# 大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫

# 层析法）注册审查指导原则（2023年修订版）

# （征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）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。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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指导原则。

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、标准体系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

大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）是利用免疫层析法对人体粪便样本中血红蛋白进行定性检测的试剂。本指导原则适用于该产品的首次注册、变更注册申报和审查。

依据《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）、《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），大便隐血检测试剂属于蛋白质检测的试剂，管理类别为Ⅱ类，分类代号为6840。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

根据《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和《体外诊断试剂分类规则》，产品名称通常由被测物质的名称、用途、方法或原理三部分组成，方法或原理部分应能体现具体反应原理，建议参考分类目录和/或国家标准及行业标准。例如：大便隐血（FOB）检测试剂（胶体金免疫层析法）。

2.分类依据

根据《体外诊断试剂分类子目录》，大便隐血检测试剂管理类别为Ⅱ类，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

1.概述

应当描述大便隐血检测试剂的通用名称及其确定依据；描述申报产品管理类别；描述申报产品预期用途；如适用，描述有关申报产品的背景信息概述或特别细节，如：申报产品的历史概述、历次提交的信息，与其他经批准上市产品的关系等。

2.产品描述

2.1产品综述：应描述产品所采用的技术原理，产品组成，原材料的来源及制备方法，主要生产工艺，检验方法，参考品的制备方法。应描述产品主要研究结果的总结和评价，包括分析性能评估、阳性判断值、稳定性以及临床评价。提供不同包装规格之间的差异。

2.2包装描述

有关产品包装的信息，包括包装形状和材料。

2.3研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品和/或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

2.4与同类和/或前代产品的比较

应着重从方法学、检验原理、预期用途、主要组成成分、主要性能指标、阳性判断值及临床适用范围等方面写明拟申报产品与境内、外已上市同类产品和/或前代产品之间的主要区别。

3.预期用途

3.1预期用途：大便隐血（FOB）检测试剂盒用于人体粪便样本中血红蛋白的检测，临床上用于评估消化道出血。

应明确适用仪器及使用方法（自动/半自动/手工）（如适用）、样本采集及保存装置等。

3.2临床适应证：临床适应证的发生率、易感人群、分析物的详细介绍及与临床适应证的关系，相关的临床或实验室诊断方法。

大便隐血（FOB）（亦称大便潜血）是指消化道少量出血，红细胞被消化破坏，粪便外观无异常改变，肉眼和显微镜下均不能证实的出血。在临床消化道恶性肿瘤早期20%的患者可出现隐血试验阳性,晚期病人的隐血阳性率可达到90%以上，并且可呈持续性阳性；消化道出血,消化道溃疡病人粪便隐血试验多呈间断性阳性；痢疾,直肠息肉、痔疮出血等也可使粪便中出现较多红细胞,导致隐血试验阳性。因此，大便隐血检查可作为检测各种原因所致的消化道出血的重要检测试验，是较为有效的方法，目前临床检查大便隐血主要有胶体金免疫层析法和化学法。

胶体金免疫层析法是以胶体金作为指示标记，应用“双抗体夹心法”免疫技术原理快速检测粪便的人血红蛋白。

3.3适用人群：目标患者/人群的信息，对于适用人群包含儿童或新生儿的情况，应进行明确。

3.4预期使用者：专业或非专业。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

对体外诊断试剂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、已知和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、风险评价和相应的风险控制基础上，形成风险管理报告。应符合GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

风险分析应包含但不仅限于以下方面的内容：预期用途错误包括：设计开始时未设定预期分析物、未针对特定的样本类型验证。性能特征失效包括：精密度失效、准确度失效、非特异性、稳定性失效、测量范围失效、定性失效。不正确的结果包括：配方错误、采购的原料未能达到设计要求的性能、原材料储存条件不正确、使用了过期的原材料、反应体系不正确、试剂与包装材料不相容。可能的使用错误包括：生产者未按照生产流程操作，检验者未按照原料、半成品、成品检验标准操作，装配过程组份、标签、说明书等漏装或误装，成品储存或运输不当，客户未严格按照产品说明书设置参数或使用。与安全性有关的特征包括：有毒化学试剂的化学污染、样本的潜在生物污染、不可回收包装或塑料的环境污染。

2.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单

说明产品符合《体外诊断试剂安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于其中不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求及检验报告

3.1产品技术要求

申请人应当在原材料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%22%20%5Ct%20%22_self)的要求编写。

