

附件：

## 白介素 6 检测试剂注册技术审评指南

本指南旨在指导注册申请人对白介素 6 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。

本指南系对白介素 6 检测试剂的一般要求，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。

本指南是对申请人和审查人员的指导性文件，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它方法，也可以采用，但是需要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南。

本指南是在现行法规、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，本指南相关内容也将适时进行调整。

### 一、适用范围

白介素 6 检测试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学方法对人血清、血浆、全血中的白介素 6 (Interleukin 6, IL-6) 进行体外定量检测的试剂。

本指南适用于以酶标记、(电)化学发光标记、(时间分辨)荧光标记等方法标记抗体，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体的定量检测白介素 6 的免疫分析试剂。不适用于免疫层析法以及单

独申请注册的白介素 6 校准品和质控品。

根据《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）、《体外诊断试剂注册管理办法修正案》（国家食品药品监督管理总局令第 30 号）和《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），白介素 6 检测试剂管理类别为 II 类，分类编码为 6840。本指南适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

## 二、注册申报资料要求

### （一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性方面的说明、研究结果的总结评价以及同类产品在国内上市情况介绍等内容。综述资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》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》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）的相关要求。

#### 1. 产品预期用途及临床适应症背景情况

##### （1）白介素 6 的介绍

白介素（Interleukin），又称“白细胞介素”，是一类由多种细胞产生的具有生物学活性的小分子多肽样片段，在免疫细胞的激活和调节、介导 T、B 淋巴细胞等的活化、增殖和分化，以及炎症反应中起重要作用。白介素 6（Interleukin6，IL-6）是白细胞介素家族中的一员。白介素 6 广泛存在于人体组织与细胞中，主要由成纤维细胞、单核/巨噬细胞、T 或 B 淋巴细胞、血管内皮细胞等分泌，其靶细胞包括巨噬细胞、肝细胞、活化的 B 细胞和浆细胞、静止的 T 细胞等，具有刺激 T 细胞增殖和细胞毒 T 细胞活化、刺激活化的 B 细胞增殖，分泌抗体，刺激肝细胞合成 C 反应蛋白（CRP）等急性期蛋白，参与炎症反应以及促进骨髓造血功能的作用。

## (2) 预期用途及临床意义

白介素 6 检测试剂用于检测人体样本中的白介素 6，主要用于监测机体的免疫状态、炎症反应等。

白介素 6 是急性感染早期诊断的灵敏指标，当感染和炎症发生后，白介素 6 率先生成且水平迅速升高，并诱导 C-反应蛋白（CRP）、降钙素原（PCT）生成，与炎症严重程度呈相关性。白介素 6 可与 CRP、PCT 等炎症指标联合检测，提示患者炎症风险。

申请人应描述产品的预期用途、与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床适应症的发生率、易感人群等，以及相关的临床或实验室诊断方法等。若注册申报产品声称的临床意义超出已上市同类产品的范围，应提供相关文献或临床研究依据。

### 2. 产品描述

包括产品所采用的技术原理，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程及关键控制点，质控品、校准品的制备方法、赋值过程及量值溯源情况。

### 3. 有关生物安全性方面的说明

体外诊断试剂中的主要原材料，如果采用动物、病原体、人源的组织或体液等生物材料制备而成，人源性材料需对有关传染病（HIV、HBV、HCV 等）病原体检测予以说明，并提供相关的证明文件；其他动物源及微生物来源的材料，应当提供相应的说明文件，证明其在产品运输、使用过程中对使用者和环境是安全的。

### 4. 有关产品主要研究结果的总结和评价。

### 5. 其他

包括同类产品在国内外批准上市的情况。应着重从方法学、临床应用情况、申报注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同方面进行介绍。

## (二) 主要原材料研究资料（如需提供）

1. 检测试剂所用抗体的制备、纯化以及鉴定等研制资料。如抗体为申请人自制，应详述抗体的名称及生物学来源、抗体质量标准（如外观、纯度、蛋白浓度、效价或功能性实验等），需对自制抗体工艺有相关的验证，确保抗体生产工艺相对稳定。如为申请人外购，则应详述其名称及生物学来源、生产商名称、抗体质量标准（如外观、纯度、蛋白浓度、效价或功能性实验等），并提交供方出具的检验报告，需详述申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。对于其他主要原材料的选择及验证资料，申请人应详述该主要原材料的质量标准以及确定该原材料作为主要原材料的依据，若为外购，应提供生产商名称并提交供方出具的检验报告。

