人类白细胞抗原（HLA）基因分型

检测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（以下简称“申请人”）对人类白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）基因分型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提供参考。

本指导原则是对HLA 基因分型检测试剂的一般要求，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的内容进行充实和细化。

本指导原则为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和标准体系以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于基于核酸检测技术定性检测人静脉全血样本中HLA基因分型的试剂，用于造血干细胞移植或实体器官移植的配型检测。

本指导原则适用的核酸检测技术包括直接测序法（sequence-based typing, SBT）、聚合酶链反应-序列特异性引物（polymerase chain reaction-sequence specific primer，PCR-SSP）方法、聚合酶链反应-序列特异性寡核苷酸杂交（polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide，PCR-SSO）方法、荧光熔解曲线法和高通量测序法等。其临床预期用途如下：

1. 用于低中分辨率分型，为肝/肾等实体器官移植供受者的选择提供参考 。

2. 用于高分辨率分型，为造血干细胞移植配型或肝/肾等实体器官移植供受者的选择提供参考 。

对于采用其他样本类型的检测试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述内容不够全面；申请人可参考本指导原则，同时依据产品特性对适用部分进行评价，对不适用部分阐述不适用的理由，并验证替代方法的科学合理性。需要时补充其他必要的评价内容。

本指导原则针对相关产品注册申报资料中的部分内容进行撰写，其他未尽事宜应当符合相关法规要求。

二、注册审查要点

（一）综述资料

综述资料主要包括概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史及其他需说明的内容。其中，产品描述详述技术原理、产品主要研究结果的总结和评价、与同类和/或前代产品的比较等。

为便于理解申报产品设计、检测原理和结果判读方法，充分评估申报产品的使用风险，建议在产品描述部分提交申报产品外包装及试剂盒中各组分的实物图片；以图示结合文字的形式描述申报产品的检测原理、结果判读和生信分析过程。另外，建议申报产品明确单样本检测所需时间，每个检测周期最多可检测样本数量及检测所需时间（从样本处理开始至结果分析结束）。

与同类和/或前代产品的比较着重从预期用途、技术原理、检测基因及各等位基因、检测分辨率（低分辨率/中分辨率/高分辨率）、主要组成成分、性能指标、检测所需时间、临床应用情况等方面详细说明申报产品与已获批准的同类/前代产品之间的主要区别。

预期用途部分以列表的方式明确申报产品所能检测的HLA基因及具体等位基因，检测分辨率（低分辨率/中分辨率/高分辨率），具体的临床用途如造血干细胞移植、具体的组织器官移植。因为不同的组织器官移植考虑的基因分型不同，申报产品应当明确具体用于何种器官的移植，同时详细阐述申报产品所测基因和具体等位基因可支持预期用途声称的理论依据（包括诊疗指南、专家共识等），提供文献综述及各文献全文。

其他需说明的内容部分，概括描述整个检测系统的组成，提供配套申报产品使用的仪器、试剂和软件的注册信息，提供核酸提取试剂及其他如需提供的说明书。

（二）非临床资料

1.产品技术要求及检验报告

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，依据相关文件资料，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。该类产品作为第三类体外诊断试剂，应当以附录形式明确主要原材料以及生产工艺要求。同时，建议在技术要求附录中详细描述企业参考品的设置和制备过程，明确各企业参考品的样本类型、基因型和DNA浓度。

第三类体外诊断试剂应当提供三个不同生产批次产品的检验报告。目前已有适用的国家标准品发布，技术要求中应当体现国家标准品的相关要求。

2.分析性能研究

申请人应当提交在符合质量管理体系的环境下生产的试剂盒进行的所有分析性能评估资料，包括具体试验方案、试验数据、统计分析结果及结论等详细资料。申报资料中描述有关试验的背景信息，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，样本的背景信息（来源、样本编号、样本类型、采集及处理方式、基因型和浓度确认方法及结果）等。分析性能评估用样本为真实样本和IHIW（International HLA and Immunogenetics Workshop ）参考盘，如声称多个适用仪器，分别针对不同适用仪器进行性能评估研究。

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，对于本类产品建议着重对以下分析性能进行研究。

2.1适用的样本类型

考虑到不同抗凝剂对核酸检测过程产生的影响不同，若适用多种抗凝剂，建议通过同源比对研究一定数量的临床样本验证各种抗凝剂的适用性。

2.2准确度

准确度研究可选择与同类已上市产品采用真实全血样本进行方法学比对，也可选择检测参考盘如IHIW参考盘、UCLA参考盘等进行一致性分析。研究所纳入样本基因型包含检测范围内的中国人群常见等位基因（Common alleles）和确认等位基因（Well-documented alleles），具体等位基因参考现行版《中国常见及确认的HLA 等位基因表(CWD)》，并建议纳入罕见等位基因（Rare alleles)。另外，考虑到杂合子样本的检出错误率高于纯合子，准确度研究中应当纳入部分杂合子样本。在样本数量上，每个等位基因的样本量应当满足统计学要求，证明每个等位基因的一致性的单边95%下限置信限超过0.95。同时准确度研究应当模拟真实使用情况，每个样本仅检测一次，不可重复检测。

2.3精密度

精密度研究所用样本为真实全血样本，包括CWD表中的常见等位基因和WD基因，并包含一定数量的杂合子。浓度水平至少包括最低检出限浓度水平，建议纳入正常浓度和高浓度水平样本。同时精密度研究所用样本与准确度研究所用样本不同，不可重复使用。

考虑到HLA 基因分型检测试剂所用方法学如SSP、SBT、熔解曲线法和高通量测序法的操作步骤较多，结果判读较为复杂，受人员操作熟练度和仪器的影响较大。因此，在精密度研究中，纳入不同熟练程度的操作人员、不同实验地点、不同实验仪器、不同试剂批次和检测时间等影响因素。

精密度研究包括重复性、中间精密度和再现性。考虑到申报产品的检测用时较长，检测所需样本较多，建议申请人在设计精密度研究方案时将重复性、中间精密度和再现性精密度研究进行组合研究。组合研究的总体研究时长不少于20天，至少在 3个不同的实验室进行，每个实验室均使用同一型号不同序列号的仪器，不同实验室采用不同熟练程度的操作人员（申报产品的研发人员、经培训后的目标使用人员）；整个研究至少包含3个试剂批次，每个试剂批次至少在不连续的5天中使用，每天建议包含上午和下午两个检测轮次，每个检测轮次建议设置重复样本。

研究结束后对每个样本的重复性精密度、批间差、中间精密度和再现性精密度进行统计分析。每个样本的每次检测结果应当与目标结果一致，当产生不一致结果时，申请人应当查找不一致原因和影响因素，并提供解决方案。

2.4最低检出限和检测上限

2.4.1最低检出限和检测上限的建立

最低检出限是在满足检测准确性和精密度的条件下，能够检出目标基因的人基因组DNA最低浓度。

采用梯度浓度的人基因组DNA样本进行多次重复检测，确定95%检出率水平下的人基因组DNA最低浓度，即为最低检出限。

同时，申请人应当评价可准确检出的人基因组DNA浓度上限，即适当检出率水平下的人基因组DNA最高浓度。

申请人可选择每个检测基因中的代表性等位基因的真实样本进行最低检出限及检测上限的建立研究。

2.4.2最低检出限和检测上限的验证

选取与建立不同的样本进行验证，应纳入检测范围内的所有等位基因。建议对最低检出限和检测上限附近浓度水平的样本进行至少20次的重复检测，应满足95%以上检出率要求。

2.5 分析特异性

2.5.1干扰试验

可通过在临床样本中添加干扰物质的方式，评价添加前后干扰物质对靶基因检测的影响。研究用样本应取每个检测基因中具有代表性的等位基因，设置最低检出限浓度水平和中高浓度水平样本。

建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（“最差条件”）条件下进行评价，如有干扰，应当确定不产生干扰的最高浓度。

针对可能的内源和外源性干扰物进行干扰试验研究。对于全血样本，内源性干扰物质包括血红蛋白、甘油三酯、胆红素、白蛋白；外源性干扰物质包括抗凝剂、目标人群常用治疗药物等。

2.6.2交叉反应

对与靶基因序列相近或具有同源性、易引起交叉反应的其他HLA基因的基因序列进行交叉反应研究。

2.6包容性研究

对于低分辨率产品，证明申报试剂可检出CWD表中同一血清型不同等位基因的能力，包括重复性和最低检出限的验证。

2.7核酸提取/纯化性能

在进行核酸检测之前，建议有核酸提取/纯化步骤。对配合使用的所有核酸提取试剂进行提取核酸纯度、浓度、提取效率的研究，并与质量较好的核酸提取试剂进行平行比对。

若产品适用两种或以上核酸提取试剂，则每一种核酸提取试剂均需配合检测试剂进行重复性、检出限和抗干扰的验证。

2.8反应体系研究

2.8.1样本采集和处理

请详述样本的采集及处理方式，明确适用的抗凝剂和保存管。

在检测试剂的设计开发过程中，申请人明确样本质量接受标准，包括但不限于核酸浓度、纯度及完整性等。若不符合要求，应当重新取样或扩大样本量再进行核酸提取/纯化。

2.8.2反应体系

依据产品特性，提供反应体系研究资料。包括但不限于核酸提取用的样本体积、洗脱体积、各反应步骤中样本和试剂的加样体积、酶浓度、引物/探针浓度、dNTP浓度、阳离子浓度、反应条件和质控体系设置等。

不同适用机型的反应条件如果有差异应当分别详述，并提交验证资料。

2.8.3 分析系统参数

2.8.3.1数据分析软件的功能。包括软件对仪器产出原始数据的导入和识别，对高通量测序方法碱基序列的识别和拼接，对SBT方法碱基序列的识别、对SSO方法探针荧光信号的识别、与参考数据库的比对及判断等位基因的碱基差异和初步分型结果等功能。

2.8.3.2 SBT方法关键参数。包括对测序峰碱基信号强度、碱基识别质量、序列开头引物结合部位碱基剪切位置的合理性、与参考序列的吻合性及正反向序列的一致性、双峰判断比值及背景值的接受标准。

2.8.3.3 SSO方法关键参数。包括对微珠最低读数、阴性质控微珠最高值、探针阴/阳性反应判断正确性等的接受标准。

2.8.3.4 高通量测序方法关键参数及其要求

申请人提供整个检测流程的标准操作程序文件（Standard Operating Procedure, SOP)，对高通量测序技术检测全过程包括的样本收集处理、文库制备、测序、数据分析、结果报告等过程进行描述。生物信息学分析方面描述和记录数据处理及分析，包括识别、过滤和注释的所有过程。

文库制备要求。申请人应当建立文库构建浓度、文库片段大小要求，文库浓度检测方法包括但不限于实时荧光定量PCR法；文库片段大小检测方法包括但不限于毛细管电泳法等。申请人应当关注不同测序平台的性能特点，确保片段长度分布符合后续测序要求。如需要进行片段化处理，申请人应当制定核酸序列片段化操作流程及质量控制方案。对经过片段化的核酸短序列的浓度及片段分布等参数进行验证。

