

附件 5

氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮检测试剂注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮检测试剂（串联质谱法）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是针对该类试剂的一般要求，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。相关人员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和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及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

本指导原则提及的氨基酸、肉碱（包括游离肉碱和酰基肉碱）和琥珀酰丙酮分别是指针对遗传代谢病的疾病标记物。相关的遗传代谢病主要包括氨基酸代谢障碍（Disorders of amino acid metabolism）、脂肪酸氧化障碍（Fatty Acid Oxidation disorders）和有机酸代谢障碍（Organic academia disorders）等。一般来说，氨基酸是氨基酸代谢障碍的疾病

标记物，游离肉碱与酰基肉碱是脂肪酸氧化障碍和有机酸代谢障碍的标记物，琥珀酰丙酮是酪氨酸血症 I 型的主要标记物。

遗传代谢病的发病机理为维持机体正常代谢所必需的酶类、受体和载体等蛋白质缺陷，导致机体的生化反应和代谢异常，从而引起一系列临床表现。其临床表现主要包括神经系统损害、代谢紊乱、相关器官功能异常、生长迟缓、皮肤及毛发异常、特殊气味等。我国相对常见的遗传代谢病如下表所示：

表 1 我国相对常见的遗传代谢病

序号	疾病名称
1	高苯丙氨酸血症 (HPA)
2	甲基丙二酸血症 (MMA)
3	原发性肉碱缺乏症 (PCD)
4	中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (MCAD)
5	极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (VLCAD)
6	异戊酸血症 (IVA)
7	戊二酸血症 I 型 (GAI)
8	枫糖尿病 (MSUD)
9	瓜氨酸血症 II 型(希特林蛋白缺乏症) (CIT-II)
10	瓜氨酸血症 I 型 (CIT- I)
11	丙酸血症 (PA)
12	同型半胱氨酸血症 I 型 (HCY)

遗传代谢病的临床检测方法一般包括实验室生化检测、影像学检测、负荷试验、酶学检测、气相色谱-质谱 (GC-MS) 分析、串联质谱 (MS-MS) 分析、基因检测等。其中串联质谱法是临床检测的常用方法，其优点包括：具有高分析效率和高灵敏度，能同时分析多种代谢物，涵盖多种遗传代谢病；可重复性好；操作相对简单；干血斑采集和保存方便等。

氨基酸、肉碱及琥珀酰丙酮检测试剂（串联质谱法）的预期用途为利用串联质谱分析方法，对全血干血斑样本中氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮的含量进行测量，相关待测分析物浓度及分析物之间相互比例的异常，可能提示某种遗传代谢病。其原理是使用含有内标准品的溶液对干血斑进行萃取并采用串联质谱分析，每种待测分析物对于内标准品的响应程度与它的浓度成比例，根据内标准品的浓度即可计算分析物的浓度。

该类试剂使用的串联质谱主要为三重四极杆串联质谱和四极杆离子阱串联质谱（Q-trap）。扫描模式主要包括以下四种：前体离子（precursor ion, PI）扫描、中性丢失（NL）扫描、多反应监测（MRM）扫描和产物离子（product ion, PI）扫描。前体离子扫描通常用于酰基肉碱的分析检测，在第二级质量分析器中选择特定质荷比的产物离子，测定在第一级质量分析器中一定质量范围内所有能产生该碎片的前体离子。中性丢失扫描通常用于氨基酸的分析检测，以恒定的质量差异，在一定质量范围内同时测定第一级、第二级质量分析器中所有的前体离子和产物离子，检测能产生特定中性碎片丢失的前体离子。多反应监测扫描是将第一级质谱设定为用于筛选特定的前体离子，在第二级质谱中指定所需的产物离子，同时监测前体离子-产物离子。产物离子扫描是在第一级质量分析器中选择特定质荷比的前体离子，测定该前体离子在第二级质量分析器中，一定质量范围内的所产生的特定产物离子。四种扫描模式各有优缺点，在实际中应根据产品特性选择适合的扫描模式。

本指导原则适用于进行注册申报和相关许可事项变更的产品。

本指导原则主要适用于利用串联质谱法，对干血斑样本中相关物质进行检测的试剂，包括采用衍生法处理后对氨基

酸和肉碱进行检测的试剂和采用非衍生法对氨基酸、琥珀酰丙酮和肉碱进行检测的试剂。对于遗传代谢病相关的其他特征分析物或采用其他检测方法（如基于抗原抗体反应原理方法）、其他样本类型进行的检测，有利之处可参照执行。本指导原则不适用于对相关疾病的确证和产前筛查项目。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括临床适应症背景情况、产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、有关产品主要研究结果的总结和评价以及其他内容。其中，其他内容包括同类产品在国内批准上市的情况，应着重从检验方法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，以下简称《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，以下简称《公告》）的相关要求。

另外，建议申请人对以下几方面内容进行着重介绍：

- 1.相关遗传代谢病的发病机理、临床症状、临床发病率、检测方法、治疗方法等。
- 2.待测分析物的名称、种类、相应的内标准品和质控品、经临床验证的遗传代谢病与分析物间的对应关系等。
- 3.串联质谱法的检测原理、样品前处理方法、扫描模式及选择依据、数据采集及处理方法等。

（二）主要原材料的研究资料

应提供主要原材料的选择与来源、制备及质量标准等的研究资料。

- 1.氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮内标准品：一般为经过同位素标记的待测分析物。每种待测分析物应对应其标记后的

内标准品，如有特殊情况无法对应其自身标记的内标准品，应说明理由，并提交使用替代内标准品是否会对产品性能产生影响的评价资料。应提交内标准品的化学式、对应的待测分析物、赋值资料以及质量控制资料（一般包括分子量、化学纯度、同位素纯度等）。

2.氨基酸、肉碱和琥珀酰丙酮标准品：应提供标准品的来源、选择依据、性能指标和溯源资料。

3.质控品：质控品为包含所有待测分析物的干血斑。质控品使用的滤纸应明确型号。应至少设置高、低两个浓度水平的质控品。质控品中的质控物质应与待测分析物相同，如使用与待测分析物特性相似的其他物质作为其质控物，应说明理由，并提交使用替代质控物是否会对产品性能产生影响的评价资料。应提供质控品的选择、制备和赋值资料。

4.企业参考品：应提供企业内部参考品的原料选择、制备、定值、统计学分析及相关的实验验证资料。企业参考品应尽量使用实际待测样本即全血干血斑，如需采用向全血基质中模拟添加被测物的形式制备干血斑（即模拟干血斑），则应说明理由。企业应根据产品特性建立稳定的参考品体系，至少应包括：

4.1 检测限参考品

应建立能够覆盖所有待测分析物的检测限参考品。参考品中的待测分析物浓度应为检测限浓度，或略高于检测限浓度。检测限参考品应尽量使用全血干血斑，考虑到检测限浓度的样本难以获得的情况，可采用内标准品替代待测分析物的方式，来模拟制备检测限参考品，例如将检测限水平的内标准品加入人全血基质中制备模拟干血斑等。

如需使用待测分析物/内标准品的替代物质制备参考品，应提交相应的评估资料。

4.2 精密度参考品

应选择能够代表所有待测分析物结构及性能评估要求的分析物建立精密度参考品。

精密度参考品应设置多个具有代表性意义的浓度水平，一般包括正常内源性水平、医学决定水平、异常值（异常高值/异常低值）水平等，各待测分析物可根据临床实际情况和指标设置的临床意义，选择不同的浓度水平设定参考品，并提交选择设定的依据。

4.3 线性参考品

应建立能够覆盖所有待测分析物的线性参考品。线性参考品应选择多个梯度浓度水平进行设置并覆盖整个线性范围。如需使用待测分析物的替代物质制备参考品，应提交相应的评估资料。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

