

附件

质子碳离子治疗系统临床评价 技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人准备质子/碳离子治疗系统临床评价提供具体建议，并规范治疗系统临床评价资料的技术审评要求。

本指导原则是对质子/碳离子治疗系统（以下简称治疗系统）临床评价的一般要求，申请人应依据治疗系统的特性对临床评价资料的内容进行充实和细化。申请人还应依据治疗系统的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需阐述理由及相应的科学依据。

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

本指导原则适用于质子/碳离子治疗系统，属于《医疗器械分类目录》（2002 年版）医用高能射线设备，类别代号为 6832；《医疗器械分类目录》（2017 年版）05 放射治疗器械，一级产品类别：01 放射治疗设备，二级产品类别：02 医用轻离子治疗系统。治疗系统主加速器类型为同步加速器或回旋加速器。其他类

似的粒子束治疗系统应参照本指导原则的相关内容。

二、基本要求

（一）临床评价总则

1. 一般原则

医疗器械临床评价是指申请人通过临床文献资料、临床经验数据、临床试验等信息对产品是否满足使用要求或者适用范围进行确认的过程。

临床评价应对产品的适用范围（如适用人群、适用部位、与人体接触方式、适应症、疾病的程度和阶段、使用要求、使用环境等）、使用方法、禁忌症、防范措施、警告等临床使用信息进行确认。

2. 临床评价人员资质要求

临床评价应由有资质的人员进行。申请人可通过资格证书或经验证明材料等说明选择的评价人员是合适的。

一般来说质子/碳离子治疗系统的临床评价人员应具备以下知识：

（1）质子/碳离子治疗系统及类似设备的技术知识及相关经验。

（2）质子/碳离子治疗设备的临床应用经验，熟悉相关治疗方法、适应症、禁忌症等。

（3）临床评价的相关研究方法（如：临床试验设计方法、文献检索方法、统计学方法、疗效评价方法等）。

3. 临床评价过程

（1）确定待评估设备的技术特点、预期用途。

（2）搜集与该设备及其预期用途相关的可用数据（包括临床数据和非临床数据）；产品上市前数据，上市后数据；境内数据、境外数据等。

(3) 依据数据对设备安全性和有效性进行评估。

(4) 对所有数据进行汇总，形成待评估设备临床安全性和有效性评估结果的结论。

(二) 产品综述信息

申请人应对申报产品进行简要介绍，对预期临床使用安全性、有效性有直接影响的性能参数和特征应详细介绍。包括：

1. 粒子种类、束流配送方式(扫描束或散射束)、机架类型(旋转机架、固定机架、眼束机架等)、机架旋转范围、固定机架角度。

2. 能量范围、射程范围、照射野范围、剂量率、束斑范围、半影宽度、束流位置精度。

3. 治疗方式。

4. 治疗计划：患者解剖模型生成方式、剂量优化及计算方法、生物剂量模型、RBE 值的确定依据。

注：不同碳离子治疗设备的生物剂量模型不同，应特别关注其确定的依据。

5. 呼吸门控和/或其他人体器官运动管理方式。

6. 图像引导（具体成像方式），患者位置验证措施。

7. 特殊治疗技术（例如眼部治疗）等。

(三) 各国上市信息综述

申报产品在各国上市时间、累积销售量、累计治疗病人数量、治疗的肿瘤部位、肿瘤类型、治疗效果、不良反应情况（重点关注与产品技术/故障/误操作相关的不良事件）等信息。

(四) 适用范围及临床使用相关信息

申请人应在产品适用范围中明确申报产品的具体功能、预期用途、适用人群、适用部位等，并明确其绝对禁忌症、相对禁忌症及相关的使用限制。

关注以下内容：

1.设备的性能和功能（如图像引导、定位精度等）是否能达到开展少分割大剂量治疗或小野单次大剂量治疗的要求。

2.是否配备运动管理系统。

3.适用的疾病种类：恶性肿瘤、良性肿瘤、功能性疾病、动静脉畸形等。

4.适用的部位（头颈、胸、腹、脊柱、盆腔、四肢等），某些特殊部位（如：眼部治疗）。

5.如果用于儿童治疗，应在使用说明书中说明：临床使用单位需要遵守关于儿童治疗资质的要求。

（五）申报产品和同品种产品的对比分析

1.总体原则

确定要进行对比的同品种产品（包括制造商、产品名称、型号、安装地点、上市时间等），同品种产品可以选择一个或多个，将申报产品与每一个同品种产品进行对比，证明二者之间基本等同。

