

## 丙氨酸氨基转移酶测定试剂注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对丙氨酸氨基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）测定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。

本指导原则是对丙氨酸氨基转移酶测定试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中的具体内容是否适用，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征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适用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关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、国家标准、行业标准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

丙氨酸氨基转移酶测定试剂用于体外定量测定人血清或血浆中的丙氨酸氨基转移酶的活性。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。

丙氨酸氨基转移酶活性的测定方法有丙氨酸底物法、丙氨酸

底物-丙酮酸氧化酶法和 2,4-二硝基苯肼法等。丙氨酸氨基转移酶活性的测定方法目前主要为丙氨酸底物法。本法采用的原理是在 ALT 的催化下，L-丙氨酸的氨基转移至 $\alpha$ -酮戊二酸，生成丙酮酸和 L-谷氨酸。丙酮酸与 NADH 在 LDH 的催化下反应生成乳酸和 NAD<sup>+</sup>。NADH 在特定波长（如：340nm 处）有特异吸收峰，其氧化的速率与血清中 ALT 的活性成正比，在此波长处测定 NADH 吸光度下降的速率，即可计算出 ALT 活性。

从方法学考虑，本指导原则适用于采用丙氨酸氨基转移酶催化 L-丙酮酸和 $\alpha$ -酮戊二酸之间的氨基转移反应，通过在特定波长处吸光度的变化，计算丙氨酸氨基转移酶活性，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室进行丙氨酸氨基转移酶定量测定所使用的临床化学体外诊断试剂。本指导原则不适用于干式丙氨酸氨基转移酶测定试剂以及丙氨酸氨基转移酶同工酶试剂。

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，以下简称《办法》）、《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），丙氨酸氨基转移酶检测试剂属于酶类检测试剂，管理类别为二类，分类代码为 6840。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、生物安全性评价、研究结果总结以及同类产品上市情况介绍等内容，应符合《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.产品预期用途及相关的临床适应证背景情况

(1) 丙氨酸氨基转移酶的生物学特征、结构与功能，在体内正常和病理状态下的代谢途径和存在形式。

(2) 与预期用途相关的临床适应证背景情况，如临床相关疾病的发生、实验室诊断方法等。

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（应注明是否添加了磷酸吡哆醛），主要生产工艺过程，校准品（质控品）的制备方法及其溯源（定值）情况。

3.有关生物安全性方面的说明：由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、病原体、人源的组织 and 体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，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。其他动物源及微生物来源的材料，应当提供相应的说明文件，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，应提供对上述原材料所采用的灭活等试验方法的说明。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他：包括同类产品在国内批准上市的情况。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）

包括主要反应成分、质控品、校准品等的选择、制备、质量标准确定的方法及研究资料；校准品应提供详细的量值溯源资料，包括定值试验资料和溯源性文件等；质控品应提供详细的定值资料。

### （三）主要生产工艺和反应体系的研究资料（如需提供）

主要工艺包括：配制、分装等描述及确定依据，应包含产品

的工艺流程图和关键控制点；反应体系包括样本采集及处理、样本要求、试剂用量、反应条件（温度、时间等）等研究资料。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

申请人应当提交产品研制或成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体的研究项目、实验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法、研究结论等详细资料。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，包括实验时间、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。

性能评估应至少包括准确度、精密度、线性区间、分析灵敏度、分析特异性、其他影响检测的因素等。

##### 1. 准确度

对测量准确度的评价包括：与国家标准物质（和/或国际标准物质）的偏差分析、方法学比对等方法，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。

##### 1.1 与国家（国际）参考物质的比对研究

使用国家参考物质或国际参考物质作为样本进行测试，重复测定 3 次，计算平均值与标示值的相对偏差。

或用由参考方法定值的高、低 2 个浓度的人血清对试剂盒进行测试，每个浓度样本重复测定 3 次，分别取测试结果均值，计算相对偏差。

##### 1.2 回收试验

在人血清样品中加入一定体积标准或校准品溶液，每个浓度

重复测定 3 次，计算回收率。

回收试验注意事项：

1.2.1 加入的标准溶液体积与血清体积比应不大于 1:20 或其体积比不会产生基质的变化。

1.2.2 加入标准溶液或校准品溶液后样品总浓度应在试剂（盒）测定线性范围内。

1.2.3 标准溶液或校准品应有溯源性。

### 1.3 比对试验

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参比方法，与拟申报试剂同时检测一批病人样品（至少 40 例样本），从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参比方法间的偏倚。如偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与参比方法相比不会产生差异结果。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和参比试剂进行初步评估，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。

## 2. 精密度

### 2.1 批内精密度

测量精密度的评估应至少包括高、低两个浓度水平的样本进行，两个浓度都应在试剂盒的测量范围内且有一定的临床意义，通常选用该检测指标的正常参考值附近和异常高值样本。批内精密度应不大于 5.0%。

### 2.2 批间精密度

用一份样本分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测定 3

次，测定均值。按相对极差  $(R) = (\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}) / \bar{x}_t \times 100\%$  公式计算。相对极差应不大于 10.0%。

### 3. 线性区间

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

以接近线性范围上限的高浓度（活性）样品和接近线性区间下限的低浓度（活性）样品，混合成至少 5 个稀释浓度（ $x_i$ ）。分别测试试剂盒，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，并计算线性相关系数（ $r$ ）。线性范围上限至少达 500U/L，线性相关系数  $r$  应不小于 0.9900。

### 4. 分析灵敏度

#### 4.1 速率法

用已知浓度或活性的样品进行测试，记录在试剂规定参数下产生的吸光度改变。换算为单位浓度吸光度变化率差值或吸光度变化，应符合企业给定区间。

#### 4.2 终点法

稀释一定浓度样品（ $n$  单位被测物），测定吸光度，计算吸光度值与空白吸光度值有差别的样品浓度应符合企业给定区间。

### 5. 分析特异性

对样本中常见的干扰物质进行检测，如胆红素、血红蛋白、甘油三酯等。方法为对模拟添加样本分别进行验证，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其干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。

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。

#### 6.校准品溯源及质控品赋值

校准品、质控品应提供详细的量值溯源资料，包括定值试验资料和溯源 SOP 文件等。应参照 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记录，提供质控品赋值及其靶值范围确定的记录。

#### 7.其他需注意问题

应当对多批产品进行性能评估，对结果进行统计分析。不同适用机型、不同包装规格，应分别提交分析性能评估报告。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。

#### （五）参考区间确定资料

应提交建立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。

若引用针对中国人群参考值范围研究的相关文献，应明确说明出处，并进行验证。参考值研究结论应与说明书【参考区间】的相应描述保持一致。

#### （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。

试剂的稳定性包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶（待机）稳定性及冻融次数限制等，申请人应至少提供 3 个生产批次的实时稳定性、开瓶稳定性和运输稳定性研究资料，包括研究目的、材料和方法、研究结论等，研究应涵盖产品的主要性能指标，申请人应至少能提供在实际储存条件下超过声称有效期的除装量和批间差外的评价资料。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究（例如：校准品稳定性应选取最易受影响的最小装量，干粉剂型应提供复溶稳定性研究资料），实时稳定性研究的时间间隔应不大于 3 个月。

适用样本的稳定性主要包括室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效期验证，可以在合理温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行全性能的分析验证，从而确认不同类型样本的效期稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。样本在不同储存条件下的稳定性期限若有相关文献中已明确说明，亦可作为依据。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【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

临床评价资料应符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）的要求，同时研究资料的形式应符合《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》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）临床研究资料有关的规定。根据《关于发布第三批免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 170 号），丙



氨酸氨基转移酶检测试剂可免于进行临床试验，申请人可依照《总局关于发布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）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）开展评价。申请人如无法按要求对“目录”中产品进行临床评价，应进行临床试验。

下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

### 1.研究方法

选择境内已批准上市的性能不低于拟申报产品的同类产品作为对照试剂，采用试验用体外诊断试剂（以下称待评试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效。

### 2.临床研究单位的选择

应在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开展临床试验。临床试验机构实验操作人员应有足够的时间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，待评试剂和对照试剂都应处于有效的质量控制下，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。建议临床前开展预试验工作，最大限度地控制试验误差。各临床试验机构的方案设置应保持一致，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试验机构的实验室内并由本实验室承担本实验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。各临床试验机构选用的参比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，待评试剂的样本类型应不超越参比试剂的样本类型。

临床试验方案必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。

#### 4. 研究对象选择

临床试验应选择具有特定症状/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，应考虑到不同人群的差异，尽量覆盖各类适用人群。在进行结果统计分析时，建议对各类人群分别进行数据统计分析。总体样本数不少于 200 例，异常值样本比例应不低于试验总量的 30%。样本中待测物浓度应覆盖待评试剂线性范围，且尽可能均匀分布。

