

幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂 注册技术审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的技术审评提供参考。

本指导原则是对幽门螺杆菌抗原抗体检测试剂的一般要求，申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但需要提供详细的研究资料和验证资料，相关人员应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、范围

幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*, H.pylori）是一种寄生在胃部和十二指肠的革兰氏阴性微量需氧细菌，其感染非常普遍，全球自然人群感染率超过 50%。影响幽门螺杆菌感染率的因素包括经济状况、居住条件、文化程度、职业及饮水习惯等，普遍来说，

发展中国家高于发达国家。目前认为，在自然环境中，人是幽门螺杆菌唯一的传染源，传播途径推测为经口感染。

几乎所有的幽门螺杆菌感染者在组织学上均存在活动性炎性反应，幽门螺杆菌感染为一种感染（传染）性疾病，可导致慢性胃炎、消化性溃疡等，常见症状包括胃上部不适感以及疼痛、胀气、厌食、恶心、呕吐以及深色或焦油色粪便等，其中约 70% 以上感染者无明显症状。幽门螺杆菌是胃炎、消化性溃疡的主要致病因素，并与功能性消化不良、胃黏膜相关性淋巴组织（MALT）淋巴瘤和胃癌的发生密切相关，世界卫生组织国际癌症研究机构已将其列为 I 类致癌因子。根除幽门螺杆菌可显著减少胃和十二指肠疾病包括胃癌的发病率，并可在未来减少幽门螺杆菌感染的新发病例。

幽门螺杆菌感染的诊断方法依据取材有无创伤性分为两大类：侵入性检测方法和非侵入性检测方法。前者是指依赖胃镜取材的检测方法，包括组织学检测（如 HE 染色、Warthin-Starry 银染、改良 Giemsa 染色、甲苯胺蓝染色、丫啶橙染色、免疫组织化学染色等）、细菌培养、快速尿素酶试验（RUT）以及幽门螺杆菌核酸检测；后者则包括血清学（抗体）检测、粪便幽门螺杆菌抗原检测或基因检测以及尿素呼气试验（UBT）等。不同诊断方法有各自的优势和局限性。

有关幽门螺杆菌感染诊断最新的国际、国内专家共识认为：

1. 对于幽门螺杆菌现症感染的诊断，临床应用的非侵入性幽门螺杆菌检测试验中，最为推荐的是 UBT 方法，单克隆抗体粪便抗原检测可作为备选，血清学抗体检测阳性提示曾经感染，对

于从未治疗者可视为现症感染；如受试者有内镜检查指征而无活检禁忌，且胃镜检查需要活检时，推荐 RUT 试验；对于胃炎活检标本，组织学染色阳性即可诊断幽门螺杆菌感染，阴性者可行免疫组化染色；如需进行幽门螺杆菌药物敏感性评价，可采用细菌培养结合药敏试验的方法，或采用分子生物学方法检测相关耐药基因。

2.幽门螺杆菌根除治疗后，应常规评估根除效果，若患者根除治疗后不需要复查胃镜，可采用非侵入性方法检测幽门螺杆菌。UBT 是最佳评估方法，单克隆抗体粪便抗原检测可作为备选；血清抗体检测不适用于根除治疗后的近期根除效果评价。

本指导原则所述幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂是指利用胶体金法、酶联免疫法等基于抗原抗体反应原理，针对人体粪便样本中的幽门螺杆菌抗原，或者血清/血浆、尿液样本中的幽门螺杆菌抗体进行体外定性检测的试剂。结合临床和其他实验室指标，可用于人群中幽门螺杆菌感染的辅助诊断。

幽门螺杆菌抗原/抗体检测的准确性至关重要，不正确的检测结果可能导致对患者管理决策失误，假阴性结果可能导致诊断不及时而延误治疗，假阳性结果可能导致不必要的干预措施。申请人应建立良好的产品性能，并对安全性和有效性进行科学合理的验证。

本指导原则仅包括对幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂申报资料中部分项目的要求，适用于进行产品注册和相关许可事项变更的产品。其他未尽事宜，应当符合《体外诊断试剂注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令第 5 号）（以下简称《办法》）、

《体外诊断试剂注册申报资料基本要求》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 44 号）等相关法规和文件的要求。

二、注册申报资料要求

（一）综述资料

综述资料主要包括产品预期用途、临床适应症背景情况、产品描述、有关生物安全性的说明、研究结果的总结评价以及同类产品上市情况介绍等内容。其中，需注意以下内容：

1.临床适应症背景情况

描述幽门螺杆菌的生物学特征、流行病学、潜伏期、易感人群、感染后的临床表现和相关疾病等。说明现有的临床或其他实验室诊断方法等。对于尿液抗体检测试剂，还应详述幽门螺杆菌抗体在尿液中的分布情况，并与血液幽门螺杆菌抗体的分布情况进行对比，包括浓度水平、产生和消失的时间等。

2.同类产品上市情况

应着重从技术方法及临床适用范围等方面写明拟申报产品与现行临床诊断方法，以及目前市场上已获批准的同类产品之间的主要异同点。

（二）主要原材料研究资料

由于幽门螺杆菌菌株间差异较大，不同地域、不同人群感染的幽门螺杆菌菌株之间，在基因特征和抗原表型上可能有明显不同，因此在选择抗原、抗体原料时，应注重抗原表位的选择，避免菌株间差异造成的假阴性。抗原、抗体原材料研究资料中应将此方面的考虑进行详述。

1.幽门螺杆菌抗原检测试剂所用病原体特异性抗体

首先应详述抗体所针对的抗原表位、抗体制备所用免疫原以及确定该抗体作为主要原材料的依据，此外应提交抗体来源、制备、筛选、鉴定及质量标准（蛋白纯度、浓度、效价、功能性试验等）等详细试验资料。

主要包括以下两种情况：

1.1 企业自制抗体

如使用天然抗原作为免疫原，应提供该天然抗原的来源；如使用重组抗原或其他人工合成抗原作为免疫原，应提供相应的核酸或者蛋白序列信息。针对抗体的制备、鉴定等过程，应提交详细的研究资料和工艺稳定性验证资料。

1.2 企业外购抗体

应详述抗体的名称及生物学来源，供应商名称；提交供应商选择的研究资料及供应商出具的抗体性能指标及检验报告。

2. 幽门螺杆菌抗体检测试剂所用病原体抗原

首先应详述确定该抗原作为主要原材料的依据，此外应提交抗原来源、制备、筛选、鉴定及质量标准（蛋白纯度、浓度、功能性试验等）等详细试验资料。

主要包括以下两种情况：

2.1 企业自制抗原

如为天然抗原，则应对幽门螺杆菌菌株选择、培养、抗原提取、纯化、鉴定等实验过程予以详述。如为重组抗原，则应提交有关特定基因选择、序列信息，克隆构建及转化，抗原表达及纯化、鉴定等详细资料。

2.2 企业外购抗原

应详述抗原的名称，抗原生物学来源，供应商名称，提交供应商选择的研究资料及供应商出具的抗原性能检验报告。

3.其他主要原辅料

应提交各种原辅料的选择及验证资料，如固相载体、硝酸纤维素膜、反应缓冲液等，应详述确定该原辅料作为主要原辅料的依据，说明每一原辅料的供应商名称，提交供应商出具的每一原辅料性能指标及检验报告，详述申请人对每一原辅料技术指标要求并提交检验数据。

4.试剂盒质控品（如有）

应包括原料来源、质控品制备、阴阳性确认等相关研究资料。质控品应至少包含阴性和阳性两个水平。抗原检测试剂阳性质控品可选择标准菌株或经鉴定、可溯源的临床分离株（以下有关幽门螺杆菌菌株的要求同）或临床阳性样本。抗体检测试剂阳性质控品可选择临床阳性样本，阴性质控品可选择临床阴性样本或缓冲溶液等。

5.企业参考品

如申报产品有相应的国家参考品，则企业参考品应参考国家参考品的项目设置，应不低于国家参考品要求。若尚无国家参考品，申请人应根据产品性能验证的实际情况自行设定企业参考品。