上机测序时文库终摩尔浓度要求。文库定量后需调整摩尔浓度，以提高测序质量。申请人应当依据适用仪器的不同特性，对上机测序文库终摩尔浓度进行研究。

测序仪产生数据的质量控制标准。包括簇密度、簇通过率、Q值、测序碱基信号值、数据产出量等。

数据分析过程的描述。高通量测序仪常用仪器本地数据格式转换工具进行碱基识别，对下机原始数据，依据序列上的不同标签进行序列拆分，获得不同样本的测试数据，完成初级分析。导入与申报产品配套数据分析软件后，通过去除质量低于Q30的碱基、引物二聚体序列、重复序列、去除接头序列（标签序列、引物序列、测序引物结合序列）、与现用版本IPD-IMGT/HLA数据库的参比序列，实现测序序列与参比数据库的比对，进行比对后数据处理，获得HLA等位基因型的分析结果，完成数据二级分析。申请人应当描述测序产出的数据量、数据初级分析和二级分析的过程。

分析软件的参数。数据二级分析时的设定参数，包括但不限于生成分型数据最低有效的reads数目、最大reads数目、可分析reads最短长度、可允许插入最大碱基数、缺失最大碱基数、错配最大碱基数、判断等位基因分型结果时任意碱基位置的最低有效reads数目、碱基可识别的最低比例、杂合子最低等位基因平衡度等。

HLA分型数据的要求。包括Q30＞80%、测序深度要求（最低测序深度、平均测序深度）、测序均一性、测序覆盖度、序列拼接长度或平均reads长度、高背景碱基的识别和判断、等位基因序列拼接、等位基因平衡等。其中测序均一性要求reads片段在检测区域均匀分布；测序覆盖度要求各基因位点测序序列100%覆盖目标区域，尤其是关键外显子区域必须完全覆盖并达到所要求的测序深度。对于高背景碱基的识别和判断，其出现的位置和碱基类型固定，常与等位基因有关，造成结果分析错误；申请人需提交影响结果分析的高背景碱基位置、类型及比例，建立碱基有效识别及无效识别的判断标准，在后续结果分析中加以分析。高背景碱基应当排除移植后送检样本因错配移植产生的等位基因嵌合。申请人应当阐述等位基因序列拼接过程中无法完全拼接的原因及其影响。等位基因平衡指的是等位基因多态性位置两个碱基的比例，区分纯合位点或杂合位点；当两个碱基比例相近时判为等位基因平衡，当低于可接受的阈值时判为等位基因不平衡。申请人应当提供等位基因不平衡的判断标准，并在说明书中进行提示。

3.阳性判断值研究

阳性判断值即为能够获得理想的检测准确性的临界值（Cut-off）。研究样本为预期使用人群的真实样本，涵盖中国人群常见等位基因。样本来源应当具有地域和民族多样性，考虑不同时间和生理/病理状。

采用受试者工作特征（ROC）曲线的方式进行研究，亦可采用其他科学合理的方法进行阳性判断值研究。

申请人应当详述试验方案，列明所用试剂、仪器、对比方法、样本量、样本入组标准；提交阳性判断值研究所用样本的背景信息列表，至少包括民族、性别、年龄、来源、唯一可溯源编号、临床诊断信息等）及试验结果等。

若申报产品同时采用人工判读和软件判读两种判读模式，请详细描述两种方式的判读规则及研究资料。考虑到产品特性，人工判读较为复杂，请提交人工判读准确性的研究资料，以及人工判读和软件判读的一致性研究资料。

若结果出现模糊判读情况，应当给出解决方案。

4.主要原材料研究资料

该类产品的主要原材料包括引物、探针、酶（连接酶、聚合酶、限制性内切酶、DNA聚合酶等）、dNTP、接头、标签、核酸分离/纯化组分、质控品、参考品等。申请人可参考《体外诊断试剂注册原材料研究注册审查指导原则》进行主要原材料研究和注册申报资料的准备。除前述指南的通用要求外，建议申请人额外注意以下内容：

4.1引物、探针

详述引物、探针的设计原则，提供引物探针序列、靶基因序列及两者的对应情况。建议设计两套或多套引物探针以供筛选，针对待测位点的检测灵敏度和特异性等进行评价，选择最佳引物探针组合，并提交详细的筛选研究数据。同时针对引物、探针及检测靶序列与公开数据库进行同源性分析，如有同源序列应当着重评价是否会有交叉反应。

4.2 接头和标签

申请人应当明确接头序列和标签序列，提供接头和标签的设计依据及研究资料。

4.3质控品

阳性质控品包括代表性等位基因。同时设置不含待测靶序列的空白质控品用于交叉污染的质控。

质控体系应当能够对检测全过程进行有效的质量控制，包括试剂及仪器性能、可能的扩增反应抑制物（管内抑制）、交叉污染等因素造成的假阴性或假阳性结果。质控品可采用临床样本核酸提取液和细胞株。质控品应当参与样本核酸的平行提取。申请人应当针对质控品原料来源、选择、制备、定值过程等提供详细的研究资料，并对质控品的检测结果做出明确要求。

4.4 内标

内标，又称内对照，可对管内抑制导致的阴性结果进行质量控制，应当与靶核酸一同提取及扩增。申请人需对内标的引物、探针设计和相关反应体系的浓度进行研究，同时明确内标检测结果的可接受标准。建议科学设置内标，对待测样本的取样质量、试剂的反应体系进行监控。

4.5核酸提取/纯化试剂（如有）

提供试剂的主要组成、原理介绍及相关的筛选及验证资料。

4.6企业参考品

该类产品的企业参考品一般包括阳性参考品、阴性参考品、检出限参考品和精密度参考品。企业参考品为真实样本或其DNA提取液，且应当根据产品特点和性能验证的实际需要进行设置。

提交企业参考品的原料来源、选择、制备、浓度及基因亚型确认方法或试剂等相关研究资料。企业参考品的设置建议如下：

阳性参考品应当包含CWD表中的C基因，且设置不同浓度水平。

阴性参考品建议考虑检测特异性的评价，纳入同源序列交叉反应样本和干扰样本等。

检出限参考品包括检测范围内的所有等位基因，浓度水平为最低检出限浓度（95%检出）。

精密度参考品至少包括包含CWD表中的C基因，浓度水平为最低检出限浓度。

（三）临床评价资料

临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《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）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。

1.临床试验机构

应当选择至少3家（含3家）按要求备案的临床试验机构，按照相关法规的要求开展临床试验。建议申请人根据产品特点及预期用途，综合不同地区人种和流行病学背景等因素选择临床试验机构。

2.临床试验方法

如申报产品已有同类产品上市，建议选择境内已批准上市的高分辨试剂或实验室参考方法（如一代测序、二代测序及组特异性测序引物检测）进行对比试验研究。

如无已上市产品，应当选择实验室参考方法（如一代测序、二代测序及组特异性测序引物检测）进行对比试验研究，并提交相应基因位点临床意义的证据。

如采用实验室参考方法，应当提供临床试验机构确认的参考方法的详细资料，如：标准化SOP、方法原理、所需试剂及仪器、参考方法的性能验证、参考方法质控、典型的实验图谱及数据等。

对于不一致及模棱两可（多种可能判定）的结果，应当结合其他检测方法的结果及临床确认结果进行分析。

3.受试者选择和样本类型

3.1受试者选择

如预期用于实体器官移植，受试者应当为相应器官的移植供受者及潜在供者。供受者均应当有一定例数。

如预期用于造血干细胞移植，受试者应当为造血干细胞移植供受者及潜在供者。供受者均应当有一定例数。

3.2 样本类型

适用的样本类型一般为静脉全血。临床试验应当纳入临床原始样本，不应直接采用提取的基因组DNA进行试验。临床样本的采集、处理、保存和提取等应当同时满足申报产品说明书以及对比试剂说明书的相关要求。

4.临床试验样本量

样本量应当满足统计学要求，建议总样本量不低于1500例。

临床试验应当对常见基因亚型进行充分验证,每种基因亚型均应当具有一定的阳性例数。其中频率达到0.9%及以上的亚型，应当分别不少于30例；频率低于0.9%的常见亚型，应当分别不少于2例。

此外应当入组部分确认型别及罕见型别样本，建议不少于100种。

常见、确认及罕见型等位基因的定义以最新的中国常见及确认的HLA等位基因表（CWD）为准。

5.统计学分析

应当对入组人群进行人口学分析，包括年龄、性别和临床诊断背景信息等。

应当统计临床试验中各基因亚型纳入情况，并参考CWD表对应列出基因频率。

基因型结果分析：

应当以N×N表分别总结两种试剂的各基因亚型的定性检测结果，计算各亚型符合率和各基因座总符合率及95%置信区间。

血清型结果分析：

应当以N×N表分别总结两种试剂的各基因座内血清型的定性检测结果，计算各型符合率和总符合率及95%置信区间。

对于高分辨率的产品，基因型结果总符合率95%置信区间下限应当不低于99.7%；对于低分辨率的产品，血清学结果总符合率95%置信区间下限应当不低于99.7%。

应当基于产品所包含的用于分型判读的位点，进行结果统计。

分析总结每对引物/每个探针的阳性、阴性结果，确保阴阳性均有一定例数。如申报产品采用高通量测序方法，应当保证每种捕获探针所针对的型别均应当有一定例数的样本入组。

对于高通量测序原理的试剂，应当对样本质量和数据质量进行总结分析，并分层统计相应指标在不同水平下的样本分布。包括有效数据量（reads数）、Q30值、测序深度(平均深度及最低深度)、靶区域测序覆盖率、均一度（测序深度达到20%平均深度的区域占覆盖区域的比例）、序列拼接长度或平均reads长度、等位基因平衡比例。其中临床试验中测序有效数据量应当满足说明书要求，且不应当过度冗余。

不一致的样本应当明确其具体的基因型及导致不一致的引物/探针，并有合理的解释。对于高通量测序原理的试剂检测不一致的结果，应当结合数据质量分析解释。

如涉及软件判读，应当总结结果分型表判读与软件判读结果，计算其符合率和总符合率及95%置信区间。

6.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。研究者应当考虑临床试验用样本的获得和试验结果对受试者的风险，提请伦理委员会审查，并获得伦理委员会的同意。注册申报时应当提交伦理委员会的审查意见。

7.临床试验方案

各临床试验机构应当执行同一方案，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。试验方案应当确定严格的入选/排除标准，任何已入选的样本被排除出临床试验都应当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当采用随机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/方法应当保持一致，以便进行合理的统计学分析。

8.临床试验报告撰写

临床试验报告应当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，并应当包括必要的基础数据和统计分析方法，最后得出临床试验结论。

对于基于高通量测序的试剂，报告中应当明确所配套使用的测序仪、测序模式、生物信息数据分析软件及参数、测序试剂等具体信息。数据汇总表中应当包括初始样本的核酸浓度、有效数据量（reads数）、Q30值、测序深度(平均深度及最低深度)、测序覆盖率、均一度（测序深度达到20%平均深度的区域占覆盖区域的比例）、序列拼接长度或平均reads长度、等位基因平衡比例。

（四）产品说明书

说明书编写应当符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则（2023年修订版）》的要求。申报产品说明书在符合前述指导原则的基础上，应当注意：

1.【预期用途】 应当至少包括以下几部分内容：

1.1本产品用于体外定性检测人静脉外周血样本中基因组DNA的人类白细胞抗原 Ⅰ类\*基因，Ⅱ类\*基因的等位基因。

1.2应当以列表的方式明确申报产品所能检测的HLA基因及具体等位基因，检测分辨率（低分辨率/中分辨率/高分辨率）。

具体的临床用途为：

用于白细胞抗原低中分辨率分型，为肝/肾等实体器官（明确具体器官）移植供受者的选择提供参考 。

用于白细胞抗原高分辨率分型，为造血干细胞移植供受者的选择提供参考 。亦可为肝/肾等实体器官（明确具体器官）移植供受者的选择提供参考 。

1.3潜在的供体/受体DNA分型并不是影响患者的临床决定的唯一测试；在做出决定移植之前，需要进行淋巴细胞毒性交叉匹配。

1.4明确本产品检测结果仅供临床参考，临床医生应当结合患者病情、疗效及其他实验室检测指标等对本产品的检测结果进行综合判断。

2.【主要组成成分】

需要但未提供部分请明确配套使用分析软件的发布版本。

3.【阳性判断值】

明确下机数据的可接受质量标准，如Q30＞80%、测序深度要求（最低测序深度、平均测序深度）、测序均一性、测序覆盖度、序列拼接长度或平均reads长度、高背景碱基的识别和判断、等位基因序列拼接、等位基因平衡等。

4.【检验方法的局限性】

明确无法准确分型的等位基因。

5.说明书增加附件，列表明确可检测等位基因。

（六）质量管理体系文件

申请人应当在申请注册时提交与产品研制、生产有关的质量管理体系相关资料。详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。明确申报产品反应及检测原理和过程，标明主要控制点与项目及主要原材料、采购件的来源及质量控制方法。

如适用，应当提供拟核查产品与既往已通过核查产品在生产条件、生产工艺等方面的对比说明。

三、参考文献

[1] 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].

[2] 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].

[3] 国家药品监督管理局.医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式:国家药监局公告2021年第121号[Z].

[4] 国家食品药品监督管理局.医疗器械分类目录:国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号[Z].

[5] 国家食品药品监督管理局.医疗器械注册单元划分指导原则:总局通告2017年第187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](https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzjs/gllb/gllbty/20210929091646387.html%22%20%5Ct%20%22https%3A//www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzjs/gllb/gllbty/_blank%22%20%5Co%20%22%E4%BD%93%E5%A4%96%E8%AF%8A%E6%96%AD%E8%AF%95%E5%89%82%E4%B8%B4%E5%BA%8A%E8%AF%95%E9%AA%8C%E6%8A%80%E6%9C%AF%E6%8C%87%E5%AF%BC%E5%8E%9F%E5%88%99%EF%BC%882021%E5%B9%B4%E7%AC%AC72%E5%8F%B7%EF%BC%89):国家药监局通告2021年第72号[Z].

[7] WS/T 785‑2021人类白细胞抗原基因分型检测体系技术标准. [S].

[8] 人类白细胞抗原基因分型技术平台规范化建设及临床应用专家共识 [S].

[9] 中国造血干细胞捐献者资料库HLA 基因分型数据入库标准(2023 版) [S].

[10] Definitions of histocompatibility typing terms: Harmonization of Histocompatibility Typing Terms Working Group.[J].Hum Immunol. 2011.

[11] Nomenclature for factors of the HLA system.[J].

Einstein. 2011.

附件

背景信息

《Definitions of histocompatibility typing terms》将HLA等位基因的分辨率划分为高分辨率（High resolution）、低分辨率（Low resolution）和其他分辨率（Other levels of resolution）。在应用过程中，为了方便分类，多将其他分辨率称为“中分辨率”。

高分辨率分型结果定义为一组等位基因，这些等位基因编码 HLA 蛋白分子区域（称为抗原结合位点）的相同蛋白质序列，并排除未表达为细胞表面蛋白的等位基因。抗原结合位点包括 I 类多肽的结构域 1 和结构域 2，以及 II 类多肽链的 II 类结构域 1 和结构域 1。

低分辨率指基于 DNA 的分型结果，位于DNA 的命名法中第一个字段的数字水平。示例包括：A\*01;A\*02.如果分辨率对应于血清学等效结果，则此分型结果也应称为低分辨率。

其他分辨率即中分辨率指的是介于高分辨率和低分辨率之间的分辨率水平。一组等位基因的第一个区域数值相同而第二个区域是某几个等位基因的组合，分辨能力达不到高分辨水平，但排除了部分第二个或者其他区域有区别的等位基因，如HLA-A\*01:01/01:02。



图1：分辨率划分