应明确样本存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本，血浆应明确抗凝剂的要求。实验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。如无法避免使用贮存样品时，注明贮存条件及时间，在数据分析时应考虑其影响。

如果待评试剂同时适用于血清和血浆样本类型，可完成一个样本类型不少于 200 例的临床研究，同时验证其中至少 100 例受试者的自身血清、血浆样本测试结果间的一致性（采用待评试剂检测），其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。也可以分别对同时适用的多个样本类型按照《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）中试验样本量一般要求规定的 200 例进行试验，异常值参照上述规定。

涉及产品检测条件优化、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，临床试验采用变更后产品与变更前产品或者已上市同类产品进行比对试验，在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构开展临床试验，总样本数不少于 100 例，异常值样本数不少于 30%。变更主要原材料的供应商（新增加）、参考区间及增加临床适应证等变更事项，应根据产品具体变更情况，酌情增加临床试验总样本数。

## 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、一致性分析、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析等。若涉及脱落样本应明确原因。对于对比实验的等效性研究，最常用是对待评试剂和参比试剂两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（ $r$  值）或判定系数（ $R^2$ ）、回归拟合方程（斜率和  $y$  轴截距）等指标。结合临床试验数据的正/偏态分布情况，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明显统计学差异。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价待评试剂与参比试剂是否等效的标准。

## 6. 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。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

### 6.1 临床试验总体设计及方案描述

#### 6.1.1 临床试验的整体管理情况、临床试验机构选择、临床

主要研究人员简介等基本情况介绍。

6.1.2 纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。

6.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

6.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

6.2 具体的临床试验情况

6.2.1 待评价试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

6.2.2 对各研究单位的病例数、人群分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

6.2.3 质量控制，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。

6.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存等。

6.3 统计学分析

6.3.1 数据预处理、对异常值或离群值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

6.3.2 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： $y$  是待评试剂结果， $x$  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（通常要求  $R^2 \geq 0.95$ ）。

建议给出待评试剂与参比试剂之间的差值（绝对偏倚/偏差）及比值（相对偏倚/偏差），并符合相应的要求。

6.4 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。

## （八）产品风险分析资料

对体外诊断试剂产品寿命周期的各个环节，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，形成风险管理报告。应当符合相关行业标准的要求。

风险分析应包含但不仅限于以下方面的内容：

预期用途错误包括：设计开始时未设定预期分析物、未作适用机型验证、未针对特定的样本类型验证。性能特征失效包括：精密度失效、准确度失效、非特异性、稳定性失效、测量范围失效、定性/定量失效、量值溯源失效、校准失效。不正确的结果包括：配方错误、采购的原料未能达到设计要求的性能、原材料储存条件不正确、使用了过期的原材料、反应体系不正确、试剂与包装材料不相容。可能的使用错误包括：生产者未按照生产流程操作，检验者未按照原料、半成品、成品检验标准操作，装配过程组分、标签、说明书等漏装或误装，成品储存或运输不当，客户未参照产品说明书设置参数或使用。与安全性有关的特征包括：有毒化学试剂的化学污染、样本的潜在生物污染、不可回收包装或塑料的环境污染。

## （九）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，根据注册申请人产品研发、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《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）的有关要求，编写产品技术要求，内容主要包含产品性能指标和检验方法。

下面就产品技术要求中涉及的产品适用的相关标准和主要性能指标等相关内容作简要叙述。

## 1. 产品适用的相关标准

(1) 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》

(2) 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》

(3) GB/T 29791.2—2013《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息 标示 第2部分：专业用体外诊断试剂》

(4) GB/T 26124—2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》

(5) YY/T 0638—2008《体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质物中酶催化浓度赋值的计量学溯源性》

(6) YY/T 1197—2013《丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒（IFCC法）》

(7) WS/T 404.1—2012《临床常用生化检验项目参考区间 血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶和 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶》

## 2. 主要性能指标

### 2.1 外观

符合制造商规定的正常外观要求。

### 2.2 装量

液体试剂的装量应不少于标示量。

### 2.3 试剂空白

#### 2.3.1 空白吸光度

用蒸馏水、去离子水或其他指定溶液作为空白加入工作试剂

作为样品测试时，试剂空白吸光度应不小于 1.0 (340nm, 1cm)。

### 2.3.2 空白吸光度变化率（终点法不适用）

用蒸馏水、去离子水或其他指定溶液作为空白加入工作试剂作为样品测试时，试剂空白吸光度变化率 $\Delta A/\text{min}$  (37℃, 340nm, 1cm) 应不大于 0.004。

## 2.4 分析灵敏度

2.4.1 速率法：用已知浓度或活性的样品进行测试，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度改变。换算为单位浓度吸光度变化率差值或吸光度变化应符合制造商给定区间。

2.4.2 终点法：稀释一定浓度(n 单位)的样品(检测限样品)，测定吸光度，计算吸光度值能够与空白吸光度区分的样品浓度应符合制造商给定区间。

## 2.5 线性区间

线性区间上限至少达到 500 U/L。

### 2.5.1 相关系数 (r)

线性相关系数 r 应不小于 0.9900。

### 2.5.2 线性偏差

线性偏差应不超过申请人给定值。线性偏差应分段描述，并注意分段点的选择。

## 2.6 精密度

### 2.6.1 批内精密度

测量精密度的评估应至少包括高、低两个浓度水平的样本进行，两个浓度都应在试剂盒的测量范围内且有一定的临床意义，通常选用该检测指标的正常参考值附近和异常高值样本。批内精密度应不大于 5.0%。

### 2.6.2 批间精密度

用一份质控品分别测试 3 个不同批号的试剂，每个批号测定

3 次，测定均值。相对极差应不大于 10.0%。

## 2.7 准确度

2.7.1 相对偏差 提供参考物质或用参考方法定值的血清测定，实测值与标示值偏差应在 $\pm 15.0\%$ 范围内。

2.7.2 回收试验 在临床样本中加入一定体积标准溶液（标准溶液体积与临床样本体积应不会产生基质的变化，加入标准溶液后样品总浓度必须在试剂测定线性范围内），回收率应在 90%—110%之间。

2.7.3 比对试验 用待测试剂盒与申请人选定分析系统（已在国内上市）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，用线性回归方法计算两组结果的相关系数  $r \geq 0.990$  以及每个浓度点的偏差，偏差应不超过申请人给定值。偏差应分段描述，并注意分段点的确定。

建议按上述优先顺序，采用上述方法之一测试试剂盒的准确度。

## 2.8 稳定性

检测申请人声称已到期试剂，产品性能应符合试剂空白、分析灵敏度、线性区间、精密度、准确度要求。冻干品应同时进行复溶稳定性试验，产品性能应符合试剂空白、分析灵敏度、线性区间、测量精密度、准确度要求。

## 2.9 校准品和质控品的性能指标（如产品中包含）

应至少包含外观、装量（干粉试剂可不做）、准确性、均一性、稳定性。冻干型校准品和质控品还应检测批内瓶间差和复溶稳定性。

## （十）注册检验报告

具有相应医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。丙氨酸氨基转移酶项目



若有相应的国家标准品、参考品发布或者更新的，应提供产品能够符合国家标准品、参考品要求的检验报告。

### **（十一）产品说明书**

说明书承载了产品预期用途、检验原理、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。

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，下面对丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒说明书的重点内容进行详细说明。

#### **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：丙氨酸氨基转移酶测定试剂盒（丙氨酸底物法）。通用名称应当按照《体外诊断试剂注册管理办法》规定的命名原则进行命名，可适当参考相关“分类目录”和/或国家标准及行业标准。

#### **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。包装规格应明确单、双或其他多试剂类型。

#### **3. 【预期用途】**

应至少包括以下几部分内容：

3.1 说明试剂盒用于体外定量测定血清/血浆中丙氨酸氨基转移酶的活性；同时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。

3.2 丙氨酸氨基转移酶异常情况常见于哪些疾病，其升高或降低可能有哪些医学解释。

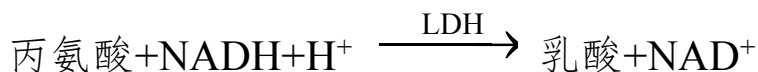
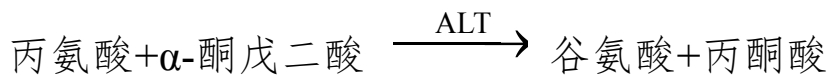
如：丙氨酸氨基转移酶主要用于辅助评价肝功能。ALT 是反映肝损伤的灵敏指标，各种急性肝损伤（如急性传染性肝炎及药物或酒精中毒）时，血清 ALT 可在临床症状（如黄疸）出现之前急剧升高，并一般与病情轻重和恢复情况相平行；慢性肝炎、脂肪肝、肝硬化、肝淤血等血清 ALT 也可升高。另外，胆囊炎、胆石症、胰腺炎、心肌梗死及服用某些药物（如氯丙嗪、奎宁、水杨酸制剂等）时可见血清 ALT 升高。

作为支持性资料，申请人应提供由教科书、临床专著、核心期刊文献或英文 SCI 文献等有关临床适应证背景的资料。

#### 4. 【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示，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：

如：在 ALT 的催化下，丙氨酸的氨基转移到 $\alpha$ -酮戊二酸，生成丙酮酸及谷氨酸。丙酮酸与 NADH 在 LDH 的催化下反应生成乳酸和 NAD<sup>+</sup>。NADH 在波长 340nm 有特异吸收峰，其氧化的速率与血清中 ALT 的活性成正比，在 340nm 处测定 NADH 吸光度下降的速率，即可计算出 ALT 活性。



#### 5. 【主要组成成分】

应明确以下内容：

试剂盒提供的试剂组分的名称、比例或浓度，各组分是否

可以互换；如含有校准品或质控品，除明确组成成分及生物学来源外，还应明确其定值及溯源性，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，质控品应明确靶值范围。

例如：

本试剂盒由试剂 1、试剂 2 和校准品（选购）组成：

试剂 1：三羟甲基氨基甲烷缓冲液 100mmol/L, L-丙氨酸 500 mmol/L，乳酸脱氢酶 1700U/L

试剂 2： $\alpha$ -酮戊二酸 15mmol/L，NADH 0.18mmol/L

校准品：含有丙氨酸氨基转移酶的溶液，校准品具有批特异性，每批定值，定值见瓶签标示，量值可溯源至国家参考物质或国际参考物质。

## 6. 【储存条件及有效期】

应明确未开封的试剂实际储存条件及有效期，开封后的待机稳定期或开瓶稳定期。干粉试剂应明确复溶稳定期。

注：保存条件不应有模糊表述，如“常温”“室温”。

## 7. 【适用仪器】

应明确可适用的具体品牌、型号的生化分析仪器。

## 8. 【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限及保存条件（短期、长期），运输条件，对已知干扰物的抗干扰性（如：存在的干扰因素，明确黄疸、溶血、脂浊及药物等内、外源性干扰物对测定的影响，同时列出干扰物的具体浓度）等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求（如：草酸盐、柠檬酸盐、EDTA 钠盐对丙氨酸氨基转移酶活性造成干扰，应明确避免使用的提示）。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温，可冻融次数。

## 9. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1 试剂配制方法、注意事项。

9.2 试验条件：温度、时间、测定主/副波长、试剂用量、样本用量、测定方法、反应类型、反应方向、反应时间等以及试验过程中的注意事项。

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。

9.4 质量控制程序：质控品的使用方法、质量控制方法。

9.5 试验结果的计算或读取：应明确检验结果的计算方法。包括对每个系数及对每个计算步骤的解释。

## 10. 【参考区间】

应注明常用样本类型的正常参考区间，并说明参考值确定方法。

## 11. 【检验结果的解释】

说明可能对检验结果产生影响的因素，在何种情况下需要进行确认试验。

## 12. 【检验方法的局限性】

说明该检验方法的局限性。当测定值超出线性上限时，应说明使用厂家提供的专用稀释液或明确稀释方法，并给出稀释最大倍数说明。

## 13. 【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标：

13.1 试剂空白。

13.2 分析灵敏度。

13.3 准确度。

13.4 精密度（批内精密度和批间精密度）。

13.5 线性区间（线性相关系数和线性偏差）。

#### 14. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床管理应结合其症状/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 本试剂盒仅供体外诊断用，试剂中含有的化学成分接触人体后是否会产生不良的影响后果。

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。

14.4 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。

14.5 对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.6 其他有关丙氨酸氨基转移酶测定的注意事项。

#### 15. 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

#### 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。

#### 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）产品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《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。

（二）产品说明书的编写内容及格式是否符合《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，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。应注明是否添加了磷酸吡哆醛。

（三）分析性能评估指标及结果是否支持产品技术要求的确定；是否满足本指导原则中各指标验证的要求。

（四）参考区间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。

（五）试剂的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。

（六）临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂盒声称的预期用途，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《关于发布体外诊断试剂临床研究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）对相关内容的规定。

（七）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、编写单位**

浙江省食品药品监督管理局医疗器械审评中心。