

## IVD 共性问题 list

---

### Q1:已上市体外诊断设备仅变更生产地址，是否需要提交分析性能评估资料？

**RE:**国产医疗器械生产地址变更的，注册人应当在获得相应的生产许可后办理变更备案。进口医疗器械的生产地址发生变更的，需要办理变更注册，提交新的企业资格证明文件，不需提交分析性能评估资料。

### Q2:如何选择体外诊断试剂的参考区间确定的路径

**RE:**根据《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》，确定体外诊断试剂的参考区间可通过参考区间的建立和验证两种方式完成。申请人或注册人应根据申报产品的适用性选择合适方式研究。所有申报产品均可采用建立的方式确定其参考区间。具体方法参照指导原则要求。

当申报产品同时满足以下条件时，也可采用验证原始参考区间的方法确定其参考区间：  
第一，原始参考区间的研究应系统全面，具有可信性，如已发布实施的临床检测参考区间标准等；  
第二，检测系统需具有可比性；  
第三，参考区间研究的分析前因素需具有可比性，如参考个体的状态，标本采集和处理程序等；  
第四，参考人群具有适宜性，即原始参考区间研究所采用的参考人群应在人群分布的地理位置、人口统计学特征等方面与申报试剂预期适用人群相一致，或包含符合参考区间建立参考样本数量要求的上述参考人群。考虑到国内业界公认参考区间如卫生行业标准中明确的参考区间，其建立时均采用了广泛适宜的参考人群、规范的分析前因素等，因此申报产品在选择该参考区间进行验证前，可不再考虑第三和第四条。

### Q3:对于质控品稳定性研究，是否需要在稳定性研究进行均匀性评价？

**RE:**质控品稳定性主要考察质控品量值随时间变化的趋势，一般情况下无需进行均匀性评价。

**Q4:体外诊断试剂注册变更时，什么情况下需要提交产品检验报告？**

**RE:**体外诊断试剂注册变更时，如涉及产品技术要求变化，如性能指标、检验方法、企业参考品、国家参考品变化，应提交针对产品技术要求变化部分的检验报告。可以为自检报告或委托检验报告。一般情况下，产品技术要求不发生变化的，无需提交检验报告，但当产品发生反应体系、阳性判断值等可能影响检验方法、结果判断的实际变化时，应重新考虑检验用产品规格的代表性，必要时提交新的检验报告。

**Q5:进口体外诊断试剂是否要按照国内说明书编写指导原则提交中文说明书？**

**RE:**是的。在中国进行注册的体外诊断试剂均应按照《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求编制中文说明书。对于原产国说明书较为简单，缺少相应内容的情况，应根据上市文件、研究资料、中国境内临床试验等内容，完善中文说明书。

**Q6:临床试验的比对研究，是否可以只选择 1 种比对方法，如金标准培养法与对比试剂选择其中 1 种？**

**RE:**对比方法的选择需要结合申报产品的具体情况确定。

例如病原体相关标志物检测用于病原体感染辅助诊断的产品：

如果有已上市同类产品，可以选择与已上市同类产品进行对比试验；如为全新产品、尚无同类产品上市的情形，一般需分别与检测性能具有较好可比性的实验室参考方法和病原体分离培养鉴定方法进行比较研究，必要时还应与目标疾病的临床诊断结论进行比较研究。如有相关指导原则应参照指导原则的要求执行。

**Q7:体外诊断试剂性能指标发生变化时，注册人应如何提交变更声明**

**RE:**当注册人申请变更产品性能指标时，在变更声明中需明确产品性能指标发生变化的原因及目的，详细描述产品的具体变化，并分析其对产品性能的影响。如注册人声称产品未发生变化，需从产品设计开发角度详细说明产品未发生变化但是性能指标发生变化的原因，并需提供支持性资料。

**Q8:定量检测体外诊断试剂的精密度试验设计, 是否要对各影响因素进行单独评估**

RE:定量检测体外诊断试剂的精密度受操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次(lot)、校准(校准品批次, 校准周期)、运行(run)、时间、地点、环境条件等多种因素影响。一般情况下, 无需对各个影响因素进行单独评估, 可采用平衡嵌套设计, 将各相关因素整合在一起设计精密度试验, 获得重复性、实验室内精密度、实验室间精密度和批间(lot-to-lot)精密度的分析结果。

**Q9:体外诊断试剂检出限及线性研究中批次及机型应如何考虑**

RE:体外诊断试剂检出限与线性研究分为检出限建立、检出限验证、线性建立、线性验证。检出限建立与验证所用样本不应重复, 研究过程中样本应覆盖所有声称型别或主要型别。

申请人应提交所有适用机型注册信息、结构组成、仪器性能、反应程序设置参数和反应体系对比; 代表性机型和其他机型在工作原理、检测方法、反应条件控制、信号处理等方面应基本相同。

在申报产品的适用机型存在代表性机型的前提下, 申请人可选择代表性机型进行3批产品建立研究, 1批产品验证研究; 同时使用其他机型进行3批产品验证研究。申请人也可选择所有适用机型进行3批产品建立研究, 1批产品验证研究。

所有适用机型的分析性能应基本一致, 如不同机型对某一检测项目的某一分析性能存在差异, 应针对该差异采用不同机型进行充分的分析性能建立及验证研究。

以上是对常规体外诊断试剂的通用要求, 对于新产品、新方法、特殊产品或在性能评估中出现的新问题, 应根据申报资料具体情况具体分析。

**Q10:基于高通量测序技术(NGS)的肿瘤基因变异检测伴随诊断试剂的检测范围可以包括哪些基因及位点**

RE:基于高通量测序技术(NGS)检测人福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)组织样本的肿瘤

基因变异检测伴随诊断试剂，针对特定的适应证，其检测范围基于方法学特点一般包括多个变异基因及变异位点。上述变异基因及位点可以分为两类：其中，具有明确伴随诊断意义的基因和位点，为一级位点，应按照相关指导原则要求提供伴随诊断临床证据；目前尚无明确伴随诊断意义，但国内外权威指南明确地提出其在相应的适应证具有临床意义，且临床医生可以根据诊疗指南结合患者具体情况对检测的基因及位点进行应用，为患者诊疗过程提供指导作用的基因及位点，为二级位点。另外，对于正在与抗肿瘤药物同步开发的肿瘤多基因检测产品，其检测范围包括一个或多个参与抗肿瘤药物临床试验的变异基因及变异位点，如目前研究结果能够显示具有潜在的伴随诊断临床意义，则该产品中相应的基因及位点可以作为该申报产品的二级位点，后续抗肿瘤药物上市后，可通过变更途径更新为具有明确伴随诊断临床意义的一级位点。除上述位点外，其余无明确临床意义的变异基因及位点，不建议纳入试剂盒检测范围内。另外应注意，针对血浆等游离 DNA 检测的肿瘤基因变异检测试剂，其检测范围内的变异基因及变异位点，应论证各基因及位点的血检伴随诊断及其他临床意义。

#### **Q11:试剂和配套仪器共同开展临床试验，是否可以使用同一套临床试验资料分别进行注册申报？应注意哪些问题**

**RE:**体外诊断试剂一般需要配套适用仪器完成样本的检测，如配套仪器也未获批上市，试验体外诊断试剂在临床试验中配套该仪器开展试验，试剂和配套仪器在注册申报时可以共用此临床试验数据与资料。但应注意，试剂和仪器适用的法规不同，因此应分别作为一个注册单元进行注册申报。临床试验设计和资料准备中应注意：伦理批件应明确批准的临床试验项目包括申报试剂和配套仪器，临床试验方案、小结和报告标题和内容应同时包括试剂和仪器，正文内容应明确试剂和仪器的具体信息，临床试验方案应同时纳入试剂与仪器的所有评价指标与评价方法，临床试验小结和报告应覆盖试剂和仪器临床评价全部内容，能够支持试剂和仪器的上市临床评价要求。

#### **Q12:具有不同参考区间的体外诊断试剂如何进行临床评价**

**RE:**列入免于进行临床试验的体外诊断试剂目录的产品，在进行临床评价时，应选择不少于 100 例样本进行研究。由于已知的生理变化（如女性生理周期、性别、年龄等不

同)，而具有不同参考区间的定量检测试剂，如促黄体生成素检测试剂，在不同性别、不同生理周期女性中具有不同的参考区间，应选择浓度覆盖线性/测量区间的预期适用人群样本和干扰样本进行研究，并不需要对不同参考区间人群进行分层统计。对于不同人群参考区间具有明显不同临床决策指导意义的检测试剂，如全量程 C 反应蛋白检测试剂，应分别对超敏和常规用途参考区间的适用人群各纳入至少 100 例样本进行临床评价，并对不同的人群进行分层统计。

