

# 二类体外诊断试剂申报资料的常见问题

江苏省食品药品监督管理局认证审评中心

2018年1月23日

# CONTENTS

1 二类体外诊断试剂临床试验评价资料的基本要求

2 二类体外诊断试剂申报资料常见问题

# CONTENTS

1

二类体外诊断试剂临床试验评价资料的基本要求

# IVD的概念——《体外诊断试剂注册管理办法》

- 本办法所称体外诊断试剂，是指按医疗器械管理的体外诊断试剂，包括在疾病的预测、预防、诊断、治疗监测、预后观察和健康状态评价的过程中，用于人体样本体外检测的**试剂、试剂盒、校准品、质控品**等产品。可以单独使用，也可以与仪器、器具、设备或者系统组合使用。
- 按照药品管理的用于**血源筛查**的体外诊断试剂和采用**放射性核素标记**的体外诊断试剂，不属于本办法管理范围。

# 体外诊断试剂注册相关法规文件

- **国务院条例：**
- 医疗器械监督管理条例（国务院第650号令）
  
- **部门规章：**
- 1. 医疗器械注册管理办法（总局令第4号）
- **2. 体外诊断试剂注册管理办法（总局令第5号）**
- 3. 医疗器械说明书和标签管理规定（总局令第6号）
- 4. 医疗器械分类规则（总局令第15号）
- 5. 医疗器械通用名称命名规则（总局令第19号）
- 6. 医疗器械临床试验质量管理规范（总局令第25号）

# 规范性文件

- 1.关于第一类医疗器械备案有关事项的公告（2014年第26号）
- 2.关于发布第一类医疗器械产品目录的通告（2014年第8号）
- 3.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）
- 4.关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告（2014年第9号）
- 5.关于实施《医疗器械注册管理办法》和《体外诊断试剂注册管理办法》有关事项的通知（食药监械管〔2014〕144号）
- 6.关于印发医疗器械检验机构开展医疗器械产品技术要求预评价工作规定的通知（食药监械管〔2014〕192号）
- 7.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（2014年第44号）
- 8.关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告（2014年第16号）
- 9.关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告（2014年第17号）

# 规范性文件

- 10.关于印发境内第三类和进口医疗器械注册审批操作规范的通知（食药监械管[2014]208号）
- 11.关于印发境内第二类医疗器械注册审批操作规范的通知（食药监械管[2014]209号）
- 12.关于医疗器械（含体外诊断试剂）注册申报有关问题的公告（第129号）
- 13.关于医疗器械延续注册申请过渡期相关问题的公告（第143号）
- 14.关于医疗器械（含体外诊断试剂）延续注册申报资料有关问题的公告(第144号)
- 15.关于体外诊断试剂临床试验机构盖章有关事宜的公告（第154号）
- 16.境内第三类医疗器械注册质量管理体系核查工作程序（暂行）（食药监械管〔2015〕63号）
- 17.关于医疗器械临床试验备案有关事宜的公告（2015年第87号）

# 规范性文件

- 18.关于境内医疗器械生产企业跨省新开办企业时办理产品注册及生产许可有关事宜的公告（2015年第203号）
- 19.关于执行医疗器械和体外诊断试剂注册管理办法有关问题的通知（食药监械管〔2015〕247号）
- 20.关于发布医疗器械注册证补办程序等5个相关工作程序的通告(2015年第91号)
- 21.关于发布医疗器械注册指定检验工作管理规定的通告（2015年第94号）
- 22.关于医疗器械产品技术要求有关问题的通知（食药监办械管[2016]22号）
- 23.创新医疗器械特别审批程序（试行）（食药监械管〔2014〕13号）
- 24.关于及时公开第二类医疗器械注册信息和第一类医疗器械产品备案信息的通知（食药监办械管〔2016〕65号）

# 规范性文件

- 25. 关于体外诊断试剂说明书文字性变更有关问题的通知（食药监办械管〔2016〕117号）
- 26. 关于发布第二批免于进行临床试验医疗器械目录的通告（2016年第133号）
- 27. 总局办公厅关于做好医疗器械临床试验机构备案工作的通知  
食药监办械管〔2017〕161号
- 28. 总局关于发布免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）的通告（2017年第179号）
- 29. 总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告（2017年第187号）
- 30. 总局关于过敏原类、流式细胞仪配套用、免疫组化和原位杂交类体外诊断试剂产品属性及类别调整的通告（2017年第226号）（自2018年3月1日起实施）
- .....

