

受理号：CSZ2100212

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：人类微卫星不稳定性（MSI）检测试剂盒（荧光 PCR-毛细管电泳法）

产品管理类别：第三类

申请人名称：厦门艾德生物医药科技股份有限公司

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.....	10
四、 产品受益风险判定.....	13
综合评价意见.....	15

基本信息

一、申请人名称

厦门艾德生物医药科技股份有限公司

二、申请人住所

厦门市海沧区鼎山路 39 号

三、生产地址

厦门市海沧区鼎山路 39 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MSI阴性对照、MSI阳性对照、MSI混合酶、MSI内标和MSI-PCR反应液A、B，详见表1。

表1 产品主要组成成分

试剂名称	主要组分	规格数量
MSI-PCR反应液A	水、buffer、镁离子	1000 μ L \times 1管
MSI-PCR反应液B	引物、dNTPs	350 μ L \times 1管
MSI阴性对照	细胞系DNA	100 μ L \times 1管
MSI阳性对照	细胞系DNA混合物	100 μ L \times 1管
MSI混合酶	Taq DNA聚合酶、 UNG酶	30 μ L \times 1管
MSI内标	DNA片段	35 μ L \times 1管

备注：不同批次试剂盒中各组分不可混用。

(二) 产品预期用途

本产品用于体外定性检测实体瘤患者福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）组织样本DNA的微卫星不稳定性（MSI）状态，MSI状态通过检测5个单核苷酸重复标志物进行判定，5个单核苷酸标志物为BAT-26、BAT-25、MONO-27、NR-24和CAT-25。

本产品用于替雷利珠单抗的伴随诊断。

表1 微卫星不稳定MSI检测试剂盒标志物信息

标志物名称	GenBank号	重复序列	片段大小范围 (bp)	阴性对照等位基因 (bp)	引物标记荧光基团
NR-24	X60152	(T) ₂₄	92-130	124	TAMRA
BAT-25	L04143	(T) ₂₅	98-128	122	FAM
CAT-25	NM_032982	(T) ₂₅	130-158	154	JOE
BAT-26	AH003235	(A) ₂₆	160-196	186	JOE
MONO-27	AC007684	(A) ₂₇	94-128	120	JOE
Penta D	AP001752	(AAAGA) ₂₋₁₇	181-282	218、252	FAM
Penta E	AC027004	(AAAGA) ₅₋₂₄	134-269	165、212	TAMRA

备注：片段大小范围使用ABI3500 Dx Genetic Analyzer、POP-7 Polymer测定得到。

本产品仅对肿瘤患者FFPE组织样本DNA的MSI状态进行检测，其检测结果仅供临床参考，不应作为患者个体化治疗的唯一依据，临床医生应结合患者病情、药物适应症、治疗反应及其它实验室检测指标等因素进行综合判断。

(三) 产品包装规格

24 测试/盒

(四) 产品检验原理

本试剂盒结合荧光多重PCR技术和片段分析方法，对5个单核苷酸和2个五核苷酸重复标志物设计特异性上下游引物，每种标志物扩增引物对中的一条引物5'端标记相应的荧光基团。待测样本首先经过PCR扩增生成带有荧光标记的DNA片段，再根据片段的长度和荧光标记的颜色不同，采用毛细管电泳法对不同的DNA片段进行分析区分，实现FFPE组织样本DNA的MSI状态检测。

5个单核苷酸重复标志物分别为NR-24、BAT-25、CAT-25、BAT-26、MONO-27，这些标志物均为准单态性，即群体中几乎所有个体在特定标志物的同一等位基因都是纯合子，单核苷酸重复标志物用于MSI状态判定。2个五核苷酸重复标志物为Penta D和Penta E，具有较高的多态性和微卫星稳定性，用于判断肿瘤组织样本和对照样本是否来源于同一个患者。PCR扩增产物用基因分析仪进行毛细管电泳分离，通过比较肿瘤组织样本和对照样本的扩增产物等位基因图谱，从而确定样本的MSI状态。

二、临床前研究概述

(一) 主要原材料

1. 主要原材料的选择

本产品的主要原材料包括引物、DNA聚合酶、UNG酶、和dNTP，这些原材料均为外购方式获得。

自行设计的引物委托专业的合成公司合成，并经HPLC纯化获得；DNA聚合酶、UNG酶和dNTPs等均由有资质的原料供应商提供。通过功能性试验，申请人筛选出最佳原材料和供应商，同时制定了各主要原材料质量标准并经检验合格。

2. 企业参考品和对照品的设置情况

本产品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，除阴性参考品中的非人基因组样本，其余企业参考品均来源于临床FFPE样本。

阳性参考品26支，来源涵盖结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢

癌、宫颈癌、小肠癌、壶腹癌和盆腔透明细胞癌，包括 2 个~5 个不定位点的不同位点组合类型。

阴性参考品 20 支，来源涵盖结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、小肠癌、壶腹癌和盆腔透明细胞癌的 19 例 MSS 或 MSI-L 临床 FFPE 样本，以及 1 例非人类基因组样本。

最低检测限参考品 8 支，来源涵盖结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、小肠癌、壶腹癌和盆腔透明细胞癌，由肿瘤组织 DNA 和对照组织 DNA 混合制备而成。

精密度参考品 9 支，来源涵盖结直肠癌、子宫内膜癌和胃癌，包括 3 例 MSS 参考品、3 例最低检测限水平的 MSI-H 参考品和 3 例肿瘤 DNA 含量大于 50% 的 MSI-H 参考品。

本试剂盒设置了阳性对照和阴性对照，内含 MSI-H 和 MSS 细胞系 DNA，用于检测过程中试剂和仪器的质量控制；此外，本试剂盒含有 2 个五核苷酸重复标志物 Penta D 和 Penta E，用于判断肿瘤组织和对照组织是否来源于同一个体，避免因样本混淆造成的误判。

（二）生产工艺及反应体系研究

申请人对试剂盒反应体系的研究包括 PCR 缓冲液 pH 值确定、镁离子用量确定、dNTPs 用量确定、引物用量确定、UNG 酶用量确定、混合酶用量确定、核酸用量确定、反应总体积确定；对 PCR 反应条件的研究包括扩增循环数、扩增温度和时间、扩增适用机型、基因分析仪类型、分析软件等的优化；对样本要求、样本用量和适用的提取试剂盒进行了研究。