**Q13:体外诊断试剂增加新的适用仪器，在产品变更情况描述中应注重描述什么内容**

**RE:**体外诊断试剂增加配套使用的仪器，应着重描述拟新增仪器与已批准仪器的相同点和不同点，包括仪器的注册信息、结构组成、仪器本身的性能、模块以及反应程序设置参数和反应体系。为直观形象地展示异同，建议采用文字结合图示的方式进行描述。

**Q14:以免疫层析法为检验原理的定性体外诊断试剂进行精密度研究时有哪些考量因素**

**RE:**对于以胶体金法等免疫层析法为检验原理的定性体外诊断试剂，在进行精密度研究时，应考虑不同样本浓度、试剂批次、检测轮次、时间、操作者、地点等影响因素进行实验设计。在检测结果中，不仅需要提交阴阳性结果，还应提交与标准色卡比对的数据（例如 L1、L2、L3.....），并对显色强度进行一致性分析。

**Q15:体外诊断试剂增加适用机型的变更注册中，如在新增机型上试剂或样本的加样量发生变化，是否需要提交临床评价资料**

**RE:**体外诊断试剂在组成成分、生产工艺和预期用途无变化的情况下，申请增加适用机型，如在新增机型上试剂和样本加样量均无变化或虽有变化，但最终反应体系中试剂、样本加样量比例不变时，一般无需提交相关的临床评价资料；如在新增机型上最终反应体系的试剂、样本的加样量比例发生变化，则变更注册时应针对此项变化内容同时提交相应的临床评价资料。

**Q16:体外诊断试剂说明书【主要组成成分】项下“需要但未提供的物品”注册证号/备案号/货号如何填写**

**RE:**体外诊断试剂说明书【主要组成成分】项下“需要但未提供的物品”应列明检测所需但未包含在本试剂盒中的试剂名称。如该试剂已取得注册证号/备案号，需注明“注册证号/备案号及货号”；如该试剂正处于注册/备案阶段，需注明“货号及注册证号: (留空) /备案号: (留空)”，并在完成注册/备案后由注册人自行添加具体文号。

**Q17:丙型肝炎病毒核糖核酸测定试剂临床试验中，对于不同型别覆盖如何考虑**

**RE:**HCV 属于黄病毒科(flaviviridae)，其基因组为单股正链 RNA，易变异，目前可分为 6 个基因型，其中 HCV1b 和 2a 基因型在我国较为常见；6 型主要见于南方地区。

相关产品临床试验中应尽可能纳入不同型别的阳性样本（具体例数可参考丙肝指导原则要求），应包含国内流行的主要型别。对于在国内罕见的 4、5 型，在临床前包容性研究进行了充分验证的前提下，临床试验中不再要求进行血清盘等样本的评价。说明书应在检验方法的局限性中说明，因样本量有限，该产品针对 4、5 型的检测性能尚无充分临床评价数据支持。

**Q18:多个单一免临床试验体外诊断试剂组合为多项联检产品，能否免于进行临床试验**

**RE:**首先，根据《医疗器械注册单元划分指导原则》，对于联检项目中的被检物质，应对特定适应症有协同诊断意义，否则不建议进行联检。其次确认产品与免临床目录产品的一致性，待检项目应与免临床目录检测靶标、产品描述范围一致且联合检测不扩大产品适用范围，此种情况下多项联检产品可以免于进行临床试验。

**Q19:体外诊断试剂稳定性研究储存条件有什么要求**

**RE:**体外诊断试剂稳定性是在制造商规定界限内保持其性能特性的能力。在进行试剂稳定性研究时，应充分考虑可能影响试剂性能或效果的变量，考虑环境因素的变化，包括最不利情形 (the worst case)。研究过程中试剂应储存在制造商规定的条件下，该条

件根据测试用设备的能力或产品的预期储存条件来设定，应能充分验证最不利条件下的产品稳定性。研究结果应能证明申报产品在声称的储存条件和时间内能够满足稳定性要求。建议申请人在研究资料和稳定性声称中明确储存条件的具体范围，如“2~8℃条件下保存”，不建议采用“冷藏”、“冷冻”、“室温”等不确定字样描述储存温度。

#### **Q20:体外诊断试剂产品技术要求的性能指标中是否必须纳入“稳定性”指标**

**RE:**依据《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家药监局 2022 年第 8 号通告）“四、性能指标要求”中的举例，“医疗器械货架有效期”属于“不建议在技术要求性能指标中规定的研究性及评价性内容”。此建议也适用于体外诊断试剂的产品技术要求，“稳定性”可不纳入体外诊断试剂产品技术要求的性能指标中。

#### **Q21:体外诊断试剂临床试验数据库的递交应注意哪些问题**

**RE:**按照申报资料要求，自 2022 年 1 月 1 日起，所有通过临床试验路径进行临床评价的体外诊断试剂均应提交临床试验数据库。申请人应严格按照《体外诊断试剂临床试验数据递交注册审查指导原则》的要求正确递交临床试验数据库。临床试验数据库应包括原始数据库、分析数据库、说明性文件、程序代码（如有）。

原始数据库指临床试验按照方案的要求入组的所有病例及样本信息，分析数据库指便于统计分析使用原始数据集形成的数据库，应包括用于统计分析的相应的病例及样本信息。说明性文件至少应包括数据说明文件以及统计分析说明文件。如数据库的管理或统计分析中使用程序代码的，应提供程序代码。

#### **Q22:体外诊断试剂临床试验设计中受试者入组排除标准应如何制定**

**RE:**体外诊断试剂临床试验中应根据产品预期用途中的适用人群和适应证设定合理的受试者入组和排除标准。应当注意：临床试验受试者应来自产品预期用途所声称的适用人群（目标人群）和适应证，如具有某种症状、体征、生理、病理状态或某种流行病学背景等情况的人。非目标人群入组可能引入受试者选择偏倚，导致临床试验结果不能反映产品的真实情况。

例如，用于某种疾病辅助诊断的体外诊断试剂，临床试验中不应随意入组大量无症状健康受试者，不当的入组标准可能导致产品临床灵敏度与特异性评价偏离产品的真实性能。

### **Q23:抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂研发时基因突变位点的覆盖范围应考虑哪些因素**

**RE:**对于抗肿瘤药物的非原研伴随诊断基因突变检测试剂，在产品研发时应充分考虑产品设计中基因的选择和位点的覆盖范围。如该基因针对相同的伴随诊断用途（如相同的伴随药物）已知有多种突变位点，则后续产品设计时应结合产品风险受益分析充分考虑突变位点的覆盖程度，不应为了产品评价的易操作性随意缩小位点的检测范围。例如 KRAS 基因突变用于肿瘤伴随诊断时，因为其为负向伴随诊断基因检测且与药物不良反应相关，突变位点覆盖不足可能增加患者风险，产品设计时应充分参考原研产品或药物临床试验的基因覆盖情况。

### **Q24:体外诊断试剂临床试验中是否可以调整阳性判断值/参考区间的调整**

**RE:**体外诊断试剂的阳性判断值/参考区间应在临床试验前完成建立和验证工作，在临床试验中应根据已经经过充分验证的阳性判断值/参考区间进行检测结果的判读。如果临床试验中依据临床参考标准认为试验体外诊断试剂的阳性判断值/参考区间的设定不合理且需要调整，调整后数据无法作为确认产品临床性能的临床研究数据，可作为阳性判断值/参考区间研究数据，调整后应重新入组临床病例进行临床试验。

### **Q25:体外诊断试剂临床试验中对产品说明书的关注点有哪些**

**RE:**体外诊断试剂临床试验设计和执行过程中，应特别关注临床试验过程中的操作细节与相关产品说明书的一致性，无论是试验体外诊断试剂还是对比试剂、复核试剂，临床试验中应特别关注的说明书内容包括预期用途、适用样本类型、样本抗凝剂、样本保存及处理要求、样本处理用配套试剂（如核酸提取试剂）及其他配套试剂、适用机型、试验方法、结果判读标准、局限性等。临床试验设计过程中应根据相关说明书规定，制定

详细的标准操作规程，确保临床试验执行过程中严格按照说明书要求操作，临床试验检测过程及结果应能支持拟申报产品说明书的声称内容。

#### **Q26:体外诊断试剂包装规格的变更申请，需要提交什么资料**

**RE:**体外诊断试剂包装规格发生变化，应详细描述变更前后包装规格的差异，根据具体差异，识别所有相关的潜在风险，并针对这些风险因素进行分析和验证。例如：变更前后包装规格的反应形式（如毒品类检测产品）、反应膜条大小（如 PCR 扩增杂交法产品）存在差异，应提交变更后包装规格的分析性能评估资料；变更前后包装规格的装量或容器发生显著变化，导致其蒸发、损耗等风险增加，应考虑产品的货架有效期、使用稳定性及校准频率等是否发生变化。

#### **Q27:定性检测试剂干扰试验结果是否可仅采用阴阳性表示**

**RE:**干扰试验一般采用配对比对的方式，比较含有高浓度干扰物质的样本与不含或含正常浓度干扰物质样本（对照）检测结果的差异。对于结果无量值数据的定性检测试剂，干扰试验结果可仅采用阴阳性表示，但是应注意研究用样本需包含弱阳性水平；对基于量值数据（如 OD 值、Ct 值或计数结果等）进行阈值判断的定性检测试剂，建议对量值数据进行差异分析，而不是仅采用阴阳性表示干扰试验的结果。

#### **Q28:企业需否对新冠病毒核酸检测试剂进行变异株影响评价**

**RE:**为满足疫情防控的需要，对于所有新冠病毒核酸检测试剂，无论是上市前还是上市后，企业均应持续关注病毒变异情况，并主动进行新冠病毒变异株检出能力的评价。如果产品处于上市前阶段，将评价结果随注册资料一并提交。如果产品已经上市，企业需要配合新冠病毒变异株检出能力评价工作组，定期提交评价资料。

**Q29:什么是体外诊断试剂的检测系统**

**RE:**体外诊断试剂的检测系统是指由样本处理用产品、检测试剂、校准品、质控品、检测设备等构成的，可完成样本从处理到最终结果报告所有阶段的组合。整个检测系统经过充分的安全有效性评价并获得批准。

体外诊断试剂在产品注册过程中，可能未包含完成检测的所有其他产品，此时需要将配套的产品在说明书中予以明确，确保检测过程按照所有配套产品组成的检测系统进行。例如，对于不包括提取试剂的核酸检测试剂，在性能评估和临床评价过程中，均需采用说明书声称的配套提取试剂。

**Q30:肿瘤标志物相关试剂的管理类别进行了哪些调整**

**RE:**国家药监局于2020年10月发布了关于调整《6840 体外诊断试剂分类子目录(2013版)》部分内容的公告(2020年第112号)，对部分用于治疗监测的肿瘤标志物相关试剂管理类别调整为第Ⅱ类，《6840 体外诊断试剂分类子目录(2013版)》中用于辅助诊断用途的肿瘤标志物相关试剂，未进行类别调整，继续按照第Ⅲ类管理。

**Q31:PCR 检测设备的临床项目分析性能研究中，评价用的试剂是否必须为已上市试剂**

**RE:**PCR 检测设备的临床项目分析性能研究，其目的是为了评价设备和试剂整个检测系统在代表性临床项目上的分析性能，评价用的配套试剂应为成熟可靠的试剂。一般应当采用已上市试剂进行研究。如确无已上市试剂，可以采用未上市但已定型的试剂进行研究。

**Q32:采用酶联免疫法的试剂盒，反应模式是否可由“两步法”变为“一步法”**

**RE:**酶联免疫检验方法根据反应模式分为“一步法”和“两步法”。“一步法”是将待测样本和酶标记抗体同时加入到反应孔中进行反应，“两步法”则是先将样本加入到反应孔中，待该步骤反应结束后再加入酶标记抗体。两种方法的实验步骤不同，前者缩短了反应时间，但可能导致产品性能降低。所以，不建议通过变更注册将“两步法”变为

“一步法”。

### **Q33:体外诊断试剂样本稳定性研究用样本应当重点考虑的因素是什么**

RE:应重点考虑样本浓度的选择，至少包含阴性样本、弱阳性样本和中/强阳性样本，以考察不同浓度样本的稳定性及对检测是否产生影响。

### **Q34:体外诊断试剂的分析性能评估中要求使用不同来源的样本进行研究，如何理解“不同来源”**

RE:为了考察体外诊断试剂的分析性能，通常要求选择不同时间、不同地点、具有不同代表性（例如年龄、性别、人种、其他情况等）的适用人群样本进行检测能力的评价，即选择“不同来源”的样本进行评价。代表性样本的选择应根据该产品本身的特点和临床预期用途等因素进行确定。

### **Q35:体外诊断试剂定量检测结果 Bland-Altman 分析注意事项**

RE:Bland-Altman 分析一般用于评价配对定量检测结果的一致性，在体外诊断试剂定量检测结果的 Bland-Altman 分析中，不仅应根据检测结果的偏差值计算一致性限度，还应根据临床要求设定适当的可接受标准，评价一致性限度是否在可接受标准范围之内。临床可接受标准的设定应有合理的依据。

### **Q36:体外诊断试剂说明书【产品性能指标】中需要说明什么内容**

RE:体外诊断试剂说明书【产品性能指标】中需要说明产品的全部分析性能评估和临床试验结果。对免于进行临床试验的体外诊断试剂，需说明其临床评价的结果。

### **Q37:反定型红细胞试剂与微柱凝胶卡的配套使用应注意什么问题**

RE:在进行反定型红细胞试剂和微柱凝胶卡相关产品注册申报临床试验时，应考虑产品

的配套性，并同时关注试验体外诊断试剂和对比方法均应使用相应配套的反定型红细胞试剂与微柱凝胶卡开展临床试验。一般反定型红细胞说明书中并不指定配套使用的微柱凝胶卡，但微柱凝胶卡说明书中会明确配套使用的反定型红细胞，应重点关注微柱凝胶卡产品说明书中对配套反定型红细胞的指定。

### **Q38:已注册医疗器械（体外诊断试剂）产品技术要求引用的强制性标准内容发生变化，何种情形下无需办理变更注册**

RE:医疗器械（体外诊断试剂）注册证有效期内有了新的强制性标准发布实施，已注册产品的注册证及其附件载明事项均不发生变化，即符合新的强制性标准，具体包括以下两种情形：

#### （一）申报产品有适用的强制性标准

产品技术要求引用强制性标准的形式为“直接引用强制性标准条款具体内容”、“标准编号”或者“标准编号+年代号”。强制性标准更新，标准编号和/或年代号发生变化，涉及产品技术要求引用的强制性标准条款内容未发生变化。

#### （二）申报产品无适用的强制性标准

产品技术要求参考引用了某个强制性标准的条款内容，强制性标准更新，标准编号和/或年代号发生变化，涉及产品技术要求参考引用的强制性标准条款内容未发生变化；或者涉及产品技术要求参考引用的强制性标准条款内容发生变化，但产品技术要求仍参考引用更新前的强制性标准条款内容。

上述两种情形下，产品技术要求不发生变化或者仅更新引用的标准编号和/或年代号，无需办理变更注册。

按照医疗器械管理的体外诊断试剂，涉及国家标准品换代更新的情形，参照上述要求办理。

### **Q39:体外诊断试剂临床试验设计关键要素系列讨论之一受试者入组排除标准应如何制定**

RE:体外诊断试剂临床试验中应根据产品预期用途和适用人群设定合理的受试者入组和排除标准。应当注意：临床试验受试者应来自产品预期用途所声称的适用人群（目标人

群)，如具有某种症状、体征、生理、病理状态或某种流行病学背景等情况的人。非目标人群入组可能引入受试者选择偏倚，导致临床试验结果不能反映产品的真实情况。

例如，用于某种疾病辅助诊断的体外诊断试剂，临床试验中不应随意入组大量无症状健康受试者，乙肝、丙肝、HIV、梅毒抗体检测试剂的临床试验不应大量入组无相关症状、体征的术前筛查患者，上述入组标准均可能导致产品临床特异性评价偏离产品的真实性能。

#### **Q40:定性检测试剂的干扰试验结果是否可仅采用阴阳性表示**

**RE:**干扰试验一般采用配对比对的方式，比较含有高浓度干扰物质的样本与不含或含正常浓度干扰物质样本（对照）检测结果的差异。对于可给出量值数据（如 OD 值、Ct 值等）或计数结果的定性检测试剂，建议对数值进行差异分析，不可仅采用阴阳性表示干扰试验的结果。

