泌乳素检测试剂（盒）

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泌乳素检测试剂(盒)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。

本指导原则是对泌乳素检测试剂（盒）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

泌乳素检测试剂（盒）用于体外定量测定人血清或血浆样本中泌乳素（Prolactin，PRL）的浓度。本指导原则适用于以抗原-抗体反应为基本原理对泌乳素进行定量检测的体外诊断试剂，如化学发光法、酶免疫法或荧光免疫法等，不适用于用胶体金或其他方法标记的半定量测定泌乳素试剂（如试纸条等）。

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）, 泌乳素检测试剂（盒）管理类别为Ⅱ类，分类代号为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、注册申报材料要求

（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以及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》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）的相关要求。相关描述应至少包含如下内容：

1．产品预期用途及预期用途相关的临床适应症背景情况

 泌乳素（PRL）由垂体嗜酸性细胞分泌，由198个氨基酸残基组成，分子量约为22000。PRL分子内部有3个二硫键，与生长激素（Somatropin，GH）结构具有相似性。PRL的分泌呈脉冲式波动，有明显的昼夜节律变化。PRL分泌的调节主要是受下丘脑分泌的催乳素释放抑制激素的控制，是唯一在正常生理条件下处于抑制状态的腺垂体激素。促甲状腺激素释放激素、雌激素以及应激、睡眠等因素均可通过不同途径促进PRL的分泌。临床上主要用于评价垂体内分泌功能。

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，主要生产工艺过程及关键控制点，质控品、校准品的制备方法及定值溯源情况。

3．有关生物安全性方面的说明

体外诊断试剂中的主要原材料如果采用各种动物、病原体、人源的组织或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，研究者应提供对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。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，并提供相关的证明文件。

4．有关产品主要研究结果的总结和评价

5．参考文献

6．其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况，相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。

（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（如外观、纯度、蛋白浓度、效价及功能性实验等）的要求，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，供应商名称，并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。

其他原材料的选择及验证资料，申请人应明确原材料的来源及相应的技术指标要求。

2．质控品、校准品（如有）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。

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/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**

申请人应提交产品研制阶段进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、质控标准、试验数据、统计分析等详细资料。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。具体研究方法建议参照相关国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

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：企业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：

1.1 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. 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，理想的样本为混合人血清（或其他人源样本），可在合理范围内进行适当的稀释。

当建立试剂的线性范围时，需选择7~11个不同浓度的样本，建议比预期的线性范围宽20%~30%，每个浓度水平重复测定2~4次。评价检测结果是否呈线性可采用多项回归的统计方法，或根据产品特性选择其他方法。根据试验结果逐渐减少浓度点直至表现出线性关系，确定线性范围。

验证线性范围可将接近线性区间上限的高值样本按一定比例稀释至少为5个浓度，其中稀释的最低浓度样本须接近线性区间的下限。对每一浓度的样本至少重复测定2次，计算其平均值，将测定浓度的平均值与理论浓度或稀释比例用最小二乘法进行直接拟合，并计算线性相关系数r，r应不低于0.9900。

注意事项：

2.1 超出线性范围的样本如需稀释后测定，应进行相关研究，明确稀释液类型及最大可稀释倍数，研究过程应注意基质效应影响，必要时提供基质效应研究资料。

 3. 准确度

 对测量准确度的评价方法包括：与参考物质的相对偏差、回收试验、方法学比对等，申请人可根据实际情况选择一种或多种方法进行准确度研究。

 3.1 试剂盒内校准品与相应浓度的泌乳素国家（或国际）标准品同时进行分析测定，用双对数或其他适当的数学模型拟合，要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行（t检验）；以泌乳素国家（或国际）标准曲线为对照，试剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比应在0.900～1.100之间；

3.2 如研究项目有相应的国家（或国际）标准品，则在试剂盒规定的剂量-反应曲线范围内检测泌乳素国家（或国际）标准品，其值可作为参考量值，评估试剂检测结果的偏倚，建议其偏倚在±10.0%范围内，如果没有相应的国家（或国际）标准品，可以采用参考测量程序/参考方法赋值的样本。

注意事项：

3.2.1 不可采用定值质控品进行准确度评价，因其定值无法作为参考量值。

3.3 对于可获得标准溶液或被测物纯品的试剂，可采用回收试验进行准确度评价。将标准溶液或被测物纯品加入到临床样本中，配制成回收样品进行检测，建议其回收率应在85%～115%范围内。

注意事项：

3.3.1标准溶液的体积与临床样本的体积比应不会产生基质变化，建议标准溶液的体积不超过10%。

3.3.2 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，每个浓度重复检测至少3次。

3.4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本（至少40例样本），比较两种方法之间的偏倚，如果偏倚在企业规定的允许误差范围内，说明两检测系统对样本的测定结果基本相符。样本浓度应尽量覆盖试剂的测量范围并均匀分布。

4．精密度

精密度的评估应包括2-3个浓度水平的样本，样本浓度都应在试剂（盒）的测量范围内，建议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批内精密度、批间精密度的评价。

 4.1 批内精密度

 对不同浓度的样品分别重复测定至少10次，手工操作试剂盒测定结果的变异系数(CV)应不高于10.0%，全自动操作试剂盒测定结果的变异系数(CV)应不高于8.0%。

 4.2 批间精密度

 用三个不同批号试剂盒，对不同浓度的样品分别重复测定10次，30次测定结果的变异系数（CV）应不高于15.0%。

5．分析特异性

 5.1 交叉反应：易产生交叉反应的其他类似物的验证情况，应考虑验证人生长激素（GH）及其他易产生交叉反应的物质。

 5.2 干扰物质

 应充分考虑干扰物质对检测结果的影响。企业可在不低于行业标准的前提下根据实际情况选择适用的干扰物质评估干扰程度。

常见的内源性干扰因素有溶血（血红蛋白）、脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）等。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。待评价泌乳素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 抗凝剂研究

 如果试剂（盒）适用样本类型包括血浆样本，应采用适用抗凝剂（如EDTA、枸橼酸钠、肝素等）抗凝的血浆样本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，应至少包含医学决定水平附近样本检测来验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

6．HOOK效应

目前，泌乳素检测试剂（盒）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HOOK效应进行试验。

方法建议采用高浓度的泌乳素样本进行梯度稀释后逐一检测，每个梯度浓度重复检测3-5次，明确不产生HOOK效应的最高分析物浓度。

7．校准品溯源及质控品赋值（如适用）

应参照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》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及互换性研究资料，提供质控品赋值及其靶值范围确定的研究资料。

8．其它需注意问题

8.1 对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有适用机型的性能评估资料。

8.2 如注册申请包含不同的包装规格，需要对不同包装规格进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，提交每个包装规格产品项目评估的试验资料及总结；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。

 （五）参考区间确定资料

提供参考区间确定所采用样本来源、确定方法及详细的试验资料等。样本选择应充分考虑产品的预期用途和目标人群，纳入的样本应具有代表性。泌乳素在不同性别中浓度水平相差较大，建议参考区间按性别（男性、女性）进行分组。若引用专家共识、临床指南等的参考区间，应明确说明出处，并进行验证。若不同样本类型的检测结果差异显著，应考虑不同样本类型是否需要分别制定参考区间。

 （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。

试剂稳定性研究主要包括效期稳定性、开瓶稳定性、运输稳定性、机载稳定性研究（如适用）等。若产品为干粉状态，应提供复溶稳定性的研究资料。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方法及过程、实验数据和研究结论。

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。对于可进行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的研究结果应分别在说明书【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）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。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 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；对于试剂检测结果有明确疾病指向的产品，其纳入的病例应有临床明确诊断信息。

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

申请人应当根据申报产品的具体情况建立适应的评价方法，充分考虑产品的预期用途，开展具有针对性的评价研究，可以选择以下两种评价途径之一。

1.2.1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对比试剂，同时应充分了解对比试剂的技术信息，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。

1.2.2与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. 试验方法

1.3.1 样本要求

1.3.1.1 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。

1.3.1.2 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。样本浓度应覆盖待评价试剂和对比试剂/参考方法检测范围，尽可能均匀分布，可选择总样本量不少于40例并分别采用待评价试剂和对比试剂/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对比试剂/参考方法进行单次测定的方式。实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。

1.3.1.3 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。

1.3.1.4 评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对每种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.3.2 试验要点

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

1.3.2.2 建议试验检测周期至少5天，以客观反映实际情况。

1.3.2.3 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. 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，详细说明对比试剂/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：

（1）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。

（2）临床评价所用产品信息，如评价用试剂、对比试剂/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。

（3）实验过程描述。

（4）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。

（5）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。

（6）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、评价用试剂和对比试剂/方法检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息（如适用）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，临床试验的开展、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》及相关法规的要求，同时研究资料的形式应符合《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》中临床研究资料有关的规定。

（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令第5号）、《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》（国家食品药品监督管理总局公告 2014年第44号）和《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。产品技术要求的性能指标应不低于国家/行业标准有关技术指标的要求。

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如下：

1．产品适用的相关标准：

|  |  |
| --- | --- |
| GB/T 191—2008 | 包装储运图示标志 |
| 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 |
| 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 |
| YY/T 1516—2017 | 泌乳素定量标记免疫分析试剂盒 |

2．主要性能指标

2.1 外观

制造商应根据自己产品的包装特点规定适当的外观要求。一般应有试剂盒各组分组成、形状；内外包装、标签清晰等的要求。

2.2 空白限

应不高于20.0μIU/mL。

2.3 线性范围

在制造商给定的线性区间内，相关系数（r）应不低于0.9900。

注：剂量-反应曲线范围的下限不高于40.0μIU/mL，上限不低于3000μIU/mL。

2.4 准确度

准确度应符合如下要求之一：

a) 试剂盒内校准品与相应浓度的泌乳素国家（或国际）标准品同时进行分析测定，用双对数或其他适当的数学模型拟合，要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行（t检验）；以泌乳素国家（或国际）标准曲线为对照，试剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比应在0.900～1.100之间。

b) 在试剂盒规定的剂量-反应曲线范围内检测泌乳素国家（或国际）标准品，其测量结果的相对偏差应在±10.0%范围内。

c) 将已知浓度的泌乳素加入到正常血清中，其回收率应在85%～115%范围内。

2.5 精密度

2.5.1批内精密度

在试剂盒的剂量-反应曲线范围内，设置2～3个不同浓度的质控品，手工操作试剂盒测定结果的变异系数（CV）应不高于10.0%，全自动操作试剂盒测定结果的变异系数（CV）应不高于8.0%。

2.5.2批间精密度

在3个不同批次产品之间，在试剂盒的剂量-反应曲线范围内，设置2～3个不同浓度的质控品，测定结果的变异系数（CV）应不高于15.0%。

2.6 特异性

测定浓度为200ng/mL的人生长激素（GH）样本，其测定结果应不高于20.0μIU/mL。

2.7 稳定性

2.7.1 效期末稳定性

试剂盒在规定条件下保存至有效期末，检验结果应符合2.1、2.2、2.3、2.4、2.5.1的规定。

2.7.2 热稳定性

试剂盒在37℃条件下放置一定时间，检验结果应符合2.1、2.2、2.3、2.4、2.5.1的规定。

2.7.3 冻干试剂复溶后稳定性

试剂盒中冻干组分按照规定的条件复溶后，在厂家规定的条件下放置一定时间，检验结果应符合2.1、2.2、2.3、2.4、2.5.1、2.6的规定。

注1：一般地，效期为1年时选择不超过1个月的产品，效期为半年时选择不超过半个月的产品，以此类推，但如果超过规定时间，产品符合要求时也可以接受。

注2：热稳定性不能用于推导产品有效期，除非是采用基于大量的稳定性研究数据建立的推导公式。

注3：根据产品特性可选择以上方法中2.7.1或2.7.2之一进行验证，但所选用方法应能验证产品的稳定性，以保证在效期内产品性能符合标准要求。

注4：若试剂盒内含冻干校准品等组分，且声明复溶后放置一定时间后稳定，需进行2.7.3的验证。

3. 试验方法

3.1 外观

采用目测法，在自然光线明亮处目视，应符合2.1的规定。

3.2 空白限

用零浓度校准品或样本稀释液作为样本进行检测，重复测定20次，计算信号值的平均值（M）和标准差（SD），根据零浓度校准品和相邻校准品之间的浓度-信号值结果进行两点回归拟合得出一次方程，将（M+2SD）的信号值带入上述方程中，求出对应的浓度值，即为空白限，其结果应符合2.2的规定。

3.3 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，其中稀释的最低浓度样本须接近线性区间的下限。对每一浓度的样本至少重复测定2次，计算其平均值，将测定浓度的平均值与理论浓度或稀释比例用最小二乘法进行直线拟合，并计算线性相关系数r，结果应符合2.3的规定。

3.4 准确度

准确度可选择如下试验方法之一：

a) 用试剂盒缓冲体系将泌乳素国家（或国际）标准品配制成与试剂盒内校准品相应的（一般应不少于5个）浓度点，每点平行测定不少于2次，用双对数或其他适当的数学模型拟合，计算两条剂量-反应曲线的斜率，要求两条剂量-反应曲线不显著偏离平行（t检验）；以泌乳素国家（或国际）标准曲线为对照，计算试剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比，应符合2.4 a）的规定。

b) 将泌乳素国家（或国际）标准品配制成一定浓度的准确度样品进行检测，重复3次，根据式（1）计算相对偏差，应符合2.4b）的规定。

Bi = （Xi －T）/T………………………（1）

式中：Bi—相对偏差；

Xi—样本的实测浓度；

 T—样本的靶值。

c) 将已知浓度的泌乳素样本（A）加入到正常人血清样本（B）中，所加入泌乳素与正常人血清之间的体积比例应不超过10%，根据式（2）计算结果，应符合2.4c）的规定。



…….（2）

式中：R-回收率；

 V-样品A的体积；

 V0-样品B的体积；

 C-样品B加入样品A后的检测浓度；

 C0-样品B的检测浓度；

 Cs-样品A的浓度。

3.5 精密度

3.5.1批内精密度

用同一批号试剂盒，对不同浓度的质控品分别重复测定10次，计算测定结果的平均值（$\overbar{X}$）和标准差（S），根据式（3）得出变异系数（CV），结果应符合2.5.1的规定。

CV= S/$\overbar{X}$×100%..............................（3）

式中：

CV——变异系数；

S——10次测定结果的标准差；

$\overbar{X}$——10次测量结果的平均值。

3.5.2批间精密度

用3个不同批号试剂盒，对不同浓度的质控品分别重复测定10次，计算测定结果的平均值（$\overbar{X}$）和标准差（S），根据式（4）得出变异系数（CV），结果应符合2.5.2的规定。

CV= S/$\overbar{X} $×100%..............................（4）

式中：

CV——变异系数；

S——30次测定结果的标准差；

$\overbar{X}$——30次测量结果的平均值。

3.6 特异性

用试剂盒缓冲体系，将特异性样本配制成规定的浓度，平行测定2次，其测定结果应符合2.6的规定。

3.7 稳定性

试剂盒按照2.7规定的条件保存后，按照3.1、3.2、3.3、3.4、3.5.1、3.6的方法进行检测，结果应符合2.7的规定。

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—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》的要求溯源至国家（或国际）标准物质、参考程序等，并提供配套校准品溯源性相关资料、质控品赋值及其质控范围确定相关资料。同时应对校准品、质控品准确度、均匀性、稳定性进行评价。

（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

产品说明书承载了产品预期用途、试验方法、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）和《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。

以下内容仅对泌乳素检测试剂（盒）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：泌乳素测定试剂（盒）（化学发光法）。

注：产品的名称中均不应当出现样本类型、定性/定量等内容。

2.【包装规格】

应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。如不同包装规格对应不同的机型，应分别明确适用机型。

3. 【预期用途】

3.1详细说明试剂盒用于体外定量检测人血清/血浆样本中泌乳素的含量。适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。若样本来源于特殊受试人群，如孕妇、新生儿等，应当予以注明。上述内容均应有相应的分析性能评估资料和临床评价资料支持。

3.2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】

对于产品中包含的试剂组分：

5.1说明名称、数量及在反应体系中的比例或浓度，如果对于正确的操作很重要，应提供其生物学来源、活性及其他特性。

5.2对于多组分试剂盒，明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

5.3如盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息。如塑料滴管、封板膜、自封袋等。对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，说明书中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对于校准品和质控品：

5.4.1 说明主要组成成分及其生物学来源。

5.4.2 注明校准品的定值及其溯源性。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。

5.4.3注明质控品的靶值范围。如靶值范围为批特异，可注明批特异，并在适当的位置标明，如附单独的靶值单。

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。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。

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 生产日期、使用期限或失效日期（详见标签）。

7. 【适用仪器】

注明所适用的仪器类型，应细化到型号。如需要可提供与仪器有关的信息以指导用户操作。

如适用仪器为酶标仪则需给出对酶标仪配置的要求，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】

应至少在以下几方面进行说明：

8.1适用的样本类型。

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

8.3为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

8.4已知的干扰物。

8.5能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。对血液样本离心条件的要求，冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温，冻融次数的要求。

9. 【检验方法】

为保证试验的正确进行，详细说明试验操作的各个步骤：

9.1试剂配制：各试剂组分的稀释、混合及其他必要的程序。

9.2必须满足的试验条件：如pH值、温度、每一步试验所需的时间、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。试验过程中必须注意的事项。

9.3校准程序：校准品的准备和使用，校准曲线的绘制方法，推荐的校准周期，以及何种情况须重新校准。

9.4质量控制程序：质控品的使用、质量控制方法、注意事项、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。

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】

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。

12. 【检验方法的局限性】

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。不建议使用存在明显干扰物如溶血、乳糜、黄疸等样本。

试剂盒的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，为达到诊断目的，此检测结果要与临床检查、病史和其他的检查结果结合适用。

13. 【产品性能指标】

说明该产品的主要性能指标，与技术要求中主要性能指标保持一致。泌乳素的主要性能指标包括检出限、线性范围、准确度、重复性、批间差等。

14. 【注意事项】

14.1注明必要的注意事项，如本品仅用于体外诊断等。

14.2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。废弃物的处理方式。对所有样本和反应废弃物都应视为传染源进行处理。

14.3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。

14.4其他有关泌乳素测定的注意事项。

15. 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。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】

17.1境内体外诊断试剂：

注册人与生产企业为同一企业的，按以下格式标注基本信息：注册人/生产企业名称，住所，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，生产地址，生产许可证编号。

委托生产的按照以下格式标注基本信息：注册人名称，住所，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，受托企业的名称，住所，生产地址，生产许可证编号。

17.2进口体外诊断试剂：

按照以下格式标注基本信息：注册人/生产企业名称，住所，生产地址，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，代理人的名称，住所，联系方式。

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

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、指导原则编写单位和人员

江苏省食品药品监督管理局认证审评中心