

## 附件 3

# 孕酮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孕酮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。

本指导原则是对孕酮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

从方法学考虑，在本文中孕酮检测试剂是指采用化学发光免疫分析技术，以竞争法为基本原理，利用全自动、半自动化学发光免疫分析仪，在医学实验室对人体样本中孕酮的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）、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》（国家食品药品监督管理总局令第 30 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），孕酮检测试剂管理类别为II类医疗器械，分类编码为6840。

本指导原则不适用于：

- （一）单独申请注册的孕酮校准品和质控品。
- （二）化学发光免疫分析法原理之外的其他孕酮检测试剂。

## 二、注册申报材料要求

### （一）综述资料

孕酮是一种重要的孕激素，属于类固醇激素，相对分子量314.5，主要由卵巢黄体 and 妊娠期胎盘生成，是睾酮、雌激素及肾上腺皮质激素的前体。正常男性和女性卵泡期产生的孕酮水平很低，分泌入血后主要结合于白蛋白和性激素结合蛋白在体内进行循环。孕酮水平与黄体的发育和萎缩有关。

孕酮的主要功能是使子宫为受精卵的着床做好准备，并维持妊娠。在月经周期的卵泡期，孕酮水平很低。排卵之后，由黄体产生的孕酮迅速升高，并在排卵后5—7天达到浓度最大值10ng/mL—20ng/mL，使子宫内膜从增生状态转为分泌状态。若未受孕，在月经周期的最后4天黄体萎缩，孕酮浓度降低。若受孕，黄体不会凋落，继续分泌孕酮，使孕酮保持在相当于黄体中期的水平，并一直持续到妊娠的第六周。在怀孕期间，胎盘逐渐成为孕酮的主要来源，浓度从怀孕前3个月的10ng/mL—50ng/mL升高到7—9个月的50ng/mL—280ng/mL。临床研究证明孕酮在非孕期女性体内发挥着促进排卵和维持黄体的正常功能。如果黄体产生的孕酮不足，可能说明黄体功能不足，而黄体功能不足与不孕及早期流产有关。

血中孕酮升高可见于以下情况：（1）观察妇女排卵的时间及黄体酮的生成情况：在排卵的-1、0、+1天，孕酮含量成倍增加，提示为有排卵。（2）正常妊娠、双胎和多胎妊娠时孕酮合成量明显增加，血液中孕酮水平相对升高。（3）妊娠毒血症、先兆子痫、葡萄胎及原发性高血压时，孕酮含量也会升高。

血中孕酮含量降低见于以下情况：（1）先兆流产、宫外孕、早产、闭经、不孕症。（2）黄体功能不全、卵巢黄体发育不全时，孕酮含量相应降低。（3）肾上腺、甲状腺功能严重失调也可影响卵巢功能，使排卵发生障碍，孕酮含量也会相应降低。

孕酮的检测方法主要为酶联免疫法、化学发光免疫分析法，化学发光免疫分析法是目前临床检测孕酮应用较多的检测方法。

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、生物安全性方面的说明、产品主要研究结果的总结和评价以及同类产品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（如需提供）

1.主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料  
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报告，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。

其他主要原材料的选择及验证资料，申请人应详述每一原材料技术指标的要求以及确定该原材料作为主要原材料的依据，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。

2.质控品、校准品的原料选择、制备、定值过程及实验资料

3.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。申请人应根据 GB/T21415—2008/ISO17511:2003《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。

### （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示；

2.反应原理介绍；

3.检测方法的介绍：含样本采集、标准品和质控品、测试步骤、结果计算等；

4.反应体系研究：含样本采集及处理、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法（如有）、质控方法等的研究资料；

5.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

申请人应提交在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验

证的研究资料，包括具体研究方法、试验数据、统计方法等详细资料。应当对多批（至少 3 批）产品进行性能评估。对于孕酮检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

