附件23

流式细胞仪配套用检测试剂（第一、二类）注册审查指导原则（2024年修订版）

本指导原则旨在指导注册申请人对流式细胞仪配套用检测试剂（第一、二类）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门提供参考。

本指导原则是对流式细胞仪配套用检测试剂（第一、二类）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。

本指导原则是供注册申请人和技术审评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。

1. 适用范围

本指导原则中“流式细胞仪配套用检测试剂”是指标记有荧光类物质（如荧光素、量子点等）、针对各类血细胞或组织细胞分化抗原的抗体试剂以及相关的质控品和校准品，这些抗体与血细胞或组织细胞的各类抗原分子特异性结合，与相应流式细胞仪配套使用，对人血液、骨髓液、其他体液或组织标本中的被标记细胞或分子进行分类和计数。由于多方面差异，本文内容将不包括预期用途为利用流式细胞术进行特异性目的细胞分选的检测试剂。流式细胞分析介绍详见附件。

本指导原则适用于第一、二类流式细胞仪配套用检测试剂产品，其中第一类产品的备案资料根据《医疗器械监督管理条例》《体外诊断试剂注册与备案管理办法》《国家药监局关于第一类医疗器械备案有关事项的公告》的要求采用本指导原则适用内容。

1. 注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

试剂（盒）名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。单色试剂通用名称建议采取以下命名方式：被检标志物名称+检测试剂（盒）（流式细胞仪法-荧光素）。多色试剂的命名可以结合靶抗原、目标细胞或组织、荧光素及临床预期用途等信息综合进行判断，可采用如下命名方式：被检标志物名称1、2、3+检测试剂（盒）（流式细胞仪法-荧光素），如有其它情形应详细描述命名确定依据。

2.分类依据

根据《体外诊断试剂分类子目录》和《体外诊断试剂分类规则》规定按照第一、二类管理的流式细胞仪配套用体外诊断试剂。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.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。应提交相关沟通记录。

6.主文档授权信

如适用，注册申请人应当对主文档引用的情况进行说明。注册申请人应当提交由主文档所有者或其备案代理机构出具的授权申请人引用主文档信息的授权信。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。

（二）综述资料

综述资料主要包括概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史及其他需说明的内容。其中，产品描述中应详述检测原理、产品主要研究结果的总结和评价、与同类和/或前代产品的比较等。内容应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》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》的相关要求。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

风险管理资料应符合GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。申请人应考虑产品生命周期的各个环节，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。申请人应根据产品的实际情况充分考虑影响检测结果的各种因素，并采用合理的控制措施，综合评估风险是否可接受，形成风险管理资料。

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。

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。

对于包含在产品注册申报资料中的文件，应当说明其在申报资料中的具体位置；对于未包含在产品注册申报资料中的文件，应当注明该证据文件名称及其在质量管理体系文件中的编号备查。

3.产品技术要求

产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》《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》《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的相关规定。

该类产品的技术要求主要包括：准确度、线性、精密度、染色稳定性等相关指标，具体要求的设置应参考相关的国家/行业标准（如有）执行，建议产品技术要求不低于国家/行业标准要求。

如注册单元中包含校准品和/或质控品，至少包含校准品的正确度、均匀性等，质控品的预期结果、均匀性等。

4.产品检验报告

应提交按产品技术要求进行检验的检验报告，可以是申请人的自检报告，也可以是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。检验用产品应当能够代表申请注册产品的安全性和有效性，其生产应当符合医疗器械生产质量管理规范的相关要求。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。

5.分析性能评估资料

申请人应提交在有效质量管理体系下生产的试剂的所有性能验证的研究资料，分析性能评估应包括但不限于样本稳定性、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、精密度、空白限、检出限及定量限（如适用）、分析特异性、线性范围等项目，应当采用多批产品进行分析性能评估。

对于每项分析性能的评估，都应包括具体研究目的、试验方法、原始数据和数据的统计分析过程及结果。相关基本信息也应在申报资料中进行描述，包括试验地点，试验采用的具体试剂、校准品和质控品的名称、规格和批号，仪器名称和型号，样本类型、来源、处理方法、基质类型及所含物质信息等。对用于多色流式细胞分析的试剂（如CD3/CD4/CD8淋巴细胞亚群检测试剂），其待测每个指标（如CD3、CD4和CD8三个指标）及主要组合形式的所有分析性能均应分别进行相关的验证。分析性能评估的试验方法可以参考国内或国外有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

