

## 附件 3

# 同型半胱氨酸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同型半胱氨酸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对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对同型半胱氨酸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

同型半胱氨酸测定试剂用于体外定量测定人血清或血浆中同型半胱氨酸的浓度。从方法学考虑，本指导原则主要指基于分光光度法原理，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室采用酶循环法进行同型半胱氨酸定量检验所使用的临床化学体外诊断试剂，根据测定方法可分为速率法和终点法两种。

本指导原则不适用于干式同型半胱氨酸测定试剂。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）、《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），同型半胱氨酸测定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、有关生物安全性方面说明、研究结果的总结评价、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）相关要求。下面着重介绍与同型半胱氨酸测定试剂预期用途有关的临床背景情况。

体内的同型半胱氨酸（HCY）来源于蛋氨酸，蛋氨酸主要来源于食物。蛋氨酸分子含有甲基，在ATP作用下生成S-腺苷蛋氨酸后，可通过各种转甲基作用为体内已知的50多种具有重要生理活性的物质提供甲基。血浆中同型半胱氨酸分为结合型和游离型两种，以四种分子形式存在。我们通常测定的是血浆中总同型半胱氨酸。国外，1995年Bouskey等汇集分析了27个研究单位、总人数为4666例的临床研究结果。发现10%的冠心病患者是由高同型半胱氨酸血症所致。血浆HCY每增加 $5\mu\text{mol/L}$ ，相当于血清胆固醇增加 $0.5\text{mol/L}$ （ $20\text{mg/dL}$ ）对血管造成的危害。一项对587例血管造影确诊的冠心病患者进行的4.6年随访研究，共有64例死亡。四年时间里，同型半胱氨酸水平 $<9\mu\text{mol/L}$ 者死亡率为3.8%，而相比同型半胱氨酸水平 $\geq 15\mu\text{mol/L}$ 者死亡率为24.7%。在分析

中，去除其他可能的影响因素（年龄、性别、吸烟史和高胆固醇血症等），同型半胱氨酸水平为 9—14.9 $\mu\text{mol/L}$  患者病死率是血清水平 <9 $\mu\text{mol/L}$  患者的 1.9 倍（ $p<0.05$ ）；而同型半胱氨酸水平为 15—19.9 $\mu\text{mol/L}$  患者病死率则是血清水平 <9 $\mu\text{mol/L}$  患者的 2.8 倍（ $p<0.05$ ）；同型半胱氨酸水平为 >20 $\mu\text{mol/L}$  患者病死率则是血清水平 <9 $\mu\text{mol/L}$  患者的 4.5 倍（ $p<0.02$ ）。上述研究表明，高同型半胱氨酸血症是冠心病有力的危险预测因子。

## （二）主要原材料研究资料（如需提供）

主要原材料（例如酶及其他主要原料）的选择、制备、质量标准及试验验证研究资料；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、试验方法、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，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。企业应采用经过验证，能够保证产品质量的生产工艺。

2. 主要反应体系的研究资料，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、时间、波长等条件的确认资料及试验数据，校准方法、质控方法等。

## （四）分析性能评估资料

申请人应当提交对试剂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、试验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统计方法（如有）、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。

对于本试剂，建议着重对以下分析性能进行研究：

### 1. 准确度

对测量准确度的评价依次包括：与国家标准品（和/或国际标准品）的相对偏差、回收试验、方法学比对等方法，申请人可根据实际情况选择以下方法的一项或几项进行研究。

#### （1）与国家（国际）标准品的相对偏差

如果研究项目有相应国家（国际）标准品，则使用国家（国际）标准品进行验证，重点观察对相应标准品检测结果的偏差情况。

#### （2）回收试验

用于评估定量检测方法准确测定加入纯品（或标准溶液）的能力，结果用回收率表示。通常对样本进行 3—5 次回收试验，取平均值即平均回收率。

回收试验注意事项：

①加入的纯品（或标准溶液）体积与人源样本体积比应不会产生基质的变化；

②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（10~20 $\mu\text{mol/L}$ ）；

③纯品（或标准溶液）的浓度应该足够高，以得到不同浓度的回收样本。

#### （3）方法学比对

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，拟申报试剂与对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比对试剂进行初步评估，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方法学比对。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.空白吸光度

用试剂在说明书规定参数下测试指定空白样本，记录测试反应完成后的吸光度值（A），测试结果即为试剂空白吸光度测定值。

注：空白样本可以是纯水、生理盐水、零校准液等。

## 3.空白吸光度变化率（如适用）

用试剂测试指定空白样本，记录在试剂规定参数下的吸光度差值，空白吸光度变化率（ $\Delta A/\text{min}$ ）应不大于企业规定值。

## 4.分析灵敏度

用试剂测试同型半胱氨酸已知浓度在（5—15） $\mu\text{mol/L}$  的样本，记录在试剂规定参数下的吸光度差值。

（1）对于终点法测试的试剂，10.0 $\mu\text{mol/L}$  样本的吸光度变化（ $\Delta A$ ）应不小于 0.02。

（2）对于速率法测试的试剂，10.0 $\mu\text{mol/L}$  样本的吸光度变化率（ $\Delta A/\text{min}$ ）应不小于 0.01。

## 5.重复性

测量批内精密度的评估应包括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，通常选用该检测指标的参考区间附近和异常样本，建议采用人源样本或与人源样本基质接近的样本进行试验。选择重复测试浓度为（10.0 $\pm$ 2.0） $\mu\text{mol/L}$  的样本，所得结果的变异系数（CV）应不大于 5%，（20.0 $\pm$ 4.0） $\mu\text{mol/L}$

的样本，所得结果的变异系数（CV）应不大于 3%。

## 6.批间差

用 3 个不同批号的试剂分别测试  $(10.0 \pm 2.0) \mu\text{mol/L}$  的样本，每个批号测试 3 次，分别计算每批 3 次测定的均值，计算相对极差。

## 7.线性

建立试剂线性范围所用的样本基质应与临床实际检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度达到预期测定上限的混合人血清（或其他人源样本），制备低浓度样本时应充分考虑稀释对样本基质的影响，建议稀释液尽量采用阴性血清。建立线性范围时，需在预期测定范围内选择 7—11 个浓度水平。例如，将预期测定范围加宽至 130%，在此范围内选择更多的浓度水平，然后依据试验结果逐渐减少数据点（最终不得少于 7 个水平）直至表现出线性关系，可发现最宽的线性范围。验证线性范围时可选择 5—7 个浓度水平。

超出线性范围的样本如需稀释后测定，应做相关研究，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，必要时应提供基质效应研究有关的资料。

## 8.干扰试验

考察样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如胆红素、血红蛋白、甘油三酯；同时根据不同检验原理选择特异性干扰物质（如血氨、S-腺苷蛋氨酸、抗坏血酸、谷胱甘肽等）进行检测。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 & 干扰试验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。待评价同型半胱氨酸样本浓度应至少包含临近医学决定水平（或正常参考区间上限）。

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。

## 9.校准品、质控品赋值（如适用）

（1）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赋值及不确定度计算记录，提供质控品定值及其靶值范围确定的记录。

### （2）均一性

取同批号的一定数量最小包装单元的校准品、质控品，每包装单元测试 1 次，按下面的公式计算测试结果的平均值（ $\bar{X}_1$ ）和标准差  $S_1$ ；另用一个上述校准品最小包装单元连续测试相同次数，计算测试结果的平均值（ $\bar{X}_2$ ）和标准差  $S_2$ ；按下列各公式计算瓶间重复性 CV%，所有参数的瓶间重复性结果均应符合要求。

$$\text{公式 1} \quad \bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

$$\text{公式 2} \quad S = \sqrt{\frac{\sum X_i^2 - \frac{(\sum X_i)^2}{n}}{n-1}}$$

$$\text{公式 3} \quad S_{\text{瓶间}} = \sqrt{S_1^2 - S_2^2}$$

$$\text{公式 4} \quad CV_{\text{瓶间}}(\%) = S_{\text{瓶间}} / \bar{X}_1 \times 100$$

当  $S_1 < S_2$  时，令  $CV_{\text{瓶间}} = 0$

式中：

$\bar{X}$  ---- 平均值；

$S$  ---- 标准差；

n----测量次数；

$x_i$ ----指定参数第  $i$  次测量值。

#### 10.其他需注意问题

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

如有多个包装规格，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的分析性能评估。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。

试剂盒的样本类型如包括血清和血浆样本，则应对二者进行相关性研究以确认二者检测结果是否完全一致或存在某种相关性（如系数关系）。对于血浆样本，申请人应对不同的抗凝剂进行研究以确认最适的抗凝条件以及是否会干扰检测结果。

#### （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、详细的试验资料、统计方法等。

应明确参考人群的纳入、排除标准，研究表明同型半胱氨酸与性别、年龄具有一定相关性，建议厂家根据临床需要，必要时对不同性别、不同年龄（或选择特定年龄段）进行考察，研究例数均应符合统计学要求。

若引用针对中国人群参考区间研究的相关文献，应明确说明出处，并进行验证。研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

#### （六）稳定性研究资料

稳定性研究主要包括效期稳定性、热稳定性、运输稳定性、



开瓶（复溶）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。对于效期稳定性研究，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。如产品包含校准品和质控品，应提供相应稳定性试验研究资料。

应对样本在不同储存条件下的稳定性期限进行研究，并在说明书中样本要求处明示。（注：若有相关文献中已明确说明，亦可作为依据。）

### （七）临床评价资料

临床试验资料应符合《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。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比试剂，采用试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）与之进行比较研究试验，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，临床研究单位试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。在整个试验中，考核试剂和对比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. 伦理要求

临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则，必须获得临

床试验机构伦理委员会的同意。研究者应考虑临床试验用样本，如血清、血浆等的获得或试验结果对受试者的风险性，应提交伦理委员会的审查意见及受试者的知情同意书。对于例外情况，如客观上不可能获得受试者的知情同意或该临床试验对受试者几乎没有风险，可经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意。

#### 4. 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试验研究方案。各临床研究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，不得随意干涉试验进程，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。各研究单位选用的对比试剂应保持一致，所用机型应进行适用性验证，以便进行合理的统计学分析。另外，考核试剂的样本类型应与产品说明书一致，且不应超越对比试剂对样本类型的检测要求，如果选择了对比试剂适用样本类型以外的样本，则应对额外的样本类型进行验证。

#### 5. 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。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。对参考区间分组的产品，在进行结果统计分析时，应对各类人群分别进行数据统计分析。

研究总体样本数不少于 200 例，并覆盖线性范围，应充分考虑对病理值样本的验证，异常值样本数建议不少于 80 例。如参考区间按年龄或性别分段，建议每一组段样本数量应符合统计学要求。

样本应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融等及避免使用的样本。试验中，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。

如果声称同时适用于血清和血浆样本，那么血清（或血浆）的试验例数参照上述要求，并采用考核试剂同时验证其中至少 100 例受试者的自身血清、血浆样本测试结果间的一致性，也可采取与对比试剂进行对比试验验证血浆（或血清）样本测试结果间的一致性。其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。

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，并在至少两家临床试验机构开展临床试验；变更主要原材料的供应商、参考区间的变化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。

## 6. 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，结合临床试验数据的正/偏态分布等情况，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。如相关分析、线性回归、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析、配对 t 检验等。考核试剂和对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。在临床研究方案中应明确统计的检验水准及检验的假设, 即评价考核试剂与对比试剂是否等效的标准。

如试剂盒同时适用于血清和血浆样本, 可采用如相关分析、线性回归、配对  $t$  检验等统计学方法来评价血浆和血清样本测试结果间的一致性。

## 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。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

### (1) 临床试验总体设计及方案描述

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。

### (2) 具体的临床试验情况

① 考核试剂和对比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息。

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。

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。

④具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存等。

### (3) 统计学分析

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。

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  $r$ 、 $R^2$  的形式给出回归分析的拟合方程，其中： $y$  是考核试剂结果， $x$  是对比试剂结果， $b$  是方程斜率， $a$  是  $y$  轴截距， $r$  是相关系数（要求  $r>0.975$ ），如  $r<0.975$ ，应适当扩大样本量以扩大数据范围， $R^2$  是判定系数（通常要求  $R^2\geq 0.95$ ），计算回归系数及截距的 95% 可信区间。

