

## 抗甲状腺过氧化物酶抗体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抗甲状腺过氧化物酶抗体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。

本指导原则是对抗甲状腺过氧化物酶抗体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，在本文中抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒是指采用化学发光免疫分析技术，利用全自动、半自动化学发光免疫分析仪，对人血清或血浆等样本中抗甲状腺过氧化物酶抗体的含量进行体外定量分析的试剂。化学发光免疫分析法主要有直接化学发光、电化学发光、酶促间接化

学发光等。

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），抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒的管理类别为二类，分类代码为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。

本指导原则不适用于：

（一）单独申请注册的抗甲状腺过氧化物酶抗体校准品和质控品。

（二）化学发光免疫分析法原理之外的其他抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase, TPO），是催化甲状腺激素的重要酶，由甲状腺滤泡细胞合成。其主要成分是由933个氨基酸残基组成的分子量103kD的10%糖化的血色素样蛋白质，表达在细胞表面，在滤泡腔面的微绒毛处分布最为丰富。该酶可与甲状腺球蛋白（Thyroglobulin, Tg）协同作用将L-酪氨酸碘化，并将一碘酪氨酸和二碘酪氨酸联结成为甲状腺激素T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>和rT<sub>3</sub>。TPO也是自身免疫性甲状腺疾病一种重要的自身抗原，可以刺激机体免疫系统产生抗TPO抗体（Antibodies to thyroid peroxidase, Anti-TPO）。Anti-TPO作为自身免疫性甲状腺疾病一种主要的自身抗体，可通过激活补体、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和致敏的T杀伤细胞直接杀伤等作用机制，引起甲状腺滤泡损伤，间接的

抑制甲状腺素的合成，导致甲状腺功能减退。检测该类抗体的主要适用症为自身免疫性甲状腺疾病（包括突眼性甲状腺肿和桥本甲状腺炎等）。

**Anti-TPO** 抗体主要以 **IgG** 类为主，该抗体主要见于自身免疫性甲状腺病，如桥本甲状腺炎（阳性率 85%~100%）、**Graves** 病（阳性率 65%）、原发性黏液性水肿患者；也见于其他器官特异性自身免疫病，如 1 型糖尿病（阳性率 14%）、**Addison** 病（阳性率 31%）、恶性贫血（阳性率 55%）及产后甲状腺炎（阳性率 15%）等。目前认为，**Anti-TPO** 抗体为人类自身免疫性甲状腺炎较理想的标志抗体，阳性结果可用于自身免疫性甲状腺疾病的辅助诊断。

综述资料应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》（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。

## （二）主要原材料研究资料（如需提供）

1. 所用抗原/抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。如抗原/抗体为申请人自制，则应详述抗原/抗体的名称及生物学来源，申请人对该抗原/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。同时确定该抗原/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原/抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗原/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。

2.质控品（如有）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

3.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）

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.抗原/抗体包被工艺研究：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（校准品、标记物、底物等）的研究资料。

#### （四）分析性能评估资料

企业应提交产品研制阶段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。建议选择不少于 3 批产品对以下分析性能进行研究，包括检出限、线性、准确度、重复性、批间差、特异性等指标。

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。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.准确度

按以下优先顺序选择准确度性能评估方法，其结果应满足相关国际/国家及行业标准的要求：

##### 1.1 相对偏差

根据企业提供的试剂盒线性区间，将有证参考物质或其他公认的参考物质，或由参考方法定值的人源性样品（可适当添加被测物，以获得高浓度的样品）作为样本，合理设置 2~3 个浓度，将其作为样本按照待测试剂盒说明书的步骤进

行检测，每个样品重复测定 3 次，测试结果记为 ( $X_i$ )，按式 (1) 分别计算相对偏差 ( $B_i$ )。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 (1) 计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求。

$$B_i = (X_i - T)/T \times 100\% \quad \dots\dots\dots (1)$$

式中：

- $B_i$ ——相对偏差；
- $X_i$ ——测量浓度；
- $T$ ——标定浓度。

注：优先考虑使用国家标准品或国际标准品、参考品。

### 1.2 比对试验

参考体外诊断试剂分析性能评估相关技术审查指导原则的要求完成准确度（方法学比对）评估。

取不少于 40 个合理分布在线性区间内不同浓度的人血清或/和血浆样本，待测 **Anti-TPO** 试剂与生产企业选定的比对系统进行比对试验。每份样本按待测试剂及选定比对系统的要求分别进行检测，每份样本各测定 1 遍，用线性回归方法对两组结果进行线性拟合，得到线性回归方程的相关系数 ( $r$ ) 和斜率，计算各个样本的待测试剂测定值与比对系统测定值的绝对偏差或相对偏差。

### 1.3 回收实验

参考体外诊断试剂分析性能评估相关技术审查指导原则要求完成准确度（回收实验）评估。

方法：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准液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，求得回收率。

数据处理及结果报告：

用公式（2）计算回收率：

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

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—基础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. 检出限（LOD）

申请人应评估空白限（LOB）和检出限（LOD）。

空白限的建立可使用检测零浓度校准品或样本稀释液的方法进行。例如重复测定 20 次，根据测量结果的平均值（M）和标准差（SD），计算 M+2SD 及其对应的浓度值，结果应符合企业规定要求。

检出限的确立可采用系列稀释参考品的方法进行。建议使用国际参考品/国家参考品进行梯度稀释并进行至少 60 次

检测，95%以上的检测结果高于空白限作为检出限。最低检出限应不高于 12IU/ml。另外，应使用最低检出限或接近最低检出限水平的样本进行检出限的验证，结果应符合产品技术要求性能指标的要求。

### 3.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人血清/血浆，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。

验证线性范围时，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。按试剂说明书操作，对每一浓度的样本均重复检测不少于 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，线性区间应不窄于 [12, 400]IU/mL。

### 4.重复性

重复性的评估应包括至少两个浓度水平的样本进行，两个浓度都应在试剂的测量范围内，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样本和病理高值样本，建议采用浓度为  $(30 \pm 6)$  IU/mL 和  $(200 \pm 40)$  IU/mL 的样本。

分别用不同浓度的样本各重复检测 10 次，计算 10 次测量结果的平均值 ( $M$ ) 和标准差 ( $SD$ )，根据公式 (3) 得出

变异系数（CV）。

$$CV = SD/M \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

### 5.批间差

用 3 个批号的试剂盒分别检测不同浓度（建议与重复性样本浓度的选择一致）的样本，各重复 10 次，计算每个浓度样本 30 次测量结果的平均值（M）和标准差（SD），根据公式（3）得出变异系数（CV），应不大于 15%。

### 6.特异性

推荐参考 CLSI 的 EP7-A2《临床生化干扰实验批准指南》或《WS/T416-2013 干扰实验指南》进行特异性评估。

6.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他抗体等的验证情况，应至少验证与抗甲状腺球蛋白抗体的交叉反应情况。

6.2 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如血红蛋白、高脂、黄疸、类风湿因子、抗核抗体、嗜异性抗体、总蛋白以及说明书中声称其他的干扰物质对检测结果的影响。干扰物浓度的分布应覆盖人体样本生理及病理状态下可能出现的物质浓度。建议将研究结果在说明书中进行说明。

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。方法为对模拟添加样本分别进行验证，样本量选择应体现一定的统计学意义，说明样本的制备方法及其干扰试验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度，被测物浓度至少应包括其医学决定水平的浓度。

### 7.钩状（HOOK）效应（如适用）

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结果。

过度稀释可能影响样本基质，研究过程应注意基质效应影响，必要时应提供基质效应研究有关的资料。

#### 8. 校准品及质控品（如适用）

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。Anti-TPO 已有国家标准品和国际标准品，试剂盒配套校准品和质控品，应参照 GB/T 21415—2008 的要求溯源至国家（国际）标准品。如校准品或质控品的基体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. 样本类型的研究（如适用）

