

附件 1

体外诊断试剂稳定性研究 注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对体外诊断试剂稳定性进行充分的研究，并整理形成注册申报资料，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对体外诊断试剂稳定性研究的一般要求，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、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

体外诊断试剂（含校准品、质控品）在制造商规定条件内（储存、运输、使用等）保持其性能特性的能力称之为稳定性，通常使用时间、次数等进行量化。本指导原则适用于体外诊断试剂以下研究类型：

（一）实时稳定性

实时稳定性，也称货架稳定性，用于确定产品的有效期。体外诊断试剂在制造商规定的储存条件下，直至失效期的时间段内，在其原始包装内应保持其性能特性。产品有效期应基于申报产品的实时测试数据，而非加速研究数据。

（二）使用稳定性

使用稳定性用于确定产品在投入使用后保持其性能特性的时间或次数等。申报产品可根据使用情况提供不同类型的使用稳定性声明，如开瓶/开封稳定性、复溶稳定性、机载稳定性、冻融次数等。如涉及校准品，还应提交校准频率或校准稳定性研究（如适用）。

（三）运输稳定性

运输稳定性用于验证运输过程中环境条件的变化对体外诊断试剂稳定性声明的影响。申请人应根据产品特性、包装形式等评估运输过程中环境条件对产品稳定性的影响，建议选择合适的声明或条件进行研究，如考虑运输过程中的较差条件。

本指导原则适用于体外诊断试剂产品注册和变更注册涉及的稳定性研究，包括申报资料中的部分要求，其他未尽事宜，应当符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》等相关法规的要求。

二、注册审查要点

（一）检测用材料及样本要求

1.待评价试剂要求

在体外诊断试剂生产中，生产规模、环境条件、产品规格等均可能对产品稳定性产生影响。因此待评价试剂应在保证产品原材料、生产工艺定型基础上，在质量可控的环境下

进行生产。

待评价试剂存在多种包装规格的情形，应基于不同规格间可能影响产品稳定性的差异（如包装材料、容器设计、生产工艺、装量等）进行分析，存在影响的规格考虑分别进行稳定性研究，如无影响原则上可选择一种包装规格研究。

2.检测系统要求

体外诊断试剂的检测系统是指由样本处理用产品、检测试剂、校准品、质控品、检验设备等构成的，可完成样本从处理到最终结果报告所有阶段的组合。稳定性研究中检测系统原则上应与说明书声称保持一致。除待评价试剂外，申请人应明确检测系统其他组成部分的基本信息，如产品/仪器名称、规格/型号、注册证号/货号等。如研究过程中检测系统其他关键部分发生变化，必要时，建议评估其对稳定性研究的影响。

研究中机型应选择适用机型。机载稳定性建议进行真实机载环境研究，如不同机型间试剂舱设计、试剂移液模式、温湿度范围等无显著差异，可选择代表性机型研究；如存在显著差异，存在差异的机型均应进行研究。

3.检测样本要求

模拟待测组分或基质等不能完全代表真实样本属性，稳定性研究建议采用可稳定保存的、符合产品预期用途的样本，优先选用真实临床样本。对于难以长期稳定保存或难以获得等情况的样本，可选择在不同时间点使用经申请人定值的样本，也可考虑采用真实样本基质或其他模拟等方式代替，并提交合理依据。企业参考品如满足以上要求，也可使用企业参考品进行研究。

检测用样本应包含不同浓度水平，以确保声称测量区间内检测的稳定性，一般定量产品可设置包括低浓度在内的2~3个浓度水平，并考虑医学决定水平；定性或半定量产品可设置合理浓度梯度，如阴性、弱阳性、中强阳性水平等。如产品不适用于不同浓度样本，申请人可提交合理依据。

（二）检验批次

基于不同评价目的或研究类型，检验所需最少批次也不同，基本要求如下：

- 1.实时稳定性研究，需要3批产品。
- 2.使用稳定性研究，需要1批产品。
- 3.运输稳定性研究，需要1批产品。

4.延长有效期，需要3批产品进行实时稳定性研究。此外，申请人还需结合产品运输环境、使用条件综合评判，如延长效期存在对运输稳定性或使用稳定性产生影响的风险，建议对运输稳定性和使用稳定性补充研究。

（三）评价指标

申请人应根据产品特性、产品设计输入要求、相似产品的稳定性研究经验，选择能反映在储存期间产品质量、安全性或有效性潜在变化的指标。试剂的评价指标可选择检测样本的被测量漂移（被测量随时间的变化）；如选择企业参考品作为检测样本，也可参考产品技术要求选择适合的评价指标：如定量检测试剂可选择检出限、准确度、重复性、线性等，定性检测试剂可选择阴阳性符合率、检出限、重复性等。校准品/质控品的评价指标建议选择被测量漂移。应明确评价指标在每一时间点的重复次数。

评价指标应尽量设置为客观、可量化指标，如胶体金定

性试剂，可设置基于色度评分的颜色变化指标。

（四）验收标准

基于二、（三）评价指标的选择，申请人应在试验设计之初确定每项评价指标的合理可接受标准，如最大容许漂移限值、变异系数等。对于特殊的验收标准，申请人应结合产品预期适用人群、受益/风险分析，针对指标设置的合理性提交依据。