与同品种产品进行对比的项目均应包括但不限于《医疗器械临床评价技术指导原则》附2列举的项目，对比内容包括定性和定量数据、验证和确认结果，应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，应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等。

对于申报产品和同品种产品的差异：应有充分的证据（包括临床试验信息）证明申报产品这些不同的技术特性不劣于同品种产品的安全性和有效性。这些差异在本质上不会增加潜在伤害、形成新的安全性问题、增加无效治疗的可能性。

申报产品与拟对比产品的适用范围、工作原理、结构设计、生产工艺、主要功能、性能指标、软件核心功能等有较大临床相关的差异时，不能作为同品种产品进行对比。包括但不限于以下情况：

适用范围不同，如全身治疗系统和用于身体某部位治疗的专用系统，不能作为同品种产品进行对比。

粒子种类不同，如质子治疗系统和碳离子治疗系统，不能作为同品种产品进行对比。

束流配送方式不同，如扫描束和散射束不能作为同品种产品进行对比。

机架旋转/固定方式不同，如固定机架和旋转机架不能作为同品种产品进行对比。

性能指标差异较大，如粒子束能量差异较大，不能作为同品种产品进行对比。

软件核心功能差异较大，临床相关的算法不同（如，对剂量计算，生物学模型，运动管理等造成影响），不能作为同品种产品进行对比。

以下情况应进行临床试验：

（1）过去没有在中国境内注册过质子/碳离子治疗设备，所申请注册的设备是企业在中国境内上市的首款设备，没有在中国境内进行过任何临床试验，应通过临床试验来获得临床适用证据。

（2）设备采用新的工作原理和结构设计，属于创造性的全新设备，国内市场上没有与之类似的上市设备。

（3）设备的临床适用范围增加了，在原有的基础上开发了新的临床应用领域。

（4）设备采用了新的关键器件，该器件具有新的技术特性，

其对设备的临床应用和操作产生了较大的影响。并且这种器件没有充分的临床验证。

(5) 采用了全新的操作方法，如果缺乏完整的可用性工程设计文件档案，有必要经过临床应用试验来验证其设计的可用性(usability)。

(6) 试验室检测无法确认安全和有效的设备功能，如果这种功能是新的，没有以往的临床经验，则必须通过临床试验数据来说明。

临床试验具体要求见附录。

2.对比分析关注的内容

(1) 技术指标对比分析

参照《质子/碳离子治疗系统技术审查指导原则》表1技术指标对比表的内容进行对比。除表1内容外，还应对比治疗方式（例如：点扫描、均匀扫描、单散射、双散射、单次大剂量、少分割大剂量等）、运动管理方式、患者位置验证方式等差异对临床使用的影响（包括安全性和有效性两方面）。

(2) 治疗计划对比分析

与同品种产品比较，需考虑的重点有：治疗计划的剂量计算值和实际测量值的差异、剂量计算模型、生物剂量模型（碳离子需特别关注生物等效剂量模型、RBE值（**relative biologic effectiveness**，相对生物学效应）的差异）、模型的局限性（如：移动目标管理等）。