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，样本量的选择应符合统计学意义。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本，样本浓度应均匀分布且包含医学决定水平以及低值浓度，以验证申报试剂盒对于血清和血浆样本检测结果的一致性。如同一病人的不同抗凝剂抗凝的高值血浆样本难以获得，可采用高值血清样本分别添加到健康人的血清和不同抗凝剂抗凝的血浆样本中进行验证。

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

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。样本来源覆盖年龄、性别等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数不应低于 120 例。建议参考 CLSI C28-A3c 或 WS/T 402-2012《临床实验室检验项目参考区间的制定》进行相应研究。

参考值研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

#### （六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂盒的稳定性和适用样本的稳定性研究。试剂盒稳定性主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶（在机）稳定性、复溶稳定性（干粉或冻干粉）及热稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。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。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、检出限等）。

样本稳定性研究主要包括样本在室温、冷藏或冷冻保存条件下抗甲状腺过氧化物酶抗体含量的稳定性验证，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，从而确定不同类型样本的保存条件及使用期限。适于冷冻保存的样本还应对冻融

次数进行研究。

试剂盒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

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），抗甲状腺过氧化物酶（TPO）抗体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. 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。对比试剂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。

#### 2. 临床试验机构的选择

2.1 应在至少两家经国家食品药品监督管理总局备案的临床试验机构开展临床试验。

2.2 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，研究人员应从临床医学、检验医学、统计学等多方面考虑，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样本纳入/排除标准，任何已经入选的样本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。待评价试剂的样本类型应不超过参比试剂的样本类型，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。

### 4. 研究对象选择

4.1 临床试验样本量的确定：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，其他样本类型在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构共验证不少于 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。

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 按说明书的样本要求，明确试验用样本的存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本，血浆样本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。

4.3 各种类型的样本浓度应覆盖考核试剂线性范围，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，但在线性范围内。

4.4 变更事项相关的临床试验: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，产品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、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。

4.5 应考虑在临床试验中选择部分含干扰物质的标本进行对比研究，包括高脂、溶血、黄疸的样本、类风湿因子等阳性样本，易共存的其他自身免疫抗体同时升高的患者标本，以从临床角度验证试剂的特异性。

## 5. 统计分析

对临床试验结果的统计应结合临床试验数据的正/偏态分布情况选择合适的统计方法，如离群值判断、相关分析、线性回归、**Bland-Alraman** 分析（如绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析）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，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， $r$  是相关系数，同时应给出  $b$  的 95%（或 99%）置信区间。结合临床试验数据的对比情况，统计学负责人进行统计分析，应可以证明两种方法的检测结果具有较好的相关性。

分别计算医学决定水平处或参考区间临界值相对偏倚/偏差及 95% 置信区间。医学决定水平处相对偏倚应不大于允许误差（建议参照 1/2CLIA'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、准确度相对偏差等相关要求设定允许误差）。

#### 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

临床试验总结报告应对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，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，并包括必要的基础数据和统计分析方法。具体撰写内容应符合《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。

#### （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/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 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》（国家食品药品监督管理总局令第5号）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。

产品技术要求不得低于行业标准 YY/T 1458—2016《抗甲状腺过氧化物酶抗体定量检测试剂（盒）（化学发光免疫分析法）》的要求。

作为定量检测试剂盒，产品技术要求应主要包括以下性能指标：外观、装量、检出限、线性、准确度、重复性、批间差等。若有国家标准品或国际标准品、参考品，准确度首选国家标准品或国际标准品、参考品进行评估。

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。应至少包含外观、装量（干粉试剂可不做）、赋值准确度、均匀性。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）产品注册检验报告

根据《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）的要求，首次申请注册的第二类产品应该在国家食品药品监督管理部门认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检测。**Anti-TPO** 已有国家参考品、标准品，在注册检测时应采用国家参考品、标准品进行注册检验。注册申报资料中应包括相应的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。注册审查时提出补充检验要求的，应在原检验机构进行检验。

