

附件 7

丙型肝炎病毒核糖核酸检测试剂 注册审查指导原则 (2025年修订版)

本指导原则旨在指导注册申请人对丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)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。

本指导原则是对丙型肝炎病毒核糖核酸（HCV RNA）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。如申请人认为有必要增加本指导原则未包含的研究内容，可自行补充。

本指导原则是供申请人和审查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，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

HCV 属于黄病毒科(flaviviridae)，其基因组为单股正链 RNA。HCV 1b 和 2a 基因型在我国较为常见，其次为 2 型和 3 型，基因 4 型和 5 型非常少见，6 型相对较少。

HCV RNA 定量检测试剂是指利用实时荧光逆转录聚合酶链反应(qRT-polymerase chain reaction, qRT-PCR)、分枝 DNA(bDNA) 或其他的分子生物学方法在内的核酸检测技术, 以 HCV 基因序列为检测靶标, 对人血清、血浆及其他人体样本中的 HCV RNA 进行体外定量检测的试剂, 可作为 HCV 现症感染的证据和抗病毒疗效评估的观察指标。

本指导原则适用于 qRT-PCR 方法的 HCV RNA 定量检测试剂, 定性及其他类同用途的核酸定量检测方法可参照本指导原则, 但应根据产品特性确定其中具体内容是否适用, 如不适用, 应另行选择符合自身方法学特性的技术要求或评价方法。本指导原则适用于进行产品注册申报和相关变更注册的产品。

本指导原则不适用于按照药品管理的用于血源筛查用途的 HCV RNA 检测试剂。

本指导原则针对 HCV RNA 定量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》等相关法规要求。

二、注册审查要点

(一) 监管信息

1. 产品名称

产品名称应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》及相关法规的要求, 如丙型肝炎病毒 RNA 检测试剂盒(荧光 PCR 法)。

2. 分类依据

根据《6840 体外诊断试剂分类子目录》《体外诊断试剂分类规则》, 该产品按照第Ⅲ类体外诊断试剂管理, 分类编码为 6840。

3. 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、有关生物安全性的说明、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、检测靶标、组成成分、内标、质控品、判读规则、分析性能和临床性能等。应着重从方法学、检出限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》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。

丙型肝炎病毒 RNA 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。

丙型肝炎病毒 RNA 检测试剂的检出限水平应符合国家相关指南文件规定，申报产品对国家最低检出限参考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。

1.2 检验报告

丙型肝炎病毒 RNA 检测试剂已有国家标准品，应使用国家标准品进行检验。

第三类体外诊断试剂应当提供三个不同生产批次产品的检验报告。

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。

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。研究中采用的丙型肝炎病毒阳性样本，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。针对包容性之外的性能研究项目，对于难以获得临床样本的 4、5 型，可使用假病毒进行研究。

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

应对样本稳定性进行研究，主要包括对不同样本类型（血清、血浆）室温保存、冷藏和冷冻条件下（如适用）的验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间

段即对储存样本进行性能验证,从而确认不同类型样本的稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

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。对于具有可比性的样本,应提交对不同样本类型一致性的验证,包括不同抗凝剂的验证或要求。

2.3 正确度

对正确度的评价依次包括:国家/国际参考品验证、回收实验、方法学比对等方法,企业可根据实际情况选择以下方法的一项或几项进行研究。

2.3.1 国家/国际参考品验证

此类检测试剂有相应的国家/国际参考品,应使用国家/国际参考品对试剂进行验证,重点观察对相应参考品检测结果的符合情况。

建议采用 2~3 个水平的参考物质,代表试剂测量区间内的不同浓度,其中应包括医学决定水平或参考区间上/下限附近的浓度。

2.3.2 回收试验

用于评估定量检测方法准确测定加入纯分析物的能力,结果用回收率表示。

检测至少 3 个水平的回收样品,代表试剂测量区间内的高、中、低浓度,其中应包括医学决定水平或参考区间上/下限附近的浓度。通常对样本进行 3~5 次回收试验,取平均值即平均回收率。

