

受理号：冀受 202412205829 号 受理日期：2024-12-20

境内第二类医疗器械注册 技术审评报告

产品名称：霉酚酸检测试剂盒（液相色谱法）

规格型号：96 测试/盒

申请人：河北吉宣生物科技有限公司

河北省医疗器械技术审评中心

基本信息

一、申请人名称

河北吉宣生物科技有限公司

二、申请人住所

河北省石家庄市藁城区石家庄经济技术开发区丰产路

9号博云大厦1幢三层301

三、生产地址

河北省石家庄市藁城区石家庄经济技术开发区丰产路

9号博云科技园1幢三层

技术审评概况

一、产品概述

（一）产品主要组成成分

试剂组分	数量	规格	组成成分
试剂 A 内标及蛋白沉淀剂	1 瓶	20mL	20mg/L 的卡马西平乙腈溶液
试剂 B 萃取液	1 瓶	20mL	0.1%甲酸水溶液
试剂 C 洗脱剂	1 瓶	300mL	甲基叔丁基醚和乙酸乙酯 (v:v=3:1)
试剂 D	1 瓶	40mL	甲醇
校准品 1 (0.4-0.6 μg/mL)	1 瓶	2 mL/瓶	霉酚酸、牛血清白蛋白
校准品 2 (1.6-2.4 μg/mL)	1 瓶	2 mL/瓶	霉酚酸、牛血清白蛋白
校准品 3 (12-18 μg/mL)	1 瓶	2 mL/瓶	霉酚酸、牛血清白蛋白
校准品 4 (40-60 μg/mL)	1 瓶	2 mL/瓶	霉酚酸、牛血清白蛋白
质控品 1 (0.8-1.2 μg/mL)	1 瓶	2 mL/瓶	霉酚酸、牛血清白蛋白
质控品 2 (16-24 μg/mL)	1 瓶	2 mL/瓶	霉酚酸、牛血清白蛋白
SLE96 孔板	1 个	/	/

（二）产品预期用途

本试剂盒用于体外定量检测人体血清、血浆样本中霉酚酸的浓度。

临床上用于霉酚酸血药浓度的监测。

霉酚酸(mycophenolic acid, MPA) 是霉酚酸酯 (又称麦考酚酸酯, MMF) 的活性代谢产物。霉酚酸酯是器官移植中常用的免疫抑制剂, 游离霉酚酸具有药理活性, 其代谢受多种因素的影响, 从而产生血药浓度的个体差异。通过对霉酚酸进行定量分析, 根据患者的个体特点和疾病状态设计给药方案, 为临床实现个体化给药, 提高疗效、减少药品的不良反应提供参考。临床常用检验霉酚酸血药浓度的方法包括液相色谱-串联质谱法、液相质谱法、化学发光法、均相酶免疫法等。

(三) 产品包装规格

96 测试/盒

(四) 产品检验原理

霉酚酸 (MPA) 的测量过程为血清、血浆经过含内标物的萃取试剂萃取、富集、洗脱、检测。使用含硅藻土的 96 孔板进行固相支持液-液萃取, 后用洗脱剂进行洗脱, 使用液相色谱分析仪进行样本检测。霉酚酸对内标的响应程度比值与霉酚酸浓度成正比。

二、临床前研究概述

(一) 分析性能评估

本产品分析性能评估内容包括适用的样本类型研究、样本稳定性研究、正确度、精密度、检出限、定量限、线性区间及测量区间、分析特异性、校准品量值溯源及性能研究和质控品赋值及性能研究。

适用的样本类型研究, 选取基本覆盖线性范围的 30 例同源血清、EDTA 3K 抗凝血浆样本。使用申报产品以及配套仪器同时检测血清、

血浆样本。以血清、血浆检测检测结果分别进行 Bland-Altman 分析及回归分析，评价同源样本检测结果的一致性。经过对同源样本检测结果进行比对研究，确定本产品适用的样本类型有血清、EDTA 3K 抗凝血浆。

样本稳定性研究，使用基本覆盖线性范围的 60 例（常温、冷藏 30 例，冷冻 30 例）同源血清样本、血浆（EDTA 3K）样本，分别研究在 30℃、2-8℃、-20±5℃ 条件下存储的稳定性，结果显示：临床血清、血浆（EDTA 3K），30℃ 下储存时，样本在 12h 内稳定；2-8℃ 储存时，样本在 72h 内稳定；-20±5℃ 储存时，样本在 1 个月内稳定，样本可冻融 1 次。

