

《体外诊断试剂许可事项变更技术审查指导原则》

一、编制目的

本指导原则旨在为注册人对体外诊断试剂的许可事项变更进行提供技术指导，同时为药品监督管理部门对该部分资料的技术审评提供依据。

二、适用范围

本指导原则适用于体外诊断试剂的许可事项变更。包括主要原材料供应商的变更, 检验方法的变更, 分析性能的变更, 产品技术要求的变更, 阳性判断值或参考区间的变更, 产品稳定性的变更, 包装规格的变更, 适用仪器的变更, 生产地址的变更, 增加适用样本类型的变更, 增加适用人群的变更, 增加临床适应症的变更以及其他可能改变产品安全有效性的变更。

本指导原则不适用于以下情况：

(1) 产品的设计或技术原理改变：组成、主要原材料（如抗原抗体、引物探针）、关键反应成分、量值溯源、反应原理、结果判读等发生实质性改变。

(2) 产品的临床意义改变：具有新的预期用途或者使

用目的,如影响医疗决策制定的阳性判断值或参考区间改变等。

(3) 其他对产品安全有效性产生重大影响的改变: 如降低产品的安全有效性, 为应对已知的风险、不良事件等显著改变产品的分析性能或临床性能的情况。

三、基本原则

(一) 基于风险的变更管理

注册人应根据变更的性质, 在进行风险分析的基础上, 采用科学合理的方式进行产品变更的设计验证和确认, 评估变更对于产品分析性能以及临床性能的影响; 并提交相应的产品风险管理资料。

在结果显示变更对产品的安全有效性不造成显著影响, 并且不引发新的风险或者显著改变现有风险的情况下, 进行许可事项变更。

(二) 基于技术分析的变更管理

注册人应根据变更的类型, 从产品设计的角度分析和考量变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响, 在此基础上制定验收标准并自行选择适当的研究方法, 然后对变更后产品的性能进行验证或者确认; 并提交非临床研究资料或者临床评价资料等。不对具体变更情况所需提交资料的类型进行限定。

如同时发生多项变更, 注册人应分别评估每项变更, 并将这些变更作为整体综合考虑对产品安全有效性的影响。

如先后发生多次变更, 注册人应将变更后的产品与最近

已上市的产品进行比较,并注意考虑累积效应对产品安全有效性的影响。

如产品组成或者配合使用的其他产品发生变更,注册人还应考虑检测系统使用方法或性能的变更对产品安全有效性的影响。

(三) 结合产品质量管理体系的变更管理

注册人应当有效的识别产品设计和开发的更改,确定其对产品安全有效性影响的重要程度,在此基础上进行相应的管理,包括涉及更改的设计输入、不同阶段的输出、评审、验证、确认和风险管理。

注册人应将上述控制设计和开发更改的程序和过程及结果形成文件记录,并在注册申报资料中包含或引用上述文档,以证明符合设计开发更改的要求。

四、 具体要求

(一) 变更描述

注册人需根据产品具体变更情况提供相应的说明及对比表,包括以下情形:

- (1) 主要原材料供应商的变更
- (2) 检验方法的变更
- (3) 分析性能的变更
- (4) 产品技术要求的变更
- (5) 阳性判断值或参考区间的变更
- (6) 产品稳定性的变更
- (7) 包装规格的变更

(8) 适用仪器的变更

(9) 生产地址的变更

(10) 增加适用样本类型的变更

(11) 增加适用人群的变更

(12) 增加临床适应症的变更

(13) 其他可能改变产品安全有效性的变更

(二) 变化部分对产品安全性、有效性产生影响的论述

1. 从风险管理的角度，分析并说明变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响。

1.1 风险分析

注册人应从产品的预期用途和与安全性有关的特征等方面，分析并识别变更的情况是否可能引发新的风险或者显著改变现有风险。

1.2 风险评价

对于可能引发新的风险或者显著改变现有风险的情况（例如在影响医疗决策方面具有临床意义的变更），需按照新产品进行注册申报。

对于没有引发新的风险或者显著改变现有风险的情况，进行相应的验证和确认。

1.3 风险可接受性评定

验证和确认后未发现新风险或现有风险显著改变，则进行许可事项变更。

验证和确认后发现非预期的新风险或现有风险显著改变，则可按照新产品进行注册申报。

2. 从技术分析的角度，分析并说明变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响。

2.1 产品性能评估

针对具体变更的情况，应对产品的性能（例如产品注册证及其附件载明的内容）重新进行评估，包括分析性能的验证和/或临床性能的确认。

2.2 研究方案的制定

1) 推荐使用已建立的标准方法（如产品注册申报时采用的研究方法和验收标准，相关技术审查指导原则推荐的研究方法和验收标准，行业内公认的性能指标和检验方法）用于验证和确认变化部分对产品安全性、有效性的影响。