# 行业标准和指导原则

是否执行：方法学、定量/定性、样本类型、受理时间.....

编号	执行时间	名称
YY/T 1530-2017	180401	尿液有形成分分析仪用控制物质
YY/T 1528-2017	180401	肌红蛋白测定试剂盒（免疫比浊法）
YY/T 1524-2017	180401	$\alpha$ -L-岩藻糖苷酶（AFU）测定试剂盒（CNPf底物法）
YY/T 1523-2017	180401	二氧化碳测定试剂盒（PEPC酶法）
YY/T 1518-2017	180401	C-肽（C-P）定量标记免疫分析试剂盒
	发布之日	C-肽测定试剂注册技术审查指导原则
YY/T 1516-2017	180401	泌乳素定量标记免疫分析试剂盒
YY/T 1513-2017	180401	C反应蛋白测定试剂盒
	发布之日	C反应蛋白测定试剂盒注册技术审查指导原则（2016年修订版）
YY/T 1461-2016	170101	缺血修饰白蛋白测定试剂（盒）
YY/T 1458-2016	170101	抗甲状腺过氧化物酶抗体定量检测试剂（盒）（化学发光免疫分析法）
YY/T 1450-2016	170101	载脂蛋白A-I测定试剂（盒）
	发布之日	载脂蛋白A1测定试剂注册技术审查指导原则
.....	.....	.....

# 体外诊断试剂的分类——《体外诊断试剂注册管理办法》

- 第十七条 根据产品风险程度由低到高，体外诊断试剂分为第一类、第二类、第三类产品。
- （一）第一类产品
- 1.微生物培养基（不用于微生物鉴别和药敏试验）；
- 2.样本处理用产品，如溶血剂、稀释液、染色液等。

# 体外诊断试剂的分类——《体外诊断试剂注册管理办法》

- (三) 第三类产品
  - 1.与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂；
  - 2.与血型、组织配型相关的试剂；
  - 3.与人类基因检测相关的试剂；
  - 4.与遗传性疾病相关的试剂；
  - 5.与麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品检测相关的试剂；
  - 6.与治疗药物作用靶点检测相关的试剂；
  - 7.与肿瘤标志物检测相关的试剂；
  - 8.与变态反应（过敏原）相关的试剂。
- 第十八条 第十七条所列的第二类产品如用于**肿瘤的诊断、辅助诊断、治疗过程的监测**，或者用于遗传性疾病的诊断、辅助诊断等，按第三类产品注册管理。用于药物及药物代谢物检测的试剂，如该药物属于麻醉药品、精神药品或者医疗用毒性药品范围的，按第三类产品注册管理。

# 体外诊断试剂的分类——《体外诊断试剂注册管理办法》

- (二) 第二类产品
- 除已明确为第一类、第三类的产品，其他为第二类产品，主要包括：
  - 1.用于蛋白质检测的试剂；
  - 2.用于糖类检测的试剂；
  - 3.用于激素检测的试剂；
  - 4.用于酶类检测的试剂；
  - 5.用于酯类检测的试剂；
  - 6.用于维生素检测的试剂；
  - 7.用于无机离子检测的试剂；
  - 8.用于药物及药物代谢物检测的试剂；
  - 9.用于自身抗体检测的试剂；
  - 10.用于微生物鉴别或者药敏试验的试剂；
  - 11.用于其他生理、生化或者免疫功能指标检测的试剂。

# 体外诊断试剂的分类——《体外诊断试剂注册管理办法》

- 第十九条 校准品、质控品可以与配合使用的体外诊断试剂合并申请注册，也可以单独申请注册。
- 与第一类体外诊断试剂配合使用的校准品、质控品，按第二类产品进行注册；与第二类、第三类体外诊断试剂配合使用的校准品、质控品单独申请注册时，按与试剂相同的类别进行注册；多项校准品、质控品，按其中的高类别进行注册。

