

山东省体外诊断试剂生产现场检查指南
(征求意见稿)

目 录

一、适用范围	5
二、体外诊断试剂基本知识	5
(一) 产品概述	5
1. 定义	5
2. 分类	6
3. 命名	8
4. 主要原材料	9
5. 基本生产设备及用途	10
6. 质量控制方法	11
(二) 不同方法学产品简介	12
1. 临床化学诊断类试剂	12
2. 免疫学诊断类试剂	16
3. 血细胞分析用试剂	26
4. 血凝类试剂	29
5. 即时检测类试剂	33
6. 微生物学诊断类试剂	43
7. 分子诊断类试剂	51
8. 校准品	57
9. 质控品	63
三、体外诊断试剂检查要点及易出问题	65
(一) 机构和人员	65

1. 检查要点	65
2. 易出问题	67
(二) 厂房与设施、设备	67
1. 检查要点	67
2. 易出问题	71
(三) 文件管理	73
1. 检查要点	73
2. 易出问题	73
(四) 设计开发	74
1. 检查要点	74
2. 易出问题	75
(五) 采购	75
1. 检查要点	75
2. 易出问题	76
(六) 生产管理	76
1. 检查要点	76
2. 易出问题	78
(七) 质量控制	79
1. 检查要点	79
2. 易出问题	80
(八) 销售和售后服务	81
1. 检查要点	81

2. 易出问题	82
（九）不合格品控制	82
1. 检查要点	82
2. 易出问题	82
（十）不良事件监测、分析和改进	83
1. 检查要点	83
2. 易出问题	83
四、其它需注意的问题	83
五、编写依据及体外诊断试剂类产品通用标准.....	84
六、附录	85
（一）体外诊断试剂按照检验用途分类举例： ...	85
（二）洁净室（区）空气洁净度级别	86
（三）清洁条件的基本要求	86
（四）注释	86

为规范体外诊断试剂生产现场检查行为，提高检查员现场检查能力，依据《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第 680 号）、《医疗器械生产质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 64 号）、《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 103 号）、《医疗器械生产质量管理规范体外诊断试剂现场检查指导原则》（食药监械监〔2015〕218 号）及相关法规、规章、标准及规范性文件，制定本指南。当国家相关法规、标准、检查要求等发生变化时，应当及时修订本指南以确保其持续符合要求。

一、适用范围

本指南适用于指导山东省药品监督管理局组织、实施的体外诊断试剂注册质量管理体系现场核查、《医疗器械生产许可证》现场核查，及各级监管部门组织、实施的体外诊断试剂生产环节监督检查，旨在帮助医疗器械监管人员加强对体外诊断试剂生产质量管理体系的认知和掌握，同时为体外诊断试剂生产过程的监督检查工作和体外诊断试剂生产企业开展生产管理活动提供参考。

二、体外诊断试剂基本知识

（一）产品概述

1. 定义

本指南所称体外诊断试剂是指按照医疗器械管理的体外诊断试剂，指在疾病的预防、诊断、治疗监测、预后观察、健康状态评价及遗传性疾病

的预测等过程中，用于人体样本（各种体液、细胞、组织样本等）体外检测的试剂、试剂盒、校准品、质控品等产品。可以单独使用，也可以与仪器、器具、设备或者系统组合使用。

其中，试剂指被制造商预期用作体外诊断医疗器械的化学、生物学或免疫学组分、溶液或制备物。校准品为用于体外诊断仪器或系统校准的测量标准，其具有明确量值和相关测量不确定度，用作参照的给定量定义的实现。质控品为被其制造商预期用于验证体外诊断医疗器械性能特征的物质、材料或物品。试剂盒为用于完成一个特定的体外诊断检验包装在一起的一组组成，试剂盒组成可包括试剂（如抗体、酶、缓冲液和稀释液）、校准品、质控品和其他物品和材料。本指南以下所述“试剂”均适用于“试剂”和“试剂盒”。

按照药品管理的用于血源筛查的体外诊断试剂和采用放射性核素标记的体外诊断试剂，不属于本指南管理范围。

体外诊断试剂的使用者包括临床和实验室操作人员、检验人员和自行使用试剂的消费者，均应严格按照试剂说明书操作使用。

2. 分类

（1）管理分类

体外诊断试剂的管理分类是基于产品风险程度的分类。根据产品风险程度由低到高，体外诊断试剂分为第一类、第二类、第三类产品。

第一类产品：微生物培养基（不用于微生物鉴别和药敏试验）；样本处理用产品，如溶血剂、稀释液、染色液等。

第三类产品：与致病性病原体抗原、抗体以及核酸等检测相关的试剂；

与血型、组织配型相关的试剂；与人类基因检测相关的试剂；与遗传性疾病相关的试剂；与麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品检测相关的试剂；与治疗药物作用靶点检测相关的试剂；与肿瘤标志物检测相关的试剂；与变态反应（过敏原）相关的试剂等。

第二类产品：除已明确为第一类、第三类的产品，其他为第二类产品，主要包括：用于蛋白质检测的试剂；用于糖类检测的试剂；用于激素检测的试剂；用于酶类检测的试剂；用于酯类检测的试剂；用于维生素检测的试剂；用于无机离子检测的试剂；用于药物及药物代谢物检测的试剂；用于自身抗体检测的试剂；用于微生物鉴别或者药敏试验的试剂；用于其他生理、生化或者免疫功能指标检测的试剂等。

第二类产品如用于肿瘤的诊断、辅助诊断、治疗过程的监测，或者用于遗传性疾病的诊断、辅助诊断等，按第三类产品管理。用于药物及药物代谢物检测的试剂，如该药物属于麻醉药品、精神药品或者医疗用毒性药品范围的，按第三类产品管理。

与第一类体外诊断试剂配合使用的校准品、质控品，按第二类产品管理；与第二类、第三类体外诊断试剂配合使用的校准品、质控品单独申请注册时，按与试剂相同的类别进行注册管理；多项校准品、质控品，按其的高类别进行注册管理。免疫组化、原位杂交、流式细胞仪配套试剂视具体产品分类。

体外诊断试剂的管理分类基于产品风险，考虑产品的预期用途，不区分被测物检测方法。如 C 反应蛋白检测试剂无论其方法学为免疫比浊法、荧光免疫层析法或化学发光法，均按其确定的类别管理。

(2) 按检验原理或检测方法分类

根据检验原理或检验方法，体外诊断试剂产品可以分为（但不限于）：临床化学诊断试剂、免疫学诊断试剂、血细胞分析用试剂、血凝类检测试剂、即时检测（POCT）试剂、微生物学检验试剂、分子生物学诊断试剂等。

3. 命名

体外诊断试剂的产品名称一般可以由三部分组成。第一部分：被测物质的名称；第二部分：用途，如诊断血清、测定试剂盒、质控品等；第三部分：方法或者原理，如酶联免疫吸附法、胶体金法等，本部分应当在括号中列出，如图 1 所示。

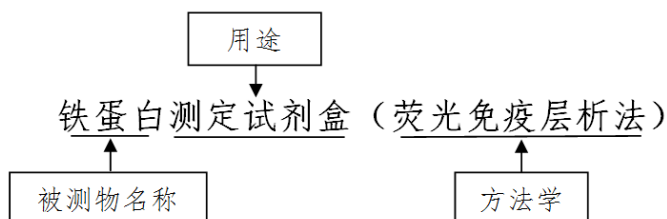


图 1 体外诊断试剂产品命名举例

如果被测物组分较多或者有其他特殊情况，可以采用与产品相关的适应症名称或者其他替代名称，如乙肝五项检测卡（胶体金法）、电解质分析仪配套试剂（离子选择电极法）。

第一类产品和校准品、质控品，依据其预期用途进行命名，如溶血剂、生化复合校准品等。

体外诊断试剂的名称中不可出现“定性”“半定量”“定量”等表述。临床化学诊断类试剂产品命名可参考 YY/T 1227-2014 《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》的要求。

4. 主要原材料

不同种类的体外诊断试剂产品因其反应原理、试剂或试剂盒结构组成等多方面的差异，体外诊断试剂产品生产所用的原材料不尽相同。其原材料大体可以分为主要生物原料、生物辅料、化学原材料和其他原辅料。此处仅对不同种类原材料及其主要的质量控制指标和控制方法进行介绍，不同原材料在试剂产品生产过程中的作用，将在不同方法学试剂产品内容中详细阐述。不同企业对原材料的质量控制指标和控制方法可能存在差异，常见的方法有对原料进货检验或核查供应方检验报告等。

(1) 主要生物原料

在体外诊断试剂产品生产中常用的主要生物原料有抗原、抗体、酶类等，原料质量控制的指标可包括外观、分子量、纯度、蛋白浓度、效价、活性等。功能性试验也是试剂生产企业常用的原料控制方法。所谓功能性试验，一般指检验用该原料试产的试剂产品的灵敏度、特异性和稳定性等性能指标是否符合要求，并比较与上批次原料的以上检测项目的相关性。

(2) 生物辅料

常见的生物辅料如牛或羊血清、牛血清白蛋白、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（ NADP^+ ）等，具体辅料的质量控制指标可能有：

- 1) 牛血清或羊血清：外观、无菌、总蛋白含量、球蛋白含量等。
- 2) 牛血清白蛋白：外观、溶解性、总蛋白含量、总蛋白中牛血清白蛋白（BSA）含量、BSA 的净含量等。
- 3) 酪蛋白：酸度等。
- 4) 标记用辣根过氧化物酶：纯度 RZ 值^{注1}等。

5) NADP⁺: 纯度、340nm 处吸光度值等。

对小牛血清或山羊血清、牛血清白蛋白以及酪蛋白等，还应进行功能性试验，例如以其为原料配制一定浓度的稀释液作为样品，进行测定，均不能出现非特异性反应。

(3) 化学原材料

化学原材料包括无机物和有机物等化学制剂，通常对外观、纯度等方面进行原材料质量控制。若有特殊要求，还应有相应的检测项目。

(4) 其他原辅料

- 1) 微孔板条、酶标板：外观、材质、吸附能力和精密性等。
- 2) 硝酸纤维素膜：厚度、孔径大小、毛细迁移速度、均一性等。
- 3) 玻璃纤维或聚酯纤维膜及滤纸：厚度、毛细迁移速度、重量等。
- 4) 玻璃纤维膜：厚度、孔径大小等。
- 5) 塑料衬片：厚度、硬度^{注2}、尺寸、粘性^{注2}等。

5. 基本生产设备及用途

体外诊断试剂生产所用的设备分为通用设备和特殊设备，其中特殊设备特指用于生产特定种类体外诊断试剂产品所用的设备。

(1) 通用设备

制水设备——生产工艺用水等的生产

天平——原料的称量

量筒、移液管或移液器——原料的量取

搅拌设备（加热和/或磁力搅拌等）——溶液的配制

酸度计——溶液 pH 值的调节

电导率仪——电导率的调节

分装设备（蠕动泵等）——试剂的分装

标签打印设备（喷码机、贴标机等）——标签打印

冷藏箱、低温冰箱——活性原料储存、留样等

离心机——原料的富集等

超声机——原料的分散等

（2）特殊生产设备

划膜机、冻干机、切条机、压卡机、封口机、包被机、洗板机、甩干机、除湿机、干燥箱、恒温箱、超低温冰箱、灭菌器等。

6.质量控制方法

型式检验应符合产品技术要求。产品技术要求必须符合强制性国家标准及强制性行业标准，可参考执行推荐性国家标准和行业标准、产品的注册审查指导原则等其他相关法规文件。企业应该根据产品研究及验证资料和产品技术要求，自行制定中间品或半成品^{注3}检验规程、成品检验（出厂检验）规程并严格按照检验规程的要求进行产品的质量控制。

根据体外诊断试剂产品的特点及其检验规程的要求，质量控制部门应配备微生物、理化等实验室，常用的检验设备可包括：

对生产工艺用水检测的仪器：电导率仪、生化培养箱、化学滴定所用器具、微生物限度仪等。

对生产车间环境进行检测的仪器：风量仪、浮游菌采样器、尘埃粒子计数器等。

试剂适配的检验仪器（适用机型）：生化分析仪、酶标仪、荧光免疫分析仪、化学发光免疫分析仪等。

其他常用仪器：量筒、天平、酸度计、压力蒸汽灭菌器、生化培养箱、冰箱、生物安全柜等。

（二）不同方法学产品简介

按原理的不同，体外诊断试剂产品的组成、原材料及生产工艺差异较大。同一检验原理的不同检验项目、不同厂家同一原理的同一检验项目的产品也会存在差别。

按照不同方法学试剂产品的工作原理、结构组成、产品生产（主要原材料、主要生产设备、典型生产工艺）、产品检验（检验设备、使用方法或检验操作方法）等内容进行概述。不同方法学产品有关生产设备、过程检验、成品检验及检验设备内容的介绍均以临床化学诊断试剂类产品为基础，其它方法学产品与之相同的内容不再重复表述，仅对特殊设备、特殊内容给予重点描述。

1. 临床化学诊断类试剂

（1）工作原理

临床化学诊断试剂是基于分光光度法原理研发，适配手工、半自动和全自动生化分析仪等仪器检测酶类、糖类、脂类、蛋白和非蛋白氮类、无机元素类等物质的试剂。该类反应为液相反应。

物质与光作用具有选择吸收的特性。利用物质所特有的吸收光谱来鉴别物质的存在（定性分析），或利用物质对一定波长光的吸收程度来测定物质含量（定量分析）的方法，称为分光光度法。样本中的被测物与临床

化学诊断试剂组分构成反应体系，反应体系中某种物质（可为反应物、生成物或反应中间体）对特定波长光的吸光度变化或变化率与该物质浓度成比例，因该物质浓度与样本中被测物的浓度（或活性）存在相关性，监测该物质吸光度变化或者变化率，即可得到样本中被测物的浓度（或活性）。

该类试剂根据测定的目标物、原材料和反应原理不同，包括化学法、酶活性测定（测酶）法、酶（酶测）法、免疫比浊法等诊断试剂，例如，化学法包括总蛋白测定试剂盒（双缩脲法）；酶活性测定法包括乳酸脱氢酶测定试剂盒（速率法）；酶法包括葡萄糖测定试剂盒（葡萄糖氧化酶法）；免疫比浊法包括脂蛋白 a 检测试剂盒（免疫比浊法）等。

（2）结构组成

该类试剂可为单独的试剂或试剂与校准品和/或质控品的配套组合产品。如图 2，试剂部分可为单一试剂（R）或多组分试剂（R1、R2 等）。校准品和质控品根据其浓度不同可为单水平校准品、多水平校准品（校准品 1、校准品 2 等）和高值、中值、低值质控品（质控品 1、质控品 2、质控品 3 等）。试剂、校准品、质控品可为液体试剂或干粉试剂^{注 4}。若为干粉试剂，则试剂盒中可配有复溶液。



液体单试剂盒

液体双试剂盒

图 2 临床化学诊断类试剂盒组成示意图

（3）主要原材料

基于化学法、酶活性测定法、酶法的临床化学诊断试剂的原料一般有工艺用水、缓冲液、酶类、化学制剂、防腐剂、表面活性剂等。

原料控制点：

①体外诊断试剂生产工艺用水：电导率、总有机物、微生物限度等。

②酶类：外观、活性、纯度、分子量、功能性试验等。

（4）主要生产设备

制水设备、天平、量筒、移液管或移液器、搅拌设备（磁力搅拌器等）、酸度计、电导率仪、分装类设备（蠕动泵等）、标签打印设备（喷码机、贴标机等）、冷藏箱、低温冰箱、离心机、抽滤或超滤设备等。

（5）典型生产工艺

原料称量→溶解配制→分装（→冻干^{干粉适用}）（→调试定值^{校准品、质控品适用}）
→贴签→成品包装→入库

冻干过程较为复杂，需进行验证并获得工艺参数。

校准品、质控品的生产工艺中应包括定值过程。

通常认为，原料称量、溶解配制、定值为关键工序，冻干过程为特殊过程。

企业根据产品的特点和性能要求，在溶解配制与分装过程之间，有时会增加溶液的静置和过滤工序。

（6）产品检验

过程检验可对分装前的半成品进行检验。过程检验和成品出厂检验项目由企业质量控制程序规定。临床化学诊断试剂产品目前可参考执行的标

准有 GB/T 26124-2011 《临床化学体外诊断试剂（盒）》。

检验设备可包括但不限于：

量筒——测量体积，检验液体试剂装量

天平——测量重量，检验试剂装量

生化分析仪（分光光度计）——检测外观、装量以外的其他性能指标，如空白吸光度、准确度、精密度等

试剂的使用方法（检验操作方法）以液体双试剂在全自动生化分析仪日立 7180 上的测定过程为例：如图 3，样品针吸取待测样本加入反应杯→试剂针 1 吸取试剂 1（R1）加入反应杯（缓冲和排除干扰）→试剂针 2 吸取试剂 2（R2）加入反应杯（进行反应，产生颜色或浊度变化）→仪器计算得到被测物的浓度或活性。

