附件5

人细小病毒B19 IgM/IgG抗体检测试剂

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人细小病毒B19 IgM/IgG抗体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依据。

本指导原则是对人细小病毒B19 IgM/IgG抗体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

人细小病毒B19 IgM/IgG抗体检测试剂是指基于抗原抗体反应原理，采用免疫层析法、酶联免疫法和化学发光法等检测技术，对来源于血清或血浆等人体样本中的B19 IgM/IgG抗体进行体外定性检测的试剂。其临床预期用途为：结合临床表现和其他实验室指标，可用于急性及慢性人细小病毒B19感染的辅助诊断及免疫状态的评估和急性及慢性感染患者抗体的血清学转换的判定。

人细小病毒B19（parvovirus B19，简称B19病毒）属于细小病毒科（*Parvoviridae*family*）*，红病毒属（*Erythrovirus*genus），无包膜，是单链线状DNA病毒。可以被分为1、2、3三种基因型，其中1型和3型又各自分为两种亚型。B19病毒感染在人群中普遍存在，可通过呼吸道、血液、胎盘等进行传播，并且可在各年龄段中发生，尤其在孕妇和儿童中多见。易感人群还包括免疫功能缺陷或者不全的患者及贫血患者。儿童感染后最常引发传染性红斑；免疫力正常人群感染后一般为轻型自限性症状；孕妇感染可造成胎儿水肿和贫血，严重时导致胎儿死亡；先天免疫缺陷患者、获得性免疫缺陷患者、肿瘤或器官移植手术后进行化疗的患者感染会导致慢性贫血症；镰状细胞贫血症等血液系统疾病患者感染会发生一过性再生障碍性危象而导致急性贫血；部分感染患者会出现关节疼痛等症状，随后演变为多发性关节炎。

病毒血症的后期阶段，特异性IgM抗体开始出现。IgM抗体出现后可持续约5个月或者更久，对B19病毒特异IgM进行检测可用于近期感染和疾病的早期诊断。B19病毒感染后约第15天，开始出现特异性IgG抗体，持续数月甚至终生。B19病毒有两种衣壳蛋白VP1和VP2，一个非结构蛋白NS1。其中VP1和VP2组成衣壳包裹在B19病毒DNA表面，构成B19病毒的抗原性。针对结构蛋白VP1和VP2构象性表位的IgG抗体可维持高滴度数月，并长期存在体内，对该类IgG抗体进行检测可用于既往感染的诊断和流行病学调查研究。

不同人群感染B19病毒后产生不同强度的免疫应答反应。健康成年人感染B19病毒后抗体反应非常强，能检测到高滴度的特异性IgM抗体。B19病毒感染后在免疫功能正常儿童可产生特异性抗体，发病后数日可检出IgM，持续数月。当患有溶血性贫血儿童感染B19病毒并发生再障危象时，IgM抗体反应特别强。此外，慢性血液病患者、免疫缺陷或抑制患者，有时缺乏可检测到的抗体反应。

B19病毒感染检测的常用方法有血清学抗体检测、核酸检测以及抗原检测，其中B19病毒血清学抗体检测是目前B19病毒感染临床辅助诊断和流行病学调查研究的主要方法，用于对传染性红斑患者、或有B19病毒感染者接触史、不明原因发热、关节痛症状的高危对象进行检测。血清学抗体检测常应用于母体出现B19病毒感染临床症状、有可疑或确诊的B19病毒感染暴露史以及发现胎儿贫血后的情况。如怀疑孕妇有B19病毒接触史以及发现胎儿存在贫血的症状，建议尽早对母体血液中B19病毒的IgM和IgG抗体进行检测，联合使用B19病毒DNA检测、超声检查以及持续观察有无胎儿水肿或贫血等手段，用于妊娠期B19病毒感染的辅助诊断以及免疫状态的评价。

鉴于母体感染细小病毒B19不能作为胎儿感染的证据，并且大多数妊娠期急性细小病毒B19感染无不良妊娠结局的发生，本类试剂不用于孕期B19病毒感染的产前筛查。即该类产品不用于对母体以及胎儿无细小病毒B19相关症状的人群进行检测。

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。建议申请人对以下几方面内容进行着重介绍：

1.临床适应症背景情况

描述B19病毒的生物学特征、流行病学特征、抗体的分布情况（浓度水平、产生和消失的时间等）、易感人群、感染后的临床表现和相关疾病、现有的临床诊断方法或其他实验室检查方法等。

