附件1

体外诊断试剂主要原材料研究

注册审查指导原则

体外诊断试剂主要原材料是试剂的主要组成部分，是体外诊断试剂质量水平的重要决定因素，影响着体外诊断试剂灵敏度、特异性、精密度、稳定性等各项性能。科学合理地开展产品的主要原材料研究，确定原材料的质量标准，是产品设计开发的关键过程。本指导原则旨在指导注册申请人对体外诊断试剂主要原材料进行充分的研究，并整理形成注册申报资料，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对体外诊断试剂主要原材料的一般要求，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。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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

体外诊断试剂的构成中包括多种生物学和物理化学原材料，类型丰富，性能多样，各种原材料共同决定了体外诊断试剂的质量。其中部分原材料对于试剂性能至关重要，是反应体系的主要构成部分，具有生物活性或物理化学特性，生产工艺要求较高，需要严格的质量控制，这些原材料被称为体外诊断试剂的主要原材料，主要包括以下内容：

（一）核心反应体系原材料

1.与被测物直接反应的生物活性材料

与被测物直接结合的抗原、抗体。

引物，探针，dNTP，DNA聚合酶、逆转录酶等直接参与核酸检测反应的酶。

生化检测中与被测物反应的底物、酶和辅酶等。

血型检测用抗体、红细胞，凝血检测用血浆、激活剂等。

2.免疫竞争法原理试剂的被测物类似物

吗啡-BSA结合物、甲基安非他明抗原，乙型肝炎病毒核心抗体等。

3.校准品中的阳性材料

校准品中含有的被测物材料，质谱产品中的标准品等。

4.其他

刺激用病原体抗原，创新型原材料等。

（二）反应体系中其他生物活性材料

1.与一抗试剂结合的二抗

免疫组化类产品的抗小鼠/兔IgG抗体等。

2.检测信号产生所需的酶

免疫检测类产品的辣根过氧化物酶、碱性磷酸酶等。

3.针对性去除干扰相关的生物活性材料

抗红细胞抗体、人抗鼠抗体（HAMA）阻断剂、IgG抗体阻断剂、抗生物素抗体、UDG酶，RNase抑制剂等。

背景信号封闭剂，例如封闭非特异扩增的野生型引物，人 Cot-1 DNA。

4.起连接作用的生物活性材料

生物素和链霉亲和素，荧光素和抗荧光素抗体等。

5.其他

蛋白酶K等。

（三）固相载体

1.免疫检测用硝酸纤维素膜、磁微粒、微孔板等。

2.血型检测用凝胶、玻璃珠

3.微流控载体

微流控芯片等。

（四）信号物质

1.显色、比浊物质

胶体金、乳胶等。

2.发光物质

荧光素/荧光微球/荧光染料、吖啶酯、三联吡啶钌等。

3.凝集法检测试剂用红细胞（非血型检测用）、明胶粒子

（五）质控品和内标中的生物活性材料

1.含有特异性核酸片段的材料

含靶核酸片段、内标片段的基因组DNA、细胞、菌株、病毒、假病毒、质粒等。

内标引物、探针。

2.含有抗原、抗体被测物的材料

天然/重组抗原、抗体，阳性样本、动物血清、菌株、病毒等。

3.含有生化检测被测物的材料

阳性血清、重组酶等。

4.免疫层析质控线材料

胶体金法产品的质控抗体等。

5.其他

阳性对照用刺激物，例如：植物血凝素。

备注1：如果原材料以包含核心反应体系原材料的连接物、混合物等形式存在，则按照核心反应体系原材料的要求提交适用的资料。

备注2：上述具体主要原材料仅为举例，并非穷举。体外诊断试剂的被测物和方法学较多，对于本文未涵盖的原材料，请参照上述内容进行类型划分。

《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》中要求第三类体外诊断试剂注册申报时需要提交主要原材料的研究资料，管理类别为第二类的产品注册申报时无需提交主要原材料研究资料，由申请人保存，技术审评需要时提交。本指导原则主要针对第三类体外诊断试剂进行阐述。

本指导原则主要描述体外诊断试剂主要原材料的通用要求，如申报产品已有针对性的具体指导原则，应同时参照相应产品的指导原则进行。

本指导原则适用于体外诊断试剂，产品分类编码为6840。

本指导原则适用于进行相关产品注册和变更注册的主要原材料研究，包括申报资料中的部分要求，其他未尽事宜，应当符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》等相关法规的要求。

二、注册审查要点

（一）主要原材料的选择与来源

在产品设计开发的初期，需要根据产品的设计需求及性能指标要求，结合原材料基本信息、参数指标及供应来源等因素综合分析并验证，确定最适的原材料来源。

提交核心反应体系原材料的选择过程，包括理论分析和试验验证。理论分析是指从理论层面分析，为了实现产品的灵敏度、特异性、包容性等性能，需要采用哪些抗原检测病原体抗体，要针对哪个靶基因设计引物探针等，可对多个原材料进行对比分析。试验验证一般是根据设计要求，对选择的多个原材料进行筛选试验，进行原材料的最终选定。对于客观上仅有单一来源的原材料，或者参考采用申请人已上市前代产品或同类产品的部分原材料的情况，可免于进行筛选试验，直接对原材料进行验证。

试验验证建议尽量全面，包括原材料指标的验证（例如：浓度、纯度、效价等）和功能性验证（例如：灵敏度、特异性、精密度、准确度、线性、稳定性等），具体验证内容和方案由申请人根据产品适用性进行确定。对于可能存在批间差异的原材料，建议采用多批原材料进行验证，以筛选出批间一致性较好的原材料。在原材料选择阶段，建议针对影响试剂性能的原材料指标进行全面的试验验证。如果涉及不具备的仪器或操作方法，可以委托其他单位完成。对于功能性验证，需要采用多个具有代表性的真实样本进行试验，在此基础上，对于部分罕见样本，可采用培养物、细胞系等模拟样本。

对于除核心反应体系原材料之外的其他主要原材料，可免于提交选择过程，直接提交选择后的验证资料。

明确最终选定原材料的名称、来源（申请人自制/外购及生产商名称）和基本信息（例如：生物学来源，单克隆/多克隆，单克隆抗体克隆号/多克隆抗体免疫刺激原，天然抗原/重组抗原及表达载体，扩增基因座位/位点名称,片段大小，序列信息，制备及鉴定方法、过程等）。如果源于外购，还需要提交原材料生产商出具的质量分析证书（COA）。针对引物、探针等自行设计，并委托其他生产商合成的原材料，需提供自行设计的相关资料和生产商出具的COA。

如果上述内容涉及原材料生产商的技术保密资料，鼓励申请人协助原材料生产商按要求进行主文档登记。

（二）主要原材料的质量标准

在主要原材料的选择、验证基础上，明确原材料的主要指标，并考虑试验方法的可行性，进一步形成主要原材料的质量标准，作为原材料到货后验收的依据。在制定质量标准时建议遵循以下几点：

1.主要原材料的质量标准应包括客观评价指标和相应的试验方法。

2.核心反应体系原材料的客观评价指标应至少包括原材料本身的主要指标和功能性指标。

3.不同种类的主要原材料质量标准差异较大，难以统一表述。需要申请人根据原材料及产品的特性，制定科学合理的质量标准。例如，抗体的质量标准可包括外观、蛋白浓度、纯度、分子量、效价及功能性实验等；核酸检测用酶的质量标准可包括酶活性（如DNA聚合或逆转录活性，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等；人源或其他生物源性原材料质量标准可包括浓度和生物安全性指标。

提供申请人按照质量标准对原材料进行入厂检验（外购）/放行检验（自制）的报告。

（三）企业参考品

体外诊断试剂生产企业一般会建立一套内部参考品，用于产品的设计开发及原材料与产品的质量控制。根据产品的具体情况及评价需求设计企业参考品，可包括阳性参考品/准确性参考品、阴性参考品/特异性参考品、检出限参考品、重复性参考品、线性参考品等。在申报资料中提交企业参考品的研究资料，包括原料来源、组成、制备、阴阳性和/或量值确定等。

如果申请人未建立企业参考品，而是根据质量管理体系采用其他方式进行产品的设计开发及原材料、产品的质量控制，需要详细说明，并确保合理性。

（四）产品技术要求附录中主要原材料的内容

根据《体外诊断试剂注册与备案管理办法》的规定，第三类体外诊断试剂的产品技术要求中应当以附录形式明确主要原材料。

对于核心反应体系原材料，需明确名称、来源（申请人自制/外购及生产商名称）、基本信息（生物学来源，单克隆/多克隆，单克隆抗体克隆号，天然抗原/重组抗原及表达载体，扩增基因名称,片段大小等）和质量标准。

对于除核心反应体系原材料之外的其他主要原材料，需明确名称、基本信息和质量标准。

对于具有较高公共健康风险的产品，建议载明主要原材料的更多信息，具体请参考相关产品的指导原则。

如果产品技术要求性能指标、检验方法中涉及采用企业参考品进行试验，则需将企业参考品的设置情况（组成、样本类型、阴阳性、浓度要求等）在技术要求附录主要原材料中简述。

三、参考文献

[1] 国家市场监督管理总局.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].

[2] 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:国家药品监督管理局公告2021年第122号[Z].

[3] 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[S].