液相色谱串联质谱系统注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对液相色谱串联质谱系统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。

本指导原则是对液相色谱串联质谱系统的一般要求，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

本指导原则适用于质量分析器为三重四极杆的液相色谱串联质谱系统的注册。

本指导原则不适用于质量分析器非三重四极杆的液相色谱串联质谱系统，例如液相色谱-单四极杆质谱联用仪、液相色谱联用高分辨质谱（例如飞行时间质谱、轨道阱质谱）、基质辅助激光解析电离飞行时间质谱等产品的注册。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称要求

产品的命名应采用《医疗器械分类目录》的品名举例或国家标准、行业标准中的通用名称，应符合《临床检验器械通用名称命名指导原则》。以产品结构和预期目的为依据、结合产品结构和性能命名。产品由液相色谱仪和质谱仪组成，一般可根据产品实际表述为“液相色谱串联质谱检测系统” “超高效液相色谱串联质谱检测系统” “液相色谱-三重四极杆质谱联用仪”。

2.产品的结构和组成

产品一般由液相色谱模块、质谱模块和软件组成，其中液相色谱模块一般由输液泵（如二元泵/四元泵）、柱温箱和自动进样器组成，质谱模块一般由离子源（如ESI/APCI）、真空系统（涡轮泵、前级泵）、三重四级杆质量分析器、检测器组成。申报产品一般与色谱柱联用。

3.分类代码

产品管理类别：Ⅱ类，分类编码：22-10-03。

4.注册单元划分的原则和实例

液相色谱串联质谱系统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，应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》。

例如，若产品结构组成存在较大差异的，宜划分为不同的注册单元。例如，若输液泵分别为二元泵和四元泵，导致流速精度和混合精度存在差异，宜划分为不同的注册单元。申报产品若分别为分体式和一体式的，宜划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.产品工作原理/作用机理

在液相色谱串联质谱检测系统中，输液泵提供流经液相色谱体系（固定相）的高压溶剂流（流动相），自动进样器将一定量的样品注入该流动相中。载有样品的流动相流经液相色谱柱（放置在柱温箱中以控制温度），样品中的不同化学组分被色谱柱分别吸附保留。样品组分以不同顺序从色谱柱上洗脱下来，依次通过样品传输管路进入质谱仪进行分析。样品中不同组分的洗脱速度取决于当前流速和比例流动相下，样品组分与固定相之间的作用力强弱。样品分子通过（加热）电喷雾电离源（ESI）/大气压化学电离源（APCI）等电离形成离子。电场作用使样品离子加速进入质量分析器。施加在质量分析器上的受控rf电压（射频电压）和dc电压（直流电压）可形成能使特定质荷比的离子保持有界振荡通过质量分析器的电场；其他质荷比的离子则因无法顺利通过四极杆而被滤除。通过改变rf和dc电压即可实现不同质荷比离子的分离和扫描。离子分离后进入质谱的检测器，撞击高能打拿极释放出电子并在电子倍增器中放大电子数量（或为撞击多通道电子倍增管涂层并放大电子数量），最后转化为电信号。软件对电信号进行数据处理分析、存储和显示。

申请人应当根据申报产品的设计要求按照步骤写明工作原理，重点对各主要部件功能模块、软件核心算法进行描述，可采用文字加图示的方式对各模块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。申报产品若有不同的检测模式，建议描述不同检测模式的应用场景。

关于主要结构组成（包括关键组件和软件等）及主要功能的描述举例如下：

（1）输液泵：输液泵是液相色谱模块的关键部件，以稳定的流速和压力输送流动相。输液泵的稳定性影响分析结果的重复性和准确性。

（2）柱温箱：色谱柱与流动相的温度影响着组分的分离平衡。柱温箱的控温功能可使色谱保留时间相对稳定，达到较好的分离效果。

（3）自动进样器：定量吸取样品，在输液泵的配合下将样品传输至色谱柱的装置。与手动进样相比，重复性好，可提高进样稳定性。

（4）离子源：将待测样品转化为可以被质谱仪分析的气态离子。常用的离子源包括电喷雾源（ESI）和大气压化学电离源（APCI）。➀ ESI 源：溶解在流动相中的中性样品在强电场作用下带电，液体伴随着氮气流等作用发生雾化。随着液滴体积的逐渐减小，液滴的表面作用力产生变化，当达到一定极限值，样品电离为可带正或负电荷的离子。ESI技术的离子化效率高，正负离子模式均可分析。➁ APCI源：流动相被雾化后汽化，溶剂分子被电离后与样品气态分子碰撞，经过复杂反应后生成离子。在大气压条件下完成整个电离过程。APCI源适用于中等极性到弱极性的化合物分析。

（5）真空系统：为了减少离子与背景气体的碰撞淬灭，需要维持真空环境，减少背景气体分子数量以维持足够的离子平均自由程。

（6）质量分析器：质谱仪的核心部件。三重四极杆是目前应用最为广泛的质量分析器，由两个串联的四极杆以及位于两个四极杆中间的碰撞室构成。离子化的样品在第一个四极杆质量分析器中进行质量分析。按质荷比被选定的离子在碰撞室中与惰性气体碰撞发生裂解，产生一系列新离子。新的二级离子产物被第三个四极杆质量分析器检测。

（7）离子检测器：接收并检测分离后的离子，放大输出信号。

2.产品的适用范围/预期用途/禁忌证

按照国家药监局发布的注册申报资料要求提供产品的适用范围、预期使用环境、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。

2.1适用范围

建议采用以下形式描述：产品基于色谱和质谱原理，在临床上用于对人体生物样本（如全血、血浆、血清、尿液、脑脊液、唾液、组织匀浆液、组织样本、肺泡灌洗液等）的内源（如维生素、氨基酸、激素、有机酸、多肽、蛋白、糖类）或外源（如治疗药物、毒物）被分析物进行定性或定量检测。

申请人对声称的样本类型或被分析物类别应当提供相应的支持性资料；以上样本来源或被分析物类别仅为举例，未穷尽全部类型。

2.2预期使用环境

明确申报产品预期使用的地点，如医疗机构。

明确可能会影响申报产品安全性和有效性的环境条件，即申报产品的正常工作条件，包括电源要求、温度、湿度、空间要求、海拔高度等，对每一条件均应给出具体的指标要求（如电源电压为220V±22V、50Hz±1 Hz，温度范围15℃～25℃，相对湿度不大于75%）。

建议明确气体的类型（氮气、氩气）和纯度要求。

2.3禁忌证

目前尚无研究表明此产品的禁忌证。

3.产品的不良事件历史记录

不良事件表现包括检测结果不稳定、仪器故障（工作中突然停止、提示故障不出结果、黑屏）等。

4. 与申报产品联合使用的信息

申报产品一般与色谱柱联用。色谱柱直接影响分离效果，应当明确色谱柱的详细信息并提交相关支持性资料，包括外观、柱效能、色谱峰对称性、压降、评价报告（应包括柱号、柱规格、固定相名称及批号等）等。可参考GB/T 30433《液相色谱仪测试用标准色谱柱》、GB/T 32268《十八烷基键合相（C18）高效液相色谱柱性能测定方法》等标准。

（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。

风险管理报告应包括生产和生产后信息，具体内容参考YY/T 0316-2016第9章和《基本原则》的2.1.2e)f)。所有产品变更注册和已在境外上市产品注册时，申报资料中的风险管理报告应包括上述内容。未在境外上市产品注册时，风险管理报告中的此项内容可留空，上市后持续开展风险管理，将风险管理贯穿于产品的全生命周期。