2.同类产品上市情况

从技术方法及预期用途等方面写明申报产品与现行临床诊断方法以及目前市场上已获批准的同类产品之间的主要异同点。

（二）主要原材料研究资料

由于B19病毒不同的抗原（VP1或VP2）以及表位（线性或构象）类型对于IgM/IgG抗体的检出能力不同；因此在选择产品原料时，应注重上述抗原以及表位的选择，避免抗原或者表位的差异造成的假阴性。原材料研究资料中应详述此方面的考虑。另外，建议加入产品校准品。

1.试剂盒所用病原体抗原

首先应详述确定该抗原作为主要原材料的依据，此外应提交抗原来源、制备、筛选、鉴定及质量标准（蛋白纯度、浓度、功能性试验等）等详细试验资料。

主要包括以下两种情况：

1.1企业自制抗原

如为天然抗原，则应对B19病毒毒株选择、培养、抗原提取、纯化、鉴定等实验过程予以详述。如为重组抗原，则应提交有关特定基因选择、序列信息，克隆构建及转化，抗原表达及纯化、鉴定等详细资料。

1.2企业外购抗原

应详述抗原的名称，抗原生物学来源，供应商名称，提交供应商选择的研究资料及供应商出具的抗原性能检验报告。

2.其他主要原辅料

应提交各种原辅料的选择及验证资料，如固相载体、硝酸纤维素膜、化学发光剂、反应缓冲液等，应详述确定该原辅料作为主要原辅料的依据，说明每一原辅料的供应商名称，提交供应商出具的每一原辅料性能指标及检验报告，详述申请人对每一原辅料技术指标要求并提交检验数据。免疫层析方法学的产品如适用于全血，应介绍血细胞去除方式及相关原材料，并验证去除效果。

3.试剂盒质控品（如有）

应包括原料来源、质控品制备、阴阳性确认等研究资料。质控品至少包含阴性和弱阳性两个水平，阳性质控品可选择临床阳性样本，阴性质控品可选择临床阴性样本或样本稀释液。免疫层析方法学应详述质控线相关原材料（例如羊抗鼠IgG多克隆抗体）的选择依据和质量标准。

4.企业参考品

应提交企业参考品的原料选择、制备、阴阳性及浓度/滴度确认等相关验证资料，说明参考品阴阳性及浓度/滴度确认的方法或试剂（建议采用国内已上市的、临床上普遍认为质量较好的同类试剂）。B19病毒 IgG 抗体的量值单位可以IU/ml表示。企业参考品的基质应与待测样本相同。对于同时检测IgM和IgG抗体的试剂，应对IgM和IgG抗体分别设置企业参考品。建议如下：

4.1阳性参考品和阴性参考品

阳性参考品应考虑B19病毒 IgM/IgG 抗体检出能力的验证，可选择多份确认为阳性的临床样本，并设置不同滴度水平。阴性参考品应考虑检测特异性的评价，纳入类风湿因子、ToRCH病原体（弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒）以及人类免疫缺陷病毒特异性抗体阳性样本。

4.2检测限参考品

可为参考物质或临床阳性样本的系列稀释样本，其中应包含检测限水平。

4.3精密度参考品

至少包括弱阳性水平参考品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品基本反应原理介绍。

3.包被工艺研究，申请人应考虑如包被液量、浓度、时间等指标对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4.显色（发光）系统、酶作用底物等的介绍。

5.实验体系反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

6.酶催化底物（发光或变色）的最适条件研究。

7.体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的基质或处理方法进行研究，通过试验确定最终选择的用于样本稀释的基质或处理方法。

8.对于IgM抗体检测试剂，如采用间接法，建议考虑高浓度特异性IgG对结果的影响，合理设置IgG去除相关样本处理步骤（例如采用含有IgG吸附剂的样本稀释液等），或者详述产品设计中采用的避免IgG对IgM检测结果造成影响的合理措施。

（四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制或成品验证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、验收标准、试验数据、统计分析方法等详细资料。对于本类产品建议着重对以下分析性能进行研究。IgM抗体、IgG抗体应分别研究。

1.适用的样本类型

如果试剂适用于多种样本类型，应采用合理方法评价每个样本类型的适用性。对于可比样本（如血清、血浆），可采用同源比对的方法进行验证；对于不可比样本，应对每个样本类型分别进行性能评估。

2.最低检测限

确定：建议选取特定滴度的特异性抗体阳性样本梯度稀释进行最低检测限确定。建议设置多个浓度梯度，每个浓度重复检测不少于3次，以100%可检出的最低浓度水平作为预设检测限。在此浓度附近制备若干浓度梯度样品，每个浓度至少重复检测20次，将具有95%阳性检出率的最低浓度作为最低检测限。

验证：选择具有时间和区域特征性的至少3个临床样本（与最低检测限确定不同样本）在最低检测限浓度水平进行验证，应达到95%阳性检出率。

采用的稀释液应与适用样本类型的基质一致，可采用阴性样本进行稀释。同时应提供详细的抗体类型和滴度的确认方法及验证结果。

3.包容性验证

选择中国境内来源于不同地域、不同人群的不少于30份B19病毒抗体弱阳性的患者样本进行研究。制备方式可为临床阴性样本作为基质稀释阳性样本，样本性质的确认方法可为临床诊断结果或已上市同类产品检测结果。如有条件，尽量纳入不同B19病毒基因型的患者样本进行验证。

4.分析特异性

4.1交叉反应

4.1.1用于B19病毒交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面：抗原结构具有同源性（如在分类学上的近缘病毒）、易引起相同或相似的临床症状、易并发感染的其他微生物（见表1），以及高浓度病原体特异性IgG抗体与特异性IgM抗体的交叉反应验证。

表1 用于交叉反应研究的病原体抗体

|  |  |
| --- | --- |
| ToRCH病原体（弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒） | 水痘-带状疱疹病毒 |
| 人类免疫缺陷病毒 | 流行性腮腺炎病毒 |
| 人博卡病毒 | 甲型流感病毒 |
| 人细小病毒PARV4\* | 乙型流感病毒 |
| 腺相关病毒\* | 副流感病毒 |
| EB病毒 | 肺炎支原体 |
| 乙型肝炎病毒 | 呼吸道合胞病毒 |
| 甲型肝炎病毒 |  |

注：\*为选做

4.1.2如果检测试剂采用基因重组抗原，应增加对重组基因导入微生物特异性抗体的交叉反应评价。例如，如果采用大肠杆菌作为宿主菌，建议考虑大肠杆菌自身蛋白或载体骨架编码的蛋白产生的抗体与被测物之间可能产生的交叉反应。

其中用于交叉反应研究用的抗体类型应与待测目的抗体类型相同，如申报两种抗体类型，用于交叉反应研究的病原体的IgM抗体、IgG抗体应分别进行验证。应提交所有用于交叉反应验证的病原体抗体样本来源、阴阳性、种属确认等相关信息。

4.2干扰实验

4.2.1内源性及外源性干扰

应对样本中可能存在的内源性及外源性干扰物质（见表2）进行研究。建议对B19病毒抗体弱阳性、阳性的临床样本，使用潜在最大浓度的干扰物质分别进行添加，确定是否产生干扰。如有干扰，梯度稀释干扰物并进一步确定可接受的干扰物质的最高浓度水平，或产生干扰的浓度水平。应使用多份临床样本，每个样本重复检测不少于3次。申请人应描述干扰物质的种类，说明样本的制备方法及待测物的水平，以及不产生干扰的验收标准。

表2 用于血液中B19病毒抗体检测干扰研究的物质

|  |  |
| --- | --- |
| 物质 | 活性成分 |
| 血液中 | 胆红素、血脂、血红蛋白、类风湿因子、抗核抗体、抗线粒体抗体、异嗜性抗体（如HAMA）、总IgG、总IgM、红细胞压积（全血样本适用）、B19病毒特异性IgG抗体与特异性IgM抗体 |
| 抗病毒药物 | α-干扰素、扎那米韦、利巴韦林、奥司他韦、帕拉米韦、洛匹那韦、利托那韦 阿比多尔 |
| 抗生素 | 左氧氟沙星 阿奇霉素 头孢曲松 美罗培南 |
| 全身性抗菌药 | 妥布霉素 |
| 常见治疗药物 | 对症治疗药物：解痉平喘剂、糖皮质激素、巴曲酶、吲哚美辛、人粒细胞集落刺激因子；人免疫缺陷病毒相关治疗药物 |

