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。

**用于****抗病毒制剂IgM抗体检测的体外诊断器械审查标准**

这是一个代表当前重大关切和建议的灵活文件，该文件是关于采用免疫化学方法或其他方法检测人体血清或血浆样本中特异性病毒IgM 抗体体外诊断器械。本文件基于以下内容：1）最新基础科学；2）临床经验；3）1990年安全医疗器械法案（SMDA）和在美国联邦法规（CFR）中的食品药品监督管理局（FDA）法规。随着科学和医学的不断进步，这些审查标准将进行重新评估，并在必要时进行修订以适应新的知识。

**目的：**本文件的目的是在获得用于检测血清或血浆样本中抗病毒制剂IgM抗体医疗器械的销售批准之前，为所需提交给食品药品监督管理局（FDA）的资料提供指南。本文件是CFR和FDA87-4214上市前批准（PMA）手册的附件。

**定义：**这种通用类型的医疗器械可以用在临床实验室中作为一种体外诊断测试，用于通过免疫化学法和其他方法定性或半定量测量人体血清或血浆样本中特异型病毒IgM 类抗体。

除本指南以外，请参阅美国国家临床实验室标准委员会（NCCLS），《传染病免疫学检验规范》1。国家临床实验室标准委员会（NCCLS）文件可用于本指南文件中使用的术语的定义。

本文件可用于生产企业提交病毒特异性人免疫球蛋白M类（IgM）血清学检测器械时应考虑的基本指南。该文件的起草是基于这些检验是定性的，但在特殊的事例中是半定量的。定性是指确定可检测抗体的存在或不存在的能力，如“一个积极的测试意味着检测信号超过阈值或截止，该阈值或临界点可设置为确定任意组合的敏感性和特异性”1。半定量是指测定可检测抗体增加或减少的能力，如“在一定响应范围，具有附加选项的定性分析本质上”提供单个实验中IgM抗体的对比标准水平或稀释的患者样本的相对量。

根据定量的真正定义“检测是基于目标检测物的浓度所产生的光学信号的响应，当分析物制备浓度已知而适用于校正时，则可测出实际测定物的浓度”，定量分析在病毒血清的检测中是不常见的。检验采用一个公认的标准，如世界卫生组织（WHO）每毫升国际单位标准（IU/mL），如果根据WHO标准能够证明二次校准和对照呈线性，且从病人血清中获得的结果与新器械和某一标准建立方法在实验范围内具有相关性，则可认为该检验是定量的。报告这些结果的方法应根据国际单位术语表达。

食品药品监督管理局（FDA）对在临床实验室中采用IgM测试的安全性和有效性有所疑虑。由于不具备能够分离和鉴定病毒的病毒学单位，临床实验室可能会依靠IgM检测进行病毒感染的诊断。如果IgM测试在特定的测试人群中不能真正区分真阳性和假阳性，其可能对病人产生不利的影响。随着抗病毒疗法的不断使用，假阳性结果可能使病人接受不必要的治疗，假阴性结果可能延误治疗或使治疗中止。漏诊或误诊可能对孕妇和胎儿带来不良影响。考虑到这些因素，生产企业必须以这种方式对器械进行测试，以确保提供给患者使用的器械的安全性和有效性。该器械必须明确标明使用人群。

**产品代码：**依据特异性病毒

**分类：**Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ类（依据特异性病毒）

**小组：**微生物学（83）

**审查要求：**上市前通告[510(K)]，或者与安全性和有效性问题相关时需上市前批准（PMA）

**Ⅰ.** **临床适应症/显著性/预期用途**

提供简要的讨论，酌情包括以下内容。采用主要文献引文支持讨论。

1. 病毒、传染过程和病理学背景描述。
2. 特异性病毒因子感染相关疾病综合征的描述。
3. 可能会影响审查程序或公共政策可能发展的医学界突出关注，包括相关的医疗/社会问题。
4. 假阳性和假阴性结果的临床影响和重要性。
5. 用于特异性病毒IgM抗体检测的所有测试方法的历史汇总。
6. 疾病流行病学、人口患病率及风险感染人群描述。

