

受理号：X230885

重庆市境内第二类体外诊断试剂 注册技术审评报告

产品中文名称：血清淀粉样蛋白 A / C 反应蛋白二联检测试剂盒
(荧光免疫法)

申请人名称：重庆陌达生物科技有限公司

重庆市医疗器械技术审评认证中心

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	5
三、临床评价概述	8
四、产品受益风险判定	9
综合评价意见	12

基本信息

一、申请人名称

重庆陌达生物科技有限公司

二、申请人住所

重庆市北碚区云禾路 64 号第二层

三、生产地址

重庆市北碚区云禾路 64 号第二层

技术审评概述

一、产品概述

（一）产品主要组成成分

试剂盒由检测试剂卡、样本稀释液、ID 卡、干燥剂组成。(具体内容详见产品说明书)

（二）产品预期用途

适用于体外定量检测人血清、血浆样本中的血清淀粉样蛋白 A (SAA)、C 反应蛋白 (CRP) 的含量。

（三）产品包装规格

1 人份/盒、25 人份/盒、50 人份/盒、100 人份/盒。

（四）产品检验原理

本试剂采用荧光免疫双抗体夹心法定量检测人血清、血浆样本中 SAA、CRP 的浓度。当样品滴加到检测卡加样孔后，样本流经结合垫时，SAA、CRP 分别与喷涂在结合垫上的 SAA 标记抗体和 CRP 标记抗体结合形成“抗原-标记抗体”反应复合物，随层析作用沿着硝酸纤维素膜前移，在层析至检测区时，反应复合物分别被硝酸纤维素膜上包被的 SAA、CRP 捕获抗体结合，形成“标记抗体-抗原-包被抗体”的免疫复合物。

样本中的 SAA、CRP 捕获量与荧光信号强度正相关，通过干式荧光免疫分析仪检测试剂的荧光强度，从而获得荧光强度值，荧光分析仪将荧光强度值拟合至剂量-反应曲线，自动换算出 SAA、CRP 的浓度。

二、临床前研究概述

（一）主要原材料

本产品主要原材料包括 SAA 标记抗体、CRP 标记抗体、SAA 包被抗体、CRP 包被抗体、鼠抗 DNP 单克隆抗体、硝酸纤维素膜等。

以上原材料均为外购，申请人制定了各主要原材料的质量要求并经检验合格。

（二）分析性能评估

本产品分析性能评估主要包括：准确度、精密度、空白限、检出限及定量限、线性区间和最大可报告区间、干扰研究、高剂量钩状效应、校准品（ID 卡）量值溯源和质控品定值研究等。

准确度：申请人采用本产品与对比试剂进行比较研究，使用三批成品试剂盒，对 100 多例临床样本进行检测，临床样本的浓度水平覆盖测量区间，结果显示，符合相对偏差 $\leq 15\%$ 的要求。

精密度：申请人采用三批成品试剂盒，对企业参考品（高、中、底在内的三个水平）进行精密度研究，分别对试剂盒批内/批间、日内/日间、不同操作者（不同操作地点）之间的检测结果进行分析，对重复性、中间精密度和再现性进行评价，结果符合批内 $CV \leq 15\%$ ；批间 $CV \leq 15\%$ 的要求；同时申请人对企业参考品与临床样本进行了基质效应进行研究，结果显示试验样本未产生基质效应。

空白限、检出限、定量限：申请人通过采用三批成品试剂盒，检测空白样本和低值样本，在适用机型上进行建立和验证两部分研究，结果表明，SAA 空白限 $\leq 1.0\text{mg/L}$ 、检出限 $\leq 3.0\text{mg/L}$ 、定量限为 3.0mg/L 。

