

附件 7

类风湿因子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类风湿因子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对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对类风湿因子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

类风湿因子测定试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中类风湿因子（Rheumatoid Factor, RF）的浓度。本指导原则适用于以免疫透射比浊法为基本原理，利用半自动、全自动生化分析仪或其他类型的分析仪，在医学实验室对人体血清或血浆样本中类风湿因子含量进行体外定量分析的试剂。

根据《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督

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),类风湿因子测定试剂管理类别为II类,分类编码为6840。

二、注册申报资料要求

类风湿因子测定试剂注册申报资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》(原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》(原国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号)的相关要求。

(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说明、研究结果的总结评价、同类产品上市情况介绍等内容。下面着重介绍与类风湿因子测定试剂预期用途有关的临床背景情况。

类风湿因子(Rheumatoid Factor, RF)是一种针对人变性免疫球蛋白IgG分子Fc片段(可结晶片段)的自身抗体,1948年由Rose在类风湿关节炎患者血清中发现,是诊断类风湿关节炎最早使用的血清学指标。RF具有IgM、IgG、IgA、IgD和IgE五种亚型。RF存在于类风湿关节炎患者血液中,此外,关节滑液中也可检出,但滑液中RF的阳性率低于血清。

临床上类风湿关节炎患者的RF阳性率在70%-80%,1%-5%的正常人RF阳性,蛋白代谢异常、其他自身免疫病[如系统性红斑狼疮、干燥综合征、混合型结缔组织病、毒性弥漫性甲状腺肿(Grave病)以及肝炎、肺结核、高球蛋白血症等]RF也可能为

阳性。虽然，目前 RF 为类风湿关节炎分类标准的血清学指标之一，但 RF 不能作为类风湿关节炎诊断的唯一或特异性指标或标准，RF 阳性时必须结合临床及其他免疫学、急性时相反应蛋白检查才能作出诊断。同时 RF 阴性患者并不能排除类风湿关节炎，也应结合临床或做进一步检查。

（二）主要原材料研究资料（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、校准品的原料选择、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）

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。

2.反应原理介绍。

3.检测方法的介绍：含样本采集、校准品和质控品、测试步骤、结果计算等。

4.反应体系研究：含样本采集及处理、样本要求（包括抗凝剂的选择）、样本用量、试剂用量、反应条件（波长、温度、时间等）、校准方法、质控方法等的研究资料。

5.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

申请人应当提交对试剂进行的性能评估资料，包括具体研究方法、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。

对于本试剂，建议着重对以下分析性能进行研究：

1.空白限

应进行空白限的研究。

用试剂测试空白样本，重复测试 20 次。计算 20 次测试结果的平均值 (\bar{X}) 和标准差 (SD)， $\bar{X}+2SD$ 应不大于空白限值。

2.线性

应进行试剂线性区间研究。

线性区间内，线性相关系数 $|r|$ 应不小于 0.990；

应研究线性区间内的线性偏差，可以根据实际情况，在线性区间的不同分段以相对偏差或绝对偏差表达。

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 5 个以上的稀释浓度 (x_i)。用试剂分别对这些样本进行测试，每个稀释浓度测试 3 次，求出每个稀释浓度检测结果的均值 (y_i)。以稀释浓度 (x_i) 为自变量，以检测结果均值 (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)。

将稀释浓度 (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或绝对偏差。

3.重复性

应至少研究两个浓度样本或质控品重复测试的变异系数 (CV)。建议选择可以代表正常值和异常值水平浓度的样本或质控品。

在重复性条件下，用试剂测试样本或质控品，各重复测试 10 次，计算测量值的平均值 (\bar{X}) 和标准差 (SD)。按式 (1) 计算变异系数 (CV)。

$$CV=SD/\bar{X}\times 100\% \quad (1)$$

式中：

CV——变异系数；

SD——标准差；

\bar{X} ——测量值的平均值。

4.批间差

应研究3个不同批号的试剂测试相同样本或质控品的差异，所得结果以批间相对极差（R）表示。

用3个不同批号的试剂分别测试相同样本或质控品，每个批号测试3次，分别计算每批3次检测的均值 \bar{X}_i （ $i=1,2,3$ ），按式（2）、式（3）计算相对极差（R）。

$$\bar{X}_T = (\bar{X}_1 + \bar{X}_2 + \bar{X}_3) / 3 \quad (2)$$

$$R_{\text{相对}} = (\bar{X}_{\text{max}} - \bar{X}_{\text{min}}) / \bar{X}_T \times 100\% \quad (3)$$

式中：

\bar{X}_T ——总平均数

$R_{\text{相对}}$ ——相对极差

\bar{X}_{max} —— \bar{X}_i 中的最大值

\bar{X}_{min} —— \bar{X}_i 中的最小值

5.准确度

建议采用下列方法之一研究试剂的准确度。

5.1 相对偏差

试剂测试可用于评价常规方法的有证参考物质（CRM）或其他公认的参考物质，或由参考方法定值的高、中、低3个浓度的人源样品（可适当添加被测物，以获得高浓度的样品）3次，按式（4）计算相对偏差（B）；如果3次结果都符合，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次不符合，则应重新连续测试20次，并分别按式（4）计算相对偏差，如果大于等于19次测试的结果符合，则准确度符合要求。

$$B = (M - T) / T \times 100\% \quad (4)$$

式中：

M——测试结果

T——参考物质标示值或各浓度人源样品定值。

5.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积标准溶液（标准溶液体积与人源样品体积比应不会产生基质的变化，加入标准溶液后样品总浓度应在试剂检测线性范围内）或纯品，每个浓度重复检测3次，计算均值，按式（5）计算回收率。

$$R_{\text{回收}} = \frac{c \times (V_0 + V) - c_0 \times V_0}{V \times c_s} \times 100\% \quad (5)$$

式中：

$R_{\text{回收}}$ ——回收率，%；

V——加入标准溶液的体积；

V_0 ——人源样品的体积；

c——人源样品加入标准溶液后的检测浓度均值；

c_0 ——人源样品的检测浓度均值；

c_s ——标准溶液的浓度。

5.3 比对试验

用不少于40个在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以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检测。用线性回归方法计算两组结果的相关系

数 (r) 及每个浓度点的相对偏差。

或参考相关国内外医疗器械指南的方法进行研究。

6.分析特异性

6.1 交叉反应 (如有): 易产生交叉反应的其他抗原、抗体及嗜异性抗体等的验证情况;

6.2 干扰物质: 样本中常见干扰物质对检测结果的影响, 如溶血、脂血、黄疸、抗凝剂、常见药物等干扰因子的研究, 明确干扰物质不产生影响的最大浓度;

7.HOOK 效应: 研究 Hook 效应, 并明确不会产生 Hook 效应的浓度上限。

8.校准品及质控品 (如有):

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》、YY/T 1549-2017《生化分析仪用校准物》、YY/T 1662-2019《生化分析仪用质控物》、YY/T 1652-2019《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》的要求, 提供试剂配套校准品量值溯源相关资料, 提供质控品赋值及其质控范围确定的相关资料。同时, 应对校准品的正确度、质控品的可接受区间/值 (预期结果) 以及校准品/质控品的均匀性进行评价。如校准品/质控品的基质不同于临床常用样本类型, 还应提交基质效应研究资料。

9.其他需注意问题

对于适用多个机型的产品, 应提供产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

如有多个包装规格, 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分析性能评估的资料。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。

(五) 参考区间确定资料

应详细说明参考区间确定的方法或依据,提交确定参考区间所采用样本来源、详细的试验资料、统计方法等,应明确参考人群的纳入、排除标准,考虑不同年龄、性别等因素,尽可能考虑样本来源的多样性、代表性,样本例数应符合统计学要求。参考区间也可参考文献资料,明确文献资料出处,并进行验证,验证样本例数应符合统计学要求。参考区间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,申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。

申报试剂的稳定性主要包括长期稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性及复溶稳定性(干粉试剂适用)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。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。对于长期稳定性研究,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。如产品包含校准品和质控品,应提供相应稳定性试验研究资料。试剂、校准品、质控品的稳定性研究可参考 YY/T 1579-2018《体外诊断试剂稳定性评价》以及 YY/T 1549-2017《生化分析仪用校准物》、YY/T 1652-2019《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》中的稳定性有关内容。

适用样本的稳定性可包括室温、冷藏和冷冻条件下的有效性

验证，可以选择合理的温度点（温度范围）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。适用于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。如有相关文献中已明确说明该样本稳定性，亦可作为依据。

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

类风湿因子测定试剂已经列入《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）免于进行临床试验的体外诊断试剂目录中。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）》（原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。如免临床试验的相关指导原则有更新，应符合相应的指导原则要求。

申请人也可通过临床试验的方式进行产品的临床评价，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》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 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》（原国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）对临床评价资料的规定。

下面仅对临床评价中的重点问题进行阐述。

1. 样本要求

选择涵盖预期用途和干扰因素的样本进行评价研究，充分考虑试验人群选择、疾病选择等内容，样本应能够充分评价产品临

床使用的安全性、有效性。

临床上类风湿因子是诊断类风湿关节炎的血清学指标之一，蛋白代谢异常、其他自身免疫病患者样本中 RF 也可能为阳性。

应结合产品分析性能评估的干扰实验结果和产品说明书中样本要求的内容进行干扰因素的选择。

2.对比试剂选择

在采用已上市产品作为对比试剂的前提下，应选择目前临床普遍认为质量较好的产品作为对比试剂，同时应充分了解对比试剂的技术信息，包括方法学、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况、推荐的参考区间等，应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

3.统计学分析

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，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，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。待评价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。

（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 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（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》（原国

家食品药品监督管理局局令第5号)和《国家食品药品监督管理局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》(原国家食品药品监督管理局通告2014年第9号)的相关规定。

1. 适用的产品标准

该产品技术要求中涉及的产品适用相关标准见表1。以下标准如有修订,以最新发布版本为准。

表1 产品适用的相关标准

GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
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》
YY/T 1227-2014	《临床化学体外诊断试剂(盒)命名》
YY/T 1255-2015	《免疫比浊法检测试剂(盒)(透射法)》
YY/T 0316-2016	《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》
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》
YY/T 1549-2017	《生化分析仪用校准物》
YY/T 1652-2019	《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》
YY/T 1662-2019	《生化分析仪用质控物》

2. 主要性能指标

该产品作为定量检测试剂可主要包括以下性能指标:试剂的

外观、装量、空白限、准确度、线性、重复性、批间差、稳定性等，校准品的性状、装量、水分含量（干粉适用）、赋值结果及其不确定度的表示方式、正确度、均匀性、稳定性等，质控品的外观、装量、预期结果、均匀性、稳定性等。以上指标可参考YY/T 1255-2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》、YY/T 1549-2017《生化分析仪用校准物》、YY/T 1662-2019《生化分析仪用质控物》、YY/T 1652-2019《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》的要求，如有相应的国家/行业标准发布或更新，建议产品技术要求不低于其相关要求。

（十）产品检验报告

根据《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局局令第5号）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检验报告和产品技术要求预评价意见。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、样本要求、检测结果的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。产品说明书的格式应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（原国家食品药品监督管理总局令第6号）、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求。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，并单独列明参考文献的相关信息。

以下内容仅对类风湿因子测定试剂说明书的重点内容进行详细说明，说明书其他内容应根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写。

1. 【产品名称】

试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。
例如：类风湿因子测定试剂盒（免疫透射比浊法）。

2. 【预期用途】

说明试剂（盒）用于体外定量测定血清和/或血浆中的类风湿因子的浓度，适用的样本类型应结合实际临床研究情况进行确认。

应阐述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。

3. 【检验原理】

基于抗原-抗体反应原理利用免疫透射比浊法对类风湿因子进行定量检测。

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

4. 【样本要求】

应在以下几方面进行说明：

4.1 适用的样本类型。

4.2 在样本收集过程中的特别注意事项。

4.3 为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

4.4 已知的干扰物。

4.5 能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

5. 【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤，包括：

5.1 试验具体操作步骤及结果计算方式。

5.2 试剂配制方法、注意事项。

5.3 试验条件：温度、时间、仪器波长等以及试验过程中的注意事项。

5.4 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。应注明推荐的仪器校准周期。

5.5 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，如质控不合格应提供相关的解决方案。

6. 【参考区间】

6.1 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方法。

6.2 建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

7. 【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。

8. 【检验方法的局限性】

说明检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据；说明可能对试验结果产生影响的因素，说明该检验方法的局限性。

目前，RF 为类风湿关节炎分类标准的血清学指标之一，但

RF 不能作为类风湿关节炎诊断的唯一或特异性指标或标准，RF 阳性时必须结合临床及其他免疫学、急性时相反应蛋白等检查才能作出诊断。

三、审查关注点

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国家标准、行业标准的要求，产品技术要求的格式是否符合《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）的相关规定。

产品说明书的编写内容及格式是否符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（原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》（原国家食品药品监督管理总局令第 6 号）中对说明书的要求。

分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定。性能评估建议使用临床样本进行线性、重复性、批间差等性能指标的研究。

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。

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。

进行临床试验的产品，临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂声称的预期用途，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试验技术指导原则的通

告》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）相关内容的规定。免于进行临床试验的临床评价产品，样本要求、试验要点、数据收集和处理、临床评价报告等是否符合《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）》（原国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 179 号）的规定。

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

山东省食品药品审评认证中心

