**非处方用自我监测血糖测试系统**

**行业和美国食品药品管理监督局工作人员指南**

**发布日期：2020年9月29日**

**文件草案发布日期：2018年11月30日**

**本指南取代2016年10月11日发布的《非处方用自我监测血糖测试系统：行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南》。**

如对本文件有任何疑问，请联系Leslie Landree，发送电子邮件至leslie.landree@fda.hhs.gov，或拨打电话：301-796-6147。

|  |  |
| --- | --- |
|  | 美国卫生与公众服务部**美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心** |

# 公众意见

**前言**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（HFA-305）, 5630 Fishers Lane, Room. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2013-D-1446。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

# 更多副本

更多副本可通过互联网获得。也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在请求中注明文件编号1756和指南的完整标题。

# 目录

[I. 引言 1](#_Toc91871160)

[II. 背景 2](#_Toc91871161)

[III. 范围 3](#_Toc91871162)

[IV. 降低血源性病原体传播的风险 4](#_Toc91871163)

[A. 经确认的清洁程序和消毒程序 5](#_Toc91871164)

[B. 证明器械不会被清洁和消毒程序损伤 6](#_Toc91871165)

[V. 器械描述 7](#_Toc91871166)

[VI. SMBG性能评价 8](#_Toc91871167)

[A. 精密度评价研究 9](#_Toc91871168)

[B. 线性评价研究 10](#_Toc91871169)

[C. 方法比较/用户评价 10](#_Toc91871170)

[1. 一般研究设计： 10](#_Toc91871171)

[2. 数据分析： 14](#_Toc91871172)

[D. 干扰评价 15](#_Toc91871173)

[1. 内源性/外源性物质 15](#_Toc91871174)

[2. 血细胞比容 18](#_Toc91871175)

[E. 稳定性研究 20](#_Toc91871176)

[1. 试纸稳定性试验 22](#_Toc91871177)

[2. 系统工作条件测试 23](#_Toc91871178)

[3. 海拔影响 24](#_Toc91871179)

[4. 超出测量范围的样本的错误代码 24](#_Toc91871180)

[5. 样品短缺检测 25](#_Toc91871181)

[6. 样本扰动研究 25](#_Toc91871182)

[7. 间歇采样 25](#_Toc91871183)

[8. 使用用过的试纸进行检测 26](#_Toc91871184)

[F. 血糖仪校准和质控品 26](#_Toc91871185)

[VII. 试纸批次放行标准 26](#_Toc91871186)

[VIII. 第三方试纸 27](#_Toc91871187)

[IX. 软件 27](#_Toc91871188)

[X. 标签 28](#_Toc91871189)

[附录1.SMBG需要考虑的误差来源 35](#_Toc91871190)

[附录2.特殊510(k)与SMBG 38](#_Toc91871191)

**非处方用自我监测血糖测试系统**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。本指南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，则可以使用该替代方法。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

本指南文件描述了FDA建议在提交供非专业用户家庭非处方（OTC）使用的自我监测血糖测试系统（SMBG）上市前通知（510(k)）时使用的研究和信息。1本指南文件用于指导制造商对此类器械开展适当的性能研究和准备510(k)申报资料，取代2016年10月11日发布的标题为《非处方用自我监测血糖测试系统》的最终版指南。

本指南不涉及预期在专业医疗保健环境（例如，医院、医生办公室、长期护理机构）中用于处方床旁检测用血糖监测系统。FDA在另一份标题为《[处方床旁检测用血糖监测系统](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/blood-glucose-monitoring-test-systems-prescription-point-care-use)》的指南（BGMS指南）中讨论了这些器械类型。2FDA还发布了另一份BGMS指南，以反映与本指南所述内容相似的澄清。

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

1虽然大多数SMBG器械预期供家庭使用，但本文件也适用于按照医护专业人员的处方获得的家庭用SMBG器械。

2可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/blood-glucose-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/blood-glucose-monitoring-test-systems-prescription-point-care-use)monitoring-test-systems-prescription-point-care-use。

本文件中引用的FDA认可标准的最新版本参见[FDA认可共识标准数据库](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)网站3。有关共识标准在注册申报中的使用的更多信息，请参见FDA发布的标题为《自愿共识标准在医疗器械上市前提交中的合理使用》4的指南。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了政府专门机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本指南中使用的词语“应该”是指建议或推荐，并非强制要求。II. 背景

每天有数百万的糖尿病患者使用测量血糖值的便携式血糖仪辅助糖尿病自我管理。患者在各种环境下使用这些器械，包括在家中、工作场所和学校。

历史上，FDA对供医护专业人员使用的血糖监测系统（BGMS）建议的上市前申报资料（510(k)）信息类型与供非专业用户在家中使用的SMBG并无不同。但是，人们越发清晰地认识到，这些不同的使用环境包括具有独特特征的不同预期使用人群和不同的器械设计规范，制造商在设计器械时应考虑到这一点。专业医疗保健环境中的患者可能患有急性病，身体虚弱，并且与非专业用户相比，更有可能出现干扰血糖测量的生理和病理因素。此外，术语“非专业用户”包括一组在年龄、灵巧度、视力、接受的检测培训以及对患者准确使用器械和判读检测结果的能力至关重要的其他因素中范围广泛的个体。最后，与在专业环境中使用的器械相比，非专业用户使用的SMBG和相关试纸也更有可能面对不同的贮存和处理条件。因此，SMBG的设计应该更加稳定和可靠，以适应实际使用条件。本机构建议制造商考虑有助于用户可达性的设计特性（例如，可提高视力障碍用户可达性的特性）。

为了区分在床旁专业医疗保健环境下使用的处方用血糖仪和供非专业用户在家中自我监测的血糖仪，FDA针对(i)在床旁专业医疗保健环境下使用的BGMS；(ii)供非专业用户在家中自我监测的SMBG发布了两个单独的指南。FDA认为，通过这种区分，可以更好地设计SMBG，以符合其预期使用人群的需求，从而提供更高的安全性和有效性。

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

3 可登录以下网址获取：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>。

4 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices) [voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)。

近年来，与血糖仪和采血器相关的感染控制问题引起了人们的关注。医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）和疾病控制和预防中心（CDC）指出，血糖仪和采血器如果被血样污染，而用户在未采取有效清洁、灭菌和适当感染控制措施的情况下共用这些器械，就有可能传播血源性病原体。5尽管SMBG预期由非专业用户在家中使用，但这些器械的设计也应该保证其在使用寿命内能够承受有效的清洁和灭菌程序。此类器械的灭菌程序应经过适当确认（参见下文第IV节），并向用户提供适当说明。确认方法应考虑器械的使用方式，即由非专业用户在家中（或在其他非专业环境中）使用。

III. 范围

本指南文件仅适用于受21 CFR 862.1345《血糖检测系统》监管的SMBG。产品代码NBW适用于SMBG。

本文件**不**涉及以下类型的器械：

* 预期在专业医疗保健环境（例如，医院、医生办公室、长期护理机构等）中用于处方床旁检测的血糖监测系统。
* 用于筛查和诊断糖尿病的器械（例如，临床化学分析仪）。
* 植入式或体外动态血糖监测传感器（例如：导管内的动态血糖监测系统（CGM）或传感器）。
* 无创血糖测量器械（即不需要从指尖或其他解剖部位采血的器械）。
* 用于测量新生儿血糖的器械。

本指南文件讨论的器械类型通常使用从指尖或替代解剖部位采集的毛细血管全血。这些类型的器械预期不用于医疗保健或辅助使用环境，例如医院、医生办公室或长期护理机构，因为尚未对它们在这些专业医疗保健环境中的使用（包括常规辅助检测或作为血糖控制程序的一部分）进行评价。将这些器械用于多名患者可能导致人类免疫缺陷病毒（HIV）、丙型肝炎病毒（HCV）、乙型肝炎病毒（HBV）或其他血源性病原体的传播。

虽然FDA建议将本指南中描述的信息纳入SMBG的上市前申报资料中，但如果能够证明其与合法上市的同品种器械实质等同，则可能只需提交包含另外的信息的申报资料。

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

5 参见信息：<http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html>。

如果对SMBG的其他预期用途有任何疑问，请联系体外诊断与辐射健康办公室的化学和毒理学器械部。

IV. 降低血源性病原体传播的风险

由于SMBG使用血样进行血糖测量，因此其设计和使用说明是降低使用过程中血源性病原体传播风险的非常重要的因素。CMS和CDC指出，血糖仪和采血器如果被血样污染，而用户在未采取有效清洁、灭菌和适当感染控制措施的情况下共用这些器械，就有可能传播血源性病原体，例如病毒性肝炎。为了最大限度地降低单个患者使用SMBG时的血源性病原体传播风险，应在器械的设计和标签中解决以下问题：

* 所有SMBG均应仅供单个患者使用。预期用途应明确声明，SMBG供非专业用户在家中使用，并且只能由单个用户使用。
* 血糖仪的设计应确保所有外部材料均可清洁（去除有机污物）和灭菌（杀菌过程）。
* 血糖仪的所有外表面（包括接缝和试纸端口）的设计应易于使用，且易于清洁和消毒。
* 应该开发一种可供非专业用户在家中轻松使用的有效消毒方法。应该在510(k)申报资料以及标签中提供经过确认的SMBG清洁和消毒程序。清洁和消毒是不同的过程，需要单独的确认程序和规范。有关建议的清洁和消毒确认研究的详细信息，请参见下文的第IV.A和B节。
* 应对建议与器械一起使用的任何消毒剂的有效性进行确认，如下所述。选择消毒剂时，建议参考环境保护署（EPA）用于传染性细菌和病毒的注册消毒剂列表6，以确认能否与器械一起使用。
* 应明确警告用户采血器仅供单个患者使用，绝对不能共用。
* 有关器械安全使用的标签可降低用户错误的风险；因此，清洁和消毒说明应清晰、详细。各检测系统组件的命名应确保它们能被识别为属于同一系统或产品系列，并区别于预期供多名患者使用的类似器械（例如ABC血糖检测系统、ABC血糖仪、ABC血糖试纸等）。详细的标签建议参见下文第X节（标签）。

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

6 选择的EPA注册消毒剂可登录以下网址获取：https://www.epa.gov/pesticide-registration。

清洁和消毒程序的确认包括确认清洁和消毒产品对主要关注病毒（即HIV、乙型肝炎、丙型肝炎）有效，以及确认清洁和消毒程序不会使器械劣化或改变器械性能。FDA对此类确认的建议在以下小节中概述。

A. 经确认的清洁程序和消毒程序

应该选择不会导致器械整体或任何器械组件（包括外壳、触摸板或按钮）物理劣化的清洁和消毒产品。应该在确认研究期间记录任何物理劣化指标，并在510(k)申报资料中提供该信息。选择的消毒剂产品应能有效杀灭HIV、丙型肝炎和乙型肝炎病毒。在这些病毒中，乙型肝炎病毒是最难杀灭的，之前与血糖仪相关的疾病暴发事件是由于乙型肝炎病毒的传播所致。因此，应进行消毒有效性研究，以证明所选消毒剂对乙型肝炎病毒的有效性。请注意，70%乙醇溶液对病毒性血源性病原体无效，使用10%漂白剂溶液可能导致器械发生物理降解。

应通过开展消毒有效性研究来证明消毒程序可有效杀灭乙型肝炎病毒，以证明消毒程序对外部血糖仪材料（例如：外壳、显示屏、按钮等）有效。研究证明，病毒可以在不同的时间段内保持感染性，这取决于表面。病毒存活率可能随表面上存在的微生物数量而增加或减少。微生物数量增加可以保护病毒，使其不被消毒杀灭，并且微生物蛋白酶和真菌酶也可能导致损害作用。影响表面存活率的因素包括污染物性质、初始病毒滴度、病毒株、温度、湿度和悬浮介质。最简单的消毒方法是使用预先用选定消毒剂浸透的湿巾。用湿巾消毒可降低液体进入血糖仪的风险，从而最大限度地降低消毒程序影响血糖仪功能的可能性。但是，应该选择对乙型肝炎病毒有效并且与器械相容的消毒剂。如果想要声明消毒程序对其他病原体有效，应考虑提交预申报申请，以便在进行检测之前与FDA进行讨论。关于预申报过程的信息，请参阅标题为《[医疗器械申报资料反馈申请：预申报计划和与美国食品药品监督管理局工作人员的会议](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)》的FDA指南。7此外，所选的消毒方法应该使用家庭用户容易获得的产品。

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

7 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program) [and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)。

建议参考以下标准：

* ASTM标准ASTM E1053-11《无生命环境表面用杀病毒剂有效性的标准试验方法》。
* ASTM标准ASTM E2362-09《硬表面消毒用预浸湿或浸渍湿巾评价的标准规范》。

B. 证明器械不会被清洁和消毒程序损伤

应通过台架研究证明，经过多个清洁和消毒循环后，SMBG不会被清洁和消毒程序损伤。应该在510(k)申报资料中包含研究设计和结果，证明SMBG的分析性能不受清洁和消毒程序的影响。

在设计研究时，应该解决以下问题：

* 应使用最坏情况的清洁和消毒频率及终端用户环境来确定应检测的清洁和消毒循环次数。例如，血糖仪的清洁和消毒次数应能代表血糖仪在其使用寿命（通常为3-5年）内接受的清洁和消毒次数，并且可以大于用户说明中建议的清洁和消毒循环次数。对于每个清洁和消毒循环，应在消毒步骤之前执行清洁步骤。
* 耐用性研究中使用的消毒接触时间应与消毒有效性试验中使用的以及标签中清洁和消毒说明中描述的接触时间相同。
* 本机构建议使用相同的消毒剂产品进行清洁和消毒。使用多种产品对消毒剂产品有效性的影响尚不清楚。
* 应证明试纸端口以及所有其他易受血液污染且用户可直接或间接接触的开口能够耐受建议的清洁和消毒程序。应确保对血糖仪中特别容易受到血液污染的部件（例如试纸端口和任何材料接缝）进行检测。必须能够对血糖仪的所有部件进行清洁和消毒，以降低血源性病原体传播的风险。
* 在清洁和消毒阶段后评价器械时，应确保清洁和消毒程序不会使血糖仪显示屏模糊或损伤，并且不会腐蚀或侵蚀塑料外壳或按钮。应在整个研究过程中记录所有这些物理劣化指标，并纳入510(k)申报资料中。应通过比较使用血样得到的结果与采用对照方法（对照方法的定义参见下文第VI节）获得的结果来评价血糖仪的准确度，以确保准确度不受反复清洁和消毒的影响。研究还应评价血糖仪特性的功能性（如适用），例如触摸屏功能、USB端口功能、语音功能等，确保它们不受反复清洁和消毒的影响。
* 应将感染控制纳入风险分析中，并将经过确认的清洁和消毒程序纳入风险评估中。

510(k)申报资料中应包含所有研究的方案和验收标准描述。

V. 器械描述

应在510(k)申报资料中提供SMBG的一般描述。通常情况下，这些信息很多也应包含在器械用户手册中；但是，一些信息不适用于预期非专业用户（例如，高度技术性的解释），应只包含在510(k)申报资料中。应在510(k)申报资料中提供以下信息：

一般器械描述：

* 系统物理组件的描述（包括图表，如适用）。
* 制造商的性能规范。
* 检测原理的描述和解释，包括化学反应。
* 结果格式的描述，包括测量单位以及是以全血还是血浆当量报告结果。8
* 可与系统配合使用的质控品的成分和含量描述。
* 用户维护需求（例如：电池）。
* 器械特性，例如：数据传输功能或旨在提高耐用性、易用性或用户可达性的特性（例如：旨在增加视力障碍用户可达性的特性）。
* 旨在最大限度降低血源性病原体传播风险的特性。

由软件控制的特性描述，应描述以下内容：

* 显示和用户消息：这包括SMBG如何确定和显示用户执行测量时出现的血糖浓度、消息或显示，以及用户如何从器械存储器中检索过去的结果等特性。

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

8请注意，预期在美国使用的SMBG应使用mg/dL和血浆当量报告结果。

* 用户提示：应描述SMBG向用户的提示、预期用户响应和时间问题（例如，要求的用户响应速度，以及在允许时间之后做出响应的后果）。用户提示的示例包括向用户发送的提示其将试纸插入血糖仪、将血样加到试纸上、校准血糖仪或存储结果等的消息。
* 错误消息和警报：包括SMBG显示的任何错误消息或警报。应描述系统如何对用户操作、用户不操作或系统状态中的错误做出响应。建议的错误消息或警报示例包括：试纸插入不正确或过早取出；加到试纸上的样本量太少；使用损坏、不正确或变质的试纸；或电池电量低或环境温度过高。还应包括SMBG在血糖水平超出系统线性范围时检测并提醒用户的方法。应描述每种消息的触发点，并描述系统执行的任何自诊断例行程序。

确定用户对错误消息或警报的预期响应非常重要。这包括用户是否需要以及应该如何输入信息或按下某些按钮以正确设置血糖仪或响应错误信息或警报。

VI. SMBG性能评价

下文第A-F小节说明了SMBG器械的510(k)申报资料中应包含的器械性能信息类型。尽管许多制造商根据国际标准化组织（ISO）文件15197：《体外诊断试验系统 - 糖尿病管理中对自测用血糖监测系统的要求》设计SMBG确认研究，但FDA认为，ISO 15197标准中规定的标准不足以充分保护非专业SMBG用户，因为，例如，该标准没有充分解决非处方血糖检测系统在低血糖范围（低血糖读数范围）内或使用不同试纸批次时的性能问题。因此，FDA建议根据以下建议开展研究，以支持SMBG的510(k)批准。

在本指南中，术语“对照方法”是指经过充分的精密度和准确度确认且可追溯至更高阶的实验室血糖测量方法，例如国际公认的参考物质和/或方法。溯源链包含的阶段应尽可能少，以减少偏倚。下文第A-F小节讨论了FDA目前对需要解决的问题的看法以及建议的研究设计和器械性能评价。

A. 精密度评价研究

应评价SMBG的批内精密度和中间精密度，并将这些评价纳入510(k)申报资料中。下文概述了FDA目前对评价SMBG批内精密度和中间精密度的适当研究设计和分析的看法。

*批内精密度评价：*

在本指南中，批内精密度研究是台架研究，旨在评价使用不同血糖仪和多个试纸批次重复测量相同样本时的不精密度。为了评估SMBG在声明的测量范围内的不精密度，应使用血糖浓度在下面表1中所示的五个区间内的样本进行评价：

### 表1.用于精密度评价的血糖浓度

|  |  |
| --- | --- |
| **间隔** | **血糖浓度范围（mg/dL）** |
| 1 | 30-50 |
| 2 | 51-110 |
| 3 | 111-150 |
| 4 | 151-250 |
| 5 | 251-400 |

应使用静脉全血样本确定批内精密度。可以使用经过处理的静脉全血样本，例如加标、稀释或经过糖酵解以获得适当血糖浓度的样本，以便覆盖声明的整个血糖测量范围。但是，应在提交的所有数据中明确注明所有经过处理（加标、稀释或糖酵解）的样本。本研究应使用来自至少10个小瓶和3个生产批次的至少500个试纸。对于每个样本浓度，应使用至少10台血糖仪，每台血糖仪至少进行10次测量（即，每个浓度至少100次测量）。对于每台血糖仪，试纸应取自同一小瓶和/或包装。

本机构建议，针对每个血糖浓度范围，将结果表示为每台血糖仪的所有测量值的平均值，以及相应的标准差（SD）和变异系数百分比（CV）。此外，对于表1中的每个血糖浓度范围，还应提供所有血糖仪的合并数据的平均值、标准差（95%置信区间）和CV百分比。应说明分析中使用的统计程序。

提供的结果应基于所有数据；如果任何统计分析中排除了任何离群值样本，应充分说明离群值确定方法，注明排除的样本，并提供离群值样本的根本原因调查结果。

*中间精密度评价：*

中间精密度测量研究是台架研究，旨在评价模拟正常使用条件下的不精密度；例如，使用多个试剂系统批次进行多日测量。这些研究可以使用制备的质控品溶液而不是全血样本进行。

这些研究中的血糖仪和操作员总数由申请方自行决定；但是，每个血糖浓度应使用至少10台血糖仪。中间精密度评价应在至少10天内完成，每天用每台血糖仪对表1中所列的每个血糖浓度区间的样本进行至少1次测量。这样，对于每个血糖浓度，每台血糖仪至少得出10个测量结果，每个浓度共得到100个测量结果。应使用来自至少10个小瓶或包装、覆盖至少3个生产批次的至少500个试纸。对于每台血糖仪，这些试纸应取自同一小瓶和/或包装。

对于表1中的每个血糖浓度，应提供每个试纸批次以及合并批次的数据，包括每台血糖仪测量值的平均值以及相应的标准差（SD）和变异系数百分比（CV）。还应提供所有血糖仪的合并数据的平均值、标准差（95%置信区间）和CV百分比。应说明所用的统计程序，并根据所有数据提供结果。如果任何统计分析中排除了任何离群值样本，应充分说明离群值确定方法，注明排除的样本，并提供离群值的根本原因调查结果。

