本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

日期： 1990年5月31日

发件人： 器械与放射健康中心，器械评估办公室，临床实验室器械部，血液学、病理学和微生物分部，主任

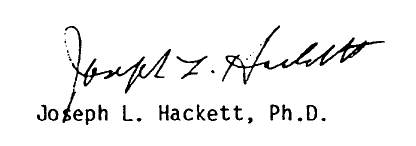
主题： 辅助诊断难辨梭菌相关疾病用器械的审查标准

收件人： 感兴趣的制造商

我们制定了一份题为“用于辅助诊断难辨梭菌相关疾病的实验室试验评估的审查标准”的文件草案。该文件列出我们将要审查的项目，旨在帮助制造商准备这些器械类型的上市提交资料。

由于这一领域的体外诊断在临床实验室中迅速发展，我们征求贵公司对附件中审查标准的意见、建议和评论。如果收到贵公司的意见，我们将非常感谢，以便我们可以在修订过程中引入尽可能多的改进。该文档的可用性将在联邦公报登记。请将评论发送至：

Joseph L.Hackett，博士  
血液学、病理学和微生物分部，主任  
临床实验室器械部（HFZ-440）  
器械评估办公室  
器械与放射健康中心  
食品药品监督管理局  
1390 Piccard Drive  
Rockville，MD 20850



附件

版本：原始版本

日期：1990年5月

这是一份灵活的文件，基于近期科学和临床经验及制造商传统提交资料，代表了当前关于体外诊断器械的主要关注点和问题。随着科学和医学的进步，这些审查标准将根据需要进行评估和修订，以适应新的知识。

用于辅助诊断难辨梭菌相关疾病的实验室试验评估的审查标准

定义： 通用类型器械旨在用于临床实验室，辅助诊断难辨梭菌相关疾病。

目的： 本文件的目的是确保用于在粪便标本中检测难辨梭菌有机体和／或其产物的可靠和可重复的商业化试验。

本文件还提供一些指南，是关于器械许可上市前制造商需要提交给食品药品监督管理局的信息。这些信息使FDA能够根据统一的数据库做出明智的决定。

1. 背景

目前没有定义难辨梭菌有关肠胃疾病（CDAD）存在的实验室试验。该有机体与胃肠道病症的范围相关，从简单的载体状态到抗生素相关性腹泻（AAD）以及抗生素相关性结肠炎（AAC）或假膜性结肠炎（PMC）（一种最严重的威胁生命的方式）。因此，这些器械可“辅助诊断难辨梭菌相关疾病”。

历史上，用于此目的的两个试验是培育和鉴定来自粪便的有机体和在组织细胞培养物中检测毒素或毒力因子，测定细胞毒性。

审查这些器械的关键问题集中在具体的预期用途陈述，这取决于所制造的器械类型以及该器械声明要检测的具体内容。这应该由制造商在产品说明书中清楚表明，重点在于检测到的分析物，例如（1）有机体，特异性抗原组分，（2）毒素，和／或（3）毒素A或（4）毒素B 等等。预期用途决定适当器械，培养方法或“黄金标准”，新器械必须与此标准进行比较以确定实质等同性。

检测粪便或粪便上清液中难辨梭菌、难辨梭菌抗原或毒素存在的实验室试验包括：

1. 有机体的培养和生物化学鉴定，这是检测粪便中有机体存在的传统手段。
2. 毒素检测，传统上用由索氏梭菌抗血清、难辨梭菌抗血清或难辨梭菌特异性抗血清毒素A和／或毒素B进行中和，在组织细胞培养物中进行细胞毒性测定。

毒素A是造成人体肠道中大多数病症的胞外肠毒素。当注射到兔的回肠环时，会引起特异性作用。

毒素B是在组织细胞培养或细胞毒性测定中造成体外细胞病变效应（CPE）的细胞外毒素。毒素B的体内作用是未知的；然而，有人认为其与毒素A共同作用于人体，引起疾病。

“黄金标准”（用于临床试验地点）如下：

1. 设计用于指示有机体存在的器械应当与粪便的培养物进行比较，用于分离和随后鉴定难辨梭菌的分离物。
2. 设计用于毒素检测的器械（无论器械用于检测毒素A还是毒素B）应当确定（a）粪便上清液在组织培养物中的细胞病变效应，和（b）评价与抗毒素（见上文）的中和作用。该方法假定产毒菌株产生毒素A和毒素B。

基于器械之间的相似性或差异性、检测试剂、检测水平、相关临床性能数据等等，可能需要额外的数据来证实预期用途的要求和实质等同性的确定。

应仔细考虑产品标签的适当性，因为其涉及辅助CDAD的诊断、临床相关性试验、性能数据的适当表达和试验限制。

1. 器械描述

每个制造商必须在包装上标明：

1. 器械所基于的具体技术／方法，
2. 基于器械中采用的技术／方法的预期用途，
3. 检测的特异性分析物，和
4. 这些器械“辅助诊断”难辨梭菌相关疾病（CDAD）。

FDA审查的器械类型基于以下内容：

1. 有机体–针对检测难辨梭菌有机体或有机体特定结构抗原组分的器械。
2. 毒素-检测毒素A或毒素B或者两者均检测的器械。
3. （毒力因子-检测除毒素以外的毒力因子造成体内病理学效应的器械不属于这些审查标准的对象）
4. 性能注意事项

食品药品监督管理局（FDA）的关注点因制造商提交的数据类型和数量不同而不同，这些数据是用来支持应用于检测粪便中难辨梭菌或其毒素存在的器械上市应用。这些关注点总结如下：

1. 有机体。需要提交上市前通告（510（k）），

比较器械-有机体难辨梭菌的培养和鉴定。

1. 特异性毒素（A或B或两者均是）。需要提交上市前通告（510（k））。

比较器械-组织培养细胞毒性测定与验证性抗毒素中和、毒素A的特异性试验。

1. 毒力因素。不是这些审查标准的对象。
2. 特定性能注意事项

对于确定实质等同所需的具体信息和数据，以及为了促进科学审查，必须提出以下关键性能标准。

1. 内部研究

* 用于检测有机体或有机体的特定结构抗原成分的器械。

对于内部提交资料开发的数据，应包含以下信息：

1. 具体检测什么？
2. 如何检测？（乳胶，ELISA等方法）
3. 表征检测试剂例如：单克隆抗体，多克隆抗体，探针等。
4. 如何制备和纯化？
5. 靶（分析物）的检测水平或限度，即蛋白质的Cfu，ng等。
6. 是否与其他有机体发生交叉反应？这些有机体被发现作为正常人类结肠菌群（列出被测试的有机体）的一部分。
7. 是否与充分表征的产毒和非产毒的难辨梭菌参考菌株以及最近的临床分离株发生反应？
8. 是否有任何已知的干扰物质？（假阳性、假阴性、可疑结果）？
9. 会出现可疑结果吗？为什么？
10. 试验中和试验间的重复性。
11. 引用支持声明的文献。
12. 描述器械的性能如何受到粪便样品各种储存条件的影响？

* 针对毒素A或B或两者的器械

内部提交资料中开发的数据应包含以下信息：

1. 具体检测什么？
2. 如何检测（方法），即ELISA，组织培养细胞毒性，CIE还是其他？
3. 表征检测剂如单克隆、多克隆抗体等。
   1. 如何制备和纯化？
   2. 靶分析物，即ng蛋白等的检测水平或限度。
   3. 是否与产生相似毒素的其他人体结肠菌群有机体存在交叉反应？
   4. 是否有任何已知的干扰（假阳性、假阴性）物质？
   5. 会出现可疑结果吗？为什么？
   6. 结果与参考产毒和非产毒菌株的难辨梭菌以及最近的临床分离。
   7. 具有已知可检测因子的粪便样品在不同温度下储存和定期测试的稳定性是什么（也在标签中标注）？
   8. 试验中和试验间的重复性。
   9. 引用支持声明的文献以及最近的临床分离。
4. 器械的性能如何受到样品各种储存条件的影响？
5. 临床研究（试验应当在至少两个地点不同的外部实验室进行，并且外部实验室有测试CDAD的经验）。

* 针对有机体或特定结构抗肿瘤成分检测的器械。

1. 标本可接受性-患者的粪便标本提交到试验实验室，以排除疑似难辨梭菌相关疾病或者作为患者正常菌群一部分的有机体存在。
2. 腹泻-推荐用于急性疾病
   1. 来自过去8周内有抗生素治疗史的患者
   2. 没有抗生素治疗史的患者
3. 以下情况下形成粪便，排除载体状态：
   1. 作为正常菌群的一部分，
   2. 由于医院的采集，
   3. 或CDAD后的治疗（有机体的持续性）
4. 程序
5. 标记试验中心的名称，主要研究者，并在现场进行临床试验。
   1. 提供培养和鉴定方法的描述
   2. 应该同时培养和通过器械试验理想的样品。
   3. 若不能显示结果不受延迟影响（支持内部开发的数据），所有试验应在实验室采集或收到后两小时内进行。
   4. 除非在CDAD的RX后排除载体状态，否则应排除先前阳性患者标本的重复试验
   5. 应鼓励对先前阴性患者标本的重复试验，特别是腹泻持续的情况。
   6. 来自所有临床中心的至少100个阳性培养物，优选来自每个中心的均匀分布的阳性培养物。

* 针对毒素的器械（毒素A或毒素B或两者均是）

1. 标本可接受性–只限提交的腹泻粪便，排除CDAD。
2. 程序
3. 临床试验中心和主要研究者和进行临床试验的人。
   1. 提供细胞毒素测定（毒素B）和中和研究或（毒素A）在现场使用的其他方法的描述。
   2. 器械和参考方法的试验应在相同的时间框架内（彼此之间在几小时内）进行。样品不应冷冻后进行试验，除非两项试验都在冷冻后进行，或者内部数据表明冷冻样品不会干扰试验。
   3. 应鼓励对先前阴性患者标本的重复试验，特别是腹泻持续的情况。
   4. 来自所有临床中心的至少100个阳性结果（优选来自每个部位的平均分布的阳性结果）。
4. 在内部和在临床试验中心开发的结果评定。
5. 内部开发的数据-所有项目令人满意的文件
6. 在临床试验中心开发的数据
7. 培养物或毒素结果和器械
   1. 可以包括与竞争对手器械的比较
   2. 计算“黄金标准”的灵敏度和特异性。
8. 每个差异结果的说明。
9. 标签注意事项

标签应符合21 CFR 809.10D要求，以便确定实质等同性。以下信息应包含在包装说明书中：

1. 预期用途

产品说明书-标记为“辅助”诊断难辨梭菌相关疾病。

1. 试验限制
2. 样品类型，完整性（存储时间和条件）
3. 检测水平

该试验不定义疾病的存在。有机体或腹泻粪便中的难辨梭菌毒素的证明可能与结肠炎的临床发现有或没有关联。

1. 该试验不定义CDAD的存在，而是仅表明粪便中存在有机体或毒素。这些试验结果应由医生将其与其他的实验室试验结果和患者的临床发现结合进行解释。
2. 性能特点
3. 一致性，特异性，灵敏度
4. 使用或不使用竞争器械检测对比培养有机体
5. 毒素对比毒素而不是有机物对比毒素。
6. 参考文件

产品说明书应反映目前对难辨梭菌相关疾病的了解，并适当引用。所附的引文没有包含性或排他性。

1. Gerding, D.N.，与艰难梭菌感染相关的疾病。1989。内科学年鉴110: 255-257。
2. MacFarland, L.V., M.E. Mulligan, R. Y. Y. Kwak和W. E. Stamm. 医院获得艰难梭菌感染1989。新英格兰医学杂志。320: 204-210。
3. Fekety, R. 抗生素相关性结肠炎。在：传染病原理与实践。第三版，1990。  
   Ed. Mandel 1, Douglas, Bennett. 863-869。
4. Peterson, L.R., M. M. Olson, C. J. Shanholtzer和D. N. Gelding。18个月培养临床评估，诊断细胞毒素试验和培养品牌（CDT）乳胶试验艰难梭菌相关性腹泻的前瞻性结果。1988. 临床微生物学与感染。10: 85-91。
5. Bartlett, J.G. 艰难梭菌：临床注意事项。1990。传染病修订版12, S243-251。