**肿瘤标志物类定量检测试剂注册申报指导原则（征求意见稿）**

 一、前言
    本指导原则的主要目的是规范注册申请人对肿瘤标志物类定量检测试剂注册申报资料的准备及撰写、让申请人明确在注册申报过程中应该关注的重点内容、解决在本类产品的注册申报过程中遇到的一些共性问题、最大限度减少技术审评过程的发补率。
    本指导原则是对肿瘤标志物类定量检测试剂的一般要求，申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。申请人还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。
    本指导原则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导原则。
    本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。
    二、范围
    肿瘤标志物类定量检测试剂是指利用各种方法学对人血清、血浆或其它体液中的肿瘤标志物进行体外定量分析的试剂。本指导原则适用于进行首次注册申报的肿瘤标志物类定量检测试剂。
    从方法学考虑，本文主要指利用酶免疫法、化学发光法、时间分辨荧光法或微粒子酶免法等基于抗原抗体反应原理的免疫学方法对肿瘤标志物进行定量检测的体外诊断试剂，不包括组织受体检测、生物化学方法、免疫组化染色法、分子生物学方法类检测试剂，但有利之处可参考执行。
    三、注册申报要求
    （一）综述资料
    综述资料应包括产品预期用途、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容。下面着重介绍肿瘤标志物类定量检测试剂预期用途有关的临床适应症背景情况，其它内容应符合《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》（以下简称《办法》）的相关要求。
    理想的肿瘤标志物应具有以下特性：灵敏度高，便于肿瘤的早期发现；特异性好，便于良、恶性肿瘤的鉴别；良好的器官特异性；与病情严重程度、 肿瘤大小或分期有直接关系；监测治疗效果，肿瘤标志物浓度增高或降低与治疗效果密切相关；预测复发，疾病复发时肿瘤标志物水平明显升高。但至今尚没有一种肿瘤标志物能完全满足上述要求。目前，临床常用肿瘤标志物在用于恶性肿瘤的临床管理时,灵敏度和特异性都不高，绝大多数肿瘤标志物的浓度高低与肿瘤的大小、生长、恶性程度以及分级/分期虽有一定关联但并无直接关系。
    肿瘤标志物检测主要用于恶性肿瘤患者病情的动态监测，不宜用于早期诊断或普通人群筛查等目的。其浓度逐渐升高常意味着疾病处于不断进展期或疗效不佳，浓度降低则意味着对治疗有反应或疗效较好，而稳定的抗原水平则常常暗示疾病处于稳定期。动态监测的另一目的是判断残留病灶、预测复发，肿瘤标志物浓度持续低水平地高于正常意味着可能有残留病灶的存在，而短期内迅速升高则往往是疾病复发的前兆。由于目前应用的肿瘤标志物不能完全区分良恶性疾病，即使血清水平低于正常参考值也并不能排除恶性疾病的可能性，而在许多良性疾病却可见这些标记物水平的升高，故在对恶性病患者的临床管理中，应结合患者的症状/体征、其它实验室检测以及治疗情况等综合考虑。
    （二）产品说明书
    说明书承载了产品预期用途、试验方法、检测结果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，因此，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《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，境外试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。
结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对肿瘤标志物类定量检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。
    1.【预期用途】  应至少包括以下几部分内容：
    1.1说明试剂盒用于定量检测血清、血浆和/或其它体液中的某肿瘤标志物浓度；
    1.2简单介绍该肿瘤标志物的特征，如分子结构、分子量、主要产生和代谢途径、半衰期等；
    1.3 肿瘤标志物水平升高常见于哪些良恶性疾病，组织/器官特异性如何，其升高或降低可能有哪些医学解释。
    1.4强调：主要用于对已确诊的恶性肿瘤患者进行动态监测以辅助判断疾病进程或治疗效果，但其浓度高低与肿瘤的大小、生长、恶性程度以及分级/分期并无直接关系。在某些良性疾病（举例）亦可见该指标的升高，该指标不宜用于一般人群的肿瘤筛查、早期诊断等用途。
    2.【样本要求】  重点明确以下内容：样本类型、处理、保存期限及保存条件（短期、长期），运输条件等。如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。特殊体液标本还应详细描述对采集条件、保存液、容器要求等可能影响检测结果的要求。
    3.【适用机型】  注明所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。
    4.【检验方法】  详细说明试验操作的各个步骤，包括：
    4.1试剂配制方法、注意事项；
    4.2试验条件：温度、时间、仪器波长以及试验过程中的注意事项；
    4.3校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。需专用仪器的产品应注明推荐的仪器校准周期。
    4.4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；建议在本部分注明以下字样：如果质控结果与预期不符，提示检测结果不可靠，不应出具检测报告。
    5.【产品性能指标】 详述以下性能指标：
    5.1最低检出限（分析灵敏度）：说明试剂的最低检出浓度或不高于某浓度水平，简单介绍确定方法，对功能灵敏度如有研究可一并注明。
    5.2 检测范围：本试剂盒可达到的线性范围、检测范围或可报告范围、仪器报告结果的高限和低限要求（如有）等；
    5.3 精密度：简要说明精密度评价的方法，建议以列表的方式列出批内/批间、日内/日间、运行内/运行间精密度等信息，以标准差（SD）和变异系数（CV）的形式表示；
    5.4 特异性：有关干扰或交叉反应的研究。常见的特异性研究包括：对溶血、高脂、黄疸等干扰因子研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述），有关自身抗体、易共存或结构相似的不同肿瘤标志物间、抗肿瘤药物特异性的研究
    5.5 Hook（钩状）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。
    5.6 对比试验研究（如有）：简要介绍参比试剂的信息、所采用的统计学方法等，对比结果可以回归方程、判定系数的形式表示。
    5.7 对肿瘤标志物浓度的表述建议采用国际标准浓度单位表示，如涉及不同单位，如U/ml、ng/ml、mg/l等，应注明不同单位间的换算关系。
    6.【参考值（范围）】
    应注明常用样本类型的正常参考值（范围），简单介绍设定该参考值（范围）所选健康人群的区域特征，建议注明以下字样“由于地理、人种及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考值（范围）”。
    7.【注意事项】应至少包括以下内容：
    7.1 本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床管理应结合其症状/体征、病史、其它实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。
    7.2 由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行肿瘤标记物检测可能会得到不同的检测结果，因此，在肿瘤监测过程中，用不同试剂检测所得结果不应直接相互比较，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注明所用试剂特征。系列监测中如果改变试剂类型，则应进行额外的连续性检测并与原有试剂结果进行平行比较以重新确定基线值。
    7.3 有关人源组份的警告，如：试剂盒内的质控品、校准品或其它人源组份，虽已经通过了HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab等项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组份作为潜在传染源对待。
    7.4 样本：1）采集时间要求、与用药的先后顺序或用药后时间间隔等；2）对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待
    7.5 其它有关不同肿瘤标志物特性的注意事项
    （三）拟定产品标准及编制说明
    拟定产品标准应符合《办法》和《关于发布体外诊断试剂注册申报资料形式与基本要求的公告》（国食药监械[2007]609号）的相关要求。另外，对于国产第三类体外诊断试剂产品，应参考《中国生物制品规程》（2000年版），将拟申报产品的主要原材料、生产工艺及半成品检定等内容作为附录附于标准正文后，并在正文的“产品分类”项中引出该附录内容。
    （四）注册检测
    根据《办法》要求，首次申请注册的第三类产品应该在国家食品药品监督管理局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行连续三个生产批次样品的注册检测。据《关于实施体外诊断试剂注册管理办法（试行）有关问题的通知》（国食药监办[2007]230号）的相关规定，已经按照医疗器械批准注册且依据《办法》确定为第三类的产品，在《办法》实施后重新注册时，应当经中国药品生物制品检定所进行注册检测。对于已经有国家标准品的肿瘤标志物项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行。
    作为定量检测试剂，肿瘤标志物产品的注册检测应主要包括以下性能指标：准确度、精密度、最低检测限（分析灵敏度）、线性范围等。如果拟申报试剂属于《中国生物制品规程》（2000年版）收录的项目或已有相应的国家/行业标准发布，则企业标准的要求不得低于上述标准要求。
    （五）主要原材料研究资料
    主要原材料（包括抗原、抗体及其它主要原料）的选择、制备、质量标准及实验验证研究资料；质控品、校准品的原料选择、制备、定值过程及试验资料；校准品的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。
    （六）主要生产工艺及反应体系的研究资料
    着重介绍以下内容：
    1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示；
