附件3

尿酸测定试剂注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导技术审评部门对尿酸测定试剂的技术审评工作，同时也为注册申请人注册申报资料的准备及撰写提供参考。

本指导原则是对尿酸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

本指导原则所指尿酸测定试剂是指基于比色法的原理，利用半自动生化分析仪、全自动生化分析仪对人血清、血浆、尿液中的尿酸进行体外定量分析的试剂。

本指导原则仅适用于测定尿酸含量的尿酸酶过氧化物酶偶联法（不含干化学法）测定。

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）,尿酸测定试剂管理类别为Ⅱ类，分类编码为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、方法学特征、生物安全性评价、研究结果总结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》（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症背景情况

1.1尿酸的生物学特征、结构与功能、在体内正常和病理状态下的代谢途径和存在形式。

尿酸（Uric Acid，UA）是嘌呤碱基代谢产物，既可以来自体内，也可以来自食物中嘌呤的分解代谢，主要在肝脏中生成，小部分尿酸可经肝脏随胆汁排泄，其余大部分均从肾脏排泄；UA可自由滤过肾小球，也可经肾小管排泄。原尿中90%UA被肾小管重吸收。

1.2与预期用途相关的临床适应症背景情况，如临床相关疾病的发生、实验室诊断方法等。

尿酸的测定临床上主要用于高尿酸血症的辅助诊断。

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。

目前尿酸含量的测定方法主要有磷钨酸（PTA）法、尿酸酶法和高效液相色谱（HPLC）法等。酶法可分为紫外直接测定法和酶偶联法。

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、校准品的制备方法及溯源情况。

3.有关生物安全性方面的说明

如果体外诊断试剂中的主要原材料采用各种动物、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，研究者应提供上述原材料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

5.参考文献

6.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）主要原材料的研究资料（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（如产品包含）、校准品（如产品包含）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）

产品的主要生产工艺可以用流程图表示，明确关键工序和特殊工序，并简单说明控制方法。确定反应温度、时间、缓冲体系等的研究资料、确定样本和试剂（盒）组分加样量的研究资料。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

申请人应提交生产者在产品研制阶段对三批试剂（盒）进行的所有性能验证的研究资料，对于每项分析性能的评价都应包括具体研究目的、试验设计、研究方法、试验数据、统计方法、可接受标准、研究结论等详细资料。性能评估时应将试剂和所选用的校准品、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。有关分析性能验证的背景信息也应在申报资料中有所体现，包括试验地点、适用仪器、试剂规格和批号、所选用的校准品和质控品、临床样本来源等。

性能评估应至少包括空白吸光度、分析灵敏度、精密度、准确度、线性、分析特异性（抗干扰能力）等，具体研究方法建议参考国际或国内有关体外诊断产品性能评估文件进行。

1.试剂空白吸光度

用厂家指定的空白样本重复测定2次，记录试剂（盒）参数规定读数点主波长下的吸光度值（A），结果均值应符合产品技术要求性能指标的要求。

2.分析灵敏度

测定已知浓度的样本，记录在试剂（盒）规定参数下产生的吸光度变化（ΔA）。结果应符合产品技术要求性能指标的要求。

3.准确度

建议按如下优先顺序，同时结合申请人实际情况，采用如下方法之一对试剂（盒）准确度进行评价。

3.1相对偏差

根据生产企业提供的试剂（盒）线性区间，将参考物质或具有溯源性的标准品作为样本，按照待测试剂（盒）说明书的步骤进行检测，每个样品重复测定3次，按公式（1）计算每次测定值（Xi）的相对偏差（B），结果均应符合产品技术要求性能指标的要求。若有1次测定值的相对偏差不符合要求，需继续重复测定样本20次，并计算每次测定值的相对偏差，应有不少于19次测定值的相对偏差符合产品技术要求性能指标的要求。

 B=|(Xi-T)|/T×100% …………………（1）

式中：

B—相对偏差；

Xi—第i次的测定值；

T—测定样本的靶值。

3.2方法学比对

用不少于40个在检测浓度范围内不同浓度的人源样品，以生产企业指定的已上市分析系统作为比对方法，每份样品按待测试剂（盒）操作方法及比对方法分别检测。用线性回归方法计算两组结果的相关系数（r）及医学参考水平的相对偏差，结果应符合申请人自定的要求。

在实施方法学比对前，确认两者都分别符合各自相关的质量标准或技术要求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。

4.精密度

测量精密度的评估方法包括重复性和批间差试验，应至少包括两个浓度水平的样本。

4.1重复性

在重复性条件下，对至少两个不同浓度的样本分别重复测定至少10次，分别计算测定结果的平均值（）和标准差（SD），根据公式（2）得出变异系数（CV），结果均应符合产品技术要求性能指标的要求。

 CV=SD/×100%………………（2）

式中：

CV—变异系数；

SD—10次测量结果的标准差；

—10次测量结果的平均值。

4.2批间差

分别用三个不同批号试剂（盒），对至少两个不同浓度的样本，分别重复测定3次，计算每个浓度样本每批号3次测量结果的平均值（i，i=1、2、3），根据公式（3）、公式（4）计算批间相对极差（R），结果均应符合产品技术要求相应性能指标的要求。

 = ………………（3）

 R=(max-min)/×100% ………………（4）

式中：R—批间相对极差；

max—i的最大值，i=1、2、3；

min—i的最小值，i=1、2、3；

T—三批测量结果的总平均值。

5.线性

取接近线性区间上限的高值(H)和接近下限的低值(L)样本或纯化水各一份，混合成至少5个稀释浓度的样本(xi)。用试剂（盒）分别测试各稀释浓度3次，然后分别计算每个稀释浓度检测结果的均值(yi)，以xi为自变量，以yi为因变量求出线性回归方程，按公式（5）计算线性回归的相关系数®；同时将xi代入线性回归方程，计算yi的估计值(yie)，根据公式（6）和（7）计算线性绝对偏差或相对偏差(Ri),结果均应符合产品技术要求性能指标的要求。

……………（5）

绝对偏差 = 检测结果均值（yi）- 估计值（yie）……（6）

  ……………………（7）

建立试剂线性所用的样本基质应尽可能与临床实际检测的样本相似，且应充分考虑多倍稀释对样本基质的影响。

6.分析特异性

干扰物质：对样本中常见干扰物质对检测结果的影响进行研究，如血液样本中血红蛋白、甘油三酯、胆红素、类风湿因子，尿液样本中抗坏血酸、葡萄糖、白蛋白、pH等，干扰物浓度的分布应覆盖人体生理及病理状态下可能出现的物质浓度，结果应量化表示，禁用轻度、严重的模糊表述。

7.其他需注意问题

7.1企业可建立自己的企业参考品，参考品来源应稳定，并明确建立过程。

7.2如注册申请中包括不同适用机型，需要提交在不同机型上进行上述项目评估的试验资料及总结。

如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。如不同的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进行的上述项目评估的试验资料及总结。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。

7.3校准品溯源及质控品定值

校准品应提供详细的量值溯源资料。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进行的定值资料。

（五）参考区间确定资料

应明确研究采用的样本来源、详细的试验资料、统计方法等，参考值范围可参考文献资料，但应当明确说明出处，并进行转移验证。建议参考WS/T 402-2012等相关文件。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者通常包括实时稳定性（有效期）、开瓶稳定性、复溶稳定性（如有）、运输稳定性等。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性能检测研究资料。适用样本的稳定性研究主要包括室温、冷藏和冷冻条件下保存的有效期研究，适于冷冻保存的样本还应对冻融次数进行研究。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。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果均应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（七）生产及自检记录

提供连续三批产品生产及自检记录的复印件。

（八）临床评价资料

此项目已经列入《关于新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告2018年第94号）中免于进行临床试验的体外诊断试剂目录。根据体外诊断试剂临床评价的相关要求，申请人可按照《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求进行临床评价。如无法按要求进行临床评价，应进行临床试验，临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求。

1.临床评价途径

临床评价资料应符合《免于进行临床试验的体外诊断试剂临床评价资料基本要求（试行）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第179号）要求。下面仅对临床评价中的部分具体问题进行阐述。

1.1评价方法

与境内已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者具有等效性；或与参考方法进行比较研究试验，考察待评价试剂与参考方法的符合率/一致性。对拟申报产品临床性能进行评价的相关文献,可作为补充临床评价资料提交。

1.2评价机构

临床评价由申请人自行或委托其他机构或实验室在中国境内完成，试验过程由申请人进行管理，试验数据的真实性由申请人负责。境外申请人可通过其在中国境内的代理人，开展相关临床评价工作。

1.3试验地点

申请人可根据产品特点自行选择试验地点完成样本检测，与参考方法进行比较研究试验，应选择具有中国合格评定国家认可委员会（CNAS）认可的相关检测资质的参考实验室进行研究。

1.4临床评估方案

申请人应在试验前建立合理的临床评估方案并遵照执行。方案中应明确样本类型、例数、存贮条件、纳入/排除标准，盲法设置方法，试验流程，质量控制措施，统计分析方法及判定依据等内容。

1.5样本要求

评价用样本应为来源于人体的样本，样本来源应可追溯。根据预期用途、参考区间及检测范围确定样本分布。样本数量应采用合理的统计学方法进行计算，在符合最低样本量要求的前提下，还应符合统计学要求。

评价用的样本类型应与注册申请保持一致。对于不具有可比性的不同样本类型，如血液样本和尿液样本，应分别进行符合统计学意义数量的评估。对于具有可比性的不同样本类型，如血清和血浆样本，可在分析性能评估中对样本适用性进行研究，或在临床评价中对每种样本类型分别进行符合统计学意义数量的评估。

1.6统计分析

申请人应根据产品特点及试验数据的分布选择合适的统计学方法，如相关分析、Bland-Altman法等，统计结果应能证实待评价试剂相对于对比试剂/参考方法检测结果无明显偏倚或偏倚量在允许误差范围内。

1.7临床评价报告

临床评价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，应该对整个临床评价基本信息、试验设计、实施情况、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

2.临床试验途径

临床试验的开展、方案的制定以及报告的撰写等均应符合相关法规及《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的要求。

（九）产品风险分析资料

对体外诊断试剂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、已知和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、风险评价和相应的风险控制基础上，形成风险管理报告。应当符合相关行业标准YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》的要求。

（十）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《体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式》以及《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。该产品目前已有相应的行业标准发布，企业产品技术要求应至少不低于行业标准要求。如产品含有配套校准品或质控品，还应包含对校准品或质控品的相关要求。

产品技术要求应包含产品名称、产品型号/规格及其划分说明、性能指标、检验方法和产品技术要求编号。产品名称、产品型号/规格及其划分说明和性能指标的内容应与其他注册资料中的相应内容保持一致。检验方法应优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法，对于尚无公认的或已颁布的标准检验方法，需与产品性能研究资料的内容一致，并保证该方法具有可重现性和可操作性。

性能研究及产品技术要求研究适用的国家标准和行业标准清单见表1。

表1 相关产品标准

|  |  |
| --- | --- |
| GB/T 21415 | 《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》 |
| GB/T 26124 | 《临床化学体外诊断试剂（盒）》 |
| GB/T 29791.1 | 《体外诊断医疗器械 制造商提供的信息（标示） 第1部分：术语、定义和通用要求》 |
| GB/T 29791.2  | 《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》 |
| YY/T 1207 | 《尿酸测定试剂盒（尿酸酶过氧化物酶偶联法）》 |
| YY/T 1227 | 《临床化学体外诊断试剂（盒）命名》 |

注：上述标准未标注年代号，申请人应参照最新版本；如有其他新的适用国家标准和行业标准，应参照。

（十一）产品注册检验报告

首次申请注册的尿酸测定试剂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验。该项目已有国家标准品发布，应使用国家标准品进行注册检验。

（十二）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，是指导使用人员正确操作、临床医生准确理解和合理应用试验结果的重要技术性文件。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，下面对尿酸测定试剂说明书的重点内容进行详细说明。

1.【产品名称】

试剂名称由三部分组成：被测物名称、用途、方法或原理。例如：尿酸测定试剂盒（尿酸酶过氧化物酶偶联法）。

2.【包装规格】

2.1包装规格应明确装量（如××mL；××测试）。

2.2与产品技术要求中所列的包装规格一致。

3.【预期用途】

应至少包括以下几部分内容：

3.1说明试剂（盒）用于体外定量测定人血清、血浆、尿液样本中尿酸的含量。

3.2尿酸测定的临床意义，尿酸含量异常情况常见于哪些疾病，其升高或降低可能有哪些医学解释。

作为支持性资料，申请人应提供由临床循证研究、教科书、临床专著、核心期刊文献或英文SCI文献等有关临床适应症背景的资料。

4.【检验原理】

应结合产品主要成分简要说明检验的原理、方法，必要时可采取图示方法表示。

例如：尿酸在尿酸酶催化下，氧化生成尿囊素和H2O2。H2O2与4-氨基安替比林（4-AAP）和3,5二氯-2-羟苯磺酸（DHBS）在过氧化物酶的催化下，生成有色物质（醌亚胺化合物），其颜色变化与样本中UA含量成正比。反应式如下：

尿酸+O2+H2O尿囊素+CO2+H2O2

H2O2+4-AAP+DHBS有色化合物+H2O

5.【主要组成成分】

5.1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、医疗器械注册证号或备案证号、纯度，提供稀释或混合方法及其他相关信息。

5.2对于校准品（若配有）：注明校准品的定值及其溯源性，溯源性资料应写明溯源的最高级别（应包括标准物质或参考方法的发布单位编号）。

5.3对于质控品（若配有）：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，并附单独的靶值单。

6.【储存条件及有效期】

6.1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。

6.2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”。

7.【适用仪器】

7.1说明可适用的仪器，应写明具体适用仪器的型号，不能泛指某一系列仪器，并且与分析性能评估资料一致。

7.2如不同包装规格有与之特定对应的机型，应同时明确对应关系。

8.【样本要求】

重点明确以下内容：

8.1样本类型、处理、保存期限及保存条件（短期、长期）和运输条件等。明确血浆的抗凝剂类型。以上描述皆应与研究资料一致。

8.2已知干扰物。

9.【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤，包括：

9.1试剂配制方法、注意事项；

9.2试验条件：温度、时间、测定主/副波长、比色杯光径、试剂用量、样本用量、测定方法、反应类型、反应方向、反应时间等以及试验过程中的注意事项；

9.3校准：校准品的使用方法、注意事项、校准曲线的绘制；

9.4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频率等；

9.5检验结果的计算：应明确检验结果的计算方法。

10.【参考区间】

应注明适用样本类型的正常参考区间，并说明参考区间确定方法。建议注明“由于地理、人种、性别和年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考区间”。

11.【检验结果的解释】

说明可能对检验结果产生影响的因素，明确有可能存在的数值升高因素及数值降低因素，明确说明对何种条件下需要进行确认试验，以及在确认试验时对待测样本可能采取的优化条件等进行详述。

提示常见药物可能存在的干扰，并提供相应的研究资料或文献资料作为支撑。

如样本浓度超出线性范围后，应明确最大可稀释倍数及稀释液种类，并提供相应的支持性研究资料。

12.【检验方法的局限性】

说明试剂（盒）的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，为达到诊断目的，此检测结果要与临床检测、病史和其它检测结果结合使用。

13.【产品性能指标】

至少应详述以下性能指标:

13.1试剂空白吸光度；

13.2分析灵敏度；

13.3准确度；

13.4精密度（重复性和批间差）；

13.5线性（线性相关系数和线性偏差）。

13.6抗干扰能力

14.【注意事项】

应至少包括以下内容：

14.1本试剂（盒）仅供体外检测使用，试剂中含有的化学成分应说明接触人体后产生的不良影响后果及应急处理措施。

14.2采用不同方法学的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，建议实验室在发给临床医生的检测报告中注明所用试剂特征(如参考区间或方法学)。

14.3有关人源组分（如有）的警告，如：试剂（盒）内校准品、质控品或其他可能含有人源物质的组分，虽已通过乙型肝炎表面抗原（HbsAg）、人类免疫缺陷病毒抗体（抗-HIV1/2）、丙型肝炎抗体（抗-HCV）等项目的检测为阴性，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。提示对于潜在传染源的处理方式。

14.4对于动物源性组分，应给出具有潜在感染性的警告。

14.5对所有样本和反应废弃物都应视为传染源对待。

14.6其他有关尿酸检测的注意事项。

三、审查关注点

（一）关注产品预期用途有关的描述是否与临床研究结论一致。临床研究用对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。

（二）审查产品技术要求时应注意产品应符合YY/T 1207《尿酸测定试剂盒（尿酸酶过氧化物酶偶联法）》有关规定。

（三）说明书中预期用途、储存条件及有效期、检验方法、参考区间、产品性能指标、抗干扰能力等描述应分别与临床研究资料、稳定性研究资料、参考区间研究资料、分析性能评估资料的研究结论相一致。

四、编写单位

四川省食品药品审查评价及安全监测中心。