

电解质钾、钠、氯、钙测定试剂 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电解质钾、钠、氯、钙四种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。

本指导原则是对电解质钾、钠、氯、钙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

电解质钾、钠、钙测定试剂用于体外定量测定人体样本中钾离子、钠离子、钙离子的含量，临床上主要用于钾、钠、钙代谢紊乱的辅助诊断。电解质氯测定试剂用于体外定量测定人体样本中氯的含量，临床上主要用于高氯血症或低氯血症的辅助诊断。

从方法学考虑，本指导原则中钾、钠、氯测定试剂主要指采用酶法原理，钙测定试剂主要指采用偶氮砷Ⅲ法、邻甲酚酞络合铜法、甲基麝香草酚蓝法原理。利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室进行钾离子、钠离子、氯、钙离子定量检验所使用的临床化学体外诊断试剂。本文不适用于干式电解质钾、钠、氯、钙测定试剂。

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）、《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），电解质钾、钠、氯、钙测定试剂管理类别为二类，分类代码为6840。

钾浓度的测定方法目前主要为火焰光度法、离子选择电极法和酶法测定。从方法学考虑，本指导原则仅适用酶法测定，反应原理为利用钾离子依赖性丙酮酸激酶催化底物磷酸烯醇式丙酮酸（PEP）与二磷酸腺苷（ADP）反应生成丙酮酸，丙酮酸在乳酸脱氢酶的催化下与NADH偶联生成NAD⁺，通过在340nm处吸光度的变化，计算钾离子浓度。

钠浓度的测定方法目前主要为火焰光度法、离子选择电极测定法和酶法测定。从方法学考虑，本指导原则仅适用酶法测定。反应原理为利用钠离子依赖的β-半乳糖苷酶催化邻硝基苯β-D-半乳吡喃糖苷（ONPG）底物生成产物邻硝基酚（ONP）和半乳糖。其中生成的ONP在405nm的吸光度值上升与钠离子浓度成正比，从而根据吸光度值的变化计算钠离子的浓度。

氯浓度的测定方法目前主要为放射性核素稀释法、硝酸汞滴定法、离子选择电极法和酶法测定。从方法学考虑，本指导原则

仅适用酶法测定，反应原理为 α -淀粉酶在氯离子的激活下，催化其底物如 2-氯-4-硝基苯-半乳糖- α -D 麦芽三糖苷（CNP-G3）（或其他 α -淀粉酶的底物生产其相应的产物），生成 2-氯-4-硝基酚（CNP）2-氯-4-硝基酚在 405nm 附近有吸收峰，通过在 405nm 处吸光度的变化，计算氯离子浓度。

总钙的测定方法有比色法（最常用的是邻甲酚酞络合酮法、甲基麝香草酚蓝法、偶氮砷III法）、火焰光度法、原子吸收分光光度法、滴定法（氧化还原滴定法、络合滴定法）、放射性核素稀释质谱法等。本指导原则适用于使用偶氮砷III法、邻甲酚酞络合酮法、甲基麝香草酚蓝法的比色法测定，反应原理如下：

1. 偶氮砷III法

在含有 8-羟基喹啉-5-磺酸的反应体系中，镁离子被掩蔽，偶氮砷III与钙离子反应形成紫色络合物。

2. 邻甲酚酞络合酮法

邻甲酚酞络合酮是金属络合指示剂，同时也是酸碱指示剂，在碱性溶液中与钙及镁螯合，生成紫红色螯合物。作钙测定时，在试剂中加入 8-羟基喹啉以消除标本中镁离子的干扰。

3. 甲基麝香草酚蓝法

血清中钙离子在碱性溶液中与甲基麝香草酚蓝结合，生成蓝色的络合物。加入适量的 8-羟基喹啉，可消除镁离子对测定的干扰，与同样处理的钙标准液进行比较，以求得血清总钙的含量。

本指导原则不适用于：

（一）酶法原理之外的其他钾、钠、氯测定试剂。

（二）偶氮砷III法、邻甲酚酞络合酮法、甲基麝香草酚蓝法

原理之外的其他钙测定试剂。

二、注册申报材料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、方法学特征、生物安全性评价、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》（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。相关描述应至少包含如下内容：

1. 产品预期用途及辅助诊断的临床适应证背景情况

（1）电解质钾、钠、氯、钙的生物学特征、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。

（2）与预期用途相关的临床适应证背景情况，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、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、校准品的制备方法及其溯源情况。

3. 有关生物安全性方面的说明

如果体外诊断试剂中的主要原材料采用各种动物、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，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，研究者应提供对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。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。

4. 有关产品主要研究结果的总结和评价

5. 参考文献

6. 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。

（二）主要原材料的研究资料（如需提供）

主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；质控品（如产品包含）、校准品（如产品包含）的原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

应包含产品的工艺流程图和关键控制点、反应原理介绍、确定反应温度、时间、缓冲体系比较等条件的研究资料、确定反应所需物质用量的研究资料等。

（四）分析性能评估资料

应至少包括具体的研究方法、试验数据、统计方法、研究结论等。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。