**Ⅱ. 器械描述**

新医疗器械审查的关键问题是特定的预期用途（所检测的分析物、临床有效性和使用适应症），所测试样本的类型和所使用的技术。以下描述信息必须包含在内，以充分表征新的体外医疗器械。应附带受到同行评议的相应的参考文献、某一或其他类似商业检测分析说明书。

1. **预期用途**

基于在医疗器械中所适应的技术/方法来描述预期用途。应当解决以下问题：

1. 应当测试哪种患者人群？
2. 用于诊断或管理特定综合征时，医疗器械使用的条件和限制是什么？
3. 该医疗器械的临床有效性是什么？
4. **测试方法的详细原理**

讨论了所测试方法的基本原理。对于新类型的技术，提供信息以证明该方法测定特定类型抗体的应用。适当情况下列举参考文献。如果可用，提供任何使用的重组核酸、合成蛋白或单克隆抗体适当的科学依据。如相关科学依据难以提供，应讨论器械抗原是如何被确定为具有代表性的天然抗原。适时提供以下器械或程序组件的完整描述：

1. 任何样本预处理程序。
2. 在检测中所使用的抗原。
3. 如果是一个天然抗原，则该抗原是从什么来源获得的。
4. 如果是一个重组抗原或合成肽（寡核苷酸），则该天然抗原是从什么来源衍生的，是用什么核酸或蛋白质序列制备重组抗原的。
5. 提供抗原选择依据。
6. 检测中使用的抗血清。
7. 详细说明抗血清是采用哪种物种生产的。
8. 如果一个天然抗原作为免疫原，确定获得抗原的来源。
9. 如果一个重组抗原或人工抗原作为免疫原，提供天然核酸的来源，并提供衍生的重组抗原序列。
10. 解释并提供文件说明抗血清的特异性如何测定。
11. 用于抗原抗体的复合物检测的酶、荧光或其他基质。
12. 测定检测的临界点或终点。按照Ⅲ.A.1中描述提供验证数据。
13. 包括在检测试剂盒中的控件/校准器，以及对哪些方面的程序进行验证。

质量控制材料应具有代表性并与该医疗器械的预期用途和临床有效性相关。除了列在下面的具体要求以外，生产商应当参考当前FDA CLIA’88质量控制指南。

定性检测：

1. 在相同的基质中至少包括在器械中或可推荐使用两种对照（阳性和阴性对照），如试样所述用于检测。对照应当在具有统计学意义的截止范围内。这个范围应该是适合用于确定截止的统计方法。提供对照的值选择的证明资料及选择依据。
2. 提出建议并证明控制材料的测试频率。

半定量检测：

除了对照及定性检测所推荐的资料外，还应包括一个已知预期值的在线性范围上端的对照。

1. 任何对器械的有效性有作用的其他试剂或方法。
2. 提供在试剂盒或推荐使用的收集和运输材料。
3. 负责样本处理和/或用于计算检测结果的软件元素和专用仪器。参见在接受510（k）审核的计算机控制医疗器械的审查员指南中的关注程度小的要求（可从小型制造商服务组获得）。为专用仪器和软件元素提供以下内容：
   1. 参考任何专用仪器的上市前通告[510（k）]提交号。
   2. 提供用于在专用或非专用仪器中计算结果的算法。
   3. 当采用仪器相关软件计算结果时，提供所使用的数学曲线拟合方法。
4. **方法的优点和局限性**

讨论新器械的测试方法的优点和局限性/优势/劣势。

1. **样本类型**

列出所有器械使用相关的样本类型（基质）。

1. **样本采集、转移和储存**

如合适，讨论与器械测试样本的采集、转移和储存相关问题。

**Ⅲ. 具体性能特点**

食品药品监督管理局（FDA）要求不同类型、大量的数据和统计分析来销售体外诊断器械。所要求的数据的数量和类型取决于新器械的预期用途和技术特点。数据和统计评价应当能够充分表明该器械对于所有声明的样本类型均具有安全性和有效性。必要的额外数据应提供以证实某些声明的预期用途或临床意义，以及用于确认新技术的使用。

