附件1

定量剪切波超声肝脏测量仪

注册审查指导原则

（征求意见稿）

定量剪切波超声肝脏测量仪可用于测量肝脏硬度，辅助肝脏纤维化的诊断，同时还可以测量声衰减参数，用于评估肝脏脂肪变进程。本指导原则旨在指导注册申请人对定量剪切波超声肝脏测量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审评提供参考。

本指导原则是对定量剪切波超声肝脏测量仪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，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

本指导原则适用于定量剪切波超声肝脏测量仪，根据《医疗器械分类目录》，属于07医用诊察和监护器械分类下07超声生理参数测量、分析设备中的02超声人体组织测量设备，分类编码为07-07-02，产品的管理类别为三类。

本指导原则不包括用于确认测量位置的超声影像部分的内容，该部分可参照《影像型超声诊断设备（第三类）技术审查指导原则》 进行申报。下文中提到的“探头”均指用于硬度测量的探头。产品具有的其他功能如有相应的指导原则，也应符合相应产品的指导原则。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

产品的命名可采用《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、适用范围为依据命名，需符合《医用诊察和监护器械通用名称命名指导原则》的要求。

该类产品以“超声肝脏测量仪”为核心词，技术特点“剪切波”和输出特征“定量”为特征词，可命名为“定量剪切波超声肝脏测量仪”。

2.管理类别和分类编码

根据《医疗器械分类目录》，定量剪切波超声肝脏测量仪管理类别为Ⅲ类，分类编码分别为07-07-02。

3.注册单元划分的原则

注册单元划分应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求，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。同一个注册单元可包含多个主机型号，但应有一个主要型号，其他型号是该主要型号的功能简化版。同一注册单元的产品软件平台应相同，软件核心算法应相同或可被包含，硬件平台结构应相似，外形结构应相似，主要型号应能与所有探头配合使用。

定量剪切波超声肝脏测量仪单元划分需符合上述原则。如立式或台式与便携式产品结构组成差别较大，应划分为不同的注册单元。另外主机和探头需联合评价，建议作为同一个注册单元。

（二）综述资料

1.产品的结构及组成

定量剪切波超声肝脏测量仪的结构组成一般可描述为由主机（型号）、硬度检测探头（型号）、超声影像探头（型号）、脚踏开关（型号）和电源线组成。其中硬度检测探头亦可与超声影像探头合并为复合探头以同时实现硬度检测和超声成像功能。具体产品的结构及组成应根据实际产品确定。

申请表型号规格栏应填写产品的整体型号或仅体现主机型号。

2.工作原理及产品描述

2.1工作原理

申请人应描述产品的工作原理，如硬度、声衰减参数测量的理论基础、工作原理、测量结果与临床诊断之间的换算关系。附录1为产品的工作原理简述。

2.2产品描述

申请人应对产品的主机、探头、脚踏开关等组成部分进行全面描述。

应给出主机的外观及内部结构示意图并体现关键部件。明确部件信息和输入、输出接口信息。给出操作面板介绍和功能键介绍。应给出探头的外观、接口及内部结构示意图及描述。示意图至少包含超声换能器、振动发生器、启动按键、外壳、探头连接线等。应给出脚踏开关的外观和接口示意图。

申请人应给出产品的基本特征描述，包括型号规格、功能、使用方式和临床用途等信息。

若存在多个主机或探头型号，应给出型号的划分原则，需明确各型号的异同点。需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表对所有型号规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标、探头的临床适用情况等方面加以描述。

应给出产品工作框图，明确信号采集和图像处理模块的工作流程（应包括所有信号输入和输出部分）。应对产品的功能和操作方法进行全面介绍，如：探头的选择方法和选择依据。应全面介绍产品的软件功能及临床作用。如病案管理、数据传输、无线传输、授权信息等。应给出软件核心算法的详细描述，如测量数值筛选处理方法。应给出产品的技术参数，如硬度检测探头工作频率、硬度测量深度等。

