α-羟丁酸脱氢酶检测试剂注册审查

指导原则（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对α-羟丁酸脱氢酶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α-羟丁酸脱氢酶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。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。

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

α-羟丁酸脱氢酶检测试剂是指用于定量检测人体样本（血清、血浆等）中α-羟丁酸脱氢酶活性的试剂。

本指导原则适用于以酶促反应动力学为检验原理，采用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，进行α-羟丁酸脱氢酶定量检测的临床化学体外诊断试剂。不包括用于单独销售的校准品和质控品。其他方法学的α-羟丁酸脱氢酶检测试剂注册可参考本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中内容是否适用，如不适用，应另行选择适用自身方法学特性的研究步骤及方法。

1. 注册审查要点

（一）监管信息

应按《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的要求提交申请表、术语缩写词列表、产品列表、关联文件、申报前与监管机构的联系情况和沟通记录、符合性声明以及其它相关信息。

1.产品名称

产品名称一般由三部分组成。第一部分：被测物名称；第二部分：用途，如检测试剂；第三部分：方法或者原理，如底物法、酶法等。

2.分类依据

根据《体外诊断试剂分类子目录》，α-羟丁酸脱氢酶检测试剂产品类别为：II-4 用于酶类检测的试剂，管理类别为第二类，分类编码为6840。

3.注册单元划分

应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》中体外诊断试剂注册单元划分相关要求。α-羟丁酸脱氢酶如包含不同的包装规格，不同规格间仅试剂组分装量或检测数有差异，原则上划分为同一注册单元；如包含不同的包装规格，不同规格间除试剂装量或检测数的差异外，适用于不同的仪器机型，原则上划分为同一注册单元。校准品、质控品可以与配合使用的α-羟丁酸脱氢酶检测试剂合并申请注册，也可以单独申请注册。

4.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的包装规格、主要组成成分，以及每个包装规格的标识（如货号、器械唯一标识等）和描述说明。

5.关联文件

应由境内（外）申请人提供相关证明材料和文件、主文档授权信（如适用）。授权信中应当包括引用主文档的申请人信息、产品名称、已备案的主文档编号、授权引用的主文档页码/章节信息等内容。

6.既往沟通记录

在产品申报前，如果申请人与监管机构针对申报产品以会议形式进行了沟通，或者申报产品与既往注册申报相关。应当提供相关内容（如适用）。

如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通。

7.符合性声明

申请人应当声明下列内容：

7.1申报产品符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和相关法规的要求。

7.2申报产品符合《体外诊断试剂分类规则》、《体外诊断试剂分类子目录》有关分类的要求。

7.3申报产品符合现行国家标准、行业标准，并提供符合标准的清单。

7.4申报产品符合国家标准品的清单。

7.5保证所提交资料的真实性（境内产品由申请人出具，进口产品由申请人和代理人分别出具）。

（二）综述资料

综述资料主要包括章节目录、概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史、其他需说明的内容等。

1.章节目录

应包括本章的所有标题和小标题，注明目录中各内容的页码。

2.概述

应描述α-羟丁酸脱氢酶检测试剂名称及其确定依据；该产品属于II-4用于酶类检测的试剂，管理类别为第二类，分类编码为6840；描述申报产品预期用途；描述有关申报产品的背景信息概述或特别细节（如适用），如申报产品的历史概述、历次提交的信息，与其他经批准上市产品的关系等。

3.产品描述

3.1产品综述

应明确产品所采用的技术原理，产品组成，原材料的来源及制备方法，主要生产工艺，检验方法，质控品的制备方法及赋值情况等。如产品包含校准品，应提供校准品的制备方法及溯源情况。技术原理包括反应原理，方法学，测量方法，信号处理方法，数据获取和解读方式，分析前处理步骤等。

描述产品主要研究结果的总结和评价，包括分析性能评估、参考区间、稳定性以及临床评价等。

描述不同包装规格之间的差异。

描述产品中使用的生物材料或衍生物（如适用），包括生物学来源（如人、动物、病原体、重组或发酵产物）和组织来源（如血液）的描述。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；其他动物源及微生物来源的材料，应当说明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并提供相关的证明文件。

3.2包装描述

提供有关产品包装信息，包括包装形状和材料等。

3.3研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品和/或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

3.4与同类和/或前代产品的比较

应着重从预期用途、主要组成成分、溯源情况、主要性能指标、参考区间等方面写明拟申报产品与境内、外已上市同类产品和/或前代产品之间的主要区别。

4.预期用途

4.1预期用途

说明产品用于体外定量检测人体样本中α-羟丁酸脱氢酶的活性，应明确具体的样本类型如血清、血浆等，适用的样本类型应结合实际的分析性能研究及临床研究情况进行确认。

临床适应证：α-HBDH是乳酸脱氢酶同工酶（LDH）的一种，主要代表LDH1和LDH2的活性，在心脏分布较多。血清α-HBDH升高常见于心脏疾病心肌梗死、心肌炎等；溶血性贫血时血清α-HBDH增高；血清α-HBDH/LDH比值可用于心脏疾病和肝脏疾病的鉴别诊断。

临床适应证应鉴别疾病等的发生率、易感人群、分析物的详细介绍及与临床适应证的关系，相关的临床或实验室诊断方法。

适用人群：目标患者/人群的信息，对于适用人群包含亚群、儿童或新生儿的情况，应进行明确。

预期使用者：专业或非专业。

4.2预期使用环境

提供申报产品预期使用的地点及可能会影响其安全性和有效性的环境条件（如温度、湿度、海拔）等。

5.提供申报产品上市历史情况（如适用）。

6.其他需说明的内容

除申报产品外，还需提供检测系统的其他组成部分，如样本处理用试剂、适用仪器、质控品、校准品、独立软件等的基本信息，并说明其在检测中发挥的作用。

对于已获得批准的检测系统的其他组成部分，应当提供注册证编号和国家药监局官方网站公布的注册证信息。

（三）非临床资料

1.章节目录

应包括本章的所有标题和小标题，注明目录中各内容的页码。

2.产品风险管理资料

申请人应考虑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，综合评价产品风险可接受程度，形成风险管理资料。应符合GB/T 42062《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

3.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单

产品应符合《体外诊断试剂安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于其中不适用的各项要求，应当说明理由。

对于包含在产品注册申报资料中的文件，应当说明其在申报资料中的具体位置；对于未包含在产品注册申报资料中的文件，应当注明该证据文件名称及其在质量管理体系文件中的编号以备查。

4.产品技术要求及检验报告

4.1适用的产品标准

申报产品应当符合适用的强制性标准。对于强制性行业标准，若申报产品结构特征、技术原理、预期用途、使用方式等与强制性标准的适用范围不一致，申请人应当提出不适用强制性标准的说明，并提供经验证的证明性资料。

4.2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，根据产品研制、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《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的有关要求进行产品技术要求编写。产品技术要求的性能指标应不低于国家/行业标准的要求。

产品各性能指标建议不低于YY/T 1242《α-羟丁酸脱氢酶检测试剂（盒）》的要求。如有修订，以最新发布版本为准。不同方法学的产品应根据方法学特点制订不同的性能指标。

产品的检验方法需根据技术性能指标设定，检验方法需优先采用公认的或已颁布的标准检验方法；自建检验方法应进行方法学研究，以确保检验方法的科学性、准确性、可重现性和可操作性。

4.3产品检验报告

在保证产品原材料和生产工艺稳定可靠的基础上，采用在符合医疗器械质量管理体系相关要求的条件下生产的产品进行检验。有适用的国家标准品的，应当使用国家标准品对产品进行检验。可提交以下任一形式的检验报告：

（1）申请人出具的自检报告。

（2）委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

如产品提交自检报告，还需按照《医疗器械注册自检管理规定》的要求提交相应资料。

5.分析性能评估

申请人应提交在符合质量管理体系的生产环境下生产的试剂盒进行的所有性能评估验证的研究资料，对于每项分析性能的研究都应包括研究目的、试验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法等详细资料。分析性能研究的试验方法，可以参考《定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》或YY/T 1789《体外诊断检验系统性能评价方法》系列标准。

分析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。有关分析性能评估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。用于分析性能评估的样本，应尽量与预期适用的真实临床样本一致，并按照说明书描述的方式进行样本采集、处理、运输和保存。

如申报产品适用不同的机型，需要提交在不同机型上进行评估的资料。如试剂包含不同包装规格，需对各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分析性能评估；如不同规格间不存在性能差异，需要详细说明各规格间的差别及可能产生的影响，采用具有代表性的包装规格进行分析性能评估。

5.1样本稳定性

应充分考虑实际使用过程中样本采集、处理、运输及保存等各个阶段的条件，对不同类型样本的稳定性分别进行评价并提交研究资料。对于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。内容包括建议的保存条件、添加剂（如抗凝剂）和运输条件（如涉及）等。样本稳定性内容的研究结果应在说明书【样本要求】中进行详细描述。

5.2适用的样本类型

申请人应对适用的样本类型及添加剂进行适用性确认。如试剂盒不仅适用于一种血液样本类型，则应选择具有统计学意义数量的样本进行样本一致性的同源比对研究。采用抗凝剂时，应说明抗凝剂对样本检测结果的影响。样本量选择应体现一定的统计学意义，说明样本的来源及制备方法。

5.3校准品的量值溯源和质控品的赋值（如适用）

可参考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/T1709《外诊断试剂用校准物测量不确定度评定》、YY/T 1549《生化分析用校准物》、YY/T 1662《生化分析仪用质控物》、YY/T 1652《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。

5.4正确度

对测量正确度的评价，可采用参考物质检测、方法学比对、回收试验等方法，申请人可根据实际情况选择合理方法进行研究。

5.4.1参考物质测定

参考物质包括具有互换性的有证参考物质、公认的参考品、标准品，参考测量程序赋值的临床样本等。不可采用产品校准品、申报试剂检测系统定值的质控品进行正确度评价。

采用至少两个浓度的参考物质，代表临床意义相关的高、低浓度水平，进行多次重复测定，根据测定结果平均值与参考量值计算偏倚。如参考物质只有一个水平，且无合理稀释方法，亦可在说明原因的基础上，仅采用一个水平的参考物质进行正确度评价，结果应在申请人给定范围内。

5.4.2方法学比对

采用参考测量程序或国内普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时测定一批临床样品，临床样本的浓度水平应覆盖申报试剂的测量区间并均匀分布。比较两种方法之间的偏倚，如果偏倚在申请人给定的允许误差范围内，说明两种测定系统对样本的测定结果基本相符。拟申报试剂与比对试剂相比，对同一份临床样本的医学解释不会产生差异结果。

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适用机型、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。

如条件允许，建议与具有相同溯源性的分析系统作比对。样本尽可能使用新鲜样本。

5.4.3回收试验

将标准溶液、标准物质或分析物纯品加入临床样本中，配制成回收样品，进行检测。标准溶液、标准物质的体积与临床样本的体积比应不会产生基质的变化，一般加入体积不超过总体积的10%。

检测至少3个水平的回收样品，代表试剂测量区间内的高、中、低浓度，其中应包括医学决定水平或参考区间上/下限附近的浓度。每个浓度应进行多次重复检测，采用检测结果平均值计算回收率。

5.5精密度

应根据各测量条件对检测结果影响程度的分析，设计合理的精密度试验方案进行评价，包括重复性、中间精密度和再现性。

精密度研究用样本一般为临床实际检测样本或其混合物。样本浓度一般包括测量区间高、中、低在内的3～5个水平，应有医学决定水平或参考区间上/下限浓度附近的样本。精密度研究可能涉及多天、多地点检测，应确保样本的稳定性和一致性，可将样本等分保存。

5.6空白限、检出限、定量限

5.6.1空白限、检出限与定量限的建立

空白限（LoB），检出限(LoD)，定量限(LoQ)的建立需分别选择多个独立的样本（空白样本、低浓度水平样本、已知浓度的低水平样本），在多天内进行研究。

空白限一般由多个独立的空白样本（无分析物）的测定结果，经计算获得；检出限一般由多个低浓度（含有分析物）样本的测定结果结合空白限（或单独计算）获得。定量限应满足预设正确度指标，即考虑偏倚和精密度的要求。

5.6.2空白限、检出限与定量限的验证

空白限、检出限及定量限的验证，每个项目需选择至少2个样本（空白样本、检出限浓度样本、定量限浓度样本），在多天内进行试验。每个试剂批次至少需要获得20个检测结果，计算与5.6.1 研究获得的空白限、检出限及定量限呈现一致性的检测结果比例，如果比例符合统计学要求/预设的临界值，则空白限、检出限及定量限得到验证。

5.7分析特异性

干扰物质研究应当考虑常见的内源性干扰、外源性干扰和已有报道的干扰物质等对产品检测结果的影响。常见的内源性干扰物质包括胆红素、血红蛋白、甘油三酯等，常见的外源性干扰物质包括样本添加剂（如防腐剂）、常用药物及其代谢物（如维生素C）、患者群体使用的药物及其代谢物、膳食物质、样本收集或处理过程中接触到的物质，样本污染物；亦应考虑文献中已报道的对类似试剂或测量程序存在干扰的物质。

研究的干扰物质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，并对干扰的程度进行量化。将研究结果在说明书中进行描述，明确干扰物质影响的最大浓度。