主要生产工艺主要包括工作液的配制、分装和包装等，反应体系研究指完成检测所涉及到的最佳反应条件的选择确定过程。主要包括以下内容：

- 1.主要生产工艺及流程，可以图表方式表示。应标明关键工艺质控步骤，并详细说明该步骤的质控方法及质控标准。
- 2.样本采集、处理的要求和质控品、企业参考品的干血斑制备的要求，具体可参照相关管理规范的内容。
- 3.各试剂（包括各级工作液、萃取试剂、衍生化试剂、流动相等）的选择、配比、用量的确定和验证过程。
- 4.分析条件，如萃取方法、衍生条件、进样条件、质谱条件等。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交对试剂盒的全部性能进行评估的资料，对于每项分析性能的评价都应包括研究目的、实验设计、研究方法、可接受标准、实验数据、统计方法等详细资料。有关分析性能评估的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括

实验地点（实验室）、人员及数量、适用仪器、仪器扫描模式、试剂规格、批号、临床样本来源（如涉及）等。分析性能评估的实验方法可以参考相关文件或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。建议着重对以下分析性能进行研究：

1.检测限

检测限确定过程的研究方法有很多，因通常情况下不易获得低于内源水平的样本，申请人可自行设计合理的模拟方法进行研究。例如，将不同浓度的内标准品添加至人全血中制备成一系列干血斑，用空白萃取液萃取后进行检测；或者用含不同浓度内标准品的萃取液对干血斑萃取后进行检测，等等。其目的是使基质中分析物浓度不变，内标准品的浓度递减，最终通过检测内标准品的浓度来模拟研究检测限。测量的结果符合试剂偏差及精密度等要求的最低浓度水平作为检测限。

研究过程中应对各物质浓度进行精确的确认，每一浓度样本应平行检测多次。根据该类试剂的预期用途，每个待测分析物的检测限应等于或低于预期使用人群的内源性水平。应详细说明检测限的建立过程，明确使用的样本类型、试验方法、接受标准和研究结论等。

2.线性范围

线性范围的确定研究可使用含有梯度浓度待测分析物的模拟干血斑，分析至少 9-11 个浓度水平，每个水平重复多次，通过评价一定范围内的线性关系及准确度等建立所有待测分析物的线性范围。分析物浓度水平覆盖范围应具临床意义，至少包含典型的内源水平、医学决定水平等。应结合性能指标和临床意义，设定合理的线性范围。

3.准确度

准确度包括正确度和精密度，受系统误差和随机误差共

同影响，申请人应综合考虑偏倚和不精密度的影响，对产品的准确度进行研究。

3.1 正确度

建议采用回收实验方法进行正确度的评价，同时可结合其他合理方法（如方法学比对等）进行研究。回收实验方法一般为：向全血中添加不同浓度待测分析物，制备成干血斑，检测后计算回收率，回收率的计算方法为在含有已知“理论”分析物含量的干血斑提取物中实际测得的该分析物含量，以百分比表示。回收率的结果应在可接受范围内。干血斑中分析物各浓度水平应具临床意义并尽量覆盖检测范围。详细描述评价方法中样本制备过程、评价方案、试验过程、试验数据、统计方法、研究结论等内容。

3.2 精密度

精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同产品特征或研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学性，具体实验方法可以参考相关指南或国内有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。针对本类产品的精密度评价主要包括以下要求：

3.2.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证，除检测试剂本身的影响外，应对不同仪器、操作者、地点、精密度评价周期等要素进行相关的验证。

例如：为期至少 XX 天的连续检测，每天至少由 X 人完成不少于 X 次的完整检测，从而对批内/批间、日内/日间以及不同操作者之间的精密度进行综合评价。申请人还应选择不同的实验室进行重复实验以对室间精密度进行评价。

3.2.2 精密度的评价应选择多个浓度水平进行，一般来说应包含正常内源性水平、医学决定水平、异常值（异常高值/异常低值）水平等，各待测分析物可根据临床实际情况和指

标设置的临床意义，选择不同的浓度水平进行研究，并提交浓度选择的依据。

4. 特异性

应对样本中常见的干扰物质和可能引起交叉反应的物质进行研究。特异性研究的样本可为全血干血斑或模拟添加被研究物的模拟干血斑。

4.1 干扰物质

干扰物质应至少包括血红蛋白、脂类、胆红素等。其他还可能包括潜在患者（如母亲）引入的化合物、样本采集过程中加入的化合物、血液中的其他化合物等，例如常用药物、麻醉剂、消毒剂、服用的营养物质、机体其他代谢产物等。

建议申请人在干扰物质的潜在最大浓度（即“最差条件”）条件下进行评价。建议至少在内源性水平附近浓度对每种干扰物质的干扰影响进行评价。

4.2 交叉反应

交叉反应物质一般是指在血液中的，在待测分析物扫描模式下，与待测分析物有相同质荷比的其他化合物。应研究血液中可能存在的交叉反应物质对待测分析物造成的干扰，对每一对交叉反应物质/分析物进行统计学和临床意义上的分析，评估可能存在的风险。常见的交叉反应物质有天冬酰胺、羟脯氨酸、甲硫氨酸砒、甲硫氨酸硫氧化物、谷氨酸盐和不完全丁基化的酰基肉碱等。应至少对上述几种交叉反应物质进行研究，并结合申报试剂的临床适应症对其他可能存在交叉反应的物质进行评估。

5. 残留

对于该类试剂来说，还应考虑进样器等分析系统的残留对结果产生的影响。例如，设计高低两个浓度样本交叉连续进样，并重复多次，较低浓度样本的检测结果应符合其准确

性的要求。

6.在分析性能评估资料中还需注意以下几点：

6.1 应明确性能研究使用的仪器扫描模式，不同的扫描模式可能会导致不同的研究结果，必要时应分别描述不同模式下的性能指标。若不同的机型会导致不同的研究结果，也应分别进行详述。

6.2 进行性能研究所使用的样本形式应为干血斑，且应从萃取溶解开始进行分析性能的评价。

6.3 以上性能研究原则上应包括所有的待测分析物，并应尽可能使用全血干血斑进行评估。由于某些待测分析物的特殊性质，可能无法采用上述常规方法进行实验研究，需使用其他方法或替代物质进行研究的，应对具体情况进行说明，并提供相应的研究资料。

（五）阳性判断值/参考区间确定资料

对于此类试剂，应对每种待测分析物设定阳性判断值或参考区间。应尽量获取足够大的样本量，设定合理的临床灵敏度和临床特异度预期值进行阳性判断值/参考区间的研究。根据该类试剂的临床用途，应尽量降低产品的假阴性率，并将假阳性率控制在一定范围。应采用合理的方法进行相关研究，并明确方法的选择依据。

应明确样本入组标准（例如体重、年龄等），并说明试验方案及其合理性。

另外，如存在灰区，应提交灰区设定的依据，并在说明书【阳性判断值】和【检验结果的解释】项进行解释说明。如无灰区设置，也应提交相关的依据。

（六）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。主要涉及两部分内容，申报产品的稳定性和适用样本的稳定性研究。

1.申报产品的稳定性研究主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性及冻融次数限制等研究。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。

2.适用样本的稳定性研究：本类试剂的适用样本类型为干血斑，可参考相关管理规范等文件对样本的稳定性进行研究。主要包括冷藏和冷冻条件下的储存条件研究、有效期验证、运输稳定性验证以及干血斑萃取后储存条件的验证等。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对储存样本进行检测，从而确认样本的稳定性。由于某些化合物在干血斑中不稳定，应对这些分析物的情况进行研究，提供其在干血斑中的储存有效期数据。样本保存时间对检测结果的影响应在说明书中进行说明。