2. 校准品、质控品（如有）的原料选择、制备、溯源定值过程及试验资料。申请人应根据 GB/T 21415-2008/ISO 17511: 2003《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》，提供所用校准品的来源、溯源定值过程及不确定度等研究内容。校准品应溯源至现行的国家标准品（如有）或国际标准品。

### （三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

生产工艺主要包括：试剂主要组分的配方工艺研究、工艺关键流程（参数）的确定等。反应体系主要包括：样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件等确定的依据。

1. 主要生产工艺介绍，可以流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2. 产品反应原理介绍。

3. 抗体包被工艺研究：申请人应考虑如包被缓冲液及添加量、包被时间等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

4. 体系反应条件确定：申请人应考虑加样量、反应模式、反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过试验确定上

述条件的最佳组合。如样本需采取稀释或其他方法进行处理后方可用于最终检测，申请人应对样本稀释液或处理方法进行研究，通过试验确定样本稀释液或处理方法。

#### （四）分析性能评估资料

申请人应提交产品研制阶段进行的分析性能研究资料，包括研究方法、可接受标准、实验数据、统计分析、研究结论等详细资料。建议选择不少于 3 批产品对以下分析性能进行研究，包括准确度、空白限/检出限、线性、精密度等指标。性能评估时应将试剂和所选用的校准品、质控品作为一个整体进行评价，评估整个系统的性能是否符合要求。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括试验地点、仪器、试剂规格和批号、所选用的校准品和质控品、临床样本来源等。具体研究方法建议参考相关的美国临床实验室标准化协会批准指南（CLSI-EP）或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

##### 1. 准确度

对测量准确性的评价依次包括：相对偏差、回收试验、比对试验等方法。

##### （1）相对偏差

##### ①与国家（国际）标准品的偏差分析

建议优先使用国家（国际）标准品进行验证。

用国家（国际）标准品对试剂（盒）进行测试，重复检测 3 次，取测试结果均值（ $\bar{x}$ ）按式（I）计算相对偏差（B）。相对偏差（B）应不超过±15.0%。

$$B = \frac{\bar{x} - T}{T} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (I)$$

式中：

B - 相对偏差;

$\bar{x}$  - 测试结果均值;

T - 国家 (国际) 标准品的标示值, 或溯源至国家 (国际) 标准品的企业参考品。

### ②与具有溯源性的企业参考品的偏差分析

由申请人提供企业参考品, 每份样本重复检测 3 次, 取测试结果均值 ( $\bar{x}$ ) 按式 (1) 计算相对偏差 (B)。相对偏差 (B) 应不超过 ± 15.0%。

### (2)回收试验

在样本中加入一定量的待测物标准液, 分别测定回收样本及基础样本浓度, 计算回收率。具体做法如下: 选择合适浓度的样本, 分为体积相同的 3-4 份, 在其中 2-3 份样本中加入不同浓度相同体积的待测物标准液制备待回收分析样本, 加入体积小于等于原体积的 10% (建议添加比例 1:9), 制成 2-3 个不同浓度的待回收分析样本, 计算加入的待测物的浓度。在另一份样本中加入同样体积无待测物的溶剂, 制成基础样本。用待评价系统对待回收分析样本和基础样本进行测定, 对样本进行 3 次重复测定, 计算回收率。用公式 (II) 计算回收率。回收率结果应满足在 85%-115% 范围内。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100\% \dots\dots\dots (II)$$

式中: R-回收率;

V-加入待测物标准液的体积;

V<sub>0</sub>-基础样本的体积

C-样本加入待测标准物质后的检测浓度;

C<sub>0</sub>-基础样本的检测浓度;

C<sub>s</sub>-待测物标准液的浓度。

### (3) 比对试验

采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂分别检测一批人体样本。患者样本浓度水平应覆盖申报试剂的测量范围并尽量均匀分布。通过比较两种方法之间的系统误差（相关系数  $r$ 、回归计算、偏差估计），进行申报试剂的正确度评价。

注：一份样本宜在两个系统同时进行检测。

#### 2. 空白限/检出限

空白限：

对零浓度校准品（或样本稀释液）进行检测，重复测定 20 次，计算出相对发光值（RLU）的均值（ $\bar{x}$ ）和标准差（SD），得出（ $\bar{x}+2SD$ ）的值。将（ $\bar{x}+2SD$ ）的值带入剂量-反应曲线，计算出相应浓度值，即为空白限。

建议空白限不高于 2.0pg/mL。

检出限：

申请人应提供试剂盒的空白限、检出限及参考区间等相关信息。对 5 份浓度近似检出限的低值样本进行检测，每份样本检测 5 次，对检测结果按大小进行排序，如符合以下条件，即可认为企业提供的空白限和检出限的设置基本合理。--低于企业提供的空白限数值的检测结果的数量应小于等于 3 个。

检出限应符合企业声称的要求。

#### 3. 线性

线性范围的建立方法可参考国际国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。

建立线性范围时，建议选择 7~11 个浓度水平。例如，将预期测定范围加宽至 130%，在此范围内选择更多的浓度水平，然后依据实

验结果逐渐减少数据点直至表现出线性关系，确定线性范围。超出线性范围的样本如需稀释后测定，应进行相关研究，明确稀释液类型及最大可稀释倍数。

线性范围可使用试剂盒校准品（或线性样本）进行验证确认。将接近线性范围上限的高值样本按一定比例稀释为至少 5 个浓度。其中，低值浓度的样本须接近线性范围的下限。将每一浓度的样本重复测定最少 2 次，计算平均值，将结果平均值和稀释比例用最小二乘法或其他适当的数学模型拟合，并计算线性相关系数（r）。

线性范围建议下限应不高于 5pg/mL，上限应不低于 1000pg/mL。相关系数 r 应不低于 0.9900。

#### 4. 精密度

精密度的评价方法可根据不同产品特征或申请人的研究习惯进行，但必须保证研究的科学合理性，具体实验方法可以参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。精密度的评估一般包括批内精密度（重复性）、批间精密度（批间差）的评价。建议使用 2~3 个浓度水平的质控品进行测定，浓度宜包含医学决定水平。

##### (1) 批内精密度（重复性）

用同一批号试剂盒，对不同浓度的质控品分别重复测定 10 次，计算 10 次测定结果的平均值（ $\bar{X}$ ）和标准差（S），根据公式（III）得出变异系数（CV）。

$$CV=S/\bar{X} \times 100\% \dots\dots\dots (III)$$

式中：

CV—变异系数；

S—10 次测量结果的标准差；

$\bar{X}$ — 10 次测量结果的平均值。

手工操作试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不高于

10.0%，全自动免疫分析系统试剂盒质控品测定结果的变异系数（CV）应不高于 8.0%。

(2) 批间精密度（批间差）

用三个不同批号试剂盒，对不同浓度的质控品分别重复测定 10 次，计算每个浓度样本 30 次测量结果的平均值（ $\bar{X}$ ）和标准差（S），根据公式（IV）得出变异系数（CV）。

$$CV=S/\bar{X} \times 100\% \dots\dots\dots (IV)$$

式中：

CV—变异系数；

S—30 次测量结果的标准差；

$\bar{X}$ — 30 次测量结果的平均值。

变异系数（CV）应不高于 15.0%。

5. 分析特异性

(1) 交叉反应：

易产生交叉反应的其他抗原、抗体等的验证情况，建议对 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-8、TNF- $\alpha$  等类似物进行交叉反应验证研究，提供类似物的来源信息。

(2) 干扰物质：

不同样本类型其潜在的干扰物质可能不同，应根据具体采集的样本类型选择适用的干扰物质进行研究。推荐用于干扰试验的物质至少包括：血红蛋白、胆红素、甘油三酯、类风湿因子等。建议干扰物浓度的分布应覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度，待评价 IL-6 样本浓度选取线性范围内有临床代表性意义的浓度（浓度宜包含医学决定水平）。研究结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述。

6. 钩状（Hook）效应

说明不会产生 Hook 效应的浓度上限或相关研究，如需稀释，应注明对稀释液的要求、最佳或最大稀释比例。建议在产品说明书上明示对钩状效应的研究结果。

#### 7. 抗凝剂的影响

如果试剂盒适用样本类型包括血浆样本，应采用各种适用抗凝剂抗凝的血浆样本分别与血清样本进行对比实验研究。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本（建议样本包容性验证 10 例，WS/T 402-2012 小样本量验证 20 例），应包含医学决定水平以及其他不同浓度样本进行检测以验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

#### 8. 其他需注意问题

(1) 不同适用机型的反应条件如果有差异应分别评估。

对于适用多个机型的产品，应提供产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料（主要性能指标）。

(2) 包装规格

如不同的包装规格产品间存在性能差异，提交每个包装规格产品项目评估的试验资料及总结；如不同包装规格之间不存在性能差异，需要提交包装规格之间不存在性能差异的说明。

#### （五）参考区间确定资料

应提供建立参考区间所采用的样本来源、确定方法及详细的试验资料。明确参考人群的纳入、排除标准。样本来源覆盖年龄、性别等因素，尽可能考虑样本来源的多样性、代表性，样本例数应符合统计学要求。若引用临床应用专家共识或其他针对中国人群参考区间研究的相关文献，应说明出处，并进行验证。研究结果应在说明书【参考区间和/或阳性判断值】项中进行相应说明。

#### （六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，试剂稳定性研究和样本稳

定性研究。

试剂稳定性研究：将试剂及配套校准品和质控品作为一个系统进行整体评价。建议依据 YY/T1579-2018/ISO 23640:2011《体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价》进行试剂稳定性研究。评价内容主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性等。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方案、研究数据以及结论。申请人应至少提供实时稳定性和开瓶稳定性，冻干粉试剂同时应提供复溶后稳定性研究资料。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。开瓶稳定性、运输稳定性提供至少一个批次的研究资料。

样本稳定性研究：主要包括室温、冷藏和冷冻条件下的稳定性验证，选择适合的温度点或温度范围，设置一定间隔周期性地对储存样本进行稳定性验证，从而确认不同类型样本的保存稳定性。冷冻样本还应对冻融次数进行研究。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中分别进行详细说明。

#### （七）生产及自检记录

提供连续三批产品生产及自检记录的复印件。

#### （八）临床评价资料

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 179 号）要求进行临床评价。

#### 1. 免于进行临床试验的临床评价途径

##### （1）基本要求

产品临床评价由申请人自行或委托其他机构或实验室在中国境

内完成，试验过程由申请人进行管理，试验数据的真实性由申请人负责。

申请人可根据产品特点自行选择试验地点完成样本检测，检测地点的设施、试验设备、环境等应能够满足产品检测要求。

申请人应在试验前建立合理的临床方案并遵照执行。

评价用样本应为来源于人体的样本，样本来源应可追溯。评价用样本原始资料中应至少包括以下信息：样本来源（包括接收采集记录）、唯一且可追溯的编号、年龄、性别、样本类型、样本临床背景信息。白介素 6 水平与感染的严重程度相关，申请人应纳入与感染相关的病例，并明确临床诊断信息。

实验操作人员应为专业技术人员。检测完成后对产品的临床性能评价结果进行总结，形成临床评价报告。其他临床评价相关资料如试验方案、原始记录等由申请人保管，保管期限 10 年。

## (2)临床评价途径

申请人可以选择与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性。应选择临床普遍认为质量较好的产品作为参比试剂，同时应充分了解参比试剂的技术信息，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、推荐的阳性判断值或参考区间等，应提供已上市产品的境内注册信息及说明书。

## (3)试验方法

### ①样本要求

选择涵盖预期用途和干扰因素的样本进行评价研究，充分考虑试验人群选择、疾病选择等内容，样本应能够充分评价产品临床使用的安全性、有效性。

样本数量应采用合理的统计学方法进行计算，应符合统计学要求。定量产品可选择总样本量不少于 40 例并分别采用待评价试剂和

参比试剂进行双份测定的方式,其中参考区间以外样本应不少于 50%,亦可选择总样本量不少于 100 例并分别采用待评价试剂和参比试剂进行单次测定的方式。试验前应设定临床评价性能指标的可接受标准。

产品应注重医学决定水平量值附近样本的选择,并涵盖检测范围。如涉及需分层统计等复杂情况,应结合实际情况选择适当的样本量进行充分的临床评价。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于采用血清和血浆样本的,申请人可在分析性能评估中对样本适用性进行研究,或在临床评价中对血清和血浆分别进行符合统计学意义数量的评估。

#### ②试验要点

在试验操作的过程中应采用盲法。待评价试剂和参比试剂应平行操作,整个试验应有内部质量控制。

建议产品试验检测周期至少 5 天,以客观反映实际情况。

扩大样本量和延长实验时间将提高试验的可靠性,申请人应选择适当的样本量进行充分的临床评价。

#### ③数据收集和处理

对于拟申报产品,应首先进行离群值观察,离群值的个数不得超过限值。若未超限,可删除离群值后进行分析;若超出限值,则需合理分析原因并考虑纠正措施,必要时重新收集样本进行分析。离群值分析和处理方法应有依据。申请人应根据产品特点选择合适的统计学方法,统计结果应能证实待评价试剂相对于参比试剂检测结果无明显偏倚或偏倚量在允许误差范围内。

#### (4)临床评价报告

临床评价报告应对试验设计、试验实施情况和数据分析方法等进行清晰的描述。应至少包括如下内容:

①基本信息，如产品名称、申请人名称及联系方式、试验时间及地点等。

②试验设计，详细说明参比试剂选择、样本入组和排除标准、样本量要求、设盲要求、统计分析方法的选择等内容。

③试验实施情况，具体包括：

样本选择情况，包括例数、样本分布等。

临床评价所用产品信息，如评价用试剂、参比试剂、配合使用的其他试剂/仪器的产品名称、生产企业、规格/型号、批号等。

试验过程描述。

试验管理，包括参加人员、质量控制情况、数据管理、出现的问题及处理措施等。

数据分析及评价结果总结，根据确定的统计方法对检测数据进行统计分析，对产品的临床性能进行合理评价。

评价数据表应以附件形式对入组的样本情况进行汇总描述，应至少包括以下内容：可溯源样本编号、样本基本信息、样本类型、评价用试剂和参比试剂检测结果、样本临床背景信息或临床诊断信息（如适用）等。

评价报告应由申请人/代理人签章。

(5)其他评价资料

除以上临床评价报告外，对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献，可作为补充临床评价资料提交。

2. 如产品有新的预期用途或临床应用场景，建议申请人通过临床试验方式进行临床评价。

(九) 产品风险分析资料

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 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。风险管理活动要贯穿产品设计、生产、上市后使用及产品处理的整个生命周期。

#### （十）产品技术要求

产品技术要求应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第5号）和《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关规定。

该产品技术要求中涉及的产品适用的引用文件和主要性能指标等相关内容如下：

##### 1. 产品适用的相关标准：

- (1) GB/T 191-2008 包装储运图示标志
- (2) GB/T 21415-2008 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
- (3) YY/T 0316-2016 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
- (4) YY/T0466.1-2016 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
- (5) YY/T1579-2018/ISO 23640:2011 体外诊断医疗器械 体外诊断试剂稳定性评价
- (6) YY/T 1652-2019 体外诊断试剂用质控物通用技术要求

以上标准如有修订，以最新发布版本为准。

##### 2. 主要性能指标：

作为定量检测试剂，产品技术要求主要包括以下性能指标：外观、装量、空白限或/和检出限、线性、准确度、精密度等。如注册单元中包含校准品或质控品，其性能指标的检验方法应在技术要求中予以描述，至少包括准确度、均匀性等性能指标。

如果拟申报试剂已有相应的国家/行业标准发布，则产品技术要

求应不低于国家/行业标准要求。

#### （十一）产品注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》的要求，应提供具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构出具的产品检验报告和产品技术要求预评价意见。如有相应的国家法规发布或更新，按其要求执行。

#### （十二）产品说明书

说明书载明产品预期用途、样本要求、检验方法、参考区间以及注意事项等重要信息，是指导临床检验操作、辅助临床诊断的重要依据。产品说明书的编写应符合《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）和《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》（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，并单独列明文献的相关信息。申请人应以申报产品为基础，以研究验证结果为依据，并结合白介素6本身的特点，对白介素6检测试剂说明书的重点内容进行详细说明。

##### 1. 【产品名称】

试剂盒名称由三部分组成。被测物质的名称、用途、方法或者原理。检验的方法或者原理应明确到细分的具体方法学，如：白介素6检测试剂盒（光激化学发光法）、白介素6测定试剂盒（磁微粒化学发光法）。

##### 2. 【包装规格】

(1)应与产品技术要求包装规格一致；

(2)应注明可测试的样本数或装量，如××测试/盒、××人份/盒、××mL。

(3)如不同包装规格有与之特定对应的机型，则应同时明确适用机型。

(4)单一包装规格，可以不加标点符号；多个包装规格，按照分隔层次分别适用顿号、逗号、分号进行区分，以句号结束。

### 3. 【预期用途】

第一段说明试剂盒用于体外定量测定 XX 样本中白介素 6 的含量。第二段内容说明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。

### 4. 【检验原理】

详细说明检验原理、方法。

### 5. 【主要组成成分】

(1)试剂组分的名称、数量及主要组成成分等信息。

(2)校准品和/或质控品（如有）：应说明其主要组成成分及其生物学来源，应注明校准品的定值及其溯源性。

(3)产品中不包含但试验必需的试剂组分：应列出此类试剂的名称，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

(4)明确不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

(5)其他信息：如试验用耗材、定值表（靶值单）、校准卡等。

### 6. 【储存条件及有效期】

对试剂盒的效期稳定性、开瓶稳定性等储存条件、稳定性能做详细介绍。如校准品或质控品为冻干粉，则应对复溶后的储存条件、稳定性能做详细介绍。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。可冻融试剂应注明冻融次数限制。保存温度应直接以℃为单位。避免使用“常温”“室温”等模糊表述。生产日期、使用期限或失效日期（详见标签）。

### 7. 【适用仪器】

注明所适用的仪器类型。如不同包装规格适用于不同的机型，

可写明适用关系。如需要可提供与仪器有关的信息以指导用户操作。

#### 8. 【样本要求】

重点明确以下内容：

(1)样本类型：明确本产品适用的样本类型，明确血浆样本采血管及抗凝剂的具体要求。

(2)样本保存：明确样本的保存条件（室温、冷藏或冷冻）及保存稳定期限等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数的要求。

(3)样本稀释：如有需要应对高于检测范围样本的稀释方法进行规定。

#### 9. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

(1)检测前准备：各试剂组分的稀释、混合及其他的准备工作。

(2)校准程序：校准品的使用方法、校准周期、注意事项等。

(3)质控程序：质控品的使用方法、质控周期、注意事项等。

(4)试验结果：说明试验结果的计算或读取方法。

#### 10. 【参考区间和/或阳性判断值】

应注明适用样本类型的阳性判断值或者参考区间，并简要说明阳性判断值或者参考区间确定的方法。如引用参考文献进行验证，应标注文献出处，并简要说明验证的结果。简单介绍设定该参考区间所选人群的特征，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值区间”。

#### 11. 【检验结果的解释】

应根据其临床意义对可能出现的结果进行合理的解释。如需稀释，应注明稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

#### 12. 【检验方法的局限性】

说明该检验方法的局限性。如明确常见干扰物质、交叉反应物

质对检测结果的影响，企业可根据自身情况对特殊干扰物进行说明，并注明可接受的最高限值，避免使用模糊的描述方式。

13. 【产品性能指标】

根据产品技术要求及分析性能评估资料对性能指标进行描述。

14. 【注意事项】

注明必要的注意事项。如：“本品仅用于体外诊断”。

其他需要注明的注意事项。如该产品含有人源或动物源性物质，应给出具有潜在感染性的警告。说明对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。说明检测过程中应严格按照说明书提供的操作步骤及相关实验室规范要求进行操作，否则可能对结果造成的影响。不同分析系统间的检测结果可能存在的差异。

15. 【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。如没有，可以缺省。

16. 【参考文献】

注明引用参考文献。

17. 【基本信息】

(1)境内体外诊断试剂

注册人与生产企业为同一企业的，基本信息如下：注册人/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。

委托生产的按照以下格式标注基本信息：注册人名称，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。

(2)进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：注册人/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】

应当写明医疗器械注册证编号/产品技术要求编号。

19. 【说明书核准日期及修改日期】

注明该产品说明书的核准日期。

### 三、审查关注点

（一）技术要求中性能指标的设定及检验方法是否符合相关行业标准的要求；技术要求的格式是否符合《关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）的相关规定。

（二）产品说明书的编写内容及格式是否符合《关于发布体外诊断试剂说明书编写指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 17 号）的要求，相关内容是否符合《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）中对说明书的要求。

（三）分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定；是否满足本指南中分析性能评估验证的要求。

（四）试剂稳定性、样本稳定性研究方法是否合理，结论是否与说明书声称一致。

（五）参考区间或阳性判断值确定方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否与说明书声称一致。

（六）临床评价资料是否符合《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告 2017 年第 179 号）的要求。临床试验是否符合《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）对相关内容的规定。重点关注临床样本类型及病例是否满足产品声称的预期用途，参比试剂选择以及统计方法是否

适宜，样本量是否满足要求，样本信息是否完整可溯源。

（七）产品风险分析资料的撰写是否符合 YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

#### **四、名词解释**

空白限（Limit of blank, LOB）：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（Limit of Detection, LOD）：检测方法可检测出的最低被测量浓度。

#### **五、编写单位**

上海市医疗器械化妆品审评核查中心