附件2

新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂

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）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提供参考。

本指导原则是对新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂的一般要求，注册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）（以下简称“新冠病毒”）属于β属的冠状病毒，有包膜，颗粒呈圆形或椭圆形，直径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）四种结构蛋白及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。

新冠病毒侵入人体后，人体会产生相应的特异性抗体进行防御。其中特异性抗体IgM最早产生并进行早期防御，但该抗体维持时间短，消失快，在血中持续数日至数周；随后产生IgG抗体，在IgM接近消失时，IgG的含量达到高峰，并在血中持续较长时间。在临床应用中，因新冠病毒特异性IgG在病毒感染早期检出率较低，因此该标志物不单独用于新冠病毒感染的辅助诊断，应与新冠病毒特异性IgM抗体检测联合使用。

新冠病毒疫苗的接种会刺激人体产生保护性抗体，随着大规模人群新冠病毒疫苗接种率的提高，在新冠病毒血清学检测过程中，应充分考虑疫苗接种对检测结果的影响，新型冠状病毒肺炎诊疗方案提出，新冠病毒特异性IgM检测不适用于近期接种过新冠病毒疫苗的人群。同时，新冠病毒疫苗接种后抗体持续阳性的时间尚未有明确的研究结论，新冠病毒特异性IgG检测亦不适用于接种过新冠病毒疫苗或曾经感染过新冠病毒的人群。在新冠病毒抗体临床应用上，我国《新冠病毒疫苗接种技术指南》明确规定，接种后不建议常规检测抗体作为免疫成功与否的依据。

本指导原则适用的新冠病毒抗体检测试剂预期用途为体外定性检测人体血清、血浆、全血等样本中新冠病毒特异性IgM抗体/IgG抗体/总抗体。预期适用人群如下：新冠病毒特异性IgM抗体检测预期适用于近期（六个月以内）未接种过新冠病毒疫苗或未感染过新冠病毒的新型冠状病毒感染肺炎的疑似病例；新冠病毒特异性IgM抗体/IgG抗体联合检测、总抗体检测预期适用于未接种过新冠病毒疫苗及既往未感染过新冠病毒的的疑似病例。申报产品仅用作对新型冠状病毒核酸检测阴性疑似病例的补充检测指标或疑似病例诊断中与核酸检测协同使用，不能作为新型冠状病毒感染的肺炎确诊和排除的依据，不适用于一般人群的筛查。本指导原则不适用于检测新冠病毒IgA抗体以及中和抗体相关产品。

本指导原则适用于新冠病毒抗体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抗体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）抗体检测试剂盒（胶体金法）。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。其中，产品描述中应详述检测原理、产品主要研究结果的总结和评价、与同类和/或前代产品的比较等。与同类和/或前代产品的比较，应着重从方法学、检验原理、产品主要性能等方面详细说明申报产品与目前市场上已获批同类产品之间的主要区别。

（三）非临床资料

1. 产品技术要求及检验报告

1.1 产品技术要求

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。

新型冠状病毒IgM、IgG检测试剂目前都发布了相应的国家标准品，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。

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。

1.2 产品检验报告

新冠病毒抗体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。

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。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

样本稳定性研究应采用临床真实样本进行，通常应当至少包含一定数量阴性样本、弱阳性样本及阳性样本，考察样本在经历不同的储存条件后，试剂能否稳定输出符合要求的结果。样本稳定性可以包含样本冻融稳定性和运输稳定性的研究，以及样本经过处理后（如灭活）稳定性的研究。

