

白蛋白测定试剂（盒）注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对白蛋白测定试剂（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

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）和《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），本指导原则适用于按II类医疗器械管理的白蛋白检测试剂（盒），产品类别为：II-1用于蛋白质检测的试剂。

白蛋白测定试剂（盒）适用于使用溴甲酚绿法（BCG）、

溴甲酚紫法（BCP）对血清、血浆中白蛋白进行定量检测的白蛋白测定试剂（盒），包括手工试剂和在半自动、全自动生化分析仪上使用的试剂。

本指导原则不适用于干化学方法测定白蛋白试剂（盒）。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

白蛋白是属于球蛋白的一种蛋白质。广泛分布在各种动植物中，在人体血液，组织液中含有白蛋白，它最重要的作用是维持胶体渗透压。白蛋白的分子结构含 585 个氨基酸残基的单链多肽，分子量为 66458，分子中含 17 个二硫键，不含有糖的组分。在体液 pH7.4 的环境中，白蛋白为负离子，每分子可以带有 200 个以上负电荷。它是血浆中很重要的载体，许多水溶性差的物质可以通过与白蛋白的结合而被运输。白蛋白（又称清蛋白，albumin, Alb）是由肝实质细胞合成，在血浆中的半寿期约为 15—19 天，是血浆中含量最多的蛋白质，占血浆总蛋白的 40%—60%。其合成率虽然受食物中蛋白质含量的影响，但主要受血浆中白蛋白水平调节，在肝细胞中没有储存，在所有细胞外液中都含有微量的白蛋白。白蛋白是血浆中含量最多、分子最小、溶解度大、功能较多的一种蛋白质。白蛋白增高主要见于血液浓缩而致相对性增高，如严重脱水和休克、严重烧伤、急性出血、慢性肾上腺皮质功能减低症。白蛋白降低常见于肝硬化合并腹水及其他肝功能严重损害(如急性肝坏死、中毒性肝炎等)营养不良、慢性消耗性疾病、糖尿病、严重出血肾病综合征等。

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，其中同类产品上市情况介绍部分应着重从方法学、临床应用情况、性能指标等方面写明拟申报产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同。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。

（二）主要原材料研究资料（如需提供）

1.试剂盒所用与白蛋白结合的染料（如溴甲酚绿或溴甲酚紫）详细试验资料。如外观、纯度或试剂等级，供应商信息和资质，采购合同、原辅料性能指标及合格证（检验证书）等。

2.企业内部参考品（白蛋白标准液）的原料选择、制备、定值过程及试验资料；白蛋白标准液的溯源性文件，包括具体溯源链、实验方法、数据及统计分析等详细资料。白蛋白已具备有证参考物质（如 CRM470、ERM/IFCC），生产企业内部白蛋白标准品（液）应通过建立自己的参考品体系并溯源。

（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，可以流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

2.产品反应原理介绍。

3.检测体系反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、实验参数、仪器型号等条件对产品性能的影响，通过试验确定上述条件的最佳组合。

4.检测体系中样品加样方式及加样量确定：申请人应考虑样品加样方式、加样量对产品检测结果的影响，通过实验

确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的物质或处理方法进行研究，通过试验确定最终选择的用于样本稀释的物质或处理方法。

5.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

企业应提交制造商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、实验数据、质控标准、统计分析等详细资料。对于白蛋白测定试剂（盒）建议选择多批产品对以下分析性能进行研究：分析灵敏度、线性范围、精密度、准确度等指标。

对于适用多个机型的产品，应提供如产品说明书【适用仪器】项中所列的所有型号仪器的性能评估资料及其实验参数。

性能评估应采用临床样本，并尽量采用异常人群（低蛋白血症、肝硬化患者）样本，如果线性范围低端样本不足，可以考虑补充低风险患者样本或健康人群。

1.分析灵敏度：分析灵敏度的确定常使用同批号试剂对已知浓度样品（或有证参考物质）在试剂盒规定参数读数点下的吸光度值（A）或差值（ ΔA ），换算成 40.0g/L 的吸光度或吸光度差值。

2.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接近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。

3.精密度：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盒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异常高值样本。两个浓度都选用高值样品，可能致 CV 偏小，也不能选用接近最低检出限的样品，可能致 CV 偏大。

4. 准确度

（1）与企业内部白蛋白校准品（液）的比对研究

使用已溯源的企业内部定值参考品进行验证，重点观察检测结果的偏差情况。

（2）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。

在实施方法学比对前，应分别对拟申报试剂和对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。

5. 干扰物质及交叉反应研究。

（五）参考区间确定资料

参考区间确定所采用的样本来源、确定方法及详细的试验资料。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及申报试剂的稳定性研究。包括效期稳定性（实时稳定性）、运输稳定性、开瓶稳定性及热稳定性等研究，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

的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于效期稳定性研究，应提供至少三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《体外诊断试剂注册管理办法》及《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）进行临床试验。

1. 研究方法

选择境内已批准上市、临床普遍认为质量较好的同类产品作为对比试剂，采用试验用体外诊断试剂（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对比试剂。

2. 临床试验机构的选择

（1）第二类产品申请人应当选定不少于 2 家（含 2 家）国家食品药品监督管理总局资质认可的临床试验机构开展临床试验。

（2）临床试验机构应有能力提供临床评价所需的各类样本，实验操作人员有足够的时间熟悉检测系统的各环节（仪器、试剂、质控及操作程序等），熟悉临床试验方案。在整个实验中，考核试剂和对比试剂都应处于有效的质量控制下，定期对仪器进行校准，最大限度保证试验数据的准确性及可重复性。

（3）不同的临床试验机构应尽可能使用同一批次考核试剂进行临床试验，以便对数据进行科学客观的统计分析。

（4）对比试剂统一。

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及样本随机分配以保证试验结果的客观性。对于新方法测定白蛋白试剂建议明确测定原理或方法学定义的研究，应在方案中明确前后两次浓度变化有临床意义的标准。临床试验中所涉及的样本类型应与产品说明书一致，且每种样本类型例数的选择应符合基本的统计学要求。临床试验机构选用的对比试剂与其适用机型匹配。

4. 研究对象选择

4.1 临床试验样本量的确定：申请人或临床研究者应根据产品临床使用目的，与该产品相关疾病的临床发生率确定临床研究的样本量。在符合指导原则有关最低样本要求的前提下，还应符合统计学要求。

4.1.1 临床研究的总样本数至少为 200 例。

4.1.2 应考虑样本量的分布。样本量的选择应符合统计学及相关指导原则的要求。

4.1.3 样本浓度应覆盖考核试剂检测范围，尽可能均匀分

布。不少于 30% 样本的测定值处于参考区间以外，但在测量范围内。

4.2 如果考核试剂同时适用于血清或血浆样本类型，可完成一个样本类型（血清或血浆）不少于 200 例的临床研究，同时可选至少 100 例血清或血浆同源样本进行比对研究。

4.3 建议在临床试验中选择部分含干扰物质的标本进行对比研究，包括高脂、溶血、黄疸的样本。血清中多种蛋白成分如 α 1-球蛋白、转铁蛋白、触珠蛋白也会和 BCG 或 BCP 反应，以从临床角度验证对试剂的影响。

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、受试者工作特征（Receiver Operating Characteristic curve, ROC）曲线分析等。对于对比实验的等效性研究，最常用是对考核试剂和对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（ R^2 ）、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，即评价考核试剂与对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。

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。

7.1 临床试验总体设计及方案描述

7.1.1 临床试验的整体管理情况、临床试验机构选择、临床主要研究人员简介等基本情况介绍；

7.1.2 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；

7.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等；

7.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

7.2 具体的临床试验情况

7.2.1 考核试剂和对比试剂的名称、批号、有效期及所用机型等信息；

7.2.2 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；

7.2.3 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、室内质控（质控品测量值）、抽查结果评估；

7.2.4 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。

7.3 统计学分析

7.3.1 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。

7.3.2 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 R^2 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 是对比试剂结果， b 是方程斜率， a 是 y 轴截距， R^2 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。

另外考虑到在不同的样本浓度区间试剂的性能可能存在一定差异，因此，建议对总体浓度范围进行区间分层统计，对不同浓度区间内的结果进行相关性分析以更好的验证两种试剂的相关性。

7.4 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。

8. 变更事项相关的临床试验

涉及产品检测条件优化、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，临床试验总样本数至少为 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。

（八）产品风险分析资料

1. 产品主要风险：体外诊断试剂产品的风险管理报告应符合 YY/T 0316—2008《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

（1）与安全性有关特征的判定可参考 YY/T 0316—2008 附录 C。

（2）危害分析是否全面可参考 YY/T 0316—2008 附录 E。

（3）风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受

性评价及生产和生产后监视相关方法可参考 YY/T 0316—2008 附录 F、G、J、H。

白蛋白测定试剂（盒）的初始可预见性危害主要存在于产品的设计开发、生产和使用环节。如产品设计开发方面的初始可预见危害主要有：关键原材料选择、配方各组分适宜的浓度等；生产方面的初始可预见危害主要有：水质的控制、准确称量、配制过程的控制（交叉污染）等；使用的初始可预见危害主要有：未限制非预期使用，未限制使用环境及人员，未告知正确使用，与生化分析仪检测系统匹配使用参数不当等。可能的风险及其控制清单详见表 1。

表 1 可能的风险及其控制清单

风险识别	可能的危害	风险控制	剩余风险评价
产品设计开发验证不充分	某项性能达不到要求	充分验证与评价	可接受程度
关键原材料的选择或供应商变更	参与反应的原料不纯或含有干扰反应的杂质导致测定结果不可靠	制定关键原材料验收准则	可接受程度
不正确配制与 pH 控制	称量不准确产品某项性能达不到要求；BCG 和 BCP 对 pH 值的差异性导致的结果不可靠	依据 SOP 配制并做好记录，控制 pH 值	可接受程度
与生化分析仪配套使用	与检测系统匹配不当导致测定结果的差异	按产品说明书要求	可接受程度
保存条件对检测结果的影响	试剂保存温度不符合要求导致试剂变质	按产品说明书要求	可接受程度

参数设置不当	在生化分析仪上参数设置不当（如测定时间、试剂样本比）导致的结果不可靠	按产品说明书要求，手工测定时反应与测定时间必须严格控制	可接受程度
超过效期使用或试剂污染变质	结果不可靠	注意试剂有效期限，过效期、变质的试剂不可使用	可接受程度
生物学危害：如防腐剂、生物源性血清等	环境污染，接触感染	有关人源组分应满足生物安全性要求；避免裸手操作	可接受程度
不正确的标识	错用或误用	产品在线与终检把关	可接受程度
不正确的使用或由不熟练或未经培训的人员使用	结果不可靠	进行专业培训及正确使用	可接受程度
产品包装和剩余试剂的处理不当	环境污染，接触感染	按医疗废物相关法规处理	可接受程度

2.产品的安全性是否符合安全要求。

当产品成分中含有人源或动物源性材料时适用，应将此部分内容体现在注册的技术资料中，如综述资料和/或原材料研究。生物安全性应满足企业规定的要求，如包括但不限于HBs 抗原、HIV-1/2 抗体、HCV 抗体及梅毒抗体检测为阴性。

（九）产品技术要求

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下,根据申请人产品研制、前期临床评价等结果,依据国家标准、行

业标准及有关文献，按照《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）的有关要求，编写产品技术要求，内容主要包含产品性能指标和检验方法。

1. 产品适用的相关标准

(1) GB/T 191—2008 包装储运图示标志

(2) 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

(3) GB/T 26124—2011 临床化学体外诊断试剂（盒）

(4) YY/T 0316—2008 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用

(5) YY 0466—2003 医疗器械 用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号

(6) YY/T 1228—2014 白蛋白测定试剂（盒）

注：以上标准适用最新版本。

2. 主要性能指标

2.1 外观：至少应符合如下要求：

2.1.1 试剂（盒）各组分应齐全、完整、液体无渗漏、无破损；

2.2.2 中英文包装标签、标识字迹应清晰。

2.2 装量：应不少于标识量。

2.3 试剂空白吸光度：应符合生产企业宣称的要求。

2.4 分析灵敏度：用已知浓度或活性的样品进行测试，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度改变。换算为 n 单位吸光度差值 (ΔA) 或吸光度变化 ($\Delta A/\text{min}$)。应符合生产企业给定范围。

2.5 线性范围:

用达到线性区间下限的低浓度样本稀释达到线性区间上限的高浓度样本, 混合成至少 5 个稀释浓度 (x_i)。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 (y_i)。以稀释浓度 (x_i) 为自变量, 以检测结果均值 (y_i) 为因变量求出线性回归方程 $y=a+bx$ 。计算线性回归的相关系数 (r)。

$$r = \frac{\sum[(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})]}{\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2 \sum(y_i - \bar{y})^2}} \dots\dots\dots (1)$$

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

试剂 (盒) 线性在[10.0, 60.0]g/L 区间内:

2.5.1 相关系数 r 值 ≥ 0.990 。

2.5.2[10.0, 20.0]g/L 区间内, 线性偏差应不超过 ± 4.0 g/L; [20.1, 60.0]g/L 区间内, 线性偏差应不超过 $\pm 10\%$ 。

2.6 精密度

2.6.1 重复性: 在重复性实验条件下, 同一批次试剂对检测范围内某个浓度的白蛋白样本进行重复检测 10 次, 变异系数 $CV (\%) \leq 2.0\%$ 。

2.6.2 批间差: 三个批次的检测试剂对检测范围内某个浓度的白蛋白样本进行重复性检测, 其变异系数 $CV (\%)$ 值应 $\leq 5.0\%$ 。检测结果计算公式如下:

$$\bar{x}_T = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3}{3} \dots\dots\dots (1)$$

$$R = \frac{\bar{x}_{\max} - \bar{x}_{\min}}{\bar{x}_T} \times 100\% \dots\dots\dots (2)$$

式中：

\bar{x}_{\max} — \bar{x}_i 中的最大值；

\bar{x}_{\min} — \bar{x}_i 中的最小值。

2.7 准确度：用可用评价常规方法的有证参考物质(CRM)对试剂(盒)进行测试，重复检测 3 次，取测试结果均值(M)，按公式(3)计算相对偏差(B%)。相对偏差应不大于±6.0%。

$$B\% = (M - T) / T \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

式中：M 为测试结果均值；

T 为标准物质标示值，或各浓度人血清定值。

2.8 稳定性

2.8.1 开瓶稳定性：试剂(盒)在规定的贮存条件下保存至规定的时间，产品的性能应至少符合线性、准确度和重复性的要求。

2.8.2 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。

2.8.3 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线性、重复性和准确度的要求。

2.9 校准品和质控品(如适用)

若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》的要求溯源至国家或国际标准物质，并提供校准品溯源性文件及质控品定值说明。溯源性文件中应有赋值程序、溯源链和不确定度及其评定要求。

（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提供具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构出具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

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。产品说明书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，下面对白蛋白测定试剂(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。

1. 【预期用途】

白蛋白测定试剂盒用于体外定量检测血清和/或血浆中白蛋白浓度，适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。临床上主要用于肝脏功能及营养状况等疾病的辅助评价等。

2. 【检测原理】

白蛋白在一定 pH 值缓冲液中（pH4.2—5.2）带正电荷，在有非离子型表面活性剂存在时，可与带负电荷的染料（溴甲酚绿或溴甲酚紫）结合产生有色（蓝绿色或绿色）复合物，在一定波长（600—630nm）处比色，颜色的深度与白蛋白浓度成正比。与同样处理的白蛋白标准比较，可求得白蛋白含量。

3. 【主要组成成分】

（1）说明试剂包含主要组分的名称、数量、比例或浓度等

信息。

(2) 试剂中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂/耗材的名称、货号及其他相关信息。

(3) 试剂盒中不包含质控品或其他耗材，应说明经验证后推荐配合使用的商品化质控品、校准品或其他耗材的生产企业、产品名称以及产品货号等详细信息；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，质控品应明确靶值范围。

4. 【储存条件及有效期】

试剂的开封稳定性、效期稳定性、运输稳定性等信息做详细介绍。并对开封后未使用产品允许暴露于空气中的温度、湿度及有效期等条件予以明确。

5. 【样本要求】重点明确以下内容：

(1) 样本采集：采集时间点是否受临床症状、用药情况等因素的影响，具体采集部位及类型，详述具体的操作方法或列出相关操作指南文件以指导使用者（最好能够给出具体图示），尽量减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

(2) 若待测样本为血浆应说明所采用的抗凝剂类型。

(3) 样本处理及保存：样本的保存条件及期限（短期、长期）、运输条件等。冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数限制。

6. 【适用仪器】所有适用的仪器型号，并提供与仪器有关的重要信息以指导用户操作。

7. 【检验方法】详细说明实验操作的各个步骤，包括：

(1) 实验条件：实验环境的温度、湿度等注意事项，

检验试剂及样本复温等要求。

- (2) 试剂使用方法（手工/半自动/全自动）、注意事项。
- (3) 详述待测样品的预处理方法、步骤及注意事项。
- (4) 明确样本检测加样量及反应时间。
- (5) 详述配套仪器设置过程。
- (6) 质量控制过程以及注意事项。

8. 【检验结果的解释】

结合质控品对所有可能出现的结果进行合理的解释。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、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。明确有可能存在的数值升高因素及数值降低因素，说明对何种条件下需要进行重复检测，以及在重复检测时对待测样本可能采取的优化条件等进行详述。

9. 【检验方法的局限性】

- (1) 明确干扰物质及浓度范围对检测结果的影响；
- (2) 操作时必须严格按照操作规程，精心操作才能得到正确结果，对操作程序作任何修改都可能影响结果。
- (3) 检测结果超出试剂盒线性范围的处理方法。
- (4) 不同方法 pH 值要求对测定结果的影响

方法	变色区域	pH 升高时	pH 降低时
BCG	最适 pH 值 4.20, pH3.8 (黄色) —5.4 (蓝绿色)	pH 升高可使染料空白增高, 与白蛋白结合率下降	说明变化趋势
BCP	最适 pH 值 5.20, 黄色→绿色	说明变化趋势	说明变化趋势

10. 【产品性能指标】

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、精密度、准确度和稳定性等。产品性能指标应不低于 YY/T 1228—2014 《白蛋白测定试剂（盒）》标准要求。

11. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

(1) 有关人源组分（如有）的警告，如：试剂内校准品或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了 HBs-Ag、HIV1/2-Ab、HCV-Ab 等生物传染性项目的检测，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

(2) 建议实验室的环境要求，如环境温度、湿度等。

(3) 对采集样本的要求，建议使用新鲜血清或血浆，勿使用溶血样本，明确样本的处理办法。

(4) 对所有样本和反应废弃物都视为传染源进行处理。

(5) 不同方法应说明对检测结果的影响因素；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。

(6) 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。

12. 【参考文献】

注明引用的参考文献。

13. 【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

三、审查关注点

(一) 产品名称的要求

试剂（盒）的命名应参考食品药品监管部门发布的医疗器械分类目录或国家标准、行业标准上的通用名称，一般为“白蛋白测定试剂（盒）（溴甲酚绿法）、白蛋白测定试剂（盒）（溴甲酚紫法）”。

(二) 试剂（盒）组成（见注册申报资料要求）

(三) 反应机理或工作原理（见注册申报资料要求）

(四) 试剂主要性能指标及其计算方法（见注册申报资

料要求)

(五) 产品适用的相关标准

表 2 相关产品标准

GB/T 1.1—2009	标准化工作导则 第 1 部分：标准的结构和编写
GB/T 191—2008	包装储运图示标志
GB 9969—2008	工业产品使用说明书 总则
YY/T 0316—2008	医疗器械 风险管理对医疗器械的应用
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
GB/T 26124—2011	临床化学体外诊断试剂（盒）
YY/T 1228—2014	白蛋白测定试剂（盒）

产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品技术要求时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用标准中的条款要求，是否在产品技术要求中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

产品技术要求应符合相关的强制性国家标准、行业标准和有关法律、法规的规定，并按国家食品药品监督管理局发布的《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编制。

(六) 产品说明书和标签样稿

应符合《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）和《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，同时应符合 YY/T 0466.1 《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》（ISO15223-1）。

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）分析灵敏度（Analytical Sensitivity）：样品中以一定概率可被声明与零有差异的被测量的最低值。本指导原则中的分析灵敏度是指测定规定浓度样本，在试剂盒规定参数读数点下的吸光度值（A）或差值（ ΔA ）为检测系统的分析灵敏度。

（三）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）。

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44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）《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）

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

(六) 临床化学体外诊断试剂(盒)产品技术审评规范(2011版)

(七) GB/T 21415—2008 体外诊断医疗器械—生物样品中量的测量—校准物和控制物质赋值的计量学溯源性(ISO 17511:2003, IDT)

(八) WS/T 404.2—2012 临床常用生化检验项目参考区间 第2部分：血清总蛋白、白蛋白

(九) 定性检测体外诊断试剂(盒)产品技术审评规范(2012版)

(十) YY/T 1228—2014 白蛋白测定试剂(盒)

白蛋白测定试剂（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白蛋白检测试剂（盒）产品注册申报过程中审查人员对注册材料的技术审评；同时也可指导生产企业的产品注册工作。

（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。

二、指导原则编写依据

本指导原则编写主要依据如下：

（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 年第 44 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）YY/T 1228—2014《白蛋白测定试剂（盒）》

（六）《全国临床检验操作规程》（第三版）

（七）国家食品药品监督管理部门发布的其他规范性文件

（八）现行的国家标准和行业标准

三、指导原则部分内容编写考虑

(一) 产品的主要技术指标制定主要参考相关国家标准、行业标准 YY/T 1228—2014《白蛋白测定试剂(盒)》、GB/T 26124—2011《临床化学体外诊断试剂(盒)》。

(二) 为了提高本指导原则的通用性,编写中明确本指导原则适用于 BCG 和 BCP 法。由于其他样本类型测定方法(比浊法、酶标法和其他染料和化学试剂等),如胸腹水、脑脊液、尿液样本中白蛋白测定方法在制定国家标准、行业标准的性能指标上不一致,如果拟申报试剂已有相应的专用国家/行业标准或相应方法学的通用标准要求发布,则企业标准的要求不得低于上述标准要求。

四、指导原则编写单位和人员

本指导原则的编写成员由江西省食品药品监督管理局、江西省药品审评中心、江西省医疗器械质量监督检验中心等专家共同组成。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE