



人感染H7N9禽流感病毒检测试剂审评要点

发布时间：2014-07-09

一、前言

2011年12月23日,原国家食品药品监督管理局发布了《流行性感冒病毒核酸检测试剂注册申报资料指导原则》和《流行性感冒病毒抗原检测试剂注册申报资料指导原则》(以下简称“《流感病毒检测试剂指导原则》”),对流感病毒核酸检测试剂和抗原检测试剂的一般要求进行了规定。本审评要点以上述两个指导原则为基础,结合人感染H7N9禽流感病毒的特点,对人感染H7N9禽流感病毒检测试剂注册申报资料提出了特殊要求。

本审评要点旨在指导注册申请人对人感染H7N9禽流感病毒检测试剂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进行技术审评提供参考。申请人应当在符合《流感病毒检测试剂指导原则》一般性要求的基础上同时参考本审评要点,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。

虽然本审评要点仅对人感染H7N9禽流感病毒检测试剂注册申报资料的特殊要求进行了规定,但是如有新的流感病毒亚型流行暴发,申请人在研制相应产品并准备注册申报资料时也可参考本审评要点。

本审评要点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,相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本审评要点。

本审评要点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,本审评要点的相关内容也将适时进行调整。

二、适用范围

人感染H7N9禽流感病毒检测试剂包括人感染H7N9禽流感病毒RNA检测试剂和人感染H7亚型禽流感病毒(2013)抗原检测试剂两大类产品。但由于人感染H7亚型禽流感病毒(2013)抗原检测试剂在临床试验和使用过程中出现了临床阳性率不高、对临床辅助诊断帮助有限甚至延误诊断的问题,且国家卫生计生委发布的《人感染H7N9禽流感疫情防控方案(第三版)》已明确规定“有条件开展核酸检测的医疗机构要对呼吸道标本开展H7N9禽流感病毒核酸检测,进行病例诊断;没有条件开展核酸检测的医疗机构应当尽快利用快速抗原检测试剂进行甲型流感病毒抗原检测,并将甲型流感病毒抗原检测阳性的标本送当地流感监测网络实验室进一步开展H7N9禽流感病毒核酸检测”。因此,本审评要点仅适用于人感染H7N9禽流感病毒RNA检测试剂。

人感染H7N9禽流感病毒RNA检测试剂是指利用各种方法学对人鼻咽拭子、口咽拭子、呼吸道洗液、抽吸液或其他呼吸道分泌物样本中的人感染H7N9禽流感病毒RNA进行体外定性检测。本审评要点适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

三、基本要求

(一) 综述资料

新型甲型流感病毒通常由于基因的节段性重组所致,这种大范围的基因改变易导致病毒抗原特性的重大改变,称为抗原转变(antigenic shift)。人感染H7N9禽流感病毒即为新型重组病毒,其内部基因来自于H9N2等禽流感病毒,从而导致病毒在抗原水平发生了明显改变,并同时具备了感染人体的能力。由于抗原性的明显改变以及可能由此造成的病毒毒力的增强,故人感染H7N9禽流感病毒造成的感染病例多为重症肺炎,治疗不及时的患者死亡率远高于其他流感病毒感染患者。

综述资料主要包括产品预期用途、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。其中应重点介绍人感染H7N9禽流感病毒的生物学特点、研究和使用过程中应当采取的特殊防护措施等内容,并符合《体外诊断试剂注册管理办法(试行)》(以下简称《办法》)和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》(国食药监械[2007]609号)的相关要求。

(二) 产品说明书

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。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》的要求，基本内容应当按照《流感病毒检测试剂指导原则》的要求进行描述，其内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则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。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》和《流感病毒检测试剂指导原则》的要求，下面对人感染H7N9禽流感病毒检测试剂说明书中需要重点描述的内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1. 【产品名称】中应以“×××检测试剂盒（×××法）”的格式描述产品通用名称，其中待检目标物中病毒的命名应当与国家公布的病毒命名一致，如人感染H7N9禽流感病毒。

2. 【预期用途】中建议重点描述以下内容：

（1）该产品用于定性检测×××样本中的人感染H7N9禽流感病毒RNA。适用的样本类型可能包括人鼻咽拭子、口咽拭子、呼吸道抽吸液、洗液或者其他呼吸道分泌物样本，具体内容应当根据临床研究的实际完成情况进行确定。

（2）在临床适应症背景资料部分，首先应当简单介绍人感染H7N9禽流感病毒的特征，如病毒种系渊源、生物学性状、宿主特性、致病性、感染后临床表现、待测靶基因特征等；其次介绍待测人群特征，包括相关的密切接触者、具有流感样症状的患者、地域要求或年龄限制（如有）等；最后应对实验室和实验操作人员条件进行描述，包括实验室应当具备与检测人感染H7N9禽流感病毒要求相一致的生物安全防护设施及防护程序，实验操作人员应当接受过基因扩增或分子生物学方法检测的专业培训，具备相关的实验操作资格。

3. 【检验原理】中应详细地描述产品的检验原理。

4. 【储存条件及有效期】的内容，由于人感染H7N9禽流感病毒检测试剂属于应对疫情而紧急研发生产的产品，不具备按照正常程序完成效期稳定性实验的条件，故建议将产品有效期描述为“有效期暂定六个月”，储存条件与申请人生产的同类产品相同，并与稳定性研究资料一致。

5. 【样本要求】中所述的样本类型应当根据分析性能评估的结果以及临床研究的实际完成情况进行确定，并分别写明各类型样本的采集（方法、工具、样本容器）、处理、保存、运输方法。

6. 【检验方法】中有关RNA提取的内容应当与研究资料中的内容保持一致，如产品不包含核酸提取试剂，应当明确写明适用的核酸提取试剂盒的名称、注册证号信息。

7. 【检验方法的局限性】应根据产品特点分别写明以下内容：

（1）本试剂盒的检测结果为阳性，可提示所检样本中存在H7N9病毒，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）对于临床高度怀疑的阴性结果，建议采用多种样本类型或多次采样进行检测，必要时可考虑采用其他试剂进行检测。

（3）有关假阴性结果的可能性分析

①不正确的样本采集、转运及处理、样本中病毒滴度过低均有可能导致假阴性结果。

②流感病毒待测靶序列的变异或其他原因导致的序列改变可能会导致假阴性结果。

③未经验证的其他干扰或PCR抑制因子，如……等可能会导致假阴性结果（如有）。

8. 【注意事项】应着重强调“操作者应当严格按照产品说明书的规定进行采样、转运和储存，并在规定的时间内进行检测”。

（三）注册检测

根据《办法》的要求，首次申请注册的第三类产品应当在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续三个生产批次样品的注册检测。由于人感染H7N9禽流感病毒检测试剂属于为应对疫情而紧急研发生产的产品，在疫情暴发初期尚无国家参考品，因此注册检测只能够使用生产企业自己建立的内部参考品。但是生产企业在获得产品注册证后，在注册证有效期内国家参考品发布，则申请人应当采用国家参考品对申报产品进行验证，并在重新注册时提交验证报告。

（四）主要原材料、工艺及反应体系研究资料

建议申请人按照《流感病毒检测试剂指导原则》的要求提交相应资料，但应着重对以下内容进行描述。

1. 产品研发应当依据权威机构发布的病毒核酸序列进行。对于人感染H7N9禽流感病毒这类我国境内原发的新型甲型流感病毒而言，应当采用国家疾病预防控制中心（CDC）公布的序列进行研发；而对于境外原发的输入型新型甲型流感病毒而言，应当采用世界卫生组织（WHO）公布的序列进行研发。

2. 申请人应当详细提交引物、探针、企业参考品或标准品的选择与来源、制备过程、质量分析和质控标准的相关研究资料。若主要原材料为申请人自己生产，其生产工艺必须相对稳定；如主要原材料购自其它供货商，应提供对物料供应商审核的相关资料、供货方提供的质量标准、出厂检定报告，以及该原材料到货后的质量检验资料。

（五）分析性能评估资料

建议申请人按照《流感病毒检测试剂指导原则》的要求提交相应资料，但应额外考虑以下内容。

1. 最佳样本类型的选择

对于人感染H7N9禽流感病毒这类突发的新型流感病毒亚型，在疫情暴发初期最适合检测的样本类型可能尚未确认。因此，建议申请人对于确诊感染新型流感病毒的患者提取不同类型的样本，如鼻（咽）拭子、口咽拭子、呼吸道抽吸液、洗液、痰液或者其他呼吸道分泌物样本进行研究，在采用正确的标准采样方式的前提下，通过小样本量的研究确定产品检测的最佳样本类型，并在临床试验中选取最适合的样本类型验证产品的临床性能。

在应急情况下，临床实际确诊感染新型流感病毒患者的数量和样本类型可能比较有限，申请人无法完全按照上述要求完成相关试验。在此条件下，申请人应当在临床研究环节尽可能地对能够从临床获得的各类型样本进行验证，在产品说明书【预期用途】和【样本类型】中写明最适用的样本类型，可以在【检验方法的局限性】中写明检测试剂对最适用样本类型以外的其他类型样本检出人感染H7N9禽流感病毒的能力。

2. 不同地区病毒分离株的验证

在疫情暴发初期，由于不同的病毒株在组织亲和力、繁殖代谢特征、人群选择性、时间地域特征等方面可能存在较大差异，故申请人在进行分析性能评估时应当考虑到同一亚型的具有明显时间、地域差异性的不同病毒株在检测性能方面可能存在的差异，选择多株来源于不同地区的病毒分离株对申报产品进行验证，并在产品说明书中对已验证的病毒株进行说明，以“型别/宿主/分离地区/毒株序号/分离年份（Hn和Nn）”的格式进行描述。

3. 企业参考品设置

对于人感染H7N9禽流感病毒这类突发的新型流感病毒，在疫情暴发初期尚无国家参考品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业内部参考品。其中阳性参考品应尽量选取多个来自不同地区的已确认为新型流感病毒的病毒株，同时考虑同一病毒株的不同滴度浓度，但在应急状态下，已确认为新型流感病毒的病毒株可能难以获得，申请人可以根据已公布的基因序列选择假病毒或者重组质粒的方法构建阳性参考品，以验证检测试剂的分析灵敏度。阴性参考品应选取来源于人体的其他亚型流感病毒以及易引起相同或相似的临床症状的其他病原体，并维持一定的浓度水平，以验证检测试剂的分析特异性。

申请人应对内部阳性/阴性参考品的来源、型别鉴定、病毒滴度等信息进行精确的实验验证，并提交详细的验证资料。

（六）稳定性研究资料

由于人感染H7N9禽流感病毒检测试剂属于为应对疫情而紧急研发生产的产品，研发时间较短，在疫情暴发初期尚不具备完成长期实时稳定性研究的条件，同时受方法学限制不宜采用加速稳定性研究方法估算产品稳定性，因此建议将产品有效期暂定为六个月，储存条件根据申请人同类产品的研究结果确定，并提交相应研究资料。

申请人应当自行拟订实时稳定性研究方案，在申报产品取得注册证后，按照方案进行稳定性研究，可在研究结束后以变更或者合并并变更重新注册的方式修改产品说明书及产品标准中的有关内容，并提交完整的实时稳定性研究资料。

（七）临床研究资料

对于新型甲型流感病毒亚型检测试剂而言，如在疫情暴发初期已有相当数量（不少于300例）的经国家CDC推荐方法确认为新型流感病毒感染的病例，申请人应当严格按照《体外诊断试剂临床研究指导原则》和《流感病毒检测试剂指导原则》的要求在至少三家省级医疗卫生机构进行病例总数不少于1000例的临床研究，并提交临床研究资料。

对于人感染H7N9禽流感病毒检测试剂来说，在2013年上半年疫情暴发期间，确诊病例总数仅为100多例，在此基础上开展临床研究虽然可以达到《体外诊断试剂临床研究指导原则》对新诊断试剂临床研究病例总数至少1000例的要求，但阳性病例数量难以达到临床研究总量的三分之一。在此种情况下，如申请人按照原国家食品药品监督管理局发布的《医疗器械应急审批程序》（国食药监械[2009]565号）进行申请并获准进入应急审批程序，则其开展的临床研究应当在研究方法、临床研究单位的选择、临床试验方案制定、样本类型、统计学分析、结果差异样本的验证、临床试验总结报告撰写等方面按照《流感病毒检测试剂指导原则》的要求进行，但在病例数量、样本构成及对照试验方法方面可按照下列要求实施。

1. 病例数量

临床研究病例数应达到总病例数至少500例，阳性病例至少100例的要求。

2. 样本构成

（1）阳性样本的构成

不少于100例（按病例计算，同一病例的重复采集样本只计算一例，下同）的阳性样本中，至少有50%的样本应当是来源于不同患者的新鲜样本，其他阳性样本可以由疾控中心提供的来源于不同患者的核酸液样本，但数量不能超过阳性样本总数的50%。

如申报产品可以检测多种类型样本，则每种类型样本的阳性样本量应不少于30例。

（2）阴性样本的构成

由于申报产品的临床适用人群包括相关的密切接触者以及具有流感样症状的患者，因此临床研究中的阴性样本应采用其他常见的流感病毒亚型（如当年及其它年份流行的流感病毒）以及非流感病毒感染但具有流感样症状的患者的新鲜样本，而不应将正常人样本考虑在内。

3. 对照试验方法

对于尚无同类产品批准的核酸检测试剂，考虑到病毒分离培养鉴定方法的灵敏度问题，申请人应当采用病毒核酸序列测定方法或者国家公布的检测方法作为参比方法，但用于核酸序列测定的引物序列应不同于考核试剂中用于检测目的基因的引物序列。如已有同类产品在国内批准上市，除上述方法外，还可选择已上市产品作为对照，同时选择病毒核酸序列测定方法或者国家公布的检测方法作为复核方法。

申请人按照上述要求完成临床试验的情形下，如经审评其产品基本满足临床使用需求，则最终批准的产品注册证有效期根据实际情况确定，且申请人在产品上市后还需继续进行临床试验数据的收集整理。

四、参考文献

- 1.《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》，（国食药监械[2007]229号），2007年4月19日
- 2.《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》，（国食药监械[2007]240号），2007年4月28日
- 3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国食药监械[2007]240号），2007年4月28日
- 4.《流行性感冒病毒核酸检测试剂注册申报资料指导原则》，（食药监办械函[2011]540号），2011年12月23日
- 5.《流行性感冒病毒抗原检测试剂注册申报资料指导原则》，（食药监办械函[2011]540号），2011年12月23日
- 6.《人感染H7N9禽流感疫情防控方案（第三版）》，（国卫办疾控发[2014]9号），2014年1月27日
- 7.Reagents for Detection of Specific Novel Influenza A Viruses, CDRH, FDA, USA, March 22, 2006.

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