抗甲状腺球蛋白抗体检测试剂注册审查

指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对抗甲状腺球蛋白抗体检测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。

本指导原则是对抗甲状腺球蛋白抗体检测的一般要求，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

本指导原则适用于以化学发光法、酶联免疫法、荧光免疫法等体外定量检测人血清和/或血浆样本中的抗甲状腺球蛋白抗体的试剂盒。抗甲状腺球蛋白抗体检测试剂临床上主要用于甲亢、慢性甲状腺炎和甲状腺异常，如慢性淋巴球甲状腺炎、非毒性甲状腺肿、Graves病的辅助诊断。

不适用于胶体金法、荧光免疫层析等方法学。

对基于其他方法学的试剂，可能部分要求不完全适用或本文所述内容不够全面，申请人可以参照本指导原则，根据产品特性对适用部分进行评价或补充其他的评价资料进行相应验证。

# 二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称及分类编码

产品名称应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》及相关法规的要求，如抗甲状腺球蛋白抗体检测试剂盒（化学发光法）。根据《体外诊断试剂分类规则》、《体外诊断试剂分类目录》，该产品按照第二类体外诊断试剂管理，产品分类为16011，用于自身抗体检测的试剂，分类编码为6840。

2.其他信息还包括产品列表、关联文件、申报前与监管机构的联系情况和沟通记录以及符合性声明等文件。

（二）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、主要研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容。产品描述中应说明产品所采用的技术原理，产品组成、原材料的来源和制备方法，主要生产工艺，检验方法，校准品/质控品（如适用）的制备方法和赋值情况，产品包装情况。同类产品上市情况介绍部分应着重从技术原理、预期用途、使用方法、性能指标、临床应用情况等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的主要区别。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

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、风险评价和相应的风险控制基础上，综合评价产品风险可接受程度，形成风险管理资料。

风险管理资料至少应包括风险管理人员及其职责分工、风险可接受准则、风险评价、风险控制和风险控制措施、综合剩余风险的可接受性评价、风险控制措施验证、风险管理评审结论。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。

常见风险分析项包括：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，校准失效；可能的生产错误包括：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，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；可能的使用错误包括：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。

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。

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.产品技术要求及检验报告

产品技术要求应根据注册申请人产品研制等结果，依据国家标准、行业标准及有关文献等，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》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。

3.1适用的产品标准

YY/T 1594《人抗甲状腺球蛋白抗体测定试剂盒》

注：以上标准使用最新版本。

申报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。

注册申请人应关注相关国家标准和行业标准的有效性。申请人亦可根据自身产品的特点补充引用其他标准。

3.2产品技术要求

该产品作为定量测定试剂主要包括以下性能指标：外观、空白限、准确度、线性、批间精密度、批内精密度、特异性等。

如试剂盒内含校准品/质控品，其性能指标至少应包含均一性。

其他指标可依据产品的具体情况进行设置。

如有适用的强制性国家/行业标准发布或更新，则产品技术要求不低于其相关要求。

3.3产品检验报告

应提供符合《医疗器械监督管理条例》及《体外诊断试剂注册与备案管理办法》规定要求的检验报告。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。申请人可提交以下任一形式的检验报告：

3.3.1具有自检能力的注册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。

### 4.分析性能评估资料

申请人应提交在符合质量管理体系的生产环境下生产的试剂进行的所有性能评估资料，包括具体研究方法、试验方案、试验数据、统计分析等详细资料。有关分析性能评估的背景信息也应在申报资料中进行描述，包括试验地点，采用的试剂名称、规格和批号，仪器名称和型号，样本类型和来源，样本的量值及确认方法等。

可参考《定量检测体外诊断试剂分析性能评估指导原则》开展和提交相关性能的建立和验证资料，性能应至少包括正确度、精密度、空白限、检出限及定量限、测量区间及可报告区间、分析特异性、高剂量钩状效应（如适用）。

如申报产品适用不同的机型，需要提交在不同机型上进行性能评估的资料。

4.1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。对于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。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。样本稳定性内容的研究结果应在说明书【样本要求】中进行详细描述。

