

Performance studies

Part of TD, Annex A7

パフォーマンス研究

TD の一部、添付資料 A7

Product: COVID-19 IgG/IgM Rapid Test (cassette, single, pouched)

Whole blood / Serum Plasma

製品情報: COVID-19 IgG/IgM 即時型検査(カセット、シングル、パウチ入り)

全血/血清血漿

This Document is part of the Technical File, Annex A7

この文書はテクニカルファイル、添付資料 A7 の一部です。

Scope

To demonstrate that the performance of the assay (analytical performance and diagnostic performance) is in accordance with the directive 98/97/EC and the standard DIN EN 13612:2002.

範囲

分析の性能(分析性能および診断性能)が、指示 98/97/EC および 標準 DIN EN 13612:2002 に一致していることを証明する。

Responsible manufacture

Nal von minden GmbH

Product

COVID-19 IgG/IgM Rapid Test

Test for qualitative detection of anti-SARS-CoV-2 and IgM in human whole blood, serum or plasma specimens

Format; cassette, single pouched and derived variants

製品

COVID-19 IgG/IgM 即時型検査

ヒト全血、血清または血漿検体中の、抗 SARS-CoV-2 および IgM を定性的に検出するためのテスト

フォーマット; カセット、シングルパウチおよび派生変異体

Sample Material

Whole blood, serum, plasma

サンプル材料

全血、血清、血漿

REF(Article#):

For main nal von minden Products*:

243001X-Y

X-Y= optional extension for different variants (X: optional letter code; Y: optional number code for kit size)

*Customer specific variants, brand name variants or variants in language, kit sizes or kit-specific accessories are possible and might have deviating REF (refer to confidential Annex B8 for an overview or available product variants)

REF(Article#).

X-Y=異なる変体用のオプションの拡張子(X: 任意の文字コード; Y: キットサイズのための任意の番号コード)

*顧客固有の変体、ブランド名の変体、言語の変体、キットサイズ、キット固有の付属品の変体などが考えられますが、これらは異なる REF を持つ可能性があります(概要や入手可能な製品の変体については、社外秘付属文書 B8 を参照)。

Classification: (according to IVDD 98/79/EC Annex 3)

Other device (all devices except Annex 2 and self-testing devices)

Product Certification Conformity Assessment Route

IVDD 98/79/EC Annex 3

製品認証 適合性評価ルート

IVDD 98/79/EC 付属書 3

EDMA-Code:

15-70-90-90-00

Written by:

Dr. P. Jahde

Notified body: -(under responsibility of the manufacturer)

Number of the notified body:

-

Rev# replaced version (also refer the History)

1.0

Rev#バージョン置き換え(履歴を参照してください。)

1.0

Table of contents

1. Analytical Performance	-2
1.1 Variability	-2
1.2 Analytical sensitivity	-3
1.3 Analytical specificity	-4
1.3.1 Interference testing	-4
1.3.2 Cross reactivity	-5
1.3.3 Anticoagulant equivalence study	-7
2. Diagnostic performance	-9
2.1 Accuracy of nvm COVID-19 IgG/IgM detection clinical samples	-9
3. Additional Data	-12
3.1 Full results of the diagnostic performance study	-12

目次

1. 分析性能	-2
1.1 可変性	-2
1.2 分析感度	-3
1.3 分析特異度	-4
1.3.1 干渉試験	-4
1.3.2 交差反応度	-5
1.3.3 抗凝固薬同等性試験	-7
2. 診断性能	-9
2.1 nvm COVID-19 IgG/IgM 検出臨床サンプルの精度	-9
3. 追加データ	-12
3.1 診断性能試験の全結果	-12

1. Analytical Performance	
1.1 Variability	

A combined Intra- and Inter-LOT variability study was performed in order to determine the reproducibility and repeatability of the results obtained with the nal von minden COVID-19 IgG/IgM test.