4.2.2抗凝剂的干扰

如果试剂盒适用样本类型包括血浆和/或全血样本，可采用一定数量血清、血浆、全血同源样本进行对比实验研究，以验证不同抗凝剂的适用性。

4.2.3 B19病毒IgM抗体检测特异性验证

对于IgM抗体检测试剂，可采用对至少10份含有B19病毒特异性IgM抗体的样本进行IgM破坏实验研究，方法为采用特定的化学制剂（如2－巯基乙醇或二硫苏糖醇）处理样本后，重新进行检测，IgM检测结果应为阴性；或者选用其他合理的方法进行验证。

5.精密度

具体试验方法可以参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）文件或国内有关体外诊断产品性能评估的文件。企业应对每项精密度指标的验收标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。

5.1影响精密度的条件包括：操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次、校准（校准品批次，校准周期）、运行、时间、地点、环境条件等。除申报试剂本身外，还应对以上可能影响检测精密度的主要变量进行验证。

5.2设定合理的精密度评价周期。

5.3用于精密度评价的样本应使用临床样本。至少包括三个水平：阴性、弱阳性以及中等阳性的样本。

6.钩状（HOOK）效应

建议采用高滴度的B19病毒抗体阳性临床样本进行梯度稀释后分别检测，每个梯度重复3至5次，将显色深度或检测值随滴度升高反而变浅或降低时的滴度作为出现钩状效应时B19病毒抗体的最低滴度。

7.企业参考品的验证（如适用）：

根据主要原材料研究资料中企业参考品的设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的实验数据。

（五）阳性判断值确定资料

阳性判断值反映区分受试者目标状态的特征。申请人应考虑不同地理区域流行病学背景以及产生不同强度免疫应答反应的人群（如免疫缺陷/抑制人群）与正常人群之间的差异，选择具有代表性的样本建立阳性判断值，注意应纳入一定数量的弱阳性样本。

建议采用受试者工作特征曲线（ROC）的方法确定阳性判断值。如采用其他研究方法，应说明其合理性。若试验结果存在灰区，建议申请人从临床意义的角度出发，合理设定灰区范围并提供灰区的确定资料。

试验所用样本来源应考虑到年龄（成人或儿童）、不同的感染阶段（早期和晚期）和生理状态（是否妊娠）等因素的影响。另外，建议申请人考虑建立阳性判断值时使用的受试者样本对于目标人群的代表性，通过临床试验进一步确认阳性判断值的准确性。

（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、运输稳定性、开瓶稳定性（如涉及）及冻融稳定性（如涉及）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。

样本稳定性一般包括样本各种实际运输及储存（常温、冷藏和冷冻）条件下的保存期限验证，以确认样本的保存条件及效期（短期、长期）。需要冷冻保存的样本同时应对冻融次数进行合理验证。某些用于防腐、冷冻用途或起稳定保护作用的添加剂可能会对检测造成影响，如涉及，请对该添加剂的影响进行合理验证。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（七）临床试验资料

临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的要求，如相关法规、文件有更新，临床试验应符合更新后的要求。

1.试验方法

临床试验可采用试验用体外诊断试剂与临床普遍认为质量较好的已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者等效，从而间接证明试验用体外诊断试剂临床性能满足预期用途的要求。对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型、检测性能等方面应与试验用体外诊断试剂具有较好的可比性。临床试验方案中应针对对比试剂的选择及依据进行详细描述。

对于B19病毒IgM检测试剂，申请人还应选择感染急性期患者采集的样本进行申报试剂与感染急性期判断的方法的一致性研究，以评价申报试剂的检测性能。用于评价的样本可选择处于感染急性期患者的采集样本（不少于30例）；或者选择商业血清转化盘（不少于5套）。可采用的用于感染急性期判断的方法，例如：B19病毒特异性IgG抗体的血清学转换（动态监测2份或以上的血清IgG，恢复期与急性期比较IgG呈4倍以上升高）、核酸检测等方法，对于B19病毒感染急性期的判断应密切结合患者的临床诊断综合进行。

2.受试者选择及样本收集

临床试验方案中应根据试验用体外诊断试剂的预期用途、适用人群和检测要求等合理确定临床试验受试者选择要求，包括：受试者入组/排除标准、样本收集的前瞻性和回顾性设计等，并在临床试验过程中严格遵循。