2.2适用的样本类型

描述适用的样本类型，如：血清、血浆或全血等，血浆和全血需考察不同抗凝剂的适用性。

如产品适用于血清和血浆，可采用同源比对验证样本的可比性。

如产品适用于全血，可采用该样本类型进行全性能评估，亦可至少进行检出限、不同区域病毒样本的包容性和精密度研究，同时进行同源比对试验。

研究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。

2.3校准品的量值溯源和质控品的赋值

描述校准品的的量值溯源（如适用）。

描述质控品的赋值（如适用）。需至少进行三批产品分别在不同适用机型的赋值研究。

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。精密度研究应采用临床样本。

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。

设定合理的精密度评价周期，例如：为期至少20天的检测，具体方案可参考性能评价相关文件进行。

用于精密度评价的临床样本应至少包含4个水平：阴性样本、临界阳性样本、（中和强）阳性样本，并根据产品特性设定适当的精密度要求。

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）。

中阳性样本：待测物浓度呈中等阳性，阳性检出率为100%且CV≤15%（n≥20）。

强阳性样本：待测物浓度呈强阳性，阳性检出率为100%且CV≤15%（n≥20）。

2.5包容性

提供具有时间和区域特征性的不同来源的患者真实临床样本进行验证。IgM抗体、IgG抗体检测试剂分别研究各10个不同患者样本，验证内容应包括检出限、重复性等，提供样本及浓度的确认方法、试验数据。其中应注意，包容性研究样本和检出限研究样本不能重复。

2.6检出限

检出限的确定：建议选取特定滴度的特异性抗体阳性样本梯度稀释进行检出限确定，每个梯度的稀释液重复3～5份，每份稀释液重复检测不少于20次，将具有95%阳性检出率的抗体水平作为检出限。

IgM抗体、IgG抗体应分别选择不同来源具有代表性的5个临床样本进行检出限的确定。

检出限的验证：选择具有时间和区域特征性的至少5个临床样本（与检出限确定不同样本）在检出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。抗体检测试剂应提供详细的抗体类型和滴度的确认方法及验证结果。

2.7分析特异性

2.7.1交叉反应验证（IgM抗体、IgG抗体检测试剂应分别验证）

地方性人类冠状病毒（HKU1，OC43，NL63和229E）。

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，鼻病毒A、B、C组，腺病毒1、2、3、4、5、7、55型，肠病毒A、B、C、D组，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。

高浓度新型冠状病毒特异性IgG抗体与特异性IgM抗体的交叉反应验证。

验证不少于20份正常人样本。

提供所有用于交叉反应验证的病原体抗体阳性样本的来源、和浓度/滴度确认等详细的试验资料。

2.7.2内源/外源物质干扰：

不同样本类型其潜在干扰物质可能不同，应根据具体采集的样本类型，选择适用的干扰物质进行研究。建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（“最差条件”）条件下进行评价，在病毒抗体临界阳性水平进行干扰试验验证。

表 用于干扰试验的物质

|  |  |
| --- | --- |
| **物质** | **活性成分** |
| 血液中干扰物质 | 胆红素、血脂、血红蛋白、类风湿因子、抗核抗体、抗线粒体抗体、HAMA、总IgG、总IgM、红细胞压积（全血样本适用）等。 |
| 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 |
| 过敏性症状缓解药物 | 盐酸组胺 |

2.8 高剂量钩状效应

申请人应评估高剂量钩状效应并提交研究资料。

2.9 IgM抗体破坏试验（IgM抗体检测试剂适用）：对至少5份含有病原体特异性IgM抗体的样本进行IgM破坏试验研究，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。

2.10企业参考品性能：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。

2.11反应体系研究

2.11.1研究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。

2.11.2反应条件确定

申请人应考虑反应时间、判读时间、反应温度/湿度、洗涤液体积和洗涤次数（如涉及）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。

2.11.3反应体系中样品加样方式及加样量确定：通过试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，申请人还应对样本稀释液及其用量、其他必要的处理方法等进行研究。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，以降低特异性IgG可能造成的假阴性和假阳性。

应对样本是否可以灭活，以及可采用的灭活方式、灭活时间进行研究确定。

3. 稳定性研究

一般应包含研究方案，采用的样本、仪器和试剂信息，数据（如检验结果、温度记录等）及试验结果等。

3.1实时稳定性（货架有效期）

提交至少三批申报产品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性研究资料。明确储存的环境条件（如温度、湿度和光照）及有效期。

3.2使用稳定性

提交申报产品实际使用期间稳定性的研究资料，应包括所有组成成分的开封稳定性。适用时提交复溶稳定性、机载稳定性及冻融次数研究资料等。如涉及校准品，还应提交校准频率或校准稳定性研究资料。明确产品使用的温度、湿度条件等。

3.3运输稳定性

提交申报产品可在特定或者预期的条件下运输的研究资料，应说明产品正确运输的环境条件（如温度、湿度、光照和机械保护等）。同时说明产品的包装方式以及暴露的最差运输条件。注意应考察经过运输条件后实时稳定性。

