革兰阴性杆菌鉴定试剂注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对革兰阴性杆菌鉴定试剂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。

本指导原则是对革兰阴性杆菌鉴定试剂的一般要求，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，相关人员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、标准体系不断完善及科学技术不断发展，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生化鉴定原理，鉴定临床医学相关的需氧型、兼性厌氧型、厌氧型革兰阴性杆菌的试剂（革兰阴性杆菌及其鉴定简介见附录A）；检测样本为从临床样本中分离的纯菌。

对于其他方法，可能部分要求不适用或本文所述内容不够全面，申请人可以根据产品特性对适用部分进行评价或补充其他的评价资料进行相应性能的验证，但需阐述不适用的理由，并说明替代方法的科学合理性。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称及分类编码

产品名称应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》及相关法规的要求。根据《体外诊断试剂分类子目录》，该产品按照第二类体外诊断试剂管理，分类编码为6840。

2.其他资料包括产品列表、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

综述资料主要包括概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史以及其他需要说明的内容。

1.概述

1.1 通用名称及确定依据

根据《体外诊断试剂注册与备案管理办法》要求，体外诊断试剂的产品名称一般由被测物质名称、用途和方法/原理三部分组成，例如：本产品被测物为革兰阴性杆菌，用途为鉴定试剂（盒）或鉴定板/卡，检测方法/原理为生化法（包括比色法、比浊法），据此确定产品的通用名称为革兰阴性杆菌鉴定试剂盒（比色法/比浊法）或革兰阴性杆菌鉴定板/卡（比色法/比浊法）。

1.2 描述申报产品预期用途。

一般根据细菌对氧气的耐受性或镜下形态，将预期用途表述为：

本产品用于需氧型革兰阴性杆菌的鉴定。

本产品用于兼性厌氧型革兰阴性杆菌的鉴定。

本产品用于需氧和兼性厌氧型革兰阴性杆菌的鉴定。

本产品用于厌氧型革兰阴性杆菌的鉴定。

本产品用于革兰阴性杆菌的鉴定。

申请人可依据产品所涵盖的革兰阴性杆菌的具体特征对预期用途进行声称。

1.3 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

2.1.1 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。

注：技术原理包括反应原理（如生化法），方法学（如比色法/比浊法），信号处理方法，结果解读方式等。

2.1.2 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、稳定性及临床评价等。

2.1.3 描述不同包装规格之间的差异。

2.1.4 描述产品中使用的生物材料或衍生物（如适用）的生物学来源（如人、动物、病原体、重组或发酵产物）和（或）组织来源（如血液）。人源性材料（如适用）须对有关传染病（HIV、HBV、HCV等）病原体检测予以说明；其他动物源及微生物来源的材料，应当说明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并提供相关的文件。

2.2 包装描述

描述试剂盒的各个组分、所有规格及不同规格的划分说明，试剂盒组分、外包装及组分包装所用的材质、包装的形状，外包装盒上面应包含产品名称、批号、生产日期及失效日期、注册人/生产企业名称、生产地址、联系方式等信息。

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

对已有同类产品和/或前代产品上市，申请人应提供其产品名称、生产企业、注册情况，并列表比较申报产品与同类产品和/或前代产品在技术原理、预期用途、使用方法、性能指标、临床应用情况等方面的异同。

3.预期用途及使用环境

3.1 明确产品预期用途，写明适用仪器（如适用）、使用方法（自动/半自动/手工）、检测类型（定性）、样本类型（来源于临床样本分离的纯菌）等。

3.2 临床适应证、适用人群

临床上，革兰阴性杆菌引起的感染呈多样性，究其原因为包含的细菌种类广泛，感染部位不同，病原菌的种类也千差万别，如细菌血流感染常检出的菌株有大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等；呼吸道感染常检出的菌株有鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等；肠道感染常检出的菌株有痢疾志贺菌、大肠埃希菌、伤寒沙门菌；泌尿道感染常检出的菌株有大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等；伤口脓液常检出的菌株有大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等；颅内感染常检出的菌株有鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌等。

