25-羟基维生素D测定试剂（标记免疫分析法）注册技术审查指导原则

 (征求意见稿)

本指导原则旨在指导注册申请人对25-羟基维生素D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25-羟基维生素D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

25-羟基维生素D检测试剂用于体外定量测定人血清或血浆样本中总25-羟基维生素D（25-hydroxyvitamin D，25-OH-VD）的浓度。

本指导原则适用于以酶标记、（电）化学发光标记等标记方法为捕获抗体，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等载体为包被抗体，用于体外定量检测人血清或血浆中总25-羟基维生素D含量的免疫分析试剂盒。

本指导原则不适用于：

（a）用胶体金或其他方法标记的定性或半定量测定人总25-羟基维生素D的试剂（如试纸条、生物芯片等）；

（b）拟用于单独销售的总25-羟基维生素D校准品和总25-羟基维生素D质控品；

（c）色谱法原理的总25-羟基维生素D检测试剂。

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），25-羟基维生素D测定试剂管理类别为Ⅱ类，分类编码为6840。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

维生素D是一种脂溶性类固醇激素前体，是人体必需的脂溶性维生素，主要由皮肤经光照后产生。其水平受很多因素的影响，主要包括紫外线辐射、膳食补充、年龄和肥胖、种族和民族因素等。维生素D主要有维生素D3（胆钙化甾醇）和维生素D2（麦角钙化甾醇）两种形式。维生素D本身不具有生物活性，需要发生2次羟基化转化为生物活性形式。第1次羟基化发生在肝脏，产生25-羟基维生素D，第2次羟基化主要发生在肾脏，产生具有生物活性代谢物1,25－二羟维生素D。当1,25-(OH)2D足量时，它可进一步在肾脏转化为24,25-(OH)2D，最后发生分解代谢。循环中的25-羟基维生素D的半衰期为2-3周。

因此，在医学上，对血液中25-羟基维生素D的检测经常被用于确定体内维生素D的含量，血液中25-羟基维生素D的浓度被认为是体现人体维生素D状态的最佳指标。

维生素D缺乏与很多疾病的发生密切相关，包括骨骼疾病、癌症、自身免疫性疾病和心血管疾病等，因此及时了解人体维生素D的状态，实现维生素D的个体化补充具有重要的意义。

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、产品主要研究结果的总结评价、同类产品上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学、临床应用情况、申报注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同方面进行介绍，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。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

1.主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料

检测试剂所用抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。如抗体为申请人自制，则应详述抗体的名称及生物学来源，申请人对该抗体技术指标的要求（如外观、纯度、蛋白浓度、效价等），且其生产工艺必须相对稳定，并对其工艺有相关的验证。同时确定该抗体作为主要原材料的依据和质量标准；如为申请人外购，则应详述其名称及生物学来源，外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验报告，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。供货商应相对固定。

其他主要原材料的选择及验证资料，申请人应详述每一原材料技术指标的要求以及确定该原材料作为主要原材料的依据，确定质量标准。若为外购，应提供外购方名称并提交外购方出具的检验报告。

2.质控品、校准品的原料选择、制备、定值过程及实验资料

3.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。申请人应根据GB/T21415—2008/ ISO17511:2003《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）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

1.主要生产工艺的介绍，可以流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定方法，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，反应条件（缓冲体系、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。

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。性能评估时建议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（名称、型号、校准有效期）、试剂材料（名称、规格、批号、储存温度、有效期）及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.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。优先采用与国家（国际）标准品的比对研究。

1.1相对偏差法

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。25-羟基维生素D试剂盒实测值与相应国家（国际）标准品的相对偏差应不超过±15%。

采用可用于评价常规方法的参考物质/有证参考物质（CRM）对试剂（盒）进行测试，重复检测3次，取测试结果记为（Xi），按公式（1）计算相对偏差（Bi）。实测值与标示值的相对偏差应在±15%范围内，如果3次结果都符合要求，即判为合格。如果大于等于2次的结果不合格，即判为不合格。如果有1次结果不符合要求，则应重新连续测试20次，并分别按照公式（1）计算相对偏差，如果大于等于19次测试的结果符合要求，则准确度判定合格。

Bi=$ \frac{X\_{i}-T}{T}×100\%$·················（1）

式中：

Xi—单次测试浓度；

T—标定浓度；

Bi—单次相对偏差。

注：首选国家参考物质，如无国家参考物质可选用国际参考物质。

1.2回收试验法

用于评估定量检测方法准确测定待测分析物的能力，结果用回收率表示,是评估准确度的方法之一。

将已知浓度的高水平待测物(A)加入到低浓度的血清(或其他体液成分)B中,所加待测物A 与血清(或其他体液成分)B之间的体积比例为不大于1∶9，各重复检测3次，取平均值。可参考公式（2）计算回收率，25-羟基维生素D试剂盒各样本回收率及平均回收率应在[85%, 115%]范围间。

