**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**－II类特殊控制指导性文件：粪便钙卫蛋白免疫学检测系统**

**发布日期：2006年7月27日**

若对本文件有疑问，请与Elizabeth Stafford联系。联系电话：301-796-6184，电子信箱：elizabeth.stafford @fda.hhs.gov。



美国卫生与公众服务部

食品药品监督管理局

器械与放射健康中心

体外诊断器械评估和安全办公室

免疫学和血液学器械处

**前言**

**公众评论**

若有书面评论和建议可随时提交至食品药品监督管理局待审问题管理科，供机构审议。通讯地址：5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD, 20852。若为电子评论可提交至Regulations.gov网站。提交评论时，请注明备审案件编号2006D-0275。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

对本指南的使用或解释若有疑问，请与Elizabeth Stafford联系。联系电话：301-796-6184，电子信箱：elizabeth.stafford @fda.hhs.gov。

**其他副本**

其他副本可从网上下载。贵公司还可发送电邮申请至dsmica@fda.hhs.gov获取本指南的电子副本或发送传真申请至301-847-8149获取复印件。请用文件编号1599确认贵公司索取的指南。

**目录**

1. 前言

2. 背景

3. 适用范围

4. 健康风险

5. 器械描述

6. 性能特征

7. 方法比较

8. 预期值

9. 贴标

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**II类特殊控制指导性文件：****粪便钙卫蛋白免疫学检测系统**

**1. 前言**

本文件是作为特殊控制指导而编制的，目的是支持将粪便钙卫蛋白免疫学检测系统归入II类器械（特殊控制）。粪便钙卫蛋白免疫学检测系统是由采用免疫学技术定量测定人粪便标本中粪便钙卫蛋白的试剂组成的体外诊断器械。该器械拟用于体外诊断用途，作为炎症性肠病（IBD）诊断和炎症性肠病与肠易激综合征鉴别诊断的辅助手段。

本指南与联邦公报的通告同时发布，籍此通告粪便钙卫蛋白免疫学检测系统的分类。提交粪便钙卫蛋白免疫学检测系统510（k）（上市前通告）提交资料的任何公司均需对本特殊控制指南所包含的问题予以妥善解决。然而，公司仅需说明其器械符合本指南的推荐规范或以某种其它方式提供安全性和有效性的等同保证。

公司必须说明其器械解决了本指南确认的安全性和有效性问题。其解决问题的方式既可遵从本指南提供的推荐规范，亦可采用能提供安全性和有效性等同保证的某些其它方法。

**最小负担法**

本指南确认的问题是我们认为贵公司的器械能够上市前必须解决的问题。在编制本指南的过程中，我们仔细斟酌了本局决策采用的相关法定标准。另外，我们还斟酌了贵公司在努力遵从本指南并解决我们所确认问题的过程中可能产生的负担。我们认为我们已考虑采用最小负担法解决本指南呈现的问题。然而，如果贵公司认为有负担更小的方法可用于解决这些问题，应遵守“解决最小负担问题的一个建议方法”文件中描述的规程予以实施。

**2. 背景**

食品药品监督管理局认为，特殊控制措施与通用控制措施相结合可对粪便钙卫蛋白免疫学检测系统的安全性和有效性提供合理保证。拟销售该类器械的制造商应（1）遵从联邦食品、药品和化妆品法案（简称法案）规定的通用控制措施，包括21 CFR 第807部E亚部份描述的上市前通告要求，（2）解决本指南确认的与粪便钙卫蛋白免疫学检测系统有关的特定健康风险，（3）于销售该器械前获得食品药品监督管理局做出的实质等同认定。

本指南在第3节确认了粪便钙卫蛋白免疫学检测系统的分类规则和产品代码，在第4节描述了经食品药品监督管理局确认的健康风险并描述了相应的控制措施。制造商若遵从这些措施并与通用控制措施相结合，通常可解决与这些系统相关的健康风险并可使510（k）提交资料及时获得审查和许可。本指南在上市前通告提交资料具体内容要求方面弥补了食品药品监督管理局其它文件的不足之处。贵公司还应参考21 CFR 807.87和食品药品监督管理局关于该主题的其它文件，如“上市前通告510（k）”中可供利用的内容。

如“510（k）新范本－在上市前通告中证明实质等同的备选方法”所述，制造商既可提交传统510（k）提交资料，亦可提交简化510（k）提交资料。依据食品药品监督管理局认可的共识标准或食品药品监督管理局指南，简化510（k）提交资料提供了一个合理安排510（k）数据审查的方法。

关于简化和传统510（k）提交资料内容与格式的指导原则可从“传统和简化510（k）提交资料格式”中查到。亦见法案第514（c）（1）（B）部分和食品药品监督管理局指南“标准在实质等同认定中的应用”。

**3. 适用范围**

本文件的适用范围限于21 CFR 866.5180描述的下列器械（产品代码：NXO）：

21 CFR 866.5180 粪便钙卫蛋白免疫学检测系统

粪便钙卫蛋白免疫学检测系统是由采用免疫学技术定量测定人粪便标本中粪便钙卫蛋白的试剂组成的体外诊断器械。该器械拟用于体外诊断用途，作为炎症性肠病（IBD）（尤其是克隆病和溃疡性结肠炎）诊断和炎症性肠病与肠易激综合征鉴别诊断的辅助手段。

**4. 健康风险**

按标示使用粪便钙卫蛋白免疫学检测系统进行检测时出现故障或对结果解释错误可导致风险评估不准确以及对炎症性肠病患者处理不当。尤其是粪便钙卫蛋白含量虚假偏低可导致做出患者未患炎症性肠病的判定，从而导致适当治疗时机延迟，或导致做出患者患有肠易激综合征（irritable bowel syndrome，IBS）的判定，从而要求对其进行明显不同的临床管理。粪便钙卫蛋白含量偏虚假高可导致做出患者可能患有炎症性肠病的判定，从而导致不必要的评价和检测或不适当的治疗决策。使用测定结果时如果不考虑其它诊断检测的结果和总体临床表现亦可造成风险。

食品药品监督管理局在下表中确认了通常与使用本文件讨论的粪便钙卫蛋白免疫学检测系统有关的健康风险。如下表所示，本指南给出了为减轻这些确认风险而推荐的控制措施。我们建议贵公司在提交上市前通告前做一次风险分析，针对贵公司的器械确认任何其它风险。在上市前通告中应对风险分析方法加以描述。如果贵公司选择采用备选方法处理本文件确认的特定风险或确认了本文件中所述风险的附加风险，应提供足够细节支持贵公司处理风险所采用的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| ***确认风险*** | ***建议采取的缓解措施*** |
| 因假阳性或假阴性结果所致风险评估不准确和患者处理不当。 | 第6-8节 |
| 使用测定结果时如果不考虑其它诊断检测的结果和总体临床表现亦可造成风险。 | 第9节 |

**5. 器械描述**

贵公司应在510（k）提交资料中确认分类规则、产品代码和一种合法销售的比较器械。为帮助食品药品监督管理局通过与比较器械的比较有效地对您的器械的各个方面进行审查，我们建议贵公司在提交资料中包含一个表格，通过该表格对比较器械和贵公司的器械间的相似点和相异点做出概要描述。

**预期用途**

贵公司应对器械的预期用途做出清晰描述。在预期用途部分应对该器械拟检测的被测物、检测被测物的一般临床用途、要检测的基质和该器械拟检测的特定目标人群做出详细描述。

某些器械可能拥有多种预期用途。当需要分别进行独特研究以支持多种预期用途时，我们建议贵公司对每种预期用途分别提交提交资料。贵公司应咨询免疫学和血液学检测器械处，就多预期用途器械提交提交资料事宜征求他们的建议。

**器械成分和方法**

贵公司应对贵公司的器械所用的方法做出详细描述。贵公司应在提交资料中包含对试剂盒中试剂成分和提取用成分的描述。在适用之处贵公司还应在适当位置对质控设计技术参数做出描述。对非标准设备或方法，插图或照片有助于对新方法的理解。为了充分描述新器械，除描述性信息外，您可适当提交与该器械所用技术相关的经同行评议的参考文献书目。

**仪器配置和软件**

如果贵公司的器械使用特殊的专门仪器配置（贵公司制造的或另一家公司制造的），贵公司应提供一份仪器手册副本。贵公司还应在提交资料中包含下列信息，在适当位置提供结果支持您的描述：

* 特性描述，包括该仪器如何给出测定值或解释测定变量的信息。
* 校准，包括对如何校准该仪器和校准所用材料的描述。
* 不确定性，包括对由硬件成分引入的结果不确定性的潜在来源和估计值的描述。

如果贵公司指定了一种特殊仪器（由制造商制造或品牌仪器提供），您应确保知晓对该仪器做出的任何变更（由贵公司或制造商做出），以便您在必要时能对贵公司的测定性能重新进行评价。如果对该仪器的变更引入了新的或不同的测定性能问题，您应确保在变更后条件下对贵公司的器械进行适当确认。

如果贵公司的器械包含了软件，贵公司应提交软件证明文件，在证明文件中应根据影响程度对软件做出详细说明（见：“*医疗器械所含软件上市前提交内容指导；最终指南*”）。这种类型的体外诊断器械通常会受到适度的关注，因为软件缺陷可能间接地影响患者，并且由于没有获得准确信息的医疗保健提供者的行动或不行动会潜在地导致受伤。器械

为帮助贵公司符合食品药品监督管理局法规的良好软件生命周期规范指引下开发和维护您的器械，我们额外提供了下列参考文件。

* 软件确认通则；供行业和食品药品监督管理局工作人员用最终指南。
* 医疗器械中现有软件使用指导；最终指南。
* 21 CFR 820.30 C亚部份－质量体系法规的设计控制。
* ISO 14971-1；医疗器械－风险管理－第1部：风险分析应用程序。
* AAMI SW68:2001；医疗器械软件－软件生命周期流程

**6. 性能特征**

**通用研究推荐规范**

只要有可能，贵公司应在下述分析方案中包含采自预期用途人群（即炎症性肠病和肠易激综合征患者）的患者标本。

除制造商的工作场所外，贵公司至少应在两个外部场所对器械性能进行评价。一般来说，贵公司应在该器械最终要在那里使用的检测环境中（即临床实验室）由将在临床实践中使用这些检测器械的人员（如经过培训的技术专家）对性能进行评估。贵公司应首先对来自每个研究场所的数据分别进行分析，对任何场所间变异做出评价，并将分析结果包含在510（k）提交资料中。如果贵公司能证明各场所的结果无明显差异，将各场所的结果合并后放在包装说明书中可能是适当的。为了体现用户期待的性能，我们建议贵公司按贵公司计划在贴标中推荐给用户的规程开展所有分析性研究。开始临床研究前，贵公司可与免疫学和血液学检测器械处联系，征求他们对贵公司研究方案的意见。

贵公司应提供关于贵公司所用研究方案的具体信息，以便食品药品监督管理局在评审期间能理解判定标准或数据概要。例如，在提及临床实验室标准研究所（CLSI）的研究方案或操作指南时，贵公司应指出贵公司遵从了研究方案或操作指南的哪些具体方面以及贵公司做了哪些修改。我们建议贵公司在贴标中包含研究方案的具体细节，以帮助用户理解贵公司贴标中的信息。

**具体性能特征**

***精密度***

贵公司应采用患者样本或合并样本对批内精密度、批间精密度、实验室内精密度和各场所再现性的特征做出描述。我们建议贵公司遵从“临床化学器械精密度性能评价”（临床实验室标准研究所文件EP5-A）提供的操作指南进行评价。该文件中包含了实验设计、计算方法和性能主张描述格式的操作指南。贵公司应对粪便钙卫蛋白相关测定值的精密度进行评价，其中包括接近医疗决策点的水平并覆盖可报告范围。如果这些研究不能在声明的标本基质中进行，贵公司应解释这些研究是如何进行的并对可接受所用基质的理由进行讨论。我们建议贵公司在评价时包含3个或更多场所及多批试剂。如果提取步骤是该测定方法的组成部分，我们建议贵公司对采用代表该测定方法可报告范围低端和高端的标本实施该流程的再现性提出证明。

在研究描述中，贵公司应确认哪些因素（如仪器校准（若适用的话）、试剂批次和操作人员）在评价期间保持不变，哪些因素有所变化。如果贵公司采用的计算方法与临床实验室标准研究所文件EP5-A 描述的方法有所不同，应对计算方法做出描述。在研究描述中还应包含下列信息：

* 标本类型（如基质、来源、制备）
* 天数、测定次数和观察值数
* 目标浓度
* 适用于这些研究的判定标准
* 研究场所和/或操作人员数
* 对精密度测定方案实施场所的描述
* 观察值的平均值和标准差

***干扰情况***

贵公司应对潜在干扰物质影响测定性能的特征做出描述。在临床实验室标准研究所文件EP7-A“临床化学干扰检测”中对具体实验设计（包括选择干扰物质进行检测的指导原则）进行了详细描述。干扰的潜在来源可包括通常或可能在粪便中发现的物质（如微生物、口服药物、营养补充剂或血红蛋白）。

干扰研究通常涉及将潜在干扰物质加到患者标本中并与不加干扰物质的对照标本相比较判定粪便钙卫蛋白回收率的任何偏差。贵公司应对研究设计涉及的下列参数作出描述：

* 被测干扰物质的类型和水平。
* 在存在和不存在干扰物质情况下观察到的粪便钙卫蛋白的浓度。
* 贵公司计算干扰的定义或公式
* 贵公司对干扰的判定标准，如不准确度在干扰物质水平Y（浓度）时低于X％。

贵公司应指出存在特殊干扰物质时观察回收率的范围。我们建议贵公司指出观察偏差的任何趋势（如观察到的测定值作为干扰物质浓度的函数增加或降低）。

***交叉反应性***

贵公司应采用采自其它胃肠道（GI）疾病（如脂泻病或感染性腹泻）患者的标本测定贵公司器械的交叉反应性，对测定方法的特异度作出评价。

***检测限***

如果适用的话，贵公司应对贵公司器械的检测限做出判定。检测限是该器械能可靠检出并可与0值相区别的粪便钙卫蛋白的最低水平。贵公司应对用来作出该判定的实验设计（如所用标本、测定方法、计算方法）和检测结果加以描述。关于检测限判定的进一步讨论见“定量检测限判定方案”（临床实验室标准研究所文件EP17-A）。

***线性关系***

贵公司应对贵公司器械可报告范围的线性关系进行验证。我们建议贵公司遵从临床实验室标准研究所文件EP6-A“定量分析方法线性关系评价”中的操作指南实施验证。贵公司应对贵公司的研究设计（如标本类型和制备、测定方法、计算方法）、该测定方法的线性范围和贵公司用来确定该范围的判定标准加以描述。如果该测定方法包含的质控材料是水基材料，贵公司应证实该水基材料（质控材料）与基质特异性材料（患者标本）两者的线性关系。

***回收率***

作为准确度的一个测量指标，我们建议对加入不同粪便标本中已知数量粪便钙卫蛋白的回收率（偏差）特征做出描述。我们建议贵公司采用覆盖可报告范围有效部分并包含临床决策点的浓度对标本进行评价。贵公司应对提取步骤对贵公司测定方法的影响做出评估。

我们建议贵公司在回收率评价的描述中包含下列信息：

* 标本的目标浓度与确定目标浓度所用方法。
* 对贵公司如何执行回收提取步骤的描述。
* 计算回收率的定义或方法，包括接受评价的复制品数。
* 结果，如回收率（％）观察值

**校准品和质控材料**

如果贵公司的器械中包含了校准品和质控材料，贵公司应在510（k）提交资料中包含下列信息：

* 对已打开和未打开校准品与质控材料进行实时或加速稳定性研究的研究方案和判定标准。其中应包含贵公司使用的方法或分析与截止日期回收率的判定标准。
* 对各种水平的校准品和质控材料进行质控值分配与确认的研究方案和判定标准。其中应包含所用方法或分析。
* 对国内或国际标准参考材料可追溯性的确认。

关于根据21 CFR 862.1150规定作为II类器械单独销售的校准品的信息见指南“体外诊断校准品压缩版510（k）提交资料”。

**标本采集和处理条件**

贵公司应在贴标中具体描述所需防腐剂（若有的话）、样品储存和运输的推荐规范。我们建议贵公司判定在贴标中推荐的标本（提取前和提取后）储存时间和温度（包括冻融周期）条件下该器械是否能维持合格性能（如精密度、偏差）。贵公司应对用来判定初始粪便标本和提取出来的标本在储存条件下的测定结果和性能标准做出描述。

**7. 方法比较**

**研究设计**

贵公司应对使用贵公司的器械所得结果与使用具有相似适用指征的合法销售比较器械所得结果加以比较。我们建议贵公司还要将使用贵公司的器械所得结果与使用某种临床诊断黄金标准（如内镜）所得结果加以比较。如果新器械和比较器械在方法/技术上存在明显差别，则尤其需要进行这种比较。我们建议贵公司遵从临床实验室标准研究所文件EP9-A“采用患者标本进行方法比较和偏差估计”中提供的操作指南进行上述比较。

对临床诊断进行比较时，贵公司应对研究加以设计，以便研究结果能证实贵公司的检验结果与存在/不存在炎症性肠病的关联。比较时以其它胃肠道疾病为对照，计算临床灵敏度和特异度。特别值得一提的是，贵公司的研究结果应能证实目标人群中粪便钙卫蛋白升高的发生率与文献公开发表的数据相似。开始这项研究前，贵公司可与免疫学和血液学检测器械处联系，征求他们对贵公司提出的研究设计的意见。

适当的样本含量取决于该检验方法的精密度、干扰情况、测定范围和其它性能特征。我们建议贵公司包含下列信息：

* 特征为临床状况、（炎症性肠病、肠易激综合征、其它胃肠道疾病、健康捐赠者等）年龄和性别的受试者人数。
* 研究场所数。
* 受试者选择（纳入/排除）标准
* 与结果解释有关的其它样本特征。

**结果报告**

贵公司应将采用新器械所得结果（Y轴）与采用比较器械所得结果（X轴）绘制散点图并将其包含在提交资料中。在散点图中应包含所有数据点、估计回归直线和等值线。数据点应代表各测定值。贵公司应提供对用来拟合回归直线的分析方法和回归分析结果的描述。结果应包括斜率和截距及其95％可信限、估计值（在Y方向计算的）的标准误和相关系数。我们建议贵公司采用戴明回归法或在适当时候采用可说明两种检验系统变异性的另一种方法。

如果贵公司的器械使用的是一种定性或半定量测定方法，贵公司应用一个2×2表报告新器械和比较器械的结果并计算阳性一致率、阴性一致率和总一致率。

如果其中一个或两个测定方法产生了处于灰色或两可地带的结果，贵公司应用一个3×3表报告结果并说明在计算与比较器械的一致率时如何考虑两可结果。我们建议贵公司提交比较研究的系列数据。

贵公司提供的结果应能证实在粪便钙卫蛋白测定值与存在/不存在炎症性肠病间观察到了相关关系（临床灵敏度/特异度）。如果人口因素（如年龄和性别）有可能使结果出现偏差，贵公司应根据人口因素对结果进行分层分析。贵公司应用一个2×2表描述新器械与疾病状态相比较的结果。贵公司亦可报告比较器械的此类信息。

**8. 预期值**

贵公司应采用足够数量的正常粪便标本以确立该测定方法的截断值。如果年龄和性别对解释测定结果至关重要，应使受试者的年龄和性别相匹配。可从接受常规结肠镜检查的受试者中采集标本。贵公司应采用来自目标疾病受试者和其它非目标疾病受试者的标本结果对该数值进行验证。我们建议贵公司参考文件“临床实验室如何定义和判定参考范围”临床实验室标准研究所（C-28A）。

**9. 贴标**

上市前通告中应包含符合21 CFR 807.87（e）要求、有足够细节的贴标。提出下列建议的目的是帮助贵公司准备符合这些要求的贴标。尽管批准510（k）提交资料不需最终标签，但将体外诊断器械引入州际贸易前，其最终标签必须符合21 CFR 809.10部分的要求。

**预期用途**

预期用途应与该测定方法的性能特征和这些研究检测的患者人群相适合。

**方法原理**

贵公司应对该器械的技术特征和如何使用该器械检测患者标本作出清晰、简洁的描述。另外，在贴标中应包含对所供试剂成分的描述并列出使用该测定方法所需的仪器配置或特殊设备。

**使用说明**

除测定规程外，贵公司应在标签中包含对被测物提取流程的清晰说明。

**标本采集和处理条件/稳定性**

贵公司应包含所需防腐剂类型（若有的话）与标本稳定性和完整性参数的判定标准。贵公司还应清晰陈述经过确认的标本运输、储存、温度和规定冻融周期数等条件。

**质量控制**

贵公司应提供对质控推荐规范的描述。在描述中应包含对该测定方法所用质控材料的清晰说明和该材料的预期结果。

**仪器配置（若适用）**

贵公司应提供一个用户手册，对规定仪器配置的所有组件作出说明。在贵公司的用户手册中应包含对软件的作用、软件的用户界面和性能检测结果的详细描述。提供性能检测结果的目的是证明软件能发挥设计功能。我们建议贵公司在用户手册中包含计算机屏幕的图示表达、图形用户界面（GUI）和有助于用户正确使用软件的其它元素。

在可能情况下，用户手册还应包含用户怎样才能识别错误操作或仪器配置失败的描述以及故障排除指南。

如果采用通用仪器配置，贵公司应提供该仪器配置的技术规范。

**局限性**

贵公司应对该测定器械的局限性进行充分讨论。我们建议贵公司在适当的时候将该器械的局限性包含在贵公司的标签中（如下所示）：

* 因骨髓抑制而罹患粒细胞减少症的患者可出现假阴性结果。
* 某些服用非甾类抗炎药物（NSAID）的患者，其粪便钙卫蛋白水平将会升高。
* 对粪便钙卫蛋白水平轻度升高的2岁以下儿童，测定结果在临床上可能不适用。
* 炎症性肠病患者在疾病活动期（发炎）和非活动期间波动。在解释粪便钙卫蛋白的测定结果时，必须考虑所处时期。
* 其它肠病（包括许多胃肠道感染和结直肠癌）可导致钙卫蛋白水平升高。因此，只有在患者其它诊断检测和整体临床状态的背景下才能做出活动性炎症性肠病的诊断。
* 粪便钙卫蛋白是粪便中存在嗜中性粒细胞的一个指标，对炎症性肠病不具有特异性。

**性能特征**

贵公司应对第6-8节讨论的研究方案和对每种性能特征的研究结果做出描述。