

## 附件 3

# D-二聚体测定试剂（免疫比浊法） 注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对 D-二聚体测定试剂（免疫比浊法）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 D-二聚体测定试剂（免疫比浊法）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

从方法学考虑，在本文中 D-二聚体测定试剂是指以胶乳凝集免疫比浊法为基本原理，利用全自动、半自动凝血分析仪；全

自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室对人体血浆样本中 D-二聚体含量进行体外定量分析的试剂。依据《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），D-二聚体测定试剂管理类别为二类，分类代号为 6840。

本指导原则不适用于：

- （一）单独申请注册的 D-二聚体校准品和质控品。
- （二）免疫比浊法原理之外的其他 D-二聚体测定试剂盒。

## 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的说明、产品主要研究结果的总结和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》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）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，下面着重介绍与 D-二聚体测定试剂预期用途有关的临床背景情况。

D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后，经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物，能够反映体内的凝血功能和纤溶活性，是机体高凝状态、血栓形成、继发性纤溶亢进的指标。在深静脉血栓、肺栓塞、弥散性血管内凝血、重症肝炎等疾病中水平升高，以及溶栓治疗后均可见 D-二聚体水平升高，可作为溶栓治疗的有效观察指标。由于具有极高的敏感性和阴性预测

值，临床上已经将 D-二聚体阴性作为排除肺栓塞（pulmonary embolism, PE）、深静脉血栓（deep venous thrombosis, DVT）形成的重要依据。

## （二）主要原材料的研究资料（如需提供）

主要原材料的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；质控品、校准品的原料选择、制备、定值过程及试验资料；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。

## （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，可以图表方式表示。
- 2.反应原理介绍。
- 3.检测方法的介绍：含样本采集、标准品和质控品、测试步骤、结果计算等。
- 4.反应体系研究：含样本采集及处理、样本要求（抗凝剂的选择）、样本用量、试剂用量、反应条件（波长、温度、时间等）、校准方法（如有）、质控方法等的研究资料。
- 5.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

## （四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、试验数据、统计方法等详细资料。进行至少三个批次的验证。对于 D-二聚体测定试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

## 1. 精密度

### 1.1 重复性

在重复性条件下，对不同浓度的样品分别重复测定 10 次，计算 10 次测定结果的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)，根据公式 (1) 得出变异系数 (CV)，结果均应符合产品技术要求性能指标的要求。

$$CV = SD / \bar{x} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

### 1.2 批间差

用质控血浆（正常血浆和异常血浆）分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测试 10 次，分别计算两个水平测量值的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)，按公式 (1) 计算变异系数 (CV)。

## 2. 准确度

按以下优先顺序选择准确度性能评估方法：

### 2.1 相对偏差

2.1.1 用可用于评价常规方法的参考物质/有证参考物质 (CRM) 对试剂进行测试，重复检测 3 次，取测试结果均值 (M)，按公式 (2) 计算相对偏差 (B)。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 (2) 计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求，则准确度符合企业规定要求。

$$B = (M - T) / T \dots\dots\dots (2)$$

式中： $M$ —测试结果均值；

$T$ —有证参考物质标示值，或各浓度人源样本定值。

注：首选国家参考物质，如无国家参考物质再选用国际参考物质。

### 2.1.2 对企业参考品进行检测

用定值的企业参考品对试剂进行测试，重复检测 3 次，取测试结果均值 ( $M$ )，按公式 (2) 计算相对偏差 ( $B$ )。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 (2) 计算相对偏差，如果大于等于 19 次测试的结果符合要求，则准确度符合企业规定要求。

## 2.2 比对实验

参考《体外诊断试剂分析性能评估（准确度—方法学比对）技术审查指导原则》及 CLSI 的 EP9—A2《用患者样本进行方法比对及偏倚估计：批准指南——第二版》进行准确度评估。

方法：用不少于 40 个覆盖检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以生产企业指定的试剂作为比对方法，每份样品按待测试剂及比对试剂的操作方法分别检测。线性回归计算两组结果的相关系数 ( $r$ )、斜率及偏差，结果应符合企业规定要求。

## 2.3 回收实验

参考《体外诊断试剂分析性能评估（准确度—回收实验）技术审查指导原则》（食药监办械函〔2011〕116 号）要求完成准

确度评估。

方法：选择接近参考区间的常规检测样本，分为体积相同的3—4份，在其中2—3份样本中加入不同浓度相同体积的待测物标准液制备待回收分析样本，加入体积小于原体积的10%，制成2—3个不同浓度的待回收分析样本，计算加入的待测物的浓度。在另一份样本中加入同样体积的无待测物的溶剂，制成基础样本。用待评价系统对待回收分析样本和基础样本进行测定，通常对样本进行3次重复测定，计算均值，取其均值进行下述计算。

