行业和FDA审查员/工作人员指南

**非处方（OTC）人绒毛膜促性腺激素（hCG）510（k）指南**

**文件发布日期：2000年7月22日**

**美国卫生与公共服务部  
食品药品监督管理局  
器械与放射健康中心**

**临床化学和临床毒理学分部  
临床实验室器械部  
器械评估办公室**

**前言**

**公众意见**

评论和建议可在任何时间提交至Veronica Calvin，临床实验室器械部，HFZ-440，9200 Corporate Blvd, Rockville, MD 20850，供部门审议。可能直到文件下次修订或更新时，意见才会被机构受理。有关本指南的使用或解释问题，请联系Veronica Calvin，联系电话：301-594-1243，分机号码：151。

**其他副本**

万维网/CDRH主页：[http: //www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1172.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1172.pdf)或CDRH资源索取自动回传系统：1-800-899-0381或301-827-0111，当提示输入文件索取编号时，输入指定编号1172。

**非处方（OTC）人绒毛膜促性腺激素（hCG）510（k）指南[[1]](#footnote-1)**

本文件介绍关于非处方hCG医疗器械的当前技术和关注问题。本文件基于以下内容：1）当代科学；2）临床经验；3）来自以往制造商递交FDA的提交材料；4）1997年《FDA现代化法案》（FDAMA）；5）美国联邦法规（CFR）中的FDA规定。随着科学技术的进步和立法实施的变化，这些审查标准将重新评估并酌情修订。因此，草案可根据需要进行修订，请按照序言中的指示发送评论。

定义：这种通用类型的器械预期用途是进行家用hCG定性测量的体外诊断（IVD）试验。

产品代码：LCX

小组：75-临床化学

法规编号：21 CFR§862.1155

鉴定：HCG试验系统是用于妊娠早期检测的器械。

分类：Ⅱ类

审查要求：510（k）

关于在510（k）中所提供的资料，请参阅21 CFR§807.87。

目的**：**本文件的目的是为关于510（k）提交资料的提交信息提供指南。预计本文件将协助器械与放射健康中心（CDRH）基于可靠、可重复和标准化的商业试验，做出一致的决策。

1. 背景

妊娠试验主要是基于尿液和血液中hCG的检测。HCG被认为由滋养层组织产生，出现在排卵后（已受精）第8-9天左右或者受孕后第4天左右。在28天的周期中，排卵发生在第14天，第23天左右或在预期月经前5天，可以在尿液或血液中检测到微量的hCG。HCG的功能包括促进着床以及黄体的保持和发育。hCG水平迅速上升，大约每两天翻一倍，在妊娠前三个月的后半部分可达峰值100000至200000 mIU/mL。在正常人中，尿中的hCG可提供怀孕的早期迹象。由于hCG水平升高也与滋养细胞疾病和非治疗细胞肿瘤相关，必须先排除这些疾病的可能性，然后才能进行妊娠的诊断。（1）（2）

HCG是一种糖蛋白，由α亚基和β亚基组成。HCG与其他两种促性腺激素密切相关，促黄体激素（LH）和卵泡刺激素（FSH），以及促甲状腺激素（TSH），所有这三种激素均为糖蛋白激素。这些不同的糖蛋白激素的α亚基结构非常相似，但β亚基在氨基酸序列上有所不同。这些差异也是其生物学和免疫学特异性的原因。（3）

HCG出现在无并发症的妊娠妇女血清中，作为完整的分子进行循环。亚基迅速裂解并迅速被肾脏清除。因此，尿液中包含完整的hCG以及亚基和β亚基；然而，尿液中只有完整的hCG和β亚基保留免疫特异性。完整和亚基hCG在血清和尿液中的相对浓度在滋养细胞疾病患者中差异很大，因为亚基的合成不平衡。（4）

绒毛膜促性腺激素国际参比制品（CG的第一IRP），正式指定第三国际标准（第3 IS），只含纯的完整hCG。第二IS包含完整的hCG和其β亚基的混合物。第一IRP也可作为纯β亚基和纯α亚基。制造商现在可以描述和定义完整的人绒毛膜促性腺激素和/或其亚基检测的特异性。仅通过使用共同的标准，不可能获得报告结果的一致性，因为hCG是一个复杂的分子。不同免疫可以使用识别不同成分（抗原）的不同抗体。（5）

1. 历史背景和说明

Ascheim（1927), Zondek（1931）介绍了临床应用的生物测定法，即Friedman试验（1931）和有爪蟾蜍妊娠试验（Shapiro, 1934）。第一个试验可用在停经约2个月后确认妊娠。（6）除了这种试验方法不太敏感以外，生物测定的其他问题也限制了其作为常规的妊娠试验。正因为如此，这种测定方法被免疫测定所取代，其于1960年首次报道。灵敏放射免疫分析法（RIA）、放射免疫法（IRMA）、酶免疫分析（EIA）技术，通过使用高特异性抗体，现在可以准确和精确地定量hCG。

目前，所有的家用妊娠试验均使用酶联免疫分析形式的单克隆或多克隆抗体。单克隆抗体对hCG分子上的特定位点高度敏感。如果尿液中存在hCG，则其将结合至固体表面的抗hCG抗体捕获。在该器械中使用了第二抗体；这种抗体链接至酶上，与抗体hCG复合物反应引起颜色变化，从而产生阳性结果。这些试验可以在错过月经期的第一天检测妊娠。HCG单克隆抗体的发展提供同类抗体的供应，并且提高检测的特异性。（7）（8）因此，商业上可用的妊娠试验相比早期的免疫试验更不易受其他物质的干扰。

1. 性能特征/实验室评价
   1. 对比研究/OTC研究
      1. 研究设计

FDA建议至少使用100个新鲜的人体尿液样本。每个样本应按受试者和专业人员区分，他们将在比较器械（供专业用途或OTC用途）和新器械上进行试验。除了将新器械与比较器械进行比较以外，新器械也可以用于比较受试者的结果和专业人员用户的结果。

由受试者进行比较研究部分应当模拟实际使用情况。FDA建议受试者在没有协助的情况下进行样本的收集和试验。我们建议采用新鲜的空腹首次晨尿作为样本，因为hCG浓度在此时是最高的。如果样本无法立即检测，则应将这些样本保存在2-8℃条件下最长48小时。（9）如果声明可以“使用一天中的任何时间”，则应该收集一天中任意时间的样本用于研究。

另外，家庭用户可以提供编码的阳性和阴性样本。对于加标（尿液中加入hCG）样本，FDA建议包括在敏感性水平附近（例如，10至20%上下）的样本。同时，FDA要求加标样本的浓度应当提供在510（k）提交资料中。

对于使用一种以上检测步骤的器械，例如，尿流和浸渍步骤，我们强烈建议提供数据以确认这两个过程的等效性。五十个或更多的OTC用户（受试者）应执行尿流法。

OTC用户（受试者）可以在诊所和/或医生办公室或通过广告进行随机筛选。他们应该代表年龄、背景和教育的多样性。试验完成后，用户应填写调查问卷。该调查问卷用于生成信息，如试验和易用性的反馈、使用说明书的清晰性和易读性。FDA要求将对这些问题答复的汇总提供在510（k）提交资料中。

将OTC研究方案的摘要包含在510（k）提交资料中。

* + 1. 数据分析

FDA建议按百分比准确度来表示数据，百分比准确度永远不应超过＞99%。按照美国国家临床实验室标准委员会（NCCLS）标签指南，准确度基于试验有效性，即真实阳性结果乘以真实阴性结果再除以所试验样本总数。

这种性能可以用文本或表格的形式来进行描述。除此以外，应当避免误导性的陈述，如几乎100%准确率、接近100%准确率、100%准确，等等。

* 1. 特异性

特异性研究应当在具有较高促黄体激素（LH）和卵泡刺激素（FSH），以及促甲状腺激素（TSH）浓度的样本中进行。理想情况下，高水平的LH不会明显与hCG产生交叉反应。含有LH、FSH或TSH的加标样品在证明高LH、FSH或TSH水平下不存在交叉反应时很有用。

* 1. 干扰物质

干扰研究应当在含有处方/OTC药物、化学分析物水平升高（例如，咖啡因，抗坏血酸）和生物分析物水平升高（例如，葡萄糖，蛋白质，白蛋白，胆红素，血红蛋白）的尿液中进行。干扰研究也可用于评价pH值对结果产生的影响。

* 1. 灵敏度/检测限

对于定性检测，灵敏度/检测限是指95%的检测结果为阳性的分析物浓度。检测灵敏度应为：能检测到少量的hCG，由于有LH存在而导致的假阳性结果将最小化。（2）除此以外，预计所有阳性的结果将在指定的时间段内做出反应。

灵敏度可通过加标来自正常、非妊娠女性或男性、包含低于（包括1个在-50%灵敏度和1个在-25%灵敏度）、等于和高于规定灵敏度的6种不同hCG浓度的临床样本。例如，对于具有25 mIU/mL检测限的试验，可使用大约为0、12.5、18.75、25、50和100 mIU/mL的浓度。FDA要求将所试验的浓度在510（k）提交资料中提供。

* 1. 不精确性或重现性研究

如果有需要的话，可以进行这方面的研究。FDA建议在评价不精确性时遵从科学有效的方案。

* 1. 预期值

不需要出现在OTC使用说明书中的部分。然而，内制造商可以在使用说明书声明该试验可以在停经第一天检测妊娠，而不是更早，除非经过临床数据确认。（注：我们建议进行这些研究前，先与部分代表进行临床研究方案的讨论。）

* 1. 校准

HCG的标准或试验校准的参考材料来源（第一IRP、第二IS或第三IS）应仅在提交资料中说明。

* 1. 质量控制

如果器械包含程序或设计控件，则应当详细描述该控件的功能。下面列出了描述的示例。

* 确定化学品是否工作正常的控件。
* 确定是否添加了足够数量的样品的控件。
* 确定是否遵循适当的程序的控件。

FDA还要求贵公司确定内部控件的组成部分，并声明（适用时）参考线的灵敏度（检测限）。

* 1. 稳定性数据

显示试剂稳定性的数据不需要提交给FDA，但是制造商可以按照良好生产规范（GMP）将其保存在文件中。

支持结果稳定性（如第一次出现后解释结果的最大时间）的数据摘要应当提供在510（k）提交资料中。

* 1. 抗体信息

器械中单克隆抗体的鉴定和纯化信息通常在510（k）提交资料中提供。如果这些程序由另一个制造商执行，则该制造商的分析证书副本可以包括在510（k）文件内。

* 1. 局限性

这里显示的列表不全面。根据需要将局限性包含在标签中（即使用说明书）。

1. 试验不能重复使用。
2. 禁止在有效日期后使用该试验。
3. 止痛药、口服避孕药、抗生素和其他常用药物（例如）不应干扰试验。（应进行研究来确认这些声明。）
4. 某些健康状况，如卵巢囊肿或异位妊娠（子宫外妊娠），可能造成虚假或不正常的结果。
5. 为了获得准确的结果，应严格遵循程序。
6. 如果尿液过稀或在妊娠早期，可能会出现假阴性结果（妊娠时显示为阴性）。如果仍然怀疑妊娠，则使用第一次晨尿进行复测。
7. 体外诊断用（不适用于体内使用）。
8. 标签

使用说明书应当简洁、易于理解，并包含清晰的插图和图示。标签格式应符合21 CFR 809.10标签规定。然而，对于OTC产品，如下部分：

* 预期用途
* 试验总结和说明
* 程序原理
* 试剂
* 质量控制
* 预期值
* 性能特征

不需要提交专业使用形式的标签。相对于这些部分的信息可以简化和包含在无副标题的文件中。这是为了消除“技术性”或无法理解的语言。

例如，包含在包装说明书的开始部分：

* 测量的分析物
* 所使用样本的类型
* 试验工作的描述

列出所提供的材料时，该试验器械可以描述为一种含有化学物质的试验条、含有抗体的试验条等等，而不是确定具体的生物和化学成分。

此为质量控制的一部分，详细介绍内部控制的功能，通常包含在结果解释或问答部分。

我们也建议将解释结果或结果稳定的最长时间包含在使用说明书中，特别是阴性结果，其随着时间的推移可能会变为阳性。关于试验灵敏度的句子，即如何检测早孕以及由实验室研究确定的准确度也应当包含在使用说明书中，并交到非处方（OTC）用户手中。关于其他指南，请参见美国国家临床实验室标准委员会（NCCLS）标签指南GP14-P（10）、临床实验室器械部（DCLD）的家用体外诊断器械（IVD）的考虑要点（11）、以及器械与放射健康中心（CDRH）的写作指南（12）。

1. 参考书目

1. Braunstein GD, Grodin JM, Vaitukaitis J and Ross GT. Secretory rates of human chorionic gonadotropin by normal trophoblast. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 115: 447-50, 1973.

2. Brody S and Carlstrom G. Immunoassay of human chorionic gonadotropin in normal and pathologic pregnancy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 22: 564, 1962.

3. Ross GT. Clinical relevance of research on the structure of human chorionic gonadotropin. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1977; 129: 795.

4. Lab Report for Physicians. Standardization of human chorionic gonadotropin. December 1985; 7: 12.

5. Jeffcoat, SL. Standardisation of hCG immunoassays and pregnancy kits. Lancet 1982; 1: 803.

6. Chayen J, Daly JR, Loveridge N. The cytochemical bioassay of hormones. Recent Prog. Horm. Res. 1976; 32: 33-72.

7. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 18th edition, 1991, WB Saunders and Co.

8. Wide L, Gemzell CA. An immunological pregnancy test. Acta Endocrinology 1960; 35: 261.

9. Krieg AF. Pregnancy tests and evaluation of placental function. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 18th edition, Henry JB, editor, 1979; 680.

10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Labeling of Home-Use In Vitro Testing Products. NCCLS Document GP14-P, Vol. 9, No. 8, 1989.

11. Report of the CDRH Home-Use IVD Working Group Assessing the Safety and

Effectiveness of Home-Use IVDs: Guidance Regarding Premarket Submissions.

12. Write It Right. Recommendations for Developing User Instruction Manuals for Medical Devices Used in Home Health Care.

缩略语

|  |  |
| --- | --- |
| CDRH | 器械与放射健康中心 |
| DCLD | 临床实验室器械部 |
| FDA | 食品药品监督管理局 |
| FSH | 促卵泡激素 |
| HCG | 人绒毛膜促性腺激素 |
| IRP | 国际参比制品 |
| IS | 国际标准 |
| IVD | 体外诊断器械 |
| LH | 促黄体激素 |
| NCCLS | 美国国家临床实验室标准委员会 |
| OTC | 非处方 |
| QC | 质量控制 |
| TSH | 促甲状腺激素 |

检查清单

说明：本检查清单用于非处方预期用途的人绒毛膜促性腺激素（hCG）和妊娠试验的提交资料。请检查下面小方框旁边的项目，这些项目已经包括在上市前通告中。

* CDRH上市前提交资料封面
* 21 CFR 807.87（j）要求的真实和准确逐字声明。不允许增删。
* 21 CFR 807.92或21 CFR 807.93分别要求的510（k）摘要**或**声明。
* 适应症表格
* 灵敏度/检出限数据
* 特异性数据，包括LH、FSH和TSH
* 干扰物质的数据
* 包括以下内容的比较研究数据：研究方案摘要、所使用加标样本的浓度、确认所有试验程序的数据（例如，尿流和杯法）、OTC研究问卷答复汇总。
* 抗体鉴定/纯化信息
* 内部控制的组件和功能
* 比较器械标签

1. 本文件旨在提供指南。其代表了该机构目前的想法。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。如果替代方法符合适用的法律和法规的要求，可以使用替代方法。 [↑](#footnote-ref-1)