

# β2-微球蛋白检测试剂盒（胶乳增强免疫比浊法）注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对 β2-微球蛋白（β2-Microglobulin,β2-MG）检测试剂盒（胶乳增强免疫比浊法）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对 β2-微球蛋白检测试剂盒（胶乳增强免疫比浊法）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。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和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

β2-微球蛋白检测试剂盒（胶乳增强免疫比浊法）是指基于免疫比浊反应的原理，利用全自动生化分析仪、半自动生化分析仪、特定蛋白分析仪，对人血清、血浆或其他体液中的 β2-微球蛋白含量进行体外定量分析的试剂。

依据《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管

理总局令第5号)和《食品药品监管总局关于印发体外诊断试剂分类子目录的通知》(食药监械管〔2013〕242号), $\beta$ 2-微球蛋白检测试剂盒(胶乳增强免疫比浊法)管理类别为II类,分类代号为6840。

目前 $\beta$ 2-微球蛋白含量的测定方法主要是基于抗原抗体反应的免疫方法,从检测范围、检测成本、便利性等方面考虑,目前临床采用最多的方法是胶乳增强免疫比浊法,其次是化学发光法,还有酶联免疫吸附法、磁微粒酶联免疫吸附法、时间分辨荧光免疫分析法和放射免疫法等。

从方法学上讲,本指导原则仅适用于胶乳增强免疫比浊法。

原理:样本中的 $\beta$ 2-微球蛋白与胶乳颗粒上偶联的 $\beta$ 2-微球蛋白抗体特异性结合,形成免疫复合物,引起吸光度的上升,吸光度的变化程度与样本中 $\beta$ 2-微球蛋白的浓度成正比。通过与同样处理的校准品比较,可计算出样本中 $\beta$ 2-微球蛋白的含量。

## 二、注册申报材料要求

### (一) 综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、方法学特征、生物安全性评价、研究结果总结以及同类产品上市情况介绍等内容,应符合《体外诊断试剂注册管理办法》(国家食品药品监督管理总局令第5号)和《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》(国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号)的相关要求。相关描述应至少包含如下内容:

#### 1. 产品预期用途及辅助诊断的临床适应症背景情况

(1)  $\beta$ 2-微球蛋白的生物学特征、结构与功能、在体内正常和病理状态下的代谢途径和存在形式。

(2) 与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床相关疾病的发生、实验室诊断方法等。

## 2. 产品描述

包括产品所采用的技术原理、主要原材料的来源、质量控制及制备方法、主要生产工艺过程及关键控制点，质控品、校准品的制备方法及其溯源情况。

## 3. 有关生物安全性方面的说明

如果体外诊断试剂中的主要原材料采用各种动物、病原体、人源的组织 and 体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，研究者应提供对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。人源性材料须对有关传染病（HIV、HBV、HCV 等）病原体检测予以说明，并提供相关的证明文件。

## 4. 有关产品主要研究结果的总结和评价

## 5. 参考文献

## 6. 其他

包括同类产品在国内批准上市的情况，相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同。

### (二) 主要原材料的研究资料（如需提供）

主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；质控品（如产品包含）、校准品（如产品包含）的原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。

### (三) 主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

应包含产品的工艺流程图和关键控制点、确定反应温度、时间、缓冲体系比较等条件的研究资料、确定样本和试剂盒组分加样量的研究资料。

#### （四）分析性能评估资料

应至少包括具体的研究方法、试验数据、统计方法、研究结论等。性能评估时应将试剂和所选用的校准品、质控品作为一个整体进行评价，评估整个系统的性能是否符合要求。

性能评估应至少包括准确度、精密度、线性范围、分析特异性（抗干扰能力）、其他影响检测的因素等。

##### 1.准确度

对测量准确度的评价依次包括：与国家参考物（和/或国际参考物）的偏差分析、方法学比对、回收试验等方法，申请人可根据实际情况选择合理方法进行研究。

##### （1）与国家（国际）参考物值的比对研究

如果研究项目有相应国家标准物质或国际参考物质，则使用国家标准物质或国际参考物质进行验证，计算检测结果与靶值的相对偏差。

##### （2）方法学比对

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比试剂，与拟申报试剂同时检测一批患者样品，至少40例样本，40例样本为在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，且尽可能均匀分布。

在实施方法学比对前，确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

### (3) 回收试验

在人源样品中加入一定体积标准溶液或纯品，按照产品技术要求的要求和实验方法进行测试和计算。

#### 2. 精密度

测量精密度的评估应至少包括生理和病理两个浓度水平的样本进行。

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同的试剂特征或申请人的研究习惯进行。

#### 3. 线性范围

建立试剂线性范围所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的混合人血清，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。

#### 4. 分析特异性

应明确已知干扰因素对测定结果的影响：可采用回收试验对不同浓度的溶血、黄疸、脂血对检测结果的影响进行评价，干扰物浓度的分布应覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度。待评价的  $\beta_2$ -微球蛋白样本浓度至少应为生理、病理 2 个水平，选取线性范围内有临床代表性意义的浓度。

药物干扰的研究可根据需要由申请人选择是否进行或选择何种药物及其浓度进行。

#### 5. 其他需注意问题

(1) 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述，不同样本类型应分别进行分析性能评估。原则上，不同的试剂比例应分别提交分析性能评估报告。

分析性能评估报告应明确所用仪器设备型号、校准品、质控

品等的产品名称、生产企业名称、生产批号或注册证等信息。

## （2）校准品溯源及质控品赋值

校准品、质控品应提供详细的量值溯源资料。应参照 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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品定值及不确定度计算记录，提供质控品赋值及其靶值范围确定的记录。

## （五）参考区间确定资料

参考区间确定所采用的样本来源、确定方法及详细的试验资料。建议参考 CLSI/NCCLS C28-A2。

## （六）稳定性研究

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。这里主要指试剂的稳定性。通常包括保存期稳定性（有效期）、加速稳定性、开瓶稳定性、复溶稳定性等，申请人应提供保存期稳定性和开瓶稳定性、加速稳定性研究资料，干粉试剂同时应提供复溶稳定性研究资料（各 3 个生产批次）。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、详细的研究数据以及结论，保存期稳定性研究，应提供至少 3 批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的性能检测报告资料。

对待检测试剂做常规贮存稳定性研究以及冻干品复溶后的稳定性试验。测定其在常规贮存条件下，按时间间隔（例如：有效期为 1 年的产品，稳定性考察时间设置为：0、1、3、5、7、9、10、11、12、13、14 个月的最后一天）进行检测。

## （七）临床评价资料

临床研究资料应符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）要求，同时研究资料的形式应符合《体外诊断试剂注册申报资料形式要求》临床研究资料有关的规定。下面仅对临床实验中的基本问题进行阐述。

### 1.研究方法

选择境内已批准上市的性能不低于试验用体外诊断试剂的同类产品作为参比试剂，采用试验用体外诊断试剂（以下称待评试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效。

### 2.临床试验机构的选择

应当选定不少于 2 家（含 2 家）获得国家食品药品监督管理总局资质认可的临床试验机构，临床试验机构实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，待评试剂和参比试剂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。

### 3.临床试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应保持一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本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，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在

试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的参比试剂及所用机型应保持一致，以便进行合理的统计学分析。

#### 4.研究对象选择

临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。企业在建立病例纳入标准时，应考虑到不同人群的差异，尽量覆盖各类适用人群。在进行结果统计分析时，建议对各类人群分别进行数据统计分析。总体样本数不少于 200 例，建议异常值样本数不少于 80 例。

血清/血浆应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本。实验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。

样本中待测物浓度应覆盖待评试剂线性范围，且尽可能均匀分布。

如果待评试剂同时适用于血清或血浆样本类型，可完成一个样本类型（血清或血浆）不少于 200 例的临床研究，同时可选至少 100 例血清或血浆同源样本进行比对研究。

#### 5.统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如相关分析、线性回归、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析等。对于对比实验的等效性研究，最常用是对待评试剂和参比试剂两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（ $r$  值）或判定系数（ $R^2$ ）、回归拟合方程（斜率和  $y$  轴截距）等指标。结合临床试验数据的正/偏态分布情况，建议统计学负责人选择合理的统计学方法进行分析，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，

即评价待评试剂与参比试剂是否等效的标准。

## 6. 临床试验总结报告撰写

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求，临床试验报告应该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，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

### 6.1 临床试验总体设计及方案描述

6.1.1 临床试验的整体管理情况、临床试验机构选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

6.1.2 纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。

6.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

6.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

### 6.2 具体的临床试验情况

6.2.1 待评试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；

6.2.2 对各研究单位的病例数、人群分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

6.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品回收（或测量值）、抽查结果评估。

6.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存等。

### 6.3 统计学分析

6.3.1 数据预处理、对异常值或离群值的处理、研究过程中

是否涉及对方案的修改。

### 6.3.2 定量值相关性和一致性分析

用回归分析验证两种试剂结果的相关性，以  $y=a+bx$  和  $R^2$  的形式给出回归分析的拟合方程，其中： $y$  是待评试剂结果， $x$  是参比试剂结果， $b$  是方程斜率， $a$  是  $y$  轴截距， $R^2$  是判定系数（通常要求  $R^2 \geq 0.95$ ），同时应给出  $b$  的 95%（或 99%）置信区间。

建议给出待评试剂与参比试剂之间的差值（绝对偏倚/偏差）及比值（相对偏倚/偏差）散点图并作出 95%置信区间分析。医学决定水平附近相对偏倚/偏差应不大于 10%。

## 6.4 讨论和结论

对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

### （八）产品风险分析资料

根据 YY/T 0316—2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 D 对该产品已知或可预见的风险进行判定，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

### （九）产品技术要求

产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》和《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》以及《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）的相关规定。

下面就技术要求中涉及的产品适用的引用文件和主要性能指标等相关内容作简要叙述。

## 1. 产品适用的相关文件

表 1 相关产品标准

|                  |  |
|------------------|--|
| GB/T 191—2008    | 《包装储运图示标志》                                   |
| GB/T 2828.1—2012 | 《计数抽样检验程序 第 1 部分：按接收质量限（ALQ）检索的逐批检验抽样计划》     |
| GB/T 2829—2002   | 《周期检验计数抽样程序及表（适用于对过程稳定性的检验）》                 |
| 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》       |
| GB/T 26124—2011  | 《临床化学体外诊断试剂（盒）》                              |
| YY/T 0316—2008   | 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》                          |
| YY/T 0466.1—2009 | 《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》       |
| YY/T 0638—2008   | 《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质中酶催化浓度赋值的计量学溯源性》 |

## 2. 主要性能指标

### 2.1 外观

应与技术要求中表明的试剂外观一致。这里可以包括试剂盒包装外观、试剂内包装外观、试剂的外观。

### 2.2 装量

试剂装量应不少于标示装量或规定限。

### 2.3 试剂空白吸光度

用蒸馏水、去离子水或其他指定溶液作为空白加入工作试剂

作为样品测试时，试剂空白吸光度应符合企业规定的要求(如： $37^{\circ}\text{C}$ ， $600\text{nm}$ ， $1\text{cm}$ ) $\leq 1.200\text{A}$ )。

#### 2.4 分析灵敏度

用医学决定水平浓度或某一特定范围浓度的样品进行测试，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度改变。换算为  $n$  单位（ $\text{mg/L}$ ）反应吸光度差值（ $\Delta\text{A}$ ），应符合生产企业给定范围。

#### 2.5 线性范围

配置成至少 5 个稀释浓度（ $x_i$ ）且接近线性范围上限和下限的样本，分别测试试剂盒，每个稀释浓度测试 1—3 次，分别求出测定结果的均值（ $y_i$ ）。以稀释浓度（ $x_i$ ）为自变量，以测定结果均值（ $y_i$ ）为因变量求出线性回归方程。按公式（1）计算线性回归的相关系数（ $r$ ）。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (1)$$

稀释浓度（ $x_i$ ）代入求出线性回归方程，计算  $y_i$  的估计值及  $y_i$  与估计值的相对偏差或绝对偏差。

线性范围应至少达到但不限于（ $0.4—18.0$ ） $\text{mg/L}$ （下限不得高于  $0.4\text{mg/L}$ ，上限不得低于  $18.0\text{mg/L}$ ）

##### 2.5.1 相关系数（ $r$ ）

线性相关系数  $r$  应不小于  $0.990$ 。

（线性范围下限应不低于产品的最低检测限，不高于参考范围下限）

2.5.2（ $0.4—18.0$ ） $\text{mg/L}$  范围内，线性绝对偏差或线性相对偏差应不超过企业规定值。

## 2.6 测量精密度

### 2.6.1 重复性

分别用试剂（盒）测试生理和病理两个浓度水平(例如： $(2.5\pm 0.5)$  mg/L 和 $(10.0\pm 2.0)$ mg/L)的样本或质控样品，重复测试至少 10 次 ( $n\geq 10$ )，分别计算测量值的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 ( $s$ )。计算变异系数 (CV)，应不大于 10%。

### 2.6.2 批内瓶间差（干粉或冻干试剂）

用线性范围内的样本或质控样品测试同一批号的 10 瓶待检试剂（盒），并计算 10 个测量值的平均值 ( $\bar{x}_1$ ) 和标准差 ( $s_1$ )。

用线性范围内的样本或质控样品对相同批号的 1 个待检试剂（盒）重复测试 10 次，计算结果的均值 ( $\bar{x}_2$ ) 和标准差 ( $s_2$ )。按公式 (2)、(3) 计算瓶间差的变异系数 (CV)。

$$CV = s_{\text{瓶间}}/\bar{x}_1 \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

$$s_{\text{瓶间}} = \sqrt{s_1^2 - s_2^2} \dots\dots\dots (3)$$

当  $s_1 < s_2$  时，令  $CV=0$

每个浓度下试剂（盒）批内瓶间差均应不大于 5%。

### 2.6.3 批间差

用 3 个不同批号的试剂分别测试线性范围内的样本或质控样品，每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值  $\bar{x}_i (i=1,2,3)$ ，按公式 (4)、(5) 计算相对极差 (R)。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \dots\dots\dots (4)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\text{max}} - \bar{x}_{\text{min}}}{\bar{x}_T} \times 100\% \dots\dots\dots (5)$$

式中：

$\bar{x}_{\max}$  为  $\bar{x}_i$  中的最大值；

$\bar{x}_{\min}$  为  $\bar{x}_i$  中的最小值。

试剂（盒）批间差相对极差应不大于 10%。

## 2.7 准确度

### 2.7.1 相对偏差

用试剂盒测定用评价常规方法的参考物质或有证参考物质或由参考法定值的高、中、低三个浓度的人源样品，测定值与标示值偏差应 $\leq 10\%$ 。

### 2.7.2 比对试验

用待测试剂盒与申请人选定的分析系统（已在国内上市）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，用线性回归方法计算两组结果的相关系数  $r^2 \geq 0.95$ ，偏倚的百分比应符合企业规定的要求。

### 2.7.3 回收试验

在人源样品中加入一定体积标准溶液或纯品，按照产品技术要求的要求和实验方法进行测试和计算。

### 2.7.4 用质控品/校准品做相对偏差

所用质控品、校准品品牌应符合产品技术要求规定或企业声明。

### 2.7.5 用校准品做回收试验

所用校准品品牌应符合产品技术要求规定或企业声明。

## 2.8 稳定性

冻干品应进行复溶稳定性试验。

## 2.9 校准品和质控品的性能指标（如产品中包含）

应至少包含外观、装量、准确性、均一性。冻干型校准品和质控品还应检测批内瓶间差和复溶稳定性。

### 2.9.1 外观

应与技术要求中表明的试剂外观一致。这里可以包括试剂盒包装外观、试剂内包装外观、试剂的外观。

### 2.9.2 装量

试剂装量应不少于标示装量或规定限。

### 2.9.3 准确性

#### 比对试验

用试剂盒与待测校准品建立的分析系统与申请人选定的分析系统（已在国内上市）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，用线性回归方法计算两组结果的相关系数  $r^2 \geq 0.95$ ，相对偏差  $\leq 10\%$ 。

### 2.9.4 均一性

采用试剂（盒）测试待检测的校准品或质控品，重复测试至少 10 次（ $n \geq 10$ ），分别计算测量值的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（ $s$ ）。计算变异系数（CV）值应不大于 5%。

对于冻干型校准品或质控品，需要对其“批内瓶间差”及“批间差”进行测定：

#### 2.9.4.1 批内瓶间差

用检测试剂（盒）测试同一批号的 10 瓶待检冻干型校准品或质控品，并计算 10 个测量值的平均值（ $\bar{x}_1$ ）和标准差（ $s_1$ ）。计算变异系数（CV）值应不大于 5%。

#### 2.9.4.2 批间差

用检测试剂（盒）测试 3 个不同批号的待检冻干型校准品或质控品，每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值  $\bar{x}_i (i=1,2,3)$ ，并计算相对极差（R）应不大于 10%。

## 2.9.5 稳定性

冻干品应进行复溶稳定性试验。

### (十) 产品注册检验报告

首次申请注册的  $\beta$ 2-微球蛋白检测试剂盒（胶乳增强免疫比浊法）应该在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检测机构进行产品的注册检验。

### (十一) 产品说明书

说明书承载了产品预期用途、试验方法、检测结果解释以及注意事项等重要信息，是指导使用人员正确操作、临床医生准确理解和合理应用试验结果的重要技术性文件。产品说明书的格式应符合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 第 17 号）的要求。结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对  $\beta$ 2-微球蛋白检测试剂盒（胶乳增强免疫比浊法）说明书的重点内容进行详细说明。

#### 1. 【产品名称】

##### (1) 试剂（盒）名称

试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。

例如： $\beta$ 2-微球蛋白检测试剂盒（胶乳增强免疫比浊法）

#### 2. 【包装规格】

(1) 包装规格应明确单、双试剂类型；

(2) 包装规格应明确装量（如××mL；××人份）；

(3) 带有校准品或质控品应明确标识；

(4) 与产品技术要求中所列的包装规格一致；

(5) 如不同包装规格有与之特定对应的机型，应同时明确

适用机型。

### 3. 【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

(1) 说明试剂盒用于体外定量检测人血清、血浆或其他体液中  $\beta 2$ -微球蛋白的含量，同时应明确与目的检测物相关的临床适应症背景情况。

(2)  $\beta 2$ -微球蛋白含量异常情况常见于哪些疾病，其升高或降低可能有哪些医学解释。

作为支持性资料，申请人应提供由教科书、临床专著、核心期刊文献或英文 SCI 文献等有关临床适应症背景的资料。

### 4. 【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示。

例如：样本中的  $\beta 2$ -微球蛋白与胶乳颗粒偶联的  $\beta 2$ -微球蛋白抗体特异性结合，形成免疫复合物，引起吸光度的上升，吸光度的变化程度与样本中  $\beta 2$ -微球蛋白的浓度成正比。通过与同样处理的校准品比较，可计算出样本中  $\beta 2$ -微球蛋白的含量。

### 5. 【主要组成成分】

#### 5.1 对于产品中包含的试剂组分：

5.1.1 说明名称、数量及在反应体系中的比例或浓度，如果对于正确的操作很重要，应提供其生物学来源、活性及其他特性。

5.1.2 对于多组分试剂盒，明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.1.3 如盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。

#### 5.2 对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，说明

书中应列出此类试剂的名称、纯度，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.3 对于校准品和质控品（若配有）：

5.3.1 说明主要组成成分及其生物学来源。

5.3.2 注明校准品的定值及其溯源性，溯源性资料应写明溯源的最高级别（如有标准物质或参考物质，应包括标准物质或参考物质的发布单位及编号）。

5.3.3 注明质控品的靶值范围。如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。质控品应明确靶值和可接受范围。

## 6. 【储存条件及有效期】

（1）对试剂的效期稳定性、复溶稳定性（如有）、开瓶稳定性等信息作详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。

（2）不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明，产品总有效期以其中效期最短的为准。

注：保存条件不应有模糊表述，如“常温”、“室温”。

## 7. 【适用仪器】

（1）说明可适用的仪器，并提供与仪器有关的必要信息以便用户能够作出最好的选择。

（2）应写明具体仪器型号。

## 8. 【样本要求】

应在以下几方面进行说明：

（1）适用的样本类型。

（2）在样本收集过程中的特别注意事项。

（3）为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

（4）能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法

重点明确以下内容：

样本类型、处理、保存期限及保存条件（短期、长期）和运输条件等。可否采用肝素抗凝血浆、柠檬酸钠抗凝血浆、EDTA抗凝血浆。特殊体液标本还应详细描述对采集规范、容器、保存条件等可能影响检测结果的要求。比如尿液样本不能为晨尿，pH 低于 6 的尿液样本如需长期保存，则应该加 NaOH 溶液调整至近中性（ $\text{pH}7.5\pm0.5$ ）等。

### 9. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

- （1）试剂配制方法、注意事项；
- （2）试验条件：温度、时间、测定主/副波长、比色杯光径、试剂用量、样本用量、测定方法、反应类型、反应方向、反应时间等以及试验过程中的注意事项；
- （3）校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制；
- （4）质量控制：质控品的使用方法、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等；
- （5）检验结果的计算：应明确检验结果的计算方法，超出线性范围的样本应进行稀释。

### 10. 【参考区间】

应注明常用样本类型及反应方式的正常参考区间，并说明参考值确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

### 11. 【检验结果的解释】

说明可能对检验结果产生影响的因素，在何种情况下需要进行确认试验。

## 12. 【检验方法的局限性】

(1) 说明检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据。

(2) 说明该检验方法由于哪些原因会使测量结果产生偏离，或测量结果还不能完全满足临床需要。如：干扰（胆红素、血红蛋白、甘油三酯等）等。

## 13. 【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标，性能指标应不低于产品技术要求中有关技术指标的要求。

(1) 试剂空白吸光度；

(2) 分析灵敏度；

(3) 准确度；

(4) 精密度（重复性和批间差）；

(5) 线性范围（线性相关系数和线性偏差）。

## 14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

(1) 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

(2) 本试剂盒仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生不良的影响后果及应急处理措施。

(3) 采用不同方法学的试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释，建议实验室在发给临床医生的检测报告中注明所用试剂特征(如参考值范围或方法学)。

(4) 有关人源组分的警告，如：试剂盒内的质控品、校准

品或其他人源组分，虽已经通过了 HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab 等项目的检测。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。

(5) 样本：对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

(6) 其他有关  $\beta$ 2-微球蛋白含量测定的注意事项。

### 15. 【参考文献】

应当注明在编制说明书时所引用的参考文献。

### 16. 【基本信息】

根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关要求编写。

17. 【医疗器械注册证书编号/产品技术要求编号】、【说明书批准日期及修改日期】。

## 三、审查关注点

(一) 关注产品预期用途有关的描述是否与临床研究结论一致。临床研究用参比试剂和第三方确认试剂的预期用途应与申请产品预期用途一致。申报样本类型应在临床研究中进行验证。

(二) 审查产品技术要求时应注意产品应符合 GB/T 26124—2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》有关规定。

(三) 说明书中预期用途、储存条件及有效期、检验方法、参考范围、产品性能指标、抗干扰能力等描述应分别与临床研究资料、稳定性研究资料、参考区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

(四) 冻干试剂应提供复溶稳定性研究资料并在说明书【储存条件及有效期】中说明。

## 四、名词解释

### （一）准确度（Accuracy）

一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

### （二）分析特异性（Analytical Specificity）

测量程序只测量被测量物的能力。用于描述检测程序在样本中有其他物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度（潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物）。

### （三）线性（Linearity）

在给定测量范围内，给出的测量结果与样品中实际存在的被测量物的值成比例的能力。线性是描述一个测量系统的测量示值或测量结果相关于样本的赋值符合直线的属性。

### （四）精密度（Precision）

在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

## 五、参考文献

（一）《关于含有牛、羊源性材料医疗器械注册有关事宜的公告》（国食药监械〔2006〕407号）

（二）《全国临床检验操作规范》（第四版），中华人民共和国卫生部医政司

（三）《临床化学常用项目自动分析法》（第三版），辽宁科技出版社

# **β<sub>2</sub>-微球蛋白检测试剂盒 (胶乳增强免疫比浊法)注册技术审查 指导原则编写说明**

## **一、指导原则编写目的**

(一) 本指导原则编写的目的是用于指导和规范 β<sub>2</sub>-微球蛋白检测试剂盒(胶乳增强免疫比浊法)产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评;同时也可指导注册申请人的产品注册申报。

(二) 本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品诊断方法或原理、主要组分、主要性能指示、临床用途等各个方面进行基本了解,同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的要求尺度,以确保产品的安全、有效。

(三) 本指导原则中的 β<sub>2</sub>-微球蛋白检测试剂盒是指基于分光光度法原理对人血清、血浆或其他体液中的 β<sub>2</sub>-微球蛋白含量进行体外定量分析的试剂。

(四) 本指导原则中的术语、定义采用 GB/T 26124—2011《临床化学体外诊断试剂(盒)》标准的术语和定义。

## **二、指导原则编写依据**

(一) 《医疗器械监督管理条例》(国务院令第 650 号)

(二) 《医疗器械注册管理办法》(国家食品药品监督管理局令第 4 号)

(三) 《体外诊断试剂注册管理办法》(国家食品药品监督

管理总局令第5号)

(四)《医疗器械说明书和标签管理规定》(国家食品药品监督管理总局令第6号)

(五)《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》(国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号)

(六)《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》(国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号)

(七)《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》(国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号)

(八)《中国药典》2010年版第三部

(九)国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

### **三、指导原则部分内容编写考虑**

(一)指导原则主要根据体外诊断试剂产品注册申报资料的要求,借鉴国家食品药品监督管理部门已发布的相关产品注册技术审查指导原则的体例进行编写,以便于注册技术审评人员理解。

(二)在产品综述资料中,全面介绍了该类体外诊断试剂产品的预期用途、产品描述、方法学特征、生物安全性评价、研究结果总结以及同类产品上市情况介绍等内容。

(三)本指导原则不涉及产品作用机理的内容,主要描述相应的诊断方法和原理。

(四)产品应适用的相关标准中给出了现行有效的国家标准、行业标准(包括产品标准和基础标准)。

(五) 产品风险管理的要求以 YY/T 0316—2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》为依据。

(六) 产品的临床要求依据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》进行编写。

(七) 依据新颁布的《医疗器械说明书和标签管理规定》和新发布实施的相关适用标准编写了产品说明书、标签和包装标识的要求。

(八) 依据  $\beta$ 2-微球蛋白检测试剂盒(胶乳增强免疫比浊法)相关信息调研表确定指导原则中“拟定产品技术要求”项下主要性能指标各项参数。

#### 四、指导原则编写单位和人员

本指导原则由重庆市食品药品监督管理局和重庆医疗器械质量检验中心共同编写。



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE