附件1

基于细胞荧光原位杂交法的人类染色体异常

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基于细胞荧光原位杂交法（Fluorescence In Situ Hybridization，FISH）的人类染色体异常检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对基于细胞荧光原位杂交法的人类染色体异常检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

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

本指导原则是在现行法规、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

本指导原则所述染色体异常的类型包括染色体数目异常、结构异常（包括异位，倒位导致的基因断裂和融合）、扩增、缺失等，例如，产前羊水细胞中的染色体数目异常，白血病患者骨髓细胞中的BCR/ABL基因融合等。

检测人类染色体异常的方法有染色体核型分析、原位杂交法、PCR法和高通量测序法等，不同方法在检测染色体异常类型、片段大小、操作要求等方面具有不同特点。本指导原则适用于需进行注册审批方可上市的采用荧光原位杂交法检测人类细胞样本中染色体异常的检测试剂。荧光原位杂交法是指根据碱基互补配对原则，在与目标DNA配对的核酸片段上标记荧光染料（探针），该探针与待检样本中相应的核酸片段在一定条件下特异结合（杂交），形成双链核酸，借助于荧光显微镜观察并记录形成杂交双链的类型、数量和所处染色体区带位置，从而判断待检样本中是否存在染色体异常的检测方法。本指导原则是基于荧光原位杂交法撰写而成，对于显色原位杂交法和银增强原位杂交法等亮视野原位杂交法不适用。

本指导原则适用样本类型为人类细胞样本，不适用于在石蜡包埋的细胞学和组织学切片上进行检测的试剂和微生物检测试剂。

本文是针对采用荧光原位杂交法检测人类细胞样本中染色体异常的检测试剂的通用指导原则，申请人应结合具体产品的特点进行注册申报。如果申报产品有具体指导原则，应按照执行。

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，包括申报资料中部分项目要求，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

注册申报资料的撰写应符合《关于公布体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）（以下简称2014年第44号公告）的相关要求。内容主要包括：

（一）综述资料

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背景情况。说明检测的位点和靶序列（Target Sequence，TS），包括靶序列的长度、异常类型和特异性信息。说明相关的临床适应症，该异常在适应症中的发生情况和频率，适应症的发生率、适用人群等。说明具体临床意义，例如：是否用于诊断、分型、治疗方案选择、预后判断、微量残留病监测等。介绍相关的临床或实验室诊断方法。

2.产品描述。描述产品所采用的技术原理，包括杂交反应和信号结果。描述主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程，参考品的制备和确认方法。

3.有关生物安全性方面的说明。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他。包括同类产品在国内外批准上市的情况。对同类产品所采用的技术方法、检测位点、样本类型、荧光信号标记及临床应用等进行对比分析，以阐明申请注册产品与国内外同类产品的优势和局限性。对于新研制的体外诊断试剂产品，需要提供被测物与预期临床适应症之间关系的文献资料。

（二）主要原材料研究资料

应提供主要原材料的来源选择、制备过程、质量分析和质量控制标准等研究资料。如主要原材料为企业自己生产，其生产工艺必须稳定可控；如主要原材料为购自其他供应商，应详述每一原材料的外购方来源，外购方提供的质量标准、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。

1.探针：明确探针类型（序列特异性探针、着丝粒探针等），提供该探针序列的选择依据，明确结合位点的序列长度和染色体区带位置，可采用FISH分析结合染色体显带的方法进行定位。如检测位点存在多种异常形式（例如断裂点不同），应合理设计探针避免漏检。探针结合位点的基因组图谱位置应具有特异性，检索基因组数据库，如果发现靶序列与基因组其他区域的序列具有同源性，应进行评估，尽量避免交叉杂交信号的出现。应对探针的浓度、纯度及标记的荧光信号基团进行核实，并进行功能性试验验证其检测性能。探针如为企业自己生产，应描述克隆培养、鉴定、荧光标记和纯化等过程；如为外购，应提供合成机构出具的合成产物的质检证明。

2.荧光染料：描述荧光染料的名称和详细特征，例如其最大发射/吸收波长，标记后持续被激发光源照射时的抗淬灭能力等。

3.杂交缓冲液：描述配方组成和质量标准，确认其可提供合适的离子和杂交环境。

4.背景信号封闭剂：描述采取的降低背景信号的方法，如果采用背景信号封闭剂（例如：人 Cot-1 DNA），应确认其封闭效果。

5.细胞核复染剂：一般包含二脒基苯基吲哚（DAPI）和抗褪色剂，用于细胞核DNA的染色，同时防止荧光信号淬灭。描述配方组成和质量标准。

6.质控品（如有）：建议试剂盒中包含经验证的质控品，以利于控制FISH试验的质量，对试剂制备和杂交过程进行质控，并可统一结果判读标准，辅助改善实验室间精密度和准确度。质控品可为质控玻片，也可为经固定的细胞悬液。如试剂盒中包含质控品，应详述制备和确认方法。质控品样本来源可为已知结果的临床样本或细胞系，各质控品的结果要求应经过验证，予以明确。