# 体外诊断试剂的分类——《体外诊断试剂分类子目录》

- 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

## 6840 体外诊断试剂分类子目录（2013版）

序号	产品类别	产品分类名称	预期用途	管理类别
001	III-1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂	志贺菌属多价诊断血清	临床上用于志贺菌属分群。	III
002	III-1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂	鲍氏志贺菌诊断血清	临床上用于鲍氏志贺菌群分型。	III
003	III-1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂	福氏志贺菌诊断血清	临床上用于福氏志贺菌群分型。	III
004	III-1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂	宋内志贺菌诊断血清	临床上用于宋内志贺菌诊断。	III
005	III-1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂	志贺志贺菌诊断血清	临床上用于志贺志贺菌诊断。	III
006	III-1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂	变形杆菌OX19诊断菌液	临床上用于外斐（Weil-Felix）反应。	III
007	III-1 与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂	变形杆菌OX2诊断菌液	临床上用于外斐（Weil-Felix）反应。	III

# 体外诊断试剂的分类——规范性文件

- 总局关于过敏原类、流式细胞仪配套用、免疫组化和原位杂交类体外诊断试剂产品属性及类别调整的通告（2017年第226号）（自2018年3月1日起实施）

本通告自2018年3月1日起实施。

- 附件：
1. 流式细胞仪配套用体外诊断试剂产品分类列表
  2. 免疫组化和原位杂交类体外诊断试剂产品分类列表
  3. 不作为医疗器械管理产品列表

# 体外诊断试剂的分类——申请分类界定

The screenshot displays the official website of the National Institutes for Food and Drug Control (NIFDC). The header features the NIFDC logo and the text '中国食品药品检定研究院 National Institutes for Food and Drug Control'. To the right, there is a graphic with the letters N, I, F, D, C and their corresponding labels: National, Institutes, FOOD, DRUG, CONTROL.

The navigation bar includes links for: 首页 | 医疗器械标准管理研究所首页 | 通知 | 法律法规 | 标准技术委员会 | 专家征集 | 办事指南 | 公告 | 公众交流平台.

The breadcrumb trail indicates the current location: 当前位置: 首页-局械标管中心首页-医疗器械分类界定信息系统.

The main content area is titled '医疗器械分类界定信息系统'. It features a prominent blue button labeled '分类界定系统登录'. Below this, there are two more blue buttons: '分类界定文件查询' and '第一类产品分类信息'.

The left sidebar contains several utility links:

- 医疗器械分类目录查询
- 医疗器械标准目录查询
- 医疗器械标准制修订信息系统
- 医疗器械分类界定信息系统
- 医疗器械标准化技术委员会管理系统

At the bottom of the sidebar, there are logos and names for the '中国医疗器械行业协会 China Association for Medical Devices Industry' and the 'International Electrotechnical Commission'.

# IVD临床评价

- IVD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。（《**体外诊断试剂注册管理办法**》）
- 无需进行临床试验的体外诊断试剂，申请人或者备案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。申请人或者备案人应当保证评价所用的临床样本具有可追溯性。（《**体外诊断试剂注册管理办法**》）
- IVD临床试验 vs. IVD免临床试验（提供临床评价资料，查阅免临床目录）

# IVD临床试验

- 体外诊断试剂临床试验（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。（《**体外诊断试剂注册管理办法**》）
- 医疗器械临床试验是指在经资质认定的医疗器械临床试验机构中，对拟申请注册的医疗器械在**正常使用条件下的安全性和有效性**进行确认或者验证的过程。（《**医疗器械临床试验质量管理规范**》）

# IVD临床试验的情形

- 首次注册：第二类、第三类体外诊断试剂（校准品、质控品除外）
- 变更注册：主要原材料供应商变更；变更检测条件、阳性判断值或参考区间、增加临床适应症、新增样本类型等涉及临床试验的变更事项。

# IVD临床试验应该提供的资料

- 1.伦理委员会同意临床试验开展的书面意见；
- 2.临床试验方案；
- 3.各临床试验机构的临床试验报告；
- 4.对所有临床试验结果的总结报告；
- 5.临床试验报告附件（产品说明书、试验数据、参考文献、研究者简历等）。