写明产品需专业人员使用。明确产品在实验室中使用，如有可能会影响其安全性和有效性的环境条件（如温度、湿度、海拔）应注明。

4.申报产品上市历史：如适用，应当提交申报产品的下列资料：上市情况、不良事件和召回、销售/不良事件及召回率。

5.其他需说明的内容

5.1 除申报产品外，检测系统的其他组成部分，包括但不限于：适用仪器、质控菌株、独立软件等基本信息，及其在检测中发挥的作用，必要时应提交相应的说明书。

5.2 如适用，对于已获得批准的检测系统的其他组成部分，应当提供注册证编号和国家药监局官方网站公布的注册证信息。

（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。

风险管理资料应包含以下内容：

1.1概述：简要介绍风险管理资料的编制依据、适用范围、产品描述（名称、用途、适用机型）、风险管理计划及实施情况等。

1.2风险管理人员及其职责分工：明确风险管理小组成员及职责，制定风险管理流程图，明确风险管理活动的评审要求等。

1.3风险来源分析：明确风险可能的来源（如产品故障、使用条件或环境差异、用户端风险、产品寿命等）。

1.4预期用途和安全性有关特征的判定：以GB/T 42062附录C为基础，判定产品预期用途和与安全性有关的特性，判定已知和可预见的危害、对患者风险的评估，并形成问题清单。申请人可以根据产品特征确定其他可能危害，采取相应控制措施，确保产品风险降至可接受的程度。

1.5风险分析、风险控制和风险控制措施：对每一判定为危害的不正确结果的风险进行分析，并制定相应的风险控制方案及措施。

1.6综合剩余风险的可接受性评价：对比采取风险控制措施前后的风险情况，对剩余风险的可接受性进行评价。

1.7风险控制措施验证：对风险控制措施的有效性进行验证分析。

2.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单

申请人需提供《体外诊断试剂安全和性能基本原则清单》，并说明产品为了符合适用的各项要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于不适用的各项要求，应说明理由。

3.产品技术要求及检验报告

3.1产品技术要求

产品技术要求根据《医疗器械产品技术要求编写指导原则》等规范性文件进行编制。产品技术要求主要包含包装规格及其划分说明、性能指标和检验方法，性能指标主要包括外观、准确性、重复性、批间差、pH值（如适用）、装量（如适用）等。

3.2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。可提交以下任一形式的检验报告：

3.2.1具有自检能力的注册申请人出具的注册自检报告，自检应符合《医疗器械注册自检管理规定》。

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

申请人应采用在生产质量管理体系下生产的试剂对分析性能进行研究，应当包括研究方案、数据、结果分析和总结，提供证据的总结及证据充分性的论证。

如申报产品适用不同的机型，需要提交在不同机型上进行评估的资料。如申报产品包含不同的包装规格，需要对各包装规格进行分析或验证。

建议着重对以下性能进行研究：

4.1适用的样本类型与样本稳定性

本产品适用的样本类型为来源于临床样本分离的纯菌，为了保证样本中待测菌的活性，采集临床样本后，建议立即接种纯化菌，应对制备的菌悬液及纯化后菌株的保存条件及期限进行研究。

分析性能研究中使用的菌株建议不超过5代，并对其来源进行说明。

4.2 pH值（如适用）

根据产品特点，如培养基未包被在固体载物中时，鉴定培养液或鉴定稀释液对pH有特殊要求时，需要限定pH值，用pH计测定，结果应符合申请人设定的pH范围。

4.3准确性

根据试剂板条鉴定范围，选取不少于2株的菌株进行准确性试验，菌株可使用标准菌株或临床菌株，如ATCC、CMCC、CICC的参考菌株等。窄谱（单菌属）鉴定板条选取至少2株；广谱板条以企业宣称为主，每属选取至少1株，鉴定结果应与已知菌相符。