4.2适用的样本类型

申请人应对适用的样本类型及添加剂进行适用性研究。如产品同时适用于多种血液样本类型，如同时适用于血清、血浆，可选择进行同源样本检测一致性的对比试验研究。样本量选择应具有统计学意义，并说明样本的来源。

4.3校准品的量值溯源

本产品有抗甲状腺球蛋白抗体国家标准品，可参考GB/T 21415《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，提供试剂配套校准品量值溯源相关资料。

如校准品的基质与临床样本存在差异，还应提交互换性研究资料。

4.4质控品的赋值

可参考《质控品注册审查指导原则—质控品赋值研究》的要求，提供质控品赋值及其质控范围确定的相关资料。

同时，至少应对质控品的可接受区间/值（预期结果）、均一性进行评估。

4.5正确度

对正确度的评价包括：相对偏差法、方法学比对、回收试验等方法。本产品有抗甲状腺球蛋白抗体国家标准品，请参照说明书中的方法学，选用合适的方法对正确度进行研究。

4.5.1使用参考物质的正确度评价

试剂盒测试可用于评价常规测量方法的参考物质。采用至少两个水平的参考物质，代表试剂测量范围的不同浓度，进行重复检测至少3次，根据检测结果平均值与参考量值计算偏倚。

4.5.2方法学比对

采用参考测量程序或国内普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时测定同一批临床样本，样本浓度应覆盖申报试剂的测量区间。在性能建立时，建议对每个样本重复检测，以平均值或中位数进行回归分析，并评价医学决定水平或参考区间上/下限浓度的偏倚。比较两种方法之间的偏倚，如果偏倚在申请人给定的允许误差范围内，说明两测定系统对样本的测定结果基本相符。拟申报试剂与比对试剂相比，对同一份临床样本的医学解释不会产生差异结果。

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比对试验。方法学比对时应注意适用机型、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。

如条件允许，建议与具有相同溯源性的分析系统作比对。

4.5.3回收试验

对于可获得标准溶液、标准物质或分析物纯品的试剂，可采用回收试验进行正确度评价。将标准溶液、标准物质或分析物纯品加入临床样本中，配制成回收样品，进行检测。标准溶液、标准物质的体积与临床样本的体积比应不会产生基质的变化，一般加入体积不超过总体积的10%。

检测至少3个水平的回收样品，代表试剂测量区间内的高、中、低浓度，其中应包括医学决定水平或参考区间上/下限附近的浓度。每个浓度应进行多次重复检测，采用检测结果平均值计算回收率。

4.6空白限（LoB）、检出限（LoD）和定量限（LoQ）

空白限、检出限和定量限的研究包括建立和验证两个过程，采用多个批次试剂进行研究。

研究方法可参考《定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》中的相关内容。

4.7精密度

精密度需研究重复性、中间精密度、再现性。

精密度研究用样品浓度包括测量区间内低、中、高至少3个浓度水平，应有医学决定水平附近或参考区间上/下限浓度附近的样本。应根据各测量条件对检测结果影响程度的分析，设计合理的精密度试验方案进行评价，可采用平衡嵌套设计，将各相关因素整合在一起设计精密度试验，获得重复性、中间精密度、再现性的分析结果。

4.8分析特异性

分析特异性受干扰和交叉反应的影响。申请人应分析待测样本中及试剂使用过程中潜在的干扰物质和交叉反应。

4.8.1干扰试验

应评估干扰物质并提交研究资料。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测定结果的影响。如对脂血（甘油三酯）、黄疸（胆红素）、溶血（血红蛋白）、类风湿因子、异嗜性抗体、生物素、相关药物（如抗甲状腺药物、碘、甲状腺素类药物、糖皮质激素类药物）等干扰因素的研究。

4.8.2交叉反应

交叉反应研究需对可能的交叉反应物质进行检测，对检测结果设定合理的接受范围，如果超出接受范围，可认为该物质产生交叉反应，应评估该物质浓度与交叉程度之间的关系。如检测结果在接受范围内，可认为该浓度的物质不产生交叉反应，应明确不产生交叉反应的物质浓度上限。

本产品常见的交叉反应物质如IgG抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体等，申请人也可依据申报产品特性选择其他抗体物质开展交叉试验。

4.9测量区间及可报告区间

4.9.1线性区间及测量区间

线性区间的研究，需采用高值和零浓度/低值样本配制一系列不同浓度的样本，如不适合采用稀释方法获得系列浓度水平样本的待测物，可使用有目标值的多个样本进行线性区间研究，包括建立和验证两个过程。

建立试剂的线性区间时，需配制较预期线性区间更宽的9个左右不同浓度的样本（不包括零浓度样本），每个样本进行多次重复检测，根据可接受线性偏差和各浓度的重复性，确定检测次数。采用重复检测均值和预期值进行直线回归分析，建议采用加权最小二乘回归等分析方法，提供散点图、线性回归方程、线性相关系数（r）及线性偏差，判断结果是否满足可接受标准。

验证试剂的线性区间时，需配制覆盖整个线性区间的至少5个不同浓度的样本，每个样本至少重复检测2次。检测结果的线性偏差、不精密度和偏倚均在可接受范围内。

4.9.2扩展测量区间和可报告区间（如适用）

如对超出测量区间浓度的样本可进行稀释后检测，应研究合适的稀释液和稀释倍数，从而确定试剂的扩展测量区间和可报告区间。两者上限均为测量区间上限×稀释倍数，扩展测量区间的下限为测量区间上限，可报告区间下限为检出限。

4.10高剂量钩状效应（如适用）

检测含有极高浓度的待测抗体的样本时，饱和反应可能导致检测浓度值低于真实值。建议对至少2个含有高浓度分析物的样本进行梯度稀释后由低浓度至高浓度检测，每个梯度的稀释液重复多份进行检测，明确不产生钩状效应的最高分析物浓度。

### 5.稳定性研究资料

稳定性研究主要包括实时稳定性、开瓶（复溶）稳定性、溶解后冻存稳定性（如涉及）、机载稳定性（如涉及）、运输稳定性等研究，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、具体的试验方案、过程、详细的研究数据以及结论。

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稳定性研究资料。

如试剂盒内包含校准品，还应提交校准频率或校准稳定性的研究资料。

6.参考区间

可参考《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》进行建立或验证。

应详细说明参考区间确定的方法或依据，提交确定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，考虑不同年龄、性别等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性，样本例数应符合统计学要求。

### 7.其他资料

7.1产品的生产及自检记录。

提供三批产品生产及自检记录的复印件。

7.2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

产品根据《关于发布免于临床试验体外诊断试剂目录的通告》属于免于临床试验体外诊断试剂目录中产品。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》的要求进行临床评价。

申请人也可通过临床试验的方式进行临床评价。开展临床试验的，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，原始数据库、分析数据库、说明性文件等临床试验数据库资料应符合《体外诊断试剂临床试验数据递交要求注册审查指导原则》的要求，相关资料签章应符合《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求。

（五）产品说明书和标签样稿

1.产品说明书

说明书承载了产品预期用途、检验原理、测定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《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。

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。

以下仅对抗甲状腺球蛋白抗体检测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。

1.1【预期用途】

抗甲状腺球蛋白抗体检测试剂盒用于体外定量检测人体样本（血清和/或血浆）中抗甲状腺球蛋白抗体的含量。

临床上主要用于甲亢、慢性甲状腺炎和甲状腺异常，如慢性淋巴球甲状腺炎、非毒性甲状腺肿、Graves病的辅助诊断。应阐述与预期用途相关的临床适应证及背景情况，如临床适应证的发生率等，相关的临床或实验室诊断方法等。

1.2【储存条件及有效期】

1.2.1对试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍，包括环境温湿度、避光条件等影响稳定性的条件。如注册单元含校准品或质控品且其形态为干粉（包含试剂为冻干粉状态），则应对复溶后的储存条件、稳定性做详细介绍。

1.2.2如各组分的保存条件不同时，应分别描述。

1.2.3如各组分的有效期不同，则试剂盒的有效期为最短保存时间。

1.2.4对于可以冷冻的试剂应注明冻融次数。

1.2.5注明生产日期、使用期限/失效日期/有效期至见标签。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”，应明确贮存温度。

1.3【适用仪器】

简述对适用仪器的具体要求，如仪器名称及型号等。如不同规格适用不同机型也应说明，且与分析性能评估资料一致。

1.4【样本要求】

重点明确以下内容：

1.4.1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。

1.4.2样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运输条件（如适用）等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，如需冻存，应明确冻存条件和冻融次数。对储存样本的添加剂要求等，应与样本稳定性的研究一致。

1.5【检验方法】

包含样本处理、试剂配制、反应步骤、反应体系和参数设置等过程。应明确检测过程、主要步骤及反应体系的关键参数。对于适用仪器为全自动的，也应明确适用仪器中与检测相关的运行模式、关键参数等设置，不建议仅以“具体操作步骤及参数设置见仪器说明书”等字样进行描述。

1.6【参考区间】

简述研究使用样本量、人群特征（如性别、年龄、种族等）、阳性判断值/参考区间确定采用的统计学方法。

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”。

1.7【检验方法的局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法等信息，对可能出现的局限性进行相关说明，申请人选择适用的条款在产品说明书中予以阐述。

至少应包括以下内容：

1.7.1本产品检测结果仅供临床参考，不应作为临床诊断的唯一依据，应结合患者性别、年龄、病史及其他实验室指标等信息综合考虑。当检验结果出现与临床不符甚至相悖的情况，应分析查找原因并重新确认等。

1.7.2明确超出测定范围的样本如何报告结果。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、稀释液信息，应与分析性能评估资料一致。

1.8【注意事项】

应至少包括以下内容：

1.8.1本品仅用于体外诊断。

1.8.2由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会得到不同的测试结果，因此，用不同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。

1.8.3如无确切的证据证明其安全性，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。

1.8.4试剂中含有的化学成分如接触人体后会产生不良的影响，应明确给予提示。

1.8.5其他有关的注意事项。

1.9【参考文献】

列明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一。

1.10【基本信息】

符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》对基本信息的要求。

2.标签样稿

应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的要求。

产品外包装上的标签必须包括产品通用名称、规格、注册人名称、生产地址、产品批号、注意事项、储存条件及有效期等。

## 进口产品应当提交境外政府主管部门批准或者认可的标签及其中文译本，并依据上述要求提交中文标签样稿。

## （六）质量管理体系文件

应按《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的要求提交质量管理体系文件。

# 三、参考文献

[1]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].

[2]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].

[3]国家药品监督管理局.体外诊断试剂注册申报资料要求及说明:国家药监局通告2021年第122号[Z].

[4]国家药品监督管理局.体外诊断试剂分类目录:国家药监局公告2024年第17号[Z].

[5]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].

[6]GB/T 42062,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[7]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:国家药监局公告2022年第8号[Z].

[8]YY/T 1594,人抗甲状腺球蛋白抗体测定试剂盒[S].

[9]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.定量检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则:国家药监局器审中心通告2022年第32号[Z].

[10]GB/T 21415，体外诊断医疗器械 生物样品中量的测量 校准品和控制物质复制的计量学溯源性[S].

[11]YY/T 1579,体外诊断医疗器械体外诊断试剂稳定性评价[S].

[12]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则:国家药监局器审中心通告2022年第36号[Z].

[13]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].

[14]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].

[15]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.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通告2024年第1号[Z].

[16]YY/T 0466.1,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[S].

[17]中华医学会，中华医学会杂志社，中华医学会全科医学分会，等.甲状腺功能减退症基层诊疗指南（2019年）[J].中华全科医师杂志，2019,18（11）：1022-1028.

[18]中华医学会内分泌分会.成人甲状腺功能减退症诊治指南，中华内分泌代谢杂志，2017,33（2）：167-180.