# IVD临床试验基本要求——参照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》

## • 基本要求

\*符合伦理学准则，获得临床机构伦理委员会同意。

——样本获得带来的风险、试验结果带来的风险

\*保护受试者权益、安全、健康、隐私。

\*临床前的结果能支持临床临床试验（**型检报告？**）。

**是否漏交伦理批件？**

**应提供伦理批件的原件**

## • 机构人员

\*二类为2家机构

\*机构的选择：总局认可

**2019年1月1日之前按照2014年144号文的要求执行：省级医疗机构、药物临床试验机构、疾控中心、专科医院、检疫检验所、戒毒中心...**

**2019年1月1日开始：在备案系统备案的医疗器械临床试验机构**

\*能力匹配（专业、人员、仪器设备）

\*统一的临床方案

\*预实验：应重视，及时发现问题（参比试剂是否合适，操作人员是否熟悉操作方法.....）

**该机构是否有相应的适用机型？**

**该机构是否能提供充足的临床样本？**

# IVD临床试验基本要求-临床试验方案

- 一般应当包括以下内容：
- 1.一般信息（包括**产品信息**、**临床试验开展的时间**和人员等相关信息、申请人相关信息等）；
- 2.临床试验的背景资料；
- 3.试验目的；
- 4.试验设计；
- 5.评价方法；
- 6.统计方法；
- **7.对临床试验方案修正的规定；**
- 8.临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本（如有）；
- 9.数据处理与记录保存；
- 10.其他需要说明的内容。

# IVD临床试验基本要求

产品是否有缺陷？是否应该在说明书提示，如何控制风险？  
不一致的样本是否都为假阴性？假阳性？是否存在系统误差？  
参考区间/阳性判断值出现偏差？

## • 方案要求

\*统一方案：

机构选择

试验设计

**参比试剂**（与考核产品方法学原理相同或相似，其方法学分析性能应优于或近似于考核产品）

**复核方法**：对于检测结果不一致的样本，因有复核，并且应**分析不一致的原因**。

**样本要求**（应注明样本采集、预处理、**保存**、**输送的要求及条件**（如明确采血管种类、**抗凝剂要求**等）

**样本量**：**是否符合指导原则（200例）、是否符合统计学要求、是否达到线性范围高值**

\*严格按照产品说明书操作。

\***典型规格**（最全、应同时出具各项目结果）。

- **定量产品的参比试剂的选择**：预期用途、方法学、性能指标（线性范围、参考区间等，两者的参考区间不宜差别过大）、溯源情况等
- **定性产品的参比试剂的选择**：两者检出限/临界值应基本一致
- **半定量产品的参比试剂的选择**：两者的分段区间应基本一致

# IVD临床试验基本要求——样本要求常见问题举例

- **临床试验用的抗凝剂无相应研究：**  
生产工艺研究资料确定采用EDTA为抗凝剂，临床试验采用肝素为抗凝剂。
- **临床试验用的临床样本超出保存期限：**  
生产工艺研究资料确定样本可在-20℃保存3个月，临床试验采用的样本在-20℃的保存时间超出3个月。
- **样本类型前后不一致：**  
临床方案与临床试验报告所采用的样本类型不一致、临床试验报告与其他申报资料
- .....

# IVD临床试验基本要求-试验设计

- 1. 新研制体外诊断试剂的临床试验
- 对于新研制体外诊断试剂而言，选择适当的受试者，采用试验用体外诊断试剂与诊断该疾病的“金标准”进行盲法同步比较。
- 对用于早期诊断、疗效监测、预后判断等用途的体外诊断试剂，在进行与“金标准”的比较研究的同时，还必须对受试者进行跟踪研究。研究者应明确受试者的入选标准、随访标准和随访时间。
- “金标准”是指在现有条件下，公认的、可靠的、权威的诊断方法。临床上常用的“金标准”有组织病理学检查、影像学检查、病原体分离培养鉴定、长期随访所得的结论及临床常用的其他确认方法等。

至少应保证对样本设盲

# IVD临床试验基本要求-试验设计

- 根据预期用途、适用人群确定入组、排除标准：
- 病例组：用“金标准”确定有病、包括该病种的不同病例，如症状典型和非典型的，病程早、中、晚期的，病情轻、中、重型的，不同性别、不同年龄层次的等。
- 对照组：“金标准”确定无该病患者和/或正常人，包括易混淆病例。
- 样本量符合指导原则、符合统计学要求。

# IVD临床试验基本要求-试验设计

- 2. “已有同品种批准上市”产品的临床试验
- 选择已上市产品，采用试验用体外诊断试剂与已上市产品针对临床样本进行比较研究试验，证明试验用体外诊断试剂与已上市产品**等效**。
- 对比试剂的选择：在采用已上市产品作为对比试剂的前提下，选择目前临床普遍认为质量较好的产品。同时应充分了解所选择产品的技术信息，包括**方法学、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况、推荐的阳性判断值或参考区间**等，以便对试验结果进行科学的分析。
- **同步盲法**
- **根据预期用途、适用人群确定入组、排除标准；量值覆盖线性范围、注重临界值和医学决定水平处的样本、适当纳入干扰样本。**
- **样本量符合指导原则、符合统计学要求。**

# IVD临床试验基本要求——常见的统计学方法

- **定量产品：**
  - 1.绝对偏倚图
  - 2.相对偏倚图
  - 3.回归分析
  - 4.Bland-Altman方法进行一致性评价
  - 5.医学决定水平处的预期偏倚及其可信区间
- **定性产品：**
  - 1、计算阳性符合率和阴性符合率
  - 2、 kappa检验---检验两种方法间的一致性
    - 包括对kappa值的假设检验（U检验）
  - 3、配对卡方检验----检验两种方法间的差异

# IVD临床试验基本要求-注册变更

- **主要原材料**供应商变更；变更检测条件、阳性判断值或参考区间、增加临床适应症、新增样本类型等涉及临床试验的变更事项。
- 对照试验：变更后的产品 VS. 变更前的产品/已上市同类产品，证明两者等效。
- 样本量：二类至少200例，至少2家临床机构

# 临床试验其他常见问题

- 样本重复（是否有临床意义？）
- 所用对照试剂、校准品、质控品无医疗器械注册证
- 不同样本类型的数据未分开统计分析
- 统计学负责人：没有规定统计学负责人不能为申请者，但应有相应的能力
- 临床试验报告与临床方案的一致性
- 不同临床机构的伦理意见不一致，如何处理：尊重各个临床机构的伦理意见。
- 关于**新研制产品**批准的考虑：应有明确的临床意义（用于什么人群，给予怎样的提示，可以指导临床解决什么问题……）
- 原材料若采用多个供应商，则应考虑各自情况的排列组合（性能评估资料、临床资料）
- 关于缺少高值样本，无法覆盖线性范围的问题：应该覆盖线性范围，应考虑线性范围设置如此之高是否有必要。
- 具有可比性的样本：血清、血浆、全血

# CONTENTS

2

二类体外诊断试剂申报资料常见问题

# 拟上市产品注册为例-需要提供的资料

- 1.申请表
- 2.证明性文件
- 3.综述资料
- 4.主要原材料的研究资料
- 5.主要生产工艺及反应体系的研究资料
- 6.分析性能评估资料
- 7.阳性判断值或参考区间确定资料
- 8.稳定性研究资料
- 9.生产及自检记录
- 10.临床评价资料
- 11.产品风险分析资料
- 12.产品技术要求
- 13.产品注册检验报告
- 14.产品说明书
- 15.标签样稿
- 16.符合性声明

# 申请表

## 江苏省第二类体外诊断试剂 注册申请表

产品名称: \_\_\_\_\_

注册申请人: \_\_\_\_\_

江苏省食品药品监督管理局制

2014 年

产品名称	是否符合命名规则? 勿出现样本类型、“定量”、“定性”等		
包装规格	是否明确、齐全?		
注册形式	<input type="checkbox"/> 拟上市产品注册..... <input type="checkbox"/> 延续注册		
注册申请人名称			
组织机构代码	是否与证明文件一致? (统一社会信用代码)		
许可证号	(如有)		
注册申请人住所		邮政编码	
生产地址		邮政编码	
联系人		职位	
手机号码		联系电话	
法人代表	签字: 是否漏签?	联系电话	
原注册证号	(适用于延续注册)		
注册证有效期至			
产品主要组成成分及主要原理	明确浓度 缓冲液明确 pH 值 反应原理应表述清晰		
产品储存条件及有效期	效期、开瓶、复溶(粉末)		
产品适用范围			
产品适用机型	齐全、明确, 勿用“系列”		