数据处理及结果报告：

用公式（3）计算回收率：

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \dots\dots\dots (3)$$

式中：R—回收率；

V—加入待测物标准液的体积；

V<sub>0</sub>—基础样本的体积

C—基础样本加入待测标准物质后的检测浓度；

C<sub>0</sub>—基础样本的检测浓度；

C<sub>s</sub>—待测物标准液的浓度。

### 3.线性

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。在浓度梯度的选择上，应使用具有溯源性的具有浓度差的样本，或经上一级方法或临床已注册上市的试剂盒验证

其测值真实性的样本，样本浓度应适当覆盖其线性范围。线性范围不得窄于企业预期的测定范围。用接近 D-二聚体测试区间上限的高浓度样品和缓冲液稀释成至少 5 个稀释浓度 ( $x_i$ )；每个稀释浓度测试 3 次，分别求出测定结果的均值 ( $y_i$ )。以稀释浓度 ( $x_i$ ) 为自变量，以测定结果均值 ( $y_i$ ) 为因变量求出线性回归方程。按公式计算线性回归的相关系数 ( $r$ )。不强制要求企业对线性范围内的偏差进行分段评估，如不分段，各浓度的相对偏差应 $\leq \pm 10\%$ 。如分段，则分界点设置不宜过高，高于分界点的浓度相对偏差应 $\leq \pm 10\%$ ，低于分界点的浓度绝对偏差应不高于分界点浓度的 $\pm 10\%$ 。

目前，国内外厂家的线性区间一般为 0.5—30 $\mu\text{g/mL}$  (DDU 单位) 或 0.2—4 $\mu\text{g/mL}$  (FEU 单位)。

#### 4. 特异性

4.1 溶血（血红蛋白）、脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）、类风湿因子等干扰因素对检测结果的影响。

4.2 样本中其他可能干扰试剂反应的物质对检测结果的影响。

4.3 资料中所提到的干扰物质，其干扰程度均不应使用模糊的描述方式，而应细化到干扰量，并提供相应的试验数据予以支持。

#### 5. 校准品及质控品

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计算相关资料，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、质控品的赋值结果的瓶内均匀性、瓶间均匀性，以及其赋值结果的准确度进行评价。如校准品或质控品的基体不同于临床常用样本类型，还应提交校准物质互换性的相关研究资料。

## 6.其他需注意问题

6.1 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。

6.2 如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的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的上述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，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

6.3 试剂空白吸光度、分析灵敏度，执行 GB/T 26124—2011 临床化学体外诊断试剂中有关要求。

### （五）参考区间确定资料

应提交验证参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。

应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数不应低于 120 例。

参考值研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

特别强调：D-二聚体参考区间的确定对于静脉血栓形成的排除诊断至关重要。传统的以正常人群测定结果分布的 95%置信区



间作为参考区间的方法对于本产品帮助不大。应以可获得深静脉血栓形成诊断最佳敏感性或阴性预测值作为临界值的判断指标。各实验室应该以对疑诊深静脉血栓形成的患者经过客观影像学检验证实的临床研究中确立针对该特定检测方法和特定人群的检测界限。

#### （六）稳定性研究资料

稳定性研究主要包括注册单元中所有组成部分的效期稳定性及开瓶（复溶）稳定性等，如有需要可增加运输稳定性、机载稳定性、样本稳定性研究等。如试剂需要配制，还应对配制后试剂的稳定性进行研究。企业可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。常用的稳定性研究方案为证实试剂在经过被作用于指定条件后，仍能满足主要性能指标要求与未被作用于指定条件的试剂性能一致。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。

#### （七）临床评价资料

按照《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）及《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）执行。

##### 1. 研究方法

选择境内已批准上市的性能相近的同类产品作为对比试剂，采用试验用体外诊断试剂与之进行对比试验研究，证明本品与已

上市产品等效或优于已上市产品。建议企业尽量选择方法学相同、线性范围及精密度等性能接近的同类试剂作为对比试剂。

## 2. 临床试验机构的选择

应选择至少两家经国家食品药品监督管理总局备案的临床试验机构，临床机构实验操作人员应充分熟悉检测系统的各环节（试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比试剂都应处于有效的质量控制下，定期对仪器进行校准、保养，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

## 3. 临床试验方案

临床试验开展前，应按《关于医疗器械临床试验备案有关事宜的公告》（国家食品药品监督管理总局公告 2015 年第 87 号）有关要求，进行临床备案，备案后方实施临床试验。

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。

试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，

且不应超越参比试剂对样本类型的检测要求,如果选择了参比试剂适用样本类型以外的样本,则应采用其他合理方法对额外的样本类型进行验证。

开展体外诊断试剂临床试验,申请人应当按照试验用体外诊断试剂的类别、风险、预期用途等特性,组织制定科学、合理的临床试验方案。一般应当包括以下内容:

(1) 一般信息(包括产品信息、临床试验开展的时间和人员等相关信息、申请人相关信息等)。

(2) 临床试验的背景资料。

(3) 试验目的。

(4) 试验设计。

(5) 评价方法。

(6) 统计方法。

(7) 对临床试验方案修正的规定。

(8) 临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本(如有)。

(9) 数据处理与记录保存。

(10) 其他需要说明的内容。

#### 4.研究对象的选择

选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。注册申请人在建立病例纳入标准时,样本浓度应覆盖考核试剂检测范围,尽可能均匀分布。D-二聚体检测样本通常为血浆,总体样本数不少于200例,正常值样本不少于30%。样本中待测物浓度应覆盖待评

试剂线性范围。

申报的样本类型均应在临床试验中进行验证。如产品发生涉及检测条件优化、增加与原样本类型具有可比性的其他样本类型等变更事项，临床样本总数至少为 100 例，并在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构开展临床试验；变更抗体等主要原材料的供应商、参考区间的变化及增加临床适应症等变更事项，应根据产品具体变更情况，酌情增加临床试验总样本数。

血浆应明确抗凝剂的要求、离心速度及时间要求、存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本。试验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。

方案中需要增加阴性预测率的验证，方法依据 YY/T 1240—2014《D-二聚体定量测定试剂盒》中附录中要求。

## 5. 统计学分析

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如相关分析、线性回归、绝对偏倚图和相对偏倚图等。建议统计学负责人选择合理的统计学方法进行分析，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。

## 6. 结果差异样本的验证

对于比较研究试验中测定结果不符的样本，应采用“金标准”或其他合理的方法进行复核，以便对临床试验结果进行分析。如无需复核，应详细说明理由。

## 7. 临床试验总结报告撰写

根据《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）的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。

申请人或临床试验牵头单位应对各临床试验机构的报告进行汇总，并完成临床试验总结报告。

### 7.1 首篇

首篇是每份临床试验报告的第一部分，所有临床试验报告均应包含该部分内容。

#### 7.1.1 封面标题

包括试验用体外诊断试剂的通用名称、试验开始日期、试验完成日期、主要研究者（签名）、临床试验机构（盖章）、统计学负责人签名及单位盖章、申请人（盖章）、申请人的联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地点。

#### 7.1.2 目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

#### 7.1.3 研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

#### 7.1.4 试验研究人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责及其简历（列于附件中），主要研究人员包括主要研究者及各单

位的主要参加人员、统计学负责人、临床试验报告的撰写人。

### 7.1.5 缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

## 7.2 正文内容和报告格式

### 7.2.1 基本内容

介绍与临床试验产品有关的背景情况：包括①被测物的来源、生物及理化性质；②临床预期使用目的，所针对的目标适应症人群，目前针对该适应症所采用的临床或实验室诊断方法等；③所采用的方法、原理、技术要求等；④国内外已批准上市产品的应用现状等。说明申请人和临床试验机构间的合作关系。

### 7.2.2 研究目的

说明本临床试验所要达到的目的。

### 7.2.3 试验管理

对试验管理结构的描述。

管理结构包括主要研究者、主要参加人员、实验室质量控制情况、统计/数据管理情况以及试验中发生的问题及其处理措施等。

### 7.2.4 试验设计。

#### 7.2.4.1 试验总体设计及方案的描述。

试验的总体设计和方案的描述应清晰、简洁，必要时采用图表等直观的方式。试验进行时方案修改的情况和任何方案以外的信息来源也应详细叙述。应包括：

①临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要

研究人员简介等基本情况介绍。

②病例纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准。

③样本类型，样本的收集、处理及保存等。

④统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

#### 7.2.4.2 试验设计及试验方法选择。

试验设计中应包括以下内容：

①样本量及样本量确定的依据。

②样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准。

③样本采集、保存、运输方法等。

④对比试剂的确立。

⑤临床试验用所有产品的名称、规格、来源、批号、效期及保存条件，参比试剂的注册情况。

⑥质量控制方法。对质量控制方法进行简要的阐述。试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品回收（或测量值）、抽查结果评估。