4. 阳性判断值研究

阳性判断值的确定：提交对申报试剂阴性/灰区/阳性等结果判断的阳性判断值（cut-off，CO）确定的研究资料，包括具体的试验方案、人群样本选择、评价标准、统计学分析和研究数据等。确定阳性判断值使用的样本来源的选择应考虑到不同的地理区域、不同的感染阶段和生理状态等因素的影响。

如适用,可采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve, ROC）的分析方式来选择确定合理的阳性判断值；如结果存在灰区（equivocal zone），应明确灰区建立的基础。应重点考察对弱阳性样本的区分能力，研究中应包含有统计学意义的弱阳性样本例数。

如采用其他方法对阳性判断值进行确认研究，应说明这种方法的合理性。

阳性判断值的验证：应搜集采用分布均匀的真实样本对所确定的阳性判断值进行验证。

提交阳性判断值所用样本信息列表，至少包括性别、年龄、种族、临床诊断信息、样本来源机构、抗体检测结果等。注意，阳性判断值的验证样本不应与阳性判断值的确定样本以及临床试验样本重复。

如果产品适用不同样本类型，需要对所有样本类型进行阳性判断值的验证。

5.其他资料

5.1主要原材料研究资料

此产品的主要原材料包括抗原、抗体、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。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、供应商提供的质量标准、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新型冠状病毒特异的抗原、抗体

病原体特异的抗原、抗体是该类产品的关键原材料。由于新型冠状病毒不同地域、不同人群感染的毒株之间存在的差异尚未明确，因此在选择抗原、抗体原料时，应注重抗原表位的选择，避免毒株间差异造成的假阴性，亦应考虑抗原在其他冠状病毒的表达情况，避免存在交叉反应出现假阳性。抗原、抗体原材料研究资料中应详述该方面的考虑。

5.1.1.1新型冠状病毒抗体检测试剂所用特异性抗原

首先应详述抗原表位及选择依据，此外应提交抗原来源、制备、筛选、纯化、鉴定及质量标准（外观、蛋白浓度、纯度、分子量、功能性试验等）详细试验资料。

主要包括以下两种情况：

5.1.1.1.1企业自制抗原

如为天然抗原，则应对毒株选择、培养、抗原提取、纯化、鉴定等试验过程予以详述。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，重组抗原应明确与天然抗原结构的异同。

5.1.1.1.2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指标及检验报告。重组抗原应描述关特定基因选择、序列信息，克隆构建及转化，抗原表达及纯化、鉴定等资料，重组抗原应明确与天然抗原结构的异同。

5.1.1.2其他主要原材料

除上述主要原材料外，产品中包含的其他主要原材料，如小鼠抗人IgM/IgG单克隆抗体、酶标抗体、胶体金、硝酸纤维素膜、微孔板、样本稀释液等，均应进行选择及验证，并提交相关资料。明确主要原材料的供应商和质量控制标准。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，并验证去除效果。

5.1.2试剂盒质控品/质控线

产品应设置合理的质控品/质控线。质控品应至少包含阴性和阳性两个水平。抗体检测试剂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阴性基质等。提交相关原料的来源、选择和性能确认等相关研究资料，明确供应商和质量控制标准。企业应对质控品的检测结果（如A值）做出明确的范围要求（试验有效性的判断）。

5.1.3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/滴度确认方法或试剂等相关验证资料。企业参考品的基质应与待测样本相同。新型冠状病毒抗体检测试剂的企业参考品的设置建议如下：

5.1.3.1阳性参考品

阳性参考品应考虑覆盖不同来源及特征的新型冠状病毒感染样本，可选择至少各5份确认为阳性的临床样本，并设置不同滴度水平。

5.1.3.2阴性参考品

阴性参考品应考虑检测特异性的评价，应纳入正常临床样本、含类风湿因子等干扰因素的样本及其他病原体特异性抗体、抗原阳性样本，建议包括冠状病毒（HKU1、OC43、NL63、229E）、流感病毒、肠道病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒等抗体阳性样本。

5.1.3.3检出限参考品

可设置临床阳性样本的系列稀释样本，其中应包含检出限水平。

5.1.3.4重复性参考品

建议包括高、低两个浓度的临床样本，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

5.2.1产品基本反应原理介绍。

5.2.2生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并提交研究资料说明每一步骤生产工艺的研究确定资料。

5.2.3包被/标记工艺研究，申请人应考虑如包被/标记液量、浓度、时间、条件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。

5.2.4显色系统、酶作用底物等的介绍以及最适条件研究。

（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。下面仅说明该类产品临床试验中应关注的重点问题。

新冠病毒抗体检测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。采用试验体外诊断试剂与已上市同类产品或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。

1. 临床试验设计

新冠病毒抗体检测试剂临床试验设计与产品预期用途相关，该类产品预期用途一般为新冠病毒感染肺炎的辅助诊断，临床试验为观察性研究。临床试验中可选择与已上市同类产品进行临床检测结果的一致性比对，或与临床参考标准进行比较研究。

如临床试验选择试验体外诊断试剂与已上市同类产品进行一致性比对，在同类产品选择的过程中应注意产品适用样本类型、检测方法学、检测性能等方面应与试验体外诊断试剂具有较好的可比性。

如临床试验选择与临床参考标准进行比较研究，则临床试验中应选择临床上新型冠状病毒感染的肺炎诊断标准及疾病进程的判定结果作为对比。国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》等文件明确了新型冠状病毒感染的肺炎诊断标准，临床试验中关于病例的确诊与排除应能够满足上述诊疗方案要求。建议同时参考诊断所用核酸检测结果，以利于抗体检测试剂临床性能的充分评价。

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，新冠病毒特异性IgM抗体检测预期适用于近期（六个月以内）未接种过新冠病毒疫苗或未感染过新冠病毒的新型冠状病毒感染肺炎的疑似病例；新冠病毒特异性IgM抗体/IgG抗体联合检测、总抗体检测预期适用于未接种过新冠病毒疫苗及既往未感染过新冠病毒的疑似病例。有关“疑似病例”的定义，参照现行有效的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》执行。

临床试验的入组人群应能够代表产品适用人群的各种类型，包括新型冠状病毒感染的肺炎确诊病例、排除病例等。

其中确诊病例应包括不同疾病进程的患者（如发病初期、中期、恢复期患者等）。

3. 临床试验样本要求

新型冠状病毒抗体检测试剂适用的样本类型一般包括血清、血浆、静脉全血、毛细血管全血等，试剂盒样本采集建议按照《新型冠状病毒感染的肺炎实验室检测技术指南》进行。

对于不同的样本类型，如临床前研究证实检测性能没有差异（如血清、血浆样本检测性能没有差异），则临床试验中可汇总统计,但应注意临床试验应保证每种样本类型均有试验体外诊断试剂检测阳性与阴性的样本。临床试验中亦可进行两种样本类型的同源比对。

如产品适用的不同样本类型差异较大（如：血清与静脉全血、静脉全血与毛细血管全血），建议针对不同样本类型进行同源比对，亦可分别按照临床试验设计与已上市同类产品或临床参考标准进行比对。

4. 临床试验样本量

临床试验过程中建议根据产品性能及相关的统计学参数采用合理的统计模型对最低样本量进行估算。其中临床评价指标的确定应依据该产品前期研究情况。以下针对不同临床试验设计分别进行样本量的建议。

4.1与已上市同类产品的比对研究

如临床试验采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品进行比对的试验设计，建议对比试剂检测阳性样本不少于200例，阴性样本不少于300例。

临床试验样本量除需满足上述最低样本量要求外，还应保证入组病例覆盖受试者的各种特征；如针对确诊病例应涵盖疾病感染的各个进程，病毒感染早期、中期病例应分别不应低于所有确诊的25%。

4.2 与临床参考标准的比对研究

如临床试验采用试验体外诊断试剂与临床参考标准进行比对研究。 针对确诊病例，试验体外诊断试剂针对不同疾病进程的病例产品临床性能存在差异，为了充分确认产品针对不同疾病进程病例的临床性能，建议每一疾病阶段（早期、中期和后期）病例数不少于70例。早期病例一般指发病0-7天的病例；中期病例一般指发病8-14天病例；后期病例一般指14天以后病例。针对排除病例，排除病例建议不少于300例。