回收试验注意事项:

2.3.2.1 加入的标准液体积一般应小于总体积的 10%；

2.3.2.2 尽量使加入标准液后样本中的分析物浓度接近医学决定水平；

2.3.2.3 标准物的浓度应该足够高，以得到不同浓度的回收样本；

2.3.2.4 注意基质效应，尽量采用与临床待测样本一致的基质。

2.3.3 方法学比对

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的同类试剂作为对比方法，与拟申报试剂同时检测一批临床样本，从检测结果间的相关性了解拟申报试剂与对比方法间的一致情况。如显著相关，说明两检测系统对临床样本检测结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与对比方法相比不会产生显著差异结果。

实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和对比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、浓度分布范围等并对结果进行合理的统计学分析（如，报告斜率和截距的 95%置信区间）。

2.4 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。

2.5 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：不含丙型肝炎病毒核糖核酸（HCV RNA）的样本，其检测为阴性的比率应为 100%（ $n \geq 20$ ）。

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

中/强阳性样本：待测物浓度呈中度至强阳性，阳性检出率为 100%且 $CV \leq 5\%$ （ $n \geq 20$ ）。

2.6 检出限和定量限

2.6.1 检出限与定量限的确定

建议使用国际参考品/国家参考品进行梯度稀释并多次检测，将具有 95%阳性检出率的病毒水平作为检出限。至少应不高于国家参考品要求，根据循证医学中有关对 HCV 感染者进行抗病毒治疗效果及预后评估的需要，企业可根据自身产品性能情况和临床诊疗指南设定检测下限以符合临床需求。

定量限应高于或等于检出限，将多次（至少 20 次）测量的结果符合试剂准确度要求的最低病毒水平作为定量限。

2.6.2 检出限和定量限的验证

申报试剂应在检出限或接近检出限的丙型肝炎病毒浓度对不同基因型（至少包括 1、2、3 型）进行验证，每个型别至少采用 5 个样本。

定量限的验证应对不同基因型（至少包括 1、2、3 型）进行验证。

申请人应能够提供用于检出限/定量限验证的病毒株的来源、型别确认（1、2、3 型）及滴度确认试验等信息。

2.7 线性区间

线性区间建立的研究可使用高值临床样本（由可溯源至国家参考品/国际参考品的方法定量）进行梯度稀释。稀释液应使用经确认为阴性的混合人血清或血浆，包含不少于 9 个浓度（应包含接近检出限的临界值浓度），使用至少 3 个批次的试剂进行试验。通过评价一定范围内的线性关系及各水平的正确度确定该产品的线性区间。评价的基因型别至少应包括 1、2、3 型。

当验证试剂的线性区间时，需配制覆盖整个线性区间的至少 5 个不同浓度的样本，每个样本至少重复检测 2 次。

2.8 包容性

应选择不同来源的多份临床确诊为丙型肝炎病毒阳性的患者样本、阴性基质+临床培养物、或商业化血清盘进行验证，建议至少覆盖 1a、1b、2a、3a、3b、4 型、5 型、6 型等基因型，验证内容应包括重复性、检出限等，提供样本及浓度的确认方法、试验数据。

注意包容性研究样本和检出限研究样本不能重复。

2.9 分析特异性

2.9.1 交叉反应

用于 HCV RNA 检测试剂交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面可能性：核酸序列具有同源性、易引起相同或相似的临床症状（推荐种类见表 1）。

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，细菌感染的水平为 10^6 cfu/mL 或更高，病毒为 10^5 pfu/mL 或更高。

申请人应提供所有用于交叉反应验证的病毒和细菌的来源、种属/型别和浓度确认等试验资料。有关交叉反应验证的信息应以列表的方式在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

