

# 促甲状腺素检测试剂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促甲状腺素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审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对促甲状腺素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

促甲状腺素检测试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学方法对人血清、血浆或其他体液中的促甲状腺素 (Thyrotropin, Thyroid Stimulating Hormone, TSH) 进行体外定量检测的试剂。本指导原则适用于以酶标记、(电)化学发光标记、(时间分辨) 荧光标记等标记方法为捕获抗体，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体包被抗体，

定量检测 TSH 的免疫分析试剂，不适用于以胶体金标记的 TSH 试纸条、用放射性同位素标记的各类放射免疫或免疫放射检测试剂、新生儿血斑 TSH 检测试剂。

根据《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），促甲状腺素检测试剂应按照第二类医疗器械管理。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

## 二、注册申报材料要求

### （一）综述资料

TSH 是腺垂体分泌的调节甲状腺功能的激素。人类的 TSH 为一种糖蛋白，是由垂体前叶分泌的一种糖蛋白激素，含 211 个氨基酸，糖类约占整个分子的 15%。整个分子由两条肽链—— $\alpha$  链和  $\beta$  链组成。分子量为 28000D。TSH 受促甲状腺激素释放激素刺激，在 24 小时均呈脉冲式分泌。正常人 TSH 的分泌有节律性，清晨 2—4 时最高，以后渐降，至下午 6—8 时最低。失眠可增加其峰值，而睡眠则降低其脉冲。不仅如此，TSH 的分泌尚有季节性变化。

TSH 使细胞呈高柱状增生，从而使腺体增大。TSH 的分泌一方面受下丘脑分泌的促甲状腺激素释放激素（TRH）的促进性影响，另一方面又受到甲状腺激素的负反馈性调节，二者互相拮抗，它们组成下丘脑-腺垂体-甲状腺轴。正常情况下，下丘脑分泌的 TRH 量，决定腺垂体甲状腺轴反馈调节的水平。TRH 分泌多，则血中甲状腺激素水平的调定点高，当血中甲状腺激素超过此调定点水平时，则反馈性抑制腺垂体分泌 TSH，并降低腺垂体对 TRH 的敏感性，从而使血中甲

甲状腺激素水平保持相对恒定。骤冷等外界刺激经中枢神经系统促进下丘脑释放 TRH，再经腺垂体甲状腺轴，提高血中甲状腺激素水平。

甲状腺功能改变时 TSH 的波动较甲状腺激素更迅速且显著，是反映下丘脑-腺垂体-甲状腺轴功能的敏感指标。临床测定 TSH 主要用于：①诊断临床或亚临床的甲亢和甲减；②监测原发性甲减 L-T4 替代治疗；③诊断甲状腺功能正常的病态综合征（Euthyroid Sick Syndrome, ESS）；④诊断中枢性甲减（垂体性、下丘脑性）；⑤诊断不适当 TSH 分泌综合征（甲状腺激素抵抗综合征）。

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性方面的说明、研究结果的总结评价以及同类产品在国内上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学、临床应用情况、申报注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同方面进行介绍。应符合《体外诊断试剂注册管理办法》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。

## （二）主要原材料研究资料（如需要提供）

1. 检测试剂所用抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。如抗体为申请人自制，则应详述抗体的名称及生物学来源，申请人对该抗体技术指标的要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等），且其生产工艺必须相对稳定，并对其工艺有相关的验证。同时确定该抗体作为主要原材料的依据和质量标准；如为申请人外购，则应详述其名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检

验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。供货商应相对固定，不得随意更换。

2.其他主要原辅料的选择及验证资料，如包被板、反应缓冲液等，申请人应详述每一原辅料技术指标的要求以及确定该原辅料作为主要原辅料的依据，确定质量标准。若为外购，应提供外购方名称并提交外购方出具的检验报告。

3.校准品、质控品（如有）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

4.申请人应根据 GB/T 21415—2008/ISO 17511:2003 《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》提供所用校准品的来源、赋值过程和相应指标、以及不确定度等内容。明确校准品的质量标准并提供校准品的溯源性文件，校准品应溯源至现行的国家参考品或国际标准品。

**（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需要提供）**

生产工艺主要包括：各组分制备工艺的研究，包括试剂的配方及工艺关键参数的确定依据等。反应体系主要包括：反应条件、样本用量、试剂用量等确定的依据。

1.主要生产工艺介绍，可以流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品反应原理介绍。

3.抗体包被研究：申请人应考虑如包被缓冲液及添加量、浓度、时间、温度等指标对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4.体系反应条件确定：申请人应考虑反应模式、反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

5.体系中样本及试剂的加样方式及添加量确定：申请人应考虑样本加样方式、加样量以及试剂添加顺序、添加量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的样本及试剂的添加方式和添加量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的基质或处理方法进行研究，通过试验确定样本稀释基质或处理方法。确定反应所需其他试剂用量（标准品、标记物、底物等）的研究资料。固相载体、信号放大系统、酶作用底物等的介绍及研究资料。

6.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

#### （四）分析性能评估资料

企业应提交产品研制阶段进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、质控标准、实验数据、统计分析等详细资料。建议选择多批产品对以下分析性能进行研究：空白限、准确性、特异性、线性、精密度（分析内、分析间、批间）等指标，具体研究方法建议参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料（主要性能）。如产品涉及不同包装规格，则需要提供每个包装规格在不同型号仪器上的评估资料；如已验证不同包装规格之间不存在性能上的差异，需要提交包装规格间不存在性能差异的说

明。

### 1.准确性

对准确性的评价通常采用与国家标准品（或国际标准品）的比对分析。用试剂盒缓冲体系将 TSH 国家标准品配制成与试剂盒内校准品相应的（一般不少于 5 个）浓度点，试剂盒内校准品与相应的国家标准品同时进行分析测定，每点平行测定不少于 2 次，用双对数或其他适当的数学模型拟合，计算两条剂量-反应曲线的斜率和效价比。要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行；以国家标准品为对照品，试剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比应在 0.900—1.100 之间。

### 2.空白限

空白限的确定常使用同批号试剂对零浓度校准品（或校准品稀释液）进行至少 20 次重复检测，以空白信号值均值加两倍标准差（ $\bar{x}+2SD$ ）计算浓度值报告空白限。空白限应不高于 0.10mIU/L。

注:空白限即行业标准 YY/T 1218—2013 中的最低检出限。

### 3.线性范围及线性

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。建立一种定量测定方法的线性范围时，需在预期测定范围内选择 7—11 个浓度水平。例如，将预期测定范围加宽至 130%，在此范围内选择更多的浓度水平，然后依据实验结果逐渐减少数据点直至表现出线性关系，确定线性范围。

剂量-反应曲线的线性可使用试剂盒校准品进行验证，用

双对数或其他适当的数学模型拟合，剂量-反应曲线的线性相关系数  $r$  应不低于 0.9900。对于未配备校准品的试剂盒，取 TSH 国家标准品（或其他高浓度样品），按照试剂盒说明书声称的线性范围，配制适当的（一般不少于 5 个）浓度点，建立相应的剂量-反应曲线，其线性相关系数  $r$  应不低于 0.9900。

#### 4. 精密度

精密度的评估应使用 2—3 个浓度水平的质控品进行测定，质控品浓度包括参考区间上下限附近的浓度值和中高浓度值。

一般包括分析内、分析间、批间精密度的评价。

（1）分析内精密度：同一批次的检测试剂对线性范围内的 2—3 个浓度的质控品进行重复检测 10 次，计算 10 次测量结果的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD），根据公式  $CV=SD/\bar{x} \times 100\%$  得出变异系数，手工操作试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不大于 15.0%，全自动免疫分析系统试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不大于 8.0%。

（2）分析间精密度：同一批次的检测试剂，不少于 3 次的独立分析，每次重复检测线性范围内的 2—3 个浓度的质控品 10 次，计算 30 次测量结果的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD），根据公式  $CV=SD/\bar{x} \times 100\%$  得出变异系数，变异系数（CV）应不大于 20.0%。

（3）批间精密度：用不少于 3 个批次的检测试剂对线性范围内的 2—3 个浓度的质控品各重复检测 10 次，计算 30 次测量结果的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD），根据公式  $CV=SD/\bar{x} \times 100\%$  得出变异系数，变异系数（CV）应不大于 20.0%。

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进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体实验方法可以参考相关的 CLSI-EP 文件或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

## 5.分析特异性

(1) 交叉反应：易产生交叉反应的其他抗原、抗体等的验证情况，应至少验证与促卵泡生成素 (FSH)、促黄体生成素 (LH)、人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 的交叉反应情况，其中 FSH 浓度不低于 200 mIU/ml，LH 浓度不低于 200 mIU/ml，HCG 浓度不低于 1000mIU/ml。

(2) 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如高脂、黄疸、类风湿因子、嗜异性抗体等干扰因子的研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述）；

6.钩状 (Hook) 效应 (如有)：说明不会产生 Hook 效应的浓度上限或相关研究，如需稀释，应注明对稀释液的要求、最佳或最大稀释比例。每个浓度重复 3 份，对钩状效应进行合理的验证。建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究成果。