#### **Q41:使用体外诊断试剂境外临床试验数据注册申报时应注意的问题有哪些**

**RE:**使用境外临床试验数据在我国进行注册申报时，申请人应提交境外临床试验机构的伦理意见、临床试验方案和临床试验报告。伦理意见、临床试验方案和报告的形式、内容与签字签章等应满足境外临床试验所在国家（地区）临床试验质量管理的相关要求。此外，申请人还应提交境内外临床试验相关因素的差异分析报告，详细说明申报产品在进行境内外临床试验相关因素存在的差异以及针对差异的处理措施。必要时，还应提交境外临床试验所在国家（地区）有关临床试验质量管理的相关法律、法规、规范或标准等文件。

申请人应提供完整的境外临床试验数据，不得筛选，境外临床试验报告应包含对完整临床试验数据的分析及结论。

#### **Q42:伴随诊断试剂基因突变位点的覆盖范围应考虑哪些因素**

**RE:**对于肿瘤伴随诊断基因突变检测试剂，如该基因针对相同的伴随诊断用途（如相同的伴随药物）已知有多种突变位点，则后续产品设计时应结合产品风险受益分析充分考

考虑突变位点的覆盖程度，不应为了产品评价的易操作性随意缩小位点的检测范围。例如 KRAS 基因突变用于肿瘤伴随诊断时，因为其为负向伴随诊断基因检测且与药物不良反应相关，突变位点覆盖不足可能增加患者风险。

#### **Q43:降钙素原检测试剂什么情况下可以免于进行临床试验**

**RE:**降钙素原检测试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中的降钙素原。降钙素原检测试剂已列入《免于进行临床试验的体外诊断试剂目录》，目录中预期用途为用于检测人体样本中的降钙素原（PCT）的含量，临床上主要用于细菌感染性疾病的辅助诊断。申请人如申报降钙素原检测试剂用于细菌感染性疾病的辅助诊断用途，包括对不同程度细菌感染的辅助诊断，可按照免临床的评价路径进行申报。申请人如申报降钙素原检测试剂的其他预期用途，则不属于免临床目录范围，需开展临床试验以确认其声称的预期用途。

#### **Q44:体外诊断试剂临床试验时关于样本应注意什么问题**

**RE:**临床试验中在使用说明书中指定样本类型的临床样本进行试验时，应当同时关注样本采集、样本保存条件、样本保存时间、样本处理方式等技术内容的符合性。试验试剂说明书中的声称应有临床前研究支持，应同时关注试验试剂说明书和对比试剂、复核试剂说明书的要求。

例如，核酸检测试剂临床试验时应注意：样本采集方法符合说明书要求；样本保存时间应在声称的样本有效期内；应采用临床原始样本进行临床试验，提取的 DNA 或 RNA 核酸不视为原始样本；应采用试验试剂和对比试剂各自产品说明书声称配套的核酸提取/纯化试剂、样本保存液（如适用）；如产品说明书对提取的核酸纯度和浓度等有要求，应满足各自产品说明书的相关要求等。

#### **Q45:体外诊断试剂各项分析性能评估过程中是否可对样本进行多次重复使用**

**RE:**体外诊断试剂分析性能包括准确度、精密度、检出限和特异性等多项内容，需根据各项性能的具体要求，纳入不同来源、型别、浓度及其他特征的样本，以充分评价产品

的各项性能，所以各项分析性能的评估过程中应尽量避免样本的重复使用。

#### **Q46:国家标准品、参考品发生何种更新，体外诊断试剂延续注册时需要提供产品能够符合国家标准品、参考品要求的产品检验报告**

**RE:**根据中国食品药品检定研究院（以下简称“中检院”）对体外诊断试剂国家标准品、参考品的管理，国家标准品、参考品的批号是由“品种编号（6位数字）+批号（6位数字）”组成，在中检院官方网站对外公布，可查询。国家标准品、参考品的更新包括“换批”与“换代”两种情况，其区别在于：“换批”是为了保证国家标准品、参考品供应量而制备的新批次，国家标准品、参考品的设置、量值和性能接受标准均未发生变化，品种编号不变，仅批号发生变化；“换代”则表明国家标准品、参考品整体发生变化，其设置、量值或者性能接受标准均可能发生改变，品种编号和批号均发生变化。若体外诊断试剂产品前次注册时已提交符合国家标准品、参考品要求的检验报告并获得批准，批准后若国家标准品、参考品发生“换代”更新，则注册人在下一次延续注册时应当提供产品能够符合“换代”后国家标准品、参考品要求的检验报告。若国家标准品、参考品仅发生“换批”更新，则注册人在下一次延续注册时无需提交产品符合“换批”后国家标准品、参考品的检验报告，但应当在注册申报资料中对延续注册产品符合国家标准品、参考品的情况进行说明。

#### **Q47:何种情况下临床试验中对比方法检测可以委托第三方机构/实验室**

**RE:**在体外诊断试剂的临床试验中，所有检测试验原则上应由承担临床试验的机构完成。如果对比方法采用实验室检测参考方法，且这些方法并非临床常规检测技术，需要专门的设备仪器和试验条件，大部分临床试验机构不具备相关检测条件，则对于确无相关检测条件的临床试验机构可将此部分试验委托给专门的、具备相应检测资质的实验室进行检测，由临床试验机构对检测结果进行认可。例如核酸序列测定和 GC-MS/MS 试验属于上述情形。但是如果对比方法是临床检验常规方法，如：一般病原体分离培养、微量肉汤稀释法（用于体外抗生素药敏试验）等，虽然试验操作较为复杂，需要具备专门的实验室条件和检测技术，但仍应由临床机构完成试验，不宜委托第三方实验室进行试验。为了保证临床试验的质量可控性，应选择有能力承担相关试验的临床机构开展临床试验，

在临床试验过程中应对相关试验进行严格的标准化操作，并进行机构间和操作人员的一致性评价。

#### **Q48:体外诊断试剂提交伦理文件与临床试验方案的注意哪些事项**

**RE:**体外诊断试剂临床试验资料中应提交临床试验执行的方案及与之对应的同意开展临床试验的伦理委员会书面意见。

由于临床试验方案的变更，可能存在多个版本号，提交申报资料时应注意以下原则：

如临床试验方案的变更发生在临床试验正式开展之前，应提交临床试验最终执行的版本号的临床试验方案，以及该版本号方案对应的伦理委员会书面意见。

如临床试验已经开始，过程中发生方案变更，应将变更前后版本的临床方案及其伦理文件一并提交，并明确说明方案变更的原因及其对已开展的临床试验的影响。

应当注意，临床试验之前应充分研究方案的科学性、合理性、可行性及合规性，制定方案并严格执行；临床试验过程中非必要原因不得随意对方案进行更改。

#### **Q49:注册申报过程中的新型冠状病毒核酸检测试剂应如何进行变异株检出情况的评价**

**RE:**为满足疫情防控的需要，对于所有新型冠状病毒核酸检测试剂，企业均应持续关注病毒变异情况，并主动进行新型冠状病毒变异株检出情况的评价。将评价结果随注册资料一并提交（包括产品注册、变更注册和延续注册）。对于已发补未补回的产品，企业亦应补充该资料。

根据产品检测的基因位点、引物、探针的设计情况，及病毒的变异情况进行生物信息学分析。当发现变异株有可能影响产品检测时，应采用包含相关变异序列的真实临床变异株或人工合成样本进行进一步的试验验证。采用人工合成样本进行试验验证时，应对产品所有适用样本类型，分别进行稀释研究。研究应至少包含最低检出限和精密度。研究方法请参考《2019 新型冠状病毒核酸检测试剂注册技术审评要点》。

如评价表明申报试剂对变异株会发生漏检，建议修改产品设计，并重新进行产品评价。

**Q50:体外诊断试剂临床试验资料首次提交及补充资料签章注意事项**

**RE:**体外诊断试剂注册临床试验资料中，由临床试验机构出具的所有文件均应由临床机构盖章，包括但不限于：临床方案及其附件、临床试验报告及其附件，尤其应注意作为报告附件的说明书、简历、测序资料等应与报告作为同一份文件提交，并应有清晰的签章，包括骑缝章。

临床试验补充资料同样适用于以上要求，如针对发补意见需由临床机构进行补充说明、补充临床数据、修订分报告内容等情况，同样应由临床机构盖章确认。

**Q51:评估体外诊断试剂的检出限（LoD）时，如果不同批次试剂的 LoD 结果不同，该怎么办**

**RE:**检出限（LoD）是体外诊断试剂的重要性能指标，一般需采用三批试剂进行 LoD 研究，如果不同批次试剂的 LoD 结果不同（一般应无显著差别），取最大值或更高值作为该试剂声称的 LoD，以确保各批次试剂均符合声称。

**Q52:体外诊断设备说明书发生变化该怎么办**

**RE:**根据《医疗器械说明书和标签管理规定》（6 号令）第十六条规定：“已注册的医疗器械发生注册变更的，申请人应当在取得变更文件后，依据变更文件自行修改说明书和标签。说明书的其他内容发生变化的，应当向医疗器械注册的审批部门书面告知，并提交说明书更改情况对比说明等相关文件。”

**Q53:体外诊断试剂临床评价对比试剂的校准和质控应注意什么**

**RE:**免于进行临床试验的体外诊断试剂，在进行临床评价时，应注意选择的对比试剂组中应包含校准品和质控品，或者在对比试剂的批准说明书中明确了配套校准品和质控品。在试验操作过程中，严格按照对比试剂的说明书要求进行校准和质控，方能确保对比试剂检测结果的可靠性。

**Q54:免于进行临床试验的体外诊断试剂是否需要完成注册检验才可以开展临床评价**

**RE:**免于进行临床试验的体外诊断试剂无需在完成注册检验之后再开始进行临床评价,但产品必须完全定型后,方可开展临床评价。

**Q55:体外诊断试剂临床试验中对比结果不一致的样本,其确认结果能否纳入一致性统计**

**RE:**体外诊断试剂临床试验过程中,为了控制试验偏倚,针对考核试剂与对比试剂的一致性统计分析,应采用样本揭盲前的检测结果。针对不一致样本的复测结果或第三方确认结果,如在临床试验揭盲以后纳入统计分析会引入偏倚,因此,不建议将此部分结果纳入统计分析。但考核试剂复测结果和第三方复核试剂检测结果可结合该样本对应病例的临床诊断信息,用于进一步分析考核试剂与对比试剂检测结果不一致的原因。

**Q56:基于二代测序技术的体外诊断试剂盒,是否应将预建库试剂包含于试剂盒的组成中进行注册申报**

**RE:**预建库试剂一般包含末端修复、接头连接和扩增等预文库制备相关组分,用于完成对基因测序文库的通用处理,后续需采用试剂盒中其他组分进行文库的特异性识别或富集。考虑到预文库制备步骤在基于二代测序技术的检测中为关键步骤,预建库试剂的质量是否稳定,直接影响到检测结果的准确性,若单独拆出,不利于申请人对产品性能的稳定控制。因此,申请人应将预建库试剂包含于试剂盒的组成中进行注册申报。

值得注意的是,医疗器械分类目录中目前已有分类界定的(预)建库试剂,管理类别均为三类,所以,不可将预建库试剂单独拆分进行备案。

**Q57:临床试验中是否可以进行阳性判断值/参考区间的调整**

**RE:**IVD 产品的阳性判断值应在临床试验前完成建立和验证工作,在临床试验中应根据已经经过充分验证的阳性判断值进行检测结果的判读。如果临床试验中依据临床参考标准认为阳性判断值的设定存在偏差且需要调整,则调整后应重新入组临床病例进行临床试验。

**Q58:体外诊断试剂非注册证及其附件载明的事项发生变化, 是否需要申请注册变更**

**RE:**体外诊断试剂非注册证及其附件载明的事项发生变化无需申请注册变更, 企业应针对变化内容进行充分的风险分析, 并通过内部质量管理体系进行控制, 对变更内容进行充分评估、验证和确认以保证产品质量。

**Q59:细菌耐药基因检测试剂临床对比试剂/方法的选择**

**RE:**细菌耐药基因检测试剂是指通过检测目标细菌特定耐药基因对其耐药情况进行判定的检测试剂, 对此类试剂进行临床研究时, 应首先选择临床耐药表型的结果作为临床参考标准进行对比研究, 将基因检测结果与临床耐药检测结果进行比较, 从而获得基因检测试剂对耐药菌检测的灵敏度和特异度。试剂对临床样本相关基因的检测性能可通过与基因测序或同类已上市产品比较研究的方式进行确认。

对于被测耐药基因位点在临床应用中较公认且同类产品已上市多年的检测试剂, 临床试验可以与同类已上市产品比较研究的方式为主, 部分样本采用与耐药表型比对的方式进一步确认。如有适用的产品类指导原则, 应参考相关要求。

**Q60:体外诊断试剂临床试验报告附件具体包括哪些资料? 有何要求**

**RE:**根据《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) 规定, 临床试验报告附件包括: (1) 临床试验中所采用的其他试验方法或者其他诊断试剂产品的基本信息, 如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况。(2) 临床试验中所有试验数据(需由临床试验操作者、复核者签字, 临床试验机构加盖首页及骑缝章)。(3) 主要参考文献。(4) 主要研究者简历。(5) 申请人需要说明的其他情况等。

上述资料应作为临床试验报告的附件提交, 经临床试验机构签章确认。其中第(1)条应包括对比试剂及第三方试剂(如涉及)说明书, 如使用临床参考方法/金标准, 应提交具体方法的操作流程、判定标准等。第(2)条的数据表中应至少包含样本编号、基本信息(如性别、年龄、样本类型)、各方检测结果以及临床背景信息。其中临床背景信息应来源于受试者的临床病例信息, 符合方案入组标准。第(4)条应提交主要研

究者的简历，其他参与人员无需提交。第（3）（5）条如涉及应一并提交。

**Q61:产品按二类注册申报时已提交过检测报告，在产品管理类别调整为三类后，按照三类注册申报时是否可使用原检测报告**

**RE:**检验报告没有有效期。如果产品未发生任何变化，可以提交原检验报告。

**Q62:体外诊断试剂临床试验中对样本使用的抗凝剂有何要求**

**RE:**体外诊断试剂的检测样本涉及不同抗凝剂时，应在临床前研究阶段对不同抗凝剂进行研究，验证抗凝剂的适用性及其对检测的影响。一般情况下，如经前期研究认为说明书声称可用的抗凝剂对样本检测不存在差异性影响，则临床试验过程中无需分组纳入使用不同抗凝剂的样本，所有适用的抗凝剂均可在临床试验样本中使用；特殊情形下当不同抗凝剂对检测结果有显著影响，导致临床检测结果的判定有不同参考值等情形，则临床试验中应分别进行样本收集和研究。

临床试验方案和报告中应明确说明样本类型及样本使用的抗凝剂。

**Q63:与免临床目录描述不一致，还可以免临床吗**

**RE:**免临床目录中的产品如白介素检测试剂，目录用途描述为“用于检测人体样本中的白介素，主要用于监测机体的免疫状态、炎症反应等。”，白介素种类较多，其中产品声称符合上述用途的各种白介素检测项目均可作为免临床产品进行申报，若产品有新的预期用途，如用于特定病原体感染的辅助诊断等用途则不属于免临床产品。

血气检测试剂目录用途描述为“与血气分析系统配套使用，用于测定人体样本中的pH值、二氧化碳分压（pCO<sub>2</sub>）、氧分压（pO<sub>2</sub>）、红血细胞比容、钠、钾和钙离子浓度等电解质分析。临床上主要用于监测酸碱平衡失调、缺氧及二氧化碳潴留等。”，申报产品检测项目除以上描述的内容，如还包括氯离子、氧合血红蛋白、血氧饱和度等一些常规血气检测项目亦可作为免临床产品进行申报。

**Q64:如何判定一个体外诊断试剂是否属于防治罕见病相关产品**

**RE:**体外诊断试剂产品是否属于防治罕见病相关产品，应依据《罕见病防治医疗器械注册审查指导原则》（2018年第101号）、《关于公布第一批罕见病目录的通知》（国卫医发〔2018〕10号）及《国家卫生健康委办公厅关于印发罕见病诊疗指南（2019年版）的通知》（国卫办医函〔2019〕198号）等文件判定。如申报产品临床适用症为第一批罕见病目录中的疾病，且依据罕见病诊疗指南（2019年版），该疾病的诊疗流程中需进行申报产品对应的检测项目的检测，则该产品可认定为防治罕见病相关产品。对于申报产品检测项目为新研发的生物标志物，应明确产品预期用途及其与相关罕见病诊疗的关系，从而判定其是否属于防治罕见病的产品，必要时可与我中心沟通咨询。

**Q65:血气检测类产品适用的样本类型是什么**

**RE:**临床应用中，血气检测类产品（包括仪器和试剂）的样本类型一般为动脉全血。审评过程中依据注册申报资料的验证内容，一般将适用样本类型明确为动脉全血。如果产品适用于检测静脉全血、毛细血管全血等其他样本类型，亦应进行充分验证。

**Q66:体外诊断试剂临床试验中，能否采用境外已上市同类产品作为对比试剂**

**RE:**体外诊断试剂的临床试验一般采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准和/或已上市同类产品进行比较研究的方法，评价试验用体外诊断试剂的临床性能，为该产品安全、有效性的确认提供科学有效的临床证据。其中，“已上市同类产品”指的是境内批准上市的同类产品。

对于目前临床上没有可参照的临床参考标准或现有临床参考标准不能全面评价产品临床性能的情况，临床试验设计时，在确认被测物临床检测意义的前提下，还应依据现有临床实践和理论基础选择适当的实验室方法进行检测性能评价，例如：与临床公认的、标准化的实验室参考方法进行对比试验。如果有境外已批准上市的同类产品，与试验用体外诊断试剂具有相同的预期用途，且该产品经过了充分的性能验证和确认，实验室检测过程中可实现良好的质量控制，并被临床广泛认可能够用于相关标志物检测，则该产品亦可作为实验室检测方法用作对比方法。

**Q67:体外诊断试剂的配套质控品有何要求**

**RE:**体外诊断试剂的配套质控品用于对检测系统进行质量控制。申请人应对申报试剂检测质控品的预期结果（靶值和靶值范围）进行验证，并将经验证的配套质控品在试剂说明书中予以明确。未经验证的“第三方质控品”、“其他商用质控品”等表述不应出现在产品说明书中。

**Q68:如何解决流行性感冒病毒检测试剂临床试验中 H5N1 亚型病例难以获得的问题**

**RE:**《流行性感冒病毒核酸/抗原检测试剂注册申报资料指导原则》已发布多年，根据指导原则要求在产品临床试验中要求对我国流行过的流感病毒亚型进行包容性或交叉反应的研究。近年来在我国少有人感染高致病性禽流感 H5N1 亚型的报道，申请人在相关产品临床试验过程中感染该病毒亚型的临床病例获得困难，基于以上情况，在产品分析性能评估充分验证该病毒亚型检出能力的前提下，临床试验过程中可不单独收集感染该病毒亚型的临床病例对产品进行包容性或交叉反应的研究。

**Q69:体外诊断试剂产品技术要求附录中主要原材料的供应商该如何填写**

**RE:**体外诊断试剂产品技术要求附录中要求标注主要原材料的来源,如为外购应写明供应商。此处的供应商应为原材料的生产商,而不是经销商或代理商。相应的,注册变更情形中主要原材料的供应商的变更是指原材料的生产商发生变化的情形。

**Q70:体外诊断试剂临床试验中如采用核酸序列测定、GC-MS/MS 等实验室检测参考方法作为对比方法进行比较研究,是否可以委托测试**

**RE:**对于某些目前临床上尚不存在明确的临床诊断“金标准”,亦无可比同类产品上市的体外诊断试剂,临床试验研究者应依据现有临床实践和理论基础,建立合理的方法,进行比较研究。对于部分体外诊断试剂,临床试验中采用核酸序列测定、GC-MS/MS 等实验室检测参考方法作为对比方法进行比较研究,这些方法非临床常规检测技术,需要专门的设备仪器和试验条件,且临床试验机构可能不具备相关检测条件。对于此类情况,申请人应尽可能选择具备相应条件的临床试验机构开展临床试验,确无检测条件的

部分临床试验机构可将此部分测试委托给专门的测序机构、具备一定检测资质的实验室进行检测,并对检测结果进行认可。应提交临床试验机构与受委托机构的委托证明文件,并评价对比方法的方法学研究 and 整体质量。不得委托申请人的实验室进行相关测试。

#### **Q71:新研制试剂的配套专用仪器尚未取得注册证,是否可以申请试剂注册**

**RE:**对于新研制体外诊断试剂及其配套专用仪器,由于分属不同的法规管理,因此需分别提交注册申请。但试剂及其专用仪器检测性能的验证和确认是密不可分的整体验证过程,因此,在试剂和仪器均已定型的情况下,并不限定试剂和其配套专用仪器的上市顺序。但试剂注册申请时,应能够确保配套仪器及检测系统定型,如使用非本企业生产的仪器,则所使用配套仪器应已作为医疗器械在中国境内上市,并能够对其在配套仪器上的性能进行全面验证和确认。

#### **Q72:连续血糖监测系统产品组成中的 App (用户分析软件),若安卓版 App 完成注册,增加 IOS 版 App 时是否需要注册检测、提交临床资料**

**RE:**增加 IOS 版 App 需配合主机进行检测,并参照《医疗器械软件注册技术审查指导原则》提交 IOS 版 App 的软件研究资料。若软件功能不发生变化,仅运行环境发生变化,可不提交临床资料;否则需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》要求提交临床评价资料。

#### **Q73:体外诊断试剂临床试验中能否使用冻存样本**

**RE:**体外诊断试剂产品临床试验中需使用符合入组标准的病例样本进行试验,在具体样本入组时除注意病例的选择外(此部分内容见共性问题“关于体外诊断试剂临床试验入组病例样本的常见问题”),还应注意样本的保存条件。原则上,临床试验样本的使用应最大可能与试剂临床使用过程中样本的状态一致,如临床使用状态为新鲜采集后检测,则应考虑使用新鲜采集的样本进行临床试验。如临床使用过程中可能存在样本保存过程(如一定条件下冻存),且说明书中样本保存条件明确了相应的样本保存条件及有效期,则临床试验中亦可纳入部分相应保存条件下的样本。无论使用新鲜采集样本还是冻存样

本，均应确保入组样本的保存条件和期限符合相应产品样本保存的要求。

#### **Q74:体外诊断试剂产品说明书“标识的解释”项涉及修改如何执行**

RE:按照《总局办公厅关于体外诊断试剂说明书文字性变更有关问题的通知》（食药监办械管[2016]117号），体外诊断试剂说明书信息性内容的文字性变化可由注册人自行修改，其中包括体外诊断试剂说明书“标识的解释”项目，因注册人按照 YY/T0466 系列标准完善体外诊断试剂说明书中相应标识的解释内容，导致该项内容变化，但不涉及其他需办理许可事项变更的情况，注册人应自行修改。此处 YY/T0466 系列标准可为 YY/T0466 系列标准或其对应的 ISO 15223 标准。如注册人自行修改，应在延续注册时予以说明。

#### **Q75:国际多中心临床试验，纳入中国数据，作为在国外上市时的临床资料，那么在中国上市时，不再论述人种差异，直接提交这份试验资料是否可行**

RE:可以提交境外多中心临床试验资料作为产品的临床评价资料。应按照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》论证该临床试验资料可证明产品在我国使用的安全有效性的原因。认可境外临床数据应符合伦理原则、依法原则、科学原则，应考虑技术审评要求的差异、受试人群差异和临床试验条件差异。人种差异只是其中的一方面。

#### **Q76:试剂盒说明书中的参考值涉及不同的年龄分布，应怎样进行临床试验样本选择**

RE:临床试验设计过程中，纳入病例数除关注总体病例数、阳性和阴性病例数分布、干扰病例外，还应关注必要的病例分组、分层的需求。如试剂盒参考值在不同年龄段人群中有不同区间，在病例纳入时，应考虑不同年龄段人群的差异，分别纳入有统计学意义数量的不同年龄段人群，每个分段的人群中阳性和阴性病例比例应均衡。如参考值年龄分段较多，按照上述要求入组的总体病例数可能高于《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》规定的最低样本量的要求。

### Q77:如何确定多项联检试剂是否可以作为同一注册单元

**RE:**多项标物联合检测，首先应考虑多项标物是否存在协同诊断意义，联检产品应能够针对统一的适用人群、适应症，考虑临床应用的联合检测需求和必要性。无协同诊断意义的多项标物不建议设计为联检试剂。

对于多项联检试剂盒不同的排列组合，可作为同一注册单元。不同组合的情形仅限于各单项的检测反应体系之间相对独立，不相混合的情况。如：毒品检测试纸条，五项单项检测试纸条和其中三项或四项的联检卡，对于产品本身来讲，无论是联检还是拆分，其单项检测之间相对独立互不干扰，性能不存在差异，如果作为同一注册单元，提交所有五项的所有技术资料能够涵盖所有产品。对于不同组合的联检试剂盒，可以将产品名称统一为与产品相关的适应症名称，如包含三项的联检试剂与五项联检试剂作为同一注册单元，命名为多项毒品联合测定试剂盒（胶体金法）。但是单项检测试剂盒因产品名称及用途等无法与多项检测试剂盒统一，不建议与多项联检试剂作为同一注册单元。又如：芯片杂交法的多项检测试剂、每个被检物(待测基因)单管反应的 PCR 方法的多项检测试剂。但各被测物反应体系相混合的情况，不属于上述情形，如多个被检物混合在一管反应体系中的 PCR 试剂等。

如产品注册单元中包含多项联检的不同组合，则注册检验/委托检验和临床评价等应使用最全项目组合的规格进行，产品性能研究资料应覆盖所有被测物。

### Q78:国家参考品发布和更新后，不同注册阶段的试剂检验相关执行问题

**RE:**《体外诊断试剂注册管理办法》（5 号令）第二十五条规定“有国家标准品、参考品的产品应当使用国家标准品、参考品进行注册检验。”《国家食品药品监督管理总局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》（2014 年第 44 号）附件 4《体外诊断试剂延续注册申报资料要求及说明》要求：“如有国家标准品、参考品发布或者更新的，应提供产品能够符合国家标准品、参考品要求的产品检验报告。产品检验报告可以是自检报告、委托检验报告或符合相应通知规定的检验报告。”

基于以上要求，体外诊断试剂产品注册申报和延续注册时，如有适用的国家标准品、参考品发布或者更新的（以国家标准品、参考品公开的说明书为依据，判断其对产品的适用性），均应符合国家参考品要求。其中，产品注册申报时，如检验收样日期前国家标

准品、参考品已发布或更新，应使用国家标准品、参考品进行注册检验或委托检验并符合其要求；延续注册时，如延续申请受理日期前国家标准品、参考品已发布或更新，应使用国家标准品、参考品进行自检或委托检验并符合其要求。如产品已获得医疗器械注册证，亦可通过许可事项变更申请形式，修订产品技术要求中对新发布的国家标准品、参考品的符合性要求，提交产品符合国家标准品、参考品的自检报告或委托检验报告。

### **Q79:关于体外诊断试剂“抗原、抗体等主要材料供应商变更”的法规理解**

**RE:**《体外诊断试剂注册管理办法》（5号令）第七章第五十八条规定：“注册证及附件载明内容发生以下变化的，申请人应当向原注册部门申请许可事项变更：（一）抗原、抗体等主要材料供应商变更的”。关于本条款的执行解释如下：

- 1.许可事项变更仅针对注册证及其附件载明内容，即产品技术要求附录中明确载明的主要原材料供应商的变更。未在注册证及其附件内容中载明的主要原材料供应商的变更，如第二类体外诊断试剂的产品技术要求无附件的情形，申请人应在产品主要原材料供应商发生变更时自行对变更情形进行研究及质量控制，无需申报许可事项变更。
- 2.“抗原、抗体等主要材料供应商变更的”情形，仅限于主要原材料的供应商变更，主要原材料自身发生变化的，如抗体本身发生变化等情形，均不属于变更事项。

### **Q80:关于体外诊断试剂综述资料中第（五）部分编写注意事项**

**RE:**体外诊断试剂注册申报资料中综述资料第（五）部分：“其他”内容的编写往往容易被忽视，该部分内容是对拟申报产品创新性和已上市同类产品情况的总结，包括同类产品在国内批准上市的情况、相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。对于新研制的体外诊断试剂产品，需要提供被测物与预期适用的临床适应症之间关系的文献资料。

如境内、外已有同类产品上市，申请人应说明已上市同类产品的注册人、产品名称以及数量，并比较拟申报产品与同类产品在技术方法、产品性能及临床应用情况等方面的异同，在境内外临床使用的情况等。

如境内、外尚无同类产品上市，或申报产品改变常规预期用途并具有新的临床诊断意义，申请人需提供被测物与预期的临床适应症之间关系的文献资料，包括相关指南性文件、

专家共识等。

### **Q81:体外诊断设备环境试验要求**

**RE:**体外诊断设备一般在其说明书或者标签中对其使用环境条件进行了限定，因此无论境内产品还是进口产品，申请产品注册的体外诊断设备和已批准产品的使用环境条件有变化提出变更或者说明书更改告知时，均需提交产品进行环境试验的相关验证资料，以证明申报产品在其声称环境条件下的安全性和有效性。

1.申报产品具有适用的强制性标准，且标准中引用了 GB/T 14710，环境试验应当作为产品技术要求的内容，参照强制性标准的要求进行引用，一般无需详细列明各实验条件，仅需写明“应当符合 GB/T 14710 适用章节的内容”，注册检验报告中应包含环境试验的内容。

2.申报产品无适用的强制性标准，可提交下述形式之一的文件作为环境条件对产品安全性有效性无影响的验证资料，而产品技术要求中无需引用 GB/T 14710：

(1) 包含环境试验的注册检验报告。

(2) 环境试验的委托检验报告。

(3) 环境条件对产品安全性有效性无影响的研究资料，包括：气候环境条件（温度、湿度），机械环境条件（振动、碰撞），运输条件，电源适应能力等内容。

### **Q82:是否可以通过变更形式在试剂注册单元中增加校准品、质控品**

**RE:**申请人如要在原不包含校准品、质控品的体外诊断试剂注册单元中增加校准品和/或质控品，在以下情况下可以通过许可事项变更方式申请：应能够提供证据，证明申请增加的校准品和/或质控品确为该试剂注册申报时配套使用的校准品和质控品，增加的校准品和/或质控品在原产品反应体系和检验过程中与原注册产品匹配使用，注册单元内增加校准品和/或质控品不改变原产品的溯源和质量控制方式，产品注册时质量体系应能覆盖拟增加校准品与质控品。

证明性资料可包括但不限于：试剂产品注册检验时使用拟增加校准品与质控品的证明、质量体系覆盖证明、原注册资料中能够证明上述内容的资料等。

否则不能通过许可事项变更形式在原注册单元中增加校准品和/或质控品。

**Q83:体外诊断试剂产品有效期的确定**

**RE:**体外诊断试剂产品货架有效期应依据实时稳定性研究资料确定，实时稳定性研究试验应于注册申报前完成，并依据试验结果确定产品有效期。实时稳定性研究应包括至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的试验资料。

同时，应充分考虑产品在储存、运输、使用过程中的不利条件，进行相应的稳定性研究。如注册申报时实时稳定性研究仍继续，可在注册申报时依据已进行的试验确定有效期，并可在后续完成相应稳定性研究后，通过变更申请延长有效期。

**Q84:体外诊断试剂注册申报资料中临床伦理文件的提交应注意哪些事项**

**RE:**体外诊断试剂注册申报时，临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则，必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。在该部分申报资料中，应提交伦理委员会的审查意见，以及受试者的知情同意书样本。

伦理委员会同意开展临床试验的书面意见应提交原件，由伦理委员会盖章，应写明方案版本号和版本日期，应注意产品信息和临床试验信息与实际临床情况的一致性。如在试验过程中发生方案修改，应经过伦理委员会的同意，并提交伦理委员会对方案修改的意见。进行临床试验的机构均应提交伦理委员会的审查意见，如特殊医疗机构（例如疾控中心等）确无伦理委员会，则应由机构出具相关的情况说明，以及对伦理方面的意见。如临床试验经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意，应在伦理委员会书面意见中明确免于知情同意，应避免出现实际试验免于知情同意，但伦理委员会的书面意见中仍出现知情同意书的情况。

**Q85:体外诊断试剂在进行临床试验时，如采用测序方法作为对比方法，针对测序方法应提供哪些临床资料**

**RE:**1. 信息性内容：采用测序方法时，临床试验资料中应提供测序方法的相关信息。

1.1 应提供测序方法原理、测序仪型号、测序试剂及消耗品的相关信息；

1.2 应提供测序方法所用引物相关信息，如基因区段选择，分子量、纯度、功能性实验等资料。引物设计应合理涵盖考核试剂扩增的靶核酸区段、位点、及所有突变类型。

## 2. 方法学验证信息

2.1 对所选测序方法的分析性能进行合理验证，尤其是最低检测限的确认，建议将所选测序方法与申报试剂的相关性能进行适当比对分析。

2.2 测序方法应建立合理的阳性质控品和阴性质控品对临床样本的检测结果进行质量控制。

## 3. 测序结果信息

除结果数据表中的测序结果外，应提交有代表性的样本测序图谱及结果分析资料。

### **Q86:体外诊断试剂说明书的变化是否均需申请许可事项变更**

**RE:**体外诊断试剂产品说明书的内容变化包括两种情况：信息性内容的文字性变化和其他内容变化。

#### （一）信息性内容的文字性变化

依据《总局办公厅关于体外诊断试剂说明书文字性变更有关问题的通知》（食药监办械管〔2016〕117号），信息性内容的文字性变化可由申请人自行修改。

具体内容包括：

【基本信息】项目中体外诊断试剂的注册人或者生产企业联系方式、售后服务单位名称及联系方式、生产许可证编号或者生产备案凭证编号的变化、进口体外诊断试剂代理人联系方式的变化。其中，生产许可证编号或者生产备案凭证编号应在相应省级食品药品监督管理部门发放生产许可证或者生产备案凭证后再行修改。

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】项目，在相应食品药品监督管理部门发放医疗器械注册证后，导致该项内容变化的情况，注册人应自行修改。

【标识的解释】项目，因注册人按照 YY/T 0466 系列标准完善体外诊断试剂说明书中相应标识的解释内容，导致该项内容变化，但不涉及其他需办理许可事项变更的情况，注册人应自行修改。

【主要组成成分】中列明，必须配套使用的医疗器械或体外诊断试剂，由于相应食品药品监督管理部门发放医疗器械注册证/备案凭证后，导致说明书中载明的配套使用的医疗器械或体外诊断试剂注册证编号/备案凭证编号发生变化的情况，注册人应自行修改。

## (二) 其他内容变化

作为注册证附件，体外诊断试剂说明书的内容应视为注册证载明内容，除上述信息性内容外，其他内容变化应通过许可事项变更申请进行修改。

说明书更改告知不适用于体外诊断试剂。

### **Q87:体外诊断试剂临床试验使用的试剂批次是否必须为检验批次，是否必须使用同一批次**

**RE:**拟申报试剂注册检验合格后可使用检验批次或非检验批次进行临床试验，临床试验报告中应明确注明各机构所使用的试剂批号，如临床试验持续时间较长，可以根据实际情况使用多个批次。

但应注意，体外诊断试剂临床试验、注册检验和分析性能评估等前期研究中使用的试剂应为在符合医疗器械生产质量管理体系的条件下生产的批次，生产批次的生产量应足够。对于境内产品，如临床试验批次、注册检验批次及临床前研究批次不同，应说明原因及具体的生产批次的情况。

### **Q88:产品货架有效期缩短，是否不需在许可事项变更申请中再提交技术文件**

**RE:**虽然产品货架有效期缩短后，产品在储存周期内质量发生变化的风险降低，但注册人在申请许可事项变更时，建议提供合理解释和必要的支持性资料，例如完成实时稳定性试验后发现产品货架有效期应缩短，建议提供该实时稳定性试验验证资料。

### **Q89:关于体外诊断试剂临床试验入组病例样本的常见问题**

#### **RE:1.关于入组病例要求**

临床试验中的临床样本是指按照临床试验方案进行入组的病例,所有入组病例应唯一且可溯源,病例入组应涵盖产品预期用途及干扰因素,充分考虑产品临床使用过程中声称的适应症及可能存在的干扰因素。临床样本应尽可能使用前瞻性样本，如有必要可使用部分回顾性样本，但同样应能够对病例进行溯源，并建议在临床试验方案中说明使用回顾性样本的理由。

## 2.关于总体样本例数要求

临床样本的总体例数应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的基本要求。其中阳性样本、阴性样本及干扰样本的分布应能够满足各临床机构分别统计及总体统计的要求，能够充分验证产品的临床性能，产品的预期用途应得到有效验证。

## 3.关于联检产品样本例数要求

对于多项联检产品，如多项毒品检测试剂，其临床样本应能够满足每项待测物的总样本数均符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，且样本分布合理，能够对该项检测进行统计分析并验证其临床性能。

## 4. 关于多位点基因突变检测产品样本例数要求

对于多位点基因突变检测的产品，其临床总样本例数应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，其中每个型别阳性样本、阴性样本例数均应满足统计学意义，应能充分验证各型别检测的临床性能。对于其中临床罕见型别，其临床样本中阳性样本可酌情减少，但应确保一定例数进行较充分的临床性能验证。

## 5.关于用于罕见病检测的体外诊断试剂的临床减免

用于罕见病检测的体外诊断试剂产品，临床阳性样本可酌情减免，临床总阳性样本数应具有统计学意义。

## 6.关于临床样本类型的要求

样本类型应与说明书声称一致,对于涵盖不同样本类型的情况,如果产品声称的不同样本类型具有可比性,如血清、血浆,应以一种样本类型为主,样本量满足《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》要求进行临床试验,同时增加其他类型样本与上述样本比对的临床试验,比对样本例数应满足第三类产品至少为 200 例、第二类产品至少为 100 例的要求,并在至少 2 家(含 2 家)临床试验机构开展临床试验;如不同的样本类型不具有可比性,一种样本类型样本量满足《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》要求,其余样本类型与对比试剂同样进行样本比对,每种样本类型与上述情况相比酌情增加。

## **Q90:如何统计体外诊断试剂定量检测产品临床试验数据**

**RE:**对于定量检测产品，其临床试验结果应依据产品的检测性能选择回归分析等适宜的统计分析方法，在合理的置信区间，考察两种试剂结果是否呈显著相关性，定量值结果是否存在显著统计学差异。如有可能，建议应考虑到在不同的样本浓度区间试剂的性能

可能存在的差异，对总体浓度范围进行区间分层统计，对不同浓度区间内的结果进行相关性分析以更好的验证两种试剂的相关性。

### **Q91:关于体外诊断试剂临床试验对比试剂/方法的选择**

**RE:**依据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》规定,对于新研制体外诊断试剂,采用试验用体外诊断试剂与诊断该疾病的“金标准”进行盲法同步比较;对于“已有同品种批准上市”的产品,可选择已上市产品作为对比试剂。

应充分了解所选择产品/方法的技术信息及性能,如方法学、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况、阳性判断值或参考区间等,充分考虑对比试剂/方法与试验用体外诊断试剂的可比性,选择适当的对比试剂/方法进行试验,以便通过比对验证试验用体外诊断试剂的临床性能。

### **Q92:关于体外诊断试剂临床试验检测结果不一致样本的确认**

**RE:**临床试验方案中应明确试验用体外诊断试剂和对比试剂检测结果不一致样本的判定依据,对临床试验中判定为检测结果不一致的样本应采用“金标准”或其他合理的方法进行复核,方案中应明确用于复核的“金标准”或方法。临床试验报告中应给出最终确认的结果或判定,如无需复核,应详细说明理由。

### **Q93:主要原材料的生产商变化,什么时候不可按注册变更进行申报**

**RE:**2019年7月的“中国器审”微信公众号《体外诊断试剂产品技术要求附录中主要原材料的供应商该如何填写?》强调了供应商应为原材料的生产商,而不是经销商或代理商,相应的注册变更情形中主要原材料的供应商的变更是指原材料的生产商发生变化的情形。需要指出的是,并非所有主要原材料生产商的变化都可以按注册变更进行申报,比如生产商变化导致抗原抗体发生实质变化、引物探针序列变化等,属于产品设计发生重大改变,以上变化应按首次注册进行申报。

**Q94:体外诊断试剂产品技术要求中质控品及校准品的性能指标是否需要考虑均一性****RE:**

对于单独注册的质控品或校准品、包含质控品和/或校准品且能报告具体量值的体外诊断试剂，技术要求中性能指标应至少包括质控品和/或校准品的均一性指标，其他指标可依据产品具体情况进行设置。

**Q95:定性体外诊断试剂阳性判断值变化时是否需要提交检验报告****RE:**

需要。定性检测试剂阳性判断值发生变化时可能导致样本的检测结果发生改变，无论产品技术要求中的性能指标及检验方法是否发生变化均应提交检验报告，可为委托检验报告或自检报告。