附件5

缺血修饰白蛋白测定试剂盒

注册技术审查指导原则

（2016年修订版）

本指导原则旨在指导注册申请人对缺血修饰白蛋白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。

本指导原则是对缺血修饰白蛋白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

本指导原则主要针对利用白蛋白钴结合试验（Albumin Cobalt Binding Test, 简称ACB法)间接测算结果的试剂，从方法学考虑，本文主要指采用比色法，利用全自动、半自动生化分析仪或分光光度计，在医学实验室对人体血清中缺血修饰白蛋白进行定量检测的试剂。基于其他方法学的缺血修饰白蛋白测定试剂可参照本指导原则，但应根据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，应另行选择适用自身方法学特性的研究步骤及方法。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），缺血修饰白蛋白测定试剂盒管理类别为Ⅱ类，分类代号为6840。

二、注册申报材料要求

（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基本要求和批准证明文件的公告》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号）的相关要求，下面着重介绍与缺血修饰白蛋白测定试剂盒预期用途有关的临床背景情况。

缺血修饰白蛋白（Ischemia Modified Albumin，IMA）测定可用于急性冠状动脉综合征（Acute Coronary Syndrome，ACS）的排除诊断及危险性分层。心肌缺血时,IMA可在数分钟内升高,缺血缓解后6—12h左右回到基础水平，故IMA的升高被认为是心肌缺血的早期诊断指标之一，亦可对判断预后提供参考。

此外，非冠脉缺血（如耐力运动后24—48h）、脑缺血（卒中）、某些肿瘤、急性感染、终末期肾病、肝硬化等情况可出现IMA升高。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

主要原材料研究资料包括主要反应成分、质控品（如产品包含）、校准品（如产品包含）等的选择、制备及其质量标准的研究资料，质控品、校准品的定值试验资料，校准品的溯源性文件，包括溯源链、具体实验方法、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）

主要工艺包括：配制、分装等描述及确定依据，应包含产品的工艺流程图和关键控制点；反应体系包括样本采集及处理、样本要求、试剂用量、反应条件（温度、时间等）等研究资料。不同适用机型的反应条件如果有差异应分别详述。

（四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制阶段对试剂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。对于本试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。

1.试剂空白吸光度

用试剂测定空白样本，记录试剂参数规定读数点主波长下吸光度值（A），应A≥0.6。空白样本可以用纯化水或生理盐水。

2.分析灵敏度

用试剂测试（73.0—83.0）U/mL范围内的样本，记录在试剂参数规定读数点下的吸光度差值（△A），换算为78.0U/mL的吸光度差值（△A）即为本产品的分析灵敏度。

3.准确度

对测量准确度的评价包括：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，企业可根据实际情况选择合理方法进行研究。

（1）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。相关系数r2≥0.95，相对偏差应不超过±15%。

（2）测试白蛋白浓度在（43—47）g/L区间内的40份健康人血清样本的IMA值，计算各样本IMA/ALB(白蛋白)的值，比值的95%在1.4—1.8范围内即符合要求；当比值中有3个或3个以上数值不在1.4—1.8范围内时，应进行120份健康人血清样本的实验，比值的95%在1.4—1.8范围内即符合要求。

4.精密度

（1）重复性

测量精密度的评估应至少包括两个浓度水平的样本进行，两个浓度都应在试剂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正常参考区间附近和高值样本（两个浓度都选用高值样本，可能致CV偏小，也不能选用接近最低检出限的样本，可能致CV偏大）。

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。

在重复性条件下，测试（78.0±5.0）U/mL区间样本，重复测试10次，计算测量值的平均值（）和标准差（SD）。按式（1）计算

 (1)

式中：

CV—变异系数；

SD—标准差；

—测量值的平均值。

所得结果的变异系数（CV）应不大于5%。

（2）批间差

分别用3个不同批号的试剂（盒）测试（78.0±5.0）U/mL区间样本时，每个批号测试3次，分别计算每批3次检测的均值（i=1,2,3），按公式（2）、（3）计算

(2)



(3)



式中：

： 中的最大值；

：中的最小值；

：三次测量的均值；

R:相对极差。

所得结果的批间相对极差（R）应不大于10%。

5.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样本，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。一般在预期测定范围内选择5—7个浓度水平进行测试，试剂（盒）线性区间应覆盖[40.0，120.0]U/mL：

（1）用接近线性区间下限的样本稀释接近线性区间上限的样本，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。计算线性回归的相关系数（r），线性相关系数︱r︱应不小于0.995；

（2）用（1）中稀释浓度（xi）代入线性回归方程，计算yi测试均值与相应估计值的相对偏差或绝对偏差，在[40.0—120.0]U/mL 区间内，线性相对偏差应不超过±10％。

6.分析特异性

对样本中常见干扰物质，如抗凝物质、溶血（血红蛋白）、高脂、高胆红素等进行检测，确定可接受干扰物质的最高限值。

7.校准品溯源及质控品赋值

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，提供质控品赋值及其靶值范围确定的记录。

8.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。

（五）参考值（区间）确定资料

应提交验证阳性判断值或者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。

参考值研究结果应在说明书【阳性判断值或者参考区间】项中进行相应说明。

（六）稳定性研究资料

包括至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性研究资料，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。应当详细说明稳定性研究方法的确定依据及具体试验方法、过程。

本试剂用于对心肌缺血性疾病的辅助判断，而心肌缺血时，IMA可在数分钟内升高,缺血缓解后6—12h左右回到基础水平，故样本稳定性的研究对于实验的成败也至关重要，因此，应提供对样本贮存条件、存放时间等方面的详细研究资料。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

（七）临床评价资料

临床研究资料应符合《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）的要求，同时研究资料的形式应符合《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》中临床研究资料有关的规定。下面仅对临床实验中的基本问题进行阐述。

1.研究方法

选择境内已批准上市的性能相近的同类产品作为参比试剂，采用拟申报产品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。

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，定期对仪器进行校准、保养，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。临床试验中所涉及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， 开展体外诊断试剂临床试验，申请人应当按照试验用体外诊断试剂的类别、风险、预期用途等特性，组织制定科学、合理的临床试验方案。一般应当包括以下内容：

（1）一般信息（包括产品信息、临床试验开展的时间和人员等相关信息、申请人相关信息等）；

（2）临床试验的背景资料；

（3）试验目的；

（4）试验设计；

（5）评价方法；

（6）统计方法；

（7）对临床试验方案修正的规定；

（8）临床试验涉及的伦理问题和说明、《知情同意书》文本（如有）；

（9）数据处理与记录保存;

（10）其他需要说明的内容。

4.研究对象的选择

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。总体样本数不少于200例，样本选择应覆盖线性范围，充分考虑异常值样本，异常值样本数不少于60例。

血清应明确存储条件、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。

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。

申报的样本类型均应在临床试验中进行验证。如果声称可检测其他样本，则每增加一种具有可比性的样本类型，相应样本类型的试验例数应增加不少于100例。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2家（含2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。

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、线性回归等。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。

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。如无需复核，应详细说明理由。

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。

申请人或临床试验牵头单位应对各临床试验机构的报告进行汇总，并完成临床试验总结报告。临床试验报告的格式及内容如下：

7.1首篇

首篇是每份临床试验报告的第一部分，所有临床试验报告均应包含该部分内容。

7.1.1封面标题

包括试验用体外诊断试剂的通用名称、试验开始日期、试验完成日期、主要研究者（签名）、临床试验机构（盖章）、统计学负责人签名及单位盖章、申请人（盖章）、申请人的联系人及联系方式、报告日期、原始资料保存地点。

7.1.2目录

列出整个临床试验报告的内容目录和对应页码。

7.1.3研究摘要

对临床试验情况进行简单的介绍。

7.1.4试验研究人员

列出临床试验主要研究人员的姓名、单位、在研究中的职责及其简历（列于附件中），主要研究人员包括主要研究者及各单位的主要参加人员、统计学负责人、临床试验报告的撰写人。

7.1.5缩略语

临床试验报告中所用的缩略语的全称。

7.2正文内容和报告格式

7.2.1基本内容

引言。

介绍与临床试验产品有关的背景情况：包括（1）被测物的来源、生物及理化性质；（2）临床预期使用目的，所针对的目标适应症人群，目前针对该适应症所采用的临床或实验室诊断方法等；（3）所采用的方法、原理、技术要求等；（4）国内外已批准上市产品的应用现状等。说明申请人和临床试验机构间的合作关系。

7.2.2研究目的。

说明本临床试验所要达到的目的。

7.2.3试验管理。

对试验管理结构的描述。

管理结构包括主要研究者、主要参加人员、实验室质量控制情况、统计/数据管理情况以及试验中发生的问题及其处理措施等。

7.2.4试验设计。

7.2.4.1试验总体设计及方案的描述。

试验的总体设计和方案的描述应清晰、简洁，必要时采用图表等直观的方式。试验进行时方案修改的情况和任何方案以外的信息来源也应详细叙述。应包括：

（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、不同年龄段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

7.2.4.2试验设计及试验方法选择。

试验设计中应包括以下内容：

（1）样本量及样本量确定的依据。

（2）样本选择依据、入选标准、排除标准和剔除标准。

（3）样本采集、保存、运输方法等。

（4）对比试剂的确立。

（5）临床试验用所有产品的名称、规格、来源、批号、效期及保存条件，对比试剂的注册情况。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。

（6）质量控制方法。对质量控制方法进行简要的阐述。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；

（7）临床试验数据的统计分析方法。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。

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。

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，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。

（8）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。

（9）试验过程中方案的修改。

一般情况下，临床试验方案不宜更改。试验过程中对方案的任何修改均应说明，对更改的时间、理由、更改过程及有无备案进行详细阐述并论证其对整个研究结果评价的影响。

7.2.5临床试验结果及分析。

7.2.6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。

7.3有关临床试验中特别情况的说明

7.4附件

7.4.1临床试验中所采用的其他试验方法或其他诊断试剂产品的基本信息，如试验方法、诊断试剂产品来源、产品说明书及注册批准情况。

7.4.2临床试验中的所有试验数据，需由临床试验操作者、复核者签字，临床试验机构盖章（封面盖章和骑缝章）。

7.4.3主要参考文献。

7.4.4主要研究者简历。

7.4.5申请人需要说明的其他情况等。

（八）风险分析研究资料

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/ISO 14971：2007《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（九）拟定产品技术要求

能指标：要求hengch拟定产品技术要求的编写应符合《体外诊断试剂注册管理办法》、《体外诊断试剂注册申报资料基本要求和批准证明文件》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。作为定量检测试剂，缺血修饰白蛋白检测试剂的拟定产品技术要求应主要包括以下性能指标：外观、装量、试剂空白、分析灵敏度、线性范围、准确度、精密度、特异性等。如已有相应的国家/行业标准发布，则企业产品技术要求的要求不得低于上述标准要求。

（十）注册检验报告

根据《体外诊断试剂注册管理办法》要求，首次申请注册的缺血修饰白蛋白测定试剂盒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注册检验。出具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、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。产品说明书中的所有内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对缺血修饰白蛋白测定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.【产品名称】

（1）试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：缺血修饰白蛋白测定试剂（ACB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）产品技术要求中应与说明书一致。

（2）注明装量或可测试的样本数，如××测试/盒、××mL。

3.【预期用途】应至少包括以下几部分内容：

（1）说明试剂用于定量检测人体血清中缺血修饰白蛋白的含量；

（2）强调：主要用于对心肌缺血性疾病的辅助判断，不能作为急性心肌梗死早期识别或确诊的依据。

4.【检验原理】

血清白蛋白与Co2+结合后，剩余的游离Co2+与有机显色物反应生成红褐色产物，用特定波长（如：510nm）进行测定，通过吸光度的变化与校准曲线进行比较，当测试结果以白蛋白钴离子结合能力（ACB值）表示时，应通过相应公式转换为IMA的值。

5.【主要组成成分】

（1）说明试剂包含组分的名称、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及其他特性；明确说明不同批号试剂中各组分是否可以互换。

（2）试剂内如包含校准品和/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，质控品应有合适的靶值范围。

6.【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、样本类型（血清）及添加物等。

（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，冻融次数等。

7．【储存条件及有效期】

（1）对试剂的效期稳定性、复溶稳定性（如有）、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“常温”、“室温”。稳定期限应以月或日或小时为单位。

8.【适用机型】

（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。

9.【检验方法】详细说明试验操作的各个步骤，包括：

（1）试剂配制方法、注意事项。

（2）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。

（3）校准：校准品的使用方法、注意事项，应注明推荐的仪器校准周期，以及何种情况须重新校准。

（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。

10.【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、准确度、精密度、特异性等。

11.【阳性判断值或者参考区间】

（1）说明阳性判断值或者参考区间，并简要说明阳性判断值或者参考区间的确定方法。

（2）简单介绍设定该阳性判断值或者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阳性判断值或者参考区间”。

12.【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试验。

13.【注意事项】应至少包括以下内容：

（1）本试剂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）样本：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）干扰因素：明确常见干扰物质如：抗凝物质、溶血（血红蛋白）、高脂、高胆红素等对检测结果的影响，并注明可接受的最高限值。

14.【标识的解释】如有图形或符号，请解释其代表的意义。

15.【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。

16.【基本信息】

16.1境内体外诊断试剂

16.1.1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

16.1.2委托生产的按照以下格式标注基本信息：注册人名称，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

16.2进口体外诊断试剂

按照以下格式标注基本信息：

注册人/生产企业名称，住所，生产地址，联系方式，售后服务单位名称，联系方式，代理人的名称，住所，联系方式

17.【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

应当写明医疗器械注册证编号/产品技术要求编号。

18.【说明书核准日期及修改日期】

应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）测试结果可以有两种报告方式：IMA值和ACB值，之间可通过公式进行转换。

（二）关注产品预期用途有关的描述是否与临床研究结论一致。临床研究用参比试剂和第三方确认试剂的预期用途应与申请产品预期用途一致。申报样本类型应在临床研究中进行验证。

（三）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。

（四）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；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。

四、名词解释

（一）缺血修饰白蛋白（Ischemia Modified Albumin，IMA）：在缺血/再灌注发生时，导致白蛋白与过渡金属的结合能力改变，这种因缺血而发生与过渡金属结合能力改变的白蛋白则称缺血修饰白蛋白。

（二）准确度（Accuracy）：和单一测量结果相关的测量误差,是测量结果与赋予样品的真实量值之间的差异。

（三）分析特异性（Analytical Specificity）：用于描述检测程序在样品中有其他量存在时只检测或测量被测量存在的能力。测量程序的分析特异性一般以评述的潜在干扰量列表来描述，列表中同时给出在医学相关浓度值水平观察到的分析干扰程度。

（四）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样本的赋值符合直线的属性。

（五）精密度（Precision）：代表对一个均一样品的一系列测量结果的随机测量误差的性能特征。精密度是一个定性概念。对于其数字表达，使用术语不精密度。后者是在规定条件下得到的测量结果分散性，以标准差和（或）变异系数表达。

五、参考资料

（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）Morrow DA,de LemosJA,Sabatine MS,et al.The search for a biomarker of cardiac ischemia.Clin Chem 2003;49(4):537—539

（六）《临床检验质量管理技术基础》（第二版），冯仁丰，上海科学技术文献出版社, 2007年4月

缺血修饰白蛋白测定试剂注册技术审查

指导原则（2016年修订版）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缺血修饰白蛋白测定试剂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；同时也可指导注册申请人的产品注册申报。

（二）由于缺血修饰白蛋白测定试剂产品在不断发展，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要求。

二、指导原则编写依据

（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》（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 26124—2011《临床化学体外诊断试剂(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、指导原则重点内容说明

（一）产品性能指标参考了《缺血修饰白蛋白测定试剂（盒）（报批稿）》行业标准。

（二）1U/mL缺血修饰白蛋白：1U/mL缺血修饰白蛋白定义为1mL健康人血清中白蛋白（45g/L）结合1μgCo2+，当测试结果以白蛋白钴离子结合能力（ACB值）表示时，应通过相应公式转换为 IMA的值。

（三）准确度：测试白蛋白浓度为45 g/L的血清样本，IMA/ALB的95%在［1.4—1.8］区间内。

（四）产品说明书根据《体外诊断试剂说明书编写指导原则》做了适当的调整，补充了【标识的解释】和【基本信息】等内容。

（五）将产品标准要求修订为产品技术要求。

四、指导原则编写单位和人员

本指导原则的编写成员由湖南省食品药品监督管理局医疗器械产品注册技术审评人员，行政审批人员、检验监测人员、生产企业代表共同组成。