

总胆汁酸测定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胆汁酸（Total bile acids, TBA）测定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。

本指导原则是对总胆汁酸测定试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中的具体内容是否适用，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征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适用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关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、国家标准、行业标准的前提下使用本指导原则。

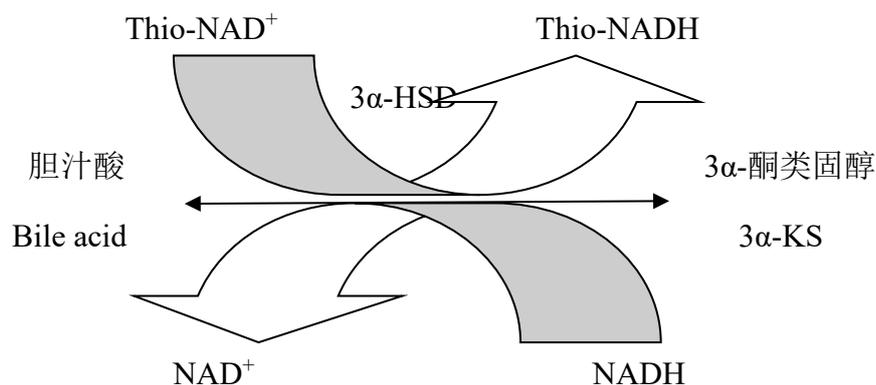
本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于基于采用 3α -羟基类固醇脱氢酶（ 3α -HSD）催化的酶促循环反应（酶循环法）原理，利用全自动生化分析仪、半自动生化分析仪或分光光度计，体外定量测定人血清或血浆中总胆汁酸含量的试剂盒。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。

反应原理如图所示。胆汁酸被 3α -HSD 及 β -硫代氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Thio-NAD⁺) 特异性地氧化, 生成 3α -酮类固醇 (3α -KS) 及 β -硫代还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (Thio-NADH)。此外, 生成的 3α -KS 在 3α -HSD 及还原型辅酶 I (NADH) 存在下, 又生成胆汁酸和氧化型辅酶 I (NAD⁺)。这样, 血清或血浆中微量的胆汁酸在多次酶循环的过程中被放大, 同时可使生成的 Thio-NADH 扩增, 其扩增速率与胆汁酸的含量相关。通过测定 Thio-NADH 在 405nm 波长附近吸光度的变化率, 从而计算出血清或血浆中胆汁酸的含量。



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, 以下简称《办法》)、《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), 总胆汁酸检测试剂盒属于用于其他生理、生化或免疫功能指标检测的检测试剂, 管理类别为二类, 分类代码为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、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》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.产品预期用途及相关的临床适应症背景情况

1.1 总胆汁酸测定试剂用于体外定量测定血清或血浆中总胆汁酸的含量。

1.2 总胆汁酸的生物学特征、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。

1.3 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，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程，校准品的制备方法及其溯源情况（如需提供）、质控品的制备方法及其定值情况（如需提供）。

3.有关生物安全性方面的说明：由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、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，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，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。为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，应提供对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。

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异同。

（二）主要原材料的研究资料（如需提供）

包括主要反应成分、质控品（如适用）、校准品（如适用）等的选择、制备、质量标准确定的方法及研究资料；校准品应提供详细的量值溯源资料，包括定值试验资料和溯源性文件等；质控品应提供详细的定值资料。

（三）主要生产工艺和反应体系的研究资料（如需提供）

主要工艺包括：配制、分装、冻干等描述及确定依据，应包含产品的工艺流程图和关键控制点；反应体系包括样本采集及处理、样本要求、试剂用量、反应条件（温度、时间等）等。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

申请人应当提交不少于 3 批产品的全部分析性能评估资料，对于每项分析性能的评估都应包括具体的研究项目、实验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法、研究结论等详细资料。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。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括实验时间、地点、检验人员、适用仪器、试剂规格和批号、所选用的校准品和质控品（品牌、规格、批号等）、临床样本来源等。

对于 TBA 定量测定试剂，分析性能评估应至少包括试剂空白吸光度、试剂空白吸光度变化率、准确度、精密度、线性区间、分析灵敏度、分析特异性等性能指标。干粉或冻干试剂还应包括

批内瓶间差。

1.空白吸光度

用指定空白样本测试试剂盒，在 405nm 波长附近、1cm 光径条件下，记录测试启动时的吸光度 (A_1)，扣除反应的非线性段或约 5 分钟 (T) 后的吸光度 (A_2)， A_2 测试结果即为试剂空白吸光度测定值，结果均值应符合产品技术要求性能指标的要求。

2.试剂空白吸光度变化率

记录测试启动时的吸光度 (A_1)，扣除反应的非线性段或约 5 分钟 (T) 后的吸光度 (A_2)，计算出吸光度变化值 ($|A_2 - A_1|/T$)，即为试剂空白吸光度变化率 (A/\min)，结果应符合产品技术要求性能指标的要求。

3.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、回收试验、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。

3.1 与国家参考物（和/或国际参考物）的偏差分析

用有证参考物质 (CRM) 或其他公认的参考物质或由参考方法定值的高、低 2 个浓度的人源样品，对试剂盒进行测试，重复测定 3 次，取测试结果均值 (M)，根据公式 (1) 计算相对偏差。如果 3 次结果都符合规定，即判为合格；如果大于等于 2 次的结果不符合，即判为不合格；如果有 1 次结果不符合规定，则应重新连续测试 20 次，分别计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合规定，即判为合格。

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

式中：

B—相对偏差；

M—测试结果均值；

T—有证参考物质标示值，或各浓度人源样品定值。

3.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积标准或校准品或纯品溶液，每个浓度重复测定 3 次，计算回收率。

回收试验注意事项：

3.2.1 加入的标准或校准品或纯品溶液体积与人源样品体积比应不大于 1:19 或其体积比不会产生基质的变化。

3.2.2 加入标准溶液或校准品溶液或纯品溶液后，样品总浓度应在试剂盒测定线性范围内。

3.2.3 标准或校准品或纯品溶液应有溯源性。

3.3 比对试验

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临床样品（至少 40 例样本），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参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。

方法学比对注意事项：

3.3.1 样本贮存时间及条件由被测组分的稳定性而定，尽可能避免使用贮存的样品；

3.3.2 应采用人源样品，并且此样本对于被测组成的影响应明确，尽量不使用含有干扰此方法的组分或条件；

3.3.3 分析浓度尽可能在报告的浓度范围内均匀分布；

3.3.4 商品质控物或者校准物可能存在基质效应，应避免使用。

4. 精密度

4.1 批内精密度

批内精密度评估应至少选择高、低两个浓度水平的样本（或质控品）进行，两个浓度都应在试剂盒的测量范围内且有一定的临床意义，通常选用该检测指标的正常参考值附近和异常值样本，建议采用人源样品或与人源样品基质接近的样本进行试验。批内精密度（变异系数 CV）应不大于 5.0%，批内瓶间差（干粉或冻干试剂适用）应不大于 5.0%。

4.2 批间精密度

用同一质控品分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测定 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值。相对极差应不大于 10.0%。

5. 线性区间

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床实验样本相似，但不可采用含有对测定方法具有明确干扰作用物质的样本。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（或其他人源样品），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。

也可以采用高浓度样本稀释的方法验证线性，将接近线性区间上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 种浓度，其中低值浓度的样本须接近线性区间的下限。按试剂盒说明书操作，对每一浓度的样本均重复检测 2 次，计算其平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，计算线性相关系数 r ，应不低于 0.9900。

6.分析灵敏度

试剂盒测试给定浓度的被测物时，在试剂盒规定参数下所得的单位浓度吸光度变化率 ($\Delta A/\text{min}$) 应符合申请人规定范围。

7.分析特异性

对样本中常见的干扰物质进行检测，干扰物浓度的分布需覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度，如胆红素、甘油三酯、总胆固醇、维生素 C、血红蛋白等，方法为对模拟添加样本分别进行验证，说明样本的制备方法及干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质浓度（结果应量化表示，避免使用轻度、严重等模糊表述）。

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.校准品溯源及质控品赋值（如产品中包含）

在注册单元包括质控品和校准品时，校准品应当提交完整的溯源性文件，包括赋值试验资料和溯源 SOP 文件等。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、质控品的赋值结果的瓶内均匀性、瓶间均匀性，以及其赋值结果的准确度进行评价。如校准品或质控品的基质不同于临床常用样本类型，还应提交校准物质互换性的相关研究资料。

