

附件 6

血清淀粉样蛋白 A 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血清淀粉样蛋白 A 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审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对血清淀粉样蛋白 A 检测试剂的一般要求，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

血清淀粉样蛋白 A（serum amyloid A protein, SAA）检测试剂是指用于体外定量检测人全血、血清或血浆中血清淀粉样蛋白 A 含量的试剂。

本指导原则适用于以胶乳免疫比浊法为基本原理对 SAA 进

行定量检测的体外诊断试剂。本法采用的原理是包被有 SAA 抗体的胶乳颗粒，当与含有 SAA 抗原的样本混合时，会发生抗原抗体反应，从而引起吸光度或光强度的变化，其大小与样品中 SAA 抗原含量成比例。将吸光度或光强度变化与已知浓度的校准品比较，可以定量得出样品中 SAA 的含量。

基于胶乳免疫比浊法原理的诊断试剂由于适用仪器检测原理的不同分为透射免疫比浊法和散射免疫比浊法：

1.透射免疫比浊法：一定波长的光束通过反应溶液时，可被抗原抗体复合物吸收，从而使透射光减少，用吸光度表示，复合物的浓度与吸光度呈正相关。

2.散射免疫比浊法：一定波长的光束通过反应溶液时，由于抗原抗体复合物的形成而被散射，复合物的形成速率或终浓度与散射光强度呈正相关。

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，以下简称《办法》）和原《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），血清淀粉样蛋白A检测试剂管理类别为II类，分类编码为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、研究结果总结评价、同类产品上市情况介绍等内容，应符合《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》（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。

1.产品预期用途及相关的临床适应症背景情况

血清淀粉样蛋白 A 是一种急性时相反应蛋白，相对分子量约 12kD，主要由肝细胞产生，心脏、骨骼肌等肝外组织也有生成。人的 SAA 包括 SAA1、SAA2、SAA3 和 SAA4。根据人体内表达情况，SAA1 和 SAA2 基因合成 SAA1 和 SAA2 蛋白，称为急性期 SAA(A-SAA)；SAA3 基因在人体内不表达；SAA4 基因合成组成型 SAA (C-SAA)，在肝脏低水平表达，C-SAA 浓度并不随着病理性（病情）变化而变化。因此在急性时相反应中，迅速升高的是 A-SAA。

急性时相反应时，经白介素 I (IL-1)、白介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 刺激，SAA 在机体内大量表达，其浓度可在感染的 3~6 小时开始升高，血液中浓度可升高至最初浓度的 100-1000 倍，半衰期约 50 分钟，疾病恢复后迅速下降。

在临床诊断中，SAA 水平是反映感染性疾病的灵敏指标，有助于感染的诊断、病情评估及转归预测。

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（如适用），主要生产工艺过程，校准品（质控品）的制备方法溯源（定值）概况。

3.有关生物安全性方面的说明：如试剂中主要原材料由各种动物、病原体、人源组织和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，研究者应提供上述原材料有关生物安全性的说明或证明文件。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.包括同类产品在国内批准上市的情况：应着重从方法

学、临床应用情况、性能指标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异同。

（二）主要原材料的研究资料（如需提供）

1.主要原材料的选择、制备、质量标准及验证研究资料；

1.1 抗体原材料

如抗体为申请人外购，则应明确生产商名称、抗体名称、生物学来源及唯一追溯信息，提交外购方出具的原材料性能指标及检验证书，详述确定该抗体作为主要原材料的依据，明确申请对抗体的质量控制要求和方法。

如抗体为申请人自制，则应明确抗体名称、生物学来源、唯一追溯信息、制备过程、鉴定方法、质量控制要求及方法，详述确定该抗体作为主要原材料的依据。

1.2 其他原材料

申请人应明确原材料的来源及相应的技术指标要求。

2.校准品和质控品（如有）的研究资料：质控品应提供详细的定值试验资料，校准品应提供详细的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等。

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。

（三）主要生产工艺和反应体系的研究资料（如需提供）

1.主要生产工艺介绍，可以流程图方式表示，简要说明主要生产工艺的确定依据。

应提供主要工艺条件确定的研究或验证资料，如包被工艺、

缓冲体系选择（如涉及）、冻干工艺（如涉及）等。

2.产品基本反应原理介绍。

3.反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、pH值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。

4.体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式（如有）、加样量对产品检测结果的影响，通过实验确定最佳的加样方式（如有）及加样量。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稀释液或处理方法进行研究，通过试验确定最终选择的用于样本稀释的稀释液或处理方法。

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盒进行的所有性能评估资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体的研究项目、试验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法（如有）、研究结论等详细资料。

性能评估时应将试剂、仪器和所选用的校准品、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，包括试验时间、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、临床样本来源等，评估应至少涵盖三个批次产品。

性能评估应至少包括试剂空白吸光度（透射法）、分析灵敏度（透射法）、检出限、线性范围、测量精密度、准确度、分析特异性、其他影响检测的因素等。

1.试剂空白吸光度（透射法）

透射免疫比浊法的产品应评价空白吸光度指标，用纯化水或生理盐水作为样本进行检测，计算试剂空白吸光度（**A**），测定结果均值应符合产品技术要求性能指标的要求。

2.分析灵敏度（透射法）

用已知浓度的样品进行测试，记录在试剂规定参数下产生的吸光度改变。

换算为单位浓度吸光度变化，应符合企业给定区间。

3.检出限

检出限是指可持续检出待测物的最低浓度。空白限是指空白样本的检测上限，即空白样本可能测得的最高检测结果。检出限一般由低浓度样本的检测结果结合空白限计算获得。

空白限：测定 20 份空白样本，计算空白均值（**M**）和标准差（**SD**），以 **M+2SD** 报告方法的空白限。

检出限：申请人可根据具体产品预先设定一个浓度作为检出限，配制 5 份浓度近似检出限的低值样本进行检测，每份样本检测 5 次，对检测结果按照大小进行排序，当低于申请人提供的空白限数值的检测结果数量小于或等于 3 个时，即可认为申请人预先设定检出限符合要求，如不符合，申请人需调整预设的检出限浓度，直至符合该条件。

注意事项：空白样本应不含被测物，但其基质应与待测定常规样本相同。如空白样本难以得到，可采用 5%牛血清或人血清白蛋白溶液，或根据测定项目选用相应基质的样本，但应注意将基质效应减至最小。

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源样本，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。建立线性范围时，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，以确定线性范围。

验证线性范围时，以接近线性范围上限的高浓度样本和接近线性范围下限的低浓度样本，混合成至少 5 个稀释浓度 (x_i)。分别测试样本，每个稀释浓度测试 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，并计算线性相关系数 (r)。线性范围应不窄于 5~100mg/L，线性相关系数 $|r|$ 应不小于 0.9900。

将稀释浓度 (x_i) 代入线性回归方程，计算 y_i 的估计值及 y_i 与估计值的绝对偏差或相对偏差，应符合申请人给定值。

5.测量精密度

测量精密度的评估应至少包括高、低两个浓度水平的样本进行，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，所选样本浓度应至少有一个浓度在参考区间附近。

5.1 重复性

用同一批号试剂盒，对至少两个浓度的样品分别重复测定 10 次，计算 10 次测定结果的平均值 (M) 和标准差 (SD)，变异系数均应不大于 10.0%。

5.2 批间差

用三个不同批号的试剂，对至少两个浓度的样品分别测定 3 次，取均值，批间极差应不大于 15.0%。

6. 准确度

对测量准确度的评价依次包括：相对偏差、回收试验、比对试验等方法，申请人可根据实际情况选择合理方法进行研究。

6.1 相对偏差

测试可用于评价常规方法的国家/国际标准物质 3 次，测试结果记为 (x_i)，按公式 (1) 分别计算相对偏差 ($B\%$)，如果 3 次结果都在 $\pm 15\%$ 范围内，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，则应重新连续测试 20 次，并分别按照公式 (1) 计算相对偏差 ($B\%$)，如果大于等于 19 次测试的结果都在 $\pm 15\%$ 范围内，即判为合格。

$$B\% = (x_i - T) / T \times 100\% \dots \dots \dots (1)$$

式中：

x_i 为测试结果；

T 为国家/国际标准物质标示值。

6.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积由具有溯源性的参考物质配制的标准溶液(标准溶液体积与人源性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必须在试剂检测线性范围内)，每个浓度重复检测 3 次，按公式 (2) 计算回收率，回收率应在 85%~115% 范围内。

$$R = [C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0] / (V \times C_S) \times 100\% \quad (2)$$

式中：

R —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；

C_0 —人源样品的检测浓度；

C_s —标准溶液的浓度。

6.3 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方法，与拟申报试剂同时检测一批临床样品（至少40例样本），拟申报试剂与参比试剂相关系数 r 应不小于 0.975，偏倚应符合企业给定要求。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和比对试剂进行初步评估，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。

7. 分析特异性

7.1 样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如甘油三酯、胆红素、血红蛋白等干扰因子的研究。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。方法为对模拟添加干扰物的样本分别进行验证，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干扰试验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度，结果应量化表示。

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。

7.2 钩状（Hook）效应

建议采用高浓度的 SAA 样本或 SAA 参考品进行梯度稀释后由低浓度至高浓度开始检测，每个梯度的抗原稀释液重复 3~5 次，对钩状效应进行合理的验证。

7.3 不同样本类型：如果试剂盒适用样本类型包括全血或血浆样本，应采用全血或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试验研究。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和全血或血浆样本，应包含医学决定水平以及低值浓度样本的检测以验证申报试剂对于血清和全血或血浆样本检测结果的一致性。

8. 校准品溯源及质控品定值（如适用）

校准品应提供详细的量值溯源资料，包括赋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。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赋值及不确定度计算记录，提供质控品在所有适用机型上的定值及其靶值范围确定的记录。

9. 其他需注意问题

不同适用机型，应分别提交分析性能评估报告，这并不意味着每个适用机型均采用相同的性能评估试验方案。可采用一个或多个机型，进行充分的试剂性能建立研究，其他机型则可在仪器检测性能可被覆盖的前提下，进行验证研究。

如试剂包括不同包装规格，需对不同包装规格间的差异进行分析或验证。如不同规格间存在性能差异，需采用每个包装规格

产品进行性能评估；如不存在性能差异，需要详细说明不同规格间的差别。

（五）参考区间确定资料

应明确研究采用的样本来源、详细的试验资料、统计方法等，参考值范围可参考文献资料，但应当进行验证。验证样本数量应不低于 120 例。应明确参考人群的纳入、排除标准，考虑不同年龄、性别、地域等因素，样本例数应符合统计学要求；若不同人群参考区间存在差异，应分别建立或验证参考区间。

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、冻融次数限制（如适用）等，申请人应至少提供 3 个生产批次的实时稳定性研究资料，并提供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，研究应涵盖产品的主要性能指标，申请人应至少能提供在实际储存条件下超过声称有效期的除装量和批间差外的评价资料。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究，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。（例如：校准品稳定性应选取最易受影响的最小装量，冻干品应提供复溶稳定性研究资料）。

适用样本的稳定性主要包括样本在室温保存、冷藏和或冷冻（如适用）条件下的有效性验证。企业根据申报产品的实际情况

确定样本的保存条件和时间，并提供相应的研究资料。对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应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】分别中进行详细说明。

（七）临床评价资料

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。

1. 免于进行临床试验的临床评价途径

1.1 基本要求

1.1.1 产品临床评价由申请人自行或委托其他机构或实验室在中国境内完成，试验过程由申请人进行管理，试验数据的真实性由申请人负责。境外申请人可通过其在中国境内的代理人，开展相关临床评价工作。

1.1.2 申请人可根据产品特点自行选择试验地点完成样本检测，检测地点的设施、试验设备、环境等应能够满足产品检测要求。

1.1.3 申请人应在试验前建立合理的临床评估方案并遵照执行。

1.1.4 实验操作人员应为专业技术人员。

1.1.5 评价用样本应为来源于人体的样本，样本来源应可追溯。评价用样本（病例）原始资料中应至少包括以下信息：样本来源（包括接收采集记录）、唯一且可追溯的编号、年龄、性别、

样本类型、样本临床背景信息。

1.1.6 检测完成后对产品的临床性能评价结果进行总结，形成临床评价报告，并作为临床评价资料在注册时提交。

1.2 临床评价途径

目前血清淀粉样蛋白 A 测定暂无参考方法，申请人可以选择与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性。应选择目前临床普遍认为质量较好的产品作为参比试剂，同时应充分了解参比试剂的技术信息，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。

若有参考方法发布，申请人也可选择参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的符合率/一致性。应选择参考实验室进行研究，参考实验室应具有中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的相关检测资质。

1.3 试验方法

试验方法的建立可参考相关方法学比对的指导原则，并重点关注以下内容。

1.3.1 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。

样本数量应采用合理的统计学方法进行计算，应符合统计学要求。可选择总样本量不少于 40 例并分别采用待评价试剂和参比试剂/参考方法进行双份测定的方式，其中参考区间以外样本应不少于 50%，亦可选择总样本量不少于 100 例并分别采用待评

价试剂和参比试剂/参考方法进行单次测定的方式。试验前应设定临床评价性能指标的可接受标准,如果比较研究试验结果无法达到预设标准,则应适当扩大样本量进行评价。

产品应注重医学决定水平量值附近样本的选择,并涵盖检测范围。如涉及需分层统计等复杂情况,应结合实际情况选择适当的样本量进行充分的临床评价。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于采用血清、血浆或全血样本的,申请人可在分析性能评估中对样本适用性进行研究,或在临床评价中对血清、血浆或全血分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.3.2 试验要点

在试验操作的过程中应采用盲法。待评价试剂和参比试剂/参考方法应平行操作,整个试验应有内部质量控制。

产品试验检测周期至少 5 天,以客观反映实际情况。

扩大样本量和延长实验时间将提高试验的可靠性,申请人应选择适当的样本量进行充分的临床评价。

1.3.3 数据收集和处理

对于拟申报产品,应首先进行离群值观察,离群值的个数不得超过限值。若未超限,可删除离群值后进行分析;若超出限值,则需合理分析原因并考虑纠正措施,必要时重新收集样本进行分析。离群值分析和处理方法应有依据。

申请人应根据产品特点选择合适的统计学方法,统计结果应能证实待评价试剂相对于参比试剂/参考方法检测结果无明显偏倚或偏倚量在允许误差范围内。

1.4 临床评价报告

临床评价报告应对试验设计、试验实施情况和数据分析方法等进行清晰的描述。应至少包括如下内容：

1.4.1 基本信息，如产品名称、申请人名称及联系方式、试验时间及地点等。

1.4.2 试验设计，详细说明参比试剂/方法选择、样本入组和排除标准、样本量要求、设盲要求、统计分析方法的选择等内容。

1.4.3 试验实施情况，具体包括：

样本选择情况，包括例数、样本分布等。样本例数应详细说明计算方法及依据。

临床评价所用产品信息，如评价用试剂、参比试剂/方法、配合使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号、批号等。

试验过程描述。

试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。

数据分析及评价结果总结，根据确定的统计方法对检测数据进行统计分析，对产品的临床性能进行合理评价。

评价数据表，应以附件形式对入组的样本情况进行汇总描述，应至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和参比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息等。

评价报告应由申请人/代理人签章。

1.5 其他评价资料

除以上临床评价报告外，对拟申报产品临床性能进行评价的

相关文献，可作为补充临床评价资料提交。文献的检索、筛选和分析应参照《医疗器械临床评价技术指导原则》的文献检索要求。

2. 临床试验途径

对于通过临床试验方式进行临床评价时，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）的要求，同时研究资料的形式应符合《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）临床研究资料有关的规定。下面仅对临床试验中的特殊问题进行阐述。

2.1 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参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行同步盲法对比试验，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。建议申请人尽量选择方法学、参考区间相同的同类试剂作为参比试剂。

2.2 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。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。研究总体样本数不少于 200 例，并尽量覆盖线性范围，应充分考虑对病理值样本的验证，异常值样本数建议不少于 30%。

2.3 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、偏倚和偏差分析等。考核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。在临床研究方案中应明确统计的检验水平及检验的假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

如试剂同时适用于血清、血浆和全血样本，可采用如相关分析、回归分析等统计学方法来评价血清、血浆和全血样本测试结果间的一致性。

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 是参比试剂结果， b 是方程斜率， a 是 y 轴截距， r 是相关系数， 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% 置信区间。

分别计算医学决定水平处相对偏倚/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。

建议给出考核试剂与参比试剂之间的差值（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。

（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

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据注册申请人产品研发、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》（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。以下标准如有修订，以最新发布版本为准。

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 0638-2008《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质物中酶催化浓度赋值的计量学溯源性》

YY/T 1579-2018《体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性 评价》

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 0316-2016 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

2. 主要性能指标

2.1 外观

符合申请人规定的正常外观要求。

2.2 装量

液体试剂净含量不少于标示值。

2.3 空白吸光度（透射法）

用纯化水或生理盐水作为空白加入工作试剂作为样品测试时，试剂空白吸光度要求应不低于申请人声明。

2.4 分析灵敏度（透射法）

用已知浓度的样品进行测试，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度改变。

2.5 空白限（如适用）

用空白样本进行检测，重复测定 20 次，计算测试结果的平均值（M）和标准差（SD），M+2SD 应符合申请人规定的空白限要求。

2.6 线性范围

用接近线性范围上限浓度的样品和接近线性范围下限浓度的样品，混合成至少 5 个稀释浓度（ x_i ）。分别测试试剂盒，每个稀释浓度测试 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（3）计算线性回归的相关系数（r）。

$$r = \frac{\sum [(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (3)$$

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或绝对偏差。

2.6.1 相关系数 (r)

线性相关系数 r 应不小于 0.9900。

2.6.2 线性范围

线性范围应不窄于 [5, 100] mg/L。

2.6.3 线性偏差

线性偏差应符合申请人给定值。线性偏差应分段描述, 并注意分段点的选择。

2.7 准确度

准确度至少应符合如下要求中的其中一项:

2.7.1 相对偏差

用试剂盒检测可用于评价常规方法的国家或国际标准品(若有) 3 次, 测试结果记为 (x_i), 按式 (4) 分别计算相对偏差 (B_i), 如果 3 次结果都在 $\pm 15\%$ 范围内, 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 次不符合要求时, 应重新连续测试 20 次, 并分别按照式 (4) 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 $\pm 15\%$, 视为符合要求。

$$B_i = \frac{x_i - T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (4)$$

式中:

x_i —测试结果;

T —国家或国际标准品标示值。

其测量结果的相对偏差应不超过 $\pm 10\%$ 。

2.7.2 回收试验

在人源样品中加入一定体积由具有溯源性的参考物质配制的标准溶液(标准溶液体积与人源性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必须在试剂检测线性范围内),每个浓度重复检测3次,按公式(5)计算回收率,回收率应在85%~115%范围内。

$$R=[C \times (V_0+V) - C_0 \times V_0] / (V \times C_s) \times 100\% \dots\dots (5)$$

式中:

R—回收率;

V—加入标准溶液的体积;

V₀—人源样品的体积;

C—人源样品加入标准溶液后的检测浓度;

C₀—人源样品的检测浓度;

C_s—标准溶液的浓度。

2.7.3 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方法,与拟申报试剂同时检测一批临床样品(至少40例样本),拟申报试剂与参比试剂相关系数r应不小于0.975,偏倚应符合企业给定要求。

2.8 重复性

用试剂盒测试选定的高、低值样本,重复测试至少10次(n≥10),分别计算测量值的平均值(\bar{x})和标准差(s)。计算变异系数(CV),应不大于10%。

2.9 批间差

用试剂盒测试选定的高、低值样本，分别使用 3 个不同批号的试剂盒进行检测，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 (6)、(7) 计算相对极差 (R)。

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \dots\dots\dots (6)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\% \dots\dots\dots (7)$$

式中：

\bar{x}_{\max} — \bar{x}_i 中的最大值；

\bar{x}_{\min} — \bar{x}_i 中的最小值。

试剂盒批间差应不大于 15%。

2.10 稳定性

检测已到期试剂或取有效期内样品根据申请人声称的条件下放置，产品性能应符合 2.1、2.3、2.4、2.5、2.6 要求。

2.11 校准品和质控品（如适用）

应包含外观、装量（如适用）、准确度、均一性、稳定性。

2.11.1 外观

符合申请人规定的外观要求。

2.11.2 装量

液体校准品和质控品的装量应不少于标示量。

2.11.3 准确度

2.11.3.1 校准品准确度

申请人可采用国家/国际标准物质/具有溯源性的工作校准品作校准曲线后测定校准品的方法，计算测试结果与标示值的相对偏差，其结果应在±10.0%范围内。

2.11.3.2 质控品准确度

测定定值质控品，测试结果应在申请人给定的范围内。

2.11.4 均一性

取相同批号的校准品或质控品 10 瓶，每瓶测试 1 次，按公式 (8) 和公式 (9) 计算测试结果的平均值 (\bar{X}_1) 和标准差 S_1 ；另用上述校准品或质控品中的 1 瓶连续测 10 次，计算测试结果的平均值 (\bar{X}_2) 和标准差 S_2 ；再按公式 (10) 和公式 (11) 计算 $S_{\text{瓶间}}$ 和 $CV_{\text{瓶间}}$ ，其结果应符合申请人的规定。

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n-1}} \quad \dots\dots\dots (8)$$

$$\dots\dots\dots (9)$$

$$S_{\text{瓶间}} = \sqrt{S_1^2 - S_2^2} \quad \dots\dots\dots (10)$$

$$CV_{\text{瓶间}}(\%) = S_{\text{瓶间}} / \bar{X}_1 \times 100 \quad \dots\dots\dots (11)$$

当 $S_1 < S_2$ 时，令 $CV_{\text{瓶间}} = 0$

式中： \bar{X} ----平均值； S ----标准差；

n ----测量次数； x_i ----指定参数第 i 次测量值。

申请人亦可以选用适用性行业标准的方法进行均一性检测。

2.12 稳定性

校准品、质控品在规定的保存条件下保存至有效期末进行检验，性能应符合准确度和均一性的要求。

（十）产品注册检验报告

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的医疗器械检验机构出具的注册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》（原国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）的要求，下面对血清淀粉样蛋白 A 检测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：血清淀粉样蛋白 A 检测试剂盒（胶乳免疫比浊法）。通用名称应当按照《办法》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。可包含通用名称和英文名称。

2. 【包装规格】

注明可测试的样本数或装量，如 xx 测试/盒、xx 人份/盒、xx 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。

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检测人全血、血清和/或血浆中血清淀粉样蛋白 A 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 血清淀粉样蛋白 A 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，检测原理的描述应结合产品主要组成成分、被测物和产物的关系进行描述：

如：包被有血清淀粉样蛋白 A (SAA) 抗体的胶乳颗粒，当与含有 SAA 抗原的样品混合时，会发生凝集反应，从而引起吸光度的变化，其大小与样品中 SAA 抗原含量成比例。将吸光度变化与已知浓度的校准品比较，可以定量得出样本中血清淀粉样蛋白 A 的含量。

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、比例或浓度，各组分是否可以互换；如含有校准品或质控品，除明确组成成分及生物学来源外，校准品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编号，质控品应明确靶值范围。

6. 【储存条件及有效期】

应明确未开封的试剂实际储存条件及有效期，开封后的待机稳定期或开瓶稳定期。干粉试剂应明确复溶稳定期。

增加例如“生产日期、使用期限或者失效日期：详见标签”的字样。

注：保存条件不应有模糊表述，如“常温”“室温”。

7. 【适用仪器】

应明确可适用的具体品牌、型号的仪器。

8. 【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限及保存条件，运输条件，对已知干扰物的抗干扰性（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）等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求（如：草酸盐、柠檬酸盐、EDTA 钠盐对血清淀粉样蛋白 A 造成干扰，应明确避免使用的提示）。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温，可冻融次数。

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（如有）、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、对质控结果的必要解释以及推荐的质控周期等。

9.5 试验结果的计算或读取：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（如手工测试）。

10. 【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，并说明参考区间确定方法。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】

说明可能对检验结果产生影响的因素，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。当测定值超出线性上限时，应说明使用申请人提供的专用稀释液或明确稀释方法，并给出稀释最大倍数说明。

13. 【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标：

13.1 试剂空白吸光度（透射法）

13.2 分析灵敏度（透射法）

13.3 空白限。

13.4 准确度。

13.5 测量精密度（重复性和批间差）。

13.6 线性范围（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：

14.1 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床管理应结合其症状/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 本试剂盒仅供体外诊断用，试剂中含有的化学成分接触人体后是否会产生不良的影响后果。

14.3 采用不同方法学的试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释。

14.4 有关人源组分的警告，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 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。

14.5 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.6 其他有关血清淀粉样蛋白 A 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、易查询且格式规范统一。

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 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】

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》（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。

（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》（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。

（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）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》（原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。

（六）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

本指导原则由浙江省医疗器械审评中心牵头编写，天津市医

疗器械技术审评中心、安徽省食品药品审评认证中心、吉林省食品药品监督管理局共同协作完成。



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