**第三类体外诊断试剂产品技术要求**

**附录编写要求(征求意见稿)**

**一、前言：**

根据《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第5号，以下简称《办法》）第四章的规定，第三类体外诊断试剂(IVD)的产品技术要求中应当以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。《办法》第七章要求，已注册的体外诊断试剂，其注册证及附件载明内容发生变化，注册人应当向原注册部门申请注册变更，产品技术要求（包括附录）属于注册证的附件，申请人应对其中发生变化的内容提出注册变更申请。体外诊断试剂产品种类繁多，预期用途及方法学各异，即使是同类产品，不同的生产企业在原料的选择及制备、生产工艺及半成品检定方面也可能存在较大差异。因此，有必要制定相应的指导性文件，对技术要求附录的内容进行规范。

本文内容旨在指导注册申请人对第三类体外诊断试剂产品技术要求附录的准备及撰写，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。本文是对第三类体外诊断试剂技术要求附录的一般要求，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，在做出科学合理性解释的前提下，可以依据产品特性对具体内容进行修订。本文内容依据现行法律法规并参考《中国生物制品规程》（2000年版）制定，随着相关法规和标准体系的不断完善，本文内容也将适时进行修订或调整。

**二、适用范围**

本文针对不同方法学的第三类体外诊断试剂技术要求附录中的主要材料、生产工艺及半成品检定等内容进行规范，明确附录内容编写要求，适用于第三类体外诊断试剂注册、延续注册及注册变更申请。

**三、基本要求**

**（一）主要材料**

1.通用要求。

主要原材料来源一般有两种途径，生产企业自行制备或外购于其他供货商。申请人在编写产品技术要求附录时，针对不同来源的原材料须明确的内容也不相同，具体要求如下。

（1）企业外购原材料：生产企业应明确供货商名称，供货商应相对固定，不得随意更换。生产企业还应确定主要原材料的质量控制标准，下面对几种常见的原材料进行描述。

a、抗原：应明确抗原名称、生物学来源、供货商名称等信息，应对抗原技术指标的要求进行详述。

b、抗体：应描述抗体名称、克隆号、生物学来源，供货商名称及刺激免疫原等信息，应对抗体技术指标的要求进行详述。

c、引物、探针：应明确所有引物、探针的供货商、***核酸序列***及主要技术指标要求。

（2）企业自制原材料：生产企业应明确原材料的制备原理，摘要性描述制备过程，确定主要原材料的质量控制标准。

a、抗原：如为天然抗原，例如病原体检测试剂所用抗原应明确所选病原体毒株（或菌株）、病原体培养、抗原提取及纯化、鉴定等实验过程及相关数据；如为重组抗原，则应写明有关特定基因选择、基因序列、基因克隆、抗原表达及抗原纯化鉴定等内容和主要技术指标要求，并对基因克隆的整个过程进行描述（如特定脱氧核糖核酸（DNA）分子的体外处理、重组连接、导入宿主细胞、宿主细胞繁殖以及重组子表达等实验过程）。

b、抗体：应详述抗体制备过程，如使用天然抗原作为免疫原，则应明确该天然抗原的来源；如使用重组抗原或其他人工合成抗原作为免疫原，应明确相关的抗原重组方面的信息。申请人应说明所需单克隆抗体的生物学源性、免疫原、克隆号及主要技术指标要求。

c、引物、探针：应明确所有引物、探针的***核酸序列***，相关的合成、纯化、验证及主要技术指标要求等信息。

（3）其他原材料（如：血细胞、酶、固相载体、缓冲液等）：应明确来源及相应的技术指标要求。

2.不同方法学产品的具体要求。

由于体外诊断试剂种类繁多，方法学各异，不同种类的产品在主要原材料的选择、制备及技术指标方面差异较大，很难统一表述，以下列举几类常见的体外诊断试剂主要原材料进行规范。

（1）核酸类检测试剂（包括核酸扩增试剂、测序试剂、PCR-杂交试剂、荧光原位杂交试剂等）。

主要材料包括引物、探针、各种酶及脱氧三磷酸核苷（dNTP）。

对于扩增靶序列的描述，包括相应的基因座位（单个或多个）、具体序列信息、探针结合位置等信息。

主要材料的质量控制：

a、引物：应明确***引物序列***、纯度（如达到电泳级或HPLC级，不含杂带）、紫外光吸收分析等内容。

b、探针：应明确***探针序列***、纯度（如达到HPLC级）、可见-紫外光吸收分析。另外，根据标记荧光物质的不同，还应描述相应激发波长下的吸收峰）。

c、dNTP：重点明确纯度要求，比如，高效液相色谱（HPLC）纯、PCR级，无DNase和RNase污染。

d、各种酶：各种酶的功能（如DNA聚合、逆转录或尿嘧啶糖基化酶等），其是否具有内切或外切酶活性，扩增中的热稳定性要求（如94℃保温1小时后仍保持50%活性），相关的功能单位指标。

