

行业标准《 $\beta$ -羟丁酸测定试剂盒（酶法）》征求意见稿编制说明

## 一、工作简况

1、任务来源：写明任务来源（国家药监局综合司关于印发 2024 年医疗器械行业标准制修订计划项目的通知 药监综械注〔2024〕27 号 I2024093-T-bj  $\beta$ -羟丁酸测定试剂盒（酶法）。

本标准由国家药品监督管理局提出，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。任务来源为国家药品监督管理局，药监综械注〔2024〕27 号，本项目计划号为 I2024093-T-bj。

本标准的第一起草单位为：深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司

2、工作过程：至少包括起草阶段、验证阶段、征求意见阶段、审查阶段等重点时间节点。

2024 年 05 月 14 日在北京召开了标准启动工作会，来自企业、审评、检测机构、医院等 126 家单位的 200 余人参加了讨论，国家标准技术审评中心审评二部主任于亚笛、国家药监局医疗器械标准管理中心标准三室主任郭世富、SAC/TC 136 主任委员陈文祥等专家参加了此讨论。会上成立了起草小组，就标准主要大纲、工作进度及各起草单位承担工作进行了讨论。本次会议明确标准适用范围  $\beta$ -羟丁酸测定试剂盒（酶法）。会后根据意见，对草案进行进一步完善。

2024 年 6 月 11-12 日在北京召开了标准讨论会，来自企业、审评、检测机构、医院等单位的代表共计 260 余人参加了讨论，邀请到北京医院郭健主任、民航总医院王学晶主任、中国计量科学研究院武

利庆博士、上海市临床检验中心欧元祝老师、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心焦童老师、浙江省医疗器械审评中心何蕊老师、北京市医疗器械审评检查中心孙嵘老师、北京市医疗器械检验院杨忠等专家参加了本次标准讨论会，参会代表具有广泛代表性。与会专家对标准内容，标准结构和技术内容进行充分讨论。与会专家及代表对工作组讨论稿进行了全面讨论，形成以下主要意见：

- 1、适用范围，删除手工法的场景，考虑最后一句的描述。
- 2、规范性引用文件，删除中国药典，移至参考文献。
- 3、装量：方法中“测试数”的规格，“可用适用的生化分析仪检查”，确定是否有更合适的描述。
- 4、线性：偏差的分段值“1.00 mmol/L”，偏高，在 0.30 mmol/L 允许偏差可高达 33%；验证时需要考虑增加 0.30 mmol/L 的浓度点，确认是否线性需要保留高值到 4.50 mmol/L，高值干预治疗的意义是否到 3.00 mmol/L 就满足临床需求。
- 5、准确度-比对试验：偏差的分段值“1.00 mmol/L”，偏高；验证时需要考虑<0.30 mmol/L 的样本占比，统计偏差结果；95%及以上的样本符合要求以验证结果为准；选择“比对试剂”的考虑，无参考方法的情况下比对试验仅考察结果的一致性，测试次数的考虑。
- 6、其他文字性意见： $\beta$ -羟丁酸，单位为 mmol/L；纯化水样品删除“样品”两字。

2024 年 6 月至 7 月，秘书处组织开展了验证工作，发出了验证

方案和验证稿，共计 24 家单位报名参与验证。在验证数据、结果的基础上，起草小组经过充分讨论，形成征求意见稿。

## 二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据

### 1、标准制定的意义、原则

酮体是脂肪酸在肝脏内正常分解代谢的中间产物，包括乙酰乙酸、 $\beta$ -羟丁酸和丙酮， $\beta$ -羟丁酸约占酮体的 70%，当肝内酮体生成的量超过肝外组织的利用能力，血酮体浓度就会过高，导致酮血症和酮尿症。乙酰乙酸和  $\beta$ -羟丁酸都是酸性物质，在体内大量堆积时会引起酸中毒。血液中  $\beta$ -羟丁酸升高见于糖尿病酮症酸中毒及各种原因所致的长期饥饿、饮食中缺少糖类或营养不良等。糖尿病酮症(diabetic ketosis, DK)和糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)是较为常见的病理性酮症状态，临床上  $\beta$ -羟丁酸主要用于酮症酸中毒的辅助诊断。在《中国 2 型糖尿病防治指南》、《Standards of Medical Care in Diabetes—2018》、《2017 年 ADA 糖尿病医学诊疗标准解读》等均明确提出糖尿病初诊评估内容包括酮症、糖尿病酮症酸中毒 DKA，并根据酮症情况进行治疗。

本文件主要内容包括  $\beta$ -羟丁酸测定试剂盒（酶法）的术语和定义、要求、试验方法、标识、标签、使用说明书、包装、运输和贮存。本文件编制时按照 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。本标准在相关技术指标的确定参考了相关文件以及目前市场上产品技术要求、说明书和性能评估资料，并结合临床要求，确定了本标准。

2、本标准性能指标制定依据，对于有争议指标的处理及验证情况。

对现有的 $\beta$ -羟丁酸测定试剂盒（酶法）指标进行调研评估，考虑到不同产品可能存在不同的评价指标，因此需要在这些指标中找到具有代表性的通用评价指标，才可以对不同试剂盒的检测结果进行规范性评判，以满足标准制定需要简化和统一的要求。本标准的制定以法规为基础，在起草过程中充分调研了全国主要生产企业的生产和临床使用情况。本标准评价指标参考已发布的相关权威性文件和产品标准，参考了目前市场上厂家相关产品的说明书和技术要求，结合临床使用的需求共同确定。经过研究与分析，选定符合的评价指标，主要包括外观、装量、试剂空白、分析灵敏度、线性、准确度、精密度、检出限、溯源性、稳定性作为本文件的评价指标。

有争议的指标，主要有：1）线性和方法学的分段值为0.30mmol/L还是1.00mmol/L，线性上限为4.50mmol/L还是3.00mmol/L；2）准确度相对偏差法无有证参考物质（CRM）或其他公认的参考物质，是否需要保留该指标；3）速率法和终点法的项目，在试剂空白和分析灵敏度指标上可能存在较大差异。经过查阅文献、起草小组进行讨论后确定了相关指标：1）对线性和方法学的分段值和线性进行验证，最后确定指标能否采用更严格的要求；2）保留准确度-相对偏差的方法，使用企业参考品进行方法的验证；3）根据验证结果，确定是否需要分别制定速率法和终点法的指标。

本标准制定过程中,为了充分验证标准各条款的可操作性和合理性,制定了科学的验证方案,目前现有相关产品注册证105个,产品分析方法有终点法和速率法,本次验证了现有注册产品中,包含12家终点法的产品,6家速率法的产品,还包括1个未拿证产品,验证数据具有代表性。经验证,行标中各项指标均80%的企业可达到标准要求,可操作性强,指标设置科学合理,能够满足临床使用的要求。

### 三、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证、预期的经济效果

本标准共有 24 家单位参与验证试验,包含 3 家检测机构,2 家医院,2 家技术审评中心,17 家企业,共 18 个厂家试剂产品,还包括 1 个未拿证产品,12 个终点法产品,6 个速率法产品,各验证单位根据自己的实际情况和关注点对标准里的主要性能指标进行了验证。

在外观、装量、试剂空白、溯源性、标签标识说明书方面,均合格。

在分析灵敏度,按速率法和终点法分别制定指标后,合格数量/验证数量分别为 6/6 和 14/16。

在线性,按线性区间[0.03, 4.50]mmol/L 和分段值 1.00mmol/L,判断合格数量/验证数量为 22/24;按线性区间[0.03, 4.50]mmol/L 和分段值 0.30mmol/L,判断合格数量/验证数量为 7/24;按线性区间[0.03, 3.00]mmol/L 和分段值 1.00mmol/L,判断合格数量/验证数量为 24/24;按线性区间[0.03, 3.00]mmol/L 和分段值 0.30mmol/L,判断合格数量/验证数量为 7/24。

在准确度-相对偏差，合格数量/验证数量为 8/8。

在准确度-方法学比对，按覆盖线性区间[0.03，4.50]mmol/L 和分段值 1.00mmol/L，判断合格数量/验证数量为 13/13；按覆盖线性区间[0.03，4.50]mmol/L 和分段值 0.30mmol/L，判断合格数量/验证数量为 2/13；按覆盖线性区间[0.03，3.00]mmol/L 和分段值 1.00mmol/L，判断合格数量/验证数量为 16/16；按覆盖线性区间[0.03，3.00]mmol/L 和分段值 0.30mmol/L，判断合格数量/验证数量为 2/16。

在准确度-回收试验，合格数量/验证数量为 22/22。

在重复性，合格数量/验证数量为 23/24。

在批间差，合格数量/验证数量为 16/17。

在检出限，合格数量/验证数量为 15/15。

另外，热稳定性和效期稳定性的验证数据也基本满足验证要求。

经验证，各指标均有 80%的企业满足指标设置的要求，本标准指标设置将对现有产品以及此后准入的产品有产品质量提升的要求，本标准指标设置具有科学性、合理性，试验方法具有可行性和可靠性，能够满足临床使用的要求。

**四、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。**

目前暂无  $\beta$ -羟丁酸的国际标准。

验证过程中，与进口试剂进行方法学比对试验，结果具有一致性。

**五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。**

本标准与有关的现行法律、法规和强制性国家标准不冲突。符合现有医疗器械监管法律法规要求。

本标准引用了 GB/T 191 包装储运图示标志、GB/T 26124 临床化学体外诊断试剂（盒）、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、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，共 5 个标准。

#### 六、重大分歧意见的处理经过和依据。

标准制定过程中无重大分歧意见

#### 七、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

建议本标准为推荐性标准。

#### 八、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

建议在本行业标准发布后实施前进行标准宣贯，宣贯对象是企业、各级医疗器械监管查验审评部门。

建议标准发布后 12 个月实施。

#### 九、废止现行有关标准的建议。

无。

#### 十、其他应予说明的事项。

本标准不涉及专利，不涉及版权风险。

标准起草工作组

2024 年 07 月 30 日