载脂蛋白A-I测定试剂（盒）技术审评规范

（征求意见稿）

本审评规范旨在指导注册申请人对载脂蛋白A-I测定试剂（盒）注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本审评规范是对载脂蛋白A-I测定试剂（盒）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，并依据产品特性确定其中的具体内容是否适用。

本规范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他方法，也可以采用，但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规范。

本审评规范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，本审评规范相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

载脂蛋白A-I测定试剂（盒）用于体外定量测定人血清和/或血浆中的载脂蛋白A-I的含量。

从方法学考虑，本文主要指采用分光光度法原理，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计的临床化学体外诊断试剂。本规范不适用于干式载脂蛋白A-I测定试剂（盒）。

依据《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，以下简称《办法》）、《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）载脂蛋白A-I测定试剂盒管理类别为Ⅱ类，分类代号为6840。

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、临床意义、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，应符合《体外诊断试剂注册管理办法》（以下简称《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〔2014〕第44号公告）相关要求，下面着重介绍与载脂蛋白A-I测定试剂（盒）预期用途有关的临床背景情况。

在高密度脂蛋白（HDL）组成中蛋白质占50%。蛋白质中，载脂蛋白A-I约占65%-70%，其他脂蛋白中脂蛋白A-I极少。同时测定脂蛋白A-I与高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）对病理生理状态的分析更有帮助。

冠心病患者载脂蛋白A-I偏低，脑血管病患者载脂蛋白A-I也明显低下。家族性高TG 血症患者HDL-C 往往偏低，但载脂蛋白A-I不一定低，不增加冠心病危险。但家族性混合型高脂血症患者，载脂蛋白A-I与HDL-C 都会轻度下降，冠心病危险性高。载脂蛋白A-I缺乏症，家族性低α脂蛋白血症、鱼眼病等血清中，载脂蛋白A-I与HDL-C极低。

注：若注册申报产品声称临床意义超出此内容范围，应提供相关文献或临床研究依据。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

主要原材料（例如抗体、胶乳颗粒及其他主要原料）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。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

1.主要生产工艺介绍，可以图表方式表示；

2.反应原理介绍；

3.确定反应所需物质用量（校准品、样本、抗体、胶乳颗粒等）的研究资料；

4.确定反应最适条件研究；

5.其他：如基质效应等。

（四）分析性能评估资料

申请人应提交在产品研制阶段对试剂盒进行的所有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。申请人应按以下要求提供体外诊断试剂性能评估资料：

1.申请人名称；

2.性能评估方法、要求；

3.性能评估所使用试剂（包括校准品、质控品）的名称、批号、有效期；

4.应提供使用的仪器型号、序列号（SN）；

5.性能评估的时间、地点、检验人员；

6.性能评估的具体数据及分析判定；

7.性能评估审批人签字、审批时间。

对于本试剂盒，建议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、方法学比对等方法，申请人可根据实际情况选择合理方法进行研究。

（1） 与国家（国际）标准品的比对研究

该研究项目已有相应国家（国际）标准品，优先使用国家（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。

（2） 方法学比对

在国家（国际）标准品无法获得的前提下，可采用普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比方法，与拟申报试剂同时检测一批临床样品，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.空白吸光度

用指定空白样品测试试剂（盒），在说明书规定参数下，记录测试反应完成(T)后的吸光度（A），测试结果即为试剂空白吸光度测定值，试剂空白吸光度应符合申请人要求。

注：空白样本可以是纯水样本、生理盐水、零校准液等。

3.分析灵敏度

用试剂（盒）测试载脂蛋白A-I已知浓度在(1.00±0.50) g/L的样本，记录在试剂（盒）规定参数下的吸光度差值。换算1.00 g/L的吸光度差值，其吸光度差值（ΔA）应不小于0.10。

4.重复性

重复性的评估可参考行业标准，选择测试浓度为(1.00±0.50) g/L的样本，测试浓度都应在试剂盒的测量范围内。建议采用与人源样本基质接近的样本进行试验。

5.批间差

用(1.00±0.50) g/L的血清样品或质控样品分别测试3个不同批号的试剂（盒），每个批号测试3次，分别计算每批3次测定的均值，计算相对极差（R）应不大于10%。