临床试验的入组人群应为产品的预期适用人群，包括各种可能接受B19病毒感染检查的人群，例如具有疑似B19病毒感染症状的人群。

入组人群应包含不同年龄段、不同性别人群，以及一定数量的孕妇、免疫功能受损、接受免疫抑制治疗的人群，应尽量覆盖各类适用人群。

建议临床试验采用前瞻性收集的样本进行研究，同时，在严格控制偏倚的前提下，允许入组部分符合要求的回顾性样本。

另外，建议根据流行病学证据纳入不同地区的患者/人群，以研究本产品的临床检出能力。

3.临床试验机构数量及要求

该类产品临床试验应在三家及以上符合要求的临床试验机构开展。申办者应根据产品特点及其预期用途，综合流行病学背景，选择具有一定地域代表性的机构开展临床试验。原则上应具有相关学科的优势，实验操作人员有足够的时间熟悉检测系统的各环节，熟悉评价方案。

4.样本类型

B19病毒抗体检测试剂的样本类型通常涉及血清、血浆等。如血清与血浆样本之间经研究不存在性能差异，可以在各具有一定数量阴/阳性样本的前提下，通过合并统计的方式证明两种样本类型的适用性。

临床样本的采集、处理、保存等应分别满足临床试验中所涉及各产品说明书相关要求。

5.临床试验样本量估算

适当的样本量是保证申报产品临床性能得到准确评价的必要条件。临床试验样本量应满足统计学要求，可采用适当的统计学方法进行估算。

当采用申报产品与已上市同类产品进行对比试验时，可采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。



公式中，n为样本量；Z1-α/2、Z1-β为显著性水平和把握度的标准正态分布的分数位，P0为评价指标的临床可接受标准，PT为试验用体外诊断试剂评价指标预期值。

对于B19病毒抗体检测试剂的临床阴/阳性符合率，基于目前的科学认识，建议P0不低于90%。当选定的产品的符合率预期值（PT）远高于预期目标值时，应采用其他的方法进行样本类的估算。当评价指标P接近100%时，上述样本量估算方法可能不适用，应考虑选择更加适宜的方法进行样本量估算，如精确概率法等。

临床试验样本量除需满足上述统计学估算的最低样本量要求外，还应保证入组病例覆盖受试者的各种特征；临床试验样本应包含一定数量的医学决定水平附近样本或灰区样本。

6.临床评价指标的选择与统计学分析

临床评价指标应在临床试验的设计阶段确定，并在临床试验方案中予以明确。

对于此类检测试剂的比较研究试验，临床评价指标主要包括试验用体外诊断试剂与已上市同类产品相比的阳性符合率、阴性符合率等。统计分析一般以2×2表的形式总结两种分析方法的检测结果，并据此计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率等指标及其95%可信区间。除此之外，还应同时进行假设检验评价两种分析方法的一致性。结果不符样本的复核结果不应纳入上述统计。

7.结果不符的样本

对于比较研究试验中申报产品与对比产品检测不一致的结果，应进行合理的分析。如采用实验室参考方法或第三方检测试剂进行确认，结果不应用于修订原有统计结果。

（八）产品技术要求

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据申请人产品研制以及前期性能评价的结果，依据国家标准、行业标准及相关文献，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的有关要求，编写产品技术要求。

B19病毒IgM/IgG抗体检测试剂的产品性能指标应主要包括：阴/阳性参考品符合率、最低检测限、精密度等。

如果申报试剂已有适用的国家标准品、参考品发布，则申请人应在产品技术要求中提出符合性的要求。

按照《体外诊断试剂注册管理办法》的规定，此类产品为第三类体外诊断试剂，申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求，附录的编制应符合相关编写规范的要求。

（九）产品检验报告

根据《体外诊断试剂注册管理办法》的要求，申请注册的第三类体外诊断试剂产品应在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行连续3个生产批次样品的产品检验。

对于已经有国家参考品的项目，应提供产品能够符合国家标准品、参考品要求的产品检验报告。对于目前尚无国家参考品的项目，提供产品能够符合企业参考品要求的产品检验报告。

（十）产品说明书

1.【预期用途】

产品预期用途的描述应符合现行的疾病诊疗指南、专家共识。应至少包括以下内容：

1.1该产品用于体外定性检测人体血清或血浆等样本中的人细小病毒B19lgM/lgG抗体。

适用样本类型应结合申报产品临床性能的确认情况进行描述。

1.2病毒特征以及临床适应症背景：简要描述B19病毒生物学特征及致病性，感染后临床表现，相关的临床或实验室诊断方法等。人群中B19病毒特异性抗体的阳性率，不同类型B19病毒抗体的产生、持续时间、临床提示作用及与B19病毒感染诊断的其他方法的关联等。

