**指导原则编号：XXXXX**

肌酐测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）注册

技术审查指导原则（征求意见稿）

**2018年9 月**

肌酐测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）

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肌酐（Creatinine，Cr）测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）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。

本指导原则是对肌酐测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）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。如申请人认为有必要增加本指导原则不包含的研究内容，可自行补充。

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，相关人员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，随着法规和标准体系的不断完善，以及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

肌酐测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）用于体外定量测定人血清、血浆或尿液中的肌酐含量。

本指导原则仅适用于采用肌氨酸氧化酶法，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室进行肌酐定量测定所使用的临床化学体外诊断试剂。基于其他酶法的肌酐测定试剂盒可参照本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中的内容是否适用，若不适用，应另外选择适合自身方法学特性的研究步骤及方法。

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），肌酐检测试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）管理类别为Ⅱ类。

# 二、注册申报资料要求

（一）综述资料

血液中的肌酐来源包括从食物中摄取的外源性Cr (约占10%)和机体内生成的内源性Cr两部分，血Cr几乎全部经肾小球滤过进入原尿，并且不被肾小管重吸收；机体内Cr每日生成量几乎保持恒定。因此，血中Cr浓度稳定，测定血Cr浓度可反映肾小球的滤过功能。尿液肌酐由血液中肌酐经肾小球滤出，不被肾小管重吸收。血、尿肌酐同时测定可用于计算内生肌酐清除率，以评价肾小球滤过功能。

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、研究结果的总结评价以及同类产品在国内外上市情况介绍等内容，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学、临床应用情况、申报注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同方面进行介绍。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。

（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、质量标准及试验验证研究资料；质控品（如包含）、校准品（如包含）的原料选择、制备、质控品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、样本与试剂用量、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内容、试验设计、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，包括试验时间、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试剂空白吸光度、分析灵敏度、准确度、精密度、线性区间、分析特异性、其他影响检测的因素等。

1.试剂空白吸光度

用生理盐水或其他指定溶液作为样本在37℃、制造商规定的波长、1cm光径条件下，测试试剂，测试所得吸光度即为试剂空白吸光度测定值，测定结果应符合要求。

2.分析灵敏度

试剂盒测试已知浓度为（100±10）μmol/L的被测物时，记录试剂在37℃、制造商规定的波长、1cm光径条件下的吸光度变化值。换算为100μmol/L的吸光度变化，结果应符合要求。

3.准确度

准确度的评价包括：相对偏差和比对试验等方法，如适用，优先选用相对偏差的方法

（1）相对偏差

该类产品若有国家参考物质和国际参考物质，建议优先选用有证参考物质(CRM)作为样本，合理设置2—3个浓度，将其作为样本进行检测，每个样本重复测定3次，测试结果记为（Xi），按公式（1）分别计算相对偏差（Bi），如果3次结果都符合要求，即判为合格。如果3次结果中有2次结果符合，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（1）计算相对偏差，如果大于等于19次测试的结果符合要求，即判为合格，准确度符合要求。

Bi=（Xi-T）/T×100% ……………………………….. （1）

式中：

Bi—相对偏差；

Xi—测量浓度；

T—参考物质标示值。

（2）比对试验

采用参考方法或国内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待测样本，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。如偏倚在允许的误差范围内，说明两检测系统对样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对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控要求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。

4.精密度

（1）重复性

申请人应对重复性指标的评价标准做出合理要求，对可能影响重复性的主要变量进行验证，除申报产品本身的影响外，还应对检测仪器、操作者、地点、时间等要素进行相关的验证。

测量重复性的评估应至少包含（100±10）μmol/L的血清样本或质控样本。在各种重复性条件下，对重复性测定样本分别重复测定10次，计算10次测定结果的平均值（）和标准差（SD），根据公式（2）得出变异系数（CV），结果均应符合要求。

CV=SD/×100% …………………………….…..（2）

式中：

CV—变异系数；

SD—10次测量结果的标准差；

—10次测量结果的平均值。

重复性应符合要求。

（2）批间差

用浓度为（100±10）μmol/L的血清样本或质控样本分别测试3个不同批号的试剂，每个批号测定3次，按公式（3）、公式（4）计算均值T和相对极差（R），相对极差应符合要求。

= …………………………………....（3）

R=（max-min）/×100% ……………….....…（4）

式中：

R—批间相对极差；

max—i的最大值，i=1、2、3；

min—i的最小值，i=1、2、3；

T—三批测量结果的总平均值。

5.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。

建立一种定量测定方法的线性区间时，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直至表现出线性关系，确定线性区间。

剂量—反应曲线的线性可用接近线性区间下限的低浓度样本稀释接近线性区间上限的高浓度样本，混合成多个稀释浓度（xi），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（yi）。以稀释浓度（xi）为自变量，以测定结果均值（yi）为因变量求出线性回归方程。按公式（5）计算线性回归的相关系数（r）。相关系数应符合要求。

……………………………（5）

稀释浓度（xi）代入线性回归方程，计算yi的估计值及yi与估计值的相对偏差或绝对偏差。相对偏差或绝对偏差应符合要求。

6.分析特异性

（1）交叉反应：易产生交叉反应的其他结构类似物验证，应至少验证肌酸交叉反应情况。可采用纯品物质分别添加到健康人样本、参考区间附近样本、中浓度值样本中的方式进行验证。

（2）干扰物质：验证样本中常见的干扰物质对检测结果的影响，如胆红素、血红蛋白、甘油三酯、抗坏血酸等。待评价肌酐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）。使用医学相关水平的干扰物质浓度（建议为潜在最大浓度）分别进行添加，确定是否产生干扰。如有干扰，梯度稀释干扰物并进一步确定可接受的干扰物质的最高浓度水平，或产生干扰的浓度水平。应使用多份临床样本，每个样本重复检测不少于3次。申请人应描述干扰物质的种类，说明样本的制备方法及待测物的水平，以及不产生干扰的验收标准。

药物干扰的研究可根据需要由申请人选择何种药物及其浓度进行，已有文献报道羟苯磺酸钙和酚磺乙胺对肌酐的测定有明显的负干扰作用，申请人应提供这两种药物对检测结果影响的研究资料。建议将研究结果在说明书中进行说明。

7.校准品的量值溯源和质控品的赋值

校准品应提交溯源性文件，内容应包括量值溯源的方法和可接受标准，以及各个层次的量值传递和确认过程，并充分考虑不确定度的影响，校准品应首选与临床样本相同或相似的基质，如存在差异，需要进行基质效应评估。质控品应提交定值资料。

校准品的研究应符合YY/T 1549-2017 《生化分析仪用校准物》的规定，校准品应参照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》提供详细的量值溯源性文件。

8.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，应分别提交分析性能评估资料。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，需要提交每个包装规格产品进行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。

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的一致性。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。不同样本类型如血清和尿液应分别进行分析性能评估。

（五）参考区间确定资料

提供参考区间确定所采用的样本来源、确定方法及详细的试验资料，建议参考CLSI/NCCLS C28—A3C。如不同性别或不同年龄段的参考区间不同，应保证建立单个参考区间的样本数量符合统计学要求，不同类型的样本如血清和尿液的参考区间应分别制定。若引用针对中国人群参考区间研究的相关权威指南，应明确说明出处，提交文献资料并说明引用依据，应采用一定数量的临床样本对该参考区间进行验证。参考区间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。

试剂的稳定性应根据YY/T 1579-2018 《体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价》要求进行研究，包括实时稳定性、运输稳定性和使用稳定性（包含在机稳定性、复溶和开瓶稳定性）等，申请人应至少提供3个生产批次、多个时间点的实时稳定性研究资料，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。

适用样本的稳定性研究主要包括室温保存、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）临床评价研究资料

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），肌酐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同类产品作为对比试剂，对比试剂在预期用途、适用人群、样本类型、检测性能等方面应与试验用体外诊断试剂（以下称考核试剂）具有较好的可比性，与之进行对比试验研究，证明考核试剂与已上市产品等效。

2.临床试验机构的选择

应在至少两家于医疗器械临床试验机构备案管理系统中备案的临床试验机构开展临床试验。临床试验机构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.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试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。各临床试验机构选用的对比试剂应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，考核试剂的样本类型应不超越对比试剂的样本类型。

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.受试者选择

临床试验受试者应来自产品预期用途所声称的适用人群。样本中待测物浓度应覆盖考核试剂线性区间，且尽可能均匀分布。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%，同时符合统计要求。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。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本时，注明贮存条件及时间，在数据分析时应考虑其影响。

如果考核试剂同时适用于多个样本类型，具有可比性样本如血清、血浆，可进行同源性比对。不同样本类型如血清、尿液样本，建议分别进行临床试验。

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，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（R2）、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。

6.临床试验总结报告撰写

临床试验总结报告应对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，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，并包括必要的基础数据和统计分析方法。具体撰写内容应符合《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。

（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、非特异性失效、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制、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 1231—2014《肌酐测定试剂(盒)(肌氨酸氧化酶法)》

（7）YY/T 1549-2017 《生化分析仪用校准物》

（8）YY/T 1579-2018 《体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价》

（9）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》

（10）YY/T 0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

2性能指标

产品性能指标应至少包括外观、装量、空白吸光度、分析灵敏度、线性区间、重复性、批间差、准确度、稳定性等，以上指标应至少符合YY/T 1231—2014《肌酐测定试剂(盒)(肌氨酸氧化酶法)》的要求。校准品性能应符合YY/T 1549-2017 《生化分析仪用校准物》的规定；质控品性能指标至少应包含外观、装量、质控品赋值准确性、均匀性、稳定性等。

（十）产品注册检验报告

申请人应提交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。肌酐项目若有相应的国家标准品、参考品，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）产品说明书和标签

1.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，下面对肌酐测定试剂盒说明书的重点内容进行详细说明。

1.1【产品名称】

根据《体外诊断试剂注册管理办法》中的命名原则，产品名称通常由被测物质的名称、用途、方法或原理三部分组成，方法或原理部分应能体现具体反应原理，建议参考分类目录或行业标准。例如：肌酐测定试剂盒（肌氨酸氧化酶法）。

1.2【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。

1.3【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

1.3.1说明试剂盒用于体外定量测定血清、血浆或尿液中肌酐的含量。

1.3.2肌酐异常情况常见于哪些疾病，同时应明确与目的检测物相关的临床适应症背景情况，其升高或降低可能有哪些医学解释，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

1.4【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：样本中的Cr在肌酐酶的催化下水解生成肌酸。在肌酸酶的催化下肌酸水解生成肌氨酸和尿素。肌氨酸在肌氨酸氧化酶的催化下氧化成甘氨酸、甲醛和H2O2，最后偶联Trinder反应，比色法测定，反应形成的色素与肌酐的浓度成正比。反应式如下:

第一反应:消除内源性物质干扰反应

肌酸+ H2O 肌氨酸+尿素

肌氨酸+H2O +O2  甘氨酸+甲醛+H2O2

第二反应:正式启动反应

肌酐+H2O  肌酸

肌酸+ H2O +O2 肌氨酸+尿素

肌氨酸+H2O +O2  甘氨酸+甲醛+H2O2

H2O2+ 4-氨基氨替比林+ N-乙基-N-(2-羟基- 3-丙磺基)-3-甲基苯胶(TOOS) 醌类色素+5H2O

1.5【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、数量、每个组成成分在反应体系中的比例或浓度。明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

如产品中包含校准品和质控品，应明确说明并提供校准品的定值及其溯源性，注明标准物质或参考物质的编号，明确质控品靶值范围。

1.6【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，开封后的在机稳定性或开瓶稳定性。干粉试剂应明确复溶稳定性。并应明确环境温湿度、避光条件等。注：保存条件不应有模糊表述，如“常温” 、“室温”。

1.7【适用仪器】

应明确可适用的具体品牌、型号的生化分析仪器。

1.8【样本要求】

重点明确以下内容：样本类型、处理、保存条件及保存期限，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钠盐对肌酐含量造成干扰，应避免使用）。如有尿液样本，各厂家应对样本测定给出具体方法，比如是否稀释、稀释方法等。应明确冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复室温，可冻融次数。

1.9【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

1.9.1试剂配制方法、注意事项；

1.9.2试验条件：温度、时间、测定主/副波长、比色杯光径、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；

1.9.3校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制；

1.9.4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；

1.9.5检验结果的计算：应明确检验结果的计算方法，超出线性区间的样本应进行稀释。

1.10【参考区间】

应注明所有适用样本类型的正常参考区间，并说明参考区间确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

1.11【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。

若超过线性范围上限的高浓度样本可稀释后测定，则应说明样本的最大可稀释倍数、稀释溶液等信息。

1.12【检验方法的局限性】

1.12.1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。

1.12.2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：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。

1.13【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标：

1.13.1试剂空白吸光度；

1.13.2分析灵敏度；

1.13.3准确度；

1.13.4精密度（重复性和批间差）；

1.13.5线性区间（线性相关系数和线性偏差）；

1.13.6校准品、质控品准确度、均一性。（如有）

1.14【注意事项】

应至少包括以下内容：

1.14.1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。

1.14.2本试剂盒仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生不良的影响后果及应急处理措施。

1.14.3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，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(如参考区间或方法学)。

1.14.4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。

1.14.5样本：对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

1.14.6其他有关肌酐测定的注意事项。

1.15【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

1.16【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。

1.17【基本信息】

根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的相关要求编写。

1.18【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

1.19【说明书核准日期及修改日期】

2. 标签

标签中的内容应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》，标签中应至少载明：

2.1 产品名称、型号和规格；

2.2注册人名称、住所、联系方式，进口医疗器械还应当载明代理人的名称、住所及联系方式；

2.3医疗器械注册证号；

2.4 产品批号；

2.5 生产日期，使用期限或者失效日期；

2.6特殊储存、操作条件或者说明；

2.7必要的警示、注意事项。

除以上内容外，应在标签中明确“其他内容详见说明书”，标签中的内容不得多于说明书中的内容，并应当与说明书中的内容相符合。

# 三、编制说明

（一）编写目的

1.指导注册申请人对肌酐（Creatinine，Cr）测定试剂（盒）（肌氨酸氧化酶法）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。

2.本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品诊断方法或原理、主要组成成分、主要性能指标、临床用途等各个方面进行基本了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的要求尺度，以确保产品的安全、有效。

（二）编写依据及参考文献

1.《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），2014年7月30日

2.《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公告2014年第16号），2014年9月11日

3.《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公告2014年第17号），2014年9月11日

4.国家食品药品监督管理总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（国家食品药品监管总局公告2014年第44号），2014年9月5日

5. 国家食品药品监督管理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），2017年11月3日

6.《全国临床检验操作规程》（第4版），尚红，王毓三，申子瑜， 2015年3月

7. GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂(盒)》

8. YY/T 1231—2014《肌酐测定试剂(盒)(肌氨酸氧化酶法)》

9. YY/T 1549-2017 《生化分析仪用校准物》

10. YY/T 1579-2018 《体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价》

11. 余久如. 羟苯磺酸钙对肌氨酸氧化酶法检测肌酐的干扰[J].中华检验医学杂志，2013,36(2)

12．程涌江，李丽.酚磺乙胺对部分生化检验项目干扰的相关研究[J]. 国际检验医学杂志，2011,32(11)

（三）重点内容说明

1.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。

2.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。

3.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。

4.参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。

5.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。

6.临床评价是否符合《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）相关内容的规定；临床试验是否符合《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）相关内容的规定。

7.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）指导原则起草单位

重庆市医疗器械技术审评认证中心

联系电话：023-60353861