3.产品的适用范围和禁忌证

产品适用范围和禁忌证需与临床评价资料结论保持一致。注册申请人需根据申报产品的设计特征，说明其具体的适用人群、预期使用环境等信息。

定量剪切波超声肝脏测量仪仅在医疗机构中使用，可测量肝脏组织的硬度，部分产品也可测量肝脏组织的声衰减参数。若宣称产品可用于辅助肝脏纤维化/肝硬化诊断和对肝脏脂肪变进程进行评估，应能证明测量结果与临床诊断金标准（即肝活体组织病理学检查）的相关性，在研究资料和临床评价资料中给出论证，并结合相关研究结果在说明书中给出说明。

本产品在临床上主要用于对肝损伤患者的肝脏组织硬度测量或脂肪变进程评估，如肝纤维化、脂肪肝、慢性乙型肝炎，慢性丙型肝炎，酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝等患者。产品若用于急性肝炎、肝脏肿瘤、胆道梗阻、肝脏附近存在大量腹水的患者，测量结果的准确性可能受到影响，适用人群建议排除以上患者。

4.包装说明

申请人应结合图示提供产品的包装信息，可包括包装形式、包装材料、包装工艺。以列表形式明示所有包装内容物和包装材料的信息。本产品一般不涉及无菌包装。

5.与同类和/或前代产品的参考和比较

列表比较说明申报产品与参考产品（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。

应明确申请人是否有已上市同类产品的生产经验，与前代产品相比的区别是什么，申报型号做了哪些改进，如何实现，具有怎样的临床意义等。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

申请人应根据YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》/ GB/T 42062《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》说明产品在设计、原材料、生产加工、包装、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征，从生物学危害、环境危害、有关使用的危害、因功能失效、老化及存储不当引起的危害等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施及验证结果，必要时需引用检测和评价性报告。

提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告，此报告旨在说明并承诺风险管理计划已被恰当地实施，并经过验证后判定综合剩余风险是可接受的。

产品风险点举例见表1。该表所列出的风险点、危害仅为与产品密切相关的部分，并不能代表设备的全部风险。申请人应依据自身的质量管理体系要求，结合产品特点评估相关风险，并建立起科学全面的风险分析与管理制度，进而避免较大程度的风险及危害的发生。

表1 定量剪切波超声肝脏测量仪主要风险点

|  |  |
| --- | --- |
| 主要风险点 | 可能产生的危害 |
| 声输出风险 | 设备故障或失控，导致过大超声能量作用于人体；  产品声输出控制、显示功能失效或故障。 |
| 机械风险 | 设备脚轮锁定不良，移动式设备稳定性差，出现倾倒。 |
| 生物学风险 | 探头与人体接触材料生物相容性差，患者皮肤致敏。 |
| 使用风险 | 清洁消毒不当，造成患者感染皮肤疾病。 |
| 应用于非适用人群或探头与患者不匹配，测量结果不准确。 |
| 维护不当或超过维护期限使用，影响测量结果的准确性。 |
| 未按照说明书内容对测量结果进行解读，导致诊断错误。 |
| 存放环境不当，导致设备受潮或漏电，进而引发患者伤害 |
| 非专业用户使用，错误操作导致设备损坏或使用者伤害 |

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

申请人需要提供《医疗器械安全和性能基本原则清单》，并说明产品为了符合适用的各项要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于不适用的各项要求，应说明理由。若产品具有其他功能，请根据实际情况填写清单。

3.产品技术要求

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，同时结合产品具体适用的指导原则或相关国家标准、行业标准以及产品的特点，明确产品的各项性能指标和检验方法。产品的性能指标应为可进行客观判定的成品的功能性、安全性指标。

3.1产品型号/规格及其划分说明

申请人需给出产品型号，明确各型号主机的全部区别，以及不同型号探头的区别及临床适用情况。

应提供主机和探头的图示，体现主要部件和接口信息，明确探头与人体接触的材质。以上内容可体现在产品技术要求附录中。若含有内部电池，应给出电池的类型、容量、电压。

需要明确软件组件的名称、软件发布版本、软件完整版本命名规则。

3.2主要性能指标要求

以下给出了定量剪切波超声肝脏测量仪需要考虑的基本性能指标，注册申请人可参考相应的标准，根据产品自身技术特点和用途制定相应的性能指标。如标准中有不适用条款，注册申请人需说明理由。