$R=\frac{C×(V\_{0}+V\_{s})-C\_{0}×V\_{0}}{V\_{s}×C\_{s}}×100\%$·················（2）

式中：

R—回收率；

C—向B液中加入A 液后的检测浓度的平均值;；

V0—B液体积；

Vs—A 液体积；

C0—B液浓度的平均值；

Cs—A 液浓度。

回收试验注意事项：

1.2.1标准溶液体积与人源样本体积比应不会产生基质的变化，一般在样本体积的10%以内并且保证在加样过程中的取样准确度；

1.2.2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达到医学决定水平；

1.2.3可通过稀释标准物制备不同高浓度的待测物以得到不同浓度的回收样本，标准物的浓度应该足够高；

1.2.4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）。

1.3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），40例样本为在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，且尽可能均匀分布。

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。

建议25-羟基维生素D试剂盒与具有溯源性的分析系统作比对,相关系数(r)不小于0.975,斜率应在[0.9,1.1]内;相对偏差/绝对偏差符合申请人的内部要求。

方法学比对注意事项：

1.3.1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；

1.3.2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；

1.3.3分析浓度尽可能在报告的浓度范围内均匀分布；

1.3.4商品质控物或者校准物可能存在基质效应，应避免使用。

2.空白限、检出限

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25-羟基维生素D试剂盒的空白限、检出限及参考区间等相关信息。25-羟基维生素D试剂盒（标记免疫分析法）产品最低检出限应不高于8.1ng/mL。

空白限：一般由多个空白样本的检测结果，经计算获得。当前阶段，企业申报的25-羟基维生素D试剂盒（标记免疫分析法）均采用竞争法。针对竞争法原理，可使用检测零浓度校准品或样本稀释液的方法进行。例如重复测定20次，根据测量结果的平均值（M）和标准差（SD），计算M-2SD及其对应的浓度值，结果应符合规定要求。

检出限：一般由多个低浓度（含有分析物）样本的检测结果，结合空白限进行计算获得，应根据具体产品的原理、检测结果差异和分布，选择合适的模型和分析方法（非参数/参数数据）进行计算。可参考CLSI EP17及其他相关权威文件进行研究。

空白限及检出限的验证：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，对检测结果按大小进行排序。低于制造商提供的空白限数值的检测结果的数量应小于或等于3个；且无高于制造商提供的参考区间下限的检测结果的数值。此时，可认为制造商提供的空白限和检出限的设置基本合理。

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。

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（建议采用梯度稀释）。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。采用25-羟基维生素D试剂盒对每个浓度至少重复测试3次，计算平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法进行线性拟合，计算线性相关系数r，线性范围应覆盖[8.1, 70.0] ng/mL，申请人宣称的线性范围内，相关系数r应≥0.99。

4.重复性

测量重复性的评估应包括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个浓度的重复性有显著差异时，建议增加为三个浓度。

采用同一批试剂盒对选择浓度在[8, 20] ng/mL和[30, 50] ng/mL的样本各重复测试10次，计算10次测定浓度结果的平均值M和标准差SD，根据式（3）计算变异系数（CV）应不大于10%。

···············（3）

式中：

*CV*—变异系数；

*SD*—10次测量结果的标准差；

*M*—10次测量结果的平均值。

5.批间差

用3个批号的试剂（盒）分别测试同一浓度为[30, 50] ng/mL的样本，各重复测定10次，计算30次测定浓度结果的平均值M和标准差SD，根据式（4）得到变异系数（CV）应≤15%。

···············（4）

式中：

CV—变异系数；

SD—30次测量结果的标准差；

M—30次测量结果的平均值。

6.分析特异性

推荐参考《WS/T416-2013 干扰实验指南》或相关国际、国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行特异性评估。

6.1交叉反应：易产生交叉反应的其他物质的验证情况，如与其他维生素D代谢产物的交叉反应情况。应至少验证与1,25(OH)2D2、1,25(OH)2D3的交叉反应情况。

6.2干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如内源性干扰物（高胆红素、高血红蛋白、高血脂、高总蛋白等）、类风湿因子（Rheumatoid Factor，RF）、抗核抗体（Antinuclear Antibody，ANA）、人抗鼠抗体（Human Antimouse Antibody，HAMA）、类似物等干扰因子的研究。

干扰物浓度的分布应覆盖人体样本生理及病理状态下可能出现的物质浓度。建议将研究结果在说明书中进行说明。如无法获得含有高浓度干扰物质的样本，可采用纯品物质分别添加到健康人样本、参考区间附近样本、中浓度值样本中的方式进行验证。方法为对模拟添加样本分别进行验证，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，禁用轻度、严重的模糊表述。被测物浓度至少应包括其医学决定水平的浓度。

6.3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。

6.4抗凝剂的干扰：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。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实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。

7.可报告范围（如适用）

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可报告范围的高限。

8.其他需注意问题

8.1 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。对于某些性能，可采用主机型进行充分的性能研究，其他机型采用验证的试验方案进行。但对于主机型的判断，应有充分依据。

8.2 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（如仅装量差异），企业需要提交包装规格之间不存在性能差异的分析，可仅选择代表规格进行分析性能评估。

8.3 针对技术要求中所列性能指标，应当对多批（至少三批）产品进行分析评估，并对结果进行统计分析。其他性能指标的评估申请人可结合自身产品特点确定评估批次/数量。

8.4 校准品溯源及质控品赋值（如适用）

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。

8.5校准品及质控品性能评估（如适用）

如注册单元中包含校准品或质控品，建议应对其性能进行评估应至少包含外观、装量、准确度、均一性。

8.6生物安全性（如适用）

试剂盒如含人源性成分，至少使用经过国家批检合格的人类免疫缺陷病毒抗体诊断试剂盒、丙型肝炎病毒抗体诊断试剂盒、乙型肝炎病毒表面抗原诊断试剂盒、梅毒螺旋抗体诊断试剂盒，对该申报试剂盒（包括校准品、质控品）进行检测，检测结果应均为阴性。

（五）参考区间确定资料

应提交建立/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，离群值的处理，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。

建议申请人根据临床需要，参考《WS/T 402-2012临床实验室检验项目参考区间的制定》或其他权威文件采用合适的统计学方法进行分析。

（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。前者主要包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶（复溶）稳定性、溶解后冻存稳定性（若涉及）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、具体的试验方案、过程、详细的研究数据以及结论。对于长效稳定性研究，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实时稳定性研究资料。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。

样本稳定性应考虑在不同储存条件（室温保存、冷藏和冷冻）下对不同类型样本进行有效期验证，主要包括评价方法的确定依据、具体试验方法、过程和结论。建议申请人选择合理温度范围/温度点，每间隔一定的时间段对储存样本进行稳定性验证，从而确认样本在不同温度下储存的有效期。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。

申请人如无法或不适于上述开展临床评价要求的，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。

（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。

风险分析资料应包含以下内容：

1.概述：简要介绍风险分析资料的编制依据、适用范围、产品描述（名称、用途、适用机型）、风险管理计划及实施情况等；

2.风险管理人员及其职责分工：明确风险管理小组成员及职责，制定风险管理流程图，明确风险管理活动的评审要求等；

3.风险来源分析：明确风险可能的来源（如产品故障、使用条件或环境差异、用户端风险、产品寿命等）；

4.预期用途和安全性有关特征的判定：以YY/T 0316—2016附录H为基础，判定产品预期用途和与安全性有关的特性，判定已知和可预见的危害、对患者风险的评估，并形成问题清单；

5.风险分析、风险控制和风险控制措施：对每一判定为危害的不正确结果的风险进行分析，并制定相应的风险控制方案及措施；

6.综合剩余风险的可接受性评价：对比采取风险控制措施前后的风险情况，对剩余风险的可接受性进行评价；

7.风险控制措施验证：对风险控制措施的有效性进行验证分析；

8.风险管理评审结论：风险管理小组下达风险评审结论。

（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。申请人应按照相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。

产品技术要求应不低于YY/T 1585—2017《总25-羟基维生素D测定试剂盒（标记免疫分析法）》的要求。性能指标应至少包括外观、溯源性、准确度、检出限、线性、重复性、批间差。

（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。产品说明书的编写应符合《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。境外试剂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，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。

以下仅对25-羟基维生素D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：25-羟基维生素D测定试剂盒（化学发光免疫分析法）。

注：名称中不应当出现样本类型、定性/定量等内容。

1.2英文名称（如有）应当正确、完整，可直译，不宜只写缩写。

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。应与产品技术要求包装规格一致，不得出现试剂盒的组成成分与包装规格中描述不一致的情况。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】

3.1第一段详细说明试剂盒用于体外定量测定血清和/或血浆中的25-羟基维生素D的含量，适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。