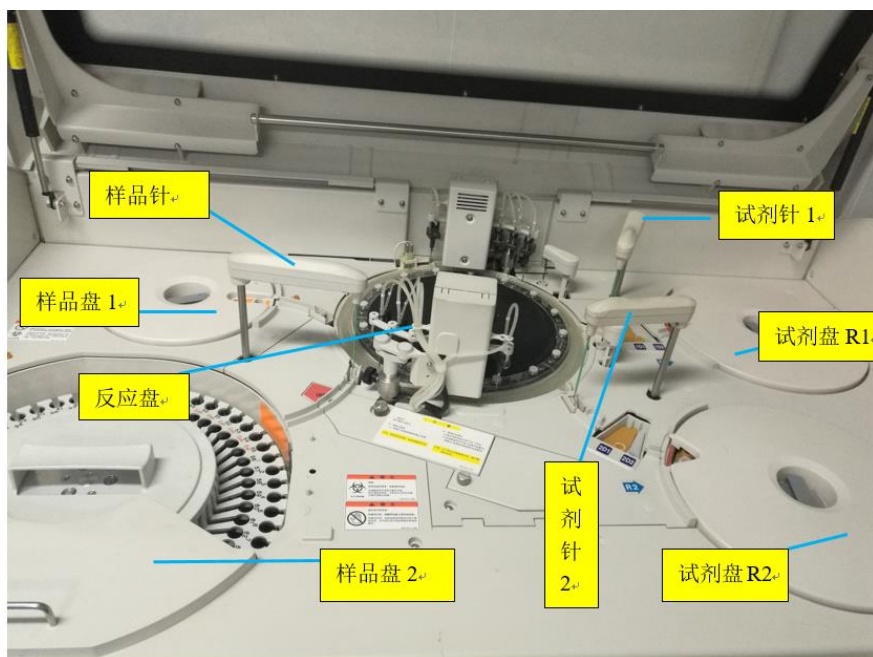


图 3 日立 7180 结构示意图

反应发生浊度变化的临床化学诊断试剂为免疫比浊法试剂，内容见下

文“免疫学诊断试剂类”的免疫比浊试剂内容。

2. 免疫学诊断类试剂

免疫学诊断试剂是基于抗原-抗体特异性结合的免疫学原理研发，用于检测药物、激素、蛋白质、微生物等物质的试剂。该类试剂的反应体系可大体分为液相和固相。

从免疫分析技术的不同应用方法角度，免疫学诊断试剂产品可分为标记免疫类试剂和非标记免疫类试剂。标记免疫反应的核心是采用示踪物质标记抗体（或抗原）进行抗原抗体反应生成免疫复合物，通过对免疫复合物中标记物含量或活性的测定，间接测定待测抗原或抗体。常见的示踪物包括酶、同位素、荧光素、化学发光物质等。非标记免疫分析方法有免疫扩散技术、免疫电泳技术等。

免疫学诊断类产品的原材料中一定包括抗原或抗体，从原料质量控制的角度，抗原或抗体的检验可包括外观、效价、纯度、分子量、功能性试验等。

常见的免疫学诊断试剂产品有免疫比浊法试剂、酶联免疫法试剂、化学发光法试剂、免疫层析法试剂、免疫印迹法试剂等。

（1）免疫比浊法试剂

1) 工作原理

免疫比浊法是抗原抗体结合动态测定方法，分为免疫透射比浊法和免疫散射比浊法。

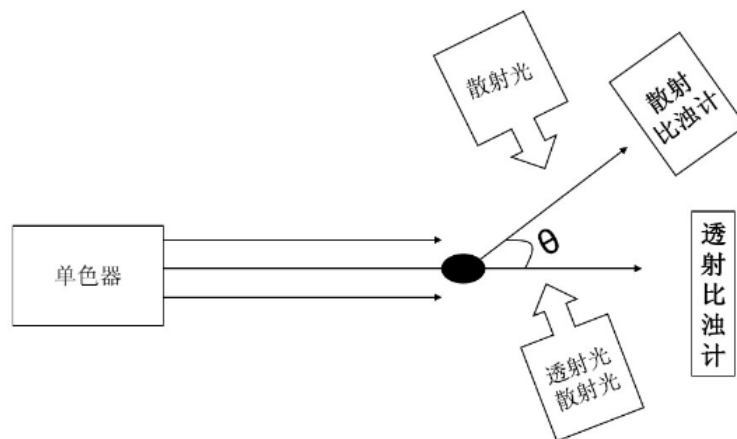


图 4 散射比浊和透射比浊的区别示意图

试剂中的特异抗体与样本中相应的抗原结合形成抗原抗体免疫复合物，并形成微细颗粒，混悬于溶液介质中，如图 4，当光通过这种混浊介质溶液时会被吸收或折射一部分，透过光强度与混浊颗粒的量负相关。在抗体量足够的条件下，抗原越多，形成的抗原-抗体复合物越多，溶液越混浊，可检测到的透射光越少，以此对样本中的抗原进行定量分析，这种方法称为免疫透射比浊法。该方法以分光光度法为基础，可在生化分析仪上检测。

当光通过含抗原抗体复合物的混浊介质溶液时会出现光散射作用，散射光强度与溶液中抗原抗体复合物的量成正比，这种测定光散射强度的方法称为免疫散射比浊法。该方法的进行，需要具备测定散射光的仪器如散射比浊仪、特定蛋白分析仪等。

2) 结构组成、产品生产、产品检验

免疫比浊法试剂盒组成部分、试剂状态与临床化学诊断试剂类似，生产设备、典型生产工艺流程、过程检验及成品检验、检验设备等内容与临床化学诊断试剂中介绍内容基本相同，以下针对不同点进行阐述。免疫比

浊法试剂的原料通常有抗原/抗体、纯化水、缓冲液、化学制剂、防腐剂、表面活性剂等。为提高抗原抗体复合物形成速度，缩短反应时间，可以在反应体系中增加增敏剂，如聚乙二醇（PEG）和胶乳等。以胶乳增强方法为例，采用胶乳增强免疫比浊法的试剂生产过程与其他试剂相比，增加了胶乳颗粒与抗体交联获得抗体胶乳复合物的生产过程，也可以直接采购抗体胶乳复合物作为原料投入生产。

3) 特殊原材料

抗原或抗体、胶乳颗粒、交联剂等。

原料控制点：

抗原或抗体：外观、效价、纯度、分子量、功能性试验等。

4) 典型生产工艺

R1（缓冲液）：原料称量→溶解配制→调试 pH 值→分装（→冻干^{干粉}通用）→贴签→包装→入库

R2（抗体/抗原-胶乳颗粒悬浊液）：原料称量→交联（→洗涤→超声）→分装、贴签→包装→入库

生产工艺过程控制点：溶解配制、抗体/抗原与胶乳交联。

免疫透射比浊法试剂产品目前可参考执行的标准有 YY/T 1255-2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》。

（2）酶联免疫类试剂盒

1) 工作原理

酶联免疫类试剂盒是以酶联免疫吸附法为原理的体外诊断试剂。酶联免疫吸附法是以酶作为标记示踪物，以抗原抗体反应为基础，通过色原呈

色程度来进行结果判断的固相吸附测试方法，可用来定性或定量测定样本中的抗原或抗体。

以双抗体夹心法酶联免疫类试剂盒为例，抗体结合（或称包被）到固相载体（如微孔板）表面，并保持其免疫活性，得到符合要求的酶标板。另一种抗体与某种酶连接成酶标抗体，制备成酶结合物，这种酶结合物既保留其免疫活性，又保留酶的活性。在测定时，样本中的被测物（抗原）与酶标板表面的包被抗体结合，再与之后加入的酶结合物结合形成免疫复合物。用洗涤液洗去未结合的物质，最后结合在酶标板上的酶量与样本中被测物的量成一定的比例。加入显色剂后，显色剂被酶标板上的酶催化为有色产物，有色产物的量与样本中被测物的量直接相关。

2) 结构组成

根据工作原理，酶联免疫类试剂盒中有三种必要的组分：包被有抗原或抗体的酶标板、酶结合物和显色剂。除此以外，定性检测的酶联免疫类试剂盒内还包括阴/阳性对照品（质控品）、浓缩洗涤液、终止液、封板膜等，可适配酶标分析仪使用，也可目测判断检测结果；定量检测的酶联免疫类试剂盒内还包括不同浓度系列校准品（或参考品）、阴/阳性对照品（质控品）、浓缩洗涤液、终止液、封板膜等（图 5 所示），需适配酶标分析仪使用。



图 5 酶联免疫检测试剂盒组成示意图

3) 主要原材料

酶联免疫类试剂盒主要原料包括主要生物原料、生物辅料、化学制剂、微孔板等。

①主要生物原料：天然抗原、重组抗原、单克隆抗体、多克隆抗体以及多肽类、激素类、酶类等。这类原料用于包被酶标板，制备酶结合物、校准品（参考品）、阴/阳性对照品（质控品）等。

②生物辅料：小牛血清、山羊血清、牛血清白蛋白和酪蛋白等。用于制备酶标板的封闭液、校准品（参考品）、质控品、酶结合物等。

③化学制剂：无机类（碳酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、硫酸等）、有机类（吐温、三羟基氨基甲烷等），用作表面活性剂和制备缓冲液、浓缩洗涤液、终止液等。还有用来制备显色剂的特殊化学制剂，如四甲基联苯胺（TMB）等。

④微孔板：用作固相载体，常用聚苯乙烯等材质。微孔板使用前需进行筛选，应满足显色均一、吸附性良好的要求。

4) 主要生产设备

天平、量筒、移液枪、酸度计、搅拌装置、干燥设备、分装设备、贴标设备等，特殊设备有包被机、洗板机、洗封一体机、冷藏箱、冰柜等。

5) 典型生产工艺

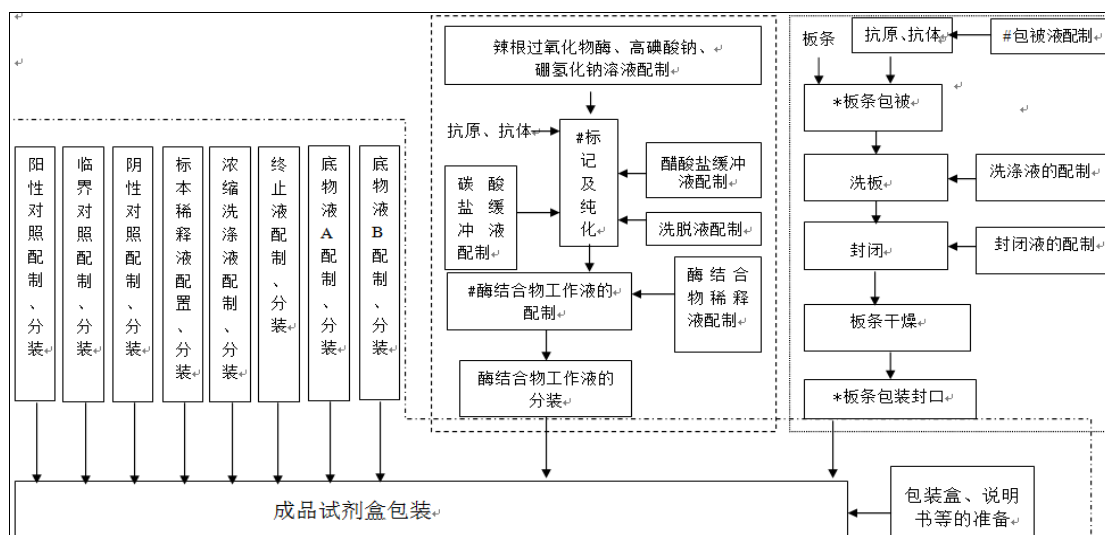


图 6 酶联免疫类试剂盒生产工艺示意图

主要生产工艺根据试剂盒组成可分为酶标板生产、酶结合物制备和其他液体试剂制备三个部分，试剂盒各部分生产完成后进行包装(图 6 所示)。

通常，包被液的制备、酶结合物的制备等步骤可设定为关键工序，酶标板的包被和包装封口等可设定为特殊过程。

6) 产品检验

过程检验可对分装前的液体半成品和包装前的酶标板进行检验。成品检验时，除外观、装量以外的其他项目，需根据产品说明书要求进行目测检验或使用酶标分析仪检验。该类产品的目前可参考执行的标准有 YY/T 1183-2010《酶联免疫吸附法试剂（盒）》。

检验设备可包括：

量筒——测量体积，检验液体试剂装量

天平——测量重量，检验试剂装量

酶标分析仪和洗板机——检测外观、装量以外的其它性能指标，如准确度、最低检出限等。

产品的使用方法（检验操作方法）可简单概括为：将校准品、阴/阳性对照品（质控品）、待测样本加入酶标板相应孔位中→加入酶结合物→加入洗涤剂洗涤→加入显色剂→加入终止液→目测或酶标分析仪读取结果。

（3）化学发光免疫分析类试剂

化学发光免疫分析类试剂是将化学发光体系与免疫反应相结合，用于检测抗原或抗体的试剂产品。按照发光的方式，该类试剂可分为酶促化学发光、直接化学发光、电化学发光等。此处重点介绍酶促化学发光和直接化学发光类试剂产品。

1) 工作原理

化学发光类试剂盒的反应过程与酶联免疫类试剂盒类似，但该产品检测的是反应体系的发光值。以双抗体夹心法原理为例：①识别被测物的抗体结合（或称包被）到固相载体（微孔板或磁微粒）表面获得包被板或免疫磁珠；②另一种抗体与某种标记物（酶、发光剂等）连接形成标记的结合物。在测定时，待测样本中的被测物与发光板或磁珠表面的包被抗体结合，再与之后加入的结合物反应形成带有标记物的抗原抗体免疫复合物。用洗涤的方法使发光板或磁珠上形成的抗原抗体复合物与其他物质分开，最后结合在发光板或磁珠上的标记物的量与样本中被测物的量成一定的比例。加入能与标记物反应的底物或缓冲液，底物被催化或发光物受激发发光，发光值的大小与待测样本中被测物的量直接相关。酶促化学发光和直

接化学发光最主要的区别在于酶促化学发光的标记物是酶，而直接化学发光的标记物是某种发光剂。

2) 结构组成

化学发光类试剂盒的组成结构、生产工艺与酶联免疫分析类试剂类似，其中三种必要的组成部分为：固相载体（发光板或磁珠）、标记结合物、发光底物。定性检测的该类产品一般还包括阴/阳性对照品（质控品）、浓缩洗涤液等；定量分析的该类产品一般还包括系列校准品（或存有相关参数、校准曲线等信息的 ID 卡等）、浓缩洗涤液等。化学发光类试剂盒根据包被固相载体（发光板或磁珠）的不同，从组成部分的呈现形式上分为板式化学发光和磁微粒化学发光。板式化学发光类试剂盒中抗体或抗原包被到微孔板上得到的是固相的发光板；磁微粒化学发光类产品中用来包被抗体或抗原的固相载体为磁珠，需要分散在某种磁微粒保存液中，故试剂盒的该组成部分为液相（图 7 所示）。



图 7 磁微粒化学发光类试剂盒组成示意图

3) 主要原材料

化学发光类试剂盒的主要原材料包括主要生物原料、生物辅料、化学制剂、微孔板或磁微粒等其他原辅料。

①主要生物原料：各种天然抗原、重组抗原、单克隆抗体或多克隆抗体以及酶等。这类原料可用于包被发光板或磁珠、制备标记结合物、校准品（参考品）、阴/阳性对照品（质控品）等。

②生物辅料：小牛血清、山羊血清、牛血清白蛋白和酪蛋白等。用于制备发光板的封闭液、磁微粒保存液、校准品（参考品）、阴/阳性对照品（质控品）、标记结合物等。

③化学制剂：主要有无机类（氯化钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、硫酸等）、有机类（吐温、三羟基氨基甲烷等）等化学制剂。用作表面活性剂和制备缓冲液、浓缩洗涤液、终止液等。还有用来制备发光底物的鲁米诺和/或用作发光剂的吡啶酯等。

④其他原辅材料：微孔板或磁微粒、芯片（或 ID 卡）等，用于制备反应的固相载体和存储必要的电子信息。

板式化学发光试剂产品生产使用的微孔板与酶联免疫分析法试剂的微孔板有明显的差异，通常化学发光为不透明的微孔板，而酶联免疫分析方法使用的是透明的微孔板。

4) 主要生产设备

板式化学发光类试剂盒的生产设备、主要生产工艺与酶联免疫类试剂产品类似。主要生产设备有天平、量筒、搅拌装置、干燥设备、分装设备、封口贴标设备、包被机、洗板机、洗封一体机、冷藏箱、冰柜等。

5) 典型生产工艺

主要生产工艺（以板式酶促发光产品为例，如图 8）：

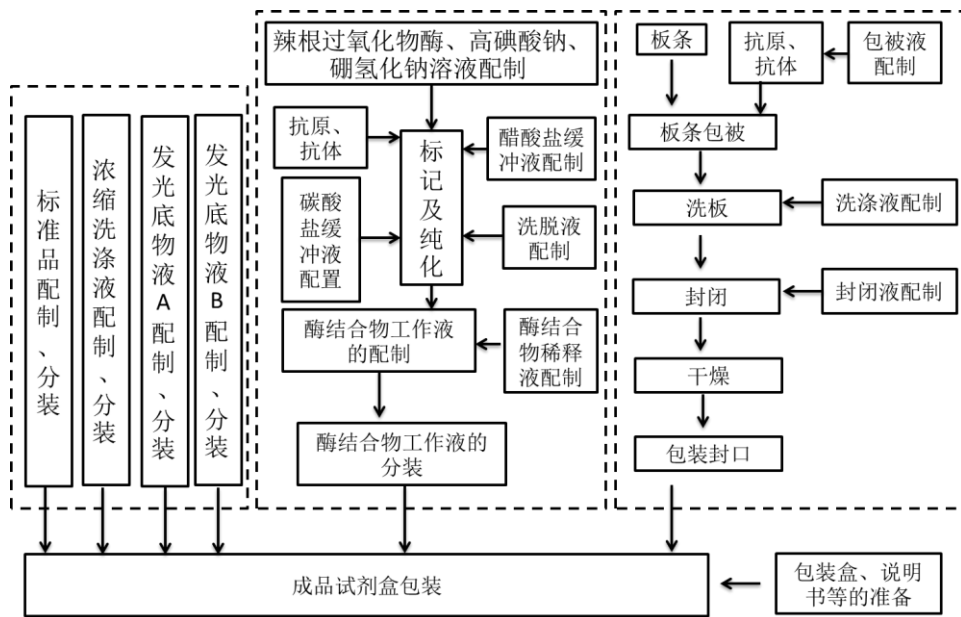


图 8 板式酶促发光产品生产工艺示意图

对于磁微粒化学发光类产品，固相载体制备过程为抗体或抗原与磁珠偶联，如图 9，然后洗涤、浓缩，用特定的磁微粒保存液将上述偶联物溶解。

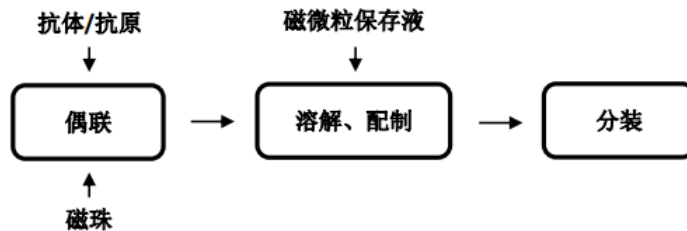


图 9 磁微粒化学发光产品中含磁微粒组分生产工艺示意图

6) 产品检验

过程检验可对分装前的液体试剂半成品和包装前的发光板或偶联物进行检验。成品检验时，除外观、装量以外的其他检验项目应根据产品说明书要求使用适用的化学发光分析仪进行检验。该产品目前无通用标准可供参考，仅个别检测项目的产品有可参考的标准，如 YY/T 1458-2016 《抗

甲状腺过氧化物酶抗体定量检测试剂（盒）（化学发光免疫分析法）》。

检验设备可包括：

量筒——测量体积，检验液体试剂装量

天平——测量重量，检验试剂装量

适用的化学发光分析仪——检测除外观、装量以外的其它性能指标，如准确度、最低检出限等。

板式化学发光试剂产品的使用方法（检验操作方法）与酶联免疫类试剂产品类似，可简单概括为：将校准品、阴/阳性对照品（质控品）、待测样本加入发光板相应孔位中→加入标记结合物→加入洗涤剂洗涤→加入发光底物→测量发光值→计算出样本中待测物的含量。

磁微粒化学发光试剂产品（检验操作方法）需要与适用的全自动化学发光分析仪配套使用。检验过程中，仪器系统执行的步骤通常为：将校准品、阴/阳性对照品（质控品）、待测样本加入相应反应杯→加入磁微粒试剂→加入标记结合物→加入洗涤剂洗涤→加入发光底物→检测发光值→计算出样本中被测物的含量。

免疫学诊断类试剂中的免疫层析法试剂、免疫印迹法试剂分别在下文的即时检测类试剂部分介绍。

3. 血细胞分析用试剂

（1）工作原理

血细胞分析可以采用显微镜检查、血细胞分析仪检测等检测方法，利用不同种类血细胞的体积、形态、光散射性能、不良导体性能、染色特性等方面的不同，对血细胞进行分析测定。通常临床血液分析项目有红细胞

计数、血红蛋白、血细胞比容、白细胞计数/分类、血小板计数等。血细胞分析仪用试剂一般包括稀释液、溶血剂、染色液、校准物、质控物等。

稀释液：具有一定的 pH、恰当的渗透压、电导率和电解质的平衡液，与人体血细胞按一定比例稀释，能使人体血细胞保持正常生理形态且分散不易团聚。用于稀释血液样本，稳定血细胞，维持待分析细胞的形态，以便后续进行血细胞分析测定。

溶血剂：能够完全溶解红细胞，释放血红蛋白，并与之形成稳定的化合物，在特定波长处测定吸光度值，从而得到血红蛋白含量；维持待分析细胞的形态，用于进行白细胞计数、白细胞分类。

染色液：对特定血细胞进行染色，增加血细胞群间差异，从而观察特定血细胞形态与结构或利用血细胞分析仪进行特定血细胞计数、分类。

血细胞分析仪用校准物：以血液或类血液物质为原料，加入细胞保存剂，按配方及工艺制成的血液学校准物，该物质与临床血液标本性质十分接近，通过对校准物的检测来调整血细胞分析仪的相关参数，确保临床血细胞分析测量结果的计量学溯源性。

血细胞分析仪用质控物：以血液或类血液物质为原料，加入细胞保存剂，按配方及工艺制成的血液学质控物，该物质与临床血液标本性质接近，用于监控或评价血细胞分析仪的工作状态。

（2）结构组成

血细胞分析用试剂一般为液体瓶装试剂。

（3）主要原材料

血细胞分析用试剂的主要原材料含有或部分含有血液制品、生产工艺

用水、荧光染料、化学制剂等。

原料控制点：

①生产工艺用水：电导率、总有机物（可氧化物）、微生物限度等。

②化学制剂：纯度、杂质等。

③血液制品：生物安全性、浓度等。

（4）主要生产设备

天平、量筒、配料罐、酸度计、过滤装置、灌装设备、封口贴标设备等。

（5）典型生产工艺

原料称量→溶解配制（→与血液制品混合）→分装（→冻干^{干粉适用}）→贴签→包装→入库

校准品、质控品应该有浓度调配或定值的过程。

通常，原料称量、溶解配制、与血液制品混合（若存在）为关键工序，冻干过程为特殊过程。根据产品的性状差异，如分装过程需要搅拌、摇匀等特殊操作，分装可视为关键工序。

在溶解配制，企业根据产品的特点和性能要求，一般可进行溶液的静置和过滤。

（6）产品检验

过程检验可适当安排在分装前。成品检验时，应根据产品说明书的要求使用适用的血细胞分析仪进行检验。不同种类血细胞液分析用试剂的性能指标存在差异，可参考相应标准，如 YY/T 0702-2008《血细胞分析仪用质控物(品)》、YY/T 0701-2008《血细胞分析仪用校准物》、YY/T 0456-2014

《血液分析仪用试剂》系列标准。

检验设备可包括：

量筒——测量体积，检验液体试剂装量

天平——测量重量，检验试剂装量

酸度计——检测试剂的 pH 值

电导率仪——检测稀释液的电导率

冰点渗透压仪——检测稀释液的渗透浓度

粒子计数器——检测稀释液的粒子计数

分光光度计——检测溶血剂、染色剂的吸收峰波长、吸光度值

HBsAg、HIV-1/HIV-2 抗体、HCV 抗体检测试剂盒（酶联免疫吸附法）
——检测生物安全性

适用的血细胞分析仪——检测均匀性、重复性、准确度、空白计数等。

4. 血凝类试剂

（1）工作原理

血液凝固即凝血，是指血液由流动的液体状态变成不能流动的凝胶状态的过程。血液凝固的实质是血浆中的可溶性纤维蛋白原变成不可溶的纤维蛋白的过程，该过程中包含一系列的酶促反应。血凝类试剂是基于血液中纤维蛋白原变为纤维蛋白的过程研发，体外模拟凝血过程，从而测定血液样本凝固特性的试剂，与凝血分析仪配套使用，部分项目也可手工测量，测定结果主要用来评判患者的凝血功能。常见的血凝类试剂有血浆凝血酶原（PT）测定试剂、活化部分凝血酶原时间（APTT）测定试剂、凝血酶时间（TT）测定试剂、纤维蛋白原测定试剂、凝血因子活性检测试剂等。

血凝类试剂反应原理以凝固法为主，即模拟生理血液凝固条件，加入血凝试剂启动血液凝集反应，样本中的纤维蛋白原转化为纤维蛋白，使样本发生凝固。通过连续监测此过程中反应体系所发生的光学（如吸光度）、物理学（如黏度）或电学（如电流）特性变化确定反应终点，并作为纤维蛋白原的转化时间（凝固时间）。进行手工测量时，将待测血浆按照试剂说明书操作方法与试剂混合后，手工记录凝固时间；也可配套适用的凝血分析仪进行测定。

目前常见的凝血分析仪的工作原理有磁珠法、光散射法和光透射法三种。磁珠法凝血分析仪是用电磁传感器监测反应杯内去磁钢珠往复运动幅度，随着纤维蛋白的产生增多，血浆的粘稠度增加，钢珠的运动振幅逐渐减弱，经过计算处理确定血液凝固点。光散射法和光透射法凝血分析仪是根据血液凝固过程中浊度的变化来测定凝固时间的，散射法的原理：随着待测血浆中纤维蛋白凝块的形成，反应体系的散射光强度逐步增加，仪器把这种光学变化描绘成凝固曲线，当样品完全凝固以后，散射光的强度不再变化，从而计算得到凝固时间。透射法的原理：随着血液凝固的过程，反应体系的吸光度逐渐增加，直到完全凝固后吸光度趋于恒定，仪器自动记录吸光度的变化并绘制曲线，从而计算得到凝固时间。

（2）结构组成

凝血类试剂一般为瓶装干粉或液体试剂，干粉试剂可选配复溶液。部分产品配有校准品和质控品，如校准血浆（或定标血浆）、质控血浆等（如图 10）。

活化部分凝血酶原时间（APTT）测定试剂盒中含有 APTT 激活剂，且

该试剂需与 CaCl_2 溶液配合使用。 CaCl_2 溶液可以作为二类体外诊断试剂单独注册，也可以与 APTT 激活剂共同组成一个注册单元。



图 10 活化部分凝血活酶时间试剂盒（凝固法）组成示意图

(3) 主要原材料

酶、缓冲液、化学制剂、防腐剂、稳定剂、生产工艺用水等，校准品和质控品主要原材料还包括血液制品、抗凝剂等。

酶：组织凝血活酶（如人脑、兔脑、胎盘或肺组织等制品的浸出液）、部分凝血活酶（如兔或人脑磷脂）、凝血酶（如牛凝血酶）、组织因子等，与其他成分（如 Ca^{2+} 、白陶土）联合以不同形式促使凝血过程的进行。

缓冲液：巴比妥缓冲液、咪唑缓冲液等。

化学制剂：主要指无机物，如氯化钙、氯化钠等。

原料控制点：

酶：外观、活性、纯度、分子量、功能性试验等。

(4) 主要生产设备

天平、量筒、酸度计、过滤装置、灌装设备、冻干装置、封口贴标设

备等。

(5) 典型生产工艺

如图 11 为液体工艺，冻干产品有冻干工序。

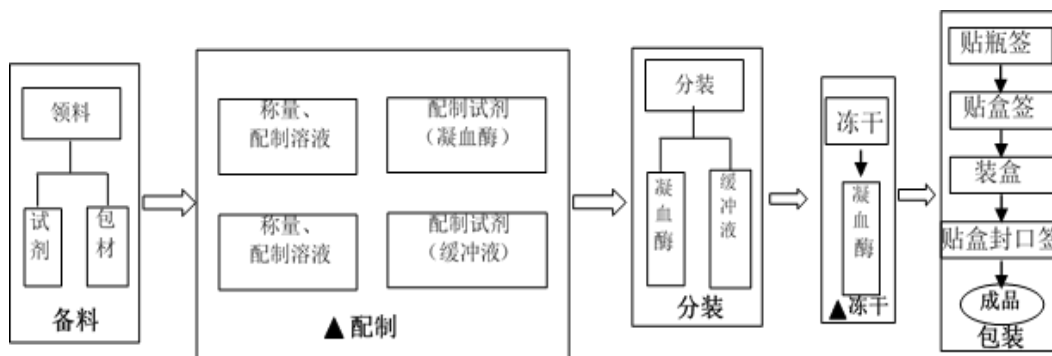


图 11 纤维蛋白原测定试剂盒（凝固法）主要生产工艺

主要生产工艺为：

原料称量→溶解配制→分装（→冻干^{干粉适用}）（→调试定值^{校准品、质控品适用}）
→贴签→成品包装→入库

一般认为原料称量、溶解配制、调试定值为关键工序，冻干工序为特殊过程。

(6) 产品检验

过程检验可对分装、冻干前的半成品进行检验。成品检验时，应根据产品说明书的要求使用适用的凝血分析仪进行检验或进行手工检验。不同厂家相同检测项目的血凝类试剂的测试结果可能差异较大，应严格按照各自的检验规程和质量标准进行检验。目前暂无血凝类试剂的通用标准，个别项目有行业标准可参考，如 YY/T 1156-2009《凝血酶时间检测试剂(盒)》、YY/T 1157-2009《活化部分凝血活酶时间检测试剂(盒)》、YY/T 1158-2009《凝血酶原时间检测试剂(盒)》、YY/T 1159-2009《纤维蛋白原检测试剂

剂（盒）》。

检验设备可包括：

量筒——测量体积，检验液体试剂装量

天平——测量重量，检验试剂装量

酸度计——检测试剂的 pH 值

秒表——手工测量测定凝固时间

适用的凝血分析仪——检测正常血浆测量值、重复性等

试剂的使用方法（检验操作方法）应严格按照试剂说明书操作，以液体双试剂活化部分凝血酶原时间（APTT）测定试剂盒（凝固法）为例简单概括为：待测血浆、质控血浆反应杯中分别加入试剂 1（APTT 激活剂）混匀→温育→吸取试剂 2（氯化钙溶液）加入反应杯→启动秒表（手工测量）或仪器检测凝固前信号→凝血结束→秒表记录凝固时间（手工测量）或仪器测量血液凝固后信号并转换成凝固时间。

血凝类试剂的检测项目不同，检测结果的报告方式也不完全相同，如血浆凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间（TT）报告单位为秒（s），其中 PT 的测定结果还应报告国际标准化比值（INR）；纤维蛋白原（FIB）的报告单位为 g/L 或 mg/dL；凝血因子活性的报告单位为 U/L 或百分比（%）。

5. 即时检测类试剂

即时检测（POCT）指在采样现场进行的、利用便携式分析仪器及配套试剂快速得到结果的检测方式。这类检测方式可由实验室人员或非实验室人员（如护士、医生、病人及家属等）完成，广泛应用于大型医院、基

层医院、社区保健站、私人诊所和海关、灾害医学救援现场等。

即时检测类试剂的研制方法多样，各种传统实验室技术经适当的改进均能用于 POCT。从方法学出发，目前常见的有干式化学技术、免疫层析技术、生物传感器技术及微流控芯片技术。

（1）干化学类试剂

1) 工作原理

以滤纸为载体，用各试剂组分（各检测项目反应底物工作液）浸渍后干燥，作为试剂层，固定在支持物（如 PVC 薄膜基底）上制备成干化学试纸条，加入血液、尿液等检验样本后发生反应产生颜色变化，部分检测项目还需加入其他液体试剂组分（如显色液等）使颜色反应发生，通过肉眼观察或配套仪器读取颜色反应结果进行定性或半定量检测，如尿液分析试纸条、阴道炎联检试剂盒等。

2) 结构组成

干化学类试剂产品一般为试纸条或卡，卡一般由试纸条外套卡壳制成。根据不同厂家对产品设计原理、性能要求或使用方法的不同，试剂的主要组成成分可浸渍干燥于试纸条上，部分产品会配有必要的液体试剂组分，如显色液、终止液、稀释液等。需要目测读取检测结果的产品，试剂盒内、瓶签或盒签上一般会有比色卡用于目测比色。

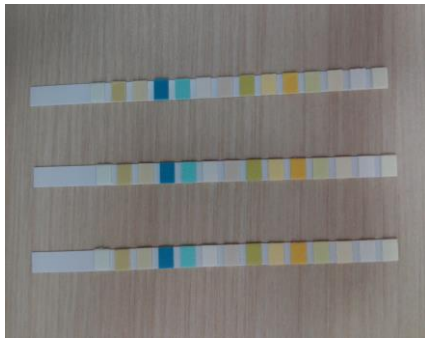


图 12 尿液分析试纸条



图 13 阴道炎联检试剂盒

3) 主要原材料

该类产品的原材料有不同基片（反应膜材料、试纸支持材料等）、酶类、底物、显色剂、稳定剂、缓冲液、工艺用水、化学制剂、胶、防腐剂、干燥剂等。

原料控制点：

酶的检验包括外观、活性、纯度、分子量、功能性试验等。

4) 主要生产设备

天平、量筒、干燥装置、切条机、压卡机、封口机等。

5) 典型生产工艺

干化学试纸的主要生产工艺为：

原料称量→溶解配制→浸渍→干燥→单项裁切→贴胶复合组装→分切→装瓶（筒）、贴签→包装→入库。

液体试剂主要生产工艺为：

原料称量→溶解配制→（静置、过滤→）分装、贴签→包装→入库

一般认为原料称量、溶解配制为关键工序，浸渍、干燥、贴胶是特殊过程。

6) 产品检验

过程检验可对分装前的液体半成品、用于浸渍的底物工作液体、分切前的半成品大板条进行检验。成品检验时，应根据产品说明书的要求使用适用仪器进行检验或目测检验。目前该产品个别项目有行业标准可参考，如 YY/T 0478-2011《尿液分析试纸条》等。

检验设备可包括：

量筒——测量体积，检验液体试剂装量

天平——测量重量，检验试剂装量

游标卡尺——手工测量膜条宽度、反应色块大小等

适用仪器——检测阴/阳性符合率、重复性等

适用仪器如尿液分析仪、阴道分泌物分析仪等。

试剂的使用方法（检验操作方法）应严格按照试剂说明书操作，可简单概括为：待测样本滴入反应色块或反应孔位→反应一段时间（→加入显色液、终止液等）→在规定的时间内目测或仪器读取反应结果。

尿液分析试纸条、阴道炎联检试剂盒类的干化学类试剂多项联检产品，其各个检测项目之间为独立的反应位点，各反应之间不存在干扰和影响，仅是将不同的反应项目浸渍干燥得到的试剂滤纸物理地粘贴在共同的支持物上，并在空间上保持互不干扰。

对于多项联检试剂盒不同的排列组合，原则上划分为同一注册单元。不同组合的情形仅限于各单项的检测反应体系之间相对独立，不相混合的情况。但是单项检测试剂盒因产品名称无法与多项检测试剂盒统一，不建议与多项联检试剂划分为同一注册单元。

（2）免疫层析类试剂

1) 工作原理

该技术以固定有检测线和质控线的条状纤维层析材料为固定相，测试液为流动相，荧光物质/胶体金等标记抗体或抗原固定于结合垫，通过毛细管作用使待测物在层析条上移动。免疫层析类试剂从检验原理角度可分为夹心法和竞争法、间接法三类。

其中夹心法又分为双抗体夹心和双抗原夹心两种。对于带有多个抗原决定簇的大分子抗原（蛋白、病毒、致病菌等），通常采用夹心免疫层析方法，待测物（抗原或抗体）在流动相作用下先与荧光物质/胶体金标记抗体或抗原结合，当层析至检测线时再与检测线上包被的另一种抗体或抗原结合形成双抗体或双抗原夹心复合物，也称为“三明治”型夹心复合物。

对于只具有单一抗原表位的小分子抗原，待测小分子抗原与荧光物质/胶体金等标记抗体结合后，由于空间位阻作用难以再与检测线上的包被抗原结合。具有单一抗原表位的小分子待测物多采用竞争免疫层析法检测。采用竞争法的产品检测信号强度与样本中被测物的浓度成反比。

间接法主要用于血清中抗体的检测，待测抗体在流动相作用下先与荧光物质/胶体金标记抗体结合，当层析至检测线时被检测线上包被的特异性抗原结合形成复合物，通过对标记物的检测可以判定待测抗体的含量。

免疫层析类试剂的主体部分（检测条）采用荧光物质/胶体金等标记的抗体或抗原包被于玻璃纤维膜、聚酯膜等载体上制备结合垫，将相关抗原或抗体固相连接在包被膜（硝酸纤维素膜）的检测区（T线）和质控区（C线），如图 14。按照液体沿固体表面层析的方向，检测条或者卡的结构依

次为样品垫、结合垫、包被膜（硝酸纤维素膜）、吸收垫，各组成部分相互叠压后粘贴在背衬材料上。

根据厂家对产品的结构设计和检测条件的差异，有些产品的试剂盒内除检测条外还包括液体组分，液体组分可为样本稀释液或含有标记抗体或抗原液体组分。如标记抗体或抗原以液体试剂形式存在，检测条结构中可无结合垫。

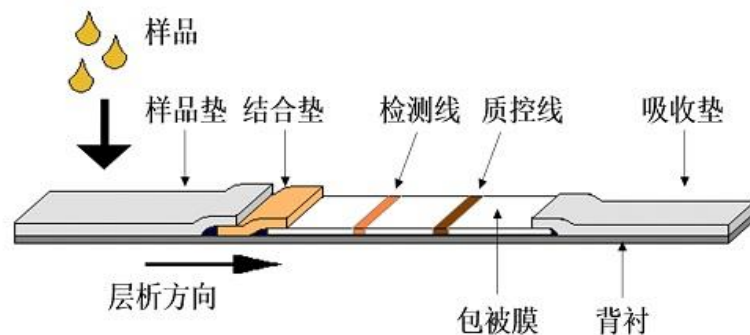


图 14 免疫层析类试剂检测条的结构示意图

每个检测条上可完成一个或多个检测项目，即单项检测试剂和多项联检试剂。根据注册单元划分的要求，多项联检试剂的各测试项目间应对特定适应症有协同诊断意义，且各检测项目的检验原理相同。

2) 结构组成

该产品一般由检测条或卡或笔和必要的液体试剂组成，也可以没有液体试剂。部分产品的试剂盒内配有 ID 卡、芯片或二维码，用于存储标准曲线、批号等信息。

3) 主要原材料

免疫层析类试剂产品的主要原材料包括主要生物原料、生物辅料、化学原料、其他原料等。其中：

①主要生物原料：天然抗原、重组抗原、单克隆抗体、多克隆抗体等。

②生物辅料：包括在生产过程中作为蛋白保护剂用途的生物原料，如牛血清白蛋白。

③化学原料：氯化钠、磷酸盐和磷酸氢盐、胶体金、荧光物质等。

④其他原料：玻璃纤维膜、聚酯膜、纤维素滤纸、无纺布、硝酸纤维素膜、滤纸、不干胶塑料等。

4) 主要生产设备

天平、量筒、移液器、搅拌装置、加热装置、冷藏箱、干燥箱、裁切设备、划膜机、封口机等。

5) 典型生产工艺

①样品垫处理

样品垫处理液体配制→处理样品垫

②结合垫制备

荧光物质/胶体金配液→荧光物质/胶体金标记抗原或抗体→涂布或喷涂结合垫

③包被包被膜

检测线工作液和质控线工作液配制→喷线

④检测条/卡组成

贴膜→切割→（装卡→）→装袋、贴签

⑤液体试剂制备（稀释液等）

液体试剂原料称量→溶解配制→分装、贴签

⑥成品组装→入库

该类定量产品的校准曲线信息一般存储在试剂配套的 ID 卡、芯片或二维码中，且校准曲线具有批特异的特点。产品中如果配有 ID 卡、芯片或二维码等，生产工艺中需要有该组件的生产工序，通常为批号的录入、校准曲线的绘制及存储。

6) 产品检验

过程检验可对分装前的液体半成品、液体工作液、组装前的各检测条组件、包装前的半成品进行检验。成品检验时，需根据产品说明书要求进行目测检验或使用适用仪器进行检验。目前该产品个别项目有国家标准或行业标准可参考，如 GB/T 18990-2008《促黄体生成素检测试纸（胶体金免疫层析法）》、YY/T 1423-2016《幽门螺杆菌抗体检测试剂盒（胶体金法）》等。

对于没有国家标准品或参考品的项目，企业可建立企业内部参考品用于半成品和成品检验、注册检验、监督抽验等。用于检验准确度的企业内部参考品必须具有溯源性。

检验设备可包括：

量筒——测量体积，检验液体试剂装量

天平——测量重量，检验试剂装量

游标卡尺——测量膜条宽度、液体移行速度

秒表——测量液体移行速度

胶体金分析仪、荧光免疫分析仪等适用仪器——检测准确度、重复性等

试剂的使用方法（检验操作方法）应严格按照试剂说明书操作，可简

单概括为：待测样本按要求处理后滴入检测条/卡的加样孔→按照说明书规定的时间目测或仪器读取检测结果。

免疫层析类试剂产品目前已有较多的联检产品上市，这些联检产品中，一种联检形式为多个检测条物理上组合成一个产品，各个检测项目间互不干扰；另一种联检形式为一个检测条，具有一个加样孔和多个检测线，用来检测不同的被测物，从而实现多项目联检的功能。

（3）生物传感器检测试剂

生物传感器具有选择性好、灵敏度高、分析速度快、在复杂体系中能够连续动态监测等特点，能够对生物体液中的多种分析物如小分子有机物、微量蛋白、核酸等进行准确、快速的微量分析。根据信号转换器的不同，分为电化学、光、声波和热生物传感器。本指南将以血糖试纸为例进行介绍。

1) 工作原理

目前市面上绝大多数的血糖试纸属于电化学生物传感器类，其实质是在试纸基片上印刷导电层后，再复合修饰上含酶涂层的生物电化学酶传感器，以葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶等工具酶作为血糖识别元件，以电极为信号转换器。试纸上的工具酶对血液中的葡萄糖进行催化反应，产生电流，电流通过导电层制作的电路呈递，血糖仪测定电流并换算为血糖浓度。

2) 结构组成

血糖试纸结构如图 15:



图 15 顶吸式血糖试纸结构分解示意图

血糖试纸一般可由塑料支撑层、导电层、绝缘层、酶层、黏附层、亲水层、顶层等构成。不同厂家产品的结构可略有差异。根据加样位置不同，常见的血糖试纸有顶吸式和侧吸式等不同结构的产品。部分厂家的血糖试纸类产品配有用于质量控制的品管液。

3) 主要原材料

其主要原料为酶、试纸基片、导电层（电极）材料、化学制剂等。

①酶：作用是催化血样中的葡萄糖发生氧化反应，产生电子形成电流。目前常用的酶有葡萄糖氧化酶、葡萄糖脱氢酶、己糖激酶、己糖脱氢酶等。

②试纸基片：聚酯材料（PET）等。

③导电层（电极）材料：碳墨、银等。

原料控制点：

①酶：外观、活性、纯度、分子量、功能性试验等。

②碳墨：纯度、导电性等。

4) 主要生产设备

印刷机、点药设备、烘箱、干燥箱、切割或冲切设备等。

5) 典型生产工艺

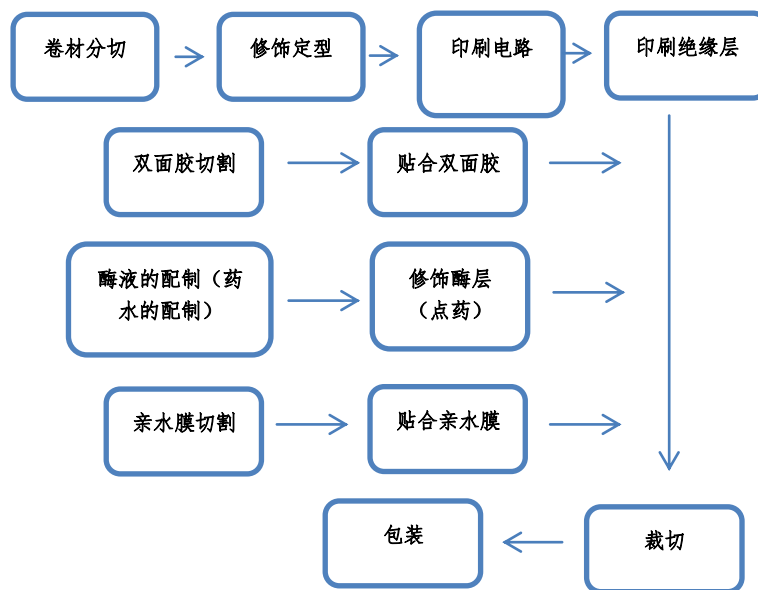


图 16 血糖试纸生产工艺示意图

一般认为酶液的配制（药水的配制）、修饰酶层（点药）为关键工序，内包装为特殊过程。

6) 产品检验

过程检验可对包装前的半成品进行检验。成品检验时，需根据产品说明书要求使用适用的血糖仪进行检验。该产品目前可参考执行的标准有 GB/T 19634-2005《体外诊断检验系统自测用血糖监测系统通用技术条件》。

检验设备可包括：

适配血糖仪——检测准确性、干扰、精密度、稳定性等

6. 微生物学诊断类试剂

微生物是存在于自然界中存在个体微小、结构简单、肉眼不能直接看到，必须借助光学显微镜或电子显微镜放大数百、数千甚至数万倍才能看到的微小生物，包括细菌、真菌、病毒等。微生物学诊断指通过病原学诊断和药物敏感性分析，为临床感染性疾病的预防、诊断、治疗和疗效观察

提供依据，微生物诊断侧重对样本中微生物的检测。

微生物检验通常要进行培养、分离和鉴定，包括对微生物的分离培养、微生物代谢产物的检测及机体感染后免疫应答产物的检测等。微生物学诊断类试剂主要包括微生物培养试剂、微生物鉴定试剂、微生物药敏检测试剂等。

微生物学诊断类试剂生产企业原则上应该具备满足产品检验要求且符合国家相关法规要求的无菌实验室和微生物学实验室等检验设施设备。

（1）微生物培养试剂

微生物培养试剂主要是指用于细菌分离培养的培养基或培养瓶^{注 6}，该类试剂主要由平皿或培养瓶和培养基成分组成。培养基主要组成成分包括细菌的生长繁殖所需要的营养物质，如含氮化合物、糖类、盐类、类脂质及水，有的还需要特殊营养物质，如维生素的辅助因子或某些其他特殊因子，有的则需要加入指示剂或抑制剂。

本指南以血平板培养基为例，介绍该类试剂。

1) 工作原理及结构组成

血平板培养基，也称为哥伦比亚血琼脂培养基，由塑料平皿和蛋白胨、牛肉粉、氯化钠、脱纤维羊血、琼脂、工艺用水等组成。其中的蛋白胨和牛肉粉主要提供细菌生长所需要的碳源、氮源、氨基酸及维生素；氯化钠维持培养基中的渗透压；琼脂用做凝固剂；脱纤维羊血一方面提供一些特殊的生长因子，另一方面用于观察溶血反应，用于链球菌、金黄色葡萄球菌及其他苛氧菌的分离、培养及溶血活性的检测。

血平板培养基外观如图 17:



图 17 血平板培养基

2) 主要原材料

血平板培养基的主要原材料包括蛋白胨、牛肉粉、氯化钠、脱纤维羊血、琼脂、工艺用水、塑料平皿等。

原料控制点：

脱纤维羊血：外观、功能性试验（生长试验）等。

3) 主要生产设备

天平、量筒、搅拌装置、pH 计、分装设备、加热设备、灭菌器、过滤装置等。

5) 典型生产工艺

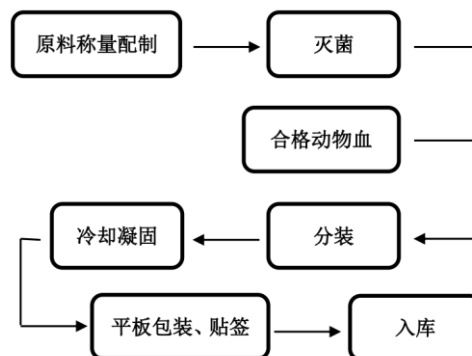


图 18 血平板培养基生产工艺示意图

通常认为原料称量配制、合格动物血加入为关键工序，灭菌为特殊过程。动物血需满足无血凝块的要求，必要时可增加除血凝块的工艺操作。

6) 产品检验

过程检验可对包装前半成品进行检验。成品检验时，需根据产品的检验要求使用相应的检验设备和用品等进行检验。目前该产品个别项目有行业标准可参考，如 YY/T1239-2014《琼脂平板培养基》等。

检验设备和用品：

pH 计——检测培养基 pH 值

干燥箱、天平——检测培养基干燥失重值

游标卡尺——检测培养基厚度

质控菌株、培养箱、生物安全柜等——检测质控菌株在培养基中的生长情况

(2) 微生物鉴定试剂

分离培养得到的微生物可依据菌落特征、细菌形态、生化反应、血清学试验、分子生物学等方法学和相应的试剂进行辅助鉴定。

常用的微生物鉴定试剂可以分为以下几种：

①形态学鉴定试剂

观察微生物菌落形态和显微镜形态是微生物鉴定的基础，琼脂平板培养基等属于相关的试剂。

②培养鉴定试剂

该类试剂是基于微生物特殊的生化反应，利用各种细菌对营养物质分解产生代谢产物及培养基 pH 改变辅助鉴别微生物的试剂。

③非培养鉴定试剂

非培养鉴定微生物试剂包括免疫学诊断类试剂、分子生物学诊断类试剂和质谱类诊断试剂等。

本指南以微生物生化鉴定试剂盒为例，介绍该类试剂。

1) 工作原理

不同种类微生物内新陈代谢酶系不同，对营养物质的吸收利用、分解排泄及合成的产物差别很大，具有种属的特异性，微生物生化鉴定试剂是依据不同种类微生物生化代谢特点，设计系列含有不同的反应底物、显色剂等内容的反应通道（反应孔），建立相应的数据库。将微生物加入试剂盒，根据各个反应通道的颜色或浊度变化结果，与数据库进行对比，最终鉴定出该微生物的种类，此过程可由配套仪器自动完成。

2) 结构组成

微生物生化鉴定试剂组成如图 19:

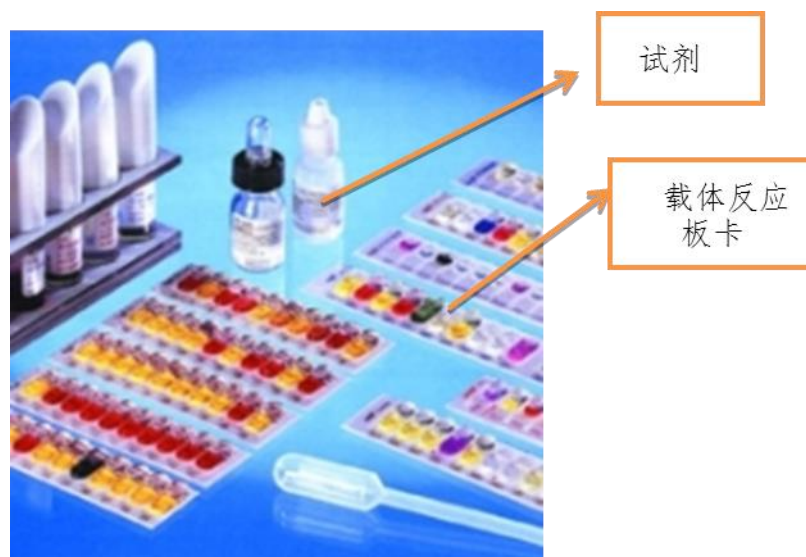


图 19 微生物生化鉴定试剂组成示意图

微生物生化鉴定试剂主要由载体反应板和液体试剂组成，载体反应板的反应通道中含有不同的反应底物和/或显色剂，液体试剂一般为稀释液、显色剂、矿物油等。

3) 主要原材料

微生物生化鉴定试剂主要原材料包括代谢底物、指示剂、化学制剂、载体反应板、铝箔袋等。

①代谢底物：葡萄糖、乳糖、果糖、尿素、蛋白质、氨基酸、明胶、淀粉等

②指示剂：溴甲酚紫、甲基红、碘等

③化学制剂：矿物油、氯化钠、铁盐、对二甲基氨基苯甲酸、氢氧化钠等

4) 主要生产设备

天平、量筒/移液枪、加样设备、搅拌装置、pH计、干燥设备、分装设备、包装设备、贴标设备、灭菌设备等

5) 生产工艺

主要生产工艺可为（以革兰阴性菌鉴定试剂盒为例）：

①各反应通道（反应孔）内包被液溶解、配制→载体反应板包被→干燥→封装→灭菌→贴签→质检→中间品入库

②稀释液等液体试剂组分溶解、配制→分装→灭菌→质检→贴签→中间品入库

③矿物油等液体试剂组分分装→贴签→质检→中间品入库

④显色液等液体试剂组分溶解、配制→分装→贴签→质检→中间品入

库

⑤试剂盒包装→贴签→成品入库

一般认为干燥、封装为关键工艺，灭菌为特殊过程。

一般制造商会研发阶段根据关键原材料的初始污染菌的控制和检验结果，采用相适应的灭菌工艺和参数。该类产品载体反应板半成品的灭菌工艺一般采用辐照灭菌；液体试剂组分多为湿热灭菌。矿物油类用于密封培养体系半成品，生产企业可根据产品情况和原材料控制程度的不同，采用不同的方式对微生物总数的控制。显色液用于最终反应体系的显色，其中的微生物不会对反应结果产生影响，因此该组分无需灭菌。

6) 产品检验

过程检验可对分装前半成品、灭菌后的半成品进行检验。成品检验时需根据产品说明书的要求使用适用仪器、质控菌株等进行检验或目测检验。目前该类产品个别项目有行业标准可参考，如 YY/T1531-2017《细菌生化鉴定系统》。

检验设备和用品可包括：

比浊仪：控制质控菌液的加样浓度

适配的微生物生化鉴定仪、质控菌株——检测对质控菌株鉴定结果的符合情况

(3) 微生物药敏检测试剂

现有的药敏检测技术主要有纸片扩散法（K-B法）、稀释法、浓度梯度琼脂扩散试验法和自动药敏仪法。其中临床应用较多的是纸片扩散法和自动药敏仪法。

本指南将以自动药敏仪配套试剂为例介绍该类试剂。

1) 工作原理

自动药敏仪配套试剂一般利用比色或者比浊的方法对菌株在含有抗生素培养基生长情况进行测定，通过显色或浊度测定，通过测定数据与系统数据库中信息的比对，获得结果判断。

2) 结构组成

微生物药敏检测试剂盒组成如图 20:

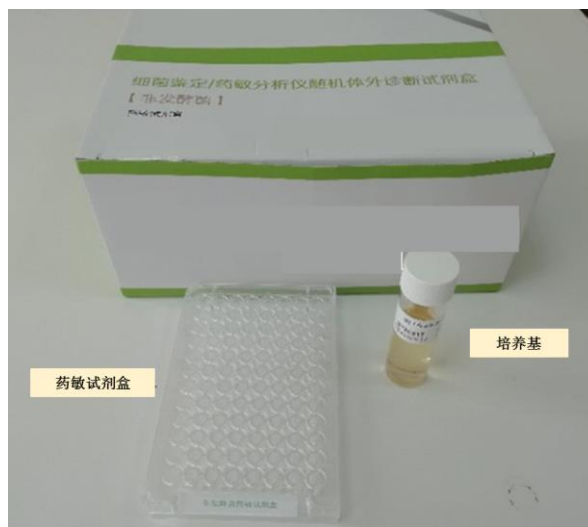


图 20 自动药敏仪配套试剂组成示意图

自动药敏仪配套试剂一般由药敏板和/或培养基组成，其中药敏板包被有不同种类和浓度的抗生素。

3) 主要原材料

主要原材料及原辅料有相关抗生素、药敏板、显色指示剂、培养基等。

原料控制点:

抗生素：纯度、活性、功能性试验等

4) 主要生产设备

天平、量筒/移液枪、搅拌装置、干燥设备、分装设备、贴标设备等。

5) 典型生产工艺

主要生产工艺可为（以仪器法为例）：

抗生素溶液的配制（抗生素称量、溶解、稀释）→包被（加样）→干燥→封装→包装→灭菌→质检→贴签→入库

液体培养基的配制（原料称量、溶解）→分装→灭菌→质检→贴签→入库

一般认为干燥、封装为关键工艺，灭菌为特殊过程。

该产品药敏板半成品的灭菌工艺一般采用辐照灭菌，液体培养基采用湿热灭菌。真菌培养基中可能含有一些不耐高温的特殊组分，该组分可单独过滤除菌，在无菌环境下与湿热灭菌后的其他组分混合分装。

6) 产品检验

过程检验可对封装前半成品、灭菌后的半成品进行检验。成品检验时，需根据产品说明书的要求使用适用仪器、质控菌株等进行检验或目测检验。目前该产品个别项目有行业标准可参考，如 YY/T1191-2011《抗菌剂药敏纸片》等。

检验设备和用品可包括：

比浊仪——控制质控菌液的加样浓度

适配的微生物生化鉴定仪、质控菌株——检测对质控菌株鉴定结果的符合情况

7.分子诊断类试剂

分子诊断是指应用分子生物学方法检测遗传物质的结构或表达水平的

变化而做出诊断的技术，包括核酸扩增技术、DNA 测序技术、荧光原位杂交技术（FISH）、单核苷酸多态性技术（SNP）、基因芯片技术等。分子诊断类试剂是基于分子生物学核苷酸碱基互补配对的原理研发，针对编码与疾病相关的各种结构蛋白、酶、抗原抗体、免疫活性分子基因进行检测的一类诊断试剂。

（1）核酸扩增检测试剂

核酸扩增检测试剂是基于核酸扩增检测技术的体外诊断试剂，目前已经用于病原体检测、特定疾病的早期诊断和体内物质的型别鉴定等不同领域。核酸扩增技术泛指以扩增脱氧核糖核酸（DNA）或核糖核酸（RNA）为手段，检测特定核酸序列或筛查特定基因的检测技术，如聚合酶链反应（PCR）、连接酶链反应（LCR）、转录依赖的扩增反应（TMA）等。常见的核酸扩增检测试剂为聚合酶链式反应（PCR）类试剂，PCR 是一种用于放大扩增特定的 DNA 片段或 RNA 片段的分子生物学技术，它利用碱基互补配对原则，经过变性（95℃）、退火（55℃~65℃）、延伸（72℃）三个步骤在体外合成扩增 DNA 片段。通过检测扩增的 DNA 片段，来达到定性或定量检测特定基因的目的。近些年，市面还存在一种核酸恒温扩增试剂，与常规 PCR 相比，该类试剂反应条件温和，无需常规 PCR 的变温步骤，操作简便，配套仪器简单易携带，可用于即时快速检测。目前，核酸扩增检测试剂一般都是采用荧光染料或荧光探针的方法检测扩增的 DNA 片段，扩增和检测可在同一台仪器里完成。早期的电泳法，存在样本之间交叉污染的风险且无法评估，因此临床实验室已很少使用。

核酸扩增检测试剂中含有聚合酶等组份，因此对储存条件的要求较高，

一般-20℃及以下保存，也有制造商通过原材料和工艺的优化，其产品可以在4℃保存。

1) 工作原理（以 PCR 类试剂为例）

PCR 技术的基本原理类似于 DNA 的天然复制过程，其特异性依赖于与靶序列两端互补的寡核苷酸引物。PCR 由“变性-退火-延伸”三个基本反应步骤构成：①模板 DNA 的变性：模板 DNA 经加热至 95℃左右一定时间后，模板 DNA 双链或经 PCR 扩增形成的双链 DNA 解离成为单链，以便与引物结合，为下轮反应作准备；②模板 DNA 与引物的退火（复性）：模板 DNA 经加热变性成单链后，温度降至 55℃左右，引物与模板 DNA 单链的互补序列配对结合，形成 DNA 模板-引物结合物；③引物的延伸：DNA 模板-引物结合物在 72℃、DNA 聚合酶（如 TaqDNA 聚合酶）的作用下，以脱氧三磷酸核苷（dNTP）为反应原料，靶序列为模板，按碱基互补配对与半保留复制原理，合成一条新的与模板 DNA 链互补的半保留复制链，重复循环“变性-退火-延伸”过程就可获得更多的“半保留复制链”，而且这种新链又可成为下次循环的模板。每完成一个循环需 2~4 分钟，大约 2~3 小时就能将待扩增的目的基因片段扩增大几百万倍。

目的基因片段的扩增和检测可使用荧光定量 PCR 仪，扩增的基因产物与反应体系中的荧光染料的结合（染料法）或在扩增过程中标记探针上荧光素的释放（荧光探针法）产生荧光信号，荧光定量 PCR 仪检测该信号强弱即可进行阴性阳性判定或目的基因含量的分析。

2) 结构组成

核酸扩增检测用试剂应包含核酸提取、核酸扩增和产物分析试剂组份，

可整体作为一个注册单元。如核酸扩增检测试剂盒内不包含核酸提取组分，生产企业应在产品说明书中说明或指定核酸提取试剂。单独的核酸提取试剂按照一类医疗器械进行备案管理。基因扩增和产物分析试剂组份（以下简称扩增部分）主要包括 PCR 反应液、酶混合物、阴/阳性对照品、质控品等，定量试剂还含有系列参考品。

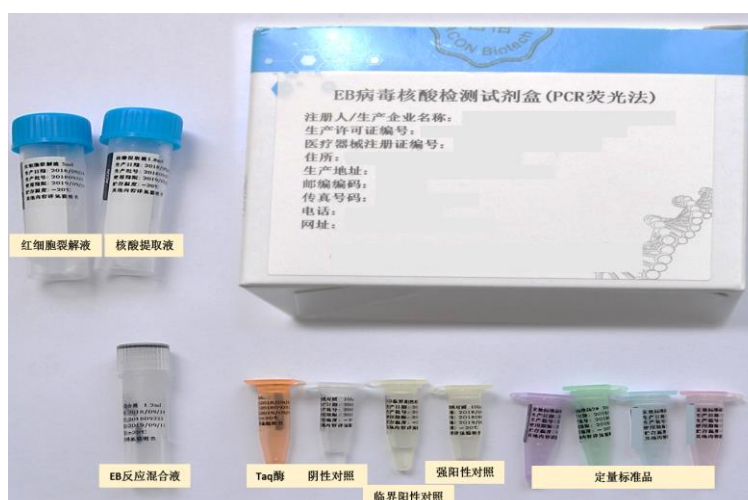


图 21 EB 病毒核酸检测试剂盒（PCR 荧光法）组成示意图

3) 主要原材料

核酸扩增检测用试剂盒扩增部分主要原材料包括：工艺用水、无 RNA 酶水（RNA 扩增检测试剂）、 $MgSO_4/MgCl_2$ 、三羟甲基氨基甲烷（Tris）、脱氧三磷酸核苷（dNTP）、DNA 聚合酶、逆转录酶（RNA 扩增检测试剂）、引物、荧光染料/标记探针（如荧光 PCR 法产品中的 Taqman 探针）、PCR 板等。核酸类检测试剂的包装材料和耗材应无脱氧核糖核酸酶（DNase）和核糖核酸酶（RNase）污染。

原料控制点：

超纯水：电导率、总有机物、微生物限度等

DNA 聚合酶：活性、热稳定性、保真性等

逆转录酶：活性等

MgSO₄/MgCl₂、三羟甲基氨基甲烷（Tris）、dNTP：纯度、杂质等

引物：纯度、浓度、序列正确等

探针：纯度、浓度、序列、功能性试验等

4) 主要生产设备

超纯水设备、移液枪、混匀装置、分装设备、超低温冰箱、冰柜、冷藏箱、贴标设备。

5) 典型生产工艺（以 PCR 类试剂为例）

配制工作液→半成品检验→分装→包装。

一般认为 PCR 反应液配制为关键工序。

6) 产品检验

过程检验可对分装前的半成品工作液进行检验，成品检验时应根据产品说明书的要求使用适用仪器、国家标准品或参考品/企业参考品等进行检验。目前该产品可参考 YY/T1182-2010《核酸扩增检测用试剂（盒）》的要求。

检验设备和辅助用品可包括：

核酸扩增仪（PCR 仪）、荧光定量 PCR 仪、核酸恒温分析仪等——检测试剂性能项目

核酸电泳设备——非荧光 PCR 法试剂检测使用

国家标准品或参考品/企业参考品——检测试剂性能项目

(2) 荧光原位杂交试剂

荧光原位杂交（FISH）是在放射性原位杂交技术的基础上发展起来的一种非放射性分子细胞遗传学检测技术。该技术以荧光标记取代同位素标记的探针，利用碱基互补原理与组织中的目标核酸特异性结合，然后在荧光显微镜下观察和分析细胞和组织样本中的荧光信号，判断目标染色体或基因的状态和表达变化。

2017年12月28日，原国家食品药品监督管理总局发布了《总局关于过敏原类、流式细胞仪配套用、免疫组化和原位杂交类体外诊断试剂产品属性及类别调整的通告》（2017年第226号），其中规定原位杂交类试剂作为第三类体外诊断试剂管理的产品包括：①用于指导临床用药的探针试剂。②具有明确诊断价值的探针试剂；作为一类体外诊断试剂管理的产品包括：①具有辅助诊断价值的探针试剂。②染色液。③原位杂交用样本处理试剂、反应体系通用试剂。

1) 工作原理

荧光原位杂交（FISH）试剂基于核酸碱基互补配对原则，同源的DNA-DNA、DNA-RNA和RNA-RNA两条核酸单链，在一定条件下结合成双链。荧光原位杂交（FISH）试剂中标记荧光素的核酸探针与待测DNA，经变性后退火后，两者杂交互补结合，通过荧光显微镜观察，从而实现目标核算的定性、定量和相对定位分析。

2) 结构组成

荧光原位杂交（FISH）试剂一般由荧光探针、DAPI复染液、抗淬灭剂和辅助试剂组成，辅助试剂一般包括脱蜡液、预处理液、蛋白酶液、酶解缓冲液、漂洗液、固定液等。有些荧光原位杂交（FISH）试剂可不配套

或不完全配套辅助试剂，而是指定其他商品化辅助试剂。

3) 主要原材料

荧光原位杂交（FISH）试剂主要原料包括荧光探针、DAPI 复染液、抗淬灭剂、稀释缓冲液等。

原料控制点：

荧光探针：序列、荧光强度、功能性试验等。

4) 主要生产设备

超纯水仪、移液枪、混匀装置、分装设备、超低温冰箱、冰柜、冷藏箱、贴标设备等。

5) 典型生产工艺

配制工作液→半成品鉴定→分装→包装。

6) 产品检验

过程检验可对分装前半成品工作液进行检验。成品检验时应根据产品说明书的要求使用适用杂交仪、荧光显微镜、组织切片或血培养涂片等进行检验。目前该产品可参照 YY/T1459-2016《人类基因原位杂交检测试剂盒》的有关要求。

检验设备和辅助物品可包括：

杂交仪——用于原位杂交过程

荧光显微镜——用于检验杂交位置的准确性和荧光强度

组织切片/参考片——验证试剂的性能

8. 校准品

体外诊断试剂校准品是用于体外诊断仪器或检测系统的测量标准物

质，是实现体外诊断试剂临床检测及监督检验结果准确一致的主要工具，也是保证量值传递的实物计量标准。校准品应明确被测量及其单位，一般包括校准物特性、含有该特性的基质、预期校准的分析物等，被测量可以是单项的也可以是复合的。

（1）工作原理

临床检验仪器、体外诊断试剂、校准品三者组成检测系统，制造商使用内部参考测量程序将计量标准通过校准品的赋值传递至终端用户，用于修正仪器和试剂产生的偏倚，使检测结果准确可信。

按照校准品被测量的数量，校准品可分为单项校准品和多项校准品；按照校准品用途，校准品可分为生化校准品、血液分析仪用校准品等；按照检测系统校准方式，校准品可分为单点（单水平）校准品和多点（多水平）校准品；按照性状和状态，校准品还可分为干粉校准品和液体校准品。

（2）结构组成及主要原材料

校准品主要由预期校准的分析物或分析物模拟物和基质组成。分析物可以是校准品本身所具有的也可以是另外添加的。基质可以是与待测样本类型相同的物质或类似物质，如血清、动物血液等，也可以是缓冲液。根据具体检测系统和检测项目的不同，校准品对基质的可能要求不同。

原料控制点：

血清、动物血液等：生物学来源、分析物浓度、生物安全性等

分析物：生物学来源、浓度/活性、纯度等

（3）主要生产设备及典型生产工艺

天平、量筒、混匀装置、分装设备、冻干机、冷藏箱、超低温冰箱、

冰柜等。

不同检测系统的校准品的生产工艺参考试剂盒生产工艺中的校准品相关内容。

(4) 赋值与量值溯源过程

校准品的校准值并非真值，该校准值是用于修正仪器和试剂产生的偏差，使检测结果准确可信，生产企业必须对校准品进行赋值。赋值结果一般在标签或说明书中给予标识，或以校准曲线的形式录入试剂盒配套校准卡（ID卡、二维码）中。同时，要保证校准检测系统后测定样品所得结果准确性，必须有量值溯源性。

建议生产企业按照 ISO 17511 和 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》建立校准品溯源性，形成溯源文件。文件中应有赋值程序、溯源链和不确定度及其评定等内容。

依据 ISO 17511 和 GB/T 21415 的规定，根据被测量溯源链顶端的不同，制造商校准品的赋值和溯源链大体可分为以下四种情况，其中具体赋值方法不并限于本指南。

1) 溯源至参考方法

有检验医学溯源联合委员会（JCTLM）推荐的参考方法，属于测定结果能溯源到参考方法，如酶学、小分子代谢物等检验项目。

可溯源至参考方法的校准品的赋值和溯源链如图 22:

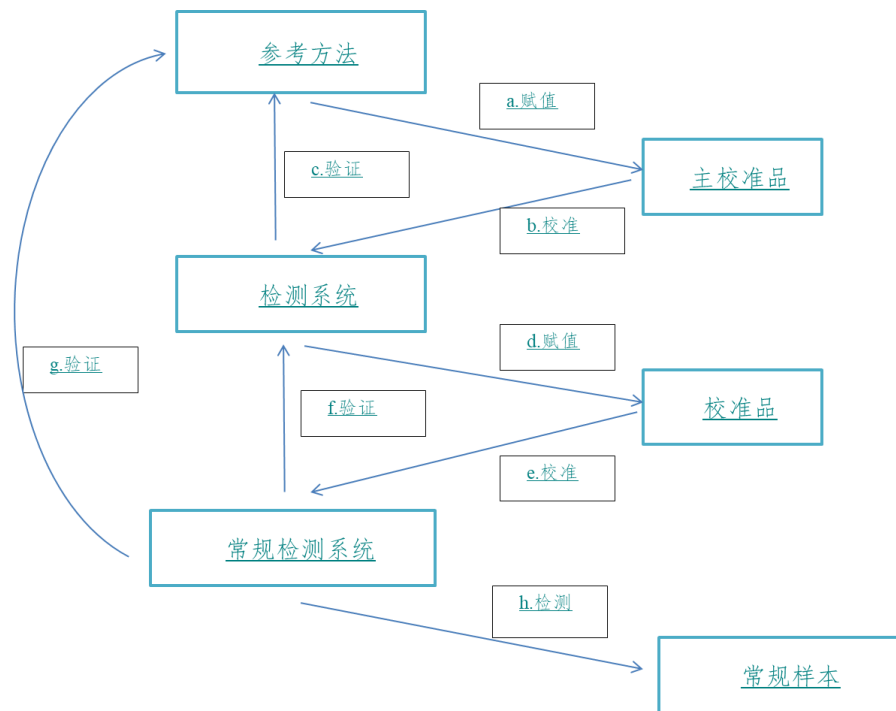


图 22 可溯源至参考方法的校准品溯源链示意图

a: 使用经确认的参考方法对制造商主校准品初步赋值

b: 主校准品校准企业内部检测系统

c: 选取一定数量的临床样本，使用企业内部检测系统和参考方法同时测定，对两种方法测定结果进行线性拟合，修正主校准品赋值，重复 a、b、c 步骤，直至两种方法测定结果一致（斜率接近 1.00，截距接近 0），再进行 d 步骤。

d: 使用企业内部检测系统对校准品（商品校准品或产品校准品）进行赋值。

e: 校准品校准常规检测系统

f: 选取一定数量的临床样本，使用常规检测系统和企业内部检测系统同时测定，对两种方法测定结果进行线性拟合，修正校准品赋值，重复 d、

e、f 步骤，直至两种方法测定结果一致（斜率接近 1.00，截距接近 0），再进行 g 步骤。

g: 选取一定数量的临床样本，使用常规检测系统和参考方法同时测定，对两种方法的结果进行分析，评价两种方法的相关性（ $r \geq 0.95$ ，斜率在 1.00 ± 0.05 范围内）。若相关性较好，则赋值通过；若相关性不好，则重新执行 a 至 h 的赋值过程，直至通过为止。

h: 终端用户的常规测量程序使用赋值通过的校准品校准完毕之后，即可用于常规样本的测定。

2) 溯源至标准物质

有检验医学溯源联合委员会（JCTLM）推荐的标准物质，但没有参考方法，属于测定结果能溯源到标准物质，如特定蛋白、胱抑素 C 等检验项目。可溯源至标准物质的校准品的赋值和溯源链如图 23:

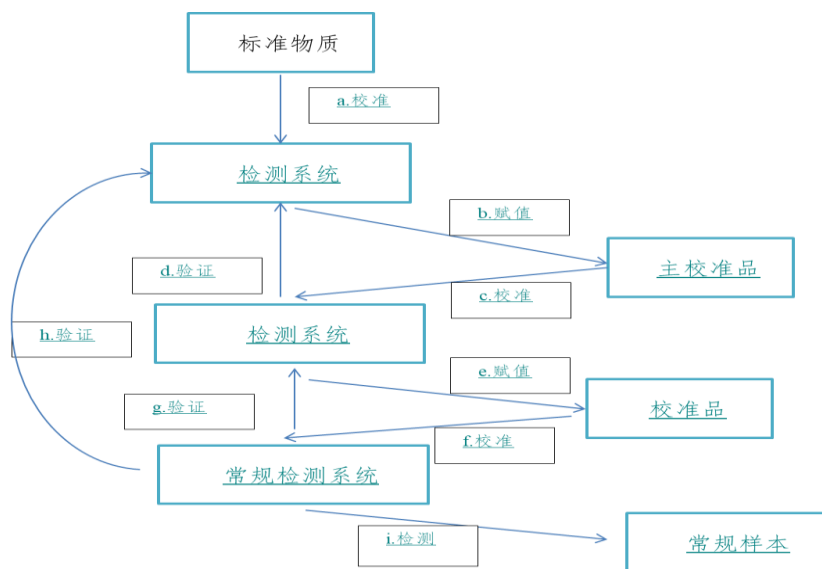


图 23 可溯源至标准物质的校准品溯源链示意图

a: 选用标准物质（优先选用人血清基质的）校准检测系统

b: 检测系统对主校准品赋值

c: 使用初步赋值的主校准品校准的检测系统

d: 使用初步赋值的主校准品校准的检测系统和标准物质校准的检测系统同时测定一定数量的临床样本，对两种数据进行直线回归统计，修正主校准品赋值，重复 a、b、c 步骤，直至测定结果一致（斜率接近 1.00，截距接近 0），再进行 d 步骤。

e: 使用经主校准品校准的检测系统对校准品（商品校准品或产品校准品）进行赋值。

f: 校准品校准常规检测系统

g: 使用校准品校准的常规检测系统和主校准品校准的检测系统同时测定一定数量的临床样本，对两种测定结果进行直线回归分析，修正校准品赋值，重复 d、e、f 步骤，直至两组结果一致（斜率接近 1.00，截距接近 0），再进行 h 步骤。

h: 使用校准品校准的常规检测系统和标准物质校准的检测系统同时检测一定数量的临床样本，对两组结果进行相关性分析，评价两种方法的相关性（ $r \geq 0.95$ ，斜率在 1.00 ± 0.05 范围内）。若相关性较好，则赋值通过；若相关性不好，则重新执行 a 至 h 的赋值过程，直至通过为止。

i: 终端用户的常规测量程序使用赋值通过的校准品校准完毕之后，即可用于常规样本的测定。

3) 既无参考方法又无标准物质，但有企业选定测量程序

即无参考方法又无标准物质，可选用已上市产品作为企业选定测量程

序进行比较研究，应选择目前临床上认为质量较好的产品作为比对系统。赋值过程类似于①溯源至参考方法的溯源链，用比对系统代替参考方法。

4) 即无参考方法和无标准物质，又无企业选定测量程序

对于这类检测项目，企业可自己建立企业内部标准（方法或物质），校准品和测定结果溯源至企业内部标准。

校准品赋值的同时应评定校准品的不确定度。

(5) 产品检验

过程检验可对分装前、冻干后的半成品进行检验，成品检验时应根据产品说明书的要求使用适用分析仪、配套的试剂和/或标准物质等进行检验。目前个别种类的校准品有行业标准可参考，如 YY/T 1549-2017《生化分析仪用校准物》、YY/T 0701-2008《血细胞分析仪用校准物（品）》等。

检验设备和辅助物品可包括：

适用的分析仪——用于验证校准品性能

水分测定仪——冻干粉校准品水分含量的测定

标准物质——验证校准品的准确性

9. 质控品

质控品是用于体外诊断的质量控制的定值或非定值物质，其使用目的主要是评价或验证测量精密度和测量准确度。

(1) 工作原理及分类

质控品起到对检测系统（检验仪器、体外诊断试剂、校准品）测定结果质量控制和验证的作用，终端用户通过观测质控品测定结果是否在靶值范围内或是否较之前的测定结果发生偏移，进而评价测定系统是否处于准

确的状态。

按照质控品被测量的数量，质控品可分为单项质控品和多项质控品；按照适配检测系统，可分为生化质控品、血液分析仪用质控品等；按照是否定值，可分为定值质控品和非定值质控品；按照预期用途，可分为正确度质控品、精密度质控品等；按照性状和状态，还可分为干粉质控品和液体质控品。

（2）结构组成及主要原材料

质控品由待测定的分析物或分析物模拟物和基质组成。质控品的结构组成和主要原材料与校准品大致相同。

原料控制点：

血清、动物血液等：生物学来源、分析物浓度、生物安全性等

分析物：生物学来源、浓度/活性、纯度等

（3）主要生产设备及典型生产工艺

天平、量筒、混匀装置、分装设备、冻干机、冷藏箱、超低温冰箱、冰柜等。

不同检测系统的质控品的生产工艺参考试剂盒生产工艺中的质控品相关内容。

（4）赋值过程

质控品一般不具有溯源性。质控品的靶值并非真值，而是多次测量的统计值，无法用于试剂准确度的评价。而正确度质控品是具有溯源性的，较校准品具有更高的溯源等级，具有更小的不确定度。

（5）产品检验

过程检验可对分装前半成品、冻干后的半成品进行检验，成品检验时应根据产品说明书的要求使用适用分析仪、配套的试剂等进行检验。目前个别种类的质控品有行业标准可参考，如 YY/T 0702-2008《血细胞分析仪用质控物（品）》等。

检验设备和辅助物品可包括：

适用的分析仪——用于验证质控品性能

水分测定仪——冻干粉质控品水分含量的测定

三、体外诊断试剂检查要点及易出问题

（一）机构和人员

1.检查要点

（1）质量手册、程序文件中是否明确各部门的相互关系及相应的职责和权限；质量管理部门是否有对产品质量相关事宜的决策权；生产管理部门与质量管理部门负责人不得互相兼任。

（2）组织机构图（质量体系管理图）等是否与现行机构相符；是否按组织机构配备相应的人员。

（3）企业技术、生产、质量负责人对相关法规的熟悉程度；查看相关部门负责人的任职资格要求，是否对专业知识、工作技能、工作经历作出规定；查看考核评价记录，现场询问，确定是否符合要求。

（4）查看管理者代表、检验岗位人员等的任命文件。

（5）从事生产、技术和质量管理人員应当具有医学、检验学、生物学、免疫学或药学等与所生产产品相关的专业知识，并具有相应的实践经验，

以确保具备在生产、质量管理中履行职责的能力；是否确定了从事影响产品质量工作的岗位，并规定了这些岗位人员所必须具备的专业知识水平（可包括学历要求）、工作技能、工作经验；查看相关任职要求、学历证书、培训内容、培训记录和考核记录，确定是否符合要求。

（6）查看相关文件、培训内容及培训记录，是否对洁净区工作人员进行卫生和微生物学基础知识、洁净作业等方面的培训；是否对从事生产的全体人员，包括清洁、维修等人员均应当根据其产品和所从事的生产操作进行专业和安全防护培训；从事高生物活性、高毒性、强传染性、强致敏性等有特殊要求产品的生产和质量检验人员应当具备相关岗位操作资格或接受相关专业技术培训和防护知识培训，合格后方可上岗。

（7）查看相关文件，是否对临时进入洁净室的人员（包括外来人员）进出洁净区的指导和监督作出了规定。

（8）应当建立对人员的清洁要求、健康要求和服装要求，制定洁净室（区）工作人员卫生守则、建立人员健康档案和制定洁净工作服和无菌工作服的管理规定。凡在洁净室（区）工作的人员应当定期进行卫生和微生物学基础知识、洁净作业等方面培训。临时进入洁净室（区）的人员，应当对其进行指导和监督。人员进入洁净室（区）应当按照程序进行净化，并穿戴工作帽、口罩、洁净工作服、工作鞋。裸手接触产品的操作人员每隔一定时间应当对手再次进行消毒。裸手消毒剂的种类应当定期更换。直接接触物料和产品的操作人员每年至少体检一次。患有传染性和感染性疾病的人员不得从事直接接触产品的工作。工作服及其质量应当与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应，其式样和穿着方式应当能够满足保

护产品和人员的要求。洁净工作服和无菌工作服不得脱落纤维和颗粒性物质，无菌工作服应当能够包盖全部头发、胡须及脚部，并能阻留人体脱落物。

2.易出问题

(1)质量方针和质量目标制定签字人为应为企业负责人，而非管理者代表。

(2)未规定质量管理部门对不合格品的决策权。

(3)生产与质量负责人为同一人兼任。

(4)缺少清洁、维修人员的安全防护培训；缺少质检人员的防护知识培训。

(5)人员进出洁净室及穿戴衣帽、口罩、鞋等的实际流程与文件规定不相符。

(6)直接接触物料和产品的操作人员体检内容没有涉及传染性和感染性疾病。

(二) 厂房与设施、设备

1.检查要点

(1)生产、行政和辅助区总体布局合理，不得互相妨碍。生产环境应当整洁、无积水和杂草。厂区的地面、路面周围环境及运输等不应对产品的生产造成污染。

(2)应当根据体外诊断试剂的生产过程控制，确定在相应级别的洁净室(区)内进行生产的过程，避免生产中的污染。洁净室(区)和非洁净室(区)之间应有缓冲设施。洁净室(区)的门、窗及安全门应当密闭。

空气洁净级别不同的洁净室(区)之间的静压差应当大于 5 帕,洁净室(区)与室外大气的静压差应大于 10 帕,并应当有指示压差的装置。相同级别洁净室间的压差梯度应当合理。洁净室(区)的门应当向洁净度高的方向开启。

(3) 不同体外诊断试剂应确定生产工艺所需的空气净化级别:

酶联免疫吸附试验试剂、免疫荧光试剂、免疫发光试剂、聚合酶链反应(PCR)试剂、金标试剂、干化学法试剂、细胞培养基、校准品与质控品、酶类、抗原、抗体和其他活性类组分的配制及分装等产品的配液、包被、分装、点膜、干燥、切割、贴膜以及内包装等,生产区域应当不低于 100,000 级洁净度级别。

阴性或阳性血清、质粒或血液制品等的处理操作,生产区域应当不低于 10,000 级洁净度级别,并应当与相邻区域保持相对负压。

无菌物料等分装处理操作,操作区域应当符合 100 级洁净度级别。

普通类化学试剂的生产应当在清洁环境中进行。

(4) 洁净室(区)应当按照体外诊断试剂的生产工艺流程及所要求的空气洁净度级别进行合理布局,人流、物流走向应当合理。洁净室(区)内的人数应当与洁净室(区)面积相适应。进入洁净室(区)的物品应当按程序进行净化处理。同一洁净室(区)内或相邻洁净室(区)间的生产操作不得互相交叉污染。不同品种产品的生产应当做到有效隔离,以避免相互混淆和污染。有数条包装线同时进行包装时,应当采取隔离或其他有效防止混淆的措施。洁净室(区)的温度和相对湿度应当与产品生产工艺要求相适应。

(5) 进入洁净室(区)的管道、进回风口布局应当合理,水、电、气输送线路与墙体接口处应当可靠密封,照明灯具不得悬吊。洁净室(区)的内表面(墙面、地面、天棚、操作台等)应当平整光滑、无裂缝、接口严密、无颗粒物脱落,避免积尘,并便于清洁处理和消毒。洁净室(区)内的水池、地漏应安装防止倒灌的装置,避免对环境和物料造成污染。100级的洁净室(区)内不得设置地漏。

(6) 应当制定洁净室(区)的卫生管理文件,按照规定对洁净室(区)进行清洁处理和消毒,并做好记录。所用的消毒剂或消毒方法不得对设备、容器具、物料和产品造成污染。消毒剂品种应当定期更换,防止产生耐药菌株。

(7) 产尘操作间应当保持相对负压或采取有效措施,防止粉尘扩散,避免交叉污染。对具有污染性、传染性和高生物活性的物料应当在受控条件下进行处理,避免造成传染、污染或泄漏等。

(8) 洁净室(区)空气净化系统应当经过确认并保持连续运行,维持相应的洁净度级别,并在一定周期后进行再确认。若停机后再次开启空气净化系统,应当进行必要的测试或验证,以确认仍能达到规定的洁净度级别要求。

洁净室(区)的空气如循环使用应当采取有效措施避免污染和交叉污染。生产激素类、操作有致病性病原体或芽胞菌制品的,应当使用单独的空气净化系统,与相邻区域保持负压,排出的空气不能循环使用。

(9) 进行危险度二级及以上的病原体(可参考原卫生部制定的《人间传染的病原微生物名录》)操作应当配备生物安全柜,空气应当进行过滤

处理后方可排出。应当对过滤器的性能进行定期检查以保证其有效性。使用病原体类检测试剂的阳性血清应当有相应的防护措施。

(10) 对于特殊的高致病性病原体的采集、制备，应当按照有关部门颁布的行业标准，如人间传染病微生物名录、微生物和生物医学实验室生物安全通用准则、实验室生物安全通用要求等相关规定，配备相应的生物安全设施。

(11) 生产聚合酶链反应 (PCR) 试剂的，其生产和检验应当在独立的建筑物或空间内进行，保证空气不直接联通，防止扩增时形成的气溶胶造成交叉污染。其生产和质检的器具不得混用，用后应严格清洗和消毒。检验人员出入不同功能的检验操作间（试剂准备间、样品准备间、扩增反应间等）应严格执行检验实验室工作服、工作鞋等 PCR 产品检验实验室的要求，不同的检验操作间之间的压力梯度设置应当合理。

(12) 空调系统设置是否满足工艺要求，应检查仪器设备状态标示；空气消毒制度和记录；设备维护保养制度和记录；空气净化系统的空调机组信封流向标示、止回阀设置；初中高效过滤器的清洗更换的依据、监测手段、规章制度等。

(13) 易燃、易爆、有毒、有害、具有污染性或传染性、具有生物活性或来源于生物体的物料的管理应当符合国家相关规定。所涉及的物料应当列出清单，专区存放、专人保管和发放，并制定相应的防护规程。

(14) 动物室应当在隔离良好的建筑体内，与生产、质检区分开，不得对生产造成污染。

(15) 应当确定所需要的工艺用水。当生产过程中使用工艺用水时，

应当配备相应的制水设备，并有防止污染的措施，用量较大时应当通过管道输送至洁净室（区）的用水点。工艺用水应当满足产品质量的要求。应当制定工艺用水的管理文件，工艺用水的储罐和输送管道应当满足所生产的产品对于水质的要求，并定期清洗、消毒。管理和检验人员等应熟悉对工艺用水管理文件和检验规程。工艺用水的日常检验和消毒记录应符合工艺用水文件要求。

（16）配料罐容器与设备连接的主要固定管道应当标明内存的物料名称、流向，定期清洗和维护，并标明设备运行状态。

（17）与物料或产品直接接触的设备、容器具及管道表面应当光洁、平整、无颗粒物质脱落、无毒、耐腐蚀，不与物料或产品发生化学反应和粘连，易于清洁处理和消毒或灭菌。

（18）需要冷藏、冷冻的原料、半成品、成品，应当配备相应的冷藏、冷冻储存设备，并按规定监测设备运行状况、记录储存温度。冷藏、冷冻体外诊断试剂应当配备符合其温度要求的运输设施设备。

2.易出问题

（1）监控洁净区的压差计未计量或没有计量标识；现场压力显示不符合车间环境对压力的规定；不同区域间压差不符合要求。洁净区与非洁净区之间的物流通道，缺少压力指示装置。

（2）洁净区设计存在问题，如洁净区内下水无防倒灌装置，无防昆虫或其他动物以及异物混入的措施、洁净区与非洁净区之间无缓冲、洁净区空调的出/排风口采取顶送顶回的方式等。

（3）需控制室内负压或室内空气不能污染其他房间的门应向洁净度高

的方向开启。

(4) 生产车间房间布局不合理，生产过程中人流、物流互相干扰。

(5) 生产区仪器设备无状态标识，未填写使用记录、清洁、维修和维护记录。

(6) 适用版本的操作规程等文件不在现场或现场放置不适用版本的操作规程。

(7) 人流、物流分开，检查组所带的记录本等物件不按净化车间管理规定进出洁净区。

(8) 洁具间和卫生工具不按规定存放。

(9) 100 级洁净间设置了地漏。

(10) 产尘操作间无捕尘措施。体外诊断试剂的生产、配制、溶液称量时大多不易产生大量的粉尘，应根据生产工艺特点确定是否需要捕尘设施。

(11) 未标明储罐和输送管道流向。

(12) 无清场记录。

(13) 容器具清洁干燥规程未规定容器具的清洁有效期；无清洁干燥记录。

(14) 对温湿度有特殊规定房间的温湿度与文件规定不符。

(15) 是否配备符合冷藏、冷冻体外诊断试剂温度要求的储存、运输设施设备。温度监控设施的温度预设要求是否符合产品的储存温度要求。

(16) 微生物检验室设置不合理或检验设备不齐全。

(17) 缺少对使用病原体类阳性血清的防护规定及具体措施；缺少生

物安全柜过滤器性能维护保养规定及记录。

(18) 工艺用水微生物数量指标检验规程缺少对取样后检验时效的规定。工艺用水检测取水点未设置最远端取样点。取样点的盲管过长，无法实现有效的清洗消毒。

(19) 洁净区空气监测项目：尘埃粒子、浮游菌、沉降菌项目的布点不符合相关标准规定。

(三) 文件管理

1. 检查要点

(1) 质量方针应当得到评审，质量目标应当与质量方针保持一致。应根据总的质量目标在相关职能和层次上进行分解，分别建立各职能和层次的质量目标；应当包括满足产品要求所需的内容，并且可测量、可评估；并有具体的方法和程序来保障。

(2) 技术文件应当包括产品技术要求及相关标准、生产工艺流程、作业指导书、检验和试验操作规程、安装和服务操作规程等相关文件，并满足生产和检验人员的使用需求。凡是涉及影响产品质量的事项，在文件中均应有相关规定或记录。

(3) 是否建立文件的编制、更改、审查、批准、撤销、发放及保管的管理制度，并按照文件规定进行管理。

(4) 分发和使用的文件是否为受控的现行版本；作废文件是否有标识。

2. 易出问题

(1) 上墙文件没有受控标识或者不在受控范围内。上墙文件与该文件放置的操作间功能不一致，无法实现文件的规范指导作用。

(2) 法规或标准有新版本后，未及时更新，或相关文件中有关内容未及时更新。

(3) 记录的更改不符合文件规定。

(4) 制定的文件控制程序不具有可操作性。

(四) 设计开发

1. 检查要点

(1) 查看产品设计控制程序，至少包括以下内容：

设计和开发的各个阶段的划分；适合于每个设计和开发阶段的评审、验证、确认和设计转换活动；设计和开发各阶段人员和部门的职责、权限和沟通；风险管理要求。

(2) 查看风险分析、管理报告和验证报告，自行研发设计的产品应着重检查产品的研发和验证记录；分装产品应着重检查原材料的来源和质量控制方式。对产品的主要性能、主要原辅材料、采购、生产环境及设施设备、工序、检验进行验证，包含验证方案、验证报告、评价和建议等，并保存研制所用设备、试剂和仪器的使用记录。

(3) 设计和开发的输入应进行评审并得到批准，保持相关记录；设计和开发的输出应得到批准并保持相关记录；设计和开发的更改进行识别并保持相关记录。

(4) 查看设计和开发更改的评审记录，至少符合以下要求：

应当包括更改对产品组成部分和已交付产品的影响；设计和开发更改的实施应符合医疗器械产品注册的有关规定；设计更改的内容和结果涉及到改变医疗器械产品注册证（备案凭证）所载明的内容时，企业应当进行

风险分析，并按照相关法规的规定，申请变更注册（备案），以满足法规的要求。

（5）工艺研究、产品技术要求、分析性能研究、稳定性研究、检验、临床评价研究、参考值研究等各个阶段的样品数量、贮存条件、留样、使用或销毁情况应当保存记录，样品试制量应当满足从事研究所需要的数量。

2.易出问题

（1）设计开发文件不全，缺少验证与确认的过程；在产品设计时，未能将所有法规中的要求作为输入项。

（2）设计和开发输入未进行评审，或设计和开发全过程批准人与文件规定不符。

（3）在产品设计阶段，对于可能出现的风险分析不够；对于分析出的风险，验证不充分，或不能排除。风险分析未贯穿于设计开发的全过程。

（4）在产品设计进行改动时，未对设计开发文件进行相应更改并保持记录。

（五）采购

1.检查要点

（1）是否建立采购控制程序，采购程序内容至少包括：采购流程、合格供应商的选择、评价和再评价规定、采购物品检验或验证的要求、采购记录的要求。

（2）查看外购物料清单和供应商审核制度，供应商审核制度应符合《医疗器械生产企业供应商审核指南》的要求，检查主要原辅料供应商是否有质量协议，是否对供应商进行审核并留存供应商资质证明等相关资料；是

否从经审核批准的供应商处采购物料。

(3) 是否制定了各类物料入库验收规程、技术指标和质量要求。

(4) 采购记录应当满足可追溯要求。

(5) 查看标准品、校准品、质控品、生产或质控用血液等台账和发放记录；其采购是否可追溯；是否有病原微生物及明确的定值范围及其他相关信息的明确定量；是否由专人负责。

2. 易出问题

(1) 缺少合格供应商的再评价规定及记录。对生物安全性有特殊要求的供应商的审核缺少有关生物安全性的证明材料。

(2) 原材料进出信息与出入库记录、台账及货位卡等信息不一致。

(3) 原材料库未按照文件规定进行区域划分；未存放在相应的划分区域。

(4) 影响产品质量的关键原辅料的质量控制指标不全。

(5) 采购记录中对相关物品的信息要求不详细。

(6) 采购物料验证记录缺漏。

(7) 外购的校准品、质控品、生产或质控用血液等未测定病原微生物及明确定值范围；没有专人负责的规定和记录。

(六) 生产管理

1. 检查要点

(1) 查看生产工艺规程、作业指导书等，是否明确了关键工序和特殊过程。查看各级生产控制文件的编制、验证、审批、更改等管理制度。

(2) 在生产过程中需要对原材料、中间品等进行清洁处理的，应当明

确清洁方法和要求，并对清洁效果进行验证。

(3) 查看洁净区检测报告和企业定期对洁净区检测的记录。

(4) 生产记录是否具有可追溯性，生产记录与仪器使用记录是否对应。

(5) 查看产品标识和防护程序，并现场查看是否与规定一致。

(6) 洁净室(区)内使用的压缩空气等工艺用气均应当经过净化处理。与产品使用表面直接接触的气体，其对产品的影响程度应当进行验证和控制，以适应所生产产品的要求。

(7) 查看生产环境、设备及器具的清洁规程及记录。生产设备所用的润滑剂、清洗剂均不得对产品造成污染。

(8) 查看物料管理的相关文件，是否对物料进行分类，明确分类存放的要求和中间品储存条件、期限；是否明确先进先出使用原则；是否对无规定使用期限的物料根据物料的稳定性数据确定储存期限；储存期内发现存储条件变化且可能影响产品质量时，应及时进行复验。

(9) 应当建立可追溯性程序并形成文件，应当规定可追溯的范围、程度、标识和记录。记录应当包括生产过程所用的原材料、生产过程、生产设备、操作人员和生产环境等内容。在生产过程中，应当建立产品标识和生产状态标识控制程序，对现场各类物料和生产区域、设备、管路的状态进行识别和管理。应当制定批号管理制度，对主要物料、中间品和成品按规定进行批号管理，并保存和提供可追溯的记录。应当对每批产品中关键物料进行物料平衡核查。

(10) 应当建立清场的管理规定。前一道工艺结束后或前一种产品生产结束后必须进行清场，确认合格后才可以入场进行其他生产，并保存清

场记录。相关的配制和分装器具必须专用，使用后进行清洗、干燥等洁净处理。

(11) 生产一定周期后，应当对关键项目进行再验证。当影响产品质量的主要因素，如工艺、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备等需要开展重新验证的条件发生改变时，应当进行相关内容的重新验证。应当根据不同产品特性提出验证的时间。

(12) 生产车间连续停产一年以上的，重新组织生产前应当对生产环境及设施设备、主要原辅材料、关键工序、检验设备及质量控制方法等重新进行验证。

(13) 应当对生产用需要灭活的血清或血浆建立灭活处理的操作规程，并按照操作规程的要求，对生产用灭活前后的血清或血浆状态进行明显的区分和标识。生产中的废液、废物等应当进行无害化处理，并符合相关的环保要求。

2.易出问题

(1) 缺少原料、中间品清洁方式的效果验证。

(2) 洁净区检测报告缺少浮游菌项目。

(3) 产品防护程序中对防护的规定内容不全面，无标识或实际与文件规定不符。

(4) 缺少与产品使用表面直接接触气体对产品质量影响的评价和验证记录。

(5) 未对无规定使用期限的物料的稳定性的数据进行验证，以确定储存期限。

(6)缺少物料储存环境发生变化后的复验记录(如:断电时间较长等)。

(7)生产记录不具有可追溯性,生产记录与仪器使用记录不相对应;原料、中间品等不具可追溯,如:无标识批号等信息;实际存放与货位卡及台账不一致。

(8)物料平衡计算方式不合理,实际生产不符合物料平衡。

(9)生产现场各类物料和生产区域、设备、管路无状态标识。

(10)缺少所用消毒剂、消毒方法对设备、容器具、物料和产品造成污染的效果评价或验证;消毒剂品种不更换或实际更换与文件规定不符。

(11)缺少生产设备所用润滑剂、清洗剂对产品造成污染的验证报告。

(12)相关的配制和分装器具清洗、干燥规定与实际不一致。

(13)生产设备操作规程不合理;缺少对主要生产设备的性能进行确认并保存验证的记录。

(14)记录不符合记录管理规定等相应文件的要求。

(15)缺少停产一年以上后复产前再验证的规定;再验证规定内容或记录不全。

(16)生产用需灭活的血清或血浆的灭活信息不全;灭活前后区分和标识不清。

(17)缺少生产中废物、废液的无害化处理规程和记录,缺少与处理机构的相关协议。

(七) 质量控制

1.检查要点

(1)查看检验仪器和设备台账、校准和检定记录及证书、维护保养规

程和记录。

(2) 产品型式检验规程与强制性标准及经注册或备案的产品技术要求的性能指标是否一致。

(3) 查看进货、过程、成品检验的检验记录及检验规程，性能指标是否能够保证产品质量；查看是否有委托检验；检验记录是否可追溯；产品放行是否与规定一致。

(4) 应当建立校准品、参考品量值溯源程序。对每批生产的校准品、参考品进行赋值。应当对检验过程中使用的标准品、校准品、质控品建立台账及使用记录。应当记录其来源、批号、效期、溯源途径、主要技术指标、保存状态等信息，按照规定进行复验并保存记录。

(5) 生产和检验用的菌毒种应当标明来源，验收、储存、保管、使用、销毁应执行国家有关医学微生物菌种保管的规定和病原微生物实验室生物安全管理条例。应当建立生产用菌毒种的原始种子批、主代种子批和工作种子批系统。生产用细胞应当建立原始细胞库、主代细胞库、工作细胞库。应当建立细胞库档案资料和细胞操作日志。自行制备抗原或抗体，应当对所用原料的来源和性质有详细的记录并可追溯。

(6) 留样应当在规定的条件下储存。应当建立留样台账，及时记录留样检验信息，留样检验报告应当注明留样批号、效期、检验日期、检验人、检验结果等。留样期满后应当对留样检验报告进行汇总、分析并归档。

2. 易出问题

(1) 缺少检验仪器和设备检定或校准计划，或未按计划进行检定或校准；现场无检定或校准标识；检定或校准证中所检参数与实际使用中参数

不一致。

(2) 缺少对当仪器和设备不符合要求时，对以往检验结果进行评价的规程和记录。

(3) 检验记录不能追溯；记录信息填写不完整；检验报告中体现的检验内容不符合相应的检验规程；检验仪器使用记录与检验情况不一致。

(4) 标准品、校准品、质控品台账信息不完善；使用记录不完整；使用时已过有效期；标准品、参考品缺少赋值记录或记录信息不全；缺少对标准品、校准品、质控品复验的规定和记录。

(5) 缺少生产和检验用菌毒种相关信息；实际使用不符合医学微生物菌种保管规定和病原微生物实验室安全管理条例。

(6) 留样台账及留样检验报告信息不全；留样数量与规定不符；缺少留样期满后的汇总分析记录。

(八) 销售和售后服务

1. 检查要点

(1) 核对销售记录，记录至少应当包括：医疗器械名称、规格、型号、数量、生产批号、有效期、销售日期、购货单位名称、地址、联系方式等内容。

(2) 查看相关规定，是否规定了销售应当符合的医疗器械相关法规和规范；是否对发现医疗器械经营企业存在违法违规经营行为时，应当及时向当地食品药品监督管理部门报告做出规定；

(3) 查看售后服务规定及记录，是否建立健全售后服务制度；是否可追溯；需要由企业安装的医疗器械，是否规定了安装要求和安装验证的接

收标准；是否具有安装要求和安装验证记录；由使用单位或其他企业进行安装、维修的，是否提供指导及安装要求、标准和维修零部件、资料、密码等。

(4) 查看顾客投诉反馈相关控制程序和记录，是否对顾客反馈信息进行跟踪分析。

2.易出问题

(1) 未规定客户的资质要求，未留存客户的相关资质证明文件。

(2) 销售记录信息不全，缺少可追溯性。

(3) 顾客反馈的追踪处理记录缺少质量管理部门的检定记录。

(九) 不合格品控制

1.检查要点

(1) 检查不合格品控制程序及记录，是否对控制部门及人员的职责权限做出规定；是否规定了不合格的处置措施；是否保持了不合格的处置记录；处置过程是否符合规定。

(2) 检查企业内部评审记录中与不合格品相关的记录和纠正预防后的验证报告和记录，是否符合不合格品控制程序。

(3) 检查返工控制程序及记录，是否对返工的不合格品做出规定；是否保持了返工记录。

2.易出问题

(1) 不合格品未能有效标识和隔离；不合格品处置流程与文件规定不符；不合格品处置人与文件规定不符。

(2) 返工缺少重新验证的规定及记录。

（十）不良事件监测、分析和改进

1.检查要点

（1）检查不良事件监测制度和有关职责权限的规定，是否对相关部门职责做出规定；是否规定了可疑不良事件管理人员的职责、报告原则、上报程序、上报时限；是否制定了启动实施医疗器械再评价的程序和文件等，并符合法规要求。

（2）检查不良事件记录，是否按照规定进行实施；是否应用了统计技术并保留了数据分析结果的记录。

（3）检查企业内部评审记录中与不良事件相关的记录和纠正预防后的验证报告和记录，是否符合控制程序。

（4）检查内审及管理评审控制程序及记录，规定内容是否全面；内审员是否经过培训；是否在规定时间内进行；管理评审报告中是否包括了对法规符合性的评价；是否提出了改进措施并落实具体职责和要求；是否按计划实施。

2.易出问题

（1）未建立召回程序或程序中对未对上报要求做出规定。

（2）缺少产品信息告知程序。

（3）内审、管理评审未在规定时间内进行；内审人员审查的是自己所在部门。

四、其它需注意的问题

（一）“受控文件”不只是加盖“受控文件”标识，而是要对文件的

编写、审批、编号、发放、更新、回收等环节进行全面的控制，即符合文件管理文件的要求。

(二)设备的性质应根据其使用用途确定，对于部分体外诊断类产品，某些设备既可以是生产设备，也可以是检验设备，例如 pH 计、量筒等。

(三)不是所有的设备都需要有操作规程，主要生产设备应有操作规程。

(四)全项目的型式检验是设计验证的必要内容，但不是全部内容。检验规程是企业体系文件的组成部分，检验规程中规定的检验项目不一定与产品技术要求完全一致。

(五)产品技术要求及产品说明书中规定的主要组成成分是产品配方的主要组成部分，但不是全部配方内容。

五、编写依据及体外诊断试剂类产品通用标准

《医疗器械监督管理条例》（国务院令 650 号）

《医疗器械生产监督管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 7 号）

《医疗器械生产质量管理规范》（2014 年第 64 号）

《医疗器械生产质量管理规范附录体外诊断试剂》（2015 年第 103 号）

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 26124-2011 《临床化学体外诊断试剂(盒)》

YY/T 1227-2014 《临床化学体外诊断试剂命名》

YY/T 1255-2015 《免疫比浊法检测试剂（透射法）》

YY/T 1183-2010 《酶联免疫吸附法试剂》

YY/T 1239-2014 《琼脂平板培养基》

六、附录

（一）体外诊断试剂按照检验用途分类举例：

临床血液学和体液学检测试剂：血液学检测试剂，如血液一般检测试剂、溶血检测试剂、血栓与止血检测试剂；组织配型类检测试剂；尿液检测试剂、试纸；粪便检测试剂、试纸；其他体液及排泄物检测试剂。

临床化学检测试剂：无机离子检测试剂；蛋白质检测试剂；糖类检测试剂、试纸；酶类检测试剂，如肝脏疾病、肾脏疾病、心肌疾病诊断试剂，体液和其他酶检测试剂；非蛋白含氮类化合物检测试剂；脂类检测试剂；血气与电解质分析试剂；内分泌检测试剂，如下丘脑垂体激素、甲状腺激素、肾上腺激素、性腺激素、胰腺和肠胃激素、其他激素检测试剂；维生素和药物及代谢物类检测试剂，如维生素测定类试剂、药物和药物代谢物检测试剂等。

临床免疫学诊断试剂：传染病免疫学诊断检测试剂，如肝炎病毒或其他病毒血清学标志物检测试剂、细菌或其他微生物血清学检测试剂；肿瘤标志物类检测试剂；细胞免疫检测试剂等。

微生物学检测试剂：培养基；微生物学检测试剂；微生物抗原、抗体及核酸类检测试剂；药敏试剂；生化鉴定培养基；染色液等。

组织细胞学检测试剂：细胞、组织化学染色剂类试剂；免疫组化与人

体组织细胞类检测试剂。

变态反应、自身免疫诊断检测试剂。

遗传性疾病检测试剂：九项遗传性耳聋基因检测试剂盒（微阵列芯片法）。

分子生物学检测试剂：分子诊断试剂；人类基因检测类试剂；生物芯片类试剂等。

（二）洁净室（区）空气洁净度级别

洁净度级别	尘粒最大允许数 / m ³		微生物最大允许数	
	≥ 0.5μm	≥ 5μm	浮游菌 / m ³	沉降菌 / 皿
100 级	3,500	0	5	1
10,000 级	350,000	2,000	100	3
100,000 级	3,500,000	20,000	500	10

（三）清洁条件的基本要求

要有防尘、通风、防止昆虫或其他动物以及异物混入等措施；人流、物流分开，人员进入生产车间前应当有换鞋、更衣、佩戴口罩和帽子、洗手、手消毒等清洁措施；生产场地的地面应当便于清洁，墙、顶部应平整、光滑，无颗粒物脱落；操作台应当光滑、平整、无缝隙、耐腐蚀，便于清洗、消毒；应当对生产区域进行定期清洁、清洗和消毒；应当根据生产要求对生产车间的温湿度进行控制。

（四）注释

1. 辣根过氧化物酶的 RZ 值

辣根过氧化物酶的辅基和酶蛋白最大吸收光谱分别为 403nm 和 275nm，一般以 OD403nm /OD275nm 的比值 RZ(德文 Reinheit Zahl)表示酶的纯度。高纯度的酶 RZ 值应在 3.0 左右（最高可达 3.4）。其中，光密度 OD 为入射光与透射光比值的对数或者说是光线透过率倒数的对数，计算公式为 $OD=\lg(\text{入射光}/\text{透射光})$ 或 $OD=\lg(1/\text{透光率})$ 。

2. 塑料衬片硬度指标可通过切割时一次未能整条切下的百分率表征；塑料衬片粘性指标可通过切割时造成玻璃纤维与塑料衬片分离的百分率表征。

3. 目前体外诊断试剂相关标准和法规中并未明确定义中间品和半成品，企业可根据其产品特点规定中间品或半成品。

4. 干粉试剂

体外诊断试剂中的干粉试剂的制备工艺可为冻干或抽干，制备工艺的选择应考虑工艺前液体状态试剂中间品的溶剂物理性能、溶质的稳定性要求等因素。本指南中干粉试剂的制备工艺仅以冻干粉制备为例进行介绍。

5. 培养基简介

培养基种类繁多，按用途分为基础培养基、营养培养基(增菌培养基)、选择性培养基、鉴别培养基、特殊培养基；按物理状态可分为液体培养基、流体培养基、半固体培养基和固体培养基。

基础培养基是含有细菌生长所需基本营养成分的培养基，如肉浸液(俗称肉汤)、普通琼脂平板等，广泛应用于细菌的检验，也是配制其他培养基的基础成分；营养培养基是在基础培养基中加入血液、血清及生长因子等特殊成分，供营养要求较高或需要特殊生长因子的细菌生长繁殖的培养

基，如血琼脂平板、巧克力色琼脂平板；选择培养基是在培养基中加入某些种类的抑制剂，抑制标本中非目的菌生长，选择性地促进目的菌生长的培养基；鉴别培养基利用细菌分解糖类和蛋白质的能力不同及代谢产物的差异，在培养基中加入特定作用底物和指示剂，观察细菌生长过程中分解底物所释放的不同产物，通过指示剂的反应不同来鉴别细菌。

培养基制备所需要的主要原材料包括平皿或培养瓶、代谢底物、显色指示剂、碳水化合物、含氮物质、无机盐（包括微量元素）、抑制剂、指示剂、生长因子、琼脂和水等，有的培养基还含有抗生素、色素、激素和动物血等。