分别计算医学决定水平处（或正常参考区间上限）相对偏倚/偏差及 95% 置信区间。医学决定水平处（或正常参考区间上限）相对偏倚应不大于允许误差（建议参照 1/2CLIA'88、1/2 室间质评可接受范围、1/2 来源于生物变异的总允许误差、卫生行业标准等相关要求设定允许误差）。

应给出考核试剂与对比试剂之间的差值（绝对偏倚/偏差）或比值（相对偏倚/偏差）散点图，观察并分析各点的偏倚分布情况。

通过相关性分析、配对  $t$  检验等统计分析方法综合评价考核试剂与对比试剂等效性。

### (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

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）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。

表 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 0316—2016	医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
YY/T 0466.1—2009	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 1258—2015	同型半胱氨酸测定试剂（盒）（酶循环法）

作为定量检测试剂，应主要包括以下性能指标：外观、装量、试剂空白、分析灵敏度、线性、精密度、准确性、稳定性等。各性能指标应不低于 YY/T 1258—2015《同型半胱氨酸检测试剂（盒）（酶循环法）》的要求，如有相应的国家/行业标准发布或更新，则产品技术要求不得低于其相关要求。此外，可根据实际情况增加下列检验项目：

（1）试剂空白吸光度变化率（如适用）

用试剂测试空白样本，记录在试剂参数规定读数点下的吸光度差值（ $\Delta A$ ），计算空白样本的吸光度变化率（ $\Delta A/\text{min}$ ）应不大

于企业规定值。

## （2）准确度（方法学比对）

用待测试剂盒与申请人选定分析系统（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）分别检测不少于 40 个在检测范围内的人源样品，回归分析验证两种试剂结果的相关性，计算相关系数  $r$  应大于等于 0.975，医学决定水平处（或正常参考区间上限）相对偏倚应不大于企业规定值。

（3）复溶稳定性（干粉或冻干试剂适用）：干粉试剂开瓶后（复溶后）在规定的贮存条件下保存至有效期末，产品的性能应至少符合线性范围、准确度和重复性。

## （4）校准品和质控品（如适用）

①溯源及赋值说明：同型半胱氨酸尚无国家标准物质，已有国际标准物质，若试剂盒配套校准品和质控品，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》的要求溯源至国家或国际标准物质，并提供校准品溯源性说明及质控品赋值说明。若有国家标准物质发布，应使用国家标准物质进行验证。

②性能要求：外观、装量、均一性（瓶间差），冻干品还包括：含水量、复溶稳定性，液体剂型还应包含开瓶稳定性。如校准品和定值质控品为单独注册单元应考察赋值的准确性。

## （5）附录

如注册单元中包含校准品或质控品，应在附录中明确校准品、质控品的赋值程序。

## （十）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国家

食品药品监督管理部门认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检验。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检验时应采用相应的国家标准品进行，对于目前尚无国家标准品的项目，申请人应建立自己的质控体系并提供相应的校准品、质控品。注册申报资料中应包括相应的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。

### （十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、试验原理、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。产品说明书的格式应符合《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）、《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。

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，下面对同型半胱氨酸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。

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. 【预期用途】应包括以下几部分内容：

（1）说明试剂用于体外定量测定人血清和/或血浆中同型半



胱氨酸的浓度。

(2) 与预期用途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。

## 2. 【检验原理】

本指导原则适用于使用酶循环法对人血清或血浆中的同型半胱氨酸进行定量测定的试剂，下面介绍该产品的 2 种反应原理：

(1) 氧化型 HCY 被还原成游离 HCY，游离 HCY 在 HCY-甲基转移酶催化下与 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 反应生成甲硫氨酸和 S-腺苷同型半胱氨酸 (SAH)，SAH 被 SAH-水解酶水解生成腺苷和 HCY；生成的 HCY 进入 HCY 甲基转移酶催化的转化反应，进行循环反应，生成的腺苷立即脱氨转化为次黄嘌呤和氨；氨进一步在谷氨酸脱氢酶催化下和 NADH 反应，将 NADH 转变为  $\text{NAD}^+$ ，样本中 HCY 浓度与 NADH 转化速率（或量）成正比。

(2) 氧化型 HCY 被还原成游离 HCY，游离 HCY 在胱硫醚  $\beta$ -合成酶 (CBS) 催化下和丝氨酸反应生成 L-胱硫醚，L-胱硫醚在胱硫醚  $\beta$ -分解酶 (CBL) 催化下生成 HCY、丙酮酸和  $\text{NH}_3$ ，生成的 HCY 继续进行循环反应，丙酮酸在乳酸脱氢酶 (LDH) 的催化下将 NADH 转变为  $\text{NAD}^+$ ，样本中 HCY 浓度与 NADH 转化速率（或量）成正比。

## 3. 【主要组成成分】

(1) 说明试剂包含组分的名称、数量、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、浓度及其他特性；明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

(2) 试剂内如包含校准品和/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，溯源性至少应写明溯源到的最高级别，包括：标准物质的发布单位及编号，

质控品应有合适的靶值范围，如靶值范围有批特异性，可注明批特异性，并附单独的靶值单。

#### 4. 【储存条件及有效期】

(1) 对试剂的效期稳定性、复溶稳定性、开瓶稳定性等信息作详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。

(2) 不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明，产品总有效期以其中效期最短的为准。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”，应明确贮存温度，如 2℃—8℃，有效期 12 个月。稳定期限应以月或日或小时为单位。

#### 5. 【适用仪器】

(1) 说明可适用的仪器，并提供与仪器有关的必要信息以便用户能够做出最好的选择。

(2) 应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。

#### 6. 【样本要求】

重点明确以下内容：

(1) 样本采集：说明采集方法及样本类型，如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

当血清存在脂浊、严重黄疸、溶血时，对本方法有干扰，应尽可能避免此类样本。

(2) 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温，冻融次数。对储存样本的添加剂要求等。

由于红细胞合成和释放同型半胱氨酸的作用，导致血浆和血清中同型半胱氨酸的浓度升高，建议采血后置于冰浴中（或冷藏运输），并应及时分离出血浆（或血清）样本。

(3) 若样本浓度超出线性范围上限可稀释测定的，需明确

最大可稀释倍数、稀释溶液等信息。

## 7. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

- (1) 试验具体操作步骤。
- (2) 试剂配制方法、注意事项。
- (3) 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。

(4) 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。应注明推荐的校准周期。

(5) 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，如质控不合格应提供相关的解决方案。

## 8. 【参考区间】

(1) 应注明常用样本类型的参考区间，并简要说明参考区间确定的方法。

(2) 简单介绍设定该参考区间所选健康人群的区域特征，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”。

## 9. 【检验结果的解释】

(1) 说明可能对试验结果产生影响的因素。

(2) 说明在何种情况下需要进行确认试验。

## 10. 【检验方法的局限性】

(1) 说明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。

(2) 说明该检验方法由于哪些原因会使测量结果产生偏离，或测量结果还不能完全满足临床需要。如：干扰（胆红素、血红蛋白、甘油三酯等）等。

## 11.【产品性能指标】

说明该产品主要性能指标，应至少包括：外观、装量、试剂空白吸光度、试剂空白吸光度变化率（如适用）、分析灵敏度、线性范围、重复性、批间差、准确度等，并对性能评估结果进行简要总结。

## 12.【注意事项】

应至少包括以下内容：

（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。

（2）对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，提示操作者采取必要的防护措施。

（3）是否受临床症状、用药情况等因素的影响，如 S-腺苷甲硫氨酸、甲氨蝶呤等。

## 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。

（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**

福建省食品药品认证审评中心。