|  |
| --- |
|  |
|  |
| 附件1  高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）产品技术  审评规范（2017版）（征求意见稿）  本规范旨在指导注册申请人对高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（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。  本规范是对高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（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，本规范相关内容也将进行适时调整。  一、适用范围  高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）用于体外定量测定人血清或血浆中高密度脂蛋白胆固醇的含量。  从方法学考虑，本规范主要指基于分光光度法原理，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室进行高密度脂蛋白胆固醇定量检验所使用的临床化学体外诊断试剂。本文不适用于干式高密度脂蛋白胆固醇测定试剂，但适用处可参照执行。  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）高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（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、有关生物安全性方面说明、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》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。下面着重介绍与高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）预期用途有关的临床背景情况。  高密度脂蛋白(HDL)具有抵御斑块形成的作用，是一种抗动脉粥样硬化的脂蛋白。它的含量与动脉管腔狭窄程度呈负相关，高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）低于0.9mmol/L(35mg/dl)是冠心病危险因素，HDL-C增高，大于1.55mml/L(60mg/dl)被认为是冠心病负危险因素。HDL-C降低也多见于心、脑血管病，肝炎，肝硬化等患者。高脂血症往往伴低HDL-C。肥胖者HDL-C也多偏低。吸烟可使HDL-C下降。饮酒及长期体力活动会使HDL-C升高。测定人血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量是判别低高脂蛋白血症的重要指标。  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  企业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，该研究项目已有相应国家（国际）标准品，应使用国家（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.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<0.05。  注：空白样本可以是纯化水、生理盐水、零校准液等。  3.重复性  测量重复性的评估应包括两个浓度水平的样本进行，建议浓度为（0.80±0.20）mmol/L和（1.50±0.50）mmol/L，两个浓度都应在试剂盒的测量范围内。  4.线性  建立试剂线性范围所用的样本基质应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，制备低浓度样本时应充分考虑稀释对样本基质的影响。建立线性范围时，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（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。  5.分析灵敏度  用试剂（盒）测试高密度脂蛋白胆固醇已知浓度在（1.00～2.00）mmol/L的样本，记录在试剂（盒）规定参数下的吸光度差值，换算为1.00mmol/L的吸光度差值，两点终点法吸光度差值（ΔA）应>0.04；两点速率法吸光度差值（ΔA/min）应>0.01。  6.批间差  用（1.50±0.50）mmol/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%。  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质控范围确定的记录。  （1）校准品溯源性  根据GB/T21415及有关规定提供校准品的来源、赋值过程及测量不确定度等内容，明确溯源途径。  （2）质控品赋值有效性  同一套质控品的测定结果应在本试剂盒规定的范围内。  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。  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的分析性能评估。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，企业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，研究各组（如性别、年龄等）例数不应低于20例。  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两部分内容，申报试剂的稳定性和样本的稳定性研究。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体实施方案、详细的研究数据及结论。  1.试剂稳定性：  主要包括效期稳定性、热稳定性、运输稳定性及开瓶/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。对于效期稳定性研究，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，并应当充分考虑产品在储存、运输和使用过程中的不利条件，进行相应的稳定性研究。  （1）效期稳定性：试剂（盒）在规定的储存条件下保存至有效期末，产品性能应符合试剂空白、分析灵敏度、空白限（透射免疫比浊法适用）、线性、重复性和准确性的要求。  （2）热稳定性：取有效期内试剂（盒）在热稳定性条件下进行检测，产品性能应符合试剂空白、分析灵敏度、空白限（透射免疫比浊法适用）、线性、重复性和准确性的要求。  （3）开瓶/复溶稳定性：干粉试剂开瓶后（复溶后）在规定的储存条件下保存至预期时间内，产品的性能至少应符合线性和准确性的要求。  2.样本稳定性：  应考虑样本在不同储存条件下的稳定性期限，主要包括室温、冷藏和冷冻条件下的有效性验证，可在相应温度范围下每隔一定时间对储存样本进行稳定性验证，确认不同类型样本的保存稳定性。冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。（注：若有相关文献中已明确说明，亦可作为依据。）  试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】中分别说明。  （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。  本试剂（盒）按照《办法》及《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通告2014年第16号）、《北京市第二类体外诊断试剂临床试验指导原则（2016版）》（京食药监械监〔2016〕25号）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。  ⒉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。企业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，其中高、低值各40例。  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/血浆样本，那么血清/血浆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、绝对偏倚/偏差及相对偏倚/偏差分析等。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《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》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），计算回归系数及截距的95%可信区间（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。