附件12

甲氨蝶呤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（以下简称“申请人”）进行甲氨蝶呤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

本指导原则适用于以化学发光法、液相色谱-串联质谱法、均相酶免疫等方法对人体血清/血浆中甲氨蝶呤进行定量检测的体外诊断试剂。其他方法学的甲氨蝶呤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。

1. 注册审查要点

（一）监管信息

1.申请表

申请人应按照填表要求填写。

2.产品名称

产品的命名应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》要求。产品名称一般由三部分组成，第一部分：被测物名称为甲氨蝶呤；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，如化学发光法、均相酶免疫、酶联免疫法、荧光免疫层析法等。

3.分类编码

根据《体外诊断试剂分类子目录》，甲氨蝶呤检测试剂管理类别为Ⅱ类，分类编码为6840。

4.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。

5.主文档授权信

如适用，申请人应当对主文档引用的情况进行说明。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

综述资料主要包括技术原理、主要生产工艺、包装描述、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，应符合《体外诊断试剂注册与备案管理办法》和《医疗器械注册申报资料和批准证明文件格式要求（体外诊断试剂）》的相关要求。

（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GB/T 42062《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

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。甲氨蝶呤安全范围窄、服药个体化差异大、具有细胞毒性，不良反应较多，低于有效血药浓度无法抑制肿瘤生长，高于其有效血药浓度则会引起胃肠道反应、肝硬化、肾脏损害等副作用及不良反应。因此对摄入甲氨蝶呤的患者进行血药浓度监测对减少不良反应及指导临床个体化安全用药具有重要的意义。

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

 3.1产品技术要求

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。

3.2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(如适用)、空白限（如适用）、检出限、正确度、线性区间、精密度、特异性等；如注册单元中包含校准品或质控品，其性能指标和检验方法应在技术要求中予以描述，如：外观、装量（如适用）、均匀性、预期结果等。不同方法学的产品应根据方法学特点制订不同的性能指标。

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

定量检测体外诊断试剂的分析性能一般包括正确度，精密度，包容性，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，适用的样本类型等。产品的准确度（accuracy）与正确度和精密度有关。申请人应设计合理的试验方案，对各项分析性能进行充分评估。

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（如样本稳定性，线性区间，空白限、检出限及定量限，精密度，正确度等）时应尽可能纳入预期使用人群（即摄入甲氨蝶呤的患者）的样本进行评价。确需使用加标样本进行研究时，应提供关于标准品纯度、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。

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

目前该产品临床应用指南推荐的样本类型为血清或血浆样本。

4.2.3校准品的量值溯源和质控品的赋值

应明确申报产品配套的校准品和质控品。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或验证的资料）。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

正确度由系统测量误差决定，通常用偏倚表示。根据检测试剂的实际情况，参考物质、比较测量程序等的可获得性，申请人可选择下述方法进行正确度评价。应提供正确度评价用物质或比较测量程序的基本信息和选择依据。

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，参考测量程序赋值的临床样本。一般情况下，建议采用2～3个水平的参考物质，代表试剂测量区间内的高、低浓度。进行多次重复检测，采用检测结果平均值与参考量值计算偏倚。

4.2.4.2回收试验

该产品有国家/国际药品标准物质，可采用回收试验进行正确度评价。将标准物质或分析物纯品（纯度为：98%-102%）加入临床样本中，配制成回收样品，进行检测。

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（重复测试次数不小于3），采用检测结果平均值计算回收率。

4.2.4.3方法学比对

采用申报试剂与合理的比较测量程序同时检测临床样本，通过两者的比对研究和偏倚估计，进行申报试剂的正确度评价。比较测量程序可选择参考测量程序或同类试剂。临床样本的浓度水平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。