对比内容包括但不限于上述项目，对比内容包括定性和定量数据、验证和确认结果。

3.证明差异不对产品的安全性和有效性产生不利影响的支持性资料

包括非临床资料和临床数据资料两方面。

(1) 非临床资料：辐射安全测试、性能测试验证资料（功能模块测试验证资料）、剂量分布特性资料、准直器性能测试、生物相容性评价资料、生物等效剂量测试资料等。

(2) 临床资料：临床研究资料、临床文献资料、投诉和不良事件数据、与临床风险相关的纠正措施等。

注：按照《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》（食药监械管〔2015〕247号）第六条要求，如使用了同品种医疗器械的生产工艺、临床数据等资料，申请人应提交同品种医疗器械生产工艺、临床数据等资料的使用授权书。

（六）临床数据收集

申报产品和同品种产品的临床试验或临床使用获得的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，包括临床研究数据、临床文献数据、临床经验数据、投诉和不良事件数据（重点关注：与产品技术/故障/误操作相关的不良事件）和与临床风险相关的纠正措施数据等。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。

1. 临床研究数据

应搜集申报产品、同品种产品所有相关的临床研究数据。

申报产品或同品种产品在原产国上市前进行的临床试验资料，上市后为确定产品的安全性或有效性（例如：某类疾病的治疗效果）进行的临床试验资料，应提交伦理委员会意见、临床试验方案和临床试验报告。

2. 投诉和不良事件数据

申请人应收集包括申请人建立的投诉和不良事件资料库，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，如国家食品药品监督管理总局发布的《医疗器械不良事件信息通

报》《医疗器械警戒快讯》，美国食品药品监督管理局申请人与用户机构设备使用数据库（MAUDE），英国医疗器械警报（MDA）等。

申请人需提供申报产品及同品种产品医疗器械投诉及不良事件相关情况总结。对投诉和不良事件发生的原因进行归类，并分析各类别事件发生的原因、频次、严重程度、和产品的关系、处理措施、处理结果等。对于严重不良事件，应以列表的形式提供所有事件描述、原因分析、处理方式、处理结果等具体信息。

3.与临床风险相关的纠正措施数据(比如召回，公告，危险警告)

申请人应收集并提供申报产品和同品种医疗器械与临床风险相关的纠正措施（如召回、公告、警告等）的具体信息、采取的风险控制措施等信息。

召回的情况应描述召回的原因、级别、处理措施、处理结果等。

（七）文献检索要求

临床文献数据的收集应保证查准、查全。文献检索和筛选要素见《医疗器械临床评价技术指导原则》附 5。在文献检索开展前，需制定文献检索和筛选方案,内容及格式见《医疗器械临床评价技术指导原则》附 6。在文献检索和筛选完成后，需编制文献检索和筛选报告,内容及格式见《医疗器械临床评价技术指导原则》附 7。临床文献的检索和筛选应具有可重复性。文献检索和筛选人员应当具有相应的专业知识和实践经验。

1.数据库的选择

确定要检索的科技出版物数据库。建议选择只包含同行审核出版物的数据库，比如 Pubmed、Cochrane Library、MEDLINE、EMBASE 等。

2.检索时间的确定及依据

应确定检索的时间范围及依据，例如：申报产品在境外上市的时间，选择对比的产品的上市时间等。

3.文献筛选标准/排除标准

文献检索后，需要确认无关的出版物，将其排除在评价之外。以下列举了相关出版物应符合的标准：

- (1) 出版物引用了临床数据（非实验室数据）。
- (2) **Meta** 分析有更高的证据等级，应被优先纳入。
- (3) 仅限于用于人类的临床数据（非动物数据）。

4.数据分级

申请人应在文献检索和筛选方案中说明临床证据分级的评价方法，例如：推荐、评估、发展和评价分级工作组（**the grading of recommendations assessment、development and evaluation working group, GRADE**）评价系统，牛津循证医学中心制定的证据水平评价标准，等等。

（八）数据分析

临床评价人员应全面评定搜集到的临床数据。某些文献的数据可能不适合证明产品的有效性，但仍有适合证明产品安全性的数据；反之亦然。

临床评价人员应评估临床数据中研究方法的科学性（例如，防止潜在的数据偏倚）、报告的结果和结论的正确性。应针对文献中所陈述的不利结果，分析造成这一结果的原因，是由于产品的作用还是由于其他因素的影响，例如：由于治疗方法差异，或联合使用药物的影响，或是由于偏倚。

建议将相关的临床数据进行分组和分析，从而总结出与待评估设备的安全性和有效性有关的信息。

1.安全性考虑

治疗的总剂量、靶区外的剂量分布、定位精度、运动管理等

对治疗的安全性有影响。

2. 有效性考虑

主要考虑：肿瘤类型和肿瘤生物学因素。

临床疗效主要与肿瘤的耐辐照度有关，取决于实施的剂量。

3. 分组分类方法举例

质子治疗和碳离子治疗的数据应分别进行汇总分析。

（1）按解剖部位分析

使用质子/碳离子治疗系统治疗患者时，治疗的安全性、有效性和治疗剂量及肿瘤解剖部位有关。在进行临床数据分析时应关注不同部位肿瘤的相关影响因素，关注重要危及器官的耐受性及毒副反应情况，关注定位精度、固定装置、运动管理系统等对治疗的影响。

（2）将患者按年龄分组

例如：按儿童、成人等进行分组讨论。

国际肿瘤学界公认，对儿童进行质子放射治疗，取得了较好的治疗效果。但质子治疗用于儿科患者治疗，因涉及麻醉等技术，使用单位应具备展开儿童治疗的专业资质。

由于目前碳离子治疗设备较少、加之儿童病人较少等原因，碳离子治疗用于儿科患者的文献较少。碳离子治疗用于儿科患者尚需进一步研究。

临床数据分析时需关注质子/碳离子用于儿童治疗的使用情况。

（3）按使用的不同治疗方法、治疗技术分类

例如：少分次大剂量、单次小野大剂量、调强技术、扫描束、散射束、运动追踪管理方法等。

随着精确放疗技术的发展，图像引导技术、调强技术对肿瘤的精准治疗起到了至关重要的作用。考虑到不同肿瘤的放射生物

学特性，少分次大剂量治疗的疗效对某些肿瘤有一定优势，但对治疗系统的硬件要求较高，系统的综合定位精度、图像引导技术、患者固定方法等应能达到相应的要求才能实现少分次大剂量治疗。某些脑部良性病变的治疗需要单次小野大剂量治疗技术，对治疗系统提出了更高的要求。临床数据分析过程可结合产品特性按上述治疗方法、治疗技术分类分析讨论。

（4）按肿瘤放射敏感性分类

例如：普通肿瘤、辐射抗拒肿瘤。

通常质子/碳离子治疗在不增加正常组织剂量的前提下，可以适当提高治疗的总剂量，对于辐射抗拒肿瘤来说，有一定优势。临床数据分析过程中应特别关注。

（5）按毒性种类分类

例如：急性毒性、亚急性毒性、慢性毒性，不同部位的毒性反应情况。

（6）其他合适的分类方法

（九）结论

临床评价报告应得出下述结论：待评价设备符合申请人的预期需求，其临床获益大于临床安全性风险，相关风险和副作用是可接受的。

如果申请人的临床证据尚不充足，无法得出上述评价结论，则应获得更多的临床数据，例如进行临床试验（临床试验要求见附录），或扩大文献检索范围、继续搜集临床使用获得的数据等。在这种情况下，临床评价是一个不断循环和迭代的过程。

三、名词解释

3个月内死亡：患者质子或碳离子放射治疗结束后，3个月之内死亡。

3个月内死亡率：实施质子或重离子放射治疗的患者，3个

月内死亡的患者数占同期质子或重离子放射治疗患者总数的比例。

四、参考文献

- 1.《医疗器械监督管理条例》（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）
- 5.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（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）
- 6.关于发布《医疗器械临床试验伦理审查申请与审批表范本》等六个文件的通告（国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 58 号）
- 7.国家卫生计生委办公厅关于印发造血干细胞移植技术管理规范（2017 年版）等 15 个“限制临床应用”医疗技术管理规范和质量控制指标的通知（国卫办医发〔2017〕7 号）
- 8.GHTF SG5 N2R8: 2007 Clinical Evaluation
- 9.MEDDEV.2.7.1 Rev.4 Guidelines On Medical Devices Clinical Evaluation : A Guide For Manufacturers And Notified Bodies, June 2009