CRP 空白限 $\leq 1.0\text{mg/L}$ 、检出限 $\leq 3.0\text{mg/L}$ 、定量限为 3.0mg/L 。

线性范围：申请人采用三批成品试剂盒，检测 10 个不同浓度水平的样本，在适用机型上进行建立和验证两部分研究，结果确定 SAA 线性范围 $3\sim 200\text{mg/L}$ ，相关系数 r 应 ≥ 0.990 ；CRP 线性范围 $3\sim 200\text{mg/L}$ ，相关系数 r 应 ≥ 0.990 。

可报告范围：申请人使用新生牛血清对三个高值样本进行稀释，采用三批成品试剂盒进行检测，在稀释倍数 4 倍及以下时，实测均值与理论值的偏倚均小于 $\pm 15\%$ ，而大于 4 倍时有样本偏倚已超过允许偏倚，最终确定本项目最大稀释倍数为 4 倍。

干扰研究：申请人采用三批成品试剂盒，对样本可能含有的干扰物质分别进行评价，包括血红蛋白、甘油三酯、总胆红素、异嗜性抗体（HA）。结果显示，血红蛋白 $\leq 5\text{g/L}$ 、甘油三酯 $\leq 10\text{g/L}$ 、总胆红素 $\leq 0.2\text{g/L}$ 、0.5%的 HA 阻断剂，对本试剂盒检测结果不产生干扰。

交叉反应：申请人采用三批成品试剂盒，对 40mg/L 的血清淀粉样蛋白 P（SAP）和 50mg/L 的穿透素-3（PTX3）进行交叉反应评价。结果显示，血清淀粉样蛋白 P（SAP） $\leq 40\text{mg/L}$ 、穿透素-3（PTX3） $\leq 50\text{mg/L}$ 时，均不产生交叉反应。

高剂量钩状效应：申请人对高浓度的 SAA、CRP 重组蛋白进行梯度稀释，采用三批成品试剂盒进行检测，结果显示，样本中血清淀粉样蛋白 A 的浓度低于 1200mg/L 时，未见钩状效应；C 反应蛋白的浓度低于 1200mg/L 时，未见钩状效应。

校准品溯源性：申请人对工作校准品和产品校准品进行了赋值和

不确定度评定。并进行了工作校准品和产品校准品互换性研究，结果显示，互换性符合要求。

质控品定值：申请人采用三批成品试剂盒，对所有适用仪器分别进行了质控品的定值研究，结果表明，质控品1和质控2品定值具有批特异性。

（二）参考区间研究

本产品采用 160 例健康人血清样本进行参考区间建立，分别分析血清样本中的血清淀粉样蛋白 A(SAA)、C 反应蛋白 (CRP) 的含量，通过合理的统计分析方法进行离群值检验和数据分布特征检验，结果显示，均未出现离群值，同时参考值数据均呈偏态分布，因此采用置信区间为 95%百分位数法（非参数法），最终确定本试剂参考区间 $SAA < 10\text{mg/L}$ ； $CRP < 10\text{mg/L}$ 。并由于地理、人种及年龄等差异，建议各实验室建立自己的参考范围。

（三）稳定性研究

申请人对本产品实时稳定性、使用稳定性、运输稳定性及样本稳定性进行了研究，确定了各种条件下本产品及样本的有效保存时间。

实时稳定性：采用三批次试剂盒在规定条件下储存，分别在第 0、3、6、9、12、14 个月对检出限、线性范围、准确度、重复性进行评价，结果在 4-30℃的环境下，放置 14 个月时各项指标都符合技术要求。据此确定，本试剂在 4-30℃条件下，可稳定保存 12 个月。

此外，申请人对产品的运输稳定性、使用稳定性和样本稳定性分别进行了研究。结果显示，产品的性能均能满足产品说明书的声称。

三、临床评价概述

该产品在临床豁免目录中，申请人对申报产品与《目录》所述内容进行了对比，结果表明，申报产品与《目录》所述内容具有等同性。申请人采用试验体外诊断试剂与已上市同类产品进行比对研究，确认本产品临床性能。于2023年1月7日~2023年2月20日，在垫江中医院，共入组130例临床血清样本，主要包括临床上感染或组织损伤患者，其他患者以及健康体检者。临床评价结果如下：