需参考YY/T 1749的要求并结合产品特征编写产品技术要求，性能指标至少需包括工作频率、探测深度、硬度测量范围（kPa）、硬度测量准确度、硬度测量重复性、声衰减参数测量范围（dB/m）、声衰减参数测量准确性、声衰减参数测量重复性。以上内容应针对每个探头分别给出。

正常和病变肝脏硬度范围通常在4~24kPa之内，生理结构上肝脏的深度（肝脏上下径）通常≥65mm，肝脏组织的声衰减系数一般为0.4~1.0dB/cm/MHz，3.5MHz对应的声衰减参数为140~350dB/m。以上内容来自于成人的生理参数统计数据，产品性能指标制定可参考以上参数范围。

除以上测量性能外还应给出产品的软件性能和网络性能要求，如软件功能、使用限制、接口、访问控制等。若产品含有脚踏开关，应给出脚踏开关的要求，可参考YY/T 1057。若为内部电源供电产品应给出内部电源单独供电时产品连续使用时间的要求。

安全性应满足GB 9706.1《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》/ 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》、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》/ GB 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》、GB 9706.9-2008 《医用电气设备 第2-37部分:超声诊断和监护设备安全专用要求》/ 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》的要求。

4.检验典型性产品确定原则及注意事项

同一注册单元内所检验的产品应为能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的典型产品。原则上需选择结构最复杂、性能指标覆盖最多的型号作为典型产品进行检验。若性能指标不能互相覆盖，则应同时选择不同型号进行检验。电磁兼容方面的典型性产品应充分考虑注册单元内不同型号之间电磁兼容特点和差异。应给出检验产品具有典型性的理由。

检验报告需要注明产品组成、型号规格或配置，样品描述应与产品技术要求的部件名称、型号等信息保持一致。性能指标应明确检验时所用的探头型号。电磁兼容检验报告中应包含产品的基本性能描述。电磁兼容试验样机的发射和抗扰测试运行模式可设置为硬度测量模式。

5.研究资料

5.1化学和物理性能研究

申请人需要提供产品性能研究资料以及产品技术要求的编制说明，列表说明产品各性能指标条款来源和制定依据。若涉及临床诊疗标准等文献，请给出文献原文。申请人需根据综述资料中描述的产品应用模式、使用方式、产品配置等，提供相应的测试验证资料。

应给出探头与人体接触部分的化学材料表征。

应针对硬度测量和声衰减测量功能给出研究和确认资料。应确认整个测量范围内测量结果的准确性和重复性。可采用体模对测量结果的准确性、重复性进行评价。需给出试验体模的技术参数，如杨氏系数（kPa）、超声纵波传播速度（m/s）和衰减系数（dB/cm/MHz）。

5.2电气系统安全性研究

应提供电气安全性及电磁兼容性的研究资料。目前与本产品相关的标准包括：GB 9706.1《医用电气设备 第一部分：安全通用要求》/ 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》、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》/ GB 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》、GB 9706.9-2008 《医用电气设备 第2-37部分:超声诊断和监护设备安全专用要求》/ 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》。

5.3声输出安全研究

声输出安全在满足GB 9706.9的基础上，还应规定声能输出的限值，以确保其安全性。应对声能输出限值设置的合理性进行分析，明确设定的依据，并提交设备实际声能输出能够满足限值要求的验证报告。限值的设定及测试的方法应参考业界通用的准则。硬度测量探头一般采用单阵元换能器，声输出较低，通常MI不超过1，TI不超过1，Ispta.3不超过190mW/cm2。

5.4软件研究和网络安全研究

定量剪切波超声肝脏测量仪软件通常为软件组件，申请人可以依据《医疗器械软件注册审查指导原则》中的软件组件要求提供软件研究资料。软件研究报告需要覆盖全部软件组件和产品功能。考虑该类产品风险程度和不良事件情况，一般应确定为中等或以上的安全性级别。