临床常见或重要菌属（种）参考YY/T 1531 附录A：

a) 肠杆菌科鉴定：大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌或产酸克雷伯菌、普通变形杆菌或奇异变形杆菌、阴沟肠杆菌或产气肠杆菌、黏质沙雷菌；

b) 非发酵菌鉴定：鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽窄食单胞菌；

c) 嗜血杆菌鉴定：流感嗜血杆菌或副流感嗜血杆菌；

d) 厌氧菌鉴定：脆弱拟杆菌；

e) 苛养菌鉴定：流感嗜血杆菌。

4.4精密度

4.4.1重复性

重复性指在重复性条件下的精密度。申请人应根据试剂板条类别，选取菌株（可使用临床菌株，当临床菌株难以获取时，可以使用标准菌株）对同一批号试剂进行检测，重复检测不少于3个板条，鉴定结果应与已知结果相符。

4.4.2中间精密度

应考虑运行、时间、操作者、仪器和地点等影响精密度的条件，设计合理的精密度试验方案进行评价。

批间精密度应用菌株（可使用临床菌株，当临床菌株难以获取时，可以使用标准菌株）对至少3个批号试剂进行检测，每一批号采用不少于3个鉴定板条进行检测，鉴定结果应与已知结果相符。

申请人应设定合理的精密度评价周期，具体方案可参考性能评价相关文件进行。

用于精密度评价的临床样本应至少包含3个菌属（广谱）或菌株（窄谱）多次（n≥20）检测，鉴定结果应与所用菌属或菌株名称相符。

4.4.3临界值水平的精密度研究

除上述精密度研究外，建议申请人对申报产品的临界值进行确定，并采用该浓度/水平样本进行精密度研究。此处所述临界值水平不同于通过ROC曲线等方法确定的阳性判断值。理想情况下，临界值浓度水平，即为多次重复试验时，50%的结果为阴性，50%的结果为阳性浓度水平，在本文以C50表示。

建议采用C5～C95区间描述分析物浓度接近C50的样本重复检测的不精密度。

首先建立C50浓度，并通过对该浓度水平样本进行多次重复检测，以对C50浓度进行确认。而后以各浓度水平样本进行多次重复检测的方式，判断某一特定可接受范围，如C50±20%，是否包含了C5～C95区间。如果-20%至+ 20%的浓度范围包含了C5～C95区间，则可以认为距离C50点达20%或以上的样本可产生一致的结果; 即在C5～C95以外的样本的结果是精密的，此时试剂精密度可接受。申请人可结合产品的特点，设置合理的结果接受标准，并详述设定依据。一般可依据产品的临床预期用途、方法学自身的准确度等设定产品的精密度可接受范围。

申请人可结合产品的特点，设置合理的（单侧或双侧）置信度水平，采用合理的统计方法对数据进行分析。推荐对C50±20%两个浓度水平分别重复进行40次检测，当+20%浓度水平全部为阳性，-20%浓度水平全部为阴性时，得出-20%到+ 20%浓度范围包含C5～C95区间的置信度＞80%。

4.5最低接种浓度研究

通过试验确定接种浓度，如给定浓度是定值，则进行最低接种浓度研究；如给定浓度是范围，则可纳入反应体系，在反应体系中对样本加样浓度进行研究。

5.稳定性研究资料

稳定性研究主要包括实时稳定性（货架有效期）、使用稳定性（如适用）、运输稳定性等，注册申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

上述研究结果应在说明书【储存条件及有效期】项中载明。

6.阳性判断值研究

生化鉴定涉及多个生化反应指标，其最终结果需要结合各个指标的结果进行综合判断，目前综合判断的方法主要包括双歧索引法（双歧分类法）、表解法和数值分类法等，申请人应依据产品的特性建立合理的鉴定方法，并对相应的鉴定方法充分的论证。

双歧索引法（双歧分类法）是根据细菌的主要特性和次要特性，按照“非此即彼”的原则依次往下区分，直至将细菌准确区分到最小鉴定单位；表解法是通过表格的形式，列出有一定关联性的细菌进行相同生化试验的结果；数值分类法是以细菌的各种特性和反应是同等重要的为理论基础，根据每种生化反应在不同细菌中出现的概率进行全面分析而得出结果。

申请人如采用数值分类法建立鉴定可信度，应考虑菌株的不同类别。鉴定可信度指生化鉴定结果的可信赖程度，即待测菌生化反应谱与数据库中建库菌生化反应谱的匹配程度，匹配程度越高，结果越可信，申请人应考虑鉴定结果的可信度，可根据待测菌与数据库匹配度给出一定的阈值，明确参数确定的依据。

本指导原则适用于临床样本中分离的纯菌的鉴定，纯菌的生化特征是明确的。对于手工检测的产品，可直接将检测结果与比色卡进行对比，从而判断鉴定结果。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》，申请人应按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》提交临床评价资料。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

申请人可将待评价试剂与境内已上市产品进行比对，证明待评价试剂与已上市产品实质等同，或与参考测量程序/诊断准确度标准检测结果具有良好的一致性。此处所述实质性等同，指预期用途相同，且具有相同的安全性与有效性。

申请人也可通过临床试验的方式进行临床评价，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》的要求，相关资料签章应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求。

1.对比试剂的选择

免于临床试验的体外诊断试剂，如采用《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》所述方式进行方法学对比，应通过比对分析确定与待评价试剂相适宜的境内已上市产品作为对比试剂。

申请人应首先对待评价试剂与境内已上市产品的预期用途进行比对分析。预期用途是指体外诊断试剂的一般用途或功能，包括样本类型、被测物和适应证等。适应证是指本产品治疗监测或辅助诊断的疾病或状态，包括适用人群。

对比试剂需满足以下条件：

（1）境内已经取得上市许可；

（2）与待评价试剂具有相同的预期用途；

（3）优先选择与待评价试剂检测结果偏差较小的试剂，不建议选择性能劣于待评价试剂的作为对比试剂。

待评价试剂与对比试剂的比对分析项目

|  |
| --- |
| 比对项目 对比试剂 待评价试剂 异同 |
| 1.预期用途（1）适用人群（2）样本类型（3）被测物（4）适用的疾病/状态（5）使用环境 |
| 2.基本原理 |
| 3.主要组成成分 |
| 4.阳性判断值 |
| 5.检验方法 |
| 6.性能要求：（1）准确性（2）重复性 |
| 7.各种对照/质控 |
| 8.结果报告形式 |

注：比对项目包括但不限于上述项目，可根据实际情况进行修改。

如通过对比分析无法证明待评价试剂与境内已上市产品实质等同，或与参考测量程序/诊断准确度标准检测结果具有良好的一致性，应通过临床试验的方式对申报试剂进行评价。

2.试验地点

试验过程由申请人进行管理并负责试验数据的真实性、合规性及完整性。境外申请人如需进行中国境内开展的方法学比对研究，应通过其在中国的代理人在中国境内开展试验。

申请人也可以提交在境外完成的试验资料，资料内容应满足本指导原则的技术要求。申请人还应充分考虑流行病学差异、受试人群的差异、使用的环境与条件差异等对研究结果产生的可能影响。必要时，申请人应针对差异因素在我国境内进行补充研究。

3.试验人员

试验操作人员应为具有相应试验能力的专业技术人员，并熟悉待评价试剂和对比试剂的检测流程。

4.试验样本

应采用与预期用途声称样本类型一致的来源于人体样本的菌株进行试验，样本背景信息应清晰，样本来源应可溯源。样本背景信息包括但不限于：样本来源、唯一且可追溯的编号、样本类型和其他与该检测相关的背景信息（如年龄、性别等）。

样本采集方式及稳定性应符合待评价试剂和对比试剂说明书有关要求。

5.试验时间

试验应考虑到临床实际使用情况和日间精密度影响，在保证符合样本稳定性的条件下，设定合理的持续时间，如3～20天，应对所有样本进行编盲，采用待评价试剂和对比试剂分别进行随机检测，整个试验应有质量控制。

6.试验方法

试验方法可参考境内外有关方法学比对的技术指导文件，并重点关注以下内容。

6.1样本要求

研究应结合产品鉴定板条的种类纳入菌株，如广谱鉴定板涵盖的菌株种类较多，总体样本例数可能高于《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》规定的样本量的要求。对于适用于革兰阴性杆菌鉴定的广谱鉴定板或窄谱鉴定板申请人可参考附录A中革兰阴性杆菌的相关介绍并根据产品预期用途纳入相应菌属。研究样本数量将影响可信区间宽度，扩大样本量，将获得更窄的可信区间。

申请人应根据产品的预期用途、适用人群、临床适应证、临床可接受标准等综合情况，充分考虑各种影响因素，采用合理的方法确定样本数量。

6.2数据收集期间检查

在数据收集过程中，应对所有数据及时记录并检查。如确定某些异常结果由可解释的原因引起，应记录原因并将其剔除出数据分析。如不能确定原因，须将原始结果保留在数据集中。

6.3统计分析

6.3.1同品种方法学比对研究

申请人应综合考虑数据特征等因素，确定具体的统计分析方法，并提供其选择依据。评价待评价试剂与对比试剂的一致性，计算待评价试剂与对比试剂的鉴定结果符合率，计算方法详情见下表1，总体符合率95%置信区间下限应不低于90%。

表1 待评价试剂与对比试剂的鉴定结果符合率

（n为总样本数）

|  |  |
| --- | --- |
|  | 对比试剂 |
| 鉴定结果符合 | 鉴定结果不符合 |
| 待评价试剂 | a | n-a |

鉴定结果符合率：待评价试剂与对比试剂鉴定结果一致的样本数占总样本数的比例。即：鉴定结果符合率=a/n×100%。

6.3.2与参考测量程序或诊断准确度标准进行比较研究

如有参考测量程序或诊断准确度标准，也可参照本指导原则“6.3.1同品种方法学比对研究”章节相关要求，采用待评价试剂与参考测量程序或诊断准确度标准进行比对研究。参考测量程序指被接受作为提供适合其预期用途的测量结果的测量程序。诊断准确度标准指使用一种方法或联合多种方法，包括实验室检测、影像学检测、病理和随访信息在内的临床信息，来界定状况、事件和关注特征有无的标准。

6.4不一致结果的处理

待评价试剂与对比试剂的不一致可能源于待评价试剂或对比试剂的误差，不一致结果可通过诊断准确度标准或其他合理方法进行确认并分析原因，确认结果不应纳入统计分析。

6.5统计分析中应注意的问题

6.5.1样本剔除应有合理理由，不可随意剔除。如确需剔除，应说明剔除数量及理由。

6.5.2应参考权威技术指南等，根据产品适用的统计分析模型，计算符合率。

临床试验检测菌应充分考虑菌株类型，应包含产品预期用途所涉及的菌株，对于不常见的临床菌株可适量采用冻存菌株进行研究。

（五）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、样本类型、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。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，进口体外诊断试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书中相关技术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，并单独列明文献的相关信息。

下面对革兰阴性杆菌鉴定试剂说明书的重点内容进行详细说明。

1.【预期用途】

应至少包括以下内容：

1.1该产品用于定性检测临床分离的革兰阴性杆菌的鉴定，适用范围应结合申报产品的临床性能的确认情况进行描述（如：适用于革兰阴性杆菌或某个具体种属，需氧、兼性厌氧或厌氧等）。

1.2应阐述与预期用途相关的临床适应证及背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

2.【检验原理】

描述生化鉴定方法、原理等。

描述试剂盒的技术原理，可结合图示进行说明。如反应体系中包含哪些类型的反应（如酶活性），如何得到最终的鉴定结果。

3.【主要组成成分】

3.1详细说明试剂盒内各组分的名称、数量及在反应体系中的比例或浓度、最低分装量等信息，如含有生物源性物质，应说明其生物学来源、活性及其他特性；说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

3.2试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，应列出相关试剂的生产企业、产品名称以及备案凭证号或注册证号（如有）等信息。

