附件1

《体外诊断试剂许可事项变更技术审查指导原则（第二版征求意见稿）》

1. **编制目的**

本指导原则旨在为注册人对体外诊断试剂的许可事项变更提供技术指导，同时为药品监督管理部门对该部分资料的技术审评提供依据。

1. **适用范围**

本指导原则适用于体外诊断试剂的许可事项变更。包括主要原材料供应商的变更,检验方法的变更,分析性能的变更,产品技术要求的变更,阳性判断值或参考区间的变更,产品稳定性的变更,包装规格的变更,适用仪器的变更,生产地址的变更,增加适用样本类型的变更,增加适用人群的变更, 增加临床适应症的变更以及其他可能改变产品安全有效性的变更。

本指导原则不适用于以下情况：

（1）产品的设计或技术原理改变：组成成分、主要原材料（如抗原抗体、引物探针）、量值溯源、反应原理等发生实质性改变。

（2）产品的临床意义改变：具有新的预期用途或者使用目的,如影响医疗决策的制定等。

（3）其他对产品安全有效性产生重大影响的改变：如降低产品的安全有效性，为应对已知的风险、不良事件等改变产品的分析性能导致临床性能显著降低的情况。

1. **基本原则**

（一）基于风险的变更管理

注册人应根据变更的性质，在进行风险分析的基础上，采用科学合理的方式进行产品变更的设计验证和/或确认，评估变更对于产品分析性能和/或临床性能的影响；并提交与产品变化相关的的产品风险管理资料。

在结果显示变更对产品的安全有效性不造成显著影响，并且不引发新的风险或者显著改变现有风险的情况下，进行许可事项变更。

（二）基于技术分析的变更管理

注册人应根据变更的类型，从产品设计的角度分析和考量变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响，在此基础上制定验收标准并自行选择适当的研究方法，然后对变更后产品的性能进行验证和/或确认；并提交非临床研究资料或者临床资料等。不对具体变更情况所需提交资料的类型进行限定。

如同时发生多项变更，注册人应分别评估每项变更，并将这些变更作为整体综合考虑对产品安全有效性的影响。

如先后发生多次变更，注册人应将变更后的产品与变更前或者同类产品进行比较,并注意考虑累积效应对产品安全有效性的影响。

如产品组成或者配合使用的其他产品发生变更，注册人还应考虑检测系统使用方法或性能的变更对产品安全有效性的影响。

（三）结合产品质量管理体系的变更管理

注册人应当有效的识别产品设计和开发的更改，确定其对产品安全有效性影响的重要程度，在此基础上进行相应的管理，包括涉及更改的设计输入、不同阶段的输出、评审、验证、确认和风险管理。

注册人应将上述控制产品设计和开发更改的程序和过程及结果形成文件记录，适用时在注册申报资料中包含或引用上述文档，以证明符合设计开发更改的要求。

1. **具体要求**

（一）变更描述

注册人需根据产品具体变更情况提供相应的说明及对比表，包括以下情形：

（1）主要原材料供应商的变更

（2）检验方法的变更

（3）分析性能的变更

（4）产品技术要求的变更

（5）阳性判断值或参考区间的变更

（6）产品稳定性的变更

（7）包装规格的变更

（8）适用仪器的变更

（9）生产地址的变更

（10）增加适用样本类型的变更

（11）增加适用人群的变更

（12）增加临床适应症的变更

（13）其他可能改变产品安全有效性的变更

（二）变化部分对产品安全性、有效性影响的论述

1. 从风险管理的角度，分析并说明变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响。

1.1 风险分析

注册人应从产品的预期用途和与安全性有关的特征等方面，分析并识别变更的情况对于产品风险状态的影响。

1.2 风险评价

在上述风险分析的基础上，评价是否可能引发新的风险或者显著改变现有风险。

对于引发新的风险或者显著改变现有风险的情况（例如在影响医疗决策方面具有临床意义的变更），需按照新产品进行注册申报。

对于识别的总体风险状态未发生显著改变的情况，描述如何进行相应的验证和/或确认。

1.3 风险控制

针对上述变更的情况，执行相应的验证和/或确认并描述其结果的有效性。如未采取相关措施，应充分说明理由。

1.4 风险可接受性评定

验证和/或确认后未发现新风险或现有风险的显著改变，则可进行许可事项变更。

验证和/或确认后发现非预期的新风险或现有风险的显著改变，则需按照新产品进行注册申报。

2. 从技术分析的角度，分析并说明变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响。

2.1产品性能评估

针对具体变更的情况，应对产品的安全性、有效性（如产品注册证及其附件载明的内容）重新进行评估，包括分析性能的验证和/或临床性能的确认等。

2.2研究方案的制定

1）推荐使用已建立的标准方法（如相关技术审查指导原则推荐的研究方法和验收标准，行业内公认的性能指标和检验方法等）用于验证和/或确认变化部分对产品安全性、有效性的影响。

如采用其他替代方法，应充分说明其科学合理性。

2）说明评价内容（如正确度、阳性判断值等）和研究方法（包括非临床研究和/或临床试验）的选择依据以及验收标准。

2.3支持变更的证据

如果验证和/或确认的结果显示未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则可进行许可事项变更。

需同时满足下述条件：

1）验证和确认的结果以及结论表明性能指标在可接受范围内。

2）变更后产品的性能与之前批准的性能声明相比没有显著的改变。

如果验证和/或确认的结果显示产生安全性或有效性的问题或者不能充分证明变更对产品安全性、有效性的影响，则需按照新产品进行注册申报。

1. **资料要求**

注册人应根据具体变更情况，基于变化部分对产品安全性、有效性影响的风险管理和技术分析，采用适当的方法进行相应的研究并提交资料。

一般包含研究方案、报告和数据；适用时应以对比表形式详细说明变更的具体内容。

下列的变更情况原则上应提交临床试验或者方法学比对资料：

（1）增加适用样本类型的变更。

（2）增加适用人群的变更。

（3）增加临床适应症的变更。

（4）其他由于主要原材料供应商、检验方法、分析性能等变化显著影响产品临床性能的变更。**变更案例**

（一）适用于许可事项变更的情况

验证和/或确认的研究可参考下述内容。

**案例 1-2: 主要原材料供应商的变更**

**案例 1**

1.变更描述:

磁微粒是采用化学发光免疫分析方法的病原体特异性IgM检测产品的主要原材料，其供应商由外部来源改为内部自制。变更前后的磁微粒具有相同的理化属性，且在检测管中的浓度和体积相同。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能产生的影响:

2.1基于风险管理的评价

磁微粒来源的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准或者已建立的标准方法进行测试,用来验证和确认变更对于分析性能和/或临床性能的影响，包括如下内容：

分析性能

a.空白限和检出限

b.精密度

c.分析特异性

d.诊断灵敏度

临床评价d. 针对磁微粒来源的变更对产品临床性能的影响开展研究。

如果分析性能评估以及临床评价的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变，并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则支持变更。

**案例2**

1.变更描述:

抗原是乙型肝炎表面抗原检测质控品中的主要原材料，由供应商A生产。主要原材料的变更是为抗原确定一个符合相同规格的替代合格供应商B，而抗原本身的性质未发生变化。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

抗原的供应商变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准,对新的供应商B以及对原材料的性能进行评价，用来验证变更对于分析性能的潜在影响，包括如下内容：

a.原材料规格

b.供应商出具的质量分析证书中的技术指标和验收标准

c.入厂检验的技术指标和验收标准

d.产品的赋值资料等

如果验证和确认的结果表明变更后抗原的技术指标在可接受范围内，并且变更后产品的性能与之前批准的性能声明没有显著改变；则支持变更。

**案例3: 分析性能的变更**

1.变更描述:

增加有关患者样本人抗小鼠抗体（HAMA）干扰检测的警告。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

干扰物质的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用已建立的标准方法或指导原则推荐的方法进行人抗小鼠抗体干扰研究,用来验证并支持变更的性能声明。

如果验证的结果支持变更的性能声明且未降低产品的安全有效性，则支持变更。

**案例4:参考区间的变更**

1.变更描述:

基于更加严格的人群入选标准，丙氨酸氨基转移酶试剂盒的参考区间由7-40U/mL变更为14-63U/mL。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

参考区间的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用标准化的研究方法，排除肝功能异常或者其他因素引起转氨酶升高的人群，重新入选健康正常人样本建立参考区间。

**案例5: 适用仪器的变更**

1.变更描述:

采用化学发光免疫分析方法的试剂盒，在其适用仪器的分析仪系列中加入新的型号。增加的仪器型号在硬件和软件上均有更新，可能影响检测性能。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

与已批准的仪器型号相比，新的型号未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准或者已建立的标准方法进行研究,用来验证新的型号对试剂盒分析性能的潜在影响，包括如下内容：

a.精密度重复性中间精密度或再现性

b.测量范围

c.准确度

方法学比较/性能一致性研究

d.分析灵敏度

如果验证的结果表明试剂盒配合新的仪器型号使用的性能在可接受范围内，并且与之前批准的性能声明相比没有显著改变；则支持变更。

**案例6:增加适用人群的变更**

1.变更描述:

ABO血型抗原检测卡的预期适用人群增加新生儿。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

产品的设计未发生变化。仅是变更了产品的预期用途，即增加了适用人群。

未能识别总体风险的变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用相关产品注册技术审查指导原则推荐的研究方法和验收标准进行验证和确认,包括如下内容：

分析性能评估：

a.使用各ABO血型新生儿红细胞样本（包括弱凝集样本、直接抗人球蛋白试验阳性样本等）进行灵敏度、特异性、重复性以及与试管法的比对试验研究。

b.样本的稳定性

临床评价：

c.针对新生儿人群开展研究。

如果分析性能评估以及临床评价的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变，并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则支持变更。

**案例7: 增加临床适应症的变更**

1.变更描述:

人表皮生长因子受体2基因扩增检测试剂盒（荧光原位杂交法）的适应症原为乳腺原发性浸润癌，现增加胃及胃食管结合部腺癌。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

产品的设计未发生变化。仅是变更了产品的预期用途，即增加了临床适应症。

未能识别总体风险的变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用相关产品注册技术审查指导原则推荐的研究方法和验收标准进行验证和确认,包括如下内容：

分析性能评估：

1. 样本的稳定性
2. 灵敏度
3. 阴、阳性符合率

使用肠型、弥漫型、混合型胃癌，良性疾病（包含IHC检测结果为HER2（2+）的样本）以及正常胃组织等进行方法学比较研究。

1. 精密度

批内、批间、日间、人员间和室间精密度

1. 阳性判断值确定

可参考临床指南性文件建立阳性判断值，并采用具有统计学意义数量的样本对判读规则以及预设阳性判断值进行验证。

临床评价：

1. 针对胃及胃食管结合部腺癌适应症开展研究。

如果分析性能评估以及临床评价的结果显示未发现新风险或现有风险的显著改变，并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则支持变更。

**案例8: 样本类型的变更**

1.变更描述:

血糖试纸的原样本类型为新鲜毛细血管全血，变更增加样本类型静脉全血。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

产品的设计未发生变化。仅是变更了产品的预期用途，即增加样本类型。

未能识别总体风险的变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用相关产品注册技术审查指导原则以及行业标准推荐的研究方法和验收标准进行验证和确认,包括如下内容：

分析性能评估：

a.样本的适用性验证

静脉采血与指尖采血检测结果的一致性评价。

b.样本的稳定性

临床评价：

c.针对增加的样本类型开展与临床实验室测量程序或已上市同类产品的方法学比对研究。

如果分析性能评估以及临床评价的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变，并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则支持变更。

**案例9: 检验方法的变更**

1.变更描述:

变更人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒的核酸提取方法，即核酸提取试剂的裂解缓冲液配方改变。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

裂解缓冲液配方的改变可能影响核酸检测试剂盒的性能。

未能识别总体风险的变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用与产品注册时相同的研究方法和验收标准进行研究,用来验证样本处理方法的改变对分析性能和/或临床性能的潜在影响，包括如下内容：

反应体系研究：

a. 核酸提取试剂的提取效率，提取后DNA的浓度、纯度和靶核酸序列的完整性。

分析性能评估：

b. 最低检测限

c.精密度

d. 阳性/阴性参考品符合率

e.干扰试验

临床评价：

f.针对样本处理方法的改变开展研究如果验证和确认的结果显示未发现新风险或现有风险显著改变，并且未产生任何非预期的安全性或有效性问题，则支持变更。

**案例10: 产品技术要求的变更**

1.变更描述:

为确保产品符合相关行业标准的要求，对产品技术要求的性能指标和检验方法进行变更。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

产品未发生任何变化。

根据行业标准修订产品技术要求的性能指标和检验方法的变更未造成产品设计或技术原理的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用行业标准中推荐的检验方法进行研究,用来验证变更后的性能指标。

如果验证的结果表明变更后的产品性能在行业标准要求的范围内，并且与之前批准的性能声明相比没有显著降低；则支持变更。

**案例11：多项变更-检验方法、性能指标**

1.变更描述:

乙型肝炎病毒表面抗原检测试剂盒的检验方法中增加浓度超出线性范围上限样本的稀释程序,包括配合使用的样本稀释液.2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的评价

检验方法和测量范围的变更未造成技术原理或预期用途的改变。

识别的总体风险状态未改变，即未出现新的风险或现有风险无显著变化。

2.2验证&确认研究的技术分析

采用标准化的研究方法和验收标准进行研究,用来验证检验方法和测量范围的变更，包括如下内容：

反应体系研究

a.样本稀释液的基质效应

可报告范围的上限

b.样本稀释的浓度范围与最大稀释倍数（考虑变异系数与倍比稀释产生的总误差）

如果验证的结果支持变更的性能声明且未降低产品的安全有效性，则支持变更。

（二）不适用于许可事项变更的情况

**案例12**

1.变更描述:

变更单纯疱疹病毒（1型和2型）抗体检测试剂盒的设计,同时产品性能声明中的临床灵敏度和特异性显著降低。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的分析与评价

产品设计的变更会显著增加现有风险。这是因为预期假阳性的结果会增加，可能会导致受试者的精神痛苦以及过度治疗（如孕妇和新生儿接受不必要的抗病毒药物治疗）。另外，预期假阴性结果的增加可能将导致诊断的延迟，从而延误疾病的治疗并可能导致疾病的意外传播（如分娩时传播给新生儿）。

2.2风险可接受性评定

对于上述显著改变现有风险的情况，不适用于产品许可事项变更。

**案例13**

1.变更描述:

采用免疫胶体金技术的病原体检测产品的主要原材料发生变化,用于包被固相载体的抗原由天然抗原变更为重组抗原。

2.变化部分对产品安全性、有效性可能的产生影响:

2.1基于风险管理的分析与评价

产品关键原材料抗原的实质性变化会导致阳性判断值的显著改变，这将在影响医疗决策制定方面具有不同的临床意义。因为样本检测结果处于阳性判断值附近的患者现在可能接受不同的诊断和治疗，同时造成试剂盒的临床性能与已批准的性能声明相比发生显著变化。这表明存在新风险或显著改变现有风险。

2.2风险可接受性评定

对于上述存在新风险或显著改变现有风险的情况，不适用于产品许可事项变更。