产品若具有电子数据交换、远程访问与控制、用户访问三种功能当中一种或一种以上的功能，申请人应参照《医疗器械网络安全注册审查指导原则》提供网络安全研究资料。

5.5生物学特性研究

申请人应按照GB/T 16886.1的要求进行生物相容性评价。产品预期与患者接触的部件为探头，与患者完整皮肤进行短期接触。生物学评价内容至少包括细胞毒性、皮肤刺激、迟发型超敏反应。评价对象应为清洁消毒后的成品探头。

5.6清洁、消毒研究

探头通常为重复使用，与人体完整皮肤短期接触，使用前需进行清洁、消毒。应明确推荐的清洁和消毒工艺（方法和参数）、工艺的确定依据以及验证的相关研究资料。应当提供产品所推荐消毒工艺耐受性的研究资料，对其多次消毒后的功能、安全进行验证。若产品经消毒后可能产生残留物质,应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。

探头仅与完整皮肤短时接触，低水平消毒一般可以保证使用的安全性。

5.7稳定性研究

申请人可以依据《有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则》提供产品使用期限的研究资料。申请人应考虑在正常条件和不利条件下对产品进行分析。应分别对主机、探头和脚踏开关的使用期限进行研究。

推荐采取疲劳试验的方式评价主机和探头寿命。若采用以关键部件寿命来评估主机寿命，则应给出关键部件的选择依据。影响探头寿命的因素一般为激发振动和消毒，应给出探头的总激发振动次数和可耐受消毒次数研究，根据临床实际使用频次换算成探头的使用寿命。

老化后的主机与探头需进行性能测试，测试项目至少包括工作频率、测量深度范围、硬度测量范围、硬度测量准确性、硬度测量重复性误差、声衰减参数测量范围、声衰减参数测量准确性、声衰减参数测量重复性等。

若检验报告已证明产品符合YY/T 1057的要求，脚踏开关的寿命研究资料可直接引用检验报告结论。

若采用可充电内部电源供电方式工作，还应提供电池使用寿命和充放电次数的相关验证资料。

应对产品的使用稳定性和运输稳定性进行研究，使用稳定性研究需包括额定工作高低温试验、湿热试验。运输稳定性研究需包括湿度存储、高低温储存、振动、碰撞、运输试验，可参考GB/T 14710进行试验。

（四）临床评价资料

定量剪切波超声肝脏测量仪不属于免于进行临床评价目录中的产品，申请人需在满足注册法规要求的前提下，按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求提交临床评价资料。注册申请人可参考《医疗器械分类目录》子目录07“医用诊察和监护器械”相关产品临床评价推荐路径选择临床评价路径。

（五）产品说明书和标签样稿

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

产品说明书中适用范围、适应证、禁忌证、警告、注意事项等信息需与临床评价资料中确认的相关内容一致。产品说明书中产品组成、结构、性能、使用期限、清洁消毒方法等信息需与研究资料一致。

根据定量剪切波超声肝脏测量仪的产品特征，还应明确以下内容：若产品包含多个探头，应明确每个型号探头的适用人群，一般通过患者体型区分；应给出辅助诊断研究的研究结果及结论，若分级阈值仅根据试验观察得出，准确性没有经过假设检验验证，应给出分级阈值需要进一步研究的提示；应给出确认最佳测量位置的指导；应公布以下技术参数：超声工作频率、测量深度范围、硬度测量范围、声衰减测量范围、硬度及声衰减测量的准确性和重复性。

应在说明书中给出适当的使用限制，例如：硬度测量结果仅作为诊断肝脏纤维化的辅助手段，声衰减参数仅可用于评价肝脏脂肪变的进程，不具有确诊脂肪肝的功能。提醒医生应结合患者的腹围、臀围、BMI、肝功能（如ALT、AST、 TBIL等）等其他检查结果作出诊断。

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]《医疗器械分类规则》（原国家食品药品监督管理总局令第15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]《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].

[7] 《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）[Z].

[8] 《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）[Z].

[9] 有源医疗器械使用期限注册技术审查指导原则（国家药品监督管理局公告2019年第23号）[Z].

[10] 《国家药监局器审中心关于发布医疗器械软件注册审查指导原则（2022年修订版）的通告》（国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心通告2022年第9号）[Z].

[11] 《国家药监局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家药品监督管理局通告2022年第8号）[Z].

[12] 《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）[Z].

[13]GB 9706.1,医用电气设备 第1部分：安全通用要求[S]. [14]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].

[15]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].

[16]GB/T 42062,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S]

[17]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]

[18]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].

[19]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].

[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]YY/T 1749,基于外部振动的肝组织超声弹性测量设备[S].

[22]YY/T 1521, 超声弹性仿组织体模的技术要求[S].

[23]YY/T 0937, 超声仿组织体模的技术要求[S].

附录1

产品工作原理简介

定量剪切波超声肝脏测量仪一般由主机、硬度检测探头、超声影像探头、脚踏开关组成。该产品应用瞬时弹性成像技术对组织的硬度进行测量。硬度检测探头通过振动发生器发出机械振动，该振动在组织中传播产生低频剪切波，由于低频剪切波在组织中传播的速度与组织的硬度正相关，可利用脉冲回波技术来捕捉剪切波的传播过程，计算剪切波的传播速度，从而得到组织的硬度值。这种方式可以实现无创、快速、定量地检测肝脏组织硬度，评估肝脏纤维化程度。该产品还可通过检测超声波在组织内传播的衰减来评价肝脏脂肪变进程。

由于肝脏组织结构对检测结果影响较大，部分产品在检测硬度之前需通过超声影像探头进行检测位置确认，用影像探头对肝脏部位进行超声影像扫查，避开大血管、囊肿、实体病变，选择肝脏组织均匀、无大的管道结构的部位进行检测，提高检测结果的准确性和一致性。

硬度检测探头一般由超声换能器、振动发生器、启动按键、外壳、探头连接线组成，如图1所示 。振动发生器产生的机械振动在组织中形成剪切波，该剪切波通过皮肤、皮下脂肪到达肝脏。在剪切波传播的过程中，超声换能器记录不同时刻的超声回波信号，从而得出肝脏内的剪切波传播速度及衰减。若一个型号的硬度检测探头不能覆盖所有患者，使用者可根据患者皮肤到肝包膜的距离选择不同测量深度的探头，如图2所示。

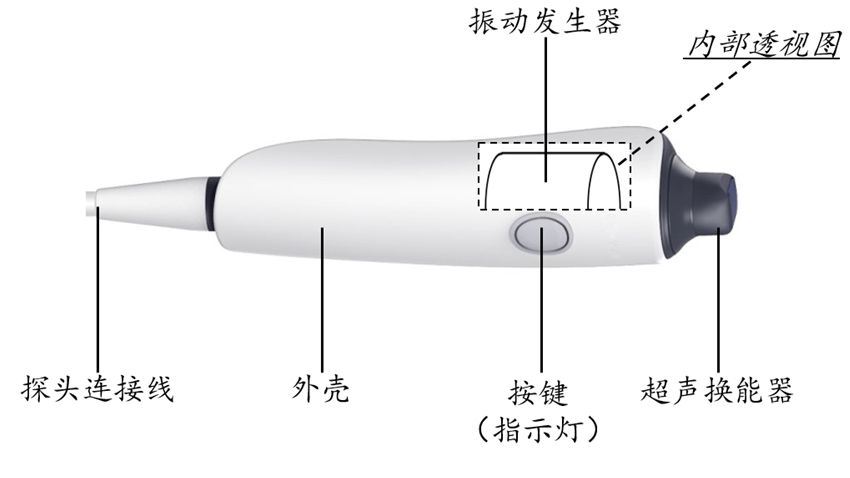


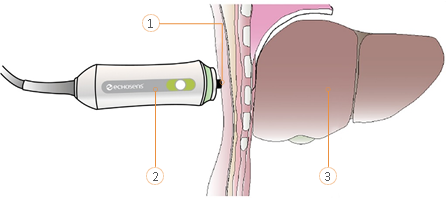
图1. 硬度检测探头结构示意图gan 1

图2. 剪切波传播示意图