4.【储存条件及有效期】

试剂盒的实时稳定性、开封稳定性（如适用）、运输稳定性（如适用）、冻融次数要求（如涉及）等。

4.1对试剂盒的实时稳定性、开封稳定性（如适用）等信息做详细介绍，包括环境温湿度、避光条件等影响稳定性的条件。如试剂需要配制，则应对配制后的试剂的储存条件、稳定性做详细介绍。

4.2如试剂盒各组分的稳定性不一致，则应对各组分的储存条件和有效期分别进行描述。

4.3对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数限制。

4.4注明生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

5.【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，不能泛指某一系列仪器，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用；若不同规格适用不同机型也应说明，且应与分析性能研究资料一致。

6.【样本要求】

重点明确以下内容

6.1样本要求：应注明样本要求（如样本应为临床样本分离的纯菌或冻存菌株）。

6.2样本培养条件要求：应注明样本培养条件及时长、对于冻存菌株有无要求。

6.3样本活化用培养基要求：应注明活化菌株用培养基有无要求。

6.4样本保存条件：应注明临床分离纯菌的培养后保存条件。

6.5样本制备后（菌悬液）保存条件：应注明菌悬液保存条件。

上述描述均应建立在相关性能评价及稳定性研究的基础上。

7.【检验方法】

描述自动分析的工作流程或者详细说明试验操作的各个步骤，例如：

7.1详细说明各试剂组分的稀释、混合及其他必要的处理程序、试剂的使用方法（自动/半自动/手工）、注意事项等。

7.2详细描述待测样本菌悬液制备方法，包括步骤及注意事项。

7.3描述接种量：加样体积、顺序等。

7.4描述手工或上机操作等。

7.5质量控制方法：质量控制的建议及相关操作步骤等。

8.【阳性判断值】

结合阳性判断值确定的研究资料，列出试剂的阳性判断值，并简要说明阳性判断值确定的方法。

9.【检验结果的解释】

结合临床结果应有明确的解释，如出现异常情况，可能的原因是哪些，如何处理，应进行详细描述。

10.【检验方法局限性】

10.1 本试剂盒的检测结果应结合患者的症状/体征、病史、其他实验室诊断结果等情况进行综合分析以及解释，不得作为患者临床诊治或管理的唯一依据。

10.2变异的菌株可能导致不能正确识别。

11.【产品性能指标】

描述产品性能，包括以下内容：

11.1准确性：说明准确性评价结果，如：使用规定的质控菌株进行测试，鉴定结果与质控菌株名称相符。

11.2精密度：说明精密度的评价结果，如：重复性、中间精密度、临界值水平的精密度等性能。

12.【注意事项】

应至少包括以下内容：

12.1如产品含有人源或动物源性物质，应提供具有潜在传染性的警示性信息。

12.2如产品出现某些显性性状时，应提示相应的措施，如包装袋破损不得使用等。

12.3临床实验室应严格遵守国家生物安全相关法律法规，对使用的废弃物进行规范处理等。

（六）质量管理体系文件

质量管理体系文件主要包括生产制造信息、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/改进程序、其他质量体系程序信息、质量管理体系核查文件。申请人应按照相关法规要求建立相应的质量管理体系，确保产品在符合质量管理体系的环境下生产。

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]原国家食品药品监督管理总局.6840体外诊断试剂分类子目录(2013年):原国家食品药品监督管理总局通知242号[Z].

[3]GB/T 42062,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[4]国家药品监督管理局.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单:国家药监局公告2021年第122号[Z].

[5]国家药品监督管理局.医疗器械产品技术要求编写指导原则:国家药监局公告2022年第8号[Z].

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

[7]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].

[8]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].

[9]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:国家药品监督管理局通告2021年第72号[Z].

[10]国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.医疗器械临床试验质量管理规范:国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会公告2022年第28号[Z].

[11]原国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂说明书编写指导原则:原国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号[Z].

[12]YY/T 1531,细菌生化鉴定系统[S].

四、编写单位

河南省药品审评查验中心（河南省疫苗检查中心）

附录A

革兰阴性杆菌及其鉴定简介

革兰阴性菌是指细胞壁较薄，经革兰染色后呈红色的一类细菌。根据镜下形态，可分为革兰阴性杆菌、革兰阴性球菌。

临床革兰阴性杆菌主要包括埃希菌属、沙门菌属、志贺菌属、克雷伯菌属、沙雷菌属、变形杆菌属、嗜血杆菌属、假单胞菌属、不动杆菌属、鲍特菌属、军团菌属、类杆菌属、梭杆菌属等。

**埃希菌属**为兼性厌氧菌，代表菌株为大肠埃希菌；**沙门菌属**为兼性厌氧菌，代表菌株为伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌；**志贺菌属**为兼性厌氧菌，代表菌株为痢疾志贺菌、福氏志贺菌、鲍氏志贺菌、宋内志贺菌；**克雷伯菌属**为需氧或兼性厌氧菌，代表菌株为肺炎克雷伯菌；**沙雷菌属**为兼性厌氧菌，代表菌株为黏质沙雷菌；**变形杆菌属**为兼性厌氧菌，代表菌株为普通变形杆菌、奇异变形杆菌；**嗜血杆菌属**为兼性厌氧菌，代表菌株为流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、溶血嗜血杆菌、副溶血嗜血杆菌；**假单胞菌属**为需氧菌，代表菌株为铜绿假单胞菌；**不动杆菌属**为需氧菌，代表菌株为鲍曼不动杆菌；**鲍特菌属**为需氧菌，代表菌株为百日咳鲍特菌、副百日咳鲍特菌；**军团菌属**为需氧菌，代表菌株为嗜肺军团菌；**布鲁菌属**为需氧菌，代表菌株株为布氏杆菌；**类杆菌属**为厌氧菌，代表菌株为脆弱类杆菌、普通类杆菌；**梭杆菌属**为厌氧菌，代表菌株为具核梭杆菌、坏死梭杆菌。

根据其对氧气的耐受性，革兰阴性杆菌可分为需氧型、兼性厌氧型、厌氧型，如：埃希菌属为兼性厌氧菌、假单胞菌属为需氧菌、类杆菌属为厌氧菌。

革兰阴性杆菌的鉴定是将待测样本中革兰阴性杆菌菌按其生物学特征与已知革兰阴性杆菌进行比对分析，确定待测样本中革兰阴性杆菌的分类单元。

革兰阴性杆菌的实验室鉴定方法如显微镜法、生化法、血清学法、质谱鉴定、分子生物学鉴定等。（1）显微镜法：使用显微镜观察目的菌的形态、大小、染色等特征，该方法对人员的技术要求较高，且只适用于初步鉴定；（2）生化法：由于不同微生物体内的酶系统、新陈代谢的类型等的不同，可导致其对各种物质利用后所产生的代谢产物也不同，利用微生物的生理生化反应来测定微生物的代谢产物，从而实现微生物的鉴定，此方法是微生物学中应用较早且较广泛的一种方法；（3）血清学：用含有已知特异性抗体的免疫血清（诊断血清）与分离培养出的待测样本中纯菌或样本中的抗原进行血清学反应，以确定细菌的种或型；（4）质谱鉴定：基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱，通过建立标准或已知菌的数据库，结合仪器算法将待测样本中细菌的蛋白峰与已知细菌比对分析，达到鉴定细菌的目的；（5）分子生物学：基于分子生物学原理，检测方法主要包括DNA碱基比例的测定、核酸分子杂交、16s rDNA序列分析法、全基因组序列的测定等，临床微生物鉴定应用较多的是核酸分子杂交，根据探针特异性的不同，可以鉴定某一菌型或某一种属甚至更大菌群，可以准确、快速的进行微生物的鉴定。（6）拉曼光谱法：细胞组成中的化合物含量不同，每种化合物都有对应的特征光谱，应用拉曼光谱的分析方法可以通过生成“全生物指纹"来区分不同的生物样品，从而进行微生物的鉴定。