

附件 2

CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂 注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性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的技术审评提供参考。

本指导原则是对 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂的一般要求，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，也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指导原则。

本指导原则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，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

药物代谢酶在药物体内代谢过程中起着重要作用，其活性强弱是药物代谢速率的重要影响因素，直接决定了药物作

用的强度和持久性。人体内的药物代谢酶主要有细胞色素 P450 (CYP450) 同工酶和 N-乙酰转移酶 (NAT) 等。CYP2C19 酶是一种重要的 CYP450 同工酶，临床以 CYP2C19 酶为主要代谢酶的药物包括抗血小板药物（如：氯吡格雷）和质子泵抑制剂等。氯吡格雷是一种抗血小板药物，广泛用于：急性冠脉综合征 (ACS) 患者，包括非 ST 段抬高性 ACS（不稳定性心绞痛 UA 或非 Q 波心肌梗死）和 ST 段抬高性心肌梗死 (NSTEMI) 患者，其中，非 ST 段抬高性 ACS 包括经皮冠状动脉介入术后置入支架的患者；外周动脉性疾病患者；近期心肌梗死或近期缺血性卒中患者。氯吡格雷作为一种前体药物，本身并无药理活性，主要经 CYP2C19 酶代谢活化，产生活性代谢产物，后者与血小板表面的 P2Y12 受体不可逆结合，抑制血小板聚集，干扰 ADP 介导的血小板活化，发挥抗血小板效应。

CYP2C19 酶的编码基因为 CYP2C19 基因，位于人类 10 号染色体上。CYP2C19 基因含有 42 个等位基因，CYP2C19*1 为野生型等位基因，其编码的酶具有正常活性。CYP2C19*2 (rs4244285, c.681G>A) 和 CYP2C19*3 (rs4986893, c.636G>A) 编码的 CYP2C19 酶活性降低，是中国人群中存在的 2 种主要的等位基因，在中国人群的发生频率分别为 23.1% ~ 35% 和 2% ~ 7%。CYP2C19*17 (rs12248560, c.-806C>T) 编码的 CYP2C19 酶活性增强，在中国人群的发生频率约为 0.5%~4%。除 CYP2C19*2/*3/*17 之外，可能影响 CYP2C19 酶活性的 CYP2C19 等位基因还包

括 CYP2C19*4~CYP2C19*8 等，但这些等位基因在中国人群的发生频率低，其功能与临床意义有待进一步研究。

CYP2C19 基因的遗传变异导致 CYP2C19 酶活性的个体差异，使人群出现超快代谢者 (UM)、快代谢者 (EM)、中间代谢者 (IM) 和慢代谢者 (PM) 4 种表型。CYP2C19 UM 患者应用常规剂量的氯吡格雷后体内生成的活性代谢产物增多，对血小板的抑制作用升高，抗血小板功能增强，出血风险增大。而 CYP2C19 PM 患者应用常规剂量的氯吡格雷后体内生成的活性代谢产物减少，对血小板的抑制作用下降，抗血小板功能减弱，血栓风险增大。UM 个体的基因型可为 CYP2C19*17/*17 纯合型或 CYP2C19*1/*17 杂合型；EM 个体的基因型可为 CYP2C19*1/*1 纯合型；IM 个体的基因型可为 CYP2C19*1/*2、CYP2C19*1/*3、CYP2C19*2/*17 或 CYP2C19*3/*17 杂合型；PM 个体的基因型可为 CYP2C19*2/*3、CYP2C19*2/*2 和 CYP2C19*3/*3 杂合型或纯合型。

通过 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测，可将服药人群分为上述 4 类氯吡格雷代谢患者，从而用于氯吡格雷的用药指导。美国 FDA 在氯吡格雷药物说明书中建议：对于 CYP2C19 PM 患者，可考虑使用其他血小板 P2Y₁₂ 抑制剂。遗传药理学知识库以及临床遗传药理学实施联盟 (CPIC) 发布的 CYP2C19 基因型和氯吡格雷用药指导文件建议：对于 CYP2C19 PM 患者和 IM 患者，可选用其它抗血小板药物(如：普拉格雷或替格瑞洛)进行治疗。2015 年，原国家卫生计生

委发布的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》也建议：对于 CYP2C19 PM 患者的抗血小板治疗，可增加氯吡格雷的剂量或选用其他不经 CYP2C19 代谢的抗血小板药物（如替格瑞洛）等。

然而，对于哪些氯吡格雷服药人群需进行 CYP2C19 基因型检测，国内外尚无统一意见。2013 年发布的《抗血小板治疗中国专家共识》建议：CYP2C19 基因型检测临床应用价值有限，不推荐常规进行。CPIC 在随后发布的 CYP2C19 基因型和氯吡格雷用药指导文件中建议：基于 CYP2C19 基因型的氯吡格雷抗血小板治疗主要用于进行经皮冠状动脉介入治疗的急性冠脉综合征患者（简称为 ACS/PCI 患者），尚无证据表明 CYP2C19 基因型可用于指导氯吡格雷在其他患者中的抗血小板治疗。2014 年发布的《抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的专家建议》建议：不推荐常规进行 CYP2C19 基因型检测，仅对 PCI 术后血栓高危、且计划调整 P2Y₁₂ 抑制剂治疗方案的患者，推荐进行血小板功能检测和 CYP2C19 基因型检测。2017 年发布的《基因多态性与抗栓药物临床应用专家建议》建议：CYP2C19 基因型检测主要对缺血高风险/出血高风险患者选用 P2Y₁₂ 抑制剂有参考价值。综合考虑上述意见并结合中国实际情况，建议将本指导原则的预期适用人群限定为：

正在服用或将要服用氯吡格雷进行抗血小板治疗的冠心病患者，主要为急性冠脉综合征（ACS）且进行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的患者（ACS/PCI 患者）、PCI 术后血

栓高危且计划调整 P2Y12 抑制剂治疗方案的患者、缺血高风险或出血高风险患者等。其中，PCI 术后血栓高危患者以及缺血高风险/出血高风险患者的人群限定可参考相关指南。

本指导原则所述 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂是指：利用分子生物学检测技术，如聚合酶链反应(PCR)等，以 CYP2C19 基因特定序列为检测靶标，对接受氯吡格雷治疗患者的外周静脉全血或口腔拭子等样本基因组 DNA 中的 CYP2C19 基因多态性进行体外定性检测的试剂，用于氯吡格雷的用药指导。

本指导原则的技术要求是基于荧光探针 PCR 方法建立的，对于其他分子生物学检测技术，可能部分要求不完全适用或本文所述技术指标不够全面，申请人可以根据产品特性对不适用部分进行或补充其他的评价和验证，但需阐述不适用的理由，并验证替代方法的科学合理性。

本指导原则仅对用于氯吡格雷用药指导的 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂的相关要求进行了说明，由于 CYP2C19 参与了多种不同药物的代谢，对用于其他药物用药指导的 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述技术指标不够全面，申请人可以根据产品特性对不适用部分进行修订或补充其他的评价和验证。

本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

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国内外同类产品上市情况介绍等内容。其中，同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学、检验原理、最低检测限及被测靶标（基因多态性位点）等方面详细说明申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。除此之外，还应说明被测靶标纯合型和杂合型在中国人群的发生频率。

若被测靶标为新的多态性位点，申请人还应提交支持资料，以证明：1.携带新位点等位基因所编码的 **CYP2C19** 酶对氯吡格雷具有预期的代谢活性；2.携带新位点等位基因的患者，其血小板功能具有预期的差异；3.接受氯吡格雷治疗且携带新位点等位基因的患者表现出预期的主要不良心血管事件；4.根据基因型调整抗血小板治疗方案后，携带新位点等位基因的患者预后获得改善。上述资料应为体内临床试验数据，如：在预期适用人群体内进行的酶速率研究试验，基因型与预期适用人群的主要不良心血管事件关联试验，基因型导向的抗血小板治疗试验等。上述资料必须包括基于中国人群的充分的临床数据。如新位点可用于氯吡格雷用药指导的结论已获得行业认可，应同时提交证明其获得行业认可的支持资料。

综述资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第5号，以下简称《办法》）和《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》(原国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号), 以下简称《44 号公告》的要求。

(二) 主要原材料的研究资料

CYP2C19 基因多态性检测试剂主要原材料研究资料包括主要反应成分、质控品及企业参考品的研究资料。

1. 此类产品的主要反应成分一般包括人基因组核酸提取/纯化试剂、检测所需引物、探针、酶、dNTP、反应缓冲液等。申请人应提交相关原材料的选择、制备和质量标准研究资料。如为申请人自制, 应提交详细的工艺稳定性研究资料; 如为外购, 还应提交供应商筛选资料以及供应商提供的原材料质量检定报告。

1.1 核酸提取/纯化试剂(如有)的主要组成、原理介绍及相关的验证资料。

1.2 引物、探针

本文所述 CYP2C19 基因多态性检测一般针对等位基因 CYP2C19*1、CYP2C19*2、CYP2C19*3 和 CYP2C19*17。申请人应详述引物、探针的设计原则, 提供引物、探针核酸序列、模板核酸序列及两者的对应情况。建议设计两套或多套引物探针以供筛选, 针对待测位点的检测灵敏度和特异性等进行评价, 选择最佳设计, 并提交详细的筛选研究数据。同时应针对引物、探针核酸序列及检测靶序列进行同源性比对, 如有同源序列应着重评价是否会有交叉反应。

申请人应针对选定的引物、探针原材料进行质量评价, 一般包括: 分子量、纯度(HPLC 等)、浓度、探针荧光标记

基团的激发波长和发射波长，以及功能性试验等，并依据评价结果建立合理的质量标准。

1.3 酶

CYP2C19 基因多态性检测试剂可能涉及到的酶包括 DNA 聚合酶和尿嘧啶 DNA 糖基化酶 (UDG/UNG)。申请人应针对各种酶的活性进行验证，提交功能性试验资料，并确定酶的质量标准。

DNA 聚合酶应具有 DNA 聚合酶活性，无核酸内切酶活性，具热稳定性。UDG/UNG 应具有水解尿嘧啶糖苷键的活性，无核酸外切酶及核酸内切酶活性。

1.4 脱氧三磷酸核苷 (dNTP)

包括 dATP、dCTP、dGTP、dTTP 或 dUTP；应提交对其纯度、浓度、保存稳定性等的验证资料，以及功能性试验资料，并确定质量标准。

2. 质控品

试剂盒的质控体系通过设置各种试剂盒质控品来实现。

CYP2C19 基因多态性检测试剂的质控品可分别设置野生型、杂合型及纯合突变型 DNA 样品（至少包含常见的多态性位点），同时设置不含待测靶序列的空白质控品用于交叉污染的质控；亦可直接采用常见多态性位点的杂合型样品及空白质控品进行质量控制。

对于此类产品，一般情况下，反应体系中野生型序列和突变型序列均有阳性反应，可以对管内抑制导致的假阴性结果进行质量控制，则试剂盒中可不另外设置内标对照；否则，

应另外设置内标对照。

质控体系应能够对检测全过程进行有效的质量控制，包括试剂及仪器性能、可能的扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染等因素造成的假阴性或假阳性结果。质控品可采用质粒或临床样本的核酸提取液等。空白质控品应参与样本核酸的平行提取。申请人应针对质控品原料选择、制备、定值过程等提供详细的研究数据，并对质控品的检测结果做出明确的范围要求。

3.企业参考品

企业参考品主要包括阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品、精密度参考品等。申请人应提交有关企业参考品原料选择、制备方法、基因序列确认及检验标准的研究资料，包括所用到的参考方法等。

3.1 阳性参考品：可采用临床样本或其核酸提取液，样本类型与待测样本一致。应至少包含野生型和所有多态性位点的杂合型样本，同时尽量纳入纯合突变型样本。对于某些稀有基因型，需要时也可采用细胞系代替。

3.2 阴性参考品：应考虑检测特异性的评价，纳入同源序列交叉反应样本、干扰样本等。

3.3 检测限参考品可选择最低检测限浓度（例如：**95%**检出率水平）或接近最低检测限浓度（例如**100%**检出率水平）的临床样本或其核酸提取液，至少包含所有多态性位点的杂合型样本。

3.4 精密度参考品应至少包括所有多态性位点的低浓度

杂合突变型临床样本或其核酸提取液。

如 CYP2C19 基因多态性检测试剂已有国家参考品，企业参考品的要求应不低于国家参考品要求。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

主要生产工艺研究资料包括工作液配制（引物、探针浓度、酶浓度、dNTP 浓度、缓冲液离子浓度等）、分装和冻干（如有）、荧光标记等工艺过程的描述及确定依据。生产过程应对关键参数进行有效控制，可采用流程图方式描述生产工艺，标明关键工艺质控步骤，并详细说明该步骤的质控方法及质控标准。

反应体系研究指最佳反应条件的选择确定过程，包括样本采集预处理、样本保存、样本用量、试剂用量、核酸提取纯化步骤（如有）、PCR 反应条件、阈值循环数（Ct 值）等的确定。

不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（四）分析性能评估资料

申请人应针对下述各项分析性能提交详细的评估资料，包括试验方法、试验样本（类型、来源、数量、处理方法、基因型和浓度确认）、试验可接受标准、统计方法、试验数据及结论等。有关背景信息也应在资料中有所体现，包括实验地点、适用仪器、试剂规格、批号等。分析性能评估的实验方法可以参考相关国内或国外有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。

每项性能评估应尽量采用与适用样本类型一致的临床

样本，对于某些稀有基因型也可采用细胞系等。

如产品适用样本类型不止一种，申请人应针对不同样本类型分别完成性能评估。

1. 核酸提取/纯化性能（如有）

在进行靶核酸检测前，应有适当的核酸提取/纯化步骤。该步骤除最大量分离出目的核酸外，还应有相应的纯化作用，尽可能去除 PCR 抑制物。无论检测试剂是否含有核酸提取/纯化的组分，企业都应结合检测试剂的特性，对配合使用的核酸提取/纯化方法的提取效率、提取核酸纯度等做充分的验证，并评价该方法能否满足 CYP2C19 基因多态性检测试剂的要求，提供详细的评价资料。

2. 检测准确性

建议采用若干份临床样本验证 CYP2C19 基因多态性试剂的检测准确性，样本类型与产品适用范围一致；样本应涵盖野生型和所有多态性位点的杂合突变、纯合突变情况，并包含不同基因组 DNA 浓度。对于某些基因型样本较为稀有的情况，亦可采用细胞系代替。

3. 检测限和可报告范围

CYP2C19 基因多态性检测试剂的最低检测限可定义为：在满足一定的检测准确性和精密度的条件下，能够检出目标基因的最低人基因组 DNA 浓度。检测限评价建议采用临床样本或细胞系，并至少包含所有多态性位点的杂合突变型。

可采用梯度浓度的人基因组 DNA 样本进行多次重复检测，确定适当检出率水平（如：95%）下的最低人基因组 DNA

浓度，即为最低检测限。系列稀释度应能够覆盖大部分检出概率区间(0~100%)，可根据各浓度梯度检测结果直接判定，也可通过概率计算或其他适当方法进行测算。

同时，申请人亦应评价 CYP2C19 基因多态性试剂可准确检出的人基因组 DNA 浓度上限，即适当检出率水平下的最高人基因组 DNA 浓度。

4. 分析特异性

4.1 应针对同源性序列(例如 CYP2C19 的其他突变序列、CYP2C9 基因序列等)进行交叉反应验证，说明交叉反应样本的制备方法、核酸序列确认方法，提交详细的验证资料。

4.2 应针对可能的内源和外源性干扰物进行干扰试验研究。干扰物的选择与所用样本类型有关，例如：全血样本，内源干扰物主要涉及血脂、胆红素、血红蛋白和白蛋白等，外源干扰物主要包括血液样本采集可能用到的抗凝剂、常用药物等；对于口腔拭子样本，干扰物需考虑全血、口腔定植菌以及口腔可能接触到的抗菌漱口水、牙膏、食物、药物、烟草等。

干扰试验可通过在临床样本中人工添加干扰物质的方式，评价干扰物质对目标基因检测的影响，也可直接采集暴露于干扰因素后的受试者样本，进行干扰试验评价。建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)条件下进行评价；如有干扰，应确定不产生干扰的最高浓度。

5. 精密度

精密度评价应采用临床样本进行试验，试验操作完全按

照说明书执行，包含核酸提取/纯化等样本处理步骤。样本应至少涵盖所有多态性位点的杂合突变型。

精密度评价需满足如下要求：

5.1 对可能影响检测精密度的主要因素进行验证，除检测试剂（包括核酸提取/纯化组分）本身外，还包括分析仪、操作者、地点、时间、检测轮次、试剂批次等。

5.2 设定合理的精密度评价周期，对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行重复实验以对室间重复性进行评价。

5.3 用于精密度评价的临床样本应根据可报告范围的基因组 DNA 浓度至少设置低浓度和中/高浓度水平。

5.4 精密度指标可设置为检测成功率等，申请人应对精密度指标评价标准做出合理要求。

精密度评价资料应详述试验设计、试验数据、统计分析及试验结果，列出有关试剂、仪器、实验室、人员、样本的相关信息。

（五）阳性判断值确定资料

对于此类试剂，阳性判断值即为能够获得理想的检测准确性的临界值（Cut-off）。建议纳入一定数量的临床样本，涵盖野生型和所有多态性位点的突变型，采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式进行研究。相关资料中应详述试验方案、样本来源、样本量、样本入组标准及试验结果等。

应针对不同样本类型（如有）分别进行阳性判断值研究，

明确是否有差异。

如果试剂判读存在灰区，应解释说明灰区范围的确定方法。

对于某些检测方法学，阳性判断值研究可能不适用，申请人应说明理由。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要包括申报产品的稳定性研究和适用样本的稳定性研究两部分。前者主要包括申报产品的实时稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性及冻融次数限制的研究等；后者则是指适用样本的保存条件、保存时间等方面的研究，如果包括多种样本类型，则需分别完成相关研究。

申报产品实时稳定性研究中，应采用至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后，选取多个时间点进行产品性能评价，从而确定产品保存条件和有效期。

样本稳定性研究中，如核酸提取液不一定立即进行检测，则还需对核酸提取液的保存条件和稳定性进行研究。

申请人应提交有关稳定性研究方案的确定依据、具体的试验方法及详细的研究数据、结论。

（七）临床试验

应满足《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）的要求，下面仅说明本类试剂临床试验中应关注的重点问题。

1. 临床试验机构

申请人应当选定不少于 3 家（含 3 家）临床试验机构，按照相关规定开展临床试验。申请人应根据产品特点及预期

用途，综合不同地区人种和流行病学背景等因素选择临床试验机构。

2. 临床试验人群

正在服用或将要服用氯吡格雷进行抗血小板治疗的冠心病患者，主要为急性冠脉综合征（ACS）且进行经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的患者（ACS/PCI 患者）、PCI 术后血栓高危且计划调整 P2Y12 抑制剂治疗方案的患者、缺血高风险或出血高风险患者等。其中，PCI 术后血栓高危患者以及缺血高风险/出血高风险患者的人群限定可参考相关指南。

3. 临床样本

应为临床原始样本，如静脉抗凝全血等，不应直接采用提取的基因组 DNA 进行试验。临床样本的采集、处理、保存和提取等应同时满足申报产品说明书以及对比试剂说明书（如适用）的相关要求。

4. 临床试验样本量

如申报产品同时适用于静脉全血或口腔拭子等不同基质的样本类型，则每种样本类型的例数应分别满足法规要求。

5. 临床检测准确性验证

5.1 对比试剂

5.1.1 已有同类产品上市的申报产品

对于已批准的 CYP2C19*2（rs4244285，c.681G>A）、CYP2C19*3（rs4986893，c.636G>A）以及 CYP2C19*17（rs12248560,c.-806C>T）多态性位点，可选择已上市同类试剂作为对比试剂。

5.1.2 无同类产品上市的申报产品

对于新的多态性位点，可选择基因测序作为对比方法。

5.1.3 基因测序

应提交临床试验机构和测序机构签章的委托测序协议。应对选用的测序方法做详细介绍，应提供以下关于测序的详细试验资料，该部分资料需由临床试验机构签章。

5.1.3.1 测序原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息。

5.1.3.2 测序方法所用引物信息，如核酸序列、分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应涵盖申报产品扩增的被测靶标。

5.1.3.3 测序方法的性能验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与申报产品的性能进行比对分析。

5.1.3.4 测序方法应建立合理的阳性和阴性质控，以对临床样本的检测结果进行质量控制。

5.1.3.5 提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

6. 氯吡格雷指导用药临床有效性的验证

6.1 已有同类产品上市的申报产品

已批准的 CYP2C19*2 (rs4244285, c.681G>A)、CYP2C19*3 (rs4986893, c.636G>A) 以及 CYP2C19*17 (rs12248560, c.-806C>T) 多态性位点，无需进行该部分验证。

6.2 无同类产品上市的申报产品

6.2.1 如新多态性位点用于氯吡格雷用药指导已获行业认可（包括：CPIC、国内相关指南或专家共识、相关药物说明书以及临床应用等的认可），且有充分的中国人群的体内

临床数据，无需进行该部分验证。

6.2.2 如新多态性位点用于氯吡格雷用药指导未获行业认可，应提交基于中国人群的充分的体内临床数据，包括但不限于：

6.2.2.1 新的多态性位点等位基因编码的 CYP2C19 酶对氯吡格雷的代谢动力学验证资料。

6.2.2.2 血小板功能检测。比较不同基因型患者血小板功能的差异。

6.2.2.3 基因型与主要不良心血管事件关联性的体内临床试验。

6.2.2.4 基因型可指导氯吡格雷用药的有效性证据。

6.2.3 需要强调的是，对于 6.2 所述申报产品（包括 6.2.1 和 6.2.2），申请人应在临床试验资料部分提交声称的新多态性位点已获行业认可的相关资料以及基于中国人群的充分的体内临床数据等，以证明申报产品可指导氯吡格雷用药。

7. 临床试验方法、数据及统计分析

7.1 应在临床试验方案或报告中描述申报产品和对比试剂/方法的试验方法。

7.2 临床试验原始数据应以列表方式表示，包括申报产品的结果、对比试剂/方法的结果、临床诊断、年龄、性别以及是否进行 PCI 等。

7.3 应总结野生型、各多态性位点杂合型和纯合突变型的例数，以交叉四格表分别总结两种试剂对各多态性位点的定性检测结果，并分别计算各多态性位点基因型的阳性符合

率、阴性符合率、总体符合率及其 95% 置信区间，对定性结果分别进行四格表卡方或 kappa 检验，以验证两种试剂检测结果的一致性。

7.4 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂检测结果不一致的样本，应采用合理方法进行复核，并对差异原因进行分析。如无需复核，应说明理由。

8. 临床试验方案

各临床试验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，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验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。

试验方案应确定严格的入选/排除标准，任何已入选的样本被排除出临床试验都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程和结果判定时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各临床试验机构选用的对比试剂/方法应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，申报产品的样本类型不应超越对比试剂/方法对样本类型的要求。

9. 临床试验报告

应对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的数据和统计分析方法。

(八) 产品技术要求

产品技术要求应符合《办法》《44 号公告》和《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）的相关要求。该产品作为三类体外诊断试剂，应将主要原材料、生产工艺及半成品要求等内容作为附录附于技术要求正文后。

如果申报产品已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

（九）产品检验报告

根据《办法》的要求，第三类体外诊断试剂申请注册时应提交连续三个生产批次样品的检验报告。如有国家标准品/参考品的检验项目，应在产品检验时采用。

（十）产品说明书

产品说明书应满足《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）的要求，产品说明书的所有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。下面对 CYP2C19 药物代谢酶基因多态性检测试剂说明书的重点内容进行阐述。

1. 【预期用途】 应至少包括以下几部分内容：

1.1 本产品用于体外定性检测人体 xx 样本中的 yy 基因多态性，可检测的多态性类型包括 aa，本产品用于氯吡格雷的用药指导。本产品不能预测患者对氯吡格雷的应答情况，仅能辅助医生确定氯吡格雷治疗策略。本产品检测结果仅供临床参考，不应作为患者是否用药的唯一依据，临床医生应结合患者病情、疗效及其他实验室检测指标等对本产品的检

测结果进行综合判断。

1.2 介绍被测靶标（基因多态性位点），明确各多态性杂合型和纯合型的临床发生频率，明确可进行氯吡格雷用药指导的适用人群，明确不同基因型与氯吡格雷的关系。

2. 【主要组成成分】

2.1 说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

2.2 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂/耗材的名称、货号及其他相关信息。

2.3 如果试剂盒中不包含用于核酸提取纯化的试剂组分，则应在此注明经过验证后配合使用的商品化核酸提取纯化试剂盒的生产企业、产品名称以及产品货号 and 医疗器械备案号（如有）等详细信息。

3. 【检验原理】

3.1 对试剂盒的被测靶标进行详细描述（基因位置、多态性位点及相关特征等），对试剂盒所用探针、引物、多态性的判定终点等进行详细的介绍；对不同样本反应管组合、质控品设置及荧光信号检测原理等进行介绍。

3.2 试剂盒技术原理的详细介绍，建议结合适当图示进行说明。如反应体系中添加了相关的防污染组分（如 UNG 酶），也应对其作用机理进行适当介绍。

4. 【储存条件及有效期】

说明试剂盒的效期稳定性等，应明确具体的储存条件及有效期等信息。

5. 【样本要求】

样本的采集、处理、运送和保存：明确样本采集、核酸提取纯化前的处理（如离心和洗涤等）、保存条件及期限（短期和长期）以及运送条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否需要恢复至室温，冻融次数的限制等。

6. 【适用仪器】

所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

7. 【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤，包括：

7.1 实验条件：实验室分区、实验环境的温度、湿度和空调气流方向控制等注意事项。

7.2 试剂配制方法和注意事项。

7.3 详述核酸提取纯化的条件、步骤及注意事项（如适用），对核酸提取纯化环节进行合理的质量控制，明确提取核酸的浓度纯度等质量要求。

7.4 扩增反应前准备：加样体积、顺序等。

7.5 PCR 各阶段的温度、时间设置、循环数设置或相应的自动化检测程序及相关注意事项。

7.6 仪器设置（如适用）：特殊参数、探针的荧光素标记情况、对待测多态性及其他质控品的荧光通道选择等。

8. 【检验结果的解释】

结合质控品、样本管检测结果以及多态性类型与氯吡格雷表型之间的关系，以列表形式详述所有可能出现的结果及

相应的解释。如存在检测灰区，应详述对于灰区结果的处理方式。

9. 【检验方法的局限性】

9.1 申报产品仅对下述多态性类型 **xx** 进行了验证。

9.2 有关假阴性结果的可能性分析

9.2.1 不合理的样本采集、运送及处理或核酸过度降解均有可能导致假阴性结果。

9.2.2 未经验证的其他干扰或 **PCR** 抑制因子等可能会导致假阴性结果（如有）。

10. 【产品性能指标】简述以下性能指标：

10.1 最低检测限：简单介绍最低检测限的确定方法，并明确最低检测限结果。

10.2 阳性/阴性参考品符合率。

10.3 精密度：简单介绍精密度的确定方法，并明确精密度结果。

10.4 分析特异性

10.4.1 交叉反应验证：同源性序列等交叉反应验证。

10.4.2 干扰物质验证：样本中常见干扰物质对检测结果的影响。

10.5 对比试验研究（如有）：简要介绍对比试剂（方法）的信息、所采用的统计学方法及统计分析结果。

11. 【注意事项】应至少包括以下内容：

11.1 如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在感染性的警告。

11.2 临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》(卫办医政发〔2010〕194号或现行有效版本)等有关分子生物学实验室、临床基因扩增实验室的管理规范执行。

三、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。



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