附录

质子/碳离子治疗系统临床试验要求

一、总则

质子/碳离子治疗系统临床试验（以下简称临床试验），是指在具备相应条件的临床试验机构中，对拟申请注册的质子/碳离子治疗系统在正常使用条件下的安全性和有效性进行确认或者验证的过程。

临床试验应当遵守依法原则、伦理原则和科学原则，尽可能保障受试者以及相关人员的安全，有充分的科学依据和明确的试验目的。临床试验全过程应按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求进行，包括方案设计、组织实施、监查、核查、质量控制以及数据的采集、记录、分析总结和报告等。

二、临床试验前的准备

临床试验前应按照《关于医疗器械临床试验备案有关事宜的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 87 号）要求备案。

质子/碳离子治疗系统和治疗计划系统在进行临床试验前应通过验收，满足临床治疗使用要求。

治疗室内所有与质子/碳离子治疗相关的医疗设备，如影像定位系统等，均应通过验收测试，符合临床治疗使用要求。

碳离子治疗系统应提供生物剂量模型、RBE 值确定的依据，例如动物实验资料等。

三、临床试验医疗机构要求

临床试验医疗机构相关要求应符合《医疗器械监督管理条

例》《医疗器械注册管理办法》和《医疗器械临床试验质量管理规范要求》。

参与临床试验的医疗机构和相关人员的要求应符合国卫办医发〔2017〕7号附件13的要求。

临床试验医疗机构在制定临床试验方案时，参与人应包含放疗临床专家、医学物理专家、统计学专家等。

四、临床试验方案设计

（一）临床试验的目的

临床试验方案中应明确临床试验的目的，明确安全性评价和有效性评价预期要达到的目标。

（二）临床试验设备及相关治疗技术要求

不同束流配送方式、不同机架旋转/固定方式、不同治疗室、不同治疗角度、不同粒子种类的束流以及相关的治疗技术（如适形、调强、运动管理等技术）均应在临床试验中得到使用和验证。

（三）临床试验方法选择

推荐采用前瞻性随机对照临床试验，也可根据具体情况采用单组目标值法。

如采用单组目标值法，应提供目标值确定的依据。同时要注意单组目标值法有着很大的局限性，其主要缺陷是难以从设计上控制偏倚。另外，单组目标值法采用的是历史信息对照，受时间、空间等的限制，产生目标值的对照人群与参加本次试验的受试者人群可能来自不同的总体；因此，除试验因素外，可能影响试验结果的因素众多，如：人口学特征、疗效评价标准、治疗技术、疾病分期或亚型、疾病严重程度、伴随用药和观察条件等，致使试验组和历史信息对照组可比性差；还有一些潜在的、非常重要

但未被认知的、或无法测量的预后因子也可能影响试验结果。另一方面，由于缺乏同期平行对照，难以对不良事件与产品的相关性以及不良事件发生率等进行科学的评价。正是由于上述单组目标值法的局限性，选择单组目标值法时应极为审慎。在方案设计阶段应与临床专家和生物统计学家进行充分沟通，达成共识后方能进行单组目标值临床试验。

（四）临床试验的观察终点和评价标准

临床试验应明确观察终点，质子/碳离子治疗系统临床试验的观察终点分为安全性和有效性两类。

临床试验应同时观察安全性和有效性，观察时间至少为放疗结束后 3 个月。

建议采用最新版放射肿瘤学常用评价标准作为临床试验的评价标准。如常见不良事件评价标准（CTCAE）、美国肿瘤放射治疗协作组织放射损伤评分标准可以作为安全性评价标准。实体肿瘤疗效评价标准（RECIST、PERCIST）等可以作为有效性的评价标准。