通过功能性实验，确定了最佳的反应体系。申请人根据试剂盒中

试剂和组件的主要生产工艺的研究结果，确定了最佳的生产工艺。

（三）分析性能评估

本产品分析性能评估内容包括准确度、精密度、最低检测限、分析特异性、核酸提取性能等研究。

准确度研究中，使用 3 批成品试剂盒在所有适用机型上对阳性参考品和阴性参考品进行检测，检测结果显示阳性参考品符合率、阴性参考品符合率均为 100%。同时使用若干临床样本对试剂盒准确性进行了研究，这些样本来自消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、肝胆胰肿瘤、泌尿系统肿瘤、内分泌系统肿瘤、皮肤/软组织肿瘤、头颈部肿瘤、神经系统肿瘤、胸腔胸廓肿瘤以及原发灶不明肿瘤，研究结果显示试剂盒检测结果与临床参考标准的阳性符合率、阴性符合率均为 100%。

精密度研究纳入泛癌种实体瘤样本进行研究，这些样本来自消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、肝胆胰肿瘤、泌尿系统肿瘤、内分泌系统肿瘤、皮肤/软组织肿瘤、头颈部肿瘤、神经系统肿瘤和胸腔胸廓肿瘤。分别用 3 批试剂由两位操作者进行 20 天的室内和室间精密度研究，结果显示本产品对精密度参考品的日内/日间、批内/批间、人员间、仪器和室间的检测变异系数均不大于 5%。

最低检测限研究中，申请人从肿瘤 DNA 含量和 DNA 浓度两个方面进行评价，对来自结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、小肠癌、壶腹癌和盆腔透明细胞癌的临床样本进行研究，采用 95%（n=20）的阳性检出率作为标准，初步确定产品最低检测限。然后使用 3 批成品试剂盒，在所有适用机型上用来自消化系统肿瘤、生殖系

统肿瘤、肝胆胰肿瘤、泌尿系统肿瘤、内分泌系统肿瘤、胸腔胸廓肿瘤和原发灶不明肿瘤的多例临床样本在最低检出限水平上进行最低检测限验证。综合考虑定性结果一致率和位点检出率，最终明确了试剂盒的最低检测限为在 25ng FFPE 样本 DNA 中，对肿瘤 DNA 含量不低于 30% 的检测限参考品可以准确检出，结果均为 MSI-H 且相应不稳定标志物均能检出。

分析特异性研究包含野生型耐受性验证、交叉反应研究和干扰研究。采用高浓度野生型核酸样本进行验证，结果显示本试剂盒可以耐受 200ng/反应（40ng/ μ L）及以下的野生型 DNA。交叉反应评价中，检测非人类基因组大肠杆菌，经验证高浓度 DNA 样本与本产品不产生交叉反应。干扰试验结果显示，临床样本中可能存在的潜在干扰物如血红蛋白（2g/L）、甘油三酯（37mmol/L）、胆红素（342 μ mol/L）、福尔马林（0.005%）、乙醇（21.7mmol/L）、石蜡（1%）、二甲苯（37mmol/L）、蛋白酶 K（0.2mg/L）、EDTA（27 μ mol/L）、柠檬酸钠（64.5 μ mol/L）、葡萄糖（6.7mmol/L）以及治疗性药物（氟尿嘧啶、紫杉醇）均不干扰本试剂盒的检测结果。肝素钠对 PCR 反应具有抑制作用，含有肝素抗凝剂的采血管收集的外周血样本不能用于本试剂盒检测。

申请人采用临床样本进行了核酸提取试剂盒性能的研究，根据与该产品的组合性能研究结果，确定推荐的核酸提取试剂符合检测需求。

（四）阳性判断值研究

阳性判断值的研究采用泛癌种实体瘤样本。阳性判断值研究入组

(包括建立和验证)有效样本数共计 920 例,这些样本来自消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤、肝胆胰肿瘤、泌尿系统肿瘤、内分泌系统肿瘤、皮肤/软组织肿瘤、头颈部肿瘤、神经系统肿瘤、胸腔胸廓肿瘤以及原发灶不明肿瘤。对于 MSI 常见癌种,分别采用受试者特征(ROC)曲线分析和约登指数确定试剂盒的阳性判断值,再用另外一批临床样本在所有适用机型上对阳性判断值进行验证,结果显示既定的阳性判断值适用于泛癌种实体瘤样本。最终确定本产品的阳性判断值为:2 个或 2 个以上单核苷酸重复标志物的片段大小发生改变 $\geq 3\text{bp}$,则检测结果为“MSI-H”;若只有其中 1 个单核苷酸重复标志物片段大小发生改变 $\geq 3\text{bp}$ 或无单核苷酸重复标志物片段大小发生改变 $\geq 3\text{bp}$,则检测结果为 MSI-L 或 MSS,即“非 MSI-H”。

(五) 稳定性研究

申请人对本产品实时稳定性、运输稳定性、开瓶冻融稳定性和样本稳定性进行研究,确定了在各种条件下本产品及样本的有效保存时间。

实时稳定性研究:将 3 批试剂盒储存于规定储存条件下,分别在 0、6、9、11、12、13 和 14 个月对物理性能、准确度、特异性、检测限和精密度进行考察,各项性能指标均符合要求,确定产品在 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 条件下,可稳定保存 12 个月。

此外,申请人对产品的开瓶冻融稳定性、运输稳定性和样本稳定性分别进行了研究。结果显示,产品性能均能满足产品说明书声称。

三、临床评价概述

申报产品用于体外定性检测实体瘤患者福尔马林固定石蜡包埋组织样本（FFPE）中 DNA 的微卫星不稳定（MSI）状态，用于鉴别可使用替雷利珠单抗治疗的人群。本产品临床试验可分为两部分，第一部分为临床检测性能的研究，第二部分为伴随诊断用途的研究。