如申报产品适用不同的机型，需要提交在不同机型上进行评估的资料。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。如不同规格间存在性能差异，需采用每个包装规格产品进行分析性能评估；如不同规格间不存在性能差异，需要详细说明各规格间的差别及可能产生的影响，采用具有代表性的包装规格进行分析性能评估。

5.1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，对不同类型样本的稳定性分别进行评价并提交研究资料。内容包括建议的保存条件、添加剂（如抗凝剂）和运输条件（如涉及）等。

样本稳定性主要考虑染色前和染色后稳定性，前者是指样本采集后至染色（标记）前的稳定性，后者是指染色（标记）后到上机分析前的稳定性。样本染色前、染色后稳定性需结合试剂的稳定性研究综合进行考虑，建议在试剂实时（效期）稳定性的终止日期后开展样本稳定性的研究，这样可以代表最差条件的稳定性。可以在合理的温度范围内选择多个时间点，每间隔一定的时间段对采集样本或标记后样本进行阳性细胞比例（或绝对数）和/或荧光强度变化率（以荧光强度报告结果时）的分析验证，从而确认样本染色前和染色后的合理保存条件和有效期。

5.2适用的样本类型

应对适用的样本类型及添加剂进行适用性确认。如果选择具有代表性的样本类型代替其他可比的样本类型进行分析性能评估，应说明原因并提供证据支持。

应以列表形式说明各项分析性能评估中使用的样本类型及其来源。

5.3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。

如申报产品包括校准品，应当提交详细的溯源资料。

如申报产品包括质控品，应当提交在所有适用机型上进行赋值和验证的资料。

5.4准确度

对测量准确度的评价主要包括：与参考物质的偏差分析和方法学比对两种方法，申请人可根据国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件或指导原则以及实际情况选择合理方法进行研究。

5.4.1参考物质的检测及偏倚情况

使用参考物质（包括具有互换性的有证参考物质，公认的参考品、标准品，参考测量程序赋值的临床样本）进行验证，重点观察对相应参考物质检测结果的偏差情况。

5.4.2方法学比对

采用国内/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样品，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，说明两检测系统对临床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。方法学比对时，申请人应严格执行申报试剂和参比试剂产品说明书的要求，着重注意质量控制、样本采集及处理、试验参数设置等事项；浓度分布范围及可接受标准、合理的统计学分析等要素均应在注册文件中予以说明。

5.5精密度

精密度是指在规定的检测条件下，相互独立的测试结果间的一致程度，本类试剂的精密度评价主要考虑阳性细胞的百分率（或细胞计数结果）和/或荧光强度（以荧光强度报告结果时）。建议采用多个水平的质控物质用于阳性细胞的百分率或细胞计数精密度的评价，各个浓度均应在试剂盒的线性范围内且有一定的临床意义（医学决定水平），通常包括该检测指标的正常范围、异常低值和高值样本。申请人可根据不同情况，采用质控品、特定细胞株、正常或异常人群样本来做精密度评估。

对于质控品或校准品的精密度评价，应包括其所有质控或校准项目，如荧光信号及散射光要求等。

在进行精密度评价时，除申报试剂本身的影响外，还应对操作者、适用机型及试验地点等要素进行相关的验证。申请人应制定合理的精密度评价方案，例如：在每个适用机型上进行至少20天（工作日）的连续检测，每天至少由2人完成不少于2次的完整运行，每天内两次运行间的时间间隔不少于3小时，从而对批内/批间、日间、运行内/运行间、不同操作者间的精密度以及各变量综合的总精密度进行评价。

5.6空白限、检出限与定量限（如适用）

应参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件或指导原则评估试剂的空白限、检出限与定量限，并提交研究资料。

5.7分析特异性

5.7.1采用多种方法对申报抗体与靶抗原结合的特异性验证研究，如采用竞争性抑制法、抗体与抗原纯品的结合研究、免疫印迹技术或胞膜抗原的基因转染技术等方法对抗原抗体结合的特异性进行相关的验证；有关靶抗原的细胞或组织分布特异性的研究，如抗体与不同细胞系的反应谱等。