# 证明性文件

- 境内申请人应当提交：
- 统一社会信用代码的营业执照复印件（三证合一）
  
- 注意：
  - 1.在有效期内
  - 2.提供复印件
  - 3.加盖企业公章
  - 4.变更生产地址的，应提供生产地址变更后的生产许可证复印件

# 综述资料

- （一）产品预期用途。描述产品的预期用途，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。
- 常见问题或建议：语言夸张、临床背景与预期用途不相关、可参考指导原则
- （二）产品描述。描述产品所采用的技术原理，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程，质控品、校准品的制备方法及其溯源（定值）情况。
- 常见问题或建议：过于简单、建议有图示（技术原理、生产工艺.....）、

# 综述资料

- （三）有关生物安全性方面说明。由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、病原体、人源的组织 and 体液等生物材料经处理或者添加某些物质制备而成，人源性材料须对有关传染病（HIV、HBV、HCV等）病原体检测予以说明，并提供相关的证明文件。
- 其他动物源及微生物来源的材料，应当提供相应的说明文件，证明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并对上述原材料所采用的灭活等试验方法予以说明。
- 常见问题：供货商是否提供了生物安全性的检验报告？企业是否有自己生物安全性检验？

# 综述资料

- (四) 有关产品主要研究结果的总结和评价。
- **常见问题：过于简单、过于详细、与研究资料不一致。**
- (五) 其他。包括同类产品在国内外批准上市的情况。相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。
- 对于**新研制**的体外诊断试剂产品，需要提供被测物与预期适用的临床适应症之间关系的**文献资料**。

# 主要原材料研究资料

- 1. 主要原材料的选择、制备及质量标准
- 包括各种化学原料、生物活性抗原、抗体、血清等，应说明来源，性质和质控指标等
- 2. 质控品、校准品的原料选择、制备、定值过程
- 应有详细的试验过程和试验数据，不应仅是简单描述
- 3. 校准品的溯源性文件（具体的溯源过程）
- 溯源过程清楚，参照GB/T21415—2008，优先溯源到国家标准品或国际标准品。如果没有相应的国家标准品或国际标准品，企业可建立自己可靠稳定的溯源链，溯源到企业校准品。
- 校准品的基质效应研究，可参考WS/T 356-2011
- 4. 定值：
  - 质控品：不同地域、不同实验室、不同人赋值
  - 校准品：按照溯源过程定值

# 主要生产工艺及反应体系

- 主要生产工艺包括：  
工作液的配制、分装和冻干；  
固相载体的包被和组装；  
显色/发光系统等的描述及确定依据等。

- 反应体系包括：  
样本采集及处理；  
样本要求；  
样本用量；  
试剂用量；  
反应条件；（环境、温度、波长选择等）  
校准方法（如有）；  
质控方法等。

不属于按照创新医疗器械特别审批程序审批的境内体外诊断试剂申请注册时，**样品不得委托其他企业生产。**

# 分析性能评估资料

- 应当对多批（至少**三批**）产品进行性能评估
- 如注册申请中包括**不同适用机型**，需要提交在不同机型上进行上述项目评估的试验资料及总结。
- 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。
- **质控品**应当提交在**所有适用机型**上进行的定值资料
- 分析性能评估资料不应仅局限于技术要求中的项目内容，其他如医学决定水平、干扰物质、多种样本类型、抗凝剂比较、HOOK效应、样本最大稀释倍数等研究内容一般也要在此部分中提供
- 分析性能评估资料应全面，如产品技术要求准确度项目中如列出“相对偏差”和“比对试验”等方法，分析评估资料均应提交相关评估资料
- 产品有行业标准和注册技术审查指导原则的，一律按行标和指导原则要求提交资料

# 阳性判断值或参考区间确定资料

- 1.说明阳性判断值或参考区间确定的方法或依据
- 2.说明确定阳性判断值或参考区间采用的样本来源
- 3.提供阳性判断值或参考区间确定的详细**试验资料**及总结
- 4.**不同样本类型**建议分别统计（如血清和尿液）
- 5.参考相关文献、上市同类产品等参考值资料确定产品参考值
- 6.根据具体测定项目的临床检测意义确定采用**单侧界值或双侧界值**
  
- 优先参考卫生部相关参考区间的标准！

	WSST 404.1-2012 临床常用生化检验项目参考区间 第1部分
	WSST 404.2-2012 临床常用生化检验项目参考区间 第2部分
	WSST 404.3-2012 临床常用生化检验项目参考区间 第3部分
	WSST 405-2012 血细胞分析参考区间

