|  |
| --- |
|  |
|  |
| 附件3 免疫层析法检测试剂（盒）产品技术审评 规范（2017版）（征求意见稿） 本审评规范旨在指导注册申请人对定性检测的免疫层析法试剂（盒）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。 本审评规范是对定性检测的免疫层析法试剂（盒）的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据产品特性确定其中的具体内容是否适用。 本规范是对申请人和审查人员的指导性文件，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，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规范。 本规范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适时进行调整。 一、适用范围 本规范适用于依据《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》）管理类别为Ⅱ类的、在临床检验项目中进行定性检测的免疫层析法试剂盒（如胶体金免疫层析法、荧光免疫层析法等），其中所述“定性”是指只给出阴性或阳性（有反应或无反应、是或非、有或无、正常或异常）两种可能的结果，定性结果可以肉眼判定，也可配合仪器判读。 定量以及半定量检测试剂（盒）不适用于本规范，已有中华人民共和国国家标准和行业标准的产品可不适用于本规范。其他定性检测试剂盒可依据其适用性参照执行。 二、注册申报资料要求 （一）综述资料 综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容，应符合《办法》和《国家食品药品监督管理总局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）的相关要求。 此部分应对试剂盒预期用途有关的临床背景情况做出介绍，如为多项联合检测试剂盒，应对联检的临床价值给出合理解释并提供相应佐证资料。 如试剂盒中涉及人源、动物源组分，应明示来源及灭活等处理方法并提供相应证明资料。 （二）主要原材料研究资料（如需提供） 主要原材料（包括抗原、抗体及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；质控品的原料选择、制备、定值过程及试验资料等。 （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供） 1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示； 2.反应原理介绍； 3.确定反应条件（温度、时间等）研究资料； 4.样品加样方式及加样量确定的研究资料； 5.其他：如样本稀释等； （四）分析性能评估资料 申请人应提交在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、试验数据、统计方法等详细资料。申请人应按以下要求提供体外诊断试剂性能评估资料： 1.申请人名称； 2.性能评估方法、要求； 3.性能评估所使用试剂的名称、批号、有效期； 4.如涉及，应提供使用的仪器型号、序列号（SN）； 5.性能评估的时间、地点、检验人员； 6.性能评估的具体数据及分析判定； 7.性能评估审批人签字、审批时间。 建议着重对以下分析性能进行研究： 1.临界值及重复性 临界值（C50）是定性检测试剂盒的一项关键指标，其浓度点的选择应符合临床实际诊断意义。为了避免在临床应用时出现过多的“假阳性”结果，申请人在确定该产品的检出限时应结合其实际的临界值，建议不应把两者浓度差设定的过大。在评价该项指标时，不但要验证检出限浓度点（C95）的阳性符合率情况，还要验证阴性参考品（C5）的符合情况。 申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设置合理的企业内部参考品，应对内部阳性/阴性参考品的来源、抗体浓度等信息进行验证。如申报产品有相应的国家标准品，建议使用其配制相应浓度质控品进行验证。 2.分析特异性 （1）交叉反应 对被测物结构相近的物质进行交叉反应研究，如心肌肌钙蛋白I检测试剂盒，应评价被测物与心肌肌钙蛋白T、心肌肌钙蛋白C、骨骼肌型肌钙蛋白I等结构类似物之间的交叉反应情况。申请人应提交所有用于交叉反应验证的原料来源、浓度确认等信息。 （2）干扰物质 对样本中常见的内源性干扰物质进行检测，如溶血、高脂、黄疸、类风湿因子（RF）、抗核抗体（ANA）等。应对检测项目阴性、弱阳性的临床或模拟添加样本分别进行验证，说明样本的制备方法及干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度（结果应量化表示，勿使用“轻度”、“严重”等模糊表述）。 3.Hook效应及样本稀释 Hook效应通常指在双抗体夹心实验中，由于标本中受检抗原含量过高，过量抗原分别与固相抗体和酶标抗体结合，而不再形成“夹心复合物”，从而影响检测结果，将高浓度错误报告为低浓度，出现高浓度后带现象，又称“钩状效应”。 须采用高浓度样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度重复3～5份，对钩状效应进行合理的验证。建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。 过度稀释可能改变基质效应，申请人应对样本稀释液、合理的稀释比例进行相关研究以确认最佳稀释条件。 4.其他需注意问题 试剂盒的样本类型如包括血清、血浆和/或全血样本，则应对三者之间进行相关性研究以确认不同类型样本检测结果是否完全一致或存在某种相关性（如系数关系）。对于血浆/全血样本，申请人应对不同的抗凝剂进行研究以确认最适的抗凝条件以及是否会干扰检测结果。 （五）阳性判断值确定资料 应提交验证阳性判断值所采用样本来源及详细的试验资料。 研究时，至少应包括正常人群组以及易混淆的干扰组，且应明确各组人群的筛选标准。应提交临界值及灰区上下限（C95、C5）确定的详细研究资料。 阳性判断值研究结果应在说明书【阳性判断值】项中进行相应说明。 （六）稳定性研究资料 稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性、高温加速破坏稳定性、运输稳定性及开封稳定性等研究，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、详细的研究数据以及结论。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。如产品储存条件跨越冷冻（-18℃以下）、冷藏（2～8℃）、常温（10～30℃），则应分别进行储存验证。如涉及，应提供详尽的冷链运输研究资料。 考虑到长时间保存可能造成待测物的活性减弱，申请人应对不同储存条件下样本稳定性进行合理的验证，以确认不同类型样本的短期、长期保存条件及效期。如需冻存，则应明确反复冻融次数限制并经验证。 试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。 （七）临床试验研究 体外诊断试剂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预期用途进行确认的过程。 　　无需进行临床试验的体外诊断试剂，申请人应当通过对涵盖预期用途及干扰因素的临床样本的评估、综合文献资料等非临床试验的方式对体外诊断试剂的临床性能进行评价。申请人应当保证评价所用的临床样本具有可追溯性。 免于进行临床试验的体外诊断试剂目录由国家食品药品监督管理总局制定、调整并公布。 临床试验（包括与已上市产品进行的比较研究试验）是指在相应的临床环境中，对体外诊断试剂的临床性能进行的系统性研究。应严格按照《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）及《北京市第二类体外诊断试剂临床试验指导原则（2016版）》（京食药监械监〔2016〕25号）进行相应临床试验。 （八）风险分析研究资料 申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。 （九）产品技术要求 产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局局令第5号）和《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关规定。如已有相应的国家/行业标准发布，则产品技术要求不得低于其相关要求。 定性试剂盒可包括以下主要性能指标：物理性状（外观、膜条宽度、液体移行速度）、临界值及重复性、分析特异性、批间差、HOOK效应、稳定性等。 下面就产品技术要求中涉及的相关内容进行简要叙述。 1.产品型号/规格及其划分说明 （1）试剂规格及型号 应明确产品包装规格及型号（如条、卡、笔等）。 （2）试剂盒组成成分 明确试剂盒中每个组分及其主要组成成分。 2.性能指标及试验方法 （1）外观 目测检查，符合生产企业规定的正常外观要求（一般要求试剂无杂质，包装完整无破损；标签清晰可辨）。 （2）净含量（液体组分适用） 用通用量具测量，对于多人份包装液体试剂，净含量应不少于标示值；对于无需抽提直接使用的液体试剂，净含量应规定其偏差要求。 （3）膜条宽度 随机抽取一条试纸，使用游标卡尺测量其宽度，应不低于2.5 mm。 （4）液体移行速度 按说明书进行操作，从试纸浸入样本液开始用秒表计时，直至液体达到图1所示的C区和D区之间的交界线时停止计时，所用的时间记为t，用游标卡尺测量A+B+C区的长度，记为L，则L/t为移行速度，结果应不低于10 mm/min。 图1 免疫层析试纸结构示意图 （5）临界值及重复性 分别检测已明示浓度/水平的弱阴及弱阳参考品/样本至少各10次，阴阳结果的符合率均应≥95%。 注1：建议所检的弱阴、弱阳参考品/样本分别选取临界值两侧的C5、C95浓度/水平。 注2：临界值及灰区的设置应考虑是否符合临床实际诊断意义。 注3：此处所述弱阳参考品/样本等同通常所述“检测限”、“最低检测限”浓度/水平。 