    2.反应原理（如双抗体夹心法）介绍
    3.有关固相载体、显色（发光）系统、酶作用底物等的介绍
    4.确定抗原抗体反应条件（温度、时间、pH值等）的研究资料
    5.确定反应所需物质用量（校准品、样本、包被物、酶标物、底物等）的研究资料
    6.酶催化底物（发光或变色）的最适条件
    7.其它：如清洗次数、基质液的选择、样本的最大稀释比例等
    8.不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。
    （七）分析性能评估资料
    基于预期用途、方法学特征、样本类型等方面的差异，不同肿瘤标志物检测试剂的性能评估亦有所不同，但是，我们要求企业提交原厂在产品研制阶段对试剂盒进行的所有有关性能验证的研究资料，包括具体研究方法、试验数据、统计方法等详细资料。用于定量分析的肿瘤标志物检测试剂，应着重对以下分析性能进行研究。
    1.准确度
    对测量准确度的评价依次包括：与国家标准品（和/或国际标准品）的偏差分析、回收实验、方法学比对等方法，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。
    1.1 与国家（国际）标准品的比对研究
    如果研究项目有相应国家（国际）标准品，则使用国家（国际）标准品进行验证，重点观察对相应标准品检测结果的偏差情况。
    1.2 回收试验
    用于评估定量检测方法准确测定加入纯分析物的能力，结果用回收率表示。通常对样本进行3-5次回收试验，取平均值即平均回收率。
    回收试验注意事项：
    1.2.1 加入的标准液体积一般应小于样本体积的10%；
    1.2.2 尽量使加入标准液后样本中的被测物浓度接近医学决定水平；
    1.2.3 标准物的浓度应该足够高，以得到不同浓度的回收样本；
    1.2.4 注意基质效应，尽量采用与临床待测样本接近的基质。
    1.3 方法学比对
    采用参考方法或国内/国际普遍认为质量较好的同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批病人样品，从测定结果间的差异了解拟申报试剂与参比方法间的偏倚。如偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对病人标本测定结果基本相符，对同一份临床样本的医学解释，拟申报试剂与参比方法相比不会产生差异结果。
    在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和参比试剂进行初步评估，只有在确认两者都分别符合各自相关的质量标准后方可进行比对试验。方法学比对时应注意质量控制、样本类型、浓度分布范围并对结果进行合理的统计学分析。
    2. 精密度
    测量精密度的评估应至少包括二个浓度水平的样本进行，两个浓度都应在试剂盒的测量范围内且有一定的临床意义（医学决定水平），通常选用该检测指标的临界值附近和异常高值样本。两个浓度都选用高值样品，可能致CV偏小，也不能选用接近最低检出限的样品，可能致CV偏大，而且绝大多数肿瘤标志物的极低值并无实际临床意义。
    测量精密度的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同的试剂特征或企业的研究习惯进行，前提是必须保证研究的科学合理性。具体实验方法可以参考相关的CLSI-EP文件或国内有关体外诊断产品性能评估的文件进行。
    3. 线性范围
    建立试剂线性范围所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，理想的样本为分析物浓度接近预期测定上限的混合人血清，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。建立一种定量测定方法的线性范围时，需在预期测定范围内选择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，可发现最宽的线性范围。
    4. 最低检测限（分析灵敏度）
    最低检测限的确定常使用同批号试剂对零浓度校准品（或样品稀释液）进行至少20次重复检测，平均值加2倍SD（≥95%置信区间）即试剂的最低检测限。
    5. 特异性
    5.1 溶血、高脂、高胆红素等干扰因素对检测结果的影响及相关干扰因子的高限值。
    5.2 自身抗体影响，如RF、ANA等。
    5.3 样本中存在的某些与待测抗原有相似化学结构或抗原表位的分子，可能与试剂中的单克隆抗体发生交叉反应而影响检测结果，如易共存的其它肿瘤标志物抗原、某些激素、近期使用的抗肿瘤药物、人抗鼠抗体（HAMA）等。
    6. 高浓度Hook效应及样本稀释
    Hook效应通常指在双抗体夹心实验中，由于标本中受检抗原的含量过高，过量抗原分别与固相抗体和酶标抗体结合，而不再形成“夹心复合物”，从而影响检测结果，将高浓度错误报告为低浓度，出现高浓度后带现象，又称“钩状效应”，在一步法操作更常见。
    企业应对一些极高值样本进行相关研究，以验证产生Hook效应的高限值。过度稀释可能产生明显的基质效应，企业应对样本稀释液、合理的稀释比例做相关研究以确认最佳稀释条件。
    7. 其它需注意问题
    对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用机型】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。
试剂盒的样本类型如包括血清和血浆样本，则应对二者进行相关性研究以确认二者检测结果是否完全一致或存在某种相关性（如系数关系）。对于血浆样本，企业应对不同的抗凝剂（肝素、EDTA、枸橼酸钠等）进行研究以确认最适的抗凝条件。
    （八）参考值（范围）确定资料
    参考值（范围）确定所采用的样本来源、确定方法及详细的试验资料。建议采用受试者工作特征（ROC）曲线方法确定拟申报肿瘤标志物的参考值（范围）。
    （九）稳定性研究资料
    稳定性研究主要包括实时稳定性、运输稳定性、上机稳定性及开瓶稳定性等，对于酶联免疫法和化学发光法检测试剂，还应进行37℃加速破坏稳定性研究。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体方法及过程。对于实时稳定性研究，应提供至少3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。
    （十）临床试验研究
    1. 研究方法
    1.1 已有同类产品上市的临床研究
    选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品（以下称考核试剂）与之进行对比试验研究，证明本品与已上市产品等效或优于已上市产品。建议企业尽量选择方法学相同、线性范围及精密度等性能接近的同类试剂作为参比试剂。
    1.2 新肿瘤标志物检测试剂的临床研究
    对于无法选择参比试剂的新肿瘤标记物而言，其临床研究应选择多个相关的良恶性疾病组及部分正常人群，验证新标记物的临床灵敏度和特异性，并利用ROC曲线确定合适的参考值（范围）。另外，还应对至少100例特定的恶性肿瘤患者进行治疗前后的随访监测研究，以验证新肿瘤标记物浓度变化与患者病情变化的相关性。临床随访监测研究应结合临床治疗措施的选择（公认有效的治疗手段）、患者治疗后恢复状况、肿瘤标志物代谢（半衰期）等因素综合考虑。患者采样的时间点视临床需要而定，申请人不得随意干涉。
    2. 临床研究单位的选择
    建议在国内不同城市选择临床单位，尽量使各单位的临床样本有一定地域代表性；临床研究单位应具有肿瘤疾病诊疗的优势，实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉评价方案。在整个实验中，考核试剂和参比试剂都应处于有效的质量控制下，定期对仪器进行校准，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。
    3.临床试验方案
    临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进程，尤其是数据收集过程。
    试验方案中应确定严格的病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。对于新试剂的动态监测研究，应在方案中明确前后两次浓度变化阳性的确定指标（如：浓度变化超过30%可作为阳转或阴转的依据）。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。各临床研究单位选用的参比试剂及所用机型应完全一致，以便进行合理的统计学分析。
    4. 临床病例选择
    如上文所述，绝大多数肿瘤标志物对于恶性肿瘤诊断的灵敏度和特异性较低，器官定位及对疾病良恶性的区分能力都较差。因此，在进行临床研究时，除选择目的器官/组织恶性疾病的病例外，还应选择其它器官/组织的恶性病患者、相关的良性病例等。另外，孕妇或处于生理周期女性亦可见某些激素或胚胎蛋白类肿瘤标志物的水平升高，对于此类肿瘤标志物，临床研究中应选择部分相关样本作为受试对象。
    临床研究应包括对部分来自正常健康人群的样本作为正常对照，健康人群定义为：无任何已知的良性或恶性疾病、外表正常、无任何可见疾病症状的人。比较正常组和疾病组结果，以便对申报产品的临床性能做出全面分析。建议对健康人群例数的选择以不超过150例为宜，对于新试剂或临床意义有待进一步明确的试剂，可适当增加正常人群例数。总体而言，本类试剂临床试验的样本例数至少为1000例，不管是健康人群或不同病种的患者，每一组受试者的最小入选人数均须满足统计学分析的基本要求。
    另外，建议在临床试验中选择部分含干扰物质的标本进行对比研究，包括高脂、溶血、黄疸的样本，RF、ANA阳性样本，易共存的其它肿瘤标志物抗原同时升高的患者标本，以从临床角度验证试剂的特异性。
    5. 统计学分析
    对临床试验结果的统计应选择合适的统计方法，如相关分析、线性回归、受试者工作特征（ROC）曲线分析、阴/阳性符合率等。对于对比实验的等效性研究，最常用是对考核试剂和参比试剂两组检测结果的相关及线性回归分析，应重点观察相关系数（r值）或判定系数（R2）、回归拟合方程（斜率和y轴截距）等指标。结合临床试验数据的正/偏态分布情况，建议统计学负责人选择合理的统计学方法进行分析。在临床研究方案中应明确统计检验假设，即评价考核试剂与参比试剂是否等效的标准。
    6. 结果差异样本的验证
    在数据收集过程中，对于两种试剂的检测结果有明显差异的样本，应采用临床上普遍认为质量较好的第三种同类试剂进行验证试验，同时结合患者的临床病情对差异原因及可能结果进行分析。
    7.临床试验总结报告撰写
    根据《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》的要求，临床试验报告应该对试验的整体设计及各个关键点给予清晰、完整的阐述，应该对整个临床试验实施过程、结果分析、结论等进行条理分明的描述，并应包括必要的基础数据和统计分析方法。建议在临床试验总结报告中对以下内容进行详述。
    7.1临床试验总体设计及方案描述
    7.1.1 临床试验的整体管理情况、临床研究单位选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍；
    7.1.2病例纳入/排除标准、不同病种的预期选择例数及健康人群的选择标准；
    7.1.3样本类型，样本的收集、处理及保存等；
    7.1.4统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准；
    7.2 具体的临床试验情况
    7.2.1 申报试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息介绍；
        7.2.2对各研究单位的病例数、病种分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比；
    7.2.3 质量控制，试验人员培训、仪器日常维护、仪器校准、质控品运行情况，对检测精密度、质控品回收（或测量值）、抽查结果的评估；
    7.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的校验等。
    7.3 统计学分析
    7.3.1 数据预处理、差异数据的重新检测或第三方验证以及是否纳入最终数据统计、对异常值或缺失值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改
    7.3.2一致性分析
    阳性符合率、阴性符合率、总体符合率及其95%（或99%）的置信区间。以交叉表的形式总结两种试剂的定性检测结果，对定性结果进行四格表卡方或kappa检验以验证两种试剂定性结果的一致性。
    对新肿瘤标志物系列监测研究，建议按照患者治疗后病情状况进行逐级分组，如无疾病证据、存在稳定疾病、疾病进展期（恶化）、对治疗有反应等，对各组数据分别进行统计学处理，判断被观察肿瘤标志物的浓度随疾病状况的变化情况。
    7.3.3相关性分析
    用回归分析验证两种试剂结果的相关性，以y=a+bx和R2的形式给出回归分析的拟合方程，其中：y是实验试剂结果，x是参比试剂结果，b是方程斜率，a是y轴截距，R2是判定系数，同时应给出b的95%（或99%）置信区间。
    另外考虑到在不同的样本浓度区间试剂的性能可能存在一定差异，因此，建议对总体浓度范围进行区间分层统计，对不同浓度区间内的结果进行相关性分析以更好的验证两种试剂的相关性。
    7.4 讨论和结论
    对总体结果进行总结性描述并简要分析试验结果，对本次临床研究有无特别说明，最后提出临床试验结论。

    四、名词解释
    1.肿瘤标志物（Tumor Marker）：是指在恶性肿瘤发生和增殖过程中,由肿瘤细胞产生或机体反应而异常产生和/或升高的，反映肿瘤细胞特性的一类物质。
    2.准确度（accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。
    3.最低检测限/分析灵敏度（Lower detection limit）：样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测量的最低值。本指导原则中的最低检测限为区别于零的不低于95%可信区间的最低浓度。
    4.分析特异性（analytical Specificity）：测量程序只测量被测量物的能力。分析特异性用于描述检测程序在样本中有其它物质存在时只测量被测量物的能力。通常以一个被评估的潜在干扰物清单来描述，并给出在特定医学相关浓度值水平的分析干扰程度。
注：潜在干扰物包括干扰物和交叉反应物。
    5.线性（linearity）：在给定测量范围内，给出的测量结果与样品中实际存在的被测量物的值成比例的能力。线性是描述一个测量系统的测量示值或测量结果相关于样本的赋值符合直线的属性。
    6.精密度（precision）：在规定条件下，相互独立的测试结果之间的一致程度。精密度的程度是用统计学方法得到的测量不精密度的数字形式表示，如标准差（SD）和变异系数（CV）。

    五、参考文献：
    1. 《体外诊断试剂注册管理办法（试行）》，2007年4月19日
    2. 《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》，2007年4月28日
    3. 《体外诊断试剂说明书编写指导原则》，2007年4月28日
    4. 《Guidance Document for the Submission of Tumor Associated Antigen Premarket Notifications, [510(k)], to FDA》，FDA, USA Setember 19, 1996.
    5. 《Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic》，the National Academy of Clinical Biochemistry, European Group on Tumor Marker, Volume 15/2002.
    6. 《体外诊断试剂分析性能评估系列指导原则（征求意见稿）》，2007年6月1日。
    7. 《临床检验质量管理技术基础》（第二版），上海科学技术文献出版社，2007年4月，冯仁丰。
    8. 《中国生物制品规程》（2000年版），化学工业出版社

    六、起草单位
    国家食品药品监督管理局医疗器械技术审评中心