高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）

注册技术审查指导原则(征求意见稿)

本指导原则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审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

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。

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，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。

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）、《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，分类代码为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、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》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公告2014年第44号）的相关要求。相关描述应至少包含如下内容：

1.产品预期用途：描述产品的预期用途，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。

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介绍如下：

高密度脂蛋白胆固醇是高密度脂蛋白分子所携的胆固醇，高密度脂蛋白从细胞膜上摄取胆固醇，经卵磷脂胆固醇酰基转移酶催化而成胆固醇酯，然后再将携带的胆固醇酯转移到极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白上。高密度脂蛋白胆固醇占人胆固醇总量的20%~30%，它主要是由肝脏合成，由载脂蛋白、磷脂、胆固醇和少量脂肪酸组成。

高密度脂蛋白胆固醇传统意义上被认为是抗动脉硬化的脂蛋白，冠状动脉的保护因子。其水平与动脉管腔狭窄程度，冠心病发率呈显著负相关。其升高能降低冠心病发生的危险，在总胆固醇中高密度脂蛋白胆固醇占的比例越大，患冠心病危险性越小；而降低则是冠心病的先兆。在估计心血管病的危险因素中，高密度脂蛋白胆固醇降低比总胆固醇和甘油三酯升高更有意义。高密度脂蛋白胆固醇增高可见于原发性高脂蛋白血症（家族性高α-脂蛋白血症）。高密度脂蛋白胆固醇降低常见于冠心病、高甘油三酯血症、肝功能损害、急慢性肝炎、肝硬化等。其降低可作为冠心病的危险指标之一。

2.产品描述：包括产品所采用的技术原理，主要原材料的来源及制备方法，主要生产工艺过程及关键控制点，校准品、质控品的制备方法以及校准品溯源和质控品定值情况。

3.有关生物安全性方面的说明：由于体外诊断试剂中的主要原材料可能是由各种动物、病原体、人源的组织和体液等生物材料经处理或添加某些物质制备而成，为保证产品在运输、使用过程中对使用者和环境的安全，研究者应对上述原材料所采用的灭活等试验方法予以说明，并提供相关的证明文件。

4.有关产品主要研究结果的总结和评价。

5.其他：包括同类产品在国内外批准上市的情况。相关产品所采用的技术方法及临床应用情况，申请注册产品与国内外同类产品的异同等。

（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；简要说明主要生产工艺中每个生产步骤需满足的条件及关键质控环节；

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、样本稀释倍数等。

（四）分析性能评估资料

分析性能评估资料是对产品研制过程的总结，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。

性能评估应至少包括准确度、精密度、线性范围、分析特异性（抗干扰能力）、其他影响检测的因素等。

1.准确度

企业可按照实际情况采用下列方法对测量准确度进行评价。

（1）相对偏差

用可用于评价常规方法的参考物质或有证参考物质对试剂（盒）进行测试，计算相对偏差。

若有国家标准品、参考品发布，则优先采用国家标准品、参考品进行测试的偏差结果。

（2）方法学比对

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本，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，拟申报试剂与参比方法对同一份临床样本的医学解释不会产生差异结果。

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。

（3）回收试验

在人源样品中加入一定体积标准溶液（标准溶液体积和人源样品体积比应不会产生基质的变化，加入标准溶液后样品总浓度必须在试剂检测线性范围内）或纯品，进行检测并计算回收率。

2.空白吸光度

用空白样品（纯水、生理盐水或零校准液）在37℃、测试主波长、1cm光径条件下，测试试剂（盒），测试所得吸光度即为试剂空白吸光度测定值。

3.批内重复性

测量精密度的评估应包括至少两个浓度水平的样本进行，建议采用浓度为(0.80±0.20)mmol/L和(1.50±0.50)mmol/L的样本，两个浓度都应在试剂的测量范围内，且有一定的临床意义，通常选用该检测指标的正常参考值附近样本和病理高值样本。

4.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，制备低浓度样本时应充分考虑稀释对样本基质的影响。超出线性范围的样本如需稀释后测定，应作相关研究，明确稀释液类型及最大可稀释倍数，研究过程应注意基质效应影响，必要时应提供基质效应研究有关的资料。

5.分析灵敏度

用已知浓度在1.00mmol/L~2.00mmol/L的样本测试试剂（盒），记录在试剂（盒）规定参数下的吸光度差值。

6.批间差

用（1.50±0.50）mmol/L的样本测试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，计算相对偏差。

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.校准品溯源及质控品赋值（如适用）

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》的要求溯源至国家或国际标准物质，并提供校准品溯源性说明及质控品赋值说明。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，应提供产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料。

如有多个包装规格，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）的测试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。

如试剂盒带有校准品、质控品，性能评估时应将试剂和校准品、质控品作为一个整体进行评价，评估整个系统的性能是否符合要求。

（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）例数应符合统计学要求。

若引用针对中国人群参考值范围研究的相关文献，应明确说明出处，并进行验证。参考值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、开封稳定性、复溶稳定性（冻干粉）、运输稳定性等，企业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。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。

（七）临床评价资料

试剂（盒）按照《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）执行。同时研究资料的形式应符合《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公告2014年第44号）临床研究资料有关的规定。

1.研究方法

选择境内已批准上市的性能普遍认为较好的同类产品作为参比试剂，采用待考核的体外诊断试剂（以下称为考核试剂）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（目前仍执行省级以上医院的要求），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，如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。

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（包括年龄、性别、地域等）是否存在的差异，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。样本中待测物浓度应尽可能覆盖考核试剂线性范围或临床意义范围，且样本分布应相对均衡。

样本应明确抗凝剂的要求、存贮条件、可否冻融、干扰物质的影响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，还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），其例数应符合统计学要求。建议参考下述增加样本类型的变更要求。

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，并对其进行假设检验。另外还可辅以配对资料的t检验进行差异性分析。

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。对数据进行初步的统计描述，将计算出的统计指标与统计表、统计图相结合，全面描述资料的数量特征及分布规律（反映分布特征，以便进行统计分析）。

②定量值相关性

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，定量值结果应无明显统计学差异。

③t检验

用配对t检验验证两种试剂测试结果有无差异，将同一受试对象前后不同试剂检测得到的数值配成对子，如果配对设计的两个总体无差异，则配对的每组数据的差值d的总体均数*μd*=0，代入公式 ，n=n-1，确定概率*P*并作出统计推断（通常要求P>0.05）。若样本不符合正态分布，则可采用相应的非参数检验进行统计分析。

（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，明确本次临床试验评价是否有需特别说明的事项，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 0316-2008《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《体外诊断试剂注册管理办法》和《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发布，产品技术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）主要组成

明确试剂（盒）中每个组分的主要组成成分及浓度。

（2）型号/规格及其划分说明

明确产品型号/规格及其划分说明。

对同一注册单元中存在多种型号和/或规格的产品，应明确各型号及各规格之间的所有区别。

2.性能指标：

（1）外观

正常视力目测检查，应符合生产企业规定的正常外观要求。

（2）装量

使用通用量具测量，液体试剂的装量应不少于标示值。

（3）试剂空白吸光度

用试剂（盒）测试空白样品，记录试剂（盒）规定参数下的吸光度值，应小于0.05。

（4）分析灵敏度

用试剂（盒）测试已知浓度在1.00mmol/L~2.00mmol/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）应大于0.04；两点速率法吸光度差值（ΔA）应大于0.01。

（5）线性区间

用接近线性区间下限的低浓度样本稀释接近线性区间上限的高浓度样本，混合成至少6个稀释浓度（xi）。每个稀释浓度测试3次，分别求出检测结果的均值（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。

试剂线性应至少包括[0.20,2.50] mmol/L区间，线性相关系数r应不小于0.995，线性相对偏差应在±10％范围内。

若将[0.20,2.50] mmol/L分为两个区间，则[0.20,1.00] mmol/L范围内线性绝对偏差应在±0.10mmol/L范围内，[1.00,2.50] mmol/L范围内线性相对偏差应在±10％范围内。

（6）重复性

在重复性条件下，用试剂（盒）分别测试浓度在（0.80±0.20）mmol/L和（1.50±0.50）mmol/L的样本，重复测试至少10次（n≥10），分别计算测量值的平均值（）和标准差（s）。计算变异系数（CV）,应不大于4%。

（7）批间差

分别用3个不同批号的试剂（盒）测试浓度在(1.50±0.50)mmol/L的样品，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（2）、（3）计算相对极差（R），所得结果应不大于10%。

……………………………………（2）

……………………………………（3）

式中：

－总平均数

－相对极差

－中的最大值；

－中的最小值。

（8）准确度

按照优先顺序，采用下列方法之一测试试剂（盒）准确度。

1. 相对偏差：用可用于评价常规方法的参考物质或有证参考物质对试剂（盒）进行测试，重复检测3次，检测结果记为（xi）， 按公式（4）计算相对偏差B，应在±10%范围内。若3次结果都符合要求，即判为合格；若有大于或等于2次的结果不符合要求，即判为不合格。若有一次结果不符合要求，则应重新连续测试20次，并分别按（4）式就算相对偏差，如果大于或等于19次测试的结果符合要求，则测试结果判为合格。

B＝(xi－T)／T×100%………………………………（4）

式中：xi为测试结果，T为有证参考物质标示值。

1. 比对试验：参照CLSI EP9-A2的方法，用不少于40个在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以生产企业指定的分析系统作为比对方法，每份样本按待测试剂（盒）操作方法及比对方法分别检测，用线性回归的方法计算两组结果的相关系数r和每个浓度点的偏差，应符合企业规定的要求。
2. 回收率：人源样品中加入一定体积标准溶液（标准溶液体积和人源样品体积比应不会产生基质的变化，加入标准溶液后样品总浓度必须在试剂检测线性范围内）或纯品，每个浓度重复检测三次，按公式（5）计算回收率，应符合企业规定的要求。

…………………………（5）

式中：

R － 回收率；

V － 加入标准溶液体积；

V0 － 人源样品体积；

c － 人源样品加入标准溶液后的检测浓度；

c0 － 人源样品的检测浓度；

cs － 标准溶液浓度。

（9）稳定性

到期样品进行检测，方法同各项目要求。

效期稳定性：生产企业应规定产品的有效期。试剂（盒）在规定的贮存条件下保存至有效期末，产品的性能应符合试剂空白吸光度、分析灵敏度、线性、重复性和准确度的要求（即除外观、装量、批间差外的所有要求）。

热稳定性不能用于推导产品有效期，除非是采用基于大量稳定性研究数据建立的推导公式。

冻干品应同时进行复溶稳定性试验，复溶后放置到有效期末，产品性能应符合除外观、装量、批间差外的所有要求。

（10）校准品和质控品（如适用）

至少应包括外观、装量（干粉试剂可不做）、准确性（非定值质控品没有测量准确度要求）、均一性、稳定性。干粉或冻干品应包含批内瓶间差、复溶稳定性。

（十）产品注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册管理办法》要求，首次申请注册的第二类产品应该在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检测机构进行产品的注册检测。对于已经有国家标准品、参考品的检测项目，在注册检测时应采用相应的国家标准品、参考品进行注册检验。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。注册审查时提出补充检验要求的，应在原检验机构进行检验。

（十一）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、检验方法、检验结果的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《关于发布体外诊断试剂说明书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17号）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）通用名称：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）。名称不能出现样本类型及定量等内容。

（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）应与注册证及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。

（3）注明各包装规格的数量，如20mL×2。

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，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】

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示或反应方程式的方法描述。应详细说明参与反应的底物、酶、产物及反应条件，明确该方法直接测量物质，若该物质不是高密度脂蛋白胆固醇则还需说明其与高密度脂蛋白胆固醇之间的反应关系。

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（具有批特异性的校准品还应注明浓度范围区间），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，注明质控品的靶值范围。

（3）对于产品中不包含，但对该试验必需的试剂组分，说明书中应列出此类试剂的名称、纯度，提供稀释或混合方法及其他相关信息

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。

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）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。

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，并简要说明参考区间确定的方法。

（2）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.【检验方法的局限性】

（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）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：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）如无确切的证据证明其安全性，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。

（4）试剂中含有的化学成分如接触人体后会产生不良的影响，应明确给予提示。

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。

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国家标准、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》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》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；是否满足本指导原则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》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 0316-2008《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

四、名词解释

（一）准确度（accuracy）：一个测量值与可接受的参考值间的一致程度。

（二）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。

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）《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）

（三）《关于发布体外诊断试剂说明书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）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

（六）GB/T 26124-2011临床化学体外诊断试剂盒

（七）YY/T 1227-2014临床化学体外诊断试剂（盒）命名

（八） 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）注册技术审查指导原则编制说明

一、指导原则编写目的

（一）本指导原则编写的目的是用于指导和规范高密度脂蛋白胆固醇检测试剂（盒）产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评；同时也可指导注册申请人的产品注册申报。

（二）本指导原则旨在让初次接触该类产品的注册审查人员对产品机理、结构、主要性能、预期用途等各个方面有所了解，同时让技术审查人员在产品注册技术审评时把握基本的尺度，对产品安全性、有效性作出系统评价。

（三）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、指导原则编写依据

（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）《关于发布体外诊断试剂临床试验技术指导原则的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）

（四）《关于发布体外诊断试剂说明书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17号）

（五）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

（六）GB/T 26124-2011临床化学体外诊断试剂盒

（七）YY/T 1227-2014临床化学体外诊断试剂（盒）命名

（八） YY/T 1254-2015高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）

（九）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

三、指导原则重点内容说明

（一）2016年3月10日《科学》杂志一篇文章中的临床研究对高密度脂蛋白胆固醇的传统临床意义提出了质疑。申报人应关注科技发展，结合临床不断深入研究该产品的预期用途，尤其应对其临床意义进行评价、研究、再评价。技术审评人员应结合科技发展水平对此做出客观、综合的审评结论。

（二）产品的具体性能指标主要参考了YY/T 1254-2015高密度脂蛋白胆固醇测定试剂（盒）行业标准。

（三）准确度检验方法在YY/T 1254-2015中相对偏差方法的基础上增加了比对试验和回收试验，是基于GB/T 26124-2011的要求和参考了已上市同类产品的性能指标及检验方法。

（四）目前该产品没有国家标准品，只有国家标准物质，例如GBW09179，推荐使用国家标准物质作为有证参考物质进行准确度测试。

四、指导原则编写单位和人员

本指导原则的编写成员由山东省医疗器械注册技术审评人员、检验和临床专家共同组成。

合作单位：湖南省食品药品监督管理局