附件1

新型冠状病毒（2019-nCoV）核酸检测试剂

注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对新型冠状病毒（2019-nCoV）核酸检测试剂（以下简称“新冠病毒核酸检测试剂”）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对新冠病毒核酸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。

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

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

新型冠状病毒（2019-nCoV）属于β属冠状病毒，有包膜，颗粒呈圆形或椭圆形，直径约为60~140nm。具有5个必需基因，分别针对核蛋白（N）、病毒包膜（E）、基质蛋白（M）和刺突蛋白（S）4种结构蛋白及RNA依赖性的RNA聚合酶（RdRp）。核蛋白（N）包裹RNA基因组构成核衣壳，外面围绕着病毒包膜（E）,病毒包膜包埋有基质蛋白（M）和刺突蛋白（S）等蛋白。

实验室检查包括一般检查，病原学及血清学检查，胸部影像学检查等。病原学检查又包括核酸检测和抗原检测。核酸检测主要采用逆转录PCR，二代测序等方法，在鼻、口咽拭子、痰液和其他下呼吸道分泌物等标本中均可检测出新型冠状病毒核酸。

新型冠状病毒在流行过程中基因组不断发生变异，新的变异株可能在传播力、致病性、免疫逃逸能力等方面发生改变。变异株可能影响检测试剂的性能，甚至出现漏检。

本指导原则适用于采用逆转录实时荧光 PCR法，对咽拭子、鼻咽拭子、肺泡灌洗液或痰液等呼吸道样本中的新型冠状病毒(2019-nCoV )核酸进行体外定性的检测试剂。

对于采用其他方法学的新冠病毒核酸检测试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述内容不够全面，申请人应参照本指导原则，根据产品特性对适用部分进行评价，并补充其他的评价资料。

本指导原则适用于新冠病毒核酸检测试剂注册申请和变更注册申请的情形。本指导原则针对新冠病毒核酸检测试剂注册申报资料中的部分内容进行撰写，其他未尽事宜应当符合《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》（国家药品监督管理局公告2021年第122号）等相关法规要求。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1. 产品名称及分类编码

产品名称应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第48号）及相关法规的要求，如新型冠状病毒（2019-nCoV）核酸检测试剂盒（荧光PCR法）。根据《体外诊断试剂分类规则》，该产品按照第三类体外诊断试剂管理，分类编码为6840。

2. 其他信息还包括产品列表、关联文件、申报前与监管机构的联系情况和沟通记录以及符合性声明等文件。

（二）综述资料

综述资料主要包括概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史及其他需说明的内容。应详细说明产品所采用的技术原理及检测流程。提供不同适用机型的检测通量，即一次检测最多可检测的样本数。提供核酸提取（手工和自动提取方式应分别明确）和PCR扩增的时间，以及检测全过程所需的时间。不同检测流程，分别提供最少和最多检测样本量下的检测时间。与已上市同类产品进行比较，比较内容包括样本类型，检测原理，检测靶基因，组成成分，内标，质控品，判读规则，分析性能和临床性能等。

预期用途中明确产品检测的靶基因，需选择保守性和特异性相对较高的基因，同时还应考虑基因的扩增效率。具体检测基因一般为ORF1ab和N基因，如果检测其他基因，应提供相关指南或文献，并分析所检测基因的灵敏度和特异性是否符合临床需求。

（三）非临床资料

1. 产品技术要求及检验报告

注册申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据产品研制、前期评价等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献资料，结合产品特性按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》[（2022年第8号）](https://www.cmde.org.cn/directory/web/WS01/images/0r3Bxsb30LWy%2Bsa3vLzK9dKqxOx4NC01ri1vNSt1PKjqDIwMjLE6rXaOLrFo6kuZG9j.doc)的要求编写。该类产品作为第三类体外诊断试剂，应当以附录形式明确主要原材料以及生产工艺要求。