由于病毒IgM血清主要是用于取代分离方法并快速诊断急性感染，以此该器械应必须能够检测真正的疾病状态（感染）。应进行适当的临床研究揭示测试结果与疾病状态之间的关系（定性=疾病存在或消失，半定量=早期、急性、感染减弱）。

清楚地记录所有体外试验的方案。提交测试数据的分析和结论。汇总结果并包括非预期结果和执行的任何额外测试的的解释。当合适时，图表（散点图，直方图，ROC曲线，等等）可能作为分析和总结的一部分。当每天每个测试中心的性能测试完成后，应提供原始实验数据与质量控制结果。

需要提交下列数据来确定器械检测特异性病毒IgM抗体的能力：

1. **分析实验室研究**
2. 临界点和/或校准曲线的确认。

描述确定检测临界点的基本原理。提供描述信息和实验室数据，以证明检测的临界点（CO）（区分阳性和阴性）是如何确定的。每个疾病综合症样本的数量应具有统计学意义以表明器械预期用途和提出的临床应用。根据样本表征方式提交资料。

如果存在目标病毒的疫苗，疫苗接受者可以用于记录研究。如果血浆而非血清用于测试，这些样本应进行鉴别。

* 1. 定义使用的人口，包括以下信息：

1. 人口来源的地理区域；
2. 组成人群的样本数量，按照年龄和性别分组的几十年来的样本汇总。
3. 人口特征的表观图形（例如，直方图、散点图，等等）。
   1. 定义用于确定临界点的统计方法。
   2. 提供临界点选择的ROC分析和其他适当的图形表示。
   3. 定义不确定的区域的基础。
   4. 如果是半定量，进行适当的临床研究，以证明对于已建立的值范围的结果与感染的阶段（例如，早期、急性、减弱感染）之间的关系。对于感染，应提供最少10个患者的研究结果。
   5. 用于确定内插值（例如，ELISA）的器械，通过连续稀释患者样本来验证所适应校准曲线的准确度和工作范围。
4. 采用确定的临界点（CO）建立在正常人群（无临床症状的健康人群）中分析物的患病率。
   1. 检测有统计学意义的样本数量，这些样本应能代表器械的预期用途、临床有效性和样本基质。
   2. 提供新器械和已有器械的结果或来源于已发表的具有同样方法的器械对一般人群所进行研究结果。
   3. 根据年龄组对几十年来男性和女性的分布、地理区域、所收集样本的年月和阳性、阴性及不确定的结果进行总结。
5. 检测特异性确认
   * 1. 对含有相对较高水平的同类其他病毒IgM抗体血清和含有已知的能导致人体感染（除了猴B病毒）、流行性感冒和副粘病毒的疱疹病毒IgM抗体血清进行交叉反应研究。提供测定的水平（如滴度），说明用于测定病毒特异性IgM抗体数量的方法（如合法上市器械）。
     2. 如果该器械中使用的抗原是一个重组体，测试血清中含有生物抗体的载体被诱导。
     3. 如果器械中所使用的抗血清是利用重组体作为免疫原产生的，测试血清中含有生物抗体的载体被诱导。
6. 干扰研究。

任何潜在的交叉反应或在特定样品类型中可能遇到的干扰物质或条件，应当采用检验系统进行测试，例如，存储条件、溶血、脂血、冻融，等等。

* 1. 验证推荐的存储条件是否与检测兼容。声明基于试样贮存稳定性研究的最佳条件。由于储藏条件导致可能的假阳性和假阴性均应进行评价。标本被冻结和解冻一次或多次不影响分析物的定性或半定量检测吗?
  2. 如果声称使用血浆，必须使用每种抗凝剂进行研究，以显示抗凝剂不会干扰检测。

（1）对于每种抗凝剂，同时测试10个活性接近临界点（CO）的合并血清和血浆标本。这些样本可能是通过人工合成的，只要保留基质并在提交资料中注明样品通过人工制造。

（2）对于每种抗凝剂，同时测试10个合并非反应性血清和血浆样本。

* 1. 如果声明加热样本不会干扰检测：

（1）对于每种基质类型、加热和不加热的，测试10个反应活性接近临界点（CO）的样本。这些样本可能是通过人工合成的，只要保留基质并在提交资料中注明样品是通过人工制造的。

