

1                    电解质钾、钠、氯、钙测定试剂  
2                    注册审查指导原则  
3                    （2024年修订版）  
4                    （征求意见稿）  
5

6                    本指导原则旨在指导注册申请人对电解质钾、钠、氯、钙四  
7 种测定试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门  
8 审评注册申报资料提供参考。

9                    本指导原则是对电解质钾、钠、氯、钙测定试剂的一般要求，  
10 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，  
11 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  
12 册申报资料的内容进行充实和细化。

13                    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  
14 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  
15 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  
16 证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

17                    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  
18 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  
19 指导原则相关内容也将适时进行调整。

20                    **一、适用范围**

21                    电解质钾、钠、钙、氯测定试剂用于体外定量测定人体样本  
22 （血清、血浆、尿液）中钾离子、钠离子、钙离子、氯的含量，  
23 临床上主要用于钾、钠、钙、氯代谢紊乱的辅助诊断。

24 从方法学考虑，本指导原则中钾、钠、氯测定试剂主要指采用  
25 用酶法原理，钙测定试剂主要指采用偶氮砷III法、邻甲酚酞络合  
26 铜法、甲基麝香草酚蓝法、甲基二甲苯酚蓝法原理。利用全自动、  
27 半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室进行钾离子、钠  
28 离子、氯、钙离子定量检验所使用的临床化学体外诊断试剂。本  
29 文不适用于干式电解质钾、钠、氯、钙测定试剂。

30 钾浓度的测定方法目前主要为火焰光度法、离子选择电极法  
31 和酶法测定。从方法学考虑，本指导原则仅适用酶法测定，反应  
32 原理为利用钾离子依赖性丙酮酸激酶催化底物磷酸烯醇式丙酮  
33 酸（PEP）与二磷酸腺苷（ADP）反应生成丙酮酸，丙酮酸在乳  
34 酸脱氢酶的催化下与 NADH 偶联生成 NAD<sup>+</sup>，通过在 340nm 处  
35 吸光度的变化，计算钾离子浓度。

36 钠浓度的测定方法目前主要为火焰光度法、离子选择电极测  
37 定法和酶法测定。从方法学考虑，本指导原则仅适用酶法测定。  
38 反应原理为利用钠离子依赖的 β-半乳糖苷酶催化邻硝基苯 β  
39 -D-半乳吡喃糖苷（ONPG）底物生成产物邻硝基酚（ONP）和  
40 半乳糖。其中生成的 ONP 在 405nm 的吸光度值上升与钠离子浓  
41 度成正比，从而根据吸光度值的变化计算钠离子的浓度。

42 氯浓度的测定方法目前主要为放射性核素稀释法、硝酸汞滴  
43 定法、离子选择电极法和酶法测定。从方法学考虑，本指导原则  
44 仅适用酶法测定，反应原理为 α-淀粉酶在氯离子的激活下，催  
45 化其底物如 2-氯-4-硝基苯-半乳糖-a-D 麦芽三糖苷（CNP-G3）  
46 （或其他 α-淀粉酶的底物生产其相应的产物），生成 2-氯-4-硝  
47 基酚(CNP) 2-氯-4-硝基酚在 405nm 附近有吸收峰，通过在 405nm

48 处吸光度的变化，计算氯离子浓度。

49 钙浓度的测定方法有比色法（最常用的是偶氮砷Ⅲ法、邻甲  
50 酚酞络合铜法、甲基麝香草酚蓝法、甲基二甲苯酚蓝法）、火焰  
51 光度法、原子吸收分光光度法、滴定法（氧化还原滴定法、络合  
52 滴定法）、放射性核素稀释质谱法等。本指导原则适用于使用偶  
53 氮砷Ⅲ法、邻甲酚酞络合酮法、甲基麝香草酚蓝法、甲基二甲苯  
54 酚蓝法的比色法测定，反应原理如下：

#### 55 1.偶氮砷Ⅲ法

56 在含有 8-羟基喹啉-5-磺酸的反应体系中，镁离子被掩蔽，  
57 偶氮砷Ⅲ与钙离子反应形成紫色络合物。

#### 58 2.邻甲酚酞络合酮法

59 邻甲酚酞络合酮是金属络合指示剂，同时也是酸碱指示剂，  
60 在碱性溶液中与钙及镁螯合，生成紫红色螯合物。作钙测定时，  
61 在试剂中加入 8-羟基喹啉以消除标本中镁离子的干扰。

#### 62 3.甲基麝香草酚蓝法

63 血清中钙离子在碱性溶液中与甲基麝香草酚蓝结合，生成蓝  
64 色的络合物。加入适量的 8-羟基喹啉，可消除镁离子对测定的干  
65 扰，与同样处理的钙标准液进行比较，以求得血清总钙的含量。