新冠病毒核酸检测试剂已有国家标准品，技术要求中应体现国家标准品的相关要求，并使用国家标准品对三批产品进行检验。

新冠病毒核酸检测试剂的检出限水平应符合国家相关指南文件规定，申报产品对国家灵敏度标准品的检测结果应与声称的检出限水平相当。

如有适用的国家标准、行业标准，产品技术要求的相关要求应不低于相应的要求。

2. 分析性能研究

注册申请人应采用在符合质量管理体系的环境下生产的试剂盒进行所有分析性能研究，提交具体研究方法、试验方案、试验数据、统计分析等详细资料。

如申报产品适用不同的机型，需要提交采用不同机型进行性能评估的资料。如申报产品包含不同的包装规格，需要对各包装规格进行分析或验证。

适用的不同样本类型应分别进行分析性能研究。

分析性能评估所用样本的基本信息均需明确，例如样本来源、样本类型、采集和处理方式、稀释方式、定值过程及数据等。研究中采用的新冠病毒阳性样本，应采用科学合理的方法确定其阴阳性和浓度水平，提交具体的试验资料。分析性能评估用样本一般应为真实样本，如涉及稀释后检测，应采用与适用样本类型一致的阴性基质。不可采用质粒进行分析性能评估。对于各项性能中采用的样本，在下述各项性能研究资料中分别提供样本信息列表。

2.1样本稳定性

考虑到病毒RNA极易被降解的特性，应对样本稳定性进行详细研究，包括采集后未经处理的样本，加入不同裂解液/消化液的样本，灭活处理后的样本，研究内容包括冷藏保存时间，冷冻保存时间，冻融次数等。

如产品适用拭子、痰液等不同的样本类型，因其中干扰物质存在较大差异，可能对病毒RNA降解的影响不同，建议对每种样本类型均进行稳定性研究。

如核酸提取液可不立即进行检测，还需对核酸提取液的保存条件和稳定性进行研究。

2.2适用的样本类型

列明产品适用的样本类型。

2.3企业参考品验证

根据主要原材料研究资料中的企业参考品设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的试验数据。

2.4精密度

应对精密度指标，如标准差或变异系数等的评价标准做出合理要求。应考虑运行、时间、操作者、仪器、试剂批次和地点等影响精密度的条件，设计合理的精密度试验方案进行评价。精密度评价试验应包含核酸提取步骤。设定合理的精密度评价周期，例如为期至少20天的检测。对检测数据进行统计分析，获得重复性、实验室内精密度、实验室间精密度、批间精密度等结果。

采用临床样本进行精密度评价，应至少包含3个水平：阴性样本、临界阳性样本、中/强阳性样本，并根据产品特性设定适当的精密度要求，例如：

阴性样本：待测物浓度低于检出限或为零浓度，阴性检出率应为100%（n≥20）。

临界阳性样本：待测物浓度略高于试剂盒的检出限，阳性检出率应≥95%（n≥20）。

中/强阳性样本：待测物浓度呈中度到强阳性，阳性检出率为100%且Ct值的CV≤5%（n≥20）。

2.5包容性

2.5.1病毒样本的验证

验证具有时间和区域特征性的至少20个不同来源的阳性样本（临床样本或病毒培养物），应包括检出限和重复性的验证。样本应覆盖目前国内流行的变异株型别，并适当纳入其他代表性的变异株。注意包容性研究样本和检出限研究样本不能重复。

2.5.2生物信息学分析及人工合成样本的验证

按照器审中心另行公布的变异株验证相关要求进行评价。

2.6检出限

2.6.1检出限的确定

将不同来源的至少5个新冠病毒样本梯度稀释于与适用样本一致的基质中，进行检出限的确定。每个浓度梯度最少重复3次检测，以100%可检出的最低浓度水平作为估计检出限，在此浓度附近制备若干梯度浓度样本，每个浓度至少重复20次检测，将具有95%阳性检出率的最低浓度水平作为确定的检出限。

2.6.2检出限的验证

选择另外5个不同来源的新冠病毒样本在检出限浓度水平进行验证，应达到95%阳性检出率。

2.7分析特异性

2.7.1交叉反应

需验证相关病原体和多例人类基因组DNA（表1）的交叉反应。除SARS冠状病毒和MERS冠状病毒可采用假病毒外，各病原体均应采用临床样本或培养物进行验证。建议在病毒和细菌感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常，细菌感染的浓度水平为106CFU/mL或更高，病毒为105PFU/mL或更高，提供所有用于交叉反应验证的病原体样本的来源、阴阳性、种属/型别和浓度确认等试验资料。