7.企业参考品：应包含阳性参考品、阴性参考品、特异性参考品和精密度参考品，详细说明参考品的样本类型、组成、制备和保存情况。参考品应经染色体核型分析或其他合理方法确认其阴阳性。阳性参考品应涵盖主要染色体异常信号类型，阴性参考品主要验证干扰和交叉反应的情况，特异性参考品验证探针杂交位点的特异性，精密度参考品验证产品重复性。阳性参考品、阴性参考品和精密度参考品可采用临床样本或细胞系，特异性参考品应采用处于中期分裂相的正常外周血（或其培养液）淋巴细胞。如产品适用多种样本类型，且各样本类型间存在显著性能差异，需分别设置企业参考品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

应描述主要生产工艺及确定依据，详述探针标记、工作液配制、检验、分装、包装等工序以及各个步骤的质量关键控制点，可用流程图表示。

申请人应建立适当反应体系，以获得准确的检测结果。如果产品涉及样本处理和检测过程的不同方案，应对各方案的一致性予以验证。应对下述内容进行研究，评价指标包括探针信号强度、杂交效率、交叉杂交、非特异性结合及背景强度。

1.样本要求

1.1样本采集：研究确定样本采集时间（例如特定孕周范围内），最佳/最小采集体积和检测用样本量。如产品适用不同样本类型（例如：羊水细胞、绒毛膜细胞、脐血细胞、骨髓细胞、外周血细胞，新鲜样本或培养样本），应分别予以研究。明确检测的细胞阶段，例如：间期和/或中期。

1.2样本固定和制片：应对低渗时间、预固定时间、滴片细胞密度等进行研究。如产品适用不同样本或玻片类型，例如培养和未培养细胞，细胞悬液玻片、细胞涂片和经流式细胞仪分选的细胞玻片，应分别进行研究。

1.3 玻片预处理：对预处理条件进行研究，如需蛋白酶消化，应对消化条件进行重点研究，优化蛋白酶的用量和消化时间，尽量减少消化不充分造成的非特异性结合，同时避免消化过强造成DNA损失。如产品适用不同样本或玻片类型，应分别进行研究。

2.试剂用量：对探针等各试剂成分的用量进行优化。采用不同用量进行试验，通过平衡全部探针杂交信号强度和非特异信号/背景强度，选取最佳使用量。

3.反应条件：杂交过程包括变性（样本和探针DNA单链化）、杂交、洗涤和细胞核复染，过程中的各反应条件对于提高杂交效率，减少交叉杂交至关重要。优化变性温度和时间，杂交温度和时间，研究不同杂交仪或替代仪器的适用性，研究杂交后洗涤条件（主要包括洗涤液组分、洗涤温度和洗涤时间）。试剂盒中包含多种探针时，需对每种探针均进行杂交反应条件优化，最终选择试剂的最佳反应条件。

4.计数细胞量：提供结果判读需要计数的细胞量及确定依据。计数细胞量和适用样本类型、预期用途、试剂的杂交效率、精密度、最低检测限等因素有关。

（四）分析性能评估资料

申请人应使用多批产品进行研究，建立稳定可靠的性能指标。需提交在产品研制和成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能评价的研究资料，包括方案设计、研究方法、材料和设备、试验数据（包括代表性彩色图片）和结果统计分析等详细资料。建议着重对以下性能指标进行研究：

1.探针敏感性

试剂中探针结合靶序列的能力，也称为杂交效率。可通过研究靶序列被检测到的概率进行评估，例如：分析n个细胞中的2n条染色体，显示各荧光信号的染色体比例应不低于95%，可采用处于中期分裂相的正常外周血（或其培养液）淋巴细胞进行评估。

2.探针特异性

试剂区分样本中靶序列与其他序列的能力。可通过研究杂交信号是否特异结合到靶序列进行评估，例如：分析n个细胞中的2n条染色体，特异杂交到染色体正确位置的比例应不低于95%，可采用处于中期分裂相的正常外周血（或其培养液）淋巴细胞进行检测，结合显带技术进行观察。

如果出现交叉杂交，应考虑靶序列与交叉杂交序列的同源性程度，是否存在其他相似染色体异常类型等问题。应按照下述规则报告交叉杂交的结果：

A.在靶序列之外其他位置检测到信号的细胞比例；

B.每个细胞/每份样本中不同交叉杂交染色体/区域的数量；

C.使用标准系统命名，确定所有交叉杂交的染色体位置，并描述这些非靶序列。

3.阴、阳性符合率

采用多例已知结果的临床样本进行制片检测。阳性样本应包括靶序列的所有染色体异常类型/信号类型。阴性样本应包括野生型和易混淆异常。阴、阳性样本的检测结果均应在各自的阈值范围内。

4.精密度

研究试剂在各种条件下，不同染色体异常类型和比例（尤其是医学相关水平附近）的精密度。应对批内和批间差异进行研究，考虑运行内、运行间、日间、人员间、实验室间等因素对检测结果的影响，检测结果应一致或者变异系数（CV）在合理范围内。

5.最低检出限

试剂检测阳性信号细胞占规定计数细胞的最小百分比。最低检出限与计数细胞总数密切相关，可通过设置不同计数细胞量，确定产品的最低检出限。可采用经合理方法确定阳性细胞比例的不同样本，或采用阴、阳性细胞按不同比例混合的方法，设置多个阳性细胞比例的梯度进行研究。

6.干扰物质

说明样本中潜在的干扰物质，样本处理和制片过程中的干扰物质，采集过程中可能的其它细胞污染等，研究干扰物质对检测结果的影响。

如果产品适用多种样本类型，应进行样本适用性研究，应尽量采用临床样本，分别提供每种样本类型的性能评估资料。

（五）阳性判断值确定资料

对于此类试剂，阳性判断值即为能够区分染色体异常与否的阈值。应入组已知靶序列异常状态的临床样本，包括阳性、阴性和阳性判断值附近的样本，研究预设阳性判断值，建议采用受试者工作特征曲线（ROC）的分析方法。申请人应采用临床样本对预设阳性判断值进行验证。不同样本类型可能会导致阳性判断值的差异，如果试剂盒适用不同的样本类型，应对所有样本类型的阳性判断值进行验证。如果涉及不同染色体异常类型和/或信号类型，可能需要设置两个或多个阳性判断值，此时应分别进行研究和验证。

（六）稳定性研究资料

1.试剂稳定性：申请人应充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件，进行实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、运输稳定性、冻融稳定性和光照稳定性的研究，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、研究数据及结论。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.样本稳定性：申请人应充分考虑样本采集、处理、运输、储存等各个阶段的条件，研究确定样本的保存条件和时间，包括采集后样本保存和处理后细胞、玻片保存。杂交后玻片的信号会随着温度升高、时间延长而减弱，应研究在何种保存条件和时间内荧光信号强度不受影响。

（七）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相关法规和指导原则的规定，申请人应在符合要求的临床机构，在满足临床试验最低样本量要求的前提下，根据产品临床预期用途、相关疾病的流行率和统计学要求，制定能够证明其临床性能的临床试验方案，同时最大限度地控制试验误差，提高试验质量并对试验结果进行科学合理的分析。

1.临床试验机构及人员

申请人应当选定不少于3家（含3家）已备案的医疗器械临床试验机构，按照有关规定开展临床试验。临床试验机构应具备完善的细胞遗传学检测能力，操作者、阅片者应在荧光原位杂交技术应用领域具有丰富经验。不同产品对临床试验机构和操作人员的要求可能不同，申请人应综合产品预期用途进行考虑，例如：基于产前诊断用途，临床研究机构应为已取得产前诊断技术服务资质的医疗机构，机构和人员应遵循《产前诊断技术管理办法》和《母婴保健专项技术服务许可及人员资格管理办法》。

2.临床试验方案

2.1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。各临床试验机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报机构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。

2.2对于临床样本应在方案中明确采集时间、样本类型和样本质量的要求，该类要求应与产品说明书中相应内容一致。

2.3试验方案中应确定严格的病例入选/排除标准，任何已经入选的病例在被排除出临床试验时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。

2.4临床试验过程中，各家机构应按照说明书描述，遵循一致的判读标准，包括细胞选择、判读分析和结果解释等。

2.5如需提供随访资料，应包括但不限于如下内容：随访操作及记录人员、复核人员、随访方式、随访项目、判定依据、随访时间周期及间隔、随访终点等。

3.试验方法

3.1申请人应综合考虑产品预期用途，反应原理和检测方法等因素，选择合理的临床试验方法。建议采用染色体核型分析和跟踪随访等金标准进行比较研究，评价试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）的临床敏感性和临床特异性，从而证明其临床性能满足预期用途的要求。染色体数目检测试剂，染色体核型分析可辨识的其他染色体异常检测试剂，均应采用上述方法进行临床试验。

对于适用样本类型难以培养获得中期分裂相的试剂，染色体核型分析难以辨识的染色体异常检测试剂，可选择临床试验机构已建立的其他临床参考标准进行临床试验，例如：疾病诊断、参考方法等。应详细描述所采用的临床参考标准，确保其选择的合理性。

3.2申请人应结合具体产品的预期用途进行临床试验，该类产品可作为胎儿遗传性疾病、白血病等疾病的诊断方法之一；如果申报产品具有指导用药的预期用途，应提供指导用药相关证据；如申报产品具有治疗监测、预后判定等预期用途，应设计相应试验方案，例如治疗前后的跟踪研究，必要时进行随访研究等。如申报产品有具体指导原则，应参照执行。

4.受试者选择及阳性例数

临床试验应以申报产品适用人群作为研究对象，疾病类型应涵盖申报产品声称的疾病种类，例如疾病的不同类型和病程分期等，应纳入一定数量的医学决定水平附近样本。对于阴性病例的选择，应考虑验证干扰因素和交叉反应的需要，应包括易混淆疾病、其他染色体区域和其他异常类型等，以从临床角度考察其分析特异性。

明确给出样本量的确定依据，建议从统计学原则和阳性样本获得可行性角度综合计算阳性例数，临床试验阳性样本量原则上应满足统计学要求。如产品检测多个靶序列，每个靶序列应单独估算阴性/阳性例数；如申报产品检测的某一靶序列异常形式存在差异且均具有临床意义（例如主要断裂点和次要断裂点），每种异常形式均应有一定量的阳性例数。

若产品适用于多种细胞样本类型，应对所有样本类型分别进行临床验证。

5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法与指标，如灵敏度、特异度、准确度及其95%置信区间等。常选择交叉四格表的形式总结该检测结果，采用kappa检验验证检测结果的一致性，同时给出一致性检验的结果。在临床试验方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比方法是否等效的标准。

应详细描述不一致的检测结果，在方案中明确是否需进一步复测或确认，并对不一致原因进行分析。

（八）产品技术要求

产品技术要求应符合相关法规及指导原则的规定。对于此类试剂，性能指标主要包括：外观、荧光信号强度、敏感性、特异性、阳性符合率、阴性符合率、精密度等。如果申报试剂已有适用的国家参考品/标准品发布，则申请人应在产品技术要求中提出检测要求。

（九）产品说明书

产品说明书的格式应符合相关法规和指导原则的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书一致，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致。下面对基于细胞荧光原位杂交法的人类染色体异常检测试剂说明书的重点内容进行说明。

1.【预期用途】

应至少包括以下内容：

1.1说明产品的预期用途，描述样本类型、检测位点和异常类型。

例如：本产品用于检测羊水细胞中的13、18和21号染色体的数目。本产品用于定性检测白血病患者骨髓样本中的BCR/ABL融合基因。

1.2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。应包括对适用人群特征的介绍，例如高危人群，临床疑似或已诊断患有某疾病的人群。

1.3 根据产品预期用途，进行合理限制，例如：本产品仅检测靶向染色体数目异常，不能检测其他染色体数目和结构异常。

1.4本检测结果仅供临床参考，如需确诊请结合临床症状及其他检测手段，不得作为临床诊断或排除的唯一标准。

2.【检测原理】

详细说明产品的检测原理，应包括探针、荧光信号标记和结果观察等信息，建议结合文字和图示对探针类型、长度及位点进行描述。

3.【主要组成成分】

3.1说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，应包括探针信息和质控品（如有）的样本信息。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需的组分，应列出相关试剂和仪器的名称，质控品（如适用）的名称与货号，化学制剂的纯度和浓度（如适用），仪器的配置和功能要求，耗材的规格（材质）要求。

4.【储存条件及有效期】

对试剂的储存条件、有效期、开瓶稳定性、冻融次数限制等信息做详细介绍，应包括避光的要求。如试剂盒包含质控品还应在此处明确质控品的稳定性。应注明生产日期、使用期限或者失效日期。

5.【适用仪器】

明确配套荧光显微镜的配置要求，应具备合适放大倍数的目镜、物镜和油镜，具备相应激发波长和发射波长的滤片组/滤块。

6.【样本要求】

6.1样本的类型和采集：明确适用样本类型，采集时间和采集体积，所用抗凝剂（如适用）。应明确说明在取样过程中如何避免被其他细胞或外源DNA污染。如需培养，应说明细胞培养的具体方式。

6.2样本的稳定性：明确样本采集后和处理后（固定细胞悬液和/或玻片）的保存条件和保存时间。

7.【检验方法】

7.1试剂配制：描述方法步骤，配制后的保存条件和有效期，试剂的反复使用次数，何种情况下即表明试剂变质，DAPI等致癌物的操作注意事项等。

7.2样本处理及玻片制备：详述低渗、固定、滴片、老化、预处理等步骤，应与前期研究资料一致。不同样本或玻片类型可能操作不同，应分别予以描述。

7.3变性、杂交、洗涤、复染：详述操作步骤，包括处理时间、温度、注意事项等内容。

7.4玻片储存：说明在何种保存条件和时间内荧光信号强度不受影响。

7.5观察和结果分析：

描述可读取样本玻片，例如：探针杂交信号应明亮、清晰、易分辨，背景应为黑色，无点状或朦胧荧光。

描述可读取细胞，例如：细胞分布合理，无重叠，细胞结构完整，边界清晰等。

细胞计数：计数一定数量的细胞核，调焦找到每个核内的所有信号。明确正常信号和异常信号的特点，可能涉及多种异常信号，均应详细说明。建议采用文字结合图示的方法明确对细胞和信号计数或不计数的规则，用列表的方式列举结果观察中遇到的问题、原因及解决方案。说明当细胞核数量不足时的处理方式。

质量控制：质控品应和样本同时进行检测，以监测实验的完成情况，并判断信号计数的准确性。明确质控品的使用频率，对质控品的判读标准应与样本一致。如试剂盒中包含质控品，应介绍其样本来源和结果信息；如试剂盒中不包含质控品，应明确配套使用的质控品信息。明确各质控品的结果要求和不符合要求时的处理措施。

8.【阳性判断值】：应明确阳性和/或阴性的全部信号类型及对应的阈值，应与阳性判断值确定资料一致。

9.【检验结果的解释】：按要求计数一定数量的细胞核后，根据阳性判断值，对结果做出正常或异常的解释。可结合图示的方式，对不同信号类型进行解释。明确何种结果需进行扩大计数，或重新杂交，或判断实验无效。

10.【检验方法的局限性】

综合产品的预期用途、临床背景和检测方法等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，主要包括以下描述，请申请人选择适用的条款在产品说明书中予以阐述。

10.1本产品的检测结果应结合其病史、危险因素及其他实验室检查结果做出临床诊断，不可仅凭本产品的检测结果采取任何不可逆的治疗措施。

10.2如果样本污染/细胞数量不足/样本玻片准备不当，实验结果将无效。

10.3描述本产品不能检测的其他异常信号类型，例如罕见异常，其他染色体结构异常、低水平嵌合等。

10.4描述本产品能够检测但不能区分的信号类型。

10.5指出具体样本类型检测中可能出现的影响因素，例如：产前染色体数目检测试剂，在检测绒毛膜样本时，可能因嵌合现象影响产品的可靠性。

11.【产品性能指标】

根据产品特征和分析性能评估资料，详述以下性能指标：

11.1外观：描述产品各成分的外观状态。

11.2探针敏感性：说明敏感性研究的细胞类型、试验方法及结果。

11.3探针特异性：说明特异性研究的细胞类型、试验方法及结果。

11.4阴、阳性符合率：说明阴阳性样本信息和符合率结果。

11.5精密度：说明批内、批间精密度及不同时间、地点和人员之间的精密度。

11.6最低检出限：明确产品可以检测的低比例嵌合水平下限。

11.7干扰物质：明确样本中常见干扰物质对检测结果的影响。

11.8临床试验数据总结。

12.【注意事项】

12.1生物样本的安全性警告。

12.2试剂的安全性警告。

12.3使用非说明书描述的配套试剂，可能会影响结果。

12.4未按照说明书进行标准操作，会对结果产生不良影响。

12.5所有涉及荧光染料的溶液/玻片储存或操作均应避光或在弱光下进行。

12.6应严格控制反应温度，使用校准过的温度计测定溶液、水浴槽和温箱温度，或者定期校准相关仪器。

三、名词解释

临床参考标准：现有条件下临床上可获得的能够用来确定受试者目标状态（健康状态、疾病状态、疾病进程、指导临床处置的疾病或健康状态等）的最佳方法，通常来自临床和实验室的医学实践，包括：现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准（如组织病理学检查、影像学检查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论等），疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法，行业内的专家共识或临床上公认的、合理的参考方法等。临床参考标准可能是一种方法，也可能是多种方法相结合。

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。