（五）病种覆盖范围

临床试验适应症范围应涵盖拟装机的医疗机构上市后计划开展治疗的相关病种（或部位）。建议关注质子/碳离子治疗有优势的病种。

按部位分：应包含头、颈、胸、腹、脊柱、盆腔的肿瘤。

病种选择：应尽可能均匀分配各部位、各病种的肿瘤。

（六）受试者入组标准

临床试验必须有明确的入组标准，设定入组标准时应考虑以下各方面：

- 1.适应症：应选择有质子/碳离子放疗适应症的受试者参与。
- 2.同期治疗：不推荐同期其他治疗，如有其他治疗应间隔至少 1 个月。
- 3.受试者年龄：18 岁～80 岁。
- 4.受试者状况评价：体力状况、脏器功能经医生评价后，判断可以耐受质子/碳离子放疗者。

（七）受试者排除标准

临床试验方案必须有明确的排除标准，应剔除质子/碳离子放疗风险大的受试者（考虑可能影响临床试验疗效和安全性评价的因素）以及不能配合临床试验的受试者。

在入组临床试验前 30 天内参加过其他药物临床试验的患者应排除。

（八）受试者入组前的基线评价

受试者入组前应接受基线评价，以确定是否适合质子/碳离子放疗，并作为治疗中、治疗后疗效及不良反应评价的基础。基线评价应当包括对肿瘤的评价和患者器官功能的评价，前者目的在于明确肿瘤的性质和分期以确定合适的治疗方案，后者目的在于明确患者身体的基本状况以评价是否能够耐受质子/碳离子放疗。

（九）受试者的治疗方案

治疗方案的制定应当符合相关疾病的治疗原则，符合放射治疗规范，符合临床试验的伦理要求。质子/碳离子治疗方案可以参考其他同类设备已获得的经验来制定科学的剂量分割方案。

临床试验方案中应制定典型病种的治疗方案，包括粒子类型、靶区总剂量、剂量分割方案和危及器官的剂量限值等。病例报告表中应体现每一位受试者治疗的粒子类型、靶区总剂量、分

次剂量、照射次数、剂量分割方案、危及器官剂量限值等。

五、临床试验安全性评价

应在临床试验方案中明确安全性的具体评价指标及采用的评价标准。

安全性评价包括急性和晚期毒性反应及不良事件两方面。应记录放疗期间和放疗后产生的任何不良事件，采用常见不良事件评价标准（CTCAE）、美国肿瘤放射治疗协作组织放射损伤评分标准进行分析、总结和报告。

临床试验期间和放疗结束后 3 个月随访期间内发生的不良事件用于安全性评价分析。

六、临床试验有效性评价

应当在临床试验方案中明确有效性的具体评价指标及采用的标准。

鉴于放疗的局部性特性，建议疗效评价以局部控制情况为主，根据疾病的不同，合理采用临床研究中通用的标准，如实体肿瘤疗效评价标准 RECIST、PERCIST。

有效定义为：CR+PR+SD。

完全缓解 CR、部分缓解 PR、疾病稳定 SD、疾病进展 PD。

肿瘤标志物变化、功能性成像参数变化应作为参考因素进行分析评价。

七、统计学考虑

（一）总体要求

临床试验方案中的统计学考虑应包含临床方案的设计、设计类型、样本量的计算参数、检验方法、检验水准等内容。

为了保证受试者的安全性和数据的完整性，建议采用中央登

记系统入选受试者。

（二）样本量的要求

为确保临床试验的可靠性，应规定接受临床试验的最小入组样本量，最小样本量的计算应符合统计学原则。

考虑到在临床试验过程中可能出现受试者脱落，在最小样本量基础上，需按照可能的预期脱落率增加受试者入组样本量。

应规定不同解剖区域受试者的最小入组样本量，并说明理由。由于放疗导致的不良反应的发生与解剖区域关系密切，在患者入组时，各部位的受试者应尽可能均衡分布。

应规定不同粒子种类、不同扫描方式（扫描束、散射束）、不同机架旋转/固定角度的最小入组样本量，并说明理由。

（三）有效性评价样本量计算

如果选择单组目标值试验，要求双侧显著性水平为 0.05，把握度应为 80%或以上。

例如：

假设试验组预期有效率为 95%，目标值设为 80%，双侧显著性水平为 0.05，把握度 80%，根据统计学计算，需要入组 42 例受试者。考虑 10%脱落，共需要 47 例受试者。

若 CTCAE 3 级急性毒性反应的比例超过 5%、或出现 4 级、5 级急性毒性反应，临床试验失败。

八、不良事件报告及应采取的措施

在临床试验过程中发生的任何不利的医学事件以及非预期的症状，包括异常的试验发现，均被定义为不良事件。

临床试验中的任何不良事件（包括 3 个月内死亡率），无论是否与质子/碳离子治疗系统相关，均需进行详细记录。记录内

容包括受试者信息、不良事件类型、发生的时间、频率、严重程度、所处的治疗阶段（例如：治疗中第几天或治疗后第几天）、和质子/碳离子治疗系统的关系等，并对不良事件的原因进行综合分析，说明采取的处理措施、处理结果。

不良事件和质子/碳离子治疗系统的关系，可分为以下五类：肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。

九、临床试验受试者随访

所有受试者应在开展临床试验的医疗机构进行随访，临床试验结束后仍需进行定期随访。

不同疾病在临床试验方案中明确随访的频率及随访要求，以下作为参考：

（一）随访的时间和频率

放射治疗期间，至少每周观察并记录受试者情况；

放射治疗结束后至 6 个月，至少每个月随访 1 次；

放疗结束后 6 个月至 1 年，至少每 3 个月随访 1 次；

放疗结束后的第 2、3 年，至少每 6 个月随访 1 次；

放疗结束后的第 4、5 年，至少每 1 年随访 1 次。

（二）随访要求

受试者的随访应当包括安全性及有效性评价。

受试者的一般情况，建议使用国际通用的评分方法评价。

临床症状和体征的变化，应记录临床表现、肿瘤改善情况（影像学检查、实验室检验数据）等，并进行综合分析。

十、临床试验质量控制

临床试验质量控制应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》要求。

应制定规范的临床治疗标准操作规程，治疗流程中病人摆位和体位配对要有标准操作流程和质量控制，并严格按照标准操作流程执行。

为保证临床试验的质量，可以组织独立于临床试验、并具有相应培训和经验的核查员对临床试验开展情况进行核查，评估临床试验是否符合试验方案的要求。

十一、临床试验方案的调整

临床实验方案一旦审查获批，一般不可调整。确需进行方案调整时，应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》要求。

十二、临床试验方案的偏离

临床试验方案在执行过程中，通常不应该出现与临床试验方案的偏离。

放疗中出现每次中断 1 天，出现 5 次以上，或每次中断 2 天，出现 2 次以上的疗程中断视为方案偏离。

出现临床试验方案偏离时，须结合试验方案的设计及受试者中断放疗的实际情况，请相关专家就符合方案的数据集、安全数据集等进行评估。

发生因技术原因导致的预期治疗不能完成的情况，或因受试者拒绝继续治疗，无法获得所需要的数据等情况，所涉及的受试者的数据均应保留。

发生严重不良事件导致的受试者治疗必须停止的情况时，须重新评估临床试验是否能够按照计划继续执行。

十三、临床试验总结报告

参照《关于发布《医疗器械临床试验伦理审查申请与审批表范本》等六个文件的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2016

年第 58 号) 中附件 5《医疗器械临床试验报告范本》的要求编写临床试验报告。

临床试验总结报告提交之后仍需对治疗后 6 个月、1 年、2 年、5 年的情况进行总结, 包括受试者详细信息、病种、粒子类型、治疗剂量、副作用情况、肿瘤局控率、复发率、生存期和不良事件等, 并和光子治疗效果进行对比, 关注碳离子治疗的情况。