# 稳定性研究资料

- 稳定性研究的具体方法、过程。
- 必须提交至少3批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的稳定性。
- 开瓶/复溶/多次冻融/运输等稳定性的研究资料。（如有）
- 充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件（最差的环境），进行相应的稳定性研究。
  
- **常见问题：缺数据、缺项目**

# 技术要求

- 编号应留空
- 是否符合行标、指导原则
- 格式是否正确
- 是否缺主要成分、是否缺划分说明
- 产品名称、包装规格主要成分与其他材料是否一致
- 出厂检验规则是否有删除

## 医疗器械产品技术要求（宋体三号，加粗） （格式）

医疗器械产品技术要求编号：（宋体小四号，加粗）

产品名称（宋体小二号，加粗，居中）

1. 产品型号/规格及其划分说明（宋体小四号，加粗）

1.1 ……（宋体小四号）

1.1.1 ……

……

2. 性能指标（宋体小四号，加粗）

2.1 ……（宋体小四号）

2.1.1 ……

……

3. 检验方法（宋体小四号，加粗）

3.1 ……（宋体小四号）

3.1.1 ……

……

4. 术语（宋体小四号，加粗）

4.1 ……（宋体小四号）

4.2 ……

……

（分页）

附录 A……（宋体小四号，加粗）

1. ……（宋体小四号）

1.1 ……

……

附录 B……（宋体小四号，加粗）

1. ……（宋体小四号）

1.1 ……

……

（分页）

附件 1 产品引用标准及说明（宋体小四号，加粗）

# 体外诊断试剂说明书——参照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》

- 【产品名称】
- 【包装规格】
- 【预期用途】
- 【检验原理】
- 【主要组成成分】
- 【储存条件及有效期】
- 【适用仪器】
- 【样本要求】
- 【检验方法】
- 【阳性判断值或者参考区间】
- 【检验结果的解释】
- 【检验方法的局限性】
- 【产品性能指标】
- 【注意事项】
- 【标识的解释】
- 【参考文献】
- 【基本信息】
- 【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】（或者【医疗器械备案凭证编号/产品技术要求编号】）
- 【说明书核准及修改日期】

以上项目如对于某些产品不适用,说明书中可以缺省。

# 体外诊断试剂说明书-常见问题

- **【产品名称】：采用通用名称**
- 是否符合《体外诊断试剂注册管理办法》规定的命名原则进行命名。可参考相关“分类目录”和/或国家标准及行业标准。
- 除特殊用途产品可在通用名称中注明样本类型外，其余产品的通用名称中均不应当出现**样本类型、定性/定量**等内容。
- 如果被测物组分较多或特殊情况，可以采用与产品相关的适应症名称或其他替代名称。
- **自身免疫性肝病抗体谱检测试剂盒（条带酶免分析法）（检验8种抗体）**
- 《体外诊断试剂分类子目录》和行业标准起参考作用，特殊情况可以细化产品名称：例如XXXX（透射比浊法）、XXXX（散射比浊法）
- **被测物、方法学的名称不能随意取**（参照子目录、行标、指导原则、同类已批准上市产品）
- 勿采用修饰性的文字，“快速”、“高效”等词应删除；不能随意加“超敏”、“高敏”等；删除“××系列”等

# 体外诊断试剂说明书-常见问题

- **【包装规格】** **【检验原理】**：前后是否一致、是否明确
- **【预期用途】**：是否经过临床验证、样本要求是否有相应的研究
- **【主要组成成分】**：是否遗漏“不同批号试剂盒中各组分可以/不可互换”、是否包含耗材；如包含校准品，是否注明校准品的定值及其溯源性；如包含质控品，是否注明了质控品的靶值范围
- **【储存条件及有效期】**：在稳定性中是否有相应研究、与型检报告是否一致
- **【适用仪器】**：性能评估资料中是否对每种机型均有研究
- **【样本要求】**：是否有相应研究、是否与临床保持一致
- **【检验方法】**：是否与研究资料一致
- **【阳性判断值或者参考区间】**：遗漏“确定方法”

- 整体要求：

- 前后一致、符合逻辑、有据可依



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE