|  |
| --- |
|  |
|  |
| 附件2  临床化学体外诊断试剂（盒）产品技术审评  规范（2017版）（征求意见稿）  本规范旨在指导注册申请人对临床化学体外诊断试剂(盒)产品注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。  本规范是对临床化学体外诊断试剂(盒)产品的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据产品特性确定其中的具体内容是否适用。  本规范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。应在遵循相关法规的前提下使用本规范。  本规范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，本规范相关内容也将进行适时调整。  一、适用范围  本规范适用于采用分光光度法原理，利用全自动、半自动仪器或分光光度计，在医学实验室进行临床化学项目定量测定所使用的体外诊断试剂(盒)。  依据《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号，以下简称《办法》）、《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》（食药监械管〔2013〕242号）临床化学体外诊断试剂(盒)产品管理类别为Ⅱ类，分类代号为6840。  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、临床意义、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，应符合《办法》和《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》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）的相关要求。  （二）主要原材料研究资料（如需提供）  主要原材料（例如抗体、胶乳颗粒及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；校准品、质控品的原料选择、制备、赋值过程及试验资料；校准品的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。  （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）  1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示；  2.反应原理介绍；  3.确定反应所需物质用量（校准品、样本、抗体、胶乳颗粒等）的研究资料；  4.确定反应最适条件研究；  5.其他：如基质效应等。  （四）分析性能评估资料  1.申请人应提交在产品研制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、实验数据、统计方法等详细资料。申请人应按以下要求提供体外诊断试剂性能评估资料：  （1）申请人名称；  （2）性能评估方法、要求；  （3）性能评估所使用试剂（包括校准品、质控品）的名称、批号、有效期；  （4）应提供使用的仪器型号、序列号（SN）；  （5）性能评估的时间、地点、检验人员；  （6）性能评估的具体数据及分析判定；  （7）性能评估审批人签字、审批时间。  2.对于试剂盒，建议着重对以下分析性能进行研究：  （1）外观  目测检查，符合生产企业规定的正常外观要求。（一般要求试剂无杂质、无絮状物，外包装完整无破损）。  （2）净含量  用通用量具测量，液体试剂的净含量应不少于标示值。  （3）试剂空白  ①试剂空白吸光度  用指定空白样品测试试剂（盒），在测试主波长下，记录测试启动时的吸光度（ ）和约5分钟(T)后的吸光度（ ）， 测试结果即为试剂空白吸光度测定值，应符合生产企业给定范围。  ②试剂空白吸光度变化率  对于速率法测试的试剂，用指定空白样品测试试剂（盒），在测试主波长下，记录测试启动时的吸光度（ ）和约5分钟( )后的吸光度（ ），计算出吸光度变化值（ )），即为试剂空白吸光度变化率（ ），应不超过生产企业给定值。  （4）分析灵敏度  试剂（盒）测试n单位被测物时，用已知浓度或活性的样品测试试剂（盒），记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度改变。换算为n单位吸光度差值（ ）或吸光度变化率（ ）。应符合生产企业给定范围。  （5）空白限（透射比浊法适用）  用试剂（盒）测试空白样本，重复测试20次。计算20次测试结果的平均值（ ）和标准差（SD）。 应不大于空白限值。  （6）线性  ①线性区间的建立：  建立试剂线性区间所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的混合人血清，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。建立一种定量测定方法的线性区间时，需在预期测定范围内选择7～11个浓度水平。例如，将预期测定范围加宽至130%，在此范围内选择更多的浓度水平，然后依据实验结果逐渐减少数据点直至表现出线性关系，确定线性区间。  ②线性区间的验证  用接近线性区间上限的高浓度（活性）样本和接近线性区间下限的低浓度（活性）样本，混合成至少5个稀释浓度（ ）。分别测试样本，每个稀释浓度测试3次，求出每个稀释浓度测定结果的均值（ ）。以稀释浓度（ ）为自变量，以测定结果均值（ ）为因变量求出线性回归方程。按公式（1）计算线性回归的相关系数（r）。  ………………………………（1）  稀释浓度（ ）代入求出线性回归方程，按公式（2）、（3）计算 的估计值及 与估计值的绝对偏差（A）或相对偏差（B）。  ………………………………（2）  ……………………………（3）  试剂（盒）线性范围内的分析性能应符合如下要求：  ①线性相关系数r应≥0.990；  ②线性偏差应不超过生产企业给定值。  （7）重复性  在重复性条件下，用控制物质或人源样本（高、中、低浓度）测试试剂（盒），重复测试至少10次（n≥10），分别计算测量值的平均值（ ）标准差（SD），计算变异系数（CV）。变异系数（CV）不超过生产企业给定值。  ……………………………………（4）  ……………………………………（5）  （8）批内瓶间差（干粉或冻干粉适用）  用控制物质或人源样本分别测试同一批号的10个待检试剂（盒），并计算10个测量值的平均值（ ）和标准差（ ）。  用控制物质或人源样本对该批号的1个待检试剂（盒）重复测试10次，计算结果均值（ ）和标准差（ ）按公式（6）、 （7）计算瓶间差的变异系数（CV）。  ………………………………（6）  ………………………………（7）  当 时，令CV=0  试剂（盒）批内瓶间差不超过生产企业给定值。  （9）批间差  用控制物质或人源样本（医学决定水平附近浓度）测试3个不同批号的试剂（盒），每个批号测试3次，分别计算每批3次测定的均值 (i=1,2,3)，按公式（8）、（9）计算相对极差（ ）。  ………………………………………（8）  ……………………………（9）  式中：  — 中的最大值；  — 中的最小值。  试剂（盒）批间差应不超过生产企业规定要求。  （10）准确度  ①相对偏差  试剂（盒）测试可用于评价常规方法的有证参考物质(CRM)或其它公认的参考物质，或由参考方法定值的人源样本3次，按公式（10）计算相对偏差（B%）；如果3次结果都符合，即判为合格。如果大于等于2次的结果不符合，即判为不合格。如果有1次结果不符合，则应重新连续测试20次，并分别按照公式（4）计算相对偏差，如果大于等于19次测试的结果符合，则准确度符合要求。  …………………………（10）  式中：  —测试值；  —参考物质标示值，或各浓度人血清定值。  ②回收试验  在临床样本中加入一定体积标准溶液（其体积比不应产生基质的变化，加入标准溶液后样品总浓度应在试剂（盒）测定线性范围内）或纯品，每个浓度重复测定3次，按公式（11）计算回收率。  …………………………（11）  式中：  —回收率；  —加入标准液体积；  —人源样本的体积；  —人源样本加入标准液后的测定浓度；  —人源样本的测定浓度；  —标准溶液的浓度。  试剂（盒）准确度应符合生产企业规定要求。  ③比对试验  用不少于40个在测定浓度范围内不同浓度的临床样本，以制造商指定的分析系统作为比对方法，每份样品按待测试剂（盒）操作方法及比对方法分别测定。用线性回归方法计算两组结果的相关系数（r）及每个浓度点的绝对偏差或相对偏差。  （11）校准品溯源、质控品赋值  应参照GB/T 21415-2008《 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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品赋值及不确定度计算记录，提供质控品在所有适用机型上赋值及其质控范围确定的记录。  （12）干扰试验  对样本中常见的干扰物质进行检测，如胆红素、血红蛋白、甘油三酯等。方法为对模拟添加样本分别进行验证，样本量选择应体现一定的统计学意义，说明样本的制备方法及干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。  （13）其他需注意问题  对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。  如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述项目评估的试验资料及总结。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。  试剂盒的样本类型如包括血清和血浆样本，则应对二者进行相关性研究以确认二者检测结果是否一致或存在某种相关性（如系数关系）。对于血浆样本，申请人应对不同的抗凝剂进行研究以确认最适的抗凝条件以及是否会干扰检测结果。  （五）参考区间确定资料  应提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数不应低于120例。  若引用针对中国人群参考区间研究的相关文献，应明确说明出处，并进行验证，研究各组（如性别、年龄等）例数不应低于20例。  参考区间研究结果应在说明书【参考区间】项中进行简要说明。  （六）稳定性研究资料  稳定性研究主要包括两部分内容，申报试剂的稳定性和样本的稳定性研究。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体实施方案、详细的研究数据及结论。  1.试剂稳定性  主要包括效期稳定性、热稳定性、运输稳定性及开瓶/复溶稳定性等，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。对于效期稳定性研究，应提供至少3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，并应当充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件，进行相应的稳定性研究。  （1）效期稳定性：试剂（盒）在规定的储存条件下保存至有效期末，产品性能应符合试剂空白、分析灵敏度、空白限（透射免疫比浊法适用）、线性、重复性和准确度的要求。  （2）热稳定性：取有效期内试剂（盒）在热稳定性条件下进行检测，产品性能应符合试剂空白、分析灵敏度、空白限（透射免疫比浊法适用）、线性、重复性和准确度的要求。  （3）开瓶/复溶稳定性：干粉试剂开瓶后（复溶后）在规定的储存条件下保存至预期时间内，产品的性能至少应符合线性和准确度的要求。  注：冻干校准品复溶后性能至少应符合准确度的要求；冻干质控品性能至少应符合质控品赋值有效性的要求。  2.样本稳定性  应考虑样本在不同储存条件下的稳定性期限，主要包括室温、冷藏和冷冻条件下的有效性验证，可在相应温度范围下每隔一定时间对储存样本进行稳定性验证，确认不同类型样本的保存稳定性。冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。