



中华人民共和国医药行业标准

YY/T XXXX—XXXX

人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒

The detection and genotyping kits for Human papillomavirus nucleic acid

（征求意见稿）

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

国家药品监督管理局 发布

前 言

本标准按照 GB/T1.1-2009《标准化工作导则第1部分：标准的结构和编写》给出的规则起草。

本标准替代了 YY/T 1226-2014《人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂（盒）》，用于评价人乳头瘤病毒核酸检测试剂盒的质量的依据。

本标准与 YY/T 1226-2014 相比，除了编辑性修改外，主要技术指标变化如下：

-范围：增加了用于预期用途为 HPV 感染的辅助诊断和（或）宫颈癌筛查用的人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒，补充了适用方法。

-术语：修改了“基因型”的定义。并在注中更新了 HPV 型别。

-要求：

a) 增加了“内标和(或)对照”、“核酸提取功能”和“稳定性”的要求

b) “4.1.2 准确性（阳性符合率）”修改为“4.1.4 阳性参考品符合率”；“4.1.3 特异性（阴性符合率）”修改为“4.1.5 阴性参考品符合率”；“4.1.4 重复性（精密度）”修改为“4.1.6 精密度”；“4.1.5 检测限”修改为“4.1.7 检出限”；

c) “4.2.2”修改为“4.2.4 阳性参考品符合率”；“4.2.3”修改为“4.2.5 阴性参考品符合率”；“4.2.4”修改为“4.2.6 精密度”；“4.2.5”修改为“4.2.7 检出限”。

d) “4.3.2”修改为“4.3.4 阳性参考品符合率”；“4.3.3”修改为“4.3.5 阴性参考品符合率”；“4.3.4”修改为“4.3.6 精密度”；“4.3.5”修改为“4.3.7 检出限”。。

e) 修改了“4.1.5 阴性参考品符合率”和“4.2.5 阴性参考品符合率”的内容：由“交叉反应率不高于 20%”修改为“高危型不存在交叉反应，低危型别的交叉反应率应不大于 10.0%”。并对参考品作了相应的要求。

f) 修改了“4.3.5 阴性参考品符合率”：由“检测结果应符合制造商的要求”修改为“交叉反应率不高于 20%”。并对参考品作了相应的要求。

g) 修改了“精密度”的内容，对参考品的型别选择和浓度作了相应要求。

h) 修改了“4.1.7 检出限”和“4.2.7 检出限”的内容：对于两种常见高危型 HPV16 和 HPV18，要求其检出限不高于 10^3 copies/反应。

i) 第 5 章试验方法依据第四章中要求的条款作相应的调整。

-标识、标签和说明书:

a) 将“产品标准编号”改为“产品技术要求 编号”。

b) 将“干扰反应”和“分析特异性”内容并入“产品性能指标”

c) 对于产品性能指标中的“检测限”中，应分别描述不同型别的检测限

请注意本文件的某些内容可能涉及专利，本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本标准由国家药品监督管理局提出。

本标准由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。

本标准起草单位：中国食品药品检定研究院，亚能生物技术（深圳）有限公司，湖南圣湘生物科技有限公司，江苏硕世生物科技股份有限公司，碧迪医疗器械（上海）有限公司，罗氏诊断产品（上海）有限公司，豪洛捷医疗科技（北京）有限公司，中山大学达安基因股份有限公司

本标准主要起草人：田亚宾，田洁，邓中平，张蓉，田静，蔡晓蓉，张嫻，蒋析文

人乳头瘤病毒核酸(分型)检测试剂盒

1 范围

本标准规定了人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂（盒）（以下简称“试剂（盒）”）的术语和定义、技术要求、试验方法、标识、标签和说明书、包装、运输和贮存等。

本标准适用于预期用途为 HPV 感染的辅助诊断和（或）宫颈癌筛查用的人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒，适用的检测方法包括但不限于 PCR 荧光法、PCR-反向杂交法、表面等离子谐振法、杂交捕获-化学发光法、酶切信号放大法、基因芯片法、高通量测序等。

注：本标准主要针对检测 HPV DNA 的检测试剂盒。其中宫颈癌筛查用途包括在临床上可用于非典型鳞状上皮细胞（atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS）分流、与细胞学联合筛查、宫颈癌初筛。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 1.1-2009 标准化工作导则 第 1 部分：标准的结构和编写

