

## 附件 4

# 降钙素原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降钙素原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。

本指导原则是对降钙素原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

降钙素原检测试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中降钙素原(Procalcitonin, PCT)的浓度。本指导原则适用于以抗原-抗体反应为基本原理对降钙素原进行定量检测的体外诊断试剂,如酶免疫法、化学发光法、免疫比浊法等,不适用于免疫层析法。

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),降钙素原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

### (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,应符合《体外诊断试剂注册管理办法》(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)相关要求。下面着重介绍与降钙素原检测试剂预期用途有关的临床背景情况。

降钙素原(PCT)是降钙素的激素原,由116个氨基酸组成,分子量约为12.8kD是一种无激素活性的糖蛋白,也是一种内源性非类固醇类抗炎物质,非感染情况下由甲状腺产生。发生全身性感染时,很多器官的不同类型细胞在受到促炎症反应刺激后分泌降钙素原,特别是受到细菌感染时,其代谢很少或几乎不依赖肾脏功能,肾功能衰竭患者其清除率并不受影响,同时PCT代谢也不受类固醇激素影响。早在1993年,就有研究发现机体发生严重感染时其PCT水平越高,感染越重,预后越差,首次论证了PCT水平与脓毒症危重程度的关系。

在临床诊断中,脓毒症患者的降钙素原浓度升高较早,便于医生的早期诊断和监测。文献报道,机体在全身性感染情况下血清中的PCT在2—4小时内就开始升高,8—24小时达到高峰,持续数天或数周,当大于一定数值时要考虑患者有可能发展成重度

脓毒症和脓毒性休克的危险。另外降钙素原是一种能特异性区分细菌感染和其他原因导致的炎症反应的重要标志物，病毒感染、变态反应、自身免疫疾病和移植排斥不会引起降钙素原的显著升高，而局部的细菌感染能够导致降钙素原浓度中度升高。在某些情况下（新生儿、多发性损伤、烧伤、大型手术、延长或严重的心源性休克），降钙素原的升高可能与感染无关，通常很快回到正常值。目前降钙素原（PCT）急诊临床应用的专家共识，源于 BRAHMS PCT 的 cut-off 值：PCT 浓度 < 0.5 ng/mL 表示无或轻度全身炎症反应，可能为局部炎症或局部感染；PCT 浓度在 0.5 ng/mL—2.0 ng/mL 时表示中度全身炎症反应，可能存在感染；PCT 浓度在 2ng/mL—10 ng/mL 很可能为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克，具有高度器官功能障碍风险；PCT 浓度 ≥ 10 ng/mL 时表示几乎均为严重细菌性脓毒症或脓毒性休克，常伴有器官功能衰竭，具有高度死亡风险。ROC 曲线研究发现，其曲线下面积 PCT > 白细胞计数 > C 反应蛋白 > 中性粒细胞百分比，PCT 的灵敏度和特异性优于白细胞计数、C 反应蛋白、中性粒细胞百分比等指标，并与疾病严重程度相关。因此，PCT 是一种用于严重细菌感染及脓毒血症、败血症等疾病辅助诊断的理想指标，对于系统性细菌感染和脓毒血症、败血症等具有高度敏感性和特异性。

## （二）主要原材料研究资料（如需提供）

主要原材料（例如抗原、抗体及其他主要原料）的生物学来源、选择筛选、制备、鉴定（如有，提供配对抗体所识别表位或区段的鉴定，一般可将 PCT 分为 N 端、CT 和 KATA 三个分片段；若配对抗体识别的是同一区段请进一步提供 PCT 降解产物的干扰研究资料）、质量标准及试验验证等详细研究资料。

### （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，可以流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据，如各组分制备的工艺、试剂的配方及工艺关键参数的确定等。企业应采用经过验证，能够保证产品质量的生产工艺。

2.反应体系主要包括：样本采集及处理、样本要求，确定反应校准品、样本和试剂的用量、缓冲液、浓度、时间、温度、波长等条件的确认资料及试验数据，校准方法、质控方法等。

体系中样本及试剂的加样方式及添加量确定：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，还应对可用于样本稀释的基质或处理方法进行研究，通过实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（标准品、标记物、底物等）的研究资料。固相载体、信号放大系统、酶作用底物等的介绍及研究资料。

3.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别阐述。

### （四）分析性能评估资料

申请人应当提交对试剂（盒）进行的所有性能验证的研究资料，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，包括试验地点、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。

