

受理号：械受201800384

## 体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：肝素结合蛋白测定试剂盒（免疫荧光干  
式定量法）

产品管理类别：第二类 6840

申请人名称：中翰盛泰生物技术股份有限公司

浙江省医疗器械审评中心

## 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.....     | - 8 -  |
| 四、 风险分析及说明书提示..... | - 9 -  |
| 综合评价意见.....        | - 10 - |

## 基本信息

### 一、申请人名称

中翰盛泰生物技术股份有限公司

### 二、申请人住所

杭州余杭经济技术开发区兴国路 519 号综合大楼 10 层

### 三、生产地址

杭州余杭经济技术开发区兴国路 519 号 1 号厂房

# 产品审评摘要

## 一、产品概述

### （一）产品主要组成成分

由反应板（鼠抗肝素结合蛋白单克隆抗体（包被）、羊抗兔 IgG、硝酸纤维素膜）、检测缓冲液（鼠抗肝素结合蛋白单克隆抗体（标记）、兔 IgG、磷酸缓冲液（pH7.4））、校准曲线（以二维码形式提供）组成。（具体内容详见说明书）

### （二）产品预期用途

用于体外定量检测人血浆中肝素结合蛋白（HBP）的浓度。

### （三）产品包装规格

10 人份/盒、20 人份/盒、25 人份/盒、40 人份/盒、100 人份/盒。

### （四）产品检验原理

试剂盒是基于免疫荧光技术，采用双抗夹心法，将待测样本与检测缓冲液混匀，检测缓冲液中的荧光标记抗体会与肝素结合蛋白（HBP）抗原结合。加至板条加样孔后，经毛细管作用扩散，在检测区（T）被固定在膜上的配对抗体捕获，形成 HBP 抗体-HBP-标记抗体复合物。复合物的荧光抗体信号与 HBP 浓度呈正比，经免疫分析仪或干式荧光免疫分

析仪分析后可计算出样本中抗原的浓度。质控区内所显现的值是判定是否有足够样本，层析过程是否正常的依据，同时也作为试剂的内控标准。

## 二、临床前研究摘要

### （一）分析性能评估

本产品分析性能包括最低检出限、干扰试验研究、特异性研究、线性范围、准确度、精密度、高剂量钩状效应、不同规格型号产品性能一致性评估。申请人提交了两个规格型号各三批，共计六批产品在适用机型上的性能评估资料。

最低检出限评估中，申请人采用对检测缓冲液重复测试 20 次，计算 20 次测定结果的平均值+2SD 得出最低检出限，每批试剂盒的最低检出限均小于 5.90ng/mL。

在干扰试验研究中，申请人对内源性干扰物和外源性干扰物进行检测评价，结果显示：当样本中游离血红蛋白浓度 $\leq 4.0\text{mg/mL}$ 、甘油三酯浓度 $\leq 8.5\text{mg/mL}$ 、胆红素浓度 $\leq 0.2\text{mg/mL}$ 时，对本试剂盒检测结果无显著影响；当样本中潜在干扰药物小于下文所列浓度时，对检测结果无显著影响：亚胺培南（1.18mg/mL）、头孢噻肟（0.9mg/mL）、万古霉素（3.5mg/mL）、青霉素 G（0.4mg/mL）、多巴胺（0.145 mg/mL）、去甲肾上腺素（2  $\mu\text{g/mL}$ ）、多巴酚丁胺（11.2  $\mu\text{g/mL}$ ）、呋喃苯胺酸（0.02 mg/mL）、肝素（16.3IU/mL）。申请人

对阴性临床血清样本及同源血浆样本（EDTA 抗凝、枸橼酸钠抗凝）进行测试，结果显示使用血清和 EDTA 作为抗凝剂与对照试剂检测结果偏差较大，使用枸橼酸钠作为抗凝剂的血浆样本与对照试剂检测结果保持一致。

在特异性研究中，申请人对 HAMA 干扰的样本进行检测，含三种不同浓度水平的人抗鼠抗体均对检测结果无显著影响。

在线性范围研究中，申请人采用 11 个不同浓度的样本建立线性范围。以稀释浓度 ( $x_i$ ) 为自变量，以检测结果均值 ( $y_i$ ) 为因变量求出线性回归方程，计算线性回归的相关系数 ( $r$ )，每批试剂盒的线性相关系数均不低于 0.9900。

在准确度研究中，申请人采用回收试验评价试剂盒的准确度指标。每批试剂盒的回收率均在 85.0%~115.0%之间。

在精密度研究中，申请人采用 2 个水平的样本进行精密度研究，包括批内精密度和批间精密度，变异系数 (CV) 均小于 7%。

在高剂量钩状效应研究中，申请人对高浓度样本进行梯度稀释后逐一检测，结果显示样本浓度最高达 1000ng/mL 时无高剂量钩状效应。

在不同规格型号产品性能一致性评估中，申请人明确了所有规格型号产品的组成成分，明确了不同规格型号其原材料、生产工艺、检验标准都是完全一致的，其区别仅是包装

形式不同，产品性能不存在差异。

## （二）参考区间确定资料

申请人对 160 例健康人血浆样本（包含 80 例男性和 80 例女性）进行了 HBP 浓度测定。按照百分位数法对数据进行分析，肝素结合蛋白测定试剂盒（免疫荧光干式定量法）产品的 95%置信区间上限为 11.40ng/mL，确定参考区间为 $\leq$  11.40 ng/mL。

## （三）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、上机稳定性、运输稳定性以及样本稳定性进行了系统的研究，确定了在各种条件下试剂的有效保存时间。

实时稳定性研究：试剂在第 0、1、3、6、9、12、14 个月检测准确度、最低检出限、线性、重复性指标，最终确定试剂在对应的储存条件（反应板置于 4℃~30℃密封储存，检测缓冲液置于 2℃~8℃密闭避光储存）下，试剂盒有效期定为 12 个月。

上机稳定性研究：试剂在上机状态下第 0 天、3 天、7 天、8 天检测准确度、最低检出限、线性、重复性指标，结果表明在上机状态下保存 7 天后检测结果仍能达到性能指标要求。

运输稳定性研究：试剂在模拟运输后，将试剂继续在存

储温度下继续存储至第 12 个月和第 14 个月检测准确度、最低检出限、线性、重复性指标，结果表明经过运输后保存至 12 个月检测结果仍能达到性能指标要求。

样本稳定性研究：申请人对样本稳定性研究，最终确定如下：（1）适用于枸橼酸钠抗凝（稀释比例 1:9）的真空采血管分离出的血浆样本。血浆样本在 2 小时内分离最佳，必须在 6 小时内分离；（2）血浆样本在 2℃~8℃可储存一周，若要延长储存期，应置于-20℃或-70℃及以下的温度中冷冻保存。在-20℃或-70℃的温度条件下，血浆样本的稳定期可达到 6 个月；（3）血浆样本在检测前，必须恢复至室温。样本充分混匀解冻后方可使用；样本避免反复冻融。

### 三、临床评价摘要

按照《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》要求提交临床评价资料，申请人在三家临床检测机构开展了临床试验。本次临床试验采用试验用体外诊断试剂与已上市产品针对临床样本进行比较研究试验，证明试验用体外诊断试剂与已上市产品等效。

经 1112 例血浆样本比对研究，待考核试剂与比对试剂线性回归方程为  $y=0.994X+0.603$ ，相关系数（ $R^2$ ）为 0.9914；待考核试剂与比对试剂阳性符合率为 99.71%、阴性符合率为 99.74%、总符合率为 99.73%。



综上所述，本次临床试验对考核试剂的临床性能进行了较为全面的研究，结果符合体外诊断试剂临床试验技术指导原则的相关要求。

#### **四、风险分析及说明书提示**

申请人参照 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，对本产品进行风险分析。经综合评价，该产品的综合剩余风险可接受。

经风险/受益分析，该产品带来的受益远大于风险，但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的防控，申请人在产品说明书提示了产品的储存条件及有效期，并说明了该产品检验方法的局限性和使用中的注意事项。

## 综合评价意见

该申报产品属按照《第二类创新医疗器械特别审批程序（试行）》（浙食药监规〔2016〕2号）审批项目，创新审查受理号器械20170159。申请人的注册申报资料符合现行要求，符合技术审查标准，建议准予注册。

2018年3月2日