注4：建议使用国家参考品配制，如果使用的参考品/样本是企业自配，应明确原料的来源（包括生物学来源）、基质、配制及赋值方法。 （6）分析特异性（适用时） 检测含已明示浓度/水平的交叉反应物的阴性参考品/样本3次，结果应为阴性或符合交叉反应率要求。 注1：交叉反应物及其浓度的选择应当科学合理，并且其应当有可能存在于待测样本中。交叉反应可接受的程度，主要取决于被测物和交叉反应物在人体内的相对含量。 注2：其他可能引起假阴性或假阳性的干扰因素也应一并考虑，如脂血、溶血、黄疸、类风湿因子等常见干扰物。 注3：建议使用国家参考品配制，阴性参考品/样本应当是被金标准确定过的，和/或成熟方法检测的，和/或经临床确认的阴性样本。如果使用的阴性样本为企业自行配制，应明确基质、配制及赋值方法。 （7）S/CO值重复性（适用时） 在重复性条件下，检测临界值附近浓度/水平参考品/样本至少10次，计算S/CO值变异系数（CV）应符合要求。 注1：配套使用半自动/全自动检验设备可给出具体检验数据的产品应满足此项要求。 （8）HOOK效应（适用时） 检测已明示浓度/水平的强阳参考品/样本3次，结果应不出现阴性。 注1：双抗夹心一步法检测原理的产品应满足此项要求。 （9）批间差 抽取三个批次的试剂盒，各批分别检测已明示浓度/水平的弱阴、弱阳参考品/样本至少10次，阴阳结果的符合率均应≥95%。 （10）稳定性 ① 试剂（盒）在规定的贮存条件下保存至有效期末，超过有效期一定时期内进行检测，产品的性能应至少符合临界值及重复性、分析特异性及S/CO值重复性的要求。 ② 开封稳定性（如适用） 试剂（盒）开封之后，在规定的贮存条件下保存至开瓶有效期末，超过有效期一定时期内进行检测，产品的性能应至少符合临界值及重复性、分析特异性及S/CO值重复性的要求。 （11）其他 上述性能为产品的主要技术指标，适用时，企业可根据产品特点增加其他技术要求。 3.附录 如注册单元中包含质控品或检验方法中涉及申请人自配的质控品，应在附录中明确其原料的来源（包括生物学来源）、基质、配制方法及赋值过程。 （十）产品注册检验报告 根据《体外诊断试剂注册管理办法》要求，首次申请注册的第二类产品应该在国家食品药品监督管理部门认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检测。对于已有国家标准品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行。注册申报资料中应包括相应的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。 （十一）产品说明书 说明书承载了产品预期用途、检验方法、检验结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求。结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对定性检测试剂（盒）说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。 产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写。 1.【产品名称】 （1）试剂（盒）名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：心肌肌钙蛋白I检测试试纸（胶体金免疫层析法）。 （2）英文名称应当正确、完整、直译，不允许只写缩写。 2.【包装规格】 应与产品技术要求中所列的包装规格及型号一致。 如申报产品的包装规格较多，不同包装规格之间应按照分隔层次分别使用顿号、逗号、分号进行区分，统一以句号结束。如仅单一包装规格，其后可以不加标点符号。 3.【预期用途】应包括以下几部分内容： 第一段明述试剂盒用于体外定性检测人XX样本中XXX（被测物）水平。 第二段说明与预期用途相关的临床适应症、联检意义（适用时），并简单介绍被测物特征（如分子结构、产生、持续水平和代谢主要途径等）以及其他临床背景相关信息。 注：临床适应症应与产品的管理类别相适应，相关信息应提供文献出处（标注并在【参考文献】列出）。 4.【检验原理】 详细说明试验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。 5.【主要组成成分】 （1）应说明试剂盒包含组分名称、数量、比例或浓度等信息。 （2）如盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。如滴管。 （3）试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，申请人应明确其相关信息。 （4）试剂盒中各组份不同批号间如果可以互换，应明确说明并提交相关验证材料。 6.【储存条件及有效期】 （1）对试剂盒的效期稳定性、开封稳定性等信息做详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。 （2）开封后未使用产品允许暴露于空气中的温湿度及期限等条件予以明确。 （3）不同组份保存条件及有效期不同时，应分别说明，产品总有效期以其中最短的为准。 