（七）临床评价资料

1.研究方法

建议以前瞻性的临床试验方式为主，以试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）与临床诊断结果进行比较研究的方法，评价考核试剂的临床诊断性能相关指标，从而证明其临床性能满足预期用途的要求。临床诊断结果中阳性病例的确认应有充分的依据，包括采用现有条件下公认的、可靠的、权威的疾病诊断标准，疾病诊疗指南中明确的疾病诊断方法，行业内的专家共识等。

申请人还应同时选择已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，与考核试剂进行一定例数的比较研究试验，以评价考核试剂的临床准确性。

2.临床试验机构及人员

应选择至少3家临床试验机构，按照相关法规、指导原则的要求开展临床试验。临床试验机构的选择应尽量考虑拟申报产品的特点和预期用途。建议选择不同地区的临床试验

机构开展临床试验，且临床试验机构应具有相关检测的优势。操作人员应经过相应的培训，并能熟练操作实验。机构和人员应遵循《医疗机构临床实验室管理办法》及其他相关规定。试验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.适用人群及样本量

临床试验应选择预期适用人群作为研究对象，样本的采集、处理和保存应符合产品说明书及其他相关指导文件的要求。所有样本均应可以溯源。若适用人群包含新生儿，应设定合理、明确的样本入组标准（例如体重、年龄等）。

应根据疾病发病率和性能要求等估算合理的样本量，并在临床试验方案中明确样本量确定的依据。在与同类产品进行对比试验时，试验样本应尽量覆盖各分析物的线性范围，样本量应满足统计学要求。

根据临床发病率、临床诊治情况及其他因素综合考虑，对于我国相对常见的遗传代谢病如高苯丙氨酸血症（HPA）、甲基丙二酸血症（MMA）、原发性肉碱缺乏症（PCD）等，应通过前瞻性临床试验检出真阳性病例；其他发病率相对更低的疾病也应尽可能在前瞻性临床试验中检出所声称疾病病例。建议声称的遗传代谢病种类应尽量覆盖我国常见的病种，可参考表 1 中所列的疾病。同时，临床试验检测结果应尽量覆盖所有待测分析物指标异常情况。

若临床试验中使用部分已确诊（回顾性）的阳性病例进行研究，应提供充分的理由，并在试验方案和报告中对病例选择的方式和原因进行明确的说明。在产品说明书中应根据临床结果对检出的遗传代谢病和分析物指标异常情况进行描述，其中采用回顾性病例进行的研究应另行说明。

4.临床试验方案

开展临床试验前，申请人应与各临床试验机构协商制定

统一的、科学合理的临床试验方案，并按照临床试验方案组织制定标准操作规程，并进行验证，以确保临床试验操作在各个临床试验机构之间的一致性。在整个临床试验过程中均应遵循预定的方案，不可随意改动。

临床试验应在临床试验机构的实验室内进行，并由本实验室的技术人员操作，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。

试验方案中应确定合理、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试验都应记录在案并明确说明原因。方案中应明确样本入组的要求，以及样本的收集、处理及保存要求等。

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，并在临床试验方案中明确。

方案中应明确，当对比试验结果不一致时，应分析原因并给出解释，必要时进行第三方复核。

5. 临床试验报告

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。应对以下内容进行详述：

5.1 临床试验总体设计及方案描述

5.1.1 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。

5.1.2 病例纳入/排除的情况、盲法操作流程等。

5.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

5.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

5.2 具体的临床试验情况

5.2.1 临床试验所用各体外诊断试剂及仪器的名称、批号、机型等信息。

5.2.2 各试验机构的病例数、阴性/阳性检出例数、检出的遗传代谢病情况等。

5.2.3 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。

5.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、结果不一致样本的校验；阳性病例后续操作方法、病例脱落情况，以及是否符合临床试验方案等。

5.2.5 具体试验过程及试验过程中需要说明的问题，是否涉及对方案的修改等。

5.3 统计学分析

对临床试验数据的统计应选择合适的统计方法。应对考核试剂与临床诊断结果进行统计分析，建议分别对每种待测分析物和每种疾病的临床性能相关指标（例如临床灵敏度和临床特异度、假阳性率和假阴性率、阴性似然比和阳性似然比、阴性预测值和阳性预测值等）进行统计。同时，应根据临床诊断结果，统计并明确每种疾病与待测分析物指标之间的对应关系。

对于考核试剂与对比试剂的比对试验结果，应采用回归分析的方法分析其定量结果的相关性，同时也可选用特定的数据分析模型（如 Bland-Altman 模型）对定量分析结果的一致性进行分析。亦可同时对二者的阴/阳性符合率和总符合率进行分析，对结果进行 χ^2 检验或 kappa 检验以检验其定性结果的一致性。

应针对每一种待测分析物（或相关分析物间的比值）和每种疾病的对比试验结果进行单独统计分析，以列表的形式进行总结。

应明确样本的纳入与排除情况。说明其他情况，如数据预处理、差异数据的重新检测以及最终是否纳入数据统计、对异常值或缺失值的处理等。

5.4 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。

6.批准上市条件

由于该类产品的特殊性，技术审评中可根据产品风险受益、产品预期临床应用情况、上市前研究等因素，附带条件批准上市。具体情况可参见《用于罕见病防治医疗器械注册审查指导原则》的相关要求。

（八）产品技术要求

拟定产品技术要求应符合《办法》和《公告》的相关规定。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《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（原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。

第三类产品技术要求中还应当以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求。附录中应将内标准品、标准品、质控品的设计及来源，参考品设置，生产工艺流程及质控关键点等重点内容予以明确。

（九）产品检验报告

应提供该产品在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进行的、符合产品技术要求的产品检验报告。应提供连续 3 个生产批次样品的检验合格报告。

（十）产品说明书

产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）的要求，进口产品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，若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，并单独列明参考文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对说明书的重点内容进行详细说明。

1. 【预期用途】

1.1 第一自然段：描述预期用途，包括适用人群，样本类型，被测物等。

举例：该产品用于定量检测 XXX（适用人群）全血干血斑中的氨基酸、游离肉碱和酰基肉碱、琥珀酰丙酮的浓度。

1.2 介绍临床适应症及背景，说明相关的临床或实验室诊断方法等。另外，需明确所有待测分析物名称、对应的内标品和质控品、经临床验证的遗传代谢病与分析物之间的关系。建议声称的遗传代谢病应尽量覆盖我国相对常见的病种，可参考表 1 中所列的疾病。

1.3 明确检测结果仅能初步提示某种遗传代谢病，其最终结果要由相应方法进行确认。

2. 【检验原理】

详细说明该产品检测各类分析物的前处理方式（衍生/非衍生）、检测原理及扫描模式（必要时可用图示说明）。

3. 【主要组成成分】

说明试剂盒所包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

试剂盒中不包含但该项检测必需的组分，说明书中应列出相关试剂/耗材的名称、生产企业、货号、注册证号/备案凭证编号（如有）及其他相关信息，质控品的滤纸应明确型号。

4. 【储存条件及有效期】

按照稳定性研究资料，说明试剂盒的效期稳定性，其他

稳定性也应视情况明确，如开瓶稳定性、复溶稳定性、运输稳定性、冻融次数要求等，应标明具体的储存条件及有效期。

5. 【适用仪器】

明确所有适用仪器的具体型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

6. 【样本要求】

样本的收集、处理和保存：应参照相关文件的要求，并详细描述采样步骤和注意事项。明确采样前处理、消毒、采样量、保存条件及期限（短期、长期）、运送条件、冻融次数的限制等。另外应说明采样过程中使用的滤纸型号应与质控品的滤纸型号一致。

上述内容均需在稳定性研究资料中详述并进行性能评估验证。

7. 【检验方法】

应详细描述完成完整检测所需的全部步骤以指导用户正确操作，包括：

7.1 干血斑的前处理、萃取、衍生化（如有）、复溶及上机检测等。

7.2 内标准品溶液、各级工作液的配制方式。内标准品溶液和工作液的短期和长期保存方式、冻融次数等。

7.3 上机检测：仪器准备、设置、仪器使用相关参数及结果处理。

7.4 质量控制：质控品的设置及检测时的质量控制方法、要求等。

7.5 说明检测时应特别注意的事项，如对精密度的控制措施、溶液的保存条件、其他影响检测的因素等。

8. 【阳性判断值/参考区间】

明确设定及验证阳性判断值/参考区间所使用的样本例数及类型、试验方法、统计方法及计算结果。

9. 【检验结果的解释】

应对不同的检验结果进行解释，并明确后续处理方法。如存在灰区，应对灰区结果的处理方式一并详述。

10. 【检验方法的局限性】

10.1 本试剂盒的检测结果仅能初步提示某种遗传代谢病，其结果仅供临床参考，不能作为诊断。对患者的临床诊断应采用相应方法并结合其症状/体征、病史等情况综合进行。

10.2 本试剂盒适用于全血干血斑样本检测，不适用于其它样本检测。

10.3 异常的红细胞比容、年龄、早产、疾病等因素可能会影响检测结果。

10.4 样本采集、运输及处理不当、未按说明书操作等均有可能导致假阳性或假阴性结果，例如：血液未均匀浸透血斑区域、滤纸干血片打孔时打得太靠近血斑的边缘、样品收集或样品干燥有问题、由于样品受热受潮，不能洗脱血斑、血斑滤纸受排泄物污染等等。应描述在样本采集，保存、运输中需遵循的原则及注意事项。

10.5 说明可能影响检测结果的干扰因素。

10.6 单一代谢产物往往无法提供足够的遗传代谢病信息，应建立代谢物模型来研究相关疾病。

10.7 其他局限性。

11. 【产品性能指标】

按照分析性能评估资料内容描述以下性能指标：检测限、企业内部参考品符合率（如适用）、准确性、线性、特异性等。各项评估应包括评估方法、数据和结果。应描述临床评价的试验结果，包括临床试验机构数量、样本情况、试验结果等内容。

12. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

12.1 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。

12.2 检验过程有关的有机溶剂的安全性要求，例如操作和废弃的注意事项。

12.3 相关操作人员应经过专业的培训，并严格按照说明书的方法来进行试验。

三、名词解释

1.全血干血斑

本指导原则中指临床检验过程中使用的实际待测样本，即将人全血滴加至滤纸上，再经过打孔处理的样本。

2.模拟干血斑

本指导原则中指在研究过程中，将添加了其他物质（例如待测物、干扰物质等）的人全血（或模拟血液基质）滴加至滤纸上，再经过打孔处理的样本。

3.同位素纯度

被同位素标记的分子的相对含量。

四、参考文献

1. 顾学范.《临床遗传代谢病》，人民卫生出版社，2015.
2. 《中国药典》（2015年版），中国医药科技出版社.
3. 《新生儿疾病筛查技术规范》（2010年版），（卫妇社发〔2010〕96号），2010年12月1日.
4. 《新生儿疾病筛查管理办法》（中华人民共和国卫生部令第64号），2009年3月5日.
5. Newborn Screening Test Systems for Amino Acids, Free Carnitine, and Acylcarnitines Using Tandem Mass Spectrometry, Guidance for Industry and FDA Staff, FDA, 2004.
6. CLSI. Newborn Screening by Tandem Mass Spectrometry; Approved Guideline. CLSI document I/LA32-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

五、起草单位

国家药品监督管理局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