

受理号：CSZ1700071

体外诊断试剂产品注册 技术审评报告

产品中文名称：风疹病毒 IgG 抗体检测试剂（荧光免疫层析法）

产品管理类别：三类 6840

申请人名称：广州万孚生物技术股份有限公司

国家食品药品监督管理总局

医疗器械技术审评中心

目 录

基 本 信 息.....	3
一、申请人名称.....	3
二、申请人住所.....	3
三、生产地址.....	3
产品审评摘要.....	4
一、产品概述.....	4
二、临床前研究摘要.....	5
三、临床评价摘要.....	11
四、风险分析及说明书提示.....	12
综合评价意见.....	14

基 本 信 息

一、申请人名称

广州万孚生物技术股份有限公司

二、申请人住所

广州市萝岗区科学城荔枝山路 8 号

三、生产地址

广州市萝岗区科学城荔枝山路 8 号

产 品 审 评 摘 要

一、产品概述

（一）产品主要组成成分

本试剂由风疹病毒 IgG 抗体测试卡、ID 芯片、离心管和缓冲液组成。

风疹病毒 IgG 抗体测试卡硝酸纤维素膜包被有抗人 IgG 抗体(鼠源、单克隆抗体)、生物素。缓冲液含有荧光标记风疹病毒抗原(重组抗原)和荧光标记亲和素。

（二）产品预期用途

本试剂用于体外定性检测人血清或血浆中的风疹病毒 IgG 抗体。在临床上用于风疹病毒感染的辅助诊断。

（三）产品包装规格

卡型(铝箔袋单人份包装): 1 人份/盒、10 人份/盒、20 人份/盒、25 人份/盒、40 人份/盒、50 人份/盒。

（四）产品检验原理

本试剂采用间接法及荧光免疫层析原理,检测人血清或血浆中的风疹病毒 IgG 抗体。将待测样本加入缓冲液中混匀,当样本中风疹病毒 IgG 抗体浓度等于或高于最低检测限时,风疹病毒 IgG 抗体与缓冲液中荧光胶乳标记的风疹病毒抗原(RV-Ag)结合形成反应复合物,将混合样本滴加至测试卡的加样孔中,由于层析作用,反应

复合物沿着硝酸纤维素膜向前移动，被硝酸纤维素膜检测区（T）包被的抗人 IgG 抗体所捕获，则在检测区形成“抗人 IgG-RV-IgG-RV Ag-Flu”免疫复合物。捕获的量越多，免疫荧光检测仪扫描的信号值越高，则样本阳性程度越强，此时检测结果为阳性；当样本不含风疹病毒 IgG 抗体或者抗体浓度低于最低检测限时，则在检测区没有或有极少量复合物聚积，此时用免疫荧光检测仪扫描为无信号值或信号值低于最低检测限的信号值，此时检测结果为阴性。质控区（C）包被生物素，与荧光胶乳标记的亲合素反应形成具有一定荧光信号值的反应线作为质控。

二、临床前研究摘要

（一）主要原材料

1. 本产品主要原材料包括风疹病毒抗原、抗人 IgG 抗体等。风疹病毒抗原为重组抗原、抗人 IgG 抗体为鼠源单克隆抗体。

2. 主要原材料均为外购，通过对浓度、纯度、效价以及功能性试验的评价，筛选最佳原材料和供应商。申请人制定了各主要原材料质量要求并经检验合格。

3. 企业参考品设置情况：

申请人设计了完整的企业参考品，包括阳性参考品、阴性参考品、最低检测限参考品和精密度参考品。参考品均采用临床样本制备而成，阳性参考品来源于 10 份不同的 RV IgG 阳性样本，阴性参考品来源于 1 份 RV IgG 阴性样本和 CMV IgG 阳性、HSV1 IgG 阳性、

HSV2 IgG 阳性、TOXO IgG 阳性同时 RV IgG 阴性样本各 1 份，最低检测限参考品采用 RV IgG 阳性样本进行梯度稀释而成，分别为 L1 (1:4)、L2 (1:8) 和 L3 (1:16)，其中 1:4 稀释度样品 (R) 同时用作精密度参考品。所用临床样本中相关抗体的阴、阳性采用两项已上市同类产品进行确认。各项企业参考品综合用于产品检测灵敏度、特异性和重复性评价。

(二) 生产工艺及反应体系研究

申请人通过企业参考品检验等功能性试验确定最佳的生产工艺及反应体系，包括：检测线 (T 线) 包被浓度、质控线 (C 线) 包被浓度、检测线 (T 线) 喷膜参数、质控线 (C 线) 喷膜参数、包被膜干燥时间、荧光标记物制备参数 (荧光胶乳标记风疹病毒抗原用量、荧光胶乳标记亲和素用量、荧光标记风疹病毒抗原与 PBS 缓冲液混合比例、荧光标记的亲和素与 PBS 缓冲液混合比例)；同时通过检测临床样本确定最佳的样本取样量及混合样本加样量、加样观察时间及发光稳定性。

(三) 分析性能评估

本产品分析性能包括参考品符合率、血清和血浆样本适用性、最低检测限、特异性 (交叉反应、干扰试验)、准确度、精密度、钩状效应。申请人提交了三批产品 (W656D501A、W656D502A、W656D503A) 在适用机型上的性能评估资料。

采用企业阳性参考品 10 份、阴性参考品 5 份、最低检测限参考品 3 份、精密度参考品 1 份对本产品进行检验，结果均符合要求。

针对适用的样本类型，申请人采用同源血清、血浆样本进行比较研究试验，包括 10 例阳性、10 例阴性，结果显示血清和血浆检测结果完全一致；此外通过添加抗凝剂的方式考察不同抗凝剂对样本检测的影响，结果显示肝素等五种抗凝剂对检测不产生干扰。

最低检测限评估中，申请人采用阳性样本三份分别进行梯度稀释，对系列浓度样本分别进行 20 次重复检测，以 $\geq 95\%$ 阳性检出率的最大稀释倍数作为最低检测限，最终确定该产品最低检测限水平为上述三份样本 1:8 稀释浓度；同时与 ELISA 同类产品比较，最低检测限水平相当。

交叉反应评价中，申请人针对弓形虫（TOXO）、麻疹病毒（MV）、巨细胞病毒（CMV）、单纯疱疹病毒（HSV）、肺炎支原体（MP）、肺炎衣原体（CP）、EB 病毒、呼吸道合胞病毒（RSV）、柯萨奇病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、副流感病毒、水痘-带状疱疹病毒 IgG 抗体阳性样本以及风疹病毒特异性 IgM 抗体阳性样本进行交叉反应评价。结果显示上述病原体抗体阳性样本均不产生交叉反应。

干扰试验中，申请人选取风疹病毒 IgG 阴性和弱阳性样本各一份，采用添加回收试验的方法，对各种可能的内源性干扰物质进行评价。结果显示：血液样本中可能存在的内源性干扰物胆红素、血红蛋白、甘油三酯、类风湿因子、总 IgG、总 IgM、抗核抗体（ANA）、抗线粒体抗体（AMA），浓度分别为 $350 \mu\text{mol/L}$ 、 9g/L 、 10mmol/L 、 80IU/mL 、 36g/L 、 6.4g/L 、 80U/mL 、（滴度）1:240 时对本试剂不产生干扰；外源性药物对乙酰氨基酚、阿莫西林、头孢

克洛、维生素 C、阿司匹林、布洛芬，浓度分别为 5.0mg/mL、5.0mg/mL、10.0mg/mL、0.250mg/mL、5.0mg/mL、6.0mg/mL 时对本试剂不产生干扰。

在精密度研究中，申请人采用风疹病毒 IgG 抗体阳性参考品（P1）、最低检测限参考品（L2）、阴性参考品（N1），分别评价了本产品批内、批间及检测日内、日间、操作者间精密度，结果显示检测结果符合率均为 100%，批内、批间、日内、日间精密度及不同操作者之间的精密度均较好，试剂性能稳定。

在准确度研究中，申请人采用本产品与已上市同类试剂（ELISA 法）进行比较研究试验，共检测 219 份临床阳性样本和 46 份临床阴性样本，结果显示两种检测方法的阳性符合率为 99.09%、阴性符合率为 100%、总符合率为 99.25%，Kappa 一致性分析 $k=0.974$ ，表明两种方法具有较好的一致性。

钩状效应评估中，采用高浓度风疹病毒 IgG 抗体阳性样本系列稀释后进行检测，结果显示对于风疹病毒 IgG 抗体滴度达到 1:64 的样本，采用本试剂检测未见钩状效应。

诊断灵敏度的评估采用德国 BIOMEX 公司的 Rubella-Version Rubella IgM and IgG Seroconversion Panel，其包含 20 个来源于同一个捐献者的不同时间点血浆样本，显示风疹病毒 IgM 和 IgG 阳转的全部过程。该产品检测结果与 Abbott Labs EIA Rubazyme-M (IgG) Index 以及 Gull Labs ELISA Rubella IgG 共两个厂家的检测结果一致。

本产品包含 6 种包装规格，申请人采用全套企业阳性参考品以及临床阳性样本 10 份、临床阴性样本 10 份，对 6 种包装规格（1 人份/盒、10 人份/盒、20 人份/盒、25 人份/盒、40 人份/盒、50 人份/盒）进行评价，结果显示不同包装规格的产品仅在于试剂包装量的不同，其检测结果一致。

（四）阳性判断值研究

本产品采用免疫层析法，阳性判断值实为该产品的最低检测限浓度，通过以上性能评估可见，本产品最低检测限与已上市同类产品相当，符合要求。申请人进一步采用临床样本（包含阳性 219 份、阴性 46 份）对阳性判断值的适用性进行验证，结果显示本产品与对比试剂检测结果符合率良好。

（五）稳定性研究

申请人对本产品在实际储存条件下保存至成品有效期后的实时稳定性、50° C 加速稳定性、-20° C 条件放置稳定性、试剂开包装稳定性等进行了系统的研究，确定了在各种条件下试剂的有效保存时间。所用试剂批次包括：W656D501A、W656D502A、W656D503A。

实时稳定性研究：采用三批次试剂储存于 4~30°C（其中缓冲液储存于 2~8°C）条件下，分别在 1、6、9、12、15、17、18、19、20、21 个月进行外观检查、物理检查、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、最低检测限和精密度检测，确定试剂在 4~30°C（其中缓冲液储存于 2~8°C）条件下，可稳定保存 18 个月。

试剂 50° C 加速稳定性研究：采用三批次试剂储存于 50°C（其

中缓冲液储存于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$)条件下, 分别在第 1, 7, 14, 21, 24, 26, 28, 29, 30 天进行外观检查、物理检查、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、最低检测限和精密度检测, 确定试剂在 50°C (其中缓冲液储存于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$)条件下, 可稳定保存 30 天。

缓冲液 37°C 加速稳定性研究: 采用三批次缓冲液储存于 37°C (其中试剂储存于 $4\sim 30^{\circ}\text{C}$)条件下, 分别在第 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 天进行外观检查、物理检查、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、最低检测限和精密度检测, 确定缓冲液在 37°C (其中试剂储存于 $4\sim 30^{\circ}\text{C}$)条件下, 可稳定保存 10 天。

试剂 -20°C 条件放置稳定性研究: 采用三批次试剂储存于 -20°C (其中缓冲液储存于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$)条件下, 分别在第 1, 7, 14, 21, 24, 26, 28, 29, 30 天进行外观检查、物理检查、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、最低检测限和精密度检测, 确定试剂在 -20°C (其中缓冲液储存于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$)条件下, 可稳定保存 30 天。

缓冲液 -20°C 条件放置稳定性研究: 采用三批次缓冲液 (批号: W656D501A、W656D502A、W656D503A) 储存于 -20°C (其中试剂储存于 $4\sim 30^{\circ}\text{C}$)条件下, 分别在第 1, 7, 14, 21, 24, 26, 28, 29, 30 天进行外观检查、物理检查、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、最低检测限和精密度检测, 确定缓冲液在 -20°C (其中试剂储存于 $4\sim 30^{\circ}\text{C}$)条件下, 可稳定保存 30 天。

试剂开包装稳定性研究: 采用三批次试剂在打开最小包装袋 (铝箔袋) 后, 分别储存于高温 (温度 40°C , 湿度 50%)、高湿 (温度

25℃，湿度 90%）和常温常湿（温度 25℃，湿度 50%）条件下，放置 1~2 小时进行外观检查、物理检查、阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、最低检测限和精密度检测，确定试剂在打开铝箔包装袋后，质量可稳定保存 1.5h。

三、临床评价摘要

申请人在广州市妇女儿童医疗中心、暨南大学附属第一医院、河南省传染病医院共 3 家机构完成了临床试验。采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品进行比较研究试验，验证本产品的临床性能。入组样本包括：疑似或确诊为风疹病毒感染患者的血液样本、其他易混淆的病原体感染患者样本（包括弓形虫、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、腺病毒、EB 病毒、肺炎支原体、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、副流感病毒、麻疹病毒等）、含有干扰物质（包括胆红素、血红蛋白、甘油三酯、类风湿因子、系统性红斑狼疮患者样本等）的样本，和少量健康受试者的样本，共计 1050 例，其中阳性病例 775 例，阴性病例 275 例。对比试剂选择已上市同类产品北京中检安泰诊断科技有限公司的风疹病毒 IgG 抗体检测试剂盒（胶体金法）。

试验结果显示，本产品与对比试剂对于临床样本检测的阳性符合率为 98.84%，阴性符合率为 97.10%，总符合率为 98.38%。采用 kappa 检验方法进行统计学分析，kappa 值为 0.958，显示两者检测结果之间的一致性具有统计学意义。

本产品与对比试剂检测不一致的样本采用德国维润赛润公司的同类产品进行第三方验证。结合第三方验证结果，申请人对不一致结果的产生原因进行了详细分析。

此外，申请人选取 200 例受试者的同源血清、血浆样本（其中阳性 150 例，阴性 50 例）进行对比试验，结果显示本产品检测两种样本结果符合率 100%。

综上所述，临床试验结果显示本产品与已上市同类产品等效。

四、风险分析及说明书提示

参照“YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用”标准，对该产品进行风险分析。经综合评价，风疹病毒 IgG 抗体检测试剂已知和可预见的安全风险主要有以下几个方面：

1. 与预期用途有关的安全风险，例如超预期用途使用；
2. 与生产有关的安全风险，例如原料供应商稳定性及原材料采购周期；
3. 与运输与储存有关的安全风险，例如试剂运输与储存的条件超出可接受范围；
4. 与使用有关的安全风险，例如不熟练或未经培训的人员使用；
5. 与生物学危害有关的安全风险，例如生物污染；
6. 与环境有关的危害，例如废弃物或医疗器械处置的污染等。

通过环境控制、供应商管理、生产监控、成品检验和增加说明书警示内容等防范措施，对该产品的已知和可预见的安全风险进行

控制和降低，剩余风险可以被控制在验收准则规定的可接受范围内，同时没有带来新的危害与安全风险。在目前认知水平上，认为该产品上市带来的获益/受益大于风险。

尽管目前认为该产品的受益大于风险，但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的防控，已在产品说明书中提示以下信息：

1. 适用范围：本产品用于体外定性检测人血清或血浆中的风疹病毒 IgG 抗体。在临床中用于风疹病毒感染的辅助诊断。

2. 警示及注意事项：产品说明书中介绍了该产品检验方法的局限性及使用中的注意事项。

综合评价意见

本申报项目为境内第三类医疗器械产品注册，属于优先审批项目（审核通知单编号 20170004）。申请人的注册申报资料符合现行要求，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《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 2014 年第 5 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。