

受理号：JSZ2200014

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)检测试剂盒
(化学发光法)

产品英文(原文)名称：Lumipulse® G HBsAg-Quant

产品管理类别：第三类

申请人名称：Fujirebio Inc.

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	4
三、 临床评价概述.....	10
四、 产品受益风险判定.....	12
综合评价意见.....	14

基本信息

一、申请人名称

Fujirebio Inc.

二、申请人住所

2-1-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, 163-0410 JAPAN

三、生产地址

1-3-14, Tanashioda, Chuo-ku, Sagamihara-shi, Kanagawa,
252-0245 JAPAN

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品主要组成成分

抗体结合粒子、酶标记抗体、样本处理液。(具体内容详见说明书)

(二) 产品预期用途

用于体外定性和定量检测人血清或血浆中的乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)。

适用于疑似乙型肝炎病毒(HBV)感染的辅助诊断,以及抗病毒治疗效果监测。本产品仅供专业人员使用。本产品不用于血源筛查。

(三) 产品包装规格

3×14 测试/盒。

(四) 产品检验原理

该试剂是根据基于两步夹心法的化学发光酶免疫检测法(chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA)研制的乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)检测试剂。

二、临床前研究概述

(一) 主要原材料

1. 主要原材料的选择

在制备过程所使用的主要原材料包括抗 HBs 单克隆抗体（鼠）、磁性明胶粒子和碱性磷酸酶。

抗 HBs 单克隆抗体（鼠）（抗 HBs 5C3 抗体、抗 HBs 163 抗体、抗 HBs 315 抗体、抗 HBs 320 抗体）、磁性明胶粒子为申请人自制原材料。

碱性磷酸酶为外购原材料，申请人以前代产品及同系统产品都使用的碱性磷酸酶为首选进行评估，通过功能性试验，确定了最佳原材料和供应商，制定了各主要原材料的质量标准并经检验合格。

2. 企业参考品和质控品设置情况

企业参考品包括阴性企业参考品、不同浓度的阳性（重复性、灵敏度）企业参考品。参考品均采用临床样本制备而成，阴性参考品来源于 HBsAg 阴性人血清，阳性参考品由不同浓度的 HBsAg 阳性人血清和脱脂人血清或血浆、枸橼酸或肝素血浆等制备所得。所用企业参考品均已采用合适的方法进行了浓度确认。各项企业参考品综合用于产品特异性、重复性和灵敏度等的评价。

该产品设置了 2 个水平的质控品，用于检测过程中的质量控制。

（二）生产工艺及反应体系研究

申请人对反应体系的研究包括：样本处理液主要成分浓度研究、分析系统通用反应条件（固相载体、反应温度及反应时间）研究、抗体结合粒子及酶标记抗体反应用量及浓度确定、样本条件确定等，通过一系列研究，最终确定了最佳的反应体系。申请人根据其已上市同系列产品确定了本产品的基本生产工艺，并通过功能性试验最终确定了本产品的最佳生产工艺。

（三）分析性能评估

分析性能包括血清血浆相关性、准确度、精密度、分析灵敏度 (LoB, LoD, LoQ)、特异性（交叉反应、干扰试验）、钩状效应、线性等。申请人提交了三批产品在适用机型上的性能评估资料。

针对适用的样本类型，申请人采用 55 组市售同源血清、血浆样本进行了比对研究，血浆样本抗凝剂类型包括 EDTA 二钾、EDTA 二钠、肝素钠、肝素锂、柠檬酸钠，结果显示血清和血浆定性判断符合率 100%，定量检测结果相关性良好，EDTA 等五种抗凝剂对检测不产生干扰。

准确度评价中，申请人使用 HBsAg WHO 国际标准品进行检测，标准品检测值与理论值的偏差在 $100 \pm 10\%$ 范围内，符合标准要求。

精密度评价中，申请人使用 3 个浓度的阴性样本和 5 个不同浓度的阳性样本，分别评价了本产品批内、批间及检测日内、日间、操作者间精密度，结果显示检测结果符合率均为 100%，总 CV% 在 1~4% 之间，批内、批间、日内、日间精密度及不同操作者之间的精密度均较好，试剂性能稳定。

空白限 (LoB) 评价中，申请人先使用空白样本分别进行 15 次重复检测，最终确定本产品的 LoB，然后使用 2 份空白样本分别进行 12 次重复检测以验证 LoB，验证通过。

检出限 (LoD) 评价中，申请人先使用健康人血清将 HBsAg 阳性样本逐级稀释成低水平样本，每个样本分别进行 15 次重复检测，最终确定本产品检测 adr, adw, ayw 亚型时的 LoD，然后使用健康人血清将 HBsAg 阳性样本稀释至检出限附近浓度，分别进行 12 次重复检测以验证 LoD，验证通过。

定量限 (LoQ) 评价中，申请人先使用健康人血清将 HBsAg 阳性样本逐级稀释成低水平样本，每个样本分别进行 40 次重复检测，最终确定本产品检测 adr, adw, ayw 亚型时的 LoQ，然后使用健康人血清将 HBsAg 阳性样本稀释至定量限附近浓度，分别进行 25 次重复检测以验证 LoQ，验证通过。

干扰试验中，申请人选取 3 份 HBsAg 阴性样本和 2 份 HBsAg 弱阳性及低、中、高浓度样本各 1 份，采用添加回收试验的方

法，对各种可能的内源性干扰物质进行评价。结果显示：血液样本中可能存在的内源性干扰物 HAMA、类风湿因子(RF)、游离胆红素、结合胆红素、甘油三酯、血红蛋白、蛋白质、乳糜，浓度分别为 540 ng/mL、2061.5 IU/mL、20.2 mg/dL、19.2 mg/dL、2000 mg/dL、460 mg/dL、4~12 g/dL、1470 FTU 时，对本产品的检测结果或判定不产生干扰。此外，申请人又选取 1 份 HBsAg 阴性样本和 1~2 份 HBsAg 弱阳性样本，采用添加回收的方式对自身免疫疾病相关的抗体、激素等进行了干扰评价，结果显示：甲状腺球蛋白抗体(TgAb)浓度>2850 IU/mL、促甲状腺激素(TSH)浓度为 134.112 μ IU/mL、抗核抗体(ANA)滴度为 1:152 时，对本产品的检测结果或判定不产生干扰。

