受理号：CSZ2000178

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂盒（PCR-荧光探针法）

产品管理类别：第三类

申 请 人 名 称：北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司

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......14
四、　产品受益风险判定......14
综合评价意见......16

基本信息

一、申请人名称

北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司

二、申请人住所

北京市北京经济技术开发区康定街1号14号楼3层1室

三、生产地址

北京市北京经济技术开发区康定街1号14号楼2层、北京市北京经济技术开发区康定街1号10号楼2层

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 TB PCR 反应液、TB 引物探针混合液、TB 阴性质控品、TB 阳性质控品、TB 弱阳性质控品，主要组成成分见表 1。

表 1 试剂盒主要组成成分

序号	产品组成	主要成分	规格及装量
1	TB PCR 反应液	dNTP、Mg^{2+}、Taq 酶、UDG 酶	300μL×1 管
2	TB 引物探针混合液	引物、探针	84μL×1 管
3	TB 阴性质控品	纯化水	200μL×1 管
4	TB 阳性质控品	含有 TB 靶序列和内标目的片段的质粒	80μL×1 管
5	TB 弱阳性质控品	含有 TB 靶序列和内标目的片段的质粒	80μL×1 管

（二）产品预期用途

本试剂盒用于体外定性检测人福尔马林固定、石蜡包埋组织样本中的结核分枝杆菌复合群核酸。

本产品采用 PCR 荧光探针技术，用于辅助结核病的病理诊断。

结核分枝杆菌（tubercle bacilli，TB）复合群主要包括结核

分枝杆菌、牛结核分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌，除田鼠分枝杆菌外，其余三种均对人致病，是结核病的病原菌，可通过呼吸道、消化道和破损的皮肤粘膜进入机体，侵犯多种组织器官，引起相应器官的结核病，以肺结核最常见。其致病作用可能与细菌在组织细胞内顽强增殖引起炎症反应，以及诱导机体产生迟发型变态反应性损伤有关。TB 基因组中的插入序列 IS6110 具有特异性强，重复性好的特点，是 TB 检测常用的靶基因片段。

实验操作人员应接受过基因扩增或分子生物学方法检测的专业培训，具备相关的实验操作资格，实验室应具备相关的生物安全防备设施及防护程序。

该产品检测结果应结合患者临床症状、体征、流行病学背景及其他临床诊断结果进行综合判断，不得作为疾病诊断的唯一标准。

（三）产品包装规格

24 人份/盒

（四）产品检验原理

本产品检测的靶基因为 TB 基因组中的插入序列 IS6110，该序列作为靶基因具有特异性强，重复性好等特性。内标为 Her2 基因，在人基因组中表达稳定，是常见的管家基因。本产品采

用荧光PCR技术，选取结核分枝杆菌基因组中相对保守的区域，设计特异性引物及探针，在样本提取之后采用荧光PCR对TB DNA进行快速检测。

本产品采用了Taqman荧光探针技术，其试剂比常规PCR试剂多了一个寡聚核苷酸探针，这个探针带有一个荧光发光基团和一个荧光淬灭基团，完整的探针在特定光源激发下，发光基团所产生的荧光被淬灭基团全部吸收，样品无荧光。PCR过程中，Taq酶在延伸DNA链的同时，可通过自身的5'→3'核酸外切酶活性降解与模板结合的特异性荧光探针，使荧光报告基团与淬灭基团分离，分离后的荧光报告基团在特定光源激发下产生荧光。通过监测整个PCR过程荧光信号的变化，对未知模板进行定性分析。

同时本产品采用内标质控体系，用于监测反应体系可能存在的抑制因素。内标质控品与靶基因无同源性，内标探针选择的是与靶基因探针没有冲突的另一检测通道。

二、临床前研究概述

（一）主要原材料

本试剂盒主要原材料包括：引物、探针、qPCR Master Mix、UDG酶、dUTP、TB菌液。其中引物、探针为申请人自行设计后由专业的合成公司合成，其他原材料均为外购方式获得。申

请人选择有资质的供应商提供的原料，通过功能性试验，筛选出最佳原材料和供应商，并制定了各主要原材料的质量标准并经检验合格。

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、最低检出限参考品和精密度参考品。其中：

阳性参考品共 15 份，包括肺结核样本、右侧颈结核样本、淋巴结核样本、非洲分枝杆菌样本、骨结核样本、左肩结核样本、肾结核样本、腰椎结核样本、左胸结核样本、直肠结核样本、胸壁结核样本、BCG 菌株和结核分枝杆菌菌株，浓度在 1×10^{3}copies/mL ~ 5×10^{5}copies/mL 之间。

阴性参考品共 15 份，包括浸润性腺癌样本、肺癌样本、慢性肺部炎症样本、间质性肺炎样本、肺鳞状细胞癌样本、人流感病毒 A 型菌株、人流感病毒 B 型菌株、脓肿分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌、鸟分枝杆菌、苏加分枝杆菌和海分枝杆菌，其中菌株的浓度均为 10^{6}CFU/mL。

最低检出限参考品共 8 份，包括肺结核样本、非洲分枝杆菌样本、淋巴结核样本、骨结核样本、右颈结核样本、腰椎结核样本、BCG 菌株和结核分枝杆菌菌株，浓度均为 1×10^{3}copies/mL。

精密度参考品共 2 份，均为肺结核样本，浓度分别为 1×10^6copies/mL 和 1×10^4copies/mL。

（二）生产工艺及反应体系研究

申请人通过对试剂主要生产工艺的研究，确定了最佳生产工艺。

申请人对反应体系中的 TB PCR 反应液、引物探针序列、引物探针浓度、样本的上样量、内标体系和 UDG 酶体系的干扰、退火温度、反应循环数等进行筛选和优化，通过功能性试验，最终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核酸提取纯化、准确性、精密度、最低检出限、分析特异性（交叉反应和干扰试验）、包容性、不同部位组织的评估等。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。

在核酸提取纯化研究中，申请人采用临床石蜡包埋组织样本，平行比较了 2 种石蜡包埋组织核酸提取试剂盒的提取效果，根据与该产品的组合性能研究，确定了 1 种核酸提取试剂盒，与该产品配套使用。

在准确性研究中，申请人采用三批试剂盒检测 15 份企业阳性参考品（1×10^3copies/mL ~ 5×10^5copies/mL）和 15 份企业阴性

参考品（其中菌株浓度为 10^6CFU/mL），结果显示：阳性符合率和阴性符合率均为100%。

在精密度研究中，申请人采用三批试剂盒，检测阴性样本(不含结核分枝杆菌复合群)、弱阳性样本（浓度为 2×10^3copies/mL）和中等阳性样本（浓度为 5×10^5copies/mL），分别评估了批内、批间、日间、不同操作者之间以及不同实验地点之间的精密度。结果显示：检测结果Ct值的CV值均小于5%，表明本产品的批内、批间、日间、不同操作者间以及不同实验地点间的重复性均符合要求。同时，对低浓度的石蜡包埋组织样本进行提取精密度检测，结果显示：提取后临床样本的DNA浓度及纯度差异较小，检测结果Ct值的CV值均小于5%，说明石蜡包埋组织样本经多次提取的DNA质量及检测结果一致性符合要求。

在最低检出限研究中，申请人将结核分枝杆菌、牛结核分枝杆菌石蜡样本分别与阴性石蜡样本混合，采用三批成品试剂盒检测，最终确定并验证了本试剂盒的最低检出限为 1×10^3copies/mL。

在交叉反应研究中，申请人采用三批试剂盒，对易产生交叉反应的病原体与可能引发临床相似症状的病原菌进行了研究，包括19种非结核分枝杆菌复合群的其他分枝杆菌以及其他

17 种病原体。

表 2 非结核分枝杆菌复合群的其他分枝杆菌

菌种名称	菌种浓度	菌种名称	菌种浓度
海分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	鸟分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
溃疡分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	土地分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
蟾蜍分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	施氏分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
苏加分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	堪萨斯分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
胃分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	亚洲分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
胞内分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	瘰疬分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
耻垢分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	戈登分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
脓肿分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	龟脓分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
次要分枝杆菌	约 10^7CFU/mL	偶然分枝杆菌	约 10^8CFU/mL
草分枝杆菌	约 10^7CFU/mL		

表 3 可能引发临床相似症状的病原体

菌种名称	菌种浓度	菌种名称	菌种浓度
流感嗜血杆菌	约 10^7CFU/mL	人流感病毒 B 型	约 10^7CFU/mL
大肠埃希氏菌	约 10^7CFU/mL	人类副流感病毒 1 型	约 10^7CFU/mL
表皮葡萄球菌	约 10^7CFU/mL	人类副流感病毒 2 型	约 10^7CFU/mL
新生隐球菌	约 10^7CFU/mL	人类副流感病毒 3 型	约 10^7CFU/mL
金黄色葡萄球菌	约 10^7CFU/mL	北京棒杆菌	约 10^7CFU/mL
绿脓假单胞菌	约 10^7CFU/mL	肺炎链球菌	约 10^7CFU/mL
白假丝酵母	约 10^7CFU/mL	嗜肺军团菌	约 10^7CFU/mL
巴西诺卡氏菌	约 10^8CFU/mL	百日咳博德特氏菌	约 10^7CFU/mL
人流感病毒 A 型	约 10^7CFU/mL		

本产品对以上36种病原菌的检测结果全部为阴性。

在干扰试验中，申请人对外源及内源干扰物质，肺癌样本、肺部良性疾病样本及肺部肉芽肿样本进行了研究。

表4 用于干扰物质研究的外源性药物

药物	测试浓度	药物	测试浓度
利福平	12mg/L	阿莫西林	10mg/L
异烟肼	12mg/L	扎那米韦	160ng/mL
盐酸乙胺丁醇	7μg/mL	肾上腺素	60μg/mL
吡嗪酰胺	12μg/L	地塞米松	0.5mg/mL
卡那霉素	25μg/L	莫匹罗星	0.8mg/mL
链霉素	60μg/mL		

结果显示：低于上述测试浓度的药物不会对本产品的检测结果产生干扰。

对其他外源性干扰物质10%福尔马林（0.05 v/v）、95%乙醇（0.05 v/v）进行研究，同时对内源性干扰物质血红素（0.02g/mL）、粘液（0.05 v/v）、血红蛋白（0.2g/mL）、人基因组（2.5μg/mL）进行研究，结果显示：低于上述浓度的干扰物质不会对本产品的检测结果产生干扰。

采用肺癌样本、肺部良性疾病样本及肺部肉芽肿样本（共20余例）分别进行提取检测，结果显示：检测结果全部为阴性，以上样本类型不会干扰本试剂盒的检测能力。

在包容性研究中，申请人采用三批试剂盒，检测结核分枝杆菌、牛结核分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌。结果显示：本产品对结核分枝杆菌（浓度为 1×10^3copies/mL）、牛结核分枝杆菌（浓度为 1×10^3copies/mL）、非洲分枝杆菌（浓度为 2×10^3copies/mL）和田鼠分枝杆菌（浓度为 2×10^3copies/mL）均能 100%检出。

不同部位组织的评估：选择不同部位的结核病组织样本，包括睾丸结核、淋巴结核、肾结核、手指结核、胸壁结核、胸腔结核、胸椎结核、腰椎结核、右颈结核、右膝结核、直肠结核、左颈结核、左胸结核、左腰结核，提取核酸后，采用阴性样本稀释至最低检出限，用三批试剂分别对其检测 20 次，检测结果均为阳性，与测序结果一致。

（四）阳性判断值

申请人采用 ROC 曲线法确定阳性判断值。申请人采用本产品对 237 例临床石蜡包埋组织样本（178 个结核分枝杆菌复合群阳性样本和 59 个结核分枝杆菌复合群阴性样本）进行检测，结果显示：当靶基因通道 Ct 值为 37 左右时，本产品的灵敏度和特异性达到最佳。所以确定本产品的阳性判断值为 37，并确定以下判读方法:

内标通道（HEX/VIC）	靶基因通道（FAM）	结果判读
无 Ct 值	任何情况	无效
Ct 值≤45	有 S 型扩增曲线且 Ct 值≤37	阳性
	有 S 型扩增曲线且 37＜Ct 值≤40	复检一次，若 Ct 值≤40 则为阳性
	Ct 值＞40 或无 Ct 值	阴性

注：高浓度样本(Ct 值≤15)，由于竞争抑制，内标通道无 S 型扩增曲线属于正常情况，建议标本进行梯度稀释后进行检测。

申请人采用申报产品对 17 例灰区样本进行复检验证，结果显示: 复检后的结果与测序验证的结果一致性可达到 90%以上。

（五）稳定性研究

申请人对本产品的实时稳定性、运输稳定性、开瓶及冻融稳定性等进行了研究，确定了在各种条件下本产品的有效保存时间。同时，对石蜡包埋组织样本的常温放置稳定性、石蜡包埋组织提取的 DNA 冷冻稳定性进行了研究，确定了临床样本的有效保存时间。

实时稳定性研究：将三批储存于-20±5℃条件下的申报产品经过长途高温运输后寄回，分别在申报产品生产后的第 0、4、8、12、14 个月检测企业参考品，结果显示：在上述各时间点检测企业参考品的各项性能指标均符合要求。因此确定申报产品的效期稳定性为：-20±5℃避光保存，有效期 12 个月。

三、临床评价概述

申请人在首都医科大学附属北京胸科医院、河南省人民医院和武汉市肺科医院共 3 家临床试验机构完成了临床试验。采用试验用体外诊断试剂与 Sanger 测序法及病理诊断结果进行比较研究的方法，对产品临床性能进行评价。入组病例包括肺结核、肺外结核以及肺癌、非结核分枝杆菌感染、真菌感染等其他易混淆疾病患者，样本类型为石蜡包埋组织样本。临床试验共入组受试者 604 例，其中阳性样本 400 例，阴性样本 204 例。试验结果显示，申报产品与 Sanger 测序检测阳性符合率为 99.25%（95%CI: 97.82%，99.85%），阴性符合率为 95.59%（95%CI: 91.79%，97.96%）；与病理诊断对比，灵敏度为 92.78%（95%CI: 89.07%，95.53%），特异度为 96.39%（95%CI: 89.80%，99.25%）。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方法一致性较好，临床性能满足临床需求。

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:

该产品检测结果应结合患者临床症状、体征、流行病学背景及其他临床诊断结果进行综合判断，不得作为疾病诊断的唯一标准。

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，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》（原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 11 月 29 日

附件：产品说明书附件

结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)

产品说明书

【产品名称】

通用名称：结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂盒(PCR-荧光探针法)

【包装规格】

24 人份/盒

【预期用途】

本试剂盒用于体外定性检测人福尔马林固定、石蜡包埋组织样本中的结核分枝杆菌复合群核酸。

本产品采用 PCR 荧光探针技术，用于辅助结核病的病理诊断。

结核分枝杆菌（tubercle bacilli，TB）复合群主要包括结核分枝杆菌、牛结核分枝杆菌、非洲分枝杆菌和田鼠分枝杆菌，除田鼠分枝杆菌外，其余三种均对人致病，是结核病的病原菌，可通过呼吸道、消化道和破损的皮肤粘膜进入机体，侵犯多种组织器官，引起相应器官的结核病，以肺结核最常见。其致病作用可能与细菌在组织细胞内顽强增殖引起炎症反应，以及诱导机体产生迟发型变态反应性损伤有关。TB 基因组中的插入序列 IS6110 具有特异性强，重复性好的特点，是 TB 检测常用的靶基因片段。

实验操作人员应接受过基因扩增或分子生物学方法检测的专业培训，具备相关的实验操作资格，实验室应具备相关的生物安全防备设施及防护程序。

该产品检测结果应结合患者临床症状、体征、流行病学背景及其他临床诊断结果进行综合判断，不得作为疾病诊断的唯一标准。

【检验原理】

本产品检测的靶基因为 TB 基因组中的插入序列 IS6110，该序列作为靶基因具有特异性强，重复性好等特性。内标为 Her2 基因，在人基因组中表达稳定，是常见的管家基因。本产品采用荧光 PCR 技术，选取结核分枝杆菌基因组中相对保守的区域，设计特异性引物及探针，在样本提取之后采用荧光 PCR 对 TB DNA 进行快速检测。

本产品采用了 Taqman 荧光探针技术，其试剂比常规 PCR 试剂多了一个寡聚核苷酸探针，这个探针带有一个荧光发光基团和一个荧光淬灭基团，完整的探针在特定光源激发下，发光基团所产生的荧光被淬灭基团全部吸收，样品无荧光。PCR 过程中，Taq 酶在延伸 DNA 链的同时，

可通过自身的5’→3’核酸外切酶活性降解与模板结合的特异性荧光探针，使荧光报告基团与淬灭基团分离，分离后的荧光报告基团在特定光源激发下产生荧光。通过监测整个PCR过程荧光信号的变化，对未知模板进行定性分析。

同时本产品采用内标质控体系，用于监测反应体系可能存在的抑制因素。内标质控品与靶基因无同源性，内标探针选择的是与靶基因探针没有冲突的另一检测通道。

【主要组成成分】

表1 试剂盒主要组成成分

序号	产品组成	主要成分	规格及装量
1	TB PCR反应液	dNTP、Mg^{2+}、Taq酶、UDG酶	300μL×1管
2	TB引物探针混合液	引物、探针	84μL×1管
3	TB阴性质控品	纯化水	200μL×1管
4	TB阳性质控品	含有TB靶序列和内标目的片段的质粒	80μL×1管
5	TB弱阳性质控品	含有TB靶序列和内标目的片段的质粒	80μL×1管

注1：不同批次之间同一组分不可以相互替换。

注2：试剂盒以外必需的设备及材料：荧光定量PCR仪、涡漩振荡器、生物安全柜、移液器及带滤芯吸头(灭菌)、离心管(灭菌)、离心机、PCR反应管(灭菌)、无粉乳胶手套。

注3：本产品不包含核酸提取成分，需自备提取试剂盒，根据分析性能评估及临床研究情况，需配套使用天根生化科技（北京）有限公司生产的TIANamp FFPE DNA Kit 石蜡包埋组织DNA提取试剂盒(Cat NO.DP331)。

【储存条件及有效期】

-20±5℃避光保存，有效期12个月。

开瓶后稳定保存不超过2个月，反复冻融次数不超过3次。

在不高于储存温度下，采用泡沫箱加冰或干冰密封运输，总运输时长不超过1周，到货后按照-20±5℃条件下保存，产品可稳定保存至产品效期末。

生产日期和使用期限：见标签。

【适用仪器】

适用于ABI 7500荧光定量PCR仪。

【样本要求】

检测样本类型：石蜡包埋组织样本。

样本用量：不少于5张10μm或10张5μm的连续切片。

样本质量：为确保DNA提取成功率，必须选择5年以内的石蜡包埋组织样本；应选择新鲜的组织迅速进行包埋，样本在取材和包埋过程中，应使用干燥的包埋盒和烤干净的镊子，并及时更换固定液；组织切片时要更换新刀片和水，不应混用，避免污染。

用紫外分光光度计对提取后的DNA进行测定，须满足OD260/OD280=1.8-2.0，DNA浓度≥10ng/μL才可进行后续检测。

【检验方法】

1. 样本处理和核酸提取

利用石蜡包埋组织DNA提取试剂盒处理样本，具体操作参见该试剂盒说明书。提取后的DNA应立即进行检测，如无法立即检测，-20±5℃保存不超过1个月，-80±5℃保存不超过6个月。TB阴性质控品参与样本核酸的平行提取。

TB阳性质控品和TB弱阳性质控品无需抽提，使用前室温融化混匀。

2. 试剂配制

2.1 配制说明

检测反应设置TB阳性质控品，TB弱阳性质控品和TB阴性质控品。

2.2 配制过程

提前30分钟将试剂取出，室温融化，涡旋振荡10秒，2000 rpm离心15秒待用。

确定反应数N，N=待检样本数(n)+质控品数(3)+1。计算加到反应混合液中的各个试剂的量，计算如下（表2）：

表 2 体系配制

试剂	TB PCR 反应液	TB 引物探针混合液	纯化水/TB 阴性质控品
体积（μL）	12.5×N	3.5×N	4.0×N

取1.5 mL离心管(灭菌)配制反应体系，试剂全部加入后，涡旋振荡10秒，2000 rpm离心15秒待用。然后将上述混合液20μL/管分装至PCR反应管中(无菌和RNase-Free)。

3. 加样

将已处理样本、TB阳性质控品，TB弱阳性质控品和TB阴性质控品各5μL分别加入PCR反应管中，盖紧管盖(避免气泡产生)，2000 rpm离心15秒待用。将管壁上的液体全部甩至管底，然后立即进行PCR扩增反应。

4. PCR扩增程序设置

按照仪器说明进行PCR扩增，荧光通道选择FAM和HEX（VIC），具体反应条件如下（表3）：

表 3　荧光定量 PCR 仪反应条件

UDG 酶反应	预变性	变性	退火，收集荧光	仪器冷却
37℃，2 分钟	95℃，3 分钟	94℃，15 秒	60℃，35 秒	25℃，1 分钟
		45 循环		

5. 结果分析条件设定

反应结束后，根据荧光曲线进行手动或自动调整基线和阈值，得到各样本的 Ct 值。

6. 质量控制

6.1 阴性质控品：靶基因通道和内标通道均无 S 型扩增曲线。

6.2 阳性质控品：靶基因通道有典型 S 型扩增曲线，且 Ct 值范围为 Ct 值＜30；内标通道有 S 型扩增曲线，且 Ct 值<30。

6.3 弱阳性质控品：靶基因通道有 S 型扩增曲线，且 Ct 值范围为 28≤Ct 值≤35；内标通道有 S 型扩增曲线，且 Ct 值<30。

以上条件必须在同一次实验中全部满足，否则本次实验结果无效。

【阳性判断值】

本试剂盒的阳性样本参考值为 Ct 值≤37。

【检验结果的解释】

内标通道（HEX/VIC）	靶基因通道（FAM）	结果判读
无 Ct 值	任何情况	无效
Ct 值≤45	有 S 型扩增曲线且 Ct 值≤37	阳性
	有 S 型扩增曲线且 37＜Ct 值≤40	复检一次，若 Ct 值≤40 则为阳性
	Ct 值＞40 或无 Ct 值	阴性

注：高浓度样本(Ct 值≤15)，由于竞争抑制，内标通道无 S 型扩增曲线属于正常情况，建议标本进行梯度稀释后进行检测。

【检验结果的局限性】

1. 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/病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。

2. 当检测样本被检核酸浓度含量低于最低检测限时可能会有假阴性结果，阴性结果仅能说明低于本试剂盒检测限值，不能完全排除感染的可能，此时建议采用其他方法进一步确认。

3. 待测靶基因的变异或其他原因导致的序列改变可能会导致假阴性结果。

NMPA器审中心技术审评报告公开 www.cmde.org.cn

【产品性能指标】

1. 阳性参考品符合率：检测 15 份国家阳性参考品，检测结果全部为阳性，符合率为 100%；检测 15 份企业阳性参考品，检测结果全部为阳性，符合率为 100%。

2. 阴性参考品符合率：检测 15 份国家阴性参考品，检测结果全部为阴性，符合率为 100%；检测 15 份企业阴性参考品，检测结果全部为阴性，符合率为 100%。

3. 最低检测限：检测 4 份国家最低检出限参考品，可检出结核分枝杆菌国家参考品（S3）1×10^{1} 个菌/mL；检测 8 份企业最低检出限参考品，检测结果全部为阳性，本试剂盒的最低检出限为 1×10^{3} copies/mL。

4. 重复性（精密度）：检测 10 份国家重复性参考品（J1-J10），检测结果全部为阳性，且 CV 值不高于 5%；检测 2 份企业精密度参考品，分别重复检测 10 次，检测结果全部为阳性，且 Ct 值的 CV 值不高于 5%。

5. 交叉反应：本试剂盒检测以下非结核分枝杆菌，包括鸟分枝杆菌、土地分枝杆菌、施氏分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、亚洲分枝杆菌、瘰疬分枝杆菌、戈登分枝杆菌、龟脓分枝杆菌、偶然分枝杆菌、草分枝杆菌、次要分枝杆菌、海分枝杆菌、溃疡分枝杆菌、蟾蜍分枝杆菌、苏加分枝杆菌、胃分枝杆菌、胞内分枝杆菌、耻垢分枝杆菌、脓肿分枝杆菌，检测结果均为阴性，无交叉反应；

本试剂盒检测以下病原体，包括巴西诺卡氏菌、北京棒杆菌、肺炎链球菌 、嗜肺军团菌、百日咳博德特氏菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、隐球菌、绿脓假单胞菌、白假丝酵母、人流感病毒（A 型和 B 型）、人类副流感病毒（1、2 和 3 型），检测结果均为阴性，无交叉反应。

6. 干扰物质：

外源性药物：利福平（12mg/L）、异烟肼（12mg/L）、盐酸乙胺丁醇（7μg/mL）、吡嗪酰胺（12μg/L）、卡那霉素（25μg/L）、链霉素（60μg/mL）、阿莫西林（10mg/L）、扎那米韦（160ng/mL）、肾上腺素（60μg/mL）、地塞米松（0.5mg/mL）、莫匹罗星（0.8mg/mL）不会对检测结果造成影响；

外源性干扰物质：10%福尔马林（0.05 v/v）、95%乙醇（0.05 v/v）不会对检测结果造成影响；

内源性干扰物质：血红素（0.02g/mL）、粘液（0.05 v/v）、血红蛋白（0.2g/mL）、人基因组（2.5μg/mL）不会对检测结果造成影响；

非结核样本：肺癌样本、肺部良性疾病样本及肺部肉芽肿样本均不会检出阳性。

7. 包容性：

本试剂盒对结核分枝杆菌（1×10^{3} copies/mL）、牛结核分枝杆菌（1×10^{3} copies/mL）、非洲分枝

杆菌（2×10^3 copies/mL）和田鼠分枝杆菌（2×10^3 copies/mL）均可检出。

8. 三家临床试验机构完成的临床试验结果显示，本产品与Sanger测序法的阳性符合率为99.25%，阴性符合率为95.59%，总符合率达到98.01%。

【注意事项】

1. 本产品仅用于体外诊断，使用前请仔细阅读本说明书。

2. 在生物安全柜内进行试剂和标本准备，实验穿工作服，戴口罩和一次性手套，使用自卸管式移液器。

3. 标本制备区内的生物安全柜、超净台、加样器、离心机及其他设备每次使用后都应进行消毒。

4. 本试剂盒需-20±5℃冷冻保存，试剂使用前要完全解冻，应避免反复冻融。

5. 临床实验室应严格按照《医疗机构临床基因扩增实验室管理办法》（卫办医政发（2010）194号或现行有效版本）等有关分子生物学实验室，临床基因扩增实验室的管理规范执行。

6. 所用消耗品应灭菌后一次性使用，实验操作的每个阶段使用专用的仪器和设备，各区各阶段用品不能交叉使用。对每次实验进行质量控制。移液器必须定期校准。

7. 标本制备区所用过的吸头需打入盛有消毒剂的容器，并与废弃物一起灭菌后方可丢弃。

8. 工作完后必须定期对实验室采取有效的去污染措施。

9. 不同批号试剂盒中各组分不可以互换，请在有效期内使用本试剂盒，不使用本试剂盒中的组分进行实验可能会导致错误的结果。

10. 试剂盒组分及扩增产物中不含有任何具有感染性的物质，不会感染人体或其他动物。待测样本应视为潜在的感染源，其操作应在具有生物安全标识和具有生物安全防护条件的微生物和生物医学实验室进行，以保护操作人员在工作时不会受到潜在的感染源影响。

【参考文献】

[1]《体外诊断试剂注册管理办法》(国食药监械[2014] 05 号)

[2]《体外诊断试剂说明书指导原则》

[3]《结核分枝杆菌复合群核酸检测试剂注册技术审查指导原则》

[4] L.A.S. Lira*;F.C.F. Santos;M.S.Z. Carvalho,etc.Evaluation of a IS6110-Taqman real-time PCR assay to detect Mycobacteriμm tuberculosis in sputμm samples of patients with pulmonary TB.J Appl Microbiol ,2013,4(114):1103-1108.

[5] Sarah Thabet; Nada Souissi. Transposition mechanism, molecular characterization and evolution of IS6110, the specific evolutionary marker of Mycobacteriμm tuberculosis complex.Molecular Biology

Reports ,2017,1(44):25-34.

【基本信息】

注册人/生产企业名称：北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司

住所：北京市北京经济技术开发区康定街 1 号 14 号楼 3 层 1 室

联系方式：

售后服务单位名称：

生产地址：北京市北京经济技术开发区康定街 1 号 14 号楼 2 层、北京市北京经济技术开发区康定街 1 号 10 号楼 2 层

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】