产品技术要求应不低于YY/T 1713胶体金免疫层析法的要求；“效期稳定性”可不在产品技术要求中进行规定，相关内容在“稳定性研究资料”中提供。

大便潜血（FOB）定性检测试盒（胶体金免疫层析法）的主要性能指标应包括：外观、膜条宽度、液体移行速度、检出限、分析特异性、重复性、批间差、阳性和阴性参考品符合率等。

大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）产品目前尚无国家标准品，如果申报试剂今后有适用的国家标准品发布，则申请人应在产品技术要求中提出相应检测要求。

3.2产品检验报告

在保证产品原材料和生产工艺稳定可靠的基础上，采用在符合医疗器械质量管理体系相关要求的条件下生产的产品进行检验。有适用的国家标准品的，应当使用国家标准品对产品进行检验。可提交以下任一形式的检验报告：

（1）申请人出具的自检报告。

（2）委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

4.分析性能研究

分析性能评估主要包括样本稳定性、适用的样本类型、准确度、精密度、检出限、分析特异性、高剂量钩状效应等。申请人应设计合理的试验方案，对各项分析性能进行充分评估，可以参考《定性检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》或YY/T 1789《体外诊断检验系统性能评价方法》系列标准。

如申报产品包含不同的包装规格，需对各包装规格间的差异进行分析或验证。如不同规格间存在性能差异，需采用每个包装规格产品进行性能评估；如不同规格间不存在性能差异，需要详细说明各规格间的差别及可能产生的影响。

申请人应当在原材料和生产工艺经过选择和确认、质量管理体系得到有效控制并且保证产品质量稳定的基础上，进行产品的分析性能评估。下列各项资料内容应当包括研究方案、报告和数据，提供证据的总结以及证据充分性的论证或者此项研究不适用的说明。

对于大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法），建议着重对以下分析性能进行研究：

4.1样本稳定性

申请人应充分考虑实际使用过程中样本采集、处理、运输及保存等各个阶段的条件，并提交研究资料。

4.2准确度

申请人可选择下述两种方式或两种方式之一进行准确度研究。

4.2.1方法学比对

采用申报试剂与诊断准确度标准或已上市产品，同时检测临床样本，比较检测结果之间的一致性程度，进行申报试剂的准确度评价。

样本应选择符合样本稳定性的预期人群样本，或参考样本盘。研究应纳入一定数量的阴性和阳性样本，并注意包含一定数量的阳性判断值附近的样本和干扰样本。

4.2.2参考物质检测

采用国家/国际标准品、具有互换性的有证参考物质（CRM）或参考测量程序赋值的临床样本作为样本进行检测，分析申报产品与经确认结果的符合情况，评价申报产品的准确度。

4.3精密度

精密度包括重复性、中间精密度和再现性。影响精密度的条件包括：操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次（lot）、运行（run）、时间、地点、环境条件（实验室温度、湿度、空气质量、管理等）等。应根据各测量条件对检测结果影响程度的分析，设计合理的精密度试验方案进行评价，包括重复性、实验室内精密度、实验室间精密度和批间（lot-to-lot）精密度。

应选择包括最低检出限水平、中强浓度水平、阴性的至少三个分析物浓度水平样本进行精密度研究。精密度研究可能涉及多天、多地点检测，应确保样本的稳定性和一致性，可将样本等分保存。

4.4检出限

一般采用检出限指标来体现注册申报产品的检出能力。检出限的研究，应采用多批试剂，多个样本进行，且研究应持续多天。用参考品进行检测，检出限应不高于0.2μg/ml。

4.4.1 LOD的建立

建议采用对已知分析物浓度的样本进行系列稀释后重复检测的方法，确定申报试剂的检出限。在上述重复检测过程中，记录不同稀释度/浓度检出（或阳性）的结果。采用适当的模型（如Probit分析）和分析方法，计算申报试剂在设定概率下的检出限，一般在该检测浓度下应具有95%的阳性检出率。

4.4.2 LOD的验证

申报产品应在检测限浓度水平对常见分析物型别进行验证，一般采用对检出限浓度水平样本进行至少20次的重复试验的方法对LOD进行验证。

4.5分析特异性

潜在的干扰物质主要包括：动物血红蛋白、肌红蛋白、维生素、含过氧化物酶的绿叶蔬菜、铁剂、某些中药成分。

4.6阳性和阴性参考品符合率

企业应设置合理的内部阳性/阴性参考品，并明确其来源和配制方法等。阳性符合率：检测条（卡）测试含量高于0.2μg/ml的人血红蛋白的阳性参考品10份，假阴性判断结果不多于1份，符合率应≥90%；阴性符合率：检测条（卡）测试人血红蛋白阴性质控品10份，假阳性判断结果不多于1份，符合率应≥90%。

