

总三碘甲状腺原氨酸检测试剂注册技术审查 指导原则

本指导原则旨在为注册申请人对总三碘甲状腺原氨酸检测试剂注册申报资料的准备和撰写，以及技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对总三碘甲状腺原氨酸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，需详细阐述理由及相应的科学依据，并根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评人员使用的指导性文件，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、标准体系以及当前认知水平下制订的，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

总三碘甲状腺原氨酸检测试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学检测方法对人血清、血浆中的总三碘甲状腺原氨酸（Total Triiodothyronine, TT3）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标记，以微孔板（管）、磁颗粒、微珠

和塑料珠等为载体，采用竞争法定量检测人 TT3 的免疫分析试剂的首次注册申报和相关许可事项变更注册。以胶体金标记的 TT3 试纸条以及用 ^{125}I 等放射性同位素标记的各类 TT3 放射免疫或免疫放射检测试剂不适用本指导原则。

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），总三碘甲状腺原氨酸检测试剂应按照第二类医疗器械管理，分类编码为 6840。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性方面的说明、有关产品主要研究结果的总结和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、性能指标、参考区间及临床应用情况等方面写明申请注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同。综述资料应符合《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。

1. 产品预期用途及相关的临床适应症背景情况

1.1 三碘甲状腺原氨酸（3,5,3'-L-三碘甲状腺原氨酸，T3）是由甲状腺合成和分泌（占大约 20%）或由甲状腺素在 5'位脱碘转化而来（占大约 80%）的一种激素，分子量为 651Da，是目

前已知生物活性最强的甲状腺激素，其生物活性为甲状腺素(T4)的3~5倍。在血液循环中，99.7%的T3与结合蛋白结合，发挥生理活性的是游离的T3(FT3)。游离T3检测对疾病诊断的灵敏度和特异性较好，但相对总T3而言更容易受到一些疾病和药物的干扰导致结果假性偏高或偏低，此时总T3检测结果更能准确反映体内三碘甲状腺原氨酸的状态。总三碘甲状腺原氨酸(TT3)是指血清或血浆中游离态和结合态三碘甲状腺原氨酸的总和，在临床上主要用于辅助诊断甲状腺功能亢进症(简称甲亢)、甲状腺功能减低症(简称甲减)及其临床疗效的评价等。

TT3在正常和病理状态下的水平特点，不同类型疾病、不同人群(例如年龄、性别、妊娠情况等)的TT3水平差异。详细说明测定TT3水平对相关疾病的临床指导意义。

TT3升高见于：①甲亢，包括原发性/继发性甲亢、T3型甲亢；②亚急性甲状腺炎和无痛性甲状腺炎；③促甲状腺激素(TSH)不适当分泌综合征。

TT3降低见于：①甲减；②甲状腺切除术后；③应用雄激素、糖皮质激素、生长激素等药物引起TBG降低。

1.2 申请人应描述产品的预期用途、与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床适应症的发生率、易感人群等，相关的临床或实验室诊断方法等。

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(如有)、校准品(如有)的制备方法、赋值过程及溯源情况。

3.有关生物安全性方面的说明

体外诊断试剂中的主要原材料，如果采用动物、病原体、人源的组织或体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，需对有关传染病（HIV、HBV、HCV 等）病原体检测予以说明，并提供相关的证明文件。其他动物源及微生物来源的材料，应当提供相应的说明文件，证明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并对上述原材料所采用的灭活等试验方法进行说明。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价

5.其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况，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等。

6.参考文献（如有）。

（二）主要原材料的研究资料（如需提供）

1.测定试剂所用活性材料（抗原、抗体）的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。若活性材料为申请人自制，则应详述活性材料的名称及生物学来源，申请人对该活性材料技术指标的要求（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，同时确定该活性材料作为主要原材料的依据和质量标准；若为申请人外购，则应详述其名称及生物学来源、供应商名称，提交活性材料质量标准及检验报告，详述申请人对该活性材料技术指标的要求以及申请人确定该活性材料作为主要原材料的依据。

其他原材料，如标记用发光物或酶、固相载体（如：酶标板、

微孔板、磁珠)等, 申请人应明确来源及相应的技术指标要求(如发光物的稳定性、酶的纯度值及功能性实验、固相载体的外观、材质、吸附能力等)。

2.校准品、质控品(如有)的原料选择、制备、定值过程及试验资料。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》提供校准品的溯源性文件, 校准品应溯源至现行的国家(或国际)标准品。

(三) 主要生产工艺及反应体系的研究资料(如需提供)

主要生产工艺一般应包括: 工作液的配制、分装、冻干、固相载体的包被和组装, 显色/发光系统等的描述及确定依据等。反应体系包括: 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、质控方法等。

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.样本采集及处理, 样本要求: 应充分考虑样本的稳定性等因素, 提供样本采集处理和样本要求的最佳条件。

4.活性材料包被/标记工艺研究: 申请人应考虑如包被缓冲液(类型、pH)及其添加量、活性材料浓度、时间、稳定性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。

5.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。

6.体系中样本与试剂的加样方式及其添加量确定: 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,通过试验确定最佳样本与试剂的添加方式及其添加量。若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的要求(校准品、标记物、底物等)的研究资料。

7.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。选择不少于 3 批产品对分析性能指标进行研究:包括准确度、空白限、检出限、线性、精密度(分析内精密度、批间精密度)等,性能评估时应将试剂(盒)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。具体研究方法建议参考国外相关指南或国内有关体外诊断产品性能评估文件、行业标准等。

1.准确度

准确度的评价途径包括:

与国家(或国际)标准品的比对研究、与国家(或国际)标准品的偏差分析、方法学比对、回收实验等方法。(申请人可根据实际情况选择其中一种方法进行研究,优先采用与国家(或国际)标准品的比对研究)。

1.1 与国家(或国际)标准品的比对研究

用试剂盒缓冲体系将 TT3 国家(或国际)标准品配制成与试剂盒校准品相应的(一般应不少于 5 个)浓度点,试剂盒校准品

与相应的国家（或国际）标准品同时进行分析测定，每点平行测定不少于 2 次，用 log-logit 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，两条剂量-反应曲线应不显著偏离平行；以国家（或国际）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。

对于没有配备系列校准品的试剂盒，可在试剂盒规定的测量范围内，选择适当的缓冲体系，将国家（或国际）标准品配制 2~3 个浓度点，每个浓度点平行测定不少于 2 次，其实测值的均值与理论值之比，应在 0.850~1.150 之间。

1.2 与国家（或国际）标准品的偏差分析

按照标准品的缓冲体系，将国家（或国际）标准品配制 2~3 个浓度点，各点重复检测 3 次，测试结果为 X_i ，按式（1）计算相对偏差（ B_i ），相对偏差应不超过 $\pm 15\%$ 。如果 3 次结果都符合要求，则为合格。如果 ≥ 2 次结果不符合要求，即为不合格。如果有 1 次结果不符合要求，应重新连续测试 20 次，并分别按照公式（1）计算相对偏差，如果 ≥ 19 次结果符合要求，即为合格。

$$B_i = \frac{X_i - T}{T} \times 100\% \quad \text{错 误 ！ 未 找 到 引 用 源。} \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

B_i —相对偏差；

X_i —测试结果值；

T—有证参考物质标示值

1.3 方法学比对

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，与拟申报试剂同时检测同一批临床样本（至少 40 例），样本浓度应尽量覆盖试剂的线性范围并均匀分布。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。如果偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对临床样本测定结果基本相符，拟申报试剂与参比方法相比，对同一份临床样本的医学解释不会产生差异结果。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。

1.4 回收实验

选择适当浓度的常规检测样本，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准液制备待回收分析样本（标准溶液的体积与临床样本的体积比应不会产生基质变化，建议标准溶液的体积不超过 10%，加入标准溶液后样品总浓度应在试剂检测线性范围内），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无待测物的溶剂，作为基础样本，测定基础样本的检测浓度。用待评价系统对待回收分析样本和基础样本分别进行重复 3 次测定，按照公式（2）计算回收率 R。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (2)$$

式中：

R—回收率；

V—加入待测物标准液的体积；

V_0 —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_0 —基础样本的检测浓度；

C_s —待测物标准液的浓度。

回收率结果至少应满足在 85%~115% 范围内，同时满足临床需求。

2. 空白限

空白限 (LoB) 指在声称概率下，空白样本可被观测到的最高测量结果。空白限的确定可选择对零浓度校准品 (或样本稀释液) 进行至少 20 次重复检测，计算所得信号值均值 (\bar{x}) 和标准差 (SD)，将 ($\bar{x}-2SD$) 代入剂量-反应曲线，计算出的浓度值即为空白限。空白限应不高于 0.4ng/mL。

3. 检出限

检出限 (LoD) 指样本中能够检测出的分析物最低量。LoD 一般由多个低浓度 (含有分析物) 样本的检测结果，结合 LoB 进行计算获得，应根据具体产品的原理、检测结果差异和分布，选择合适的模型和分析方法进行计算。可参考 CLSI EP17-A2 的要求进行 LoD 的评估。

4. 线性

4.1 线性范围的建立

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样本，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 个不同浓度水平。例如，将预期的线性区间加宽 20%~30%，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。线性范围的下限不高于 0.8ng/mL，线性范围的上限不低于 6.0ng/mL。

超出线性范围的样本如需稀释后测定，应进行相关研究，明确稀释液类型及最大可稀释倍数，研究过程应注意基质效应影响，必要时提供基质效应研究有关的资料。

样本线性可使用样本稀释验证，将浓度值接近检测范围上限的高值样本，按一定比例在线性范围内稀释不少于 5 个浓度点，其中低值样本的浓度须接近线性范围的下限。对每一浓度的样本均重复检测 3 次，计算其平均值，将测定结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，计算相关系数 r ，结果应不低于 0.9900。（如适用）

4.2 剂量反应曲线线性

剂量-反应曲线线性可使用试剂盒校准品进行验证，用 log-logit 或其他适当的数学模型拟合，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 TT3 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。

5. 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，浓度宜包括参考区间上下限附近的浓度值。

一般包括分析内、批间精密度的评价。

5.1 分析内精密度

在剂量-反应曲线的不同区域设置 2~3 个质控品，在同一分析内，每个质控品重复测定不少于 8 次，计算其测量结果的平均值 (\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%。

5.2 批间精密度

在剂量-反应曲线的不同区域设置 2~3 个质控品，用不少于 3 个批次的产品进行独立分析，质控品测定值变异系数 (CV) 应不大于 20.0%。

6. 质控品测定值

配备定值质控品的试剂盒，在剂量-反应曲线的不同区域的质控品(通常为 2~3 个)，其测定结果应在试剂盒规定的范围内。

7. 分析特异性

7.1 交叉反应

与易产生交叉反应的其他激素及类似物等的验证情况，应至少验证与总甲状腺素 (TT4) 和反三碘甲状腺原氨酸 (rT3) 的交叉反应情况，其中 TT4 浓度不低于 500ng/mL，rT3 浓度不低于 50ng/mL，在总三碘甲状腺原氨酸检测试剂盒上的测定结果应不高于 2.0ng/mL。

交叉反应评估的其他物质包括分析物的结构类似物、易共存的其他类似物、易产生交叉反应的其他激素等，如一碘酪氨酸、

二碘酪氨酸等。

7.2 干扰物质

应明确样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如对脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）、溶血（血红蛋白）、类风湿因子、异嗜性抗体等干扰因素的研究，干扰物质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，并对干扰的程度进行量化。如无法获得含有高浓度干扰物质的样本，可采用纯品物质分别添加到健康人样本、参考区间附近样本、中浓度值样本中的方式进行验证。

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。

8. 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个体的血清和血浆样本（每种抗凝剂样本至少 30 例），应包含参考区间上下限附近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。

9. 其他需注意问题

9.1 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。

9.2 包装规格

如不同的包装规格产品间存在性能差异，提交每个包装规格产品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，需要提交不同包装规格之间不存在性能差异的说明。

9.3 校准品溯源及质控品赋值（如适用）

应参照 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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品的定值资料、不确定度资料以及其他需要提供的研究资料；提供质控品赋值资料、靶值范围确定资料以及其他需要提供的研究资料。

（五）参考区间确定资料

提供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。应明确参考人群的筛选标准。样本来源应考虑不同年龄、性别、地域等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。样本例数应符合统计学要求。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，即申报试剂的稳定性研究和适用样本的稳定性研究，申报试剂的稳定性研究可参考 YY/T 1579—2018《体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价》的相关内容进行稳定性研究。

试剂的稳定性主要包括实时稳定性（有效期）和使用稳定性（如运输稳定性、开瓶稳定性、机载稳定性等）的研究，如组分为冻干态，应有复溶稳定性研究，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，应涵盖产品中受稳定性影响的性能指标。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。

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。

如产品中包含校准品和质控品，提供相应稳定性试验研究资料。

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）生产及自检记录

提供连续三批产品生产及自检记录的复印件。

（八）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（以下简称“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知 2017 年 179 号）要求进行临床评价。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

如不符合免于进行临床试验的要求，则应进行临床试验。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总局通告 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）临床研究资料有关的规定。

如有相应的国家法规发布或更新，按其要求执行。

（九）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，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。

风险分析资料一般包含以下内容：

- 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.风险管理人員及其职责分工：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—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 H、附录 C 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。

(十) 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》（国家食品药品监督管理总局令第5号）、《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》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。产品技术要求的性能指标应不低于国家/行业标准有关技术指标的要求。

该产品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如下：

1.产品适用的相关标准

GB/T 191—2008	包装储运图示标志
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
YY/T 0316—2016	医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
YY/T 0466.1—2016	医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求
YY/T 1222—2014	总三碘甲状腺原氨酸定量标记免疫分析试剂盒

注：如标准有更新，以最新标准为准。

2. 主要性能指标

2.1 外观和物理检查

试剂盒应组分齐全，内外包装均应完整，标签清晰，液体试剂无渗漏，冻干组分呈疏松体，加入纯化水等复溶剂后应在 10min 内溶解，无沉淀或絮状物。

2.2 装量

各液体组分装量应不少于标示装量或规定限。

2.3 空白限

可选择重复测定零校准品（或样本稀释液）不少于 20 次，计算出反应量的均值（ \bar{x} ）和标准方差（SD），将（ $\bar{x}-2SD$ ）的反应量代入剂量-反应曲线，计算出相应浓度值即为空白限。空白限应不高于 0.4ng/mL。

2.4 线性

在[0.8,6.0]ng/mL 范围内，用 log-logit 数学模型拟合或其他适当的数学模型拟合，剂量-反应曲线相关系数的绝对值（|r|）应不低于 0.9900。

配备有校准品的试剂盒，校准品剂量-反应曲线线性满足上述要求；未配备有校准品的试剂盒，取国家标准品（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，线性满足上述要求。

注：线性范围的下限不高于 0.8ng/mL，线性范围的上限不低于 6.0ng/mL。

2.5 准确度

用试剂盒缓冲体系将国家（或国际）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 log-logit 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（t 检验）；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。对于没有配备系列校准品的试剂盒，在试剂盒规定的测量范围内，选择适当的缓冲体系，将国家（或国际）标准品配制 2~3 个浓度点，每点平行测定不少于 2 次，其实测值的均值与理论值之比应在 0.850~1.150 之间。

2.6 精密度

2.6.1 分析内精密度

同一批次的检测试剂对剂量-反应曲线不同区域内的 2~3 个浓度的质控品进行重复检测 n 次（ $n \geq 8$ ）次，计算 n 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%。

2.6.2 批间精密度

用不少于 3 个批次的检测试剂对剂量-反应曲线不同区域内的 2~3 个浓度的质控品各重复检测 n 次（ $n \geq 8$ ），计算 $3 \times n$ 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%。

2.7 特异性

用试剂盒适当的缓冲体系，配制浓度不低于 500ng/mL 的三碘甲状腺原氨酸（TT4）样本和浓度不低于 50ng/mL 的反三碘甲状腺原氨酸（rT3）样本，在本试剂盒上的测试结果均不高于 2.0ng/mL。

2.8 质控品测定值

配备有定值质控品的试剂盒，在剂量-反应曲线的不同区域质控品（通常为 2~3 个），其测定结果应在试剂盒规定的范围内。

2.9 稳定性

2.9.1 效期末稳定性：试剂盒在规定的条件下保存至有效期末，检测试剂外观、空白限、线性、准确度和分析内精密度、质控品测定值应符合产品技术要求。

2.9.2 热稳定性：将试剂盒在 37℃ 条件下放置一定时间，检测试剂外观、空白限、线性、准确度和分析内精密度、质控品测定值应符合产品技术要求。

注 1：热稳定性不能用于推导产品有效期，除非是采用基于大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

注 2：根据产品特性可选择 2.9.1、2.9.2 方法的任意组合，但所选用的方法应能验证产品的稳定性，以保证在有效期内产品的性能符合产品技术要求。

2.9.3 冻干试剂复溶后稳定性（如有）：试剂盒中冻干组分按规定的条件复溶，复溶后放置到企业声称的复溶有效期末，检验试剂外观、空白限、线性、准确度、特异性和分析内精密度应符合产品技术要求。

2.10 校准品和质控品（如有）

应至少包含准确度、均一性、稳定性。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。

（十一）产品注册检验报告

根据《关于发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）的要求，应提供符合《医疗器械监督管理条例》要求的的产品检验报告和产品技术要求预评价意见。

（十二）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、检验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《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。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《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）的要求并结合 TT3 本身的特点，对 TT3 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。

产品说明书内容原则上应全部使用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写表示。

1. 【产品名称】

通用名称应当按照《体外诊断试剂注册管理办法》规定的命名原则进行命名，可适当参考相关的分类目录和/或国家标准及行业标准。

例如：总三碘甲状腺原氨酸测定试剂盒（磁微粒化学发光法）、总三碘甲状腺原氨酸检测试剂盒（磁微粒化学发光法）。
注：产品名称中不体现定性/定量、样本类型等内容。

2. 【包装规格】

注明可测试的样本数或装量，如××测试/盒、××人份/盒、××mL，除国际通用计量单位外，其余内容均应采用中文进行表述。如产品有不同组分，可以写明组分名称。如有货号，可增加货号信息。

3. 【预期用途】

第一段内容应说明试剂盒用于体外定量检测人血清和/或血浆中总三碘甲状腺原氨酸的含量。适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。若用于特殊受试人群的检测，如孕妇等，应明确说明。

第二段内容说明与预期用途相关的临床适应症及背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

4. 【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。

5. 【主要组成成分】

5.1 说明产品包含试剂组分的名称、数量等信息，涉及的英文缩写应注中文表述。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 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，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.5 试剂盒中如包含校准品和/或质控品，除明确其组成成分及生物学来源外，校准品应明确其定值及溯源性，溯源性应写明溯源的最高级别，包括其发布单位及编号。质控品应明确靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，附单独的靶值单，或在适当的位置注明靶值信息。

6. 【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：

6.1 说明产品的储存条件及有效期，如： $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ 、 -18°C 以下保存的有效期限，避免/禁止冷冻等。其他影响稳定性的条件，如：光线、湿度等也必须说明。

6.2 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及有效期也必须注明。

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 产品生产日期、使用期限或失效日期，见产品外包装标签。

7. 【适用仪器】

说明可适用的仪器名称、生产企业及型号，并提供与仪器有关的信息以使用户能够正确选择使用。

7.1 如适用仪器为酶标仪，需写明对酶标仪配置的要求，至少应标明波长。

7.2 除酶标仪以外的其他仪器，则需写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器，并且与分析性能评估资料一致。

8. 【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1 明确本产品适用的样本类型，血浆样本应当说明对采血管或抗凝剂的要求。

8.2 说明在样本采集过程中，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。

8.3 明确样本处理方法、样本的保存条件及保存期限等，冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数的要求。

9. 【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤。

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 试验条件：温度、每一步试验所需的时间、测定波长、试剂用量、样本用量、测定方法、最终反应产物的稳定性等。试验过程中的注意事项。

9.3 待测样本的预处理方法、步骤以及注意事项。

9.4 明确样本检测的操作步骤。

9.5 校准程序：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制方法。

9.6 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：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。

9.7 试验结果的计算：说明校准曲线拟合方式和结果计算方法。

10. 【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，并简要说明参考区间的确定方法。建议注明“由于地域、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”。

11. 【检验结果的解释】

对可能出现的结果进行合理的解释。

11.1 分析异常值出现的可能因素，明确说明何种情况下需要进行重复检测，详述在重复检测时对待测样本可能采取的优化条件等。

11.2 超出线性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，如需稀释，应注明稀释剂、稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

11.3 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，因而在监测过程中，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。

12. 【检验方法局限性】

12.1 对 TT3 测定可能存在的限制性因素进行说明或警示。

12.2 不得作为患者病情评价的唯一指标，仅作为诊断的辅助手段之一，临床诊断应与临床检查、病史以及其他检测相结合

12.3 异嗜性抗体或类风湿因子等对检测结果的影响。

12.4 常见干扰物质对检测结果的影响。

13. 【产品性能指标】

对产品的主要性能指标进行描述。

至少应详述线性、准确度、空白限、精密度（分析内精密度和批间精密度）、特异性性能指标。

14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 有关人源、动物源组分的警告，如：试剂盒内质控品、校准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、TP 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。

14.2 建议实验室的环境要求，如温度、湿度、电磁环境等。

14.3 对所有样本和反应废弃物都视为传染源进行处理。

14.4 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

14.5 本产品仅用于体外诊断。

14.6 其他有关总三碘甲状腺原氨酸检测的注意事项。

15. 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。如没有，本项可以

缺省。

16.【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。参考文献的格式应规范。

17.【基本信息】

根据《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）的要求编写。

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】

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批准修改的日期。

三、审查关注点

（一）技术要求中性能指标的设定及其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《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。

（二）产品说明书中的预期用途、样本类型、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标等描述应分别与临床研究资料、稳定性研究资料、主要生产工艺和反应体系研究资料、参考区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

（三）分析性能评估指标及其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。

（四）参考区间的确定方法是否合理，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。

(五) 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。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。

(六) 临床评价采用的样本类型及病例是否满足产品声称的预期用途，样本量及对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床评价报告等是否符合《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）或《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）对相关内容的规定。

(七) 产品风险分析资料的撰写是否符合 YY/T 0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

四、编写单位

河南省食品药品审评查验中心



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