

附件 4

胰岛素测定试剂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胰岛素测定试剂注册申报资料的准备和撰写，同时为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本指导原则是对胰岛素测定试剂的一般要求，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，需详细阐述理由及相应的科学依据，并根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评人员使用的指导性文件，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、标准体系以及当前认知水平下制订的，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

胰岛素测定试剂是指利用抗原抗体反应的免疫学方法对人血清、血浆或其他体液中的胰岛素（Insulin，以下简称 INS）进行体外定量检测的试剂。本指导原则适用于以酶标记、（电）化学发光标记、（时间分辨）荧光标记等标记方法标记抗体，以微孔板、管、磁颗粒、微珠和塑料珠等为载体包被抗体，定量检测

人 INS 的免疫分析试剂,不适用于以胶体金或其他方法标记的定性或半定量测定的 INS 试剂、以放射性同位素标记的各类 INS 放射免疫或免疫放射测定试剂。

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)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), INS 测定试剂是用于激素检测的试剂, 管理类别为二类。本指导原则适用于进行首次注册申报和相关许可事项变更的产品。

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、有关生物安全性方面的说明、研究结果的总结评价以及同类产品在国内外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、申报注册产品与目前市场上已获批准的同类产品之间的异同方面进行介绍。综述资料应符合《体外诊断试剂注册管理办法》(国家食品药品监督管理总局令第 5 号)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. 产品预期用途及辅助诊断的临床适应证背景情况

(1) 胰岛素的生物学特征、结构、功能, 在体内正常和病理状态下的代谢途径和具体存在形式等。胰岛素在正常和病理状态下的水平特点, 不同类型疾病、不同人群(如有, 例如年龄、性别等)的胰岛素水平差异。详细说明测定胰岛素水平对相关疾病的临床指导意义。

(2) 说明哪些因素(例如饮食、药物、干扰物质等)影响

胰岛素水平，对检测造成的影响。

(3) 与预期用途相关的临床适应证背景情况，如临床相关疾病的发生、实验室诊断方法等。

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、质量控制及制备方法、主要生产工艺过程及关键控制点，质控品定值、校准品的制备方法及溯源情况。

3. 有关生物安全性的说明

4. 有关产品主要研究结果的总结和评价

5. 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。

6. 参考文献。

(二) 主要原材料的研究资料(如需提供)

1. 测定试剂所用抗体的制备、筛选、纯化以及鉴定等详细试验资料。若抗体为申请人自制，则应详述抗体的名称及生物学来源，申请人对该抗体技术指标的要求(如外观、纯度、蛋白浓度、效价等)，且其生产工艺必须相对稳定，并对其工艺有相关的验证，同时确定该抗体作为主要原材料的依据和质量标准；若为申请人外购，则应详述其名称及生物学来源、克隆号(如有)、货号(如有)、外购方名称，提交外购方出具的抗体性能指标及检验证书，详述申请人对该抗体技术指标的要求以及申请人确定该抗体作为主要原材料的依据。供货商应相对固定，不得随意更换。

2. 其他主要原辅料的选择及验证资料，如包被板、反应缓冲液等。申请人应详述每一原辅料技术指标的要求并确定该原辅料作为主要原辅料的依据，确定质量标准。若为外购，应提供外购方名称并提交外购方出具的检验报告。

3. 校准品、质控品（如有）的原料选择、制备、定值过程及试验资料。申请人应根据 GB/T 21415—2008/ISO 17511: 2003《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》提供校准品的溯源性文件，校准品应溯源至现行的国家标准品或国际标准品（如适用）。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料（如需提供）

生产工艺主要指各组分制备工艺的研究，包括试剂的配方和工艺关键参数的确定依据等。反应体系主要包括样本采集及处理、样本要求、样本用量、试剂用量、反应条件等确定的依据，以及校准方法、质控方法。

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. 样本采集及处理，样本要求：应充分考虑样本的稳定性等因素，提供样本采集处理和样本要求的最佳条件。

4. 抗体包被/标记工艺研究：申请人应考虑如包被缓冲液（类型、pH）及其添加量、抗体浓度、时间、稳定性等指标对产品性能的影响，通过试验确定上述指标的最佳组合。

5. 体系反应条件确定：申请人应考虑反应模式、反应时间、反应温度、洗涤次数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。

6. 体系中样本与试剂的加样方式及其添加量确定：申请人应考虑样本加样方式、加样量以及试剂添加顺序、添加量对产品检测结果的影响，通过试验确定最佳的样本与试剂的添加方式及其添加量。若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基质或处理方法进

行研究，通过试验确定样本稀释基质或处理方法。确定反应所需其他试剂用量（校准品、标记物、底物等）的研究资料。

7. 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

企业应提交产品研制阶段进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、质控标准、实验数据、统计分析等详细资料。建议选择不少于3批产品对分析性能指标进行研究：外观、装量（冻干组分可不包含该指标）、空白限、准确度、特异性、线性、精密度等，具体研究方法建议参考美国临床实验室标准化协会相关的批准指南（CLSI—EP）或国内有关体外诊断产品性能评估的文件。

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（主要性能）。若产品涉及不同包装规格且不同包装规格间存在性能差异，则需要提供每个包装规格在不同型号仪器上的评估资料；如已验证不同包装规格之间不存在性能上的差异，需要提交包装规格间不存在性能差异的说明。

1. 准确度

（1）与国家标准品（或国际标准品）的比对分析

准确度的评价可采用与国家标准品（或国际标准品）的比对分析。用试剂盒缓冲体系将胰岛素国家（或国际）标准品配制成为与试剂盒校准品相应的（一般应不少于5个）浓度点，试剂盒校准品与相应的国家（或国际）标准品同时进行分析测定，每点平行测定不少于2次，用双对数或其他适当的数学模型拟合，计算两条剂量—反应曲线的斜率和效价比，两条剂量—反应曲线应不显著偏离平行（*t*检验）；以国家（或国际）标准品为对照品，试

剂盒内校准品的实测值与标示值的效价比应在 0.900—1.100 之间。

(2) 与国家标准品（或国际标准品）的偏差分析

在试剂盒的线性范围内，配制 2—3 个不同浓度的国家标准品（或国际标准品）进行复孔检测，计算每个浓度测定值的平均值 M ，根据公式：测量偏差 = $(M - \text{理论值}) / \text{理论值} \times 100\%$ ，分别计算各浓度的相对偏差，应在 $\pm 15.0\%$ 范围内。

(3) 与企业准确度质控品的偏差分析

分析方法同 (2)。

2. 空白限

空白限的确定常使用同批号试剂对零浓度校准品（或校准品稀释液）进行至少 10 次重复检测，计算所得信号值均值 (\bar{X}) 和标准差 (SD)，将 $(\bar{X} + 2SD)$ 带入剂量—反应曲线，计算出的浓度值即为空白限。空白限应不高于 2.0mIU/L。

3. 线性范围与线性

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。建立一种定量测定方法的线性范围时，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直至表现出线性关系，确定线性范围。线性范围的下限不高于 5.0mIU/L，线性范围的上限不低于 160mIU/L。

线性可使用试剂盒校准品进行验证，用双对数或其他适当的数学模型拟合，线性相关系数 r 应不低于 0.9900。也可以取 INS 国家（或国际）标准品（或其他高浓度样品），按照试剂盒说明书声称的线性范围，配制适当的（一般应不少于 5 个）浓度点，

建立相应的拟合曲线，其线性相关系数 r 应不低于 0.9900。

4. 精密度

精密度的评估应使用 2—3 个浓度水平的质控品或样本进行测定，浓度宜包括医学决定水平附近的浓度值。

一般包括分析（批）内精密度、批间精密度的评价。

(1) 分析内精密度：同一批次的测定试剂对线性范围内的 2—3 个浓度的质控品或样本进行重复测定不少于 8 次，计算测量结果的平均值 (\bar{X}) 和标准差 (SD)，根据公式 $CV=SD/\bar{X} \times 100\%$ 得出变异系数 (CV)，手工操作试剂盒质控品或样本测定结果的 CV 值应不大于 15.0%，全自动免疫分析系统试剂盒质控品或样本测定结果的 CV 值应不大于 8.0%。

(2) 批间精密度：用不少于 3 个批次的测定试剂对线性范围内 2—3 个浓度的质控品或样本进行独立分析，计算 3 批测量结果的平均值 (\bar{X}) 和标准差 (SD)，根据公式 $CV=SD/\bar{X} \times 100\%$ 得出变异系数 (CV)，CV 值应不大于 20.0%。

5. 分析特异性

(1) 交叉反应：易产生交叉反应的其他蛋白质激素等的验证情况，应至少验证与胰岛素原 (Pro-Insulin) 和 C-肽 (C-Peptide) 的交叉反应情况，其中胰岛素原浓度不低于 10ng/mL，C-肽浓度不低于 20ng/mL，在胰岛素测定试剂盒上的测定结果应不高于 3.0mIU/L。

(2) 干扰物质：样本中常见干扰物质对检测结果的影响，如对高脂、黄疸、溶血、类风湿因子、嗜异性抗体等干扰因子的研究（结果应量化表示，禁用轻度、严重等模糊表述）。

6. 钩状 (Hook) 效应 (如适用)

说明不会产生 Hook 效应的浓度上限或相关研究。每个浓度

重复 3 份，对 Hook 效应进行合理的验证。建议在产品说明书上明示对 Hook 效应的研究结果。

7. 抗凝剂的影响（如适用）

如果试剂盒适用样本类型包括血浆样本，应采用各种适用抗凝剂抗凝的血浆样本分别与血清样本进行对比实验研究。方法为对比线性范围内的同一病人的血清和血浆样本（不同抗凝剂至少 20 例），应包含医学决定水平以及低值浓度样本进行检测以验证申报试剂对于血清和血浆样本检测结果的一致性。

8. 方法学比对（如适用）

采用参考方法或国内外普遍认为质量较好的已上市同类试剂作为参比，与拟申报试剂同时检测同一批样本（至少 40 例），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。如果偏倚很小或在允许的误差范围内，说明两检测系统对病人样本测定结果基本相符，拟申报试剂与参比方法相比，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。

性能指标的评价方法并无统一的标准可依，可根据不同的试剂特征进行，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。

（五）参考区间确定资料

指参考区间确定所采用的样本来源、确定方法以及详细的试验资料。样本来源应考虑不同年龄、性别等因素。建议参考 CLSI

EP28—A3C。

(六) 稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，即申报试剂的稳定性研究和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性（有效期）、运输稳定性、开瓶稳定性等研究，如组分为冻干粉，应有复溶稳定性研究，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。

后者主要包括室温保存、冷藏和冷冻条件下的有效性验证，可以在合理的温度范围内选择温度点（温度范围），每间隔一定的时间段即对储存样本进行稳定性验证，从而确认不同类型样本的保存稳定性。适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行评价。

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”两项中分别进行详细说明。

(七) 临床评价资料

1. 临床试验研究方法

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）与之进行比较研究试验，证明本产品与已上市产品等效。尽量选择方法学相同、线性范围和参考区间等性能接近的同类产品作为对比试剂。

2. 临床试验机构的选择

(1) 应在至少两家经国家食品药品监督管理总局备案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试验所需的各类样本，

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),熟悉评价方案。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和可重复性。

3. 临床试验方案

临床试验实施前,研究人员应从临床医学、检验医学、统计学等多方面考虑,设计科学合理的临床研究方案。各临床试验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试验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。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。各临床试验机构选用的对比试剂应一致,对比试剂适用机型的检测结果经评估如无明显差异后选用,以便进行合理的统计学分析。

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的临床预期用途和该产品相关疾病的临床发生率确定临床试验的样本量。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 临床试验应选择具有特定症状/体征人群作为研究对

象。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。建议在临床试验中选择部分含干扰物质的标本，包括高脂、溶血、黄疸的样本、类风湿因子阳性样本以及其他可能产生交叉的样本等，以从临床角度验证试剂的特异性。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。总体样本数应不少于 200 例。适用于多种样本类型的产品，若样本之间具有可比性，应完成一个样本类型不少于 200 例的临床研究，同一受试者不同样本类型之间的比较不少于 100 例，并在至少 2 家（含 2 家）临床试验机构完成。

4.1.2 应考虑样本量的分布，各临床试验机构样本量和样本分布应相对均衡。

4.2 样本浓度应覆盖考核试剂检测范围，尽可能均匀分布。尽可能使不少于 30% 样本的测定值处于参考区间以外，如果超出线性范围上限的，建议稀释后再做。

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。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，推荐统计学负责人选择线性回归分析，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。

6. 临床试验总结报告撰写

根据《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，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。

6.1 临床试验总体设计及方案描述

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

6.1.2 样本纳入/排除标准、不同年龄段人群的预期选择例数及标准。

6.1.3 样本类型，样本的收集、处理及保存等。

6.1.4 统计学方法、统计软件、评价统计结果的标准。

6.2 具体的临床试验情况

6.2.1 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。

6.2.2 对各临床试验机构的病例数、病种分布情况进行汇总，建议以列表或图示方式给出具体例数及百分比。

6.2.3 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、质控品回收（或测量值）、抽查结果评估。

6.2.4 具体试验过程，样本检测、数据收集、样本长期保存、结果不一致样本的复核等。

6.3 统计学分析

6.3.1 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、试验过程中是否涉及对方案的修改。

6.3.2 定量值相关性分析

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。

6.3.3 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，对本次临床试验有无特别说明，最后得出临床试验结论。

（八）产品风险分析资料

根据 YY/T 0316—2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录 D 对该产品已知或可预见的风险进行判定，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

（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令第 5 号）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。下面就技术要求中涉及的产品适用的引用文件和主要性能指标等相关内容作简要叙述。

1. 产品适用的相关标准

GB/T 191—2008	包装储运图示标志
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
YY/T 0316—2016	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
YY/T 1250—2014	胰岛素定量标记免疫分析试剂盒

注：如标准有更新，以最新标准为准。

2. 主要性能指标

作为定量检测试剂，应主要包括以下性能指标：外观、装量、准确度、线性、空白限、精密度、特异性、稳定性等。各性能指标应不低于 YY/T 1250—2014《胰岛素定量标记免疫分析试剂盒》的要求。

（十）注册检验报告

根据《关于发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）的要求，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产品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、样本要求、检验方法、检验结果的解释以及注意事项等重要信息，是指导使用者正确操作、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。产品说明书的编写应符合《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。境外试剂的中文说明书中文除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。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，如某些内容引用自参考文献，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。

根据《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）的要求并结

合胰岛素本身的特点，对胰岛素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. 预期用途

产品的预期用途应描述为：本产品用于体外定量检测人血清或血浆或其他体液中胰岛素的浓度。适用的样本类型应结合实际的临床研究情况进行确认。若用于特殊受试人群的检测，应明确说明。

简要介绍胰岛素和本产品评价胰岛 β 细胞分泌功能的临床意义。

2. 检验原理

详细说明检验原理、方法，必要时可采用图示方法描述。

3. 主要组成成分

3.1 说明产品包含试剂组分的名称、数量等信息，涉及的英文缩写应全部以中文表述。

3.2 对于多组分试剂，应明确说明不同批号试剂盒中各组分是否可以互换。

3.3 如试剂盒中包含耗材，应列明耗材名称、数量等信息，如塑料滴管、封板膜、自封袋等。

3.4 对于产品中未包含但对该试验必需的试剂组分，应列出此类试剂的名称、纯度，提供稀释或混合方法以及其他相关信息。

3.5 盒中如果包含校准品和/或质控品，应说明其主要组成成分及其生物学来源，并应注明校准品的定值及其溯源性；注明质控品的靶值范围，如靶值范围为批特异，可注明批特异性，并附单独的靶值单。

4. 储存条件及有效期

根据产品的实时稳定性、开瓶稳定性等稳定性研究结果，对

产品的储存条件及有效期做以下说明：

4.1 说明产品的储存条件及有效期，如：2—8℃、-18℃以下保存的有效期限，避免/禁止冷冻等。如有其他影响稳定性的条件如光线、湿度等也必须说明。

4.2 如果打开包装后产品或组分的稳定性不同于原包装产品，则打开包装后产品或组分的储存条件及有效期也必须注明。

5.适用仪器

如适用仪器为酶标仪则需给出对酶标仪配置的要求，除酶标仪以外的其他仪器则需写明其具体型号。

6.样本要求

重点明确以下内容：

6.1 明确本产品适用的样本类型，血液样本应当说明对采血管和抗凝剂的要求，其他样本应说明样本采集、处理及保存方式。

6.2 说明在样本采集过程中，采集时间点是否受临床症状、用药情况等因素的影响，尽量减少由于样本采集或处理不当对实验造成的影响。

6.3 明确样本处理方法、样本的运送和保存条件及保存期限（短期、长期）等，冷藏/冷冻样本检测前是否须恢复室温，冻融次数的要求。如有需要，应对高于检测范围样本的稀释方法进行规定。

7.检验方法

详细说明实验操作的各个步骤。

7.1 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。

7.2 试剂准备及其配制方法、注意事项。

7.3 待测样本的预处理方法、步骤以及注意事项。

7.4 明确样本检测的操作步骤。

7.5 校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制方法。对需专用仪器的产品，应注明推荐仪器的校准周期。

7.6 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。建议在本部分注明“如果质控结果与预期不符，提示检测结果不可靠，不应出具检测报告。”如质控不合格应采取纠正措施。

7.7 结果计算：说明校准曲线拟合方式和结果计算方法。

8. 参考区间

应注明常用样本类型的正常参考区间，简单介绍设定该参考区间所选人群的区域特征，建议注明“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。”

9. 检验结果的解释

对可能出现的结果进行合理的解释。

9.1 分析异常值出现的可能因素，明确说明何种情况下需要进行重复检测，详述在重复检测时对待测样本可能采取的优化条件等。

9.2 超出检测范围的样本怎样报告结果，如要得到准确的结果需怎样处理，如需稀释，应注明稀释方法、最佳或最大稀释比例等。

9.3 由于方法学或抗体特异性等原因，使用不同生产商的试剂对同一份样本进行检测可能会得到不同的检测结果，因而在监测过程中，用不同试剂检测所得结果不应直接相互比较，以免造成错误的医学解释。系列监测中如果改变试剂类型，则应进行额外的连续性检测并与原有试剂结果进行平行比较，以重新确定基线值。

10. 检验方法局限性

对胰岛素测定可能存在的限制性因素进行说明或警示。

10.1 不得作为患者病情评价的唯一指标, 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。

10.2 接受胰岛素治疗的患者, 可能会产生抗胰岛素抗体, 以及胰岛素自身抗体阳性的患者, 其抗体会干扰胰岛素的测定。

10.3 嗜异性抗体或类风湿因子等对检测结果的影响。

10.4 内源性干扰物质对检测结果的影响。

10.5 抗凝剂对检测结果的影响。

11. 产品性能指标

对产品的主要性能指标进行描述。

12. 注意事项

应至少包括以下内容:

12.1 有关人源组分(如有)的警告, 如试剂内质控品或其他可能含有人源物质的组分, 虽已经通过了 HBsAg、HIV1/2-Ab、HCV-Ab 等项目的检测, 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。

12.2 建议实验室的环境要求, 如温度、湿度、电磁环境等。

12.3 对所有样本和反应废弃物都视为传染源进行处理。

12.4 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

12.5 仅用于体外诊断, 一次性使用的提示语。

13. 标识的解释

如有图形或符号, 请解释其代表的意义。如没有, 本项可以缺省。

14. 参考文献

注明引用的参考文献, 并在说明书相应内容处标注参考文献

编号。参考文献的格式参考论文规范要求。

15. 基本信息

根据《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)的要求编写。

16. 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。

17. 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。产品说明书可根据《体外诊断试剂说明书文字性变更有关问题的通知》(食药监械管〔2016〕117 号)进行相应内容的修改。

三、审查关注点

(一) 技术要求中性能指标的设定及其检验方法是否不低于相关行业标准的要求;技术要求的格式是否符合《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。

(二) 产品说明书的编写内容及其格式是否符合《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,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其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分析性能评估的要求。

(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,结论是否与说明书声称一致。

(五) 产品稳定性研究方法是否合理,稳定性结论是否与说

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产品声称的预期用途，样本量及临床试验机构的选择、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《关于发布体外诊断试剂临床研究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) 相关规定。

(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、编写单位

重庆医疗器械质量检验中心。