#### 66 4.甲基二甲苯酚蓝法

67 样本中钙离子在碱性条件下与甲基二甲苯酚蓝结合，生成蓝  
68 色的络合物。在试剂中加入 8-羟基喹啉以消除镁离子的干扰。

69 本指导原则不适用于：

70 （一）酶法原理之外的其他钾、钠、氯测定试剂。

71 （二）偶氮砷Ⅲ法、邻甲酚酞络合铜法、甲基麝香草酚蓝法、

72 甲基二甲苯酚蓝法原理之外的其他钙测定试剂。

## 73 二、注册审查要点

### 74 (一) 监管信息

75 应按《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的要求提交  
76 申请表、术语、缩写词列表、产品列表、关联文件、申报前与监  
77 管机构的联系情况和沟通记录、符合性声明以及其它相关信息。

#### 78 1. 产品名称

79 产品名称一般由三部分组成。第一部分：被测物名称；第二  
80 部分：用途，如测定试剂；第三部分：方法或者原理，如酶法、  
81 偶氮砷III法等。

#### 82 2. 分类依据

83 根据《体外诊断试剂分类规则》和《体外诊断试剂分类目录》，  
84 该产品按照第二类体外诊断试剂管理，分类编码为6840。

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

### 87 (二) 综述资料

88 应按《体外诊断试剂注册申报资料要求及说明》的要求提交  
89 概述、产品描述、预期用途、申报产品上市历史等资料。其中，  
90 需注意以下内容：

#### 91 1. 概述

92 应描述电解质钾、钠、氯、钙测定试剂名称及其确定依据；  
93 该产品属于用于无机离子检测的试剂，管理类别为II类，分类编  
94 码为6840；描述申报产品预期用途；描述有关申报产品的背景

95 信息概述或特别细节（如适用），如申报产品的历史概述、历次  
96 提交的信息，与其他经批准上市产品的关系等。

## 97 2. 产品描述

### 98 2.1 产品综述

99 描述产品所采用的技术原理，产品组成，原材料的来源及制  
100 备方法，主要生产工艺，检验方法，质控品的制备方法及其赋值情  
101 况，如产品检测需要进行校准，应描述校准品的制备方法及其溯源  
102 情况。技术原理包括反应原理，方法学，测量方法（速率法），  
103 信号处理方法，数据获取和解读方式，分析前处理步骤等。

104 描述产品主要研究结果的总结和评价，包括分析性能评估、  
105 参考区间、稳定性以及临床评价等。

106 描述不同包装规格之间的差异。

107 描述产品中使用的生物材料或衍生物（如适用），包括生物  
108 学来源（如人、动物、病原体、重组或发酵产物）和组织来源（如  
109 血液）的描述。人源性材料须对有关传染病（HIV、HBV、HCV  
110 等）病原体测定予以说明；其他动物源及微生物来源的材料，应  
111 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  
112 提供相关的证明文件。

### 113 2.2 包装描述

114 提供有关产品包装信息，包括包装形状和材料等。

### 115 2.3 研发历程

116 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  
117 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  
118 选择其作为研发参考的原因。

### 119 2.4 与同类和/或前代产品的比较

120 (1) 境内、外已有同类产品和/或前代产品上市，申请人应  
121 提供其产品名称、生产企业、注册情况，并列表比较申报产品与  
122 同类产品和/或前代产品在技术原理、预期用途、使用方法、性  
123 能指标、临床应用情况等方面的异同。

124 (2) 境内、外尚无同类产品上市，或申报产品改变常规预  
125 期用途并具有新的临床意义，申请人需提供分析物与预期临床适  
126 应证之间关系的文献资料，包括临床研究文献综述、相关临床诊  
127 疗指南文件、行业公认的共识性文件等。

### 128 3. 预期用途

#### 129 3.1 预期用途

130 说明产品用于体外定量测定人体样本中钾离子、钠离子、钙  
131 离子、氯的含量，应明确具体的样本类型如血清、血浆、尿液等，  
132 适用的样本类型应结合实际的分析性能研究及临床研究情况进行  
133 确认。

#### 134 3.2 临床适应证

135 临床适应证的发生率、易感人群、分析物的详细介绍及与临  
136 床适应证的关系，相关的临床或实验室诊断方法。

#### 137 3.3 适用人群

138 适用人群：目标患者/人群的信息，对于适用人群包含儿童  
139 或新生儿的情况，应进行明确。

#### 140 3.4 预期使用者

141 使用者为经过专业培训的医务人员或实验室专业技术人员。

#### 142 3.5 预期使用环境

143 预期使用地点为医学检验实验室或医院、医疗/临床实验室，  
144 其检测过程中的环境条件应符合适用仪器正常工作环境条件，并

145 且试剂储存需满足说明书规定的储存条件及有效期。

### 146 (三) 非临床资料

#### 147 1. 产品风险管理资料

148 申请人应考虑产品全生命周期中的各个环节，从预期用途、  
149 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  
150 方面进行风险分析、风险评价、风险控制和剩余风险的可接受性  
151 评定，综合评价产品风险可接受程度，形成风险管理资料，应符合  
152 合 GB/T 42062《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