第一部分：临床检测性能的研究

该部分研究在温州医科大学附属第一医院、山西省肿瘤医院和中日友好医院三家临床试验机构进行，采用临床参考方法作为对比试剂，入组 1761 例实体瘤患者，包括结直肠癌 326 例、子宫内膜癌 221 例、胃癌 238 例、宫颈癌 218 例、卵巢癌 215 例、小肠癌 78 例、壶腹癌 88 例、盆腔透明细胞癌 102 例，其他癌种 275 例。其中，结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、宫颈癌、卵巢癌、小肠癌、壶腹癌、盆腔透明细胞癌为药物临床试验中验证的癌种，在此次临床试验中共纳入 1486 例。

针对所有癌种，检测结果如下：

以样本的 MSI-H 作为阳性，非 MSI-H 状态作为阴性进行定性统计，申报产品与对比方法的阳性符合率为 100%（95%CI: 97.5%，100%），阴性符合率为 99.7%（95%CI: 99.2%，99.9%），总符合率为 99.7%（95%CI: 99.3%，99.9%）。

对于 BAT-26 位点，申报产品与对比方法的阳性符合率为 97.3%（95%CI: 93.2%，98.9%），阴性符合率为 99.7%（95%CI: 98.7%，99.7%），总符合率为 99.5%（95%CI: 98.6%，99.5%）。

对于 BAT-25 位点，申报产品与对比方法的阳性符合率为 97.9%

(95%CI: 94.2%, 100%)，阴性符合率为 99.3% (95%CI: 99.2%, 99.9%)，总符合率为 99.2% (95%CI: 98.9%, 99.7%)。

对于 MONO-27 位点,申报产品与对比方法的阳性符合率为 95.2% (95%CI: 90.3%, 97.6%)，阴性符合率为 99.1% (95%CI: 98.4%, 99.4%)，总符合率为 98.7% (95%CI: 97.9%, 99.1%)。

对于 NR-24 位点,申报产品与对比方法的阳性符合率为 92.4% (95%CI: 86.1%, 95.9%)，阴性符合率为 99.9% (95%CI: 99.5%, 99.9%)，总符合率为 99.3% (95%CI: 98.7%, 99.6%)。

对于 CAT-25 位点,申报产品与对比方法的阳性符合率为 100% (95%CI: 97.3%, 100%)，阴性符合率为 100% (95%CI: 99.5%, 100%)，总符合率为 100% (95%CI: 99.6%, 100%)。

针对不同癌种,申报产品与对比方法的阳性符合率、阴性符合率和总符合率均满足要求。

上述研究结果表明产品临床检测性能满足要求。

第二部分：伴随诊断意义用途的研究

该部分研究认可同步开发的伴随药物临床试验证据。针对该部分研究,申请人提供了 BGB-A317-209 研究资料。在这项临床试验中,共有 51 例 MSI-H/dMMR 的实体瘤患者纳入了有效性统计分析,涵盖 8 种肿瘤类型:结直肠癌、子宫内膜癌、G/GEJC、小肠腺癌、壶腹癌、宫颈癌、卵巢癌和盆腔透明细胞癌。药物临床试验的主要研究终点为客观缓解率,多中心临床试验结果支持本产品伴随诊断预期用途。

注册人提交的临床评价资料能够支持产品注册申请。

四、产品受益风险判定

根据YY/T 0316-2016《医疗器械—风险管理对医疗器械的应用》对产品进行风险分析。

(一) 受益评估

本产品适用于替雷利珠单抗的伴随诊断，为临床医生对实体瘤患者选择靶向药物提供依据。检测结果仅供临床参考，具体临床应用时，临床医生必须结合病例实际情况判读。本产品临床应用的主要受益在于：可以作为替雷利珠单抗的伴随诊断试剂对靶向用药人群进行筛选，可以让MSI-H实体瘤患者获得及时的治疗。依据现有的临床试验结果显示，该试剂盒检测MSI-H的阳性符合率为100%、阴性符合率99.7%、总符合率99.7%。本产品作为同步开发的筛选入组试剂盒参与替雷利珠单抗国内注册上市的关键性临床研究—百济神州（上海）生物科技有限公司申办的一项在中国开展的单臂、多中心、开放性、II期研究（BGB-A317-209），该药物临床试验的主要研究终点为客观缓解率，多中心临床试验结果支持本产品伴随诊断预期用途。

(二) 风险评估

申请人对已知危险（源）进行风险评价，按照风险可接受准则判断每个危险（源）的风险是否达到可接受水平，对合理可行降低的风险、不经过风险/收益分析既判定为不可接受的风险采取控制措施，并对具体措施进行实施验证，同时重新对采取措施后的风险进行估计，确认其风险水平是否可接受。但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需要在说明书中提示以下信息：

1.预期用途：本产品用于体外定性检测实体瘤患者福尔马林固定石蜡包埋（FFPE）组织样本DNA的微卫星不稳定性（MSI）状态，MSI状态通过检测5个单核苷酸重复标志物进行判定，5个单核苷酸标志物为BAT-26、BAT-25、MONO-27、NR-24和CAT-25。本产品用于替雷利珠单抗的伴随诊断。

本产品仅对肿瘤患者FFPE组织样本DNA的MSI状态进行检测，其检测结果仅供临床参考，不应作为患者个体化治疗的唯一依据，临床医生应结合患者病情、药物适应症、治疗反应及其它实验室检测指标等因素进行综合判断。

2.警示及注意事项：产品说明中介绍了该产品检验方法的局限性及使用中的注意事项。

综合评价意见

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。

2023 年 10 月 24 日

附件：产品说明书

人类微卫星不稳定性 (MSI) 检测试剂盒 (荧光 PCR-毛细管电泳法)

说明书

【产品名称】

通用名称：人类微卫星不稳定性 (MSI) 检测试剂盒 (荧光 PCR-毛细管电泳法)

【包装规格】

24 测试/盒

【预期用途】

本产品用于体外定性检测实体瘤患者福尔马林固定石蜡包埋 (FFPE) 组织样本 DNA 的微卫星不稳定性 (MSI) 状态, MSI 状态通过检测 5 个单核苷酸重复标志物进行判定, 5 个单核苷酸标志物为 BAT-26、BAT-25、MONO-27、NR-24 和 CAT-25。

本产品用于替雷利珠单抗的伴随诊断。

表 1 微卫星不稳定 MSI 检测试剂盒标志物信息

标志物名称	GenBank 号	重复序列	片段大小范围 (bp)	阴性对照等位基因 (bp)	引物标记荧光基团
NR-24	X60152	(T) ₂₄	92-130	124	TAMRA
BAT-25	L04143	(T) ₂₅	98-128	122	FAM
CAT-25	NM_032982	(T) ₂₅	130-158	154	JOE
BAT-26	AH003235	(A) ₂₆	160-196	186	JOE
MONO-27	AC007684	(A) ₂₇	94-128	120	JOE

Penta D	AP001752	(AAAGA) ₂₋₁₇	181-282	218、252	FAM
Penta E	AC027004	(AAAGA) ₅₋₂₄	134-269	165、212	TAMRA

备注：片段大小范围使用 ABI3500 Dx Genetic Analyzer、POP-7 Polymer 测定得到。

本产品仅对肿瘤患者 FFPE 组织样本 DNA 的 MSI 状态进行检测，其检测结果仅供临床参考，不应作为患者个体化治疗的唯一依据，临床医生应结合患者病情、药物适应症、治疗反应及其它实验室检测指标等因素进行综合判断。

微卫星（microsatellite）是指细胞基因组中由短的重复单元（一般为 1~6 个碱基）组成的短串联重复序列，通常重复次数不超过 60 次，长度小于 350bp，平均每 30kb 基因组长度中存在一个微卫星，一般处于可累积中性突变的非编码区域，在不同人群中呈现高度个体特异性和遗传稳定性^[1]。正常状态下，微卫星的长度和排序保持不变，并且稳定遗传。但在错配修复基因功能缺陷（defective mismatch repair, dMMR）的情况下，微卫星的 DNA 在复制过程中由于“链滑”（strand slippage）等因素，导致双链分子的碱基发生错配、插入或缺失，引起微卫星的结构发生改变，这种结构上发生改变的微卫星即为微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI）。MSI 是 DNA 错配修复系统缺陷的标志，通常是由于 MMR 基因中的一个或多个发生种系突变或 MLH1 基因启动子区域甲基化引起^[2-4]。美国 NCI（National Cancer Institute）推荐 NCI Panel 用于 MSI 检测，NCI Panel 包括 2 个单核苷酸重复标志物和 3 个二核苷酸重复标志物，检测肿瘤 MSI 状态时，如果 2 个或 2 个以上的标志物不稳定，则为高度微卫星不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）；如果只检测出 1 个标志物不稳定，则为低度微卫星不稳定（microsatellite instability-low, MSI-L）；如果没有标志物显示不稳定，则为微卫星稳定（microsatellite stable, MSS）。2004 年作出修订，建议用单核苷酸重复标志物代替二核苷酸重复标志物，以改善微卫星检测的灵

敏度和特异性^[5-6]。多种实体瘤中都存在 MSI-H/dMMR^[7-12]，在子宫内膜癌、结直肠癌和胃癌患者中阳性率较高，分别为 16%~33%、6%~22%和 9%~22%，其他肿瘤类型如肝癌、壶腹癌、卵巢癌、宫颈癌、食管腺癌、软组织瘤、头颈癌、肾癌及尤文肉瘤等 MSI-H/dMMR 阳性率大于 2%，而前列腺癌、肺癌、乳腺癌等阳性率低于 2%。MSI-H 肿瘤在早期阶段更常见，而在晚期和转移性肿瘤中比例有所下降，晚期结直肠癌、胃癌和子宫内膜癌的 MSI-H/dMMR 比例约 4%、3%和 7%~18%。MSI 是 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗的重要生物标志物之一，可独立预测免疫治疗疗效。2017 年 5 月，FDA 加速批准帕博利珠单抗(Pembrolizumab)治疗具有 MSI-H 或 dMMR 的不可切除或转移性实体瘤的成人和儿童患者。这是 FDA 首次不依照肿瘤来源，而是依照特定生物标记物进行区分的抗肿瘤疗法，具有里程碑式的意义^[13]。同年 7 月，基于 CheckMate 142 II 期临床试验结果，FDA 批准纳武利尤单抗（Nivolumab）用于治疗经氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后疾病进展的 MSI-H 或 dMMR 转移性结直肠癌患者^[14]。另外，MSI 检测对于 II 期结直肠癌患者的预后判断和治疗指导具有重要意义，临床研究表明，MSI-H 的 II 期结直肠癌患者预后较好，但不能从氟尿嘧啶单药辅助治疗中受益^[15-17]。此外，Lynch 综合征患者及其家族成员常见结直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、卵巢癌等多种相关肿瘤，90%以上的 Lynch 综合征存在高度微卫星不稳定 MSI-H 特征，因此 MSI 检测也有助于 Lynch 综合征的筛查^[18-19]。

【检验原理】

本试剂盒结合荧光多重 PCR 技术和片段分析方法，对 5 个单核苷酸和 2 个五核苷酸重复标志物设计特异性上下游引物，每种标志物扩增引物对中含有一条引物 5' 端标记相应的荧光基团（详见表 1）。待测样本首先经过 PCR 扩增生成

带有荧光标记的 DNA 片段，再根据片段的长度和荧光标记的颜色不同，采用毛细管电泳法对不同的 DNA 片段进行分析区分，实现 FFPE 组织样本 DNA 的 MSI 状态检测。

5 个单核苷酸重复标志物分别为 NR-24、BAT-25、CAT-25、BAT-26、MONO-27，这些标志物均为准单态性^[20-23]，即群体中几乎所有个体在特定标志物的同一等位基因都是纯合子，单核苷酸重复标志物用于 MSI 状态判定。2 个五核苷酸重复标志物为 Penta D 和 Penta E，具有较高的多态性和微卫星稳定性^[20]，用于判断肿瘤组织样本和对照样本是否来源于同一个患者。PCR 扩增产物用基因分析仪进行毛细管电泳分离，通过比较肿瘤组织样本和对照样本的扩增产物等位基因图谱，从而确定样本的 MSI 状态。

【主要组成成分】

本试剂盒含有 MSI 阴性对照、MSI 阳性对照、MSI 混合酶、MSI 内标和 MSI-PCR 反应液 A、B。反应液含有 7 对荧光标记特异性引物，分别扩增 5 个单核苷酸重复标志物和 2 个五核苷酸重复标志物。试剂盒组成详见表 2。

表 2 试剂盒组成

管号	试剂名称	主要组分	体积	管数
①	MSI-PCR反应液A	水、buffer、镁离子	1000μL	1
②	MSI-PCR反应液B	引物、dNTPs	350μL	1
③	MSI阴性对照	细胞系DNA	100μL	1
④	MSI阳性对照	细胞系DNA混合物	100μL	1
⑤	MSI混合酶	Taq DNA聚合酶、UNG酶	30μL	1
⑥	MSI内标	DNA片段	35μL	1

备注：不同批次试剂盒中各组分不可混用。

其它需要自备的试剂和耗材有：

1. FFPE 组织样本 DNA 提取试剂盒，使用厦门艾德生物医药科技股份有限公司的核酸提取试剂(型号: FFPE DNA, 闽厦械备 20150079 号, 货号 8.02.0017)、ReliaPrep FFPE gDNA Miniprep System (Promega, 货号 A2352) 或 QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (货号 56404)。对照样本可使用癌旁组织样本或者外周血样本，外周血样本使用厦门艾德生物医药科技股份有限公司的核酸提取试剂(型号: 新鲜血液/骨髓 DNA, 闽厦械备 20150078 号, 货号 8.02.0014)。
2. 使用 Thermo Fisher Scientific 的高分子分离胶 POP-7 Polymer, 货号 4393713 (规格 960 samples) 或 4393709 (384 samples), 国械备 20170900 号。使用 Thermo Fisher Scientific 的 Hi-Di 甲酰胺, 货号 4440752, 国械备 20160320 号。
3. 无 DNase 和 RNase 的纯化水。
4. 无 DNase 和 RNase 移液器滤芯吸嘴。
5. 结果分析软件: 推荐使用 GeneMapper Software (版本号 4.1 或 5.0) 分析 MSI 检测结果, 或使用基因分析仪内嵌数据采集软件 Data Collection Software (版本号 1.0 或 3.0), 详细操作请参照软件用户指南。基因分析仪和分析软件的关系见表 3:

表 3 基因分析仪和分析软件的关系

基因分析仪	内置数据采集软件	独立分析软件
3500 Dx	Data Collection Software (版本号 1.0 或 3.0)	GeneMapper Software (版本号 4.1 或 5.0)
3500xL Dx	Data Collection Software (版本号 1.0 或 3.0)	

备注: 软件均由 Thermo Fisher Scientific 提供。

【储存条件及有效期】

-20±5℃避光储存，有效期 12 个月。

开瓶后不影响产品有效期。使用完毕后于-20±5℃保存。避免反复冻融，冻融次数不超过 5 次。

试剂盒在运输过程中，需要泡沫箱加冰袋密封运输，运输时间不超过一周，运输温度不超过 30℃。

生产日期及有效期至见标签。

【适用仪器】

PCR 仪：2720 Thermal Cycler（Applied Biosystems）、GeneAmp PCR System 9700（Applied Biosystems）、SLAN 全自动医用 PCR 分析系统（上海宏石）。

基因分析仪 Genetic Analyzer：型号 3500 Dx（Life Technologies Holdings Pte Ltd）、3500xL Dx（Life Technologies Holdings Pte Ltd）。

备注：基因分析仪首次使用前需进行光谱校准。

【样本要求】

1. 检测样本类型为肿瘤 FFPE 组织样本，经病理评估确认肿瘤细胞含量不低于 30%，FFPE 组织样本保存年限不应超过 3 年，切片厚度应介于 5~10μm，切片数不少于 5 片。
2. 对照样本可以是癌旁组织样本或外周血样本，癌旁组织样本需病理质控不含肿瘤细胞，外周血样本一般不少于 2mL，使用 EDTA 抗凝管进行收集。新

鲜采集的外周血样本在 2~8℃放置不超过 7 天，或者在-20±5℃放置不超过 6 个月。

3. 所提取 DNA 采用紫外分光光度计进行浓度和纯度测定，组织样本和外周血样本 DNA 浓度不低于 5ng/μL，OD₂₆₀/OD₂₈₀ 应在 1.5~2.2 范围内。提取完的 DNA 建议立即进行检测，否则请于-20±5℃保存，保存时间不要超过 6 个月。
4. NTC（纯化水）应平行参与核酸提取过程，提取洗脱液同步用于本试剂盒检测。

【检验方法】

在每次检测反应中，每份样品必须和NTC（自备纯化水）、**MSI阴性对照**、**MSI阳性对照**共同进行检测和分析。

1. 取出试剂盒内各组分。**MSI-PCR反应液A、B**和**MSI阴性对照**、阳性对照充分解冻后振荡混匀，快速离心5s待用；**MSI混合酶**振荡混匀，快速离心5s待用。
2. 分装：每管试剂按15μL反应液A、5μL反应液B和0.4μL混合酶的比例，从**MSI-PCR反应液**管中取出相应体积的反应液，按比例加入相应体积的**MSI混合酶**，振荡混匀，快速离心5s，以每管20.4μL分装到PCR反应管中。

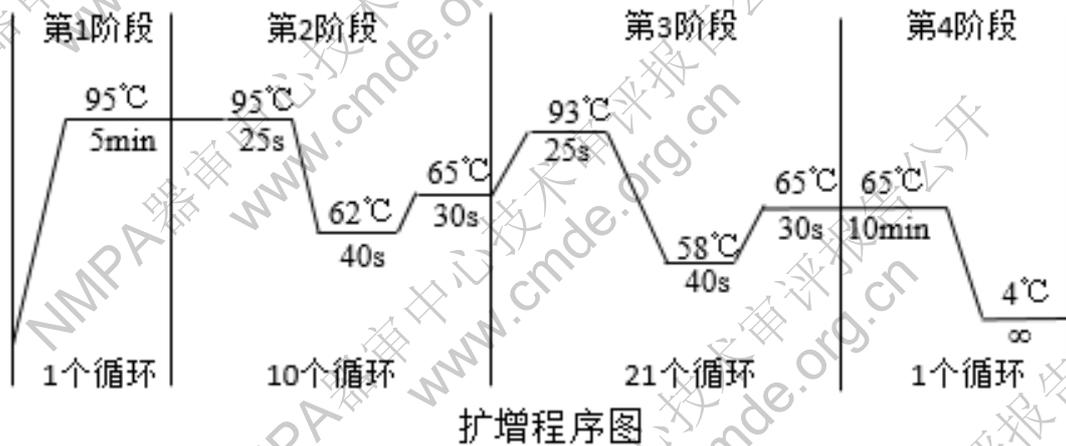
备注：为了减少分液误差，建议在配制反应混合液时根据样本数量（n）分别取（n+3）测试的反应液和混合酶（推荐在冰盒上操作）。

3. 加样：分别加入5μL肿瘤组织样本DNA、对照样本DNA、**MSI阴性对照**、**MSI阳性对照**和纯化水（NTC），然后小心盖上PCR管盖，快速离心5s。推荐DNA样本上样浓度为5ng/μL，请使用1×TE缓冲液（pH 8.0）进行DNA稀释，客户可根据实际情况对DNA上样量做适当的调整，上样浓度不应超过40ng/μL。
4. 将PCR反应管放入PCR仪，PCR反应板布局见表4中推荐方法。

表 4 PCR 反应板布局

管号	1	2	...	11	12
A	样本1肿瘤	样本5肿瘤	...	样本41肿瘤	样本45肿瘤
B	样本1对照	样本5对照	...	样本41对照	样本45对照
C	样本2肿瘤	样本6肿瘤	...	样本42肿瘤	样本46肿瘤
D	样本2对照	样本6对照	...	样本42对照	样本46对照
E	样本3肿瘤	样本7肿瘤	...	样本43肿瘤	MSI阴性对照
F	样本3对照	样本7对照	...	样本43对照	MSI阳性对照
G	样本4肿瘤	样本8肿瘤	...	样本44肿瘤	NTC
H	样本4对照	样本8对照	...	样本44对照	/

5. 按照下图中说明的扩增程序图进行设置，进行PCR扩增。



第1阶段：95℃ 5分钟，1个循环；

第2阶段：95℃ 25秒，62℃ 40秒，65℃ 30秒，10个循环；

第3阶段：93℃ 25秒，58℃ 40秒，65℃ 30秒，21个循环；

第4阶段：65℃ 10min，4℃ ∞，1个循环。

注意：建议PCR完成后立即进行毛细管电泳分离。

6. 毛细管电泳分离

- 1) 按照每测试中含有0.5 μL MSI内标，9 μL Hi-Di甲酰胺的比例将两者混合，振荡混匀，快速离心5s，以每管9μL分装到96孔板中，然后相应加入步骤5中

肿瘤组织样本DNA、对照样本DNA、阴性对照、阳性对照和NTC的PCR扩增产物各1 μ L，将96孔板置于普通PCR仪上95℃变性3min，迅速置于冰上或2~8℃冰箱2min，然后进行片段分析。

2) 上机检测。将96孔板安装至板架上，放置于基因分析仪托盘上，打开数据收集软件Data Collection Software，设置参数，运行实验，详细操作请参照基因分析仪操作说明书。

【阳性判断值】

1. 每个电泳图谱的横纵坐标分别表示片段长度（bp）和峰高（RFU）。对于单核苷酸重复标志物，在表1要求的片段大小范围之内存在2个及以上连续峰，同时峰高 ≥ 100 RFU，则存在检测信号。Penta D和Penta E的检测信号要求在片段范围之内且峰高 ≥ 100 RFU。
2. 以对照样本的电泳图谱作为对照，对肿瘤组织样本的5个单核苷酸重复标志物进行判定，具体判定方法见表5。

表 5 结果判定

判定标准	结果	结果分类
≥ 2 个单核苷酸重复标志物 片段大小发生改变 ≥ 3 bp	MSI-H	“MSI-H”
1 个单核苷酸重复标志物 片段大小发生改变 ≥ 3 bp	MSI-L	“非 MSI-H”
无单核苷酸重复标志物 片段大小发生改变 ≥ 3 bp	MSS	

【检测结果的解释】

1. 单核苷酸重复标志物的峰高不能超过基因分析仪的最大荧光值（3500系列最

大荧光值30000RFU), 否则请用纯化水将PCR产物稀释5~10倍重新上机检测, 或者适当降低模板用量重新进行PCR扩增。

2. NTC反应管中7个MSI标志物应均无检测信号, 若任意一种MSI标志物有检测信号, 则此次实验结果无效, 建议重新检测。
3. MSI阴性对照、阳性对照的7个MSI标志物均应有检测信号。MSI阴性对照片段大小与表1所列阴性对照等位基因片段大小一致或相差不超过3bp, 若任意一种MSI标志物无检测信号或相差超过3bp, 则此次实验结果无效, 建议重新检测。以MSI阴性对照的电泳图谱作为对照, 对MSI阳性对照的5个单核苷酸重复标志物进行判定, 结果应为“MSI-H”, 具体判定方法见表5。若阳性对照结果为“非MSI-H”, 则此次实验结果无效, 建议重新检测。
4. 肿瘤组织样本和对照样本的7个标志物均应有检测信号, 片段大小在表1要求范围内。若任意一个标志物无检测信号, 可能由于样本漏加或样本质量不合格, 建议重新检测或重新提取样本后再进行检测。
5. Penta D和Penta E用于判断肿瘤组织样本和对照样本是否来源于同一个体, 在对照样本中发现的等位基因也应存在于肿瘤组织样本中, 肿瘤组织样本中可能出现额外的五核苷酸重复等位基因。若对照样本中存在的五核苷酸重复等位基因, 没有出现在肿瘤组织样本中, 可能是样本混淆, 建议重新检测或重新提取样本后再进行检测。

【检验方法的局限性】

1. 本试剂盒的检测结果仅供临床参考, 对患者个性化治疗的选择应结合其症状、体征、病史、其他实验室检查及治疗反应等情况综合考虑。
2. “非MSI-H”结果不能完全排除MSI-H的存在, 组织样本中肿瘤DNA过少、严

重降解或MSI-H比例低于检测下限均有可能造成阴性结果。

3. 不合理的样本采集、转运及处理、以及不当的试验操作和实验环境均有可能导致假阴性或者假阳性结果。
4. 该检测仅限于规定的样本类型及检测系统（包括适用机型、核酸提取试剂、检测方法等）。
5. 本试剂盒仅对检测试剂明确包含的5种单核苷酸和2种五核苷酸重复标志物进行检测，不包括检测试剂盒申明之外的其它核苷酸重复标志物。

【产品性能指标】

1. 试剂盒外观整洁，标记清晰，无漏液。试剂融化后无浑浊，无沉淀。
2. 按照说明书操作，对企业阳性参考品进行检测，阳性参考品符合率为100%。
阳性参考品为临床FFPE阳性DNA样本。
3. 按照说明书操作，对企业阴性参考品进行检测，阴性参考品符合率为100%。
阴性参考品为临床FFPE阴性DNA样本。
4. 在25ng/反应总DNA浓度背景下，本试剂盒对肿瘤DNA含量不低于30%的检测限参考品可以准确检出，结果均为MSI-H且相应不稳定标志物均能检出。
5. 对“微卫星不稳定性（MSI）检测国家参考品”进行检测，阳性参考品符合率和阴性参考品符合率均为100%，可稳定检出5%肿瘤DNA含量的检测限参考品。
6. 临床样本中可能存在的潜在干扰物如血红蛋白（2g/L）、甘油三酯（37mmol/L）、胆红素（342 μ mol/L）、福尔马林（0.005%）、乙醇（21.7mmol/L）、石蜡（1%）、二甲苯（37mmol/L）、蛋白酶K（0.2mg/L）、EDTA（27 μ mol/L）、柠檬酸钠（64.5 μ mol/L）、葡萄糖（6.7mmol/L）以及治疗性药物（氟尿嘧啶、

紫杉醇)均不干扰本试剂盒的检测结果。常见病原菌大肠杆菌DNA对检测结果无影响。肝素钠对PCR反应具有抑制作用,含有肝素抗凝剂的采血管收集的外周血样本不能用于本试剂盒检测。

7. 对同一份阴性精密度参考品重复检测10次,检测结果均为阴性;对同一份阳性精密度参考品重复检测10次,检测结果均为阳性。

8. 检测结果采用GeneMapper Software(版本号4.1或5.0)或Data Collection Software(版本号1.0或3.0)进行判读,两个软件判读结果一致性100%。

9. 产品临床试验:

本产品临床试验可分为两部分,第一部分为临床检测性能的研究,第二部分为伴随诊断用途的研究。

第一部分:临床检测性能的研究

该部分研究在三家临床试验机构进行,采用临床参考方法作为对比试剂,入组1761例实体瘤患者。

针对所有癌种,检测结果如下:

以样本的MSI-H作为阳性,非MSI-H状态作为阴性进行定性统计时,申报产品与对比方法的阳性符合率为100%,阴性符合率为99.7%,总符合率为99.7%。

对于BAT-26位点,申报产品与对比方法的阳性符合率为97.3%,阴性符合率为99.7%,总符合率为99.5%。

对于BAT-25位点,申报产品与对比方法的阳性符合率为97.9%,阴性符合率为99.3%,总符合率为99.2%。

对于MONO-27位点,申报产品与对比方法的阳性符合率为95.2%,阴性符合率为99.1%,总符合率为98.7%。

对于NR-24位点，申报产品与对比方法的阳性符合率为92.4%，阴性符合率为99.9%，总符合率为99.3%。

对于CAT-25位点，申报产品与对比方法的阳性符合率为100%，阴性符合率为100%，总符合率为100%。

针对不同癌种，申报产品与对比方法的阳性符合率、阴性符合率和总符合率均满足要求。

第二部分：伴随诊断意义用途的研究

该部分研究认可同步开发的伴随药物临床试验证据。针对该部分研究，申请人提供了BGB-A317-209研究资料。在这项临床试验中，共有51例MSI-H/dMMR的实体瘤患者纳入了有效性统计分析，涵盖8种肿瘤类型：结直肠癌、子宫内膜癌、G/GEJC、小肠腺癌、壶腹癌、宫颈癌、卵巢癌和盆腔透明细胞癌。多中心临床试验结果如表6和表7。药物临床试验结果支持本产品伴随诊断预期用途。

表 6：研究 BGB-A317-209 关键有效性结果

(由独立审查委员会根据 RECIST 1.1 版评估)

有效性数据	有效性可评价人群N=51
客观缓解率 (ORR), n (%) ¹	21 (41.2)
95% CI*	(27.58, 55.83)
经确认的最佳总体缓解 (BOR), n(%)	
完全缓解 (CR)	4 (7.8)
部分缓解 (PR)	17 (33.3)
缓解持续时间 (DoR)	
事件数, n (%) ¹	1 (4.8)
中位DoR† (月) (95% CI)	NR (NE, NE)
6个月的无事件率‡ (%) (95% CI)	100.0 (NE, NE)
12个月的无事件率‡ (%) (95% CI)	92.9 (59.08, 98.96)
无进展生存期 (PFS)	
事件数, n (%) ¹	24 (47.1)
中位PFS† (月) (95% CI)	14.4 (3.38, NE)
6个月的无事件率‡ (%) (95% CI)	58.2 (42.95, 70.69)

12个月的无事件率‡ (%) (95% CI) 53.9 (38.79, 66.78)

总生存期 (OS)

事件数, n (%)¹ 19 (37.3)

中位OS† (月) (95% CI) 28.7 (16.72, NE)

6个月的生存率‡ (%) (95% CI) 85.7 (72.29, 92.91)

12个月的生存率‡ (%) (95% CI) 69.0 (53.88, 80.00)

缩略词: CI=置信区间; NE=无法估计; NR=未达到。

¹ 百分比基于N。

* 根据Clopper-Pearson法估计95% CI。

† 基于Kaplan-Meier方法估计中位值, 根据Brookmeyer-Crowley法估计95% CI。

‡ 基于Kaplan-Meier法估计无事件率, 根据Greenwood's公式估计95% CI。

表7: 按肿瘤类型列示的疾病缓解情况

(由独立审查委员会根据RECIST 1.1版评估)

肿瘤类型	患者例数	ORR (95% CI)	DoR (范围[月])
CRC	21	19.0% (4/21) (5.45, 41.91)	5.6+, 20.7+
子宫内膜癌	14	42.9% (6/14) (17.66, 71.14)	8.3+, 15.4+
G/GEJC	9	55.6% (5/9) (21.20, 86.30)	9.7+, 20.8+
小肠腺癌	3	PR, PR, PR	12.3+, 26.3+
壶腹癌	1	SD	NA
宫颈癌	1	PR	15.5+
卵巢癌	1	PR	23.5+
盆腔透明细胞癌	1	PR	8.3+

+ 表示删失; NA=不适用

【注意事项】

1. 实验前请仔细阅读本说明书。
2. 本试剂盒结果会受到样品本身的来源、样品采集过程、样本质量、样本运输条件、样本预处理等因素影响, 同时也受到DNA提取质量、基因分析仪型号、操作环境以及当前分子生物学技术的局限性等限制, 可能导致得出假阳性或假阴性的检测结果。使用者须了解检测过程中可能存在的潜在错误、准确性的局限性。
3. 实验前请熟悉和掌握需使用的各种仪器的操作方法和注意事项。
4. 避免在不必要的情况下冻融试剂盒中的试剂。

5. 本试剂盒所有试剂均经过特别配制，以用于上述检测。随意替换试剂盒中的任何试剂，都可能影响使用效果。不要使用超过有效期的试剂。
6. 实验时注意防止外源DNA对试剂的污染，注意先加完样品DNA后再进行质控品的操作。推荐在制备反应试剂和添加DNA模板时，使用单独、专用的移液枪和滤芯吸嘴。进行反应试剂制备的地点应当与添加模板的地点相隔离。
7. 实验完毕用10%次氯酸或75%酒精或紫外灯处理工作台和移液器。
8. 所有化学药品都具有潜在的危险性。操作时，请穿着合适的实验室工作服、并佩戴一次性手套等防护性措施。产品在正确使用过程中不慎溅入眼内应立即用冲眼器或大量清水冲洗眼睛。
9. 所有检测样本和试剂盒中的阴/阳性对照应视为具有传染性物质，操作和废弃物处理均需符合相关法规要求：卫生部《微生物生物医学实验室生物安全通用准则》和《医疗废物管理条例》。
10. 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。

【标识的解释】

☞：保持干燥；☞：向上；☞：易碎，小心轻放。

【参考文献】

1. Ellegren H. Microsatellites: simple sequences with complex evolution[J]. Nature reviews genetics, 2004, 5(6): 435-445.
2. Aaltonen L A, Peltomäki P, Mecklin J P, et al. Replication errors in benign and

- malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients[J].
Cancer research, 1994, 54(7): 1645-1648.
3. Shibata D, Peinado M A, Malkhosyan S, et al. Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation[J]. Nature genetics, 1994, 6(3): 273-281.
 4. Boland C R, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2073-2087.
 5. Boland C R, Thibodeau S N, Hamilton S R, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer[J]. 1998: 5248-5257.
 6. Umar A, Boland C R, Terdiman J P, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability[J]. Journal of the National Cancer Institute, 2004, 96(4): 261-268.
 7. Dudley J C, Lin M T, Le D T, et al. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade[J]. Clinical Cancer Research, 2016, 22(4): 813-820.
 8. Hause R J, Pritchard C C, Shendure J, et al. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types[J]. Nature medicine, 2016, 22(11): 1342-1350.
 9. Le D T, Durham J N, Smith K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357(6349): 409-413.
 10. Bonneville R, Krook M A, Kautto E A, et al. Landscape of microsatellite

- instability across 39 cancer types[J]. JCO precision oncology, 2017, 1: 1-15.
11. Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, et al. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients[J]. Cancer medicine, 2018, 7(3): 746-756.
 12. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data[J]. JCO precision oncology, 2017, 1: 1-17.
 13. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA approval agnostic of cancer site-when a biomarker defines the indication[J]. N Engl J Med, 2017, 377(15): 1409-1412.
 14. U.S. Food and Drug Administration, FDA grants nivolumab accelerated approval for MSI-H or dMMR colorectal cancer (FDA News Release, 31 July 2017).
 15. Ribic C M, Sargent D J, Moore M J, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2003, 349(3): 247-257.
 16. Sargent D J, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(20): 3219-3226.
 17. Carethers J M, Smith E J, Behling C A, et al. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2004, 126(2): 394-401.
 18. Lynch H T, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer[J]. New England Journal of Medicine, 2003, 348(10): 919-932.

19. Hampel H, Frankel W L, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer)[J]. New England Journal of Medicine, 2005, 352(18): 1851-1860.
20. Bacher J W, Flanagan L A, Smalley R L, et al. Development of a fluorescent multiplex assay for detection of MSI-High tumors[J]. Disease markers, 2004, 20(4, 5): 237-250.
21. Bianchi F, Galizia E, Catalani R, et al. CAT25 is a mononucleotide marker to identify HNPCC patients[J]. The Journal of Molecular Diagnostics, 2009, 11(3): 248-252.
22. Babaei H, Zeinalian M, Emami M H, et al. Simplified microsatellite instability detection protocol provides equivalent sensitivity to robust detection strategies in Lynch syndrome patients[J]. Cancer biology & medicine, 2017, 14(2): 142-150.
23. Findeisen P, Kloor M, Merx S, et al. T25 repeat in the 3' untranslated region of the CASP2 gene: a sensitive and specific marker for microsatellite instability in colorectal cancer[J]. Cancer research, 2005, 65(18): 8072-8078.

【基本信息】

注册人/生产企业名称： 厦门艾德生物医药科技股份有限公司

住所： 厦门市海沧区鼎山路39号

生产地址： 厦门市海沧区鼎山路39号

联系方式：

售后服务单位名称：

联系方式：

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】