对于本试剂（盒），建议着重对以下分析性能进行研究：

### 1. 检出限

检出限是指检测方法可检测出的最低被测量浓度，也称检测低限或最小检出浓度。申请人可参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件确定检出限和空白限相关信息。空白限：测定 20 份空白样本，计算空白均值和标准差，以空白均值加 1.645 倍标准差报告方法的空白限。检出限：企业可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。

检出限注意事项：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。

### 2. 准确度

对测量准确度的评价依次包括：与国家标准品（和/或国际标准品）的相对偏差、回收试验、方法学比对等方法，申请人可根据实际情况选择以下方法的一项或几项进行研究。

#### 2.1 与国家（国际）标准品的相对偏差

如果研究项目有相应国家（国际）标准品，则使用国家（国际）标准品进行验证，重点观察对相应标准品检测结果的偏差情况。

## 2.2 回收试验

用于评估定量检测方法准确测定加入已知浓度的标准溶液（具有溯源性的企业校准品配制的标准溶液）的能力，结果用回收率表示。通常对样本进行 3—5 次回收试验，取平均值即平均回收率。

回收试验注意事项：

2.2.1 标准溶液体积与人源样本体积比应不会产生基质的变化，并且保证在加样过程中的取样准确度；

2.2.2 保证总浓度在方法分析测量范围内，尽量使加入标准液后样本中的被测物浓度接近医学决定水平；

2.2.3 为保证得到不同浓度的回收样本，标准物的浓度应该足够高；

2.2.4 为减少基质效应，尽量采用与临床待测样本接近的基质，如血清（或其他体液成分）。

## 2.3 方法学比对

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比对方法，与拟申报试剂同时检测一批临床样品（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（医学决定水平处）在企业规定的允许误差范围内，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与对比方法相比不会产生显著差异结果。

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方法学比对。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。

方法学比对注意事项：

2.3.1 样本贮存时间及条件由被测组分的稳定性而定，尽可能避免使用贮存的样品；

2.3.2 样品应来自于患者，并且此患者的疾病对于被测组成的影响应明确，尽量不使用含有干扰此方法的组分或条件；

2.3.3 分析浓度尽可能在报告的浓度范围内均匀分布；

2.3.4 商品质控物或者校准物可能存在基质效应，应避免使用。

### 3.线性

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床试验样本相似，但不可采用含有对测定方法具有明确干扰作用物质的样本。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（或其他人源样本），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，可发现最宽的线性范围。验证线性范围时可选择 5—7 个浓度水平。所选用的浓度水平应可覆盖整个预期测定范围并包括与临床有关的重要评价浓度，如最小测定浓度或线性范围的最低限、不同的医学决定水平、最大测定浓度或线性范围的高限等。

### 4.精密度

测量精密度的评估应包括 2 个浓度水平的样本，两个浓度都应在试剂（盒）的测量范围内，建议采用人源样本或与人源样本

基质接近的样本进行试验。当 2 个浓度的精密度有显著差异时，建议增加为三个浓度。所选样本浓度应至少有一个浓度在医学决定水平左右。

测量精密度的评估一般包括重复性、批间差的评价。

4.1 重复性：选择浓度为  $(0.5 \pm 0.1)$  ng/mL 和  $(10 \pm 1)$  ng/mL 的样品，所得结果的变异系数 (CV) 应不大于 10%。

4.2 批间差：用 3 个批号的试剂 (盒) 分别测试  $(0.5 \pm 0.1)$  ng/mL 和  $(10 \pm 1)$  ng/mL 的样品，重复测定 10 次，计算 30 次测定结果的变异系数 (CV) 应不大于 15%。

## 5. 分析特异性

5.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他抗原、抗体等的验证情况，应考虑验证与人钙抑肽 (Human katacalcin)、人降钙素 (Human calcitonin)、人  $\alpha$ -降钙素基因相关肽 (Human  $\alpha$ -CGRP) 和人  $\beta$ -降钙素基因相关肽 (Human  $\beta$ -CGRP) 的交叉反应情况。

5.2 干扰物质：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、类风湿因子、嗜异性抗体等干扰因子的研究。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其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，待评价降钙素原样本浓度应至少包含临近医学决定水平。

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。

5.3 抗凝剂：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试验研究。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本，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血浆样本检测结果的一致性。