分别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5%。  （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  申请人应考虑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、已知及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，应符合YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。  风险分析资料应包括以下内容：  1.概述：简要介绍风险分析资料的编制依据、适用范围、产品描述、风险管理计划及实施情况等；  2.风险管理人员及其职责分工：明确风险管理小组成员及职责，制定风险管理流程图，明确风险管理活动的评审要求等；  3.风险可接受准则：明确风险可接受的准则；  4.预期用途和安全性有关特征的判定：以YY/T 0316-2016附录H为基础，判定产品预期用途和与安全性有关的特性，判定已知和可预见的危害、对患者风险的评估，并形成问题清单；  5.风险评价、风险控制和风险控制措施：对每一判定为危害的不正确结果的风险进行评价，并制定相应的风险控制方案及措施；  6.综合剩余风险的可接受性评价：对比采取风险控制措施前后的风险情况，对剩余风险的可接受性进行评价；  7.风险控制措施验证：对风险控制措施的有效性进行验证分析；  8.生产和生产后监测：对产品生产和生产后的性能进行内部和外部的监测。内部监测包括生产过程控制，外部监测包括用户投诉、不良事件、第三方性能评价等。本项内容由产品上市后补充，产品注册时提供监测信息表格的设计内容；  9.风险管理评审结论：风险管理小组下达风险评审结论。  （九）产品技术要求  产品技术要求应符合《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）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》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第9号）的相关规定。该产品已有行业标准YY/T1254-2015《高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）》发布，性能指标应包含外观、装量、试剂空白吸光度、分析灵敏度、线性区间、重复性、批内瓶间差（干粉试剂适用）、批间差、准确度、溯源性（校准品适用）、质控品赋值有效性（质控品适用）、稳定性。  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部门认可的、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。在注册检测时应使用相应的国家/国际标准品。注册申报资料中应包括相应的注册检验报告和产品技术要求预评价意见。  （十一）产品说明书  说明书承载了产品预期用途、检验方法、检验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，下面对高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（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）临床化学体外诊断试剂的命名应符合YY/T 1227-2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》标准的要求，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：高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）（直接法－选择抑制法）。  （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××mL、××测试/盒。  3.【预期用途】应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/或血浆中高密度脂蛋白胆固醇的含量。  （2）与预期用途相关的临床适应症背景情况，说明相关的临床或实验室诊断方法等。  4．【检验原理】  应描述参与反应的底物、蛋白、产物及反应条件，可用反应式表达。  （1）直接法-选择抑制法：血清中乳糜微粒（CM）、低密度脂蛋白（LDL）及极低密度脂蛋白（VLDL）在多聚阴离子及反应抑制剂作用下表面被遮蔽。HDL-C与表面活性剂、反应促进剂在胆固醇酶试剂作用下参与Trinder反应而显色，吸光度与标本中HDL-C浓度成正比。  （2）直接法-过氧化氢酶清除法：反应分两步进行，试剂1中具有特异选择性的强离子缓冲液与表面活性剂作用于血清中CM、VLDL及LDL, 使其所含的胆固醇暴露，在胆固醇酯酶（CHER）和胆固醇氧化酶（CHOD）的催化反应下生成过氧化氢，过氧化氢被过氧化氢酶分解而被清除。试剂2中的叠氮钠抑制了过氧化氢酶活性，另一表面活性剂使HDL颗粒中的胆固醇暴露，并与胆固醇酶试剂发生反应，通过Trinder反应可测定HDL-C。  （3）直接法-PEG修饰酶法：在镁离子的存在下，α-环糊精硫酸盐与CM、VLDL、LDL形成可溶性复合物。这些复合物能抵抗变构酶的作用；PEG6000或葡聚糖右旋糖苷与胆固醇酯酶（CHER）和胆固醇氧化酶（CHOD）共价结合，引起酶的变构，变构酶对脂蛋白的大小和/或电荷具有选择性，其顺序依次为LDL、VLDL、CM和HDL。而α-环糊精硫酸盐能限制CM、VLDL颗粒进入环状的环糊状结构，从而避免酶的催化作用，这种作用还与镁离子浓度有关。因此在镁离子及少量硫酸葡聚糖存在的前提下，通过Trinder反应可测定HDL-C。  （4）直接法-抗体分离法：反应分两步进行，试剂Ⅰ中的抗人ApoB脂蛋白抗体首先与血清中的CM、VLDL、LDL结合形成不溶性抗原-抗体复合物；加入试剂Ⅱ后，抗原-抗体复合物不与酶试剂起反应，只有HDL-C与酶试剂反应，生成过氧化氢，并通过Trinder反应可测定HDL-C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、浓度及其他特性；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，质控品应有合适的靶值范围。  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、开瓶稳定性等信息作详细介绍。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。  （3）应注明生产日期及使用期限，可见标签。  注：保存条件不应有模糊表述，如“室温”，应明确贮存温度，如2℃～8℃，有效期12个月。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）适用的样本类型。  （2）在样本收集过程中的特别注意事项。  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，  （3）为保证样本各组分稳定所必需的抗凝剂或保护剂等。  如有血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。  （4）已知的干扰物。  如：内源性干扰（胆红素、血红蛋白、甘油三酯等），嗜异性抗体或类风湿因子，交叉反应物等。  （5）能够保证样本稳定的储存、处理和运输方法。  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。  9.【检验方法】  详细说明试验操作的各个步骤，包括：  （1）实验条件：温度、时间、仪器波长等注意事项，试剂及样本复温要求。  （2）试剂准备及配制方法、注意事项。  （3）待测样本的预处理方法、步骤及注意事项。  （4）样本检测的具体操作步骤。  （5）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。  （6）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参考区间，如健康成年男性：1.16～1.42mmol/L；健康成年女性：1.29～1.55mmol/L。并简要说明参考值确定的方法。  （2）简单介绍设定该参考值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】  （1）说明可能对试验结果产生影响的因素；  （2）说明在何种情况下需要进行确认试验。  12.【检验方法的局限性】  （1）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。  （2）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。  （3）应明确当测定值超出线性上限时的稀释方法，并给出最佳或最大稀释倍数说明。  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、线性区间、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）仅用于体外诊断。  （3）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。  （4）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.【说明书核准日期及修改日期】  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  应当符合《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）的要求。  1.产品名称、型号、规格  应包含体积或复溶后的体积。  2.注册人或者备案人的名称、住所、联系方式。  3.医疗器械注册证编号/产品技术要求编号或者备案凭证编号。  4.生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号或者生产备案凭证编号，委托生产的还应当标注受托企业的名称、住所、生产地址、生产许可证编号或者生产备案凭证编号。  5.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；  6.生产日期，使用期限或失效日期。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。  7.根据产品特性应当标注的图形、符号以及其他相关内容。体外诊断用途。  8.必要的警示、注意事项  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。  注：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”。  三、审查关注点  （一）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。  （二）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。  （三）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。  （四）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。  （五）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。  （六）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《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（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。  （七）产品风险分析资料的撰写是否符合YY/T 0316-2016《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（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）。  5.参考物质（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通告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通告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公告2014年第44号）。  （五）《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）。  （六）《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。  （七）《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。  （八）GB/T 191-2008 《包装储运图示标志》。  （九）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》。  （十）GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂（盒）》。  （十一）GB/T 29791.2-2013《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》。  （十二）YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》。  （十三）YY/T 0466.1-2009《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第1部分：通用要求》。  （十四）YY/T 0466.2-2015《医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号 第2部分：符号的制订、选择和确认》。  （十五）YY/T 1227-2014《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》。  （十六）YY/T 1254-2015 《高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）》。  高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）产品  技术审评规范（2017版）修订说明  一、编写目的和背景  2014年《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》、《体外诊断试剂说明书编写指导原则》均已发布，编制本规范旨在指导和规范高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）产品的技术审评工作，帮助审查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。  由于高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）产品仍在不断发展，审查人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，审查人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》（中华人民共和国国务院令第650号）。  （二）《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）。  （三）《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通告2014年第16号）。  （四）《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）。  （五）GB/T 26124-2011《临床化学体外诊断试剂(盒)》、YY/T 1254-2015 《高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）》。  （六）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）本规范基于分光光度法原理，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室采用直接法-选择抑制法、直接法-过氧化氢酶清除法、直接法-PEG修饰酶法、直接法-抗体分离法进行高密度脂蛋白胆固醇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高密度脂蛋白胆固醇浓度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《高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）》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《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）的前提下，参考NCCLSEP9-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征求了相关医疗单位临床专家的意见，并征求了部分省（区、市）食品药品监督管理局、审评机构以及生产企业的意见。  四、规范编写人员  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，综合考虑规范中各个方面的内容，尽量保证规范正确、全面、实用。 |
| |  | | --- | |  | |
|  |