（2）对于每种基质类型、加热和不加热的，测试10个非反应性样本。

* 1. 确定类风湿因子（RF）、抗核抗体（ANA）、特异性病毒免疫球蛋白和异嗜性抗体等缺乏干扰/交叉反应。推荐进行如下测试：
     1. 如采用吸收剂消除RF、ANA、或特异性病毒免疫球蛋白，文件应证明总的免疫球蛋白消除量（以mg/dL或mg/样品量的形式）。在说明书中限度部分中说明该数值。
     2. 分析所要求的所有基质中的五个样本，包含CO值或接近CO值处病毒特异性IgM中不同程度的病毒特异性免疫球蛋白（这些样本可能是人造的）。测试这些样品之前和之后去除总免疫球蛋白。提供该两项研究资料。
     3. 分析所要求的所有基质中的五个样本及不含特异性病毒免疫球蛋白的高水平RF和ANA的样本，表明无干扰或确定干扰量。
     4. 提供测试的水平并说明用于测定特异性病毒免疫球蛋白、RF和ANA量的方法，该方法应该是采用合法上市的器械。
     5. 证明IgM类抗体的检测是通过分析至少10个含有特异性病毒IgM抗体血清。破坏IgM抗体（例如2巯基乙醇或二硫苏糖醇（克莱兰德试剂）），然后重新测试，表明样本具有非反应性。

1. 如果需要进行半定量，必须在要求的范围内证明器械的线性。对于每个要求的基质，试验应采用至少5个患者样本，3-5个对照样本，每个样本在适当的基质中各稀释2份，每个样本测试3次[5个患者样本+5个对照样本x2次单独稀释x3次测定)。对数据进行回归系数分析数据并提供截距、斜率和r2值。

在说明书性能特性项提供均值95%置信区间散点图。

1. 重现性

美国国家临床实验室标准委员会（NCCLS）建议方法分析实验，其可以估计批内和总标准偏差（SD）。2参见美国国家临床实验室标准委员会（NCCLS）指南中的推荐数据收集格式和计算。单独计算每种样本的批内和总精密度。

测试六至十个不同程度的反应性的盲患者血清，加上随器械提供的一式三份、在三个不同实验室中心的三个不同日子的对照（6-10个测试样本×3×3天×3个中心）。其中一个中心可能是内部的。如使用了其它基质，每个基质应包括3个额外的样本（非反应性、低活性和阳性）。

对于计算终点测试（例如，ELISA），使用在测试过程中定义的吸光度值和报告单位，提供每一组数值的批内和总精密度的变异系数。

对于单一终点检测，提供每组测试的阴性、不明确的/不确定的或阳性的结果的百分比。

如果使用了专用仪器用于样本处理或读取和解释结果，则在每个中心使用一个不同的仪器。如果使用了非专用的仪器，则声明在每个中心所使用仪器的规格。

1. **临床研究**

临床研究提供关于系统准确检测病毒特异性IgM抗体的能力的数据。其应当证实当该器械作为一种辅助设施用于诊断特异性病毒感染时的性能是安全和有效的。

提供进行测试的主要研究者和临床试验中心的名称和电话号码。临床测试应当至少由2名独立的研究者（PMA提交要求3个）在不同的独立地点进行，这些地点不得是生产商的附属机构。通过机构名称和地址来识别临床实验室中心；包括在每个临床试验中心的负责研究者的姓名、职位和电话号码。

* + - 1. 证明器械的临床有效性

测试应当在来自符合器械预期使用人群的足够数量的阳性和阴性临床样本（遵从使用说明书中有关采集、存储和测试等方面的指导）中进行。对每个点位收集的样本进行如下研究：

测试样本应来源于处于急性期的感染期且病毒已被分离的个体患者。如可能，应使用细胞培养分离和鉴定来识别这些患者。如果细胞培养难以对特定的病毒进行分离，可以使用其他可被普遍接受的方法。应提供方法使用依据和说明。