对130例血清样本检测结果进行分析。SAA项目血清样本，考试试剂和对比试剂检测结果的相关系数 $r=0.999$ 大于 0.975 ，线性回归方程为 $y = 1.0092x - 0.317$ ；CRP项目血清样本，考试试剂和对比试剂检测结果的相关系数 $r=0.998$ 大于 0.975 ，线性回归方程为 $y = 0.9979x + 0.1494$ ，表明对比试剂与考核试剂检测结果之间具有较好的线性关系。

评价考核试剂与对比试剂的偏移，SAA项目血清样本，在给定的医学决定水平处的预期偏倚（ B_x ）为 -0.135 ， B_x 的95%置信区间为 $[-0.66, 0.39]$ ，小于允许误差 $[-1.5, 1.5]$ ，偏移可接受；CRP项目血清样本，考核试剂与对比试剂的绝对偏倚结果，在给定的医学决定水平处的预期偏倚（ B_x ）为 0.358 ， B_x 的95%置信区间为 $[-0.38, 1.09]$ ，小于允许误差 $[-1.5, 1.5]$ ，偏差可接受。

采用Blant-Altman进行考核试剂与对比试剂一致性分析。SAA项目血清样本， 2.46% （ $3/122$ ）的点在95%一致性界限（ $-7.3, 7.8$ ）以外，符合一致性 $\geq 95\%$ 的要求。95%一致性界限的95%的置信区间在临床可

接受偏移【±30%】范围内；CRP项目血清样本，3.85%(5/130)的点在95%一致性界限（-8.1,7.3）以外，符合一致性≥95%的要求。95%一致性界限的95的置信区间在临床可以接受偏移【±25%】范围内，结果表明，考核试剂和对比试剂检测结果之间具有较好的一致性。

综上所述，临床评价结果显示本产品的临床性能满足技术审评要求。

四、产品受益风险判定

根据 YY/T0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》对血清淀粉样蛋白 A / C 反应蛋白二联检测试剂盒（荧光免疫法）进行产品受益风险判定。

（一）受益评估

本产品适用于体外定量检测人血清、血浆样本中的血清淀粉样蛋白A（SAA）、C反应蛋白（CRP）的含量。本产品检测结果仅供临床参考，不应作为临床诊断的唯一依据，临床医生应结合临床表现及实验室检测指标等因素进行综合判断。其临床应用的受益主要在于：SAA和CRP在临床上主要作为一种非特异性炎症指标。SAA联合CRP检测对细菌或病毒感染的早期诊断效能或鉴别诊断价值优于单项指标检测，并根据SAA/CRP比值进行监测，有助于早期识别感染类型，合理使用抗菌药物，提高诊断和鉴别诊断效能。

（二）风险评估

该试剂盒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，例如本产品的检测结果非患者病

情评价的唯一指标，未结合患者临床表现和其他实验室检测对病情进行综合分析。

2.与生产有关的安全风险，例如使用未经过验证或检验不合格的原材料。

3.与运输与储存有关的安全风险，例如试剂的运输和储存超出规定条件。

4.与使用有关的安全风险，例如使用仪器和试剂时没有按照说明书要求进行操作。

5.生物危险，例如直接丢弃使用后或失效的产品或产品使用过程中产生的废弃物未按照医疗废弃物统一销毁处理。

通过对血清淀粉样蛋白A / C反应蛋白二联检测试剂盒（荧光免疫法）从生产原材料、配制、检测、包装、运输、储存、使用方法及安全注意事项、保存和用后处理等全过程危害判定、风险估计、预防化解，从产品技术要求和说明书及企业规章制度对产品质量的全过程控制和风险防范措施，已将产品的安全风险系数降到了验收准则规定的可接受范围内，同时采取降低风险的措施后没有引入新的风险。在目前认知水平上，认为该产品上市带来的受益大于风险。尽管目前认为该试剂盒的受益大于风险，但是为保证用械安全，基于对主要剩余风险的防控，已在该试剂盒说明书中提示以下信息：

1.预期用途：本试剂盒适用于体外定量检测人血清、血浆样本血清淀粉样蛋白A、C反应蛋白的含量。本试剂盒仅用于体外辅助诊断，临床确诊应由专业人员结合患者临床症状、既往病史、体征及辅助检

查等其他诊断依据进行综合判断。

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注意事项。

综合评价意见

本申报项目为境内第二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 739 号）、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》（国家市场监督管理总局令第 48 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价，申报资料符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。

2023 年 11 月 2 日

附件：产品说明书

血清淀粉样蛋白 A / C 反应蛋白二联检测试剂盒（荧光免疫法）说明书

【产品名称】

血清淀粉样蛋白 A / C 反应蛋白二联检测试剂盒（荧光免疫法）

【包装规格】

1 人份/盒、25 人份/盒、50 人份/盒、100 人份/盒。

【预期用途】

适用于体外定量检测人血清、血浆样本中的血清淀粉样蛋白 A（SAA）、C 反应蛋白（CRP）的含量。

血清淀粉样蛋白 A、C 反应蛋白临床上主要作为一种非特异性炎症指标。正常时人体内的 SAA 主要来源于肝细胞，血清中含量较少，SAA 升高见于病毒、支原体、细菌感染，在急性细菌感染早期上升幅度大、灵敏度高，较 CRP 优势明显。临床上主要作为一种非特异性炎症指标，联合 CRP 和血常规检测可用于早期鉴别诊断、动态观察疗效并指导用药^[3,4,5]。C 反应蛋白是一种急性时相反应蛋白，它是一种非常敏感的炎症和组织损伤标志物，当机体受到感染或组织损伤时含量迅速升高，较其它时相蛋白增长快而显著，其升高的幅度与感染程度呈正相关，可作为感染的早期诊断指标^[3,4]。

【检验原理】

本试剂采用荧光免疫双抗体夹心法定量检测人血清、血浆样本中 SAA、CRP 的浓度。当样品滴加到检测卡加样孔后，样本流经结合垫时，SAA、CRP 分别与喷涂在结合垫上的 SAA 标记抗体和 CRP 标记抗体结合形成“抗原-标记抗体”反应复合物，随层析作用沿着硝酸纤维素膜前移，在层析至检测区时，反应复合物分别被硝酸纤维素膜上包被的 SAA、CRP 捕获抗体结合，形成“标记抗体-抗原-包被抗体”的免疫复合物。

样本中的 SAA、CRP 捕获量与荧光信号强度正相关，通过干式荧光免疫分析仪检测试剂的荧光强度，从而获得荧光强度值，荧光分析仪将荧光强度值拟合至剂量-反应曲线，自动换算出 SAA、CRP 的浓度。

【主要组成成分】

试剂盒由检测试剂卡、样本稀释液、ID 卡、干燥剂组成。

检测试剂卡由样品垫、硝酸纤维素（NC）膜、结合垫、吸水纸、聚氯乙烯（PVC）板，主要组分如下：

组分	主要成分
NC 膜	T1 线包被有鼠抗 SAA 单抗（0.1~2mg/mL）、T2 线包被有鼠抗 CRP 单抗（0.1~2mg/mL）、C 线包被有鼠抗 2,4-二硝基苯酚（DNP）抗体（0.1~2mg/mL）
结合垫	包被有鼠抗 SAA 单抗（0.1~2mg/mL）、鼠抗 CRP 单抗（0.1~2mg/mL）、2,4-二硝基苯酚牛血清白蛋白偶联物（DNP-BSA）（0.1~2mg/mL）标记物
样品垫	玻璃纤维素膜
卡壳	聚苯乙烯（PS）塑料

样本稀释液：0.01M 磷酸盐缓冲液，含 0.03% 的 Proclin 300，995μL/支。

注：制作 ID 标准曲线的校准品溯源至企业参考品。

【储存条件及有效期】

检测卡于 4℃~30℃，铝箔袋密封状态下避光保存，有效期为 12 个月。

考虑到各个实验室环境因素不同，建议打开产品内包装袋后应立即使用。

【适用仪器】

重庆陌达生物科技有限公司的干式荧光免疫分析仪 MFA-S1、MFA-H1、MFA-M6。

广州蓝勃生物科技有限公司的干式荧光免疫分析仪 AFS-1000、AFS2000A、AFS2600、AFS3000B、AFS4000。

【样本要求】

血清、血浆（EDTA）样本。

临床血清、血浆样本采集后尽快检测，若在 6 小时之内无法完成检测，需分离并冷藏或冷冻。在 2℃~8℃ 环境下存放不要超过 5 天，-20℃ 及以下环境存放不超过 6 个月。

检测前样本需解冻并恢复至室温，切忌反复冻融。

【检验方法】

在使用此试剂前必须仔细阅读试剂的说明书，需严格按照试剂说明书执行有关操作，否则无法保证可靠的结果。

1. 准备

检测前将检测卡、样本恢复至室温（15℃~30℃），建议铝箔袋在恢复室温后再拆封，并在 1 小时内尽快使用，防止检测卡受潮。打开荧光免疫分析仪。

2. 读卡

检查 ID 卡与试剂盒的批号是否一致。将 ID 卡放置在荧光免疫分析仪标注位置，读取校准曲线。

3. 加样

取 5μL 血清/血浆样本，加入到一管样本稀释液中，充分混匀，取 100μL 垂直滴加至检测卡加样处，秒表开始计时，在室温下放置 5min。

注：取样时注意不要吸入气泡。

4. 检测

将检测卡插入荧光免疫分析仪的反应板槽架中，确保检测卡插入方向正确并将其完全推入，按测试键，仪器将自动对检测卡进行扫描。（详见荧光免疫分析仪说明书）

5. 读取/打印结果

从荧光免疫分析仪的显示荧幕上读取/打印检测结果。

6. 取出用过的检测卡，按潜在生物危害的物品来处理

备注：更多参阅免疫分析仪操作手册了解详细过程。

7. 质量控制

7.1 各实验室请根据实际情况设定各自的质控频率。

7.2 请选用适当的质控品进行质量管理。

7.3 质控品测定值应在标示值范围内。如果结果偏离范围，请按以下步骤查找原因：

1) 检查参数设置是否正确。

2) 检查试剂、ID 卡、质控品批号是否有误，不同批号的试剂盒组分不能混用。

3) 检查试剂盒、质控品的效期。

血清淀粉样蛋白 A / C 反应蛋白二联检测试剂盒（荧光免疫法）说明书

4) 检查是否按照说明书操作。

5) 请与厂家联系。

【参考区间】

SAA: <10mg/L;

CRP: <10mg/L;

本试剂参考区间是通过测定分析160例健康人的血清样本中SAA和CRP的含量, 计算95%置信区间上限, 确定上述参考范围。由于地理、人种、性别及年龄等差异, 建议各实验室建立自己的参考值(区间)。

【检测结果的解释】

1. 检验结果的分析, 可能受年龄、性别、饮食、地域、病理生理等因素影响, 通常在参考范围内认为正常; 如在临界区域内, 应重新测定进行确认; 如明显超出参考范围或确认检测后仍超出参考范围, 则认为测定结果异常。

2. 当样本浓度超过检测上限时应可使用样本稀释液对高浓度样本进行稀释, 最大稀释倍数为4倍。

3. 血红蛋白 $\leq 5\text{g/L}$ 、甘油三酯 $\leq 10\text{g/L}$ 、总胆红素 $\leq 0.2\text{g/L}$ 时对检测结果产生的干扰不大于10%。

【检测方法的局限性】

1. 本试剂盒仅用于体外辅助诊断, 临床确诊应由专业人员结合患者临床症状、既往病史、体征及辅助检查等其他诊断依据进行综合判断;

2. 假阳性结果可能有以下几种原因: 血液中的类似抗体成分交叉反应; 血液中某些非特异性成分具有相似抗原决定簇捕获荧光标记抗体。其中, 血清淀粉样蛋白 $P \leq 40\text{mg/L}$ 、穿透素-3 $\leq 50\text{mg/L}$ 时对检测结果产生的干扰不大于10%。

3. 假阴性结果可能有以下几种原因: 某些未知成分屏蔽了抗原决定簇使之无法与抗体结合; 抗原随着样本放置时间的延长和外界温度上升逐渐降解无法被抗体识别; 不合理的样本采集、转运及处理、样本中被测物质浓度过低等均有可能导致假阴性结果。

4. 其他因素也可能引起测试结果错误, 这些因素包括技术原因、操作失误以及其他样本因素。

5. 检测样本的 SAA 的浓度低于 1200mg/L 未出现 HOOK 效应, CRP 的浓度低于 1200mg/L 时, 未出现 HOOK 效应。

【产品性能指标】

1. 检出限:

血清淀粉样蛋白 A: 应 $\leq 3\text{mg/L}$;

C 反应蛋白: 应 $\leq 3\text{mg/L}$;

2. 线性范围:

血清淀粉样蛋白 A: 在 $[3, 200]\text{mg/L}$ 线性区间内, 相关系数 r 应 ≥ 0.990 ;

C 反应蛋白: 在 $[3, 200]\text{mg/L}$ 线性区间内, 相关系数 r 应 ≥ 0.990 ;

3. 准确度: 相对偏差应 $\leq 15\%$ 。

4. 精密度:

批内 CV 应 $\leq 15\%$;

批间 CV 应 $\leq 15\%$ 。

【注意事项】

1. 操作前阅读本试剂使用说明书;

2. 本试剂为一次性检验用品, 严禁重复使用, 过期产品请勿使用

3. 避免使用单包装破损、标志不清晰、超过有效期的试剂;

4. 检测卡从铝箔袋中取出后, 避免放置于空气中的时间过长, 导致受潮;

5. 按规定处理样本、使用过的试剂及耗材, 以免有潜在的生化危害。

6. 铝箔包装袋中的小包是干燥剂, 不可误服。

7. 最终的确诊应由医生综合各检测指标及临床症状后作出。

8. 使用本试剂过程中的任何问题及建议, 请与生产厂商联系。

【标识的解释】

	避免日晒		使用期限
	避免雨淋		禁止重复使用
	参考使用说明		批次代码
	温度限制		体外诊断 医疗器械

【参考文献】

1. 叶应抚, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程(第三版)[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部医政司, 2006.234-235.

2. 丛玉隆. 检验与临床诊断 POCT 分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010.99-101.

3. 中国中西医结合学会检验医学专业委员会. 血清淀粉样蛋白 A 在感染性疾病中临床应用的专家共识[J]. 中华检验医学杂志 2019 年 3 月第 42 卷第 3 期.

4. 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识 J. 中华结核和呼吸杂志 2017 年 4 月第 40 卷第 4 期.

5. 中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会. SAA 单独和与 CRP 联合检测在儿童感染性疾病中的应用专家共识. Laboratory Medicine, July 2021, Vol. 36, No. 7.

【基本信息】

注册人/生产企业名称: 重庆陌达生物科技有限公司。

住所: 重庆市北碚区云禾路 64 号第二层。

联系方式: 023-68204818

售后服务单位名称: 重庆陌达生物科技有限公司。

联系方式: 023-68204818

生产地址: 重庆市北碚区云禾路 64 号第二层。

【医疗器械生产企业生产许可证编号】

渝药监械生产许 20220031 号

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

渝械注准 2023XXXXXXX

【说明书核准日期及修改日期】

2023 年 02 月 15 日