⑦临床试验数据的统计分析方法。应注重与对比试剂是否有统计学差异。

a.数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

b.定量值相关性和一致性分析。

用回归分析验证两种试剂结果的相关性，以  $y=a+bx$  和  $R^2$

的形式给出回归分析的拟合方程，其中： $y$  是考核试剂结果， $x$  是参比试剂结果， $b$  是方程斜率， $a$  是  $y$  轴截距， $R^2$  是判定系数，同时应给出  $b$  的 95%（或 99%）置信区间，定量值结果应无明显统计学差异。

⑧具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。

⑨试验过程中方案的修改。

一般情况下，临床试验方案不宜更改。试验过程中对方案的任何修改均应说明，对更改的时间、理由、更改过程及有无备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

7.2.5 临床试验结果及分析。

7.2.6 讨论和结论。对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后得出临床试验结论。

7.3 有关临床试验中特别情况的说明。

7.4 附件。

7.4.1 临床试验中所采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息，如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况。

7.4.2 临床试验中的所有试验数据，需由临床试验操作者、复核者签字，临床试验机构盖章（封面盖章和骑缝章）。

7.4.3 主要参考文献。

7.4.4 主要研究者简历。



7.4.5 申请人需要说明的其他情况等。

#### （八）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）、《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）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。如已有相应的国家/行业标准发布，则企业技术要求的要求不得低于其相关要求。目前该产品可依据的国家或行业标准有 GB/T 26124—2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》、YY/T 1255—2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》、YY/T 1240—2014《D-二聚体定量检测试剂（盒）》，其中在 YY/T 1240—2014 标准中的阴性预测率指标可以在临床评价时进行验证，不推荐列入技术要求指标中。

作为定量检测试剂，D-二聚体检测产品的注册检测应主要包括以下性能指标：外观、装量、空白限、测试区间或线性范围、重复性、准确度、批间差等。各性能指标的检验方法应清晰明了且具可操作性。

下面就技术要求中涉及的相关内容作简要叙述。

##### 1. 产品型号/规格及其划分说明

明确试剂的组成及规格。

##### 2. 性能指标

###### 2.1 外观

外观应符合如下要求：

2.1.1 试剂盒外观整洁，文字符号标识清晰。

2.1.2 缓冲液应为透明溶液，无沉淀或絮状物。

2.1.3 乳胶试剂应为均匀乳浊液（干粉试剂复溶后应达到此要求）。

## 2.2 装量

液体试剂的装量应不少于标示值。

## 2.3 空白限

应符合企业规定要求。

## 2.4 测试区间或线性范围

2.4.1 线性区间内，线性相关系数  $r$  应大于 0.980。线性区间至少涵盖生产企业提供的用于排除静脉血栓临界值的 1/2—4 倍的临床标本测定值。

2.4.2 应规定线性偏差，可根据实际情况，在线性区间的不同分段以绝对偏差或相对偏差表示。

## 2.5 重复性

用正常质控血浆重复测试所得结果的变异系数（CV）应不大于 15%，用高值质控异常血浆重复测试所得结果的变异系数（CV）应不大于 10%。

## 2.6 批间差

用质控血浆重复测试不同批号试剂盒，正常血浆重复测试所得结果的变异系数（CV）应不大于 15%，用高值质控异常血浆重复测试所得结果的变异系数（CV）应不大于 15%。

## 2.7 准确度

应规定准确度要求。（按相对偏差、回收实验、比对实验优先顺序）

## 2.8 稳定性

应规定产品有效期，取到效期后一定时间内的样品检测试剂空白限、线性、重复性、准确性，应符合规定要求。

## 3. 检验方法

### 3.1 外观

目测检查，应符合 2.1 的要求。

### 3.2 装量

用适用的通用量具测量，应符合 2.2 的要求。

### 3.3 空白限

用试剂测试空白样本，重复测试 20 次，计算 20 次测试结果的平均值  $\bar{X}$  和标准差  $SD$ ， $\bar{X}+2SD$  应不大于空白限值。

### 3.4 测试区间或线性范围

用接近 D-二聚体测试区间上限的高浓度样本和缓冲液稀释成至少 5 个稀释浓度 ( $x_i$ )，每个稀释浓度测试 3 次，分别求出测定结果的均值 ( $y_i$ )。以稀释浓度 ( $x_i$ ) 为自变量，以测定结果均值 ( $y_i$ ) 为因变量求出线性回归方程。按公式 (4) 计算线性回归的相关系数 ( $r$ )。所得结果应符合 2.4 的要求。

$$r = \frac{\sum[(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (4)$$

将稀释浓度  $x_i$  代入线性回归方程，计算  $y_i$  测试均值与相应

估计值的相对偏差。

### 3.5 重复性

在重复性条件下,用正常质控血浆和异常质控血浆分别重复测试 10 次,并计算测量值的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)。按公式 (5) 计算变异系数 (CV)。所得结果应符合 2.5 的要求。

$$CV=SD/\bar{x}\times 100\%..... (5)$$

式中:

CV—变异系数

SD—标准差

$\bar{x}$ —测量值得平均值

### 3.6 批间差

用正常质控血浆和异常质控血浆分别测试 3 个不同批号的试剂,每个批号测试 10 次,计算两个水平测量值的平均值 ( $\bar{x}$ ) 和标准差 (SD)。按公式 (3) 计算变异系数 (CV)。所得结果应符合 2.4.2 的要求。

### 3.7 准确度

方法见(四)分析性能评估资料部分,结果符合 2.7 的要求。

### 3.8 稳定性

取到效期后一定时间内的产品,按照空白限、线性、重复性、准确性检测方法进行检测,应符合 2.8 的要求。

如注册单元中包含校准品或质控品,其性能指标的检验方法应在技术要求中予以描述。应当包括准确度、均匀性、开瓶/复溶稳定性的检验方法的详细描述。

### （九）产品注册检验报告

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）要求，首次申请注册的第二类产品应该在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检测机构进行注册检测。承接注册检测的机构在出具检测报告的同时，应出具相应的检测预评价表，预评价表在提交注册资料时应随注册检测资料时一并提交。

### （十）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。

在符合《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）的第十条、第十一条前提下，结合《关于发布体外诊断试剂说明书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17号）的要求，以申报产品为基础，以研究结果为依据，对D-二聚体测定试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

#### 1. 【产品名称】

试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：D-二聚体测定试剂盒（免疫比浊法）。名称中不应当出现定性/定量等内容。

## 2. 【包装规格】

2.1 应与产品技术要求包装规格一致。

2.2 应能清晰地描述出试剂盒的构成，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。

2.3 应注明可测试的样本数或装量，如××测试/盒、××mL。

2.4 如不同包装规格有与之特定对应的机型，则应同时明确适用机型。

## 3. 【预期用途】

3.1 第一段说明试剂盒用于体外定量测定血浆中 D-二聚体的含量。

3.2 第二段应强调临床适应症（可使用不同的描述方式）：① D-二聚体是在交联纤维蛋白降解中的一个特征性产物，在深静脉血栓、肺栓塞、弥散性血管内凝血、重症肝炎等疾病中升高。② 可作为溶栓治疗的有效观察指标。③ 陈旧性血栓患者并不升高。

## 4. 【检验原理】

应详细阐明试剂的工作原理，D-二聚体测定采用胶乳免疫比浊法原理：样本中的 D-二聚体与抗人 D-二聚体单克隆抗体胶乳增强颗粒发生抗原抗体反应，产生凝集以致浊度上升。在一定波长下，通过测试浊度引起光散射或透射的改变而求出样本中 D-二聚体的含量。

## 5. 【主要组成成分】

5.1 说明试剂盒包含组分的名称信息，如果对于正确的操作或使用者理解其用途很重要，应详细说明。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。

5.2 如注册单元含校准品或质控品也应对主要组成成分及生物学来源进行相应说明，校准品需注明其定值及溯源性。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。

如：校准品为 D-二聚体冻干品，校准品具有批特异性，每批定值，定值见瓶签标示，量值可溯源至公司内部参考物质。

质控品需注明靶值范围，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。小于 3 个月的稳定期限应以日或小时为单位，大于或等于 3 个月的稳定期限应以月为单位。

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 增加“生产日期、使用期限或者失效日期：见标签”的字样。

## 7. 【适用机型】

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。

写明具体型号，避免“系列”。

## 8. 【样本要求】

应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。

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。

## 9. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

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 应满足的试验条件：如 pH、温度、时间、仪器波长等以及试验过程中的注意事项。

9.3 校准程序（如有）：应说明校准品的使用方法、注意事项、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：应说明质控品的使用方法、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】

简要说明阳性判断值或者参考区间的确定方法。

建议注明以下字样“由于地理、人种、性别及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考值（范围）”。

D-二聚体参考区间的确定对于静脉血栓形成的排除诊断至关重要。应以可获得深静脉血栓形成诊断最佳敏感性或阴性预测值作为临界值的判断指标。

## 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。

由于不同试剂所检测的抗原决定簇的差异导致结果不具可比性。

强调当检测结果超过线性范围时是否适用稀释检测的处理方式。如不适用，应说明。如适用，说明最大稀释倍数，并提供获得最大稀释倍数的研究资料。

D-二聚体是继发性纤溶亢进诊断的重要依据，是机体活动性血栓形成的特异性分子标志物。其报告的两种形式 DDU 和 FEU 之间不能转换。

D-D 阴性患者（假阴性），仍有极少数患者伴静脉血栓，其原因是：①血栓体积很小、远端小血栓；②放射线、超声检查出

现假阳性；③临床表现与标本采集时间相隔太长；④纤溶活性降低。

孕妇 D-D 值随着妊娠期的发展逐渐升高，可高至基础值的 3—4 倍，故结果判断时尤其引起注意。妊娠期发生 VTE，可干扰 D-D 排除 VTE 的有效性。若 D-D 结果阴性，仍有排除 VTE 的价值。

D-D 检测对抗凝治疗的监测：抗凝治疗过程中（3—6 个月），D-D 值逐渐减低。若停用抗凝剂，D-D 值水平正常则对复发 VTE 有较高的阴性预测值（NPV），所以 D-D 检测对监测抗凝治疗有指导意义。

## 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】

### 13.1 阴性预测率

用于静脉血栓排除时，结合临床诊断的验前概率进行 D-二聚体定量检测，其阴性预测率应不低于 97%。

### 13.2 测试区间或线性

在测试区间内，线性相关系数  $r$  应大于 0.980；

测试区间至少涵盖生产企业提供的用于排除静脉血栓临界值的 1/2—4 倍的临床标本测定值。

如对线性范围内的偏差进行分段评估,说明线性分界点及分界点两侧象限各自的偏差评价方式及偏差允许范围。

### 13.3 重复性

用正常质控血浆重复测试所得结果的变异系数(CV)应不大于 15%,用高值质控异常血浆重复测试所得结果的变异系数(CV)应不大于 10%。

### 13.4 批间差

用质控血浆重复测试不同批号试剂盒,正常血浆重复测试所得结果的变异系数(CV)应不大于 15%,用高值质控异常血浆重复测试所得结果的变异系数(CV)应不大于 15%。

13.5 准确度以相对偏差、回收率或比对实验结果的相关系数、斜率及偏差表示。

## 14. 【注意事项】

14.1 应明确“本品仅用于体外诊断”。

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。

说明不同分析系统间的检测结果可能存在的差异。

说明对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

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 说明样本处理后放置时间对检测结果的影响。

14.5 说明质控检测结果对临床检测结果的重要性。

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】

### 17.1 境内体外诊断试剂

17.1.1 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。

17.1.2 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

（一）关注检验报告中检测结果的报告方式，D-二聚体的结果报告方式分为两种：FEU—纤维蛋白原当量单位和DDU—D-二聚体单位。应直接采用生产企业提供的单位，不应进行两个单位的转换。

（二）关注产品技术要求及说明书中性能指标的确定，由于适用机型不同，试剂性能指标等方面存在差异，审查时予以关注。如适用机型包含全自动生化分析仪，则需要根据GB/T 26124—2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》、YY/T 1255—2015《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》增加分析灵敏度、准确度等性能指标。如仅适用凝血分析仪，可依据YY/T 1240—2014《D-二聚体定量检测试剂（盒）》考核性能指标。

（三）关注临床试验所采用的样本类型、样本量及临床研究单位的选择、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的格式等是否符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）对相关内容的规定。

（四）由于阴性预测率属于临床性能指标，注册检测过程存在一定的难度，因此本指导原则不推荐在注册检测中验证，可在临床评价中进行。如注册人未在产品技术要求中对该指标进行描

述或给出指标，则应关注其临床研究报告。另外此指标需在说明书中进行描述。

（五）说明书中预期用途、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标、抗干扰能力等描述应分别与临床评价资料、稳定性研究资料、主要生产工艺和反应体系研究资料、参考范围研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

#### **四、编写单位**

吉林省食品药品监督管理局。