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

1. 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。

1. 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。

1. 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