9.其他需注意的问题

应当对不少于 3 批产品进行性能评估，对结果进行统计分析。不同适用机型、不同包装规格，应分别提交分析性能评估报告。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。如注册申请中包括不同适用机型，需要提交在不同机型上进行上述项目评估的试验资料及总结。

试剂盒的样本类型如包括血清和血浆样本，则应对二者进行相关性研究以确认二者检测结果是否完全一致或存在某种相关性（如系数关系）。对于血浆样本，申请人应对不同的抗凝剂进行研究以确认最适的抗凝条件以及是否会干扰检测结果。

性能指标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。具体研究方法建议参考相关的国内外有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

（五）参考区间确定资料

应提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。

应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数应符合统计学要求。

若引用针对中国人群参考区间研究的相关权威指南，应明确说明出处，提交文献资料并说明引用依据，应采用一定数量的临床样本对该参考区间进行验证。参考区间研究结论应与说明书【参考区间】的相应描述保持一致。

（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。

试剂的稳定性包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶（待机）稳定性及冻融次数限制（如适用）等。对于实时稳定性研究，申请人应提供不少于 3 个生产批次在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料，并提供至少 1 个生产批次的开瓶稳定性和运输稳定性研究资料，包括研究目的、材料和方法、研究结论等。如产品包含校准品和质控品，还应提供相应稳定性试验研究资料。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究。适用样本的稳定性主要包括室温保存、冷藏或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的稳定性进行分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。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）临床评价资料

根据《关于公布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),总胆汁酸检测试剂可免于进行临床试验,申请人可依照《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)》开展评价。申请人如无法或不适于按照上述要求对产品进行临床评价,则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

1.研究方法

采用国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法,采用拟申报产品与之进行对比试验研究,证明拟申报产品与已上市产品等效。

对比试验结果不一致(检测值差异较大)的样本应采用参考方法进行验证。

2.临床研究单位的选择

应在至少两家经国家药品监督管理局备案的临床试验机构开展临床试验。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,待评试剂和对照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.伦理要求

临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则,必须获得临床试验机构伦理委员会的同意,如该临床试验对受试者几乎没有风险,可经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意。

4.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。建

议临床前开展预试验工作，最大限度地控制试验误差。各临床试验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试验机构的实验室内并由本实验室承担本实验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。各临床试验机构选用的参比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，待评试剂的样本类型应不超越参比试剂的样本类型。

临床试验方案必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。

5.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。注册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，异常值样本比例应不低于试验总量的 30%。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。

应明确样本存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本，血浆应明确抗凝剂的要求。实验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。如无法避免使用贮存样品时，注明贮存条件及时间，在数据分析时应考虑其影响。

如果待评试剂同时适用于血清和血浆样本类型，可完成一个

样本类型不少于 200 例的临床研究，同时验证其中至少 100 例受试者的自身血清、血浆样本测试结果间的一致性（采用待评试剂检测），其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。也可以分别对同时适用的多个样本类型按照《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）中试验样本量一般要求规定的 200 例进行试验，异常值参照上述规定。

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，临床试验采用变更后产品与变更前产品或者已上市同类产品进行比对试验，在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构开展临床试验，总样本数不少于 100 例，异常值样本数不少于 30%。阳性判断值或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。

6. 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，结合临床试验数据的正/偏态分布等情况，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。如相关分析、线性回归、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析、配对 t 检验等。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。在临床研究方案中应明确统计的检验水准及检验的假设，即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。

如试剂盒同时适用于血清和血浆样本，可采用如相关分析、

线性回归、配对 t 检验等统计学方法来评价血浆和血清样本测试结果间的一致性。

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、临床主要研究人员简介等基本情况介绍。

7.1.2 纳入/排除标准、不同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 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。

7.2.2 对各研究单位的病例数、人群分布情况进行总合。

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、样本长期保存等。

7.3 统计学分析

7.3.1 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。

7.3.2 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 、 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 是相关系数（要求 $r>0.975$ ），如 $r<0.975$ ，应适当扩大样本量以扩大数据范围， R^2 是判定系数（通常要求 $R^2\geq 0.95$ ），计算回归系数及截距的 95% 可信区间。

分别计算医学决定水平处（或正常参考区间上限）相对偏倚/偏差及 95% 置信区间。医学决定水平处（或正常参考区间上限）相对偏倚应不大于允许误差（建议参照 1/2 CLIA'88、1/2 室间质评可接受范围、1/2 来源于生物变异的总允许误差、卫生行业标准等相关要求设定允许误差）。

应给出考核试剂与对比试剂之间的差值（绝对偏倚/偏差）或比值（相对偏倚/偏差）散点图，观察并分析各点的偏倚分布情况。

通过相关性分析、配对 t 检验等统计分析方法综合评价考核试剂与对比试剂等效性。

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

对体外诊断试剂产品生命周期的各个环节，从产品设计开发、原材料的采购控制、生产、预期用途、可能的使用错误、与安全性有关的特征、已知和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、风险评价和相应的风险控制基础上，形

成风险管理报告。应当符合相关行业标准的要求。

风险分析应包含但不仅限于以下方面的内容：

预期用途错误包括：设计开始时未设定预期分析物、未作适用机型验证、未针对特定的样本类型验证。性能特征失效包括：精密度失效、准确度失效、非特异性、稳定性失效、测量范围失效、定量失效、量值溯源失效、校准失效。不正确的结果包括：配方错误、采购的原料未能达到设计要求的性能、原材料储存条件不正确、使用了过期的原材料、反应体系不正确、试剂与包装材料不相容。可能的使用错误包括：生产者未按照生产流程操作，检验者未按照原料、半成品、成品检验标准操作，装配过程组分、标签、说明书等漏装或误装，成品储存或运输不当，客户未参照产品说明书设置参数或使用。与安全性有关的特征包括：有毒化学试剂的化学污染、样本的潜在生物污染、不可回收包装或塑料的环境污染。

（九）产品技术要求

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据申请人产品研制、前期临床评价等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献，按照《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）的有关要求，编写产品技术要求，内容主要包含产品性能指标和检验方法。

下面就产品技术要求中涉及的产品适用的相关标准和主要性能指标等相关内容作简要叙述。

1. 产品适用的相关标准

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 29791.1—2013 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 标示 第1部分：术语定义和通用要求》

GB/T 29791.2—2013 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 标示 第2部分：专业用体外诊断试剂》

GB/T 26124—2011 《临床化学体外诊断试剂（盒）》

YY/T 1204—2013 《总胆汁酸测定试剂盒（酶循环法）》

YY/T 1227—2014 《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》

2. 主要性能指标

2.1 外观

符合制造商规定的正常外观要求。

2.2 装量

液体试剂的装量应不少于标示量。

2.3 试剂空白吸光度

2.3.1 空白吸光度

在 405nm 波长附近，测定指定空白样品的吸光度值，重复两次，均值即为空白吸光度，试剂空白吸光度应不大于 0.8（光径 1.0cm）。

2.3.2 试剂空白吸光度变化率

在 405nm 波长附近、光径 1.0cm 下，空白吸光度的变化率应不大于 0.04/min。

2.4 线性区间

线性区间上限至少达到 150 μ mol/L，在线性区间内，理论浓度与实测浓度的线性相关系数 r 应不小于 0.9900。

2.5 准确度

2.5.1 提供参考物质或用参考方法定值的人源样品测定，实测值与标示值的偏差在±15.0%内。

2.5.2 以标准或校准品或纯品溶液测定，试剂盒回收率在90%~110%内。

2.5.3 无具有溯源性的标准或校准品或纯品溶液，以比对方法测定，相关系数 r 应不小于 0.9900。

2.6 分析灵敏度

试剂盒测试被测物时，单位浓度吸光度变化率应符合制造商给定区间。

2.7 精密度

2.7.1 批内精密度

在重复性条件下，用高、低值质控品测试同一批号试剂盒，重复测试至少 10 次，计算批内变异系数(CV)，应不大于 5.0%。

用高、低值质控品分别测试同一批号的 20 个待检试剂盒，并计算 20 个测量值的平均值 (\bar{x}_1) 和标准差 (s_1)。

用高、低质控品对该批号的 1 个待检测试剂盒重复测试 20 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)，批内瓶间差 (干粉或冻干试剂适用) 均应不大于 5%。

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

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

当 $s_1 < s_2$ 时，令 $CV=0$

2.7.2 批间精密度

用同一质控品分别测试 3 个不同批号的试剂盒，每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值。相对极差应不大于 10.0%。

2.8 稳定性

取到效期后一定时间内或制造商规定的加速实验条件下的试剂盒测试，产品性能应符合外观、试剂空白、线性区间、准确度、分析灵敏度、批内精密度要求。干粉或冻干试剂还应同时进行复溶稳定性试验，产品性能应符合试剂空白、线性区间、准确度、分析灵敏度、批内精密度要求。注：加速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。

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、开瓶/复溶稳定性的检验方法的详细描述。如有新版强制性国家标准、行业标准发布实施，应参照执行。

（十）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。总胆汁酸如有国家标准品，应采用国家标准品。如有相应的国家法规发布或更新，按其要求执行。

（十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、检验原理、检验方法、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。

结合《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，下面对总胆汁酸测定试剂盒说明书的重点内容进行详细说明。

1. 【产品名称】

通用名称，试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：总胆汁酸测定试剂盒（酶循环法）。通用名称应当按照《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）规定的命名原则进行命名，可适当参考相关“分类目录”和/或国家标准及行业标准。

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。

2.1 包装规格应明确单、双试剂类型。

2.2 不得多于产品技术要求中所列的包装规格。

2.3 如不同包装规格有对应不同的机型，应分别明确适用机型。

3. 【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1 说明试剂盒用于体外定量测定血清/血浆中总胆汁酸的含量；同时应明确与目的检测物相关的临床适应症背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

3.2 总胆汁酸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。如：血清 TBA 测定可反映肝细胞的合成、

摄取和排泌功能。TBA 增加是肝细胞损害的敏感指标，并有助于估计其预后和提示病情复发。

3.3 作为支持性资料，申请人应提供有关临床适应症背景的文献资料。

4. 【检验原理】

应结合产品主要成分详细说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示。

5. 【主要组成成分】

应明确以下内容：

试剂盒提供的试剂组分的名称、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。

试剂内如包含校准品和/或质控品，除明确组成成分及生物学来源外，还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。

6. 【储存条件及有效期】

6.1 对试剂的效期稳定性、复溶稳定性、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。

6.2 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。

6.3 生产日期，使用期限或者失效日期。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”，应明确贮存温度，如 $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ ，有效期12个月。稳定期限应以月或日或小时为单位。

7. 【适用仪器】

7.1 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。

7.2 应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。

8. 【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1 样本采集：说明采集方法及样本类型，如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

8.2 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。对储存样本的添加剂要求等。

8.3 应与样本稳定性的研究一致。

9. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制方法、注意事项。

9.2 试验条件：温度、时间、测定主/副波长、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。

9.3 校准程序：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。

9.4 质量控制程序：质控品的使用方法、质量控制方法。

9.5 试验结果的计算或读取：应明确检验结果的计算方法。

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】

说明可能对试验结果产生影响的因素；说明在何种情况下需要进行确认试验。

若超过线性范围上限的高浓度样本可稀释后测定，则应说明样本的最大可稀释倍数、稀释溶液等信息。

12. 【检验方法的局限性】至少应包括以下内容：

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、甘油三酯、总胆固醇、维生素 C、血红蛋白）等。

13. 【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标：

13.1 试剂空白

13.2 分析灵敏度

13.3 准确度

13.4 精密度（批内精密度和批间精密度）

13.5 线性区间（线性相关系数）

14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 本试剂的检测结果仅供临床参考，不应作为临床诊治的唯一依据，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。

14.2 使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会存在差异。

14.3 如无确切的证据证明其安全性，对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，提示操作者采取必要的防护措施。

14.4 试剂中含有的化学成分如接触人体后会产生不良的影响，应明确给予提示。

14.5 其他有关总胆汁酸测定的注意事项。

15. 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

16. 【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚且格式规范统一。

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）产品技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合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）产品说明书的编写内容及格式是否符合《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，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。

（三）分析性能评估指标及结果是否支持产品技术要求的确定；是否满足本指导原则中各指标验证的要求。

（四）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，结论是否和说明书声称一致。

（五）试剂的稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否和说明书声称一致。

（六）临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂盒声称的预期用途，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《关于发布体外诊断试剂临床研究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

江西省医疗器械技术审评中心。



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