6.可报告范围（如有）：可报告范围包括可报告低限与可报告高限。低值样本即将待测样本进行稀释，产生接近于方法线性范围低限浓度水平的样本，一般为 5 个浓度水平，浓度水平间隔应小于线性范围低限的 10%，重复测定 10 次，选取 CV 值等于或小于可接受界值的最低浓度水平作为可报告范围低限。高值样本即选取含被测物的高值样本进行稀释，使其接近于线性范围的上 1/3 区域内，并记录稀释倍数。至少选用三个高浓度样本，稀释倍数应为方法性能标明的最大稀释倍数、并适当增加或减小稀释比例，重复测定 3 次，试验过程应明确稀释液类型，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。选取还原浓度与理论浓度的偏差（%）等于或小于方法标示 CV 值时的最大稀释倍数为方法推荐的最大稀释倍数，方法线性范围的上限与最大稀释倍数的乘积为该方法的报告范围的高限。

## 7.HOOK 效应

目前，降钙素原检测试剂大多采用一步夹心法的原理检测样本，考虑到方法学的缺陷，有必要对钩状（HOOK）效应进行考虑。

建议采用高浓度的降钙素原抗原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，将响应值随浓度升高反而变小时的浓度作为出现钩状效应时降钙素原抗原的最低浓度，建议产品说明书上明示出现钩状效应时

降钙素原抗原的最低浓度，或浓度达到 1000ng/mL 时未发生钩状效应（临床极少数严重感染患者血浆 PCT 水平超过 1000ng/mL）。

#### 8.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）参考区间和/或阳性判断值确定资料

应提交验证参考区间所采用样本来源、详细的试验资料、统计方法等。明确参考人群的纳入、排除标准，考虑不同年龄、性别、生活习惯、地域等因素，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。

降钙素原水平与感染的严重程度相关，建议申请人根据临床需要，采用统计学方法如（ROC 曲线、约登指数、似然比等）确定降钙素原的阳性判断值。

若引用降钙素原（PCT）急诊临床应用的专家共识（见表 1），或其他针对中国人群参考区间研究的相关文献，应说明出处，并进行验证，明确采用不同区间验证的准确度（如灵敏度、特异度）、一致性（如 Kappa 值）等。研究结果应在说明书【参考区间和/或阳性判断值】项中进行相应说明。

表 1 降钙素原（PCT）急诊临床应用的专家共识

PCT 质量 浓度 (ng/mL)	临床意义
<0.05	正常值
<0.5	无或轻度全身炎症反应。可能为局部炎症或局部感染。
0.5—2	中度全身炎症反应。可能存在感染。
2—10	很可能为脓毒症、严重脓毒症或脓毒性休克。具有高度器官功能障碍风险。
≥10	几乎均为严重细菌性脓毒症或脓毒性休克。常伴有器官功能衰竭，具有高度死亡风险。

#### (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。前者主要包括长期稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性、热稳定性及溶解后冻存稳定性等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。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

此项目已经列入《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）》（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。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验。

## 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。降钙素原水平与感染的严重程度相关，申请人应纳入与感染相关的病例，并明确临床诊断信息。

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。其他临床评价相关资料如试验方案、原始记录等由申请人保管，保管期限 10 年。

## 1.2 临床评价途径

目前降钙素原暂无参考方法，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、推荐的阳性判断值或参考区间等，应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

若有降钙素原参考方法发布，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。对于采用血清和血浆样本的，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和血浆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、筛选和分析请参照《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

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，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》（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。建议企业尽量选择方法学、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%。对于阳性判断值分段的产品，每一组段样本数量应符合统计学要求。

## 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、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/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准及检验的假设，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和血浆样本，可采用如相关分析、线性回归、配对  $t$  检验等统计学方法来评价血浆和血清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

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》（国家食品药品监督管理总局局令第 5 号）和《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》（国家食品药品监督管理总局通告 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的引用文件和主要性能指标等相关内容见表 2。以下标准如有修订，以最新发布版本为准。

表 2 产品适用的相关标准

GB/T 191—2008	《包装储运图示标志》
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》
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 1588—2018	《降钙素原测定试剂盒》

### 2. 主要性能指标

作为定量检测试剂，应主要包括以下性能指标：外观、装量、溯源性、检出限、准确度、线性、重复性、批间差、稳定性等。如有相应的国家/行业标准发布或更新，则产品技术要求不得低于其相关要求。

#### 2.1 外观

应根据产品的包装特点规定适当的外观要求。一般应有试剂（盒）组分、性状；内、外包装、标签清晰等的要求。

2.1.1 试剂（盒）应组分齐全，内外包装均应完整，标签清

晰；

2.1.2 液体试剂无渗漏，净含量不少于标示值；冻干组分呈疏松体（如适用），复溶后无肉眼可见颗粒、无沉淀。

## 2.2 溯源性

应根据 GB/T 21415 及有关规定提供所用降钙素原校准品的来源、赋值过程以及测量不确定度等内容。

## 2.3 检出限

申请人应提供试剂（盒）的检出限，降钙素原测定试剂（盒）检出限不高于 0.2ng/mL。

## 2.4 准确度

准确度至少应符合 2.4.1 或 2.4.2 要求：

2.4.1 相对偏差：可用于评价常规方法的有证参考物质或其他公认的参考物质作为样本进行检测，其测量结果的相对偏差应不超过 $\pm 15\%$ 。

2.4.2 回收试验：将已知浓度的降钙素原加入到血清基质或其他体液成分中，其回收率应在 85%—115%。

2.4.3 方法学比对（如有）：用待测试剂（盒）与申请人选定分析系统（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）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，回归分析验证两种试剂结果的相关性，计算相关系数  $r$ 、医学决定水平处相对偏倚应符合申请人规定要求。

## 2.5 线性

申请人应规定降钙素原测定试剂（盒）的线性区间，并符合以下要求：

2.5.1 试剂（盒）线性区间不窄于[0.3, 20]ng/mL；

2.5.2 线性相关系数 $|r|$ 应不小于 0.990。

## 2.6 重复性:

测试浓度为  $(0.5\pm 0.1)$  ng/mL 和  $(10\pm 1)$  ng/mL 的样品, 所得结果的变异系数 (CV) 应不大于 10%。

## 2.7 批间差:

用不少于 3 个批号的试剂 (盒) 分别测试  $(0.5\pm 0.1)$  ng/mL 和  $(10\pm 1)$  ng/mL 的样品, 所得结果的批间变异系数 (CV) 应不大于 15%。

## 2.8 稳定性

产品效期稳定性可选用 2.8.1 或 2.8.2 中的一种方法进行验证。

2.8.1 效期稳定性: 取效期末的试剂 (盒) 检测其检出限、准确度、线性和重复性应符合相应指标的要求。

2.8.2 热稳定性: 取有效期内的试剂 (盒) 在 37°C 放置一定时间, 检测其检出限、准确度、线性和重复性应符合相应指标的要求。

## 3. 检验方法

### 3.1 外观

目测检查, 或用通用量具测量, 应符合 2.1 的要求。

### 3.2 溯源性

申请人提供的溯源性资料应符合 2.2 的要求。

### 3.3 检出限

申请人应提供试剂 (盒) 的空白限、检出限等相关信息。根据申请人提供信息, 对 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的数量应小于或等于 3 个时,即可认为申请人提供的空白限和检出限的设置基本合理,结果应符合 2.3 的要求。

### 3.4 准确度

#### 3.4.1 相对偏差

根据申请人提供的试剂(盒)线性区间,将可用于评价常规方法的有证参考物质作为样本,合理设置 2~3 个浓度,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 ( $M_i$ ),分别计算相对偏差 ( $B_i$ ),3 次结果 ( $B_i$ ) 均应不超过  $\pm 15\%$ 。如果大于或等于 2 次的结果不符合,即判为不合格。如果 3 次结果中有 2 次结果符合,1 次结果不符合要求,则应重新连续测试 20 次,并分别计算相对偏差,如果大于或等于 19 次测试的结果符合要求,即判为合格。

$$B_i = (M_i - T) / T \times 100\%$$

式中:

$B_i$ —相对偏差;

$M_i$ —测量浓度;

$T$ —有证参考物质标示值。

#### 3.4.2 回收试验

在低浓度的血清基质(或其他体液成分)中加入一定体积具有溯源性的标准溶液或高浓度样本(标准溶液体积与人源样本体积比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盒检测线性区间内),每个浓度重复检测 3 次,取平均值计算,其回收率应符合 2.4.2 的要求。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100 \quad \%$$

式中：

R：回收率；

V：加入标准溶液的体积；

V0：人源样本的体积；

C：人源样本加入标准溶液后的检测浓度；

C0：人源样本的检测浓度；

Cs：标准溶液的浓度。

### 3.4.3 方法学比对

可参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件，用待测试剂（盒）与申请人选定分析系统（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）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，用线性回归的方法分析验证两种试剂结果的相关性，计算相关系数  $r$  和医学决定水平处偏差，应符合 2.4.3 的要求。

### 3.5 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 个浓度，其中低值浓度的样本应接近线性区间的下限。用试剂（盒）分别测试以上样本，每个稀释浓度至少重复测定 2 次，分别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（ $r$ ），应符合 2.5 的要求。

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

### 3.6 重复性

重复测试浓度在（0.5±0.1）ng/mL 和（10±1）ng/mL 区间的

样品 10 次，计算 10 次测定结果的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)。所得结果应符合 2.6 的要求。

### 3.7 批间差

用 3 个不同批号的试剂 (盒) 分别测试 (0.5±0.1) ng/mL 和 (10±1) ng/mL 的样品，每个批号测试 10 次，计算 30 次测定结果的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)。所得结果应符合 2.7 的要求。

### 3.8 稳定性

3.8.1 效期稳定性：取到效期末的试剂 (盒) 按照 3.3、3.4、3.5、3.6 方法进行检测，应符合 2.8.1 的要求；

3.8.2 热稳定性：取有效期内试剂 (盒) 根据申请人声称的热稳定条件按照 3.3、3.4、3.5、3.6 方法进行检测，应符合 2.8.2 的要求；

## 4. 校准品和质控品 (如适用)

4.1 溯源及赋值说明：若试剂 (盒) 配套校准品和质控品，应参照 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》的要求溯源至国家 (或国际) 标准物质、参考程序等，并提供校准品溯源性说明及质控品赋值说明。若有国家标准物质发布，应使用国家标准物质进行验证。

4.2 性能要求：外观、装量 (冻干品除外)、准确度、均一性，冻干品还包括：复溶稳定性、批内瓶间差。

## (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和承检范围的医疗器械检验机构出具的产品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、检验方法、样本要求、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。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》（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》（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。

以下内容仅对降钙素原检测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。

产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述，如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明，对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写。

#### 1. 【产品名称】

1.1 试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：降钙素原测定试剂盒（化学发光法）。

#### 2. 【预期用途】

2.1 说明试剂盒用于体外定量测定血清和/或血浆中的降钙素原浓度，适用的样本类型应结合实际临床研究情况进行确

认。

2.2 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】

本法适用于基于抗原-抗体反应原理的免疫学方法对降钙素原进行定量检测的体外诊断试剂。

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】

重点明确以下内容：

4.1 适用的样本类型，PCT 存在降解的风险，应根据样本稳定性试验明确样本的保存方法。

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 试验条件：试验环境的温度、湿度、样本满足检测需要的加样量、观察时间、检验试剂、样本复温、试剂孵育温度及试剂空白等要求。

5.2 试剂使用方法（手工/半自动/全自动）、注意事项。

5.3 详述待测样品的预处理方法、步骤及注意事项。

5.4 校准程序：校准品的准备和使用，对于适用于手工/半自动仪器的试剂，说明校准曲线的绘制方法。

5.5 质量控制程序：质控品的使用、质量控制方法。

5.6 对于适用于手工/半自动仪器的试剂（盒）产品，应详述

实验结果的计算方法。

## 6. 【参考区间和/或阳性判断值】

6.1 说明阳性判断值或者参考区间，并简要说明阳性判断值或者参考区间确定的方法。

6.2 如确定阳性判断值，应明确不同区间阳性判断值的临床诊断意义，简要说明确定的方法，如引用参考文献进行验证，应标注文献出处，并简要说明验证的结果。

6.3 简单介绍设定该参考区间所选健康人群的区域特征，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值区间”。

## 7. 【检验结果的解释】

7.1 对所有可能出现的结果进行合理的解释；说明在何种情况下需要进行确认试验。

7.2 本试剂的检测结果仅供临床参考，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。

7.3 除感染外，以下情况也会出现 PCT 水平的升高：

7.3.1 长时间或者重度心脏休克；

7.3.2 长期的器官重度不规则灌注；

7.3.3 大面积外伤早期、外科手术和严重烧伤；

7.3.4 炎症细胞因子刺激和释放治疗；

7.3.5 新生儿（出生后 48 小时内）。

7.4 分析异常值出现的可能因素，明确说明对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。

## 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及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。

8.1 提示嗜异性抗体或类风湿因子等干扰因子对检测结果的影响。

8.2 需要补充试验的情况。

## 三、审查关注点

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《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（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》（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》（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，是否满足本规范中各指标验证的要求。

参考区间或阳性判断值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。

临床评价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、参比试剂的选择、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《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（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。

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、名词解释

（一）检出限（limit of detection）。检测方法可检测出的最低被测量浓度。

（二）准确度（Accuracy）。一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

（三）线性（Linearity）。在给定测量范围内，给出的测量结果与样品中实际存在的被测量物的值成比例的能力。线性是描述一个测量系统的测量示值或测量结果相关于样本的赋值符合直线的属性。

（四）重复性（Repeatability）。在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。重复性的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

#### 五、指导原则编写单位和人员

福建省食品药品认证审评中心。



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