## 1. 通过重复性和批间差考察精密度

### 1.1 重复性

在重复性条件下，对浓度（2—14）nmol/L 和（46—85）nmol/L 的样品分别重复测定 10 次，计算 10 次测定结果的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD），根据公式（1）得出变异系数（CV），其测量结果的变异系数（CV）应不大于 10%（仪器自动操作法）或不大于 15%（手工操作法）。

$$CV=SD/\bar{x}\times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

### 1.2 批间差

使用 3 个批次试剂盒对浓度在（2—14）nmol/L 和（46—85）nmol/L 范围内的样本各重复测定 10 次，计算 30 个测量值的平均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD）。按公式（1）计算变异系数（CV）。其测量结果的变异系数（CV）应不大于 15%。

## 2. 准确度性能评估

按以下优先顺序选择准确度性能评估方法：

### 2.1 相对偏差

2.1.1 用可用于评价常规方法的参考物质/有证参考物质（CRM）对试剂（盒）进行测试，重复检测 3 次，取测试结果记为（ $X_i$ ），按公式（2）计算相对偏差（ $B_i$ ）。如果 3 次结果都符合要求，即判为合格。如果大于等于 2 次的结果不合格，即判为不合格。如果有 1 次结果不符合要求，则应重新连续测试 20 次，并分别按照公式（2）计算相对偏差，如果大于等于 19 次测

试的结果符合要求，则准确度符合企业规定要求。

$$B_i = (X_i - T) / T \dots \dots \dots (2)$$

式中：X<sub>i</sub>—单次测试结果；

T—有证参考物质标示值或各浓度人源样本定值；

B<sub>i</sub>—单次相对偏差。

注：首选国家参考物质，如无国家参考物质可选用国际参考物质。

### 2.1.2 对企业参考品进行检测

用参考法定值的企业参考品对试剂（盒）进行测试，重复检测 3 次，取测试结果记为 (X<sub>i</sub>)，按公式 (2) 计算相对偏差 (B<sub>i</sub>)。如果大于等于 2 次的结果不合格，即判为不合格。如果有 1 次结果不符合要求，则应重新连续测试 20 次，并分别按照公式 (2) 计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求，则准确度符合企业规定要求。

### 2.2 回收实验

选择接近参考区间的常规检测样本，分为体积相同的 3—4 份，在其中 2—3 份样本中加入不同浓度相同体积的待测物标液制备待回收分析样本，加入体积不大于原体积的 10%，制成 2—3 个不同浓度的待回收分析样本，计算加入的待测物的浓度。在另一份样本中加入同样体积的无待测物的溶剂，制成基础样本。用待评价系统对待回收分析样本和基础样本进行测定，通常对样本进行 3 次重复测定，计算均值，取其均值进行下述计算。

回收率应在 85%—115% 范围内。用公式 (3) 计算回收率：

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100\% \dots \dots \dots (3)$$

式中：R-回收率；

V-加入待测物标准液的体积；

V<sub>0</sub>-基础样本的体积

C-样本加入待测标准物质后的检测浓度；

C<sub>0</sub>-基础样本的检测浓度；

C<sub>s</sub>-待测物标准液的浓度。

### 2.3 比对实验

参考相关国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行准确度评估。

用不少于 40 个覆盖检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以申请人指定的试剂（盒）作为比对方法，每份样品按待测试剂（盒）及比对试剂（盒）的操作方法分别检测。线性回归计算两组结果的相关系数（r）、斜率及偏差，结果应符合企业规定要求。

### 3.检出限性能评估

申请人需提供试剂盒的空白限、检出限及参考区间等相关信息。根据提供信息，对 5 份浓度近似检出限的低值样本进行测定，每份样本测定 5 次。对测量结果按照大小进行排序，符合如下条件，即可认为所提供的空白限和检出限的设置基本合理。

3.1 低于申请人提供的空白限数值的检测结果数量应小于等于 3 个；

3.2 无高于 3.18nmol/L 的测量结果。

### 4.线性范围性能评估

将接近线性范围上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 个浓度。其中，低值浓度的样本须接近线性范围的下限。将每一

浓度的样本重复测定最少 2 次，计算平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，并计算线性相关系数（r）。