4.7钩状（HOOK）效应

目前，大便隐血检测试剂大多采用夹心法的原理检测样本，考虑到方法学的缺陷，有必要对钩状（HOOK）效应进行考虑。建议采用高浓度的参考品进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度稀释液重复3—5份，将显色深度随浓度升高反而变浅时的浓度作为出现钩状效应时的最低浓度，建议产品说明书上明示出现钩状效应时血红蛋白的最低浓度，最低浓度应不低于2000μg/ml。

5.稳定性研究

一般应包含研究方案、报告和数据。

5.1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。

5.2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。明确产品使用的温度、湿度条件等。

5.3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。

6.阳性判断值研究

应明确研究采用的样本来源、详细的试验资料、统计方法等，阳性判断值范围可参考文献资料，但应当进行验证。验证样本数量应不低于120例。研究结论应与产品说明书【阳性判断值】的相应描述保持一致。

7.其他资料

7.1主要原材料研究资料（如需提供）

7.1.1试剂所用抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。如抗体为申请人自制，则应详述抗体的名称及生物学来源，申请人对该抗体技术指标的要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等），确定该抗体作为主要原材料的依据；如抗体为申请人外购，则应详述抗体的名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。

7.1.2其他主要原辅料的选择及验证资料，如硝酸纤维素膜、胶体金、反应缓冲液等，申请人应详述每一原辅料技术指标的要求以及确定该原辅料作为主要原辅料的依据。若为外购，应详述每一原辅料的外购方名称并提交外购方出具的每一原辅料性能指标及检验证书。

7.1.3企业内部参考品的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

7.2主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

7.2.1主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

7.2.2抗体包被工艺研究，申请人应考虑如包被液量、浓度、时间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。

7.2.3实验体系反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、膜孔径大小（或移行速度）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。

7.3三批产品的生产及自检记录。

提供三批产品生产及自检记录的复印件。

7.4证明产品安全性、有效性的其他非临床研究资料。

（四）临床评价资料

大便隐血（FOB）检测试剂盒已经列入《关于发布免于临床试验体外诊断试剂目录的通告》（2021年第70号）免于进行临床试验的体外诊断试剂目录中。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》（2021年第74号）要求进行临床评价。

如申请人申请的产品超出《免于临床试验体外诊断试剂目录》描述的范围，或预期用途声称可用于患者自测，应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》提交临床试验资料。

由消费者个人自行使用的体外诊断试剂，在临床试验时，除需评价产品临床性能外，还应包含可用性评价（含说明书认知能力的评价）及结果判读能力评价。临床试验中需要进行非专业使用者检测操作的受试者应为无医学或实验室检验相关专业背景、且不具有任何体外诊断试剂操作经验、符合产品预期适用范围的人。

可用性评价中由非专业使用者按照说明书要求完成采样、检测、结果解读等全部过程，采样后的过程由一位专业人员观察并记录，记录内容应至少包括主要的质控点，例如样本量是否充足、是否可能发生样本污染、检测过程是否正确、结果判读是否正确等，特别是过程中遇到的任何困难，应详细记录，并给出总体可用性评价。上述过程完成后，受试者应填写统一的问卷，以评价说明书的易读性，包括样本采集、检测过程及结果判读等各个方面，并对产品说明书易读性进行总体评价。

结果判读能力评价是指所有参与可用性评价的受试者应针对各种类型检测结果进行判读（应为检测后的检测实物，可以使用模拟样本获得检测结果），供判读的结果应包括阳性、弱阳性、阴性、无效结果，评价受试者的判读正确率。

（五）产品说明书和标签样稿

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、实验方法、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。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）说明书的重点内容进行详细说明。

1.【产品名称】

根据《体外诊断试剂注册管理办法》中的命名原则，产品名称通常由被测物质的名称、用途、方法或原理三部分组成，方法或原理部分应能体现具体反应原理，建议参考分类目录和/或国家标准及行业标准。例如：大便隐血（FOB）检测试剂（胶体金免疫层析法）。

2.【包装规格】

包装规格应明确检测试剂盒使用人份。如：100人份/盒；50人份/盒。

3.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1说明试剂盒用于运用免疫胶体金层析技术实现对人体粪便中血红蛋白的体外定性检测，以判断消化道是否有出血。

3.2大便隐血异常情况常见于哪些疾病，其升高或降低可能有哪些医学解释。

4.【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示，检测原理的描述应结合产品主要组成成分、被测物和产物的关系进行描述：

5.【主要组成成分】

5.1说明试剂包含组成、数量等信息。

5.2明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.3试剂盒中不包含但对该项检测必需的组分，应列出相关试剂的生产企业、产品名称以及注册证号等信息。

6.【储存条件及有效期】

对试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等信息作详细介绍，并对开封后未使用产品允许暴露于空气中的温度、湿度及期限等条件予以明确。

7.【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限及保存条件（短期、长期），运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，可冻融次数。特殊体液标本还应详细描述对采集条件、保存液、容器要求等可能影响检测结果的要求。应对已知的干扰物进行说明，同时列出干扰物的具体浓度。

8.【检验方法】

8.1实验环境：温、湿度条件要求。

8.2试剂使用方法、注意事项，试剂条（卡）开封后注意事项等。

8.3明确样本加样时间及观察时间。

详细说明试验操作的各个步骤。

9.【阳性判断值】

应注明常用样本类型的阳性判断值，并简要说明其确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的阳性判断值”。

10.【检验结果的解释】

可结合图示方法说明阴性、阳性及无效结果的判读示例。

11.【检验方法局限性】至少应包括以下内容

11.1本试剂的检测结果仅供参考，不得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、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

11.2受检测试剂方法学的限制，实验人员应对阴性结果给予更多的关注，需结合其他检测结果综合判断，建议对有疑问的阴性结果可采用其他方法进行复核。

11.3有关假阴性结果的可能性分析。

12.【产品性能指标】详述以下性能指标：

12.1阳性和阴性参考品。

12.2检出限：说明试剂的最低检出浓度并简单介绍检出限的确定方法。

12.3重复性：对同一批次的检测试剂进行重复检测的检测结果。

12.4批间差：对三个批次的检测试剂进行重复检测的检测结果。

12.5分析特异性

12.5.1交叉反应：易产生交叉反应物质的情况。

12.5.2干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如动物血红蛋白、肌红蛋白、维生素、含过氧化物酶的绿叶蔬菜、铁剂、某些中药成分。

12.6钩状（HOOK）效应：出现钩状效应时的抗原最低浓度或经验证的未出现钩状效应的最高浓度值。

13.【注意事项】

应至少包括以下内容：

13.1样本中常见干扰物质对检测结果的影响。

13.2如使用冰箱中冷藏保存的检测试剂，建议检测前应从冰箱内取出，放置到室温再打开使用，否则会影响检测结果。

13.3有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

14.【标识的解释】如有图形或符号，请解释其代表的意义。

15.【参考文献】应当注明在编制说明书时所引用的参考文献。

16.【基本信息】

16.1境内体外诊断试剂

16.1.1注册人与生产企业为同一企业的按以下格式标注基本信息：

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，生产许可证号。

16.1.2委托生产的按照以下格式标注基本信息：

注册人名称，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。

16.2进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：

注册人/生产企业名称，住所，生产地址，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，代理人的名称，住所，联系方式。

17.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】应当写明医疗器械注册证编号/产品技术要求编号。

18.【说明书核准日期及修改日期】应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。

（六）质量管理体系文件

主要包括综述、生产制造信息、质量管理体系程序、管理职责程序、资源管理程序、产品实现程序、质量管理体系的测量、分析和改进程序、其他质量体系程序信息以及质量管理体系核查文件等。

三、参考文献

[1]国家食品药品监督管理局.体外诊断试剂分类子目录:食品药品监管总局通知242号[Z].

[2]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令第739号[Z].

[3]国家市场监督管理局.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].

[4]原国家食品药品监督管理总局.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[Z].

[5]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2021年第122号）

[6]国家药品监督管理局.体外诊断试剂临床试验技术指导原则:国家药监局通告2021年第72号[Z].

[7]国家食品药品监督管理局.体外诊断试剂说明书编写指导原则:食品药品监管总局通告第17号[Z].

[8]国家药品监督管理局.医医疗器械注册自检管理规定:国家药监局公告2021年第126号[Z].

[9]国家药品监督管理局.免于临床试验体外诊断试剂目录: 国家药监局通告2021年第70号[Z].

[10]国家药品监督管理局.免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则:国家药监局通告2021年第74号[Z].

[11]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.《定性检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》（2022年第36号）[Z].

[12]GB/T 42062,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[13]YY/T 1713-2020,胶体金免疫层析法检测试剂盒[S].