1.1产品可能存在的危险

液相色谱串联质谱系统可能存在的危险大致可包括五个方面，即：能量危险、生物学和化学危险、操作危险、信息危险、软件危险。

液相色谱串联质谱系统常见的危险示例见下表：

表1 液相色谱串联质谱系统常见的危险示例

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 危险分类 | 危险原因分类 | 危险示例 |
| 能量危险 | 电气危险 | 外壳漏电流对操作者造成电击伤的危险 |
| 未经培训拆卸设备导致的漏电流的危险 |
| 清洁和消毒过程中，对部件（包括应用部件和配件）造成损坏 |
| 电场或磁场危险 | 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 |
| 热能危险 | 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，或在使用中接触到加热器，可能对操作者造成热能伤害 |
| 机械危险 | 坠落导致机械部件松动，导致检测结果错误、误差过大或显示异常 |
| 运行过程中机械部件振动过大，导致仪器误差过大或显示异常 |
| 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 |
| 声能 | 运行过程中若噪音过大，可能对操作者造成伤害 |
| 生物学和化学危险 | 毒性物质和化学物质 | 漏液而导致接触有害试剂、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 |
| 使用的清洁剂、消毒剂残留引发的危险；有毒有害元件的处理不当引发的危险 |
| 操作危险 | 安装不当 | 由于仪器安装不当或未对仪器的安装使用环境（包括温湿度、气体条件等）进行充分评估导致的危险，造成气体泄漏、溶剂泄漏等实验室环境污染；或产生噪声污染。 |
| 操作不当 | 由不熟练/未经训练的人员使用，未对使用者进行培训或者使用者未按说明书中的要求进行操作，造成的检测失败、检测结果不准确 |
| 使用与设备不相匹配的试剂、样本基质，造成的检测失败、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，造成检测结果不准确，产品寿命降低 |
| 若的部件在使用前或使用中需要进行连接或重新连接，连接故障可能带来风险 |
| 维修不当 | 产品的检测装置超过寿命、长时间未经校准或校准方法错误，导致检测结果不准确 |
| 未按产品说明书的规定对申报产品进行保养清洁、未按产品说明书的规定及时更换元器件，造成的产品检测结果不准确 |
| 信息危险 | 标识、标志不足 | 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 |
| 说明书内容不足 | 不符合法规及标准规定的产品说明书 |
| 未充分告知限制信息 |
| 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 |
| 未对合理可预见的误用进行警告等引发的危险（源） |
| 未明确产品使用期限，长期使用可能使仪器的易耗品磨损，导致对测量结果造成不良影响 |
| 未明确报警信息，导致无法正确排除仪器故障 |
| 显示信息错误 | 产品的温度或压力等参数读数/显示不准确，导致检测结果不准确 |
| 软件危险 | 软件设计/操作危险 | 软件设计用户界面项目选择或切换时不方便、界面设计存在缺陷、菜单提示不清晰导致检测结果出错 |
| 网络安全危险 | 未经授权的人员查看和更改患者数据 |
| 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、性能指标和检验方法。

2.1.1产品名称、产品型号/规格及其划分说明

产品名称、型号/规格应与综述资料的相应内容保持一致。

明确软件的名称、型号规格（若适用）、发布版本、版本命名规则，软件模块（含医用中间件）若有单独的版本、版本命名规则均需说明。

2.1.2性能指标和检验方法

性能指标、检验方法可参考YY/T 1740.1《医用质谱仪 第1部分：液相色谱-质谱联用仪》、GB/T 33864《质谱仪通用规范》、GB/T 35410《液相色谱-串联四极质谱仪性能的测定方法》。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，并具有确定的研究依据。性能指标至少应包括质量范围、质量准确性、质量稳定性、质量分辨率、扫描速度、输液泵流速准确度、灵敏度、精密度、线性、携带污染率、自动进样器温度准确度、柱温箱温度准确度、自动进样器线性、软件临床功能、电气安全、电磁兼容、环境试验、网络安全等内容。

软件组件的性能指标包括功能、使用限制、接口、访问控制、运行环境（若适用）、性能效率（若适用）等要求。其中，功能明确软件的全部核心功能（含安全功能）纲要，注明选装、自动功能，申报产品的软件功能一般包括数据采集和数据分析（包括定性分析、定量分析）。软件组件的性能指标要求具体参照《医疗器械软件注册审查指导原则（2022年修订版）》执行。

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，应当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。

如产品有额外模块实现额外功能，应增加相应的性能指标要求和检验方法。例如，若申报产品为全自动仪器，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等。申报产品通常具有加热功能，应符合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》。

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关注技术原理、主要结构组成、不同型号的性能指标、适用范围等方面的差异，若差异较大，则应划分为不同的注册单元。对于典型性产品的选择，申请人应当提供相关资料予以证明。原则及举例如下：

2.2.1应当按最不利的原则确定覆盖性，不能覆盖的差异性应分别检测。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气安全性能、电磁兼容性能可以相互覆盖时，应选取注册单元内每一型号规格产品进行电气安全指标和电磁兼容项目检测。

2.2.2涉及安全有效性的关键件应一致，若不一致则应分别检测。关键件一般包含：电源线、熔断器、电源滤波装置、电源开关、电源模块、加热控制模块、过温保护器件、过压控制器检、离子源、质量分析器电源开关等。

3.研究资料

3.1产品性能研究

应当提供产品性能研究资料，包括功能性指标、临床项目分析性能、安全性指标（如电气安全与电磁兼容、辐射安全）以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础，可包含但不限于以下内容：

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，提供申请人设计开发过程中对各模块/部件设计输入输出的详细的研究资料，明确产品功能性指标的评价方式。举例如下：

3.1.1.1液相色谱模块性能研究：（1）温控系统研究：为保存样本，减少挥发，自动进样器应具备低温保存样品的功能。为达到较好的分离效果，柱温箱应具备控温功能。应当确定自动进样器和柱温箱的温度准确度要求，并提供验证方案和验证报告。（2）自动进样器的线性、进样准确性、输液泵流速准确度：应当对自动进样器的线性、进样准确性和输液泵流速准确度进行验证，并提供验证方案和验证报告。（3）携带污染率研究：按照高浓度样本、高浓度样本、高浓度样本、零浓度样本、零浓度样本、零浓度样本的顺序为一组，在仪器上进行测定验证，计算携带污染率，提供验证方案和验证报告。考虑到不同物质在管道的吸附性差异，建议对低吸附性物质和高吸附性物质分别验证。

3.1.1.2质谱模块性能研究：（1）关键部件性能研究：应提供质谱模块对于安全和性能关键部件的性能研究资料，例如：三重四极杆的最大扫描速度/分辨率/质量稳定性/质量准确性研究、离子源的流速/灵敏度/加热温度研究、电子倍增管的动态范围和灵敏度研究、真空系统（涡轮泵、前级泵）的真空度研究等。（2）质谱模块研究：将质量分析器安装至真空腔内，并安装离子源和检测器，对质量范围、质量准确性、质量稳定性、质量分辨率、灵敏度、精密度、峰强度等指标进行验证，并提供验证方案和验证报告。对于适合用负离子模式分析的化合物（例如雌二醇、雌三醇、雌酮等），应当提供负离子模式下的灵敏度验证资料。若申报产品具有多个离子源（例如ESI源、APCI源），应当对不同的离子源模式分别进行验证。

3.1.1.3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以验证各项性能指标能否达到设计预期。

3.1.2申报产品临床项目分析性能的研究资料

建议申请人综合考虑申报产品的适用范围、临床分析可执行的扫描模式（MRM等）、离子源模式（ESI/APCI等）、分析类型（定性/定量）、样本类型（血液/尿液等）和被分析物（内源小分子/外源小分子等）类型，按照对申报产品评价最不利原则（例如含量较低、存在基质效应、存在同分异构干扰等），选取代表性的临床项目，采用临床样本进行研究，测试参考物质含量，验证临床准确度、重复性、质量稳定性、灵敏度、线性范围等指标，对主要性能进行系统性评估，并形成验证报告。