表 1 用于交叉反应研究的微生物（推荐）

微生物
黄病毒科（如：西尼罗病毒等）
登革热病毒
人巨细胞病毒
EB 病毒
人类免疫缺陷病毒 1、2
乙型肝炎病毒
甲型肝炎病毒
梅毒螺旋体
人类疱疹病毒 6 型
单纯疱疹病毒 1 型
单纯疱疹病毒 2 型
甲型流感病毒
金黄色葡萄球菌
白色念珠菌

2.9.2 干扰物质

潜在的干扰物质主要包括：内源性物质（见表2）和常用的治疗药物如普通干扰素IFN- α 、复合IFN和聚乙二醇干扰素 α 、利

巴韦林、粒细胞刺激因子（GM-CSF）等。

使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证，另外，亦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。对于常见药物干扰试验，建议参照相应药物药代动力学研究确定的治疗药物浓度添加相应药物进行干扰验证。

建议在病毒的检测临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行检测。

表2 建议用于干扰研究的物质（推荐）

干扰物质
胆红素*
游离血红蛋白*
甘油三酯*
系统性红斑狼疮患者血
抗核抗体
类风湿因子
总 G 型免疫球蛋白（IgG）

*为必须验证的干扰物质。

使用HCV RNA阴性样本进行评估，评估试剂的特异性。

2.10 溯源性

应提交完整详细的溯源性研究资料，可参照GB/T 21415《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》进行。校准品基质应采用人血清或血浆，并能溯源至国际/国家标准物质，单位应使用IU/mL表示。

2.11 核酸提取/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、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。

2.12 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、试剂用量、各种酶浓度、引物/探针浓度、dNTP 浓度、阳离子浓度及反应条件（各阶段温度、时间、循环数）、校准方法、质控方法等。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。

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

申报试剂的稳定性研究主要包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性、机载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。

4. 阳性判断值

对于此类试剂，正常人群中不应检出 HCV RNA，阳性判断

值确定资料主要是指 Ct 值的确认资料，申请人可采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式对申报产品用于结果判断的临界值予以确认。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样本。提交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

该类产品的原材料包括引物、探针、dNTP、酶、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、生产商提供的质量标准、出厂检验报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。生产商应固定，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丙型肝炎病毒序列的比对，及与易产生交叉反应的其他病原体的序列比对。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、dUTP、dGTP、

dCTP、dTTP，应提供对纯度、浓度、功能性等的详细验证资料。

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

5.1.4 核酸分离/纯化组分（如有）：应提交核酸分离/纯化组分主要组成、原理介绍及相关验证资料。

5.1.5 质控品

HCV RNA 定量检测试剂的质控品应至少设置三个量级水平的系列质控品：临界阳性质控品、强阳性质控品和阴性质控品。校准品和质控品应参与样本核酸的平行提取，以对整个 PCR 反应过程、试剂/设备、交叉污染等环节进行合理质量控制。申请人应提交试剂盒质控品有关的原料选择、制备、定值过程、浓度范围等试验资料，对各种质控品的检测结果 Ct 值范围或浓度范围做出明确的要求。

5.1.6 内标

样本反应管应设置合理的内对照（内标）以对管内抑制可能造成的假阴性结果进行质控。通常选择假病毒，因不能反映提取问题，内标不应使用裸露 RNA。申请人应对内标的引物、探针和模板的浓度做精确验证，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。明确内标检测结果的 Ct 值范围。申请人应提交内对照（内标）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

5.1.7 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、重复性参考品和线性参考品。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

确认方法等相关验证资料。建议优先选择不同型别的临床阳性样本制备内部参考品以直接反映临床实际情况并起到质控的作用，企业也可选择假病毒如蛋白包裹 RNA (armored RNA) 作为内部参考品。建议企业内部参考品覆盖 1~6 型，其中至少包括 1、2、3 型别的临床阳性样本。企业参考品的设置建议如下：

阳性参考品：应设置不同基因型别并覆盖不同浓度，阳性参考品的亚型以及浓度需经过可靠方法进行确认。

阴性参考品：可采用经确认无 HCV 感染的临床样本，还应考虑纳入其他近似病原体（如，乙型肝炎病毒，hepatitis B virus, HBV；人类免疫缺陷病毒，human immunodeficiency virus, HIV 等）感染样本。

检出限参考品：可采用略高于检出限的水平，如 100% 阳性检出水平，应明确参考品中靶核酸的浓度水平。应覆盖各个型别。

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。如有必要，建议同时设置阴性参考品进行验证。

线性参考品：建议浓度设置尽量覆盖线性区间，浓度间隔均匀。

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并标明关键工艺质控步骤。提交主要生产工艺的确定及优化研究资料。基本生产工艺主要包括：配制工作液、半成品检定、分装和包装。配制工作液的各种原材料及其配比应符合要求，原材料应混合均匀，配制过程应对关键参数进行有效控制。

（四）临床评价

1. 研究方法

对于该类试剂已有同类产品上市,按照法规要求选择境内已批准上市的同类产品作为对比试剂,采用拟申报产品(以下称试验体外诊断试剂)与之进行对比试验研究,证明本品与已上市产品两者间的一致性。对比试剂的选择应考虑样本类型、检测性能等方面,应与试验体外诊断试剂具有良好的可比性。

2. 临床试验机构的选择

应选择不少于 3 家(含 3 家)已备案的临床试验机构,按照相关法规、指导原则的要求开展临床试验。建议申请人在选择临床试验机构时,应考虑到各试验机构之间的平行性和一定的地域代表性,临床试验机构应具有分子生物学方法检测的优势,实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节(仪器、试剂、质控及操作程序等),熟悉评价方案。在整个实验中,试验体外诊断试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下,最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3. 临床试验方案

临床试验实施前,研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑,设计科学合理的临床研究方案。各临床试验机构的方案设置应基本一致,且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施,不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成,申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外,不得随意干涉实验进程,尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准,任何已经入选的病例再被剔除都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的对比试剂应一致,以便进行合理的汇总统计学分

析,同时方案中应明确写明对检测结果不一致的样本进行确认的第三方试剂或方法,如无需采用第三方试剂复核,应详细说明理由。

4.病例选择及样本量

该类产品的预期用途为用于评估丙肝患者抗病毒治疗的应答和治疗效果。样本量应采用适当的统计学方法进行估算,并详细描述所使用统计方法及各参数的确定依据。建议临床试验样本数不少于 500 例,其中应主要选择丙型肝炎患者样本(阳性样本),建议不少于 450 例。在病例选择时应考虑到地域性的差别,以 1b 及 2a 型为主,其他声称的可覆盖的各基因型应均不少于 10 例。对于在国内罕见的 4、5 型,在临床前分析性能研究进行了充分验证的前提下,临床试验中不再要求进行血清盘等样本的评价。说明书应在检验方法的局限性中说明,因样本量有限,该产品针对 4、5 型的检测性能尚无充分临床评价数据支持。同时应注重不同药物治疗的丙型肝炎患者。阳性样本应覆盖试剂线性范围,在线性范围内的各个浓度水平均应有一定量的样本例数。建议选择不少于 50 例的阴性样本进行比对试验,阴性样本主要考虑可能存在的交叉反应情况,应选择其他类病毒性肝炎、其他病毒感染(如 HIV)以及其他良性或恶性肝脏疾病患者(如肝细胞癌、酒精肝、非酒精性脂肪肝、肝硬化、自身免疫性肝炎),以从临床角度考察其特异性。

如同时声称用于 HCV 感染的辅助诊断,应入组疑似 HCV 感染的人群,即具有 HCV 相关的症状/体征的患者,应注意纳入丙肝患者的不同阶段,包括肝炎、肝硬化、肝癌。同时应入组充分的上述可能存在交叉反应的患者考察其特异性,应重点纳入其他肝炎病毒感染的患者。建议采用单组目标值法进行最低样本量

的估算。通过阳性符合率和阴性符合率来分别计算所需阳性样本和阴性样本的例数。阴、阳性符合率的临床可接受标准 (P_0) 建议不低于 95%。应纳入一定量的低值样本, 其中应包括最低检出限和定量限之间的样本。

5. 样本类型

临床试验中所涉及的样本类型应为实际临床检测中常用的样本类型。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), 则临床试验中可汇总统计。

稀有基因型可使用既往保存样本或商业血清盘。基因型确认可使用分型试剂或测序方法。

6. 统计学分析

6.1 定量分析

6.1.1 应根据临床试验数据绘制散点图, 进行相关性分析。

6.1.2 采用 Bland-Altman 法, 计算一致性限度, 评价两种检测结果的一致性。一致性限度应在临床所能接受的界值范围内。

6.1.3 采用回归分析对两种检测方法的一致性进行评价。应根据数据分布特点等因素选择适用的回归分析方法, 如 Passing-Bablok 回归、Deming 回归和最小二乘回归等。回归分析应重点观察回归方程的回归系数和截距等指标, 计算回归系数和截距的 95% 置信区间。

6.2 定性分析

同时应选择交叉四格表的形式总结两种试剂的定性检测结果, 对定性结果进行交叉四格表分析, 计算阳性符合率、阴性符合率和总符合率, 并计算相应的 95% 置信区间。对于辅助诊断用途的评价部分, 置信区间的下限应满足所设定的 P_0 的要求。

7. 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有不一致（检测结果差异较大）的样本，应采用临床参考标准或其他合理的方法进行复核，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

8. 临床试验报告撰写

根据《医疗器械临床试验质量管理规范》《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，撰写临床试验小结与报告，并且满足签章等要求。临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。

（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。HCV RNA 检测试剂说明书编写应重点关注以下内容：

1. 【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

1.1 【预期用途】应描述为：试剂用于定量检测人血清/血浆样本中的 HCV RNA,用于评估丙型肝炎患者抗病毒治疗的应答和治疗效果，以及 HCV 感染的辅助诊断，应当说明该试剂能够检测的基因型别。检测结果不得作为患者病情评价的唯一指标，必须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并明确说明该检测试剂不得用于血源筛查。适用样本类型应依据申报产品的分析性能评估和临床研究情况进行确认。

1.2 适用人群：主要适用于需进行 HCV 感染诊断的患者和接

受抗病毒治疗的丙型肝炎患者。预期用途及适用人群应根据临床试验进行规范表述。

1.3 应对丙型肝炎病毒感染及治疗临床背景进行简介。

2. 【主要组成成分】

2.1 说明试剂盒所包含组分的名称、数量装量等信息，如校准品、阴/阳性质控品含有人源组分，应提供其生物学来源、活性及其他特性；说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

2.2 试剂盒中不包含但该项检测必需的组分，说明书中应列出相关试剂/耗材的名称、注册证号或备案号（如有）及其他相关信息。

2.3 如果试剂盒中不包含用于核酸分离/纯化的试剂组分，则应在此注明经验证后推荐配合使用的商品化核酸分离/纯化试剂盒的注册人（备案人）、货号及其注册证编号（备案编号）等详细信息。

2.4 校准品应明确溯源性。

3. 【储存条件及有效期】

说明试剂盒的实时稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等，应标明具体的储存条件及效期。

明确生产日期、使用期限/失效日期/有效期至见标签。

4. 【样本要求】

4.1 样本收集要求：结合临床需要并参照丙型肝炎防治指南（现行版）推荐的采样要求。

4.2 血液样本应当说明对采血管及抗凝剂的要求：明确样本类型和抗凝剂，其他样本应说明样本采集、处理及保存方式。

4.3 样本处理、运送及保存：对血液样本离心条件的要求，核酸提取前的预处理、运送条件、保存条件及期限等。冷藏/冷

冻样本检测前是否需恢复至室温，冻融次数的要求。如有需要应对高于测量区间的样本稀释方法的规定。

5. 【适用机型】 注明所有适用的仪器型号。

6. 【检验方法】 详细说明试验操作的各个步骤，包括：

6.1 试剂准备及配制方法、注意事项。

6.2 详述待测样本、相关校准品及质控品核酸提取/纯化的条件、步骤及注意事项。

6.3 扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

6.4 PCR 各阶段的温度、时间设置、循环设置及相关注意事项。

6.5 仪器设置：特殊参数、结合探针的荧光素标记情况，对待测基因及内标的荧光通道选择。

6.6 基线阈值、Ct 值的选择方法。

6.7 校准方法的描述。

6.8 实验的有效性判断：试剂盒内阴/阳性质控品、内标的Ct 值要求。

7. 【检验结果的解释】

检验结果应用 IU/mL 表示，结合阴、阳性质控结果，对低于检出限未检出、低于定量限、测量范围内及高于测量范围的检测结果分别进行界定。

8. 【检验方法的局限性】

8.1 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。

8.2 可靠的结果取决于样本采集、转运、储存及处理程序。

8.3 明确该试剂仅限于规定的样本类型及适用机型。

8.4 被试验处理剂和/或探针覆盖的病毒基因组高度保守片段内部发生的突变可能会导致检测到的病毒含量偏低或者检测不到病毒。

8.5 HCV RNA 的定量取决于样本中存在的病毒颗粒数，而这会受到样本收集方法，病人因素（如年龄，是否存在症状）和/或感染阶段等因素的影响。

9. 【产品性能指标】详述以下性能指标：

9.1 对相应国家标准品的符合情况。

9.2 检出限及定量限：说明试剂不同样本类型的最低检出浓度和最低定量浓度，简单介绍检出限/定量限的确定方法以及对检出限/定量限验证所采用的基因型。

9.3 精密度：对精密度的研究情况进行总结。

9.4 线性区间：明确确定线性区间的方法、浓度范围、相关系数等信息。

9.5 包容性：明确对不同基因型的覆盖，验证该试剂对 HCV 不同基因型的检测效果。

9.6 特异性：

①交叉反应：明确易产生交叉反应的其他病原体核酸的验证情况，建议以列表的方式表示经过交叉反应验证的病原体名称、型别、浓度等信息。

②干扰物质：明确样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、甘油三酯、胆红素等，应注明可接受的最高限值。

③药物影响：明确常用抗病毒药物、干扰素等对检测结果的影响，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

9.7 临床试验：简要介绍临床试验方法和结果。

10. 【注意事项】应至少包括以下内容：

10.1 由于本试验涉及到病毒RNA的提取及PCR扩增，应小心避免试剂和扩增反应混合物受到污染。

10.2 应提示RNA提取扩增过程中的注意事项。

10.3 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒内校准品、质控品或其他可能含有人源物质的组分，虽已通过乙型肝炎表面抗原（HbsAg）、人类免疫缺陷病毒抗体（抗-HIV1/2）、丙型肝炎抗体（抗-HCV）等项目的检测为阴性，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。提示对于潜在传染源的处理方式。

10.4 对于试剂中其他组分可能涉及到的潜在危险的提示，如叠氮钠等风险警示及处理方式。

10.5 临床实验室应严格按照《临床基因扩增实验室工作规范》配备设备及操作人员，应严格按照说明书要求进行操作。

三、参考文献

[1] 中华医学会肝病学会，中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南（2022年版），《中华传染病杂志》2023年1月第41卷第1期[J].

[2] 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].

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

[4] 国家药监局器审中心. 定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则: 国家药品监督管理局公告: 2021年第122号 国家药监局器审中心通告 2022年第32号[Z].

[5] 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].