附件6

EB病毒抗体检测试剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对EB病毒抗体检测试剂注册申报资料的准备及撰写，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。

本指导原则是针对EB病毒抗体检测试剂注册审查的一般要求，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。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要详细阐明理由，并对其科学合理性进行验证，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和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及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

EB病毒(Epstein－Barr virus，EBV)为疱疹病毒科，疱疹病毒IV型，是一种嗜人类淋巴细胞的疱疹病毒。EBV是双链DNA病毒，基因组长约172kb，在病毒颗粒中呈线性分子，进入受感染细胞后，其DNA发生环化并能自我复制。

EBV基因编码多种抗原，包括病毒衣壳抗原（viral capsid antigen,VCA）、核抗原（nuclear antigen,NA）、早期抗原（early antigen,EA）、膜抗原（membrane antigen,MA）等。

EBV感染与多种临床疾病相关，如原发性EBV感染可引起传染性单核细胞增多症（infectious mononucleosis,IM），持续性或再激活EBV感染可引起慢性活动性EBV感染(chronic active EBV infection,CAEBV)和EBV相关噬血细胞性淋巴组织细胞增生症(EBV-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis,EBV-HLH)等非肿瘤性重症EBV相关疾病。EBV还是一种致肿瘤病毒，与许多肿瘤的发生相关，如鼻咽癌（nasopharyngeal carcinoma，NPC）等。

常见的EBV 血清抗体标志物包括EBV衣壳抗原IgM 抗体(EBV-VCA-IgM),EBV衣壳抗原IgG抗体（EBV-VCA-IgG）,EBV衣壳抗原IgA 抗体（EBV-VCA-IgA），EBV早期抗原IgM抗体（EBV-EA- IgM）,EBV早期抗原IgG 抗体（EBV-EA- IgG）,EBV早期抗原IgA 抗体（EBV-EA-IgA），EBV核抗原IgG抗体（EBV-NA-IgG），EBV核抗原IgA抗体（EBV-NA-IgA），Rta蛋白IgG抗体（EBV-Rta-IgG）,Zta蛋白IgA抗体(EBV-Zta-IgA ),EBV衣壳抗原IgG 抗体（EBV-VCA-IgG）亲合力等。

机体感染EBV后针对不同的抗原产生相应的抗体。原发性EBV感染过程中首先产生针对VCA 的IgM/IgG（EBV-VCA-IgM/IgG）；在急性感染的后期，针对EA的IgG（EBV-EA-IgG)出现；在恢复期晚期，抗EBV核抗原IgG(EBV-NA-IgG)产生。

在EBV的临床诊断中，同时检测患者血清或血浆中数种EBV特异性抗体，可以提高诊断原发性EBV感染的敏感性和特异性，帮助判断原发性EBV感染、既往感染或既往EBV感染再激活。

本指导原则适用于利用酶联免疫法、化学发光法等免疫学方法，对来源于血清或血浆等人体样本中的EBV抗体进行体外定性检测，其临床预期用途如下：

1. EBV感染的辅助诊断：除原发性EBV感染可致传染性单核细胞增多症外，EBV还可引起慢性活动性EBV感染。主要指标包括EBV-VCA-IgM，EBV-VCA-IgG，EBV-NA-IgG。

2. 鼻咽癌的辅助诊断：EBV与鼻咽癌相关，有些EBV抗体也是目前临床应用的鼻咽癌辅助诊断的标志物。

本指导原则不适用于鼻咽癌的筛查。

对基于其他方法学的试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述内容不够全面，申请人可以参照本指导原则，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验证。

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》（国家市场监督管理总局令第48号）及相关法规的要求，如EB病毒抗体检测试剂（化学发光法）。根据《体外诊断试剂分类规则》，该产品按照第三类体外诊断试剂管理，分类编码为6840。

2. 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

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、主要研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容。预期用途需要明确本产品待测物以及适用场景、人群和相应的疾病诊断的价值。产品描述中应说明产品所采用的检测原理，选择夹心法、捕获法或间接法的理由。同类产品上市情况介绍部分应着重从预期使用人群、适用场景、检测原理、特异性抗原等主要组成成分、样本类型等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。

（三）非临床资料

1. 产品技术要求

申请人应当在原材料质量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，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的有关要求，编写产品技术要求。

EBV抗体检测试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、重复性、最低检测限等。

按照《体外诊断试剂注册与备案管理办法》的规定，此类产品为第三类体外诊断试剂，申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，以附录形式明确主要原材料和生产工艺，附录的编制应符合相关编写规范的要求。