4.3 不同样本类型样本量要求

如申报产品适用于不同样本类型，临床试验需进行不同样本类型的同源比对时，每种样本类型的阳性和阴性样本例数建议均不少于70例。

5. 临床试验结果的统计分析

5.1 与已上市同类产品比对

如临床试验目的为验证申报产品与已上市产品的一致性，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、Kappa值等指标及其可信区间。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。

如产品临床试验采用其他统计学模型进行统计分析，如优效性试验等，应充分说明其合理性。

5.2 与临床参考方法比对

临床试验中针对有新型冠状病毒感染的确诊/排除结论的病例，应以临床诊断标准为对照，以2×2表的形式统计试验体外诊断试剂的总体临床灵敏度和特异度。同时，针对不同病程阶段的患者进行分层分析。临床性能的综合评价指标及各亚组评价指标均应满足临床对此类检测试剂的要求。

为评价IgG和IgM联合检测的临床意义，除针对IgG和IgM检测结果进行分别统计外，还应进行两项指标综合评价的统计分析。

临床试验中所有不一致结果均应结合患者的流行病学背景、临床症状、疾病转归等信息进行充分的分析。

5.3 不同样本类型的统计分析

临床试验如涉及确认不同样本类型同源比对的临床性能，统计分析一般以2×2表的形式总结两种样本类型的检测结果，并据此计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率、Kappa值等指标及其可信区间。除此之外，还应同时进行假设检验评价两种样本类型检测结果的一致性。

6. 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。

7. 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》等法规文件要求提交临床评价综述、各机构伦理审查意见、临床试验方案和临床试验小结以及临床试验总结报告。

临床试验数据汇总表作为临床试验小结的附件提交。数据表中应包括检测病例的编号、年龄、性别、样本类型、采集时间、临床诊断背景信息、本产品检测结果、对比试剂检测结果（如有）及新型冠状病毒感染的确诊或排除结果等，临床应用的数据集中每一病例编号应能够溯源。鉴于抗体的产生与病原体感染病程密切相关，建议在临床背景信息中详述患者发病时间、症状变化、疾病转归等，为了确认入组病例是否为产品预期适用人群，建议提供病例的疫苗接种情况（具体要求参见附表）。

（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。新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂说明书编写应重点关注以下内容：

1.【预期用途】

产品预期用途的描述应符合现行的疾病防治指南，其临床试验入组病例应能够覆盖产品适用人群。建议产品预期用途包括如下内容：

针对新冠病毒特异性IgM检测试剂，其预期用途为用于体外定性检测近期未接种新冠病毒疫苗或未感染过新冠病毒人群的血清、血浆、静脉全血、毛细血管全血（样本类型根据产品验证与确认情况而定）样本中新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体；针对新冠病毒特异性IgM抗体/IgG抗体联合检测、总抗体检测，其预期用途为用于体外定性检测未接种新冠病毒疫苗或未感染过新冠病毒人群的血清、血浆、静脉全血、毛细血管全血（样本类型根据产品验证与确认情况而定）样本中新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM抗体/IgG抗体、总抗体，如针对该预期用途产品为IgM抗体、IgG抗体未在一个注册单元，建议分别在两个产品中明确联合检测的要求。

检测结果仅用作对新型冠状病毒核酸检测阴性疑似病例的补充检测指标或疑似病例诊断中与核酸检测协同使用，不能作为新型冠状病毒感染的肺炎确诊和排除的依据，不适用于一般人群的筛查。

检测结果为阳性还需进一步确认，检测结果阴性不能排除感染的可能性。

本试剂盒检测结果仅供临床参考，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。

开展新型冠状病毒实验室检测，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。

该产品仅限医疗机构使用。

2.【样本要求】重点明确以下内容：

2.1样本采集：明确采集时间、采集顺序、采集量等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。说明采集方法及样本类型，对于血浆、全血样本，应注明对抗凝剂的要求。

2.2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。

2.3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。

2.4应包括样本应采用的灭活方式，采用该方式的依据，以及灭活需要的时间等。

3.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

3.1实验环境：实验室的温度、湿度要求，检测试剂及样本的复温要求等。

3.2试剂配制方法，试剂开封后使用方法等。

3.3高浓度样本稀释的方法。

3.4试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长等。

3.5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。

3.6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、程序等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

3.7特别说明检验操作过程中的注意事项。

4.【阳性判断值】建议将阳性判断值确定与验证的方法，采用的样本及例数总结至该项下。

5.【检验结果的解释】

结合质控线/对照品/质控品/校准品以及样本的检测结果，对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。对于胶体金法检测试剂可采用图示形式显示检测结果。检验结果的解释应以阳性判断值的研究结论为依据。如有适用的临床诊疗指南，则应在此项下引用，相应检验结果的解释应符合相关指南的要求。如有灰区判定，详细说明灰区样本的处理方法。

6.【检验方法的局限性】

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，建议包括以下内容：

6.1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、其他实验室检测（尤其是病原学检测）、治疗反应及流行病学等信息综合考虑。

6.2不合理的样本采集、转运、处理及不当的实验操作和实验环境均有可能导致假阴性或假阳性结果。

6.3根据机体被病毒感染后产生抗体的基础理论，特异性IgM抗体产生较早，持续时间较短；IgG抗体产生较晚，持续时间较IgM抗体长。另外，由于病毒感染到机体产生特异性抗体需经一定时间、抗体的强度存在个体差异，与感染抗原的量及抗原的抗原性强度相关。所以应将IgM抗体检测结果、IgG抗体检测结果、采样时间、临床指征及出现时间等综合考虑。抗体检测阳性者也应结合其他临床指征综合判断。

6.4感染初期，抗体可能未产生或者产生水平低于产品检出限，而产生阴性结果。检测阴性不能排除急性感染，对于可疑的样本建议进行病原学检测，或至少间隔7天再次检测。

6.5评价血清学检测结果时需要结合患者的临床病程、基础状况以及年龄等因素综合考虑，如：免疫功能低下、缺陷或免疫功能受抑制的人群、产生抗体能力较低的婴幼儿，可能不产生或产生低滴度的抗体，其血清学抗体检测的参考价值有限，可能会导致错误的医学解释。

6.6新冠病毒特异性IgG检测不适用于曾经感染过新冠病毒的人群。

6.7注射过新冠病毒疫苗的人群，其抗体水平可能为阳性，其IgM、IgG抗体检测的参考价值有限，可能会导致错误的医学解释。

6.8新冠病毒抗体检测的结果不能用于评估人体是否已经对新冠病毒肺炎具备免疫力,特别是不能用于评估新冠病毒疫苗的作用和功效。

6.9在近几个月内接受过输血或其他血液制品治疗的人群，对其阳性检测结果的分析应慎重。

6.10该产品为定性分析产品，结果并不能准确反映新型冠状病毒（2019-nCoV）IgM/IgG抗体的滴度。

6.11其他需要说明的局限性等。

7.【产品性能指标】

简述以下性能指标：

7.1国家标准品和企业参考品符合率。

7.2检出限：简要介绍评价方法、所用样本情况以及评价结果。

7.3对包容性的研究情况进行总结。

7.4对精密度的研究情况进行总结。

7.5分析特异性

7.5.1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。

7.5.2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。

7.6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。

8.【注意事项】

8.1本产品仅用于体外诊断。

8.2明确本试剂盒所采用的生物学来源的组分，虽经灭活，但不能保证其不具有潜在传染性，需要严格按照生物安全有关规定操作，遵循实验室操作的常规规定。所有样品、洗涤液（如适用）和各种废弃物均应按污染物处理。

8.3试剂操作的注意事项，如是否需要平衡至室温再使用，是否需要摇匀等。不同批号的试剂是否可以混用。

8.4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.《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.

5. 中华人民共和国卫生健康委员会疾病预防控制局. 新冠病毒疫苗接种技术指南（第一版）[Z].2021-03-29.

附表

临床试验数据汇总表

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 受试者编号 | 年龄 | 性别 | 样本类型 | 确诊/排除结果 | 临床诊断背景信息 | 试验体外诊断试剂检测结果 | 对比试剂检测结果（如适用） | 核酸检测结果 | 发病日期 | 采样日期 | 疫苗接种情况 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 备注：a）原则上每个病例均应明确确诊/排除结果，如有核酸检测为阴性且具有肺炎影像学特征，无法排除的病例应在确诊/排除结果一栏特别注明。b）确诊病例应明确采样时间点的病程阶段：初期、中期或治疗后期/恢复期等。c）受试者编号应唯一可溯源。d）疫苗接种情况为病例是否接种疫苗或疫苗接种日期与采样日期的间隔。 |