交叉反应评价中，申请人针对巨细胞病毒(CMV)抗体、EB 病毒抗体、甲型肝炎病毒抗体、乙型肝炎病毒标志物(HBsAb, HBeAg, HBcAb, HBeAb 阳性)、丙型肝炎病毒抗体、单纯疱疹病毒(HSV)、梅毒、风疹病毒、弓形虫抗体、抗-HIV1、抗-HIV2、非病毒性肝病等阳性样本进行交叉反应评价，结果显示均不产生交叉反应。

钩状效应评价中，申请人采用市售 HBsAg 超高浓度系列稀释后进行检测，结果显示对于 HBsAg 浓度达到 167,900,833.3 mIU/mL 的样本，采用本产品检测时未见钩状效应。

线性评价中，申请人用 1 份低于测量范围下限约 20% 的 HBsAg 低浓度样本及 1 份高于测量范围上限 20% 的 HBsAg 高浓度样本按比例稀释成 11 个不同浓度的样本，最终确定本产品在本产品在 5.0 mIU/mL~150,000.0mIU/mL 范围内呈线性。申请人还用 3 份 HBsAg 阳性样本及本产品配套样本稀释液，进行了稀释线性研究，结果显示本产品最大可稀释倍率为 1000 倍。

此外，包容性研究中，申请人对 11 套不同亚型的市售血清转换盘进行了检测。结果显示，与已上市产品相比，本产品有同等以上的灵敏度。

（四）阳性判断值研究

该产品是在定量基础上进行结果判定的定性产品，申请人根据产品特性，根据 1062 例市售 HBV DNA 阴性样本的初期验证结果，以及准确度、长期稳定性研究的结果，综合考虑高敏试剂可能承担更高的假阳性风险，将阳性判断值定为 5.0 mIU/mL。

申请人进一步采用 1050 例市售 HBV DNA 阴性样本和血清转换盘，对阳性判断值的适用性进行验证，结果显示既定的阳性判断值符合预期适用人群的判定。最终确定本产品的阳性判断值。

（五）稳定性研究

稳定性研究包括：实时稳定性、机载稳定性、运输稳定性

等。

实时稳定性研究：将 3 批试剂储存于 $10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下，分别进行灵敏度、准确度、重复性试验，确定产品在 $10\pm 2^{\circ}\text{C}$ 条件下，可稳定保存 10 个月。

此外，申请人对本产品的机载稳定性、校准曲线存储稳定性、运输稳定性及适用样本的稳定性进行了研究，结果显示，产品性能均可满足产品说明书声称的要求。

三、临床评价概述

该产品在上海市公共卫生临床中心、首都医科大学附属北京佑安医院、中山大学附属第五医院三家临床试验机构进行临床试验，采用试验体外诊断试剂与已上市同类产品进行比较研究，同时结合病例临床诊断信息，确认本产品的临床性能。已上市同类产品选择雅培爱尔兰诊断公司乙型肝炎病毒表面抗原测定试剂盒（化学发光微粒子免疫检测法）。入组病例为临床怀疑为乙型肝炎病毒感染的患者，包括慢性乙型肝炎或急性乙型肝炎患者、临床诊断为非乙型肝炎病毒感染的患者等。

申报产品与对比产品定性检测一致性研究，共入组病例 2043 例。对比试剂检测结果阳性病例 1307 例，对比试剂检测结果阴性病例 736 例。临床试验结果显示，试验体外诊断试剂与对比试剂检测结果阳性符合率为 98.55%（95%CI：97.74%，

99.07%), 阴性符合率为 84.10% (95%CI: 81.29%, 86.57%)。

针对试验体外诊断试剂检测结果在 0.005IU/mL-0.055IU/mL 范围内, 同时, 对比试剂检测结果为阴性的病例, 共 85 例, 对其临床诊断信息进行随访, 其中 74 例病例为乙肝患者, 符合率为 87.06%。上述结果显示试验体外诊断试剂具有良好的临床灵敏度和特异性, 满足临床使用需求。

申报产品与对比产品定量检测一致性研究, 共统计分析试验体外诊断试剂检测结果与对比试剂检测结果均在各自线性范围内的病例, 共 859 例。试验体外诊断试剂检测结果与对比试剂检测结果进行回归分析, 临床试验结果显示, 回归方程斜率为 0.900, 截距为 5.890, 相关系数 r 为 0.94。上述结果显示两者之间具有良好的一致性, 本产品临床检测性能满足要求。

为了进一步评价申报产品临床性能, 临床试验入组了 5 套血清盘, 针对血清盘的检测结果显示, 试验体外诊断试剂灵敏度高于对比试剂灵敏度。

另外, 临床试验入组了 390 例同源血清与血浆样本, 确认试验体外诊断试剂不同样本类型检测结果的差异。临床试验结果显示血清与血浆样本检测结果一致性良好。

综上所述, 临床试验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

乙型肝炎病毒感染容易引起慢性 HBV 感染，慢性 HBV 感染的发病机制较为复杂，迄今尚未完全阐明。HBV 不直接杀伤肝细胞，病毒引起的免疫应答是导致肝细胞损伤及炎症坏死的主要机制，而炎症坏死持续存在或反复出现是慢性 HBV 感染者进展为肝硬化甚至肝癌的重要因素。乙型肝炎病毒感染者感染初期，体内血液中乙肝病毒表面抗原浓度较低，对于体内乙肝表面抗原浓度低于 0.05IU/mL 的病例，已上市同类产品不能检出。该产品具有较高的灵敏度，患者血液中乙肝表面抗原在较低的水平能被检测到，相对于已上市同类产品，能够更早的检出乙肝感染患者，使该部分患者受益。

该产品存在假阴性的可能，针对假阴性病例临床上可能延误疾病治疗，说明书中已明确检测结果应结合其他检查结果及临床症状等进行综合判断；该产品存在假阳性的可能，说明书中要求，针对初次检测具有反应性的病例，应进行重复两次检测，对具有反应性的样本进一步确认。同时说明书中明确：被判定为阳性的样本，也可能是由于样本中存在纤维蛋白凝块或红血球等有形成分、样本间的污染、非特异反应等因素而导致的假阳性；自身免疫性疾病患者的血清有可能会发生非特异性的反应，因此，在根据本试剂的判定结果进行诊断时请结合其

他的检查结果、临床症状等进行综合判断。本产品通过产品说明书明确了本产品的局限性，降低产品临床应用风险。产品风险可接受。

该产品具有较高的灵敏度，针对表面抗原浓度较低的乙肝患者，本产品检出率高于同类产品，假阴性减少的同时，可能会增加假阳性的概率，针对检测过程中可能出现的假阳性，产品要求对于初次检测具有反应性的样本进行复测，同时，在说明书中进行假阳性的提示，综合评价产品临床应用受益大于风险。

综合评价意见

该产品为创新医疗器械（创新审查受理号：CQTS1800124）。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。

2024 年 8 月 27 日

附件：产品说明书

乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 检测试剂盒 (化学发光法)

说明书

【产品名称】

通用名称: 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 检测试剂盒
(化学发光法)

英文名称: Lumipulse® G HBsAg-Quant

【包装规格】

3 × 14 测试/盒

【预期用途】

本产品用于体外定性和定量检测人血清或血浆中的乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)。

本产品适用于疑似乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的辅助诊断, 以及抗病毒治疗效果监测。本产品仅供专业人员使用。本产品不能用于血源筛查。

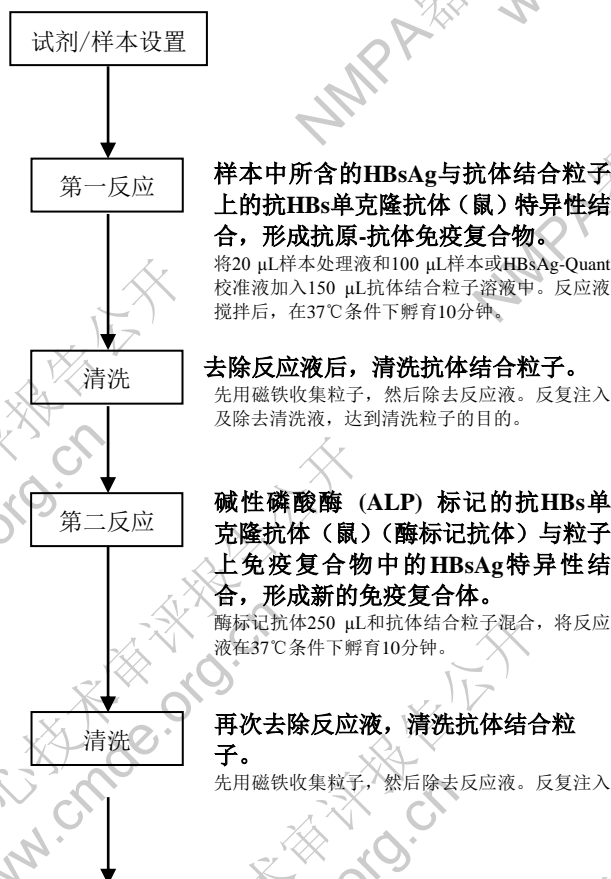
概述与说明

乙型肝炎病毒 (HBV) 是一种直径为42 nm的粒状病毒。病毒的被膜上有乙型肝炎表面抗原 (HBsAg), 核心部分含乙型肝炎病毒核心抗原和双链环状DNA (3200个碱基对)。当HBV在肝细胞内繁殖时, 形成大量的HBsAg, 并以空心纤维体和球状体的形式释放到血液中去。HBsAg的检测为乙型肝炎诊断、HBV感染的诊断和HBV水平传染及母婴传染的预防提供了重要信息。¹⁻⁷⁾

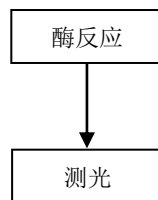
【检验原理】

本试剂是根据基于两步夹心法的化学发光酶免疫检测法⁸⁾ (chemiluminescent enzyme immunoassay, CLEIA) 研制的乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 检测试剂盒。

<反应过程: 特殊两步法>



及除去清洗液, 达到清洗粒子的目的。



在粒子中加入底物液200 μL, 搅拌后, 在37°C条件下反应5分钟。

在波长477 nm条件下, 测定具有最大发光强度的发光量。

由于与抗体结合粒子间接结合的碱性磷酸酶有催化作用, 会导致底物液中所含的AMPPD分解。伴随分解而发出的光可反映出结合在抗体结合粒子上的HBsAg抗原量, 因此可通过检测发光量, 达到检测HBsAg抗原浓度的目的。

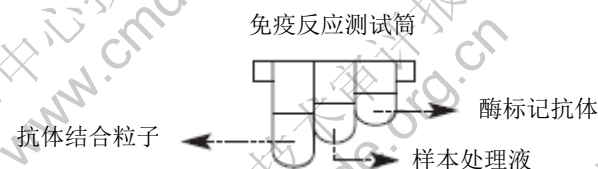
AMPPD: 3-(2'-螺旋金刚烷)-4-甲氧基-4-(3"-磷酸氧基) 苯-1,2-二氧杂环丁烷二钠盐

【主要组成成分】

乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 检测试剂盒 (化学发光法)
(英文名称: Lumipulse® G HBsAg-Quant):

3 × 14 测试/盒

1. 抗体结合粒子 (使用时呈液态, 150 μL/免疫反应测试筒)
抗HBs单克隆抗体HBs5C3 (鼠) 包被的粒子、抗HBs单克隆抗体HBs163 (鼠) 包被的粒子。
2. 酶标记抗体 (液态, 350 μL/免疫反应测试筒)
碱性磷酸酶 (ALP) 标记的抗HBs单克隆抗体 (HBs315、HBs320) (鼠)。
3. 样本处理液 (液态, 120 μL/免疫反应测试筒)
含有表面活性剂聚乙二醇单辛基苯基醚 (n=10)。



产品中不包含, 但实验时另外需要的试剂如下:

1. 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 校准液
(英文名称: Lumipulse® G HBsAg-Quant Calibrators, 注册证编号: 国械注进20233400107)
溯源: Lumipulse G HBsAg-Quant校准液可溯源到由英国国家生物制品检定所 (NIBSC) 提供的第二代国际标准2003 (编号: 00/588) 定值的公司室内校准品。
2. 乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 质控品
(英文名称: Lumipulse® HBsAg Controls, 注册证编号: 国械注进20233400108)
3. 全自动免疫检验系统用底物液
(英文名称: Lumipulse® G Substrate Solution, 备案号: 国械备20160413)
4. 清洗液
(英文名称: Lumipulse® G Wash Solution, 备案号: 国械备20151528)

5. 样本稀释液

(英文名称: Lumipulse® G Specimen Diluent 1, 备案号: 国械备20160414)

注: 关于乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 校准液、乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 质控品、全自动免疫检验系统用底物液、清洗液、样本稀释液的详细信息请参考各自的产品说明书。

用语定义

乙型肝炎病毒表面抗原在说明书中也称为HBsAg。

乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 检测试剂盒 (化学发光法), 在说明书中也称为HBsAg-Quant免疫反应测试筒。

乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 校准液为本试剂配套校准液, 在说明书中也称为 HBsAg-Quant 校准液。

全自动免疫检验系统用底物液为本试剂配套底物液, 在说明书中也称为底物液。

全自动免疫分析仪 (LUMIPULSE G1200系统) 是一个全自动化学发光酶免疫系统, 在说明书中也称为仪器。

【储存条件及有效期】

1. 储存条件及有效期: 2~10℃下保存, 有效期9个月。避免冷冻。
 2. 生产日期、失效日期: 见标签。
- 在储藏和保管适当时, 试剂在有效期内稳定。
- 免疫反应测试筒在全自动免疫分析仪 (LUMIPULSE G1200 系统) 上最长可储藏 30 天。

【适用仪器】

全自动免疫分析仪 (LUMIPULSE G1200 系统)

【样本要求】

1. 尽可能地使用新鲜样本。
2. 保存时, 请在 2~10℃ 的条件下, 保存不超过 14 天。若检测延迟至 14 天以上, 则请将血清或血浆与血凝块或血细胞分离后, 在 -20℃ 以下冷冻保存。
3. 避免样本反复冻融, 冻融次数不超过 5 次。
4. 样本放置到 LUMIPULSE G 系统上 3 小时内进行测试。
5. 样本中含有红细胞、纤维蛋白或其他不明的沉淀物或杂质时, 可能会影响检测结果。为获得正确的结果, 请离心或先除去上述物质后使用。
6. 避免使用热灭活后样本。
7. 小心处理样本, 以免发生样本间的污染。
8. 人血清或肝素钠、肝素锂、EDTA-二钾、EDTA-二钠、及枸橼酸钠抗凝剂采集的血浆可用于 Lumipulse G HBsAg-Quant 检测。使用液体抗凝剂时, 请注意样本的稀释倍数。请遵循生产商的使用指导。若采用了上述采血管之外的采血管, 每个实验室应验证这些抗凝剂对于 Lumipulse G HBsAg-Quant 的适用性。
9. 请将血清或血浆分注于样本容器中。样本杯和试管 (无抗凝血剂的采血管) 可被用作样本容器。关于样本杯和试管, 请参阅 LUMIPULSE G 系统操作手册。
10. Lumipulse G HBsAg-Quant 每次检测样本的使用量为 100 μL。LUMIPULSE G 系统推荐使用的样本杯和试管的死体积分别为 100 μL 和 250 μL。因此, 每次检测所需的总样本量为 200 μL (样本杯) 和 350 μL (试管)。适用的试管尺寸请参阅 LUMIPULSE G 系统操作手册。
11. 如果样本中含有抗 HBs 抗体, 可能对试剂的稀释线性造成影响。
12. 运输时, 请按照运输临床样本和感染性物质时相应的法规对样本进行包装和标识。

【检验方法】

1. 试剂配制

- 1) HBsAg-Quant免疫反应测试筒
HBsAg-Quant免疫反应测试筒中填充了抗体结合粒子、酶标记抗体和样本处理液。将测试筒盒的透明薄膜剥离后可直接使用。
- 2) HBsAg-Quant校准液
恢复到常温 (15~25℃) 后, 轻轻地上下颠倒混合后可使用。
使用仪器推荐的样本杯或样本管时, 要考虑到相应的死体积, 将需要量滴加到样本杯或样本管中, 并避免泡沫产生。一滴溶液平均45 μL左右, 滴量会因挤压强度及气泡混入量的不同而发生变化。
关于使用的样本杯、样本管类型、死体积等请参考分析系统的操作手册。
- 3) 底物液
直接使用。关于底物液在LUMIPULSE G系统上的安装方法, 请参阅LUMIPULSE G系统操作手册。
底物液的详细信息, 请参考底物液的产品说明书。
- 4) 清洗液
清洗液为10倍浓缩液, 使用前, 用纯净水稀释10倍, 并充分混匀。稀释后的清洗液恢复至常温 (15~25℃) 后使用。关于清洗液在LUMIPULSE G系统上的安装方法, 请参阅LUMIPULSE G系统操作手册。
清洗液的详细信息, 请参考清洗液的产品说明书。
- 5) 样本稀释液
直接使用。但是, 人工稀释时请恢复到常温后使用。
关于样本稀释液在LUMIPULSE G系统上的安装方法, 请参阅LUMIPULSE G系统操作手册。样本稀释液的详细信息, 请参考样本稀释液的产品说明书。

2. 检测方法

- 1) 请参考LUMIPULSE G 系统操作手册, 将样本及检测所需试剂放至指定位置。
- 2) 分别输入HBsAg-Quant校准液和样本的检测要求。以mIU/mL为单位输出时, 请在常规样本、紧急样本、校准品或质控样本的注册界面下, 选择“sAg-Q”作为分析项目。同样的以IU/mL为单位输出时, 请选择“sAg-IU”。
- 3) 检测开始之前, 请确认LUMIPULSE G 系统中已设有所需量的HBsAg-Quant试剂、底物液、稀释后清洗液、样本稀释液及取样吸头。
- 4) 按下 [Assay start] (检测开始) 键后, 开始检测。

3. 校准

- 1) 所需的校准液
HBsAg-Quant校准液
- 2) 校准程序
请参照1. 试剂配制和LUMIPULSE G 系统操作手册。
- 3) 需要进行校准的情况
在下列情况下进行校准:
 - (1) Lumipulse G HBsAg-Quant首次检测时。
 - (2) HBsAg-Quant免疫反应测试筒更换批号时。
 - (3) 质控结果超出设定范围时。
 - (4) 距离前一次校准经过30天时。
 - (5) 当底物液更换批号时。除上述情况外, 如有需要, 请更新校准数据。
- 4) 校准时必须进行复孔检测。
- 5) 检测范围
5.0~150000.0 mIU/mL (请注意LUMIPULSE G 系统检测的结果可能会低至0.0 mIU/mL, 但此结果已超出检测范围)

若样本中的HBsAg浓度超过150000.0 mIU/mL, 请根据需要用样本稀释液对样本稀释后重新检测。

4. 检测结果

样本中的HBsAg浓度根据校准曲线自动算出。检测结果的单位是mIU/mL或IU/mL, 并以此判断样本是“反应性”或“非反应性”。

检测结果的说明:

非反应性/阴性: 样本 < 5.0 mIU/mL

反应性/阳性: 样本 ≥ 5.0 mIU/mL

Lumipulse G HBsAg-Quant初始结果

初始结果 (mIU/mL)	判断	所需程序
< 5.0	非反应性	无需再次检测
≥ 5.0	反应性	复测两次

若初始结果是具有反应性, 须对样本进行离心, 并重复检测两次。

Lumipulse G HBsAg-Quant最终判断

初始判断	复测结果	最终判断
非反应性	无需再次检测	非反应性
反应性	所有结果 (两次结果) < 5.0 mIU/mL	非反应性
反应性	两次结果的其中一个 ≥ 5.0 mIU/mL	反应性

5. 质量控制

1) 质控物质配制

使用至少两个水平的质控品 (例如, 阴性/非反应性和阳性/反应性)。

2) 质量控制程序

请参阅质控品的产品说明书。详细信息请参阅内部质量控制检测⁹⁾。建议至少每24小时进行一次质控物质的检测。

【阳性判断值】

非反应性/阴性: 检测结果 < 5.0 mIU/mL

反应性/阳性: 检测结果 ≥ 5.0 mIU/mL

【检验结果的解释】

- 因样本中存在的未被识别的非特异性反应物质的影响, 极小概率下有可能无法获得正确的检测值, 请结合其他检查结果及临床症状等进行综合判断。
- 怀疑感染乙型肝炎时, 即使本试剂的判定结果为阴性, 也应该进行跟踪检查, 或根据其他检查 (HBe抗原检查、肝功能检查等) 的结果, 结合临床症状等进行综合判断。
- 被判定为阳性的样本, 也可能是由于样本中存在纤维蛋白凝块或红血球等有形成分、样本间的污染、非特异反应等因素而导致的假阳性。
- 自身免疫性疾病患者的血清有可能会发生非特异性的反应, 因此, 在根据本试剂的判定结果进行诊断时请结合其他的检查结果、临床症状等进行综合判断。

5. 干扰物质

内源性物质的加入不影响检测值。【产品性能指标】中列出了已检测的化合物。但是其他物质也可能影响检测结果。

6. 注意事项

经常接触动物或动物血清制品的病人样本中可能含有嗜异性抗体。由于嗜异性抗体对免疫球蛋白试剂具有反应性, 会干扰体外免疫测定¹⁰⁾。因此此类样本可能出现异常结果。因样本中存在不明的、非特异性反应性物质, 检测结果可能存在偏差。

【检验方法的局限性】

- 综合诊断需考虑所有因素, 包括除本产品获得结果外的其它检测结果和临床症状。在感染的早期阶段, 样本中的HBsAg量可能低于检测限。
- 由于检测方法的不同和试剂的特异性, 不同的分析方法的检测结果不能互换。实验室向医生出示的报告结果必须包含所用HBsAg检测方法的特性。
- 乙型肝炎病毒在复制过程中可能发生变异。发生在检测抗原表位区的突变可能会导致诊断分析检测不到乙型肝炎病毒的情况。对于HBsAg-Quant检测结果为非反应性, 而从体征、症状和风险因素等表明为病毒性肝炎的患者, 建议检测其他乙型肝炎标志物或使用其他方法来对HBV感染进行诊断。

【产品性能指标】

1. 分析灵敏度

基于CLSI EP17-A2¹¹⁾ 指导原则对本试剂的分析灵敏度进行研究, LOB、LOD、LOQ满足以下标准: LOB < 1.0 mIU/mL; LOD < 3.0 mIU/mL; LOQ < 3.0 mIU/mL。

2. 线性范围

基于CLSI EP6-A¹²⁾ 指导原则对本试剂的线性范围 (3批) 进行研究, 把检测值超过150000 mIU/mL的人血清样本用检测值 < 5.0 mIU/mL的人血清样本进行稀释作为研究样本, 获得的线性范围是 4.5 ~ 157953.3 mIU/mL, 3.9 ~ 193792.9 mIU/mL 和 4.2 ~ 201740.2 mIU/mL。

