剂适用）应不大于 5.0%。

### 4.2 批间精密度

用同一质控品分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测定 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值。相对极差应不大于 10.0%。

## 5. 线性区间

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床实验样本相似，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（或其他人源样品），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。

也可以采用高浓度样本稀释的方法验证线性，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 种浓度，其中低值浓度的样本须接近线性区间的下限。按试剂盒说明书操作，对每一浓度的样本均重复检测 2 次，计算其平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，计算线性相关系数  $r$ ，应不低于 0.9900。

## 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单位浓度吸光度变化率 ( $\Delta A/\text{min}$ ) 应符合申请人规定范围。

## 7. 分析特异性

对样本中常见的干扰物质进行检测，干扰物浓度的分布需覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度，如胆红素、甘油三酯、总胆固醇、维生素 C、血红蛋白等，方法为对模拟添加样本分别进行验证，说明样本的制备方法及其干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质浓度（结果应量化表示，避免使用轻度、严重等模糊表述）。

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。

## 8. 校准品溯源及质控品赋值（如产品中包含）

在注册单元包括质控品和校准品时，校准品应当提交完整的溯源性文件，包括赋值试验资料和溯源 SOP 文件等。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，还应提交校准物质互换性的相关研究资料。

#### 9.其他需注意的问题

应当对不少于 3 批产品进行性能评估，对结果进行统计分析。不同适用机型、不同包装规格，应分别提交分析性能评估报告。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。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。

试剂盒的样本类型如包括血清和血浆样本，则应对二者进行相关性研究以确认二者检测结果是否完全一致或存在某种相关性（如系数关系）。对于血浆样本，申请人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。

性能指标的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同的试剂特征进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体研究方法建议参考相关的国内外有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

#### （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权威指南，应明确说明出处，提交文献资料并说明引用依据，应采用一定数量的临床样本对该参考区间进行验证。参考区间研究结论应与说明书【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。

试剂的稳定性包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶（待机）稳定性及冻融次数限制（如适用）等。对于实时稳定性研究，申请人应提供不少于 3 个生产批次在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料，并提供至少 1 个生产批次的开瓶稳定性和运输稳定性研究资料，包括研究目的、材料和方法、研究结论等。如产品包含校准品和质控品，还应提供相应稳定性试验研究资料。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究。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，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的稳定性进行分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

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

#### （七）临床评价资料

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），总胆汁酸检测试剂可免于进行临床试验，申请人可依照《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）》开展评价。申请人如无法或不适于按照上述要求对产品进行临床评价，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

### 1.研究方法

采用国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，采用拟申报产品与之进行对比试验研究，证明拟申报产品与已上市产品等效。

对比试验结果不一致（检测值差异较大）的样本应采用参考方法进行验证。

### 2.临床研究单位的选择

应在至少两家经国家药品监督管理局备案的临床试验机构开展临床试验。临床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，待评试剂和对照试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

### 3.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。

### 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。建议临床前开展预试验工作，最大限度地控制试验误差。各临床试验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承担本实验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。各临床试验机构选用的参比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，待评试剂的样本类型应不超越参比试剂的样本类型。

临床试验方案必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。

## 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。注册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，异常值样本比例应不低于试验总量的 30%。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。

应明确样本存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本，血浆应明确抗凝剂的要求。实验中，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。

如果待评试剂同时适用于血清和血浆样本类型，可完成一个样本类型不少于 200 例的临床研究，同时验证其中至少 100 例受试者的自身血清、血浆样本测试结果间的一致性（采用待评试剂

检测), 其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。也可以分别对同时适用的多个样本类型按照《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) 中试验样本量一般要求规定的 200 例进行试验, 异常值参照上述规定。

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, 临床试验采用变更后产品与变更前产品或者已上市同类产品进行比对试验, 在至少 2 家 (含 2 家) 临床试验机构开展临床试验, 总样本数不少于 100 例, 异常值样本数不少于 30%。阳性判断值或参考区间的变化及增加临床适应症等变更事项, 应根据产品具体变更情况, 酌情增加临床试验总样本数。

## 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, 结合临床试验数据的正/偏态分布等情况, 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、配对  $t$  检验等。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, 即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。

如试剂盒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。

## 7. 临床试验总结报告撰写

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

### 7.1 临床试验总体设计及方案描述

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

7.1.2 纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

### 7.2 具体的临床试验情况

7.2.1 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。

7.2.2 对各研究单位的病例数、人群分布情况进行总合。

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

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存等。

### 7.3 统计学分析

7.3.1 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。

7.3.2 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  $r$ 、 $R^2$  的形式给出回归分析的拟合方程，其中： $y$  是考核试剂结果， $x$  是对比试剂结果， $b$  是方程斜率， $a$  是  $y$  轴截距， $r$  是相关系数（要求  $r>0.975$ ），如  $r<0.975$ ，应适当扩大样本量以扩大数据范围， $R^2$  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%可信区间。

分别计算医学决定水平处（或正常参考区间上限）相对偏倚/偏差及 95%置信区间。医学决定水平处（或正常参考区间上限）相对偏倚应不大于允许误差（建议参照 1/2CLIA'88、1/2 室间质评可接受范围、1/2 来源于生物变异的总允许误差、卫生行业标准等相关要求设定允许误差）。

应给出考核试剂与对比试剂之间的差值（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。

通过相关性分析、配对  $t$  检验等统计分析方法综合评价考核试剂与对比试剂等效性。

#### 7.4 讨论和结论

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

#### （八）产品风险分析资料

对体外诊断试剂产品生命周期的各个环节，从产品设计开发、原材料的采购控制、生产、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

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《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，编写产品技术要求，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

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 29791.1—2013 《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—2013 《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》

GB/T 26124—2011 《临床化学体外诊断试剂（盒）》

YY/T 1204—2013 《总胆汁酸测定试剂盒（酶循环法）》

YY/T 1227—2014 《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》

## 2. 主要性能指标

### 2.1 外观

符合制造商规定的正常外观要求。

### 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

#### 2.3.1 空白吸光度

在 405nm 波长附近，测定指定空白样品的吸光度值，重复两次，均值即为空白吸光度，试剂空白吸光度应不大于 0.8（光径 1.0cm）。

#### 2.3.2 试剂空白吸光度变化率

在 405nm 波长附近、光径 1.0cm 下，空白吸光度的变化率应不大于 0.04/min。

### 2.4 线性区间

线性区间上限至少达到 150 $\mu$ mol/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。

### 2.5 准确度

2.5.1 提供参考物质或用参考方法定值的人源样品测定，实测值与标示值的偏差在±15.0%内。

2.5.2 以标准或校准品或纯品溶液测定，试剂盒回收率在90%~110%内。

2.5.3 无具有溯源性的标准或校准品或纯品溶液，以比对方法测定，相关系数  $r$  应不小于 0.9900。

## 2.6 分析灵敏度

试剂盒测试被测物时，单位浓度吸光度变化率应符合制造商给定区间。

## 2.7 精密度

### 2.7.1 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，计算批内变异系数（CV），应不大于 5.0%。

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（ $s_1$ ）。

用高、低质控品对该批号的 1 个待检测试剂盒重复测试 20 次，计算结果的均值（ $\bar{x}_2$ ）和标准差（ $s_2$ ）。按公式（2）、（3）计算瓶间差的变异系数（CV），批内瓶间差（干粉或冻干试剂适用）均应不大于 5%。

$$CV = s_{\text{瓶间}} / \bar{x}_1 \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

$$s_{\text{瓶间}} = \sqrt{s_1^2 - s_2^2} \dots\dots\dots (3)$$

当  $s_1 < s_2$  时，令  $CV=0$

### 2.7.2 批间精密度

用同一质控品分别测试 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。相对极差应不大于 10.0%。

## 2.8 稳定性

取到效期后一定时间内或制造商规定的加速实验条件下的试剂盒测试，产品性能应符合外观、试剂空白、线性区间、准确度、分析灵敏度、批内精密度要求。干粉或冻干试剂还应同时进行复溶稳定性试验，产品性能应符合试剂空白、线性区间、准确度、分析灵敏度、批内精密度要求。注：加速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。

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、开瓶/复溶稳定性的检验方法的详细描述。如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，应参照执行。

## （十）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。总胆汁酸如有国家标准品，应采用国家标准品。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、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。

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，下面对总胆汁酸测定试剂盒说明书的重点内容进行详细说明。

### 1. 【产品名称】

通用名称，试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：总胆汁酸测定试剂盒（酶循环法）。通用名称应当按照《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）规定的命名原则进行命名，可适当参考相关“分类目录”和/或国家标准及行业标准。

### 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。

2.1 包装规格应明确单、双试剂类型。

2.2 不得多于产品技术要求中所列的包装规格。

2.3 如不同包装规格有对应不同的机型，应分别明确适用机型。

### 3. 【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1 说明试剂盒用于体外定量测定血清/血浆中总胆汁酸的含量；同时应明确与目的检测物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。

3.2 总胆汁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。如：血清 TBA 测定可反映肝细胞的合成、摄取和排泌功能。TBA 增加是肝细胞损害的敏感指标，并有助

于估计其预后和提示病情复发。

3.3 作为支持性资料，申请人应提供有关临床适应症背景的文献资料。

#### 4. 【检验原理】

应结合产品主要成分详细说明检验的原理、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。

试剂内如包含校准品和/或质控品，除明确组成成分及生物学来源外，还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。

#### 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、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。

6.3 生产日期，使用期限或者失效日期。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”，应明确贮存温度，如 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ ，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】

7.1 说明可适用的仪器，并提供与仪器有关的必要信息以便

用户能够作出最好的选择。

7.2 应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。

## 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、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。对储存样本的添加剂要求等。

8.3 应与样本稳定性的研究一致。

## 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：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、质量控制方法。

9.5 试验结果的计算或读取：应明确检验结果的计算方法。

## 10. 【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，并说明参考值确定方法。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。

若超过线性范围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】至少应包括以下内容：

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、甘油三酯、总胆固醇、维生素 C、血红蛋白）等。

#### 13. 【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标：

##### 13.1 试剂空白

##### 13.2 分析灵敏度

##### 13.3 准确度

##### 13.4 精密度（批内精密度和批间精密度）

##### 13.5 线性区间（线性相关系数）

#### 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，不应作为临床诊治的唯一依据，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。

14.2 使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会存在差异。

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。

14.5 其他有关总胆汁酸测定的注意事项。

#### 15. 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

#### 16. 【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚且格式规范统一。

#### 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】

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）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行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《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。

（二）产品说明书的编写内容及格式是否符合《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，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支持产品技术要求的确定；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《关于发布体外诊断试剂临床研究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）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

江西省医疗器械技术审评中心。



## 附件 6

# 糖化白蛋白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糖化白蛋白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。

本指导原则是对糖化白蛋白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

依据《体外诊断试剂注册管理办法》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），本指导原则适用于按第二类医疗器械管理的糖化白蛋白测定试剂，产品类别为：II-1 用于蛋白质

检测的试剂。

本指导原则适用于使用酶法对血清或血浆中的糖化白蛋白进行定量测定的试剂，包括手工试剂和在半自动、全自动生化分析仪上使用的试剂。糖化白蛋白测定试剂如包含白蛋白测试组分，白蛋白测定试剂的要求参考《白蛋白测定试剂（盒）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 29 号）。

本指导原则不适用于干式化学测定试剂。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

糖化血清白蛋白（glycated albumin, GA），又名糖化白蛋白，是人体血液中葡萄糖与白蛋白发生非酶糖化反应的产物。糖化白蛋白水平可以反映患者 2—3 周前的血糖控制情况，白蛋白的半衰期约为 15—19 天，不受临时血糖浓度波动的影响，糖化白蛋白是判断糖尿病患者在一定时间内血糖控制水平的一个较好指标。对处于治疗方案调整期、初发糖尿病、应激状态血糖波动变化较大的患者，GA 测定值能更准确地反映短期内的平均血糖变化。在糖尿病短期血糖监控及药物疗效等多方面，具有较高临床应用价值。

白蛋白（又称清蛋白，albumin, Alb）是由肝实质细胞合成，是血浆中含量最多的蛋白质，约占血浆总蛋白的 40%—60%。其合成率虽然受食物中蛋白质含量的影响，但主要受血浆中白蛋白水平调节。白蛋白是血浆中含量最多、分子最小、溶解度大、功能较多的一种蛋白质。白蛋白增高主要见于血液浓缩而致相对性增高，如严重脱水和休克、严重烧伤、急性出血、慢性肾上腺皮质功能减低症。白蛋白降低常见于

肝硬化合并腹水及其他肝功能严重损害（如急性肝坏死、中毒性肝炎等）营养不良、慢性消耗性疾病、糖尿病、严重出血肾病综合征等。

糖化白蛋白的浓度值跟血糖浓度呈正相关，即血糖越高，糖化白蛋白的值越高。为了排除个体间的白蛋白浓度差异影响，实现该指标的标准化，目前临床采用白蛋白的糖化率来表示糖化白蛋白，即糖化白蛋白浓度和白蛋白浓度的百分比。

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、临床应用情况、性能指标等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同。应符合《体外诊断试剂注册管理办法》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》的相关要求。

## （二）主要原材料研究资料（如需提供）

包括主要成分、质控品、校准品的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；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；质控品应提供详细的定值资料。

## （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；
- 2.反应原理介绍；
- 3.检测方法的介绍：含样本采集、校准品和质控品、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（抗凝剂的选择、样本稳定性包括样本储存条件、储存时间等）、

样本用量、试剂用量、反应条件（波长、温度、时间等）、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

申请人应当提交产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体的研究项目、实验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法、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、配套仪器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，包括实验地点、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准确度、精密度、线性范围、空白吸光度、分析灵敏度、分析特异性及其他影响检测的因素等。评估方法建议如下，申请人也可以根据实际产品特性选择适合的方法或补充其他需要的验证，但需说明其合理性。

##### 1.准确度

按以下顺序选择准确度性能评估方法，申请人也可根据实际情况选择合理方法进行研究。

##### 1.1 比对试验

采用参考方法或业内普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批覆盖线性范围的不同浓度的人源样本（至少 40 例样本），每例样本测定一次，用线性回归方法计算两组结果的线性相关系数（ $r$ ）



及每个样本的偏差，应在允许的范围內。

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性能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。

## 1.2 相对偏差

采用用于评价常规方法的有证参考物质（CRM）、其它公认的参考物质由参考方法定值的高、低 2 个浓度的人源样本各测定 3 次，分别计算每次相对偏差，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，并分别计算每次测试的相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求，则准确度符合要求。

## 2. 精密度

### 2.1 重复性

在重复性条件下，用试剂盒测试糖化白蛋白 7.0g/L±3.0g/L 范围内的样本，重复测试 10 次，计算测量值的平均值( $\bar{x}$ )和标准差( $s$ )。按式(1)计算变异系数(CV)。

$$CV = s/\bar{x} \times 100\% \quad (1)$$

式中：

CV—变异系数；

$s$ —标准差；

$\bar{x}$ —测量值的平均值。

### 2.2 批间差

分别用 3 个不同批号的试剂盒测试糖化白蛋白 7.0g/L±3.0g/L 的人血清或控制物质，每个批号测试 3 次，分

别计算每批 3 次检测的均值  $\bar{x}_i$  ( $i=1, 2, 3$ )，按公式 (2)、(3) 计算相对极差 (R)。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \dots\dots\dots (2)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

3.线性范围

3.1 线性范围的建立

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。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，然后依据试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。

3.2 线性范围的验证

3.2.1 用接近线性区间下限的低浓度样本稀释接近线性区间上限的高浓度样本，混合成至少 5 个稀释浓度 ( $x_i$ )。用试剂盒分别测试以上样本，每个稀释浓度测试 3 次，分别求出每个稀释浓度检测结果的均值 ( $y_i$ )。以稀释浓度 ( $x_i$ ) 为自变量，以检测结果均值 ( $y_i$ ) 为因变量求出线性回归方程。计算线性回归的相关系数 (r)，应不小于 0.990。

3.2.2 用 3.2.1 方法中稀释浓度 ( $x_i$ ) 代入线性回归方程，计算  $y_i$  测试均值与相应估计值的相对偏差或绝对偏差，应符合企业规定的要求。

4.试剂空白吸光度

用试剂盒测试空白样本，记录试剂盒参数规定读数点主

波长下的吸光度值（A）应 $\leq 0.30$ 。

#### 5.分析灵敏度

分析灵敏度的确定常使用同批号试剂对已知浓度在  $15\text{g/L} \pm 3\text{g/L}$  的样品在试剂盒规定参数读数点下的吸光度变化（ $\Delta A$ ），换算成  $15\text{g/L}$  的吸光度变化，应在  $0.02 \sim 0.20$  之间。

#### 6.分析特异性

考察样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如胆红素、血红蛋白、维生素 C、甘油三酯等；同时根据检验原理选择特异性干扰物质进行检测，应明确干扰物选择的依据。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其干扰试验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。待评价样本浓度应至少包含临近医学决定水平（或正常参考区间上限）。

#### 7.校准品溯源及质控品赋值（如产品中包含）

应提供校准品详细的量值溯源资料，包括定值试验资料和溯源性文件等；质控品应提供详细的定值资料。方法可参照 GB/T 21415—2008《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》的要求。如无参考物质或参考方法，应提供企业（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资料。

如试剂盒中不包括校准品，应说明所适配校准品厂家来源和批号，同时提供相应的溯源资料。

#### 8.其他需注意问题

如产品适用不同适用机型，应分别提交分析性能评估报

告，如采用典型机型来进行性能评估，应当提供不同机型具有可比性的支持性资料。

如注册申请中包含不同的包装规格，需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

考虑临床应用性，参考区间应以糖化白蛋白和白蛋白的百分比来给定。

应提交确定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，例数不应低于 120 例。

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，并进行验证。

#### （六）稳定性研究资料

试剂的稳定性包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶（在机）稳定性等，如为干粉或冻干试剂还应进行复溶稳定性研究。稳定性资料包括研究目的、材料和方法、研究结论等。试剂的稳定性研究应注意选取具有代表性的包装规格进行研究（例如：校准品稳定性应选取最易受影响的最小装量）。

对于效期稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

#### （七）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), 糖化白蛋白测定试剂盒可免于进行临床试验, 申请人可依照《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)》开展评价。申请人如无法或不适于按照上述要求对产品进行临床评价, 则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。

临床评价或临床试验应对糖化白蛋白和白蛋白的百分比结果进行评价, 应选择合理的统计学方法进行分析, 统计分析应可以证明待评价试剂和对比试剂的检测结果无明显统计学差异。

下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

### 1.研究方法

选择境内已批准上市的性能不低于拟申报产品的同类产品作为对照试剂, 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。

### 2.临床研究单位的选择

应在至少两家经国家药品监督管理局备案的临床试验机构开展临床试验。临床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, 待评试剂和对照试剂都应处于有效的质量控制下, 最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

### 3.临床试验方案

临床试验实施前, 研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑, 设计科学合理的临床研究方案。建议临床前开展预试验工作, 最大限度地控制试验误

差。各临床试验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承担本实验的技术人员操作完成，临床试验申办方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。各临床试验机构选用的参比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。

临床试验方案必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。

#### 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。注册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，异常值样本比例应不低于试验总量的 30%。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。

应明确样本存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本，血浆应明确抗凝剂的要求。实验中，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。

如果待评试剂同时适用于血清和血浆样本类型，可完成一个样本类型不少于 200 例的临床研究，同时验证其中至少

100 例受试者的自身血清、血浆样本测试结果间的一致性(采用待评试剂检测), 其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。也可以分别对同时适用的多个样本类型按照《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》中试验样本量一般要求规定的 200 例进行试验, 异常值参照上述规定。

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, 临床试验采用变更后产品与变更前产品或者已上市同类产品进行比对试验, 在至少 2 家(含 2 家) 临床机构开展临床试验, 总样本数不少于 100 例, 异常值样本数不少于 30%。变更主要原材料的供应商(新增加)、参考区间及增加临床适应证等变更事项, 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。若涉及脱落样本应明确原因。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。

## 6. 临床试验总结报告撰写

根据《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的

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

## 6.1 临床试验总体设计及方案描述

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

6.1.2 纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。

6.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

6.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

## 6.2 具体的临床试验情况

6.2.1 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。

6.2.2 对各研究单位的病例数、人群分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

6.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品回收（或测量值）、抽查结果评估。

6.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存等。

## 6.3 统计学分析

6.3.1 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。

### 6.3.2 统计分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，应可以



证明两种方法的检测结果具有较好的一致性。

#### 6.4 讨论和结论

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

##### （八）产品风险分析资料

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。

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《关于发布医疗器械产品技术要

求编写指导原则的通告》的有关要求，编写产品技术要求，内容主要包含产品性能指标和检验方法。

产品适用的相关标准：

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 1578—2018 糖化白蛋白测定试剂盒（酶法）

YY/T 1228—2014 白蛋白测定试剂盒

作为定量检测试剂，应主要包括以下性能指标：外观、装量、试剂空白、分析灵敏度、线性、精密度、准确性。各性能指标应不低于 YY/T 1578—2018《糖化白蛋白测定试剂盒（酶法）》的要求，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。

此外，可根据实际情况增加下列检验项目：

- 1.复溶稳定性（干粉或冻干试剂适用）。
- 2.校准品和质控品（如适用）

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—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。

#### （十）产品注册检验报告

应提供符合《医疗器械监督管理条例》规定要求的检验报告。

#### （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。

结合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》的要求，下面对糖化白蛋白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 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：糖化白蛋白测定试剂盒（酶法）。

1.2 英文名称应当正确、完整、直译，不宜只写缩写。

## 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。

## 1. 【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检测人体样本中糖化白蛋白的含量，应明确具体的样本类型如血清、血浆等。

3.2 说明临床意义是反映被检者过去 2—3 周体内血糖的平均水平，而非样本采集时的瞬间血糖水平；是血糖控制水

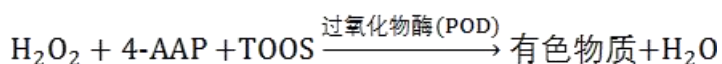
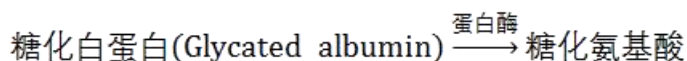
平监控的重要参数之一，但不是确诊糖尿病的标准。

## 2. 【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，检验原理的描述应结合产品主要组成成分、被测物和产物的关系进行描述：

如：糖化白蛋白检测原理：用蛋白酶使血清中的糖化白蛋白（GA）水解成糖化氨基酸，生成的糖化氨基酸在酮胺氧化酶（KAOD）的作用下生成葡萄糖酮醛、氨基酸和双氧水，产生的双氧水经过氧化物酶（POD）作用，与 4-氨基安替比林（4-AAP）和显色剂 TODB 定量转变成有色物质。在特定波长处监测吸光度值，可计算糖化白蛋白含量。

反应式如下：



## 3. 【主要组成成分】

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。

应说明工作液的主要组成成分。如注册单元含校准品或质控品也应进行相应说明，并注明其定值及溯源性。

## 4. 【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，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。

## 5. 【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。

## 6. 【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（短期、长期），运输条件等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，可冻融次数。特殊体液标本还应详细描述对采集条件、保存液、容器要求等可能影响检测结果的要求。应对已知的干扰物进行说明，如：存在的干扰因素，明确黄疸、溶血、药物等干扰物对测定的影响，同时列出干扰物的具体浓度。

## 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（如有）、注意事项。

9.2 详细描述样本的检测前处理方法。

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 如有校准品，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。

9.5 如有质控品，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。

#### **10.【参考区间】**

应注明常用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】**

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。强调当检测结果超过线性范围时是否适用稀释检测的处理方式。如不适用，应说明。如适用，说明最大稀释倍数。

#### **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。

#### **13.【产品性能指标】**

说明该产品主要性能指标，应至少包括：试剂空白吸光度、分析灵敏度、线性范围、精密度、准确度等，并对性能评估结果进行简要总结。

#### **14.【注意事项】**

应包括以下内容：

14.1 说明不同分析系统间的检测结果可能存在的差异。

14.2 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 说明样本处理后放置时间对检测结果的影响。

14.5 说明质控检测结果对临床检测结果的重要性。

14.6 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。

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】**

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】**

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）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》中对说明书的要求。

（三）糖化白蛋白测定试剂盒如包含白蛋白测试组分，白蛋白测定试剂的要求参考《白蛋白测定试剂（盒）注册技术审查指导原则》（2016 年第 29 号），产品技术要求可参考 YY/T 1578-2018《糖化白蛋白测定试剂盒（酶法）》对糖化白蛋白性能指标进行考察，可不设置糖化白蛋白与白蛋白比值的考察指标；如不包含白蛋白测试组分，应在注册申报资料和说明书中明确用于计算百分比值的白蛋白测试实际的性能要求。

（四）是否依据《中国血糖监测临床应用指南（2015 年版）》提出糖化白蛋白正常参考值为糖化白蛋白与白蛋白比值，临床评价或临床试验中，应对比值进行评价。异常样本为糖化白蛋白与白蛋白比值异常的样本，同时样本中糖化白蛋白浓度也要覆盖检测试剂的线性范围。

### 四、编写单位

湖南省药品审评认证与不良反应监测中心。



## 附件 5

# 抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂注册技术 审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对抗甲状腺过氧化物酶抗体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。

本指导原则是对抗甲状腺过氧化物酶抗体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

从方法学考虑，在本文中抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒是指采用化学发光免疫分析技术，利用全自动、半自动化学发光免疫分析仪，对人血清或血浆等样本中抗甲状腺过氧化物酶抗体的含量进行体外定量分析的试剂。化学发光

免疫分析法主要有直接化学发光、电化学发光、酶促间接化学发光等。

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），抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒的管理类别为二类，分类代码为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。

本指导原则不适用于：

（一）单独申请注册的抗甲状腺过氧化物酶抗体校准品和质控品。

（二）化学发光免疫分析法原理之外的其他抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase, TPO），是催化甲状腺激素的重要酶，由甲状腺滤泡细胞合成。其主要成分是由933个氨基酸残基组成的分子量103kD的10%糖化的血色素样蛋白质，表达在细胞表面，在滤泡腔面的微绒毛处分布最为丰富。该酶可与甲状腺球蛋白（Thyroglobulin, Tg）协同作用将L-酪氨酸碘化，并将一碘酪氨酸和二碘酪氨酸联结成为甲状腺激素T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>和rT<sub>3</sub>。TPO也是自身免疫性甲状腺疾病一种重要的自身抗原，可以刺激机体免疫系统产生抗TPO抗体（Antibodies to thyroid peroxidase, Anti-TPO）。Anti-TPO作为自身免疫性甲状腺疾病一种主要的自身抗体，可通过激活补体、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和致敏的

T 杀伤细胞直接杀伤等作用机制，引起甲状腺滤泡损伤，间接的抑制甲状腺素的合成，导致甲状腺功能减退。检测该类抗体的主要适用症为自身免疫性甲状腺疾病（包括突眼性甲状腺肿和桥本甲状腺炎等）。

Anti-TPO 抗体主要以 IgG 类为主，该抗体主要见于自身免疫性甲状腺病，如桥本甲状腺炎（阳性率 85%~100%）、Graves 病（阳性率 65%）、原发性黏液性水肿患者；也见于其他器官特异性自身免疫病，如 1 型糖尿病（阳性率 14%）、Addison 病（阳性率 31%）、恶性贫血（阳性率 55%）及产后甲状腺炎（阳性率 15%）等。目前认为，Anti-TPO 抗体为人类自身免疫性甲状腺炎较理想的标志抗体，阳性结果可用于自身免疫性甲状腺疾病的辅助诊断。

综述资料应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、研究结果的总结评价以及同类产品在国内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》（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。

## （二）主要原材料研究资料（如需提供）

1. 所用抗原/抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。如抗原/抗体为申请人自制，则应详述抗原/抗体的名称及生物学来源，申请人对该抗原/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。同时确定该抗原/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原/抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗原/抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。

2.质控品（如有）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

3.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）

生产工艺主要包括：各组分制备工艺的研究，包括试剂的配方及工艺关键参数的确定依据等。反应体系主要包括：反应条件、样本用量、试剂用量等确定的依据。

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。

2.产品反应原理介绍。

3.抗原/抗体包被工艺研究：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、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，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（校准品、标记物、底物等）的研究资料。

#### （四）分析性能评估资料

企业应提交产品研发阶段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。建议选择不少于 3 批产品对以下分析性能进行研究，包括检出限、线性、准确度、重复性、批间差、特异性等指标。

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；如不同包装规格之间不存在性能上的差异，需要提交包装规格间不存在性能差异的说明。

##### 1.准确度

按以下优先顺序选择准确度性能评估方法，其结果应满足相关国际/国家及行业标准的要求：

##### 1.1 相对偏差

根据企业提供的试剂盒线性区间，将有证参考物质或其他公认的参考物质，或由参考方法定值的人源性样品（可适

当添加被测物，以获得高浓度的样品）作为样本，合理设置 2~3 个浓度，将其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，测试结果记为（ $X_i$ ），按式（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（1）计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求。

$$B_i = (X_i - T)/T \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

- $B_i$ ——相对偏差；
- $X_i$ ——测量浓度；
- $T$ ——标定浓度。

注：优先考虑使用国家标准品或国际标准品、参考品。

1.2 比对试验

参考体外诊断试剂分析性能评估相关技术审查指导原则的要求完成准确度（方法学比对）评估。

取不少于 40 个合理分布在线性区间内不同浓度的人血清或/和血浆样本，待测 Anti-TPO 试剂与生产企业选定的比对系统进行比对试验。每份样本按待测试剂及选定比对系统的要求分别进行检测，每份样本各测定 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测定值与比对系统测定值的绝对偏差或相对偏差。

1.3 回收实验

参考体外诊断试剂分析性能评估相关技术审查指导原则要求完成准确度（回收实验）评估。

方法：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准液制备待回收分析样本，加入体积小于原体积的 10%，制成 2—3 个不同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，求得回收率。

数据处理及结果报告：

用公式（2）计算回收率：

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \dots\dots (2)$$

式中：R—回收率；

V—加入待测物标准液的体积；

V<sub>0</sub>—基础样本的体积

C—基础样本加入待测标准物质后的检测浓度；

C<sub>0</sub>—基础样本的检测浓度；

C<sub>s</sub>—待测物标准液的浓度。

## 2.检出限（LOD）

申请人应评估空白限（LOB）和检出限（LOD）。

空白限的建立可使用检测零浓度校准品或样本稀释液的方法进行。例如重复测定 20 次，根据测量结果的平均值（M）和标准差（SD），计算 M+2SD 及其对应的浓度值，结果应符合企业规定要求。

检出限的确立可采用系列稀释参考品的方法进行。建议使用国际参考品/国家参考品进行梯度稀释并进行至少 60 次检测，95%以上的检测结果高于空白限作为检出限。最低检出限应不高于 12IU/ml。另外，应使用最低检出限或接近最低检出限水平的样本进行检出限的验证，结果应符合产品技术要求性能指标的要求。

### 3.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人血清/血浆，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。

验证线性范围时，可以采用高浓度样本稀释的方法验证线性，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 种浓度，其中低值浓度的样本须接近线性区间的下限。按试剂说明书操作，对每一浓度的样本均重复检测不少于 2 次，计算其平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，计算线性相关系数  $r$ ，应不低于 0.9900，线性区间应不窄于[12, 400]IU/mL。

### 4.重复性

重复性的评估应包括至少两个浓度水平的样本进行，两个浓度都应在试剂的测量范围内，且有一定的临床意义，通常选用该检测指标的正常参考值附近样本和病理高值样本，建议采用浓度为  $(30 \pm 6)$  IU/mL 和  $(200 \pm 40)$  IU/mL 的样本。



分别用不同浓度的样本各重复检测 10 次，计算 10 次测量结果的平均值（M）和标准差（SD），根据公式（3）得出变异系数（CV）。

$$CV = SD/M \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

## 5.批间差

用 3 个批号的试剂盒分别检测不同浓度（建议与重复性样本浓度的选择一致）的样本，各重复 10 次，计算每个浓度样本 30 次测量结果的平均值（M）和标准差（SD），根据公式（3）得出变异系数（CV），应不大于 15%。

## 6.特异性

推荐参考 CLSI 的 EP7-A2《临床生化干扰实验批准指南》或《WS/T416-2013 干扰实验指南》进行特异性评估。

6.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他抗体等的验证情况，应至少验证与抗甲状腺球蛋白抗体的交叉反应情况。

6.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、高脂、黄疸、类风湿因子、抗核抗体、嗜异性抗体、总蛋白以及说明书中声称其他的干扰物质对检测结果的影响。干扰物浓度的分布应覆盖人体样本生理及病理状态下可能出现的物质浓度。建议将研究结果在说明书中进行说明。

如无法获得含有高浓度干扰物质的样本，可采用纯品物质分别添加到健康人样本、参考区间附近样本、中浓度值样本中的方式进行验证。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其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。

## 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。

过度稀释可能影响样本基质,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。

## 8.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定值及不确定度计算相关资料,提供质控品赋值及其质控范围确定的相关资料。Anti-TPO 已有国家标准品和国际标准品,试剂盒配套校准品和质控品,应参照 GB/T 21415—2008 的要求溯源至国家（国际）标准品。如校准品或质控品的基体不同于临床常用样本类型,还应提交校准物质互换性的相关研究资料。

## 9.样本类型的研究（如适用）

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,样本量的选择应符合统计学意义。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本,样本浓度应均匀分布且包含医学决定水平以及低值浓度,以验证申报试剂盒对于血清和血浆样本检测结果的一致性。如同一病人的不同抗凝剂抗凝的高值血浆样本难以获得,可采用高值血清样本分别添加到健康人的血清和不同抗凝剂抗凝的血浆样本中进行验证。

性能指标的评价方法并无统一的标准可依,可根据不同

的试剂特征进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体研究方法建议参考相关国内外有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

#### （五）参考区间确定资料

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。样本来源覆盖年龄、性别等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数不应低于 120 例。建议参考 CLSI C28-A3c 或 WS/T 402-2012《临床实验室检验项目参考区间的制定》进行相应研究。

参考值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，申报试剂盒的稳定性和适用样本的稳定性研究。试剂盒稳定性主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶（在机）稳定性、复溶稳定性（干粉或冻干粉）及热稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。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。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、检出限等）。

样本稳定性研究主要包括样本在室温、冷藏或冷冻保存条件下抗甲状腺过氧化物酶抗体含量的稳定性验证，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

时间段即对储存样本进行稳定性验证，从而确定不同类型样本的保存条件及使用期限。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行研究。

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

### （七）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），抗甲状腺过氧化物酶（TPO）抗体检测试剂可免于进行临床试验，申请人可依照《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）》开展评价。申请人如无法或不适于按照上述要求对产品进行临床评价，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。

下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

#### 1. 临床试验研究方法

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）与之进行比较研究试验，证明本产品与已上市产品等效或优于已上市产品。对比试剂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。

#### 2. 临床试验机构的选择

2.1 应在至少两家经国家食品药品监督管理总局备案的临床试验机构开展临床试验。

2.2 临床试验机构应有能力提供临床试验所需的各类样本，实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。在整个实验中，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，研究人员应从临床医学、检验医学、统计学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床试验机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床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，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的样本纳入/排除标准，任何已经入选的样本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。待评价试剂的样本类型应不超过参比试剂的样本类型，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。

### 4. 研究对象选择

4.1 临床试验样本量的确定：在符合指导原则有关最低样本要求的前提下，还应符合统计学要求。

4.1.1 对于同源的不同样本类型，其中一种样本类型临床试验的样本数至少为 200 例，其他样本类型在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构共验证不少于 100 例受试者的自身血清、血浆样本测试结果间的一致性（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。

4.1.2 应考虑样本量的分布，各临床试验机构样本量和样本分布应相对均衡。

4.2 按说明书的样本要求，明确试验用样本的存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本，血浆样本应明确抗凝剂的要求。实验中，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。

4.3 各种类型的样本浓度应覆盖考核试剂线性范围，尽可能均匀分布。尽可能使不少于 30% 样本的测定值处于参考区间以外，但在线性范围内。

4.4 变更事项相关的临床试验:涉及产品检测条件优化、增加与原样本类型具有可比性的其他样本类型等变更事项，产品临床试验总样本数至少为 100 例，并在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构开展临床试验；变更抗原、抗体等主要原材料的供应商、阳性判断值或参考区间的变化及增加临床适应症等变更事项，应根据产品具体变更情况，酌情增加临床试验总样本数。

4.5 应考虑在临床试验中选择部分含干扰物质的标本进行对比研究，包括高脂、溶血、黄疸的样本、类风湿因子等阳性样本，易共存的其他自身免疫抗体同时升高的患者标本，以从临床角度验证试剂的特异性。

## 5. 统计分析

对临床试验结果的统计应结合临床试验数据的正/偏态分布情况选择合适的统计方法，如离群值判断、相关分析、线性回归、**Bland-Alraman** 分析（如绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析）等。对于对比实验的等效性研究，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，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， $r$  是相关系数，同时应给出  $b$  的 95%（或 99%）置信区间。结合临床试验数据的对比情况，统计学负责人进行统计分析，应可以证明两种方法的检测结果具有较好的相关性。

分别计算医学决定水平处或参考区间临界值相对偏倚/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（建议参照 1/2CLIA'88、1/2 室间质评可接受范围、1/2 来源于生物变异的总允许误差、卫生行业标准、准确度相对偏差等相关要求设定允许误差）。

#### 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

临床试验总结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，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，并包括必要的基础数据和统计分析方法。具体撰写内容应符合《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。

#### （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/ISO 14971: 2007《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》及附录 H 的要求。

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.生产和生产后监测：对产品生产和生产后的性能进行内部和外部的监测。内部监测包括生产过程控制，外部监测包括用户投诉、不良事件、第三方性能评价等。本项内容由产品上市后补充，产品注册时提供监测信息表格的设计内容。



9.风险管理评审结论：风险管理小组下达风险评审结论。

#### （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）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。

产品技术要求不得低于行业标准 YY/T 1458—2016《抗甲状腺过氧化物酶抗体定量检测试剂（盒）（化学发光免疫分析法）》的要求。

作为定量检测试剂盒，产品技术要求应主要包括以下性能指标：外观、装量、检出限、线性、准确度、重复性、批间差等。若有国家标准品或国际标准品、参考品，准确度首选国家标准品或国际标准品、参考品进行评估。

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。应至少包含外观、装量（干粉试剂可不做）、赋值准确度、均匀性。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

根据《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）的要求，首次申请注册的第二类产品应该在国家食品药品监督管理部门认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检测。Anti-TPO 已有国家参考品、标准品，在注册检测时应采用国家参考品、标准品进行注册检验。注册申报资料中应包括相应的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。注册审查时提出补充检验要求

的，应在原检验机构进行检验。

### **（十一）产品说明书**

说明书承载了产品预期用途、样本要求、检验方法、检测结果的解释以及注意事项等重要信息，是指导使用者正确操作、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 年第 17 号）的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译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《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）的要求并结合抗甲状腺过氧化物酶抗体本身的特点，对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）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：抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒（化学发光免疫分析法）。名称中不应当出现样本类型及定量等内容。

（2）英文名称（如有）应当正确、完整，可直译，不宜只写缩写。

## 2. 【包装规格】

(1) 应与产品技术要求中所列的包装规格及型号一致。

(2) 注明装量或可测试的样本数，如××测试/盒、××mL。

(3) 注明各包装规格的数量，如 20mL×2。

(4) 如申报产品的包装规格较多，不同包装规格之间应按照分隔层次分别使用顿号、逗号、分号进行区分，统一以句号结束。如仅单一包装规格，其后可以不加标点符号。

## 3. 【预期用途】

第一段：产品的预期用途建议描述为：本产品用于定量检测人血清或血浆中抗甲状腺过氧化物酶抗体的含量。适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。

第二段：简要介绍抗甲状腺过氧化物酶抗体的临床意义。注：临床适应症相关信息应提供文献出处（标注并在【参考文献】列出）。

## 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 说明产品包含试剂组分的名称、数量等信息，涉及的英文缩写首次出现应全部以中文表述。

5.2 对于多组分试剂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，应提交相关验证材料。

5.3 如试剂盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。

5.4 对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，应列出此类试剂的名称，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.5 试剂盒中如包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源：应注明校准品的定值及其溯源性，溯源性至少应写明溯源到的最高级别，包括：标准物质的发布单位。质控品的靶值范围如为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

## 6. 【储存条件及有效期】

根据产品的实时稳定性、开瓶稳定性、在机稳定性等稳定性研究结果，对产品的储存条件及有效期做以下说明：

6.1 说明产品的储存条件及有效期，如：2°C~8°C、-18°C 以下或其他温度条件保存的有效期限。

6.2 如果打开包装后产品或组分的稳定性不同于原包装产品，则打开包装后产品或组分的储存条件也必须注明。

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盒应注明冻融次数限制。

6.5 增加“生产日期、使用期限或者失效日期：见标签”的字样。

注 1：保存条件不应有模糊表述，稳定期限应以月或日或小时为单位。

注 2：保存条件不应有模糊表述，如“常温”、“室温”，应明确贮存温度，如 2°C~8°C，有效期 12 个月。

## 7. 【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。适用仪器需写明厂家及型号，如不同包装规格适用于不同的机型，可写明适用关系。

## 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。

8.4 应与样本稳定性的研究一致。

## 9. 【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤，包括：

9.1 实验条件：实验环境的温度、湿度等注意事项，检验试剂及样本复温、试剂孵育温度等要求。

9.2 试剂准备及配制方法、注意事项。

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，如样本满足临床检测需要的加样量及观察时间。

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。对适用于具有校准曲线保存功能检测仪器的产品，应注明校准周期。

9.6 质量控制：明确质控品的选择、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：如果质控失控时，应分析原因并采取纠正措施。

## 10. 【参考区间】

10.1 应注明常用样本类型的正常参考区间，并简要说明参考区间确定的依据，如样本量、人群、年龄、统计方法等。

10.2 建议注明以下字样“建议各实验室根据实际条件及接触人群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 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，不得作为患者病情评价的唯一指标，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，如需稀释，应注明稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

## 12. 【检验方法的局限性】

12.1 干扰物质及钩状效应（HOOK 效应，如适用）对检测结果的影响，结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述。

12.2 有关假性升高或降低结果的可能性分析。

12.3 抗凝剂对检测结果的影响（如适用）。

## 13. 【产品性能指标】

根据产品技术要求对性能指标进行描述。应至少包括：检出限、准确度、线性、重复性、批间差等。

## 14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 仅用于体外诊断。

14.2 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒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 和 Anti-TP 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 使用不同生产商的试剂盒对同一份样本进行检测可能会存在差异。

14.4 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视为传染源进行处理。

14.5 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

## 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】

注明引用的参考文献，并在说明书相应内容处标注参考文献编号。参考文献的格式参考论文规范要求。

## 17. 【基本信息】

根据《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）的要求编写。

17.1 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。

17.2 委托生产的按照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，受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。

**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）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《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。

（二）产品说明书的编写内容及格式是否符合《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。

（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分析性能评估的要求。

（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，结论是否与说明书声称一致。

（五）产品稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否与说明书声称一致。

（六）临床试验采用的样本类型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《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）或《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）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**

广东省食品药品监督管理局审评认证中心。

## 附件 4

### 抗核抗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抗核抗体（Antinuclear antibody, ANA）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。

本指导原则是对抗核抗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性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规、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

抗核抗体作为自身免疫病（autoimmune diseases, AID）重要的生物学标志，是临床应用中最广泛、最基础的一组自身抗体。临床常见于系统性红斑狼疮（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）、干燥综合征、系统性硬化病、混合结缔组织病及多发性肌炎/皮肤炎等系统性（非器官特异性）

AID 患者。同时，ANA 可见于器官特异性 AID 患者，如自身免疫性肝病、自身免疫性甲状腺炎等。除此之外，ANA 也可见于慢性感染性疾病及健康人群中。

细胞核是 ANA 靶抗原所在的最重要的结构部位，因此传统意义上的 ANA 是指抗细胞核抗原成分的自身抗体总称。随着检测技术的改进，尤其是培养细胞抗原基质（如 HEp-2 细胞）的广泛应用，ANA 的定义扩展到以真核细胞各种成分（包括细胞核、细胞浆、细胞骨架蛋白及细胞分裂周期蛋白等）为靶抗原的自身抗体的总称。

目前，ANA 检测分成 ANA 总抗体的检测和针对靶抗原的特异性自身抗体检测。其中，ANA 总抗体的检测方法主要包括间接免疫荧光法（indirect immunofluorescence, IIF）、酶联免疫吸附法（Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, ELISA）等。ANA 特异性自身抗体检测方法主要包括 ELISA 法、线性免疫印迹法（line immunoassay, LIA）、化学发光免疫分析法（chemiluminescence immunoassay, CLIA）等。

本指导原则所述抗核抗体检测试剂是指利用间接免疫荧光法、酶联免疫吸附法、化学发光法、线性免疫印迹法等基于抗原抗体反应原理，针对人血清、血浆样本中总抗核抗体或针对靶抗原的特异性自身抗体进行体外定性和/或半定量和/或定量检测的试剂。同时，本指导原则是针对抗核抗体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申报。如果申报产品有具体指导原则，应参照执行。

本指导原则适用于进行注册申请和相关许可事项变更的产品。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）（以下简称《办法》）、《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），抗核抗体及针对靶抗原的特异性自身抗体检测试剂属于自身抗体检测试剂，管理类别为Ⅱ类 6840。

## 二、注册申报资料要求

注册申报资料的撰写应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）（以下简称 44 号公告）的相关要求。

### （一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、临床适应症背景情况、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，需注意以下内容：

#### 1. 临床适应症背景情况

应对申报的每一个抗核抗体具体项目进行详细的描述，分别阐述每个靶抗原特异性自身抗体的具体特点及相应临床适应症信息，包括适应症的发生率、适用人群等。说明具体的临床意义，例如：是否用于辅助诊断、鉴别诊断、分型及疾病活动性监测等。介绍相关的临床或实验室诊断方法。

#### 2. 同类产品上市情况

应着重从技术方法、主要原材料、检测限、阳性判断值或参考区间等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准同类产品之间的主要区别。

#### 3. 关于抗 DNA 抗体的几点考虑

3.1 如产品声称用于高亲和力抗 ds-DNA 抗体检测，应描述如何证明产品仅针对高亲和力抗体进行检测。

3.2 如产品包括对抗单链 DNA (ss-DNA) 抗体的检测, 并同时声称具备检测抗 ds-DNA 抗体的能力, 应说明检测结果需结合抗 ds-DNA 抗体检测结果进行解释, 并对解释时的难点进行分析。

## (二) 主要原材料的研究资料 (如需提供)

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

### 1. 抗原

应详述抗原的名称及生物学来源, 如为外购抗原, 则应提供外购方名称, 外购方出具的抗原性能指标及检验证书, 详述申请人对该抗原技术指标的要求以及申请人确定该抗原作为主要原材料的依据。如为企业自制抗原, 对于天然抗原, 则应提供抗原提取及纯化、鉴定等实验过程予以详述; 对于重组抗原, 则应提交有关特定基因选择、基因序列、质粒转化、抗原表达及抗原纯化、鉴定等详细内容。

### 2. 其他主要原辅料

应提交各种原辅料的选择及验证资料, 如二抗、工具酶、固相载体、化学发光剂、反应缓冲液等, 如为外购, 应详述每一原辅料的外购方名称, 提交外购方出具的每一原辅料性能指标及检验证书, 详述申请人对每一原辅料技术指标的要求以及申请人确定该原辅料作为主要原辅料的依据。

### 3. 校准品、质控品 (如有)

应包括原料选择、制备、定值过程及试验资料。校准品应溯源至现行的国家或国际参考品 (如有)。质控品应至少

包含阴性和阳性两个水平。阳性质控品可选择临床阳性样本，阴性质控品可选择临床阴性样本或缓冲溶液等。

#### 4.企业内部参考品

如申报产品有相应的国家参考品，则企业内部参考品应参考国家参考品的项目设置，且不低于国家参考品要求。若无国家参考品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业内部参考品。

应提交企业内部参考品的原料选择、制备、阴阳性及浓度/滴度确认等相关验证资料。说明参考品阴阳性及浓度/滴度确认的方法或试剂（建议采用国内已上市的、临床上普遍认为质量较好的同类试剂）。浓度确认应采用国家或国际标准品进行溯源（如有）。企业内部参考品的基质应与待测样本相同。针对多项目联合检测试剂，应分别对每一个靶抗原特异性自身抗体项目进行研究。

对于 IIF-ANA 检测试剂，企业内部参考品至少应包括：阴性参考品、阳性参考品和精密度参考品。其中，阳性参考品应充分考虑可报告荧光模型的验证（至少包括均质型、胞浆颗粒型、分裂期细胞着丝点型等三种荧光模型），可选择多份确认为阳性的临床样本，并设置不同滴度水平。阴性参考品应考虑检测特异性的评价，适当纳入其他 AID 特异性自身抗体阳性样本。精密度参考品应至少设置一个弱阳性水平参考品。

#### （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

生产工艺主要包括：各组分制备工艺的研究，包括试剂的配方及工艺关键参数的确定依据等。反应体系主要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

等确定的依据，以及校准方法、质控方法。

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

2.主要生产工艺过程的研究资料，每一步生产工艺的确认资料及试验数据。

3.主要反应体系的研究资料、每一步反应体系的确认资料及试验数据，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、校准方法（如有）、质控方法等。

#### （四）分析性能评估资料

申请人应提交在产品研制或成品验证阶段对试剂盒所有的分析性能进行研究的资料，对于每项分析性能的研究都应包括研究目的、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。有关研究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、批号和临床样本来源等。分析性能评估的实验方法可以参考相关国内外有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。

##### 1.检测限

申请人可根据实际情况选择合理方法研究拟申报试剂的检测限。

##### 1.1 定性/半定量检测试剂

对检测限国家参考品或生产企业提供的参考品进行检测，浓度高于检测限参考品应检出阳性，浓度低于检测限参考品应检出阴性，检测限参考品可检出阴性或阳性。

##### 1.2 定量检测试剂

建议参照国内相关性能评估文件或 EP17-A2 文件推荐的定义和设计方案，对申报产品的空白限（LoB）、检出限

(LoD) 以及定量限 (LoQ) 进行合理评估和验证。

## 2. 精密度

针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

2.1 对于半定量/定量检测试剂，在可报告浓度范围内，至少应在接近医学决定水平（cut-off 值）浓度点以及阳性水平浓度点进行精密度的评价。对于定性检测试剂，至少应选择接近 cut-off 值的样本进行精密度的评价。

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

2.3 对于采用新技术进行的试验，或需要对检测结果进行主观解释时，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

## 3. 线性范围

对于定量或半定量检测的试剂，建议通过检测已知自身抗体浓度的样本来描述产品测试的线性范围。在产品的设计研究描述中，建议包含样本类型、准备方法、样本浓度、测试重复数以及采用的统计方法。同时声明可接受标准，并通过数据来证实研究结果满足预期要求。研究结果应包含线性回归斜率和截距的 95% 置信区间，以及整个线性范围内的偏差。同时建议研究结果中包含不同水平的期望值和观测值。

## 4. 准确度

对于定量检测的试剂，申请人可根据实际情况合理选择一种或多种方法对试剂进行准确度研究，如：与国家/国际参考品的相对偏差、方法学比对或回收试验等方法。



## 5. 阳性/阴性参考品符合率

对于定性或半定量检测的试剂，如申报产品有相应的国家参考品，则企业内部阳性/阴性参考品应参考国家参考品的项目设置。在不低于国家参考品要求的前提下，申请人可以结合实际情况设置合理的内部阳性/阴性参考品。对于没有国家参考品的产品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业内部参考品，阳性参考品应着重考虑抗体滴度要求，阴性参考品则主要涉及对分析特异性（交叉反应）的验证情况。

申请人应提供企业内部阳性/阴性参考品的来源、抗体滴度等信息，并提交详细的验证资料。

## 6. 特异性

### 6.1 交叉反应

建议通过检测来自其它自身免疫性疾病患者的临床样本，来评价试验的特异性，并在提交的申报资料中详述产品的研究设计和评价结果。

### 6.2 干扰物质

#### 6.2.1 内源性干扰

对样本中常见的内源性干扰物质进行检测，如甘油三酯、血红蛋白、胆红素、类风湿因子（RF）、干扰抗体（如人抗鼠抗体，**human anti-mouse antibodies**，HAMA）等。建议对抗核抗体阴性、弱阳性（临界浓度）的临床样本或模拟添加样本分别进行验证，以确定可接受干扰物质的浓度。

#### 6.2.2 抗凝剂的干扰（如有）

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。

## 7.钩状（Hook）效应

需采用高浓度自身抗体阳性血清进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的稀释液重复 3~5 次，对钩状效应进行合理的验证。应给出不会产生钩状效应的抗体浓度，并在产品说明书上写明对钩状效应的研究结果。

## 8.溯源性

对于企业内部参考品、校准品均应提供详细的溯源资料，包括溯源方法、溯源过程，溯源过程中每一步的不确定度的计算等内容。

### （五）阳性判断值确定资料

应详细说明产品阳性判断值（cut-off 值）确定的基本原理。包括确定正常人群的数量与患病人群的数量所采用的统计学方法。如果可能，建议能够提供评价人群的年龄、性别和统计学信息。应证明采用的 cut-off 值能够有效区分阴、阳性样本。如果检测结果存在可疑区间，应该定义可疑结果的基础，并指出可疑结果如何处理，例如，对可疑结果的样本是否需要重复测试。

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

研究资料。

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

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果分别应在说明书【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

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），抗核抗体检测试剂可免于进行临床试验，申请人可依照《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）》开展评价。申请人如无法或不适于按照上述要求对产品进行临床评价，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。

下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

#### 1. 研究方法

建议将试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）检测结果与具有相同临床适应症的已获批上市产品进行比对。如有条件，建议与公认参考方法（例如：以 HEp-2 细胞为实验基质的 IIF 法是进行总 ANA 检测的参考方法和首选方法）进行比对，与参考方法进行比对有助于科学评价考核试剂的性能特性，尤其在已与上市产品方法学/技术学原理方面存在较大差异的时候。

对于某些目前临床上尚不存在明确的临床参考标准、亦无同类产品上市的新 ANA 标志物，临床试验研究者应依据现有临床实践和理论基础，建立目前公认、合理的方法，进行比较研究。临床试验方法的选择应根据产品预期用途、检测结果的性质（定性或定量等）以及临床参考标准和对比试剂的可获得性等因素进行综合考虑，临床试验结论应能够支持预期用途描述的内容。

## 2. 样本选择

建议选择产品可报告范围内，不同 ANA 浓度水平的临床样本进行评估，包括接近 cut-off 值浓度的样本。冻存（回顾性）样本如包括相关信息（如性别、年龄、临床诊断等），也可用于这些研究。对样本入选的纳入/排除标准，应进行详尽的描述。

对于多项目联合检测试剂，每一个检测项目应分别进行统计，且应满足至少 200 例的要求，对于每一个检测项目病例选择中应包括一定数量的交叉反应样本，以评价产品检测的特异性。

对于适用于对多个样本类型进行检测的产品，如不同样本类型之间具有可比性，应至少完成一个样本类型不少于 200 例的临床研究，同时再进行不少于 100 例同源样本的比较研究。

## 3. 统计学分析

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

对于半定量检测产品还应对检测的分级结果进行统计，

明确分级存在差异的样本数量和分级差异情况，同时提供样本检测结果的频率分布图。

对于定量检测试剂除计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率外，还应进行相关性分析，给出相关系数，进行回归分析，给出回归方程和试验数据的散点图，回归分析结果应包括斜率、截距以及 95% 的置信区间。

#### 4. 结果差异样本的验证

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

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

#### 5. 交叉反应样本的比较

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

### （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局令第5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局通告2014年第9号)的相关规定。如果申报产品已有适用的国家/行业标准发布,则产品技术要求的内容应不低于适用标准。至少应包括以下性能指标:

1.定性检测试剂:物理性状、阴性/阳性参考品符合率、精密度、检测限等。

2.半定量检测试剂:物理性状、阴性/阳性参考品符合率、相关性、精密度、检测限等。

3.定量检测试剂:物理性状、准确度、线性、精密度、检测限等。

针对多项目联合检测试剂,每个项目均须进行阳性参考品符合率和精密度的检测。性能指标及检验方法中应明确写明阳性参考品所包含的检测项目。

#### (十) 产品注册检验报告

根据《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国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检验。由其出具检验报告和产品技术要求预评价意见。

#### (十一) 产品说明书和标签

产品说明书和标签应满足《医疗器械说明书和标签管理规定》(国家食品药品监督管理局令第6号)和《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局通告2014年第17号)的要求。下面对抗核抗体检测试剂说明书的重点内容进行阐述。

##### 1.【预期用途】

至少包括以下几部分内容：

1.1 试剂盒用于体外定性和/或半定量和/或定量检测人血清和/或血浆样本中的抗核抗体或针对靶抗原的特异性自身抗体。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。对于多项目联合检测试剂，应逐项列明所检测的具体靶抗原特异性自身抗体项目。

1.2 适用人群特征介绍：例如高危人群，临床疑似或已诊断 AID 疾病的人群。

1.3 说明与预期用途相关的临床适应症及背景情况。应针对每个可报告靶抗原特异性自身抗体项目进行编写。说明相关的临床或实验室诊断方法。

## 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。

2.2 校准品、质控品（阴/阳性对照品）（如有），应明确具体基质成分，此外，校准品应明确溯源性，质控品应提交靶值单。

2.3 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，应列出相关试剂的名称、货号及其他相关信息。

## 3. 【储存条件及有效期】

详细介绍试剂盒的效期稳定性、开封/开瓶稳定性等信息。注明生产日期、使用期限或失效日期。

## 4. 【样本要求】

4.1 样本的类型：明确适用的样本类型以及所用的抗凝剂或保护剂（如适用）。

4.2 样本的稳定性：明确样本采集后和处理后的保存条件和期限等。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温、冻融次数的要求。

## 5. 【检验方法】

应详细说明试验操作的各个步骤，包括：

5.1 试验准备：检测试剂及样本的复温要求及相关注意事项。

5.2 试剂配制方法、注意事项。

5.3 高浓度样本的稀释方法及注意事项，应注明经过确认的稀释步骤。

5.4 试验条件：操作步骤、温度、时间等以及试验过程中的注意事项。

5.5 校准程序（如适用）：校准品的准备和使用，校准曲线的绘制方法。

5.6 质量控制程序：操作步骤，质控结果的要求（试验有效性的判断），质控结果不符合要求的处理方式。

5.7 试验结果的计算或读取：详细描述对检测结果的判定或计算方法、对质控品（阴/阳性对照品）的检测结果要求（试验有效性的判断）等。

## 6. 【检验结果的解释】

说明可能对试验结果产生影响的因素；明确对于可疑区间或灰区样本是否需要重复测试，如需要，测试样本是否为同一个样本，或者重新采集新鲜样本。

## 7. 【检验方法局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，申请人选择适用的条款在



产品说明书中予以阐述。

7.1 本产品检测结果仅供临床参考，不应作为临床诊治的唯一依据，应结合患者性别、年龄、病史及其他实验室指标等信息综合考虑。当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。

7.2 健康人群（包括孕妇、老年人等）或感染性疾病、肝脏疾病、肿瘤性疾病等多种疾病患者可能出现 ANA 抗体低滴度弱阳性的情况。

7.3 一些自身抗体阳性的患者可能并未出现临床症状。

7.4 阴性结果并不能排除自身免疫性疾病的可能。

7.5 ANA 相关抗体缺失，针对高度可溶性抗原的自身抗体（如抗 SSA 抗体）、针对含量极少的胞质靶抗原（如抗 Jo-1 抗体）等情况，甚至可能存在系统性自身免疫病患者 IIF-ANA 检测结果阴性，而针对靶抗原的特异性自身抗体检测结果阳性的情况。

7.6 有关假阳性结果的可能性原因分析，如某些含普鲁卡因酰胺或胍苯哒嗪的药物；或假阴性结果，如钩状效应，或由于多种抗体同时存在时，核免疫荧光染色模式的掩盖效应。

7.7 其他可能存在的问题。

8. 【注意事项】应至少包括以下内容：

8.1 由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会得到不同的测试结果，因此，用不同试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释，建议实验室在发给临床医生的检测报告中注明所用试剂特征。

8.2 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。

### **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》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。

### **四、编制单位**

浙江省医疗器械审评中心。

## 附件 3

### 肌酐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肌酐（Creatinine, Cr）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。

本指导原则是对肌酐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的具体内容是否适用，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征对注册申报资料的内容进行充实和细化。如申请人认为有必要增加本指导原则不包含的研究内容，可自行补充。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规和标准体系的不断完善，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

肌酐测定试剂用于体外定量测定人血清、血浆或尿液中的肌酐含量。本指导原则仅适用于采用肌氨酸氧化酶法，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室进行肌酐定量测定所使用的临床化学体外诊断试剂。基于其

他方法的肌酐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适用，若不适用，应另外选择适合自身方法学特性的研究步骤及方法。

依据《体外诊断试剂注册管理办法》《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），肌酐检测试剂管理类别为Ⅱ类。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

血液中的肌酐来源包括从食物中摄取的外源性 Cr（约占 10%）和机体内生成的内源性 Cr 两部分，血 Cr 几乎全部经肾小球滤过进入原尿，并且不被肾小管重吸收；机体内 Cr 每日生成量几乎保持恒定。因此，血中 Cr 浓度稳定，测定血 Cr 浓度可反映肾小球的滤过功能。尿液肌酐由血液中肌酐经肾小球滤出，不被肾小管重吸收。血、尿肌酐同时测定可用于计算内生肌酐清除率，以评价肾小球滤过功能。

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、生物安全性评价、研究结果的总结评价以及同类产品在国内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》的相关要求。

### （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（如包含）、校准品（如包含）的原料选择、制备、质控品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）主要生产工艺和反应体系的研究资料（如需提供）

主要工艺包括：配制、分装等描述及确定依据，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、样本与试剂用量、反应条件（温度、时间等）等研究资料。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

申请人应当提交产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体的研究内容、试验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法、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，包括试验时间、地点、检验人员、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试剂空白吸光度、分析灵敏度、准确度、精密度、线性区间、分析特异性和其他影响检测的因素。此处仅描述了性能评估的常规方法，申请人亦可采用其它合理方法，对产品性能进行研究（如检测限等）。

#### 1.试剂空白吸光度

用生理盐水或其他指定溶液作为样本在 37℃、制造商规定的波长、1cm 光径条件下，测试试剂，测试所得吸光度即为试剂空白吸光度测定值，测定结果应符合要求。

#### 2.分析灵敏度

试剂盒测试已知浓度为  $(100 \pm 10) \mu\text{mol/L}$  的被测物时，记录试剂在  $37^\circ\text{C}$ 、制造商规定的波长、 $1\text{cm}$  光径条件下的吸光度变化值。换算为  $100\mu\text{mol/L}$  的吸光度变化，结果应符合要求。

### 3. 准确度

准确度的评价包括：相对偏差和比对试验等方法，优先选用相对偏差的方法

#### 3.1 相对偏差

建议优先选用国家参考物质或国际参考物质，合理设置2—3个浓度，将其作为样本进行检测，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次测试的结果符合要求，即判为合格，准确度符合要求。

$$B_i = (X_i - T) / T \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

$B_i$ —相对偏差；

$X_i$ —测量浓度；

$T$ —参考物质标示值。

#### 3.2 比对试验

采用已公开发布的参考方法或国内已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批待测样本，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。如偏倚在允许的误差范围内，说明两检测系统对样本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与参比方

法相比不会产生差异结果。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和对比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质控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

4.1 重复性

申请人应对重复性指标的评价标准做出合理要求，对可能影响重复性的主要变量加以考虑，除申报产品本身的影响外，还应对检测仪器、操作者、地点、时间等要素进行相应的考虑。

重复性的评估可在线性范围内选取低浓度和高浓度的样本进行检测，其中一个浓度样本应为（100±10）μmol/L。在各种重复性条件下，分别重复测定样本 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（2）得出变异系数（CV），结果均应符合要求。

$CV=SD/\bar{x} \times 100\%$  .....（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

用浓度为（100±10）μmol/L 的待测样本分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测定 3 次，按公式（3）、公式（4）计算均值  $\bar{x}_T$  和相对极差（R），相对极差应符合要求。

$\bar{x}_T = \frac{x_1 + x_2 + x_3}{3}$  .....（3）

$$R = (\bar{X}_{\max} - \bar{X}_{\min}) / \bar{X}_T \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

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浓度接近预期测定上限的人血清（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区间时，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，然后依据试验结果逐渐减少数据点直至表现出线性关系，确定线性区间。

剂量—反应曲线的线性可用接近线性区间下限的低浓度样本稀释接近线性区间上限的高浓度样本，混合成多个稀释浓度（ $x_i$ ），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（ $y_i$ ）。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。按公式（5）计算线性回归的相关系数（ $r$ ）。相关系数应符合要求。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (5)$$

稀释浓度（ $x_i$ ）代入线性回归方程，计算  $y_i$  的估计值及  $y_i$  与估计值的相对偏差或绝对偏差。相对偏差或绝对偏差应



符合要求。

## 6.分析特异性

6.1 交叉反应：验证易产生交叉反应的其他结构类似物，应至少验证肌酸交叉反应情况。可采用纯品物质分别添加到健康人样本、参考区间附近样本中的方式进行验证。

6.2 干扰物质：验证样本中常见的干扰物质对检测结果的影响，如胆红素、血红蛋白、甘油三酯、抗坏血酸等。待评价肌酐样本浓度应至少包含临近医学决定水平（或正常参考区间上限）。使用医学相关水平的干扰物质浓度（建议为潜在最大浓度）分别进行添加，确定是否产生干扰。如有干扰，梯度稀释干扰物并进一步确定可接受的干扰物质的最高浓度水平，或产生干扰的浓度水平。应使用多份临床样本，每个样本重复检测不少于3次。申请人应描述干扰物质的种类，说明样本的制备方法对待测物的水平，以及不产生干扰的验收标准。

药物干扰的研究可根据需要由申请人选择何种药物及其浓度进行，已有文献报道羟苯磺酸钙和酚磺乙胺对肌酐的测定有明显的负干扰作用，申请人应提供这两种药物对检测结果影响的研究资料。建议将研究结果在说明书中进行说明。

## 7.校准品的量值溯源和质控品的赋值（如产品中包含）

校准品的研究应参照 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》提供详细的量值溯源性文件，内容应包括量值溯源的方法和可接受标准，以及各个层次的量值传递和确认过程，并充分考虑不确定度的影响，校准品应首选与临床样本相同

或相似的基质，如存在差异，需要进行基质效应评估。质控品应提交在所有适用机型上进行的定值资料。

#### 8.其他需注意问题

应当对多批产品进行性能评估，对结果进行统计分析。不同适用机型，应分别提交分析性能评估资料。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，需要提交每个包装规格产品进行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的一致性。对于血浆样本，申请人应对不同的抗凝剂进行研究以确认最适的抗凝条件以及抗凝剂是否会干扰检测结果。不同样本类型如血清和尿液应分别进行分析性能评估。

#### （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。如不同性别或不同年龄段的参考区间不同，应保证建立单个参考区间的样本数量符合统计学要求，不同类型的样本如血清和尿液的参考区间应分别制定。若引用针对中国人群参考区间研究的相关权威指南，应明确说明出处，提交文献资料并说明引用依据，应采用一定数量的临床样本对该参考区间进行验证。说明书【参考区间】的相应描述应与参考区间研究结论保持一致。

#### （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。

试剂的稳定性可参考 YY/T 1579-2018《体外诊断医疗器械-体外诊断试剂稳定性评价》要求进行研究，包括实时稳定性、运输稳定性和使用稳定性（包含在机稳定性、复溶和开瓶稳定性）等，申请人应至少提供 3 批试剂、多个时间点的实时稳定性研究资料，包括研究目的、材料和方法、研究结论等，研究应涵盖产品的主要性能指标，申请人应至少能提供在实际储存条件下超过声称有效期的评价资料。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究（例如：校准品稳定性应选取最易受影响的最小装量）。冻干剂型应提供复溶稳定性研究资料。

适用样本的稳定性研究应包括说明书推荐的所有样本储存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分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。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。

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

### （七）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），肌酐检测试剂可免于进行临床试验，申请人可依照《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）》开

展评价。申请人如无法或不适于按照上述要求对产品进行临床评价，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。

下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

### 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，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（以下称考核试剂）具有较好的可比性，与之进行对比试验研究，证明考核试剂与已上市产品等效。

### 2.临床试验机构的选择

应在至少两家于医疗器械临床试验机构备案管理系统中备案的临床试验机构开展临床试验。临床试验机构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，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

### 3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床试验方案。建议临床前开展预试验工作，最大限度地控制试验误差。各临床试验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承担本试验的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉试验进程，尤其是数据收集过程。

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

临床试验方案必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。

#### 4.受试者选择

临床试验受试者应来自产品预期用途所声称的适用人群。样本中待测物浓度应覆盖考核试剂线性区间，且尽可能均匀分布。总体样本数不少于 200 例，异常值样本比例应不低于试验总量的 30%，同时符合统计学要求。应明确样本储存条件、可否冻融等要求及避免使用的样本，血浆应明确抗凝剂的要求。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。

如果考核试剂同时适用于多个样本类型，具有可比性样本如血清、血浆，可进行同源性比对。不同样本类型如血清、尿液样本，建议分别进行临床试验。

#### 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，结合临床试验数据的正/偏态分布等情况，建议统计学负责人选择合适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、配对 t 检验等。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）等指标。在临床试验方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。

## 6. 临床试验总结报告撰写

临床试验总结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，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，并包括必要的基础数据和统计分析方法。具体撰写内容应符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》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，从产品设计开发、原材料的采购控制、生产、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的要求。

风险分析应包含但不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、特异性失效、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**

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据注册申请人产品研发、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《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》的有关要求，编写产品技术要求，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**

**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 29791.1—2013《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—2013《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》**

**GB/T 26124—2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》**

**YY/T 1227—2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》**

**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》**

**YY/T 1231—2014《肌酐测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶**

法)》

YY/T 1579—2018 《体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价》

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》

## 2.性能指标

产品性能指标应至少包括外观、装量、空白吸光度、分析灵敏度、线性区间、重复性、批间差、准确度、稳定性等，以上指标应至少符合 YY/T 1231—2014 《肌酐测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）》的要求。

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（干粉试剂可不做）、准确性、重复性、批内瓶间差和稳定性。冻干型校准品和质控品还应包括含水量和复溶稳定性。

### （十）产品注册检验报告

申请人应提交具有相应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产品技术要求预评价意见。若有适用的国家标准品、参考品，应当使用国家标准品、参考品进行注册检验，并符合相关要求。

### （十一）产品说明书和标签

#### 1.说明书

说明书承载了产品预期用途、检验原理、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。

结合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》的要求，下面对肌酐测定试剂盒说明书的重点内容进行详细说明。

### 1.1 【产品名称】

根据《体外诊断试剂注册管理办法》中的命名原则，产品名称通常由被测物质的名称、用途、方法或原理三部分组成，方法或原理部分应能体现具体反应原理，建议参考分类目录或行业标准。例如：肌酐测定试剂盒（肌氨酸氧化酶法）。

### 1.2 【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。

### 1.3 【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

1.3.1 说明试剂盒用于体外定量测定血清、血浆或尿液中肌酐的含量。

1.3.2 肌酐异常情况常见于哪些疾病，同时应明确与目的检测物相关的临床适应症背景情况，其升高或降低可能有哪些医学解释，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

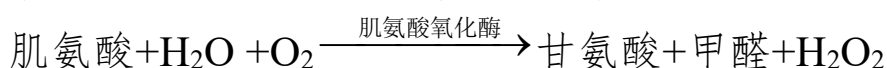
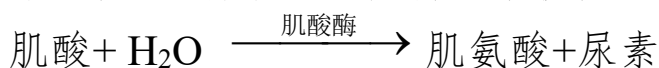
### 1.4 【检验原理】

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，检测原理的描述应结合产品主要组成成分、被测物和产物的关系进行描述：

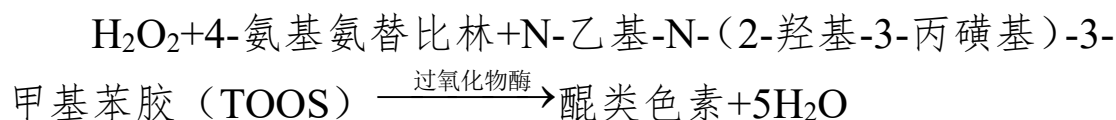
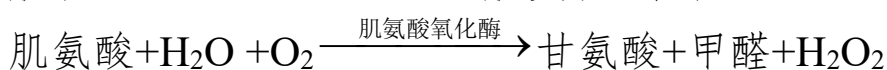
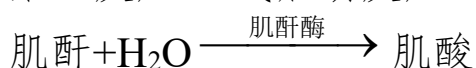
如：样本中的 Cr 在肌酐酶的催化下水解生成肌酸。在肌酸酶的催化下肌酸水解生成肌氨酸和尿素。肌氨酸在肌氨

酸氧化酶的催化下氧化成甘氨酸、甲醛和  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 最后偶联 Trinder 反应, 比色法测定, 反应形成的色素与肌酐的浓度成正比。反应式如下:

第一反应:消除内源性物质干扰反应



第二反应:正式启动反应



### 1.5 【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。

如产品中包含校准品和质控品, 应注明校准品的定值及其溯源性。应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。

### 1.6 【储存条件及有效期】

应明确未开封的试剂生产日期、实际储存条件及有效期, 开封后的在机稳定性或开瓶稳定性。冻干粉试剂应明确复溶稳定性。并应明确环境温湿度、避光条件等。注: 保存条件不应有模糊表述, 如“常温”、“室温”。

### 1.7 【适用仪器】

应明确可适用的具体品牌、型号的生化分析仪器。

### 1.8 【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存条件及保存期限，如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求（如：草酸盐、柠檬酸盐、EDTA 钠盐对肌酐含量造成干扰，应避免使用）。如有尿液样本，各厂家应对样本测定给出具体方法，比如是否稀释、稀释方法等。应明确冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温，可冻融次数。

当待测样本存在脂浊、严重黄疸、溶血时，对本方法有干扰，应尽量避免此类样本。

### 1.9 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

1.9.1 试剂配制方法、注意事项；

1.9.2 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；

1.9.3 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制；

1.9.4 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；

1.9.5 检验结果的计算：应明确检验结果的计算方法，若申请人声称超出线性区间的样本可进行稀释后测定，则应提供样本的最大可稀释倍数研究资料，说明稀释液类型。

### 1.10 【参考区间】

应注明所有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”。

#### 1.11 【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。

#### 1.12 【检验方法的局限性】

1.12.1 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。

1.12.2 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：存在的干扰因素，明确胆红素、血红蛋白、甘油三酯、抗坏血酸及药物等内、外源性干扰物对测定的影响，同时列出干扰物的具体浓度。

#### 1.13 【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标：

1.13.1 试剂空白吸光度；

1.13.2 分析灵敏度；

1.13.3 准确度；

1.13.4 精密度（重复性和批间差）；

1.13.5 线性区间（线性相关系数和线性偏差）；

1.13.6 校准品、质控品性能。（如包含）

#### 1.14 【注意事项】

应至少包括以下内容：

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

1.14.2 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及应急处理措施。

1.14.3 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）。

1.14.4 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。

1.14.5 样本：对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

1.14.6 其他有关肌酐测定的注意事项。

#### 1.15 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

#### 1.16 【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。

#### 1.17 【基本信息】

根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关要求编写。

#### 1.18 【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

#### 1.19 【说明书核准日期及修改日期】

### 2. 标签

标签中的内容应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》，标签中应至少载明：

2.1 产品名称和包装规格；

2.2 注册人名称、住所、联系方式，进口医疗器械还应当载明代理人的名称、住所及联系方式；

2.3 医疗器械注册证号；

2.4 产品批号；

2.5 生产日期，使用期限或者失效日期；

2.6 特殊储存、操作条件或者说明；

2.7 必要的警示、注意事项。

除以上内容外，应在标签中明确“其他内容详见说明书”，标签中的内容不得多于说明书中的内容，并应当与说明书中的内容相符合。

### 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行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《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。

（二）产品说明书的编写内容及格式是否符合《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，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支持产品技术要求的确定；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）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**

重庆市医疗器械技术审评认证中心。

## 附件 2

# 促卵泡生成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促卵泡生成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对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对促卵泡生成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

促卵泡生成素检测试剂用于体外定量检测人血清、血浆、全血或其他体液样本中促卵泡生成素（Follicle-stimulating hormone, FSH）的含量。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为捕获抗体，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体包被抗



体，定量检测 FSH 的免疫分析试剂，不适用于以胶体金标记的 FSH 定量检测试纸条、用放射性同位素标记的各类放射免疫或免疫放射检测试剂。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）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），促卵泡生成素检测试剂应按照第二类医疗器械管理，分类代号为 6840。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

促卵泡生成素是由垂体前叶嗜碱性细胞合成和分泌的一种糖蛋白类促性腺激素，可通过血液循环进入血液和尿液。像其它糖蛋白如促黄体生成素（LH）、促甲状腺激素（TSH）和人绒毛膜促性腺激素（HCG）一样，FSH 由两个以非共价键结合的亚单位 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基组成，分子量为 24 000~35 000， $\alpha$ -亚单位与 LH、TSH 和 HCG 结构相似，为垂体前叶激素所共有， $\beta$ -亚单位是 FSH 所特异的，因此，这些激素的生物学和免疫学特性的区别取决于其独特的 $\beta$ 亚基。对于男性，其功能是促进睾丸曲细精管的成熟和精子的生成。对于女性，则可促进卵泡发育和成熟，促进颗粒细胞增殖，引起卵泡液分泌，并与 LH 协同调节和促使发育成熟的卵泡分泌雌激素和排卵，参与正常月经的形成。

FSH 的增高多见于原发性睾丸衰竭、睾丸精原细胞瘤、先天性睾丸发育不全、先天性卵巢发育不全、原发性闭经、原发性性腺功能低下、更年期综合征；其降低常见于席汉综合征及长期服用性激素等。

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成部分之一，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）

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。主要原材料的研究资料具体要求如下：

### 1. 抗体的选择及质量标准

明确抗体的来源，如为单克隆抗体应明确细胞株、克隆号等内容。提供抗体灵敏度、特异性、纯度、效价等基本性能的验证资料。

抗体如为自行生产，提供抗体的详细生产及鉴定过程。

2. 校准品（如适用）和质控品（如适用）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

3. 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、明确校准品的质量标准、赋值过程和相应指标以及不确定度等内容，并提供校准品的溯源性文件（如适用）。

### （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抗体浓度、包被缓冲液、表面活性剂等种类及添加量（如适用）、包被时间、干燥温度及时间（如适用）等工艺参数对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4.抗体标记工艺研究：申请人应考虑标记抗体的浓度、标记比例等内容。

5.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。

6.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

7.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，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。

8.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

申请人应提交在产品研制或成品验证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、临床样本来源等。建议选择不少于 3 批产品对以下分析性能进行研究，性能评估时最好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国内外有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

性能评估应至少包括检出限、准确度、特异性、线性、精密度等。

对于本试剂，建议着重对以下分析性能进行研究：

##### 1.检出限

生产企业应提供促卵泡生成素试剂的空白限、检出限及参考区间等相关信息，根据生产企业提供信息，对 5 份浓度近似 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，即可认为生产企业提供的空白限和检出限的设置基本合理：

1.1 低于生产企业提供的空白限数值的检测结果的数量应小于或等于 3 个；

1.2 无高于生产企业提供的参考区间下限的检测结果的数量。

##### 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、方法学比对、回收试验等方法，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。

准确度可选择如下试验方法之一：

2.1 将促卵泡生成素国家（或国际）标准品配制成试剂盒线性范围内高、低浓度的准确度样品（至少 2 个）进行检测，每个样品测试 3 次，根据公式（1）计算相对偏差。如果 3 次结果都符合规定，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 次结果不符合规定，则应重新连续测试 20 次，分别计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合规定，即判为合格；

$$B = \frac{(X_i - T)}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

- B — 相对偏差；
- X<sub>i</sub> — 样本的实测浓度均值；
- T — 样本的靶值。

2.2 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。

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。

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、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

2.3 将已知浓度的促卵泡生成素样本（A）加入到正常人血清或其他等效基质（B）中，所加入促卵泡生成素样本与正常人血清 B 之间的体积比例为 1:9，根据公式（2）计算结果应符合要求。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - (C_0 \times V_0)}{(V \times C_s)} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (2)$$

式中：

R--回收率；

V--加入 A 样本的体积；

V0--血清样品 B 的体积；

C--血清样品加入 A 样本后的检测浓度；

C0--血清样品 B 的检测浓度；

Cs—A 样本的浓度。

回收试验应注意在保证总浓度在方法分析测量范围内，尽量使加入已知浓度的促卵泡生成素样本（A）后样本中的被测物浓度接近医学决定水平；

### 3.线性范围

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床实验样本相似，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人血清（或其他等效基质），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

对测量精密度的评估至少应包括 2 个浓度水平的质控品，建议质控品采用人源样本或与人源样本基质接近的样本进行试验，质控品浓度都应在试剂的测量范围内，包括具有临床代表意义的低浓度值和高浓度值。

一般包括批内精密度、批间精密度的评价。

4.1 批内精密度：在试剂的剂量-反应曲线范围内，设置 2~3 个不同浓度的质控品，用同一批号试剂，对不同浓度的质控品分别重复测定 10 次，计算测定结果的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (s)，根据公式 (3) 得出变异系数 (CV)。

$$CV=s/\bar{x}\times 100\%..... (3)$$

4.2 批间精密度：在 3 个不同批次试剂之间，在试剂的剂量-反应曲线范围内，设置 2~3 个不同浓度的质控品，对不同浓度的质控品分别重复测定 10 次，计算 30 次测定结果的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (s)，根据公式 (3) 得出变异系数 (CV)。

#### 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，应至少包括促黄体生成素样本（LH）、促甲状腺素样本（TSH）、人绒毛膜促性腺激素样本（HCG），交叉反应验证物质的浓度应涵盖人体生理及病理状态下及临床治疗过程中可能出现的最高浓度值。

## 5.2 干扰物质

5.2.1 内源性干扰物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（RF）及其干扰物质的研究。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。

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（或全血）样本，应采用各种适用抗凝剂抗凝的血浆（或全血）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（或全血）样本，以验证申报试剂对于血清和血浆（或全血）样本检测结果的一致性。

5.2.3 试剂组成成分的干扰（如适用）应考虑防腐剂对检测结果的干扰，如氟化钠、碘乙酸、盐酸等。

## 6.HOOK 效应（如适用）

目前，促卵泡生成素检测试剂大多采用夹心法的原理检测样本，考虑到方法学的缺陷，有必要对钩状（HOOK）效应进行考虑。建议采用高浓度的促卵泡生成素样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的抗原样本重复 3—5 份，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促卵泡生成素抗原的最低浓度，建议产品说明书上明示出现钩状效应时促卵泡生成素的最低浓度，或浓度达到一定数值时未发生钩状效应。



## 7.校准品和质控品的性能指标（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来源、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质控范围确定的相关资料。同时，应对校准品、质控品的瓶内均匀性、瓶间均匀性（冻干品适用），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。冻干型校准品和质控品还应检测批内瓶间差。

性能指标的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同的试剂特征进行，前提是必须保证研究的科学合理性。

## 8.其它需注意问题

8.1 对于适用多个机型的产品，应提供在所有适用型号仪器上进行的性能验证资料。

8.2 若产品涉及不同包装规格且不同包装规格间存在性能差异，则需要提供每个包装规格在不同型号仪器上的评估资料；如已验证不同包装规格之间不存在性能上的差异，需要提交包装规格间不存在性能差异的说明。

8.3 不具有可比性的样本类型（血液、尿液）应分别进行分析性能评估。对于血浆样本和全血样本，确认最适的抗凝剂种类或明显干扰检测结果的抗凝剂，并在说明书样本要求中明确。

## （五）参考区间确定资料

应提交参考区间建立或验证时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，应对性别及女性

卵泡期、排卵期、黄体期、绝经期进行分组研究，例数应符合统计学要求，女性样本入组时生理周期的确定依据应科学合理。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。

#### （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、开瓶稳定性等研究，如组分为冻干粉，应有复溶稳定性研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。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。

后者主要包括冷藏和冷冻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）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），促卵泡生成素检测试剂可免于进行临床试验，申请人可依照《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）》开展评价。申请人如无法或不适于按照上述要求对产品进行临床评价，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

对于进行临床试验的产品，临床试验总体要求及临床试验资料的内容应符合《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）和《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）临床研究资料有关的规定。

以下仅根据促卵泡生成素检测试剂的特点对其临床试验中应重点关注的内容进行阐述。

### 1. 临床试验研究方法

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、溯源性、参考区间、线性范围等相同的同类试剂作为对比试剂。如方法学不同，则应首选方法学性能较高的对比试剂进行临床试验。

### 2. 临床试验机构的选择

2.1 第二类产品申请人应当选定不少于 2 家（含 2 家）有资质的临床试验机构开展临床试验。

2.2 临床试验机构应有能力提供临床试验所需的各类样本，实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。在整个实验中, 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。各临床试验机构的方案设置应一致, 且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施, 不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成, 申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外, 不得随意干涉实验进程, 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及样本随机分配以保证试验结果的客观性。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。各临床试验机构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。另外, 考核试剂的样本类型不应超越对比试剂对样本类型的检测要求, 如果选择了对比试剂适用样本类型以外的样本, 则应进行不同样本类型之间的临床对比验证试验。

### 4. 研究对象选择

4.1 对于不具有可比性的样本类型, 每种样本类型临床试验的总样本数至少为 200 例。对于声称同时适用于血清、血浆、全血样本, 且样本类型不超出对比试剂对样本类型的

检测要求,除完成一个样本类型不少于 200 例的临床研究外,还应进行两两样本类型相关性研究以确认其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。建议参考《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》中增加样本类型的变更要求。

4.2 应考虑样本量的分布,各临床试验机构样本量和样本分布应相对均衡。

4.3 样本浓度应覆盖考核试剂检测范围,尽可能均匀分布。尽可能使不少于 30%样本的测定值处于参考区间以外,但在检测范围内。

4.4 应明确临床样本的采集要求。

4.4.1 应明确抗凝剂的要求(如适用),对检测结果有明显干扰作用的样本,如高脂、溶血、黄疸的样本尽量避免使用。建议在临床试验中选择部分易产生交叉反应的样本,如早孕、甲减等相关疾病的样本,以从临床角度验证试剂的特异性。

4.4.2 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。另外需要关注对比试剂说明书中对样本的相关要求,临床试验用的样本需同时满足考核试剂和对比试剂的相关要求。

## 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及受试者的知情同意书。对于例外情况,如

客观上不可能获得受试者的知情同意或该临床试验对受试者几乎没有风险，可经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意。

## 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，对于比对试验的等效性研究，最常用是对考核试剂和对比试剂两组检测结果的相关及回归分析，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。

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是否存在明显统计学差异。

## 7. 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，应详细说明理由。

## 8. 临床试验总结报告撰写

根据《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，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。

## 9. 讨论和结论

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

**（八）产品风险分析资料**

申请人应考虑产品生命周期的各个环节，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**

**表 1.产品适用的相关标准**

|                  |                                        |
|------------------|----------------------------------------|
| GB/T 191-2008    | 《包装储运图示标志》                             |
| 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》 |
| 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 1193-2011   | 促卵泡生成激素（FSH）定量测定试剂盒（化学发光免疫分析法）         |
| YY/T 1213-2013   | 促卵泡生成素定量标记免疫分析试剂盒                      |
| YY/T 1304.2-2015 | 时间分辨荧光免疫检测系统 第 2 部分：时间分辨               |

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
|                 | 荧光免疫分析定量测定试剂（盒） |
| GB/T 33411-2016 | 酶联免疫分析试剂盒通则     |
| YY/T 1183-2010  | 酶联免疫吸附法检测试剂（盒）  |

注：以上标准如有修订，以最新发布版本为准

## 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、检出限、准确度、线性、精密度（批内精密度、批间精密度）、特异性、稳定性等。技术要求应不低于现行的国家/行业标准的相关要求。

### （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》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。应采用国家标准品进行注册检验。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、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《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通告 2014 年第 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。

以下内容仅对促卵泡生成素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（盒）名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。检验的方法或者原理应明确到细分的具体方法学，如：促卵泡生成素测定试剂（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】

3.1 试剂盒用于定量检测人×××样本中的促卵泡生成素。其中，×××应写明适用的样本类型为血清、血浆全血还是尿液，上述内容均应有相应的分析性能评估资料和（或）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 对于多组分试剂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

## 7. 【适用仪器】

7.1 如适用仪器为通用型的酶标仪则需给出配置波长的要求。

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 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。

**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。

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】**

应按照不同性别及女性生理周期，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】**

11.1 应对所有可能出现的结果进行合理的解释。

11.2 明确有可能存在引起样本浓度升高及降低因素，并说明在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。

11.3 如样本浓度超出线性范围后，若申请人声称样本可稀释后检测，应明确样本最大可稀释倍数及稀释液种类。

#### **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 干扰物质及钩状效应（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。明示出现钩状效应时促卵泡生成素的最低浓度，或浓度达到一定数值时未发生钩状效应。

#### **13.【产品性能指标】详述以下性能指标：**

至少应包括：检出限、线性、准确度、精密度（批内精密度、批间精密度）、特异性。

#### **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，恢复至室温再打开使用，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 采用不同厂家及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）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。

（二）FSH 预期值呈现性别、女性不同生理周期差异，在参考区间的确立/验证过程中是否予以体现，样本生理周期确定的依据是否科学合理。

（三）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一致。

（四）FSH 被测物质在体内有同功异构结构，临床试验对比试剂尽可能选择与考核试剂具有相同溯源性的。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、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。

（五）由于促卵泡生成素与促黄体生成素（LH）、促甲状腺激素（TSH）、人绒毛膜促性腺激素（HCG）结构类似，建议临床试验过程中可适当入组一些早孕及甲减等疾病的样本。

（六）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。

（七）定量荧光免疫层析的产品可根据产品方法学特点选取适宜的试验方法进行试验。

#### **四、参考文献**

（一）冯仁丰，《临床检验质量管理技术基础》，第二版，上海科学技术文献出版社，2007 年 4 月

（二）尚红，王毓三，申子瑜.《全国临床检验操作规程》，第四版，人民卫生出版社，2015 年 3 月第 1 版

（三）How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory;Approved Guideline， Second Edition 2000， CLSI/NCCLS C28-A2

（四）Method Comparison And Bias Estimation Using Patient Samples;Approved Guideline， Second Edition 2002， CLSI/NCCLS EP9-A2

#### **五、编制单位**

天津市医疗器械技术审评中心。

## 附件 1

# 胶体金免疫层析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胶体金免疫层析分析仪（以下简称胶体金分析仪）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。

本指导原则是对胶体金分析仪的一般要求，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

本指导原则适用于通过测定胶体金免疫层析试剂卡反应区条带的反射率对人体样本中待测物进行定量检测的仪器。本指导原则不适用于采用荧光标记或其他标记方法进行快速免疫测定的仪器，但适用处可参照执行。

本指导原则适用于定量检测仪器，仅具有定性/半定量检

测功能的仪器适用处可参照执行。

注：目前人体样本主要指血液、尿液样本。

## 二、技术审查要点

### （一）产品名称要求

建议统一将产品名称命名为胶体金免疫层析分析仪，如有特殊情形，可根据《医疗器械通用名称命名规则》的要求，参考《医疗器械分类目录》中的产品名称举例确定命名，并详细描述确定依据。

### （二）产品的结构和组成

胶体金分析仪一般由主机（包括光电检测模块、扫描模块、控制主板模块、液晶显示模块、外壳等）、信息采集模块（如：二维条码扫描器，IC 芯片读取器）、电源、随机软件等部分组成。

申请人应当根据拟申报产品的具体特征详细描述各组成装置、各装置的具体组成部分，并详细描述申报产品的主要功能及各组成装置的功能，可以采用照片结合文字描述的形式给予明确说明。

### （三）产品工作原理/作用机理

胶体金分析仪是对胶体金试剂卡检测结果进行判读的仪器。将待检测的试剂卡置入仪器内，通过传感器将检测试剂卡的反射率特征转为光电信号，通过校准曲线信息将光电信号转化为相应的浓度值，对待测物进行分析。胶体金分析仪依据光传感器不同可分为：**CCD**（电荷耦合器件）、**CMOS**（互补金属氧化物半导体）、光电二极管三种类型。

申请人应当根据申报产品的设计要求按照反应步骤写明工作原理，重点对光电检测模块、扫描控制模块、校准信



息采集、软件核心算法进行描述，可采用文字加图示的方式对上述装置的工作原理和结构组成进行详细描述，对申报产品能够进行的试验项目进行描述，并写明申报产品区别于其他同类产品的特征。

**（四）注册单元划分的原则和实例**

胶体金分析仪的注册单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标、适用范围为划分注册单元的依据。

- 1.不同的信号采集原理应考虑归入不同的注册单元，如CCD、CMOS、光电二极管；
- 2.不同的电击防护类型应考虑归入不同的注册单元。

**（五）产品适用的相关标准**

**表 1 相关国家和行业标准**

| 标准编号          | 标准名称                                                  |
|---------------|-------------------------------------------------------|
| GB/T 191      | 《包装储运图示标志》                                            |
| GB 4793.1     | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分：通用要求》                     |
| GB 4793.6     | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 6 部分:实验室用材料加热设备的特殊要求》          |
| GB 4793.9     | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 9 部分：实验室用分析和其他目的自动和半自动设备的特殊要求》 |
| GB 4943       | 《信息技术设备的安全》                                           |
| GB/T 14710    | 《医用电器环境要求及试验方法》                                       |
| GB/T 18268.1  | 《测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 1 部分：通用要求》                  |
| GB/T 18268.26 | 《测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性                                 |

|              |                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------|
|              | 要求 第 26 部分：特殊要求 体外诊断（IVD）医疗设备》                      |
| GB/T 29791.3 | 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示） 第 3 部分：专业用体外诊断仪器》            |
| YY 0648      | 《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 2-101 部分：体外诊断（IVD）医用设备的专用要求》 |
| YY/T 0316    | 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》                                 |
| YY/T 0466.1  | 《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第 1 部分：通用要求》              |
| YY/T 0664    | 《医疗器械软件 软件生存周期过程》                                   |
| YY/T 1582    | 《胶体金免疫层析分析仪》                                        |

注：1.上述标准未标注年代号，申请人应参照最新版本。

2.如有其他新的适用国家标准和行业标准，应参照。

## （六）产品的适用范围/预期用途/禁忌症

### 1.适用范围

建议采用以下形式描述：与胶体金免疫层析试剂配套使用，用于对人体样本中的待测物进行体外定量检测。

### 2.预期使用环境

明确写明申报产品预期使用的地点，如医疗机构。

明确写明可能会影响申报产品安全性和有效性的环境条件，也即申报产品的正常工作条件，包括空间要求、温度、湿度、海拔高度、电源要求等，对每一条件均应给出具体的指标要求，如温度范围在 10℃～30℃。

### 3.禁忌症

暂未发现。

## （七）产品的主要风险

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出现的危险（源）进行判定，对每一伤害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，分析评价剩余风险，充分保证产品的安全性和有效性。

### 1.产品的主要危险（源）

胶体金分析仪的主要危险（源）大致可包括四个方面，即：能量危险（源）、生物学和化学危险（源）、操作危险（源）、信息危险（源）。

#### 1.1 能量危险（源）

电磁能：漏电流对使用者造成电击伤，可能共同使用的设备（移动电话、离心机、生化分析仪等）对申报产品的电磁干扰，静电放电对申报产品产生的干扰，申报产品正常工作中产生的电磁场对可能共同使用的其他设备的影响等引发的危险（源）。

机械能：坠落导致机械部件松动，导致测量错误、误差过大或显示异常。

运动零件：部件运动过程中触碰导致机械部件复位故障，测量位置不准，结果异常。

热能危害：仪器工作过程中，会产生热能，如果电路老化、使用时间过长、防护不当，使热能聚集，可能对操作者造成热能伤害。

#### 1.2 生物学和化学危险（源）

生物学：检测完成后剩余样本、试剂和废弃物处理不当引起的环境污染、交叉感染。

化学：使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危险（源）。

### 1.3 操作危险（源）

由不熟练/未经训练的人员使用，未对使用者进行培训或者使用者未按说明书中的要求进行操作，造成的检测失败、检测结果不准确。

使用不同厂家的或与分析仪不相匹配的试剂，造成的检测失败、检测结果不准确。

产品的检测装置超过寿命或长时间未经校准，导致检测结果不准确。

未在制造商规定的使用环境条件下使用产品，可能造成检测结果不准确，产品寿命降低。

未按产品说明书的规定对申报产品进行保养、未按产品说明书的规定及时更换元器件，造成的产品工作不正常。

### 1.4 信息危险（源）

包括标记缺少或不正确，标记的位置不正确，不能被正确的识别，不能永久贴牢和清晰可辨，不能耐受温度、摩擦及正常使用时可能遇到的溶剂和试剂的影响。

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险（源）进行警告，未正确标示包装储运条件、消毒方法、维护信息、对所有标识警告符号的阐述，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）。

软件设计用户界面项目选择或切换时不方便、检测项目

设定与实际插入试剂卡项目不同时无提示信息、试剂卡更换批号时未提示重新录入校准曲线信息，导致数据不准确。数据交换时医疗器械相关数据未设计授权访问、修改、删除，无法保证数据的保密性、完整性和可得性。

## 2.可参考的附录

2.1 与产品有关的安全特征判定可参考 YY/T 0316 的附录 C、H。

2.2 危险（源）、可预见的事件序列和危险情况判断可参考 YY/T 0316 的附录 E、I。

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

## （八）产品的研究要求

### 1.产品性能研究

#### 1.1 功能性指标研究资料

应根据综述资料中有关申报产品结构组成和各主要组成装置的情况提供详细的研究资料，适用时一般应包括对光电检测模块（原理、分辨率）、扫描模块（运行稳定性、检测稳定性、通道一致性）、控制主板模块（检测结果的准确度、重复性、线性）、信息采集模块（校准曲线录入方式、拟合方式）的功能性指标或者装置中主要元器件功能性指标的研究资料。明确产品功能以及功能性指标的评价方式（如质控条、配套试剂）。明确软件全部功能。提供电池供电电量不同对产品影响的研究资料。

## 1.2 安全性指标研究资料

包括电气安全指标和电磁兼容指标两大类。电气安全指标应当包括 GB 4793.1、GB 4793.9、YY 0648 及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标，电磁兼容指标应当包括 GB/T 18268.1 和 GB/T 18268.26 及其他适用的国家标准和行业标准中的所有指标，具备能力的申请人可对上述项目自行研究，并提交详细的验证资料，不具备能力的申请人可通过第三方检验对上述项目进行验证，以第三方检验报告作为该部分的验证资料。

## 1.3 环境条件对产品性能指标无显著影响的研究资料

主要包括气候环境条件、机械环境条件、运输条件等，可参考 GB/T 14710 及其他适用的国家标准和行业标准中的相关指标，具备能力的申请人可对上述项目自行研究，并提交详细的验证资料，不具备能力的申请人可通过第三方检验对上述项目进行验证，以第三方检验报告作为该部分的验证资料。

## 2. 产品有效期和包装研究

### 2.1 产品有效期研究资料

适用时应对申报产品中包含的易耗、易损、需定期更换或者具有固定使用寿命的主要元器件的情况进行详细描述。详述确定产品使用期限或者失效期的具体理由和相关验证数据，给出产品使用期限或者产品失效期。

### 2.2 产品包装研究资料

在宣称的有效期内以及实际或模拟运输储存条件下，保持包装完整性的依据和相关验证数据。

## 3. 软件研究

3.1 含有软件的产品，提供一份单独的随机软件描述文档，其内容应当符合 YY/T 0664 的要求。申请人应当根据产品预期的临床检测项目可能对患者造成的风险，确定申报产品随机软件的安全性级别。

申请人应当按照安全性级别的要求提交随机软件描述文档，尤其是在核心算法部分，应对通过校准信息将光电信号转为相应的浓度值或阈值对待测物进行分析的数学模型作详细描述。

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

有关软件研究资料的详细内容，建议按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求进行编写。

3.3 如产品涉及医疗器械网络安全，应单独提交一份网络安全描述文档。

产品涉及医疗器械网络安全是指具有网络连接功能以进行电子数据交换或远程控制（其中网络包括无线、有线网络，电子数据交换包括单向、双向数据传输，远程控制包括实时、非实时控制），或者采用存储媒介以进行电子数据交换（其中存储媒介包括但不限于光盘、移动硬盘和 U 盘）。

有关网络安全描述文档的具体要求，建议参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》。

#### （九）产品技术要求的主要性能指标

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

#### 1. 产品名称、产品型号/规格及其划分说明

内容应与综述资料的相应内容保持一致。

应明确软件组件（包括嵌入式软件和控制型软件）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 正常工作条件

2.1.1 环境温度：10℃～30℃；

2.1.2 相对湿度：20%～80%；

2.1.3 大气压力：86.0kPa～106.0kPa；

2.1.4 电源要求：AC220V，50Hz。

注：2.1.1～2.1.4 中的条件与生产企业标称不一致时，以产品标称为准。生产企业需在产品技术要求中进行说明。电池或供电明确标识电池类型、电压。直流电池注明直流电压、电池规格。

##### 2.2 外观

在自然光下以正常视力或矫正视力目视检查，应满足如



下要求：

2.2.1 外观整洁，无裂纹或划痕，无毛刺等缺陷，文字和标识清晰；

2.2.2 分析系统运动部件运行平稳，无卡住突跳；

2.2.3 紧固件连接牢固可靠，不得有松动；

2.2.4 信息显示应完整、清晰。

### 2.3 分辨率

可选用以下方法之一：

2.3.1 测试质控条：重复测定 10 次，应能区分反射率范围为[0.30, 0.40]且反射率差值不大于 0.01 的一对质控条。

转化为计算公式，具体应满足：

$0 < A1 - A2 \leq 0.01$ ，每次都满足  $S1 - S2 < 0$ 。

其中：

A1——质控条 1 反射率；

S1——质控条 1 响应值；

A2——质控条 2 反射率；

S2——质控条 2 响应值。

2.3.2 使用配套试剂测试样本：重复测定 10 次，应能区分在医学决定水平处浓度差值不大于 15% 的一对样本。

转化为计算公式，具体应满足：

$0 < (X_2 - X_1) / X_2 \leq 15\%$ ，每次都满足  $S1 - S2 < 0$ 。

其中：

X<sub>1</sub>——样本 1 浓度；

S1——样本 1 测量结果；

X<sub>2</sub>——样本 2 浓度；

S2——样本 2 测量结果。

## 2.4 准确度

按如下优先顺序，可选用以下方法之一：

2.4.1 相对偏差：使用配套试剂，测试有证参考物质（明确标准物质编号），测量值记为（ $X_i$ ），按公式（1）分别计算相对偏差（ $B$ ），如果 3 次结果的相对偏差均不超过 $\pm 15\%$ ，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，并按公式（1）计算相对偏差，如果大于等于 19 次测量结果的相对偏差均不超过 $\pm 15\%$ ，即判为合格。

$$B = \frac{X_i - T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

$X_i$ ——每次测量值；

$T$ ——标准物质标示值。

2.4.2 比对试验：使用配套试剂，用不少于 40 例在测定浓度范围内不同浓度的临床样本，与临床化学或化学发光免疫分析试剂采用临床样本进行比对试验，用线性回归方法计算两组结果的相关系数  $r \geq 0.95$ ，医学决定水平 $\pm 20\%$ 浓度范围内样本的相对偏差应不超过 $\pm 15\%$ 。

## 2.5 重复性

可选用以下方法之一：

2.5.1 测试质控条：分别测试反射率范围为[0.20, 0.80]中高中低反射率的三条质控条，计算 10 次测量结果的平均值（ $M$ ）和标准差（ $SD$ ），按公式（2）计算变异系数（ $CV$ ），应不大于 3%。

$$CV = \frac{SD}{M} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (2)$$

式中：

CV——变异系数；

SD——10 次测量结果的标准差；

M——10 次测量结果的算术平均值。

2.5.2 使用配套试剂测试样本：分别测试线性范围内高、中、低三个水平浓度的样本，计算 10 次测量结果的平均值（M）和标准差（SD），按公式（2）计算变异系数（CV），变异系数（CV）应不大于 20%。

## 2.6 线性

可选用以下方法之一：

2.6.1 测试质控条：测试至少 5 条反射率均匀分布在[0.20, 0.80]的质控条，每个质控条测试 3 次，按公式（3）计算线性回归的相关系数（ $r$ ），应不低于 0.990。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (3)$$

式中：

$x_i$ ——反射率；

$y_i$ ——测量结果的算术平均值。

2.6.2 使用配套试剂测试样本：用超出厂家宣称线性范围上限浓度（活性）的样品和超出或等于线性范围下限浓度（活性）的样品，混合成至少 5 个稀释浓度（ $x_i$ ）。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（ $y_i$ ）。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。按公式（2）计算线性回归的相关系数（ $r$ ），应不低于 0.950。

2.7 通道一致性（如适用）

测试反射率范围为[0.30, 0.40]的质控条，每个通道测定同一质控条 3 次，分别计算各通道测定值的算术平均值 ( $\bar{x}_i$ ) 及总平均值 ( $\bar{x}_T$ )，按公式 (4) 计算各通道测量结果的相对极差 ( $R_p$ )，应不大于 5%。

(4) 
$$R_p = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}} \times 100\% \dots\dots\dots$$

式中：

$\bar{x}_{\max}$  ——  $\bar{x}_i$  中的最大值；

$\bar{x}_{\min}$  ——  $\bar{x}_i$  中的最小值。

注：多个平行检测位适用，单个检测位和多个转盘式检测位不适用。

2.8 稳定性

测试反射率信号值在仪器测量范围内的质控条，每次测试时质控条需进/出舱，连续测试 10 次，两次测试之间的间隔时间不小于 3 min，按公式(5)计算测量结果相对极差( $R$ )，应不大于 5%。

$$R = \frac{x_{\max} - x_{\min}}{x_T} \times 100\% \dots\dots\dots (5)$$

式中：

$\bar{x}_{\max}$  ——10 次测量结果中的最大值；

$\bar{x}_{\min}$  ——10 次测量结果中的最小值。

2.9 功能

一般应包含以下功能，企业还应根据产品的自身特点确

定其它功能。

2.9.1 自检功能；

2.9.2 录入校准信息功能；

2.9.3 结果的存储和查询功能；

2.9.4 故障提示功能；

2.9.5 数据接口（如适用）

明确传输协议/存储格式。

2.9.6 用户访问控制（如适用）

明确用户身份鉴别方法、用户类型及权限。

注：如产品具有网络连接功能，2.9.5 和 2.9.6 适用。

2.10 安全要求

应符合 GB 4793.1、GB 4793.9 和 YY 0648 的要求。

2.11 电磁兼容性

应符合 GB/T 18268.1 和 GB/T 18268.26 中 I 组 B 类设备的要求。

2.12 环境试验

应符合 GB/T 14710 的要求。

注：分辨率、重复性、线性、通道一致性试验方法中所用质控条反射率建议参照附 1 所述方法进行溯源，并应明确制备及赋值方法。具体制备、计量、使用方法见附 1。

产品技术要求中性能指标项目的具体要求应与性能研究资料保持一致，并具有确定的研究资料依据。

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

品的选取应考虑产品适用范围、性能指标、安全指标、结构组成等，具体原则如下：

1.覆盖按最不利的原则确定，不能覆盖的差异性应分别检测；

2.涉及安全性、有效性的关键件应一致，不一致的应分别检测。关键件一般包含：信号采集装置、电源变压器、用作瞬态过压限制装置的电路、显示屏、熔断器或熔断器座、设备外壳材料、高完善性元器件及电源开关等。

3.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，需由出具检验报告的医疗器械检验机构提供相关说明（可在预评价意见中体现）。

#### （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

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。

##### 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。提交研发、生产、检验场地布局图。明确不同工序的完成地点。

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

## （十二）产品的临床评价要求

该产品的临床评价应符合《医疗器械注册管理办法》和《医疗器械临床评价技术指导原则》（以下简称《原则》）的要求。

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》（以下简称《目录》），该产品列入免于进行临床试验的医疗器械目录中。所以根据《原则》的要求，注册申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料和申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比说明。具体需提交的临床评价资料要求如下：

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《原则》附件1）和相应支持性资料。

提交的上述资料应能证明申报产品与《目录》所述的产品具有等同性。若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应按照《原则》其他要求开展相应临床评价工作。

## （十三）产品的不良事件历史记录

如涉及，应关注同品种产品的不良事件历史记录。

## （十四）产品说明书和标签要求

### 1.产品说明书

产品说明书应当符合《医疗器械说明书和标签管理规

定》和 YY/T 0466.1 中的相关要求，结合产品特点一般应当包括以下内容：

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，进口产品还应当载明代理人的名称、住所及联系方式；

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 医疗器械注册证编号；

1.5 产品技术要求的编号；

1.6 产品性能、主要结构组成、适用范围

1.6.1 主要结构组成

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

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

建议对软件的全部功能（包含安全功能）进行描述，明确软件发布版本。重点对用户界面的整体情况、各功能窗口涉及的操作功能、通讯接口及协议进行介绍。如产品涉及医疗器械网络安全，说明书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）与安全软件更新的相关要求。

### 1.6.2 适用范围

与综述资料中描述保持一致。

### 1.6.3 工作原理

建议对申报产品采用的工作原理进行详细描述。

### 1.6.4 性能指标

建议写明以下内容：产品基本参数（主机尺寸、整机重量、工作波长范围、测试通道、接口类型、开机预热时间、功耗等）、正常工作条件（温度、湿度、大气压力、电源要求）、电气安全（瞬态过压类别、污染等级）、电磁兼容信息（分组、分类）、检测时间、整机性能指标（分辨率、准确度、重复性、线性、稳定性、通道一致性）、控制和显示模块的信息、产品功能等。

## 1.7 禁忌症、注意事项、警示以及提示的内容

### 1.8 安装和使用说明或者图示

建议包括：产品安装说明及技术图、线路图；产品正确安装所必须的环境条件及鉴别是否正确安装的技术信息；其他特殊安装要求等。

建议以图示加文字的形式详细描述与配套试剂的具体操作方法，包括校准、质控、样本处理、检测程序、结果传输和打印等步骤。显示屏上用户界面如何操作应有详细的图示和文字描述。

## 1.9 产品维护和保养、特殊储存、运输条件、方法

### 1.9.1 维护和保养

建议以文字加图示的方式对使用者能够进行的维护保

养措施，包括不同周期（如每日、每周、每月）维护项目和方法。重点零部件维护的周期和方法可详细描述。

### 1.9.2 故障排除

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

建议在列明可由使用者自行排除的故障基础上，加注以下内容：当仪器出现故障，但显示的错误代码不在上表内，应立即停止操作，并联系客服工程师。

### 1.10 生产日期，使用期限或者失效日期

注明产品的生产日期，使用期限或者失效日期。使用期限或者失效日期应当根据产品有效期研究资料的内容写明具体日期，并注明确定依据。建议注明关键部件的推荐使用寿命。

考虑到仪器维护、保养、维修的情况，建议申请人可在产品说明书中注明有效期的同时，加注以下内容：“在使用过程中，用户应当按照产品说明书的要求对产品进行维护、保养和维修。在维护、保养和维修后，经确认仍能保持基本安全性和有效性的产品，可以正常使用”。

1.11 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

1.12 医疗器械标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释

1.13 说明书的编制或者修订日期

## 2.最小销售单元的标签样稿

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

### 三、审查关注点

#### （一）注册产品技术要求的编制要求

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，并按国家药品监督管理局公布的《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编制。

#### （二）临床评价

未完全符合《目录》要求的“胶体金试纸分析仪”产品，应进行临床试验。关注产品的临床试验方案是否能验证产品的预期用途，临床试验结论是否明确。

#### （三）性能评价

产品性能指标采用两种评价方式：其一是采用标准质控条进行评价，其二是与配套试剂组成检测系统进行评价。采用经计量的质控条评价仪器的分辨率、重复性、线性、通道一致性（如适用）等指标，可以排除试剂因素独立评价仪器。但在第一种方式无法实现的前提下可采用与试剂配套评价的方法。

原则上分辨率、重复性、线性评价应采用相同评价方式，即均采用质控条进行评价或者均采用配套试剂进行评价。

#### （四）质控条的来源及溯源

若采用质控条进行评价，质控条可按照附 1 进行制备并计量。

### （五）风险分析

产品的主要风险是否已经识别、分析、判定，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。

### （六）检测报告

检测报告中电磁兼容检验应与电气安全检验关联。

### （七）产品变更

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

### （八）其它特殊要求

如为全自动仪器，还应包括对加样装置的功能性指标要求：加样量、加样准确度、加样精密度等。如有温控模块，还应符合 GB 4793.6 的要求。

## 四、编写单位

北京市医疗器械技术审评中心。

附：质控条的制备及计量校准方法

附

## 质控条的制备及计量校准方法

### 一、质控条的制备方法

#### （一）质控条的图像处理设计方法

由于质控条测量线宽度一般仅有 1mm 宽左右，现有的反射率测量设备无法直接测量质控线条的反射率值，因此考虑在制备质控条时同时制备大面积反射率测量区域用于计量校准。由于采用相同的纸张和相同的影印设备，通过实验证明此条件下同样图像设置的不同测量区域反射率差异可以忽略。

通过 PhotoShop 等图像处理软件设计图 A.1 所示的质控条。图中 A1~A6 代表不同的反射率卡。设计步骤如下：

- 1.在图像处理软件中按照图 A.1 所示布局设计相应尺寸的质控条区域框，包括设计质控线（C 线）、检测线（T 线），质控条尺寸及 C 线、T 线的位置建议与实际试剂条产品的尺寸和位置完全一致。如图 A.1 所示，某一反射率的质控条可以一次做 3 条或更多，预留今后使用。

- 2.在某一质控条下方设计尺寸大于 20mm×20mm 的区域框作为计量质控条反射率的实际测量区域。

- 3.以上两个步骤仅为尺寸框设计，设计完毕后将图像处理软件设置为 RGB 模式对这些区域框进行着色填充。A1~A6 区域填充的 RGB 设置值如表 A.1 所示。T 线的填充设置与下方的“计量校准用测量灰度块”填充设置完全一致。C 线

的填充设置根据企业情况，自行设定。

B1~B6 属于反射率接近的质控条，用于考察被测设备的分辨率特性。制备方法与 A1~A6 类似，但填充区域的 RGB 设置值如表 A.2 所示。

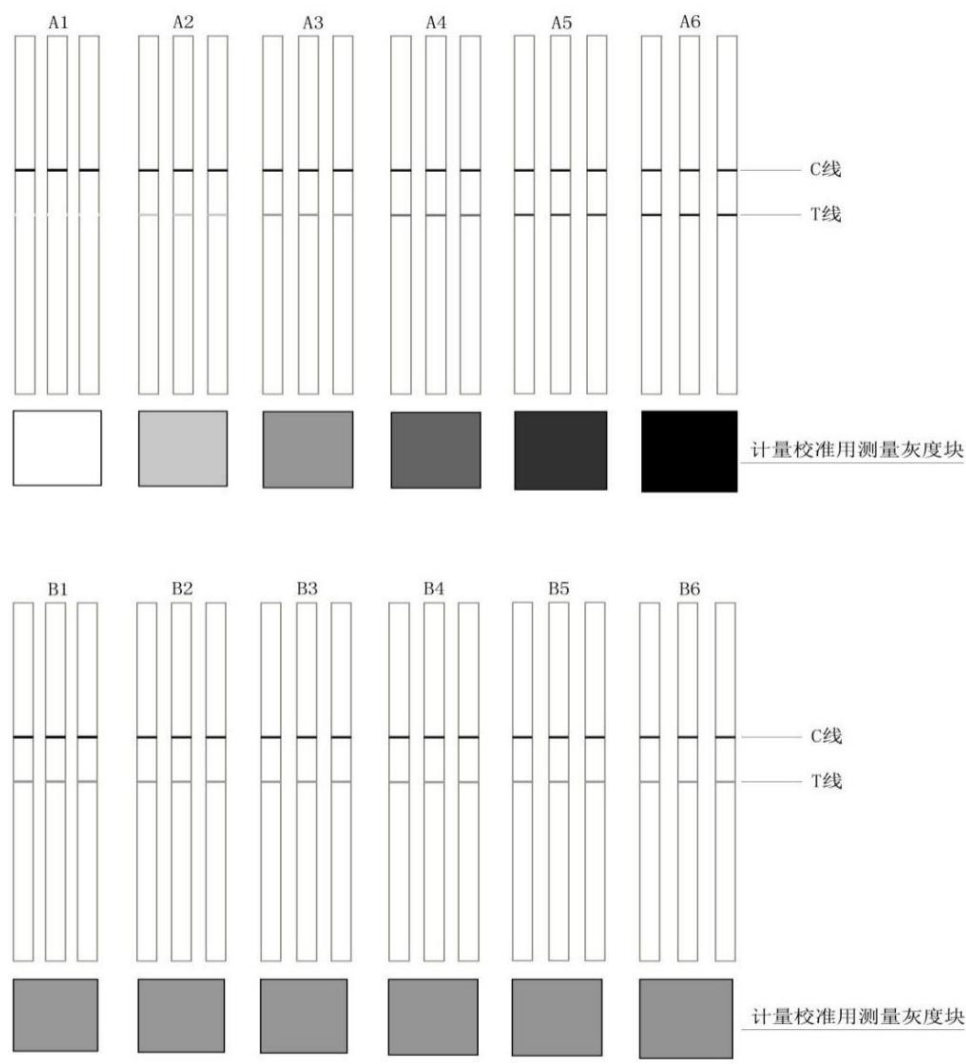


图 A.1 质控条示例

表 A.1 A1~A6 区域填色 RGB 设置值

| 卡号 | R 值 | G 值 | B 值 |
|----|-----|-----|-----|
|----|-----|-----|-----|

|    |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|
| A1 | 246 | 246 | 246 |
| A2 | 224 | 224 | 224 |
| A3 | 198 | 198 | 198 |
| A4 | 188 | 188 | 188 |
| A5 | 171 | 171 | 171 |
| A6 | 158 | 158 | 158 |

表 A.2 B1~B6 区域填色 RGB 设置值

|    |     |      |     |
|----|-----|------|-----|
| 卡号 | R 值 | G 值  | B 值 |
| B1 | 195 | 195  | 195 |
| B2 | 194 | 194  | 194 |
| B3 | 193 | 193  | 193 |
| B4 | 192 | 192  | 192 |
| B5 | 191 | 1191 | 191 |
| B6 | 190 | 190  | 190 |

(二) 质控条打印设备及纸张要求

质控条设计完成后需要由高分辨率彩色影印设备打印完成。纸张材料为一般性白色相纸即可，但要求纸张为毛面（非亮镜面）。

二、质控条的计量方法

(一) 计量校准用测量灰度块准备

如图 A.1 所示，将打印制备的“计量校准用测量灰度块”沿边缘裁剪下来，得到 A1~A6、B1~B6 共 12 个计量校准用测量灰度块。

(二) 计量校准用测量灰度块反射率测量

裁剪得到的计量校准用测量灰度块可采用市售反射式

光学密度计进行反射率测量。也可按照如下测量方式进行测量：

如图 A.2 所示，以 2856K A 光源呈 45°角照射标准反射率白板（其反射率经计量部门在“45/0”条件下校准）和被测样品表面，采用瞄点式亮度计分别读取标准反射率白板和被测样品表面亮度值。测量过程中标准反射率白板以及被测样品表面与照射光源相对位置不变。

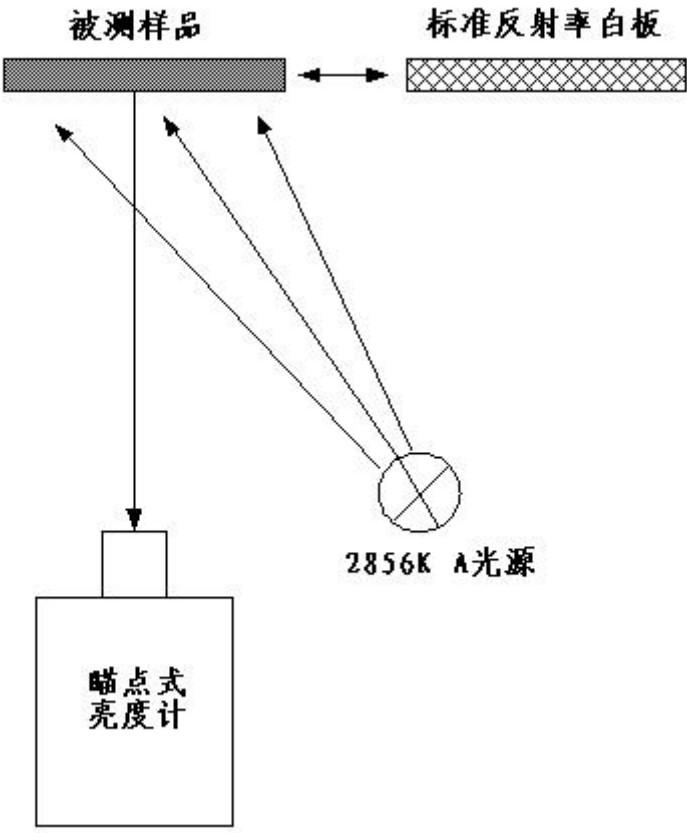


图 A.2 反射率测定示意图

（三）计量校准用测量灰度块反射率值计算

按公式（A.1）计算计量校准用测量灰度块反射率值。

$$R_n = R_{std} \times \frac{L_n}{r} \dots\dots\dots (A.1)$$

式中：



$R_n$ ——序号为  $n$  的计量校准用测量灰度块的反射率值；

$R_{std}$ ——标准反射率白板的反射率标准值；

$L_n$ ——序号为  $n$  的计量校准用测量灰度块的亮度测量值；

$L_{std}$ ——标准反射率白板的亮度测量值。

依照以上方法测量次数需大于 2 次，取算术平均值作为最终结果。

#### （四）质控条反射率值

裁剪的计量校准用测量灰度块按上述方法计算反射率值，此系列反射率值即为所需质控条的反射率值。

#### （五）通过以下几种方式进行溯源

1.反射式光学密度计具有国家各级计量机构的计量校准报告。

2.自行制备反射率测量卡，由国家各级计量机构按照上述方法进行测量并出具计量校准报告。

3.委托国家各级计量机构按照上述方法制备质控条并出具计量校准报告。

#### （六）质控条计量溯源有效期及保存方法

质控条裁剪并经过计量后应妥善保存，防潮、防污染、防长时间强光照射。妥善保管的质控条其量值计量有效期建议为 1 年。