如采用其他替代方法，应充分说明其科学合理性。

2) 说明评价内容（如正确度、阳性判断值等）和研究方法（包括非临床研究和/或临床研究）的选择依据以及验收标准。

2.3 支持变更的证据

如果验证和确认的结果显示未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则进行许可变更。

需同时满足下述条件：

1) 验证和确认的结果以及结论表明性能指标在可接受范围内。

2) 变更后产品的性能与之前批准的性能声明没有显著改变。

如果验证和确认的结果发生任何意外的问题或者不能

充分证明变更对产品安全性、有效性的影响，则需按照新产品进行注册申报。

五、资料要求

注册人应根据具体变更情况，基于变化部分对产品安全性、有效性影响的风险管理和技术分析，采用适当的方法进行相应的研究并提交资料。

一般包含研究方案、报告和数据；适用时应以对比表形式详细说明变更的具体内容。

下列的变更情况原则上应提交临床评价或临床试验资料：

- （1）增加适用样本类型的变更。
- （2）增加适用人群的变更。
- （3）增加临床适应症的变更。

（4）其他由于主要原材料供应商、检验方法、分析性能等显著的变化影响产品临床性能的变更。

六、变更案例

（一）适用于许可事项变更的情况

验证和/或确认的研究应包括但不限于以下内容。

如果验证的结果表明变更后试剂盒的性能在可接受范围内，并且与之前批准的性能声明相比没有显著改变，可提交分析性能评估资料等支持变更；否则应进一步开展临床研究以确认对临床性能的影响。

案例 1-2：主要原材料供应商的变更

案例 1

1. 变更描述：

磁微粒是采用化学发光免疫分析方法的病原体特异性 IgM 检测产品的关键原材料，其供应商由外部来源改为内部自制。变更前后的磁微粒具有相同的理化属性，且在检测管中的浓度和体积相同。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响：

2.1 基于风险管理的评价

磁珠的来源变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准进行测试，用来验证和确认变更对于分析性能和/或临床性能的影响，包括如下内容：

分析性能

- a. 分析灵敏度
- b. 精密度
- c. 分析特异性
- 临床试验
- d. 临床灵敏度(使用低值阳性临床样本或血清转换盘测试) 等

如果分析性能评估以及临床试验的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变，并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则支持变更。

案例 2

1. 变更描述：

抗原是乙型肝炎表面抗原检测质控品中的关键原材料，由一家合格的供应商 A 生产。主要原材料的变更是为抗原确定一个符合相同规格的替代合格供应商 B，而抗原本身的性质未发生变化。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响：

2.1 基于风险管理的评价

抗原的供应商变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准，对新的供应商 B 以及对原材料的性能进行评价，用来验证变更对于分析性能的潜在影响，包括如下内容：

- a. 原材料规格
- b. 供应商出具的质量分析证书中的技术指标和验收标准
- c. 入厂检验的技术指标和验收标准
- d. 产品的赋值资料

如果验证和确认的结果表明变更后抗原的技术指标在可接受范围内，并且变更后产品的性能与之前批准的性能声明没有显著改变；则支持变更。

案例 3：分析性能的变更

1. 变更描述：

增加有关患者样本人抗小鼠抗体（HAMA）干扰检测的警告。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响：

2.1 基于风险管理的评价

干扰物质的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准进行人抗小鼠抗体干扰研究，用来验证并支持变更的性能声明。

如果验证的结果支持变更的性能声明且未降低产品的安全有效性，则支持变更。

案例 4：参考区间的变更

1. 变更描述：

基于更加严格的人群入选标准，丙氨酸氨基转移酶试剂盒的参考区间由 7-40U/mL 变更为 14-63U/mL。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响：

2.1 基于风险管理的评价

参考区间的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用标准化的研究方法，排除肝功能异常或者其他因素引起转氨酶升高的人群，重新入选健康正常人样本建立参考区间。

如果变更后的参考区间与之前批准的参考区间之间的差异在可接受范围内，则支持变更。

案例 5：适用仪器的变更

1. 变更描述：

采用化学发光免疫分析方法的试剂盒，在其适用仪器的分析仪系列中加入新的型号。增加的仪器型号在硬件和软件上均有更新，可能影响检测性能。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响：

2.1 基于风险管理的评价

与已批准的仪器型号相比，新的型号未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同或标准化的研究方法和验收标准进行研究,用来验证新的型号对试剂盒分析性能的潜在影响,包括如下内容:

a. 精密度(重复性和再现性)

中间精密度:运行内/运行间、日内/日间和仪器间

室间精密度

b. 线性范围

c. 准确度

方法学比较/性能一致性研究

d. 分析灵敏度(LoB/ LoD /LoQ)

如果验证的结果表明试剂盒配合新的仪器型号使用的性能在可接受范围内,并且与之前批准的性能声明相比没有显著改变;则支持变更。

案例 6:增加适用人群的变更

1. 变更描述:

ABO 血型抗原检测卡的预期适用人群增加新生儿。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1 基于风险管理的评价

产品的设计未发生变化。仅是变更了产品的预期用途,即增加了适用人群。

未能识别总体风险的变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用相关技术审查指导原则推荐的研究方法和验收标

准进行验证和确认,包括如下内容:

分析性能评估:

a. 使用各 ABO 血型新生儿红细胞样本(包括弱凝集样本、直接抗人球蛋白试验阳性样本等)进行灵敏度、特异性、重复性以及和试管法的比对试验研究。

b. 样本的稳定性

临床试验:

c. 针对新生儿人群开展研究。

如果分析性能评估以及临床试验的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变,并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题,则支持变更。

案例 7: 增加临床适应症的变更

1. 变更描述:

人表皮生长因子受体 2 基因扩增检测试剂盒(荧光原位杂交法)的适应症原为乳腺原发性浸润癌,现增加胃及胃食管结合部腺癌。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1 基于风险管理的评价

产品的设计未发生变化。仅是变更了产品的预期用途,即增加了临床适应症。

未能识别总体风险的变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用相关技术审查指导原则推荐的研究方法和验收标准进行验证和确认,包括如下内容:

分析性能评估：

- a. 样本的稳定性
- b. 阴、阳性符合率

使用肠型、弥漫型、混合型胃癌，良性疾病（包含 IHC 检测结果为 HER2（2+）的样本）以及正常胃组织等进行方法学比较研究。

- c. 精密度

批内、批间、日间、人员间和室间精密度

- d. 阳性判断值确定

可参考临床指南性文件建立阳性判断值，并采用具有统计学意义数量的样本对判读规则以及预设阳性判断值进行验证。

临床试验：

- e. 针对胃及胃食管结合部腺癌适应症开展研究。

如果分析性能评估以及临床试验的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变，并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则支持变更。

案例 8：样本类型的变更

- 1. 变更描述：

血糖试纸的原样本类型为新鲜毛细血管全血，变更增加新的样本类型静脉全血。

- 2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响：

- 2.1 基于风险管理的评价

产品的设计未发生变化。仅是变更了产品的预期用途，

即增加了样本类型。

未能识别总体风险的变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用相关技术审查指导原则以及行业标准推荐的研究方法和验收标准进行验证和确认,包括如下内容:

分析性能评估:

a. 样本的适用性验证

静脉采血与指尖采血检测结果的一致性评价。

b. 样本的稳定性

临床试验:

c. 针对新样本类型开展与临床实验室测量程序或已上市同类产品的方法学比对研究。

如果分析性能评估以及临床试验的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变,并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题,则支持变更。

案例 9: 检验方法的变更

1. 变更描述:

变更人乳头瘤病毒核酸检测产品的核酸提取方法,即配合使用的核酸提取试剂的裂解缓冲液配方改变。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1 基于风险管理的评价

核酸提取试剂配方的改变可能影响核酸检测产品的性能。

未能识别总体风险的变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准进行研究,用来验证样本处理方法的改变对分析性能和/或临床性能的潜在影响,包括如下内容:

