



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1579—2018/ISO 23640:2011

体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价

In vitro diagnostic medical devices—
Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents

(ISO 23640:2011, IDT)

2018-02-24 发布

2019-03-01 实施

国家食品药品监督管理总局 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准使用翻译法等同采用 ISO 23640:2011《体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价》。

与本标准中规范性引用的国际文件有一致性对应关系的我国文件如下：

——YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(ISO 14971:2007 更正版, IDT)

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家食品药品监督管理总局提出。

本标准由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会(SAC/TC 136)归口。

本标准起草单位：北京市医疗器械检验所、北京市药品监督管理局医疗器械技术审评中心、中国食品药品检定研究院、深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司、亚能生物技术(深圳)有限公司、首都医科大学附属北京天坛医院、江西特康科技有限公司、华大生物科技(武汉)有限公司。

本标准主要起草人：王军、代蕾颖、郑婕、石大伟、李可、任维、康熙雄、颜箫、程磊。

引 言

体外诊断试剂研发和制造中一个重要的方面就是要初始设计产品的稳定性,然后确定并验证投放市场的产品的失效期。制造商进行评价以确定保存期、运输稳定性和使用稳定性。为了将稳定性的重要信息提供给用户,制造商识别可能会影响体外诊断试剂稳定性的关键因素,并仔细评价这些特征。体外诊断试剂的稳定性会影响器械的性能,从而对病人的诊断结果产生影响。

确定和监测体外诊断试剂的稳定性以确保产品的性能特征得到维持是制造商的职责。在将稳定性信息提供给用户前,最好能完成建立稳定性评价方案、产生有效的数据、分析建立适宜的保存期、运输限制和使用稳定性信息。

体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价

1 范围

本标准适用于体外诊断医疗器械(包括试剂、校准物、质控物、稀释液、缓冲液和试剂盒,以下称为“体外诊断试剂”)的稳定性评价。本标准也适用于含有保存样品用物质或启动反应以进一步处理样品用物质的样品收集装置。

本标准规定了当从下述过程产生数据时,对稳定性评价的通用要求,以及对实时稳定性和加速稳定性的具体要求:

- 建立体外诊断试剂保存期,包括保证产品性能的运输条件的确定;
- 建立首次打开初始包装后的体外诊断试剂的使用稳定性,例如,在机稳定性、复溶稳定性、开瓶稳定性;
- 监测已投放市场的体外诊断试剂的稳定性;
- 试剂改进后稳定性的验证,试剂改进后,可能会影响稳定性,需要对稳定性进行验证。

本标准不适用于仪器、装置、设备、系统、标本容器、检验样品。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 29791.1—2013 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息(标示) 第1部分:术语、定义和通用要求(ISO 18113-1:2009, IDT)

ISO 14971 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用(Medical devices—Application of risk management to medical devices)

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

加速稳定性评价 accelerated stability evaluation

通过设计剧烈环境条件增加化学和(或)物理降解、变化的速度,从而去预测体外诊断试剂保存期的研究。

注:加速稳定性评价的设计,可能包括温度、湿度、光或振动的极端条件。

3.2

阿伦尼乌斯方程 Arrhenius plot

描述化学反应速率常数与温度、活化能之间近似关系的数学函数。

[CLSI EP25-A]

3.3

批 **batch; lot**

由一个过程或一系列过程生产的具有一致特性的规定量的材料。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.5]

3.4

批号 **batch code; lot number**

能明确识别一个批次并使得其制造、包装、标示、运输历史可追溯的特定数字和(或)字母组合。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.6]

3.5

失效期 **expiry date; expiration date**

在规定的条件下贮存可以保证物质性能特征的时间区间上限。

注：制造商基于试验确定的稳定性特性设定体外诊断试剂、校准物、质控物和其他组分的失效期。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.17]

3.6

体外诊断医疗器械 **in vitro diagnostic medical device**

IVD 医疗器械 **IVD medical device**

单独或组合使用,被制造商预期用于人体标本体外检验的器械,检验单纯或主要以提供诊断、监测或相容性信息为目的,器械包括试剂、校准物、质控物、样品容器、软件和相关的仪器或装置或其他物品。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.27]

3.7

体外诊断试剂 **in vitro diagnostic reagent**

IVD 试剂 **IVD reagent**

被制造商预期用作体外诊断医疗器械的化学、生物学或免疫学组分、溶液或制备物。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.28]

3.8

实时稳定性评价 **real time stability evaluation**

将体外诊断试剂置于制造商规定的条件下建立或验证试剂保存期的试验。

注：影响体外诊断试剂稳定性的条件可能包括温度、运输条件、振动、光、湿度。

3.9

保存期 **shelf life**

直至失效期的时间段。在此时间段内在制造商规定的贮存条件下体外诊断试剂在其原始包装内保持其稳定性。

注：稳定性和失效期是相关概念

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.66]

3.10

稳定性 **stability**

体外诊断医疗器械在制造商规定界限内保持其性能特性的能力。

注 1：稳定性适用于：

——当体外诊断试剂、校准物或控制物在制造商规定的条件下贮存、运输和使用时；

——按照制造商使用说明制备、使用和贮存的复溶后冻干材料、工作液和从密闭容器中取出的材料。

注 2：体外诊断试剂或测量系统的稳定性通常用时间量化：

——以计量学性能特征发生一定量变化的时间间隔长度；或

——一定的时间间隔内特征的变化。

[GB/T 29791.1—2013, 定义 3.68]

3.11

验证 verification

为给定项目满足规定要求提供客观证据。

示例 1:对给定参考物质声称的对于其量值和有关测量程序均匀性的证实。

示例 2:对测量系统的性能特性或要求在整个失效期内保持的证实。

示例 3:对测量系统从最初确定开始直到整个稳定期内随时间的连续变化的大小和方向符合其声称的规定的证实。

示例 4:对目标测量不确定度能够满足的证实。

注 1: 给定项目可以是,例如,一个过程、测量程序、物质、化合物或测量系统。

注 2: 规定要求可以是,例如,满足制造商声明或技术指标。

[GB/T 29791.1—2013,定义 3.73]。

4 通用要求

4.1 总则

考虑到使用体外诊断试剂的风险和试剂组分的不稳定性,应有足够的数据去证实稳定性声明。

加速稳定性研究获得的数据,和/或从稳定性特征预期能合理可比的体外诊断试剂获得的经验,可考虑用于建立最初的失效期。相似试剂的经验和器械使用相关的风险宜被用作建立最初失效期的基础。当产品投放到市场时,如果稳定性声明是基于那些以往的数据,应以实时稳定性研究数据验证声明。

稳定性评价所用试剂的生产条件应与常规生产条件基本相同。如果条件不同,或体外诊断试剂未以最终配置贮存,制造商应提供稳定性声明的合理解释。

制造商应建立是否有必要进行稳定性监测的程序,如有必要,应建立。在保存期末的评价足以达到此目的。

应对后续产品或生产过程的改进进行评审,以确定是否有必要进行稳定性变更程序。

4.2 方案

稳定性的结论应在预先设计的方案所产生的数据基础上获得,预设方案包括:

- 职责;
- 明确的体外诊断试剂识别;
- 使用条件;

示例 1: 考虑到环境因素的变化,包括最坏的情形。

- 评价的目标和目的;
- 试剂样品信息;

示例 2: 批次、数量、容器、来源识别、浓度。

- 关键组分的潜在影响;

注:“关键”是相对于稳定性而言。

- 体外诊断试剂样品建议的贮存条件;

示例 3: 2℃~8℃,不超过 20℃。

- 模拟运输;
- 检验时间点的间隔;
- 每个间隔结束时的检验;

示例 4: 检验的程序和程度。

- 对体外诊断试剂的检验次数,这取决于测试方法的精密度(考虑到体外诊断试剂、仪器的可变性);

- 研究方案中的稳定性持续时间,可能包括目标稳定性声称的置信上限;
- 数据分析的描述;

