

受理号：CSZ2100106

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：戊型肝炎病毒抗原尿液检测试剂盒（荧光免疫层析法）

产品管理类别：第三类

申请人名称：北京万泰生物药业股份有限公司

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	5
三、 临床评价概述	9
四、 产品受益风险判定	10
综合评价意见	12

基本信息

一、申请人名称

北京万泰生物药业股份有限公司

二、申请人住所

北京市昌平区科学园路 31 号

三、生产地址

北京市昌平区科学园路 31 号

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品主要组成成分

本试剂由检测卡组成。

检测卡：硝酸纤维素膜检测线位置包被有鼠源 HEV 单克隆抗体，对照线位置包被有羊抗鼠多克隆抗体，玻璃纤维附着荧光标记的鼠源 HEV 单克隆抗体，塑料背衬。

(二) 产品预期用途

本试剂盒用于体外定性检测人尿液样本中的戊型肝炎病毒抗原。

戊型肝炎病毒 (Hepatitis E virus, HEV) 为戊型肝炎病毒科戊型肝炎病毒属，是单股正链 RNA 病毒。HEV 通过日常生活接触传播，并可经污染食物，水源引起散发或暴发流行，发病高峰多在雨季或洪水后。潜伏期为 2~11 周，平均 6 周，临床患者多为轻中型肝炎，常为自限性，不发展为慢性。HEV 主要侵犯青壮年，65% 以上发生于 16~19 岁年龄组，儿童感染表现亚临床型较多，成人病死率高于甲型肝炎，尤其孕妇患戊型肝炎病情严重，在妊娠的后三个月发生感染病死率达 20%，

HEV 抗原可在感染戊型肝炎病人的尿液中检出。本试剂盒用于戊型肝炎病毒感染的辅助诊断,不作为临床诊断的唯一依据。

(三) 产品包装规格

10 人份/盒, 50 人份/盒。

(四) 产品检验原理

本试剂盒采用双抗体夹心荧光免疫层析法原理。试剂的硝酸纤维素膜检测线包被有 HEV 抗体, 玻璃纤维垫上附着荧光标记 HEV 抗体。检测时, 样本中 HEV 抗原与荧光标记 HEV 抗体通过层析作用, 与包被 HEV 抗体形成“包被 HEV 抗体 - HEV 抗原 - 荧光标记 HEV 抗体”复合物, 在检测线形成一条可见的荧光条带, 判为阳性; 反之则为阴性。试剂的硝酸纤维素膜对照线包被有二抗, 通过层析作用与荧光标记抗体结合, 在对照线会出现一条荧光可见条带, 作为实验有效性的依据。

二、临床前研究概述

(一) 主要原材料

1. 主要原材料的选择

本产品主要原材料包括鼠抗 HEV 单克隆抗体、羊抗鼠多克隆抗体、硝酸纤维素膜等。主要原材料均为外购。申请人制定了各主要原材料质量要求并经检验合格。

2. 企业参考品设置情况

申请人设计了完整的企业参考品，包括阳性参考品、阴性参考品、重复性参考品和最低检出限参考品。

企业参考品由病毒样本、临床阳性样本和临床阴性样本制备而成。阳性参考品 P1~P5 来源于不同毒株的 HEV 病毒样本和临床阳性样本；阴性参考品 N1~N10 涵盖正常人样本、EB 病毒、人类免疫缺陷病毒 I 型、丙型肝炎病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒样本；重复性参考品 CV1、CV2 由临床阳性样本梯度稀释而成；最低检出限参考品 S1~S5 由临床阳性样本梯度稀释而成，其中 S5 为临床阴性样本。

（二）生产工艺及反应体系研究

申请人通过功能性试验确定最佳的生产工艺及反应体系，包括：包被液量的确定、包被缓冲液的确定、包被干燥温度及时间的确定，荧光垫溶液加样时间的确定、荧光垫干燥条件的确定、荧光垫使用宽度的确定等；同时对样本采集时间、样本的采集与处理、样本加样量、结果判读时间、判读环境（光照影响）进行研究确定。

（三）分析性能评估

本产品分析性能评估内容主要包括：准确度、精密度、最低检测限、分析特异性（交叉反应及干扰试验）、高剂量钩状效应研究等。申请人提交了有效运行的质量管理体系下生产的三批产品的性能评估资料。

申请人采用三批成品试剂盒，对企业参考品进行检验，结果均符合要求。

在准确度研究中，申请人采用三批成品试剂盒，对临床样本进行检测，符合率为 100%；检测基因 1 型、3 型和 4 型病毒样本，均可检出。

在精密度研究中，申请人采用三批成品试剂盒，对 3 份阳性临床样本（包括强阳、中阳和弱阳），由两名操作者进行了连续 20 天的检测。结果表明：试剂盒批内/批间、日内/日间、不同地点/不同操作者之间有着很好的检测重复性，精密度良好。

在最低检测限研究中，申请人采用三批成品试剂盒，检测不同浓度梯度的病毒样本和临床阳性样本，研究样本包含常见病毒亚型，以 $\geq 95\%$ 阳性检出率的最低浓度水平作为最低检出限，并使用不同亚型的病毒样本和临床样本进行最低检出限验证。最终确定该产品最低检出限为 1250copies/mL。

在交叉反应研究中，申请人采用三批成品试剂盒，对 EB 病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、人类免疫缺陷病毒抗原阳性样本进行交叉反应评价，均不产生交叉反应。

干扰试验中，申请人采用三批成品试剂盒，对样本种可能含有的干扰物质分别进行评价，包括尿液白细胞（+~3+）、尿潜血（+~3+）、尿酮体（+~4+）、尿胆原（+~3+）、尿

比重（1.001~1.038）和 pH（8.4~8.6）异常样本等尿常规异常样本，以及孕妇尿液样本，胆红素（100mg/L）、血红蛋白（2.5g/L）、人白蛋白（80g/L）、葡萄糖（110mmol/L）、亚硝酸盐（100μmol/L）、甘草酸铵（0.04mg/mL）、甘草酸二铵（0.04mg/mL）、葡醛内酯（0.1mg/mL）、联苯双酯（1.2μg/mL）、苯巴比妥（40μg/mL）、熊去氧胆酸（7.2μg/mL）、肌苷（0.3mg/mL）、利巴韦林（0.05mg/mL）、替诺福韦（4.5μg/mL）、对乙酰氨基酚（0.015mg/mL）、阿司匹林（0.22mg/mL），结果表明上述干扰物质对试剂盒检测结果不产生干扰。

在钩状效应研究中，申请人采用高浓度 HEV 病毒样本和强阳性临床样本系列稀释后进行检测，显色强度依次递减，结果显示对于浓度为 2.4×10^8 copies/mL 的戊型肝炎病毒样本和强阳性的临床样本，采用本试剂检测未见钩状效应。

（四）阳性判断值研究

本产品采用免疫层析法，阳性判断值实为该产品的最低检出限浓度，申请人采用不同亚型的病毒样本和临床阳性样本梯度稀释后进行检测，通过观察对照线、检测线显色情况，确定阳性判断值。申请人进一步采用 100 例临床阳性样本和 100 例阴性样本对阳性判断值的适用性进行验证，结果显示本产品与临床诊断结果符合率良好。

（五）稳定性研究

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

实时稳定性研究：试剂保存于 2~8℃ 和 30℃ 条件下，分别于不同时间点，对其阳性参考品符合率、阴性参考品符合率、最低检出限和重复性进行考察，确定试剂在 2~30℃ 条件下，本试剂盒有效期为 18 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

申请人在首都医科大学附属北京佑安医院、福建医科大学孟超肝胆医院和上海市公共卫生临床中心共 3 家机构进行了临床试验。采用试验体外诊断试剂分别与戊型肝炎诊断的临床参考标准以及已上市戊型肝炎血液抗原检测试剂进行比较研究，确认本产品临床性能。入组病例共计 1336 例，主要包括戊型肝炎病例，或有肝功能异常等相关疾病指征的疑似病例。临床试验结果如下：

1. 试验体外诊断试剂与戊型肝炎诊断的临床参考标准进行的比较研究中，共计入组临床诊断为戊型肝炎的病例 215 例，非戊型肝炎病例 1121 例。与戊型肝炎临床参考标准结果比较，

试验体外诊断试剂的临床灵敏度为 91.16% (95% CI: 86.61%, 94.27%)，特异度为 99.82% (95%CI: 99.35%, 99.95%)。

2. 试验体外诊断试剂与已上市戊型肝炎血液抗原检测试剂的对比试验中，共计入组阳性样本 181 例，阴性样本 1155 例。试验结果显示，试验体外诊断试剂与对比试剂阳性符合率为 100.00% (95%CI: 97.92%, 100.00%)，阴性符合率为 98.53% (95% CI: 97.66%, 99.08%)，总符合率为 98.73% (95% CI: 97.97%, 99.20%)。

临床试验中针对所有不一致结果均结合戊肝病毒核酸检测试剂或临床诊断结论等进行了合理的分析和解释。

综上所述，临床试验设计符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》的相关要求，临床试验结果显示试验体外诊断试剂检测结果与戊型肝炎临床诊断参考标准诊断结论及对比试剂检测结果之间具有良好的一致性，申报产品临床性能能够满足临床应用需求。

四、产品受益风险判定

本产品根据 YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械产品的安全风险分析方式，对本产品进行风险分析。

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，目前认为该产品的受益大于风险，但为保证产品使用安全，基于对主要剩余风险的规避，已在产品说明书中提示以下信息：

1. 适用范围：本试剂盒用于体外定性检测人尿液样本中的

戊型肝炎病毒抗原。本试剂盒用于戊型肝炎病毒感染的辅助诊断，不作为临床诊断的唯一依据。

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 680 号）、《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第 5 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 09 日

附件：产品说明书

戊型肝炎病毒抗原尿液检测试剂盒（荧光免疫层析法）说明书

【产品名称】

戊型肝炎病毒抗原尿液检测试剂盒（荧光免疫层析法）

【包装规格】10 人份/盒，50 人份/盒。

【预期用途】

本试剂盒用于体外定性检测人尿液样本中的戊型肝炎病毒抗原。

戊型肝炎病毒 (Hepatitis E virus, HEV) 为戊型肝炎病毒科戊型肝炎病毒属，是单股正链RNA病毒。HEV通过日常生活接触传播，并可经污染食物，水源引起散发或暴发流行，发病高峰多在雨季或洪水后。潜伏期为2~11周，平均6周，临床患者多为轻中型肝炎，常为自限性，不发展为慢性。HEV主要侵犯青壮年，65%以上发生于16~19岁年龄组，儿童感染表现亚临床型较多，成人病死率高于甲型肝炎，尤其孕妇患戊型肝炎病情严重，在妊娠的后三个月发生感染病死率达20%，HEV抗原可在感染戊型肝炎病人的尿液中检出。本试剂盒用于戊型肝炎病毒感染的辅助诊断，不作为临床诊断的唯一依据。

【检验原理】

本试剂盒采用双抗体夹心荧光免疫层析法原理。试剂的硝酸纤维素膜检测线包被有 HEV 抗体，玻璃纤维垫上附着荧光标记 HEV 抗体。检测时，样本中 HEV 抗原与荧光标记 HEV 抗体通过层析作用，与包被 HEV 抗体形成“包被 HEV 抗体—HEV 抗原—荧光标记 HEV 抗体”复合物，在检测线形成一条可见的荧光条带，判为阳性；反之则为阴性。试剂的硝酸纤维素膜对照线包被有二抗，通过层析作用与荧光标记抗体结合，在对照线会出现一条荧光可见条带，作为实验有效性的依据。

【主要组成成分】

检测卡：硝酸纤维素膜检测线位置包被有鼠源 HEV 单克隆抗体，对照线位置包被有羊抗鼠多克隆抗体，玻璃纤维附着荧光标记的鼠源 HEV 单克隆抗体，塑料背衬。

【储存条件及有效期】

2~30℃保存，有效期为 18 个月。

检测卡从包装取出后，应在 30 分钟内使用，避免在潮湿空气中暴露时间过长而影响检测结果。试剂经运输后不影响有效期。

生产日期、失效日期见标签。

【样本要求】

本试剂检测尿液样本

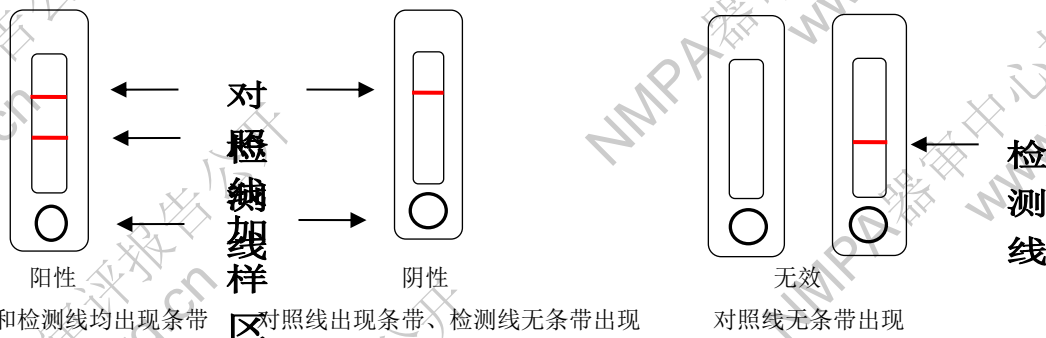
1. 样本应收集在洁净的一次性尿杯或洁净容器内，避免样本污染。
2. 样本量应满足检测用量，全时段尿液样本均可使用。
3. 样本应澄清，若出现可见沉淀，需过滤、离心或待其沉淀后取上清液检测。
4. 样本可在 2~8℃冷藏保存 1 周，-15℃以下可保存 12 个月，反复冻融不超过 5 次。
5. 冷藏/冻存样本检测前，样本应平衡至室温（平衡 30 分钟），混匀后检测。

【检验方法】

1. 从铝箔袋中取出检测卡平放于台面。
2. 取 70μL 样本于加样孔中。
3. 室温静置检测卡 30 分钟，在 365nm 紫光灯下判读结果（时间应不超过 60 分钟）。

【阳性判断值】

在 365nm 紫光灯下判读参考如下示意图进行结果判定。



【检验结果的解释】

阳性：对照线和检测线均出现条带，结果判定为阳性。

阴性：对照线出现条带、检测线无条带出现，结果判定为阴性。

无效：对照线无条带出现，此情况下无论检测线是否有条带出现，均判为无效实验，需重复实验。

【检验方法的局限性】

- 1.本试剂受方法学限制，检测结果阴性并不排除戊型肝炎病毒感染的可能，检测的阴阳性结果必须结合临床信息进行分析，不能作为临床诊断的唯一依据。
- 2.本试剂仅用于尿液样本的检测，不能用于血液、唾液或其它体液的检测。
- 3.本试剂不能作为定量试剂使用。

【产品性能指标】

- 1.检测企业参考品符合以下标准：阴性参考品 N1~N10 符合率 10/10；阳性参考品 P1~P5 符合率 5/5；最低检出限参考品（S1~S5），S1~S3 应均为阳性，S4 可为阳性或阴性，S5 应为阴性；重复性参考品 CV1、CV2 各检测 10 次，检测结果均为阳性，且显色度均一无差别。
- 2.分析灵敏度：本试剂检测戊型肝炎病毒样本，最低检出限浓度值为 1250copies/mL，检测不同基因型的戊型肝炎病毒分析灵敏度无明显差别。
- 3.准确度：检测 29 例临床样本，符合率为 100%；检测基因 1 型、3 型和 4 型病毒样本，均可检出。
- 4.精密度：使用 3 批试剂盒由两名操作者对 3 份阳性临床样本（包括强阳、中阳和弱阳）进行连续 20 天的检测，批内/批间、日内/日间、不同地点/不同操作者之间显色强度无明显差异。
- 5.交叉反应：本试剂检测出相关交叉样本，包括 EB 病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒、人类免疫缺陷病毒抗原阳性样本，未出现交叉反应。
- 6.干扰物质：本试剂检测下列干扰物质及临床相关治疗药物，对检测结果未见干扰。
 - （1）尿液白细胞（+~3+）、尿潜血（+~3+）、尿酮体（+~4+）、尿胆原（+~3+）、尿比重（1.001~1.038）和 pH（8.4~8.6）异常样本等尿常规异常样本，以及孕妇尿液样本，对检测结果均无干扰。
 - （2）胆红素（100mg/L）、血红蛋白（2.5g/L）、人白蛋白（80g/L）、葡萄糖（110mmol/L）、亚硝酸盐（100μmol/L），对检测结果无干扰。
 - （3）甘草酸铵（0.04mg/mL）、甘草酸二铵（0.04mg/mL）、葡醛内酯（0.1mg/mL）、联苯双酯（1.2μg/mL）、苯巴比妥（40μg/mL）、熊去氧胆酸（7.2μg/mL）、肌苷（0.3mg/mL）、利巴韦林（0.05mg/mL）、替诺福韦（4.5μg/mL）、对乙酰氨基酚（0.015mg/mL）、阿司匹林（0.22mg/mL），对检测结果无干扰。
- 7.钩状（HOOK）效应：本试剂检测浓度为 2.4×10^8 copies/mL 的戊型肝炎病毒样本，酶免强阳性的 HEV 抗原尿液样本，未发现 HOOK 效应现象。
- 8.临床研究：考核试剂与同类已上市戊肝血液抗原检测试剂对比，入组适用人群样本 1336 例，考核试剂与对比试剂检测的阳性符合率为 100.00%，阴性符合率为 98.53%，总符合率为 98.73%。

【注意事项】

- 1.本试剂仅用于体外检测，操作应严格按说明书进行。请勿使用过期、损坏的产品；检测卡不能重复使用。
- 2.实验前应将试剂平衡至室温（30 分钟）后，再打开铝箔袋使用。在室温条件下，检测卡从包装中取出后应在 30 分钟内使用，避免在空气中暴露时间过长，因受潮而影响检测结果。
- 3.不要使用放置时间过长、长菌、有异味的样本，以避免样本污染、长菌而造成的非特异反应。
- 4.检测时，检测卡应平放于台面上，以免倾斜放置造成样本层析速度变快（或变慢），影响检测结果。
- 5.本试剂在特定的紫光灯下判读结果。为保证结果的准确性，请在避光的环境中观察结果。在规定时间内观察结果，对照线出现荧光可见显色条带，只要检测线有荧光可见条带出现，即应判为阳性。
- 6.在规定时间内观察结果，反应时间过长或过短均可能影响检测结果。
- 7.所用样本、废液和废弃物都应按传染物处理，注意操作的生物安全性。铝箔袋内干燥剂不可内服。
- 8.长时间紫外光照射对人体具有一定的危害性，应避免直接接触紫外光。

【参考文献】

- [1]李少伟,张军,何志强等.大肠杆菌表达的戊型肝炎病毒 ORF2 片段的聚合现象研究.生物工程学报,2002,18:463-467.
- [2]顾颖,葛胜祥,黄国勇等.戊型肝炎病毒中和性单克隆抗体的鉴定.病毒学报,2003,19:217-223.

【基本信息】

注册人/生产企业名称:北京万泰生物药业股份有限公司
住所:北京市昌平区科学园路 31 号

联系方式:

售后服务单位名称:

联系方式:

生产地址:北京市昌平区科学园路 31 号

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准日期及修改日期】