（注：若有相关文献中已明确说明，亦可作为依据。）  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】中分别说明。  （七）临床评价资料  体外诊断试剂临床评价是指申请人或者备案人通过临床文献资料、临床经验数据、临床试验等信息对产品是否满足使用要求或者预期用途进行确认的过程。  根据国家食品药品监督管理总局发布的免于进行临床试验的第二类医疗器械目录，属于无需进行临床试验的体外诊断试剂的，申请人应当通过对涵盖预期用途及干扰因素的临床样本的评估、综合文献资料等非临床试验的方式对体外诊断试剂的临床性能进行评价。申请人应当保证评价所用的临床样本具有可追溯性。  临床试验（包括与已上市产品进行的比较研究试验）是指在相应的临床环境中，对体外诊断试剂的临床性能进行的系统性研究。所申报产品不符合免于临床试验情形的，应参照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）、《北京市第二类体外诊断试剂临床试验指导原则（2016版）》（京食药监械监〔2016〕25号）进行临床试验。  （八）产品风险分析资料  申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。  风险分析资料应包括以下内容  1.概述：简要介绍风险分析资料的编制依据、适用范围、产品描述、风险管理计划及实施情况等。  2.风险管理人员及其职责分工：明确风险管理小组成员及职责，制定风险管理流程图，明确风险管理活动的评审要求等。  3.风险可接受准则：明确风险可接受的准则。  4.预期用途和安全性有关特征的判定：以YY/T 0316-2016附录H为基础，判定产品预期用途和与安全性有关的特性，判定已知和可预见的危害、对患者风险的评估，并形成问题清单。  5.风险评价、风险控制和风险控制措施：对每一判定为危害的不正确结果的风险进行评价，并制定相应的风险控制方案及措施。  6.综合剩余风险的可接受性评价：对比采取风险控制措施前后的风险情况，对剩余风险的可接受性进行评价。  7.风险控制措施验证：对风险控制措施的有效性进行验证分析。  8.生产和生产后监测：对产品生产和生产后的性能进行内部和外部的监测。内部监测包括生产过程控制，外部监测包括用户投诉、不良事件、第三方性能评价等。本项内容由产品上市后补充，产品注册时提供监测信息表格的设计内容。  9.风险管理评审结论：风险管理小组下达风险评审结论。  （九）产品技术要求  产品技术要求应符合《办法》和《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关规定。  如果拟申报产品已有相应的国家/行业标准、指导原则、审评规范发布，则产品技术要求不得低于其相关要求。  没有相应国行标的产品，产品技术要求参考GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》、YY/T 1255-2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》相关要求，应包括以下性能指标：外观、净含量、试剂空白、试剂空白变化率（如适用）、分析灵敏度、线性、准确度、重复性、批内瓶间差（干粉/冻干粉试剂适用）、溯源性（校准品适用）、质控品赋值有效性（质控品适用）、批间差、稳定性。  1.如为免疫比浊法产品，应以空白限指标代替试剂空白、试剂空白变化率和分析灵敏度。  2.线性采用分析性能评估资料中“②线性区间的验证”中的方法。线性偏差可以分段给出绝对偏差和相对偏差。设定绝对偏差和相对偏差分界点时，应尽量将医学决定水平浓度划在相对偏差要求区间内；且绝对和相对偏差的要求应考虑分界点的连续性（如：医学决定水平20mg/L，偏差要求中分界点为15 mg/L，绝对偏差要求≤1.5 mg/L，相对偏差要求≤10%）。线性下限原则上不应为零。  3.重复性浓度至少应选择医学决定水平附近的控制物质或人源样本。  4.干粉试剂批内瓶间差如不够10次测量的以实际次数为准，但原则上不应少于5次。  5.准确度如采用分析性能评估资料中“①相对偏差”方法，应明确有证参考物质编号；如采用“②回收试验”方法，标准溶液应为纯品配制的溶液。  6.如注册单元中包含校准品或质控品，应在技术要求中增加校准品溯源性及质控品赋值有效性要求，并在附录中明确校准品溯源、质控品赋值的程序。  （1）校准品溯源性  根据GB/T21415及有关规定提供校准品的来源、赋值过程及测量不确定度等内容，明确溯源途径。  （2）质控品赋值有效性  质控品的测定结果应在试剂盒规定的范围内。  （十）产品注册检验报告  根据《办法》要求，首次申请注册的第二类产品应该在国家食品药品监督管理部门认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检测。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行。注册申报资料中应包括相应的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。  （十一）产品说明书  说明书承载了产品预期用途、样本要求、检验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求。  产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写。说明书的所有内容应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果一致，如某些内容引自参考文献，应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。  1.【产品名称】  临床化学体外诊断试剂的命名应符合YY/T 1227-2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》标准的要求。试剂（盒）名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：葡萄糖测定试剂盒（葡萄糖氧化酶法）。英文名称（如有）应当正确、完整、直译，不宜只写缩写。  2.【包装规格】  （1）应与产品技术要求中所列的包装规格一致。  （2）注明装量或可测试的样本数，如××测试/盒、××mL。除国际通用计量单位外，其余内容均应采用中文进行表述。  3.【预期用途】  应至少包括以下几部分内容：  （1）说明试剂盒用于体外定量测定人体液（血清、血浆、尿液、脑脊液等）中被测物的含量/活性。  （2）与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床适应症的发生率、易感人群等，相关的临床或实验室诊断方法等。  4.【检验原理】  详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。  试剂（盒）通过各自不同的反应原理，最终以比色方法在具有分光光度系统的仪器上，利用Lamber-Beer定律，即物质对单色光吸收的强弱与吸光物质的浓度（c）和 液层厚度（b）间的关系的定律，对被测物质进行定量分析。  5.【主要组成成分】  （1）说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，如果对于正确的操作很重要，应提供其生物学来源、活性及其他特性；明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。  （2）试剂盒内如包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源，校准品应注明其定值及溯源性，溯源性至少应写明溯源到的最高级别，包括：标准物质的发布单位及编号，质控品应有合适的靶值范围。  6.【储存条件及有效期】  （1）对试剂盒的效期稳定性、复溶稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。  （2）不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明并明示产品总有效期以其中效期最短的为准。  （3）应注明“生产日期及使用期限/失效日期见包装标签”,或直接注明生产日期及使用期限/失效日期。  注1：保存条件不应有模糊表述，如“室温”。稳定期限应以月或日或小时为单位。  注2：如干粉/冻干试剂在技术要求中未明确复溶稳定性相关要求，应明示“复溶后立即使用”。  7.【适用仪器】  （1）说明可适用的仪器，并提供与仪器有关的必要信息以便用户能够作出最好的选择。  （2）应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。  8.【样本要求】重点明确以下内容  （1）适用的样本类型。  （2）在样本收集过程中的特别注意事项。  ①样本采集前对患者的要求：如采集时间、采集顺序等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。  ②样本采集：说明采集方法及样本类型。  （3）为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。  如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。  （4）已知的干扰物。如：内源性干扰（胆红素、血红蛋白、甘油三酯等），嗜异性抗体或类风湿因子，交叉反应物等。  （5）能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。  样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数限制。对储存样本的添加剂要求等。  9.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：  （1）实验条件：温度、时间、仪器波长等注意事项，试剂及样本复温要求。  （2）试剂准备及配制方法、注意事项。  （3）待测样本的预处理方法、步骤及注意事项。  （4）样本检测的具体操作步骤。  （5）校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制、推荐的仪器校准周期等。  （6）质量控制：质控品的使用方法、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等，如质控不合格应提供相关的解决方案。  注：如试剂盒中无配套校准/质控品，应推荐可适用的校准/质控品（有证产品，且与提交的其他注册申报资料一致）。  10.【参考区间】  （1）应注明适用样本类型的正常参考区间，并简要说明参考区间确定的方法。  （2）建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。  11.【检验结果的解释】  说明可能对试验结果产生影响的因素；说明在何种情况下需要进行确认试验。  12.【检验方法局限性】  （1）说明该检验方法由于哪些原因会使测量结果产生偏离，或测量结果还不能完全满足临床需要。  （2）说明检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据。  （3）应明确当测定值超出线性上限时的稀释方法，并给出最佳或最大稀释倍数说明。  13.【产品性能指标】  根据产品技术要求对产品性能指标进行描述（不含稳定性）。  14.【注意事项】  应至少包括以下内容：  （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。  （2）仅用于体外诊断。  （3）使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会存在差异。  （4）对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，提示操作者采取必要的防护措施。  注：如产品组分中含叠氮钠等有毒物质，应在此处明示。  15.【标识的解释】  如有图形或符号，请解释其代表的意义。  16.【参考文献】  注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一。  17.【基本信息】  （1）注册人与生产企业为同一企业的，标注以下基本信息：注册人/生产企业名称、住所、联系方式、售后服务单位名称、联系方式、生产地址、生产许可证编号。  （2）委托生产的标注以下基本信息：注册人/生产企业名称、住所、联系方式、售后服务单位名称、联系方式、受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。  18.【医疗器械注册证书编号/产品技术要求编号】  注明该产品的注册证书编号/产品技术要求编号。  19.【说明书核准日期及修改日期】  注明该产品说明书的核准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明说明书的修改日期。  （十二）标签样稿  应当符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）的要求。  1.产品名称、型号、规格  应包含体积或复溶后的体积。  2.注册人或者备案人的名称、住所、联系方式。  3.医疗器械注册证编号/产品技术要求编号或者备案凭证编号。  4.生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号或者生产备案凭证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号或者生产备案凭证编号。  5.批号  如试剂（盒）包含不同批号的组件，外包装的批号应能保证每个组件的批号可从生产企业的生产记录中溯源。  6.生产日期，使用期限或失效日期。  应明示在规定储存条件下的失效期；失效期应以年、月，适当时以日表示；如仅给出年月，失效期应为指定月最后一天；外包装标签上明示的失效期应为最早到期组件的失效期。  7.根据产品特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容。  8.体外诊断用途。  9.必要的警示、注意事项  如体外诊断试剂（盒）被认为有危险性（例如：化学，放射性或生物危害性），外包装应标有适当的警示危险的文字或符号，YY/T 0316的要求适用；对于化学危害，如试剂（盒）没有随带含有适当的危险和安全性说明的使用说明，则应在外包装的标签上进行说明。  注：标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用期限或者失效日期、储存条件，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。  三、审查关注点  （技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合相关行业标准的要求，技术要求的格式是否符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关规定。  （产品说明书的编写内容及格式是否符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求，相关内容是否符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）中对说明书的要求。  （分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定；是否满足本规范中各指标验证的要求。  （参考区间确定使用的方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否和说明书声称一致。  （试剂盒的稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否和说明书声称一致。  （临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂盒声称的预期用途，样本量及临床研究单位的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）对相关内容的规定。  （产品风险分析资料的撰写是否符合YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。  四、名词解释  （一）准确度（accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。  （二）分析灵敏度（Lower detection limit）：以足够置信度可检测的最小浓度差异，按照IUPAC（国际理论（化学）与应用化学联合会）定义分析灵敏度代表校准曲线的斜率。  （三）线性范围（linearity）：在给定测量范围内，给出的测量结果与样品中实际存在的被测量物的值成比例的能力。线性是描述一个测量系统的测量示值或测量结果相关于样本的赋值符合直线的属性。  （四）精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。  （五）参考物质（reference material）：一种或多种指定特性足够均匀和稳定，已被证明适合在测量过程中或名义特性检验中预期应用的物质。  注：只有具有指定量值的参考物质可用于校准或测量正确度。  五、参考文献  （一）《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）。  （二）《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）。  （三）《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）。  （四）《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》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）。  （五）《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第6号）。  （六）《临床检验质量管理技术基础（第二版）》，上海科学技术文献出版社。  （七）《全国临床检验操作规程（第3版）》，中华人民共和国卫生部医政司。  （八）GB/T 191-2008 《包装储运图示标志》。  （九）GB/T 21415-2008《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》。  （十）GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》。  （十一）GB/T 29791.2-2013《体外诊断医疗器械制造商提供的信息（标示）第2部分：专业用体外诊断试剂》。  （十二）YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》。  （十三）YY/T 0466.1-2009《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求》。  （十四）YY/T 0466.2-2015《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分：符号的制订、选择和确认》。  （十五）YY/T 1227-2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》。  （十六）YY/T 1255-2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》。  临床化学体外诊断试剂(盒)产品  技术审评规范（2017版）修订说明  一、编写目的和背景  2014年《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》均已发布，为了指导和规范临床化学体外诊断试剂(盒)产品技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品的性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价；同时也为了指导生产企业的产品注册工作，特进行本次修订。  由于临床化学体外诊断试剂（盒）产品种类繁多，审查人员仍需从风险分析的角度认真确认申报产品的预期用途与风险管理是否相当；由于我国医疗器械法规框架仍在构建中，审查人员仍需密切关注相关法规、标准及最新进展，关注审评产品实际组成、原理、预期用途等方面的个性特征，以保证产品审评符合现行法规安全、有效的要求。  二、编写依据  （一）《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第650号）  （二）《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）  （三）《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）  （四）《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）  在规范的制订过程中我们还征求了有关专家及北京主要生化试剂生产厂家的意见。  三、规范中部分内容的说明  （一）本规范适用于在具有分光光度系统的生化分析仪上进行体外定量测定的试剂盒。不适用于定性或半定量产品。  （二）产品的具体性能指标主要参考了GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》、YY/T 1255-2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》等标准。  （三）临床试验在遵循《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的前提下，可参考CLSI EP9-A2《用患者样本进行方法比对及偏倚评估》细化补充试验管理和统计分析方面的内容。  （四）文中涉及的术语和定义参考GB/T 29791系列标准确定。  （五）产品的主要性能要求征求了部分省市食品药品监督管理局、审评机构以及生产企业的意见。  四、主要修订内容说明  （一）参照国家食品药品监督管理总局发布的指导原则和《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》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）进行格式修订。  （二）产品主要技术指标的检验方法在分析性能评估资料中进行描述，并在产品技术要求部分明确了一些细化要求。  （三）参照YY/T 1255-2015免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法），增加空白限（透射比浊法适用）要求。  （四）分析性能评估资料中增加线性区间的建立过程。  （五）参照YY/T 1255-2015免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法），修改准确度相对偏差方法。  （六）批内瓶间差检验方法变更。  （七）删除出厂检验相应要求。  （八）产品技术要求中增加校准品溯源、质控品赋值要求，并在附录中明确校准品溯源、质控品赋值的程序。  （九）分析性能评估资料中增加干扰试验、不同样本相关性研究、不同抗凝剂研究。  （十）增加参考区间确定资料、稳定性研究资料（包括试剂稳定性和样本稳定性）要求。  （十一）明确了临床试验豁免的相关依据及要求。  （十二）增加了产品风险分析资料的要求。  （十三）产品说明书根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，增加了【标识的解释】和【基本信息】等内容。  四、规范编写人员  本规范的编写成员由北京市医疗器械注册技术审评人员、行政审批人员、生产企业共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。随着临床化学体外诊断试剂产品的发展，以及国内外相关标准的更新，包括人们认知水平及的提高，如果在规范执行过程中有任何问题，请及时向我局反馈。 |
| |  | | --- | |  | |
|  |