**评估专业用人绒毛膜促性腺激素（hCG）体外诊断器械（IVD）的审查标准**

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。

CDRH最终指导性文件封页

评估专业用人绒毛膜促性腺激素（hCG）体外诊断器械（IVD）的审查标准

**本文件旨在提供有关准备法规提交资料方面的指南。其不已任何方式约束FDA与受管制的行业**

临床化学，临床毒理学和血液学部

临床实验室器械部

器械评估办公室

文件发布日期：1996年10月6日

尽管本指导性文件代表了最终文件，为便于本审查机构确定其有效性与适用性，贵公司可随时以书面形式提交评论和建议至cornelia B. rooks，主任，临床化学，临床毒理学和血液学部，临床实验室器械部，（HFZ440），2098Gaither road，Rockville，Maryland 20850，供部门审议。有关本指南的使用和解读的问题，请联系cornelia B. rooks，电话为：（301）596-1243。本文件将替代1995年9月27日发布的“评估人绒毛膜促性腺激素（hCG）体外诊断器械（IVD）的审查标准的专业用组分”

美国卫生与公众服务部

收货

登记日期：2015年10月22日

签字：C:\Users\lxd\AppData\Local\Temp\1487559478(1).png

收货

登记日期：2015年10月22日

签字：C:\Users\lxd\AppData\Local\Temp\1487559478(1).png

收货

登记日期：2015年10月22日

签字：C:\Users\lxd\AppData\Local\Temp\1487559478(1).png

收货

登记日期：2015年10月22日

签字：C:\Users\lxd\AppData\Local\Temp\1487559478(1).png

食品药品监督管理局

器械与放射健康中心

**评估专业用人绒毛膜促性腺激素（hCG）体外诊断器械（IVD）的审查标准**

这是一个灵活的文件，代表当前关于人绒毛膜促性腺激素（hCG）的主要关注和建议。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食品药品监督管理局的提交资料以及4）1990年的“安全医疗器械法案”和“美国联邦法规”（CFR）中的法规。为了使我们可以根据需要修改草案，请将贵公司的评论发送到以下地址。

Cornelia Rooks  
主任，临床化学，毒理学与血液学部   
临床实验室器械部

HFZ-440  
2098 Gaither Road  
Rockville，Maryland 20850

**定义：**该通用型器械适用于临床实验室（实验室）和医生办公室实验室（POL），以作为用于定量和/或定性测量hCG的IVD试验。临床实验室可以包括医院和参考实验室。POL可以包括小型诊所。

**产品代码：**JHJ，DHA，JHI

**小组：**\*\*\* 临床化学

**法规编号：**21 CFR §862.1155

1. 标识。hCG试验系统是用于早期检测妊娠的器械。其旨在测量血清、血浆或尿液中的hCG，即胎盘素激素。
2. 分类。II级（性能标准）。47 FR 4915 – 未确定任何性能标准。

**所需审查：**\*\*\* 510（k）

**目的：**本文件的目的是就在某一器械被许可上市之前须提供给食品药品监督管理局（FDA）的信息提供指南。该信息使FDA能够根据一致的数据库做出更为合理的决策。我们希望这些文件可使商业试验更可靠、可复现且更为标准化。

**I. 背景**

妊娠试验基于检测尿液或血清中是否存在激素hCG。HCG被视为由滋养细胞组织产生，并且出现在排卵后第8-9天（受精发生）或受孕后第4天左右。在长达28天的周期中，其中，排卵发生于第14天，可以在预期月经前的第23天或5天内在微量尿液或血清中检测到hCG。其功能包括促进黄体素的植入以及维持和发展。该激素浓度大约每2天翻一倍，在最后一次月经第一天7-12周之间达到峰值，其中，平均浓度为50，000 mIU / mL。据报道，在早期妊娠期间，正常孕妇中的浓度高达100，000 mIU / mL。在正常受试者中，尿液中的hCG提供了妊娠的早期指征。由hCG水平的升高也可能与滋养细胞疾病和某些非滋养细胞性肿瘤相关，所以在进行妊娠诊断之前必须消除患有这些疾病的可能性。（1）（2）

HCG是一种糖蛋白，其分子量为50，000道尔顿。每个分子由18，000道尔顿的α亚基和32，000道尔顿的β亚基组成。HCG与其他糖蛋白激素类似（例如促黄体激素（LH）、促卵泡激素（FSH）和促甲状腺激素（TSH）），其由两个亚基（α和β）组成。这些各种糖蛋白激素中存在的α亚基在结构上非常相似，但β亚基在氨基酸序列上不同。而这些差异又对其生物学和免疫学特异性负责。（3）

人绒毛膜促性腺激素可作为完整分子在具有简单妊娠的妇女的血清中循环。亚基迅速裂开，并由肾脏及时清除。因此，尿液含有完整的hCG，以及α和β亚基； 然而，只有完整的hCG和β亚基在尿液中保留免疫特异性。由于亚基的合成并不平衡，在滋养细胞疾病患者中，血清和尿液中完整和亚基hCG的相对浓度有很大差异（4）

现在正式称为第三届国际标准（第三版IS）的“绒毛膜促性腺激素国际参考制剂（CG的第一版IRP）”仅包含纯完整的hCG。第二版IS包含完整的hCG及其β亚基的混合物。第一版IRP也可以用作纯β亚基和纯α亚基。制造商现在有可能表征和定义其测定对于完整hCG和/或其亚基的特异性。由于hCG是一个较为复杂的分子，所以无法通过使用通用标准来获得在结果报告方面的统一性。不同的免疫测定可能使用可鉴定该分子的不同成分（表位）的不同抗体。（5）

制造商必须遵守WHO就工具盒标签制定的指南，并指定测定系统是否可测量完整hCG或亚基，或两者皆可。这有助于产科医生解释实验室结果。（6）

**II. 说明**

1. **历史背景**

第一个可用于临床的生物测定由Ascheim（1927年）和Zondek（1931年）引入，其特征在于注射来自正常孕妇的尿液后，未成熟小鼠的黄体素增大并黄体化。Zondek指出，当使用来自患有绒毛膜癌或卵巢癌的女性的尿液或来自具有睾丸肿瘤的男性的尿液时，其产生了类似结果。在此类测定引入后，研究者进行了 Friedman试验（1931年）和非洲爪蟾试验（Shapiro，1934年），其中分别在兔子和南非蟾蜍中使用来自正处于排卵期并具有端点值的孕妇的尿液。第一个试验可以在错过一次月经期后约两个月内确认妊娠。（7）血细胞凝集和乳胶凝集方法的引入简化了检测并改善了早期妊娠检测。然而，分析物的灵敏度限制在150-1000 mIU / mL。此后，生物测定被免疫测定替代，据报道，第一个免疫测定出现于1960年。现在可用的敏感放射免疫测定和免疫放射测定（IRMA）和酶免疫测定（EIA）技术可通过使用高度特异性抗体准确和精确地对hCG进行定量。这些测定可在所错过的月经期的第一天检测到妊娠。hCG的单克隆抗体的开发提供了大量均质抗体并且提高了该测定的特异性。（8）（9）

**III. 性能特性/实验室评价**

FDA要求在制造商为上市IVD而提交的申请中提供不同类型和数量的数据和统计分析，具体取决于试验是定量还是定性测定以及预期用途的站点。

必须针对所有要求使用的或存在统计差异的样本类型/基质证明性能特性。样本和方案：

¶ 应将全血样本收入有或没有抗凝剂的适当导管中，并使其在室温下凝固并对其进行离心。在采集后48小时内未测试的所有样本应在-20°C下保存。应避免重复冻融。出现严重溶血，严重血脂或浑浊的血清样本可能会致使产生假性结果。

¶ 推荐使用第一天早晨的尿液，因为此时hCG浓度最高。如果样本不能立即测定，则应在2-8℃下存储48小时。（10）

注意：对于声明可在一天内的任何时间使用的定性尿液测定，建议在研究中使用在任何时间采集的样本。

1. **比较研究**
   1. 通过拟定器械与当前销售的器械的相关性确定精确性

临床实验室

建议采集40个以上的新鲜血清样本。对于定量试验，应纳入在整个测定范围内分布有hCG浓度的样本，以及无法检测到hCG的样本。对于定性试验，强烈建议纳入阳性和阴性样本。优选情况下，hCG的阳性和阴性样本数量应均匀分布，包括一些接近临界值的样本。

建议采集40个以上的尿液样本。优选情况下，应纳入均匀分布的hCG的阳性和阴性样本数量。FDA承认，在使用随机抽样的情况下，这可能不太可能实现。

POL

建议在3个POL位置的每个位置分析40个或40个以上的样本。如果工具盒使用了一个以上的样本基质，例如血清和尿液，建议总共分析40个样本，其中，其含有的每种基质在数量上相同。应考虑纳入数量分布均匀的阳性和阴性样本。应说明实践类型和执行试验的人员（例如医生、护士、临床助理）的背景/培训。贵公司应在包装说明书的“性能特性”部分中提供此信息。

对于加标样本，FDA建议纳入接近敏感度水平（包括10-20％以上）的样本。此外，FDA要求在510（k）文件中提供加标样本的浓度。

* 1. 准确性可以通过适当的稀释和回收研究来确定。
  2. 数据分析

**定量**

FDA建议使用线性回归分析数据。FDA还建议报告斜率、截距、相关系数和测定范围。优选情况下，贵公司应以图片形式呈现数据。

**定性/POL**

数据可以用百分比（％）一致性表示； 可以总结来自所有站点的数据。FDA要求对样本类型（例如，来自妊娠、非妊娠、绝经后个体等的血清、尿液）进行说明。

1. **特异性**

建议对具有高生理浓度的黄体生成激素（LH）、促卵泡激素（FSH）和促甲状腺激素（TSH））的样本进行特异性研究。高水平的LH不应与所用的hCG抗体产生显著的交叉反应。贵公司也可以用人胎盘催乳激素（hPL）和人生长激素（hGH）来进行类似研究。可能需要对样本进行加标。

1. **干扰物质**

建议使用处方/ OTC药物、水平升高的尿液/血清分析物（例如葡萄糖、蛋白质、白蛋白、胆红素、血红蛋白）和尿液pH进行干扰研究。

1. **灵敏度/检测限**

**定量：**灵敏度/检测极限是最小的单一结果，其具有所述概率（标称为95％），并可以与适当空白区分开来。基于20次连续重复试验，将其定义为适当空白的标准偏差的两倍，例如零标准。

**定性：**灵敏度/检测限是试验结果95％（％）阳性时的分析物浓度。测定灵敏度应为当hCG以小量形式存在时其仍可以被检测到，而由于存在LH，假阳性结果将被最小化。（2）此外，预期95％将在规定的时间内进行反应。

灵敏度可以通过以所述灵敏度和高于所述灵敏度对来自正常、非妊娠女性或男性（其具有五种不同浓度的hCG，如下所述）的至少20个临床样本加标以进行评价。例如，将0，20，25，50，100，100IU / mL用于检测限为25mIU / mL的工具盒。FDA要求为510（k）文件提供试验浓度。

1. **不精确性研究（定量）**

FDA建议，在评价不精确性时，应遵循NCCLS指南（EP5-T2）或其他科学有效的方案。

运行内和总精确性数据应分别归纳总结。FDA建议在包装说明书的性能特性部分中报告每个样本水平的测定运行次数、平均值、标准偏差和变异系数（CV）。

1. **预期值**

制造商可以声明，该试验能够以与所错过月经期的第一天相同的水平检测妊娠，并且除非得到临床数据确认，一般不得早于该日期。制造商还可以讨论不同的hCG水平，例如无法检测的水平、妊娠和植入后的水平、早期妊娠期间的水平。应根据需要提供参考。

1. **校准**

标准或试验参照校准的、有关hCG（第一IRP，第二IS或第三IS）的参考资料的来源应在包装说明术中说明。

1. **质量控制**

随器械提供或推荐使用的测定质量控制（QC）材料应说明hCG的水平。建议定性测定使用的阳性质量控制材料应接近测定的所述灵敏度，以帮助解释弱阳性结果。

说明书不应就外部质量控制样本的使用频率的提供具体建议。这一决定应由实验室酌情决定，以符合其当地、州和/或联邦的认证要求。

适当时，制造商可以推荐使用特定器械设计组件的频率（例如，用于QC检查的频率）。如果做出了这些建议，则应清楚表明，这些频率应该仅适用于对器械功能本身的评估，且无法用于评价试验的总体分析性能。这些建议应附有明确的免责声明，以表明QC要求应符合当地、州和/或联邦的认证要求。

还建议在包装说明书中提供有关无效结果的操作说明。

另外，510（k）文件要求提供参考线的灵敏度（检测限）和控制条/线的分量。

1. **稳定性数据**

显示试剂稳定性的数据无需提交给FDA，但制造商必须按照“良好生产规范”（GMP）要求将其保存。510（k）文件要求提供有关校准物和控制（如果包含在工具盒中）的数据总结，包括对稳定性方案的说明。

1. **限制**

这里提供的示例列表并不涵盖所有方面。如果适用，应在标签（即包装说明书）中提供有关最终用户（例如临床实验室、POL）和/或样本类型的限制。

* 1. 被放射性污染的样本可能会产生错误结果。
  2. 应该说明并解释“高剂量钩”效应。
  3. 在报告结果前，应排除滋养细胞或非滋养细胞的肿瘤状况（11）
  4. 在运行测定前，应该排除癌症化疗患者的样本。
  5. 请勿使用严重溶血或血脂样本，因为其可能会导致错误的较低或不稳定结果。
  6. 含有胎盘肿瘤和绒毛膜癌的患者的血清和尿液检出量升高（12）
  7. 正常、非妊娠受试者中可能出现hCG的低滴度升高。（13）
  8. 此工具盒不适用于早期检测妊娠以外的任何其他用途。
  9. 不能根据hCG测量将异位妊娠与正常妊娠区别开来。
  10. 分娩或流产后的数周内可能检出阳性hCG水平。
  11. 受孕后的最初几天内测试为阳性的样本可能由于妊娠的自然终止而变为阴性。
  12. 与使用小鼠抗体的任何测定一样，样本中的人抗小鼠抗体（HAMA）的可能会产生一定干扰。

**IV. 标签**

包装说明书应简洁、易于理解，并含有清晰的插图和图纸。标签格式应符合CFR 809.10标签规定。

**V. 参考书目**

1. Braunstein GD，Grodin JM，Vaitukaitis J和Ross GT。人绒毛膜促性腺激素通过正常滋养层的分泌率。美国妇产科杂志，115：447-50，1973。
2. Brody S和Carlstrom G。正常和病理性妊娠中人绒毛膜促性腺激素的免疫测定。临床内分泌学与代谢杂志，22：564，1962。
3. Ross GT。有关人绒毛膜促性腺激素结构的研究的临床相关性。美国妇产科杂志，1977年； 129：795。
4. 医生的实验室报告。人绒毛膜促性腺激素标准化。1985年12月； 7：12
5. Jeffcoat，SL。hCG免疫测定和妊娠工具盒的标准化。柳叶刀，1982年； 1：803。
6. 国家临床实验室标准委员会。人绒毛膜促性腺激素小组委员会。
7. Chayen J，Daly JR，Loveridge N。激素的细胞化学生物测定。激素研究的新进展，1976年32：33-72。
8. Henry JB。通过实验室方法进行的临床诊断与管理，第18版，1991年，WB Saunders and Co.
9. Wide L，Gemzell CA。免疫妊娠试验。内分泌学杂志，1960年； 35：261。
10. Krieg AF。妊娠试验和胎盘功能的评价。通过实验室方法进行的临床诊断与管理，第18版，Henry JB，编辑，1979； 680。
11. Braunstein GD，Vaitukaitis JL。Carbone PP和Ross GT。人绒毛膜促性腺激素的异位生成。内科学年鉴，1973年，78：39-45。
12. Hussa RO。人绒毛膜促性腺激素（临床标志物）；审查其生物合成。配体审查，1981年，3：6。
13. Borkowski A和Muquardt C。正常，非妊娠受试者的血浆中的人绒毛膜促性腺激素。新英格兰医学杂志，1979年，301：298-302。

缩略词

|  |  |
| --- | --- |
| CDRH | 器械与放射健康中心 |
| CLIA | 临床实验室改进法 |
| DCLD | 临床实验室器械部 |
| FDA | 食品药品监督管理局 |
| FSH | 卵泡刺激激素 |
| HCG | 人绒毛膜促性腺激素 |
| HGH | 人类生长激素 |

|  |  |
| --- | --- |
| HPL | 人胎盘催乳激素 |
| IRP | 国际参考制剂 |
| IS | 国际标准 |
| IVD | 体外诊断 |
| LH | 黄体激素 |
| NCCLS | 国家临床实验室标准委员会 |
| POL | 医生办公室实验室 |
| QC | 质量控制 |
| TSH | 甲状腺刺激激素 |

清单

说明：应将此清单用于旨在用于临床实验室和POL的人绒毛膜促性腺激素（hCG）/妊娠试验的上市前提交。请检查贵公司已在上市前通告中提供的以下项目的框。请注意，有些项目必须提供，而其他项目仅建议提供。所需提供的项目如下。

* CDRH上市前提交封面
* 符合21 CFR 807.87（j）要求且真实准确的逐字声明。不允许添加和删除。
* 分别符合21 CFR 807.92或21 CFR 807.93要求的510（k）总结或声明。
* 灵敏度/检测限数据
* 特异性数据，包括LH，FSH和TSH
* 干扰物质数据
* 比较研究数据，其应包括以下内容（如果适用）：研究方案概要、样本范围、使用的加标样本浓度、POL站点的名称和地址以及进行试验的人员的背景/培训。
* 抗体表征/纯化信息
* 类似器械标签
* 使用适应症表格