附件8

肿瘤标志物类定量检测试剂注册审查

指导原则（2023年修订版）

本指导原则旨在指导注册申请人对肿瘤标志物类定量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提供参考。

本指导原则是对肿瘤标志物类定量检测试剂的一般要求，注册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和标准体系以及当前认知水平下制定，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

肿瘤标志物类定量检测试剂是指利用各种方法学对人血清、血浆或其他体液中的肿瘤标志物进行体外定量分析的试剂。

从方法学考虑，本指导原则主要指利用基于抗原抗体反应原理的免疫学方法对肿瘤标志物进行定量检测的体外诊断试剂，如酶联免疫法、化学发光法等，而不包括组织受体检测、生物化学方法、免疫组化染色法、分子生物学方法类检测试剂，有利之处可参考执行。

本指导原则仅适用于对恶性肿瘤患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或治疗效果的定量检测试剂注册申请和变更注册申请的情形，如产品用于其它用途,应根据相关用途开展相关临床研究。本指导原则针对肿瘤标志物类定量检测试剂注册申报资料中的部分内容进行撰写，其他未尽事宜应当符合《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》等相关法规要求。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

产品名称应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》及相关法规的要求，如甲胎蛋白检测试剂盒（化学发光免疫分析法）。

2.分类依据

根据《6840体外诊断试剂分类子目录(2013版)》《体外诊断试剂分类规则》《国家药监局关于调整<6840体外诊断试剂分类子目录（2013版）>部分内容的公告》，肿瘤标志物相关试剂的分类编码为6840，管理类别包括第Ⅱ类和第Ⅲ类。

3.其他信息还包括产品列表、关联文件、申报前与监管机构的联系情况和沟通记录以及符合性声明等文件。

（二）综述资料

综述资料主要包括概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史及其他需说明的内容。建议申请人对以下几方面内容进行着重介绍：

1.概述

明确肿瘤标志物类定量检测试剂的通用名称及确认依据，明确产品的管理类别及分类编码。

2.产品描述

详述检测原理、产品主要研究结果的总结和评价、与同类和/或前代产品的比较等。与同类和/或前代产品的比较，应着重从方法学、检验原理、产品主要性能等方面详细说明申报产品与目前市场上已获批同类产品之间的主要区别。

3.预期用途

详述申报产品的预期用途，应与管理类别具有一致性。

（三）非临床资料

1.产品技术要求及检验报告

1.1产品技术要求

注册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、前期评价等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献资料，结合产品特性按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编写。作为第三类体外诊断试剂管理的肿瘤标志物类定量检测试剂，还应当以附录形式明确主要原材料以及生产工艺要求。

1.2检验报告

有适用国家标准品的，技术要求中应体现国家标准品的相关要求并使用国家标准品进行检验。

第三类体外诊断试剂应当提供三个不同生产批次产品的检验报告。

2.分析性能研究

 注册申请人应采用在符合质量管理体系的环境下生产的试剂盒进行所有分析性能研究，包括具体研究方法、试验数据、统计方法等详细资料。分析性能研究试验方法可参考《定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》、美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）等国内外有关体外诊断产品性能评估的指导原则进行。

 肿瘤标志物类定量检测试剂的分析性能一般包括样本稳定性，适用的样本类型，校准品的量值溯源和质控品的赋值，正确度，精密度，空白限、检出限及定量限，分析特异性，高剂量钩状效应，测量区间及可报告区间，反应体系等。产品的准确度与正确度和精密度有关。申请人应设计合理的试验方案，对各项分析性能进行充分评估。

2.1样本稳定性

样本稳定性一般包括样本各种实际运输及储存（常温、冷藏和冷冻）条件下的保存期限验证，以确认样本的保存条件及保存时间。可以在合理的温度范围内，每间隔一定的时间段即对储存样本进行验证，从而确认不同类型样本的稳定性。可冷冻保存的样本还应对冻融次数进行合理验证。

2.2适用的样本类型

如果试剂适用于多种样本类型（包括抗凝剂），应采用合理方法评价每种样本类型的适用性。对具有可比性的样本类型，如血清和血浆样本，可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；对于不具有可比性的样本类型，应对每种样本类型分别进行分析性能评估。