（2）免疫类检测试剂（包括酶联免疫吸附法、化学发光法、时间分辨荧光法、胶体金法等）。

主要原材料：各种天然抗原、重组抗原、单（多）克隆抗体以及多肽类生物原料，标记用酶、固相载体（酶标板、微孔板、磁珠）、硝酸纤维素膜等。

主要原材料的质量控制指标：

a、抗原：外观、纯度和分子量、蛋白浓度及功能性实验等，功能性实验是指生物原料用于试剂盒实际生产中的情况，一般考查使用该原料的试剂盒的灵敏度、特异性等。

b、抗体：外观、纯度和分子量、蛋白浓度、效价及功能性实验等。

c、多肽类原料：外观、纯度和分子量、蛋白浓度及功能性实验等。

d、标记用酶：酶的纯度值（RZ值）以及功能性实验。

e、固相载体（酶标板、微孔板、磁珠）：外观、材质、吸附能力、精密度。

f、硝酸纤维素膜：厚度、孔径大小、液体移行速度等。

（3）抗体类检测试剂（如：流式细胞仪配套用检测试剂、免疫组化类试剂、血型正定型类试剂等）。

主要原材料为抗体、标记荧光素、酶标记的第二抗体、缓冲液等。

技术指标：

a、抗体：外观、抗体浓度、效价、功能性实验等。

b、标记荧光素：性状、外观、浓度、紫外-可见吸收光谱最大吸收波长、在特定激发波长下进行荧光发射光谱扫描时荧光素的最大发射波长。

c、若生产企业外购的原材料为荧光素标记的单克隆抗体，则应描述外观、抗体浓度、效价、紫外-可见吸收光谱最大吸收波长、在特定激发波长下进行荧光发射光谱扫描时荧光素的最大发射波长及功能性实验。

d、酶标第二抗体：外观和性状、浓度、抗体特异性、效价及功能性实验等。

e、缓冲液：外观、性状、pH值等物理指标及功能性实验。

（4）血型及组织配型相关检测试剂（包括血型反定型试剂、不规则抗体筛查试剂、凝聚胺试剂等）。

主要原材料：红细胞、抗体、凝胶、玻璃珠、缓冲液等。

试剂盒中红细胞应明确来源，以及处理方式，保存环境等内容。

原材料的质量控制指标：

1. 红细胞：外观、特异性、抗原性、亲和力、多特异性直接抗人球蛋白试验、溶血指标测定等。

b、抗体：外观、抗体浓度、效价、功能性实验等。

c、其他原材料（凝胶、玻璃珠等）：生产企业应根据实际情况有相应的质量指标。

d、缓冲液：外观、性状、pH值等物理指标及功能性实验。

（5）检测血清、检测菌液。

主要原材料为：菌种、动物、培养基。

来源：菌种应有明确来源和菌种号并验证确认。

主要原材料质量指标：

a、菌种：菌种应具有典型的形态、培养、生化及血清学特性，并具有丰富的目的抗原。

b、使用有实验动物等级合格证的动物，且实验动物应符合实验要求。

c、培养基应有相应的质量标准。

（6）质控品、校准品及企业内部参考品，这些原材料的选择、处理过程及相关质量标准也应包含在技术要求附录中，对来源、制备、纯化、阴性/阳性确认、质控品的定值、校准品的溯源、生物安全性指标及相关质控标准进行详述。

**(二)生产工艺**

体外诊断试剂的主要生产工艺包括：工作液的配制、分装和冻干,固相载体的包被和组装，显色/发光系统等的描述等。主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺中每个生产步骤需满足的条件（如：工作液的浓度、生产过程所需的温度、湿度、反应时间、环境的洁净程度等）及关键质控环节。

**（三）半成品检定要求**

定性产品检验指标一般包括阴性参考品符合率、阳性参考品符合率、灵敏度（最低检出限）、精密度（批内及批间）等；定量/半定量产品的检验指标一般包括准确度、线性范围、最低检测限（分析灵敏度）、精密度（批内及批间）等。

检测血清半成品检验包括无菌检验、血清凝集试验；检测菌液半成品的检验包括无菌试验、浓度测定、纯菌检查及凝集性检查；检测噬菌体半成品的检验包括无菌试验、效价测定。