5.8线性区间与测量区间

5.8.1线性区间

线性区间的研究所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，需采用高值和零浓度/低值样本配制一系列不同浓度的样本。当建立试剂的线性区间时，需配制较预期线性区间更宽的9-11个左右不同浓度的样本（不包括零浓度样本），每个样本进行多次重复检测，根据可接受线性偏差和各浓度的重复性，确定检测次数。采用重复检测均值和预期值进行直线回归分析，建议采用加权最小二乘回归等分析方法，提供散点图、线性回归方程、线性相关系数（r）及线性偏差，判断结果是否满足可接受标准。

当验证试剂的线性区间时，需配制覆盖整个线性区间的至少5-7个不同浓度的样本，每个样本至少重复检测2次。

5.8.2测量区间

测量区间，也称分析测量区间，在该区间内，临床样本在未经稀释、浓缩，或非常规测量程序步骤中的其他前处理情况下，检测结果的线性偏差、不精密度和偏倚均在可接受范围内。测量区间下限为定量限，线性区间包含测量区间。

如对超出测量区间浓度的样本可进行稀释后检测，应研究合适的稀释液和稀释倍数，从而确定试剂的可报告区间。

6.稳定性研究

一般应包含研究方案、报告和数据三部分内容。

6.1实时稳定性

提交至少三批申报产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。明确储存的环境条件（如温度、湿度和光照）及有效期。

6.2使用稳定性

提交申报产品实际使用期间稳定性的研究资料，应包括所有组成成分的开瓶稳定性。适用时提交复溶稳定性、机载稳定性及冻融次数研究资料等。如产品中包含校准品、质控品，还应提交校准、质控频率或校准、质控稳定性研究资料。明确产品使用的温度、湿度条件等。

6.3运输稳定性

提交申报产品可在特定或者预期的条件下运输的研究资料，应说明产品正确运输的环境条件（如温度、湿度、光照和机械保护等）。同时说明产品的包装方式以及暴露的最差运输条件。运输稳定性研究可结合于实时稳定性研究中。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究。

试剂稳定性内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】中进行详细描述。

7.参考区间

申报产品可以建立自己的参考区间或验证参考区间，但都要确保参考区间的可溯源性，记录确定参考区间的所有步骤，包括参考个体的选择、分析前因素、样本检测以及统计分析方法等。

如参考已发布实施的临床检测参考区间标准等验证参考区间，应依据《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》中“（二）参考区间的验证”章节相关条件进行验证，如验证通过，可直接采用经验证的参考区间；如验证不通过，应建立参考区间。

参考区间的建立应参考《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》中“（一）参考区间的建立”章节相关要求，提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。研究样本来源应覆盖年龄、性别等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。应明确参考人群的筛选标准，研究例数通常应不低于120例。（注：研究例数不低于120例是为了保证能正确估计参考限的90%置信区间。申请人应根据预设的置信区间水平进行样本研究例数的选择并符合统计学要求。）

8.其他资料

8.1反应体系（如需提供）

反应体系研究资料包括样本的制备方式（采集和处理）、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法（如有）、质控方法等。

8.2主要原材料研究资料和生产工艺研究资料（如需提供）

主要原材料的研究资料包括主要原材料的来源、选择、制备方法的研究资料，质量分析证书，主要原材料质量标准的制定和检验资料。如涉及企业参考品，还应提交企业参考品的研究资料，包括来源、组成、量值确认等。

生产工艺的研究资料主要为生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

8.3三批产品的生产及自检记录。

提供三批产品生产及自检记录的复印件。如产品包含校准品和（或）质控品，还应提供校准品的赋值记录和质控品的定值记录。

8.4证明产品安全性、有效性的其他非临床研究资料。

（四）临床评价资料

## 根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，该项目已列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》，申请人可按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》要求进行临床评价。

申请人也可通过临床试验的方式进行临床评价；如申请人无法按要求进行临床评价或预期用途超出豁免目录中的描述，应进行临床试验；临床试验的伦理、方案的制定以及报告的撰写等临床试验资料均应符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》对临床评价资料的规定，相关资料签章应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签的格式应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和《体外诊断试剂说明书编写指导原则》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。

境外试剂应当提交产品原文说明书，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。

以下内容仅对α-羟丁酸脱氢酶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。

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：α-羟丁酸脱氢酶检测试剂盒（α-酮丁酸底物法）。

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）包装规格应明确装量（如××mL；××人份）；

（3）带有校准品或质控品应明确标识；

（4）与产品技术要求中所列的包装规格一致；

（5）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】

内容共分为两段：第一段说明试剂用于体外定量检测人样本（血清或血浆）中α-羟丁酸脱氢酶的活性。第二段应明确与目的检测物相关的临床适应证背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

4.【检验原理】

根据产品采用的方法学说明检验的原理，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，必要时可结合图示方法描述。

如：样本中α-羟丁酸脱氢酶催化α-酮丁酸还原为α-羟丁酸，同时还原型NADH被氧化为氧化型NAD+；在特定波长下，NADH的消耗速率与血清α-HBDH浓度成正比，从而计算出α-HBDH的含量。

反应式如下：

α-酮丁酸+NADH + H+ α-羟丁酸+NAD+

5.【主要组成成分】

应明确以下内容：

5.1说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度信息。对于多组分产品，说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.2产品如包含校准品、质控品，应明确具体基质成分，此外，校准品应明确定值及其溯源性，质控品应注明靶值和靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

5.3试剂盒中不包含但对该项检测必需的组分，应列明检测所需但未包含在本试剂盒中的试剂名称。如该试剂已取得注册证号/备案号，需注明“注册证号/备案号及货号”；如该试剂正处于注册/备案阶段，需注明“货号及注册证号:（留空）/备案号:（留空）”。

6.【储存条件及有效期】

对试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性、使用稳定性、在机稳定性等信息做详细介绍，包括环境温湿度、避光条件等。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。

保存温度不应有模糊表述，如“常温”、“室温”，应直接以℃为单位。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。对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数限制。

注明“生产日期、使用期限或者失效日期见标签”的字样。

7.【适用仪器】

明确所适用的仪器类型，应细化到具体厂家、型号。如需要可提供与仪器有关的信息以便指导用户操作。如适用仪器为非通用的仪器则需写明其具体型号，避免“系列”。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1样本的类型：明确适用的样本类型，如有抗凝血应明确抗凝剂。

8.2样本的稳定性：明确样本采集后和处理后的保存条件和期限等。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温、冻融次数的要求。以上内容应与样本稳定性的研究结果一致。

9.【检验方法】

应详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1试剂使用方法：各试剂组分的稀释、混合及其他必要的程序、注意事项等。

9.2试验条件：时间、试剂用量、样本用量、检测方法、反应类型、反应方向（如有）、反应时间（如有）等以及试验过程中的注意事项试验环境的温度、湿度等注意事项，检验试剂及样本复温、试剂孵育温度等要求。

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。校准有效期及需要重新校准的情况。推荐的校准周期。

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，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。

10.【参考区间】

分别说明常用样本类型的参考区间，并简要说明参考区间的确定方法。应包含参考区间确定的基本信息，包括：样本量、参考人群特征（如性别、年龄、种族等）、表观健康人群的入选和排除标准和参考区间确定采用的统计学方法。

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

11.【检验结果的解释】

11.1应根据其临床意义对可能出现的结果进行合理的解释。

11.2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。

11.3若超过线性区间上限的高浓度样本可稀释后检测，则应说明样本的最大可稀释倍数、稀释溶液等信息。

12.【检验方法的局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，申请人选择适用的条款在产品说明书中予以阐述。

12.1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对特殊干扰物进行说明，并注明可接受的最高限值，不应使用模糊的描述方式。

12.2分析异常值出现的可能因素，明确说明何种情况下需要进行确认试验，详述在确认试验时对待测样本可能采取的优化条件等。

13.【产品性能指标】

产品性能指标应符合产品技术要求。说明该产品主要性能指标，应至少包括：分析灵敏度、线性区间、正确度、精密度、临床评价结果、校准品/质控品性能（如适用）等。

14.【注意事项】

建议包括以下内容：

14.1产品仅用于体外诊断。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。

14.2如无确切的证据证明其安全性，对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，提示操作者采取必要的防护措施。若试剂组分中，如质控品、校准品等含有人源物质的组分，这些组分亦应该被视为传染源对待；对于动物源性组分，应给出具有潜在感染性的警告。

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；建议实验室在发给临床医生的检测报告注明所用试剂特征。

14.4其他需要说明的注意事项。

（六）质量管理体系文件

申请人应当在申请注册时提交与产品研制、生产有关的质量管理体系相关资料，主要包括综述、生产制造信息、质量管理体系程序、管理职责程序、资源管理程序、产品实现程序、质量管理体系的测量、分析和改进程序、其他质量体系程序信息、质量管理体系核查文件等内容。

三、参考文献

[1]尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程（第4版）[M].北京:人民卫生出版社,2015.

[2]CLSI EP28-A3c, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Third Edition[S].

[3]《医疗器械说明书和标签管理规定》

[4]《体外诊断试剂说明书编写指导原则》

[5]《定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》

[6]《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》

[7]YY/T 1789.1-2021 体外诊断检验系统性能评价方法:第1部分：精密度

[8]GB/T 26124临床化学体外诊断试剂盒