

国家标准《临床实验室检测和体外诊断系统 病原宏基因组高通量测序的性能确认》征求意见稿编制说明

一、工作简况

本标准由国家药品监督管理局提出,全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会(SAC/TC136)归口。任务来源为国家标准化委员会下发【2024】16号《国家标准化委员会关于下达2024年第一批推荐性国家标准计划及相关标准外文版计划的通知》,本项目计划号为20240063-T-464。

本标准的主要起草单位为:中国医学科学院北京协和医院、中国食品药品检定研究院、四川大学华西医院、中山大学附属第一医院、中国医科大学附属第一医院、南方医科大学珠江医院、浙大医学院附属第一医院、四川省人民医院、中国医学科学院病原生物学研究所、中国科学院微生物研究所、广州呼吸健康研究院、中国疾病预防控制中心传染病预防控制所、复旦大学附属华山医院。

2024年05月14日在北京召开了标准启动工作会,来自企业、审评、检测机构、医院等126家单位的200余人参加了讨论,国家标准技术审评中心审评二部主任于亚笛、国家药监局医疗器械标准管理中心标准三室主任郭世富、SAC/TC 136主任委员陈文祥等专家参加了此讨论。会上成立了起草小组,就标准主要大纲、工作进度及各起草单位承担工作进行了讨论。起草人员分工如下,全篇审核由中国医学科学院北京协和医院、复旦大学附属华山医院负责,前言至第3章由中国食品药品检定研究院负责,第4.1-4.2.4章由中国医学科学院北京协和医院负责,第4.2.5章由中国疾病预防控制中心传染病预防控制所、中国医学科学院病原生物学研究所、中国科学院微生物研究所、广州呼吸健康研究院负责,其余及统稿工作由四川大学华西医院、南方医科大学珠江医院、中国医科大学附属第一医院、中山大学附属第一医院、四川省人民医院、浙大医学院附属第一医院负责。本次会议明确标准①适用于拟开展病原宏基因组高通量测序的临床实验室,在开展临床检测前,进行方法学性能确认过程中使用;②适用于使用大规模并行下一代测序技术建立的病原宏基因组高通量测序的性能确认;③不适用于采用生物纳米孔、

固态纳米孔等为主要技术原理的单分子病原宏基因组高通量测序的性能确认;④不适用于采用靶向探针杂交捕获或多重引物扩增技术建立的病原高通量测序的性能确认。会后根据意见,对草案进行进一步完善。

2024年6月11-12日在北京召开了标准讨论会,来自企业、审评、检测机构、医院等单位的代表共计260余人参加了讨论,邀请到国家卫健委临床检验中心李金明教授、安徽省立医院沈佐君教授等专家参加了本次标准讨论会,参会代表具有广泛代表性。与会专家对标准内容,标准结构和技术内容进行充分讨论。与会专家及代表对工作组讨论稿进行了全面讨论,形成以下主要意见:

1) 相关名词释义完整性和准确性

- a) 病原宏基因组:规范用词,以英文为准,撰写组进行汇总统计。
- b) 性能确认相关名词:准确性、重复性、稳定性等,尽可能引用规范性文件;如不适用,本文件中重新进行定义。

2) 适用范围建议:本标准用于全套包装试剂到实验室时的性能确认。不适用于试剂研发、实验室自建方法的性能验证。

3) 标准结构建议主体分为四部分

a) 性能确认标本的制备

- I. 生信模拟标本的制备(中检院、中科院、广州呼研院支持);
- II. 分析性能确认标本的制备(各单位自行准备)。

b) 分步骤性能确认

标本采集、转运、核酸提取、建库、测序、数据分析分步骤的性能确认。

c) 分析性能确认

建议细化,达到可按照指导文件完成性能确认的级别;
建议参考其他标准文件,规范相关用语。

d) 临床性能确认

建议评估阴性符合率、阳性符合率的规范性。

2024年6月至7月,秘书处组织开展了验证工作,发出了验证方案和验证

稿，由于方法学复杂，验证工作会持续进行。起草小组经过充分讨论，根据现有验证结果，形成征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

1、标准制定的意义、原则

病原宏基因组高通量测序目前已经逐步从科研走向临床，但是目前国家药品监督管理局并未批准商品化试剂，开展病原宏基因组高通量测序前的性能确认工作被认为是必须的环节。建立本国家标准有助于指导临床实验室完成相对规范的性能确认，有助于规范病原宏基因组高通量测序的临床应用。

2、本标准性能指标制定依据，对于有争议指标的处理及验证情况。

本标准性能指标以引用已有的标准文件中的性能指标为主，且国内多家实验室参考本国家标准文件完成完整的性能确认工作，本标准的科学性和可行性均得到了充分确认。

三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

2024年6月至7月，秘书处组织开展了验证工作，发出了验证方案和验证稿，共计12家单位（北京协和医院、华西医院、珠江医院、中国医大附一、中山附一、四川省医、浙大附一、上海东方医院、中大医院、聊城市人民医院、予果生物、微岩医学）报名参与验证。目前验证结果显示大部分结果符合标准要求，标准要求的合理，方法可行可靠。

四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

国际上尚无病原宏基因组高通量测序性能确认的相关标准，但是文件中引用了3项可适用的国际标准：

1. CLSI EP7-A2-2005 Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline – Second Edition
参考 CLSI EP7-A2-2005，撰写交叉反应的性能确认要求
2. CLSI GP10-A-1995 Assessment of the Clinical Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristics (ROC) Plots; Approved Guideline

建议实验室参考CLSI GP10-A-1995的方法学和计算方法，建立阳性判定值。

3. ISO/TS 24420-2023 Biotechnology — Massively parallel DNA sequencing — General requirements for data processing of shotgun metagenomic sequences
参考 ISO/TS 24420-2023 中的相关描述，定义了 3.2 病原宏基因组高通量测序和 3.11 相对丰度。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本标准与有关的现行法律、法规和强制性国家标准不冲突。符合现有医疗器械监管法律法规要求。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

标准制定过程中无重大分歧意见。

七、标准作为强制性标准或推荐性标准的建议。

建议本标准为推荐性标准。

八、贯彻国家标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

建议在本标准发布后实施前进行标准宣贯，宣贯对象是企业、各级医疗器械监管查验审评部门。

建议标准发布后 12 个月实施。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

不涉及专利，不存在版权风险。

标准起草工作组

2024 年 07 月 30 日