应提交企业参考品的原料选择、制备、阴阳性及浓度/滴度确认等相关验证资料。说明参考品阴阳性及浓度/滴度确认的方法或试剂（建议采用国内已上市的、临床上普遍认为质量较好的同类试剂）。企业参考品的基质应与待测样本相同。企业参考品

的设置建议如下：

5.1 幽门螺杆菌抗原检测试剂

5.1.1 阳性参考品和阴性参考品

阳性参考品应考虑幽门螺杆菌抗原检出能力的验证，可选择多个幽门螺杆菌菌株，基质应与检测样本一致，应设置不同浓度水平。阴性参考品应考虑检测特异性的评价，适当纳入其他病原体样本。

5.1.2 检测限参考品

可设置幽门螺杆菌菌株的系列梯度浓度样本，样本基质与检测样本一致，其中应包含检测限水平。

5.1.3 精密度参考品

应至少设置一个弱阳性水平参考品。

5.2 幽门螺杆菌抗体检测试剂

5.2.1 阳性参考品和阴性参考品

阳性参考品应考虑幽门螺杆菌特异性抗体检出能力的验证，可选择多份确认为阳性的临床样本，并设置不同滴度水平。阴性参考品应考虑检测特异性的评价，适当纳入其他病原体特异性抗体阳性样本。

5.2.2 检测限参考品

可设置临床阳性样本的系列稀释样本，其中应包含检测限水平。

5.2.3 精密度参考品

应至少设置一个弱阳性水平参考品。

（三）主要生产工艺及反应体系的研究资料

1.产品基本反应原理介绍。

2.主要生产工艺介绍，可用流程图方式表示，并简要说明主要生产工艺的确定依据。

3.包被/标记工艺研究，申请人应考虑如包被/标记液量、浓度、时间、条件等指标对产品性能的影响，通过实验确定上述指标的最佳组合。

4.反应条件确定：申请人应考虑反应时间、反应温度、洗涤次数等条件对产品性能的影响，通过实验确定上述条件的最佳组合。

5.反应体系中样品加样方式及加样量确定：通过实验确定最佳的加样方式及加样量。如样本需采取稀释或其他必要的方法进行处理后方可用于最终检测，申请人还应对可用于样本稀释的物质或处理方法进行研究，通过实验确定最终选择的用于样本稀释的物质或处理方法。

6.显色系统、酶作用底物等的介绍以及最适条件研究。

（四）分析性能评估资料

企业应提交在产品研制和成品验证阶段对试剂盒进行的所有性能验证的研究资料，包括具体研究方法、所用样本类型及数量、内控标准、实验数据等详细资料。

对于幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂，建议着重对以下分析性能进行研究。不同样本类型应分别研究。

1.阳性检出能力

前文提及幽门螺杆菌不同菌株之间可能存在较大差异，因此应充分验证申报试剂对不同地域来源菌株的阳性检出能力。

1.1 对于抗原检测试剂，应选择中国境内具有区域特征性的多个幽门螺杆菌菌株进行研究，以证明产品对于不同地区流行菌株的检出能力。

1.2 对于抗体检测试剂，应选择中国境内来源于不同地域、不同人群的多份临床确诊为幽门螺杆菌抗体阳性的患者样本进行研究。

2.最低检测限（分析灵敏度）

采用系列稀释的方法进行最低检测限的研究。建议设置多个浓度梯度，每个浓度重复检测不少于 3 次，以 100%可检出的最低浓度水平作为预设检测限。在此浓度附近制备若干浓度梯度样品，每个浓度至少重复检测 20 次，将具有 95%阳性检出率的最低浓度作为最低检测限。

2.1 抗原检测试剂：建议使用幽门螺杆菌菌株的梯度稀释液加入到阴性临床样本进行评价。

2.2 抗体检测试剂：建议采用幽门螺杆菌特异性抗体阳性临床样本进行评价。

3.分析特异性

3.1 交叉反应

用于幽门螺杆菌交叉反应验证的病原体种类主要考虑以下几方面：抗原结构具有同源性（如幽门螺杆菌在细菌分类学上的近缘菌）、易引起相同或相似的临床症状、采样部位正常寄生或易并发的其他微生物，对于以尿素酶抗原、抗体为检测靶物质的试剂盒，还应针对消化道常见其他产尿素酶细菌（见表 1）进行交叉反应验证。

对于幽门螺杆菌抗体检测试剂，如果试剂原料采用基因重组抗原，则还需考虑对重组基因导入微生物特异性抗体的交叉反应评价。例如，如果采用大肠埃希菌作为宿主菌，原核载体作为表达载体，建议考虑大肠埃希菌宿主自身蛋白以及载体骨架编码的蛋白与被测物之间可能产生的交叉反应。

试验方法：对于幽门螺杆菌抗原检测试剂，建议针对表 1 中所列菌种或各菌属的常见菌种，在病原体感染的医学相关水平进行交叉反应的验证。通常细菌感染的水平为 10^6 CFU/mL 或更高。对于幽门螺杆菌抗体检测试剂，可考虑采用抗体中和抑制试验，针对表 1 中所列菌种或各菌属的常见菌种进行交叉反应评价，即：选取若干份不同浓度水平的幽门螺杆菌抗体阳性样本，分别加入幽门螺杆菌及其他待验证病原体，将加入病原体后的样本和未处理样本进行比对，计算平均抑制率，以考察是否存在交叉反应，其中各种病原体均应为经鉴定的菌株，浓度水平建议在 10^7 CFU/mL 或更高。如有其他适合的方法，申请人亦可采用，并详细说明原理和步骤。

申请人应提供所有用于交叉反应验证的病原体的来源、鉴定和浓度确认等试验资料，说明交叉反应判定标准。有关交叉反应验证的信息应在产品说明书的【产品性能指标】项中有所体现。

表 1 建议进行交叉反应评估的病原体类别（*为必做项目）

病原体	粪便抗原检测	抗体检测
*弯曲菌属	√	√
*芽胞杆菌属	√	√
*埃希菌属	√	√

*肠杆菌属	√	√
*变形杆菌属	√	√
*白色念珠菌	√	√
*肠球菌属	√	√
*克雷伯菌属	√	√
人感染其他螺杆菌（如：海尔曼螺杆菌、鼠螺杆菌、猪螺杆菌等）	√	√
假单胞菌属	√	√
梭状芽胞杆菌属	√	√
葡萄球菌属	√	√
链球菌属	√	√
沙门菌属	√	√
不动杆菌属	√	√
梭杆菌属	√	√
拟杆菌属	√	√

3.2 干扰实验

3.2.1 内源性及外源性干扰

应对样本中可能存在的内源性及外源性干扰物质（见表 2、表 3 及表 4）进行研究。方法为：对幽门螺杆菌抗原/抗体阴性、弱阳性的临床样本，使用医学相关水平的干扰物质浓度（建议为潜在最大浓度）分别进行添加，评价待测物回收率，确定是否产生干扰。如有干扰，梯度稀释干扰物并进一步确定可接受的干扰

物质的最高浓度水平，或产生干扰的浓度水平。应使用多份临床样本，每个样本重复检测不少于 3 次。申请人应描述干扰物质的种类，说明样本的制备方法及待测物的水平，以及不产生干扰的验收标准。

表 2 用于血液中幽门螺杆菌抗体检测干扰研究的物质

干扰物质
总 IgG
总 IgM
胆红素
血红蛋白
甘油三酯
总胆固醇
自身抗体
非甾体类抗炎药物
质子泵抑制剂
抗生素
其他常用的治疗胃肠道不适的药物
其他常用药物

表 3 用于粪便幽门螺杆菌抗原检测干扰研究的物质

干扰物质
白细胞
血红蛋白
脂肪

肠道分泌物或粘液
缓解腹泻或其他胃肠道症状的药物

表 4 用于尿液中幽门螺杆菌抗体检测干扰研究的物质

干扰物质
pH
白细胞
血红蛋白
白蛋白
γ-球蛋白
黏蛋白
胆红素
葡萄糖
尿素
肌酐
抗生素
非甾体类抗炎药物
其他常用的治疗胃肠部不适的药物

3.2.2 抗凝剂的干扰

如果试剂盒适用样本类型包括血浆样本，可采用一定数量血清、血浆同源样本进行对比试验的方法，或采用回收试验的方法，验证各种抗凝剂的适用性。

4. 精密度

申请人应对每项精密度指标的评价标准做出合理要求，如标准差或变异系数的范围等。研究资料应包括时间、地点、操作人

员、检测次数、所用试剂批次、样本浓度、适用仪器（如适用）、研究过程以及结果分析方法等。应考虑以下几个方面：

4.1 对可能影响检测精密度的主要变量进行验证：除申报试剂本身外，还应对不同日期、地点、操作人员、测试运行间的差异进行相关的验证。如有条件，申请人应选择不同的实验室进行室内精密度的评价。

4.2 设定合理的精密度评价周期。

4.3 用于精密度评价的参考品可以使用临床混合样本或者商业化质控品（基质相同或相似）。至少包括三个水平，具体要求如下：

4.3.1 阴性参考品：阴性检出率应为 100% ($n \geq 20$)。

4.3.2 弱阳性参考品：参考品浓度略高于最低检测限，阳性检出率应大于 95% ($n \geq 20$)。

4.3.3 中等阳性参考品：建议参考品浓度约为阳性判断值水平的 2 至 3 倍，阳性检出率应为 100%， $CV \leq 10\%$ （如适用）($n \geq 20$)。

5. 钩状（HOOK）效应

建议采用高浓度的幽门螺杆菌抗原阳性参考品，或者高滴度的幽门螺杆菌抗体阳性样本进行梯度稀释后分别检测，每个梯度重复 3 至 5 次，将显色深度或检测值随浓度/滴度升高反而变浅或降低时的浓度/滴度作为出现钩状效应时幽门螺杆菌抗原、抗体的最低浓度/滴度。

（五）阳性判断值确定资料

申请人应根据具体情况选择适当的方法，如受试者工作特征曲线（ROC）的分析方式，来确定合理的阳性判断值。若试验结

果存在灰区，则应明确灰区建立的基础。试验所用样本来源应考虑到地域、年龄、职业、是否接受抗菌治疗等因素的影响。

申请人应提交具体的试验方案、评价标准、统计学分析、研究数据等研究资料。

（六）稳定性研究资料

稳定性研究资料主要涉及两部分内容，申报试剂的稳定性和适用样本的稳定性研究。前者主要包括实时稳定性、运输稳定性、开瓶稳定性（如涉及）及冻融稳定性（如涉及）等研究，申请人可根据实际需要选择合理的稳定性研究方案。稳定性研究资料应包括研究方法的确定依据、具体的实施方案、详细的研究数据以及结论。对于实时稳定性研究，应提供至少三批样品在实际储存条件下保存至成品有效期后的研究资料。

样本稳定性一般包括样本各种实际运输及储存（常温、冷藏和冷冻）条件下的保存期限验证，以确认样本的保存条件及效期（短期、长期）。需要冷冻保存的样本同时应对冻融次数进行合理验证。某些用于防腐、冷冻用途或起稳定保护作用的添加剂可能会对检测造成影响，如涉及，请对该添加剂的影响进行合理验证。

试剂稳定性和样本稳定性两部分内容的研究结果应在说明书【储存条件及有效期】和【样本要求】两项中进行详细说明。

（七）临床试验资料

临床试验的开展应符合相关法规、文件的要求。临床试验资料应符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 16 号）要求。

1. 试验方法

体外诊断试剂的临床试验可采用试验用体外诊断试剂与临床诊断“金标准”进行盲法同步比较，验证试验用体外诊断试剂的临床性能，或与已上市同类产品进行比较研究试验，证明两者等效。

对于幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂而言，鉴于 **UBT** 方法是目前最为推荐的非侵入性幽门螺杆菌感染诊断方法和幽门螺杆菌根除效果评价方法，临床试验可采用试验用体外诊断试剂与 **UBT** 方法进行盲法同步比较；或采用试验用体外诊断试剂与已上市同类产品进行比较研究试验（尿液抗体检测试剂应选择已上市血清/血浆抗体检测试剂作为对比试剂进行同源样本比较研究试验），并选取一定数量阳性、阴性病例（阳性、阴性分别不少于 100 例，并包含弱阳性等不易判读的样本）同时与 **UBT** 方法和已上市同类产品进行盲法同步比较。对于比较研究试验中测定结果不符的样本，应采用 **UBT** 方法或者其他合理的方法（如临床上普遍认为质量较好的第三方试剂）进行复核，明确临床诊断结果，并对不符原因进行分析。

