**针对生物素对体外诊断医疗器械的干扰开展的试验**

**行业指南**

如对本指南的内容有任何疑问，请致电240-402-8010或800-835-4709或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov联系生物制品评价与研究中心（CBER）交流、外联和发展办公室（OCOD）。如对本文件中由医疗器械和辐射健康中心（CDRH）监管的产品有任何疑问，请致电301-796-5900或发送电子邮件至CDRH-OIR-Policy@fda.hhs.gov联系体外诊断办公室。

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**生物制品评价与研究中心**

**医疗器械和辐射健康中心**

**2020年10月**

**针对生物素对体外诊断医疗器械的干扰开展的试验**

**行业指南**

*本指南的附加副本可通过以下联系信息获取：*

*交流、外联和发展办公室*

*生物制品评价与研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993*

*电话：800-835-4709或240-402-8010*

电子邮箱：*ocod@fda.hhs.gov*

*https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information- biologics/biologics-guidances*

*或*

*政策*

*指导和政策制定办公室*

*医疗器械和辐射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., WO66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993*

*电话： 301-796-5900*

*https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory- assistance/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products*

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc91867050)

[II. 背景 1](#_Toc91867051)

[III. 建议 2](#_Toc91867052)

[IV. 参考文献 3](#_Toc91867053)

**针对生物素对体外诊断医疗器械的干扰开展的试验**

**行业指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

美国食品药品监督管理局（以下简称为“FDA”或“本机构”）就针对生物素对体外诊断医疗器械（IVD）性能的干扰开展的试验提出了建议。本指南旨在帮助器械开发人员和临床医生了解FDA就生物素干扰试验程序，以及向最终用户（包括临床实验室和临床医生）传达试验结果的方式提出的建议。上述建议适用于采用生物素技术的IVD，包括根据《公共健康服务法案》（42 U.S.C.262）第351节获得许可的IVD, 以及用于供体筛查的IVD器械。本指南最终确定了2019年6月发布的标题相同的指南草案。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了本机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 背景**

FDA已获悉生物素对IVD存在潜在干扰，这些IVD将生物素/抗生物素蛋白相互作用作为器械技术一部分。许多IVD采用生物素技术，因为生物素能够与可测量的特定蛋白质结合，用于检测特定健康状况。例如，生物素用于激素检测以及肌钙蛋白等心脏健康标志物的检测。生物素（又称为“维生素B7”）是一种水溶性维生素，通常存在于复合维生素、产前维生素以及出售的用于头发、皮肤和指甲生长的膳食补充剂中（参考文献1）。如果患者每天摄入的生物素超过推荐的日摄入量，则在特定测试方法下，样本中的生物素水平可能会导致假性升高或假性降低的检测结果。检测结果不正确可能会导致患者管理不当或误诊（参考文献1）。FDA在2017年11月28日（参考文献2）和2019年11月5日（参考文献3）发布的《安全通讯》中表达了对生物素干扰的关注，目前市售器械的制造商一直在与FDA合作解决干扰问题（如有）。历来一直在推荐的正常每日生物素剂量（30 μg/天，导致血浆/血清生物素水平< 1 ng/mL）下，对采用生物素/抗生物素蛋白技术的器械进行生物素干扰评估。但是，近期的几份报告（参考文献4-6）描述了消费者使用膳食补充剂导致血浆/血清生物素水平> 1 ng/mL，从而导致生物素对一些IVD的性能产生意外干扰。此外，还观察到极高的生物素剂量（高达300 mg/天，导致血浆/血清生物素水平> 1000 ng/mL）。

本指南描述了FDA就针对生物素对采用生物素/抗生物素蛋白技术的器械的干扰开展的试验提出的建议，并通过标签等方式将此类试验的结果传达给最终用户。本指南中的建议与FDA近期向就相关事项咨询过FDA的个别制造商和申办方提供的建议一致。这些建议反映了FDA的观点，即仅使用标签可能不足以在所有情况下缓解生物素干扰导致错误结果的风险。当生物素干扰导致潜在错误结果的风险会显著影响患者或公众健康时，可考虑采取其他缓解策略。

**III. 建议**

* 如果证明临床相关分析物和患者样本中的生物素浓度存在生物素干扰，申办方应联系相应的CBER或CDRH审查部门。
* 对于设计用于生物素干扰试验的研究，建议采用与美国临床实验室标准协会（CLSI）发布的最新版本EP07文件《临床化学的干扰试验：批准指南》（参考文献7）中类似的设计。
* 应对可反映当前生物素消费趋势的生物素浓度对检测结果的干扰进行评估。生物素浓度的评估值应高达3500 ng/mL，达到最大预期临床浓度的3倍。

在该水平上对生物素的评估与CLSI标准中的建议一致，适合用于最大限度降低错误试验结果对患者构成的风险。

* 样本应包括器械医疗决策点附近的分析物水平。
* 对于浓度低于3500 ng/mL时易受生物素干扰的测定，应确定未检测到干扰时的生物素浓度。
* 应通过器械标签1等方式将有关生物素干扰的信息传达给最终用户（如临床实验室和临床医生）。标签中包含的相关信息可能是定性和定量测定中检测的每个浓度的百分比差异或偏倚，以及观察到的生物素干扰（如有）结果（例如，假性升高、假性降低）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 根据21 CFR 809.10(b)(10)，体外诊断产品附带的标签应说明已知的外在因素或影响结果的干扰物质。有关IVD标签要求的更多信息，请访问https://www.fda.gov/medical-devices/device-labeling/vitro-diagnostic-device-labeling-requirements。

**IV. 参考文献**

1. Biotin: Fact Sheet for Consumers, accessed March 20, 2019. https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-Consumer/

2. FDA Safety Communication.The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests.November 2017. https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda- warns-biotin-may-interfere-lab-tests-fda-safety-communication.

3. UPDATE: The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication.November 2019. https://www.fda.gov/medical-devices/safety- communications/update-fda-warns-biotin-may-interfere-lab-tests-fda-safety- communication.

4. Piketty, M.L., et al. (2017) High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. Clin. Chem. Lab Med.55(6):817–825.

5. Chun, Kelly Y. (2017) Biotin Interference in Diagnostic Tests. Clinical Chemistry 63:619-620.

6. Barbesino, G.(2016) The Unintended Consequences of Biotin Supplementation: Spurious Immunoassay Results Lead to Misdiagnoses. Clinical Laboratory News, Bench Matters, December 1–3.

7. Clinical Laboratory Standards Institute. (2018) Interference Testing in Clinical Chemistry, 3rd Edition: April. https://clsi.org/standards/products/method- evaluation/documents/ep07/