153 常见可预见危害包括：产品生产环境不达标导致的微生物污  
154 染、不正确的废物处理、皮肤直接接触产品、产品设计开发验证  
155 不充分、不正确的配方导致的称量不准确产品某项性能不达标、  
156 采购的原材料未能达到设计要求的性能、原材料储存条件不正确  
157 导致原材料失效、装配过程组分、标签、说明书等漏装或误装、  
158 说明书的不精确描述或缺失、操作人员的错误操作、对一次性使  
159 用医疗器械很可能再次使用的危害警告不适当、试剂储存温度不  
160 符合要求导致测定结果不可靠、样本储存温度或储存周期不符合  
161 要求导致测定结果不可靠、试剂超过效期使用或试剂污染变质、  
162 由重复使用造成的功能恶化、产品包装不完整造成的产品降解污  
163 染、成品运输不当等。

#### 164 2. 体外诊断试剂安全和性能基本原则清单

165 产品应符合《体外诊断试剂安全和性能基本原则清单》各项  
166 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  
167 适用的各项要求，应当说明理由。

168 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  
169 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，

170 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以  
171 备查。

## 172 3.产品技术要求及检验报告

### 173 3.1 产品技术要求

174 申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下,根据产  
175 品研制、前期临床评价等结果,依据国家标准,行业标准(如  
176 YY/T 1202 钾测定试剂盒(酶法)、YY/T 1203 钠测定试剂盒(酶  
177 法)、YY/T 1196 氯测定试剂盒(酶法)、YY/T 1229 钙测定试  
178 剂(盒))及有关文献,按照《医疗器械产品技术要求编写指导  
179 原则》的有关要求进行产品技术要求编写。主要包括以下性能指  
180 标:外观、装量、准确度、线性、精密度(重复性、批间差)、  
181 试剂空白、分析灵敏度等。如有组合注册的校准品,校准品主要  
182 包括以下性能指标:外观、装量、均匀性等。如有组合注册的质  
183 控品,质控品主要包括以下性能指标:外观、装量、可接受区间  
184 /值、均匀性等。具体产品的性能指标需结合方法学本身特性,  
185 确定其性能指标或者提供此指标不适用的说明。

186 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  
187 采用公认的或已颁布的标准检验方法;自建检验方法应进行方法  
188 学研究,以确保检验方法的科学性、准确性、可重现性和可操作  
189 性。

### 190 3.2 产品检验报告

191 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  
192 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  
193 验。电解质钾、钠、氯、钙测定试剂有适用的国家标准品,应当  
194 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

195 告：

196 3.2.1 申请人出具的自检报告。

197 3.2.2 委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

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

#### 200 4.分析性能评估

201 申请人应提交在有效质量管理体系下生产的体外诊断试剂  
202 产品的所有分析性能评估资料，对于每项分析性能的研究都应包  
203 括研究目的、试验设计、研究方法、可接受标准、试验数据、统  
204 计方法等详细资料。分析性能研究的试验方法，可以参考《定量  
205 检测体外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则》。

#### 206 4.1 样本稳定性

207 为防止溶血，血液样本采集后应及时分离血清或血浆，血浆  
208 样本应使用抗凝剂抗凝。采集尿液样本时，整个收集的过程应该  
209 在 2 小时内完成。若是检测 24 小时尿液的样本，保存样本的容  
210 器应该放置在冰箱或是在保存的过程中持续冰浴。

211 应充分考虑实际使用过程中样本采集、处理、运输及保存等  
212 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  
213 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  
214 包括建议的保存条件、添加剂（如抗凝剂）和运输条件（如涉及）  
215 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  
216 详细描述。

#### 217 4.2 适用的样本类型

218 申请人应对适用的样本类型及添加剂进行适用性确认。如试  
219 剂盒不仅适用于一种样本类型，则应选择具有统计学意义数量的

220 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  
221 类型（如血清、尿液样本），应对每种样本类型分别进行分析性  
222 能评估。采用抗凝剂时，应说明抗凝剂对样本测定结果的影响。  
223 样本应说明来源及制备方法。

#### 224 4.3 校准品的量值溯源和质控品的赋值（如适用）

225 如申报产品包括校准品，可参考 GB/T 21415《体外诊断医  
226 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  
227 溯源性》的要求，提供试剂配套校准品量值溯源相关资料。如申  
228 报产品包括质控品，可参考《质控品注册审查指导原则—质控品  
229 赋值研究》的要求，提供质控品赋值及其靶值范围确定的相关资  
230 料，应当提交在所有适用机型上进行赋值和验证的资料。如校准  
231 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。

#### 232 4.4 正确度

233 对测量正确度的评价，可采用参考物质检测、方法学比对、  
234 回收试验等方法，申请人可根据实际情况选择合理方法进行研  
235 究。

##### 236 4.4.1 参考物质测定

237 采用国家/国际标准品、参考品、具有互换性的有证参考物  
238 质（CRM）或参考测量程序赋值的临床样本作为样本进行检测，  
239 用于评估试剂检测结果的偏倚分析申报产品与经确认结果的符  
240 合情况，评价申报产品的准确度。不可采用产品校准品、申报试  
241 剂检测系统定值的质控品进行评价。

242 采用至少两个浓度的参考物质，应包括医学决定水平或参考  
243 区间上/下限浓度附近，进行多次重复测定，根据测定结果平均  
244 值与参考量值计算偏倚。

#### 245 4.4.2 方法学比对

246 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  
247 试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时测定临床样本，临床样本  
248 的浓度水平应覆盖申报试剂的测量区间并均匀分布。

249 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  
250 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  
251 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  
252 本类型、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。

#### 253 4.4.3 回收试验

254 将标准溶液、标准物质或分析物纯品加入临床样本中，配制  
255 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  
256 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  
257 10%。

258 检测至少 3 个水平的回收样品，代表试剂测量区间内的高、  
259 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  
260 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  
261 算回收率。

#### 262 4.5 精密度

263 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  
264 精密度试验方案进行评价，包括重复性、中间精密度和再现性。

265 精密度研究用样本一般为临床实际检测样本或其混合物。样  
266 本浓度一般包括测量区间高、中、低在内的 3~5 个水平，应有  
267 医学决定水平或参考区间上/下限浓度附近的样本。精密度研究  
268 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  
269 将样本等分保存。

270 4.6 空白限 (LoB)、检出限 (LoD) 和定量限 (LoQ)

271 4.6.1 空白限、检出限与定量限的建立

272 空白限 (LoB)，检出限(LoD)，定量限(LoQ)的建立需分别  
273 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  
274 低水平样本)，在多天内进行研究。

275 空白限一般由多个独立的空白样本(无分析物)的测定结果，  
276 经计算获得；检出限一般由多个低浓度 (含有分析物) 样本的测  
277 定结果结合空白限 (或单独计算) 获得。定量限应满足预设正确  
278 度指标，即考虑偏倚和精密度的要求。

279 4.6.2 空白限、检出限与定量限的验证

280 空白限、检出限及定量限的验证，每个项目需选择至少 2 个  
281 样本 (空白样本、检出限浓度样本、定量限浓度样本)，在多天  
282 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  
283 与 4.6.1 研究获得的空白限、检出限及定量限呈现一致性的检测  
284 结果比例，如果比例符合统计学要求/预设的临界值，则空白限、  
285 检出限及定量限得到验证。

286 4.7 分析特异性

287 4.7.1 干扰试验

288 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  
289 有报道的干扰物质等对产品测定结果的影响。常见的内源性干扰  
290 物质包括胆红素、血红蛋白、甘油三酯等，常见的外源性干扰物  
291 质包括样本添加剂 (如防腐剂)、常用药物及其代谢物 (如维生  
292 素 C)、患者群体使用的药物及其代谢物、膳食物质、样本收集  
293 或处理过程中接触到的物质，样本污染物；亦应考虑文献中已报  
294 道的对类似试剂或测量程序存在干扰的物质。申请人应根据产品

295 特点选择潜在的干扰物质进行验证，如枸橼酸钠、乙二胺四乙酸  
296 二钠（EDTA-Na<sub>2</sub>）、乙二胺四乙酸二钾（EDTA-K<sub>2</sub>）、草酸盐、  
297 NaF 类抗凝剂等影响偶氮砷 III 法对钙离子的检测。

298 研究的干扰物浓度应覆盖临床样本中的最高浓度（最差情  
299 形），并对干扰的程度进行量化。将研究结果在说明书中进行描  
300 述，明确干扰物质影响的最大浓度。待评价的样本浓度建议采用  
301 至少 2 个分析物水平的样本，其浓度应在医学决定水平或参考区  
302 间上/下限附近。

#### 303 4.8 测量区间及可报告区间

304 应根据产品特性对线性区间、测量区间及可报告区间进行研  
305 究，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  
306 原则》中“测量区间及可报告区间”章节相关要求。

##### 307 4.8.1 线性区间及测量区间

308 线性区间的研究所用的样本基质应尽可能与临床实际检测  
309 的样本相似，需采用高值和零浓度/低值样本配制一系列不同浓  
310 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  
311 宽的至少 9 个不同浓度的样本（不包括零浓度样本），每个样本  
312 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  
313 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  
314 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  
315 程、线性相关系数（r）及线性偏差，判断结果是否满足可接受  
316 标准。

317 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  
318 5 个不同浓度的样本，每个样本至少重复检测 2 次。

319 测量区间，也称分析测量区间，在该区间内，临床样本在未

320 经稀释、浓缩，或非常规测量程序步骤中的其他前处理情况下，  
321 检测结果的线性偏差、不精密度和偏倚均在可接受范围内。测量  
322 区间下限为定量限，线性区间包含测量区间。

#### 323 4.8.2 扩展测量区间和可报告区间

324 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  
325 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  
326 区间。两者上限均为测量区间上限 $\times$ 稀释倍数，扩展测量区间的  
327 下限为测量区间上限。

#### 328 4.9 试剂空白

329 试剂空白包括试剂空白吸光度与试剂空白吸光度变化率（如  
330 适用）。在特定温度、波长、光径条件下，记录测试启动时的吸  
331 光度（ $A_1$ ）或约 5min（ $t$ ）后的吸光度（ $A_2$ ）， $A_2$  测试结果即  
332 为试剂空白吸光度测定值；计算出吸光度变化值（ $|A_2 - A_1|/t$ ）  
333 （ $t$  为测量时间间隔）即为试剂空白吸光度变化率。

#### 334 4.10 分析灵敏度

335 用已知浓度的样本进行测试，记录在试剂（盒）规定参数下  
336 产生的吸光度改变。换算为  $n$  单位吸光度差值（ $\Delta A$ ）或吸光度  
337 变化（ $\Delta A/\text{min}$ ）即为本产品的分析灵敏度。

### 338 5. 稳定性研究

339 一般应包含研究方案、报告和数据三部分内容。

#### 340 5.1 实时稳定性

341 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  
342 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  
343 度和光照）及有效期。

344  
345  
346  
347  
348  
349  
350  
351  
352  
353  
354  
355  
356  
357  
358  
359  
360  
361  
362  
363  
364  
365  
366  
367  
368

## 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瓶稳定性。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。如产品中包含校准品，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。运输稳定性研究可结合于实时稳定性研究中。试剂的稳定性研究应注意选取代表性包装规格进行研究。

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】中进行详细描述。

## 6. 参考区间

申报产品可以建立自己的参考区间或验证参考区间，但都要确保参考区间的可溯源性，记录确定参考区间的所有步骤，包括参考个体的选择、分析前因素、样本检测以及统计分析方法等。

参考区间的建立应参考《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》中“（一）参考区间的建立”章节相关要求，提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。研究样本来源应覆盖年龄、性别等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性。申报产品应采用符合说明书声称要求的样本进行参考区间研究，并在研究报告中详细说明样本类型、储存方式等情况，如采集尿液样本应明确取样时间段（如适用）。应明确参考人群的筛选标准，研究例数通常应不低于 120 例。（注：研究例数不低

369 于 120 例是为了保证能正确估计参考限的 90%置信区间。申请  
370 人应根据预设的置信水平进行样本研究例数的选择并符合统计  
371 学要求。)

372 如参考已发布实施的临床检测参考区间标准等验证参考区  
373 间，应依据《体外诊断试剂参考区间确定注册审查指导原则》中  
374 “(二)参考区间的验证”章节相关条件进行验证，如验证通过，  
375 可直接采用经验证的参考区间；如验证不通过，应建立参考区间。

376 血清和血浆中钾离子浓度存在差异，应分别进行建立或验证；  
377 不具有可比性的样本类型，如尿液与血液中钙离子存在差异，也  
378 应分别进行建立或验证。

## 379 7.其他资料

380 7.1 三批产品的生产及自检记录。

381 7.2 证明产品安全性、有效性的其他非临床研究资料。

### 382 (四) 临床评价资料

383 根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，电解质钾、钠、氯、  
384 钙检测试剂临床上用于无机离子代谢紊乱的辅助诊断，已列入  
385 《免于临床试验体外诊断试剂目录》，申请人可按照《免于临床  
386 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。  
387 评价用的样本类型应与注册申请保持一致。

388 申请人也可通过临床试验的方式进行临床评价；如申请人无  
389 法按要求进行临床评价或预期用途超出豁免目录中的描述，应进  
390 行临床试验；临床试验的伦理、方案的制定以及报告的撰写等临  
391 床试验资料均应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》对  
392 临床试验资料的规定，相关资料签章应符合《医疗器械临床试验  
393 质量管理规范》的要求。

394 (五) 产品说明书和标签样稿

395 产品说明书和标签的格式应符合《医疗器械说明书和标签管  
396 理规定》、《体外诊断试剂说明书编写指导原则(2023年修订  
397 版)》的要求。产品说明书的所有内容均应与申请人提交的注册  
398 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  
399 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  
400 相关信息。

401 境外试剂应当提交产品原文说明书,中文说明书除格式要求  
402 外,其内容应尽量保持与原文说明书的一致性,翻译力求准确且  
403 符合中文表达习惯。

404 以下内容仅对电解质钾、钠、氯、钙测定试剂说明书的重点  
405 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  
406 书编写指导原则(2023年修订版)》要求进行编写。

407 1.【产品名称】

408 通用名称,试剂名称由三部分组成:被测物名称、用途、方  
409 法或原理。例如:钙测定试剂盒(偶氮砷Ⅲ法)。

410 2.【包装规格】

411 注明可测试的样本数或装量,如××测试/盒、××人份/盒、  
412 ××mL,除国际通用计量单位外,其余内容均应采用中文进行表  
413 述。如有货号,可增加货号信息。

414 2.1 包装规格应明确装量(如××mL; ××人份);

415 2.2 带有校准品或质控品应明确标识;

416 2.3 与产品技术要求中所列的包装规格一致;

417 2.4 如不同包装规格有与之特定对应的机型,应同时明确适  
418 用机型。

419 **3.【预期用途】**

420 首段内容说明试剂用于体外定量测定人样本（血清、血浆、  
421 尿液）中钾离子（或钠离子或钙离子或氯）的含量。适用的样本  
422 类型应结合实际临床研究情况进行确认。

423 第二段应详细说明预期用途。包括适用人群，相关的临床适  
424 应证和检测目的等，如临床上主要用于钾代谢紊乱的辅助诊断。

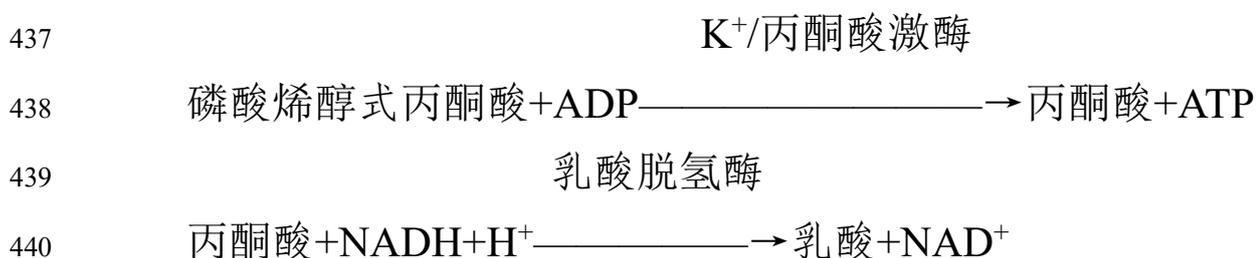
425 其余段落对被测分析物进行背景介绍、说明相关的临床或实  
426 验室诊断方法；说明与预期用途相关的临床背景情况；说明被测  
427 分析物与临床适应证的关系。

428 **4.【检验原理】**

429 根据产品采用的方法学说明检验的原理，测定原理的描述应  
430 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  
431 可结合图示方法描述。

432 如：利用钾离子依赖性丙酮酸激酶催化底物磷酸烯醇式丙酮  
433 酸（PEP）与二磷酸腺苷（ADP）反应生成丙酮酸，丙酮酸在乳酸  
434 脱氢酶的催化下与 NADH 偶联生成 NAD<sup>+</sup>，在 340nm 处观察到的  
435 吸光度变化值跟钾离子浓度成正比，从而计算出钾离子浓度。

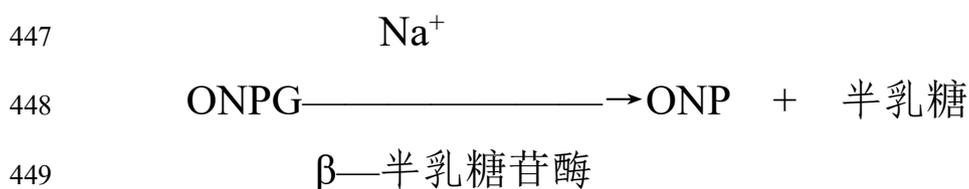
436 反应式如下：



441 如：利用钠离子依赖的 β-半乳糖苷酶催化底物邻硝基苯-β  
442 -D-半乳糖苷（ONPG）（又名邻硝基苯 β-D-半乳吡喃糖苷）水  
443 解，生成产物邻硝基酚（ONP）和半乳糖。其中生成的邻硝基酚

444 在 405nm 附近的吸光度值上升与钠离子浓度成正比，从而根据  
445 吸光度值的变化计算钠离子的浓度。

446 反应式如下：



449 如：甲基麝香草酚蓝法试剂

450 碱性

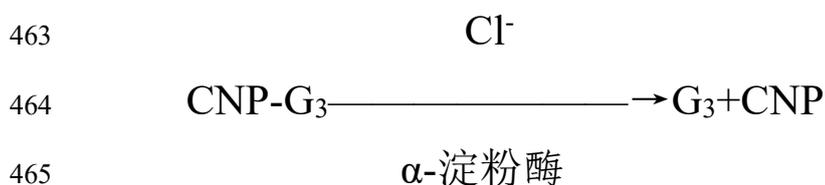


452 MTB:甲基麝香草酚蓝络合剂

453 甲基麝香草酚蓝在碱性条件下与钙离子形成稳定的有色络  
454 合物，在波长 612nm 处，其吸光度与样本中钙含量成正比。

455 如： $\alpha$ -淀粉酶在氯离子的激活下，水解底物 2-氯-4-硝基苯-  
456 半乳糖-a-D 麦芽三糖苷（CNP-G3）生成 2-氯-4-硝基酚（CNP）  
457 和麦芽三糖（G3），CNP 在 405nm 附近有吸收峰。在一定的氯  
458 离子浓度范围内，2-氯-4-硝基酚的生成速率与氯离子的浓度成正  
459 比。所以可以通过监测 405nm 吸光度变化值计算样本中的氯离  
460 子浓度。  
461

462 反应式如下：



465

466

467 **5. 【主要组成成分】**

468 应明确以下内容:

469 **5.1** 说明试剂盒包含组分的名称、数量、装量。说明各组分  
470 中的核心反应成分、基质、防腐剂等。必要时,明确组分在基质  
471 中的浓度、比例等信息。对于多组分产品,说明不同批号试剂盒  
472 中各组分是否可以互换。

473 **5.2** 产品如包含校准品、质控品,说明浓度水平、核心反应  
474 成分及其生物学来源,明确基质、防腐剂等。此外,校准品应明  
475 确定值及其溯源性,质控品应注明靶值和靶值范围,若校准品或  
476 质控品的值为批特异,可注明批特异,并附单独的靶值。

477 **5.3** 试剂盒中不包含但对该项检测必需的组分,应列明试剂  
478 的名称、注册人(备案人)。如该试剂已取得注册证号/备案号,  
479 需注明“注册证编号(备案编号)及货号”;如该试剂正处于注  
480 册/备案阶段,需注明“货号及注册证编号:(留空)/备案编号:  
481 (留空)”。

## 482 **6.【储存条件及有效期】**

483 首段明确货架保存条件和有效期,如 2~8℃保存,有效期  
484 12 个月。同时明确特殊保存条件,如禁止冷冻、光线和湿度要  
485 求等。

486 其他段落描述以下内容:

487 明确各组分的使用稳定性,包括开封保存条件和保存时长、  
488 冻融次数、机载稳定性等。

489 明确生产日期、使用期限/失效日期/有效期至见标签。

490 若各组分的保存条件不一致,应分别描述。

491 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。

492 保存温度不应有模糊表述,如“常温”、“室温”,应直接

493 以℃为单位。

## 494 7. 【适用仪器】

495 明确所适用的仪器类型，应细化到型号，并提供与仪器有关  
496 的信息以便指导用户操作。如适用仪器为非通用的仪器则需写明  
497 其具体型号，避免“系列”。

## 498 8. 【样本要求】

499 建议明确以下内容：

500 8.1 样本的类型：明确适用的样本类型，如有血清、血浆、  
501 尿液样本，应注明对抗凝剂的要求。

502 8.2 样本的稳定性：明确样本采集后和处理后的保存条件和  
503 期限等。冷藏/冷冻样本检测前是否需恢复至室温、冻融次数的  
504 要求。以上内容应与样本稳定性的研究结果一致。

505 8.3（如适用）枸橼酸钠、乙二胺四乙酸二钠（EDTA-Na<sub>2</sub>）、  
506 乙二胺四乙酸二钾（EDTA-K<sub>2</sub>）、草酸盐、NaF 类抗凝剂等影  
507 响偶氮砷 III 法对钙离子的检测，应避免使用。

508 8.4（如适用）特殊体液标本还应详细描述对采集条件、保  
509 存液、容器等可能影响检测结果的要求。比如使用清洁、无渗漏、  
510 无颗粒、无干扰物附着的器皿收集 24 小时尿液，告知患者留尿  
511 开始和终止时间，留取前应将尿液排空，收集该时段内（含终止  
512 时间点）排出的所有尿液。

## 513 9. 【检验方法】

514 应详细说明试验操作的各个步骤，包括：

515 9.1 样本的处理：详细描述样本的处理方式和步骤，需要稀  
516 释的样本应明确稀释液种类及稀释比例。

517 9.2 试剂配制：各试剂组分的稀释、混合及其他必要的程序

518 等。

519 **9.3 反应步骤、反应体系和参数设置：**详细描述反应步骤和  
520 各反应步骤所需试验条件，如 pH 值、时间、温度、波长等。明  
521 确样本和检测过程中各组分的用量体积。

522 **9.4 校准程序：**校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的  
523 绘制。校准有效期及需要重新校准的情况。推荐的校准周期。

524 **9.5 质量控制程序：**质控品的使用方法、对质控结果的必要  
525 解释以及推荐的质控周期等。

526 **9.6 试验结果的计算或读取，**包括对每个系数及对每个计算  
527 步骤的解释（如适用）。如果可能，应举例说明。

## 528 **10.【参考区间】**

529 明确参考区间，并简要说明参考区间的确定方法。应包含参  
530 考区间确定的基本信息，包括：样本量、参考人群特征（如性别、  
531 年龄、种族等）和采用的统计学方法。血清和血浆中钾离子浓度  
532 存在差异，尿液与血液中钙离子存在差异，应分别阐述。

533 建议注明以下字样“由于地理、人种、性别等差异，建议各  
534 实验室建立自己的参考区间”。

## 535 **11.【检验结果的解释】**

536 **11.1** 应根据其临床意义对可能出现的结果进行合理的解释。

537 **11.2** 说明在何种情况下应对样本进行重复测试，以及在重  
538 复测试时需要采取的样本处理方式。

539 **11.3** 若超过线性区间上限的高浓度样本可稀释后测定，则  
540 应说明样本的最大可稀释倍数、稀释溶液等信息。

## 541 **12.【检验方法的局限性】**

542 综合产品的预期用途、临床背景、检测方法等信息，对可能

543 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  
544 书中予以阐述。

545 **12.1** 检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病  
546 例的依据，为达到诊断目的，此检测结果要与临床检测、病史和  
547 其他检测结果结合使用。

548 **12.2** 分析异常值出现的可能因素，明确说明何种情况下需  
549 要进行确认试验，详述在确认试验时对待测样本可能采取的优化  
550 条件等。

### 551 **13.【产品性能指标】**

552 此项内容为分析性能研究资料和临床评价资料的总结，应：

553 **13.1** 概括描述每项分析性能研究如准确度/正确度、精密度、  
554 灵敏度、测量区间及可报告区间、分析特异性等适用项目的研究  
555 方法和结果。

556 **13.2** 概括描述临床评价包括免于临床试验的临床评价和临  
557 床试验的方法和结果。

558 **13.3** 明确常见干扰物质对检测结果的影响，企业可根据自  
559 身情况对特殊干扰物进行说明，并注明可接受的最高限值，不应  
560 使用模糊的描述方式。

### 561 **14.【注意事项】**

562 建议包括以下内容（如适用）：

563 **14.1** 本产品仅用于体外诊断。

564 **14.2** 如无确切的证据证明其安全性，对所有样本和反应废弃  
565 物都应视为传染源对待，提示操作者采取必要的防护措施。若试  
566 剂组分中，如质控品、校准品等含有人源物质的组分，这些组分  
567 亦应该被视为传染源对待；对于动物源性组分，应给出具有潜在

568 感染性的警告。

569 **14.3** 采用不同方法学的试剂检测所得结果不应直接相互比较，  
570 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  
571 注明所用试剂特征。

572 **14.4** 溶血或延迟分离血清均可使血清钾浓度增高，应及时  
573 分离血清，置于具塞试管内冰箱保存。若遇标本溶血，应在报告  
574 单上注明，以便于临床医生对结果的解释。

575 **14.5** 许多生化试剂中含有钠离子，在做测定时，注意分析仪  
576 通道间的交叉污染。钠钾联合测定时，应将钾编排在钠以前。

577 **14.6** 取血后应迅速将血浆或血清分离，以免因血中  $\text{HCO}_3^-$   
578 与红细胞内氯离子发生转移而使氯化物测定结果偏高。

579 **14.7** 其他需要说明的注意事项。

#### 580 (六) 质量管理体系文件

581 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  
582 管理体系相关资料，主要包括综述、生产制造信息、质量管理体系  
583 程序、管理职责程序、资源管理程序、产品实现程序、质量管理  
584 体系的测量、分析和改进程序、其他质量体系程序信息、质量  
585 管理体系核查文件等内容。

### 586 三、参考文献

587 [1]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  
588 要求和批准证明文件格式的公告:国家药监局公告 2021 年第  
589 122 号[Z].

590 [2]尚红,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程(第 4 版)[M].  
591 北京:人民卫生出版社,2015.

592 [3]GB/T 26124-2011,临床化学体外诊断试剂盒[S].

593 [4]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.定量检测体  
594 外诊断试剂分析性能评估注册审查指导原则:国家药品监督管理  
595 局医疗器械技术审评中心通告 2022 年第 32 号[Z].

596 [5]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.体外诊断试  
597 剂参考区间确定注册审查指导原则:国家药品监督管理局医疗器  
598 械技术审评中心通告 2022 年第 36 号[Z].

599 [6]国家药品监督管理局.医疗器械说明书和标签管理规定:  
600 国家食品药品监督管理总局令第 6 号[Z].

601 [7]国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心.体外诊断试  
602 剂说明书编写指导原则(2023 年修订版):国家药品监督管理局  
603 医疗器械技术审评中心通告 2024 年第 1 号[Z].

604

#### 605 四、审查关注点

606 (一)临床评价用参比试剂和第三方确认试剂的预期用途应  
607 与申请产品预期用途一致。申报样本类型应在临床评价中进行验  
608 证。

609 (二)审查产品技术要求时应注意产品应不低于 YY/T 1202  
610 钾测定试剂盒(酶法)、YY/T 1203 钠测定试剂盒(酶法)、  
611 YY/T 1229 钙测定试剂(盒)、YY/T 1196 氯测定试剂盒(酶法)  
612 的有关规定。

613 (三)说明书中预期用途(样本类型)、储存条件及有效期、  
614 检验方法、参考区间、产品性能指标等描述应分别与临床评价资  
615 料、稳定性研究资料、主要生产工艺和反应体系研究资料、参考  
616 区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

617 (四)干粉试剂应提供复溶稳定性研究资料并在说明书储存  
618 条件及有效期中说明。