3.2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。

4.【检验原理】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

5.【主要组成成分】

5.1试剂盒包含的试剂组分的名称、数量、每个组成成分在反应体系中的比例或浓度、其生物学来源、活性及其他特性。明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.2对于非试剂组分，如试验用耗材（塑料滴管、封板膜、自封袋）、质量控制证书、赋值表（靶值单）、校准卡等，应注明相关信息。

5.3对于试剂盒中不包含，但对检验必需的试剂组分，应列出此类试剂的名称、纯度，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.4试剂盒中如包含校准品和/或质控品，除明确其组成成分及生物学来源外，校准品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发布单位及编号。质控品应明确靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

6.【储存条件及有效期】

6.1对试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍，包括环境温湿度、避光条件、湿度等影响稳定性的条件。如注册单元含校准品或质控品且其形态为干粉（包含试剂为冻干粉状态），则应对复溶后的储存条件、稳定性做详细介绍。如试剂需要配制，则应对配制后的试剂的储存条件、稳定性做详细介绍。

6.2保存温度不应有模糊表述，如“常温”“室温”，应直接以℃为单位。小于3个月的稳定期建议应以日为单位，大于或等于3个月的稳定期限建议以月为单位。

6.3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。

6.4对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数限制。

6.5注明生产日期、使用期限或失效日期（可见标签）。

7.【适用仪器】

说明可适用的仪器及型号，不能泛指某一系列仪器，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用；若不同规格适用不同机型也应说明，且与分析性能评估资料一致。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1适用的样本类型，血液为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

8.2在样本收集过程中的特别注意事项。如采集方式、采集时间点是否受临床症状、用药情况等因素的影响，详述操作过程注意事项，减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

8.3已知的干扰物。

8.4能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

8.5应与样本稳定性的研究一致。

9.【检验方法】

为保证试剂的正确性，应在以下几个方面对试验操作的每一步骤进行详细说明，包括：

9.1试剂配制：详细说明各试剂组分的稀释、混合及其他必要的处理程序、试剂的使用方法（手工/半自动/全自动）、注意事项等。

9.2试验条件：如pH值、温度、每一步试验所需的时间、测定主/副波长、试剂用量、样本用量、测定方法、最终反应产物的稳定性等。待测样品的预处理方法、试验过程中的注意事项。

9.3校准程序（如需要）：校准品的使用方法、步骤、注意事项，校准有效期及需要重新校准的情况。对于适用于手工/半自动仪器的试剂（盒）产品，应说明校准曲线的绘制方法。

9.4质量控制程序：质控品的使用方法、质量控制方法，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，应包括对每个系数及每个计算步骤的解释，如果可能举例说明。

10.【参考区间】

说明25-羟基维生素D试剂（盒）的参考区间，并简要说明参考区间确定的方法，如样本量、人群、年龄、统计方法等。建议注明以下字样“由于维生素D其水平受诸多因素影响，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

应根据其临床意义对可能出现的结果进行合理的解释。

说明试剂盒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、其他实验室检查等情况综合考虑。

说明在何种情况下应对样本进行重复测试，以及在重复测试时需要采取的样本处理方式。

超出检测范围的样本怎样报告结果，如要得到准确的结果需怎样处理，如需稀释，应注明稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

12.【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，明确常见干扰物质对检测结果的影响，企业可根据自身情况，结合分析性能评估中的干扰试验进行说明，并注明可接受的最高限值，不应使用模糊的描述方式。不建议使用存在明显干扰物如乳糜、黄疸等样本。

13.【产品性能指标】

与技术要求中主要性能指标保持一致，应至少包括：检出限、准确度、线性、重复性、批间差等。

14.【注意事项】

14.1必要内容，如：“本试剂盒仅用于体外诊断”。

14.2说明检测过程中应严格按照说明书提供的操作步骤及相关实验室规范要求进行操作，否则可能对结果造成的影响。

14.3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。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和Anti-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。

14.4说明对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，废弃物应当按当地法规处置等。

14.5说明不同分析系统间的检测结果可能存在的差异。

14.6其他需要说明的注意事项。

15.【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。可参考相关标准：YY/T 0466.1-2016

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，符合相关标准要求。

17.【基本信息】

应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》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】

注明该产品的医疗器械注册证编号。

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

1.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。

2.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。

3.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。

4.参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。

5.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。

6.如采用临床试验的途径进行临床评价，临床试验采用的样本类型是否满足产品声称的预期用途，样本量及临床试验机构的选择、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》（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；如采用免临床试验进行同品种比对临床评价，则审查是否符合《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）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）对相关内容的规定。

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

广东省药品监督管理局审评认证中心。