GB/T 1.2 标准化工作导则 第 2 部分：标准中规范性技术要素内容的确定方法

GB/T 191-2008 包装储运图示标志

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

基因型 genotype

基因型又称遗传型，是某一生物个体全部基因组合的总称，往往特指某一性状的基因型，如具体等位基因位点的基因组。

注1：人乳头瘤病毒 L1 基因或全基因组序列的差异在 10%以上鉴定为一种新的型别（type）；若差异在 2%以下称为变异体（variant）；在型与变异体之间，即序列差异在 2%-10%之间称为亚型（subtype）。

注2：现已鉴定的 HPV 型别约 200 多种。

注3：依据不同 HPV 型别的致癌潜力，将 HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68 等 13 种分为高危型别，HPV26、53、66、73、82 等 5 种分为潜在高危型；HPV6、11、40、42、43、44、54、61 等为低危型别。

4. 要求

4.1 人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒（PCR 荧光法）要求

4.1.1 外观

外观应满足以下条件：

- a) 试剂盒应符合生产企业规定的外观要求；
- b) 试剂盒应组份齐全，包装外观清洁、无泄漏、无破损；标志、标签字迹清楚。

4.1.2 内标和（或）对照

生产企业应对检测过程建立适宜的质量控制程序。在反应体系中，应该设置关于人基因组的内标检测和监测检测过程的对照。对于多重 PCR，应在每个反应管中设置人源化的基因作为内标检测，用以监测样本的质量和 PCR 抑制情况的控制。

4.1.3 核酸提取功能

应符合如下要求：

- a) 包含核酸提取组份的试剂盒，生产企业应对核酸提取做适当要求，并对核酸提取功能进行验证。
- b) 样本需要提取，但不含有核酸提取组份的试剂盒，由生产企业说明或指定提取试剂盒，并提供相应的验证资料。
- c) 样本无需提取，直接进行扩增的试剂盒，生产企业应能提供充分证据，以证明其抗干扰性。

4.1.4 阳性参考品符合率

检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应均为阳性或相应型别阳性。参考品应覆盖检测范围内涉及的所有 HPV 基因型别。

4.1.5 阴性参考品符合率

- a) 检测人乳头瘤病毒阴性的国家参考品或经标化的企业参考品，检测结果应均为阴性。

- b) 检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，高危型别应不存在交叉反应，低危型别的交叉反应率应不大于 10.0%。对于可能产生交叉反应的型别应在产品说明书等技术文件中予以注明。

参考品应符合以下要求：

- 1) 浓度上应设置在病毒和细菌感染的医学相关水平；
- 2) 交叉反应的评价应包含一定数量的不在检测范围内的基因型别。

4.1.6 精密度

检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业精密度参考品，要求相应检测通道 Ct 值的变异系数 (CV,%) 应不大于 5.0%。参考品可不包含所有涉及的 HPV 基因型别，但应遵照以下要求选择：

- 1) 临床较常见的或风险程度较高的基因型（至少应包含 HPV16 和 HPV18）；
- 2) 每个检测通道或每个反应至少选择一个型别进行评价；
- 3) 浓度上至少设置一个弱阳性水平（建议为 $3\sim 5 \times LoD$ ）。

4.1.7 检出限

要求两种常见高危型 HPV16、HPV18 应不高于 10^3 copies/反应；要求其他型别应不高于 10^4 copies/反应。

注 1. copies/反应表示单个反应中加入的样品量。

注 2. 上述为试剂盒检出限的最低标准，各试剂盒应明确注明检测范围内每个型别的最低检出限。

注 3. 用于宫颈癌筛查的试剂需结合临床验证，确定其阳性判断值并验证其检出限。

4.1.8 稳定性

可选用以下方法之一进行验证：

- a) 效期稳定性：生产企业应规定产品的有效期。在规定的储存条件下，取近效期的产品检测 4.1.4~4.1.7 项，结果应符合相应要求。

注：一般地，效期为 1 年时选择不超过 1 个月的产品，效期为半年时选择不超过半个月的产品，以此类推。但如超过规定时间，产品符合要求时也可以采纳。

- b) 热稳定性试验：在生产企业规定的热稳定性试验条件下，检测 4.1.4~4.1.7 项，结果应符合相应要求。

4.2 人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒（PCR-杂交法、基因芯片法、高通量测序等原理的方法）要求

4.2.1 外观

外观应满足以下条件：

- a) 试剂盒应符合生产企业规定的外观要求；
- b) 试剂盒应组份齐全，包装外观清洁、无泄漏、无破损；标志、标签字迹清楚。

4.2.2 内标和（或）对照

生产企业应对检测过程建立适宜的质量控制程序。在反应体系中，应该设置关于人基因组的内标检测和监测检测过程的对照。

4.2.3 核酸提取功能

应符合如下要求：

- a) 包含核酸提取组份的试剂盒，生产企业应对核酸提取做适当要求，并对核酸提取功能进行验证。
- b) 样本需要提取，但不含有核酸提取组份的试剂盒，由生产企业说明或指定提取试剂盒，并提供相应的验证资料。
- c) 样本无需提取，直接进行扩增的试剂盒，生产企业应能提供充分证据，以证明其抗干扰性。

4.2.4 阳性参考品符合率

检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应均为阳性或相应型别阳性。参考品应覆盖检测范围内涉及的所有 HPV 基因型别。

4.2.5 阴性参考品符合率

- a) 检测人乳头瘤病毒阴性的国家参考品或经标化的企业参考品，检测结果应均为阴性。
- b) 检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，高危型别应不存在交叉反应，低危型别的交叉反应率应不大于 10.0%。对于可能产生交叉反应的型别应在产品说明书等技术文件中予以注明。

参考品应符合以下要求：

- 1) 浓度上应设置在病毒和细菌感染的医学相关水平；

2) 交叉反应的评价应包含一定数量的不在检测范围内的基因型别。

4.2.6 精密度

检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业精密度参考品,要求结果均一致。参考品可不包含所有涉及的 HPV 基因型别,但应遵照以下要求选择:

- 1) 临床较常见的或风险程度较高的基因型(至少应包含 HPV16 和 HPV18);
- 2) 浓度上至少设置一个弱阳性水平(建议为 $3\sim 5 \times LoD$)。

4.2.7 检出限

要求两种常见高危型 HPV16、HPV18 应不高于 10^3 copies/反应;要求其他型别应不高于 10^4 copies/反应。

注 1. copies/反应表示单个反应中加入的样品量。

注 2. 上述为试剂盒检出限的最低标准,各试剂盒应明确注明检测范围内每个型别的最低检出限。

注 3. 用于宫颈癌筛查的试剂需结合临床验证,确定其阳性判断值并验证其检出限。

4.2.8 稳定性

可选用以下方法之一进行验证:

- a) 效期稳定性:生产企业应规定产品的有效期。在规定的储存条件下,取近效期的样品检测 4.2.4~4.2.7 项,结果应符合相应要求。

注:一般地,效期为 1 年时选择不超过 1 个月的产品,效期为半年时选择不超过半个月的产品,以此类推。但如超过规定时间,产品符合要求时也可以采纳。

- b) 热稳定性试验:在生产企业规定的热稳定性试验条件下,检测 4.2.4~4.2.7 项,结果应符合相应要求。

4.3 人乳头瘤病毒核酸(分型)检测试剂盒(杂交捕获-化学发光法、酶切信号放大法等基于信号放大法原理的方法)要求

4.3.1 外观

外观应满足以下条件:

- a) 试剂盒应符合生产企业规定的外观要求;
- b) 试剂盒应组份齐全,包装外观清洁、无泄漏、无破损;标志、标签字迹清楚。

4.3.2 内标和（或）对照

生产企业应对检测过程建立适宜的质量控制程序。在反应体系中，应该设置关于人基因组的内标检测和监测检测过程的对照。对于存在多个反应的，应在每个反应中设置内标进行质控。

4.3.3 核酸提取功能

应符合如下要求：

- a) 包含核酸提取组份的试剂盒，生产企业应对核酸提取做适当要求，并对核酸提取功能进行验证。
- b) 样本需要提取，但不包含于试剂盒组份内，生产企业应说明或指定提取试剂盒，并提供相应的验证资料。
- c) 样本无需提取，直接进行扩增的试剂盒，生产企业应能提供充分证据，以证明其抗干扰性。

4.3.4 阳性参考品符合率

检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应均为阳性或相应型别阳性。参考品应覆盖检测范围内涉及的所有 HPV 型别。

4.3.5 阴性参考品符合率

- a) 检测人乳头瘤病毒阴性的国家参考品或经标化的企业参考品，检测结果应均为阴性。
- b) 检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，交叉反应率应不大于 20%。对于可能产生交叉反应的型别应在产品说明书等技术文件中予以注明。

参考品应符合以下要求：

- 1) 浓度上应设置在病毒和细菌感染的医学相关水平；
- 2) 交叉反应的评价应包含一定数量的不在检测范围内的基因型别。

4.3.6 精密度

检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业精密度参考品，要求结果均一致。参考品可不包含所有涉及的 HPV 基因型别，但应遵照以下要求选择：

- 1) 临床较常见的或风险程度较高的基因型（至少应包含 HPV16 和 HPV18）；
- 2) 浓度上至少设置一个弱阳性水平（建议为 3~5 ×LoD）。

4.3.7 检出限

检出限应不高于 10^4 copies/反应。

注 1. copies/反应表示单个反应中加入的样本量。

注 2. 上述为试剂盒检出限的最低标准，各试剂盒应明确注明检测范围内每个型别的最低检出限。

注 3. 用于宫颈癌筛查的试剂需结合临床验证，确定其阳性判断值并验证其分析检测限。

4.3.8 稳定性

可选用以下方法之一进行验证：

a) 效期稳定性：生产企业应规定产品的有效期。在规定的储存条件下，取近效期的样品检测 4.3.4~4.3.7 项，结果应符合相应要求。

注：一般地，效期为 1 年时选择不超过 1 个月的产品，效期为半年时选择不超过半个月的产品，以此类推。但如超过规定时间，产品符合要求时也可以采纳。

b) 热稳定性试验：在生产企业规定的热稳定性试验条件下，检测 4.3.4~4.3.7 项，结果应符合相应要求。

5. 试验方法

5.1 人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒（PCR 荧光法）试验方法

5.1.1 外观

在自然光下目视检查外观，结果应符合 4.1.1 的要求。

5.1.2 内标和（或）对照

适用时，按照生产企业提供的方法进行试验，检测结果应符合 4.1.2 的要求。

5.1.3 核酸提取功能

适用时，按照生产企业提供的方法进行试验，检测结果应符合 4.1.3 的要求。

5.1.4 阳性参考品符合率

按照试剂盒的说明书操作，检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标准化的企业参考品，结果应符合 4.1.4 的要求。

5.1.5 阴性参考品符合率

a) 按照试剂盒的说明书操作，检测不少于5份的人乳头瘤病毒阴性参考品，结果应符合4.1.5的要求。

b) 按照试剂盒的说明书操作，检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合4.1.5的要求。

注：其中交叉反应率为出现交叉反应的型别数与检测的总型别数的比值。

5.1.6 精密度

按照试剂盒的说明书操作，检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，重复检测10次，计算Ct值变异系数(CV, %), 结果应符合4.1.6的要求。

5.1.7 检出限

按照试剂盒的说明书操作，检测试剂(盒)检测范围内人乳头瘤病毒各个型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合5.1.7的要求。

5.1.8 稳定性

可选用以下方法进行验证：

a) 效期稳定性：取近效期的样品进行检测，应符合4.1.8a)的要求；

b) 热稳定性试验：取有效期内样品，按生产企业规定的方法进行检测，应符合4.1.8b)的要求。

5.2 人乳头瘤病毒核酸(分型)检测试剂盒(PCR-杂交法、基因芯片法、高通量测序等原理的方法)试验方法

5.2.1 外观

在自然光下目视检查外观，结果应符合4.2.1的要求。

5.2.2 内标和(或)对照

适用时，按照生产企业提供的方法进行试验，检测结果应符合4.1.2的要求。

5.2.3 核酸提取功能

适用时，按照生产企业提供的方法进行试验，检测结果应符合4.1.3的要求。

5.2.4 阳性参考品符合率

按照试剂盒的说明书操作，检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合 4.2.4 的要求。

5.2.5 阴性参考品符合率

a) 按照试剂盒的说明书操作，检测不少于5份的人乳头瘤病毒阴性参考品，结果应符合4.2.5的要求。

b) 按照试剂盒的说明书操作，检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合4.2.5的要求。

5.2.6 精密度

按照试剂盒的说明书操作，检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合 4.2.6 的要求。

5.2.7 检出限

按照试剂盒的说明书操作，检测试剂（盒）检测范围内人乳头瘤病毒各个型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合 5.2.7 的要求。

5.2.8 稳定性

可选用以下方法进行验证：

a) 效期稳定性：取近效期的样品进行检测，应符合 4.2.8a)的要求；

b) 热稳定性试验：取有效期内样品 按生产企业规定的方法进行检测，应符合 4.2.8b)的要求。

5.3 人乳头瘤病毒核酸（分型）检测试剂盒（杂交捕获-化学发光法、酶切信号放大法等基于信号放大法原理的方法）试验方法

5.3.1 外观

在自然光下目视检查外观，结果应符合4.3.1的要求。

5.3.2 内标和（或）对照

适用时，按照生产企业提供的方法进行试验，检测结果应符合 4.3.2 的要求。

5.3.3 核酸提取功能

适用时，按照生产企业提供的方法进行试验，检测结果应符合 4.3.3 的要求。

5.3.4 阳性参考品符合率

按照试剂盒的说明书操作，检测试剂盒检测范围内人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合 4.2.4 的要求。

5.3.5 阴性参考品符合率

a) 按照试剂盒的说明书操作，检测不少于5份的人乳头瘤病毒阴性参考品，结果应符合4.3.5的要求。

b) 按照试剂盒的说明书操作，检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合4.3.5的要求。

注：其中交叉反应率为出现交叉反应的型别数与检测的总型别数的比值。

5.3.6 精密度

按照试剂盒的说明书操作，检测人乳头瘤病毒不同型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合 4.3.6 的要求。

5.3.7 检出限

按照试剂盒的说明书操作，检测试剂（盒）检测范围内人乳头瘤病毒各个型别国家分型参考品或经标化的企业参考品，结果应符合 5.2.7 的要求。

5.3.8 稳定性

可选用以下方法进行验证：

a) 效期稳定性：取近效期的样品进行检测，应符合 4.3.8a)的要求；

b) 热稳定性试验：取有效期内样品 按生产企业规定的方法进行检测，应符合 4.3.8b)的要求。

6. 标识、标签和使用说明书

6.1 试剂盒外包装标识、标签

至少应包括如下内容：

- a) 产品名称及规格；
- b) 生产企业或售后服务单位的名称、地址、联系方式；
- c) 医疗器械注册证书编号；
- d) 产品技术要求编号；
- e) 产品批号；
- f) 有效期；
- g) 贮存条件。

6.2 试剂盒各组分包装标识、标签

至少应包括如下内容：

- a) 产品名称和规格；
- b) 生产企业名称或标志；
- c) 产品批号；
- d) 有效期；
- e) 贮存条件。

6.3 试剂盒使用说明书

一般应包括如下内容：

- a) 产品名称；
- b) 包装规格；
- c) 预期用途；
- d) 检验原理；
- e) 主要组成成分；
- f) 贮存条件及有效期；
- g) 适用仪器；
- h) 样本要求；
- i) 检验方法；
- j) 阳性判断值；
- k) 检验结果的解释；

- l) 检验方法的局限性；
- m) 产品性能指标（检测限应分别描述不同型别的检测限、对干扰物质如血红蛋白、白细胞、宫颈粘液等说明、对分析特异性中交叉反应病原体的说明）；
- n) 注意事项；
- o) 参考文献；
- p) 生产企业或售后服务单位的名称，地址，联系方式；
- q) 医疗器械生产企业许可证编号（仅限于国产企业）；
- r) 医疗器械注册证书编号；
- s) 产品技术要求编号；
- t) 说明书批准及修改日期。

7. 包装、运输、贮存

7.1 包装

试剂盒应按生产企业的要求包装。

7.2 运输

试剂盒应按生产企业的要求运输。

7.3 贮存

试剂盒应在生产企业规定条件下保存。

参 考 文 献

- [1]GB/T 21415-2008 体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量校准品和控制物质赋值的计量学溯源性(ISO17511:2003, IDT)。
- [2]YY/T 0316 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 (ISO 14971, IDT)
- [3] YY/T 0446.2-2015 《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求
- [4]YY/T 0446.1-2016 《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分：符号的制定、选择和确认
- [5]ISO/FDIS 18113-1 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems - In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labelling) - Part 1: General requirements and definitions
- [6]EN375-2001 Information supplied by the manufacturer with in vitro diagnostic reagents for professional use
- [7]EN980-2003 Graphical symbols for use in the labelling of medical devices
- [8]EP17-A Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, CLSI, 2004
- [9]MM3-A2 Molecular Diagnostic Methods for Infectious Diseases; Proposed Guideline—Second Edition, CLSI, 2005
- [10]MM06-A2 Quantitative Molecular Methods for Infectious Diseases; Approved Guideline, CLSI, 2003
-