## 7.抗凝剂的影响

如果试剂盒适用样本类型包括血浆样本，应采用各种适用抗凝剂抗凝的血浆样本分别与血清样本进行对比实验研究。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本（不同抗凝剂至少 20 例），应包含医学决定水平以及低值浓度样本进行检测以验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

## 8.方法学比对 (如有)

采用参考方法或国内外普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批病人样品，从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参比方法间的偏倚。如偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与参比方法相比不会产生差异结果。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和对比试剂进行初步评估，只有在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。

#### （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。样本来源应考虑不同年龄、性别、生活习惯、地域等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。建议参考 CLSI/NCCLS EP28-A3C。

#### （六）稳定性研究资料

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。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。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。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

后者主要包括室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效性验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行稳定性验证，从而确认

不同类型样本的保存稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中分别进行详细说明。

### （七）临床评价资料

#### 1. 临床试验研究方法

选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）与之进行比较研究试验，证明本产品与已上市产品等效或优于已上市产品。建议预实验选择两种对比试剂同时进行验证，考察其误差范围，选择其中一种作为正式试验的对比试剂，另一种可作为第三方试剂。尽量选择方法学相同、线性范围及精密度等性能接近的同类产品作为对比试剂。

#### 2. 临床试验机构的选择

（1）第二类产品申请人应当选定不少于 2 家（含 2 家）有资质的临床试验机构开展临床试验。

（2）临床试验机构应有能力提供临床试验所需的各类样本，实验操作人员有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，定期对仪器进行校准，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。各临床试验机构的方案设置应基本一致，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试验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及样本随机分配以保证试验结果的客观性。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。各临床试验机构选用的对比试剂应一致，对比试剂的适用机型应评估一致性后选用，以便进行合理的统计学分析。

#### 4.研究对象选择

4.1 临床试验样本量的确定：申请人或临床研究者应根据产品临床预期用途和该产品相关疾病的临床发生率确定临床试验的样本量。在符合指导原则有关最低样本要求的前提下，还应符合统计学要求。

4.1.1 对于非同源性的样本类型，每种样本类型临床试验的总样本数至少为 200 例。对于同源的不同样本类型，其中一种样本类型临床试验的样本数至少为 200 例，其他样本类型再做不少于 100 例的可比性验证，并在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构完成。

4.1.2 应考虑样本量的分布，各临床试验机构样本量和样本分布应相对均衡。

4.2 样本浓度应覆盖考核试剂检测范围，尽可能均匀分

布。尽可能使不少于 30% 样本的测定值处于参考区间以外，但在测量范围内。

4.3 建议在临床试验中选择部分含干扰物质的标本，包括高脂、溶血、黄疸的样本、类风湿因子阳性样本以及其他可能产生交叉反应的高浓度激素样本等，以从临床角度验证试剂的特异性。

## 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、受试者工作特征（ROC）曲线分析等。对于对比实验的等效性研究，最常用是对考核试剂和对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。

## 6. 结果差异样本的验证

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有明显差异的样本，应采用“金标准”或其他合理的方法进行复核，以便对临床试验结果进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

## 7. 临床试验总结报告撰写

根据《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）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。

## 7.1 临床试验总体设计及方案描述

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

7.1.2 病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准；

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

## 7.2 具体的临床试验情况

7.2.1 考核试剂和对比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；

7.2.2 对各临床试验机构的病例数、病种分布情况进行汇总，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比；

7.2.3 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；

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的复核等。

## 7.3 统计学分析

7.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常或缺失值的处理、试验过程中是否涉及对方案的修改。

### 7.3.2 定量值相关性分析

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： $y$  是考核试剂结果， $x$  是对比试剂结果， $b$  是方程斜率， $a$  是  $y$  轴截距， $R^2$

是判定系数，同时应给出  $b$  的 95%（或 99%）置信区间，定量值结果应无明显统计学差异。

#### 7.4 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，对本次临床试验有无特别说明，最后得出临床试验结论。

##### （八）产品风险分析资料

申请人应考虑产品寿命周期的各个环节，从预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知及可预见的危害等方面的判定以及对患者风险的估计进行风险分析，应符合 YY/T 0316—2008/ISO 14971: 2007《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》及附录 H 的要求。

风险分析资料应包含以下内容：

1.概述：简要介绍风险分析资料的编制依据、适用范围、产品描述、风险管理计划及实施情况等；

2.风险管理人员及其职责分工：明确风险管理小组成员及职责，制定风险管理流程图，明确风险管理活动的评审要求等；

3.风险可接受准则：明确风险可接受的准则；

4.预期用途和安全性有关特征的判定：以 YY/T 0316-2008 附录 H 为基础，判定产品预期用途和与安全性有关的特性，判定已知和可预见的危害、对患者风险的评估，并形成问题清单；

5.风险评价、风险控制和风险控制措施：对每一判定为危害的不正确结果的风险进行评价，并制定相应的风险控制方案及措施；

6.综合剩余风险的可接受性评价：对比采取风险控制措

施前后的风险情况，对剩余风险的可接受性进行评价；

7.风险控制措施验证：对风险控制措施的有效性进行验证分析；

8.生产和生产后监测：对产品生产和生产后的性能进行内部和外部的监测。内部监测包括生产过程控制，外部监测包括用户投诉、不良事件、第三方性能评价等。本项内容由产品上市后补充，产品注册时提供监测信息表格的设计内容；

9.风险管理评审结论：风险管理小组下达风险评审结论。

#### （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《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。

作为定量检测试剂，TSH 产品的注册检测应主要包括以下性能指标：外观、物理检查、准确性、线性、空白限、精密度、特异性等。技术要求应不低于 YY/T 1218—2013《促甲状腺素定量标记免疫分析试剂盒》的要求。

#### （十）产品注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》的要求，应提供具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构出具的产品注册检验报告和产品技术要求预评价意见。

#### （十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、样本要求、检验方法、检测结果的解释以及注意事项等重要信息，是指导使用者正确

操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据，因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的编写应符合《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 年第 17 号）的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求并结合 TSH 本身的特点，对促甲状腺素检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

### 1. 【预期用途】

产品的预期用途应描述为：本产品用于定量检测人血清或血浆或其他体液中的 TSH 浓度。适用的样本类型应结合实际临床研究情况进行确认。若用于特殊受试人群的检测，如孕妇、新生儿等，应明确说明。

简要介绍促甲状腺素及其对甲状腺功能状况评价的临床意义。应当说明该试剂检测结果不得作为患者病情评价的唯一指标，必须结合患者临床表现和其他实验室检测对病情进行综合分析。

### 2. 【检验原理】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

### 3. 【主要组成成分】

(1) 说明产品包含试剂组分的名称、数量及在反应体系中的比例或浓度等信息，涉及到的英文缩写应全部以中文表述。

(2) 对于多组分试剂应明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

(3) 如试剂盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。如塑料滴管、封板膜、自封袋等。

(4) 对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，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) 试剂盒中如包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源，应注明校准品的定值及其溯源性，质控品的靶值范围。

#### 4. 【储存条件及有效期】

根据产品的实时稳定性、开瓶稳定性等稳定性研究结果，对产品的储存条件及有效期做以下说明：

(1) 说明产品的储存条件及有效期，如：2—8℃、—18℃以下保存的有效期限，避免 / 禁止冷冻等。如有其他影响稳定性的条件如：光线、湿度等也必须说明。

(2) 如果打开包装后产品或组分的稳定性不同于原包装产品，则打开包装后产品或组分的储存条件也必须注明。

#### 5. 【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，并提供与仪器有关的信息以指导用户正确选择使用。

#### 6. 【样本要求】重点明确以下内容：

(1) 明确本产品适用的样本类型，血液样本应当说明对

采血管及抗凝剂的要求，其他样本应说明样本采集、处理及保存方式。

(2) 样本采集：采集时间点是否受临床症状、用药情况等因素的影响，尽量减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

(3) 样本处理、运送及保存：明确样本处理方法、样本的保存条件及期限（短期、长期）等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数的要求。如有需要应对高于检测范围样本的稀释方法进行规定。

7. 【检验方法】详细说明实验操作的各个步骤，包括：

(1) 实验条件：实验环境的温度、湿度等注意事项，检验试剂及样本复温等要求。

(2) 试剂准备及配制方法、注意事项。

(3) 待测样本的预处理方法、步骤及注意事项。

(4) 明确样本检测的操作步骤。

(5) 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制方法。对需专用仪器的产品，应注明推荐的仪器校准周期。

(6) 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；建议在本部分注明以下字样：如果质控结果与预期不符，提示检测结果不可靠，不应出具检测报告。如质控不合格应采取纠正措施。

(7) 结果计算：说明校准曲线拟合方式及结果计算方法。

8. 【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，简单介绍设定该

参考区间所选健康人群的区域特征,建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及年龄等差异,建议各实验室建立自己的参考区间”。

#### 9.【检验结果的解释】

对所有可能出现的结果进行合理的解释:

(1) 本试剂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) 分析异常值出现的可能因素,明确说明对何种情况下需要进行重复检测,以及在重复检测时对待测样本可能采取的优化条件等进行详述。

(3) 超出检测范围的样本怎样报告结果,如要得到准确的结果需怎样处理;

(4) 由于方法学或抗体特异性等原因,使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会得到不同的检测结果,因此,在监测过程中,用不同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注明所用试剂特征。系列监测中如果改变试剂类型,则应进行额外的连续性检测并与原有试剂结果进行平行比较以重新确定基线值。

#### 10.【检验方法局限性】

- (1) 内源性干扰物质对检测结果的影响。
- (2) 嗜异性抗体或类风湿因子等对检测结果的影响。
- (3) 有关假性升高或降低结果的可能性分析。
- (4) 抗凝剂对检测结果的影响。

#### 11.【产品性能指标】

根据产品技术要求对性能指标进行描述。

**12.【注意事项】**应至少包括以下内容：

(1) 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂内质控品或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了 HBsAg、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。

(2) 建议实验室的环境要求，如温度、湿度、电磁环境等。

(3) 对所有样本和反应废弃物都视为传染源进行处理。

(4) 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

(5) 仅用于体外诊断，一次性使用的提示语。

**13.【标识的解释】**

如有图形或符号，请解释其代表的意义。如没有，本项可以缺省。

**14.【参考文献】**

注明引用的参考文献，并在说明书相应内容处标注参考文献编号。参考文献的格式参考论文规范要求。

**15.【基本信息】**

根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求编写。

**16.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】**

注明该产品的注册证编号。

**17.【说明书核准及修改日期】**

注明该产品说明书的核准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明说明书的修改日期。

**三、审查关注点**

技术要求中性能指标的设定及检验方法是否不低于相关行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。

产品说明书的编写内容及格式是否符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，相关内容是否符合《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）中对说明书的要求。

分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定；是否满足本指导原则中分析性能评估的要求。

参考区间确定使用的方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否与说明书声称一致。

产品稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否与说明书声称一致。

临床试验采用的样本类型及病例是否满足产品声称的预期用途，样本量及临床试验机构的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》对相关内容的规定。

产品风险分析资料的撰写是否符合 YY/T 0316—2008/ISO 14971:2007 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

#### 四、名词解释

（一）准确性（Accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

（二）空白限（Limit of Blank, LoB）：样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测量的最低值。本指导原则中的

空白限为区别于零的不低于 95% 可信区间的最低浓度。

(三) 分析特异性 (**Analytical Specificity**): 测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性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。

注: 潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物。

(四) 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。

(五) 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) 《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)

(二) 《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)

(三) 《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)

(四) 《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)

(五)《临床检验质量管理技术基础》，冯仁丰，第二版，上海科学技术文献出版社，2007年4月。

**促甲状腺素检测试剂注册技术审查指导原**

# 则编制说明

## 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促甲状腺素定量检测试剂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机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有所了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

（三）本指导原则中的促甲状腺素检测试剂是指利用化学发光法、酶联免疫法、时间分辨法等基于抗原抗体反应原理的免疫学方法对人血清、血浆或其他体液中的促甲状腺素进行体外定量分析的试剂。

## 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）《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）

（三）《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）

（四）《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）

（五）《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）

（六）《关于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）

(七) 国家食品药品监督管理局发布的其他规范性文件

### 三、指导原则中部分内容编写考虑

(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局已发布的相关产品注册技术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) 本指导原则适用范围与行业标准 **YY/T 1218—2013**《促甲状腺素定量标记免疫分析试剂盒》一致。由于新生儿血斑 **TSH** 检测试剂, 与本指导原则所述检测试剂的适用人群及检测方法差异较大, 因此未包含在本指导原则中。

(三) 本指导原则明确了产品应适用的现行有效的国家标准、行业标准。

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

(五) 因本产品未在国家食品药品监督管理总局发布的免于进行临床试验的医疗器械目录中, 产品的临床评价资料依据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》编写了对临床试验的要求, 未编写对临床评价的要求。

(六) 依据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》编写了说明书的要求, 标签样稿按照《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》的要求执行, 本指导原则未再重述。

(七) 根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》对产品名称的要求及调研过程中的修改意见, 本指导原则的名称

由“促甲状腺素定量检测试剂产品注册技术指导原则”修改为“促甲状腺素检测试剂产品注册技术指导原则”。

#### 四、指导原则编写单位和人员

编写单位：河南省食品药品监督管理局。

编写小组成员：河南省食品药品监督管理局医疗器械产品行政审批人员、注册技术审评人员、器械检验人员、专业厂家代表、临床专家共同组成。



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