如果样本的采集、处理方式存在差别，例如适用不同采样器、不同样本保存液等处理方法，应分析这些差别的潜在影响，并进行针对性的分析性能验证。

2.3校准品的量值溯源和质控品的赋值（如适用）

应明确申报产品适用的校准品和质控品。

如申报产品包括校准品，应当提交溯源资料。

如申报产品包括质控品，应当提交在所有适用机型上进行赋值和验证的资料。

2.4正确度

正确度评价方法包括使用参考物质的正确度评价、方法学比对、回收试验等方法，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。

2.4.1使用参考物质的正确度评价

参考物质的值可作为参考量值，用于评估试剂检测结果的偏倚。推荐的参考物质包括：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。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。

建议采用2～3个水平的参考物质，代表试剂测量区间内的不同浓度，其中应包括参考区间上限附近的浓度。进行多次重复检测，采用检测结果平均值与参考量值计算偏倚。如参考物质只有1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1个水平的参考物质进行正确度评价。

2.4.2方法学比对

采用申报试剂与合理的比较测量程序同时检测临床样本，通过两者的比对研究和偏倚估计，进行申报试剂的正确度评价。比较测量程序可选择同类试剂或者参考测量程序。临床样本的浓度水平应覆盖申报试剂的测量区间。在性能建立时，建议对每个样本重复检测，以平均值或中位数进行回归分析，并评价参考区间上限浓度的偏倚。在实施方法学比对前，应分别对申报试剂和比较测量程序进行初步评估，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。

2.4.3回收试验

对于缺少具有互换性的有证参考物质，公认的参考品、标准品，及参考测量程序，且无已上市同类试剂，同时可获得与被测量一致的纯品的试剂，可采用回收试验进行正确度评价。

使用纯品配制标准溶液A时，宜采用重量法，以减小配制过程中的不确定度。应注意基质效应，尽量采用与临床待测样本接近的基质。选择合适浓度的临床样本作为B液。将不同体积量的标准溶液A加入样本B中，配制成至少3个不同浓度的回收样品，每个浓度重复检测3次，计算平均回收率。

需注意，一般标准溶液的加入体积不超过总体积的10%。至少一份回收样本的分析物浓度在参考区间上限附近。

2.5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、实验室内精密度、实验室间精密度和批间精密度，应制定合理的精密度评价标准，如标准差或变异系数等。

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，应有参考区间上限浓度附近的样本。

2.6空白限、检出限及定量限

肿瘤标志物定量检测体外诊断试剂对样本浓度下限的检出能力指标包括空白限（LoB）、检出限（LoD）及定量限（LoQ）。

2.6.1空白限、检出限及定量限的建立

LoB、LoD、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。

LoB一般由多个独立的空白样本（无分析物）的检测结果计算获得。

LoD一般由多个独立的低浓度（含有分析物）样本的检测结果，结合LoB进行计算获得。

应根据具体产品的原理、检测结果差异和数据分布，选择合理的试验方案和统计分析方法。

LoQ应满足预设准确度指标，即考虑偏倚和精密度的要求。偏倚可通过检测具有可接受参考量值的样本进行评估，所以需获得已知浓度的低水平样本，例如本文2.4.1中所述参考物质。如涉及将样本稀释至低浓度水平，应确保稀释过程不引起明显的基质效应，且在低浓度区间呈线性。精密度的评估可根据检测试剂及其应用确定其测量条件，一般应至少包括重复性和日间精密度。

对于无法获得参考物质的肿瘤标志物，如无法在合适的低水平分析物浓度下确定偏倚，可采用其他合理的替代方法评估LoQ，例如研究试剂精密度达到特定要求时的最低分析物浓度。建议仅在无法确定偏倚时采用替代方法，并且应设置较为严格的精密度要求。

2.6.2空白限、检出限及定量限的验证

LoB、LoD、LoQ的验证需各选择至少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，计算符合要求的检测结果比例，如果比例符合统计学要求/预设的临界值，则2.6.1建立的LoB、LoD、LoQ得到验证。企业可参考相关文件，根据申报产品特性制定检测结果比例要求。一般来讲，LoB总是低于LoD，而LoD则低于或等于LoQ。

 2.7分析特异性

分析特异性受干扰和交叉反应的影响。申请人应根据产品特点,分析待测样本中及试剂使用过程中潜在的干扰物质和交叉反应物质。

2.7.1干扰试验

可采用添加干扰物质的样本进行研究，如果干扰物质的基质与适用样本不同，则添加量宜少于总体积的5%（溶解度允许条件下），并尽量使用接近体内循环形式的样品或纯品。

比较添加与未添加高浓度干扰物质的样本检测结果的差异。如果差异超出接受范围或对临床有显著性影响，可确认该物质为干扰物质，应评估该干扰物质浓度与干扰程度之间的关系；如果差异在接受范围内或对临床无显著性影响，可认为该浓度的物质不产生干扰，应明确不产生干扰的物质浓度上限。

在对可疑干扰物质进行干扰筛查或验证时，建议采用至少2个分析物水平的样本，应包括参考区间上限附近浓度的样本。

在评估干扰物质浓度与干扰程度之间关系时，可适当增加样本数量，纳入更多分析物水平的样本。

申请人除按照上述方法采用添加干扰物质的样本进行研究外，亦可采用有代表性的患者样本，通过申报试剂与不受该干扰物影响的测量程序检测结果间的比对，进行干扰物质研究。

常见的内源性干扰物质包括溶血（血红蛋白）、高脂、高胆红素、自身抗体(如RF、ANA)、生物素、人抗鼠抗体，近期使用的抗肿瘤药物（如某些生物制剂），应研究其对检测结果的影响。

2.7.2交叉反应

建议选择高浓度的交叉反应物质进行验证，并应提供用于交叉反应验证物质的来源、制备、浓度等基本信息。

常见的交叉反应物质包括样本中存在的某些与待测抗原有相似化学结构或抗原表位的分子，可能与试剂中的单克隆抗体发生交叉反应而影响检测结果的物质，如易共存的其他肿瘤标志物抗原、某些激素等，可根据产品特性，选择交叉物质进行研究。

企业可自行根据产品原理，选择与申报产品临床适应证相关的药物进行研究，如可能与分析物发生作用的药物、影响反应体系的药物等。

2.8高剂量钩状效应

检测含有极高浓度的待测抗体/抗原的样本时，饱和反应可能导致检测浓度值低于真实值。建议对多个含有高浓度分析物的样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度检测，每个梯度的稀释液重复多份进行检测，明确不产生钩状效应的最高分析物浓度。

2.9测量区间及可报告区间

2.9.1线性区间及测量区间

线性区间的研究，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。样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的混合人体样本，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。

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个不同浓度的样本，每个样本至少重复检测2次。

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，或非常规测量程序中步骤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。

2.9.2可报告区间

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。

2.10其他需注意问题

如果试剂适用不同的机型，需要在不同机型上分别进行分析性能评估。应采用一个或多个机型，进行充分的试剂分析性能建立研究，对于其他机型，应分析各适用机型的工作原理、检测方法、反应条件控制、信号处理等，如基本相同，可基于风险分析对已建立的分析性能指标进行合理验证。所有适用机型验证的分析性能应基本一致，如不同机型对某一检测项目的某一分析性能存在差异，应针对该差异采用不同机型进行充分的分析性能建立研究。

2.11反应体系研究

管理类别为第三类的肿瘤标志物定量检测试剂应提交反应体系研究资料，第二类试剂由申请人保存，技术审评需要时应提交。

2.11.1确定抗原抗体反应条件（温度、时间等）的研究资料。

2.11.2确定反应所需物质用量（校准品、样本、包被物、酶标物、底物等）的研究资料；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，申请人还应对样本稀释液及其用量、其他必要的处理方法等进行研究。

2.11.3底物（发光或变色）的最适条件研究。

2.11.4其他：如清洗次数（如适用）、基质液的选择、样本稀释等。

2.11.5不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

3.稳定性研究

稳定性研究主要包括实时稳定性（货架有效期）、使用稳定性、运输稳定性等，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、具体方法及过程。对于实时稳定性研究，应提供至少3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。

4.参考区间研究

详述参考区间建立或验证的方法或依据，明确研究采用的样本来源及信息、详细的试验资料、统计方法等。样本选择应根据产品的预期用途，考虑不同年龄、性别、地域等因素的影响，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。使用适用的统计学方法确定拟申报试剂的参考区间，可参考《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》进行研究。

5.其他资料

管理类别为第三类的肿瘤标志物定量检测试剂应提交主要原材料及生产工艺研究资料，第二类试剂由申请人保存，技术审评需要时应提交。

5.1主要原材料研究资料

此类产品的主要原材料研究包括抗原、抗体、校准品、质控品等资料，应提供主要原材料的选择与来源、制备、质量控制标准等相关研究资料。

 5.1.1抗原或抗体

 详述抗原/抗体所针对的抗原表位、抗原/抗体制备所用免疫原以及确定该抗原/抗体作为主要原材料的依据，提交抗原/抗体来源、制备、筛选、鉴定及质量控制标准（可包括外观、蛋白浓度、纯度、分子量、效价、功能性试验等）等详细试验资料。

 5.1.2其他

 除上述原材料外，产品中包含的其他原材料，如磁微粒、BSA等，均应进行验证并提交相关资料。明确供应商和质量控制标准。

 5.1.3对于校准品、质控品，还应列明校准品、质控品的成分、基质及各水平浓度。

 5.2生产工艺研究资料

 5.2.1主要生产工艺介绍，可以图表方式表示。

 5.2.2反应原理（如双抗体夹心法）介绍。

 5.2.3固相载体的包被、显色（发光）系统的确定、结合物的制备等研究资料。

 （四）临床评价资料

属于《免于临床试验体外诊断试剂目录》的肿瘤标志物定量检测试剂，可通过同品种方法学比对研究进行临床评价，评价方法可参照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》相关内容，如相关法规、文件有更新，临床评价应符合更新后的要求。

不属于《免于临床试验体外诊断试剂目录》的肿瘤标志物定量检测试剂，应通过临床试验方式进行临床评价，临床评价资料应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求。

对于有已上市同类产品的临床试验，应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对比试剂，进行试验体外诊断试剂与对比试剂的比对研究，证明与已上市产品的一致性。临床研究的受试人群应为该产品的预期人群，具有与该标志物相关恶性肿瘤的临床背景信息。对于定量检测，应针对主要评价指标进行样本量估算。临床试验方案中建议同时给出与所选定评价指标对应的临床可接受标准，并提供确定依据。在线性范围内的各个浓度水平均应有一定量的入组样本例数。定量检测的体外诊断试剂临床试验评价指标通常包括回归分析的回归系数、截距、相关系数和决定系数等。采用Bland-Altman法，计算一致性限度，评价两种检测结果的一致性。一致性限度应在临床所能接受的界值范围内。

对于全新肿瘤标志物定量检测的临床试验，应包含不少于100例受试者的纵向研究，建议参考《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》进行研究。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书格式应满足《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求。产品说明书中技术内容应与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，应以规范格式进行标注，并单独列明文献的相关信息。肿瘤标志物定量检测试剂说明书编写应重点关注以下内容：

1.【预期用途】

1.1首段明确申报产品用于体外定量检测血清、血浆和/或其他体液中的某肿瘤标志物浓度，主要用于对恶性肿瘤患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或治疗效果，不能作为恶性肿瘤早期诊断或确诊的依据，不用于普通人群的肿瘤筛查。

1.2简单介绍该肿瘤标志物的特征，如分子结构、分子量、产生和代谢主要途径、半衰期等。

1.3肿瘤标志物水平升高常见于哪些良恶性疾病，组织/器官特异性如何，其升高或降低可能有哪些医学解释。

1.4预期用途项下的背景信息应与预期用途一致，如申报产品预期用途不包含“诊断”“筛查”用途，则不得出现“诊断”“筛查”等误导性表述。

2.【主要组成成分】

2.1说明试剂盒包含组分的名称、数量及各组分主要成分的比例或浓度等信息，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；如适用，明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

2.2试剂盒内如包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源，校准品应注明其定值及溯源性，质控品应有合适的靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值。

2.3试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂的名称、货号及其他相关信息。

3.【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限、保存条件（短期、长期）等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温，冻融次数。应详细描述对特殊体液标本的采集条件、保存液、容器等可能影响检测结果的要求。

4.【适用机型】

说明适用的仪器及其型号，并提供与仪器有关的信息以便用户能够正确选择使用。

5.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

5.1试剂使用方式、注意事项。

5.2试验条件：温度、时间、仪器波长等以及试验过程中的注意事项。

5.3校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制（如适用）。

对需专用仪器的产品，应注明推荐的仪器校准周期。

5.4质量控制：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；建议在本部分注明以下字样：如果质控结果与预期不符，提示检测结果不可靠，不应出具检测报告。如质控不合格应提供相关的解决方案。

6.【产品性能指标】详述以下性能指标：

6.1空白限、检出限和定量限：明确空白限、检出限和定量限，简要介绍确定方法。

6.2测量区间：说明本试剂盒可达到的线性区间、测量区间或可报告区间，仪器报告结果的高限和低限要求（如有）等。

6.3精密度：简要说明精密度评价的方法和结果。

6.4特异性：明确有关干扰或交叉反应的研究结果。常见的特异性研究包括：对溶血、高脂、黄疸等干扰因子研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述），有关自身抗体、易共存或结构相似的不同肿瘤标志物间、抗肿瘤药物特异性（如某些生物制剂）的研究等，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

6.5钩状效应：说明不会产生钩状效应的浓度上限或相关研究，如需稀释，应注明对稀释液的要求、最佳或最大稀释比例。

6.6正确度：简要介绍正确度所采用的方法和结果。

6.7概括描述临床评价（包括免于临床试验的临床评价和临床试验）的方法和结果。

6.8建议采用国际标准浓度单位表示肿瘤标志物浓度，如涉及不同单位，如U/mL、ng/mL、mg/L等，应注明不同单位间的换算关系。

7.【参考区间】

应注明常用样本类型的参考区间，简单介绍建立和/或验证该参考区间所选健康人群的基本信息，包括：样本量、参考人群特征（如性别、年龄、种族等）和采用的统计学方法。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区间”。

8.【注意事项】应至少包括以下内容：

8.1本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、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

8.2由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行肿瘤标志物检测可能会得到不同的检测结果，因此，在肿瘤监测过程中，用不同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中注明所用试剂特征。系列监测中如果改变试剂类型，则应进行额外的连续性检测并与原有试剂结果进行平行比较以重新确定基线值。

8.3有关人源组分的警告，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。

8.4样本：对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

8.5其他有关不同肿瘤标志物特性的注意事项。

1. 名词解释

1.肿瘤标志物：是指在恶性肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞产生或机体反应而异常产生和/或升高的，反映肿瘤细胞特性的一类物质。

2.正确度：指无穷多次重复测量所得量值的平均值与一个参考量值间的一致程度。

3.精密度：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度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）。

4.空白限：指测量空白样本时可能观察到的最高测量结果。

5.检出限：由给定测量程序得到的测得量值，对于此值，在给定声称物质中存在某成分的误判概率为α时，声称不存在该成分的误判概率为β。

6.定量限：指达到预设准确度要求时可测量的最低分析物浓度。

7.线性：指给出与样品中被测量的值直接成比例的测得量值的能力。

8.线性区间：在这个区间内，测量结果充分地符合一条合适的直线。

9.干扰：是由一个影响量引起的测量的系统效应，该影响量自身不在测量系统中产生信号，但它会引起示值的增加或减少。

10.交叉反应：指不是分析物的物质与试剂反应的程度。

11.高剂量钩状效应：是指在免疫化学测量程序中由相对抗体浓度抗原浓度过量或相对抗原浓度抗体浓度过量时的抗原-抗体免疫复合物减少而引起的负偏倚。

1. 参考文献

[1]国家市场监督管理总局.体外诊断试剂注册与备案管理办法.国家市场监督管理总局令第48号[Z].

[2]国家药品监督管理局.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.国家药品监督管理局公告2021年第122号[Z].

[3]国家药品监督管理局.关于发布免于临床试验体外诊断试剂目录的通告.国家药品监督管理局公告2021年第74号[Z].

[4]国家药品监督管理局.定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则.[国家药监局器审中心通告2022年第32号](https://www.cmde.org.cn/flfg/zdyz/zdyzwbk/20221008092521132.html)[Z]

[5]国家药品监督管理局.体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则.国家药监局器审中心通告2022年第36号.[Z]

[6] 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[S].

[7] CLSI. User Verification of Precision and Estimation of

Bias; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP15-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

[8] CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias

Estimation Using Patient Samples. 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

[9] CLSI. Evaluation of Precision of Quantitative

Measurement Procedures; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.

[10] CLSI. Evaluation of Linearity of Quantitative

Measurement Procedures. 2nd ed. CLSI guideline EP06. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2020.

[11] CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical

Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.

 [12] CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd

ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.

[13] Guidance Document for the Submission of Tumor

Associated Antigen Premarket Notifications, [510(k)], to FDA，FDA, USA Setember 19, 1996.

[14] Practice Guidelines and Recommendations for Use of

Tumor Markers in the Clinic，the National Academy of Clinical Biochemistry, European Group on Tumor Marker, Volume 15，2002.