Testing procedure

IgG-positive, IgM positive and one negative control sample were tested on the test cassettes from three different production LOTs (COV2002001-R, COV2002002-R, COV2002003-R). For each sample and production LOT, 10 measurement repetitions were performed.

All rest were performed as described in the package insert.

Results

The results of the variability experiments are shown in table 1.

1. 分析性能

1.1 可変性

nal von Minden COVID-19 IgG/IgM 試験で得られた結果の、再現性と反復性を決定するために、Intra-LOT と Inter-LOT を組み合わせた変動性試験を実施しました。

テスト手順

3 つの異なる製造 LOT (COV2002001-R、COV2002002-R、COV2002003-R) のテストカセットで、IgG 陽性、IgM 陽性、および 1 つの陰性サンプルをテストした。各サンプルと製造 LOT について、10 回の測定を繰り返した。それ以外は添付文書の記載通りに実施した。

結果

変動実験の結果を表1に示す。

Table 1: Results of the variability study

Repetition LOT1:COV2002001-R LOT2:COV2002002-R LOT3:COV2002003-R

Neg. IgG Pos. IgM Pos.

Conclusion

All performed tests with positive samples yield positive results, regardless of test repetition number of production LOT. The same consistent results are obtained with the negative control sample.

In conclusion, the experiments show that the variability of the test performance is very low and will not interfere with the generation of correct test results.

表 1. 変動性試験の結果

繰り返し LOT1:COV2002001-R LOT2:COV2002002-R LOT3:COV2002003-R

陰性、IgG 位置、IgM 位置

結論

陽性サンプルを用いて実施されたすべての試験では、生産 LOT の試験繰り返し回数にかかわらず、陽性の結果が得られました。陰性の対照サンプルでも、同じ一貫した結果が得られました。

結論として、この実験は、試験性能の変動性が非常に低く、正しい試験結果の生成を妨げることはないことを示した。

1.2 Analytical sensitivity

Aim

The aim of the study was to assess the minimum detection limit of the nvm COVID-19 IgG/IgM test.

Testing procedure

To determine the minimum detection limit of the device, an anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM-positive sample was diluted with negative serum in the following steps: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512. The different dilutions were then tested with three production LOTs of the num COVID-19 rapid test (COV2002001-T, COV2002002-T and COV2002003-T). For each LOT and sample, three repetitions were tested.

The tests were performed according to the procedure described in the package insert.

Results

The results of the dilution series testing are shown in table 2 and 3.

1.2 分析感度

目的

本研究の目的は、nvm COVID-19 IgG/IgM 検査の、最小検出限界を評価することであった。

テスト手順

デバイスの最小検出限界を決定するために、抗 SARS-CoV-2 IgG および IgM 陽性サンプルを、以下の手順で、陰性血清で希釈した。1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256, 1:512。次いで、異なる希釈を、nvm COVID-19 速試験の 3つの生産 LOT (COV2002001-T, COV2002002-T および COV2002003-T) を用いて試験した。各 LOT 及びサンプルについて、反復して試験をした。

それ以外は添付文書の記載通りに実施した。

結果

希釈系列試験の結果を表2及び表3に示す。

Table 2: Results of the dilution series tests, IgM test line

Dilution	LOT1:COV2002001-T	LOT2:COV2002002-T	LOT3:COV2002003-T
Original			

表2. 希釈系列試験の結果、IgM 試験ライン

希釈 LOT1:COV2002001-T LOT2:COV2002002-T LOT3:COV2002003-T
オリジナル

Table 3: Results of the dilution series tests, IgG test line

Dilution LOT1:COV2002001-T LOT2:COV2002002-T LOT3:COV2002003-T
Original

Conclusion

In the study shown above, the highest dilution that still let to positive IgM test results is 1:256. For IgG detection, the highest tested dilution still leading to positive results was 1:64.

表 3. 希釈系列試験の結果、IgG 試験ライン

希釈 LOT1:COV2002001-T LOT2:COV2002002-T LOT3:COV2002003-T
オリジナル

結論

上記の研究では、IgM 検査の結果が陽性となった最高希釈度は 1:256 であった。IgG の検出では、最も高い希釈度でも陽性結果が得られたのは 1:64 でした。

1.3 Analytical specificity

The analytical specificity of the results obtained with the nal von minden COVID-19 IgG/IgM test was examined to show that it is unlikely to obtain false results caused by chemical substances, proteins or pathogens which might be present in the sample material.

1.3 分析的特異性

nal von minden COVID-19 IgG/IgM 試験の結果の分析特異性は、サンプル物質中に存在する可能性のある化学物質、タンパク質、病原体により、誤った結果が引き起こされる可能性が低いことを、示した。

1.3.1 Interference testing

Aim

This study demonstrates that common substance that are naturally present or might be artificially introduced in the sample material do not interfere with the correct result generation.

1.3.1 干渉試験

目的

この研究は、サンプル物質中に自然に存在する、または人工的に導入される可能性のある一般的な物質が、正しい結果の生成を妨げないことを示しています。

Testing procedure

The tested potentially interfering substances were spiked into negative serum samples. Each test was performed with cassettes from three different production LOTs (COV2002001-R, LOT2:COV2002002-R, LOT3:COV2002003-R). For each LOT, three repetitions were tested.

All tests were performed according to the procedure described in the package insert.

テスト手順

試験した潜在的な干渉物質は、陰性血清サンプルにスパイクされた。各試験は、3つの異なる製造 LOT (COV2002001-R, LOT2:COV2002002-R, LOT3:COV2002003-R) からのカセットを用いて実施した。各 LOT について、3回の繰り返し試験を行った。

いずれの試験も、添付文書の記載通りに実施した。

Results

The results of the interference study experiments are shown in table 4.

結果

干渉調査の実験結果を表4に示す。

Table 4: Results of the Interference study

COVID-19 IgG/IgM	LOT1:COV2002001-R	LOT2:COV2002002-R	LOT3:COV2002003-R	
Analyte	Concentration	Negative	Negative	Negative
Acetaminophen	20mg/dl			
Caffeine	20mg/dl			
Albumin	2g/dl			
Acetylsalicylic Acid	20mg/dl			
Gentisic Acid	20mg/dl			
Ethanol	1%			
Ascorbic Acid	2g/dl			
Creatine	200mg/d			
Bilirubin	1g/dl			
Hemoglobin	1000mg/dl			
Oxalic Acid	60mg/dl			
Uric acid	20mg/dl			

表4 干渉調査の実験結果

COVID-19 IgG/IgM LOT1:COV2002001-R LOT2:COV2002002-R LOT3:COV2002003-R

分析物濃度 陰性

アセトアミノフェン 20mg/dl

カフェイン 20mg/dl

アルブミン 2g/dl

アセチルサリチル酸 20mg/dl

ゲンチジン酸 20mg/dl

エタノール 1

アスコルビン酸 2g/dl

クレアチン 200mg/d

ビリルビン 1g/dl

ヘモグロビン 1000mg/dl

シュウ酸 60mg/dl

尿酸 20mg/dl

Conclusion

No interference was observed with any of the tested potentially interfering factors. All tested samples yielded consistent negative results. There was no difference between the three different production LOTs.

The nvm COVID-19 IgG/IgM test thus can be considered resistant to interference from other common substances present in the sample material.

結論

試験した潜在的な干渉因子のいずれにも、干渉は観察されませんでした。全てのサンプルで一貫した陰性結果が得られた。3つの異なる生産 LOT の間に差はありませんでした。

nvm COVID-19 IgG/IgM 試験では、サンプル材料中に存在する他の一般的な物質からの干渉に対して、耐性があると考えられます。

1.3.2 Cross reactivity

Aim

The purpose of this study was to test for cross reactivity with other antigens that might be present in same material. It should demonstrate that the test specifically detects anti-SARS-CoV-2 IgG and IgM.

1.3.2 交差反応度

目的

この研究の目的は、同じサンプル物質中に存在する可能性のある、他の抗原との交差反応性を試験することである。この試験は、抗 SARS-CoV-2 IgG および IgM を特異的に検出することを実証しなければならない。

Testing procedure

Cross reactivity was investigated by testing negative serum samples that had been spiked with 12 different antigens. All samples were tested in triplicate on test cassettes from three different production LOTs. The testing procedure was done as described in the package insert.

テスト手順

交差反応性は、12 種類の異なる抗原でスパイクされた陰性の血清サンプルを検査することで調べた。すべてのサンプルは、3 つの異なる生産 LOT からのテストカセットを用いて、3 回に分けて試験を行った。それ以外は添付文書の記載通りに実施した。

Results

The results of the cross reactivity experiments are shown in table 5.

結果

交差反応性実験の結果を表5に示す。

Table 5: Results of the cross reactivity experiments

Potential cross reactant	COV2002001	COV2002002	COV2002003
3 anti-influenza A virus			
3 anti-influenza B virus			
3 anti-RSV			
3 anti-Adenovirus			
3 anti-HBsAg			
3 anti-Syphilis			
3 anti-HCV			
1 anti-SARS-CoV			
10 HAMA			
30 RF			

表5 交差反応性実験の結果

潜在的交差反応物 COV2002001 COV2002002 COV2002003

- 3 抗インフルエンザ A ウイルス
- 3 抗インフルエンザ B 型ウイルス
- 3 アンチ RSV
- 3 抗アデノウイルス
- 3 抗 HBsAg
- 3 抗梅毒
- 3 抗 HCV
- 1 抗 SARS-CoV

10 ハマ

30 RF

Conclusion

A positive result was observed for the single tested anti-SARS-CoV-positive sample. Given the close relationship and structural similarity of SARS-CoV and SARS-CoV-2, this result could be expected. Furthermore, 2 out of 30 rheumatoid factor samples gave positive results. Not false positive results were created by any of the possible cross reactants.

Therefore, the study shows that the nvm COVID-19 IgG/IgM rapid test will usually not create false positive results if antibodies against unrelated pathogens are present in the sample material.

結論

陽性結果は単一試験、抗 SARS-CoV 陽性サンプルで観察された。SARS-CoV と SARS-CoV-2 の密接な関係と構造的類似性を考慮すると、この結果は予想された。さらに、リウマチ因子サンプル 30 例中 2 例で陽性結果が得られた。いずれの可能性のある交差反応物によっても、偽陽性は生じなかった。

したがって、この研究は、無関係な病原体に対する抗体がサンプル材料中に存在する場合、通常、nvm COVID-19 IgG/IgM 迅速検査は、偽陽性結果を生じないことを示しています。

1.3.3 Anticoagulant equivalence study

Aim

The aim of this study was to show that the performance of the nal von minden COVID-19 IgG/IgM rapid test is independent of the used anticoagulant.

1.3.3 抗凝固剤同等性試験

目的

この研究の目的は、nal von Minden COVID-19 IgG/IgM 速検査の性能が、使用した抗凝固剤に依存しないことを示すことであった。

Testing procedure

To show that the nvm COVID-19 IgG/IgM test can be used with different common anticoagulants, anti-SARS-CoV-2-negative whole blood- and plasma samples are tested in combination with either K2EDTA, sodium citrate, potassium citrate, sodium heparin, lithium heparin or sodium oxalate.

Each result was read at 10 and 20 min. In addition, the background coloration was recorded. Besides the double reading, the test was performed as described in the package insert.

テスト手順

nvm COVID-19 IgG/IgM テストが、異なる一般的な抗凝固剤と一緒に使用できることを示すために、抗 SARS-CoV-2 陰性全血および血漿サンプルを、K2EDTA、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンナト

リウム、ヘパリンリチウムまたはシュウ酸ナトリウムのいずれかと組み合わせて試験した。それぞれの結果を10分と20分で読み取った。さらに、さらにバックグラウンドの着色も記録された。二重読取の上、それ以外は添付文書の記載通りに実施した。

Results

The results of the anticoagulant equivalence study are shown in table 6.

結果

抗凝固薬同等性試験の結果を表6に示す。

Table 6: Results of the anticoagulant equivalence study

Repetition Time Serum(blank)

K2EDTA, sodium citrate, potassium citrate, sodium heparin, lithium heparin, sodium oxalate.

Plasma WB

表6 抗凝固薬同等性試験の結果

繰り返し 時間 血清(ブランク)

K2EDTA、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンリチウム、シュウ酸ナトリウム

血漿 WB

Conclusion

None of the used anticoagulants interfered with the generation of correct negative results in this study. No potentially obstructive background coloration was observed. Therefore, K2EDTA, sodium citrate, potassium citrate, sodium heparin, lithium heparin and sodium oxalate can be recommended as anticoagulants for whole blood- and plasma samples.

結論

使用された抗凝固剤のいずれも、この研究では、正しい陰性結果の生成を妨害しなかった。妨害となる可能性のあるバックグラウンドの着色は観察されなかった。したがって、K2EDTA、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、ヘパリンナトリウム、ヘパリンリチウムおよびシュウ酸ナトリウムは、全血および血漿サンプルの抗凝固剤として推奨することができます。

2. Diagnostic performance

2.1 Accuracy of nvm COVID-19 IgG/IgM detection clinical samples

Aim

The aim of the study was to assess the performance of the nal von minden COVID-19 IgG/IgM test with clinical specimens via comparison to RT-PCR.

Testing procedure

For Covid-19 IgG/IgM detection performance evaluation, samples from 456 patients were tested with the nvm COVID-19 IgG/IgM test. A mixture of serum, plasma, venous whole blood and fingertip whole blood was used for the study (sample type for each individual sample is shown in tables 7 to 9). As reference, RT-PCR for SARS-CoV2 was performed with the samples. The tests were performed according to the procedure described in the package insert. From the resulting data, relative diagnostic sensitivity, specificity and overall agreement were calculated as follows:

Relative diagnostic sensitivity

Relative diagnostic specificity

Relative overall agreement

2. 診断性能

2.1 nvm COVID-19 IgG/IgM 検出臨床サンプルの精度

目的

本研究の目的は、RT-PCR との比較により、臨床検体を用いた von minden COVID-19 IgG/IgM 試験の性能を評価することであった。

テスト手順

Covid-19 IgG/IgM 検出性能評価の為、456 例の検体を nvm COVID-19 IgG/IgM 試験で検査した。試験には、血清、血漿、静脈全血、指先全血の混合物を用いた(表 7~9 に各サンプルのサンプルタイプを示します)。また、参考として、SARS-CoV2 の RT-PCR を各サンプルで行った。検査は添付文書の記載通りに実施した。得られたデータから、相対診断感度、特異度および全体一致度を以下のように算出した。

相対診断感度

相対的な診断特異度

相対的な全体的一致

Results

The summarized result of the clinical performance study are shown in the following tables:

結果

臨床性能試験の結果を、以下の表に示す。

IgG result

The samples marked as “early state” in table 6 were collected shortly after the onset of first disease symptoms, when no anti-SARS-CoV 2 IgG could be detected yet. Therefore, they were excluded from the calculations for IgG

sensitivity, specificity and overall agreement.

IgG の結果

表 6 で「初期状態」とマークされた検体は、最初の疾患症状の発症直後に採取されたもので、まだ抗 SARS-CoV 2 IgG が検出されていませんでした。そのため、IgG 感受性、特異性、および全体的な一致度の算定から除外した。

Method	Clinical Diagnosis (confirmed)	Total results
COVID-19 IgG/IgM Rapid test cassette, IgM test line		

Diagnostic Sensitivity

Diagnostic Specificity

Accuracy

*Confidence interval

IgM Results

In the following table, the results if the IgM test line are summarized.

Diagnostic Sensitivity

Diagnostic Specificity

Accuracy

*Confidence interval

IgM の結果

IgM 検査ラインの結果を、以下の表に示す。

方法	臨床診断(確定)	合計結果
COVID-19 IgG/IgM 速テストカセット、IgM テストライン		

診断感度

診断特異度

精度

*信頼区間

Total Diagnostic Results

In the following table, the combined results of the IgM- and IgG-test line are summarized (positive: at least one of the two lines is positive).

COVID-19 IgG/IgM Rapid test cassette, IgM and IgG combined
--

Diagnostic Sensitivity

Diagnostic Specificity

Accuracy

*Confidence interval

総合診断結果

以下の表では、IgM-試験ラインと IgG-試験ラインの複合結果を要約しています。(陽性:2 つのラインのうち少なくとも1 つが陽性)。

COVID-19 IgG/IgM 速テストカセット、IgM および IgG の組み合わせ

診断感度

診断特異度

精度

*信頼区間

Conclusion

Samples from 85 confirmed cases and 371 samples from suspected cases and healthy subjects were tested with nvm COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette.

The results show that the COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette has a >99.9% diagnostic sensitivity for IgG detection and 91.8% diagnostic sensitivity for IgM detection. Diagnostic specificity for IgG reaches 99.5%, whereas the diagnostic specificity for IgM is 99.2%.

If the results of the IgG- and IgM test line are combined, the total diagnostic sensitivity is 94.1%. The combined diagnostic specificity is 98.2% and the accuracy in total is 98.2% for the COVID-19 IgG/IgM Rapid Test Cassette.

結論

85 の確定症例からのサンプル、および疑われる症例、また健常者 371 例の検体を、nvm COVID-19 IgG/IgM 速検査用カセットを用いて検査した。

その結果、COVID-19 IgG/IgM 速検査カセットは、IgG 検出の診断感度が 99.9%以上、IgM 検出の診断感度が 91.8%であった。IgG の診断特異度は 99.5%に達するのに対し、IgM の診断特異度は 99.2%である。

IgG と IgM を組み合わせた場合、診断感度は 94.1%となります。COVID-19 IgG/IgM 速テストカセットの診断特異度は 98.2%であり、精度は 98.2%となります。

3. Additional Data

3.1 Full results of the diagnostic performance study

Table 7: Results of the nvm COVID-19 IgG/IgM test for confirmed positive samples, Samples 1 to 84

Item No. Clinical Symptom

Early state: Sample was taken shortly after the onset of first symptoms. Therefore, no detectable IgG levels could be expected in blood samples.

3. 追加データ

3.1 診断性能調査の全結果

表 7: 確認された陽性サンプル、検体 1～84 に対する nvm COVID-19 IgG/IgM 検査の結果。

項目番号 臨床症状

初期の状態: 検体は、最初の症状の発症直後に採取された。したがって、血液検体中に検出可能な IgM/IgG レベルは期待できなかった。

Table 8: Results of the nvm Covid-19 IgM/IgG test for suspected cases and healthy subjects, samples 1 to 321.

表8: 疑われる症例、および健常者の nvm Covid-19 IgM/IgG 検査の結果、検体1～321。

Table 9: Results of the nvm Covid-19 IgM/IgG test for healthy subjects with serum, plasma, fingerstick blood and venous blood specimen, samples 322 to 372.

表9: 血清、血漿、指先採血および静脈血検体による、健康な被験者に対する nvm Covid-19 IgM/IgG 検査の結果、検体 322～372。