2. 试验方案

临床试验实施前，研究人员应从流行病学、统计学、临床医学、检验医学等多方面考虑，设计科学合理的临床研究方案。各临床研究机构的方案设置应基本一致，且保证在整个临床试验过程中遵循预定的方案实施，不可随意改动。整个试验过程应在临床研究机构的实验室内并由本实验室的技术人员操作完成，申报单位的技术人员除进行必要的技术指导外，不得随意干涉实验进

程，尤其是数据收集过程。在试验操作过程中和判定试验结果时应采用盲法以保证试验结果的客观性。各研究单位选用的对比试剂/方法应保持一致，以便进行合理的统计学分析。

试验方案中应确定病例纳入/排除标准，任何已经入选的病例再被排除出临床研究都应记录在案并明确说明原因。应对检测样本的类型和数量提出要求。应明确统计检验假设，如评价试验用体外诊断试剂与对比试剂是否等效的标准，并提出适合的数据统计分析方法。

3.受试人群

幽门螺杆菌抗原/抗体检测与临床症状、体征及其他临床诊断方法相结合，用于相关病原体感染的辅助诊断。临床试验受试者应包括各种可能接受幽门螺杆菌感染检查的人群，例如有胃炎、消化性溃疡、消化不良等症状的患者以及无相关临床症状的人群，对于抗原检测试剂还应包括进行幽门螺杆菌近期根除治疗效果评价的患者。

受试者建议根据流行病学证据纳入不同地区的患者/人群，以验证本产品的临床检出能力。

为考察产品的临床特异性，阴性样本应根据分析特异性研究中的要求适当纳入干扰样本。

4.样本类型

对于抗原检测试剂，样本类型通常为粪便样本。

对于抗体检测试剂，可能涉及血清/血浆/尿液等不同样本类型。若检测样本为尿液抗体样本，临床试验中应重点论证其阳性检出率与血清/血浆样本检测的一致性，能否满足临床需求。

冻存样本和新鲜样本的检测结果如有差异应分别统计。

5. 统计学分析

应选择合适的统计方法对临床试验结果进行统计分析。对于此类定性检测试剂与已上市同类产品或参比方法的比较研究试验，常选择配对四格（2×2）表或列联表的形式总结试验用体外诊断试剂与对比试剂/参比方法的检测结果，计算阳性符合率、阴性符合率、总符合率以及 95% 置信区间。并对定性结果进行配对 χ^2 检验证明两种试剂/方法的检测结果无明显统计学差异，或采用 kappa 检验以验证两种试剂/方法检测结果的一致性。注意不符合样本的复核结果不应纳入到上述统计中。对于不同的受试者应进行分层统计分析。

建议与 UBT 对比的临床灵敏度和特异性 95% 置信区间的下限应高于 85%。

（八）产品技术要求

申请人应当在原材料质量和生产工艺稳定的前提下，根据申请人产品研制、前期临床评价等结果，依据国家标准、行业标准及相关文献，按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）的有关要求，编写产品技术要求。

幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂的产品性能指标应主要包括：物理性状、阴/阳性参考品符合率、精密度、最低检测限等。阳性参考品主要考察对幽门螺杆菌抗原/抗体的阳性检出能力，阴性参考品则重点对分析特异性进行验证。

如果申报试剂已有适用的国家标准品、参考品发布，则申请

人应在产品技术要求中提出检验要求。

按照《办法》的规定，此类产品为第三类体外诊断试剂，申请人应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，以附录形式明确主要原材料、生产工艺及半成品要求，附录的编制应符合相关编写规范的要求。

（九）产品注册检验报告

根据《办法》的要求，首次申请注册的第三类体外诊断试剂产品应在具有相应医疗器械检验资质和承检范围的医疗器械检验机构进行连续3个生产批次样品的注册检验。对于已经有国家标准品、参考品的检测项目，应采用相应的国家标准品、参考品进行注册检验。对于目前尚无国家标准品的、参考品的检测项目，生产企业应建立自己的参考品体系并提供相应的企业参考品。

（十）产品说明书

说明书承载了产品预期用途、标本采集及处理、检验方法、检验结果解释以及注意事项等重要信息，是指导实验室工作人员正确操作、临床医生针对检验结果给出合理医学解释的重要依据。因此，产品说明书是体外诊断试剂注册申报最重要的文件之一。产品说明书的格式应符合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号）的要求，进口体外诊断试剂的中文说明书除格式要求外，其内容应尽量保持与原文说明书的一致性，翻译力求准确且符合中文表达习惯。产品说明书中相关技术内容均应与申请人提交的注册申报资料中的相关研究结果保持一致，如某些内容引用自参考文献，则应以规范格式对此内容进行标注，并单独列明文献的相关信息。

结合《体外诊断试剂说明书编写指导原则》的要求，下面对幽门螺杆菌抗原/抗体检测试剂说明书的重点内容进行详细说明，以指导注册申报人员更合理地完成说明书编制。

1. 【预期用途】

1.1 幽门螺杆菌粪便抗原检测试剂

1.1.1 该产品用于体外定性检测人粪便样本中的幽门螺杆菌抗原。

1.1.2 结合临床和其他实验室指标，用于幽门螺杆菌感染的辅助诊断、根除治疗效果评价。

1.1.3 临床背景描述：简单介绍病原体的生物学特征、流行病学、潜伏期、易感人群、感染后的临床表现及相关疾病等。简要介绍现有的幽门螺杆菌临床或实验室诊断方法。

1.2 幽门螺杆菌抗体检测试剂

1.2.1 该产品用于体外定性检测人血清/血浆/尿液样本中的幽门螺杆菌抗体/IgG/IgA。

1.2.2 对于未经幽门螺杆菌根除治疗的人群，结合临床和其他实验室指标，用于幽门螺杆菌感染的辅助诊断。注明抗体检测产品不能用于幽门螺杆菌根除效果评价的近期判断。

1.2.3 临床背景描述同 1.1.3。

2. 【主要组成成分】

2.1 说明试剂盒包含组分的名称、数量、比例或浓度等信息，质控品应明确具体基质成分。对于胶体金试剂应描述试剂条/卡结构组成。

2.2 介绍检测中使用的抗原/抗体信息及标记物信息，包括抗

原的性质（如纯化的天然抗原、重组抗原等）、抗体的动物源性、抗体的性质（单克隆或多克隆）、标记物种类等。

2.3 试剂盒中不包含但对该项检测必须的组分，企业应列出相关试剂的名称、注册证号/备案号（如有）、货号等其他相关信息。

3. 【储存条件及有效期】

详细介绍试剂盒的效期稳定性、开封稳定性、运输稳定性等信息。

4. 【适用机型】

对于采用酶联免疫吸附法的检测试剂应明确适用酶标仪的波长要求，其他方法学检测试剂应明确具体的适用机型型号。

5. 【样本要求】重点明确以下内容

5.1 样本采集前的要求：如采集时间、采集顺序、采集量等，是否受临床症状、用药情况等因素的影响。对于幽门螺杆菌根除效果评价应根据相关临床指南或共识文件提出采样时间要求。

5.2 样本采集：说明采集方法及样本类型，对于血浆样本，应注明对抗凝剂的要求。

5.3 干扰物的影响：明确常见干扰物对实验结果是否产生影响，明确可接受的最大干扰物浓度。

5.4 样本处理及保存：样本处理方法、保存条件（如冷藏、冷冻等）及不同保存条件下的保存时限和运输条件等。冷藏、冷冻样本检测前是否需要恢复室温，冷冻样本的冻融次数限制等。

6. 【检验方法】

详细说明试验操作的各个步骤：

6.1 实验环境：检测试剂及样本的复温要求等。

6.2 试剂配制方法，试剂开封后使用方法等。

6.3 高浓度样本稀释的方法。

6.4 试验条件：操作步骤、温度、时间、仪器波长等。

6.5 质量控制：操作步骤，质控结果的要求（试验有效性的判断），质控结果不符合要求的处理方式。

6.6 对于胶体金法检测试剂可以图示形式显示正确的检验操作方法、程序及注意事项等。特别注意应强调操作温度及湿度条件、读取结果的时间。

6.7 特别说明检验操作过程中的注意事项。

7. 【检验结果的解释】

详细描述检测结果的判定标准或计算方法，如有灰区判定，应详细说明灰区样本的处理方法。

详细描述抗原/抗体检测结果在临床幽门螺杆菌诊断感染或治疗后根除效果评价中的作用，特别是由于幽门螺杆菌抗菌治疗后特异性抗体仍将存在一定时间，因此抗体检测对于根除效果的评价具有一定的局限性。

检验结果的解释应结合相应的临床诊疗指南进行描述。

8. 【检验方法局限性】

综合产品的预期用途、临床背景、检测方法及适用范围等信息，对可能出现的局限性进行相关说明。

9. 【产品性能指标】

详述以下性能指标：

9.1 对相应国家参考品（如有）检测的符合情况。

9.2 企业内部阳性和阴性参考品符合率。简单介绍阳性参考

品的来源、浓度梯度；阴性参考品的组成、来源以及浓度梯度设置等信息。

9.3 阳性检出能力：说明已验证的幽门螺杆菌菌株或样本来源及阳性检出率。

9.4 最低检测限：简要介绍评价方法、所用幽门螺杆菌菌株或样本情况以及评价结果。

9.5 分析特异性

9.5.1 交叉反应：详述交叉反应验证的病原体种类，及有/无交叉反应的浓度水平。

9.5.2 干扰物质：说明验证的干扰物质种类及有/无干扰反应的浓度水平。

9.6 精密度：精密度参考品的组分、浓度及评价标准。

9.7 钩状（HOOK）效应：对高浓度抗原/抗体钩状效应的验证情况进行总结。

10. 【注意事项】

应至少包括以下内容：

10.1 有关试剂盒内人源组分（如有）生物安全性的警告。如：试剂盒内对照品（质控品）或其他可能含有人源物质的组分，虽已经通过了乙型肝炎病毒表面抗原（HBs-Ag）、人类免疫缺陷病毒 1/2 型抗体（HIV1/2-Ab）、丙型肝炎病毒抗体（HCV-Ab）等项目的检测，结果为阴性，但截至目前，没有任何一项检测可以确保绝对安全，故仍应将这些组分作为潜在传染源对待。

10.2 有关实验操作、样本保存及处理等其他注意事项。

三、参考文献

- 1.洪秀华等.临床微生物学检验（第二版）.中国医药科技出版社
- 2.刘文忠，吕农华.借鉴国际共识，探讨适合我国国情的幽门螺杆菌感染处理共识.中华消化杂志，2017，37（3）：145-147.
- 3.胡伏莲.幽门螺杆菌感染诊疗指南.人民卫生出版社
- 4.Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection.World Journal of Gastroenterology: WJG. 2013，19（45）：8188-8191.
- 5.刘文忠，吕农华等.第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告.中华消化杂志，2017，37（6）：364-378.
- 6.幽门螺杆菌感染处理的新观念-Maastricht2-2000 共识报告.中华消化杂志，2002，22（12）：745-748.
- 7.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂注册管理办法（国家食品药品监督管理总局令第5号）.2014年7月
- 8.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂注册申报资料要求和批准证明文件格式(国家食品药品监督管理总局公告2014年第44号).2014年9月
- 9.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂临床试验技术指导原则（国家食品药品监督管理总局通告2014年第16号）.2014年9月
- 10.国家食品药品监督管理总局.体外诊断试剂说明书编写指导原则(国家食品药品监督管理总局通告2014年第17号).2014年9月
- 11.Draft Guidance for Industry and FDA Staff: Establishing the

Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection of Helicobacter pylori. DRAFT GUIDANCE. Document issued on: September 23, 2010.

14.成虹.幽门螺杆菌感染检测中应注意的问题[J].中华消化杂志, 2017, 37 (3): 150-152.

四、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE