乙型肝炎病毒基因分型检测试剂技术审查指导原则第二次征求意见稿编制说明

经过对《乙型肝炎病毒基因分型检测试剂技术审查指导原则》第一次网上公开征求意见，共收集9条反馈意见。为适应新颁布的相关法规要求，我们对第二次征求意见稿中涉及法规的内容进行了相应的修订。同时经过对前期意见整理，于2014年12月再次召集行业专家及相关企业研发人员对反馈意见及指导原则其他问题进行讨论，共形成30条修改意见（详见附表1）。如对本指导原则第二次征求意见稿内容仍存有疑问，请在征求意见截止期前将您的意见按照公布的联系方式反馈给我们。

附表1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 序列 | 位置 | 原内容 | 建议修订 | 修订原因 |
| 1 | 第2页 | 乙型肝炎病毒已发现的基因型有A-I九种。从目前的研究来看， | 基于现阶段研究 | 此处重复，第二段以提及 |
| 2 | 第3页 | 结合临床表现和其他实验室指标，可作为乙型肝炎辅助诊断的指标之一。 | 结合临床表现和其他实验室指标，可作为乙型肝炎感染者临床诊疗的辅助指标之一。 | 修订表述，使用语准确。 |
| 3 | 第4页 | 提交的资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国食药监械〔2007〕229号）（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。 | 提交的资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令〔2014〕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》（国家食品药品监督管理总局〔2014〕第44号公告）的相关要求。 | 按照新法规修订表述 |
| 4 | 第7页 | 阳性参考品设置建议采用灭活病毒的血清/血浆。 | 常见基因型（如：B型、C型）阳性参考品设置建议采用灭活病毒的血清/血浆。其他基因型阳性参考品设置可采用模拟临床样本。 | 考虑到部分型别难以收集样本，此处对阳性参考品分情况处理 |
| 5 | 第7页 | 可采用源于非乙型肝炎阳性的人群、经确认无目标靶基因的序列。 | 可采用经确认无目标靶基因的序列的样本。 | 扩大阴性参考品样本来源范围。 |
| 6 | 第7页 | 阴性参考品建议采用阴性人血清/血浆样本。 | 阴性参考品设置建议采用灭活的血清/血浆。 | 修订表述，不局限与阴性人群 |
| 7 | 第8页 | 包含非目的靶基因，与目标靶基因同时提取，扩增；用于对检测管内抑制物造成的假阳性结果进行质量控制。内对照（内标）可以是用于扩增人体看家基因的引物或者其他基因核酸序列组成。 | 与目标靶基因平行提取，扩增；用于对检测管内抑制物造成的假阴性结果进行质量控制。内对照（内标）可采用竞争性或非竞争性的引物设置。 | 一．将“假阳性”变更为“假阴性”修订表述错误。  二．将“可以是用于扩增人体看家基因的引物”变更为“竞争性和非竞争性引物”。修订表述，使内标设计范围更加合理。 |
| 8 | 第10页 | 建议将高浓度阳性（病毒浓度至少不低于10 8IU/mL）样本与阴性样本连续交替使用。应当执行至少8组高浓度阳性和阴性样本的交替运行。 | 建议将高浓度阳性（病毒浓度至少不低于10 8IU/mL）样本与阴性样本在同一待提取反应板中连续交替排列并应进行不少于5轮上述提取研究。 | 一．修订病毒浓度由“10 9”变更为“10 8”；修订单位表述。  二．修订表述，强调在同一反应板上阴阳合理分布，同时，对该分布进行重复检测，使要求更加清晰。 |
| 9 | 第12页 | ②申报产品中不同基因型以及乙型肝炎病毒其他基因型对被检测基因型的影响。 | ②申报产品中不同基因型以及乙型肝炎病毒其他基因型对被检测基因型的影响。对于难以获得的基因型,可采用针对该基因型构建的相同靶基因序列质粒进行交叉验证。 | 部分基因型临床样本难以获得，在进行该部分基因型验证时，可以用临床模拟样本进行代替。是要求具体可操性。 |
| 10 | 第14页 | （五）参考值（范围）确定资料 | （五）阳性判断值或参考区间确定资料 | 按照新法规修订表述 |
| 11 | 第14页 | 如采用其他方法对参考值（范围）进行确认研究，因说明这种方法的合理性。 | 如采用其他方法对阳性判断值进行确认研究，因说明这种方法的合理性。 | 按照新法规修订表述 |
| 12 | 第15页 | （七）拟定产品标准及编制说明 | （七）产品技术要求 | 按照新法规修订表述 |
| 13 | 第15页 | 拟定产品标准应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》和《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》的相关规定。另外，对于国产试剂，应参考《中国生物制品规程》（2000年版），将申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。附录中应将待测靶基因的基因位点、引物/探针设计及来源、参考品设置、来源及验证情况、各种酶的来源、特性及验证等重点内容予以明确。  乙型肝炎病毒基因分型检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：物理性状、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。阳性参考品主要考察对试剂盒覆盖范围内不同基因的检测符合性，阴性参考品则重点对申报试剂的分析特异性进行验证。  如果申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于国家/行业标准的要求。 | 拟定产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的相关规定。申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下,根据申请人产品研制、前期临床评价等结果,依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的有关要求，编写产品技术要求，内容主要包含产品性能指标和检验方法。第三类产品技术要求中还应当以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。  附录中应将待测靶基因的基因位点、引物/探针设计及来源、参考品设置、来源及验证情况、各种酶的来源、特性及验证等重点内容予以明确。  乙型肝炎病毒基因分型检测试剂的技术要求应主要包括以下性能指标：物理性状、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。阳性参考品主要考察对试剂盒覆盖范围内不同基因的检测符合性，阴性参考品则重点对申报试剂的分析特异性进行验证。 | 按照新法规修订表述 |
| 14 | 第16页 | （八）注册检测 | （八）注册检验 | 按照新法规修订表述 |
| 15 | 第16页 | 根据《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》的要求，首次申请注册的第三类产品应该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连续3个生产批次样品的注册检测。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行,对于目前尚无国家标准品的项目，生产企业应建立自己的参考品体系并提供相应的内部参考品。 | 根据《体外诊断试剂注册管理办法》的要求，首次申请注册的第三类产品应该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验机构进行连续3个生产批次样品的注册检验。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检验时应采用相应的国家标准品进行,对于目前尚无国家标准品的项目，生产企业应建立自己的参考品体系并提供相应的内部参考品。 | 按照新法规修订表述 |
| 16 | 第17页 | 帮助医疗专业人员了解病人的乙型肝炎病毒基因型感染情况以及确定适当的治疗方法。 | 辅助医疗专业人员了解病人的乙型肝炎病毒基因型感染情况以及确定适当的治疗方法。 | 修订表述，减少口语化 |
| 17 | 第17页 | 应为已确诊为慢性乙型肝炎感染者。 | 应为已确诊为慢性乙型肝炎病毒感染者。 | 修订表述，使注册申报要求更加清晰 |
| 18 | 第18页 | （1）对试剂盒检测能够覆盖的所有被检测的基因型进行详细描述（靶序列长度、基因型类型及相关特征等），对引物及探针设计、不同样品反应管组合、对照品设置及荧光信号检测原理等进行逐项介绍。 | （1）对试剂盒检测能够覆盖的所有被检测的基因型进行详细描述（靶序列长度及来源区段、基因型类型及相关特征等），对引物及探针设计简介、不同样品反应管组合、对照品设置及荧光信号检测原理等进行逐项介绍。 | 修订表述，使注册申报要求更加清晰 |
| 19 | 第20页 | （4）扩增反应前准备：待扩增DNA浓度，加样体积、顺序等。 | （4）扩增反应前准备：加样体积、顺序等。 | 待扩增DNA浓度中包括病毒DNA浓度难以确定。 |
| 20 | 第20页 | 8.【参考值（参考范围）】 | 8.【阳性判断值或者参考区间】 | 按照新法规修订表述 |
| 21 | 第20页 | 除Ct值要求外，建议结合是否出现典型S形曲线对结果进行判断。 | 除Ct值要求外，对于接近Cut-off值的弱阳性结果或者强阴性结果建议结合扩增结果的S形曲线对结果进行判断。 | 强调扩增曲线有助于对可疑结果进行分析。 |
| 22 | 第21页 | （1）本试剂盒的检测结果仅供临床参考，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。 | 无 | 此处与预期用途相关内容重复。 |
| 23 | 第23页 | 对于该类试剂已有同类产品上市，按照法规要求选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）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。 | 无 | 此处与临床对比试剂要求内容重复。 |
| 24 | 第24页 | 临床研究报告中应对选用的测序方法做详细介绍，并对委托测序服务的机构（如涉及）资质和选择依据作简要说明或提供相关资料。 | 临床研究报告中应对选用的测序方法做详细介绍，并对委托测序服务的机构（如涉及）选择依据作简要说明或提供相关资料。 | 经专家会和企业座谈会分别讨论，一致认为目前暂无行业权威统一的测序机构资质。因此，此处不再提及。 |
| 25 | 第25页 | 建议申请人在选择临床研究单位时，应考虑试验单位之间的地域代表性 | 临床研究单位应为取得资质的临床试验机构。建议申请人在选择临床研究单位时，应考虑试验单位之间的地域代表性 | 按照新法规修订要求 |
| 26 | 第26页 | 对于D型基因型临床研究样本，建议不少于30例阳性病例。 | 对于D型基因型及其他基因型临床研究样本，建议不少于30例阳性病例。 | 其他基因型与D型基因型临床样本例数要求一致。 |
| 27 | 第27页 | 根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2007〕240号）的要求，临床试验报告应该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，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。 | 根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国食药监械[2014]16号）的要求，临床试验总结报告应该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，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。 | 按照新法规修订表述 |
| 28 | 第27页 | 在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有不一致（检测结果差异较大）的样本，应采用临床上公认较好的第三种同类试剂或其他方法进行确认试验，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。 | 在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有不一致的样本。如有必要，应采用临床上公认较好的第三种同类试剂或参考方法进行确认试验，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。 | 修订表述，使要求明确。 |
| 29 | 第28页 | 另外考虑到对不同样本类型以及不同年龄段人群的检测结果可能存在一定差异，故建议对不同样本类型及不同年龄段人群分别进行统计分析，以对考核试剂的临床性能进行综合分析。 | 无 | 此处不适用于乙型肝炎病毒分型类产品。 |
| 30 | 第30页 | 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。 | 1.《体外诊断试剂注册管理办法》，（国家食品药品监督管理总局令〔2014〕第5号），2014年7月30日。  2.《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》，（国食药监械[2014]16号），2014年9月11日  3.《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，（国食药监械[2014]17号），2014年9月11日 | 更替部分参考文献 |