6.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达到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。建立定量产品的线性范围时，需在预期测定范围内选择至少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（最终不得少于7个水平）直至表现出线性关系，可发现最宽的线性范围。验证线性范围时可选择5～7个浓度水平。

7.干扰试验

对样本中常见的干扰物质进行检测，如胆红素、血红蛋白、甘油三酯等。方法为对模拟添加样本分别进行验证，样本量选择应体现一定的统计学意义，说明样本的制备方法及干扰实验的评价标准，确定可接受的干扰物质极限浓度。

8.校准品、质控品赋值

应参照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》的要求，提供企业（工作）校准品及试剂盒配套校准品定值及不确定度计算记录，提供质控品在所有适用机型上赋值及其靶值范围确定的记录。

9.其他需注意问题

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。

如注册申请中包含不同的包装规格，需要对不同包装规格之间的差异进行分析或验证。如不同的包装规格产品间存在性能差异，需要提交采用每个包装规格产品进行的上述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详细说明，具体说明不同包装规格之间的差别及可能产生的影响。

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，申请人应对不同的抗凝剂进行研究以确认最适的抗凝条件以及是否会干扰检测结果。

（五）参考区间确定资料

应提交建立参考区间所采用样本来源及详细的试验资料。应明确参考人群的筛选标准，研究各组（如性别、年龄等）例数不应低于120例。

若引用针对中国人群参考区间研究的相关文献，应明确说明出处，并进行验证。参考区间研究结果应在说明书【参考区间】项中进行相应说明。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究主要包括效期稳定性、高温加速破坏稳定性、运输稳定性、开瓶（复溶）稳定性等，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。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。

应对样本在不同储存条件下的稳定性期限进行研究，并在说明书中样本要求处明示。（注：若有相关文献中已明确说明，亦可作为依据。）

（七）临床评价资料

体外诊断试剂临床评价是指申请人或者备案人通过临床文献资料、临床经验数据、临床试验等信息对产品是否满足使用要求或者预期用途进行确认的过程。

无需进行临床试验的体外诊断试剂，申请人应当通过对涵盖预期用途及干扰因素的临床样本的评估、综合文献资料等非临床试验的方式对体外诊断试剂的临床性能进行评价。申请人应当保证评价所用的临床样本具有可追溯性。

免于进行临床试验的体外诊断试剂目录由国家食品药品监督管理总局制定、调整并公布。

临床试验（包括与已上市产品进行的比较研究试验）是指在相应的临床环境中，对体外诊断试剂的临床性能进行的系统性研究。所申报产品不符合免于临床试验情形的，应参照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》、《北京市第二类体外诊断试剂临床试验指导原则》及下述要求进行临床试验。

1.研究方法

选择境内已批准上市的性能不低于拟申报产品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。

2.临床研究单位的选择

应选择至少两家获得国家食品药品监督管理总局资质认可的医疗机构，临床研究单位实验操作人员应有足够的时间熟悉检测系统的各环节（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，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

3.伦理要求

临床试验必须符合赫尔辛基宣言的伦理学准则,必须获得临床试验机构伦理委员会的同意。研究者应考虑临床试验用样本，如血液、羊水、胸水、腹水、组织液、胸积液、组织切片、骨髓等的获得或试验结果对受试者的风险性，应提交伦理委员会的审查意见及受试者的知情同意书。对于例外情况，如客观上不可能获得受试者的知情同意或该临床试验对受试者几乎没有风险，可经伦理委员会审查和批准后免于受试者的知情同意。

4.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保持一致，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。各研究单位选用的参比试剂及所用机型应保持一致，以便进行合理的统计学分析。另外，考核试剂的样本类型应与产品说明书一致，且不应超越参比试剂对样本类型的检测要求，如果选择了参比试剂适用样本类型以外的样本，则应采用临床金标准对额外的样本类型进行验证。

5.研究对象选择

临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对象。申请人在建立病例纳入标准时，应考虑到不同人群的差异，尽量覆盖各类适用人群。在进行结果统计分析时，建议对各类人群分别进行数据统计分析。