示例 5: 参考统计学方法和条件对数据点进行取舍。

- 要达到的可接受标准;
- 数据的解释。

方案应是体外诊断试剂技术文件的一部分。

4.3 稳定性报告

稳定性报告应是用来记录稳定性研究的。

示例: 中间报告和最终报告。

报告应至少包含或提及:

- 遵循的方案;
- 涉及的批次;
- 获得的所有结果;
- 数据分析;
- 判定通过/不通过的可接受标准;
- 稳定性结论。

报告应作为体外诊断试剂技术文件的一部分加以维护。

5 程序

5.1 总则

5.1.1 目的

程序应能用于评价和验证体外诊断试剂的稳定性声明。

注: CLSI EP25-A 有助于稳定性评价研究设计、实施条件和程序的相关信息。

5.1.2 检验

应按照方案中描述的程序进行检验。对贮存条件和时间有代表性的体外诊断试剂进行检验,检验次数取决于所使用方法的精密度。

检验应在方案所规定的时间点进行。所选的时间间隔应至少覆盖整个目标保存期。应恰当选择时间点的数量,以便从数据变化中识别出趋势。

用于检验的体外诊断试剂样品量应足够用于整个稳定期评价和复验。

如果体外诊断试剂稳定性评价的条件与其最终配置不同,应进行风险评估(参见 ISO 14971 作为体外诊断医疗器械风险管理指南)。

示例: 试剂装量不同或在不同于原始试剂容器的材料中进行。

5.1.3 检验批次

检测批次的最少数量应取决于下面所列的评价目的:

- 对于一个新的体外诊断试剂的保存期的评价(即实时稳定性评价),要 3 个批次;
- 体外诊断试剂保存期延长,要 3 个批次;
- 模拟运输,1 个批次;
- 体外诊断试剂使用稳定性,1 个批次;

——体外诊断试剂改进,如果依据 YY/T 0316 进行风险评估后显示有必要进行稳定性评价,1 个批次。

如果要用少于要求的批次数量,则应依据 YY/T 0316 对体外诊断试剂进行风险评估。

5.2 实时稳定性评价

5.2.1 保存期

在保存期评价过程中,体外诊断试剂应贮存在制造商规定的条件下。

注:制造商规定的条件根据测试所使用设备的能力或产品的预期贮存条件来设定。

示例:实验室用于贮存试剂的冰箱一般声称温度控制在 2℃~8℃,则保存期的评价不宜包括 2℃以下或 8℃以上。

5.2.2 运输稳定性

制造商应验证规定的运输条件不影响体外诊断剂的失效期。

如果模拟运输条件,试验方案的设计应基于对运输条件的认知。如果无法获知,则应对实际的运输条件进行调查以作为模拟运输的基础。

示例:运输时间、预期温度、湿度。

5.2.3 使用稳定性

使用稳定性应能反映日常使用条件。

示例:在机稳定性、复溶和开瓶稳定性。

5.3 加速稳定性评价

5.3.1 总则

加速稳定性评价应可以被接受作为确立产品说明的最初失效期的基础。

注 1:对于有的试剂,加速稳定性评价可能不适用。

注 2:有关加速稳定性评价程序,参考 CLSI EP25-A。

5.3.2 程序

开始检验前,研究材料应贮存在制造商所提供信息中描述的贮存条件下。试验开始后,材料应置于规定的剧烈条件下。应依据制造商所提供的信息中的描述,在规定的的时间点取出样品进行检验或放回贮存条件下,检验依照既定方案进行。

5.3.3 数据分析

依据方案对加速稳定性数据进行分析。

示例:阿伦尼乌斯方程、非线性模型。

5.3.4 评价和结论

在数据分析、解释和预先建立的可接受标准的基础上建立失效期。

参 考 文 献

- [1] ISO 18113-1:2009 In vitro diagnostic medical devices—Information supplied by the manufacturer (labelling)—Part 1: Terms, definitions and general requirements
 - [2] EN 13640 Stability testing of in vitro diagnostic reagents
 - [3] CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline, Second Edition
-