1.3目标人群：依据临床试验的入组人群进行编写。

1.4产品功能：结合目标人群的临床表现和其他诊断指标，用于B19病毒感染的辅助诊断。

1.5明确B19病毒抗体检测不得用于无症状人群的产前筛查；不得将本试剂的检测结果单独作为终止妊娠的依据。

2.【主要组成成分】

2.1说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，质控品应明确具体基质成分。对于胶体金试剂应描述试剂条/卡结构组成。校准品应明确溯源性，质控品应提交靶值单。明确不同批次组分能否混用。

2.2介绍检测中使用的抗原/抗体信息及标记物信息，包括抗原的性质（如纯化的天然抗原、重组抗原等）、抗体的动物源性、抗体的性质（单克隆或多克隆）、标记物种类等。

2.3试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂的名称、注册证号/备案号（如有）、货号等其他相关信息。

3.【储存条件及有效期】

详细介绍试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等信息。

4.【适用机型】

对于采用酶联免疫吸附法的检测试剂应明确适用酶标仪的波长要求，其他方法学的检测试剂应明确具体的适用机型型号。

5.【样本要求】重点明确以下内容

5.1样本采集前的要求：如采集时间、采集量，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。

5.2样本采集：说明采集方法及样本类型，对于血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

5.3干扰物的影响：明确常见干扰物对实验结果是否产生影响，明确可接受的最大干扰物浓度。

5.4样本处理及保存：样本处理方法、保存条件（如冷藏、冷冻等）及不同保存条件下的保存时限和运输条件等。冷藏、冷冻样本检测前是否需要恢复室温，冷冻样本的冻融次数限制等。

6.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

6.1实验环境：检测试剂及样本的复温要求等。

6.2试剂配制方法，试剂开封后使用方法等。

6.3高浓度样本稀释的方法。

6.4试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长等。

6.5定标（如适用）：标准曲线的制定，对需要进行重新定标情况的说明及对定标周期的建议。

6.6质量控制：操作步骤，质控结果的要求（试验有效性的判断），质控结果不符合要求的处理方式。

6.7对于胶体金法检测试剂可以图示形式显示正确的检验操作方法、程序及注意事项等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

6.8特别说明检验操作过程中的注意事项。

7.【检验结果的解释】

详细描述检测结果的判定标准。

建议参考相关临床诊疗指南进行描述，包括所有可能出现的B19IgM/IgG结果组合及相应的解释，后续的处理措施等。如有灰区判定，应详细说明灰区样本的处理方式。

8.【检验方法局限性】

结合产品的预期用途、临床适应症背景、检测方法及适用人群等，对可能出现的局限性进行相关说明。

9.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

9.1对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

9.2企业内部阳性和阴性参考品符合率。

9.3最低检测限：简要介绍评价方法、所用样本以及评价结果。

9.4分析特异性

9.4.1交叉反应：详述交叉反应验证的病原体种类，及有/无交叉反应的浓度水平。

9.4.2干扰物质：说明验证的干扰物质种类及有/无干扰反应的浓度水平。

9.5精密度：简要介绍评价方法、所用样本以及评价结果。

9.6钩状（HOOK）效应：对钩状效应的验证情况进行总结。

9.7包容性验证：简要介绍样本来源和结论。

10.【注意事项】

应至少包括以下内容：

10.1有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒1/2型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

10.2有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

三、参考文献

1.贾俊婷等.人细小病毒B19 检测技术. J Clin Transfus Lab Med，August．2015，Vol 17，No．5

2.陈军等.人类细小病毒感染研究进展.J Diagn Concepts Pract 2008，Vo1．7，No．4

3.张国成.儿童微小病毒B19感染的诊断与治疗.临床儿科杂志第26卷第6期2008年6月

4.章锦曼等. TORCH 感染筛查、诊断与干预原则和工作流程专家共识.中国实用妇科与产科杂志2016年6月第32卷第6期

5.周海卫等.人细小病毒B19 IgG 抗体检测试剂国家参考品的建立及应用.Labeled Immunoassays ＆ Clin Med，Feb．2018，Vol．25，No．2

6.罗青清等.“妊娠期微小病毒B19感染的临床实践指南”解读.中国实用妇科与产科杂志2016年6月第32卷第6期

7.王颖等.妊娠期微小病毒B19感染的诊断与处理.实用妇产科杂志2018年12月第34卷第12期

四、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。