研究总体样本数不少于200例，应充分考虑对病理值样本的验证，异常值样本数建议不少于80例。样本中待测物浓度应覆盖考核试剂线性范围，且尽可能均匀分布。

血清/血浆应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融等要求及避免使用的样本。实验中，尽可能使用新鲜样本，避免贮存。如无法避免使用贮存样品时，注明贮存条件及时间，在数据分析时应考虑其影响。

如果声称同时适用于血清/血浆/全血样本，那么血清（或血浆或全血）的试验例数参照上述要求，并应同时验证其中至少100例受试者的自身血清、血浆和/或全血样本测试结果间的一致性（采用考核试剂评价），其中不同浓度样本分布情况与总例数中分布情况应一致。

如产品发生涉及检测条件优化、增加与原样本类型具有可比性的其他样本类型等变更事项，临床样本总数至少为100例，并在至少两家临床试验机构开展临床试验；变更主要原材料的供应商、参考区间的变化及增加临床适应症等变更事项，应根据产品具体变更情况，酌情增加临床试验总样本数。

6.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、一致性分析、绝对偏倚及相对偏倚分析等。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，统计分析应可以证明两种方法的检测结果无明显统计学差异。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。

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。建议在临床总结报告中对以下内容进行详述。

（1）临床试验总体设计及方案描述

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。

②病例纳入/排除标准、不同人群的预期选择例数及标准。

③样本类型，样本的收集、处理及保存等。

④统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

（2）具体的临床试验情况

①考核试剂和参比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；

②对各研究单位的病例数、人群分布情况进行总合，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

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）、抽查结果评估。

④具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存等。

（3）统计学分析

①数据预处理、对异常值或离群值的处理、研究过程中是否涉及对方案的修改。

②定量值相关性和一致性分析

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是考核试剂结果，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（通常要求R2≥0.95），同时应给出b的95%（或99%）置信区间。（对于理想的可信区间，回归系数应涵盖“1”, 截距应涵盖“0”）。

给出考核试剂与参比试剂之间的差值（绝对偏倚/偏差）及比值（相对偏倚/偏差）散点图，观察并分析各点的偏倚分布情况。计算医学决定水平处相对偏倚/偏差及95%置信区间。其医学决定水平处允许相对偏倚/偏差限值应不大于10%。

（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，最后得出临床试验结论。

（八）产品风险分析资料

对体外诊断试剂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、已知和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、风险评价和相应的风险控制基础上，形成风险管理报告。应当符合YY/T 0316-2008 《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（九）产品技术要求

产品技术要求应符合《办法》和《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告》（国食药监械〔2014〕9号）的相关规定。如已有相应的国家/行业标准发布，则产品技术要求的要求不得低于其相关要求。

1. 产品型号/规格及其划分说明

1.1应明确产品符合申请人规定的包装规格；

1.2应明确试剂各组成成分。

2.性能指标：

2.1外观

a)试剂盒各组分应齐全、完整，液体无渗漏；

b)包装标签文字符号应清晰。

2.2装量

液体试剂的净含量应不少于标示量。

2.3试剂空白吸光度

应符合企业给定范围。

2.4分析灵敏度

测试浓度为1.00 g/L的样本，吸光度差值（ΔA）应不小于0.10。

注：测试波长为340nm，其他测试波长或通过样本预稀释测试的可做相应调整。

2.5线性范围

试剂（盒）至少在[0.40，2.20] g/L的线性范围内分析性能应符合如下要求：

a)线性相关系数（r）应不小于0.990；

b)[0.40，2.20] g/L区间内，线性偏差应不超过±10％。

2.6重复性

2.6.1批内重复性：重复测试(1.00±0.50) g/L的人血清或质控样品，所得结果的变异系数（CV%）应不大于3%。

2.6.2批内瓶间差（干粉或冻干试剂适用）

批内瓶间差应不大于10%。

2.7批间差

测试 (1.00±0.50) g/L的血清样品或质控样品，试剂（盒）批间相对极差（R）应不大于10%。

2.8准确度

2.8.1相对偏差

测试参考物质或有证参考物质，相对偏差应不超过±15%。

2.8.2比对试验

用线性回归方法计算两组结果的相关系数（r）及每个浓度点的相对偏差。相关系数 r≥0.975；斜率应在[0.9，1.1]内。样本浓度≤0.50 g/L时，偏差应不大于0.10g/L；样本浓度>0.50g/L时，相对偏差应不大于15%；95%检测样本应符合上述要求。