应详述所选择的代表性项目的依据，代表性项目应当覆盖申报产品的样本类型和被分析物类型。例如，若申报产品适用的样本类型为血液（全血、血浆、血清）、尿液、唾液、组织匀浆液；适用的被分析物为内源小分子（激素、维生素、氨基酸）、内源大分子（多肽、蛋白）、外源小分子（免疫抑制剂、精神类药物）、外源大分子（抗体类药物），则应充分考虑样本类型与被分析物的多种组合情形，对每一种组合情形选取代表性项目进行验证。

对于某些分析性能项目，如难以直接获得相应浓度水平的临床样本，申请人可采用临床样本进行人工添加的方法制备高浓度水平样本、适当采用稀释或者经处理去除分析物获得低浓度样本，但应当在研究资料中充分阐述无法获得的依据并详细说明获得特殊浓度样本的方法。一般而言，不应超过总样本量的20%。申请人应当分析人工添加样本与真实样本之间的异同，二者应具有可互换性。

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《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第1部分：通用要求》、GB 4793.6《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求 第6部分：实验室用材料加热设备的特殊要求》、GB 4793.9《测量、控制和实验室用电气设备的安全要求　第9部分：实验室用分析和其他目的自动和半自动设备的特殊要求》、YY 0648《测量、控制和试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》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《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》和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》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《医用电器环境要求及试验方法》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。

正常工作环境以产品标称为准，但需经相应环境试验验证。明确标识供电类型、电压。

3.2产品有效期和包装研究

3.2.1产品有效期研究资料

应详述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（例如离子源、三重四极杆质量分析器、检测器等）的情况，对影响寿命的因素逐一分析。对于产品中有限次重复使用的部分，应提供使用次数或期限研究资料。应当给出产品使用期限，详述确定产品使用期限的具体理由并提供相关验证数据。

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

该产品一般均含有软件，注册申请人应依据《医疗器械软件注册审查指导原则》、《医疗器械网络安全注册审查指导原则》等要求，提交相应注册申报资料。

3.3.1应提供《软件研究资料》，其内容应当符合《医疗器械软件注册审查指导原则》、YY/T 0664《医疗器械软件 软件生存周期过程》等的要求。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。

3.3.2应提供关于软件版本命名规则的声明，明确软件版本的全部字段及字段含义，确定软件的完整版本和发布版本。其中，软件的完整版本应与软件研究资料中的相应内容保持一致，发布版本应与产品说明书、软件研究资料的内容保持一致。软件版本命名规则需与质量管理体系保持一致，软件模块（含医用中间件）若有单独的版本、版本命名规则均需说明。

3.3.3有关软件研究资料的详细内容，建议按照《医疗器械软件注册审查指导原则》的要求编写。软件设计依据YY/T 0664等文件编写。软件设计主要分为以下几个阶段：软件开发与计划、软件风险管理、需求说明书、概要设计、详细设计、软件测试等，验证软件开发及测试应当符合设计要求。申请人应当根据《医疗器械软件注册审查指导原则》的要求提供相应的软件研究资料。重点关注软件需求是否与软件功能一致，软件验证与确认的过程与结果；针对所有的软件功能是否均提供了相应的资料；是否存在剩余缺陷，关注软件缺陷可能产生的风险（如：检测不准确、设备故障、设备不稳定）及其控制措施，确定剩余风险在可接受范围内。

3.3.4软件功能：软件功能从技术特征角度大体上可分为处理功能、控制功能、安全功能，其中处理功能是指加工医疗器械数据（即医疗器械产生的用于医疗用途的客观数据）或基于模型计算的功能，控制功能是指控制/驱动医疗器械硬件运行的功能，安全功能是指保证医疗器械安全性的功能。

软件处理功能一般为数据采集和数据分析（包括定量分析、定性分析）。(1)数据采集：对仪器进行自动调谐或检验调谐，确保仪器状态运行正常后，通过设置和运行液相色谱系统参数、质谱系统参数，编辑采集方法以及工作列表，控制自动进样，完成样品采集过程。(2)数据分析：a.定量分析：根据不同浓度化合物标准品分别进样得到的色谱峰自动积分面积并制作标准曲线，从而计算未知浓度化合物的浓度。b.定性分析：例如，通过质量数、离子对比率、保留时间来确认化合物的信息。

3.3.4如产品包括具备电子数据交换、远程访问与控制、用户访问三种功能当中一种及以上功能，应当在软件研究资料中单独提交自研软件网络安全研究报告。若使用现成软件组件，根据其使用方式提交相应研究资料。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审查指导原则》。

（四）临床评价资料

该产品目前未纳入《免于进行临床评价医疗器械目录》，应当按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，结合产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，依据《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》的要求判断申报产品的临床评价路径。

1、若开展临床试验，应当符合《医疗器械临床试验质量管理规范》、《医疗器械临床试验设计指导原则》等文件的要求。

建议根据申报产品适用的样本类型、被分析物类型、正负离子扫描模式、仪器的检测灵敏度和质量范围、临床常用程度（例如激素、药物、维生素）、检测结果对于医疗决策的影响程度（例如可对病情进行初步判断、提示肿瘤等疾病，或不直接影响病人的用药处理等）、是否存在干扰物质（例如存在多种结构相似的代谢物）等多种因素，选取典型的代表性项目开展临床验证。

2、若通过同品种医疗器械的临床数据进行申报产品临床评价的，应当符合《医疗器械临床评价技术指导原则》、《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》等文件的要求。建议申请人按照等同性论证流程图所述的路径进行等同性论证，若能建立申报产品与对比产品的等同性，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》的要求完成临床评价报告。

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

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

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

是

是

否

否

否

是

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

建议更换对比器械

不能证明申报产品与所选对比器械的等同性

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。

否

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

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

图1 等同性论证流程图

（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，说明书应提供网络安全说明和使用指导，明确用户访问控制机制、电子接口及其数据类型和技术特征、网络安全特征配置、数据备份与灾难恢复、运行环境等要求。

1.6.2适用范围

与综述资料中描述保持一致。

1.6.3工作原理

建议对申报产品采用的工作原理进行详细描述。

1.6.4性能指标

建议写明以下内容：产品基本参数（主机尺寸、整机重量、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、灵敏度、线性）、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具体操作方法，包括样本处理、调谐、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。

对产品预期使用者的技术知识、经验、教育背景、培训有要求的，在说明书中应予以明确。

建议在产品说明书中明确产品的扫描模式，以及被分析物质使用何种扫描模式（应当提供相应的扫描模式验证资料）。

说明书应当告知使用者所有使用过程中相关的剩余风险。

若产品具有辐射或潜在辐射危害，说明书应详细说明辐射的性质，对使用者、他人或患者（若适用）的防护措施，避免误用的方法，降低运输、贮存和安装的风险。

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。

1.9.3废弃物处理

建议明确废弃物（例如废气、废液）的处理要求。

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。建议明确配套使用的色谱柱的相关信息，例如功能、性能指标等。

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

液相色谱串联质谱系统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。

（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

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]YY/T 1740.1, 医用质谱仪 第1部分：液相色谱-质谱联用仪[S].

[2]GB/T 33864, 质谱仪通用规范[S].

[3]GB/T 35410, 液相色谱-串联四极质谱仪性能的测定方法[S].

[4]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].

[5]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[S].

[6]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].

[7]GB/T 14710, 医用电器环境要求及试验方法[S].

[8]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].

[9]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].

[10]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].

[11]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].

[12]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].

[13]YY/T 1441, 体外诊断医疗器械性能评估通用要求[S].

[14]YY/T 0316, 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[15]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].

[16]YY/T 0664, 医疗器械软件 软件生存周期过程[S].

[17]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、编写单位

上海市医疗器械化妆品审评核查中心。