附件14

# 大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫

# 层析法）注册审查指导原则

# （2024年修订版）

本指导原则旨在指导注册申请人对大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）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。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和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

本指导原则适用于利用胶体金免疫层析法对人体粪便样本中血红蛋白进行定性检测的试剂。

本指导原则不适用于以125I等放射性同位素标记、（电）化学发光标记、（时间分辨）荧光标记等标记方法为捕获抗体，以胶乳颗粒、微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体包被抗体，定量测定FOB的免疫分析试剂。其他方法学的试剂注册可参照本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中内容是否适用。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

根据《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和《体外诊断试剂分类规则》，产品名称通常由被测物质的名称、用途、方法或原理三部分组成，方法或原理部分应能体现具体反应原理，建议参考分类目录和/或国家标准及行业标准。例如：大便隐血（FOB）检测试剂（胶体金免疫层析法）。

2.分类依据

根据《体外诊断试剂分类子目录》，大便隐血检测试剂管理类别为Ⅱ类，分类编码为6840。

3.其他信息还包括产品列表、关联文件、申报前与监管机构的联系情况和沟通记录以及符合性声明等文件。

（二）综述资料

1.概述

应当描述大便隐血检测试剂的通用名称及其确定依据；描述申报产品管理类别；描述申报产品预期用途；如适用，描述有关申报产品的背景信息概述或特别细节，如：申报产品的历史概述、历次提交的信息，与其他经批准上市产品的关系等。

2.产品描述

2.1产品综述：应描述产品所采用的技术原理，产品组成，原材料的来源及制备方法，主要生产工艺，检验方法，参考品的制备方法。应描述产品主要研究结果的总结和评价，包括分析性能评估、阳性判断值、稳定性以及临床评价。提供不同包装规格之间的差异。

2.2包装描述

有关产品包装的信息，包括包装形状和材料。

2.3研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品和/或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

2.4与同类和/或前代产品的比较

应着重从方法学、检验原理、预期用途、主要组成成分、主要性能指标、阳性判断值及临床适用范围等方面写明拟申报产品与境内、外已上市同类产品和/或前代产品之间的主要区别。

3.预期用途

3.1预期用途：大便隐血（FOB）检测试剂盒用于人体粪便样本中血红蛋白的定性检测，临床上用于评估消化道出血。

应明确适用仪器及使用方法（自动/半自动/手工）（如适用）、样本采集及保存装置等。

3.2临床适应证：临床适应证的发生率、易感人群、分析物的详细介绍及与临床适应证的关系，相关的临床或实验室诊断方法。

大便隐血（FOB）（亦称大便潜血）是指消化道少量出血，红细胞被消化破坏，粪便外观无异常改变，肉眼和显微镜下均不能证实的出血。在临床消化道恶性肿瘤早期20%的患者可出现隐血试验阳性,晚期病人的隐血阳性率可达到90%以上，并且可呈持续性阳性；消化道出血，消化道溃疡病人粪便隐血试验多呈间断性阳性；痢疾，直肠息肉、痔疮出血等也可使粪便中出现较多红细胞，导致隐血试验阳性。因此，大便隐血检查可作为检测各种原因所致的消化道出血的重要检测试验，是较为有效的方法，目前临床检查大便隐血主要有胶体金免疫层析法和化学法。

胶体金免疫层析法是以胶体金作为指示标记，主要应用抗原抗体免疫反应技术原理快速检测粪便中的人血红蛋白。

3.3适用人群：目标患者/人群的信息，对于适用人群包含儿童或新生儿的情况，应进行明确。

3.4预期使用者：专业人员。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

风险分析应包含但不仅限于以下方面的内容：预期用途错误包括：设计开始时未设定预期分析物、未针对特定的样本类型验证。性能特征失效包括：精密度失效、准确度失效、非特异性、稳定性失效、测量范围失效、定性失效。不正确的结果包括：配方错误、采购的原料未能达到设计要求的性能、原材料储存条件不正确、使用了过期的原材料、反应体系不正确、试剂与包装材料不相容。可能的使用错误包括：生产者未按照生产流程操作，检验者未按照原料、半成品、成品检验标准操作，装配过程组份、标签、说明书等漏装或误装，成品储存或运输不当，客户未严格按照产品说明书设置参数或使用、使用者的错误操作。与安全性有关的特征包括：有毒化学试剂的化学污染、样本的潜在生物污染、不可回收包装或塑料的环境污染。

2.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单

说明产品符合《体外诊断试剂安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于其中不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求及检验报告

3.1产品技术要求

申请人应当在原材料和生产工艺稳定的前提下，根据产品研制、前期评价等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献资料，结合产品特性按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编写。

产品技术要求应符合推荐性行业标准YY/T 1713胶体金免疫层析法的要求；大便潜血（FOB）定性检测试剂盒（胶体金免疫层析法）的主要性能指标应包括：外观、膜条宽度、液体移行速度、检出限、分析特异性、阴阳性参考品符合率、重复性、批间差等。

大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）产品目前尚无国家标准品，如果申报试剂今后有适用的国家标准品发布，则申请人应在产品技术要求中提出相应检测要求。

3.2产品检验报告

在保证产品原材料和生产工艺稳定可靠的基础上，采用在符合医疗器械质量管理体系相关要求的条件下生产的产品进行检验。有适用的国家标准品的，应当使用国家标准品对产品进行检验。可提交以下任一形式的检验报告：

3.2.1申请人出具的自检报告。

3.2.2委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

4.分析性能研究

分析性能评估主要包括适用的样本类型、准确度、精密度、检出限、分析特异性、高剂量钩状效应等。申请人应设计合理的试验方案，对各项分析性能进行充分评估，可以参考《定性检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》。

如申报产品包含不同的包装规格，需对各包装规格间的差异进行分析或验证。如不同规格间存在性能差异，需采用每个包装规格产品进行性能评估；如不同规格间不存在性能差异，需要详细说明各规格间的差别及可能产生的影响。

申请人应当在原材料和生产工艺经过选择和确认、质量管理体系得到有效控制并且保证产品质量稳定的基础上，进行产品的分析性能评估。下列各项资料内容应当包括研究方案、报告和数据，提供证据的总结以及证据充分性的论证或者此项研究不适用的说明。

对于大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法），建议着重对以下分析性能进行研究：

4.1适用的样本类型

申请人应充分考虑实际使用过程中的样本类型（液态或固态），样本类型不同可能导致样本的采集、处理方式存在差别，应分析不同采样方法、不同样本保存液、不同处理方式等差别的潜在影响，并进行针对性的分析性能验证。

4.2准确度

采用申报试剂与诊断准确度标准或已上市产品，同时检测临床样本，比较检测结果之间的一致性程度，进行申报试剂的准确度评价。

样本应选择符合样本稳定性的预期人群样本，或参考样本盘。研究应纳入一定数量的阴性和阳性样本，并注意包含一定数量的阳性判断值附近的样本和干扰样本。

4.3精密度

精密度包括重复性、中间精密度和再现性。影响精密度的条件包括：操作者、测量仪器、测量程序、试剂批次（lot）、运行（run）、时间、地点、环境条件（实验室温度、湿度、空气质量、管理等）等。应根据各测量条件对检测结果影响程度的分析，设计合理的精密度试验方案进行评价，包括重复性、实验室内精密度、实验室间精密度和批间（lot-to-lot）精密度。

应选择包括最低检出限水平、中强浓度水平、阴性的至少三个分析物浓度水平样本进行精密度研究。精密度研究可能涉及多天、多地点检测，应确保样本的稳定性和一致性，可将样本等分保存。

4.4检出限

一般采用检出限指标来体现注册申报产品的检出能力。检出限的研究，应采用多批试剂，多个样本进行，且研究应持续多天。可使用参考品进行检测，检出限应不高于0.2μg/ml。

4.4.1LOD的建立

建议采用对已知分析物浓度的样本进行系列稀释后重复检测的方法，确定申报试剂的检出限。在上述重复检测过程中，记录不同稀释度/浓度检出（或阳性）的结果。采用适当的模型（如Probit分析）和分析方法，计算申报试剂在设定概率下的检出限，一般在该检测浓度下应具有95%的阳性检出率。

4.4.2LOD的验证

申报产品应在检测限浓度水平进行验证，一般采用对检出限浓度水平样本进行至少20次的重复试验的方法对LOD进行验证。

4.5分析特异性

申请人应评估干扰物质和交叉反应并提交研究资料。

潜在的干扰物质主要包括：动物血红蛋白、维生素C、含过氧化物酶的绿叶蔬菜、硫酸亚铁等铁剂等。

交叉反应研究应当考虑分析物的结构类似物对产品检测结果的影响，如肌红蛋白。

4.6企业参考品

应设置合理的企业参考品，并明确其来源、选择和配制方法等。企业参考品一般包括阳性参考品、阴性参考品、检出限参考品和重复性参考品。应根据产品性能验证的实际需要设置企业参考品，并提交相关验证资料。