5.7.2交叉反应性：通过试验或风险分析验证所申报抗体除与目标抗原的结合外，是否与样本中可能存在其他内生或外源物质发生交叉反应，如：与待测抗原有相似化学结构或抗原表位的蛋白、激素或近期服用的某些药物等。

5.7.3干扰：本处所指的干扰是指经过生产商指定的样本处理方法后，检测时是否还存在其他影响结果的干扰因素或干扰物质。如有，生产商应进行说明并验证（使用医学相关水平的干扰物浓度进行验证）；另外，亦建议申请人在每种干扰物质的潜在最大浓度（最差条件）条件下进行评价。

5.8线性范围

本类产品线性主要包括稀释细胞浓度范围和标记抗体阳性细胞的百分率范围两种线性范围。申请人可根据实际需要及以往的研究习惯自行选择其中一种对线性的要求进行验证。申请人应对每个测量参数建立合理的线性范围，在建立一个参数的线性范围时，应该尽量将预期测定范围加宽，在合理范围内选择7～11个浓度水平，每个水平2～4份复制液，取每个浓度水平重复测量的均值用于线性回归分析，依据试验结果逐渐减少数据点直至表现出最宽的线性范围，如采用回归方法统计线性分析的结果，则拟合回归直线的判定系数（R2）应不小于0.95。

建立稀释细胞浓度线性范围时，所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，建议采用混合血浆或自体血浆进行稀释，同时应考虑多倍稀释可能造成的基质效应。对于标记抗体阳性细胞百分率的线性范围，建议申请人选择经确认的阳性细胞株和阴性细胞株按照恒定的细胞总数将两种细胞进行不同比率的混合，阳性细胞数与阴性细胞数比例可以从0%到100%不等，从而确认合理的有关阳性细胞百分率的线性范围。

6.稳定性研究

稳定性研究主要包括实时稳定性（有效期）、高温加速破坏稳定性（如适用）、运输稳定性、开封稳定性、机载稳定性（如适用）、复溶稳定性（如适用）、冻融次数限制（如适用）等研究，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、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论，可参考YY/T 1579《体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价》的相关要求进行研究。对于实时稳定性研究，应提供至少三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。

7.参考区间

研究资料应详细描述用于参考区间确定参考人群的地域、年龄、性别、种族等特征，并对统计分析方法进行详细解释。可以参考国内或国外有关参考区间制定的指南文件推荐的方法进行。不同种族、年龄或性别人群如有明显差异应分别进行相关的统计分析并设置不同的参考区间。

8.其他资料

8.1三批产品的生产及自检记录。

8.2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

根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，如申请试剂已列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》，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。

如申请试剂未列入《免于临床试验体外诊断试剂目录》，或申请人无法按要求开展临床评价的，则应按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求开展临床试验。

下面仅对临床试验中的基本问题进行阐述。

1.样本量要求

应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》中样本量的相关要求。

2.临床试验机构的选择

对于需要进行临床试验的流式细胞仪配套用检测试剂，第二类产品应选择不少于2家（含2家）符合要求的临床试验机构、新研制产品应选择不少于3家（含3家）符合要求的临床试验机构开展临床试验。建议在国内不同城市选择临床试验机构，尽量使各机构的临床样本有一定地域代表性；临床试验机构须具有流式细胞仪专业的技术人员及相应的仪器设备，确保该项试验的实施。试验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、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，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。流式细胞仪检测的专业性较强，试验操作人员须接受过流式细胞仪技术的专业培训，并经过考核合格后上岗，具备实验室检测和临床病情相结合的流式细胞仪相关的检测经验。

3.临床试验研究方法

3.1境内已有同类试剂批准上市产品的临床研究：

选择中国境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对照试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明考核试剂与已上市产品等效。

3.2境内尚无同类试剂批准上市的产品临床研究：

可以选择国外已上市、普遍认为质量较好的同类产品作为对照试剂，采用考核试剂与之进行对比试验研究，证明本品与对照试剂等效。同时，还应结合每个患者的临床病情对申报试剂的检测结果进行综合判断，如有必要，需对研究对象进行相关的跟踪监测研究，以综合评价申报试剂的检测结果，验证其与临床病情的一致性。

4.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。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。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。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。

5.受试者选择

临床试验方案中应根据试验体外诊断试剂的预期用途、目标人群和检测要求等合理确定临床试验受试者入组/排除标准，受试者应来自产品预期用途所声称的适用人群（目标人群）。

绝大多数采用流式细胞仪方法检测的血细胞或组织细胞抗原对于疾病诊断的灵敏度和特异性较低，与器官/组织定位、疾病良恶性区分以及与病情的进展程度虽有一定关联但多无明确的量值-病情相关关系，而且，多数情况下，该类试剂在用于病变的诊疗时需要多个标记物组合检测才能体现其临床意义。因此，在进行临床研究时，除有针对性选择目的性较强的病例外，还应选择部分其他相关的抗原表达类似或需鉴别诊断的病例。

6.伦理学要求

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的获得和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。

7.结果差异样本的验证

数据分析时，对于两种试剂的检测结果有明显差异或与临床方案中的标准出现偏差的样本，临床试验研究人员应对差异原因进行合理分析，包括样本处理、检测操作、设门/分析过程中可能出现的干扰或错误，差异样本亦可能由于样本的个体差异所致。如果经综合分析无法确认差异原因，且偏差样本有统计学意义，则应进行必要的重复检测并采用公认的“金标准”方法或第三方试剂进行复核。

8.统计方法

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、生存分析、受试者工作特征（ROC）曲线分析等。对于对比试验的等效性研究，最常用是对试验试剂和对照试剂的两组检测结果的相关及线性回归分析，如适用，应重点观察相关系数（r值）或判定系数（R2）、回归方程斜率（b）及y轴截距（a）等指标。在临床试验方案中应明确统计检验假设，即评价试验试剂与对照试剂是否等效的标准。

9.临床试验结果报告

根据《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》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。

9.1临床试验总体设计及方案描述

9.1.1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。

9.1.2受试者入组/排除标准、样本量的估算。

9.1.3样本类型，样本的收集、处理及保存等。

9.1.4统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

9.2具体的临床试验情况

9.2.1考核试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；考核试剂该批次自检或经其他机构检测合格情况；参比试剂的境内外批准情况等信息。

9.2.2对各试验机构的病例数、病种分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

9.2.3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。

9.2.4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。

9.3统计学分析

9.3.1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。

9.3.2相关性和一致性分析

可以采用线性回归的方式验证两种试剂结果的相关性，以y=a+bx和R2的形式列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，R2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。

另外考虑到某些检测指标在不同的样本浓度区间、不同年龄段人群或不同疾病来源的样本可能有较明显的差异，因此，如有必要，建议以上述相关要素为依据分组并对各组数据分别进行统计分析，以更好的验证两种试剂的相关性。

9.4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。

10.接受境外临床试验数据要求

如进口产品提交境外临床试验资料作为临床评价资料时，其境外临床试验资料需满足《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》和《使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册审查指导原则》的要求。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书承载了产品预期用途、试验操作方法、检测结果解释以及相关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，也是体外诊断试剂注册申报的重要文件之一。流式细胞仪检测专业性较强，对产品说明书的编制进行必要的指导显得更为重要。该类产品说明书除对抗体试剂做必要的介绍外，还应对样本采集、样本处理及保存、仪器校准、检测质量控制、结果分析等相关步骤作详细描述，以保证分析结果的准确性和可重复性。最小销售单元标签样稿内容应当符合相关法规、规章、规范性文件、强制性标准的要求。

产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则（2023年修订版）》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性及完整性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。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，并单独列明文献的相关信息。结合相关法规要求及流式细胞分析的特性，下面对流式细胞仪配套用检测试剂说明书的重点内容作详细说明，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】

单色试剂通用名称建议采取以下命名方式：被检标志物名称+检测试剂（盒）（流式细胞仪法-荧光素）。多色试剂的命名可以结合靶抗原、目标细胞或组织、荧光素及临床预期用途等信息综合进行判断，可采用如下命名方式：被检标志物名称1、2、3+检测试剂（盒）（流式细胞仪法-荧光素），如有其它情形应详细描述命名确定依据。

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。如产品有不同组分,可以写明组分名称。如有货号，可增加货号信息。

3.【预期用途】

第一段内容详细说明检测的分析物、检测类型、样本类型，第二段应详细说明预期用途，其余段落对被测分析物进行背景介绍、说明与预期用途相关的临床背景情况、说明相关的临床或实验室诊断方法、说明被测分析物与临床适应证的关系等。应至少包括以下几部分内容：

3.1适用的样本类型：如血液、骨髓液、其他体液或组织细胞等，并明确对所需抗凝剂的要求。

3.2待测靶抗原的特征简介，如分子结构、分子量、产生和代谢主要途径、表达细胞等。

3.3与被检标志物相关的临床背景介绍、正常表达情况、异常表达的主要疾病等。

4.【检验原理】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

5.【主要组成成分】

5.1说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度信息。生物活性物质应说明其生物学来源、活性及其他特性。说明主要是对特定荧光素标记的抗体特征的描述，应包括抗体特异性，杂交瘤细胞，免疫球蛋白特征，荧光激发及发射波长，偶联的荧光素，抗体浓度以及其他非抗体成分组成及浓度。如包括多种不同荧光素标记的抗体，则应对不同的抗体分别列表详述上述特征。

5.2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。

5.3试剂盒内如包含校准品和/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。质控品应注明靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异，并附单独的靶值单。

5.4建议将检测需要但本试剂盒未提供的主要材料进行列举：如与之配套使用的红细胞溶解试剂、稀释剂等，并列明其产品名称、注册人（备案人）、货号及其注册证编号（备案编号）。

5.5若有配合使用的单独注册的软件，列明软件名称、发布版本号、注册人、注册证号等信息。

6.【储存条件及有效期】

6.1说明试剂盒的效期稳定性、开封稳定性等有关试剂保存的重要信息。

6.2若试剂盒各组分的保持条件不一致，应分别描述。若各组分的有效期不同，则试剂盒的有效期为最短保存时间。

6.3明确生产日期、使用期限/失效日期/有效期至见标签。

7.【适用仪器】

说明所有适用的仪器及型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

8.【样本要求】

样本采集和处理的目标是获得均匀的单细胞或其他生物微粒的悬液，同时必须尽量保证其活力和完整性。样本操作不宜过度，避免对其结构和抗原性造成破坏。故对于流式细胞分析而言，样本处理对试验结果至关重要，应尽量减少由于样本采集或处理不当对试验造成的影响。

在产品说明书中应重点对以下内容予以明确：

8.1适用的样本类型、所需的样本量、采样方法（对抗凝剂或抗凝管的要求）及样本采集的注意事项，尽量引述相关标准操作规程。

8.2样本处理：溶血洗涤（或非洗涤）、细胞分离和提纯描述、离心和固定等方法；样本保存、转运的条件和方法。

8.3染色前稳定性：即采样后在合理的保存条件下，多长时间内必须进行抗体标记（染色）；如果不同抗凝剂样本的稳定时间有差异，则应分别进行阐述。

8.4染色后稳定性：即样本在完成抗体标记后至上机分析前可以稳定保存的条件及期限，最好结合染色前稳定性的要求对上机分析前的稳定性进行综合阐述。

8.5避免使用的样本类型，如有微生物污染、乳糜、凝集或细胞活力不达标准等，在一般情况下应避免使用上述样本，除非样本有不可替代性，则应说明处理该种样本的方法，并应在结果报告时明示。

8.6达到最佳染色效果所要求的目标细胞浓度、计数方法及相关注意事项。

8.7样本处理过程可能对细胞活性造成一定影响而导致活性细胞的比例降低，如果细胞活性对试验结果的解释非常重要，生产商需提供细胞活性的评估方法，避免非活性细胞的非特异性结合从而影响检测结果。

8.8优化为最佳染色效果所需注意的重要信息；其他有关样本采集、处理及保存的注意事项。

9.【检验方法】

对于流式细胞分析而言，试验操作步骤对试验结果的影响至关重要，因此，应详细说明达到最佳染色效果的试验操作各个步骤，包括：

9.1试剂使用条件：温度/湿度条件（如有必要）、试剂用量、染色时间、是否需无菌操作等。

9.2简述试验开始前流式细胞仪的设置方法，校准及质控程序。

9.3详细阐述试验操作步骤、注意事项。如对照的设定方式及类别（同型阴性对照、阳性对照、正常人血细胞对照等），设门方法举例及代表性数据图示；靶细胞分类计数的方法及步骤、计算公式以及相关注意事项。

9.4校准：详细描述校准品的准备和使用方法、推荐的校准周期及相关注意事项。

9.5质量控制：详细描述质控品的使用、质量控制方法。建议在质量控制环节注明以下字样：“如果质控结果与预期不符，实验室应重复试验以保证结果的可靠性。如不能获得可靠性结果，则不应出具检测报告。”实验室应负责质量控制失败的解决方案。

10.【参考区间】

应包含参考区间确定的基本信息，包括：样本量、参考人群特征（如性别、年龄、种族等）和参考区间确定采用的统计学方法。

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区间”。

11.【检验结果的解释】

由于流式细胞仪分析技术的专业性较强，检测过程中的影响因素较多且同一分析目标在不同人群的表达复杂多样，因此，流式细胞检测的数据分析、结果解释和出具临床报告经常具有较大的挑战性，结果解释不当可能对病人的诊治造成很大影响。建议负责数据解释和出具报告的试验人员需经过正规的技术培训且有一定的临床经验，二者结合有助于对试验数据作出合理的医学解释。

产品说明书中的本部分内容应对上述情况进行必要的建议，还应对设门方法、数据分析、异常值处理、临床相关提示等内容作出合理解释。

12.【检验方法的局限性】

12.1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。

12.2使用该试剂的其他限制，如样本、保存方法、保存时间，特殊患者可能出现的不正确结果，仪器设置不当的影响等。

12.3是否与经其他试剂或仪器获得的同类数据具有直接可比性。

13.【产品性能指标】

详述以下性能指标：

13.1对精密度的研究情况进行总结。

13.2 对准确度的研究情况进行总结。

13.3线性：包括细胞计数浓度范围和待测目标物阳性细胞百分比浓度范围两类，申请人应对适于待测标记物的至少一个指标进行合理验证，简要注明试验方法、所用仪器及软件等信息。

13.4分析特异性：有关交叉反应和干扰因素的验证信息或风险分析。如：对溶血、高脂、黄疸等内源性干扰因子的浓度限值要求，样本中可能存在某些内生物质与待测抗原有相似化学结构或抗原表位，如自身抗体、蛋白、激素或近期服用的某些药物（如生物制剂），这些物质可能与试剂中的抗体发生交叉反应而影响检测结果，如未进行相关研究也应提供相关警示说明。

14.【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1生物安全性的警告。如：试剂盒内质控品/校准品或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒1/2型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，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。接触到的临床样本、试验废弃物等材料应当作为潜在传染物进行处理，并且采用符合法规的预防措施对其处理。

14.2有关仪器设置的警示，如：流式细胞仪未经正确校准、荧光渗漏未行合理补偿以及检测区域（设门）未精确定位，则可能产生错误的检测结果。

14.3有关试剂准备的注意事项：如冷藏避光保存、切勿冷冻、使用前恢复室温等。

14.4针对某些白细胞浓度过高或过低的情况，在样本处理时需采用的特殊处理方式，如血样稀释或细胞浓缩等操作。

14.5试剂特殊成分或操作使用试剂危害性的警告及注意事项：如叠氮化钠、甲醛等；使用不当的处理方式。

14.6保证试验结果准确的其他操作注意事项。

14.7注明本品仅用于体外诊断。

14.8试验操作人员应接受过流式细胞仪检测的专业培训，具备相关的试验操作资格，实验室应具备合理的生物安全防备设施及防护程序。

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】

注明引用的参考文献。

17.【基本信息】

17.1境内体外诊断试剂

17.1.1注册人（备案人）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（备案人）/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、生产许可证编号或者生产备案凭证编号。

17.1.2委托生产的按照以下格式标注基本信息：注册人（备案人）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、生产许可证编号或者生产备案凭证编号。

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（备案人）/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】（【医疗器械备案凭证编号/产品技术要求编号】）

注明该产品的注册证编号或者备案凭证编号。

19.【说明书批准日期/生效日期及修改日期】

注明该产品说明书的批准日期/生效日期。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。

（六）质量管理体系文件

质量管理体系文件主要包括综述、章节目录、生产制造信息、质量管理体系程序、管理职责程序、资源管理程序、产品实现程序、质量管理体系的测量、分析和改进程序、其他质量体系程序信息、质量管理体系核查信息等内容，应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》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》的相关要求。

1. 参考文献

[1]GB/T 42062-2022,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[2]YY/T 1579-2018,体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价[S].

[3]国家食品药品监督管理总局.6840体外诊断试剂分类子目录(2013年):食品药品监管总局通知242号[Z].

[4]国家药品监督管理局.体外诊断试剂分类规则:国家药监局公告2021年第129号[Z].

[5]国家食品药品监督管理局.医疗器械注册单元划分指导原则:总局通告2017年第187号[Z].

[6]国家市场监督管理总局.体外诊断试剂注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第48号[Z]..

[7]国家药品监督管理局.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:国家药品监督管理局公告2021年第122号[Z].

[8]国家药品监督管理局.体外诊断试剂安全和性能基本原则清单:国家药监局公告2021年第122号[Z].

[9]国家药品监督管理局.医疗器械产品技术要求编写指导原则:国家药监局通告2022年第8号[Z].

[10]国家药品监督管理局.免于临床试验体外诊断试剂目录：国家药监局通告2021年第70号[Z].

[11]国家药品监督管理局.免于临床试验的体外诊断试剂临床评价技术指导原则:国家药监局通告2021年第74号[Z].

[12]国家药品监督管理局.体外诊断试剂临床试验技术指导原则:国家药监局通告2021年第72号[Z].

[13]国家食品药品监督管理局.接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则:食品药品监督管理总局通告2018年第13号[Z].

[14]国家药品监督管理局.使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册审查指导原则:国家药品监督管理局通告2021年第95号[Z].

[15]国家药品监督管理局医疗器械审评中心.体外诊断试剂说明书编写指导原则（2023年修订版）:国家药监局器审中心关于发布体外诊断试剂主要原材料研究注册审查指导原则等12项注册审查指导原则的通告2024年第1号[Z].

[16]中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令第739号[Z].

[17]国家药品监督管理局.《国家药监局关于第一类医疗器械备案有关事项的公告:2022年第62号[Z].

附件

流式细胞分析

流式细胞分析是一种在功能水平上对单细胞或其他生物粒子进行定量分析的检测手段，可以在短时内高速分析大量细胞或生物粒子的物理和化学特征参数。流式细胞分析主要靠流式细胞仪和各种特定发光物质标记的抗体试剂组合检测来实现。流式细胞仪是集电子技术、计算机技术、激光技术、流体理论等技术原理于一体进行流式细胞分析的仪器，其工作原理为：将待测细胞或微粒进行特异性染色标记后制成单细胞或微粒的悬液标本，在一定气体压力下将待测样品压入流动室，用不含细胞或微粒的缓冲液（鞘液）在高压下从鞘液管喷出，包绕着细胞或微粒高速流动形成圆形流束（鞘流），依次通过流式细胞仪的检测区域。被荧光染色的细胞在激光束的照射下产生散射光和激发荧光。前向散射光和侧向散射光检测器把散射光信号转换成电信号，荧光则被聚光器收集，不同颜色荧光被双色反光镜转向不同的光电倍增管检测器，把荧光信号转换成电信号。散射光信号和荧光信号经过放大后，再经过数据化处理输入电脑并储存，根据散射光和荧光信号对细胞或微粒进行分类或计数。其中，前向散射光反映了细胞体积的大小，侧向散射光则反应细胞部分结构的信息；荧光信号强度代表了所测细胞膜表面抗原的强度或其细胞内、核内物质的浓度。临床流式细胞分析是将流式细胞分析技术与方法应用于临床医学，与临床疾病的诊断、分型、治疗、预后及预防等相结合的综合应用学科。其应用范围广泛，包括细胞生物学、血液免疫学、肿瘤学、感染性疾病、造血干细胞移植、器官移植等多个方面。临床流式细胞分析要求试验人员对整个分析系统、各种相关试验技术和方法有深入理解和掌握，并能对检测结果给予合理的医学解释。