

《结直肠癌相关基因甲基化检测试剂盒（荧光 PCR 法）》标准编制说明

一、工作简况

1、 任务来源：

根据《国家药监局综合司关于印发 2023 年医疗器械行业标准制修订项目计划的通知》药监综械注〔2023〕47 号，项目名称定为：“结直肠癌相关基因甲基化检测试剂盒（荧光 PCR 法）”，项目编号为：I2023020-T-zjy。标准起草由中国食品药品检定研究院发起，深圳华大基因股份有限公司、厦门艾德生物医药科技股份有限公司、河南省药品医疗器械检验院、广州康立明生物科技股份有限公司、广州达安基因股份有限公司、博尔诚（北京）科技有限公司、上海透景生命科技股份有限公司、上海鹄远健康科技有限公司、南方医科大学南方医院和陕西省药品医疗器械检验院等单位共同参与撰写。

2、 工作过程

本标准于 2023 年 3 月形成工作组草案，6 月 30 日在北京召开工作组讨论稿研讨会，针对工作组草案和验证方案进行了讨论。会后在 2023 年 7 月中旬组织企业对标准进行了验证，并形成征求意见稿。

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

DNA 甲基化是一种调控基因表达的机制，异常 DNA 甲基化及 DNA 甲基化模式改变是肿瘤细胞中常见的表观遗传现象。异常 DNA 甲基化发生在慢性炎症转化为结直肠癌的过程中，因此甲基化生物标志物可

用于结直肠癌诊断、治疗和预后。

目前尚无相关的标准对结直肠癌相关基因甲基化检测试剂盒（荧光 PCR 法）的术语和定义、要求、试验方法等进行规范，对临床使用上的风险不易把控。所以需要制定其行业标准对其试剂盒进行评估。行业标准的制定将有助于提高并统一产品标准。

本标准编写格式按照 GB/T 1.1-2009《标准化工作导则》的格式要求进行编写。制定的标准应能反映结直肠癌相关基因甲基化检测试剂盒（荧光 PCR 法）的水平。制定标准时尽可能地做到简化、统一、协调和优化；既要考虑其先进性，也要考虑到实用性和可行性；既要符合国内外发展的需要，也要结合国内目前的实际状况。

本标准主要内容包括结直肠癌相关基因甲基化检测试剂盒（荧光 PCR 法）的术语和定义、要求、试验方法、标签和使用说明书、包装、运输和贮存、参考文献。本标准编制时遵守了 GB/T 1.1《标准化工作导则》系列标准确定的规则。本标准在相关技术指标的确定参考了相关文件以及目前市场上产品说明书和性能评估资料，并结合临床要求，确定了本标准。

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。

对现有的结直肠癌相关基因甲基化检测试剂盒（荧光PCR法）进行调研评估，考虑到不同检测样本来源和检测平台可能存在不同的评价指标，因此需要在这些指标中找到具有代表性的通用评价指标，才可以对不同试剂盒的检测结果进行规范性评判，以满足标准制定需要

简化和统一的要求。经过研究与分析，选定符合的评价指标，主要包括核酸提取功能、转化功能、准确性、特异性、检测限、重复性。以上指标即作为本标准的评价指标。

征求意见稿形成前，与会专家及企业代表对标准工作组草案进行了全面讨论，形成以下主要意见：

- 范围建议不用增加其他的不适用方法如sanger测序法等。专家认为标准的题目是荧光PCR法，可以不增加。
- “3术语和定义”中建议将“3.1 DNA甲基化”修改为“3.1 5-甲基胞嘧啶（5mC）甲基化”。专家认为目前批准的试剂盒都是5-甲基胞嘧啶（5mC）甲基化，并建议该定义参考表观遗传学的教科书。工作组讨论后还是保留DNA甲基化术语。
- “术语和定义”3.3以及“4.3 转化功能”中建议删除“甲基化敏感限制性内切酶消化”的相关内容。专家认为目前没有批准这种方法的试剂盒。
- “4.4准确性”中删除“a)应包括不同病理分期的甲基化阳性的结直肠癌样本”。专家认为病理分期和甲基化比例之间没有必然的关系，病理分期越高，甲基化比例不一定高。
- 关于“4.6 检测限”中，批准的试剂盒是对粪便样本或血浆样本检测，工作小组认为各家试剂盒的加样不一样，有的是规定的核酸浓度或拷贝数，有的是规定的基因组，难以统一，工作小组希望通过标准验证能够尽量规定相应的基因组背景或核酸浓度。如果不能规定上述内容，至少能够规定甲基化的比例。专家同意该建议。

— 工作小组建议甲基化的比例为质量比，专家和与会企业代表同意该建议。

— “4.7重复性”，与会企业代表建议只做一个浓度的甲基化阳性的重复性参考品和一个甲基化阴性的重复性参考品，不做高、低浓度的2个甲基化阳性的重复性参考品。专家同意该建议。

经过验证后形成征求意见稿，2023年7月30日-2023年9月15日发送征求意见稿。本标准在制定过程中，为了充分验证标准各条款的可操作性和合理性，制定了科学的验证方案，选择国内的产品和不同的检测平台进行验证。参与验证的单位是：中国食品药品检定研究院发起，深圳华大基因股份有限公司、厦门艾德生物医药科技股份有限公司、河南省药品医疗器械检验院、广州康立明生物科技股份有限公司、广州达安基因股份有限公司、博尔诚（北京）科技有限公司、上海透景生命科技股份有限公司、上海鸚远健康科技有限公司、南方医科大学南方医院和陕西省药品医疗器械检验院等单位。经验证，行标中各项指标均可达到标准要求，可操作性强，指标设置科学合理，能够满足临床使用的要求。

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

目前国内外开展了结直肠癌相关基因甲基化检测，临床对该试剂盒的需要也越来越强烈。但是由于目前国内外都尚未有标准可供参考，无法对相应试剂盒的性能评价和使用进行规范。因此中国食品药品检定研究院联合国内主要生产单位制定相应的行业标准。对于所选择的

具体评价指标值的设定，在本标准成稿过程中也被反复斟酌考量。本标准通过综合比较分析选定了现有的标准项目。

建立的标准用于指导和规范结直肠癌相关基因甲基化检测试剂盒（荧光 PCR 法），用于合理和全面评估产品性能、安全性以及有效性，从而加速相关产品注册进度，推动相关产品的临床应用，具有重要的临床应用价值和经济价值。

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。

目前国际上没有相关产品的官方标准，在标准制定过程中参考了生产企业的产品标准和技术要求。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本标准引用了 GB/T191 包装储运图示标志、GB/T 29791.1 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第 1 部分：术语、定义和通用要求和 GB/T 29791.2 体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示）第 2 部分：专业用体外诊断试剂等 3 个标准。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

该标准申报时为推荐性标准，由于检测技术发展日新月异，方法学的进步可能会带来相应产品技术指标的提高，制造商在制定产品标准的过程中应参考该标准。同时鼓励大家通过不断完善产品，不断提

高产品的性能。国家药品监督管理局以推荐性标准下达了项目计划，本标准按计划实施。

八、贯彻行业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)

建议标准发布后 12 个月实施。建议在本行业标准发布后一年内进行宣贯，宣贯对象是企业、医学实验室、省市药局等相关部门。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

无。

标准起草工作组

2023 年 7 月 30 日