

受理号：CSZ1900130

# 体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：弓形虫 IgG 抗体检测试剂盒（微柱凝胶法）

产品管理类别：第三类

申请人名称：长春博迅生物技术有限责任公司

国家药品监督管理局

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
技术审评概述.....	4
一、产品概述.....	4
二、临床前研究概述.....	6
三、临床评价概述 .....	10
四、产品受益风险判定 .....	10
综合评价意见.....	12

## 基本信息

### 一、申请人名称

长春博迅生物技术有限责任公司

### 二、申请人住所

长春市高新北区新浦路 285 号

### 三、生产地址

长春市高新北区新浦路 285 号

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品主要组成成分

本试剂盒含有 TOXO 指示红细胞, TOXO-IgG 样本稀释液, TOXO-IgG 阴性对照血清, TOXO-IgG 阳性对照血清, 弓形虫 IgG 抗体检测卡, 主要组成成分见表 1。

表 1 试剂盒主要组成成分

	组分名称	主要组分	规格
1	TOXO 指示红细胞	包被弓形虫抗原的人 O 型红细胞冻干粉, 复溶后红细胞浓度为 0.6 ~ 0.7%。	0.5mL/瓶×2
2	TOXO-IgG 样本稀释液	0.273%柠檬酸、0.015%柠檬酸钠、0.1%叠氮钠、0.001%溴甲酚紫、3%胎牛血清。	3mL/瓶×1
3	TOXO-IgG 阴性对照血清	样本稀释液 6 倍稀释的 TOXO-IgG 阴性血清, 含 0.1%叠氮钠。	1mL/瓶×1
4	TOXO-IgG 阳性对照血清	样本稀释液 6 倍稀释的 TOXO-IgG 阳性血清, 含 0.1%叠氮钠。	1mL/瓶×1
5	弓形虫 IgG 抗体检测卡	抗人球蛋白、葡聚糖凝胶。	6 孔/卡×7

#### (二) 产品预期用途

本产品用于体外定性检测人血清样本中弓形虫的特异性 IgG 抗体。

本产品适用于弓形虫感染的辅助诊断及免疫状态的评估。人类感染弓形虫(*Toxoplasma*, TOXO)通常无症状或症状

轻微，但可能给孕妇、新生儿和免疫力低下人群带来极高的医疗风险。弓形虫可以通过胎盘垂直传播、引起胎儿宫内感染，宫内感染后可能导致流产、早产、死胎和畸形。检测人血清样本中是否含有弓形虫 IgG 抗体，用于辅助诊断患者是否感染弓形虫具有重要意义。

### **(三) 产品包装规格**

42 人份/盒

### **(四) 产品检验原理**

本产品应用包被弓形虫重组抗原的指示红细胞进行微柱凝胶抗人球蛋白试验，检测血清中弓形虫 IgG 抗体。

TOXO-IgG 样本稀释液、待检血清以及 TOXO 指示红细胞依次加入弓形虫 IgG 抗体检测卡中。如果待检血清中存在弓形虫 IgG 抗体，则该抗体的 Fab 段与指示红细胞表面包被的弓形虫重组抗原结合，Fc 段游离，形成抗原抗体免疫复合物（弓形虫 IgG 抗体-包被弓形虫重组抗原的指示红细胞）。

弓形虫 IgG 抗体检测卡中抗人球蛋白的 Fab 段与免疫复合物上弓形虫 IgG 抗体 Fc 段结合，由此相邻的免疫复合物通过凝胶时，以抗人球蛋白为桥联，形成红细胞免疫网络状凝集复合物（包被弓形虫重组抗原的指示红细胞-弓形虫 IgG 抗体-抗人球蛋白-弓形虫 IgG 抗体-包被弓形虫重组抗原的指示红细胞）。该网络状复合物在一定离心力作用下，位于凝胶表面或胶中，呈现肉眼可见的阳性反应。如果待检血清中无弓

形虫 IgG 抗体，则不能形成网络状复合物，离心后指示红细胞沉于微柱凝胶管底部，呈现阴性反应。

## 二、临床前研究概述

### （一）主要原材料

本产品主要原材料包括弓形虫抗原、O 型红细胞、抗人 IgG 抗体、葡聚糖凝胶等。重组抗原和抗人 IgG 抗体为申请人自产，葡聚糖凝胶为外购。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。

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。企业参考品的原料为临床样本。阳性参考品来源于 5 份不同的弓形虫 IgG 抗体阳性样本，阴性参考品来源于 10 份不同的的弓形虫 IgG 抗体阴性样本。最低检测限参考品为 1 份滴度范围 35 ~ 40IU/mL 的样本，1: 8 稀释使用（稀释后浓度不高于 5IU/mL）。精密度参考品为 1 份弱阳性样本，1 份强阳性样本和 1 份阴性样本。所用临床样本中相关抗体的阴、阳性采用已上市同类产品进行确认。企业参考品用于产品准确性、特异性、最低检测限和精密度评价。

### （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进行研究，包括：醛浓度、醛化时间、红细胞浓度、重组抗原包被浓度和

时间、冻干保护剂配方、稀释液配方、凝胶浸泡时间、抗人 IgG 抗体效价和用量、分装搅拌时间等，确定了生产工艺。

同时通过检测临床样本和企业参考品进行研究，包括样本用量、稀释液用量、指示红细胞用量、孵育时间、离心条件等，确定了最佳反应体系。

### （三）分析性能评估

该产品的分析性能包括阴阳性参考品符合率、精密度、最低检测限、特异性（交叉反应、干扰试验）、钩状效应等。申请人提交了有效运行的质量管理体系下生产的三批产品在适用机型上的性能评估资料。

在阴阳性参考品符合率研究中，采用 5 份企业阳性参考品和 10 份阴性参考品，对本产品进行检验，结果均符合要求。

在精密度研究中，申请人采用强阳性、弱阳性和阴性样本分别评价了批内、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%，精密度符合要求。

最低检测限研究中，申请人采用抗体滴度 40IU/mL 的阳性样本进行梯度稀释，对系列浓度样本分别进行重复检测，以 $\geq 95\%$ 阳性检出率的最大稀释倍数作为最低检测限，最终确定最低检测限为 5IU/mL。

交叉反应研究中，申请人针对风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒（I 型、II 型）、肺炎支原体、EB 病毒、甲型

肝炎病毒、乙型肝炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、隐孢子虫、微小隐孢子虫、阴道毛滴虫、溶组织阿米巴虫 IgG 抗体阳性样本以及弓形虫 IgM 抗体阳性样本、冷凝集素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，申请人选取弓形虫阳性和阴性样本，采用添加干扰物质的方式，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（20mg/dL）、血红蛋白（2mg/mL）、甘油三酯（10mg/mL）、类风湿因子（1000U/mL）、纤维蛋白（5mg/mL）、总 IgG（60mg/mL）、总 IgM（7mg/mL），对本产品不产生干扰。同时采用多种自身免疫疾病患者样本，进行检测，均不干扰本产品检测结果。

采用 30 例不规则抗体筛查阳性的样本，分别与未醛化、醛化和醛化后近效期的 O 型红细胞进行试验。结果表明，未醛化 O 型红细胞能够与不规则抗体阳性样本发生反应，醛化和醛化后近效期的 O 型红细胞均未与不规则抗体阳性样本发生反应。

采用 12 个血型系统 31 种血型抗体与三批指示红细胞进行反应，结果表明醛化后指示红细胞与各系统血型抗体反应均为阴性，各种血型抗体对检测结果不产生干扰。

钩状效应研究中，采用高浓度弓形虫 IgG 抗体阳性样本



系列稀释后进行检测，结果显示对于弓形虫 IgG 抗体滴度达到 1: 256 的样本，采用本试剂检测未见钩状效应。

#### **(四) 阳性判断值研究**

本产品采用微柱凝胶法，阳性判断值实为该产品的最低检测限，参考微柱凝胶法结果进行判读。申请人采用 30 例已知不同抗体滴度的样本（25 例阳性，5 例阴性），对阳性判断值的适用性进行了验证。

#### **(五) 稳定性研究**

申请人对本产品的实时稳定性、加速稳定性和使用稳定性进行研究，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：20131101、20131102、20131103。

实时稳定性研究：采用三批次弓形虫 IgG 抗体检测卡分别储存于 2~8℃ 和 18~25℃ 条件下，分别在 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、15 月进行外观检查、阳性参考品、阴性参考品、最低检测限参考品、精密度参考品检测，确定弓形虫 IgG 抗体检测卡在 2~25℃ 条件，可稳定 12 个月。

采用三批次指示红细胞、样本稀释液和对照血清储存于 2~8℃ 条件下，分别在 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 月进行外观检查和企业参考品检测，确定指示红细胞、样本稀释液和对照血清于 2~8℃ 保存，可稳定 8 个月。

综上，确定了产品指示红细胞、样本稀释液和对照血清于 2~8℃ 保存，检测卡 2~25℃ 保存，试剂盒有效期 6 个月。

### 三、临床评价概述

申请人在吉林省人民医院、吉林大学第一医院、吉林大学第二医院、浙江大学医学院附属邵逸夫医院共 4 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珠海经济特区海泰生物制药有限公司的弓形虫 IgG 抗体检测试剂盒（酶联免疫法）进行比较研究试验，对产品临床性能进行评价。入组样本包括：疑似或确诊为弓形虫感染患者样本，育龄妇女、孕妇样本，其他易混淆的病原体感染患者样本（包括风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、EB 病毒等），含有胆红素、血红蛋白、甘油三酯、类风湿因子等干扰物质的样本，系统性红斑狼疮、自身免疫性疾病患者样本，不规则抗体、C3d、冷凝集素阳性样本，共计 1966 例，其中阳性样本 222 例，阴性样本 1744 例。

试验结果显示，申报产品与对比试剂检测阳性符合率为 99.55%，阴性符合率为 99.83%，总体符合率为 99.8%，Kappa 值=0.99。综上所述，该产品临床试验设计符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的相关要求，临床试验结果显示该产品与对比试剂一致性较好。

### 四、产品受益风险判定

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品能够较大程度地满足医疗需求，预期为适用人群带来的受益大于风险。但为保证用械安全，基于对主

要剩余风险的规避，需在说明书中提示以下信息：

本产品仅作为临床辅助性诊断，不应作为临床诊治的唯一依据，不得用于无症状人群的产前筛查，不得将本产品的检测结果单独作为终止妊娠的依据，对患者的临床管理应结合其症状、体征、病史、流行病学及其他实验室检查（如病原学检测）等信息综合考虑。

## 综合评价意见

本申报项目为境内第三类体外诊断试剂产品注册，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。

2021 年 12 月 29 日

附件：产品说明书

## 弓形虫 IgG 抗体检测试剂盒（微柱凝胶法）说明书

### 【产品名称】

通用名称：弓形虫 IgG 抗体检测试剂盒（微柱凝胶法）

### 【包装规格】

42 人份/盒（货号：BX4003）

### 【预期用途】

本产品用于体外定性检测人血清样本中弓形虫的特异性 IgG 抗体。

本产品适用于弓形虫感染的辅助诊断及免疫状态的评估。人类感染弓形虫(*Toxoplasma*, TOXO)通常无症状或症状轻微，但可能给孕妇、新生儿和免疫力低下人群带来极高的医疗风险。弓形虫可以通过胎盘垂直传播、引起胎儿宫内感染，宫内感染后可能导致流产、早产、死胎和畸形。检测人血清样本中是否含有弓形虫 IgG 抗体，用于辅助诊断患者是否感染弓形虫具有重要意义。

### 【检验原理】

应用包被弓形虫重组抗原的指示红细胞进行微柱凝胶抗人球蛋白试验，检测血清中弓形虫 IgG 抗体。

TOXO-IgG 样本稀释液、待检血清以及 TOXO 指示红细胞依次加入弓形虫 IgG 抗体检测卡中。如果待检血清中存在弓形虫 IgG 抗体，则该抗体的 Fab 段与指示红细胞表面包被的弓形虫重组抗原结合，Fc 段游离，形成抗原抗体免疫复合物（弓形虫 IgG 抗体-包被弓形虫重组抗原的指示红细胞）。弓形虫 IgG 抗体检测卡中抗人球蛋白的 Fab 段与免疫复合物上弓形虫 IgG 抗体 Fc 段结合，由此相邻的免疫复合物通过凝胶时，以抗人球蛋白为桥联，形成红细胞免疫网络状凝集复合物（包被弓形虫重组抗原的指示红细胞-弓形虫 IgG 抗体-抗人球蛋白-弓形虫 IgG 抗体-包被弓形虫重组抗原的指示红细胞）。该网络状复合物在一定离心力作用下，位于凝胶表面或胶中，呈现肉眼可见的阳性反应。如果待检血清中无弓形虫 IgG 抗体，则不能形成网络状复合物，离心后指示红细胞沉于微柱凝胶管底部，呈现阴性反应。

### 【主要组成成分】

	组分名称	主要组分	规格
1	TOXO 指示红细胞	包被弓形虫抗原的人 O 型红细胞冻干粉，复溶后红细胞浓度为 0.6~0.7%。	0.5mL/瓶×2
2	TOXO-IgG 样本稀释液	0.273% 柠檬酸、0.015% 柠檬酸钠、0.1% 叠氮钠、0.001% 溴甲酚紫、3% 胎牛血清。	3mL/瓶×1
3	TOXO-IgG 阴性对照血清	样本稀释液 6 倍稀释的 TOXO-IgG 阴性血清，含 0.1% 叠氮钠。	1mL/瓶×1
4	TOXO-IgG 阳性对照血清	样本稀释液 6 倍稀释的 TOXO-IgG 阳性血清，含 0.1% 叠氮钠。	1mL/瓶×1
5	弓形虫 IgG 抗体检测卡	抗人球蛋白、葡聚糖凝胶。	6 孔/卡×7

### 【储存条件及有效期】

指示红细胞、样本稀释液和对照血清于 2~8℃ 保存，检测卡 2~25℃ 保存，试剂盒有效期 6 个月。TOXO 指示红细胞开瓶溶解后在 2~8℃ 可保存 7 天，其余试剂开瓶后 2~8℃ 可保存 30 天。

生产日期及失效日期见标签。

### 【适用仪器】

1. TD-3A 型医用离心机（长春博研科学仪器有限公司生产）。
2. FYQ 型试剂卡孵育器（长春博研科学仪器有限公司生产）。

### 【样本要求】

样本要求为血清，严禁使用血浆样本。样本采集后置于 2~8℃ 可保存 7 天，-20℃ 可保存 6 个月，避免反复冻融。勿使用染菌样本，浑浊或有沉淀的标本应离心或过滤后取澄清的液体进行检测。溶血样本（游离血红蛋白 > 2mg/mL）不可使用，纤维蛋白 > 5mg/mL 样本不可使用。

### 【检验方法】

1. 取出试剂盒平衡至室温，并将弓形虫 IgG 抗体检测卡 3000rpm 离心 10 秒，使凝胶均沉淀在微柱中。
2. 用 1.5mL 生理盐水溶解 1 支 TOXO 指示红细胞，混匀备用。
3. 弓形虫 IgG 抗体检测卡做好标记并撕去封膜，每次实验须设立阴性对照、阳性对照各 1 孔，阴性对照、阳性对照直接使用，60μL/孔，其余每孔加入 50μL 样本稀释液及 10μL 样品。
4. 每孔加入 50μL TOXO 指示红细胞悬液，37℃ 孵育 15 分钟。
5. 置于离心机中 1000 rpm 离心 10 分钟，肉眼观察并判定结果。
6. 质量控制：阴性对照孔凝胶中无凝集，指示红细胞全部沉积于微柱管底；阳性对照孔凝胶表面或胶中有凝集，微柱管底指示红细胞沉积量少或没有。如果质控结果与预期不符，实验室不应出具检测报告。

#### 【阳性判断值】

阳性结果（4+~1+）：凝胶表面或胶中出现肉眼可见指示红细胞凝集，反应强度从 4+~1+ 依次减弱：

- 4+ 为红细胞复合物（凝集）位于凝胶表面；
- 3+ 为大部分红细胞复合物（凝集）位于凝胶表面，少部分位于凝胶中部；
- 2+ 为大部分红细胞复合物（凝集）位于凝胶中部，少部分位于凝胶中上部；
- 1+ 为红细胞复合物（凝集）位于凝胶中下部。

可疑结果（±）：绝大部分红细胞沉积在管尖底部，极少部分位于凝胶中近底部。

阴性结果（-）：红细胞沉积在微柱凝胶管底部，胶中无凝集。



#### 【检验结果的解释】

阳性反应：表示血清中含有弓形虫 IgG 抗体。

阴性反应：表示血清中无弓形虫 IgG 抗体。

若阳性对照和/或阴性对照不成立，属于无效结果，实验室不应出具检测报告，应重新进行检测。

可疑结果应重复检测并结合其症状、体征、病史、流行病学及其他实验室检查（如病原学检测）等信息进行结果判定。

本产品可定性检测弓形虫 IgG 抗体，阳性结果提示弓形虫既往感染，结果仅供临床参考。对阳性和可疑结果，建议 2 周后再次采样检测。

#### 【检验方法的局限性】

1. 本试剂盒采用重组抗原表位为 SAG1 及 BAG1，其它抗原表位对应抗体存在漏检风险。
2. 本产品仅作为临床辅助性诊断，不应作为临床诊治的唯一依据，不得用于无症状人群的产前筛查，不得将本产品的检测结果单独作为终止妊娠的依据，对患者的临床管理应结合其症状、体征、病史、流行病学及其他实验室检查（如病原学检测）等信息综合考虑。
3. 弓形虫特异性 IgG 阴性，可能出现于疾病急性感染的早期，阴性结果应结合临床症状或病原接触情况，并结合其他诊断检测方法加以解释。如怀疑有病原体感染，应提示患者在一段时间内复查。
4. 免疫功能受损或接受免疫抑制治疗的患者，如人类免疫缺陷病毒（HIV）感染患者或器官移植后接受免疫抑制治疗的患者，其抗体检测的参考价值有限，可能会导致错误的医



学解释。

5. 在近几个月内接受过输血或其他血液制品治疗的人群，对其阳性检测结果的分析应慎重。

6. 人血清中的异嗜性抗体可能与试剂中的免疫球蛋白结合干扰试验结果，对于经常接触动物或动物血清制品的人群，应警惕可能出现的异常干扰结果。

#### 【产品性能指标】

1. 阴性参考品符合率：阴性参考品检测结果全部为阴性。

2. 阳性参考品符合率：阳性参考品检测结果全部为阳性。

3. 最低检测限：最低检测限参考品进行检测，能够检出。

4. 精密度：进行批内、批间、不同操作者及不同天精密度参考品进行检测，结果一致。

5. 分析特异性

交叉反应：针对风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒（I型、II型）、肺炎支原体、EB病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、水痘-带状疱疹病毒、隐孢子虫、微小隐孢子虫、阴道毛滴虫、溶组织内阿米巴虫 IgG 抗体阳性样本以及弓形虫 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。

干扰物质：临床样本中含有常规用量的促凝剂不影响本产品的检测结果，血清中的内源性干扰物如胆红素（ $\leq 20\text{mg/dL}$ ）、血红蛋白（ $\leq 2\text{mg/mL}$ ）、甘油三酯（ $\leq 10\text{mg/mL}$ ）、RF 因子（ $\leq 1000\text{U/mL}$ ）、纤维蛋白（ $\leq 5\text{mg/mL}$ ）、总 IgG（ $\leq 60\text{mg/mL}$ ）、总 IgM（ $\leq 7\text{mg/mL}$ ），不影响本产品的试验结果。

6. HOOK 效应：对于弓形虫 IgG 抗体滴度达到本产品检测限 256 倍的样本，采用本试剂检测未见钩状效应。

#### 【注意事项】

1. 不同批号试剂请勿混用。

2. 指示红细胞溶解后严禁在室温长期存放，置于  $2\sim 8^{\circ}\text{C}$  可保存 7 天。使用后剩余配套试剂保存在  $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 。

3. 对照血清已稀释，请勿重复稀释。

4. 加样过程中反应腔内液体不得与柱中液面接触，否则结果无效，需重新检测。

5. 严格按说明书操作，特别注意严格控制反应时间和反应温度。

6. 任何血清都应作为传染性样品对待，需佩戴必要的安全防护用品进行操作。

7. 接触过血清和试剂的物品均视为有潜在感染性，按照医疗废物进行管理和处置。

8. 本产品仅用于体外诊断。

#### 【参考文献】

1. 李勇,马学严.实用血液免疫学-血型理论与免疫技术[M].北京:科学出版社,2006.

2. 李冕,尹昆,闫歌.弓形虫病的诊断技术及其研究进展[J].中国病原生物学,2011,12(6):942-944.

3. 吴春风,李淑红.弓形虫病免疫学研究现状[J].国外医学寄生虫病分册,2004,3(31):62-65.

4. 崔君兆,等.孕妇感染致出生缺陷病因诊断及其防治[M].中国协和医科大学出版社,2000.

#### 【基本信息】

注册人/生产企业名称：长春博迅生物技术有限责任公司

住 所：长春市高新北区新浦路 285 号

联系方式：电话

传真

网址

邮政编码

售后服务单位名称：

联系方式：电话

传真

网址

邮政编码

生产地址：长春市高新北区新浦路 285 号

生产许可证编号：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准及修改日期】