性能评估应至少包括试剂空白、准确度、精密度、线性范围、分析特异性（抗干扰能力）、其他影响检测的因素等。

1. 试剂空白

试剂空白包括试剂空白吸光度与试剂空白吸光度变化率（如适用）。在特定温度、波长、光径条件下，记录测试启动时的吸光度（A1）或约 5min（t）后的吸光度（A2），A2 测试结果即为

试剂空白吸光度测定值；计算出吸光度变化值（ $|A_2 - A_1| / t$ ）（ t 为测量时间间隔）即为试剂空白吸光度变化率。

2. 准确度

对测量准确度的评价方法依次包括：相对偏差、回收试验、比对试验等方法。该研究项目已有相应国家（国际）参考物质，优先使用国家（国际）参考物质进行验证。

2.1 相对偏差

使用参考物质或有证参考物质（CRM）作为样本进行测试，重复测定 3 次，计算平均值与标示值的相对偏差。

或用由参考方法定值的高、低 2 个浓度的待测样本对试剂盒进行测试，每个浓度样本重复测定 3 次，分别取测试结果均值，计算相对偏差。

2.2 回收试验

在待测样本中加入一定量的标准品或纯品，每个浓度重复测定 3 次，计算回收率。

回收试验注意事项：

2.2.1 加入的溶液体积与待测样本体积比应不大于 1:9 或其体积比不会产生基质的变化。

2.2.2 加入溶液后样本总浓度应在试剂盒测定线性范围内。

2.2.3 标准品或校准品应有溯源性（建议使用第三方提供的参考物质或有证参考物质（CRM））。

2.3 方法学比对

采用参考方法或国内/国际普遍认可的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批待测样本（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,说明两检测系统对样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。其中,浓度分布应覆盖产品的可报告范围。

3. 精密度

测量精密度的评估应至少包括正常范围和病理范围两个浓度水平的样本进行。

测量精密度的评价方法并无统一的标准可依,可根据不同的试剂特征或申请人的研究习惯进行,建议参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南(CLSI-EP)或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

4. 线性范围

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/血浆,且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。

超出线性范围的样本如需稀释后测定,应作相关研究,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。

5. 分析特异性

应明确已知干扰因素对测定结果的影响:可采用回收实验对不同浓度的溶血、黄疸、脂血、维生素 C 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，明确干扰物质影响的最大浓度。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。

6. 分析灵敏度

用已知浓度的样本进行测试，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度改变。换算为 n 单位吸光度差值（ ΔA ）或吸光度变化（ $\Delta A/\text{min}$ ）即为本产品的分析灵敏度。

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，不同样本类型、不同包装规格应分别进行分析性能评估。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。

分析性能评估报告应明确所用仪器设备型号、试剂、校准品、质控品等的产品名称、生产企业名称、产品批号等信息。

7.2 校准品溯源及质控品赋值

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，如可参考 WS/T 404.3—2012《临床常用生化检验项目参考区间 第3部分：血清钾、钠、氯》。研究结论应与产品说明书【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。这里主要指试剂的稳定性，通常包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、复溶稳定性等（各 3 个批次），如有需要可增加运输稳定性、机载稳定性研究等。申请人应至少提供实时稳定性和开瓶稳定性、干粉试剂同时应提供复溶稳定性研究资料。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、线性范围等）。

实时稳定性研究，应提供至少 3 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性能的分析验证，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《关于发布免于进行临床试验的第二类医疗器械目录（第二批）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2016 年第 133 号）和《关于发布第三批免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 170 号），电解质钾、钠、氯、钙测定试剂可免于临床试验。

申请人可依照《总局关于发布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）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 179 号）开展评价。申请人如无法按要求对“目录”中产品进行临床评价，应进行临床试验。

临床试验中的基本要求包括：

1. 研究方法

选择境内已批准上市的性能不低于试验用体外诊断试剂的同类产品作为参比试剂，采用试验用体外诊断试剂（以下称待评试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效。

2. 临床试验机构的选择

至少应当选定不少于 2 家（含 2 家）临床试验机构，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，待评试剂和参比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. 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。各研究单位选用的参比试剂及所用机型应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，待评试剂的样本类型应与产品说明书一致，且不应超越参比试剂对样本类型的检测要求，如果选择了参比试剂适用样本类型以外的样本，则应采用其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

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。一般应当包括以下内容：

(1) 一般信息（包括产品信息、临床试验开展的时间和人员等相关信息、申请人相关信息等）。

(2) 临床试验的背景资料。

(3) 试验目的。

(4) 试验设计。

(5) 评价方法。

(6) 统计方法。

(7) 对临床试验方案修正的规定。

(8) 临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本（如有）。

(9) 数据处理与记录保存。

(10) 其他需要说明的内容。

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。企业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，异常值样本数不少

于 60 例。

血浆应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本。实验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。

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 例血清或血浆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。

如产品发生涉及检测条件优化、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，临床样本总数至少为 100 例，并在至少两家临床试验机构开展临床试验；变更参考区间及增加临床适应证等变更事项，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、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，最常用是对待评试剂和参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，即评价待评试剂与参比试剂是否等效的标准。

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。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。临床试验报告的格式及内容如下：

7.1 首篇

首篇是每份临床试验报告的第一部分，所有临床试验报告均应包含该部分内容。

7.1.1 封面标题

包括试验用体外诊断试剂的通用名称、试验开始日期、试验完成日期、主要研究者（签名）、临床试验机构（盖章）、统计学负责人签名及单位盖章、申请人（盖章）、申请人的联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地点。

7.1.2 目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

7.1.3 研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

7.1.4 试验研究人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责及其简历（列于附件中），主要研究人员包括主要研究者及各单位的主要参加人员、统计学负责人、临床试验报告的撰写人。

7.1.5 缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

7.2 正文内容和报告格式

7.2.1 基本内容

引言：介绍与临床试验产品有关的背景情况，包括（1）被测物的来源、生物及理化性质；（2）临床预期使用目的，所针对的目标适应证人群，目前针对该适应证所采用的临床或实验室诊断方法等；（3）所采用的方法、原理、技术要求等；（4）国内外已批准上市产品的应用现状等。说明申请人和临床试验机构间的合作关系。

7.2.2 研究目的。

说明本临床试验所要达到的目的。

7.2.3 试验管理。

对试验管理结构的描述：管理结构包括主要研究者、主要参加人员、实验室质量控制情况、统计/数据管理情况以及试验中发生的问题及其处理措施等。

7.2.4 试验设计。

7.2.4.1 试验总体设计及方案的描述。

试验的总体设计和方案的描述应清晰、简洁，必要时采用图表等直观的方式。试验进行时方案修改的情况和任何方案以外的信息来源也应详细叙述。应包括：

a. 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。

b. 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。

c. 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

d. 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

7.2.4.2 试验设计及试验方法选择。

试验设计中应包括以下内容：

a. 样本量及样本量确定的依据。

b. 样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准。

c. 样本采集、保存、运输方法等。

d. 对比试剂的确立。

e. 临床试验用所有产品的名称、规格、来源、批号、效期及保存条件，对比试剂的注册情况。考核试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

f. 质量控制方法：对质量控制方法进行简要的阐述。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。

g. 临床试验数据的统计分析方法：

对各研究单位的病例数、病种分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

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、研究过程中是否涉及对方案的修改。

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^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 是参比试剂结果， 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。

h. 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

i. 试验过程中方案的修改。

一般情况下，临床试验方案不宜更改。试验过程中对方案的任何修改均应说明，对更改的时间、理由、更改过程及有无备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

7.2.5 临床试验结果及分析。

7.2.6 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。

7.3 有关临床试验中特别情况的说明

7.4 附件

7.4.1 临床试验中所采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息，如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况。

7.4.2 临床试验中的所有试验数据，需由临床试验操作者、复核者签字，临床试验机构盖章（封面盖章和骑缝章）。

7.4.3 主要参考文献。

7.4.4 主要研究者简历。

7.4.5 申请人需要说明的其他情况等。

（八）产品风险分析研究资料

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/ISO 14971《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求（最新版本适用）。

（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）、《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）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. 产品适用的标准（最新版本适用）

（1）GB/T 21415《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》

（2）GB/T 191《包装储运图示标志》

（3）GB/T 26124《临床化学体外诊断试剂（盒）》

（4）YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

（5）YY/T 0466.1《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》

（6）YY/T 1202《钾测定试剂盒（酶法）》

（7）YY/T 1203《钠测定试剂盒（酶法）》

(8) YY/T 1229 《钙测定试剂（盒）》

(9) YY/T 1196 《氯测定试剂盒（酶法）》

2. 主要性能指标

2.1 钾测定试剂盒（酶法）主要性能指标

2.1.1 外观

应与技术要求中表明的试剂外观一致。这里应当包括试剂包装外观、试剂内包装外观、试剂的外观。

2.1.2 装量

试剂装量应不少于标示装量或规定限。

2.1.3 试剂空白

2.1.3.1 试剂空白吸光度

在 37℃、340nm、1cm 光径条件下，试剂空白吸光度应不小于 1.0。

2.1.3.2 试剂空白吸光度变化率

在 37℃、340nm、1cm 光径条件下，试剂空白吸光度变化率（ $\Delta A/\text{min}$ ）应不大于 0.200。

2.1.4 分析灵敏度

用已知浓度的样本测试试剂，记录试剂在 37℃、340nm、1cm 光径条件下的吸光度变化率。按照生产企业规定的分析灵敏度计算公式计算分析灵敏度，应符合生产企业声称的要求。

2.1.5 线性区间

试剂线性范围应覆盖浓度 2.5mmol/L~7mmol/L 区间。

2.1.5.1 线性相关系数（r）应不小于 0.9900。

2.1.5.2 线性相对偏差应不超过 ±15.0%。

用接近线性区间下限的低浓度（活性）样本稀释接近线性区间上限的高浓度（活性）样本，混合成至少 5 个有效稀释浓度（ x_i ），分别测试试剂，每个稀释浓度测试 1—3 次，分别求出测定结果的均值（ y_i ）。以稀释浓度（ x_i ）为自变量，以测定结果均值（ y_i ）为因变量求出线性回归方程。按公式（1）计算线性回归的相关系数（ r ）。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (1)$$

稀释浓度（ x_i ）代入线性回归方程，计算 y_i 的估计值及 y_i 与估计值的相对偏差。

2.1.6 精密度

2.1.6.1 重复性

用同批号的试剂盒对高低值样本（分为正常范围和病理范围），重复测试至少 10 次，分别计算测量值的平均值（ \bar{x} ）和标准差（SD）。计算变异系数（CV）应不大于 5.0%。

2.1.6.2 批内瓶间差（适用于干粉或冻干试剂）

用高低值样本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（SD₁）。

用高低值样本对该批号的 1 个待检试剂（盒）重复测试 20 次，计算结果的均值（ \bar{x}_2 ）和标准差（SD₂）。按式（2）、式（3）计算瓶间差的变异系数（CV），批内瓶间差均应不大于 5.0%。

$$s_{\text{瓶间}} = \sqrt{SD_1^2 - SD_2^2} \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$CV = s_{\text{瓶间}}/\bar{x} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (3)$$

当 $s_1 < s_2$ 时，令 $CV=0$

2.1.6.3 批间差

用同一份样本分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值 \bar{x}_i ($i=1, 2, 3$)，按公式 (4)、(5) 计算相对极差 (R)。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (5)$$

式中：

\bar{x}_{\max} —— \bar{x}_i 中的最大值；

\bar{x}_{\min} —— \bar{x}_i 中的最小值。

试剂批间差应不大于 10.0%。

2.1.7 准确度

可选用以下方法进行验证，优先采用相对偏差的方法。

2.1.7.1 相对偏差：相对偏差应不超过 $\pm 15.0\%$ 。

用参考物质或有证参考物质 (CRM) 对试剂 (盒) 进行测试，重复检测 3 次，取测试结果均值 (M) 按式 (6) 计算相对偏差 (B)。

或用由参考方法定值的高、低 2 个浓度的人血清/血浆样本

(可参照 EP6-A 的要求适当添加被测物, 以获得高浓度的样本) 对试剂盒进行测试, 每个浓度样本重复测定 3 次, 分别取测试结果均值, 按式 (6) 计算相对偏差 (B)。

$$B = \frac{M - T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (6)$$

式中:

B—相对偏差;

M—测试结果均值;

T—有证参考物质标示值, 或各浓度人源样本定值。

2.1.7.2 回收试验 在临床样本中加入一定体积标准溶液(标准溶液体积与临床样本体积应不会产生基质的变化, 加入标准溶液后样本总浓度必须在试剂测定线性范围内) 或纯品, 回收试验一般选取两个或两个以上浓度进行, 回收率应在 90%—110%之间。

2.1.7.3 比对试验: 相关系数 r 不小于 0.9900, 相对偏差应不超过企业声称的要求。

参照 CLSL EP9—A2 的方法, 用不少于 40 个在检测范围内不同浓度的人源样本, 用生产企业指定的分析系统作为比对方法, 每份样本按待测试剂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相对偏差。

2.1.8 稳定性

可选用以下方法之一进行验证:

2.1.8.1 效期稳定性: 生产企业应规定产品的有效期。取到有效期后的样品检测, 试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化

率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

2.1.8.2 热稳定性试验：

按要求热处理后的样品检测，试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

注 1：热稳定性试验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 2.1.8.1、2.1.8.2 方法的任意组合，但所选用的方法宜能验证产品的稳定性，以保证在有效期内产品的性能符合技术要求。

冻干品应同时进行复溶稳定性试验，产品性能应符合试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性技术要求。

2.1.9 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。

2.2 钠测定试剂盒（酶法）主要性能指标

2.2.1 外观

应与技术要求中表明的试剂外观一致。这里应当包括试剂包装外观、试剂内包装外观、试剂的外观。

2.2.2 装量

试剂装量应不少于标示装量或规定限。

2.2.3 试剂空白

2.2.3.1 试剂空白吸光度

在 37℃、405nm、1cm 光径条件下，试剂空白吸光度应不大于 1.0。

2.2.3.2 试剂空白吸光度变化率

在 37℃、405nm、1cm 光径条件下，试剂空白吸光度变化率（ $\Delta A/\text{min}$ ）应不大于 0.500。

2.2.4 分析灵敏度

用已知浓度的样本测试试剂，记录在试剂在 37℃、405nm、1cm 光径条件下的吸光度变化率。按照生产企业规定的分析灵敏度计算公式计算分析灵敏度，应符合生产企业声称的要求。

2.2.5 线性区间

试剂线性应覆盖样本浓度 90 mmol/L~160mmol/L 区间；

2.2.5.1 线性相关系数（r）应不小于 0.9900；

2.2.5.2 线性相对偏差应不超过 $\pm 15.0\%$ 。

用接近线性区间下限的低浓度（活性）样本稀释接近线性区间上限的高浓度（活性）样本，混合成至少 5 个有效稀释浓度（ x_i ），分别测试试剂，每个稀释浓度测试 1-3 次，分别求出测定结果的均值（ y_i ）。以稀释浓度（ x_i ）为自变量，以测定结果均值（ y_i ）为因变量求出线性回归方程。按公式（1）计算线性回归的相关系数（r）。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (1)$$

稀释浓度（ x_i ）代入线性回归方程，计算 y_i 的估计值及 y_i 与估计值的相对偏差。

2.2.6 精密度

2.2.6.1 重复性

用同批号的试剂盒对高低值样本（分为正常范围和病理范围），重复测试至少 10 次，分别计算测量值的平均值（ \bar{x} ）和标准差（SD）。计算变异系数（CV）应不大于 5.0%。

2.2.6.2 批内瓶间差（适用于干粉或冻干试剂）

用高低值样本分别测试同一批号的 20 个待检试剂，并计算 20 个测量值的平均值（ \bar{x}_1 ）和标准差（SD₁）。

用高低值样本对该批号的 1 个待检试剂重复测试 20 次，计算结果的均值（ \bar{x}_2 ）和标准差（SD₂）。按式（2）、式（3）计算瓶间差的变异系数（CV），批内瓶间差均应不大于 5.0%。

$$s_{\text{瓶间}} = \sqrt{SD_1^2 - SD_2^2} \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$CV = s_{\text{瓶间}}/\bar{x} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (3)$$

当 $s_1 < s_2$ 时，令 $CV=0$

2.2.6.3 批间差

用同一份样本分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值 \bar{x}_i （ $i=1, 2, 3$ ），按公式（4）、（5）计算相对极差（R）。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \dots\dots\dots (4)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\% \dots\dots\dots (5)$$

式中：

\bar{x}_{\max} —— \bar{x}_i 中的最大值；

\bar{x}_{\min} —— \bar{x}_i 中的最小值。

试剂批间差应不大于 10.0%。

2.2.7 准确度

可选用以下方法进行验证；优先采用相对偏差的方法。

2.2.7.1 相对偏差：相对偏差应不超过±15.0%。

用可用于评价常规方法的有证参考物质（CRM）对试剂进行测试，重复检测 3 次，取测试结果均值（M）按式（6）计算相对偏差（B）。

或用由参考方法定值的高、低 2 个浓度的人血清/血浆样本（可参照 EP6-A 的要求适当添加被测物，以获得高浓度的样本）对试剂盒进行测试，每个浓度样本重复测定 3 次，分别取测试结果均值，按式（6）计算相对偏差（B）。

$$B = \frac{M - T}{T} \times 100\% \dots\dots\dots (6)$$

式中：

B - 相对偏差；

M - 测试结果均值；

T - 有证参考物质标示值，或各浓度人源样本定值。

2.2.7.2 回收试验 在临床样本中加入一定体积标准溶液(标准溶液体积与临床样本体积应不会产生基质的变化,加入标准溶液后样本总浓度必须在试剂测定线性范围内)或纯品,回收试验一般选取两个或两个以上浓度进行,回收率应在90%—110%之间。

2.2.7.3 比对试验:相关系数 r 不小于 0.9900,相对偏差应不超过企业声称的要求。

参照 CLSL EP9—A2 的方法,用不少于 40 个在检测范围内不同浓度的人源样本,用生产企业指定的分析系统作为比对方法,每份样本按待测试剂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相对偏差。

2.2.8 稳定性

可选用以下方法之一进行验证:

2.2.8.1 效期稳定性:生产企业应规定产品的有效期。取到有效期后的样品检测,试剂外观,空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

2.2.8.2 热稳定性试验:

按要求热处理后的样品检测,试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

注 1:热稳定性试验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 2.2.8.1、2.2.8.2 方法的任意组合,但所选用的方法宜能验证产品的稳定性,以保证在有效期内产品的性能符合技术要求。

冻干品应同时进行复溶稳定性试验,产品性能应符合试剂外

观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性技术要求。

2.2.9 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。

2.3 钙测定试剂主要性能指标

2.3.1 外观

应与技术要求中表明的试剂外观一致。这里应当包括试剂包装外观、试剂内包装外观、试剂的外观。

2.3.2 装量

试剂装量应不少于标示值。

2.3.3 试剂空白吸光度

用试剂测试生理盐水，记录试剂参数规定读数点主波长下的吸光度值，应符合生产企业规定的要求。

2.3.4 分析灵敏度

用试剂盒测试已知浓度在 (2.50 ± 0.5) mmol/L 的样本，记录在试剂规定参数下的吸光度或吸光度差值，换算为 2.50mmol/L 样本的吸光度或吸光度差值，应符合生产企业规定的要求。

2.3.5 线性区间

测试血清样本，邻甲酚酞络合酮法、甲基麝香草酚蓝法试剂线性在【1.00, 3.75】mmol/L 区间内，偶氮砷III法试剂线性在【1.00, 4.00】mmol/L 区间：

线性相关系数 r 应不小于 0.990

在线性区间内，线性偏差应不超过 $\pm 10.0\%$

用接近线性区间下限的低浓度样本稀释接近线性区间上限

的高浓度样本，混合成 6 个稀释浓度 (x_i)，分别测试试剂，每个稀释浓度测试 3 次，分别求出每个稀释浓度检测结果的均值 (y_i)。以 x_i 为自变量，以 y_i 为因变量求出线性回归方程。计算线性回归的相关系数 r 。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

稀释浓度 (x_i) 代入线性回归方程，计算 y_i 测试均值与相应估计值的相对偏差。

2.3.6 精密度

2.3.6.1 重复性

在重复性条件下，测试浓度在 (2.5 ± 0.5) mmol/L 的控制血清，重复测试 10 次，计算测量值的平均值 (\bar{x}) 和标准差 (SD)。计算变异系数 (CV) 应不大于 3%。

2.3.6.2 批间差

分别用 3 个不同批号的试剂测试浓度在 (2.5 ± 0.5) mmol/L 的控制血清，每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值 \bar{x}_i ($i=1, 2, 3$)，按以下公式计算相对极差 (R)。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3}$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\%$$

式中：

\bar{x}_{\max} —— \bar{x}_i 中的最大值；

\bar{x}_{\min} —— \bar{x}_i 中的最小值。

试剂批间相对极差应不大于 5%。

2.3.7 准确度

相对偏差:相对偏差应不超过±5.0%

试剂测试可用于评价常规方法的有证参考物质 (CRM) 3 次, 测试结果记为 (x_i), 按式 (6) 分别计算相对偏差 (B_i), 3 次结果相对偏差均应不超过±5.0%; 如果 3 次结果中有 1 次不符合要求, 应重新连续测试 20 次, 并分别按照式 (6) 计算相对偏差 (B_i), 当大于等于 19 次结果的相对偏差不超过±5.0%, 准确度被验证符合要求。

$$B_i = \frac{X_i - T}{T} \times 100\%$$

式中:

x_i - 测试结果。

T - 有证参考物质标示值。

2.3.8 稳定性

可选用以下方法之一进行验证:

2.3.8.1 效期稳定性: 生产企业应规定产品的有效期。取到有效期后的样品检测, 试剂外观、空白吸光度、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

2.3.8.2 热稳定性试验: 按要求热处理后的样品检测, 试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

注 1: 热稳定性试验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 2.3.8.1、2.3.8.2 方法的任意组合，但所选用的方法宜能验证产品的稳定性，以保证在有效期内产品的性能符合技术要求。

冻干品应同时进行复溶稳定性试验，产品性能应符合试剂外观、空白吸光度、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性技术要求。

2.3.9 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。

2.4 氯测定试剂盒主要性能

2.4.1 外观

应与技术要求中表明的试剂外观一致。这里应当包括试剂包装外观、试剂内包装外观、试剂的外观。

2.4.2 装量

试剂装量应不少于标示装量或规定限。

2.4.3 试剂空白

2.4.3.1 试剂空白吸光度

在 37℃、405nm、1cm 光径条件下，试剂空白吸光度应不大于 1.0。

2.4.3.2 试剂空白吸光度变化率

在 37℃、405nm、1cm 光径条件下，试剂空白吸光度变化率（ $\Delta A/\text{min}$ ）应不大于 0.300。

2.4.4 分析灵敏度

用已知浓度的样本测试试剂，记录在试剂在 37℃、405nm、1cm 光径条件下的吸光度变化率。按照生产企业规定的分析灵敏

度计算公式计算分析灵敏度，应符合生产企业声称的要求。

2.4.5 线性区间

试剂线性应覆盖样本浓度 60mmol/L~140mmol/L 区间；

2.4.5.1 线性相关系数（r）应不小于 0.9900；

2.4.5.2 线性相对偏差应不超过±15.0%。

用接近线性区间下限的低浓度（活性）样本稀释接近线性区间上限的高浓度（活性）样本，混合成至少 5 个有效稀释浓度（ x_i ），分别测试试剂，每个稀释浓度测试 1—3 次，分别求出测定结果的均值（ y_i ）。以稀释浓度（ x_i ）为自变量，以测定结果均值（ y_i ）为因变量求出线性回归方程。按公式（1）计算线性回归的相关系数（r）。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (1)$$

稀释浓度（ x_i ）代入线性回归方程，计算 y_i 的估计值及 y_i 与估计值的相对偏差。

2.4.6 精密度

2.4.6.1 重复性

用同批号的试剂盒对高低值样本（分为正常范围和病理范围），重复测试至少 10 次，分别计算测量值的平均值（ \bar{x} ）和标准差（SD）。计算变异系数（CV）应不大于 5.0%。

2.4.6.2 批内瓶间差（适用于干粉或冻干试剂）

用高低值样本分别测试同一批号的 20 个待检试剂，并计算 20 个测量值的平均值（ \bar{x}_1 ）和标准差（SD₁）。

用高低值样本对该批号的 1 个待检试剂重复测试 20 次，计

算结果的均值 (\bar{x}_2) 和标准差 (SD_2)。按式 (2)、式 (3) 计算瓶间差的变异系数 (CV), 批内瓶间差均应不大于 5.0%。

$$s_{\text{瓶间}} = \sqrt{SD_1^2 - SD_2^2} \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$CV = s_{\text{瓶间}}/\bar{x} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (3)$$

当 $s_1 < s_2$ 时, 令 $CV=0$

2.4.6.3 批间差

用同一份样本 分别测试 3 个不同批号的试剂, 每个批号测试 3 次, 分别计算每批 3 次测定的均值 \bar{x}_i ($i=1, 2, 3$), 按公式(4)、(5) 计算相对极差 (R)。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (5)$$

式中:

\bar{x}_{\max} —— \bar{x}_i 中的最大值;

\bar{x}_{\min} —— \bar{x}_i 中的最小值。

试剂批间差应不大于 10.0%。

2.4.7 准确度

可选用以下方法进行验证; 优先采用相对偏差的方法。

2.4.7.1 相对偏差: 相对偏差应不超过 $\pm 15.0\%$ 。

用可用于评价常规方法的有证参考物质 (CRM) 对试剂进行测试, 重复检测 3 次, 取测试结果均值 (M) 按式 (6) 计算相对

偏差 (B)。

或用由参考方法定值的高、低 2 个浓度的人血清/血浆样本 (可参照 EP6-A 的要求适当添加被测物, 以获得高浓度的样本) 对试剂盒进行测试, 每个浓度样本重复测定 3 次, 分别取测试结果均值, 按式 (6) 计算相对偏差 (B)。

$$B = \frac{M - T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (6)$$

式中:

B - 相对偏差;

M - 测试结果均值;

T - 有证参考物质标示值, 或各浓度人源样本定值。

2.4.7.2 回收试验 在临床样本中加入一定体积标准溶液(标准溶液体积与临床样本体积应不会产生基质的变化, 加入标准溶液后样本总浓度必须在试剂测定线性范围内) 或纯品, 回收试验一般选取两个或两个以上浓度进行, 回收率应在 90%—110%之间。

2.4.7.3 比对试验: 相关系数 r 不小于 0.9900, 相对偏差应不超过企业声称的要求。

参照 CLSL EP9-A2 的方法, 用不少于 40 个在检测范围内不同浓度的人源样本, 用生产企业指定的分析系统作为比对方法, 每份样本按待测试剂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相对偏差。

2.4.8 稳定性

可选用以下方法之一进行验证:

2.4.8.1 效期稳定性: 生产企业应规定产品的有效期。取到

有效期后的样本检测，试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

2.4.8.2 热稳定性试验：

按要求热处理后的样品检测，试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性应符合技术要求。

注 1：热稳定性试验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 a)、b) 方法的任意组合，但所选用的方法宜能验证产品的稳定性，以保证在有效期内产品的性能符合技术要求。

冻干品应同时进行复溶稳定性试验，产品性能应符合试剂外观、空白吸光度、空白吸光度变化率、分析灵敏度、准确度、线性范围、重复性技术要求。

2.4.9 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）产品注册检验报告

首次申请注册的电解质钾、钠、氯、钙测定试剂，应该在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检测机构进行注册检验，出具注册检验报告和产品技术要求预评价意见。

（十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、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

理解和合理应用试验结果的重要技术性文件。产品说明书的格式应符合《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。下面对说明书的重点内容进行详细说明。

1. 【产品名称】

通用名称：钾/钠/钙/氯测定试剂盒（方法学）

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。

(1) 包装规格应明确单、双试剂类型。

(2) 不得多于技术要求中所列的包装规格。

(3) 如不同包装规格有与之特定对应的机型，应同时明确适用机型。

3. 【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

(1) 钾/钠/钙/氯测定试剂用于体外定量测定人样本中钾/钠/钙/氯的浓度。

(2) 应明确与目的检测物相关的临床适应证背景情况。钾/钠/钙/氯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。

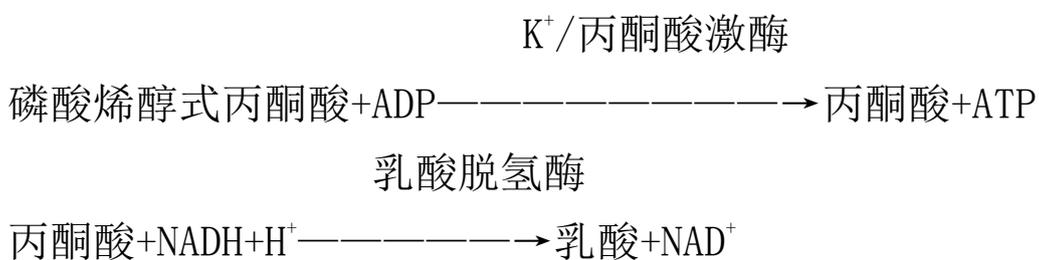
作为支持性资料，申请人应提供由教科书、临床专著、核心期刊文献或英文 SCI 文献等有关临床适应证背景的资料。

4. 【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示。

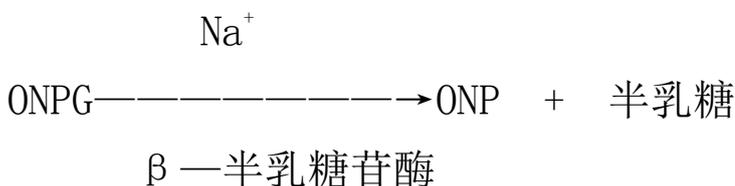
如：利用钾离子依赖性丙酮酸激酶催化底物磷酸烯醇式丙酮酸（PEP）与二磷酸腺苷（ADP）反应生成丙酮酸，丙酮酸在乳酸脱氢酶的催化下与 NADH 偶联生成 NAD⁺，在 340nm 处观察到的吸光度变化值跟钾离子浓度成正比，从而计算出钾离子浓度。

反应式如下：



如：利用钠离子依赖的 β-半乳糖苷酶催化底物邻硝基苯-β-D-半乳糖苷（ONPG）（又名邻硝基苯 β-D-半乳吡喃糖苷）水解，生成产物邻硝基酚（ONP）和半乳糖。其中生成的邻硝基酚在 405nm 附近的吸光度值上升与钠离子浓度成正比，从而根据吸光度值的变化计算钠离子的浓度。

反应式如下：



如：甲基麝香草酚蓝法试剂

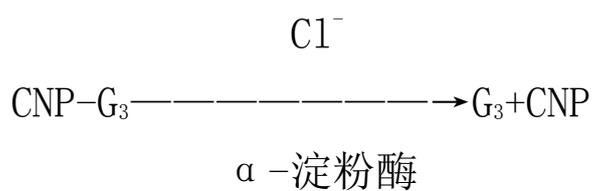


MTB: 甲基麝香草酚蓝络合剂

甲基麝香草酚蓝在碱性条件下与钙离子形成稳定的有色络合物，在波长 612nm 处，其吸光度与样本中钙含量成正比。

如： α -淀粉酶在氯离子的激活下，水解底物 2-氯-4-硝基苯-半乳糖- α -D 麦芽三糖苷 (CNP-G₃) 生成 2-氯-4-硝基酚 (CNP) 和麦芽三糖 (G₃)，CNP 在 405nm 附近有吸收峰。在一定的氯离子浓度范围内，2-氯-4-硝基酚的生成速率与氯离子的浓度成正比。所以可以通过监测 405nm 吸光度变化值计算样本中的氯离子浓度。

反应式如下：



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。

如检测中需使用校准品或质控品，应明确说明，并提供校准品溯源性，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等。

试剂盒如果配备校准品，需注明校准品定值信息及溯源性（量值最终溯源至国际参考物质或国家参考物质 GBW 或其他有证参考物质，应注明参考物质编号）。试剂盒如果配备质控品，需注明质控品靶值范围。

6. 【储存条件及有效期】

(1) 应明确未开封的试剂实际储存条件及有效期，开瓶稳定期。干粉试剂应明确复溶稳定期。

(2) 说明产品的储存条件，如：2~8℃、避免/禁止冷冻或-18℃以下等。其他影响稳定性的条件，如：光线、湿度等也必须说明。

(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。

7. 【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，并提供与仪器有关的信息以使用户能够正确选择使用。

8. 【样本要求】

重点明确以下内容：

样本类型、为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等、保存期限及保存条件（短期、长期），能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法、已知的干扰物等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。特殊体液标本还应详细描述对采集条件、保存液、容器等可能影响检测结果的要求。

9. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

(1) 试剂配制方法、注意事项。

(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。

(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。

(4) 质量控制程序: 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。

(5) 检验结果的计算: 应明确检验结果的计算方法。包括对每个系数及对每个计算步骤的解释。如果可能, 应举例说明。

如果超出线性范围, 样本需要稀释测定时, 应根据试剂特性说明稀释液的种类及最大稀释倍数。

10. 【参考区间】

应注明常用样本类型及反应方式的参考区间, 并说明参考区间确定方法。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值(范围)”。

血浆钾比血清钾结果低 0.1—0.7mmol/L, 由于血液体外凝固时血小板破裂会释放出一部分钾, 如果产品可以检测两种不同的样本类型, 应分别注明两个不同参考范围。

11. 【检验结果的解释】

说明可能对检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。

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, 同时列出干扰物的具体浓度。

13. 【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标, 性能指标应不低于标准有关技术

指标的要求。

- (1) 试剂空白吸光度和/或试剂空白吸光度变化率。
- (2) 分析灵敏度。
- (3) 准确度。
- (4) 精密度（重复性和批间差）。
- (5) 线性区间（线性相关系数和线性偏差）。

14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

(1) 本试剂盒仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生不良的影响后果。

(2) 有关人源组分的警告（如适用），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、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。

(3) 试剂盒的使用说明书中对试剂盒的操作环境、人员保护应有详细的说明。由于试剂盒的检测对象为人血清样本，可能带有致病病原体，所以应按传染病实验室要求操作。

(4) 溶血或延迟分离血清均可使血清钾浓度增高，应及时分离血清，置于具塞试管内冰箱保存。若遇标本溶血，应在报告单上注明，以便于临床医生对结果的解释。

(5) 许多生化试剂中含有钠离子，在做测定时，注意分析仪通道间的交叉污染。钠钾联合测定时，应将钾编排在钠以前。

(6) 取血后应迅速将血浆或血清分离，以免因血中 HCO_3^- 与红细胞内氯离子发生转移而使氯化物测定结果偏高。

(7) 其他有关钾/钠/钙/氯测定的注意事项。

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】

应当注明在编制说明书时所引用的参考文献。

17. 【基本信息】

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）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】

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）临床研究用参比试剂和第三方确认试剂的预期用途应与申请产品预期用途一致。申报样本类型应在临床研究中验证。

（二）审查产品技术要求时应注意产品应不低于 YY/T 1202 钾测定试剂盒（酶法）、YY/T 1203 钠测定试剂盒（酶法）、YY/T 1229 钙测定试剂（盒）、YY/T 1196 氯测定试剂盒（酶法）的有关规定。

（三）说明书中预期用途（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)干粉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。

四、编写单位

上海食品药品监督管理局认证审评中心。



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