1. 测试样本应来源于处于急性期的感染期且其它病毒已被分离的个体患者。列出每位患者分离出来的病毒并标注分离日期。
2. 测试样本应来源于非病毒感染但却具有类似的症状和诊断标准的个体疾病综合症患者。列出每个病人的疾病，表明疾病状态是否被血清检测结果、临床诊断或病原体分离所确定。

根据以上信息计算临床敏感性和特异性值。

按照Ⅲ.B. 1 .a.要求提供测试人群来自其他病毒患病率信息。

1. 对于510（K）提交资料，应进行本器械与已批准上市器械的对比。理想情况下这项研究应该在独立的临床实验室完成。包括该两个器械在内的所有的测试都必须进行说明书中所明确的使用测试、存储、采集过程和解释标准。
2. 采用新器械和在美国合法上市的器械对血清同时进行测试。这组样本应该专门来自于病人提交的用于病毒感染诊断。该群体50%的样本应没有被冻结，并在标签上注明的生产商所建立的范围内进行测试。
3. 新器械和对比器械之间的差异应重新进行现场测试来明确，复测应采用另一个合法上市的器械（生产企业现场）或证明病毒存在进行一致性测试。在进行一致性测试时，新器械和合法上市器械的样本百分比应该是一致的，同时采用第三个试验进行测试。

根据以上a和b的试验结果，计算相对灵敏度和相对特异性。并在说明书性能特性项下注明以上结果。

1. 作为一个选项，还可采用疾病预防控制中心或其他来源有充分的证据的血清板进行测试。该研究可以在生产企业或在临床实验室进行。如果使用制造商的血清板，应提供样本来源患者的诊断和/或疾病阶段的确定标准。

**Ⅳ.标签注意事项**

以下是法令[502（f）（1）]和法规[21 CFR§809.10（b）]中的一些要点的附加细节。

1. **预期用途声明**

预期使用描述应是对产品基本信息的简明描述。其应该传达以下信息：

1. 检测方法。
2. 该方法检测病毒特异性IgM类抗体。
3. 适应症。

这些使用条件可以在使用说明书中的汇总和解释、局限性或性能特点部分中进一步讨论。

1. 可以测试的样本源。
2. 检测是否仅用于专用仪器。

如： 检测作为近期 感染诊断的辅助手段，采用 方法用于人体血清 的IgM抗体的定性测定。

**B. 警告和注意事项**

已冷冻样本应在使用前融化并彻底混合后使用。

1. **样本采集和处理**
2. 声明要采集的样本类型，以及可能使用的采集器械的类型。
3. 声明患者准备的条件，例如，采集时间，采集顺序，等等。
4. 提供充分的样本采集指导和/或适当的收集程序的参考文件，例如，教科书、期刊，等等。
5. 识别干扰物质或条件。
6. 声明样本存储条件和稳定期。
7. **质量控制**

提供在质量控制部分的信息应当包括以下信息：

1. 提供关于质量控制的频次的建议。
2. 提供解释质量控制样品的结果的指导。
3. 质量控制部分应当以与下面类似的一段声明结束：“如果未能按预期进行控制，结果是无

效的，患者结果不得用于报告”。

1. 有关其他参考信息，请参阅当前CLIA’88 FDA质量控制指南。
2. **预期值**
3. 参考在不同人群中病毒特异性IgM抗体的预期患病率。
4. 表明患病率可能会有所不同，其取决于研究人群的地理位置、年龄、性别、所测试的类型、样本采集和处理方法、个别患者的临床和流行病学史，等等。

**F.** **结果**

1、应包括对结果解释的适当说明。

2、应包括用于患者结果报告的推荐术语（不要简单地表述为阳性和阴性）。报告非反应性结果时可表述为“未检测到抗体”、“小于X倍稀释时表现非反应性”。“阴性”一词应避免单独使用。大于CO值的结果的报告应采用类似的方法。

3、提供不确定的/边界结果推荐的补充（如“一周内重复取样患者样本不确定或重新测试”或“采用不同的方法重复测定样本不确定”）。

1. **程序的局限性。**

列出重要的测试局限性和所有已知的禁忌，适当的时候进行引用。下面是可以应用的声明的例子：

1. 测试结果应该与患者临床评估和其他可用的诊断程序结合起来使用。
2. 全血或血清干燥至灭活滤纸上产生不同区段的IgM类抗体3。
3. 感染期间，样本取样太早可能不含可检测到的IgM抗体。如怀疑病毒感染，应在7-14天后 获取第二个样本并与第一个样本同时测试，如血清转换或病毒特异性IgM或病毒特异性IgG滴度显著上升，这表明第一个样本感染。
4. 由于抗原结合位点的病毒特异性IgG抗体高滴度竞争，假低或假阴性IgM结果可能会出现4。“这是先天性病毒感染的新生儿血清中的一个特殊问题，因为他们的血清中含有高水平的母体来源病毒特异性IgG和胎儿产生的相对低水平的病毒特异性IgM”5。
5. 由于脐带血与母体IgM污染的可能性，应通过测试出生5天内的婴儿样本5，审慎确认脐带血样本的阳性病毒IgM抗体结果。
6. 由于怀孕妇女的实验室检测不能可靠地反映胎儿疾病的风险，不推荐进行无症状母体感染合并终止妊娠的筛查。
7. 抑制免疫反应患者样本测试结果可能会很难解释。
8. 在过去数月内，接受过输血或其他血液制品的人，阳性结果可能无效。
9. 抗靶向特异性的病毒IgG抗体可能与较低的目标特异性病毒IgM抗体相竞争，这将降低检测的灵敏度3。
10. 抗靶向特异性病毒IgM反应并不仅仅发生在原发性感染中，应认识到IgM反应可能发生在继发性和再活化感染中3。
11. 阳性试验的预测值下降时患病率降低。在低风险的患者人群阳性结果的解释应当心。这项测试的用处只在于建立在检测XXX患者（说明患者人群）的血清。
12. 特异性IgM抗体通常检测到在最近的原发感染的患者，但是也可能会在患者的再活化或继发性感染是检测到，并且有时没有发现患者最近感染的证据。
13. **性能特征：**

总结基于性能特性的数据，如对比临床诊断的临床灵敏度和特异性；另包括重复性研究的总结。阳性和阴性预测值应根据每个疾病综合征抽样的特定人群。表明每个测试中心的患病率。还应说明不同的测试人群患病率对阳性和阴性预测值的影响。

1. 以表格的形式提供交叉反应研究，指出每个条件/疾病的阴性、阳性和边界/不确定/不确定的结果。
2. 总结批内和总的重复性。
3. 根据不同的患者类别，提供临床研究数据。明确列出所有边界的/不确定的/不确定的结果。测试和临床诊断之间的差异应进行讨论，并作为脚注。
4. 提供对比研究数据。明确列出所有边界/模糊/不确定的结果。测试和参考方法之间的差异可以作为脚注或单独的表格来处理和呈现。

**Ⅴ. 参考书目**

* + - 1. 国家临床实验室标准委员会。传染病的免疫测试规范，指导方针。1991. 法令代码I/LA 18-P。
      2. 国家临床实验室标准委员会。临床化学器械的精确度性能评估，暂行指南。1991. 法令代码EP5-T2。
      3. Schmidt NJ，Emmons RW。病毒，立克次体和衣原体感染实验室诊断方法的一般原则。在：Schmidt NJ，Emmons，RW，eds，用于病毒，立克次体和衣原体感染的诊断程序，第6版。华盛顿特区：美国公众健康协会 1989：1-35。
      4. Chernesky MA，Ray CG，Smith TF。病毒感染实验室诊断。Cumitech 15，页码10.临床微生物学的累积技术和程序。ASM。华盛顿。1982年3月。
      5. Schmidt NJ.针对特异性病毒抗体测定的更新。临床免疫学通讯。1984年6月；5(6): 8 1-85.
      6. Griffiths PD，Baboonian C，Butler D，Peckham C. 伦敦人口的先天性和母体巨细胞病毒感染。Br J Obstet Gynaecol。1991; 98（2）：135-140。