注1：保存条件不应有模糊表述，稳定期限应以月、日或小时为单位。 注2：应备注“产品生产日期及失效期/使用期限详见包装标签”。 7.【样本要求】重点明确以下内容： （1）样本采集前对患者的要求：如采集时间、采集顺序等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。 （2）样本采集：说明采集方法及样本类型，如有血浆/全血样本，应注明对抗凝剂的要求。 （3）样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。对储存样本的添加剂要求等。 8.【检验方法】 应明确试验环境温湿度、测试时间（如观察时间、失效时间等），以及样本的复温要求等试验过程中的注意事项。不同型号产品，加样方法如有差异，建议分别以图示等方式描述清楚。 9.【检验结果的解释】 详细描述对检测结果的判定（无效、阴性、阳性等），建议结合不同情况加以图示说明。 本产品检测结果仅供临床参考，不应作为临床诊治的唯一依据，对患者的临床管理应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查、治疗反应等信息综合考虑。 10.【检验方法局限性】 综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，举例如下。 （1）可能会受到一些特殊样本（如含有高浓度嗜异性抗体或类风湿性因子）的影响而导致假阳性结果。 （2）高浓度样本可能会出现HOOK效应而导致假阴性，应将其稀释后再检测。应注明对稀释液的要求、最佳或最大稀释比例。 11.【产品性能指标】 产品性能指标应符合产品技术要求。 注：应采用标准质量浓度单位表示被测物浓度，如涉及不同单位，应注明不同单位间的换算关系。 12.【阳性判断值】 作为定性产品，应明确试剂盒阳性判断值，并简单介绍设定该阳性判断值所选人群的相关信息（建议明确临界值及灰区范围）。 13.【注意事项】 应至少包括以下内容： （1） 由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会得到不同的测试结果，因此，用不同试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释，建议实验室在发给临床医生的检测报告注明所用试剂特征。 （2）样本：采集时间要求、与用药的先后顺序或用药后时间间隔等；对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。 14.【标识的解释】 产品说明书及包装标签如有图形或符号，请解释其代表的意义。（可参考YY/T 0466.1-2009） 15.【参考文献】 注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一。 16.【基本信息】 （1）注册人与生产企业为同一企业的，应注明以下基本信息： 注册人/生产企业名称、住所、联系方式、售后服务单位名称、联系方式、生产地址、生产许可证编号。 （2）委托生产的应注明以下基本信息： 注册人/生产企业名称、住所、联系方式、售后服务单位名称、联系方式、受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。 17.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】 注明该产品的注册证书编号/产品技术要求编号。 18.【说明书核准日期及修改日期】 注明该产品说明书的核准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明说明书的修改日期。 （十二）标签样稿 1.外包装标签 （1）申请人名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号、医疗器械注册证/技术要求编号； （2）试剂（盒）名称； （3）批号，如试剂（盒）包含不同批号的组件，外包装的批号应能保证每个组件的批号可从生产企业的生产记录中溯源； （4）生产日期和失效期/使用期限； （5）规格型号，应明确条卡笔等不同载体形式； （6）体外诊断用途； （7）储存条件，应提供在未开封状态下可保证试剂（盒）的稳定状态的必要储存条件； （8）注意事项，应明示试剂预期为一次性使用； （9）“其他内容详见说明书”。 2.初始包装标签 如初始包装同时也是外包装，则外包装标签的要求也适用。 （1）生产企业名称或等同的商标或标志。 （2）产品通用名称或其缩写。 （3）批号。 （4）生产日期。 （5）规格型号。 （6）体外诊断用途。 （7）储存条件（参见外包装标签要求）。 （8）失效期或使用期限。 （9）注意事项。应明示试剂预期为一次性使用。 三、审查关注点 （1​ 技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合相关行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关规定； （2​ 产品说明书的编写内容及格式是否符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求，相关内容是否符合《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）中对说明书的要求。 （3​ 分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定；是否满足本指导原则中各指标验证的要求。 （4​ 阳性判断值确定使用的方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否和说明书声称一致。 （5​ 试剂盒的稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否和说明书声称一致。 （6​ 临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂盒声称的预期用途，样本量及临床研究单位的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）对相关内容的规定。 （7​ 产品风险分析资料的撰写是否符合YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。 四、名词解释 1.临界值（Cut-off value） 也称CO值，作为判断特定疾病、状态、或被测量存在或不存在的界限的量值。重复测定处于这一水平的被分析物时，得到50%阳性和50%阴性的结果。小幅增加被分析物浓度/水平，对样本进行多次检测，预期将得到相对较大比例的阳性结果和较小比例的阴性结果。同样，小幅减少被分析物浓度/水平，预期会得到相对较大比例的阴性结果和较小比例的阳性结果。临界值的验证可以通过制备在临界值上下20%左右浓度的样本进行。一般来说，临界值上下20%左右为95%区间。可以进行重复检测，看检测结果是否满足95%的阴性（C5浓度点）和95%的阳性（C95浓度点），从而判断临界值的确定是否合适。 2. C5-C95区间 （C5-C95 interval ） 1临界值附近的分析物浓度，可认为此浓度区间之外的分析物检测结果始终为阴性（浓度＜C5）或始终为阳性（浓度＞C95）。字母C是浓度的缩写，下标（5,50或95）表示阳性结果的百分率。C5即仅有5%被检样品可被判定为阳性时的分析物浓度，C95即有95%可被检样品被判定为阳性时的分析物浓度。C5-C95区间通常也被称为定性检验时的“检测灰区”。不精密度的存在使得这一区间之内的检测结果并非始终一致。 3.分析特异性（Analytical specificity） 测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。（潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物） 五、参考文献 （一）《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）　 （二）《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号） （三）《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号） （四）《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） （五）EP12-A2 Vol.28 No.3 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline-Second Edition 免疫层析法检测试剂（盒）产品技术审评 规范（2017版）修订说明 一、修订的目的和背景 2014年新的《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》均已发布并代替2007版法规，市局《定性检测体外诊断试剂(盒)产品技术审评规范》（2012版）自发布执行以来也收到了一些反馈意见和建议，此次修订本审评规范旨在适应新的法规要求并指导和规范免疫层析法定性检测体外诊断试剂盒产品的技术审评工作，帮助审查人员理解和掌握该类产品原理、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。 由于免疫层析法定性检测体外诊断试剂盒产品仍在不断发展，审查人员仍需从风险分析的角度认真确认申报产品的预期用途与风险管理是否相当；由于我国医疗器械法规框架仍在构建中，审查人员仍需密切关注相关法规、标准及最新进展，关注审评产品实际组成、原理、预期用途等方面的个性特征，以保证产品审评符合现行法规安全、有效的要求。 二、修订依据 本审评规范主要依据《医疗器械监督管理条例》、《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》及《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关要求进行修订。在修订的过程中我们还征求了有关临床专家及北京主要的相关体外诊断试剂生产厂家的意见。 三、规范中部分修订内容的说明 本次修订参考了近期国家局指导原则相关要求，对原格式及内容进行了较大改动。按照注册申报资料要求增加了分析性能评估资料、阳性判断值研究资料、稳定性研究资料等内容。并且进一步明确了本审评规范的适用范围。基于目前生产企业实际研发水平现状，技术要求中暂时对临界值的具体浓度/水平的体现不作要求，并将临界值及重复性、批间差等指标具体实验方法作了相应修订。 其他具体修订内容详见附表。 四、规范编写人员 本规范的编写成员由北京市医疗器械注册技术审评人员、行政审批人员、临床专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。随着定性检测试剂盒产品的发展，以及国内外相关标准的更新，包括人们认知水平及的提高，如果在规范执行过程中有任何问题，请及时向我局反馈。 附录 定性检测体外诊断试剂（盒）产品技术 审评规范修订内容对照表

| **序号**  | **原内容**  | **现内容**  | **修改原因**  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1  | 定性检测体外诊断试剂（盒）产品技术审评规范  | 免疫层析法检测试剂（盒）产品技术审评规范  | 进一步明确指导原则适用范围。  |
| 2  | 一、适用范围 ……在临床检验项目中进行定性检测所使用的体外诊断试剂(盒)…… ……  | 一、适用范围 ……在临床检验项目中进行定性检测的免疫层析法试剂盒（如胶体金免疫层析法、荧光免疫层析法等）……定性结果可以肉眼判定，也可配合仪器判读。 ……其他定性检测试剂盒可依据其适用性参照执行。  | 进一步明确指导原则适用范围。并明确仪器判读结果的试剂盒也可适用本规范。  |
| 3  | 二、技术审查要点  | 二、注册申报资料要求  | 参照国家局近年指导原则格式及内容修订。  |
| 4  |  | 增加综述资料、分析性能评估资料、阳性判断值确定资料、稳定性研究资料、风险分析研究资料、产品注册检验报告等内容，并对临床试验研究作出更明确要求。  | 参照国家局近年指导原则格式及内容修订。  |
| 5  | （六）产品的主要技术指标 …… 2. 净含量（适用时）用通用量具测量，液体试剂的净含量应不少于标示值。  | （九）产品技术要求 …… （2）净含量（液体组分适用） 用通用量具测量，对于多人份包装液体试剂，净含量应不少于标示值；对于无需抽提直接使用的包装液体试剂，净含量应规定其偏差要求。  | 净含量要求应视不同情形分别作出规定。  |
| 6  | 5. 临界值 a)对临界值增加一定浓度的样本检测次数≥20，结果的阳性率应≥95%。 b)对临界值减少一定浓度的样本检测次数≥20，结果的阴性率应≥95%。 注1：…… 注2：临界值应明确，且增加或减少的“一定浓度”原则上应保持一致。 注3：……  | （5）临界值及重复性 分别检测已明示浓度/水平的弱阴及弱阳参考品/样本至少各10次，阴阳结果的符合率均应≥95%。 注1：建议所检的弱阴、弱阳参考品/样本分别选取临界值两侧的C5、C95浓度/水平。 注2：…… 注3：此处所述弱阳参考品/样本等同通常所述“检测限”、“最低检测限”浓度/水平。 注4：……  | 基于目前生产企业实际研发水平现状，技术要求中暂时对临界值的具体浓度/水平的体现不作要求，并将临界值及重复性指标要求中“检测20次，19次符合”改为了“至少10次，95%符合”，意为：若检测10次，则应10次符合；若测20次，则19次符合。  |
| 7  | 9. 批间差 抽取三个批次的试剂/试纸，每个批次至少40人份，按5.临界值的检验方法检测，各浓度反应结果应一致。  | （9）批间差 抽取三个批次的试剂盒，各批分别检测已明示浓度/水平的弱阴、弱阳参考品/样本至少10次，阴阳结果的符合率均应≥95%。  | 减少重复性测试次数。  |
| 8  | （八）试剂（盒）说明书、标签、包装标识 …… 6．应说明贮存条件及有效期，以及开瓶稳定性（如适用）  | （十一）产品说明书 6.【储存条件及有效期】 （1）对试剂盒的效期稳定性、开封稳定性等信息做详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。 （2）开封后未使用产品允许暴露于空气中的温湿度及期限等条件予以明确。 （3）不同组份保存条件及有效期不同时，应分别说明，产品总有效期以其中最短的为准。 注1：保存条件不应有模糊表述，稳定期限应以月、日或小时为单位。 注2：应备注“产品生产日期及失效期/使用期限详见包装标签”。  | 说明书中各项要求作出明确规定。增加《医疗器械说明书和标签管理规定》中相关要求。以此为例。  |
| 9  | YY/T 0316  | YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》  | 标准已换版更新。  |
| 10  |  | 名词解释中增加“C5-C95区间 （C5-C95 interval ）”  | 进一步明确灰区与临界值相关关系。  |

 |
|

|  |
| --- |
|  |

 |
|  |