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 1992年9月17日

发件人 主任，微生物科分部

主题 用于检测幽门螺杆菌抗体的实验室测试评估的审查标准

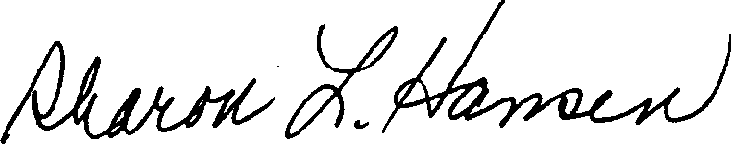
收件人 相关制造商：

我们已制定标题为“用于检测幽门螺杆菌抗体的实验室测试评估的审查标准”的文件草案。由于本文件列出我们将审查的项目，其旨在帮助制造商准备这些器械类型的上市提交资料。本文件也可从小型制造商协助部门获得（电话：800-638-2041）

由于体外诊断领域在临床实验室中迅速发展，我们正在征求贵公司关于随附审查标准的想法、建议和评论。我们将非常感谢贵公司提供评论，以便我们可以在修订中纳入尽可能多的改进。

请将评论发送至：

Sharon L. Hansen， Ph.D.  
主任，微生物科分部  
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  
1390 Piccard Drive  
Rockville，MD 20850



Sharon L. Hansen， Ph.D.

附件

用于检测幽门螺杆菌抗体的实验室测试评估的审查标准

这是一个灵活的文件，代表当前关于用于检测幽门螺杆菌抗体体外实验室器械的主要关注问题和建议。其基于1）当前的基础科学，2）临床经验和3）先前由制造商提交给FDA的提交资料以及4）1990年安全医疗器械法和联邦法规（CFR）中的FDA法规。随着科学和医学的进步，这些审查标准将根据需要重新进行评估和修订。

目的：本文件旨在就用以检测幽门螺杆菌抗体的器械可确定具有实质等同性以及为该器械发行上市命令前制造商应向食品药品监督管理局（FDA）提交的信息提供指南。

定义：这种通用器械类型旨在用于在临床实验室中检测人体血清或血浆中IgG是否存在或总幽门螺杆菌（IgG / IgM / IgA）抗体，帮助诊断幽门螺杆菌感染。幽门螺杆菌感染的诊断基于患者的临床体征和症状以及针对幽门螺杆菌是否存在而进行的检测。

目前，由于缺乏科学证据和知识，FDA仅审查用于定性检测人体血清或血浆中的IgG或总幽门螺杆菌（IgG / IgM / IgA）抗体的器械。IgM和IgA抗体的临床显著性和幽门螺杆菌的IgG抗体的定量化还未完全确立。

除了本指南外，还建议对国家临床实验室标准委员会（NCCLS），“传染病免疫测试规范”进行审查。NCCLS文件可用于定义本指导性文件中使用的术语。

产品代码：LYR

法规编号：21 CFR § 866.3110

类别：I

面板：微生物学（83）

所需审查：上市前通告 [510（k）]

1. 幽门螺杆菌抗体检测器械的临床适应症/显著性/预期用途

1982年，在澳大利亚佩斯，Warren和Marshall2介绍并培养一种革兰氏阴性，微需氧性弯曲杆菌，该杆菌发现于具有胃炎的组织学证据的患者的胃活检标本中。由于螺旋形状和类似于弯曲杆菌的培养特性，该微生物最初被命名为Campylobacter pyloridis，之后，由于这一名称不符合细菌统一的拉丁文命名原则，其名称变为Campylobacter pylori（单数为pylorus）（这两个名称意思均为幽门弯曲菌）。然而，进行进一步分类学分析之后，将该微生物置于新的幽门螺杆菌属中。幽门螺杆菌与其他弯曲杆菌不同之处在于其可快速并大量生产脲酶，其为一种独特的表型特征，且也可能参与微生物的发病机制。3

研究发现，幽门螺杆菌的存在与多种胃肠道疾病相关，包括胃炎、十二指肠和胃溃疡、非溃疡性消化不良、胃腺癌和淋巴瘤。4该微生物可见于整个胃部的胃粘膜以及胃隐窝中，其中，由粘膜层保护其免受胃酸腐蚀。胃部存有幽门螺杆菌的个体也可能其食管或十二指肠的化生性胃上皮细胞中也存在该微生物。幽门螺杆菌似乎不侵入血液，因为使用商业血液培养方法还没有检测到相关菌系。

幽门螺杆菌在于胃肠道疾病中的确切作用仍需要精确定义，并且是正在研究当中的主题。然而，通过组织学和细菌学方法证明的幽门螺杆菌感染的患病率在上述胃肠道疾病症状的患者中可以达到90％。具有胃肠道疾病的临床体征和症状并且其中通过培养或组织学确定幽门螺杆菌存在的个体被视为感染。没有胃肠道疾病的临床表现的患者被视为定殖而不是感染。导致该微生物从定殖恶化为感染的因素仍然未知。定殖的患病率似乎与年龄相关，其中50％的成年人在60岁之前显示出被该微生物定殖。5

在具有与胃肠道相关的临床症状的患者中，存在两种诊断幽门螺杆菌感染的方法：创伤性和无创性。创伤性方法包括胃活检样本的培养、染色活检标本的组织学检查或在活检中直接检测脲酶活性。无创性技术包括尿素呼气测试和血清学方法。

来自在内窥镜检查中获得的活检样本的微生物的培养和/或组织学染色被视为用于诊断幽门螺杆菌感染的“黄金标准”。幽门螺杆菌是否存在可以通过各种染色在组织学标本中证实，包括但不限于Geimsa，Warthin-Starry镀银染色、吖啶橙和苏木精和曙红。为在患者标本中培养幽门螺杆菌，需要微需氧条件和使用专门的培养物。增长可被观察前的培育期为3至4天，并且可以长达7天。通过使用形态学、氧化酶和过氧化氢酶反应和阳性快速尿素酶测试，将培养菌系鉴定为幽门螺杆菌。

幽门螺杆菌可快速大量生产尿素酶。该微生物的独特表型特征是对该微生物是否存在进行假定测试的基础。通过接种到尿素培养基或琼脂中来评估活检样本的一部分是否存在尿素酶。阳性测试由基于碱度的培养基颜色的变化表示。这是该微生物是否存在的假定试验，并且通过培养该微生物来进行确认。

在活检样本上进行的所有试验均存在与取样有关的误差。例如，选择用于活检的实际部位可能缺乏该微生物，或者微生物可能以小数目存在，从而产生假阴性结果。此外，如果细菌出现过度生长，可能存在可产生尿素酶的其它微生物，从而导致假阳性结果。使用创伤性技术用于诊断使患者接受内窥镜检查手术，将患者面临一些风险并且价格较为昂贵。

用于测试胃粘膜中幽门螺杆菌是否存在的无创性方法为尿素呼气测试。给患者施用标有C13或C14的尿素，并且通过液体闪烁或质谱法分析呼吸样本中是否产生标记的二氧化碳。6.7C14使患者暴露于少量放射性，且C13方法需要使用质谱仪。

研究人员已经开发血清测试来帮助诊断幽门螺杆菌感染。这些血清技术包括细菌凝集、被动血凝反应、间接免疫荧光、补体结合和酶联免疫吸附测定（ELISA）。8目前，ELISA是一种首选技术，因为其在免疫球蛋白特异性和相对易用性方面最具多功能性。但ELISA试验尚未标准化，因为抗原和解释标准因测试而异。许多研究者已经研究血清抗体与幽门螺杆菌的存在的相关性，如进行内窥镜检查手术后培养活检材料所示。3.8.9

当前和未来的研究领域集中于将临床上产生最佳结果的治疗方式以及阐明幽门螺杆菌相关疾病的病理生理学，包括其在胃炎、胃和十二指肠溃疡、腺癌和胃淋巴瘤中起到的作用。

1. 器械描述

实质等同性的确定基于特定的预期用途（检测何种分析物和适应症）和器械中使用的技术/方法。以下描述性信息应包括在5l0（K）提交资料中。

* 1. 描述器械的预期用途。

1. 确定要使用器械测试的患者群体。
2. 描述并讨论有关器械使用的声明。
3. 定性检测（单个血清样本的血清阴性与血清阳性）

定性测定仅报告分析物存在或不存在而不进行定量。阳性测试仅意味着测定信号超过分析阈值（检测限），或者可以设定临界点来随意组合灵敏度和特异性。1

1. 半定量检测（单个血清样本的相对阳性）

半定量测定基本上也是一种定性测定，但具有反应范围（阳性程度、获得阳性结果的稀释，或与色表的对比）的额外选项。

1. 定量检测（配对患者样本来检测抗体水平的明显上升或下降）

定量测定可产生与相关分析物的浓度相关的信号反应谱。如果浓度已知的分析物制剂可用于校准，则可以测定分析物的实际浓度。在血清测试中真正的定量测定较为罕见。

1. 描述用器械检测到免疫蛋白的具体类别。
   1. 器械使用的技术/方法
2. 讨论并描述器械技术/方法的原理，以及其是否已经确立或为新原理未经验证。引用并包括来自科学文献的适用参考文献。
3. 包括器械中使用的组件的说明。
4. 讨论技术/方法的相对优点/优势和局限性/缺点。引用并包括来自科学文献的适用参考文献。
5. 描述新器械与美国合法销售的用于检测抗幽门螺杆菌抗体的器械的异同。提供已合法销售的器械的包装说明书副本。
6. 具体性能特性

FDA在上市体外诊断器械的申请中要求提供不同类型和数量的数据和统计分析。所需数据的数量和类型取决于：1）测试分析物，2）器械的预期用途3）测试为定性，半定量还是定量测试。

应提供试验中使用的所有方案。所有体外使用的结果应使用器械以及标签中所述的程序进行。应按照器械标签中所述解释测定结果并进行概述。应解释如何解决差异结果和所有问题。数据的适当图形表示是可接受的。

为了确定检测幽门螺杆菌抗体的器械的实质等同性，上市前通告需要提交以下数据。

* 1. 分析/实验室/体外研究

1. 抗原特征

说明在器械中用作底物的抗原。简要说明抗原、微生物菌株生产，纯化过程等（如果需要，可以认为是“专有信息”），

1. 如果是天然抗原，说明获得抗原的来源。
2. 如果重组抗原或合成肽（寡核苷酸），说明天然抗原衍生的来源和使用何种核酸或蛋白质序列用于制备抗原。
3. 提供抗原选择的理由。
4. 反应性临界点的确认

说明并解释如何确定器械的反应临界点的原理。如果使用临床数据，包括患者数量、患者群体以及如何确定这些患者中存有幽门螺杆菌。数据可以用图形表示，并且应该证明该器械可以将血清阴性群体与血清阳性群体分离。

1. 交叉反应性/干扰研究

使用测定系统，测试适用于以下可能的交叉反应或干扰物质的器械：

1. 提供数据证明该器械不会出现与其他密切相关的微生物交叉反应性问题。作为最低限度，需提供有关胎儿弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌和大肠杆菌的数据。
2. 提供数据证明任何潜在交叉反应的高浓度内源性物质，包括常见的血清成分，如脂质、血红蛋白、胆红素等不干扰器械的结果。任何干扰物质应在标签中标注为禁止物质。
3. 如果除血清外，要求将血浆作为标本类型，则提供数据，并将可以与器械一起使用的抗凝血剂纳入标签标本采集部分。
4. 重现性研究

为了评估测定的精确性，应至少在阴性、边界阳性和高阳性血清上进行重现性研究。每个血清应在相同测定、三个不同的测定运行中重复测定至少10次。计算总测定、测定间和测定内的平均值、标准偏差和/或变异系数，并在包装说明书的性能特征部分报告这些值。

* 1. 临床性能数据

由于没有用于检测幽门螺杆菌抗体的血清测试的标准化或参考方法，针对用于检测幽门螺杆菌抗体的每个器械，FDA需要以下临床性能数据，确定实质等同性。性能数据必须证明用标准方法检测幽门螺杆菌是否存在时器械比较的方法。

1. 提供研究者的姓名和获得血清样本的场所。
2. 说明或提供每个场所的临床研究方案。
3. 确定在每个场所测试的患者群体。由于对幽门螺杆菌感染的诊断基于临床体征和症状以及幽门螺杆菌是否存在，血清样本应当从具有胃炎症状的患者获得。然而，为了获得血清阴性群体，如果通过与症状性群体相同的方法对这些志愿者进行测试来证明幽门螺杆菌的存在，则可以包括正常无症状志愿者。应对每个患者进行临床诊断，该诊断可在尝试解决差异测试结果时使用。
4. 说明在这些患者中如何确定幽门螺杆菌的存在。FDA将接受以下两种“黄金标准”方法中的任何一种来检测幽门螺杆菌感染的存在。
5. 在内窥镜检查中获得活检样本。

说明如何在活检标本中测定幽门螺杆菌是否存在。提供关于确定幽门螺杆菌活检样本是否呈阳性标准的具体信息。包括培养物的详情，以及/或用于在活检样本中鉴定该微生物的组织学方法。

1. 尿素呼气测试

提供所用程序以及用于确定阳性和阴性结果标准的副本。

应该提交显示与用于检测幽门螺杆菌是否存在的活检方法或尿素呼气测试相比，血清测试结果如何与其结果类似的数据。应以表格形式提交来自至少150名血清阳性患者和至少150名血清阴性患者的至少300个样本的比较测试结果，其中，需显示阳性、阴性和未定结果。须对差异结果的解决方法进行解释。应标识所有重复测试结果。应解释用于解决差异结果的方法并应提供参考文献作为支持性数据。此外，患者的临床诊断也可以用于解决测试结果。已解决的结果也应以表格格式提交。

说明用于分析数据的统计方法。基于与活检（培养物和/或组织学诊断）或尿素呼气测试的比较，应在产品说明书中的性能特性部分表明该器械的诊断灵敏度和特异性。

也可以针对用于检测幽门螺杆菌抗体的另一“合法销售的器械”提交其他对比数据。

1. 标签注意事项

提供的格式和信息应符合21 CFR§809.10。

以下是产品说明书中包含的其他详细信息。

* 1. 预期用途声明

提供关于产品基本信息的简要说明，包括以下信息。

1. 测定为定量，半定量还是定性测定。
2. 测试是否检测到总幽门螺杆菌（IgM / IgG / IgA）或IgG抗体。
3. 测试方法。
4. 该测定是否仅用于特殊工具。
5. 样本类型。
6. 其是否可用于临床实验室医师办公室。（“局限性”部分应包括测试、性能或使用所需的任何特定培训。）
7. 用于帮助诊断幽门螺杆菌感染。

典型的预期用途声明是：“ABC's \*\*\*测试是用于定性检测幽门螺杆菌的IgG抗体的酶免疫测定，帮助诊断幽门螺杆菌感染。

* 1. 质量控制

包括以下信息：

1. 如果工具包中没有提供材料，应该用于阳性和阴性对照的样品或市售产品，包括分析物的建议水平。
2. 如果适当，对阳性和阴性对照之外的质量控制参数的建议。
3. 执行质量控制的说明。
4. 质量控制频率的建议。
5. 解释质量控制样品结果的说明（合格性能限度）。
6. 使用类似于以下的声明总结：“如果控制未按预期进行，则测定结果无效”。
   1. 程序的局限性

按如下列出重要的测试局限以及所有已知禁忌症，以供参考。

1. 测试应仅用于评估患有指示胃肠道疾病的临床体征和症状的患者，不适用于无症状患者。
2. 阳性测试结果不允许对幽门螺杆菌的活性感染和定殖进行区分。
3. 阳性测试结果仅表明存在针对幽门螺杆菌的IgG抗体，但不一定表明存在胃肠道疾病。
4. 阴性测试结果表明不存在针对幽门螺杆菌的IgG抗体或处于测定不能检测的水平。
   1. 预期值

说明测试结果如何因适用因素变化，如研究群体的地理位置、年龄、性别，季节，采用的测试类型，标本收集和处理程序等。

* 1. 性能特性

1. 应总结显示与用于检测幽门螺杆菌是否存在的活检方法或尿素呼气测试相比，用于确定幽门螺杆菌感染的抗体测试结果与其结果类似的总数据。应提交初始测试结果，包括未定测试结果与未解决的数据。
2. 说明解决差异结果的方式。还可在包装说明书中展示已解决的结果并说明用于解决差异的方法。
3. 如果从症状和无症状个体获得血清样品，则需提交取自所测试群体的上述1和2中的数据。
4. 参考文件
   * 1. 国家临床实验室标准委员会。传染病免疫测试规范，拟定指南。法令代码I / LA18-P。
     2. Warren, J.R. and B. Marshall.活动性慢性胃炎胃粘膜上未知的弯曲杆菌Lancet 1983; 1：1273。
     3. Peterson WL. 幽门螺杆菌和消化性溃疡病。新英格兰医学杂志；1991； 324~1043-1047.
     4. Mcguigan JE.，消化性溃疡和胃炎。哈里森内科学原理，第12版，1988年，第238章，1229-1248。
     5. Podolsky I, Lee E, Cohen R, Peterson WL. 幽门螺杆菌在健康受试者和消化性疾病患者中的患病率。胃肠病学 1989：96：增刊：A394.摘要.
     6. Graham DY, Klein PD, Evans Dj等人.通过13C-尿素呼气非侵入性试验检测的幽门螺杆菌. Lancet 1987； 1~1174-7。
     7. Marshall BJ，Surveyor I. 用于诊断幽门螺杆菌相关性胃炎的碳-14尿素呼气试验.核医学杂志1988；29：11-6.
     8. Talley NJ, Newell DG, Ormand JE, Carpenter HA, Wilson WR, Zinsmeister AR, Perez-Perez GI, Blaser MJ. 幽门螺杆菌血清诊断：酶联免疫吸附测定的比较。临床微生物学杂志.1991；29：1635-1639。
     9. Goodwin CS, Blincow E, Peterson G, Sanderson C, Cheng w, Marshall B,Warren JR, McCulloch幽门螺杆菌的酶联免疫吸附试验：胃粘膜中幽门螺杆菌存在的相关性，传染病学杂志1987 155：488-494。