

《一次性使用人体静脉血样采集容器中添加剂量的测定方法

第 5 部分:甘氨酸》标准编制说明

一、工作简况

1、 任务来源

根据国家药监局综合司药监综械注〔2019〕23 号文《关于印发 2019 年医疗器械行业标准制修订项目计划的通知》，由全国医用输液器具标准化技术委员会归口，中国食品药品检定研究院中心负责制定《一次性使用人体静脉血样采集容器中添加剂量的测定方法 第 5 部分:甘氨酸行业标准（项目编号：N2019055-JN）。

2、 工作过程

在接到标准制定任务后，起草小组认真查阅资料，经过前期开展的调研与预实验，中检院根据《一次性使用人体静脉血样采集容器中添加剂量的测定方法》第 1-4 部分起草标准草案稿，经过中检院、山东中心、康为世纪公司、阳普公司 4 家单位的充分验证，并于 2019 年 1 月 15 日，召开采血管工作组第一次视频会议，对草案稿进行进一步修改。2019 年 7 月 10 日召开第二次工作组会议，总结验证工作情况，对本方法的线性范围也进行了多次调整以适用于不同的仪器设备，最终确定了 2~10mmol/L 的范围。

本标准在制定草案中曾涉及滴定法（包括甲醛滴定和电位滴定），经验证偏差较大，不利于质量控制，经工作小组讨论，最终只保留了茆三酮法。经过以上修改，形成了标准征求意见稿。

.....

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

本标准是对 YY0314-2007《一次性使用人体静脉血样采集容器》标准的补充完善。YY0314 规定了带有添加物、添加剂和塞子的用于装样品的真空或非真空器皿性能要求。由于采血管中添加剂的多样性和复杂性，YY 0314-2007 参考 NCCLS 和 ISO6710:1995 以资料性附录形式给出了各种添加剂浓度指标，而未给出每种添加剂的测定方法，因此制造商需要根据所生产产品添加剂的种类建立检验方法。这就造成实际检测中添加剂测定方法不统一，不同的方法测得的添加剂浓度存在差异。尤其是甘氨酸和咪唑烷基脲，目前没有标准方法，给该产品的检验做

成困难。

随着胎儿游离 DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA) 和肿瘤游离 DNA (cell-free tumor DNA, ctDNA) 在孕妇和肿瘤患者体内的发现, 临床上对应了 2 个火热的领域: 无创产前检测和肿瘤的液态活检。对 cffDNA 的检测已经覆盖很多方面, 尤其是染色体整倍型的分析, 截止目前已经在全球范围内广泛进行。随着 cffDNA 对于无创产前检测明确的临床意义和随之而来商业上的成功, 近几年来也开始聚焦 ctDNA 在肿瘤液态活检中的种种应用。游离 DNA 的用途广泛, 可直接应用于下游检测, 如荧光定量 PCR、数字 PCR 和高通量测序等, 在目前正在申报的试剂盒中, 有许多涉及循环血液游离 DNA 的样本, 如癌症液态活检。因此, 游离 DNA 的保存质量对检测结果起重要作用, 在运输、保存过程中, 既要防止血浆中的核酸酶对游离 DNA 的降解, 又要避免血液有核细胞中基因组 DNA 的释放。因此, 保存管中添加核酸酶抑制剂以及有核细胞保护剂是必须的。目前, 上市的一次性真空采血管较多, 但未查到获批的针对游离 DNA 保存的采血管, 意味着目前市场上的具备游离 DNA 保存的采血管大都处于无证状态, 各检测结构在进行高通量测序检测或其他使用游离 DNA 样本时使用的游离 DNA 保存管均处于不被监管的状态, 属于监管漏洞。目前尚没有针对游离 DNA 保存管的评价方法。我们在接收的注册检验中, 也是发现了企业在制定技术要求时, 由于缺乏可参考的方法, 有的故意回避该项检验, 只作为常规采血管进行。甘氨酸作为常规添加的游离 DNA 保护剂, 药典中有针对药品中含量的方法, 不适合作为保存管的添加剂的质量评价方法。本标准制定将统一检测方法, 规范行业要求, 便于产品质量控制, 为采血管的市场监管提供有效的技术支持。

2、确定标准主要内容的依据 (以下条款号与标准条款号一致)

方法学原理: 氨基酸在酸性溶液中能与茚三酮作用, 生成蓝紫色化合物, 可用吸光度法测定, 该蓝紫色化合物的深浅与氨基酸含量成正比, 其最大吸收波长为 570nm, 故据此可以测定样品中氨基酸含量。

本标准作为试验方法标准, 给出了一次性使用采血管中添加剂甘氨酸浓度的测定方法。本标准适用于含甘氨酸添加剂的一次性使用采血管。

常见规格:

序号	规格	采血量	添加剂
1	13×75mm	1ml	
2	13×75mm	2ml	

3	13×75mm	3ml	
4	13×75mm	4ml	
5	13×75mm	5ml	
6	13×100mm	5ml	
7	13×100mm	6ml	
8	13×100mm	7ml	
9	16×100mm	10ml	
10	13×75mm	1ml	
11	13×75mm	2ml	
12	13×75mm	3ml	EDTA-K ₃
13	13×75mm	4ml	EDTA-K ₃
14	13×75mm	5ml	EDTA-K ₃
15	13×100mm	5ml	EDTA-K ₃
16	13×100mm	6ml	EDTA-K ₃
17	13×100mm	7ml	EDTA-K ₃
18	16×100mm	10ml	EDTA-K ₃
19	13×75mm	2ml	EDTA-Na ₂
20	13×100mm	5ml	EDTA-Na ₂

5. 茚三酮法（条款号与标准中一致）

标准中茚三酮法为中检院提供，经方法学验证，方法合理、可行，具可操作性，准确性高。从方法学确认验证结果看：

- a、线性范围试验， $r > 0.9900$ ，相关性良好。
- b、准确度试验：回收率验证结果：回收率 $>85\%$ ；
- c、精密度试验：RSD $<5\%$ 。
- e、重现性试验：符合规定。

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。

详见验证报告。

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。

目前国内外暂无相关标准。

五、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本部分与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

六、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

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。

本标准与方法标准，是满足基础通用的要求，建议作为推荐性行业标准上报、实施。建议本标准自发布之日起后 12 个月开始实施，便于标准使用时，尤其相关产品注册时，实现顺利过渡。

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）

标准发布后视各方反映情况，可以举办培训班来指导标准的实施。

九、废止现行有关标准的建议。

无。

十、其他应予说明的事项。

无。

标准起草工作组

2019 年 7 月 10 日