

附件 2

总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总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。

本指导原则是对总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

总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、血浆中的总甲状腺素（**Total thyroxine, TT4**）进行体外定量检测的试剂。

本指导原则适用于以竞争法为原理定量检测 **TT4** 的试剂，包括以酶标记、（电）化学发光标记、（时间分辨）荧光标记等标记方法，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体的定

量检测 TT4 的免疫分析试剂，不适用于以胶体金标记 TT4 试纸条、用 ^{125}I 等放射性同位素标记的各类 TT4 放射免疫或免疫放射试剂。

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）、《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），总甲状腺素检测试剂应按照第二类医疗器械管理，分类编码为 6840。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、检出限、线性范围、准确度、参考区间及临床适用范围等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。综述资料是注册申报资料的重要组成部分之一，其内容应符合《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。相关描述应至少包含如下内容：

1. 产品预期用途及与预期用途相关的临床适应症背景情况

1.1 甲状腺素（T4）的介绍

甲状腺素（T4），即 3,5,3',5'-四碘甲腺原氨酸，分子量约为

776.93 道尔顿，是甲状腺腺体分泌的主要激素，以游离形式释放进入血循环中，绝大多数（99%以上）与血浆中的蛋白质结合，称为结合态，还有极微量的 T₄ 未与血浆中的蛋白质结合，称为游离态。

虽然结合型的甲状腺激素在血液中占了绝大多数，但真正发挥生理作用的仍然是游离的甲状腺激素。它的主要功能有维持生长发育、促进代谢、产生神经系统及心血管效应、影响长骨的生长和脑的发育，是下丘脑-垂体-甲状腺激素调节系统的组成部分，具有调节机体代谢的作用。

1.2 临床意义

总甲状腺素（TT₄）指血清中游离态与结合态甲状腺素总和，TT₄ 的检测在临床上作为甲状腺功能异常的辅助诊断，不作为甲状腺癌的辅助诊断。

1.2.1 TT₄ 增高的临床意义

TT₄ 升高见于：①甲状腺功能亢进（包括原发性、继发性甲亢以及自主功能结节、T₄ 型甲亢）时，甲状腺合成和分泌 TT₄ 增高；②新生儿一时性甲状腺功能亢进；③亚急性甲状腺炎和无痛性甲状腺炎（如慢性淋巴细胞性甲状腺炎）；④大量服用甲状腺素和动物甲状腺；⑤口服避孕药、雌激素、肝炎、遗传性 TBG 增高、吸毒等均能使 TT₄ 增高；⑥TSH 不适当分泌综合征时增高。

1.2.2 TT₄ 降低的临床意义

TT₄ 降低见于：①甲状腺功能减低时，TT₄ 减低；②甲状腺缺乏，或先天性发育不良，甲状腺全切除后，血 TT₄ 缺乏；③各种非甲状腺疾病，如各种肝病、肝硬化、肝昏迷、肾病、肾衰、

心肌梗死、呼吸及消化系统的严重疾病、传染病、创伤、烧伤、饥饿、蛋白营养不良、糖尿病等，均可导致低 T3 综合征，病情严重者 TT4 亦降低。若 TT4 显著降低，提示病情危重预后不良。病情缓解后 TT4 恢复正常。

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。

若注册申报产品声称的临床意义超出已上市同类产品的范围，应提供相关文献或临床研究依据。

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、赋值过程及量值溯源情况。

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，人源性材料需对有关传染病（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。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

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（如外观、纯度和分子量、蛋白浓度、效价及功能性实验等）的要求，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；如抗体为外购，则应详述其名称及生物学来源，供应商名称，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及确定该抗体作为主要原材料的依据。

2.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）。

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标准品或国际标准品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

主要生产工艺包括：工作液的配制、分装和冻干，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（如有）、质控方法等。

1.主要生产工艺介绍，可采用流程图方式表示，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、添加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加样方式及添加量。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

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。建议选择多批（至少3批）产品对以下分析性能进行研究：准确性、空白限、精密度（分析内、批间）、线性、特异性等指标，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相关的国内或国外有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

1.准确性

对测量准确性的评价依次包括：

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

1.1 与国家（国际）标准品的比对研究

用试剂盒缓冲体系将国家（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，用双对数（lg-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；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（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。

注：国家（国际）标准品，也可用国家（国际）标准品标化的企业参考品。

1.2 与国家（国际）标准品的偏差分析

该研究项目已有相应国家（国际）标准品，优先使用国家（国际）标准品进行验证，重点观察对相应标准品检测结果的偏差情

况。相对偏差应不超过±10%。

用国家（国际）标准品对试剂（盒）进行测试，重复检测3次，取测试结果均值（ \bar{X} ）按式（1）计算相对偏差（B）。

$$B = \frac{\bar{X}-T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

B—相对偏差；

\bar{X} —测试结果均值；

T—有证参考物质标示值，或各浓度人源样本定值。

1.3 回收实验

参考《体外诊断试剂分析性能评估（准确度-回收实验）技术审查指导原则》要求完成准确度评估。

在样本中加入一定量的标准品或校准品溶液或纯品，分别测定回收样本及基础样本浓度，计算回收率。

选择合适浓度的样本，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标准品或校准品溶液或纯品制备待回收分析样本，加入体积小于原体积的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，对样本分别重复测定3次，计算回收率。回收率结果至少应满足在85%—115%范围内，同时满足临床需求。

1.4 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，与拟申报试剂同时检测一批临床样本（至少100例样本），

从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参考方法（同类试剂）间的偏倚。

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产品技术要求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。其中，浓度分布应覆盖产品的可报告范围。

比对试验：参照体外诊断产品性能评估相关指导原则的方法，用不少于 100 个在检测范围内不同浓度的人源样品，用申请人指定的分析系统作为比对方法，每份样品按待测试剂（盒）操作方法及比对方法分别测试。用线性回归方法计算两组结果的相关系数及斜率。

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（或样本稀释液）进行至少 10 次重复检测，以空白信号值均值减两倍标准差（ $\bar{x}-2SD$ ）代入剂量-反应曲线计算浓度值报告空白限。空白限应不高于 10.0ng/mL。

3. 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，质控品浓度应分布在剂量-反应曲线的不同区域。

一般包括分析内精密度、批间精密度的评价。

3.1 分析内精密度

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%。

3.2 批间精密度

变异系数 (CV) 应不大于 20.0%。

4. 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。

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。

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. 分析特异性

5.1 交叉反应

易产生交叉反应的其他类似物的验证情况,应至少验证与三碘甲状腺原氨酸 (TT3)、反三碘甲状腺原氨酸 (rT3) 的交叉反应情况。其中 TT3 浓度不低于 500ng/mL, rT3 浓度不低于 50 ng/mL,测试结果均应不高于 15.0ng/mL。

5.2 干扰物质

应明确样本中常见干扰物质对检测结果的影响,可采用回收实验对不同浓度的溶血、黄疸、脂血、类风湿因子等干扰因子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,明确干扰物质无影响的最大浓度,结果应量化表示,禁用轻度、严重的模糊表述。

6.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(每种抗凝剂样本至少 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。

7.其他需注意问题

7.1 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别评估。

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。

7.2 包装规格

如注册申请包含不同的包装规格,需要对不同包装规格进行分析或验证。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,需要提交包装规格之间不存在性能差异的详细说明。

7.3 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定值及不确定度的研究资料，提供质控品赋值及其靶值范围确定的研究资料。

（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。参考区间可参考文献资料，但应当对至少 120 例的健康个体进行验证。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。建议参考体外诊断产品性能评估相关指导文件。

（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。

试剂的稳定性通常包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、冻干试剂复溶后稳定性、运输稳定性等。申请人应至少提供实时稳定性和开瓶稳定性，冻干粉试剂同时应提供复溶后稳定性研究资料。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（如准确度、线性、重复性、空白限等）。对于实时稳定性研究，应提供至少 3 批试剂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均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（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。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）与之进行对比试验研究，证明本产品与已上市产品等效。尽量选择方法学相同、线性范围、参考区间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

应选定不少于 2 家（含 2 家）临床试验机构开展临床试验。

临床试验机构应有能力提供临床试验所需的各类样本，试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。在整个试验中，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，不得随意干涉试验进程，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。各研究单位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。

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。

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。申请人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，参考区间以外的样本数不少于 60 例，样本中待测物浓度应覆盖考核试剂线性范围，且尽可能均匀分布。

试验中，尽可能使用新鲜样本，如需保存，应明确保存条件及能否冻融；血浆应明确抗凝剂的要求。

申报的样本类型均应在临床试验中进行验证。如果声称同时适用于血清和血浆样本，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 例另一样本类型（血浆或血清）同源样本进行比对研究（采用考核试剂评价），其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。

涉及产品检测条件优化、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，临床试验总样本数至少为 100 例，并在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构开展临床试验；变更抗原、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。

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、一致性分析、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析等。对于对比试验的等效性研究，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。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。

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。如无需复核的，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。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。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、抽查结果评估；

7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本保存条件、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。

（九）产品风险分析资料

申请人应考虑产品生命周期的各个环节，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。

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—2016 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.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》《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：

1.1 GB/T 191—2008 包装储运图示标志

1.2 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

1.3 GB/T 26124—2011 临床化学体外诊断试剂（盒）

1.4 YY/T 1227—2014 临床化学体外诊断试剂（盒）命名

1.5 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

1.6 YY/T 1223—2014 《总甲状腺素定量标记免疫分析试剂盒》

1.7 YY/T 0316—2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

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

试剂装量应不少于标示装量或规定限。

2.3 空白限

重复测定零校准品（或样本稀释液）不少于10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10.0ng/mL。

2.4 线性

在 20.0ng/mL—240.0ng/mL 范围内，用双对数 (lg-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），按照试剂盒说明书宣称的线性范围，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 20.0ng/mL，线性范围的上限不低于 240.0ng/mL。

2.5 精密度

2.5.1 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%。

2.5.2 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 准确性

用试剂盒缓冲体系将国家（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，用双对数（lg-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；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（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。

2.8 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（TT3）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 15.0ng/mL。

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、最低检出限、线性、准确性、特异性和分析内精密度应符合产品技术要求。

2.9.2 热稳定性试验：将试剂盒在 37℃ 条件下放置一定时间（通常是 3—7 天），检测试剂外观、空白限、线性、准确性、特异性和分析内精密度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后，在 4℃ 条件下放置 7 天，检验试剂外观、最低检出限、线性、准确性、特异性和分析内精密度应符合产品技术要求。

注：试剂盒说明书中另有规定者除外。

2.10 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、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

提供具有相应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。总甲状腺素目前有国家标准品，应当使用国家标准品进行注册检验，并符合相关要求。

（十二）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、样本要求、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检验结果的重要技术性文件。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 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》的要求并结合总甲状腺素本身的特点，对总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. 【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：总甲状腺素（TT4）测定试剂盒（磁微粒化学发光法）、总甲状腺素检测试剂盒（磁微粒免疫分析法）。

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。如不同包装规格对应不同的机型，应分别明确适用机型。

3. 【预期用途】

第一段内容说明试剂盒用于体外定量检测人血清和/或血浆中总甲状腺素的含量。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。

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 试剂盒包含的试剂组分的名称、数量、每个组成成分在反应体系中的比例或浓度。明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.2 对于非试剂组分，如试验用耗材（塑料滴管、封板膜、自封袋）、质量控制证书、赋值表（靶值单）、校准卡等，应注明相关信息。

5.3 对于试剂盒中不包含，但对检验必需的试剂组分，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。

5.4 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，包括标准物质或参考物的发布单位及编号。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，并附单独的靶值单。

6. 【储存条件及有效期】

6.1 说明产品的储存条件，如：2—8℃、-18℃以下、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 说明在储存条件下的有效期。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，产品总有效期以其中效期最短的为

准。

6.4 生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

7. 【适用仪器】

7.1 说明可适用的仪器及型号，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用。

7.2 应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。

8.2 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。

8.3 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。

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 试验条件：pH 值、温度、每一步试验所需的时间、测定主/副波长、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 校准程序（如果需要）：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。对需专用仪器的产品，应注明推荐的仪器校准周期。

9.4 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；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。

9.5 检验结果的计算：说明校准曲线拟合方式及结果计算方法。

10. 【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，并说明参考区间确定方法。建议注明以下字样“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】

对所有可能出现的结果进行合理的解释：

11.1 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。

11.2 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。

11.3 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。

12. 【检验方法的局限性】

说明该检验方法的局限性，如：存在的干扰因素，明确黄疸、溶血、脂浊及药物等内外源性干扰物对测定的影响。

13. 【产品性能指标】

至少应详述准确性、空白限、精密度（分析内精密度和批间

精密度)、线性、特异性性能指标,性能指标应与产品技术要求一致。

14.【注意事项】

应至少包括以下内容:

14.1 本试剂盒仅供体外检测使用,试剂中含有的化学成分接触人体后是否会产生不良的影响后果。

14.2 有关人源、动物源组分的警告,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。

14.3 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源进行处理。

14.4 其他有关总甲状腺素测定的注意事项。

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】

注明在编制说明书时所引用的参考文献,格式应规范。

17.【基本信息】

符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》对基本信息的要求。

18.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

注明产品的注册证编号/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的修改日期。

三、审查关注点

(一) 开展临床试验的, 应关注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。

(二) 产品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。

(三) 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。

(四) 产品稳定性研究方法是否合理, 稳定性结论是否与产品说明书声称一致。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。

(五) 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、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、编写单位

湖南省药品审评认证与不良反应监测中心。



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