（五）储存条件

体外诊断试剂稳定性受多种因素的影响，如温度、湿度、光照等。申请人应根据产品实际情况明确申报产品储存条件具体范围，如冷藏 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ，冷冻 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 、开封后湿度 $60\%\sim 80\%$ 等。稳定性研究应在声称“最差条件下”进行整个时间段稳定性研究。

温度是稳定性研究中的主要影响因素。对于储存温度范围跨度较大的产品，应考虑至少在上限和下限进行试验，也可在此基础上增加温度波动环境下的稳定性研究。对于储存温度范围较窄的产品，可在范围内的温度进行试验，如 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 、 $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。

对于开封后可储存、需要复溶、反复冻融等的产品，应根据具体情况对使用过程中涉及的条件（如温度、湿度）和使用频率设计相应的稳定性试验。

运输稳定性应充分考虑运输路线、交通工具、运输距离/时间、装载模式、极端低温/高温、储存后运输等运输中可能遇到的各种条件。需要冷链运输的产品，对于可能存在的脱冷链情况，可调查脱冷链的温度、次数、总时间等。结合对实际运输条件和产品包装的认知及调查，申请人可设置多

种环境因素及其序列变化来模拟产品可能遇到的“最差情况”，这些因素可能包括高温、低温、冻融循环、机械应力（如跌落、振动、堆放）等；也可选择“最差情况”进行真实条件运输。

（六）评价时间

稳定性研究中建议至少设置四个时间点：开始（ T_0 ）、中间（ $T_i...$ ）、声称时间点（ T_N ）、超出声称时间点（ T_{N+1} ）。开始时间点（ T_0 ）应尽可能接近生产时间，超出声称时间点（ T_{N+1} ）建议为声称时间之后约 1 至 2 个月或其他合理范围，为不确定性预留空间。在此基础上，建议申请人合理增加若干中间时间点，以便识别早期漂移。

使用稳定性应根据实际使用情况、结合产品有效期，对开瓶、冻融等设置合理时间间隔。

运输稳定性应在真实运输或模拟运输后保存至有效期末，以确定产品稳定性声明是否受到运输条件的影响。

（七）试验设计

大多数体外诊断试剂适用于经典的稳定性研究设计，即研究开始时将产品置于储存条件下，并在规定的时间点取出进行试验，不同时间点结果与 T_0 进行比较。比较方式根据评价指标确定：如评价指标为被测量漂移，可比较不同时间点样本检出量值的变化；如评价指标为检出限，可比较不同时间点是否符合验收标准。

根据产品保存情况及冻融耐受度等条件，申请人也可在提交充分依据的基础上选择其他设计类型，如同步稳定性研究设计或参比锚定实时研究设计等。

（八）试验方案

稳定性结论应在预先设计的方案所产生的数据基础上获得。研究开始前，申请人应针对待测产品中所有组分（试剂、校准品、质控品）制定详细试验方案。一般包括：研究内容，如实时稳定性、冻融稳定性、机载稳定性、运输稳定性等；产品名称、包装规格、批次；配套产品/仪器背景信息；待测样本信息，如样本类型、编号等；试验设计；储存条件、运输条件、使用条件；评价指标及验收标准；检验时间点及间隔、检测次数；数据分析方法；及其他与稳定性研究相关内容。

（九）研究报告

稳定性研究应在建立合理的评价指标和可接受的验收标准基础上，根据实时研究数据，对不同评价指标分别进行分析，并对产品稳定性试验结果进行综合评价。

1.稳定性研究报告一般包括：遵循的研究方案；产品/配套产品/待测样本信息；原始研究数据，包括产品批次、样本编号、具体温度/湿度（如适用）、实测数值等；数据分析和总结；结论等。

2.数据分析和总结

应对每个检测样本和每个批次产品在不同时间点采集的稳定性数据进行分析。根据评价指标和验收标准的不同，可选择相应的分析方法：对于数据结果不发生显著变化的指标，如显色范围不超过 1 个色度、 $\text{pH}7.5\pm0.1$ 、检出限等，可直接根据原始数据明确是否符合验收标准；对于试验结果随时间发生变化或需进行数据处理的指标（如被测量漂移、精密度等），应进行数据分析如 CV 分析等。

3.结论

申请人应明确产品的储存条件、开瓶条件等，通过稳定性研究结果的综合评估，明确产品稳定性结论，并在说明书【储存条件及有效期】项下简要描述。当不同生产批次所获得的稳定性持续时间不同时，有效期结论应设为所有批次中的最短时间。

三、参考文献

[1] 国家市场监督管理总局.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] 国家药品监督管理局.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:国家药品监督管理局公告 2021 年第 122 号 [Z].

[3] GB/T 29791.1-2013，体外诊断医疗器械制造商提供的信息（标示）第 1 部分：术语、定义和通用要求[S].

[4] CLSI. Evaluation of Stability of In Vitro Medical Laboratory Test Reagents. 2nd ed. CLSI guideline EP25. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.

[5] YY/T 1579-2018，体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价[S].

