环孢霉素和他克莫司检测试剂注册审查指导原则（征求意见稿）

本指导原则旨在为医疗器械注册申请人（以下简称“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血液样本（血清、血浆或全血）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/气相色谱-串联质谱法、免疫比浊法等方法对人体样本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

申请人应提供申请表、既往沟通记录（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）、主文档授权信（如适用）、关联文件等信息。产品列表应以表格形式列出环孢霉素和他克莫司检测试剂的包装规格、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。

（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》（国家市场监督管理总局令第48号）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》（食药监械管〔2013〕242号），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、阳性判断值或参考区间、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血液样本（血清、血浆或全血）中环孢霉素和他克莫司含量。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

该产品技术要求中涉及的产品适用相关标准见表1。以下标准如有修订，以最新发布版本为准。

表1 产品适用的相关标准

|  |  |
| --- | --- |
| GB/T 191 | 《包装储运图示标志》 |
| 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》 |
| GB/T 29791.1 | 《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》 |
| YY/T 1227 | 《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》 |
| YY/T 1255 | 《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》 |
| YY/T 0316 | 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》 |
| 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》 |
| YY/T 1549 | 《生化分析仪用校准物》 |
| YY/T 1652 | 《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》 |
| YY/T 1662 | 《生化分析仪用质控物》 |

3.2.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、准确度、线性区间、精密度（重复性、批间差）、特异性、稳定性等，校准品的性状、装量、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。以上指标可参考YY/T 1255《免疫比浊法检测试剂（盒）（透射法）》、YY/T 1549《生化分析仪用校准物》、YY/T 1662《生化分析仪用质控物》、YY/T 1652《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》的要求。

3.3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。

3.4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、参考品的，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：

（1）申请人出具的自检报告。

（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，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。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。

申请人应当在原材料和生产工艺经过选择和确认、质量管理体系得到有效控制并且保证产品质量稳定的基础上，进行产品的分析性能评估。

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）的样本或样本池进行评价，至少应在样本稳定性、线性区间、检出限定量限、精密度和准确度研究中纳入摄入环孢霉素或他克莫司的患者样品。

尽管加标样本可以用于分析性能评估的补充研究，但是，不能将此作为评估中的唯一样本。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。

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

全血是与器官移植相关的主要科学团体在共识声明中推荐使用的基质。如使用其它基质，则需要使用来自药物治疗患者的样本证明全血中分析物的较强相关性并提供证据支持。应对适用的样本类型及添加剂进行适用性确认。尽量不要使用溶血样本。

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。

4.2.3校准品的量值溯源和质控品的赋值

参照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》、YY/T 1549《生化分析仪用校准物》、YY/T 1662《生化分析仪用质控物》、YY/T 1652《体外诊断试剂用质控物通用技术要求》的要求，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，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评价。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准确度

4.2.4.1准确度/正确度

申请人应评估准确度或正确度并提交研究资料。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）、回收试验等方式。

在检测准确度时，可测定环孢霉素或他克莫司的回收率。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样品中，包括向服用环孢霉素或他克莫司患者样本中加标。加标样本的终浓度应覆盖大部分的可报告范围。

应选择合适的重复次数对每个浓度水平或样品进行评估，以便观察到的任何临床显著差异都具有统计学意义。

总结报告中的研究方案描述应包括：样品类型和浓度、用于添加的样品、平行样本数、计算回收率的定义或方法等。报告汇总数据或验收标准时，应指出针对每个浓度水平的回收率范围。

4.2.4.2精密度

精密度包括重复性、中间精密度和再现性。应对检测范围内至少3个浓度的精密度进行评估。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（上限）或毒性范围的浓度。典型的供试环孢霉素的浓度是接近70ng/mL，200ng/mL和400ng/mL。

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、地点、仪器校准、试剂批次、操作者等对研究结果的影响。

4.2.5空白限、检出限

空白限是指空白样本的检测上限，即空白样本可能测得的最高检测结果。检出限是指由基质空白所产生的仪器背景信号的3倍值的相应量，以基质空白产生的检测信号平均值减去3倍的标准差。

4.2.6分析特异性

应评估交叉反应和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检测结果的影响。

4.2.6.1 代谢物的特异性/交叉反应研究

环孢霉素特异性研究包含的代谢物有AM1，AM4n，AM9，AM19，AM1c，AM1c9。他克莫司特异性研究包含的代谢物有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。

评估方案和数据汇总或总结报告中的验收标准应对加标的样品类型、重复次数、代谢物浓度、所用交叉反应性的计算或定义以及每种代谢物的交叉反应性百分比进行描述。

4.2.6.2干扰物研究

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）常见的合并用药包括：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。

 （3）常见的样本添加剂，如抗凝剂EDTA。

在对这些干扰物质进行检测时，应将样品中的环孢霉素或他克莫司浓度调节到接近医学决定水平或达到位于检测范围中间的已知浓度。通常，干扰研究包括向含有药物的样本中添加潜在干扰物，并确定相对于对照样品（未添加干扰物）在环孢菌素或他克莫司回收率方面的任何偏差。

对于内源性物质，根据预期使用人群的经验，应测试至预期的最高浓度。

对于不同药物水平，应对超过遵循治疗剂量所报告的最高浓度10倍的浓度水平进行检测。

对于样品添加剂，检测到推荐浓度的5倍水平。

如果在测试的浓度水平观察到干扰，应检测更低的水平以确定可能造成干扰的最低浓度。还应该进行重复性检测。

在方案和总结报告中的验收标准中对下述各项进行描述：

 供试干扰物质的类型和水平、样品类型和制备物（例如，加标全血，具有天然高内源性化合物浓度的样品）、样品中的环孢霉素或他克莫司浓度、测试的重复次数、计算干扰的定义或方法。

在总结报告中对验收标准或数据汇总时，应确定任何观察到的偏差趋势，并指出在特定干扰物存在时所观察到的回收率范围。

说明书中声称的非干扰物质，需明确其干扰接受标准，例如，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

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 测量区间及可报告区间

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。样本浓度应均匀分布在试验的可报告区间内。适当的重复次数和浓度水平取决于检测的可报告区间。对于他克莫司含量，应在至少5个浓度水平纳入至少4个平行样品。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）。经稀释的样本可以作为研究的适用样本。应利用卡方检验或ANOVA（如果适用）来评估线性模型的拟合优度。

总结报告中的方案描述应包括样品类型和制备、浓度和平行样本数量。验收标准或汇总数据应包括斜率、截距和置信区间、线性区间以及所观察到的或针对不同浓度水平可接受的估计线的偏差（偏倚）程度。

另外，还应提供超出可报告范围样本的处理方法。如对超出可报告范围的样本进行稀释，应提供针稀释研究的具体方案（最大可稀释倍数和稀释液类型），并在总结报告中纳入方案的验证以及说明如何向用户报告超出线性区间浓度的样本。

4.2.9 功能灵敏度

功能灵敏度是能够观察到可接受的试验精密度的最低药物浓度。通常认为是日间或实验间变异系数为20%所对应的待测物浓度。总结报告中的描述应包括样品类型、灵敏度测定的定义和验收标准或数据汇总。在总结报告中说明如何向用户报告低于灵敏度水平的测定结果。

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。

治疗范围因不同厂家的试剂而存在差异。由于方法学存在差异以及与代谢物之间存在交叉反应性，不同方法学产品测试获得的数值不得互换使用，也不应使用校正因子。因此，推荐为单独患者使用一种方法学的试剂。

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》（国家药品监督管理局通告2021年第70号）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》（国家药品监督管理局通告2021年第74号）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》（国家药品监督管理局通告2021年第72号）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

患者样本的药物浓度应尽可能覆盖检测报告范围。

由于针对不同的移植物类型，观察到检测性能存在差异，应尽可能利用环孢霉素检测系统对植入心脏、肝脏和肾脏的患者样品进行评估，并尽可能利用他克莫司检测系统进行肝脏、肾移植的患者样品进行评估。尽可能纳入来自接受各种治疗方案来自多个地域或医疗机构患者的样本。

只要可获得样本相关信息，适量回顾性样本也可纳入。

选择涵盖干扰因素的样本进行评价研究，充分考虑不同治疗方案（移植物）人群选择、地域选择、年龄范围、移植后的时间和抽血时间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。

应结合产品分析性能评估的干扰实验结果和产品说明书中样本要求的内容进行干扰因素的选择。

2.方法学比对

2.1与已上市同类试剂的比对：

对于免疫试验法，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。在采用已上市产品作为对比试剂的前提下，应选择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，包括方法学、临床预期用途、主要性能指标、校准品的溯源情况、推荐的参考区间等，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。应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

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，可利用专门测定药物代谢产物的、经过仔细确认的气相色谱-质谱法（GC-MS）、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

对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法。对于对比实验的等效性研究，最常用是对考核试剂和参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。结合临床试验数据的正/偏态分布情况，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。

在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有明显差异的样本，应采用临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂进行验证试验，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。

（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》（原国家食品药品监督管理总局令第6号）、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2014年第17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。

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检测试剂（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样本（如全血）中环孢霉素、他克莫司的含量，适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。

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】

根据不同方法学产品的设计原理，详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

4.【样本要求】

应在以下几方面进行说明：

4.1适用的样本类型。

4.2在样本收集、处理过程中的特别注意事项。

4.3为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。

4.4已知的干扰物。

4.5能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。

4.6环孢霉素A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。

5.【检验方法】

详细说明实验操作的各个步骤及每一步骤时间和温度要求。包括：

5.1试验具体操作步骤及结果计算方式。

5.2试剂配制方法、注意事项。

5.3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。

5.4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。

5.5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。

6.【治疗范围】

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。

7.【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。

8.【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。

1. 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》（中华人民共和国国务院令第739号）[Z].

[2]《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]《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）[Z].

[4]《体外诊断试剂分类规则（征求意见稿）》[Z].

[5]《关于发布免于临床试验体外诊断试剂目录的通告》（国家药品监督管理局通告2021年第70号）[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》（国家药品监督管理局通告2021年第74号）[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》（国家药品监督管理局通告2021年第72号）[Z].

[8]《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）[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%3D.docx%22%20%5Ct%20%22https%3A//www.cmde.org.cn/CL0112/_self)》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）[Z].

1. 编制说明

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心指导，山东省食品药品审评查验中心牵头，上海市食品药品监督管理局认证审评中心、浙江省医疗器械审评中心、江西省医疗器械技术审评中心等单位共同协作完成。