

YY

中华人民共和国医药行业标准

XX/T XXXXX—XXXX

他克莫司测定试剂盒

Tacrolimus testing kit

(征求意见稿)

在提交反馈意见时，请将您知道的相关专利连同支持性文件一并附上。

XXXX - XX - XX 发布

XXXX - XX - XX 实施

国家药品监督管理局 发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件由全国医用临床检验实验室和体外诊断系统标准化技术委员会（SAC/TC136）归口。

本文件起草单位：

本文件主要起草人：

他克莫司测定试剂盒

1 范围

本文件规定了他克莫司测定试剂盒的通用技术要求，包括要求、试验方法、标签和使用说明书、包装、运输和贮存。

本文件适用于化学发光法、均相酶免疫法、荧光免疫层析法、免疫比浊法、（超高效）液相色谱-串联质谱法等方法定量测定人全血中他克莫司含量的试剂盒。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

GB/T 29791.2 体外诊断医疗器械制造商提供的信息（标示） 第2部分：专业用体外诊断试剂。

3 术语和定义

本文件没有需要界定的术语和定义。

4 要求

4.1 外观

制造商应根据自己产品的包装特点规定适当的外观要求。一般应有试剂盒各组分组成、性状；内外包装、标签清晰等的要求。

4.2 溯源性

如果含有校准物，制造商应按照GB/T 21415及有关规定提供试剂盒校准品的来源、赋值过程及测量不确定度等内容的资料。

4.3 装量

液体装量应不少于标示值。

4.4 线性

质谱法原理的试剂盒应符合a)的要求，其它原理的试剂盒应符合b)的要求：

- a) 在 $[1.0, 30.0]$ ng/mL 内，相关系数 $r \geq 0.990$ ；在 $[1.0, 3.0]$ ng/mL 区间内线性绝对偏差应不超过 ± 0.45 ng/mL， $(3.0, 30.0]$ ng/mL 区间内线性相对偏差应不超过 $\pm 15.0\%$ 。
- b) 在 $[2.0, 30.0]$ ng/mL 内，相关系数 $r \geq 0.990$ ；在 $[2.0, 3.0]$ ng/mL 区间内，规定绝对偏差最大允差， $(3.0, 30.0]$ ng/mL 区间内，规定相对偏差最大允差。

4.5 重复性

重复检测试剂盒线性范围内3个浓度水平的样本至少10次，测试浓度 (2.0 ± 0.2) ng/mL的样本变异系数（CV）应小于等于15.0%；测试浓度 (10.0 ± 1.0) ng/mL和 (20.0 ± 2.0) ng/mL的样本变异系数（CV）应小于等于10.0%。

4.6 批间差

三个不同批次试剂盒分别重复检测试剂盒线性范围内3个浓度样本至少10次，测试浓度 (2.0 ± 0.2) ng/mL的样本批间变异系数（CV）应小于等于15.0%；测试浓度 (10.0 ± 1.0) ng/mL和 (20.0 ± 2.0) ng/mL的样本批间变异系数（CV）应小于等于10.0%。

4.7 准确度

准确度应符合如下要求之一：

a) 相对偏差：

用可用于评价常规方法的有证参考物质进行测试，其测量结果的相对偏差均应不超过±15%。

b) 比对试验

以制造商指定的参考方法或已上市液相质谱法试剂盒分析系统作为比对方法，在制造商给定的线性区间内，质谱法原理的试剂盒相关系数（r）应不小于0.990，其它原理的试剂盒相关系数（r）应不小于0.975，小于等于3.0ng/mL浓度时规定绝对偏差最大允差，大于3.0ng/mL浓度时规定相对偏差最大允差。

c) 回收试验

回收率应在90.0%~110.0%范围内。

4.8 检出限

质谱法原理的试剂盒应小于等于0.5ng/mL，其它原理的试剂盒应小于等于1.5ng/mL。

4.9 定量限

质谱法原理的试剂盒应小于等于1.0ng/mL，其它原理的试剂盒应小于等于2.0ng/mL。

4.10 分析特异性

制造商应规定试剂盒对他克莫司代谢产物MI、MII、MIII的交叉反应率的允许标准。

4.11 稳定性

制造商应规定产品的有效期，取过效期后一定时间内的产品，检测线性、重复性、准确度、检出限、定量限应符合4.4、4.5、4.7、4.8、4.9的要求；

5 试验方法

5.1 外观

在自然光下以正常或矫正视力检查产品外观，应符合4.1的要求。

5.2 溯源性

如果含有校准物，制造商提供的溯源性资料应符合4.2的要求。

5.3 装量

用通用量具测量，应符合4.3的要求。

5.4 线性

用接近线性区间上限的高值浓度样本与接近线性区间下限的低值浓度样本按一定比例混合，至少配制成5个浓度梯度，每个浓度测试3次，计算其平均值，以稀释浓度（xi）为自变量，以测定结果平均值（yi）为因变量求出线性回归方程。按式（1）计算线性回归的相关系数（r），应符合4.4的要求。

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (1)$$

式中：

r——线性回归的相关系数；

x——浓度的平均值；

y——测定结果的平均值。

将稀释浓度（xi）代入线性回归方程，计算yi测试值与相应估计值的相对偏差或绝对偏差，应符合4.4的要求。

5.5 重复性

在重复性条件下，测试浓度在 (2.0 ± 0.2) ng/mL、 (10.0 ± 1.0) ng/mL 和 (20.0 ± 2.0) ng/mL 的样本，每个水平重复测10次，计算每个水平测定结果的平均值 (\bar{x})，按式 (2)、(3) 计算每个水平测量值的标准差 (SD) 和变异系数 (CV)，结果应符合4.5的要求。

$$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \dots\dots\dots (2)$$

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

5.6 批间差

用3个不同批号的试剂盒分别测试浓度在 (2.0 ± 0.2) ng/mL、 (10.0 ± 1.0) ng/mL 和 (20.0 ± 2.0) ng/mL 的样本，每个批号测定至少10次，计算3批测定结果的平均浓度与标准差，按式 (3) 计算批间变异系数 (CV)，判定检测结果是否符合4.6的要求。

5.7 准确度

a) 相对偏差：

测定他克莫司的有证参考物质，重复测定3次，测试结果为 (x_i)，按式 (1) 计算相对偏差 (B_i)，如果3次结果都符合4.7a) 要求，即判为合格。如果大于等于2次的结果不符合，即判为不合格。如果有1次结果不符合要求，则应重新连续测试20次，并分别按式 (4) 计算相对偏差，如果大于等于19次测试的结果符合4.7a) 的要求，即判为合格，准确度符合4.7 a) 的要求。

$$B_i = \frac{x_i - T}{T} \times 100\% \dots\dots\dots (4)$$

式中：

B_i ——相对偏差；

x_i ——测试结果；

T ——有证参考物质标示值。

b) 比对试验

用大于等于40个在检测浓度范围内不同浓度的人源样本，以制造商指定的参考方法或已上市液相质谱法试剂盒分析系统作为比对方法进行比对试验。每份样本按待测试剂盒及选定分析系统的要求分别进行检测，用线性回归方法对两组结果进行线性拟合，得到两组结果的相关系数 (r) 及各浓度点的相对偏差或绝对偏差，结果应符合4.7 b) 的要求。

c) 回收试验：

在全血样本中分别加入一定体积标准溶液（加入体积应小于总体积的10%），制备三个水平的回收样本，代表试剂测量范围的高、中、低浓度，每个浓度重复测试3次，按式 (5) 计算回收率，回收率应符合4.7 c) 的要求。

$$R = \frac{C \times (V_0 + V) - C_0 \times V_0}{V \times C_s} \times 100\% \dots\dots\dots (5)$$

式中：

R ——回收率；

V ——加入标准液体积；

V_0 ——样本的体积；

C ——样本加入标准液后的测定浓度；

C_0 ——样本的测定浓度；

C_s ——标准溶液的浓度。

注：标准溶液浓度应是由已知来源的他克莫司纯品配制获得或经由检测和校准实验室赋值的高值样本。

5.8 检出限

质谱法原理的试剂盒应采用a)的试验方法，其它原理的试剂盒应采用b)的试验方法：

- a) 选择浓度接近检出限的样本，重复测定 5 次，信噪比不低于 3:1，则认为结果符合 4.8 要求。
- b) 制造商应提供试剂盒的空白限、检出限信息，根据制造商提供的信息，对 5 份浓度近似检出限（LoD）的低值样本进行检测，每份样本检测 5 次，对检测结果按照大小进行排序，低于制造商提供的空白限数值的检测结果的数量应小于或等于 3 个，即可认为制造商提供的空白限和检出限的设置基本合理。

5.9 定量限

选择5份浓度接近定量限的样本，每份样本重复测定5次，分别计算每份样本的精密度及其浓度测定均值与理论浓度的相对偏差，符合 $CV \leq 20\%$ 、相对偏差在 $\pm 15\%$ 范围内，即可认为制造商提供的定量限的设置基本合理，则认为结果符合4.9要求。

5.10 分析特异性

选择他克莫司的浓度样本，配制成浓度 $(2.0 \pm 0.2) \text{ ng/mL}$ 和 $(20.0 \pm 2.0) \text{ ng/mL}$ 的基质样本，将同1份基质样本分成2份，分别编号为A和B；A为添加样本，B为对照样本，在A样本中加入一定量的干扰物储备液，添加后干扰物浓度为 10 ng/mL ，且干扰物储备液加入体积和原样本的体积比例小于等于1:10；在B样本中添加等体积的稀释液，用试剂盒分别测定对照样本和添加样本至少3次；按照式（6）计算交叉反应率，交叉反应率应符合4.10的要求。

$$\text{交叉反应率} = \frac{\text{测量值} - \text{理论值}}{\text{干扰物浓度}} \times 100\% \quad \dots\dots\dots (6)$$

式中：

测量值——添加样本的测量均值；

理论值——对照样本的测量均值；

干扰物浓度——添加的干扰物浓度；

5.11 稳定性

取到效期后一定时间内的产品，按照4.4、4.5、4.7、4.8、4.9的方法进行检测，应符合4.11的要求。

6 标识、标签和使用说明书

应符合GB/T 29791.2的要求。

7 包装、运输和贮存

7.1 包装

包装应符合以下要求：

- a) 试剂盒的包装应能保证免受自然和机械性损坏；
- b) 如适用，包装盒内应附有使用说明书及产品检验合格证。

7.2 运输

按照制造商规定的条件进行运输。

7.3 贮存

按照制造商规定的条件下贮存。

参 考 文 献

- [1] GB/T 3358.1-2009统计学词汇及符号 第1部分：一般统计术语与用于概率的术语
 - [2] GB/T 26124-2011临床化学体外诊断试剂(盒)
 - [3] GB/T 29791.1-2013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
-