注：按以上优先顺序，采用上述方法之一测试试剂（盒）的准确度。

2.9稳定性

2.9.1效期稳定性：试剂（盒）在规定的贮存条件下保存至有效期末，产品的性能应至少符合试剂空白吸光度、分析灵敏度、线性、准确度和重复性的要求。

2.9.2复溶稳定性（干粉或冻干试剂适用）：干粉试剂开瓶后（复溶后）在规定的贮存条件下保存至预期时间内，产品的性能应至少符合线性、准确度和重复性。

2.10校准品和质控品（如适用）

2.10.1溯源及赋值说明：载脂蛋白A-I已有国家（国际）标准品，试剂盒配套校准品和质控品，应参照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》的要求溯源至国家（国际）标准品，并提供校准品溯源性说明及质控品赋值说明。

2.10.2性能要求：外观、装量、质控品赋值有效性、干粉或冻干品应包含批内瓶间差、复溶稳定性。

3.检验方法

3.1 外观

目测检查，应符合2.1的要求。

3.2装量

用通用量具测量，应符合2.2的要求。

3.3 试剂空白吸光度

用试剂（盒）测试空白样本，记录试剂（盒）参数规定读数点主波长下的吸光度值（A），应符合2.3 的要求。

注：空白样本可以是纯水样本、生理盐水、零校准液等。

3.4分析灵敏度

用试剂（盒）测试载脂蛋白A-I已知浓度在(1.00±0.50) g/L的样品，记录在试剂（盒）规定参数下的吸光度差值。换算为1.00 g/L载脂蛋白A-I的吸光度差值，应符合2.4的要求。

3.5线性范围

用达到线性区间上限的高浓度样本和接近线性区间下限的低浓度样本，混合成至少5个稀释浓度（xi）。用试剂（盒）分别测试以上样本，每个稀释浓度测试3次，分别求出每个稀释浓度检测结果的均值（yi）。以稀释浓度（xi）为自变量，以检测结果均值（yi）为因变量求出线性回归方程。按公式（1）计算线性回归的相关系数（r）。

 ……………………………………（1）

稀释浓度（xi）代入求出线性回归方程，计算yi的估计值及yi与估计值的相对偏差或绝对偏差。

3.6重复性

3.6.1批内重复性

在重复性条件下，用试剂盒测试浓度在(1.00±0.50) g/L范围内的人血清或质控样品，重复测试10次，计算测量值的平均值（  ）和标准差（s）。按式（2）计算变异系数（CV）应符合2.6.1的要求。

  ……………………………………(2)

式中：

CV—变异系数；

S—标准差；

—测量值的平均值。

3.6.2批内瓶间差（干粉或冻干试剂适用）

用(1.00±0.50) g/L的血清样品或质控样品测试同一批号的10个待检试剂（盒），并计算10个测量值的平均值（1）和标准差（s1）。

用(1.00±0.50) g/L的血清样品或质控样品对该批号的1个待检试剂（盒）重复测试10次，计算结果的均值（2）和标准差（s2）。按公式（3）、（4）计算瓶间差的变异系数（CV），应符合2.6.2的要求。

 ……………………………………（3）

  ……………………………………（4）

当s1＜s2时，令CV=0

3.7批间差

用 (1.00±0.50) g/L的血清样品或质控样品分别测试3个不同批号的试剂（盒），每个批号测试3次，分别计算每批3次测定的均值 (i=1,2,3)，按公式（5）、（6）计算相对极差（R）。

 ………………………………………（5）

 ………………………………………（6）

式中：

 － 中的最大值；

 － 中的最小值。

3.8准确度

3.8.1相对偏差

试剂（盒）测试可用于评价常规方法的有证参考物质(CRM)或其它公认的参考物质3次，测试结果记为（Xi），按公式（7）分别计算相对偏差B，如果3次结果都符合2.8.1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，并分别按照公式（7）计算相对偏差，如果大于等于19次测试的结果符合2.8.1的要求，则准确度符合2.8.1的要求。