2. 分析性能研究

申请人应提交在符合质量管理体系的生产环境下生产的试剂进行的所有性能评估资料，包括具体研究方法、试验方案、试验数据、统计分析等详细资料。有关分析性能评估的背景信息也应在申报资料中进行描述，包括试验地点，采用的试剂名称、规格和批号，仪器名称和型号，样本类型和来源等。分析性能评估的试验方法可以参考国际或国内有关体外诊断试剂性能评估的指导原则进行，建议着重对以下分析性能进行研究。EBV 不同类型抗体（IgM/IgG/IgA）的性能应分别研究。

2.1样本稳定性

一般包括样本各种实际运输及储存（常温、冷藏和冷冻）条件下的保存期限验证，以确认样本的保存条件及保存时间。可以在合理的温度范围内，每间隔一定的时间段即对储存样本进行验证，从而确认不同类型样本的稳定性。可冷冻保存的样本还应对冻融次数进行合理验证。

2.2适用的样本类型

如果试剂适用于多种样本类型，应分别评价每种样本类型的适用性。如产品适用于血清和血浆，可采用同源比对验证样本的可比性和各种抗凝剂的适用性。

2.3企业参考品检验（如适用）

根据主要原材料研究资料中的企业参考品设置情况，采用三批产品对企业参考品进行检验并提供详细的试验数据。

2.4准确度

应采用临床样本验证该类产品的准确度，样本类型与说明书声称的样本类型一致，应包含所有抗体类型。可以采用方法学比对、检测参考盘等方式验证。

参考盘需要其他成熟方法检测确认过，且有准确临床诊断信息，由多份样本组成的一套样本。

提供所有试验用样本的来源、抗体类型、抗体浓度/滴度确认等详细资料。

2.5精密度

申请人应对精密度指标的评价标准做出合理要求，如变异系数的范围等。应对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，包括不同时间、地点、操作者、检测轮次、试剂批次、适用仪器（如适用）等。

设定合理的精密度评价周期，例如：为期至少20天的检测。至少采用3个水平的临床样本进行精密度评价，具体要求如下：

 阴性样本：待测物浓度低于最低检测限或为零浓度，阴性检出率应为100%（n≥20）。

临界阳性样本：待测物浓度略高于试剂的最低检测限，阳性检出率应为100%（n≥20）。

中/强阳性样本：待测物浓度呈中度到强阳性，阳性检出率为100%，变异系数（CV）应在合理的可接受范围内（如适用）（n≥20）。

2.6包容性

应选择来源于不同时间、不同地域的多份临床确诊且经合理方法确定EBV抗体阳性的患者样本进行检测，检测结果应与预期结果相符。验证用样本的抗体水平应接近最低检测限水平，可采用临床阴性样本进行稀释。

2.7最低检测限

建议采用已明确EBV抗体浓度/滴度的临床阳性样本，采用阴性样本进行系列稀释，进行最低检测限的建立和验证。

提供所有试验用样本的来源、抗体类型、抗体浓度/滴度确认等详细资料。

2.7.1选取至少3份临床样本，系列稀释获得多个浓度梯度，每个浓度重复检测不少于3次，以100%可检出的最低浓度水平作为预设检测限。在此浓度附近制备若干浓度梯度样本，每个浓度至少重复检测20次，将具有95%阳性检出率的最低浓度作为最低检测限。

2.7.2选择与2.7.1不同的3份临床样本，采用阴性基质稀释到最低检测限浓度水平进行验证，应达到95%阳性检出率。

2.8分析特异性

2.8.1交叉反应

应对EBV的近缘微生物抗体，易引起相同或相似的临床症状，及易合并感染的微生物抗体（表1）进行交叉反应验证。

如果试剂原料采用基因重组抗原，则还需考虑对重组基因导入微生物特异性抗体的交叉反应评价。例如采用大肠埃希菌作为宿主菌进行重组抗原的表达，建议考虑大肠埃希菌抗体阳性样本可能产生的交叉反应。

交叉反应用临床样本中相关病原体抗体滴度水平应较高，并且抗体类型（IgM/IgG/IgA）应与申报试剂检测抗体类型一致。

提供所有试验用样本的来源、抗体类型、抗体浓度/滴度确认等信息。

表1 用于交叉反应研究的病原体抗体阳性血液样本

|  |
| --- |
| **病原体** |
| 单纯疱疹病毒1型（[人类疱疹病毒](https://baike.baidu.com/item/%E4%BA%BA%E7%B1%BB%E7%96%B1%E7%96%B9%E7%97%85%E6%AF%92%22%20%5Ct%20%22_blank)1型） |
| 单纯疱疹病毒2型（人类疱疹病毒2型） |
| [水痘-带状疱疹病毒](https://baike.baidu.com/item/%E6%B0%B4%E7%97%98-%E5%B8%A6%E7%8A%B6%E7%96%B1%E7%96%B9%E7%97%85%E6%AF%92)（人类疱疹病毒3型） |
| [巨细胞病毒](https://baike.baidu.com/item/%E5%B7%A8%E7%BB%86%E8%83%9E%E7%97%85%E6%AF%92)（人类疱疹病毒5型） |
| [人疱疹病毒6型](https://baike.baidu.com/item/%E4%BA%BA%E7%96%B1%E7%96%B9%E7%97%85%E6%AF%926%E5%9E%8B) |
| [人疱疹病毒7型](https://baike.baidu.com/item/%E4%BA%BA%E7%96%B1%E7%96%B9%E7%97%85%E6%AF%926%E5%9E%8B)\* |
| 人疱疹病毒8型\* |
| 乙型肝炎病毒 |
| 肺炎支原体 |
| 风疹病毒 |
| 弓形虫 |
| 人类免疫缺陷病毒\* |
| 梅毒螺旋体\* |
| 甲型流感病毒\* |
| 腺病毒\* |

注：＊项为选择性验证

2.8.2干扰试验

应根据所采集样本类型，选择适用的干扰物质进行研究。建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（“最差条件”）下，采用待测抗体为弱阳性和阴性水平的多例样本进行试验，应至少包括下列可能的干扰物质。

内源性干扰物质：血红蛋白、胆红素、甘油三酯、类风湿因子、其他自身免疫性抗体、异嗜性抗体（如HAMA）、总IgG、总IgM、高浓度EBV特异性IgG抗体与特异性IgM抗体的相互干扰等。

常见治疗性药物：评估常见的用于EB病毒感染治疗的外用或内服药物是否会对检测结果产生影响。

2.9 IgM抗体破坏试验

对于EBV IgM抗体检测试剂，建议对至少5份含有EBV特异性IgM抗体的样本进行IgM破坏试验研究，方法为采用特定的化学制剂（如2－巯基乙醇或二硫苏糖醇）处理样本后，重新进行检测，IgM检测结果应为阴性。

2.10钩状（HOOK）效应研究

须采用多份高滴度样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度分别检测，每个梯度的稀释液重复3～5次，对钩状效应进行合理的验证。

2.11其他需注意问题

对于使用仪器进行结果判读的产品，应提供产品说明书【适用仪器】项中所有型号仪器的性能评估资料。

2.12反应体系

反应体系研究资料包括样本的制备方式（采集和处理）、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件、质控方法、结果判读方式等。

反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤液体积和洗涤次数（如涉及）等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

反应体系中样品加样方式及加样量确定：通过试验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对样本稀释液及其用量、其他必要的处理方法等进行研究。对于IgM抗体检测试剂，如采用间接法，建议考虑高浓度特异性IgG对结果的影响，合理设置样本中去除IgG步骤（例如采用含有IgG吸附剂的样本稀释液等），或者详述产品设计中关于避免IgG影响IgM检测结果的合理措施，尽量减少特异性IgG对IgM检测造成的假阴性和假阳性。

3. 稳定性研究

主要包括实时稳定性（有效期）、开瓶（开封）稳定性、冻融稳定性（如涉及）、机载稳定性（如涉及）、运输稳定性等研究。如果产品配套校准品，还应对校准频率进行研究。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、接受标准、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。

4. 阳性判断值研究

提交对申报试剂阴性/阳性结果判断的阳性判断值（cut-off）研究资料，包括具体的试验方案、人群选择、评价标准、统计学分析和研究数据等。建立阳性判断值的人群选择应考虑不同的地理区域、不同的感染阶段和生理状态等因素的影响，纳入阴性、阳性及临界值附近的样本。如检测结果为数值形式，建议采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，ROC）的分析方式来确定合理的阳性判断值；如试验结果存在灰区（equivocal zone），应明确灰区建立的基础。

建议按照本产品预期用途中适用人群进行研究，不同预期用途和适用人群，需要分别入组独立研究。

如产品适用多个样本类型，应明确不同的样本类型是否存在差异，如无差异，可采用一个样本类型进行阳性判断值确定后，对其他样本类型进行验证。如有差异，应分别进行阳性判断值的确定。

另外，建议申请人通过临床评价进一步验证和确认阳性判断值的准确性。

5. 其他资料

5.1主要原材料研究资料

此类产品的主要原材料一般包括抗原、抗体、质控品/校准品和企业参考品等。如主要原材料为企业自制，应提供其详细的制备、鉴定和质量控制过程，其制备工艺必须相对稳定；如主要原材料源于外购，应提供资料包括：选择该原材料的依据及对比筛选试验资料、选定的供应商名称，供应商提供的原材料检验报告（质量证书），以及该原材料到货后的入厂检验报告，供应商为原材料的生产商，不得随意更换。申请人应对各主要原材料均明确质量控制标准。

5.1.1 EBV抗原

EBV抗原决定了检测的敏感度和特异性，对抗体检测试剂至关重要。应注重抗原的选择，详细描述抗原的名称，天然/重组表达信息、抗原表位及选择该抗原的依据。提交抗原来源、制备、纯化、鉴定及质量标准（外观、蛋白浓度、纯度、分子量、功能性试验等）等详细试验资料。

5.1.2 抗人IgM/IgG/IgA单克隆抗体

详述抗体的选择过程，提交抗体生物学来源、免疫原及质量标准（如：外观、蛋白浓度、纯度、分子量、效价、功能性试验等）等详细试验资料。

5.1.3 质控品/校准品

质控品应至少包含阴性和弱阳性两个水平。弱阳性质控品/校准品可选择经合理稀释的临床阳性样本或人源化抗体，阴性质控品/校准品可选择临床阴性样本或阴性基质等。提交相关原料的来源、选择、阴/阳性确认、基质效应等相关研究资料。企业应对质控品的检测结果做出明确的范围要求。校准品应提交详细的制备、溯源等资料。

5.1.4 其他主要原材料

除上述主要原材料外，产品中包含的其他主要原材料，如辣根过氧化物酶、吖啶酯、微孔板、磁微粒等，均应进行验证，并提交相关资料。明确主要原材料的供应商和质量控制标准。

5.1.5 企业参考品

企业参考品是保证产品性能稳定的重要构成之一。应提交企业参考品的原料来源、选择、制备、阴阳性或浓度/滴度确认方法等相关验证资料。企业参考品的基质应与待测样本相同。企业参考品的设置应至少包括：阳性参考品、阴性参考品、检测限参考品和重复性参考品。其中阳性参考品应选择多个临床样本，并设置不同滴度水平。阴性参考品建议包括含有类风湿因子、自身抗体、其他病原体抗体（疱疹病毒1型、2型、3型、5型）等可能的干扰和交叉样本，对于检测EBV IgM抗体的试剂，阴性参考品中建议包括EBV IgG抗体阳性样本。检测限参考品可设置临床阳性样本的系列稀释样本，其中应包含最低检测限附近水平。重复性参考品可设置至少两个水平的临床阳性样本,包括最低检测限附近水平。对于同时检测EBV 不同类型抗体（IgM/IgG/IgA）的试剂，企业参考品需对产品中的不同类型EBV抗体（IgM/IgG/IgA）分别设置。

5.2生产工艺研究资料

5.2.1产品基本反应原理介绍。

5.2.2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的确定依据。

5.2.3包被/标记工艺研究，申请人应考虑如包被/标记液量、浓度、时间、条件等指标对产品性能的影响，通过实验确定上述指标的最佳组合。

5.2.4显色系统、酶作用底物等的介绍以及最适条件研究。

（四）临床试验

开展EBV抗体检测试剂临床试验应满足《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2021年第72号通告）的要求，如相关法规、文件有更新，临床试验应符合更新后的要求。下面仅说明该类产品临床试验中应关注的重点问题。

1. 临床试验机构及人员

申请人应根据产品特点及预期用途，综合不同地区EBV流行情况等因素选择具有代表性的机构开展临床试验，包括受试人群的代表性等，选择不少于3家（含3家）符合法规要求的临床试验机构开展临床试验。参与临床试验的人员经培训后应熟悉相关检测技术的原理、适用范围、操作方法等，并能够对检测结果进行正确判读。在整个试验中，试验体外诊断试剂和对比试剂/方法都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

2. 针对“EBV感染的辅助诊断”预期用途

2.1 临床试验适用人群和临床样本

具有EBV感染相关症状的患者，如传染性单核细胞增多症，慢性活动性EBV感染，EBV-HLH等；需与EBV感染进行鉴别诊断的其他疾病患者，如其他疱疹病毒感染患者，弓形虫感染患者等。

临床试验所用样本一般为血清或血浆。临床样本的采集、处理和保存等应分别满足试验体外诊断试剂说明书、对比试剂说明书的相关要求。

2.2 临床试验方法

对于EBV-VCA-IgM，EBV-VCA-IgG，EBV-NA-IgG，原则上选择已上市同类产品作为对比试剂，评价试验体外诊断试剂的临床检测性能。

对于特异性IgM抗体，申请人还应对试验体外诊断试剂在急性感染患者中的检出率进行评价，病例数不少于30例，急性感染患者应为原发性EBV感染，并有典型的急性感染的临床症状。

入组人群应能够代表产品目标人群的各种特征，而不应仅入组部分典型病例。应注意，入组样本应该有一定量的新鲜样本。在合理控制偏倚的前提下，亦可入组既往留存的病例样本。入组的既往病例，其样本保存条件应满足试验体外诊断试剂和对比试剂的要求。

2.3 最低样本量和阳性例数

适当的样本量是保证试验体外诊断试剂临床性能得到准确评价的必要条件。临床试验样本量应满足统计学要求，可采用适当的统计学方法进行估算。根据相应临床试验设计，可选择阴性符合率和阳性符合率，分别估算最低阴性样本例数和阳性样本例数。

如临床试验采用试验体外诊断试剂与已上市同类产品进行比对的试验设计，可采用单组目标值法样本量公式估算最低样本量。

公式中，n为样本量；Z1-α/2、Z1-β为显著性水平和把握度的标准正态分布的分位数，P0为评价指标的临床可接受标准，PT为试验体外诊断试剂评价指标预期值。

基于现有认知，评价指标的临床可接受标准（P0）即IgM/IgG抗体试剂阳性符合率和阴性符合率原则上建议不低于90%。如产品临床可接受标准设置低于90%，应在临床试验方案中给予充分合理的解释。当评价指标P接近100%时，上述样本量估算方法可能不适用，应考虑选择更加适宜的方法进行样本量估算，如精确概率法等。

样本量估算过程中需要考虑临床试验中病例的剔除率，一般而言，病例剔除率不应高于10%。此外，临床试验应纳入一定数量的弱阳性样本。

如临床试验研究有更合理的样本量估算方式，在说明其合理性后亦可采用。

3. 针对“鼻咽癌的辅助诊断”预期用途

3.1 临床试验适用人群和临床样本

应入组疑似鼻咽癌患者；需进行鉴别诊断的其他疾病患者，如鼻咽部淋巴瘤（如NK/T淋巴瘤， Burkitt等），头颈部肿瘤等。

临床试验所用样本一般为血清或血浆。临床样本的采集、处理和保存等应分别满足试验体外诊断试剂说明书、对比试剂说明书（如适用）的相关要求。

3.2 临床试验方法

如申报此预期用途，应设计科学的临床试验，与鼻咽癌临床参考标准进行对比，对抗体标志物的临床意义进行充分验证。如有同类产品已上市，还应与已上市同类产品进行比较，确认产品的临床性能。

3.3 最低样本量和阳性例数

临床试验样本量应采用适当的统计学方法进行估算，并详细描述所使用统计方法及各参数的确定依据。

4. 临床试验数据统计分析

应选择合适的统计方法对临床试验结果进行统计分析，对于试验体外诊断试剂与对比试剂/方法的一致性评价，一般选择2×2表的形式总结两种试剂/方法的检测结果，并据此计算阳性符合率/灵敏度、阴性符合率/特异度、总符合率、Kappa值等指标及其置信区间。

对于不一致样本，应进行原因分析。如临床试验方案规定采用其他方法进行确认，则确认结果不应纳入统计分析。

针对鼻咽癌辅助诊断用途，申请人应考虑产品应用的地域差异，临床试验机构的选择和临床试验方案设计应避免由于中心效应所带来的潜在偏倚。

5．伦理学要求

临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则，必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。研究者应充分考虑临床试验用样本的获得和试验结果对受试者的风险性，应提交伦理委员会的审查意见。

6. 质量控制

临床试验开始前，建议进行临床试验的培训，以熟悉并掌握相关试验方法的操作、仪器、技术性能等，最大限度控制试验误差。整个试验过程都应处于有效的质量控制下，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

7. 临床试验方案

体外诊断试剂临床试验应按照同一临床试验方案在多家临床试验机构开展，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案，不可随意改动。整个试验过程应在临床试验机构的实验室内并由该实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉试验进程。

试验方案应确定严格的入选/排除标准，任何已入选的样本被排除出临床试验都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程和结果判定时，应采用盲法以保证试验结果的客观性。各临床试验机构选用的对比试剂/方法应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，应考虑试验体外诊断试剂样本类型与对比试剂/方法样本类型的可比性；如有差异，需提供充分的验证。

8. 临床试验报告

应对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的数据和统计分析方法。

（五）产品说明书

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《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）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。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，EBV抗体检测试剂说明书编写应重点关注以下内容。

1．【预期用途】

1.1该产品用于体外定性检测人血清/血浆样本中的EBV XX抗体。

1.2结合临床和其他实验室指标，用于EBV感染/鼻咽癌的辅助诊断。

1.3临床背景描述：简单介绍病原体的生物学特征、流行病学、潜伏期、易感人群、感染后的临床表现及相关疾病等。简要介绍现有的EBV临床或实验室诊断方法。

2.【样本要求】重点明确以下内容：

2.1样本采集：明确采集时间、采集顺序、采集量等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。说明采集方法及样本类型，对于血浆、全血样本，应注明对抗凝剂的要求。

2.2干扰物的影响：明确常见干扰物对试验结果是否产生影响，明确可接受的最大干扰物浓度。

2.3样本处理及保存：样本处理方法、保存条件（如冷藏、冷冻等）及不同保存条件下的保存时限和运输条件等。冷藏、冷冻样本检测前是否需要恢复室温，冷冻样本的冻融次数限制等。

3.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

3.1试验环境：实验室的温度、湿度要求，检测试剂及样本的复温要求等。

3.2试剂配制方法，试剂开封后使用方法、定标（如适用）等。

3.3高浓度样本稀释的方法。

3.4试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长（如适用）等。

3.5质量控制：操作步骤，质控结果的要求，质控结果不符合要求的处理方式。

3.6 特别说明检验操作过程中的注意事项。

4.【阳性判断值】说明阳性判断值，并简要说明阳性判断值确定的试验方法。如阳性判断值(CO值)需进行计算确定，详细描述具体计算方法。

5.【检验结果的解释】

结合质控品/校准品以及样本的检测结果，对所有可能出现的结果组合及相应的解释进行详述。检验结果的解释应以阳性判断值的研究结论为依据。如有适用的临床诊疗指南，则应在此项下引用，相应检验结果的解释应符合相关指南的要求。如有灰区判定，详细说明灰区样本的处理方法。

6.【检验方法局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，建议包括以下内容：

6.1 本试剂盒的检测结果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。

6.2不合理的样本采集、转运、处理及不当的试验操作和试验环境均有可能导致假阴性或假阳性结果。

6.3感染初期，抗体可能未产生或者产生水平低于产品最低检测限，而产生阴性结果。检测阴性不能排除急性感染，对于可疑的样本建议进行病原学检测，或至少间隔7天再次检测。

6.4评价血清学检测结果时需要结合患者的临床病程、基础状况以及年龄等因素综合考虑，如：免疫功能低下/缺陷的人群、产生抗体能力较低的婴幼儿，可能不产生或产生低滴度的抗体，其血清学抗体检测的参考价值有限。

6.5在近几个月内接受过输血或其他血液制品治疗的人群，对其阳性检测结果的分析应慎重。

6.6 EBV IgG抗体在部分治愈患者体内持续存在，短期内再次感染的患者确诊应进行EBV的抗体滴度动态检测或核酸定量检测以进行佐证。

7.【产品性能指标】

详述以下性能指标：参考盘/方法学比对、最低检测限、包容性、精密度、分析特异性（交叉反应和干扰试验）、钩状（HOOK）效应等。介绍所用样本背景信息、数量、浓度，评价方法及检测结果。

8.【注意事项】

应至少包括以下内容：

8.1有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内质控品/校准品或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒1/2型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

8.2有关试验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

三、参考文献

[1]《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]《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]《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].

[4]《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公告2014年第17号）[Z].

[5]《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）[Z].

[6]全国儿童EB病毒感染协作组,EB病毒感染实验室诊断及临床应用专家共识,中华实验和临床病理学杂志[J]，2018.