表1 需进行交叉反应验证的物质

|  |
| --- |
| 地方性人类冠状病毒（HKU1，OC43，NL63和229E）、SARS冠状病毒、MERS冠状病毒 |
| H1N1（新型甲型H1N1流感病毒（2009）、季节性H1N1流感病毒、H3N2、H5N1、H7N9，乙型流感Yamagata、Victoria，呼吸道合胞病毒A、B型，副流感病毒1、2、3型，鼻病毒A、B、C组，腺病毒1、2、3、4、5、7、55型，肠道病毒A、B、C、D组，人偏肺病毒、EB病毒、麻疹病毒、人巨细胞病毒、轮状病毒、诺如病毒、腮腺炎病毒、水痘-带状疱疹病毒 |
| 肺炎支原体、肺炎衣原体 |
| 军团菌、百日咳杆菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、肺炎克雷伯菌、结核分枝杆菌 |
| 烟曲霉、白色念珠菌、光滑念珠菌、新生隐球菌等 |
| 高浓度人类基因组DNA |

2.7.2竞争性干扰

申请人应充分考虑临床上容易与新冠病毒合并感染的病原体，在高浓度的情况下对低浓度（例如检出限浓度）新冠病毒核酸检测的影响，进行竞争性干扰研究。

2.7.3干扰试验

应根据所采集样本类型，针对可能存在的内源/外源物质干扰情况进行验证。建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（“最差条件”）条件下进行试验，检测包含临界阳性水平在内的新冠病毒样本。对结果进行合理的统计分析，对比添加干扰物质前后的 Ct 值差异。检测的潜在干扰物包括样本中的原有物质及在样本采集和处理期间引入的物质。

表2 用于干扰试验的物质

|  |  |
| --- | --- |
| **类别** | **具体物质** |
| 粘蛋白 |
| 血液（人类） |
| 鼻腔喷雾剂或滴鼻剂 | 苯福林、羟甲唑啉、氯化钠（含防腐剂） |
| 鼻用皮肤类固醇 | 倍氯美松、地塞米松、氟尼缩松、曲安奈德、布地奈德、莫米松、氟替卡松 |
| 缓解咽部症状的药物 | 相关含片、喷剂等 |
| 过敏性症状缓解药物 | 盐酸组胺 |
| 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 |
| 全身性抗菌药物 | 妥布霉素 |
| 样本采集和处理期间引入的物质 |

2.8核酸（RNA）提取/纯化性能

在进行核酸检测之前，建议有核酸（RNA）提取/纯化步骤。该步骤的目的除最大量分离出目的RNA外，还应有相应的纯化作用，尽可能去除PCR抑制物。对配合使用的所有核酸提取试剂进行提取核酸纯度、浓度、提取效率的研究，并与质量较好的核酸提取试剂进行平行比对。若产品适用两种或以上核酸提取试剂，则每一种核酸提取试剂均需配合检测试剂进行抗干扰、精密度和检出限的验证。

2.9反应体系

2.9.1样本采集和处理

2.9.1.1样本采集方式的选择

2.9.1.2样本采集时间点的选择：是否受病程、临床症状、用药情况等因素的影响。

2.9.1.3采样拭子及样本保存液的选择：对拭子头和拭子杆的材质要求。明确保存液或裂解液的成分、浓度、使用量的要求等。配套的不同保存液或裂解液需验证检出限和重复性。

2.9.1.4样本处理方式的选择：研究产品适用的灭活方式，包括热灭活和化学灭活，研究内容包括胍盐的使用浓度及用量、样本用量。如适用，对痰液消化方式及消化液进行研究。

2.9.2核酸提取和反应体系

研究确定最佳核酸提取和反应体系，包括核酸提取用的样本体积、洗脱体积和PCR加样体积、各种酶浓度、引物/探针浓度、dNTP浓度、阳离子浓度及反应各阶段温度、时间、循环数等。建议在保证核酸提取质量的情况下尽量扩大总反应体系和加样量，以提高检测灵敏度。

反应体系研究应确保不同基因的检测能力具有一致性，对于结果为单基因阳性时需要复测的试剂，需使用至少10例临床样本梯度稀释，观察各基因检出情况是否存在显著差异，避免过高的复测率。

提交不同适用机型基线和阈值循环数的确定资料。

不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述，并提交验证资料。

3. 稳定性研究

申报试剂的稳定性主要包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性及冻融次数限制等研究，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具体的实施方案、详细的研究数据以及统计分析结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批产品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

4. 阳性判断值研究

阳性判断值一般为申报产品检测病毒核酸阳性的Ct值。阳性判断值研究用样本来源应具有多样性和代表性，考虑不同时间、地域、不同的感染阶段和生理状态等因素，尽量纳入较多弱阳性和高阴性水平的样本。在条件允许的情况下，建议覆盖目前的流行株进行阳性判断值研究。采用ROC曲线分析建立每个检测靶基因的阳性判断值，然后确定产品的判读规则（单基因阳性、双基因阳性等）。对于结果为单基因阳性时需要复测的试剂，建议对阳性判断值研究数据进行复测率的统计分析。如判定值存在灰区，应提供灰区的确认资料。

如果产品适用不同样本类型，需要对各样本类型进行阳性判断值的验证。

提交阳性判断值研究所用样本的背景信息列表，至少包括性别、年龄、临床诊断信息、样本来源机构、检测结果等信息。

提供内标检测结果范围的确定方法和研究资料。

5. 其他资料

5.1主要原材料研究资料

该类产品的主要原材料包括引物、探针、酶、dNTP、核酸分离/纯化组分（如有）、质控品、参考品等。应提供主要原材料的选择与来源、制备过程、质量控制标准等相关研究资料、质控品的定值试验资料等。如主要原材料为企业自制，应提供其详细制备过程；如主要原材料源于外购，应提供资料包括：选择该原材料的依据及对比筛选试验资料、供货方提供的质量标准、出厂检验报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。供应商应固定，不得随意更换。

5.1.1引物和探针：应详述引物和探针的设计原则，提供引物、探针核酸序列、靶序列的基因位点及两者的对应情况。建议每种病毒设计两套或多套引物、探针以供筛选，通过序列比对和功能性试验等方式，对病毒进行包容性和特异性（如交叉反应）的评价，其中序列比对包括与已公布新冠病毒序列的比对，及与易产生交叉反应的其他病原体的序列比对；功能性试验包括对不同来源、不同滴度的新冠病毒核酸阳性样本，和不同的近缘病原体的检测。通过筛选确定最佳的引物和探针组合。引物、探针的质量标准应至少包括序列准确性、纯度、浓度及功能性实验等。

5.1.2脱氧三磷酸核苷（dNTP）：包括dATP、dGTP、dCTP、dTTP、dUTP，应提供对其纯度、浓度、功能性等的详细验证资料。

5.1.3酶：需要的酶主要包括DNA聚合酶、逆转录酶、尿嘧啶DNA糖基化酶等，应分别对酶活性、功能性等进行评价和验证。

5.1.4质控品

试剂盒一般包含阴性质控品和阳性质控品。阳性质控品应包含试剂盒检测的靶序列，可采用假病毒制备。质控品需参与样本处理、核酸的平行提取和检测的全过程，以对整个提取和PCR扩增过程、试剂/设备、交叉污染等环节进行合理质量控制。提交试剂盒质控品有关原料选择、制备、定值过程、浓度范围等试验资料，对质控品的检测结果Ct值范围做出明确的要求。

5.1.5内标

内标，又称内对照，可对管内抑制导致的假阴性结果进行质量控制，应与靶核酸一同提取及扩增。申请人需对内标的引物、探针设计和相关反应体系的浓度做精确验证，既要保证内标荧光通道呈明显的阳性曲线又要尽量降低对靶基因检测造成的抑制。明确内标的检测结果Ct值范围。建议科学设置内标，对待测样本的取样质量、试剂的反应体系进行监控。

5.1.6企业参考品

该类产品的企业参考品一般包括阳性参考品、阴性参考品、检出限参考品和重复性参考品。应根据产品性能验证的实际需要设置企业参考品。

应提交企业参考品的原料来源、选择、制备、阴阳性及浓度确认方法或试剂等相关验证资料。企业参考品应采用临床样本，或者使用病毒培养物加入阴性基质。企业参考品的设置建议如下：

阳性参考品：应着重考虑不同来源的病毒样本和滴度要求，应至少选取不同来源的5个病毒样本。

阴性参考品：主要涉及对交叉反应的验证情况，建议包括冠状病毒（HKU1、OC43、NL63、229E）、SARS冠状病毒（可采用假病毒）、MERS冠状病毒（可采用假病毒）、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒等。

检出限参考品：可采用95%阳性检出水平或略高于检出限的水平，如100%阳性检出水平。

重复性参考品：建议包括高、低两个浓度的样本，其中一个浓度应为检出限附近的浓度。

5.2生产工艺研究资料

介绍产品主要生产工艺，可用流程图结合文字的方式表述。提交主要生产工艺的确定及优化研究资料。

（四）临床评价资料

该类试剂应通过临床试验路径进行临床评价。临床试验应满足《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家药品监督管理局通告2021年第72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。下面仅说明该类试剂临床试验中应关注的重点问题。

该类试剂临床试验应按要求在三家以上临床试验机构进行，开展临床试验的机构应按要求经国家药品监督管理局医疗器械临床试验机构备案系统备案。

1. 试验设计

采用试验体外诊断试剂与已上市同类产品及临床参考标准进行比较研究，从而对产品临床性能进行确认。

2. 受试者选择

临床试验的入组人群应为产品的预期适用人群，该产品的适用人群包括：新型冠状病毒感染的疑似病例，以及根据国家卫生健康委员会相关规定需到临床试验机构就诊并进行新冠病毒核酸检测的其他人群。临床试验入组人群应以新冠疑似病例为主，并能代表适用人群的各种情形，如：最终确诊病例应包括不同病毒载量（根据对比试剂核酸检测结果确定）的病例，最终排除病例应适当纳入有疑似症状的其他呼吸道病原体感染病例。应注意，排除病例应绝大部分来源于疑似病例，也可适量纳入部分出院排除病例和其他疾病患者。

国家卫生健康委员会发布了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》《新型冠状病毒肺炎防控方案》和其他相关诊疗指南，申请人在进行临床试验时应考虑现行方案对疑似病例和其他适用人群的规定，按照规定入组病例进行临床试验。

3. 临床试验样本要求

试验体外诊断试剂可同时适用于上呼吸道样本和下呼吸道样本，也可仅适用于上呼吸道样本。建议按照《新冠病毒样本采集和检测技术指南》进行样本采集。

应采用临床原始样本进行临床试验。临床试验所用样本类型、样本采集、样本处理、样本稳定性、核酸提取纯化及结果判读等应分别满足试验体外诊断试剂与对比试剂产品说明书的要求，并在临床试验小结和报告中明确上述内容。临床试验前应对上述内容进行充分的性能评估。

4. 临床试验样本量

应基于与对比试剂的比较研究估算临床试验样本量。根据已有研究数据进行初步估算，建议对比试剂（核酸检测试剂）检测阳性样本不少于200例，阴性样本不少于300例。如涉及多种样本类型，每种样本类型的阳性和阴性样本例数建议均不少于70例。

应包括至少50例由对比试剂任一基因确定为弱阳性的样本(一般将任一基因的Ct值小于cutoff值3～5个Ct值的样本定义为弱阳性样本)，如涉及多种样本类型，弱阳性样本应覆盖每种样本类型。

5. 对比方法

应选择质量较好的已上市同类产品作为对比试剂，同时，将试验体外诊断试剂的检测结果与临床参考标准结果进行对比。应根据国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》《新型冠状病毒肺炎防控方案》及其他疾病的相关诊疗指南等，获得病例的临床参考标准结果。

试验体外诊断试剂与对比试剂应针对同一份样本或同步采集的相同样本类型的样本（采样顺序应随机）进行检测。若尚无相同样本类型的核酸检测试剂批准上市，也可选择同源的、可比的样本，进行对比试剂的检测。申请人应对试验体外诊断试剂与对比试剂的可比性进行充分的论证。对于新的样本类型，申请人还应对新样本类型的适用性及其与对比试剂检测时所用同源样本类型的可比性进行充分论证。

6. 统计分析

6.1描述性统计分析

应对入组人群进行人口学分析，包括年龄、性别和临床诊断背景信息等。

6.2与对比试剂的总体一致性统计分析

统计分析一般以2×2表的形式对结果进行总结，并据此计算阴性符合率、阳性符合率、总符合率及其95%置信区间。

6.3与临床参考标准（确诊/排除）的总体统计分析

原则上，纳入临床试验的所有病例均应有新冠确诊/排除结果。如少部分人群确无明确的临床参考标准结果，可不纳入该部分统计分析。所有具有临床参考标准结果的病例，均应纳入该部分统计分析。针对新的样本类型，应特别关注试验体外诊断试剂与临床参考标准的对比结果，因此，应尽量保证纳入临床试验的病例有可溯源的新冠确诊/排除结果，确保该部分统计具有充分的样本量。

应以病例为单位，进行试验体外诊断试剂与临床参考标准（确诊/排除）的总体统计分析。统计分析一般以2×2表的形式对结果进行总结，并据此计算临床灵敏度、临床特异度及其95%置信区间。

7. 其他

7.1如试验体外诊断试剂同时适用于快检机型和常规机型，且经临床前验证试验体外诊断试剂在快检机型与常规机型上的检测性能没有显著差异，但在样本提取纯化或反应体系等方面存在明显差异，导致检测时间上存在明显差异的，建议以代表性快检机型为主机型进行临床试验，同时进行一定数量的代表性快检机型与代表性常规机型之间的比较研究。

7.2如试验体外诊断试剂为包括新冠项目的多项联检试剂，应考虑联检的临床意义，确认多项联检试剂具有相同的适用人群，采用相同的样本类型。多项联检时，每个项目的检测均应满足相应指导原则的要求。每个项目均应按照试验体外诊断试剂和对比试剂产品说明书的要求进行临床试验，如：样本采集、保存液/采样液/处理液和核酸提取纯化试剂等的要求。

7.3如试验体外诊断试剂包括不同样本类型，针对每种样本类型，可参考6.2和6.3的相关内容，分别进行统计分析。针对总体统计分析及样本类型的分层统计分析，临床试验结果均应满足临床使用需求。

7.4针对不一致结果，应结合患者的流行病学背景、临床症状和疾病转归等信息进行充分的分析。

7.5此外，还应关注并计算试验体外诊断试剂的复测率。申请人应结合临床使用需求，严格控制复测率。

8. 境外临床试验数据的认可

境外临床试验数据应符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》和《使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册审查指导原则》的相关要求。提交完整的临床试验方案、报告和伦理审查意见，以及该数据适用于中国患者人群的论证资料、境内外临床试验质量管理差异的对比资料和临床试验质量管理差异对于临床试验结果影响的论证资料。

注册申请人应根据上述临床试验技术审评要求，论证境外临床试验数据的充分性。

9. 临床评价资料的形式要求

申请人应按照《体外诊断试剂注册与备案管理办法》《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》《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》及《体外诊断试剂临床试验数据递交要求注册审查指导原则》等法规文件要求提交临床评价综述、各机构伦理审查意见、临床试验方案、临床试验小结、临床试验报告及临床试验数据库等。

临床试验数据表作为临床试验小结的附件提交。数据表应包括唯一可追溯的样本编号、年龄、性别、样本类型、受试者临床诊断背景信息、新冠确诊/排除结果、试验体外诊断试剂的检测结果和对比试剂的检测结果（如：各基因和内标的Ct值）等。具体内容详见附表。

其中，受试者临床诊断背景信息应尽量明确各病例的体征、症状、流行病学史、影像学检测结果、白细胞数和淋巴细胞数、临床诊疗过程中所有新冠病毒核酸的检测时间和结果等，以证明受试者为新冠疑似病例或其他需检测人群。对于出院排除病例，还应明确该病例的确诊入院时间和出院时间等，应满足诊疗方案中有关出院排除的相关要求。

应在各临床试验机构随机选择至少50个样本（包括强阳、中阳和所有弱阳性样本），提交试验体外诊断试剂与对比试剂的检测图谱。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书格式应满足《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求。产品说明书中技术内容应与注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，应以规范格式进行标注，并单独列明文献的相关信息。新冠病毒核酸检测试剂说明书编写应重点关注以下内容。

1．【预期用途】

本试剂盒用于体外定性检测新型冠状病毒肺炎疑似病例、其他需要进行新型冠状病毒感染诊断或鉴别诊断者的xx样本中，新型冠状病毒（2019-nCoV）xx基因。

有关“疑似病例”等人群的定义参照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》《新型冠状病毒肺炎防控方案》等文件执行。

该产品在使用上应当遵守《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》《新型冠状病毒肺炎防控方案》等文件的相关要求。

开展新型冠状病毒核酸检测，应符合《新冠病毒样本采集和检测技术指南》等的要求，做好生物安全工作。

本试剂盒检测结果仅供临床参考，不得作为临床诊断的唯一标准。建议结合患者临床表现和其他实验室检测对病情进行综合分析。

2.【检验原理】

简述产品的核酸提取和RT-PCR原理。明确内标基因名称及其作用。如采用了防污染措施，进行简要描述。

3.【主要组成成分】

明确试剂盒中各组分及具体成分。明确需要但未提供的材料，例如核酸提取试剂，病毒保存液，痰液消化液等的产品名称，生产厂家，货号及注册证号、备案号等信息。

4.【样本要求】

需详细描述样本采集和处理方式，包括采样步骤，适用的拭子材质，保存液、消化液的使用体积，灭活方式等。描述样本及核酸提取液的保存稳定性。

5.【检验方法】

明确核酸提取用的样本体积、洗脱体积和PCR加样体积，阴、阳性质控品与待测样本同步进行核酸提取操作。明确各适用机型的反应参数设置。明确质控品和内标的检测结果Ct值范围，作为实验有效性的标准。

6.【检验结果的解释】

通过扩增曲线和Ct值进行结果阴阳性的判断，列明结果阴性、阳性、复测、无效等所有情形。

7.【检验方法的局限性】

7.1本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

7.2有关假阳性结果的可能性分析

7.2.1 如果样本在运输、处理过程中发生交叉污染，则可能导致假阳性结果；

7.2.2 实验环境有PCR产物等气溶胶污染，则可能导致假阳性结果；

7.2.3 实验过程中使用的耗材、设备等受污染，则可能导致假阳性结果。

7.3有关假阴性结果的可能性分析

7.3.1不合理的样本采集、转运、储存及处理、样本中病原体含量过低均有可能导致假阴性结果；

7.3.2该病原体待测靶序列的变异或其他原因导致的序列改变可能会导致假阴性结果；

7.3.3 未经验证的其他干扰或PCR抑制因子等可能会导致假阴性结果。

8.【产品性能指标】

简述以下性能指标：

8.1国家标准品和企业参考品的符合率。

8.2检出限：简要介绍评价方法、所用样本情况以及评价结果。

8.3对包容性的研究情况进行总结。描述新冠病毒变异株对产品检测结果的影响，例如影响产品的检出限或者导致单基因检测阳性等。

8.4对精密度的研究情况进行总结。

8.5分析特异性

8.5.1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。

8.5.2干扰试验：说明验证的干扰物质种类及有/无干扰反应的浓度水平。

8.6临床试验：简要介绍试验方法、受试者及样本、试验结果和结论等。

9.【注意事项】

9.1临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》等有关分子生物学实验室要求及《医疗机构新型冠状病毒核酸检测工作手册》（试行第二版）执行。

9.2试剂保存运输及使用过程中多种因素可能导致性能变化，如保存运输不当、样本采集、样本处理及检测过程操作不规范等，请严格按照说明书操作。因拭子等样本采集过程及病毒感染过程本身的特点，可能存在采集到的样本量不足等原因带来的假阴性结果，应结合临床其他诊疗信息综合判断，必要时复测。

9.3生物安全防护相关内容

9.4避免实验室污染的措施

1. 参考文献

1.《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第48号）[Z].

2.《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》（国家药品监督管理局公告2021年第122号）[Z].

3. 中华人民共和国卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第九版) [Z]. 2022-03-15.

4. 中华人民共和国卫生健康委员会.新型冠状病毒肺炎防控方案（第八版）[Z].2021-05-14.

附表

临床试验数据表

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 唯一可追溯的样本编号 | 年龄 | 性别 | 样本类型 | 受试者临床诊断背景信息 | 新冠确诊/排除 | 试验体外诊断试剂检测结果 | 对比试剂检测结果 | 备注 |
| 通道1 | 通道2 | 判定 | 通道1 | 通道2 | 判定 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |