附件15

环孢霉素和他克莫司检测试剂注册审查

指导原则

本指导原则旨在为医疗器械注册申请人进行环孢霉素和他克莫司检测试剂的注册申报提供技术指导，同时也为医疗器械监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对该类试剂注册申报资料的一般要求，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。如注册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。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，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，但需要提供详细的研究资料和验证资料。需在遵循相关法规和强制性标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规、标准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

环孢霉素和他克莫司检测试剂是指用于体外定量检测人体全血中环孢霉素和他克莫司含量的试剂。

本指导原则适用于以化学发光法、酶联免疫法、荧光免疫层析法、（超）高效液相色谱-串联质谱法、免疫比浊法等方法对人全血中环孢霉素和他克莫司进行定量检测的体外诊断试剂。其他方法学的环孢霉素和他克莫司检测试剂注册可参照本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中内容是否适用。

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。

1. 注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

产品名称一般由三部分组成。第一部分：被测物名称为环孢霉素和他克莫司；第二部分：用途，如测定试剂或检测试剂；第三部分：方法或者原理，如免疫比浊法、化学发光法、酶联免疫法、荧光免疫层析法等。

2.分类依据

根据《体外诊断试剂分类子目录》，环孢霉素和他克莫司检测试剂管理类别为Ⅱ类，分类编码为6840。

3.注册单元划分

应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》中体外诊断试剂注册单元划分相关要求。

4.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的包装规格、主要组成成分，以及每个包装规格的标识（如货号、器械唯一标识等）和描述说明。

5.关联文件

应由境内（外）申请人提供相关证明材料和文件、主文档授权信（如适用）。授权信中应当包括引用主文档的申请人信息、产品名称、已备案的主文档编号、授权引用的主文档页码/章节信息等内容。

6.既往沟通记录

在产品申报前，如果申请人与监管机构针对申报产品以会议形式进行了沟通，或者申报产品与既往注册申报相关。应当提供相关内容（如适用）。

如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通。

（二）综述资料

综述资料主要包括产品技术原理、主要生产工艺等、包装、研发历程、预期用途、预期使用环境、临床适应证、不良事件情况等内容。

1.概述

根据《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和原《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》，应当描述环孢霉素和他克莫司检测试剂通用名称及其确定依据；描述产品管理类别为Ⅱ类，分类编码为6840，明确所属分类子目录名称；描述申报产品预期用途；描述有关申报产品的背景信息概述或特别细节，如：申报产品的历史概述、历次提交的信息，与其他经批准上市产品的关系等。

2.产品描述

应提供产品所采用的技术原理，产品组成，原材料的来源及制备方法，主要生产工艺，检验方法，质控品的制备方法及赋值情况，如产品检测需要进行校准，应提供校准品的制备方法及溯源情况。应提供产品主要研究结果的总结和评价，包括分析性能评估、参考区间（如适用）、稳定性以及临床评价等。提供不同包装规格之间的差异。提供产品中使用的生物材料或衍生物（如适用），包括生物学来源（如人、动物、病原体、重组或发酵产物）和组织来源（如血液）。其他动物源及微生物来源的材料，应当说明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的，并提供相关的文件。

应提供有关产品包装的信息，包括包装形状和材料。

应阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品和/或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。提供与同类和/或前代产品的比较情况。

3.预期用途

用于体外定量检测人体全血中环孢霉素和他克莫司的含量。应明确适用仪器及使用方法（自动/半自动），样本采集及保存装置和/或添加剂（如抗凝剂）使用情况。

环孢霉素和他克莫司作为常用的免疫抑制剂，主要用于抗器官移植排斥反应，还可应用于治疗某些自身免疫性疾病，临床应用较广。由于环孢霉素和他克莫司生物利用度个体差异大，血药浓度与疗效及毒性密切相关，且血药浓度易被多方面因素影响，定时对患者体内环孢霉素和他克莫司的血药浓度监测，制定个体化给药方案，对提高器官移植的存活率，促进环孢霉素和他克莫司在临床的合理应用具有重要的临床意义。

应当明确产品预期使用者（专业或非专业）和预期使用环境（地点及环境条件等）。

4.提供申报产品上市历史情况（如适用）。

5.其他。

除申报产品外，检测系统的其他组成部分，包括但不限于：样本处理用试剂、适用仪器、独立软件等基本信息，及其在检测中发挥的作用，必要时应提交相应的说明书。

对于已获得批准的检测系统的其他组成部分，应当提供注册证编号和国家药监局官方网站公布的注册证信息。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

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 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

应当提供风险分析、风险评价、风险控制、任何一个或多个剩余风险的可接受性评定、与产品受益相比，综合评价产品风险可接受等内容，并说明对于每项已判定危害的下列各个过程的可追溯性。

尚不清楚环孢霉素和他克莫司产品对患者健康造成的直接风险。但是，无法正确进行测试或结果解释存在错误可能对患者造成不当管理风险。错误的低报环孢霉素或他克莫司测定结果可能会作出将剂量升高到超出治疗获益剂量的决定，这可能会增加药物毒性风险。而错误的高报环孢霉素或他克莫司测定结果可能作出将剂量降低到免疫抑制所需剂量之下的决定，这可能增加植入器官排斥的风险。对于环孢霉素或他克莫司，目前尚无固定的治疗范围。患者的最佳治疗范围取决于诸多因素，如移植物类型、患者敏感性、合并用药和移植后的时间以及所采用具体商业化分析的代谢物交叉反应性。因此，根据测定结果来调整治疗方案而不考虑其它临床因素可能构成一定的风险。

进行风险分析时，应识别出产品的其它特定风险，并对风险分析方法进行描述。如果可以选择使用其它方法来解决所识别出的特定风险，或已识别出不同于本指南中风险的其它风险，应提供详细信息来支持所采用的、解决该风险的方法。

2.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单

说明产品符合《体外诊断试剂安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。对于其中不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求及检验报告

产品技术要求应按照《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和编制要求的相关规定进行编写。同时结合产品具体适用的指导原则或相关国家标准、行业标准以及产品的特点，明确保证产品安全、有效、质量可控的各项性能指标和检验方法。

3.1适用的产品标准

产品应当符合适用的强制性标准。对于强制性行业标准，若申报产品结构特征、技术原理、预期用途、使用方式等与强制性标准的适用范围不一致，申请人应当提出不适用强制性标准的说明，并提供经验证的证明性资料。

3.2.产品技术要求

3.2.1主要性能指标

该产品作为定量检测试剂主要包括以下性能指标：试剂的外观、装量、空白限、检出限及定量限、准确度/正确度、线性区间、精密度、高剂量钩状效应、特异性、稳定性等，校准品的性状、装量（液体适用）、水分含量（干粉适用）、赋值结果及其不确定度的表示方式、正确度、均匀性、稳定性等，质控品的外观、装量、预期结果、均匀性、稳定性等。具体产品的性能指标需结合方法学本身特性，确定其性能指标或者提供此指标不适用的说明。

3.2.2检验方法

产品的检验方法需根据技术性能指标设定，检验方法需优先采用公认的或已颁布的标准检验方法；自建检验方法需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性，必要时可附相应图示进行说明，文本较大的可以附录形式提供。

3.3产品检验报告

在保证产品原材料和生产工艺稳定可靠的基础上，采用在符合医疗器械质量管理体系相关要求的条件下生产的产品进行检验。有适用的国家标准品的，应当使用国家标准品对产品进行检验。可提交以下任一形式的检验报告：

3.3.1申请人出具的自检报告。

3.3.2委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

如产品提交自检报告，还需按照《医疗器械注册自检管理规定》的要求提交相应资料。

4.分析性能研究

分析性能评估主要包括样本稳定性，适用的样本类型，校准品的量值溯源和质控品的赋值，准确度/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，反应体系等项目的研究资料，应当采用多批产品进行性能评估。

如果试剂适用不同的机型，需要在不同机型上（酶标仪除外）分别进行性能评估。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。如申报产品包含不同的包装规格，需要对各包装规格进行分析或验证。

主要原材料和生产工艺经过选择和确认后，在有效质量管理体系下生产的质量稳定的体外诊断试剂产品，方可进行性能评估，用于注册申报。

申请人应当提交对试剂进行的全部性能评估资料，包括前处理、具体研究方法、试验数据、统计方法、研究结论等。应当遵循相应的质量控制和校准程序，评估整个系统的性能是否符合要求。

4.1.一般研究建议

由于患者样本能真实反映游离药物和结合药物、代谢产物以及其他合并服用的药物对产品检测结果的影响，性能评估时应尽可能纳入预期使用人群（即摄入环孢霉素或他克莫司的患者）的样本进行评价。确需使用加标样本进行研究时，应提供关于药品纯度、代谢产物或潜在干扰物质、样品类型的信息等。添加分析物时，加入体积应尽可能少（原则上少于总体积的10%）；添加干扰/交叉物质时，应尽量使用接近体内循环形式的样品（加入体积不超过5%）或纯品。还应确保在每项分析中都包含所有的分析步骤（如细胞裂解、提取和离心等）。

一般应有研究方案和研究报告，清晰描述研究目的，试验地点和方法，试验采用的具体试剂名称、规格和批次，仪器名称和型号，样本类型、来源、处理方法、基质类型及背景信息等，体现结果数据和数据的统计分析过程及结果。

分析性能评估的结果应在产品说明书中进行描述，合理声称产品性能。

4.2对于本试剂，建议着重对以下性能进行研究：

4.2.1样本稳定性

应充分考虑实际使用过程中样本采集、处理、运输及保存等各个阶段的条件，对样本的稳定性进行评价并提交研究资料。内容包括建议的保存条件、允许的冻融周期、添加剂(如抗凝剂)和运输条件(如涉及）等。样本稳定性内容的研究结果应在说明书【样本要求】中进行详细说明。

4.2.2适用的样本类型

目前该类产品公认的样本类型是全血样本。

4.2.3校准品的量值溯源和质控品的赋值

应明确申报产品适用的校准品和质控品。提供试剂配套校准品量值溯源相关资料，提供质控品赋值及其质控范围确定的相关资料（应当提交在所有适用机型上进行赋值和验证的资料）。同时，至少应对校准品的正确度、质控品的可接受区间/值（预期结果）以及校准品/质控品的均匀性进行性能评估。如校准品/质控品的基质不同于临床常用样本类型，还应提交基质效应研究资料。

4.2.4正确度

正确度（trueness）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。正确度由系统测量误差决定，通常用偏倚表示。

可采用方法学比对（与对比试剂、参考测量程序或诊断准确度标准比较）、参考物质检测或回收试验等方式。

4.2.4.1使用参考物质的正确度评价。

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/参考方法赋值的临床样本。参考物质的值可作为参考量值，评估试剂检测结果的偏倚。

采用至少两个水平的参考物质，代表试剂测量范围的高、低浓度，进行重复检测（至少3～5重复）。

4.2.4.2使用患者样本的正确度评价

使用患者样本的正确度评价需要选取合理的比较方法，首选参考方法，如果参考方法难以获得，可选择比申报试剂具有更低不确定度的其他方法。申报试剂和比较方法同时检测患者样本，通过比较两种方法之间的系统误差，进行申报试剂的正确度评价。应在多天进行检测，患者样本的浓度水平应覆盖申报试剂的测量范围并尽量均匀分布。

4.2.4.3回收试验

将已知量的环孢霉素或他克莫司添加到不含药物或含有已知药物浓度的临床样本中（包括向服用环孢霉素或他克莫司患者样本中加标），配制成回收样品，进行检测。加标样本的终浓度应覆盖大部分的线性范围。

