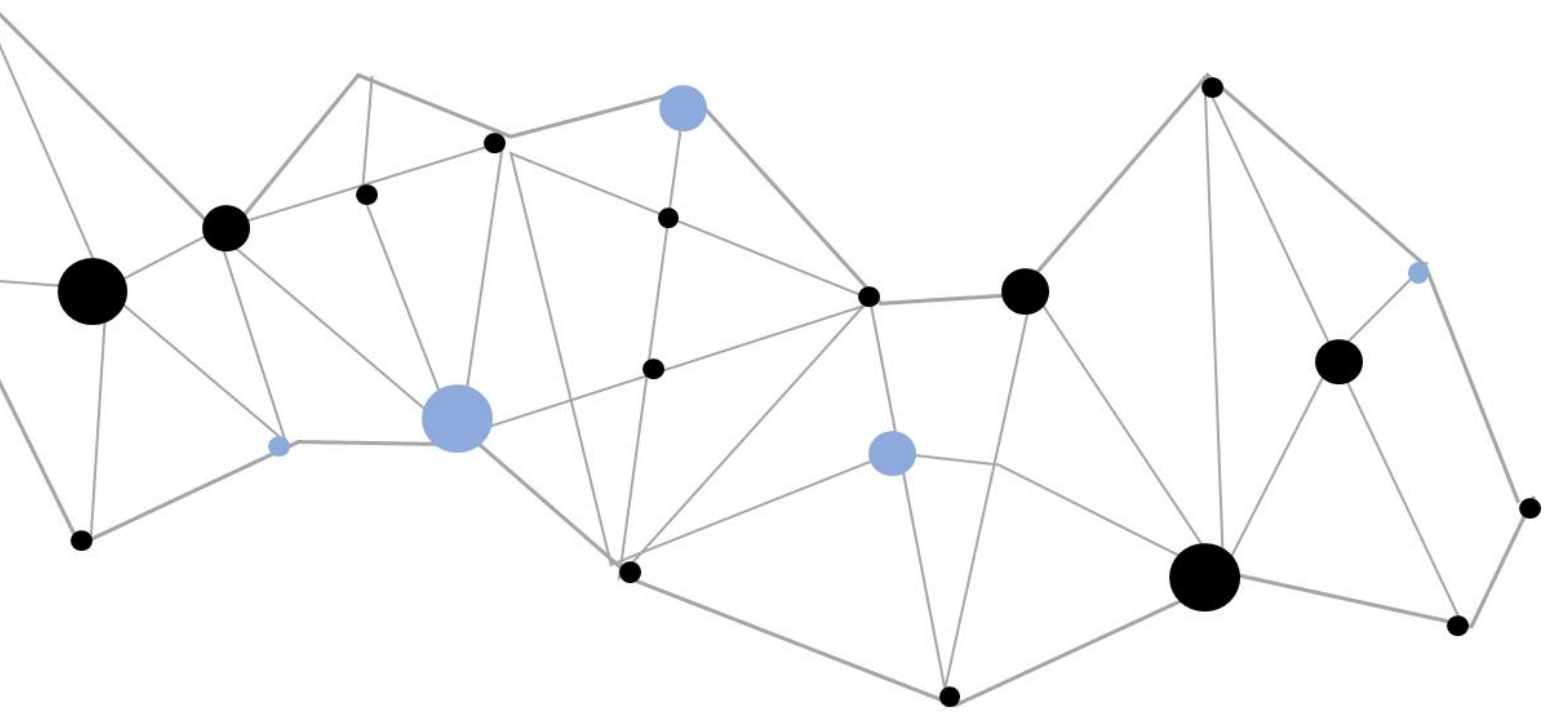
2021

指 导 原 则 汇 编

仅供学习使用



整理 华建

依据中国器审中心网站公开文本整理

国家药监局已发布的医疗器械

注册技术审查指导原则汇编

2021-12-31

本文汇总自国家药监局医疗器械技术审评中心网站指导原则文本库。

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

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

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

指导原则文本库链接如下：

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

附件 14

抗缪勒管激素测定试剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对抗缪勒管激素测定试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对抗缪勒管激素测定试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供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、适用范围

抗缪勒管激素测定试剂用于体外定量检测人血清、血浆等样本中抗缪勒管激素（Anti-Müllerian Hormone，AMH）的含量。本指导原则适用于以酶标记、（电）化学发光标记等标记方法为标记抗体，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 AMH 的免疫分析试剂，不适用于免疫层析法、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以及

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请单独注册的抗缪勒管激素校准品和质控品，但适用处可参照执行。

依据相关规定，抗缪勒管激素测定试剂管理类别为II类医疗器械，分类编码为6840。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称及分类编码

产品名称应与所采用的方法学一致，如抗缪勒管激素测定试剂盒（磁微粒化学发光法）。分类编码：6840。

2.注册单元划分

应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》中体外诊断试剂注册单元划分相关要求。

3.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的包装规格、主要组成成分，以及每个包装规格的标识（如货号、器械唯一标识等）和描述说明。

4.主文档授权信

如适用，申请人应当对主文档引用的情况进行说明。申请人应当提交由主文档所有者或其备案代理机构出具的授权申请人引用主文档信息的授权信。授权信中应当包括引用主文档的申请人信息、产品名称、已备案的主文档编号、授权引用的主文档页码/章节信息等内容。

5.既往沟通记录

在产品申报前，如果申请人与监管机构针对申报产品以会议形式进行了沟通，或者申报产品与既往注册申报相关。应当提供相关内容（如适用）。

如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通。

（二）非临床资料

1.产品风险管理资料

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、风险评价和相应的风险控制。（参考 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》）

以下依据 YY/T 0316 的附录 E 和附录 H 从五个方面提示性列举了试剂盒可能存在的危害因素，提示审查人员可从以下方面考虑。

危害类型	可预见的事件及事件序列	危害的处境	可发生的损害
生物危害	样本可能携带病毒，不当接触可能导致传染	操作者不当操作接触到含病毒的样本	严重时导致操作者感染
	试剂包装密封性不够	试剂泄漏	泄漏物与人体接触导致生物学或化学危害
使用危害和功能失效	试剂盒的操作者培训不充分	操作者没有正确测量	严重时病情诊断错误，延误治疗
	不正确的试剂、样本储存	试剂组分、样本待测物活性下降或失效	严重时病情诊断错误，延误治疗
	生产、检验过程的控制不充分	不合格试剂流入市场	严重时病情诊断错误，延误治疗

依据中国器审中心网站公开文本整理

	样本中存在较高浓度的干扰物质或交叉反应物质，试剂盒检测结果受影响	出现较大的结果偏差	影响临床医生对患者病情判断，可造成漏诊或错误的诊疗
	样本分析物浓度过高时，试剂盒存在钩状效应	样本分析物浓度过高导致较大的结果偏差	影响临床医生对患者病情判断，可造成漏诊或错误的诊疗
信息危害	不完整的适用说明书	操作者没有正确测量	严重时病情诊断错误，延误治疗
	试剂盒预期用途、检验方法的局限性、检验结果的解释、检验方法、性能指标、注意事项描述不完全	试剂盒使用错误	严重时病情诊断错误，延误治疗
环境危害	没有提供废液处置的方式	废液没有按要求处置	污染环境
化学危害	试剂盒含过高浓度的危险化学品	潜在的剩余试剂、废液或废品溢出、未经处理排放、处理不当	废液造成化学危险和环境污染

2.产品技术要求及检验报告

2.1 产品技术要求

应当根据分析性能评估的结果，依据国家标准、行业标准及有关文献资料，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的规定编制。

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（如适用）、检出限、准确度、线性区间、精密

度（重复性、批间差）、稳定性等。申请人应根据产品设计、技术原理和临床意义，科学合理地进行量值溯源或者设置企业参考品。

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。应包括但不限于外观、装量（如适用）、正确度、均匀性（瓶内均匀性、瓶间均匀性）、校准品溯源性等。冻干型校准品和质控品还应检测水分含量和复溶稳定性。如该类产品发布了行业标准，产品技术要求的相关要求应不低于行业标准的要求。

2.2 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，可提供申请人出具的自检报告或委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。申请人应在保证产品原材料和生产工艺稳定可靠的基础上，采用在符合医疗器械质量管理体系的相关要求的条件下生产的产品进行检验。如有相应的国家法规发布或更新，按其要求执行。

3.分析性能评估资料

申请人应提交对试剂进行的所有分析性能评估的研究资料。分析性能评估用产品应为原材料和生产工艺经过选择和确定后，在有效质量管理体系下生产的产品。分析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分析性能评估的文件进行。

分析性能评估应包括但不限于空白限、检出限与定量限、正确度、线性区间与可报告区间、精密度、分析特异性、钩状效应

依据中国器审中心网站公开文本整理

（如适用）等。

对于以下每项分析性能的评估都应包括具体研究方法、研究方法选择的理由、可接受标准、试验数据、统计分析、提供证据的总结以及证据充分性的论证或者此项研究不适用的说明等详细资料。有关分析性能评估的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括试验地点、适用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源等：

3.1 空白限、检出限与定量限

试剂的检出能力应包括空白限（LoB）、检出限（LoD）与定量限（LoQ），是评估该试剂测量区间下限的指标。LoB 总是低于 LoD，而 LoD 则低于或等于 LoQ。

3.2 正确度

对测量正确度的评价包括：使用参考物质的正确度评价、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。

3.2.1 使用参考物质的正确度评价

将具有互换性的有证参考物质/公认的参考品、标准品或参考测量程序赋值的临床样本作为样品分别按照待测试剂盒说明书的步骤进行检测，每个样品分别重复检测 3 次，取测试结果记为（X_i），按公式（参考 YY/T 1589）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，并分别按照公式计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求，则正确度符合企业规定要求。

注：不可采用产品校准品、申报试剂检测系统定值的质控品

进行正确度评价。

3.2.2 方法学比对

采用参考测量程序或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为比较测量程序，与拟申报试剂同时检测一批临床样品（至少 40 例样本），临床样本的浓度水平应覆盖申报试剂的测量区间并尽量均匀分布，从测定结果间的差异估计拟申报试剂与比较测量程序间的偏倚。

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；在医学决定水平处，利用回归方程计算预期偏差。

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。

3.2.3 回收试验

将标准溶液/高浓度参考物质或分析物纯品加入临床样本中，配制成回收样品，进行检测。标准溶液/高浓度参考物质的体积与临床样本的体积比应不会产生基质的变化，一般加入体积不超过总体积的 10%。

检测至少三个水平的回收样品，代表试剂测量区间内的高、中、低浓度，其中一份回收样品的浓度应在医学决定水平或参考区间上、下限附近。每个浓度应进行多次重复检测。

按公式（参考 YY/T 1589）计算回收率，建议回收率应在 85%～115%范围内。

3.3 测量范围

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.3.1 线性区间

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床试验样本相似，但不可采用含有对测定方法具有明确干扰作用物质的样本。理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的人血清（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。

建立线性区间需在预期测定范围内选择 7～11 个浓度的样本（建议用高值和低值浓度的样本按比例精确配制），可比预期的线性区间宽 20%～30%，每个浓度样本检测 2～4 次。采用合理的统计方法结合图示评价检测结果是否呈线性，逐渐减少浓度点，直到有可接受的线性区间。统计方法建议采用多项式回归分析，对回归方程进行线性检验，需要时进行非线性程度判断。建议纳入重复性的检查，并设置合理的接受标准。

验证线性区间需采用 5 到 9 个不同浓度的样本，覆盖整个线性区间，每个浓度样本检测至少 2 次。统计方法可采用多项式回归分析，或直线拟合后分析线性回归方程、线性相关系数（r）及偏差的方法。

3.3.2 可报告区间

如对超出线性区间的浓度样本可进行稀释后检测，应研究适用的稀释液和声称的稀释倍数，从而确定试剂的可报告区间。

3.4 精密度

精密度的评价包括重复性、中间精密度和再现性内容，评价时充分考虑影响精密度的条件：如操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次（lot）、校准（校准品批次，校准周期）、运行（run）、时间、地点、环境条件（实验室温度、湿度、空气质量、管理等）等。

精密度研究用样本一般为临床实际检测样本或其混合物，必要时可进行稀释、添加或采用基质合理的质控品。样本浓度一般包括测量区间高、中、低在内的3～5个水平，应有医学决定水平或参考区间上、下限浓度附近的样本。精密度研究可能涉及多天、多地点检测，应确保样本的稳定性和一致性，可将样本等分保存。

3.5 分析特异性

3.5.1 交叉反应：对易产生交叉反应的其他抗原、抗体等进行验证，如促黄体生成素（LH）、抑制素A、抑制素B、激活素A、激活素B、激活素AB、促卵泡生成激素（FSH）、转化生长因子-β（TGF-β）等，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。

3.5.2 干扰物质

3.5.2.1 内源性干扰物的影响

样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、胆固醇、脂肪乳、甘油三酯、胆红素、类风湿因子、抗核抗体（ANA）、抗人抗鼠抗体（HAMA）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。

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、医学决定水平或参考区间上、下限附近样本的方式进行验证，建议采用至少两个分析物水平的样本。方法为对模拟添加样本分别进行验证，样本量选择应体现一定的统计学意义，说明样本的制备方法及干扰试验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.5.2.2 外源性干扰物的影响

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（每种抗凝剂样本至少 20 例），应包含医学决定水平或参考区间上、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。

常用药物的干扰，如氨苄西林、抗坏血酸、乙酰水杨酸、对乙酰氨基酚、可待因、布洛芬等。

3.5.2 资料中所提到的干扰物质，其干扰程度均不应使用模糊的描述方式，而应细化到干扰量，并提供相应的试验数据予以支持。申请人应根据产品特点选择潜在的干扰物质进行验证。

研究结果建议在说明书中进行说明。

3.6 钩状效应（如适用）

说明不会产生钩状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。

3.7 校准品和质控品的性能指标（如适用）

根据相关标准，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。如有国家（国际）标准品，试剂盒配套校准品应根据相关标准的要求溯源至国家（国际）标准品，

也可自行建立溯源体系。如校准品或质控品的基质不同于临床适用样本类型，还应提交基质效应的相关研究资料。（参考 GB/T 21415《体外诊断医疗器械生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》）

3.8 其它需注意问题

3.8.1 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。

3.8.2 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；如不存在性能差异，需要详细说明不同规格间的差别及可能产生的影响。

4.稳定性研究资料

4.1 试剂稳定性

试剂稳定性主要包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性、机载稳定性等研究，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。

试剂稳定性的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】中进行详细说明。

4.2 样本稳定性

样本稳定性主要包括室温、冷藏、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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

样本稳定性的研究结果应在说明书【样本要求】中进行详细说明。

5.参考区间确定资料

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，应对性别及女性不同年龄段进行分组研究，例数应符合统计学要求。（建议参考 CLSI 或 WS/T 等相关文件进行研究。）

参考值研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

6.其他

6.1 主要原材料研究资料（如需提供）

应提供主要原材料如抗原-抗体、酶、信号标记物、固相载体等的来源、选择、制备方法的研究资料及其质量标准的制订资料、评价结果和质量分析证书（COA），并详细描述原材料的技术指标和验收标准。主要原材料的研究资料具体要求如下：

6.1.1 抗体的选择及质量标准

明确抗体的生物学来源，提供抗体纯度、效价、功能性试验等详细试验资料。

抗体如为自行生产，提供抗体的详细生产及鉴定过程。

6.1.2 校准品（如适用）和质控品（如适用）的原料选择、制备、定值试验资料。

6.1.3 申请人应根据相关标准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）。（参考 GB/T 21415《体

外诊断医疗器械生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》）

6.2 主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

应包括以下内容：

6.2.1 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。

6.2.2 产品反应原理介绍。

6.2.3 抗体包被工艺研究：申请人应考虑如包被抗体浓度、包被缓冲液种类及添加量（如适用）、包被时间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。

6.2.4 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。

6.2.5 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。

6.2.6 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

6.2.7 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，通过试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，通过研究结果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的研究资料。

6.2.8 固相载体、信号放 2 大系统、显色（发光）系统、酶作用底物等的介绍及研究资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）临床评价资料

临床试验总体要求及临床试验资料的内容应符合《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》和《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》临床研究资料有关的规定，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的一致性。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。

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）符合要求的临床试验机构开展临床 2 试验。

2.2 临床试验机构应当具备临床试验所需的专业技术水平、组织管理能力、伦理审查能力以及与所开展临床试验相适应的试验条件、设施设备等。针对本产品的特点，还应当特别注意临床试验机构日常诊疗工作中患者的性别及年龄分布。

临床试验研究者和参与临床试验的人员应具有设计并实施相关临床试验的能力、熟悉相关检测技术、能够对检测结果进行正确判读。临床试验统计学负责人应为有相关专业背景和专业能力的从业人员。

临床试验研究者应了解必要的临床试验法规要求。临床试验机构应能够确保相关临床试验严格按照预定方案实施，并能够配

合产品注册申报过程，包括进行必要的补充试验、配合临床试验真实性核查等。

3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、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一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉试验进程，尤其是数据收集过程。

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。在试验操作及读数过程中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相关性的判定标准。另外，入组的样本类型应当同时符合考核试剂及对比试剂的要求。

4.研究对象选择

4.1 临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。企业在建立病例纳入标准时，应考虑到人群中不同年龄、性别等的差异。在进行结果统计分析时，建议对各类人群进行分层分析。

4.2 总体样本数不少于 200 例，在报告范围内的各个浓度水平均应有一定量的样本例数，并 2 着重考虑对医学决定水平的检测性能进行充分验证。

如果考核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

依据中国器审中心网站公开文本整理

试者的自身血清、血浆样本测试结果间的一致性（采用考核试剂检测），样本浓度的分布应与总体样本的分布情况一致。

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。

4.3 各临床试验机构样本量和受试者基线特征分布应相对均衡。

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 2 交叉反应的样本，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 2 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。对于比对试验的一致性研究，最常用是对考核试剂和对比试剂两组检测结果

的相关性分析，用相关性分析验证两种试剂结果的相关性，考核试剂与对比试剂定量值结果应具有相关性。同时，采用Bland-Altman法，通过计算一致性限度，评价两种检测结果的一致性。一致性限度应在临床所能接受的界值范围内。

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》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。

（四）产品说明书和标签样稿

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。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。最小销售单元标签样稿内容应当符合相关法规、规章、规范性文件、强制性标准的要求。

以下内容仅对抗缪勒管激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】

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。检验的方法或者原理应明确到细分的具体方法学。如：抗缪勒管激素测定试剂（磁微粒化学发光法）。

名称中不应当出现定性/定量等内容。

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）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 试剂盒用于体外定量检测人×××样本中的抗缪勒管激素。其中，×××应写明适用的样本类型为血清、血浆等，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 建议对所包被和标记的抗体生物学来源进行简单介绍。

5.3 对于校准品和质控品（如适用）：

5.3.1 注明校准品的生物学来源、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、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、提供混合或稀释等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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

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见标签

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。

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试验造成的影响。

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】详细说明试验操作的各个步骤

9.1 试验环境：温、湿度条件及试剂复温等要求。

9.2 试剂使用方法、注意事项，试剂开封后注意事项等。

9.3 明确样本检测的操作步骤。

9.4 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。

9.5 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。

9.6 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年龄段，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包括样本情况（入选人群）、试验方法、统计方法等。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】

应对所有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，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。

11.2 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.【检验方法局限性】至少应包括以下内容：

12.1 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抗缪勒管激素的最低浓度，或浓度达到一定数值时未发生钩状效应。

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）。

12.4 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、

依据中国器审中心网站公开文本整理

其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

13.【产品性能指标】详述以下性能指标：

至少应包括：检出限、准确度、线性、精密度（重复性、批间差）。

临床试验结果：简要介绍参比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

14. 【注意事项】应至少包括以下内容：

14.1 有关试验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

14.2 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）。

14.3 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 HIV、HBV、HCV 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。

14.4 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。

14.5 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。

14.7 注明本品仅用于体外诊断。

15.【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义（参考 YY/T0466.1），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》的要求编写。

（五）质量管理体系文件

包括生产制造信息、质量管理体系程序、管理职责程序、资源管理程序、产品实现程序、质量管理体系的测量、分析和改进程序、其他质量体系程序信息以及质量管理体系核查文件。

三、参考文献

[1]GB/T 21415，体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性[S].

[2] 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[S].

[3] YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[4] [5]YY/T 1579，体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价[S].

[5]冯仁丰.临床检验质量管理技术基础[M].上海科学技术文献出版社,2007.

[6]尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M].人民卫生出版社,2015.

四、编写单位

编写单位：重庆市医疗器械技术审评认证中心。

参与单位：广东省药品监督管理局审批认证中心

北京市医疗器械技术审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 13

叶酸测定试剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对叶酸测定试剂盒注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对叶酸测定试剂盒的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供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

叶酸测定试剂用于体外定量测定人血清或血浆叶酸（Folate，FA）的含量。

本指导原则适用于以化学发光免疫分析法为基本原理，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体的酶促及非酶促化学发光免疫分析测定试剂盒。本指导原则不适用于：用胶体金或其

他方法标记的定性或半定量测定叶酸的试剂（如试纸条等）。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

产品名称一般由三部分组成。第一部分：被测物名称；第二部分：用途，如测定试剂盒；第三部分：方法或者原理，如化学发光免疫分析法等，本部分应当在括号中列出。

2.分类依据

根据《体外诊断试剂分类子目录》，叶酸测定试剂管理类别为二类，分类编码为 6840。

3.注册单元划分

叶酸测定试剂盒如包含不同的包装规格，不同规格间仅试剂组分装量或检测数有差异，原则上划分为同一注册单元；如包含不同的包装规格，不同规格间除试剂装量或检测数的差异外，适用于不同的仪器机型，原则上划分为同一注册单元。校准品、质控品可以与配合使用的叶酸测定试剂合并申请注册，也可以单独申请注册。

（二）综述资料

叶酸是一种水溶性 B 族维生素，又称蝶酰谷氨酸。叶酸与核酸的合成有关，当叶酸缺乏时，DNA 合成受到抑制，骨髓巨红细胞中 DNA 合成减少，细胞分裂速度降低，细胞体积较大，细胞核内染色质疏松，称巨红细胞。这种红细胞大部分在骨髓内成熟前就被破坏造成贫血，称巨红细胞性贫血。因此，临床上检测人体样本中叶酸的含量，可用于辅助诊断巨红细胞性贫血。

综述资料包括技术原理、产品组成、原材料的来源及制备方

依据中国器审中心网站公开文本整理

法、主要生产工艺、包装描述、研发历程、预期用途、有关生物安全性方面、不良事件情况的说明等内容描述。

1.生物安全性（如适用）

描述产品中使用的生物材料或衍生物（如适用），包括生物学来源（如人、动物、病原体、重组或发酵产物）和组织来源（如血液）。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，对申报产品（包括校准品、质控品）进行检测，检测结果应均为阴性。其他动物源及微生物来源的材料，应当说明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并提供相关的文件。

2.不良事件和召回

提交申报产品上市情况，如适用不良事件和召回，应当以列表形式分别对申报产品上市后发生的不良事件、召回的发生时间以及每一种情况下申请人采取的处理和解决方案，包括主动控制产品风险的措施，向医疗器械不良事件监测技术机构报告的情况，相关部门的调查处理情况等进行描述。同时，应当对上述不良事件、召回进行分析评价，阐明不良事件、召回发生的原因并对其安全性、有效性的影响予以说明。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

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。应当提供下列内容，并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

对体外诊断试剂产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知和可预见的危害等方

面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析、风险评价、风险控制基础上，综合评价产品风险可接受，形成风险管理报告，应符合 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

2.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单

申报产品符合《体外诊断试剂安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于其中不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求及检验报告

3.1 产品技术要求

产品技术要求应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。产品技术要求应不低于 YY/T 1583《叶酸测定试剂盒（化学发光免疫分析法）》的要求。如有其他适用的国家/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。

3.2 产品检验报告

在保证产品原材料和生产工艺稳定可靠的基础上，采用在符合医疗器械质量管理体系相关要求的条件下生产的产品进行检验。

4.分析性能评估资料

申请人应当提交申报试剂所有性能评估资料，对于每项分析性能的评价都应包括研究方案、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、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、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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于本试剂，建议着重对以下分析性能进行研究：

4.1 准确度/正确度

申请人可根据实际情况选择下述方法的一项或几项进行研究。

4.1.1 使用参考物质的正确度评价

试剂盒测试可用于评价常规测量方法的有证参考物质。采用至少两个水平的参考物质，代表试剂测量范围的高、低浓度，进行重复检测（至少重复 3～5 次）。

注：优先考虑使用国家参考物质，如无国家参考物质可选用国际参考物质。

4.1.2 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。申报试剂和比较方法同时检测患者样本，通过比较两种方法之间的系统误差，进行申报试剂的准确度评价。应在多天进行检测，患者样本的浓度水平应覆盖申报试剂的测量范围并尽量均匀分布。

4.1.3 回收试验

将已知标准溶液/高浓度参考物质或被测物纯品加入临床样本中，配制成回收样品，进行检测。标准溶液/高浓度参考物质的体积与临床样本的体积比应不会产生基质的变化，一般前者体积不超过总体积的 10%。检测至少三个水平的回收样品，代表试剂测量范围的高、中、低浓度，其中一份回收样品的浓度在医学决定水平附近。每个浓度重复检测（至少重复 3～5 次）。

4.2 分析灵敏度

分析灵敏度是评估该试剂检测区间下限的指标，包括空白

限、检出限与定量限。申请人可根据产品的具体情况选择其适用的研究方法。

4.3 线性区间及可报告区间

4.3.1 线性区间

建立试剂线性区间所用的样本基质应与临床检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的人血清（或其他等效基质），且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。建立试剂的线性区间时，需要 7 到 11 个不同浓度的样本（建议用高值和低值浓度的样本按比例精确配制），建议比预期的线性区间宽 20～30%，每个浓度样本检测至少 2 次。在此范围内选择更多的浓度水平，依据试验结果逐渐减少浓度点，直到有可接受的线性区间。

4.3.2 可报告区间

如对超出线性区间的浓度样本可进行稀释后检测，应研究适用的稀释液和最大可稀释倍数，从而确定试剂的可报告区间。

4.4 精密度

针对本类产品的精密度评价应至少进行重复性和批间差的研究。建议选择至少 2 个浓度水平的样本进行精密度的研究，代表试剂测量范围的高、低不同浓度，并根据产品特性设定适当的精密度要求。

4.5 分析特异性

应评估干扰物质和交叉反应并提交研究资料。

4.5.1 交叉反应：易产生交叉反应的验证情况，建议至少验证与氨基蝶呤、甲氨蝶呤、亚叶酸等的交叉反应情况。

4.5.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，

依据中国器审中心网站公开文本整理

如高脂、黄疸、类风湿因子、嗜异性抗体等干扰因子对检测结果的影响。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，结果量化表示。

4.6 高剂量钩状效应（如适用）

说明不会产生高剂量钩状效应的最高分析物浓度，如需稀释，应注明对稀释液的要求、最佳或最大稀释比例。建议在产品说明书中明确钩状效应的研究结果。

过度稀释可能改变基质效应，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。

4.7 样本类型的研究（如适用）

如果试剂盒适用样本类型包括血清和血浆样本，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样本一致性的同源比对研究。

4.8 样本稳定性

申请人应充分考虑实际使用过程中样本采集、处理、运输及保存等各个阶段的条件，对不同类型样本的稳定性分别进行研究。样本保存需考虑室温保存、冷藏和冷冻等不同条件，可以选择合理的温度范围，每间隔一定的时间段对储存样本进行稳定性验证，从而确认不同类型样本的保存稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

4.9 校准品的量值溯源和质控品的赋值（如适用）

申请人应明确申报产品适用的校准品和质控品。

如申报产品包括校准品，根据 GB/T 21415《体外诊断医疗器械生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》要求，应当提交校准品量值溯源资料。

如申报产品包括质控品，应当提交在所有适用机型上进行赋值和验证的资料。

4.10 其他需注意问题

4.10.1 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。不同适用机型的反应条件如果有差异应分别阐述。

4.10.2 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，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

5.稳定性研究资料

稳定性研究资料应包括具体的实施方案、详细的研究数据以及研究报告，可参考 YY/T 1579《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。

5.1 实时稳定性

应提供至少三批申报产品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性研究资料。明确储存的环境条件（如温度、湿度和光照）及有效期。

5.2 运输稳定性

提交申报产品可在特定或者预期的条件下运输的研究资料，应说明产品正确运输的环境条件（如温度、湿度、光照和机械保护等）。

5.3 使用稳定性

依据中国器审中心网站公开文本整理

应包括所有组成成分的开封稳定性。适用时提交复溶稳定性、机载稳定性及冻融次数研究资料等。如涉及校准品，还应提交校准频率或校准稳定性研究资料。如涉及质控品，还应提交质控频率或质控品稳定性研究资料。明确产品使用的温度、湿度条件等。

6.参考区间研究

应提交建立/验证参考区间确定的方法和依据，说明确定参考区间所采用的样本来源，并提供参考区间研究的详细试验资料、统计方法等。如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。

7.主要原材料研究资料（如需提供）

7.1 主要原材料的选择、制备、质量标准及试验验证研究资料

7.1.1 提供测定试剂所用抗原/抗体的来源、筛选、制备、纯化、鉴定及质量标准等详细试验资料。如抗原/抗体为申请人自制，应提供详细的制备过程，确定该抗原/抗体作为主要原材料的依据，以及申请人对该抗原/抗体技术指标（如外观、纯度、蛋白浓度、效价、功能性试验等）的试验资料。如为申请人外购，提供选择该抗原/抗体为主要原材料的依据及对比筛选试验资料，提交申请人对该抗原/抗体技术指标的要求，详述原材料名称、生物学来源、外购方名称、质量标准等，提交供应商出具的抗原/抗体性能指标及出厂检验报告。原材料供应商应为该原材料的生产商，供应商应相对固定。

7.1.2 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，确定质量标准的研究资料。若为外购，应明确其供应商和质量控制标准。

8.生产工艺研究资料（如需提供）

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，相对稳定，能够保证产品质量的生产工艺。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》，申请人应按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。

（五）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《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和相关法规、规章、规范性文件的要求，内容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。结合叶酸本身的特点，对申报产品说明书的重点内容进行说明。

1.【产品名称】

1.1 通用名称：明确被测物名称、用途、方法或原理三部分内容。例如：叶酸测定试剂盒（化学发光免疫分析法）。名称中不应当出现样本类型、定性/定量等内容。

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。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：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叶酸的含量。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:说明与预期用途相关的临床适应症及背景情况。注:临床适应证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、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。

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，注明校准品的定值及其溯源性，溯源性应写明溯源到的最高级别。质控品的靶值范围。如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

6.【储存条件及有效期】

6.1 应明确未开封试剂的实际储存条件及有效期，开封后试剂的在机稳定期或开瓶稳定期。如注册单元含冻干粉状态的试剂，应明确复溶稳定期。

6.2 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。

6.3 对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数限制。

6.4 储存条件和有效期不应有模糊表述，如“常温”、“室温”，应明确贮存温度，如 2℃~8℃；稳定期限应以月或日或小时为单位。

6.5 增加“生产日期、使用期限或者失效日期：见标签”的字样。

7.【适用仪器】

适用仪器需写明厂家、仪器名称及具体型号，不能泛指某一系列仪器，如不同包装规格适用于不同的机型，写明适用关系，且与分析性能评估资料一致。

8.【样本要求】

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。

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试验造成的影响。

8.3 样本处理、运送及保存：明确样本处理方法、样本的保

依据中国器审中心网站公开文本整理

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，包括：

9.1 试验条件：试验环境的温度、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 明确样本检测的具体操作步骤，如样本和试剂的加样量、孵育时间及观察时间等。

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：质控品的使用方法、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等；建议在本部分注明以下字样：如果质控结果与预期不符，应分析原因并采取纠正措施。

10.【参考区间】

简要说明参考区间的确定方法。应注明常用样本类型的正常参考区间，简单介绍设定该参考区间所选健康人群的区域特征，建议注明“由于地理、人种、性别及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

对可能出现的结果进行合理的解释：

11.1 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。

11.2 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，应注明对稀释液的要求、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，结合分析性能评估中的干扰试验进行说明，结果应量化表示。明确不能使用溶血性样本。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】

说明该产品的主要性能指标。

14.【注意事项】

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

14.2 仅用于体外诊断。

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。

14.4 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。

14.5 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。

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《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的

依据中国器审中心网站公开文本整理

符号 第 1 部分：通用要求》。

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《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求编写。

18.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

注明该产品的注册证编号/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。

（六）质量管理体系文件

根据《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的要求，确保产品和质量管理体系符合性的具体要求。

三、参考文献

[1] GB/T 21415，体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性[S].

[2] 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[S].

[3] YY/T 1583，叶酸测定试剂盒（化学发光免疫分析法）[S].

[4] YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[5]YY/T 1579，体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价[S].

[6]王镜岩，朱圣庚，徐长法.生物化学[M]北京：高等教育出版社，2002

四、编写单位

广东省药品监督管理局审评认证中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 12

视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人（下文简称“申请人”）对视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）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。

本指导原则是对视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）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技术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》，本指导原则适用于按第二类医疗器械管理的视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法），用于检测人体样本中视黄醇结合蛋白的含量，临床上主要用于肝脏或肾小管损伤性疾病的辅助诊断，产品类别为：II-1 用

于蛋白质检测的试剂，分类编码为6840。

视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）是指利用免疫比浊法（如免疫透射比浊法、胶乳增强免疫比浊法等）对人血清、血浆或尿液的视黄醇结合蛋白（Retinol-Binding Protein，下文简称“RBP”）进行体外定量测定的试剂盒。

二、注册审查要点

（一）监管信息

申请人应描述试剂（盒）的产品名称、包装规格、主要组成成分、预期用途、储存条件及有效期等信息。

1.产品名称

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：视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）。

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。

3.主要组成成分

说明试剂包含主要组分的名称、数量、比例或浓度等信息。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。

4.预期用途

说明试剂盒用于体外定量检测人体样本中视黄醇结合蛋白的含量，应明确具体的样本类型如血清、血浆、尿液等，适用的

依据中国器审中心网站公开文本整理

样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。

5.储存条件及有效期

5.1 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冻干粉，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。

5.2 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。

5.3 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。

（二）综述资料

1.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、主要原材料研究资料（如需提供）、主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）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》的相关要求。相关描述应至少包含如下内容：

1.1 产品预期用途：描述产品的预期用途、与预期用途相关的临床适应症背景情况，明确样本类型，如临床适应症的发生率、易感人群，相关的临床或实验室诊断方法等。用于检测人体样本中视黄醇结合蛋白的含量，临床上主要用于肝脏或肾小管损伤性疾病的辅助诊断。

1.2 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、质量标准，主要生产工艺过程及关键控制点，校准品、质控品的制备方法以及校准品溯源和质控品定值情况（如有）。

1.3 有关生物安全性方面的说明：如试剂主要原材料中含有人源性材料须对有关传染病（HIV、HBV、HCV等）病原体检测情况予以说明，并提供相关的证明文件。如含有其他动物源及微生物来源的材料，应当提供相应的说明文件，证明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并对上述原材料所采用的灭活等试验方法予以说明。

1.4 有关产品主要研究结果的总结和评价。

1.5 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。

2.主要原材料研究资料（如需提供）

2.1 主要包括主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料，如抗体、胶乳颗粒等；质控品（如包含）、校准品（如包含）的原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品的溯源性文件，包括具体溯源链、试验方法、数据及统计分析等详细资料。

应详述试剂盒所用抗体的名称及生物学来源，若为申请人自制，应提交刺激免疫原名称及来源（天然或重组）等信息，提交抗体制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。注册人应明确该抗体质量标准的要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等）及确定依据；若抗体为申请人外购，则应详述抗体的名称及生物学

依据中国器审中心网站公开文本整理

来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述注册人对该抗体技术指标的要求。

2.2 其他辅助原材料的选择及验证资料，如反应缓冲液等，申请人应详述每一主要原辅料性能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，应详述每一主要原辅料的外购方名称并提交外购方出具的每一主要原辅料性能指标及检验证书。

2.3企业内部参考品、校准品、质控品的原料选择、制备、定值过程、质量标准及实验验证研究资料；具体要求可参考国家标准GB/T 21415《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》及行业标准YY/T 1662《生化分析仪用质控物》、YY/T 1549《生化分析仪用校准物》、YY/T 1709《体外诊断试剂用校准物测量不确定度评定》。

3.主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

3.1 主要生产工艺介绍，可以用流程图方式表示，并标明关键控制点，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。申请人应采用经过验证，能够保证产品质量的生产工艺。

3.2 反应原理介绍；

3.3 检测方法的介绍：含样本采集、校准方法和质控方法、测试步骤、结果计算等；

3.4 反应体系研究：含样本采集及处理、样本要求（抗凝剂的选择（如涉及）、样本稳定性包括样本储存条件、储存时间等）、样本和试剂的用量、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；

3.5 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

3.6 不同样本类型的反应条件如有差异应分别详述。

（三）非临床资料

1.分析性能评估资料

申请人应当提交在生产质量管理体系下生产的不少于三批次的申报试剂进行的所有性能评价的研究资料，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、统计分析、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、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，包括实验时间、地点、适用仪器名称和型号、试剂名称、规格和批号、所选用的校准品和质控品（名称、规格、批号等信息）、临床样本类型、来源、浓度及其确定方法、处理方法等，体现结果数据和数据的统计分析过程及结论。对血清和血浆样本类型，可进行同源比对，对于尿液样本类型，应单独进行分析性能评估。

性能评估应至少包括试剂空白吸光度、分析灵敏度、准确度、线性、精密度、分析特异性及其他影响检测的因素等。

1.1 试剂空白吸光度

用制造商指定的空白样本重复测定，次数不少于 2 次，记录试剂盒参数规定读数点主波长下的吸光度值（A），结果均值应符合产品技术要求性能指标的要求。

注：空白样本可以是纯化水、生理盐水、零校准液等。

1.2 分析灵敏度

可参照CLSI EP17-A对空白限（LoB）、检出限（LoD）、定

依据中国器审中心网站公开文本整理

量限（LoQ）进行研究。

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。

检出限的确立可采用系列稀释参考品的方法进行。建议使用有证参考物质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。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。

定量限应考虑总误差（偏倚和精密度）的要求。偏倚可通过检测已知浓度的低水平样本进行估计，例如检测低水平的有证参考物质。如涉及将样本稀释至低浓度水平，应确保稀释液不引起基质效应，且在低浓度区间呈线性。精密度的估计可根据检测试剂及其应用确定其影响因素，一般应至少包括重复性和日间精密度。

LoB，LoD，LoQ的研究需选择多个样本（空白样本、低浓度水平样本、已知浓度的低水平样本），在多天内进行研究。

1.3 准确度

对测量准确度的评价依次包括：与参考物质的相对偏差、方法学比对等方法，申请人可根据实际情况选择以下方法的一项或两项进行研究。优先采用与参考物质的比对研究。

1.3.1 相对偏差

测试可用于评价常规方法的有证参考物质 3 次，测试结果记为（X_i），按 YY/T 1584 中的相对偏差计算公式分别计算相对偏差（B_i），如果 3 次结果都不超过±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，

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_i），如果大于或等于19次测试的结果都不超过±15%，即判为合格。

1.3.2 比对试验

用不少于40个在测定浓度范围内不同浓度的人源样品，采用参考测量程序或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为比较测量程序，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）及各浓度点（包括医学决定水平处）的相对偏差或绝对偏差，结果应符合以下要求：

1.3.2.1 RBP试剂盒采用的样本浓度至少覆盖（10.0，120.0）mg/L区间；相关系数r≥0.975；（10.0，30.0]mg/L的区间内，绝对偏差应在±3.0mg/L范围内；（30.0，120.0）mg/L的区间内，相对偏差应在±10.0%范围内。

1.3.2.2 URBP试剂盒采用的样本浓度至少覆盖（0.2，10.0）mg/L区间；相关系数r≥0.975；（0.2，1.0]mg/L的区间内，绝对偏差应在±0.15mg/L范围内；（1.0，10.0）mg/L的区间内，相对偏差应在±15.0%范围内。

注：若样本不稳定，一份样本宜在两个系统同时进行测定。待测系统及参考系统需可比，且满足各自质量标准或产品技术要求后，方可进行比对试验。

1.4 线性

建立试剂线性范围所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的混合样本，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

依据中国器审中心网站公开文本整理

度水平，每个浓度水平重复测定 2—4 次。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。

用接近线性范围上限的高浓度样本和接近线性范围下限的低浓度样本，混合成至少 5 个稀释浓度（X_i）。用申报试剂分别测试以上样本，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，以测定结果均值（Y_i）为因变量求出线性回归方程。计算线性回归的相关系数（r），结果应符合以下要求：

1.4.1 RBP 试剂盒

申请人应该提供 RBP 试剂盒，线性至少覆盖（10.0，120.0）mg/L 区间：

a) 线性相关系数 r 应不小于 0.990；

b) （10.0，30.0]mg/L 的区间内，绝对偏差应在±3.0mg/L 范围内；（30.0，120.0）mg/L 的区间内，相对偏差应在±10.0%范围内。

1.4.2 URBP 试剂盒

申请人应该提供 URBP 试剂盒，线性至少覆盖（0.2，10.0）mg/L 区间：

a) 线性相关系数 r 应不小于 0.990；

b) （0.2，1.0]mg/L 的区间内，绝对偏差应在±0.15mg/L 范围内；（1.0，10.0）mg/L 的区间内，相对偏差应在±15.0%范围内。

1.5 精密度

精密度的评价包括重复性、中间精密度和再现性内容，评价

时充分考虑影响精密度的条件：如操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次（lot）、校准（校准品批次，校准周期）、运行（run）、时间、地点、环境条件（实验室温度、湿度、空气质量、管理等）等。精密度研究中应至少进行重复性、日间精密度和批间差的研究。精密度研究用样本一般为临床实际检测样本或其混合物，必要时可进行稀释、添加或采用基质合理的质控品。样本浓度一般包括测量区间高、中、低在内的3～5个水平，应有医学决定水平或参考区间上、下限浓度附近的样本。精密度研究可能涉及多天、多地点检测，应确保样本的稳定性和一致性，可将样本等分保存。

1.5.1 重复性

在重复性条件下，用试剂盒测试不同浓度的样本，重复测试10次，计算10次测试结果的平均值（$\overline{X}$）和标准差（S），根据YY/T 1584中的重复性计算公式得出变异系数（CV），结果均应符合变异系数（CV）不大于10%的要求。

1.5.2 批间差

用3个不同批号的试剂盒分别测试不同浓度的样本，每个批号重复测试3次，分别计算每批3次测试的均值$\overline{x}_i$（i=1,2,3）根据YY/T 1584中的批间差计算公式计算相对极差（R），不同浓度样本测试结果均应符合批间相对极差（R）不大于15%的要求。

1.5.3 日间精密度

在室内质控在控情况下，依据 CLSI EP5-A2 文件对RBP试剂盒的日间精密度进行评价。要求由同一（组）操作员在同一环境条件中，使用同一仪器，同一方法和同一批号试剂，对同一测试样本（通常采用校准品）每天重复测试2次，取均值记为（$\overline{X}_i$），

依据中国器审中心网站公开文本整理

记录20天的测试结果，根据式（1）、（2）计算日间精密度变异系数（CV），结果应符合日间精密度变异系数（CV）不大于10%的要求。

$$B=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i}(Xi-\overline{Xi})^2}{i-1}} \quad \text{.....（1）}$$

$$CV=\frac{B}{\overline{Xi}}\times 100\% \quad \text{.....（2）}$$

式中：

B—日间变异估计值；

Xi—第i天的测试结果均值；

$\overline{Xi}$—i天内测试结果的总均值；

CV—日间变异系数。

1.6 分析特异性

1.6.1 交叉反应

对易产生交叉反应的其他抗原、抗体等进行验证，如前白蛋白、视黄醇等，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，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。

1.6.2 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，干扰物质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、医学决定水平或参考区间上、下限附近

样本的方式进行验证，说明样本的制备方法及干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质浓度。建议采用至少两个分析物水平的样本进行评价，可为临近医学决定水平或参考区间上下限以及病理水平。

申请人应描述清楚抗原是否是天然抗原或重组抗原，若为天然抗原，应对前白蛋白及视黄醇是否干扰检测进行验证，不建议采用采用重组抗原进行干扰性研究。

1.6.2.1 血清或血浆中的干扰物质

应评价血清或血浆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（游离、结合）、血红蛋白、类风湿因子、抗核抗体、人抗鼠抗体（Human Antimouse Antibody，HAMA）、其他疾病相关蛋白及患者体内的异常生化代谢物等干扰因子的研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述）。

1.6.2.2 尿液中的干扰物质

尿液样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如白蛋白、尿素、亚硝酸盐、pH值的研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述）。

1.6.3 药物影响（如适用）

常见相关治疗药物对检测结果的影响。

1.6.4 抗凝剂的影响

如果试剂盒适用样本类型包括血浆样本，应研究抗凝剂对检测结果的影响。如乙二胺四乙酸盐、肝素、枸橼酸盐等，结果应量化表示。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，应包含参考区间上下限附近样本进行检测以验证申

依据中国器审中心网站公开文本整理

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干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。

1.7 校准品溯源、质控品定值以及性能验证（如有）

应提供校准品详细的赋值溯源资料，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。

校准品、质控品的量值溯源资料的要求，可参照GB/T 21415《体外诊断医疗器械生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》进行详述。应提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品赋值及不确定度计算程序与记录，提供质控品定值及其靶值范围确定的资料。

校准品的研究资料应按照YY/T 1549 《生化分析仪用校准物》的要求进行性能验证。

质控品的研究资料应按照YY/T 1662 《生化分析仪用质控物》的要求进行性能验证。

如试剂盒中不包括校准品，应说明所适配校准品的制造商和批号，同时提供相应的溯源信息。

1.8 钩状（Hook）效应（如有）

说明不会产生Hook效应的浓度上限及相关研究，建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。

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。

1.9 最大可稀释倍数（如有）

如需稀释，应注明对稀释液的要求、最佳或最大稀释比例，并提供相关的验证资料。

1.10 其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，注册申请时应提供产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

若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。

2.参考区间确定资料

应当详细说明参考区间确定的方法或依据，提交建立或验证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。如不同性别或不同年龄段的参考区间不同，应进行分组研究，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文献，应明确说明出处，并采用一定数量的临床样本对该参考区间进行验证。验证样本应考虑不同年龄、性别因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。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。

3.稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及以下几部分内容，申报试剂的稳定性研究、适用样本的稳定性研究。

试剂稳定性：主要包括实时稳定性、运输稳定性、复溶稳定

依据中国器审中心网站公开文本整理

性（如适用）、开瓶稳定性（包括机载稳定性）、冻融次数限制（如适用）等。对于实时稳定性研究，应提供至少3批次产品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料，并应当充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件，进行相应的稳定性研究。研究资料包括研究方法的确定依据、研究目的、实施方案、评价标准、研究数据和研究结论等。

样本的稳定性：室温保存、冷藏或冷冻条件下的有效期验证，复溶要求验证，适用冷冻保存的样本应对冻融次数进行研究评价。

如产品包含校准品和质控品，可参考YY/T 1549《生化分析仪用校准物》、YY/T 1662《生化分析仪用质控物》标准要求，提供相应稳定性研究资料。

试剂（含校准品和质控品）稳定性、样本稳定性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。

4.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《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。

5.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 体外诊断医疗器械生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性

GB/T 26124 临床化学体外诊断试剂（盒）

YY/T 1584 视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）

作为定量检测试剂，应主要包括以下性能指标：外观、装量、空白吸光度、分析灵敏度、准确度、线性范围、精密度。各项性能指标可参考YY/T 1584《视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）》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标准要求。

此外，可根据实际情况增加下列检验项目：

校准品和质控品（如有）

依据中国器审中心网站公开文本整理

校准品参考YY/T 1549《生化分析仪用校准物》、质控品参考YY/T 1662《生化分析仪用质控物》相关技术要求。

（四）临床评价资料

根据《免于进行临床试验的体外诊断试剂目录》，“用于检测人体样本中视黄醇结合蛋白的含量，临床上主要用于肝脏或肾小球损伤性疾病的辅助诊断”的视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法），可免于进行临床试验，申请人应按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。

如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验；如预期用途超出豁免目录中的描述，也应进行临床试验。临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求。

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试验用体外诊断试剂线性范围，且尽可能均匀分布。

试验中，尽可能使用新鲜样本，如需贮存，应明确贮存条件及能否冻融；血浆应明确抗凝剂的要求。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于不具有可比性的不同样本类型，如血液样本和尿液样本，应分别进行符合统计学意义数量的评估。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对每种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

（五）产品说明书

产品说明书承载了产品预期用途、检验原理、检验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》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。

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，下面对视黄醇结合蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）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）通用名称保持与注册申请表一致。

1.2 英文名称应当正确、完整、直译，不宜只写缩写。（如有）

2.【包装规格】

应保持与注册申请表一致。

3.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1 第一段内容保持与注册申请表一致

3.2 第二段内容说明临床意义是反映被检者肝脏或肾小管损伤性疾病的辅助诊断。

4.【检验原理】

依据中国器审中心网站公开文本整理

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：将视黄醇结合蛋白（RBP）抗体偶联在胶乳微球上，当遇到 RBP 抗原时，抗原抗体结合，也使偶联了 RBP 的抗体胶乳颗粒发生凝集使透射光减少，这种减少的程度与胶乳颗粒凝集的程度成正反应，且与视黄醇结合蛋白含量成正反应，通过校准曲线，可计算出样品中RBP的含量。

5.【主要组成成分】

主要组成成分的描述应保持与注册申请表一致。

应说明工作液的主要组成成分。对于多组分试剂盒，应明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。如注册单元含校准品或质控品也应进行相应说明，校准品应注明其定值及溯源性，质控品应明确靶值范围。如校准品定值或质控品靶值范围为批特异，应注明批特异，并附单独的靶值单或在相应组分瓶标签明示靶值。如试剂盒不带校准品或质控品，应推荐适用的已上市校准品、质控品（且应与注册提交的相关研究资料保持一致）。

对于产品中不包含，但对该试验必需的组分，说明书中应列出此类试剂的名称、提供混合或稀释等方法及其他相关信息。

6.【储存条件及有效期】

6.1 试剂（盒）的储存条件及有效期应保持与注册申请表一致。

6.2 注明生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

7.【适用机型】

注明所适用的仪器类型，应细化到型号。如需要可提供与仪

器有关的信息以指导用户操作。

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。应对已知的干扰物进行说明，如：存在的干扰因素，明确甘油三酯、胆红素（游离、结合）、血红蛋白、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 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 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】

应注明适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

依据中国器审中心网站公开文本整理

结合其症状/体征、病史、其他实验室检查等情况综合考虑。

说明在何种情况下应对样本进行重复测试，以及在重复测试时需要采取的样本处理方式。

12.【检验方法的局限性】

（1）干扰物质及HOOK效应对检测结果的影响。

（2）操作时必须严格按照操作规程，对操作程序作任何修改都可能影响结果。

某些未知成分屏蔽了抗原决定簇使之无法与抗体结合；RBP蛋白随着样本储存条件不满足而导致逐渐降解无法被抗体识别；不合理的样本采集、转运及处理、样本中被测物质浓度过低等均有可能导致假阴性结果。

（3）强调当检测结果超出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。

13.【产品性能指标】

申请人应按产品技术要求性能指标，说明该产品主要性能指标，应至少包括以下部分，并根据样本类型分别制定：

（1）试剂空白吸光度；

（2）空白限

（3）分析灵敏度；

（4）线性范围（线性相关系数和线性偏差）；

（5）精密度（重复性、批间差）；

（6）准确度；

（7）校准品性能指标（如有）；

（8）质控品性能指标（如有）；

（9）特异性

（10）钩状效应

14.【注意事项】

应包括以下内容：

14.1 本试剂盒仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生的不良影响后果及应急处理措施。

14.2 采用不同方法学的试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释；建议实验室在发给临床医生的检测报告注明所用试剂特征。

14.3 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒内的质控品、校准品或其他人源组分，虽已经通过了HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab等项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

14.4 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.5 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 注册申请人与生产企业为同一企业的，按以下格式标注基本信息：注册申请人/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：注册申请人名称、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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

17.2 进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：注册申请人/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、参考文献

[1]黄小明,张春荣.视黄醇结合蛋白的研究进展述评[J].临床合理用药,2017,10（1）:176-177.

[2]梁学颖,徐琪寿.视黄醇结合蛋白的分子生物学[J].生理科学进展,2000,31（3）：277-279.

[3]蒋最明,顾敏,李仲余.血清视黄醇结合蛋白在肾病早期诊断中的应用[J].检验医学与临床,2011,8（19）：2344-2346.

[4]梁栋伟,陈斌鸿.血清视黄醇结合蛋白和前白蛋白在肝病诊断中的应用[J].国际医药卫生导报,2007,（15）:127-128+126.

[5]赖子飞.尿视黄醇结合蛋白在肾脏病中的检测及评价[J].海南医药，2011，22（23）：34-35.

四、编写单位

湖南省药品审评与不良反应监测中心

附件 11

凝血酶原时间/活化部分凝血活酶时间/凝血酶时间/纤维蛋白原检测试剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对凝血酶原时间/活化部分凝血活酶时间/凝血酶时间/纤维蛋白原（以下简称“凝血四项”）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。

本指导原则是针对凝血四项试剂的一般要求，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的，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

凝血四项包括凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastintime，APTT）、凝血酶时间（thrombin time，TT）和纤维蛋白原（fibrinogen，FIB），

依据中国器审中心网站公开文本整理

是临床上常用的凝血功能检查的检测指标，主要用于凝血障碍性疾病的初步诊断、抗凝药物的治疗监测以及常规凝血功能的评估等。

从方法学考虑，本指导原则适用于基于血液凝固法原理，利用手工法、半自动以及全自动凝血分析仪（光学法、磁珠法），对人血浆样本中的凝血四项指标，包括凝血酶原时间（Quick 一期法）、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原（Clauss 法），进行体外定量检测的试剂。不适用于床旁快速检测（POCT）及口服抗凝药治疗自测体外监测的试剂。

二、注册审查要点

注册申报资料的撰写应符合《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的相关要求。

（一）监管信息

1.产品名称

产品名称一般由三部分组成。第一部分：被测物质的名称，如凝血酶原时间；第二部分：用途，如测定试剂盒；第三部分：方法或者原理，如凝固法等，本部分应当在括号中列出。

2.分类依据

根据《体外诊断试剂分类子目录》，凝血四项检测试剂管理类别为二类，分类编码为 6840。

3.注册单元划分

从适用样本类型及方法学考虑，本指导原则所述凝血四项检测试剂的注册单元原则上按照单个检测项目进行划分。不建议不同检测项目的组合作为同一注册单元。

各单项检测试剂如包含不同的包装规格，不同规格间仅试剂

组分装量或检测数有差异，原则上划分为同一注册单元；如包含不同的包装规格，不同规格间除试剂装量或检测数的差异外，适用于不同的仪器机型，原则上划分为同一注册单元。

校准品、质控品可以与配合使用的凝血四项检测试剂合并申请注册，也可以单独申请注册。

（二）综述资料

主要包括概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史等内容。其中，需注意以下内容：

1.产品描述

1.1 产品综述

应着重描述：1）产品所采用的技术原理及适用仪器的检测原理，如光学法（透射比浊法、散射比浊法）、磁珠法等；2）主要生物活性原料（如组织凝血活酶、激活剂、磷脂、凝血酶等）的生物学来源、供应商名称及质量标准（同时附供应商提供的出厂检定报告）；3）组织凝血活酶的国际敏感指数（international sensitivity index，ISI）标定情况；4）校准品（如有）的量值溯源情况，质控品（如有）的制备、赋值情况等。

1.2 与同类和/或前代产品的比较

应着重从预期用途、主要组成成分（原材料生物学来源、激活剂类型）、适用仪器检测原理、标准化及溯源、主要性能指标、参考区间等方面写明拟申报产品与境内、外已上市同类产品和/或前代产品之间的主要区别。

2.临床适应证

PT 临床上主要用于外源性凝血系统功能缺陷的筛查和口服抗凝剂治疗监测。PT 对外源性和共同凝血途径的凝血因子（I、

依据中国器审中心网站公开文本整理

II、V、VII、X）的缺陷以及这些凝血因子抑制物的存在敏感，也是口服维生素 K 拮抗剂（如华法林）治疗的首选监测指标。此外，PT 还可用于弥散性血管内凝血的检测以及检测肝脏的蛋白质合成功能。临床上 PT 结果的报告方式有：直接报告 PT 值（秒）、百分比活性（%）、凝血酶原时间比值（prothrombin time ratio，PTR）以及国际标准化比值（international normalized ratio，INR）。

APTT 临床上主要用于内源性凝血系统功能缺陷的筛查和肝素抗凝治疗监测。APTT 对内源性凝血途径（凝血因子VIII、IX、XI、XII，前激肽释放酶和高分子量激肽原）和共同凝血途径（因子I、II、V、X）的缺陷敏感，常用于临床监测普通肝素抗凝治疗效果，还可用于其它病理类型的凝血抑制物的筛查（如狼疮抗凝物）。

TT 临床上主要用于反映血浆纤维蛋白原含量或结构异常，如低（无）FIB 血症和异常纤维蛋白血症时 TT 延长或缩短，还可用于反映纤溶系统功能，如纤维蛋白（原）降解产物的增高。

FIB 临床上主要用于弥散性血管内凝血、原发性纤溶症的辅助诊断以及溶栓疗效的监测。增高见于糖尿病和糖尿病酸中毒、动脉血栓栓塞（急性心肌梗死发作期）、急性传染病、结缔组织病、急性肾炎和尿毒症、放射治疗后、烧伤、休克、老年人外科大手术后、妊娠晚期和妊娠期高血压病、轻型肝炎、败血症和急性感染等。减少见于弥散性血管内凝血和原发性纤溶症、重症肝炎和肝硬化等，也见于降纤药治疗和溶血治疗。

（三）非临床资料

1.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。（参照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》）

2.产品技术要求及检验报告

2.1 产品技术要求

应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。申请人可参照已发布行业标准对产品技术要求中性能指标及检验方法内容进行编写，同时应当符合适用的强制性标准。（参照 YY/T 1156《凝血酶时间检测试剂（盒）》、YY/T 1157《活化部分凝血活酶时间检测试剂（盒）》、YY/T 1158《凝血酶原时间检测试剂（盒）》、YY/T 1159《纤维蛋白原检测试剂（盒）》）

2.2 产品检验报告

应提交按产品技术要求进行检验的检验报告，可以是申请人的自检报告，也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。检验用产品应当能够代表申请注册产品的安全性和有效性，其生产应当符合医疗器械生产质量管理规范的相关要求。有适用的国家标准品的，应当使用国家标准品对产品进行检验。

3.分析性能研究

申请人应提交在符合质量管理体系的生产环境下生产的试剂盒进行的所有性能评估验证的研究资料，对于每项分析性能的研究都应包括研究目的、试验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、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，包括试验地点、适用仪器、试剂规格、批号和临床样本来源等。分析性能评估的试验方法可以参考相关国内或国外有

依据中国器审中心网站公开文本整理

关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。

如申报产品适用不同的机型，需要提交在不同机型上进行评估的资料。如申报产品包含不同的包装规格，需要对各包装规格进行分析或验证。

3.1 样本稳定性

样本稳定性研究主要包括室温、冷藏和冷冻条件下的有效期验证。有关样本采集、处理、运输及保存等的详细内容，申请人可参考 WS/T 359《血浆凝固实验血液标本的采集及处理指南》或 CLSI H21 等相关文件，合理选择样本保存条件并通过试验进行分析验证，从而确认样本的效期稳定性。

3.2 适用的样本类型

用于分析性能评估用样本应为枸橼酸钠抗凝血浆样本。血浆抗凝剂浓度为 105mmol/L～109mmol/L（3.13%～3.2%，通常定为 3.2%），与实际临床检测中使用的抗凝剂保持一致，不能使用其他抗凝剂（如草酸盐、肝素或 EDTA 等）。样本类型包括新鲜样本、冰冻血浆和冻干血浆。评估试验在样本采集后规定时间内不能完成时，推荐使用冰冻或者冻干血浆进行评估，其中冰冻血浆又优于冻干血浆。如果使用冰冻血浆，应保存在-70℃以下，在-20℃保存超过 2 周即可使某些凝血因子失活，其结果不能和新鲜血浆比较。

3.3 校准品的量值溯源和质控品的赋值（如适用）

应提供详细的产品溯源性研究资料，且检测结果的量值应溯源至现行的国家或国际标准品。对于企业内部参考血浆（制造商工作校准品）、试剂盒产品校准品应提供详细的赋值试验资料和溯源性文件等。如包含 PT/INR 标定血浆，建议参照 CLSI H54

文件提供详细的赋值和验证过程研究资料。质控品应提供在所有适用机型上的赋值及其靶值范围确定的研究资料。

3.4 ISI 标定（PT 适用）

对于 PT 试剂应提供组织凝血活酶（适用于手工法）、组织凝血活酶/仪器特异性的 ISI 标定的详细研究资料，ISI 应通过与 WHO 凝血活酶国际参考品（international reference preparation，IRP）比较，并按照 WHO 指南标准测量程序进行标定。（注：通常，由 WHO 国际参考品标定企业内部参考试剂 ISI，再由企业内部参考试剂对每一批次试剂进行 ISI 标定）。

3.5 准确度

针对本类产品的准确度评价方法主要包括：与国家或国际标准品的相对偏差、方法学比对等方法，申请人可根据实际情况选择以下方法的一项或几项进行研究。

3.5.1 相对偏差

用国家或国际标准品测试，重复测试多次，计算均值与标准品标示值的相对偏差，所得结果应符合相应的接受标准。

3.5.2 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本，通过两者的比对研究和偏倚估计，进行申报试剂的准确度评价。其中，PT、APTT、TT 评价样本应包含正常样本及不同病理水平异常样本，FIB 样本的选择应尽可能覆盖其分析测量范围并尽量均匀分布。PT 试剂应对声称的每一种可报告方式进行方法学比对分析。

除进行上述方法学比对外，PT、APTT 试剂还需进一步进行试剂敏感性的评价，具体如下：

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.5.2.1 PT/INR

PT 试剂预期用于口服抗凝剂的治疗监测时，应选择至少 40 例接受维生素 K 拮抗剂（如华法林）治疗的患者样本，其中 INR2.0～4.5 为 30 例，INR＜2.0 为 5 例，INR＞4.5 为 5 例，与已上市试剂或参考方法相比，位于治疗区间（2.0～4.0）内的 85% 样本需满足不超过±0.5INR 单位的要求。

3.5.2.2 APTT

用于 APTT 试剂方法学比对的样本包括正常样本、接受普通肝素治疗患者样本、含狼疮抗凝物样本以及凝血因子缺乏的样本。

APTT 试剂预期用于普通肝素治疗的监测时，应通过至少 20 例接受普通肝素治疗的患者样本进行评价，样本的选择应能覆盖肝素的治疗范围，并注意避免使用体外模拟添加肝素的样本。（注：申请人可参照 CLSI H47 文件推荐的方法建立监测普通肝素治疗的 APTT 参考区间。）

3.6 精密度

影响精密度的条件包括：操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次（lot）、校准（校准品批次，校准周期）、运行（run）、时间、地点、环境条件（实验室温度、湿度、空气质量、管理等）等。

针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

3.6.1 根据各测量条件对检测结果影响程度的分析设计试验方法，进行重复性、实验室内精密度、实验室间精密度、和批间精密度评价，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。一般应设定合理的评价周期，即在

多天内进行测试，并在评价过程中考虑纳入前述可能影响精密度的不同条件，不必对每个测量条件进行单独评估，可在试验设计中纳入多个测量条件。

3.6.2 精密度的评价应至少选择 2～3 个水平的血浆样本进行，一般来说应包含正常血浆、高值异常血浆等，并根据产品特性设定适当的精密度要求。

3.6.3 PT 试剂应对声称的每一种可报告方式进行精密度评价。

3.7 定量限（FIB 适用）

建议申请人参照国内相关性能评估文件或 CLSI EP17 文件推荐的定义和设计方案，对申报产品的定量限（LoQ）进行合理评估和验证。

3.8 干扰物质研究

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、胆红素等，确定可接受的干扰物质极限浓度。

外源性干扰物质通常包括常用药物及其代谢物、患者群体使用的药物及其代谢物等，建议申请人充分考虑已报道对类似试剂或测量程序存在干扰的物质，并根据产品特点选择潜在的干扰物质进行验证。

干扰物质研究的样本可采用临床或模拟添加样本进行验证，建议至少包含正常、异常/病理两个水平的样本。

3.9 线性区间（linearity interval）（FIB 适用）

线性区间的研究，需采用高值和低值样本配制一系列不同浓度的样本。当建立试剂的线性区间时，需配制出较预期线性区间更宽的至少 9 个左右不同浓度的样本，每个样本进行多次重复检

依据中国器审中心网站公开文本整理

测，根据可接受线性偏差和各浓度的重复性，确定检测次数。采用重复检测均值和预期值进行直线回归分析，建议采用加权最小二乘回归等分析方法，提供散点图、线性回归方程、线性相关系数（r）及线性偏差，判断结果是否满足可接受标准。

当验证试剂的线性区间时，需配制覆盖整个线性区间的至少5个不同浓度的样本，每个样本至少重复检测2次。

4.稳定性研究

稳定性研究主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶（在机）稳定性及复溶稳定性（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。

5.参考区间确定资料

应提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。研究样本来源应覆盖年龄、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（如：未接受过药物治疗，且过去18～24小时内未进行过剧烈运动），研究各组（如性别、年龄等）例数通常应不低于120例。（注：研究例数不低于120例是为了保证能正确估计参考限的90%置信区间。申请人应根据预设的置信区间水平进行样本研究例数的选择并符合统计学要求。）

若引用针对中国人群参考区间研究的相关文献，应明确说明出处，并进行验证。

样本应采用新鲜样本（室温，4小时内）和/或-70℃冷冻血

浆，冷冻血浆应在37℃水浴中迅速融化，轻轻混匀立即测定。

6.其他资料

6.1 主要原材料研究资料（如需提供）

应提交主要原材料的来源、筛选研究过程、制备过程、质量控制标准及检验资料等。如为申请人自制，应提交详细制备方法及过程，并应保证工艺相对稳定；如为外购，应注意明确原材料的供应商，并应提交供应商提供的原材料质量检定报告。

6.1.1 组织凝血活酶

组织凝血活酶的常见生物学来源有重组人组织因子、人胎盘、兔脑、牛脑等。如为外购，应详述其名称、生物学来源、供应商名称、质量标准等。

由于不同组织凝血活酶对凝血因子缺乏的敏感性不同。为了使不同敏感性的组织凝血活酶在检测 PT 中能得到同样的结果，需提供组织凝血活酶 ISI（适用于手工法）、组织凝血活酶/仪器特异性 ISI。

6.1.2 磷脂（部分活化凝血活酶）

磷脂的生物学来源有人、动物、植物以及合成磷脂等。如为外购，应详述其名称、生物学来源、供应商名称、质量标准等。

需要注意的是，某些凝血活酶和部分活化凝血活酶并不一定与某些仪器相匹配。浑浊的或含微粒的凝血活酶和部分活化凝血活酶可能无法运用通过光学系统测定终点的仪器进行检测。

6.1.3 激活剂

激活剂主要类型有硅土、硅藻土、二氧化硅微粒、白陶土、鞣花酸等。如为外购，应详述其名称、供应商名称、质量标准等。

不同的激活剂对肝素、狼疮抗凝物及因子VIII、IX缺乏的敏

依据中国器审中心网站公开文本整理

感性不同，申请人应根据产品预期用途合理选择激活剂进行评估。

6.1.4 凝血酶

凝血酶的常见生物学来源有重组人凝血酶、人血浆、牛血浆等。如为外购，应详述其名称、生物学来源、供应商名称、质量标准等。

6.1.5 试剂盒校准品、质控品（如有）

应包括原材料选择、制备、赋值过程及试验资料。校准品应溯源至现行的国家或国际标准品。质控品一般包含正常值和异常/病理值两个水平，申请人可视申报产品具体情况合理设置质控品。

如包含 PT/INR 标定血浆（certified plasmas），建议根据其预期用途（如：用于临床实验室 ISI 校准、绘制 INR 校准曲线或 INR 系统验证等），参照 CLSI H54 文件的方法进行原材料的选择、制备、赋值和验证。

6.2 主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

6.2.1 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方法，如各组分制备的工艺、试剂的配方及关键工艺参数的确定等。

6.2.2 主要反应体系的研究资料，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。

6.2.3 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别阐述。

（四）临床评价资料

根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，如申请项目已列入

《免于临床试验体外诊断试剂目录》，申请人可按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》要求进行临床评价。

如申请项目未列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》，或申请人无法按要求开展临床评价的，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。下面仅对临床试验中的特殊问题进行阐述。

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，采用试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效。应充分了解参比试剂的技术信息，包括适用仪器方法学（光学法、磁珠法）、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况（如有）、推荐的参考区间等，以便对试验结果进行科学的分析。

1.1 PT 试剂尽量选择组织凝血活酶生物学来源一致的，如同为人重组组织因子，或同为兔脑来源等。

1.2 APTT 试剂应充分考虑激活剂的类型，如鞣花酸、硅藻土等。

2.研究对象

临床试验应选择产品的预期适用人群作为研究对象，入组人群应能够代表产品适用人群的各种类型（如：术前凝血功能检查、常规凝血功能评估、先天及后天性凝血因子缺乏等），所有样本均应可以溯源。每个项目样本例数应分别满足统计学要求，其中，PT、APTT、TT 应包含正常样本及不同病理水平异常样本，FIB 样本的选择应尽可能覆盖其分析测量范围并尽量均匀分布。考虑

依据中国器审中心网站公开文本整理

到 PT、APTT 试剂敏感性的差异，其入组样本应进一步满足如下要求：

2.1 PT/INR

PT 试剂预期用于口服抗凝剂的监测时，应选择至少 40 例接受维生素 K 拮抗剂（如华法林）治疗的患者样本进行评价，其中 INR2.0～4.5 为 30 例，INR＜2.0 为 5 例，INR＞4.5 为 5 例，通过与已上市试剂或参考方法相比，位于治疗区间（2.0～4.0）内的 85%样本需满足不超过±0.5INR 单位的要求。

2.2 APTT

应包括正常样本、接受普通肝素治疗患者样本、含狼疮抗凝物样本以及凝血因子缺乏的样本。

APTT 试剂预期用于普通肝素治疗的监测时，应通过至少 20 例接受普通肝素治疗的患者样本进行评价，样本的选择应能覆盖肝素的治疗范围，并注意避免使用体外模拟添加肝素的样本。

3.样本类型

用于临床试验的样本类型应为枸橼酸钠（3.2%）抗凝血浆样本。所有样本均应采用新鲜样本，并按照说明书样本稳定性要求进行离心和检测。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。

4.统计学分析

4.1 应根据数据分布特点等因素选择适用的回归分析方法，如 Deming 回归、Passing-Bablok 回归分析和最小二乘回归估计等。回归分析应重点观察回归方程（斜率和截距）、相关系数（r）或决定系数（R^2）等指标，计算斜率和截距的 95%可信区间。亦可同时对相关评价指标进行假设检验。

4.2 采用 Bland-Altman 法，通过计算一致性限度，评价两种测量结果的一致性，一致性限度应在临床认可的界值之内。

5.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需满足《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求。

（五）产品说明书和标签样稿

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》和《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求。下面对凝血四项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 该产品用于体外定量检测人血浆样本中的凝血酶原时间/活化部分凝血活酶时间/凝血酶时间/纤维蛋白原。

1.2 简要说明与预期用途相关的临床适应证及背景情况。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。生物活性物质（如组织凝血活酶、磷脂、凝血酶等），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（如有），应明确具体基质成分，此外，校准品应明确溯源性，质控品应注明靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

试剂的名称、货号及其他相关信息。

2.4PT 试剂需注明批特异性 ISI 值或者提供查询方式。

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：见标签”字样。

4.【样本要求】重点明确以下内容

4.1 样本的类型：明确适用的样本类型（静脉血）以及所用的抗凝剂（3.2%的枸橼酸钠抗凝，不宜用 EDTA-Na_2、肝素、草酸盐等），分离血浆宜除尽血小板（血小板计数＜10×10^9/L）。

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。

4.3 参考 WS/T 359《血浆凝固实验血液标本的采集及处理指南》或 CLSI H21 文件获得更多标本采集与处理的信息。

5.【检验方法】

应详细说明试验操作的各个步骤：（以手工法/半自动凝血分析仪为例）

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 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。

5.4 标准曲线制备（如适用）：详细说明校准品的复溶方法、稀释倍数以及标准曲线的绘制方法。

5.5 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。

5.6 试验结果的计算或读取：需详细描述对检测结果的判定或计算方法等。

如适用于全自动凝血分析仪，可注明“应参照仪器使用说明书操作”，注明校准周期（如适用）及质量控制程序。

6.【检验结果的解释】

说明可能对试验结果产生影响的因素。

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 其他可能存在的问题 。

8.【注意事项】建议包括以下内容：

8.1 仅用于体外诊断。

8.2 标本有可见的溶血时不应采用，因为可能激活凝血因子，干扰最终测定。

8.3 使用光学原理的仪器时，需注意标本中存在黄疸、脂血或影响光散射强度的干扰物质时，可能对检测结果产生影响。

8.4 血细胞比容值≥0.55L/L（55%）时，需调整血液与抗凝剂的比例。

8.5 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、

依据中国器审中心网站公开文本整理

HCV-Ab 和 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。

（六）质量管理体系文件

主要包括综述、生产制造信息、质量管理体系程序、管理职责程序、资源管理程序、产品实现程序、质量管理体系的测量、分析和改进程序、其他质量体系程序信息以及质量管理体系核查文件等。

三、参考文献

[1]CLSI H21-A5, Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline-Fifth Edition[S].

[2]CLSI H47-A2, One-Stage Prothrombin Time（PT） Test and Activated Partial Thromboplastin Time（APTT） Test; Approved Guideline-Second Edition[S].

[3]CLSI H54-A, Procedures for Validation of INR and Local Calibration of PT/INR Systems; Approved Guideline[S].

[4]CLSI H57-A, Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers; Approved Guideline[S].

[5]CLSI EP17-A2, Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition[S].

[6]CLSI EP28-A3c, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Editions[S].

[7]WHO Expert Committee on Biological Standardization.

Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists[J]. WHO Technical Report Series. No. 979. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.

[8]尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程(第4版)[M].北京:人民卫生出版社,2015.

四、编写单位

浙江省医疗器械审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 10

胃蛋白酶原 I/II 检测试剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对胃蛋白酶原 I/II 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。

本指导原则是对胃蛋白酶原 I/II 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。

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

胃蛋白酶原 I/II 检测试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中胃蛋白酶原 I/II（PepsinogenI/II，PGI/II）的浓度。

本指导原则适用于胃蛋白酶原 I/II 检测试剂，包括以酶标记、化学发光标记等标记方法免疫分析试剂，不适用于胶体金标记或其他方法标记的半定量胃蛋白酶原 I/II 检测试剂（如：试纸条等）

和用125I等放射性同位素标记的各类放射免疫或免疫放射试剂。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

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：例如：胃蛋白酶原I检测试剂盒（化学发光法）。

2.分类编码

根据《体外诊断试剂分类规则》，胃蛋白酶原 I/II 检测试剂管理类别为II类，分类编码为 6840。

3.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。

4.主要组成成分

说明产品包含试剂组分的名称、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。

5.方法原理

详细说明检验原理、方法，应结合产品主要组成成分、被测物和产物的关系进行描述。

6.预期用途

说明试剂盒用于体外定量测定人体样本中胃蛋白酶原 I/II 的含量，应明确具体的样本类型如血清、血浆等，适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。

7.产品储存条件及有效期

对试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍，包

依据中国器审中心网站公开文本整理

括环境温湿度、避光条件等影响稳定性的条件。

（二）综述资料

1.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、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、线性区间、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。

2.主要原材料的研究资料（如需提供）

应提供主要原材料如抗体、标记物、固相载体等选择、制备、质量标准及试验验证研究资料；质控品（如适用）、校准品（如适用）、企业参考品（如适用）的原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品（如适用）还应提供溯源性文件，包括具体溯源链、试验方法、数据及统计分析等详细资料。

如主要原材料为企业自己生产，应提交生产工艺的说明资料；如主要原材料为企业外购，应提供选择原材料的依据及试验资料，供方的质量标准、出厂检验报告和原材料的企业自检报告。

3.主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

应提供主要生产工艺及反应体系的研究资料，资料应包括以下内容，企业可根据申报检测试剂的方法学特性进行编制：

1.1 主要生产工艺介绍，可用流程图等图标方式表示。简要说明主要生产工艺的描述和确定依据，对关键工序应表明并提供验证资料。

1.2 产品反应原理介绍，产品的显色/发光系统应提供描述和

确定依据。

1.3 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（如适用）、质控方法等。

其中样本采集及处理应说明样本采集和处理的方式、样本保存条件；样本要求应说明适用的样本类型，涉及使用不同抗凝剂的应提供不同抗凝剂对检验结果影响的研究资料；应提供确定样本用量和试剂用量的研究资料，并考虑样本是否需要稀释、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，通过试验确定最佳的样本及试剂的添加方式和添加量；反应条件应提供反应条件的确定资料，应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数（如适用）对产品性能的影响，并通过试验确定最佳组合；校准方法（如适用）、质控方法应提供确定用量的研究资料。

（三）非临床资料

1.分析性能评估资料

申请人应提交产品研发阶段对试剂所有性能验证的研究资料，每项研究应包括具体研究方法、试验数据、统计方法、分析结果等资料。研究资料中还应体现分析性能评估的背景资料，包括试验地点、选用仪器的型号/编号、试剂批号、所选用的校准品和质控品、临床样本来源等。

分析性能评估所使用的产品应为原材料和生产工艺经过选择和确定后，在有效质量管理体系下生产的体外诊断试剂产品。性能评估时应将试剂和所配套的校准品、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。

分析性能评估指标及结果应满足产品技术要求的规定，亦符合下列各指标验证的要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.1 检出限

申请人应参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件或指导原则建立试剂的空白限和检出限，并进行验证。

1.2 准确度

对测量准确度的评价包括：使用参考物质的正确度评价、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。

1.2.1 将 PGI（II）国家（或国际）标准品作为样本进行检测，每个样本测试 3 次，相对偏差应在±15.0%范围内。如果 3 次结果都符合规定，即判为合格；如果大于或等于 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，如果大于或等于 19 次测试的结果符合规定，即判为合格。

1.2.2 采用申报试剂与合理的比较测量程序同时检测临床样本，通过两者的比对研究和偏倚估计，进行申报试剂的准确度评价。比较测量程序可选择同类产品或者参考测量程序。临床样本的浓度水平应覆盖申报试剂的测量区间并尽量均匀分布。可对每个样本进行重复检测，以平均值或中位数进行比较，以减少偏差估计的不确定度。

1.2.3 计算回收率，应在 85%~115%范围内。

1.3 线性

建立线性区间所使用的样本基质应与临床样本相似，但不可采用含有对测量方法具有明确干扰作用物质的样本。推荐使用浓度为预期线性区间上限 120%~130%的临床样本，以及接近或位于线性区间下限的低浓度样本。

高浓度样本可选择以下来源：

a、可获得的天然单人份临床样本；

b、可获得的混合临床样本或在临床样本中添加分析物（加入量不超过总体积的1/10）。

低浓度样本可选择以下来源：

a、可获得的天然单人份临床样本；

b、处理过的临床样本。

建立线性区间时，应在预期测定区间内选择9—11个浓度水平，可将预期测定区间加宽至120~130%，在此区间内选择更多的浓度水平，在观测到“拐点”后依据试验结果逐渐减少数据点直至表现出线性关系，可发现最宽的线性区间。

验证线性区间时，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应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）。胃蛋白酶原I的线性区间下限不应高于3ng/mL，上限不应低于200ng/mL；胃蛋白酶原II的线性区间下限不应高于1.5ng/mL，上限不应低于100ng/mL；胃蛋白酶原I/II的线性区间相关系数（r）不应低于0.9900。

可报告区间

如对超出线性区间的浓度样本可进行稀释后检测，应研究适用的稀释液和声称的稀释倍数，并考虑多倍稀释对样本基质的影响，从而确定试剂的可报告区间。

1.4 精密度

用于评价精密度的质控品，其均匀性、稳定应能满足要求并

依据中国器审中心网站公开文本整理

反映临床实验室实际测试样品的特征。质控品浓度应包括测量区间内低、中、高至少 3 个浓度水平，应有医学决定水平附近的测量点。

1.4.1 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和标准差，得出变异系数（*CV*），手工操作试剂盒测定结果的变异系数（*CV*）应不高于 10.0%，全自动操作试剂盒的变异系数（*CV*）应不高于 8.0%。

1.4.2 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和标准差，得出变异系数（*CV*），变异系数（*CV*）应不高于 15.0%。

建议精密度实验方案包括实验室室内精密度和室间精密度。当精密度研究涉及多天、多地点检测时，应确保样本的稳定性和一致性，可将样本等分保存。

1.5 分析特异性

1.5.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他抗原、抗体等的验证情况，应重点评价胃蛋白酶原 I/II 之间的相互干扰，使用胃蛋白酶原 I 试剂测定浓度不低于 200ng/mL 的胃蛋白酶原 II 样本，其测定结果应不高于 1.0ng/mL；使用胃蛋白酶原 II 试剂测定浓度不低于 100ng/mL 的胃蛋白酶原 I 样本，其测定结果应不高于 0.5ng/mL。

1.5.2 干扰物质

1.5.2.1 内源性干扰物质

应评价样本中常见的干扰物质对检测结果的影响，如甘油三

酯、胆红素、血红蛋白、类风湿因子等干扰因子等。

干扰物质的浓度应至少包括人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度，评价胃蛋白酶原 I/II 样本浓度应至少包含临近医学决定水平。

1.5.2.2 样本添加剂的干扰

如果试剂适用的样本类型包括血浆样本，应评价试剂说明书中声称的抗凝剂对检测结果的影响。应使用临床实际使用的抗凝剂浓度进行验证，评价所使用的胃蛋白酶原 I/II 样本浓度应至少包含阴性和临近医学决定水平两个浓度。

1.5.2.3 药物干扰（如适用）

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。

1.6 校准品及质控品（如适用）

参照 GB/T 21415《体外诊断医疗器械生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品的溯源、赋值过程以及测量不确定度相关资料，提供质控品赋值及其靶值范围确定的相关资料。同时，应对校准品、质控品的赋值结果的瓶内均匀性、瓶间均匀性以及其赋值结果的准确度进行评价。

校准品应当提交完整的溯源性文件。

质控品应当提交在所有适用机型上进行的定值资料。

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。

1.7 高剂量钩状效应（high dose hook effect）

应提供 HOOK 效应的浓度上限或相关研究。

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请人应该在说明书中对 HOOK 的研究进行说明。

1.8 其他需注意问题

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料，若适用仪器包含酶标仪，则需明确酶标仪的配置要求并给出相关研究资料。

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。

2.参考区间确定资料

应当详细说明参考区间确定的方法或依据，说明确定参考区间所采用的样本来源，并提供阳性判断值或参考区间确定的详细试验资料及总结。应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数应不少于 120 例。如涉及 PG I/II 比率，此部分也应有临床评价结果且评价结果也应纳入统计分析。

若引用针对中国人群参考区间研究的相关标准或指南，应明确说明出处，并使用临床样本进行验证。验证样本应考虑不同年龄、性别因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。

研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

3.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，应当详细说明稳定性研究方法的确定依据及具体试验方法、过程。

试剂的稳定性主要包括实时稳定性研究，以及试剂开瓶稳定

性（如适用）、复溶稳定性（如适用）、运输稳定性及冻融次数限制（如适用）等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。试剂稳定性应包括至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性研究资料，并应当充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件，进行相应的稳定性研究。

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，适用冷冻保存的样本应对冻融次数进行评价。

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

4.产品风险分析资料

申请人应对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、风险评价和相应的风险控制基础上，形成风险管理报告。风险分析活动和资料应符合YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

5.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、分析性能评估等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的有关要求，编写产品技术要求。

胃蛋白酶原I/II检测试剂的产品性能指标应主要包括：外观、准确度、检出限、线性、重复性、批间差、溯源性（如适用）等。该产品技术要求中涉及的产品适用的引用文件和主要性能指标等相关内容见参考文献[1-3]。标准如有修订，以最新发布版本为准。如有其他新的适用国家标准和行业标准，亦应参照。

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.产品检验报告

目前，胃蛋白酶原 I/II 检测试剂尚无适用的国家参考品/标准品，可采用企业参考品进行注册检验，但企业参考品的具体信息应明确。如有适用的国家参考品/标准品发布，则申请人应采用国家参考品/标准品进行注册检验，并在产品技术要求中写明相应内容。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》，申请人应按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验，临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求。

（五）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、检验方法、检验结果的解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求。

下面对胃蛋白酶原测定试剂盒说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

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

1.【产品名称】

通用名称：产品名称由三部分组成，即被测物名称、用途、

方法或原理。例如：胃蛋白酶原I检测试剂盒（化学发光法）。

2.【包装规格】

2.1 应与产品技术要求中所列的包装规格一致。

2.2 注明装量或可测试的样本数，如××mL、××测试/盒。

2.3 注明各包装规格的数量，如 20mL×2。

2.4 如不同包装规格有与之特定对应的机型，应同时明确适用机型。

3.【预期用途】应包括以下几部分内容：

3.1 说明用于体外定量测定人血中胃蛋白酶原I/II的浓度。上述内容均应有相应的分析性能评估资料和临床评价资料支持。

3.2 说明与预期用途相关的临床适应症及背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

4.【检验原理】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示或反应方程式的方法描述。

5.【主要组成成分】

5.1 说明试剂（盒）包含组分的名称、数量、比例或浓度、抗体的生物学来源等信息。对于多组分试剂盒，明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换，如可互换，还需提供相应的性能验证资料。

5.2 试剂盒内如包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源，校准品应注明其定值及溯源性（具有批特异性的校准品还应注明浓度范围区间），溯源性至少应写明溯源到的最高级别，包括标准物质编号。质控品应注明靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.3 对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，说明书中应列出此类试剂的名称、纯度、注册/备案信息，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.4 对于非试剂组分，如试验用耗材（封板膜、自封袋）、质量控制证书、赋值表（靶值单）、校准卡等，应注明相关信息。

6.【储存条件及有效期】

6.1 对试剂的效期稳定性、开封稳定性、复溶稳定性（如适用）等信息作详细介绍，包括环境温湿度、避光条件等。

6.2 不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明。产品有效期以其中效期最短的为准。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”、“常温”，应明确贮存温度，如 2℃~8℃，有效期 12 个月。稳定期限应以月或日或小时为单位。

6.3 生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

7.【适用仪器】

7.1 如适用仪器为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。

7.2 如适用仪器为酶标仪则需给出对酶标仪配置的要求，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 说明对采血管及抗凝剂的要求：明确样本类型、采血管材质和抗凝剂。有关描述均应建立在相关性能评价及稳定性研究的基础上。

8.2 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运

输条件，冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温及可冻融次数，对储存样本的添加剂要求等，以上内容应与样本稳定性的研究结果一致。

9.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂使用方法、注意事项，试剂开封后注意事项等。

9.2 试验条件：温度、时间、仪器波长等以及试验过程中的注意事项。

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（如适用）。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，详细说明校准曲线拟合方式及结果计算方法。

10.【参考区间】

10.1 应注明适用样本类型的参考区间，若不同样本类型或性别（年龄等）的参考区间不同，应分别列出，并与参考区间确定资料一致。

10.2 简要说明参考区间确定的方法。

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

11.【检验结果的解释】

说明可能对试验结果产生影响的因素，明确有可能存在的数值升高因素及数值降低因素，明确说明对何种条件下需要进行确

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

若超过线性区间上限的高浓度样本可稀释后测定，则应说明样本的最大可稀释倍数、稀释溶液等信息。

12.【检验方法的局限性】

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 HOOK 效应等。应明确干扰物对测定的影响，同时列出干扰物的具体浓度，不应使用模糊的描述方式。

13.【产品性能指标】

产品性能指标应符合产品技术要求。说明该产品主要性能指标，应至少包括：检出限、线性区间、准确度、精密度、特异性、校准品/质控品性能（如适用）等。

14.【注意事项】应至少包括以下内容：

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

14.2 使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测，检测结果可能会存在差异应依据不同生产商试剂的参考区间进行解读。

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。若试剂组分中，如质控品、校准品等含有人源物质的组分，这些组分亦应该被视为传染源对待；对于动物源性组分，应给出具有潜在感染性的警告。

14.4 试剂中含有的化学成分如接触人体后会产生不良的影

响，应明确给予提示。

15.【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

16.【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一。

17.【基本信息】

参照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关内容编写。

18.【医疗器械注册证编号】

注明该产品的注册证书编号。

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、参考文献

[1] GB/T 21415, 体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性[S].

[2] 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[S].

[3] YY/T 1672, 胃蛋白酶原 I、II 测定试剂盒[S].

四、编写单位

河北省医疗器械技术审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 9

步态训练设备注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对步态训练设备注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

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

本指导原则是供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《医疗器械分类目录》中分类编码为 19（医用康复器械）-02（运动康复训练器械）-01（步态训练设备）中所描述的针对下肢步行障碍患者进行步态康复训练的设备。

本指导原则不适用于外骨骼康复训练机器人产品。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称要求

本产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》要求。按照《医疗器械通用名称命名指导原则》中通用名称组成结构及要求，参考《医疗器械分类目录》中的产品名称举例确定产品名称，并详细描述确定依据。

若产品不符合 GB9706.15 标准的要求，则不能使用“系统”进行命名。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为 19-02-01，管理类别为II类。

3.产品注册单元划分的原则和实例

本产品注册单元划分应参照《医疗器械注册单元划分指导原则》，以产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等作为依据进行综合判定。

若产品在技术原理和结构组成方面存在较大差异，应划分为不同的注册单元。

含有关节运动机构和不含关节运动机构的产品应划分为不同的注册单元。产品在工作原理、结构组成、关键性能指标等一致的情况下，适用于成年人和适用于儿童的可以划分为同一注册单元。

4.产品型号规格

注册人应提供不同型号规格的划分原则。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别。需采用对比表及

依据中国器审中心网站公开文本整理

带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

（二）综述资料

1.产品组成及功能

1.1 产品结构和组成

步态训练设备通常由减重装置、主机、跑台和（或）关节运动机构、控制装置、固定装置等组成。

该产品的软件通常为软件组件（嵌入式软件+人机交互软件），以实现设备的控制和预期功能。若产品含有独立软件（设备不需要与之联机使用也可实现功能），应在结构组成中明确说明。

申请人应提供产品各型号的结构图，充分描述产品结构组成信息。

1.1.1 应描述产品所有组件及附件，以及他们之间的连接关系。

1.1.2 可采用文字、示意图等方式对设备的结构和组成进行描述。

1.1.3 组合使用设备（如适用）

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），应在适用范围中明确说明组合使用设备，并在产品说明书中提供组合使用设备的详细说明及接口设计说明。可与康复评估系统、独立软件等组合使用，说明书中应明确说明相关软件的版本，并在注册资料中提交配合使用的研究资料。

典型产品如下图 1 和图 2 所示：



图 1：步态训练与评估系统



图 2：减重步态训练器

1.2 产品功能

该产品主要是针对下肢步行障碍患者进行步态康复训练，可附带步态评估功能。

减重装置向患者提供一个竖直向上的力，以减轻下肢的负重。

主机是实现控制设备工作状态、用户操作输入输出以及数据通信的核心部分。

跑台为患者提供一个与步行方向相反的相对运动平台。

关节运动机构带动髋关节、膝关节和（或）踝关节按照设定的轨迹运动。

控制装置是控制关节运动机构的核心部件。

固定装置包括设备安放固定装置和患者固定装置。

2.产品作用原理

注册申请人应详细说明产品的工作原理，可提供产品的工作原理图，并结合原理图阐述步态训练的实现方式，应明确产品的训练模式（主动、被动、主被动）、训练部位（髋关节、膝关节、踝关节）、减重等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.产品适用范围

本产品在医疗机构中使用，用于对下肢步行障碍患者进行步态康复训练与评估（评估功能如适用）。

申请人应明确本产品是否适用于儿童等特殊人群。

4.产品使用禁忌证

申请人需通过风险/受益评估，识别针对某些疾病、情况或特定的人群，认为不推荐使用该产品，应当明确说明。

5.产品预期使用环境/安装要求

申请人应明确产品使用环境要求以及产品安装时地面承重、占地面积以及屋顶高度的要求。

6.产品包装描述

提供产品的包装信息，需包括包装形式、包装材料。必要时，提供相关包装图示及照片。

7.产品研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，宜提供其国内外上市情况；同时列表比较说明产品与参考产品在工作原理、结构组成、原材料、性能指标，以及适用范围等方面的异同；并说明选择其作为参考的原因。

（三）非临床资料

1.产品风险分析资料

申请人需对产品全生命周期实施风险管理，提交风险管理资料。按照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》中的规定，）识别与产品有关的危险（源），估计和评价相关的风险，控制这些风险并监视控制的有效性。审查要点包括：

（1）是否正确识别医疗器械预期用途和与安全有关特征；

（2）是否系统识别正常和故障两种条件下的可预见危险（源）（基于已识别的安全有关特征）；

（3）是否利用风险管理计划中规定的可接受性准则，对风险进行评价并进行风险控制，也包括综合剩余风险的可接受性评价（），如受益是否大于风险、剩余风险是否可接受等。

（4）应公示产品的安全信息及剩余风险。

下表 2 给出了产品常见的风险要素及示例。由于不同产品的工作原理、结构组成、性能指标存在差异，所以这些风险要素并不是全部，申请人还应根据产品特点确定其他风险并进行有效控制。

表2 危险（源）、可预见事件序列、危险情况及伤害示例

危险（源）	可预见事件序列	危险情况	伤害
能量危险（源）	产品绝缘不可靠或无有效接地	患者触及的部位带电	电损伤，严重时死亡
	电磁干扰	产品运行异常	运动参数输出错误，导致患者损伤。
	产品不能按照设定程序运行	产品运行异常	患者严重损伤
	数据接口连接错误	控制失灵	患者损伤
	产品储运过程中防护不当	产品损坏	延误治疗
	运动部件老化	运动部件坠落	碰伤患者
	固定装置不能有效固定产品或患者	产品或患者发生非正常移动或倾倒	患者或其他人员损伤
	噪声防护措施不当	噪声过大	患者受到惊吓，严重时伤害听力。

依据中国器审中心网站公开文本整理

生物学和化学危险（源）	组成产品的各原材料生物相容性较差，有毒性	使用者接触含有毒性的产品组件	患者皮肤受到刺激，严重者感染
	产品清洁消毒不当，或未进行清洁消毒处理	使用了未做有效消毒的产品	患者感染
操作危险（源）	未注意说明书上注意事项及图示而使产品不能预期使用	使用了有缺陷的产品	患者疼痛，严重时导致死亡
	产品基本性能不符合标准要求		
	软件设定复杂	进行了误操作	患者损伤
	未经培训的人员使用产品	进行了错误操作	患者损伤
	减重装置损坏	患者体重超过减重装置载重极限	患者损伤
	患者腿脚不匹配	跑台速度与步态速度不匹配	患者损伤
	关节活动范围超出生理极限	设备运行异常	患者损伤
信息危险（源）	操作标识不明确、不清晰或不准确	进行了错误操作	患者损伤
	防护措施提示不明确不清晰	不能提供有效防护	患者损伤
	说明书上注意事项、操作步骤描述繁琐或不清晰易懂或信息不全	进行了错误操作	患者损伤
	操作数据显示或传输不准确，或对于软件的操作说明、提示不清	进行了错误操作	患者损伤

2.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》的规定编制，各部分具体要求如下：

2.1 产品型号规格及其划分说明

2.1.1 列表说明产品的型号、规格，明确产品型号、规格的划分说明。

2.1.2 根据《医疗器械软件注册技术审查指导原则》和《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求应在产品技术要求中明确软件的相关信息，如软件的名称、型号规格、发布版本号、完整版本号命名规则、运行环境（控制型软件适用，包括硬件配置、软件环境和网络条件）等。

2.2 性能指标

基于受益风险评价的原则，需考虑以下性能指标（不限于）：

2.2.1 操作控制

2.2.1.1 减重装置：升降行程、减重指示、安全载荷、连接、悬吊带（调节和锁定、宽度）。

2.2.1.2 步行跑台：定时设置、速度设置、坡度设置、静态载荷、意外断电的安全性、急停装置、疲劳试验。

2.2.1.3 若关节活动度可调节，当活动度改变时，不应出现角度突变。

2.2.1.4 运行参数的设置值不应仅通过一个动作就从最小变为最大。

2.2.1.5 产品整体要求：稳定性、工作噪声、握持装置。

2.2.2 评估功能

若提供步态评估功能，评估至少应包含关节活动度、步态形态。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.2.3 显示装置

显示装置应能显示当前的训练模式、减重重量、训练速度、训练时间等。显示装置还应具有参数设置、数据查看等功能。

2.2.4 紧急保护措施

2.2.4.1 产品应具备手动急停保护功能，使用者在意识到突发状况将要发生或已经发生时，第一时间触发急停开关，防止带来二次伤害。

手动急停开关应设置在使用者易接触且难以误触发的位置；

手动急停开关触发后，应能停止所有电动产生的机械运动；

手动急停开关的重置应需手动操作，重置与开启的触发动作应有所不同。

2.2.4.2 产品宜具备自动保护功能，在检测到异常情况时，自动触发保护功能，防止因突发状况所引发的二次伤害。自动保护功能一般以痉挛保护功能体现。痉挛检测一般通过传感器或电机电流异常来判断是否存在超过正常使用的人机对抗力，若存在则触发痉挛保护功能。

若不提供，应在操作者位置提供明显的警告“无痉挛保护，训练需在不间断的监护下进行。”

痉挛保护功能应符合下面的要求：

监测到痉挛发生时，产品应作出保护动作，一般包括减速至停止、缓慢反转等。

痉挛保护激活时宜具有提示信号，如声音、信号灯等，该信号应持续到手动将其关闭。

若反转后再次监测到痉挛发生，可重新激活痉挛保护，连续重新激活痉挛保护次数过多产品应停止输出。

痉挛保护应默认为开启状态。若提供手动关闭痉挛保护的措施，则关闭状态应在当前训练正常或非正常终止后立即解除。

2.2.5 固定装置及附件要求

2.2.5.1 固定带、固定支架

宜提供上身、腰部、腿部、脚部的固定装置。

电源中断及恢复通电后，固定肢体的支架应保持在停止时的状态。

2.2.5.2 手持控制器（如适用）

手持控制器应操作方便、可靠。

若提供有线连接的手持式控制器，应有措施防止手持式控制器从其放置位置意外脱出。若提供无线连接的遥控器，遥控器应为无线急停器。

2.2.6 稳定性

在正常运行过程中，设备应保持稳定，始终与支撑面可靠接触，无抬起。应考虑设备预期使用的运行参数的最不利的组合方式。

2.2.7 软件功能

应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》列明软件全部临床功能纲要。

若适用，应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求，明确数据接口、用户访问控制的要求。

2.2.8 外观

2.2.8.1 外观应色泽均匀，表面应清洁、平整，无明显伤斑、划痕、锈蚀和涂层剥落等缺陷。

2.2.8.2 文字和符号标识应完整、清晰可识别。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.2.8.3 控制和调节机构应灵活、可靠，紧固件应无松动。

2.2.9 安全要求

2.2.9.1 应符合 GB 24436《康复训练器械 安全通用要求》的要求（5.10 除外）。

2.2.9.2 电气安全性能应符合 GB 9706.1《医用电气设备 第 1 部分：基本安全和基本性能的通用要求》，并在附录中列明主要电气安全特征或按标准条款的顺序明确适用项。电磁兼容性能应符合 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》中的要求执行。

2.2.9.3 对于医用电气系统产品，还应符合 GB 9706.15《医用电气设备 第 1-1 部分：通用安全要求并列标准：医用电气系统安全要求》的要求。

2.3 检验方法

产品的检验方法需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（可参考本指导原则参考文献中引用的相关标准）；自创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。

2.4 附录

如产品型号规格繁多，结构图示复杂，则建议申请人以资料性附录形式提供产品的结构图示及型号规格列表。

3.物理性能研究

应提供性能指标及试验方法的制定依据。至少应对训练速度及变化（运动速度或角速度）、关节活动范围、最大输出扭矩、

痉挛检测、紧急状态下保护措施等关键指标进行研究，并提供其理论依据、临床依据及相关验证资料。

若产品提供心率、血压、脉搏等生理指标监测功能，则应对相关生理指标进行研究，并提供其理论依据、临床依据及相关验证资料。

应提供产品符合的国家标准、行业标准，给出其中不适用项的说明。

4.生物相容性研究

依据 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》标准进行生物相容性评价，提交生物相容性评价资料。

若应用部分与人体不直接接触，则可不提供生物相容性评价资料。

5.清洁及消毒工艺研究

应当明确推荐的清洁方法以及用于清洁的产品。

如需消毒，应当明确推荐的消毒工艺（方法和参数）以及所推荐消毒方法确定的依据，需提供消毒验证资料及耐受性研究资料。

6.产品有效期和包装研究

（1）有效期研究

参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》。申请人应基于风险评估及可靠性测试的结果应明确产品有效期，提供产品有效期的验证资料。

若依据分析关键部件寿命来确定产品使用期限，关键部件至少应包括执行电机、控制器等。产品若具有可更换部件，应明确

依据中国器审中心网站公开文本整理

定期保养维护时间和更换频次，且应给出支持性资料。

（2）包装研究

申请人应提供在宣称的运输、储存条件下产品的包装验证资料。注册申请人需提交包装研究资料，对包装进行分析研究和评价。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。

7.软件与网络安全研究

注册申请人应根据产品的实际情况，提供完整的软件研究资料，包括软件组件和独立软件（如适用）。

应依据《医疗器械软件注册技术审查指导原则》提交软件描述文档。

如产品具有网络连接功能（包括无线、有线网络）或采用存储媒介（包括但不限于光盘、移动硬盘和 U 盘）以进行电子数据交换或远程控制。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，应依据《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》提供网络安全描述文档。

注册申请人在提交软件描述文档时应包含软件的基本信息、实现过程和核心算法等，其中核心算法包括不限于表 3 内容。

表 3　核心算法示例

核心算法	描述要求
痉挛保护	说明痉挛保护的工作原理、触发条件，处理方式
速度变化	说明速度变化的控制算法
输出扭矩变化	说明输出扭矩的控制算法
髋关节步态	说明髋关节步态时间与位置关系
膝关节步态	说明膝关节步态时间与位置关系

踝关节步态	说明踝关节步态时间与位置关系
减重变化	说明减重的原理及实现方式
评估功能	说明评估的原理和实现方法

8.其他研究资料

申请人应按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方面证明产品的安全有效性。

若产品适用于儿童，应提交以下研究资料。

（1）详细说明与儿童相关的设计或功能。

（2）风险评价资料中，应包含更多儿童应用过程中可能出现的危险以及对应的控制措施。

（3）提供儿童训练相关的指导，包括儿童训练的设备操作方法，训练功能的配置和使用方法。

（四）临床评价资料

该产品已列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。如产品超出《免于进行临床评价医疗器械目录》的描述，则可按照国家药监局发布的《医疗器械临床评价技术指导原则》、《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》、《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》、《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》等相关法规文件提交临床评价资料，来证明产品的安全性和有效性。

（五）产品说明书和标签样稿

本产品说明书和标签样稿应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关的国家标准、行业标准的要求。说明书和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

依据中国器审中心网站公开文本整理

须使用中文，可以附加其他语种。说明书、标签中的文字、符号等需相互一致，并符合相关标准和规范要求。重点关注以下内容：

1.产品适用人群的说明以及是否需要在医护人员的监护下使用的说明。

2.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。

3.安装及调试说明中应明确安装时对地面的要求。应明确配件的更换方法及注意事项。应给出软件安装、升级等具体信息。

4.应给出产品使用的环境条件，详细说明产品的具体使用方法。应提供痉挛的判定阈值、痉挛保护激活的延迟时间和激活后的运行状态等信息。

5.若提供可由使用者更换或重新连接的固定装置，说明书中应说明验证固定装置是否已被可靠连接的方法。

6.注意事项、警示中至少应明确异常情况下，失控状态下的紧急处理措施。特殊情况下（停电、意外移动等）的注意事项，可能出现的误操作及可能造成的伤害。

7.警示标识：在无人监护情况下禁止使用的警告标记，不当操作可能带来安全隐患的警告标记。

（六）质量管理体系文件

详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。明确产品制造的工艺过程，以及各关键工艺的控制点。注明关键工艺和特殊过程，说明过程控制点及控制标准。当某一生产过程的输出不能由后续的监视或测量加以验证时，需对这样的过程实施确认并提供相应的过程确认报告。明确生产过程中使用的各种关键外购和外协物料，提供其质量控制标准等资料。

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，说明过程控制点及控制标准。并提供特殊过程的确认资料以及关键工序的验证资料。

三、参考文献

（一）国家、行业标准

（二）各种未定义类型的文献

[1]GB 9706.1,医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求[S].

[2]GB 9706.1,医用电气设备 第 1 部分：基本安全和基本性能的通用要求[S].

[3]GB 9706.15,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[S].

[4]GB 17498.6,固定式健身器材 第 6 部分：跑步机 附加的特殊安全要求和试验方法[S].

[5]GB 24436,康复训练器械 安全通用要求[S].

[6]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[S].

[7]GB/T 25000.51,系统与软件工程 系统与软件质量要求和评价（SQuaRE）第 51 部分：就绪可用软件产品（RUSP）的质量要求和测试细则[S].

[8]GB/T 37704,运动康复训练机器人通用技术条件[S].

[9]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[S].

[10]YY 0900,减重步行训练台[S].

[11]YY 9706.102,医用电气设备 第 1-2 部分：基本安全和基本性能的通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验[S].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[12]YY/T 0316,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[13]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[S].

四、编写单位

陕西省药品技术审评中心

附件 8

血细胞分析仪注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对血细胞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提供参考。

本指导原则是对血细胞分析仪的一般要求，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。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导文件，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。

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

本指导原则适用于对血液中有形成分进行定量分析，并提供计数、类别、浓度、体积、细胞发育状态等相关信息的血细胞分析仪。管理类别为II类，产品分类编码为 22-01-02。

适用样本及检测指标超出上述适用范围的血细胞分析仪、具有定性及半定量检测功能的血细胞分析仪以及血细胞分析与其它生化、免疫等检测模块组合存在的产品可参照本指导原则中适

依据中国器审中心网站公开文本整理

用部分。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.申请表

1.1 产品名称

产品名称应与产品特征一致。命名举例有：全自动血细胞分析仪、全自动五分类血细胞分析仪、全自动三分群血细胞分析仪、半自动血细胞分析仪、全自动血液分析仪、全自动五分类血液分析仪。

1.2 注册单元划分的原则和实例

（1）技术原理:同一检测项目不同技术原理的产品应划分为不同的注册单元。

（2）适用范围:产品适用范围不同，应划分为不同的注册单元。如三分群血细胞分析仪和五分类血细胞分析仪。

（3）自动化程度:产品自动化程度不同，应划分为不同的注册单元。如半自动血细胞分析仪和全自动血细胞分析仪。

2.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的型号规格、结构及组成、附件，以及每个规格型号的标识（如条形码、目录、型号或部件号码，器械唯一标识等）和名称/描述的说明（如尺寸、材质等）。

3.既往沟通记录（如适用）

在产品申报前，如果申请人与监管机构针对申报产品以会议形式进行了沟通，或者申报产品与既往注册申报相关，应当提供申报前与监管机构的联系情况和沟通记录；如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通。

4.主文档授权信（如适用）

申请人应当对主文档引用的情况进行说明。

5.其它管理信息

5.1 按照特殊、应急等特殊注册程序进行申报的，申请人应提交通过创新医疗器械审查或医疗器械应急审批的相关说明。

5.2 委托其他企业生产的，应当提供受托企业资格文件（营业执照副本复印件）、委托合同和质量协议。

（二）综述资料

1.产品的结构和组成

通常由血细胞检测模块、血红蛋白测定模块、机械模块、电子模块、软件等组成。

1.1 血细胞检测模块：

国内常用的血细胞分析仪使用的血细胞检测模块为电阻抗检测系统和光学检测系统两大类。

1.2 血红蛋白测定模块：

通常由光源、透镜、滤光片、流动比色池和光电传感器组成。

1.3 机械模块：

机械模块通常包含机械装置（如全自动进样针、分血器、稀释器、混匀器、定量装置等）和真空泵（或注射器），以完成样品的吸取、稀释、传送、混匀以及将样品移入各参数的检测区。此外，机械系统还发挥清洗管道和排除废液的功能。

1.4 电子模块

电子模块包含主电源、电压元器件、温控装置、真空泵电子控制系统以及仪器的自动监控、故障报警或提示等。

1.5 软件

依据中国器审中心网站公开文本整理

软件一般具有控制仪器完成指定样本测试或分析、仪器故障提示、历史数据查询、数据存储、用户权限管理等功能。

申请人应当根据拟申报产品的具体特征详细描述各组成模块、各模块的具体组成结构。综述资料中应详细描述拟申报产品的主要功能及各组成装置的功能，可以采用图示结合文字描述的形式给予明确说明。

2.产品工作原理

血细胞分析仪的主要原理包括但不限于电阻抗法、比色法、流式激光散射技术三大类。

申请人应根据拟申报产品的设计要求，结合结构组成及检测步骤，采用文字加图示的方式对产品工作原理及其实现机制进行详细描述。对于申报产品与其他上市产品不同的特殊设计、设计开发过程中的重点研究内容也应着重介绍。

3.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，描述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、性能指标等内容。

4.包装描述

以图示及文字描述的方式说明所有产品组成的包装信息。

5.研发历程

应阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品（如有）的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。应列表比较说明申报产品与同类产品和/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。

6.适用范围

6.1 适用范围

血细胞分析仪的临床检测项目较宽泛，通常除了白细胞（WBC），红细胞（RBC），血红蛋白浓度（HGB），血小板（PLT），平均红细胞体积（MCV），平均血小板体积（MPV），白细胞五分类等测定的项目外，还有大量由测定项目数据计算得来的项目如血细胞比容（HCT），平均红细胞血红蛋白（MCH），红细胞分布宽度（RDW-CV），血小板分布宽度（PDW），血小板压积（PCT）等。因此，产品适用范围应明确所有需进行检测的临床检测项目以及可计算得到的项目，对于检测项目、可计算得到项目较多的，可以附件形式列明具体项目。

6.2 预期使用环境/安装要求

应明确该产品预期使用的地点，应说明对安装使用环境要求、工作电压、温度、湿度、压力、配套使用设备的要求。

7.不良事件情况（如适用）

应当提交申报产品的上市、销售、不良事件和召回等相关情况分析资料。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

血细胞分析仪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》和 YY/T 1406.1《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的有关要求》（该标准作为 YY/T 0316 的补充），审查要点包括：

（1）与安全性有关特征的判定可参考 YY/T 0316 附录 C。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（2）危害分析是否全面可参考 YY/T 0316 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 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 1 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 1 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）	可触及金属部分、外壳等与带电部分隔离/保护设计缺陷，导致电击危险防护较低，可能对使用者造成电击危害；设备插头的插销从内部电容器接收电荷过高；受潮防护能力不足，造成电击危害；管道漏液、堵塞和设备浸水，导致电击危害。	有可能造成使用者的电击伤害。
电磁能（电磁干扰）	电磁兼容性不符合要求，导致设备自身不能正常工作或干扰其他设备的正常工作。	有可能造成设备运行不正常。
热能危害	电路短路等。	有可能造成使用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。 化学：管路漏液。 电磁场：电磁干扰。 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	工作台支撑件强度不足，设备面、角、边粗糙；运动部件功能失效，造成机械危害；跌落导致设备、按键等部件损坏。	对使用者造成机械损伤；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	样品处理程序混乱； 误触操作功能键； 半自动仪器穿刺针使用时外露。	造成产品不能正常使用或测试结果不准确；使用者身体伤害。
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，设备标记不正确，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。
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。 化学：使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危险（源）。	引起的环境污染、交叉感染。
由不熟练/未经培训的人员使用	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
操作危害	使用不同厂家的或与分析仪不相匹配的试剂； 产品的检测装置超过寿命或长时间未经校准； 未在制造商规定的使用环境条件下使用产品； 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。	可能引起检测失败、检测结果不准确、仪器寿命降低、仪器工作不正常。
软件危害	专用操作软件不稳定致使数据输出或接收不准确等； 数据交换时医疗器械相关数据未设计授权访问、修改、删除。	造成产品不能正常使用或测试结果不准确；无法保证数据的保密性、完整性和可得性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.产品技术要求及检验报告

2.1 产品技术要求

2.1.1 应明确软件组件（包括嵌入式软件和控制型软件）的名称、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）。

2.1.2 性能指标、检验方法的内容可参考 YY/T 0653《血液分析仪》设置，包括但不限于空白计数、线性、准确度、精密度等，若申报产品除 YY/T 0653《血液分析仪》提及功能外还具有其他检验或分析功能，还应对每一检验或分析功能提出相应的性能指标及检验方法。

注册申请人应结合产品自身功能、工作原理特点、技术水平予以考虑适用的标准。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。

2.1.3 安全要求

符合 GB 4793.1、GB 4793.9、YY 0648 中适用条款的要求。

注：如有温控模块，还应符合 GB 4793.6 的要求。

2.1.4 电磁兼容要求

符合 GB/T 18268.1、GB/T 18268.26 中适用条款的要求。

2.1.5 软件功能要求

应参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求；应明确所有临床功能纲要，应明确所有可检测项目及可计算项目。

2.1.6 网络安全

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》的相关要求。

2.2 检验报告

2.2.1 检验报告可以是申请人出具的自检报告，也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

2.2.2 应选择能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品作为同一注册单元中的典型产品，注册单元内各种产品的主要结构及组成、性能指标不能被某一产品全部涵盖时，则应选择功能最齐全、结构最复杂、风险最高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性能指标，并对差异部分进行检测。当没有充足证据能够证明同一注册单元内不同型号规格产品之间电磁兼容性能可以覆盖时，应选取每一型号规格产品进行电磁兼容检测。

3.研究资料

根据所申报的产品，提供相应的研究资料。

3.1 产品性能研究

3.1.1 功能性指标研究资料

（1）注册申请人应结合仪器原理及适用范围，确定申报产品结构组成或各主要元器件功能性指标并提供详细的研究资料，例如结合化学染料或荧光核酸染料差异，需提供光源及波长的选择研究资料；结合样本稀释比例，需提供加样装置的加样准确度研究资料。

（2）应提供申报产品适用范围中所有检测项目的分析性能研究资料，包括但不限于空白计数、线性、准确度、精密度；应给出说明书中所有计算项目的计算方法及依据；应包含适用范围中所有适用样本的研究资料，并充分考虑样本的干扰因素。

（3）应提供仪器连续工作时间的稳定性研究资料，并与说

依据中国器审中心网站公开文本整理

明书声称的可持续工作时间一致。

（4）环境试验：应按照 GB/T 14710 中适用条款的要求，提交运输储存条件下环境试验的研究资料。

3.1.2 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，应说明针对适用的标准开展的研究。

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，需给出不适用的合理理由。

对于申报产品与其他上市产品不同的特殊设计，应提供能证明该特殊设计产品安全有效的验证资料。

3.2 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》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。

3.3 软件研究

应参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求。含有软件的产品，应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。

3.4 网络安全要求

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）。

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。

3.5 其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

血细胞分析仪产品的说明书和标签应符合 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》和 YY/T 0466.1《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 1 部分通用要求》中的相关要求。

建议应关注以下内容：

1.对产品整机及各主要模块分别进行具体描述，必要时可采用实物照片加示意图的形式，并说明各接口、按键的功能。

2.适用范围应明确所有可检测项目及可计算项目并与性能研究资料一致。

3.应对软件全部功能进行描述，对用户界面、各功能窗口涉

依据中国器审中心网站公开文本整理

及的操作功能以软件界面图加文字进行介绍。

4.应明确产品校准及质控的要求及具体操作方法。

（六）质量管理体系文件

1.生产制造信息应包含器械工作原理和总体生产工艺的简要说明。

2.质量管理体系核查文件应当明确生产工艺主要控制点与项目及主要原材料、采购件的来源及质量控制方法，列明主要生产设备和检验设备（包括进货检验、过程检验、出厂最终检验所需的相关设备；在净化条件下生产的，还应当提供环境监测设备）目录，开展自检的应能满足自检需要。

三、参考文献

[1]曾照芳，贺志安.临床检验仪器学[M].北京:人民卫生出版社,2012.

[2]丛玉隆.血细胞分析技术进展与展望[J].临床检验杂志（电子版）,2012,1（1）:4~7.

[3]乐家新,周建山,兰亚婷.血细胞分析仪检测原理[J].中华检验医学杂志,2004,27（3）:205~208.

[4]张时民. 五分类法血细胞分析仪测定原理和散点图特征[J]. 中国医疗器械信息,2008,14（12）:1~9.

[5] GB/T 191《包装储运图示标志》[S].

[6] GB/T 14710《医用电器环境要求及试验方法》 [S].

[7] 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》[S].

[8]YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[9] 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》[S].

[10] YY/T 0664《医疗器械软件软件生存周期过程》[S].

[11]YY/T 1406.1《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》[S].

四、编制单位

四川省食品药品审查评价及安全监测中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 7

根管预备机注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对根管预备机注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对根管预备机的一般性要求，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力驱动式的根管预备机。含有牙根尖定位功能的根管预备机（根尖定位功能和根管预备功能为二合一设备）应同时参考《牙根尖定位仪注册技术审查指导原则》。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》的要求，参照《医疗器械通用名称命名指导原则》中通用名称组成结构及要求，确定产品名称，如“根管预备机”。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，申报产品的管理类别为II类，分类编码为 17-03-09（口腔科器械-口腔治疗设备-根管治疗设备）。

3.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》，对产品的工作原理、结构组成、性能指标等进行综合判定，并建议结合以下方面进行考虑：

3.1 与根管预备机配合使用的手机如为专用手机，可与根管预备机作为同一注册单元申报。

3.2 与根管预备机配合使用的手机如为通用手机，原则上通用手机建议单独申报。若通用手机与根管预备机作为同一注册单元申报，则该手机仅可与该注册单元内的根管预备机配合使用，不作为通用手机。

3.3 含牙根尖定位功能的根管预备机，如根尖定位功能和根管预备功能为二合一设备，则作为一个设备申报。如牙根尖定位功能为独立设备，则应单独申报。

3.4 与根管预备机配合使用的根管预备器械或移动计算终端（如平板电脑）不建议与根管预备机作为同一注册单元申报。

（二）综述资料

1.产品描述

申请人应提交产品（包括所有型号、规格及配置）的完整描述。申请人应根据产品的技术结构特点详细描述各组成单元，可结合产品图示描述。

依据中国器审中心网站公开文本整理

描述产品的物理规格，如物理尺寸、重量；显示规格，如显示屏类型、尺寸。说明供电方式，包括网电源供电（如输入电压、电流、频率等），电池供电（如电压、容量等），特定电源供电；说明主机的齿轮速比，转速范围，转矩范围，是否含有光源（如含有描述类型）；马达的类型（YY0836 条款 4.1），连接方式（有线/无线），手机连接器，空载转速等；手机结构形式（直手机/弯手机），夹头形式（YY1045.2 条款 5.2），齿轮速比；脚踏开关的连接方式（有线/无线）。描述产品的功能。

2.产品工作原理/作用机理

根管预备机是一种提供根管预备用器械所需的驱动力，用于根管治疗中，根管预备阶段根管成形和清理的设备。工作原理示意图见图 1。

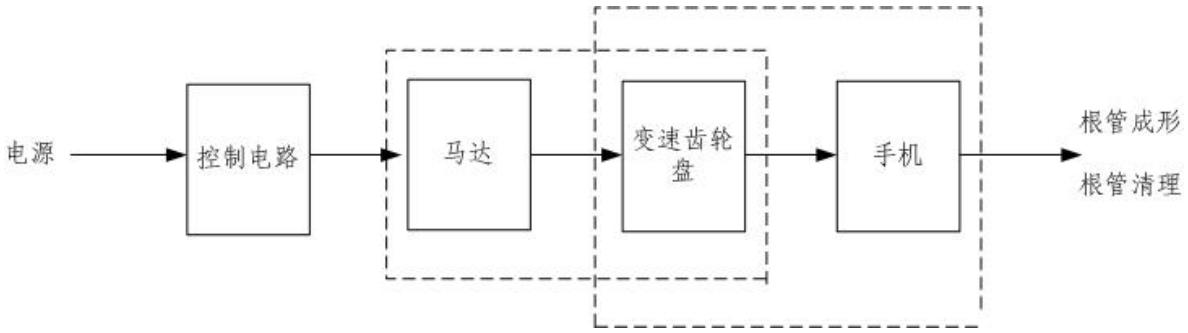


图 1 工作原理示意图

3.型号规格

对于存在多种型号的产品，申请人应当明确各型号的区别。建议采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号的结构组成、配置加以描述。

4.产品的结构和组成

根管预备机通常由主机、马达、手机（如适用）、电源（如适用）、脚踏开关（如适用）和附件（如适用）组成。具体产品

结构组成应根据实际产品确定。

4.1 按供电方式不同，根管预备机的结构组成通常有 3 种情况，示例如下：

4.1.1 由网电源直接为主机供电。

由主机、马达和马达线缆、手机、脚踏开关组成，如图 2。

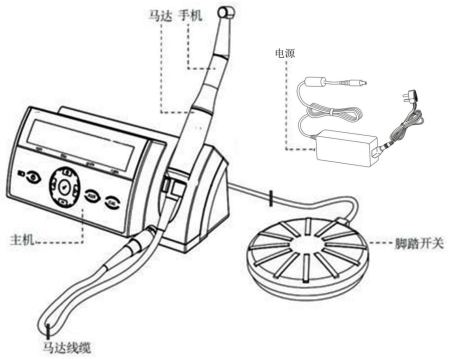


图 2

4.1.2 由内部电源为主机供电。

由主机（包括马达）、电池、充电器、手机组成，如图 3。

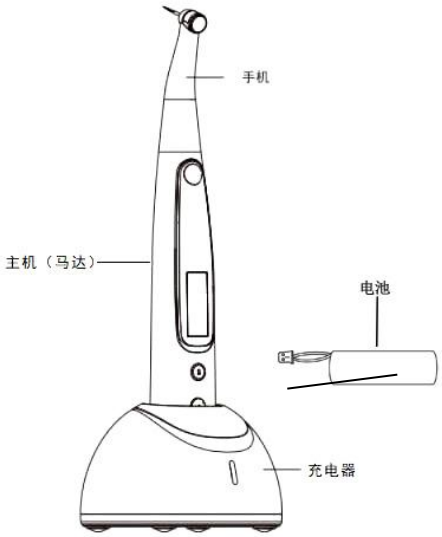


图 3

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.1.3 由牙科综合治疗台给马达供电。

由手机和马达组成，如图 4。

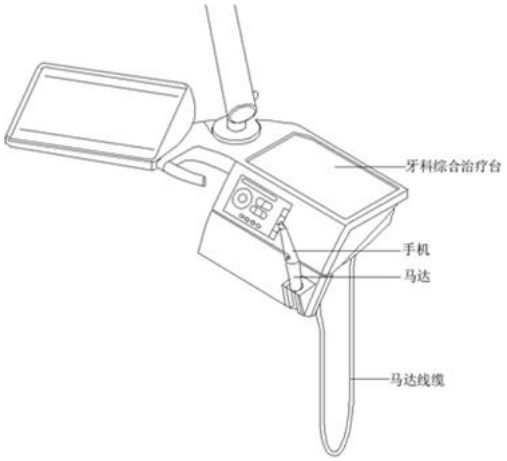


图 4

4.2 按控制方式不同，根管预备机的结构组成通常有 4 种情况，示例如下：

4.2.1 通过主机控制根管预备机的功能。

由主机、马达和马达线缆、手机、脚踏开关组成，如图 2。

4.2.2 通过主机（包括马达）上的控制按键直接控制根管预备机的转速。

由主机（包括马达）、手机、电池、充电器组成，如图 3。

4.2.3 通过牙科综合治疗台控制根管预备机的转速和扭矩等。

由手机和马达组成，如图 4。

4.2.4 通过安装在移动计算终端上的控制软件控制根管预备机的功能。

由手机、马达、控制软件（如安装在平板电脑上）组成，如图 5。



图 5

5 产品适用范围/禁忌证

5.1 适用范围

举例 1：该产品用于根管治疗中，根管预备阶段的成形和清理。

举例 2：该产品用于根管治疗中，根管预备阶段的成形和清理，牙根尖定位功能用于辅助确定工作长度。

5.2 禁忌证

该产品不可用于严重弯曲根管的预备，由于临床中不同患者实际情况不同，应由临床医生具体判定。针对佩戴心脏起搏器或者其它有源植入式医疗器械的患者或者用户，可能需要采取特殊措施。其他可能存在的禁忌证也应明确。

6.产品的不良事件历史记录

注册人应在产品上市后对不良事件进行跟踪、收集、处理。根管预备机所致的主要不良事件表现为屏幕不显示、马达停止工作、手机加持过紧/无力、手机附件脱落、电池老化，无法充电等，应予以重点关注。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）非临床资料

1.风险管理资料

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）并估计和评价相关风险，控制这些风险并监视控制的有效性。

申请人可参考 YY/T 0316 的附录 C 判断与产品有关的安全性特征。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。可参考 YY/T 0316 附录 E、I 对危险（源）、可预见的事件序列和危险情况作出判定。说明风险可接收准则，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。关于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 附录 F、G、J。

产品主要危险因素，可预见的事件序列、危害处境和可发生的损害之间的关系详见表 1、表 2。

表 1　产品主要危险因素示例

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	设计参数的不恰当规范：可触及金属部分、外壳、应用部分等与带电部分隔离/保护设计缺陷，电气绝缘强度低，导致对电击危险防护不够，可能对使用者或患者造成电击危害；工作时间过长，与人体接触的部分温度过高，手机散热不良或失效，可能引起操作者和/或患者烫伤；马达、手机和主机间连接不牢固；进液防护能力不足，造成电气危害；运动零件防脱、防裂功能失效，机械伤害自停防护功能缺失或防护功能失效，造成机械危害；脚踏开关产生误动作；主机件固定不紧固造成调节失误；工作时噪声过大干扰医护人员

	的正常工作；电磁兼容性不符合要求，导致设备基本性能降低或干扰其他设备的正常工作。 运行参数不恰当规范：转速、扭矩等运行不稳定或与设定值不一致。 性能要求不恰当规范：性能参数与实际使用情况不匹配，导致机械损伤。 服务中的要求不恰当规范：使用说明书未对根管预备机的维护、保养方式、方法、频次进行说明，如手机的注油保养，导致根管预备机不能正常使用。 寿命的结束：超出使用期限，根管预备机/附件的稳定性等性能指标可能会降低，使用时导致根管预备机/附件的安全性能出现隐患。
制造过程	制造过程更改的控制不充分：控制程序修改未经验证，导致根管预备机性能参数指标不符合标准要求。 制造过程的控制不充分：生产过程关键工序控制点未进行监测，导致部件或整机不合格 供方的控制不充分：外购、外协件供方选择不当，外购、外协件未进行有效进货检验，导致不合格外购、外协件投入生产。
运输和贮藏	不恰当的包装：产品防护不当导致设备运输过程中损坏；等等。 不适当的环境条件：未按根管预备机规定的储存环境（温度、湿度、大气压力）储存设备，导致根管预备机不能正常工作。

依据中国器审中心网站公开文本整理

环境因素	物理学的（如热、压力、时间）：过热/冷环境可能导致根管预备机不能正常工作。 化学的（如腐蚀、降解、污染）：强酸强碱清洗、消毒和灭菌溶液导致根管预备机损害；非预期使用于有麻醉剂的环境中，可能因为电气连接、设备结构、静电预防不良等引起混合气体爆炸。 电磁场（如对电磁干扰的敏感度）：抗电磁干扰能力差，特定环境设备工作不正常；A 类设备在 B 类设备的环境中使用会对公共电网产生影响，干扰公共电网中其他用电设备的正常运行。 不适当的能量供应：设备的供电电压不稳定，导致根管预备机/附件不能正常工作或损坏。
清洁、消毒和灭菌	未对清洗、消毒、灭菌过程进行确认或确认程序不规范：使用说明书中推荐的对直接或可能接触患者部件，如手机或相关部件的清洗、消毒、灭菌方法未经确认，不能对相关部件进行有效清洗、消毒、灭菌。 消毒、灭菌执行不恰当：使用者未按要求对根管预备机或相关部件进行防护或消毒和/或灭菌，导致交叉感染。
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根管预备机的处置和废弃方法进行说明，或信息不充分；未对设备的废弃处置进行提示性说明。
材料	生物相容性：与人体接触的手机部分选择不当可致过敏等反应。

人为因素	设计缺陷引发可能的使用错误。 易混淆的或缺少使用说明书：如缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少必要的警告说明、缺少电路图和元器件清单、缺少运输和储存环境条件的限制；设备在故障状态（如自停保护功能、变压器过载、断开保护接地线、设备的元器件出现故障）下运行可产生危险警示不足；使用不适当的根管预备机；使用前未检查设备工作状态；操作说明过于复杂，不易懂；未说明如何正确维护、保养设备/附件。 设置、测量或其他信息的显示不明确或不清晰：设置或测量参数未标示单位。 错误显示结果：测量结果显示错误。 控制与操作不对应，显示信息与实际状态不对应：根管预备机显示的转速范围、扭矩范围与实际的转速范围、扭矩范围不一致。 与已有的器械比较，样式或布局有争议：显示参数与多数同类设备通用的显示参数布局不相同，可用性差，可能引起参数设置错误。 由缺乏技术的/未经培训的人员使用：使用者/操作者未经培训或培训不足，不能正确使用和维护、保养设备。 与消耗品/附件/其他医疗器械的不相容性：未按使用说明书规定使用指定类型和型号的根管预备机，致设备损坏或人员伤亡。
失效模式	由于老化、磨损和重复使用而导致根管预备机功能退化：手机由于反复消毒和灭菌、使用磨损等原因造成功能退化。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 2　部分危险（源）、可预见的事件序列、危害处境和可发生的损害之间的关系

危险（源）	可预见的事件序列	危害处境	损　害
电磁能（电磁干扰）	（1）可能共同使用的设备（超声洁牙机、根尖定位仪、光固化机等）对根管预备机的电磁干扰，静电放电对根管预备机产生干扰等； （2）根管预备机产生的电磁干扰对可能共同使用的设备的影响等。	（1）设备活动部件意外运动；设置参数自行改变； （2）其他同时使用的设备无法正常工作。	设备无法正常工作或无法启动。
漏电流	（1）出厂产品质量控制不严，过充、过流和过压保护设计不合格； （2）可触及外壳、应用部分与带电部分隔离/保护不够，漏电流超出允许值。	应用部分、外壳漏电流超过标准要求。	漏电流超出允许值，患者感觉不舒服，严重时受到电击损伤；
机械力伤害	（1）运动部件防脱、防裂功能失效； （2）机械伤害自停防护功能缺失或防护功能失效。 （3）运动部件（底座解锁脚踏开关位置不合理）	应用部分不受控运动。	患者受到机械损伤。

功能的丧失或损坏（手机、根管预备器械）	（1）运动部件长期使用的磨损； （2）制造时不合格。	防脱、防裂功能失效，根管预备器械飞脱或断裂。	患者受到机械损伤。
操作（脚踏开关、主机误操作）	（1）未放置在指定位置； （2）误接触脚踏开关或主机功能键。	设备意外启动。	设备非预期启动，患者受到伤害。
不完整的使用说明书（附件安装）	（1）使用说明书未对部件/配件使用作出详细说明； （2）使用说明书未对部件安装作出说明； （3）使用说明书未对部件承载能力作出说明； （4）错误的部件安装说明。	部件安装不正确，部件松动，不能正确实现预期的功能、运动部件断裂。	延误治疗，运动部件断裂使患者受到伤害。
细菌感染	（1）手机或相关可重复处理使用部件清洗、消毒、灭菌方法不当，有残留细菌； （2）使用者未按要求对手机或相关可重复处理使用部件执行清洗、消毒、灭菌，有残留细菌。	患者间有害细菌交叉感染。	器官受损、病情加重、死亡。

由于根管预备机的原理、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。申请人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

依据中国器审中心网站公开文本整理

和评价。

2.产品技术要求及检验报告

2.1 申报产品适用标准情况

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。是否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。

2.2 产品技术要求的主要性能指标

申请人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/推荐性国家标准、行业标准的要求。如对标准中有部分条款不适用，申请人应在研究资料的产品性能研究中应说明理由。产品技术要求应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的规定编制。

2.2.1 符合 YY/T1602《牙科学 根管预备机》标准适用部分的要求，该标准中注明申请人规定的指标需给出具体的内容：如空载转速、扭矩等。

2.2.2 软件功能（如适用）

按照产品说明书列明全部软件功能。

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

2.2.4 电磁兼容应符合 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》的要求。

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

2.2.6 网络安全（如适用）

明确数据接口、用户访问控制的要求。

2.2.7 脚踏开关（如适用）

脚踏开关应符合 YY1057 的要求。

2.3 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典型产品，典型产品应是功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

根管预备机典型产品的选择应着重考虑以下因素：工作原理、结构组成、技术参数（如转速、扭矩）及产品其他风险等方面。举例如下：

2.3.1 由网电源供电的产品、由内部电源供电的产品和由特定电源供电的产品，三者供电方式不同，不能互相作为典型型号。

2.3.2 在其他条件相同的情况下，对于同时含有根尖定位功能和根管预备功能的二合一产品，若二合一产品对两个功能模块进行了重新设计，则其不能作为典型产品，若二合一产品的两个功能模块未经修改，相对独立，则其可以作为典型产品。

3.产品研究资料

3.1 产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

应提供产品技术要求中性能指标的确定依据，性能指标参照 YY/T1602《牙科学 根管预备机》中相应条款制定。对于引用的条款应有引用说明，对于不适用的条款及试验方法应明确不适用的合理理由。如果采用了标准外的替代指标和试验方法，应提供

依据中国器审中心网站公开文本整理

合理性依据。

此外，还应根据产品特点制定产品的性能指标，如说明书中声称的产品功能、附件功能。

3.2 软件研究

3.2.1 软件

若申报产品使用软件控制各部件的功能，参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》提供软件描述文档。通常根管预备机的软件安全性级别为 B 级。

3.2.2 网络安全

若产品具有网络连接功能以实现电子数据交换或远程控制功能，或采用存储媒介（如光盘、U 盘等）进行电子数据交换，参照《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。

3.2.3 其他资料

若采用无创“移动计算终端”实现根管预备机的功能，参照《移动医疗器械注册技术审查指导原则》提交相应资料。

3.3 生物学特性研究

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。

如：根管预备机的产品组成中若含有手机，应考虑临床使用中手机机头部分在口内操作，会与口腔内生理组织接触，因此应评价手机机头部分的生物学风险。申请人应描述机头部分的材料，以及在使用过程中与口腔黏膜组织接触的性质和时间，参照 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》要求对手机机头部分进行生物相容性评价。

其他可能与人体接触的部分应参照分析。

3.4 清洁、消毒、灭菌研究

根据产品组成各部分的使用方式确定消毒或灭菌方式。应当明确推荐的灭菌/消毒工艺（方法和参数）及所推荐的灭菌/消毒方法确定的依据。对可耐受两次或多次灭菌的产品，应当提供产品相关推荐的灭菌方法耐受性的研究资料。

手机的灭菌要求至少应符合 YY 1045.2《牙科手机 第 2 部分 直手机和弯手机》的要求，马达的灭菌要求至少应符合 YY 0836《牙科手机 牙科低压电动马达》的要求。

3.5 稳定性研究

申请人应明确产品的使用期限，参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》的相关要求提供产品使用期限的验证报告。对于可更换/有限次重复使用的医疗器械（如手机、马达等），应单独分析或提供使用次数（如适用）验证资料。

申请人应提供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。

3.6 其他资料

不含有牙根尖定位功能的根管预备机属于免于进行临床评价的医疗器械，申请人应当按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方面，证明产品的安全有效性。

（四）临床评价资料

含有牙根尖定位功能的根管预备机（根尖定位功能和根管预备功能为二合一设备）不属于免于进行临床评价的医疗器械，应

依据中国器审中心网站公开文本整理

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关标准中的要求，并在说明书中说明以下内容：

1.工作环境（至少包括湿度和温度）；

2.根管预备机马达的转速和扭矩，或和手机配合使用后的转速和扭矩;

3.可配合使用的手机的转速比;

4.若适用，推荐光源;

5.若可和其他制造商生产的附件配合使用（如手机），规定这些附件的特性;

6.根管预备机的清洁及消毒说明;

7.根管预备机中需要灭菌的部件（如手机、马达、马达线缆等）的灭菌说明，说明采用的灭菌方式，并明确灭菌周期的重要参数，例如时间、温度和压力；如果手机重复进行蒸汽灭菌时，确保手机处于良好工作状态所需进行的定期维护及维护频次的声明。

（六）质量管理体系文件

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，可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.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，如地址、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。

三、参考文献

[1] YY 1012，牙科手机 联轴节尺寸

[2] GB 9706.1，医用电气设备第 1 部分：安全通用要求

[3] 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

[4] 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

[5] GB/T 14710，医用电器环境要求及试验方法

[6] 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

[7] GB/T 16886.5，医疗器械生物学评价第 5 部分：体外细胞毒性试验

[8] GB/T 16886.10，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

[9] YY 1057，医用脚踏开关通用技术条件

[10] YY/T 1602，牙科学 根管预备机

[11] YY/T 1684，牙科学 牙根尖定位仪

[12] YY 1045.2，牙科手机 第 2 部分 直手机和弯手机

[13] YY 0836，牙科手机 牙科低压电动马达

[14] YY/T 1400，牙科学牙科设备表面材料耐受化学消毒剂的测定

[15] YY/T 0628，牙科学 牙科设备图形符号

四、编写单位

广西壮族自治区食品药品审评查验中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 6

新生儿蓝光治疗仪注册审查指导原则

本指导原则旨在指导和规范注册申请人对新生儿蓝光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。

本指导原则系对新生儿蓝光治疗仪产品的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报材料的内容进行充实细化，还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

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。

本指导原则是在当前认知水平下制订的，随着相关法规和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进行适时的调整和更新。

一、适用范围

本指导原则适用于新生儿蓝光治疗设备，该设备针对未结合胆红素增高为主的新生儿高胆红素血症，利用主要波段为蓝光的可见光对新生儿体表进行照射。本设备在《医疗器械分类目录》的分类编码为 09 物理治疗器械-03 光治疗设备-06 蓝光治疗设备，管理类别为第二类。

带有新生儿蓝光治疗功能的婴儿培养箱、婴儿辐射保暖台等

产品也可以参考本指导原则。

二、审查要点

（一）监管信息

1.产品名称的要求

依据《医疗器械通用名称命名规则》及产品特点进行命名，例如：新生儿蓝光治疗仪、接触式新生儿蓝光治疗仪，新生儿黄疸治疗仪。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为09 -03-06，管理类别为第二类。

3. 注册单元划分的原则和实例

注册单元按照《医疗器械注册管理办法》第七十四条的要求“医疗器械注册或者备案单元原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据”进行划分，并建议结合以下方面进行考虑。

（1）光源类型

光源类型不同，划分为不同注册单元。例如：卤素灯和LED。

（2）作用方式

作用方式不同，考虑划分为不同注册单元。例如：非接触式和接触式。

（二）综述资料

1.产品的结构和组成

一般由主机、光源系统组成。

（1）主机

设备的主体，通常含有电源装置、控制装置、检测装置（如有）、提示/报警装置（如有）。根据主机结构的不同，设备可以

依据中国器审中心网站公开文本整理

分为立式和台式等不同种类。

电源装置：用于为主机和光源系统提供设备运行所必需的电能。

控制装置：用于控制光源的开关，还可以调节光能量的输出强度、治疗时间等。

检测装置（如有）：主要是各种传感器。如温度传感器（负责对光源温度的检测）、电流取样电阻（负责对光源工作电流的检测）等。

提示/报警装置（如有）：主要包括声音和信息提示/报警，目的是引起用户的注意，提醒用户处理相关提示/报警内容。

（2）光源系统

发光光源，光能的来源。目前光源主要有 LED、卤素灯和荧光灯等几种类型。申请人应说明光源类型，并提供输出光谱图。根据光源作用方式的不同，可以分为接触式和非接触式两种类型。接触式新生儿蓝光治疗仪还包括导光装置，一般由光导纤维及包裹着光导纤维的垫子（可合称为光纤垫）组成，使用时垫子外部通常会包裹一次性使用的垫套。

（3）图示



图 1 非接触式蓝光治疗仪示例

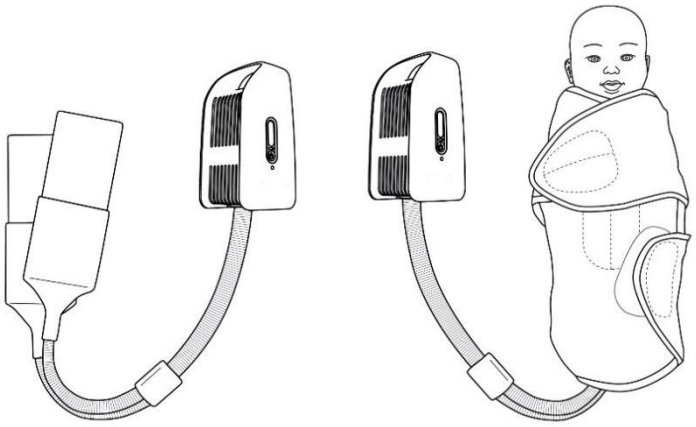


图 2 接触式蓝光治疗仪示例

2.产品工作原理/作用机理

（1）工作原理

新生儿蓝光治疗仪通过发光装置将电能转化为主要波段为蓝光的受控光能，对新生儿进行皮肤照射（须避开特定部位），用于治疗新生儿高未结合胆红素血症。申请人应结合产品的实际情况详述产品的工作原理。

（2）作用机理胆红素能吸收特定波长的光线。光照疗法通过转变未结合胆红素产生异构体，使未结合胆红素从脂溶性转变为水溶性，不经过肝的结合，经胆汁或尿排出体外。申请人应详述产品作用机理。

3.产品的适用范围/预期用途、禁忌证

（1）适用范围

供医疗机构用于新生儿高未结合胆红素血症的治疗。申请人应结合产品特点明确产品的适用范围。

（2）禁忌证

申请人应明确产品的禁忌证，包括但不限于以下内容：

依据中国器审中心网站公开文本整理

1）正在使用喹诺酮类药物。

2）正在服用光敏药物。

3）先天性红细胞生成性卟啉症或卟啉症家族史。

4）血清结合胆红素超过68.4umol/L，或有肝功能损害者，因可致青铜症，不宜进行光疗。

5）严重出血倾向尤其肺出血患儿，光疗可加重出血，应先给予纠正。

4.产品的不良事件历史记录

通过查询国家医疗器械不良事件监测信息系统，查到新生儿蓝光治疗仪近五年相关的不良事件报告主要为设备故障，包括开关电源故障、部件损坏、部件连接松动、显示故障等。其中2019年有1例严重伤害不良事件的报告：

患儿在箱式蓝光治疗仪内接受光疗过程中，突然哭闹不安，经测发现箱内温升过高，后果是造成患儿体温升高，背部发红。原因分析与设备超寿命期使用、元器件老化有关，医院最后进行了报废处理。

申请人应关注并收集同类产品以及申报产品注册周期内的不良事件历史记录，可通过各国监管机构发布的不良事件资料库中查询相应不良事件数据。可以产品名称为方向开展医疗器械不良事件查询，通过在已选择的数据库的检索页面输入预期要进行查询的医疗器械产品名称，通过限制检索时间进行相关产品不良事件信息收集。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

新生儿蓝光治疗仪的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）的有关要求，审查要点包括：

（1）与产品有关的安全性特征判定可参考《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》（YY/T 0316）的附录 C。

（2）危害、可预见的事件序列和危害处境判断可参考《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》（YY/T 0316）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《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》（YY/T 0316）附录 F、G、J。

以下依据《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》（YY/T 0316）的附录 E（表 1）从各方面提示性列举了新生儿蓝光治疗设备的可能存在的初始危害因素。

表 1 产品主要初始危害因素

危害分类	危害	因素
能量危害	电能	可触及金属、外壳、应用部分等与带电部分隔离/保护不够，电介质强度不够，可能对使用者或患者造成电击危害等
		产品外壳、应用部分绝缘/隔离不够，可能引起过量漏电流伤害使用者或患者等
	电磁能	抗电磁干扰能力差、特定环境下工作不正常，或干扰其他设备正常工作等
	热能	可触及的外壳温度过高，可能引起使用者或患者烫伤；辐照区域温度过高造成患者热损伤等；发光板表面温度过高，可能使接触部位的皮肤烫伤等
	机械力	产品外壳机械强度和刚度不足，产品面、角、边粗糙等对使用者或患者造成危害 接触式新生儿蓝光治疗仪的接触面柔软度不足对患者造成损伤

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害分类	危害	因素
		坠落/悬挂导致机械部件松动导致元器件损坏等
		正常的外部机械力造成设备故障或危害
	电离辐射	插拔电源插头等造成电弧而至的电离辐射
	非电离辐射	交变电流造成的辐射对使用者或患者造成危害
	运动部件	部件运动造成机械致伤
	非预期的运动	受控的运动或机构在失控状态下造成的危害
	悬挂质量	悬挂或支撑装置造成的跌落或倾覆的风险
	声压	过大的噪音造成的生理和情绪的干扰
	振动	过大的机械振动对环境和其他设备的干扰
	蓝光	蓝光泄漏对使用者或患者造成的伤害
	红外线辐射	红外线辐射对人体的危害
	紫外线辐射	紫外线辐射对人体的危害
	磁场	较大的磁场对设备和人员造成的伤害
生物学和化学危害	生物污染	患者的血液体液或排泄物污染使用组件引起的问题
	材料与人体不相容	产品材料的选择未经过生物相容性评估；与使用者接触的材料造成细胞毒性、迟发型超敏反应、刺激等反应
	再感染和（或）交叉感染	设备外壳、出光镜头所藏污染物造成的交叉感染（适用于非接触式蓝光治疗仪） 设备外壳、发光板所藏污染物造成的交叉感染（适用于接触式蓝光治疗仪）
	不能保持卫生安全性	接触患者的组件非单一患者或单一次使用而引起的卫生问题
	降解	不能自然降解的器件可能造成的环境污染

危害分类	危害	因素
环境危害	储存或运行偏离预定的环境条件	温度、湿度超过预定范围后对机器的可靠性和稳定性、安全性的影响
	意外的机械破坏	意外的机械破坏造成精度得不到保证
	由于废物和（或）医疗器械处置的污染	内置电池的废弃处理不当造成环境污染
与医疗器械使用有关的危害	不适当的标记	标示、图案、缩略代码不当造成造成的误解
	不适当的操作说明	耗材匹配定标等不适当的做法造成的风险
	由不熟练、未经培训的人员使用	耗材代码唯一性标示不清楚，不熟练或未经专业培训人员造成耗材匹配不当的风险
	合理可预见的误用	接触式蓝光治疗仪的蓝光泄漏对患者及操作员所造成的伤害
与医疗器械使用有关的危害	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	产生卫生问题及交叉感染的风险
	对不正确的测量和其他计量方面的问题	光功率不足所造成治疗不足或治疗失效
	与消耗品、附件、其他医疗器械的不兼容性	与垫套配合使用时存在选取不当的情况（适用于接触式蓝光治疗仪）
	锐边或锐角	产品机壳的设计和制造存在尖锐伤人的情况

依据中国器审中心网站公开文本整理

危害分类	危害	因素
不适当、不合适或过于复杂的使用者接口（人、机交流）	错误或判断错误	故障提示采用代码表示可能造成判断错误
	失误和认知检索错误	用图形表达相应功能可能造成错误
	疏忽和出错	操作方式复杂和设置流程过多
	违反或缩减说明书、程序等	说明书或程序流程不够通俗易懂
	复杂或混淆的控制系统	不当的串口通讯控制可能造成的风险
	含糊的或不清晰的医疗器械状态	报警、运行和暂停状态没有清晰的标识
	设置、测量或其他信息的含糊或不清晰的显示	同一界面、同时显示多项设置信息可能造成的含糊不清
	视觉、听觉或触觉的不充分	显示信息亮度过低或对比度过低、报警音量过低
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	说明书对设备维护的操作过程描述不规范
	对医疗器械寿命中止缺少适当的决定	对于本设备使用寿命终止未作适当的规定
	电气、机械整合的丧失	导光管装配不够牢固或受到暴力破坏（适用于非接触式蓝光治疗仪） 发光板保护套不够牢固或受到暴力破坏（适用于接触式蓝光治疗仪）

危害分类	危害	因素
	不适当的包装	包装方式不能满足运输、储存的要求
	再次使用和（或）不适当的再次使用	说明书未描述再次使用前的检查程序
	由重复使用造成的功能恶化	长时间连续工作造成输出辐射功率下降，对治疗效果产生影响
	制造过程的更改不充分	不符合涉及要求的变化未执行必要的变更流程
	多种材料兼容性的控制不充分	不同材质的元器件相互替代时未作必要的兼容性测试
	制造过程控制不充分	作业指导书缺失或者未按照指导书执行
	供方控制不充分	供方评审、进货检验等不充分
失效模式	不希望的电能/机械完整性的丧失	如传动连接件破坏后没有相应的保护或报警装置（适用于非接触式蓝光治疗仪） 如显示屏破坏后没有相应的保护或报警装置（适用于接触式蓝光治疗仪）
	由于老化、磨损和重复使用而导致功能退化	多次使用后，按键功能不灵敏
	疲劳失效	长时间使用后，输出功率降低
信息危害	标记	无眼睛防护标志
	说明书	蓝光对使用者和新生儿眼睛的伤害，人员防护措施不明确或不清晰 未提供关于治疗人体不同部位的照射时间和安全照射距离的说明

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.产品技术要求应包括的主要性能指标

不同的新生儿蓝光治疗仪产品其参数根据设计要求会有所区别。本指导原则列出此类产品可能涉及的重要性能参数，注册申请人可根据自身产品的技术特点制定性能指标的具体要求。若产品具有其他部件或功能，应符合相应国家标准和行业标准要求。

（1）波长

治疗光源的光谱范围；治疗光源的中心波长及误差。

（2）总辐照度

明确总辐照度最大值及偏差。应符合标准的要求。

（3）总辐照度均匀度

应给出总辐照度最小值与最大值的比率。应符合标准的要求。

（4）有效辐照区域

应给出在规定照射距离处的有效辐照区域的尺寸及误差。

（5）平均光谱辐照度

可根据产品性能研究给出平均光谱辐照度指标并规定检验方法。

（6）工作噪声

明确治疗仪正常工作噪声。应符合标准的要求。

（7）定时误差（如适用）

治疗仪如配备可调定时器，当达到预定工作时间后，治疗仪应立即停止工作，定时器准确度应符合注册申请人的规定。

（8）指示功能

带指示功能的治疗仪，指示功能应符合注册申请人的规定。

（9）对接触式新生儿蓝光治疗仪，位于患者背部的光垫，应符合《医用电气设备第 2 部分：婴儿光治疗设备安全专用要求》（YY 0669）中进液防护程度的要求。

（10）外观和结构

治疗仪外观应整洁，色泽均匀，无伤痕、划痕、裂纹等缺陷，面板上的文字和标志应清晰可见。治疗仪紧固件应安装牢固，无松动；调节机构定位可靠。

（11）其他功能或特点（如有）

若产品具有其他功能，应给出。如提示功能、报警功能、辐照度校准功能等。

若产品具有特殊设计，也应考虑制定相应指标。如相对封闭的箱式新生儿蓝光治疗仪的通风要求、温度监测要求等。

（12）安全要求

仪器的电气安全应符合：

《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》（GB 9706.1）

《医用电气设备第 2 部分：婴儿光治疗设备安全专用要求》（YY 0669）

《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 0505）

若具有报警装置，还应符合《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》（YY0709）的规定。

（13）环境试验

建议按《医用电器环境要求及试验方法》（GB/T 14710）的规定进行。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.同一注册单元内检验典型性产品确定原则和实例

（1）典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品。

（2）建议考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

（3）注册单元内各种产品的主要结构及组成、性能指标不能被某一产品全部涵盖时，则应选择涵盖结构及组成、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性能指标，并应对差异部分及由差异部分引起的其他安全性和有效性变化的部分进行差异检验。

例如，选择配置多种光纤垫的设备作为典型产品。如果某设备含有多种辐照度模式，则选择其作为典型产品。

4.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。

应提供平均光谱辐照度指标的研究资料，应详细阐述选择的测量波段及理由、测量布局及方法、平均光谱辐照度的确定依据。根据中华医学会儿科分会新生儿学组在2014年发表的《新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识》，起主要治疗作用的蓝光波段（一般为425nm~475nm）的平均光谱辐照度至少应满足临床标准光疗8μW/（cm^2·nm）的要求。可通过以下方法之一测量给出：

一是测量有效辐照区域内该波段平均光谱辐照度的分布，给出平均值及偏差。测量网格可参照婴儿光疗设备行业标准。

二是测量有效辐照区域内该波段平均光谱辐照度的分布，给出最小值。测量网格可参照婴儿光疗设备行业标准。

如企业还需给出其他波段的平均光谱辐照度，也可参照以上方法给出。

对作用方式为接触式的产品，还应提供长时间使用时表面温度的安全性评价和方法，以及表面的防水测试和评价方法。

（2）生物相容性评价研究

应对产品中与患者及使用者直接或间接接触的材料（例如接触式新生儿蓝光治疗仪的光垫或垫套）的生物相容性进行评价。生物相容性评价根据《医疗器械生物学评价第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》（GB/T 16886.1）进行。生物学评价过程中应当注重运用已有信息（包括材料、文献资料、体外和体内试验数据、临床经验）。当需要进行生物学试验时，应当由国家食品药品监督管理总局认可的、并具有相应生物学试验资质的医疗器械检测机构进行。

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/消毒工艺研究 （如适用）

终端用户灭菌/消毒：应当明确推荐的消毒工艺（方法和参数）以及所推荐消毒方法确定的依据。

（4）产品有效期和包装研究

有效期的确定：应当提供产品有效期的验证报告。针对需要

依据中国器审中心网站公开文本整理

清洗消毒的部件，应考虑清洗消毒对使用期限的影响。应符合《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》的相关要求。应当提供光源等有限次使用部件（如适用）的使用次数验证资料。建议将总辐照度衰减25%作为光源使用寿命的截止条件。

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（如适用）

软件安全级别应为至少为B级，应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》和《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》（如适用）的相关要求提交产品软件研究资料。

（6）其他研究（如适用）

产品具有新技术特性时，应提交相关研究资料。如相对封闭的箱式新生儿蓝光治疗仪，箱内通风、温升、声音传导等方面的研究资料。

5.其他资料

按《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》提交相关资料。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签要求

1.产品说明书和标签应当符合《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《医用电气设备第1部分：安全通用要求》（GB 9706.1）、《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

0505)、《医用电气设备第2部分：婴儿光治疗设备安全专用要求》（YY 0669）中关于说明书和标签的相关要求。

2.申请人还应明确其他注意事项，包括但不限于以下问题：

（1）在医生的指导下使用。遵医嘱使用。

（2）光疗时采用的光波波长易对视网膜黄斑造成伤害，且长时间强光疗可能增加男婴外生殖器鳞癌的风险，因此光疗时应用遮光眼罩遮住双眼，对于男婴，用尿布遮盖会阴部，尽量暴露其他部位的皮肤。

（3）光疗过程中不显性失水增加，应注意补充液体，保证足够的尿量排出。

（4）监测患儿体温，避免体温过高。

（5）光疗时可出现腹泻、皮疹等不良反应，依据其程度决定是否暂停光疗。轻者暂停光疗后可自行缓解。

（6）光疗过程中密切监测胆红素水平的变化，一般6～12 h监测一次。对于溶血症或TSB接近换血水平的患儿需在光疗开始后4～6 h内监测。当光疗结束后12～18 h应监测TSB水平，以防反跳。

（7）采用高剂量光疗时，应特别注意对患儿的监测。

（8）避免过度治疗。

（六）质量管理体系文件

1.应当明确产品生产工艺过程

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

2.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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

三、参考文献

[1] 韶肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].北京:人民卫生出版社,2019.

[2]中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿高胆红素血症诊断和治疗专家共识[J].中华儿科杂志,2014,52（10）:745-748.

[3]American Academy of Pediatrics. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation[EB/OL]. pediatrics.aappublications.org,2004.

[4]周伟.实用新生儿治疗技术[M].北京:人民军医出版社,2010.

[5] 张佳宁,郭震宁,林介本等.不同黄疸治疗光源对体外血液中胆红素降解的影响[J].激光与光电子学进展,2018,55（11）:408-413.

[6]宋玖珊,罗程,梁琨.不同蓝光治疗模式对新生儿高胆红素血症疗效的 Meta 分析[J].中国儿童保健杂志,2020,28(3):299-303.

[7]宫红梅,丁鹏,马兵超等.不同强度蓝光治疗新生儿高胆红素血症的疗效分析[J].罕见疾病杂志,2021,28（2）:105-106.

[8]李莹.发光二极管蓝光治疗新生儿黄疸疗效及安全性观察[J].世界最新医学信息文摘,2019,19（69）:81-84.

[9]刘旭，芦起.光疗法治疗新生儿黄疸的研究进展[J].儿科药学杂志,2020,26（2）:63-66.

[10]李敏.蓝光治疗新生儿黄疸的临床效果及不良反应研究

[J].中国实用医药,2020,15（27）:72-74.

[11]韩影.蓝光治疗仪治疗新生儿病理性黄疸疗效观察[J].中国医疗器械信息,2020,26（20）:89,126.

[12]马兵.两种蓝光治疗模式对新生儿黄疸的治疗价值分析[J].世界最新医学信息文摘,2019,19（44）:59.

[13]张丛敏,魏金铠,朱晓静等.新生儿黄疸的治疗研究进展[J].医学研究与教育,2020,37（1）:26-29.

[14]何敏.新生儿黄疸蓝光治疗效果及不良反应探讨[J].中外女性健康研究,2019,17:118-119.

[15]甘汝婷,郭震宁.新生儿黄疸治疗仪用 LED 光源光谱功率分布匹配[J].中国光学,2014,7（5）:794-800.

[16]袁丽君.新生黄疸患儿行 LED 冷光源与常规蓝光光疗的治疗效果及其作用[J].临床研究,2020,28（01）:125-126.

[17] D.McG. Clarkson et al. Neonatal phototherapy radiometers: Current performance haracteristics and future requirements.Medical Engineering & Physics 36 （2014） 522–529.

[18]GB 9706.1,《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》[S].

[19]GB/T 14710,《医用电器环境要求及试验方法》[S].

[20]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》[S].

[21]GB/T 16886.5,《医疗器械生物学评价第 5 部分：体外细胞毒性试验》[S].

[22]GB/T 16886.10,《医疗器械生物学评价第 10 部分：刺激与皮肤致敏反应试验》[S].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[23]YY/T 0316,《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[24]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》[S].

[25]YY/T 0466.2,《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 2 部分：符号的制订、选择和确认》[S].

[26]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》[S].

[27]YY 0669,《医用电气设备第 2 部分：婴儿光治疗设备安全专用要求》[S].

[28]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》[S].

[29]GB/T 20145,《灯和灯系统的光生物安全性》[S].

四、编写单位

广东省药品监督管理局审评认证中心。

附件 5

过氧化氢灭菌器注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对过氧化氢灭菌器注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对过氧化氢灭菌器的一般要求，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文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、适用范围

根据《医疗器械分类目录》以下简称《目录》)，本指导原则适用于《目录》中分类编码为 11（医疗器械消毒灭菌器械）-03（化学消毒灭菌器械）-05（过氧化氢灭菌器）中所述的产品。

过氧乙酸灭菌器不在本指导原则适用范围内，但可以参照执行。

依据中国器审中心网站公开文本整理

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称及分类代码

产品的名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《医疗器械消毒灭菌器械通用名称命名指导原则》要求，采用《分类目录》或国家标准、行业标准上的通用名称。如过氧化氢灭菌器、过氧化氢低温等离子灭菌器等。产品分类代码：11-03-05.

2.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》，以产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等依据进行综合判定。

如过氧化氢灭菌器与过氧化氢等离子灭菌器结构组成、性能指标等方面存在较大差异，宜划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.产品的结构组成

不同生产企业的产品，在结构上存在一定差异，可以与本部分描述不完全一致，组成部分的名称也不限于文中描述。申请人应根据产品实际，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。

过氧化氢灭菌器采用过氧化氢为灭菌因子杀灭负载微生物，压力、温度、时间等灭菌的主要技术参数由程序设定并控制。灭菌器一般由灭菌室、加注系统、汽化系统、真空系统、控制系统、回空系统、等离子体发生器等组成，如图 1 所示。

申请人应提供包括对产品及其主要部件进行全面评价所需的基本信息，包含但不限于以下内容：

（1）产品工作框图或示意图，对产品总体结构进行详细描述。

（2）灭菌室腔体的材质、形状、容积范围、舱门的类型等。

（3）真空系统的组成，真空泵、压力传感器的参数。

（4）灭菌剂的加注方式，卡匣的详细结构。

（5）提纯系统的组成、实现方式，提纯后灭菌剂的浓度，汽化加热的方式。

（6）过氧化氢的解析方式，结构及技术实现。

（7）显示、报警、打印、数据记录的主要内容、实现方式及主要组成。

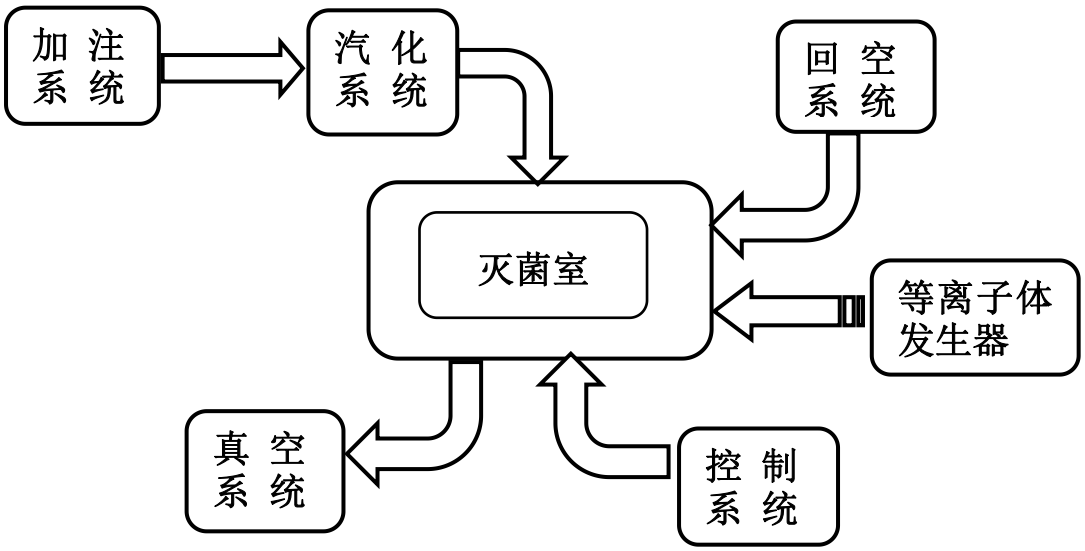


图 1 过氧化氢灭菌器结构组成图

目前常见产品结构如下：

（1）灭菌室：该部分为灭菌器的核心承压部件，是运行灭菌过程的载体。通常由腔体、舱门等组成一个密闭的空间。若具有等离子功能还配有网状电极。通过管路与真空系统、注入系统、进气系统等相连接。网状电极与外部的等离子体发生器电源相连接。舱门的控制可以有自动方式、手动方式等。

（2）真空系统：该部分实现对灭菌室的抽真空等功能。真

依据中国器审中心网站公开文本整理

空性能与过氧化氢的汽化、扩散穿透效果密切相关。通常由真空泵、压力传感器、油雾过滤器、过氧化氢气体过滤器、抽空控制阀等组成。真空泵和压力传感器是实现真空的核心部件，影响真空性能的优劣。

（3）加注系统：该部分实现对过氧化氢灭菌剂的存放、定量、加注。目前产品以卡匣式加注为主，也有瓶装加注方式。卡匣式结构通常由穿刺机构、加注装置、阀门、管道等组成。

（4）汽化系统：该部分实现将加注的液态过氧化氢充分汽化，并均匀扩散到灭菌室内。目前产品大多采用先将过氧化氢溶液提纯，然后再汽化；也有部分产品采用直接汽化的方式。提纯过程就是将低浓度的过氧化氢提高到较高浓度。过氧化氢气体在扩散过程中会不断分解，纯度提高后，有利于提高气体的穿透能力，以保证灭菌效果。通常由提纯装置、加热装置（加热膜、加热棒等）、汽化室、电磁阀、温度检测装置等组成。

（5）控制系统：该部分实现对灭菌过程的压力、温度、时间等过程参数的控制、显示、输出，达到灭菌所需的量值和精度，并对预设周期参数进行监控。通常由控制装置、显示装置、数据记录装置等组成。

（6）等离子体发生器：该部分实现对灭菌物品上残留过氧化氢解析，以达到安全要求。目前产品以等离子体方式解析为主，也有部分产品采用通风方式进行解析。通常由等离子电源、电极网连接电缆等组成。

（7）回空系统：该部分与真空系统配合，实现将空气过滤后注入到灭菌室内或排出气体，用于消除室内负压或用于过氧化氢残留解析。通常由空气过滤器、回空控制阀等组成。

过氧化氢灭菌器产品的示意图如下图 2、图 3 所示。



图 2 过氧化氢灭菌器外观示意图

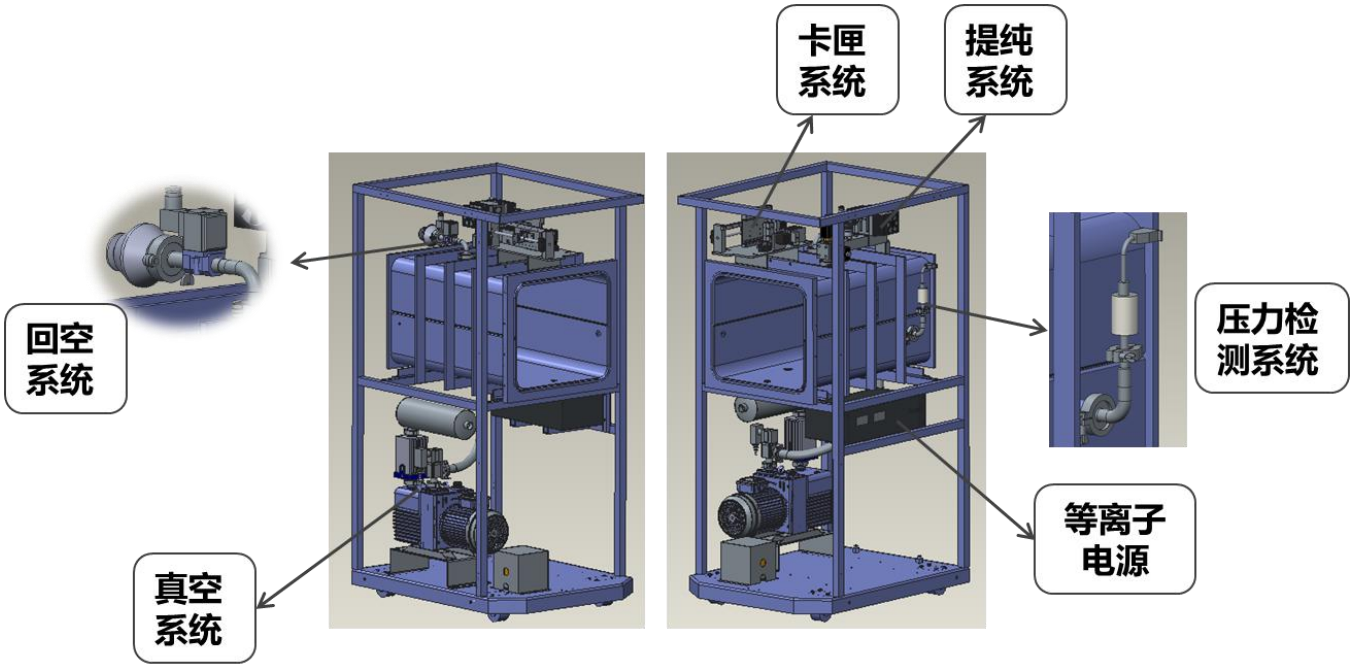


图 3 过氧化氢灭菌器结构示意图

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.产品工作原理

过氧化氢灭菌器通过抽真空方式使灭菌室处于80Pa以下负压状态，然后将低浓度液态过氧化氢灭菌剂，提纯、加热、汽化，扩散至灭菌室的整个空间。过氧化氢具有强氧化性，在扩散过程中作用于微生物的生物膜、DNA、蛋白质、核酸等，破坏其生命力；再通过等离子体方式或通风方式对物品和包装材料上的残留进行解析。

等离子体的解析过程为等离子体发生器启动后，在外部或灭菌室通过电极网之间形成高频电压或高压电场，将灭菌室内的气体电离为等离子态。等离子体发生器停止工作后，灭菌室中残留的过氧化氢等离子体形成水和氧气。等离子体在电离放电过程中，会释放热量，可用于对灭菌物品的预加热。

过氧化氢灭菌器的灭菌周期一般可包含：抽真空、注射、扩散、等离子体发生、通风等阶段，并可多次重复运行。可根据产品的具体情况设计不同的灭菌程序，如标准灭菌、快速灭菌、增强灭菌等。如图4所示，为过氧化氢等离子灭菌过程示意图，包含准备期（真空阶段、预等离子阶段）、第一次灭菌（提纯期、扩散期、真空期、等离子期）、第二次灭菌（提纯期、扩散期、真空期、等离子期）、结束（回空期）。

申请人应说明过氧化氢灭菌剂的浓度、注入量、提纯后的浓度、灭菌室的温度、抽真空后压力、扩散时间、扩散压力、等离子功率、灭菌周期及包含的主要过程等主要参数指标。

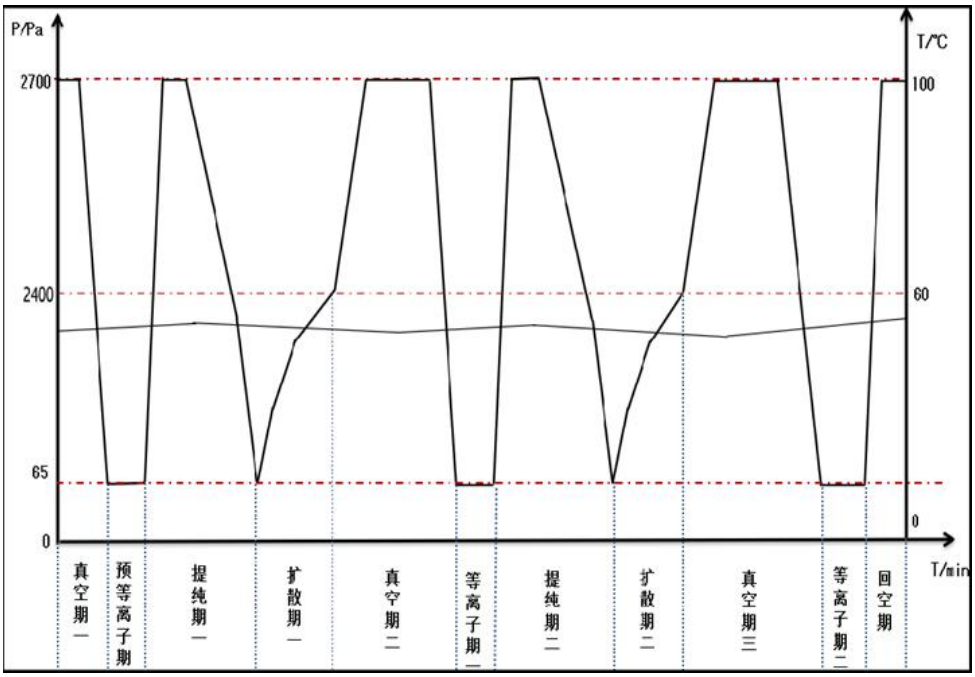


图 4　过氧化氢等离子灭菌过程示意图

3. 产品的适用范围/预期用途、禁忌证

3.1. 适用范围：

过氧化氢灭菌器一般在医疗机构使用，用于对不耐热、与过氧化氢相容的医疗器械进行灭菌。申请人应在说明书中列出主要适用的负载类型及与灭菌周期的对应关系。

产品的适用范围通常描述为：用于可耐受过氧化氢的医疗器械的灭菌。

3.2. 禁忌证：

产品无绝对禁忌证，但不能对不适用过氧化氢灭菌的物品进行灭菌。

3.3. 物品举例：

适用物品举例：患者端联结电线电缆、光学镜片、玻璃镜片、

依据中国器审中心网站公开文本整理

内窥镜、导管、手术器械、诊疗器械等。

不适用物品举例：吸湿材料（木质器械、纤维素、棉织物、纱布等）；一次性器械（一次性防水织物、一次性手术服等）；液体、膏剂、油剂、粉剂；不完全干燥物品；一端封闭的内腔；植入物；含植物纤维素制品或木质纸浆物品；不能承受压力的器械；器械具有复杂的内部部件，难以清洁，例如密封轴承等。

4.产品的不良事件历史记录

通过查询国家医疗器械不良事件监测信息系统，自2016年1月至2020年3月，共收到全国上报的该类产品不良事件报告1064份。经统计，此类产品的不良事件表现比较分散，其中灭菌不工作占9.4%，舱门故障占6.7%，抽真空异常占6.6%，抽真空超时占5.3%，生物指示物监测结果阳性占5.0%，漏油占4.8%，加注系统故障占4.3% ，灭菌失败4.3%，过氧化氢泄露4.2%等。

灭菌不工作主要原因：电磁阀故障、压缩泵损坏、真空泵损坏、电路故障、传感器故障、电池电量不足，造成程序异常、物品干燥不充分、物品过多等。舱门故障主要原因：传动皮带损坏、电机故障、行程开关故障、限位器故障等。抽真空异常原因：真空泵故障、管路漏气、电磁阀损坏、灭菌器门密封不严、传感器老化等。抽真空超时原因：干燥不充分、灭菌物品过多、真空泵油及滤芯污染、真空阀漏气等。

为加强过氧化氢灭菌设备的安全使用，减少不良事件的发生，提出如下建议：

使用者：1）按照产品使用说明书正确使用，如灭菌前按照说明书要求对物品进行清洗；用高压气枪或真空干燥柜彻底干燥；规范物品装载，不要过量，不要触碰腔壁。2）加强设备的

日常检查和维护保养，及时更换易损、易耗件，如定期更换过滤器、真空泵油等。3）确保设备的使用环境和使用条件符合要求，如安装环境具有良好通风，对过氧化氢残留及时监测等。

生产企业：1）进一步优化产品设计（如辅助干燥等），提高产品有效性、安全性、可用性。2）加强产品的售后服务工作和对使用者的技术支持。说明书中应有相应的使用说明和提示内容，如装载说明、灭菌前彻底干燥被灭菌物品的提示等。

5.研发背景

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，宜提供其上市情况；同时列表比较说明与同类产品在工作原理、结构组成、原材料、性能指标、适用范围等方面的异同。

（三）非临床资料

1.产品的主要风险

申请人参照 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》中的规定，并结合产品本身的特点对产品风险进行全生命周期的管理。风险管理活动要贯穿产品设计、生产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。其中过氧化氢灭菌产品具有灭菌周期短、毒性小、残留解析快、设备安装方便等优势，同时也具有穿透性差、材料兼容差、材料腐蚀性强、灭菌效果影响因素多等不足，风险分析资料中应对上述特点进行充分考虑。

风险管理报告可包含风险分析、风险评价、风险控制措施的实施和验证结果、剩余风险可接受性评价等文件，应符合 YY/T 0316 的有关要求，审查要点包括：

1）是否正确识别医疗器械预期用途和与安全有关特征（依

依据中国器审中心网站公开文本整理

据 YY/T 0316 附录 C）；

2）是否系统识别正常和故障两种条件下的可预见危险（源）（依据 YY/T 0316 附录 E，基于已识别的安全有关特征）；

3）是否利用风险管理计划中规定的可接受性准则，对风险进行评价并进行风险控制，应明确剩余风险及综合剩余风险的可接受性评价（依据 YY/T 0316 附录 D）。

以下表 2 给出了产品常见的风险要素及示例。由于不同产品的工作原理、结构组成、性能指标存在差异，所以这些风险要素并不是全部，申请人还应根据产品特点确定其他风险并进行有效控制。

表 2 危险（源）、可预见的事件序列、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	保护接地阻抗、可触及部件允许限值	电源故障时设备上会有电压差，人员接触会形成电流回路	电损伤，严重时死亡
	设备漏电使设备外表面带电	操作人员接触到带电部分	电损伤，严重时死亡
	机器外壳的防护罩封闭不良	可接触到带电部分	电损伤，严重时死亡
	环境设施电源干扰、电池容量不足、带静电的操作者触摸操作按键、屏幕等，造成显示电子器件损坏、错误显示或程序异常	设备运行异常或不能工作	灭菌失败

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	等离子电源输出为高频高压电源，常规仪器无法检测	若防护不当，人员可能会接触到带电部分	电损伤，严重时死亡
热能	测温、控时部件损坏，控制失灵	设备温度超出限定值、时间不到设定值	物品损坏，人员受伤
	操作者接触设备温度部件	接触高温器件表面	人员受伤
机械能	门密封失效，密封不严，门锁机构失效	有毒气体泄漏或门不能打开	环境污染，灭菌失败
	外壳粗糙、有毛刺	操作人员划伤，损伤灭菌器械	人员受伤，物品损坏
	运输过程中外壳受外力碰撞，造成腔体破裂，门挤压变形	设备或部件损坏	无法使用
	设备压力未在规定值范围，压力监测装置失效	设备不能正常工作	物品损坏，灭菌失败
	设备消音系统或运动部件损坏	噪声超出限定值	人员不适
化学	容器壳体泄漏、管路泄漏、过滤器失效、操作不当等引起过氧化氢泄露	过氧化氢气体泄漏到环境中	皮肤、眼睛过敏，灭菌物品损坏，灭菌失败
	排放过量的过氧化氢气体	对人员造成伤害	人员灼烧、过敏
	过氧化氢注入量过多	过氧化氢残留超标	人员灼烧、过敏，物品损坏

依据中国器审中心网站公开文本整理

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	过氧化氢注入量过少	灭菌不彻底	灭菌失败
	灭菌负载表面冷凝	冷凝表面会含有过量过氧化氢，人员接触，造成伤害	人员灼烧、过敏，物品损坏
操作	对不适用的物品进行灭菌或选用了不匹配的灭菌周期	物品不能灭菌，受到腐蚀	物品损坏，灭菌失败
	使用人员操作不熟练、使用不当，负载未经彻底干燥或者装载量过大	抽真空超时，灭菌程序终止；过氧乙酸冷凝；负载接触过氧化氢减少	灭菌失败
	操作过程过于复杂，使用操作时失误	不能正常使用	灭菌失败
不完整的说明书	说明书中有关维护、保养等内容不明确。如：清洗、预防性检查、保养周期等	不能及时维护，更换易耗部件	产品故障，性能下降，寿命降低
	说明书中缺少必要的警告说明和详细的使用方法	错误操作	设备无法正常使用，人员受伤
	未明确可更换部件的更换周期，如真空油泵、油雾过滤器、过氧化氢过滤器、空气过滤器	产品或部件超期使用	产品出现故障，性能下降，残留超标

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	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	错误使用； 产品辨别错误。	设备无法正常使用

2.产品的研究要求

（1）产品性能研究

应提供产品性能指标及试验方法的制定依据，提供应符合的国家标准、行业标准。

对关键性能进行研究，并提供其理论依据、临床依据及相关验证资料，如各灭菌周期的组成及主要参数、灭菌效果等。对说明书中声称适用的灭菌物品的典型产品进行灭菌效果验证，若采用不锈钢管腔、聚四氟乙烯管腔等进行验证时，应说明其管腔的内径、长度等信息。

（2）产品使用期限和包装研究

应参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》要求，提供产品使用期限的研究资料。应明确产品的关键部件和可更换部件，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。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。申请人应基于风险评估及可靠性测试等提供整机使用期限评估资料。

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

存的要求。

（3）软件研究

参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》要求，提交软件描述文档等研究资料。该产品的软件通常以嵌入式软件为主；若产品除含嵌入式软件外，还包含控制型软件或独立软件（如追溯系统软件），申请人应根据产品的实际情况，提供完整的软件验证资料。

若产品具有电子数据交换、远程控制或用户访问功能，应参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》要求，提交相应验证资料。

（4）适用灭菌材料的评价

灭菌器适用材料的评价。产品声称适用的材料，若未在 YY/T 1266 附录 A 中及 GB/T 32309 附录 A 中明确为适用，应提供相应的评价资料。评价资料可为文献、研究报告等，明确灭菌效果及最多可重复灭菌的次数等。

（5）其他资料

按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方面，证明产品的安全有效性。

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

3.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》的规定编制，各部分具体要求如下。

3.1 产品型号规格及其划分说明

3.1.1 规格型号

产品可按灭菌剂浓度、预期用途、结构组成、灭菌室容积、门的数量等不同分为不同型号和规格。

若有产品有多个型号，应提供型号间的主要差异对比表。

3.1.2 其他

按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》、《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求，应明确的信息，如软件的名称、型号规格、版本命名规则、发布版本等。

3.2 一般性能

过氧化氢灭菌器应执行 GB/T 32309 及 GB 27955 标准条款。若产品不含等离子发生装置，GB/T 32309 中与等离子相关的条款可不执行。

3.3 安全性能

应符合 GB 4793.1、GB 4793.4 的要求。

3.4 电磁兼容

应符合 GB/T 18268.1 的要求。

3.5 软件要求

应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》制定相应要求。

3.6 其他

应明确灭菌器的灭菌周期（程序）、灭菌周期的组成阶段、主要参数。如过氧化氢灭菌器若具有标准灭菌、快速灭菌、增强灭菌等多个灭菌周期，应分别明确上述信息。

产品具有的其他功能。

应逐项审查上述要求和检验结果是否符合规定。

4.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结构最复杂、功能最

依据中国器审中心网站公开文本整理

多、技术指标最高的型号。

注册单元内各型号的主要安全指标、性能指标不能被某一型号全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多且灭菌效果最具有挑战性的型号作为典型产品，同时还应考虑其他型号产品中未被典型型号产品所涵盖的安全指标及性能指标。

例如，灭菌室容积差异较大，对灭菌剂加注剂量等造成显著影响的灭菌器；提纯结构差异较大的灭菌器；含等离子部件与不含等离子部件的灭菌器；卡匣式加注与瓶装式加注的灭菌器等具有较大差异的产品，不建议互相覆盖。

5.其他资料

该产品已列入《免于进行临床评价医疗器械目录（2021年）》，申请人应当按照《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方法，证明产品的安全有效性。

（四）临床评价资料

该产品已列入《免于进行临床评价医疗器械目录（2021年）》，可免于提交临床评价资料。

（五）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》和GB/T 32309等相关产品标准的要求。同时还应关注以下内容：

1.灭菌室的容积；

2.过氧化氢灭菌剂的浓度、装载方式、使用要求；

3.灭菌周期分类、主要灭菌参数，分别适用的灭菌负载类别；

4.灭菌负载的预处理要求，如清洗彻底、充分干燥、包装方

式等；

5.灭菌负载的装载要求；

6.灭菌负载包装材料注意事项的说明；

7.灭菌器的安装要求，如环境、通风等；

8.提醒使用者对灭菌效果进行验证、监测的警示说明；

9.灭菌的适用范围，不适用的主要物品种类及提示；

10.产品维护保养、保养周期的说明，如真空油泵、油雾过滤器、过氧化氢过滤器的更换等；

11.电磁兼容所声称的有关内容（预期场所、类别等）；

12.安全性方面的提醒，如“警告！过氧化氢具有腐蚀性”、“灭菌完成后，若灭菌负载上有任何水分，一定要佩戴耐化学腐蚀的手套操作”等；

13.软件发布版本、软件功能、网络安全信息（若适用）；

14.常见故障及排除方法，若有故障代码，应说明对应的故障类型。

（六）质量管理体系文件

申请人应当建立与产品设计开发、生产等相适应的质量管理体系。

应当明确产品生产工艺过程，可采用流程图等形式进行描述，注明关键工序和特殊过程，并说明过程控制点。

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。关键工序、特殊过程应编制并执行工艺规程或作业指导书。

本类产品的生产过程一般包括焊接、组装、调试、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

依据中国器审中心网站公开文本整理

业应对外包过程实施有效控制。应说明灭菌室的主要原材料，宜提供关键元器件的信息。

三、参考文献

[1] GB 4793.1-2007《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 1 部分：通用要求》

[2] GB 4793.4-2019《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第 4 部分：用于处理医用材料的灭菌器和清洗消毒器的特殊要求》

[3] GB/T 14710-2009《医用电器环境要求及试验方法》

[4] GB/T 18268.1-2010《测量、控制和实验室用电气设备 电磁兼容性要求 第 1 部分：通用要求》

[5] GB 18281.1 -2015《医疗保健产品灭菌 生物指示物 第 1 部分：通则》

[6] GB/T 19971 -2015《医疗保健产品灭菌　术语》

[7] GB 27955 -2020《过氧化氢气体等离子体低温灭菌器卫生要求》

[8] GB 32309 -2015《过氧化氢等离子灭菌器》

[9] GB 33417 -2016《过氧化氢气体灭菌生物指示物检验方法》

[10] 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》

[11] YY/T 1266 -2015《适用于过氧化氢灭菌的医疗器械的材料评价》

四、编写单位

山东省食品药品审评查验中心

附件 4

超声经颅多普勒血流分析仪注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对超声经颅多普勒血流分析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。

本指导原则是对超声经颅多普勒血流分析仪的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定相关内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术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

本指导原则适用于对经颅、颈部、外周血管的血流测量的超声经颅多普勒血流分析仪。根据《医疗器械分类目录》中的医用诊察和监护器械，管理类别为 II 类，产品分类编码为 07-07-01（医用诊察和监护器械-超声生理参数测量、分析设备-超声多普勒血流分析设备）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

如产品的适用范围仅限于外周血管的血流测量，可参照本指导原则相关条款执行。超声经颅多普勒血流分析仪通常使用的是单元探头，即单晶片探头（PW 方式）和双晶片探头（CW 方式），利用其它超声探头的产品不适用于本指导原则。

注：在组合式设备中，附加部分应符合相应的专用标准，本指导原则未涉及相关要求。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》的要求，采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，例如：超声经颅多普勒血流分析仪、超声多普勒血流检测仪等。

2.注册单元划分的原则和实例

超声经颅多普勒血流分析仪的注册单元原则上以结构组成、性能指标和适用范围等作为划分依据。

2.1 产品结构组成有较大差异的超声经颅多普勒血流分析仪应划分为不同的注册单元。举例：后文中图 1 和图 2 所示的超声经颅多普勒血流分析仪应划分为不同的注册单元。不同电击防护类型的超声经颅多普勒血流分析仪因技术结构差异较大，也应作为不同注册单元进行注册。如电击防护类型分别为I类（或带内部电源）、II类（或带内部电源）和仅为内部电源供电的超声经颅多普勒血流分析仪，应划分为不同的注册单元。

2.2 主要性能指标不能覆盖、有较大差异的，应划分不同的注册单元。

2.3 除某一型号的适用范围可以覆盖其他型号的适用范围

外，不同适用范围的超声经颅多普勒血流分析仪应划分为不同的注册单元。

（一）综述资料

1.产品的结构和组成

超声经颅多普勒血流分析仪通常由主机、超声探头、独立软件（如适用，明确发布版本）、通讯线缆（如适用）、电源线（如适用）、监护头套（如适用）、台车（如适用）、遥控器（如适用）、脚踏开关（如适用）组成。

2.组成单元结构/功能描述

（1）主机（主要包括信号采集模块、图像处理模块等）：信号采集模块包括电源转换、超声波收发、信号放大、调制解调、距离选通、AD（高速）采样、数据传输等内容，主要实现了超声波的发送与接收、模数转换、数据存储与传输等功能；模块组合式产品图像处理模块由计算机软件执行。

（2）超声探头：通常为单元探头或笔式探头，脉冲波（PW）探头使用的是单晶片探头，连续波（CW）探头使用的是双晶片探头，主要是进行超声波的发送与接收，将接收到的回波信号传输至主机。

（3）通讯线缆（如适用）：用于信号采集模块和电脑系统之间的数据传输，通常为 USB 接口，也可使用其他通信接口形式进行传输。

（4）电源线（如适用）：用于网电源供电及与主机的连接，也可含电源适配器。

（5）监护头套（如适用）：用于固定探头作用于人体头部，连续监测被测血管的血流参数，一般分为手动和自动两种。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.产品的种类划分及实例

按产品形态一般分为：便携一体式、模块组合式；

按通道数分为：单通道、双通道（多通道）；

按一个通道可以同时获得的若干深度数可以分为：单深度、多深度；



图 1 超声经颅多普勒血流分析仪（模块组合式）



图 2 超声经颅多普勒血流分析仪（便携一体式）

4.产品工作原理

超声经颅多普勒血流分析仪通常有两种检测方式，脉冲波和连续波方式，脉冲波常用于检测颅内血管，有距离选通能力。连续波常用于检测颈部血管和外周血管，无距离选通能力。

不论是脉冲还是连续波，工作原理都是仪器通过探头向人体

发射超声波，由于血液中运动的血红细胞对超声波的反射作用，产生回波信号。不同运动速度的血红细胞会产生不同频率的多普勒频移。仪器通过接受回波信号，根据信号频移即可计算出血红细胞的运动速度，转换成血流的流速。

脉冲波（PW）工作方式：PW 探头为单晶片探头，探头分时做超声发射和超声接收。PW 方式下，探头按一定时间间隔重复的发射一组超声波束，每一组超声波束发射结束后探头由超声发射器切换为超声回波接收器，对超声反射波进行接收。由于探头接收回波为全深度的回波信号，因此特定深度的回波信号就需要距离（深度）选通对回波信号进行截取，其工作原理如图 3 所示：

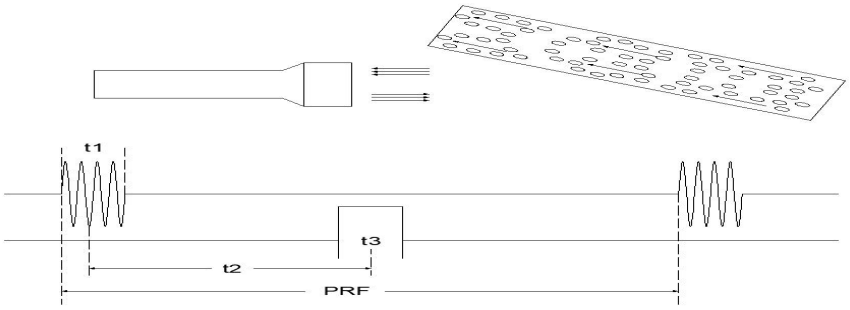


图 3：脉冲波模式工作原理图

其中 t1：超声发射脉冲束、t2：距离选通、t3：取样容积、PRF：重复频率

连续波（CW）工作方式:CW 探头为双晶片探头，探头两个晶片一个作为超声发射器，另一个作为超声接收器，两个晶片分别不间断地对超声信号进行连续发射和接收。因此，连续波无法通过时间差获得特定深度的血流信号，无距离选通能力。

超声经颅多普勒血流分析仪工作原理，如图 4（以模拟电路为主）和图 5（以数字电路为主）所示：

依据中国器审中心网站公开文本整理

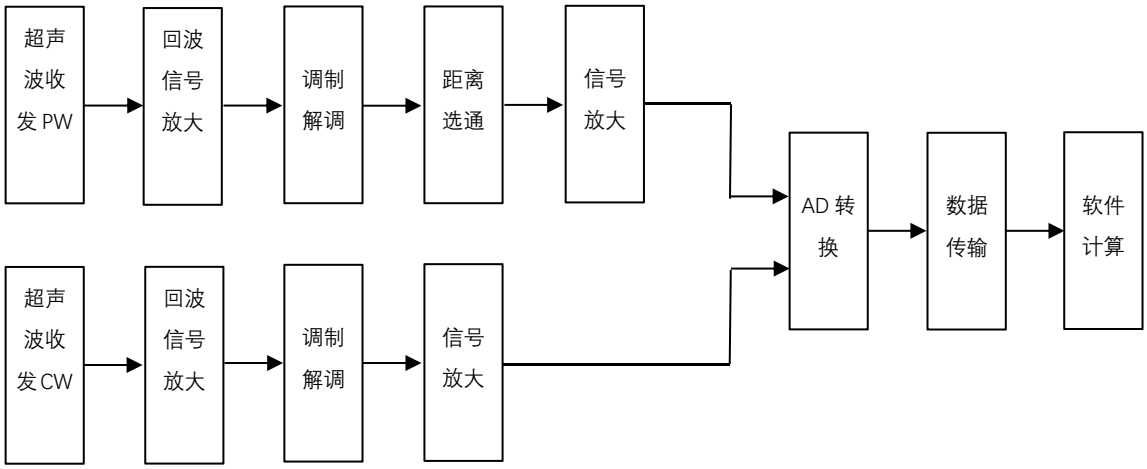


图 4（以模拟电路为主）工作原理图

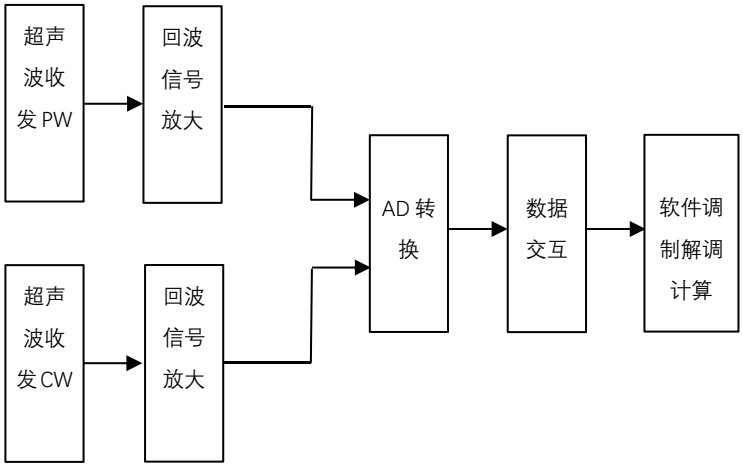


图 5（以数字电路为主）工作原理图

5.产品的适用范围/预期用途/禁忌证

（1）适用范围：用于经颅、颈部和外周血管的血流测量。

（2）适用人群：适用于各年龄段的人群，但不能用于胎儿。

（3）预期使用环境：超声经颅多普勒血流分析仪产品应在医疗机构使用；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。

（4）禁忌证：应明确产品中可能存在的禁忌证。

因具体产品的结构及性能不尽相同，故上述预期用途仅为已注册上市常见超声经颅多普勒血流分析仪的通用描述，审查中应结合产品实际情况做出更深层次的评估。如果不同型号、规格产品的临床应用不相同，则应分别进行说明。

6.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。

美国食品药品管理局关于超声多普勒血流分析仪不良事件报告情况，通过 MAUDE 数据库检索，未检索到近一年与该品种相关的不良事件记录。检索国家药品评价中心网站的医疗器械不良事件信息通报和警戒快讯，未检索到该品种相关不良事件记录。

（一）非临床资料

1.产品的主要风险

主要参考 YY/T0316（《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》）。风险管理活动要贯穿产品设计、生产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。要体现注册申请人风险管理活动计划的完整性，尤其上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

表 2、表 3 依据 YY/T 0316（《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》）的附录 E 提示性列举了超声经颅多普勒血流分析仪可能存在危险（源）的初始事件和环境，示例性地给出了危险（源）分类、危险（源）形成的因素、可能的后果之间的关系，给审查人员予以提示、参考。

由于超声经颅多普勒血流分析仪的原理、功能和结构的差

依据中国器审中心网站公开文本整理

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（《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、形成文件并保持一个持续的过程，用以判定与医疗器械有关的危险（源）、估计和评价相关的风险、控制这些风险并监视上述控制的有效性，以充分保证产品的安全和有效。

表 2　产品主要初始危险（源）因素

通用类别	初始事件和环境示例
不完整的要求	设计参数的不规范：可触及的金属部分、外壳、应用部分等与带电部分隔离保护的设计缺陷，导致电击危险防护能力较低，可能对使用者或患者造成电击危险（源）；设备脚轮锁定不良，移动式设备稳定性差，设备面、角、边粗糙，对使用者造成机械损伤；电磁兼容性不符合要求，导致设备基本性能降低或干扰其他设备的正常工作；受潮防护能力不足，导致电击危险（源）等。 性能参数不恰当：流速测量范围、工作距离、距离选通误差等不符合要求。 与人体直接接触部件材料的生物相容性和安全性问题。 说明书中相关信息不恰当、不规范：使用说明书未对设备的使用、设备的维护保养方式方法、频次进行正确的说明，导致设备不能正常使用等。 元器件、附件或组件功能失效：超声输出异常、监护头套控制装置故障，导致设备无法按设定参数正常工作，进而引起安全性能出现隐患等。 寿命的结束：使用期限识别不准确、器件松动，致使稳定性等性能指标降低，安全性能出现隐患等。 适应证、禁忌证的缺失或对医护人员的告诫不够导致患者受伤等。

制造过程	制造过程更改控制不充分：控制程序修改未经完整、充分的验证，导致设备性能参数指标不符合标准要求。 制造过程的控制不充分：生产过程关键工序控制点未进行监测，导致部件或整机不合格。 供方的控制不充分：外购、外协件供方选择不当，外购、外协件未进行有效进货检验，导致不合格的外购、外协件投入生产。
运输和贮藏	不恰当的包装：产品防护不当导致设备运输过程中损坏。 不适当的环境条件：在超出设备规定的贮藏环境（温度、湿度、大气压力）贮藏设备，导致设备不能正常工作。
环境因素	物理学因素（如温度、湿度）：过热、过冷、潮湿的环境可能导致设备不能正常工作等。 电磁场因素（如对电磁干扰的敏感度）：抗电磁干扰能力差，导致在特定环境中设备不正常工作等。 不适当的能量供应：设备的供电电压不稳定，导致设备不能正常工作或损坏、输出参数不准确等。
清洁、消毒	使用说明书中推荐的清洗消毒方法未经确认。 使用者未按要求进行防护、清洗和消毒（如：使用错误的消毒剂、灭菌过程未进行确认）
处置和废弃	未提供信息或提供信息不充分：未在使用说明书中对设备的废弃物处置进行提示性说明。
材料	生物相容性：与人体接触的部件材料选择不当可致过敏等反应。

依据中国器审中心网站公开文本整理

人为因素	设计缺陷引发可能的使用错误。 易混淆的或缺少使用说明书：如缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少必要的警告说明、缺少必要的电路图和元器件清单、缺少运输和贮存环境条件的限制；设备在故障状态（如断开保护接地线、设备的元器件出现故障）下运行可产生危险警示不足；使用前未检查设备工作状态；操作说明过于复杂、不易懂；未说明如何正确维护、保养设备/附件；若需客户自行安装，未详细说明装配过程和注意事项；未说明故障排除指南。 清洗、消毒方法不明确。 患者不自主运动。 由缺乏技术的、未经培训的人员使用：使用者及操作者未经培训或培训不足，不能正确使用和维护、保养设备；设备/附件超寿命使用。
失效模式	软件故障：用户文档中提到的功能不可执行。

表 3　危险（源）分类、危险（源）形成的因素、可能的后果之间的关系

危险（源）分类		危险（源）形成的因素	可能的后果
能量危险（源）	电磁能	可能共同使用的设备（计算机、打印机、移动电话等）对超声经颅多普勒血流分析仪的电磁干扰，静电放电对超声经颅多普勒血流分析仪产生的干扰，超声经颅多普勒血流分析仪产生的电磁场对可能共同使用的设备的影响。	频谱异常影响诊断

危险（源）分类		危险（源）形成的因素	可能的后果
	电能	应用部分漏电流超过标准要求；绝缘失效；接地不良，对地阻抗大；应用部分与带电部分没有充分隔离；设备的电源插头剩余电压过高；机器外壳的防护罩封闭不良。	使用者或患者电击损伤、死亡。
	热能	应用部分热效应积累导致过热	患者造成损伤
	声能安全	设备故障或失控，导致过大超声剂量作用于人体； 产品声输出控制、显示功能失效或故障。	可能造成人体组织细胞损伤。
	机械能	设备脚轮锁定不良，移动式设备稳定性差，出现倾倒。	患者机械损伤。
生物学危险（源）	再次或交叉感染	与人体接触的部件未经清洗、消毒引起的交叉感染。	患者或操作者接触导致交叉感染。
	原材料	超声经颅多普勒血流分析仪与人体接触部分的原材料有毒有害对人体造成的危害。	对人体产生潜在的危害。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危险（源）分类		危险（源）形成的因素	可能的后果
化学危险（源）	清洁剂或消毒剂	使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危害。	对人体或环境产生潜在的危害。
信息危险（源）	标记	包括标记缺少或不正确，标记的位置不正确，不能永久贴牢和清楚易认等。	设备的状态不明，相关信息不明。
	操作说明书	说明书未对部件/附件安装和使用作出说明；说明书未对消毒、灭菌等维护信息作出详细说明；说明书对产品性能特征、适用范围、使用限制等描述不规范、不完整；说明书未对故障排查作详细说明；说明书未对合理可预见的误用进行警告。	非预期或超范围使用；设备不能正常工作；操作结果出现偏差；损坏设备；使用者受到电气伤害。
操作危险（源）	使用错误	在注册申请人规定的使用环境条件外使用产品。	损坏设备；产品寿命降低，严重时导致使用者受到电气伤害。

危险（源）分类		危险（源）形成的因素	可能的后果
失效产生的危险（源）	贮存条件有误	在注册申请人规定的贮存环境条件外贮存产品。	可能造成产品的损坏或无法正常工作，产品寿命降低。
	失效模式	元器件故障、软件设计存在漏洞	血流测量不准确

2.产品技术要求的主要性能指标

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。本条款给出需要考虑的产品主要技术指标，如有附加功能，注册申请人应依据设计输入、采用适用于附加功能的国家标准、行业标准。注册申请人如不采用以下条款（包括国家标准、行业标准要求），应当说明理由。

2.1 性能

2.1.1 正常工作条件

应规定产品的正常工作条件（温度、湿度、大气压力、电源条件等）。

2.1.2 超声经颅多普勒血流分析仪参考执行 YY/T 0593（《超声经颅多普勒血流分析仪》）的要求。

2.1.3 应规定企业在随机文件中描述的各项功能，同时满足《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求。

2.1.4 脚踏开关（如适用）

依据中国器审中心网站公开文本整理

应符合 YY 1057（《医用脚踏开关通用技术条件》）的要求。

2.1.5 监护头套（如适用）

应说明其调节方式、尺寸等。对于具有自动调节功能的，应列举功能清单并明确技术指标，如自动夹紧的调节力、自动搜索的范围等。

2.1.6 如产品含有移动医疗器械，应符合《移动医疗器械注册技术审查指导原则》相关要求。

2.1.7 如产品具有网络连接功能或采用存储媒介的方式用以进行电子数据交换或远程控制的，应符合《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》相关要求。

2.2 安全要求

2.2.1 电气安全要求

应符合 GB 9706.1（《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》）标准要求。

如适用，应符合 GB 9706.15（《医用电气设备第 1 部分：安全通用要求》）标准要求。

应符合 GB 9706.9（《医用电气设备 第 2-37 部分：超声诊断和监护设备专用安全要求》）标准要求。

2.2.2 电磁兼容性要求

应符合 GB 9706.9（《医用电气设备 第 2-37 部分：超声诊断和监护设备专用安全要求》）中第 36 章及 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》）中规定的要求。

3.产品的研究要求

3.1 产品性能研究

3.1.1 提供产品技术要求中性能指标的确定依据，性能指标建议参照 YY/T 0593（《超声经颅多普勒血流分析仪》）中相应条款。对于引用的条款应有引用说明，对于不适用的条款及试验方法应明确不适用的合理理由。

3.1.2 应对产品说明书中声称的主要功能的实现原理进行描述，必要时可以附图说明。各种临床测量参数及计算参数测量原理及临床功能的算法实现应予以说明。

对声称具有多深度的产品，应说明多深度实现的方式，需要注意，多深度必须是从一个探头通道同时获得多个深度的多普勒频谱信号，而从一个探头通道分时段单次获得一个深度的多普勒频谱信号再同时显示多个深度信号频谱的产品是单深度的产品。产品技术要求及产品说明书中对于通道数和深度数的表述应与实际一致。

提供附加功能（如影像功能等）的内部验证资料，如：临床意义、实现方法、性能要求、附加功能对经颅、颈部和外周血管测量（频谱）的影响等。

提供栓子检测的原理和实现方式。

3.1.3 提供测试体模及相关信息的研究资料。直接采购成品体模的，提供体模制造商、体模用途、技术规格参数等资料。自制体模的，提供体模的验证资料等。

3.1.4 超声探头的超声频率的选择直接影响多普勒频谱信号的采集质量、超声波对于颅骨和组织的穿透性和工作距离等，超声经颅多普勒血流分析仪采用的典型频率为 YY/T 0593（《超声经颅多普勒血流分析仪》）中推荐的频率，对于采用非典型频率的探头，应说明使用的理由和实现原理。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.1.5 根据 GB 9706.237（《医用电气设备 第 2-37 部分：超声诊断和监护设备的基本安全和基本性能专用要求》），声称具有 TI（热指数）自动限制功能的产品，应具备显示实时声输出功率（mW）的功能，说明其实现的方式并提交验证资料。

3.1.6 产品配有监护头套与超声探头组合系统的，应说明其功能实现是手动或是自动的。对于手动调节的组合系统，应提供监护头套结构图和系统使用说明；对于具有自动功能的组合系统，如自动扫描、搜索、跟踪血管，选择最佳血管，自动夹紧等功能，应说明各项自动功能及其实现方式，评价自动功能的可靠性并提供验证资料。

声称具有自动夹紧功能的组合系统，应具有压力传感或限位锁止等防止患者伤害的功能，说明其实现方式并提供相应的验证资料。

3.2 生物相容性评价研究

对于超声经颅多普勒血流分析仪，与人体接触的部件一般包括：主机、超声探头、监护头套等。

应根据 GB/T 16886 系列标准进行生物相容性评价，应提供接触部件名称、部件材料、接触性质（接触类型、接触时间）。若进行生物学试验，至少包括以下方面的要求：细胞毒性、迟发型超敏反应、刺激。若豁免生物学试验，应论证合理理由。

3.3 消毒、灭菌工艺

应规定主机的清洁、消毒工艺，并应根据超声探头的临床使用情况提供探头的清洁、消毒、灭菌工艺的研究资料。

如超声探头预期仅接触完整皮肤，一般采用终端用户消毒的方法，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。

如超声探头采用终端用户灭菌的方法，应当明确推荐的灭菌工艺（方法和参数）及所推荐的灭菌方法确定的依据。对可耐受两次或多次灭菌的产品，应当提供产品推荐的灭菌方法耐受性的相关研究资料。如超声探头以一次性无菌的形式提供，应当明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。

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。

3.4 产品使用期限和包装研究

注册申请人应提供符合《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》的产品使用期限和评价报告。应基于风险分析重点考虑元器件本身的老化、使用环境（如温湿度）对产品风险、受益的影响。超声探头作为耗材使用时，应单独评价。

应对产品的包装及包装完整性提供研究资料，评价试验的有效性是对产品进行运输试验与跌落试验后都能保持工作正常且产品包装完整。

产品包装标记应符合 GB/T191（《包装储运图示标志》）、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》）的要求，并提供符合证据和使用期限内完整性的依据。

3.5 软件研究

除某些特殊情况外，超声经颅多普勒血流分析仪通常都带有软件组件，对于设备的软件，应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求提供一份产品软件的描述文档。如产品具有

依据中国器审中心网站公开文本整理

网络连接功能或采用存储媒介的方式用以进行电子数据交换或远程控制的，需要按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》单独提交一份网络安全描述文档。如产品属于移动医疗设备，还应当结合《移动医疗器械注册技术审查指导原则》的要求提交相应注册申报资料。

3.6 声能安全

在满足 GB 9706.9（《医用电气设备 第 2-37 部分：超声诊断和监护设备安全专用要求》）的基础上，还应规定声能输出的限值，以确保其安全性。应对声能输出限值设置的合理性进行分析，明确设定的依据，并提交设备实际声能输出能够满足限值要求的验证报告。限值的设定及测试的方法应参考业界通用的准则。

3.7 环境试验要求

企业应当根据 GB/T 14710（《医用电器环境要求及试验方法》）和 YY/T 1420（《医用超声设备环境要求及试验方法》）的要求提供环境试验的验证资料，环境试验项目、试验要求和测试项目应符合标准的要求。

4.同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

4.1 典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品。

4.2 应考虑功能最齐全、结构最复杂、风险最高的产品。

4.3 典型产品与被代表产品的电源组件应完全相同。被代表产品的功能、超声探头（换能器）型号应为典型型号的子集，主要性能指标应与典型型号相近。

4.4 注册单元内各种型号产品的主要安全指标、性能指标不

能被某一型号产品全部涵盖时，则应选择涵盖安全指标、性能指标最多的型号作为典型产品，同时还应考虑其他产品中未被典型型号所涵盖的安全指标及性能指标。

4.5 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。

（一）临床评价资料

申报产品的适用范围不应超出临床评价资料所评价的范围。

1. 如产品符合《免于进行临床评价医疗器械目录》的描述，可免于提交临床评价资料。如产品含有辅助功能，如冻结、录像、M 模、栓子检测等，属于《免于进行临床评价医疗器械目录》内的产品。

2. 如产品超出《免于进行临床评价医疗器械目录》的描述，如产品带有分析诊断功能或含有术中探头等，则可按照国家药监局发布的《医疗器械临床评价技术指导原则》、《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》、《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》、《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》等相关法规文件提交临床评价资料，来证明产品的安全性和有效性。

（二）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关标准的规定，一般应包括以下要求。

1.说明书

说明书应该清晰、简洁，应使用中文且易于理解的简单词语，结构严整，易于阅读，尽量使用符号或图示。

依据中国器审中心网站公开文本整理

每台设备都应附带说明书，说明书应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关标准规定，一般应包括以下内容：

1.1 产品名称：明确产品名称、产品型号、规格及其代表的意义。

1.2 给出注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位。

1.3 给出生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证书编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。

1.4 给出医疗器械注册证编号及产品技术要求编号。

1.5 产品性能：参照产品技术要求审查。

1.6 主要结构组成：注册申请人应规定出产品的结构组成，应有产品和配件的图示和说明。

1.7 产品适用范围及禁忌证，参照临床评价资料及综述资料审查。

1.8 注意事项、警示及提示内容：应按照《医疗器械说明书和标签管理规定》中第十一条的要求进行审查；器械“不用于其他部位”的注意（适用时）；器械在发生故障时的警告说明，应提醒注意由于电气安装不合适而造成的危险；应给出超声经颅多普勒血流分析仪与其他设备间潜在的电磁干扰或其他干扰的相关信息，以及有关避免这些干扰的建议。

1.9 安装和使用说明：注册申请人应明确产品的使用方法；应明确需要用户自行安装部分（如可拆卸配件）的安装、调试方法及其注意事项；应明确长期停用后的使用前检查和检修程序。

1.10 保养及维护方法：注册申请人应给出产品维护和保养及定期检查的方法；若有可由用户自行排除的故障，则应说明故障

的种类和产生的原因及排除方法等。

1.11 运输条件：注册申请人应根据产品特性，明确运输方法及条件。

1.12 储存条件：注册申请人应根据产品特性，明确储存环境要求。

1.13 应明确生产日期、使用期限及在预期使用及维护条件下的定期检查时间。

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

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

1.16 清洁消毒或灭菌方法：注册申请人应根据其产品情况列出产品的清洁消毒或灭菌的方法。

1.17 明确说明书的编制和修订日期。

1.18 按照 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：通用安全要求 并列标准：医用电气系统安全要求》）和 GB 9706.9（《医用电气设备 第 2-37 部分：超声诊断和监护设备专用安全要求》）的要求提供相应信息。

1.19 按照 YY0505（《医用电气设备 第 1-2 部分：安全通用要求 并列标准 电磁兼容 要求和试验》）的要求给出符合电磁兼容性方面要求的声明。

1.20 按照 YY/T 0593（《超声经颅多普勒血流分析仪》）中的要求提供相关信息。

1.21 应在说明书中明确软件发布版本；应有软件主要界面的

依据中国器审中心网站公开文本整理

图示及使用操作说明。

1.22 带电池的产品应说明使用时长及维护方式。

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

2.标签

超声经颅多普勒血流分析仪的标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和 YY/T 0466.1 (《医疗器械　用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第 1 部分 通用要求》) 及相关标准的要求。

超声经颅多普勒血流分析仪的标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用期限或者失效日期，并在标签中明确“其他内容详见说明书”，如使用的符号没有现有的标准，应该在超声经颅多普勒血流分析仪的相关文件中对这些符号进行说明。

（三）质量管理体系文件

1.生产工艺过程及过程控制点

注册申请人应根据申报产品的实际情况，以流程图的形式对生产工艺过程进行详细描述，并根据流程图逐一描述其中的过程控制点。工艺流程图中的关键工序和特殊过程应以特殊图形表示。

超声经颅多普勒血流分析仪产品工艺举例说明：超声经颅多普勒血流分析仪产品生产工艺一般包括焊接、调试、组装、程序烧录、老化等工序。

注：本说明仅为资料性说明，注册申请人可根据产品情况调

整产品生产工艺和过程控制点。

2.研制、生产场地情况概述

注册申请人应当对与申报产品有关的研制场地和生产场地情况进行概述，主要包括以下内容：

研制场地：地址、位置、面积、研制环境条件、研制设备、验证设备等。

生产场地：地址、位置、面积、生产环境条件、生产设备、工艺装备、监视和测量装置等。

三、参考文献

[1] GB 9706.1，医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求[S].

[2]GB 9706.15，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[S].

[3]GB 9706.9，医用电气设备第 2-37 部分：超声诊断和监护设备专用安全要求[S].

[4] GB 9706.237，医用电气设备 第 2-37 部分：超声诊断和监护设备的基本安全和基本性能专用要求[S].

[5] GB/T 14710，医用电器环境要求及试验方法[S].

[6] 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[S].

[7] GB/T 16886.5，医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验[S].

[8] GB/T 16886.10，医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验[S].

[9] 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[S].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[10] YY /T 0593，超声经颅多普勒血流分析仪[S].

[11] YY/T 0458，超声多普勒仿血流体模的技术要求[S].

[12] YY/T 0704，超声脉冲多普勒诊断系统性能试验方法[S].

[13] YY/T 0705，超声连续多普勒系统试验方法[S].

[14] YY/T 1142，医用超声设备与探头频率特性的测试方法[S].

[15] YY/T 1420，医用超声设备环境要求及试验方法[S].

[16] 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[S].

注：以上标准适用最新版本。

四、编制单位

江苏省药品监督管理局审评中心

附件 3

含儿科应用的医用诊断X射线设备注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对含儿科应用的医用诊断X射线设备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。

本指导原则是对含儿科应用的医用诊断X射线设备中儿科应用的一般要求，注册申请人应依据其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。应用于含儿科应用的医用诊断X射线设备的组件或附件可参考本指导原则。

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的，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

（一）本指导原则适用于含儿科应用的医用诊断X射线设

依据中国器审中心网站公开文本整理

备的申请，包括《医疗器械分类目录》中X射线成像设备。含儿科应用的医用诊断X射线设备是指预期专用于儿科人群或者适用人群包含儿科人群的X射线成像设备（除非设备的设计不允许在体型较小的儿科人群患者使用）。

（二）儿科人群及人群亚组

1.儿科人群

鉴于目前儿科人群规定的复杂性和繁多性，本指导原则采用《儿科学》（第九版 人民卫生出版社）中的标准，可参照标准如下：

新生儿期：自胎儿娩出脐带结扎时开始至 28 天之前

婴儿期：出生至1周岁

幼儿期：1周岁至3周岁

学龄前期：3周岁至6-7岁

学龄期：6-7岁至青春期前

青春期：女孩11-12岁至17-18岁

男孩13-14岁至18-20岁

2.人群亚组

儿科医疗器械产品的适用年龄亚组分层目前亦并没有统一的规定，在优化含儿科应用的医用诊断X射线设备检查的图像质量和辐射剂量时，儿科人群体型（即身高、体重、身体部位厚度）往往比年龄更重要，故考虑年龄因素的同时，建议同时考虑该适用人群的生长发育的身体因素（如：身高、体重及身体部位厚度等）。

本导则建议依据儿科影像检查诊断参考水平来划分儿科人群及人群亚组，目前本指导原则采用以下方式分组，但并不局限

于以下分组方式，注册申请人可以根据产品的实际情况提出适用的人群亚组分类方法：

体部检查分组：新生儿/出生～1 个月[＜5 千克]，1 月～＜4 岁[5～＜15 千克；卧位长度约 100 厘米]、4～＜10 岁[15～＜30 千克；站立高度约 113 厘米]、10～＜14 岁 [30～＜50 千克；站立高度约 156 厘米]及 14～＜18 岁[50～＜80 千克；站立高度约 170 厘米]。

头部检查分组：儿科人群头部生长速度不同于身体，头部成像宜以年龄分组，例如头部检查分组：0～＜3 月、3 月～＜1 岁、1 岁～＜6 岁和≥6 岁。

应特别注意的是对于适用于儿科人群的医用诊断 X 射线设备，考虑儿科人群的生长发育的身体因素与年龄因素同等重要，且更多时候儿科人群体型往往是一个比年龄更重要的因素，故考虑年龄因素的同时，建议同时考虑该适用人群的生长发育的身体因素。

二、注册审查要点

（一）监管信息

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（2021 年第 121 号）中医疗器械注册申报资料要求及说明中 1.监管信息的内容提供相关资料。由于医用诊断 X 射线设备为一大类器械，无法逐一具体描述，如产品名称、分类代码、注册单元划分等，但上述均应符合《医疗器械通用名称命名规则》和《医疗器械分类目录》等相关文件的要求。

（二）非临床资料

1.产品风险管理资料

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。应当提供下列内容，并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

应包括检查与设备有关的可预见风险。由于设备引起的风险可能因特定人群（包括不同的患者尺寸范围内的不同儿科人群及人群亚组）的差异，针对含儿科应用的X射线成像设备的风险评估一般包括与可能使用该设备的所有患者群体相关的附加危险和风险降低措施，如射线剂量，造影剂的使用，多部位扫描剂量累积等。

当设计功能或使用说明是为了减少儿科人群辐射暴露时，应考虑辐射暴露与所需临床任务的图像质量之间的平衡，需提供设备满足图像质量要求的设置和指导，注册申请人有责任提供适当的提示和指导：

（1）应提供儿科摄影的临床协议，临床协议可以是一组软件参数配置，也可以是一组软硬件组合的操作；

（2）在选择儿科摄影的临床协议时，应提示操作者是否移除实体滤线栅；

（3）有实体滤线栅应不用工具即可移除 ，插入和拔除状态应能清晰可见或有明确指示；

（4）宜配置可选附加滤过，至少包括不低于0.1mm铜或3.5mm铝的等效滤过；

（5）若配置可选附加滤过，应符合相关标准要求；

以上考量和提示仅为举例，不同产品的具体要求应参考对应产品标准，特殊产品，应做特殊考虑。以上风险（包括剩余风险）可在说明书/标签或用户界面以提示或指导的方式实现。

表 1 产品主要危害

可能产生的危害	形成因素
A.能量危害	
电能-漏电流（电击危害）	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。 高低压系统电介质绝缘强度不够。 应用部分与带电部分没有充分隔离。 设备的电源插头剩余电压过高。 机器外壳的防护罩封闭不良。 设备没有足够的外壳机械强度和刚度。 上述情况的出现可造成对使用者或患者的电击危害。
电能-网电源	不适当的能量供应：设备的供电电压是有一定限制的，如果供电不适当，将带来危害。
电磁能-电磁场	对环境的电磁干扰超标。
电磁能-对电磁干扰的敏感性	抗电磁干扰能力差。
辐射能-电离辐射	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。 限速器准直效果不良，照射野过大。 设备和房间防护不足，泄露辐射，造成对医生和环境的曝射。 X 射线作用于人体时，对人体将产生危害。 X 射线源部分的外壳封闭不良，泄漏辐射超标，焦点外辐射的限制不符合要求，均可能引起电离辐射。应尽可能减少这种辐射。

依据中国器审中心网站公开文本整理

热能-高温		长时间透视，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。 具有安全功能的设备部件温度超出限定值。 上述情况的出现可造成灼伤或飞溅。
机械能	重力-坠落、悬挂	装置不牢固。 设备不稳定，易翻倒。 悬挂部件紧固不牢，绳索、链条和皮带易折断或脱离。 防坠装置失效。
	运动零件	运动部件间的空间和隙缝过小，患者或操作者易受伤。 运动部件极限位置限位保护装置失灵。 电动的机械运动存在危险而没有紧急中断开关。 诊断床和其他运动装置被卡住 压迫装置安全释放装置失效，或压迫力显示精度有误
	其他机械力	如设计、加工不当，设备有尖角、锐边、毛刺，对使用者和患者易造成划伤、刮伤等。 作用于患者身上的压力过大。 X 射线管破碎，管套内部压力过大。 对飞溅物防护不够。 一些绳索、链条和皮带易折断或脱离。 控制器件固定不紧故造成调节失误。
	患者的移动和定位	患者的支持器械失效：患者支撑装置失效，如诊断床容易断裂。 患者的移动和定位器械失效：患者调整并固定位置的装置故障，如诊断床出现无法调整或固定故障；诊断床立位时，患者脚踏板突然下滑等。
声能-噪声		含儿科应用的医用诊断 X 射线设备在工作时噪声过大，不符合相关标准要求。

B.生物学和化学危害		
再感染和/或交叉感染		同患者接触部分（如口腔 X 射线成像设备应用部分、诊断床等）清洗消毒和灭菌没有明确的规定，可能引起交叉感染。
C.操作危害		
功能		含儿科应用的医用诊断 X 射线设备的脚踏开关易产生误动作。
不正确或不适当的输出或功能	电能	连接中断时设备可触及部分带电。
	压力	作用于患者身上的压力过大，患者被压伤。
	麻醉剂的供应	用于使用麻醉剂手术中的含儿科应用的医用诊断 X 射线设备可能引起混合气体爆炸（电气连接、设备结构、静电预防等不良）。
	辐射	半价层低，X 射线质不好。 X 射线源组件的滤过小。 辐射线束范围限制不当。 X 射线野与影像接受面的对应关系不正确。 焦点至患者皮肤距离过短。 一次防护屏配置及杂散辐射控制措施不合理。 操作者不能连续控制加载的开始和维持。 设备没有累计加载限时装置和自动终止装置。 加载因素范围不适当。 X 射线管电压、管电流和加载时间的偏差大。 重复性、线性和稳定性不能保证。
	图像不清	若图像质量不清可能造成误诊或漏诊。

依据中国器审中心网站公开文本整理

	设置、测量或其他信息的含糊或不清晰的显示	操作者使用含儿科应用的医用诊断X射线设备做透视、摄影前需要进行一系列的设置或测量，要求设备提供的人、机交流的界面应清晰明确，不应过于复杂。否则容易出现错误造成危害。
	接口混淆	有的含儿科应用的医用诊断X射线设备在使用过程中可能需要外接设备，同这些设备连接的接口识别不清楚明确。 用于设备之间连接的连接器可互换等，这些都易造成危害。
功能的丧失或变坏		维护不良和老化引起的危害 对医疗器械寿命的终止缺少适当的决定。应规定含儿科应用的医用诊断X射线设备的使用寿命，特别是X射线管的寿命等。否则将产生设备老化，X射线输出剂量达不到要求，图像质量等性能指标降低，安全性能出现隐患等现象。 设备在单一故障状态(如X射线成像设备变压器过载、断开保护接地线、设备的元器件出现故障）下运行可产生危险。
使用错误造成的危害、缺乏注意力、不遵守规则、缺乏常识、违反常规		电池极性易接错。 保护接地连接不正确。 由不熟练/未经培训的人员使用易造成危害。 含儿科应用的医用诊断X射线设备的使用比较复杂，操作人员必须经过严格培训，否则对患者将产生各种危害。

D. 信息危害	
标记	含儿科应用的医用诊断 X 射线设备外部和内部标记不全面、标记不足、标记不正确或不能够清楚易认，以及标记不能够永久贴牢。如：警告性说明、输入功率、电源电压、电流、频率、分类、生理效应、接地端子符号、危险电压等标记出现问题。 元器件标记不正确。
使用说明书、操作说明书	含儿科应用的医用诊断 X 射线设备没有使用说明书和技术说明书，或其内容不全、有缺失。如缺少必要的警告说明、缺少详细的使用方法、缺少必要的技术参数、缺少电路图和元器件清单、缺少运输和贮存环境条件的限制。 儿科人群意外使用成人协议进行扫描。 性能特征的不适当的描述。 不适当的预期使用规范。 过于复杂的操作说明。 如产品具有禁忌证，应予以说明。并应当明确说明该器械不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群（如儿科人群、老年人、孕妇及哺乳期妇女、肝肾功能不全者）
与消耗品/附件/其他医疗器械的不相容性	同设备一起使用的消耗品，如胶片。如过期误用，将产生废片。重复拍片对患者将产生危害。
警告	对副作用的警告不充分。 警告不恰当。 使用 X 射线在对患者进行透视或摄影过程中，会产生副作用，如辐射危害。所以应有充分的警告。
服务和维护规范	服务和维护规范缺少或不适当，包括维护后功能性检查规范的不适当。 说明书中应包含维护、保养等内容。如：清洗、预防性检查、保养以及保养周期。 说明书中应提供电路图、元器件清单、校正细则等可供技术人员修理的必须的资料。 技术人员在维修后应对设备进行功能性检查，达到相关要求后使设备再投入使用。否则将带来危害

依据中国器审中心网站公开文本整理

锐边或锐尖角	如设计、加工不当，含儿科应用的医用诊断X射线设备有锐边或锐尖角，对使用者和患者可造成划伤的危害。
E.其他方面的危害	
	设备停电后又恢复时可造成危险。 电源变压器的短路、过载试验和电介质强度试验不通过。 电源线的固定方法及布线不正确。 网电源各极不能同时分断。 电源变压器结构不合理。 设备的内部结构和布线不当。 设备不能防止有害进液(如手术中X射线成像设备脚开关防进液程度不够）。
储存或运行偏离预定的环境条件	设备本身不能满足规定的环境条件要求或工作环境得不到满足，导致设备不能够正常运行。

2.含儿科应用的医用诊断X射线设备评价一般原则

一般通常采用和评价其他应用X射线成像医疗器械相同的方式和途径来评价含儿科应用的医用诊断X射线设备的安全性和有效性。在X射线影像成像检查过程中，儿科人群的辐射敏感性、受到电离辐射危害的风险较成人更高。因此，儿科人群影像检查过程中需要采取特定防护措施保护其安全。遵从防护最优化的原则，在保证获得足够的影像信息情况下以降低儿科人群不必要的辐射暴露。考虑到含儿科应用的医用诊断X射线设备的特殊性，基于受益风险评价的原则，一般需要特别考虑的事项包括（若适用），但不限于：

（1）自动曝光控制或自动亮度控制；

（2）明确规定预期的部位及尺寸范围（身高、体重、身体部位厚度等）；

（3）严格有效的照射野/准直控制；

（4）辐射照射剂量和图像质量的平衡，含儿科应用的医用诊断X射线设备还要考虑尽量在减少儿科人群辐射剂量的同时，还应确保产生的图像质量能够满足临床需要；

（5）特殊设计控制，如：软件选择功能，儿科人群友好设计（如：特殊人因设计）等。

（6）具备能调节有用线束照射野并带光野指示的装置；

（7）显示和记录儿科人群剂量信息或剂量指数以及其他信息；

（8）X射线成像设备宜配备供不同检查类型、不同儿科人群年龄使用的固定体位的辅助装置。

（9）其他的X射线剂量和辐射的控制；

3.非临床研究

含儿科应用的医用诊断X射线设备的种类繁多，注册申请人应根据器械的类型、声称适用的目标人群及预期用途开展相应的非临床研究。对于含儿科应用的医用诊断X射线设备产品，其宣称的性能，应提供降低儿科人群辐射剂量所采取措施的研究资料。注册申请人在说明该含儿科应用的医用诊断X射线设备常规应用下，还应包含为降低儿科使用风险而增加的特定设计功能。设备说明中应描述为允许对体型较小和儿科患者进行成像而特别纳入的功能，以及宜在说明书或标签部分及其他相关部分对这些功能进行说明，一般可考虑包括以下方面：

（1）对于含儿科应用的医用诊断X射线成像设备，应提供

依据中国器审中心网站公开文本整理

为降低儿科人群或新生儿辐射剂量所采取措施的研究资料；

（2）明确说明产品是否适用于儿科人群检查，以及适用的年龄段，体型等相关信息；

（3）详细说明与儿科人群检查相关的设计或功能；

（4）详细说明风险评估过程，应包含更多儿科人群应用过程中可能出现的危险以及对应的缓解措施；

（5）若有儿科专用协议，儿科专用的协议宜考虑：检查名称和目的、检查部位、技术参数、控制功能和设置，以列表形式描述不同协议的名称，预期的检查目的，适用的部位，适用的年龄段/体型，以及典型的剂量信息。应提供对应的儿科人群检查剂量参考值的制定依据；

（6）显示和记录患者剂量或剂量指数以及记录其他患者信息的能力，例如：年龄、身高、体重和患者身体部位厚度（手动输入或自动计算）/注册申请人自定；

（7）儿科专用功能设计，如：儿科使用的软件选择界面；

（8）满足临床工作需要的图像采集和显示；

（9）专门儿科放射的操作说明；

（10）针对儿科人群检查场景，测试和评估设备的图像质量和辐射剂量，内容至少包括：

图像质量和剂量评估总结，包括对测试所使用的模体的描述，以及该模体适用于儿科人群检查评估的原因说明。用于图像质量和剂量评估的协议和系统参数，例如管电压、管电流，是否使用剂量调制功能、迭代降噪功能等。用于进行量化评估的设备的型号、准确性及可靠性。如果测试方法已经在其他文献中描述过，则需提供相应的参考文献；

（11）为技师、放射科医生和临床医生提供儿科人群检查相关的指导和培训材料，包括儿科人群检查的设备操作方法，降剂量功能的配置和使用方法，并提供便捷的咨询渠道，以协助用户制定、使用和优化儿科人群检查协议；

（12）在检验中，如果产品声称适用于儿科人群，还应包括儿科人群的推荐曝光（典型曝光条件）条件。

如使用厂家自己规定的特定体模进行测试，应注意体模应覆盖声称的适用人群（如儿科人群），明确体模信息，如技术规格、体模图示、测试方法说明等。

4.产品技术要求

注册申请人编写的产品技术要求，性能指标的确定，应参考相应产品的国家标准及医药行业标准的现行版本。产品技术要求中对应的测试方法优先参考相关国家标准和医药行业标准。

软件部分要求，参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》和《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》等中相关内容。

（三）临床评价资料

含儿科应用的医用诊断 X 射线设备的临床评价需按依据《医疗器械监督管理条例》、《医疗器械注册与备案管理办法》及《关于公布医疗器械临床评价技术指导原则等 5 项技术指导原则的通告》中的要求进行。若产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，免于进行临床评价的，可以免于提交临床评价资料。对于产品未列入《免于临床评价医疗器械目录》的应开展医疗器械临床评价，注册申请人可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械的安全性、有效性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）说明书和标签

说明书和标签的内容应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关指导原则、标准和其他相关要求。应特别注意：

1.产品描述

大部分医用诊断X射线设备和其组件有不同的型号、尺寸、形状和材料，以及不同的操作模式和用户界面的复杂程度。若设备适用人群涵盖儿科人群，其描述应包括专门为儿科人群使用而设计的硬件和软件功能的描述。当有不同的选项可供购买时，建议描述推荐用于儿科人群的各种选项，并且在可行的情况下以年龄、体重或其他适当标准以表格形式呈现这些选项。

2.产品结构

应明确产品的结构及组成、配件，明确产品及各组、配件功能；明确产品的性能指标及参数，明确外形尺寸及安装尺寸等。

3.适用范围和禁忌证

建议明确适用人群（成人和/或儿科人群），在说明书中明确产品所提供的预期使用目的。

禁忌证（如有）：应当明确说明该设备不适宜应用的某些疾病、情况或特定的人群。

注意事项：建议明确。

儿科人群亚组范围：

应该在说明书中明确产品适用的儿科人群亚组，可以是广泛人群范围（例如，所有年龄的儿科人群）或受限人群范围（例如，6个月-9个月的婴儿）。通过风险分析，如果设备开发时测试对象未覆盖所有儿科人群，应包含一个“不建议使用于小于某体型大小的儿科群体”之类的警告声明，并在设备上粘贴警告标签，

该体型主要以注册申请人前期研究所未覆盖的儿科人群的身高、体重、年龄等参数来简要说明。

4.放射剂量说明

应在说明书中阐述儿科人群的放射剂量减少措施。应清楚解释所有用户可配置的成像参数，包括它们对患者剂量的影响，应建议在异常情况下（如：活动困难患者或肥胖患者）提供最佳图像质量/最低剂量的某些参数组合，且说明要明确。并说明不同参数如何影响剂量和图像质量，特别是对于儿科人群。

5.X 射线防护

本部分一般在说明书中以“危险”、“警告”和“注意”的形式出现，例如：X 射线医疗器械总滤过的实现、滤过性能的指示、X 射线束自动调整的说明、自动调整措施的检查、正常使用中可实现的 X 射线野的获得、光野尺寸的检查、正常使用时焦点到影像接收器的距离、最大衰减当量的说明等。

应提供针对儿科人群电离辐射防护的说明，包括电离辐射对人体的影响，减少儿科人群和操作者吸收剂量的措施和系统所采取的减少辐射剂量/剂量率的措施。对于一些 X 射线敏感组织和器官，应明确对敏感组织和器官的防护措施和建议。

6.禁忌证、警示以及提示，包括但不限于

应对使用方法、禁忌证、防范措施、警告等临床使用信息进行确认。若产品预期用于儿科人群，应根据临床需求，适当调整曝光参数，降低辐射剂量。应提醒用户对于儿科人群使用该器械相关特定风险，增加给出针对儿科人群的推荐曝光条件的对应的剂量值，并提供降低儿科人群辐射剂量所需采取的措施。

如果该产品预期不用于儿科人群，标签应当包含不能用于儿

依据中国器审中心网站公开文本整理

科人群的警告说明，以及在产品本身贴上明显的物理标签。

禁忌、警告和注意事项应该强调在风险评估过程中确定的特定于儿科使用的风险。若警告和禁忌仅适用于部分儿科人群亚组，而非所有儿科人群，则应明确特定的适用亚人群。

7.风险防范措施（如有）

为尽量减少儿科人群过度暴露于辐射环境的风险，作为设备设计的一部分，说明中应包括儿科人群在使用设备时引起的特定风险和缓解措施。

三、参考文献

[1]《儿科群体药物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2016年第48号）[Z].

[2]《儿科医疗器械上市前评估 行业和食品药品监督管理局员工指南》（FDA 2014年03月24日发布）[Z].

[3]《X 射线成像设备上市前的儿科信息指南》（FDA 2017年11月28日发布）[Z].

[4]国家药品监督管理部门发布的其他规范性文件及标准.

四、编写单位

辽宁省认证审评院

附件 2

网式雾化器注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人提交网式雾化器的注册申报资料，同时也为技术审评部门审查注册申报资料提供参考。

本指导原则是对网式雾化器的一般性要求，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，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。注册申请人也可采用其他满足法规要求的替代方法，但需要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、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

本指导原则适用于网式雾化器，其是一种将药液通过网孔转化为气雾颗粒的有源医疗器械，预期用于对液态药物进行雾化，供患者吸入治疗使用。

如果网式雾化器是一个医疗器械系统或其他医疗器械（如呼吸机）中的一部分，本指导原则也适用于该部分。

依据中国器审中心网站公开文本整理

本指导原则不适用于超声雾化器、压缩式雾化器及采用外接气源或其他能量输入方式将药物雾化的器具(如由医院中心供气系统或其他经过压缩的氧气或医用气体作为气源的药物雾化器具)，也不适用于将网式雾化器液体容器部分作为独立注册单元申报的产品（但可以参照本指导原则进行要求)。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称的要求

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》，申请人应按照《医疗器械通用名称命名指导原则》中通用名称组成结构及要求确定产品名称，可参考使用的名称有“网式雾化器”、“微网雾化器”。

2.分类编码

按照《医疗器械分类目录》，该类产品属于08-05-07雾化设备/雾化装置，管理类别为第二类。

3.产品列表

若产品具有多个型号规格及包含在注册单元中的多种配件，应列表详述产品型号规格与各组成部分组合的对应情况。

4.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》，以产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围等作为依据进行综合判定及划分。

（1）主动网式雾化器和被动网式雾化器在产品的工作原理及结构组成上存在差异，应划分为不同注册单元。

（2）如果雾化装置的产雾原件不同于上述两种结构，例如具有两个振动网片（一个轴向振动，一个径向振动），也应划为不同注册单元。

（3）根据产品功能的差异，具有多个雾化率的网式雾化器与固定雾化率的网式雾化器划分为不同注册单元。

5.同一注册单元内检验典型性产品确定原则和实例

可以选取能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性的型号产品进行检验。选取的型号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的典型性。

采用相同结构雾化装置，但雾化装置的物理参数不同，如雾化网片材料、谐振频率、网孔数目，网孔尺寸不同则不应只选择其中一种参数的雾化器作为检验典型性产品；若雾化器产生的雾粒空气动力学特性不同，声称雾粒所能达到的部位或适应证不同，也不应只选择其中一种作为检验典型性产品。

（二）综述资料

1.结构及组成

应根据产品实际情况描述产品的结构及组成，不使用“主要”、“等”字进行描述。产品结构及组成可能的情况如下：

（1）产品由主机（含控制部分）、雾化装置（包含压电陶瓷、雾化网片及变幅杆（若有））、液体容器、电源适配器（若有）及吸入附件组成。产品的结构示意框图见图 1。

（2）吸入附件包含但不限于咬嘴、吸入面罩以及连接于液体容器和应用部分之间的延长管路（如有）、转接件（如有）、储雾罐（如有）等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（3）若产品与呼吸机或麻醉机等设备联合使用，应对联合使用情况进行描述，并提供研究资料。

（4）产品结构和组成描述的示例

如图 2 所示，该网式雾化器由主机、液体容器、电源适配器及吸入附件组成。其中主机包含控制部分，液体容器内装有雾化装置，主机与液体容器之间通过信号传输线连接，吸入附件包含咬嘴及吸入面罩。

如图 3 所示，该网式雾化器由主机、液体容器、吸入附件组成。其中主机包含控制部分及内部电源，液体容器装有雾化装置，主机与液体容器插接，通过触点保持电气连接，吸入附件包含咬嘴及吸入面罩。

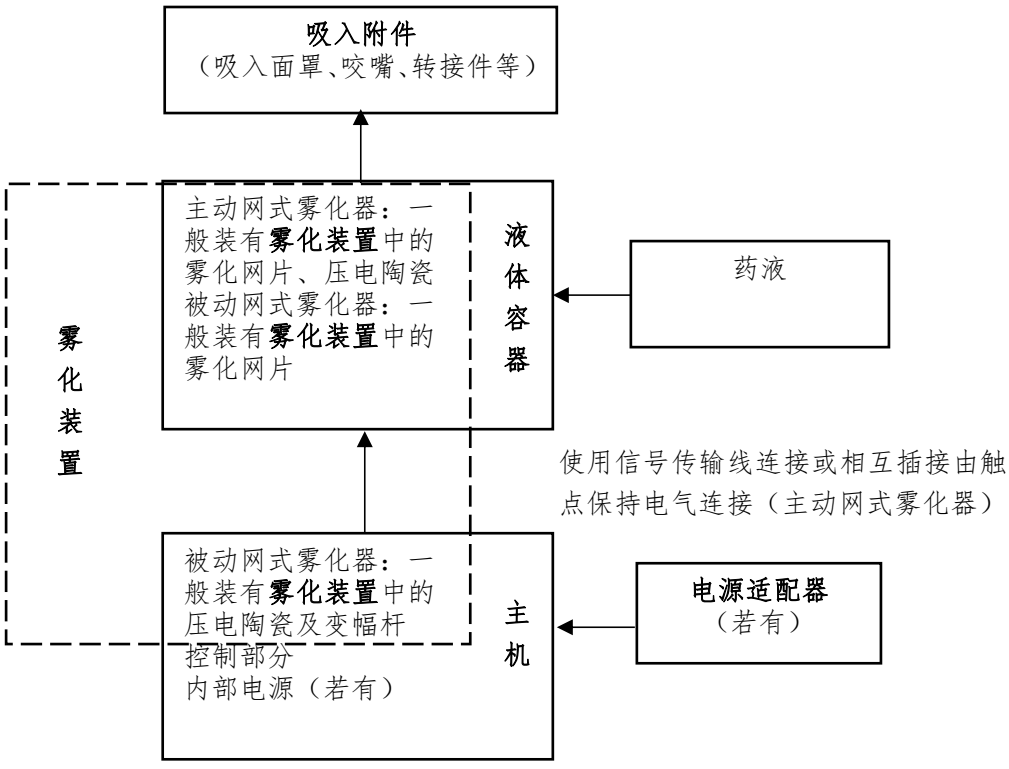


图 1



图 2



图 3

2.工作原理

申请人应根据产品实际情况详细描述产品工作原理及其技术实现。

对雾化装置的产雾原理、物理特性及结构尺寸进行描述，如明确雾化网片的材质、网孔的数目，网孔沿轴向切面的形状尺寸，网孔区域的面积，网片的整体尺寸，压电陶瓷的整体尺寸，变幅杆的尺寸等。若产品具有雾化率调节功能，应描述其技术实现方法。

依据中国器审中心网站公开文本整理

网式雾化器依照工作原理，一般分为主动网式和被动网式，示例如下：

（1）主动网式雾化器的雾化装置中带有网孔的雾化网片贴合有环状的压电陶瓷片，雾化网片可由金属材料制成也可由金属材料与高分子材料粘合而成。主机控制部分输出一定频率的电流及电压，当频率与雾化装置的谐振频率一致时，雾化网片随着压电陶瓷片进行简谐振动，将位于雾化网片一侧的药液经网孔挤到另一侧，形成气雾颗粒并喷出。示意见图 4。

（2）被动网式雾化器带有网孔的雾化网片在产生气雾颗粒时不主动振动，雾化装置中的压电陶瓷与变幅杆连接，主机控制部分输出一定频率的电流及电压，当频率与雾化装置（压电陶瓷与变幅杆）的谐振频率一致时，变幅杆的端面发生简谐振动，将位于变幅杆端面和带有网孔的雾化网片之间的药液经网孔挤到另一侧，形成气雾颗粒并喷出。示意见图 5。

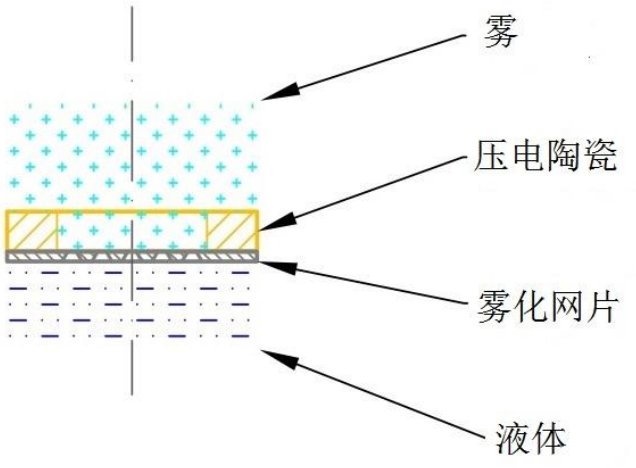


图 4

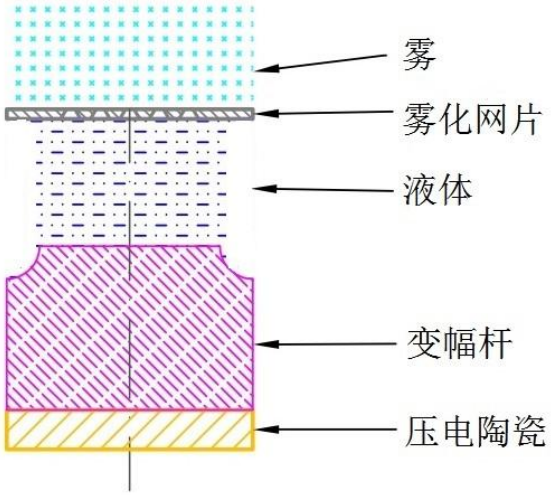


图 5

3.包装描述

应详述产品包装的有关信息，以及作为产品结构及组成部分的配件包装情况。应提供包括但不限于包装的材质、生产厂家、型号规格及所符合的标准等信息；对于无菌提供的产品配件，应当说明与灭菌方法相适应的初包装的信息，明确对直接接触产品包装的初始污染水平接受的程度；明确最小销售单元内包含的产品数量及其中每一独立产品或配件的包装形式；明确产品运输包装的形式及包含最小销售单元包装的数量。

必要时，可提供图示及照片进行说明。

4.产品的适用范围/预期用途

（1）预期用途

用于对液态药物进行雾化，供患者吸入治疗使用。

（2）适用人群

适用于需要雾化吸入治疗的患者。需明确雾化器终端释放的

依据中国器审中心网站公开文本整理

雾化颗粒粒径分布和中位粒径应与其声称雾粒所能达到的部位或适应证相一致。

5.禁忌证

申请人应对产品禁忌证进行研究，明确禁忌证，并在说明书中公布。

6.产品的不良事件历史记录

申请人应收集同类产品的不良事件资料，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。可以产品名称为方向开展医疗器械不良事件查询，通过在已选择的数据库的检索页面输入预期要进行查询的医疗器械产品名称。

（三）非临床资料

1.产品的风险管理资料

申请人应参照相关现行标准（YY/T 0316-2016 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》）中的要求，识别与医疗器械有关的危险（源）/危险情况，分析与评价所识别出的风险，控制这些风险并监视控制的有效性。风险分析资料编制要点包括：

（1）参考上述标准附录 C 进行医疗器械与安全有关特征问题的识别。

（2）参考上述标准附录 E 对设备在正常状态和单一故障状态下产品可预见的危险（源）和危险情况进行识别及分类归纳。

（3）参考上述标准附录 D，对识别出的危险进行半定量分析，根据规定的风险可接受准则，进行风险控制，公示安全信息与剩余风险，并对综合剩余风险的可接受性进行评价。需要注意的是，风险控制措施是否使产品的安全性在合理可接受的程度之内，所公示的安全信息及剩余风险应在说明书中完整公示，并与

说明书、标签中的警示信息、禁忌证等警示或特别说明内容相一致。

附件中给出了网式雾化器产品与安全有关特征问题的示例。由于不同产品的工作原理、结构组成、性能指标存在差异，所以示例中识别出的内容并不是全部，申请人还应根据产品特点识别其他风险并进行有效控制。

2.产品技术要求

申请人应根据产品的实际情况，在产品技术要求中明确产品的性能指标，产品可能涉及的基本性能指标及其检测方法如下：

2.1 激励频率：网式雾化器控制部分实际激励频率与标称频率的偏差应≤±10%。

2.2 标称雾化率

2.2.1 雾化器的雾化率应不小于标称值。

2.2.2 若多档雾化率可调，每一档的雾化率均应不小于对应档位的标称值。

2.2.3 若设备具有吸入附件（面罩、咬嘴）及延长管路，应将所有附件及延长管路搭配至最长路径，此时雾化率应不小于标称值。

2.2.4 应规定上述检测时雾化的溶液成分、温度和湿度。

2.3 应规定工作时液体容器内药液的温升，并在研究资料中说明确定该温升的理由，尤其应关注在液体容器最低装量及以下时的药液温升。

2.4 在工作位置，雾化器正常运行时的整机噪声≤50dB（A计权）。

2.5 雾粒空气动力学特性

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.5.1 若使用《粒度分析 激光衍射法》（GB/T 19077）规定的激光衍射法原理的设备检测，应公布雾粒的中位粒径，其误差应≤±25%；应公布≤5μm 雾粒直径的占比。

2.5.2 若使用《麻醉和呼吸设备 雾化系统和组件》（YY/T 1743）或《中华人民共和国药典》2020 年版 四部“吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法”中“吸入液体制剂”（装置 3）所述的级联撞击法原理的设备检测，应公布雾粒的质量中值空气动力学直径（MMAD）及几何标准差（GSD），MMAD 误差应≤±25%；应公布≤5μm 雾粒直径的占比。

2.5.3 若设备具有多档雾化率调节，则应公布每一档雾粒的中位粒径或 MMAD，误差应≤±25%；还应公布≤5μm 雾粒直径的占比。

2.5.4 若产品结构组成中具有吸入附件（面罩、咬嘴）及延长管路，应将所有附件及延长管路搭配至最长路径，此时的雾粒的中位粒径或 MMAD，误差应≤±25%；还应公布≤5μm 雾粒直径的占比。

2.5.5 应规定进行上述检测时雾化的溶液成分、温度和湿度。

2.6 残液量：应符合申请人的规定。

2.7 若雾化器具有定时功能，其控制时间与标称时间的偏差不大于 10%。

2.8 雾化器液体容器的刻度应准确，误差应不大于申请人规定的残液量体积。

2.9 雾化器的连续工作时间应不小于申请人的规定时间；在规定的连续工作时间内，雾化不应中断。

2.10 如果雾化器具有其他功能，如低液位提示、呼吸频率

的监测等，应在性能指标中提出，并在综述资料中对该功能的实现原理及触发控制条件等进行说明。

2.11 外观与结构：雾化器外观应整洁，色泽均匀，无伤痕、划痕、裂纹等缺陷。面板上的文字和标志应清晰可见；雾化器塑料件应无气泡、起泡、开裂、变形以及灌注物溢出现象；雾化器的控制和调节机构应安装牢固、可靠，紧固部位应无松动；雾化器的液体容器在正常使用条件下应无泄漏。

2.12 雾化器的电气安全性应符合《医用电气设备 第1部分：安全通用要求》（GB 9706.1）的要求，在产品技术要求附录A中列明产品主要安全特征。

2.13 雾化器的电磁兼容性应符合《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 0505）的要求。

2.14 若雾化器具有报警功能，则应列出报警功能、性能指标。报警功能应符合《医用电气设备 第1-8部分：安全通用要求 并列标准：通用要求 医用电气设备和医用电气系统中报警系统的测试和指南》（YY 0709）的要求。

2.15 环境试验：应根据产品特点，在产品技术要求中按《医用电器环境要求及试验方法》（GB/T 14710）规定气候环境和机械环境试验的组别，明确恢复时间、试验条件及检测项目，检验项目应能反映产品的环境性能。

2.16 无菌

雾化器的咬嘴、吸入面罩及延长连接件等若声称无菌，应明确无菌性能。如果是环氧乙烷灭菌，则应明确残留量（见以下第18条）要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.17 微生物限度

雾化器的咬嘴、吸入面罩及延长连接件等若在出厂前进行微生物控制，则应对微生物限度作出要求。

2.18 环氧乙烷残留量

若经环氧乙烷进行微生物控制，则应对环氧乙烷残留量指标按《医疗器械生物学评价 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量》（GB/T 16886.7）的要求进行规定。

2.19 化学性能：液体容器、咬嘴、吸入面罩及延长连接件等与药液接触的部件应满足以下化学性能的要求：

2.19.1 还原物质（易氧化物）：按照《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 14233.1）中还原物质（易氧化物）的试验方法，还原物质应符合申请人的规定；

2.19.2 酸碱度：按照上述标准中酸碱度的试验方法，酸碱度应符合申请人的规定；

2.19.3 不挥发物（蒸发残渣）：按照上述标准中蒸发残渣的试验方法，不挥发物应符合申请人的规定；

2.19.4 重金属含量：按照上述标准中部分重金属元素的试验方法，重金属总含量应符合申请人的规定，镉的含量应≤0.1μg/mL。

2.20 应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的要求，明确软件信息，应明确软件全部临床功能纲要。

2.21 若申报产品具备网络连接功能以进行电子数据交换或远程控制功能，应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求应在产品技术要求性能指标中明确数据接口、用户访

问控制的要求。

3.产品研究资料

3.1 性能指标研究

应详述产品的性能指标，即可进行客观判定的产品成品的功能性、安全性指标确定的依据及临床意义，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，应说明不采纳的条款及理由。

产品成品的性能指标见“2.产品技术要求的主要性能指标”所述内容。

如果产品具有可配合使用的其他配件，申请人应提出相应性能指标的要求。

3.2 检测方法研究

产品的检测方法需根据技术性能指标设定，检测方法需优先采用公认的或已颁布的标准检测方法，部分性能指标的检测方法可参考本指导原则“2.产品技术要求的研究”所述方法；若所用检测方法没有采用相关适宜标准的内容，则需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检测方法具有可操作性和可重现性，并提供方法适用性的确认资料，必要时可附相应图示进行说明。

3.2.1 应规定进行产品技术要求中标称雾化率、雾粒空气动力学特性研究所用溶液/混悬液的成分、浓度。所用溶液/混悬液成分、浓度不同，对结果均会造成影响。可采用相关标准（YY/T 1743 《麻醉和呼吸设备 雾化系统和组件》）中气雾颗粒输出、

依据中国器审中心网站公开文本整理

喷雾速率和颗粒尺寸的测试方法所述溶液进行研究。

3.2.2 应对产品技术要求中所载的无菌检测方法或微生物限度及控制菌检测方法的确定依据进行说明，如无菌检测按照中华人民共和国药典2020年版四部1101无菌检查法进行，微生物限度检测按照1105微生物限度检查法进行，控制菌按照1106控制菌检查法进行；是否根据样品的特点，建立并验证样品的微生物检测方法，并提供验证资料。

3.2.3 应对产品技术要求中所载化学检测浸提液的制备方法进行研究与验证，是否参照相关标准（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》）中检验液制备所述方法进行浸提液的制备；是否对环氧乙烷检测的样品制备及检测方法进行研究并验证，并提供检测方法验证的资料，检测方法应采用上述标准中气相色谱法；是否对化学指标的值进行研究，明确制定的依据及提供验证资料。

3.3 生物学特性研究

应对产品直接或间接与患者接触部件的材料进行描述，明确材料表征。参照《关于印发医疗器械生物学评价和审评指南的通知》及相关标准（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》）的要求，根据接触条件、接触性质、程度、频次和时间明确器械的类别及评价路径，对其进行生物相容性评价。生物相容性研究原则上不用原材料代替成品，若使用原材料代替成品进行生物相容性试验，宜对原材料使

用与成品相同的生产制造工艺及微生物控制方式处理后进行生物相容性试验。

3.4 灭菌/消毒工艺研究

3.4.1 对于出厂时已进行微生物控制且在初次使用前不需使用者进行微生物控制的产品组件，若其为无菌提供，则应经过一个经确认的过程使产品无菌，明确无菌保证水平（SAL）并提供灭菌过程的确认报告；若其非无菌提供，应明确微生物控制方法（工艺过程方法和控制参数），可参考相关标准（GB 15982 《医院消毒卫生标准》）对中度危险性医疗器材的要求，确定微生物限度的性能指标，并可参照《中国药典》2020 年版四部，规定对控制菌的要求。

3.4.2 若产品组件非一次性使用（一般包含出厂时已进行微生物控制的与未进行微生物控制的），则需要使用者在使用前或使用过程中进行消毒，若产品组件一次性使用但出厂前未进行微生物控制，则需要使用者在使用前进行消毒；应当明确推荐的消毒工艺（方法和参数），以及所推荐的消毒方法确定的依据，并提供消毒效果的验证资料。需要由使用者进行消毒的部件一般包括与患者直接接触的吸入装置、延长装置、药杯及主机等。

3.4.3 残留毒性研究

若所使用的微生物控制方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌或消毒，应明确残留物的信息及采取的处理工艺，并提供验证资

依据中国器审中心网站公开文本整理

料。若采用多种处理工艺，则应分别提供验证资料。

3.5 产品有效期和包装研究

3.5.1 参照《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》的要求进行使用期限的研究，并提供分析报告。

3.5.2 对产品有效期的确定可以分为主机与吸入附件两部分，分别对这两部分进行研究，以确定产品的使用期限及货架有效期。

网式雾化器中雾化装置为运动部件，属于设备中使用强度较大的组成部分。若吸入附件经过微生物控制后出厂，应详述其灭菌/消毒有效期，并提供验证资料。若吸入附件及液体容器可重复使用，则需对其使用次数/期限进行验证，并提供验证资料，验证过程中需要关注申请人推荐的清洗、消毒、拆卸、组装方式对使用次数/期限的影响。

3.5.3 包装及包装的完整性

出厂前已进行微生物控制的产品组成部分的包装，应明确与产品直接接触的内包装材料，以及与微生物控制手段的适应性，无菌提供的应明确内包装初始污染菌的可接受程度。可参考相关标准（YY/T 0681 《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准）对包装性能进行研究，并提供验证资料，验证内容至少包含包装的密封性能、剥离强度等指标。

对最小销售单元包装及运输包装进行跌落、堆码、运输等试

验，提供保持包装完整性的证据，以验证包装对贮存、运输中环境条件（例如：震动、振动、温度和湿度的波动）的适应性。

3.6 软件研究

网式雾化器所含医用软件一般为软件组件，应参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》的相关要求，提交软件描述文档。

如果产品具备网络连接功能以实现电子数据交换或远程控制功能，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，则应参照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求提交相应研究资料。

如果产品采用无创“移动计算终端”实现一项或多项医疗用途，如使用蓝牙与智能手机连接并由智能手机对雾化器进行控制的产品，则应参照《移动医疗器械注册技术审查指导原则》的要求提交相应的研究资料。

3.7 雾粒空气动力学特性研究

3.7.1 应提供证明雾化器终端释放雾粒的雾粒空气动力学特性与其声称的适应证相一致的研究资料。

3.7.2 雾化器将被雾化溶液或混悬液中有效药物输出的量及输出率这一指标在临床使用中极为重要，目前雾化器类产品性能指标中使用减重法进行测试的标称雾化率无法有效表征这一性能指标，宜采用《中华人民共和国药典》2020年版 四部，吸入制剂项下“4.吸入液体制剂”中“递送速率和递送总量”或相关标准（YY/T 1743 《麻醉和呼吸设备 雾化系统和组件》）中气雾颗粒

依据中国器审中心网站公开文本整理

输出和喷雾速率的测试方法等相同原理的方法对该项指标进行研究。

3.7.3 《中华人民共和国药典》及相关标准（YY/T 1743 《麻醉和呼吸设备 雾化系统和组件》）认为对雾粒空气动力学特性的研究应采用级联撞击法原理的设备，因其能较好解决颗粒液体蒸发对直接测定雾粒体积的影响，测量准确度较高。

因国内获证上市的雾化吸入药物品种较少，常见的有吸入性糖皮质激素（布地奈德、丙酸倍氯米松和丙酸氟替卡松）、短效 β2 受体激动剂（特布他林、沙丁胺醇）、短效胆碱 M 受体拮抗 剂（异丙托溴铵及其复方制剂）和黏液溶解剂（乙酰半胱氨酸）等，应提供对至少一种吸入性糖皮质激素、气管扩张剂及黏液溶解剂进行上述递送速率、递送总量及使用级联撞击法原理测试雾粒质量中值空气动力学直径（MMAD）的研究，并提供研究资料。若申报产品适用于儿童，则研究所用的吸入性糖皮质激素应使用布地奈德进行。

3.8 若声称雾化器可在多角度进行雾化，则应提供在规定向前后及左右最大倾斜角度下雾化器应能正常工作的研究资料；应提供使用可充电内部电源充满电后可工作的最长时间或可进行雾化治疗的次数的研究资料。

3.9 申请人需对液体容器、雾化装置与药液的相容性作出研究，并提供研究资料。

（四）临床评价资料

网式雾化器已列于免于临床评价医疗器械目录（《国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告》，位于目录中序号 405，分类编码为 08-05-07，申报产品与目录中产品描述相同

的应按照《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》的要求提交对比说明。

若无法证明申报产品与免于进行临床评价医疗器械目录所述产品具有基本等同性，则应进行临床评价。

（五）产品说明书和标签样稿

1.说明书和标签内容应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关标准（GB 9706.1 《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》及 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》等）的规定，需重点关注以下内容：

（1）产品技术要求的主要性能指标是否已在说明书中给出完整的说明；是否公示各雾化档位及连接状态的雾粒空气动力学特性，包括所使用检测方法及检测时雾化的溶液成分和温度、湿度。

（2）推荐使用的最大和最小药液承载量；使用时的最大倾斜角度；可以使用及限制使用的药物。明确本产品使用的环境、使用人群

（3）产品是否可以与呼吸机或麻醉机联合使用，若可以联合使用，则应有相关注意事项的提示。

（4）若所用附件采用 PVC 材料制造，应说明该产品的材料及其增塑剂成分（如 DEHP），并提示临床医护人员考虑其风险，建议临床医护人员对高风险人群使用替代产品；若产品中具有含天然橡胶胶乳的部件，则应进行明示。

（5）若雾化器使用一次性电池，应警告一段时间内不可能使用设备时必须取出这些电池；若配有可充电电池，应有如何安

依据中国器审中心网站公开文本整理

全使用和保养的说明，并说明电池充满电后可工作的最长时间或可进行雾化治疗的次数；若可以使用特殊电源供电、为内部电池充电或直接驱动设备，应规定其使用的外部电源需符合的要求。

（6）若与患者接触的附件及液体容器可重复使用，应公示其清洗、消毒方式；若该附件一次性使用则应描述相关标识及用后的产品处理情况等使用注意事项。

（7）若与患者接触的附件及液体容器仅限同一个人使用应描述其风险及处理方法；若多人使用应描述其风险及处理方法。

（8）明示可更换部件的更换方法，若带有雾化装置的液体容器可更换，应说明本机是否带有频率扫描功能，以使雾化装置准确工作在其谐振频率下。

（9）使用时雾化器的持握方式、空间方位，使用者身体的姿势及呼吸的方法；使用雾化器前不宜涂抹油性面膏，需清洁口腔分泌物和食物残渣，建议的进食和使用间隔，使用后及时清洗面部等提示信息。

（10）常见故障及排除方法，如雾化意外中断的处理方法。

（11）应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》要求在说明书中明示相关内容；《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》若适用，应满足其对说明书的要求。

（12）应公布前述产品技术要求中 2.5.1～2.5.4 中规定的雾粒分布曲线；应对药液接近耗尽时需调整雾化器使用角度及患者雾化姿势进行说明，若声称产品可在多个角度及姿势下进行雾化，则应对向前后及左右可以正常雾化的最大倾斜角度进行说明。

（13）使用不同于检测时的溶液、悬浮液或乳液的声明，特

别是悬浮液和/或高粘度溶液可以改变粒径分布曲线，其雾粒中位粒径或质量中值空气动力学直径（MMAD）、标称雾化率等指标会不同于制造商公开的值。

（14）与已获证的其他医疗器械配合使用时，若其可能改变产品的雾粒空气动力学特性，如配合较大容量的储雾罐使用，则应在说明书中做出提示。

2.设备外壳上应有铭牌（标签），铭牌内容除应符合相关标准（GB 9706.1 《医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求》及 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》）对设备外部标识的规定外，其内容至少应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》第十三条所述“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”，并在铭牌中明确“其他内容详见说明书”。

（六）质量管理体系文件

1.生产工艺过程及设备

可采用工艺流程图的方式明确产品生产加工工艺，对生产工艺过程进行详细描述，提供生产工艺参数，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，注明关键工序和特殊过程，并说明其过程控制点。明确生产过程中各种加工助剂（如液体容器、咬嘴、面罩及延长管等高分子材料制品所用塑化剂、脱模剂及粘合剂等）的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况及接受标准。如果使用环氧乙烷作为微生物控制方法，要同时明确灭菌/消毒参数及解吸附工艺参数。

明确生产设备的信息，包括微生物控制设备及环氧乙烷加速

依据中国器审中心网站公开文本整理

解吸附设备（如有）。

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。应明确各道工序所在的环境。若产品组件生产过程有净化要求的，应提供有资质的检测机构出具的环境检测报告（附平面布局图）。产品组件中无菌提供的部分，其生产环境应符合《医疗器械生产质量管理规范附录 无菌医疗器械》的要求。

3.质量控制相关的其他文件

申请人需根据具体审评要求，提交相关研究资料的原始记录，如有效期的研究、包装研究等。

三、参考文献

[1]GB 9706.1-2007,医用电气设备 第 1 部分：安全通用要求[S].

[2]GB 9706.1-2020,医用电气设备 第 1 部分：基本安全和基本性能的通用要求[S].

[3]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[S].

[4]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[S].

[5]GB/T 14710-2009,医用电器环境要求及试验方法[S].

[6]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[S].

[7]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[S].

[8]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[S].

[8]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[S].

[9]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[S].

[10]GB/T 19077-2016,粒度分析激光衍射法[S].

[11]YY 0109-2013,医用超声雾化器[S].

[12]YY/T 0313-2014,医用高分子产品 包装和制造商提供信息的要求[S].

[13]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[S].

[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[S].

[15]YY/T 0316-2016,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[16]YY/T 0664-2020,医疗器械软件 软件生存周期过程[S].

[17]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[S].

[18]YY/T 1040.1-2003,麻醉和呼吸设备 圆锥接头 第 1 部分：锥头与锥套[S].

[18]YY/T 1437-2016,医疗器械 YY/T0316 应用指南[S].

[19]YY/T 1743-2021,麻醉和呼吸设备 雾化系统和组件[S].

[20]YY 9706.102-2021,医用电气设备 第 1-2 部分：基本安全和基本性能的通用要求 并列标准：电磁兼容 要求和试验[S].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[21]中华人民共和国药典 2020 年版 四部[S].

[22]医用雾化器注册技术审查指导原则（2016 年修订版）（总局关于发布磁疗产品等 13 个医疗器械注册技术审查指导原则（2016 年修订版）的通告（2016 年第 22 号））[Z].

[23]Reviewer Guidance for Nebulizers, Metered Dose Inhalers, Spacers and Actuators.（OCTOBER 1993,Docket Number:FDA-2020-D-0957,Issued by:Center for Devices and Radiological Health）[Z].

[24]中华医学会呼吸病学分会《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》制定专家组.雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J].中华医学杂志,2016.96（34）:2696-2708.

[25]申昆玲,邓力,李云珠,等.糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识（2018 年修订版）[J].临床儿科志,2018.36（2）:95-107.

[26]中华医学会临床药学分会《雾化吸入疗法合理用药专家共识》编写组.雾化吸入疗法合理用药专家共识（ 2019 年版）[J].医药导报,2019.38（2）:135-146.

[27]成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家组.成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共识[J].中国呼吸与危重监护杂志，2012.11（2）:105-110.

四、编写单位

内蒙古自治区药品检查中心

附件

网式雾化器与安全有关特征问题的识别

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.1	医疗器械的预期用途是什么和怎样使用医疗器械 宜考虑的因素包括：	
	— 医疗器械的作用是与下列哪一项有关：	
	— 对疾病的诊断、预防、监护、治疗或缓解；	是
	— 对损伤或残疾的补偿，或	——
	— 生理结构的替代或改进，或妊娠控制。	——
	— 使用的适应症是什么（如患者群体）？	适用于雾化吸入治疗的患者
	— 医疗器械是否用于生命维持或生命支持？	——
	— 在医疗器械失效的情况下是否需要特殊的干预？	——
C.2.2	医疗器械是否预期植入	
	宜考虑的因素包括植入的位置、患者群体特征、年龄、体重、身体活动情况、植入物性能老化的影响、植入物预期的寿命和植入的可逆性	——
C.2.3	医疗器械是否预期和患者或其他人员接触	
	宜考虑的因素包括预期接触的性质,即表面接触、侵入式接触或植入以及每种接触的时间长短和频次。	雾化吸入面罩等直接与患者皮肤表面接触,咬嘴与口腔粘膜接触,短期、多次接触
C.2.4	在医疗器械中利用何种材料或组分，或与医疗器械共同使用或与其接触 宜考虑的因素包括	
	— 和有关物质的相容性；	药液
	— 与组织或体液的相容性；	与患者接触的部件
	— 与安全性有关的特征是否已知；	依据产品特性
	— 医疗器械的制造是否利用了动物源材料？	——

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.5	是否有能量给予患者或从患者身上获取 宜考虑的因素包括：	
	— 传递的能量类型；	——
	— 对其的控制、质量、数量、强度和持续时间；	——
	— 能量水平是否高于类似器械当前应用的能量水平。	——
C.2.6	是否有物质提供给患者或从患者身上提取 宜考虑的因素包括：	
	— 物质是供给还是提取；	供给药液
	— 是单一物质还是几种物质；	依据具体临床使用情况
	— 最大和最小传输速率及其控制。	依据产品特性
C.2.7	医疗器械是否处理生物材料以用于随后的再使用、输液/血或移植	
	宜考虑的因素包括处理的方式和处理的物质（如自动输液/血、透析、血液成分或细胞疗法处理）。	——
C.2.8	医疗器械是否以无菌形式提供或预期由使用者灭菌，或其他适用的微生物控制方法 宜考虑的因素包括：	
	— 医疗器械是预期一次性使用包装，还是重复使用包装；	根据产品的附件是否由制造商进行微生物控制
	— 贮存寿命的标示；	依据企业信息提供
	— 重复使用周期次数的限制；	依据企业信息提供
	— 产品灭菌方法；	若由制造商灭菌，应明示灭菌方法
	— 非制造商预期的其他灭菌方法的影响。	依据产品公示的信息提供
C.2.9	医疗器械是否预期由用户进行常规清洁和消毒	
	宜考虑的因素包括使用的清洁剂或消毒剂的类型和清洁周期次数的限制。医疗器械的设计可影响日常清洁和消毒的有效性。另外，宜考虑清洁剂或消毒剂对器械安全性和性能的影响。	依据产品公示的信息提供

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.10	医疗器械是否预期改善患者的环境 宜考虑的因素包括：	
	— 温度；	——
	— 湿度；	——
	— 大气成分；	——
	— 压力；	——
	— 光线。	——
C.2.11	是否进行测量？	
	宜考虑的因素包括测量变量和测量结果的准确度和精密度。	依据产品公示的信息
C.2.12	医疗器械是否进行分析处理？	
	宜考虑的因素包括医疗器械是否由输入或获得的数据显示结论、所采用的计算方法和置信限。宜特别注意数据和计算方法的非预期应用。	依据制产品公示的的信息,如移动医疗器械的要求是否适用
C.2.13	医疗器械是否预期和其他医疗器械、医药或其他医疗技术联合使用	
	宜考虑的因素包括识别可能涉及的任何其他医疗器械、医药或其他医疗技术和与其相互作用有关的潜在问题，以及患者是否遵从治疗。	本产品与药品联合使用,有可能与呼吸及麻醉系统联合使用
C.2.14	是否有不希望的能量或物质输出	
	宜考虑的与能量相关的因素包括噪声和振动、热、辐射（包括电离、非电离辐射和紫外/可见光/红外辐射）、接触温度、漏电流和电场或磁场。	可能会有漏电流、接触温度、电磁辐射、噪声等
	宜考虑的与物质相关的因素包括制造、清洁或试验中使用的物质，如果该物质残留在产品中具有不希望的生理效应。	使用环氧乙烷进行微生物控制的部件,应考虑残留量的风险;高分子材料残留的加工助剂带来的风险
	宜考虑的与物质相关的其他因素包括化学物质、废物和体液的排放。	——

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.15	医疗器械是否易受环境影响	
	宜考虑的因素包括操作、运输和贮存环境。这些因素包括光、温度、湿度、振动、泄漏、对电源和制冷供应变化的敏感性和电磁干扰。	使用时受电磁干扰，贮存及运输时受到光、温度、湿度、振动、电源变化的影响
C.2.16	医疗器械是否影响环境 宜考虑的因素包括：	
	— 对能源和致冷供应的影响；	——
	— 毒性物质的散发；	——
	— 电磁干扰的产生。	可能
C.2.17	医疗器械是否有基本的消耗品或附件	
	宜考虑的因素包括消耗品或附件的规范以及对使用者选择它们的任何限制。	液体容器、吸入附件等
C.2.18	是否需要维护和校准 宜考虑的因素包括：	
	— 维护或校准是否由操作者或使用者或专门人员来进行？	依据产品实际情况
	— 是否需要专门的物质或设备来进行适当的维护或校准？	依据产品实际情况
C.2.19	医疗器械是否有软件？	
	宜考虑的因素包括软件是否预期要由使用者或操作者或专家进行安装、验证、修改或更换。	有软件组件
C.2.20	医疗器械是否有贮存寿命限制	
	宜考虑的因素包括标记或指示和到期时对医疗器械的处置。	有，由制造商进行微生物控制的部件应考虑贮存有效期
C.2.21	是否有延时或长期使用效应	
	宜考虑的因素包括人机工程学和累积的效应。其示例可包括含盐流体泵有随着时间推移的腐蚀、机械疲劳、皮带和附件松动、振动效应、标签磨损或脱落、长期材料降解。	有，依据产品实际情况

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.22	医疗器械承受何种机械力	
	宜考虑的因素包括医疗器械承受的力是否在使用者的控制之下，或者由和其他人员的相互作用来控制。	——
C.2.23	什么决定医疗器械的寿命	
	宜考虑的因素包括老化和电池耗尽。	设备老化、清洗、消毒对设备寿命的影响,电池老化导致的使用时间缩短
C.2.24	医疗器械是否预期一次性使用	
	宜考虑的因素包括：器械使用后是否自毁？器械已使用过是否显而易见？	部分配件可能一次性使用,依据产品实际情况
C.2.25	医疗器械是否需要安全地退出运行或处置	
	宜考虑的因素包括医疗器械自身处置时产生的废物。例如医疗器械是否含有毒性或有害材料，或材料可再循环使用。	需要
C.2.26	医疗器械的安装或使用是否要求专门的培训或专门的技能	
	宜考虑的因素包括医疗器械的新颖性，以及医疗器械安装人员的合适的技能和培训。	依据产品实际情况
C.2.27	如何提供安全使用信息 宜考虑的因素包括：	
	— 信息是否由制造商直接提供给最终使用者或涉及的第三方参加者，如安装者、护理者、医疗卫生保健专家或药剂师，他们是否需要进行培训；	依据产品实际情况
	— 试运行和向最终使用者的交付，以及是否很可能/可能由不具备必要技能的人员来安装；	依据产品实际情况
	— 基于医疗器械的预期寿命，是否要求对操作者或服务人员进行再培训或再鉴定。	依据产品实际情况
C.2.28	是否需要建立或引入新的制造过程	
	宜考虑的因素包括新技术或新的生产规模。	依据产品实际情况

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.29	医疗器械的成功使用，是否关键取决于认为因素，例如用户接口	
C.2.29.1	用户接口设计特性是否可能促成使用错误	
	宜考虑的因素是可能促成使用错误的用户接口设计特性。接口设计特性的示例包括：控制器和指示器、所使用的符号、人机工程学特性、物理设计和布局、操作层级、驱动装置的软件菜单、警示的可视性、报警的可听性、色标编码的标准化。可用性的附加指南见 IEC 60601-1-6[25]，报警的附加指南见 IEC 60601-1-8[26]	依据产品实际情况
C.2.29.2	医疗器械是否在因分散注意力而导致使用错误的环境中使用 宜考虑的因素包括：	
	— 使用错误的后果；	雾化量和雾化时间不符合临床治疗需求;使用雾化器无法兼容的药物进行雾化;雾粒空气动力学特性不符合临床治疗需求
	— 分散注意力的情况是否常见；	依据产品实际情况
	— 使用者是否可能受到不常见的分散注意力情况的干扰。	依据产品实际情况
C.2.29.3	医疗器械是否有连接部分或附件	
	宜考虑的因素包括错误连接的可能性、与其他的产品连接方式的相似性、连接力、对连接完整性的反馈以及过紧和过松的连接。	有,依据产品实际情况
C.2.29.4	医疗器械是否有控制接口	
	宜考虑的因素包括间隔、编码、分组、图形显示、反馈模式、出错、疏忽、控制差别、可视性、启动或变换的方向、控制是连续的还是断续的以及设置或动作的可逆性。	依据产品实际情况

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.29.5	医疗器械是否显示信息	
	宜考虑的因素包括在不同环境下的可视性、方向性、使用者的视力、视野和透视、和显示信息的清晰度、单位、色标编码以及关键信息的可达性。	可能会有性能显示部分 依据产品实际情况
C.2.29.6	医疗器械是否由菜单控制	
	宜考虑的因素包括层次的复杂性和数量、状态认知、位置设置、导航方法、每一动作的步骤数、顺序的明确性和存储问题，和可访问性相关的控制功能的重要性以及偏离规定的操作程序的影响。	依据产品实际情况
C.2.29.7	医疗器械是否由具有特殊需要的人使用	
	宜考虑的因素包括用户、用户的精神和体能、技能和培训、人机工程学方面、使用环境、安装要求和患者控制或影响医疗器械使用的能力。对于有特殊需求的使用者，如残障人士、老人和儿童宜给予特别的关注。为能使用医疗器械，他们的特殊需要可能包括另一个人的帮助，医疗器械是否预期由具有各种技能和文化背景的人员使用。	有可能由特殊需求的使用者
C.2.29.8	用户界面能否用于启动使用者动作	
	宜考虑的因素包括：使用者启动了一个已准备的动作进入一个受控的运行模式的可能性，这种可能性增大了患者的风险，是否会引起使用者的注意。	是,由使用者启动
C.2.30	医疗器械是否使用报警系统	
	宜考虑的因素是错误报警、不报警、报警系统断开、不可靠的远程报警系统的风险和医务人员理解报警系统如何工作的可能性。IEC 60601-1-8[26]给出了报警系统的指南。	依据产品实际情况
C.2.31	医疗器械可能以什么方式被故意地误用	
	宜考虑的因素是连接器的不正确使用、丧失安全特性或报警不能工作、忽视制造商推荐的维护。	可能存在
C.2.32	医疗器械是否持有患者护理的关键数据	
	宜考虑的因素包括数据被修改或被破坏的后果。	依据产品实际情况

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准条款	现行相关标准（YY/T 0316—2016 附录C）内容	与安全有关特征问题的识别
C.2.33	医疗器械是否预期为移动式或便携式	
	宜考虑的因素是必要的把手、手柄、轮子、制动、机械稳定性和耐久性。	多为便携式
C.2.34	医疗器械的使用是否依赖于基本性能	
	宜考虑的因素例如是生命支持器械的输出特征或报警的运行。有关医用电气设备和医用电气系统的基本性能的讨论见 IEC 60601-1[23]。	依赖于产品的基本性能,比如雾粒空气动力学特性、对药业的递送能力等

附件 1

荧光免疫层析分析仪注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对荧光免疫层析分析仪（以下简称荧光分析仪）注册附件

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。

本指导原则是对荧光分析仪的一般要求，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。

本指导原则是供注册申请人和技术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荧光免疫层析试剂卡反应区条带的荧光强度对人体样本中待测物进行定量检测的仪器。产品管理类别：II类，分类编码：22-04-03。

本指导原则不适用于其他标记方法进行快速免疫测定的仪

依据中国器审中心网站公开文本整理

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附件照执行。

注：目前人体样本主要指血液、尿液样本等。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称要求

建议统一将产品名称命名为荧光免疫层析分析仪，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。

2.产品的结构和组成

荧光分析仪一般由主机（包括光电检测模块、扫描模块、数据处理模块、液晶显示模块、外壳等）、信息采集模块（如：二维条码扫描器，IC 芯片读取器等）、电源、随机软件等部分组成。如为全自动仪器，还应包括加样模块、反应模块、温育温控模块、清洗模块等中的一种或几种组成。

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。

3.注册单元划分的原则和实例

荧光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。

3.1 不同的信号采集原理应考虑归入不同的注册单元，如超

低温光电耦合（CCD）、互补金属氧化物半导体（CMOS）、光电二极管（PDT）、光电倍增管（PMT）；

3.2 不同自动化程度应考虑归入不同的注册单元，如全自动、半自动。

（二）综述资料

1.产品工作原理/作用机理

免疫层析分析是结合了抗原抗体特异性免疫反应和色谱层析技术的一种膜分析方法。荧光免疫层析分析是以荧光物质作为示踪物，标记抗原或抗体与待测物进行免疫反应，测定最终产物的荧光强度从而得出待测物浓度的分析技术，荧光标记物主要包括荧光素、量子点、上转换纳米粒子等。荧光分析仪是对荧光标记的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荧光信号转为光电信号，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。

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类型进行描述，并写明申报产品区别于其他同类产品的特征。

2.产品的适用范围/预期用途/禁忌证

2.1 适用范围

建议采用以下形式描述：与××标记的荧光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。××标记应当依据配套试剂的荧光标记物类型描述，如荧光素、量子点或上

依据中国器审中心网站公开文本整理

转换纳米粒子；样本一般指血液、尿液等临床分析常见的样本类型，应根据研究资料的具体结果明确写明申报产品适用的样本类型。如可检测多种样本类型，可写为人体样本。

如仪器与配套试剂为封闭系统，可写明配套试剂生产企业，例如“与本公司生产的××标记的荧光免疫层析试剂配套使用，用于……”。

2.2 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℃。

2.3 禁忌证

目前尚无研究资料或研究结果表明此产品的禁忌证。

3.产品的不良事件历史记录

不良事件表现包括质控不在控、检测结果偏高或偏低、仪器故障（黑屏、工作中突然停止、提示故障不出结果）等。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

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》和YY/T 1406.1《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的有关要求》（该标准作为YY/T 0316的补充）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。

1.1 产品的主要危险（源）

荧光分析仪的主要危险（源）大致可包括五个方面，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）、软件危险（源）。

1.1.1 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。

1.1.2 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）。

1.1.3 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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

1.1.4 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）。

1.1.5 软件危险（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。

1.2 可参考的附录

与产品有关的安全特征判定可参考 YY/T 0316 的附录 C。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。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。针对体外诊断设备的附加风险管理内容，可参考 YY/T 0316 的附录 H。软件相关的潜在隐患可参考 YY/T1406.1 的附录 C。

2.产品技术要求及检验报告

2.1 产品技术要求

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。

2.1.1 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）。

2.1.2 性能指标

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。采用质控条

依据中国器审中心网站公开文本整理

评价仪器的重复性、线性、通道一致性（如适用）、稳定性等指标，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。

性能指标、检验方法可参考 YY/T 1792《荧光免疫层析分析仪》，至少包括正常工作条件、外观、准确度、重复性、线性、通道一致性（如适用）、稳定性、功能、电气安全、电磁兼容、网络安全等内容。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。

正常工作环境以产品标称为准,但需经相应环境试验验证。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。

原则上重复性、线性、通道一致性（如适用）、稳定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。

重复性、线性、通道一致性（如适用）、稳定性试验方法中如采用质控条进行验证，应在技术要求附录中说明质控条的制备、赋值、使用、保存方法。

如产品有额外模块实现额外功能，应增加相应评价指标要求。如为全自动仪器，应考虑对加样装置的功能性指标要求：加样准确度和重复性、样品携带污染率（如适用）等。如有加热模块，应符合 GB 4793.6 的要求。

2.2 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：

2.2.1 覆盖按最不利的原则确定，不能覆盖的差异性应分别检测。

2.2.2 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。

2.2.3 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。

3.研究资料

3.1 产品性能研究

3.1.1 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）、扫描模块（运行稳定性、检测稳定性、通道一致性）、数据处理模块（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。如适用，提供电池供电电量不同对产品影响的研究资料。

整机性能研究资料：应针对产品设计要求，研究申报产品的各项性能指标的最优性能以验证各项性能指标能否达到设计预期。如准确度、重复性、线性、通道一致性（如适用）、稳定性等。

3.1.2 申报产品临床项目分析性能的研究资料

依据中国器审中心网站公开文本整理

建议申请人根据配套检测试剂分析性能评估的基础研究结果，结合适用范围，综合考虑申报产品的分析方法、可检测的被分析物情况及检测项目类型，按照对申报产品评价最不利原则，选取代表性的临床项目，采用临床样本进行研究。代表性项目的选择应同时说明选择依据，研究资料应结合配套试剂，对主要性能进行系统性评估。

3.1.3 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 4793.6（如适用）、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。申请人应对上述项目进行研究，按照法规要求提交相应的检测报告。

3.1.4 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。申请人应对上述项目进行研究，按照法规要求提交相应的检测报告。

3.2 产品有效期和包装研究

3.2.1 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。

有关产品有效期研究资料的详细内容，建议按照《有源医疗

器械使用期限注册技术审查指导原则》的要求进行编写。

3.2.2 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。

3.3 软件研究

3.3.1 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。

3.3.2 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。

3.3.3 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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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》。

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。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。

未完全符合《免于临床评价医疗器械目录》要求的“荧光免疫分析仪器”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。

（五）产品说明书和标签样稿

1.产品说明书

产品说明书应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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（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 禁忌证、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

荧光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。

（六）质量管理体系文件

确保产品和质量管理体系符合性的具体要求。

1.产品生产制造相关要求

1.1 生产工艺过程及过程控制点

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

1.2 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。

三、参考文献

[1]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[S].

[2]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

[3]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[S].

[4]GB 4943.1,信息技术设备 安全 第 1 部分:通用要求[S].

[5]GB/T 14710,医用电器环境要求及试验方法[S].

[6]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[S].

[7]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[S].

[8]GB/T 29791.1,体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 第 1 部分：术语、定义和通用要求[S].

[9]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[S].

[10]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[S].

[11]YY/T 0316,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[12]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[S].

[13]YY/T 0664,医疗器械软件 软件生存周期过程[S].

[14]YY/T 1406.1,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[S].

[15]YY/T 1441,体外诊断医疗器械性能评估通用要求[S].

[16]YY/T 1792,荧光免疫层析分析仪[S].

四、编写单位

北京市医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 5

漏斗胸成形系统产品注册审查指导原则

本指导原则旨在为注册申请人进行漏斗胸成形系统的注册申报提供技术指导，同时也为技术审评部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则系对漏斗胸成形系统注册申报资料的一般要求，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技术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。需在遵循相关法规和强制性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

漏斗胸是一种常见的胸壁畸形，表现为胸骨中下部向后凹陷畸形，同时附着于凹陷部胸骨的两侧肋骨随之下陷弯曲，呈漏斗状。漏斗胸成形系统作为骨科植入性医疗器械，是治疗漏斗胸畸形的主要手段之一，其安全性和有效性直接影响漏斗胸的治疗效果。

本指导原则涵盖的漏斗胸成形系统（分类编码为13-11-02）适用于漏斗胸的胸肋骨畸形成形术内固定，通常由外科植入物用金属材料制成，包括纯钛、钛合金或不锈钢等材料制成。漏斗胸成形系统由肋骨成形板、胸骨板、矫形板（下文特指用于Nuss手术等微创术式）、固定片、固定杆、螺钉、螺帽、铰链、捆扎丝等固定装置部件组成，本指导原则不适用特殊设计及创新设计的产品，如增材制造工艺、定制式或患者匹配的个性化产品等。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称的要求

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，或以产品结构及组成、临床预期用途、适用部位为依据命名，需符合《医疗器械通用名称命名规则》等相关法规的要求。本产品名称的核心词为“漏斗胸成形系统”。

2.产品的结构和组成

漏斗胸成形系统产品的结构和组成包括但不限于所含组件描述、选用材料及符合标准、材料牌号信息、表面处理方式、交付状态及有效期信息。

3.注册单元的划分

漏斗胸成形系统的注册单元划分需遵循《医疗器械注册单元划分指导原则》。主要原理和材质不同的产品需划分为不同的注册单元。不同材质的漏斗胸成形系统中的同类组件（如不同材质的矫形板）需作为不同的注册单元申报，但作为同一系统内配合使用的、材质确定且唯一的组件，可作为同一注册单元申报，如

螺钉（钛合金）和矫形板（纯钛），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。微创与开放术式的产品可作为同一注册单元。

（二）综述资料

1.产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符，并需与临床评价资料结论一致。

1.1 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。宜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，例如年龄、漏斗胸指数、脊柱侧弯、胸廓对称性、胸骨旋转程度和胸壁顺应性等畸形评价指标、原发/复发漏斗胸选择各型号规格的依据、骨骼成熟度选择等。

1.2 禁忌证（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，例如心肺功能的受损情况和心理健康状态、先天性心脏病等伴发疾病等。

2.需对产品进行全面的器械和操作原理描述。

2.1 提供产品各型号规格的划分原则。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别，需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成（或配置）、临床功能、产品特征（包括植入后解剖适配图包括矫形板植入数量等）、性能指标等方面加以描述。

2.2 提供产品各型号、各组件、各关键部位（如矫形板、固定片、固定杆配合位置，肋骨成形板及胸骨板的各种孔型、螺钉的头部及螺纹部分等）及组合系统的结构图。

2.3 提供产品各组件的材料牌号及其符合的国家标准、行业

标准、国际标准，其中材料牌号的描述需与其符合的标准一致。进口产品的材料牌号及其符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书等文件批准的范围，且需符合我国相关国家标准和/或行业标准的要求。

2.4 提供各组件长度、宽度、厚度具体标称值及公差。

2.5 提供肋/胸骨板螺钉孔孔径的具体标称值及公差，板长度、宽度、厚度、弧度、角度等具体标称值，板螺钉孔的孔数（不包含导针孔）。

2.6 提供螺钉直径的具体标称值及公差，螺钉长度的具体标称值。

2.7 提供产品工作原理/作用机理。

2.8 提供产品结构及关键尺寸的设计依据。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》、《医疗器械安全和性能基本原则》，充分识别漏斗胸成形系统的设计、原材料、生产加工、包装、灭菌（若涉及）、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征，从能量危险（源）（若涉及）、生物学危险（源）、环境危险（源）、有关使用的危险（源）、因功能失效、老化及存储不当引起的危险（源）等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。

提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺风险管理计划已被适当地实施，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。漏斗胸成形系统产品不良事件的

类型包括但不限于：患者过敏、成形板/矫形板移位、成形板/矫形板断裂、螺钉断裂，螺钉脱出或螺钉松动，螺钉与配合用手术工具的不匹配，螺钉在植入过程中发生弯曲、变形、螺纹损坏，金属螺钉腐蚀，板的疲劳断裂等。

风险管理报告需包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，至少包括产品安全特征清单、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（源）成因分析））、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。

风险管理报告可参照本指导原则附录《漏斗胸成形系统产品风险管理资料要求》进行编制。

2.物理和机械性能研究

根据产品特性，开展物理和机械性能验证，选择适用的项目进行验证，包括但不限于如下研究项目：金属肋/胸骨板静态弯曲性能和弯曲疲劳性能（如适用）；金属螺钉断裂扭转性能，轴向拔出性能，旋入性能、旋出性能（如适用）和自攻性能（如适用）；矫形板弯曲屈服、弯曲极限载荷、动态弯曲疲劳；固定装置（固定板、螺帽、铰链、捆扎丝等）对矫形板的固定强度、固定装置抗牵张强度、组件间锁合强度；矫形系统整体力学强度（仿肋间隙固定模式的模拟骨工装，失效模式是脱位内翻）；在同类已上市产品临床使用中发现连接组件之间可能由于发生微动腐蚀而导致金属材料损失或组件连接失效，建议对连接组件之间的磨损进行评价，特别是不同材料连接组件的组合使用形式下。建议提供其微动腐蚀的研究资料，尤其连接组件之间（如捆扎丝与

矫形板之间）的磨损及金属配合部件接触区域。

建议开展人因设计研究，从人体工程学角度对产品进行分析。根据产品临床使用时的受力情况，设计相应力学试验以评价其静态和动态力学性能（如适用）。可参考 YY/T 0342《外科植入物接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》，包括出厂时是直型的矫形板；对于不满足 YY/T 0342 的产品，可参考 ASTM F382 中增加延长板桥接方式的四点弯曲性能测试方法；可采用三点弯曲性能测试方法；亦可设计截骨矫形模型，将产品仿临床预期使用在模型上进行固定，采用适用的试验方法评价产品的整体力学性能;或通过充分的工程原理论证其力学性能可由其他试验结果体现。对于不符合 YY/T 0342《外科植入物接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》规定的矫形板（如预弯矫形板）、肋骨成形板、直形板和髓内板等，建议根据产品临床使用时的受力情况及患者体内预期植入期限，设计相应力学试验以评价其静态和动态力学性能（如适用），如采用三点弯曲性能测试方法评价其力学性能等，或参考 YY/T 0857 的椎体切除模型，进行静态与动态弯曲性能测试；亦可设计漏斗胸凹陷受力模型，将矫形板及相关固定装置仿临床预期使用在受力模型上进行固定后，采用悬臂梁试验方法评价内固定系统的整体力学性能。测试方法中的加载载荷、弯曲力矩、加载速率、频率、力臂、跨距/间距、循环周期等，以及失效模式和测试接受标准，需提供呼吸、咳嗽、胸廓运动、植入时间（例如矫形板一般植入 2 年以上）等相应的临床或生物力学文献作为依据。

产品物理和机械性能验证报告至少需包括验证目的、验证样品的规格型号及选择依据、验证样本数量及其确定依据、验证项

目及其接受标准、试验方法、验证结果及数据分析、偏差分析（如有）以及验证结论。

3.化学/材料表征

提供产品各组成部分的材料牌号及其符合的国家标准、行业标准、国际标准，提供材料成分测试结果或材质单。明示产品表面处理情况，因非多孔结构，可按照机加工产品后处理工艺进行抛光处理，保证产品表面粗糙度。对于表面经着色阳极氧化处理的产品，需通过表面元素分析法验证其氧化层未引入与基体材料不一致的新元素，若存在与基体材料不一致的新元素时，申请人需进行工艺验证并给出合理解释，如申请人无法进行合理解释，需按照 GB/T 16886.1 的要求进行生物安全性能评价；对于经黑灰色阳极氧化处理的产品，需通过表面元素分析法验证其氧化层元素组成，并结合氧化电解液成分提供表面残留元素的确定依据。

4.生物学特性研究

4.1 预期与人体接触的部分，均需要根据 GB/T16886.1 标准进行生物学评价，必要时根据 GB/T16886 系列标准进行生物学试验。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、骨植入。

4.2 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的通知》中相关要求。符合 YY 0341 附录 B 相关标准的材料，可豁免生物学试验。

4.3 对于表面经阳极氧化处理的外科植入物用钛及钛合金产品，其生物学评价至少包括细胞毒性。对于表面残留除基体元素之外的其他元素的着色阳极氧化产品，申请人需进行工艺验证并

给出合理解释，如无法进行合理解释，需按照 GB/T16886.1 的要求进行生物学评价。

5.灭菌研究

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）。漏斗胸成形系统的无菌保证水平（SAL）需达到 10^{-6}。

5.1 使用者灭菌

对于非灭菌包装交付产品，需提供证明包装能减少产品受到微生物污染风险的研究资料，明确非灭菌产品推荐采用的灭菌方法，并提供非灭菌包装产品推荐灭菌工艺验证报告。

5.2 生产企业灭菌

对于灭菌包装交付产品，需提供灭菌工艺验证报告。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，报告内容需符合 GB 18279《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准的要求。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《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准等标准的规定。

5.3 残留毒性

若灭菌使用的方法涉及灭菌剂或灭菌产物残留，需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。

6.动物试验

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》确定是否需要在活体动物上进行动物试验。如需要，建议按照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：

试验设计、实施质量保证》进行，需关注动物模型建立的科学性和合理性，以及对临床的借鉴意义。为保证动物试验的规范性，建议在符合相关规定和标准要求的实验室开展动物试验。

7.稳定性研究

7.1 货架有效期

注册申请人需参照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》提供产品货架有效期的验证资料，证明在货架有效期内，在生产企业规定的运输贮存条件下，产品可保持性能功能满足使用要求。医疗器械货架有效期的验证试验通常可包括加速稳定性试验、实时稳定性试验等，需根据医疗器械产品特性选择验证方式。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测试项目、测试方法及判定标准。鉴于本指导原则涵盖的产品为金属材料（可降解金属材料除外）制成，在已充分评价其制造材料物理和机械性能随时间变化具有稳定性的前提下，测试项目仅需评估产品包装随时间老化的相关性能，进行包装系统性能稳定性的验证测试。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，应以实时稳定性试验结果为准。

7.2 运输稳定性

注册申请人需提交运输稳定性和包装研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下，运输过程中的环境条件（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。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。可采用包装封口

完整性检测用于替代无菌检测。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。

8.MR 兼容性测试

产品植入后，预期在 MR 环境中使用，以检查术后胸腔内软组织及脏器的情况，因此，建议开展 MR 兼容性的相关验证，根据 YY/T 0987 系列标准或 ASTM F2213、ASTM F2052 和 ASTM F2119 和 ASTM F2182 等标准，对产品在磁共振环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行测试，并提供完整的测试报告。需根据测试报告的内容，列出 MR 试验设备、磁场强度、特定吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，将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 MR 兼容性的相关评价，需重点明确该产品尚未在 MR 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，提示其存在的术后检查风险，由临床医生与医疗机构综合判断临床使用风险的可控性。

9.钛及钛合金阳极氧化膜的相关性能研究

对于表面经阳极氧化处理的产品需按照 YY/T1615 对钛及钛合金阳极氧化膜的相关性能进行研究，例如经黑灰色阳极氧化处理的产品其黑灰色氧化膜相关性能包括膜厚、开路电位、抗划痕性、硬度、表面元素定性分析、细胞毒性等。

10.产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求需按照《医疗器械产品技术要求编写指导原

则》进行编写。注册申请人需根据产品的特点，制定产品技术要求的内容。产品技术要求中试验方法需依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或经过验证。申请人需提供产品技术要求的研究和编制说明。申请人需结合产品的临床适用部位的解剖结构、固定方式以及临床使用得到公认的已上市同品种产品的数据等，提供申报产品关键尺寸参数及力学性能指标可接受限值的确定依据，需与相应的产品研究资料保持一致。

由于同一注册单元中存在多种型号和/或规格，需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，逐型号规格进行说明。

10.1 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。需包含以下产品相关信息：

10.1.1 明示产品的组成、各组成部分的材料牌号及其符合的国家标准、行业标准、国际标准。

10.1.2 提供各型号产品的结构图并标识特征参数。

10.1.3 提供产品关键尺寸信息。包括但不限于板的螺孔孔径的具体标称值及公差，板长度、宽度、厚度、弧度、角度的具体标称值。

10.1.4 提供板孔型的俯视图和剖面图。

10.2 性能指标

10.2.1 产品的化学成分、显微组织、晶粒度。

10.2.2 不锈钢产品的耐腐蚀性能。

10.2.3 产品的表面质量，包括外观、表面缺陷和表面粗糙度。

10.2.4 产品重要部位尺寸和公差，需对产品重要部位尺寸和

公差制定相关要求并于研究资料中提供其确定依据。对于弧度与角度，需明确测试基准。

10.2.5 产品的力学性能，如：

硬度，一般使用维氏硬度。

板的弯曲强度和等效弯曲刚度，可参考 YY/T 0342《外科植入物接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》对产品进行测试，获得其弯曲屈服载荷和弯曲极限载荷。对于符合 YY/T 0342《外科植入物接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》规定的金属肋骨/胸骨/矫形板，需规定其弯曲强度和等效弯曲刚度。对于不符合 YY/T 0342 标准规定的金属肋骨/胸骨/矫形板，需在产品技术要求中明示不符合 YY/T 0342 检测要求的参数信息,可采用三点弯曲测试方法，或注明采用的其它测试方法。

金属螺钉最大扭矩和最大断裂扭转角、轴向拔出力、旋入扭矩和旋出扭矩、自攻力（如适用，具有自攻性能的螺钉），鉴于金属螺钉的螺纹型式（深螺纹、浅螺纹、对称螺纹、不对称螺纹等）及螺纹尺寸，螺钉顶径、底径，表面处理方式，切削刃设计及尺寸等会影响金属螺钉的断裂扭转、轴向拔出、旋动、自攻性能，建议在进行金属螺钉力学性能指标制定时充分考虑各项力学性能的影响因素，制定合理可接受的性能指标要求。

固定装置（固定板、螺帽、铰链、捆扎丝等）对矫形板的固定强度、固定装置抗牵张强度、组件间锁合强度等。

10.2.6 产品各部件之间的配合性能。

10.2.7 灭菌产品的无菌性能。

10.2.8 若灭菌使用的方法涉及出现残留，需对允许的残留量

进行规定，如采用环氧乙烷灭菌的产品的环氧乙烷残留量的要求。

10.2.9 阳极氧化产品的表面元素定性分析。

10.3 检验方法

产品的检验方法需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（可参考本指导原则参考文献中引用的相关标准）；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，文本较大时以附录形式提供。对于不符合 YY/T 0342 标准规定的肋骨成形板、直形板和髓内板等，可建立三点弯曲模型或参考 YY/T 0857 的椎体切除模型，进行静态性能测试，测试方法中的加载载荷、弯曲力矩、加载速率、力臂、跨距/间距等，以及失效模式和测试接受标准，均需提供呼吸、咳嗽、胸廓运动等相应的临床或生物力学文献作为依据。

10.4 附录

若产品型号规格繁多，结构图示复杂，则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型号规格列表。

11.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，并提供典型性检验样品的确定依据。在同一注册单元内典型性产品的选择因素举例如下：

11.1 关键设计参数不同的型号规格宜分别进行注册检验，如最大最小尺寸的产品；

11.2 有限元分析或导引测试表明力学性能差异较大的型号或规格宜分别进行检验；

11.3 在不同的测试项目上可以有不同的典型性样品；

11.4 矫形板及固定装置各组件需分别进行注册检验；

11.5 着色阳极氧化处理产品和黑灰色阳极氧化处理产品需分别进行注册检验。

（四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。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》的相关要求。对于已有同类产品上市且成熟的漏斗胸成形系统的产品来说，通常可通过同品种比对路径开展临床评价，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、动物试验中引起了一些需要临床试验数据确认的问题等情况下，需提供申报产品自身的临床数据。对于临床试验未涵盖的型号规格，也需提供相应的临床评价资料。

注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

1.同品种临床评价路径

在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》进行境内已上市同品种产品的对比、分析、评价，并按照《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》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，需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，需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.临床试验路径

临床试验需按照《医疗器械临床试验质量管理规范》开展，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》。

境外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》的要求提交相关临床试验资料。

（五）产品说明书和标签样稿

1.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》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、数据等需相互一致，并符合相关标准和规范要求。

2.产品临床适用范围/适应症、禁忌证、注意事项需依据临床评价的结果进行确定。

3.产品有效期、建议从人体取出的期限、灭菌包装产品采用的灭菌方法、非灭菌包装产品推荐采用的灭菌方法等信息，需与非临床研究资料所述一致。

4.说明书的警示中注明 MRI 内容，明确相关的试验结果或提

示其存在的风险。

（六）质量管理体系文件-产品具体实施信息

1.详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。

2.明确特殊过程和关键工艺，提供特殊过程的确认资料以及关键工艺的验证资料。如阳极氧化工艺过程确认方案和报告等。

3.明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。

4.明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液、抛光剂等）的质量控制标准。

5.对生产加工过程使用的所有加工助剂等添加剂均需说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准以及安全性评价报告。

三、参考文献

[1]GB/T 232，《金属材料弯曲试验方法》[S].

[2]GB/T 1220，《不锈钢棒》[S].

[3]GB/T 4340.1，《金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分：试验方法》[S].

[4]GB/T 13810，《外科植入物用钛及钛合金加工材》[S].

[5]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》[S].

[6]GB/T 16886.3，《医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》[S].

[7]GB/T 16886.5，《医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验》[S].

[8]GB/T 16886.6，《医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入

后局部反应试验》[S].

[9]GB/T 16886.10，《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验》[S].

[10]GB/T 16886.11，《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》[S].

[11]YY 0341，《骨接合用无源外科金属植入物通用技术条件》[S].

[12]YY/T 0316,《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[13]YY/T 0343，《外科金属植入物液体渗透检验》[S].

[14]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》[S].

[15]YY/T 0857,《椎体切除模型中脊柱植入物试验方法》[S].

[16]YY/T 0987.1-2016 外科植入物 磁共振兼容性 第 1 部分：安全标记[S]

[17]YY/T 0987.2-2016 外科植入物磁共振兼容性第 2 部分磁致位移力试验方法[S]

[18]YY/T 0987.3-2016 外科植入物磁共振兼容性第 3 部分图像伪影评价方法[S]

[19]YY/T 0987.4-2016 外科植入物磁共振兼容性第 4 部分射频致热试验方法[S]

[20]YY/T 0987.5-2016 外科植入物磁共振兼容性第 5 部分：磁致扭矩试验方法[S]

[21]GB 4234.1，《外科植入物金属材料第 1 部分：锻造不锈钢》[S].

[22]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》[S].

[23]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》[S].

[24]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》[S].

[25]GB/T 19633.1，《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》[S].

[26]GB/T 19633.2，《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》[S].

[27]GB 23102，《外科植入物金属材料 Ti-6Al-7Nb 合金加工材》[S].

[28]YY/T 0340，《外科植入物 基本原则》[S].

[29]YY/T 0342，《外科植入物 接骨板弯曲强度和刚度的测定》[S].

[30]YY 0605.12，《外科植入物 金属材料 第 12 部分：锻造钴-铬-钼合金》[S].

[31]YY/T 0640，《无源外科植入物通用要求》[S].

[32]YY/T 1615，《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》[S].

[33]YY/T 1655，《骨接合植入物 接骨板和接骨螺钉微动腐蚀试验方法》[S].

[34] YY/T 0857，《椎体切除模型中脊柱植入物试验方法》[S].

[35]ISO 5832-1，《外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻造不锈钢》[S].

[36]ISO 5832-2，《外科植入物 金属材料 第2部分：纯钛》[S].

[37]ISO 5832-3，《外科植入物 金属材料 第3部分：钛-6铝-4钒合金加工材》[S].

[38]ISO 5832-11，《外科植入物-金属材料-第11部分：钛-6铝-7铌合金加工材》[S].

[39]《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第739号）[Z]. 2021.

[40]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第47号）[Z]. 2021.

[41]《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）[Z]. 2014.

[42]《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令第15号）[Z]. 2014.

[43]《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）[Z]. 2014.

[44]《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）[Z]. 2017.

[45]《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）[Z]. 2017.

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

[47]《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）[Z]. 2017.

[48]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：

决策原则（2021 年修订版）》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 75 号）[Z] . 2021.

[49]《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 73 号）[Z]. 2021.

[50]《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 73 号）[Z]. 2021.

[51]《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 73 号）[Z]. 2021.

[52]《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）[Z]. 2016.

[53]《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）[Z]. 2018.

[54]《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）[Z]. 2018.

[55] 陈孝平. 外科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2010. 416-417.

[56] 漏斗胸外科治疗中国专家共识[J].中华小儿外科杂志，2020，41（1）：7-12.

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附录

漏斗胸成型系统产品风险管理资料要求

一、总体要求

注册申请人需根据注册法规要求并结合 YY/T 0316 标准提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告。风险管理报告需由生产企业的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

风险管理报告需说明：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有恰当的方法获得与产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。风险管理报告还需说明：在产品研发初期阶段形成的风险管理计划；已识别了产品有关的可能危险（源），并对危险（源）产生的风险进行了估计和评价；在降低风险的控制措施方面，考虑了相关标准，并有针对性地实施了技术和管理方面的措施；通过产品的性能测试、生产工艺的确认及验证、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性进行验证；对产品的安全性作出承诺。

二、风险管理报告内容

（一）职责权限

需明确参与风险管理活动的成员，包括风险分析人员、风险评价人员、风险控制措施制定人员及验证人员、风险管理过程评审人员以及风险管理报告的编制及审批人员，列出其姓名、职务

及责任范围。上述人员需具有与风险管理任务相适应的知识和经验。

（二）产品描述

1.通过结构图、列表和文字描述等形式表征产品的型号规格、组件、关键部位结构及尺寸；

2.明示各组件的材料牌号；

3.各型号产品的具体适用部位（如，肋骨、胸骨等）；

4.生产工艺流程；

5.适用的国家标准、行业标准、国际标准。

（三）产品的安全特征判定

需按照YY/T0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录C提示的问题，按照实际情况对产品的安全特征作出描述；产品如存在附录C以外的可能影响安全特征的情况，也需作出说明。最终形成《产品安全特征清单》。

（四）产品的可能危险（源）判定

需在《产品安全特征清单》的基础上，系统判定产品在正常和故障两种条件下的可预见危险（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。

（五）对危险（源）清单中危险情况下的风险进行风险估计和风险评价

需明确风险可接受准则，并对危险（源）发生的概率和危险（源）的严重程度予以明确定义。在确定风险可接受准则时，需

充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。生产企业需依据风险可接受准则对危险（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。

（六）降低风险的控制措施

需对经风险评价后不可接受的、或可进一步降低的风险实施控制措施。在制定控制措施方案时，需充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。需确保降低风险的控制措施在研发初期得到有效输入，并对措施的有效性实施验证。

（七）需对采取控制措施后的剩余风险以及是否引发新的风险进行评价

上述风险评价结果、降低风险的控制措施、控制措施的验证、剩余风险评价等信息记入《风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表》中。

（八）结论

需对综合剩余风险是否可接受作出结论，并对已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息进行阐述并作出承诺。

附件 4

人工韧带注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对人工韧带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审评提供参考。

本指导原则是对人工韧带注册申报资料的一般要求，注册申请人需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，需在遵循相关法规和强制性标准的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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

一、适用范围

本指导原则适用于采用不可吸收高分子材料编织的人工韧带类产品。本指导原则未涵盖同种异体韧带类产品，但相关产品可参考本指导原则适用部分。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称的要求

人工韧带产品的命名需采用《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》、《无源植入器械通用名称命名指导原则》等相关规范性文件的要求。本产品核心词即为人工韧带。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为 13-02-02，管理类别为III类。

3.注册单元划分的原则和实例

产品注册单元的划分需符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。不同材质或不同表面处理方式的人工韧带产品需划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.器械及操作原理描述

1.1 产品的结构及组成。人工韧带通常由不可吸收高分子材料编织而成，表面可经改性处理。申报资料中需明确相关材质/CAS 号、材料牌号/商品名及符合的标准，表面处理方式（如适用），交付状态等。产品通常以灭菌状态交付。进口产品的材料牌号/商品名及符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书批准的范围。提供产品各型号的几何结构外形图，充分描述产品结构信息。

1.2 产品型号规格。提供产品结构及关键尺寸的设计依据。

明确产品各型号规格的划分依据。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别。需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。提供人工韧带各型号产品的编织结构、编织方式以及表面改性方式等信息。需提供人工韧带的关键尺寸信息，如长度、直径、宽度等体现产品设计特征的尺寸及公差。

1.3 提供产品工作原理/作用机理。人工韧带作为韧带损伤后重建的重要植入物，在关节受到相应负荷时引导关节，使其维持在正常的活动范围内，实现关节的稳定活动。

2.产品的适用范围、适用人群、禁忌证

产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符，并需与临床评价资料结论一致。适用范围的描述需清晰准确，如描述为：适用于补偿或加强损伤的韧带。

注册申请人需根据申报产品的设计特征，进一步说明其具体的适用人群、预期使用环境等信息。如该产品的适用人群可描述为：急/慢性期损伤，希望尽快恢复运动能力者/延长运动生涯者；不愿接受自体或异体组织移植但又希望恢复功能者。

描述产品的禁忌证（包括绝对禁忌证、相对禁忌证），如不适宜使用的人群、疾病等情形。

3.包装说明

提供产品的包装信息，可包括包装形式、包装材料、包装工艺以及无菌屏障系统等信息。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

注册申请人需对产品全生命周期实施风险管理，提交风险管理资料（参照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》）。注册申请人在产品注册上市前，需对风险管理过程进行评审。评审需至少确保：风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的。评审结果需形成风险管理报告。申报资料格式需符合现行有效的《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》的要求。

除骨科植入性医疗器械已识别的共性风险外，对于人工韧带产品，注册申请人至少还需关注以下方面的风险：

1.1 材料

材料选择不当、原材料质控不当等导致的产品生物不相容，老化后力学性能失效等风险。

1.2 物理机械性能

物理机械性能研究不充分、产品使用不当导致的产品功能失效风险。

1.3 清洁与灭菌

清洁和灭菌方式方法选择不当、验证不充分、细菌内毒素超标等风险。

1.4 稳定性验证

由于稳定性验证（包括有效期和包装性能验证），验证不充分，导致的包装破损、包装不合格等风险。

1.5 产品说明书及标签

产品或包装上标识不明确、不清晰，说明书编辑不当、未警

示全部使用风险及注意事项所导致的使用风险。

上述风险可通过合理的原材料控制、充分的性能研究以及适当的说明书警示等方式进行有效控制，确保产品剩余风险可接受。

2.产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求需符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上，注册申请人需根据产品的特点，制定保证产品安全、有效的技术要求。产品技术要求中试验方法需依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或经过验证。

2.1 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。需包含以下产品相关信息：

2.1.1 明示产品的组成、各组成部分的材质/CAS 号、材料牌号/商品名及符合的国家标准、行业标准、国际标准。

2.1.2 提供各型号产品的结构图并标识关键尺寸。

2.1.3 提供产品关键尺寸信息，如长度、直径、宽度等。

2.2 性能指标

产品技术要求的主要性能指标需包括：

2.2.1 成品理化性能

2.2.2 力学强度

需明确人工韧带直线断裂拉伸力和断裂延长量限度数值，还需给出残余延长量和限度数值（检测方法可参考 YY/T 0965《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

2.2.3 尺寸要求

至少包括长度、直径、宽度等参数要求。

2.2.4 表面质量

至少包括外观、颜色等要求。

2.2.5 无菌要求

灭菌交付的植入物应无菌。

2.2.6 细菌内毒素。

2.3 检验方法

产品的检验方法需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。

2.4 附录

成品材料的红外光谱。

如产品结构图示复杂，则注册申请人还可以资料性附录形式提供产品的结构图示。

3.同一注册单元内检验典型性产品确定原则

人工韧带同一注册单元内所检验的产品需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。

4.研究资料

4.1 物理和机械性能研究

注册申请人需评价产品的力学性能（如断裂拉伸力、残余延长量、断裂延长量、装配耐久性等）以及耐疲劳性能（扭转强度和磨损强度）。注册申请人需设计合理的评价方法并提供确定依据（可参考 YY/T 0965《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

产品物理机械性能研究需考虑人工韧带的材质、编织方式、

有无表面处理、规格尺寸、使用方法、适用部位的生物力学环境等因素的影响。对于经过疲劳性能试验验证后未发生疲劳断裂的样品，需测试疲劳之后样品的断裂拉伸力、残余延长量、断裂延长量。

考虑到人工韧带在体内长期受力可能会发生蠕变，需根据产品在适用部位的生物力学载荷大小、方向和频次等因素，评价人工韧带产品的抗蠕变性能。此外，注册申请人可根据产品特点及预期用途，开展必要的物理机械性能研究。

对于上述研究资料，需提供试验样品的选择依据及合理性，详述包括试验操作步骤、试验设备、试验工装、固定方法、验收标准、产品型号规格、样品数量、加载方向、载荷水平、循环次数、各个样品载荷-位移曲线和测试结果等内容，提供上述试验条件的确定依据。论述试验结果的临床可接受性，并提供相应的支持性资料。

4.2 化学/材料表征研究

4.2.1 材料

需明确产品材质/CAS 号、材料牌号/商品名及符合的标准，提供红外谱图、分子量及分子量分布、理化性能（如微量元素限值、特性粘度、密度等）研究资料。如有相关国家标准、行业标准、国际标准，可参照标准推荐方法进行表征。未按照标准推荐方法进行表征或无相关标准，需提供方法确定依据及相关验证资料。对于外购原材料，需提供质量控制要求等信息，包括与供方签订的质量控制协议，入厂检验标准、材质单等文件。人工韧带目前主要采用高分子材料，如聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）进行编织。

对于经表面改性处理的人工韧带，需明确表面处理工艺及质控要求，重点关注该工艺对产品性能的影响，如红外光谱、表面形貌、力学性能、亲水性能等。

4.2.2 可萃取重金属

需对重金属（如砷、汞、镉、铅、铜、钴、铬和镍等）进行表征，并控制其含量（参考 YY/T 0965 《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

4.2.3 乙醚提取物

控制乙醚提取物含量（参考 YY/T 0965 《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

4.2.4 其他可沥滤物

建立人工韧带中可沥滤物的许可限量（参考 YY/T 0965《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

4.3 生物学特性研究

人工韧带需根据 GB/T 16886.1 标准进行生物学评价，在进行生物学评价时需考虑产品可沥滤物、残留单体及人工韧带磨损颗粒所导致的相应生物学风险，必要时根据 GB/T 16886 系列标准对终产品进行生物学试验。生物学评价终点一般包括细胞毒性、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、植入、溶血、热原等。

对于经表面改性处理的人工韧带，需考虑表面改性处理工艺对产品生物相容性的影响。

需提供相关材料（包括表面改性材料）的人体植入史，确保所使用材料的安全性。若人工韧带的制造材料未在同类已上市的长期植入性医疗器械中使用，则需明确该材料是否存在潜在毒

性、致癌性，并需对该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、基于可沥滤物分析基础上的毒代动力学研究等。

4.4 细菌内毒素研究

需对细菌内毒素进行控制（参考 YY/T 0965 《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

4.5 清洁、灭菌研究

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）。人工韧带的无菌保证水平（SAL）需达到 10^{-6}。

对于经辐照灭菌的产品，需明确射线种类、辐照剂量及相关的验证报告（其中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）。

需评价灭菌方法（包括不同辐照源）对于产品性能的影响，并提供验证性能的确定依据、验证方案及报告以及接受指标的确定依据。

若使用的灭菌方法涉及残留物，需明确残留物信息、控制指标及应采取的具体处理方法和条件，论述可接受性并提供研究资料。

4.6 稳定性研究

4.6.1 货架有效期

有效期的研究可按照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》的要求开展。在稳定性研究中需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。

请提供人工韧带产品老化稳定性的研究资料，分析论证老化前后各项性能测试结果的差异性及差异的可接受性，并提交相应的支持性资料。

4.6.2 运输稳定性

需提供在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性及模拟运输研究的依据及相关验证资料。

4.7 动物试验研究

对于动物试验研究，建议按照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》（第一部分：决策原则和第二部分：试验设计、实施质量保证）进行，并遵循 3R 原则。需关注动物模型建立的科学性和合理性，以及对临床的借鉴意义。动物试验观察时间建议不短于 12 个月，需重点关注关节的功能恢复、重建韧带的组织修复效果和生物力学特性。同时建议在动物试验研究中观察因磨损产生的颗粒物引发的组织学反应，尝试了解颗粒释放的特征。如果注册申请人能通过体外模拟试验方式评价磨损颗粒的释放情况，如磨损颗粒大小分布、磨损量、诱发反应的类型等，也可以尝试豁免通过动物试验对磨损颗粒的研究。

（四）临床评价资料

该产品未列入《免于临床评价医疗器械目录》，注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床数据类型，按流程完成临床评价并提交符合《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》要求的临床评价报告。临床评价报告及作为其基础的临床数据将作为产品的临床证据。鉴于不同部位的韧带损伤重建技术差异较大，因此注册申请人若申请不同

适用部位的重建，需分别进行疗效评价。

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》中将同品种医疗器械的临床数据用于支持申报产品的安全性、临床性能和/或有效性的要求。

2.临床试验评价路径

注册申请人可参照《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》明确需要开展临床试验的主要考虑因素，若开展申报产品临床试验，则需严格按照《医疗器械临床试验质量管理规范》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》。

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》的要求提交相关资料。

（五）产品说明书和标签样稿

按照《医疗器械说明书和标签管理规定》要求编制产品说明书和标签样稿。

（六）质量管理体系文件

1.详述产品的生产工艺和步骤，提供生产工艺流程图。提交产品生产工艺概述、生产工艺过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。确认关键工艺点，并对生产工艺的可控性、稳定性进行确认。

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。对于可能影响终产品性能的内容，如原材料质量控制要求（如纤维的材料及直径的选择、纤维表面特性等）、编织工艺、表面改性工艺等，需提供详细的工艺验证资料。

3.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。

4.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。结合产品生产过程中的洁净间等级要求和污染来源控制等，对细菌内毒素进行控制。

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 739 号）[Z].2021.

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）[Z].2021.

[3]《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家药品监督管理局 2021 年第 121 号）2021.

[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）[Z].2014.

[5]《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令第 15 号）[Z].2015.

[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）[Z].2015.

[7]《无源植入器械通用名称命名指导原则》（国家药品监督管理局通告 2020 年第 79 号）[Z].2020.

[8]《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）[Z].2017.

[9]《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 73 号）[Z].2021.

[10]《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管

理局通告2021年第73号）[Z].2021.

[11]《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）[Z].2016.

[12]《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）[Z].2018.

[13]《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第73号）[Z].2021.

[14]《免于临床评价医疗器械目录》（国家药品监督管理局通告2021年第71号）[Z].2021.

[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）[Z].2017.

[16]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分：决策原则（2021年修订版）》（国家药品监督管理局通告2021年第75号）[Z].2021.

[17]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》（国家药品监督管理局通告2021年第75号）[Z].2021.

[18]《医疗器械分类目录》（国家药品监督管理局通告2017年第104号）[Z].2017.

[19] YY/T 0965-2014，《无源外科植入物 人工韧带专用要求》[S].

[20] 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》[S].

[21] GB/T 16886.3-2019,《医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》[S].

[22] 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》[S].

[23] GB/T 16886.6-2015，《医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验》[S].

[24] 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》[S].

[25] GB/T 16886.11-2011，《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》[S].

[26] GB/T 16886.19-2011，《医疗器械生物学评价 第 19 部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征》[S].

[27] YY/T 0316-2016，《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[28] 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 第一部分：通用要求》[S].

[29] YY/T 0640-2016，《无源外科植入物 通用要求》[S].

[30] 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》[S].

[31] GB 18280.2-2015,《医疗保健产品灭菌 辐射 第 2 部分：建立灭菌剂量》[S].

[32] 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》[S].

[33] GB/T 18279.2-2015，《医疗保健产品的灭菌 环氧乙烷 第 2 部分：GB 18279.1 应用指南》[S].

[34]Savio L-Y. Woo， Richard E. Debski， John D. Withrow，et al. Biomechanics of Knee Ligaments[J]. THE AMERICAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE，27（1999） 533-542.

[35]陈世益，冯华. 现代骨科运动医学[M]. 复旦大学出版社，2020：499-503.

[36]康一凡，李明，林志金. LARS 人工韧带重建膝交叉韧带实用手术技巧[M]. 第二军医大学出版社，2010.

[37]汤普森（Jon C. Thompson）著，赵建宁，王瑞译. 奈特简明骨科学彩色图谱[M]. 北京大学医学出版社，2014.

[38]罗伯托·罗西等著，李众利等译. 膝关节韧带损伤：关节外手术[M]. 科学出版社，2018.

[39]黄华扬，郑小飞，张余，等.关节镜下 LARS 人工韧带重建前交叉韧带 42 例[J].中国组织工程研究与临床康复,32(2008)：6283-6286.

[40]徐又佳，董启榕，周海滨，等. 关节镜下运用 LARS 人工韧带重建膝前交叉韧带[J]. 中国矫形外科杂志，16（2008）：1841-1844.

[41]运行，魏钰，李众利，等. 前交叉韧带翻修术中期疗效研究[J]. 中国修复重建外科杂志，35（2021）：58-63.

[42]敖英芳，王永健，曲绵域，等. Leeds-Keio 人工韧带辅助自体髌腱（中 1/3）移植重建前交叉韧带[J]. 中国运动医学杂志，24（2005）：681-684.

[43]陈世益，陈天午. 新一代人工韧带重建前十字韧带的手术适应证选择—基于改良 Delphi 法制订的中国专家共识[J]. 中华骨科杂志，40（2020）：488-495.

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 3

听小骨假体产品注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对听小骨假体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审评提供参考。

本指导原则是对听小骨假体注册申报资料的一般要求，注册申请人需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，需在遵循相关法规和强制性标准的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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

一、适用范围

本指导原则涵盖的听小骨假体用于整体或者部分听骨链重建，听小骨假体的制造材料通常为纯钛、钛合金、不锈钢、铂金属、羟基磷灰石、聚四氟乙烯等。采用增材制造或组织工程技术制造的听小骨假体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。耳内假体（13-08-02）适用部分可参照本指导原则执行。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称的要求

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，或以产品结构及组成、临床预期用途、适用部位为依据命名，需符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源植入器械通用名称命名指导原则》等相关法规的要求。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为13-08-01，管理类别为III类。

3.注册单元划分的原则

产品注册单元的划分需符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。主要组成材料不同的产品原则上需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，即使各组件制造材料不同可以按同一注册单元申报。材质相同的部分替代型和完全替代型听小骨假体可作为同一注册单元申报。

（二）综述资料

1.产品的结构及组成

听小骨假体的结构及组成包括但不限于所含组件、选用材料及符合标准（如适用）、材料牌号信息、表面处理方式（如适用）、交付状态及灭菌包装产品有效期信息。

2.器械及操作原理描述

2.1 提供产品各型号的几何结构外形图，充分描述产品结构

信息。

2.2 产品各组件的材料牌号及其符合的国家标准、行业标准、国际标准（如适用），材料牌号的描述需与其符合的标准一致。进口产品的材料牌号及符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书批准的范围。

2.3 提供听小骨假体的关键尺寸信息，如长度、厚度、直径等体现产品设计特征的尺寸及公差。

2.4 明确各型号产品的划分依据及分型，听小骨假体通常分为：可调节长度全部置换型、可调节长度部分置换型、固定长度全部置换型、固定长度部分置换型、特殊类型（砧骨桥式假体、锤骨-前庭连接假体）等。

2.5 提供产品工作原理/作用机理。

2.6 提供产品结构及关键尺寸的设计依据。

3.产品的适用范围和禁忌证

产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符，并需与临床评价资料结论一致。

3.1 适用范围：注册申请人需根据申报产品的设计特征，明确产品的适用范围，并说明预期与其组合使用的器械。该类产品一般用于慢性中耳疾病、耳硬化症、先天性镫骨固定等原因造成的传导性耳聋的听力恢复；对先前耳科手术造成的严重和持续性传导性听力损失进行二次手术干预；中耳听骨链损伤后的外科修复等情形。宜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。例如由于先天性畸形、创伤或中耳疾病引起中耳听小骨破裂、损伤或脱落而导致传导性听力丧失的患者。

3.2 禁忌证：注册申请人需通过风险/受益评估，针对某些疾病、情况或特定的人群，认为不推荐使用该产品，应当明确说明。通常本产品禁忌证包含可能导致植入物移位的中耳感染、可通过非侵入性方法恢复的传导性耳聋等。

4.产品型号规格

提供产品各型号规格的划分原则。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别。需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

5.包装说明

提供产品的包装信息，需包括包装形式、包装材料、包装工艺。对于灭菌包装交付产品，需说明其无菌屏障系统的信息。

（三）非临床资料

产品的非临床研究，需考虑产品的覆盖性，如结构形式、材质（若适用）、表面处理（若适用）、调节功能（若适用）等。

1.产品风险管理资料

注册申请人需对产品全生命周期实施风险管理，提交风险管理资料（参照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》），充分识别听小骨假体的设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征，从能量危险（源）（若涉及）、生物学危险（源）、环境危险（源）、有关使用的危险（源）、因功能失效、老化及存储不当引起的危险（源）等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。审查要点包括：

1.1 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。

1.2 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）。

1.3 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）。

1.4 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，评估听小骨假体相关产品可能涉及的危险（源），注册申请人还需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，注册申请人需采取控制措施，确保风险降低到可接受的程度。

2.产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求需符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上， 注册申请人需根据产品的特点，制定保证产品安全、有效的技术要求。产品技术要求中试验方法需依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或经过验证。

2.1 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。需包含以下产品相关信息：

2.1.1 明示产品的组成、各组成部分的材料牌号及符合的国家标准、行业标准、国际标准。

2.1.2 提供各型号产品的结构图并标识关键尺寸。

2.1.3 提供产品关键尺寸信息，如直径、长度等标称值及公差。

2.2 性能指标

根据听小骨假体产品特性，选择适用的项目进行规定，如：

2.2.1 成品的理化性能要求。

2.2.2 产品的表面质量，包括外观、表面缺陷和表面粗糙度。

2.2.3 产品重要部位尺寸和公差，需结合产品实际应用需求制定公差并提交合理性依据。具有调节功能的产品，需考虑调节功能的范围。

2.2.4 产品的力学性能，如：硬度、断裂强度。

2.2.5 灭菌产品的无菌性能。

2.2.6 若灭菌使用的方法涉及出现残留，需对允许的残留量进行规定，如采用环氧乙烷灭菌的产品的环氧乙烷残留量的要求。

2.2.7 阳极氧化产品的表面元素定性分析。

2.3 检验方法

产品的检验方法需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（可参考本指导原则参考文献中引用的相关标准）；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。

2.4 附录

如产品型号规格繁多，结构图示复杂，则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型号规格列表。

3.同一注册单元内检验典型性产品确定原则

听小骨假体在同一注册单元内所检验的产品需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，并提供典型性产品的选择依据。原则上不同材质的组件需分别选取典型性产

品进行检验，技术要求中涉及项目均需涵盖，在不同的测试项目上可以有不同的典型性样品。

4.研究资料

4.1 物理和机械性能研究

根据产品特性及临床预期风险，开展物理和机械性能验证，选择适用的项目进行验证，包括但不限于如下研究项目：

假体部件的拉伸断裂试验；

假体部件的抗弯性能，需考虑听小骨假体植入后与鼓膜的成角；

假体的连接可靠性和固定稳定性研究（如适用）；

可调节产品需对其调节机制及固定可靠性进行研究（如适用）；

对于与境内已上市产品在材料、结构设计、表面处理等方面存在实质性差异的听小骨假体，需进行传音特性的研究。

产品物理和机械性能验证报告需至少包括验证目的、验证样品的规格型号及选择依据、验证样本数量及其确定依据、验证项目及其接受标准、试验方法的合理性及其确定依据、验证结果及数据分析、偏差分析（如有）及验证结论。

4.2 化学/材料表征研究

提供产品各组成部分的材料牌号及符合的国家标准、行业标准、国际标准，提供材料成分测试结果或其他支持性资料，明示产品表面处理情况，根据产品的材料特性选取适用的理化性能进行研究，如：

金属类产品通常包括化学成分、显微组织、晶粒度、杂质元素含量、不锈钢耐腐蚀性能等；

高分子类产品通常包括红外光谱、杂质元素含量、重金属含量、蒸发残渣、酸碱度、易氧化物、紫外吸光度、化学稳定性（如耐酸失重、耐水失重）等；

陶瓷类产品通常包括化学成分、杂质元素含量、重金属含量、导热系数、晶相含量等。

4.3 生物学特性研究

对于与患者直接或间接接触的器械，需根据 GB/T 16886.1 标准进行生物学评价，在进行生物学评价时需考虑可沥滤物、残留单体、表面处理工艺等所导致的相应生物学风险，必要时根据 GB/T 16886 系列标准进行生物学试验。生物学评价终点一般包括细胞毒性、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、植入等。

4.4 灭菌研究

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）。听小骨假体的无菌保证水平（SAL）需达到 10^{-6}。

4.4.1 最终使用者灭菌

对于非灭菌包装交付产品，需明确非灭菌产品推荐采用的灭菌方法，并提供非灭菌包装产品推荐灭菌工艺验证报告。

4.4.2 生产企业灭菌

对于灭菌包装交付产品，需提供灭菌工艺验证报告。对于经辐照灭菌的产品，需明确射线种类、辐照剂量及相关的验证报告（其中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）。

对于高分子材料制成的听小骨假体，需评价灭菌方法（包括不同辐照源）对于产品性能的影响，并提供验证性能的确定依据、验证方案及报告以及接受指标的确定依据。

若灭菌使用的方法涉及出现残留，需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。

4.5 动物试验研究

对于相关材料有人体应用史、工作机理明确、设计定型、生产工艺成熟、疗效明确的听小骨假体产品原则上不需要进行动物试验研究。注册申请人经风险评估，如需开展动物试验研究，需按照《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则》（第一部分：决策原则和第二部分：试验设计、实施质量保证）进行，并遵循3R 原则；需关注动物模型建立的科学性和合理性，以及对临床的借鉴意义。

4.6 稳定性研究

4.6.1 货架有效期

注册申请人需参照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》提供产品货架有效期的验证资料。医疗器械货架有效期的验证试验通常可包括加速稳定性试验、实时稳定性试验等，需根据医疗器械产品特性选择验证方式。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测试项目、测试方法及判定标准。如相关产品为惰性材料制成，在已充分评价其制造材料物理和机械性能随时间变化具有稳定性的前提下，测试项目仅需评估产品包装随时间老化的相关性能，进行包装系统性能稳定性的验证测试。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，应以实时稳定性试验结果为准。

4.6.2 运输稳定性

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。可采用包装封口完整性检测用于替代无菌检测。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。

4.7 磁共振兼容性研究

产品植入后，当在 MR 环境中对体内软组织及脏器进行检查时，产品材料（存在磁性）及结构形式（如尖端、细小部件及尺寸）可能受 MR 环境影响，产生不利结果（如对植入物周边组织产生损伤或对诊断结果产生影响），因此，建议开展 MR 环境下的行为属性的相关验证，根据 YY/T 0987 系列标准对产品在 MR 环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行测试，并提供完整测试报告。需根据研究报告，列出 MR 试验设备、磁场强度、特定吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，将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MR环境下行为属性的相关评价，需重点明确该产品尚未在 MR 环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。需在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险，由临床医生与医疗机构综合判断临床使用风险的可控性。

4.8 钛及钛合金阳极氧化膜的相关性能研究

对于表面经阳极氧化处理的产品，需对钛及钛合金阳极氧化膜的相关性能进行研究（可参照 YY/T 1615《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》），例如经黑灰色阳极氧化处理的产品对其黑灰色氧化膜相关性能包括膜厚、开路电位、抗划痕性、硬度、表面元素定性分析、细胞毒性等进行研究，并结合氧化电解液成分提供表面残留元素的确定依据。同时还应对阳极氧化对产品的传音特性影响进行评估。

（四）临床评价资料

该产品目前尚不属于《医疗器械监督管理条例》中规定的免于进行临床评价的产品情形，注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。临床评价可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效。

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的要求。

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》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》。

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》的要求提交相关临床试验

资料。

（五）产品说明书和标签样稿

1.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》和 YY/T 0466.1《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 1 部分：通用要求》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、数据等需相互一致，并符合相关标准和规范要求。

2.产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项需依据临床评价的结果进行确定。

3.产品有效期、灭菌包装产品采用的灭菌方法、非灭菌包装产品推荐采用的灭菌方法等信息需与非临床研究资料所述一致。

4.说明书的警示中注明磁共振兼容性相关内容，明确相关的试验结果或提示其存在的风险。

（六）质量管理体系文件

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。如阳极氧化工艺过程确认方案和报告等。

3.明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。

4.明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液、抛光剂等）的质量控制标准。

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

739 号）[Z].2021.

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）[Z].2021.

[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）[Z].2014.

[4]《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令第 15 号）[Z].2015.

[5]《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）[Z].2015.

[6]《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）[Z].2017.

[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公告 2017 年第 187 号）[Z].2017.

[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 号文）[Z].2009.

[9]《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）[Z].2017.

[10]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分：决策原则（2021 年修订版）》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 75 号）[Z]. 2021.

[11]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第二部分：试验设计、实施质量保证》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 75 号）[Z].2021.

[12]《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管

理局 2021 年第 73 号）[Z].2021.

[13]《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）[Z].2016.

[14]《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）[Z].2018.

[15]《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》（国家药品监督管理局 2021 年第 121 号）[Z].2021.

[16] GB/T 232-2010，《金属材料弯曲试验方法》[S].

[17]GB/T 1220-2007，《不锈钢棒》[S].

[18]GB/T 4340.1-2009,《金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分：试验方法》[S].

[19]GB/T 13810-2017，《外科植入物用钛及钛合金加工材》[S].

[20]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》[S].

[21]GB/T 16886.3-2019，《医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》[S].

[22]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》[S].

[23]GB/T 16886.6-2015，《医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验》[S].

[24]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》[S].

[25]GB/T 16886.11-2011,《医疗器械生物学评价 第 11 部分：

全身毒性试验》[S].

[26] YY 0341.1-2020，《无源外科植入物 骨接合与脊柱植入物 第 1 部分：骨接合植入物特殊要求》[S].

[27] YY/T 0316-2016，《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[S].

[28] YY/T 0343-2002，《外科金属植入物液体渗透检验》[S].

[29] 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》[S].

[30]YY/T 0987.1-2016，《外科植入物 磁共振兼容性 第 1 部分：安全标记》[S].

[31]YY/T 0987.2-2016，《外科植入物 磁共振兼容性第 2 部分磁致位移力试验方法》[S].

[32]YY/T 0987.3-2016，外科植入物 磁共振兼容性第 3 部分图像伪影评价方法》[S].

[33]YY/T 0987.4-2016，《外科植入物 磁共振兼容性第 4 部分射频致热试验方法》[S].

[34]YY/T 0987.5-2016，《外科植入物 磁共振兼容性第 5 部分：磁致扭矩试验方法》[S].

[35] GB 4234.1-2017，《外科植入物 金属材料第 1 部分：锻造不锈钢》[S].

[36]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》[S].

[37] 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》[S].

[38] 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》[S].

[39] 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》[S].

[40] GB 23102-2008，《外科植入物 金属材料 Ti-6Al-7Nb 合金加工材》[S].

[41] YY/T 0340-2002，《外科植入物 基本原则》[S].

[42] YY 0605.12-201，《外科植入物 金属材料 第 12 部分：锻造钴-铬-钼合金》[S].

[43] YY/T 0640-2016，《无源外科植入物通用要求》[S].

[44] YY/T 1615-2018，《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》[S].

[45] 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》[S].

[46] ISO 5832-1：2016，《外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻造不锈钢》[S].

[47] ISO 5832-2：2018，《外科植入物 金属材料 第 2 部分：纯钛》[S].

[48] ISO 5832-3：2021，《外科植入物 金属材料 第 3 部分：钛-6 铝-4 钒合金加工材》[S].

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 2

一次性使用腹部穿刺器注册审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对一次性使用腹部穿刺器注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对一次性使用腹部穿刺器注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

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

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

一、适用范围

本指导原则适用于一次性使用腹部穿刺器（以下简称穿刺器），该产品用在腹腔镜手术时穿刺人体腹壁组织，为操作手术

器械提供通道。

可重复使用的腹腔穿刺器、胸腔穿刺器等，可参考其适用部分内容。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1. 申请表

1.1 确认产品的类别及分类编码，依据《医疗器械分类目录》穿刺器管理类别为二类医疗器械，分类编码 02-12-01。

1.2 关注产品中文名称，其命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》及《无源手术器械通用名称命名指导原则》等医疗器械命名有关指南的规定。

进口穿刺器原文名称应与原产国的上市销售证明文件及原产国说明书中的相应内容一致。

2. 产品列表

2.1 进口穿刺器各型号规格、结构组成应与原产国上市销售证明文件及原产国说明书中的相应内容一致。

2.2 关注各型号规格是否属于同一注册单元，如工作原理不同的穿刺器，因其结构设计不同，产品的性能要求指标不同，不可放在同一注册单元。

（二）综述资料

1. 穿刺器的工作原理及结构

为保证使用过程中的气密性，常见的穿刺器存在 2 种设计方式，一种是依靠穿刺套管的密封件和机械阀，维持气腹，其结构如下图 1 所示，图示的穿刺器结构非唯一型式；一种是与专用的气腹系统配合使用，通过穿刺器内的微小压力喷嘴的再循环，以

产生通常与患者的腹内压力相当的空气密封压力屏障保持稳定的气腹（如图 2 所示）。

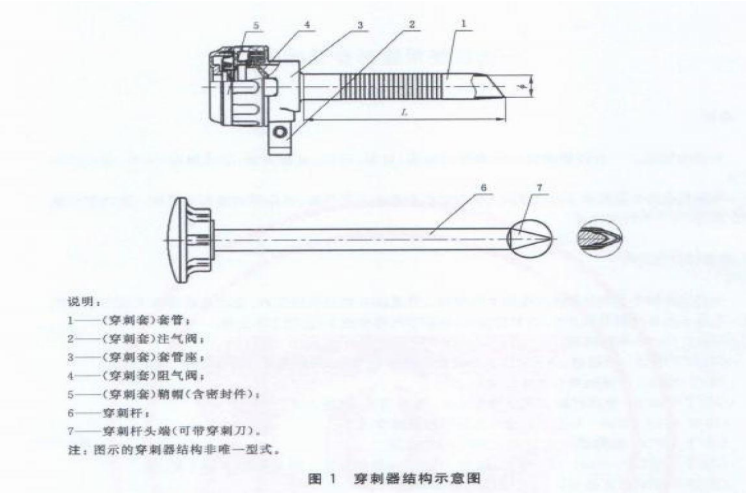


图 1　　穿刺器结构示意图

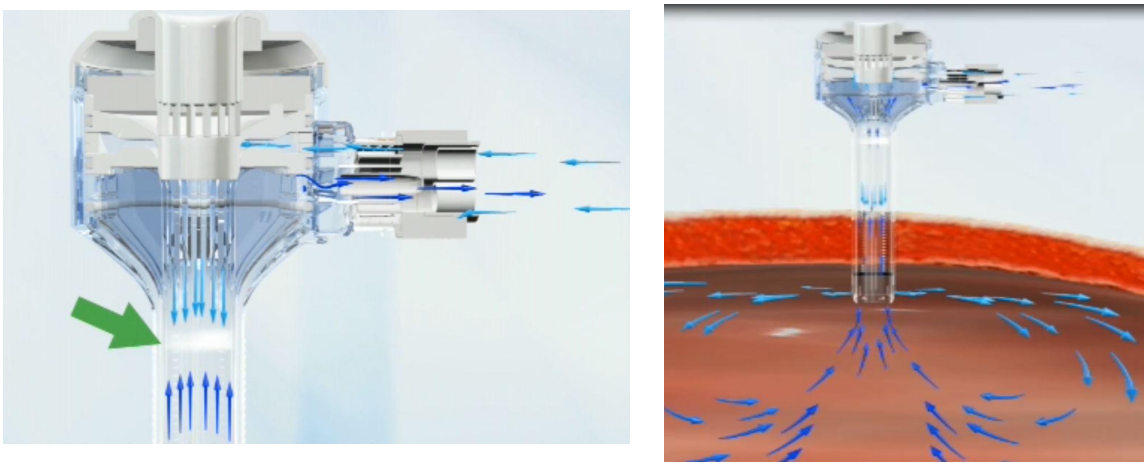


图 2　　非机械阀设计维持气腹的穿刺器

2. 概述

产品描述应全面、详细，至少应包括申报产品名称、结构组成及图示、各组件的原材料、型号规格及划分依据、工作原理、灭菌方法、预期用途、适用部位、技术性能指标及其制定依据，以及区别于其他同类产品的特征等内容。

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，可列表对不同型号规格的结构组成、尺寸、性能指标等加以描述，也可采用示意图进行表述。不同型号规格间的所有区别，如穿刺杆头端、注气阀、穿刺套管、鞘帽等均应在对比表中列出。

4. 包装说明

标明无菌初包装的信息，包括初包装原材料、包装形式、包装原材料供应商信息等。

5. 适用范围和禁忌证

5.1 适用范围：明确预期使用的部位。

5.2 禁忌证：明确说明该器械不适用的人群或情形。

6. 参考的同类产品或前代产品

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，说明选择其作为研发参考的原因。

注册申请人需列表比较说明本次申报产品与已上市同类或前代产品（如有）的相同点和不同点，比较的项目包括产品名称、工作原理、原材料、结构特点、性能指标、适用范围、生产工艺、灭菌方式、有效期，以及与市场上同类产品在技术、设计和应用方面的比较资料等。

（三）非临床资料

至少应包含如下内容：

1. 产品的风险分析资

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：

1.1 可能影响产品安全性的特征问题清单

注册申请人应参考 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。申请者应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、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。

1.2 产品有关危害的清单

注册申请人应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

注册申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

1.2.1 原材料的生物学和化学危害

材料或材料来源变化

原材料纯度和可沥滤物

原材料的生物相容性

1.2.2 生产加工过程可能产生的危害

添加剂、助剂、辅剂的残留

生产环境洁净度

内毒素

1.2.3 产品使用风险因素：

气腹丧失

组织损伤

出血

切口疝

穿刺点感染

残留气体

穿刺器滑脱

1.2.4 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

1.2.5 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等；重复使用造成患者感染。

1.2.6 产品包装可能产生的危害：

包装破损、标识不清等

注册申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316 要求从设计方法、防护措施、安全性信息等进行考虑。注册申请人应在产品全生命周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。

2. 产品技术要求

注册申请人应结合产品的技术特征和临床使用情况来编制技术要求，对宣称的技术参数和功能，若适宜，应在产品技术要求中予以规定；产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准

的应保证其适用性。

产品技术要求应包括但不局限于以下内容：

2.1 产品型号规格划分说明及产品型号规格

应列明申报型号规格及其划分依据，明确各型号规格的区别，可列表对不同型号规格的结构组成、原材料、尺寸、结构示意图等加以描述。

2.2 产品的基本信息

2.2.1 产品各组件及对应原材料的列表；与人体直接或间接接触的组件需明确原材料牌号或符合的国行标。

2.2.2 产品结构示意图及穿刺杆尖端结构的局部放大图。

2.2.3 产品灭菌方式、有效期等。

2.3 性能要求及试验方法

2.3.1 物理性能

应包含 YY/T 1710《一次性使用腹部穿刺器》适用的相关性能，申报产品的结构非 YY/T1710 的设计结构，或在 YY/T1710 给出的结构基础上还有其它设计元素的，应制订与之相关的性能要求，如以空气密封压力屏障设计的穿刺器的泄漏率、穿刺杆透明尖端与腹腔镜的配合性能（若适用）、固定装置（若有）的性能、安全保护罩（若有）的性能、吸收液体的组件（若有）性能等。

2.3.2 化学性能

包括但不限于：浸提液的浊度及色泽、还原物质、重金属含量、酸碱度、蒸发残渣、环氧乙烷残留量（如适用）。

若有涂层，需制定涂层有关性能。

若含有吸收液体的组件，需制定吸收剂溶出相关的的性能。

2.3.3 生物学性能　无菌

产品性能指标和试验方法若不适用于 YY/T 1710 的相关要求，需具体阐述其理由及相应的科学依据。性能要求的试验方法采用注册申请人自行制定方法的，应在研究资料中补充方法学验证报告。

3. 产品检验报告

注册申请人应提供产品检验报告，产品检验报告应符合国务院药品监督管理部门的要求，可以是医疗器械注册申请人的自检报告，也可以是委托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。

注册申请人应提供典型性检验样品的选择说明，所检验型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。若一个型号规格不能覆盖，应选择不同型号规格进行差异性检验，如穿刺杆不同尖端的穿刺力的大小不一；固定装置的结构不同，对穿刺套管的稳定性不同；穿刺杆透明尖端与非透明尖端部分物理性能不同。

4. 原材料控制

说明原材料的选择依据及来源，建议尽量选用已有相关人类临床应用史的原材料，说明原材料与已上市同类产品原材料的异同及性能对比情况。

列明产品所用全部材料的化学名称、商品名/牌号、CAS 号、化学结构式/分子式、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。应明确所用原材料的质控标准，提交原材料符合相应标准的验证报告。

对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于

人体预期使用部位的相关研究资料。

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。

5. 产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括有效性、安全性指标的确定依据、所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础等。

5.1 物理性能研究至少包括：

表面粗糙度、硬度、耐腐蚀性：不锈钢材料制成的穿刺杆及穿刺杆头端带切割皮肤穿刺刀等情况适用。

灵活性，应对穿刺器部分组件的灵活性进行验证，如穿刺器的注气阀的开闭应灵活，确保在临床使用过程中气体通道的畅通性；可拆卸式的鞘帽应保证临床使用时装卸方便；穿刺杆的头端带穿刺刀的，穿刺刀既应有助于医者操作的便利性，又应保证正确使用情况下的安全性，可灵活回缩。

连接牢固性，各组合部件之间应具有一定的连接牢固度，确保穿刺器在使用过程中的稳定性，各连接件不应脱开、分离等。

阻气性能和密封性能：穿刺器应有良好的阻气性和密封性，确保产品在临床使用中可维持稳定的气腹。

配合性能，穿刺套与穿刺杆配合应良好，确保在正常使用过程中，可顺利刺穿组织，并保证气道的畅通性。

注气阀接口（若有），应确保其可通过管路与气腹机配合使用时可维持稳定的气体通道。

穿刺和插拔性能，穿刺器应具有一定大小的穿刺力，保证其

可顺利刺穿腹壁组织；应对穿刺器的穿刺杆和标准大/小杆插入/拔出穿刺套管时所需的最大力进行研究，插拔力的大小决定了一定程度上产品的适用性。

透明尖端（若有）与内窥镜的配合性能，当内窥镜随穿刺杆进入腹腔进行探查时，穿刺杆的透明尖端不应影响内窥镜功能的发挥。

固定装置（若有）应确保在使用过程中，穿刺套管固定在皮肤切口处不发生移位、脱落等。

安全保护罩（穿刺杆头端带切割皮肤的穿刺刀，适用） 应确保在工作状态下，穿刺刀尖端露出；在非工作状态时，其可挡住穿刺刀尖端的部分，避免对组织的意外刺伤。

若含特殊设计结构，应进行相应性能的研究。如穿刺器套管座含吸收液体的组件、采用空气密封压力屏障设计而非机械阀和密封圈阻气维持产品气密性的穿刺器。

5.2 化学性能研究至少包括：

应对与患者接触部分聚合物材料的化学性能进行研究，如浸提液的浊度及色泽、还原物质、重金属含量、酸碱度、蒸发残渣、环氧乙烷残留量（如适用）。

对有涂层或吸收液体的组件进行与材料安全性相关的化学性能研究。

6. 生物相容性评价研究

按 GB/T 16886 系列标准的规定要求进行评价，本产品为外部接入器械，与人体接触部位为组织，接触时间为不大于 24h 的短期接触，应评价的项目包括：细胞毒性、致敏反应、皮内反应。

7. 灭菌工艺研究

7.1 应明确灭菌工艺（方法和参数）及其选择依据，并附产品灭菌方法适宜性的实验报告，同时提供选用的灭菌方法可以使产品达到的无菌保证水平（SAL）的灭菌确认报告，产品的无菌保证水平（SAL）应不低于 1×10^{-6}。

7.2 残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

7.3 若产品为辐照灭菌，应参照 GB18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准，提交灭菌研究资料，至少包括：灭菌剂量确认报告、辐照场剂量分布报告、包装与灭菌方法适宜性报告。

8. 产品货架有效期和包装研究

8.1 货架有效期

产品货架有效期的注册申报资料可参照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》，按照产品实际情况执行。医疗器械货架有效期包括产品有效期和包装有效期，货架有效期的验证试验类型通常可分为加速稳定性试验和实时稳定性试验两类。

加速稳定性试验的具体要求可参考 YY/T 0681 系列标准或 ASTM F1980。在进行加速稳定性试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与宣称的运输储存条件下真实发生的产品老化的机制相匹配。对于在加速稳定性试验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的，应以实时稳定性试验进行测定和验证。实时稳定性试验中，注册申请人应根据产品的实际生产、运输和储存情况确定适当的温度、湿度、光照等条

件，在设定的时间间隔内对产品进行检测。

8.2 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。企业应提交产品有效期内的包装验证和运输验证资料。产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633 系列标准、ISO 11607 系列标准、ASTMD-4169 等），提交产品的包装验证报告。

9. 其他

穿刺器已列入《国家药监局关于发布免于进行临床评价医疗器械目录的通告》（以下简称《目录》，2021 年第 71 号）中的免于进行临床评价医疗器械目录。对于符合《目录》中分类编码为 02-12-01 的腹腔镜穿刺器，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。

（四）临床评价资料

穿刺器已列入免于临床评价医疗器械目录，对于不符合豁免临床评价目录的产品，申请人应按照临床评价指导原则的要求通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效，提交相应的临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

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》（原国家食品药品监督管理总局令第 6 号）的要求，同时，还应满足以下要求：

1. 适应证（适用范围）

明确产品预期使用部位。

2. 说明书中应包含以下内容：

产品描述；

不同型号规格；

产品图示；

临床使用方法和步骤。

3.禁忌证

应列出禁忌证。如本器械不适用于除适应症以外的情况，如腹部充气不足、骨盆解剖结构异常、感染、凝血功能障碍。

4.警示信息和预防措施

应列出适用于穿刺器的警告，警告中包括器械相关的严重不良事件或潜在的安全危害，并且还应包含可能的后果。

4.1 在腹部手术中，如果没有建立和保持适当的气腹，则会减少可用的操作空间，并增加对内部组织造成损伤的风险。

4.2 皮肤切口狭小会增加插入力，从而降低外科医生插入穿刺器时的控制能力；切口过大则会增加入口的不稳定性。

4.3 插入或取出边缘锋利或尖角的腔镜器械时务必小心，以免损坏气密装置。

4.4 本器械为无菌提供，仅供单个患者单次手术使用，使用后必须丢弃。不可重复消毒或灭菌。

4.5 应用外径小于穿刺器套管可容纳的直径范围，可能导致气腹的缺失。

4.6 使用前后应检查气密装置完整性，避免使用过程中气密装置破损，碎片遗留在患者腹腔内。

5.灭菌方式

应标明产品的灭菌方式，其中射线灭菌应标明射线种类。

（六）质量管理体系文件

生产制造信息，应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并阐明其过程控制点及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确生产过程中加工助剂、粘合剂等添加物质的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况，并提交安全性分析验证报告。

三、参考文献

[1]《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）[Z].2021.

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）[Z].2021.

[3]《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）[Z].2014.

[4]《国家药品监督管理局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2021 年第 121 号）[Z].2021.

[5]《国家药监局关于发布免于进行临床评价医疗器械目录的通告》（2021 年第 71 号）[Z].2021.

[6]《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）[Z].2015.

[7]《无源手术器械通用名称命名指导原则》（国家药品监督管理局通告 2020 年第 79 号）[Z].2020.

[8.]YY/T 1710-2020 《一次性使用腹部穿刺器》[S].

四、起草单位.

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

附件 1

体外膜氧合（ECMO）循环套包注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对体外膜氧合（ECMO，又译为“体外膜肺氧合”）循环套包（以下简称套包）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。

本指导原则系对套包的一般要求，注册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。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、适用范围

本指导原则所涉及的体外膜氧合（ECMO）循环套包，按照体外膜氧合的临床操作规范，用于需要开展体外膜氧合的患者。

通常将体内血液引出体外，经过氧合器具进行气体交换，然后在血泵推动下回输体内，能够对呼吸和/或循环衰竭患者进行全部或部分心肺支持。套包一次性使用，使用时间通常大于24小时，可以包括膜式氧合器、体外循环管路、泵头等组件，血液通路常带有不同的涂层。

本指导原则的套包为无源医疗器械，不包含心肺转流系统最多持续使用6小时的膜式氧合器及附件、其他血管通路（如动静脉插管、一次性使用吸引管、动脉管路血液过滤器等），以及有源医疗器械。套包以无菌、无热原状态提供。

二、注册审查要点

（一）监管信息

套包产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《输血、透析和体外循环器械通用名称命名指导原则》等文件的规定，描述申报产品的通用名称及其确定依据。规定产品适用范围，明确临床推荐最长使用时间、额定最高血液流量、气体流量、气血比例等使用参数。套包按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）中10输血、透析和体外循环器械项下06-00心肺转流器具。

可以包括产品列明、既往沟通记录（如适用）、主文档授权信（如适用）以及符合性声明等文件。

注册单元划分依据《医疗器械注册单元划分指导原则》等文件进行，包括但不限于主要部件原材料不同（如管路中增塑剂不同，涂层原材料不同）、技术原理不同、主要性能指标不同等，建议区分不同注册单元，提供各自完整的注册申报资料。

（二）综述资料

1.产品描述

描述工作原理、作用机理（如适用）、结构及组成、原材料（与使用者和/或患者直接或间接接触的材料成分；若套包中包含生物材料或衍生物，描述物质来源和原材料、预期使用目的、主要作用方式；若套包中包含活性药物成分或药物（描述药物名称、预期使用目的、主要作用方式、来源）、交付状态及灭菌方式，结构示意图和/或产品图示、使用方法及图示（如适用）以及区别于其他同类产品的特征等内容。必要时提供图示说明。带有涂层的产品应列明涂层成分及比例。

型号规格：对于存在多种型号规格的套包，应当明确各型号规格的区别。采用对比表或带有说明性文字的图片、图表，描述各种型号规格的结构组成、功能、产品特征和技术参数等内容。

包装说明：提供套包包装相关的信息，特别应当仔细说明其无菌屏障系统（包括与灭菌方法相适应的最初包装）的信息与资料。

研发历程：阐述套包的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

与同类和/或前代产品的参考和比较：列表比较说明申报套包与同类产品和/或前代产品在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式，以及适用范围等方面的异同。

2.适用范围

2.1 适用范围：应当明确申报套包可提供的治疗功能，写明预期用途，描述其适用的医疗阶段。明确使用者应当具备的技能，

说明与套包组合使用实现预期用途的其他产品（如适用）。

2.2 预期使用环境：明确套包预期使用的地点（如医疗机构），说明可能影响其安全性和有效性的环境条件。

2.3 适用人群：建议注明不同型号推荐的适用患者。列明临床推荐最长使用时间；额定最高血液流量、气体流量等；如还有对适用患者有特殊要求，应注明。

2.4 禁忌证（如适用）。

3. 申报套包上市历史

如适用，应当提交下列资料：

3.1 上市情况

截至提交注册申请前，套包在各国家或地区的上市批准时间、销售情况。若在不同国家或地区上市时有差异（如设计、标签、技术参数等），应当逐一描述。

3.2 不良事件和召回

如适用，应当以列表形式分别对套包上市后发生的不良事件、召回的发生时间、采取的处理和解决方案。分析不良事件、召回发生的原因，以及对安全性、有效性的影响

3.3 销售、不良事件及召回率

如适用，应当提交申报套包近五年在各国家（地区）销售数量的总结、不良事件、召回比率。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

产品风险管理资料是对套包的风险管理过程及其评审的结果予以记录所形成的资料，制定该文件时，应充分考虑申报套包的组件、临床使用方式、可能的临床风险。

套包常见的危险源包括但不限于：原材料来源变化、生产加工过程添加剂等的残留、中空纤维膜功能降低阻碍气血交换、血液中夹杂空气、机械损坏引起大量失血、套包受到微生物污染、涂层失效、生物安全性危害、选择型号与患者不匹配、未遵循规定使用套包、包装破损等因素。

应当对套包提供风险分析、风险评价、风险控制、任何一个或多个剩余风险的可接受性评定，以及与产品受益相比综合评价套包风险可接受的文件，并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明套包符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于不适用的各项要求，应当说明理由。

3.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》的规定编制产品技术要求，技术指标引用标准应当为现行有效版本。常见的参考标准及指导原则如：《YY 0604 心肺转流系统 血气交换器（氧合器）》、《YY 1048 心肺转流系统 体外循环管道》、《YY/T 1492 心肺转流系统 表面涂层产品通用要求》、《YY/T 0730 心血管外科植入物和人工器官 心肺旁路和体外膜肺氧合（ECMO）使用的一次性使用管道套包的要求》、《YY/T 1739 心肺转流系统 离心泵泵头》、《一次性使用膜式氧合器注册技术审查指导原则》、《心肺转流系统 体外循环管道注册申报技术审查指导原则》等。对注册申请人宣称的技术参数和功能，建议在产品技术要求中予以规定。所有产品的组件、材料对应关系应

明确，不用“系列”“等”含糊用词。

3.1 产品型号/规格及其划分说明

提供产品规格型号、结构组成示意图，列明各组件名称及制造材料（与人体、进入人体液体接触的组件，应注明其原材料符合的国家标准/行业标准或牌号）、灭菌方法、有效期等要求。如产品带有涂层，建议提供涂层成分、比例或含量。规定套包原材料不得人为添加已列入相关法规及文件禁止的或未经毒理学评估的物质。

应明确各型号规格产品之间区别，建议明确描述各型号产品适用人群、临床推荐最长使用时间、额定最高血液流量、气体流量、膜面积、预充量、血液侧和气体侧最大压力（如适用）等参数。

3.2 性能指标

套包中各组件应有适宜的性能指标规定，建议根据产品特性参考上述标准、指导原则中适用条款，常见套包性能指标包括：

3.2.1 物理特性常见项目：外观、尺寸、容量、无渗漏、连接强度、微粒污染、耐温性能、接头、预充量、流量、涂层性能（覆盖度、稳定性等）（如适用）、空气过滤器滤除率（如适用）等。如包含特殊组件、结构，应规定该组件、结构的尺寸、性能要求。

3.2.2 使用性能常见项目：氧气和二氧化碳转换率、血细胞破坏（游离血红蛋白、血小板、白细胞等）、热交换系数（如适用）、离心泵头性能（如磁场强度、水力性能、轴承寿命）（如适用）。

例如氧气和二氧化碳转换率宜达到如下要求：在最大血流量

时，血红蛋白（120±10）g/L，血氧饱和度65%±5%的血液进入膜式氧合器后，O_2的结合量不低于45ml/L。在最大血流量时，血液内二氧化碳分压小于45mmHg条件下，血液经过氧合器后二氧化碳排出量不低于38ml/L。

3.2.3 化学性能常见项目：还原物质、重金属、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、色泽、环氧乙烷残留量（如适用）等。

3.2.4 其他性能常见项目：无菌、细菌内毒素、产品稳定性、有效期等。稳定性建议使用模拟血液的液体，37℃下连续循环推荐最长使用时间后，应符合上述无渗漏、连接强度、耐温性能、使用性能等要求。

3.3 检验方法

有关行业标准、国家标准规定各个性能技术指标的检测方法，建议作为各条款对应的检测方法。

3.4 术语（如适用）

3.5 检验报告及典型性样品

应当提交符合相关要求的产品检验报告。典型性产品选择包含全部原材料和组件、结构最复杂、风险最高、使用性能可以覆盖本注册单元其他型号的产品，进行符合法规要求的检测。所有组件均应进行检测，特别是具有特殊结构、性能的组件。完成典型性产品检测后，同一注册单元其他型号可进行差异性检测。

4.研究资料

根据申报套包适用范围和技术特征，提供非临床研究综述，逐项描述所开展的研究，概述研究方法和研究结论。各项研究一般包含研究方案、研究报告。研究资料中的项目、方法、来源和验证等，宜包含并多于技术要求相应条款，并可以作为后者的制

定依据和理由。

从技术层面论述申报产品设计验证、工艺验证，以及技术特征、生产工艺、灭菌工艺研究等内容。所有研究建议选择典型性型号进行，部分项目研究可选择适当的对照品作为比较，验证方法和结果分析应具有科学性，研究资料应包含套包各组件适宜的性能。确定研究条件时，建议尽量选择临床最严格使用环境。对产品性能考验最严格的参数，考虑在不同使用情况（如额定最高血液流量和对应低血液流量等）下分别进行研究。所选择的液体介质应有科学性，并考虑目标物质、临床使用时实际接触液体如人体血液的生理特性等性质来确定。

至少应包含但不限于以下内容：

4.1 产品性能研究

应当提供套包化学/材料表征、物理和/或机械性能指标的确定依据、所采用的标准或方法、采用的原因等。

4.1.1 设计特征

提供氧合器中空纤维膜的物理、化学等性能表征文件。常见项目包括壁厚、内外径、拉伸强度、膜内外承受压力、断裂伸长率、氮气通量、溶剂/稀释剂/非溶剂添加剂残留等，以及膜结构和膜参数的特性项目（如膜切面结构等），宜包括使用性能的研究文件。建议提供中空纤维膜的安全性评价文件。

应列明套包各部件的名称、材料、结构和功能，提供图样（单个部件与总装图），内容应足够详尽。提交各部件功能与实现功能的工作原理、途径与技术指标的制定与验证的研究文件。研究方法可参考适用的行业标准、国家标准中条款。带有涂层的产品，建议先完成涂层特性的验证，再开始产品相关性能的研究。如产

品具有特殊结构、组件、功能等，应提供相应结构特征、参数和性能分析，以及针对性设计和验证的内容。

套包若在不同年龄段人群均有使用，设计特征应包括对不同体重适用人群生理特点的分析、针对性设计和验证的内容，以及针对性设计输出文件。列出产品部件所使用全部材料（包括增塑剂、粘合剂等添加剂）名称，一般包括：每个材料的通用名称与准确的化学名称、选用材料商品名及牌号、使用时材料及添加剂组成比例。有机高分子材料还应列出其结构式、平均分子量（如适用），金属材料应列出其全部金属元素名称、比例及其牌号。

4.1.2 涂层特性研究（如有）

产品带有涂层时，应说明涂层作用原理，提供涂层成分、性能特性等研究和支持性文件。常见项目包括有效性、覆盖度、稳定性，以及对被涂覆材料/部件结构、性能的影响等研究。

根据涂层宣称的性能，建议提供其对器械表面进行修饰后，对比无涂层或/和不同材质涂层等产品性能的研究文件。以宣称改善套包血液相容性的肝素涂层举例，研究项目可选择：抑制血液成分（蛋白质和细胞）的沉积、减少血小板活化和吸附、避免过度激活凝血过程、减弱炎症反应指标如补体系统激活、稳定血液成分 （血小板计数、白细胞、红细胞等）、限制血浆游离血红蛋白上升、其他适宜反映血液相容性的指标等。

建议采用适宜方法对涂层进行定性、定量研究，观察或验证涂层的覆盖度，例如：对含有肝素涂层的覆盖度，可选择通过阳离子染料（如甲苯胺蓝）处理后进行验证。涂层稳定性研究时，可选择适当液体介质（如血液替代溶液），模拟临床使用最大额定条件下（流量、温度、压力、持续推荐最长使用时间等），观

察涂层脱落或覆盖度完整性等稳定性能。若涂层可能释放颗粒进入人体，或其会被人体吸收、代谢，应当分别提供相关生物学风险、相容性的研究资料。

建议说明涂层使用时副作用、禁忌证和关联其他物质使用时的相互作用。

4.1.3 套包物理性能、使用性能、化学性能和其他性能的常见研究项目，宜包含并多于技术要求中内容，其中氧气和二氧化碳转换率宜观察额定最高血液流量、不同气血比例下的数值。如产品有特殊功能，应有专门的规定和研究文件。

4.1.4 观察时间点的设置：套包的使用会持续一定的时间。因此，对以下性能项目的观察时间应不短于产品推荐最长使用时间。

涉及项目至少包括：无渗漏、连接强度、耐温性能、流量、使用性能、涂层性能、血液侧压力降（如适用）等。研究的检测时间点设置应合理，例如建议至少为产品使用 0-6 小时、推荐使用最长时间点后的 6 小时，可适当设置中间观察时间点。除血液项目在观察时间点采用血液进行循环外，其他时间和非血液观察项目，可使用适当液体介质（如血液替代溶液）进行循环。

上述项目在各检测时间点宜保持稳定。建议全程观察渗漏及液体流量的稳定性，在产品各连接处均不应发现渗漏或故障。

4.2 毒性残留物研究

套包可能会包含增塑剂、特殊原材料的化学添加物、粘合剂、单体等物质，会在临床使用过程中迁移进入人体，这些物质具有潜在毒性或应限量使用。为保证产品使用的安全性，至少应开展模拟实际使用情况下，毒性物质迁移量检测和安全性分析。

建议选择临床使用风险最高，适当考虑单位器械与液体接触组件面积最大的型号作为典型型号，采用适宜浸提溶液（如血液替代溶剂），模拟临床最严格使用条件（额定最大流量、推荐使用的最低流量或20%额定最大流量时，37℃，循环推荐最长使用时间等），在最初24小时，以24小时及其倍数时间为间隔，适当设置若干中间观察点，直至最终时间点时，分别对浸提溶液进行上述物质的风险评估。提供人体血液接触这些物质的毒性分析、安全限值和来源文件，并针对不同人群生理特点分别进行安全性评价。

4.3 生物学特性研究套包与循环血液的累计接触时间通常大于 24 小时，建议参考 GB/T 16886.1 标准要求，对包含全部原材料的典型性型号开展生物学评价，包括所有与循环血液接触的组件。生物学评价资料还应当包括：生物学评价的策略、依据和方法。描述产品原材料、直接接触的包装材料等相关信息，以及完成生物学评价所需的其他数据。

4.4 生物源材料的安全性研究

如套包含有动物源性材料或生物活性物质等成分，如产品涂层中带有动物源性材料成分。建议参考《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》等文件要求，提供相关材料的生物安全性研究资料。涉及同种异体来源物质的，至少还应参考《同种异体植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》等文件要求，提供相关病毒灭活工艺验证等资料。

4.5 灭菌研究

明确套包灭菌方法的选择理由，明确灭菌工艺和无菌保证水平，并提供灭菌确认报告。灭菌过程还应开展以下方面的确认：

产品与灭菌方法的适应性、包装与灭菌工艺适应性、灭菌有效期验证资料、毒性物质残留量研究资料。

4.6.动物试验研究

该部分要求请参考对应指导原则文件。

4.7 原材料控制

套包组件的原材料不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的、或未经毒理学评估的物质（如荧光增白剂、增塑剂、着色剂等），常规使用过程中不得对人体产生有害影响。

原材料（含外购组件）应具有稳定的供货渠道，以及符合的相应标准。提交套包所有组件使用的全部组成材料的化学名称、商品名/材料代号、组成比例、供应商名称、符合的标准等基本信息。应明确每种原材料，包括增塑剂、特殊原材料的化学添加物、粘合剂等。建议提供与人体/进入人体的液体接触的各组件原材料安全性评价资料。提交生产企业原材料验收标准和报告。

4.8 证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

5.稳定性和包装研究

应当提供货架有效期和包装研究资料，证明在货架有效期内，在规定的运输贮存条件下，产品可保持性能功能满足使用要求。

有效期验证项目通常包括技术要求中与有效期密切相关条款（例如氧气和二氧化碳转换率、血细胞破坏、无菌、无泄漏、涂层相关性能、产品稳定性等），以及包装完整性，涉及生物相容性可能改变的，还需进行生物学评价。可采用加速老化或实时老化的研究。实时老化研究应从产品定型后即开始进行。加速老化研究的具体要求可参考 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》等标准。如产品含有不耐高温的成分（如生物活性物质等），建议不采用加速老化方式，仅通过实时老化验证来确认有效期。运输稳定性应证明在生产企业规定的运输条件下，运输过程中的环境条件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。

提交包装验证报告，常见项目如：包装材料的物理化学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适应性等。

6. 提供证明套包无法重复使用的支持性资料。

（四）临床评价文件

套包目前不属于《免于进行临床评价医疗器械目录》收录产品，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》等文件规定格式和内容，提供相应临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

套包产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》、YY 0604、YY 1048、YY/T 1739等适用文件的要求。说明书注明适用范围，描述各型号产品推荐适用人群、临床推荐最长使用时间、额定最高血液流量、气体流量、膜面积、预充量、血液侧和气体侧最大压力（如适用）等参数。所有信息应与临床评价文件结论和国家出台的规范性文件一致。

（六）质量管理体系文件

提供器械工作原理和总体生产工艺的简要说明。应包含产品设计过程和生产工艺过程资料，特别是上述套包的性能指标、指

标的选择依据与验证资料。可采用流程图的形式概述设计过程和生产过程。

详细说明产品生产工艺过程及其确定的依据（包括涂层生产、涂覆和检测等，如适用）、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。含有涂层的产品，建议选择适宜时间点检测涂层相关指标，如生物负载、涂层定性、定量等。对生产加工过程使用的涂层（如适用）、所有助剂、粘合剂等添加剂均应说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准，以及检验报告和安全性评价报告。

有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

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 739 号）[Z].2021.

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）[Z].2021.

[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）[Z].2014.

[4]《国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等 5 项技术指导原则的通告》（国家药品监督管理局 2021 第 73 号通告）[Z].2021.

[5]《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）[Z].2014.

[6]《国家药品监督管理局关于公布医疗器械注册申报资料

要求和批准证明文件格式的公告》（2021 年第 121 号）[Z].2021.

[7]《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）[Z].2016.

[8]《关于发布骨科手术器械通用名称指导原则等 5 项指导原则的通告》（国家食品药品监督管理局通告 2020 第 79 号）[Z].2020.

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

[10] GB/T 16886]1-2016《医疗器械生物学评价第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》[S].

[11]YY 0604-2016《心肺转流系统 血气交换器（氧合器）》[S].

[12]YY 1048-2016《心肺转流系统 体外循环管道》[S].

[13]YY/T 1492-2016《心肺转流系统 表面涂层产品通用要求》[S].

[14]YY/T 0730-2009《心血管外科植入物和人工器官 心肺旁路和体外膜肺氧合（ECMO）使用的一次性使用管道套包的要求》[S].

[15] GB 15593-1995《输血（液）器具用软聚氯乙烯塑料》[S].

[16] YY/T 1628-2019《医用输液、输血器具用聚氯乙烯粒料》[S].

[17]YY/T 0242-2007《医用输液、输血、注射器具用聚丙烯专用料》[S].

[18] YY/T 0114-2008《医用输液、输血、注射器具用聚乙烯

专用料》[S].

[19]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》[S].

[20]《动物源性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号）[Z].2017

[21]《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）[Z].2011

[22]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》[S].

[23]YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[S].

[24]《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）[Z].2015.

[25]《一次性使用膜式氧合器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6号）[Z].2016.

[26]《心肺转流系统 体外循环管道注册申报技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告2019年第78号）[Z].2019.

[27]《医疗器械注册单元划分指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第187号）[Z].2017.

[28] YY/T 1739-2020《心肺转流系统 离心泵泵头》[S].

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 8

牙科脱敏剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对牙科脱敏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提供参考。

本指导原则是对牙科脱敏剂的一般要求，注册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，需具体阐述理由并说明相应的科学依据，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

本指导原则适用于缓解因牙本质暴露而引起的牙齿敏感症状的脱敏剂。

根据《医疗器械分类目录》，牙科脱敏剂的管理类别为II类，分类编码为 17-10-03。

二、技术审查要点

（一）监管信息

1.申请表

1.1 产品名称

产品名称应与产品特征一致，由一个核心词和一般不超过三个特征词组成。命名举例有：牙科脱敏剂、脱敏剂、牙本质脱敏剂、脱敏糊剂、脱敏凝胶等。

1.2 注册单元划分的原则和实例

脱敏剂注册单元原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

例如：产品作用机理不同，建议不作为同一注册单元申报；产品主要成分不同，建议不作为同一注册单元申报。

2.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的型号规格、结构及组成、附件，以及每个规格型号的标识（如条形码、目录、型号或部件号码，器械唯一标识等）和名称/描述的说明（如尺寸、材质等）。

3.既往沟通记录（如适用）

在产品申报前，如果注册申请人与监管机构针对申报产品以会议形式进行了沟通，或者申报产品与既往注册申报相关，应当提供申报前与监管机构的联系情况和沟通记录；如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通。

4.主文档授权信（如适用）

注册申请人应当对主文档引用的情况进行说明。

5.其它管理信息

5.1 按照特殊、应急等特殊注册程序进行申报的，注册申请

人应提交通过创新医疗器械审查或医疗器械应急审批的相关说明。

5.2 委托其他企业生产的，应当提供受托企业资格文件（营业执照副本复印件）、委托合同和质量协议。

（二）综述资料

1.产品的结构和组成

产品通常为单组份或双组份液剂、糊剂或凝胶。根据不同的作用机理，脱敏剂可以分为以下几种：

1.1 无机填料/再矿化型：发挥脱敏作用的主要成分通常为氟化钠、氯化锶或羟基磷灰石等；其余成分可能包含摩擦剂（如碳酸钙、磷酸氢钙、二氧化硅等）、润滑剂（如甘油）、赋形剂、调味剂等。

1.2 胶原变性封堵型：例如以戊二醛为主要成分，其余成分可能包含 2-羟乙基甲基丙烯酸酯。

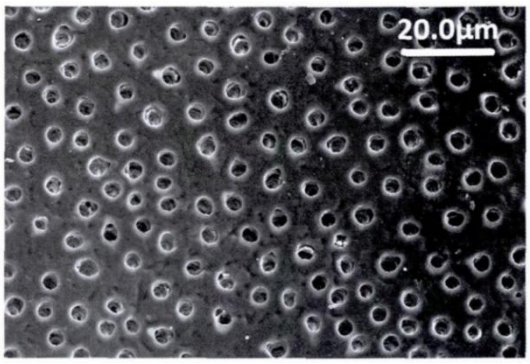
1.3薄膜封闭型：例如涂布后可迅速形成透明薄膜覆盖于牙本质表面。

以上几种类型可能是单一成分发挥脱敏作用，也可能是几种成分协同发挥作用。此外，还可能有其他脱敏成分的产品，如含有硝酸钾、精氨酸或单氟磷酸钠等。

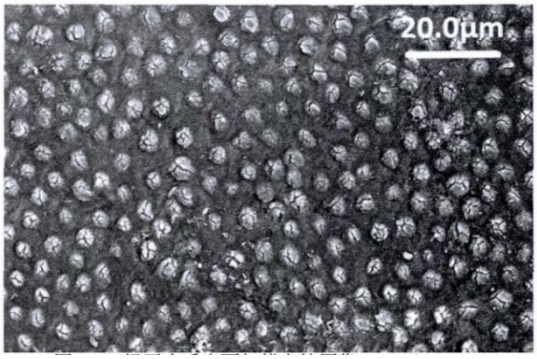
在产品结构组成中应规范完整表述各组分的名称，原则上不能采用“等”字概述；应明确产品所含水质级别，如纯化水。

2.产品工作原理/作用机理

临床使用较为普遍的脱敏剂产品主要通过堵塞牙本质小管，减少液压传导从而脱敏，如下图所示：



脱敏剂处理前的牙本质表面扫描电镜图（×1000）



脱敏剂处理后的牙本质表面扫描电镜图（×1000）

根据不同的作用机理，脱敏剂可以分为无机填料/再矿化型、胶原变性封堵型、薄膜封闭型等。①无机填料/再矿化型：例如含氟化钠的脱敏剂，通过氟离子参与到牙齿表面羟基磷灰石的溶解再沉积过程，形成氟化钙、氟磷灰石并沉积封堵，促进牙齿再矿化，同时起到防龋及脱敏的效果；含氯化锶的脱敏剂通过形成难溶性锶盐，如碳酸锶、锶磷灰石沉积在牙本质表面实现封堵；含羟基磷灰石的脱敏剂，羟基磷灰石在形态结构方面和牙釉质中磷灰石晶体结构十分类似，可促进牙齿再矿化，进而堵塞暴露的牙本质小管，起到脱敏的作用；②胶原变性封堵型：如含戊二醛的脱敏剂，戊二醛使牙本质小管中的液体蛋白变性、凝固，封堵

牙本质小管，2-羟乙基甲基丙烯酸酯可溶于牙本质小管液，协助戊二醛进入小管内发挥作用，从而达到脱敏目的；③薄膜封闭型：例如产品涂布后可迅速形成透明薄膜覆盖于牙本质表面，起到初期封闭和保护作用。

以上描述来源于已上市产品信息及参考文献，未列举完全，仅供参考。注册申请人应结合申报产品特点论述产品作用机理，明确各组分的作用及构成比例设定的依据，是单一发挥作用还是协同发挥作用。

3.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，描述各种型号规格的结构组成、功能、产品特征和性能指标等内容。

4.包装描述

以图示及文字描述的方式说明所有产品组成的包装信息。

5.研发历程

应阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品（如有）的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。应列表比较说明申报产品与同类产品和/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。

6.适用范围和禁忌证

6.1 适用范围：用于缓解因牙本质暴露而引起的牙齿敏感症状。

6.2 适用人群：适用于有牙本质敏感症的人群。

6.3 预期使用环境：一般在医疗机构、牙科诊所内使用；部

分产品可能多次使用或家用，应说明谨遵医嘱或在专业人士指导下使用。

6.4 禁忌证：应明确产品可能存在的禁忌证，至少包括已知对脱敏剂成分过敏者禁用。

7.不良事件情况（如适用）

应当提交申报产品的上市、销售、不良事件和召回等相关情况分析资料。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

应对牙科脱敏剂进行风险分析（参照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》），对产品生命周期全过程实施风险管理。以下依据 YY/T 0316 附录 E 列举了牙科脱敏剂的主要危害举例（见表 1）。

表 1 牙科脱敏剂的主要危害举例

危险（源）		可预见的事件序列	危险情况
生物学和化学危险（源）	生物污染	包装破损或使用时操作不规范造成生物污染；产品微生物指标过高	产品带致病菌，引起患者身体不适或感染
	环境污染	生产环境污染产品，如外来的粉尘、微生物、其他杂质等	引起患者身体不适或感染
	生物相容性	采用了不合格原辅材料；生产引入了外来物质	产生毒性或刺激
	化学危害	生产工艺控制不严 不正确的配方（化学成分） 未按照工艺要求配料 添加剂或助剂使用比例不正确 氟离子含量超出安全范围	造成毒性危害

操作危险（源）	由不熟练/未经培训的人员使用	操作不熟练、操作失误	无法保证使用安全性导致操作失误，导致无法达到满意的脱敏效果
	使用产品时未按照说明书中操作方法操作	错误操作；未采取相应的保护措施	无法保证使用安全性导致操作失误，导致无法达到满意的脱敏效果
	忽视说明书中禁忌证、警示信息等内容	患者在使用过程中出现过敏；产品接触到牙龈、皮肤、眼睛等其他部位	引起患者过敏，牙龈、皮肤、眼睛等其他部位产生刺激性
信息危险（源）	不正确的标签	外部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认	错误使用；储存错误；产品辨别错误
	不正确的说明书；说明书上的注意事项、禁忌证不全	缺少详细的使用方法、必要的警告说明	错误操作；无法保证使用安全有效性
	对医疗器械寿命终止缺少适当的决定	没有标识产品有效期	超出有效期的产品被使用，或因材料老化产生而导致产品性能不符合要求
	不适当的产品包装（产品污染和/或变性）	生产、运输、搬运和储存过程中导致包装破损；包装封口不严密；包装材料选择不适当；使用前未检查产品包装状态	产品使用性能无法得到保证
	再次使用和/或不适当的再次使用	未说明产品配件(如有)使用方法；产品多次使用，未说明具体操作方法	出现细菌感染、交叉感染等现象

注册申请人还应根据自身产品特点确定其他危害，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、正确的标签标识、生产和检验控制、产品说明书等多项措施以降低风险至可接受水平。

2.产品技术要求及检验报告

2.1 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》的法规要求。注册申请人应依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和检验方法。建议在产品技术要求型号规格及划分说明中列明各组分的名称、含量，各组分比例之和应为100%。本指导原则给出脱敏剂需要考虑的产品基本技术性能指标，注册申请人根据自身产品的技术特点和用途制定相应的性能指标，且性能指标不得低于强制性国家标准、行业标准。

脱敏剂产品性能指标至少应包括以下几点：

2.1.1 外观及性状：制造商根据产品实际进行描述。

2.1.2 装量：应明确装量及允差。

2.1.3 主要功能成分含量范围：如总氟含量、可溶氟/游离氟含量、钾含量、锶含量或精氨酸含量等。

2.1.4 pH 值：制造商应明确 pH 值范围。

2.1.5 重金属总含量（以铅计）、砷含量、镉含量（如适用）：结合产品原材料、生产加工工艺等明确接受限。

2.1.6 微生物限度：需氧菌总数、霉菌与酵母菌总数结合产品原材料、生产加工工艺等明确接受限，不得检出大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌。

2.1.7 牙本质片相对通透值或牙本质小管堵塞率（如适用）。

2.1.8 若产品的作用机理为涂布后成膜以快速封闭敏感区，建议考虑涂膜厚度、均匀性、涂层滞留时间。

2.1.9 配套使用部件的相关要求（如适用）。

2.2 检验报告

2.2.1 检验报告可以是注册申请人出具的自检报告，也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

2.2.2 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。在产品组成成分相同的情况下，可选取合适装量的产品作为典型产品进行检测；不同性状的产品应分别进行检测。

3.研究资料

根据所申报的产品，提供相应的研究资料。

3.1 原材料控制

明确各种原料的化学名称、CAS 号、化学结构式/分子式、分子量（如适用）、来源和纯度（如适用）、使用量或组成比例、作用、符合的标准、注册申请人的验收标准及相关的支持性资料，建议以列表的形式提供，并说明原材料的选择依据及来源。

3.2 产品性能研究

申报资料中应包括产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括所有指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。重点关注以下几点：

3.2.1 牙本质小管封堵效果研究资料。对于通过堵塞牙本质小管发挥脱敏作用的产品，目前主要有两种测试方法来体外评价其封堵效果，可选择其中一种方法进行试验。一是牙本质通透性

测试法，通过测量牙本质片经试验样品处理前后的通透值，得到经试验样品处理后的牙本质片相对通透值；二是扫描电镜观察法，通过扫描电镜观察并记录牙本质片经试验样品处理后的未被封堵牙本质小管数，同时记录对照组牙本质片管口开放的牙本质小管数，经计算得到牙本质小管堵塞率。

对于需要较长时间使用的脱敏剂，还应考虑其作用频次。建议注册申请人自定牙本质片相对通透值或牙本质小管堵塞率的接受限值，论述其确定依据，对可接受性进行评价，说明能否达到预期临床效果。对于与已上市产品成分或含量差异较大的牙本质脱敏材料，建议两种试验方法均可考虑。对于需与活体牙牙本质小管液内胶原蛋白产生反应的牙本质脱敏材料（如戊二醛类），以及其他作用机理的牙本质脱敏材料，以上两种测试方法不适用，可考虑其他方法论证产品的脱敏效果。

3.2.2 若产品有效成分为氟化物，建议提交产品氟含量确定的依据，并对氟的溶出特性进行研究，同时提交氟含量不导致氟牙症、氟骨症的安全范围内的相关研究资料。

3.2.3 若产品有效成分为戊二醛，建议提交戊二醛含量确定依据以及残留戊二醛对人体是否产生影响的研究资料。

3.2.4 若产品有效成分为钾盐，建议提交产品钾含量确定的依据。

3.2.5 对于矿化机理的产品，注册申请人应结合申报产品原材料组分，提供关于矿化效果、量效关系相关研究资料。

3.2.6 对于说明书中宣称的内容提供相应研究资料，如单次/累积用量研究、与有效性有关的指标性能研究。

3.3 生物学特性研究

脱敏剂产品接触牙本质，属于表面接触的器械（参照 YY/T 0268《牙科学口腔医疗器械生物学评价第 1 单元:评价与试验》），接触时间结合产品具体的使用方法确定，应考虑累计使用时间，生物相容性评价应遵循 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》和 YY/T 0268《牙科学口腔医疗器械生物学评价第 1 单元：评价与试验》相关要求。生物学试验项目（参考 YY/T 0268《牙科学口腔医疗器械生物学评价第 1 单元：评价与试验项目选择》）建议至少考虑：体外细胞毒性试验、皮肤致敏反应试验、口腔黏膜刺激反应（或皮内反应），如不适用，提交相关依据。若产品累计接触时间达到持久接触，需考虑更多的评价项目；若产品拟于近髓深龋使用，建议考虑评价对牙髓的影响。

部分牙科脱敏材料，如含氟化钠或戊二醛，难以直接通过生物学试验来进行评价，应结合生物学试验结果、临床使用技术/部位、同类产品情况综合论述产品在满足预期用途的同时未引入不可接受的生物学风险，建议通过与已上市同类产品对比、提交文献资料等多种方式综合评价产品的生物相容性，考虑临床使用的风险受益比。

3.4 产品有效期和包装研究

3.4.1 应明确产品有效期，提供产品有效期的验证资料，并结合临床实际使用情况，考虑大装量产品开封后稳定性。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》或《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》中适用的部分提供加速稳定性试验或实时稳定性试验验证资料。

3.4.2 包装及包装完整性：该产品根据不同的性状（如粉剂、凝胶、糊剂等），采用不同的包装材料。应明确产品的内包装形式并确保包装在宣称的运输储存条件下，在产品有效期内能够对产品起到防护作用并保持产品清洁。产品包装验证可参考有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633.1、YY/T 0681.15 等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；是否会引入重金属、微生物等外来物质；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与产品的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性；包装有效期。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。

3.5 其他研究

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。若产品装在推注器中，或有配套使用的其他部件（如牙托），应考虑产品与这些部件的适宜性，说明对这些部件的要求。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，注册申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签要求的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关标准的要求，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.使用方法：产品应在专业医师指导下使用；说明产品的作用时间、作用部位和使用方法，建议明确具体使用周期及疗程间隔时间，以及使用后如何进行清洗；说明产品开封后的使用期限；

若产品多次使用，应提示谨遵医嘱。

2.禁忌证至少包括以下内容：已知对脱敏剂成分过敏者禁用。

3.注意事项一般应有以下内容：患者有牙龈溃疡或口腔炎慎用；避免接触皮肤、眼睛；请勿吞食，如被吞咽，请用大量清水漱口，并喝大量清水，就医治疗；重金属含量的警示。

（六）质量管理体系文件

1.生产制造信息应包含器械工作原理和总体生产工艺的简要说明。

2.质量管理体系核查文件应当明确生产工艺主要控制点与项目及主要原材料、采购件的来源及质量控制方法，列明主要生产设备和检验设备（包括进货检验、过程检验、出厂最终检验所需的相关设备；在净化条件下生产的，还应当提供环境监测设备）目录，开展自检的应能满足自检需要。

三、参考文献

[1]赵信义.口腔材料学:第5版[M].北京:人民卫生出版社,2018.

[2]周学东.牙体牙髓病学:第5版[M].北京:人民卫生出版社,2020.

[3]赵思铭,张清,高学军.极固宁对牙本质小管封闭作用的扫描电镜研究[J].现代口腔医学杂志,2013,27（4）:214-217.

[4]GB/T 8372，牙膏[S].

[5]YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[6] 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[S].

[7]YY/T 0823，牙科学氟化物防龋材料[S].

四、编制单位

四川省食品药品审查评价及安全监测中心

附件 7

包皮切割吻合器注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对包皮切割吻合器注册申报的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对包皮切割吻合器产品注册申报资料的一般要求，申请人应依据具体产品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

本指导原则所涉及的包皮切割吻合器适用于临床包皮切割缝合手术，为一次性使用。

重复使用的包皮切割吻合器不包含在本指导原则内，可酌情参考本指导原则。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.申请表

1.1 产品命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》和国家标准、行业标准中的通用名称要求，如：包皮切割吻合器，一次性使用包皮切割吻合器、一次性包皮环切吻合器。

1.2 根据《医疗器械分类目录》，分类编码为 02（无源手术器械）-13（手术器械-吻（缝）合器械及材料）-01（吻合器（带钉））。

1.3 注册单元的划分应参照《总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告》，以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围等因素为划分依据。

例如：剪刀式和枪式包皮切割吻合器可作为同一注册单元。

1.4 同一注册单元内，选取典型产品进行检验。典型产品是指其检验结果能够涵盖本注册单元内全部型号规格的一个或多个产品。

按照“同一注册单元内，所检测的产品应当是能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的典型产品”的原则，抽取样品应能涵盖该注册单元全部产品的性能指标。

组成材料、结构、性能等具有差异的产品，建议分别选取典型性型号，进行差异性检验。例如：吻合钉材料不同，如钛与不锈钢，应分别在选择同种材料的产品中确定典型产品进行检验。

2.产品列表

以表格形式列出包皮切割吻合器的型号、规格、结构及组成、

附件，以及每个型号规格的标识（如型号或部件的编号，器械唯一标识等）和描述说明（如尺寸、材质等）。

3.既往沟通记录

3.1 在产品申报前，如果申请人与监管机构针对包皮切割吻合器以会议形式进行了沟通，或者包皮切割吻合器与既往注册申报相关。应当提供下列内容（如适用）：

3.1.1 列出监管机构回复的申报前沟通。

3.1.2 既往注册申报产品的受理号。

3.1.3 既往申报前沟通的相关资料，如既往申报会议前提交的信息、会议议程、演示幻灯片、最终的会议纪要、会议中待办事项的回复，以及所有与申请相关的电子邮件。

3.1.4 既往申报（如自行撤销/不予注册上市申请、临床试验审批申请等）中监管机构已明确的相关问题。

3.1.5 在申报前沟通中，申请人明确提出的问题，以及监管机构提供的建议。

3.1.6 说明在本次申报中如何解决上述问题。

3.2 如不适用，应当明确声明包皮切割吻合器没有既往申报和/或申报前沟通。

4.主文档授权信以及其它管理信息等（如适用）

申请人应当对主文档引用的情况进行说明。申请人应当提交由主文档所有者或其备案代理机构出具的授权申请人引用主文档信息的授权信。授权信中应当包括引用主文档的申请人信息、

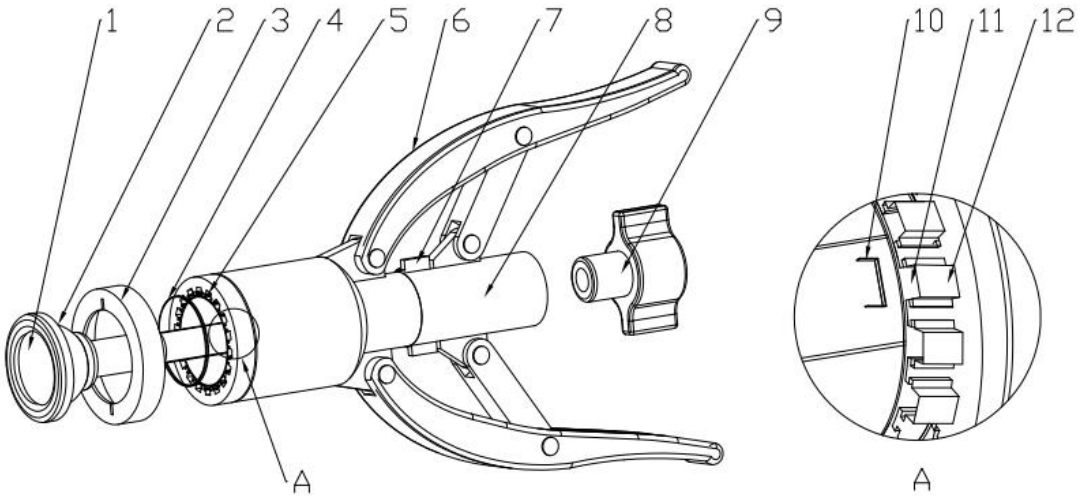
产品名称、已备案的主文档编号、授权引用的主文档页码/章节信息等内容。

（二）综述资料

1.器械组成

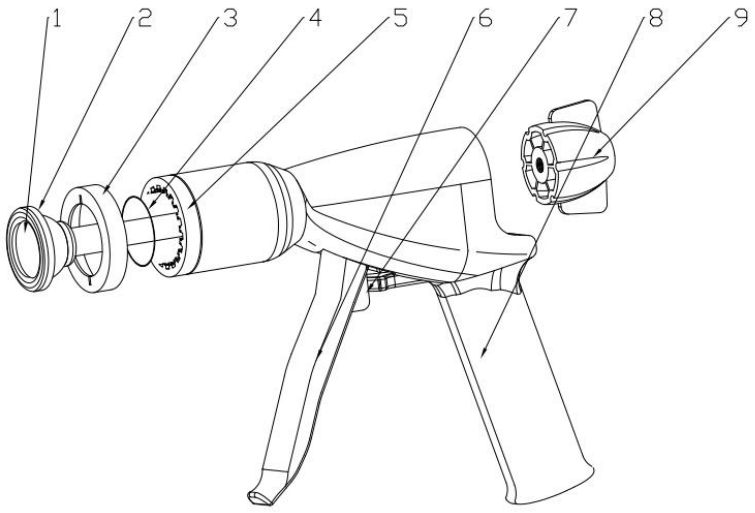
包皮切割吻合器通常由龟头罩、抵钉座、钉仓盖、钉仓、手柄、保险扣、调节旋钮、吻合钉、环形切割刀、推钉片等组成，可配有扎带等配件。部分产品中包含吻合钉垫圈。产品以无菌形式提供，一次性使用。在结构及组成中至少应明确与人体接触的组件的材质。

常见产品的示意图见图 1。



1.龟头罩 2.抵钉座 3.钉仓盖 4.吻合钉垫圈 5.钉仓 6.活动手柄 7.保险扣 8.固定手柄 9.调节旋钮 10.吻合钉 11.环形切割刀 12.推钉片

a 剪刀式产品



1.龟头罩 2.抵钉座 3.钉仓盖 4.吻合钉垫圈 5.钉仓 6.活动手柄 7.保险扣 8.固定手柄 9.调节旋钮

b 枪式产品

图 1 包皮切割吻合器示意图

2.产品工作原理

利用机械传动原理，按压击发手柄，活动连杆通过推动推钉片推出钉仓内吻合钉，同时带动环形切割刀，完成切割吻合，从而达到在包皮环切手术中切除过长包皮及吻合的效果。

3.包装描述

说明所有产品组成的包装信息。应当说明其无菌屏障系统的信息。说明如何确保最终使用者可清晰地辨识包装的完整性。

4.研发历程

阐述申请包皮切割吻合器的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

5.适用范围

适用于临床包皮的切割缝合手术。

6.预期使用环境

预期使用环境为医疗机构。

7.禁忌证

（1）急性尿路感染、手术部位急性炎症（如包皮及龟头感染等）、水肿期患者禁用；

（2）隐匿性阴茎者禁用；

（3）患有系统性疾病（如出血倾向、低蛋白血症、严重心血管疾病等）及精神疾病等禁忌手术者禁用；

（4）糖尿病患者在血糖未控制至正常范围之前禁用；

（5）阴茎癌患者禁用；

（6）近期使用过有抗凝血功能药物者禁用；

（7）对产品使用的原材料过敏者禁用。

8.产品的不良事件历史记录

根据文献记载及相关生产企业不良事件信息分析，包皮切割吻合器产品在临床中出现的可疑不良事件主要有：无法有效切断组织，无法正常吻合，落钉漏钉，手柄断裂，保险扣滑落，组件无法预期使用，使用完毕产品无法退出，无菌包装破损，吻合钉在规定的时间内无法自行脱落等。申请人应当收集并全面分析上报包皮切割吻合器相关可疑不良事件，以促进该类产品的进一步技术更新，最大限度地控制医疗器械潜在风险，保证该类产品安全有效地使用。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。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

申请人应建立风险管理控制程序，并对包皮切割吻合器产品

的设计开发、原材料采购、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期全过程实施风险管理（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）。申请人在产品注册上市前，应对风险管理过程进行评审。应建立风险管理文档，风险管理文档应至少包括以下信息：

1.1 可能影响产品安全性的特征问题清单。应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（参考 YY/T 0316 附录 C）。

1.2 产品有关的已知和可预见危害的清单。危险（源）分析是否全面，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（参考 YY/T 0316 附录 E）。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

（1）设计和开发不当产生的危害。

（2）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生殖器官的影响。

（3）生产制造可能产生的危害：污染；微粒残留；添加剂、粘接剂、助剂、辅剂的残留；工艺用水；生产环境洁净度；灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全，环氧乙烷残留量不合格等。

（4）不正确使用产生的危害：产品选择与使用不当；未按照说明书中操作方法操作；重复使用等。

（5）运输和贮藏产生的危害：包装破损；贮藏环境不当；标识不清等。

1.3 风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。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。

表 2 示例性地给出了包皮切割吻合器产品可能涉及的部分危险、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（根据 YY/T 0316 附录 E）。申请人还应结合自身产品特点确定其他危险，并针对各项危险，采取控制措施，确保危险降低到可接受的程度。

表 2 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
设计开发危险	产品机械系统设计不当；器身及吻合钉材料选择不当，导致不能有效切割或吻合	使用过程中损伤生殖器官或无法使用	造成损伤、感染或额外伤害
生物学和化学危险	选用不适当的材料；灭菌未确认或未按已确认的参数灭菌；超过有效期使用；包装不符合要求或老化；零部件生锈；未按要求对生产环境进行控制；零部件未按要求清洗；清洗用水不符合要求；使用完后，未按医疗垃圾处理	生物相容性不符合要求；被污染的产品与人体接触；有菌或有毒物质影响环境	产生刺激、过敏、感染等危害；造成环境污染或交叉感染
制造过程危险	采购不当；零部件加工精度不当，装配调试不当；不合格品未被检出；发生缺钉/掉钉现象；包装不当；灭菌有效性未被充分确认/验证	无法正常使用产品；性能不合格的产品使用于人体	手术中断，延长手术时间；手术失败或对患者造成机械损伤

运输和贮藏危险	不恰当的包装导致污染；贮藏环境不当；未能按运输储存要求对产品进行防护，造成产品破损、污染；防护不当导致运输中吻合钉脱位/脱落	被污染的产品与人体接触；使用过程中无法正常吻合	造成感染；造成损伤、出血
使用危险	型号规格选择不当，造成错误使用；未明示应由经培训的专业人员使用；不完整的使用说明书，造成操作错误；性能特征不恰当的描述、不适当的使用规范，造成错误使用；非预期使用；手柄断裂；使用者未按规范程序使用；重复使用	规格不当；使用过程中损伤生殖器官或无法使用；产品重复使用	造成损伤、感染或额外伤害；交叉感染；手术失败

2.产品技术要求

根据《医疗器械注册与备案管理办法》的要求，产品技术要求应符合国家标准、行业标准和有关法律、法规的要求。在此基础上，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。产品技术要求及试验方法均应经过验证。常见的技术指标包括但不限于：

2.1 外观及尺寸

2.1.1 产品外表面应平整、光滑，无锋棱、毛刺及裂纹。器身上如有标志或刻度，应清晰。

2.1.2 环形切割刀切口直径。

2.1.3 吻合钉数量、尺寸。

2.2 物理性能

2.2.1 硬度：由申请人根据不同材料特性及设计需求，制定抵钉座、环形切割刀的硬度要求。

2.2.2 表面粗糙度：与患者接触的产品金属组件外露表面粗糙度 Ra 应不大于 0.8 μm。

2.2.3 环形切割刀锋利度：环形切割刀刃口应锋利，不得有卷刃、崩刃，当切割 3—0 真丝捻制不涂层缝合线时，其切割力应不大于 1.6 N。

2.3 化学性能

2.3.1 耐腐蚀性能：与患者接触的产品金属组件的耐腐蚀性能（参考 YY/T 0149 中 5.4 b）的规定）。

2.3.2 由申请人根据不同材料特性决定是否对产品中组件、配件的化学性能（重金属、酸碱度、紫外吸光度等）提出要求。若灭菌使用的方法容易产生残留，应明确残留物的名称及残留量要求。

2.4 使用性能

2.4.1 产品的需装配组件（龟头罩等）与器身架应能顺利地装配和拆卸；各移动部位应能顺利推动，不得有卡阻、松动现象。

2.4.2 产品的保险扣开闭应灵活，使用应安全；弹簧应有足够的弹性，松开手柄时能迅速复位。

2.4.3 产品应具有良好的吻合和切割性能，吻合后的吻合钉应成规定的形状。

2.5 无菌

3.研究资料

根据所申报的产品，提供适用的研究资料。

3.1 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（如化学性能、物理性能、微生物性能）以及与质量控制相关的其他指标的确定依据。产品的性能要求及试验方法可参考相应国家标准、行业标准的的适用部分进行制定（如 YY/T 0245《吻（缝）合器 通用技术条件》等）。

3.2 生物相容性评价研究

对产品中与患者短期接触的组件，如抵钉座、钉仓等应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物相容性评价。一般应评价的项目包括细胞毒性、致敏和皮内反应等。

对产品中与患者长期接触的组件，如吻合钉、吻合钉垫圈等应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准进行生物相容性评价。一般应评价的项目包括细胞毒性、致敏、皮内反应等。

吻合钉目前多采用钛、钛合金或纯钽、不锈钢材料。吻合钉一般应选用符合 GB/T 13810 中钛或钛合金材料化学成分要求的纯钛、钛合金材料，或符合 YY/T 0245、ISO 13782 中纯钽材料化学成分要求的纯钽材料，或符合 GB 4234.1 中不锈钢材料化学成分要求的不锈钢材料。对于采用以上材料制作的吻合钉可豁免生物学试验，并将吻合钉成分证明资料作为生物相容性评价研究资料的一部分。选用其他材料（如其他不锈钢材料、其他金属材料）或表面改性处理的纯钛、钛合金、纯钽等制成的吻合钉，应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准对吻合钉进行生物相容性评价研究，一般包括但不限于细胞毒性、致敏、皮内反应、急性毒性、亚慢性毒性、遗传毒性和植入后局部反应。

部分产品结构组成中包括吻合钉垫圈，应按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准对吻合钉垫圈进行生物相容性评价研究，一般应评价的项目包括细胞毒性、致敏、皮内反应。

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。

3.3 灭菌工艺研究

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，无菌保证水平（SAL）应保证达到 1×10^{-6}。灭菌过程的选择应至少考虑以下因素：产品与灭菌过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；灭菌对产品安全有效性的影响。

若灭菌使用的方法易出现残留，应明确残留物的名称、限量及其确定依据、采取的处理措施及相应的残留量检测报告。

3.4 产品有效期和包装研究

3.4.1 有效期研究资料

货架有效期包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用加速老化或实时老化的研究，加速老化试验研究的具体要求可参考 YY/T 0681.1，应遵循极限试验等原则。

对于包装的有效期验证，建议申请人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在实时正常使用环境老化条件下真实发生产品老化的机制相匹配。

3.4.2 包装研究资料

产品包装验证可依据有关标准进行（如 GB/T 19633、YY/T 0681 系列标准等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料与产品的适应性；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。

3.5 其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（四）临床评价资料

包皮切割吻合器列入《免于临床评价医疗器械目录》，申请人无需提交临床评价资料。

对于与《免于临床评价医疗器械目录》描述不相符的一次性使用包皮切割吻合器产品，例如新型作用机理产品，应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》第六条或第七条的要求提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求，并可参考 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》等相关标准。所提交的文本和标签样稿应内容清晰、完整。说明书中的适用范围、禁忌证、注意事项、警示信息、有效期等信息应与产品综述资料、研究资料和临床评价资料中所描述及验证的内容一致。产品说明书中声称的产品结

构组成、尺寸和其他技术信息应与产品技术要求、检验报告中内容一致。产品说明书中应注明产品的交付状态，明确包装材料、包装形式、使用说明、注意事项、废弃物处置。

同时，在说明书的注意事项或警示信息中应至少包含以下内容：

1.本产品的使用必须符合医疗机构相关操作规范及法规要求，仅限于经培训的医务人员使用；

2.产品为一次性使用，禁止重复使用；

3.应提示灭菌方式，包装破损禁止使用；超出有效期时禁止使用；

4.应选用型号规格与阴茎大小相近的产品进行手术；

5.在未完整阅读使用说明书之前请勿尝试操作该产品，任何的不谨慎操作都将给手术带来风险；

6.产品使用后应按照医疗机构的卫生管理规范进行处置；接触过体液的产品应特别处置以防生物污染的发生；

7.包皮粘接、系带过短及其他先天异常者，应先进行处理并止血等，之后再使用本产品；

8.使用前应检查外观和保险扣是否正常，有异常时禁止使用；直到产品准备好要击发，方可释放保险扣；

9.要一次击发到底，切勿部分击发器械，以确保吻合钉正确成型及包皮正确切割；

10.手术过程中出现包皮没有完全切断时，可用手术剪加以修剪；罕见的明显出血经按压无效时可进行缝合止血，不得进行重复切割吻合操作；术后局麻处和术口部位少许淤肿属正常现象，会自行消退；

11.患者术后应返院检查；吻合钉在规定的时间内如未脱落应返院进行处理。

（六）质量管理体系文件

1.申请人基本情况表。若申报产品有多个研制、生产场地，应概述每个研制、生产场地的实际情况。

2.申请人组织机构图。

3.生产企业总平面布置图、生产区域分布图。

4.生产过程有净化要求，应当提供有资质的检测机构出具的环境检测报告（附平面布局图）复印件。

5.应列明产品生产过程中所需原材料的名称、牌号、供应商、符合标准等基本信息。主要原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，需提供原材料供应商的资质证明文件及质量协议，需明确所用原材料（包括初包装材料）的质量控制要求。应重点关注吻合钉原材料的质量控制措施。

6.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。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。

应注明特殊过程和关键工序（如：装配、焊接、清洗、内包封口、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。

吻合钉若选用表面改性处理（涂层、酸蚀等）的金属材料（如纯钛、钛合金材料、纯钽、不锈钢等），需要给出改性层或涂层

的元素成分、组织结构、理化性能、结合强度等信息及其相关的制备工艺。

对生产加工过程使用的所有辅剂、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，并提供检验报告和安全性评价报告。

7.主要生产设备和检验设备（包括进货检验、过程检验、出厂最终检验所需的相关设备、环境监测设备）目录。

8.质量管理体系自查报告。

9.应当提供拟核查产品与既往已通过核查产品在生产条件、生产工艺等方面的对比说明（如适用）。

三、参考文献

[1]GB/T 12672，丙烯腈-丁二烯-苯乙烯（ABS）树脂[S].

[2]GB/T 1220，不锈钢棒[S].

[3]GB/T 13810，外科植入物用钛及钛合金加工材料[S].

[4]GB/T 230.1, 金属材料 洛氏硬度试验方法 第 1 部分：试验方法[S].

[5]GB/T 3280, 不锈钢冷轧钢板和钢带[S].

[6]GB 4234.1, 外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻造不锈钢[S].

[7]GB/T 4240, 不锈钢丝[S].

[8]GB/T 4340.1, 金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分：试验方法[S].

[9] GB/T 14233，系列标准，医用输液、输血、注射器具检验方法[S].

[10] GB/T 16886，系列标准，医疗器械生物学评价[S].

[11] GB 18279，系列标准，医疗保健产品灭菌 环氧乙烷[S].

[12] GB 18280，系列标准，医疗保健产品灭菌 辐射[S].

[13] GB/T 19633，系列标准，最终灭菌医疗器械包装[S].

[14] YY/T 0149，不锈钢医用器械 耐腐蚀性能试验方法[S].

[15] YY/T 0171，外科器械 包装、标志和使用说明书[S].

[16] YY/T 0245，吻（缝）合器通用技术条件[S].

[17] YY 0334，硅橡胶外科植入物通用要求[S].

[18] 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[S].

[19] YY/T 0681 系列标准，无菌医疗器械包装试验方法[S].

[20] ISO 13782, Implants for surgery - Metallic materials - Unalloyed tantalum for surgical implant applications/外科植入物-金属材料-外科植入用纯钽材料[S].

[21] 中华人民共和国药典（2020 版）

四、编写单位

湖北省药品监督管理局审评中心

附件 6

非血管腔道导丝产品注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对非血管腔道导丝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。

本指导原则是对非血管腔道导丝产品的一般要求，注册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。

本指导原则是注册申请人和技术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《医疗器械分类目录》中管理类别为II类，编码为 02-12-03 和 02-12-05 项下经自然腔道起支撑、引导作用的导丝类产品。

本指导原则不适用于不与人体直接接触，仅起支撑作用的导丝。不适用于经人工通道的导丝，但可以参考本指导原则对人工通道所用的导丝产品进行技术审查。对于既包含自然腔道又包含经人工通道的用途的导丝，可根据实际适用情况分别参考。

二、注册审查要点

（一）监管信息

注册申请人应描述非血管腔道导丝的产品名称、分类编码、管理类别、规格型号、结构及组成等信息。

1.产品名称

产品命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源手术器械通用名称命名指导原则》，可采用《医疗器械分类目录》或发布的国家标准、行业标准上的通用名称，或以产品的使用特点和预期用途为依据命名。一般采用“使用方式（如有）+使用部位+其他特征词+核心词”的命名方法，特征词一般不超过 3 个。如果一个产品可用于多个使用部位，产品名称可以不体现使用部位，但产品适用范围必须写明使用部位。

命名举例：内窥镜用亲水导丝、内窥镜用泌尿道亲水导丝、消化道疏水导丝、泌尿道亲水弯头导丝等。

2.分类编码及管理类别

依据《医疗器械分类目录》，申报产品属于子目录 02-无源手术器械，一级产品类别 12-手术器械-穿刺导引器，二级产品类别 03-输送导引器和 05-内窥镜用导引器，申报产品按第二类医疗器械管理。

3.型号规格

应明确申报产品的型号、规格。

4.结构及组成

结构组成中部件名称应规范，如有附件及选配件，应列明具体部件名称。申报资料中各项文件中结构及组成应一致。

5.注册单元划分

产品注册单元划分应依据《医疗器械注册单元划分指导原则》。产品使用方式、作用部位不同而导致适用范围不同时，原

则上划分为不同的注册单元。例如：用于与内窥镜配套使用，支撑、引导器械进入消化道的导丝与用于在X射线监视下，支撑、引导器械进入泌尿道的导丝应划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.概述

注册申请人应描述申报产品的管理类别、分类编码及名称的确定依据。

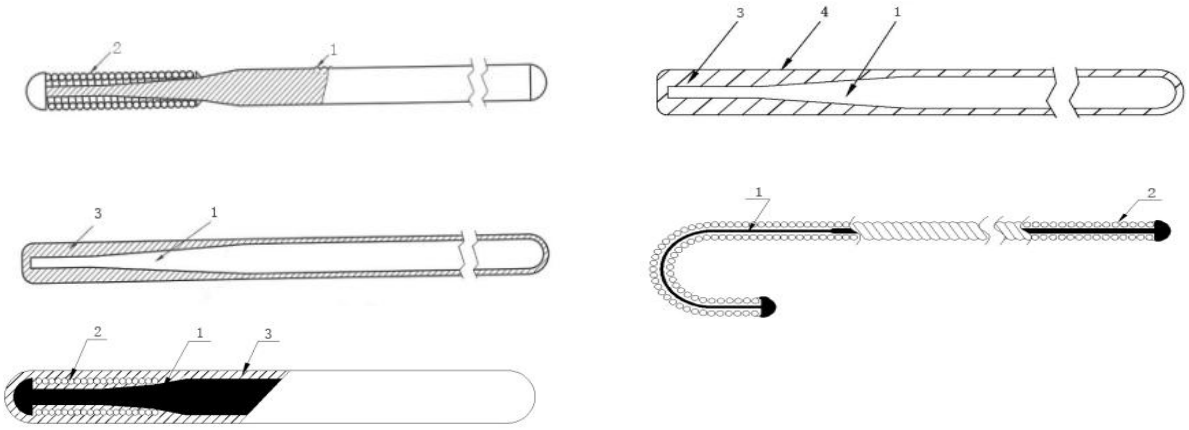
2.工作原理

导丝为导引器械，利用导丝的可操控性、支撑性等特点，引导导管或其他器械进入腔道。

3.结构及组成

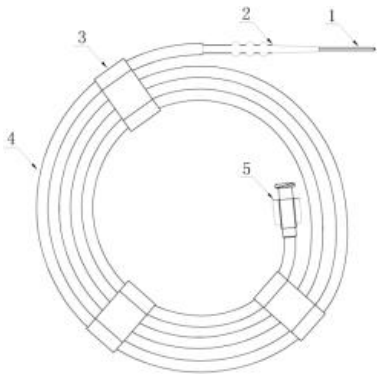
非血管腔道导丝基本结构为芯丝，根据产品设计可有绕丝或聚合物护套，可有涂层、可有弹性软头等部分。

产品组件介绍及部分已上市产品举例见附录A。



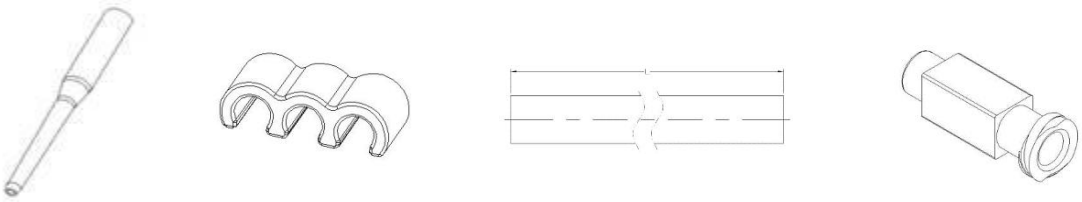
1-芯丝　2-绕丝　3-聚合物护套　4-涂层

导丝结构示例图



1-导丝　2-保护套　3-卡扣　4-护套管　5-接头

导丝整体组装示例图



2-保护套　　3-卡扣　　4-护套管　　5-接头

各组装部件示例图

注：1.以上结构示例图仅为举例，并不包含所有的非血管腔道导丝产品结构，与表 2 中所列产品不存在一一对应关系。

2.整体组装图仅为举例，注册申请人可根据产品实际特点设计包装方式。图中保护套，主要用于保护导丝的头端形状。卡扣，起固定作用，使护套管保持一定形状。护套管，主要保护导丝、在运输过程中不受损。接头，配合注射器，向护套管内注射生理盐水，浸润涂层。

4.型号规格

应从结构组成、原材料、功能、产品特征、性能指标等方面详细列表说明各型号规格间的异同点。应采用对比表及带有说明性文字的图片、图表对各型号规格的不同之处加以描述。应明确

产品型号/规格的表述方式、划分依据。

5.包装说明

应提供有关产品包装的信息，如描述产品包装的材料，说明包装清单和包装方式，提供包装图示等。如有配件，还应提供与该产品一起销售的配件包装情况。应当说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。

6.产品的适用范围、禁忌证

适用范围：用于支撑、引导器械，进入非血管腔道。制定适用范围时其描述内容应包括配合使用器械（如有）、使用部位、用途。其描述应根据产品自身特点,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。

禁忌证：生产企业应根据产品具体情况明确产品中可能存在的禁忌证。

7.参考的同类产品情况

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。申报产品应与已在中国境内上市的同类产品或前代产品进行对比分析，应结合《医疗器械临床评价技术指导原则》附件 2 申报产品与同品种医疗器械的对比项目，详述产品间差异，重点说明申报产品的新功能、新应用、新特点。

8.产品的不良事件历史记录

非血管腔道导丝产品在临床中出现的问题主要有：导丝弯曲、导丝断裂、涂层脱落、聚合物护套脱落、破损、腔道黏膜损伤、过敏等。

注册申请人应跟踪整理已上市同类产品的不良事件、召回、警戒等相关信息，并将其作为风险管理的输入资料，进行风险评估和控制。

（三）非临床资料

1.产品研究资料

应当从技术层面论述申报产品的原材料控制、设计、技术特征、产品性能指标及制订依据、生物相容性评价研究、灭菌工艺研究、有效期和包装研究等内容。至少应包含但不限于以下内容：

1.1 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）的基本信息，如名称、供应商、符合的标准等。产品组成材料可以列表的形式提供，并与产品结构图示中标识的部件一一对应。若产品结构采用分层/分段结构的，应逐层/逐段分别进行描述；若产品组成材料为混合物的，应明确各组分及其比例。若有涂层的，应列明涂层主要化学成分和比例信息，及制造过程中使用的焊接剂、粘合剂、着色剂等。

原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，可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。

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用途的相关研究资料，可参考提供该材料适于人体使用的相关研究资料，如新材料的生物相容性研究资料，毒理学分析，可沥滤物分析，临床应用史等。

1.2 产品性能研究

产品功能性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标可参考 YY 0450.1《一次性使用无菌血管内导管辅件 第 1 部分：导引器械》及相关国家、行业标准予以确定。应当提供产品技术要求中的性能指标及检验方法确定依据，对于自建方法，宜提供相应的依据及方法学验证资料。性能研究宜采用终产品，选择典型产品。产品的性能研究应不限于所列举项目，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，对于以下列举的项目中，如有不适用项，应说明具体理由。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。

1.2.1 设计特征

应列明产品各部件的名称、材料、结构和功能，提供图样，内容应足够详尽。提交各部件功能与实现功能的工作原理、途径与技术指标的制定依据与验证的详细描述。如产品具有特殊结构、组件、功能等，应提供相应结构特征、参数和性能分析，以及针对性设计和验证的内容。

产品设计验证建议还应包括对适用人群生理特点的分析，以及针对性设计输出的内容。

产品在腔内起到的作用有建立入路、到达病变、通过病变以及输送腔内器具。根据这四部分作用，建议提供模拟使用性能的验证文件，如推送性、支撑性、操控性、柔顺性等。与已上市产品对比，材料、结构、用途等都相同的，可以不做研究。

1.2.2 物理特性

1.2.2.1 应有各部件外观，尺寸（如外径、长度等），导丝的抗弯曲性、抗破裂性、峰值拉力（导丝上会导致失效的关键连接

处）、耐腐蚀性（对于芯丝中与人体腔道有接触的金属部分）等指标。如包含特殊组件、结构和功能，应规定相关要求。

1.2.2.2 涂层特性

如产品带有涂层，应开展使用性能（润滑性能、持久性能）、稳定性、安全性等控制涂层破裂、脱落的相关研究。

1.2.3 化学性能要求

根据不同材料特性及工艺条件，决定具体的化学性能研究项目，如酸碱度、紫外吸光度、还原物质、蒸发残渣、重金属含量等，如有不适用，请说明原因，并提供相关研究资料。用环氧乙烷灭菌的产品，需对环氧乙烷及 2-氯乙醇（如适用）残留量进行研究。

若材料配方中使用了已知的潜在毒性物质，如特殊原材料的化学添加物、粘合剂、增塑剂等，建议选择相应物质用量最大的型号，采用适宜浸提溶液，以及经过方法学验证的检测方法，检测其溶出总量，并进行人体使用安全性评估，或提供相同材料配方的同类产品的安全使用支持文件。

1.2.4 其他性能要求

包括无菌要求及根据产品宣称的技术特点制定的其他性能要求。

1.3 生物相容性评价研究

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。若开展生物学评价试验，应按照 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》标准进行评价，

至少进行细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应的生物学评价研究。

1.4 灭菌工艺研究

应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），无菌保证水平需达到 10^{-6}，应提供灭菌确认报告。如采用环氧乙烷灭菌工艺，应参照相关规定要求进行研究，明确残留物要求及采取的处理方法，并提供研究资料。当使用环氧乙烷灭菌的医疗器械中存在 2-氯乙醇时,也要规定 2-氯乙醇的最大允许残留量（可参考 GB/T 16886.7 的要求），明确采取的处理方法，并提供研究资料。如产品生产过程中没有含氯物质（如含氯清洗剂等），可不研究 2-氯乙醇的残留。

1.5 产品有效期和包装研究

1.5.1 有效期研究

建议参照《无源植入物货架有效期注册审查指导原则》开展相关研究。对于包装的有效期验证，建议注册申请人提交在选择恰当的材料和包装结构合格后的最终成品包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与宣称的运输储存条件真实下发生产品老化的机制相匹配一致。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装的有效期验证，应以实时老化方法测定和验证。

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

产品包装验证可依据有关标准进行（如 GB/T 19633 系列标准等），提交产品的包装完整性验证报告。

2.产品的主要风险

非血管腔道导丝产品在进行风险分析时应符合 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

注册申请人在进行风险分析时，至少应考虑表 1 中的主要危险（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，应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 1　产品主要危险（源）

危险（源）		危险（源）的形成因素	可能的后果
生物学危险（源）	生物污染	生产环境污染产品，如外来的纤维、粉尘、细菌等其他杂质； 产品原材料受到污染； 灭菌操作不严格； 包装破损； 使用时操作不规范	产品带菌、引起患者感染
	生物不相容性	残留物过多； 加工工艺控制不严格	涂层溶剂残留、金属碎屑残留
	再感染和（或）交叉感染	使用不当、标识不清	引起感染、交叉感染
环境危险（源）	储存或运行偏离预设的环境条件	储运条件（如温度、湿度、臭氧/紫外线、有机溶剂）不符合要求	产品老化、无菌有效期缩短
	意外的机械破坏	储运、使用过程中发生意外的机械性破坏	产品使用性能无法得到保证

危险（源）		危险（源）的形成因素	可能的后果
	由于废物和（或）医疗器械处置的污染	使用后的产品没有按照要求集中销毁	造成环境污染或者细菌的交叉感染
与医疗器械使用有关的危险（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 储存错误 产品辨别错误
	操作不熟练	由不熟练/未经培训的人员使用；操作不熟练、操作失误。	造成自然腔道损伤、穿孔
	不适当的操作说明，如： （1）和医疗器械一起使用的附件规范不适当； （2）预先检查规范不适当	包装破损无法识别 操作要点不突出	无法保证使用安全性
	对副作用的警告不充分	对操作人员警示不足	重复使用 二次灭菌 使用者出现过敏、刺激反应
	对一次性使用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当	造成重复使用	交叉感染 破损、断裂
功能性失效、维修和老化引起的危险（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	超出有效期的产品被使用，造成细菌感染或因材料老化产生而导致产品性能不符合要求
	失去产品的完整性	产品破损达不到产品功能	无法保证使用有效性

危险（源）		危险（源）的形成因素	可能的后果
	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

3.产品技术要求应包括的主要性能指标

本条款给出非血管腔道导丝产品需要满足的性能要求，其他性能要求注册申请人可参考相应的国家标准、行业标准，根据自身产品的技术特点制定相应的要求，但不得低于相关国家标准、行业标准的有关要求。如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），应说明理由。

注册申请人编制产品技术要求时应明确规格型号的划分、产品的结构组成等内容，常见的非血管腔道导丝通用技术指标应有以下几点（包括但不限于此）：

（1）外观。

（2）尺寸。

（3）导丝峰值拉力：应对导丝上会导致失效的关键连接处参考 YY 0450.1《一次性使用无菌血管内导管辅件 第 1 部分：导引器械》中 8.6 项制定导丝最小峰值拉力。

（4）破裂试验（可参考 YY 0450.1）。

（5）弯曲试验（可参考 YY 0450.1）。

（6）化学性能。

根据不同材料特性及工艺条件，决定具体的化学性能研究项目，如酸碱度、紫外吸光度、还原物质、蒸发残渣、重金属含量等，具体指标的选择可以参照相应的国家、行业标准及已上市同类产品情况。用环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量的要

求。

（7）产品应无菌。

（8）对于芯丝中与人体腔道有接触的金属部分，除满足通用要求外，技术指标还应包括：耐腐蚀性。

（9）根据产品宣称的技术特点制定的其他性能要求。

4.同一注册单元内检验代表产品确定原则和实例

若申报的产品包括多个型号，产品检验选取的典型性型号应当能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性，并说明典型性型号选择的依据。组成材料、结构、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。例如：

非血管腔道导丝的按头端的形状分为：直头导丝、弯头导丝。弯头导丝能代表直头导丝产品的安全性和有效性，能够覆盖直头导丝的产品技术要求，则选择弯头导丝作为典型性样品。

（四）临床评价资料

1.对列入《免于临床评价医疗器械目录》（以下简称目录）的非血管腔道导丝产品，注册申请人无需提交临床评价资料。

对于申报产品主体材料（包括商品名/牌号）、主体结构与《目录》中已获准境内注册的产品存在差异时，建议在符合临床需求的生理解剖模型中开展模拟使用对比验证，或其他科学的验证方法，以证明差异部分不影响产品的安全性与有效性。

2.对于新型结构设计、新型作用机理、新材料等不属于《目录》的产品，应按照《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械临床试验质量管理规范》、《医疗器械临床评价技术指导原则》等法规的相关规定开展临床评价。

（五）产品说明书和标签要求

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》、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》的要求。同时包装信息可参考YY 0450.1《一次性使用无菌血管内导管辅件 第1部分：导引器械》标准中适用部分。

说明书中关于产品性能特征的描述不应超出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；储存和运输条件不应超出产品货架有效期验证范围。

注意事项应至少包括以下内容：

1.使用前首先阅读说明书，了解使用方法；

2.包装如有破损、脏污、潮湿等异常情况禁止使用；

3.操作者应为专业人员；

4.产品经环氧乙烷灭菌，一次性使用（如适用）；

5.产品在有效期内使用，超出有效期严禁使用；

6.产品在使用过程中请勿随意改变其结构。

（六）质量管理体系

生产制造信息

1.生产工艺

应明确非血管腔道导丝产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，注明关键工艺和特殊工艺，说明过程控制点。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。

2.生产场地

生产场地的介绍应与生产者资格证明文件和政府批准文件载明事项保持一致。若申报产品具有多个研制、生产场地，应分

别说明每个场地的详细情况。

三、参考文献

[1]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[S].

[2]GB/T 14233.1，医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法[S].

[3]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[S].

[4]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[S].

[5]GB/T 16886.5，医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验[S].

[6]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[S].

[7]GB/T 16886.10，医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验[S].

[8]GB/T 19633.1，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[S].

[9]GB/T 19633.2，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[S].

[10]YY 0450.1，一次性使用无菌血管内导管辅件 第1部分：导引器械[S].

[11]YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[12]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[S].

[13]YY/T 0586，医用高分子制品 X射线不透性试验方法[S].

[14]YY/T 0615.1，标示“无菌”医疗器械的要求 第1部分：最终灭菌医疗器械的要求[S].

[15]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[S].

[16]YY/T 1536，非血管内导管表面滑动性能评价用标准试验模型[S].

四、编写单位

河南省食品药品审评查验中心

附录 A

产品组件介绍及部分已上市产品举例

一、产品组件介绍

（一）芯丝

通常由镍钛合金（NiTi）、不锈钢等制成。芯丝呈圆柱形，其尖端可呈锥形或流线形变细。

（二）绕丝或聚合物护套

绕丝：一般由不锈钢材料制成，以螺旋状缠绕，增加了导丝的支撑力、操控性。

聚合物护套：由高分子材料制成，通常包裹/涂覆在芯丝外面，使导丝表面变得光滑，减少导丝与病变部位间的摩擦力。

（三）涂层

常见的涂层有亲水涂层和疏水涂层。亲水涂层材料通常有聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚丙烯酰胺（PAM）等，疏水涂层材料通常有聚四氟乙烯（PTFE）等。

（四）弹性软头

头端形状有直头、弯头。直头导丝通过性好，容易进入狭窄的腔道，但可能造成腔道损伤、穿孔。弯头导丝能及时调整导丝的走向，减少腔道损伤、穿孔。

二、部分已上市产品举例

为了加强对产品的了解，编者对已上市产品进行了梳理，表 2 列举了部分产品的部分特性以供参考，不能涵盖全部产品、全

部情况。命名举例仅列举产品的其中一种命名，企业可根据产品其他结构特征进行命名。

表 2　已上市产品举例

产品名称举例	内窥镜用消化道疏水导丝	泌尿道亲水导丝	内窥镜用泌尿道疏水导丝	泌尿道疏水导丝	内窥镜用消化道弹性导丝
结构组成	芯丝和绕丝（头端绕丝）、疏水涂层。	芯丝、聚合物护套和亲水涂层。	芯丝和聚合物护套。	芯丝、绕丝（整体绕丝）、疏水涂层。	芯丝、聚合物护套、弹性软头。
材质	芯丝为镍钛合金，绕丝为不锈钢、涂层为聚四氟乙烯等。	芯丝为镍钛合金，护套为含钨聚氨酯，涂层为聚乙烯吡咯烷酮等。	芯丝为镍钛合金，护套为聚四氟乙烯等。其中护套为不同颜色间隔的斑马条纹。	芯丝为镍钛合金，绕丝为不锈钢。绕丝外表面涂覆有疏水涂层。	芯丝为镍钛合金，护套为聚四氟乙烯，弹性软头为含钨聚氨酯及绕丝（可有）。
使用特点	导丝头端硬度较大。	表面亲水涂层，具有润滑特性。	表面疏水涂层，自身润滑性较好。表面斑马条纹有利于导丝在内窥镜下使用。	导丝硬度较大、支撑性较好。	头端柔软，可保护组织不受伤害，主体材料光滑，润滑性较好。
主要工艺	裁丝、磨削、绕丝、焊接、涂层。	裁丝、磨削、包覆挤出、熔头、端头成型、涂层。	裁丝、磨削、热缩、熔头、端头成型。	裁丝、磨削、绕丝、焊接、端头成型、涂层。	裁丝、磨削、绕丝、焊接、热缩、端头成型。
是否在内窥镜下使用	是	否	是	否	是

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 5

麻醉面罩产品注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人准备及撰写麻醉面罩产品注册申报资料，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。

本指导原则是对麻醉面罩的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，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和技术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

本指导原则适用于按第二类医疗器械管理的麻醉面罩产品，包括一次性使用和重复使用的麻醉面罩、无菌和非无菌麻醉面罩。参考《医疗器械分类目录》，产品的分类编码为 08-06-13

（呼吸、麻醉和急救器械—呼吸、麻醉用管路、面罩—麻醉面罩）。

二、审查要点

（一）监管信息

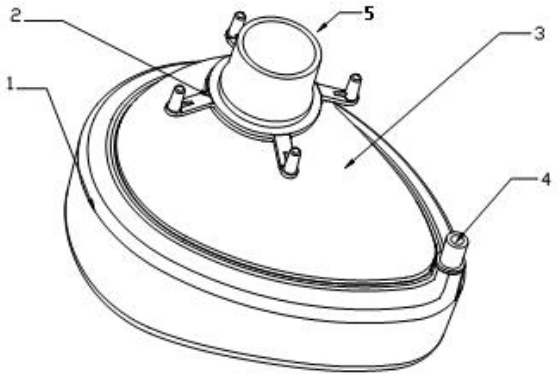
1.产品名称及分类编码

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》等相关法规、规范性文件的要求。产品名称应以体现产品的特性、使用特点和预期用途为基本准则，如“麻醉面罩”、“一次性使用麻醉面罩”。

根据《医疗器械分类目录》，产品的分类编码为 08-06-13。

2.型号、规格

麻醉面罩可按材质、设计、技术参数、预期用途、辅助功能等不同分为若干型号及规格。典型麻醉面罩产品通常为带有单向阀的气囊结构，其结构示意图（图 1）及实物照片（图 2）如下所示：



1-气囊　2-挂钩　3-罩体　4-单向阀　5-接头

图 1 典型麻醉面罩结构示意图

依据中国器审中心网站公开文本整理



图 2 典型麻醉面罩实物照片

除典型产品外，其他类型产品如预充气式、拢边式、可脱卸式、插管式产品图片如下所示（图 3）。



图 3 其他类型麻醉面罩实物照片

3.注册单元划分的原则和实例

依据《医疗器械注册单元划分指导原则》的相关要求，麻醉

面罩产品的注册单元以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

例：具有辅助功能的产品，如其技术原理、预期用途与主功能具有显著差异时，应划分为不同的注册单元；插管式麻醉面罩仅是在罩体处预留插口，可与常规产品划分为同一注册单元；一次性使用的预充气式、拢边式、可脱卸式麻醉面罩可与常规产品划分为同一注册单元；无菌与非无菌麻醉面罩可划分为同一注册单元；重复使用麻醉面罩和一次性使用麻醉面罩在原材料、生产工艺及使用方式方面存在明显差异，建议划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.产品的结构和组成

麻醉面罩可采用聚氯乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、硅橡胶、热塑性弹性体（如 TPE、TPU）等适宜的高分子材料制成，通常由罩体、接头及气囊（或密封垫）组成，可配有挂钩和固定带。

2.产品工作原理/作用机理

麻醉面罩通常由罩体、接头及气囊（或密封垫）组成，覆盖于患者口鼻部位，用于连接呼吸管路实行麻醉气体输送，供病人吸入麻醉气体。

描述其工作原理、功能及其组成部件（关键组件）的功能，以及区别于其他同类产品的特征等内容，如插管式麻醉面罩。

3.产品的适用范围/禁忌证

适用范围：用于连接呼吸管路实行麻醉气体输送，供病人吸入麻醉气体。

依据中国器审中心网站公开文本整理

禁忌证：对产品材料过敏者禁用。

4.产品的不良事件历史记录

麻醉面罩气囊漏气、破裂；单向阀失效导致气囊漏气；面罩罩体与气囊粘结部位分离；面罩接头与麻醉呼吸管路不匹配等。

5.研发背景

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，宜提供其上市情况；同时列表比较说明与同类产品在工作原理、结构组成、原材料、性能指标、灭菌方式、适用范围等方面的异同。

（三）非临床资料

1.产品的主要风险

表 2 是根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》及产品自身特点列出的对该产品已知或可预见风险的不完全清单，麻醉面罩产品在进行风险分析时至少应包括表 2 所列危险（源），还应根据产品特点确定其他危险（源）。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度，或经风险分析，收益大于风险。

表 2 产品主要危险（源）

危险（源）的分类	危险（源）的形成因素	可能的后果
生物学危险（源）	生产环境控制不好；灭菌操作不严格；包装破损；使用时操作不规范。	产品带菌，引起患者感染。

危险（源）的分类	危险（源）的形成因素	可能的后果
	产品清洁度不好	小分子物质残留量过大，造成毒性危害。
	原材料控制不严；生产工艺控制不严；后处理未达到要求。	造成毒性危害；生物相容性不符合要求。
	使用不当、标识不清。	引起感染、交叉感染。
	未按照工艺要求配料；添加剂或助剂使用比例不正确。	生物相容性不符合要求。
环境危险（源）	储运条件（如温度、湿度）不符合要求。	产品老化；无菌有效期缩短。
	储运、使用过程中发生意外的机械性破坏。	产品使用性能无法得到保证。
	使用后的产品没有按照要求集中销毁。	造成环境污染或交叉感染。
与医疗器械使用有关的危险（源）	标记不清晰、错误；没有按照要求进行标记。	错误使用；储存错误；产品辨别错误。
	包装破损无法识别；操作要点不突出；不适当的操作说明，如： （1）和医疗器械一起使用的附件规范不适当 （2）预先检查规范不适当 （3）操作说明书过于复杂 （4）服务规范不适当	无法保证使用安全性；导致操作失误。
	由不熟练/未经培训的人员使用。	操作不规范、不熟练、操作失误。

依据中国器审中心网站公开文本整理

危险（源）的分类	危险（源）的形成因素	可能的后果
	规格型号选择不合理。	面罩与管路接头不匹配，无法连接使用；与患者面部不吻合，造成气体外泄。
	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；对重复性适用的危害。	一次性使用产品的重复使用，或重复性使用产品使用前未按规定清洗、消毒或灭菌，从而造成交叉感染。
	对以非无菌形式提供的产品危害警告不适当。	产品未按规定清洗、消毒或灭菌，产品的非预期或超范围使用，引起患者感染。
功能性失效和老化引起的危险（源）	没有标识产品有效期。	超出有效期的产品被使用，造成细菌感染或因材料老化而导致产品性能不符合要求。
	产品标识没有明确。	出现细菌感染、交叉感染。
	麻醉面罩气囊破裂、单向阀失效、面罩罩体与气囊粘结部位分离。	无法使用，造成气体外泄。
	没有标识可重复性使用医疗器械的使用次数限制及适宜的清洗、消毒或灭菌方法。	导致产品性能不符合要求。

2.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，包括有效性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据、所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础等。对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适用性相关研究资料。

（2）生物相容性的评价研究

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。

产品首次注册时应根据产品所用材料及与人体的接触性质、接触时间，按照GB/T16886.1《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》标准进行评价，若进行生物学试验，至少应进行体外细胞毒性试验、皮肤刺激试验、致敏试验。

重复性使用产品应确认产品在经过相应的清洗、消毒或灭菌程序处理及宣称的最大使用次数后仍能满足生物相容性要求。

（3）灭菌工艺研究

以无菌形式供应的产品，应明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），提供灭菌确认报告，并对残留毒性提供研究报告。

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。

对于重复使用的产品，应提供终端用户消毒或灭菌方面的研究资料，包括对重复消毒或灭菌的最大次数进行研究。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（4）产品有效期和包装研究

产品有效期的验证可采用实时老化或加速老化的研究。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。加速老化研究试验的具体要求可参照 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》系列标准。

在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与宣称的运输储存条件真实下发生产品老化的机制相匹配。对于不适于选择加速老化试验方法研究其有效期验证的，应以实时老化方法测定和验证，如：预充气式麻醉面罩不宜通过加速老化试验确定产品有效期。

包装及包装完整性：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据，可参考 GB/T 19633.1《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《最终灭菌医疗器械包装 第 2 部分：成形、密封和装配过程的确认的要求》、YY/T 0698.1《最终灭菌医疗器械包装材料 第 1 部分:吸塑包装共挤塑料膜要求和试验方法》等系列标准提供研究资料。

申报产品如为重复使用，应明确重复使用的最大次数及清洗、消毒或灭菌方法，相应的储存方式和最长储存时间，并提供按照该程序处理后仍能满足相关性能要求的验证资料。

（5）其他

提交原材料与预期接触的气体及麻醉剂相容性研究资料。原材料与已上市产品相同的，可通过已有的文献、数据和信息资料进行说明；采用新材料、新工艺的产品，应提供相应的试验数据

和分析评价资料。

按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，提交与《目录》的对比、与《目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明及支持性资料。

3.产品技术要求的主要性能指标

麻醉面罩基本技术性能指标包括但不限于以下内容，注册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），注册申请人应在申报资料中说明理由。

（1）外观

（2）尺寸及允差

（3）接头 应符合 YY/T 1040.1 的要求

（4）面罩密封性（如泄漏、气流阻力、压力降等）

（5）面罩容积

（6）各粘结件间连接牢固度（如适用）

（7）气囊气密性（如适用）

（8）单向阀的要求（如适用）

（9）配件的要求（如挂钩、固定带等）

（10）重复使用产品在宣称使用方式及最大使用次数后仍能满足所有物理性能要求

（11）无菌或微生物限度要求

（12）化学性能 根据不同材料特性、生产工艺，结合实际情况制定化学性能要求。采用环氧乙烷灭菌的产品应规定环氧乙烷残留量的要求

（13）企业对宣称的所有其他技术参数和功能，均应在产品

依据中国器审中心网站公开文本整理

技术要求中予以规定

4.同一注册单元内检验代表产品确定原则和实例

同一注册单元中所检验产品应能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性。代表产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的原材料、生产工艺、技术结构、性能指标和预期用途等资料，说明其能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

例如：气囊式麻醉面罩与拢边式麻醉面罩在原材料、生产工艺、技术结构等方面存在明显差异，应分别进行检验；预充气式麻醉面罩与充气式麻醉面罩在气囊技术结构方面存在差异，应进行差异性检验；插管式麻醉面罩与本注册单元内其他产品相比，如仅增加了插口相关工艺，其他方面均一致的情况下可覆盖本注册单元内其他产品。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，注册申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及相关标准的要求。同时应注意以下内容：

1.产品的主要结构组成及性能指标应与产品技术要求内容一致。

2.无菌产品应注明灭菌方式。

3.注明与人体直接接触的原材料，并对材料过敏者进行提示。

4.面罩使用部位如有创面应预先采取保护措施。

5.使用前检查包装是否完好，如有破损，严禁使用。

6.产品有效期若是通过加速老化试验获得，应标明。

7.一次性使用产品应当注明，并明确禁止重复使用。

8.重复使用的产品应注明可供使用的最大次数和建议的清洗、消毒或灭菌方法。

9.重复性使用产品应说明记录重复性使用次数的方法。

10.使用前应对产品外观以及单向阀、气囊气密性进行检查。

11.标签或随附文件中注明麻醉面罩接头规格。

（六）产品生产制造相关要求

1.应当明确麻醉面罩生产工艺流程，注明关键工序和特殊过程，并说明其过程控制点。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。

2.有多个研制、生产场地，应当概述麻醉面罩每个研制、生产场地的实际情况。

三、参考文献

[1]《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）

[3]《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）

[4]《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）

[5]《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》

依据中国器审中心网站公开文本整理

（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）

[6]《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家药品监督管理局公告2021年第121号）

[7]《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第73号）

[8]《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）

[9]国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告（2021第71号）[Z].

[10]《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）

[11]《医疗器械通用名称命名指导原则》（2019年第99号）

[12] GB 18279,《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准[S].

[13] GB 18280,《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准[S].

[14] GB/T 1962.1,《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》[S].

[15] 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》[S].

[16] 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》[S].

[17] 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》[S].

[18] GB/T 16886.5,《医疗器械生物学评价 第5部分：体外

细胞毒性试验》[S].

[19] 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》[S].

[20] GB/T 16886.10,《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验》[S].

[21] GB/T 16886.12,《医疗器械生物学评价 第 12 部分：样品制备与参照材料》[S].

[22] GB/T 19633,《最终灭菌医疗器械包装》系列标准[S].

[23] YY 0635.1,《吸入式麻醉系统 第 1 部分：麻醉呼吸系统》[S].

[24] YY 0671.2,《睡眠呼吸暂停治疗 第 2 部分：面罩和应用附件》[S].

[25] YY/T 0313,《医用高分子产品 包装和制造商提供信息的要求》[S].

[26] YY/T 0316,《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[27] YY/T 0466,《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号》系列标准[S].

[28] 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》[S].

[29] YY/T 0698.1,《最终灭菌医疗器械包装材料 第 1 部分:吸塑包装共挤塑料膜 要求和试验方法》[S].

[30] YY/T 0802,《医疗器械的灭菌 制造商提供的处理可重复灭菌医疗器械的信息》[S].

[31] YY/T 1040.1,《麻醉和呼吸设备 圆锥接头 第 1 部分：锥头与锥套》[S].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[32] WS/T 367,《医疗机构消毒技术规范》[S].
[33]《中华人民共和国药典》[S].

四、编写单位

山东省食品药品审评查验中心。

附件 4

一次性使用微创筋膜闭合器注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对一次性使用微创筋膜闭合器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。

本指导原则是对一次性使用微创筋膜闭合器的一般要求，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

本指导原则适用于按第二类医疗器械管理，与腹腔镜配套使用，供腹腔手术切口闭合的一次性使用微创筋膜闭合器。分类编

依据中国器审中心网站公开文本整理

码：02-15。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.申请表

1.1 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。产品特性、使用特点、性能和预期用途相似或相近的，建议采用相同的通用名称，如一次性使用微创筋膜闭合器、一次性使用微创筋膜缝合器等。

1.2 产品的结构及组成

一次性使用微创筋膜闭合器（以下简称“筋膜闭合器”）产品通常包括闭合固件（翼式或盾式）和缝线穿引装置（穿引针或抓取器）两部分。闭合固件主要由器身、传动器、近端翼组成。缝线穿引装置主要由头部、杆部和手柄组成，穿引针一般为实心不锈钢针，头部有线槽，抓取器通过手柄操作传递、控制头部工作，头部为钳喙。产品经灭菌，一次性使用。

2.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的型号、规格、结构及组成、附件，以及每个型号规格的标识（如型号或部件的编号，器械唯一标识等）和描述说明（如尺寸、材质等）。

3.注册单元划分的原则和实例

筋膜闭合器的注册单元以技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。注册申请人应根据上述原则，按照产品自身特点划分注册单元。如，闭合固件不同（翼式、盾式），产品应划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.产品技术原理

筋膜闭合器（翼式结构）：闭合固件通过微创口进入腹腔内，张开近端翼后形成支撑；由缝线穿引装置，将缝合线通过闭合固件上的导引孔经出线口由腔外带入腔内，缝合线两端线头分别夹持于近端翼两侧的夹持块上，收拢近端翼抽出闭合固件，将缝合线头端带出腔外，线头打结后即可实现缝合。

筋膜闭合器（盾式结构）：将缝合线预先缠绕于闭合固件的近端翼（闭合固件为非张开状态），通过微创口进入腹腔内，张开近端翼后形成支撑；缝线穿引装置通过闭合固件上的导引孔由腔外进入腔内，将缝合线从近端翼上夹取带出腔外，收拢闭合固件，线头打结后即可实现缝合。

2.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。

产品常见结构示意图如下：

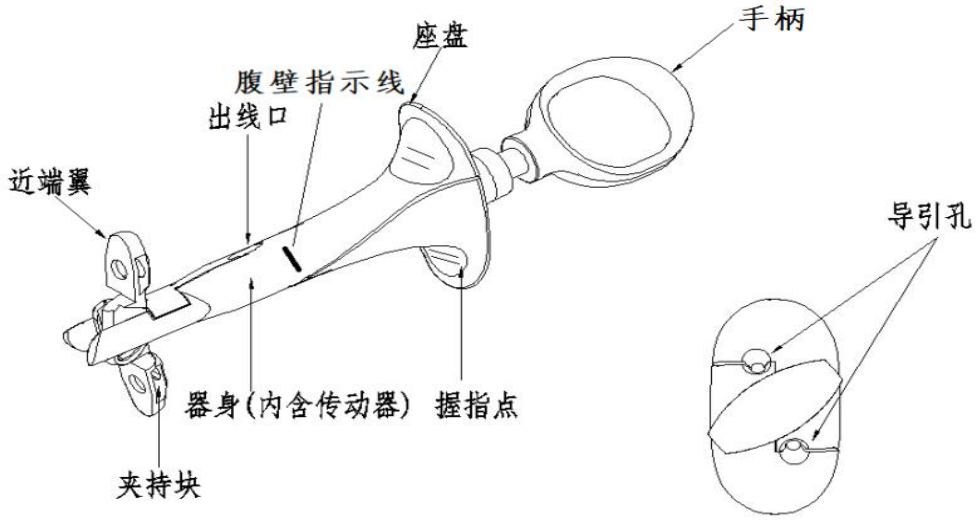


图 1 闭合固件（翼式）

依据中国器审中心网站公开文本整理

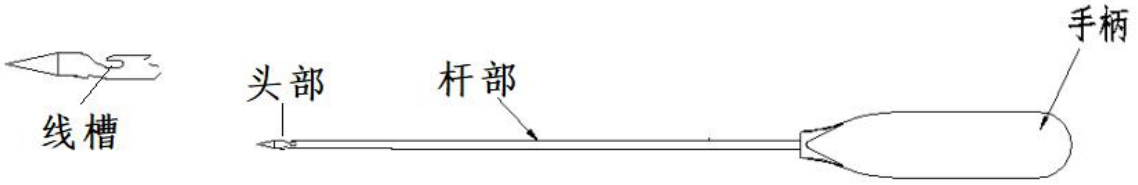


图 2 缝线穿引装置（穿引针）

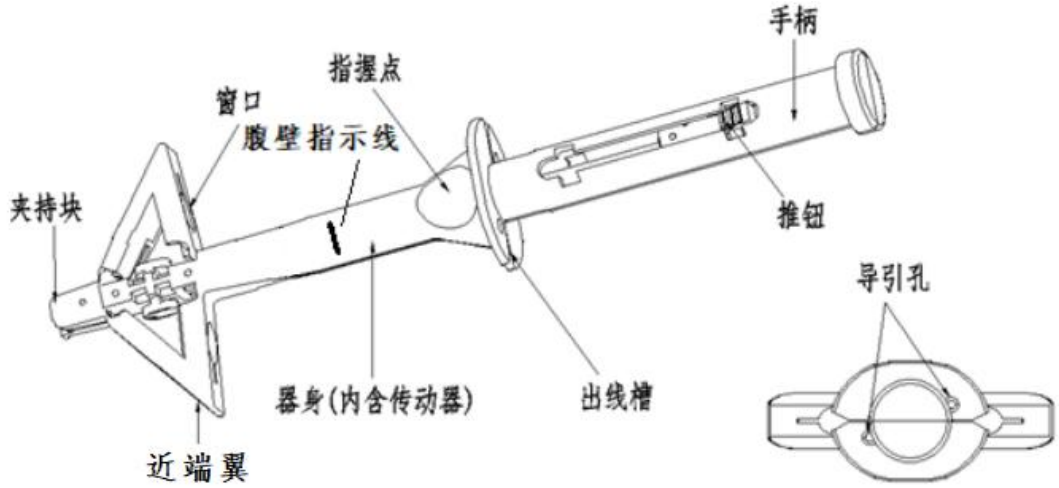


图 3 闭合固件（盾式）

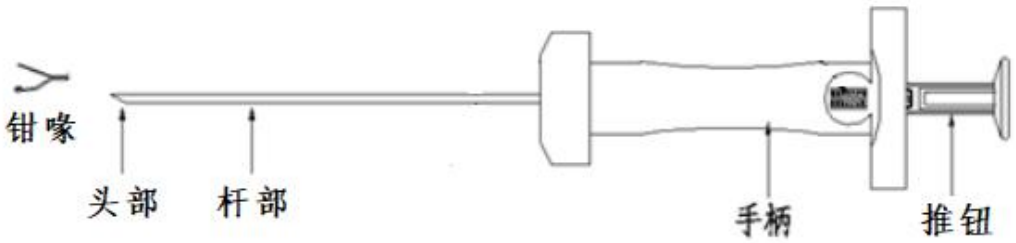


图 4 缝线穿引装置（抓取器）

（注：示意图仅说明筋膜闭合器的结构，并非为指导原则规定的唯一型式。）

3.包装说明

说明所有产品组成的包装信息。对于无菌医疗器械，应当说明其无菌屏障系统的信息。说明如何确保最终使用者可清晰地辨识包装的完整性。

4.研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品（如有）的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

5.产品的适用范围

用于在腹腔镜手术中收拢组织、经皮缝合、以便闭合手术切口。

6.预期使用环境

预期在医疗机构使用。

7.禁忌证

应当明确说明该产品不适用的情况，如非腹腔镜手术。

8.不良事件情况

应识别与产品使用相关的不良事件。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

根据 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 E 表 E.2 初始事件和环境示例，对筋膜闭合器已知或可预见的风险进行判定，产品在进行风险分析时至少应包括以下的主要危害（见表 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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1　产品的主要风险

风险类别	具体示例
设计不当风险	机械系统设计不当，闭合固件或缝线穿引装置各部分连接强度不足，使用过程中出现断裂、支撑性不足等情况； 机械系统设计不当，闭合固件或缝线穿引装置灵活性不足，产品卡涩无法满足使用要求； 穿引装置头部设计不当，造成头部断裂、刺穿力不足等情况； 夹持块掉屑或脱落； 标识不完全，指引性不足造成产品临床使用不当或损坏。
生物相容性风险	选用不适当的材料； 灭菌未确认或未按已确认的参数灭菌； 包装不符合要求或老化； 未能按运输储存要求对产品进行防护，造成产品破损，污染产品； 超过有效期使用； 产品零件生锈； 未按要求对生产环境进行控制； 零部件未按要求清洗； 清洗用水不符合要求。

风险类别	具体示例
制造过程风险	零部件要求不明确，采购不当； 零部件加工精度不当，装配调整不当； 加工助剂使用不当； 不合格品未被识别； 包装不当； 灭菌有效性未被充分确认/验证。
运输和贮藏风险	防护不当，造成包装破损、产品污染； 防护不当，造成缝线穿引装置头部受损； 贮存环境不当。
处置和废弃风险	未提供信息或提供信息不充分； 未按规定要求处置。
使用风险	未明示应由经培训的专业人员使用； 包装标记不当，可能产生重复使用的危害，引起交叉感染； 不完整的使用说明书，造成操作错误； 性能特征不恰当的描述，造成错误使用； 不适当的预期使用规范，造成错误使用； 操作说明书的遗失，造成错误使用； 使用者未按规范程序使用； 使用过程中打结不牢。
其他风险	同缝合线配合使用时，缝合线损伤、断裂或无法被顺利夹持。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.产品技术要求

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、质量可控的性能指标与检验方法。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。性能指标应不低于相关的国家标准和行业标准，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。

2.1 产品型号/规格及其划分说明

注册申请人应明确筋膜闭合器的型号和规格，及其划分说明。对同一注册单元中存在多种型号和规格的产品，应明确各型号和各规格之间的所有区别（如结构、尺寸等，必要时可附相应图、表进行说明）。

2.2 主要性能指标

通常应考虑（但不限于）以下性能指标：

2.2.1 外观

2.2.2 基本尺寸

2.2.3 模拟使用性能

2.2.4 物理性能

2.2.4.1 各组件间连接牢固性

2.2.4.2 表面粗糙度

2.2.4.3 硬度、韧性、针尖强度（穿引针适用）

2.2.4.4 刚性、韧性（抓取器适用）

2.2.4.5 刺穿力

2.2.5 金属部件的耐腐蚀性能

2.2.6 无菌

2.2.7 化学性能

根据不同材料特性、生产工艺，结合实际情况制定化学性能要求。具体开展的项目包括：外观（浊度、色泽）、酸碱度、重金属、还原物质、蒸发残渣、紫外吸光度。

2.2.8 环氧乙烷残留量（若适用）

2.3 同一注册单元内产品检验典型性确定原则和产品检验报告

同一注册单元应按产品风险与性能指标的覆盖性来选择典型产品进行检验。典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元其他产品安全性和有效性的产品，需考虑选择功能最齐全、结构最复杂、原材料类别最多的产品，若不能完全覆盖，还需选择其他型号进行差异性检验。如，缝线穿引装置不同（穿引针、抓取器），应进行差异性检验。

3.研究资料

31 化学和物理性能研究

应当提供产品化学和物理性能研究资料，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。应根据产品的结构特征、预期用途，提交相应的研究资料，如刺穿力。

3.2 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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（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组织产品，目前根据 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准，需考虑的生物学评价试验项目应包括但不限于：细胞毒性、致敏、皮内反应。

3.3 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）。筋膜闭合器的无菌保证水平（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具体处理方法和条件，并提供研究资料。

3.4 产品货架有效期和包装研究

货架有效期验证试验应采用与常规生产相同的终产品进行，可提供加速稳定性试验的试验方案和试验报告。方案设计参考标准 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》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。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，还需进行生物学评价。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。

3.5 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。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，注册申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签的内容应符合 YY/T 0171《外科器械 包装、标志和使用说明书》、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》及相关法规要求。

说明书中应明确产品的主要性能、结构及组成、适用范围、禁忌证、注意事项、警示性及提示性说明。

注意事项、警示性及提示性说明的一般内容如下：

1. 产品规格选择；

2. 开启包装的注意事项；

3. 配合使用的缝线要求；

4. 筋膜闭合器使用中的注意事项，如建议腹腔镜直视下操作等；

5. 筋膜闭合器使用后的注意事项，如产品用后处置等；

6. 依照使用方法操作；

7. 产品为一次性使用医疗器械，不得重复使用；

8. 灭菌内包装如有破损，严禁使用；

依据中国器审中心网站公开文本整理

9. 超过灭菌有效期的产品严禁使用。

（六）质量管理体系文件

按照相关法规要求提交。如适用，应当提供外包生产、重要组件生产、关键工艺过程、灭菌等情况的所有重要供应商信息，以及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）的控制情况等。

三、参考文献

[1]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[S].

[2]GB 15811-2016，一次性使用无菌注射针[S].

[3]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[S].

[4]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[S].

[5]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[S].

[6]GB 18280.2-2015，医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量[S].

[7]GB/T 18457-2015，制造医疗器械用不锈钢针管[S].

[8]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[S].

[9]GB/T 19633.2-2015，最终灭菌医疗器械包装 第2部分 成型、密封和装配过程的确认的要求[S].

[10]YY/T 0043-2016，医用缝合针[S].

[11]YY/T 0681.1-2018，无菌医疗器械包装试验方法 第1部

分：加速老化试验指南[S].

[12]YY/T 1710-2020，一次性使用腹部穿刺器[S].

三、编写单位

福建省药品审评与监测评价中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3

正畸丝注册审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对正畸丝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。

本指导原则是对正畸丝注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是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 2017 版《医疗器械分类目录》17-07-02 中采用不锈钢、镍钛合金、钛合金、钛钼合金、铜镍钛合金等材

质制成的正畸丝，包括预成型形状的正畸丝。

本指导原则适用于传统/标准金属正畸丝，不适用于结扎丝、弹簧和其他预成型制品。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.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》和《口腔科器械通用名称命名指导原则》的要求，可采用相关国家标准、行业标准上的通用名称。

核心词为“正畸丝”，特征词通常考虑以下方面的内容：

（1）结构特点：如“预成型”、“摇椅形”等。

（2）使用部位：如“上颌”、“下颌”。

（3）技术特点：如“三段式渐变力值”。

（4）材料组成：如“不锈钢”、“镍钛合金”、“钛合金”、“铜镍钛合金”、“钛钼合金”等。

2.注册单元划分的原则和实例

医疗器械产品的注册单元原则上以技术结构、性能指标和预期用途为划分依据。

因材质不同而导致关键性能指标不同的建议划分为不同注册单元，如不锈钢正畸丝、镍钛合金正畸丝应为不同注册单元，Ⅰ型正畸丝和Ⅱ型正畸丝应为不同注册单元。

（二）综述资料

1.产品描述

正畸丝具有一定的弹性与刚性，与托槽、颊面管、带环及正

依据中国器审中心网站公开文本整理

畸附件组合使用，利用其特点产生矫正力，再通过托槽将力量传递给牙齿并控制牙齿的移动，达到矫正牙齿畸形的目的。

正畸丝为丝状固体，一般采用不锈钢、镍钛合金、钛合金、钛钼合金、铜镍钛合金等材质制成，部分产品表面有涂层。

2.型号规格

根据弹性行为可分为Ⅰ型和Ⅱ型。在温度低于50℃、卸载过程中，Ⅰ型正畸丝具有线弹性行为，Ⅱ型正畸丝具有非线弹性行为。

正畸丝可按预成型形状、使用部位、组成股数、截面形状等不同分为若干型号：按预成型形状可分为直丝和预成型弓丝，其中预成型弓丝按预成型形状的特征尺寸（弓形高、弓形宽、中心半径等）不同又可分为不同弓形；使用部位通常分为上颌和下颌；按组成股数可分为单股正畸丝和多股正畸丝，多股正畸丝由两支或多支单丝，经过扭绞、编织或其他工艺制成；按截面形状可分为圆丝和方丝。Ⅱ型正畸丝还可按奥氏体转变结束温度不同区分不同型号。

正畸丝按截面尺寸的大小又可以分成不同规格，截面尺寸可用单股圆丝截面的直径、正好容纳多股圆丝的管子的内径或方丝截面的宽度、高度和对角线表示。按照正畸惯例通常采用描述符（即无单位名称的千分之一英寸）作为识别代码。

3.适用范围和禁忌证

适用范围：产品与托槽、颊面管、带环及正畸附件配套，供口腔正畸临床使用。

禁忌证：对制造材料过敏者禁用。

（三）非临床资料

1. 产品风险管理资料

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（参照 YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》），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。

正畸丝的主要危险（源）大致可包括六个方面，即：生物学危险（源）、机械力危险（源）、环境危险（源）、与医疗器械使用有关的危险（源）、不适当或过于复杂的使用者接口危险（源）、功能性失效、维修和老化引起的危险（源）。

（1）生物学危险（源）

生物不相容性：用于生产加工正畸丝的材料不具有良好的生物相容性、推荐的消毒方法导致材料发生变化不具有良好的生物相容性、产品与其他材料的反应，产生毒性、刺激等反应。

材料过敏：使用前未了解患者过敏史以及未在说明书中警示、材料的金属有害元素超标，引起材料过敏。

再感染和/或交叉感染：使用不当、标识不清，引起局部、交叉感染。

（2）机械力危险（源）

产品及剪断后的断面与人体口腔内口腔黏膜和软组织接触的部分，存在过大的锐边、毛刺等，对患者口腔黏膜及软组织造成意外伤害。

依据中国器审中心网站公开文本整理

未选择正确的原材料或生产企业生产过程控制失效，如原材料进货检验或产品出厂检验不到位，引起材料断裂，可能导致患者误吞、刺破口内软组织造成伤害。

（3）环境危险（源）

储运条件（如温度、湿度、酸碱度）不符合要求，可能导致产品变色、锈蚀。

储运、使用过程中发生意外的机械性破坏，造成产品使用性能无法得到保证或无法正常使用。

（4）与医疗器械使用有关的危险（源）

说明书中操作说明不适当，致使未按照托槽、正畸颊面管的规格选择适当的正畸丝，说明书及标签未标注正畸丝的尺寸、力学性能及奥氏体转变结束温度等关键数据或标注错误，导致无法保证使用的有效性或无法正常使用。

由非专业人员使用，不熟悉正畸丝所属技术系统的操作流程，选用错误的规格型号，无法保证使用的有效性或无法正常使用。

（5）不适当或过于复杂的使用者接口危险（源）

违反或缩减说明书，包括操作方法、注意事项、储存方法、警示事项及推荐的消毒方法等表述不清，可能导致无法及时识别误吞正畸丝的断裂或遗失部分对患者造成伤害，导致患者咀嚼硬质食物导致产品变形，导致产品重复使用引起感染，致使患者未按时复诊从而未及时调整正畸丝导致矫正效果无法达到预期，消毒/灭菌方法不明确导致患者感染。

（6）功能性失效、维修和老化引起的危险（源）

不适当的包装，如未进行包装确认，不能对产品起到防护作用，导致产品受到污染从而感染患者；或者引起产品失效导致矫正效果无法达到预期。

2. 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》的要求。注册申请人应根据自身产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的性能指标和检验方法。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。正畸丝产品的部分性能指标和检验方法可参考相应行业标准 YY/T 0625。若对标准中的性能指标或试验方法有所修改，应说明修改的内容及原因，并提交验证资料。通常应考虑（但不限于）以下性能指标。

（1）外观

（2）尺寸及公差要求

（3）金属表面粗糙度

（4）耐腐蚀性

（5）奥氏体转变结束温度（II 型正畸丝适用）

（6）力学性能

（7）材料的化学成分

（8）有害元素

若注册申请人声称具有特定的技术特征（如微生物性能、涂层性能等），应制订相应的性能指标。

3. 检验报告

注册申请人应提供产品检验报告，产品检验报告应符合国务

依据中国器审中心网站公开文本整理

院药品监督管理部门的要求。检验报告可以是注册申请人出具的自检报告，也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

注册申请人应提供典型性检验样品的选择说明，所检验型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。应能覆盖不同的组成股数和截面形状。相同股数，但制成工艺不同的多股正畸丝应分别送检。

4.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，性能指标及其确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础，必要时应开展设计验证，对制定的产品性能指标进行验证。

常见的技术指标包括以下几点（不限于此）：

（1）外观

（2）尺寸及公差要求：尺寸通常包括截面尺寸和弓形尺寸。其中，弓形尺寸由注册申请人根据预成型产品的弓形特征自行定义，如弓高、弓宽、中心半径等。

（3）金属表面粗糙度：应对正畸丝的表面粗糙度提出要求，以避免因粗糙度问题导致口腔黏膜受损。

（4）耐腐蚀性：可按 YY/T 0528 的方法试验，并规定耐腐蚀性要求。

（5）奥氏体转变结束温度（Ⅱ型正畸丝适用）：应规定奥氏体转变结束温度并精确至 1℃。

（6）力学性能：Ⅰ型正畸丝：弹性模量（GPa），非比例延

伸率为0.2%时的强度（MPa）和断裂伸长率，弯曲刚度（N/mm）和挠度为0.1mm的屈服弯曲力（N）；Ⅱ型正畸丝：在卸载过程中，挠度值分别为3.0mm、2.0mm、1.0mm和0.5mm各点的力值（N）和卸载后的永久挠曲变形量（mm）。

不同段具有不同机械性能的，每段正畸丝的性能应分别测试，并分别声明其性能，如“三段式渐变力值正畸丝”。

（7）材料的化学成分：应声明材料中所有含量大于1.0%的成分含量，精确至0.1%。对于含量不大于1.0%但大于0.1%的成分，应标出其名称或符号。

（8）有害元素：应注明铍、镉、铅、镍的质量分数，并明确铍和镉的含量限值。

（9）微生物性能（如适用）：预期临床直接使用的产品，产品应无菌或微生物限度要求满足临床机构对中度危险性医疗器材的规定。

（10）涂层性能（如适用）

5.生物相容性研究

正畸丝主要与人体口腔粘膜接触，生物相容性评价应遵循GB/T 16886.1及《医疗器械生物学评价和审查指南》的相关要求。生物相容性评价资料应考虑（包括但不限于）以下方面：

（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。

正畸丝与人体的预期接触时间大于30天，属于持久接触的

依据中国器审中心网站公开文本整理

类型。如需开展生物学评价试验的，试验项目建议至少考虑：细胞毒性、致敏性、口腔粘膜刺激反应、亚慢性毒性（亚急性毒性）和遗传毒性。

6.灭菌/消毒工艺研究

产品通常以非无菌状态提供，由终端用户灭菌/消毒后使用。应向医疗机构提供经过确认的灭菌/消毒方式，若该灭菌/消毒方式为行业内通用，那么应提交灭菌/消毒过程对产品性能影响的相关验证资料；若该灭菌/消毒方式行业内不通用，那么除提交过程对产品性能影响的相关验证资料外，还应当对灭菌/消毒效果进行确认，并提交相关资料。

若在出厂前经灭菌处理的，应明确灭菌工艺（方法和参数）并提供确认报告。采用的方法容易出现残留的，应当明确残留物信息及采取的处理方法，并提供研究资料。

7.有效期和包装研究

有效期验证资料：产品有效期验证可采用实时老化或加速老化的研究。加速老化研究试验的具体要求可参考 YY/T 0681.1 或 ASTM F1980。

包装及包装完整性研究资料：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。

8.其他研究资料

若产品表面有涂层的，应提供涂层稳定性研究资料。

若预期临床直接使用的建议以单个产品包装的形式提供，一个包装内有多个产品的，则需针对使用过程中的微生物污染风险

提供研究资料。

9.其他资料

提交申报产品相关信息与《免于临床评价医疗器械目录》（以下简称《目录》）所述内容的对比资料；

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。若经对比，申报产品与对比产品存在差异，还应提交差异部分对安全有效性影响的分析研究资料。二者的差异不应引起不同的安全有效性问题，即申报产品未出现对比产品不存在的且可能引发重大风险和/或引起显著影响有效性的问题。

提交的上述资料应能证明申报产品与《目录》所述的产品具有基本等同性。若无法证明申报产品与《目录》所述的产品具有基本等同性，则应开展临床评价。

（四）临床评价资料

该产品列入《目录》，注册申请人无需提交临床评价资料。对于不符合《目录》的产品，注册申请人应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效，提交相应的临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

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》和 YY/T 0625 的要求。

说明书中应对风险分析后剩余风险控制所采取的有关告知

依据中国器审中心网站公开文本整理

性、警告性内容进行充分的表达。

若镍含量大于0.1%（质量分数）的，应在说明书中标示其含量（精确至0.1%），并在标签中给出符合YY/T 0466.1的“警告”标识。

（六）质量管理体系文件

正畸丝的质量管理体系文件应符合《医疗器械生产质量管理规范》的要求，并按《医疗器械注册申报资料要求及说明》提交资料。

四、参考文献

[1]《医疗器械监督管理条例》（国务院令第739号）[Z].

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第47号）[Z].

[3]《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）[Z].

[4]《国家药监局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2021年第121号）[Z].

[5]《国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告》（2021年第71号）[Z].

[6]《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）[Z].

[7]《口腔科器械通用名称命名指导原则》（国家药品监督管理局通告2020年 第41号） [Z].

[8]国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告（2021年第73号） [Z].

[9]GB 15982-2012，医院消毒卫生标准[S].

[10]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[S].

[11]GB 17168-2013，牙科学 固定和活动修复用金属材料[S].

[12]YY/T 0268-2008，牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元：评价与试验[S].

[13]YY/T 0316-2016，医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[14]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[S].

[15] YY/T 0528-2018，牙科学 金属材料腐蚀试验方法[S].

[16]YY/T 0625-2016，牙科学 正畸丝[S].

[17]ISO 15841 : 2014 Dentistry. Wires for use in orthodontics[S].

四、编写单位

浙江省医疗器械审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

一次性使用输尿管导引鞘注册审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对一次性使用输尿管导引鞘注册申报资料的准备及撰写，同时也为医疗器械技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对一次性使用输尿管导引鞘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分说明和细化，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，应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》中分类编码 02-12-03（02 无源手术器械-12 手术器械-穿刺导引器-03 输送导

引器）条目中的一次性使用输尿管导引鞘（以下简称为“输尿管导引鞘”），管理类别为二类。产品供泌尿外科手术中，建立内窥镜等器械进入泌尿道的通道用。输尿管导引鞘通常由导引鞘和扩张器组成，也可包含导丝。无菌提供，一次性使用。

本指导原则适用的输尿管导引鞘包括但不限于单腔鞘管，亦不限于单腔扩张器的输尿管导引鞘。

本指导原则不适用于含药物成分的输尿管导引鞘。本指导原则未对导丝相关内容进行阐述，若含导丝组件可参考非血管腔道导丝相关注册技术审查指导原则。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1. 注册申请人应按照填表要求填写。注册人应至少明确产品名称、分类代码等信息。

1.1 注册单元划分的原则和实例

产品注册单元划分可参照《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。医疗器械产品的注册单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。产品结构组成或加工处理方式不同而导致产品性能指标不同时，原则上划分为不同的注册单元；产品的关键组件结构差异导致适用范围和/或性能要求不同时，原则上划分为不同的注册单元。如鞘管为单层材料或多层复合材料的，建议作为不同的注册单元。

（二）综述资料

1. 产品名称

产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》、《医疗器械通用名称命名指导原则》、《无源手术器械通用名称命名指导

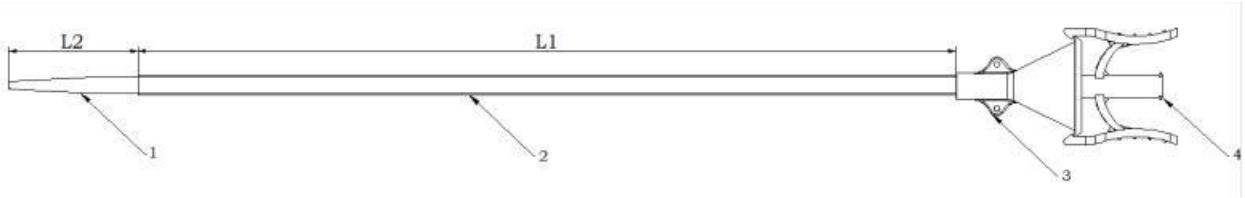
依据中国器审中心网站公开文本整理

原则》的要求。一般采用“特征词1（如有）+特征词2（如有）+特征词3（如有）+核心词”的命名方式，特征词一般不超过3个，主要涉及使用形式、使用部位、结构特征等方面。命名举例：一次性使用输尿管导引鞘、一次性使用无菌输尿管鞘。

2. 产品结构和组成

输尿管导引鞘通常由导引鞘和扩张器组成。其中导引鞘由鞘管和鞘管座组成，扩张器由扩张器导管和扩张器中心座组成。鞘管通常由单层高分子材料或多层复合材料制成，鞘管座、扩张器导管、扩张器中心座通常由高分子材料制成。鞘管和扩张器导管表面可有亲水润滑涂层，鞘管可有显影标记。

产品按照鞘管的通道数可分为单腔、双腔及多腔输尿管导引鞘，按照扩张器导管通道数可分为单腔扩张器、双腔扩张器及多腔扩张器。常见单腔产品外形结构如图1、图2和图3所示。



1-扩张器导管　2-鞘管　3-鞘管座　4-扩张器中心座

图1　输尿管导引鞘示意图



图2　扩张器示意图



图 3　导引鞘示意图

注：本指导原则中的示意图仅说明输尿管导引鞘结构组成，并非为产品的唯一型式

注册申请人应明确产品的结构和组成，并提供相应的结构图示。在图示中标识产品各组成部件的名称、重要尺寸信息及测量位置。对于双腔或多腔结构的鞘管或扩张器导管，建议注册申请人进一步提供导管的轴向剖面图、径向截面图。

3. 产品工作原理/作用机理

产品供泌尿外科手术中，建立内窥镜及其它器械进入泌尿道的通道用，同时具有保护内窥镜和输尿管的作用。

对于采用特殊结构设计、宣称具有特定功能或采用新材料制造的输尿管导引鞘，注册申请人应详细说明其工作原理和作用。

4. 产品适用范围和禁忌证

4.1 适用范围：输尿管导引鞘供在泌尿外科手术中，建立内窥镜及其它器械进入泌尿道的通道用。

4.2 禁忌证：本产品禁止用于不能耐受泌尿科内镜手术的患者。

注册申请人应当明确产品的适用范围，明确目标用户及操作

依据中国器审中心网站公开文本整理

该产品应当具备的技能/知识/培训；说明预期与其配合使用的医疗器械。

注册申请人应当明确该产品禁忌应用的特定人群、疾病种类等。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。

5. 产品的不良事件历史记录

输尿管导引鞘在临床中出现的问题主要有：输尿管损伤（如穿孔、撕裂等）、全身炎症反应等。

（三）非临床资料

1. 产品风险管理资料

应按照 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。产品风险管理过程包括风险分析、风险评价、风险控制、综合剩余风险的可接受性评价、生产和生产后信息。产品风险分析应包含产品原材料选择、设计开发、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输存储、使用和最终处置等产品生命周期的各个环节。

注册申请人在进行风险分析时，至少应考虑表 1 中主要危险（源），企业还应根据自身产品特点确定其他危险（源），详述危险（源）发生的原因、危害水平、采取的降低危险（源）的措施以及剩余危害可接受性评定。确保风险降低到可接受的程度，或经风险分析，受益大于风险。

表 1 产品主要危险（源）（举例）

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
生物学和化学危险（源）	产品原材料及初包装材料不具有良好的生物相容性	生物相容性差的材料接触患者	出现中毒、过敏等症状，危害患者健康，严重时危及生命
	生产过程中原材料、包装材料等受到微生物污染，导致产品菌落超标，产品灭菌不彻底	受微生物污染的器械应用于人体	患者被感染，严重时导致发热、休克
	生产环境的微生物超标，导致灭菌不彻底，产品带菌	受微生物污染的器械应用于人体	患者被感染，严重时导致发热、休克
	包装材料不适合所用的灭菌方式，灭菌后包装材料完整性被破坏	受微生物污染的器械应用于人体	患者被感染，严重时导致发热、休克
	产品未灭菌，或未按已确定的工艺实施灭菌，导致产品无菌性能不合格	受微生物污染的器械应用于人体	患者被感染，严重时导致发热、休克
	对环氧乙烷残留量的控制未确认，或未能按确认的结果实施控制，解析不充分，致使环氧乙烷残留量超标	超限量的环氧乙烷输入人体	产生毒性或刺激

依据中国器审中心网站公开文本整理

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	未按照工艺要求配料，添加剂或助剂使用比例不正确	化学残留物超标的产品使用于人体	产生毒性或刺激
	产品及包装材料中有害物质析出	含有有害化学物质的产品使用于人体	产生毒性或刺激
	在标签注明的有效期内，包装材料破损或包装材料老化已不能保持无菌	患者使用带菌的产品或产品质量问题影响使用	患者被感染，严重时导致发热、休克
操作危险（源）	导引鞘鞘管和鞘管座脱落；扩张器导管和中心座脱落；扩张器和导引鞘配合不好，无法撤回	导引鞘和/或扩张器留入患者体内	需要二次手术或借助其他工具取出体内留置物
	由不熟练/未经培训的人员使用	操作不熟练、操作失误	手术失败，造成医源性输尿管损伤
	尺寸选择或产品使用不当	手术失败	损伤输尿管腔道，引起炎症反应
	鞘管内表面粗糙	损坏配套内窥镜器械	缩短内窥镜使用寿命
	鞘管过硬无法顺畅放置	损伤输尿管	损伤输尿管腔道，引起炎症反应

危险（源）	可预见的事件序列	危险情况	伤害
	产品不具备显影效果或显影效果不佳	医护人员在操作时看不清到达的部位	延长手术时间，增加患者痛苦，提高手术难度
	使用后的产品没有按照要求集中销毁	随意丢弃的产品上带有细菌	造成环境污染或者细菌的交叉感染。
	一次性使用产品被多次使用	被多次使用的产品接触患者	引起交叉感染
信息危险（源）	标签或说明书标识不完整，如未包括产品使用期限、一次性使用等； 使用说明不完整或错误的操作信息，警告信息不充。	使用超期产品； 未按要求贮存产品； 未能正确使用相应规格的产品	患者被细菌感染，产品达不到预期用途

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

应按照《医疗器械注册申报资料要求及说明》的要求提交《医疗器械安全和性能基本原则清单》，说明产品符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于《医疗器械安全和性能基本原则清单》中不适用的各项要求，应当说明理由。

对于包含在产品注册申报资料中的文件，应当说明其在申报资料中的具体位置；对于未包含在产品注册申报资料中的文件，应当注明该证据文件名称及其在质量管理体系文件中的编号备查。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3. 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》的要求。产品技术要求中应明确型号规格及其划分说明、产品性能指标及检验方法、产品描述一般信息（原材料、结构组成、附件、结构图等）。

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、质量可控的性能指标和检验方法。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，可参照 YY 0450.1《一次性使用无菌血管内导管辅件 第 1 部分：导引器械》等相关标准。检验方法应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。若以下相关性能指标要求（包括国家标准或行业标准中规定的要求）不适用，企业应在研究资料中对不适用情况进行合理的说明。

性能指标应至少包括以下要求：

3.1 物理性能

3.1.1 外观

3.1.2 尺寸：至少包含鞘管工作长度、鞘管外径、鞘管最小内径以及鞘管各腔道内径（如适用），扩张器工作长度、扩张器最大外径、扩张器尖端内径或各腔道内径（如适用）、扩张器伸出鞘管长度（如适用）。

3.1.3 鲁尔接头/座

3.1.4 通畅性

3.1.5 无泄漏

3.1.6 牢固度/断裂力：至少包括鞘管管身、鞘管与座连接处的断裂力、扩张器管身以及扩张器与座连接处的断裂力。

3.1.7 韧性/耐弯曲性

3.1.8 配合性（包括扩张器与导引鞘之间的配合性、扩张器与导丝之间的配合性）

3.1.9 射线可探测性（如适用）

3.1.10 涂层性能（如适用）

3.1.11 根据产品宣称的技术特点制定的其他性能要求

3.2 化学性能

3.2.1 重金属含量

3.2.2 酸碱度

3.2.3 蒸发残渣

3.2.4 还原物质（如不适用，应说明理由）

3.2.5 紫外吸光度

3.2.6 环氧乙烷残留量（如适用）

3.3 无菌

4. 检验报告

注册申请人应提供产品检验报告，产品检验报告应符合国务院药品监督管理部门的要求。检验报告可以是注册申请人出具的自检报告，也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

注册申请人应提供典型性检验样品的选择说明，典型性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。原则上应选取结构最复杂、功能最齐全、

依据中国器审中心网站公开文本整理

风险最高的型号规格作为典型性产品。若一个型号规格不能覆盖所有产品，除选择典型性产品进行全性能检验外，还需选择其他型号规格产品进行未覆盖项目的检验。例如，若选择最大尺寸的产品进行全性能测试，但部分检测项目不能覆盖最小尺寸的产品，应对最小尺寸进行未覆盖项目的检验。

5. 产品的研究资料

至少应包含如下内容：

5.1 原材料控制

注册申请人应说明原材料的选择依据，原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量。若原材料外购，需提供原材料采购质量标准及测试报告、材料安全数据表（若有）等。若原材料为自行加工，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。

注册申请人应明确产品所有原材料（包括主体材料和润滑剂、粘合剂、增塑剂、染料/颜料、显影剂等辅助材料、初包装材料）的通用名称/化学名称、商品名/牌号（若有）、CAS 号、化学结构式/分子式、分子量及分子量分布（如适用）、使用量/组成比例（如适用）、纯度（如适用）、供应商/生产商名称、符合的标准以及是否适用于预期医疗用途等基本信息。建议以列表的形式提供，部件名称应与产品结构图示中的标识相对应。

对于采用分层/分段结构设计的部件（如鞘管通常采用三层结构设计），应逐层/逐段分别描述其原材料信息。如产品带有涂层，应列明涂层的主要化学成分、纯度（如适用）和主要成分的比例（如适用）等内容。

对于首次应用于医疗器械的新材料，注册申请人应提交原材

料的物理特性、化学特性、生物学评价等研究资料以及材料在生产加工过程中可能产生或残留引起机体反应的有毒物质的相关研究报告，以证明该材料适用于产品预期临床用途。

5.2 产品性能研究

注册申请人应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。

注册申请人应根据产品的性能特点，制定适合产品的技术指标并进行验证，并提供产品的性能验证报告。例如对于预期经医学影像引导下使用的产品，建议注册申请人根据其特点和在临床上所需达到的性能，进行相应的研究和验证工作；对于双腔或多腔输尿管导引鞘，注册申请人应说明各腔的作用、结构特征，通过性能验证和/或模拟使用等方式评价产品的性能，以及与配合使用器械的兼容性；对于表面覆有涂层的产品，建议对涂层进行研究并列入产品技术要求，同时提供涂层定性、定量分析（如适用）、使用性能评价（亲水性涂层润滑性能）、涂层牢固度（如适用）和安全性评价等研究资料。

对于采用新材料制造的产品、具有其他特殊性能的产品以及有功能性宣称的产品，企业应根据产品特点制定相应的性能要求，设计相关性能的试验方法，阐明试验方法的来源或提供方法学验证资料。

5.3 生物相容性评价研究

产品预期与人体直接或间接接触的部分，应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包括：

5.3.1 生物相容性评价的依据、项目和方法。

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.3.2 产品所用材料的描述及与人体接触的性质。

5.3.3 实施或豁免生物学试验的理由和论证。

5.3.4 对于现有数据或试验结果的评价。

本产品通常属于表面接触器械，与输尿管黏膜直接接触，接触时间为短期，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试验项目至少应包括：细胞毒性、致敏、黏膜刺激或皮内反应。

5.4 灭菌工艺研究

5.4.1 应明确灭菌工艺(方法和参数)和无菌保证水平(SAL)，无菌保证水平需达到 10^{-6}。提供灭菌确认报告，报告内容可参考 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》系列标准等的规定。灭菌确认应考虑产品与灭菌过程的适应性、包装和标签与灭菌过程的适应性等内容。

5.4.2 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,应当参考 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》等标准明确残留物信息（如 EO、ECH）及采取的处理方法和条件，并提供研究资料。

5.5 产品有效期和包装研究

产品货架有效期的验证试验通常可分为加速稳定性试验和实时稳定性试验。如果注册申报时提交的是加速稳定性研究资料，应评估产品是否适用于加速老化，若适用，可采用加速稳定性研究资料作为货架有效期的支持性资料。对于由聚氨酯、Pebax 等热稳定性较好材料制成的产品，一般可采取加速稳定性试验支持产品注册，也可采取实时稳定性试验。产品货架有效期的验证

试验具体可参考 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》和《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》。

货架有效期验证试验宜采用与常规生产相同的终产品进行。验证项目需评估产品随时间老化的相关性能，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、微生物测试项目，涉及产品生物相容性可能发生改变的，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）、采用染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验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等。

产品包装完整性除考虑储存条件外，还需考虑运输条件，根据适用情况可选择人工搬运、堆码、振动、低气压、集中冲击等模拟运输试验验证包装系统性能。

6. 其他资料

对于列入《免于进行临床评价的医疗器械产品目录》的输尿管导引鞘可免于进行临床评价。注册申请人应当按照《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》的要求，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范围等方面，证明产品的安全有效性。

（四）临床评价资料

对于需要进行临床评价的输尿管导引鞘，注册申请人应按照

依据中国器审中心网站公开文本整理

《医疗器械临床评价技术指导原则》等文件的要求，根据申报产品的适用范围、技术特征、已有临床数据等具体情况，选择同品种临床评价路径和/或临床试验路径进行分析评价，以证明医疗器械的安全、有效，并提交相应的临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品的说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和 YY/T 0466.1《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第 1 部分：通用要求》的要求。同时应注意以下要求：

1.主要结构组成：说明产品是否带有涂层及其涂层特性（如亲水涂层）。

2.产品性能：说明产品是否具有显影功能。

3.禁忌证：说明产品不适宜的某些疾病、情况或特定的人群及部位。如提示有下尿路梗阻、对产品材料过敏者禁用。对于输尿管狭窄较长、严重闭锁、输尿管周围严重纤维化的患者禁用。

4.注意事项：针对不同人群的型号规格选用提示；产品需要同其他医疗器械联合使用时，应当注明联合使用器械的要求、使用方法、注意事项，如配合使用的内窥镜通道的尺寸要求、兼容的导丝尺寸要求；明确目标用户及操作该产品应当具备的技能/知识/培训；医疗器械废弃处理时应当注意的事项等。

5.警示以及提示的内容：应提示一次性使用，用后销毁，包装如有破损，严禁使用；产品的使用限制；产品使用中可能带来的不良事件等。

6.安装和使用说明或者图示：应包含使用产品时的准备、检查

与操作说明。

7.医疗器械标签所用的图形、符号、缩写等内容的解释。

8.产品灭菌方式及有效期。

（六）质量管理体系文件

输尿管导引鞘的质量管理体系文件应符合《医疗器械生产质量管理规范》的要求，并按《医疗器械注册申报资料要求及说明》提交资料。

三、参考文献

[1]GB/T 1962.1, 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[S].

[2]GB/T 1962.2, 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[S].

[3]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[S].

[4]GB/T 15812.1, 非血管内导管 第 1 部分：一般性能试验方法[S].

[5]YY 0450.1, 一次性使用无菌血管内导管辅件 第 1 部分：导引器械[S].

[6]YY/T 0586, 医用高分子制品 X 射线不透性试验方法[S].

[7]GB 8368, 一次性使用输液器重力输液式[S].

[8]GB 15810, 一次性使用无菌注射器[S].

[9]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[S].

[10]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[S].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[11]GB 18280.2, 医疗保健产品灭菌 辐射 第2部分：建立灭菌剂量[S].

[12]GB 18281.2, 医疗保健产品灭菌 生物指示物 第2部分：环氧乙烷灭菌用生物指示物[S].

[13]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[S].

[14]GB/T 16886.5, 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验[S].

[15]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[S].

[16]GB/T 16886.10, 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[S].

[17]GB/T 16886.12, 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料[S].

[18]GB/T 18280.3, 医疗保健产品灭菌 辐射 第3部分：剂量测量指南[S].

[19]GB/T 19633.1, 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[S].

[20]GB/T 19633.2, 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[S].

[21]YY/T 0316, 医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[22]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[S].

[23]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[S].

[24]YY/T 0681.15, 无菌医疗器械包装试验方法 第15部分：运输容器和系统的性能试验[S].

[25]YY/T 1268, 环氧乙烷灭菌的产品追加和过程等效[S].

[26]中华人民共和国药典, 2020年版.

四、编写单位

上海市医疗器械化妆品审评核查中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

关节镜下无源手术器械产品注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对关节镜下无源手术器械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。

本指导原则是对关节镜下无源手术器械的一般要求，注册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

本指导原则适用于第二类关节镜下无源手术器械。该类产品

配合关节镜使用，用于骨科手术、检查中的对病变组织进行刮削、剪切组织（或骨质）、钳夹组织或器械、扩孔、铰孔操作；或与关节镜配套，供疾病检查和手术治疗用。

一般包括：关节镜用手术刮匙、关节镜用手术剪、关节镜用手术钳、关节镜配套手术器械等。

常见产品举例如下：



关节镜用软组织抓钳



关节镜用线剪



关节镜用穿线钳



关节镜用缝线钩



关节镜用手术骨锉



关节镜用软组织撬

依据中国器审中心网站公开文本整理



关节镜用推结器



瞄准臂



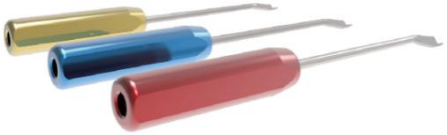
关节镜用胫骨定位钩



关节镜用后交叉韧带剥离器



关节镜用股骨钻头

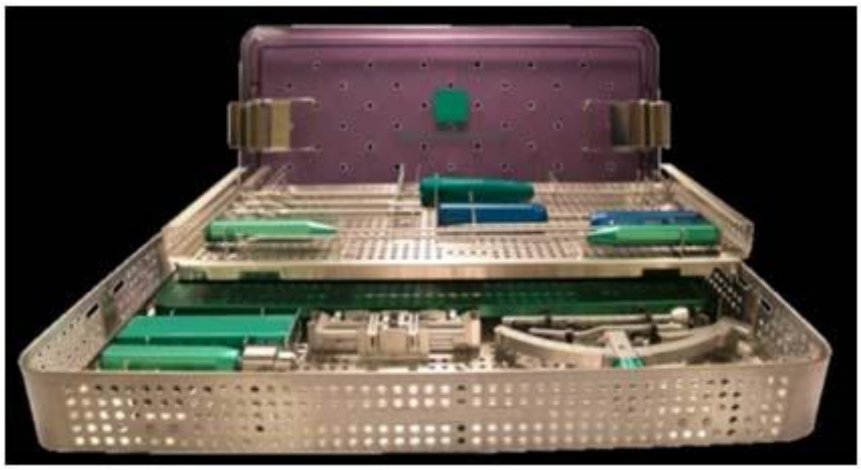


关节镜用导向器



关节镜用测深器

关节镜用导针



膝关节镜手术器械工具箱



肩关节重建手术器械工具箱

图 1

本指导原则不适用于脊柱内窥镜下手术器械、椎间孔镜手术

依据中国器审中心网站公开文本整理

器械。

二、注册申报资料要求

（一）监管信息

1.申请表

注册申请人应按照填表要求填写。注册申请人应至少明确产品名称、分类代码等信息。

（1）产品名称的要求

关节镜下无源手术器械的名称可按作用对象和预期用途等方式来命名，如膝关节镜用手术抓钳、膝关节半圆型锉、关节镜下鸟嘴钳等。关节镜下无源手术器械包类产品以体现产品组成、功能用途为基本原则，由多种类别器械组成，一般应以其主要预期用途来命名，如髋关节内窥镜手术器械包。

（2）产品分类信息

依据医疗器械分类目录，关节镜下无源手术器械管理类别为II类，子目录为02无源医疗器械或04骨科手术器械（一级分类目录：子目录为02中的01、03、04、07、08、09、10、11、12、13、15；子目录为04中的01、02、03、05、06、08、11、14、16等）。注册申请人应根据申报产品的实际情况，明确其子目录信息、一级产品类别信息及二级产品类别信息。

（3）产品注册单元的划分

注册单元划分应根据相关法规文件要求，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。

关节镜下无源手术器械产品不同规格、型号可为同一注册单元。以无菌形式和非无菌形式提供的关节镜下无源手术器械产品可划为同一注册单元。关节镜下无源手术器械包注册单元的划分

应首先考虑预期用途，预期用途不同的手术包不作为同一单元。

本指导原则在常见产品举例图中列举的均为常见手术器械，但还可能有其他不同结构形式的手术器械，如符合本指导原则的注册单元划分原则，可视实际情况判定其注册单元划分。

2.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的型号、规格、结构及组成、附件，以及每个型号规格的标识（如型号或部件的编号，器械唯一标识等）和描述说明（如尺寸、材质等）。

（二）综述资料

1.概述

（1）关节镜下无源手术器械产品的管理类别为 II 类医疗器械，注册申请人应根据申报产品的实际情况，明确其子目录信息、一级产品类别信息及二级产品类别信息。

（2）产品名称：关节镜下无源手术器械的命名应相关法规、国家标准、行业标准的要求。关节镜下无源手术器械通常由 1 个核心词和不超过 3 个特征词确定产品通用名称，可按作用对象和预期用途等方式来命名，如膝关节镜用手术抓钳、膝关节半圆型锉、关节镜下鸟嘴钳等。关节镜下无源手术器械包类产品以体现产品组成、功能用途为基本原则，由多种类别器械组成，一般应以其主要预期用途来命名，如髋关节内窥镜手术器械包。

2. 器械组成、功能及作用原理

（1）提供产品各型号的几何结构外形图，充分描述产品结构组成信息。

（2）申报资料中需明确相关材质/CAS 号、材料牌号/商品名及符合的标准。进口产品的材料牌号/商品名及符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书批准的范围。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（3）说明产品的型号规格及划分依据，明确各型号规格的区别，可列表对不同型号规格的结构组成、尺寸、性能指标等加以描述，也可采用示意图进行表述。不同型号规格间的所有区别，如工作长度、最大宽度（如适用）、最大张开幅度（如适用）等应在对比表中列出。

（4）提供产品工作原理/作用机理。

（5）提供产品的包装信息，可包括包装形式、包装材料、包装工艺、包装原材料供应商信息以及无菌屏障系统（如适用）等信息。

（6）产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符。适用范围的描述需清晰准确，如描述为：与关节镜配套，供疾病检查和手术治疗用。

注册申请人需根据申报产品的设计特征，进一步说明其具体的适用人群、预期使用环境等信息。

描述产品的禁忌证（包括绝对禁忌证、相对禁忌证），如不适宜使用的人群、疾病等情形。

（7）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，说明选择其作为研发参考的原因。

注册申请人需列表比较说明本次申报产品与已上市同类或前代产品（如有）的相同点和不同点，比较的项目包括产品名称、工作原理、原材料、结构特点、性能指标、适用范围、生产工艺、灭菌方式、有效期，以及与市场上同类产品在技术、设计和应用方面的比较资料等。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

注册申请人需对产品全生命周期实施风险管理，提交风险管理资料（参照 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》）。注册申请人在产品注册上市前，需对风险管理过程进行评审。评审需至少确保：风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的。评审结果需形成风险管理报告。申报资料格式需符合现行有效的法规文件的要求。

除无源医疗器械已识别的共性风险外，对于关节镜下无源手术器械产品，注册申请人至少还需关注以下方面的风险：

（1）设计

产品未设计成可以充分清洗消毒结构；使用后的产品，无法被轻易的进行充分的清洗与灭菌。

（2）物理机械性能

与人体组织接触的部分，存在过大的锐边、毛刺等；与使用者接触的部分，存在锐边、毛刺等。产品表面被处理得过于光亮。

（3）清洁与灭菌

产品未设计成可以充分清洗消毒结构；使用后的产品，无法被轻易的进行充分的清洗与灭菌。

（4）产品说明书及标签

说明书中没有提供相关信息，如清洗、灭菌方法、日常维护方法、使用前的检查建议等；没有维护或使用了不恰当或者不正确的维护方法。产品或包装上标识不明确、不清晰，说明书编辑不当、未警示全部使用风险及注意事项所导致的使用风险。

2. 产品技术要求

注册申请人应结合产品的技术特征和临床使用情况来编制技术要求，对宣称的所有技术参数和功能，应在产品技术要求中予以规定；产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准的应

依据中国器审中心网站公开文本整理

保证其适用性。若以下相关性能指标要求（包括国家标准或行业标准中规定的要求）未适用，注册申请人应在提交注册材料的研究资料中对未适用情况进行合理的说明。

产品技术要求应包括但不局限于以下内容：

（1）外观

关节镜下无源手术器械在关节镜视野中可见的头端部分应经过处理，以消除可能存在的定向反射现象；其他部位一般应光滑圆润，表面应无非设计预期的锋棱、裂纹、毛刺等。钳类器械钳头的二片应相互吻合，不得有错位现象，钳齿应清晰、完整，不得有缺齿、烂齿、毛齿等缺陷，剪刀刃面不得有卷刃、崩刃现象。

（2）表面粗糙度

关节镜下无源手术器械表面粗糙度如有国家标准、行业标准要求，应按国家标准、行业标准执行；如无相应国家标准、行业标准要求，注册申请人可根据产品实际情况明确表面粗糙度要求，但应满足临床使用要求。

（3）耐腐蚀性能

关节镜下无源手术器械的不锈钢部位外表面的耐腐蚀性能应不低于相关标准（YY/T 0149 中沸水试验法 b 级）的要求。其他材料用说明书中指定的灭菌方法灭菌后，应无腐蚀现象。

（4）硬度

关节镜下无源手术器械硬度如有国家标准、行业标准要求，应执行相应标准（如：YY/T 0177、YY/T 0176、YY/T 0597 等）；如无相应标准要求，注册申请人可根据产品实际情况明确硬度要求，但应满足临床使用要求。

（5）使用性能

关节镜下无源手术器械使用性能如有国家标准、行业标准要求，应执行相应标准（如：YY/T 0940、YY/T 0941、YY/ T 0943、YY/T 0944 等）；如无相应标准要求，注册申请人可根据产品实际情况明确使用性能要求，但应满足临床使用要求。

（6）规格尺寸

关节镜下无源手术器械应明确产品规格尺寸和公差，应标称器械的工作长度一般采用图表明示。尺寸允许公差参照应参照行业标准中（YY/T 0940、YY/T 0941、YY/T 0943、YY/T 0944 等标准）的相关要求。若没有标准可供参考的，则由制造商自行设定。

例如：如配合器械用穿刺器产品应标称套管通道（内径）的最小宽度，与其配合使用的其他器械应标称插入（穿刺套管）部分的最大宽度（外径）。穿刺器套管通道（内径）的最小宽度应不小于标称值，其他需通过穿刺套管进行使用的器械的插入部分最大宽度（外径）不得大于标称值。钳类器械还应标注钳头最大张开幅度。

（7）通畅性

关节镜下无源手术器械设有内腔预期可进行注(吸)液体(气体）的产品或组件，如关节镜专用吸引管路套等器械的内孔应畅通，不得有堵塞现象。

（8）连接牢固度

关节镜下无源手术器械各连接部位应牢固可靠，焊缝应平整光滑，无脱焊或堆焊现象。关节镜下无源手术器械铆钉应牢固可靠，开闭灵活。

（9)与有源设备连用的关节镜下无源手术器械专用要求(如适用）

依据中国器审中心网站公开文本整理

关节镜下无源手术器械产品与电池、网电源、气源动力装置连用时应至少明确产品的尺寸要求（工作长度、最大宽度等）、与设备连接使用时的配合性能要求等。如刨削刀头产品应参照行业标准中（如：YY/T 0955）的相关条款明确性能要求。

（10）灭菌

如关节镜下无源手术器械经确认的方法灭菌后应无菌。若产品经环氧乙烷灭菌，环氧乙烷残留量应不大于 10μg/g。

（11）其他

关节镜下无源手术器械其它组件应根据自身特性制定专有技术指标，应能满足使用要求。

3.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，包括有效性、安全性指标的确定依据、所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础等。

（2）生物相容性的评价研究

关节镜下无源手术器械直接与人体组织接触，应按照相关标准（GB/T 16886）对产品进行全面的生物学评价，并提交生物学评价报告证明其安全性。在进行生物评价过程中，应明确关节镜下无源器械产品与人体接触组件或部位的材料性质，如材料牌号、化学成分、生产加工中引入的涂层或阳极氧化等。

（3）产品灭菌或消毒工艺研究

关节镜下无源手术器械产品可根据市场需求，以无菌形式或非无菌形式提供。注册申请人应对以无菌形式提供的产品明确其灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。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。

注册申请人应对非无菌提供的关节镜下无源手术器械产品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。

（4）产品有效期/使用期限和包装研究

产品无菌有效期是指灭菌器械能够发挥拟定作用的时间段，无菌有效期验证试验可采用加速老化试验和实时稳定性试验，注册申请人需在试验方案中设定检测项目、检测方法及判定标准。产品无菌有效期验证资料可包括以下内容：产品原材料/组件、包装材料、生产工艺、灭菌方法、储存运输条件等基本信息，有效期相关影响因素的说明，加速老化试验或实时稳定性的试验方案及试验报告等，包装封口工艺验证方案及报告等。关节镜下无源手术器械的有效期可根据产品提供的形式进行考虑，一般以无菌方式提供的产品要考虑无菌屏障效期，可与无菌包装验证研究共同进行；

非无菌提供的手术器械通常为可重复使用的产品或组件，注册申请人在进行产品货架有效期验证时应考虑产品材料、使用频率、清洗消毒方法对产品的影响等因素，结合实际临床使用的情况，获得货架有效期或使用期限的验证结果；在提供注册研究资料时应提交清洗、灭菌过程对产品性能影响的相关验证资料。

产品包装主要对产品起到防护和无菌屏障的作用。以无菌形式提供的产品，其包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如GB/T 19633 等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料与产

依据中国器审中心网站公开文本整理

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；包装材料与贮存运输过程的适合性。以非无菌形式提供的产品应考虑包装材料对产品的防护性能及相关要求。

4.产品检验报告

注册申请人应提供产品检验报告，产品检验报告应符合国务院药品监督管理部门的要求，可以是医疗器械注册申请人的自检报告，也可以是委托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。

注册申请人应提供典型性检验样品的选择说明，所检验型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。若一个型号规格不能覆盖，应选择不同型号规格进行差异性检验，如同一注册单元中的无菌提供产品与非无菌提供产品，应选无菌提供的产品作为典型型号产品送检；关节镜下无源手术器械关键部分，如关节镜下抓钳头部，材料类别不同应分别送检。

5.产品生产制造相关要求

关节镜下无源手术器械生产企业应进行严格的质量控制。首次注册申报材料应明确产品生产工艺过程，可采用流程图的形式，并说明其过程关键控制点，如机加工、装配、表面处理、清洗、封口、灭菌（如适用）等工艺过程；应明确表面处理工艺过程中各类加工助剂的添加、去除和残留控制。

（四）临床评价资料

关节镜下无源手术器械产品列入《免于临床评价医疗器械目

录》，注册申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签的编写要求应符合相关法规文件和相关行业标准（如：YY/T 0466.1）的要求。所提交的文本和标签样稿应内容清晰、完整。说明书中的适用范围、禁忌证、注意事项、警示信息、有效期等信息应与产品综述资料、研究资料和临床评价资料中所描述及验证的内容一致。产品说明书还应包括以下内容：

1.应明确非灭菌提供产品使用前的消毒或灭菌方式；

2.应明确重复使用产品使用后的清洗及灭菌方法；

3.应注明产品贮存环境要求；

4.应明确配套、组合产品使用方法；

5.应按照相应行业标准，明确关节镜下无源手术器械的标志、标识。

6.在未完整阅读适用说明书之前请勿尝试操作该产品，任何的不谨慎操作都将给手术带来风险。

（六）质量管理体系文件

注册申请人应当形成相关质量管理体系文件和记录。应当提交下列资料，在质量管理体系核查时进行检查。

1.注册申请人基本情况表。

2.注册申请人组织机构图。

3.生产企业总平面布置图、生产区域分布图。

4.生产过程有净化要求的，应当提供有资质的检测机构出具的环境检测报告（附平面布局图）复印件。

5.产品生产工艺流程图，应当标明主要控制点与项目及主要

依据中国器审中心网站公开文本整理

原材料、采购件的来源及质量控制方法。

6.主要生产设备和检验设备（包括进货检验、过程检验、出厂最终检验所需的相关设备；在净化条件下生产的，还应当提供环境监测设备）目录。

7.质量管理体系自查报告。

8.如适用，应当提供拟核查产品与既往已通过核查产品在生产条件、生产工艺等方面的对比说明。

三、参考文献

[1]《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）[Z].

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 47 号）[Z].

[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）[Z].

[4]《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 2014 年第 9 号通告）[Z].

[5]国家药监局关于实施《医疗器械注册与备案管理办法》和《体外诊断试剂注册与备案管理办法》有关事项的通知（食药监械管[2021]76 号）[Z].

[6]总局关于发布医疗器械分类目录的公告（2017 年第 104 号）[Z].

[7]国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等 5 项技术指导原则的通告（2021 年第 73 号）[Z].

[8]国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告（2021 第 71 号）[Z].

[9]《无源手术器械通用名称命名指导原则》（国家药品监督管理局通告 2020 年第 79 号）[Z].

[10]GB/T 191，包装储运图示标志[S].

[11]GB/T 230.1，金属材料　洛氏硬度试验　第 1 部分：试验方法[S].

[12]GB/T 4340.1，金属材料 维氏硬度试验 第 1 部分:试验方法[S].

[13]GB/T 1220，不锈钢棒[S].

[14]GB 4234.1，外科植入物 金属材料 第 1 部分:锻造不锈钢[S].

[15]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[S].

[16]YY/T 0149，不锈钢医用器械 耐腐蚀性能试验方法[S].

[17]YY/T 0176，医用剪 通用技术条件[S].

[18]YY/T 0177，组织钳[S].

[19]YY/T 0294.1,外科器械 金属材料 第 1 部分 不锈钢[S].

[20]YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[21]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[S].

[22]YY/T 0596，医用剪[S].

[23]YY/T 0597，施夹钳[S].

[24]YY/T 0940，医用内窥镜　内窥镜器械　抓取钳[S].

[25]YY/T 0941，医用内窥镜　内窥镜器械　咬切钳[S].

[26]YY/T 0943，医用内窥镜　内窥镜器械　持针钳[S].

[27]YY/T 0944，医用内窥镜　内窥镜器械　分离钳[S].

[28]YY/T 0955，医用内窥镜　内窥镜手术设备　刨削器[S].

[29]YY/T 1052，手术器械标志[S].

[30]YY/T 1297，医用内窥镜 内窥镜器械 刮匙[S].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[31]YY0672.2，内镜器械　第 2 部分：腹腔镜用剪[S].

四、编写单位.

北京市医疗器械技术审评中心。

附件 4

内窥镜手术动力设备注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对内窥镜手术动力设备注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审查注册申报资料提供参考。

本指导原则是对内窥镜手术动力设备的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供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

本指导原则适用于由电源驱动动力装置，动力装置为工具头（如刨削刀头、磨头、钻头等）提供所需机械动力，在内窥镜手

依据中国器审中心网站公开文本整理

术中对组织进行绞碎或切除的手术动力设备。

二、审查要点

（一）监管信息

1.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。若产品工具头仅为刨削头，则命名为内窥镜手术刨削设备。若产品含有除刨削头以外的其他工具头（如磨头等用于骨组织切除的工具头），则命名为内窥镜手术动力设备。

2.分类编码

内窥镜手术动力设备，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01-09-01，按国家药品监督管理局2020年第147号文,类别调整为按第二类医疗器械管理。

3.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。内窥镜手术动力设备注册单元划分建议重点关注以下几个方面：

（1）结构组成

不同结构的产品，宜划分为不同的注册单元。

如：设备供电方式不同，如网电源供电和内部电源供电，宜划分为不同的注册单元。对于主机中不含电机的产品，若手柄单独注册，一体式手柄和分体式手柄的设备宜划分为不同注册单元。

工具头可与主机一同注册，也可单独注册。

（2）适用范围

不同产品若适用范围不同，原则上划分为不同的注册单元。

如：仅用于鼻腔部位与仅用于膀胱部位的内窥镜手术刨削设备划分为不同注册单元。

注：一个产品有多个部位的应用，不涉及注册单元划分。

4.医疗器械安全和性能基本原则

申请人可根据产品特性判断医疗器械安全性能基本原则中各条款的适用性，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，应当在文件中说明其在申报资料中的具体位置。例如：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。

（二）综述资料

应描述产品主要功能、实现预期用途的方法以及区别于同类产品的特征。技术审评重点关注产品的结构、材料、使用方法、性能参数及其与已上市产品的差异。以及差异产生的原因，比如，

依据中国器审中心网站公开文本整理

是否改进了设计更符合临床的需求等。

该类产品需重点关注转速或往复频率以及吸引流速。

1.工作原理

该类产品需配合内窥镜使用，由电源驱动动力装置，动力装置为工具头提供机械动力驱动工具头旋转或往复运动。

产品正常工作时，工具头接口部位插入手柄接口部位，手柄在主机和/或脚踏开关（若有）的控制下输出单向或往复的旋转运动，带动工具头旋转部分旋转，实施对人体组织或异物的绞碎和切除。使用过程中，工具头整体处于充满等渗液的液体环境中，等渗液可经工具头通道注入，或者由其它器械单独注入，然后等渗液与被切削下来的组织一起在负压作用下从工具头和手柄的中空通道排出。鼻窦与颅底的应用则多为气体环境。负压装置可由独立的电动吸引器提供，或者由产品自带负压装置提供。

手术中配合使用的内窥镜多为硬性内窥镜，如关节内窥镜、鼻窦内窥镜等。

工具头通常经与内窥镜相同的或不同的通道进入人体。通道分为创口通道和人体自然腔道。

2.结构组成

该类产品通常由主机、手柄、工具头（刨削头、磨头、钻头等）、脚踏开关（若有）、附件组成。

（1）主机为手柄提供电能或机械能，并对其输出实施监控。若产品自带负压吸引功能，主机还可为该功能提供负压。示例见图 1。

（2）手柄由操作者握持并驱动所夹持的工具头实现手术。手柄可为一体式或分体式。一体式手柄通常内置电机并集成传动和工具头接口部分。分体式手柄由夹持工具头的手柄和给手柄提供动力的电机两部分组成。部分产品的电机不在手柄中而内置在主机中。部分手柄带有负压吸引通道。示例见图 2、图 3。

（3）工具头夹持在手柄上，对人体组织或异物实施绞碎、切除。工具头种类较多，较为常见的有刨削头、磨头、钻头等。

刨削头由内旋转部分与带窗口的外固定部分构成。内旋转部分由内刀头、内刀管、内刀接口组成，带窗口外固定部分由外刀头/护鞘（若有）、外刀管、外刀接头组成。刨削头需将软组织吸入到内旋转部分，因而工具头内旋转部分含有吸引通道。示例见图 4。

磨头通常包含旋转部分，少数磨头由旋转部分与带窗口的外固定部分构成。旋转部分由头端工作部分、柄部、尾部接口组成，带有外固定部分由护鞘、外管、外管接头组成。带有外固定部分结构的磨头含有吸引通道。示例图见图 5。

钻头通常仅包含旋转部分，旋转部分由头端工作部分、柄部和尾部接口组成。示例见图 6。

（4）脚踏开关通常按与主机的连接方式分为电缆连接和无线连接。示例见图 7。

（5）与设备存在电气或物理连接的附件，主要包括电源线、负压调节器、收集容器等。

若组成中含多个型号，综述资料中应明确各型号之间的差异，必要时提供图示。产品技术要求及说明书中也应根据产品具

依据中国器审中心网站公开文本整理

体情况明确本注册单元内各型号/规格产品的结构和组成。



图 1 主机



图 2 手柄（一体式）



图 3 分体式手柄（连接钻头）

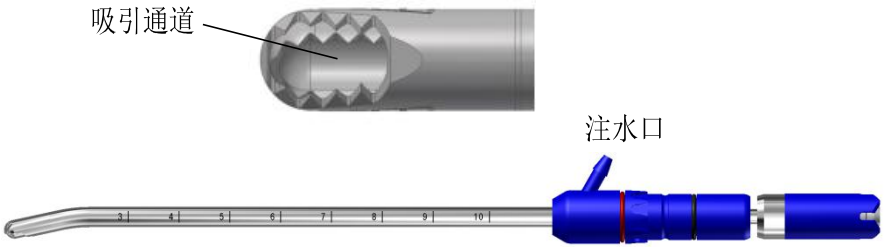


图 4 刨削头

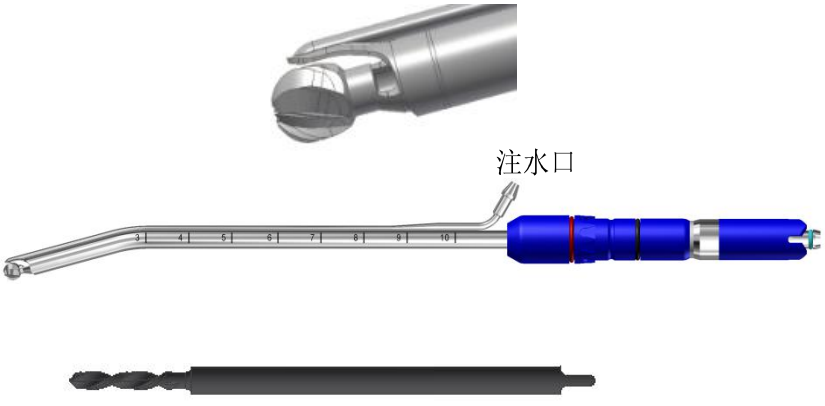


图 6 钻头



图 7 脚踏开关（线缆连接）

3.适用范围和禁忌症

该类产品通常用于组织的绞碎和切除。适用范围的表述应根据工具头类型，明确适用的组织类型，还应明确可配合使用内窥镜的种类。例如：产品与关节内窥镜配合使用，用于绞碎和切除软组织和骨组织。并注明“在医疗机构中使用”。

该类产品无特殊禁忌症，通常与搭配使用内窥镜的禁忌症保持一致。

4.参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、性能指标以及预期用途等方面的异同，必要时提供图示。例如，工具头的形状、尺寸，转速，吸引流速等区别。

（三）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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。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和临床需求。重点关注空载转速、负载转矩、硬度、吸引量等参数设定的理由及依据。

对于参考同类产品确定的，应提供同类产品的相关资料，例如主要性能参数的对比。

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、限值）；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。性能指标可根据产品实际情况参考 YY/T0955《医用内窥镜内窥镜手术设备刨削器》、YY 0636.1《医用吸引设备第 1 部分：电动吸引设备安全要求》、YY 0636.3《医用吸引设备 第 3 部分：以负压或压力源为动力的吸引设备》、YY/T 0863《医用内窥镜内窥镜功能供给装置滚压式冲洗吸引器》等标准制定。经内窥镜通道进入人体的还应考虑 GB 9706.19 标准的相关要求。

2. 生物学特性研究

应对产品结构组成中与患者接触部分的生物相容性进行评价。生物相容性评价可根据 GB/T 16886.1-2011《医疗器械生物学评价第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》和《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）的要求进行。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。

提供生物相容性评价研究资料时请关注以下方面：

（1）生物相容性评价应对成品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）生物学试验按照《关于实施《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》有关事项的通告》（国家药品监督管理局 2021 年第 76 号）的要求提交资料。

（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，应对试验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差异均不存在。

（4）金属材料若采用了国家或行业标准中应用范围适合的医用金属材料，可不进行生物学试验。但需检测认定材质。

3.消毒灭菌工艺研究

手柄及工具头使用前应灭菌。

由使用者对手柄、工具头等进行清洗、消毒、灭菌的，应当明确推荐的工艺（方法、参数）及确定的依据，并提供清洗、消毒、灭菌的研究资料。对可耐受两次或多次灭菌的产品，概述所提供产品对灭菌方法耐受性的研究资料情况。

由生产企业灭菌后交付的一次性使用的工具头、手柄，应明

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。对于采用辐照灭菌的，应当提供最大可接受剂量、灭菌剂量以及剂量分布的研究。对于采用环氧乙烷（EO）等易产生残留的灭菌方式，应当提供残留物的最大残留水平及其研究资料。

4.产品有效期、包装研究

产品有效期一般取决于使用过程中部件、元器件的损耗、老化等，申请人可按照声称的有效期对设备进行老化/疲劳试验，也可对影响设备有效期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，提供相应的研究资料。内窥镜手术动力设备中主机、手柄、脚踏开关等有源部件若通过加速老化试验（参考 GB /T 34986-2017）进行验证的，试验应至少考虑温度和湿度两个应力水平，还应考虑电子元器件以及材料的老化、操作使用磨损（工具头、手柄连接部等）、消毒灭菌方式等对使用年限的影响。研究资料应能证明产品按照所声称的有效期，经过老化/疲劳试验后，产品性能和安全仍符合预期的要求。

有效期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。具体可参考《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》的要求。

无菌包装的工具头、手柄，其货架有效期和包装通过试验进行验证的，试验方法可参考 YY/T 0681 系列标准。不同灭菌方式、不同包装材料的产品，应分别进行有效期验证和包装研究。

可重复使用的工具头、手柄的使用寿命若与清洗、灭菌次数相关，还应提交相应的稳定性及耐受性验证分析报告，至少应当证明重复使用过程中，采用相应的清洗、灭菌工艺处理后，申报产品在有效期内是安全有效的。并根据分析报告，确定可重复使用次数。

包装研究资料应对产品及包装进行模拟试验，模拟在贮存和运输过程中，遇到复杂情况时，例如环境（温湿度、气压等）变化、跌落、振动等，产品不会发生性能、功能、安全性改变，包装具有保护产品能力。经过模拟试验后，观察包装外观是否有不可接受的异常情况；对产品进行性能测试，证明运输和环境测试后产品能够保持其完整性、功能性和安全性。

5.软件研究

若产品含有软件，申请人应按照《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说明，明确软件版本的全部字段及字段含义，确定软件的完整版本和发布版本。

该类产品通常不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功能，若有，则申请人应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求提供相应的研究资料并在技术要求中增加数据接口、用户访问控制等信息。

（四）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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。

产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316 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。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。

对于冲洗、灌注、吸引功能，风险控制资料中建议考虑水电解质紊乱、气栓、腔体塌陷等带来的安全性风险。例如，若刨削设备的吸引流速过大，与配合使用的其他灌流设备的流量短时不匹配，会造成腔体塌陷，手术视野变差进而导致手术无法继续进行，若此时刨削头仍在旋转工作则会存在较高的安全风险。

（五）产品技术要求

产品技术要求应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求进行编写。技术要求中主要包括产品自身性能的参数、软件发布版本及命名规则以及网络安全（若有）要求等内容。含有多个规格型号的，应明确型号之间的差异。

申请人应参考相应的国家标准、行业标准，并结合临床需求、自身产品的技术特点对各项指标的具体参数作出规定。刨削头可参考行业标准 YY/T0955《医用内窥镜内窥镜手术设备刨削器》制定性能指标的要求，其他工具头也可参考该标准。

由于目前 YY/T0955 标准中的试验方法仅适用于刨削头，其

他工具头（如磨头、钻头等）高转速时负载特性的测量并不适用，生产企业可根据产品设计自行制定高转速时的负载特性的试验方法，但需提供试验方法合理性的支持性资料。

若产品具有冲洗等特殊功能，申请人还应根据产品自身特性（如降温、清创）在技术要求中规定特殊功能相应的定性或定量的要求。

由于该类产品的工具头大多为金属材料，技术要求中应明确与患者直接或间接接触的金属材料，并标明所选金属材料的牌号和/或代号。

（六）检验报告

1.对于同一个注册单元具有多个规格型号的，原则上选取结构最复杂、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，并提供详细的典型性分析。

2.电磁兼容报告中产品基本信息（电压、频率等）、分组分类应与产品技术要求、说明书等相关内容一致。工作模式应选择最不利情况，例如最大转速等。内窥镜手术动力设备基本性能通常可为：正常转速、显示、吸引（若含）。

（七）其他资料

内窥镜手术动力设备已列入《免于临床评价医疗器械目录（2021 年）》（以下简称《目录》，国家药品监督管理局通告 2021 年第 71 号）第 24 项，可免于提交临床评价资料。申请人应当按照《列入免于进行临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》，从基本原理、结构组成、性能、安全性、适用范

依据中国器审中心网站公开文本整理

围等方面，证明产品的安全有效性。

若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应提交临床评价资料。

对于一次性使用的工具头，还应当提供证明其无法重复使用的支持性资料。

（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总局6号令）、YY/T 0955及其他适用标准中有关说明书和标签的要求，应包括有效期、说明书修订或编制日期等细节。若产品含有有限使用次数的工具头或手柄，还应在说明书中明确可重复使用部件的使用次数，并提示不能继续使用的情形。一次性使用的还应明确货架有效期。

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739号）[Z].

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监管总局令第47号）[Z].

[3]《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）[Z].

[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》（国家药品监督管理局2021年第121号） [Z].

[5]《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）[Z].

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

[7]《免于临床评价医疗器械目录（2021年）》（国家药品监督管理局通告2021年第71号）[Z].

[8]《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）[Z].

[9]《关于调整《医疗器械分类目录》部分内容的公告》（国家药品监督管理局2020年第147号）[Z].

[10]《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〔2015〕247号）[Z].

[11]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[Z].

[12] YY/T 0955-2014《医用内窥镜 内窥镜手术设备 刨削器》[S].

[13] GB 9706.19-2000《医用电气设备 第2部分：内窥镜设备安全专用要求》[S].

[14] GB /T 34986-2017《产品加速试验方法》[S].

[15] 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》[S].

[16] 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》[S].

[17] YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[18]《关于实施《医疗器械注册与备案管理办法》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》有关事项的通告》（国家药品监督

依据中国器审中心网站公开文本整理

管理局 2021 年第 76 号）[Z].

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

微波消融设备注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对微波消融设备（Microwave ablation equipment）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。

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

本指导原则是供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

本指导原则中所述的微波消融设备是指在影像等辅助设备引导下，通过微波消融针经皮穿刺对体内病变组织传输频率大

依据中国器审中心网站公开文本整理

于300MHz但不超过30GHz的电磁波进行消融治疗的微波主机和附件。

对于同时含有消融和浅表组织热凝功能的微波治疗设备，使用微波消融针进行消融部分适用本指导原则。

二、审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

产品的名称应符合《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第19号令）和国家标准、行业标准、规范性文件中的通用名称要求。产品名称由一个核心词和不超过三个的特征词组成。产品名称建议以工程原理命名，不以治疗的病种命名。对于仅含有微波消融功能的设备建议命名为：微波消融仪。对于同时含微波消融和其他治疗功能的设备建议命名为：微波治疗仪。对于单独注册的微波消融针建议命名为：一次性使用微波消融针。

2.分类编码

微波消融设备，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01-04-01，按第三类医疗器械管理。当微波消融针单独注册时，应参照微波消融主机按照第三类医疗器械管理。

3.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。

微波消融设备的主机和附件可以作为同一注册单元整体申报，也可拆分成不同的注册单元单独申报，例如：主机、输出线缆、脚踏开关可作为一个注册单元，一次性使用的微波消融针和测温针可作为一个注册单元。

微波消融设备可按结构组成、适用范围的不同，归入不同的注册单元：

（1）冷却介质不同的微波消融设备应划分为不同的注册单元。

（2）对于单独申报的消融针，如果不同型号的产品适用范围有实质性差异，原则上划分为不同的注册单元。

4.医疗器械安全和性能基本原则清单

申请人可根据产品特性判断医疗器械安全和性能基本原则清单中各条款的适用性，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：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。

（二）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

依据中国器审中心网站公开文本整理

工作频率、冷却方式等。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。

应提供设备主机的内部结构图和电路图，应能体现各个关键部件。对于同时包含两种波长的微波源，或可同时支持多路输出的设备，应详细标明微波源的不同种类和不同的输出通路。

应提供微波消融针内部结构设计图及设计说明，并提供微波消融针辐射方向上的切平面（剖面上）的消融区域。应明确消融尺寸、温度标尺和基准测试条件，包括环境条件（温度、湿度、气压等）、微波源条件（输出功率、工作模式、持续时间等）等。

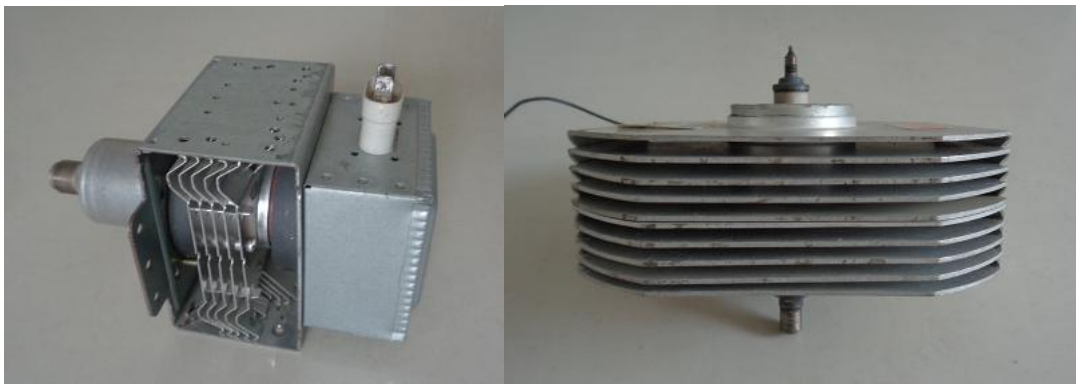
应明确每种微波消融针的凝固范围与作用时间的对应关系，以及凝固范围与加载功率的对应关系。

1.产品描述

微波消融设备一般由主机（含微波源）和相关附件组成。附件通常含微波消融针（含微波天线）、输出线缆、测温针、脚踏开关等部件。

微波源是主机的核心部件。常见的微波源可分为磁控管（如图 1）和固态源（如图 2）两类。采用磁控管的微波源，应明确磁控管的工作电压及该电压所在部位的绝缘类型（功能绝缘/其他绝缘）。固态微波源一般由振荡器、功率放大部分、环行器/隔离器组成。除微波源外，主机一般还包括供电电路、控制电路、显示单元等模块，从而实现功率、时间的设定，输出的启动和停止以及温度的监测。根据微波输出通路数量的不同、微波主机可

分为单路输出和多路输出，多路输出的主机各路输出相互独立控制。



a.2450MHz　　b.915MHz

图 1 磁控管

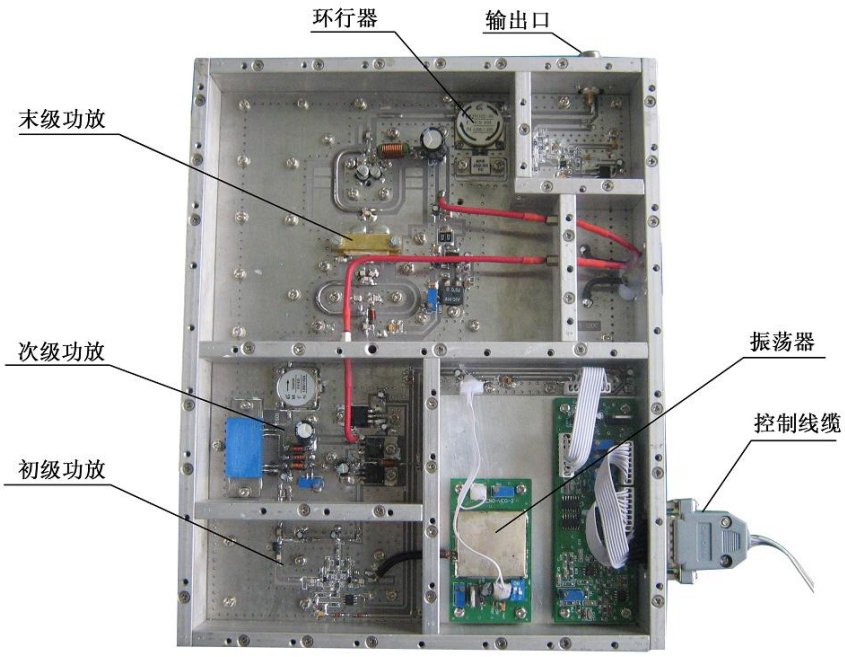


图 2 固态源

微波消融针是微波消融设备的应用部分，是一种能够使微波能量在局部组织中传输并使组织产生凝固的器件，通常为一次性使用无菌产品。微波消融针一般需要经皮穿刺操作达到目标部位，在超声、X 线机或 CT 等影像设备的引导下对肝脏、肾脏、

依据中国器审中心网站公开文本整理

肺部、甲状腺等体内脏器或组织进行消融。微波消融针工作时需要冷却介质对针体进行降温以防过热，根据冷却介质不同可分为水冷式和气冷式。水冷式微波消融针（如图 3）需要外接蠕动泵（循环冷却泵）（如图 4）使用，水在蠕动泵的驱动下流经微波消融针针体带走多余热量。气冷式微波消融针（如图 5）的冷却介质为二氧化碳等高压气体（如图 6），利用高压气体减压吸热的特性（焦耳-汤姆逊效应原理）来降低微波消融针的温度。微波消融针内一般含有感温测温部件。



图 3 水冷式微波消融针



图 4 微波消融仪（水冷式）

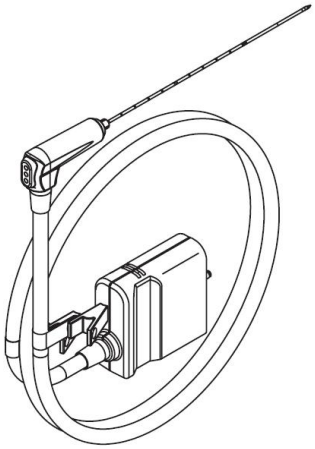


图 5 气冷式微波消融针



图 6 微波消融仪（气冷式）

输出线缆一般采用特性阻抗为 50 欧姆的同轴线缆，用于将

依据中国器审中心网站公开文本整理

主机产生的微波能量传输到微波消融针。输出线缆可作为单独可拆卸组件，也可与微波消融针集成为不可拆卸线缆。

测温针是微波消融时穿刺到特定部位进行测温的附件，通常为一次性使用无菌产品。测温针的穿刺部位一般为消融部位临近的温度敏感组织，防止其过热损伤。

1. 工作原理

微波是频率在 0.3GHz—30GHz 的电磁波。在医疗领域，一般采用 2450 MHz、915 MHz、433.9MHz 这三个频率的微波能量进行治疗。目前，用于微波消融的频率为 2450 MHz、915 MHz。由于微波的波长介于超短波与红外线之间，因此微波既有无线电波的特性，也有类似光波的特性。微波消融时，微波能量经过线缆传输并通过微波消融针作用于人体。

同一产品可包含两种不同频率的输出。

2. 作用机理

作用于机体组织时，微波可引起组织细胞中离子、水分子和偶极子的高频振荡，为克服机体组织的粘滞性而损耗的微波能量转变为热，从而产生热效应。

微波进入组织后能量逐渐衰减，衰减量与微波频率有关，还与组织的吸收率有关。频率低，微波穿透能力强，频率高，微波穿透能力弱。富含水分的组织（如肌肉）对微波吸收率较高，而乏水组织（如骨骼、脂肪）对微波的吸收率较低。

微波消融设备目前多采用频率为 2450 MHz 的微波进行治疗。相较于 915 MHz 频率，2450MHz 频率的微波更容易被组织吸收并转化为热量。由于微波消融针与目标组织接触面积较小，微波消融设备较普通微波理疗设备可输出更高功率密度的微波

能量，从而使目标组织在短时间内升温至蛋白质变性温度，以达到目标组织凝固、坏死的效果。

4.产品的适用范围和禁忌证

申请人应当依据申报产品的特点来确定产品的适用范围，应依据临床评价资料并结合相关临床诊疗规范对其适用范围加以限定或修改。适用范围中应给出明确的应用部位及组织，例如“肝脏肿瘤”，不可直接写“实体肿瘤”等无明确部位的表述。

对于进口微波消融设备，其适用范围描述不应超出原产国上市时所批准的范围，但可依据上述要求对其进行适当的调整。

对于单独申报的微波消融设备主机和消融针，均需明确配合使用产品的相关限定。单独申报的主机需在适用范围中明确配合已批准与本设备连用的消融针使用；单独申报的微波消融针需在适用范围中明确配合使用主机的规格型号和软件版本号。对需要在屏蔽场所使用的微波消融设备，应在适用范围中明确相关要求。

微波消融设备对于主机、线缆及消融针的匹配性要求很高，随意更换配合方式会影响微波输出的安全有效性，因此原则上应与同一公司的主机和消融针配合使用。除非有明确的合作开发关系，否则不可配合其他公司的产品使用。微波消融设备的禁忌证或警告至少应包括：

患者体内有金属植入物、有源植入物的，除专门医嘱外，一般不可以治疗。植入心脏起搏器或心脏电极的病人不能接受微波消融治疗，也不能靠近设备工作的地方。

（三）研究资料

根据所申报的产品，提供适用的研究资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标（如电气安全与电磁兼容、辐射安全）的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。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和临床需求。

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实施，应按照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
GB 9706.1	医用电气设备 第1部分：安全通用要求
GB 9706.6	医用电气设备 第2部分：微波治疗设备安全专用要求
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
GB/T 14710	医用电器环境要求及试验方法
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 0838	微波热凝设备（及1号修标单）
YY 0899	医用微波设备附件的通用要求
YY 1057	医用脚踏开关通用技术要求

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。如有需要还可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。对表 1 中不宜直接引用或全面引用的标准应作出说明。

2.生物相容性评价研究

应对成品中与患者直接或间接接触的材料的生物相容性进行评价。微波消融设备预期与患者接触的常见部件有微波消融针、测温针。

微波消融针、测温针预期与患者组织短期接触，按照 GB/T 16886.1 标准的要求，对于患者接触部分的生物相容性进行评价研究应至少考虑以下方面的要求：细胞毒性、致敏、皮内反应。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》（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》（原国食药监械〔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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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）生物学试验样品应是使用的终产品，因微波消融针和测温针通常为一次性灭菌使用，生物学试验应对灭菌后产品进行。

（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.灭菌工艺研究

微波消融针和测温针一般为一次性灭菌使用，输出线缆有一次性灭菌使用或终端用户重复灭菌使用两种形式。

应依据产品设计和预期使用形式来提供相应的灭菌研究资料。

（1）生产企业灭菌：应当明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL），并提供灭菌验证及确认的相关研究资料。对于经环氧乙烷灭菌的产品，需明确产品的解析条件和时长。

（2）使用者灭菌：应当明确推荐的灭菌工艺（方法和参数）、所推荐灭菌工艺的确定依据以及验证的相关研究资料；对可耐受两次或多次灭菌的产品，应当提供产品所推荐灭菌工艺耐受性的研究资料，使用中需要灭菌的输出线缆应对其多次灭菌后的功能、安全进行验证。

（3）残留毒性：若产品经灭菌后可能产生残留物质,应当对灭菌后的产品进行残留毒性的研究，明确残留物信息及采取的处

理方法，并提供相关研究资料。对于经环氧乙烷灭菌的产品，需考虑的残留毒性应包括环氧乙烷和2-氯乙醇。

（4）以非无菌状态交付（如：输出线缆），且使用前需灭菌的医疗器械，应当提供证明包装能减少产品受到微生物污染的风险，且适用于生产企业规定灭菌方法的研究资料。

4.产品货架有效期和包装研究

应明确产品的货架有效期，提供产品货架有效期的验证报告。有效期验证应包含主机和附件。具体可参考《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》的要求进行验证。对于有限次重复使用的附件（如：输出线缆）应明确使用次数，并应当提供使用次数验证资料。对于无菌附件，除了证明有效期内产品性能满足要求外还应证明产品无菌满足要求。

应当提供运输稳定性和包装研究资料，证明在生产企业规定的运输条件下，运输过程中的环境条件（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，造成不利影响的研究资料。设备的环境试验可参考标准GB/ T 14710的要求试验，产品的工作环境、运输贮存环境应按企业产品说明书中规定的条件进行试验。

5.软件研究

微波消融设备主机应当提供一份单独的医疗器械软件描述文档，包括基本信息、实现过程、核心功能、结论等内容，详尽程度取决于软件安全性级别（严重、中等、轻微）。微波消融设备的软件一般涉及输出能量的调节和控制，至少应为B级。具体要求参见《医疗器械软件注册申报资料指导原则》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，

依据中国器审中心网站公开文本整理

应当提供网络安全研究资料。具体参见《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的相关要求。

6.热损伤和量效关系研究

应提供微波消融设备主机与可配合使用的所有微波消融针的热损伤研究资料，研究应选取已上市相同用途的产品进行对照，分别进行离体组织和活体动物研究。离体组织研究可模拟临床相似组织手术效果，但无法反应临床中血供影响。活体动物研究在离体组织研究基础上，综合考虑血供进一步模拟临床手术效果。研究资料应明确试验目的、试验方法、判定依据、试验结果、试验结论等关键信息，并明确具体对照试验产品的型号、参数、注册证号。

在离体组织上进行的热损伤试验，应根据申报适用范围选取组织特征与人体相近的动物的相应种类的新鲜软组织（如：肝脏、肺、甲状腺等）来进行，以模拟与实际临床手术时相似的效果。在活体动物上进行的热损伤试验，应根据申报适用范围选取动物的相应部位（如：肝脏、肺、甲状腺等）来进行，动物研究可不构建病理模型。

离体、活体试验应分别在最大和典型几个输出功率下进行，记录不同功率、不同消融时间下对试验部位所造成热损伤的程度，包括消融区域的尺寸和形态。活体试验可根据离体试验的结果，来合理选择输出功率参数，但应覆盖最大和临床最典型的输出功率。微波消融区域通常为球形或椭球型，对消融区域进行观察时，应沿消融针轴向方向选择合适的切面进行解剖，测量并记录切面形状及长短径尺寸。分析并建立消融区域尺寸和形态与输出能量及作用时间的量效关系。

对于支持多路同时输出的设备，除上述研究外，还应针对多针消融方式进行相应的热损伤研究，以判断多针同时消融时所产生的消融区域的尺寸和形态。结合该研究，相应明确对测温针使用部位和使用数量的要求。

应提供相应的实验数据列表，同时提供相应的照片记录（包含清晰的消融边界）。如必要，可提供试验组织的切片及病理分析记录。

7.其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。

（四）产品的主要风险及研究要求

微波消融设备的风险管理报告应符合 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

1.与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316 的附录 C。附录 C 的清单是不详尽的，确定产品安全性特征应具有合理的可预见性，应当仔细考虑“会在什么时候、在哪儿、出现什么问题”。

2.危害、可预见的事件序列和危害处境判断可参考 YY/T 0316 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 附录 F、G、J；

4.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。

下表依据 YY/T 0316 的附录 E（表 E.1）列举了微波消融设备有关的可能危害示例的不完全清单，以帮助判定与微波消融产品有关的危害。企业还应根据自身产品特点确定其他可能危害。针对产品的各项风险，企业应采取控制措施，确保风险降到可接

依据中国器审中心网站公开文本整理

受的程度。

表 2 危害示例

危害类型		示例
能量危害	电磁能	可触及部分（含应用部分）与带电部分隔离/保护不够，可能引起过量漏电流对操作者或患者造成电击危害。 特别应考虑组成系统的设备是否需要采用隔离装置（独立的或设备内部自带）
		可触及部分（含应用部分）与带电部分绝缘不充分，电介质强度不够。 特别应考虑是否所有的与安全有关的绝缘均被考虑，比如机内二次电路上的带电部分。
		抗电磁干扰能力差、特定环境下工作不正常，或发射超标，干扰其他设备正常工作。
	热能	可触及部分/应用部分温升过高，可能导致操作者或患者烫伤。（尤其是线缆）
	机械能	主机表面不光滑有锐边或尖角，操作不当使针头与人体组织接触时意外划伤。
生物学和化学危害	生物学	附件消融针和测温针（以及有可能接触患者的线缆）灭菌不完全，可能会造成交叉感染。
	化学	使用清洁剂或消毒剂的残留物、污染物等。
	生物相容性	与患者接触材料的化学成分的毒性，如引起细胞毒性、迟发致敏反应、皮内反应等。

操作危害	功能	不恰当的功率设定与输出：设备的额定（标称）输出功率/功率档位与热凝器承载功率相差过大，操作失误/失控时导致烫伤。 （与可靠性相关的单一故障状态是否已被充分考虑） 软件异常或错误影响正常使用或者错误判断
	使用错误	不遵守规则，缺乏常识，日常使用、维护未按规定进行。
信息危害	标记	不完整的说明书。 产品性能特征的不适当描述。 不适当的预期使用规范。 限制的未充分公示。
	操作说明书	使用前的检查规范不适当。
		过于复杂的操作说明书。
		制定的设备附件的规范不适当。
	警告	对副作用的警告不充分。 一次性使用附件可能再次使用的危害的警告（如有）。 服务和维护规范。

（五）产品技术要求应包括的主要性能指标

微波消融设备主要性能指标如下：

1.安全要求

安全要求应符合 GB 9706.1、GB 9706.6、YY 0838 标准要求。若为医用电气系统，或使用符合其他电气安全标准要求的零组件，则还应符合 GB 9706.15 的要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2．性能指标

主机性能指标应满足标准 YY 0838 的要求。

附件性能指标应满足标准 YY 0899 的要求。

含有脚踏开关的，脚踏开关应满足标准 YY 1057 的要求。

3.正常工作条件

应在检测方法中明确正常工作条件，包括环境温度、相对湿度、大气压力，电源电压、频率、输入功率，以及其他的环境条件限制。

4.外观和结构要求

5.其他使用功能要求

工作模式（如脉冲波、连续波、断续波、调制波）、几路输出等。

使用功能要求通常还包括软件功能。

涉及网络安全的还应包括数据接口和用户访问控制要求。

6.电磁兼容性要求

应符合 YY 0505 及 GB 9706.6 第 36 章的相关要求。

7.应明确的产品信息

（1）应明确产品主机所采用的微波源种类，明确输出通道数。

（2）应给出微波消融针的结构图示，明确接触人体部分的材料。

（六）检验报告

同一注册单元应按产品风险与技术指标的覆盖性来选择典型产品。典型产品应是同一注册单元内能够代表本单元内其他产品安全性和有效性的产品，应优先考虑结构最复杂、功能最全、

风险最高、技术指标最全的型号。同一注册单元中，如果配置不同，使用功能/方式不同，主要技术指标不能互相覆盖，则典型产品应为多个型号。

同一注册单元内，若设备配置了多个类型的微波消融针，则配置类型最多的设备为典型型号。

同一注册单元内，与不含有计算机控制系统的台式/推车式设备相比，含有计算机控制系统（标配/选配）的设备为典型型号。

注册单元内同时含有落地式、台式设备的，应分别进行电磁兼容的检测。电磁兼容报告应与性能和电气安全检验报告进行关联。如主机可配用多个消融针，应按照安全专用标准的要求选择可配用消融针进行试验。如消融针可配多个主机，应分析配不同主机时输出模式是否相同，对于不同主机的相同模式可选择一个典型型号进行试验。

应明确产品的基本性能要求（包括确定为基本性能的功能）。微波消融设备的基本性能通常至少应包括输出功率的准确性。工作模式的选择应考虑最大输出功率模式、多路输出等最不利的情形。

应明确产品是否在屏蔽室内使用，哪部分在屏蔽室内使用，哪部分在屏蔽室外使用。进行电磁发射试验时可依据所宣称的屏蔽效能调整相应的试验限值，但同时应在产品适用范围及说明书中对屏蔽场所的要求给出相关限定。

检测报告附图中应包含显示产品软件版本的界面照片。

（七）产品生产制造相关要求

1．应明确微波消融设备的生产工艺过程，可采用流程图的

依据中国器审中心网站公开文本整理

形式，并说明其过程控制点。

例如，主机的生产和检验工艺流程可以表述为：

外购件采购/外协件加工——进货检验——半成品（部件）加工——半成品（部件）检验——整机装配（含过程检验）——整机调试（含过程检验）——整机出厂老化——整机检验——包装及检验——入库——发货。

消融针的生产和检验工艺流程为：

物料检验——同轴电缆和辐射极安装——过程检验——安装针杆、水管、测温等部件——过程检验——清洗——安装手柄——过程检验——热封包装——过程检验——灭菌——解析——成品检验——入库——发货。其中清洗、热封包装和灭菌为特殊过程，同轴电缆和辐射极安装为关键工序。

2．特别地，应识别产品生产制造和检验中的关键工序和特殊过程，并在工艺流程图中明确。

3．有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的制造和检验等具体情况。

（八）产品的临床评价要求

微波消融设备不属于免于进行临床评价目录中的产品，应按照同品种对比或临床试验方式进行评价。

（九）产品说明书和标签样稿

产品的说明书、标签样稿应当符合《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）、及其他适用标准中有关说明书和标签的要求的规定，应包括使用期限、说明书修订或编制日期等细节。若产品含有有限使用次数的输出

线缆，还应在说明书中明确可重复使用部件的使用次数，并提示不能继续使用的情形。一次性使用的还应明确货架有效期。

微波消融设备说明书还应包含以下内容：

1．每一个微波消融针（含选配件） 离体、活体试验的消融区域尺寸和形态与输出能量及作用时间的量效关系图，具体描述微波消融针与时间、功率相关的有效消融区域及变化趋势、过程。

2．应明确是否屏蔽室内使用，以及哪些部分适合屏蔽室内使用。如需在屏蔽环境使用，应明确所需要的屏蔽效能。

3．使用 2450 MHz 工作频率的微波消融设备，由于 2400MHz～2500MHz 为开放频段，应提醒注意对使用该频段进行蓝牙通讯的设备（医疗/非医疗设备，含移动设备、固定设备、局域网）可能造成干扰的危险。

4．该设备与其他装置之间的潜在的电磁干扰或其他干扰资料，以及有关避免这些干扰的建议，包括根据电磁发射和电磁抗扰度的声明信息进行安装和使用的说明。例如不应与其他设备接近或叠放使用的说明等。

三、审查关注点

（一）产品名称：应符合《医疗器械通用名称命名规则》。

（二）管理类别：不论按照整体申报还是单独申报，均按第三类医疗器械管理。

（三）适用标准：适用 YY 0838 的设备，产品技术要求中的性能指标不得低于 YY 0838、YY 0899 中的适用部分。

（四）关于微波源：对于采用磁控管的微波源，应在综述资料中明确磁控管的工作电压及该电压所在部位的绝缘类型（功能绝缘/其他绝缘）。应注意电介质强度的要求是否包含了对该绝

依据中国器审中心网站公开文本整理

缘的测试要求。

（五）关于微波消融针：热损伤和量效关系研究资料中应关注设备如何控制并保证消融范围覆盖需治疗的病患部位，以及对消融范围外过渡区域组织如何进行防护。

（六）关于使用功能（包括软件功能）：产品技术要求和软件描述文档应重点关注与临床应用有关的设备声称的各种功能的验证信息。

（七）关于系统：对于医用电气系统，应考虑医疗环境中依据设备可能的安装位置所采取的附加安全措施（附加保护接地、隔离变压器、隔离装置）的适宜性，系统中的设备使用/不使用可移式多孔插座的合理性与必要性。对于采用特定电源的医用电气设备，特定电源应具有与 GB9706.1 同等的安全等级。

（八）关于检测：产品部件如分为基本配置和选配配置，检测样品均应包括基本配置和选配配置在内的，完整的典型产品。电气安全类型不同的设备，应分别单独检测。如主机可配用多个消融针，按照 GB9706.6-2007 的要求应选择全部可配用消融针进行试验。

（九）关于适用范围：应与机型、配置相一致。应注意多功能设备与单一功能设备适用范围的不同，微波消融针配置不同的设备其适用范围可能不一致，工作频率/输出功率不同其适用范围存在的差异性。

（十）产品电气安全性能和主要技术性能是否执行了国家和行业的强制性标准；性能指标的确定是否能满足产品的安全有效性；工作频率、输出功率、驻波比、工作时间、工作模式、微波消融针的类型及材质等是否做出要求及要求是否合理。

安全要求关注：无用辐射、外壳泄漏、工作数据的准确性、对不正确输出的防止。

（十一）说明书中必须告知用户的信息是否完整，如应明确本产品使用的环境、使用人群和限制使用的情况；应明确产品一次性使用附件的使用注意事项等。

（十二）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安全性在合理可接受的程度之内。

四、参考文献

[1] 赵克玉,许福永. 微波原理与技术[M].高等教育出版社，2006.

[2] YY 0838-2011, 微波热凝设备（及 1 号修标单）[S].

[3] YY 0899-2013, 医用微波设备附件的通用要求[S].

[4] 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[S].

[5] YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》[S].

[6]《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第 739 号）[Z].

[7]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监管总局令第 47 号）[Z].

[8]《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）[Z].

[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》（原国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）[Z].

依据中国器审中心网站公开文本整理

[10]《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）[Z].

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

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附件 2

口腔种植手术导航定位系统同品种临床评价注册审查指导原则

为进一步规范口腔种植手术导航定位系统的同品种临床评价，撰写本指导原则。

本指导原则旨在指导注册申请人对口腔种植手术导航定位系统开展同品种临床评价，同时也为技术审评部门审评口腔种植手术导航定位系统同品种临床评价资料提供参考。

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

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

一、适用范围

口腔种植手术导航定位系统通常由导航系统、标定组件、机械臂系统等组成，与配套附件联合使用，用于成人口腔种植手术。该类产品将患者的口腔影像学资料导入、完成患者相关器官结构

依据中国器审中心网站公开文本整理

的三维重建，医生利用产品软件制定术前手术计划（如术区定位、分析可利用骨量、确定植入位置及方向、设定对应种植步骤等）；在术中，结合空间定位技术，借助计算机辅助导航技术进行动态导航，实时监控手术，协助医生进行手术操作等。

本指导原则适用于非自主式口腔种植手术导航定位系统（不适用于自主式、主从式或带有深度学习功能、穿颧穿翼种植功能、末端执行器的口腔种植手术导航定位系统）的同品种临床评价。不带机械臂的口腔种植手术导航系统可参考本指导原则中适用内容开展同品种临床评价。

若申报产品与境内已上市产品相比，具有全新的技术特性（如采用了全新的工作原理、结构设计、技术特性、临床应用方式、使用功能等），或申报产品具有全新的临床适用范围，已有数据无法证明申报产品安全有效的，可考虑通过临床试验来获得临床数据。

二、同品种临床评价的基本要求

（一）同品种产品的选择

注册申请人通过同品种比对方式开展口腔种植手术导航定位系统的临床评价时，可选用一个或多个同品种产品进行比对，宜优先选择与申报产品适用范围相同、技术特征相同或尽可能相似的产品作为同品种产品。

（二）适用范围及临床使用相关信息的对比

该类产品的适用范围通常为与配套附件联合使用，用于成人口腔种植手术的术前手术计划和术中导航定位。

对比申报产品和同品种产品在适用范围以及临床使用相关信息的相同性和差异性，建议重点考虑以下内容（包括但不限于）：

1.临床功能：对比产品各项功能的名称及其预期用途。

2.手术方式：对比产品使用过程中患者的麻醉方式及是否对患者头部和口腔部位进行限位等。

3.使用方法：对比产品的使用操作步骤。

4.配用产品：对比产品配用的所有附件及种植体、种植工具等信息。

（三）技术特征的对比

申报产品与同品种产品技术特征的具体对比项目，建议重点考虑以下内容（包括但不限于）：

1.设计信息

对比申报产品与同品种产品的结构组成、工作原理等，特别是关键组件的设计信息。

2.产品性能、功能及其他关键技术特征

（1）产品功能

对比产品各项功能、各工作模式的使用方法，不同工作模式的差异，明确产品可协助医生完成的手术操作/步骤以及实现方式，明确产品的钻孔方式（如钻孔速度等参数采用手动设定、医生手动施加力设定等设定方式）。

（2）产品系统定位精度

在产品的典型工作模式中，对比产品导航引导下的位置准确

依据中国器审中心网站公开文本整理

度、位置重复性、系统精度。

（3）跟踪定位仪

对比跟踪定位技术，如光学跟踪、电磁跟踪等；跟踪定位仪类型，如可见光跟踪定位仪、红外跟踪定位仪等；跟踪方式，如主动跟踪、被动跟踪等；对比跟踪器的类型（如种植手机跟踪器、患者跟踪器等）、位置、定位方式（如直接定位、间接定位）等。

明确申报产品跟踪定位的工作空间、定位误差（点定位精度、空间直线定位精度）、环境干扰（如适用，如环境光对结构光定位器的干扰）等。

（4）标定组件

对比标定组件及标定方式、工作原理，如采用术前标定，还是多步骤术中标定；明确申报产品标定点的位置、个数等。

标定是指获得手术器械工作尖的坐标和轴向量的信息。

（5）软件核心功能

对比产品的各项软件核心功能，如影像处理、手术计划、手术注册配准、手术导航（定位）、手术精度评价等功能。

影像处理功能：对比影像信息输入（明确影像学资料的类型和要求）、三维重建、骨量分析等功能。

手术计划功能：对比术前勾画全景线、神经管等重要解剖结构，计划种植体位姿、计划牙冠位姿等功能；术中是否可调整手术计划。

手术注册配准：对比注册配准的类型（如点对配准、点云配准；全局配准、局部配准；刚性配准、非刚性配准等）；明确申

报产品注册配准的关联技术、注册配准方法、配准精度等。

手术导航（定位）功能：对比机械臂系统（如有）定位控制、实时显示导航信息等功能；明确申报产品是否具有微动识别功能，如有，建议明确其工作原理、实现方式，明确手术过程中目标点变化后的识别和重新定位。

手术精度评价功能（如有）：明确精度评价方式和评价标准，该功能可与已批准该功能的同品种产品或临床公认的精度评价方式进行对比。

（6）安全措施

明确申报产品系统安全提示采用声音提示（如语音）、视觉提示（如界面弹框等）还是力反馈方式等。

如申报产品具有力反馈/力感知功能，建议详细阐述工作原理、实现方式等，并明确指令响应时间/延迟时间。

（7）机械臂系统（如有）

对比机械臂系统的关键参数，如机械臂的自由度、关节角度、工作范围（最大空间及有效工作空间）、速度、工作负载（负载最大力、末端夹持力）；机械臂位姿准确度、位姿重复性等。明确申报产品的机械臂及整机的安全性控制手段及其有效性验证；明确种植手机等配件与机械臂系统的兼容性。

（四）差异性部分的安全有效性证据

注册申请人可将申报产品与一个或多个同品种产品进行对比，详述二者的相同性和差异性。针对差异性，提交差异不对申报产品的安全有效性产生不利影响的支持资料，从而论证申报产

依据中国器审中心网站公开文本整理

品的安全有效性。

一般来说，不同产品的硬件、软件、性能等可能存在差异，可根据需验证的差异内容，设计合理的验证试验，如缺牙模型试验（包括但不限于）等，论证差异部分的安全有效性。

1. 缺牙模型试验

缺牙模型试验通过模拟口腔种植手术场景和手术流程、观察产品的主要功能和相关性能等，验证产品是否满足临床需求和达到临床使用的功能目标。

注册申请人可直接购买成品或使用3D打印的缺牙模型等模拟真实患者情况，在模型特定位置佩戴标定组件，将口腔影像学资料导入、完成结构三维重建，利用产品软件制定术前手术计划，使用手术导航定位功能，植入不同类型的种植体，计算种植体植入精度，从而评价产品的种植精度和满意度，以及产品其他使用性能。

建议选择不同类型的种植体系统进行验证，如常规种植体和非常规种植体、骨组织水平种植体和软组织水平种植体、自攻型和非自攻型种植体等，列明所选种植体的结构设计示意图/照片及规格型号、种植体需导入口腔种植手术导航定位系统的重要尺寸信息、配用的种植工具等信息。如拟限定只能使用与产品专配的种植体，建议说明专用种植体的设计特点，并可只与该专用种植体进行配用验证。

明确试验中种植体使用的上、下颌具体牙位；单牙、多牙种植等建议分别进行测试；建议考虑植入区的骨质情况不同，分别

选取不同密度的骨块模型进行测试；如宣称可用于特定牙位或特殊骨质条件的种植，需验证是否可使用相应的手术器械或工具制备特定形状、深度的种植窝。

一般采用种植体导航定位精度、达标率对产品的种植精度和满意度进行描述和评价；此外，建议对产品的其他使用性能也进行记录和评价，如整机操作满意度、软件功能评价、工作稳定性、整机安全性（包括安全措施）等。

建议由具有相关资质的口腔医生进行试验的手术计划、操作、测量和评价。

缺牙模型试验报告模板可参考附件。

2. 动物试验

动物试验可进一步验证产品的精准性、可靠性及在活体使用的安全有效性。注册申请人通过前期研究（如实验室研究等）对已识别风险的控制措施有效性进行验证后，分析并决策是否需开展动物试验。产品变更组件及其相关功能时，若可通过实验室研究等充分验证的，可不开展动物试验，如将激光定位器改为结构光定位器，并在软件中增加相应的结构光注册配准功能，可采用模型试验验证粗配准和精细配准等结果。

注册申请人根据验证目的，制定合理的动物试验方案，开展动物试验。明确动物模型和动物试验的具体信息，骨骼发育成熟的犬、小型猪是目前常用的试验动物，亦可使用其他适合的动物模型，如具有足够大小的颌骨以满足常规口腔种植手术、适应按人类应用设计的牙科种植体形态的动物。动物数量合理，能达到

依据中国器审中心网站公开文本整理

预期试验目的所需的最少数量。

建议由具有相关资质的口腔医生作为术者进行动物试验的手术计划、手术操作、试验结果测量和评价等。术者将术后种植体在颌骨中的位置、方向与术前计划的位置、方向进行对比，明确产品的定位精度达标值及其设定的依据，并对种植体导航定位精度及达标率、种植体植入后即刻稳定性、产品的微动识别及其他使用性能（如整机操作满意度、软件功能评价、工作稳定性、整机安全性）等进行评价。动物试验相关评价内容、注意事项等可参考缺牙模型试验。

3. 结果分析

若申报产品的测试和研究结果不差于同品种产品，则可收集同品种产品的临床数据集，以证明申报产品自身的安全有效性。若申报产品的部分测试或研究结果差于同品种产品，需结合申报产品的拟使用的临床情况、已上市同类产品的水平、申报产品的临床数据（如有）、临床诊疗要求等资料，综合分析申报产品的临床可接受性，若已有数据无法证明申报产品安全有效，必要时提交自身临床数据。

（五）同品种产品的临床数据

建议参考《医疗器械临床评价技术指导原则》要求，提交同品种产品的临床数据；临床试验或临床使用获得的数据（以下简称临床数据）可来自中国境内和/或境外公开发表的科学文献和合法获得的相应数据，包括临床试验数据、临床经验数据、临床文献数据等。临床文献数据的收集应保证查准、查全文献，具有可

重复性；临床经验数据收集应包括对已完成的临床研究、不良事件、与临床风险相关的纠正措施等数据的收集。注册申请人可依据产品的具体情形选择合适的数据来源和收集方法。

临床数据中如有产品的规格型号、组件、性能参数、配用器械、种植类型（即刻种植、延迟种植）、修复类型、种植体植入精度和满意度、随访观察时间、不良事件及并发症等相关内容，建议列表分析。

三、参考文献

[1]《医疗器械临床评价技术指导原则》（2021 年第 73 号通告）

[2]YY/T 1712-2021《采用机器人技术的辅助手术设备和辅助手术系统》[S]

[3] ASTM F2554-18 Standard Practice for Measurement of Positional Accuracy of Computer Assisted Surgical Systems[S]

[4] YY/T 0522-2009《牙科学 牙种植体系统临床前评价动物试验方法》[S]

四、起草单位

起草单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附

缺牙模型试验报告模板

一、 试验方法概述

需概述模型试验的设计目的，并确认产品的对比项目及结果符合产品宣称的指标要求。

二、 试验指标

明确产品的定位精度达标值及其设定的依据。

一般采用种植体导航定位精度（包括种植体植入点偏差、根尖点偏差、角度偏差）和种植体导航定位达标率，对产品的种植精度和满意度进行描述和评价。种植体导航定位达标是指种植体植入点偏差、根尖点偏差、角度偏差同时达到预先设定的定位精度达标值。

种植体植入精度具体参数定义可参考图 1 或其他临床公认的方式确定。图 1 所示的左侧为种植体术前计划位置，右侧为种植体实际植入位置，根据两组位置的植入点和根尖点的空间坐标即可求得种植体植入点的总误差、深度误差、横向误差，种植体根尖点的总误差、深度误差、横向误差，以及种植体的角度误差。

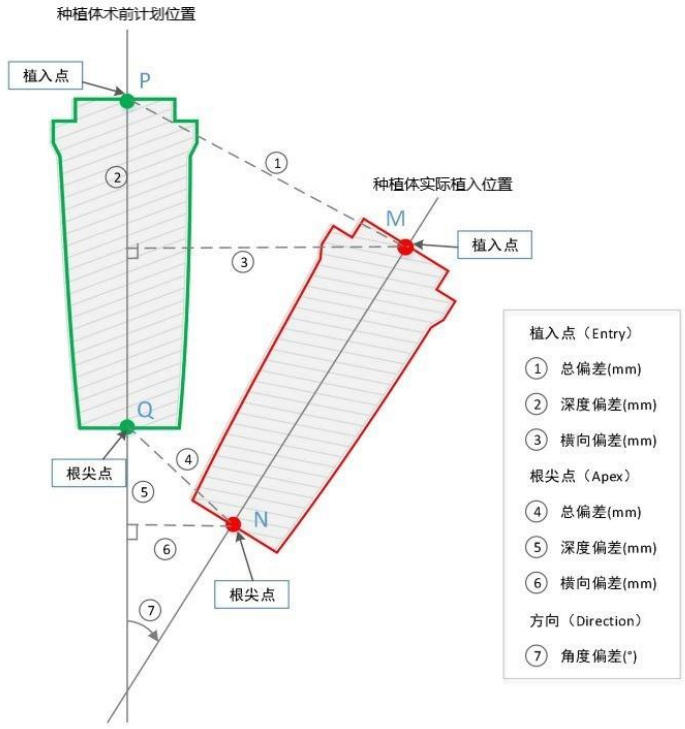


图 1 种植体植入精度具体参数定义

此外，建议对产品的其他使用性能也进行记录和评价，如整机操作满意度、软件功能评价、工作稳定性、整机安全性（包括安全措施、器械缺陷）等。

整机操作满意度是指医生对口腔种植手术导航定位系统在试验过程中的操作满意度进行评价。软件功能评价是指医生使用产品软件时对软件功能使用感受，包括影像数据读取与显示，创建病例、查询及管理，手术计划制定（种植体位置与姿态计划、保存、显示等），注册配准，手术导航定位操作等。工作稳定性是指产品在使用过程中的稳定性，通过手术过程器械是否稳定（如机械臂的位姿稳定性等）、正常工作，是否存在死机等现象综合判断产品的工作稳定性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

三、 试验

（一）测试模型

需给出缺牙模型的示意图，详细描述模型的技术参数。

（二）试验方法

需详细描述试验方法。

四、 试验数据

列出各项指标的试验数据。

五、 试验结论

汇总申报产品与对比产品的各项试验指标的对比结果（优于/不低于/低于），得出总体结论，试验指标及对比结果可以列表形式提供。

六、 试验人员

需明确试验人员以及审核人员，并在报告中签名。给出试验日期和审核日期。建议由具有相关资质的口腔医生进行试验。

附件 1

超声软组织切割止血系统同品种临床评价技术审查指导原则

为进一步规范超声软组织切割止血系统的同品种临床评价，撰写本指导原则。

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

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

一、适用范围

本指导原则适用于超声软组织切割止血系统的同品种临床评价工作。目前已上市产品可闭合血管尺寸通常包括 3mm、5mm 和 7mm。

二、基本原则

注册申请人需按国家有关文件的导则要求进行临床评价。注册申请人需本着科学、客观的原则，根据申报产品实际情况确定

依据中国器审中心网站公开文本整理

临床评价路径，提供相应的临床评价资料。

若注册申请人通过同品种的方式开展临床评价，在进行临床评价时可参考通则和本指导原则[1]。针对拟申报产品和同品种医疗器械之间的差异，注册申请人需提交充分的科学证据证明二者具有相同的安全有效性，如体外爆破压力试验和动物试验。对于最高可闭合 7mm 血管的超声软组织切割止血系统，由于其临床使用风险相对较高、技术难度相对较大，若无法通过非临床研究证明其安全有效性，可考虑通过申报产品自身临床数据进行进一步论证。

三、同品种临床评价的基本要求

（一）对比器械的选择

注册申请人可选择一种或多种对比器械，建议选取工作原理和作用机理尽可能相同的产品作为对比器械。如果选择多个对比器械，可选择最相近的对比器械进行主要比对。对每一个对比器械给出选择说明，并证明各对比器械的不同特征和功能整合到一台器械上后不会引起新的安全性和有效性的问题。

（二）适用范围及临床使用相关信息的对比

对比申报产品和对比器械在适用范围以及临床使用相关信息的相同性和差异性。

1.适用范围：对比适用人群、适用部位、可闭合的最大血管尺寸、与人体接触方式、使用环境。对比不同模式对应的临床用途。申报产品可闭合的最大血管尺寸不应超出对比器械的可闭合

[1]《超声软组织切割止血系统注册技术审查指导原则》（2018 年第 37 号）中提及“申请人在中国申请第一个超声切割止血产品注册，原则上需要在完善的动物试验（体外爆破压力试验、急性动物试验、慢性动物试验）基础上提交申报产品的临床数据”，本指南发布后，不再对申请人提出上述要求。

的最大血管尺寸。

2.使用方法:对比产品各功能、模式的使用方法，并对使用过程进行描述。

（三）技术特征的对比

申报产品与对比器械技术特征的具体对比项目，建议重点考虑以下内容（包括但不限于）：

1.结构组成

分别对比主机、换能器和刀头的结构设计。其中刀头需详细对比波导杆、尖端设计、装配方式及各部分的材质，对比需包含图示和尺寸。图示需尽量清晰，以爆炸图或结构图的形式呈现，并标明所有组成部件。

2.性能要求

性能的实现需要主机、换能器和刀头的配合，性能指标需以“一个主机+一个换能器+一个刀头”为单位进行对比。建议对比所有工作模式和能量档位的性能参数，至少包括申报产品的标称值和申报产品与比对产品的测试值。如果仅选择典型模式和典型档位进行比对，则需详述其典型性依据。

对比产品技术要求中所有的性能指标，包括但不限于：

（1）各换能器配合各超声刀头时的工作模式和能量档位的性能指标：尖端主振幅、最大尖端横向振幅、尖端振动频率、静态电功率、最大电功率等。

（2）各超声刀头的最大夹紧力和最大抓持力。

3.软件核心功能

对比产品的软件核心功能，列明功能名称、所用核心算法原

依据中国器审中心网站公开文本整理

理和预期用途，并至少提供申报产品核心算法的算法流程图。

同品种比对过程中使用的数据需具有科学性、独立性、公正性和可追溯性。相应的测试报告建议包括：

（1）测试目的；

（2）测试时间；

（3）测试人员；

（4）测试场所；

（5）测试环境：需包含环境温度和湿度等信息，并声明对比器械与申报器械的测试环境一致；

（6）测试仪器：需包含生产厂家、型号、生产日期和校准等信息，并声明对比器械与申报器械的测试仪器一致；

（7）被测器械：需包含生产厂家、型号、生产日期和编号等信息，并声明对比器械与申报器械处于相同的状态，例如刀头都是全新；

（8）测试方法：可参考 YY/T0644、YY/T 1750 或其他国内外相关标准的测试方法，并声明对比器械与申报器械的测试条件、测试方法和质量要求一致；

（9）测试结果以及结论：测试结果尽量辅以图片进行展示，并对测试结果进行充分分析。

（四）差异性部分的安全有效性证据

针对申报产品与对比器械之间的差异，注册申请人需提交充分的科学证据证明二者具有相同的安全有效性，从而论证其等同性。科学证据包括但不限于：体外爆破压试验、急性动物试验和慢性动物试验，试验要求见本导则附录 1 和附录 2。如果申报产

品的体外爆破压试验和急性动物试验结果非劣于对比器械试验结果，且慢性动物试验结果表明长期闭合效果可靠，则认为申报产品与对比器械基本等同；如申报产品的体外爆破压试验和急性动物试验中部分或全部结果劣于对比器械，或慢性动物试验结果未表明长期闭合效果可靠，则认为申报产品与对比器械不等同。

如果对比器械为本公司已上市同类产品，申报产品与比对产品的差异不包括关键设计结构差异、软件核心功能差异和使用方法差异，且能量输出特性基本相同（例如，申报产品与比对产品的差异仅为主机供电方式不同、波导杆长度不同），注册申请人可按照本指南要求进行体外爆破压力试验，如果申报产品的体外爆破压试验非劣于对比器械试验结果，则认为申报产品与对比器械基本等同，无需开展动物试验。

（五）同品种医疗器械的临床数据

如果判定申报产品与对比器械基本等同，则可收集同品种医疗器械的临床数据集，以证明申报产品自身的安全有效性。同品种医疗器械临床数据的收集需考虑实际闭合效果、可处理血管尺寸、术后愈合、术中出血、不良事件（需着重关注侧向热损伤和术后出血）等情况，需能证实其在真实世界中临床应用情况。

四、参考文献

[1]《医疗器械临床评价技术指导原则》（2021 年第 73 号通告）

[2]《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）

依据中国器审中心网站公开文本整理

[3]《医疗器械临床试验设计指导原则》（2018 年第 6 号通告）

[4]《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（2018 年第 13 号通告）

[5]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》

[6]《超声软组织切割止血系统注册技术审查指导原则》（2018 年第 37 号）

[7]Premarket Notification（510（k））Submissions for Bipolar Electrosurgical Vessel Sealers for General Surgery（August 15，2016）

五、起草单位

起草单位：国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附 1

体外爆破压力试验基本原则

体外爆破压力试验用于评估产品闭合血管的能力。该试验也可用于动物试验所用典型刀头的选择，和用于新开发的刀头与已有刀头的对比研究。

爆破压试验可分为体外和体内试验，此处仅对体外爆破压力试验进行规定。体外爆破压试验指使用设备对离体血管进行封闭，然后输注液体（例如，生理盐水），观察加压直到爆破前的压力，即为爆破压。需在血管可保持充盈状态下进行试验，使用相应的试验装置，试验装置有进液、加压功能，压力可调整，并能保持压力稳定上升直到密封失效，调整范围需能覆盖生理/病理状态下的人体血压值。

体外爆破压试验可以在生产企业内部或第三方实验室内完成。

建议选择离体猪血管作为试验材料。试验材料离体时间不宜超过 24 小时。如果超过 24 小时，则需明确试验材料保存方法及其合理性。试验组和对照组所使用试验材料的采集途径、处理方法、保存方法和保存时间需一致，且不可影响对试验材料闭合效果的评估。测试前，需对试验装置及测试工具进行校准确认。血管直径以血管正常充盈状态下的测量值为准。

试验时可根据产品预期用途选择相应尺寸的试验材料及适

依据中国器审中心网站公开文本整理

宜的试验材料类型。测试血管需选择直径不小于适用范围中声称可闭合的最大血管尺寸。试验组和对照组的动脉血管、静脉血管的试验数量需相同，同一类型血管（如肾动脉和颈静脉）的试验数量需相同。试验材料需能覆盖申报产品适用范围，如淋巴管等。

试验时需进行详细的试验记录并形成报告保存，报告可以表格的形式列出闭合血管的爆破压力、试验材料类型、直径、器械样本编号、物理现象（例如：黏着、炭化）、异常爆破的原因以及故障或记录（例如：第一次尝试进行封闭时发生警告，重新进行操作）。报告需明确试验材料获取的途径、处理方法、保存方法和保存时间，并分析以上内容对试验材料和爆破压测试结果的影响。报告需提供试验装置的详细信息（包括装置总体设计及进液、加压功能实现方式、提供的压力数值等），以提高试验的可复现性。

附 2

动物试验基本原则

（一）开展动物试验的原因

由于单纯依靠台架试验不能充分评估超声软组织切割止血系统用于临床的安全有效性，需要开展动物试验。

通过动物试验可以观察到在临床试验中不宜或难以完成的试验项目，可以更客观、完整的提供支持设备的安全性和有效性的证据。

若需要开展临床试验，动物试验需在临床试验前完成。动物试验可以为临床试验的方案提供依据，预测在临床试验中可能出现的不良事件，降低临床试验受试者和临床使用者承担的风险。

（二）动物试验类型及目的

超声软组织切割止血系统可进行的动物试验包含急性动物试验和慢性动物试验。

急性动物试验和慢性动物试验可用于评估产品应用于临床安全性、有效性的剩余风险。急性动物试验，主要评估产品切割、闭合的即时效果及热损伤情况。慢性动物试验主要观察长期止血情况、组织的愈合情况。

（三）动物试验要求

动物试验可参考《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则》开展。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.急性动物试验

原则上对于每一种新开发的换能器与有代表性刀头的组合，均需进行急性动物试验。

代表性刀头的选择原因，需进行详细的论证。所选择刀头与其所代表刀头需有相同的尖端设计，性能指标需基本相同。被代表的刀头爆破压力测试的结果需不劣于所选择的代表刀头。

2.慢性动物试验要求

原则上对于每一种新开发的换能器与有代表性刀头的组合，均需进行慢性动物试验。

代表性刀头选择原则及要求同急性动物试验。

附件 2

使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册审查指导原则

为避免或减少重复性临床试验，促进医疗器械技术创新，加快医疗器械在我国的上市进程，更好地满足公众对医疗器械的临床需求，国家药品监督管理局发布了《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》。

体外诊断试剂作为一类特殊的医疗器械，其临床试验数据在产品注册申报过程中发挥着重要作用。在使用境外临床试验数据作为我国注册申报的临床证据时，申请人应进行充分分析，判定其用于我国注册申报的合规性和科学性，确定是否需要进一步补充临床试验。

本指导原则明确了使用体外诊断试剂境外临床试验数据作为我国注册申报临床证据时的考虑因素，并举例说明了境内外临床试验差异分析的操作思路，以便为申请人使用境外临床试验数据进行注册申报提供技术指导，同时为监管机构的技术审评提供指导。

本指导原则基于现有认知水平提出差异分析的建议，并未穷举境内外临床试验的所有可能差异，所列举的差异也并非全部适用于同一申报产品。申请人应结合产品具体特点进行差异分析，

依据中国器审中心网站公开文本整理

必要时补充临床试验。

一、适用范围

本指导原则旨在为申请人使用体外诊断试剂境外临床试验数据在我国进行注册申报提供指导，适用于进行首次注册申报和相关变更注册申请的产品。

本指导原则声称的境外临床试验数据是指，全部或同期在境外具备临床试验开展所在国家（地区）要求条件的临床试验机构中，对拟在我国注册申报的体外诊断试剂进行临床试验时所产生的研究数据。

二、境内外临床试验的差异分析

鉴于临床试验数据的质量与临床试验质量管理情况和临床试验设计密切相关，使用境外临床试验数据作为我国注册申报的临床证据时，首先应对境内外临床试验质量管理要求进行差异分析，判定其作为我国注册申报临床证据的合规性；其次应对境内外临床试验设计关键要素进行差异分析，判定其作为我国注册申报临床证据的科学性。

（一）境内外临床试验质量管理要求的差异分析

针对该部分差异分析，申请人应明确：

1.境外临床试验所在国家（地区）对临床试验的质量管理要求及相关法律、法规、规范或标准等的清单，必要时，提供相关文件。

2.境外临床试验符合所在国家（地区）临床试验质量管理要

求的情况。

3.境外临床试验所在国家（地区）与我国在体外诊断试剂临床试验质量管理要求方面的主要差异；如存在差异，还应分析其对境内外临床试验数据的影响。

申请人及临床试验机构应接受我国药品监督管理局的监督检查。

（二）境内外临床试验设计关键要素的差异分析

体外诊断试剂临床试验设计关键要素包括：临床试验机构和人员、对比方法、样本量、受试人群和统计分析等。基于现有认知并结合典型例子，本指导原则尽可能对境内外临床试验设计关键要素的差异进行了分析，但并未穷举所有可能的差异，申请人应根据产品具体特点进行分析。

1.临床试验机构和人员的差异

1.1 临床试验机构的差异

该部分差异主要是临床试验机构数量的差异。申请人应关注申报产品在我国的管理类别，确认进行境外临床试验的机构数量是否满足我国相关要求，如不满足，应在境外或境内补充临床试验。申请人还应确认境外临床试验机构的资质满足所在国家（地区）相关监管要求及临床试验条件的要求。

1.2 临床试验人员的差异

对于可供非专业人员使用的自测类产品及结果判读受临床试验人员主观影响较大的免疫组化类产品等，境内外临床试验人

依据中国器审中心网站公开文本整理

员的差异可能显著影响临床试验用产品的使用及结果的判读等，从而导致境内外临床试验数据的差异。

例 1：自测用血糖试纸，预期使用人群包括糖尿病患者等非专业使用者。临床试验需要评价非专业使用者对产品说明书的认知能力及对产品的使用能力。境内外非专业使用者对产品说明书的认知能力及对产品的使用能力可能存在差异，从而导致境内外临床试验数据的差异。申请人应进行充分分析，确认境内外非专业使用者的上述能力是否存在差异。如存在，申请人应视情况在我国境内补充临床试验或提供其他证据。

例 2：HER-2 抗体试剂，用于检测福尔马林固定、石蜡包埋人乳腺癌组织切片中的 HER-2 蛋白，其检测过程和结果判读较为复杂，受临床试验操作人员和病理阅片者的主观影响较大。境内外临床试验操作人员和病理阅片者对该类产品的试验操作和结果判读可能存在较大差异，从而导致境内外临床试验数据的差异。申请人应在我国境内补充临床试验，以确认申报产品满足我国临床使用要求。

例 3：PD-L1 抗体试剂，用于检测福尔马林固定、石蜡包埋人特定肿瘤组织切片中的 PD-L1 蛋白，其染色步骤和结果判读较为复杂，受临床试验操作人员和病理阅片者的主观影响较大。境内外临床试验操作人员和病理阅片者对该类产品的试验操作和结果判读可能存在较大差异，从而导致境内外临床试验数据的差异。申请人应在我国境内补充临床试验，以确认申报产品适用

于我国临床使用场景。

2.对比方法的差异

体外诊断试剂临床试验一般采用临床参考标准（如：临床诊断、培养鉴定和药敏表型等）或已上市同类产品作为对比方法。

2.1 如境外临床试验采用临床参考标准作为对比方法，申请人应关注境内外临床参考标准（如：试验操作和结果判读等）的差异。

例 4：微生物药敏试剂的临床试验一般采用微量肉汤稀释法作为临床参考标准，该方法通过耐药折点来判断临床样本是否耐药。境外临床试验时，该方法的耐药折点一般采用开展临床试验时有效的 CLSI、FDA 或 EUCAST 耐药折点，我国则主要采用 CLSI 或 EUCAST 耐药折点，而且耐药折点会不定期进行更新，上述情况均可能造成境外临床试验所用耐药折点与申报产品在我国注册申报时现行使用的耐药折点不同，从而导致境内外临床参考标准试验数据的差异。申请人应进行充分分析，确认境内外耐药折点是否存在差异。如存在，申请人应评估该差异对临床参考标准试验数据的影响。如必要，申请人应视情况根据注册申报时我国现行使用的耐药折点重新进行统计分析，或在我国境内补充临床试验。

2.2 如境外临床试验采用同类产品作为对比试剂，申请人应关注所用对比试剂在我国的上市情况。如申报产品已有同类产品在我国上市，且申报产品与其具有可比性，原则上境外临床试验

依据中国器审中心网站公开文本整理

也应采用我国已上市的同类产品作为申报产品的对比试剂。

3.样本量的差异

我国在体外诊断试剂通用指导原则里明确了样本量确定的一般考虑，并在某些产品的特定指导原则里规定了相关试剂样本量的具体要求，如：对基因型或突变位点等特定亚组的阳性例数要求。针对具体产品的样本量，境内外监管机构可能存在不同要求。申请人应确认境外临床试验的样本量是否满足我国指导原则等的相关要求，如不满足，应视情况在境外或境内补充临床试验。

4.受试人群的差异

尽管境外临床试验数据支持申报产品在临床试验开展所在国家（地区）人群的使用，但部分产品由于境内外受试人群在人种、遗传信息、疾病特征或病原体流行情况等方面存在差异，造成境外临床试验受试人群不能代表境内受试人群的全部特征，从而导致境外临床试验数据无法充分支持申报产品在我国人群的使用。境内外受试人群的差异包括但不限于：

4.1 不同人种遗传信息的差异

可能涉及该类差异的试剂主要包括人基因多态性试剂，如：药物作用靶点基因多态性试剂和药物代谢酶基因多态性试剂等。

例 5：对于某些基因多态性试剂，同一多态性位点对于境内外人群可能具有不同的临床意义，导致境外基因多态性与药物使用相关性的临床证据无法直接外推至我国人群，如用于指导华法林用药剂量的 VKORC1 基因多态性试剂。不同患者华法林的用

药剂量差异较大，这种差异受多种因素影响，其中 VKORC1 基因的单核苷酸多态性 rs9923231（-1639 G>A）是主要因素之一。AA 基因型患者的华法林平均使用剂量显著低于 GA 和 GG 基因型患者。该位点的多态性分布具有明显的种族差异，AA、GA 和 GG 基因型在中国人群中的发生频率分别为 79.7%、17.6%和 2.7%，而在白种人群中的发生频率分别为 14%、47%和 39%。因此，该位点多态性对华法林剂量影响的权重在境内外存在显著差异。境外建立的基于该位点多态性的华法林剂量预测模型不能直接外推至我国人群。申请人应提供基于我国人群的临床证据，确定基于该位点多态性的华法林剂量预测模型。如有其他类似情况的药物作用靶点基因多态性试剂新产品申报，申请人应关注境内外基因多态性与药物使用的相关性是否具有差异。

例 6：对于某些基因多态性试剂，同一多态性位点在境内外人群的发生频率可能存在差异，导致境外临床试验数据无法满足我国临床试验阳性例数的要求，如用于指导硝酸甘油用药的 ALDH2 基因多态性试剂。我国人群中 ALDH2*2 等位基因的携带率为 30～50％，白种人和黑人几乎不携带，导致境外临床试验数据可能不含有 ALDH2*2 等位基因阳性病例。申请人应在我国境内或境外补充该等位基因的阳性病例，以满足我国临床试验有关阳性例数的要求。

4.2 疾病特征的差异

境内外疾病患病率、病原体感染率、疾病分型、疾病病因等

依据中国器审中心网站公开文本整理

的差异可能导致境内外临床试验数据的差异。

例 7：疾病患病率和病原体感染率等的差异。疾病筛查类试剂受此因素影响较大，如人乳头瘤病毒（HPV）核酸筛查试剂。该类试剂用于鉴别具有高级别宫颈病变风险的人群，其临床试验数据受适用人群中宫颈癌患病率、HPV 各亚型感染率及其导致宫颈癌病变的风险程度等多种因素的显著影响。境内外人群中宫颈癌的总体患病率和不同年龄段等亚组人群的患病率明显不同，并且不同病变程度宫颈癌等亚组人群中 HPV 亚型的感染率也明显不同。例如，在细胞学正常人群中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/52/31/53/18，我国则为 HPV 52/16/58/33/18；在低级别宫颈上皮内瘤样变患者中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/52/51/31/53，我国则为 HPV 16/18/58/52/33；在高级别宫颈上皮内瘤样变患者中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/52/31/58/33，我国则为 HPV 16/18/58/52/33；在宫颈癌患者中，全球感染率排前五位的 HPV 亚型为 HPV 16/18/45/33/58，我国则为 HPV 16/18/31/52/58。因此，对于 HPV 核酸筛查试剂，上述差异可能造成境内外临床试验受试人群的明显差异，导致境内外临床试验数据的显著差异。针对该类筛查试剂，申请人原则上应在境内补充临床试验。否则，应提供充分证据，证明境外临床试验的受试人群可代表我国适用人群。

例 8：疾病病因和疾病分型等的差异。对于食管癌和肝癌等多种肿瘤，不同人种在肿瘤病因、发病部位、病理特征和不同亚

型分布等方面存在明显差异。例如，我国食管癌的主要病因是致癌性亚硝胺和某些真菌，而欧美食管癌的主要病因则为肥胖、胃食管反流和巴雷特食管；我国食管癌中鳞癌占95%，而欧美鳞癌只占30%；我国食管癌好发于上中段食管，而欧美食管癌多发于食管下 1/3 段。我国肝癌主要与HBV感染有关，而欧美则主要与HCV感染和酒精有关。另外，我国肝癌患者与欧美肝癌患者在流行病学、分子生物学特征、临床表现及分期上也具有明显差异。因此，对于预期用于食管癌或肝癌等的辅助诊断试剂，上述差异可能造成境内外临床试验受试人群的显著差异，导致境外临床试验数据不能外推至我国人群。申请人应结合产品具体特点（如：检测靶标等）进行充分分析，确认境外临床试验受试人群是否可代表我国适用人群。如有必要，应在境内补充临床试验。

4.3 受试人群中病原体流行情况的差异

针对病原体检测试剂，境内外受试人群中病原体流行情况的差异可能造成境外临床试验所验证的病原体不能代表境内病原体的全部特征，导致境外临床试验数据无法支持申报产品在我国人群的使用。

例9：境内外病原体流行基因型的差异。例如，乙型肝炎病毒（HBV）基因分型试剂，用于辅助医疗专业人员了解患者的乙型肝炎病毒基因型别，以便确定适当的治疗方法。HBV分为10种基因型（A～J），且HBV基因型的分布存在人种和地域差异。我国常见基因型为B和C型，部分地区存在少数D型，黑种人

依据中国器审中心网站公开文本整理

中常见基因型为A、E和D型，白种人常见基因型为A和D型，基因型F是美洲爱斯基摩人的优势基因型，基因型G主要分布在西方国家，基因型H在墨西哥的高加索和蒙古人种中占主导地位，而基因型I和J则主要在亚洲人中发现。因此，申请人应关注申报产品声称的可检出基因型及境外临床试验所验证的基因型是否涵盖我国流行基因型，各基因型数量是否满足我国技术审评的要求。如未涵盖或不满足，申请人应视情况在境外或境内补充临床试验。

例10：境内外病原体流行菌种的差异。例如，用于对血液样本中细菌和酵母菌等进行培养和定性检测的血培养瓶。境内外感染患者血液样本中的临床常见病原体种类可能不同，导致境外临床试验所检出的菌种不能完全覆盖我国临床常见的病原体菌种。另外，境内外临床常见菌种流行率可能存在差异，针对某些在境内流行率较高、但在境外流行率低的菌种，境外临床试验检出的菌种数量可能不足以验证申报产品对我国境内流行菌种的检测性能。申请人应关注申报产品声称的可检出的病原体菌种及境外临床试验所覆盖的菌种是否涵盖了我国常见病原体流行菌种，各菌种数量是否满足我国技术审评的要求。如未涵盖或不满足，申请人应视情况在境外或境内补充临床试验。

例11：境内外病原体耐药流行菌种的差异。例如，病原体耐药基因检测试剂。境外临床试验所检出的耐药菌种基因型可能不能完全覆盖我国临床常见的病原体耐药菌种基因型。例如，肺

炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药机制之一是产生碳青霉烯酶。碳青霉烯酶包括 A、B 和 D 三大类，每大类又分成各亚型。我国耐碳青霉烯类抗生素肺炎克雷伯菌主要产生 KPC-2 基因型碳青霉烯酶，西方国家则主要产生 KPC-3 基因型。申请人应关注境外临床试验所覆盖的耐药菌种基因型是否涵盖我国病原体常见耐药流行菌种基因型，各菌种基因型数量是否满足我国技术审评的要求。如未涵盖或不满足，申请人应视情况在境外或境内补充临床试验。

5.与我国具体产品指导原则的差异

申请人还应关注境外临床试验设计等是否满足我国相关产品指导原则的具体要求，如不满足，应详细阐明理由，并提供详细的研究资料，证明境外临床试验设计的合理性，必要时应在境内或境外补充临床试验。

例 12：我国《结核分枝杆菌复合群耐药基因突变检测试剂注册技术审查指导原则》要求，结核分枝杆菌耐药基因突变检测试剂，如选择药敏表型作为临床参考标准，还需对所有耐药/阳性样本采用分子生物学方法进行验证，以明确引起耐药的具体突变类型，验证申报产品对耐药基因突变的检测性能。

6.其他可能的差异

对于某些产品，境内外临床试验的统计分析可能存在差异，导致境内外临床试验数据的差异。申请人应根据我国相关要求进行统计分析。

依据中国器审中心网站公开文本整理

境内外临床试验数据的差异可能源于空间的差异、时间跨度的差异及人群的差异。申请人可参考本指导原则所述临床试验设计关键要素的思路，并结合附1“差异分析导图”所述路径，进行差异分析。

三、针对境内外差异的处理

申请人应根据产品具体情况，详细分析境内外临床试验可能存在的各种差异，确认境外临床试验数据是否满足我国注册申报临床试验的相关要求、是否能够充分支持申报产品在我国注册申报的预期用途。

如经分析发现，境外临床试验数据满足我国注册申报临床试验的相关要求，充分支持申报产品在我国注册申报的预期用途，则可将境外临床试验数据作为在我国注册申报的充分临床证据。

如经分析发现，境外临床试验数据无法完全满足我国注册申报临床试验的相关要求，不能充分支持申报产品在我国注册申报的预期用途，则可将境外临床试验数据作为在我国注册申报的部分临床证据，申请人应视情况在我国境内或境外补充临床试验，也可在我国境内按要求开展完整的临床试验。

四、使用境外临床试验数据的相关资料要求

（一）申请人应明确境外临床试验机构的名称及其所在国家（地区），境外临床试验数据的用途（如：用于申报产品的境外上市注册申报）。

（二）申请人应至少提交境外临床试验机构的伦理意见、临

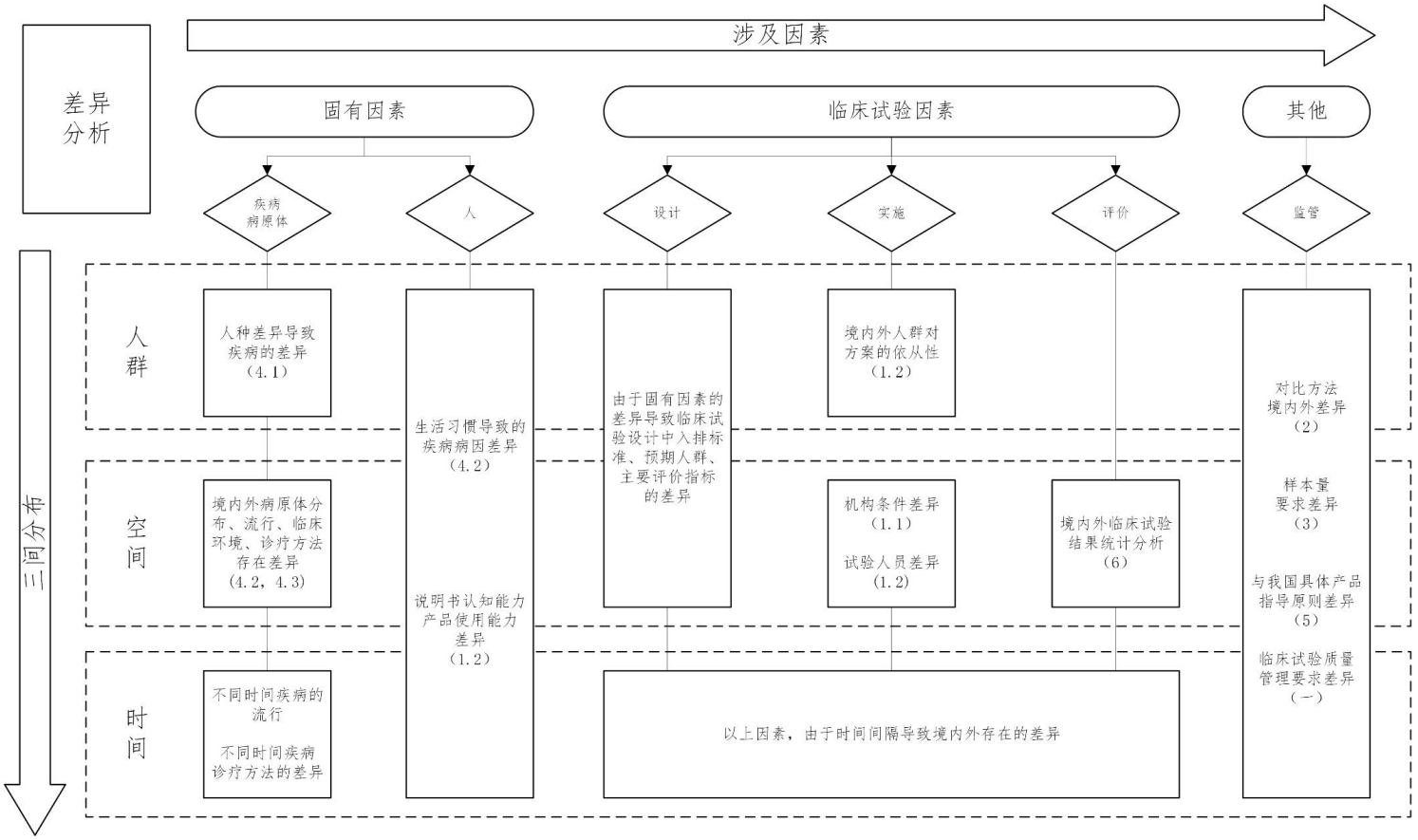
床试验方案和临床试验报告。伦理意见、临床试验方案和报告的提交形式、内容与签字签章等应满足境外临床试验所在国家（地区）临床试验质量管理的要求。申请人应提供完整的临床试验数据，不得筛选，临床试验报告应包含对完整临床试验数据的分析及结论。境外临床试验数据应真实、科学、可靠、并可追溯。

（三）申请人还应提交境内外临床试验的差异分析报告，应根据产品具体特点，综合分析各种可能涉及的差异及其对境内外临床试验数据的影响，并明确针对差异的处理情况。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附 1

差异分析导图



注：1.图中每部分内容均不是对该部分内容的穷举，应当根据产品的特性对境内外的差异进行具体分析。

2.不同因素、三间分布之间可能存在交叉。
3.表格主要以“（二）境内外临床试验设计关键要素的差异分析”章节为基础。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则

一、前言

抗肿瘤药物的伴随诊断试剂对采集自肿瘤患者的样本进行检测，其结果可以为患者使用抗肿瘤药物的安全性和有效性提供重要的信息，包括：确定最有可能从药物中受益的患者，确定该药物相关严重不良反应风险较大的患者，确定已经过充分研究具备安全性和有效性的人群亚组等。用于治疗药物监测的产品、药物代谢酶基因多态性检测的产品，不属于本指导原则所述的伴随诊断试剂范畴。

近年来，随着精准医学的发展，肿瘤精准治疗药物及伴随诊断试剂在临床广泛应用,相关产业蓬勃发展。目前，伴随诊断试剂的注册申报逐年增多且情况较为复杂，在产品开发形式上，部分产品与抗肿瘤药物共同开发，部分产品则在抗肿瘤药物上市后进行开发。在我国，针对同一个抗肿瘤药物开发多个伴随诊断试剂的现状尤为突出，本指导原则旨在充分考虑我国国情的前提下，为申请人开展伴随诊断试剂临床研究提供指导。

本指导原则是针对非原研伴随诊断试剂临床研究的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用。该文

件为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。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，本文件相关内容也将适时进行调整。

二、适用范围

基于伴随诊断试剂及抗肿瘤药物的特点，相关抗肿瘤药物在进行药物临床试验时需采用伴随诊断试剂或临床试验分析方法（Clinical Trial Assay,以下简称“CTA”）进行受试者筛选或已入组人群的分层分析。抗肿瘤药物在中国境内上市时，其关键临床试验中采用的伴随诊断试剂或与关键临床试验中所采用的 CTA 通过桥接试验证明与 CTA 等效的伴随诊断试剂，称为“原研伴随诊断试剂”。

本指导原则所阐述的非原研伴随诊断试剂，是指抗肿瘤药物上市后，体外诊断试剂生产企业为配合已上市的抗肿瘤药物而申报的伴随诊断试剂（以下简称“申报产品”）。抗肿瘤药物已上市是指该药物针对伴随诊断试剂所申报的适应证在境内已被批准。申报产品如同时满足以下条件可适用本指导原则：一是，申报产品在产品设计开发阶段已明确其伴随的抗肿瘤药物，此抗肿瘤药物应为已上市的一个或几个明确的药物，伴随药物的名称体现在产品说明书中；二是，申报产品所检测的生物标志物（如基因检

依据中国器审中心网站公开文本整理

测产品所检测的基因及突变位点）及依据生物标志物对适用人群的状态划分应与原研伴随诊断试剂具有一致性；三是，申报产品适用的人群及样本类型应与原研伴随诊断试剂一致；四是，申报产品分析性能应与原研伴随诊断试剂具有可比性。

申报产品如与原研伴随诊断试剂相比存在差异，如：检测更多的标志物/突变位点、适用更多的样本类型、具有更高的分析灵敏度等，导致用药人群的选择与原研伴随诊断试剂具有显著差异，则针对申报产品与原研伴随诊断试剂具有可比性的研究可参考本指导原则；针对申报产品与原研伴随诊断试剂存在的差异，应提供充分的临床证据证明差异对指导相关药物临床应用的影响，必要时应提供与抗肿瘤药物共同开发的临床试验、桥接试验等证明其伴随诊断的临床意义。

三、临床试验要求

伴随诊断试剂临床试验目的主要包含两个方面，一方面为确认试剂临床性能，另一方面为确认伴随诊断用途。根据伴随诊断试剂设计开发的特点，确认其伴随诊断用途的临床研究可分为如下几种情况：

（一）如为原研伴随诊断试剂，可提交该产品作为伴随诊断试剂参与的药物临床试验资料作为确认伴随诊断用途的临床试验资料，或提交与药物临床试验中所使用的 CTA 进行桥接试验的临床试验资料。具体可参考与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验的相关要求。

（二）申报产品如为非原研伴随诊断试剂，其伴随诊断用途可根据具体情形采用下列适用的方式之一进行研究：与原研伴随诊断试剂进行一致性比对、桥接试验、已上市抗肿瘤药物疗效的观察性研究。

针对所伴随的抗肿瘤药物已上市多年、临床应用广泛、意义明确、判读易于标准化的伴随诊断试剂，如申报产品的性能与原研伴随诊断试剂具有较好的可比性，则申报产品伴随诊断用途的确认可采取与原研伴随诊断试剂进行一致性比对的方式，此类生物标志物清单见附录1。申请人拟开发的未包含在附录1中的生物标志物，如有需要可与监管部门充分沟通后确定其伴随诊断临床意义。

申报产品所检测的生物标志物中存在针对抗肿瘤药物疗效负性选择的生物标志物。例如RAS基因，已批准的西妥昔单抗说明书中明确载明，该药物不用于RAS基因的突变的结直肠癌患者。针对此类生物标志物，申报产品伴随诊断用途的确认可采取与原研伴随诊断试剂或CTA进行一致性比对的方式，临床试验应重点关注二者的一致性。

四、临床试验设计

（一）临床性能研究

申报产品在开展相关伴随诊断临床预期用途研究的同时，应对产品的临床性能进行研究。建议申请人按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，开展临床试验以确认产品临床性能。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.临床试验机构

建议申请人选择不少于3家经医疗器械临床试验机构备案的临床机构开展临床试验。临床试验机构应具有病理诊断、分子生物学等检测的优势，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。临床试验整个过程均应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

2.入组人群

入组人群应能够代表产品目标人群的各种特征，而不应仅入组部分典型病例。在合理控制偏倚的前提下，亦可入组既往留存的病例样本。入组的既往病例，其样本保存条件应满足申报产品及对比方法的要求。临床试验入组人群应为产品预期用途中明确的肿瘤患者，样本类型应为产品适用的样本类型。如有必要，临床试验过程中还应评估组织样本中肿瘤细胞的比例等。各生物标志物突变亚组病例的入组情况应依据产品设计特点确定，如基于PCR技术对基因突变进行检测的产品，各突变基因位点均应入组一定数量的病例。临床试验应确保病例入组的合理性。

3.对比方法的选择

针对基因检测产品，推荐采用参考方法或已上市同类产品进行对比以评估申报产品临床性能，参考方法可为一代测序、技术成熟的二代测序或临床公认的基因检测技术。参考方法的检测可在临床试验机构完成也可委托具有资质的第三方机构完成。委托

第三方机构进行参考方法检测的，应提供临床试验机构与第三方机构的委托协议。同时应提供参考方法的详细资料，如：方法原理、所需试剂及仪器、参考方法的性能验证、参考方法质控、典型的实验图谱及数据等。上述资料应由临床试验机构签章确认。

对于临床上尚无参考方法或已上市同类产品的生物标志物，如蛋白水平的生物标志物检测等，在充分考虑检测结果具有可比性的前提下，临床试验对比方法亦可采用临床试验机构日常检测所用的实验室检测方法（如免疫组化法）。

4.临床评价指标

此部分临床试验的评价指标主要包括申报产品与对比方法相比的阳性符合率、阴性符合率、总符合率、Kappa 值等，并计算各符合率相应的 95%置信区间。

5.临床试验样本量估算

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。该类产品临床试验重点评估申报产品与对比方法的符合率，故建议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（阴/阳性符合率）的临床可接受标准（P_0）应满足临床需求。

样本量估算过程中需要考虑临床试验中样本的剔除率，一般而言，样本剔除率不应高于 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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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

统计分析一般以四格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 95%置信区间。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。

对于检测标志物覆盖多个标志物/突变位点的产品，如基于 PCR 技术对基因突变进行检测的产品，检测范围包括多个突变基因位点，临床试验统计分析应在整体统计分析的基础上，针对各突变基因位点单独进行统计分析。

临床试验还应对入组人群的人口学及临床特征进行基线分析，包括年龄、性别、肿瘤类型、分期、其他疾病相关信息等，重点分析受试者病理组织样本肿瘤细胞所占比例情况，覆盖所有生物标志物亚组情况，分析对比方法阳性判断值附近样本收集情况。受试者总体特征应满足评价申报产品与对比方法一致性的要求。

7.偏倚的控制

临床试验方案的设计、实施及结果分析时，应充分考虑偏倚的控制，临床试验实施过程中应注意同步盲法的要求。

（二）伴随诊断用途的确认

申报产品在进行伴随诊断用途研究之前，应对申报产品伴随的抗肿瘤药物及原研伴随诊断试剂进行充分研究，建议将产品拟

伴随的抗肿瘤药物说明书（中国境内上市版）、原研伴随诊断试剂说明书及抗肿瘤药物相关临床试验文献（如有）作为产品临床试验报告附件。

1.一致性比对研究

针对应用广泛、临床意义明确、判读易于标准化的伴随诊断试剂，临床试验可采用申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 进行比较研究的方法，评价两者检测结果的一致性。

1.1 对比方法

因该类产品往往存在诸多已上市同类产品，为了避免统计学上依次传递现象，对比试剂应选择原研伴随诊断试剂。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申报产品具有较好的可比性。

针对既往抗肿瘤药物临床试验过程中仅采用了 CTA，药物无商品化的体外诊断试剂作为其伴随诊断试剂，且桥接试验、抗肿瘤药物疗效的观察性研究不可行的情况下，申报产品在临床研究过程中，可采用 CTA 作为其对比方法。如 CTA 因时间、机构等因素不能直接使用，必要时研究者可重建 CTA 方法。重建方法的原理、所检测的标志物、性能要求（包括分析性能与临床性能）应与药物临床试验过程中使用的 CTA 一致，并提供相应证据。对于药物临床试验过程中使用的 CTA 相关信息及性能应提供相应支持性资料。如申报产品采用此种方法确认其伴随诊断的预期用途，相关申报企业及研究者应与技术审评部门充分沟通。

依据中国器审中心网站公开文本整理

基于产品自身设计及对比试剂的选择，如该部分临床研究能够证明申报产品针对所有生物标志物突变亚组人群临床样本检测的性能，此部分研究可与临床性能研究相结合。

1.2 入组人群

临床试验方案中应根据申报产品的预期用途、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、是否入组既往留存的病例样本等。入组人群应能够代表产品目标人群的各种特征，应尽可能考虑肿瘤类型、分期、前期治疗方案等方面与伴随诊断试剂适用人群的一致性，各生物标志物突变亚组病例的入组情况应符合临床诊疗实践。

在此部分比较研究中，对于入组人群是否使用了相关抗肿瘤药物及所用的抗肿瘤药物是否与申报产品拟伴随的药物一致不做要求。临床试验过程中药物临床疗效不被统计分析，因此申报产品所选择人群的抗肿瘤药物疗效也不会被评价。相应的，对申报产品预期使用人群的药效也不能通过比对研究结果直接评估，临床试验仅确认申报产品与原研伴随诊断试剂在共同的适用人群划分上是否一致。

1.3 评价方法

临床试验中有多种方法可进行申报产品与原研伴随诊断试剂的比较研究，以下介绍其中两种方法：

1.3.1 与原研伴随诊断试剂的一致性研究

采用该方法进行临床试验时，其临床试验机构的选择、临床评价指标、样本量、统计分析、偏倚控制等可参考本章第 1 部分临床性能研究相关内容。

临床试验人口学分析中应增加临床特征分析，包括种族、肿瘤类型、分期、突变状态、疾病复发类型、其他疾病相关信息等，以充分评估申报产品与原研伴随诊断试剂筛选用药人群的一致性。在产品临床试验设计时，应制定更为严格的临床可接受标准。

1.3.2 与原研伴随诊断试剂的外部等效性研究

申请人亦可综合考虑申报产品与原研伴随诊断试剂之间性能的差异，选择其他合理的临床试验设计，如申报产品与原研伴随诊断试剂的外部等效性研究。应用该方法时，应注意在统计分析过程中非劣效性界值的确定应能够满足临床需求，并提供非劣效界值的确定依据。

该种方法所需样本量应采用合理的统计学模型进行估算，样本量应能够满足申报产品和原研伴随诊断试剂检测结果之间的符合率非劣效于两次原研伴随诊断试剂检测结果之间的符合率的要求。

2.桥接试验

在伴随诊断试剂开发过程和临床试验过程中，如其伴随的抗肿瘤药物已经完成了临床研究，则可以通过桥接试验的设计，证明申报产品的安全有效性。桥接试验使用申报产品对已经完成的药物临床试验过程中入组患者的剩余样本进行检测，评估申报产

依据中国器审中心网站公开文本整理

品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的一致性，进而评估申报产品所确定的受试者的治疗效果。

2.1 背景信息

桥接试验的基础是已完成的抗肿瘤药物临床试验，在设计桥接试验之前应充分了解相关药物的临床试验情况，并在临床试验资料中对药物临床试验情况进行描述，包括但不限于以下内容：药物临床试验的名称、编号（如有）；临床试验设计类型；受试者入排标准与入组情况；临床试验病例数量；入组病例的人口学及临床特征基线分析；入组病例生物标志物状态；主要疗效评价指标及临床试验终点选择；临床试验统计分析概述；临床试验结论。

2.2 研究目的

桥接试验的研究目的主要是证明申报产品的临床性能及临床意义。该研究主要包括两方面：一是，申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 检测结果的一致性；二是，申报产品选择的人群与原研伴随诊断试剂或 CTA 选择的人群在药物疗效或其他评价指标之间的等效性。

2.3 临床试验机构

开展桥接试验的临床试验机构应为参与药物临床试验的机构，且经医疗器械临床试验机构备案。临床试验过程中药物临床试验剩余样本、原研伴随诊断试剂检测结果及相关病例的药效学数据的获取应合理、合法。

2.4 研究人群

桥接试验的病例为来自所伴随的抗肿瘤药物的某一个或几个临床试验，研究者应明确在上述临床试验入组病例中能够进行桥接试验的病例的入选标准及排除标准。入排标准的设定应重点关注受试者是否留存有足够的、符合要求的样本供申报产品检测。如药物临床试验中可用于桥接试验的样本量不足，尤其是药物临床试验中的阴性病例不足，可入组部分非药物临床试验的病例样本，用于评估申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的临床性能。该部分补充病例的入排标准应严格设定，应为申报产品的适用人群。

2.5 病例数量

桥接试验的病例来源应为支持抗肿瘤药物上市的关键临床试验或附条件批准上市的药物按照药品注册证书中所附的特定条件开展的上市后确证性试验，应尽可能纳入药物临床试验中的所有病例。建议提供病例筛选流程图，以明确所有入组病例的来源。病例数量应能够满足评价申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 一致性的要求及申报产品选择人群疗效评价的统计要求。

2.6 统计分析

桥接试验的统计分析主要分为三个方面：受试者人口学及临床特征基线分析、申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的一致性分析、药物疗效分析。

2.6.1 受试者人口学及临床特征分析

依据中国器审中心网站公开文本整理

临床试验统计分析过程中应对临床研究中人群基本特征进行分析，如年龄、性别、种族、疾病状态、检测标志物状态、疾病复发类型、其他疾病相关信息等。桥接试验所入组的病例的人口学及基线临床特征应与药物临床试验中入组病例基本一致。如桥接试验中入组了其他临床试验的病例或非药物临床试验的病例，需注意分析额外入组病例的人口学及临床特征，应与整体临床试验一致。

2.6.2 一致性分析

一致性分析为评价申报产品检测标志物状态与原研伴随诊断试剂或 CTA 检测标志物状态的一致性的回顾性研究，如临床试验入组了非药物临床试验的病例，则针对此部分病例分析为申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 检测的同步一致性研究。一致性分析建议采用四格表分析的方法，分别评估申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的阳性符合率、阴性符合率、总符合率及相应的 95%置信区间。如临床试验涉及不同的数据集如：全数据集、符合方案集等，建议每一数据集分别进行分析。申报产品与原研伴随诊断试剂或 CTA 的符合率应能够满足临床需求。

2.6.3 抗肿瘤药物疗效分析

桥接试验疗效分析是证明申报产品伴随用途的重要证据，如临床试验条件允许，可将桥接试验过程中受试者分为不同的人群，如依据标志物状态划分为申报产品及原研试剂或 CTA 均为阳性的人群、申报产品阳性而原研试剂或 CTA 阴性的人群、申报产

品及原研试剂或 CTA 均为阴性的人群、申报产品阴性而原研试剂或 CTA 阳性的人群，所有人群中应明确主要关注的人群。主要针对申报产品所检测出的用药人群与原研试剂或 CTA 所检测出的用药人群进行药物疗效的比较分析。桥接试验评价指标应依据相关药物临床试验的评价终点确定，药效学相关的主要评价指标、次要评价指标以及临床获益统计分析方法应与药物临床试验中的指标和统计分析方法保持一致。

某些情况下，药物临床试验的样本因为客观原因不能全部获得，如药物临床试验样本未保留、缺少知情同意、样本量不够、样本质量低等原因，桥接试验应考虑此部分病例疗效数据缺失对产品评价产生的影响，应采用合理的统计学模型对缺失数据进行分析，如缺失的数据是随机缺失还是非随机缺失以及缺失数据与临床结局是否存在倾向性关系等，同时对缺失数据进行合理的插补。如药物临床试验采用富集方式入组病例，桥接试验中针对申报产品检测结果为阳性、原研伴随诊断试剂或 CTA 检测结果为阴性的病例缺少药效学数据，应对此部分病例进行敏感性分析。

药物疗效分析的结果应表明申报产品选择人群与原研伴随诊断试剂或 CTA 所选择的人群在药物疗效上不存在显著差异。

2.7 偏倚的控制

桥接试验在研究过程中应严格控制偏倚，病例样本类型、样本量、保存条件应满足申报产品要求，临床试验应严格按照申报产品及原研伴随诊断试剂（如涉及）说明书进行操作。如纳入了

依据中国器审中心网站公开文本整理

非药物临床试验的病例，则该部分病例的入组标准应与药物临床试验保持一致。申报产品的检测应满足盲法的原则。

3.已上市抗肿瘤药物疗效的观察性研究

对于相关抗肿瘤药物和原研伴随诊断试剂已经上市但尚未广泛应用、检测原理、操作过程及结果判读较为复杂的产品，建议按照桥接试验路径。如桥接试验不可行，亦可在完成临床检测性能研究的基础上，在不少于3家临床试验机构进行已上市抗肿瘤药物疗效的观察性研究，证明其临床意义。该临床试验过程中申报产品的检测结果不能影响受试者正常的诊疗流程。

3.1 临床试验设计

申报产品与原研伴随诊断试剂具有相同的临床预期用途，临床试验中以原研伴随诊断试剂的预期人群为入组人群，采用申报产品与原研伴随诊断试剂同时检测入组人群的人体样本，以原研伴随诊断试剂检测结果为患者使用抗肿瘤药物提供指导，同时对使用该药物的患者进行跟踪随访，获得药物疗效。如既往病例的人口学特征、疾病基本特征、药效的评价指标和评价方法均满足临床试验方案的要求，亦可入组一定量的既往病例样本，但应注意尽量避免引入偏倚。疗效数据获得后，应分析原研伴随诊断试剂入组人群的药效数据；同时以申报产品生物标志物检测状态分组，观察不同人群的疗效。临床试验还应考察申报产品与原研伴随诊断试剂检测结果的一致性。此部分临床试验设计与平行对照设计存在区别。

3.2 入组人群

临床试验入组人群应为原研伴随诊断试剂适用人群，应明确病例的入选与排除标准，临床试验入组的人群应尽量接近申报产品临床应用真实情况。

3.3 样本量

临床试验应基于临床试验目的及临床评价指标选择合理的统计学模型计算样本量，样本量应同时满足评价申报产品与原研伴随诊断试剂选择人群药物疗效评估的要求。临床评价目的包括申报产品与原研伴随诊断试剂筛选人群药效的等效或非劣效，基于此选择等效性研究或非劣效性研究模型。样本量的计算应基于主要疗效评价指标如客观缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）及总生存期（OS）等，入组样本量最低要求可参考药物关键临床试验入组的病例数量。

基于生物标志物的复杂性，申报产品与原研伴随诊断试剂的检测结果会存在差异，应纳入适当的样本量来满足能够更科学的评估申报产品与原研伴随诊断试剂选择用药人群所表现出的药效学差异的要求。

3.4 统计分析

临床试验的统计分析主要分为三个方面：病例人口学及临床特征基线分析、申报产品与原研伴随诊断试剂的一致性分析、药物疗效分析。

3.4.1 病例人口学及临床特征分析

依据中国器审中心网站公开文本整理

临床试验统计分析应对入组人群基线临床特征进行分析，如年龄、性别、种族、疾病状态、突变状态、疾病复发类型、其他疾病相关信息等。临床试验的病例的人口学及基线临床特征应与产品临床应用真实情况基本一致。

3.4.2 一致性分析

一致性分析为申报产品检测标志物状态与原研伴随诊断试剂检测标志物状态的一致性研究。一致性分析建议采用四格表分析的方法，分别评估申报产品与原研伴随诊断试剂的阳性符合率、阴性符合率、总符合率及相应的95%置信区间。临床性能应能够满足临床需求。

3.4.3 药物疗效分析

药物疗效分析是证明申报产品临床效用的重要证据，如临床试验条件允许，可将试验过程中受试者分为不同的人群，如依据标志物状态划分申报产品及原研试剂均为阳性的人群、申报产品阳性而原研试剂阴性的人群、申报产品及原研试剂均为阴性的人群、申报产品阴性而原研试剂阳性的人群，所有人群中应明确主要关注的人群。应分析原研伴随诊断试剂选择人群抗肿瘤药物疗效与申报产品筛选人群疗效的关系。评价指标应依据相关抗肿瘤药物的疗效指标确定，应设定主要评价指标和次要评价指标，按照可接受的临床评价指标作为评价终点，如客观缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）、完全缓解率（CR）、部分缓解率（PR）、缓解持续时间（DoR）、疾病控制率（DCR）、总生存期（OS）

等。针对两组不同的人群的临床获益进行统计分析的方法可采用风险分析法等，如 Cox 比例风险模型、绘制 Kaplan-Meier 曲线等。

药物疗效分析的结果应表明申报产品所选择人群与原研伴随诊断试剂选择的人群在药物疗效上不存在显著差异。

3.5 偏倚的控制

临床试验在研究过程中应严格控制偏倚，病例样本类型、样本量、保存条件应满足考核试剂要求。临床试验过程应明确病例的入组形式（如连续入组等），应严格按照病例入排标准进行病例入组，任何人为选择病例而导致的申报产品与原研伴随诊断试剂的检测结果符合率过高或过低，均会引起临床试验的偏倚。临床试验应严格按照申报产品及原研伴随诊断试剂说明书进行操作。临床试验过程应满足同步盲法的原则。

五、其他

（一）关于产品预期用途及局限性

随着检测技术的进步，越来越多的新检测技术应用到伴随诊断相关生物标志物的检测中。在产品申报过程中，能够检测更多的生物标志物/突变位点，以及具有更高分析灵敏度的产品不断出现。此类产品的预期用途的确定应基于产品临床研究情况。

针对可检测更多生物标志物/突变位点的产品，其说明书中应明确经确认伴随诊断用途的标志物/突变位点及对应的抗肿瘤药物，针对其余标志物/突变位点如进行了充分的临床性能研究，

依据中国器审中心网站公开文本整理

且相关标志物突变状态在相关的指南、专家共识等文献已明确具有诊断意义，可在说明书中明确该部分人群经过临床检测性能研究，但不用于指导相关抗肿瘤药物使用。如申报产品为人 EGFR 基因检测试剂盒，其申报的基因突变位点包括 19 号外显子缺失（19del）、21 号外显子的 L858R 突变及 18 号外显子的 G719A、G719C、G719D 突变。其临床试验在完成所有检测位点性能确认的基础上，仅针对 19del、L858R 两个位点进行了伴随吉非替尼的研究。其说明书中应明确：19del、L858R 突变可用于指导吉非替尼的用药，G719A、G719C、G719D 突变仅进行了临床性能确认，不用于指导吉非替尼的用药。

如申报产品分析灵敏度显著高于原研伴随诊断试剂，则申报产品应依据其伴随诊断用途，参考原研伴随诊断试剂阳性判断值确定合理的用于病例指导用药的阳性判断值，同时在伴随诊断用途的验证过程中采用与原研伴随诊断试剂一致的阳性判断值进行研究，从而证明二者临床应用的等效性。针对申报产品更高的灵敏度应提供相关的临床证据，如申请人未能提供相关证据，应在产品说明书中明确，低于产品用于病例指导用药的阳性判断值的检测结果不用于用药指导。

（二）关于变更

1.已上市伴随诊断试剂如增加对已批准的同类抗肿瘤药物（如：均为酪氨酸激酶抑制剂类药物）的伴随用途，可根据具体情况选择以上合适的临床评价方式提交临床证据，具体临床试验

要求及适用情况参考上述章节。

2.当所伴随的抗肿瘤药物其适用人群等发生变化，若涉及伴随诊断试剂的部分，如阳性判断值的变化等，则伴随诊断试剂的注册人应申请变更注册，以保持与所伴随的抗肿瘤药物说明书一致。

（三）关于多基因检测伴随诊断试剂

申报产品可能存在一个产品可检测多个基因突变，从而指导多个抗肿瘤药物使用的情况。尤其是越来越多的基于高通量测序技术的伴随诊断试剂的开发，针对肿瘤多基因检测产品应明确其所检测的基因应有相同的临床预期使用人群，同时，至少包括有明确伴随诊断意义的基因及突变位点，并且该类基因及位点均应选择以上合适评价路径提供伴随证据。针对其他基因及突变位点，在临床评价过程中除进行临床性能研究外，还应明确将其纳入检测范围的依据，此依据包括境外已批准同类产品、境内外已开展的抗肿瘤药物与伴随诊断试剂共同开发的临床试验、相关诊疗指南等。说明书中应明确此类位点的检测不用于伴随诊断。

六、参考文献：

1.《抗肿瘤药物临床试验技术指导原则》（原国家食品药品监督管理局公告 2012 年第 122 号），2012 年 5 月 15 日.

2.《In Vitro Companion Diagnostic Devices，Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff》FDA，2014 年 8 月 6 日.

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.《Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product，Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff》FDA，2016 年 7 月 15 日.

4.《基因组生物标志物、药物基因组学、遗传药理学、基因组数据和样本编码分类的定义》（ICH 指南 E15）

5.《药物或生物技术产品开发相关的生物标记物：资格认定申请的背景资料、结构和格式》（ICH 指南 E16）

6.Meijuan Li. Statistical Consideration and Challenges in Bridging Study of Personalized Medicine[J]. Journal of Biopharmaceutical Statistics,2015,25(3) : 397-407.

7.高宇,刘容枝,吕允凤.Follow-on 伴随诊断试剂临床评价方法解析[J].中国卫生统计,2020,37(05):772-775.

七、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

可选择与原研伴随诊断试剂进行比较研究的生物标志物

基于当前认知及我国相关产品的开发及临床应用情况，相关抗肿瘤药物已上市、临床应用广泛、意义明确、判读易于标准化并且临床应用多年的伴随诊断生物标志物清单见表 1。该清单会随着科学认知的深入及相关产品的临床应用情况适时更新。

表 1. 相关生物标志物清单

癌种	生物标志物检测
肺癌	表皮生长因子受体基因（EGFR 基因）变异。
	间变性淋巴瘤激酶基因（ALK 基因）融合变异；ALK 基因融合蛋白表达。
	ROS1 基因融合变异。
乳腺癌	人表皮生长因子受体-2 基因（Her2）扩增；Her2 基因蛋白表达。
黑色素瘤	BRAF 基因变异。
血液系统肿瘤	血小板源性生长因子受体α多肽基因（PDGFR 基因）变异。
	BCR-ABL 基因融合变异。
结直肠癌/鼻咽癌	表皮生长因子受体（EGFR）蛋白表达异常。
胃癌	人表皮生长因子受体-2 基因（Her2）扩增；Her2 基因蛋白表达。

.

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

神经和心血管手术器械-刀、剪及针注册审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对神经和心血管手术器械（包括刀、剪和针）注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评人员理解和掌握该类产品原理、结构、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

本指导原则是对神经和心血管手术器械-刀、剪及针注册申报资料的一般要求，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。注册申请人还需依据具体产品的特性确定其中具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有符合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

本指导原则适用于第二类神经和心血管无源手术器械中的手术刀、手术剪及手术针。

二、注册审查要点

注册申报资料应符合《关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》中对注册申报资料的要求，同时需符合以下要求：

（一）监管信息

1.产品名称及分类编码

产品通用名称一般由1个核心词和不超过3个特征词组成。对于手术刀和手术剪，建议使用“刀”、“剪”作为核心词，以“一次性使用”、具体使用部位等作为特征词命名，如胸骨刀、脑膜刀、冠状动脉剪、脑膜剪等；对于针，可以“探针”/“排气针”作为核心词，以“一次性使用”、具体使用部位等作为特征词命名，如脑用探针、主动脉排气针等；对于以器械包申报的产品，可以“手术器械”为核心词，适用部位等作为特征词命名，如颅脑神经外科手术器械、胸腔心血管外科手术器械。产品名称需符合《医疗器械通用名称命名规则》《神经和心血管手术器械通用名称命名指导原则》等相关文件的规定。

2.注册单元划分

注册单元划分需符合《医疗器械注册与备案管理办法》《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。根据该类手术器械的适用范围，建议神经外科用手术器械与心血管手术器械划分为不同

依据中国器审中心网站公开文本整理

的注册单元，对于相同适用范围的同类手术用器械可划分为同一注册单元。

产品在《医疗器械分类目录》中管理类别为Ⅱ类，其中刀的分类编码为03-01-01，剪的分类编码为03-02-01，针包含手术针和排气针，分类编码分别为03-06-01和03-06-02。

3.型号规格

说明产品的型号规格及其划分依据。建议以列表的形式明确所有的型号规格，并写明各型号规格所有结构组成及配置，明确主要参数信息。

（二）综述资料

1.产品描述

产品描述应全面、详细，需至少包括申报产品工作原理、原材料、结构组成及相应图示、使用方法等。

2.包装说明

提供有关产品的包装信息。对于无菌包装的器械，需说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。建议提供产品初包装结构示意图或照片。

3.适用范围和禁忌证

（1）适用范围：说明产品是一次性使用还是重复使用。

（2）禁忌证（如适用）：需考虑对材料过敏的情形。

（三）非临床资料

1.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

南》的要求。注册申请人需根据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品的性能指标和检验方法。对注册申请人宣称的产品的所有技术参数和功能，若适宜，均需在产品技术要求中予以规定。产品技术要求中的试验方法均需为已经过验证的方法。若对标准中的试验方法有所修改，需明确修改的内容和原因，并在研究资料中提供验证资料。对于相关行业标注、国家标准中不适用的要求条款，需说明不适用的原因和依据。

（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，明确产品的型号、规格的划分说明，鉴于该类器械型号、规格较多，建议在附录中以列表的形式提供，列表中需明确具体组件的种类和数量。

（2）性能指标

产品性能研究项目中，对于可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标，需将其列入产品技术要求。可包括但不限于以下性能：外观、尺寸、硬度、表面粗糙度、耐腐蚀性能、连接牢固度（适用于有连接部件的产品）、使用性能（可客观判断的性能，如刀片刃口锋利度、手术剪的剪切性能等）、环氧乙烷残留量（适用于环氧乙烷灭菌的产品）、无菌(适用于灭菌状态交付的产品)。

（3）检验方法

产品的检验方法需根据性能指标设定，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和理论基础，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

依据中国器审中心网站公开文本整理

供。

（4）附录

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。

2.产品检验报告

产品检验报告中选取的型号规格需能代表本注册单元内其它产品的安全性和有效性，当申报产品包括多个型号规格，需选择一个典型的型号规格进行全性能检测，对未能覆盖的型号进行补充性检测，并对所选典型性型号规格的理由进行详细说明，综合考虑产品的原材料、结构组成、包装方式、灭菌方式、不同规格的生产工艺和预期用途等因素。

3.产品性能研究资料

需对申报产品的代表性样品进行功能性、安全性指标研究。需提交性能指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。对于自建方法，注册申请人还需提供相应的依据或方法学验证资料。对于神经和心血管手术器械中的刀、剪、针，建议开展的性能验证项目可参考如下：

（1）硬度

（2）表面粗糙度

（3）耐腐蚀性能

（4）连接牢固度（适用于有连接部件的产品，针体与针柄、刀片与刀柄等）

（5）使用性能（如刀片刃口锋利度、刀片与刀柄插卸轻松

试验、刀片弹性、手术剪的剪切性能、手术针针管韧性等）

（6）与人体接触材料的化学表征

（7）环氧乙烷残留量（适用于环氧乙烷灭菌的产品）

（8）无菌（适用于无菌交付的产品）

（9）细菌内毒素（适用于无菌交付的产品）

注册申请人需根据产品设计输入要求进一步确认验证项目的充分性，如产品宣称有特定设计，注册申请人还需根据产品设计特点设定相应的研究项目。如产品经表面处理，需提供相关工艺及其对产品性能影响的研究资料。

4.生物学特性研究

需对成品中与患者直接或间接接触的部件，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。若成品中与患者直接或间接接触的材料经验证符合科植入物用金属材料标准（如GB 4234.1《外科植入物 金属材料 第1部分：锻造不锈钢》）或外科器械用材料标准（如YY/T 0294.1《外科器械 金属材料 第1部分：不锈钢》），以及相关产品标准中规定牌号（如YY/T 0176-2006《医用剪通用技术条件》中规定的材料牌号），在提供材料化学成分验证资料的情况下可豁免生物学试验。

5.清洗及灭菌研究

需提供产品灭菌前或包装前清洗验证资料。

若申报产品以灭菌状态交付，灭菌工艺研究资料需符合以下要求：

（1）需明确灭菌工艺（方法和参数）及其选择依据，并需

依据中国器审中心网站公开文本整理

对产品与灭菌过程的适应性、包装与灭菌过程的适应性进行确认，同时提供选用的灭菌方法可以使产品达到的无菌保证水平（SAL）的灭菌确认报告，产品的无菌保证水平（SAL）需不低于 1×10^{-6}。

（2）残留毒性：若灭菌使用的方法容易出现残留，如环氧乙烷灭菌，需提供环氧乙烷及 2-氯乙醇的处理方法及残留量控制的验证资料及残留量控制限量的接受依据。

（3）若产品为辐照灭菌，需参照 GB18280《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准，提交灭菌研究资料，至少包括：灭菌剂量确认报告、辐照场剂量分布报告、包装与灭菌方法适宜性报告。

若申报产品采用非无菌交付，由终端用户灭菌，需明确推荐的灭菌工艺（方法和参数）及推荐的灭菌方法确定依据，提交灭菌过程对产品性能影响的相关验证资料，并对灭菌效果进行确认，并提交相关资料，产品的无菌保证水平（SAL）需不低于 1×10^{-6}；对可耐受两次或多次灭菌的产品，需提供产品相关推荐的灭菌方法耐受性的研究资料。

5.稳定性研究

产品货架有效期的注册申报资料可参照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》，对于由金属材料制成的刀、剪、针等器械，因其材料性能较为稳定，故对于无菌提供的产品，货架有效期主要取决于初包装无菌屏障性能的保持，而对于非无菌提供的产品，货架有效期主要考虑产品在储存期的氧化腐蚀情况。

该类器械多为可重复使用的器械，因此注册申请人需考虑重复使用造成的风险，提供相关的风险控制资料。若产品在其说明书中规定了使用次数，则需提供相关资料证明在其规定的使用次数内，在正常使用、维护情况下，产品的性能功能满足使用要求。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，注册申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签样稿内容应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》以及相关产品标准的要求。说明书中关于产品性能特征的描述不应超出研究资料及产品技术要求，不应含有未经验证的夸大宣传的相关描述。储存和运输条件应根据产品的具体情况确定，如防止潮湿等。储存/运输条件不应超出研究资料中验证的范围。还需满足以下要求：

1.对于非无菌交付的产品，需明确推荐的使用前清洗和灭菌方式；

2.对于可重复使用的产品，需明确产品重复使用前的清洗及灭菌方法。对于规定了重复使用次数的，其使用次数不应超出研究资料的验证范围。

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第739号）

[2]《医疗器械注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总

依据中国器审中心网站公开文本整理

局令第 47 号）

[3]《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）

[4]《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）

[5]《神经和心血管手术器械通用名称命名指导原则》（国家药品监督管理局公告 2021 年第 62 号）

[6]《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）

[7]《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公告 2017 年第 187 号）

[8]YY 0174-2019，手术刀片[S]

[9]YY 0175-2005，手术刀柄[S]

[10]YY/T 0454-2008，无菌塑柄手术刀[S]

[11]GB 8662-2006，手术刀片与手术刀柄的配合尺寸[S]

[12]YY/T 0176-2006，医用剪通用技术条件[S]

[13]YY/T 0596-2006，医用剪[S]

[14]YY/T 0294.1-2016，外科器械　金属材料　第 1 部分：不锈钢[S]

[15]GB/T 4340.1-2009，金属维氏硬度试验方法 第一部分:试验方法[S]

[16]GB 4234.1-2017，外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻造不锈钢[S]

[17]GB/T 16886，医疗器械生物学评价系列标准[S]

[18]GB18279，医疗保健产品灭菌 环氧乙烷系列标准[S]

[19]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[S]

[20]YY/T 0316-2016，医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S]

[21]《国家药监局关于发布免于临床评价医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2021 年第 71 号）

[22]《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》（国家药品监督管理局公告 2021 年第 121 号）

[23]《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）

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

体外诊断试剂临床试验数据递交要求注册审查指导原则

一、前言

体外诊断试剂临床试验数据是评价产品安全有效性的重要支持性资料之一。规范地收集、整理、分析和递交临床试验数据有助于提高临床试验实施和管理质量，同时有利于监管机构快速、高效地掌握临床试验的开展情况，提高审评效率。

为指导注册申请人规范递交体外诊断试剂临床试验数据及相关资料，以便更好地开展临床试验资料审评相关工作，制定本指导原则。

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

二、适用范围

本指导原则适用于以产品注册为目的开展的体外诊断试剂临床试验，包括在境外开展的体外诊断试剂临床试验。本指导原则仅涉及临床试验数据递交相关内容，不涉及临床试验过程中数据管理相关要求。

三、基本原则

（一）真实原则

所递交的临床试验数据应与临床试验中所有的原始记录保持一致。

（二）可追溯原则

应能够根据注册申请人所提交的数据、说明性文件和程序代码（如有），可从原始数据库重现形成分析数据库、临床试验报告中的统计结果，且形成的分析数据库和统计分析结果与注册申请人提交的内容一致。

注册申请人提交的临床试验数据库，应可溯源至临床试验中的原始试验记录、病例报告表，临床背景信息应可追溯至临床试验机构的病例相关信息管理系统或原始记录。原始试验记录可能包括样本的筛选入选表、样本编盲表、检测记录表等，如申报产品需要配套仪器进行检测，则还应包括配套仪器上的电子记录。以上原始试验记录不要求递交，应妥善保管备查。

（三）数据全面且可读原则

所提交的临床试验数据根据申报产品的特点以及临床试验设计的不同，应保证数据全面、可读，且易于统计。数据库结构清晰、注释详尽，便于审阅。

四、临床试验数据库相关内容要求

一般来说，临床试验数据库相关内容应包括受试者相关信息以及临床试验样本的检测信息。不同的临床试验设计类型所应包含的数据信息亦不相同。根据产品特点和产品性能评价需要，体外诊断试剂临床试验包括不同的临床试验设计类型，根据在临床试验过程中试验体外诊断试剂检测结果对受试者的影响，一般分为观察性研究和干预性研究。其中观察性研究根据临床试验中所检测的不同时间点又可分为横断面研究和纵向研究。横断面研究是体外诊断试剂临床试验最常见的设计类型，其临床试验数据库内容的要求亦是体外诊断试剂临床试验数据库内容的通用要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于纵向研究以及干预性研究应在通用要求的基础上再补充相应的数据。

（一）来自于横断面研究的数据

临床试验中的入组人群、样本类型等均应与申报产品所声称的预期用途保持一致。因此数据信息中应包括受试者相关信息，包括临床诊断背景信息、样本类型、人口学信息（性别、年龄等）等。临床诊断背景信息包括临床诊断结果、相关的症状体征、以及诊疗信息（如需要）等。如申报产品的统计分析中需要进行亚组统计，则应包括与亚组划分相关的信息，如疾病的不同分期、不同进程等信息。

临床试验中关于临床样本的检测信息主要包括：试验体外诊断试剂的检测结果、对比方法检测结果等。对于根据所确定的阳性判断值来判定检测结果的产品，数据信息还应包括试验体外诊断试剂和对比方法的详细检测数值（如 Ct 值、S/CO 值等）。核酸检测类产品如涉及不同检测通道的，各通道的检测数值均应提供，包括内标的检测数值。

临床试验数据应真实且可追溯，数据集中应有唯一可溯源的去标识化样本编号，该样本编号应能够溯源至该病例的所有背景信息，如病例编号、诊疗信息等。

如临床试验中涉及复测等情况，相应的数据集中应有初测及复测的数据，并备注复测原因。如有其他需要说明的信息，可增加一列“备注”，将信息增加至“备注”中。

（二）来自于纵向研究的数据

除横断面研究外，有些产品需要进行纵向研究，对于纵向研究的数据，数据集应包括每个病例的每个时间点的具体数据，应

尽量将同一病例的每一时间点的数据汇总，采样时间点和检测结果应对应列出。对于此种临床试验设计，会涉及多个样本来自于同一个受试者的情形，则应同时提供去标识化的受试者编号和样本编号。

（三）来自于干预性研究的数据

对于干预性研究的数据，数据集中除以上基本信息外，还包括病例的临床试验分组、具体的诊疗信息、病例的临床评价终点等信息。

五、递交形式

体外诊断试剂临床试验数据相关的申报资料通常包括原始数据库、分析数据库、说明性文件和程序代码（如有），以下对各申报资料具体格式和内容提出要求。鼓励注册申请人参照临床数据交换标准协会（Clinical Data Interchange Standards Consortium，CDISC）标准递交数据。

建议注册申请人综合考虑临床试验电子数据采集系统/数据管理系统（Electronic Data Capture System，EDC）在数据采集及管理方面的优势，逐步推进 EDC 系统的使用，尤其对于数据量较大、产品风险较高的临床试验。

外文资料提供中文翻译件时，需注意对于原始和分析数据集，至少应翻译数据集、变量标签、观测值中的描述性文本。

（一）原始数据库

原始数据库通常包含从病例报告表和外部文件中直接收集的原始数据，应包括临床试验按照方案的要求入组的所有病例及样本信息，原始数据库中的缺失数据不应进行填补。按照临床试验方案的剔除标准进行剔除的病例亦应包括在内，同时应备注剔

依据中国器审中心网站公开文本整理

除原因。

对于数据量较大的临床试验，原始数据库通常由多个不同的原始数据集组成。单个原始数据集是相同主题下多个变量的集合，这些变量的观测值共同形成该原始数据集。例如，人口学资料数据集可包括去标识化的受试者编号、年龄、性别、临床诊断等。不同临床试验涉及的原始数据库不完全相同。单个原始数据集应收集相同主题下的变量。各数据集需包括受试者唯一标识变量，以实现同一受试者不同数据集数值之间的关联。若临床试验采用了随机分组，原始数据库中应包含随机号等变量。

数据集和变量命名应遵循“可读性”的原则，建议在对其命名时参考数据集或变量的英文或拼音，通过名称可较容易联想到该命名的实际含义。数据集通常以两个字母组成的代码命名，如受试者人口学数据集（dm）、样本检测数据集（lb）、样本采集与处理数据集（cl）、不良事件（ae）等。将变量“性别”命名为“Sex”、“年龄”命名为“Age”、“受试者编号”命名为“SUBJID”、“样本编号”命名为“SAMID”、“临床诊断”命名为“DIAG”等。

（二）分析数据库

分析数据库是为便于统计分析使用原始数据集形成的数据库，用于产生临床试验报告中的统计结果。分析数据库主要包括原始数据库中的变量数据和按照临床试验方案或统计分析计划（如有）中事先确定的方法使用原始数据库变量数据衍生的数据。

分析数据库通常由多个不同的数据集组成，其中的数据集形成应与临床试验报告中的统计结果相对应。如需进行亚组分析时，可针对亚组分析构建不同的分析数据集。对于定量检测类试

剂，需要对检测数据在线性范围内的样本纳入定量相关分析，则应针对线性范围内的所有样本生成分析数据集。为了便于统计分析复验，分析数据集中的变量应具有可溯性，变量结构应清晰，不需繁琐的数据前处理即可开展统计分析。

分析数据集可基于其产生的相应统计结果进行命名，建议在分析数据集名称中加入“AD”（analysis data）前缀，以标识该数据集为分析数据集。

（三）说明性文件

1.数据说明文件

数据说明文件用于描述原始数据库和分析数据库的内容和结构，是助于审阅者快速了解数据库中各数据集、变量及其相互间的结构关系，准确理解递交的数据内容。建议采用 Excel 文件，以表格的形式列明原始数据库和分析数据库中所含的数据集、变量、变量类型（如字符型、数值型）、标签、赋值及其对应关系。为了便于审阅，数据集和变量应具有相应的中文标签，标签长度不宜过长。若使用了外部词典（如 MedDRA），应明确使用的外部词典名称和版本号。

分析数据库的说明文件需列明衍生变量的生成规则，明确涉及到的变量和计算方法。如注册申请人使用程序代码生成分析数据库，建议以表格的形式列明生成各分析数据集所用到的程序代码文件和原始数据集名称。

2.统计分析说明文件

注册申请人应将从分析数据库到最终生成临床试验报告中的统计结果的过程或计算方法详细列明。

如统计分析的过程直接在 Excel 中实现的，应在说明性文件

依据中国器审中心网站公开文本整理

中将所用的函数公式列明。如使用统计工具进行统计分析但未使用程序代码的，可以文字加图示的形式详细阐明统计分析步骤，应注明所用统计工具的版本号。

统计分析中使用程序代码的，应在统计分析说明文件中解释说明程序代码文件的使用方法、系统及软件环境，包括使用代码文件时是否需修改以及如何修改程序代码。同时，以表格形式逐一列明生成各统计结果图表所使用到的程序代码文件和数据集文件名称。注册申请人应说明原始数据集和分析数据集所用编码（如 UTF-8、EUC-CN 等），以避免所递交的数据集出现乱码的情形。同时应参照以下第（四）条要求提供相应的程序代码。

3.注释病例报告表（如有）

相对于空白 CRF，注释 CRF 增加了注释内容，反映了数据库中变量与 CRF 表信息收集的对应关系。例如，在性别空白处注释变量名称 Sex。利用注释 CRF，审阅者可直观地查阅各变量在 CRF 表中的位置，CRF 中可能收集了一些与临床试验结果分析无关的冗余数据，这些数据可不包含在递交的数据库中，但应在注释 CRF 上明确标注为“不递交”，并阐明理由。

4.其他说明性文件

除以上说明性文件外，鼓励注册申请人提交其他有利于审评人员快速了解临床试验数据库内容和结构的说明性文件（如概览性文件、其他特殊情况说明文件等）。

（四）程序代码（如有）

如数据库的管理或统计分析中使用程序代码的，应提供程序代码，需递交的代码主要包括：用于原始数据库生成分析数据库的代码、分析数据库生成统计结果的代码等，用于调整格式或生

成表格的相关代码不需递交。递交的代码应符合通常的编程格式和编程规范，结构清晰明了，易于阅读。代码中以中文注释的形式描述不同程序模块的目的以及其他需解释的内容。如提交的代码中引用了宏程序，则需要提供相应的宏程序代码，并说明可以运行该程序的软件版本和系统环境。

（五）形式要求

原始数据库、分析数据库、说明性文件和程序代码（如有）分别放置于四个文件夹中。

临床试验数据库可以 Excel 形式进行递交，如使用 EDC 系统进行数据采集及管理的，原始数据库和分析数据库建议采用 XPT[1] 数据传输格式进行递交，建议全部原始数据集形成一个 XPT 文件，全部分析数据集形成一个 XPT 文件。建议采用 XPT 第 5 版本（简称 XPT V5）或以上版本作为数据递交格式。

数据说明文件及统计分析说明文件采用 PDF、Word、Excel 文件，其中变量词典建议采用 Excel 文件，注释病例报告表建议采用 PDF 文件。

程序代码建议采用 TXT 文件。

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

[1]XPT（XPORT）是一种用于数据交换的文件格式，常用的统计软件通常都具有创建 XPT 格式文件的功能。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

医疗器械临床试验数据递交要求注册审查指导原则

一、前言

医疗器械临床试验数据是评价医疗器械安全有效性的重要支持性资料之一。规范地收集、整理、分析和递交医疗器械临床试验数据有助于提高临床试验实施和管理质量，同时有利于监管机构快速、高效地掌握临床试验的开展情况，提高审评效率。

为指导注册申请人规范递交临床试验数据及相关资料，以便更好地开展临床评价资料审评相关工作，制定本指导原则。

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

二、适用范围

本指导原则适用于以产品注册为目的开展的医疗器械临床试验，包括在境外开展的医疗器械临床试验，不适用于按医疗器械管理的体外诊断试剂临床试验。与体外诊断试剂配合使用开展临床试验的体外诊断设备和软件，如将该临床试验用于该体外诊断设备和软件的注册申报，可参考本指导原则提交临床试验数据，亦可按照《体外诊断试剂临床试验数据递交要求注册审查指

导原则》提交临床试验数据。本指导原则仅涉及临床试验数据递交相关内容，不涉及临床试验过程中数据管理相关要求。

三、基本原则

（一）真实原则

所递交的临床试验数据与临床试验原始记录保持一致。

（二）可追溯原则

按照注册申请人提交的数据、说明性文件和程序代码，可从原始数据库重现形成分析数据库、临床试验报告中的统计分析结果，且形成的分析数据库和统计分析结果与注册申请人提交的内容一致。

（三）可读原则

所提交数据库结构清晰，注释详尽，便于审阅。按照本指导原则相关规范要求递交临床试验数据有助于提高可读性。

四、临床试验数据相关资料及其说明

医疗器械临床试验数据相关资料通常包括原始数据库、分析数据库、说明性文件和程序代码，以下对各申报资料具体格式和内容提出要求。鼓励注册申请人参照临床数据交换标准协会（Clinical Data Interchange Standards Consortium， CDISC）标准递交数据。

外文资料提供中文翻译件时，对于原始和分析数据集，应至少翻译数据集、变量标签、观测值中的描述性文本（如不良事件描述等）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（一）原始数据库

递交的原始数据库通常包含从病例报告表和外部文件中直接收集的原始数据，缺失的数据在此处不应进行填补。

原始数据库通常由多个不同的原始数据集组成，单个原始数据集是相同主题下多个变量的集合，这些变量的观测值共同形成该原始数据集，例如，人口学资料数据集可包括年龄、性别、身体质量指数（Body Mass Index，BMI）等。不同临床试验涉及的原始数据库不完全相同。单个原始数据集应收集相同主题下的变量，不同主题变量建议分别形成原始数据集，例如，膝关节 Lysholm 评分和 IKDC2000 评分相关变量建议分别形成两个原始数据集。

各数据集需包括受试者唯一标识变量，以实现同一受试者不同数据集观测值的关联。如涉及不同访视时间点观测的数据，应使用访视时间变量进行标识。例如，术后 3 个月和 6 个月心脏超声相关观测值，访视时间标识变量可命名为 Visit_3、Visit_6 等进行区分。若涉及两个及两个以上临床试验，数据集中需包括临床研究标识变量。若临床试验采用了随机分组，原始数据库中应包含随机号等变量。

数据集和变量命名应遵循“可读性”的原则，建议在对其命名时参考数据集或变量的英文或拼音，使得通过名称可较容易联想到该命名的实际含义。例如，可参考“Medical History”将病史数据集命名为“MH”，参考“Concomitant Medication”将合并

用药数据集命名为“CM”，将变量“性别”命名为“sex”，变量“受试者姓名缩写”命名为“sub_abbr”等。

（二）分析数据库

分析数据库是为便于统计分析使用原始数据集形成的数据库，用于产生临床试验报告中的统计结果（包括基线、疗效和安全性指标统计分析等）。分析数据库主要包括原始数据库中的变量数据和按照临床试验方案和统计分析计划（如有）中事先确定的方法（如缺失值填补、量表子项评分加和等）从原始数据库变量数据衍生的数据。

分析数据库通常由多个不同的数据集组成，这些数据集一般与临床试验报告中的统计结果相对应。例如，临床试验报告中美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分统计结果可对应专门的分析数据集，该分析数据集是为了生成 NIHSS 评分统计结果而专门创建的，包含生成该统计结果的全部变量数据，其他不相关变量数据不纳入到该数据集中。为了便于统计分析复验，分析数据集中的变量应具有可溯性，变量结构应清晰，不需繁琐的数据前处理即可开展统计分析。

分析数据集可基于其产生的相应统计结果进行命名，例如，生成不良事件比较结果的数据集可命名为“ADAE”（不良事件分析数据集）。建议在分析数据集名称中加入“AD”（analysis data）前缀，以标识该数据集为分析数据集。

分析数据集变量命名同原始数据库要求。注意明确不同分析

依据中国器审中心网站公开文本整理

集（如全分析集FAS、符合方案集PPS和安全分析集SS等）标识变量，以及形成数据库过程中产生的系统变量（如有），如序号、时间等。

（三）程序代码

需递交的代码主要包括：用于原始数据库生成分析数据库的代码、分析数据库生成统计分析结果的代码等，用于调整格式或生成表格的相关代码可不递交。递交的代码应符合通常的编程格式和编程规范，结构清晰明了，易于阅读。程序代码中应包括充分的注释，以描述不同程序代码的目的及其他需解释的内容，帮助审阅者更好地理解代码逻辑。如果递交的程序代码引用了宏程序，需提供相应的宏程序代码，并说明运行该程序的软件版本、系统环境。

（四）说明性文件

1.数据说明文件

数据说明文件用于描述原始数据库和分析数据库的内容和结构，有助于审阅者快速了解数据库中各数据集、变量及其相互间的结构关系，准确理解递交的数据内容。建议采用Excel文件，以表格的形式分别列明原始数据库和分析数据库中所含的数据集、变量、变量类型（如字符型、数值型）、标签、赋值及其对应关系，具体可参考附录1《数据集、变量关系列表举例》。为了便于审阅，数据集和变量应具有相应的中文标签，标签长度不宜过长。若使用了外部词典（如MedDRA），应明确使用的外部

词典名称和版本号。

分析数据库的说明文件需列明衍生变量的生成规则，明确涉及到的变量和计算方法。例如，对缺失值的填补，应明确填补方法，提供相应的程序代码。建议以表格的形式列明生成各分析数据集所用到的程序代码文件和原始数据集名称。

2.程序代码使用说明文件

程序代码使用说明文件用来解释说明程序代码文件使用方法、系统及软件环境，包括使用代码文件时是否需修改以及如何修改程序代码。同时，以表格形式逐一列明生成各统计结果图表所使用到的程序代码文件和数据集文件名称。

注册申请人应说明原始数据集和分析数据集所用编码（如UTF-8、EUC-CN 等），以避免所递交的数据集出现乱码的情形。

3.注释病例报告表

相对于空白 CRF，注释 CRF 增加了注释内容，反映了数据库中变量与 CRF 信息收集的对应关系。例如，在性别空白处注释变量名称 sex。利用注释 CRF，审阅者可直观地查阅各变量在 CRF 中的位置。CRF 中可能收集了一些与临床试验结果分析无关的冗余数据，这些数据可不包含在递交的数据库中，但应在注释 CRF 上明确标注为“不递交”，并阐明理由。

4.其他说明性文件

除以上说明性文件外，鼓励注册申请人提交其他有利于审阅者快速了解临床试验数据库内容和结构的说明性文件（如概览性

依据中国器审中心网站公开文本整理

文件、其他特殊情况说明文件等）。

五、递交形式

原始数据库、分析数据库、说明性文件和程序代码分别放置于四个文件夹中。

原始数据库和分析数据库建议采用 XPT[1]数据传输格式递交，建议全部原始数据集形成一个 XPT 文件，全部分析数据集形成一个 XPT 文件。建议采用 XPT 第 5 版本（简称 XPT V5）或以上版本作为数据递交格式。

数据说明文件可采用 PDF、Word、Excel 等文件格式，其中变量词典建议采用 Excel 文件，注释病例报告表建议采用 PDF 文件。

程序代码建议采用 TXT 文件格式。

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

[1]XPT（XPORT）是一种用于数据交换的文件格式，常用的统计软件通常都具有创建 XPT 格式文件的功能。

附录 1

数据集、变量关系列表举例

数据集	标签
dm	人口学
mh	既往病史
al	分组
cm	合并用药
base1	基线指标1
IE	入选及排除标准
dv	方案偏离
eff	有效性评分
lb	实验室检查
ae	不良事件
……	……

原始数据库 | 变量 | 变量赋值

视图1

dm-人口学	
变量	**标签**
BRTHDAT	出生年月日
HIGHT	身高
WEIGHT	体重
Sex	性别
ETHNIC	民族
ETHDSC	其他民族说明
ae-不良事件	
变量	**标签**
LSERUYN1	有无发红
LSEBRYN1	有无淤青
LSESWYN1	有无肿胀
LSEPAYN1	有无疼痛
LSEALYN1	有无过敏
LSETUYN1	有无结节
LSEPRYN1	有无瘙痒
LSEGRYN1	有无肉芽肿
……	……

原始数据库 | 变量 | 变量赋值

视图2

dm--人口统计学资料，性别	
赋值	**赋值含义**
1	男
2	女
dm--人口统计学资料，民族	
赋值	**赋值含义**
1	汉
2	其他
ae-不良反应：有无发红	
赋值	**赋值含义**
1	有
2	无
ae-不良反应：有无淤青	
赋值	**赋值含义**
1	有
2	无
……	……

原始数据库 | 变量 | 变量赋值

视图3

注：有下划线文字带有超链接，点击可直接跳转到链接位置。例如，点击视图 1 中“人口学”，可直接跳转至视图 2 中“人口学”数据集所含变量视图，点击视图 2 中“sex”，可直接跳转至视图 3 中查看性别具体赋值情况。与变量无关的内容不放入表中。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 5

列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则

一、适用范围

本指导原则适用于列入《免于临床评价医疗器械目录》（以下简称《目录》）的第二类、第三类医疗器械注册时的对比说明，不适用于按医疗器械管理的体外诊断试剂。对比说明指开展申报产品与《目录》所述产品等同性论证的过程。

二、对比说明要求

对于列入《目录》产品，注册申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料和申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比说明。具体需提交的资料要求如下：

（一）提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料；

（二）提交申报产品与《目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明，对比说明应当包括《申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表》（见附件）和相应支持性资料。若经对比，申报产品与对比产品存在差异，还应提交差异部分对安全有效性影响的分析研究资料。二者的差异不应引起不同的安全有效性问题，即申报产品未出现对比产品不存在的且可能引发重大风险和/或引起显著影响有效性的问题。

提交的上述资料应能证明申报产品与《目录》所述的产品具有基本等同性。若无法证明申报产品与《目录》所述的产品具有基本等同性，则应开展临床评价。

附件

申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表

对比项目	目录中医疗器械	申报产品	差异性	支持性资料概述	分析研究资料概述
基本原理（工作原理/作用机理）					
结构组成					
产品制造材料或与人体接触部分的制造材料					
性能要求					
灭菌/消毒方式					
适用范围					
使用方法					
……					

注：对比项目可根据实际情况予以增加。

4

医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则

医疗器械临床评价是采用科学合理的方法对临床数据进行评价、分析，以确认医疗器械在其适用范围下的安全性、临床性能和/或有效性的持续进行的活动。

临床评价需持续开展，贯穿医疗器械全生命周期。产品注册时，注册申请人使用临床评价产生的临床证据，以及其他设计验证和确认文件、器械描述、说明书和标签、风险分析以及生产信息，论证产品对安全和有效基本原则的符合性。产品上市后，随着产品安全性、临床性能和/或有效性信息的不断更新，需周期性地进行临床评价。

本指导原则在《医疗器械临床评价技术指导原则》的框架下，针对上市前临床评价，阐明用于医疗器械注册申报的临床评价报告需包含的主要内容并细化相应要求，为注册人编写上市前临床评价报告以及药品监督管理部门审评上市前临床评价报告提供技术指导。

本指导原则是医疗器械临床评价通用指导原则体系的一部分，与《医疗器械临床评价技术指导原则》《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》《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》《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》等文件相互引用。

本指导原则适用于需要开展临床评价的第二类、第三类医疗器械产品注册时临床评价报告的编写工作，不适用于按医疗器械管理的体外诊断试剂。

（一）产品描述

注册申请人需阐明申报产品的基本信息、适用范围、研发背景等，建议涵盖以下方面的适用部分，如不适用，需说明不适用的理由：

1. 基本信息，如产品通用名称、推向市场时所使用的名称(如有)、型号规格、结构组成（包括软件及附件等）、材料（如包含药物成分（已上市或者新药）、组织或者血液制品等）、灭菌/非灭菌等；

2. 适用范围及临床使用相关信息，可从如下方面进行描述，

（1）适应证：包括器械预防、诊断、缓解、治疗或者监护的疾病或症状；

（2）适用人群：如年龄、性别、体重等对适用人群的限定；

（3）适用部位：如临床应用的具体人体部位、器官、组织、体液等；

（4）与人体接触方式和时间：如植入或体表接触、接触时间、接触次数等；

（5）适用疾病的阶段和程度：如疾病的名称、分型、分期、严重程度等；

（6）使用条件：如使用环境（家用、医院、具体科室、手

术室、救护车等）；配合使用的器械或药品、使用者要求等；

（7）重复使用：如可否重复使用、可重复使用的次数和时间等；

（8）使用方法；

（9）禁忌证；

（10）警告及预防措施；

（11）其他。

2.研发背景与目的；

3.工作原理和/或作用机理及涉及的科学概念，尤其是产品关键设计特征预期达到的临床目的以及如何实现其临床目的；

4.现有的诊断或治疗方法、涉及的产品（如有）及临床应用情况；

5.申报产品与现有诊断或治疗方法的关系，包括申报产品所支持的诊断或治疗方法，相较于现有方法的创新性；申报产品相对于现有产品的改进点或对其进行仿制；预期是否联合或辅助现有治疗或诊断方法使用等。

6.预期达到的临床疗效，如治疗类产品是否可以降低死亡率、改善功能、缓解症状、提高生活质量、降低功能丧失的可能性；明确对症治疗或根治性治疗等；诊断类产品是否用于疾病的预测、检查、诊断或识别对特定治疗有效性较高的患者。

7.申报产品预期的临床优势（若有），如提高临床安全性和/或有效性，提高使用的便利性等。

（二）临床评价的范围

注册申请人可根据申报产品的技术特征、适用范围，确认临

床评价涵盖的范围。当申报产品的某组成部分列入《免于进行临床评价的医疗器械产品目录》时，在其他组成部分与其联用不对其安全有效性产生影响且已得到合理论证时，该组成部分可不进行临床评价。

（三）临床评价路径

1.通过同品种医疗器械临床数据进行分析、评价

（1）通过等同器械的临床数据进行临床评价

（2）使用可比器械的临床数据进行部分临床评价

2.通过临床试验数据进行分析、评价

临床试验包括在中国境内开展的临床试验，在中国境外开展的临床试验、多区域临床试验。

注册人可根据申报产品的技术特征、适用范围、已有临床数据等具体情况，选择恰当的评价途径或者评价路径的组合，开展临床评价。

（四）通过同品种医疗器械临床数据进行分析、评价

1.同品种医疗器械的选择及论证

根据《医疗器械临床评价技术指导原则》，当对比器械的适用范围、技术和/或生物学特性与申报产品具有广泛相似性时，可将其视为同品种医疗器械，包括等同器械和可比器械两种情形。

（1）等同器械

若注册申请人按照《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》相关要求，论证申报产品与对比器械具有等同性，可通过等同器械的临床数据进行临床评价。当申报产品的技术特征和生物特性与对比器械存在差异时，需提交充分的科学证据证明二者具有相同的安全有效性，从而论证其等同性。对于需要通过临床

证据证明二者具有相同的安全有效性时，注册申请人可参照《医疗器械临床评价技术指导原则》第二部分第四、五、六条的要求，形成申报产品的临床证据。

（2）可比器械

若注册申请人按照《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》相关要求，将申报产品与对比器械进行对比，虽然不能论证二者具有等同性，但对比器械的适用范围、技术特征和或生物学特性与申报产品具有广泛相似性，可将对比器械视为可比器械，注册申请人可使用可比器械的临床数据用于支持申报产品的部分临床评价，作为申报产品临床证据的一部分。

注册申请人需按照《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》提出的对比要求，详细阐述申报器械与对比器械在适用范围、技术和生物学特性方面的相同性和差异性。在此基础上，注册申请人需阐明可比器械临床数据在申报器械临床评价中的作用（如用于支持申报器械某一组件的安全性等），并基于申报器械与可比器械的相同性和差异性，论证可比器械临床数据可使用的理由。

2.同品种医疗器械临床数据的收集、评估和分析

同品种医疗器械临床数据需合法获取，包括临床文献数据、临床经验数据和临床试验数据。为充分识别申报产品临床风险的种类和程度，准确表征其临床性能、有效性、临床收益和所处的行业水平，注册申请人需根据《医疗器械临床评价技术指导原则》提出的原则和要求，对同品种医疗器械临床数据进行收集、评估和分析。

临床试验是为评价医疗器械的安全性、临床性能和/或有效性，在一例或多例受试者中开展的系统性的试验或研究。临床试验是获取申报产品临床数据的途径之一，可用于申报产品与同品种器械存在差异时，论证二者具有相同的安全有效性；也可作为申报产品的主要临床证据，用于确认申报产品的安全有效性。

当通过临床试验生成申报产品的临床证据时，在中国境内开展行临床试验的，需符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的相应要求；在境外开展临床试验的，需符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的相应要求。注册申请人需提交临床试验方案，临床试验方案的修改及修改理由，伦理委员会意见、知情同意书样稿、临床试验批件（如适用）、相关沟通交流记录（如适用），临床试验报告。此外，还需要提交临床试验的设计依据，包括临床试验背景、临床试验的具体目的、试验设计类型、主要/次要评价指标、对照（如适用）、样本量、随访时间等临床试验设计要素的选择和设定依据。

注册申请人可参考附件的格式编制临床评价报告，在注册申请时作为临床评价资料提交。注册人可根据申报产品的评价路径，在临床评价报告中进行勾选，并编制相应部分的内容。

附件：医疗器械临床评价报告

医疗器械临床评价报告[1]

产品名称：

型号规格：

临床评价人员[2]签名：

完成时间：

1.注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，将相关文件用于临床评价过程，形成医疗器械技术文档的组成部分。注册申请时，注册申请人可按照本指导原则的要求，编制并提交临床评价报告。

2.临床评价报告应由评价人签名并注明日期。

（一）申报产品基本信息

（二）适用范围

（三）研发背景与目的

（四）工作原理和/或作用机理及涉及的科学概念

（五）现有的诊断或治疗方法、涉及的产品（如有）及临床应用情况

（六）申报器械与现有诊断或治疗方法的关系

（七）预期达到的临床疗效

（八）预期的临床优势

（一）根据申报产品的技术特征、适用范围，明确临床评价涵盖的范围。

（二）可免于进行临床评价的产品组成部分

1.列入《免于进行临床评价的医疗器械产品目录》。

2.论述其他组成部分与该部分联用不对产品安全有效性产生影响。

注册人可根据申报产品的技术特征、适用范围、已有临床数据等具体情况，选择以上一种/两种评价途径开展临床评价。并在下文中进行勾选并填写相应内容。

（一）通过同品种医疗器械临床数据进行分析、评价

1.通过等同器械的临床数据进行临床评价

（1）申报产品与对比器械是否具有相同的技术特征和生物学特性

是□　否□

（2）是否有充分的科学证据证明申报产品与对比器械具有相同的安全有效性

是□　否□

2.是否使用可比器械的临床数据支持部分临床评价

是□　否□

（二）通过临床试验数据进行分析、评价

□在中国境内开展的临床试验

□在境外开展的临床试验

□多区域临床试验

（一）通过等同器械的临床数据进行临床评价

1．对比器械的基本信息

表 1 对比器械的基本信息

对比项目	对比器械 1	对比器械 2（如有）
产品名称		
注册证号		
结构组成		
适用范围		
生产企业		
技术特征		

2.等同性论证

（1）申报产品与对比器械的对比

表 2 申报产品与对比器械的对比表

对比项目	申报产品	对比器械	相同性/差异性	支持性资料概述（可以附件形式提供）
适用范围				
1.				
2.				
3.				
……				
技术特征				
1.				
2.				
3.				
……				
生物学特性				
1.				
2.				
3.				
……				

（2）若存在差异，证明申报产品与对比器械具有相同安全

有效性的科学证据

①差异的总结

②差异的评价及判定(是否引发不同的安全性和有效性问题)

③针对差异性部分的科学证据列表

表 3 针对差异性部分的科学证据列表

编号	证据内容概述（非临床/临床）	论证的问题
1		
2		
3		

④科学证据的支持性资料

支持性资料如包含实验室研究资料，可以附件的形式提交研究方案和报告，建议包括以下内容：研究项目、研究目的、研究方法/过程（包括样本描述、样本量、测试器械以及任何使用的标准等）、预先定义的通过/失败标准以及标准的设定理由、结果总结、定量测试的试验结果可包括平均值、标准差、最大值和最小值等、说明是否满足预先定义的接受准则、对测试失败和/或偏离提供简要的解释以及结果的讨论等。若上述内容在非临床资料中已提供，可直接引用。

支持性资料如包含申报产品或其代表性产品的临床数据，可参考下文“等同器械临床数据的总结与评估”的要求提供。对于申报产品的临床试验数据，可在本报告第四部分第（三）款中提交。

3.等同器械临床数据的总结与评估

（1）临床数据汇总表

提供临床数据汇总表，从安全性、临床性能和/或有效性两方面对数据进行分类。值得注意的是，很多数据集同时包含安全性、临床性能和/或有效性数据。对于临床试验数据、临床文献数据、临床经验数据中的重复部分，需进行剔除。可根据各数据集的贡献，对其进行排序。

注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的相关要求，进行文献检索，以附件的形式提交文献检索方案、报告以及检索出的文献全文。

对于临床经验数据，如适用，注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的相关要求，以附件形式提交上市后监测报告、基于临床经验数据（如登记数据等）的研究方案和报告、不良事件汇总表、临床相关的纠正措施等。

对于临床试验数据，如适用，以附件的形式提交临床试验方案、临床试验报告等。

（2）临床数据的评价标准及其确定依据

注册申请人可参考《医疗器械临床评价技术指导原则》附件5建立评价标准，也可根据数据的实际情况选择适宜的评价标准（如牛津循证医学中心制定的临床证据水平评价标准等）。

（3）临床数据的相关性和贡献

注册申请人可以表格形式，逐一列明不同来源数据与申报产品的相关性，对产品临床评价关注问题的适宜性，对证明产品安

全性、临床性能和/或有效性的贡献。

4.等同器械临床数据的分析

临床数据的分析方法包括定性分析、定量分析。对于低风险产品、技术成熟的产品、渐进性设计变更的产品，常采用定性分析。

（1）临床性能和/或有效性

说明临床性能和/或有效性评估的分析方法及其选择理由。

通过定性或定量分析，论述纳入分析的数据如何共同论证产品的临床性能和/或有效性，即结果的一致性、临床性能和/或有效性的统计学意义和临床意义。

（2）安全性

说明安全性评估的分析方法及其选择理由。

通过定性或定量分析，论述纳入分析的数据如何共同论证产品的临床安全性，即结果的一致性、临床安全性的统计学意义和临床意义。

对不良事件进行分析：

①明确产品在各国上市时间、累积销售量、各类别类被不良事件发生数量、估计不良事件的发生率；

②分别列明预期不良事件、非预期不良事件，明确对非预期不良时间的风险控制措施；

③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、处理结果、是否与产品有关等具体信息。

（二）通过可比器械的临床数据支持申报产品的部分临床评

价

1．对比器械的基本信息

对比项目	对比器械 1	对比器械 2（如有）
产品名称		
注册证号		
结构组成		
适用范围		
生产企业		
技术特征		

2.可比性论证

申报产品与对比器械的对比

对比项目	申报产品	对比器械	相同性/差异性	支持性资料概述
适用范围				
1．				
2．				
3.				
……				
技术特征				
1．				
2．				
3.				

……
生物学特性
1.
2.
3.
……

3.可比器械临床数据的总结与评估

参考等同器械的相关要求编制。

4.可比器械临床数据的分析

参考等同器械的相关要求编制。

（三）通过临床试验数据进行分析评价

1.临床试验设计依据

2.临床试验概述

注册申请人需概述临床试验的基本信息，包括临床试验机构信息、开展时间、临床试验目的、观察指标、入选/排除标准、样本量、随访时间和试验结果等。对于提交多个临床试验的情形，应阐述各临床试验之间的关系，试验产品是否存在设计变更，并将多个试验和亚组人群的安全性和有效性数据汇总。

3.临床试验资料

注册申请人需以附件的形式提供伦理委员会意见，临床试验方案、知情同意书样稿、临床试验报告。

注：对于提交多个临床试验的情形，如适用，可进行定量分析。

（四）适用范围、说明书、标签等

阐明产品的适用范围、说明书和标签所述的临床使用信息是否均有适当的临床证据支持，是否包括可能影响产品使用的所有危害以及其他临床相关信息。

临床证据与其他设计验证和确认文件、器械描述、标签、风险分析以及生产信息进行综合分析时，可证明：

（一）产品对安全和性能基本原则的符合性；

（二）注册申请人宣称的安全性、临床性能和/或有效性已被证明；

（三）与患者受益相比，器械使用有关的风险可接受。

对于预期需要开展上市后研究的产品，如《临床急需医疗器械附带条件批准上市技术指导原则》所述情形等，注册申请人可提交上市后研究方案概述。

临床评价人员具有的专业水平和经验，包括产品技术及其使用；临床研究方法（如临床试验设计、生物统计学）；预期诊疗疾病的诊断和管理。

附件 3

医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则

一、前言

对于需要进行临床评价的第二类、第三类医疗器械，若通过等同器械的临床数据进行临床评价，需要进行等同性论证。等同性论证是指将适用范围相同的申报产品与对比器械在技术特征和生物学特性方面进行比对，证明二者基本等同的过程。基本等同包括两种情形：

（一）申报产品与对比器械具有相同的适用范围、技术特征和生物学特性；

（二）申报产品与对比器械具有相同的适用范围，相似的技术特征和生物学特性；有充分的科学证据证明申报产品与对比器械具有相同的安全有效性。

本指导原则中提及的对比器械，指的是注册申请人选择的，用于等同性论证的医疗器械，若对比器械与申报产品通过等同性论证，证明二者基本等同，则对比器械被认为是等同器械。

本指导原则旨在为注册申请人进行等同性论证及药品监督管理部门对等同性论证资料进行技术审评时提供技术指导。

本指导原则是医疗器械临床评价通用指导原则体系的一部分，与《医疗器械临床评价技术指导原则》《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》等文件相互引用。

二、适用范围

本指导原则适用于第二类、第三类医疗器械通过等同器械的临床数据进行临床评价时的等同性论证，不适用于按医疗器械管理的体外诊断试剂。

三、产品描述和研发背景

注册申请人需阐明申报产品的基本信息、研发背景、适用范围、已有的诊断或治疗方法及临床应用情况等，建议涵盖以下方面的适用部分，如不适用，需说明不适用的理由：

（一）产品基本信息，如结构组成、材料、软件等；

（二）适用范围；

（三）研发背景与目的；

（四）工作原理和/或作用机理及涉及的科学概念，尤其是器械关键设计特征旨在达到的临床目的以及如何实现其临床目的；

（五）现有的诊断或治疗方法、涉及的产品（如有）及临床应用情况；

（六）申报产品与现有诊断或治疗方法的关系，包括申报产品所支持的诊断或治疗方法，相较于现有方法的创新性；申报产品相对于现有产品的改进点或对其进行仿制；预期是否联合或辅助现有治疗或诊断方法使用等。

（七）申报产品预期达到的临床疗效，如治疗类产品是否可以降低死亡率、改善功能、缓解症状、提高生活质量、降低功能丧失的可能性；明确对症治疗或根治性治疗等；诊断类产品是否

用于疾病的预测、检查、诊断或识别对特定治疗有效性较高的患者。

（八）申报产品预期的临床优势，如提高临床安全性和/或有效性，提高使用的便利性等。

四、对比器械的选择

（一）对比器械的要求

对比器械应与申报产品需具有相同的适用范围，相同或相似的技术特征和生物学特性。对比器械应已在境内获准注册。

（二）多个对比器械的使用

建议注册申请人在适宜的情形下，尽量选择一个对比器械，以简化和促进等同性论证过程。当选择一个以上的对比器械时，注册申请人应说明理由，并将多个对比器械分别与申报产品进行充分对比，以论证多个对比器械的数据可用于支持申报产品的安全有效性。此种情况下，建议注册申请人选择与申报产品最相似的产品作为主要对比器械，并尽量减少对比器械的数量。将可能采用多个对比器械的情形举例如下：

1.若申报产品结合了来自多个对比器械的设计特征，在申报产品与多个对比器械具有相同适用范围的前提下，若不同的设计特征在申报产品中组合时不会相互影响，或不同设计特征的组合分别与多个对比医疗器械相比，没有引起不同的安全性有效性问题；

2.若申报产品结合了多个对比医疗器械的适用范围，在申报产品与多个对比器械具有相同适用范围的前提下，若不同的适用

范围在申报产品中组合时不会相互影响，或不同适用范围的组合分别与多个对比医疗器械相比，没有引起不同的安全性有效性问题。

（三）对比器械的选择与等同性论证

等同性论证既是判断申报产品与选择的对比医疗器械是否等同的过程，也是判断所选产品是否适宜作为对比医疗器械的过程。若所选产品不适宜作为对比医疗器械，注册申请人可更换或增加其他产品再次进行等同性论证，也可选择其他评价方法。

（四）其他

从医疗器械全生命周期管理的角度，产品获得上市批准后积累临床经验数据非常重要，通过积累临床使用经验进一步确认产品的有效性，充分识别产品的风险，分析产品需要改进的重点，可更为安全有效地对产品进行改进，从而研发出下一代医疗器械。鼓励注册申请人在可行的前提下，选用本企业改进前的产品即前代产品或同系列产品，作为对比医疗器械。

五、等同性论证的基本要求

（一）申报产品与对比器械是否具有相同的适用范围

1.适用范围及临床使用相关信息

适用范围由注册申请人提出，反映在其提供的说明书、产品技术文件和其他信息文件中，包括申报产品在何种临床使用条件下实现哪些具体医疗目的。适用范围相关信息一般包括适应证、适用人群、适用部位、与人体接触方式和时间、适用的疾病的阶段和程度、使用条件、重复使用等。对于具体的医疗器械，由于

其设计特征、临床目的、使用经验的不同，以上信息可能是适用范围的组成部分，也可能是适用范围的影响因素。临床使用相关信息一般包括使用方法、禁忌证、警告及预防措施等。

2.适用范围及临床使用相关信息的比较

建议注册申请人在适用的前提下，从如下方面收集申报产品与对比器械的相关信息并进行比较：

（1）适应证：包括器械预防、诊断、缓解、治疗或者监护的疾病或症状；

（2）适用人群：如年龄、性别、体重等对适用人群的限定；

（3）适用部位：如临床应用的具体人体部位、器官、组织、体液等；

（4）与人体接触方式和时间：如植入或体表接触、接触时间、接触次数等；

（5）疾病的严重程度和阶段：如疾病的名称、分型、分期、严重程度等；

（6）使用条件：如使用环境（家用、医院、具体科室、手术室、救护车等）、配合使用的器械或药品、使用者要求等；

（7）重复使用：如可否重复使用、可重复使用的次数和时间等；

（8）使用方法；

（9）禁忌证；

（10）警告及预防措施；

（11）其他。

以上方面的信息，若对于申报产品不适用，可说明不适用的理由。例如，对于预期用于健康人群的器械，适应证可不适用；对于不需要明确具体疾病或症状的器械，如常规使用的无源手术刀，适应证亦可不适用。

3.适用范围是否相同的判定

通过对申报产品与对比器械的适用范围及临床使用相关信息的比较，对二者差异进行充分识别、详细阐述及科学评价，以做出适用范围是否相同的判定。当适用范围的不同引起申报产品与对比器械临床安全有效性的显著差异时，可认为对比器械与申报产品的适用范围不同。

例如，申报产品为α-氰基丙烯酸酯类医用粘合剂，其适用范围为“在其他方法无效的情况下体内组织创面的辅助粘合封闭”，所选对比器械的适用范围为“用于体表切口的局部封闭”。与对比器械相比，申报产品增加了体内使用的相关风险，临床安全有效性具有显著差异，因此，认为对比器械与申报产品的适用范围不同。

又如，申报产品为高压氧舱，其适用范围为“用于婴幼儿缺血、缺氧性疾病的治疗”，所选对比器械“用于成人缺血、缺氧性疾病的治疗”，考虑到婴幼儿和成人在耐受性等方面需要考虑的安全性问题虽有类似，但程度明显不同，婴幼儿人群使用所面临的风险较高，二者间临床安全有效性具有显著差异。因此认为对比医疗器械与申报产品的适用范围不同。

值得注意的是，申报产品与对比器械在适用范围的差异可能

引起但并非均会导致适用范围的不同。如申报产品与对比医疗器械虽具有不同的适应证，但对于产品的使用，不同的适应证之间具有同质性，则可认为二者具有相同的适用范围。

例如，常规设计的非骨水泥固定髋关节假体，适用范围可描述为“作为非骨水泥型髋关节假体，适用于具有髋关节置换术适应证的骨骼成熟患者的髋关节置换，以恢复关节功能，缓解疼痛”。该类产品的适应证可包括原发性退变性髋关节骨关节炎、股骨头缺血性坏死进入第 IV 期、类风湿性关节炎或强直性脊柱炎等全身疾病累及髋关节、髋部创伤后骨关节炎，均为髋关节置换术的适应证，从髋关节置换适用性的角度，具有同质性。当申报产品与对比器械均在上述适应证的范围内，但二者存在差异时，注册申请人可经充分论证，证明申报产品与对比器械在适应证存在差异的情形下，具有相同的适用范围。”

又如，常规设计的强脉冲光治疗仪，适用范围可描述为“用于良性色素性表皮和皮肤病变、良性皮肤血管性病变及脱毛的治疗”。该类产品的适应证可包括雀斑、老年斑、黄褐斑、毛细血管扩张症、红斑性痤疮。当申报产品与对比器械均在上述适应证的范围内，但二者存在差异时，注册申请人可经充分论证，证明适应证的差异将不引起适用范围的不同。

（二）申报产品与对比器械是否具有相同/相似的技术特征、生物学特性

1.技术特征、生物学特性的对比

在确定申报产品与对比医疗器械具有相同的适用范围后，注

册申请人需提供技术特征和生物学特性的充分信息并对其进行对比。为便于理解，将技术特征和生物学特性举例并说明如下：

（1）技术特征：

①设计信息：

—工作原理、作用机理；

—器械设计特征及依据：如组成、材料、产品结构的表征（可根据产品特征，选择适用的方式，包括结构图、三视图、爆炸图、局部细节放大图、工程图等）、尺寸和公差、软件等；

—申报器械的重大特性，明确其在整体设计和适用范围下的用途；如果没有明确的用途，应重点详述特定的设计或组件如何促进申报器械的整体使用和功能。

②材料：

—部分产品尤其是植入性医疗器械由于与人体组织直接接触，需明示组成材料详细、完整的化学组成，识别添加剂，如着色剂、涂层或其它表面改性剂等；

—部分产品的材料加工方式（如锻造或铸造）及其状态（如无定形或结晶）可能影响产品的安全有效性，适用时需考虑列出；

—除医疗器械常见组成材料外，部分产品可能涉及生物制剂、药物、涂层、添加剂等。

③能源:如对器械的能源传递（如电池的使用），作为器械功能方面的一部分且对使用产品的患者和/或医务人员有影响的能源传递（如 X 射线、激光、射频、超声）等。

④产品性能、功能及其他关键技术特征：

—从测试方式角度，如实验室测试、计算机模拟、动物试验、其他模拟临床使用的非临床研究等。

—从技术特征角度，如疲劳、磨损、抗拉强度、压迫、流量、爆裂压力、软件/硬件特性、软件核心算法、密度、孔隙度、体外降解特性、试验方法的原理等。

（2）生物学特性：如降解性能、生物学反应（如免疫反应、组织整合等）等。

值得注意的是，上述各对比项目举例仅为便于理解而提出的一般性举例。对比项目、数据类型和数据量需与产品的研发背景、设计特征、关键技术、适用范围和风险程度等相适应，注册申请人应基于申报产品的具体情况，选择适宜的对比项目，并充分识别、详细阐述申报产品与对比器械间的差异。

2.如何评价技术特征、生物学特性的差异

（1）提供充分的科学证据证明二者具有相同的安全有效性

当申报产品的技术特征和/或生物特性与对比器械存在差异时，需提交充分的科学证据证明二者具有相同的安全有效性，从而论证其等同性。

（2）选择适宜的对比医疗器械，尽可能缩小二者差异

随着差异程度的增大，特别是显著影响或可能显著影响产品安全有效性的差异，进行等同性论证时所需的科学证据将增加。基于上述考虑，建议在适宜的前提下，选择与申报产品尽可能相似的产品作为对比器械，二者的差异不引起不同的安全有效性问题，即申报产品未出现对比器械不存在的且可能引发重大风险和

/或引起显著影响有效性的问题。

申报产品与对比器械在技术特征和/或生物学特性的各方面都可能存在差异，某一方面的差异是否引发不同的安全有效性问题，因具体产品和不同情形而异。以无源医疗器械的主要组成材料为例，当申报产品的主要组成材料与选择的对比器械不同时，若该材料已用于具有相同适用范围且已在境内获准上市的同类产品，注册申请人可从材料变化对该产品临床安全有效性的影响、材料性能差异、材料与结构的相互作用、使用该材料的具有相同适用范围的已在境内上市的同类产品的数据等方面进行充分分析，有可能得出“申报产品与对比器械相比，未出现可能引发重大风险或显著影响有效性问题”的结论。此种情形下，选择的对比器械多为申报产品的前代产品，或者其设计特征（如结构）与申报产品最为相似，因此注册申请人未优先选择制造材料最为相似的已上市产品作为对比器械。例如：常规设计的髋关节假体组件-股骨柄，其主要制造材料由前代产品的不锈钢更换为钛合金，结构不变或仅进行微小改进，由于钛合金已广泛应用于其他已获准上市的股骨柄并已有充分的相关数据，注册申请人可考虑使用不锈钢材料制造的前代产品作为对比器械进行等同性论证。又如，申报产品为泌尿导管，在前代产品的基础上增加亲水涂层，该涂层已用于其他已获准上市的泌尿导管并已有充分的相关数据，注册申请人可考虑使用无涂层的前代产品作为对比器械进行等同性论证。

对于无源医疗器械，主要组成材料的不同可能引起产品技术

特征、生物学特性的不同，特别是申报产品所用材料尚未用于已上市同类产品的情形，申报产品可能出现选择的对比器械不存在的、可能引发重大风险和/或引起显著影响有效性的问题。例如，隐形眼镜多功能护理液使用的消毒剂尚未用于具有相同适用范围的已上市产品。

（三）相关支持性资料的准备

等同性论证时，申报产品与对比器械进行比对时所用的数据和信息，二者存在差异时证明其具有相同的安全有效性所用的有效科学证据，均为等同性论证的支持性资料。支持性资料通常需包括准确、可靠、完整、可追溯的数据，必要时包括数据的产生过程，试验/实验数据建议来自有良好质量控制的实验室；仅在极少数情形下，可使用一般性描述（如行业的普遍性共识）。未经证实的观点，以及未基于详细数据的科学评价报告不能作为支持性资料。本指导原则只要求做出等同性判定所必需的支持性资料，注册申请人对资料的真实性负责。

医疗器械的研发和改进多为渐进式发展，应基于申报医疗器械的研发历史和设计理念，从产品研发初期开始全面、客观、有序地收集对比器械相关信息和数据，其可为公开发表的文献、数据、信息等，也可来自注册申请人进行的实验室测试、计算机模拟研究、动物试验等；可为注册申请人前代产品或同系列产品的数据和信息，也可为其他注册申请人授权使用的同品种产品非公开数据和信息，后者需提供数据使用授权书，以保证数据来源的合法性。

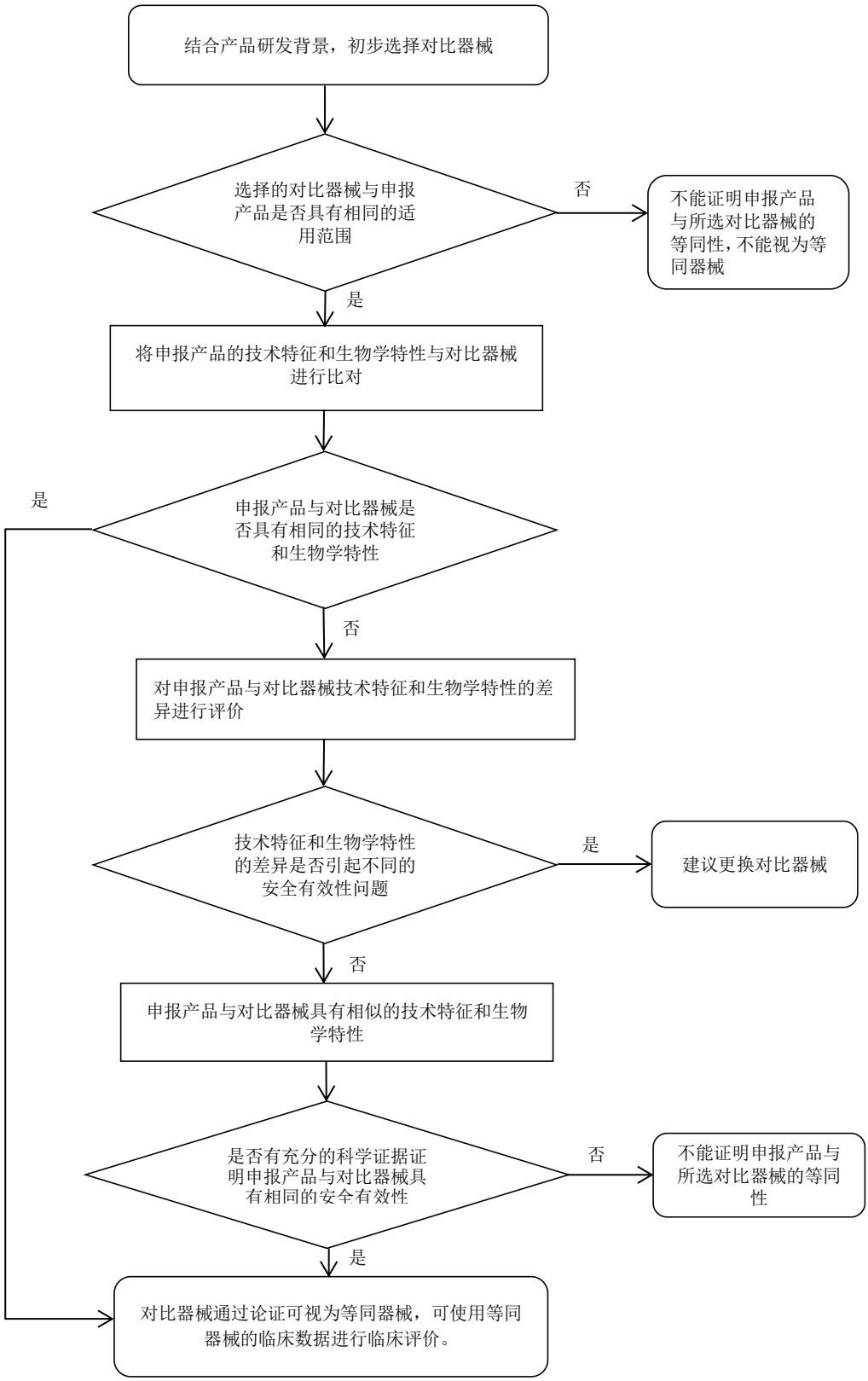
六、临床评价报告中等同性论证相关内容的编写

建议注册申请人按照附件1所述的步骤并结合正文相应内容进行等同性论证，若已建立申报产品和对比产品的等同性，可使用等同器械的临床数据进行临床评价，并按照《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》要求完成临床评价报告中等同性论证相关内容的编写。

附件：等同性论证流程图

附件

等同性论证流程图


结合产品研发背景，初步选择对比器械
选择的对比器械与申报产品是否具有相同的适用范围
否
不能证明申报产品与所选对比器械的等同性，不能视为等同器械
是
将申报产品的技术特征和生物学特性与对比器械进行比对
申报产品与对比器械是否具有相同的技术特征和生物学特性
是
否
对申报产品与对比器械技术特征和生物学特性的差异进行评价
技术特征和生物学特性的差异是否引起不同的安全有效性问题
是
建议更换对比器械
否
申报产品与对比器械具有相似的技术特征和生物学特性
是否有充分的科学证据证明申报产品与对比器械具有相同的安全有效性
否
不能证明申报产品与所选对比器械的等同性
是
对比器械通过论证可视为等同器械，可使用等同器械的临床数据进行临床评价。

附件 2

决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则

决策是否开展医疗器械临床试验是综合考虑产品的适用范围、技术特征、生物学特性、风险程度及已有研究数据（包括临床数据和非临床数据）等方面来确定开展临床试验必要性的过程。需要开展临床试验的，可根据具体情况，选择在境内开展临床试验、全部或同期在境外开展临床试验。

本指导原则旨在为注册申请人和审查人员判断拟申请注册的产品是否需要开展临床试验提供技术指导，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

本指导原则适用于需要开展临床评价的第二类、第三类医疗器械产品注册时，是否需要开展临床试验的判定，不适用于按医疗器械管理的体外诊断试剂。

二、总则

在医疗器械设计开发过程中，设计确认是其重要环节，以确保产品能够满足规定的使用要求或者预期用途的要求。可采取多种方法实现设计确认，如模体试验、计算机模拟试验、动物试验、

临床评价等。可用于临床评价的临床数据包括在境内或境外，合法的临床使用过程中生成的安全性、有效性信息，例如临床试验数据、临床文献数据和临床经验数据等。鼓励注册申请人采用最有效的方式获取证明符合医疗器械安全和性能基本原则所需的最少量信息，消除或减轻不必要的负担，可使患者能够及早并持续获得安全有效的医疗器械。临床试验的必要性应全面考虑医疗器械的适用范围、技术特征、生物学特性、风险程度、与现有医疗器械或现有诊疗方法的差异等方面，如果非临床研究的结果和/或现有临床数据不足以证明产品对医疗器械安全和性能的基本原则的符合性，则可能需要开展临床试验。基于良好设计和规范实施的临床试验能够提供科学、可靠的医疗器械安全有效性数据。

本指导原则提到的符合医疗器械安全和性能基本原则，是指对临床证据与其他设计验证和确认文件、器械描述、说明书和标签、风险管理文件以及生产信息进行综合评价后得出的结论。

三、考虑因素

（一）临床使用具有高风险的第三类医疗器械（以下简称“高风险医疗器械”），原则上需要开展临床试验，但以下情形可考虑免于开展临床试验：

1.申报产品的前代产品未在中国获准上市，申报产品是对前代产品进行的设计变更，注册申请人可通过已有数据（如非临床研究数据、前代产品的临床试验数据、申报产品境外临床数据）证明申报产品符合医疗器械安全和性能基本原则。

2.注册申请人可按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术

指导原则》的要求提供申报产品境外临床试验数据，结合其他设计验证和确认文件、器械描述、说明书和标签、风险管理文件以及生产信息进行综合评价，证明申报产品符合医疗器械安全和性能的基本原则。

3.申报产品的前代产品已在中国获准上市，申报产品是对前代产品进行的设计变更，且注册申请人可通过已有数据（如非临床研究数据、前代产品的临床数据、申报产品境外临床数据）证明申报产品符合医疗器械安全和性能基本原则。

前代产品是指与申报产品属于同一注册申请人、具有相同适用范围且技术特征和生物学特性相似的产品，申报产品与前代产品为迭代关系。

（二）申报产品虽然不属于高风险医疗器械，但为新型医疗器械，原则上应开展临床试验，但以下情形可考虑免于开展临床试验：

1.注册申请人可通过非临床研究数据充分证明申报产品符合医疗器械安全和性能基本原则。

2.申报产品在我国为新型医疗器械，但其自身已有临床数据（例如境外临床文献数据、境外临床试验数据等），注册申请人可通过非临床研究数据、申报产品的临床数据证明申报产品符合医疗器械安全和性能基本原则。

3.申报产品在我国为新型医疗器械，但其前代产品已有境外临床数据，申报产品是对前代产品进行的设计变更，注册申请人可通过非临床研究数据、申报产品的境外临床数据和前代产品的境外临床数据充分证明申报产品符合医疗器械安全和性能基本

原则。

新型医疗器械是指与已在中国境内获准上市的医疗器械相比，在适用范围、技术特征和/或生物学特性等方面具有显著差异的医疗器械。大部分医疗器械是一个渐进的变更过程,并不属于新型医疗器械，很多情形下，可以通过非临床研究来证明其符合医疗器械安全和性能的基本原则。

（三）产品不属于高风险医疗器械，也不属于新型医疗器械，在注册申请人已开展充分的非临床研究且全面收集已有临床数据的基础上，若已有证据不能证明产品符合医疗器械安全和性能的基本原则时，有可能需要通过开展临床试验补充临床数据。获得的临床试验数据用于产品临床评价过程且为临床证据的一部分。

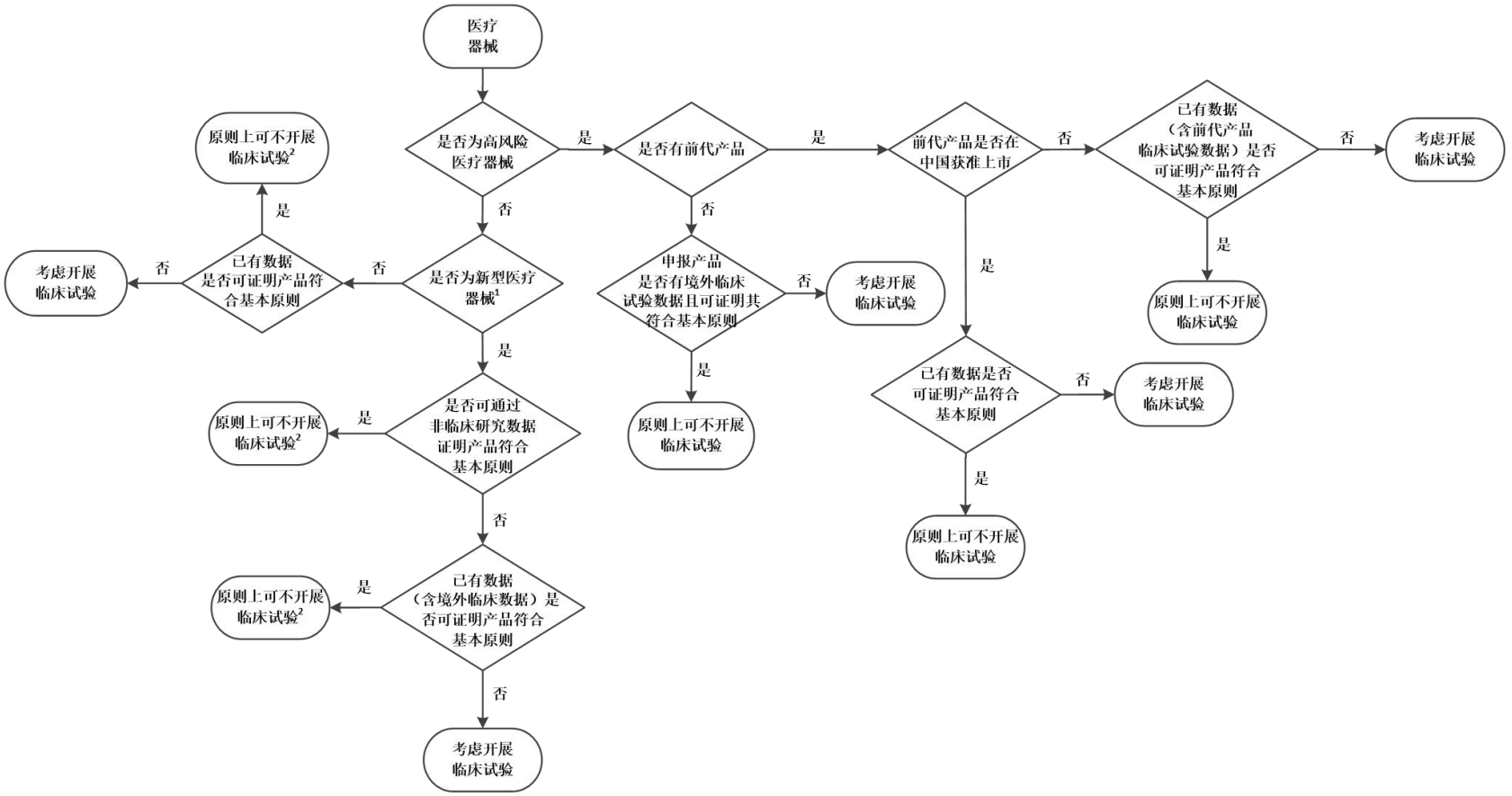
例如，对于特定申报产品，其已有同品种产品在中国获准注册，申报产品与同品种产品存在差异。若注册申请人基于申报产品的非临床研究数据以及同品种产品的临床数据对产品实施了全面的临床评价，但仍不能证明申报产品符合医疗器械安全和性能的基本原则，则可能需要开展临床试验。

当注册申请人根据以上因素考虑是否开展医疗器械临床试验时，可参考《医疗器械临床试验决策流程图》（见附件）。

附件：医疗器械临床试验决策流程图

附件

医疗器械临床试验决策流程图



1.新型医疗器械描述见本指导原则三（二）。

2.原则上可不开展临床试验的，注册申请人需结合非临床研究、等同性论证（如需要）、临床评价（如需要）证明产品符合医疗器械安全和性能基本原则。

附件 1

医疗器械临床评价技术指导原则

第一部分：主要定义和概念

一、前言

《医疗器械安全和性能基本原则》提出了与医疗器械安全和性能相关的要求，部分条款特别提出，医疗器械在按照要求使用时，应能够达到其预期性能；与预期受益相比，其已知的、可预见的风险以及副作用已被降至最低且可被接受。

由于医疗器械及其技术的多样性，使注册申请人和监管机构在判断现有证据是否足以证明产品对安全和性能基本原则的符合性时面临较大挑战。一些技术已使用多年，其安全性、临床性能和/或有效性已得到充分认知。另一方面，许多产品采用了尚未应用于患者的新技术。此外，产品的适用范围和临床应用可能有较大差异，终端用户范围较广，使用经验多样，均可影响临床结果。

考虑到医疗器械相关情况的复杂性，当证明产品对安全和性能基本原则的符合性时，需基于个案分析以评估临床证据是否可接受。因此，了解医疗器械如何完成符合性评估，以及临床评价在此过程中所起的作用是非常重要的。

二、适用范围

本部分主要介绍临床评价和临床证据相关概念，阐述临床试验、临床数据、临床评价以及临床证据之间的关系。本部分的定义和概念，用于医疗器械对安全和性能基本原则的符合性的建立和保持，不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

本部分是医疗器械临床评价通用指导原则体系的一部分，与《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》《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》《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》等文件相互引用。

三、定义和概念

（一）临床试验

定义：为评价医疗器械的安全性、临床性能和/或有效性，在一例或多例受试者中开展的系统性的试验或研究。

解释：临床试验包括可行性试验、为获得上市批准而进行的试验，以及在上市批准后开展的试验。

（二）临床数据

定义：在医疗器械临床使用过程中产生的安全性、临床性能和/或有效性信息。

解释：临床数据的来源包括：

1.申报产品上市前和上市后临床试验数据；

2.同品种医疗器械上市前和上市后的临床试验数据；

3.已发表和/或未发表的申报产品或同品种医疗器械的临床

经验数据；

4.其他来源的临床经验数据，如登记研究、不良事件数据库和病历数据等。

（三）临床评价

定义：采用科学合理的方法对临床数据进行分析评价，以确认医疗器械在其适用范围下的安全性、临床性能和/或有效性的持续进行的活动。

解释：临床评价由注册申请人实施，用于论证产品对安全和性能基本原则的符合性。临床评价的结果是临床评价报告，可提供给监管部门进行审评。临床评价报告对临床数据及其质量进行详细阐述，论证临床数据如何证明产品对安全和性能基本原则的符合性。临床评价需持续开展，产品上市后，注册申请人需对产品安全性、临床性能和/或有效性信息进行常规监测，并根据更新的信息，进行风险受益再评估。

临床评价的输入主要是来源于临床试验报告、临床文献和临床经验的临床数据。根据产品特征、适用范围、注册申请人宣称、警示及注意事项的充分性、临床使用经验的不同，论证产品对安全和性能基本原则符合性需要的临床数据和证据亦不相同。临床评价旨在证明，与患者受益相比，产品使用相关的风险可接受，且能较高程度地保护患者健康及安全。因此临床评价需与风险管理文件相互参照。

（四）临床证据

定义：与医疗器械相关的临床数据及其评价。

解释：临床证据是医疗器械技术文档的重要组成部分，与其他设计验证及确认文件、产品描述、说明书和标签、风险分析及生产信息共同论证产品对安全和性能基本原则的符合性。通过与技术文档相关内容相互参照，以对其进行合理解释。

注册申请人可根据现行法规的要求，提交临床证据以供监管部门审评。临床证据可用于支持产品上市，包括产品的适用范围以及对于产品安全性、临床性能和/或有效性的宣称。图 1 显示临床证据的需求如何推动数据生成以及临床评价的过程。

产品上市后，申报产品和/或同品种器械在临床实际使用中将产生新的安全性、临床性能和/或有效性信息，注册申请人需在产品全生命周期中进行周期性审核并更新临床证据。

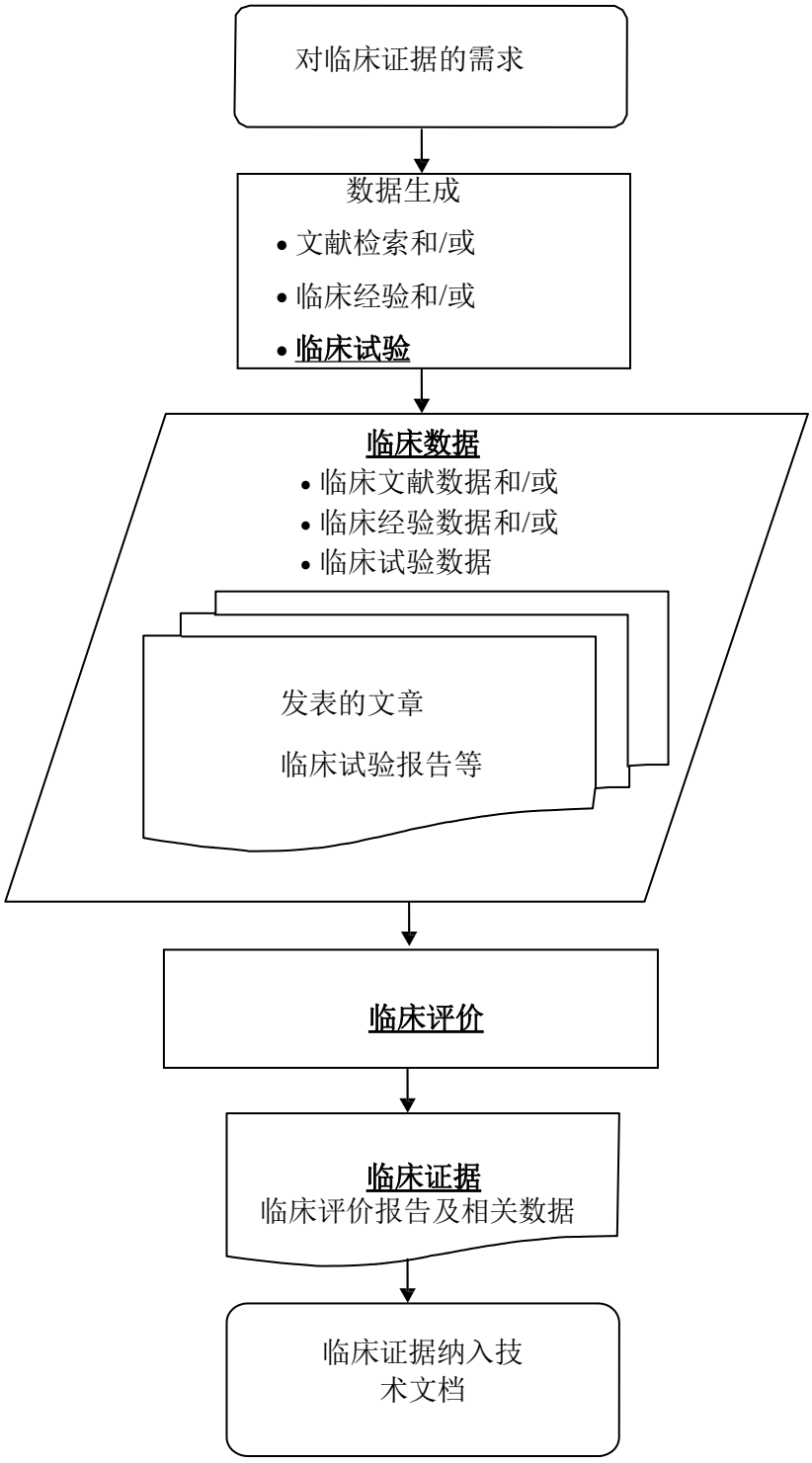


图 1 数据生成及临床评价过程概述

四、参考文献

[1] IMDRF GRRP WG/N47 FINAL: 2018*Essential Principles*

of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices

[2] IMDRF Registry WG/N33FINAL: 2016*Principles of International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools*

[3] GHTF SG1/ N78:2012*Principles of Conformity Assessment for Medical Devices.*

[4] ISO14155 2020*Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects — Good Clinical Practice.*

依据中国器审中心网站公开文本整理

第二部分 临床评价

一、前言

（一）临床评价的定义

本文件中提及的临床评价，指的是采用科学合理的方法对临床数据进行分析评价，以确认医疗器械在其适用范围下的安全性、临床性能和/或有效性的持续进行的活动。

（二）全生命周期临床评价

临床评价需持续开展，贯穿医疗器械全生命周期。在设计开发阶段，临床评价需确定上市前产品评价所需的临床数据，判断是否需要开展临床试验以及需要观察的临床终点。产品上市后，随着产品安全性、临床性能和/或有效性信息的不断更新，需周期性的进行临床评价。上述更新信息将作为风险管理的输入，可能引起风险评估、临床证据、说明书、标签和上市后活动的更改。

（三）临床评价的重要性

产品注册时，申请人应进行恰当的符合性评估，证明产品符合《医疗器械安全和性能基本原则》。申请人需证明，在适用范围下，产品已达到预期性能；与受益相比，已知以及可预见的风险已降至最低并可接受。对医疗器械安全性、临床性能和/或有效性的任何宣称均可得到适当证据的支持。

注册申请人需实施并维持上市后监测计划，对产品安全性、临床性能和/或有效性进行常规监测，并将其作为质量管理体系

的一部分。上市后监测的范围和性质应与产品及其适用范围相适应。注册申请人需使用上市后监测计划产生的数据（如不良事件报告、上市后临床试验、临床文献数据等）开展临床评价，周期性审核产品的安全性、临床性能和/或有效性以及风险受益评估，并更新临床证据。

持续开展临床评价使注册申请人可根据相关法规要求，对产品风险受益的重大变化，或者需对禁忌证、警告、预防措施或说明书等方面进行变更时，向监管机构申请变更注册、说明书更改告知等事项。

（四）临床评价的流程

1.识别需要临床数据支持的安全和性能基本原则；

2.识别与产品及其适用范围相关的可用的临床数据；

3.根据产品在适用范围下的安全性、临床性能和/或有效性的论证需要，评价临床数据的适宜性和贡献；

4.在上述流程的基础上，根据安全性、临床性能和/或有效性剩余问题的解决需要，产生新的临床数据；

5.汇总所有临床数据，得出产品安全性、临床性能和/或有效性的结论。

上述流程的结果应文件化，以形成临床评价报告。临床评价报告及作为其基础的临床数据将作为产品的临床证据。

注册申请人使用临床证据，以及其他设计验证和确认文件、器械描述、说明书和标签、风险分析以及生产信息，论证产品对安全和性能基本原则的符合性。上述信息和文件是医疗器械技术文档的一部分。

（五）临床评价的详细程度

为有效论证产品的安全性、临床性能和/或有效性，临床评价需全面、客观（同时考虑有利和不利数据）。然而，产品所用技术的类型、历史及其风险存在较大差异。许多产品通过渐进性创新而开发或改进，并非全新产品。此种产品通常可利用同品种器械安全性、临床性能和/或有效性的临床经验和文献报告作为其临床证据，从而降低了申报产品开展临床试验获取数据的需求。

临床评价的深度和广度需与产品的性质、适用范围以及风险相适应。因此，本指南将不提出临床评价的具体要求。如有针对特定产品的临床评价技术指导原则发布，则相应产品临床评价工作需遵循有关要求。

二、范围

本部分旨在指导注册申请人，如何开展临床评价并形成文件，并将其作为符合性评估的一部分。同时，本文件旨在指导监管机构，如何评估注册申请人提交的临床证据。

本部分包括临床评价的基本原则；如何识别有关的临床数据；如何评估和汇总临床数据；如何将临床评价文件化，以形成临床评价报告。

本部分是医疗器械临床评价通用指导原则体系的一部分，与《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则》等文件相互引用。

本部分适用于医疗器械，不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

三、临床评价的基本原则

（一）临床评价的范围

临床评价对申报产品适用范围下的上市前和上市后临床数据（包括安全性、临床性能和/或有效性数据）进行综合分析，包括申报产品的数据以及注册申请人选择的同品种医疗器械的数据。

评价必须对产品相关的临床宣称、说明书和标签中产品临床使用信息（特别是禁忌证、预防措施/警告）的充分性以及说明书的适宜性进行确认。

根据需从临床角度确认的安全和性能基本原则，确定临床评价范围，考虑因素包括：

1.需要特别关注的设计特征或者目标使用人群。

临床评价需涵盖可导致特别性能或安全关注的所有设计特征（例如含药器械、人源或动物源组分）、器械的适用范围及临床使用相关信息（例如目标人群和疾病、警告、禁忌证以及使用方法）以及注册申请人宣称的产品安全性、临床性能和/或有效性。临床评价范围的确定需依据风险管理文件，二者可相互参考。风险管理过程识别产品相关风险并对风险进行控制，临床评价需关注剩余风险的可接受性。

2.将同品种医疗器械的临床数据用于支持申报产品的安全性、临床性能和/或有效性。

本指导原则中提及的对比器械，指的是注册申请人选择的，

旨在将其临床数据用于支持申报产品临床评价的医疗器械。需从适用范围、技术特征、生物学特性等相关方面考虑对比器械的信息是否可用于申报产品的临床评价。

当对比器械的适用范围、技术和/或生物学特性与申报产品具有广泛相似性时，可将其视为同品种医疗器械。同品种医疗器械包括可比器械和等同器械两种情形。某些情形下，申报产品的适用范围与同品种医疗器械相同，技术特征和/或生物学特性与同品种医疗器械的相似程度使二者的安全性、临床性能和/或有效性不存在显著的临床差异，认为二者具有等同性。等同器械是同品种医疗器械的理想情形。当对比器械与申报产品不具有等同性，但二者在适用范围、技术特征和/或生物学特性具有广泛相似性时，可将对比器械视为可比器械。

注册申请人可通过同品种医疗器械的临床数据进行申报产品的全部或部分临床评价，但必须考虑差异性对产品安全性、临床性能和/或有效性产生的影响。

产品的适用范围包括适应证、适用人群、使用部位、疾病的阶段和严重程度等；技术特征包括产品设计、工作原理、技术参数、理化特性、关键性能要求等；生物学特性包括降解特征和生物学反应等。论证对比器械与申报产品是否具有广泛相似性（即注册申请人选择的对比器械是否为同品种医疗器械）的需考虑事项见附件 1，相应要求及需在临床评价报告中体现的内容见《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》，等同性论证的具体要求见《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》。注册申请人需对非临床支持性信息进行评估、总结并将其归入临床评

价报告，但是临床评价不对申报产品的技术特征和生物学特性进行全面评估。

3.用于临床评价的数据来源和数据类型。

注册申请人可利用本部分第四章中规定的一种或多种来源的数据。选择数据类型时，考虑因素包括产品设计、适用范围以及风险、产品技术的发展背景（新技术还是成熟技术）、成熟技术的临床使用。如果产品基于现有成熟技术且不改变适用范围时，最有可能通过同品种医疗器械的临床数据完成临床评价。基于无经验或经验极少的新技术或者现有技术扩展适用范围的高风险产品，更有可能要求提供临床试验数据。注册申请人需要考虑每种数据类型的优势和局限性。

（二）临床评价流程

确定评价范围后，临床评价包括三个阶段（见图 1）：

1.识别相关临床数据；

2.评估各数据集的适宜性和贡献；

3.分析各数据集，得出产品安全性、临床性能和/或有效性以及产品临床使用相关信息方面(如说明书和标签等)相关的结论。

上述阶段包含于在本文件不同章节。

临床评价的最后阶段，需起草临床评价报告，其与相关临床数据一起，形成临床证据。

若临床证据不足以论证产品对安全和性能基本原则的符合性，则注册申请人需要生成新的数据（例如开展临床试验、扩大文献检索的范围）。因此，临床评价过程可能重复以上流程。

（三）临床评价人员

临床评价由具备适当经验的人员开展。注册申请人需通过临床评价人员具有的专业水平以及经验，论述临床评价人员选择的合理性。

评价人员一般需具备以下知识：

1.产品技术及其使用；

2.研究方法（如临床试验设计和生物统计学）；

3.预期诊疗疾病的诊断和管理。

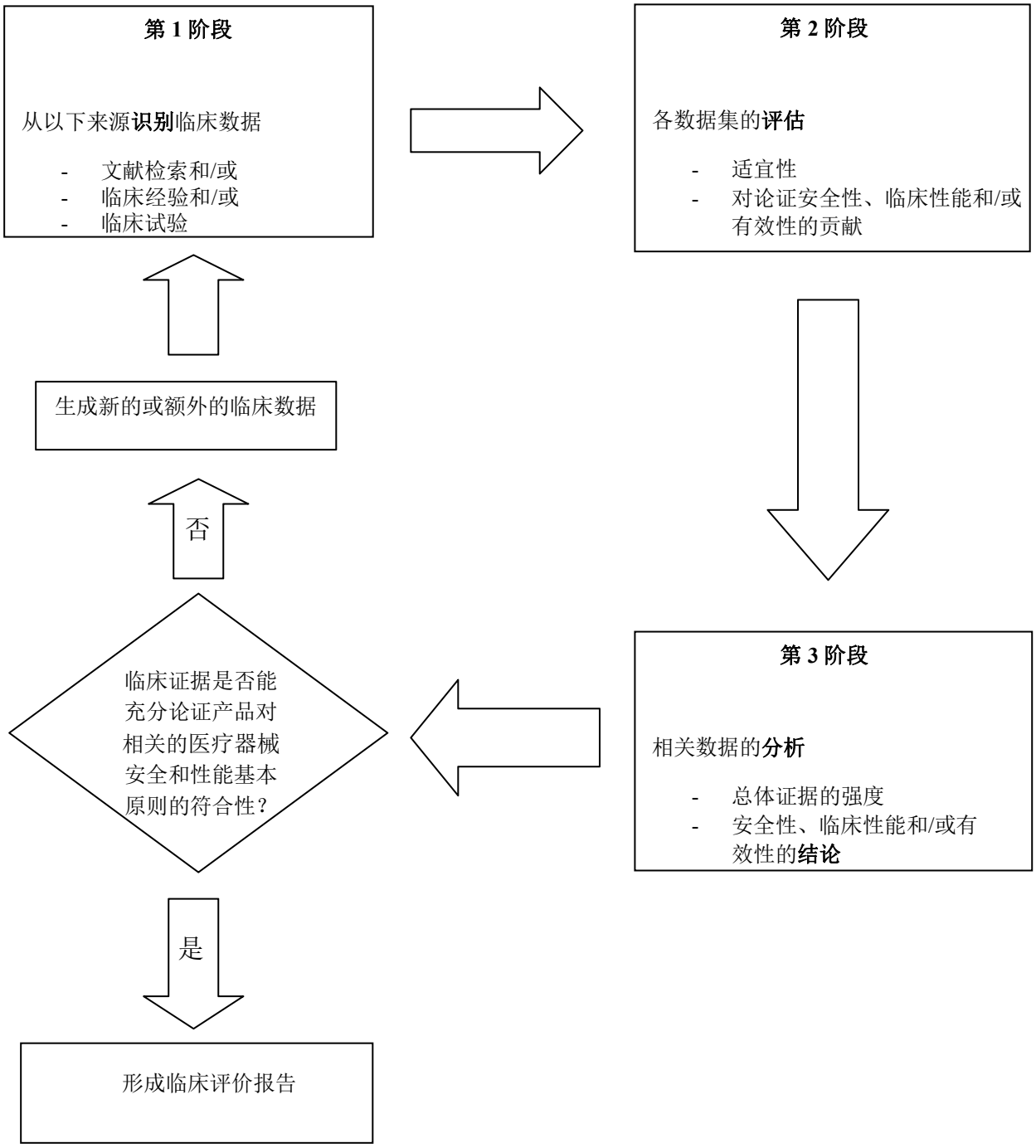

第 1 阶段
从以下来源**识别**临床数据
- 文献检索和/或
- 临床经验和/或
- 临床试验
第 2 阶段
各数据集的**评估**
- 适宜性
- 对论证安全性、临床性能和/或有效性的贡献
第 3 阶段
相关数据的**分析**
- 总体证据的强度
- 安全性、临床性能和/或有效性的**结论**
临床证据是否能充分论证产品对相关的医疗器械安全和性能基本原则的符合性？
否
生成新的或额外的临床数据
是
形成临床评价报告

图 2　临床评价的阶段

四、临床评价的数据/文件来源（第 1 阶段）

临床评价中使用的申报产品或同品种医疗器械的临床数据可能由注册申请人或第三方持有，或者可从科学文献中获取。注册申请人需识别与产品有关的数据，并决定临床评价所需要的数据类型和数量。

（一）临床文献数据

文献检索可用于识别非注册申请人持有、可论证产品安全性、临床性能和/或有效性的已发表临床数据。文献检索产生的数据可能直接与申报产品或同品种医疗器械相关，如由第三方实施的申报产品临床试验报告、不良事件报告等。

对于部分产品，文献检索产生的临床数据将构成临床证据的一部分。因此，在进行文献综述时，需在合理情形下进行全面检索。

对于已发表数据，需评估其对产品性能与安全性论证的贡献。由于试验设计或分析方面的不足，部分临床文献不适于论证产品的临床性能和/或有效性，可能可用于产品的安全性评估。

基于需解决的问题，构建检索策略并制定检索方案，以识别、选择、整理相关出版文献。在注册申请人确定的临床评价范围下，检索方案需由具备信息检索专业知识的人员制定并实施。信息检索专家的参与将有助于优化数据检索。

文献检索方案需包括数据来源以及选择理由、数据库检索策略、文献的入选标准以及其确定理由、多个文献中重复数据的解决策略。

文献检索结束后，需编制文献检索报告。文献检索报告中需

纳入文献检索方案的内容、注明方案偏离、呈现检索结果。文献检索报告记录的内容需确保检索方法可被严格评估，检索结果可被验证，检索可重现。附件 2 提供了文献检索报告的参考格式。附件 3 提供了文献检索报告中文献选择的参考方法。

临床评价人员需将以下文档用于临床评价过程，包括文献检索方案、文献检索报告以及相关文献，这些文档是临床证据以及医疗器械技术文档的组成部分。临床评价人员对临床文献支持产品适用范围的程度进行评估，是临床评价的重要步骤。

临床评价人员需审阅文献全文及其参考文献，以审核文献中使用的方法学（数据偏倚的潜在来源）、报告的结果、结论的有效性。文献摘要由于缺乏充分信息，可能难以对上述事项进行全面且独立的评价。

（二）临床经验数据

该类临床数据来源于除临床试验外的临床使用，与申报产品或同品种医疗器械相关，包括但不限于上市后监测报告、登记数据或者病历数据（可能包含未发表的长期安全性、临床性能和/或有效性数据）；不良事件数据库（由注册申请人或监管机构持有）；临床相关的纠正措施的详细信息（如召回、通告、风险警告等）。

与临床试验相比，临床经验数据是在更大量、多样性且复杂的人群中，更广泛且可能更缺乏经验的使用者中获取的真实世界经验[1]。这些数据有助于识别产品相关的罕见严重不良事件，提

[1]与临床经验相比，临床试验使用特定的入排准则创建同质人群，减少变异来源，增加试验器械与试验结局因果关系的置信度。基于专业知识和能力选择研究者，通常其接受的培训超过其他使用者。

供安全性、临床性能和/或有效性的长期信息（包括耐久性数据以及失效模式信息），阐明使用者“学习曲线”。基于成熟技术的低风险产品不会成为科学文献或者临床试验的对象，因此，临床经验数据是其有益的临床数据来源。

如果注册申请人使用临床经验数据，需确保数据中包含足够信息，以合理、客观地评价数据，就数据对申报产品安全性、临床性能和/或有效性的重要性得出结论。没有充分数据支持的临床经验报告不能使用。

本指导原则中提及的上市后监测报告由该产品的注册申请人编制，通常包括产品的上市情况（准予上市的国家以及开始供应的日期）、在报告期间采取的监管行为（例如召回、通告）、不良事件表格（特别是严重事件，按照与器械相关或者无关进行分类）以及不良事件发生率的估计。与产品使用相关的上市后不良事件数据通常更有意义，但是需要注意，不同国家之间的报告要求可能存在较大差异。对于某些产品，上市后监测报告的数据分析可能为其安全性、临床性能和/或有效性提供合理保证。

建议提供器械相关不良事件的汇总表，关注严重不良事件，基于产品作用方式，评述器械相关不良事件为预期/非预期不良事件。新识别的、在风险管理文件中未考虑到的危害应被解决，描述额外的风险降低措施（如设计变更、说明书和标签修改等）。

符合《真实世界数据用于医疗器械临床评价技术指导原则》等文件相关要求的登记数据可考虑用于临床评价。为支持监管目的，需对所用登记数据的质量进行谨慎评估。相关指导原则将提供利用国际登记系统开展器械全生命周期临床评价的方法原则，

以及如何使用登记系统产生的数据支持监管决策。

（三）通过临床试验产生的数据

本款内容适用于注册申请人按照适用法规，为进行符合性评估而专门开展的临床试验。应按照医疗器械临床试验质量管理相关文件，对临床试验进行设计、实施和报告。

对于注册申请人实施的临床试验，需将临床试验设计、伦理委员会和监管机构批准、实施、结果和结论相关的文档用于临床评价过程。这些文件可能包括临床试验方案，临床试验方案的修改及修改理由，各临床试验机构的伦理委员会意见（包括经过批准的知情同意书以及患者须知文件的样稿），病例报告表样稿、以及经研究者签名并注明日期的临床试验报告。

临床试验方案规定预期如何开展试验，包含关于试验设计的重要信息，如受试者的选择与分配、设盲（受试者与研究者的设盲）以及疗效的测量，上述信息可为确定产品性能时，进行偏倚评估的重要的信息来源。另外，临床试验方案还规定了受试者的随访、统计分析方法以及结果的记录方法，这些因素可影响性能与安全性结果的质量、完整性以及重要性。

另外，通过临床试验方案及其修正案、临床试验报告，临床评价人员需能够对以下情况进行评估：试验是否按照方案开展；如果出现方案偏离，该偏离对试验结果准确度的影响，以及偏离对产品安全性、临床性能和/或有效性推断的影响。

临床试验报告由研究者签字，以保证其准确反映临床试验的实施过程和结果。

开展临床评价时，需评估临床试验是否符合《赫尔辛基宣言》

规定的伦理原则以及适用的医疗器械临床试验质量管理相关文件。对于不符合上述要求的临床试验，不纳入临床评价，并在临床评价报告中明确不纳入的理由。

五、临床数据的评估（第 2 阶段）

进行临床数据评估，旨在了解数据的优点和局限性。对不同来源的数据进行评估，确定其对产品待解决问题的适宜性以及其对证明产品安全性、临床性能和/或有效性的贡献（包括关于安全性、临床性能和/或有效性的特定宣称）。

需对数据的质量以及其与申报产品的相关性（即数据应来自申报产品或者同品种医疗器械）进行评估。另外，数据需包含足够的信息，以使临床评价人员可进行合理、客观的评估，对数据在申报产品安全性、临床性能和/或有效性方面的贡献得出结论。

为确定每个数据子集对于产品安全性、临床性能和/或有效性论证的贡献，需开展进一步的评估。临床评价人员需审核数据产生及收集的方法，并评估观察到的性能或安全性结果多大程度上可视为器械干预的结果，还是由于混杂的影响（如疾病的自然进展、伴随治疗）或者由偏倚导致。临床评价人员还需评估临床数据的收集是否遵守适用的法规要求，以及临床数据是否适用于预期使用人群。附件 4 提供了境外临床数据可用性的考虑事项，具体要求参考《接受医疗器械境外临床试验技术指导原则》。

单一的、完全成熟的临床数据评估方法尚不存在。因此，临床评价人员需事先确定用于特定情形的恰当的评价标准，评价标准的使用需具有一致性。附件 5 提供了有助于建立评价标准的示例。

对于低风险产品以及技术成熟的产品，所提供的数据可为定性数据而非定量数据，因此评价标准也需相应调整。评价人员需说明评价标准的确定依据。

为对产品的安全性、临床性能和/或有效性进行分别分析，需对上述数据进行分类（虽然可能存在重叠）。如产品具有额外宣称，需根据产品特征及其适用范围，进行额外的分类。同时，还需根据数据的相对贡献，对其进行加权。附件 6 提供了数据评估方法举例。

六、临床数据的分析（第 3 阶段）

分析阶段需确定，经评估适用的临床数据集，是否可用于产品的风险/受益分析，产品安全性、临床性能和/或有效性的论证。

临床数据的分析方法包括定量分析和定性分析。鉴于目前多数产品为渐进性设计变更，对临床试验的需求有限，其临床评价将大量使用临床文献数据和临床经验数据，可能将使用定性分析方法（如描述性方法）。

使用评估阶段制定的评价标准，对证明产品安全性、临床性能和/或有效性的数据集进行评价。对数据集的结果进行研究，识别产品性能与风险在不同数据集之间的一致性。如不同数据集的结果相似，将增加产品安全性、临床性能和/或有效性的确定性。如不同数据集的结果不一致，需明确造成差异的原因。不管结果如何，临床评价需纳入所有数据集。

最后，临床评价人员需考虑，临床证据与其他设计验证和确认文件、器械描述、说明书和标签、风险分析以及生产信息进行综合分析时，能够确证：

（一）产品达到预期性能；

（二）产品未对患者或者使用者产生不适当的安全性问题；

（三）与患者受益相比，器械使用有关的风险可接受；

（四）符合安全和性能基本原则；

（五）是否需要开展上市后研究。

以下因素需予以考虑：使用产品的患者数量、患者随访的类型和适当性、不良事件的数量及严重性、对已识别的危害相关风险评估的充分性、诊断或治疗病症的严重性以及自然病程。还应考虑是否有可替代的诊断或治疗方式，以及当前的诊疗水平。

需对说明书和标签等文件进行审核，以确保其与临床数据一致，且已列明所有危害以及其他相关临床信息。

七、临床评价报告

临床评价结束后，应编制临床评价报告，包括评价范围和内容的概述；输入的临床数据；评估和分析过程；对产品安全性，临床性能和/或有效性的结论。

临床评价报告作为独立文件被监管机构审核，需包含足够的信息，包括：

（一）产品基于的技术、适用范围以及对器械安全性，临床性能和/或有效性的宣称；

（二）临床数据的性质和程度；

（三）已有信息（如临床数据）如何论证产品的安全性，临床性能和/或有效性。

临床评价报告需由临床评价人员签名并注明日期，并附有临床评价人员的被选择理由。

注册申请人可参考《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》的要求和格式，编写临床评价报告。需强调的是，临床评价报告的详细程度可视临床评价的范围而有所不同。例如，当注册申请人依据同品种医疗器械的临床数据完成临床评价时，如注册申请人持有同品种医疗器械的临床评价报告，可引用同品种医疗器械临床评价报告中的数据摘要与分析章节，同时同品种医疗器械的临床评价报告将成为申报产品临床证据的一部分。

八、定义[2]

不良事件：对患者/受试者、使用者或其他人员不利的医学事件。在临床试验中，不良事件是指在医疗器械临床试验过程中出现的不利的医学事件，无论是否与试验医疗器械相关。在临床经验中，不良事件包括可能与医疗器械有关的不利的医学事件。

临床性能：医疗器械实现其预期临床用途的能力。

对比器械：注册申请人选择的，旨在将其临床数据用于支持申报产品临床评价的医疗器械。

符合性评价：注册申请人按照监管机构的要求，对生成的证据及其过程进行系统性检查，以确定医疗器械符合安全和性能基本原则。

有效性：医疗器械在其适用范围内获得有临床意义的结果的能力。

适用范围：注册申请人在技术规范、说明书及相关信息中提供的，关于产品使用、过程或服务的客观目的。

公认标准：被认可的、依据其可推定产品符合特定的安全和

[2]仅适用于本指导原则。

性能基本原则的标准。

安全性：在适用范围内使用产品时，与受益相比，风险可接受。

严重不良事件：导致死亡或者健康状况严重恶化，包括致命的疾病或者伤害、身体结构或者身体功能的永久性缺陷、需要住院治疗或者延长住院时间、需要进行医疗以避免对身体结构或者身体功能造成永久性缺陷；导致胎儿窘迫、胎儿死亡或者先天性异常、先天缺损等的不良事件。

技术文档：证明产品对安全和性能基本原则符合性的文档化证据，通常为质量管理体系的输出。

九、参考文献

（一）IMDRF/GHTF 最终文件

[1] GHTF SG1/ N044:2008 *Role of Standards in the Assessment of Medical Devices*.

[2] GHTF SG1/ N071:2012 *Definition of the Terms 'Medical Device' and 'In Vitro Diagnostic （IVD） Medical Device*'.

[3] GHTF SG1/ N78:2012 *Principles of Conformity Assessment for Medical Devices*.

[4] IMDRF GRRP WG/N47 FINAL: 2018 *Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices*.

[5] IMDRF SaMD WG/N41:2017 *Software as a Medical Device （SaMD）: Clinical Evaluation.*

[6] IMDRF Registry WG/N33FINAL:2016 *Principles of*

International System of Registries Linked to Other Data Sources and Tools.

[7] IMDRF Registry WG/N42FINAL:2017 *Methodological Principles in the Use of International Medical Device Registry Data.*

[8] IMDRF Registry WG/N46 FINAL:2018*Tools for Assessing the Usability of Registries in Support of Regulatory Decision-Making.*

[9] GHTF SG1/N011R20:2008 *Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices （STED）.*

[10]IMDRF MDCE WG/ N55FINAL:2019 *Clinical Evidence – Key definitions and Concepts.*

（二）国际标准

[11] ISO 14155: 2020 *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice.*

[12] ISO 14971:2019 *Medical devices - Application of risk management to medical devices.*

附件：1.论证申报产品与对比器械广泛相似性的考虑事项

2.文献检索报告的参考格式

3.文献检索报告中文献选择方法

4.境外临床数据可用性的考虑事项

5.建立数据评价标准的考虑因素

6.参考评估方法

附件 1

论证申报产品与对比器械广泛相似性的考虑事项

论证申报产品与对比器械是否具有广泛相似性时可能的考虑事项举例如下。需提供总结性文档论述下列因素如何支持可比性论证。某些情况下，可能需开展额外的测试以确立可比性的程度。

一、适用范围:

适应证，包括产品预防、诊断、缓解、治疗或者监护的疾病或症状

疾病的严重程度和阶段

患者人群（如年龄、性别、生理学信息）

适用部位（人体部位、器官、产品接触的组织或体液）

接触类型（如黏膜接触/侵入/植入）

与人体接触的时间

使用环境（如医疗机构、家用）

预期使用者（如由专业医务人员/非专业人士）

重复使用，包括重复使用次数或持续时间

二、技术特征

设计（如尺寸和公差；各组件如何组合使用）

材料（如化学配方、添加剂、加工方法（如铸造）、状态（如结晶状态））

技术参数和特性，如理化特性（如能量强度和类型）、波长、孔隙率、粒径、黏度、纳米技术、比质量、原子夹杂（如氮碳共渗）、氧化性、抗拉强度和降解特征等

关键性能要求

工作原理

三、生物学特性

降解性能

生物学反应（如炎性反应，免疫反应，组织整合等）

附件 2

文献检索报告的参考格式

一、产品名称及型号规格

二、文献检索范围（与临床评价范围一致）

（一）方法

1.检索日期

2.文献检索人员姓名

3.文献检索覆盖的时间范围

4.文献来源及选择理由

（1）科学数据库–如中国期刊全文数据库、美国《医学索引》（MEDLINE）、荷兰《医学文摘》（EMBASE）

（2）系统综述数据库（如科克伦系统评价数据库（Cochrane Database of Systematic Reviews））

（3）临床试验注册中心（如科克伦临床对照试验中心注册数据库（CENTRAL））

包括来源数据库的选择理由，说明提高检出率的辅助策略（如检查文献的参考书目、人工检索文献等）

5.检索详细信息

（1）检索词（关键词、索引词）及其关系

（2）所用媒体，如线上、CD-ROM（包括发布日期和版本）

6.文献选择标准

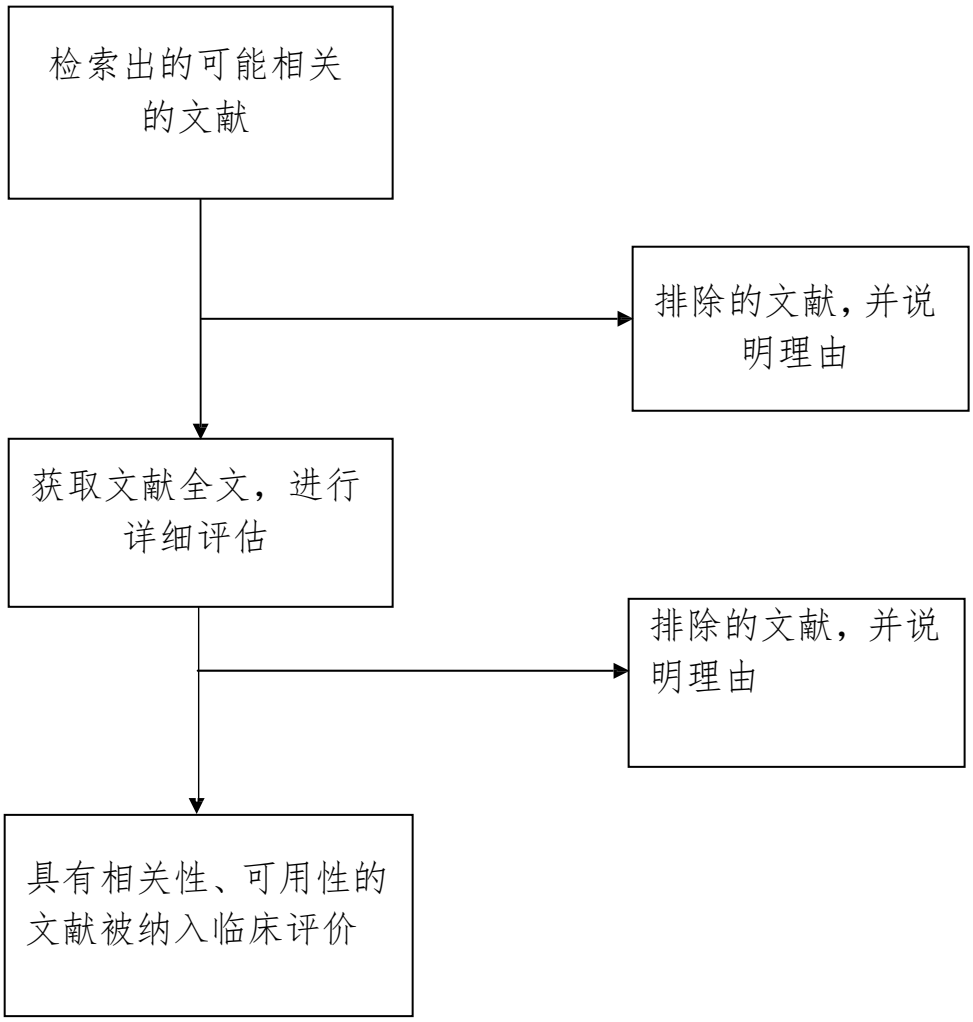
（二）结果

1.每个数据库中检索到的文献列表

2.文献选择过程（选择方法参见附件 3）

附件 3

文献检索报告中文献选择方法



附件 4

境外临床数据可用性的考虑事项

按照适用的临床试验质量管理规范（GCP）以及伦理要求开展临床试验时，产生的临床数据需考虑予以接受。临床数据的适用性取决于监管要求、内在和外在因素的差异性。

一、法规要求的差异

临床试验需遵守其所在监管区域的相关法规（如 GCP），需考虑到产品拟上市区域临床试验质量管理规范的适用要求。临床试验未能满足上述区域适用要求的部分，需予以解释和论证。

二、内在或外在因素

临床数据适用性相关的内在和外在因素包括：

内在因素：人类遗传学特征或人口学因素，包括种族、年龄、性别等方面。

外在因素：临床实践、社会环境、自然环境、文化因素、生活行为因素、罕见病或地方性疾病等。

需采取适当方法，对可能显著影响临床数据的因素进行控制，以减少变异性。如存在剩余的变异性，需进行合理论证。在某些情况下，可能需要额外的临床数据。

附件 5

建立数据评价标准的考虑因素

下列问题旨在帮助形成不同类型数据的数据评估标准，其并未完全涵盖所有试验类型或者可能的问题。

一、随机对照试验

受试者随机分入试验组或对照组，使用试验器械或对照器械（或其他干预措施），以比较试验组或对照组之间的结果和事件发生率。

有助于形成数据评估标准的问题包括：

1.是否规定入选及排除标准？

2.对照是什么？

3.分组是否真正随机？

4.是否进行了分配隐藏？

5.是否对预后风险因素的组间分布进行了充分说明？

6.上述因素的基线水平在组间是否具有可比性？

7.是否对结果评估者设盲？

8.是否对研究者设盲？

9.是否对受试者设盲？

10.是否所有随机分配的受试者都包括在分析之中？

11.是否对主要结果报告了点估计和变异指标？

二、队列研究

从使用以及未使用产品的各组中获取数据并对结果进行比

较。

有助于形成数据评估标准的问题包括：

1.受试者的选择是前瞻性的还是回顾性的？

2.是否明确了干预措施？

3.是否对受试者如何分组进行了充分说明？

4.是否对预后风险因素的组间分布进行了充分说明？

5.上述因素在组间是否具有可比性？

6.是否在试验设计或者分析中，对可能的混杂因素进行了充分的控制？

7.对结果的测量是否无偏倚？

8.随访时间是否足以观察试验结果？

9.随访的比例是多少？是否有数据从分析中被排除？

10.各组间退出率及退出原因是否相似？

三、病例对照研究

选择发生/未发生规定结果的研究对象，获取其是否使用产品的信息并进行比较。

有助于形成数据评估标准的问题包括：

1.是否对如何定义受试者以及如何分组进行了充分说明？

2.病例组的疾病状态是否经过可靠评估与确认？

3.对照组是否从源对象人群中随机选择？

4.是否对预后风险因素的组间分布进行了充分说明？

5.上述因素在组间是否具有可比性？

6.在试验设计或者分析中，是否对可能的混杂因素进行了充分的控制？

7.是否在盲态下以相同方式对两组的干预措施进行评估？

8.如何定义应答率？

9.两组间无应答率及其原因是否相同？

10.是否使用了适当的统计分析？

11.是否由于干预相关因素在病例和对照间的过度匹配而影响分析？

四、病例系列研究

产品用于一系列患者并报告了结果，未设立对照组。

有助于形成数据评估标准的问题包括：

1.病例系列是否为相关人群的代表性样本？

2.是否明确了入选及排除标准？

3.所有受试者是否在相似的疾病病程进入研究？

4.随访时间是否足以对重要事件进行观察？

5.是否对使用的技术进行了充分说明？

6.是否使用客观标准或在盲态下对结果进行评估？

7.如进行子系列间比较，是否对系列以及预后风险因素的分布进行了充分说明？

附件 6

参考评估方法

很多方法可用于临床数据的评估及权重分配。表 1、表 2 中给出了可能使用的评估标准举例，可按顺序使用这些标准，并为适用的数据集分配权重。表 1 列明的数据适宜性标准虽然适用于所有医疗器械，但实际使用的方法将根据产品的不同而有所不同。

临床评价人员需根据数据来源类型对数据集进行分类，系统考虑最有可能影响结果解读的因素（表格 2）。临床评价人员需在一定范围内确定哪一类问题对产品特征、研发历史以及预期临床使用更为重要。以下举例中使用的标准聚焦于较高风险产品可能关注的问题，如产品特征、结果评价方法、随访时间和完成情况以及结果的统计和临床意义等。

以下示例中，使用分配权重的方法来评估数据集对证明产品安全性、临床性能和/或有效性的贡献。当某一数据集拥有的一级分级越多时，其提供的证据的权重就越大，但并不建议将各类情形的相对权重相加构成总分。

表 1 适宜性评估标准举例

适宜性标准	说明	分级系统	
适当的产品	数据是否来源于申报产品？	D1	申报产品
		D2	同品种医疗器械(等同器械、可比器械)
		D3	其他产品
适当的适用范围	适用范围是否相同？	A1	相同
		A2	轻微偏离
		A3	重大偏离
适当的患者人群	数据来源的患者人群是否可代表预期使用人群（如年龄、性别等）和临床状况（包含疾病状态和严重度）？	P1	适用
		P2	有限
		P3	不同人群
可接受的报告/数据汇总	数据是否包含实施合理的、客观的评估所需要的足够信息？	R1	高质量
		R2	微小缺陷
		R3	信息不充分

表 2 数据贡献评估标准示例

数据贡献标准	说明	分级系统	
数据来源类型	试验设计是否适当？	T1	是
		T2	否
结果指标	报告的结果指标是否反映了医疗器械的预期性能？	O1	是
		O2	否
随访	随访期限是否足以评价治疗效果并识别并发症？	F1	是
		F2	否
统计意义	是否提供了数据的统计分析以及其是否适当？	S1	是
		S2	否
临床意义	观察到的使用效果是否具有临床意义？	C1	是
		C2	否

第三部分：临床试验

一、概述

（一）临床试验的定义

临床试验被定义为，为评价医疗器械的安全性、临床性能和/或有效性，在一例或多例受试者中开展的系统性的试验或研究。

（二）临床试验的目的

临床试验旨在评价产品在其适用范围或特定适应证下的安全性、临床性能和/或有效性。

（三）如何开展临床试验

《医疗器械临床试验质量管理规范》规定了开展临床试验的相关要求。临床试验必须考虑临床数据收集的科学原则以及围绕受试者使用的公认伦理标准。

二、范围

本部分旨在以下方面提供以下指导：

（一）何时需开展医疗器械临床试验，以论证产品对相关安全和性能基本原则的符合性；

（二）关于医疗器械临床试验的一般原则。

鉴于医疗器械及其风险的广泛多样性，本部分不为特定医疗器械的临床试验提供全面的指导。

本部分是医疗器械临床评价通用指导原则体系的一部分，与

《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》《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》等文件相互引用。

本文件适用于医疗器械，不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

三、是否需开展临床试验的一般原则

（一）何时需开展临床试验

当其他数据来源（如非临床测试、已有临床数据等）不能论证产品对于安全和性能基本原则的符合性时（包括安全性、临床性能和/或有效性，以及受益/风险比的可接受性）时，需要开展临床试验。开展临床试验时，获得的数据用于产品临床评价过程且为临床证据的一部分。

考虑是否需要开展临床试验时，需考虑对于特定产品在其适用范围下，是否存在需在临床试验中解决的安全性、临床性能和/或有效性的新问题。通常，此类问题更多见于高风险和/或新型医疗器械。

新技术要求的临床试验数据，对于成熟技术可能是不需要的。在没有识别出新的风险，且适用范围未改变的情形下，对于成熟技术，原则上，已有的临床数据（如已发表的文献、临床经验报告、上市后报告和不良事件数据等）可能已可充分确认其安全性、临床性能和/或有效性。

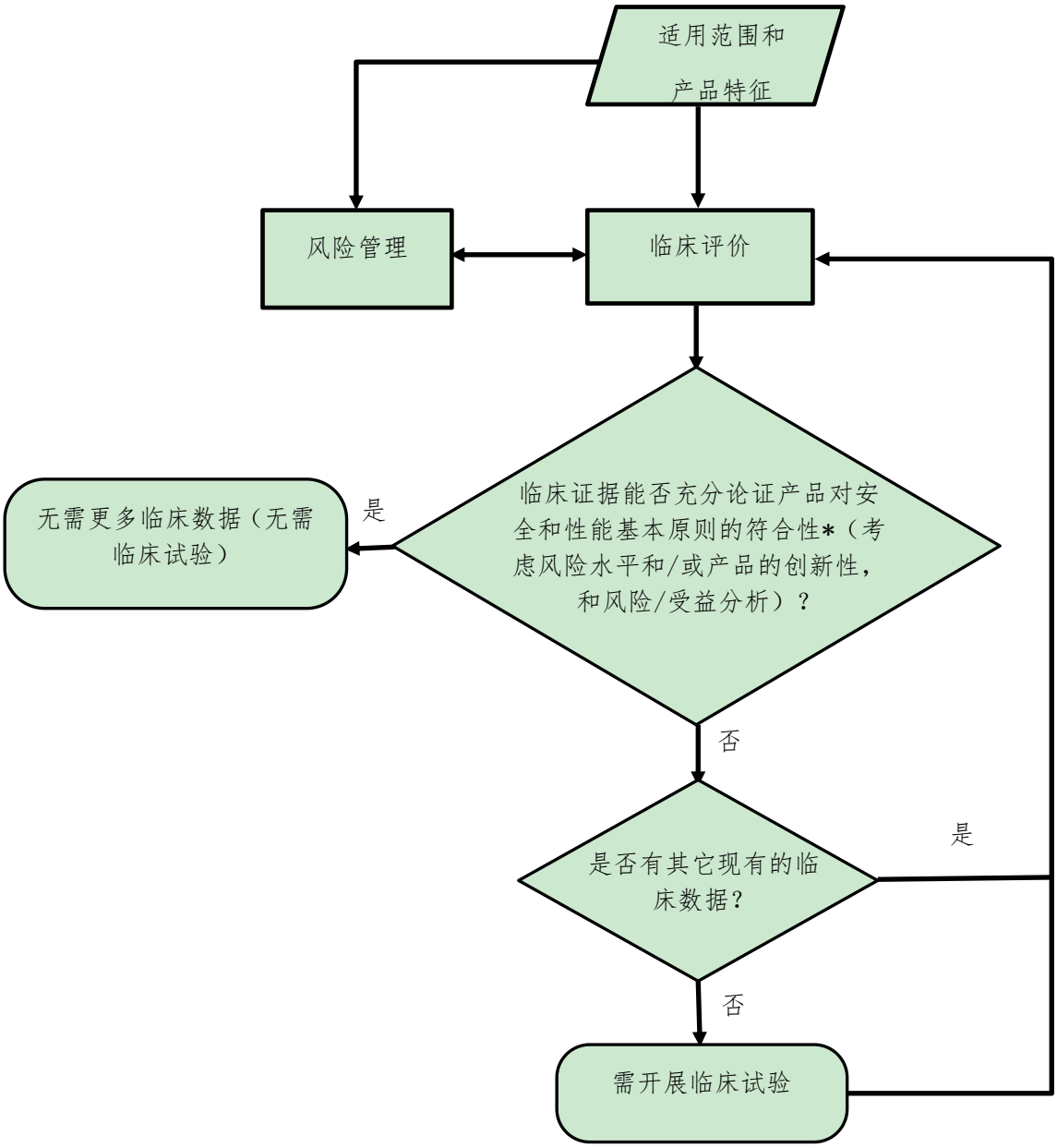
（二）是否需要开展临床试验的主要考虑因素

1.识别需临床数据支持的安全和性能基本原则（例如，特定的安全性、临床性能、受益/风险的可接受性）；

2.风险管理活动有助于识别需要的临床数据，以解决现有信息（如产品设计，临床前和材料/技术评价，相关标准的符合性，说明书和标签等）未能完全解决的剩余风险和临床性能方面的问题。

3.临床评价将论证哪些临床数据可通过文献检索、已完成的临床试验（包括在其他监管区域产生的临床数据）、临床经验或同品种医疗器械的临床数据提供；当数据不可获得或不足以论证产品对安全和性能基本原则的符合性时，哪些临床数据需从临床试验中产生。同品种医疗器械临床数据的可比性和充分性需仔细检查。

是否需要开展临床试验的主要考虑因素见图 1，具体要求可参考《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》。



*符合性能标准可能可充分论证产品对医疗器械安全和性能基本原则的符合性

图 3 是否需要开展临床试验的主要考虑因素

四、临床试验设计的一般原则

临床试验的开展基于临床评价过程的结果；遵循适当的风险

管理程序，以避免不合理的风险；遵守所有相关的法律和监管要求;进行适当的计划，实施，分析和报告；遵循适当的伦理原则。临床试验设计（包括试验目的和统计学考虑），旨在解决剩余风险和临床性能等方面的问题提供临床数据。可能影响数据要求的因素包括但不限于以下内容：产品类型和/或监管分类；新技术/相关经验；临床应用/适应证；产品与人体的接触方式（如表面接触、植入）；产品使用的固有风险（如与手术相关的风险）；说明书和标签中的相关信息；组成材料或成分；疾病过程（如严重程度）和正在接受治疗的人群；人口学、地理和文化方面的考虑（如年龄、种族、性别等）；产品失效的潜在影响；产品与人体接触时间；产品预期寿命；可用的替代治疗和现行的治疗标准；伦理考量。

（一）临床试验方案的考虑因素

试验方案中需要考虑的因素包括明确的试验目的、受试者及其他试验参与人员风险的最小化、不良事件的定义和报告、研究终点、适当的受试者人群、偏倚的最小化（如随机化、盲法、分配隐藏）、混杂因素的识别（如合并治疗、并发症）、选择适当的对照（如阳性对照、假手术、历史对照）、设计类型（如平行、交叉、队列研究）、比较类型（如优效、非劣效、等效）以及随访时间和监查等。

试验设计时，需基于科学合理的原则和方法，前瞻性地规定统计学要求。制定统计计划需考虑以下因素：临床相关终点、分析人群、统计显著性水平和把握度、样本量计算和依据、分析方法、潜在混杂因素的管理、多重控制和错误概率的调整、缺失数据（包括脱落数据）以及未使用数据和虚假数据的处理、偏离原

始统计分析计划的处理程序、考虑学习曲线问题（如适用）、中期分析的规定（如适用）、亚组分析的规定（如适用）。试验设计需确保其统计分析结果具有统计学意义及临床意义。临床试验设计的具体要求可参考《医疗器械临床试验设计技术指导原则》。

开展多区域临床试验，可促进医疗器械研发效率的提高，从而促进医疗器械尽快在全球多区域上市。多区域临床试验设计，需细致考虑可能影响试验结果的区域间差异。

（二）临床试验的实施

开展高质量临床试验，需符合《医疗器械临床试验质量管理规范》等法律法规，确保受试者保护、数据的真实性、完整性、可追溯性以及数据可被用于产品安全和性能基本原则的符合性论证。

（三）临床试验报告

临床试验报告需包括试验结果，其构成临床数据的一部分，纳入临床评价报告，以论证产品对安全和性能基本原则的符合性。

五、临床试验的伦理考虑

按照《赫尔辛基宣言》和《临床试验质量管理规范》的伦理原则，保护受试者权利、安全和福利，是临床试验应遵循的一般原则。

基于可生成新数据并回答当前知识体系尚未回答的、特定安全性、临床性能和/或有效性问题，做出开展临床试验的决定，在伦理上具有重要意义。保护受试者免于不必要或不适当的临床试验需与保护公众健康的需求相平衡，即需在确有需要时开展临床试验。然而，在任何情况下，都需注意确保通过科学及符合伦理的试验过程获得必要的数据，临床试验不应将受试者暴露于不

适当的风险。受试者的权利、安全和受益至关重要，适当的试验设计和实施是生成有意义的数据的基础。

六、定义[3]

终点：临床试验中提供安全性、临床性能和/或有效性证据的指标。

多区域临床试验：按照同一方案在一个以上区域开展的临床试验。

区域:某一地理区域、国家或监管区域。

监管区域:医疗器械监管要求相同的国家组成的区域。

剩余风险：实施风险控制措施后仍存在的风险。

风险管理:将管理政策、流程和实践系统应用于对风险的分析、评估、控制和监测。

七、参考文件

（一）IMDRF/GHTF 文件

[1] GHTF SG1/N011:2008 *Summary Technical Documentation for Demonstrating Conformity to the Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices （STED）.*

[2] GHTF SG1/N029:2005 *Information Document Concerning the Definition of the Term "Medical Device".*

[3] IMDRF GRRP WG/N47 FINAL:2018*Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices and IVD Medical Devices.*

[4] GHTF SG1/ N78:2012 *Principles of Conformity Assessment for Medical Devices.*

[3]仅适用于本指导原则。

[5] IMDRF/GRRP WG/N52 FINAL:2019 *Principles of Labeling for Medical Devices and IVD Medical Devices document when released.*

[6] IMDRF MDCE WG/N55FINAL:2019*Clinical Evidence – Key definitions and Concepts*

[7] IMDRF MDCE WG/N56FINAL:2019*Clinical Evaluation.*

（二）国际标准

[8] ISO 14155:2020 *Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice.*

[9] ISO 14971:2019 *Medical devices -Application of risk management to medical devices.*

（三）其他参考文献

[10] *World Medical Association – Declaration of Helsinki - Ethical principles for medical research involving human subjects.*

附件 2

医疗器械动物试验研究注册审查指导原则
第二部分：试验设计、实施质量保证

医疗器械安全性和有效性评价研究应采用科学、合理的评价方法，其中动物试验是重要手段之一，其属于产品设计开发中的重要研究，可为产品设计定型提供相应的证据支持；若需开展临床试验，可为医疗器械能否用于人体研究提供支持信息，降低临床试验受试者及使用者的风险以及为临床试验设计提供参考。

本指导原则为医疗器械动物试验研究技术审查指导原则系列中的第二部分，旨在进一步指导申请人在最小负担下更高质量地开展医疗器械动物试验研究。申请人宜参照《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第一部分：决策原则》以避免开展不必要的动物试验；当申请人决定开展动物试验时，可参考本指导原则开展研究方案设计、实施质量保证相关工作。

本指导原则是供申请人和技术审评人员使用的技术指导性文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供充分的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

一、适用范围

本指导原则适用于医疗器械产品相关的动物试验设计与实施，不适用于在非活体动物、离体组织或器官上进行的研究。

本指导原则不替代GB/T 16886系列标准等医疗器械生物学评价相关的技术文件。如通过动物试验方式评价医疗器械的生物相容性，亦应符合GB/T 16886系列标准等生物学评价相关技术文件。

如有针对特定产品的指导原则发布，则遵循相应产品的指导原则。

本指导原则不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

二、研究方案设计

医疗器械动物试验是根据试验目的，选用符合试验要求的动物，在预先设计研究方案规定下，进行产品可行性和/或安全性和/或有效性研究，观察、记录动物的反应过程及结果，以确认医疗器械对生命活动的作用与影响。动物试验获得的可行性、安全性和有效性数据宜考虑重复性（Repeatability）及再现性（Reproducibility）。

研究方案设计时，宜遵循“替代、减少、优化（3R，Replacement, Reduction and Refinement）”原则，并综合科学、伦理、经济等方面因素进行考虑。在研究方案设计之前宜结合医疗器械预期受益及风险，汇总并分析已有的动物试验资料，包括文献资料、同类产品的动物试验证据等信息。

良好的动物试验设计既能够保证采用尽可能少的动物进行

科学的数据分析，又能够科学、合理地评价医疗器械产品可行性、安全性和有效性。申请人宜结合产品的作用机理、工作原理、设计特征等方面进行研究方案设计。

适宜的预试验有助于优化试验设计。已有证据表明试验方法或操作等对研究结果有显著影响如学习曲线效应，在安全性和有效性研究前宜进行预试验。

申请人应提出明确的试验目的（即拟解决的问题），并根据试验目的由具有相应专业知识和实践经验的人员制定科学、合理的研究方案。

研究方案中所有试验方法或操作步骤均宜通过相关操作规范等文件进行详细规定，如出现与研究方案和/或试验方法或操作步骤的偏离，应对偏离内容进行详细说明并分析该偏离对研究结果的影响。

若产品采用新的作用机理、工作原理、设计、主要材料/配方、应用方法（如手术操作），增加新的适用范围、改进某方面性能等，宜针对产品创新点/变化引入的相关新增风险，结合预期用途进行研究方案设计。

（一）试验目的

动物试验研究根据目的一般分为可行性研究、安全性研究和有效性研究，但有时不能严格划分界限，在一项动物试验中可同时对产品的可行性、有效性、安全性进行评价。

1.可行性研究

可行性研究是指在产品设计开发阶段进行的，对产品作用机

依据中国器审中心网站公开文本整理

理、工作原理、设计、可操作性、功能性、初步安全性等方面进行确认，或识别新的非预期风险的研究。

可行性研究可用于评估动物试验中不同研究指标的结果变异性，为安全性和有效性研究的试验设计要素如动物数量等提供设计依据。

对于部分产品如创新性医疗器械，申请人可通过可行性研究识别产品设计方面引入的新增风险，开展相应的风险管理活动，对产品进行完善和改进。

申请人可提供可行性动物试验研究证据，作为产品设计依据的支持性资料。可行性研究并不是必须开展的，对于某些具有较多研究背景信息支持的医疗器械，可直接开展安全性和有效性研究。

2.安全性研究

医疗器械安全性研究一般是动物试验的主要研究目的，评价设计定型产品在实现功能时对机体安全性的影响，可包括短期（如评估操作安全性的即刻研究）、中/长期（如根据植入物降解周期）的安全性试验。

适用时，申请人宜提供安全性动物试验研究资料，作为评价产品安全性的支持性资料。

3.有效性研究

尽管动物与人体之间在有效性评价方面可能存在一定差异，但有些情况下，设计合理的动物试验可支持产品的有效性。如可吸收防粘连医疗器械的防粘连性能评价，组织修复材料引导组织

再生和重塑的有效性评价，多孔涂层关节类产品或3D打印多孔结构产品的骨结合效果评价等。

采用动物试验评估产品的有效性，必要时预先对动物和评价指标等与人体的相关性进行分析，如利用已有文献信息、数据库信息、前代产品的动物试验研究资料等。

适用时，申请人宜提供有效性动物试验研究资料，作为评价产品有效性的支持性资料。

（二）受试器械和对照

1.受试器械

申请人应在研究方案中对使用的受试器械进行详细描述，包括名称、结构及组成（含配合使用的附件、产品图示）、型号规格、批号、保存期限、保存条件、单个动物使用数量、使用频次（如适用）、是否重复使用等信息。

动物试验研究过程中，如发生产品设计更改，申请人应详细地描述变化内容，同时分析变化情况对于动物试验过程、试验结果及结论的影响。必要时重新设计、实施动物试验。

在可行性研究中，可采用设计未定型产品作为受试器械，但最终评价产品安全性、有效性动物试验研究中，受试器械一般应为设计定型的终产品。

动物试验中受试器械应当能够代表注册单元内其他产品的安全性和有效性。

如由于动物解剖结构等因素影响，未使用终产品时，需提供合理性分析，确认未对试验结果及结论产生影响。

依据中国器审中心网站公开文本整理

动物试验中受试器械的操作方法，宜同预期的临床操作方法一致。如采用不同的操作方法，应确认未对试验结果及结论产生影响。

2.对照

申请人宜对是否设立对照组进行分析论证。

若需设立对照组，可根据评价指标特点等选择对照器械和/或对照材料等。宜优先选择已上市的同类器械作为对照，若选择非境内已上市产品，需提供其可作为对照器械的合理理由和证据。

适当时，动物试验中可设立其他适宜对照组，如其他干预手段。

（三）实验用动物

实验用动物的选择对于医疗器械可行性、安全性和有效性评价至关重要。建议优先选择实验动物。

在实验用动物选择时，建议综合考虑以下方面（包括但不限于）：

1.动物试验目的

实验动物通常包括常规实验动物、自发突变实验动物和基因工程实验动物等；实验动物种类可包括啮齿类动物如大鼠和小鼠、非人类灵长类动物如猕猴，其他哺乳动物如兔、犬、猪等，申请人宜根据不同的试验目的选择适宜的实验动物。

如钙磷硅类骨填充材料，在研究其在缺损处的成骨效果时，需考虑动物骨骼自身修复能力对试验结果的影响，为了更好地完

成该动物试验的研究目的，应选择骨骼发育成熟的动物。

如对于生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架产品，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，可选择小型动物（如兔）来开展研究。产品设计定型后的动物试验研究可采用猪作为实验用动物。

2.宜选用标准化的实验动物

标准化的实验动物主要是指对其携带的微生物实行控制，遗传背景明确或者来源清楚且符合相关标准的动物。在医疗器械动物试验研究中，宜尽量选用该类实验动物，如使用尚无标准的实验用动物，应说明选择理由，并分析对试验结果的影响。

3.与人体的相似性、

宜优先考虑结构（如解剖结构、尺寸）、功能、代谢及疾病特点、生物应答等方面与人体的相似性以及对试验结果的影响，动物与人体相似性越高，则动物试验可行性、安全性和有效性分析结果外推至人体水平时，支持的证据水平越高。

不同的动物种属及品种/品系可能具有不同的解剖结构和生理特点，导致生物应答等方面各不相同，因此申请人宜根据试验目的选择适宜种属和品种/品系的动物进行动物试验。

如对于腹腔内置疝修补补片，考虑动物与人体在腹壁解剖结构、新生腹膜化程度等方面的可比性因素，宜选择小型猪、比格犬进行动物试验研究。

如对于体外除颤动物试验，因考虑到猪的心脏在解剖学、组织病理学、血流动力学和心肌侧枝循环分布等方面与人类最为相

依据中国器审中心网站公开文本整理

似，宜选择健康的猪进行体外除颤动物试验研究。

4.评价指标敏感性

选择实验用动物时，宜充分考虑动物与评价指标之间的敏感性关系。如生物型人工心脏瓣膜产品，在钙化水平研究的动物试验中，宜选择低龄动物作为钙化水平研究的实验用动物。

5.动物基本要素

动物性别、规格（年龄、体重）、健康和疾病状态、病原体感染情况等均可能会对动物试验结果和结论造成影响，因此实验用动物选择时宜充分考虑上述因素。

如对于体外除颤设备的动物试验，成人用医疗器械动物试验研究中猪的体重需在30kg～80kg之间，小儿用医疗器械动物试验研究中猪的体重需在4kg～25kg之间。

6.疾病模型的建立

动物试验中宜建立合适的动物疾病模型用于研究，如未建立疾病模型需提供合理的论证。

如通过动物试验评价硬脑膜修补材料的修补效果时，需根据预期用途建立硬脑膜缺损模型。

如对于体外除颤动物试验，宜建立实验用猪的诱发心室颤模型。

7.其他

实验用动物选择时还需考虑环境、营养、动物作息、麻醉方法、手术技巧方法、疾病模型制备方法等因素对试验结论造成的影响。

（四）动物数量

在产品设计研发早期的可行性研究中，由于缺乏较成熟的经验，动物数量可能是预估的，但获得的数据可以为安全性和有效性研究的动物数量提供设计依据。

产品设计定型后开展的安全性和有效性研究，一般可结合明确的研究目的、相应的研究假设（如适用）、文献信息、同类产品经验、可行性研究或预试验结果等方面预估动物数量。虽然可直接采用统计学原则估算样本量，但也可能使动物试验所需的动物数量较多。建议动物数量宜充分保证试验结果具有可靠性，且符合3R原则，可不采用统计学方法来估算数量。若在相同试验条件下，动物个体之间呈现出的评价结果具有较大的变异性，需分析变异性原因，如操作方法、产品质量等，适当时宜增加动物数量来获得更加科学和客观的结论。

动物试验如有多个观察时间点，每一观察点的动物数量均应保证试验结果具有可靠性。建议预估动物数量时，考虑因各种原因导致动物过早死亡的情况。

适当时，可在同一只动物多个组织部位使用器械。

（五）观察时间

动物试验的观察时间宜根据试验目的、产品特点、评价指标来进行设定，同时宜参考同类产品的研究情况。动物试验按照观察时间长短可划分为急性研究和慢性研究，急性研究一般是术后即刻/短期观察的研究；慢性研究一般是术后中/长期观察的研究。申请人宜根据医疗器械产品的作用机理、已有的背景信息等资料

依据中国器审中心网站公开文本整理

确定开展哪种类型的动物试验研究。

在动物试验中宜设置足够的、不同的观察时间点，观察特定时间点的评价指标，评估产品对动物的影响。在研究方案中宜充分说明不同观察时间点设置的合理性，一般可包括术前、术中、术后即刻、术后短期、术后中/长期等。

观察时间点的设置宜考虑医疗器械产品工作原理、预期与人体接触方式和时间、达到生物应答稳态所需时间等方面因素影响。如对于产品腹腔一侧为不可吸收材料的腹腔内置疝修补补片产品，观察时间点宜选择至少28天；对于产品腹腔侧为可吸收材料的产品，宜根据产品预期完全降解或生物应答稳态的时间确定观察时间点。不同评价指标的观察频次可能不同。

当动物试验持续时间较长如生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架，申请人结合已有动物试验结果能够充分说明产品的初步安全性和可行性时，可考虑开展人体临床试验，在开展临床试验的同时需继续完成动物试验。

（六）评价指标

研究方案中需预设评价指标，并在预设的观察时间点对评价指标进行观察。

研究方案中需明确评价指标的具体评价方法如影像学、大体解剖、组织病理学、性能测试等；需明确具体评价指标的观察时间点和频次。评价指标宜有科学、客观的评价标准。

动物试验研究中，宜对任何安全性事件/异常进行记录和分析。

如果发生动物死亡，应详细分析死亡的原因，分析同器械相关性。

三、实施与质量保证

申请人负责发起、申请、组织、监查动物试验，并对动物试验的动物福利伦理、真实性和科学性负责，申请人应保证试验数据完整、真实、可靠、可追溯，结果可信。

应建立相应的动物试验研究质量管理体系，并维护体系保持有效运行，必要时接受监管部门检查。

动物试验通用要求可参考相关国家标准（如GB/T 35823）。

本指导原则仅对动物试验实施与质量保证基本要素进行了建议。

（一）动物试验的实施

医疗器械动物试验应制定试验题目或代号，并在相关的质量管理体系文件及试验记录中统一使用该试验题目或代号。试验中所采集的各种样本均应标注题目或代号、样本编号和采集日期。

应确保动物试验实施全过程中的动物福利保护，动物在试验期间出现健康、疾病等问题时，应及时处理并评估对试验结果的影响。研究方案实施前需经动物伦理委员会批准。

研究方案的主要内容宜包括但不限于：

1.动物试验题目或代号；

2.所有参与研究的研究机构/单位和申请人的名称、地址及联系方式；动物生产和/或使用许可证号（如适用）；

3.动物试验项目负责人和参加试验的主要人员姓名和职责；

依据中国器审中心网站公开文本整理

如存在多场所研究的情况下，应当明确负责各部分试验工作的研究场所、主要研究者姓名及其所承担的工作内容；

4.动物试验研究依据的试验标准、指导原则或者文献等；

5.动物试验目的和背景信息（包括产品更改信息）；

6.受试器械和对照描述，如名称、缩写名、代号、型号规格、批号、保存期限、保存条件。提供受试器械、对照、型号规格选择的合理性说明等。未设立对照的合理性说明（如适用）；

7.实验用药物和配用器械的相关信息，如药物名称和剂量、配用器械名称和型号规格等；

8.实验用动物的种属和品种/品系、性别、规格、来源、动物等级（如适用）、分组方法和识别方法、健康状况等信息；

9.受试器械和对照的使用方法、剂量（如适用）和频次；

10.动物试验评价指标以及检测方法、频次及持续时间；

11.数据统计处理方法；

12.方案偏离处理方法；

13.档案的保存时间和地点。

应严格按照研究方案和相应的操作规范文件，记录试验产生的所有数据，并保证数据记录及时、直接、准确、清晰和不易消除。试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。

宜建立受试器械和对照接收、保管、使用记录、处理文件，

保证样品使用具有可追溯性。

动物试验实施过程中发生的任何偏离试验研究方案和操作规程的情况，都应当及时记录并报告项目负责人，在多场所研究的情况下还应报告给负责相关试验的主要研究者。项目负责人或者主要研究者应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。

医疗器械动物试验总结报告应有质量保证审查，由项目负责人签字批准。总结报告需签章。

动物试验研究总结报告主要内容宜包括但不限于：

1.动物试验题目和代号；

2.所有参与研究的研究机构/单位和申请人的名称、地址和联系方式；动物生产和/或使用许可证号（如适用）；

3.动物试验项目负责人和参加试验的主要人员姓名和职责；如存在多场所研究的情况下，应当明确负责各部分试验工作的研究场所、主要研究者姓名及其所承担的工作内容；

4.动物试验研究依据的试验标准、指导原则或者文献；

5.动物试验目的和背景信息（包括产品更改信息）；

6.受试器械和对照（如适用）描述，如名称、缩写名、代号、型号规格、批号等；

7.实验用药物和配用器械的相关信息，如药物名称和剂量、配用器械名称和型号规格等;

8.实验用动物的种属和品种/品系、性别、规格、来源、动物合格证或检疫合格证明等同类文件（如适用）、动物等级（如适

依据中国器审中心网站公开文本整理

用）、分组方法和识别方法、健康状况等信息；

9.受试器械和对照的使用方法、剂量（如适用）和频次；

10.动物试验评价指标以及检测方法、频次及持续时间；

11.动物试验测量/观察获得的个体数据及统计数据；分析数据所采用的统计方法；组织病理观察需同时提供彩色病理照片；

12.结果和结论；

13.方案偏离及所有影响研究数据可靠性的情况分析如剔除数据；对异常/非预期安全性事件进行分析如死亡；

14.质量保证声明；

15.项目负责人签署的、陈述研究符合性声明；

16.档案的保存地点。

（二）动物试验的质量保证

应按照已建立的质量管理体系要求，配备足够的质量保证人员负责质量保证工作，并确保质量保证工作的独立性。质量保证人员不能参与具体试验项目的实施，或者承担可能影响其质量保证工作独立性的其他工作。应当制定书面的质量保证计划，并指定执行人员，以确保研究机构/单位的研究工作符合性。

宜对质量保证活动制定相应的操作规程，包括运行、质量保证计划及检查计划的制定、实施、记录和报告，以及相关资料的归档保存等。

动物试验项目实施过程中，质量保证人员应对试验过程的关键阶段进行检查和记录。对于检查中所发现的问题，应及时向项目负责人和机构负责人报告，并对纠正措施进行审核。质量保证

检查应当有过程记录和报告，必要时应当提交监管部门检查。

质量保证人员需对动物试验项目进行审核并出具质量保证声明，确认是否准确完整地描述了研究的方法、程序、结果，真实全面地反映研究的原始数据。质量保证声明需包含完整的研究识别信息、相关质量保证检查活动以及报告的日期和阶段。任何对已完成总结报告的修改或者补充应当重新进行审核并签署质量保证声明。质量保证人员在签署质量保证声明前，应当确认试验符合本指导原则的要求，遵照研究方案和操作规程执行，确认总结报告准确、可靠地反映原始数据。

四、术语

1.机构负责人：全面负责某一研究机构的组织和运行管理的人员。

2.项目负责人：全面负责组织实施动物试验研究中某项试验的人员。

3.主要研究者：在多场所研究中，代表项目负责人在分研究场所实施试验的人员。

4.多场所研究：在不同研究机构或者同一研究机构中不同场所内共同实施完成的研究项目。该类研究项目只有一个研究方案、项目负责人，形成一个总结报告，项目负责人和动物所处的研究机构或者场所为“主研究场所”，其他负责实施研究工作的研究机构或者场所为“分研究场所”。

5.偏离：非故意的或者由不可预见的因素导致的不符合研究方案或者操作规程要求的情况。

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.电子数据：任何以电子形式表现的文本、图表、数据、声音、图像等信息，由计算机化系统来完成其建立、修改、备份、维护、归档、检索或者分发的数据。

7.稽查轨迹：按照时间顺序对系统活动进行连续记录，该记录足以重建、回顾、检查系统活动的过程，以便于掌握可能影响最终结果的活动及操作环境的改变。

五、参考文献

[1]秦川,魏泓.实验动物学第二版[M].北京:人民卫生出版社,2015.

[2]《体外除颤产品注册技术指导原则》（2017年第6号通告）

[3]《钙磷/硅类骨填充材料注册技术审查指导原则》（2017年第14号通告）

[4]《冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则》（2018年第21号通告）

[5]《超声软组织切割止血系统技术审查指导原则》（2018年第37号通告）

[6]《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第一部分：决策原则》（2019年第18号通告）

[7]《腹腔内置疝修补补片动物实验技术审查指导原则》（2019年第18号通告）

[8]《药物非临床研究质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局令第34号）

[9]GB 12279-2008《心血管植入物人工心脏瓣膜》

[10]U.S. Food and Drug Administration. General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices[EB],2010.

[11]U.S. Food and Drug Administration. General Considerations for Animal Studies forCardiovascular Devices（Draft）[EB],2015.

[12]Munnelly A.et al.Biomaterial Calcification: Mechanisms and Prevention [M]. In: Eliaz N. （eds） Degradation of Implant Materials.Springer,2012.

[13]Office of Animal Care and Use. Guidelines for Endpoints in Animal Study Proposals[EB],2019.

[14] B Voelkl et al.Reproducibility of preclinical animal researchimproves with heterogeneity of study samples[J]. PLoS Biol,2018.

[15]Kilkenny C et al.Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research[J].PLoS Biol,2010.

[16] CR Hooijmans et al.A Gold Standard Publication Checklist to Improve the Quality of Animal Studies, to Fully Integrate the Three Rs, and to Make Systematic Reviews More Feasible[J].Altern Lab Anim,2010.

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

医疗器械动物试验研究注册审查指导原则
第一部分：决策原则（2021 年修订版）

医疗器械安全性和有效性评价研究应采用科学、合理的评价方法，其中动物试验是重要手段之一，其属于产品设计开发中的重要研究，可为产品设计定型提供相应的证据支持；若需开展临床试验，可为医疗器械能否用于人体研究提供支持，降低临床试验受试者及使用者的风险以及为临床试验设计提供参考。

但并不是所有医疗器械均需要通过动物试验验证产品安全性和有效性。为了对开展动物试验的必要性判定提供指导，减少动物试验研究数量，避免开展不必要的动物试验，特制订本指导原则。

本指导原则为医疗器械动物试验研究技术审查指导原则系列中的第一部分，为判定是否开展医疗器械动物试验的决策原则，关于动物试验设计等其他方面的内容请参见其他部分指导原则。

本指导原则是供申请人和技术审评人员使用的技术指导性文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供充分的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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地调整。

一、适用范围

本指导原则适用于决策医疗器械是否需在活体动物上进行在体试验，不包括在非活体动物、离体组织或器官上进行的研究。

以下情况可参考本指导原则：

（一）医疗器械申请人在设计开发阶段确定是否需要开展动物试验时；

（二）医疗器械监管机构在技术审评环节评价开展动物试验的必要性时。

本指导原则不替代GB/T 16886系列标准等医疗器械生物学评价相关的技术文件。如通过动物试验方式评价医疗器械的生物相容性，亦应符合GB/T 16886系列标准等生物学评价相关技术文件。

如有针对特定产品的指导原则发布，则遵循相应产品的指导原则。

本指导原则不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

医疗器械临床试验伦理审查时，可参考本指导原则中适用部分以评估临床前动物试验的必要性。

二、基本决策原则

在医疗器械设计开发阶段，决策是否开展动物试验时，建议考虑动物福利伦理原则及风险管理原则。

（一）动物福利伦理原则

申请人需遵循动物试验的“替代（Replacement）、减少（Reduction）和优化（Refinement）”原则，即3R原则。

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请人在决策是否开展动物试验前，需要特别考虑动物福利伦理，充分开展实验室研究，不宜采用动物试验替代实验室研究。

若有经过确认/验证的非活体研究、计算机模拟等方法，则优先采用上述方法以替代动物试验。

申请人宜充分利用已有的信息获取产品安全性、有效性和可行性的相关证据，如可利用已有的同类产品动物试验数据或通过与市售同类产品进行性能比对等方式验证产品的安全性、有效性和可行性。若相关证据充分，可免于动物试验。

（二）风险管理原则

申请人在医疗器械设计开发时应进行充分的风险管理活动。风险控制作为风险管理的重要部分，是将风险降低并维持在规定水平的过程。实施每一项风险控制措施后应对其有效性予以验证（其中包括确认活动）。实验室研究或动物试验等均是验证风险控制措施有效性的手段，申请人宜尽可能地通过前期研究（如实验室研究等）对已识别风险的控制措施有效性进行验证，只有在实验室研究不足时，才考虑通过动物试验开展进一步验证。动物试验资料可作为风险/受益分析时的支持性资料。

如需通过动物试验进行风险控制措施有效性的验证，则结合动物试验目的，一般从可行性、有效性、安全性三方面进行考虑：

1.可行性

可行性研究是指产品设计开发阶段进行的，对产品工作原理、作用机理、设计、可操作性、功能性、安全性等方面进行确认/验证，或识别新的非预期风险的研究，如生物可吸收支架平台材

料的筛选、经导管瓣膜置换装置的设计可行性、迭代设计更新的验证等。

2.有效性

尽管动物与人体之间，在部分医疗器械的有效性方面可能存在一定差异，但设计合理的动物试验可支持产品的有效性（包括性能和操作），如可吸收防粘连医疗器械的防粘连性能评价，组织修复材料引导组织重建的有效性评价，多孔涂层关节类产品或3D打印多孔结构产品的骨结合效果评价等。

3.安全性

申请人采取风险控制措施后，部分产品安全性可适当采用动物试验研究进行评价，如含药医疗器械中药物安全性范围研究，通过组织病理学等方式的毒理学评价、产品对生物体的损伤评价，动物源性材料的抗钙化性能，外科血管闭合设备的血管热损伤研究，防粘连器械与组织粘连相关并发症的评价等。

试验目的有时是不能严格划分界限的，因此一项动物试验可能同时对产品的可行性、有效性、安全性进行评价。

若产品采用新的作用机理、工作原理、设计、主要材料/配方、应用方法（如手术操作）、预期用途、增加新的适用范围、改进某方面性能等，申请人应针对产品创新点相关风险进行评估，并考虑通过动物试验对风险控制措施的有效性进行验证。

申请人可参考以下决策流程图进行是否开展动物试验的决策。

依据中国器审中心网站公开文本整理

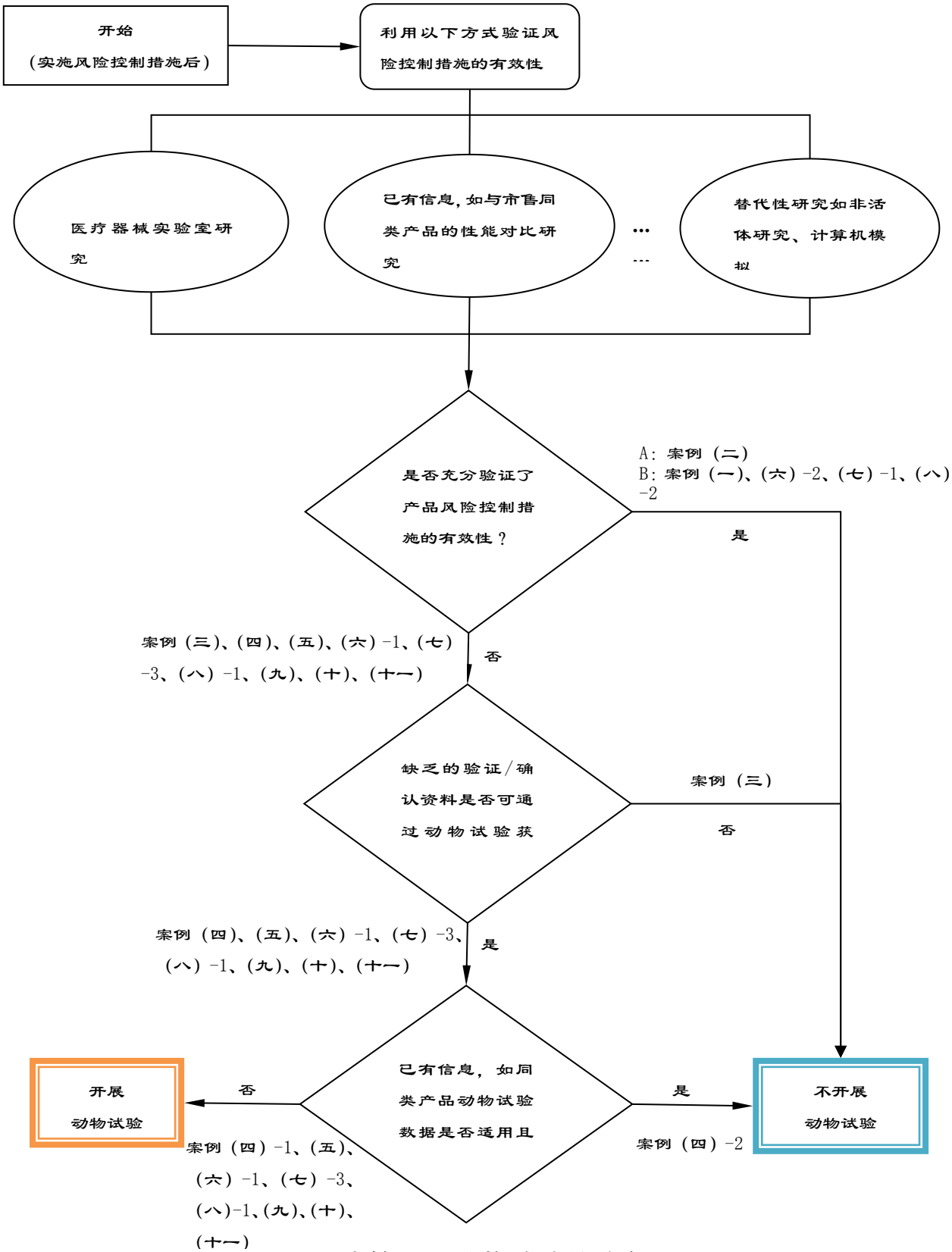


图 1 决策开展动物试验的流程图

三、是否开展动物试验的决策案例

附页列出了部分可能需要开展动物试验的产品示例，需要注意的是，在不同的具体情形下，根据决策原则对于同样的产品可能将得出不同的判定结果；另外，对于表中未列的医疗器械产品，在某些具体情形下也可能需要开展动物试验。建议申请人根据产品实际情况参照决策流程图予以判定。

为便于理解决策原则，本章节列举了以下实际案例。相关案例仅针对特定产品在具体情形下的决策判定，例如同一申请人在前代植入式心脏起搏器基础上对产品功能的改进或更新，再例如采用新材料制造的肠道吻合器等。

（一）多孔涂层生物型髋关节假体

多孔涂层生物型髋关节假体的主要风险包括产品骨结合效果欠佳或涂层剥落造成的假体固定失败等，通过动物试验可评价涂层的骨结合效果。如果通过涂层的成分表征、形貌及体视学数据（厚度、孔隙率、孔隙尺度等）、涂层机械性能评价（涂层与基体结合强度等）、涂层稳定性及耐腐蚀性能评价、生物相容性评价等研究证明其与已上市同类产品的涂层具有等同性，则无需通过动物试验来评估多孔涂层的骨结合效果和涂层的稳定性。

（二）心电图机

心电图机的主要风险之一是工作数据的不准确性，包括心电图自动测量的不准确性和心电图自动诊断的不准确性。可进行实验室研究，通过心电图标准数据库来验证心电图自动测量的准确性，可通过形态诊断用心电图数据库和节律诊断用心电图数据库来确认公开形态解释的准确性和公开节律诊断的准确性，无需开

依据中国器审中心网站公开文本整理

展动物试验。

（三）注射用交联透明质酸钠凝胶

交联透明质酸钠凝胶可用于面部注射以纠正鼻唇沟皱纹，纠正效果一般可达到6个月。鉴于通过动物试验无法考察人体面部皱纹的改善程度，故一般不采用动物试验数据支持该类产品的有效性，建议在人体临床评价资料中关注产品注射6个月时的鼻唇沟皱纹严重程度分级（如WSRS）较术前的改善程度等疗效评价指标。

（四）可吸收生物疝修补补片

本案例提及的可吸收生物疝修补补片用于修复腹壁疝及腹壁缺损，一般具有类似细胞外基质的微观结构。产品植入人体后，宿主细胞在材料中生长，最终重塑出的腹壁组织对缺损进行修补。

1.该类产品最主要的风险之一在于疝或腹壁缺损的复发，宜采取一系列风险控制措施确保产品组织重建的有效性，以降低疝复发的风险。对于该类产品，仅仅依靠常规的实验室研究并不能验证疝复发风险相关控制措施的有效性，宜考虑使用组织病理学等动物试验数据验证组织重建效果。

2.申请人在开展动物试验前可收集已有同类产品的动物试验资料或文献数据，并分析这些数据能否用于支持申报产品组织重建效果的评价，如现有资料充分则无需开展动物试验。

（五）体外除颤产品

体外除颤产品供不同的使用者和操作者在不同的预期使用环境下进行体外电复律治疗。

对于该类产品，常规的实验室研究并不能验证体外电复律技术风险相关控制措施的有效性，因此宜使用活体动物开展试验获得除颤研究数据进行验证。

（六）超声软组织切割止血系统

超声软组织切割止血系统用于软组织切割和血管闭合产品通过摩擦产生的热量导致组织凝固后被切开、封闭血管（本例子不包含3mm以上血管的切割和闭合功能的特殊要求）。

1.该产品主要风险包括产品设计不合理等原因可能造成的血管切割闭合不充分和组织热损伤等。仅依靠实验室研究无法充分验证这些风险的控制措施是否有效,需要通过急性动物试验观察产品的即刻的血管切割闭合情况和组织热损伤情况，需要通过慢性动物试验观察热损伤愈合情况和继发出血情况，进而验证风险控制措施的有效性。

2.若申请的产品包含多个类似设计的刀头，可在开展动物试验前通过体外爆破压力实验筛选出性能最差的刀头开展动物试验，以起到减免部分动物试验的目的。对于新增与已有刀头相似（设计类似、性能相近）的刀头，可使用体外爆破压力实验结果证明其与相似刀头的等同性，不再开展动物试验。

（七）植入式心脏起搏器

1.植入式心脏起搏器属于高风险植入器械，开展动物试验可以为产品设计定型提供相应的证据支持。若同一申请人在前代产品基础上进行植入式心脏起搏器的改进或更新，对于前代产品已验证的内容无需开展动物试验，必要时申请人仅针对改进或更新

依据中国器审中心网站公开文本整理

部分开展相应的动物试验。

2.患者在植入心脏起搏器后一般不能进行核磁共振检查（MRI），如果申请人设计开发了MRI兼容的植入式心脏起搏器，需要评估MRI环境对产品安全性及有效性带来的影响，进行MRI兼容性相关研究。MRI兼容性研究通常需要应用动物进行计算机建模验证MRI兼容的安全性与有效性，当验证过计算机建模的准确性后，对于同一申请人其他植入式心脏起搏器产品的MRI兼容性研究，可以不再重复进行动物试验。

3.无导线起搏器与传统的植入式心脏起搏器相比，采用了新的结构设计、手术操作方法，不需要植入传统的植入式心脏电极导线，申请人宜针对创新点相关风险进行评估，并对风险控制措施有效性进行验证或确认，申请人宜对无导线起搏器开展动物试验，验证产品安全性、有效性及可行性。

（八）药物洗脱支架

1.尽管药物洗脱支架产品所含药物如紫杉醇、雷帕霉素已作为药品具有较长的临床应用历史，但在器械中应用与其单独作为药品应用时具有较大差异，例如药物洗脱支架植入后，靶血管壁中的局部组织药物浓度会远远高于药品系统使用后的血药浓度，单纯作为药品使用的药代及毒理学研究资料并不足以支持其安全性，宜进一步通过动物试验开展靶血管、远端心肌等局部组织的毒理学安全性研究，获取必要的组织病理学数据等。对于两个含有相同药物的药物洗脱支架，若支架药物载体材料不同，临床应用时同样存在较大差异，例如药物成分从不同载体材料中释放、

吸收的速率不同，宜通过动物试验研究结合已有的文献数据资料来确认药物剂量密度及安全范围。

2.对于涂有可降解涂层的药物洗脱支架产品，其降解性能是载体聚合物材料筛选中一项重要因素。通过动物试验在体研究药物洗脱支架涂层的降解性能十分必要，但如果载体聚合物（例如聚乳酸-羟基乙酸共聚物，PLGA）的降解性能，可通过同类产品信息、文献数据信息、材料数据库信息、监管机构备案信息等获得支持，申请人无需对申报产品重新开展降解性能的动物试验。

（九）骨内固定用可降解金属螺钉

骨内固定用可降解金属螺钉，该类产品在骨愈合初期提供初始的稳定固定，待骨愈合后逐渐降解，避免二次手术取出。

该类产品主要风险包括降解周期与骨愈合周期不匹配造成内固定过早失效，以及降解产物对机体组织和器官带来的安全性问题等。对于该类产品，仅仅依靠常规的实验室研究并不能验证失效风险相关控制措施的有效性，需要通过适宜的动物模型的相应部位制备骨折或骨缺损模型，评价可降解金属产品在适宜的动物体内的降解性能和产品的安全性及有效性。具体试验项目可包含X光评价、血液中元素分析、组织病理分析、micro-CT分析、植入生物力学评价、周围骨组织分析等。

（十）吻合器

吻合器主要用于组织/脏器的切除、闭合。

1.用于实质脏器或血管切割/吻合的吻合器类产品，因常规的实验室研究并不能充分验证吻合器用于人体的操作性能和吻合

依据中国器审中心网站公开文本整理

性能，宜开展动物试验。

2.对于采用了新材料的肠道或皮肤吻合器类产品，若产品性能、吻合钉材质等与已上市产品存在差异性，仅依靠常规的实验室研究和现有数据不足以评价产品安全性和有效性，宜开展动物试验。另外，通过动物试验可确定产品临床相关参数（如组织厚度等），预测产品在人体中使用时可能出现的安全性问题。

（十一）可吸收外科防粘连产品

对于可吸收外科防粘连产品，应实现产品预期的防粘连功能。该功能宜在适当的活体动物模型上进行研究。动物试验中宜尽可能地体现手术方法、特定手术部位、粘连的类型、粘连的评价方式，以及拟在临床应用时的产品使用方法，并观察产品是否能有效降低粘连的发生率、广泛程度及严重程度等。另外，通过动物试验也可以更好地为临床研究方案设计提供参考。

四、参考资料

[1] General Considerations for Animal Studies for Medical Devices [EB].（Draft Guidance）

[2] EFS Guidance: Investigational Device Exemptions （IDEs） for Early Feasibility Medical Device Clinical studies, Including Certain First in Human （FIH） Studies[EB].

[3] Recommended Content and Format of Test Reports for Complete Non-Clinical Bench Performance Testing in Premarket Submissions [EB].（Draft Guidance）

[4] 《超声软组织切割止血系统技术审查指导原则》（2018

年第37号通告）

[5] 《腔镜用吻合器产品注册技术审查指导原则》（2017年第44号通告）

[6] 《腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品注册技术审查指导原则》（2016年第7号通告）

[7] 《冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则》（2018年第21号通告）

[8] 《体外除颤产品注册技术指导原则》（2017年第6号通告）

[9] 《腹腔内置疝修补补片动物实验技术审查指导原则》（2019年第18号通告）

[10] 《钙磷/硅类骨填充材料注册技术审查指导原则》（2017年第14号通告）

[11]《无源植入性医疗器械临床试验审批技术审查指导原则》（2018年第40号通告）

[12] YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

[13]ISO 14971:2007 Medical devices—Application of risk management to medical devices[S].

[14] “Non-Animal Approaches - The Way Forward”, European Commission Scientific Conference summary report, Mark Cronin, March 2017

[15] Directive 2010/63/EU of The European Parliament And of The Council on the protection of animals used for scientific

依据中国器审中心网站公开文本整理

purposes[EB]

五、起草单位：

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附页

可能开展动物试验的产品举例

产品举例	分类编号
超声软组织切割止血系统	01-01
双极血管闭合设备	01-03
可吸收结扎夹	02-06
吻合器（肠道吻合器、皮肤吻合器除外）	02-13
可吸收吻合钉	02-13
药物涂层球囊扩张导管	03-13
支架型取栓器械	03-13
体外除颤产品	08-03
植入式心脏起搏器	12-01
植入式心脏电极导线	12-01
植入式神经刺激器	12-02
人工耳蜗	12-03
植入式心室辅助装置	12-04
骨内固定用可降解金属螺钉	13-01
可吸收外科锚钉	13-02
骨填充材料	13-05
颅内动脉瘤血流导向装置	13-06
可吸收硬脑（脊）膜补片	13-06
胸主/腹主动脉覆膜支架	13-07
药物洗脱支架	13-07
人工血管	13-07
人工心脏瓣膜	13-07

依据中国器审中心网站公开文本整理

产品举例	分类编号
心脏瓣膜成形环	13-07
心脏封堵器	13-07
腹腔内置疝修补补片	13-09
可吸收外科补片	13-09
神经修复材料	13-10
可吸收外科止血材料	14-08
可吸收外科防粘连材料	14-08
粘合剂	14-08
粘堵剂	14-08
生物敷料	14-10
含壳聚糖敷料	14-10
含银敷料	14-10
脱细胞角膜植片	16-07
牙种植体	17-08
口腔修复膜	17-08

附件

免于临床试验的体外诊断试剂
临床评价技术指导原则

一、编制目的

对免于临床试验的体外诊断试剂，申请人应采用非临床试验的方式确认产品满足使用要求或者预期用途，包括将待评价试剂与境内已上市产品进行同品种方法学比对研究，证明待评价试剂与已上市产品实质等同；或采用待评价试剂与参考测量程序或诊断准确度标准进行比较研究的方式，考察待评价试剂与参考测量程序或诊断准确度标准的符合率/一致性。

本指导原则旨在为申请人对免于临床试验的体外诊断试剂临床评价提供技术指导，同时为药品监督管理部门对该部分资料的技术审评提供参考依据。

二、适用范围

本指导原则适用于列入免于临床试验体外诊断试剂目录（以下简称“目录”）产品的临床评价。

对免于临床试验的体外诊断试剂，申请人应提交申报产品与“目录”对应项目的对比资料，该资料应能证明申报产品与“目录”所述的产品具有等同性。

对免于临床试验的体外诊断试剂，申请人可依据本指导原则的要求进行临床评价，也可依据《体外诊断试剂临床试验技术指

依据中国器审中心网站公开文本整理

导原则》的要求进行临床试验。

三、基本原则

对免于临床试验的体外诊断试剂，申请人可将待评价试剂与境内已上市产品进行比对，证明待评价试剂与已上市产品实质等同，或与参考测量程序/诊断准确度标准检测结果具有良好的一致性。此处所述实质性等同，指预期用途相同，且具有相同的安全性与有效性。

申请人应采用最终定型的试剂进行临床评价。进行临床评价之前，应确定产品的基本性能，通常包括适用的样本类型、特异性、精密度、检出限和/或定量限、测量区间、阳性判断值、参考区间等，以便为待评价试剂进行临床评价提供依据。

如通过临床评价无法证明待评价试剂与境内已上市产品实质等同，或与参考测量程序/诊断准确度标准检测结果具有良好的一致性，应通过临床试验的方式对申报试剂进行评价。

四、具体要求

（一）同品种方法学比对研究

1.对比试剂的选择

免于临床试验的体外诊断试剂，如采用本指导原则所述方式进行方法学对比，应通过比对分析确定与待评价试剂相适宜的境内已上市产品作为对比试剂。

申请人应首先对待评价试剂与境内已上市产品的预期用途进行比对分析。预期用途是指体外诊断试剂的一般用途或功能，包括样本类型、被测物和适应证等。适应证是指体外诊断试剂诊

断、预防、预测、治疗监测或预后观察的疾病或状态，包括适用人群。如待评价试剂的预期用途在境内已上市产品的预期用途范畴内，则认为二者具有相同的预期用途。如待评价试剂与境内已上市产品的预期用途存在功能差异（如：分别用于辅助诊断和治疗监测）、适用人群差异（如：分别用于成人和儿童）等，则认为二者具有不同的预期用途。

预期用途相同时，申请人需继续对二者的基本原理、性能指标、阳性判断值、参考区间等进行比对分析。如存在差异，申请人还需进一步评估差异是否会对人体样本的检测性能产生明显差异。如二者间的差异不会对人体样本的检测性能产生明显影响，则认为具有可比性。如二者的基本原理（方法学）差异较大或性能指标差异较大等，应详述差异对人体样本的检测性能的影响。

综上，对比试剂需满足以下条件：

（1）境内已经取得上市许可；

（2）与待评价试剂具有相同的预期用途；

（3）对于定量试剂，对比试剂与待评价试剂的检测结果应具有相同的计量单位或二者之间的计量单位可相互转化；

（4）优先选择与待评价试剂检测结果偏差较小的试剂，不建议选择性能劣于待评价试剂的作为对比试剂。

2.试验地点

试验过程由申请人进行管理并负责试验数据的真实性、合规性及完整性。境外申请人如需进行中国境内开展的方法学比对研究，应通过其在中国的代理人在中国境内开展试验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请人也可以提交在境外完成的试验资料，资料内容应满足本指导原则的技术要求。申请人还应充分考虑流行病学差异、受试人群的差异、使用的环境与条件差异等对研究结果产生的可能影响。必要时，申请人应针对差异因素在我国境内进行补充研究。

3.试验人员

试验操作人员应为具有相应试验能力的专业技术人员，并熟悉待评价试剂和对比试剂的检测流程。

4.试验样本

应采用与预期用途声称样本类型一致的人体样本进行试验，样本背景信息应清晰，样本来源应可溯源。样本背景信息包括但不限于：样本来源、唯一且可追溯的编号、样本类型和其他与该检测相关的背景信息（如年龄、性别、干扰因素等）；对于试剂检测结果有明确疾病指向的产品，其纳入的样本所来源的病例应有明确的临床诊断信息。

样本采集方式及稳定性应符合待评价试剂和对比试剂说明书有关要求。原则上，应采用临床真实样本进行研究。当遇真实样本浓度无法覆盖检测范围时，应充分阐述无法获得的依据，酌情采用从类似病史患者获取的混合样本，一般而言，混合样本不应超过总样本量的20%。如特定的临床样本无法获得，可适当采用稀释或者经处理去除分析物获得低浓度样本、添加分析物获得高浓度样本等人工制备样本。人工制备样本应充分考虑样本的背景信息，基质效应等影响因素。

5.试验时间

试验应考虑到临床实际使用情况和日间精密度影响，在保证符合样本稳定性的条件下，设定合理的持续时间，如3～20天，应对所有样本进行编盲，采用待评价试剂和对比试剂分别进行随机检测，整个试验应有质量控制。

6.试验方法

试验方法可参考境内外有关方法学比对的技术指导文件，并重点关注以下内容。

6.1 定量产品

6.1.1 样本要求

应选择浓度覆盖线性/测量区间的预期适用人群样本和干扰样本进行研究。研究应纳入一定数量样本，一般不少于100例，并注意医学决定水平和测量区间内的各个浓度水平均应包含一定数量的样本。

试验前应预先设定可接受偏倚的限值，如比对研究试验结果无法达到预设标准，可适当扩大样本量进行评价。

如果待评价试剂与比对方法对不同人群亚组表现出不同的性能，则应对不同的人群亚组进行分层统计，每个人群应分别纳入至少100例样本。

如果待评价试剂对不同的人群具有不同的参考区间，则应对不同的人群进行分层统计，每个人群应分别纳入至少100例样本。注意：此处不包含已知的生理变化（如女性生理周期、性别、年龄等），产生的不同参考区间的情形。

申请人还应根据产品的预期用途，适用人群、临床适应证、

依据中国器审中心网站公开文本整理

不同亚群基因型分配、临床使用中的可接受标准等综合情况充分考虑各种影响因素，采用合理的方法确定样本数量。

6.1.2 数据剔除

在数据收集过程中，应对所有数据及时记录并检查。如确定某些异常结果由可解释、可接受的原因引起，应记录原因并将其剔除出数据分析。如不能确定原因，须将原始结果保留在数据集中。

6.1.3 统计分析

申请人应综合考虑数据特征等因素，确定具体的统计分析方法，并提供其选择依据。定量产品的统计分析通常采用如下顺序进行。

6.1.3.1 数据作图与审查

完成数据收集后，应先绘制散点图和差异图，对数据进行分析和审查，观察数据是否覆盖了线性/测量区间以及是否存在离群值，并初步了解待评价试剂和对比试剂测量值之间的潜在变异特征，确定如何更好地表征这些差异。

散点图和差异图可显示待评价试剂和对比试剂的比较结果。其中，散点图应显示所有数据，其 x 轴表示对比试剂的测量结果，y 轴表示待评价试剂的测量结果，x 轴和 y 轴应使用相同的数值范围和间距。差异图的 x 轴表示测量浓度（如：待评价试剂和对比试剂的测量平均值），y 轴表示待评价试剂和对比试剂测量值的差值（如：二者的绝对差值或百分比差值）。申请人可根据具体情况选择特定类型的差异图，具体可参考国内外相关指南文件。

6.1.3.2 计算相关系数或决定系数

6.1.3.3 回归分析

应根据散点图和差异图判断数据是否满足相应的假设前提，并据此确定最佳的回归分析方法。常见的回归分析方法包括 Deming 回归、Passing-Bablok 回归分析和最小二乘回归等。

回归分析一般包括：获得线性回归方程 $\hat{y}=a+bx$，b 是回归系数，a 是截距，x 代表对比试剂的检测结果，y 代表待评价试剂的检测结果，并计算回归系数及截距的 95%可信区间。

亦可进行假设检验评价二者偏倚。一般对回归方程中的截距 a 和回归系数 b 进行假设检验。

6.1.3.4 评价待评价试剂与对比试剂的偏倚

应通过区间估计评价待评价试剂与对比试剂的偏倚。一般将医学决定水平处的预期偏倚及其 95%可信区间与申请人声称的可接受偏倚的限值进行比较。可接受偏倚的限值由申请人咨询临床机构后根据临床需求设定，或者参考相关的国内外标准等设定。如果预期偏倚的 95%可信区间未超出申请人声称的可接受偏倚的限值，说明待评价试剂与对比试剂的检测结果符合预期偏倚标准。如果预期偏倚的 95%可信区间超出申请人声称的可接受偏倚的限值，但包含可接受偏倚的限值，此时申请人应继续通过扩大样本量和/或额外对样本进行分析等方式，评价待评价试剂与对比试剂的检测结果的偏倚是否可接受。

6.1.3.5 定量产品统计分析中应注意的问题

（1）如出现离群值，应对离群值产生原因进行分析，并进

依据中国器审中心网站公开文本整理

行两次统计分析（包括/不包括离群值），如两次统计分析的结果不一致，应进行合理分析。

（2）相关系数仅能表示待评价试剂与对比试剂线性相关关系的密切程度，而非一致性，因此，不能仅采用相关系数评价二者的一致性。

（3）应在散点图上显示两条直线，一条为 y=x 的直线，另一条为拟合回归直线。

6.2 定性产品

6.2.1 样本要求

样本所来源的病例应能代表预期适用人群。研究应纳入一定数量的阳性样本和阴性样本，一般各不少于 50 例，并注意包含一定数量的阳性判断值附近的样本和干扰样本。研究样本数量将影响可信区间宽度，扩大样本量，将获得更窄的可信区间。

申请人应根据产品的预期用途、适用人群、临床适应证、不同亚群基因型分配、临床可接受标准等综合情况充分考虑各种影响因素，采用合理的方法确定样本数量。

6.2.2 数据收集期间检查

在数据收集过程中，应对所有数据及时记录并检查。如确定某些异常结果由可解释的原因引起，应记录原因并将其剔除出数据分析。如不能确定原因，须将原始结果保留在数据集中。

6.2.3 统计分析

申请人应综合考虑数据特征等因素，确定具体的统计分析方法，并提供其选择依据。评价待评价试剂与对比试剂的一致性。

以 R×C 表的形式总结待评价试剂和对比试剂的检测结果，

并据此计算二者的阳性符合率、阴性符合率和总符合率。同时，计算阳性符合率、阴性符合率和总符合率的双侧95%可信区间。

以下表1给出建议采用的2×2表样例：

表1 待评价试剂和对比试剂的2×2表

	对比试剂 阳性	阴性	总计
待评价 阳性	a	b	a+b
试剂 阴性	c	d	c+d
总 计	a+c	b+d	a+b+c+d

阳性符合率=100%× a/（a+c）

阴性符合率=100% ×d/（d+b）

总符合率=100% ×（a+d）/（a+b+c+d）

还可同时进行假设检验评价二者一致性， 如进行Kappa检验，并计算Kappa值的双侧95%可信区间等。

6.2.4 不一致结果的处理

待评价试剂与对比试剂的不一致可能源于待评价试剂或对比试剂的误差，不一致结果可通过“诊断准确度标准”或其他合理方法进行确认并分析原因，确认结果不应纳入统计分析。

6.3 半定量产品

本指导原则所述半定量产品一般指结果报告为多个等级（如：阴性、+、++或+++）的试剂。该类产品的样本要求、试验时间和顺序等，可参考定量或定性产品的相关要求，具体视产品特点而定。

依据中国器审中心网站公开文本整理

半定量产品所采用的统计分析方法也应视情况而定，一般可采用如下方法评价待评价试剂与对比试剂的一致性。首先，采用R×C表示待评价试剂与对比试剂的检测结果。在R×C表中，待评价试剂与对比试剂的等级数为多个等级，且二者的等级数相等，如“阴性，+，++”等。然后，计算二者在各等级的单项符合率、总符合率及95%可信区间，还可同时进行假设检验，如Kappa检验，并计算Kappa值的双侧95%可信区间等。

6.4 不同样本类型

如果待评价试剂包括几种样本类型，应进行样本适用性研究。对于研究中显示可比的样本（如血清和血浆），可仅选择一种样本类型进行方法学比对研究。对于研究中显示不可比的样本（如：血液和尿液样本），应根据本指导原则，各选择不少于100例样本，对每种样本类型分别进行方法学比对研究。

此处所述可比样本，一般指：性能指标相同、阳性判断值相同、预期人群一致、临床意义相同。反之，则应视为不可比样本。

6.5 统计分析中应注意的问题

6.5.1 样本剔除应有合理理由，不可随意剔除。如确需剔除，应说明剔除数量及理由。

6.5.2 应参考权威技术指南等，根据产品适用的统计分析模型，计算斜率、截距、医学决定水平的预期偏倚、阳性符合率、阴性符合率、总符合率及其95%可信区间等。

6.5.3 如比对研究采用稀释或者经处理去除分析物获得低浓度样本、添加分析物获得高浓度样本等人工制备样本时，应进行

两次统计分析（包括/不包括人工制备样本），并对统计结果进行合理分析。

（二）与参考测量程序或诊断准确度标准进行比较研究

如有参考测量程序或诊断准确度标准，也可参照本指导原则“（一）同品种方法学比对研究”章节相关要求，采用待评价试剂与参考测量程序或诊断准确度标准进行比对研究。参考测量程序指被接受作为提供适合其预期用途的测量结果的测量程序。诊断准确度标准指使用一种方法或联合多种方法，包括实验室检测、影像学检测、病理和随访信息在内的临床信息，来界定状况、事件和关注特征有无的标准。

（三）变更事项相关的方法学比对研究

对于变更事项相关的方法学比对研究，一般采用变更后产品与变更前产品进行比对研究。如变更后产品与变更前产品不具有可比性，应采用变更后产品与其他已上市产品进行方法学比对研究，具体要求可参考本指导原则。

五、临床评价报告要求

报告应至少包括如下内容：待评价试剂与对比试剂/参考测量程序或诊断准确度标准的描述性比对分析以及比对性能数据。报告应由试验人员签字，并由申请人和/或代理人签章。

（一）描述性比对分析

如采用同品种方法学比对研究，申请人应提交待评价试剂与对比试剂的详细比对分析资料，应详述二者的异同，并提交异同来源的支持资料。如二者存在差异，申请人还应提交差异是否会

依据中国器审中心网站公开文本整理

对人体样本的检测性能产生明显影响的评估资料。比对分析项目包括但不限于附件所列项目，若存在不适用项目，应说明不适用的理由。

如采用参考测量程序或诊断准确度标准作为对比方法，申请人应详细说明选择参考测量程序或诊断准确度标准作为对比方法的理由，并提交所选参考测量程序或诊断准确度标准的详细资料，包括操作方法、判定标准等。

（二）比对性能数据

比对性能数据应对试验设计、试验实施和统计分析等情况进行清晰的描述，至少包括如下内容。

1.基本信息。包括但不限于：申请人名称、试验人员、试验时间及地点、待评价试剂名称、对比试剂/参考测量程序或诊断准确度标准、配套使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号和批号等。

2.试验设计。详细说明样本入组、排除和剔除标准、样本量、统计分析方法的选择等内容。

3.试验实施情况，具体包括：

3.1 样本选择情况，包括例数和样本分布等。

3.2 试验过程描述。

4.试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。

5.统计分析及评价结果总结。根据确定的统计方法对检测结果进行统计分析，对产品的性能进行合理评价。应详细说明申请

人声称的可接受偏倚的限值或可接受一致性的限值的确定依据，并详细说明统计分析中各计算公式及其来源、以及选择的理由。如涉及统计软件，应明确所采用的统计软件及软件版本号。

6.数据汇总表

应以表格形式对入组样本进行汇总描述，至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本类型、待评价试剂和对比试剂或参考测量程序/诊断准确度标准的检测结果、样本背景信息（如适用）等。数据汇总表应由操作者签字，并可溯源。申请人应保存所有原始试验数据备查。

六、其他资料

除以上评价报告外，有关待评价试剂对人体样本检测性能评价的相关文献，可作为补充资料提交。

附件：待评价试剂与对比试剂的比对分析项目

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

待评价试剂与对比试剂的比对分析项目

比对项目	对比试剂	待评价试剂	异同
1.预期用途 （1）适用人群 （2）样本类型 （3）被测物 （4）适用的疾病/状态 （5）使用环境			
2.基本原理			
3.主要组成成分			
4.阳性判断值或参考区间			
5.检验方法			
6.性能要求：如 （1）检出限和/或定量限 （2）线性/测量区间 （3）精密度 （4）干扰和交叉 （5）HOOK 效应（如有）			
7.各种对照/质控			
8.结果报告形式			

注：比对项目包括但不限于上述项目，可根据实际情况增加。

附件

血管内导管同品种对比临床评价技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人开展血管内导管产品同品种对比临床评价工作，同时有助于审评机构对该类产品的临床评价进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对血管内导管产品同品种对比临床评价资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特点对临床评价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和对比的情况选择适用的条款。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其它方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

二、适用范围

本指导原则是对短期、中长期血管内导管产品同品种对比临

依据中国器审中心网站公开文本整理

床评价工作的指导，本文中“同品种对比临床评价”是指《医疗器械临床评价技术指导原则》中提出的“通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价”的评价过程。

本文中“血管内导管”是指可部分或全部插入或植入静脉或动脉系统，用于建立血管与外界的液体或其他物质通路的单腔或多腔的管状器械，如中心静脉导管（CVC）、经外周置入的中心静脉导管（PICC）、导管头端或尖端进入中心静脉的植入式给药装置（TIAP）、外周静脉导管（PIV，或中线导管）等。不包括具有独立诊断或治疗功能的导管，如血管球囊扩张导管等。

三、血管内导管同品种对比临床评价的基本原则

同品种对比的目的在于合理的使用同品种产品的临床数据作为支持申报产品临床安全有效性的证据。因此，同品种产品与申报产品是否基本等同的对比过程，也是同品种产品临床数据在何种程度上可用于支持申报产品临床安全有效性的判定过程。《医疗器械临床评价技术指导原则》已对同品种医疗器械的定义、判定原则、同品种对比的评价路径、同品种临床数据的收集方法和分析评价方法等进行了阐述，同品种对比临床评价原则上应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求。

血管内导管产品进行同品种对比时，选择的同品种产品应为已上市的，具有基本相同的预期用途和相似技术特征的产品。应从预期用途、技术特征、生物学特征三个方面进行对比，优先选择同质性较高的产品。建议首先考虑选择同类产品作为同品种产

品，如确实有需要选择不同种类的产品作为同品种，或需要选择多个同品种产品时，应充分说明理由。血管内导管的同品种对比需要综合性评价，因此除了功能完全独立的组件情况外，与每一个同品种产品进行对比时建议考虑对比全部项目。

四、对比项目的基本要求

与同品种产品具体对比项目应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》中的要求，应其中需关注细分项目下的以下内容：

（一）基本原理

血管内导管产品基本原理主要为建立血管与外界的液体或其他物质通路，但由于导管放置位置以及导管头端在人体中到达的解剖学位置不同，导致临床预期用途和风险不同，因此需详细说明并对比导管作用的解剖学部位，其中还应重点说明对比导管头端到达的解剖学部位。此外，由于产品设计上的差异所带来的不同功能，其实现功能的原理也应进行详细对比。例如特殊设计的头端构型实现降低血管损伤的原理，或带有涂层的设计减少纤维蛋白黏附/导管相关性血栓的原理等。

（二）结构组成

目前已申报注册的同类导管基本结构较固定，区别主要是分腔数量、各腔大小分布区别；接头种类的区别；导管头端开孔位置和数量区别、涂层的区别等。

（三）生产工艺与制造材料

血管内导管应主要对比产品与人体直接或间接接触的原材

依据中国器审中心网站公开文本整理

料，包括导管、延长管、接头、涂层、不透射线物质等的材料化学名称。同时血管内导管的制管、分腔、头端处理、涂层等工艺会对产品性能产生影响，也可能直接影响到产品的临床安全有效性。注册申请人可分析工艺的差异，并提交支持性资料证明差异不对临床产生不利影响，也可通过申报产品自身非临床和/或临床证据评价产品是否达到要求。

（四）性能要求

血管内导管应根据产品种类，符合 YY0285 系列中适用的强制性行业标准，再根据产品的设计特征对比相应的技术要求。多数情况下，行业标准中有明确接受阈值时，该性能可不进行对比，如化学性能中的紫外吸光度、环氧乙烷残留量等项目和生物性能中的细菌内毒素等项目，其他常用需进行对比的性能根据产品种类可能包括：

●导管尺寸（应包括内径、外径、有效长度。水合导管应提供水合前后有效长度）

●分腔情况（包括数量、形状、内径）

●头端构型（包括头端形状、开孔形态、开孔数量、开孔位置等）

●是否为水合导管

●导管刚性

●导管伸长率

●射线可探测

●耐腐蚀性

●流速（应包括各管腔、各额定压力下的流速）

●管腔标识

●距离标识

●导管各部分峰值拉力（包括头端、管状部分、导管座或连接器与管路之间的每个连接处及各管状部分之间的连接处）

●接头（包括类型、尺寸、形状等）

●座的构型

●耐压性能/爆破强度

●抗负压性能/导管瘪扁

●耐弯曲疲劳

●涂层性能（包括涂层均匀性、可靠性、涂层功能相关指标等）

（五）适用范围

对比应包括：适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应症、适用的疾病阶段和程度、使用环境。

（六）使用方法

例如应关注不同导管临床使用的预处理方法的差异，导管的预处理可能包括弯曲、剪切、涂层激活等。再如应关注不同置管方法的对比，使用穿刺加 X 射线定位方法和心电监测下的置管术对比，配用器械、置管手术时间和精准度会有差异。上述操作方法的差异可能导致临床的风险和受益也会有所不同。

（七）禁忌症

根据血管内导管的种类，分别对比绝对禁忌症和相对禁忌症

依据中国器审中心网站公开文本整理

（如适用）。

（八）防范措施和警告

对比包括但不限于：已知不良反应如并发症（术中、术后）、药物相容性警示信息、与其他配用药物如消毒剂的相容性警示信息、增塑剂警示信息、可能的误操作或性能失效（如防针刺功能失效）下的处理方法等。

（九）说明书

应重点关注禁忌症、警示信息、操作注意事项、已知不良事件、药物相容性的差异。

除已要求的对比内容外，需要考虑申报产品和同品种产品特征增加或选择对比项目。对不适用项目应详细阐述其不适用的理由。

五、差异分析及证据提供

经与同品种产品详细对比后，所有的差异均应逐一分析，提供支持性资料，并提交相应非临床或临床证据证明该差异不对产品的临床使用产生不利影响，资料的提交形式和要求应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》。同类的血管内导管（如 CVC 间，PICC 间）在性能指标方面常见有差异，有时这些差异可能没有绝对的优劣。例如，有的产品会降低导管的壁厚和峰值拉力，以求达到更高的管腔流速；也有的产品为了达到更高的爆破压力，而选用更硬质的导管材料，因此可能会增加导管末头端对血管壁的损伤风险。因此临床评价需要综合考虑产品的临床风险受益。

在分析这些差异时，首先可以通过是否符合适用的国家和/或行业标准中性能要求说明产品是否满足临床使用需求。第二，若差异存在于一些在国家和/或行业标准中未给出限值的指标，注册申请人可选择采用进行相同检测方法下实测值进行对比，也可以从是否能够满足临床使用需求的角度论述差异是否对临床使用产生不利影响。如流量要求，通常标准中规定了该项目标称值允差和测定方法，但未规定流量标称值，是由注册申请人根据产品设计自定义限值，注册申请人可在相同方法下测量申报产品与同品种产品的实测数值进行对比，也可提供申报产品的自身数据证明其安全有效性。第三，一些未列入标准或产品技术要求，但是对产品性能、生产控制或临床使用极为重要的指标也应进行对比分析等。

六、同品种产品数据的使用

由于血管内导管实现临床功能的原理主要为建立符合临床流量需求或其他物质输送需求的人体血管与外界通路，因此在有效性方面较易通过同品种产品对比得出结论。通常情况下，除了宣称具有抗感染、抗血栓功能涂层的安全、有效性外，多数情况可通过非临床数据证明与同品种产品的差异不产生不利影响。

血管内导管的安全性指标如导管相关感染、血栓发生率等，以及上述的宣称具有抗感染、抗血栓功能涂层的有效性指标，通常需要较大的样本量才能够得出统计学结论，并且临床结局与患者情况、手术方式、术后护理紧密相关，在严谨设计的上市前临

依据中国器审中心网站公开文本整理

床试验中不易体现产品用于真实世界的情况。因此相较于同品种产品上市前的临床试验生成的小规模临床数据，上市后的临床应用中产生的数据更适于辅助判定产品安全性。由于发生感染、血栓的影响因素复杂，在评价同品种产品临床资料时，不良事件与导管相关性的判定描述和判定依据尤为重要。另外流行病学数据对血管内导管产品临床使用的安全性评价具有较好的指导意义，建议注册申请人收集最新的血管内导管或其中某一类产品的感染发生率、感染病死率等数据，与同品种产品或申报产品的已有安全性临床数据进行对比。

多数血管内导管产品临床应用广泛，使用量大，同时产品设计相对成熟，对比出的差异不一定是单一产品所面临问题，而是具有相同特征的同类产品所面临的问题，因此同品种产品上市后的临床数据可除搜索已选用的同品种产品临床数据外，建议对有相同特征的同类产品进行数据收集，从而支持申报产品的临床安全、有效性。例如，抗感染涂层的临床作用，可以通过模拟实验和/或上市前临床试验对拔管后细菌定植情况评价其抗细菌定植的效果，但减少细菌定植这一指标是否与降低导管相关感染率这一临床结局有关联，是否从而降低导管相关感染率，仅通过上市前临床试验很难得出的结论。若注册申请人宣称涂层具有降低感染的作用，可以考虑使用同类涂层的血管内导管上的临床数据，结合血管内导管流行病学报告，得到适当的证据。同品种对比临床评价是临床评价的其中一种路径，可与其他路径如临床试验等

共同使用，对产品进行综合临床评价。

七、参考文献

1.《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）

2.《血管内导管相关感染的预防与治疗指南》（2007 版）

3.《Guidance On Premarket notification [510（K）] Submission For Short-Term and Long-Term Intravascular Catheters》（1997）FDA

4.《输液治疗实践标准》美国静脉输液护理协会（Infusion Nursing Society，INS）

5.Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis- Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff; June 28, 2013；CDRH FDA.

6.《血液净化标准操作规程》（2015 版）

7.《血液透析血管通路临床实践指南》

8.《中国血液透析用血管通路专家共识》（第 1 版）

9.《血管内导管相关感染诊疗指南》IDSA（2009 增补版）

八、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录1：血管内导管产品同品种对比中一些常见情形举例

（一）不同留置时间的血管内导管间对比

如CVC根据置管方式和留置时间可分为隧道式和非隧道式，一般情况下企业宣称隧道式导管植入时间大于30天，部分产品植入时间可超过1年，非隧道式导管植入时间小于30天。由于这两种产品的有效性相关的临床及非临床指标具有可比性，且临床试验中短期观察时间点和安全性指标均相同，因此二者可考虑相互作为同品种产品。隧道式导管由于在体内植入时间长，因此在选用非隧道式作为同品种产品进行对比时，还应补充证据证明大于30天植入的安全有效性。

（二）带有涂层和不带有涂层的血管内导管间对比

目前涂层按功能分主要有增加润滑性能、抗细菌定植、抗感染、抗血栓三种功能。当选用不带有涂层的血管内导管作为同品种产品时，其涂层差异是否带来不利影响可通过带有涂层的血管内导管的自身数据或其他证据（如同种涂层临床数据等）进行证明。

（三）使用不同主要原材料的血管内导管间对比

一般情况下不同材料的同种血管内导管，由于其物理、化学、生物性能均需要符合YY0285系列相关标准，同种导管间其性能具有可比性，因此不同材料的同种导管可作为同品种产品。由于材料特性导致的差异，如材料安全性等指标可通过申报产品自身数据或其他证据，如同种材料的临床应用情况等，证明上述差异

不带来不利影响。

当难以获得同品种产品部分原材料信息时，也可将无法进行对比的部分作为差异项，参照上述原则提供申报产品自身数据或其他证据证明该差异不带来不利影响。

（四）不同临床置管操作方法的血管内导管间对比

例如PICC产品可使用常规在X射线定位的置管术（穿刺法）和心电监测下的置管术，前者较高程度依赖于医生的临床操作经验，后者可在导丝头端到达预期位置附近时提供心电信号引导。若注册申请人宣称使用后者方法能够降低导管异位等术中并发症的风险，提高导管头端到达预期位置的精确度，减少手术时间，减少医生与患者的射线暴露时间等，应单独提供置管有效性的证据。而二者术后CVC的临床安全有效性的评价基本与术中导引措施的差异无直接关联，因此可互相作为同品种产品。

（五）导管包产品与单独血管内导管产品间对比

一般情况下，其中血管内导管作为导管包中最主要组件，与同种单独血管内导管产品可互相作为同品种产品。导管包中的血管内导管可能经过二次灭菌，与单独血管内导管产品此方面差异，可通过灭菌验证报告证明二次灭菌不对CVC产生不利影响。导管包中的附件大部分已列入豁免临床试验目录，因此附件也可选用其他评价路径进行评价。

（六）植入式给药装置不同导管头端植入位置间对比

植入式给药装置的导管头端可植入静脉、动脉、腹膜内或椎

依据中国器审中心网站公开文本整理

管内（鞘内/硬膜外）等部位，仅用于非血管内的适应症的产品也可参照本指导原则进行临床评价。导管头端植入位置不同的产品也可以作为同品种产品进行对比，其中应重点对比适应症、产品结构、头端构型、流量等方面的差异，提供不对临床使用产生不利影响的证据。

（七）不宜作为同品种产品的情况

血液净化用 CVC 和输液用 CVC，由于两者在适应症、适用人群、检测项目、生物学评价、临床使用、已知不良事件等各方面均不相同，是两个不同的产品，因此血液净化用 CVC 和输液用 CVC 互相不宜作为同品种产品。

附录 2：血管内导管典型产品概述

（一）中心静脉导管（CVC）

CVC 是指可经由颈内静脉、股静脉或锁骨下静脉等插入中心静脉系统，用于血液净化、液体输注、抽取血样、测量中心静脉压的血管内导管。根据置管方式可分为隧道式和非隧道式，根据产品结构可分为单腔、双腔、三腔等。根据其用途可分为血液净化用 CVC 和输液用 CVC，其中前者包括血液透析、透析滤过等血液净化用 CVC，后者包括输液、测压等用途 CVC。

（二）经外周中心静脉导管（PICC）

PICC 是指可经由外周静脉，如贵要静脉、肘正中静脉、头静脉和肱静脉等插入中心静脉系统，用于液体输注、抽取血样的血管内导管。

（三）植入式给药装置（TIAP）

植入式给药装置或称完全植入式输液港（TIAP）（简称“输液港”）是一种长期留置于人体内的输液装置，一般由皮下植入式输液港（以下简称“港体”）、导管两部分组成，部分产品带有独立的连接件。其中港体与连接件植入皮下，导管可植入静脉、动脉、腹膜内或椎管内（鞘内/硬膜外）等部位，为患者建立长期液体通路，可经皮反复穿刺港体的注射座向人体内输注药物或抽吸体液，适用于需要进行化疗、营养支持、腹水或胸腔积液抽吸引流、疼痛管理、采血及其他临床需反复输注或抽吸的患者。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（四）静脉留置针（IV-Caths.）

静脉留置针或称静脉套管针，针芯与外套管一同穿刺入外周静脉后，将针芯抽出，外套管留置在血管中建立与外界的液体通路，进行输液或血样采集。一般留置时间为 72 小时。

应用纳米材料的医疗器械安全性和有效性评价指导原则第一部分：体系框架

一、背景

现有的医疗器械中应用的纳米材料包括添加到医疗器械中的游离态纳米材料，利用纳米材料特性增加生物学活性（如医用纳米羟基磷灰石/聚酰胺66复合骨充填材料）或者预防感染（如纳米银创伤贴）的固化纳米材料以及利用纳米技术设计制备成纳米结构的医疗器械（如口腔种植体材料表面纳米化处理）等。此外，即使医疗器械本身不含有纳米材料，其使用/植入过程也有可能导致纳米颗粒的产生。

根据国家标准（GB/T 30544.1），纳米材料是指任一外部维度、内部或表面结构处于纳米尺度的材料，而纳米尺度是指1~100 nm之间的尺寸范围，该尺寸范围通常，但非专有地表现出不能由较大尺寸外推得到的特性，对于这些特性来说，1-100 nm的上、下限值是近似的。纳米材料独特的物理、化学和生物学性质为医疗器械获得突破性发展提供了新的机遇，同时也蕴含潜在的临床应用风险。

本指导原则为申请人/监管人员提供关于应用纳米材料的医疗器械安全性和有效性评价相关方面的信息。

本指导原则是对应用纳米材料医疗器械的一般要求，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分说明和

依据中国器审中心网站公开文本整理

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，需详细阐述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的调整。

二、适用范围

本指导原则适用于与人体直接或间接接触，由纳米材料组成或包含纳米材料的医疗器械的安全性和有效性评价。

不适用于：

- 应用纳米材料的体外诊断（In Vitro Diagnosis，IVD）产品，但在考虑 IVD 产品有效性时，可参考相关内容；

- 应用纳米材料的赋能技术；

- 应用纳米材料的药品；

- 应用纳米材料的医疗器械在制造和废弃过程中造成的职业和环境风险。

三、一般原则

（一）应用纳米材料医疗器械的分类

目前现有或者正在处于研发阶段的应用纳米材料的医疗器械，按照 GB/T 16886.1 进行分类。对于所有类型的医疗器械，纳米材料的潜在暴露均应纳入考虑。

（二）风险评估

纳米材料的特性为医疗器械获得突破性发展提供了新机遇，同时也存在潜在的不确定风险，在设计、临床前测试、临床评价和设计变更等阶段，注册申请人可以根据 GB/T 16886.1、YY/T 0316 和《医疗器械产品受益-风险评估注册技术审查指导原则》等中规定的风险因素，对应用纳米材料的医疗器械进行风险评估。应用纳米材料医疗器械的风险因素主要包括纳米材料从器械释放的可能性、暴露剂量、暴露途径、接触部位和暴露时间。

（三）安全性评价

生物学评价是应用纳米材料医疗器械安全性评价的重要内容。GB/T 16886.1 规定了应当根据器械类型、接触途径和接触时间来进行生物学风险评估的程序框架，该程序框架通常也适用于应用纳米材料的医疗器械。GB/T 16886 系列标准的后续部分描述了详细的试验方案和评价策略。

当前 ISO TC 194“医疗器械生物相容性评价技术委员会”已颁布了医疗器械生物学评价第 22 部分：纳米材料指南，纳米材料生物学评价可参考 ISO/TR 10993-22。目前，已发布并实施的三项推荐性标准：YY/T 0993、YY/T 1295 和 YY/T 1532，这些

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准为应用纳米材料的医疗器械生物学评价提供了专属方法。

由于纳米材料的比表面积等因素不同，纳米材料表现出不同的理化性质，因此，生物体暴露于纳米材料之后，可能表现出与常规材料不同的生物学反应。申请人应针对医疗器械的结构特征、预期用途、与人体的接触途径、所含纳米材料的种类和形态等因素，通过设计一系列试验来确认测试系统的适用性，从而建立起适合所申报产品特点的生物学评价试验方案。应用纳米材料医疗器械的安全性评价流程和路径见图 1。

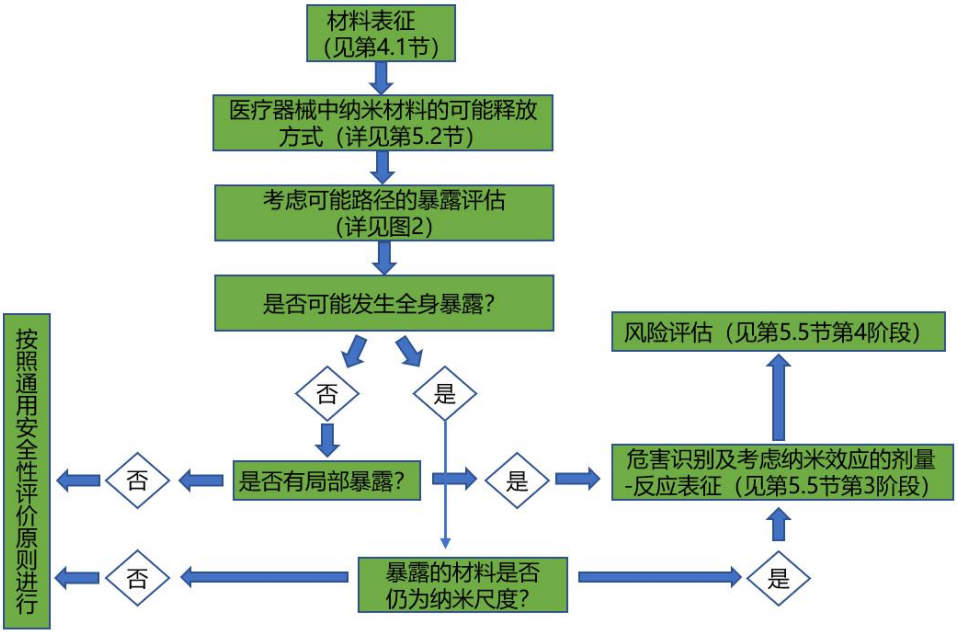


图 1 作为应用纳米材料医疗器械风险评估组成部分的安全性评价流程图

（四）有效性评价

应用纳米材料的医疗器械有效性评价方法可包括台架试验、体外测试、计算机模拟、动物实验和临床试验。申请人应阐明在

产品中使用纳米材料/纳米技术的必要性，以及与不采用纳米材料的已上市同品种医疗器械明显优势。如有可能，临床试验建议采用优效性试验。

应用纳米材料的医疗器械开展动物实验评价，可以根据医疗器械动物实验研究技术审查指导原则第一部分和第二部分的要求进行。临床评价应按照《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册管理办法》《医疗器械临床试验质量管理规范》和《医疗器械临床评价技术指导原则》等要求进行。

由于纳米技术是正在快速发展的新兴领域，应用纳米材料的医疗器械在进行风险评估时，可能无法与已上市的同品种医疗器械进行等同性比较，需要通过适宜的动物模型和临床试验来评价其有效性。申请人宜提出明确的试验目的（即拟解决的问题），并根据试验目的由具有相应专业知识和实践经验的人员来制定科学、合理的研究方案。

（五）安全性和有效性评价体系框架

根据《医疗器械安全和性能的基本原则》，医疗器械应是安全的并且能够实现其预期性能，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，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。

本系列指导原则将在充分吸收最新科研成果的基础上，分别对应用纳米材料的医疗器械理化表征、生物学评价、动物实验评价、体外替代测试/计算机模拟研究及临床评价进行分析，并给

依据中国器审中心网站公开文本整理

出建议。由于医疗器械种类众多，其人体接触/暴露途径也存在很大差异，具体到某一医疗器械，并非上述所有评价方法都是必要的。

四、理化表征

（一）一般原则

医疗器械的材料表征包括化学、物理、形态学和表面等性质的表征（GB/T 16886.18 和 GB/T 16886.19），纳米材料表现出独特的性质取决于它们的大小、结构和表面性质等不同于常规材料。因此，参与组成器械的纳米材料的理化性质表征是完成生物学评价的重要一步，可以指导应用纳米材料医疗器械生物学评价试验方案的制定，也对医疗器械中新的纳米材料进行有效筛选给出建设性意见。

ISO/TR 13014 列出了以下毒理学试验中需要表征的工程化的纳米材料的特性：化学成分、纯度、尺寸和尺寸分布、聚集和团聚状态、形状、表面积、表面化学、表面电荷、溶解度和分散度等。

附加属性的表征可以根据医疗器械的设计、预期用途和磨损特性来表示。如结晶、孔隙度、氧化还原电位、（光）催化、自由基的形成潜力和辛醇/水系数（未必适用于固体材料）等。

除了上述理化表征，表面具有纳米结构的医疗器械可能需要从形态学上进行表征。对于表面结构的有效表征所需测量的参数取决于特定的应用。如对应用纳米多孔材料的医疗器械的表征包

含但不限于以下信息：孔隙或空隙的尺寸和结构、密度和分布等。

（二）表征参数与方法

ISO/TR 13014 提供了与纳米材料相关的生物学评价参数的详细信息和每个参数进行定量和/或定性分析的方法。随着对纳米材料的不断研究和探索，其表征方法也将不断改进优化，故以上内容应根据需要进行动态调整。

结合几种方法可以同时研究颗粒大小、形状、结构、组成成分和表面性质。单一的表征方法可能无法提供准确的评价参数（例如粒径分布、表面配体和表面电荷等），建议使用微观和宏观多种方法用于一个特定理化参数的表征。但需要注意，可能对特定属性使用不同方法所获得的结果不能直接比较，并且目前几乎没有统一方法对纳米材料进行理化评价以辅助形成可靠的试验方案。申请人宜在医疗器械中纳米材料的类型、形式以及医疗器械预期用途的基础上选择表征的方法。

由于纳米材料的表征往往是科学和技术上的挑战，因此，申请人宜考虑实验室的质量保证体系和最优方案。纳米材料理化表征手段的选择、表征结果和纳米材料特性的解释分析应该由经过培训且有经验的专业人员进行。在分析过程中，宜谨慎考虑样品制备以确保所获得的数据来自该器械中有代表性的材料。如有可能，申请人宜在理化表征中采用可获得的适当的参照材料，以便对分析仪器设备和试验方法进行校正和检验。表征过程的各个环节应仔细记录，以确保结果的可追溯性和可重复性。若有必要，

依据中国器审中心网站公开文本整理

所用方法应进行方法学验证被证实能恰当用于纳米材料的研究。有关应用纳米材料的医疗器械理化性质表征的具体内容，将在本系列指导原则第二部分：应用纳米材料的医疗器械理化表征指导原则中给出。

五、生物学评价

本指导原则仅给出应用纳米材料医疗器械生物学评价的概述。有关具体内容，将在本系列指导原则第三部分：应用纳米材料的医疗器械生物学评价指导原则中给出。

相比于常规材料，纳米材料在样品制备时会有溶解性和分散性的区别，因此可能需要考虑纳米材料在样品制备时的特殊性；由于纳米材料被认为可能穿越所有的保护屏障，包括血脑屏障和胎盘屏障等，因此可能需要考虑纳米材料的全身毒性，特别是中枢神经毒性和生殖毒性；“纳米分子冠”的形成，可能会影响其生物响应、动力学、蓄积和毒性等生理效应；有些纳米材料具有类佐剂特性，可能会对免疫系统产生影响，需要关注免疫毒性；血液中纳米材料暴露的时间间隔不同可能改变其毒代动力学特征。因此，应用纳米材料的医疗器械生物学评价内容，在兼顾常规器械评价内容的基础上，重点考虑与纳米材料有关的其他问题，如样品制备，吸收、分布、代谢和排泄/清除（ADME）、全身毒性、中枢神经毒性和免疫毒性等。

（一）样品制备

样品制备是对医疗器械最终产品及其制造过程中使用的材

料进行表征和/或生物学试验时的一个关键的多步骤过程，包括对器械有代表性取样、浸提液制备，制备的试验材料的贮存和稳定性检测等，应重点关注应用纳米材料医疗器械的最终产品在样品制备不同阶段的理化性质。样品制备具体内容详见GB/T16886.12。

与常规材料相比较，纳米材料样品制备时应该考虑的因素包括表面特性增加了其反应性，溶解性和分散性的区别，聚集物或团聚物的形成和微量杂质的污染（微量杂质可能对纳米材料理化特性和毒理学特性具有潜在的影响）等。另外，纳米材料有吸附到容器表面的可能性。由重力引起的扩散和重力沉降也会影响纳米材料（当发生团聚或聚集、或纳米材料由致密物质组成等）到细胞的输送率。纳米毒理学的剂量单位可能不是传统的质量浓度，而是纳米颗粒数量或总表面积。

针对这些问题，有必要针对应用纳米材料的医疗器械制定可靠的样品制备方案。

在样品制备时，需要仔细分析来确定一个特殊的纳米材料在规定的实验条件下是否完全分散、和/或部分溶解（如一些金属）还是完全溶解，因为微溶或不溶的纳米材料可能以颗粒的形式分散存在于实验体系中。分散可能引起一种不同于从化学成分预测的分子、离子或元素毒性的反应；而可溶性的纳米材料可能出现与相同分子或元素组成的常规材料相似的反应。

纳米材料的分散性受纳米材料之间和/或与其所处环境相互作用的影响，分散的纳米材料不一定仅以原形存在，也可能以聚

依据中国器审中心网站公开文本整理

集体或团聚体的形式存在；纳米材料的粉末和气溶胶形式通过表面电荷或空间效应则变得不稳定。因此，试验样品稳定性是纳米材料生物学评价中获得准确、可靠的试验结果的关键因素之一。

电解质浓度、pH 范围、离子强度或分子成分（如血清蛋白分子等）对浸提液制备有显著影响。因此，生物学评价试验中应用的分散条件应尽可能与生理条件一致。

在应用纳米材料医疗器械的成品或原材料的表征、动物实验或体外试验时，需要进行样品制备。制备的具体方法可能因接触途径和剂量选择的不同而有差异。在试验样品制备和接触方式的记录或报告内容中至少应包含以下内容：

——试验材料的鉴定、贮存和稳定性，包括批与批之间的差异性；

——浸提介质的化学组成；

——合适的剂量单位选择；

——原料分散剂制备的样品在给予动物（和/或细胞、器官、组织）之前的表征。

作为一般原则，样品制备的细节和所选用方法的基本原理应当详细记录。

（二）医疗器械中纳米材料的释放

一般来说，纳米材料从医疗器械中释放的最大潜力与器械本身设计相关：

——预期的纳米材料释放；

——由游离纳米材料组成和/或含游离纳米材料，例如用于热疗的氧化铁纳米颗粒、用于伤口敷料的纳米银和骨填料中的纳米材料等。

某些器械可能涉及多种释放途径，宜综合考虑释放特征进行分析。

1.脱落

当纳米材料作为医疗器械涂层时，应考虑脱落的风险，如作为伤口敷料的纳米银等。

2.降解释放

含有或者不含纳米材料的医疗器械，通过水解反应、催化反应或磨损等降解方式，可能会引起纳米材料的释放。当纳米材料作为涂层或包埋在可降解基质中时，可降解材料的生物分解会导致纳米材料的释放，不含纳米材料的医疗器械通过降解可能导致纳米颗粒物的产生。

当纳米材料可能通过器械的降解产生时，可参考GB/T16886.9对医疗器械潜在降解产物进行定性和定量研究。根据GB/T16886.9附件A关于包含的对降解研究考虑的需要，如果需要，降解研究应考虑：

a） 器械被设计为可吸收的；或

b） 器械的预期植入时间超过三十天，或

c） 该材料（多个）系统的相关信息提示其与机体接触的过程中可释放有毒物质。

GB/T16886.13、14和15分别包含了聚合物、陶瓷、金属以

依据中国器审中心网站公开文本整理

及合金降解的一般性原则。

伴有离子释放的腐蚀也可能导致纳米材料的释放。对于某些纳米材料，已知释放的离子可以形成新的纳米材料。

3.磨损释放

来自于器械降解、磨损或加工处理过程中，以及在生产过程中未使用纳米材料，但医疗器械（或部件）在临床使用过程中通过降解、磨损或在原位处理过程中（如医疗器械原位研磨、抛光等）产生纳米材料。许多医疗器械都可能随着长时间使用导致磨损和纳米结构成分（如颗粒等）释放至周围环境。因此，如果下述条件适用时，应合理论述由磨损释放的纳米材料：

a） 该器械是纳米材料，或

b） 该器械有纳米材料涂层，或

c） 该器械中，其正常使用的情况下，与生物组织产生摩擦或其组件或与骨填充物或复合物之间产生摩擦，或者可能

d） 生产过程中的残留物可能包括纳米材料。

应当注意的是，尽管在制造某些医疗器械时不会使用纳米材料，但由于磨损可致该医疗器械（例如植入物和牙科填充材料）产生纳米材料。

4.原位处理释放

无论医疗器械是否含有纳米材料，该器械进行原位处理时，例如在牙科处理时（例如抛光，研磨）也可能产生纳米材料。

因此，应在类似于预定用途的生理条件下对可能释放的纳米材料进行全面的鉴定和表征。且应在生理环境下，对纳米材料的

释放动力学、数量、迁移和生物蓄积性进行评估。

在情形3和4，即磨损释放和原位处理释放的情况下，医疗器械本身不适用本指导原则。但在考虑此类医疗器械的不良事件和使用风险时，可参考本指导原则适用部分对可能由产生的纳米材料进行研究分析。

（三）毒代动力学

1.一般原则

如果从医疗器械中释放的纳米材料可以被吸收（Absorption）、分布（Distribution）、代谢（Metabolism）和/或排泄（Excretion），即需要进行毒代动力学（ADME）的研究。纳米材料的毒代动力学研究可指导生物学评价试验设计及结果解读，应被视为应用纳米材料医疗器械风险评估的一部分。GB/T 16886.16给出了关于如何开展毒代动力学研究的框架。对于应用纳米材料医疗器械的毒代动力学研究，还需要考虑纳米材料的理化性质、表面特性（如化学和电荷）、接触途径、剂量效应、动物模型、研究周期、浸提方法和分析技术/手段等因素。

在进行毒代动力学研究时，申请人需说明影响该研究设计、试验结果和结果解读的因素。

2．毒代动力学的影响因素

a）理化性质

纳米材料的尺寸和尺寸分布、形状、表面电荷、聚集和团聚、亲水性以及表面结构等特性可以影响ADME。然而到目前为止，哪一特性作为最关键的参数影响ADME仍不明确，因此要在对

依据中国器审中心网站公开文本整理

纳米材料进行充分表征的基础上，开展毒代动力学研究。

b）生物分子吸附

生物环境中的纳米材料在其表面经受快速的蛋白质、脂质等生物分子吸附，形成纳米材料-生物分子复合物（纳米生物分子冠）。“纳米生物分子冠”改变及赋予纳米材料不同于原始状态的生物学特性，影响生物响应、动力学、蓄积和毒性等生理效应。采用与生理环境相似的模拟液将有助于评价生理条件下纳米材料表面生物分子吸附特征，并对纳米材料的生物转化进行评价。

c）接触途径

接触途径能够影响纳米材料的表面特性和生物分布。吸附在纳米材料表面的分子可以进一步影响被释放纳米材料的动力学。因此，由于不同的接触途径，纳米材料可以被不同的生物分子覆盖，从而影响其毒代动力学特征和毒性。

d）剂量效应

纳米材料的暴露大于机体清除时，则会导致在体内蓄积，甚至导致组织清除率饱和以及毒代动力学特征的改变。如高剂量和/或重复接触的纳米材料进入血液（例如超出了肝和脾吞噬细胞的吞噬能力），可能造成纳米材料在单核巨噬细胞系统（mononuclear phagocyte system，MPS）以及其他组织的长期蓄积，并有可能再次分配进入血液。因此，血液中纳米材料的暴露可能不足以评价纳米材料的毒性特征，还应密切关注不同时间点的组织分布和清除情况。另外，血液中纳米材料暴露的时间间隔不同也可能影响其毒代动力学特征。

因此，应关注不同的接触剂量及接触频率对纳米材料的毒代动力学特征和毒性的影响。

e）物种和性别

由于物种和性别之间存在生理学和解剖学的差异，可能会导致纳米材料毒代动力学特征的不同，如雌性比雄性大鼠更容易发生纳米银及其衍生物的肾脏蓄积。因此，毒代动力学和全身毒性研究时应选择合适的动物种属和性别。

f）测量技术

在测量组织和器官中的纳米材料时，由于生物背景比较复杂，检测效能和灵敏度可能会进一步降低。因此，纳米材料或其组成元素的检测方法需要排除生物背景的干扰。

纳米材料既可以用放射性或荧光标记方法标记，也可通过分析其元素组成来确定。当选择标记技术时，需考虑标记物可能从纳米材料中释放和/或标记物可能改变纳米材料与环境间的相互作用，从而影响其毒代动力学特征。

若使用低检测限的方法不适用于检测组织和器官中极低水平的纳米材料时，可考虑对测试样品进行额外的处理以便于增加该技术的灵敏性。如果通过增加剂量或重复给药来保证在组织/器官中纳米材料的可检测性，则可能使单核巨噬细胞系统摄取纳米材料达到饱和，从而改变纳米材料的 ADME。

（四）生物学评价

1.细胞毒性

建议基于体外试验和已有数据与预期暴露情况相关性的评

依据中国器审中心网站公开文本整理

估，参照 GB/T 16886.5 和 YY/T　0993 来开展试验。

在评估应用纳米材料医疗器械的细胞毒性时，应考虑纳米材料特性、细胞敏感性、特定受体或反应机制等因素。可根据预期使用部位和可能接触的细胞类型，选择相似的非吞噬性细胞系和/或吞噬性细胞系进行试验。纳米材料本身的特性可能干扰试验体系，如纳米材料可能会吸附培养基中的蛋白质和/或与某些荧光染料发生反应等，需要评估纳米材料对试验体系是否有影响。另外，细胞毒性试验需要确定纳米材料适宜的剂量单位，如质量、表面积、质量体积浓度或纳米颗粒的数量等。

2.刺激性和致敏性

GB/T 16886.10 描述了医疗器械及其组成材料产生刺激和皮肤致敏可能性的评估过程。

（1）刺激性

根据 GB/T 16886.1 标准，应考虑刺激性试验，在适宜的模型中使用适当的应用部位如皮肤、眼睛和粘膜等，评估医疗器械、材料和/或它们的浸提物的潜在刺激性。此要求也适用于应用纳米材料的医疗器械。

（2）致敏性

纳米材料本身可能会导致致敏，纳米材料与蛋白质相互作用导致纳米材料/蛋白质复合物形成，其作为一种继发效应也可能会导致致敏。由于皮肤的屏障功能，纳米材料可能到达致敏的靶细胞和器官、皮肤树突状细胞和引流淋巴结受限。因此，使用 GB/T 16886.10 中描述的方法评价纳米材料医疗器械的致敏性

时，需要关注方法的适用性。

3.全身毒性

由于纳米材料被认为可能穿越所有的生理屏障，包括血脑屏障和胎盘屏障等。因此，需要根据最初的暴露方式、人体的接触部位等，分析是否有游离纳米材料进入体内的可能性。如果有，则需要考虑纳米材料的全身毒性，特别是神经毒性和免疫毒性。

（1）全身毒性

当评估纳米材料的全身毒性时，溶解度是需要考虑的一个关键参数。水溶性纳米材料在接触组织或体液时会溶解，可能表现出与常规材料相似的毒性反应，但难溶的纳米材料可能使机体的清除能力和防御机制很快被耗尽，从而导致体内蓄积和全身不良反应。

经评估应用纳米材料的医疗器械具有全身毒性风险时，需要进行全身毒性评价。应参考 GB/T 16886.11 所述，基于临床使用情况、纳米材料的特性、暴露时间和毒代动力学研究，来评估应用纳米材料医疗器械的全身毒性。

因为纳米材料可能分布于全身，应在具体问题具体分析的基础上，考虑预期用于组织病理学分析的组织/器官选择，特别注意单核巨噬细胞系统（特别是肝、脾）、肾、脑、骨髓、淋巴结等。另外，剂量单位、剂量大小、接触频率和接触时间也可影响全身毒性试验结果。

（2）神经毒性

纳米材料可以直接或间接与神经系统接触，如：纳米材料可

依据中国器审中心网站公开文本整理

能通过鼻黏膜-嗅球-感觉神经到达中枢神经，另外，纳米材料还可能透过血脑屏障，进入中枢神经系统。由于神经细胞清除纳米材料的速度非常缓慢（溶解和清除），可能导致纳米材料在脑内蓄积产生毒性。因此，应用纳米材料的医疗器械应关注纳米材料与神经系统接触的可能性、分布特征、蓄积性、与神经细胞的反应活性及对中枢神经系统功能的影响。

经评估应用纳米材料的医疗器械具有神经毒性风险时，需要进行神经毒性评价。神经毒性评价可以分层次地开展体外和体内神经毒性试验。体外神经毒性试验主要涉及两种类型，即活力测定和功能测定。体内动物实验可结合亚慢、长期毒性研究或功能组合观察试验（FOB），通过一系列指标评价纳米材料的神经毒性，例如神经系统组织病理学检查、神经元及胶质细胞毒性评价（特异性免疫染色）和动物中枢神经系统功能的改变等，如有必要，可增加神经递质、神经元结构及炎症因子等指标。

（3）免疫毒性

免疫系统暴露于纳米材料可能导致炎症或过敏性/自身免疫反应等。其程度和反应类型取决于纳米材料的特性、类佐剂效应、炎性作用以及其激活补体系统的能力、免疫应答后可被激发或抑制等方面因素。

纳米材料进入全身循环系统后，主要终结于单核巨噬细胞系统。因此，纳米材料的免疫毒性可能需要特殊考虑。GB/T16886.20描述了免疫毒性试验总体考虑。如果需要评估免疫毒性，可伴随重复接触毒性试验进行初步评估，通过此试验可检测到的免疫抑

制和/或免疫刺激的一般指征。

如果需要进一步评估免疫毒性，可采用体外模型进行。体外模型提供了可靠的研究免疫细胞功能的方法，可评估免疫细胞的吞噬功能、趋化性、炎性因子和一氧化氮产生等指标。也可在特殊的免疫细胞中，通过信号通路评价纳米材料对免疫细胞功能的影响，如核因子 kappaB 通路。

4.热原

由于纳米材料具有较大的比表面积，其表面极易吸附微生物及其内毒素（LPS）等，从而增加了热原反应风险。可参考 GB/T16886-11 及 YY/T 1295 给出的试验方法进行应用纳米材料的医疗器械内毒素检测。在评价热原反应过程中，要考虑纳米材料是否对试验系统有影响。其它可参考的信息包括：单核细胞激活试验（MAT）及相关美国药典和标准（USP85，USP151 和 ANSI/AAMI ST72）中关于热原反应评价方法。

除内毒素介导的致热性外，也需考虑非内毒素介导的致热性。应用纳米材料的医疗器械介导的热原反应作为生物学评价的一部分，具体方法参照 GB/T16886.11 和中国药典。

5.植入

GB/T16886.6 中描述了医疗器械体内植入试验。根据医疗器械类型可以考虑不同植入部位（例如皮下、肌内、颅内等）。对于游离纳米材料，可考虑直接注射到相应的组织。

如果医疗器械中纳米材料有释放的可能性时，应当特别注意纳米材料向局部引流淋巴结的迁移。

依据中国器审中心网站公开文本整理

当采用原位植入试验评估潜在的全身毒性时，应考虑GB/T16886.6和GB/T16886.11的要求。

6.血液相容性

应对直接或间接接触血液的应用纳米材料的医疗器械进行血液相容性评价。此外，即使对非血液接触的器械，如果毒代动力学研究显示来自医疗器械的游离纳米材料可能进入全身血液循环时，也应进行血液相容性评估。

可参考GB/T16886.4和YY/T 1532-2017中描述的评估策略和常规方法评价应用纳米材料的医疗器械血液相容性。根据被检测的初始过程或系统将血液相互作用分为几类：血液学、血栓形成、凝血、血小板活化和补体系统激活。

可以合理地直接使用GB/T16886.4中描述的常规方法对表面具有纳米材料（非游离状态）的医疗器械进行评价。由于纳米材料具有更高的比表面积，血液中大量的血清蛋白可轻易地吸附于游离纳米材料，改变其进入血液后的级联反应，因此，游离纳米材料的血液相容性评价可能更具有挑战性。另外，纳米材料与血液接触后潜在的聚集/团聚也会改变与血小板、凝血因子和血管内皮细胞的相互作用。

以上因素可能对体外试验产生干扰，在得出关于游离纳米材料血液相容性任何结论前应特别注意所使用方法的重现性、可靠性和灵敏度。若体外试验不足以评价纳米材料的血液相容性时，可考虑采用体内试验，比如通过检测血液学、血生化相关指标（如红细胞计数、血红蛋白、总胆红素、直接/间接胆红素等）来综

合评价纳米材料的血液相容性。

纳米材料和补体系统之间的相互作用受纳米材料的尺寸、形态和表面特性等因素影响。血液中纳米材料导致补体系统激活的异常增强可能诱发显著性炎症反应及急性过敏反应。因此，在存在全身暴露的情况时，补体激活应作为应用纳米材料医疗器械风险评估的一部分。

7.遗传毒性、致癌性和生殖毒性

GB/T 16886.3 适用于已识别或未知的可能有遗传毒性、致癌性和生殖毒性的医疗器械或组件的评价。与常规器械相比，应用纳米材料的医疗器械可能具有不同的遗传毒性、致癌性和生殖毒性。

（1）遗传毒性

纳米材料可以透过细胞膜，进入细胞核并与遗传物质（DNA 或染色体）相互作用。也可能通过氧化应激或炎症等作用机制诱发染色体或 DNA 断裂。因此，纳米材料的遗传毒性风险可能是直接或间接机制的结果，可能表现为基因突变和/或染色体损伤。

遗传毒性评价的最终目的是预测供试品潜在的致癌性或其它可遗传的危害。对遗传毒性试验结果进行评价时，应结合纳米材料的作用特点、毒代动力学和其他毒理学研究的结果等信息进行综合分析。遗传毒性试验组合可减少假阴性结果的风险。此外，任何一项遗传毒性试验中的阳性结果并不一定说明供试品对人类真正具有遗传毒性或致癌性的风险。

评价供试品的潜在遗传毒性时，应全面考虑各项试验结果、体内和体外试验方法的内在价值及其局限性，进行综合分析与评

依据中国器审中心网站公开文本整理

价。

a）体外遗传毒性

对于应用纳米材料医疗器械的遗传毒性评价，应优先开展体外遗传毒性试验。传统的细菌回复突变试验（Ames）体系存在一些局限，导致纳米材料不易与细菌的遗传物质充分接触，而有些纳米材料（如，纳米银及其释放的银离子等）自身也有一定的抑菌作用。因此，开展细菌回复突变试验时，应提供所用试验条件下细菌对该纳米材料摄取能力以及纳米材料溶解性的资料，作为结果判定的参考。小鼠淋巴瘤 tk 基因突变试验涵盖了基因突变和染色体断裂两个检测终点，可考虑作为第二项纳米材料潜在致突变能力的检测方法。体外微核试验或体外染色体畸变试验在检测终点上与 Ames 试验和小鼠淋巴瘤 tk 基因突变试验互补，可考虑任选一项作为第三项遗传毒性评价方法。在提供相应研究数据的同时应提供研究所用试验条件下细胞对该纳米材料摄取能力、纳米材料溶解性以及纳米材料对试验体系的干扰，作为试验结果判定的参考。

b）体内遗传毒性

首先应基于体外遗传毒性研究结果和 GB/T 16886.3 的要求评估是否需要开展体内遗传试验。

进行体内试验时，应证实纳米材料可在取材时间点到达取材的组织/器官。建议基于毒代动力学研究和/或亚慢性体内研究以确定取材组织/器官，并基于预期人群的接触途径和靶器官来制定应用纳米材料的医疗器械体内遗传毒性的评价策略。常用的体

内遗传毒性试验包括：啮齿类动物红细胞微核试验、哺乳动物骨髓染色体畸变试验和啮齿类动物体内彗星试验。

（2）致癌性

体外和体内研究提示纳米材料可诱导 DNA 损伤和突变。基因突变、染色体损伤或重组等遗传物质损伤被认为具有遗传效应，也是决定恶性肿瘤多阶段发展的重要因素。某些致突变/遗传毒性化合物的暴露与致癌性之间存在明确相关性，遗传毒性试验结果对供试品的致癌性有一定提示作用。可根据具体纳米材料的作用特点及机制，并参考遗传毒性试验结果，决定是否有必要进一步开展致癌性试验。

另外，如果人体高剂量或长期暴露应考虑评估致癌风险。应根据 GB/T 16886.3 的要求考虑应用纳米材料的医疗器械致癌性评估，同时也可参考评估化学物致癌可能性的体内试验，如 ECB.32 及 OECD 451 中描述的致癌性试验和 ECB.33 及 OECD 453 描述的慢性致癌性联合试验。与两年致癌性研究相比，转基因动物，如鼠 rasH2 模型可用作短期替代试验。

在开展应用纳米材料医疗器械的致癌性实验时，需结合纳米材料的特性，可能的暴露途径和暴露方式，暴露时间等，科学合理地设计能够反映实际暴露情况的试验方案。

（3）生殖毒性

纳米材料具有能够穿透生殖系统屏障（例如血睾屏障和胎盘屏障等），影响精子的活力和功能以及胚胎发育的可能性。另外，纳米材料通过与 DNA 分子相互作用导致的遗传物质损伤也可能

依据中国器审中心网站公开文本整理

导致突变和影响下一代的生殖和发育。应根据 GB/T 16886.3 的要求和 ADME 的研究数据对应用纳米材料的医疗器械生殖毒性进行评估。

（五）风险评估

风险评估最重要的因素是纳米材料从医疗器械中释放的可能性，按照 GB/T 16886.1 要求进行风险评估。

与纳米材料释放相关的风险评估的阶段性方法在下面提出，并在图 2 中展示。

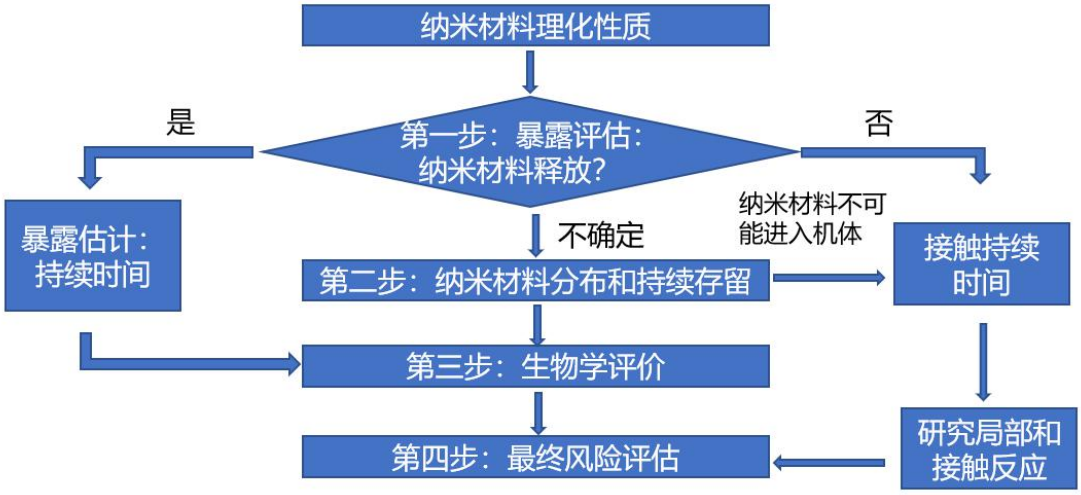


图 2：应用纳米材料的医疗器械风险评估：阶段法

1.第一阶段：暴露评估（纳米材料释放）

第一阶段的目的是通过体外纳米材料释放实验，在模拟临床实际应用中最不利的情况下，考虑无论从材料的属性和应用类型，还是由于植入后的磨损，结合已有资料及文献分析，综合评估纳米材料释放的可能性以及潜在暴露风险。

当纳米材料存在释放的可能性时，需要进行理化表征以确定释放材料的性质、释放速率和可能对其产生影响的因素，并进一

步开展生物学评价。如果纳米材料不存在释放的可能性，进一步评价可以仅限于局部反应。如果存在纳米材料潜在释放的不确定性，应开展第二阶段评估。

2.第二阶段：纳米材料分布和持续存留

这一阶段的主要目的是通过体内实验，识别游离纳米材料的生物分布和蓄积。可结合第五章第三部分毒代动力学内容进行评估，以应对在第三阶段（如下）中上述潜在暴露场景中所需的生物学评价。

无创（皮肤接触）和/或有创器械作用于人体部位所释放的纳米材料的吸收和接触持续时间，对纳米材料向其它器官的潜在分布具有重要影响，需进一步考虑纳米材料在其释放的生物介质中的持续存留/稳定性。

对于无创器械，首先需要评估纳米材料进入全身循环的潜力，如果能够得出在最差使用条件下，纳米材料都不可能进入全身循环，通常仅限于接触部位的局部反应。

对于有创器械，需要通过更详细的毒代动力学研究，评估游离的纳米材料进入并保留在特定组织中的潜力。从以上研究中的发现，可能影响下一步生物学评价方法的选择。

3.第三阶段：危害识别（生物学评价）

如果第一阶段和/或第二阶段没有识别出纳米材料的释放，医疗器械的局部效应可以参照GB/T 16886.1中已有的试验方法。

如果存在纳米材料释放，则需要附加试验。如果从第二阶段评估到纳米材料释放不太可能进入全身循环，则仅需进行局部效

依据中国器审中心网站公开文本整理

应的试验；如果当纳米材料在一个或多个组织暴露时，应考虑必要的附加试验，如 ADME、免疫毒性、遗传毒性、亚慢性、慢性毒性、生殖毒性和神经毒性等试验。

为了能够客观地评估纳米材料的潜在风险，可能需要对现有的试验方法进行改进。

4.第四阶段：风险评估

当毒性由所用的（目标）纳米材料引起时，必须对剂量效应关系给予特别关注。在研究中的毒性反应与在靶器官（内部暴露）中检测到的纳米材料水平进行比较，以评价风险。评估的风险可以与不含纳米材料的可比医疗器械相比，并根据 YY/T 0316 进行评估。除评估出的潜在风险之外，在最终受益风险评价中也要考虑患者的潜在受益。

六、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，其中动物实验是重要手段之一，其属于产品设计开发中的重要研究内容，可为产品设计定型提供相应的证据支持，可为医疗器械能否用于人体研究提供支持，降低临床试验受试者及使用者的风险以及为临床试验设计提供参考。结合动物实验的目的，一般从可行性、安全性和有效性三方面进行考虑。

本指导原则仅给出应用纳米材料的医疗器械动物实验的概述。有关动物实验的具体内容，将在本系列指导原则第四部分：应用纳米材料的医疗器械动物实验指导原则中给出。

（一）可行性

可行性研究是指产品设计开发阶段进行的，对产品工作原理、作用机理、设计、可操作性、功能性、安全性等方面进行确认/验证，或识别新的非预期风险的研究。

纳米技术是正在快速发展的新兴领域，在设计开发应用纳米材料的医疗器械时，会有许多新的工作原理、作用机理、设计和材料专属特性等理念出现，如何验证这些新理念是否可行以及器械性能是否有效，动物实验是重要的手段之一。

当通过台架试验或体外测试等试验不能完全评估其可行性时，可能需要通过动物实验来评估其可行性，如温敏纳米凝胶血管栓塞剂各组分不同比例的筛选，以及选择使用介入导管尺寸和材料的筛选等。

（二）安全性

相比于常规材料，由于纳米材料被认为可能穿越所有的保护屏障，包括血脑屏障和胎盘屏障等，因此，应用纳米材料的医疗器械可能需要考虑 ADME 以及全身毒性、中枢神经毒性和免疫毒性等。

同时由于纳米材料的特性，在对应用纳米材料的医疗器械的毒代动力学、毒理学以及生物学反应等方面进行评估和研究时，有些试验（如亚慢性毒性、植入后局部反应等）通过采用浸提液或与临床非一致的接触方式开展时，可能不足以模拟器械在临床上真实的沥滤物特征和生物学反应。应用纳米材料医疗器械浸提液的接触频率和部位与原位持续接触和释放的不同可能引起毒

依据中国器审中心网站公开文本整理

代动力学参数的差异，以及进一步引起毒性的差异，因此，相较于采用浸提液的部分生物学评价试验相比，动物实验可能会更有助于对应用纳米材料的医疗器械进行安全性评价。

当开展毒代动力学和毒理学研究与评价时，使用与临床一致原位暴露方式相对于使用浸提液的方式，有以下几方面的优势：

（1）避免应用纳米材料医疗器械基于GB/T16886.12制备浸提液的局限性。

（2）避免浸提液方式无法完全模拟临床可沥滤物真实的接触情况。

（3）与临床相同的原位暴露方式可以更好地评估局部组织反应。

（4）在同一组动物身上同时评价局部反应、全身毒性和毒代动力学等，可对器械进行整体的安全性评估，也有利于结果的系统性解读。

采用动物实验研究对常规产品的部分安全性指标进行评价的项目，应用纳米材料的医疗器械同样适用。

（三）有效性

纳米技术是正在快速发展的新兴领域，大多数应用纳米材料的医疗器械还没有上市，在进行风险评估时，可能无法与已上市同类产品进行等同性比较。相关产品仅仅依靠常规的实验室研究并不能验证失效风险，也无法为临床试验设计提供足够的资料支持，因此，需要通过适宜的动物模型来评价应用纳米材料的医疗器械在动物体内的性能和产品有效性，如温敏纳米凝胶血管栓塞

剂的血管栓塞性能评价，功能化纳米水凝胶肌组织修复材料引导组织重建的有效性评价等。

试验目的有时是不能严格划分界限的，因此一项动物实验可能同时对产品的可行性、安全性和有效性进行评价。

开展动物实验要在有资质的场所进行，并且该单位或机构应建立相应的质量管理体系，并维护体系保持有效运行，按照《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》（2019 年第 18 号）的要求进行。

在通过动物实验方式评价应用纳米材料医疗器械的生物相容性时，应符合 GB/T 16886 系列标准等生物学评价相关技术文件。

七、体外替代测试/计算机模拟研究

基于实验动物代替、减少和优化（3R）原则，在一些领域正在开发替代的试验方法，如体外替代测试和计算机模拟研究。在评价医疗器械安全性和有效性时，如果方法得到验证，可以考虑使用。另外，在一些器械性能方面研究或验证时，也可考虑使用该方法。

体外替代测试：目前包括皮肤腐蚀试验、皮肤刺激试验、经皮肤吸收试验、眼刺激试验、皮肤致敏试验、光毒性试验、内分泌干扰试验、胚胎毒性试验、血液毒性试验、遗传毒性、热原试验等毒理学测试。这些方法被欧洲药典、人用药品注册技术要求国际协调委员会（ICH）等法规接受。在确认了适用性基础上可以考虑采用体外替代测试方法。

依据中国器审中心网站公开文本整理

计算机模拟研究：主要包括定量构效关系（QSAR, Quantitative Structure-Activity Relationship）、分类法、交叉参照、毒理学阈值和专家系统等。已经有不少 QSAR 模型和工具应用到毒理学安全性评估中，例如，OECD QSAR Toolbox、Toxtree、CAESAR、TEST 及 HESS 等，其评价的毒性终点涉及经皮吸收、皮肤刺激、眼刺激、皮肤致敏、急性毒性、重复剂量染毒、生殖发育、遗传和致癌等。

目前，国内外发布的替代方法标准，对于工业化学品的部分毒性评价也能提供基本的测试数据。但在实际应用中仍需要积累数据，进行必要的优化和调整。使用者可以通过增加检测参数、改变暴露方式、修改预测模型和组合等不同方法提高方法的特异性。在选择体外替代测试和计算机模拟研究时，可根据国内法规要求选择相应的替代测试对纳米材料进行毒理学测试，必要时需要对方法进行优化和调整。

需要指出的是：当前科学界也正在开发用于纳米材料有效性评价和筛选的体外替代测试方法和计算机模拟方法，如体外三维组织/器官模型、有限元分析。这些方法对于现有的台架试验和动物实验是有益的补充。但申请人在采用这些方法对纳米材料开展评价时，也应充分考虑方法的局限性和适用性，特别是模型与真实人体健康组织和病变部位的差别对于结果解释造成的可能影响。有关体外替代测试和计算机模拟的具体内容，将在本系列指导原则第五部分：应用纳米材料的医疗器械体外替代测试/计算机模拟指导原则中给出。

八、临床评价

（一）一般考虑

本指导原则仅给出应用纳米材料医疗器械临床评价的概述。有关临床评价的具体内容，将在本系列指导原则第六部分：应用纳米材料的医疗器械临床评价指导原则中给出。

应用纳米材料的医疗器械临床评价应按照《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册管理办法》《医疗器械临床试验质量管理规范》和《医疗器械临床评价技术指导原则》等进行。

（二）临床试验

当前，大部分应用纳米材料的医疗器械未有人体使用史，无法与已上市产品进行同品种比对；另外由于动物与人体的差异，仅仅通过非临床研究，很难评价其安全性和有效性。因此，对于大部分应用纳米材料的医疗器械，需要开展临床试验。但通过对同品种医疗器械临床试验或者临床使用获得的数据进行分析评价，能够证明该医疗器械安全、有效的，可以在申报注册时予以说明，并提交相关证明资料。

需要开展临床试验的应用纳米材料的医疗器械应按照《医疗器械监督管理条例》《医疗器械注册管理办法》《医疗器械临床试验质量管理规范》，以及《医疗器械临床评价指导原则》等要求，合理设计临床试验方案；知情同意书设计要符合要求，重点描述风险、补偿、受益、替代治疗方案，不良事件的处理等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）特殊考虑

除医疗器械临床试验的一般性要求外，在整个临床试验中，还应时刻关注纳米材料的潜在暴露风险，进行代谢学研究，以及医疗器械的性能研究。在长期安全性研究过程中，申请人宜根据医疗器械预期用途，纳米材料与人体可能的接触/暴露途径，以及纳米材料可能的靶器官/组织，设计有针对性的观察指标，全面评价应用纳米材料的医疗器械的安全性和有效性。

九、总结

对于应用纳米材料的医疗器械安全性和有效性评价，目前仍有许多问题尚未解决，但已有一些可用的工具、手段和标准，特别是与纳米材料安全性测试相关的工具，本指导原则已包含这些工具，申请人在对应用纳米材料的医疗器械安全性和有效性进行评价时，应尽可能采用已开发的新工具、手段和标准，并需要注意对应用纳米材料的医疗器械进行安全性和有效性评价时考虑一些特殊因素。

医疗器械中应用的纳米材料的潜在风险主要与游离纳米材料从器械释放的可能性，以及暴露剂量、暴露途径、接触部位和暴露时间相关。潜在释放取决于纳米材料使用方法（在器械中的存在形式），如游离纳米材料、固定在表面的纳米材料，或内嵌在基质中的纳米材料等。除纳米材料释放及其潜在效应之外，可能的使用部位的局部效应也应考虑。同时需要注意的是，即使医疗器械中不含纳米材料，医疗器械的磨损也可能导致纳米尺度颗

粒的产生。此外，粒径大于 100 nm 的颗粒也存在一定的不同于常规材料的特性和安全风险，应用这类材料的医疗器械的安全性评价和风险评估也可参考本指导原则。

器械在真实世界环境中的使用情况可以更好地体现器械的受益风险，所以，在对应用纳米材料的医疗器械做受益风险判定时，申请人和审评机构可以考虑将收集上市后数据作为风险控制措施的有效性方法。尤其当其识别出了新风险、确认特定的风险已被降低、识别出最有可能发生不良事件的患者、或者更具体地区分出不同患者亚组对器械的响应，针对以上情况，及时做出应对措施，以降低其风险。

十、术语与定义

纳米尺度 nanoscale

处于 1nm 至 100nm 之间的尺寸范围。

注 1：本尺寸范围通常、但非专有地表现出不能由较大尺寸外推得到的特性。对于这些特性来说，尺度上、下限值是近似的。

注 2：本定义中引入下限（约 1nm）的目的是为了避免在不设定下限时，单个或一小簇原子被默认为是纳米物体或纳米结构单元。

纳米材料 nanomaterial

任一外部维度、内部或表面结构处于纳米尺度的材料。

注 1：本通用术语包括纳米物体和纳米结构材料。

注 2：见工程化的纳米材料、人造纳米材料和伴生纳米材料。

注 3：近些年随着科学界对纳米材料的认知逐渐增多，某一

依据中国器审中心网站公开文本整理

维度的尺寸在100nm至1000nm范围内，且表现出因尺寸而产生的特殊效应或现象的材料，该材料在本指导原则评价范围之内被认为是纳米材料。纳米材料的定义根据最新研究进展实时更新。

工程化的纳米材料 engineered nanomaterial

为了特定目的或功能而设计的纳米材料。

人造纳米材料 manufactured nanomaterial

为了商业目的而制造的具有特定功能或特定组成的纳米材料。

伴生纳米材料 incidental nanomaterial

在某一过程中作为副产品非特意产生的纳米材料。

注1：过程包括制造、生物技术或其他过程。

注2：见ISO/TS 27628: 2007, 2.21对“超细颗粒”的定义。

纳米物体 nano-object

一维、二维或三维外部维度处于纳米尺度的物体。

注：用于所有相互分离的纳米尺度物体的通用术语。

纳米颗粒 nanoparticle

三个维度的外部尺寸都在纳米尺度的纳米物体，其最长轴和最短轴的长度没有明显差别。

注：如果纳米物体最长轴和最短轴的长度差别显著（大于3倍）时，应用纳米纤维或纳米片来表示纳米颗粒。

纳米纤维 nanofibre

两个维度外部尺寸相近且处于纳米尺度，第三个维度尺寸特别大的纳米物体。

注 1：最长的外部尺寸可不在纳米尺度。

注 2：纳米纤维术语也可用 nanofibril 和 nanofilament。

注 3：见纳米颗粒注。

纳米片 nanoplate

一个维度外部尺寸在纳米尺度，其他两个维度外部尺寸明显大于最小尺寸的纳米物体。

注 1：较大外部尺寸不必在纳米尺度。

注 2：见纳米颗粒注。

纳米结构 nanostructure

一个或多个部分处于纳米尺度区域的相互关联的组成部分。

注：区域由性质不连续的边界来界定。

纳米结构材料 nanostructured material

内部或表面具有纳米结构的材料。

注：本定义不排除纳米物体具有内部或表面纳米结构的可能性。如果外部维度（一个或多个）处于纳米尺度，推荐用术语“纳米物体”。

纳米技术 nanotechnology

应用科学知识操纵和控制纳米尺度的物质以利用与单个原子、分子或块体材料性质显著不同的、与尺寸和结构相关的性质和现象。

注：操纵和控制包括材料合成。

聚集体 aggregate

强束缚或融合在一起的颗粒构成的新颗粒，其外表面积可能

依据中国器审中心网站公开文本整理

显著小于其单个颗粒表面积的总和。

注 1：支持聚集体的力都是强作用力，如共价键或源于由烧结或复杂的物理缠结。

注 2：聚集体也被称为次级颗粒，而源颗粒则被称为初级颗粒。

团聚体 agglomerate

弱束缚颗粒的堆积体、聚集体或两者的混合体，其外表面积与单个颗粒的表面积总和相近。

注 1：支撑团聚体的作用力都是弱力，如范德华力或简单的物理缠结。

注 2：团聚体也被称为次级颗粒，而源颗粒则被称为初级颗粒。

溶解度 solubility

溶质在溶剂中的溶解能力。用其在平衡条件下的最大溶解量表示。如固溶度、溶水度等。

比表面积 specific surface area

单位质量粉末或多孔体具有的总表面积。

十一、参考文献

1.欧盟新兴与新识别健康风险委员会《医疗器械中应用的纳米材料潜在健康效应指导原则》Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices,Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks （SCENIHR）2015

2.ISO/TR 10993-22:2017《Biological evaluation of medical devices—Part 22: Guidance on nanomaterials》

3.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和测试》

4.YY/T 0993《医疗器械生物学评价纳米材料：体外细胞毒性试验（MTT 试验和 LDH 试验）》

5.YY/T 1295《医疗器械生物学评价纳米材料：细菌内毒素试验》

6.YY/T 1532《医疗器械生物学评价纳米材料溶血试验》

7.YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

8.GB/T 16886.9《医疗器械生物学评价–第 9 部分：潜在降解产物的鉴别和定量框架》

9.GB/T 16886.13《医疗器械生物学评价–第 13 部分：聚合物医疗器械降解产物鉴别和定量》

10.GB/T 16886.14《医疗器械生物学评价–第 14 部分：陶瓷降解产物的鉴别和定量》

11.GB/T 16886.15《医疗器械生物学评价–第 15 部分：金属和合金降解产物的鉴别和定量》

12.GB/T 16886.18《医疗器械生物学评价–第 18 部分：材料化学表征》

13.GB/T 16886.19《医疗器械生物学评价–第 19 部分：材料理化、形态学和形貌学表征》

14.欧盟员会建议（2011/696/EU）（EC 2011）

依据中国器审中心网站公开文本整理

15.《国家药监局关于发布医疗器械安全和性能的基本原则的通告》（2020 年第 18 号）

16.《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》（2019 年第 18 号）

17.《医疗器械产品受益-风险评估注册技术审查指导原则》（2019 年第 79 号）

18.《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）

19.《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）

20.《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）

21.ISO/TR 13014,Nanotechnologies-Guidance on physico-chemical characterization of engineered nanoscale materials for toxicologic assessment

22.GB/T 30544.1《纳米科技 术语 第 1 部分：核心术语》

23.GB/T 30544.4《纳米科技 术语 第 4 部分：纳米结构材料》

24.Nanotechnologies in medical devices.RIVM Report 2015-0149

十二、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牵头，国家纳米科学中心、广东粤港澳大湾区国家纳米科技创新

研究院、中国食品药品检定研究院参与编写，由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心负责解释。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件

人工智能医用软件产品分类界定指导原则

一、目的

为指导人工智能医用软件产品管理属性和管理类别判定，根据《医疗器械监督管理条例》《医疗器械分类规则》《医疗器械分类目录》等，制定本原则。

二、范围

本原则中的人工智能医用软件是指基于医疗器械数据，采用人工智能技术实现其医疗用途的独立软件。含人工智能软件组件的医疗器械分类界定可参考本原则。

医疗器械数据是指医疗器械产生的用于医疗用途的客观数据，特殊情形下可包含通用设备产生的用于医疗用途的客观数据。

三、管理属性界定

该类产品的管理属性界定应基于其预期用途，结合其处理对象、核心功能等因素进行综合判定。

若软件产品的处理对象为医疗器械数据，且核心功能是对医疗器械数据的处理、测量、模型计算、分析等，并用于医疗用途的，符合《医疗器械监督管理条例》有关医疗器械定义，作为医疗器械管理。

若软件产品的处理对象为非医疗器械数据（如患者主诉等信

息、检验检查报告结论），或者其核心功能不是对医疗器械数据进行处理、测量、模型计算、分析，或者不用于医疗用途的，不作为医疗器械管理。

四、管理类别界定

该类软件的管理类别应结合产品的预期用途、算法成熟度等因素综合判定。

对于算法在医疗应用中成熟度低（指未上市或安全有效性尚未得到充分证实）的人工智能医用软件，若用于辅助决策，如提供病灶特征识别、病变性质判定、用药指导、治疗计划制定等临床诊疗建议，按照第三类医疗器械管理；若用于非辅助决策，如进行数据处理和测量等提供临床参考信息，按照第二类医疗器械管理。

对于算法在医疗应用中成熟度高（指安全有效性已得到充分证实）的人工智能医用软件，其管理类别按照现行的《医疗器械分类目录》和分类界定文件等执行。

五、有关要求

（一）自本通告发布之日起，人工智能医用软件类产品应当按照上述原则申请注册。已按照医疗器械受理注册申请的产品，继续按照原受理类别进行审评审批。

（二）已获准按照医疗器械注册的人工智能医用软件类产品，其注册证在有效期内继续有效。在注册证有效期内提出注册申请的，如在开展产品类别转换期间注册证到期的，注册人可向原审

依据中国器审中心网站公开文本整理

批部门提出原注册证的延期申请。予以延期的，原注册证有效期原则上不得超过2023年12月31日。

附件 2

乳腺X射线系统注册技术审查指导原则

本指导原则是对乳腺X射线系统的一般要求。注册申请人应结合申报产品具体特性，依据本指导原则对注册申报资料内容进行完善，关于不适用部分须阐述理由和科学依据。

本指导原则是对注册申请人和审查人员的指导性文件，不包括注册审批所涉及的行政事项，不作为法规强制执行。若有满足相关法规要求的其他方法，也可采用，并应提供详细的研究资料和验证资料。本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，应在遵循相关法规的前提下使用。随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

本指导原则适用于《医疗器械分类目录》（原国家食品药品监督管理总局2017年第104号公告）中分类编码为06-01-03的乳腺X射线机及其附带的分类编码为06-05-12乳腺摄影立体定位装置。

二、技术审查要点

（一）监管信息

申请人应描述乳腺X射线系统的产品名称的确定依据、管理类别、分类编码、规格型号、产品组成等信息。

依据中国器审中心网站公开文本整理

1.产品名称

产品命名建议符合医疗器械通用命名规则的要求，通常可采用乳腺X射线系统命名。仅用于乳腺活检定位的装置可采用乳腺摄影立体定位装置命名。提供图像仅用于乳腺X射线活检定位的乳腺X射线系统，可采用乳腺摄影立体定位系统命名。

2.分类编码

参考《医疗器械分类目录》（原国家食品药品监督管理总局2017年第104号公告），申报产品属于子目录06-医用成像器械，一级产品类别01-诊断X射线机，二级产品类别03-乳腺X射线机。根据预期用途和产品功能的不同，申报产品按第二类或第三类医疗器械管理。

预期与乳腺X射线系统联合使用的乳腺摄影立体定位装置，属于子目录06-医用成像器械，一级产品类别05-X射线附属及辅助设备，二级产品类别12-穿刺定位引导装置，按第三类医疗器械管理。

3.注册单元划分

应根据产品的技术原理、结构组成、性能指标、适用范围进行注册单元划分。

（1）预期用途相同，性能指标相近，但技术结构存在较大差异的产品不可作为同一注册单元。例如：卧式与立式乳腺X射线系统，应划分为不同的注册单元。

（2）设计和生产过程相同，预期用途相同，性能指标相近，技术结构基本相同的系列产品可划为同一注册单元。例如：移动式与固定式乳腺X射线系统，预期用于车载与院内环境的乳腺X

射线系统，原则上可划分为同一注册单元。

（3）申报产品为了满足临床需求的多样性，可能需要灵活配置产品部件。产品基本组成不变的前提下，不同产品配置可考虑划为同一注册单元，例如：

-申报产品采用屏片成像方式，配备了不同尺寸的乳腺摄影平台和配套暗盒。

-具有两个或两个以上乳腺摄影平台。

（4）若申报产品包括三维体层成像、能谱摄影，应按第三类产品申报。分别属于按第二类、第三类医疗器械管理的产品型号和配置，不可划分为同一注册单元。

（5）成像原理不同，应划分为不同的注册单元，例如：乳腺X射线锥形束体层摄影系统和乳腺X射线体层摄影系统应划分为不同的注册单元。

（6）申报产品的系统控制软件组件，应与申报产品作为同一注册单元申报。符合独立软件定义的核心后处理软件，可单独注册。

（7）立体定位装置可单独注册，也可与乳腺X射线系统作为同一注册单元申报。配套的穿刺器械应另行申报。

4.型号规格

应明确申报产品的型号规格。应注明产品配置详见技术要求。

5.结构及组成

结构组成中部件名称应规范，附件及选配件应列明具体部件名称。各项文件中结构及组成应一致，产品部件编号顺序应一致。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（二）综述资料

1.产品分类

申请人应描述本申报产品分类，如产品结构类型（移动式、固定式）；预期使用环境（医院、车辆）；图像输出格式（屏片式、数字式）；乳腺X射线成像模式（普通摄影模式、体层摄影模式、锥形束体层摄影模式）；数字影像接收装置类型（平板探测器、IP板）；乳腺摄影立体定位装置（基于二维摄影图像、基于三维体层图像）等。

2.工作原理

应详述乳腺X射线系统的工作原理，例如：X射线产生、图像采集、病灶与健康组织的典型影像表现等。

3.结构组成和主要功能

（1）产品整机

应提供产品整体布置图，说明扫描间、操作间的设备分布，例如：产品主机、带辐射防护屏的操作台、图像采集和处理工作站、图像诊断工作站等。

申请人应提供整机真实照片、结构图和系统框图，标识主要部件，图文与标识的顺序应保持一致。

（2）产品部件

应提供产品主要部件的真实照片、结构图、爆炸图。申请人应结合系统框图和部件图示，详述产品主机、操作台、工作站等部件。部件序号及名称应与技术要求、检测报告中相应内容保持一致。

（3）部件功能和连接关系

应描述各部件、选件、附件的主要功能、工作原理和相互关系。若某一部件存在不同规格，应说明相似性和差异性，提供必要的实物图、拆解图、剖视图等支持性资料。

a. 主机架

应提供详细结构图，具体说明组成结构和功能，例如：

-具有X射线管的旋转臂或投照架

-乳腺摄影平台

-乳腺压迫装置

-数字显示装置

-患者扶手

-操作按键或脚踏开关（例如：投照架高度和角度调节、光野调节）

-其他安全要求规定的部件或功能（例如：紧急停止按钮、紧急解锁开关等）

b. 高压发生装置

应说明高压整流逆变的原理。

c. X射线管组件

应详述关键组成部件（例如：管芯、管套、靶材）。X射线管组件至少包括以下参数要求：

- 标称管电压

- 焦点尺寸

- 靶材料，靶角

- 固有滤过，应注明滤过的材料、材料牌号（如有）及厚度，等效当量

依据中国器审中心网站公开文本整理

- 焦点大小

-其他特性，如管组件热容量、阳极热容量、最大连续热耗散

-如果作为系统一部分而提供AEC控件，说明执行自动曝光控制（AEC）的方法（例如，使用影像接收器作为AEC探测器进行低剂量预曝光）。说明根据不同压迫厚度的平均腺体剂量的最高限值和最佳值（最低辐照水平）的设定依据。

- 应结合图示及注释，详述阳极滤过组合。

d. 限束器

应结合图示及注释，详述附加滤过的材料组成和工作原理。

e. X射线影像接收装置

-应明确影像接收装置类型，例如：胶片、IP板、数字平板探测器等。

-数字平板探测器应说明探测器类型、晶体材质、闪烁体类型（若适用）、探测器尺寸、像素矩阵、像素大小、位深、空间分辨率等重要信息（若适用）。

-针对特定成像模式，详述主要工作原理。

f. 乳腺摄影平台

应详述摄影平台的结构组成。

g. 乳腺压迫装置及压迫板

应说明压迫方式（例如：自动压迫），以及压迫板类型、是否适用于活检定位。

h. 防散射滤线栅

应说明滤线栅类型，例如：实体滤线栅（移动式滤线栅）、

软件滤线功能等。

i. 图像采集和处理工作站

应说明工作站主机和预览型显示器的最低要求。

j. 图像诊断工作站（若适用）

应说明工作站主机和诊断型显示器的最低要求。应包括显示设备、显示控制器或图像卡以及控制显示功能、校准和图像操作软件的描述。计算机操作系统的说明，图形用户界面的快照，图形用户界面的每个按钮或键的功能说明。应描述图像阅片操作软件功能（如缩放、对比度增强、窗位功能和量化工具），提供详细算法流程图，与软件兼容的工作站的名称和特点。

k. 控制系统

应提供框图和必要注释，详述控制原理、体系架构和实现方法。

l. 软件组件

应提供软件组件的简要描述，例如：图像处理软件模块的原理和功能描述，以及降噪原理、去伪影算法原理等。

m. 乳腺摄影立体定位装置（若有）

应提供结构图及爆炸图，详述结构组成、工作原理、工作流程和运行模式。

n. 选件

预期选配的软硬件均应说明原理和功能，描述与基本组成之间的相互关系。选配硬件应进一步提供结构图。

o. 附件

应提供产品附件列表，并区分医疗和非医疗附件。非医疗附

依据中国器审中心网站公开文本整理

件无需申报注册，例如：QA体模、附件柜等。

（4）产品关键部件

申请人应按附1列表描述产品关键部件，说明型号规格、性能参数。

（5）产品关键技术和重要功能

申报产品的关键技术和重要功能应提供列表分类和简要说明，可以参考下表1。

表1. 申报关键技术和重要功能

序号	名称	说明	备注
曝光控制			
1.	自动曝光控制	自动设置所有曝光参数	
2.	半自动曝光控制	自动设置部分曝光参数	
3.	手动曝光	手动设置全部曝光参数	
采集模式			
1.	二维采集	1）二维摄影成像 2)全野数字乳腺 X 线摄影	
2.	三维体层采集	小于180度的多角度投照，体层数据重建。 列明角度范围、采集帧数等重要参数	
3.	组合采集模式	一次乳腺压迫可同时采集二维和三维图像	
4.	二维合成图像	基于三维体层图像合成二维图像	
5.	三维锥形束体层采集	360 度多角度投照,体层数据重建。列明角度范围、采集帧数等重要参数	

序号	名称	说明	备注
6.	能谱摄影	基于造影剂的双能成像	
7.	低剂量摄影	降低普通摄影剂量	
8.	放大摄影	局部放大摄影	
压迫模式			
1.	智能压迫	系统自动在压迫力与图像质量的最佳平衡点停止压迫	
2.	手动压迫	手动控制停止压迫	
3.	倾斜压迫	压迫过程中压迫板可以倾斜	
影像后处理			
1.	金属伪影消除算法	减轻钙化点引入的金属性质伪影	前处理或后处理
2.	植入物处理算法	针对乳腺植入物的图像优化处理	前处理或后处理
乳腺活检定位			
1.	二维定位	二维定位功能，如基于带刻度或者圆孔的压迫板进行二维定位	
2.	二维摄影立体定位	仅可基于二维摄影图像进行立体定位，用于乳腺活检定位	
3.	三维体层立体定位	基于三维体层图像和二维摄影图像或二维合成图像进行立体定位，用于乳腺活检定位	
机械控制			
1.	线野随动	序列曝光过程中线野随角度改变	
其他功能			

依据中国器审中心网站公开文本整理

序号	名称	说明	备注
1.	乳腺密度评估	基于图像数据评估患者乳腺密度	
2.	集成标本工具		

（6）临床应用

申请人可依据表1，逐项详述产品关键技术和重要功能，及其临床应用情况，例如：

a.二维摄影检查

产品可采集乳腺二维X射线摄影图像。

应说明常规临床二维乳腺检查的工作流程,包括临床可用的体位。

b.低剂量摄影检查

应说明临床进行低剂量摄影的工作流程，以及相关注意事项。

c.三维摄影检查

-三维体层摄影检查

产品通过乳腺X射线摄影设备在小于180°的角度范围内多次投照固定乳腺采集的图像，重建产生多层体层图像。

-三维锥形束体层摄影检查

产品通过乳腺X射线摄影设备在360°的角度范围内多次投照采集的图像，重建产生多层体层图像。

应提供三维摄影检查的投照数量、采集投照的几何结构、工

作流程，明确三维摄影检查应结合二维摄影图像或二维合成图像，共同用于临床诊断。

d.能谱摄影

应提供能谱摄影的工作流程，说明基本工作原理，包括高能图像和低能图像的曝光参数，以及临床适用范围。

e.立体定位装置

应说明立体定位装置的机械结构，进针方向，移动距离，定位原理(基于二维图像还是三维体层图像)以及临床使用流程等。

（7）产品接口和组合使用设备（若有）

若申报产品预期与其他医疗器械或设备联合使用，且两者存在电气或通信连接关系，则应提供产品接口设计说明，以及联合使用器械的详细介绍。例如：

a.联合使用器械的类型，例如：超声设备、生理传感器、活检定位装置。

b.连接方式，例如：标准接口、专用接口、无线连接；是否为联合使用设备提供电源；接口功能（信号控制、数据交换）等。关于申报产品通过专用接口支持第三方辅助设备的情况，应具体列明联合使用器械的产品型号、中国上市信息和集成测试报告。

c.独立申报的立体定位装置，应声明适配的乳腺X射线系统型号信息，并提供相关验证资料。若立体定位装置可经乳腺X射线系统进行控制，则应提供相关联合控制功能的验证资料。应说明立体定位装置配套使用的穿刺器械（活检枪、穿刺针、旋切针）的注册信息。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（8）车载技术说明

应提供车载相关的技术说明，可与院内使用对比说明，应结合易于理解的图表（拆解图、局部放大图、剖视图、三视图、布局图、连接图）、插图或照片进行说明，包括：

a.依据车载布局图示，说明安装流程。

b.固定安装附件，运输过程中需要特殊固定的部件、固定方法、使用前解锁的方法。系统与车辆的安装固定方法。

c.减震设计，应明确减震器数量、材料、布置，保护限位装置、减少持续振动影响的措施。

d.供电设计、环境及设备状态监测。

e.保护接地措施,应保证保护接地的连续性。在设备使用过程中的车载医用X射线诊断设备的保护接地线应为永久性连接方式。并且设备的运载工具也应采取保护接地的措施。

f.射线辐射防护，包括符合的标准、防护材料、材料厚度六面防护情况等。

g.运载车辆的要求，包括车辆空间尺寸、电源设计、车辆改装情况。

h.车载应用场景，包括转场行驶、运输或者长时间驻车储存过程。

i.使用环境，包括工作条件与存储条件下的温度、湿度、海拔等。

j.车载相关风险，包括碰撞、振动、运输、特殊维护要求、EMC、控制措施等。

4.参考的同类产品情况

申报产品应与已在中国境内上市的同类产品或前代产品进行对比分析，应结合《医疗器械临床评价技术指导原则》附件2申报产品与同品种医疗器械的对比项目（有源医疗器械）及本章表1中项目，详述产品间差异，重点说明申报产品的新功能、新应用、新特点。

5.包装说明

描述产品包装的组成部分，说明包装清单和包装方式，提供包装图示。

6.适用范围和禁忌症

（1）适用范围

例如：该产品用于乳腺X射线检查，可提供二维摄影图像、三维体层图像、二维合成图像和能谱增强图像，可基于二维摄影图像、三维体层图像进行活检定位。三维体层图像和二维合成图像均不可单独用于临床决策。

采用诊断试验设计的产品，适用范围可采用“该产品用于乳腺X射线检查及乳腺癌诊断”的描述。

若有其他新的临床应用，可在产品适用范围中增加或调整相应表述。

（2）预期使用环境

应明确设备使用场所和使用环境要求。

设备使用场所包括：医疗机构、车辆等。

使用环境要求应至少包括：温度、湿度、大气压。

依据中国器审中心网站公开文本整理

若申报产品为移动式或车载式，应分别明确产品使用时的具体要求，以及使用场所的射线屏蔽要求。

（3）适用人群

应详述产品的适用人群。

（4）禁忌症

应说明产品临床应用的禁忌症。

（三）研究资料

1.产品性能研究资料

（1）应提供产品性能指标和检验方法的制定依据。性能指标应优先采用产品适用的现行国家标准及行业标准。应提供符合上述性能标准的对照表，明确适用性及不适用理由。关于产品技术要求中核心条款的检验方法，应提供来源和依据，包括：方法和用具、软件量化指标验证等，必要时提供相关国际标准、科学文献等。

（2）采用新技术的核心部件，例如：X射线管组件、数字探测器、滤线栅、活检立体定位装置等，应提供设计原理、设计依据，明确主要技术指标。数字乳腺探测器的关键技术指标，例如：量子探测效率（DQE）、调制传递函数（MTF）等，应符合中国现行标准，提供相关验证报告。

（3）关于产品说明书中关键技术和主要产品功能，应逐项详述技术路线和实现方法等关键内容，例如：

a.常规摄影功能

应详述常规X射线摄影功能（二维摄影）的基本原理和实现

过程，包括：靶材、滤过、成像介质、间接摄影信号转换、加载因素、手动/自动调节、剂量优化等。

b.三维体层成像/锥形束体层成像

若产品具有三维体层摄影功能、三维锥形束体层摄影功能，应明确体层摄影的旋转角度范围、采集角度步长、投照次数、层厚、重建算法等关键内容，以及图像性能、剂量的研究。

c.合成图像功能

若产品具有二维合成图像功能，应明确合成图像的数量和类型（二维、分段合成）、层厚（分段合成）、重建算法和重建耗时，以及图像性能的验证。申请人应提供相关功能的测试验证报告。

d.若产品具有立体定位功能，应说明原理和方法（基于二维或三维图像），以及适配的穿刺器械信息（穿刺枪、穿刺针、旋切针等），提供手术准确性、定位重复性、图像要求、器具校准、标准操作流程、平均腺体剂量评估等方面的研究资料。若防散射滤线栅集成在立体定位活检选项中，应验证滤线栅运动，滤线栅可见性和图像质量；若探针入路包括垂直入路和侧向入路，应验证探针入路功能；若穿刺针定位器通过机械或手动运动，应验证穿刺针定位器运动功能；此外，还应验证最大活检容积及活检器械兼容性，并结合临床图像进行评价。

应提供乳腺立体定位功能体模试验研究资料。应提供与已在国内批准上市的二维摄影立体定位功能的比较研究数据，针对活检成功率、活检过程时间、定位成像剂量等进行对比。应提供乳

依据中国器审中心网站公开文本整理

腺定位成像剂量计算的标准流程、剂量计算方法、研究结果、研究结论等。应提供活检体模研究资料，应明确体模成分、肿物及钙化点数量及尺寸、体模规格（大、中、小）、体模制造商、体模图示等数据。

e.若产品具有能谱成像功能，应详述能谱实现形式、加载因素条件、能谱图像重建原理、临床应用场景、工作流程、图像评价标准等关键因素，并提供图像对比度噪声比（CNR）、伪影、剂量、体模测试等方面的研究资料。考虑到两次图像采集过程中患者移动对图像重建的影响，应进一步说明图像获取时间、配准方法等。

f.若产品具有乳腺体积密度分析功能，应进行准确度测试，结果应代表真实的乳腺密度值；再现性测试，对于成分相似的乳房，算法应计算出相似的数值；一致性测试，结果应与先前关于乳腺密度的研究一致。与放射科医师的视觉评估一致测试，软件计算的结果应与人工视觉评估一致。

（4）若产品新技术和新应用引用了国际标准或技术规范，应以附件形式提供上述引用文件。若产品检验方法中采用了国家标准、行业标准以外的体模，应说明体模的技术规格，提供真实照片和工程图示。申请人应为技师、放射科医生和临床医生提供新技术和新应用的相关指导、培训材料、操作方法。

（5）应提供产品接口设计说明和集成测试报告。预期连接第三方设备的情形，应提供可覆盖全部联合使用设备的兼容性验证报告。

（6）若产品具有临床测量功能，应提供测量原理、测量方

法、测量项目（如长度，角度，曲线）、测量方式（手动、自动），以及测量准确性的验证报告。

（7）车载研究资料

应提供用于进行测试的所有测量系统的描述，包括测量工具的名称、特性、准确性。宜提供第三方测试报告，测试包括不限于：

a.稳定性：结构设计上应考虑对部件、元器件、接插件、布线、连接件等进行充分固定，避免车辆行驶后连接的松动；应保证车载医用 X 射线诊断设备在运输和使用过程中的稳定性。设备的移动部件应有锁紧装置和/或配有锁定配件，在运输期间应充分固定。

b.电源曝光次数：当车载式乳腺 X 射线系统充满电量，转场一定路程，按照典型加载条件可曝光的次数（明确公路等级、公里数、典型加载条件）。

c.充电时间：可根据车载式乳腺 X 射线系统的电源满足不了最低需求加载条件曝光时的电量后开始充电直到充满电量的95%时的时间。

d.环境试验:应考虑院外环境使用的相关风险，温度湿度应能满足说明书声称的运输、存储条件，应在极限条件下进行。振动试验、碰撞试验应在整机运输状态下进行试验，初始中间或最后检验项目应不低于行标要求，且在振动碰撞试验后设备应符合安装稳定性要求。运输试验应将设备正常安装在运载工具上，并使各移动部件处于运输状态进行试验。模拟车载设备在车辆运输中

依据中国器审中心网站公开文本整理

可能出现的意外状况：冲击试验，模拟急刹车或者过减速带等极限情况，运输试验不应只模拟设备出厂到医院的运输条件，试验完毕，设备应符合安装稳定性等要求。

应提供可行性研究，证实不同应用场景下，能满足使用环境要求，包括驻车、转场、长时间不使用等场景。

应提供满足特种车辆相关要求的资料，如工信部网站车辆公示信息、车辆强制认证证书（如适用）。

（8）辐射剂量研究资料

应提供剂量体模研究资料。应描述不同摄影模式下剂量测量方法、计算公式、体模试验加载参数、体模设计、研究结果和结论。

应提供受试者3D成像剂量与常规2D乳腺X线成像剂量的比较研究资料，包括不限于患者数量、平均剂量、标准差、中值剂量、P值等的比较（如适用）。

（9）诊断显示器研究资料

应提供用于进行定量测试的所有测量系统的描述，包括测量工具的名称、特性、准确性。宜提供实验室测试报告。测试应包括：

a.空间分辨率

从图像数据到亮度场在感兴趣的不同空间频率下的信息传递，通常通过调制传递函数（MTF）表示。非各向同性的分辨率特性应通过二维测量或沿至少两个代表轴的测量合理表征。

b.像素缺陷

像素缺陷的位置及量值[计数，类型（如亚像素或整个像素，常暗，常亮）]。通常提供容许限度。像素缺陷可能会干扰医学图像中小细节的能见性。

c.伪影

图像伪影的评价,例如显示一固定测试模式一段时间后出现的重影和/或图像残留。

d.瞬时响应

显示器在帧间图像值变化的瞬时响应行为。由于这些转变通常不是对称的，因此需要上升和下降时间来表征。当浏览较大的图像堆栈或在视频、平移和缩放模式下时，慢响应显示器可能会改变图像的细节和对比度。

-对于非乳腺摄影显示器，应测量5－95%和40－60%亮度转换的上升和下降时间。

-对于乳腺摄影显示器，应该在0到255之间的若干灰度间隔（例如，每15级）测量上升和下降时间。

e.最大和最小亮度（可实现的和推荐的）

在推荐的状态下应用时，设备输出的最大和最小亮度的量值。设备设置为可扩展到最大限度时能达到的值。

f.灰度至亮度的一致性（例如：DICOM GSDF）

按照256级或更多级的目标模型，响应图像值和亮度输出之间映射的量值。

g.中心和边缘点处对角线、水平和垂直方向30°和45°的亮度

依据中国器审中心网站公开文本整理

-与亮度响应目标模式相关的非正常检视下亮度响应的量值。

h.亮度均匀性或Mura检验

整个显示屏幕亮度的均匀度量值。

i.亮度和色差响应随温度和使用时间（实时）的稳定性

随温度和使用时间，亮度和色差响应中变化的量值。

j.空间噪声

空间噪声等级通过使用适当的相机和显示器像素比率的噪声功率谱表示。空间噪声和分辨率会影响图像呈现给观众的方式，并可能改变与医生或放射科医生的解释过程相关的特征。

k.反射系数

显示器反射系数的量值。镜面反射和漫反射系数可替代全双向反射分布函数。

l.遮掩眩光或微光斑对比度

微小目标所获对比度的量值。

m.颜色追踪

由适当单位系统（例如 CIE u'v'）中的颜色坐标和由原色包围的色域指示的不同亮度水平下的原色色度。

n.灰度追踪

由适当单位系统中颜色坐标指示的不同亮度水平下的灰阶色度，包括白点。

（10）低剂量摄影

如申请人声称能够进行低剂量摄影，应给出与自身产品的常

规摄影相比，相同图像质量下，辐射剂量降低的定量数据及验证资料。

（11）已注册后处理软件研究资料

若申报产品含有已单独注册的后处理软件，应说明相关软件名称和注册证信息，提供注册证及技术要求，提供研究资料及兼容性验证资料，技术要求中仍应包括该软件的相关要求。

2.风险管理

应依据YY/T 0316 - 2016 idt ISO14971：2012《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，提供产品风险管理报告。

申请人应重点说明：申报产品的研制阶段已对有关可能的危害及产生的风险进行了估计和评价，针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施。产品性能测试对上述措施的有效性进行了部分验证，达到了通用和专用标准的要求。申请人对所有剩余风险进行了评价，全部达到可接受的水平。产品风险分析资料应为申请人关于产品安全性的承诺提供支持。

风险管理报告一般包括以下内容：

（1）申报产品的风险管理组织。

（2）申报产品的组成。

（3）申报产品符合的安全标准。

（4）申报产品的预期用途，与安全性有关的特征的判定。

（5）对申报产品的可能危害作出判定。

（6）对所判定的危害采取的降低风险的控制措施

（7）对采取控制措施后的剩余风险进行估计和评价，具体

依据中国器审中心网站公开文本整理

要求见附2。

应提供采取风险控制措施前后的风险矩阵表。

3.产品技术要求

产品技术要求应按《医疗器械产品技术要求编写指导原则》进行编制，详见附3。

（1）小节1产品型号/规格及其划分，应提供产品型号规格区分列表或配置表。

（2）选配件、附件、接口应制定技术指标，符合国家行业标准的要求。

（3）申报产品的临床应用软件，应简述临床功能和要求。

（4）产品新技术、新功能应制定相关的技术要求。

关于数字体层合成摄影功能，在符合YY/T 0706《乳腺X射线机专用技术条件》的前提下，应进一步说明三维体层摄影图像的相关要求，例如：成像时间、成像角度、摄影数量、重建层厚、体模测试、重建图像的缺失组织、重建图像的伪影、重建图像的失真、Z轴分辨率、平均腺体剂量的性能指标和检验方法。

对于能谱成像，应分别说明高能图像和低能图像的曝光参数，低能图像应符合YY/T 0706《乳腺X射线机专用技术条件》，能谱增强图像可按具体情况，对YY/T 0706《乳腺X射线机专用技术条件》的适用性进行分析并应有对伪影的要求。

关于立体定位装置，应规定进针方向、运动距离范围等要求，验证定位准确性。应符合《医用电气设备　第2-45部分：乳腺X射线摄影设备及乳腺摄影立体定位装置安全专用要求》的相关要

求。定位图像质量可按具体情况，对YY/T 0706《乳腺X射线机专用技术条件》的适用性进行分析。

若申报产品可在车载环境下安装和使用，应符合YY/T 0746《车载医用X射线诊断设备专用技术条件》。

对于诊断显示器，应符合研究资料中相应指标要求。

上述标准均应执行适用的现行有效的国家标准、行业标准。

（5）检验方法

应明确符合的标准号及条款号。若采用申请人自定义的检验方法，应提供必要的分析说明和科学理由。

（6）标准符合性清单

申报产品应符合的国家标准和行业标准可参考下表2。

表2.乳腺X射线成像设备相关适用标准

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 9706.24-2005	医用电气设备第2-45部分：乳腺X射线摄影设备及乳腺摄影立体定位装置安全专用要求
GB 7247.1-2012	激光产品的安全第1部分：设备分类、要求
GB/T 17006.1-2000	医用成像部门的评价及例行试验第1部分：总则

依据中国器审中心网站公开文本整理

标准编号	标准名称
GB/T 17006.9-2003	医用成像部门的评价及例行试验第2-10部分：稳定性试验乳腺摄影X射线设备
GB/T 19042.2-2005	医用成像部门的评价及例行试验第3-2部分：乳腺摄影X射线设备成像性能验收试验
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：安全通用要求并列标准：电磁兼容要求和试验
YY/T 0291-2016	医用X射线设备环境要求及试验方法
YY/T 0106-2008	医用诊断X射线机通用技术条件
YY/T 0480-2004	诊断X射线成像设备通用及乳腺摄影防散射滤线栅的特性
YY/T 0706-2017	乳腺X射线机专用技术条件
YY/T 1541-2017	乳腺X射线机高压电缆组件及插座技术条件
YY /T 0746-2021	车载医用X射线诊断设备专用技术条件
IEC61233-3-6ED1	Evaluation and routine testing in medical imaging departments - Part 3-6 Acceptance and Constancy tests - Imaging performance of mammographic tomosynthesis mode of operation of mammographic X-Ray equipment

上述标准应执行最新版本的国家标准和行业标准。IEC61233-3-6标准转化为国内标准后，技术要求中其标准号应调整为国内标准号。

4.产品注册检验报告

检验样机的选取应考虑产品功能、性能指标、预期用途、安全要求、主要部件、结构及组合方式等因素。

（1）产品注册检验应按产品配置进行。若无典型性产品检验配置，则不同配置应分别提供检验报告。未检验的产品配置和

部件，应提供检验典型性说明，充分解释合理性。检验报告应注明产品配置，样品描述应与产品技术要求的部件序号和名称保持一致。检验报告应提供软件发布版本和软件完整版本，以及标准预评价意见表。

（2）研究资料应提供检验情况说明和检验报告清单，明确检验报告对应的检验配置及检验类型（安全检验和EMC检验）。

（3）实施GB 9706.1标准全项检验时，产品电磁兼容性应按YY0505等标准要求进行检验。安规检验报告和EMC检验报告应具有关联性。电磁兼容安全要求须覆盖注册单元所有申报产品型号规格和配置。

（4）EMC运行模式的选择应考虑不同成像模式。抗扰度试验中，所有与基本性能相关的产品功能均应以对患者产生最不利影响的方式进行。辐射发射试验中，产品应在最大骚扰状态下运行。

（5）产品性能检验，应充分考虑不同应用模式的图像性能，例如：

a.压迫板

预期用途相同，材料相同，仅结构或尺寸不同的情形，可按适配的乳腺摄影平台，选择典型压迫板进行检验。

b.乳腺摄影平台

若具有多个不同的乳腺摄影平台，应分别测试图像性能。

c.靶材/滤过

若具有不同靶材/滤过的多种组合，应分别测试加载因素。在加载因素输出量准确的前提下，可采用典型靶材/滤过进行图像性能检验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

d.图像采集模式

若产品具有不同图像采集模式，应分别评估相关图像质量。

e.立体定位功能

关于具有立体定位装置的乳腺X射线系统，应验证立体定位功能的相关性能指标。关于单独申报的立体定位装置，应联合适配的乳腺X射线系统进行验证。

（6）变更注册检测应依据技术要求变化对比表进行，变更产品部件的检验标准可参考附5。

5.软件研究

应依据《医疗器械软件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2015年第50号）、《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）提交软件描述文档和网络安全描述文档。

软件描述文档应覆盖全部软件组件，例如：综述资料的核心临床应用功能。核心算法的选择可以参考下表3，研究资料应提供附件针对核心算法进行详述。

表3.核心算法示例

算法名称	类型	用途	临床功能
滤波反投影算法	成熟	对投影图像进行滤波反投影	三维体层成像
二维合成图像算法	全新	利用三维体层图像合成二维图像	二维合成图像
能谱成像重建算法	全新	利用造影剂对比增强成像，采集高能和低能图像，重建能谱图像	能谱成像
…	…	…	…

网络安全描述文档应关注以下关键内容：小节1应详述健康数据和设备数据所含具体信息；小节2和3应与网络安全能力相关联；小节3应提供测试计划与报告、可追溯性分析报告；小节4应提供网络安全事件应急响应预案。

6.生物相容性

应依据GB/T 16886.1-2011《医疗器械生物学评价第1部分风险管理过程中的评价与试验》进行生物相容性评价。

应按照产品组成，提供生物相容性基本信息，包括：与人体接触部分的部件名称、部件材料名称、接触类型、接触部位、接触时间、制造商。申报产品与患者直接接触的应用部件主要为乳腺摄影平台和压迫板附件的外表面。

境外实验室的生物相容性测试报告应随附GLP资质证明文件。关于境外报告的检验依据与中国现行标准不一致的情形，应进行差异分析，提供充分的支持性资料。

若申请豁免生物学试验，应提供充分的科学理由和支持性资料。

7.清洗和消毒方法

应说明乳腺X射线检查过程中与患者接触、需要清洗和消毒的产品部件，提供推荐的消毒工艺和消毒方法的确定依据，以及所用试剂、清洗和消毒效果的验证资料。

8.产品有效期和包装

（1）有效期

应依据《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》要

依据中国器审中心网站公开文本整理

求，提供产品使用期限分析评价报告。

应提供产品预期使用期限、确定依据和验证报告（若适用）。产品关键部件应明确使用期限，例如：X射线管组件、探测器等。X射线管组件的验证应包括相关重要采集功能，例如：数字体层合成成像、能谱摄影。

临床乳腺放射检查需要进行低kV值的X射线辐照，若发生设备非预期运动、图像采集失败、二次辐照等情况，患者将面临较大风险，因此申报产品应具有高可靠性。系统可靠性能测试应包括机架、X射线管组件、高压发生器、限束器、探测器、压迫装置、活检定位装置、图像处理系统等方面。

（2）包装

产品包装标记和可靠性应符合GB/T 191、GB/T 18455、YY/T 1099-2007标准要求，申请人需提供宣称运输储存条件的产品自测报告。

9.其他研究资料

新的技术特征应提供技术白皮书（如有）、技术说明及测试摘要、测试计划和测试报告。

技术说明应包括不限于预期用途、工作原理、实现方式、工作流程、特征分类（按功能目的分为优化工作流程、重建等、按功能发生的时段分为前处理、后处理）、参数（结合软件界面说明）、功能、声称的定性定量指标、风险、性能影响因素、软件版本、算法类型（全新、成熟；形态学、非形态学复杂模型）、算法输入输出、算法流程、软件用户界面、临床应用场景、临床

价值、临床不良事件、潜在故障的预防措施等。可与同类产品、标准临床实践或金标准对比说明。

测试摘要应包括执行的测试、测试目的、符合的标准、测试方法说明（测试样本信息、测试样本大小、测试方法简述）、接受标准、测试结果、讨论和结论、完整测试报告的位置等。应提供完整的测试计划、测试报告做为附件。

测试计划通常包括用于进行测试的方法、测试的对象、预先指定的验收标准和数据分析计划。

完整的测试报告应包括执行的测试、测试目的、测试方法说明（测试样本信息、测试样本大小/选择、测试方法/选择、符合的标准、测试装置及体模）、接受标准、数据分析计划（定性、定量）、测试结果（数据、数据分析、偏差）、讨论和结论。测试样本大小选择、测试方法选择可提供非临床文献做为附件。描述可能影响测试结果的因素，如测试条件、参数等，测试应有典型性，测试结果应能充分模拟临床实践。

（四）临床资料

临床资料应符合《医疗器械监督管理条例》（国务院令第739号）、《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）、《医疗器械临床试验质量管理规范》（原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）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）、《医疗器械临床试验设计指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2018年第6号）、《接受医

依据中国器审中心网站公开文本整理

疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）的要求。

1.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

若依据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（2018年第94号），申报产品属于免于进行临床试验目录产品（第227条，06-01-03乳腺X射线机），申请人应按临床评价指导原则提交相应临床评价资料。

乳腺X射线系统中二维摄影模式可参照免于进行临床试验的医疗器械目录进行评价。

2.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

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临床评价的具体要求详见附6。

3.临床试验

若拟申报产品与境内已上市产品相比，某关键器件（含软件）具有全新的技术特性，或拟申报产品具有全新的临床适用范围，若不能通过非临床研究数据、临床经验数据、人体影像样本数据等证据资料证明申报产品的安全性和有效性，注册申请人需要考虑通过临床试验来获得临床数据。

乳腺X射线系统中三维成像模式诊断效能临床试验要求详见附7。

（五）产品说明书和标签样稿

申请人应提供产品说明书，一般包括使用说明书和技术说明书，两者可合并提供。

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》（原国家食品药品监督管理总局令第6号）和相关标准的规定。

说明书内容应重点关注：

1.产品型号、配置、组成

应覆盖申报注册单元内的所有规格型号、产品配置、结构组成。

2.适用范围与禁忌症

（1）适用范围

应明确产品预期诊断目的，规定产品操作人员应具备的技能、知识和培训要求。

（2）预期使用环境

应明确使用地点和使用环境。使用环境要求应包括温度、湿度、海拔大气压。

预期用于医疗下乡、处理灾害事件的，应明确说明。

（3）产品安装和调试

应说明机房布置、电源类型、地线埋设、机器布局、通电试验及性能调试等必要内容，提供安装示意图（若适用）。

（4）适用人群

明确产品适用人群。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（5）禁忌症

若产品具有禁忌症，应予以说明。

3.产品接口和联合使用设备

应明确与申报产品联合使用的设备型号和制造商，规范接口要求，提示注意事项。应提供联合使用设备（例如：超声、生理传感器等）的接口位置和联合使用注意事项。若需要临床医务人员进行连接，应提供详细连接方法。应提供与申报产品联合使用的其他医疗器械或非医疗器械的产品描述，在说明书中应要求申报产品连接的设备应符合的安全标准、连接形成的系统应符合的安全标准，以及其他必要信息。

乳腺摄影立体定位装置的说明书应包括穿刺针和活检枪的安全操作和使用的说明，以及配套使用的针和活检枪的型号的标识。

4.性能指标和技术参数

产品说明书应提供符合引用标准的指标要求，例如：制定符合YY/T 0706-2017《乳腺X射线机专用技术条件》要求的技术参数声称值；提供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》要求的EMC信息，包括：指南和制造商声明-电磁辐射、指南和制造商声明-电磁抗干扰、EMC测试电缆信息、基本性能信息。

参考国际标准制定产品技术参数的情形，申请人应明确采用理由并提供相关证据。

另外，产品说明书还应提供产品技术要求规定的重要性能指标。

如申请人声称能够进行低剂量摄影，应公布与自身产品的常规摄影相比，相同图像质量下，辐射剂量降低的定量数据。

5.注意事项、警告以及提示

申请人应提供X射线防护的相关信息，说明书中一般以“危险”、“警告”和“注意”的形式出现，符合GB 9706.24-2005《医用电气设备　第2-45部分：乳腺X射线摄影设备及乳腺摄影立体定位装置安全专用要求》，应包括：时间防护、距离防护、屏蔽防护（隔离室操作或同室操作的相关要求）。

产品在紧急情况下，应提供人工解压的警示说明。

如提供基于图形学的测量功能，应告知用户测量准确性指标，并提供关于测量准确性的警示信息。

能谱增强图像应明确用作乳腺X射线摄影、超声检查后的辅助手段，用于定位已知或疑似病变。

（6）应提供推荐的清洗和消毒方法

产品部件消毒要求应符合乳腺X射线成像设备的临床实际使用情况。申请人应规定需要消毒的部件，例如：压迫板、乳腺摄影平台、患者手柄、面部防护屏、立体定位装置等。

（7）使用期限

产品说明书应注明产品使用期限和核心部件使用期限（例如：说明球管寿命/曝光次数）。

（8）产品日常维护和质量控制

产品说明书应提供整机质量控制的维护周期和质量检验方法及标准。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（9）车载注意事项

应提供产品安装于车辆的风险提示、扫描部位限制说明、额外的安装、使用、维护说明和措施、环境条件（温度、温度、气压）、输入电源信息、对车辆的要求（例如，平整度、悬挂、支撑固定装置、运载车辆安装最小使用空间的长度、宽度、高度）。

应提示用户车辆应额外满足放射诊断辐射防护要求及特种车辆相关要求。

如果设备具备内部电源，应描述典型的运行时间或工作周期数量；内部电源典型的使用寿命；对于可充电的内部电源，其充电时，设备的指示。示例1：可充电电池的使用年限。示例2：可充电电池更换前的放电周期数。

应描述车辆行驶过程中设备能否开机使用。设备开机条件。

（10）其他

关于说明书中注册单元之外、或不在中国境内申报的产品型号、规格、配置等内容，申请人应出具不在本次申报范围内的声明，并在说明书中所有相关内容章节明确注明不申报的字样。国产医疗器械若涉及上述情况，应拆分产品说明书，删除不在中国境内申报的相关产品信息。

立体定位装置的说明书应包括适配的穿刺器械的标准操作流程说明，提供相关配件的型号信息，以及必要的警告信息（例如：使用未经认证的其他型号穿刺器械的危害）。

（六）质量管理体系

生产制造信息

1.生产工艺

应明确生产加工工艺。可采用流程图的形式，注明关键工艺和特殊工艺，说明过程控制点。

2.生产场地

生产场地的介绍应与生产者资格证明文件和政府批准文件载明事项保持一致。若申报产品具有多个研制、生产场地，应分别说明每个场地的详细情况。

三、参考文献

[1]《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）

[2]《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）

[3]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）

[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》(原国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）

[5]国家食品药品监督管理总局关于实施《医疗器械注册管理办法》和《体外诊断试剂注册管理办法》有关事项的通知（食药监械管〔2014〕144号）

[6]《关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告2015年第14号）

[7]《关于发布医疗器械临床试验设计指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告2018年第6号）

依据中国器审中心网站公开文本整理

[8]《关于发布医疗器械软件注册技术审查指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告2015年第50号）

[9]《关于发布医疗器械网络安全注册技术审查指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第13号）

[10]医用X射线诊断设备（第三类）注册技术审查指导原则（2016年修订版）

[11]《关于发布有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则的通告》（国家药品监督管理局通告2019年第23号）

[12]IEC 61223-3-6 ED1《Evaluation and routine testing in medical imaging departments - Part 3-6 Acceptance and Constancy tests - Imaging performance of mammographic tomosynthesis mode of operation of mammographic X-Ray equipment》

[13]Sickles, EA, D'Orsi CJ, Bassett LW, et al. ACR BI-RADS Mammography. In: ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013: 159

[14]Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis. 4th edition. Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg: 2006

[15]FDA, MQSA Inspection Procedures Version 7.0, 2015

[16]Zhou XH, McClish DK, Obuchowski NA. Statistical methods in diagnostic medicine. New York: John Wiley & Sons;

2011

[17]Chakraborty D P. Observer Performance Methods for Diagnostic Imaging: Foundations, Modeling, and Applications with R-based Examples. CRC Press, 2017

[18]侯艳，李康，宇传华，周晓华. 诊断医学中的统计学方法. 北京:高等教育出版社, 2016

[19]Xiao-Hua Zhou, Chuan Zhou, Danping Lui, Xaiobo Ding. Applied Missing Data Analysis in the Health Sciences （Statistics in Practice） 1st Edition. John Wiley & Sons.2014

[20]FDA,Class II Special Controls Guidance Document: Full-Field Digital Mammography System, 2012

[21]FDA,Statistical Guidance on Reporting Results from Studies Evaluating Diagnostic Tests, 2007

[22]FDA,Display Devices for Diagnostic Radiology,2017.10

[23]FDA,Recommended Content and Format of Non-Clinical Bench Performance Testing Information in Premarket Submissions,2019

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：1.产品组成

2.风险管理文档

3.产品技术要求模板

依据中国器审中心网站公开文本整理

4.配置表

5.变更产品部件检验标准

6.通过同品种医疗器械进行临床评价的要求

7.临床试验要求

8.术语与缩略语表

附1

产品组成

该表适用于综述资料。申请人可参考下表，按申报产品实际情况分类填写。若有选配件或部件数量有多个，备注应说明。

名称		型号	规格参数	制造商	备注	型号规格或配置	
						1	2
高压 发生装置	高压发生器 高压逆变器		类型（高压逆变式/工频） 标称输出电功率 输入电源电压/频率 非工频高压逆变频率/工频 管电压范围和准确性 管电流范围和准确性 加载时间范围和准确性 电流时间积范围和准确性		若采用组合机头设计，可单独说明		

依据中国器审中心网站公开文本整理

名称		型号	规格参数	制造商	备注	型号规格或配置	
						1	2
X射线源组件	X射线管组件	X射线管/X射线管头型号	阳极类型 标称管电压 焦点标称值 靶材 靶角 阳极转速 固有滤过（材料/厚度） 管组件输入功率 标称阳极输入功率 标称连续输入功率				
		管套型号 X射线管组件型号					
	限束器		附加滤过（可选的滤过材料和厚度）				
X射线成像装置	滤线栅		尺寸 类型 栅格比（栅密度：焦点） 吸收材料				
	数字探测器		类型（闪烁体材料+光电二极管）				

名称		型号	规格参数	制造商	备注	型号规格或配置	
						1	2
			通信方式（有线、无线） 探测器外形尺寸（长×宽×厚） 有效成像视野尺寸 像素矩阵 像素尺寸 DQE 图像采集速率				
	暗盒或IP板		尺寸		若注册单元中包含暗盒或IP板，应说明相关技术特性		
	图像采集和处理工作站		最低配置 -操作系统 -CPU性能 -计算机内存 -存储容量 DICOM标准（接口/协议） 虚拟限束器（若适用）				

依据中国器审中心网站公开文本整理

名称		型号	规格参数	制造商	备注	型号规格或配置	
						1	2
	预览显示器		最低性能 屏幕尺寸 类型（CRT/液晶，彩色/灰阶） 分辨率（像素矩阵） 最大亮度 对比度				
诊断工作站	主机		最低配置 -操作系统 -CPU性能 -计算机内存 -存储容量 DICOM标准（接口/协议） 虚拟限束器（若适用） 后处理功能				
	诊断显示器		最低性能 -屏幕尺寸 -显示图像的尺寸 -类型（CRT/液晶，彩色/				

名称		型号	规格参数	制造商	备注	型号规格或配置	
						1	2
			灰阶） -分辨率（像素矩阵） -最大亮度 -对比度				
机架	垂直运动组件		运动范围和误差 焦点到影像接收面的距离				
	旋转运动组件		运动范围和误差				
控制装置	脚踏开关		输入电压 IP防护等级				
	曝光开关		输入电压				
	急停开关		输入电压				
	控制台		输入电压 功能列表				
患者支撑装置	普通乳腺摄影平台		材料 尺寸大小 面板等效率滤过				

依据中国器审中心网站公开文本整理

名称		型号	规格参数	制造商	备注	型号规格或配置	
						1	2
	乳腺放大摄影平台		放大倍率 材料 尺寸大小 面板等效率滤过				
	立体定位装置		支持活检类型（2D或3D） 取活检范围 -垂直方向 -水平方向 控制盒子类型（手持式或其他）				
附件	压迫板		尺寸 材料 临床应用类型				
	压迫板支架						
	显示器支架						
	面部防护屏						
	铅屏风		等效当量				

名称		型号	规格参数	制造商	备注	型号规格或配置	
						1	2
	车载附件						
	…						
软件			系统软件名称和发布版本 临床应用软件名称和发布版本				

依据中国器审中心网站公开文本整理

附2

风险管理文档

一、申报产品的风险管理组织

由申请人成立申报产品的风险管理小组。列出组长、组员姓名、职务及责任范围。管理组成员应具有与管理任务相适应的知识和经验。

风险管理小组负责风险分析、风险评估、风险管理报告的编写，接受有关方面的查询并对报告的内容负责。

二、申报产品组成

明确申报产品的具体组成。

三、符合的安全标准

GB9706.1 《医用电气设备第一部分：安全通用要求》

GB9706.11 《医用电气设备第二部分：医用诊断X射线源组件和X射线管组件安全专用要求》

GB9706.12 《医用电气设备第一部分：安全通用要求三.并列标准诊断X射线设备辐射防护通用要求》

GB9706.14 《医用电气设备第2部分：X射线设备附属设备安全专用要求》

GB9706.15《医用电气设备第一部分:安全通用要求 1. 并列标准：医用电气系统安全要求》

GB9706.24《医用电气设备第2-45部分：乳腺X射线摄影设备及乳腺摄影立体定位装置安全专用要求》

申请人应声明申报产品符合的安全标准，并注明标准的有效版本号。

四、产品预期用途和与安全性有关特征的判定

申请人应按“医疗器械风险管理标准”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：可说明申报产品的预期用途。

对C.2.3：是否与患者和其他人员接触？应说明申报产品与患者和操作人员接触的工作部件，接触性质为短时间的皮肤接触。

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。

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。

五、对申报产品的可能危害作出判定

申请人应根据“医疗器械风险管理标准”附录E的举例，对产品的可能危害进行判定并列出清单。下列为乳腺X射线成像设备常见危害示例，应关注：

（一）能量危害和形成因素

1.对患者和使用者的电击危害，例如：

（1）应用部分与带电部分未充分隔离；

（2）接地不良，对地阻抗大；

（3）高低压系统电介质绝缘强度不够；

（4）患者漏电流、外壳漏电流超标；

（5）设备外壳封闭不良；

依据中国器审中心网站公开文本整理

（6）插头剩余电压过高；

2.热能造成灼伤或飞溅，例如：

（1）长时间摄影，X线管组件外壁或可接触外壳过热；

（2）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，例如：

（1）压迫装置用力过大，超出200N的限定范围；

（2）机械部件或压迫板的尖角、锐边、毛刺刮伤患者；

（3）运动部件间的空间和隙缝伤人；

（4）运动部件极限位置限位保护装置失灵；

（5）人工解压装置失灵，造成伤害；

（6）施加压迫力后，非预期的运动造成伤害；

4.电离辐射，例如：

（1）焦点皮肤距离过小；

（2）终止辐射的装置失效；

（3）固有滤过不够；

（4）漏射线、散射量过大；防护屏蔽遮拦不充分；

（5）限束器准直效果不良，照射野过大；

（6）设备和房间防护不足，造成对医生和环境的曝射。

5.悬挂物下坠，例如：

（1）悬挂部件紧固不牢，绳索、链条折断；

（2）防坠装置失效。

（二）生物和化学危害

例如：支持患者的乳腺摄影平台可能造成交叉感染。

（三）运作中的危害

例如：

1. 设备功能的丧失或变坏；

2. 使用错误造成的危害；

3. 维护不良和老化引起的危害。

（四）信息危害

例如：

1. 标记不足或不正确；

2. 操作说明书有缺失，或过于复杂；

3. 警告不恰当；

4. 服务和维护规范不充分。

对以上各项，根据申报产品实际情况判定列出

六、明确风险可接受准则

七、对所判定的危害采取的降低风险的控制措施

为对所有危害，使其风险达到可接受的水平，一般依次采取如下的一种或多种方法：

（一）通过设计取得固有安全性；

（二）医疗器械本身或在生产过程中的防护措施；

（三）告知安全信息。

申请人应根据所列出的危害，逐项列出用于将风险降低到可接受水平的采取措施。例如，对“固有滤过不够”的辐照危害，采用：

1.医疗器械本身或在生产过程中的防护措施；

2.告知安全信息。

上述两种方法的实施，使“固有滤过”达到安全标准要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

八、对采取控制措施后的剩余风险进行估计和评价

申请人应针对剩余风险进行逐项估计，确认均达到可接受水平。评价方法至少采用YY/T 0316-2016标准附录D半定量分析法，即每项风险危害的严重度、发生概率定性和半定量分级。

严重度定性分5级的示例表

术语	可能描述
灾难性的	导致患者死亡
危重的	导致永久性损伤或危及生命的伤害
严重	导致要求专业医疗介入的伤害或损伤
轻度	导致不要求专业医疗介入的暂时伤害或损伤
可忽略	不便或暂时不适

半定量概率分级示例表

术语	概率范围示例
经常	$\geqslant 10^{-3}$
有时	$< 10^{-3} \geqslant 10^{-4}$
偶然	$< 10^{-4} \geqslant 10^{-5}$
很少	$< 10^{-5} \geqslant 10^{-6}$
非常少	$< 10^{-6}$

上表分5级（根据情况也可分为3或4级）。

申请人应明确上述概率的合理定义，例如：“每次应用的损

害概率”、“每次曝光的损害概率”或“每使用小时的损害概率”

为每项风险在二维风险图绘制风险位置点，应确保每项剩余风险均在可接受的区域内（下表空白格内）。

	定性的严重度水平					
半定量的概率		可忽略	较小的	严重	危重的	灾难的
	经常	N	N	N	N	N
	有时	N	N	N	N	N
	偶然			N	N	N
	很少				N	N
	非常少					

九、风险评审小组全体成员应审核并确认评审结论

依据中国器审中心网站公开文本整理

附3

产品技术要求模板

（申请人应按申报产品具体情况，确认附录模板的内容是否适用。若不适用，必要时应提供科学理由和相关解释）

医疗器械产品技术要求编号：

乳腺X射线系统

1. 产品型号/规格及其划分说明

1.1 产品型号

1.2 配置表（见附录B，包括选件和附件列表）

1.3 软件信息

1.3.1 软件名称：

1.3.2 软件规格型号：（若适用）

1.3.3 软件发布版本：

1.3.4 软件完整版本命名规则：A.B.C.D

A：字段定义。例如：（每个字段均应提供具体实例）。

B：（同上要求）；

C：（同上要求）；

D：（同上要求）。

应明确软件完整版本的全部字段及字段含义。每字段举例建议三个以上。

2. 性能指标

2.1 工作条件

2.1.1 环境条件

应明确产品工作环境条件，例如：环境温度，相对湿度，大气压等。

2.1.2 电源条件

应规定产品的电源电压、频率、电阻和电源容量。

应符合YY/T 0706-2017的5.2.1条款的要求。

2.2 电功率

2.2.1 最大输出电功率

应规定最大输出电功率的范围。

应符合YY/T 0706-2017的5.2.1条款的要求。

2.2.2 标称输出电功率

应规定标称输出电功率的范围。

应符合YY/T 0706-2017的5.2.2条款的要求。

2.3 加载因素控制及显示

2.3.1 X射线管电压

应规定系统支持的X射线管电压及误差范围。

应符合GB 9706.24-2005的50.103.1a条款的要求。

若适用，应说明不同采集模式的管电压要求，其他应类似考虑。

例如：

低能采集模式：20～40 kV

依据中国器审中心网站公开文本整理

高能采集模式：40～60 kV

2.3.2 电流时间积

应提供电流时间积的数值和范围。

若可提供X射线管电流显示，则应符合GB 9706.24-2005的50.103.2条款的要求。

2.3.3 防过载

应规定设备具有防过载措施。

应符合YY/T 0706-2017的5.3.5条款的要求。

2.3.4 焦点

应符合YY/T 0706-2017的5.3.6条款的要求。

2.3.5 靶面材料

应符合YY/T 0706-2017的5.3.7条款的要求。

2.3.6 附加滤过

应符合YY /T 0706-2017的5.3.8条款的要求。

2.4 成像性能

2.4.1 自动照射量控制（AEC）系统

应符合YY /T 0706-2017的5.4.1条款的要求。

2.4.2 伪影

应符合YY /T 0706-2017的5.4.2条款的要求。

2.4.3 残影

应符合YY /T 0706-2017的5.4.3条款的要求。

2.4.4 防散射滤线栅

应符合YY /T 0706-2017的5.4.4条款的要求。

2.4.5 空间分辨率

应符合YY /T 0706-2017的5.4.5条款的要求。

2.4.6 低对比度分辨率

应符合YY/T 0706-2017的5.4.6条款的要求。

2.4.7 乳腺平均腺体剂量

应符合YY /T 0706-2017的5.4.7条款的要求。

2.4.8 数字影像接收器均匀性

应符合YY /T 0706-2017的5.4.8条款的要求。

2.4.9 乳腺托板的上表面与影像接受器平面之间的材料衰减率

应规定乳腺托板的上表面与影像接受器平面之间的材料衰减率的规定值和范围。

2.4.10 乳腺体层合成摄影模式的成像性能

2.4.10.1 AEC系统：重复性

应规定典型采集条件。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值范围。

应符合IEC61233-3-6的9.2.1条款的要求。

2.4.10.2 AEC性能

应规定典型采集条件。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值范围。

应符合IEC61233-3-6的9.4.1条款的要求。

2.4.10.3 影像接收器：响应函数

应规定典型采集条件。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值范围。

应符合IEC61233-3-6的10.1.2条款的要求。

2.4.10.4 影像接收器：探测器坏点

依据中国器审中心网站公开文本整理

应规定典型采集条件。

应规定探测器坏点类型和数目范围。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值要求。

应符合IEC61233-3-6的10.2.1条款的要求。

2.4.10.5 影像接收器：未被校正坏点

应规定典型采集条件。

应规定拍摄图像无坏点。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值要求。

应符合IEC61233-3-6的10.3.2条款的要求。

2.4.10.6 投影图像MTF

应规定典型采集条件。

应规定调制传递函数（MTF）的范围

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值要求。

应符合IEC61233-3-6的10.4.2条款的要求。

2.4.10.7 ACR模体测试

应规定典型采集条件。

采用ACR模体，按典型采集条件测试，应符合IEC61233-3-6的11.1.2条款的要求。

2.4.10.8 Z轴分辨率

应规定典型采集条件。

按典型采集条件测试，应符合IEC61233-3-6的11.2.1条款的要求。

2.4.10.9 重建图像胸墙侧的组织丢失

应规定典型采集条件。

应规定关于图像质量的要求。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值要求。

应符合IEC61233-3-6的12.2.1条款的要求。

2.4.10.10 重建图像顶层和底层的组织丢失

应规定典型采集条件。

应规定关于图像质量的要求。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值要求。

应符合IEC61233-3-6的12.3.1条款的要求。

2.4.10.11 体层数据的伪影

应规定典型采集条件。

应规定关于伪影的要求。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值要求。

应符合IEC61233-3-6的13.2.1条款的要求。

2.4.10.12 几何失真

应规定典型采集条件。

按典型采集条件测试，测试结果应满足宣称值范围。

应符合IEC61233-3-6的13.3.1条款的要求。

2.4.10.13 乳腺断层图像摄影的剂量

应规定典型采集条件。

应规定平均腺体剂量指标的要求。

按典型采集条件测试，测试结果满足宣称值要求。

应符合IEC61233-3-6的14.1条款的要求。

2.4.10.14 成像角度范围

应规定投罩架旋转范围。

依据中国器审中心网站公开文本整理

按采集条件进行测试，测试结果满足宣称值和误差范围。

2.5 机械装置性能

2.5.1机械运动

2.5.1.1 应规定投照架垂直方向移动行程范围及误差。

2.5.1.2 应规定投照架转动角度范围及误差。

2.5.1.3 应规定投照架可在全行程任意位置上锁定。

2.5.1.4 应规定焦点-影像接收面（FID）的距离及误差。

2.5.1.5 应规定电源中断时，机械装置运动状态。

2.5.1.6 根据采集模式变化，若有其它机械装置发生运动，其结果也应满足宣称值和误差范围。

2.5.2 压迫装置

应符合YY/T 0706-2017的条款5.5.2的要求。

其他参数结果应满足宣称值和误差范围。

2.5.3 压迫板

应符合GB 9706.24-2005的相关要求。

若使用了特殊的重建或图像处理技术，成像时需要使用压迫板，应说明压迫板的具体要求。

2.5.4 制动力

应符合YY/T 0706-2017的条款5.5.4的要求。

2.5.5长度指示值

应规定长度的指示值与实际值的偏差。

2.5.6角度指示值

应规定角度指示值与实际偏差值的偏差。

2.5.7 噪声

应符合YY/T 0706-2017的条款5.5.9的要求。

2.5.8 防护屏蔽

应规定防护屏蔽的要求。

2.6 软件功能

2.6.1 网络通信

应规定网络通信的功能。

2.6.2 信息管理

应规定信息管理的功能。

对于患者管理、患者注册、拍摄和重建、2D图像浏览和处理、3D图像浏览和处理、胶片打印等基础软件功能，申请人应规定至少一级菜单功能的描述。

2.6.3 其他软件应用功能

对于其他应用功能，应规定软件功能纲要（若适用）。

2.7采集模式

应列明产品典型图像采集模式，例如：

1） 乳腺二维X射线摄影（例如：FFDM模式）；

2） 乳腺三维体层摄影（例如：体层成像模式，组合成像模式，二维合成图像模式）。

2.8 网络安全

2.8.1 数据接口

应规定数据接口应符合的标准和使用的通讯协议类型。

2.8.2 用户访问控制

2.8.2.1本地用户访问控制

依据中国器审中心网站公开文本整理

应规定本地用户访问控制的类型和条件。

2.8.2.2远程用户访问控制

应规定远程用户访问控制的类型和条件。

关于限制条件应进行必要的说明（若有）。

2.9 高压电缆插头、插座

应符合YY/T1541关于型式和基本尺寸、标志、连接的要求。若有其他规定，应说明具体要求。

2.10 外观

应符合YY/T 0706-2017的条款5.8的要求。

2.11 脚踏开关

应符合YY 1057-2016的要求。

2.12立体定位

2.12.1 立体定位性能（包含不同模式）

	2D立体定位	3D立体定位
立体定位准确度	± xx mm	± xx mm
运动范围	X轴：xx mm，±xxmm Y轴： Z轴：	X轴：xx mm，±xxmm Y轴： Z轴：
X轴移动准确度	± xx mm	± xx mm
Y轴移动准确度	± xx mm	± xx mm
Z轴移动准确度	± xx mm	± xx mm
电控移动速度	连续移动速度≤ xx mm/s 步长xx mm±yy mm	连续移动速度≤ xx mm/s 步长 xx mm±yy mm
立体定位角度	± xx °，±yy °	± xx °，±yy °
活检窗口	xx mm ×yy mm，±zz mm	xx mm ×yy mm，±zz mm

2.12.2导针器

1）外观

2）机械性能

3）无菌

若适用，应无菌。

2.12.3适配器

2.12.3.1 外观

1）表面的涂覆、电镀应无划痕，无任何可能会影响外形、配合或功能的缺陷。

2）插接件应配合紧固，无松动。

3）滑块应活动灵活，无锁紧。

2.12.3.2 装配穿刺针/旋切针

适配器锁住针的固定夹，针应在各方向保持固定。

适配器解锁并取下针，针应可保留在适配器中，或从适配器中释放。

2.12.3.3 旋转

针留在适配器中时，适配器的旋转方向和范围。

2.12.3.4弹射

针置于适配器中，适配器应可以向上弹射针。

2.13 能谱成像

通过能谱成像功能，采集低能量和高能量图像，重建得到的能谱图像不应产生伪影。

2.14 环境试验

应符合YY/T 0291-2016的要求。气候环境条件为Ⅰ组、机械环境条件为Ⅰ组（若适用）。

依据中国器审中心网站公开文本整理

环境试验要求和检测项目（仅为示例）

试验项目		试验要求				检测要求		
		电源条件	试验条件	持续时间（h）	恢复时间（h）	初始检测	中间检测	最后检测
气候环境试验	额定工作低温试验	AC198V	10℃	1	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2	—
		AC220V	10℃	—	—	全性能（除安全性能）	—	
		AC242V	10℃	—	—	—	—	
	低温贮存试验	—	-10℃	4	4	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2
	额定工作高温试验	AC198V	30℃	—	—	—	—	—
		AC220V	30℃	—	—	—	—	
		AC242V	30℃	1	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2	
	高温贮存试验	—	55℃	4	4	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2
	额定工作湿热试验	AC220V	30℃ 75%	4	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2	—
	湿热贮存试验	—	40℃ 93%	48	4	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3 2.5.4、2.6.2
机械环境试	振动试验	频率循环范围：5～20～5Hz				—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2
		振幅值：0.15mm						
		扫频循环次数：10 次						
		扫频速率：≤1 倍频程/分						
		工作状态：非工作状态						

验	碰撞试验	加速度：20m/s^2	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2
		脉冲持续时间：11ms			
		碰撞次数：50 次			
		脉冲重复频率：0.5Hz～1Hz			
		脉冲波形：半个正弦波			
		工作状态：非工作状态			
运输试验		行车路面：二级公路	—	—	2.3.1 a)、2.3.2 a)、2.4.5、2.5.3、2.5.4、2.6.2
		行车距离：600 km			
		行车速度：60 km/h～80 km/h			

注：检测项目引用产品技术要求条款号。

2.15产品安全

2.15.1 电气安全

应符合GB 9706.1、GB 9706.11、GB 9706.12、GB 9706.14、GB 9706.1、GB 9706.24的要求。产品安全特征见附录A。

2.15.2 电磁兼容

应符合YY 0505-2012的要求。

3. 检验方法

3.1 工作条件

应符合2.1的要求。

3.2 电功率

3.2.1 最大输出电功率

按YY/T 0706-2017的6.2.1条款的方法进行试验。

3.2.2 标称电功率

按YY/T 0706-2017的6.2.2条款的方法进行试验。

3.3 加载因素控制及显示

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.3.1 X射线管电压

按YY/T 0706-2017的6.3.1条款的方法进行试验。

3.3.2 电流时间积

按YY/T 0706-2017的6.3.4条款的方法进行试验。

3.3.3 防过载

按YY/T 0706-2017的6.3.5条款的方法进行试验。

3.3.4 焦点

按YY/T 0706-2017的6.3.6条款的方法进行试验。

3.3.5 靶面材料

按YY/T 0706-2017的6.3.7条款的方法进行试验。

3.3.6 附加滤过

按YY/T 0706-2017的6.3.8条款的方法进行试验。

3.4 成像性能

3.4.1 自动照射量控制（AEC）系统

按YY/T 0706-2017的6.4.1条款的方法进行试验。

3.4.2 伪影

按YY/T 0706-2017的6.4.2条款的方法进行试验。

3.4.3 残影

按YY/T 0706-2017的6.4.3条款的方法进行试验。

3.4.4 防散射滤线栅

按YY/T 0706-2017的6.4.4条款的方法进行试验。

3.4.5 空间分辨率

按YY/T 0706-2017的6.4.5条款的方法进行试验。

3.4.6 低对比度分辨率

按YY/T 0706-2017的6.4.6条款的方法进行试验。

3.4.7 乳腺平均腺体剂量

按YY/T 0706-2017的6.4.7条款的方法进行试验。

3.4.8 数字影像均匀性

按YY/T 0706-2017的6.4.8条款的方法进行试验。

3.4.9乳腺托板的上表面与影像接受器平面之间的材料衰减率

按GB/T 19042.2-2005的5.8.2条款的方法进行试验。

3.4.10 乳腺体层合成摄影模式的系统性能

3.4.10.1 AEC系统重复性

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的9.2.2条款的方法进行试验。

3.4.10.2 AEC性能

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的9.4.2条款的方法进行试验。

3.4.10.3 影像接收器：响应函数

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的10.1.3条款的方法进行试验。

3.4.10.4 影像接收器：探测器坏点

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的10.2.2条款的方法进行试验。

3.4.10.5 影像接收器：未被校正坏点

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的10.3.3条款的方法进行试验。

3.4.10.6 投影图像MTF

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的10.4.3条款的方法进行试验。

3.4.10.7 模体测试

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的11.1.3条款的方法进行试验。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.4.10.8 Z轴分辨率

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的11.2.2条款的方法进行试验。

3.4.10.9 重建图像胸壁侧的组织丢失

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的12.2.2条款的方法进行试验。

3.4.10.10 重建图像顶层和底层的组织丢失

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的12.3.2条款的方法进行试验。

3.4.10.11 断层体数据中的伪影

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的13.2.2条款的方法进行试验。

3.4.10.12 几何失真

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的13.3.2条款的方法进行试验。

3.4.10.13 乳腺断层图像摄影的剂量

应规定典型采集条件。按IEC61233-3-6的14.2条款的方法进行试验。

3.4.10.14采集角度范围

应使用经过方法学验证的方法进行检验。

3.5 机械装置性能

3.5.1 机械运动

3.5.1.1 投照架垂直方向移动行程范围

使用长度量具测量。

3.5.1.2 投照架转动角度范围

使用角度量具测量。

3.5.1.3 投照架应在全行程任意位置上锁定。

按YY/T 0706-2017的6.5.1.3的方法进行试验。

3.5.14 焦点-影像接收面（FID）的距离

使用长度量具测量。

3.5.1.5 电源中断时，机械装置运动状态

按YY/T 0706-2017的6.5.1.5的方法进行试验。

3.5.1.6 按申请人提供的方法进行检验。

3.5.2 压迫装置

使用测力计测量。

3.5.3 压迫板

实际操作检查。

3.5.4 制动力

使用测力计测量。

3.5.5 长度指示值

使用长度量具测量。

3.5.6 角度指示值

使用角度量具测量。

3.5.7 噪声

应按YY/T 0706-2017的条款6.5.9的方法进行试验。

3.5.8 防护屏蔽

防护屏蔽的等效当量应按YY 0292.1-1997的条款6.4的方法进行试验。

3.6 软件功能

3.6.1 网络通信

查验产品符合的标准声明。

3.6.2 信息管理

实际操作检查。

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.6.3 其他软件应用功能

实际操作检查。

3.7采集模式

实际曝光操作，观察图像显示。

3.8网络安全

3.8.1 数据接口

实际操作检查。

3.8.2 用户访问控制

1）本地用户访问控制

实际操作检查。

2）远程用户访问控制

实际操作检查。

3.9 高压电缆插头、插座

按YY/T 1541的方法进行检验。

3.10 外观

目测检查。

3.11 脚踏开关

按YY 1057-2016的要求进行测试。

3.12立体定位

3.12.1 立体定位性能（包含不同模式）

2D立体定位：选取合适的曝光条件进行FFDM摄影，使用角度量具测量该位置的角度，应符合2.12.1的要求。

3D立体定位：选取合适的曝光条件进行Tomo摄影，使用角度量具测量该位置的

角度，应符合2.12.1的要求。

3.12.2 导针器

1）外观

实际操作检查。

2）机械性能

实际操作检查。

3）无菌

应无菌。

3.12.3适配器

3.12.3.1 外观

实际操作检查。

3.12.3.2 装配穿刺针/旋切针

实际操作检查。

3.12.3.3 旋转

实际操作检查。

3.12.3.4 弹射

实际操作检查。

3.13能谱成像

采用带纹理的测试体模，获取能谱图像。查看低能量图像和减影图像，应无相关可见伪影，且减影图像应无可见的纹理。

3.14环境试验

按YY/T 0291-2016的规定方法进行测试。

3.15产品安全

依据中国器审中心网站公开文本整理

3.15.1 电气安全

应按GB 9706.1、GB 9706.11、GB 9706.12、GB 9706.14、GB 9706.15、GB 9706.24的方法进行测试。

3.15.2 电磁兼容

按YY 0505-2012的方法进行测试。

4. 术语

（以下内容另起一页）

5. 附录

附录A. 产品安全特征

附录B. 产品配置表

附录C. 乳腺平均腺体剂量计算

附录D. 试验模体

附录E. 适配的穿刺活检器械

附录A

产品安全特征

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

（分页）

附录B

产品配置表

（按本指导原则附4编写）

（分页）

附录C

乳腺平均腺体剂量计算

（区分 FFMD 模式、DBT 等模式编写，明确计算公式，计算参数）

（分页）

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录D

试验模体

检测体模信息（图示，型号，参数）：按性能要求的条款顺序明确使用的体模信息。（参考本指导原则二（三）1产品性能研究（3）d、（4）编写）

附录E

适配的穿刺活检器械

1. 适配器械信息

表.适配的穿刺针和活检设备

穿刺器械	垂直穿刺的穿刺针	水平穿刺的穿刺针	穿刺针导向器尺寸建议
型号A	xx mm ~yy mm	xx mm ~yy mm	xx G
型号B	xx mm ~yy mm	xx mm ~yy mm	yy G
...	...	...	...

注：根据所用设备，穿刺针导向器将由设备供应商提供。

注：使用非适配器械的风险和危害。

2. 通用活检设备的要求

除了上表列出的适配器械外，若某些通用穿刺活检器械经系统参数配置后，也可用于穿刺活检，则应进行相关说明。

相关要求可能包括：

穿刺活检器械的重量不应超过yy kg；

穿刺活检器械的长度尺寸不应超过xx mm。

附4

配置表

该表适用于产品技术要求。配置表部件应至少包括核心部件、重要性能指标（例如：成像模式、角度范围、成像时间、采集帧数等）、重要功能（例如：三维重建、去伪影）等。配置表应明确各型号规格的区别，其中√表示具有该项，空白则默认不配置该项，〇表示该项可选。表中型号仅为示例，应根据产品实际情况填写。部件数量可在备注中说明。若某部件具有不同规格应提供异同说明。

名称	型号	规格参数	型号或配置	
			1	2
基本组成				
高压发生装置	高压发生器 高压逆变器	类型（高频逆变式/工频） 标称输出电功率 输入电源电压/频率 非工频高压逆变频率/工频 管电压范围和准确性 管电流范围和准确性 加载时间范围和准确性 电流时间积范围和准确性	√	√

依据中国器审中心网站公开文本整理

名称	型号	规格参数	型号或配置	
			1	2
X射线管组件	X射线管型号A 管套型号A X射线管组件型号A	阳极类型 标称管电压 焦点标称值 靶材 靶角 阳极转速 固有滤过（材料/厚度） 管组件输入功率 标称阳极输入功率 标称连续输入功率	√	
	X射线管型号B 管套型号B X射线管组件型号B	同上		√
限束器		附加滤过（可选的滤过材料和厚度）	√	√
滤线栅		尺寸 类型 栅格比（栅密度：焦点） 吸收材料（铅）	√	√
数字探测器	型号A	类型（闪烁体材料+光电二极管） 通信方式（有线、无线） 探测器外形尺寸（长×宽×厚） 有效成像视野尺寸 像素矩阵 像素尺寸 DQE 图像采集速率	√	
	型号B	同上		√

名称	型号	规格参数	型号或配置	
			1	2
图像采集及处理工作站	/	最低配置 -操作系统 -CPU性能 -内存大小 -存储容量 DICOM标准（接口/协议） 虚拟限束器（若适用）	√	√
预览显示器	/	最低性能 -屏幕尺寸 -显示图像的尺寸 -类型（CRT/液晶，彩色/灰阶） -分辨率（像素矩阵） -最大亮度 -对比度		
诊断工作站	/	最低配置 -操作系统 -CPU性能 -内存大小 -存储容量 DICOM标准（接口/协议） 虚拟限束器（若适用）	√	
诊断显示器		最低性能 -屏幕尺寸 -显示图像的尺寸 -类型（CRT/液晶，彩色/灰阶） -分辨率（像素矩阵） -最大亮度 -对比度	√	√

依据中国器审中心网站公开文本整理

名称	型号	规格参数	型号或配置	
			1	2
机架		垂直运动组件 运动范围和误差 焦点到影像接收面的距离 旋转运动组件 运动范围和误差	√	√
控制装置		输入电压 IP防护等级	√	
成像模式				
二维摄影	/		√	√
三维体层摄影	/	旋转角度范围 采集角度步长 投照次数 层厚	√	√
二维合成成像	/	合成图像的数量 类型（二维/分段合成） 层厚（分段合成） 重建时间	√	
能谱成像	/	能谱实现形式 加载因素条件	√	
其他组件				
立体定位装置		支持活检类型（2D/3D） 取活检范围 -垂直方向 -水平方向 控制盒类型（手持式/其他）	√	√
三维体层立体定位装置		同上	√	

名称	型号	规格参数	型号或配置	
			1	2
……				
系统软件（软件名称和发布版本）				
乳腺密度评估	1.0	/	√	
……				
附件				
压迫板		尺寸 材料 临床应用类型		
压迫板支架				
显示器支架				
面部防护屏				
铅屏风		等效当量		
车载附件				
…				

依据中国器审中心网站公开文本整理

附5

变更产品部件检验标准

序号	变更部件	现判定结论应检验
1	X射线管、X射线管组件（包括管芯、管套）	GB 9706.1 、 GB 9706.11 、 GB 9706.12 、 GB 9706.24、YY 0505
2	限束器	GB 9706.1 、 GB 9706.11 、 GB 9706.12 、 GB 9706.24、YY 0505
3	高压发生装置	GB 9706.1 、 GB 9706.11 、 GB 9706.12 、 GB 9706.24、YY 0505
4	患者支撑装置	GB 9706.1 、 GB 9706.12 、 GB 9706.14 、 GB 9706.24、YY 0505
5	电气柜	GB 9706.1、GB 9706.24、YY 0505
6	立柱（球管支撑、影像接收装置的支撑）	GB 9706.1、GB 9706.14、GB 9706.24、YY 0505
7	主要部件的结构变化	GB 9706.1、GB 9706.24、YY 0505
8	增加附件	GB 9706.1、GB 9706.24、YY 0505
8	影像增强器 或X射线探测器	GB 9706.1 、 GB 9706.12 、 GB 9706.14 、 GB 9706.24、YY 0505

10	软件 （若涉及安全）	GB 9706.1、GB 9706.11、GB 9706.12、GB 9706.14、GB 9706.24、YY 0505，应考虑上述标准中适用条款
备注： 1. 更换以上部件，性能和安规应重新检验； 2. 若涉及系统变更，应考虑GB 9706.15检验和YY 0505重新评估。 3. 检验标准的适用性应由产品具体情况确定。		

依据中国器审中心网站公开文本整理

附6

通过同品种医疗器械进行临床评价的要求

申报产品与同品种医疗器械对比时，临床评价应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》要求。

一、同品种医疗器械信息

（一）同品种产品名称/型号

后处理软件可以选择独立软件作为同品种产品。

（二）制造商

（三）上市信息

（四）同品种注册证书和技术要求

二、对比项目要求

与同品种产品具体比对项目应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》中要求，应重点关注以下内容：

（一）结构组成

从设计角度对比设备软硬件差异

1. 整机结构对比（整机真实照片和结构图）

2. 关键组件结构和原理对比

3. 软件版本

（二）核心部件参数

重点描述差异部件、全新原理部件参数

例如：X射线管组件的最大功率、最高kV、最大mA、最短

曝光时间等参数。

球管的焦点、功率、阳极热容量、散热率等参数。

（三）整机性能要求

1.对比性能的选取原则

（1）性能（或功能）的定义，依据风险分析选取

（2）对比性能（或功能）的临床意义

（3）对比性能（或功能）选择的充分性

2.针对综述资料表一所列项目对比以下内容：

（1）工作原理和实现方式

（2）产品性能和预期功能

（3）对于临床预期用途的影响

（4）新技术、新应用的安全性

3.针对技术要求所列项目对比性能指标

4.选择进行对比的关键技术参数应为合法取得或已公开发布，例如：市场公开宣传资料、使用说明书、公开发表文献等来源。

（四）临床核心功能

临床核心功能是预期提升产品性能和临床应用体验、但缺失也不影响常规临床应用的功能和特性。

可通过软件版本、功能、用途、声称的定性定量指标、算法类型、算法输入输出、算法流程、工作流程、临床应用场景、临床价值、风险、临床不良事件、潜在故障的预防措施等加以分析。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（五）临床适用范围对比

1.适用范围

应对比产品可提供的图像类型，包括二维摄影图像、三维体层图像、二维合成图像和能谱增强图像。

应对比基于二维摄影图像、三维体层图像、能谱增强图像的活检定位功能。

2.预期使用环境

应对比医院内使用与车载使用。

3.适用人群

4.禁忌症

三、差异分析

经与同品种产品详细比对后，所有差异均应逐一分析，提供支持性资料，并提交相应非临床或临床证据证明该差异不对产品的临床使用及安全性产生不利影响，资料的提交形式和要求应符合《医疗器械临床评价技术指导原则》。

差异支持性资料应包括实验室测试及其他临床数据摘要列表，应包括各文档关键要素。

实验室测试摘要要求详见第二节（三）9其他研究资料。如未提供其他临床数据资料，应参考附6第四节（五）临床证据等级的考虑阐述合理理由。

其他临床数据概述应包括人体样本数据、文献综述、临床研究概述，人体样本数据概述及临床研究概述应包括研究设计、主要评价指标、样本量、研究结果、报告名称及编号及提交位置，

报告全文应作为附件提供。文献综述应包括原理科学性、分析性能、临床性能三方面的主要文献摘要、报告名称及编号及提交位置，报告全文应作为附件提供。

四、临床评价的基本考虑

（一）进口产品临床评价考虑

进口产品临床评价应提供原产国临床评价资料。申请人应按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》，分析国内外技术审评要求、受试人群、诊疗理念或准则、临床操作方法等差异，应阐明降低或消除各项差异影响所采用的方法。

（二）前处理与后处理功能的考虑

开展临床评价前应先期评估申报产品关键技术及重要功能，确定需要纳入临床评价考虑因素，并按前处理、后处理功能进行分类，全面覆盖设备的功能特性。后处理功能需要提供专题临床评价资料。

前处理且与图像质量相关的全新算法及产品核心功能，应与设备一同评价，应提供算法研究资料，根据算法风险、预期用途综合考虑，可通过人体影像样本数据进行评价。

后处理软件可以独立于系统进行评价。选取独立软件和/或系统软件组件作为同品种产品对比。可与医疗机构签署协议，使用匿名的已有扫描原始数据进行回顾式研究，对申报软件与同品种软件不同算法进行对比研究。

（三）人体影像样本数据

与同品种比差异对图像质量具有不利影响，通常可使用人体

依据中国器审中心网站公开文本整理

影像样本数据作为临床支持性资料。

人体影像样本数据旨在通过放射科专家医生阅片，确定乳腺X射线临床图像能够达到诊断可接受质量要求。

乳腺X射线临床图像应包括二维合成图像、三维体层合成图像、能谱增强图像（若有）。每种图像评估应至少包括6名患者的诊断图像（原图和/或放大图像）。每种图像集应包括4张图像：每个乳房的头足位（CC）视图和内外斜位（MLO）视图。至少包含多脂肪乳房患者2例和致密型乳房患者2例。应对每种图像分别进行评估（若适用）。

由2名从事乳腺影像诊断的放射科医师独立阅片，如有不同看法由第三名资深专家判定，达成一致意见。阅片者应具有医师证书、择业证书，职称为副主任医师及以上，且应为正在临床从事乳腺影像诊断的放射科医师。

二维摄影图像评估指标如下，其他不同种类图像可以根据实际情况酌情增减：

•乳房定位，分别评估在头足和内外斜位视图下乳房覆盖；

•暴露，分别评估脂肪和纤维乳腺组织的可见性和胸肌下乳房组织的可见性；

•乳房压迫，评估重叠乳房结构、纤维乳腺组织暴露均匀性、乳房较厚部分穿透充分性、较薄组织的暴露情况和移动模糊性；

•细微组织密度差异的图像对比度；

•锐度，评估细小线性组织边缘、组织边界和钙化情况；

•噪声，挡住乳房结构的噪声或显示非实际存在结构的噪声；

•因图像处理、探测器故障或其他乳房硬拷贝和软拷贝显示外部因素影响而出现的伪影；

•整体临床图像质量。

所提供的相关信息应包括每张图像的压迫后乳房厚度、X 射线曝光条件（阳极、滤过器、kVp、mAs、曝光模式和半价层）和估计辐射剂量。应说明选择待检查图像的方法。应提供匿名图像留档备查。临床图像评估不要求提供儿科临床图像。

评价内容：记录每名医师对每种图像的诊断可接受数量，给出每种图像的诊断可接受率（所有阅片医生诊断可接受数量/图像总数量）。

（四）人体影像样本评估报告形式要求

人体影像样本评估报告应包括研究背景、材料方法、结果、伦理考虑、讨论和结论、附件等内容。

材料和方法应包括研究人员介绍、设备介绍、设备管理、设备采集参数、研究时间、研究计划、研究方法总结。研究计划应明确研究目的、研究设计、评价指标、评价标准、适用部位、样本图像数量、评价方法、数据分析计划。研究方法应明确研究地点，数据来源、数据存储和处理过程、数据管理计划、数据质量控制流程，应明确对申办方、研究者和阅片者的数据质量控制要求。

结果应包括病例分布简介、评估指标结果、安全评价和不良事件结果等。

伦理应明确符合的原则和法规、伦理批准机构、伦理批准结

依据中国器审中心网站公开文本整理

果、受试者隐私保护等。

附件应包括研究计划、研究人员及研究单位信息(含研究者、阅片者简历）、伦理批件、数据清单。

（五）临床证据等级的考虑

依据技术特征分类（按功能目的分为优化工作流程、图像重建等、按功能发生的时段分为前处理、后处理）、预期用途（非诊断性、诊断性）、产品风险、算法复杂程度（基于形态学的算法、基于非形态学的复杂模型算法）、使用经验、新增功能对图像质量的影响等因素，综合确定临床证据等级。

优化工作流程，可提交实验室测试报告，通常不需要提供人体影像样本数据（深度学习等全新算法除外）；图像重建软件，前处理软件组件及非诊断性后处理软件，如软件输出产生对临床有意义的影响或对图像质量有不利影响的，通常需要人体影像数据；诊断性后处理软件通常需要临床研究数据。

全新算法及非形态学复杂算法不宜直接采用成熟算法的评价方法，应提供原理科学性、分析性能、临床性能三方面的文献综述，应基于文献数据确定实验室测试指标、测试方法、临床评价指标及临床评价标准。

评估的图像应能充分模拟临床实践，应提供典型性分析文件。临床数据样本数量结合预期用途、产品风险、算法类型综合考虑。应提供确定依据，不宜直接采用成熟算法的样本数量。

附7

临床试验要求

产品如预期用于乳腺癌诊断，适用本章内容。

一、临床试验目的

临床试验的目的是评价申报产品有效性和安全性，确定产品临床适用范围。

二、临床试验设计

临床试验目的应为评价试验器械的诊断准确性，通常采用配对设计，配对设计体现为将预期用于诊断的图像和图像组合作为试验组、单独的二维摄影图像作为对照组，所比对的图像均来自同一受试者。由于需要对试验与对照组的诊断性能进行对比，而诊断性能的建立是基于金标准方法的结果，所以在临床试验过程中，同一受试者将同时提供试验、对照和金标准方法分别的诊断结果。

三、受试者选择

（一）受试者

（二）纳入标准（必须同时满足）

应根据临床试验的目的，设计受试者入组标准。研究对象应与产品上市后的预期使用范围相对应，试验方案中需要列出明确的入选标准，建议包括但不限于：

1. 育龄妇女妊娠试验阴性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2. 同意参加本临床试验，并签署受试者知情同意书等。

（三）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。

2. 妊娠期及哺乳期的女性。

3. 有乳腺整形、炎症病史、放化疗史、乳腺癌手术史及乳腺其他手术史。（需要具体情况具体考虑）（根据试验目的，设计入组和排除标准）

4. 不能配合检查的严重疾病患者。

5. 其它不适合做X射线检查的患者。

6. 研究者认为不宜参加本临床试验等。

（四）退出临床试验的标准

1. 受试者可在试验的任何阶段退出试验且无须提供理由。

2. 研究者认为应退出本临床试验的情形。

3. 临床试验发生严重不良事件，应判断事件与试验产品和试验过程的相关性，并提交独立、未参与本次临床试验研究的相关领域临床专家（clinical endpoint committee, CEC）评估。

四、临床评价指标

示例：

（一）主要评价指标

建议将直接体现诊断性能的灵敏度和特异度水平作为主要评价指标。鉴于预期用于诊断的图像和图像组合，分别与单独二维摄影图像的诊断准确性比较，在方案中除明确主要指标的定义外，还建议明确对应的研究假设，例如：验证图像组合的灵敏度

优于单独二维摄影图像，和图像组合的特异度非劣效于单独二维摄影图像等。

单独二维摄影图像作为对照组，其他预期用于诊断的图像和图像组合作为试验组。

1.如果预期用于诊断的图像和图像组合包括多个，如：

①双体位（CC位与MLO位）的三维体层图像结合双体位的二维摄影图像

②双体位（CC位与MLO位）的三维体层图像结合双体位的二维合成图像等；

2.应分别开展与单独二维摄影图像间的诊断准确性比较，且同样采用灵敏度与特异度作为主要指标，并需要预先指明分别对应的研究假设。

（二）次要评价指标

1.基于BIRADS评分的ROC曲线下面积，以及与诊断性能相关的阳性预测值、阴性预测值等。

2.安全性评价指标：不良事件和严重不良事件。

3.常用功能、机器使用便捷性、整机功能及稳定性满意度。

4.若有二维合成图像功能，需评价二维合成图像与二维摄影图像的图像质量一致性，可采用李克特（Likert）1-5分制量表评估总体图像质量。

（三）考虑到位置信息的评价指标

根据临床试验目的，建议在设定评价指标时可以考虑涉及位置信息的评价指标，即在设计试验时可以不仅考虑以个体或者左

依据中国器审中心网站公开文本整理

右乳腺为单位的诊断结果，也可以考虑带有位置信息的诊断结果。例如，诊断结果为每个病例所有的可疑病灶的位置坐标及其BI-RADS分类。

位置信息的主要评价指标可以考虑病灶水平的灵敏度和AFROC曲线下的面积。同时，乳腺水平和个体水平的阳性正确率和阴性正确率也可以考虑作为主要评价指标。若受试者（或单侧乳房）为阳性，则需要将金标准判定的影片上所有病灶位置正确标记方可算作标记正确，若有任一病灶漏标则算作标记错误，若在全部正确标记的基础上标记了多余的假阳性病灶，也算作在个体（或乳腺）水平标记正确；若受试者（或单侧乳房）为阴性，则没有标记算作正确，若有任一或多个病灶标记，则算作标记错误。个体（或乳腺）水平的阳性正确率为标记正确的阳性受试者（或乳腺）与所有阳性受试者（或乳腺）数量之比，个体（或乳腺）水平的阴性正确率为标记正确的阴性受试者（或乳腺）与所有阴性受试者（或乳腺）数量之比。

此外，个体和乳腺水平的灵敏度、特异度和ROC曲线下的面积，可以考虑作为重要评价指标。在试验结果的处理中，通过对每位放射科医生在每位受试者或每个乳腺的图像和图像组合上所有标记的可疑病灶的BI-RADS分类取最大值，可以将考虑位置的试验结果转化为个体或乳腺层面的试验结果，即，单个受试者或单侧乳腺上最可疑病灶的BI-RADS分类，从而可以计算个体和乳腺水平的灵敏度、特异度和ROC曲线下面积。

（四）其他考虑

企业如果有特别的宣称需要，可以将ROC曲线下面积和灵敏度、特异度一起作为“共同”主要指标，并增加针对AUC的假设检验。

多读者多案例试验设计中可以采用ROC曲线下面积作为主要评价指标。验证图像组合的ROC曲线下面积与单独二维摄影图像ROC曲线下面积的差值具有临床公认的意义。

五、临床评价标准

（一）诊断准确性

诊断准确性是“影像诊断结果”与“临床诊断结果”一致性程度的量化评估。

1. 影像诊断结果

每例受试者均进行双侧乳腺两种常规摄影体位（CC位与MLO位）的X射线摄影检查，且收集预期用于诊断的图像和图像组合的全部类型。

放射诊断科医生对每例受试者的单独二维摄影图像和预期用途中所有其他用于诊断的图像和图像组合，分别进行盲法阅片，得出影像诊断结果。

每例受试者每种类型图像和图像组合的影像诊断结果均为最可疑病灶的BI-RADS分类。BI-RADS分类应参考美国放射学会发布的《ACR BI-RADS图谱，乳腺影像报告与数据系统图谱》（ACR BI-RADS Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System），表5提供了乳腺X线摄影评估分类及相应处理意见。

依据中国器审中心网站公开文本整理

当采用涉及位置信息的评价指标时，每例受试者每种类型图像和图像组合的影像诊断结果为所有可疑病灶的位置坐标和对应的BI-RADS分类。

2. 临床诊断结果

最终临床诊断结果将划分为两类：

①阴性结果，包含无异常表征的正常结果和良性结果；

②阳性结果，即恶性结果。

其中，阳性诊断结果必需根据乳腺活检所得病理学结果得出，乳腺活检必须和阅片实验独立进行，阴性诊断结果的病例可不要求具备病理学结果。可采用资深放射科诊断科医生组成的专家组参考受试者除了试验所针对的诊断影像之外的所有可用的医学信息得出最终临床诊断结果。患者所有可用医学信息包括：病史、体检信息、超声检查、MRI检查、病理等。

3. 影像诊断结果对应阴性/阳性分界方法

每例受试者每侧乳腺（左侧或右侧）的每种图像类型的影像诊断结果为BI-RADS分类，根据BI-RADS分类结果进行阴性和阳性的二分类。

示例1：BI-RADS分类的1至3类定义为阴性结果，而4类和5类定义为阳性结果。

示例2：BI-RADS分类的1至4A类定义为阴性结果，而4B至5类定义为阳性结果（4类包含4A、4B、4C）。

试验方案中应给出基于BI-RADS分类做进一步二分类时的明确标准。仅受试者双侧乳腺均为阴性结果时，该例受试者视为

阴性。若采取考虑位置信息的评价指标，并且采用针对个体水平的灵敏度时，应先对每个个体的所有可疑病灶的BI-RADS分类评分取最大值后再进行上述阳性阴性的划分。

（二）安全性评价

为收集可靠的安全性数据，应记录临床试验中观察到的所有不良事件和严重不良事件。应有不良事件必须有预测和应对处理措施。不良事件与器械的相关性由研究者判定。严重不良事件24小时内上报，按流程处理，填写不良事件记录表。

1. 应记录的与器械相关不良事件，例如：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线照射。若在检查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，应立即停止试验。

2. 应记录的非器械相关不良事件，例如：意外受伤等。

（三）常用功能、机器使用便捷性、整机功能及稳定性满意度评价

1. 常用功能评价，详见表1。

表1 常用功能评价

评价项目	满意	一般	不满意
手动/自动曝光功能	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
压迫组件	操作便捷	操作欠便捷	操作繁琐

依据中国器审中心网站公开文本整理

评价项目	满意	一般	不满意
控制按钮、曝光脚闸	操作便捷	操作欠便捷	操作繁琐
DBT扫描和重建	操作便捷	操作欠便捷	操作繁琐
图像存储、传输、管理	操作便捷，安全	操作欠便捷，安全	操作繁琐，或有丢失
2D和3D图像的切换	操作便捷	操作欠便捷	操作繁琐

评价标准：逐项依据使用者主观感受进行中立评价。评价指标均应达到一般及以上，则认为该病例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2。

表2 机器使用便捷性评价

评价项目	满意	一般	不满意
患者常见投照体位摆放难易程度	操作便捷	操作欠便捷	操作繁琐
软件界面友好性	操作便捷	操作欠便捷	操作繁琐
软件操作便捷性	操作便捷	操作欠便捷	操作繁琐

评价标准：逐项依据使用者主观感受进行中立评价。评价指标均应达到一般及以上，则认为该病例机器使用便捷性符合临床应用要求。

3. 整机功能及稳定性评价

由使用者依据主观感受进行中立评价，评价指标应达到一般及以上，则认为该病例整机功能及稳定性评价符合临床应用要求，详见表3。

表3 整机功能及稳定性评价

评价项目	满意	一般	不满意
工作流程	顺畅、快捷	较烦，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
扫描期间无法曝光	无	有，但能恢复	有，影响工作

评价标准：逐项依据使用者主观感受进行中立评价。评价指标均达到满意，则认为该病例整机功能及稳定性为满意；评价指标出现一般项，且无不满意项，则认为该病例整机功能及稳定性为一般；评价指标出现不满意项，则认为该病例整机功能及稳定性为不满意。

六、临床试验例数及确定理由

（一）临床试验例数

临床试验的样本量，应根据主要评价指标及其相应的研究假设，结合拟采用的“统计检验”方法和“评价标准（例如：非劣效界值）”，按统计学原则计算获得。因灵敏度和特异度分别对

依据中国器审中心网站公开文本整理

应阳性和阴性病例，且设置的研究假设可能存在差异，所以通常会针对两类（阳性和阴性病例组）人群分别计算。具体细节可以参见参考文献十六，十八。

示例1：假设针对灵敏度进行优效性检验（验证图像组合优于单独的二维图像），计算所需阳性样本量，其样本量估算公式为：

$$n_T = n_C = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 [P_C(1-P_C) + P_T(1-P_T)]}{(|D| - \Delta)^2}$$

P_T、P_C分别为试验组和对照组预期检出灵敏率；$|D|$为两组预期灵敏度的差的绝对值，$|D| = |P_T - P_C|$；Δ为优效性界值，取正值（在常规优效性试验中，若设置非零的优效界值，建议给出明确的依据）。把握度取 1- β=0.8；显著水平取 0.025（单侧）或双侧 0.05（与公式中的α/2 对应）；建议根据前期预试验结果、临床专家意见以及相关文献，假设对照组灵敏度及试验组预期灵敏度，不同灵敏度水平假设结果下每组至少需要的阳性样本量如下：

按灵敏度优效性假设对应的样本量计算结果示例

试验组%	对照组%	优效界值 abs	脱落率%	样本量
95%	85%	0%	5%	149
90%	80%	0%	5%	210
85%	75%	0%	5%	264
80%	70%	0%	5%	310

*注释：*所有计算中的统计学检验显著性水平均取单侧 0.025、把握度取 80%。*

因同一受试者同时提供试验和对照图像，所以上述样本量对应计划入组的阳性对象总数。每名受试者虽然提供双侧乳腺结果，但鉴于同一受试者双侧图像间的相关性，主要分析需以受试者水平为准，故上述例数为受试者而非乳腺数量。

示例2：假设针对特异度进行非劣性检验（验证图像组合与单独的二维图像的诊断性能相当），计算所需阴性样本量，其样本量估算公式为：

$$n_T = n_C = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 [P_C(1-P_C) + P_T(1-P_T)]}{(\Delta - |D|)^2}$$

PT、PC 分别为试验组和对照组预期检出特异度；$|D|$为两组检出特异度差值的绝对值（非劣效假设下原则上试验组特异度需≤对照特异度，如果假设试验组特异度已经高于对照、则应选择相应的优效性假设），$|D| = |P_T - P_C|$；Δ为非效性界值，取正值。把握度 1- β =0.8；显著水平 0.025（单侧）或 0.05（双侧）；阴性样本量计算结果示例如下：

按特异度非劣效假设对应的阴性样本量计算结果示例

试验组%	对照组%	非劣效界值 abs	脱落率%	样本量
96%	96%	10%	5%	65
96%	96%	8%	5%	100
98%	98%	8%	5%	52
98%	98%	5%	5%	131
95%	95%	10%	5%	79

依据中国器审中心网站公开文本整理

90%	90%	10%	5%	150
85%	85%	10%	5%	212
80%	80%	10%	5%	266

*注释：*所有计算中的统计学检验显著性水平均取单侧 0.025、把握度取 80%。*

上表中的例数对应阴性受试者的规模，与阳性受试者数量类似，主要分析应基于患者水平而非乳腺水平，乳腺水平数据到患者水平的判断规则需要在方案中予以明确，此处建议例数均为受试者数而非乳腺的数量。

由于针对灵敏度和特异度使用的研究假设不同，故对可能选取参数下对应的样本规模进行分别的测算，同时由于灵敏度和特异度是基于不同的人群，在分别计算的结果基础上，还需考虑在样本选取过程中阳性和阴性的占比（例如按照连续入选方式选择研究对象，而按照统计学原则计算得到的阳性数为 100 例，但阳性检出的比例如果仅为 10%，那么总样本量就应为 1000 例，即便获得的阴性样本规模可能远超过统计学计算的最低阴性例数）。

若申请人采用专业样本量计算软件（例如：NCSS 公司的 PASS、SAS 等），应详述样本量计算过程中选取的功能模块和参数设置，注明所用软件发布版本信息。

（二）临床试验例数计算参数确定理由

应说明用于计算样本量的假设参数（对应主要指标）来源和选取依据（如试验组与对照组的灵敏度差值、特异度差值、非劣效/优效界值等），参数设定依据应主要基于发表的高质量临床研究文献、专业机构的权威报告等。

（三）关于多阅片者多受试者（multiple-reader, multiple-case, MRMC）方法的考虑

多阅片者多受试者（简称MRMC）方法也可以被用于乳腺X射线系统的诊断试验，考虑的基础是认为X射线成像依赖于有经验的放射科医生通过图像确定诊断结果，其准确度不仅依靠仪器的特性还与阅片者的经验、受训练程度有关。在采用MRMC方法时，方案设计阶段在确定所需受试者数量的同时，还需要明确阅片者的数量；由于阅片结果可能存在受试者与阅片者之间的多重相关问题，在样本量（受试者和阅片者分别）计算过程中需要针对数据相关性予以考虑，对相关参数进行合理的假设、并采用针对相关数据的方法进行计算。此外，在统计分析阶段也需要针对MRMC设计特点，采用相适宜的统计模型，对数据相关性进行考虑，还需要考虑诊断试验结果和阅片者间潜在的交互作用。申办方如果拟采用MRMC的方式开展试验，建议在方案设计阶段与各方（临床、统计和审评）专家就设计与实施相关问题进行充分的论证，在必要时建议用统计学随机模拟对试验所需的样本量规模进行评估。

对于多阅片者多病例的试验设计，可采用DBMH分析法（Dorfman-Berbaum-Metz-Hillis Analysis）进行样本量的计算与主要指标的假设检验。下面简单地对其统计分析和样本量计算加以说明，具体细节可以参见参考文献十六，十八。DBMH法是最普遍用于多阅片者多病例试验统计的方法之一，其核心原理是首先采用刀切生成虚拟值Y_{ijk}:

依据中国器审中心网站公开文本整理

$$Y'_{ijk} = K\theta_{ij} - (K-1)\theta_{ij(k)} Y_{ijk} = Y'_{ijk} + (\theta_{ij} - Y'_{ij\bullet})$$

其中，i代表试验组别，j代表阅片者，k代表影像病例。θ_{ij}指代阅片者j在试验组i中的实际表现。在本试验中，θ_{ij}和Y_{ijk}可以是灵敏度、特异度等评价指标。基于刀切法生成的虚拟值，应用混合效应方差分析法计算期望均方和变量方差。

Source	*df*	E（MS）
T	$(I-1)$	$E(MST) = \sigma_\varepsilon^2 + \sigma_{\tau RC}^2 + K\sigma_{\tau R}^2 + J\sigma_{\tau C}^2 + JK\sigma_\tau^2$
R	$(J-1)$	$E(MSR) = \sigma_\varepsilon^2 + I\sigma_{RC}^2 + IK\sigma_R^2 + K\sigma_{\tau R}^2$
C	$(K-1)$	$E(MSC) = \sigma_\varepsilon^2 + I\sigma_{RC}^2 + IJ\sigma_C^2 + J\sigma_{\tau C}^2$
TR	$(I-1)(J-1)$	$E(MSTR) = \sigma_\varepsilon^2 + \sigma_{\tau RC}^2 + K\sigma_{\tau R}^2$
TC	$(I-1)(K-1)$	$E(MSTC) = \sigma_\varepsilon^2 + \sigma_{\tau RC}^2 + J\sigma_{\tau C}^2$
RC	$(J-1)(K-1)$	$E(MSTC) = \sigma_\varepsilon^2 + I\sigma_{RC}^2$
TRC	$(I-1)(J-1)(K-1)$	$E(MSTRC) = \sigma_\varepsilon^2 + \sigma_{\tau RC}^2$
ε	$N-1=0$	$E(\varepsilon) = \sigma_\varepsilon^2$

混合效应的统计学模型参见以下公式：

$$Y_{n(ijk)} = \mu + \tau_i + R_j + C_k + (\tau R)_{ij} + (\tau C)_{ik} + (RC)_{jk} + (\tau RC)_{ijk} + \varepsilon_{n(ijk)}$$

其中，μ为总均数，τ_i为试验组i的的固定效应，R_j为阅片者j对应的随机效应，C_k为影像k对应的随机效应。$(\tau R)_{ij}$为试

验组i与阅片者j对应的二阶交互随机效应，（RC）$_{jk}$为阅片者j与病例k对应的二阶交互随机效应，（τC）$_{ik}$为试验组i与病例k对应的二阶交互随机效应，（τRC）$_{ijk}$为试验组i、阅片者j、病例k对应的三阶交互随机效应，$\varepsilon_{n(ijk)}$为随机误差项。本试验中n为1，即每位阅片者在每个试验组中仅对每个病例做一次判读。

本试验中的主要指标通过F检验进行假设检验。F检验统计量以及F检验的分子自由度分母自由度见以下公式：

$$F_{DBMH} = \frac{MST}{MSTR + \max(MSTC - MSTRC, 0)}$$

$$ddf_H = \frac{\left[MSTR + \max[MSTC - MSTRC, 0]\right]^2}{\frac{MSTR^2}{(I-1)(J-1)}}$$

$$ndf = I - 1$$

$$F_{DBMH} \sim F_{ndf, ddf_H}$$

通过以下公式进行试验组与对照组差异的95%置信区间的估算：

$$CI_{1-\alpha} = (Y_{i\bullet\bullet} - Y_{i'\bullet\bullet})$$

$$\pm t_{\alpha/2; ddf_H} \sqrt{\frac{2}{JK}(MSTR + \max(MSTC - MSTRC, 0))}$$

根据DBMH法，可利用预试验得到的误差和混合效应方差，通过F分布来估算样本量。具体方法如下所示。其中，d为估算的效应值，Δ为非中心化参数。

$$F_{DBMH|AH} \sim F_{ndf, ddf, \Delta}$$

依据中国器审中心网站公开文本整理

$$\Delta = \frac{JK\sigma^2_{Y;\tau}}{\left(\sigma^2_{Y;\varepsilon} + \sigma^2_{Y;\tau RC}\right) + K\sigma^2_{Y;\tau R} + Jmax(\sigma^2_{Y;\tau C}, 0)}$$

$$\sigma^2_{Y;\tau} = d^2/2$$（方法应动态）

七、临床的评价方法和统计处理方法

（一）诊断准确性评价方法

1. 阅片方法要求

阅片方法应在试验设计时提前定义，并经牵头单位同意。应避免试验评阅偏倚、诊断评阅偏倚、评阅顺序偏倚。

示例1：应由至少两名来自第三方医疗机构（非此次临床试验研究中心）的放射诊断科医生进行盲法阅片。选取每例受试者最可疑的病灶进行BI-RADS分类，记录病灶位置信息。

为消除短时记忆效应，每位受试者不同类型的图像和图像组合的阅片时间间隔应至少为2周。

示例2：多读者多案例回顾式研究阅片方法示例

（1）回顾性地按照方案规定的入排标准纳入和排除影像病例

（2）对纳入的影像进行抽样、数据清洗、脱敏和重新编号

（3）受试医师在签署完成知情同意书后，随机分组分为“先图像组合后单独二维图像”组，或“先单独二维图像后图像组合”组

（4）受试医师随机分组后完成第一阶段的阅片，由受试医

师详细记录临床试验数据。每位受试医师需在每阶段阅片开始前进行培训，以熟悉试验流程（病例为非试验用影像）

（5）受试医师经历不少于四周（28天）的洗脱期

（6）影像顺序随机打乱，受试医师按照各自随机分组完成第二阶段的阅片

用于阅片的诊断显示屏分辨率要求≥ 5MP。

阅片前，需对图像中受试者的身份信息进行匿名处理。

2. 影像诊断结果确认方法

例如：对于同一受试者同一类型图像和图像组合，若参与阅片的不同放射诊断科医生的影像诊断结果（BI-RADS分类）出现了分歧，应由资深放射诊断科医生作为仲裁者进行判定。

全部影像诊断结果均需对应的评价者签字，注明评价日期和受试者编号，留档备查。

3.阅片者培训

研究者应将关于研究的一般介绍（如研究目的、样本总体的大体描述、诊断试验、解释病例的所有评价标准）提供给阅片者，并采用非研究病例进行培训。选择培训病例时，不应导致阅片者偏性。

（二）安全性评价方法

收集试验期间的不良事件、严重不良事件情况，评价产品的安全性。

（三）常用功能、机器使用便捷性、整机功能及稳定性评价方法

依据中国器审中心网站公开文本整理

记录并报告常用功能评价、机器使用便捷性评价、整机功能及稳定性评价满意度。

（四）统计处理方法

1. 对患者的人口学信息（性别、年龄）进行统计描述。

2. 定量指标（如：年龄等）应给出例数、均数、标准差、中位数、最小值、最大值。定性指标（如：受试者是否绝经、尿妊娠检查是否阳性等）应给出例数和构成比。

3. 评价指标为预期用于诊断的图像和图像组合与单独二维摄影图像的诊断准确性比较。

（1）灵敏度与特异度的比较

将每例受试者的试验组与对照组的图像和图像组合的“影像诊断结果”（BI-RADS分类）进行阴性和阳性的二分类，作为“判断结果”，即“判断阴性”和“判断阳性”。

将每例受试者的“临床诊断结果”（阴性或阳性）作为“实际结果”，即“实际阴性”和“实际阳性”。

通过计算不同“判断阴性/阳性”与“实际阴性/阳性”组合的比例关系，分别得出试验组与对照组的灵敏度、特异度（应以受试者水平结果为主要分析），采用适宜的统计方法，对各评价指标分别计算“试验组 vs. 对照组”组间差异的95%置信区间，判断是否达成了预期的研究假设。例如，当方法间灵敏度差值（试验减去对照）95%置信区间的下限＞0，则说明试验组（组合图像）的灵敏度优于对照组（单独的二维图像）；如果方法间特异度差异（试验减对照）95%置信区间下限＞-5%，则说明试验组特异

度水平非劣于对照组。

当存在多个统计假设检验时，应考虑检验的多重性问题。由于灵敏度和特异度两个主要指标分别基于不同人群，且两个研究假设需要分别成立时，方能认可试验方法（特定的图像或图像组合）的诊断性能，所以单独对某一方法进行的评价不会导致假阳性风险的增加；但是，如果临床试验过程中涉及多个试验方法（图像或图像组合），建议在方案设计阶段对潜在的多重性问题予以考虑，必要时应对统计检验的显著性水平进行控制，保障试验整体假阳性风险程度不超过0.05的水平。如果对检验显著性水平进行了限制，需要对应考虑其对样本量计算带来的影响。

（2）ROC曲线下面积的比较

计算试验组与对照组的AUC，并采用对应统计检验方法，对各评价指标分别计算“试验组 vs. 对照组”组间差异的95%置信区间。当95%置信区间的下限＞0，则两组有显著性统计学差异。

（3）AFROC曲线下面积的比较

当实验设计的试验结果为涉及位置信息的坐标和评分时，对应的ROC曲线下面积应由AFROC曲线下面积所替代。计算试验组与对照组的AUC，并采用对应统计检验方法，对各评价指标分别计算“试验组vs.对照组”组间差异的95%置信区间。当95%置信区间的下限＞0，则两组有显著性统计学差异。

4.次要评价指标包括安全性评价及机器常用功能、使用便捷性以及整机功能及稳定性的评价。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）安全性评价：列表总结和分析临床试验过程中所有不良事件、严重不良事件的发生情况（频数及百分比等），应按不良事件与器械或三维体层乳腺活检的相关性进行分类说明。

（2）机器常用功能、使用便捷性以及整机功能及稳定性的评价：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：

$$\text{满意率} = \frac{\text{评价为满意的例数}}{\text{进行评价的总例数}} \times 100\%$$

$$\text{一般及以上率} = \frac{\text{评价为一般及以上的例数}}{\text{进行评价的总例数}} \times 100\%$$

八、统计学考虑

申请人应将所有中心的数据合并后，统一进行统计分析。应对所有入选的受试者进行质量控制及数据管理。遇到不清楚的问题时，应核对原始记录。

（一）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（对应意向性诊断原则（Intention-To-Diagnostic, ITD））。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据和详尽说明。

临床试验的数据分析应基于不同的统计分析集，通常包括全分析集（FAS）和符合方案集（PPS），研究方案中应明确各分

析集的定义。同时，在全分析集中因脱落病例导致的主要评价指标缺失值，需要采用针对性的方法评估其对试验结果的影响，缺失数据处理方法方法应在方案中予以事先说明。

所有受试者的临床诊断结果（金标准）的制定应该与影像诊断结果独立进行。所有受试者的临床诊断结果应当明确，若有因实验条件受限或其他情况而缺失部分临床诊断结果时，不应将缺失临床诊断标准的受试者剔除，而应记录并说明缺失临床诊断结果的原因，并采用合适的统计方法对因临床诊断结果缺失而导致的结果偏差进行校正，校正方法可以参见参考文献十七第十一章。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的统计方法。临床试验方案中应明确统计检验的类型、检验假设、判定界值等，界值的确定应有依据。

对主要评价指标的统计分析，需提供相应的95%置信区间结果。与样本量设计部分的考虑对应，主要分析应以受试者的水平为准，乳腺水平结果作为敏感性分析；对于从乳腺水平到受试者水平的结果判定方法，需要在方案中预先指明，例如：金标准判断双侧乳腺中单侧结果为阳性、那么该受试者应判断为阳性（参与灵敏度计算），但对于特定图像或图像组合、当且仅当双侧乳腺结果均与金标准一致时，方能认为受试者水平检查结果一致。而且在对乳腺水平数据进行统计分析时，应该考虑来自同一受试者双侧乳腺结果间的相关性，应采用相应的统计学模型（如混合效应模型），对乳腺水平的诊断性能及各方法间的差异进行合理的估计。若实验目标考虑诊断的位置信息，应将可疑病灶的位置

依据中国器审中心网站公开文本整理

坐标和得分作为实验结果，试验评价指标中ROC曲线下面积应由AFROC曲线下面积替代。应明确灵敏度是针对个体层面、乳腺层面或病灶层面。

（二）统计结果评价

统计结果评价应至少包括以下内容：

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指标等进行统计描述。人口特征如年龄，乳腺密度；癌症病例特征，如每个乳房不同的癌症类型，位置，病变大小，病变类型。

3. 效果评价

应对全分析集（FAS分析集）和符合方案集（PPS分析集）分别进行统计分析（主要评价指标），以评价结果的一致性。在各分析人群基础上，通过适宜的方法或模型分别提供受试者水平（主要分析）和乳腺水平（敏感性分析）的结果。

4. 安全性评价时，应对所有入选的受试者进行分析（SS分析集），不能遗漏所有发生的任何不良事件（包括实验室指标：试验前正常、试验后异常并有临床意义的事件）。所有发生的不良事件均应评价是否与所研究产品有关。

注：术语及缩略语表见附8。

附8

术语与缩略语表

表4 术语与缩略语对照表

术语	缩略语	释义
数字乳腺体层合成摄影	DBT	Digital Breast Tomosynthesis
全野数字乳腺摄影	FFDM	Full Field Digital Mammography
头足轴位/轴位	CC	Cranio-Caudal
内外侧斜位/内外斜位	MLO	Medio-Lateral Oblique
二维摄影图像	-	2D image
三维体层图像	-	3D slice image
二维合成图像	-	Synthesized 2D image/Synthetic 2D image
美国放射学会	ACR	American College of Radiology
乳腺影像报告与数据系统	BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
灵敏度	Sensitivity	即真阳性率True positive rate
特异度	Specificity	即真阴性率True negative rate
接收者操作特征曲线	ROC curve	Receiver operating characteristic curve
ROC曲线		
ROC曲线下面积	AUC	Area under the Curve of ROC
全分析集	FAS	Full Analysis Set
符合方案集	PPS	Per Protocol Set

依据中国器审中心网站公开文本整理

表5 ACR BI-RADS 乳腺X线摄影评估分类及相应处理意见

左乳/右乳		
评估	处理意见	乳腺癌可能性
1类：阴性	常规乳腺X线摄影筛查	恶性可能几乎为0
2类：良性	常规乳腺X线摄影筛查	恶性可能几乎为0
3类：良性可能性大	短期随访（6个月一次）或继续乳腺X线摄影监测	＞0%但≤2%恶性可能性
4类：可疑 4A类：低度可疑恶性 4B类：中度可疑恶性 4C类：高度可疑恶性	组织学诊断	＞2%但＜95%恶性可能性 ＞2%到≤10%恶性可能性 ＞10%到≤50%恶性可能性 ＞50%到＜95%恶性可能性
5类：恶性可能性大	组织学诊断	≥95%可能性为恶性

附件 1

视力筛查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视力筛查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。

本指导原则是对视力筛查仪的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定相关内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

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

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

一、适用范围

本指导原则适用于视力筛查仪，不适用于验光仪（包括：台式验光仪和手持式验光仪）。应关注，验光仪与视力筛查仪的原理不同，因此产品的设计要素和应用方式有差异，应区分考量。验光仪可参照《验光仪注册技术审查指导原则》。

依据中国器审中心网站公开文本整理

视力筛查仪指用于视力筛查工作的，不用于临床诊断的，能够提供球镜度、柱镜度和柱镜轴向这类屈光测试基本参数的仪器。不用于屈光不正的测定。

视力筛查仪在《医疗器械分类目录》（原国家食品药品监督管理总局2017年第104号公告）中，管理类别为第II类，产品分类编码为16-03-01。

二、技术审查要点

（一）产品名称

产品的命名应符合《医疗器械通用名称命名规则》的要求。视力筛查是目前国际通用的促进视健康的一种方式。结合产品的特点及当前普遍使用的表述方式，建议名称表述为：视力筛查仪。

应注意，视力筛查仪由于其应用特点，通常为手持式设备，因此，无须在名称中加入“手持式”限定。验光仪有台式和手持式之分。手持式验光仪与视力筛查仪是不同的两种器械，在名称上可以区别开来。

名称中不体现“婴幼儿”、“儿童”等适用人群的信息。相关信息可体现在产品适用范围及使用说明书中。

名称中无须加入“可视化”之类的词汇，结合市场同类产品的普遍特性，均包含显示器，并不作为产品特性。

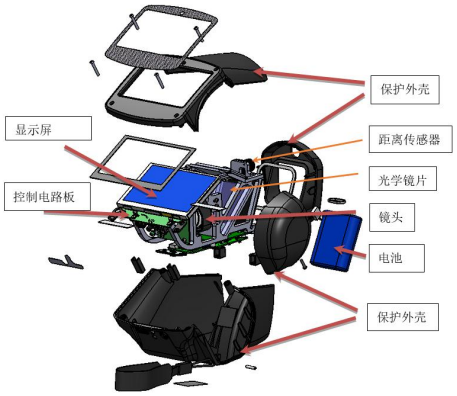
（二）产品主要结构及功能

1.产品结构组成

视力筛查仪通常由主机、电源适配器和电源线组成。通常可单目测量或双目测量。其中主机通常包含镜头、电路元件（含测

试光源、固视光源）、显示屏、电池、光学镜片、保护外壳。如基于“Hartmann-shark 验光法”，则还包含 Hartmann-shark 传感器。

产品结构组成图示如下图（图 1 和图 2）。应注意，此处图例选取采用不同原理设计的产品进行展示，目的是提供对于产品基本结构组成的直观认识，便于理解，并非注册申报的强制要求，也不能代表所有同类型产品的实际情况。在进行产品的注册申报时，应在综述资料中提交申报产品真实的结构组成及图示。



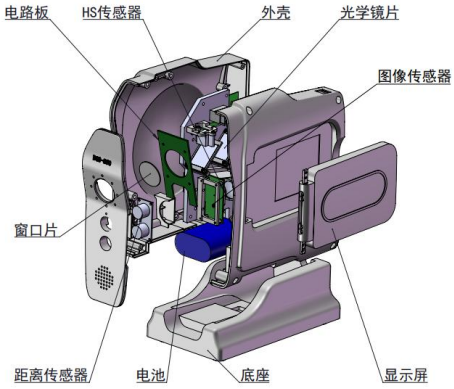


图 1 基于“偏心摄影验光法”产品图例　　图 2 基于“Hartmann-shark 验光法”产品图例

2.产品主要部件功能

镜头：眼部图像信息的获取。

光学镜片：构成测试光路的主要组成部分。

距离传感器：感知器械测试端与被测人眼合适的测试距离。

电路元件：信息采集处理、功能控制、数据运算的核心器件。采集处理镜头获取的图像；控制测量光及固示光光源；数据运算处理。

显示屏：用户交互界面。指令输入及结果输出的媒介。通常

依据中国器审中心网站公开文本整理

采用触摸屏。

电池仓及电池：一般采用可充电锂电电池，可作为内部供电电源。

（三）工作原理

视力筛查仪的设计原理通常采用“偏心摄影验光法”或者“Hartmann-shark 验光法”。基于“偏心摄影验光法”的产品，采用在一定距离处（通常在 1m 左右，此距离数值与产品设计有关，不是固定值）拍摄眼睛图像的方式，基于人眼屈光异常会导致不同程度的影像显示的明暗差异，经过测量和运算得出反映屈光状态的指标，是一种客观验光方法。可测试球镜度、柱镜度和柱镜轴向，部分产品还可测量并显示等效球镜度、瞳孔大小和瞳孔距离。球镜度、柱镜度和柱镜轴向是临床上反映屈光状态的主要参数，“等效球镜度”是球镜度和柱镜度的综合衡量指标。

基于“Hartmann-shark 验光法”的产品，具有 Hartmann- shark 传感器，这是此类产品的核心元件，这种传感器已广泛应用于多种光学产品，视力筛查仪是其应用方式之一。用于视力筛查仪的传感器本质上是一个微透镜阵列，每个子透镜在 CCD 传感器面元上形成自己的光斑焦点。屈光正常人眼的反射图与屈光异常人眼的反射图是有差异的，通过计算分析波前像差，能够得到反映人眼屈光状态的信息。测试参数同样是球镜度、柱镜度和柱镜轴向。测试方法也在距离人眼一定距离处进行。通常是单目测量，即测完一只眼，再测另一只眼。

视力筛查仪测量准确度通常较验光仪低，其测量范围和准确度通常不能用于屈光不正的测定。临床医生在视力筛查仪测量结

果的基础上，结合临床诊疗标准，给出视力筛查的结论。

（四）注册单元划分的原则

视力筛查仪与验光仪，包括手持式验光仪应划分为不同注册单元。采用不同原理设计的视力筛查仪应区分注册单元。

视力筛查仪和手持式验光仪均是手持式设备，外观体积都较小，但是测试原理、适用范围不同，设备参数和使用方法等方面均有较大差异。手持式验光仪与台式验光仪原理相似，测试方法对稳定性有一定的要求，一般是单眼测试，测试时需要眼睛较近距离注视引导图示。与筛查仪有相似之处，但属于两种不同类型的产品。

（五）产品适用标准情况

应适用的强制性标准：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》；

应适用的眼科器械通用标准：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》、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》；

应参考引用的标准：YY 0673-2008《眼科仪器 验光仪》、GB/T14710-2009《医用电气环境要求及试验方法》。根据产品特点，在性能研究中可适用其他标准，此处不详细罗列。

（六）产品的适用范围/预期用途

视力筛查仪用于视力筛查，不用于对人眼屈光状态的诊断，

依据中国器审中心网站公开文本整理

必要时，需到医疗机构进行诊断和治疗。可测量人眼的球镜度、柱镜度和柱镜轴向，等效球镜度（如适用），瞳孔大小（如适用）、瞳距（如适用）。

如有针对特定年龄阶段人群应用，应在适用范围中明确。

验光仪的适用范围是用于屈光测试，可用于临床诊断，这是与视力筛查仪在适用范围上的本质区别。因此，两者应用的场合、目的和方式均是不同的。

（七）产品的主要风险

视力筛查仪的风险分析结合产品实际情况制定，应关注以下几个方面：

1.电气安全和电磁兼容性风险，涉及电能、热能、机械、电磁等方面。特别注意电池及电池仓的风险评估和应对。

2.光能对人眼的风险。包括红外辐射及可见光辐射对人眼的安全性评价及应对。

3.使用风险，包括不正确地使用带来的危害。例如，测试的距离和环境光线对测试结果的影响。

4.测量准确性不足，测量误差过大的风险。应关注研发阶段对于参数准确性的研究验证及校准方式。

（八）产品的研究要求

1.性能研究

可参照相关标准及产品自身特点制定，可参考本指导原则（五）产品适用标准部分。应注意，产品性能参数的制定需提交依据及相关验证资料。

对于视力筛查仪来说，产品的性能研究是一个重点内容，主要的关注点是产品测试参数准确性的相关设计验证及设计确认。应在注册申报资料中提交测试数据准确性验证方法及依据，以及相应的验证报告。应提供准确性参数的设定依据，提交相应的设计确认资料，产品的测试参数应具有足够的准确性，应能够满足产品的预期用途及视力筛查工作的需要。

对于有视力异常结果提示的视力筛查仪，应说明提示设置的标准及依据。预期用于儿童青少年视力筛查的设备，产品设计应参照我国对于筛查工作的相关规范性文件，比如，国家卫生健康委办公厅发布的“关于印发儿童青少年近视防控适宜技术指南的通知”（国卫办疾控函[2019]780 号），WS/T 663-2020《中小学生屈光不正筛查规范》。

2.生物相容性研究

通常不适用。视力筛查仪在距人眼一定距离处拍照测量，预期不与被检者接触。

3.灭菌和消毒工艺研究

通常不适用。应明确产品适用的清洁方式，并在随附文件中明确说明。

4.有效期和包装

应按照《有源医疗器械使用期限技术审查指导原则》提交使用期限的验证资料。应采用合适的包装方式并进行说明。

5.软件

应按照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》提交软件研

依据中国器审中心网站公开文本整理

究资料。应按照《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》提交网络安全研究资料。视力筛查仪通常具有患者数据的导出功能。患者数据库信息通常可通过USB接口导出。

（九）产品技术要求的主要性能指标

应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》。应注意以下几个方面：1.对于申报多个型号的情况，明确不同型号规格之间的区别；2.应有软件和网络安全信息，具体参照相关指导原则的要求;3.性能指标的要求及试验方法应参照YY0673标准要求，至少包括“测量范围”：球镜和柱镜顶焦度的最小测量范围、最大宽度间隔及精度；柱镜轴向测量范围、最大宽度间隔及精度。如果产品上述参数的设置不能完全符合YY0673标准中对于测量范围和精度的指标要求,则应在研究资料的性能研究部分明确参数设置的科学、合理性依据。

（十）产品的临床评价要求

根据国家药监局《关于发布免于进行临床试验医疗器械目录（第二批修订）的通告》（2021年第3号,以下简称“目录”），视力筛查仪分类编码为16-03-01，免于进行临床试验。

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》，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。具体提交资料的要求见指导原则。

（十一）产品说明书和标签要求

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）要求。应符合产品适用的强制性标准中对于说明书的要求，例如：符合GB9706.1和YY0505中对于说明书内容的要求；建议参考ISO15004-2中第七章的要求。此外，应关注下述内容：

1.预期用途中应明确用于视力筛查而非诊断，应明确告知屈光状态的准确诊断或者是配镜需要到医疗机构中进行专业的验光测试。

2.对筛查环境必要的提示。例如：采用“偏心摄影验光法”的视力筛查仪对环境光线较为敏感，测试需要保证一定的人眼瞳孔的大小，应给出明确的提示和指导。

3.应包含测试参数。例如：球镜度、柱镜度和柱镜轴向的测量范围和精度。

4.应有保证测试结果准确性的必要提示信息。比如：如何使用可以确保尽可能高的准确性；在什么情况下，测试结果的准确性无法保证，需要调整或重新测试；设备是否具有保证准确性的功能设置和提示及相关操作信息。

5.对于测试结果显示屈光异常的情况，应有提示或者指导性说明。如果设备具有异常结果提示功能，应在说明书中对什么情况下会提示，提示所采用的方式，设置提示所依据的标准等进行说明。

三、审查关注点

1.关注产品原理。是否基于“偏心摄影验光法”或者“Hartmann-shark验光法”。如采用其他原理，需在综述资料中予

依据中国器审中心网站公开文本整理

以说明。

2.产品的设计验证资料是否充分。例如：性能指标的制定是否具有科学、合理的依据，特别关注产品测试参数准确性相关研究和验证；软件和网络安全研究资料；产品有效期研究资料。

3.产品的风险是否可接受，是否具有相应的措施。

4.产品技术要求及检验是否充分、科学、合理。

5.产品说明书及标签内容。说明书和标签应符合规范，说明书应结合产品特性，有必要的使用方法和提示信息。

上述每个要点的详细内容可参考本指导原则第二部分：技术审查要点。

四、参考文献

[1]中共中央国务院.“健康中国2030”规划纲要[EB/OL].（2016-10-25）.

[2]王维. SureSight 视力筛查仪在大面积儿童屈光度异常筛查中的意义[J]. 生物医学工程与临床，2015,19（6）:616-617.

[3]康映红等. SureSight 手持式自动验光仪筛查儿童屈光异常分析[J]. 昆明医科大学学报，2013,（7）:89-91.

[4]国家卫生健康委办公厅.关于印发儿童青少年近视防控适宜技术指南的通知：国卫办疾控函〔2019〕780号[EB/OL].（2019-10-14）

[5]娄斌等. 新版美国眼科学会《儿童眼评估临床指南》解读[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志，2019,27（3）：37-38

[6]国家卫生健康委员会.中小学生屈光不正筛查规范: WS/T

663-2020[S].

[7] 国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心. 验光仪注册技术审查指导原则:2017 年第 198 号公告[EB/OL].（2017-12-06）

[8]全国光学和光学仪器标准化技术委员会医用光学和仪器分技术委员会. 眼科仪器验光仪：YY 0673-2008 [S]. 北京：中国标准出版社，2009:2-3.

[9]Ibrahim Tuncer. Comparison of the Retinomax hand-held autorefractor versus table-top autorefractor and retinoscopy[J]. Int J Ophthalmol, 2014.

[10]李军,汪芳润. 儿童眼病照相普查法-摄影验光法的应用进展[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志，1999,7（2）：99-104.

[11]杨军等. 数码摄影验光法在学龄前儿童屈光状态调查中的应用[J].中国现代药物应用，2012,6（22）：133-134.

[12]张振永 褚仁远.偏中心摄影验光法在学龄前儿童屈光状态普查中的应用[J].上海医学，1999,22（5）：294-297.

[13]陶利娟. 摄影验光法在婴幼儿眼病与屈光异常普查中的应用[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志，2004,12（2）：69-71.

[14]黄立红 顾芳. 摄影验光法在学龄前儿童弱视普查中的意义[J].中国斜视与小儿眼科杂志，2001,9（4）：177-180.

[15]张红等. 数码摄影验光法在婴幼儿眼病与屈光异常普查中的应用[J].实用医学杂志，2008,24（5）：765-766.

[16]车骏. 手持式视力筛查仪和自动电脑验光仪在青少年屈

依据中国器审中心网站公开文本整理

光检查中的应用价值研究[J].科技风，2017（08）：257-258.

[17]赵菁. 视力筛查仪在儿童视力筛查中的应用[J]. 医疗装备，2018，31（352）：12-13.

[18]陶荣等. 学龄前儿童弱视筛查方法比较[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志，2018, 26（2）：37-38+40.

[19]高丽娟. 视力筛查仪应用于儿童眼保健中的价值研究[J]. 现代诊断与治疗，2018,29（268）：2593-2595.

[20]余继峰等. Spot Vision Screener 视力筛查仪在儿童视力筛查中的应用分析[J]. 国际眼科杂志，2015,15（7）：1285-1286.

[21]吴良成等. 国产手持式视力筛查仪在学龄前儿童弱视筛查中的效果[J]. 中华眼科医学杂志，2014（2）：26-29.

[22]张德明等. Suresight 视力筛查仪在学龄前儿童屈光状态检查中应用分析[J]. 当代医学，2010，16（18）：152.

[23]戴炳发等. 视力筛查仪在低视力青少年屈光检查中的应用[J]. 中华眼科医学杂志,2011（1）:49-53.

[24]吕健. 视力筛查仪在 6 岁以下儿童屈光常规保健和转诊标准研究[J]. 中国医疗器械信息，2016（22）：67-68.

[25]Uchenna C.Atowa et,al. A review of paediatric vision screening protocols and guidelines[J].Interna tional Journal of Opthalmology, 2019（07）:1194-1201.

[26]李京蔓. 偏心摄影视力筛查仪的设计与研究[D/OL].吉林：长春理工大学，2019:74.

[27]刘红仙等. 视力筛查仪在儿童眼保健中的应用价值分析[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志，2017，25（4）：27-29.

[28]陈妍. 视力筛查仪在儿童眼保健中的应用效果分析[J]. 中国医药指南，2019，17（30）：198-199.

[29]徐启程等. 运用双目视力筛查仪对 5816 例学龄前儿童屈光状态的筛查分析[J]. 现代适用医学，2020，32（01）：62-63.

[30]李丽红.儿童视光学相关问题讨论（上）[J].中国眼镜科技杂志，2019，（7）：78-81.

[31]李丽红.儿童视光学相关问题讨论（下）[J].中国眼镜科技杂志，2019，（8）：85-87.

[32]中国医学装备协会眼科专业委员会.儿童青少年近视眼检测与防控的应用标准[J/CD].中华眼科医学杂志（电子版），2018，8（6）：276-288.

[33]国家食品药品监管总局.总局关于发布医疗器械分类目录的公告: 2017 年第 104 号[EB/OL].（2017-09-04）

[34]王英丽.电脑验光仪的使用[J].中国眼镜科技杂志，2020，（3）：90-95.

[35]全薇,凌宁,王肇圻等.哈特曼传感器测量人眼波前像差的特性研究[J]. 光电工程,2003,30（3）: 1-5.

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

牙科玻璃离子水门汀注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对牙科玻璃离子水门汀注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对牙科玻璃离子水门汀的一般要求，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

本指导原则适用于牙科玻璃离子水门汀产品。牙科玻璃离子水门汀又称聚链烯酸盐玻璃水门汀、玻璃离子体水门汀、玻璃离子水门汀，一般为粉液状或糊状，是经氟铝硅酸盐玻璃粉与聚链

依据中国器审中心网站公开文本整理

烯酸水溶液反应，或经氟铝硅酸盐玻璃粉/聚链烯酸粉混合物与水或酒石酸水溶液反应而固化的水门汀。按照 YY 0271.1-2016《牙科学 水基水门汀 第 1 部分：粉/液酸碱水门汀》，根据其化学成分分类属于 c：聚链烯酸盐玻璃水门汀（玻璃离子水门汀）。固化反应形成含有离子键聚合体的材料，可作为永久性置入人体材料，用于修复体的粘固、窝沟封闭、窝洞衬层和垫底以及窝洞充填，还可用于修复体桩核制作等。另外，还可作为临时性置入人体材料，用于正畸产品的粘接、短期粘接或临时充填。

根据《医疗器械分类目录》（2017 年第 104 号），产品分类编码为 17-05-01，作为永久性置入人体材料，牙科玻璃离子水门汀的管理类别为三类；作为临时性置入人体材料，用于短期粘接或临时充填的管理类别为二类。树脂改性玻璃离子水门汀不适用于本指导原则，正畸粘接用玻璃离子水门汀以及临时性置入人体的玻璃离子水门汀产品注册技术审查时可以参考本指导原则适用内容。

本指导原则适用的玻璃离子水门汀产品通常分类如下：

（一）按照用途分类如下：

1. 粘接固位用：指用于冠、桥、嵌体等固定修复体的粘固。

2. 充填修复用：一般用于恒牙非受力部位的充填修复，也可用于恒牙咬合面较小缺损的充填修复，以及乳牙的充填修复。

3. 衬层垫底：用于洞衬及垫基底。

（二）按照剂型分类：

1.粉液手调型：指由粉、液两部分组成。粉剂主要由可与酸

反应的氟铝硅酸盐玻璃粉末（或和聚羧酸粉）组成。液体成分基本为聚链烯酸水溶液或丙烯酸与衣康酸或马来酸的共聚物水溶液。

2.粉液胶囊型：指粉、液两部分同时包装在胶囊中，通过胶囊间隔将粉和液隔离。使用时，通过激活器打穿胶囊间隔使粉和液混合，经机器混配，粉和液发生固化反应。粉剂主要由可与酸反应的氟铝硅酸盐玻璃粉末（或和聚羧酸粉）组成。液体成分基本为聚链烯酸水溶液或丙烯酸与衣康酸或马来酸的共聚物水溶液。

3.单粉水调型：又称为水固化型玻璃离子水门汀，为单一粉剂型玻璃离子水门汀，是将经干燥的聚链烯酸，以粉末的形式加入到玻璃粉中，使用时用水或稀的酒石酸水溶液调和，避免了聚链烯酸液体的凝胶化，克服了高分子量液体黏稠、不易与粉剂均匀调和的缺点，从而改善了固化后水门汀的机械性能。

二、注册单元划分原则

按照《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 4 号）第七十四条要求，医疗器械产品的注册或者备案单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

牙科玻璃离子水门汀产品注册单元划分建议遵循以下原则：

（一）主要化学成分不同的产品应划分为不同的注册单元。

（二）关键性能指标、产品预期临床使用方式（如粘固、充填修复）与临床适用范围不同的产品应划分为不同的注册单元。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（三）作用反应机理不同的产品应划分为不同的注册单元。

如同一产品有多种临床用途可作为同一注册单元。必须联合使用才能发挥预期用途的产品可作为同一注册单元。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

（1）申报产品管理类别：Ⅲ类。

（2）产品名称：依据《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）确定，如：“玻璃离子水门汀”、“聚链烯酸盐玻璃水门汀”等。

2.产品描述

玻璃离子水门汀产品描述应全面、详细，具体要求如下：

（1）工作原理

应描述产品的基本工作原理。如玻璃离子水门汀发生固化反应的反应阶段及主要参加反应的物质及化学反应结构式。

（2）产品结构组成

应描述产品各组成成分及含量。以粉液酸碱水门汀为例：应描述产品中粉的组成及含量，包括：活性填料、非活性填料、抗结块剂、色素等；液体的主要成分及含量，包括：反应媒介、活性组分、反应调节剂、稳定剂及添加剂等。列明各组分的化学名称、结构式、CAS编号和分子量、各组分的作用。

3.型号规格

在同一注册单元内，建议具有包装形式、使用方法及色号等

不同的产品划分为不同型号；具有相同包装形式、不同包装规格的产品划分为不同规格。对于申报产品存在多种型号的情形，以结构示意图和文字说明相结合的形式描述不同型号产品的包装结构特征，及使用方法。

4.产品包装说明

以图片和文字相结合的方式明示申报产品的包装信息，以列表形式说明所有包装内容物。提供包装材料的信息，评价包装材料对材料储存过程的影响。标明产品包装装量。

5.适用范围和禁忌症

玻璃离子水门汀在口腔临床治疗中可用于充填修复、粘固、垫底衬层等。申请人可根据申报产品的具体预期用途及研究资料，参考本指导原则相关内容要求进一步确认申报产品具体的适用范围及禁忌症。

适用范围的表述应客观、清晰，使用有明确定义或由行业内公认的术语或名词，应明确产品具体应用（粘固、垫底或衬层、修复），充填修复类产品应明确出适用于充填修复的洞型。明确置入时间（永久性、短期或临时性）。

禁忌症应包括该产品不适用的疾病、情况及特定的人群，如玻璃离子水门类过敏者禁用等。

6.与同类产品或前代产品的比较信息

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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

申请人应综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。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）在材料结构组成、性能指标、适用范围、应用技术等方面的异同。明确产品有无使用了新材料、新的活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1.原材料控制

明确产品的起始物质，列明产品生产过程中由起始物质至终产品加工过程中所需全部材料（以粉液酸碱水门汀为例，包括：活性填料、非活性填料、抗结块剂、色素、反应媒介、活性组分、反应调节剂及稳定剂等全部辅料）的化学名称、CAS 号（如有）、化学结构式/分子式、分子量及其分布、纯度（如适用）、使用量或组成比例、符合的标准和申请人的验收标准及相关的安全性评价报告，建议以列表的形式提供。并说明原材料的选择依据及来源。另外，应确认各原材料中所含砷、铅等有害物质不得超过国家标准或行业标准。

2.产品性能研究

申请人应根据产品设计特点提交有关性能研究材料，至少应提出关于 YY 0271.1-2016《牙科学 水基水门汀 第 1 部分：粉/液酸碱水门汀》所规定的物理特性、化学特性的研究数据。另外，根据产品的使用用途和在临床上的特性要求,例如：对牙体组织粘接强度、对修复体的粘接强度，包括金属、陶瓷（仅适用粘固

用水门汀）、耐磨耗性能（仅适用于咬合面修复用水门汀）、可溶出氟，还需提交其使用规格及试验方法等理论依据的研究数据。除此之外，如果申请者对其产品有声称的特征（例如：透光性、强度等），还需提交这方面的研究数据。

申请人应根据产品设计特点提交有关性能的研究资料，建议包括下列性能：

（1）产品外观及包装形式（如胶囊装），必要时可提供图示说明。

（2）净固化时间：申请人应根据产品应用进行分类。不同类型的产品对净固化时间的要求不同。净固化时间为记录自调和结束开始直到压头不能在水门汀表面形成完整的环形压痕时为止所需的时间。

（3）薄膜厚度（适用粘固类水门汀）：申请人应根据产品应用进行分类。应对粘固类产品的薄膜厚度做要求。

（4）抗压强度：申请人应根据产品应用进行分类。不同类别的产品对抗压强度的要求不同。

（5）酸蚀性能： 玻璃离子水门汀应用于口腔环境，可能会与酸性物质接触，应对酸蚀性能进行研究。

（6）酸溶铅含量： 玻璃离子水门汀应用于口腔，铅含量对人体健康影响较大，需对酸溶铅含量做要求。

（7）X 射线阻射性：如果生产商声称其产品具有 X 射线阻射性的话，则该产品 X 射线阻射性应至少等同于等厚度铝质楔形梯级的 X 射线阻射性。如果厂家声称其产品具有较高 X 射线

依据中国器审中心网站公开文本整理

阻射性，则所测值应不低于其声称值。

（8）氟释放量：应对玻璃离子水门汀氟含量、氟动态释放量进行说明。

（9）光学性能（适用于修复用聚链烯酸盐水门汀）：申请人应根据产品用途进行分类。修复类玻璃离子水门汀应对其光学性能进行说明。修复类玻璃离子水门汀如宣称有透光性，需对产品的透光性做要求。

（10）与牙体组织的粘结剪切强度：建议根据具体应用情形，不同修复材料应分别考量与牙釉质、牙本质的剪切粘接强度。

（11）耐磨耗性：评价产品耐磨耗性的方法主要有临床观察评价和体外模拟实验，体外模拟实验较常采用的方法为二体或三体磨耗实验。建议参照YY/T 0113-2015《牙科学 复合树脂耐磨耗性能测试方法》，亦可采用《国际标准化组织/技术规范 ISO/TS 14569-1：牙科材料 耐磨性试验指南 第一部分：牙刷法磨耗》、《国际标准化组织/技术规范 ISO/TS 14569-2：牙科材料 耐磨损试验指南 第二部分：二体/三体接触性磨损》方法进行。如采用其他方法，应提供方法科学性依据。

3.生物相容性评价

玻璃离子水门汀产品是置入人体牙齿窝沟及部分牙体缺损内，属于与牙本质（或口腔软组织）持久接触的产品，生物相容性评价应遵循 GB/T 16886.1-2011《医疗器械生物学评价第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验》（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）和 YY/T 0268-2008《牙科学口腔医疗器械

生物学评价第1单元：评价与试验》相关要求，生物相容性评价资料可以参考《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345号），考虑（但不限于）包括以下方面：

（1）医疗器械生物学评价的策略和所含程序；

（2）医疗器械所用材料选择的描述；

（3）材料表征

—医疗器械材料的定性与定量的说明或分析；

—医疗器械材料与市售产品的等同性比较；

（4）选择或放弃生物学试验的理由和论证；

（5）已有数据和试验结果的汇总；

（6）完成生物学评价所需的其他数据。

具体生物学评价试验项目应基于产品预期用途，参照YY/T 0268-2008《牙科学口腔医疗器械生物学评价第1单元：评价与试验》确定，建议考虑：

（1）细胞毒性

（2）致敏性

（3）急性全身毒性

（4）刺激或皮内反应（或口腔粘膜刺激实验）

（5）遗传毒性

（6）亚慢性全身毒性

（7）牙髓及牙本质应用试验（如适用）

4.产品有效期和包装研究

产品有效期是指产品在一定的温度、湿度、光线等条件的影

依据中国器审中心网站公开文本整理

响下，保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的期限。有效期的研究应贯穿于产品研究与开发的全过程。玻璃离子水门汀产品有效期验证一般包括产品有效期验证和包装验证。

（1）有效期验证：提供产品有效期及有效期验证资料。

产品有效期验证可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，提交产品的有效期验证报告。产品有效期验证可采用实时老化研究、加速老化研究。

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。

若选择实时老化有效期验证试验，产品选择的老化环境条件应不低于产品说明书宣称的贮存、运输环境条件。

若选择加速老化有效期验证试验，应说明所用加速条件的合理性。例如，在标准温度和升高温度情况下的降解机制应该是等效的，即温度改变而 Arrhenius 曲线的斜率保持不变。在不能证实等效性时，即不同温度下可由不同机制引起产品失效，应提交额外的合理性说明。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与宣称的贮存、运输环境条件下产品老化的机制相匹配。

（2）包装验证：在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性的依据。

产品包装验证可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，提交产品的包装验证报告。包装材料的选择建议考虑以下

因素：包装材料的物理化学性能；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学保护；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性。其包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。对于不适用的因素应阐述不适用的依据。

对于包装的有效期验证，建议申请者提交最终成品初包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。

5.其他证明产品安全性、有效性的研究资料。

（三）生产制造信息

1.应当解释产品生产加工工艺，关键工艺和特殊工艺，并说明其过程控制点。简述生产过程中各种加工助剂的使用情况及对质量的控制情况。

以粉液型玻璃离子水门汀为例：粉体硅铝酸盐玻璃粉以氧化铝、二氧化硅以及氟化盐为主要原料，一般包括原料混合、高温熔融、骤冷、研磨、配色、过筛而成。液剂聚链烯酸水溶液以丙烯酸、或衣康酸、或顺丁烯二酸等为主要原材料，通过水溶液聚合反应而成，一般需要通过浓缩过程，将聚链烯酸质量浓度提高至 40-50%，最后再加入一定量的酒石酸而制成。

2.生产场地

若申报产品有多个研制、生产场地，应概述每个研制、生产场地的概况。

（四）临床评价资料

申请人应按《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督

依据中国器审中心网站公开文本整理

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2015年第14号)选择合理的临床评价方式，提交临床评价资料。

1.依据《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2018年第94号)，对于符合YY 0271.1-2016《牙科水基水门汀 第1部分：粉/液酸碱水门汀》用于垫底、洞衬、粘固、乳牙和恒牙窝洞（III类洞、V类洞、楔状缺损）的修复充填的玻璃离子水门汀产品，免于进行临床试验。豁免情况不包括使用了新材料、活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能的产品。对于不在免临床目录的产品，注册申请人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，或者通过临床试验的方式进行评价。

2.临床试验基本要求

在中国境内开展临床试验的应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局 中华人民共和国国家卫生和计生委员会令第25号）及本指导原则的要求。应对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认。提交的临床评价资料应当包括临床试验协议、临床试验方案和临床试验报告等。

根据玻璃离子水门汀的使用特点，产品的有效性需通过观察修复部位的状态进行验证。

临床试验时应注意如下几方面，供参考：

（1）受试对象

根据本产品目标适用人群，在临床研究方案中规定完善合理

的受试者纳入标准及排除标准。

受试者口腔状况至少应描述：口腔卫生状况，牙齿清洁度及色泽，牙列状况（牙列缺损及缺失情况），咬合情况，牙龈及口腔黏膜情况，有无感染、出血及炎症等各种病理状况，组织缺损类型及程度，预修复的部位，修复体设计情况，使用辅助材料情况等。

（2）对照组选择及试验设计类型

玻璃离子水门汀的临床试验根据需要可设置已上市产品作为对照组，建议尽可能采用随机对照试验，并明确比较类型（优效检验、等效或非劣效检验等）。如属于非劣效性检验、等效性检验或优效性检验的比较类型，应事先规定具有临床意义的界值。如采用单组目标值法，应事先明确目标值及其确定依据。

（3）评价指标及评价标准

①评价指标

为评价被试产品的性能，应明确临床试验的主要疗效评价指标、次要疗效评价指标及安全性评价指标。

有效性评价指标设定举例：稳定性、边缘折裂、外形（磨耗、剥脱）、边缘的适应性、邻面接触、颜色匹配、表面粗糙度、表面着色、边缘变色、继发龋、牙髓状态等。根据玻璃离子水门汀产品特性，如果是评价粘固用的产品，则评价项目必须设定：稳定性、刺激痛（活髓牙）、边缘变色、继发龋状况及脱落等；如果是评价充填用的产品，则评价项目必须设定：刺激痛（活髓牙）、继发龋、脱落及颜色稳定性等的有无。如果是评价垫底洞衬类产

依据中国器审中心网站公开文本整理

品，则评价项目必须设定:继发龋、刺激痛等。对于新型玻璃离子水门汀，还应根据其宣称的适应症和性能特点等增加相应的评价项目。

安全性评价指标应包括：副反应、不良事件及并发症、牙科检查、生命体征等。

②评价标准

评价指标需采用国际公认的评价标准，如果无公认的标准，需采用临床常规疗效评价标准。

临床试验过程中，还应记录各组患者的就诊次数和操作时间，记录在临床研究期间任何可能影响试验结果的药物治疗及服用/使用剂量，如抗生素、镇痛剂、漱口水等的用药情况等。

（4）临床观察

①修复前评估

修复前评估应包含：受试者的全身状况，可能影响试验结果的任何疾病情况及受试者口腔状况，预修复的部位，病损类型及程度等。

②临床操作步骤

应详细记录临床的操作步骤。

③修复后评估

依据临床评价标准中有关的项目对修复体进行即刻评价，并记录评价的结果。

④临床观察时间

根据玻璃离子水门汀特点确定合适的临床观察及随访时间。

建议临床试验观察时间点为充填或粘固修复体后6个月。属于下列情形的建议适当延长临床试验观察时间，如：①玻璃离子水门汀组成材料缺乏临床应用的安全数据。②缺乏申报产品临床观察期内（6个月）各性能趋于稳定的数据。③应用技术与已上市的玻璃离子水门汀产品不同。④其他认为需要延长临床试验观察时间的情形。

（5）样本量估计

可根据以下六方面确定样本量估计的参数，即

①拟采取的试验设计类型；

②拟采取的比较类型：优效检验、等效或非劣效检验；

③允许犯假阳性错误的概率（(通常不超过双侧0.05）和犯假阴性错误的概率（(通常不超过0.2)；

④主要评价指标的类型和有关的效应大小及其变异程度；

⑤如果是等效或非劣效检验，应提供有临床意义的界值；

⑥根据实际情况，确定可能的病例脱落率，以保证有足够的把握度检测组间差异；

（6）统计分析

应根据试验设计类型、比较类型、资料性质和统计分析目的，合理选择统计分析方法，明确交代统计分析数据集定义及统计分析软件。

统计分析内容应至少包括如下四部分：

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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

③疗效/效果评价：应对所有入选的受试者（ITT 分析集）和最终完成试验的受试者（PP 分析集）分别进行统计分析，以评价结果的一致性。疗效分析时，除点估计外，还应给出点估计的95%的置信区间估计；

④安全性评价时，应对所有入选的受试者进行分析（SS 分析集），不能遗漏所有发生的任何不良事件，对所有发生的不良事件应评价其是否与所研究产品有关。

（7）临床试验报告

临床试验报告应与临床试验方案保持一致，尤其注意明确以下内容：试验/对照产品的名称；规格型号；修复体类型；修复体应用部位；各个病种的病例数；各病例的随访时间；试验产品的临床适应症、禁忌症与注意事项。

临床试验报告中需明确所有病例是否全部完成随访，完成随访病例是否均纳入统计，失访病例需明确失访原因。

临床试验报告中需提交参与疗效评价与安全性评价的统计过程中所涉及到的原始数据。

临床试验报告中需报告所有不良反应和不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验用产品的关系。对于所采取的措施需予以明确。

临床试验报告应由研究单位根据统计分析报告，出具明确的临床试验结论。

（五）产品的风险分析资料

按照 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》标准的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。申请人在产品准备注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：产品的风险已被全面地分析；风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。评审结果应形成风险管理报告。风险管理资料应至少包括以下信息：

1.可能影响产品安全性的特征问题清单

申请人应参考 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C 的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。申请人应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

2.产品有关危害的清单

申请人应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

依据中国器审中心网站公开文本整理

（1）材料的生物学和化学危害：

材料的化学结构及来源

材料的生物相容性

（2）生产加工过程可能产生的危害：

污染

添加剂（助剂）的残留

生产环境洁净度

（3）产品使用风险因素：

刺激性、致敏性、功能失效

（4）不正确使用产生的危害：

使用产品时未按照说明书中操作方法操作

忽视说明书中适用范围及禁忌症、警示信息内容

（5）产品包装可能产生的危害：

包装破损

标识不清

与贮存和运输过程不适宜

申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》要求依次从设计、防护、说明书进行考虑。

申请人应在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、临床评价、正确的标签标识、生产和检验控制、产品说明书等多项措施以降低风险至可接受水平，但

不局限于以上所述。

（六）产品技术要求

申请人应结合产品的技术特征和临床产品特点，参照现行有效的国家标准、行业标准或《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）来确定产品安全有效、质量可控的性能指标与检验方法。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品描述的一般信息（原材料、组成成分及百分含量、尺寸结构等）、产品性能指标及试验方法。对产品技术要求中所有的试验项目（理化性能）所采用的试验方法进行简要描述。若采用公认标准中的试验方法，可直接引用该方法，标明相应标准的编号、年号及《中国药典》的版本号。若对公认标准中的试验方法有所修改，还应说明修改的内容及原因。对每一个试验项目，可用诸如表格的形式清晰简洁地将试验结果进行表述，包括描述试验结果的接受标准。

制定玻璃离子水门汀技术要求的常用参考标准如下：

YY 0271.1-2016《牙科水基水门汀 第 1 部分：粉/液酸碱水门汀》

产品技术要求中的性能指标应不低于该标准中的相关要求，检验方法应采用行业标准中的方法，若采用其他方法则应选择经验证的方法并说明原因。

本指导原则给出了玻璃离子水门汀的性能指标要求，建议考虑但不限于以下内容：

材料的外现要求（液剂、粉剂、未固化水门汀）

依据中国器审中心网站公开文本整理

净固化时间

薄膜厚度（适用于粘固水门汀）

抗压强度

酸蚀

光学性能（适用于修复用链烯酸盐水门汀）

酸溶铅含量

X 射线阻射性（若声称）

与牙体组织的粘结强度（适用于粘固水门汀）

与修复体的粘结性能（适用于粘固水门汀）

如有不适用的项目，应予以说明。本章仅提供了常规产品的基本性能要求，给予参考。对于使用新材料、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能的产品所具有其他性能及厂家声称的其他性能要求，应在技术要求中明确。

（七）产品检验报告

申请人可提供有资质的医疗器械检验机构出具的注册/委托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能够代表本注册单元内申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。

玻璃离子水门汀产品的典型性选择应考虑技术指标及性能不改变、使用方法最复杂、风险最高的产品。通常需要综合考虑相关因素，既考虑产品生产加工工艺、技术性能要求、配合使用产品、色号等产品的固有特性，也要考虑产品的包装形式及检测的具体试验项目。若型号间的差异对产品性能和技术特征产生影

响，应分别选取典型样品进行全性能检验；也可根据差异情形选择典型型号进行全性能检验，选择其他型号进行差异性检验，如：色号/颜色不同的玻璃离子水门汀产品，仅由着色剂成分不同所致，可考虑对不同色号/颜色产品的颜色进行检测。

（八）说明书和标签样稿

产品说明书和标签的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求。所提交的文本和标签样图应内容清晰、完整。说明书中所描述的适用范围、应用技术、禁忌症等应与产品的临床评价保持一致。产品的描述、结构组成、货架有效期等应与综述资料和研究资料中所描述及验证的内容一致。

说明书不应宣称没有依据和夸大了的产品性能指标，应实事求是地介绍产品的特点。凡宣称产品性能和特点的，应有产品技术要求或提交的注册技术资料依据。不使用“系列”、“等”、“无毒”、“对人体无害”等含混和绝对性用词。

此外，建议考虑但不限于以下内容：

1.玻璃离子水门汀的成分及规格；

2.产品包装形式及色号信息；

3.使用过程中牙髓保护措施；

4.粉液调和比例；

5.调和时间、工作时间及净固化时间；

6.使用过程中的操作步骤和注意事项；

7.需配合使用的产品信息；

依据中国器审中心网站公开文本整理

8.是否释放氟离子；

9.是否有 X 射线阻射性；

10.警示信息，列出使用注意事项和其他应该说明的问题，明确产品禁忌症、毒副作用和与其他物质的交互作用等；

11.若适用，可以开始抛光的最短时间和推荐的抛光方法；

12.储藏、运输、包装。

四、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 739 号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 4 号）

3.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）

4.《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）

5.《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）

6.《总局关于发布医疗器械分类目录的公告》（2017 年第 104 号）

7.《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）

8.《关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局 2015 年第 14 号）

9.《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）

10.《国家食品药品监督管理总局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2014 年 43 号）

11.《总局办公厅关于做好医疗器械检验有关工作的通知》（食药协管 2017 年 187 号）

12.《口腔材料学》（人民卫生出版社第 5 版；北京大学医学出版社第 2 版；人民军医出版社第 3 版）

13. YY 0271.1-2016《牙科学 水基水门汀 第 1 部分：粉/液酸碱水门汀》

14.YY/T 0113-2015《牙科学 复合树脂耐磨耗性能测试方法》

15.《国际标准化组织/技术规范 ISO/TS 14569-1：牙科材料耐磨性试验指南 第一部分：牙刷法磨耗》

16.《国际标准化组织/技术规范 ISO/TS 14569-2：牙科材料耐磨损试验指南 第二部分：二体/三体接触性磨损》

17.YY 0268-2008《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元：评价与试验》

18.GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

19.YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 4

一次性使用无菌闭合夹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一次性使用无菌闭合夹注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对一次性使用无菌闭合夹注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。注册申请人还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

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

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

一、适用范围

本指导原则所适用的产品一次性使用无菌闭合夹（以下简称闭合夹）主要用于外科手术中夹闭血管或闭合管状组织，包括中小动静脉、胆管等，不适用于大动脉和大静脉。闭合夹应用于人体后不被降解吸收，为永久植入器械。本指导原则不适用于可吸收性闭合夹和术中临时夹闭组织或血管、术后取出的闭合夹和止血夹，不适用于带有施夹、除夹等功能的产品，但可参考其适用部分内容。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述

（1）依据医疗器械分类目录，闭合夹管理类别为三类医疗器械，分类编码02-06-01。

（2）产品名称：通常由1个核心词和不超过3个特征词确定产品通用名称，建议使用“闭合夹”、“止血夹”作为核心词，以“一次性使用无菌”或“内窥镜”或“腹腔、血管”等（专用使用部位）作为特征词命名。产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》及《无源手术器械通用名称命名指导原则》等医疗器械命名有关指南的规定。

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、结构组成及图示、型号规格及划分依据、工作原理、灭菌方法、预期用途、适用部位、技术性能指标及其制定依据，以及区别于其他同

依据中国器审中心网站公开文本整理

类产品的特征等内容。

其中，产品结构组成除闭合夹外，还应包括固定座、顶盖、固定座底部固定结构及各组件的原材料，闭合夹的三维结构图和内外表面放大结构图，并在图中标注各维度主要尺寸和角度参数（若开口角度不便测量，可用最大开口距或其他可靠参数代替）。

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，不同型号规格结扎的组织厚度/管径范围。可列表对不同型号规格的结构组成、规格、尺寸、性能指标等加以描述，也可采用示意图进行表述。不同型号规格间的所有区别，如表面结构、尺寸、适用的组织厚度等均应在对比表中列出。

4.包装说明

标明无菌初包装的信息，包括初包装原材料、包装形式、包装原材料供应商信息等。

5.适用范围和禁忌症

（1）适用范围：明确预期使用的部位和组织类型（如血管、胆管）。

（2）禁忌症：明确说明该器械不适用的人群或情形，如某些疾病、部位等。

6.参考的同类产品或前代产品

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，说明选择其作为研发参考的原因。

注册申请人需综述该类产品国内外研究及临床使用现状及

发展趋势。列表比较说明本次申报产品与已上市同类或前代产品（如有）的相同点和不同点，比较的项目包括产品名称、原材料、结构特点、性能指标、适用范围、生产工艺、灭菌方式、有效期、已上市国家，以及与市场上同类产品在技术、设计和应用方面的比较资料等。

7.原材料控制

说明原材料的选择依据及来源，建议尽量选用已有相关人类临床应用史的原材料，说明原材料与已上市同类产品原材料的异同及性能对比情况。

列明产品所用全部材料的化学名称、商品名/牌号、CAS 号、化学结构式/分子式、分子量/分子量范围及分布、特性粘度、纯度、型号、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，需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议。应明确所用原材料的质控标准，提交原材料符合相应标准的全性能验证报告。

非吸收性闭合夹目前常用材料是聚甲醛和钛。聚甲醛材料需明确为均聚甲醛还是共聚甲醛，聚甲醛树脂的生产厂家、牌号、树脂的所有组成成分及比例，重点关注聚甲醛树脂中残留的甲醛单体、催化剂、成核剂、抗氧剂等各种添加剂和改性加工助剂。企业应制定符合体内植入要求的原材料质量标准。钛夹需明确钛的牌号、化学成分及比例、符合的标准、钛丝的表面处理工艺等，钛丝一般应符合GB/T 13810《外科植入物用钛及钛合金加工材》、ISO 5832《外科植入物 金属材料 第 1 部分：锻制不锈钢》或

依据中国器审中心网站公开文本整理

ASTM 标准等外科植入物用钛的标准。

对于首次应用于医疗器械的新材料，应提供该材料适合用于人体预期使用部位的相关研究资料。

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。

8.闭合夹的设计验证

结合临床使用中对闭合夹的强度、韧性和夹持稳定性的要求，详述产品闭合夹的结构设计，包括上下臂的内表面结构、各尺寸参数、连接处结构、锁扣等。请说明结构确定依据及与已上市同类产品的对比情况。提交闭合夹的设计验证资料。

（二）研究资料

至少应包含如下内容：

1.产品性能研究

应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括有效性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据、所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础等。

（1）物理性能研究至少包括：

•外观：各组件外观、闭合夹表面结构；

•规格尺寸及允差：闭合夹应明确三维尺寸；

•表面粗糙度、硬度、韧性：金属夹适用；

•反复开合无断裂：高分子闭合夹适用；

•夹闭性能，包括：

a.与施夹钳的配合性能（易用性）：能顺利钳取结扎夹，晃动施夹钳，结扎夹无移动脱落现象，用施夹钳夹闭闭合夹适用管径/厚度的动物组织或模拟组织（如硅胶管）应顺畅；

b.夹持稳定性：闭合夹夹闭组织或模拟组织后应稳定牢固，不会轻易滑脱；

c.夹持持久性：夹闭后的一段时间内（如 72 小时），结扎夹未松开或断裂；

d.耐压性：在一定水压下，夹闭后的模拟组织（如硅胶管）无泄漏，经持久性实验后再测耐压性。

•磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging，MRI）兼容性研究：金属夹应开展 MRI 兼容性研究；

•闭合夹与除夹钳的配合性能：夹闭不当时需用其适用的除夹钳移除闭合夹；

•性能研究中应验证各型号规格闭合夹适用的管径范围/组织厚度。

（2）化学性能研究

高分子材料闭合夹应研究的化学性能包括但不限于：材料的鉴别（如红外、核磁）、平均分子量、分子量分布（如适用）、还原物质、可萃取金属含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（如适用）；单体（如甲醛等）、催化剂、结晶成核剂、抗氧剂等有机、无机添加剂及改性助剂的残留量，以及终产品中其他有害小分子物质的残留量等。

金属闭合夹化学性能包括化学成分及含量、表面处理和改性

依据中国器审中心网站公开文本整理

情况、耐腐蚀性、环氧乙烷残留量（如适用）。若有涂层，需制定涂层有关性能。

（3）无菌

（4）细菌内毒素

2.生物相容性评价研究

根据产品与人体接触部位、接触方式及接触时间，按 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准的规定要求进行评价。本产品与人体接触部位为体内组织，接触时间为大于 30 天的持久接触。生物学评价参考 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》中的生物学评价基本原则开展。

按照 GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准应评价的项目包括：细胞毒性、致敏反应、皮内反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、植入反应、遗传毒性和热原。若闭合夹可能含有致癌性物质，宜在评价中考虑致癌性终点；若可能含有生殖毒性物质，或应用了新材料、具有已知生殖或发育毒性材料、用于特定人群的器械（如妊娠妇女）、有在生殖器官中存留的可能，宜进行生殖和发育毒性评价。

若经过充分评价认为某些项目不需要开展生物学试验，应提交评价过程和所有可证明产品在某些生物学项目安全性的支持资料。

3.灭菌工艺研究

（1）应明确灭菌工艺（方法和参数）及其选择依据和无菌

保证水平（SAL），并提供灭菌确认报告。产品的无菌保证水平（SAL）应达到 1×10^{-6}。

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

4.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《无菌医疗器械包装试验方法》系列标准或 ASTM F1980《医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南》。

（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。企业应提交产品有效期内的包装验证和运输验证资料。

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633《最终灭菌医疗器械的包装》系列标准、ISO 11607《最终灭菌医疗器械的包装》系列标准、ASTM D4169《包装检测》等），提交产品的包装验证报告。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与宣称的运输储存条件下真实发生的产品老化的机制相匹配一致。对于在加速老化研究中可能导致产品变性而不适于选择加速老化试验方法研究其包装的

依据中国器审中心网站公开文本整理

有效期验证，应以实时老化方法测定和验证。

5.可沥滤物研究

高分子材料的闭合夹可能含有对人体有潜在毒性的可溶出物，如单体（甲醛）、催化剂、结晶成核剂、抗氧剂、溶剂、着色剂等，金属材料的闭合夹可沥滤物的研究关注加工过程中引入的加工助剂、金属本身的释放、灭菌残留物等。企业可参考可沥滤物有关指导原则开展研究并进行相应的安全性评价。

6.动物实验研究

闭合夹为永久植入人体的三类医疗器械。闭合夹夹闭组织时需提供合适的闭合力，闭合力太小易裂开、滑脱移位导致出血、漏液，结构设计不当、韧性不足、夹持力过大易导致闭合处组织断端的缺血坏死，上述情况均不利于伤口愈合。台架试验一般选用乳胶、硅胶管或离体组织/血管代替人体血管，其不能充分模拟术中及术后愈合阶段血管的状态，如管壁结构、术后存在的炎症、水肿、纤维化等病理生理状态，因而不能充分评价产品的有效性和安全性，需要开展动物实验研究。

（1）动物种类及模型：

应选择合适种类的动物模型开展闭合夹动物实验研究。申请人需对动物实验中所采用动物的合理性进行分析，提供动物种类选择及模型建立的依据，如参考文献或前期探索性动物实验资料等。明确所需动物模型的数量，并提供所用数量的科学依据，建议每组选择至少 6 只动物开展实验。

建立动物模型时应说明实验动物拟植入部位及组织类型及

确定依据、产品植入数量、典型性型号规格选择依据、配合使用器械等。

动物实验过程应尽可能模拟真实临床环境。明确该器械使用所需要的所有步骤，并制定每个步骤的检验标准，并为每个步骤制定客观评分量表。考虑到闭合夹需要与辅助设备（施夹钳、除夹钳）一起使用，验收标准还应包括闭合夹与辅助设备的适配性。评分标准应覆盖产品使用的全部过程，闭合夹从固定座中取出、植入，还包括撤回或重新植入等步骤。

（2）对照品的选择

建议在动物研究中设置对照组，宜选择材质、结构设计方面相同或相似，临床认可度高的已上市同类产品作为动物实验的对照器械。当供试品与对照品不完全一致时，应通过照片、图示、文字等方式说明两者在材质、结构、工作原理等方面的异同。建议通过设盲（若可行）、随机化、使用对照等方法减小实验中的偏倚。

（3）评价指标的选择

①有效性评价指标

以术中结扎成功率为有效性指标评价闭合夹的闭合性能。结扎成功率的判定标准为闭合处无出血、渗漏，闭合后闭合夹无断裂、滑脱或锁扣开裂。

应记录术中闭合的组织/血管种类、尺寸（外径，厚度）、闭合夹尺寸、闭合夹使用数量、结扎处与组织末端距离，是否一次成功，有无断裂/重新施夹的情形等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

②安全性评价指标

术后观察动物进食、体重、行为学等一般情况，同时开展必要的血液学、生化及病理学研究。建议根据产品特性选择合适的评估时间点和评估项目开展研究。常规评估时间点包括术前、术后 24 小时、72 小时、1 周、2 周和 5 周。评估项目包括血液学、临床生化指标以及实验室参考值范围，影像学报告，以及专业评价（如行为学）的病例报告表等。临床观察终止时（术后 5 周）处死动物，开展病理学研究，包括大体病理学和组织病理学。大体病理学应记录观察到的任何组织反应的性质和程度，如血肿、水肿、纤维包裹等。记录植入物是否在原位存在及形态并拍照。组织病理学对植入部位及周边组织进行组织切片病理分析与评价。

当观察到动物疾病或死亡现象时，应进行全面分析，明确是否与器械有关并详细论述依据。如果动物疾病或死亡与器械存在关系，应当开展相关病因学研究。

（三）生产制造信息

应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并阐明其过程控制点及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。明确生产过程中加工助剂、粘合剂等添加物质的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况，若对外购原材料进行改性，应提供工艺的详细过程和参数，以及相应的研究依据。

（四）产品的风险分析资料

按照 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应

用》标准的要求，对产品生命周期全过程实施风险管理。注册申请人在产品注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。评审结果应形成风险管理报告。风险管理资料应至少包括以下信息：

1.可能影响产品安全性的特征问题清单

企业应参考 YY/T 0316-2016 附录 C 的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。申请者应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、动物试验数据、产品标签标识、专家观点等。对于风险识别信息的来源企业应具体说明，并提交有关支持文件或文献。

2.产品有关危害的清单

注册申请人应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

注册申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

a.原材料的生物学和化学危害：

材料或材料来源变化

原材料纯度和可沥滤物

依据中国器审中心网站公开文本整理

材料的生物相容性

b.生产：

加工过程可能产生的危害

污染

添加剂、助剂、辅剂的残留

工艺用水

生产环境洁净度

热原

内毒素

c.产品使用风险因素：

规格选择不当

术中并发症

夹闭失败

闭合后断裂或弹开

出血

渗漏

d.灭菌过程可能产生的危害：

灭菌方式对产品不适宜，灭菌不完全等

e.不正确使用产生的危害：

未按照说明书中操作方法操作，使用过程中损伤导管等

f.产品包装可能产生的危害：

包装破损、标识不清等

注册申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降

低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316-2016 要求从设计方法、防护措施、安全性信息等进行考虑。注册申请人应在产品全生命周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。

（五）产品技术要求

注册申请人应结合产品的技术特征和临床使用情况来编制技术要求。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品性能指标及试验方法等，建议提供产品示意图。产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准或中国药典的，应保证其适用性，并注明相应标准的编号、年号及《中国药典》的版本号，其中强制性标准需全面执行。随着标准的起草修订工作，适用的标准应随之更新。

对宣称的所有其他技术参数和功能，适用条款应在产品技术要求中予以规定。

产品技术要求应包括但不局限于以下内容：

1.产品型号规格划分说明及产品规格型号。

2.产品基本信息，包括：

（1）产品各组件及对应原材料的列表；闭合夹还需明确原材料型号/牌号、平均分子量及分子量分布（若适用）。

（2）产品结构示意图及闭合夹内表面结构局部放大图。

（3）产品灭菌方式、有效期、无菌初包装材料信息。

3.性能要求及试验方法

（1）物理性能

物理性能至少包括：外观、规格尺寸及允差、硬度（金属夹

依据中国器审中心网站公开文本整理

适用）、表面粗糙度（金属夹适用）、闭合夹韧性（金属夹适用）、反复开合无断裂（高分子闭合夹适用）、与施夹钳的配合性能、夹持稳定性、夹持持久性、夹闭组织后的耐压性能（经持久性实验后再测耐压性）、闭合夹在底座中的装配牢固性（防脱落）。

（2）化学性能

高分子闭合夹化学性能包括：还原物质、可萃取金属含量、酸碱度、蒸发残渣、紫外吸光度、环氧乙烷残留量（如适用）、单体残留（如甲醛等）、催化剂残留、溶剂残留等终产品中有害小分子物质的残留。

金属闭合夹化学性能包括化学成分及含量、耐腐蚀性、环氧乙烷残留量（如适用）。若有涂层，需制定涂层有关性能。

（3）无菌

（4）热原

上述性能要求应有明确对应的试验方法。试验方法可采用适用的国内外标准中给出的方法，也可采用注册申请人自行制定的方法。若采用后者，应在研究资料中补充方法学验证报告。

（六）产品检测报告

注册申请人应提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的检测报告，并应附该机构出具的预评价意见。

注册申请人应提供典型性检验样品的选择说明，所检验型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。若一个型号规格不能覆盖，除选择典型型号规格进行全性能检验外，还应选择其他型号规格进行差异性检

验。如不同规格闭合夹的物理性能中参数不同的指标，应进行差异性检验。

（七）临床评价资料

非吸收性闭合夹已列入《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，以下简称《目录》）中的免于进行临床试验医疗器械目录。对于符合《目录》中分类编码为 02-06-01 的一次性使用闭合夹，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，如新材料、新型结构设计、新型作用机理、药械组合产品等，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）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；如提交同品种产品的临床数据，应按照该指导原则要求的项目和格式出具评价报告；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

依据中国器审中心网站公开文本整理

应满足以下要求：

1.适应症（适用范围）

包括适用的血管和组织类型、管状组织。

2.说明书中应包含以下内容：

产品描述；

不同型号规格推荐夹闭的组织类型、软组织厚度或管状组织的管径；

产品图示；

推荐的配合使用的施夹钳/除夹钳的信息，如生产厂家、型号规格；

临床使用方法和步骤。

3.禁忌症

应列出禁忌症。禁忌症中应包含不适用于申报产品的手术、使用部位、组织类型等。

4.警示信息

应列出适用于闭合夹的警告。警告中包括器械相关的严重不良事件或潜在的安全危害，并且还应包含可能的后果。

5.注意事项

应列出适用于闭合夹的注意事项。如临床医生应判定选择合适的规格夹闭目标组织等。与警告事项相同，注意事项中也应说明可能的后果情况。

6.已知不良事件

应列出使用闭合夹的已知的不良事件或潜在并发症。

7.灭菌方式

应标明产品的灭菌方式，其中射线灭菌应标明射线种类。

8.可追溯性标签

闭合夹为无源植入器械，应通过适当方法提供产品可追溯性信息。

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739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）

6.《国家食品药品监督管理总局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2014年第43号）

7.《食品药品监管总局关于发布接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则的通告》（2018年第13号）

8.《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）

依据中国器审中心网站公开文本整理

9.《国家药监局关于发布骨科手术器械通用名称命名指导原则等5项指导原则的通告》（2020年第79号）

10.GB/T 13810 《外科植入物用钛及钛合金加工材》

11.ISO 5832 《外科植入物 金属材料 第1部分：锻制不锈钢》

12.YY/T 0079《医用金属夹》

13.GB/T 16886《医疗器械生物学评价》

14.YY/T 0681《无菌医疗器械包装试验方法》

15.ASTM F1980《医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南》

16.GB/T 《最终灭菌医疗器械的包装》系列标准

17.ISO《最终灭菌医疗器械的包装》系列标准

18.ASTM D4169《包装检测》

19.YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

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

一次性使用注射笔配套用针注册技术审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导申请人对一次性使用注射笔配套用针（以下简称注射笔配套用针）产品的注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对注射笔配套用针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。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他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、适用范围

本指导原则适用于作为医疗器械管理的注射笔配套用针产

依据中国器审中心网站公开文本整理

品注册申报资料的准备及产品技术审评的参考。

注射笔配套用针是指与注射笔配套使用的注射针产品，无菌提供，一次性使用，通常由外护套、内护套、针管、针座、密封透析纸（密封贴膜）组成，其中外护套与密封透析纸（密封贴膜）共同组成产品的初包装。针管一般为双头针头，常用于药物皮下注射。管理类别为第三类。

本指导原则不适用于牙科注射针、由制造商预先组装的注射针、无需组装的针头。

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。该产品按照第三类医疗器械管理，属于《医疗器械分类目录》（总局关于发布医疗器械分类目录的公告2017年第104号）中14注输、护理和防护器械目录下01注射、穿刺器械项下06注射针。产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）及有关规定。

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、工作原理、结构组成及相应图示、尺寸、原材料（国际通用规范化学名称，不锈钢牌号）、技术性能指标、预期用途、配合使用的产品品牌及型号、区别于其他同类产品的特征、规格型号的划分及依据、是否符合相关标准等。

3.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，说明型号规格表述方式中每一字母、数字或符号的代表含义。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表对各种型号规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等加以描述。

4.包装说明

说明产品的包装层次，写明产品各层次包装（初包装、中包装、大包装）的信息，以及与该产品一起销售的配件包装情况，包括包装所用材料及包装所载明的信息及样图；应当说明与灭菌方法相适应的产品初包装的信息。

5.适用范围和禁忌症

应当明确产品所提供的符合《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第 680 号）第七十六条定义的目的，并说明预期与其配合使用的产品。

6.与同类产品或前代产品的比较信息

申请人应综述同类/类似产品国内外研究及临床使用现状和发展趋势。描述本次申报产品与已上市同类/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、性能指标、预期用途、工作原理、使用方法、产品设计、原材料选择、生产工艺、包装、灭菌方式、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，可包括本企业已上市同类/类似产品或其他企业已上市同类产品。

依据中国器审中心网站公开文本整理

（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、技术特征、原材料控制、生产工艺控制及验证、产品性能指标及制定依据、产品灭菌验证、产品有效期和包装研究等。至少应包含如下内容但不局限于此：

1.原材料控制

原材料特性是产品最终质量控制的重要因素。申请人应列明产品的所有结构部件，必要时需用图示表示。申请人应逐一列明各部件所用全部材料（包括主材和添加剂、润滑剂、粘接剂等所有辅材、包装）的化学名称、商品名/材料代号、CAS 号、化学结构式/分子式、分子量及分子量分布、使用量/组成比例、纯度、供应商名称、符合的标准以及是否适用于预期医疗用途等基本信息，建议以列表的形式提供。

申请人应说明原材料的选择依据，建议尽量选用已有相关人类临床应用史且与人体的接触途径与申报产品相同的原材料。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产品预期临床用途的相关研究资料。申请人需提供原材料生产厂家的资质证明、外购协议，以证明原材料具有稳定的供货渠道以保证产品质量。应明确所用原材料的质控标准及检测方法，提交原材料符合相应标准的全性能验证报告。

申请人应提交原材料的物理特性、化学特性、生物学评价等研究资料及材料在生产加工过程中可能产生或残留引起机体反应的有毒物质的相关研究报告。

2.产品性能研究

申请人应当提供产品性能研究资料。性能研究资料应说明产品性能指标及试验方法制订的依据，主要包括产品设计、物理性能、化学性能、使用性能、生物学性能等。

产品的性能指标包括但不限于以下几点：外观，色标，注射针的尺寸（公称外径、内径、管壁类型、注射笔端有效长度、患者端有效长度、针尖几何图形等），针尖，针管刚性、韧性、耐腐蚀性，患者端刺穿力，针座与针管连接牢固度，正直，润滑，针孔畅通（流量），针座与护套配合，易于连接与拆卸，患者端测量点位移，酸碱度，环氧乙烷残留量，重金属，无菌，热原，细菌内毒素等。

申请人应提交笔芯端处的针尖可最大程度减小穿过笔芯膈膜时的损伤和落屑的性能研究资料。

申请人还应提供申报产品与注射笔功能适配性的相关验证资料，性能指标一般包括针座装配、剂量精度、针座拆卸扭矩等。

与注射系统相关的性能验证可参考 ISO 11608 系列标准。如与注射笔的功能适配性验证可参照 ISO 11608-2:2012 Needle-based injection systems for medical use-Requirements and test methods-Part 2: Needles（医用针式注射系统-要求和试验方法-第 2 部分：针头）。

3.3.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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。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。

4.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，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产品的影响。

（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）应达到 1×10^{-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。

5.产品包装

产品包装验证可依据有关国内、国际标准进行（如 GB/T 19633.1、GB/T 19633.2、ISO 11607、ASTM D4169 等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料的毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭

菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性，例如产品包装在最恶劣的温度、湿度条件下运输过程的测试。

每个针头应密封在其初包装内。用户包装中应包含一个或多个单元包装。初包装应确保：在正常操作与储存条件下保持注射针的无菌性；在从包装中取出的过程中，最大程度减少污染风险；移除密封后，不会干扰针头和注射笔的后续装配；在正常操作、运输和储存中，为注射针提供适当保护；一旦包装被打开，则不能再密封，并且显示包装已被打开。

6.产品货架有效期

产品货架有效期是指产品在一定的温度、湿度、光线等条件的影响下保持其物理、化学、生物学和微生物学性质的期限。有效期的研究应贯穿于产品研究与开发的全过程，在产品上市后还应继续进行有效期的研究。

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。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。

（三）生产制造信息

1.生产工艺及控制

申请人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。提交产品生产工艺确定的依

依据中国器审中心网站公开文本整理

据、生产工艺过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。确认关键工艺点及控制指标，并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能和使用性能的影响。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。

申请人应对生产加工过程中使用的所有助剂，如润滑剂、粘接剂等，说明残留量的控制标准、毒性信息等，并提交安全性分析验证报告。建议申请人提供能够证明助剂使用量安全性的支持证据，或国内外文献资料，或验证性资料。

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。企业在产品准备注册上市前，应对风险管理过程进行评审。评审应至少确保：风险管理计划已被适当地实施；综合剩余风险是可接受的；已有适当方法获得相关生产和生产后信息。评审结果应形成风险管理报告。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

建议申请人参考 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。申请人应对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨

数据、医学文献、实验室检测、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

申请人应详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

申请人应指出拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

（1）原材料的生物学和理化危害：

材料或材料来源变化；

材料配方；

材料的生物相容性。

（2）生产加工过程可能产生的危害：

污染；

添加剂、粘接剂、助剂、辅剂的残留；

工艺用水；

生产环境洁净度；

细菌内毒素。

（3）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、灭菌方法导致产品失效、灭菌不彻底、环氧乙烷残留量不合格等。

（4）不正确使用产生的危害：

依据中国器审中心网站公开文本整理

未按照说明书中操作方法操作，使用过期产品等；

与注射笔装配方式不正确造成无法注射等；

重复使用。

（5）产品包装可能产生的危害：

包装破损、标识不清等。

申请人应对所识别的风险提出具体的降低风险的措施。降低所申报产品的风险应依据 YY/T 0316 要求依次从设计、保护、说明书等方面进行考虑。

申请人应在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。申请人可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、临床试验、正确的标签标识、灭菌等多项措施来降低风险至可接受水平，但不局限于以上所述。

（五）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》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）中的规定，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、质量可控的性能指标与试验方法。产品技术要求中的性能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。建议申请人根据所申报产品特点制定产品技术要求，对企业宣称的所有技术参数和功能，若适宜，均应在产品技术要求中予以规定。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。

产品技术要求中应列明规格型号并阐明各规格型号之间的区别和划分依据，列明产品结构及其示意图，产品各组件的原材料、原材料所符合的标准或牌号，产品性能指标及试验方法，产品灭菌方法、有效期，产品包装等。应规定原材料不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的或未经毒理学评估的物质。引用标准应当为现行有效版本。

产品技术要求中应制定产品性能指标及试验方法，常见性能指标包括以下几点（不限于此）：

清洁；

尺寸；

色标；

刚性、韧性、耐腐蚀性；

畅通性或流量；

针尖，如外观、患者端刺穿力等；

正直；

润滑；

针座与针管连接牢固度；

易于装配和拆卸；

患者端测量点位移；

针座与护套配合；

与注射笔的功能适配性（针座装配、剂量精度、针座拆卸扭矩）；

酸碱度、重金属、环氧乙烷残留量；

依据中国器审中心网站公开文本整理

无菌、热原、细菌内毒素等。

申请人应考虑在产品技术要求中对生产过程中添加剂的残留等进行控制。应注意对热原与细菌内毒素的要求不应混淆。

（六）产品的注册检测

注册检测资料应包括注册检测报告及相关的说明文件。注册检测报告应由具有医疗器械检验资质的检验机构出具，产品在检验机构承检范围内，检验机构出具产品技术要求预评价意见表。若申报的产品包括多个型号，选取检验的典型性型号应当能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。如被检型号产品无法覆盖其他型号产品全部性能指标，应进行差异性检验。

（七）产品临床评价

对于符合豁免条件的注射笔配套用针，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注射笔配套用针，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。

（八）产品说明书、标签

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）的要求，同时，还应满足以下要求：

1.应清晰注明一次性使用，不可重复使用。

2.语言应清晰、准确，应提供关于使用步骤、使用环境、使用限制、禁忌症、注意事项的完整信息。

3.应详细说明所申报产品的技术特征及产品实际应用时具体的操作步骤。

4.警示信息应写明所有导致产品功能不良或对使用者或患者造成危害的已知情形或事件。

5.明确与针头进行过功能适配性验证的注射笔的基本信息，针头的使用应符合注射笔的相关要求。

6.其他应载明的内容。

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.《总局关于发布医疗器械分类目录的公告》（2017年第104号）

5.《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》（第9号）

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.《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）

7.ISO 11608-2:2012Needle-based injection systems for medical use-Requirements and test methods-Part 2: Needles

8. GB 15811《一次性使用无菌注射针》

9. GB/T 18457《制造医疗器械用不锈钢针管》

10.ISO 9626:2016 Stainless steel needle tubing for the manufacture of medical devices-Requirements and test methods

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 2

柠檬酸消毒液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用于血液透析机内部管路加热消毒的柠檬酸消毒液（以下简称消毒液）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。

本指导原则系对消毒液的一般要求，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。本指导原则未涵盖的产品特殊性能要求，申请人应依据产品特性进行充分研究并提交相关注册申报资料。

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资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、适用范围

本指导原则所涉及的消毒液，主要有效成分为柠檬酸，一般还可以包含乳酸和苹果酸，按照《血液净化标准操作规程》用于

依据中国器审中心网站公开文本整理

血液透析机内部管路的加热消毒。本指导原则不适用于以过氧乙酸、次氯酸钠、过氧化氢等为主要成分用于血液透析机内部管路消毒的消毒液。

消毒液按照说明书规定方法使用时，应保证消毒效果，其稀释比例、pH 值、使用温度和作用时间等性能参数，应与适用的血液透析机兼容。属于《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局 2017 年第 104 号）中 10 输血、透析和体外循环器械 04-03 血液净化辅助器具项下。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.概述（CH2.2）

消毒液为III类医疗器械，产品名称应符合《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第 19 号）、相关命名术语集等文件的规定，解释申报产品名称的确定依据，描述产品适用范围。

2.产品描述（CH2.4）

说明消毒液工作原理、所有成分（包括主要有效成分和水）、含量、pH 值、稀释比例、使用温度、作用时间等性能参数、交付状态、有效期、以及区别于其他同类产品的特征等内容，必要时提供对比表格。

型号规格：对于各种型号规格的主要有效成分、含量、pH 值、稀释比例、使用温度、作用时间等性能参数加以描述，且应当明确各型号规格的区别。

包装说明：有关消毒液的包装信息，应当说明与产品直接接触的最初包装材料，简述其选择理由。

3.申报产品上市历史（CH2.4）

上市和销售情况、研发情况、不良事件情况（如适用）。

参考的同类产品或前代产品的情况（如有）。

申请者应详细说明同类或前代产品国内外研究及临床使用情况，描述本次申报器械与已上市器械（包括本企业已上市同类产品或其他企业已上市同类产品）的相同点和不同点，比较的项目包括适用范围、工作原理、主要有效成分、含量、pH 值、杀灭微生物效果、有效期等性能指标，建议以列表方式列出。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

4.适用范围（CH2.5）

（1）适用范围；

（2）预期使用环境；

（3）推荐使用条件；

（4）注意事项或警示信息。

5.原材料控制（CH2.7）

提交消毒液所有成分的化学名称、商品名/材料代号、组成比例、供应商名称、所符合的标准等适用的基本信息。根据 GB 27949-2020《医疗器械消毒剂通用要求》相关条款，消毒液生产用水最低要求为纯化水、主要有效成分原料符合《中华人民共和国药典》或国际通行标准（如美国药典、欧洲药典和日本药典等）项下检测项目的要求。

依据中国器审中心网站公开文本整理

所有成分不得人为添加已列入相关法规及指令禁止的、或未经毒理学评估的物质，不能使用GB 38850-2020《消毒剂原料清单及禁限用物质》明确禁用物质。消毒液常规使用过程中不得对人体产生有害影响，原材料应具有稳定的供货渠道，提供其生产厂家的资质证明及外购协议，以及符合上述标准的检测报告，同时提供生产企业原材料验收标准和报告。

对于首次用于消毒液的新材料（指已上市同类医疗器械消毒液产品中未出现的材料），应提供该材料适合用于预期用途的相关研究资料。

（二）研究资料

应当从技术层面论述申报产品组成、主要有效成分及其含量、性能参数、毒理学研究、安全性研究、有效期和包装等。消毒液各成分及其组成比例不同时，建议分别开展实验室研究，提供相应文件资料。内容至少应包含但不限于以下方面：

1.产品性能研究（CH3.5）

（1）设计特征：申请人需列明消毒液各成分及其组成比例，详细描述主要有效成分及其含量、各成分的功能，提交配方确定依据的研究资料，明确不同型号临床使用的差异、推荐使用的透析设备类型等。如产品主要有效成分包含柠檬酸、乳酸和苹果酸以外的特殊物质，应提供相应物质结构、参数和性能分析，以及针对性设计和验证的内容，证明其无危害。

建议列出产品所有成分（包括主要有效成分和水）信息，至少应包括：化学名称、商品名/材料代号、含量等。

（2）产品特性研究

包括外观、pH 值、装量、产品主要有效成分（柠檬酸等含量）、有效期、对金属腐蚀性、杀灭微生物指标等。如产品主要有效成分包含特殊物质，或其他非同类已上市产品功能的，应规定相应物质成分、含量和使用性能。

消毒液接触的血液透析设备部件绝大多数为高分子材料，另有少量金属部件。金属耐腐蚀性研究符合《消毒技术规范》要求，可适当参考 GB/T 38498-2020《消毒剂金属腐蚀性评价方法》全浸腐蚀性试验的规定。同时，结合目前常用血液透析机内部管路的材料，说明其耐腐蚀性研究结果的可接受性。建议选择主要有效成分最高使用浓度进行研究。

杀灭微生物效果的研究文件中，建议提交消毒液配方、各成分组成比例、推荐使用条件等确定依据和验证资料。根据说明书宣称的实验室杀灭微生物指标（至少包括枯草杆菌黑色变种芽孢 ATCC 9372 悬液法或载体法杀灭对数值），提交符合《消毒技术规范》要求的消毒效果试验研究，以及模拟现场消毒试验的研究方案和报告。研究内容可适当参考 GB/T 38502-2020《消毒剂实验室杀菌效果检验方法》条款。应说明试验杀灭微生物的种类、试验方法、菌种选择、接种菌液的浓度、消毒结果等确定依据。杀灭微生物效果研究应选择主要有效成分最低使用浓度、最低使用温度、最短作时间进行验证。

（3）毒理学研究

建议至少开展急性经口毒性试验和微核试验。按《消毒技术

依据中国器审中心网站公开文本整理

规范》（2002 版的 2.3.1 和 2.3.8.4 条款）中方法，适当参考 WS 628-2018《消毒产品卫生安全评价技术要求》、GB/T 38496-2020《消毒剂安全性毒理学评价程序和方法》内容进行时，急性经口毒性试验应无毒性。微核试验应不致突变。

2.对血液透析设备消毒效果及相容性的研究（CH3.5 或 CH3.8）提供主要有效成分最低浓度、最短作用时间、最低作用温度等最不利条件下，消毒血液透析设备程序的确认依据和消毒效果验证资料。至少包括模拟现场试验时，对枯草杆菌黑色变种芽孢杀灭对数值≥3.00。

提供临床使用条件下（作用时间、使用温度等），对血液透析设备使用性能影响的研究资料，包括：①消毒液与血液透析机上各部件及配件的相互影响（如温度或电导电极、流量监测装置等，是否会有影响）。②长期使用后对透析设备组件及管路的腐蚀性等。此外，对使用次数提供研究依据及合理解释。

3.安全性研究（CH3.8）

消毒液会包含柠檬酸、乳酸和苹果酸等酸性物质。为保证产品使用安全性，对适用血液透析机消毒、冲洗后管路内消毒剂残留应符合安全性要求。建议在最高主要有效成分浓度、单次最长作用时间等临床最严格使用条件下，采用经过方法学验证的方法，检测冲洗后即刻和再次使用前（观察是否存在消毒挂壁后脱离情况）的酸性物质溶出总量，并进行人体使用安全性评估。

4.有效期和包装研究（CH3.7）

提供所有型号规格装量产品有效期验证报告。根据 GB

27949-2020《医疗器械消毒剂通用要求》规定，包装完好的产品有效期应不低于12个月。验证研究应从产品定型后开始进行。具体验证要求根据《消毒技术规范》（2002版的2.2.3条款）进行。可适当参考GB/T 38499-2020《消毒剂稳定性评价方法》内容。研究资料中应列明保存条件和保存时间。检测项目应包括技术要求中相应条款，如各主要有效成分含量（存放后含量下降应≤10%，且存放后主要有效成分含量均不应低于产品技术要求规定含量的下限值）、杀灭微生物指标、外观（包括有无颜色变化、有无沉淀或悬浮物产生）、装量、pH值、耐腐蚀性等。

开封后保质时间的研究。为确认说明书和标签中各型号、规格产品开封后，在实际使用环境下，经过一段时期仍然能够满足使用要求的最长存放时间，按照上述有效期验证检测项目（除外装量），提供研究报告。

此外，还建议检测包装的完整性。验证项目使用产品特性研究章节推荐的最高有效成分浓度进行。

提供包装材料生产企业资质、购销文件、包装材料标准和检测报告，列明包装材料的成分配方信息。包装验证报告项目包括：包装材料的物理、化学特性；包装材料与产品的适应性和密封性；包装材料所能提供的物理、化学保护；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适应性等。

（三）生产制造信息（CH6）

应包含产品设计过程和生产工艺过程资料，特别是上述消毒液性能指标、指标的选择依据与验证资料。可采用流程图的形式

依据中国器审中心网站公开文本整理

概述设计过程和生产过程。

详细说明产品生产工艺过程及其确定的依据、质量控制标准及其可靠性论证；确认关键工艺点并阐明其对产品物理性能、化学性能、生物性能的影响；确认生产工艺的稳定性。对生产加工过程使用的添加剂等具有潜在毒性或限量使用的物质，应提供使用量的控制措施和接受标准。有多个研制、生产场地的，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（四）临床评价文件（CH4）

消毒液已经列入《免于进行临床试验医疗器械目录》（2018年第94号）。建议按照《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2015年第14号）规定格式和内容，提供相应临床评价文件。

（五）产品风险分析资料（CH3.2）

应包含风险分析、风险评价、风险控制措施的实施和验证结果、剩余风险可接受性评定文件。

可参考YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》制订文件。生产企业要成立风险管理小组，风险管理活动要贯穿产品设计、试生产、量产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。要体现生产企业风险管理活动计划的完整性，尤其上市管理的风险分析与评价过程。对于上市前风险管理中尚未认知的风险，应在上市后开展信息收集，一旦发现异常及时进行风险评价，采取控制措施，更新风险管理文件。

剩余风险分析时，要注意风险控制措施新引入的风险能转化

为可接受风险，方能认为风险受控。必须进行风险与收益分析，收益大于风险时方可接受。提供消毒液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；

—综合剩余风险可接受；

—已建立产品上市后的追溯与临床应用信息收集制度。

应随风险管理报告一并附上包括风险分析、风险评价、风险控制概述管理资料。至少应包括：

1.产品安全特征清单；

2.产品可预见危害及危害分析清单（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。

（六）产品技术要求（CH3.4.1）

申请人应根据产品特点制定产品技术要求，技术指标应当不低于相关国家标准、行业标准，引用标准应当为现行有效版本。申请人对宣称的所有技术参数和功能，应在技术要求中予以规定。

消毒液产品的技术要求建议参照相关标准，以及产品设计验证结果、临床应用相关报告与文献来制定。所有产品的组件、材料对应关系应明确，不用“系列”“等”含糊用词。

1.产品型号/规格及其划分说明

列明所有型号、规格的成分及含量、装量、包装材料等，要

依据中国器审中心网站公开文本整理

求明确各规格型号的区别。

2.性能指标

包括外观、pH 值、装量、产品有效成分（柠檬酸等含量）、有效期（如存放后主要有效成分含量下降应≤10%，且存放后含量均不低于规定含量的下限值以及外观、pH 值）、对金属腐蚀性、杀灭微生物指标等。如使用特殊原材料，可以补充该原材料成分、含量、使用性能、残留物等规定。

3.检验方法

有关《消毒技术规范》和适宜的行业标准、国家标准规定方法，建议作为各性能指标条款对应的检测方法。

4.术语（如适用）

三、注册单元划分原则和注册检测要求（CH3.4.2）

产品主要有效成分（如是否包含柠檬酸）、使用性能和预期用途等方面有显著差异的，建议分为不同注册单元，提供各自完整的注册申报资料。

产品主要有效成分及其组成比例、性能参数（包括稀释比例、作用温度、作用时间等）、杀灭微生物指标，上述项目只要存在一种情况不同时，建议分别开展全部项目的检测。典型性产品选择包含全部原材料、组方最复杂、风险最高、使用性能能够覆盖其他型号的产品，进行全项目检测。完成典型性产品检测后，同一注册单元其他型号可进行差异性检测。

四、产品说明书和最小销售单元的标签样稿（CH5）

消毒液产品说明书、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）等适用文件的要求。说明书中信息应包含适用范围、有效成分及其含量、推荐适用机型消毒参数、杀灭微生物指标（至少包括枯草杆菌黑色变种芽孢悬液法或载体法杀灭对数值）、装量、推荐使用条件和方法（使用浓度、稀释比例、作用温度、作用时间）、pH值、腐蚀性、注意事项（包括使用场所注意个人安全防护等）、有效期、拮抗物质（如适用）等。适用范围应与临床评价结论和国家出台的规范性文件一致。注明各型号、规格产品开封后最长存放时间。

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739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.《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》（2014年第9号）

6.《国家食品药品监督管理总局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（2014年第43号）

7.《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械临床评价

依据中国器审中心网站公开文本整理

技术指导原则的通告》（2015 年第 14 号）

8.《总局关于发布医疗器械分类目录的公告》（2017 年第 104 号）

9.《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）

10.《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）

11.《卫生部关于印发<消毒技术规范（2002 版）>的通知》（卫法监发〔2002〕282 号）

12.《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）

13.《血液净化标准操作规程》.陈香美.人民军医出版社.2010

14.GB 38850-2020《消毒剂原料清单及禁限用物质》

15.GB 27949－2020《医疗器械消毒剂通用要求》

16.GB/T 38498-2020《消毒剂金属腐蚀性评价方法》

17.GB/T 38502-2020《消毒剂实验室杀菌效果检验方法》

18.GB/T 38496-2020《消毒剂安全性毒理学评价程序和方法》

19.GB/T 38499-2020《消毒剂稳定性评价方法》

20.YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

21.WS 628-2018《消毒产品卫生安全评价技术要求》

22. FDA. Regulatory Status of Disinfectants Used to Process Dialysate Delivery Systems and Water Purification Systems for

Hemodialysis.

https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/regulatory-status-disinfectants-used-process-dialysate-delivery-systems-and-water-purification#3.1

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 5

人细小病毒 B19 IgM/IgG 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人细小病毒 B19 IgM/IgG 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依据。

本指导原则是对人细小病毒 B19 IgM/IgG 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。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、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

人细小病毒 B19 IgM/IgG 抗体检测试剂是指基于抗原抗体反应原理，采用免疫层析法、酶联免疫法和化学发光法等检测技术，对来源于血清或血浆等人体样本中的 B19

IgM/IgG 抗体进行体外定性检测的试剂。其临床预期用途为：结合临床表现和其他实验室指标，可用于急性及慢性人细小病毒 B19 感染的辅助诊断及免疫状态的评估和急性及慢性感染患者抗体的血清学转换的判定。

人细小病毒 B19（parvovirus B19，简称 B19 病毒）属于细小病毒科（*Parvoviridae*family），红病毒属（*Erythrovirus*genus），无包膜，是单链线状 DNA 病毒。可以被分为 1、2、3 三种基因型，其中 1 型和 3 型又各自分为两种亚型。B19 病毒感染在人群中普遍存在，可通过呼吸道、血液、胎盘等进行传播，并且可在各年龄段中发生，尤其在孕妇和儿童中多见。易感人群还包括免疫功能缺陷或者不全的患者及贫血患者。儿童感染后最常引发传染性红斑；免疫力正常人群感染后一般为轻型自限性症状；孕妇感染可造成胎儿水肿和贫血，严重时导致胎儿死亡；先天免疫缺陷患者、获得性免疫缺陷患者、肿瘤或器官移植手术后进行化疗的患者感染会导致慢性贫血症；镰状细胞贫血症等血液系统疾病患者感染会发生一过性再生障碍性危象而导致急性贫血；部分感染患者会出现关节疼痛等症状，随后演变为多发性关节炎。

病毒血症的后期阶段，特异性 IgM 抗体开始出现。IgM 抗体出现后可持续约 5 个月或者更久，对 B19 病毒特异 IgM 进行检测可用于近期感染和疾病的早期诊断。B19 病毒感染后约第 15 天，开始出现特异性 IgG 抗体，持续数月甚至终生。B19 病毒有两种衣壳蛋白 VP1 和 VP2，一个非结构蛋白 NS1。其中 VP1 和 VP2 组成衣壳包裹在 B19 病毒 DNA 表面，

构成 B19 病毒的抗原性。针对结构蛋白 VP1 和 VP2 构象性表位的 IgG 抗体可维持高滴度数月，并长期存在体内，对该类 IgG 抗体进行检测可用于既往感染的诊断和流行病学调查研究。

不同人群感染B19病毒后产生不同强度的免疫应答反应。健康成年人感染 B19 病毒后抗体反应非常强，能检测到高滴度的特异性 IgM 抗体。B19 病毒感染后在免疫功能正常儿童可产生特异性抗体，发病后数日可检出 IgM，持续数月。当患有溶血性贫血儿童感染 B19 病毒并发生再障危象时，IgM 抗体反应特别强。此外，慢性血液病患者、免疫缺陷或抑制患者，有时缺乏可检测到的抗体反应。

B19 病毒感染检测的常用方法有血清学抗体检测、核酸检测以及抗原检测，其中 B19 病毒血清学抗体检测是目前 B19 病毒感染临床辅助诊断和流行病学调查研究的主要方法，用于对传染性红斑患者、或有 B19 病毒感染者接触史、不明原因发热、关节痛症状的高危对象进行检测。血清学抗体检测常应用于母体出现 B19 病毒感染临床症状、有可疑或确诊的 B19 病毒感染暴露史以及发现胎儿贫血后的情况。如怀疑孕妇有 B19 病毒接触史以及发现胎儿存在贫血的症状，建议尽早对母体血液中 B19 病毒的 IgM 和 IgG 抗体进行检测，联合使用 B19 病毒 DNA 检测、超声检查以及持续观察有无胎儿水肿或贫血等手段，用于妊娠期 B19 病毒感染的辅助诊断以及免疫状态的评价。

鉴于母体感染细小病毒 B19 不能作为胎儿感染的证据，并且大多数妊娠期急性细小病毒B19感染无不良妊娠结局的

发生，本类试剂不用于孕期B19病毒感染的产前筛查。即该类产品不用于对母体以及胎儿无细小病毒B19相关症状的人群进行检测。

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。建议申请人对以下几方面内容进行着重介绍：

1.临床适应症背景情况

描述B19病毒的生物学特征、流行病学特征、抗体的分布情况（浓度水平、产生和消失的时间等）、易感人群、感染后的临床表现和相关疾病、现有的临床诊断方法或其他实验室检查方法等。

2.同类产品上市情况

从技术方法及预期用途等方面写明申报产品与现行临床诊断方法以及目前市场上已获批准的同类产品之间的主要异同点。

（二）主要原材料研究资料

由于B19病毒不同的抗原（VP1或VP2）以及表位（线性或构象）类型对于IgM/IgG抗体的检出能力不同；因此在选择产品原料时，应注重上述抗原以及表位的选择，避免抗原或者表位的差异造成的假阴性。原材料研究资料中应详述此方面的考虑。另外，建议加入产品校准品。

1.试剂盒所用病原体抗原

首先应详述确定该抗原作为主要原材料的依据，此外应

提交抗原来源、制备、筛选、鉴定及质量标准（蛋白纯度、浓度、功能性试验等）等详细试验资料。

主要包括以下两种情况：

1.1 企业自制抗原

如为天然抗原，则应对 B19 病毒毒株选择、培养、抗原提取、纯化、鉴定等实验过程予以详述。如为重组抗原，则应提交有关特定基因选择、序列信息，克隆构建及转化，抗原表达及纯化、鉴定等详细资料。

1.2 企业外购抗原

应详述抗原的名称，抗原生物学来源，供应商名称，提交供应商选择的研究资料及供应商出具的抗原性能检验报告。

2.其他主要原辅料

应提交各种原辅料的选择及验证资料，如固相载体、硝酸纤维素膜、化学发光剂、反应缓冲液等，应详述确定该原辅料作为主要原辅料的依据，说明每一原辅料的供应商名称，提交供应商出具的每一原辅料性能指标及检验报告，详述申请人对每一原辅料技术指标要求并提交检验数据。免疫层析方法学的产品如适用于全血，应介绍血细胞去除方式及相关原材料，并验证去除效果。

3.试剂盒质控品（如有）

应包括原料来源、质控品制备、阴阳性确认等研究资料。质控品至少包含阴性和弱阳性两个水平，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样本稀释液。免疫层析方法学应详述质控线相关原材料（例如羊抗鼠

IgG 多克隆抗体）的选择依据和质量标准。

4.企业参考品

应提交企业参考品的原料选择、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）。B19 病毒 IgG 抗体的量值单位可以 IU/ml 表示。企业参考品的基质应与待测样本相同。对于同时检测 IgM 和 IgG 抗体的试剂，应对 IgM 和 IgG 抗体分别设置企业参考品。建议如下：

4.1 阳性参考品和阴性参考品

阳性参考品应考虑 B19 病毒 IgM/IgG 抗体检出能力的验证，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，纳入类风湿因子、ToRCH 病原体（弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒）以及人类免疫缺陷病毒特异性抗体阳性样本。

4.2 检测限参考品

可为参考物质或临床阳性样本的系列稀释样本，其中应包含检测限水平。

4.3 精密度参考品

至少包括弱阳性水平参考品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

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

2.产品基本反应原理介绍。

3.包被工艺研究，申请人应考虑如包被液量、浓度、时

间等指标对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4.显色（发光）系统、酶作用底物等的介绍。

5.实验体系反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

6.酶催化底物（发光或变色）的最适条件研究。

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

8.对于 IgM 抗体检测试剂，如采用间接法，建议考虑高浓度特异性 IgG 对结果的影响，合理设置 IgG 去除相关样本处理步骤（例如采用含有 IgG 吸附剂的样本稀释液等），或者详述产品设计中采用的避免 IgG 对 IgM 检测结果造成影响的合理措施。

（四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、验收标准、试验数据、统计分析方法等详细资料。对于本类产品建议着重对以下分析性能进行研究。IgM 抗体、IgG 抗体应分别研究。

1.适用的样本类型

如果试剂适用于多种样本类型，应采用合理方法评价每个样本类型的适用性。对于可比样本（如血清、血浆），可采用同源比对的方法进行验证；对于不可比样本，应对每个样本类型分别进行性能评估。

2.最低检测限

确定：建议选取特定滴度的特异性抗体阳性样本梯度稀释进行最低检测限确定。建议设置多个浓度梯度，每个浓度重复检测不少于 3 次，以 100%可检出的最低浓度水平作为预设检测限。在此浓度附近制备若干浓度梯度样品，每个浓度至少重复检测 20 次，将具有 95%阳性检出率的最低浓度作为最低检测限。

验证：选择具有时间和区域特征性的至少 3 个临床样本（与最低检测限确定不同样本）在最低检测限浓度水平进行验证，应达到 95%阳性检出率。

采用的稀释液应与适用样本类型的基质一致，可采用阴性样本进行稀释。同时应提供详细的抗体类型和滴度的确认方法及验证结果。

3.包容性验证

选择中国境内来源于不同地域、不同人群的不少于 30 份 B19 病毒抗体弱阳性的患者样本进行研究。制备方式可为临床阴性样本作为基质稀释阳性样本，样本性质的确认方法可为临床诊断结果或已上市同类产品检测结果。如有条件，尽量纳入不同 B19 病毒基因型的患者样本进行验证。

4.分析特异性

4.1 交叉反应

4.1.1 用于 B19 病毒交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面：抗原结构具有同源性（如在分类学上的近缘病毒）、易引起相同或相似的临床症状、易并发感染的其他微生物（见表 1），以及高浓度病原体特异性 IgG 抗体与特异性 IgM 抗体的交叉反应验证。

表 1　用于交叉反应研究的病原体抗体

ToRCH 病原体（弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒）	水痘-带状疱疹病毒
人类免疫缺陷病毒	流行性腮腺炎病毒
人博卡病毒	甲型流感病毒
人细小病毒 PARV4*	乙型流感病毒
腺相关病毒*	副流感病毒
EB 病毒	肺炎支原体
乙型肝炎病毒	呼吸道合胞病毒
甲型肝炎病毒	

注：*为选做

4.1.2 如果检测试剂采用基因重组抗原，应增加对重组基因导入微生物特异性抗体的交叉反应评价。例如，如果采用大肠杆菌作为宿主菌，建议考虑大肠杆菌自身蛋白或载体骨架编码的蛋白产生的抗体与被测物之间可能产生的交叉反应。

其中用于交叉反应研究用的抗体类型应与待测目的抗体类型相同，如申报两种抗体类型，用于交叉反应研究的病原体的 IgM 抗体、IgG 抗体应分别进行验证。应提交所有用

于交叉反应验证的病原体抗体样本来源、阴阳性、种属确认等相关信息。

4.2 干扰实验

4.2.1 内源性及外源性干扰

应对样本中可能存在的内源性及外源性干扰物质（见表2）进行研究。建议对B19病毒抗体弱阳性、阳性的临床样本，使用潜在最大浓度的干扰物质分别进行添加，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及待测物的水平，以及不产生干扰的验收标准。

表2 用于血液中B19病毒抗体检测干扰研究的物质

物质	活性成分
血液中	胆红素、血脂、血红蛋白、类风湿因子、抗核抗体、抗线粒体抗体、异嗜性抗体（如HAMA）、总IgG、总IgM、红细胞压积（全血样本适用）、B19病毒特异性IgG抗体与特异性IgM抗体
抗病毒药物	α-干扰素、扎那米韦、利巴韦林、奥司他韦、帕拉米韦、洛匹那韦、利托那韦 阿比多尔
抗生素	左氧氟沙星 阿奇霉素 头孢曲松 美罗培南
全身性抗菌药	妥布霉素
常见治疗药物	对症治疗药物：解痉平喘剂、糖皮质激素、巴曲酶、吲哚美辛、人粒细胞集落刺激因子；人免疫缺陷病毒

	相关治疗药物

4.2.2 抗凝剂的干扰

如果试剂盒适用样本类型包括血浆和/或全血样本，可采用一定数量血清、血浆、全血同源样本进行对比实验研究，以验证不同抗凝剂的适用性。

4.2.3 B19 病毒 IgM 抗体检测特异性验证

对于 IgM 抗体检测试剂，可采用对至少 10 份含有 B19 病毒特异性 IgM 抗体的样本进行 IgM 破坏实验研究，方法为采用特定的化学制剂（如 2—巯基乙醇或二硫苏糖醇）处理样本后，重新进行检测，IgM 检测结果应为阴性；或者选用其他合理的方法进行验证。

5.精密度

具体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产品性能评估的文件。企业应对每项精密度指标的验收标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。

5.1 影响精密度的条件包括：操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次、校准（校准品批次，校准周期）、运行、时间、地点、环境条件等。除申报试剂本身外，还应对以上可能影响检测精密度的主要变量进行验证。

5.2 设定合理的精密度评价周期。

5.3 用于精密度评价的样本应使用临床样本。至少包括三个水平：阴性、弱阳性以及中等阳性的样本。

6.钩状（HOOK）效应

建议采用高滴度的B19病毒抗体阳性临床样本进行梯度

稀释后分别检测，每个梯度重复3至5次，将显色深度或检测值随滴度升高反而变浅或降低时的滴度作为出现钩状效应时B19病毒抗体的最低滴度。

7.企业参考品的验证（如适用）：

根据主要原材料研究资料中企业参考品的设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的实验数据。

（五）阳性判断值确定资料

阳性判断值反映区分受试者目标状态的特征。申请人应考虑不同地理区域流行病学背景以及产生不同强度免疫应答反应的人群（如免疫缺陷/抑制人群）与正常人群之间的差异，选择具有代表性的样本建立阳性判断值，注意应纳入一定数量的弱阳性样本。

建议采用受试者工作特征曲线（ROC）的方法确定阳性判断值。如采用其他研究方法，应说明其合理性。若试验结果存在灰区，建议申请人从临床意义的角度出发，合理设定灰区范围并提供灰区的确定资料。

试验所用样本来源应考虑到年龄（成人或儿童）、不同的感染阶段（早期和晚期）和生理状态（是否妊娠）等因素的影响。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，通过临床试验进一步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、运输稳定性、开瓶稳定性（如涉及）及冻融稳定性（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。

样本稳定性一般包括样本各种实际运输及储存（常温、冷藏和冷冻）条件下的保存期限验证，以确认样本的保存条件及效期（短期、长期）。需要冷冻保存的样本同时应对冻融次数进行合理验证。某些用于防腐、冷冻用途或起稳定保护作用的添加剂可能会对检测造成影响，如涉及，请对该添加剂的影响进行合理验证。

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）临床试验资料

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》（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。

1.试验方法

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，证明两者等效，从而间接证明试验用体外诊断试剂临床性能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。临床试验方案中应针对对比试剂的选择及依据进行详细描述。

对于B19病毒IgM检测试剂，申请人还应选择感染急性期患者采集的样本进行申报试剂与感染急性期判断的方法的一致性研究，以评价申报试剂的检测性能。用于评价的样本可选择处于感染急性期患者的采集样本（不少于30例）；或者选择商业血清转化盘（不少于5套）。可采用的用于感染急性期判断的方法，例如：B19病毒特异性IgG抗体的血清学转换（动态监测2份或以上的血清IgG，恢复期与急性期比较IgG呈4倍以上升高）、核酸检测等方法，对于B19病毒感染急性期的判断应密切结合患者的临床诊断综合进行。

2.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、适用人群和检测要求等合理确定临床试验受试者选择要求，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，并在临床试验过程中严格遵循。

临床试验的入组人群应为产品的预期适用人群，包括各种可能接受B19病毒感染检查的人群，例如具有疑似B19病毒感染症状的人群。

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、免疫功能受损、接受免疫抑制治疗的人群，应尽量覆盖各类适用人群。

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回顾性样本。

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

3.临床试验机构数量及要求

该类产品临床试验应在三家及以上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，综合流行病学背景，选择具有一定地域代表性的机构开展临床试验。原则上应具有相关学科的优势，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。

4.样本类型

B19 病毒抗体检测试剂的样本类型通常涉及血清、血浆等。如血清与血浆样本之间经研究不存在性能差异，可以在各具有一定数量阴/阳性样本的前提下，通过合并统计的方式证明两种样本类型的适用性。

临床样本的采集、处理、保存等应分别满足临床试验中所涉及各产品说明书相关要求。

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。

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

当采用申报产品与已上市同类产品进行对比试验时，可采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。

公式中，n 为样本量；$Z_{1-\alpha/2}$、$Z_{1-\beta}$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。

对于 B19 病毒抗体检测试剂的临床阴/阳性符合率，基于

目前的科学认识，建议 P_0 不低于 90%。当选定的产品的符合率预期值（P_T）远高于预期目标值时，应采用其他的方法进行样本类的估算。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，如精确概率法等。

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；临床试验样本应包含一定数量的医学决定水平附近样本或灰区样本。

6.临床评价指标的选择与统计学分析

临床评价指标应在临床试验的设计阶段确定，并在临床试验方案中予以明确。

对于此类检测试剂的比较研究试验，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。统计分析一般以 2×2 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、总符合率等指标及其 95%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。结果不符样本的复核结果不应纳入上述统计。

7.结果不符的样本

对于比较研究试验中申报产品与对比产品检测不一致的结果，应进行合理的分析。如采用实验室参考方法或第三方检测试剂进行确认，结果不应用于修订原有统计结果。

（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以及前期性能评价的结果，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》(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。

B19病毒IgM/IgG抗体检测试剂的产品性能指标应主要包括：阴/阳性参考品符合率、最低检测限、精密度等。

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

按照《体外诊断试剂注册管理办法》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《体外诊断试剂注册管理办法》的要求，申请注册的第三类体外诊断试剂产品应在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行连续3个生产批次样品的产品检验。

对于已经有国家参考品的项目，应提供产品能够符合国家标准品、参考品要求的产品检验报告。对于目前尚无国家参考品的项目，提供产品能够符合企业参考品要求的产品检验报告。

（十）产品说明书

1.【预期用途】

产品预期用途的描述应符合现行的疾病诊疗指南、专家共识。应至少包括以下内容：

1.1 该产品用于体外定性检测人体血清或血浆等样本中的人细小病毒 B19lgM/lgG 抗体。

适用样本类型应结合申报产品临床性能的确认情况进行描述。

1.2 病毒特征以及临床适应症背景：简要描述 B19 病毒生物学特征及致病性，感染后临床表现，相关的临床或实验室诊断方法等。人群中 B19 病毒特异性抗体的阳性率，不同类型 B19 病毒抗体的产生、持续时间、临床提示作用及与 B19 病毒感染诊断的其他方法的关联等。

1.3 目标人群：依据临床试验的入组人群进行编写。

1.4 产品功能：结合目标人群的临床表现和其他诊断指标，用于 B19 病毒感染的辅助诊断。

1.5 明确 B19 病毒抗体检测不得用于无症状人群的产前筛查；不得将本试剂的检测结果单独作为终止妊娠的依据。

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，质控品应明确具体基质成分。对于胶体金试剂应描述试剂条/卡结构组成。校准品应明确溯源性，质控品应提交靶值单。明确不同批次组分能否混用。

2.2 介绍检测中使用的抗原/抗体信息及标记物信息，包括抗原的性质（如纯化的天然抗原、重组抗原等）、抗体的

动物源性、抗体的性质（单克隆或多克隆）、标记物种类等。

2.3 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂的名称、注册证号/备案号（如有）、货号等其他相关信息。

3.【储存条件及有效期】

详细介绍试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等信息。

4.【适用机型】

对于采用酶联免疫吸附法的检测试剂应明确适用酶标仪的波长要求，其他方法学的检测试剂应明确具体的适用机型型号。

5.【样本要求】重点明确以下内容

5.1 样本采集前的要求：如采集时间、采集量，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。

5.2 样本采集：说明采集方法及样本类型，对于血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

5.3 干扰物的影响：明确常见干扰物对实验结果是否产生影响，明确可接受的最大干扰物浓度。

5.4 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件（如冷藏、冷冻等）及不同保存条件下的保存时限和运输条件等。冷藏、冷冻样本检测前是否需要恢复室温，冷冻样本的冻融次数限制等。

6.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

6.1 实验环境：检测试剂及样本的复温要求等。

6.2 试剂配制方法，试剂开封后使用方法等。

6.3 高浓度样本稀释的方法。

6.4 试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长等。

6.5 定标（如适用）：标准曲线的制定，对需要进行重新定标情况的说明及对定标周期的建议。

6.6 质量控制：操作步骤，质控结果的要求（试验有效性的判断），质控结果不符合要求的处理方式。

6.7 对于胶体金法检测试剂可以图示形式显示正确的检验操作方法、程序及注意事项等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

6.8 特别说明检验操作过程中的注意事项。

7.【检验结果的解释】

详细描述检测结果的判定标准。

建议参考相关临床诊疗指南进行描述，包括所有可能出现的 B19IgM/IgG 结果组合及相应的解释，后续的处理措施等。如有灰区判定，应详细说明灰区样本的处理方式。

8.【检验方法局限性】

结合产品的预期用途、临床适应症背景、检测方法及适用人群等，对可能出现的局限性进行相关说明。

9.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

9.1 对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

9.2 企业内部阳性和阴性参考品符合率。

9.3 最低检测限：简要介绍评价方法、所用样本以及评价结果。

9.4 分析特异性

9.4.1 交叉反应：详述交叉反应验证的病原体种类，及有/无交叉反应的浓度水平。

9.4.2 干扰物质：说明验证的干扰物质种类及有/无干扰反应的浓度水平。

9.5 精密度：简要介绍评价方法、所用样本以及评价结果。

9.6 钩状（HOOK）效应：对钩状效应的验证情况进行总结。

9.7 包容性验证：简要介绍样本来源和结论。

10.【注意事项】

应至少包括以下内容：

10.1 有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒 1/2 型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，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。

10.2 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

三、参考文献

1.贾俊婷等.人细小病毒 B19 检测技术. J Clin Transfus

Lab Med，August．2015，Vol 17，No．5

2.陈军等.人类细小病毒感染研究进展.J Diagn Concepts Pract 2008，Vo1．7，No．4

3.张国成.儿童微小病毒 B19 感染的诊断与治疗.临床儿科杂志第 26 卷第 6 期 2008 年 6 月

4.章锦曼等. TORCH 感染筛查、诊断与干预原则和工作流程专家共识.中国实用妇科与产科杂志 2016 年 6 月第 32 卷第 6 期

5.周海卫等.人细小病毒 B19 IgG 抗体检测试剂国家参考品的建立及应用.Labeled Immunoassays & Clin Med，Feb．2018，Vol．25，No．2

6.罗青清等.“妊娠期微小病毒 B19 感染的临床实践指南”解读.中国实用妇科与产科杂志 2016 年 6 月第 32 卷第 6 期

7.王颖等.妊娠期微小病毒 B19 感染的诊断与处理.实用妇产科杂志 2018 年 12 月第 34 卷第 12 期

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 4

B群链球菌核酸检测试剂注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对B群链球菌核酸检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是针对B群链球菌核酸检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要详细阐明理由，并对其科学合理性进行验证，提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、适用范围

无乳链球菌（Streptococcus agalactiae）在兰氏抗原分类中属于B群，B群目前只发现这一种细菌，所以一般也称为

B 群链球菌（Group B Streptococcus，GBS）。GBS 为一种β溶血的革兰阳性球菌，成对或呈短链状排列，根据细菌的荚膜多糖不同，GBS 可分为 Ia、Ib、Ic、II、III、IV、V、VI、VII、VIII 和 IX 等。GBS 是围产期和新生儿感染疾病的致病菌，引起孕产妇的绒毛膜羊膜炎，导致流产、胎膜早破及宫内感染，也可导致新生儿发生肺炎、脑膜炎、败血症等。2018 年孕前和孕期保健指南中提到对高危因素的孕妇妊娠 35～37 周进行 GBS 筛查。

本指导原则所述 GBS 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 GBS 核酸序列为检测靶标，对来自人体样本（如孕妇阴道拭子、直肠拭子、阴道和直肠联合拭子)或经增菌培养后人体样本中的 GBS 进行体外定性检测的试剂。结合临床表现和其他实验室指标，用于 GBS 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）检测方法的 GBS 核酸检测试剂。对于其他方法，可能部分要求不完全适用或本文所述内容不够全面，申请人可以根据产品特性对适用部分进行评价或补充其他的评价资料进行相应性能的验证，但需阐述不适用的理由，并说明替代方法的科学合理性。

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、不同临床型别检出能力、样本类型、样本采集与制备方式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。

（二）主要原材料的研究资料

提供主要原材料如引物、探针、酶、阴性对照、阳性对照、内对照（内标）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。详细说明基因位点选择的依据，并提供能够覆盖临床型别的证据。若主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须相对稳定，并提供其详细制备过程；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。

申报试剂的质控体系通过设置阳性、阴性、内对照（内标）等各种对照来实现，需考虑对样本核酸提取/纯化、配液及加样、试剂及仪器性能、扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染、靶核酸降解等因素可能造成的假阴性或假阳性结果的质量控制。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。

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。申请人应对内对照的引物、探针和模板浓度做精确的验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶核酸序

列检测造成的抑制而导致假阴性。

2.阳性对照

阳性对照可对实验过程进行质控。阳性对照建议采用含有靶核酸序列的 GBS 菌株或者人工构建的质粒等，企业应对阳性对照的 Ct 值做出明确的范围要求。

3.阴性对照

阴性对照对可能存在的交叉污染产生的假阳性结果或扩增反应中背景值进行质量控制。阴性对照应参与样本处理和检测的全过程。建议采用与实际检测样本具有相同或相似性状的基质溶液作为阴性对照，不推荐采用水作为阴性对照。

4.PCR 组分的主要材料（包括脱氧三磷酸核苷、引物和探针、各种酶等主要原料）的选择、制备、质量控制标准及实验研究资料，主要包括以下内容：

4.1 脱氧三磷酸核苷（dNTP）

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

4.2 引物和探针：

应详述引物和探针的设计原则，提供引物、探针核酸序列、模板核酸序列及两者的对应情况。建议设计两套或多套引物、探针以供筛选，针对所有预期适用型别进行检出能力和特异性（如交叉反应）的评价，选择最佳组合，并提交筛选的研究数据。

如为外购，引物和探针应提供合成机构出具的质检证明，如纯度（应达到电泳级或 HPLC 级）、序列准确性等，申请

人应对引物和探针核酸序列准确性、纯度、浓度、探针标记的荧光素或化学发光物等进行核实，同时申请人应进行功能性验证，并提供相关资料。

4.3 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；尿嘧啶糖基化酶（UNG），具有尿嘧啶糖基化活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性，应对酶活性有合理验证；应提供有关保存稳定性、活性及功能性实验等验证资料。

5.企业参考品

申请人应提供企业参考品的详细制备过程，包括组成、来源、菌株特性（如名称、型别、靶核酸的拷贝数/细菌浓度等）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、精密度参考品等。阳性参考品、最低检出限参考品应能覆盖临床常见型别，至少包括 Ia、Ib、III、V 等。阳性参考品、最低检测限参考品、精密度参考品等建议采用灭活的菌株。阴性参考品应至少包含分析性能研究资料中交叉反应必须验证的微生物。

（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（如对样本采集拭子和保存液的验证，样本类型为增菌后的人体样本，需验

证配套的增菌培养基），提供相关的研究资料。

4.核酸提取/纯化方法确定的研究资料。

5.确定最佳 PCR 反应体系的研究资料，包括酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度、样本量及反应体积等以及 PCR 各阶段温度、时间及循环数的研究资料。

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.GBS DNA 提取

细菌 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。

2.最低检出限

2.1 最低检测限的确定

建议使用 GBS 菌株的梯度稀释液来确定最低检测限。每个梯度进行不少于 20 次的重复检测，将具有 95%阳性检出率的最低菌株浓度作为最低检测限。应明确每份菌株的来源、浓度、制备方法等信息。

2.2 最低检测限的验证

建议使用最低检测限水平的菌株浓度，对不同来源的 GBS 菌株或真实临床样本进行至少 20 次的重复验证，阳性检出率不低于 95%。注册申请人应能够提供用于最低检测限验证的各个菌株或临床样本的来源、制备方法及浓度等信息。最低检测限建议采用菌落形成单位（CFU）和靶核酸的拷贝数两种方法分别进行研究。

最低检测限的确定和验证需要覆盖临床常见型别，至少包括 Ia、Ib、III、V 等。

3.反应性（包容性）

建议使用具有时间和区域特征性的不同来源的临床样本进行验证，至少包括 GBS 临床常见型别，如 Ia、Ib、III、V 等。建议在略高于最低检测限浓度进行研究，并提供样本

的来源、浓度、菌株型别的确认方法等信息。

4.精密度

注册申请人应对精密度指标，如标准差或变异系数等评价标准做出合理要求。精密度研究需要覆盖临床常见临床型别，至少包括 Ia、Ib、III、V 等。精密度评价试验应包含核酸分离/纯化步骤。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求。

4.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除检测试剂（包括核酸分离/纯化组分）本身的影响外，还应对分析仪、操作者、地点、检测轮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，具体方案可参考 EP 文件进行。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 用于精密度评价的菌株或临床样本均应至少包含 3 个水平：阴性样品、临界阳性样品、（中或强）阳性样品，并根据产品特性设定适当的精密度要求，临床样本精密度评价中的每一次检测均应从核酸提取开始。

4.3.1 阴性样本：待测物浓度低于最低检测限或为零浓度，阴性检出率为 100%（n≥20）；

4.3.2 临界阳性样本：待测物浓度略高于试剂盒的最低检测限，阳性检出率为 100%（n≥20）；

4.3.3 中/强阳性样本：待测物浓度呈中度到强阳性，阳性检出率为 100%且 CV≤5%（n≥20）。

5.特异性

5.1 交叉反应

5.1.1 用于 GBS 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：近缘菌、易引起相同或相似的临床症状微生物、感染部位的定植菌等（推荐种类见表 1）。

5.1.2 建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常，细菌感染的水平为 10^6 CFU/mL 或更高，病毒为 10^5 PFU/mL 或更高。

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

表 1　用于交叉反应研究的微生物（推荐）

（其中标记*的项目为选择性验证）

微生物
A 群链球菌
C 群链球菌
G 群链球菌
肺炎链球菌
草绿色链球菌
粪肠球菌
屎肠球菌
淋病奈瑟菌
嗜酸乳杆菌
梅毒螺旋体

沙眼衣原体
人型支原体
阴道毛滴虫
白色念珠菌
单纯疱疹病毒II型
表皮葡萄球菌*
假豕链球菌*
阴道棒状杆菌*
脆弱类杆菌*
耻垢分枝杆菌*
人乳头瘤病毒*

5.2 干扰物质

建议注册申请人根据所采集的样本类型，针对可能存在的干扰情况进行验证。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 GBS 临界阳性水平进行检测。潜在干扰物质的选取应至少包括：血红蛋白、白细胞、宫颈粘液、女性卫生用品、阴道用抗真菌药物等。

6.提供企业参考品验证资料：根据主要原材料研究资料中的企业参考品设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的实验数据（如适用)。

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【适用仪器】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，应针对不同样本类型分别验证。

（五）阳性判断值研究资料

阳性判断值确定资料主要指对申报产品核酸检测的Ct值，即结果判断的临界值进行确认的资料。阳性判断值研究资料样本来源应考虑不同年龄、地域等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。如存在判定值灰区，应提供灰区的确认资料。建议申请人采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式确定申报试剂用于结果判断的临界值。有关ROC曲线分析的细节，请参考国内外相关的文件。如采用其他方法对阳性判断值进行确认研究，应说明其合理性。提供内标值的确定方法和研究资料。阈值设置应科学合理。

另外，考虑建立阳性判断值时使用的临床样本对于目标人群的代表性，建议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》（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。

1.临床试验方法

该产品可选择境内已批准上市的同类产品作为对比试剂或选择病原体增菌培养鉴定作为临床参考标准，采用试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，评价考核试剂的临床性能。对比试剂的选择应从预期用途、样本要求、检测性能等方面，确认其与考核试剂具有较好的可比性。

若选择境内已上市产品作为对比试剂，除与同类产品的对比试验之外，应再选择一定量的样本与病原体增菌培养鉴定比对评价考核试剂的临床灵敏度和特异性。

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，受试人群应能够代表目标人群的特征，包括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，同时应满足法规最低样本量的要求。根据相应临床试验设计，本临床试验可依据考核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。

以已上市同类产品作为对比试剂的比较研究中，临床样本量的估算建议采用公式（1）计算，阴阳性符合率的临床可接受标准（P_0）建议不低于 95%。当评价指标 P 接近 100%时，该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。

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

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为考核试剂评价指标预期值。

以病原体增菌培养鉴定作为对比方法，临床阳性样本量的估算建议采用公式（1）计算，临床灵敏度可接受标准（P_0）建议不低于 90%。阴性样本量的估算可不采用目标值法，建议根据预实验获得的特异度的预期值 P 采用公式（2）计算，Δ的取值建议不大于 0.03，P 和Δ的取值应有充分依据，当预

期值 P 更高时应考虑更优的精度。

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

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，Δ为 P 的允许误差大小。

对于选择境内已上市产品作为对比试剂，除同类产品比对试验之外，应再选择一定量的样本与病原体增菌培养鉴定比对评价考核试剂的临床灵敏度和特异性，该部分试验阴、阳性样本量的估计建议采用公式（2）进行估算，其中Δ的常用取值为 0.05，当预期值更高时应考虑更优的精度。

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直肠拭子、阴道拭子或直肠/阴道混合拭子，如果样本类型同时包括直肠拭子和阴道拭子，鉴于同一病例其阴道和直肠感染状态可能存在差异，因此对于这两种拭子应分别和对比试剂或临床参考标准比对进行验证，不同拭子样本量均应分别满足统计学要求，不宜使用同源比对的方法进行评价。

3.临床研究单位的选择

应选择不少于 3 家（含 3 家）已备案的临床试验机构，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，鉴于不同地区及医疗机构中 GBS 血清型的差异，建议选择不同地区的临床试验机构开展临床试验，使临床试验机构和受试者的选择具有一定的地域代表性。且临床试验机构应具有分子生物学方法和微生物培养检测的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节，熟悉临床试验方案。

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，对于考核试剂与对比试剂/参考方法的一致性评价，常选择交叉四格表形式总结两种试剂的检测结果，评价指标一般包括临床灵敏度、临床特异度、阳性符合率、阴性符合率，kappa 值等，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。

（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》（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。产品技术要求还应当以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。

如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。

（九）注册检验

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

（十）产品说明书

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》（原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B群链球菌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 试剂盒用于对来自人体样本（如孕妇阴道拭子、直

肠拭子、阴道和直肠联合拭子）或经增菌培养后人体样本中的 GBS 进行体外定性检测。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：例如妊娠 35～37 周高危因素的孕妇（如合并糖尿病、前次妊娠出生的新生儿有 B 群链球菌感染等），有胎膜早破、先兆早产等临床症状医生认为有必要进行 GBS 检测的其他孕周数孕妇等，不建议使用该试剂盒对无症状的孕早、中期孕妇进行筛查。

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 B 群链球菌感染的辅助诊断。

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（内标）和阴阳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、备案号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.【适用仪器】

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。建议注明配套验证的拭子种类或生产厂家。

6.2 样本处理、运送及保存：如果使用增菌培养后的人体样本建议注明配套使用的增菌培养基。核酸提取前的预处理、保存条件及时间、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数限制等。

7.【检验方法】

详细说明操作的各个步骤，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、内对照（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，样本中目标物浓度过低；

9.2.2 B 群链球菌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：说明试剂的最低检出浓度，简单介绍最低检出限的确定及验证方法。

10.2 企业阳性/阴性参考品符合率：简单介绍阳性/阴性参考品组成、来源以及浓度等信息。

10.3 精密度：说明不同类型样本的重复性和再现性评价结果。

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：

11.1 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。

11.2 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.《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）.2014 年 7 月

2.《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公告 2014 年第 16 号）.2014 年 9 月

3.《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公告 2014 年第 17 号）.2014 年 9 月

4.《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》（原国家食品药品监管总局公告 2014 年第 44 号）.2014 年 9 月

5.中华医学会妇产科学分会产科学组，孕前和孕期保健指南（2018），中华围产医学杂志，2018 年 3 月第 21 卷第 3 期：145-152.

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

轮状病毒抗原检测试剂注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对轮状病毒抗原检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评申报资料提供参考。

本指导原则是对轮状病毒抗原检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需阐述理由及相应的科学依据。同时应根据产品的具体特性对研究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，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合理方法也可以采用，并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

轮状病毒（Rotavirus，RV）属于呼肠孤病毒科轮状病毒属。轮状病毒颗粒为球形，直径 70～75nm，负染后在电镜下观察，病毒外形呈车轮状。轮状病毒基因组总长约 18kb，由 11 个节段的双股 RNA 组成，分别编码 6 个结构蛋白

（VP1～4，VP6 和 VP7）和 5-6 个非结构蛋白（NSP1～NSP5/6）。根据内层衣壳蛋白 VP6 的血清型，目前主要将轮状病毒分为 A～G 群。已知 A、B、C 群轮状病毒可致人类急性胃肠炎，其中 A 群轮状病毒最为常见，是引起婴幼儿急性肠胃炎的主要病原体之一。B 群轮状病毒可在儿童和成人中暴发流行。C 群轮状病毒的发病率相对较低。

轮状病毒根据 VP6 蛋白的两个抗原决定簇可分为 4 个亚群（I，II，I＋II，非I非II）。根据 VP7 和 VP4 表达中和抗原的不同，又可分为多个血清型或基因型。VP7 蛋白是糖基化的蛋白，决定 G 的血清型。VP4 是蛋白酶敏感蛋白，决定 P 的血清型/基因型。目前世界范围内流行的 A 群轮状病毒主要为 G1、G2、G3、G4、G9、G12 等血清型，P 分型主要为 P[4]、P[8]和 P[6]等基因型。我国常见的 A 群轮状病毒型别主要为 G9P[8]、G3P[8]、G1P[8]、G2P[4]等。

轮状病毒可污染食物、水和环境等，主要通过粪-口途径传播。轮状病毒感染的典型症状为呕吐、腹痛、腹泻，部分伴发热，严重脱水和/或电解质紊乱者可能会出现休克、昏迷甚至死亡。

本指导原则适用于以抗原抗体反应为原理，对人粪便样本或其他适用样本中的轮状病毒进行体外定性检测的试剂，临床用于急性胃肠炎患者轮状病毒感染的辅助诊断。对于采用其他检测方法的试剂，有利之处可参照执行。

本指导原则适用于进行产品注册和相关许可事项变更的产品。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

主要包括临床适应症背景情况、产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、有关产品主要研究结果的总结和评价以及其他内容。其中，产品描述应明确试剂盒可检测的轮状病毒具体群组；其他内容包括同类产品在国内外批准上市的情况，应着重从检验方法及临床适用范围等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。综述资料应符合《办法》和《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（原国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号,以下简称《公告》）的相关要求。

（二）主要原材料的研究资料

主要原材料包括抗原、抗体、质控品、参考品等。应提供主要原材料的选择与来源、制备过程、质量标准等相关研究资料。如主要原材料为企业自制，应提供其详细制备过程；如主要原材料源于外购，应提供资料包括：选择该原材料的依据及对比筛选试验资料、供应商提供的质量标准、出厂检验报告，以及该原材料到货后的质量检验资料，供应商应固定，不得随意更换。申请人应对各主要原材料均明确质量控制标准。

1.特异性抗原、抗体

病原体特异的抗原、抗体是该类产品的关键原材料。对于抗原，如为天然抗原应明确来源，如为重组抗原应明确相

应的核酸或者蛋白序列信息。应详述抗体所针对的抗原表位和抗体制备所用的免疫原，提交确定该抗体作为主要原材料的依据，还应提交抗体来源、制备、筛选、鉴定及质量标准（外观、蛋白浓度、纯度、分子量、效价、功能性试验等）等详细试验资料。

2.其他主要原材料

除上述主要原材料外，产品中包含的其他主要原材料，如其他抗体、胶体金、硝酸纤维素膜、微孔板、样本稀释液等，均应进行选择及验证，并提交相关资料。明确主要原材料的供应商和质量控制标准。

3.试剂盒质控品/质控线

产品应设置合理的质控品/质控线。质控品（如适用）应至少包含阴性和阳性两个水平。阳性质控品可选择灭活的病毒株或临床阳性样本，阴性质控品可选择临床阴性样本等。提交质控品/质控线相关原料的来源、选择和性能确认等相关研究资料，明确供应商和质量控制标准。企业应对质控品/质控线的检测结果做出明确的范围要求（试验有效性的判断）。

4.企业参考品

应提交企业参考品的原料来源、选择、制备、阴阳性及浓度/滴度确认方法或试剂等相关验证资料。企业参考品的基质应与实际样本相同。

阳性参考品应至少包括所有常见型别的病毒株或临床阳性样本，并设置不同滴度水平。A 组轮状病毒型别应至少包括 G9P[8]、G3P[8]、G1P[8]和 G2P[4]等。

阴性参考品应考虑检测特异性的评价，应纳入正常临床

样本、含干扰因素的样本及其他病原体特异性抗原阳性样本。

检测限参考品可设置病毒株/临床阳性样本的系列梯度样本，其中应包含检测限附近水平。A 组轮状病毒型别应至少包括 G9P[8]、G3P[8]、G1P[8]和 G2P[4]等。

精密度参考品一般包括弱阳性水平、中/强阳性水平。

（二）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.产品基本反应原理介绍。

2.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。

3.包被/标记工艺研究，申请人应考虑如包被/标记液量、浓度、时间、条件等指标对产品性能的影响，通过实验确定上述指标的最佳组合。

4.显色系统、酶作用底物等的介绍以及最适条件研究。

5.反应条件确定：申请人应考虑反应时间、判读时间、反应温度、洗涤液体积和洗涤次数（如涉及）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。

6.反应体系中样品加样方式及加样量确定：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，申请人还应对样本稀释液及其用量、其他必要的处理方法等进行研究。

（三）分析性能评估

申请人应提交对试剂盒的全部性能进行评估的资料，对于每项分析性能的评价都应包括研究目的、实验设计、研究方法、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能评估的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括

实验地点（实验室）、人员及数量、适用仪器、仪器扫描模式、试剂规格、批号、临床样本来源（如涉及）等。分析性能评估的实验方法可以参考相关文件或指导原则进行。建议着重对以下适用分析性能进行研究：

1.样本采集和处理

研究对保存液成分、浓度和使用量的要求；具体采样量和采样方式的要求；样本运输和保存要求等。

2.最低检测限

2.1 最低检测限的确定

在进行最低检测限研究时，应先进行检测限范围的初步确认。最低检测限的确定试验建议采用梯度稀释的病毒、每个梯度的病毒液重复 3-5 份、每份重复检测不少于 20 次，通常将具有 90%-95%以上阳性检出率的病毒水平作为最低检测限。建议采用蚀斑形成单位（plaque forming units，PFU）或半数组织培养感染量（50% tissue culture infectious dose，$TCID_{50}$）法进行病毒滴度的滴定，并采用上述两种方式作为病毒浓度的表示方式。

2.2 最低检测限的验证

应在最低检测限水平附近，选择不同来源的病毒株进行最低检测限的验证。

最低检测限的验证应包含轮状病毒所有常见型别（至少包括 G9P[8]、G3P[8]、G1P[8]、G2P[4]等，以及近年来我国流行的型别）。试验采用的稀释液应与适用样本类型的性质一致。应提供详细的病毒滴度的确定方法，同时应详细描述病毒样本的确认方法及验证结果。

3.包容性

申请人应使用轮状病毒所有常见型别的多个病毒株，进行包容性的验证，以考察试剂对不同病毒株的检出能力。可从最低检出限、重复性、准确性等方面进行验证，提供样本相关信息及病毒浓度的确认方法、实验数据。

4.精密度

应对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，包括检测时间、分析仪、操作者、地点、检测轮次等要素。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。用于精密度评价的临床样本应至少包含 3 个水平：阴性样本、临界阳性样本、（中或强）阳性样本，并根据产品特性设定适当的精密度要求。

5.特异性

5.1 交叉反应

用于交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面可能性：抗原结构的同源性、易引起相同或相似的临床症状、采样部位可能存在的其他微生物。建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。申请人应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。

建议用于交叉反应研究的病原微生物至少包括：肠道腺病毒，肠道病毒、杯状病毒（如诺如病毒）、甲型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、星状病毒、金黄色葡萄球菌、伤寒沙门菌、甲/乙/丙副伤寒沙门菌、肠炎沙门菌、鼠伤寒沙门菌、小肠耶尔森菌、链球菌、痢疾志贺氏菌、弯曲杆菌、致泻性大肠

杆菌、艰难芽孢梭状杆菌、产气荚膜杆菌、弧菌等，以上病原体应包含常见型别或亚型。建议使用病原体培养液/临床样本作为研究样本类型。

应使用至少 20 例正常人样本进行验证，考察样本中存在的人体正常菌群、条件致病菌等的交叉反应影响。

5.2 干扰研究

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，使用病毒抗原临界阳性水平样本、阴性样本进行干扰试验研究。

推荐用于干扰试验的物质包括：血液（血红蛋白、白细胞）、肠道炎性分泌液、粘液（粘蛋白）、脂肪、缓解腹泻或其他胃肠道症状的药物、抗细菌类药物、抗病毒类药物等。

6.钩状（HOOK）效应

建议采用高滴度的病毒株/阳性样本进行梯度稀释后分别检测，每个梯度重复 3 至 5 次，将显色深度或检测值随滴度升高反而变浅或降低时的滴度作为出现钩状效应时的最低滴度。

7.其他

应提供企业参考品验证资料：采用至少三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的实验数据。

如有不同包装规格，应分别提交性能评估资料，或提供不同包装规格无性能差异的依据。如适用不同机型，应分别提交性能评估资料，并在产品说明书【适用仪器】项下明确所有机型。注意不同样本类型的适用性，根据产品特点进行分析性能评估。

应明确试剂盒可检测的轮状病毒群组，提交采用该群组轮状病毒进行的分析性能研究资料，同时在产品名称和产品说明书【预期用途】项下明确可检测群组。对于其他群组，建议进行相应的交叉反应验证，如有可能存在的风险，应在产品说明书【检验结果的局限性】项下进行提示。

（四）阳性判断值的研究

提交对申报试剂阴性/灰区/阳性等结果判断的阳性判断值（cut-off，CO）确定的研究资料，包括具体的试验方案、人群及受试者样本选择、评价标准、统计学分析和研究数据等。建立阳性判断值使用的样本来源的选择应考虑到不同的地理区域、不同的感染阶段和生理状态等因素的影响。另外，不同的样本类型如有差异应分别确定。

如适用，可采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）的分析方式来选择确定合理的阳性判断值；如结果存在灰区（equivocal zone），应明确灰区建立的基础。

（五）稳定性研究资料

稳定性研究主要包括实时稳定性、开封（使用）稳定性、运输稳定性、开瓶（复溶）稳定性等。研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方法及过程。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

应提交不同使用环境条件对检测结果影响的研究资料。例如，试纸实时和开封稳定性研究，不同温度和湿度条件下的性能研究等。

（六）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》（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。下面仅说明临床试验中应关注的重点问题。

1.研究方法

此类产品的样本类型一般为粪便样本。

对于已有同类产品上市的试剂的临床研究，选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用试验用体外诊断试剂与之进行对比试验研究，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。

对于无同类产品上市的情况，其临床研究可选择与临床参考标准进行比较研究的方法，评价试验用体外诊断试剂的临床性能。

2.受试者选择

轮状病毒抗原检测试剂一般用于急性胃肠炎患者轮状病毒感染的辅助诊断。根据试验用体外诊断试剂预期用途，临床试验应选择具有急性胃肠炎症状（如呕吐，腹泻等），急性胃肠炎相似症状的人群作为研究对象，制定合理的临床试验受试者入组/排除标准。此外，考虑轮状病毒感染的流行病学特征，临床试验应主要入组婴幼儿人群，也应纳入一定

量成年人病例，以及各种可能的干扰样本和交叉反应样本。

3.临床试验机构数量和要求

应选择不少于3家（含3家）符合要求的临床试验机构开展临床试验。临床试验机构的选择应充分考虑试验用体外诊断试剂的特点和预期用途，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

该类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标准进行对比研究，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。根据相应临床试验设计，可选择阴性符合率和阳性符合率，或临床特异度和临床灵敏度，分别估算最低阴性样本例数和阳性样本例数。

如临床试验采用试验用体外诊断试剂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。

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

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。

基于现有认知，评价指标的临床可接受标准（P_0）即轮状抗原检测试剂阳性符合率建议不低于90%，阴性符合率建议不低于95%。获得临床试验数据后，证明产品相对于对比试剂的阴/阳性符合率（置信区间下限）不低于预设的临床可接受标准。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，如精确概率法等。

对于尚无同类产品上市的情况，申请人应根据产品特性和临床需求进行合理的样本量估算。

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，还需纳入干扰样本、交叉反应样本，同时还要考虑受试者脱落剔除率等情况。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

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已上市产品（对比试剂）的一致性评价，一般选择2×2表的形式总结两种试剂/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。

对于不一致样本，应进行原因分析。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。

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.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，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。

10、临床试验报告

临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，所有临床试验操作应符合说明书的相关要求，例如由于粪便样本不易均质化，临床试验中应明确样本采集方法和样本用量等信息，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，得出临床试验结论。

（七）注册检验

应提供符合产品技术要求的、在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行的产品检验报告，应提供连续3个生产批次样品的检验合格报告。该项目目前已有国家参考品，应采用国家参考品进行注册检测。

（八）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》（原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。

下面对产品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 试剂盒用于定性检测人体***样本（如粪便）中的*群轮状病毒抗原。

1.2 相关背景信息：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，临床目标人群，产品功能（如可用于轮状病毒感染的辅助诊断）等。

2.【检验原理】

描述试剂盒的技术原理，可结合图示进行说明。

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；对于胶体金、免疫层析法等试剂应描述试剂条/卡结构组成。说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

3.2 试剂盒中不包含但对该项检测必需的组分，应列出相关试剂的生产企业、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、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，明确温湿度要求。

5.【适用机型】（如适用）

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。酶标仪应明确波长要求。

6.【样本要求】

说明对样本采集、处理、保存等方面的要求，包括采样要求、采集器的要求、离心条件、运送条件、保存条件及效期、冻融要求、预处理方法等，相关内容应经过前期验证。

7.【检验方法】

7.1 实验环境：检测试剂及样本的复温要求等。

7.2 试剂配制方法，试剂开封后使用方法等。

7.3 样本稀释的方法。

7.4 试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器条件等。

7.5 质量控制：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。

7.6 可采用图示形式显示正确的检验操作方法、程序及注意事项等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

7.7 特别说明检验操作过程中的注意事项。

8.【阳性判断值】（如适用）

明确阳性判断值，简要描述阳性判断值确定的试验方法。

9.【检验结果的解释】

详细描述检测结果的判定标准或计算方法，如有灰区判定，应详细说明灰区样本的处理方法。建议可采用图示形式描述结果判读方法（例如胶体金、免疫层析法等试剂）。

10.【检验方法局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明。

11.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

11.1 对相应国家参考品检测的符合情况。

11.2 企业内部参考品符合率。简单介绍各企业参考品的

组成、来源以及浓度梯度设置等信息。

11.3 最低检测限：简要介绍评价方法、所用病毒株或样本情况以及评价结果。

11.4 对包容性的研究情况进行总结。

11.5 对精密度的研究情况进行总结。

11.6 分析特异性

11.6.1 交叉反应：详述交叉反应验证的病原体种类，及有/无交叉反应的浓度水平。

11.6.2 干扰物质：说明验证的干扰物质种类及有/无干扰反应的浓度水平。

11.7 钩状（HOOK）效应：对高浓度钩状效应的验证情况进行总结。

11.8 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。

12.【注意事项】

应至少包括以下内容：

12.1 有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒 1/2 型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，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。

12.2 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

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.儿童轮状病毒胃肠炎预防诊疗专家共识（2020年版）[J].中华预防医学杂志，2020（04）.

6.Knipe D M， Howley PM. Fields Virology， 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins，Philadelphia，PA，2013.

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 2

实时荧光 PCR 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实时荧光 PCR 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对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对实时荧光 PCR 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

聚合酶链反应（PCR）技术是一种对特定的靶核酸片段在体外进行快速扩增的方法，通常由变性—退火—延伸三个基本反应步骤构成，通过不同温度的循环实现靶核酸的扩增。

实时荧光PCR技术是在PCR技术基础上发展起来的核酸/基因检测技术，是一种在PCR反应体系中加入荧光标记探针或荧光染料，利用对荧光信号的实时检测来监测整个PCR进程，最后通过特异的荧光信号/标准曲线/内标对核酸或基因进行定性或定量分析的方法。

本指导原则适用于以上基于实时荧光PCR检测技术进行定性或定量检测的实时荧光PCR仪，适用于全自动设备的扩增部分。不适用于其他非实时荧光PCR扩增原理的核酸分析仪，也不适用于数字PCR仪。对于不适用的核酸分析仪，可参照本指导原则相关适用条款准备注册申报资料。

本指导原则适用于申请产品注册和相关许可事项变更的产品。

二、注册申报资料要求

（一） 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4的要求及附件8的格式提交《医疗器械安全有效基本要求清单》，明确各条款的适用性，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。

证明产品符合性的文件包括风险分析资料、研究资料、临床评价资料、检验报告及质量体系管理文件等。包含在申报资料中的证明文件，应当说明其具体位置。当包含多个文件时应具体到提交的单个文件，如软件研究资料中的测试报告（报告编号XXX）；当包含在同一文件中时应具体到标题号或条款号，如风险分析资料风险评估表条款X.X。未包含在申报资料中的证明文件，应当注明文件名称及其文件编号

备查。

（二） 综述资料

1.概述

1.1 申报产品管理类别：III类。

1.2 分类编码：22-05-03。

1.3 产品名称：建议将产品名称命名为实时荧光PCR分析仪。申请人可结合申报产品的特征，直接选用《医疗器械分类目录》品名举例中的适用名称；也可根据医疗器械命名原则，参考《医疗器械分类目录》中的品名举例确定命名，并详细描述确定依据。

2.产品描述

2.1 工作原理

实时荧光PCR分析仪工作原理一般为与适配试剂配合使用，根据设定的运行参数，在控制系统的作用下通过温控模块为核酸在体外进行RNA逆转录以及变性、退火、延伸循环扩增及熔解提供所需的温度环境，利用光电模块实时采集扩增过程中产生的荧光信号，应用软件对数据进行分析处理，用于对样本中特定靶基因或核酸序列进行扩增和分析。

申请人应当根据申报产品的设计要求、结合结构组成及检测步骤、采用文字加图示的方式对产品工作原理及其实现机制进行详细描述，重点描述温度变化控制原理、光学信号检测原理、数据分析处理方法等。对于申报产品与其他上市产品不同的特殊设计、设计开发过程中的重点研究内容也应着重介绍。

2.2 结构及组成

实时荧光 PCR 分析仪通常由控制模块、温控模块、光电模块、机械模块、电源模块和软件（控制与数据处理软件）等组成。不同生产企业的产品，在结构上存在一定差异，需根据具体产品特性准确描述结构组成。

2.2.1 控制模块：控制系统各个模块的工作，实现升降温控制、机械部件的运动、光电检测等功能；同时监测各模块的状态、获取检测数据。主要包括主板（含主控芯片）、温度控制板、机械控制板等。

2.2.2 温控模块：为核酸扩增及其处理分析提供适宜的温度及温度循环的环境。通常包括升降温装置、温度传感器、散热器及其他辅助元器件等。

温度控制的方式按照传导介质主要可分为空气驱动循环和变温金属块两种。空气驱动循环的温控装置主要由热辐射源和冷空气源组成，通过气流的变温实现温度循环。变温金属块加热装置主要是热块，由铝、铜等金属制成，通过金属样品槽的变温实现温度循环，主要包括半导体制冷器等。

根据温度控制的原理和实现机制不同，其样本载体有所差别，一般可为反应管/反应板、微流控芯片、热对流毛细管等。

2.2.3 光电模块：根据程序设定进行荧光信号的激发、传导及信号转化和采集。一般由激发光源、光路系统、光电转换器、信号放大器、检测器等组成。激发光源可以为卤钨灯光源、氩离子激发器、发光二极管（LED）等光源。根据可检测的荧光通道数量及荧光基团的荧光光谱特性，可安装不同波长的滤光片。检测器有超低温光电耦合（CCD）或互补

金属氧化物半导体（CMOS）成像系统、光电二极管（PDT）和光电倍增管（PMT）等。根据不同荧光染料的最佳波长设计出拥有多个激发/发射波长的多通道荧光检测系统。根据采用荧光通道的多少可分为单通道和多通道实时荧光 PCR 分析仪。

2.2.4 机械模块：通过控制系统实现对各部件的运动操作。如控制样本的进出、机械臂的运动、特定部件的上下位移等。可包括电机、导轨、驱动座、连杆等元器件。

2.2.5 软件：安装在申报产品上和/或配套使用的计算机上，可分为控制软件和数据处理软件。控制软件主要作用是支持计算机与硬件的通讯，解析并传递两者间的指令、状态监测及检测数据；数据处理软件提供用户交互的界面，主要通过人机交互，完成信息录入和系统设置、运行检测程序、下达控制指令、完成数据采集和数据分析等功能。

2.2.6 电源模块：提供设备内部各种模块运行所需的电源，由适配器、开关电源等组件组成。

申请人应当根据拟申报产品的具体特征，结合结构示意图，详细描述各组成模块的功能和结构；说明各模块和部件之间的物理连接和功能交互；如模块/关键部件由外部采购，应列出详细信息，包含名称、型号、制造商、质控要求等。关键部件一般为影响申报产品性能的主要部件，如温度传感器、光学探测器等。

3.注册单元和型号规格

3.1 注册单元划分：

参照《医疗器械注册单元划分指导原则》中有源医疗器

械注册单元划分的基本原则进行划分。

原则上同一注册单元实时荧光 PCR 分析仪的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围应基本一致，单一功能模块数量不同导致样本处理量存在差异的产品可以作为同一注册单元。符合下列任一情况的产品，应考虑划分为不同的注册单元：

3.1.1 采用不同温度控制方式的产品，如变温金属块加热、空气驱动循环加热应考虑划分为不同的注册单元。

3.1.2 采用不同的光信号检测装置的产品，如光电倍增管（PMT）、CCD 探测器应考虑划分为不同的注册单元。

3.1.3 不同荧光通道的产品，如单通道和多通道应考虑划分为不同的注册单元，不同数量的多通道产品可划分为同一注册单元。

3.2 型号规格

对于同一注册单元申报产品存在多种型号规格的，应当明确各型号规格之间的区别，应当采用表格加说明性文字的图片、图表，对各型号规格的结构组成、功能、性能指标、运行模式等内容进行描述。

4.包装

概述产品包装信息及与该产品一起销售的配件包装信息，含配件清单。

5.产品适用范围

5.1明确写明申报产品的预期用途，建议采用以下形式描述：“该产品基于实时荧光PCR检测原理，与配套的检测试剂共同使用，在临床上用于对来源于人体××样本中的靶核酸

（×××）进行定性、定量检测，包括××××项目”。其中，××应当写明可检测的样本类型，如可检测多种样本类型，可写为人体样本；×××应当写明靶核酸类型，如DNA/RNA；××××项目应当根据研究资料的提交情况写明申报产品可以检测的被分析物的大类名称，如病原体、人类基因等”。

5.2 明确写明预期使用环境，包括申报产品预期使用的地点，如医疗机构符合要求的临床基因扩增检测实验室，以及可能会影响其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、气压、温度、湿度、海拔高度、电源要求等，对每一条件均应给出具体的指标要求，如温度范围在 5～30℃。

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

6.研发背景和目的

结合与其它同类产品的区别，介绍产品研发的背景和目的。根据申报产品的实际研发过程，介绍研发参考的同类产品或前代产品的情况。如申报产品参考了同类已上市产品，需说明选择该产品作为研发参考的原因，参考产品的基本情况；如申报产品是对前代已上市产品的改进，需说明前代产品的情况。应重点介绍对参考产品（同类产品或前代产品）的改进部分或二者的差异，同时列表比较说明申报产品与参考产品在适用范围、工作原理、结构组成（包括激发/检测波长范围、检测荧光通道、检测样本通量等）、主要功能、性能指标、作用方式，可检测项目等方面的异同。可检测项目

应具体说明，如病原体核酸检测、基因突变检测、基因分型、耐药突变检测、基因拷贝数检测等。

7.其它需说明的内容

说明申报产品是否为开放系统，说明与申报产品配套使用的检测试剂及其上市信息等。说明是否需与核酸提取仪及其他设备组合使用。

（三）研究资料

1.产品性能研究

性能研究资料应为申请人自行完成的对产品功能性指标、安全性指标、质量控制指标设计研究的资料，不仅包含各性能指标的确定和验证，还应体现设计开发过程中对申报产品进行设计改进的研究内容。

1.1 性能指标研究资料

申报产品各组成模块/部件的性能研究资料：应根据综述资料中有关申报产品结构组成和各主要组成部件的情况，提供申请人设计开发过程中对各模块/部件设计输入输出的研究资料。如：温控模块中，加热器件电流/功率的要求及其能达到的升降温速度，温度传感器的灵敏度要求，加热边缘效应的研究和解决；光电模块中光源的选择及其强度要求，滤光片的选择及其过滤波长范围的要求，不同通道的实现方式，不同荧光通道干扰的研究和解决方法；荧光检测器件的检测速度、分辨率、灵敏度；机械模块中步进电机的步幅要求等。

整机性能研究资料：应针对产品设计要求，研究申报产品的各项性能指标的最优性能以验证各项性能指标能否达到设计预期。如：升降温速度、温度均匀性/准确性/稳定性、

荧光强度准确性/重复性、荧光线性、不同荧光通道的干扰、样品容量和反应体积、传动位置准确度等。

申请人提交的研究资料应包含研究的方案、数据和结论。研究资料中针对研究项目的指标，应能体现申报产品能稳定达到并满足研究项目的要求。

1.2 申报产品临床项目分析性能的研究资料

建议申请人根据配套检测试剂分析性能评估的基础研究结果，结合适用范围，综合考虑申报产品的分析方法、可检测的被分析物情况及检测项目类型，按照对申报产品评价最不利原则，选取代表性的临床项目，采用临床样本进行研究。代表性项目的选择应同时说明选择依据，研究资料应结合配套试剂，对主要性能进行系统性评估。

所选代表性项目应根据申报产品的适用范围确定，包含但不限于不同被分析物类型、不同分析方法及不同检测项目类型等方面。如：应考虑血清/血浆、FFPE、各种拭子样本等不同样本类型；DNA、RNA 靶核酸类型；定性分析、定量分析；多通道检测；扩增曲线、熔解曲线等不同分析方法；病原体的核酸检测、人类基因的单核苷酸检测及核酸片段检测（插入/缺失/融合）等项目。

1.3 安全性指标的验证资料

安全性指标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（IEC 61010-1）、GB 4793.6（IEC 61010-2-010）、GB 4793.9（IEC 61010-2-081）、YY 0648（IEC61010-2-101）及其他适用的国家标准和行业标准中的指标，电磁兼容指标应当包括 GB/T 18268.1（IEC 61326-1）

和 GB/T 18268.26（IEC 61326-2-6）及其他适用的国家标准和行业标准中的指标。申请人应对上述项目进行研究，按照法规要求提交检测报告。

1.4 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，申请人应对上述项目进行研究，或按照法规要求提交检测报告。

1.5 产品技术要求的研究和编制说明

应明确产品技术要求中各指标的确定依据、采用的标准或检验方法、采用的原因及理论基础。性能指标包括功能性指标、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标。性能指标的制定应参考相关国家标准/行业标准并结合具体产品的设计特性、预期用途和质量控制水平且不应低于产品适用的强制性国家标准/行业标准要求。对于适用标准中的不适用项，应说明不适用条款的理由并提供依据。检验方法的制定应与相应的性能指标相适应，应优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法，对于尚无公认的或已颁布的标准检验方法，需与产品性能研究资料的内容一致，并保证该方法具有可重现性和可操作性。

2.清洁/消毒工艺研究

明确采取的污染控制措施，包括仪器清洁与消毒工艺等，提供推荐清洁/消毒方法确定的依据，并评价其对仪器的影响。

3.有效期和包装研究

应当提供产品使用期限的分析评价报告，报告中应综合

分析申报产品使用期限的影响因素，明确使用期限评价时所采用的具体评估分析方法，得出产品的使用期限。并依据具体的评估方法，提交同类产品的类比分析报告、产品/关键部件的加速/实时老化试验报告或可靠性分析报告等相关验证资料。

包装研究提交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。

有关产品有效期研究资料的详细内容，建议按照《有源医疗器械使用期限注册申报资料指导原则》的要求进行编写。

4.软件研究

4.1 提供软件描述文档，根据 YY/T 0664 的要求及产品预期的临床检测项目可能对患者造成的风险，确定申报产品随机软件的安全性级别，并按照确定的安全性级别提交随机软件描述文档。考虑到实时荧光 PCR 仪在临床检验中具有广泛的用途，其软件功能决定了对扩增结果判读的准确与否，如因软件问题造成结果错误，可能会导致临床使用错误结果对患者进行后续治疗，进而对患者造成伤害。

申报产品的软件组件一般包含嵌入式软件和控制软件。当申报产品涉及多个软件时，申报软件应主要包含与临床检测用途相关的软件，而作为辅助功能的软件（如售后维护软件）可不包含在申报产品中。

嵌入式随机软件和控制软件命名规则不同时，应分别提交软件版本的命名规则，应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布版本。

在核心算法部分，应对 PCR 扩增曲线拟合、Ct 值计算、

定性判读依据、定量计算、熔解曲线分析等数学模型作详细描述。

4.2 提供网络安全描述文档，明确申报产品相关的数据类型、数据交换方式、数据导出格式、功能/用途、运行环境等，从保密性、完整性、可得性等方面对申报产品的网络安全性进行风险管理和测试验证，明确网络安全的维护方式等以保证产品安全有效。

有关软件研究资料的详细内容，建议按照《医疗器械软件注册申报资料指导原则》、《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求进行编写。

（四）生产制造信息

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。根据申报产品的实际情况，结合申报产品组成模块、关键部件，对生产工艺过程进行详细描述，根据流程图逐一描述其中的过程控制点。

2. 生产场地

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。

（五）临床评价资料

核酸扩增分析仪器已列入《免于进行临床试验医疗器械目录》（以下简称“《目录》”），实时荧光 PCR 分析仪属于核酸扩增分析仪器的范畴，一般情况下可免于进行临床试验。

申请人应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提交临床评价资料。具体要求如下：

1.申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料。

《目录》中的产品描述主要包括结构组成、检测原理、被分析物、预期用途等内容，申请人应着重从上述四方面进行对比，根据申报产品实际情况描述以上内容，建议以对比表的形式提交。

2.申报产品与《目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明，对比说明应当包括《申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表》（参见《医疗器械临床评价技术指导原则》附录I）和相应支持性资料。

申请人应选择与申报产品等同的已上市产品进行对比，从工作原理/检测机制、分析方法、结构组成、主要性能要求、适用范围、软件功能、符合的国家/行业标准等方面进行详细对比说明，工作原理/检测机制的对比除PCR检测原理外，还应说明温度控制方式及光学检测的实现机制；结构组成的对比应包括核心部件，如光源、光学探测器、加热部件、可检测的荧光通道、检测通量等；主要性能的对比应参照YY/T1173的要求，逐项进行比较说明；软件功能包括可检测的临床项目类型。必要的情况下应提交图示对比（如结构组成），提交的上述资料应能证明申报产品与已获准上市的产品具有等同性。

如对比项目存在差异，应提交支持资料，证明差异部分不影响产品安全性与有效性。有效性应针对差异部分提交相关性能的评价资料。

（六）产品风险分析资料

申请人应主要参考 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》和 YY/T 1406.1-2016《医疗器械软件 第 1 部分：YY/T 0316 应用于医疗器械软件的指南》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）进行识别、估计和评价相关的风险，控制这些风险并监视上述控制的有效性。此过程包括风险分析、风险评价、风险控制措施的实施和验证、剩余风险的可接受性评定，形成风险管理报告，充分保证产品的安全性和有效性。

1.产品的主要危险（源）

实时荧光 PCR 分析仪的主要危险（源）大致可包括五个方面，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）、软件危险（源）。

2.可参考的附录

与产品有关的安全性特征判定可参考 YY/T 0316 附录 C。

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。

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。

针对体外诊断设备的附加风险管理内容，可参考 YY/T 0316 的附录 H。

软件相关的潜在隐患可参考 YY/T1406.1 的附录 C。

（七）产品技术要求

按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，

产品技术要求包括产品技术要求编号、产品名称、产品型号/规格及其划分说明、性能指标、检验方法及附录。

1. 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；当申报产品有多个型号时，应明确各型号及各规格之间的所有区别（必要时可附相应图示进行说明）；同时应明确软件的名称、发布版本、版本命名规则、运行环境（包括硬件配置、软件环境和网络条件）。

2. 性能指标、检验方法的内容可参考 YY/T 1173 设置。如申报产品除实时荧光扩增分析功能外还具有熔解曲线分析功能，应对熔解曲线相关的性能指标（熔解温度、温度分辨率等）提出相应的要求。如申报产品的样本载体为芯片或毛细管等非常规载体，应对与载体相关的性能指标提出要求（芯片通道、毛细管内径等）；该部分应结合产品相关特性，其具体要求应与性能研究资料保持一致。

3. 性能指标、检验方法中明确写明软件组件全部临床功能的要求和检验方法。软件组件的功能可包含如样本信息设置、反应条件设置、荧光通道选择、数据处理分析、扩增结果显示、用户管理等功能。该部分内容应与软件描述文档保持一致。

4. 性能指标、检验方法中应包含网络安全相关要求，该部分内容应符合《医疗器械网络安全注册技术审查指导原则》的要求。

5. 电气安全性能应符合 GB 4793.1、GB 4793.6、GB 4793.9、YY 0648 的要求。

6. 电磁兼容性能应符合 GB/T 18268.1、GB/T 18268.26

的要求。

7. 如通过检验报告方式进行环境条件的验证，环境试验应符合 GB/T 14710 中适用条款的要求。

8. 附录为体外诊断及实验室设备基本安全特征，包括环境条件、设备的类别、电源、绝缘。

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。

（八）产品说明书和标签样稿

1.产品说明书

产品说明书应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》及其他适用规定的要求。

产品说明书的内容均应有明确的来源，与综述资料、研究资料等注册申报资料的内容保持一致。

2.最小销售单元的标签样稿

实时荧光 PCR 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，标签内容应当包括第十三条规定的内容。

三、参考文献

（一）《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）

（二）《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）

（三）《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）

（四）《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）

（五）《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2019年 第23号）

（六）《医疗器械临床评价技术审查指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2015第14号）

（七）樊绮诗、钱士匀，《临床检验仪器与技术》，人民卫生出版社，2015年3月

（八）李金明，《实时荧光PCR技术》，人民军医出版社，2009年6月

（九）《医疗机构临床基因扩增检验实验室管理办法》（2010修订版）

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附件 1

基于同类治疗药物的肿瘤伴随诊断试剂说明书更新与技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对基于同类治疗药物的肿瘤伴随诊断试剂说明书更新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。

本指导原则是针对基于同类治疗药物的肿瘤伴随诊断试剂说明书更新技术审查的一般要求。申请人应依据试剂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，并依据试剂的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要详细阐明理由，并对其科学合理性进行验证，提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、适用范围

随着肿瘤个体化研究让部分患者明显受益，多种相关肿瘤治疗药物和生物标志物被相继开发。我中心拟制定本指导

原则，以期更快适应肿瘤治疗药物与伴随诊断试剂行业发展变化。

基于传统的伴随诊断模式，我国已批准多项伴随诊断试剂分别适用于不同的肿瘤治疗药物。精准医疗依赖于对肿瘤分子病理机制的理解和伴随诊断试剂检测分子靶标的能力。随着肿瘤的治疗手段及检测技术不断发展，同类型的肿瘤治疗药物不断增加，针对同一靶标的检测试剂也在不断出现。随着精准医疗需求的不断增加，伴随诊断试剂声称其伴随特定的具体治疗药物的方式可能限制其潜在的更广泛应用。对于肿瘤治疗，我国部分伴随诊断试剂可能存在适用同一类治疗药物的情形，如 EGFR 相关检测试剂等。

本指导原则适用于有明确科学结论表明适用于同类治疗药物的肿瘤检测试剂，简化相关试剂说明书预期用途要求，合理评估试剂安全性及有效性。

本指导原则所述同类治疗药物是指至少两种适用于相同适用人群、相同生物标记物以及相同作用机理（例如相同的基因突变，扩增和融合等）的已获国家药品监督管理局批准上市的肿瘤治疗药物。并且针对这些生物标志物变异与肿瘤治疗药物的伴随性能，已至少有一种或两种在我国已上市的伴随诊断试剂用相同的样本类型对不同种治疗药物进行了临床验证。

肿瘤治疗及检测技术发展本质是基于科学探索的结论。鼓励相关检测试剂申请人与药物申请人共同合作，从生物标志物筛选受益人群等角度进行伴随诊断试剂的开发，在深入理解药理机制和肿瘤治疗药物与靶标相互作用机理的基础

上，科学充分地验证伴随诊断试剂与同类肿瘤治疗药物联合使用的分析性能和临床有效性，并充分考虑各方面的影响因素。

二、基本原则

（一）一般适用性原则

基于该类试剂既往预期用途特点，与肿瘤治疗药物联合使用的伴随诊断试剂必须明确所伴随的具体肿瘤治疗药物。但如果有证据能够证明伴随诊断试剂适合与一类肿瘤治疗药物联合使用，那么预期用途可以列出该类治疗药物类型及配套药物名称。

扩展适用药物范围将使临床医生能够根据患者的生物标志物情况更加灵活地选择最适合的肿瘤治疗药物，肿瘤患者将会得到更好的治疗机会。但这种预期用途扩展并不仅仅是简单地将生物标志物与肿瘤治疗药物对应。对同一生物标志物的不同检测方法会采用不同的阳性判断值或者独特的设计原理，这些都会影响被检出的适用人群，从而影响对治疗敏感的阳性人群的检出率。申请人需要评估所有潜在的差异来确保扩展说明书预期用途的临床适用性。

（二）明确的同类治疗药物是否存在

对这类试剂的研发和使用需要考虑的关键问题为是否存在伴随诊断试剂所适用的同类治疗药物。

随着肿瘤诊治技术研究的深入，对于肿瘤治疗药物的作用机理和肿瘤治疗药物与生物标志物之间的相互作用的认识也随之发展，这可能会影响同类肿瘤治疗药物相关生物标志物的定义。例如，在西妥昔单抗和帕尼单抗等药物中的 *RAS*

的“野生型”定义已随时间发生了显著变化。

同类治疗药物通常是基于既往已上市肿瘤治疗药物作用机理、受益人群、对应的突变基因类型以及检测试剂性能等回顾性综合判定。随着肿瘤分子/细胞机理研究深入，新上市的具有相同适应症的肿瘤治疗药物是否与既往肿瘤治疗药物可以被归为同类治疗药物，此点存在不确定性。基于此，试剂说明书中在判定同类治疗药物时，需同时写明本试剂所有已适用的同类肿瘤具体药物名称（见三、注册申报资料要求（六）产品说明书）。申请人/注册人如申请将新上市肿瘤治疗药物归为同类治疗药物中，需提供支持该申请适用的科学依据。

（三）伴随诊断靶点与治疗药物作用机理是否清晰

需考虑与伴随诊断试剂一起使用的同类治疗药物的作用机理，以及肿瘤治疗药物可能针对的蛋白结合受体与由伴随诊断试剂检测到的生物标志物之间的相互作用。肿瘤治疗药物的作用机理可能受靶向突变基因信号通路变化以及药物本身各种分子结构取代而改变在内的多种因素的影响。此外，了解人群中生物标志物的分布频率或生物标志物的变异与治疗反应之间的关系也很重要，并且会影响通过扩展预期用途途径增加肿瘤治疗药物的科学合理性。对肿瘤治疗药物作用机理的详细了解对于支持将说明书预期用途扩展至可伴随同类治疗药物具有重要参考价值，说明该伴随诊断试剂可安全有效地用于所声称的同类治疗药物伴随诊断。

（四）伴随诊断试剂性能及临床有效性证据是否存在

伴随诊断试剂的分析有效性是否已在对应适应症的各

种生物标志物中得到验证。确保伴随诊断试剂能够特异检出靶基因突变从而筛选出能够从同类肿瘤治疗药物治疗中获益的人群，以及使用经过验证的检测方法对确保假阴性和假阳性不会影响临床决策或者治疗方案的选择非常重要。此外，由于不同检测方法的原理不同，有些突变不是所有方法都可以检出。例如，基于二代测序原理和一代测序原理检测部分相同生物标志物可能存在不一致。

伴随诊断试剂是否已在相关疾病中证明了伴随检测的临床有效性。伴随诊断试剂如按照同类肿瘤治疗药物进行伴随药物的声称，申请人需提交临床资料证明拟申请为同类治疗药物对具有相同生物标志物的适用人群具有充分而一致的临床有效性。在评估临床有效性的过程中，评估扩展说明书适用性的重点考虑因素是伴随诊断试剂的阳性判断标准等。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.提供申报检测试剂适用的同一类肿瘤治疗药物的依据，包括但不限于声称适用的不同肿瘤药物上市证明、药物说明书、不同肿瘤药物适用的检测试剂、预期人群、目标基因及变异类型、适用的样本类型等。

2.提供同一类抗肿瘤药与申报试剂所检测靶标之间的相互作用机制研究资料，提供人群中生物标志物的分布频率或生物标志物的变异与治疗反应之间关系研究资料。支持或扩展的肿瘤治疗药物和生物标记物之间的相互作用，可提交临床研究、临床数据的回顾性分析或其他研究资料。

3.申请试剂已完成既往伴随诊断相关研究和/或正在进行的相关伴随诊断研究（如有）。有关试剂主要研究结果的总结和评价。

4.申请试剂与已批准的同类伴随诊断试剂异同性分析，包括但不限于预期用途人群、适用样本类型、被测生物标志物、反应原理、反应体系、相关试剂所采用的技术方法及临床应用情况、同类试剂在国内外批准上市的情况等。

（二）产品风险分析

与产品变化相关的产品风险分析资料。

（三）分析性能评估资料

分析性能研究一般包括灵敏度、特异性、准确性、精密度等研究，这些研究通常在试剂注册申报时已要求提交。当生物标志物对应的肿瘤治疗药物存在同一类肿瘤治疗药物时，已获批与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂申请添加同一类肿瘤治疗药物，无需额外提交分析性能研究资料。

对于拟申报与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂，应按照伴随诊断试剂相关注册申报要求证明申报试剂与肿瘤治疗药物之间的关联性。当申报试剂获准与具体肿瘤治疗药物伴随且该类生物标志物存在同一类肿瘤治疗药物时，其要求等同已获批与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂要求，即申请添加同一类肿瘤治疗药物时，无需额外提交分析性能研究资料。

（四）阳性判断标准确定资料

明确申报试剂阳性判断标准在不同治疗药物中是否存在不同，如存在不同，应提供在不同药物中存在不同阳性判

断标准依然能够支持适用同类肿瘤治疗药物的依据。检测基因变异的检测试剂可能会有不同的阳性判断标准。这些分析方法可能会有自己的评分算法或/和细胞检测方法，这可能会影响到临床有效性的评估。对于那些检测相同生物标志物和具有相同分析性能的伴随诊断试剂，不同的阳性判断标准会筛选出不同的阳性患者。例如：不同 PD-L1 检测试剂单克隆抗体选择存在差异，且同一 PD-L1 检测试剂对不同治疗药物可能存在不同的判定标准。

在设定申报试剂检测结果阳性判断值确定依据时，应包括阳性判断标准研究方案、设定评价标准、研究过程、研究原始数据及统计分析、结果与结论等。方案应考虑不同影响检测结果的因素，如人群流行病学信息、疾病类型等。应列举阳性判断值计算过程中采用的所有统计学方法。如存在不同样本类型，应明确临界值在不同样本类型中是否有差异并提供支持性研究资料。

（五）临床评价资料

对于拟申报与具体肿瘤治疗药物伴随的伴随诊断试剂，应当根据申报试剂所检测靶点的具体情形，选择适当的临床评价方式来证明其临床有效性，具体要求可参照相关伴随诊断试剂临床试验指导原则。

对于与肿瘤治疗药物共同进行临床试验的伴随诊断试剂，可提交与肿瘤治疗药物上市过程中的最终临床试验资料，证明其临床有效性。所提交的临床试验资料应与申报试剂中的药物相关信息一致。

（六）产品说明书

如申报试剂存在适用的同一类肿瘤治疗药物且满足本指导原则要求。该试剂预期用途项中，可以声称适用于同一类肿瘤治疗药物，并列明目前申报试剂所适用的所有的已上市肿瘤治疗药物名称（可以列表）。

以 EGFR 检测为例，目前国家药品监督管理局已批准多种酪氨酸激酶抑制剂，如：阿法替尼（Afatinib）、厄洛替尼（Erlotinib）、吉非替尼（Gefitinib）、奥希替尼（Osimertinib）、达克替尼（Dacomitinib）和埃克替尼（Icotinib）等均适用于患有 *EGFR* 19del 或 L858R 突变的 NSCLC 患者的治疗，因此它们都属于同类治疗药物。试剂说明书预期用途可描述为：本试剂盒用于定性检测 NSCLC 患者经中性福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）的组织样本中 EGFR 基因变异。其中 19del、L858R 突变可以用于经国家药品监督管理局批准的具有相应适应症的酪氨酸激酶抑制剂治疗（具体药物名称建议列表列出）。

需要特别注意，EGFR 突变基因中也存在部分靶向耐药基因突变，例如：基于现有临床文献研究，EGFR 基因 T790M 和 C797S 耐药性突变与 19del 和 L858R 敏感性突变存在不同分子作用机理，暂不能等同适用于 19del 和 L858R 突变适用的同类酪氨酸激酶抑制剂。

（七）伴随诊断试剂扩展预期用途的途径

依据体外检测试剂注册申报资料要求及说明，注册试剂说明书变更属于许可事项变更。建议注册人按照许可事项变更申报资料要求及说明第五项（六）和（十一）要求进行注册变更。

本指导原则制定适用于在法规变更要求框架下讨论伴随诊断试剂是否适用同一类肿瘤治疗药物的许可事项变更。如申报试剂存在其他事项变更，建议注册人按照体外检测试剂注册申报资料要求申请合并事项变更。

试剂说明书变更或编制应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求。

四、参考文献

1.国家药品监督管理局.《体外诊断试剂注册管理办法》（局令第 5 号）.

2.国家药品监督管理局.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（2014 年第 17 号公告）

3.国家药品监督管理局.原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）

4.FDA. Developing and Labeling In vitro Companion Diagnostic Devices for a Specific Group of Oncology Therapeutic Products，Document issued on April 14，2020.

5.FDA. In Vitro Companion Diagnostic Devices ，Document issued on August 6，2014.

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附件

医用磁共振成像系统同品种临床评价技术审查指导原则（2020修订版）

为进一步规范医用磁共振成像系统（简称MR系统）的同品种临床评价，撰写本指导原则。本指导原则是对2017年发布《医用磁共振成像系统临床评价技术审查指导原则》的修订。

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

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

一、范围

本指导原则适用于常见MR系统，亦适用于多模态系统如PET/MR系统的MR组件。术中MR系统、适用于特殊部位如乳腺/四肢专用MR系统以及适用于特定人群如儿科专用MR系统亦可参照本指导原则的适用要求进行临床评价。本指导原则不适用于磁场强度大于3.0T的MR系统、具有辅助决策功能的软件部分、定量成像以及磁共振波谱成像技术的临床评价工作。

注册申请人需全面评价MR系统的硬件、软件的功能。考虑MR系统功能的多样性，本指导原则仅就MR系统的医学影像质量，有针对性的提出和规范了临床评价要求。

若拟申报产品与境内已上市产品相比，某关键器件（含软件）具有全新的技术特性，或拟申报产品具有全新的临床适用范围，若不能通过非临床研究数据、人体影像样本数据等证据资料证明申报产品的安全性和有效性，注册申请人需要考虑通过临床试验来获得临床数据。

二、基本原则

注册申请人需遵循科学、客观的原则，根据申报产品实际情况确定临床评价路径，依据《医疗器械临床评价技术指导原则》[1]（下文简称“通则”），提供相应的临床评价资料。

注册申请人通过同品种的方式开展临床评价，需针对拟申报产品和同品种产品之间的差异性，提供有效的科学证据，以评价差异性是否对申报产品的安全性和有效性产生不利影响。一般而言，差异性对图像质量的影响需提供实验室数据（如模体试验）等非临床研究数据，必要时可提供人体影像样本等数据予以确认。模体试验要求详见本指导原则第四章节，人体影像确认要求详见本指导原则第五章节。

三、同品种临床评价

注册申请人可按照通则中“同品种医疗器械”的定义和判定，选择一种或多种对比产品，并根据产品特征选择合适的对比项目，基于详实的研究结果，分析拟申报产品和同品种产品是否存

依据中国器审中心网站公开文本整理

在差异。

原则上，申请人选取的同品种产品，其静磁场产生方式（永磁型、常导型、超导型）、系统支持的共振原子核与申报产品相同，其静磁场强度等关键部件指标，不应显著差异于拟申报产品。对比项目包括但不限于附录 1 所述。

针对拟申报产品与对比产品的差异，注册申请人需分析差异性是否对产品的安全性和有效性产生不利影响，将拟申报产品自身的数据作为支持性资料。注册申请人还需进一步评价差异是否影响图像质量，以及上述影响的程度和范围，必要时提供模体试验结果、人体影像样本数据进行确认。

若关键的硬件或软件（磁体、谱仪、射频系统、梯度系统、接收线圈、脉冲序列等）的差异影响图像质量，注册申请人需开展相应模体试验，根据模体图像分析拟申报产品和对比产品在成像性能方面的差异性。拟申报产品模体图像的性能指标不低于对比产品时，则拟申报产品可视为符合预期的临床应用要求；原则上，拟申报产品性能指标不应显著低于对比产品；拟申报产品模体图像的性能指标低于（全部或部分性能指标低于）对比产品，注册申请人需要提供人体影像样本予以确认，或提供等效研究的临床文献和资料。

MR 系统的同品种评价路径详见附录 2。

四、模体试验基本原则

模体试验的要求和方法可参考 YY/T 0482《医用成像磁共振设备主要图像质量参数的测定》[7]，并遵循以下原则：

（一）注册申请人根据对比差异，确定模体试验方案，并根据方案实施模体试验，其中模体试验方案需充分验证拟申报产品和对比产品的差异性。

（二）模体试验目的是获得拟申报产品与对比产品的图像质量/性能指标的比较，在临床典型扫描协议[1]（以下简称临床协议）下需至少评价可能存在影响的图像性能指标，例如：信噪比、均匀性、二维扫描的层厚、二维几何畸变、空间分辨力和鬼影。

（三）申报产品、对比产品的试验条件需一致。需在相同的临床协议的扫描条件下进行试验，扫描时间需一致，选取的临床协议需具有可比性和合理性。

（四）模体试验报告模板见附录 3。

五、人体影像样本的确认原则

（一）评价对象

需基于人体的图像进行评价，注册申请人需说明获取的人体图像的具体信息，保证提供的图像的真实性。

（二）评价人员

需由有经验的专业从事 MR 影像诊断的放射科医生阅片。境内医生应具有副主任医师或以上职称。境外医生应具有相应资质，例如美国放射协会（The American Board of Radiology）认证的放射科医生的资质。

（三）评价部位及其样本例数

人体样本图像的评价部位应由本导则第（四）部分分析得出。

[1] 临床典型扫描协议着眼于临床应用，应考虑临床常规应用时的扫描条件。

依据中国器审中心网站公开文本整理

每种临床协议下的图像样本应至少 1 例。若申报心脏冠脉、脑部、乳腺、外周血管等部位的需静脉注射磁共振对比剂的增强扫描应用，每部位的图像样本至少 1 例。

若某部位的图像样本可代表其它部位，注册申请人应结合临床意义进行详细说明，并针对该部位进行验证。

（四）评价标准

申请人需至少采用双人独立评价的方式，若同一患者的两份评价结果不一致时，以较低评价为准；也可采用高水平第三人仲裁。若选用仲裁判定方式，需明确规定仲裁判定标准。

各部位影像评估标准可参考《医用磁共振系统注册技术审查指导原则》相关章节内容。每份影像评分应不低于 3 分。

推荐使用李克特（Likert）1-5 分制量表评估图像质量。

若评价单独的影像，推荐使用表 1 格式进行评价，具体如下：

表 1 影像评分表

评分	评价内容
5 分	图像质量优秀，可用于诊断，非常满意。
4 分	图像质量良好，可用于诊断，满意。
3 分	图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般。
2 分	图像质量欠佳，影响诊断，欠满意。
1 分	图像质量差，无法诊断，不满意。

若评价与境内已上市产品相比使用的某种新技术，需评价使用某种新技术前后的影像质量差异，推荐使用表 2 格式进行评

价，需在相同的临床协议的扫描条件下进行试验，扫描时间需一致。具体如下：

表 2 影像评分表

评分	项目
5 分	使用某种技术后图像质量明显优于使用某种技术前图像质量，可用于诊断
4 分	使用某种技术后图像质量好于使用某种技术前图像，可用于诊断
3 分	使用某种技术后图像质量基本等同于使用某种技术前图像质量，可用于诊断
2 分	使用某种技术后图像质量低于使用某种技术前，图像质量欠佳，影响诊断，欠满意
1 分	使用某种技术后图像质量低于使用某种技术前，图像质量差，不能诊断，不满意

（五）获取临床影像的条件

需覆盖所有配置、临床协议，相关模板和要求详见附录 4。

六、其他

若申报产品包含的某一软件功能模块曾跟随其它 MR 系统或作为独立软件在中国境内已上市，则申请人需评价该软件功能模块是否对申报产品的兼容性产生了影响。若评估无不利影响，申请人可提供证明该软件功能模块的境内上市证明性资料，包括注册证、产品技术要求、说明书相关章节等，并说明两者的实质等同性。

依据中国器审中心网站公开文本整理

七、参考文献

[1]《医疗器械临床评价技术指导原则》（2015 年第 14 号通告）

[2]《医用磁共振成像系统注册技术审查指导原则》（2014 年第 2 号通告）

[3] YY/T 0482-2010《医用成像磁共振设备主要图像质量参数的测定》

[4]《医用磁共振成像系统临床评价技术审查指导原则》（2017 年第 6 号通告）

[5] Submission of Premarket Notifications for Magnetic Resonance Diagnostic Devices（2016.11）

八、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. 申报产品与同品种产品的对比表

2. MR 系统同品种评价路径

3. 模体试验报告模板

4. 人体影像确认报告模板

附录 1

申报产品与同品种产品的对比表[2]

序号		对比项目	同品种产品	申报产品	差异性	支持性资料概述
1.基本原理		工作原理				
2.结构组成	2.1	产品组成				
	2.2	核心部件[3]				
3.性能要求	3.1	性能参数				
	3.2	功能参数				
4		软件核心功能[4]				
5.适用范围	5.1	适用人群				
	5.2	适用部位				
	5.3	与人体接触方式				
	5.4	适应症				
	5.5	使用环境				
6		禁忌症				
7		防范措施和警告				

[2] 考虑本产品技术特征，该表给出了进行同品种比对时应重点考虑的项目。

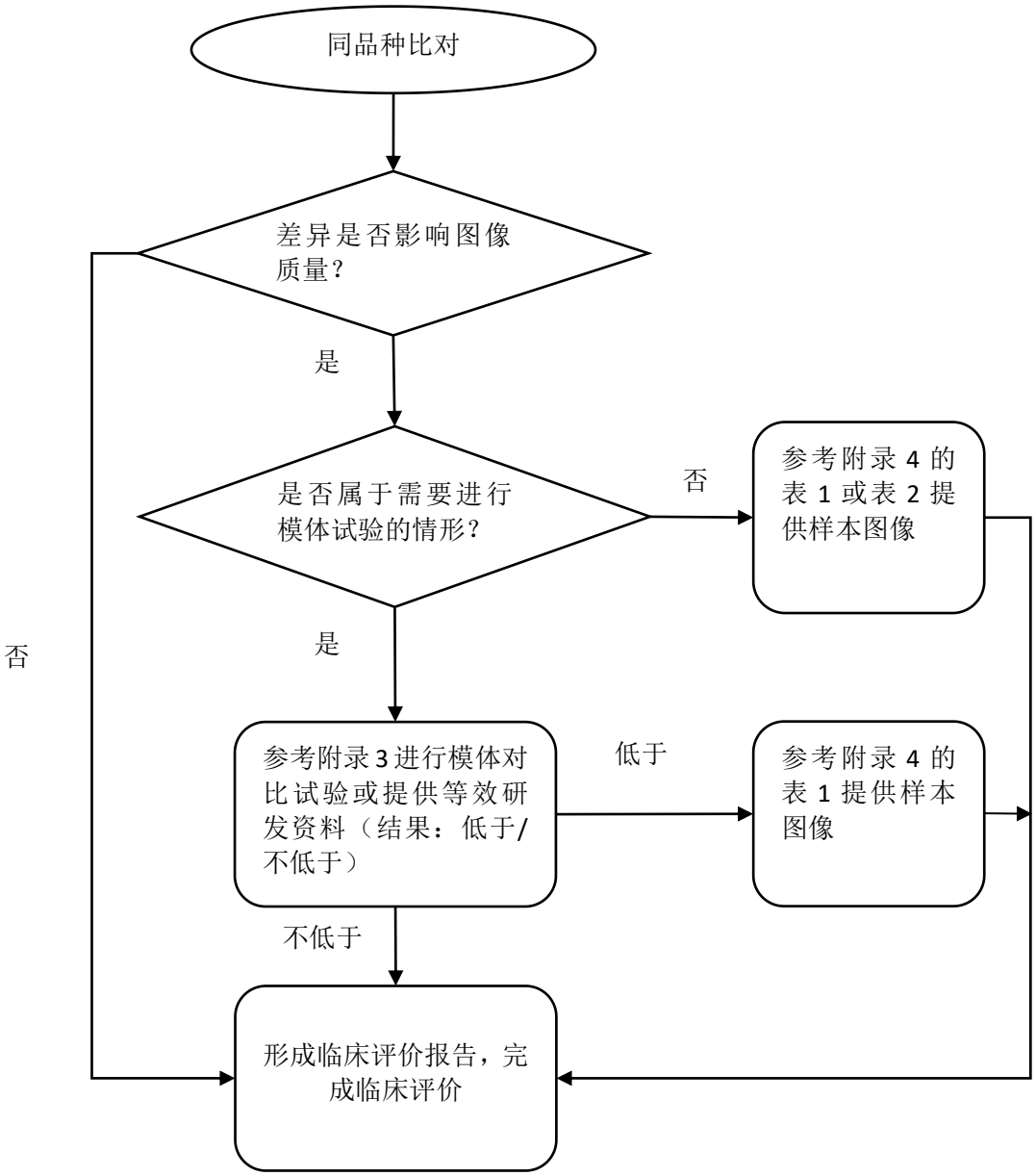
[3] 核心的硬件和软件包括：磁体、谱仪、射频系统、梯度系统、接收线圈、脉冲序列。其对比信息描述可参照《医用磁共振成像系统注册技术审查指导原则》附录 I 进行。例如磁体可关注安装类型、主磁体的材料和类型、场强、磁体空间均匀性、制冷方式、磁场时间的稳定性、磁体的患者空间几何尺寸等，谱仪可关注发射及接收通道数、射频发射及接收频率等，射频系统可关注相位精度、发射射频放大器最大输出功率、接收前置放大器噪声和带宽等，梯度系统可关注最大梯度强度和梯度切换率等，接收线圈可关注应用部位、通道数等，脉冲序列可关注序列的类型、对比度特性等。

[4] 软件核心功能包括前处理功能和后处理功能，可关注是否具有全新的前处理功能、全新的后处理功能。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 2

MR 系统同品种评价路径



附录 3

模体试验报告模板

一、 试验方法概述

应概述模体试验的设计目的。

二、 引用的相关标准

参照 YY/T 0482《医用成像磁共振设备主要图像质量参数的测定》。

三、 试验指标

根据评估得出的可能存在影响的图像性能指标，例如：信噪比、均匀性、二维扫描的层厚、二维几何畸变、空间分辨力和鬼影等。

四、 试验用仪器和模体

应提供测试仪器和模体的列表，说明型号、编号、校准日期，描述模体的技术参数。

五、 试验条件

（一）工作条件

包括电源条件、温湿度和大气压等环境条件。

（二）扫描条件

在此列明拟申报产品与对比产品在各临床协议的扫描条件。扫描条件清单举例如表 1：

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1 扫描条件清单

试验指标	申报产品	对比产品
信噪比	头线圈扫描 扫描参数 …	头线圈扫描 扫描参数 …
均匀性	头线圈扫描 扫描参数 …	头线圈扫描 扫描参数 …
二维扫描的层厚	头线圈扫描 扫描参数 …	头线圈扫描 扫描参数 …
二维几何畸变	体线圈扫描 扫描参数 …	体线圈扫描 扫描参数 …
…	…	…

注：模体试验所包括的所有图像性能试验，如在 YY/T 0482 中有要求，则需要符合该标准的要求。整个试验中不允许修改会对图像质量产生影响的图像处理软件。如果试验中需要调整，则需要重新开始试验所有的图像性能指标。

六、 试验数据

在此列出各项指标的试验数据。

以图像信噪比试验为例，试验数据记录如下表 2 所示。

表 2 图像信噪比试验数据记录

扫描条件	试验数据
第 1 组 体线圈	…
第 2 组 头线圈	…
第 3 组 肩关节线圈	…
第 4 组 膝关节线圈	…
…	…

在此对试验数据进行分析，并说明分析方法。以图像信噪比试验为例，分析过程和结果见表 3。

表 3 图像信噪比对比

扫描条件	项目	信噪比
第 1 组 体线圈	申报产品	
	对比产品	
	对比结果	不低于
第 2 组 头线圈	申报产品	
	对比产品	
	对比结果	不低于
第 3 组 肩关节线圈	…	…
第 4 组 膝关节线圈	…	…
…	…	…

依据中国器审中心网站公开文本整理

七、 试验结论

在此汇总申报产品与对比产品的各项试验指标在各个典型模式下的对比结果（不低于、低于），得出总体结论，试验指标及对比结果如表 4：

表 4 模体试验结果汇总

试验指标	扫描条件	对比结果
图像信噪比	第 1 组 体线圈	不低于
	第 2 组 头线圈	低于
	第 3 组 肩关节线圈	…
	第 4 组 膝关节线圈	…
图像均匀性	…	…
…	…	…

试验结论：申报产品第 1 组体线圈扫描条件下的成像性能不低于对比产品，第 2 组头线圈扫描的成像性能低于对比产品。

八、 试验人员

需明确试验人员以及审核人员，并在报告中签名。给出试验日期和审核日期。

附录 4

人体影像确认报告模板

一、 产品概述

包括产品名称、型号、规格、注册人信息、适用范围（含应用部位）、扫描模式。

二、 确认方案介绍

包括验证方法、评价指标/标准、适用部位、样本图像数量等内容的描述。

三、 评价表

评价部位按照申报部位可包括头颅、脊柱、体部和四肢关节等。

以上述部位为例，表 1（评价单独的影像）、表 2（评价使用某种技术后的影像质量差异）供参考。其中评价部位包括头颅、脊柱、体部和四肢关节；MR1_1 是指某机型的配置 1，在典型模式 1 下拍摄的上述部位的临床影像；采用李克特（Likert）1-5 分制量表评估临床影像质量。

此外，注册申请人也可根据产品需要进行人体图像确认的具体功能特点，制定合理的临床影像质量的评价标准。

四、 总结

注册申请人提供由评价医生签字的小结报告，并附临床影像及医生的资质证明文件。针对增强造影成像应用，注册申请人还需提供伦理意见以及知情同意书样稿。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1 临床影像质量评价表

评价部位	临床协议	MR1-1			MR1-2			MR1-_...			符合性
		医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	
头颅	受试者类型：成人 扫描线圈：头线圈										
脊柱	受试者类型：成人 扫描线圈：脊柱线圈										
体部	受试者类型：成人 扫描线圈：体线圈+脊柱线圈										
四肢关节	受试者类型：成人 扫描线圈：关节专用线圈/柔性线圈										

表 2 临床影像质量评价表

评价部位	临床协议	MR1-1			MR1-2			MR1-_...			符合性
		医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	
头颅	受试者类型：成人 扫描线圈：头线圈										
脊柱	受试者类型：成人 扫描线圈：脊柱线圈										
体部	受试者类型：成人 扫描线圈：体线圈+脊柱线圈										
四肢关节	受试者类型：成人 扫描线圈：关节专用线圈/柔性线圈										

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 3

遗传性耳聋相关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遗传性耳聋相关基因突变检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对遗传性耳聋相关基因突变检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，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

耳聋是一种常见的感觉障碍性疾病，耳聋病因复杂，目前研究认为约 60%重度耳聋的发病与遗传有关。遗传性耳聋主要涉

及四种遗传方式：常染色体隐性、常染色体显性、线粒体遗传、性染色体连锁遗传。按耳聋和言语功能发育的关系可分为语前聋和语后聋。言语功能发育之前发生的重度或极重度耳聋称为语前聋，在言语功能发育完成后开始的耳聋称为语后聋。一般来说，常染色体隐性遗传性耳聋表现为先天性聋或语前聋，常染色体显性遗传耳聋多表现为语后聋或渐进性听力下降。药物性耳聋、大前庭水管综合征等遗传性耳聋也可表现为后天迟发性。遗传性耳聋根据是否伴有多个系统病变分为综合征型耳聋与非综合征型耳聋，综合征型耳聋一般除了听力损伤外还伴有其他器官系统异常，表现为多种表型，与非综合征型耳聋相比其遗传背景更为复杂。目前遗传性耳聋中约有30%为综合征型耳聋，70%为非综合征型耳聋。其中，非综合征型常染色体隐性耳聋最常见，约占80%。

耳聋具有显著的遗传异质性，不同的种族中常见的致聋基因不同，进化过程造成了人种间遗传差异、人群迁徙和血源融合又导致了局部地区人群遗传背景的复杂化，中国耳聋人群中基因突变热点、突变谱、表型与基因型对应性与其他人种耳聋人群存在一定差异。在我国，约70%的遗传性耳聋变异来自于GJB2、SLC26A4、GJB3及线粒体DNA 12SrRNA 等4个常见致聋基因。目前常规建议进行的检测位点主要涉及4个基因的9个突变位点，具体为GJB2基因：c.35delG、c.235delC、c.176-191dell6和c.299-300delAT；SLC26A4基因：c.2168A>G和c.919-2A>G（IVS7-2A>G）；GJB3基因：c.538C>T；12SrRNA基因：

依据中国器审中心网站公开文本整理

m.1494C>T 和 m.1555A>G。各位点相关情况如下：

GJB 2 基因： GJB2 基因位于人类染色体 13q11-12，其基因短小，包含 2 个外显子，编码 226 个氨基酸，编码缝隙连接蛋白 26，耳蜗缝隙连接蛋白的作用是维持内耳钾离子平衡，同时在内耳的生理功能中发挥非常复杂的作用，包括参与第二信使的转运及耳蜗内电位的产生。目前已发现的 GJB2 基因致聋突变超过 200 个，是迄今为止在多个人种中最常见的致聋基因，国外研究认为常染色体隐性遗传性耳聋患者中，约有 50%由 GJB2 基因突变引起。但是该基因致聋比例在不同人种中存在差异。其主要突变方式为缺失，其中，c.235delC 是中国人群中发生频率最高的突变，其他位点还包括 c.299-300delAT、c.176-191del16、c.35delG 等。

SLC26A4 基因：又称 PDS 基因，位于人类染色体 7q31,含有 21 个外显子，编码离子转运相关蛋白，在机体离子成分平衡的维持中发挥重要作用。该基因突变是导致前庭水管扩大（EVA）的责任基因，EVA 是与儿童感音神经性聋相关的最常见的内耳畸形，大部分 EVA 患者变现为非综合征型耳聋（DFNB4），少部分同时合并甲状腺肿大，称 Pendred 综合征。对于该类患者往往变现为迟发性、渐进性，头部碰撞、感冒等会引起颅内压变化的活动都可能会引起听力下降。在我国，约 96%的前庭水管扩大患者由 SLC26A4 基因突变导致，中国耳聋人群中该基因突变检出率为 20.35%，目前发现的该基因致病突变众多，突变位点及突变频率存在地域和种族差异，在中国 c.919-2A>G、c.2168A>G

为携带频率最高的SLC26A4基因热点突变，其次还有c.1229C>T、c.1975G>C、c.1174A>T等。突变等位基因按外显子排名由高到低为：外显子7+8、外显子10、外显子19、外显子17、外显子15。发生在上述外显子上突变约占90.61%。

GJB3基因：位于染色体1p35-p33，编码缝隙连接蛋白31，是国内发现、克隆并鉴定的第一个耳聋相关基因，可以引起常染色体显性或者隐性遗传。主要突变形式有c.538C>T的无义突变和c.547G>A的错义突变，其可能与语后高频听力下降相关，目前国外对GJB3基因突变引起耳聋的报道较少。

线粒体DNA（mtDNA）突变：mtDNA是存在于细胞质中、独立于核染色体的基因组，由于受精卵所含有的mtDNA来自于卵子的细胞质，因此主要为母系遗传。在细胞复制过程中mtDNA突变随机分配，母亲-子代突变比例可能差异较大，mtDNA存在状态阈值，即只有突变型DNA达到一定负荷率或mtDNA功能缺陷到一定程度才会产生相应表型。由mtDNA突变而引起的耳聋包括综合征型耳聋和非综合征型耳聋，其中mtDNA 12SrRNA上的m.1555A>G、m.1494C>T突变是氨基糖苷类药物致聋的易感位点，突变携带者对氨基糖甙类药物异常敏感，低剂量使用该类药物就可能会出现耳鸣，甚至严重的听力下降。此外，其他mtDNA突变还可能引起综合征型耳聋，例如母系遗传糖尿病伴耳聋等。

除上述列举的代表性基因突变外，至今已有众多其他耳聋相关的致病基因被克隆或鉴定，但还有很多耳聋表型的致病基因不

依据中国器审中心网站公开文本整理

清楚。随着科学发展，可能发现其他意义明确的耳聋表型相关基因和突变位点并应用于临床。

目前，遗传性耳聋基因突变检测在遗传性耳聋的辅助诊断以及新生儿遗传性耳聋基因突变筛查等领域有重要意义。例如通过对具有耳聋症状和/或体征人群，以及其他需要进行耳聋基因突变检测的人群，如有耳聋家族史的人群等进行耳聋基因突变的检测可用于遗传性耳聋的辅助诊断；对新生儿进行遗传性耳聋基因突变筛查，可作为常规物理听力筛查的补充，特别是可发现常规物理听力筛查无法检出的药物性致聋基因携带者和迟发性耳聋基因携带者，从而进行早期干预和指导等。

遗传性耳聋的诊断是一项复杂的工作，诊断流程包含常规诊断的病史采集、体格检查、辅助检查、对先证者及家系成员进行家系分析和遗传性检测等。

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血或干血斑样本中人基因组DNA的遗传性耳聋基因突变，用于遗传性耳聋的辅助诊断，或新生儿遗传性耳聋相关基因突变的筛查，具体预期用途应与产品临床验证相对应。

耳聋基因突变检测方法众多，国内应用较多的有高通量测序、飞行时间质谱、限制性酶内切法、荧光PCR法、微阵列芯片技术、PCR+导流杂交法等，其具体的检测原理存在差异，目前以仅包含PCR扩增反应或后续结合探针杂交反应进行位点检测的试剂盒较为常见，因此，本指导原则的技术要求适用于主要

基于PCR扩增类（如荧光PCR法、微阵列芯片技术、PCR+导流杂交法）的检测试剂，对于其他检测技术（如PCR-质谱、高通量测序），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，需注意以下内容：

1.应明确检测位点的临床意义，尤其是对于新突变位点，应提交关于新增位点的临床意义的行业认可证据（如国内相关指南或专家共识）及支持性文献等，详述位点导致耳聋作用机制、遗传方式、突变后果、突变检出率以及中国人群数据等。

如新突变位点的临床意义未获行业认可，申请人应提供该基因新突变位点与耳聋表型相关的遗传学证据，包括但不限于：耳聋患者和正常人群的等位基因突变频率、耳聋患者家系共分离、生物信息学分析、权威数据库的信息等基于中国人群的充分的研究数据，以及基因突变和表型关系评估的资料，新突变位点应具有明确致病性。

2.详述检测原理、引物探针与检测位点对应关系以及结果判

依据中国器审中心网站公开文本整理

断等。

3.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以及杂交反应过程（如适用）中涉及的其他主要原材料（如标记用酶等)。申请人应提交各组分试剂中涉及的全部主要原材料的来源、筛选研究过程、制备过程、质量控制标准及检验资料等。如为申请人自制，应提交详细制备方法及过程，并应保证工艺相对稳定；如为外购，应注意明确原材料的供应商，并应提交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、靶基因座位选择，同时应提供引物、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，针对待测位点检测准确性、特异性等功能性指标进行评价，选择最佳设计，注意应提交详细的筛选过程研究数据及分析过程。

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：序列准确性、纯度（HPLC 等）、浓度、探针荧光标记基团的激发波长和发射波长（如适用），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，具有热稳定性。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、浓度等的验证资料，以及功能性试验资料，并确定质量标准。

1.5 杂交用其他主要原材料（如适用）

根据具体产品提交杂交反应涉及的其他主要原材料的选择及验证资料，例如标记用酶/生物素、杂交液试剂中关键原料等，明确其来源及相应的技术指标要求。

2.对照品/质控品

试剂盒应根据检测原理设置各种对照品（质控品）、质控探

依据中国器审中心网站公开文本整理

针（如适用）实现对产品整个反应体系的有效监控。对照品通常包含阳性对照、阴性和/或空白对照，其中阳性对照一般应至少包括代表性的突变位点和突变类型。对于PCR扩增后需要采用探针杂交进行位点检测的试剂，还应建立对杂交过程的质控体系。

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/异质突变和纯合/均质突变），其反应体系均可报出核酸序列结果，均可对检测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、细胞系提取的基因组DNA或质粒等。阴性/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来源、选择、制备、基因序列确认等的详细研究数据，并对其检测结果做出明确的范围要求。质控探针/点涉及的主要原材料参照前述1.2及1.5进行。

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来源、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：阳性参考品应包含所有位点的突变型（至少包含杂合型），参考品建议采用临床样本、细胞系或临床样本提取的基因组DNA制备，需提交详细的细胞系构建资料，样本应明确其来源及型别确认资料。

3.2 阴性参考品：建议包括野生型临床样本，可能产生交叉

反应的同源序列（如有）以及检测范围外其他检测位点。参考品样本要求参照阳性参考品，如涉及纳入检测范围外其他罕见型别也可采用质粒。

3.3 检测限参考品：浓度水平可选择最低检测限附近水平，应包含所有位点的突变型（至少包含杂合型），对于线粒体突变，还应包含最低检出异质性比例。参考品样本要求参照阳性参考品进行。

3.4 精密度参考品：建议至少包括低浓度水平的代表性的突变位点和突变类型（覆盖所有突变基因型）。参考品样本要求参照阳性参考品进行。

（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应提交工作液配制（引物、探针浓度、酶浓度、dNTPs 浓度、缓冲液离子浓度等）及其分装和冻干（如有）、荧光标记（如有）、杂交芯片/杂交膜的制备（如涉及）、杂交过程所需的杂交液、显色液及相关缓冲液（如涉及）等工艺过程中各参数详细的选择及确认依据。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。

反应体系研究资料应提交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、PCR 反应体系、杂交体系以及其他检测过程中涉及的反应条件/参数等的确定。如申报产品包含核酸分离/纯化试剂，应提交对核酸分离/纯化过程进行的研究资料。

依据中国器审中心网站公开文本整理

同时反应体系研究资料中应提供可检测的总核酸浓度范围的研究/确认资料。即建议申请人还应对可准确检出的人基因组DNA浓度上限进行研究验证。

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。

如试剂用于不同适用机型，需要在不同机型上分别进行性能评估。

1.适用的样本类型

如果试剂适用于多种样本类型，应采用合理方法对每种样本类型及添加剂（如抗凝剂）进行适用性的研究确认。对于不同的样本类型（如外周血和干血斑）应分别提交相应的分析性能评估资料。

2.核酸提取/纯化性能

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、浓度等做充分的研究验证，并评价该方法能否满足该类产品的要求。不

同样本类型应分别进行核酸提取/纯化性能的研究验证。

3.检测准确性

应采用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，应包含所有位点突变型，至少包含杂合型样本，尽量纳入纯合型样本，对于线粒体突变，应尽量纳入异质型。同时建议考察对复合突变样本/人工构建质粒的检出能力。

提供所有试验用样本来源、型别确认等试验资料。

4.最低检出限

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，如包含线粒体突变，还应考察特定核酸浓度下的最低可检出的突变比例（异质性比例）。

最低检测限确立：可采用常见突变类型的临床样本，对人基因组 DNA 样本梯度稀释，对每个浓度水平重复检测 3～5 次，可通过以 100%可检出的最低浓度作为估计检测限，然后在此浓度附近制备若干浓度梯度样本，每个浓度至少重复 20 次检测，将具有 95%检出率水平浓度作为最低检测限。

最低检出限的验证：应对试剂盒涵盖的所有的检测位点进行检出能力的验证，至少包含所有位点杂合型临床样本。

对线粒体突变还应考察研究特定核酸浓度下的最低突变比例（异质性比例），研究时可采用均质突变与野生型混合制备系列不同异质性比例样本，考察在各固定核酸浓度下不同异质性比例的检出情况，并确定出可满足最低核酸浓度下可检出的最低异

依据中国器审中心网站公开文本整理

质性比例，应至少包含20次重复检测，达到95%的检出率。

应提供所有试验用样本来源、型别及浓度（含异质性比例）确定的方法等试验资料。

5.分析特异性

分析特异性受干扰和交叉反应的影响。申请人应对样本中常见的干扰物质和可能引起交叉反应的物质进行研究。

5.1 交叉反应：应针对野生型、非人类基因组、核酸序列相近或具有同源性、以及其他易引起交叉反应的突变类型序列（如待测位点附近的其他突变位点、其他耳聋基因等）进行交叉反应研究。同时申请人还应验证检测范围内各基因及突变位点间的交叉干扰。申请人应提交交叉反应基因的选择依据（如耳聋基因背景、发病情况），说明交叉反应样本的来源/制备方法、核酸序列确认方法，提交详细的验证资料。

5.2 干扰试验：应针对可能的内源和外源性干扰物进行研究。内源干扰物主要涉及血脂、胆红素、血红蛋白和白蛋白、胆固醇等，外源干扰物主要包括血液样本采集可能用到的抗凝剂、常用药物干扰等。针对不同样本类型，建议分别进行相应的干扰研究。

干扰试验可采用配对比对的方式，比较干扰样本和不包含或含正常浓度水平干扰物样本检测结果间差异。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。对于线粒体突变，建议考察最低异质性比例下的干扰。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。

6.精密度

精密度评价应至少包含野生型及常见代表性突变位点和突变类型（覆盖所有突变基因）的临床样本。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）。此外，如产品包含多个反应管，建议每个反应管均应进行精密度研究。精密度评价需满足如下要求：

6.1 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。

6.2 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。

6.3 用于精密度评价的临床样本建议包含最低检出限水平和中/高浓度。最低检测限水平下，检出率应≥95%（n≥20）;中/高浓度水平下，检出率应≥100%（n≥20）。

6.4 申请人应对精密度指标评价标准做出合理要求，精密度指标可设置为 CV 等（如有）。

7.提供企业参考品验证资料：根据主要原材料研究资料中的企业参考品设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的实验数据。

（五）阳性判断值确定资料

建议申请人采用一定量的临床样本，结合产品特性采用受试

依据中国器审中心网站公开文本整理

者工作曲线或其他合理方法对申报产品用于结果判断的标准/临界值进行研究确认。阳性判断值研究应涵盖野生型和所有检测位点的突变型（至少纳入杂合型）。同时应提供内标（如适用）的研究资料。

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。

应提交详细的研究方案（包含临床样本的来源、型别确认等资料）、试验数据和统计分析过程。

（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。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。

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

（七）临床评价资料

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临床试验中应关注的重点问题。

1．针对“遗传性耳聋的辅助诊断（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样本类型

具有耳聋症状和/或体征人群，以及其他需要进行耳聋基因突变检测的人群，如有耳聋家族史的人群等。

临床试验所用样本一般为抗凝外周血样本。临床样本的采集、处理、保存和提取等应分别满足申报试剂说明书、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。

如申报产品的样本类型包括抗凝外周血以外的其他样本，如干血斑，请确认该样本类型的预期用途是否为遗传性耳聋的辅助诊断，入组人群是否与其预期用途一致；如不同，则应选择其适用人群进行相应预期用途的临床试验。

1.3 临床试验方法

1.3.1 已有同类产品上市的申报产品

对于已批准的遗传性耳聋相关基因突变位点，原则上应选择已上市同类产品作为对比试剂，对比试剂应涵盖考核试剂的检测位点，以此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研究数据，则临床试验可选择参考方法（如一代测序法）作为对比

依据中国器审中心网站公开文本整理

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，该部分资料可在其他临床证据中提交。

1.3.2.2 如新突变位点的临床意义未获行业认可，申请人首先应提供该基因新突变位点与耳聋表型相关的遗传学证据，包括但不限于：耳聋患者和正常人群的等位基因突变频率、耳聋患者家系共分离、生物信息学分析、权威数据库的信息等基于中国人群的充分的研究数据，对基因突变和表型的关系进行评估，具有明确致病性的基因突变位点方可纳入。

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分析基因型与临床表型的相关性，基因型与表型的相关性可通过随访或其他临床验证资料来证明。建议同时对所检出携带新突变位点的耳聋患者进行家系分析。

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。

临床检测性能评价的样本量估算可分为以下几种情况。

建议采用单组目标值法分别估算临床试验的最低样本量，通过阳性符合率和阴性符合率来分别计算所需阳性样本和阴性样本的例数，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%。

对于常见突变位点，其阳性总例数应具有统计学意义，建议纳入一定的纯合突变（如 GJB2 的 c.235delC、SLC26A4 的 c.919-2A>G 等）。

对于罕见突变位点，阳性样本也应有一定的例数。

对于同时申报外周血与干血斑两种样本类型的产品，其临床试验每种样本类型应单独统计，满足上述要求。

2.针对“新生儿遗传性耳聋基因突变的筛查”预期用途

针对上述预期用途，本指导原则基于目前的认知水平进行了阐述，不尽之处申请人应根据产品特性，充分考虑申报产品的临床性能研究需求，设计科学合理的临床试验并进行评价。

申请该预期用途的申报产品，其检测的基因及突变位点，均应为已得到行业内公认的、与遗传性耳聋具有明确致病性关系的基因位点。新生儿遗传性耳聋基因突变筛查用途的应用应符合国家及地方卫生管理部门的相关规定。

2.1 临床试验机构和人员

应选择至少 3 家临床试验机构。临床试验机构的选择应尽量考虑拟申报产品的特点和预期用途选择具有相关资质的机构（各地卫生健康部门指定的进行新生儿耳聋基因筛查的临床机构）。建议选择不同地区的临床试验机构开展临床试验，且临床试验机构应具有相关检测的优势。操作人员应经过相应的培训，并能熟练操作实验。机构和人员应遵循《医疗机构临床实验室管理办法》及其他相关规定。试验应处于有效的质量控制下，最大限度保证

依据中国器审中心网站公开文本整理

试验数据的准确性及可重复性。

2.2 临床试验适用人群和临床样本

如预期用途为新生儿遗传性耳聋基因突变的筛查，则适用人群为新生儿。

临床试验所用样本一般为干血斑样本。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

临床试验应根据临床评价标准选择合适的统计学模型同时结合适用人群基因突变频率进行样本量估算，并在临床试验方案中明确样本量确定的依据。

根据临床发病率、临床诊治情况及其他因素综合考虑，对于我国相对常见的遗传性耳聋突变位点，如 GJB2 的 c.235delC、c.299_300delAT、c.176-191del16，SLC26A4 的 c.919-2A>G、c.2168A>G、线粒体 DNA 12S *rRNA* 的 m.1555A>G 突变等，应通过前瞻性临床试验检出突变病例，总例数应满足统计学要求；其他人群突变率相对更低的突变位点也应尽可能在前瞻性临床试验中检出。

2.4 临床试验方法

建议临床试验采取前瞻性入组病例的形式，考核试剂对所有入组病例进行检测，病例基因变异状态采用临床参考标准（如：一代测序法）进行确认，评价考核试剂的临床性能。临床试验过程中，对于先天性耳聋患者等，应提供病例的临床诊断结果，临

床诊断结果应有充分的依据，如采用现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准，疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法，行业内的专家共识等。

申请人还应同时选择已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品或参考方法作为对比试剂，与考核试剂进行一定例数的比较研究试验，以评价考核试剂的临床准确性。此部分验证位点应涵盖申报产品的所有突变位点。此部分研究可使用部分已确诊（回顾性）的阳性病例进行研究。应在试验方案和报告中对病例选择的方式和原因进行明确的说明。

应针对筛查用途的验证和准确性验证，分别进行统计分析。

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 临床试验数据汇总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）、年龄、性别、临床诊断以及临床背景信息（新生儿筛查应提供新生儿听力筛查结果。用于辅助诊断时，具有耳聋症状和/或体征的人群应提供必要的听力学及影像学检查结果：如声导抗、ABR 和 DPOAE，必要时提供 CT 或 MRI 结果）。

4.1.3 以四格表分别总结考核试剂与对比试剂/方法的定性检

依据中国器审中心网站公开文本整理

测结果，选择合适的统计方法进行统计分析。除总体统计外，还要针对每一个突变位点进行统计分析，同时纯合突变以及杂合突变（或均质突变和异质突变）应分别进行统计分析，以验证考核试剂与对比试剂/方法检测结果的一致性。

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制定应基本一致，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。

4.4 其他

如申报产品可适用《用于罕见病防治医疗器械注册审查指导原则》，则具体要求可参照该指导原则。

（八）产品技术要求

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

如有行业标准，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。如有适用的国家参考品发布，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 本产品用于体外定性检测人 XX 样本基因组 DNA 中的遗

依据中国器审中心网站公开文本整理

传性耳聋基因 XX（列举具体的检测基因及位点）突变。

1.2 本产品用于遗传性耳聋的辅助诊断。检测结果仅代表对患者的遗传性耳聋相关基因位点的检测，仅供临床医生参考，不能作为诊断遗传性耳聋的唯一依据，临床医生应结合患者其他诊断信息对检测结果进行综合判断。

如用于新生儿遗传性耳聋基因突变的筛查，预期用途可表述为：本产品可用于新生儿遗传性耳聋基因突变的筛查。其检测结果仅代表对新生儿的遗传性耳聋相关基因位点的检测，关于新生儿遗传性耳聋的诊断，应依据相关的诊疗流程。

1.3 介绍耳聋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，说明各检测位点的临床意义。

2.【检验原理】

对试剂盒的技术原理进行详细介绍，建议结合适当图示进行说明。对试剂盒所用探针、引物及突变的判定等进行详细描述，对不同样本反应管组合（如涉及）、杂交芯片/杂交膜设计（如涉及）、对照品设置及荧光信号检测原理等进行说明。

3.【主要组成成分】

3.1 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。

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

3.3 如果试剂盒中不包含用于核酸提取纯化的试剂组分，则

应在此注明经过验证后配合使用的商品化核酸提取纯化试剂盒的生产企业、产品名称以及医疗器械备案号等详细信息。

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。明确开瓶稳定性、冻融次数限制等内容。

5.【样本要求】

样本的采集、处理、检测要求、运送和保存：明确样本采集、核酸提取纯化方法、DNA 纯度及浓度/浓度范围要求、样本及核酸提取液的保存要求，包括具体的保存条件及期限等。

6.【适用仪器】

明确经验证的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，应注意需明确提取核酸的浓度及纯度等质量要求。

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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

7.6 杂交及显色体系（如涉及）中各步骤所涉及的反应时间、温度仪器设置及其他步骤参数。

7.7 最终检测及结果判读过程。

8.【阳性判断值】

简要概述阳性判断值具体判断标准及研究验证情况。

9.【检验结果的解释】

结合对照品、样本管/杂交芯片/杂交膜（如涉及）检测结果以及检测类型，以列表/图片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。

10.【检验方法的局限性】

10.1 申报产品仅对下述突变位点和突变类型 XX 进行了验证。

10.2 有关假阴性结果的可能性分析

10.2.1 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。

10.2.2 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）。

10.3 该产品不能涵盖与遗传性耳聋相关的全部位点，未检出突变不能排除携带其他突变位点。

11.【产品性能指标】根据分析性能研究资料，编写概述以下性能指标：

11.1 对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

11.2 准确性：简述研究用样本、试验方法和评价结果。

11.3 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，包括线粒体突变最低检出异质性比例。

11.4 精密度：简单介绍精密度的确定方法，并明确精密度结果。

11.5 分析特异性

11.5.1 交叉反应验证：交叉反应验证情况。

11.5.2 干扰物质验证：样本中常见干扰物质对检测结果的影响。

11.6 企业内部参考品符合率。

11.7 临床试验：简要介绍临床试验样本、试验方法、所采用的统计学方法及统计分析结果。

12.【注意事项】应至少包括以下内容：

12.1 如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在感染性的警告。

12.2 临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》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。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

隐球菌荚膜多糖抗原检测试剂注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对隐球菌荚膜多糖抗原检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对隐球菌荚膜多糖抗原检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、范围

隐球菌病是一种由隐球菌感染引起的深部真菌病，可累及全身多个系统。隐球菌属内对人致病的最主要病原菌是新生隐球菌

（Cryptococcus neoformans）和格特隐球菌（Cryptococcus gattii）。根据新生隐球菌荚膜多糖成分和生化方面的差异，将新生隐球菌分成2个变种（新生隐球菌新生变种C.neoformans var.neoformans和新生隐球菌格鲁比变种C.neoformans var.grubii），按血清学分为A、B、C、D和AD型5个型。其中新生变种为血清D、AD型，欧洲、南美洲流行；格鲁比变种为血清A型，全球流行；格特隐球菌为血清B、C型，在热带\亚热带\温带流行；我国血清型主要为A型。此外，还发现了新生变种与格鲁比变种的杂合体（血清型AD）。隐球菌的基因型包括新生隐球菌的VNI、II、IV、B和格特隐球菌的VGI-VGIV。两种隐球菌的无性繁殖体均为无菌丝的单芽孢酵母菌,在体外为无荚膜或仅有小荚膜，进入人体内后很快形成厚荚膜，有荚膜的隐球菌菌体直径明显增加,致病力明显增强。隐球菌荚膜的主要成分荚膜多糖是确定血清型特异性的抗原基础，并与其毒力、致病性及免疫性密切相关。隐球菌是一种机会感染性真菌，既可侵犯免疫力低下及免疫缺陷人群，也可发生于免疫正常者，可以感染人体的任何组织和脏器，最常见的部位是中枢神经系统，其次是肺部和皮肤。

中枢神经系统隐球菌感染通常表现为脑膜炎或脑膜脑炎，极少数表现为单个或多个局灶性肿块损害（隐球菌肉芽肿），中枢神经系统感染可伴发肺部或其他播散性感染，但大多数不伴有其他感染的临床表现。隐球菌感染中枢神经系统外的器官和部位，肺和皮肤是常见的两个部位。肺是隐球菌感染的主要门户，肺隐球菌感染的临床表现多种多样，可从无症状的结节到严重的急性

依据中国器审中心网站公开文本整理

呼吸窘迫综合征（ARDS）。皮肤隐球菌感染根据感染来源，可以分为原发性和继发性感染两种。继发性隐球菌感染一般预示已经发生播散性隐球菌感染，主要来源于血行播散，提示感染严重。

隐球菌感染的病原学及实验室检测包括隐球菌的微生物学鉴定，隐球菌病的免疫学诊断（血清学实验），隐球菌的药物敏感试验和隐球菌病的组织病理学。其中隐球菌病的免疫学诊断（血清学实验）临床上常用的为隐球菌荚膜多糖抗原检测，其方法有乳胶凝集试验（Latex Agglutination test ，LA）、酶联免疫分析法（Enzyme Immunoassay ，EIA）及侧向免疫层析法（Lateral Flow Immunoassay ，LFA）等。隐球菌荚膜多糖抗原检测可辅助诊断隐球菌感染，隐球菌荚膜多糖抗原阳性提示隐球菌感染，脑脊液中隐球菌荚膜多糖抗原滴度的高低可提示疾病的严重程度。隐球菌荚膜多糖抗原检测因其简单、快速已经是目前国内临床辅助诊断隐球菌感染最常用的方法之一。

本指导原则适用于利用酶联免疫法、乳胶凝集试验和侧向免疫层析法等基于抗原抗体反应原理，对来源于血清和/或血浆和/或全血和/或脑脊液等人体样本中的隐球菌荚膜多糖抗原进行体外定性检测的试剂。结合临床和其他实验室指标，可用于隐球菌感染的辅助诊断。如涉及半定量检测试剂，或待测样本类型为血清、血浆、全血、脑脊液外其他样本类型（如尿液、肺泡灌洗液），应对半定量或其他样本类型的性能进行研究，并根据申请的预期用途设计临床试验进行验证。可适量参考本指导原则相关要求。

本指导原则仅包括对隐球菌荚膜多糖抗原检测试剂申报资

料中部分项目的要求，适用于进行产品注册和相关许可事项变更的产品。其他未尽事宜，应当符合《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第5号）（以下简称《办法》）、《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（原国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）等相关法规和文件的要求。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

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，需注意以下内容：

1.产品预期用途

详述检测试剂的预期用途，包括预期人群、适用的样本类型，检测结果的临床指导意义等。描述隐球菌的生物学特征、隐球菌感染疾病相关流行病学、潜伏期、易感人群、临床表现等。说明现有的临床或其他实验室诊断方法等。

2.同类产品上市情况

应着重从技术方法及预期用途（包括预期人群、样本类型、临床意义）等方面写明拟申报产品与现行临床诊断方法，以及目前市场上已获批准的同类产品之间的主要异同点。

（二）主要原材料研究资料

此产品的主要原材料包括抗体、质控品（如适用）以及企业参考品等。应提供主要原材料的选择与来源、制备过程、质量标准等研究资料。如主要原材料为企业自制，应明确原材料的制备

依据中国器审中心网站公开文本整理

原理，简述制备过程及质量标准，其生产工艺必须相对稳定；如主要原材料为外购，应提供的资料包括：原材料的筛选研究资料、供应商选择的研究资料、质量标准、供应商出具的主要原材料检验报告（质量证书）和入厂检验报告等。供应商为原材料的生产商，不得随意更换。

主要原材料的筛选研究资料，应包含试验方法、实验数据及分析。质量控制标准应包括相应试验方法及原材料应达到的客观评价标准。人源或其他生物源性原材料质量控制标准中还应包含生物安全指标。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。

1. 抗体

应明确抗体名称、生物学来源、免疫原、供应商名称、质量标准（一般包括外观、蛋白纯度、浓度、效价、分子量、功能性试验）等。

如为自制抗体，还需明确抗体所针对的抗原表位、免疫原的具体信息，包括天然抗原的来源、重组或人工合成抗原的序列信息及制备方法。同时提交抗体制备、筛选、鉴定等详细试验资料。

2. 其他主要原辅料

包括基于酶联免疫技术的固相载体，如酶标板、微粒等；基于凝集反应的乳胶颗粒等；基于侧向免疫层析技术的金颗粒、硝酸纤维素膜等。申请人应提交上述原材料的选择依据及验证资料，明确供应商名称及原材料质量标准。

3.试剂盒质控品（如有）

应包括原料来源、质控品制备、阴阳性确认和质量标准等相

关研究资料。质控品应至少包含阴性和阳性两个水平。阳性质控品可选择标准菌株或经鉴定、可溯源的临床分离株或荚膜多糖抗原。如荚膜多糖抗原为企业自制，请详述制备的方法。提交质量标准中各项指标，如浓度、纯度测定的方法及结果。

4.企业参考品（如适用）

应提交企业参考品的原料选择、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）。参考品可采用临床真实样本，亦可采用标准菌株或临床分离株添加入待测样本基质的形式制备。企业参考品的基质应与待测样本相同,需涵盖所有待测样本基质。企业参考品的设置建议如下：

4.1 阳性参考品

阳性参考品应考虑覆盖不同种及不同型别的隐球菌感染样本。建议包含隐球菌 A、B、C、D 和 AD 血清型，或新生隐球菌 VNI、II、IV、B 基因型和格特隐球菌 VGI-VGIV 基因型。参考品应设置不同浓度水平。

4.2 阴性参考品

阴性参考品应考虑检测特异性的评价，纳入正常临床样本、含类风湿因子等干扰因素的样本及其他病原体阳性样本，可选择多个病原体标准菌株或临床分离株，包含常见真菌（见表 1）。

4.3 检测限参考品

可设置不同滴度的临床阳性样本或荚膜多糖抗原或临床阳

依据中国器审中心网站公开文本整理

性样本的系列梯度浓度样本，样本基质与检测样本一致，其中应包含检测限水平。

4.4 精密度参考品

建议至少包含中阳性和弱阳性，至少两个浓度水平的参考品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.产品基本反应原理介绍。

2.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。

3.胶体金的制备及金颗粒大小确定的研究（如适用）。

4.包被/标记工艺研究，申请人应考虑，包被/标记液量、pH值、浓度、时间等指标对产品性能的影响，通过实验确定上述指标的最佳组合。

5.膜干燥工艺的确定，申请人应对不同干燥条件（时间、温度）下的试剂性能及稳定性进行研究。（如适用）

6.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。

7.反应体系中样品加样方式及加样量确定：通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的物质或处理方法进行研究，通过实验确定最终选择的用于样本稀释的物质或处理方法。

8.显色系统、酶作用底物等的介绍以及最适条件研究。（如适用）

（四）分析性能评估资料

申请人应提交在符合质量管理体系的生产环境下生产的试剂盒进行性能评估研究。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、使用仪器、试剂规格、批号、临床样本来源、研究用样本性质和浓度确定的方法等。

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.适用的样本类型

如果申报试剂适用于多种样本类型，应采用合理方法评价每个样本类型的适用性。对于可比样本，可采用同源比对的方法进行验证；对于不可比样本，应对每个样本类型分别进行性能评估，至少包括精密度、干扰试验、最低检出限和包容性。此处所述可比样本，一般指：性能指标相同、阳性判断值相同、预期人群一致、临床意义相同。反之，则应视为不可比样本。

2.准确度

申请人可选择下述两种方式或两种方式之一进行准确度研究。

依据中国器审中心网站公开文本整理

2.1 方法学比对

采用对系列样本检测的方式，比较检测结果与临床诊断结果或已上市试剂检测结果之间的差异。

样本应选择预期人群的样本，并注意包含不同水平的隐球菌荚膜多糖抗原及隐球菌的不同型别，且包含干扰及交叉样本。

2.2 企业内部参考品检测

通过检测企业内部阴、阳性参考品，评价申报试剂的检测准确性。

3.最低检测限（分析灵敏度）

3.1 最低检测限的建立

建议采用对来自不同型别隐球菌的，已知浓度的荚膜多糖抗原样本，进行系列稀释后重复检测的方法，确定申报试剂的检出限。稀释时应注意采用待测样本类型进行稀释。在上述重复检测过程中，记录不同稀释度/浓度检出（或阳性）的结果。采用适当的模型，计算申报试剂在设定概率下的检出限，一般在该检测浓度下应具有95%的可能性检出。

3.2 最低检测限的验证

申报试剂应在检测限浓度水平对来自不同型别隐球菌的隐球菌荚膜多糖抗原的检出进行验证。一般采用对检出限浓度水平样本进行至少20次的重复试验的方法对检出限进行验证。

4.包容性

应证明申报试剂具有检出不同型别隐球菌中荚膜多糖抗原的能力。不同型别包括：我国有报道的隐球菌感染种类，如新生

隐球菌和格特隐球菌的五个血清型别或基因型为新生隐球菌VNI、II、IV、B和格特隐球菌的VGI-VGIV；其他隐球菌属，如浅白隐球菌C. albidus、土生隐球菌C. humicola。应采用略高于检出限浓度的各型别样本进行重复检测研究。该样本可以为灭活的临床样本或标准菌株。

5.分析特异性

5.1 交叉反应

用于隐球菌荚膜多糖抗原交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面：抗原结构具有同源性（如隐球菌在真菌分类学上的近缘菌）、易引起相同或相似的临床症状、采样部位正常寄生或易并发的其他病原体，具体目录参见表1。

建议选择高浓度交叉反应物水平进行验证，细菌或者真菌的最低浓度为10^6 CFU/mL。对于交叉反应中病原体的最低浓度，申请人也可根据病原体的具体特性规定相应浓度及浓度单位。临床收集的样本应提供用于交叉反应验证的病原体的来源、种属和浓度信息，标准菌株还应同时提供制备方法。

表1 建议进行交叉反应评估的病原体类别

白念珠菌	热带念珠菌	近平滑念珠菌
克柔念珠菌	光滑念珠菌	毛霉
根霉	土曲霉	烟曲霉
黑曲霉	黄曲霉	孢子丝菌
阿萨希毛孢子菌	酿酒酵母	红酵母
结核分枝杆菌	肺炎支原体	肺炎链球菌

依据中国器审中心网站公开文本整理

5.2 干扰物质

5.2.1 内源性及外源性干扰

干扰物质包括内源性干扰物质和外源性药物。内源性干扰物质应至少包括：血红蛋白、胆红素、甘油三酯（血清/血浆/全血适用）、类风湿因子、自身抗体等；外源性药物应包含表 2 中内容。

建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（最差条件）对包含隐球菌荚膜多糖抗原弱阳性在内的至少两个浓度水平的临床样本进行干扰影响研究。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 用于进行干扰研究的外源性药物

阿莫西林	卡泊芬净	阿尼芬净
两性霉素 B	氟胞嘧啶	氟康唑
伊曲康唑	伏立康唑	泊沙康唑

5.2.2 抗凝剂的干扰

如果试剂盒适用样本类型包括血浆和/或全血样本，可采用一定数量血清、血浆、全血同源样本进行对比试验的方法，或采用回收试验的方法，验证各种抗凝剂的适用性。

6.精密度

申请人应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如变异系数的范围和显色强度等。研究资料应包括时间、地点、操作人员、检测次数、所用试剂批次、样本浓度、适用仪器（如适用）、

研究过程以及结果分析方法等。应考虑以下几个方面：

6.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证：除申报试剂本身外，还应对不同时间、地点、不同仪器（如适用）、操作人员、测试运行间的差异进行相关的验证。

6.2 设定合理的精密度评价周期。

6.3 应采用临床样本进行精密度研究。

6.4 研究样本应至少包括四个水平，具体要求如下：

6.4.1 阴性样本：不含待测靶物质的样本，全部为阴性。

6.4.2 高值阴性样本（如 C_5）：浓度略低于最低检测限，阴性率应≥95%（n≥20）。

6.4.3 临界阳性样本：阳性检出率应≥95%（n≥20）。

6.4.4 中等强度阳性样本：阳性检出率应为 100%，CV 结果应在合理的可接受范围内（如适用）。（n≥20）。

7.钩状（HOOK）效应

建议采用高浓度的隐球菌荚膜多糖抗原样本进行梯度稀释后分别检测，每个梯度重复 3 至 5 次，将显色深度或检测值随浓度升高反而变浅或降低时的浓度，作为不出现钩状效应时隐球菌荚膜多糖抗原最高浓度。

（五）阳性判断值确定资料

申请人应根据具体情况选择适当的方法，如受试者工作特征曲线（ROC）的分析方式，来确定合理的阳性判断值。若试验结果存在灰区，则应明确灰区建立的基础。试验所用样本来源应考虑到地域、年龄、职业、是否接受抗菌治疗等因素的影响。如果

依据中国器审中心网站公开文本整理

申报产品包含不可比的样本类型，如血清和脑脊液，请分别对两种样本类型进行阳性判断值的确定和验证。

申请人应提交具体的试验方案、评价标准、统计学分析、研究数据等研究资料。

（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、运输稳定性、开瓶/开封稳定性（如涉及）及冻融稳定性（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。运输稳定性的研究，注意包含详尽的运输条件描述、运输过程中的实时监控数据，并包含至少一批试剂，运输后至效期的验证资料。

样本稳定性一般包括样本各种实际运输及储存（常温、冷藏和冷冻）条件下的保存期限验证，以确认样本的保存条件及时限（短期、长期）。需要冷冻保存的样本同时应对冻融次数进行合理验证。

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

临床试验的开展应符合相关法规、文件的要求。临床试验资料应符合《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）要求。

1.样本类型

对于样本类型为脑脊液的产品，其预期用途一般用于隐球菌性脑膜炎的辅助诊断。

对于样本类型为血清的产品，其预期用途一般用于隐球菌病（包括肺、中枢神经系统或皮肤等隐球菌各部位感染）的辅助诊断。

当申报样本类型还包括血浆或全血时，应通过与临床参考标准进行比较研究或同源样本比对的方法确认临床性能。

2.受试人群

对于脑脊液样本类型，受试人群应为疑似隐球菌性脑膜炎患者，应包括免疫功能正常人群和免疫功能低下人群。

对于血清样本类型，受试人群应为疑似隐球菌病患者（包括肺、中枢神经系统或皮肤等各部位疑似隐球菌感染的患者），应包括免疫功能正常人群和免疫功能低下人群。

应考虑流行病学特征，纳入不同地区的患者/人群，以验证本产品的临床性能。

为考察产品的临床特异性，应适当纳入干扰和易产生交叉反应的样本。针对血清样本类型，建议纳入部分类风湿因子阳性患者样本、系统性红斑狼疮患者样本以及毛孢子菌属感染患者样本。针对脑脊液样本类型，建议纳入部分细菌性脑膜炎（革兰阳性、革兰阴性分别应有纳入）患者样本，结核性脑膜炎患者样本，病毒性脑膜炎样本以及自身免疫性脑炎患者样本。

依据中国器审中心网站公开文本整理

临床试验应包含一定数量的新鲜样本。冻存样本和新鲜样本的检测结果如有差异应分别统计。

3.对比方法

对于脑脊液样本类型，可选择已上市同类产品或临床参考标准进行盲法同步比较，验证试验用体外诊断试剂的临床性能。

对于血清样本类型，可选择已上市同类产品进行比较研究试验或采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准进行盲法同步比较，验证试验用体外诊断试剂的临床性能。

对于肺隐球菌感染的临床参考标准包括：组织病理检查，无菌部位标本病原学涂片和培养。对于隐球菌性脑膜炎的临床参考标准包括：脑脊液病原学涂片和培养，脑脊液隐球菌荚膜多糖抗原检测。

4.样本量

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。

4.1 采用已上市同类产品进行比对研究：隐球菌抗原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。

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

公式中，n 为样本量；$Z_{1-\alpha/2}$、$Z_{1-\beta}$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。

对于脑脊液样本，样本量估算过程中，建议评价指标的临床可接受标准(P_0)即隐球菌抗原试剂临床阴/阳性符合率大于95%。

4.2 对于血清样本类型，如采用临床参考标准进行比对研究，建议对样本量进行统计学估算，隐球菌性脑膜炎患者样本量应满足统计学要求，可采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。隐球菌性脑膜炎样本量估算过程中，建议评价指标的灵敏度特异度临床可接受标准（P_0）大于 95%。

建议纳入不少于 30 例肺隐球菌感染确诊病例，并适量纳入除中枢神经系统和肺以外其他部位隐球菌感染患者。

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。

5.试验方案

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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的对比试剂/方法应保持一致，以便进行合理的统计学分析。

试验方案中应确定病例纳入/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。应对检测样本的类型和数量提出要求。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。

临床试验中如有体外诊断试剂与对比方法检测结果不一致的情况，应对不一致结果进行综合分析，说明是否影响对产品临床性能的判定；对检测结果不一致样本可采用临床参考标准或其他恰当的方法进行确认，但该确认结果不应纳入原有统计分析。

6.统计学分析

应选择合适的统计方法对临床试验结果进行统计分析。对于此类定性检测试剂与已上市同类产品或参比方法的比较研究试验，常选择配对四格（2×2）表或列联表的形式总结试验用体外诊断试剂与对比试剂/参比方法的检测结果，计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率以及95%置信区间，kappa值等指标。

对于血清样本类型与临床参考标准对比的分析，统计分析常选择四格（2×2）表形式对结果进行总结，并据此计算申报产品临床灵敏度和特异度及其置信区间。对于肺隐球菌感染，隐球菌性脑膜炎和其他类型隐球菌感染患者需进行分层统计。

（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》（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。

隐球菌荚膜多糖抗原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隐球菌荚膜多糖抗原的阳性检出能力，阴性参考品则重点对分析特异性进行验证。

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

按照《办法》的规定，此类产品为第三类体外诊断试剂，申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，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。在附录中列明本指导原则“主要原材料研究资料”中提及的所有适用原材料的要求。

（九）产品说明书

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》（原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

依据中国器审中心网站公开文本整理

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，下面对隐球菌荚膜多糖抗原检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1.【预期用途】

1.1 对于样本类型为脑脊液的产品，试剂盒用于体外定性检测人脑脊液中隐球菌荚膜多糖抗原，用于隐球菌性脑膜炎的辅助诊断。

对于样本类型为血清或/和血浆或/和全血的产品，试剂盒用于体外定性检测人血清或/和血浆或/和全血样本中隐球菌荚膜多糖抗原，用于隐球菌病的辅助诊断。

1.2 结合临床和其他实验室指标，明确检测的临床意义。

1.3 临床背景描述：简单介绍病原体的生物学特征、流行病学、潜伏期、易感人群、感染后的临床表现及相关疾病等。简要介绍现有隐球菌感染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、比例或浓度等信息，质控品应明确具体基质成分和浓度水平。对于胶体金试剂应描述试剂条/卡结构组成及检测试剂包含的稀释液等组分。

2.2 介绍检测中使用的抗体信息及标记物信息，包括抗体的动物源性、抗体的性质（单克隆或多克隆）、标记物种类等。

2.3 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂的名称、注册证号/备案号（如有）、货号、生产商等其他相关信息。

3.【储存条件及有效期】

详细介绍试剂盒的效期稳定性、开瓶/开封稳定性、运输稳定性等信息。

对于基于侧向免疫层析技术的检测试剂，开封稳定性应同时注明，开封条件：包括湿度和温度。对于酶免疫技术的检测试剂，应至少注明试剂盒内质控品和校准品（如适用）的开瓶稳定性。

运输稳定性的描述，应基于研究资料，客观描述运输条件、运输过程中的温度范围、运输时限、开箱温度等内容。

4.【适用机型】（如适用）

对于采用酶联免疫吸附法的检测试剂应明确适用酶标仪的波长要求，其他方法学检测试剂应明确具体的适用机型型号。

5.【样本要求】重点明确以下内容

5.1 样本的采集：明确推荐的采集时间、采集顺序、采集量等，样本的取材及处理方式等，若有通用的技术规范或指南，则应遵循，并在此处引用。

5.2 样本类型：明确样本类型，对于血浆/全血样本，应注明对抗凝剂的要求。

5.3 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件（如冷藏、冷冻等）及不同保存条件下的保存时限和运输条件等。冷藏、冷冻样本检测前是否需要恢复室温，冷冻样本的冻融次数限制等。

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

6.1 实验环境：实验室的温度、湿度要求。

6.2 试剂配制方法，试剂开封后使用方法等。

6.3 高浓度样本稀释的方法。

6.4 试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长等。

6.5 质量控制：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。

6.6 对于胶体金法检测试剂可以彩图图示形式显示正确的检验操作方法、程序及注意事项等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

6.7 特别说明检验操作过程中的注意事项。

7.【检验结果的解释】

详细描述检测结果的判定标准或计算方法，如有灰区判定，应详细说明灰区样本的处理方法。

基于侧向免疫层析技术的检测试剂，应以彩图的形式显示结果的判读方法。

检验结果的解释应结合相应的临床诊疗指南进行描述。

8.【检验方法局限性】

列明假阴性和假阳性结果出现的可能情形。

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明。

9.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

9.1 对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

9.2 准确性：简述研究用样本性质、例数和评价结果。

9.3 最低检测限和包容性：简要介绍评价方法、所用隐球菌菌株或样本情况以及评价结果。

9.4 分析特异性

9.4.1 交叉反应：简述交叉反应验证的病原体种类，及有/无交叉反应的浓度水平。

9.4.2 干扰物质：简述评价的干扰物质种类及有/无干扰反应的浓度水平。

9.5 精密度：简述试验方法及各项精密度研究结果。

9.6 钩状（HOOK）效应：对高浓度荚膜多糖抗原钩状效应的验证情况进行总结。

10.【注意事项】

应至少包括以下内容：

10.1 有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒 1/2 型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，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。

10.2 试验室应具有II级生物安全防护能力。

依据中国器审中心网站公开文本整理

10.3 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

三、参考文献

1.《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）.2014 年 7 月

2.《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）.2014 年 9 月

3.《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）.2014 年 9 月

4.《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）.2014 年 9 月

5.《中国真菌学杂志》编辑委员会.隐球菌感染诊治专家共识[J].中国真菌学杂志，2010，5（2）：65-68+86

6.李平，温海.隐球菌病的诊治进展.中国真菌学杂志[J]，2011，6（3）：186-189

7.周颖杰，李光辉.隐球菌病治疗实用指南[J].中国感染与化疗杂志，2007，7（1）：11-13

8. Saag MS，Graybill RJ，Larsen RA，et al. Practice Guideline for the Management of Cryptococcal Disease. Clinical Infections Diseases 2000;30:710-718

9.Perfect JR，Dismkes WE，Goldman GL，et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease:2010 Update by the Infectious Diseases Society of

America.Clinical Infectious Diseases 2010;50:291-322

10.中华医学会感染病学分会.隐球菌性脑膜炎诊治专家共识[J].中华传染病杂志 2018；36（4）：193-199

11.浙江省医学会热带病和寄生虫病分会艾滋病学组.艾滋病患者隐球菌感染筛查浙江省专家共识[J].中华临床感染病杂志 2019；12（2）:81-86+106

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

肺炎支原体 IgM/IgG 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肺炎支原体 IgM/IgG 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对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对肺炎支原体 IgM/IgG 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。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

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

一、适用范围

肺炎支原体（*Mycoplasma pneumoniae*，MP）属于柔膜体纲，支原体属，是引起儿童和成人呼吸道感染及社区获得性肺炎

（community-acquired pneumonia，CAP）的常见病原体之一。MP感染广泛存在于世界各地，平时散在性发病，每隔数年会出现地区周期性流行，每次流行持续数月到数年不等。对于群聚性发病或初始经验性治疗无效的CAP患者，住院或重症CAP患者，建议进行致病原检查，明确CAP致病原可有助于进行针对性抗感染治疗。

肺炎支原体的检测对于支原体肺炎的诊断至关重要，实验室检测方法包括病原体培养、抗原检测、抗体检测和核酸检测。肺炎支原体培养难度较大，需采用专门的培养基和培养技术，耗时长，但特异性高。血清特异性抗体检测是目前辅助诊断肺炎支原体肺炎的重要手段，免疫层析法、酶联免疫法和化学发光法抗体检测试剂在临床中广泛应用。颗粒凝集（particle agglutination，PA）试验和补体结合（complement fixation，CF）试验是检测肺炎支原体抗体的传统方法，但是无法区分IgM和IgG。

本指导原则适用于采用免疫层析法、酶联免疫法或化学发光法，体外定性检测人血清、血浆或全血中的肺炎支原体 IgM 和/或 IgG 抗体的试剂。结合临床和其他实验室指标，可用于肺炎支原体感染的辅助诊断。对基于其他方法学的试剂，及肺炎支原体其他抗体或总抗体检测试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述内容不够全面，申请人可以参照本指导原则，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验证。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

依据中国器审中心网站公开文本整理

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、主要研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容。产品描述中应说明产品所采用的技术原理，选择捕获法或间接法的考虑。同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学、检测原理、特异性抗原等主要组成成分、样本类型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。

（二）主要原材料的研究资料

此类产品的主要原材料一般包括抗原、抗体、对照品/质控品/校准品和企业参考品等。如主要原材料为企业自制，应提供其详细的制备、鉴定和质量控制过程，其制备工艺必须相对稳定；如主要原材料源于外购，应提供资料包括：选择该原材料的依据及对比筛选试验资料、选定的供应商名称，供应商提供的原材料检验报告（质量证书），以及该原材料到货后的入厂检验报告，供应商为原材料的生产商，不得随意更换。申请人应对各主要原材料均明确质量控制标准。

1.肺炎支原体抗原

肺炎支原体抗原决定了检测的敏感度和特异性，对抗体检测试剂至关重要。应注重抗原的选择，详细描述抗原的名称，天然/重组表达信息及选择该抗原的依据。提交抗原来源、制备、纯化、鉴定及质量标准（外观、蛋白浓度、纯度、分子量、功能性试验等）等详细试验资料。

2.抗人 IgM/IgG 单克隆抗体

详述抗体的选择过程，提交抗体生物学来源、免疫原及质量

标准（外观、蛋白浓度、纯度、分子量、效价、功能性试验等）等详细试验资料。

3.质控线/对照品/质控品/校准品

免疫层析方法学的产品应设置质控线，详述质控线相关原材料（例如羊抗鼠 IgG 多克隆抗体）的选择依据和质量标准。

对照品/质控品应至少包含阴性和阳性两个水平。阳性对照品/质控品/校准品可选择经合理稀释的临床阳性样本或人源化抗体，阴性对照品/质控品/校准品可选择临床阴性样本或阴性基质等。提交相关原料的来源、选择和阴、阳性确认等相关研究资料。企业应对对照品/质控品的检测结果做出明确的范围要求（试验有效性的判断）。

4.其他主要原辅料

除上述主要原材料外，产品中包含的其他主要原辅料，如胶体金、辣根过氧化物酶、吖啶酯、硝酸纤维素膜、微孔板、磁微粒、样本稀释液等，均应进行验证，并提交相关资料。明确主要原辅料的供应商和质量控制标准。免疫层析方法学的产品如适用于全血，应介绍血细胞去除方式及相关原材料，并验证去除效果。

5.企业参考品

企业参考品是保证产品性能稳定的重要构成之一。应提交企业参考品的原料来源、选择、制备、阴阳性及浓度/滴度确认方法或试剂等相关验证资料。企业参考品的基质应与待测样本相同。企业参考品的设置应至少包括：阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品和重复性参考品。其中阳性参考品重在评估产品的

依据中国器审中心网站公开文本整理

包容性，应选择不同来源的临床样本，并设置不同滴度水平。阴性参考品应可评价产品的特异性，建议包括含有类风湿因子、其他病原体抗体等可能的干扰和交叉样本，对于检测肺炎支原体IgM抗体的试剂，阴性参考品中建议包括肺炎支原体IgG抗体阳性样本。检测限参考品可设置临床阳性样本的系列稀释样本，其中应包含最低检测限水平。重复性参考品可设置至少两个水平的临床阳性样本,包括最低检测限附近浓度。对于同时检测肺炎支原体IgM和IgG抗体的试剂，企业参考品需对IgM抗体和IgG抗体分别设置。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.产品基本反应原理介绍。

2.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。

3.包被/标记工艺研究，申请人应考虑如包被/标记液量、浓度、时间、条件等指标对产品性能的影响，通过实验确定上述指标的最佳组合。

4.显色系统、酶作用底物等的介绍以及最适条件研究。

5.反应条件确定：申请人应考虑反应时间、判读时间、反应温度、洗涤液体积和洗涤次数（如涉及）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。

6.反应体系中样品加样方式及加样量确定：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，申请人还应对样本稀释液及其用

量、其他必要的处理方法等进行研究。对于IgM抗体检测试剂，如采用间接法，建议考虑高浓度特异性IgG对结果的影响，合理设置IgG去除相关样本处理步骤(例如采用含有IgG吸附剂的样本稀释液等)，或者详述产品设计中关于避免IgG影响IgM检测结果的合理措施，尽量减少特异性IgG对IgM检测造成的假阴性和假阳性。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交在符合质量管理体系的生产环境下生产的试剂进行的所有性能评估资料，包括具体研究方法、实验方案、实验数据、统计分析等详细资料。有关分析性能评估的背景信息也应在申报资料中进行描述，包括实验地点，采用的试剂名称、规格和批号，仪器名称和型号，样本类型和来源等。分析性能评估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，建议着重对以下分析性能进行研究。肺炎支原体IgM和IgG抗体的性能应分别研究。

1.企业参考品检验

根据主要原材料研究资料中的企业参考品设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的实验数据。

2.最低检测限

建议采用已明确肺炎支原体抗体滴度的临床阳性样本，采用阴性样本进行系列稀释，进行最低检测限的建立和验证。应采用合理方法确认抗体类型和滴度，提供详细的确认方法及结果。

2.1选取至少3份临床样本，系列稀释获得多个浓度梯度，

依据中国器审中心网站公开文本整理

每个浓度重复检测不少于3次，以100%可检出的最低浓度水平作为预设检测限。在此浓度附近制备若干浓度梯度样品，每个浓度至少重复检测20次，将具有95%阳性检出率的最低浓度作为最低检测限。

2.2 选择与2.1不同的3份临床样本，采用阴性基质稀释到最低检测限浓度水平进行验证，应达到95%阳性检出率。

3.包容性

应选择中国境内来源于不同时间、不同地域的多份临床确诊且经合理方法确定肺炎支原体抗体阳性的患者样本进行检测，建议覆盖I型和II型两个基因型，检测结果应与预期结果相符。验证用样本的抗体水平应接近检测限浓度，可采用临床阴性样本进行稀释。

4.精密度

申请人应对精密度指标的评价标准做出合理要求，如变异系数的范围或显色强度等。应对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，包括不同时间、地点、操作者、检测轮次、试剂批次、适用仪器（如适用）等。

设定合理的精密度评价周期，例如：为期至少20天的检测。至少采用3个水平的临床样本进行精密度评价，具体要求如下：

4.1 阴性样本：待测物浓度低于最低检测限或为零浓度，阴性检出率应为100%（n≥20）。

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

4.3 中/强阳性样本：待测物浓度呈中度到强阳性，阳性检出率为 100%，变异系数（CV）应在合理的可接受范围内（如适用）（n≥20）。

5.分析特异性

5.1 交叉反应

应对肺炎支原体的近缘微生物抗体，易引起相同或相似的临床症状，及易合并感染的微生物抗体（表 1）进行交叉反应验证。同时进行高浓度肺炎支原体特异性 IgG 抗体和 IgM 抗体之间的交叉反应验证。

如果试剂原料采用基因重组抗原，则还需考虑对重组基因导入微生物特异性抗体的交叉反应评价。例如采用大肠埃希菌作为宿主菌进行重组抗原的表达，建议考虑大肠埃希菌抗体阳性样本可能产生的交叉反应。

交叉反应用临床样本中相关病原体抗体滴度水平应较高，并且抗体类型（IgM、IgG）应与申报试剂检测抗体类型一致。提供所有用于交叉反应验证的样本来源、阴阳性和滴度确认等信息。

表 1 用于交叉反应研究的病原体抗体阳性血液样本

解脲脲原体
生殖支原体
人型支原体
肺炎衣原体
肺炎链球菌

依据中国器审中心网站公开文本整理

流感嗜血杆菌
肺炎克雷伯菌
金黄色葡萄球菌
结核分枝杆菌
嗜肺军团菌
铜绿假单胞菌
百日咳鲍特菌
鲍曼不动杆菌
A 群链球菌
流感病毒*
副流感病毒*
鼻病毒*
腺病毒*
人偏肺病毒*
呼吸道合胞病毒*
Q 热立克次体*

注：*项为选择性验证

5.2 干扰试验

应根据所采集样本类型，选择适用的干扰物质进行研究。建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（“最差条件”）下，采用待测抗体为弱阳性和阴性水平的多例样本进行试验，应至少包括下列可能的干扰物质。

5.2.1 内源性干扰物质：血红蛋白、胆红素、血脂、类风湿

因子、其他自身免疫性抗体，异嗜性抗体（如 HAMA）、总 IgG、总 IgM、红细胞压积（全血样本适用），高浓度肺炎支原体特异性 IgG 抗体与特异性 IgM 抗体的干扰。

5.2.2 常见治疗性药物：左氧氟沙星、莫西沙星、吉米沙星等喹诺酮类抗菌药物，阿奇霉素、克拉霉素、红霉素等大环内酯类抗菌药物，多西环素、米诺环素等四环素类抗菌药物。

5.2.3 症状相关其他经验性药物。

5.2.4 抗凝剂：如果试剂盒适用样本类型包括血浆、全血样本，可采用一定数量同源样本通过比对试验的方法，验证各种抗凝剂的适用性。

6. IgM 抗体破坏试验

对于肺炎支原体 IgM 抗体检测试剂，建议对至少 5 份含有肺炎支原体特异性 IgM 抗体的样本进行 IgM 破坏实验研究，方法为采用特定的化学制剂（如 2—巯基乙醇或二硫苏糖醇）处理样本后，重新进行检测，IgM 检测结果应为阴性。

7.钩状（HOOK）效应研究

须采用多份高滴度样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度分别检测，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。

8.其他需注意问题

对于使用仪器进行结果判读的产品，应提供产品说明书【适用机型】项中所有型号仪器的性能评估资料。

9.适用的样本类型

依据中国器审中心网站公开文本整理

如产品适用于血清和血浆，可采用同源比对验证样本的可比性。如产品适用于静脉全血，建议进行最低检测限和精密度研究，同时进行同源比对试验。

（五）阳性判断值确定资料

提交对申报试剂阴性/阳性结果判断的阳性判断值（cut-off）确定资料，包括具体的试验方案、人群及样本选择、评价标准、统计学分析和研究数据等。建立阳性判断值的样本选择应考虑不同的地理区域、不同的感染阶段和生理状态等因素的影响，纳入阴性、阳性及临界值附近的样本。肺炎支原体 IgM 抗体阳性样本，可采用急性期且颗粒凝集试验滴度 1：160 的样本，或采用其他合理方法确定。如检测结果为数值形式，建议采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）的分析方式来确定合理的阳性判断值；如试验结果存在灰区（equivocal zone），应明确灰区建立的基础。

如产品适用多个样本类型，应明确不同的样本类型是否存在差异，如无差异，可采用一个样本类型进行阳性判断值确定后，对其他样本类型进行验证。如有差异，应分别进行阳性判断值的确定。

（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。

1.申报试剂的稳定性主要包括实时稳定性（有效期）、开瓶（开封）稳定性、冻融稳定性（如涉及）、机载稳定性（如涉及）、

运输稳定性等研究。如果产品配套校准品，还应对校准频率进行研究。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。

2.适用样本的稳定性

样本稳定性一般包括样本各种实际运输及储存（常温、冷藏和冷冻）条件下的保存期限验证，以确认样本的保存条件及保存时间。可以在合理的温度范围内，每间隔一定的时间段即对储存样本进行验证，从而确认不同类型样本的稳定性。可冷冻保存的样本还应对冻融次数进行合理验证。

（七）临床评价资料

开展临床试验应满足《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临床试验中应关注的重点问题。

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，选择不少于3家（含3家）已备案且具备该产品临床试验能力的临床机构开展临床试验。

2.临床试验适用人群

申请人应选择体征/症状符合呼吸道感染的目标人群，临床试验的受试人群应尽可能全面地代表预期人群。临床上，学龄前、学龄儿童及青少年为肺炎支原体的易感人群，在进行临床试验时

依据中国器审中心网站公开文本整理

应注意入组受试者代表性。建议受试者中易感人群比例不低于50%，且受试者年龄分布应均衡。

3.临床试验方法

临床试验采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品（对比试剂）进行比较研究的方法，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。考虑到试验用体外诊断试剂的预期用途，临床试验中阳性和阴性样本均应包括一定量的新鲜样本。

体外诊断试剂的比较研究试验中应对受试者样本设盲，并使检测顺序随机，以避免因操作者和检测结果的评价者知晓受试者的疾病诊断或对比试剂检测结果等信息而引入偏倚。对于结果不一致的样本建议通过合理的方式进行分析，分析方式包括不一致样本的第三方试剂复测、与金标准的一致性研究等。

对于肺炎支原体特异性IgM检测试剂，申请人还应对急性期患者样本进行试验用体外诊断试剂与急性期确认参考方法的一致性研究，以评价试验用体外诊断试剂的临床灵敏度。选择不少于30例处于感染急性期患者的样本。急性期确认参考方法一般包括：肺炎支原体特异性IgG抗体的血清学转换（动态监测2份或以上的血清IgG，恢复期与急性期比较IgG呈4倍以上升高），呼吸道样本（咽拭子、痰液等）核酸检测或分离培养等。

4.样本类型

肺炎支原体抗体检测试剂的样本类型通常涉及血清、血浆及全血。临床试验时应以其中一种样本类型为主进行临床试验。其他样本类型可通过同源样本一致性比对方式进行样本类型适用性临床验证。如血清与血浆样本之间经临床前研究阶段验证不存在性能差异，可以在各具有一定数量的前提下，通过合并统计的方式证明两种样本类型的适用性。

临床样本的采集、处理、保存等应分别满足临床试验中所涉及各产品说明书相关要求。

5.样本量

建议采用单组目标值法估算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。试验用体外诊断试剂所能达到的阳性符合率和阴性符合率预期值建议经过小规模预试验获得。根据现有认知，建议阳性符合率目标值设定不低于90%，阴性符合率目标值设定不低于95%。当符合率预期值远高于目标值时，应采用其他的方法进行样本量的估算。

6.临床试验方案

各临床试验机构的方案应一致，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。

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。同时，所制定的临床试验方案应符合所涉及各产品说明书的要求。

7.统计学分析

依据中国器审中心网站公开文本整理

应对临床试验入组情况及数据结果进行详细的描述及统计，建议对不同年龄段人群入组情况进行说明。

选择 2×2 列联表的形式展示两种试剂的定性检测结果。计算阴性符合率、阳性符合率、总符合率及相应的 95%置信区间，同时需进行 Kappa 一致性检验。

8.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设计、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、必要的讨论。

（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，根据产品研制、前期评价等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献资料，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）的有关要求，编写产品技术要求。

肺炎支原体 IgM/IgG 抗体检测试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、重复性、最低检测限等。

按照《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，下文简称《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》（原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，肺炎支原体IgM/IgG抗体检测试剂说明书编写应重点关注以下内容。

1.【预期用途】

1.1 该产品用于体外定性检测人血清/血浆/全血样本中的肺炎支原体IgM/IgG抗体。

1.2 结合临床和其他实验室指标，用于肺炎支原体感染的辅助诊断。

1.3 临床背景描述：简单介绍病原体的生物学特征、流行病学、潜伏期、易感人群、感染后的临床表现及相关疾病等。简要介绍现有的肺炎支原体临床或实验室诊断方法。

2.【样本要求】重点明确以下内容：

2.1 样本采集：明确采集时间、采集顺序、采集量等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。说明采集方法及样本类型，

依据中国器审中心网站公开文本整理

对于血浆、全血样本，应注明对抗凝剂的要求。

2.2 干扰物的影响：明确常见干扰物对实验结果是否产生影响，明确可接受的最大干扰物浓度。

2.3 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件（如冷藏、冷冻等）及不同保存条件下的保存时限和运输条件等。冷藏、冷冻样本检测前是否需要恢复室温，冷冻样本的冻融次数限制等。

3.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

3.1 实验环境：实验室的温度、湿度要求，检测试剂及样本的复温要求等。

3.2 试剂配制方法，试剂开封后使用方法等。

3.3 高浓度样本稀释的方法。

3.4 试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长等。

3.5 质量控制：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。

3.6 对于胶体金法检测试剂可以图示形式显示正确的检验操作方法、程序等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

3.7 特别说明检验操作过程中的注意事项。

4.【阳性判断值】说明阳性判断值，并简要说明阳性判断值确定的试验方法。如阳性判断值（CO 值）需进行计算确定，详细描述具体计算方法。

5.【检验结果的解释】

结合质控线/对照品/质控品/校准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。对于胶体金法检测试剂可采用图示形式显示检测结果。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。如有灰区判定，详细说明灰区样本的处理方法。

6.【检验方法局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，建议包括以下内容：

6.1 本试剂盒的检测结果不得作为临床诊治的唯一依据，对患者的临床管理应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

6.2 不合理的样本采集、转运、处理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。

6.3 感染初期，抗体可能未产生或者产生水平低于产品最低检测限，而产生阴性结果。检测阴性不能排除急性感染，对于可疑的样本建议进行病原学检测，或至少间隔 7 天再次检测。

6.4 评价血清学检测结果时需要结合患者的临床病程、基础状况以及年龄等因素综合考虑，如：免疫功能低下、缺陷的人群、产生抗体能力较低的婴幼儿，可能不产生或产生低滴度的抗体，其血清学抗体检测的参考价值有限。

6.5 在近几个月内接受过输血或其他血液制品治疗的人群，对其阳性检测结果的分析应慎重。

依据中国器审中心网站公开文本整理

6.6 肺炎支原体 IgG 抗体在部分治愈患者体内持续存在，短期内再次感染的患者确诊应进行肺炎支原体的抗体滴度动态检测或核酸定量检测以进行佐证。

7.【产品性能指标】

详述以下性能指标：企业参考品符合率、最低检测限、包容性、精密度、分析特异性（交叉反应和干扰试验）、钩状（HOOK）效应。介绍所用样本背景信息、数量、浓度，评价方法及检测结果。

8.【注意事项】

应至少包括以下内容：

8.1 有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒 1/2 型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，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。

8.2 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

三、参考文献

1.《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），2014 年 7 月 30 日

2.《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》（原国家食品药品

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》（原国家食品药品监管总局公告2014年第44号），2014年9月5日

5.中华医学会儿科学分会临床检验学组，儿童肺炎支原体呼吸道感染实验室诊断中国专家共识，中华检验医学杂志，2019年7月第42卷第7期

6.中华医学会呼吸病学分会，中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南（2016年版），中华结核和呼吸杂志，2016年4月第39卷第4期

7.陆权，陆敏. 肺炎支原体感染的流行病学[J]. 中华儿科杂志，2016，54（3）:196-197

8.中华医学会呼吸病学分会感染学组，成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识，中华结核和呼吸杂志，2010年9月第33卷第9期

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 2

X 射线计算机体层摄影设备同品种临床评价技术审查指导原则

为进一步规范 X 射线计算机体层摄影设备（以下简称 CT）的同品种临床评价，撰写本指导原则。

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

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

一、范围

本指导原则适用于 CT 的临床评价工作。

注册申请人需全面评价 CT 的硬件、软件的功能。考虑 CT 功能的多样性，本指导原则仅就 CT 的医学影像质量，有针对性的提出和规范了临床评价要求。

若拟申报产品与境内已上市产品相比，某关键器件（含软件）具有全新的技术特性，或拟申报产品具有全新的临床适用范围，若不能通过非临床研究数据、人体影像样本数据等证据资料证明

申报产品的安全性和有效性，注册申请人需要考虑通过临床试验来获得临床数据。

二、基本原则

注册申请人需遵循科学、客观的原则，根据申报产品实际情况确定临床评价路径，依据《医疗器械临床评价技术指导原则》[1]（以下简称“通则”），提供相应的临床评价资料。

注册申请人通过同品种的方式开展临床评价，需针对拟申报产品和同品种产品之间的差异性，提供有效的科学证据，以评价差异性是否对申报产品的安全性和有效性产生不利影响。一般而言，差异性对图像质量的影响需提供实验室数据（如模体试验）等非临床研究数据，必要时可提供人体影像样本等数据予以确认。模体试验要求详见本指导原则第五章节，人体影像确认要求详见本指导原则第六章节。

三、同品种临床评价

注册申请人可按照通则中“同品种医疗器械”的定义和判定，选择一种或多种对比产品，并根据产品特征选择合适的对比项目，基于详实的研究结果，分析拟申报产品和同品种产品是否存在差异。对比项目包括但不限于附录 1 所述。

针对拟申报产品与对比产品的差异，注册申请人需分析差异性是否对产品的安全性和有效性产生不利影响，将拟申报产品自身的数据作为支持性资料。注册申请人还需进一步评价差异是否影响图像质量，以及上述影响的程度和范围，必要时提供模体试验结果、人体影像样本数据进行确认。

若关键部件（如 X 射线管组件或 X 射线管、高压发生器、

依据中国器审中心网站公开文本整理

探测器、准直器等），或调整扫描参数（如新增管电压档位）等差异影响图像质量，注册申请人需开展相应模体试验，根据模体图像分析拟申报产品和对比产品在成像性能方面的差异性。拟申报产品模体图像的性能指标不低于对比产品时，则拟申报产品可视为符合预期的临床应用要求；原则上，拟申报产品性能指标不应显著低于对比产品；拟申报产品模体图像的性能指标低于（全部或部分性能指标低于）对比产品，注册申请人需要提供人体影像样本予以确认，或提供等效研究的临床文献和资料。

CT 同品种评价路径详见附录 2。

四、模体试验基本原则

模体试验的具体试验要求和方法可参考《YY/T0310 X 射线计算机体层摄影设备通用技术条件》[2]或《YY/T 1417 64 层螺旋 X 射线计算机体层摄影设备技术条件》[3]，并遵循以下原则：

（一）注册申请人根据对比差异，确定模体试验方案，并根据方案实施模体试验，其中模体试验方案需充分验证拟申报产品和对比产品的差异性。

（二）模体试验的目的是获得拟申报产品与对比产品图像质量/性能指标的比较；需至少评价图像噪声、空间分辨率（高对比度分辨率）、低对比度分辨率。其中，拟申报产品与对比产品的图像噪声需在相近的剂量水平的试验条件进行评价；空间分辨率、低对比度分辨率，需在临床典型扫描协议[1]（以下简称临床协议）下进行评价。

[1]临床典型扫描协议着眼于临床应用，应考虑临床常规应用时的扫描条件，其内容不同于YY/T0310标准中规定的“典型的头部和体部的CT运行条件”，以及产品技术要求中规定的“典型运行条件”。

（三）拟申报产品和对比产品的试验条件需一致；需在相同的临床协议下进行试验，选取的临床协议需具有可比性和合理性。注册申请人可参考国内规范性文件，如CT检查技术专家共识[4]选择合适的临床协议。

（四）模体试验报告模板见附录3。

五、人体影像确认基本原则

（一）评价对象

需基于人体的图像进行评价，注册申请人需说明获取的人体图像的具体信息，保证提供的图像的真实性。

（二）评价人员

需由有经验的专业从事CT影像诊断的放射科医生阅片。境内医生需具有副主任医师及以上职称。境外医生需具有相应资质，例如美国放射协会（The American Board of Radiology）认证的放射科医生的资质。

（三）评价部位样本和例数

人体影像需覆盖申报的部位，如头颈部、胸部、腹部、骨与关节、特殊部位（如：冠脉）等。图像样本量总例数不少于30[5]。每种临床协议下图像样本不少于1例。若申报冠脉，其冠脉模式下图像样本不少于10例。

若某部位的图像样本可代表其它部位，注册申请人需结合临床意义进行详细说明，并针对该部位进行验证。

（四）评价标准

申请人需至少采用双人独立评价的方式，若同一患者的两份评价结果不一致时，以较低评价为准；也可采用高水平第三人仲

依据中国器审中心网站公开文本整理

裁。若选用仲裁判定方式，需明确规定仲裁判定标准。

各部位影像评估标准可参考《X 射线计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》[6]相关章节内容。每份影像评分需不低于 3 分。

推荐使用李克特（Likert）1-5 分制量表评估图像质量。

若评价单独的影像，推荐使用表 1 格式进行评价，具体如下：

表 1 影像评分表

评分	项目
5 分	图像质量优秀，可用于诊断，非常满意
4 分	图像质量良好，可用于诊断，满意
3 分	图像质量有瑕疵，不影响诊断，一般
2 分	图像质量欠佳，影响诊断，欠满意
1 分	图像质量差，不能诊断，不满意

若评价与境内已上市产品相比使用的某种新技术，需评价使用某种新技术前后的影像质量差异，推荐使用表 2 格式进行评价，具体如下：

表 2 影像评分表

评分	项目
5 分	使用某种技术后图像质量明显优于使用某种技术前图像质量，可用于诊断
4 分	使用某种技术后图像质量好于使用某种技术前图像，可用于诊断
3 分	使用某种技术后图像质量基本等同于使用某种技术前图像质量，可用于诊断

2 分	使用某种技术后图像质量低于使用某种技术前，图像质量欠佳，影响诊断，欠满意
1 分	使用某种技术后图像质量低于使用某种技术前，图像质量差，不能诊断，不满意

（五）获取临床影像的条件

需覆盖所有配置、临床协议（不包括儿童），相关模板和要求详见附录 4。

（六）伦理要求

人体影像确认研究（含获取人体图像的过程）需符合研究所在地法规的要求。对于造影检查，须严格执行相关要求和操作规程，做好处理抢救过敏及毒性反应的准备工作。

六、其他

若申报产品包含的某一软件功能模块曾跟随其它 CT 或作为独立软件在中国境内已上市，则申请人需评价该软件功能模块是否对申报产品的兼容性产生了影响。若评估无不利影响，申请人可提供证明该软件功能模块的境内上市证明性资料，包括注册证、产品技术要求、说明书相关章节等，并说明两者的实质等同性。

七、参考文献

[1]《医疗器械临床评价技术指导原则》（2015 年第 14 号通告）

[2]《YY/T0310-2015 X 射线计算机体层摄影设备通用技术条件》

依据中国器审中心网站公开文本整理

[3]《YY/T 1417-2016 64 层螺旋 X 射线计算机体层摄影设备技术条件》

[4] CT 检查技术专家共识（《中华放射学杂志》，2016,50(12):916-928）

[5] Guidance for the Submission of 510(k)s for Solid State X-ray Imaging Devices（2016 年 9 月 1 日）

[6]X 射线计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则（2018 年第 26 号通告）

八、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.申报产品与同品种产品的对比表

2. CT 同品种评价路径

3. 模体试验报告模板

4.人体影像确认报告模板

附录 1

申报产品与同品种产品的对比表[2]

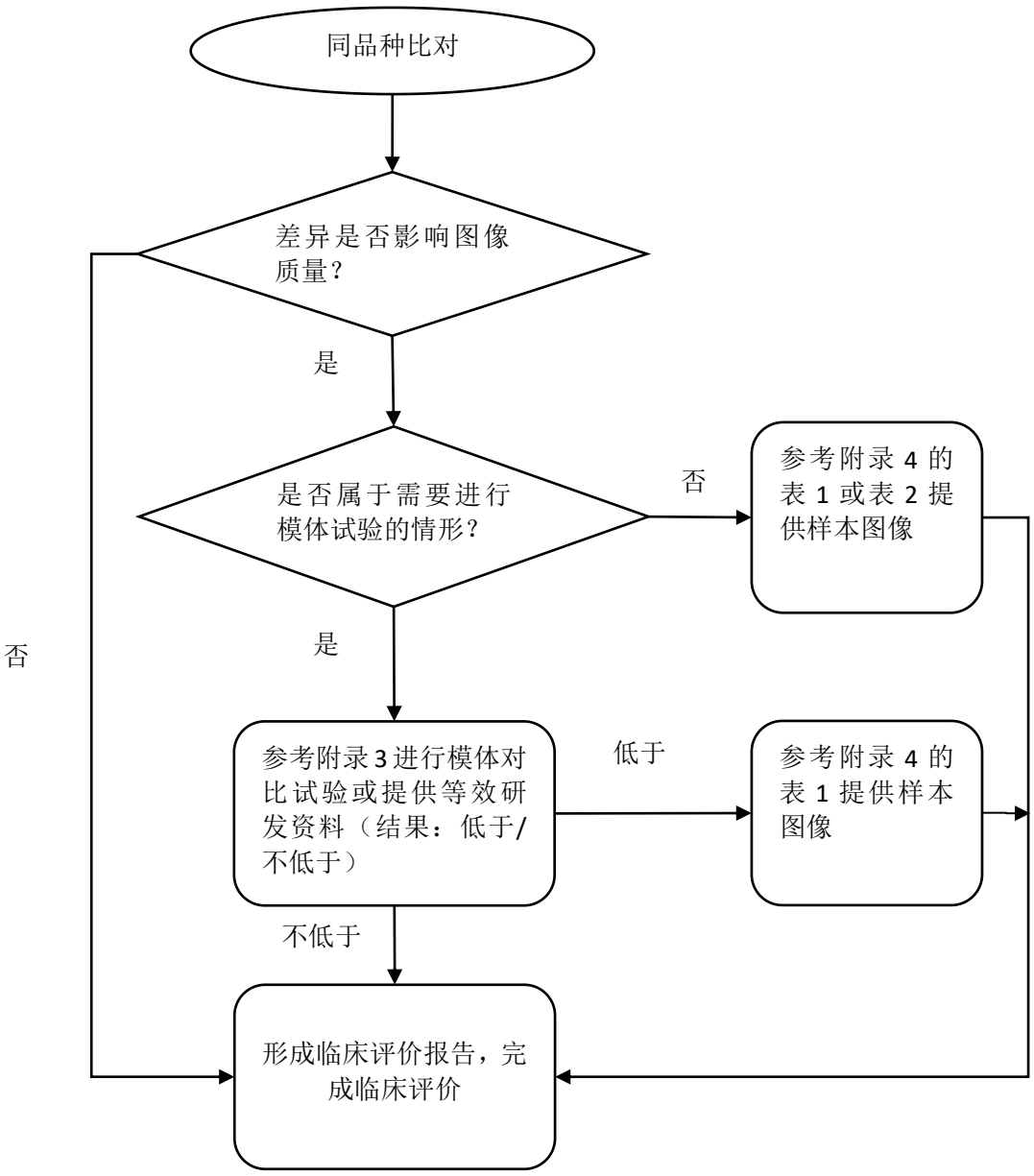
序号		对比项目	同品种产品	申报产品	差异性	支持性资料概述
1.基本原理		工作原理				
2.结构组成	2.1	产品组成				
	2.2	核心部件[3]				
3.性能要求	3.1	性能参数				
	3.2	功能参数				
4		软件核心功能[4]				
5.适用范围	5.1	适用人群				
	5.2	适用部位				
	5.3	支持心脏冠脉扫描				
	5.4	支持能谱扫描				
	5.5	支持放疗定位				
	5.5	使用环境				
6		禁忌症				
7		防范措施和警告				

[2]考虑本产品技术特征，该表给出了进行同品种比对时应重点考虑的项目。
[3]核心部件主要包括：高压发生器、X射线管组件、探测器。其对比信息描述可参照《X射线计算机体层摄影设备注册技术审查指导原则》附录I进行。
[4]按照数据采集处理流程，CT功能可分为前处理功能和后处理功能。可关注是否具有全新的前处理功能、全新的后处理功能。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 2

CT 同品种评价路径



附录 3

模体试验报告模板

一、 试验方法概述

需概述模体试验的设计目的，并确认试验用设备的比对项目及结果符合产品宣称的指标要求。

二、 参考标准

参照《YY/T 0310 X 射线计算机体层摄影设备通用技术要求》或《YY/T 141764 层螺旋 X 射线计算机体层摄影设备技术条件》。

三、 试验指标

试验指标至少包括图像噪声、空间分辨率（高对比度分辨率）、低对比度分辨率等。

四、 试验用仪器和体模

需给出仪器和体模的清单，包括其型号、编号。详细描述体模的技术参数，给出测试布局图。

五、 试验条件

（一）工作条件

包括电源条件、温湿度和大气压等环境条件。

（二）扫描条件

在此列明拟申报产品与对比产品的临床协议。

临床协议清单举例如表 1 所示。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1 临床协议清单

序号	申报产品	对比产品 1	扫描剂量
第 1 组	成人头部断层扫描 管电压:120kV 管电流:aaa mA 旋转时间:1 秒 扫描角度/次:360° 准直宽度:20mm 剂量调制(AEC)[不使用] 重建层厚 5mm FBP 重建卷积核： Head_SOFT_B …	成人头部断层扫描 管电压:120kV 管电流:bbb mA 旋转时间:1 秒 扫描角度/次:360° 准直宽度:20mm 剂量调制(AEC)[不使用] 重建层厚 5mm FBP 重建卷积核： Head_SOFT_B …	…
第 2 组	成人体部螺旋扫描 管电压:120kV 管电流:aaa mA 旋转时间:1 秒 螺距因子:1.0 准直宽度:40mm 剂量调制(AEC) [不使用] 重建层厚 5mm FBP 重建卷积核： Body_SOFT_B …	成人体部螺旋扫描 管电压:120kV 管电流:bbb mA 旋转时间:1 秒 螺距因子:1.0 准直宽度:40mm 剂量调制(AEC) [不使用] 重建层厚 5mm FBP 重建卷积核： Body_SOFT_B …	…
…	…	…	…

注：模体试验所包括的所有图像性能试验，需要和临床使用

条件一致，整个试验中不允许修改会对图像质量产生影响的图像处理软件。如果试验中需要调整，则需要重新开始试验所有的图像性能指标。

六、 试验数据

在此列出各项指标的试验数据。

以图像噪声试验为例，需在每个临床协议下进行扫描，试验数据记录如下表 2 所示。

表 2 图像噪声试验数据记录

试验条件	加载条件	试验
第 1 组成人头部断层	临床协议 1	…
	临床协议 2	…
	临床协议 3	…
第 2 组成人体部螺旋	临床协议 1	…
	临床协议 2	…
	临床协议 3	…
…		…

在此对试验数据进行分析，并说明分析方法。以图像噪声试验为例，分析过程和结果见表 3。

表 3　图像噪声对比

试验条件	试验对象	临床协议 1	临床协议 2	临床协议 3
第 1 组成人头部断层	申报产品			
	对比产品			
	对比结果	不低于	不低于	不低于

依据中国器审中心网站公开文本整理

第 2 组成人体部螺旋	申报产品			
	对比产品			
	对比结果	不低于	不低于	低于
…	…	…		…

七、 试验结论

在此汇总拟申报产品与对比产品的各项试验指标在每个临床协议下的对比结果（不低于/低于），得出总体结论，试验指标及对比结果如表 4 所示。

表 4 模体试验结果汇总

试验指标	试验条件	对比结果		
		临床协议 1	临床协议 2	临床协议 3
图像噪声	第 1 组 成人头部断层	不低于	不低于	不低于
	第 2 组 成人体部螺旋	不低于	不低于	低于
.	…	…	…	…

试验结论：申报产品第 1 组成人头部所有临床协议下的成像性能不低于对比产品，第 2 组成人体部螺旋的成像性能在临床协议 3 下的成像性能低于对比产品。

八、 试验人员

需明确试验人员以及审核人员，并在报告中签名。给出试验日期和审核日期。

附录 4

人体影像确认报告模板

一、 产品概述

包括产品名称、型号、规格、注册人信息、适用范围（含应用部位）、临床协议。

二、 评价表

评价部位按照申报部位可包括头颈部、胸部、腹部、骨与关节和冠脉。

以申报头颈部和胸部为例，表 1（评价单独的影像）、表 2（评价使用某种技术后的影像质量差异）供参考。其中评价部位包括头颈部和胸部；CT1_1 是指某机型的配置 1，在典型模式 1 下拍摄的覆盖上述部位的临床影像；采用李克特（Likert）1-5 分制量表评估临床影像质量。

此外，注册申请人也可根据产品需要进行小样本量评估的具体功能特点，制定合理的临床影像质量的评价标准。

三、 总结

注册申请人提供由评价医生签字的小结报告、伦理意见以及知情同意书样稿，并附临床影像及医生的资质证明文件。

依据中国器审中心网站公开文本整理

表 1 临床影像质量评价表

评价内容		临床协议	CT1_1			CT1_2			CT1_...			符合性
			医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	医生 1	医生 2	评价结果	
头颈部	颅脑	受试者类型：成人 扫描类型：断层/螺旋扫描 管电压：kV 管电流：mA 曝光时间：ms 旋转时间：秒 准直宽度：mm 重建层厚：mm 重建卷积核： …										
	副鼻窦											
	颞骨											
	眼眶											
	颈部											
	增强情况（血管造影适用）											
	图像密度情况											
	伪影情况											
胸部	肺	受试者类型：成人 扫描类型：断层/螺旋扫描 管电压：kV 管电流：mA 曝光时间：ms 旋转时间：秒 准直宽度：mm 重建层厚：mm 重建卷积核： …										
	纵膈											
	胸壁											
	增强情况（血管造影适用）											
	图像密度情况											
	伪影情况											

表 2 临床影像质量评价表

评价内容		临床协议	CT1_1			CT1_...			符合性
			医生 1	医生 2	评价结果				
头颈部	颅脑 副鼻窦 颞骨 眼眶 颈部 增强情况 图像密度情况 伪影情况	受试者类型：成人 扫描类型：断层/螺旋扫描 管电压：kV 管电流：mA 曝光时间：ms 旋转时间：秒 准直宽度：mm 重建层厚：mm 重建卷积核： …							
胸部	肺 纵膈 胸壁 增强情况 图像密度情况 伪影情况	受试者类型：成人 扫描类型：断层/螺旋扫描 管电压：kV 管电流：mA 曝光时间：ms 旋转时间：秒 准直宽度：mm 重建层厚：mm 重建卷积核： …							

依据中国器审中心网站公开文本整理

附件 1

影像型超声诊断设备同品种临床评价技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人准备和撰写影像型超声设备临床评价资料，同时也为技术审评部门审评该类设备临床评价资料提供参考。

本指导原则是对影像型超声设备临床评价的一般性要求，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临床评价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

本指导原则适用于第二、三类影像型超声诊断设备，包括二

依据中国器审中心网站公开文本整理

维灰阶成像系统（俗称“黑白超”）和彩色多普勒血流成像系统（俗称“彩超”），分类编码为06-07。本指导原则不适用于血管内超声系统（IVUS）、眼科B超、超声电子内窥镜和内窥镜用超声等产品，超声电子内窥镜和内窥镜用超声临床评价可以参照本导则图像评价等适用部分开展临床评价，但也应考虑内窥镜设计技术特点的评价。

影像型超声诊断设备从数据工作流上划分为成像功能、图像后处理功能和其它功能。成像功能是与成像相关的功能，需要配合超声探头实现，例如获得B模式、彩色模式、弹性分布图像等，还包括一些成像模式的图像优化功能，例如复合成像、谐波成像等。图像后处理功能是对成像功能获得的图像/数据进行后处理的功能，通常对存储或冻结的图像进行处理，也可对实时的图像进行处理，例如动态范围调节、图像平滑等，还包括基于存储或冻结的图像进行分析的功能，例如测量、生理结构自动识别等。其它功能主要包括信息录入和存储、数据传输、外接图形显示、多幅图像显示、扫描同步控制、不作为诊断用的ECG、条件设置流程优化等与诊断所需信息的获得、提取无直接关系的功能。本指导原则主要适用于前两类功能中非计算机辅助决策（CAD）部分的临床评价。对于第三类功能中，一般认为不涉及提供临床诊疗相关数据或信息，可主要通过软件的验证等非临床方法进行评价。

在对具体产品进行临床评价时，将产品按照功能类别先拆分为成像功能和后处理功能。对于成像功能，首先按照不同型号的探头进行拆分；之后，探头按照应用部位进行拆分（如腹部、小器官等）；再后，应用部位按照成像模式/功能进行拆分（如彩色模式、能量多普勒等）。对于后处理功能，需分别进行评价。评价可以表格的形式给出拆分的结果，并分别明确拆分后各最小评价单元（如探头*应用部位*成像模式/功能）所采用的评价路径。对于选择同品种对比路径的部分，明确所选择同品种产品相关信息。若探头可连接不同的主机，探头配用各主机的安全有效性需以上述原则分别进行临床评价，评价单元可典型性覆盖的需给出充分解释理由。评价资料结构和表格形式请见附录 A 临床评价资料格式举例。

本指导原则仅针对影像型超声诊断设备的同品种比对和临床试验两种路径，提出相应规范要求。

二、同品种比对路径

通过同品种比对路径的临床评价即《医疗器械临床评价技术指导原则》中所述的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。

（一）同品种产品的选择

同品种产品的定义参见《医疗器械临床评价技术指导原则》。用于对比的同品种产品宜优先选择与申报产品特性（如技术特

依据中国器审中心网站公开文本整理

征、适用范围等）更为相似的设备，必要时可选用多个同品种产品进行比对，其中与申报产品最为相似的设备宜考虑作为主要对比的同品种，其他同品种产品可不必对比所有项目，但与要验证确认的功能相关的内容均需进行对比与分析。申报产品与同品种产品对比的具体要求参见附录B。

若申报产品与已上市产品相比，若存在下述重大差异，则不建议优先考虑作为主要同品种产品进行比对，可考虑添加或更换其他同品种产品开展对比评价：

1.采用不同的工作原理、成像模式/功能核心算法，如:普通B模式成像和平面波B模式成像；

2.采用了不同的关键器件或技术特性，其对设备的性能或设备的应用、操作产生了较大的影响，如：凸阵探头和线阵探头、单晶体阵元和普通压电陶瓷阵元，用机械臂线阵探头进行乳腺自动扫描和医生手持线阵探头扫描乳腺；

3.用于不同的临床应用领域，如：用于腹部和用于心脏；

4.提供了不同的临床信息，如：提供应变比和提供杨氏模量数值。

采用同品种比对进行临床评价时，在考虑上述原则的基础上，结合产品自身特性（如技术特征、适用范围等）合理选择对比产品，并根据申报产品与同品种产品的差异大小及风险程度，提交相应的支持性证据充分说明差异部分的安全有效性。

（二）安全有效性的支持证据

1.同品种产品临床数据

采用同品种比对路径进行临床评价时，同品种产品在临床应用时产生的安全有效性数据，可以为申报产品提供临床证据。宜结合产品技术成熟度、风险程度、同类产品风险收益的确定与否等条件，可考虑重点提供同品种产品上市后临床数据。风险较高或风险收益较不确定的功能、应用，需要结合更加广泛、全面、充分的临床数据评价其安全、有效性。

常见的同品种产品临床数据包括但不限于以下几种：

（1）不良事件分析；

（2）临床文献的数据；

（3）临床研究数据；

（4）临床风险相关的纠正措施。

对于技术特征相对较新、风险较高的功能、应用，需依据具体情况，参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第14号）相关要求，提交临床文献数据、临床研究资料。其他情形可重点提供同品种产品上市后的不良事件及与临床风险相关的纠正措施数据。

2.申报产品的科学证据

采用同品种比对进行临床评价的影像型超声诊断产品可以针对差异大小及风险程度，提供申报产品的非临床研究数据和临

依据中国器审中心网站公开文本整理

床数据以证明差异没有对安全有效性带来影响。申报产品的数据是为了证明与同品种的差异部分的安全、有效性。应充分的分析各项差异对安全、有效性的影响，综合考虑申报产品非临床研究数据的情况，确定所需要的临床数据。与同品种差异越大、风险越高，可能需要更多临床数据。

非临床研究数据包括在产品设计研发和验证确认阶段所开展的台架实验（例如测试报告、体模实验等）、动物实验数据等，其中体模实验要求参见附录C。动物实验中的动物模型需最大程度的模拟人体真实情况（包括声学特性和目标研究部位的解剖结构等），应当具备良好的实验设计和数据质量控制方式，动物实验需按照良好实验室质量的原则。动物实验中需要充分考虑评价人员对动物解剖结构的超声图像质量的评价能力。

申报产品及同品种产品的临床数据不限于以下三项：

（1）临床经验数据（针对申报产品已在其他监管区域已上市产品），包括临床研究数据、不良事件数据、与临床风险相关的纠正措施数据；

（2）临床文献数据（针对在其他监管区域已上市产品或上市前的科学研究）；

（3）满足一定要求的人体图像样本研究资料（必要时提供）。

申报产品与同品种存在差异的，也可以提交规范获取的人体图像样本研究，通过科学评价来证明差异部分的安全有效性。人

体图像样本是指对受试者相应部位扫描获得的图像数据。人体图像样本的获取需要充分模拟临床使用条件和方法，并采用临床上标准的检查扫描程序。对图像样本的评价通常需要具有一定临床资质的人员进行。规范的人体图像样本评价是评价超声图像质量的有效手段。人体图像样本资料获取应当满足一定的要求，才能作为临床评价的数据，本导则附录 D 提供了人体图像样本资料的相应要求。

（三）差异部分所需提供证据举例

1.通过《医疗器械临床评价技术指导原则》所述的同品种比对路径临床评价，若整体判定认为与对比器械基本等同，或者产品设计基本等同，关键性能参数存在一定差异，差异部分对图像质量无显著影响或差异部分可通过非临床研究数据充分说明安全有效性的，且临床应用相对成熟的，可根据差异大小、产品风险收益的确定性情况，依次考虑提供工程测试、体模研究数据和/或动物实验数据的一种或几种，产品设计和关键性能参数的定义见附录 E。

2.如果产品的差异部分涉及产品设计或关键性能参数重大变化（如探头所支持的各成像模式/功能发生变化，焦点数量由几个变为无焦点等），或技术难度较高，应用时间较短，临床应用尚未完全成熟的技术，且无法通过非临床证据充分证明安全有效的，需在体模研究数据或动物实验数据的基础上，根据实际差

依据中国器审中心网站公开文本整理

异性大小和差异部分临床意义，考虑提供至少5~8例的人体图像样本研究（针对最小评价单元），每个受试者可以分别扫描多个部位和模式组合。

（四）其他

文献数据和临床经验数据等的检索、各数据集的整理、分析等，参照《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第14号）的相关要求。

不良事件、与临床风险相关的纠正措施数据可整机进行评价。其他数据，针对具体评价目的收集的数据，应按评价目的不同，分别进行分析。同品种数据仅需对于本次申报相关的部分进行收集，无关部分可注明，包括不良事件、投诉及同品种文献。

三、临床试验路径

申报产品与国内已批准的产品相比，涉及重大技术革新或全新临床应用，且现有数据证据（临床、非临床）不能充分证明产品安全有效性的，则可能需考虑提供基于临床试验的临床评价资料。其中，重大革新包含但不限于以下几种情况：

1.采用全新的工作原理和技术特征，属于创造性的全新设备。

2.设备应用于全新的临床应用领域，或提供了全新的临床信息。如用于已批准同类产品均不覆盖的疾病/使用部位。

此外，当产品的声输出参数超过已确认的安全范围的，需进

行风险受益分析，确认该产品的临床收益大于由高声输出带来的风险，且大于现有低声输出技术的风险临床收益。并考虑通过临床试验路径开展临床评价。

申报产品无法通过其他临床评价路径充分证明产品临床应用安全有效性的，也需考虑临床试验路径开展评价。本导则中“全新”的定义为：国内尚无已批准的同类产品。

影像型超声产品临床试验设计应考虑，以受试人群（样本）为观察对象，观察试验器械在正常使用条件下对人体疾病、健康状态的评价能力，以推断试验器械在预期使用人群（总体）中的效应，并可参考《影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则（2015 年修订版）》的适用部分。

四、参考文献

[1]《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 4 号）

[2]医疗器械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）

[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 第 14 号）

[4]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）

[5]医疗器械临床试验质量管理规范（国家食品药品监督管

依据中国器审中心网站公开文本整理

理总局国家卫生和计划生育委员会令第 25 号）

[6]影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则（2015 年修订版）（2015 年第 112 号）

[7]影像型超声诊断设备新技术注册技术审查指导原则（2015 年第 33 号）

[8]《YY/T0937-2014 超声仿组织体模技术要求》

[9]《YY/T 1279-2015 三维超声成像性能试验方法》

[10]超声科图像质量评价评分标准细则

[11]姬军，潘美玲，张春霞.超声图像的质量评价[J]医疗卫生装备·2010 年 12 月第 31 卷第 12 期。

[12] Marketing Clearance of DiagnosticUltrasound Systems andTransducers： Guidance for Industry and Food andDrug Administration Staff（June 27, 2019）.

[13] Applying Human Factors and UsabilityEngineering to Medical Devices： Guidance for Industry andFood and Drug Administration Staff (February 3, 2016).

五、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心

附录：A 临床评价资料格式举例

B 影像型超声诊断设备同品种对比要求

C 体模实验要求

D 人体图像样本研究要求

E 产品设计与关键性能参数

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 A

临床评价资料格式举例

申报产品的成像功能与图像后处理功能，探头的不同临床应用，成像模式/功能和所选评价路径概述（此部分内容仅为举例，相关功能、模式和应用部位的评价方法并非强制要求或建议采用）

（一）同品种比对路径部分

<table>
<tr><td colspan="3">成像相关</td></tr>
<tr><td>探头</td><td>临床应用</td><td>成像模式/功能</td></tr>
<tr><td rowspan="2">凸阵探头 A</td><td>腹部</td><td>3D、复合成像、造影</td></tr>
<tr><td>妇产科</td><td>3D、复合成像</td></tr>
<tr><td rowspan="2">线阵探头 B</td><td>浅表小器官</td><td>静态/准静态弹性成像</td></tr>
<tr><td>外周血管</td><td></td></tr>
<tr><td>经阴道探头 C</td><td>妇产科</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">后处理功能</td></tr>
<tr><td colspan="3">平滑、彩色图谱、胎儿心脏三维重建</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="5">系统部分同品种比对表
（仅为样表，具体比对内容请参照附录 B）</td></tr>
<tr><td>对比项目</td><td>申报产品</td><td>同品种医疗器械（若为多个，应增加列）</td><td>差异性</td><td>支持性资料概述</td></tr>
<tr><td>型号及注册人</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
</table>

系统部分同品种比对表 （仅为样表，具体比对内容请参照附录 B）				
对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，应增加列）	差异性	支持性资料概述
1.基本原理 （1）工作原理 （2）作用机理				
2.结构组成 （1）产品组成 （2）核心部件				
……				

……

成像功能部分同品种比对表---探头 A 腹部，造影成像 （仅为样表，具体比对内容请参照附录 B）				
对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，应增加列）	差异性	支持性资料概述
型号及注册人			-	-
1.基本原理 （1）工作原理 （2）作用机理				
2.结构组成 （1）产品组成 （2）核心部件				
……				

……

依据中国器审中心网站公开文本整理

一般不同探头、不同临床应用的各项功能、模式建议分别提供比对表格和支持资料进行评价，如进行合并应提供可以合并评价的充分理由和支持性证据。

同品种的判定、相关支持性资料、与同品种产品比对、同品种/申报产品临床数据等资料应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》要求提供，并提供差异部分的安全有效性证据。

（二）临床试验路径部分

<table>
<tr><td colspan="3">成像相关</td></tr>
<tr><td>探头</td><td>临床应用</td><td>成像模式/功能</td></tr>
<tr><td rowspan="2">凸阵探头 A</td><td>腹部</td><td>剪切波弹性成像、衰减成像、粘性成像等（仅为举例，如原理、适用范围与已上市同类产品相同无需开展）</td></tr>
<tr><td>妇产科</td><td>无</td></tr>
<tr><td rowspan="2">线阵探头 B</td><td>浅表小器官</td><td></td></tr>
<tr><td>外周血管</td><td>无</td></tr>
<tr><td>经阴道探头 C</td><td>妇产科</td><td>无</td></tr>
<tr><td colspan="3">后处理功能</td></tr>
<tr><td colspan="3">无</td></tr>
</table>

临床试验相关资料，可参考《影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则》的内容，并符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求。

附录 B

影像型超声诊断设备同品种对比要求

进行同品种对比时，由于成像功能涉及到不同的探头，相关信息复杂，所以可将成像功能的对比单独编写。以探头为单位，同一探头同一应用部位按不同成像模式/功能（例如，3D、谐波、复合、多波束、造影、弹性等）进行拆分。拆分后，依据每组的实际情况从豁免目录、通过同品种临床数据进行分析、临床试验三条路径中择一进行评价。由于后处理功能相对独立，可将后处理功能的对比单独编写，每个后处理功能对应一个单独的表格。表 1、2、3 分别给出系统部分、成像功能部分和后处理功能部分对比格式要求及对比信息要求。表格中同品种的信息无法获取的可不填写并直接作为差异项，并依据项目的对评价对象安全有效性影响的大小，提供相匹配的安全有效性证据（如台架实验、检测报告、临床文献、人体图像样本研究、差异部分临床试验等）

表 1 同品种医疗器械对比表（系统部分）

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，需增加列）	差异性	支持性资料概述
型号及注册人		明确同品种产品型号，并明确注册人名称及注册证编号	-	-
1.基本原理 （1）工作原理 （2）作用机理	在此处描述申报产品的基本原理。与探头、功能相关的，在表 2 和表 3 中给出。	在此处描述同品种产品的基本原理。与探头、功能相关的，在表 2 和表 3 中给出。		

依据中国器审中心网站公开文本整理

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，需增加列）	差异性	支持性资料概述
2.结构组成 （1）产品组成 （2）核心部件	在此处需描述申报产品的所有结构组成（详述探头类型、型号、频率等信息，探头结构相关信息在表2中给出）、发射和接收的物理通道数、声束形成器类型等信息（适用部分）。	在此处需描述同品种产品的所有结构组成（详述探头类型、型号、频率等信息，探头结构相关信息在表2中给出）、发射和接收的物理通道数、声束形成器类型等信息（适用部分）。		
3.性能要求 （1）性能参数 （2）功能参数	需明确申报产品具备的所有功能，按成像功能、后处理功能、其他功能分类列出。	需明确同品种产品具备的所有功能，按成像功能、后处理功能、其他功能分类列出。		
4.软件核心功能	需明确申报产品的成像模式/功能和后处理功能等	需明确同品种产品的成像模式/功能和后处理功能等		
5.适用范围 （1）适用人群 （2）适用部位 （3）与人体接触方式 （4）适应症 （5）适用的疾病阶段和程度 （6）使用环境	需明确申报产品的适用范围。需明确使用环境（医院、家庭等）。	需明确同品种产品的适用范围。需明确使用环境（医院、家庭等）。		

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，需增加列）	差异性	支持性资料概述
6.使用方法	概述申报产品除探头（在表2中给出）和后处理功能外（在表3中给出）的使用方法。	概述同品种产品除探头（在表2中给出）和后处理功能外（在表3中给出）的使用方法。		
7.禁忌症	需明确申报产品的禁忌症。	需明确同品种产品禁忌症。		
8.防范措施和警告	需明确申报产品与风险相关的防范措施和警告信息。	需明确同品种产品与风险相关的防范措施和警告信息。		

表2 同品种医疗器械对比表（成像功能部分）

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，可增加列）	差异性	支持性资料概述
型号及注册人	明确申报产品的探头型号	明确同品种产品系统及探头型号，并明确注册人名称	-	-
1.基本原理 （1）工作原理 （2）作用机理	明确申报产品探头所支持的各成像模式/功能，以及这些成像模式/功能的基本原理。 明确相关信息，如（若适用）：脉冲长度、发射孔径、接收线间距、有无焦点、波束合成方式等。	明确同品种产品探头所支持的各成像模式/功能，以及这些成像模式/功能的基本原理。 明确相关信息，如（若适用）：脉冲长度、发射孔径、接收线间距、有无焦点、波束合成方式等。		

依据中国器审中心网站公开文本整理

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，可增加列）	差异性	支持性资料概述
2.结构组成 （1）产品组成 （2）核心部件	需明确申报产品探头类型、频率（中心/标称频率）、总体结构、阵元总数、单个阵元的尺寸及阵元排列方式、声透镜材料、阵元材料等。	需明确同品种产品探头类型、频率（中心/标称频率）、总体结构、阵元总数、单个阵元的尺寸及阵元排列方式、声透镜材料、阵元材料等。		
3.性能要求 （1）性能参数 （2）功能参数	需明确申报产品探头在技术要求中规定的性能参数、其他定量的功能的性能参数(如灵敏度等）。	需明确同品种产品探头在技术要求中规定的性能参数、其他定量的功能的性能参数（如灵敏度等）。		
4.软件核心功能	需明确申报产品探头所支持的各成像模式/功能的软件核心算法。	需明确同品种产品探头所支持的各成像模式/功能的软件核心算法。		
5.适用范围 （1）适用人群 （2）适用部位 （3）与人体接触方式 （4）适应症 （5）适用的疾病阶段和程度 （6）使用环境	需明确申报产品探头的适用人群（成人、儿童、新生儿等）、接触的人体部位（体表、阴道、直肠等）、临床应用（腹部、浅表小器官、心脏等）。并分别列出各应用部位可用的成像模式/功能。	需明确同品种产品探头的适用人群（成人、儿童、新生儿等）、接触的人体部位（体表、阴道、直肠等）、临床应用（腹部、浅表小器官、心脏等）。并分别列出各应用部位可用的成像模式/功能。		

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，可增加列）	差异性	支持性资料概述
6.使用方法	需明确申报产品探头的使用方法：耦合剂类型、是否使用护套、是否医生手持、特殊使用方法(如乳腺自动扫描）等。	需明确同品种产品探头的使用方法：耦合剂类型、是否使用护套、是否医生手持、特殊使用方法（如乳腺自动扫描）等。		
7.禁忌症	需明确申报产品探头应用、功能的禁忌症（若适用）。	需明确同品种产品探头应用、功能的禁忌症（若适用）。		
8.防范措施和警告	需明确申报产品探头与风险相关的防范措施和警告信息。	需明确同品种产品探头与风险相关的防范措施和警告信息。		

表 3 同品种医疗器械对比表（后处理功能部分）

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，可增加列）	差异性	支持性资料概述
型号及注册人	-	明确同品种产品型号,并明确注册人名称	-	-
1.基本原理 （1）工作原理 （2）作用机理	详细描述申报功能的工作原理、作用机理。	详细描述功能的工作原理、作用机理。		

依据中国器审中心网站公开文本整理

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，可增加列）	差异性	支持性资料概述
2.结构组成 （1）产品组成 （2）核心部件	在此介绍申报产品功能需要配合的配合使用的硬件(如ECG导联）。	在此介绍同品种产品功能需要配合的配合使用的硬件（如ECG导联）。		
3.性能要求 （1）性能参数 （2）功能参数	需明确申报产品功能的性能参数(若适用）、提供的临床信息。	需明确同品种产品功能的性能参数（若适用）、提供的临床信息。		
4.软件核心功能	需明确申报产品功能的软件核心算法(作为基本原理部分的补充）。	需明确对比产品功能的软件核心算法(作为基本原理部分的补充）。		
5.适用范围 （1）适用人群 （2）适用部位 （3）与人体接触方式 （4）适应症 （5）适用的疾病阶段和程度 （6）使用环境	需明确申报产品功能的具体适用范围。	需明确同品种产品功能的具体适用范围。		
6.使用方法	需明确申报产品功能的使用方法。	需明确同品种产品功能的使用方法。		

对比项目	申报产品	同品种医疗器械（若为多个，可增加列）	差异性	支持性资料概述
7．禁忌症	需明确申报产品功能的禁忌症（若适用）。	需明确同品种产品功能的禁忌症（若适用）。		
8.防范措施和警告	需明确申报产品功能与风险相关的防范措施和警告信息。	需明确同品种产品功能与风险相关的防范措施和警告信息。		

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 C

体模实验要求

（一）通用体模要求

需选择适宜的体模，并描述体模设计、规格等信息。体模选择可参照《YY/T0937-2014 超声仿组织体模技术要求》等相关标准，也可自行选取或设计体模规格，若自行设计的体模不完全符合相关标准要求则需说明并论证和理性。

（二）体模验证要求

如使用体模验证临床功能，需详述实验方法并遵循下列原则（针对产品的适用项）：

1.注册申请人根据对比差异，确定体模实验方案，并根据方案实施体模实验，其中体模实验方案设计应能充分实现体模实验的目的。

2.需明确试验的总体设计，包括评价方法（是否设置对照组、评价的具体信息、评价标准等）及可接受准则的设定等。成像功能的评价，应对不同探头不同应用下的不同功能分别进行评价。

3.体模实验的目的应是获得图像质量/性能指标的评价；评价的内容可考虑包括如下几个方面：

（1）图像清晰度，即图像的对比清晰度，是指超声仪可显示出的相似幅度，和不同于灰阶细微差别的回声能力，或在低对比度条件下鉴别软组织类型和分清细微结构的能力。

（2）图像均匀性；图像均匀性是指整个显示画面的均匀程度。

（3）探测深度。

（4）空间、时间分辨能力。

（5）图像噪声情况，如信噪比等。

（6）所有测量功能的测量准确度以及可保持该准确度的预期测量范围。

（7）必要时体模实验也可参考采用临床试验中图像优良情况等临床中对图像的评价方式进行测试与分析。

4.建议采用对照方法，若设置对照机，需提供对照机型的信息，如厂家、型号、已使用年限等。对比产品的实验条件需与申报产品的实验条件一致。

5.为使试验结果具有代表性和可重复性，建议采用重复试验，实验条件需具有多样性和代表性。

此外，体模实验还可以参考相关指导原则和标准中的要求进行设计。

依据中国器审中心网站公开文本整理

附录 D

人体图像样本研究要求

人体图像样本采集评价的目的是为了确保产品满足预期用途的要求。主要针对成像功能和后处理功能临床确认符合相关要求。

（一）人体图像样本采集要求

对于影像型超声诊断设备的人体图像样本采集，要制定相应方案，方案需至少包括以下内容：

1.人体图像样本采集评价主要目的

需明确待评价的成像功能和后处理功能名称，涉及的探头型号，及待评价的各探头的临床应用和各临床应用的成像功能/模式。

2.受试者权益保护

人体图像样本采集评价，需充分考虑受试者的权益保护，在中国境内进行的，需提供伦理批件和受试者知情同意样稿；在境外开展的，需符合所在国的法规要求。

3.起止时间

明确人体图像样本数据采集的开始和结束时间。

4.实施者资质及培训要求

描述实施者的资质及相关的培训情况。明确实施者具备的超声临床诊断检查的资质，是否得到相关培训，是否具备成像功能和后处理功能确认的能力。实施者需具有一定的资质或证明评价者专业能力的标准，如具备相关职称要求或具有一定超声诊断产

品使用经验的人员等。

5.确认设备的信息

需明确设备的型号、组成、软件版本号等信息。

6.受试对象的选择

需详述纳入、排除的标准。

7.例数要求

明确计划采集、评价的人体图像样本例数。申请人可根据自身产品的特点，以及市场定位来确定适合自身产品特点的图像评估标准，制定合适的图像样本例数。若图像评估标准参考了《影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则（2015 年修订版）》中附录 II 和附录 III 中的要求，申请人也可以参考上述指导原则中的内容来确定主要评价指标以及人体图像样本的例数。

8.总体设计

需明确试验的总体设计，包括评价方法（是否设置对照组、评价的具体信息、评价标准等）及可接受准则的设定等。成像功能的评价，需对不同探头不同应用下的不同功能分别进行评价。后处理功能，需对各后处理功能分别进行评价。

若设置对照设备，对照设备需已在中国合法上市，并提供对照机型的信息，如厂家、型号、已使用年限等。

（二）人体图像样本的评价标准

可根据自身产品的特点、市场定位，结合李克特量表等评价图像质量的常见方式来确定合适企业自身产品特点的图像评估标准，如图像清晰度、图像均匀性、空间/时间分辨率等方面的李克特评分。也可参考《影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则（2015 年修订版）》中附录 II 和附录 III 中的要求，

依据中国器审中心网站公开文本整理

给出图像质量一致率/优良率的评价。

对于人体图像样本的评价，宜考虑偏倚控制等数据质量控制措施，如主观评价需进行对相关评分项目进行细化描述，实现最大程度的客观量化评分等，必要时需考虑采取盲法评价，对同一张影像采用双人独立评价的方式，若同一患者的两份评价结果不一致时，可请资历深的第三人参与评价，且少数服从多数，或者以较低评价为准。此外，人体图像样本的评价者需给出最终的结论并签字确认。

若差异部分涉及可提供对疾病诊断有直接的指示作用的定量测量结果（如剪切波弹性成像功能），需要确认功能/探头测量的可重复性，对于相同条件，不同测试回次间，不同测试人员间测量值或图像质量的一致性情况应进行分析。

附录 E

产品设计与关键性能参数

（一）产品设计

1.各探头的使用方式（如体表、腔内、术中等）；

2.探头的类型（例如，机械扇扫、平面线阵、相控阵、凸阵、环阵等）及各类型探头的临床适用范围、适用范围所支持的成像模式/功能。

（二）关键性能参数

1.可以引起辐射场改变的所有操作控制，如：声输出强度、脉冲重复频率、扫描深度和采样区尺寸等；

2.定量功能的性能参数

3.有无焦点、波束合成方式等

4.软件核心功能，如功能类别及算法原理、输出等

5.频率（中心/标称频率）、阵元总数及阵元排列方式、声透镜材料、阵元材料等。

依据中国器审中
医课汇 公众号 专业医疗器械资讯平台 WECHAT OF HLONGMED
hlongmed.com 医疗器械咨询服务 MEDICAL DEVICE CONSULTING SERVICES
医课培训平台 医疗器械任职培训 WEB TRAINING CENTER
医械宝 医疗器械知识平台 KNOWLEDG ECENTEROF MEDICAL DEVICE
MDCPP.COM 医械云专业平台 KNOWLEDG ECENTEROF MEDICAL DEVICE