### 5. 特异性性能评估

推荐参考《WS/T416-2013 干扰实验指南》或相关国际、国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行特异性评估。孕酮的干扰物质选取可参见表 1，企业可在不低于行业标准的前提下根据实际情况选择适用的干扰物质进行评估干扰程度。

5.1 溶血（血红蛋白）、脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）等干扰因素对检测结果的影响；

5.2 样本中其他可能干扰试剂反应的物质对检测结果的影响；

5.3 资料中所提到的干扰物质，其干扰程度均不应使用模糊的描述方式，而应细化到干扰量，并提供相应的实验数据予以支持。

表 1 孕酮干扰物参考表

序号	干扰物质	序号	干扰物质	序号	干扰物质
1	11-去氧皮质酮	6	17β-雌二醇	11	克罗米酚
2	孕烯醇酮	7	雌酮	12	11-脱氧皮质醇
3	皮质醇	8	雌三醇	13	保泰松
4	皮质酮	9	醛甾酮	14	睾酮
5	17α-羟基孕酮	10	丹那唑	15	强的松龙

评估方法：设置对照样本组，使孕酮目标浓度为 64nmol/L（允许相对偏差为±15%），重复测定（n≥7）并计算平均值（M）与标准差（SD）。设置待测样本组，分别添加潜在干扰物于含有孕酮的样本中，获得待测样本中孕酮的目标浓度为 64nmol/L

(允许相对偏差为 $\pm 15\%$ )，待测样本测量结果的平均值 ( $n \geq 2$ ) 应在对照样本组孕酮目标浓度  $M \pm 2SD$  范围内。其中，所添加潜在干扰物与含有孕酮的样本之间体积比例为不大于 1: 9，对照样本组的基质尽可能与待测样本组样本的基质一致。

## 6. 校准品及质控品

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溯源相关资料，提供质控品赋值及其质控范围确定的相关资料。同时，应对校准品、质控品的瓶间均匀性进行评价。

## 7. 其他需注意问题

7.1 对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有适用机型的性能评估资料。

7.2 如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述项目评估的试验资料及总结。如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

### （五）参考区间确定资料

应提交验证参考值（区间）所采用样本来源及详细的试验资料。参考区间可参考文献资料，应明确参考人群的筛选标准，样本来源应考虑不同性别、生理周期等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。建议参考相关国际、国内有关体外诊断产品性能评估文件开展评估。

孕酮参考区间的确定可以按性别（男性、女性）及女性的不同生理周期。如：非孕正常女性卵泡期、黄体期、绝经后；孕早期、中期、晚期等，以下列举具有代表性的国内外厂家参考区间仅供参考（见表2）。参考值研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

表2 各厂家参考区间筛选分组示例

厂家 筛选分组	A ng/mL	B ng/mL	C ng/mL	D ng/mL
男性	0.27—1.22	0.2—1.4	0.026—2.75	0.1—2.0
卵泡期	0.15—1.39	0.2—1.5	0.4—2.3	0.2—2.40
排卵期	/	0.8—3.0	1.2—18.8	0.5—3.60
黄体期	3.33—25.55	1.7—27	/	6.0—20.5
绝经期	ND—0.73	0.1—0.8	0.4—1.4	0.1—1.8
早期妊娠 0—12周	/	/	15.8—46	/
中期妊娠 13—28周	/	/	15.6—74	/
晚期妊娠 29—40周	/	/	45—143	/

#### （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。

试剂稳定性研究主要包括注册单元中所有组成部分的效期稳定性及开瓶（复溶）稳定性等，如有需要可增加运输稳定性、机载稳定性研究等。如试剂需要配制，还应对配制后试剂的稳定

性进行研究。企业可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。常用的稳定性研究方案为证实试剂在经过被作用于指定条件后仍能证明主要性能指标要求与未被作用于指定条件的试剂性能一致。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方法及过程。对于效期稳定性和开瓶（复溶）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/开封效期后的研究资料。

适用样本的稳定性主要包括室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效期验证，可以在合理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分别在说明书《储存条件及有效期》和《样本要求》两项中进行详细说明。样本在不同储存条件下的稳定性期限若有相关文献中已明确说明，亦可作为依据。

#### （七）临床评价资料

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 179 号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验。

对于通过临床试验方式进行临床评价时，临床试验资料应符合《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局通告 2014 年第 16 号) 的要求, 同时研究资料的形式应符合《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》中临床研究资料有关的规定。临床试验中的基本要求如下:

### 1. 研究方法

选择境内已批准上市的性能相近的同类产品作为对比试剂, 采用试验用体外诊断试剂与之进行对比试验研究, 证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。建议企业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试剂作为对比试剂。

### 2. 临床试验机构的选择

应选择不少于两家(含两家)已经在备案系统备案的医疗器械临床试验机构, 临床试验机构实验操作人员应充分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, 考核试剂和参比试剂都应处于有效的质量控制下, 定期对仪器进行校准、保养, 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。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且不应超越参比试剂对样本类型的检测要求，如果选择了参比试剂适用样本类型以外的样本，则应采用其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

开展体外诊断试剂临床试验，申请人应当按照试验用体外诊断试剂的类别、风险、预期用途等特性，组织制定科学、合理的临床试验方案。一般应当包括以下内容：

3.1 一般信息（包括产品信息、临床试验开展的时间和人员等相关信息、申请人相关信息等）；

3.2 临床试验的背景资料；

3.3 试验目的；

3.4 试验设计；

3.5 评价方法；

3.6 统计方法；

3.7 对临床试验方案修正的规定；

3.8 临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本（如有）；

3.9 数据处理与记录保存；

3.10 其他需要说明的内容。

4.研究对象的选择

4.1 总体要求

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，孕酮检测样本通常为血清，总体样本数不少于 200 例，参考区间范围外的样本数不少于 30%。样本中待测物浓度应覆盖待评试剂线性范围。如果样本类型包含血浆样本，在上述样本例数基础上再增加 100 例与血清样本的同源样本比对，参考区间范围外的样本数不少于 30%。建议在临床试验中选择部分含干扰物质的样本，包括高脂、溶血、黄疸的样本、类风湿因子阳性样本及其他可能产生交叉反应的样本等。

#### 4.2 非孕女性不同生理周期的考虑

非怀孕正常女性在不同的生理期，其孕酮的含量也不同，样本选择时，应含有一定数量的各生理周期的样本。如：卵泡期、排卵期、黄体期、绝经期。

#### 4.3 怀孕女性不同孕期的考虑

选取一定数量的各孕期样本，如：孕 0—12 周、孕 13—28 周、孕 29—40 周。

#### 4.4 样本数量的考虑

申报的样本类型均应在临床试验中进行验证。如产品发生涉及检测条件优化、增加与原样本类型具有可比性的其他样本类型等变更事项，临床样本总数至少为 100 例，并在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构开展临床试验；变更抗体等主要原材料的供应商、参考区间的变化及增加临床适应症等变更事项，应根据产品具体变更情况，酌情增加临床试验总样本数。

#### 4.5 样本类型的考虑

血清应明确存贮条件、可否冻融等。

血浆应明确抗凝剂的要求、离心速度及时间要求、存贮条件、

可否冻融等要求及避免使用的样本。试验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。

## 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、**Bland-Altman** 分析、线性回归、配对 **t** 检验等。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，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

## 6. 结果差异样本的验证

对于比较研究试验中测定结果不符的样本，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《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。

申请人或临床试验牵头单位应对各临床试验机构的报告进行汇总，并完成临床试验总结报告。临床试验报告的格式及内容如下：

### 7.1 首篇

首篇是每份临床试验报告的第一部分，所有临床试验报告均应包含该部分内容。

### 7.1.1 封面标题

包括试验用体外诊断试剂的通用名称、试验开始日期、试验完成日期、主要研究者（签名）、临床试验机构（盖章）、统计学负责人签名及单位盖章、申请人（盖章）、申请人的联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地点。

### 7.1.2 目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

### 7.1.3 研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

### 7.1.4 试验研究人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责及其简历（列于附件中），主要研究人员包括主要研究者及各单位的主要参加人员、统计学负责人、临床试验报告的撰写人。

### 7.1.5 缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

## 7.2 正文内容和报告格式

### 7.2.1 基本内容

介绍与临床试验产品有关的背景情况，包括：

7.2.1.1 被测物的来源、生物及理化性质；

7.2.1.2 临床预期使用目的，所针对的目标适应症人群，目前针对该适应症所采用的临床或实验室诊断方法等；

7.2.1.3 所采用的方法、原理、技术要求等；

7.2.1.4 国内外已批准上市产品的应用现状等。说明申请人和临床试验机构间的合作关系。

## 7.2.2 研究目的

说明本临床试验所要达到的目的。

## 7.2.3 试验管理

对试验管理结构的描述。

管理结构包括主要研究者、主要参加人员、实验室质量控制情况、统计/数据管理情况以及试验中发生的问题及其处理措施等。

## 7.2.4 试验设计

### 7.2.4.1 试验总体设计及方案的描述

试验的总体设计和方案的描述应清晰、简洁，必要时采用图表等直观的方式。试验进行时方案修改的情况和任何方案以外的信息来源也应详细叙述。应包括：

7.2.4.1.1 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍；

7.2.4.1.2 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；

7.2.4.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

7.2.4.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准

### 7.2.4.2 试验设计及试验方法选择

试验设计中应包括以下内容：

7.2.4.2.1 样本量及样本量确定的依据。

7.2.4.2.2 样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准。

7.2.4.2.3 样本采集、保存、运输方法等。

7.2.4.2.4 对比试剂的确立。

7.2.4.2.5 临床试验用所有产品的名称、规格、来源、批号、

效期及保存条件，对比试剂的注册情况。考核试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

**7.2.4.2.6 质量控制方法。**对质量控制方法进行简要的阐述。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；

**7.2.4.2.7 临床试验数据的统计分析方法。**对各研究单位的病例数、病种分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

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、研究过程中是否涉及对方案的修改。

定量值相关性和一致性分析：用相关分析、**Bland-Altman** 分析、线性分析、配对 **t** 检验等进行定量值相关性和一致性分析，应给出相关系数、95%一致性界限、回归分析的拟合方程  $y=ax+b$  和 **R<sup>2</sup>**、**t** 值、**p** 值、95%（99%）置信区间等统计结果，定量值结果应无明显统计学差异。。

**7.2.4.2.8 具体试验过程，**样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

#### **7.2.4.2.9 试验过程中方案的修改**

一般情况下，临床试验方案不宜更改。试验过程中对方案的任何修改均应说明，对更改的时间、理由、更改过程及有无备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

#### **7.2.5 临床试验结果及分析**

**7.2.6 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。

### 7.3 有关临床试验中特别情况的说明

### 7.4 附件

7.4.1 临床试验中所采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息，如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况。

7.4.2 临床试验中的所有试验数据，需由临床试验操作者、复核者签字，临床试验机构盖章（封面盖章和骑缝章）。

### 7.4.3 主要参考文献

### 7.4.4 主要研究者简历

### 7.4.5 申请人需要说明的其他情况等。

## （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—2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

## （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》及《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。产品注册单元划分应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。如已有相应的国家/行业标准发布，则技术要求中不得低于其相关要求。

作为定量检测试剂，孕酮检测试剂的注册检测应主要包括以下性能指标：外观、装量、溯源性、准确度、检出限、线性范围、重复性、批间差、特异性、稳定性。各性能指标的检验方法应清

晰明了且具可操作性。

下面就技术要求中涉及的相关内容作简要叙述。

### 1. 产品型号/规格及其划分说明

明确试剂的组成、组成成分及规格。

注 1：如不同包装规格适用不同的仪器型号，则应在划分说明中标明。

注 2：如试剂盒注册单元中包含校准品、质控品，校准品质控品可选购，但不能单独销售。包装规格中可分别设计含校准品/质控品和不含校准品/质控品的两种包装规格。

## 2. 性能指标

### 2.1 外观

外观应做如下要求：

2.1.1 试剂盒各组分组成、性状；

2.1.2 试剂盒内外包装完整，文字符号标识清晰。

### 2.2 溯源性

应根据 GB/T21415 及有关规定提供试剂盒校准品的来源、赋值过程以及不确定度等内容。

### 2.3 检出限

应符合企业规定要求。

### 2.4 线性范围

应规定线性范围，在所规定的线性范围内，试剂盒相关系数（ $r$ ）应 $\geq 0.9900$ 。

### 2.5 重复性

使用同一批试剂盒测试同一份样本，其测试结果的变异系数（CV）应不大于 10%。

## 2.6 批间差

用三批试剂盒测试同一份样本，其测试结果的变异系数（CV）应不大于 15%。

## 2.7 准确度

应规定准确度要求。

注：按相对偏差、比对实验、回收实验优先顺序。

## 2.8 特异性

分别添加潜在干扰物于含有孕酮的样本中，获得待测样本中孕酮目标浓度为 64nmol/L（允许相对偏差为±15%，潜在干扰物浓度符合企业规定要求），各个样本测量结果的均值应在目标浓度平均值（M）±2 标准差（SD）范围内。

## 2.9 稳定性

根据产品特性，选择以下方法进行验证。

2.9.1 应规定产品有效期，取到效期后一定时间内的样品检测试剂检出限、线性、重复性、准确性、特异性应符合规定要求。

2.9.2 根据所声称的热稳定性条件取有效期内的试剂盒进行热加速后，测定其检出限、线性、重复性、准确性，特异性，结果应符合要求。

## 3. 检验方法

### 3.1 外观

目测检查，应符合 2.1 的要求。

### 3.2 溯源性

应根据 GB/T21415—2008《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量及有校准品和控制物质赋值的计量学溯源性》要求提供试剂盒校准品的来源及溯源的赋值过程和不确定度的内容 2.2

的要求。

### 3.3 检出限

需提供试剂盒的空白限、检出限及参考区间等相关信息。根据所提供信息，对 5 份浓度近似检出限的低值样本进行测定，每份样本测定 5 次。对测量结果按照大小进行排序，符合如下条件，即可认为提供的空白限和检出限的设置基本合理。

3.3.1 低于提供的空白限数值的检测结果数量应小于等于 3 个；

3.3.2 无高于 3.18nmol/L 的测量结果。

### 3.4 线性范围

将接近线性范围上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 个浓度，其中低值浓度的样本须接近线性范围的下限。将每一浓度的样本重复测定最少 2 次，计算平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，并计算线性相关系数 ( $r$ )，所得结果应符合 2.4 的要求。

### 3.5 重复性

使用同一批号试剂盒对浓度在 (2—14) nmol/L 和 (46—85) nmol/L 范围内的样本各重复测定 10 次，计算 10 次测量浓度结果的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)。按公式 (1) 计算变异系数 (CV)。所得结果应符合 2.5 的要求。

### 3.6 批间差

使用 3 个批次试剂盒对浓度在 (2—14) nmol/L 和 (46—85) nmol/L 范围内的样本各重复测定 10 次，，计算 30 个测量值的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)。按公式 (1) 计算变异系数 (CV)。所得结果应符合 2.6 的要求。

### 3.7 准确度

方法见（四）分析性能评估资料部分，结果符合 2.7 的要求。

### 3.8 特异性

方法见（四）分析性能评估资料部分，结果符合 2.8 的要求。

### 3.9 稳定性

3.9.1 取到效期后一定时间内的产品，按照检出限、线性、重复性、准确性、特异性检测方法进行检测，应符合 2.9.1 的要求。

#### 3.9.2 热稳定性

根据所声称的热稳定性条件取有效期内的试剂盒进行热加速后，测定其检出限、线性、重复性、准确性，特异性，应符合 2.9.2 的要求。

如注册单元中包含校准品或质控品，其性能指标的检验方法应在技术要求中予以描述。应当包括准确度、均匀性检验方法的详细描述。

### （十）产品注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册管理办法》要求，首次申请注册的第二类产品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注册检测。承接注册检测的机构在出具检测报告的同时，应出具相应的预评价意见，预评价意见在提交注册资料时应随注册检测资料时一并提交。

### （十一）产品说明书

产品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，是指导实验室工作人员正确操作、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。

应符合《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）和《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，以申报产品为基础，以研究结果为依据，对孕酮测定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. 【产品名称】

1.1 通用名称：试剂（盒）名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：孕酮测定试剂盒（化学发光免疫分析法）。名称中不应当出现定性/定量等内容。

1.2 英文名称（适用进口产品）。如不适用，可删除。

### 2. 【包装规格】

2.1 应与产品技术要求包装规格一致；

2.2 应能清晰地描述出试剂盒的构成，不得出现试剂盒的组成成分与包装规格中描述不一致的情况。

2.3 应注明可测试的样本数或装量，如××测试/盒、××mL。

2.4 如不同包装规格有与之特定对应的机型，则应同时明确适用机型。

2.5 单一包装规格，可以不加标点符号；多个包装规格，按照分隔层次分别适用顿号、逗号、分号进行区分，以句号结束。不得采用列表形式进行描述。

### 3. 【预期用途】

3.1 第一段说明试剂盒用于体外定量测定血清或血浆中的孕酮的含量。

3.2 第二段应强调临床适应症（可使用不同的描述方式），参考（一）综述资料部分。

#### 4. 【检验原理】

应详细阐明试剂的工作原理，例如采用基于磁微粒化学发光免疫分析技术的竞争法反应原理为：样本中的孕酮和磁微粒包被的孕酮抗原竞争与吡啶酯标记的抗体结合，样本中的孕酮越多，吡啶酯标记的抗体与固相磁珠包被的孕酮抗原结合的越少，样本中的孕酮含量与光量子数成反比。

#### 5. 【主要组成成分】

5.1 说明试剂盒包含组分的名称信息，如果对于正确的操作或使用者理解其用途很重要，应详细说明。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。

5.2 如注册单元含校准品或质控品也应对主要组成成分及生物学来源进行相应说明，校准品需注明其定值及溯源性。溯源性应写明溯源的最高级别，包括标准物质或参考物的发布单位及编号。

如：校准品：校准品具有批特异性，每批定值，定值见瓶签标示，量值可溯源至国家标准物质 GBW09199。

质控品需注明靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

#### 6. 【储存条件及有效期】

6.1 对试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍，包括环境温湿度、避光条件等。如注册单元含校准品或质控品且其形态为干粉（包含试剂为冻干粉状态），则应对复溶后的储存条件、稳定性做详细介绍。如试剂需要配制，则应对配制后的试

剂的储存条件、稳定性做详细介绍。

6.2 保存温度不应有模糊表述，如“常温”“室温”，应直接以℃为单位。小于3个月的稳定期限应以日或小时为单位，大于或等于3个月的稳定期限应以月为单位。

6.3 如试剂盒各组分的稳定性不一致，则应对各组分的储存条件和有效期分别进行描述。

6.4 对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数限制。

6.5 生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

## 7. 【适用机型】

注明所适用的仪器类型，应细化到型号。如需要可提供与仪器有关的信息以指导用户操作。

如适用仪器为酶标仪则需给出对酶标仪配置的要求，如适用仪器为非通用的仪器则需写明其具体型号，避免“系列”。

## 8. 【样本要求】

应在以下几方面进行说明：

8.1 适用的样本类型。

8.2 在样本收集过程中的特别注意事项。

8.3 为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

8.4 已知的干扰物。

8.5 能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

## 9. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制：各试剂组分的稀释、混合及其他必要的程序。

9.2 校准程序（如有）：应说明校准品的使用方法、注意事项、推荐的校准周期，以及何种情况须重新校准。

9.3 质量控制程序：应说明质控品的使用方法、注意事项、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等。

9.4 试验结果的计算或读取，包括对每个系数及对每个计算步骤的解释。如果可能，应举例说明。

#### 10. 【参考区间】

简要参考区间的确定方法。

建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及孕期等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

应与资料（五）参考区间确定性资料数据一致。

#### 11. 【检验结果的解释】

应根据其临床意义对可能出现的结果进行合理的解释。

说明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、其他实验室检查等情况综合考虑。

说明在何种情况下应对样本进行重复测试，以及在重复测试时需要采取的样本处理方式。

#### 12. 【检验方法的局限性】

明确常见干扰物质对检测结果的影响，企业可根据自身情况对特殊干扰物进行说明，并注明可接受的最高限值，不应使用模糊的描述方式。不建议使用存在明显干扰物如乳糜、黄疸等样本。

试剂盒的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，为达到诊断目的，此检测结果要与临床检查、病史和其他的检查结果结合适用。

#### 13. 【产品性能指标】

与技术要求中主要性能指标保持一致，孕酮产品主要性能指标可包含：

13.1 检出限；

13.2 线性范围；

13.3 重复性；

13.4 准确度；

13.5 特异性。

#### 14. 【注意事项】

14.1 必要内容，如：“本品仅用于体外诊断”。

14.2 如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在感染性的警告。说明不同分析系统间的检测结果可能存在的差异。说明对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.3 说明检测过程中应严格按照说明书提供的操作步骤及相关实验室规范要求进行操作，否则可能对结果造成的影响。

14.4 其他需要说明的注意事项。

15. 【标识的解释】如有图形或符号，请解释其代表的意义。可参考相关标准：YY/T0466.1-2016。

#### 16. 【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一，符合相关标准要求。

#### 17. 【基本信息】

##### 17.1 境内体外诊断试剂

17.1.1 注册人与生产企业为同一企业的，按以下格式标注基本信息：注册人/生产企业名称，住所，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，生产地址，生产许可证编号。

17.1.2 委托生产的按照以下格式标注基本信息：注册人名称，住所，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，受托企业的名

称，住所，生产地址，生产许可证编号。

### 17.2 进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：注册人/生产企业名称，住所，生产地址，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，代理人的名称，住所，联系方式。

### 18. 【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

应当写明医疗器械注册证编号/产品技术要求编号。

### 19. 【说明书核准日期及修改日期】

应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

（一）关注检验报告中检测结果的报告单位，孕酮的结果报告单位分为两种： $\text{ng/mL}$  和  $\text{nmol/L}$  两个单位的转换公式为。 $\text{ng/mL} \times 3.18 = \text{nmol/L}$ 。

（二）关注产品技术要求及说明书中性能指标的一致性。

（三）关注临床试验所采用的样本类型、样本量及临床研究单位的选择、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。

（四）由于孕酮在不同时期的参考范围不同，因此需关注临床评价资料中是否涵盖了不同时期的临床数据，并重点关注参考范围研究资料。

（五）说明书中预期用途、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标、抗干扰能力等描述应分别与临床评价资料、稳定性研究资料、主要生产工艺和反应体系研究资料、参

考范围研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

#### 四、名词解释

(一) 化学发光免疫分析法。化学发光分析是根据化学反应产生的辐射光的强度来确定物质含量的分析方法。化学发光免疫分析是将化学发光系统与免疫反应相结合,用化学发光相关的物质标记抗体或抗原,与待测的抗原或抗体反应后,经过分离游离态的化学发光标记物,加入化学发光系统的其他相关物产生化学发光,进行抗原或抗体的定量或定性检测。

(二) 准确度 (Accuracy)。一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

(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。

(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精密度的数字形式表示,如标准差 (SD) 和变异系数 (CV)。

(六) 参考物质 (Reference Material)。具有一种或多种足够均匀和很好地确定了特性,用于校准测量装置、评价测量方法或给材料赋值的一种材料或物质。对于该项目,指国家标准物质、

可溯源至 IFCC 糖化血红蛋白参考方法或标准品的标准物质、可溯源至 NGSP 参考方法或标准品的标准物质。

## 五、指导原则编写单位和人员

吉林省食品药品监督管理局。



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