4.2.5精密度

应对精密度指标，如标准差或变异系数等的评价标准做出合理要求。应考虑样本类型、时间、操作者、仪器、试剂批次和地点等影响精密度的条件，设计合理的精密度试验方案进行评价。设定合理的精密度评价周期，例如为期至少20天的检测。对检测数据进行统计分析，获得实验室内精密度、实验室间精密度、批间精密度等结果。建议对检测范围内低、中、高至少3个浓度水平的精密度进行评估。3个浓度分别为（a）接近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。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。

4.2.6空白限、检出限及定量限

定量检测体外诊断试剂对样本浓度下限的检出能力指标包括空白限（LoB）、检出限（LoD）及定量限（LoQ）。申请人应根据产品的具体情况选择适用的方法进行检出能力的研究，如产品不适用于LoB、LoD和LoQ的概念，应提供充分说明。

4.2.6.1空白限、检出限与定量限的建立

LoB，LoD，LoQ的建立需分别选择多个独立的样本（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。

LoB一般由多个独立的空白样本（无分析物）的检测结果计算获得；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、检测结果差异和数据分布，选择合理的试验方案和统计分析方法。对于空白样本检测结果为零，可采用对多个已知分析物浓度的样本进行系列稀释后重复检测获得LoD。

LoQ应满足预设准确度指标，即考虑偏倚和精密度的要求。偏倚可通过检测具有可接受参考量值的样本进行评估，所以需获得已知浓度的低水平样本。如涉及将样本稀释至低浓度水平，应确保稀释液不引起明显的基质效应，且在低浓度区间呈线性。精密度的评估可根据检测试剂及其应用确定其测量条件，一般应至少包括重复性和日间精密度。

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。

4.2.6.2空白限、检出限与定量限的验证

LoB，LoD，LoQ的验证需各选择至少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，计算符合要求的检测结果比例，如果比例符合统计学要求/预设的临界值，则4.2.6.1建立的LoB，LoD，LoQ得到验证。一般来讲，LoB总是低于LoD，而LoD则低于或等于LoQ。

4.2.7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。

4.2.7.1交叉反应研究

交叉反应研究涉及将各物质加标到不含药物的样本中，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。交叉反应应当考虑结构类似物、合并用药及主要代谢物的情况，尽可能对以下物质进行研究。

4.2.7.1.1结构类似物：叶酸、四氢叶酸、5-甲基四氢叶酸。

4.2.7.1.2合并用药：6-巯基嘌呤、环磷酰胺、阿霉素、5-氟尿嘧啶、长春碱、长春新碱、甲基叶酸、异环磷酰胺、阿糖胞苷、铂类化合物、艾拉莫德、来氟米特、阿达木单抗、亚叶酸钙、保泰松、磺胺类药物。

4.2.7.1.3主要代谢物：7-羟基甲氨蝶呤、４-氨基-４-脱氧-Ｎ-10-甲基蝶酸、2，4-二氨基甲基蝶酸。

4.2.7.2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：

4.2.7.2.1常见的内源性干扰物质包括胆红素、甘油三酯、胆固醇、尿酸、叶酸及其代谢物、类风湿因子、嘌呤、血红蛋白、白蛋白、人抗鼠抗体等。

4.2.7.2.2常见的外源性干扰物质包括：样本添加剂（包括抗凝剂，促凝剂）等。

4.2.8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出现的最高浓度，以评估该试剂是否存在高剂量钩状效应并提交研究资料。

4.2.9线性区间与可报告区间

4.2.9.1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。当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。

当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。

测量区间，也称分析测量区间，在该区间内，临床样本在未经稀释、浓缩，或非常规测量程序中步骤的其他前处理情况下，检测结果的线性偏差、不精密度和偏倚均在可接受范围内。

4.2.9.2扩展测量区间和可报告区间

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。应根据预期的临床意义设置合适的可报告区间，并在说明书中进行提示。如用于大剂量甲氨蝶呤治疗结束后浓度监测，可报告区间应至少包含0.1μmol/L-10μmol/L；如用于大剂量甲氨蝶呤治疗期间浓度监测，可报告区间应至少包含0.1μmol/L-40μmol/L区间。

4.2.10适用的样本类型

如果试剂适用于多种样本类型（包括抗凝剂），应采用合理方法评价每种样本类型的适用性。对具有可比性的样本类型，可选择具有统计学意义数量的样本进行样本一致性的同源比对研究；对于不具有可比性的样本类型，应对每种样本类型分别进行分析性能评估。

如果样本的采集、处理方式存在差别，应分析这些差别的潜在影响，并进行针对性的分析性能验证。

4.2.11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

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区间的内容。

甲氨蝶呤的临床使用一般包括常规剂量用药、大剂量甲氨蝶呤（即：静脉输注剂量＞500mg/m2）用药。药物在人体内的浓度随时间而变化，因此，不同采血时间点收集的样本，血药浓度检测结果存在较大差异。此外，应用大剂量甲氨蝶呤治疗恶性肿瘤时，因用药方案（例如：静脉滴注的持续时间）的不同，临床上在不同给药方案、同一采血时间下收集的样本，甲氨蝶呤浓度也存在较大差异。临床状态复杂程度、个体对于甲氨蝶呤的要求不同。因此，不推荐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区间。

7.其他资料

7.1三批产品的生产及自检记录。

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

甲氨蝶呤测定试剂已经列入《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，并注意医学决定水平和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人群选择、地域选择、年龄范围、给药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。

2.方法学比对

2.1与已上市同类试剂的比对：

应选择与境内已上市同类产品（对比试剂）进行比较研究，评价两种方法检测结果的一致性。对比试剂在预期用途、适用人群、检测方法学、检测性能等方面应与试验体外诊断试剂具有较好的可比性。

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，可采用与有资质的参考实验室提供的具有完善的质量控制体系的同位素稀释液相色谱串联质谱法、液相色谱-串联质谱法和随访信息在内的临床信息等进行比对，验证产品的分析准确度**。**

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。

以下内容仅对甲氨蝶呤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：甲氨蝶呤测定试剂盒（荧光免疫层析法）等。

2.【预期用途】

说明试剂（盒）用于体外定量测定人体血清或血浆中甲氨蝶呤的含量，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证及背景情况，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.【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、纯度、配制方法及其他相关信息。

4.4对于液质联用类方法，其主要组成成分建议包含流动相、内标校准品（如使用内标定量）、校准品、质控品、样本提取剂等。

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甲氨蝶呤浓度与用药时间相关，应根据临床需求尽量保证每次给药时间及采血时间的准确性。

7.【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：

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、配套使用设备信息等以及试验过程中的注意事项。液质联用方法学产品建议注明色谱分离以及质谱检测相关条件，包括但不限于色谱柱填料类型、洗脱原理、推荐的流动相洗脱条件、质谱离子化方式、监测模式等。

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.【参考区间】

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区间的内容。

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甲氨蝶呤检测。

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。明确甲氨蝶呤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]国家食品药品监督管理局.体外诊断试剂分类子目录:食品药品监管总局通知242号[Z].

[2]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].

[3]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: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].

[4]国家药品监督管理局:医疗器械注册申报资料和批准证明文件格式要求:国家药监局公告2021年第121号[Z].

[5]GB/T 42062,医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[6]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].

[7]国家药品监督管理局.医疗器械注册自检管理规定:国家药监局公告2021年第126号[Z].

[8]国家食品药品监督管理局.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].

[9]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].

[10]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].

[11]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].

[12]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].

[13]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].

[14]国家食品药品监督管理局.体外诊断试剂说明书编写指导原则:食品药品监管总局通告2014年第17号[Z].

[15]国家药品监督管理局.体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式:国家药监局公告2021年第122号[Z].

[16]Song Z, Hu Y, Liu S, et al. Medication therapy of high‐dose methotrexate: An evidence‐based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2022, 88(5):2456-2472.

[17]张相林主编.治疗药物监测临床应用手册[M].北京：人民卫生出版社,2019.