标准溶液/高浓度参考物质的体积与临床样本的体积比应不会产生基质的变化，一般前者体积不超过总体积的10%。

检测至少三个水平的回收样品，代表试剂测量范围的高、中、低浓度，每个浓度重复检测（至少3～5重复）。

4.2.5精密度

精密度由随机测量误差决定，通常用标准差、方差或变异系数表示。精密度包括重复性、中间精密度和再现性。重复性即相同操作者、相同试剂、相同操作条件、相同设备、相同地点，并在短时间段内完成检测。再现性又称实验室间精密度，表示上述影响因素变化最大的情况，即不同地点、不同操作者、不同设备。重复性和再现性是精密度的两种极端情形，在这两种极端情形之间的精密度，称为中间精密度（相同地点、不同时间、其他影响因素亦可发生变化），日间精密度，设备内精密度、实验室内精密度均属于中间精密度。

建议对检测范围内至少3个浓度水平的精密度进行评估。3个浓度分别为（a）治疗效果不佳范围或可报告范围下限，（b）在治疗范围内的浓度，以及（c）接近可报告范围或毒性范围的浓度。精密度研究可能涉及多天、多地点检测，应确保样本的稳定性和一致性，可将样本等分保存。具体研究方法建议参考相关文件等。

研究时应注意样本类型（例如，患者样品、加标样本等）、时间（天数、运行次数）、仪器、运行/分析批（run）、地点、环境条件（实验室温度、湿度、空气质量、管理等条件）、校准（校准品批次，校准周期）、试剂批次、操作者等对研究结果的影响。

4.2.6分析特异性

应评估分析待测样本中和试剂使用过程中潜在的交叉反应和干扰物质，并对干扰和交叉的程度进行量化。

4.2.6.1 交叉反应研究

环孢霉素包含的代谢物有AM1，AM4n，AM9，AM19，AM1c，AM1c9。他克莫司包含的代谢物有MI，MII，MIII，MIV，MV，MVI，MVII，MVIII。应当尽可能对以上代谢物进行研究。这些研究涉及将代谢物加标到不含药物的全血中，对加标样品的重复性进行评估并对所用代谢物的浓度进行描述。

4.2.6.2干扰物质研究

干扰物质研究应当考虑常见的内源性干扰、外源性干扰和已有报道的干扰物质等对产品检测结果的影响。

该类产品常见的干扰物包括但不限于以下物质：

（1）常见的内源性干扰物质包括胆红素、甘油三酯、胆固醇、尿酸、类风湿因子、血细胞容积率、白蛋白、丙种球蛋白、人抗鼠抗体等。

（2）常见的外源性干扰物质包括样本添加剂（抗凝剂或防腐剂）、常见的合并用药包括但不限于：环孢霉素、他克莫司、霉酚酸及其代谢物（MPAG）、雷帕霉素、一般非处方药等。

在对这些干扰物质进行检测时，首先对可疑干扰物质采用相对较高的浓度进行干扰筛查，可采用配对的方法，比较含有干扰物质的样本与不含干扰物质的样本（对照）检测结果的差异。如果差异超出接受范围或存在临床显著性影响，可确认该物质为干扰物质，应进一步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时，建议采用至少两个被测物水平的样本，应包括医学决定水平。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，纳入更多被测物水平的样本。

申请人除按照上述方法采用添加干扰物的样本进行研究外，亦可采用病人标本通过对比申报试剂与其他测量程序的检测结果，进行干扰影响的评价。

说明书中声称的非干扰物质，需明确其干扰接受标准，例如可描述为：当环孢霉素浓度为x ng/mL时，干扰物质所引起待测物测定结果偏差小于y %。如果通过文献或其它来源得知任何潜在的干扰物会干扰检测系统的结果，则不需要对这些已知干扰物进行干扰研究，但应在产品说明书中予以明确。

4.2.7高剂量钩状效应（如适用）

一些免疫测定方法可能表现出“高剂量钩状效应”，即在高浓度时，待测物浓度与响应度呈现出与校准曲线相反的数量关系。在适用情况下（例如，双位点或夹心免疫测定法），应将线性区间研究扩展到可报告区间之外，达到可能在临床条件下遭遇的最高浓度，以评估该试剂是否存在高剂量钩状效应并提交研究资料。

4.2.8线性区间与可报告区间

首先应通过对浓度已知的样本进行评估以确定检测的线性区间。选择的样本浓度应均匀分布在试验的线性区间内，适当的重复次数和浓度水平取决于检测的可报告区间。建议选择7到11个不同浓度的样本（建议用高值和零浓度/低值浓度的样本按比例精确配制），比预期的线性区间宽20～30%，每个浓度样本检测2～4次。评价检测结果是否呈线性可采用多项式回归的统计方法，或根据产品特性选择其他方法。逐渐减少浓度点，直到有可接受的线性区间。

对于跨越更宽浓度范围的环孢霉素，应对额外浓度水平进行评估（例如，以50ng/mL为增量）。

如对超出线性区间的浓度样本可进行稀释后检测，应研究适用的稀释液和声称的稀释倍数，从而确定试剂的可报告区间。

4.2.9空白限（LoB）、检出限（LoD）与定量限（LoQ）

实际研究中应根据产品方法学不同选择不同的评价指标，至少应做定量限的建立和验证。

4.2.9.1空白限、检出限与定量限的建立

LoB一般由多个独立空白样本（无分析物）的检测结果，经计算获得；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、检测结果差异和分布，选择合适的模型和分析方法（非参数/参数数据）进行计算。LoQ应考虑总误差（偏倚和精密度）的要求。偏倚可通过检测具有可接受参照值的样本或回收试验进行估计。

在某些情况下，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。

LoB，LoD，LoQ的研究需选择多个样本（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。

4.2.9.2空白限、检出限与定量限的验证

每个项目需选择至少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，计算与4.2.9.1研究获得的LoB，LoD，LoQ呈现一致性的检测结果比例，如果比例符合统计学要求/预设的临界值，则LoB，LoD，LoQ得到验证。

4.2.10反应体系

本产品注册申报时无需提交；由申请人保存，技术审评需要时应提交。

反应体系研究资料包括样本的制备方式（采集和处理）、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件、校准方法（如有）、质控方法、结果判读方式等。

5.稳定性研究

一般应包含研究方案、报告和数据。

5.1实时稳定性（货架有效期）

提交至少三批申报产品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性研究资料。明确储存的环境条件（如温度、湿度和光照）及有效期。

5.2使用稳定性

提交申报产品实际使用期间稳定性的研究资料，应包括所有组成成分的开封稳定性。适用时提交复溶稳定性、机载稳定性及冻融次数研究资料等。如涉及校准品，还应提交校准频率或校准稳定性研究资料。明确产品使用的温度、湿度条件等。

5.3运输稳定性

提交申报产品可在特定或者预期的条件下运输的研究资料，应说明产品正确运输的环境条件（如温度、湿度、光照和机械保护等）。同时说明产品的包装方式以及暴露的最差运输条件。

试剂稳定性内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】中进行详细说明。

6.参考区间和治疗范围

对于正常未使用相应药物的人群样本中无可检出的特定药物及其代谢产物，因此此类试剂不涉及参考范围的内容。

治疗范围浓度取决于所采用的方法学和个体患者的临床状态，无法确定环孢霉素和他克莫司具体的治疗范围。但应当结合权威文献或研究内容说明缺少确定的治疗范围的警告性解释，并就患者差异和测试差异进行讨论。例如：

环孢霉素/他克莫司无确定的治疗范围。临床状态复杂程度、个体对于环孢霉素/他克莫司的免疫抑制和效应敏感性的差异、合并使用其它免疫抑制剂、移植物类型、移植后时间和许多其它因素导致对药物最佳血液水平的要求不同。因此，不得将个体的数值作为变更治疗方案的唯一指标，并且，在改变治疗方案前，应对每名患者进行充分的临床评估并根据临床经验来确立自己的范围。

7.其他资料

7.1主要原材料研究资料和生产工艺研究资料（如适用）

主要原材料的研究资料包括主要原材料的来源、选择、制备方法的研究资料，质量分析证书，主要原材料质量标准的制定和检验资料。如适用，提交企业参考品的研究资料，包括来源、组成、阴阳性和/或量值确认等。

生产工艺的研究资料包括工作液的配制、分装和冻干,固相载体的包被，结合物的制备，显色/发光等结果放大系统的确定等。

7.2三批产品的生产及自检记录。

7.3证明产品安全性、有效性的其他非临床研究资料。

（四）临床评价资料

环孢霉素和他克莫司测定试剂已经列入《关于发布免于临床试验体外诊断试剂目录的通告》免于进行临床试验的体外诊断试剂目录中。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则》要求进行临床评价。

申请人也可通过临床试验的方式进行产品的临床评价，临床试验的伦理、方案的制定以及报告的撰写等临床试验资料均应符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》对临床评价资料的规定。

下面仅对临床评价中的重点问题进行阐述。

1.样本要求

应选择浓度覆盖线性/测量区间的预期适用人群样本和干扰样本进行研究，并注意测量区间内的各个浓度水平均应包含一定数量的样本。

样本采集方式及稳定性应符合待评价试剂和对比试剂说明书有关要求。原则上，应采用临床真实样本进行研究。当真实样本浓度无法覆盖检测范围时，应充分阐述无法获得的依据，可适当采用稀释或者经处理去除分析物获得低浓度样本、添加分析物获得高浓度样本等人工制备样本。人工制备样本应充分考虑样本的背景信息，基质效应等影响因素。

充分考虑不同治疗方案（移植物等）、人群选择、地域选择、年龄范围、移植后的时间和抽血时间（谷浓度及其他与给药相关的时间点等）等与给药相关的因素等内容，样本应能够充分评价产品临床使用的安全性、有效性。

2.方法学比对

2.1与已上市同类试剂的比对：

应选择境内已经取得上市许可、目前临床普遍认为质量较好的产品作为对比试剂，同时应充分了解对比试剂的技术信息，包括临床预期用途、基本原理、性能指标等。建议企业尽量选择方法学相同、线性区间及精密度等性能接近的同类试剂作为参比试剂。如免疫试验法，可利用与新器械具有相似免疫分析技术的等同器械进行比较研究。

2.2与参考方法的比对：

鉴于与已上市同类试剂的比对所能提供的性能信息较为有限，且抗体对待检药物/化合物的反应性不同，以及考虑到交叉反应等因素，可利用高效液相色谱法（HPLC）、随访信息在内的临床信息等作为参考测量程序或诊断准确度标准。应根据待测化合物特性选择适宜的参考方法。

3.统计学分析

在完成数据收集后，应先绘制散点图和差异图，对数据进行分析和审查，观察数据是否覆盖了线性/测量区间以及是否存在离群值，并初步了解待评价试剂和对比试剂测量值之间的潜在变异特征，确定如何更好地表征这些差异。

然后根据散点图和差异图判断数据是否满足相应的假设前提，并据此确定最佳的回归分析方法。常见的回归分析方法包括Deming回归、Passing-Bablok回归分析和最小二乘回归等，并对其进行假设检验以评价二者偏倚。

（五）产品说明书和标签样稿

说明书承载了产品预期用途、检验原理、检验方法、样本要求、检测结果的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。药物检测试剂通常用于药物的浓度检测，从而指导临床用药，鉴于其预期用途的特殊性，说明书中对预期用途的准确描述、对样本要求与采集、检验结果的解释、检验方法的局限性、注意事项等内容的解释尤为重要，有助于使用者正确使用试剂，正确解读结果。

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《医疗器械说明书和标签管理规定》、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》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。

以下内容仅对环孢霉素和他克莫司测定试剂说明书的重点内容进行详细说明，说明书其他内容应根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》要求进行编写。

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：环孢霉素和他克莫司测定试剂（化学发光法）、环孢霉素、他克莫司测定试剂盒（高效液相色谱-串联质谱法）等。

2.【预期用途】

说明试剂（盒）用于体外定量测定人体全血中环孢霉素、他克莫司的含量。

应阐述与预期用途相关的临床适应症及背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。

3.【检验原理】

根据产品采用的方法学说明检验的原理，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，必要时可结合图示方法描述。

4.【主要组成成分】

应明确以下内容：

4.1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，校准品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编号，质控品应明确靶值范围。

4.2对于非试剂组分，如试验用耗材（如塑料滴管）、定值单（靶值单）、校准卡等，应注明相关信息。

4.3对于试剂盒中不包含，但对检验必需的试剂组分，应列出此类试剂的名称、配制方法及其他相关信息。

5.【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，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。明确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。

增加“生产日期、使用期限或者失效日期见标签”的字样。

注：保存温度不应有模糊表述，如“常温”“室温”，应直接以℃为单位；对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数限制。

6.【样本要求】

应在以下几方面进行说明：

6.1适用的样本类型。

6.2在样本收集、处理过程中的特别注意事项。

6.3为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

6.4已知的干扰物。

6.5能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

6.6环孢霉素浓度具有昼夜节律变化，即夜间的谷水平显著低于早晨的谷水平，应尽量保证每次抽血时间的一致性。

7.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤及每一步骤时间和温度要求。包括：

7.1试验具体操作步骤及结果计算方式。

7.2试剂配制方法、注意事项。

7.3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。

7.4校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。应注明推荐的仪器校准周期。

7.5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.【参考范围】

对于未使用相应药物的正常人群样本中无可检出的特定药物及其代谢产物，因此此类试剂不涉及参考范围的内容。

企业可根据对于药物治疗范围的研究进行描述。由于治疗范围取决于所采用的方法学和个体患者的临床状态，具体的治疗范围通常不适用于目前的环孢霉素和他克莫司检测。

应对用户说明缺乏确定的治疗范围的警告性解释，并应就患者差异和测试差异进行讨论。

9.【检验结果的解释】

说明可能对试验结果产生影响的因素；说明在何种情况下需要进行确认试验。

若超过线性区间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、稀释溶液等信息并提供经确认的稀释程序。

10.【检验方法的局限性】

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；说明可能对试验结果产生影响的因素，说明该检验方法的局限性。

（六）质量管理体系文件

申请人应当在申请注册时提交与产品研制、生产有关的质量管理体系相关资料。详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。明确环孢霉素和他克莫司检测试剂的产品反应及检测原理和过程，标明主要控制点与项目及主要原材料、采购件的来源及质量控制方法。

如适用，应当提供拟核查产品与既往已通过核查产品在生产条件、生产工艺等方面的对比说明。

1. 参考文献

[1]医疗器械监督管理条例[Z].

[2]体外诊断试剂注册与备案管理办法[Z].

[3]医疗器械说明书和标签管理规定[Z].

[4]体外诊断试剂分类规则[Z].

[5]关于发布免于临床试验体外诊断试剂目录的通告[Z].

[6]免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则[Z].

[7]关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告[Z].

[8]接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则[Z].

[9][体外诊断试剂说明书编写指导原则](https://www.cmde.org.cn/directory/web/WS01/images/zOXN4tXvtsK1LzBy7XD98rpseDQtNa4tbzUrdTyLmRvY3g=.docx)[Z].