4.7钩状（HOOK）效应

目前，大便隐血检测试剂大多采用夹心法的原理检测样本，考虑到方法学的缺陷，有必要对钩状（HOOK）效应进行考虑。建议采用高浓度的样本梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度稀释液重复3—5份，将显色深度随浓度升高反而变浅时的浓度作为出现钩状效应时的最低浓度，建议产品说明书上明示出现钩状效应时血红蛋白的最低浓度，最低浓度应不低于2000μg/ml。

5.稳定性研究

一般应包含研究方案、报告和数据。

5.1实时稳定性（货架有效期）

提交至少三批申报产品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性研究资料。明确储存的环境条件（如温度、湿度和光照）及有效期。

5.2使用稳定性

提交申报产品实际使用期间稳定性的研究资料，应包括所有组成成分的开封稳定性。明确产品使用的温度、湿度条件等。

5.3运输稳定性

提交申报产品可在特定或者预期的条件下运输的研究资料，应说明产品正确运输的环境条件（如温度、湿度、光照和机械保护等）。同时说明产品的包装方式以及暴露的最差运输条件。

6.阳性判断值研究

应当详细说明阳性判断值确定的方法或依据，说明阳性判断值研究所采用的样本来源，并提供阳性判断值确定的详细试验资料及总结。

7.其他资料

7.1三批产品的生产及自检记录。

7.2证明产品安全性、有效性的其他非临床研究资料。

（四）临床评价资料

预期用于人体粪便样本中血红蛋白检测，临床上用于评估消化道出血的产品已列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》要求进行临床评价。

如申请人申请的产品超出《免于临床试验体外诊断试剂目录》描述的范围，应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》提交临床试验资料。临床试验的伦理、方案的制定以及报告的撰写等临床试验资料均应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》对临床评价资料的规定。

（五）产品说明书和标签样稿

说明书承载了产品预期用途、检验原理、检验方法、检验结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和《体外诊断试剂说明书编写指导原则》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，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明参考文献的相关信息。

产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写。

以下内容仅对大便隐血（FOB）检测试剂盒（胶体金免疫层析法）说明书的重点内容进行详细说明，说明书其他内容应根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写。

1.【产品名称】

产品名称通常由被测物质的名称、用途、方法或原理三部分组成，方法或原理部分应能体现具体反应原理，建议参考分类目录和/或国家标准及行业标准。例如：大便隐血（FOB）检测试剂（胶体金免疫层析法）。

2.【包装规格】

包装规格应明确检测试剂盒使用人份。如：100人份/盒；50人份/盒。

3.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1说明试剂盒用于运用免疫胶体金层析技术实现对人体粪便中血红蛋白的体外定性检测，以判断消化道是否有出血。

3.2大便隐血异常情况常见于哪些疾病，其升高可能有哪些医学解释。

4.【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示，检测原理的描述应结合产品主要组成成分、被测物和产物的关系进行描述。

5.【主要组成成分】

5.1说明试剂盒包含组分的名称、比例或浓度、数量等信息。

5.2明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.3试剂盒中不包含但对该项检测必需的组分，应列出相关试剂的生产企业、产品名称以及注册证号等信息。

6.【储存条件及有效期】

对试剂盒的效期稳定性、开封稳定性等信息作详细介绍，并对开封后未使用产品允许暴露于空气中的温度、湿度及期限等条件予以明确。增加“生产日期、使用期限或者失效日期见标签”的字样。

7.【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限及保存条件（短期、长期），运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，可冻融次数。特殊体液标本还应详细描述对采集条件、保存液、容器要求等可能影响检测结果的要求。应对已知的干扰物进行说明，同时列出干扰物的具体浓度。

8.【检验方法】

8.1试验环境：温、湿度条件要求。

8.2试剂使用方法、注意事项，试剂条（卡）开封后注意事项等。

8.3明确样本加样时间及观察时间。

详细说明试验操作的各个步骤。

9.【阳性判断值】

应注明常用样本类型的阳性判断值，并简要说明其确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的阳性判断值”。

10.【检验结果的解释】

可结合图示方法说明阴性、阳性及无效结果的判读示例。说明在何种情况下应对样本进行重复测试，以及在重复测试时需要采取的样本处理方式。

11.【检验方法局限性】至少应包括以下内容

11.1本试剂的检测结果仅供参考，不得作为临床诊治的唯一依据，对患者的临床管理应结合其症状、体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

11.2受检测试剂方法学的限制，试验人员应对阴性结果给予更多的关注，需结合其他检测结果综合判断，建议对有疑问的阴性结果可采用其他方法进行复核。

11.3有关假阴性结果的可能性分析。

12.【产品性能指标】详述以下性能指标：

12.1检出限：说明试剂的最低检出浓度并简单介绍检出限的确定方法。

12.2重复性：对同一批次的检测试剂进行重复检测的检测结果。

12.3批间差：对三个批次的检测试剂进行重复检测的检测结果。

12.4分析特异性

12.4.1干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如动物血红蛋白、维生素C、含过氧化物酶的绿叶蔬菜、硫酸亚铁等铁剂等。

12.4.2交叉反应：易产生交叉反应物质的情况。

12.5阴阳性参考品符合率

12.5.1阴性参考品符合率:分别检测用于评价试剂阴性符合率的不同参考品/样品各 1次,检测结果应均为阴性。

12.5.2阳性参考品符合率:分别检测用于评价试剂阳性符合率的不同参考品/样品各 1次,检测结果应均为阳性。

12.6钩状（HOOK）效应：出现钩状效应时的抗原最低浓度或经验证的未出现钩状效应的最高浓度值。

13.【注意事项】

应至少包括以下内容：

13.1样本中常见干扰物质对检测结果的影响。

13.2如使用冰箱中冷藏保存的检测试剂，建议检测前应从冰箱内取出，放置到室温再打开使用，否则会影响检测结果。

13.3有关试验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

14.【标识的解释】如有图形或符号，请解释其代表的意义。

15.【参考文献】应当注明在编制说明书时所引用的参考文献。

16.【基本信息】

16.1境内体外诊断试剂

16.1.1注册人与生产企业为同一企业的按以下格式标注基本信息：

注册人/生产企业名称，住所，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，生产地址，生产许可证号。

16.1.2委托生产的按照以下格式标注基本信息：

注册人名称，住所，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，受托企业的名称，住所，生产地址，生产许可证编号。

16.2进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：

注册人/生产企业名称，住所，生产地址，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，代理人的名称，住所，联系方式。

17.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】应当写明医疗器械注册证编号/产品技术要求编号。

18.【说明书批准日期及修改日期】应注明该产品说明书的批准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明说明书的修改日期。

（六）质量管理体系文件

主要包括综述、生产制造信息、质量管理体系程序、管理职责程序、资源管理程序、产品实现程序、质量管理体系的测量、分析和改进程序、其他质量体系程序信息以及质量管理体系核查文件等。

三、参考文献

[1]国家食品药品监督管理局.体外诊断试剂分类子目录:食品药品监管总局通知242号[Z].

[2]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令第739号[Z].

[3]国家市场监督管理局.体外诊断试剂注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第48号[Z].

[4]国家食品药品监督管理总局.医疗器械说明书和标签管理规定:国家食品药品监督管理总局令第6号[Z].

[5]国家药品监督管理局.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:国家药品监督管理公告2021年第122号[Z].

[6]国家药品监督管理局.体外诊断试剂临床试验技术指导原则:国家药监局通告2021年第72号[Z].

[7]国家药品监督管理局医疗器械审评中心.体外诊断试剂说明书编写指导原则（2023年修订版）：国家药监局器审中心关于发布体外诊断试剂主要原材料研究注册审查指导原则等12项注册审查指导原则的通告2024年第1号[Z].

[8]国家药品监督管理局.医疗器械注册自检管理规定:国家药监局公告2021年第126号[Z].

[9]国家药品监督管理局.免于临床试验体外诊断试剂目录: 国家药监局通告2021年第70号[Z].

[10]国家药品监督管理局.免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则:国家药监局通告2021年第74号[Z].

[11]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.定性检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则:国家药监局器审中心通告2022年第36号[Z].

[12]GB/T 42062-2022,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[13]YY/T 1713-2020,胶体金免疫层析法检测试剂盒[S].