正确度研究，使用三批申报产品及所有适用仪器进行正确度评价。试验结果表明，检测添加标准溶液（中国食品药品检定研究院的化学对照品，编号 100924）后的基础样本，回收率均在 85%-115% 范围内，符合设定的回收率要求。

精密度研究，使用申报产品进行重复性和实验室内精密度研究、实验室间精密度研究，并按照产品技术要求进行批内精密度及三批申报产品的批间精密度研究。重复性和实验室内精密度评价试验模型为 $20 \times 2 \times 2$ ，实验室间精密度评价试验模型为 $3 \times 5 \times 5$ 。试验结果表明，使用适用仪器检测不同浓度样本的重复性 CV、实验室内精密度 CV、实验室间精密度 CV 均小于 10%、批内精密度 CV 均小于 10%，批间精密度 CV 小于 15%。

检出限研究，使用所有适用仪器以及三批申报产品进行检出限的

建立，使用所有适用仪器以及申报产品进行检出限验证；试验结果表明，申报产品的检出限为不大于 $0.15 \mu\text{g/mL}$ 。

定量限研究，使用所有适用仪器以及三批申报产品进行定量限的建立，使用所有适用仪器以及申报产品进行定量限的验证。试验结果表明，申报产品的定量限为 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 。

线性区间、测量区间的研究，使用所有适用仪器以及三批申报产品进行线性区间、测量区间的建立，使用所有适用仪器以及申报产品进行验证；试验结果表明，建立的线性区间、测量区间均为 $[0.5, 50] \mu\text{g/mL}$ 且线性相关系数 $r \geq 0.990$ ；在 $[0.5, 5] \mu\text{g/mL}$ 范围内，线性绝对偏差不超过 $\pm 0.50 \mu\text{g/mL}$ ；在 $(5, 50] \mu\text{g/mL}$ 范围内，线性相对偏差不超过 $\pm 10\%$ ，且线性区间、测量区间验证成功。

分析特异性研究，使用临床样本作为基础样本添加添加胆固醇、胆红素、血红蛋白、尿酸、伏立康唑、伊曲康唑、EDTA 3K 抗凝剂等干扰物，进行了干扰研究。试验结果表明，添加以上干扰物对本产品检测无干扰反应；使用临床样本作为基础样本，添加环孢霉素、他克莫司、甲泼尼龙、泼尼松、吗替麦考酚酯、霉酚酸苯基葡萄糖苷酸（MPAG）、霉酚酸酰基葡萄糖苷酸（AcMPAG）等干扰物进行交叉反应评价。实验结果表明添加以上干扰物不会对申报产品检验结果产生干扰。

校准品的量值溯源，溯源至中国食品药品检定研究院发布的化学对照品，编号 100924。

使用中国食品药品检定研究院发布的霉酚酸化学对照品(编号

100924)校准制造商选定测量程序（申报产品与配套仪器），使用制造商选定测量程序对工作校准品进行赋值，使用工作校准品校准制造商常设测量程序（申报产品与配套仪器）为产品校准品进行赋值。产品校准品为试剂盒的组成，用户在测试时需按说明书的要求使用产品校准品制作校准曲线，常规样品的测试结果由校准曲线读出。

校准品性能研究，使用所有适用仪器及三批申报产品的校准品分别进行了校准品赋值有效性、瓶内变异系数、瓶间变异系数的研究，实验结果显示，4个浓度的校准品检测结果与靶值比较，偏差不超过 $\pm 10.0\%$ ，符合赋值有效性的要求；瓶内变异系数(CV, %)均小于10.0%，符合瓶内变异系数的要求；瓶间变异系数(CV, %)均小于15%，符合瓶间变异系数的要求。

质控品赋值，使用用户常规测量程序对申报产品中的2个浓度的质控品进行赋值，赋值方案综合考虑设备、时间、试剂批次等影响因素，并进行离群值分析，确定质控品靶值。

质控品性能研究，使用所有适用仪器及三批申报产品的质控品分别进行了质控品赋值有效性、瓶内变异系数、瓶间变异系数的研究，实验结果表明，2个浓度的质控品检测结果均在质控范围内，符合赋值有效性的要求；瓶内变异系数(CV, %)均小于10.0%，符合瓶内变异系数的要求；瓶间变异系数(CV, %)均小于15%，符合瓶间变异系数的要求。

（二）阳性判断值或参考区间研究

霉酚酸类药物是基础免疫抑制剂的重要组成成分，是肝、肾移植

受者的首选免疫抑制基础药物之一。即可检测到霉酚酸的临床样本，均为服用过此类免疫抑制剂的患者。在健康人群的临床样本中，不存在霉酚酸物质。

基于以上原因及分析，参考区间的研究对申报产品不适用。

（三）稳定性研究

试剂盒稳定性研究包括实时稳定性、使用稳定性及运输稳定性。

实时稳定性，使用三批申报产品置于规定储存条件下放置，分别在第 0、3、6、7 个月时取原装未开封试剂盒，对外观、净含量、线性、准确度(回收率)、批内精密度（CV）、批间精密度（CV）、检出限、定量限、水分、校准品及质控品的量值进行检测。结果表明，申报产品在生产后保存至 7 个月各项性能指标均符合产品技术要求、校准品质控品的量值变化趋势不显著，因此确定产品长期稳定性为 6 个月。

使用稳定性，使用三批申报产品在过效期后 2 个月内进行开封稳定性研究，开封后在规定储存条件下放置，分别在 0 天、5 天、10 天取样，对外观、净含量、线性、准确度(回收率)、批内精密度（CV）、批间精密度（CV）、检出限、定量限、水分、校准品及质控品的量值进行检测。结果表明，申报产品在开封后 10 天内各项性能指标均符合产品技术要求、校准品质控品的量值变化趋势不显著，因此确定产品开封稳定性为 10 天。

运输稳定性，使用经模拟运输和实时稳定性研究后至效期末的三批申报产品，进行真实运输并设计脱冷链等极端条件，试验完成后对

外观、净含量、线性、准确度(回收率)、批内精密度 (CV)、批间精密度 (CV)、检出限、定量限、水分、校准品及质控品的量值进行检测。结果表明,申报产品经运输稳定性试验后各项性能指标均符合产品技术要求、校准品质控品的量值变化趋势不显著,运输对产品的稳定性无影响。

三、临床评价概述

霉酚酸已列入国家药监局 2021 年发布实施的《免于临床实验体外诊断试剂目录》的列表中,序号 214。临床评价对比同类产品:美林美邦(厦门)生物科技有限公司生产的霉酚酸检测试剂盒(液相色谱法)注册证号:闽械注准 20242400048。考核试剂与对比试剂共检测基本覆盖线性范围的 105 例临床血清、血浆样本。通过将对比试剂检测血浆与考核试剂检测血清、血浆及结果进行相关性分析,对比试剂检测血浆与考核试剂检测血清具有良好的相关性: Pearson 相关系数接近 1 ($r=0.9886$), 回归方程: $y = 1.0023x + 0.1134$, 提供样本在线性范围各浓度区间内均有分布的散点图, 差值 Bland-Altman 散点图显示 96.19%的点在均值 $\pm 1.96SD$ 范围内, 比值 Bland-Altman 散点图显示 100%的点在均值 $\pm 1.96SD$ 范围内; 对比试剂检测血浆与对考核试剂检测血浆具有良好的相关性: Pearson 相关系数接近 1 ($r=0.9888$), 回归方程: $y = 1.0061x + 0.0355$, 提供样本在线性范围各浓度区间内均有分布的散点图, 差值 Bland-Altman 散点图显示 95.23%的点在均值 $\pm 1.96SD$ 范围内, 比值 Bland-Altman 散点图显示 99.05%的点在均值 $\pm 1.96SD$ 范围内。考核试剂与对比试剂的医学决定水平处预期偏倚符

合要求，考核试剂与对比试剂检测结果具有临床等效性，考核试剂性能能够满足临床使用要求，符合技术审评要求。

综合评价意见

注册申请人申请境内第二类医疗器械注册，该产品为创新医疗器械（冀械新 20240008），该申请项目提供的产品注册申请材料齐全。

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材料进行系统评价，申报产品符合安全性、有效性的要求，符合现有认知水平，建议准予注册。