

[机构概况](#)[信息公开](#)[法规文件](#)[审评科学](#)[办事大厅](#)

流式细胞仪配套用试剂注册申报相关问题的建议

发布时间：2009-01-04

流式细胞仪配套用试剂是指标记有荧光染料（直接或间接法）的各种细胞分化抗原的单克隆抗体，这些抗体与血细胞或组织细胞的各种抗原分子特异性结合，与流式细胞仪配套使用，对人血液、骨髓液或其它体液标本中的被标记细胞进行分类和计数。这类试剂的生产工艺和检测原理非常相似，但种类繁多且临床用途极为广泛。基于流式细胞仪配套用试剂注册申报工作的需要、该类试剂在临床及检验医学的应用实践、注册检测的实际情况以及部分生产企业的建议，结合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》、《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》以及《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关规定，现对流式细胞仪配套用试剂注册申报的相关问题提出以下建议。

一、产品分类

根据目前流式细胞仪配套用试剂在临床中的实际应用情况，综合评价其风险程度，建议将流式细胞仪配套用试剂统一归为第三类体外诊断试剂管理。

二、注册检测

对于首次注册产品，申请人拟定申报产品的产品标准后，应当在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行3个生产批次样品的注册检测。流式细胞仪配套用试剂的注册检测一般应包括以下性能指标：

（一）准确性 验证试剂盒检测结果的准确性，可用同一试剂盒多次检测相应的质控品或校准品，每次检测结果均应在其靶值范围内。

（二）线性范围 线性是指检测结果与检测样品中分析物浓度成比例的能力。对于本类试剂，验证线性范围即是要评估试剂的检测结果具有可接受线性的细胞浓度范围。

（三）批内及批间不精密度 用于验证相互独立的检测结果间的差异程度，常用变异系数（CV）表示。本类试剂的不精密度评价应包括细胞计数比例差异和平均荧光强度差异两方面。

平均荧光强度主要反应抗原的表达密度，在疾病状态下，许多抗原表达并不表现为阳性细胞的比例异常，而是其抗原密度表达异常，反映在流式细胞仪上即是平均荧光强度过强或过弱。考虑到目前平均荧光强度已经成为临床实践中较广泛应用的一个观察指标，故在此对该性能的不精密度做出要求。

另外，鉴于国内目前尚无该类试剂相应的国家参考品，企业在进行注册检测时应自行提供相应的质控品或校准品。

三、临床试验

（一）样本例数

流式细胞仪配套用试剂临床研究的总样本数至少为500例。用于罕见病、特殊病种的诊断试剂，申请人可提出申请酌减样本量。

（二）试验方法

1、临床研究单位的选择

流式细胞仪配套用试剂的临床研究应在三家以上（含三家）省级医疗卫生单位进行，对于特殊使用目的产品（例如，用于HIV检测），可以在相应的市级以上专科医院或其它诊疗机构开展临床研究。建议在国内不同城市选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定地域代表性；临床研究单位须具有流式细胞仪专业的技术人员及相应的仪器设备，确保该项研究的实施。

2、研究方法

（1）对于中国境内已有同类试剂批准上市产品的临床研究

选择中国境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对照试剂，采用拟申报产品（以下称实验试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。

（2）对于中国境内无同类试剂批准上市的产品临床研究

选择国外已上市、普遍认为质量较好的同类产品作为对照试剂，采用实验试剂与之进行对比试验研究，证明本品与对照试剂等效或优于对照试剂。同时，还应结合每个患者的临床病情对研究对象进行跟踪研究，以综合判断实验的检测结果，验证其与临床病情的一致性。

3、健康人群的选择

临床研究应包括对部分来自健康人群样本的检测，确定正常参考值（范围），比较正常组和疾病组结果，以便对申报产品的临床性能做出合理的分析。正常组样本数一般在50-100例左右，对于新试剂或临床意义有待明确的试剂，可适当增加正常样本数。

4、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。各临床研究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。确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。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。

5、流式细胞仪检测的专业性较强，实验操作人员应有一定的流式细胞仪检测经验，并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，实验试剂和对照试剂都应处于有效的质量控制下，定期对仪器进行校准，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

6、对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如相关分析、线性回归、ROC曲线分析、Logistic回归或Cox回归等。对于对比实验的等效性研究，最常用是对实验试剂和对照试剂的两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（r值）或判定系数（r²）、回归方程斜率及y轴截距等指标。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价实验试剂与对照试剂是否等效的标准。

7、在数据收集过程中，如发现现有样本在实验组和对照组间的检测结果有差异，应采用第三种同类试剂进行验证试验，同时结合患者的临床病情来判断差异的原因并确认正确的结果。

五、其它需要注意的问题

（一）样本采集和储存

1、说明书中应注明样本采集的方法、样本的储存及转运、抗凝剂的选择等事项，如果试剂盒可用于除血液、骨髓液外的其它类型标本，如腹腔穿刺液、脑脊液、淋巴结处理后悬液等，还应详细注明其操作方法及注意事项。

2、说明书中应注明样本采集后至抗体标记处理的时间间隔、样本标记后至上机检测采集数据的时间间隔，必要时还应提供相关的稳定性研究数据资料

（二）干扰/交叉反应

生产企业应对可能产生干扰或交叉反应的物质进行相关的验证试验，并在产品说明书的【注意事项】中注明相关情况，如未做这些验证实验，也应在说明书中说明情况并提醒用户在实际操作中注意。

1、含过量内源性物质（如溶血、高脂、高胆红素）的样本是否会对检测结果产生影响，对结果无影响的干扰物质浓度上限。冷藏、冷冻后复融或经高温处理的样本是否可用或可能对检测结果产生的影响。

2、样本中可能存在某些内生物质与待测抗原有相似化学结构或抗原表位，如蛋白、激素或近期服用的某些药物，这些物质可能与试剂中的单克隆抗体发生交叉反应而影响检测结果，企业应有相关的验证。（审评三处 供稿）（执笔人：李耀华）

地址：北京市海淀区气象路50号院1号楼 邮编：100081 电话：010-86452722

本站由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心主办 版权所有 未经许可禁止转载或建立镜像

Copyright © CMDE All Rights Reserved

备案序号：京ICP备08100530号 京公网安备11010802032264号



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