反应体系研究:

a. 内部质控的有效性

分析性能评估:

b. 分析灵敏度

c. 精密度

d. 检测范围

e. 干扰物质

临床试验:

f. 灵敏度和特异性/与对比产品的符合率 (使用低值阳性样本或血清转换盘测试)

如果验证和确认的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变,并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题,则支持变更。

案例 10: 产品技术要求的变更

1. 变更描述:

为确保产品符合相关行业标准的要求,对产品技术要求的性能指标和检验方法进行变更。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1 基于风险管理的评价

试剂的组成或配方未发生变化。

性能指标和检验方法的变更未造成产品设计或技术原理的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用行业标准中推荐的检验方法进行研究,用来验证变更后的性能指标。

如果验证的结果表明变更后的产品性能在行业标准要求范围内，并且与之前批准的性能声明相比没有降低；则支持变更。

案例 11：生产地址的变更

1. 变更描述：

生产场地从工厂 A 搬迁至工厂 B，后者生产相同的产品。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响：

2.1 基于风险管理的评价

原材料未发生改变,生产地址的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用标准化的测试方法对产品的生产工艺进行验证或确认,并对关键性能进行研究，用来评价变更生产地址对试剂盒分析性能的潜在影响，包括如下内容：

生产工艺

a. 功能性性能放行试验等

分析性能评估

b. 变更前后生产批次的等效性（性能一致性研究等）

如果评价的结果表明变更后地址生产的产品，其性能与变更前相比在可接受范围内，并且与之前批准的性能声明没有显著改变；则支持变更。

案例 12：多项变更-检验方法、性能指标

1. 变更描述：

乙型肝炎病毒表面抗原检测试剂盒的检验方法中增加样本稀释程序（包括配合使用的样本稀释液），并且提高可报告范围的上限

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响：

2.1 基于风险管理的评价

检验方法和可报告范围的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2 验证&确认研究的技术分析

采用标准化的研究方法和验收标准进行研究，用来验证检验方法和可报告范围的变更，包括如下内容：

反应体系研究

a. 样本稀释液的基质效应

可报告范围的上限

b. 样本稀释的浓度范围与最大稀释倍数（考虑变异系数

与倍比稀释产生的总误差)

如果验证的结果支持变更的性能声明且未降低产品的安全有效性，则支持变更。

(二) 不适用于许可事项变更的情况

案例 13

1. 变更描述:

变更单纯疱疹病毒（1 型和 2 型）抗体检测试剂盒的设计,同时产品性能声明中的临床灵敏度和特异性有所降低。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1 基于风险管理的分析与评价

产品设计的变更会显著增加现有风险。这是因为预期假阳性的结果会增加，可能会导致受试者的精神痛苦以及过度治疗（如孕妇和新生儿接受不必要的抗病毒药物治疗）。另外，预期假阴性结果的增加可能导致诊断的延迟，从而延误疾病的治疗并可能导致疾病的意外传播（如分娩时传播给新生儿）。

2.2 风险可接受性评定

对于上述显著改变现有风险的情况，不适用于产品许可事项变更。

案例 14

1. 变更描述:

变更产品校准品的量值溯源,一级参考物质由 WHO 标准物质变更为企业内部参考品。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1 基于风险管理的分析与评价

产品溯源的变化会导致检测结果量值的显著改变,进而造成试剂盒的分析性能与临床性能与已批准的性能声明相比发生显著变化。这表明存在新风险或显著改变现有风险。

2.2 风险可接受性评定

对于上述存在新风险或显著改变现有风险的情况,不适用于产品许可事项变更。

案例 15

1. 变更描述:

采用免疫胶体金技术的病原体检测产品的主要原材料发生变化,用于包被固相载体的抗原由天然抗原变更为重组抗原。

2. 变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1 基于风险管理的分析与评价

产品关键原材料抗原的实质性变化会导致阳性判断值的显著改变,这将在影响医疗决策制定方面具有不同的临床意义。因为样本检测结果处于阳性判断值附近的患者现在可能接受不同的诊断和治疗,同时造成试剂盒的临床性能与已批准的性能声明相比发生显著变化。这表明存在新风险或显著改变现有风险。

2.2 风险可接受性评定

对于上述存在新风险或显著改变现有风险的情况,不适用于产品许可事项变更。



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