#### （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《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）的要求并结合抗甲状腺过氧化物酶抗体本身的特点，对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) 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：抗甲状腺过氧化物酶抗体测定试剂盒（化学发光免疫分析法）。名称中不应当出现样本类型及定量等内容。

(2) 英文名称（如有）应当正确、完整，可直译，不宜只写缩写。

### 2. 【包装规格】

(1) 应与产品技术要求中所列的包装规格及型号一致。

(2) 注明装量或可测试的样本数，如××测试/盒、××mL。

(3) 注明各包装规格的数量，如 20mL×2。

(4) 如申报产品的包装规格较多，不同包装规格之间应按照分隔层次分别使用顿号、逗号、分号进行区分，统一以句号结束。如仅单一包装规格，其后可以不加标点符号。

### 3. 【预期用途】

第一段：产品的预期用途建议描述为：本产品用于定量检测人血清或血浆中抗甲状腺过氧化物酶抗体的含量。适用的样本类型应结合实际临床研究情况进行确认。

第二段：简要介绍抗甲状腺过氧化物酶抗体的临床意义。注：临床适应症相关信息应提供文献出处（标注并在【参考文献】列出）。

### 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，涉及的英文缩写首次出现应全部以中文表述。

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。如可互换，应提交相关验证材料。

5.3 如试剂盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。

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，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，溯源性至少应写明溯源到的最高级别，包括：标准物质的发布单位。质控品的靶值范围如为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

## 6. 【储存条件及有效期】

根据产品的实时稳定性、开瓶稳定性、在机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°C~8°C、-18°C以下或其他温度条件保存的有效期限。

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 对于可以冷冻的试剂盒应注明冻融次数限制。

6.5 增加“生产日期、使用期限或者失效日期：见标签”的字样。

注 1：保存条件不应有模糊表述，稳定期限应以月或日或小时为单位。

注 2：保存条件不应有模糊表述，如“常温”、“室温”，应明确贮存温度，如 2°C~8°C，有效期 12 个月。

## 7. 【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。适用仪器需写明厂家及型号，如不同包装规格适用于不同的机型，可写明适用关系。

## 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。

8.4 应与样本稳定性的研究一致。

## 9. 【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤，包括：

9.1 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、试剂孵育温度等要求。

9.2 试剂准备及配制方法、注意事项。

9.3 待测样本的预处理方法、步骤及注意事项。

9.4 明确样本检测的操作步骤，如样本满足临床检测需要的加样量及观察时间。

9.5 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制方法。对适用于具有校准曲线保存功能检测仪器的产品，应注明校准周期。

9.6 质量控制：明确质控品的选择、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：如果质控失控时，应分析原因并采取纠正措施。

## 10. 【参考区间】

10.1 应注明常用样本类型的正常参考区间，并简要说明

参考区间确定的依据，如样本量、人群、年龄、统计方法等。

10.2 建议注明以下字样“建议各实验室根据实际条件及接触人群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 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，不得作为患者病情评价的唯一指标，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，如需稀释，应注明稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

### 12. 【检验方法的局限性】

12.1 干扰物质及钩状效应（HOOK 效应，如适用）对检测结果的影响，结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述。

12.2 有关假性升高或降低结果的可能性分析。

12.3 抗凝剂对检测结果的影响（如适用）。

### 13. 【产品性能指标】

根据产品技术要求对性能指标进行描述。应至少包括：检出限、准确度、线性、重复性、批间差等。

### 14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 仅用于体外诊断。

14.2 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂盒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 和 Anti-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。

14.3 使用不同生产商的试剂盒对同一份样本进行检测可能会存在差异。

14.4 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视为传染源进行处理。

14.5 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

## 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。参考文献的格式参考论文规范要求。

## 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。

17.1 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。

17.2 委托生产的按照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，受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号。

**18.【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/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）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局通告 2014 年第 17 号）的要求。

（三）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。

（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。

（六）临床试验采用的样本类型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《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）或《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局通告 2017 年第 179 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

广东省食品药品监督管理局审评认证中心。



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