B%＝(Xi－T)／T×100%………… …………………… …（7）

式中：

Xi—测试值；

T—标准物质标示值。

3.8.2比对试验

用不少于40个覆盖检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以生产申请人指定具有溯源性的分析系统进行比对试验。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，每个样本测定1遍，用线性回归方法对两组结果分别进行线性拟合，得到线性回归方程的相关系数（r）和斜率，计算各个样本的待测试剂（盒）测定值与对照系统测定值的绝对偏差或相对偏差，应符合2.8.2的要求。

3.9稳定性

3.9.1效期稳定性

取到效期后的样品按照3.3、3.4、3.5、3.6、3.8方法进行检测，应符合2.9.1的要求。

3.9.2复溶稳定性（干粉或冻干试剂适用）

取到期后的样品按照3.5、3.6、3.8方法进行检测，应符合2.9.2的要求。

4.附录

如注册单元中包含校准品或质控品，应在附录中明确校准品、质控品的赋值程序。

（十）产品注册检验报告

根据《办法》要求，首次申请注册的第二类产品应该在国家食品药品监督管理总局认可的、具有相应承检范围的医疗器械检测机构进行样品的注册检测。检验机构应出具的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。对于已经有国家标准品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品进行。

（十一）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，结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对载脂蛋白A-I测定试剂（盒）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。

产品说明书内容原则上应全部用中文进行表述；如含有国际通用或行业内普遍认可的英文缩写，可用括号在中文后标明；对于确实无适当中文表述的词语，可使用相应英文或其缩写。

1.【产品名称】

（1）试剂（盒）名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：载脂蛋白A-I测定试剂（盒）（免疫比浊法）。

（2）英文名称（如有）应当正确、完整、直译，不宜只写缩写。

2.【包装规格】

（1）应与产品技术要求中所列的包装规格一致；

（2）注明装量或可测试的样本数，如××测试/盒、××mL。除国际通用计量单位外，其余内容均应采用中文进行表述。

3.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

（1）说明试剂盒用于体外定量测定人血清和/或血浆中载脂蛋白A-I的含量。

（2）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，相关的临床或实验室诊断方法等。

4.【检验原理】

本规范适用于对人血清和/或血浆中的载脂蛋白A-I进行定量检测的试剂（盒），以下简要介绍典型反应原理：

免疫比浊法（免疫透射比浊法）：血清载脂蛋白A-I与试剂中的特异性抗人载脂蛋白A-I抗体相结合，形成不溶性免疫复合物，使反应液产生浊度。在特定波长（如340nm处）测定吸光度,浊度高低，反映血清标本中载脂蛋白A-I的含量。

5.【主要组成成分】

（1）说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，如果对于正确的操作很重要，应提供其生物学来源、活性及其他特性；明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

（2）试剂盒内如包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源，校准品应注明其定值及溯源性，溯源性至少应写明溯源到的最高级别，包括：标准物质的发布单位及编号，质控品应有的靶值范围。

6.【储存条件及有效期】

（1）对试剂盒的效期稳定性、复溶稳定性、开瓶稳定性等信息做详细介绍。包括环境温湿度、避光条件等。

（2）不同组分保存条件及有效期不同时，应分别说明，产品总有效期以其中效期最短的为准。

注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”。稳定期限应以月或日或小时为单位。

7.【适用仪器】

（1）说明可适用的仪器，并提供与仪器有关的必要信息以便用户能够作出最好的选择。

（2）应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器。

8.【样本要求】重点明确以下内容：

（1）样本采集前对患者的要求：如采集时间、采集顺序等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。

（2）样本采集：说明采集方法及样本类型，如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

（3）样本处理及保存：样本处理方法、保存条件及期限、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数。对储存样本的添加剂要求等。

（4）应明确当测定值超出线性上限时的稀释方法，并给出稀释最大倍数说明。

9.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：

（1）试验具体操作步骤。

（2）试剂配制方法、注意事项。

（3）试验条件：温度、时间、仪器波长等以及试验过程中的注意事项。

（4）校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制。应注明推荐的仪器校准周期。

（5）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，如质控不合格应提供相关的解决方案。

10.【参考区间】

（1）应注明常用样本类型的正常参考区间，如：（1.20-1.60）g/L，并简要说明参考值确定的方法；

（2）简单介绍设定该参考区间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、性别及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

说明可能对试验结果产生影响的因素；说明在何种情况下需要进行确认试验。

12.【检验方法局限性】

（1）说明检测结果仅供临床参考，不能单独作为确诊或排除病例的依据。

（2）说明该检验方法由于哪些原因会使测量结果产生偏离，或测量结果还不能完全满足临床需要。如：干扰（胆红素、血红蛋白、甘油三酯等），交叉反应等。

13.【产品性能指标】

产品性能指标应符合产品技术要求。说明该产品主要性能指标，应至少包括：外观、装量、试剂空白吸光度、分析灵敏度、线性范围、重复性、批间差、准确度等。

14.【注意事项】

应至少包括以下内容：

（1）本试剂盒的检测结果仅供临床参考，对患者的临床诊治应结合其症状/体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

（2）使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会存在差异。

（3）对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待，提示操作者采取必要的防护措施。

15.【标识的解释】

如有图形或符号，请解释其代表的意义。

16.【参考文献】

注明引用参考文献，其书写应清楚、易查询且格式规范统一。

17.【基本信息】

（1）注册人与生产企业为同一企业的，按以下格式标注基本信息：

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

（2）委托生产的按照以下格式标注基本信息：

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

受托企业的名称

住所

生产地址

生产许可证编号。

18.【医疗器械注册证书编号/产品技术要求编号】

注明该产品的注册证书编号/产品技术要求编号。

19.【说明书批准日期及修改日期】

注明该产品说明书的核准日期。如曾进行过说明书的变更申请，还应该同时注明说明书的修改日期。

（十二）标签样稿

1.外包装标签

（1）注册人名称、住所、联系方式；

（2）生产企业名称、生产地址、联系方式、生产许可证编号

（3）试剂（盒）名称；

（4）批号。如试剂（盒）包含不同批号的组件，外包装的批号应能保证每个组件的批号可从生产企业的生产记录中溯源；

（5）规格型号。应包含体积或复溶后的体积；

（6）体外诊断用途；

（7）储存和处置条件。应提供在未开封状态下可保证试剂（盒）的稳定状态的必要储存条件；应规定影响稳定性的其他条件（如适用）；应规定产品处置时所采取的所有其他特殊措施（如适用）；

（8）失效期。应明示在规定储存条件下的失效期；失效期应以年、月，适当时以日表示；如仅给出年月，失效期应为指定月最后一天；外包装标签上明示的失效期应为最早到期组件的失效期；

（9）警告和预防措施。如体外诊断试剂（盒）被认为有危险性（例如：化学，放射性或生物危害性），外包装应标有适当的警示危险的文字或符号，YY/T 0316的要求适用；对于化学危害，如试剂（盒）没有随带含有适当的危险和安全性说明的使用说明，则应在外包装的标签上进行说明。

（10）生产日期。

（11）医疗器械注册证/产品技术要求编号。

医疗器械标签因位置或者大小受限而无法全部标明上述内容的，至少应当标注产品名称、型号、规格、生产日期和使用期限或者失效日期，并在标签中明确“其他内容详见说明书”。

2.初始包装标签

如初始包装同时也是外包装，则外包装标签的要求也适用。

（1）生产企业名称或等同的商标或标志；

（2）产品名称；

（3）批号；

（4）规格型号；

（5）体外诊断用途；

（6）储存和处置条件（参见外包装标签要求）；

（7）失效期（参见外包装标签要求）；

（8）警告和预防措施（参见外包装标签要求）。应明示试剂预期为一次性使用。

（十三）出厂检验原则

每批试剂（盒）出厂检验至少进行以下几项内容：外观、装量、试剂空白吸光度、准确度、重复性、赋值有效性（如适用）。

注：出厂检验生产企业可以使用具有溯源性的企业（工作）校准品或正确度质控物质进行准确度实验，其相对偏差应在±15％范围内。

三、审查关注点

1. 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《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关规定；
2. 产品说明书的编写内容及格式是否符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（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。
3. 分析性能评估指标及结果是否满足产品技术要求的规定；是否满足本规范中各指标验证的要求。
4. 参考区间确定使用的方法是否合理，数据统计是否符合统计学的相关要求，结论是否和说明书声称一致。
5. 试剂盒的稳定性研究方法是否合理，稳定性结论是否和说明书声称一致。
6. 临床试验采用的样本类型及病例是否满足试剂盒声称的预期用途，样本量及临床研究单位的选择、对比试剂的选择、统计方法及研究结果、临床方案及报告撰写的格式等是否符合《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（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。
7. 产品风险分析资料的撰写是否符合YY/T 0316-2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

四、名词解释

⒈准确度（accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

2.分析灵敏度（Lower detection limit）：以足够置信度可检测的最小浓度差异，按照IUPAC（国际理论（化学）与应用化学联合会）定义分析灵敏度代表校准曲线的斜率。

3.线性范围（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。

4.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）。

5.正确度质控物质（trueness control material）：用于评价测量系统测量偏倚的参考物质。

6.参考物质（reference material）：一种或多种指定特性足够均匀和稳定，已被证明适合在测量过程中或名义特性检验中预期应用的物质。

注：只有具有指定量值的参考物质可用于校准或测量正确度。

五、参考文献

（一）《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局局令第5号）

（二）《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局2014年第16号）

（三）《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局2014年第17号）

（四）《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〔2014〕第44号公告）

（五）冯仁丰，《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

（六）全国临床检验操作规程（第3版），中华人民共和国卫生部医政司

（七）GB/T21415-2008《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》

《载脂蛋白A-I测定试剂（盒）技术审评规范》

编制说明

一、编写的目的和背景

2014年《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》均已发布，编制本指导原则旨在指导和规范载脂蛋白A-I测定试剂（盒）产品的技术审评工作，帮助审评人员理解和掌握该类产品原理、组成、性能、预期用途等内容，把握技术审评工作基本要求和尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

由于载脂蛋白A-I测定试剂（盒）产品仍在不断发展，审查员仍需从风险分析的角度认真确认申报产品的预期用途与风险管理是否相当；由于我国医疗器械法规框架仍在构建中，审查员仍需密切关注相关法规、标准及最新进展，关注审评产品实际组成、原理、预期用途等方面的个性特征，以保证产品审评符合现行法规安全、有效的要求。

二、编写依据

（一）《医疗器械监督管理条例》（国务院令第650号）

（二）《体外诊断试剂注册管理办法》（试行）（国食药监械〔2014〕5号）

（三）《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2014〕16号）

（四）《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国食药监械〔2014〕17号）

（五）GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂(盒)》

（六）《载脂蛋白A-I测定试剂（盒）（报批稿）》行业标准

（七）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

三、规范中部分内容的说明

（一） 本指导原则适用于采用分光光度法原理，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室进行载脂蛋白A-I定量检验所使用的临床化学体外诊断试剂。采用其他方法学原理测定载脂蛋白A-I的体外诊断试剂可借鉴参考本文中相关内容。

（二）产品的具体性能指标主要参考了《载脂蛋白A-I测定试剂（盒）（报批稿）》行业标准；

（三）对于准确度要求，考虑到行业内普遍反映出厂检验批次多，标准物质用量大、费用高，企业难以承受。故建议型式检验时，使用标准物质评价，出厂检验时，生产企业可以选择型式检验方式，也可以使用具有溯源性的企业（工作）校准品或正确度质控物质进行评价。

（四）临床试验在遵循《体外诊断试剂临床研究技术指导原则》（国食药监械〔2014〕16号）的前提下，参考NSLI EP9-A2《用患者样本进行方法比对及偏倚评估》细化补充了试验管理和统计分析方面的内容。

（五）文中涉及的术语和定义参考ISO18113系列标准确定；

（六）产品的临床意义、主要性能及临床试验要求先后征求了卫生部临床检验中心、北京医院、北京协和医院、北京安贞医院、北京煤炭总医院临床专家的意见。还征求了部分北京生产企业的意见。

四、规范编写人员

北京醇酶法本规范的编写成员由北京市医疗器械注册技术审评人员、行政审批人员、临床专家共同组成，以充分利用各方面的信息和资源，综合考虑指导原则中各个方面的内容，尽量保证指导原则正确、全面、实用。随着载脂蛋白A-I测定试剂（盒）产品的发展，以及国内外相关标准的更新，包括人们认知水平及的提高，如果在规范执行过程中有任何问题，请及时向我局反馈。