3. 精密度

基于CLSI EP5-A2¹³⁾ 指导原则对本试剂进行研究, 其精密度 (3批) 为 ≤ 4%、≤ 3%和 ≤ 3% (总 CV)。研究样本为 7 个人血清和 3 个质控品, 样本复孔检测, 每天 2 次试验, 共进行 20 个工作日 (每个样本 n=80)。总 CV 包含运行内、运行间和日间精密度数据。实验结果概括如下:

	样本	n	平均值 (mIU/mL)	运行内 CV	运行 间 CV	日间 CV	总 CV
第 1 批	质控品	N	80	0.2	-	-	-
		P1	80	198.8	1.5%	1.1%	1.2%
		P2	80	30043.7	1.2%	0.9%	1.5%
	人血清	A	80	0.4	-	-	-
		B	80	1.7	-	-	-
		C	80	0.1	-	-	-
		D	80	28.5	1.9%	1.8%	1.2%
		E	80	1053.6	1.1%	0.8%	1.7%
		F	80	14246.8	0.8%	1.1%	1.7%
		G	80	78109.7	2.7%	2.9%	1.1%
第 2 批	质控品	N	80	0.1	-	-	-
		P1	80	200.6	1.3%	2.8%	0.0%
		P2	80	31086.9	1.0%	2.4%	0.0%
	人血清	A	80	0.1	-	-	-
		B	80	1.4	-	-	-
		C	80	0.0	-	-	-
		D	80	30.7	1.6%	1.3%	1.4%
		E	80	1022.1	1.1%	1.2%	0.3%
		F	80	14874.0	0.7%	1.1%	1.0%
		G	80	101409.1	2.1%	0.7%	2.1%
第 3 批	质控品	N	80	0.1	-	-	-
		P1	80	200.8	1.3%	0.2%	0.5%
		P2	80	30713.1	1.4%	0.6%	0.8%
	人血清	A	80	0.1	-	-	-
		B	80	1.0	-	-	-
		C	80	0.1	-	-	-
		D	80	28.5	2.0%	0.0%	0.0%
		E	80	1080.1	0.9%	0.7%	0.7%
		F	80	14943.3	0.7%	0.9%	1.0%
		G	80	14943.3	0.7%	0.9%	1.5%

		G	80	79586.5	1.9%	1.6%	1.6%	2.9%
--	--	---	----	---------	------	------	------	------

4. 突变检测

使用本试剂对33个不同的突变样本进行检测，其中31个样本的结果为反应性。2个样本的结果为非反应性。这2个非反应性的样本分别为双突变和三突变（T116N/D144G和Q129L/G130R/M133T）。最常见的疫苗逃逸突变株G145R用本试剂测定的结果为反应性。

		HBsAg-Quant 检测		其他试剂检测 (CLIA/EIA)
	突变株	(mIU/mL)	反应性/非反应性	反应性/非反应性
天然样本				
1	T116N, D144G	3.5	非反应性	非反应性
2	Q129L, G130R, M133T	1.4	非反应性	反应性（弱）
3	G112N, P120S, Q129L, G130K, T131N, S132F, M133S, Y134N	327.3	反应性	非反应性
4	M113T, T116N	1747.3	反应性	反应性
5	insertion 116T	4468100.0	反应性	反应性
6	T116N	14956880.0	反应性	反应性
7	T118A	3214680.0	反应性	反应性
8	P120S, F134I	2116620.0	反应性	反应性
9	T126A	1010220.0	反应性	反应性
10	T126N	1571780.0	反应性	反应性
11	Q129H	3695900.0	反应性	反应性
12	Q129H, D144A	1824200.0	反应性	反应性
13	Q129R, G130N	9038500.0	反应性	反应性
14	G130R	83652.3	反应性	反应性
15	G130R, S132Y	145744.0	反应性	反应性
16	M133I	159.8	反应性	反应性（弱）
17	M133L	5610960.0	反应性	反应性
18	M133T	19833340.0	反应性	反应性
19	M133T, F134L	4683340.0	反应性	反应性
20	Y134F	8065460.0	反应性	反应性
21	Y137F	18060940.0	反应性	反应性
22	S143L	2613480.0	反应性	反应性
23	S143M	838340.0	反应性	反应性
24	T143M	7718740.0	反应性	反应性
25	D144E	35836000.0	反应性	反应性
26	G145A	2090560.0	反应性	反应性
27	G145N	18368960.0	反应性	反应性
重组样本				
28	T126S, G145R	122.6	反应性	反应性（弱）
29	P142S, G145R	110.9	反应性	反应性（弱）
30	D144A, G145R	132.2	反应性	反应性（弱）
31	G145R	121.1	反应性	反应性（弱）
32	insertion 123R and A	91.9	反应性	反应性（弱）
33	insertion 123N and T	101.2	反应性	非反应性

在其他方法学的结果中，天然样本对应为样本附带数据，重组样本对应为本公司内部测定数据。

5. 血清转换盘

使用本试剂以及对照产品测试32个血清转换盘以测定诊断灵敏度，结果显示Lumipulse G HBsAg-Quant 的性能与对照试剂一致或更高。

6. 分析特异性

- 基于 CLSI EP7-A2¹⁴ 指导原则对本试剂进行研究，平均干扰（3批）为≤10%（每种化合物）。把以下各种潜在的干扰物质加入到研究血清样本中，分别达到以下最大浓度。
潜在干扰物质 最大浓度
• HAMA 540 ng/mL
• 类风湿因子（RF）2061.5 IU/mL
• 游离胆红素 20.2 mg/dL
• 结合胆红素 19.2 mg/dL
• 甘油三酯 2000 mg/dL
• 血红蛋白 460 mg/dL
• 蛋白质 4~12 g/dL
• 乳酸 1470 FTU*（*浊度单位）
- 本品在检测以下浓度的自身免疫疾病相关项目时，不受干扰。
自身免疫疾病相关项目 最大浓度
• TgAb > 2850 IU/mL
• TSH 134.112 μIU/mL
• ANA 滴度 1:152
- 本品在检测 HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb 阳性样本时，无交叉反应。

7. 厂内性能指标

- 灵敏度
按规定操作对 HBsAg-Quant 校准液进行检测时，HBsAg-Quant 校准液 100 mIU/mL 与 HBsAg-Quant 校准液 0 mIU/mL 的发光量的比值在 18 以上。
- 准确度
按规定操作对 3 例企业阴性参考品以及 4 例企业阳性参考品进行检测时，企业阴性参考品呈阴性，企业阳性参考品呈阳性。此外，企业阳性参考品的检测值相对于各标示值的偏差在±20%的范围内。
- 重复性
按规定操作对 3 例企业阴性参考品及 4 例企业阳性参考品反复进行 6 次检测时，企业阴性参考品所有的检测值均呈阴性，企业阳性参考品所有的检测值均呈阳性。此外，在通过规定操作对 4 例企业阳性参考品反复进行 6 次检测时，各企业阳性参考品检测值的变异系数（CV 值）在 10% 以下。

8. 相关性试验结果

- 与同类产品的关联性
使用209例血清样本对本品与其他2种乙型肝炎病毒表面抗原试剂盒（A：CLEIA法、B：CLIA法）的相关性（符合率）进行研究，所得试验结果如下。

表1 与对照品：A（CLEIA法）的相关性（符合率）试验结果

判 定		对照品：A（CLEIA法）		合 计
		阳 性	阴 性	
本品	阳 性	127例	2例	129例
	阴 性	0例	80例	80例
合 计		127例	82例	209例

符合率99.0%（207例/209例）

(阳性相关性)
测定例数 n=127
相关系数 r=0.962
回归方程 y=1.07x-0.03

表2 与对照品：B (CLIA法) 的相关性 (符合率) 试验结果

判 定		对照品：B法 (CLIA法)		合 计
		阳 性	阴 性	
本品	阳 性	128例	1例	129例
	阴 性	0例	80例	80例
合 计		128例	81例	209例

符合率99.5% (208例/209例)

(阳性相关性)
测定例数 n=128
相关系数 r=0.922
回归方程 y=1.30x-0.21

2) 血清血浆相关性

用本品对111对采自同一人的同源样本 (抗凝剂：EDTA-二钾、肝素钠、柠檬酸钠) 进行检测，研究相关性，所得试验结果如下。

表3 血清-血浆 (EDTA-二钾) 相关性 (符合率) 试验结果

判 定		血浆 (EDTA-二钾)		合 计
		阳 性	阴 性	
本品	阳 性	58例	0例	58例
	阴 性	0例	53例	53例
合 计		58例	53例	111例

符合率100% (111例/111例)

(阳性相关性)
测定例数 n=58
相关系数 r=1.00
回归方程 y=1.00x-0.36

表4 血清-血浆 (肝素钠) 相关性 (符合率) 试验结果

判 定		血浆 (肝素钠)		合 计
		阳 性	阴 性	
本品	阳 性	58例	0例	58例
	阴 性	0例	53例	53例
合 计		58例	53例	111例

符合率100% (111例/111例)

(阳性相关性)
测定例数 n=58
相关系数 r=1.00
回归方程 y=0.91x+2.96

表5 血清·血浆 (柠檬酸钠) 相关性 (符合率) 试验结果

判 定		血浆 (柠檬酸钠)		合 计
		阳 性	阴 性	
本品	阳 性	58例	0例	58例
	阴 性	0例	53例	53例
合 计		58例	53例	111例

符合率100% (111例/111例)

(阳性相关性)
测定例数 n=58
相关系数 r=1.00
回归方程 y=1.00x+0.11

9. 临床性能

在3家临床机构完成临床试验，临床研究共纳入2178例血清样本和395例血浆样本，预期人群涵盖急性、慢性、使用不同药物治疗、不同血清型 (包括adr、adw、ayw) 的乙肝患者，其他病毒性肝炎、肝脏疾病患者，以及其他非乙肝患者。试验结果显示：

在50.0 mIU/mL~150000.0 mIU/mL线性范围内，本产品与参比方法相比，阳性符合率为98.55%，阴性符合率为94.94%，总符合率为97.35%，检测结果经相关性和一

致性分析，二者无显著性差异。

在5.0 mIU/mL~50.0 mIU/mL线性范围内，综合临床样本 (76例) 和血清盘 (5套) 检测结果分析，本产品在低值区段的正诊率为97.5%。

同源样本比对研究结果显示，本产品在检测血浆样本和血清样本时的阳性符合率为97.87%，阴性符合率为99.03%，总符合率为98.18%，检测结果经相关性和一

致性分析，二者无显著性差异。

【注意事项】

1. 一般说明

- 1) 本试剂仅供体外诊断使用。请勿用于其他用途。
- 2) 诊断时，请结合本检测值以外的其他诊断结果和临床症状进行综合评估。
- 3) 我们对本说明书以外的使用方法不作任何保证。

2. 预防危险注意事项

- 1) 本产品含有生物材料 (详见【主要组成成分】和产品中不包含，但试验时另外需要的试剂)。不能完全保证检测中不存在传染性的材料。因此，这些材料应被视作为具有潜在的传染性的。在使用产品和样本时，为了避免传染，请佩戴一次性手套及防护眼镜，避免直接接触，切勿用口腔吸液，遵循生物安全实践规范¹⁵⁾。

- 2) 以下试剂中含有作为防腐剂的叠氮钠。使用时，请谨慎处理，避免与皮肤、眼睛或嘴接触。

清洗液：1.0% (w/v) (稀释前)

底物液：0.05% (w/v)

抗体结合粒子溶液：0.1% (w/v)

酶标记抗体溶液：0.1% (w/v)

样本处理液：0.1% (w/v)

校准液：0.1% (w/v)

样本稀释液：0.1% (w/v)

- 3) 底物液是碱性溶液 (pH 10)。使用时，请谨慎处理，以免接触皮肤或入眼。
- 4) 如试剂不慎入眼、入口，或接触皮肤，请立即用大量清水冲洗，进行应急处理，如有必要，请及时就诊。

3. 使用注意事项

- 1) 使用时，请阅读并按本说明书和LUMIPULSE G 系统操作手册上的使用方法进行操作。试剂、仪器或其他消耗品的使用不当，可能导致检测结果的不可靠或事故隐患。
- 2) 免疫反应测试筒 (抗体结合粒子/酶标记抗体/样本处理液)、HBsAg-Quant校准液、底物液、清洗液和样本稀释液为单独包装。
- 3) HBsAg-Quant免疫反应测试筒在LUMIPULSE G 系统上最多可存放30天。
- 4) 请勿使用过期试剂。
- 5) 为保证检测的准确性，每次检测时，请使用新鲜的纯净水。
- 6) 请避免使用储存不当的试剂。
- 7) 请使用LUMIPULSE G 系统所指定的取样吸头、样本杯和试管。请使用新的取样吸头和新的样本杯或试管。详细信息请参阅LUMIPULSE G 系统操作手册。
- 8) 使用时，请将HBsAg-Quant校准液恢复至常温 (15~25℃)，轻轻地上下颠倒，充分混匀。
- 9) 如样本杯或试管内有气泡，可能导致取样失败。如HBsAg-Quant校准液液滴中气泡过多，校准液的量可能不足以完成检测。请使用新的HBsAg-Quant校准液。

- 10) 样本设置之后, 请立即开始检测, 以避免样本或HBsAg-Quant校准液蒸发。
- 11) 将底物液放置到分析仪后, 请勿取下, 直至更换底物液。若底物液被ALP污染, 将不能使用。更换底物液时, 请使用新的手套。
- 12) 如果长时间使用不更换碱石灰, 其二氧化碳的吸收能力将会下降。另外, 如果长时间使用而不更换底物液瓶盖密封圈, 则有可能由于失去气密性而导致底物液劣化。碱石灰与底物液瓶盖密封圈的更换周期请参见仪器说明书。
- 13) 使用免疫反应测试筒时, 请避免振动、倒置。有时存在抗体结合粒子未沉降、而是散在于凝胶内的状态, 这种情况不影响产品性能。
- 14) 试剂检测项目和试剂批号是由测试筒盒上的二维码进行管理的。请勿进行测试筒盒间的免疫测试筒的更换, 因为可能会导致试剂被错误读取。
- 15) 在冷藏库储存时, 温度变化会导致水分的挥发, 请避免将试剂放置在仓库风扇出口或仓库最下端。

4. 废弃处理注意事项

- 1) 各试剂中均含有作为防腐剂的叠氮钠(参见2. 预防危险注意事项)。排入下水道时, 为防止产生具有爆炸性的金属叠氮化物, 请使用大量的水冲洗。
- 2) 废弃试剂及其容器等时, 请按照废弃物的相关规定, 对实验中产生的医疗废弃物或工业废弃物等分类处理。
- 3) 请遵守水污染防治法等相关规定, 对废液进行处理。
- 4) 使用过的设备(移液器、试管等)、废液、取样吸头等请通过次氯酸钠(有效氯浓度1000 ppm、浸泡1小时以上)、戊二醛(2%、浸泡1小时以上)等进行消毒处理, 或者通过高压灭菌器(121℃、20分以上)进行灭菌处理。
- 5) 当样本或测试废液溅出时, 用适当的次氯酸钠(有效氯浓度1000 ppm、浸泡1小时以上)、戊二醛(2%、浸泡1小时以上)对于泼溅的整体区域进行擦拭消毒。
- 6) 请注意防止消毒处理时所使用的次氯酸钠溶液、戊二醛溶液附着皮肤或进入眼中。

【参考文献】

- 1) Ray MB, et al. Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the Liver of hepatitis B patients. Gastroenterology, 71: 462-467, 1976.
- 2) Tiollais P, et al. The Hepatitis-B virus. Nature, 317: 489-495, 1985.
- 3) Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. Clin Chem, 43: 1500-1506, 1997.
- 4) Follett EAC. Diagnosis of hepatitis B infection. In: Young H, McMillan A (eds). Immunological diagnosis of sexually transmitted diseases. New York: Marcel Dekker, 433-449, 1988.
- 5) Hollinger FB, Dienstag JL. Hepatitis B and D viruses. In: Lennette EH, et al. (eds). Manual of clinical microbiology. 6th ed. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1033-1049, 1995.
- 6) Zuckerman AJ, et al. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Principles and practice of clinical virology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, 153-172, 1992.
- 7) Hoofnagle JH, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology, 45: 1056-1075, 2007.
- 8) Nishizono I, et al. Rapid and sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay for measuring tumor markers. Clin Chem, 37: 1639-1644, 1991.

- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline – Third Edition. CLSI Document C24-A3.
- 10) Boscatto LM, et al. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. Clin Chem, 34: 27-33, 1988.
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline. CLSI Document EP17-A2.
- 12) Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline- CLSI Document EP6-A.
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices - Second Edition. CLSI Document EP5-A2.
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. CLSI Document EP7-A2.
- 15) World Health Organization. Laboratory Biosafety Manual-Third Edition. Geneva: World Health Organization; 2004.

【基本信息】

注册人/生产企业名称:

富士瑞必欧株式会社 (Fujirebio Inc.)

住所:

2-1-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, 163-0410 JAPAN

生产地址:

1-3-14, Tanashioda, Chuo-ku, Sagami-hara-shi, Kanagawa, 252-0245 JAPAN

联系方式:

电话:

传真:

网址:

售后服务单位:

联系方式:

电话:

传真:

代理人的名称:

瑞必欧(上海)诊断技术有限公司

住所:

上海市长宁区红宝石路188号A幢3302室

邮编:

联系方式:

电话:

传真:

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书批准日期/生效日期及修改日期】