B. 线性评价研究

应评价器械在声明的整个测量范围内的线性。本机构建议研究应包括对至少11个均匀分布的、按照CLSI文件EP6-A《定量测量程序的线性评价：统计方法》检测和分析的浓度进行评价。应使用静脉全血样本进行线性研究。可以使用经过处理的静脉全血样本，例如加标、稀释或糖酵解的样本，以便覆盖声明的整个测量范围。应在510(k)申报资料中明确说明经过处理的样本（加标、稀释或糖酵解）的数量。

应提交研究设计的详细描述、目标浓度、本研究中收集的所有数据的列表、从研究中得出的结果和结论的总结，以及所用统计分析的描述。

C. 方法比较/用户评价

1. 一般研究设计：

建议设计一项单独的评价来评估系统由预期用户操作时的准确度以及支持非专业使用的其他方面，例如标签和可用性评估。此类设计会更准确地反映器械由预期用户操作时的性能，从而更好地估计SMBG的总体准确度。

FDA承认，为510(k)申报资料执行的大多数研究评价都是在理想条件下进行，因此即使是由预期用户操作，也可能会高估SMBG的总体准确度。重要的是，研究设计应能最准确地评价器械由预期使用人群操作时的性能。因此，研究应在反映器械预期用途和预期使用人群的条件（例如，温度、湿度、海拔高度等）下进行，但不需要包含整个环境条件范围（环境条件在下面第VI.E节中讨论的稳定性研究中单独确认）。应在510(k)申报资料中充分描述研究条件。

用户评价中应包括至少350名不同的受试者。重要的是，为了稳定地评估器械的准确度，对照方法得出的血糖值必须尽可能可靠。因此，可以对每个样本进行多次对照测量并取平均值，以便更好地估计该样本的真实血糖浓度值。但是，510(k)申报资料中不应排除任何测量值，如果从分析中排除任何数据，应提供合理解释。如果计划声明器械可用于其他解剖部位（例如，前臂、手掌等），则对每个申请批准的解剖部位，应使用该器械检测350例受试者的样本，并相对于使用对照方法测量的样本评价结果。

对于声明的每个解剖部位，样本应充分覆盖声明的SMBG测量范围。尽管获取测量范围极限处的样本可能有困难，但研究应包含至少10份血糖浓度<80 mg/dL的未经处理的样本，以及至少10份血糖浓度在250 mg/dL与声明的器械测量范围上限之间的未经处理的样本。每个解剖部位（指尖、前臂、手掌等）可能需要入组350多例患者，以获得必要的未经处理的样本。应在510(k)中提交所有研究受试者的数据（即使采集了350份以上的样本），数据分析中不应排除任何受试者。

方法比较/用户研究中入组的受试者应准确反映SMBG的预期使用人群。研究组应由SMBG初次使用者和非初次使用者组成。至少10%的研究参与者应为SMBG初次使用者，可以包含非糖尿病受试者。应说明入组研究参与者的入选和排除标准，以及参与研究的受试者的人口统计学特征。

在试验之前，应向研究受试者提供器械标签（使用说明书、用户手册等）草稿，该草稿代表将随上市器械提供给用户的标签。如果在用户评价结束后对标签进行了重大修订，并且没有其他方法可用于确认所做变更不会影响用户性能，则可需要额外的用户研究。出于研究目的，使用说明书应仅用英文书写；不应向研究参与者提供其他语言的翻译。在研究之前，应对用户手册、试纸说明书和质控品溶液说明书进行可读性评估（用等级水平来说明）。对于供非专业用户在家中使用的产品，阅读水平应在8级及以下。本机构建议使用Flesch-Kincaid、SMOG或等效计算机程序来评估标签的可读性等级水平。应在510(k)申报资料中描述评估和结果。

研究受试者应获取自己的指尖毛细血管（或替代解剖部位）样本，并仅按照器械标签草稿的说明执行血糖检测。不应向用户提供其他培训或提示，用户也不应在研究技术人员或医疗服务提供者的帮助下获得检测结果。应将研究受试者隔离，使其无法观察其他研究参与者或技术人员的检测技术或受到其影响。研究参与者使用SMBG获得自己的结果之后，技术人员应采集额外的毛细血管血样，使用对照方法进行检测。由于SMBG的预期用户人群是非专业人员，因此不希望技术人员也在SMBG上获得毛细血管血样的结果，以与对照值进行比较。

研究应包含至少10个试纸瓶或包装，覆盖至少3个试纸批次。研究中使用的所有试纸应该都在用于该研究之前，经历了从制造地点到美国用户的典型运输和搬运条件。应在510(k)申报资料中描述这些运输和搬运条件。

应测定并记录每个研究参与者的血细胞比容值。应在510(k)申报资料中提供个体血细胞比容值以及血糖仪结果。

糖尿病患者利用血糖检测结果对其治疗做关键性决策；因此，结果必须准确，以便更好地避免营养和药物给药错误。研究应证明SMBG足以用于此目的，方法是证明在器械的整个声明测量范围内，该研究中95%的SMBG结果在对照结果的+/-15%以内，并且99%的SMBG结果在对照结果的+/-20%以内。应在510(k)申报资料中包含所有结果。尽管本机构预计，利用现有技术，SMBG器械能够满足这些标准，但在某些情况下，即使性能不满足这些标准，也有可能确定血糖仪的实质等同性，例如，血糖仪的其他特性或其使用环境可提供一些补偿不同性能的益处。对于比对照方法> 20%的所有SMBG检测结果，应提供发生错误的临床解释，并说明在外推至预期使用环境时（例如，执行数十亿次检测时），发生该错误的可能性不会影响用户安全的原因。本机构将对提交的任何解释进行审查，以确定数据是否表明患者可能面临风险，或者确定解释和拟定的任何缓解措施是否充分。

FDA了解在极低的血糖浓度下，一些SMBG可能无法实现测量值在对照方法测量值15%以内的可靠测量。如果是这种情况，应根据上述标准将声明的测量范围下限提高到器械足够准确的浓度。为满足用户人群的临床需求，SMBG应至少能够准确测量50 mg/dL至400 mg/dL之间的血糖，或应提供使用替代测量范围的临床依据。在测得的血糖值超出器械声明测量范围的情况下，SMBG应能识别并提供错误代码。例如，血糖仪XYZ的测量范围可以检测低至50 mg/dL的血糖浓度；因此，对于血糖浓度低于50 mg/dL的血样，应提供适当的错误代码（例如，“低-低于50 mg/dL”）。

SMBG的方法比较和用户执行研究应包括350名非专业研究参与者使用的多台血糖仪。在该研究过程中，对每名受试者应使用单独的采血器，并按照经确认的说明对血糖仪进行清洁和消毒。应提供降低研究期间医疗服务提供者和受试者之间的潜在疾病传播风险的程序（例如，使用一次性手套或其他物理屏障），包括关于受过培训的医疗专业人员应在检测多少名受试者之后以及何时更换手套的详细信息。关于SMBG清洁和消毒确认的更多信息参见上文第IV节（降低糖尿病护理中的血源性病原体传播风险）。应在510(k)申报资料中描述研究的这些方面。

应在510(k)申报资料中说明以下内容：

* 研究设置，包括每个研究中心的规模、类型和地点，以及对所选研究条件如何模拟预期使用条件的解释。研究中心应能代表SMBG在美国的使用地点，并应说明认为每个研究中心能代表SMBG的使用地点的理由。
* 研究受试者的选择标准，包括入选和排除标准。包括患者人口统计学资料（年龄范围、受教育水平、母语、实验室或医疗保健工作经验、疾病状态），以及是否是SMBG初次使用者。
* 由非专业用户和研究技术人员执行的程序的详细信息。
* 向参与研究的用户提供的说明。（注：所有说明均应仅以英文提供给用户。）
* 采集的样本类型（采集的解剖部位）。
* 研究中使用的试纸批次数量、试纸小瓶数量和血糖仪数量。
* 试纸在被用于研究之前的运输和搬运条件描述。
* 应向研究参与者提供用户调查问卷，要求其在完成研究后填写。还应提供空白调查问卷的副本和结果分析。

*在极端血糖值下的准确度*

由于使用真实患者样本的上述用户研究可能无法在声明的测量范围上限和下限下提供稳定的SMBG性能评价，因此应使用经过处理的血样进行额外的研究，以达到低于80 mg/dL和高于250 mg/dL的血糖浓度。这些样本应尽可能模拟未经处理的患者样本。这项额外的极端血糖值研究应与上述用户研究（见第VI.C节）分开进行，并且可以在实验室环境下进行。

这些研究应使用毛细血管全血样本 - 可能需要由专业人员采集毛细血管血样，以确保样本量充足。应包括至少50份血糖浓度低于80 mg/dL和50份血糖浓度高于250 mg/dL的制备样本。这些样本应均匀覆盖声明的测量范围的下限和上限。可以对样本进行加标或糖酵解处理，以获得适当的血糖浓度。应采用SMBG和对照方法对样本进行测量。应将这些数据与用户评价数据分开分析，但使用相同的方法（如下文所述）分析用户评价研究。FDA将对这两种研究应用相同的审查标准。

2. 数据分析：

*数据排除和离群值：*

应在510(k)申报资料中提供所有数据，包括血糖仪显示错误代码（“高”或“低”消息）或无结果的情况。还应包括所有离群值（例如，不符合最低准确度标准的数据点）。应调查所有离群值结果，并描述这些调查结果，可能的话，解释离群值发生原因。为了帮助调查离群值结果，应在研究期间收集有关患者用药、血细胞比容测量和疾病状态的信息。

*结果分析：*

应在X-Y图上绘制数据，以显示个体研究受试者结果与对照方法结果（如果采用对照方法进行了多次平行测量，则显示对照方法测量值的平均值）之间的差异。该图应包括回归线和等值线。结果总结应包括使用适当分析方法（例如，线性回归、Deming回归）计算的斜率和y轴截距，以及95%置信区间，以及偏差估计值（标准误）。也可提供Y-X与X的差异图。应描述使用的所有统计方法，并明确注明和描述分析中的任何离群值。

*列表数据显示：*

应以下面的表格格式提供每个样本矩阵的分析结果。在下表2中，X =与对照方法测量结果之间的差异在规定范围以内的样本数量，Y =样本总数。

**表2.整个范围内血糖浓度与对照方法测量值之间的差异在规定范围（mg/dL）以内的数据总结：**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 在+/-5%范围内 | 在+/-10%范围内 | 在+/-15%范围内 | 在+/-20%范围内 |
| X/Y （%） | X/Y （%） | X/Y （%） | X/Y （%） |

D. 干扰评价

应评价潜在内源性和外源性干扰物质和疾病（例如黄疸、脂血症和各种血细胞比容水平）的影响，以及常用药物对SMBG性能的影响。已知会干扰血糖监测系统的疾病（例如酮症酸中毒）应作为限制条件纳入标签中。如果希望标签中不包含这些限制条件，或者想要从标签中删除这些疾病，应该提供干扰试验，证明这些疾病不会对器械造成干扰。

1. 内源性/外源性物质

*研究设计：*

应使用血糖浓度在器械测量范围内的样本进行干扰试验。具体而言，应使用目标血糖值约为50-70 mg/dL、110-130 mg/dL和225-270 mg/dL的样本执行试验，以评价临床相关决策点。

应在临床相关浓度下评价每种潜在干扰物质，并且应在全血样本中可能存在的最高浓度下检测所有物质；如果观察到显著干扰，应对干扰物进行稀释，以确定干扰开始发生时的浓度。例如，如果观察到20 mg/dL对乙酰氨基酚有干扰作用，应使用含有较低浓度对乙酰氨基酚（例如15 mg/dL、10 mg/dL和5 mg/dL）的样本进行额外检测，以确定最先观察到干扰时的最低对乙酰氨基酚浓度。如果根据额外检测的结果确定在含5 mg/dL对乙酰氨基酚的样本中未观察到干扰，而在含10 mg/dL对乙酰氨基酚的样本中观察到干扰，则5 mg/dL是未观察到干扰的最高对乙酰氨基酚浓度。

下表3列出的物质代表当前血糖测量技术的已知或潜在干扰物，包括需要进行干扰检测的物质的最小列表。

### 表3.SMBG的已知或潜在干扰物列表：

|  |  |
| --- | --- |
| **干扰物质** | **建议的检测浓度** |
| 对乙酰氨基酚 | 20 mg/dL |
| 抗坏血酸 | 6 mg/dL |
| 结合胆红素 | 50 mg/dL |
| 非结合胆红素 | 40 mg/dL |
| 胆固醇 | 500 mg/dL |
| 肌酐 | 15 mg/dL |
| 多巴胺 | 0.09 mg/dL |
| EDTA\* | 0.1 mg/dL |
| 半乳糖 | 60 mg/dL |
| 龙胆酸 | 1.8 mg/dL |
| 还原型谷胱甘肽 | 4.6 mg/dL |
| 血红蛋白 | 1000 mg/dL |
| 肝素\* | 300 IU/dL |
| 布洛芬 | 50 mg/dL |
| 左旋多巴 | 0.75 mg/dL |
| 麦芽糖 | 480 mg/dL |
| 甘露醇 | 1800 mg/dL |
| 甲基多巴 | 2 mg/dL |
| 水杨酸 | 60 mg/dL |
| 钠 | 180 mmol/L |
| 甲苯磺丁脲 | 72 mg/dL |
| 甲磺氮脲 | 9 mg/dL |
| 甘油三酯 | 1500 mg/dL |
| 尿酸 | 23.5 mg/dL |
| 木糖 | 600 mg/dL |
| 糖醇\*\* | 0.09 mg/dL |

\* 在本表中纳入EDTA和肝素是指它们用作治疗物质而不是用作样本制备的抗凝剂。

\*\* 应单独检测所有常见糖醇，包括但不限于山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇、异麦芽酮糖醇、麦芽糖醇。

除表3中提供的潜在干扰物列表外，还应进行干扰风险分析和台架研究，以评价预期使用人群常用的其他药物的干扰。这些额外药物的台架研究应以与本节所述相同的方式进行。

应预测每种潜在干扰物的可靠干扰估计值。为此，本机构推荐以下干扰测量和计算方法。首先，应制备上述每个目标血糖浓度的血样。应采用对照方法对每种血糖浓度的样本进行平行检测（本机构建议至少进行4次平行检测，以降低标准误），以确定样本中的血糖浓度。然后将血糖样本分成供试样本和对照样本，供试样本中加入特定量的潜在干扰物质，而对照样本中加入代替潜在干扰物质的溶剂/溶媒。应使用SMBG对对照样本和供试样本进行平行测量。本次评价应至少使用三个批次的试纸。应使用SMBG和三个批次的试纸对每个对照样本和供试样本进行30次平行检测（每个试纸批次10次，每个样本共计30次）。应计算每个对照样本和供试样本的平行测量的平均值。对于每个潜在干扰物浓度，应使用对照样本相对于供试样本的结果计算相对偏差（mg/dL）和偏差百分比。应提交这些结果和95%置信区间，作为510(k)申报资料的一部分。

对于SMBG，可接受的干扰程度可能因被测物质和器械的预期患者人群而异。因此，应在510(k)申报资料中报告干扰试验数据以及该血糖浓度下系统的预期不精密度。如果观察到干扰，应提出适当的标签来解决观察到的干扰；在510(k)申报资料审查过程中，将讨论适用于观察到的干扰的标签语言。

随着可能干扰器械的新药的开发，或其他SMBG的新干扰物质的确定，应评价这些新药或物质对器械的潜在干扰。例如，如果用于治疗糖尿病患者心脏并发症的新药获得批准，应仔细评价，以确定这种新药是否会对器械产生干扰。如果发现器械或任何已批准上市的血糖监测器械的重大新干扰，应向FDA报告。当引入新的或显著改进的技术时，也应评价新药/潜在干扰物。

*数据分析：*

应提供原始数据集以及所有干扰结果的汇总表。请注意，对于检测的每个血糖水平，应分别提供每个试纸批次以及所有批次合并的汇总表。下表4提供了汇总表的格式范本。

### 表4.建议的汇总表格式样本：

*试纸批号*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **干扰物质** | **平均血糖值（对照方法）** | **干扰物浓度（mg/dL）** | **对照样本平均值** | **供试样本平均值** | **偏差（mg/dL）** | **偏差%** | **偏差%的置信区间** |
| 对乙酰氨基酚 | 60 mg/dL | 20 mg/dL |  |  |  |  |  |
|  | 120 mg/dL | 20 mg/dL |  |  |  |  |  |
| 250 mg/dL | 20 mg/dL |  |  |  |  |  |

在510(k)申报资料中，应包括研究设计的详细描述、研究中收集的所有数据、上述总结表以及研究结论的描述。

2. 血细胞比容

*研究设计：*

由于合理规模的用户评价研究可能不包括预期使用人群的所有预期血细胞比容值，因此应执行单独研究，以确定不同血细胞比容水平导致的分析误差。这应该是一项台架研究，旨在评价血细胞比容对SMBG性能的影响，以评估在声明的血细胞比容范围内，潜在错误是否会影响预期使用人群中的患者安全。在此类器械的预期使用人群中观察到的血细胞比容水平可能非常广泛；可以合理地预计大多数预期用户的血细胞比容水平在20%和60%之间。因此，本机构建议将20-60%作为此类器械的声明的血细胞比容范围。如果器械受到该范围内血细胞比容的显著干扰，应在标签中加入限制声明，警告用户在存在或疑似存在某些生理状况（例如贫血等）时禁止使用。由于非专业用户通常无法充分确定他们的血细胞比容状态，因此SMBG应能在30-55%血细胞比容（覆盖最大比例的用户）范围内充分测量血糖。如果SMBG器械在此范围内无法检测血糖，则该器械可能具有不同于实质等同器械的新的技术特征，引发不同的安全性和有效性问题，并且可能不能确定实质等同性。

应通过测量含有不同血糖浓度的血液样本来评价血细胞比容干扰。制备的样本应具有规定的血细胞比容水平，涵盖器械声明的血细胞比容范围。可对血液样本进行加标或糖酵解处理，以获得所需的血糖浓度。通过在离心后控制血浆与浓集细胞的比例，可获得各样本的特定血细胞比容百分比。检测的血细胞比容水平应以5%的间隔涵盖声明的范围，与使用更宽的间隔相比，5%的间隔可以更准确地评估血细胞比容干扰导致的偏差。另外，应该检测正常血细胞比容为42%的样本。例如，如果声明的血细胞比容范围为20-60%，则应在20%、25%、30%、35%、42%、50%、55%和60%血细胞比容下检测样本。样本还应涵盖声明的血糖测量范围。样本应包含均匀分布的5种不同血糖浓度，目标浓度范围如下：30-50、51-110、111-150、151-250和251-400 mg/dL。

应采用对照方法对每个样本进行多次平行检测（建议至少4次）。使用对照方法测量结果的平均值（MeanComp）可提高样本的真实血糖浓度的置信度。评价血细胞比容的干扰时应至少检测3个试纸批次。应使用新SMBG对每个样本进行30次平行检测（每个试纸批次10次，每个样本共计30次）。

*数据分析：*

应分别对检测的5个血糖浓度中的每一个和每个试纸批次进行分析。应首先确定相对于对照方法的偏差，然后确定相对于正常血细胞比容样本的偏差，以便分离血细胞比容的影响。

*（1）与对照方法的偏差估计*

对于每个样本，应计算新SMBG的30次平行测量的平均值（MeanSMBG）。应使用MeanSMBG和样本真实血糖浓度的估计值MeanComp，分别估计每个样本的偏差（MeanSMBG-MeanComp）和偏差百分比（MeanSMBG-MeanComp）/MeanComp。结果应如下表所示，并以适用于每个特定血糖浓度范围的图形格式呈现。

对于低于75 mg/dL的血糖浓度，分析图表的X轴代表血细胞比容值，Y轴代表绝对偏差值。对于大于或等于75 mg/dL的血糖浓度，分析图表的X轴代表血细胞比容值，Y轴代表偏差百分比值。

### 表5.SMBG的血细胞比容评价中与对照方法的偏差（血糖浓度为120 mg/dL）的示例表：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 血细胞比容（%） | 对照方法测量值的平均值（MeanComp） | SMBG的测量次数 | SMBG测量值的平均值（MeanSMBG） | 偏差% （MeanSMBG- MeanComp）/ MeanComp |
| 10 | 118.0 | 30 | 127.6 | 8.1% |
| 15 | 118.4 | 30 | 127.6 | 7.8% |
| 20 | 122.4 | 30 | 130.4 | 6.5% |
| 25 | 120.7 | 30 | 127.1 | 5.3% |
| 30 | 123.7 | 30 | 129.5 | 4.7% |
| 35 | 121.5 | 30 | 127.1 | 4.6% |
| 42 | 119.7 | 30 | 124.6 | **4.1%** |
| 50 | 121.3 | 30 | 125.4 | 3.4% |
| 55 | 120.8 | 30 | 122.7 | 1.6% |
| 60 | 120.1 | 30 | 119.5 | -0.5% |
| 65 | 118.1 | 30 | 116.0 | -1.8% |
| 70 | 117.5 | 30 | 115.6 | -1.6% |

*（2）血细胞比容引起的偏差的估计*

为了分离血细胞比容对器械性能的影响，应测定相对于具有正常血细胞比容（42%）的样本的偏差。该正常血细胞比容代表预期使用人群的平均血细胞比容值；因此，对于血细胞比容值平均血细胞比容值（42%）的样本，将血细胞比容引起的偏差视为0%（或0 mg/dL）。用每个样本的偏差减去平均血细胞比容（42%）引起的偏差，得出血细胞比容引起的估计偏差。

### 表6.对于42%的正常血细胞比容值，血细胞比容引起的SMBG测量值偏差（血糖浓度为120 mg/dL）的示例表：

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 血细胞比容（%） | 对照方法测量值的平均值（MeanComp） | SMBG的测量次数 | SMBG测量值的平均值（MeanSMBG） | 偏差（%）（MeanSMBG- MeanComp）/MeanComp | 血细胞比容引起的偏差% |
| 10 | 118.0 | 30 | 127.6 | 8.1% | 4.0% |
| 15 | 118.4 | 30 | 127.6 | 7.8% | 3.7% |
| 20 | 122.4 | 30 | 130.4 | 6.5% | 2.4% |
| 25 | 120.7 | 30 | 127.1 | 5.3% | 1.2% |
| 30 | 123.7 | 30 | 129.5 | 4.7% | 0.6% |
| 35 | 121.5 | 30 | 127.1 | 4.6% | 0.5% |
| 42 | 119.7 | 30 | 124.6 | 4.1% | **0.0%** |
| 50 | 121.3 | 30 | 125.4 | 3.4% | -0.7% |
| 55 | 120.8 | 30 | 122.7 | 1.6% | -2.5% |
| 60 | 120.1 | 30 | 119.5 | -0.5% | -4.6% |
| 65 | 118.1 | 30 | 116.0 | -1.8% | -5.9% |
| 70 | 117.5 | 30 | 115.6 | -1.6% | -5.7% |

在510(k)申报资料中，应包括研究设计的详细描述、研究中收集的所有数据的列表、上述总结表以及研究结论的总结。

E. 稳定性研究

与专业医疗保健环境相比，家庭使用环境中用于降低错误结果风险的控制措施通常较少。此外，用户通常未受过培训，可能不知道如何识别或处理错误结果。因此，人们认为供非专业用户在家中使用的器械的设计使得错误结果的风险远低于实验室检测。因此，应证明SMBG的设计稳定（即，对环境和使用变化不敏感），并且所有已知的误差来源已经通过详细的风险评估进行了评估，并得到了有效控制。一般而言，应使用弹性研究来证明设计稳定，同时应使用风险管理来证明误差来源的识别和有效控制（尽管两者并不相互排斥）。

大多数风险控制措施应是故障安全措施或故障报警机制。故障安全机制的实例是锁定功能，它可确保在检测条件不适当时，例如当存在组件故障或操作人员错误时，检测系统不提供结果。其它实例有系统内防止操作人员错误的措施，例如防止试纸条放置不当的导轨或通道。本机构建议，只要技术上可行，检测系统设计都应包含故障安全机制。对某些风险，如果故障安全机制在技术上不可行，则应使用故障报警机制。故障报警机制会将任何检测系统故障或问题通知操作人员。可能包括内部程序控制或电子控制等措施。具有这种机制的器械允许操作人员纠正错误，或使操作人员注意到由于错误导致的不可靠结果。例如，在结果超出可报告范围（例如，极高或极低的血糖结果）和结果为临界值的情况下，器械应给出诸如“超出范围上限”或“超出范围下限”的信息。

应利用稳定性研究或强调SMBG操作边界的研究来确认检测系统在应力条件下对性能变化的不敏感性。在适当情况下，还应使用稳定性研究来验证和/或确认控制措施在操作极限下的有效性。稳定性研究对于SMBG尤为重要，因为这些器械预期供非专业用户使用，会遇到各种可能影响系统性能的环境和用户相关条件。

为了确定SMBG器械的所有相关稳定性研究，建议执行系统全面的风险分析，以识别所有潜在的误差来源（包括检测系统失效和操作人员错误），并确定可能导致危险情况风险的错误。然后，应确定控制措施，包括能降低这些误差来源风险的失效安全机制和失效警报机制。控制措施实施后，应（1）验证每个控制措施已正确实施，以及（2）验证和/或确认每个控制措施的有效性。在适当情况下，应使用稳定性研究来验证和/或确认这些控制措施的有效性。

本机构确定了应该开展并纳入SMBG的510(k)申报资料中的几项稳定性研究，详情参见下文。同时，本机构鼓励继续执行风险分析，以确定器械是否包含任何需要通过其他稳定性研究进行确认的独特或新特性。

如果在SMBG在稳定性研究中性能达不到要求，建议提供通过全面风险分析确定的依据，说明在该稳定性研究中表现出足够的性能对于器械的安全和有效使用并不重要的理由，或者指出其他已实现的、经过确认的控制机制。FDA将审查所有依据，以确定提议的风险缓解措施是否足以保护患者。

对于以下稳定性研究，验证应包括性能试验；但是，可以在510(k)申报资料中提供证明文件，表明稳定性研究是根据FDA认可的行业标准开展的。建议提供所执行试验的类型、遵循的参考标准、验收标准以及SMBG是否通过这些验收标准。

建议以这种方式开展的稳定性研究为：

* 机械振动试验
* 冲击试验
* 电磁兼容性（EMC）测试
* 静电放电/电磁干扰试验

除非另有说明，建议在510(k)申报资料中明确说明对器械进行的所有稳定性研究。510(k)申报资料中应包含以下属性的详细描述：

* 研究目的
* 研究方案
* 将样本加到试纸上的方法
* 样本类型和所用抗凝剂
* 研究结果
* 从研究中得出的结论

本机构还确定了其他稳定性研究（如下所述），建议开展这些研究以证明系统在预期使用环境中有足够的性能。这些建议的稳定性研究以及建议的研究设计列表见下文第1-8小节。这些稳定性研究应使用新鲜静脉或毛细血管全血样本而非质控品溶液进行。

1. 试纸稳定性试验

应对所有试纸稳定性声明（包括封闭瓶和开瓶声明）执行试纸性能评估研究。应执行两项研究以支持试纸的稳定性：1）封闭瓶稳定性（货架寿命）研究，用于在涵盖建议储存条件的不同温度和湿度组合下，评估在整个声明有效期内封闭瓶储存的小瓶的建议货架寿命和条件；和2）开瓶稳定性研究，用于模拟试纸的实际使用条件，其中小瓶在声明的开瓶使用寿命期间被打开和关闭，并在涵盖建议储存条件的不同温度和湿度组合下储存。建议仅提交这些试纸稳定性评估的研究方案、验收标准以及任何已完成的研究的结论。

这些研究（货架寿命和开瓶稳定性）应设计为涵盖声明的温度范围和湿度范围，并在相应声明持续时间内的不同时间点进行。应在方案中规定评估时间点（例如，1个月、3个月、2年）。可以采用实时和加速稳定性研究的组合。但是，如果提供了加速研究，则应有正在进行的实时研究，并应提供两种研究的方案和验收标准。

应在确定的每个时间点进行充分的精密度和准确度评价。以下仅作为此类研究的示例。通过这些评价，应证明这些研究中计算的精密度和准确度在SMBG标示的性能范围内。

*精密度评价：*

使用质控品时的精密度

该研究应在5天内完成，并使用血糖质控品。研究中应至少使用2台血糖仪，对于每个质控品血糖水平，每台血糖仪应至少进行10次测量。

使用全血样本时的精密度

该研究应使用涵盖SMBG声明的测量范围的全血样本。可以通过加入葡萄糖或糖酵解来处理样本，以评价系统声明的测量范围的极限值。研究中应至少使用2台血糖仪，对于每个血糖水平，每台血糖仪应至少进行10次测量。

*准确度评价：*

该研究应使用涵盖SMBG声明的测量范围的全血样本进行。可以向样本中加入已知浓度的葡萄糖，或使其糖酵解，以达到所需的浓度，从而评价系统测量范围的极限值。应使用SMBG测量涵盖声明测量范围的血糖浓度（例如，30-50、100-150、200-300、350-500 mg/dL），并与对照方法测得的值进行比较。

2. 系统工作条件测试

应开展研究，评估SMBG在各种工作温度和湿度条件下使用时的性能。这些研究的设计应代表SMBG用户所经历的实际使用条件。测试的温度和湿度范围不仅应涵盖可充分反映预期使用环境的以及器械标签中规定的工作条件范围，还应包括声明工作条件范围以外的范围，以对SMBG进行压力测试。测试应包括四个极端温度和湿度组合（高温/低湿度、低温/高湿度、高温/高湿度、低温/低湿度）或其他测试组合（如果可以提供适当理由）。应将在不同工作温度和湿度条件下使用候选器械测量全血样本得到的结果与在正常条件（例如23°C、相对湿度40%）下使用候选器械获得的值进行比较。

如果本文件中概述的温度和湿度研究仅使用经过适当储存条件和可能的最长运输时间（均由制造商规定）的包装好的血糖仪和血糖试纸，则无需对试纸和血糖仪运输和储存条件单独测试。

510(k)申报资料中还应包括从统计分析中排除的任何已识别的离群值、离群值识别方法和离群值研究结果的总结。

本机构还鼓励制造商设法将温度和/或湿度检测器放入试纸容器中，以便在试纸未按建议和经过确认的条件正确搬运或储存时提醒用户。

3. 海拔影响

相对于海平面，高海拔包括一组复杂的环境差异，并可能引起多种生理变化，其中任何一个或所有变化都可能干扰SMBG的性能。例如，高海拔通常涉及极端温度和湿度，可导致血细胞比容和血压的变化。在美国，SMBG的预期使用环境包括高海拔条件，因此，制造商应研究海拔对其SMBG器械的影响，或提供海拔对其SMBG性能无影响的依据。

海拔影响研究应将在不同海拔条件下用候选器械测量全血样本的结果与在正常条件（例如，海平面）下使用候选器械获得的值进行比较。这些研究还应包括压力变化。基于氧张力而不是压力变化的研究不够充分，因为氧张力只是随海拔高度变化的一个分量。可以通过物理增加海拔高度（例如，在飞机上、高山上）或通过在加压室内模拟海拔高度增加和大气条件来实现海拔压力变化。结果应支持器械的海拔高度标签声明。应提供术语定义，例如“海平面”。海平面的定义不应超过500英尺。应至少在海平面以上10,000英尺处检测SMBG。

4. 超出测量范围的样本的错误代码

应执行充分的分析，证明当测量的血糖浓度超出SMBG声明的测量范围时血糖仪可以提供适当的错误代码，并将这些结果纳入510(k)申报资料中。

5. 样品短缺检测

用不足量的样本（血液体积减少的样本）测量血糖可能导致结果不准确。为了避免结果不准确的风险，SMBG应在不足量的血液样本被加到试纸上能够检测到，并且应该不向用户提供结果。不足量样本检测系统不应依赖于用户的目视验证。

将检测样本归类为不足量样本的体积标准取决于SMBG器械。在不足量样本检测研究中，应使用已知血糖浓度在以下三个范围内的血样：50-65 mg/dL、100-120 mg/dL和200-250 mg/dL。应在上述每种血糖浓度下用候选SMBG检测血样。应将用候选器械获得的结果与在正常条件（例如声明的最小样本体积）下使用候选器械获得的结果进行比较。应在器械上对体积连续减少的血样进行测量，直至SMBG生成错误或检测结果超出声明的器械性能特征范围。在510(k)申报资料中，应描述候选器械在检测和正常条件下获得的结果，并包括针对每种血糖浓度范围检测的样本体积。

6. 样本扰动研究

当用户将适当体积的血液加到试纸上进行血糖测量，但在测量开始期间发生诸如从试纸上吸走血液、试纸弹开或血糖仪弹开等事件时会发生样本扰动，并改变初始加样体积。应通过样本扰动研究充分展示SMBG如何处理样本扰动。

在样本扰动研究中，应将样本加到试纸上，然后在SMBG器械开始读取样本之后、测量完成之前扰动试纸。样本扰动研究应使用已知血糖浓度在以下三个范围内的血样：50-65 mg/dL、100-120 mg/dL和200-250 mg/dL。应在510(k)申报资料中描述研究方案，包括扰动试验样本的具体方法，以及候选器械结果与在正常条件（例如没有扰动的试纸）下使用候选器械测得的结果的比较。

7. 间歇采样

当将不足量样本加到试纸上、开始血糖测量且用户在血糖测量完成之前向试纸上添加更多样本时，间歇采样发生。应通过开展间歇采样研究充分展示SMBG如何处理间歇采样。

间歇采样研究应使用已知血糖浓度在以下三个范围内的血样：50-65、100-120和200-250 mg/dL。应执行代表实际事件的间歇采样研究。例如，应在开始样本测量之前将大约一半的样本加到试纸上，然后在设定时间后（例如样本开始读取后）将另一半样本加到试纸上。对于允许将第二份血样添加到血糖试纸中而不产生错误信息的系统，应在样本开始读取之后、测量完成之前检测声明的整个第二次加样期间的不同时间延迟。应在510(k)申报资料中描述器械如何响应这种情况，包括是否报告结果、该结果是否准确（相对于正常条件，例如声明的最小样本体积）以及何时报告错误代码。

8. 使用用过的试纸进行检测

应开展研究，证明在插入用过的试纸时，SMBG器械的性能。本机构建议SMBG器械的设计应能自动识别用过的试纸的插入。将用过的试纸插入SMBG中时不应向用户提供血糖测量结果。如果SMBG包含自动识别用过的试纸的功能，应开展稳定性研究，以证明该识别系统的功能。在510(k)申报资料中，应提供研究方案、验收标准和用过的试纸研究的结果。

F. 血糖仪校准和质控品

用户可以使用外部质控品溶液定期检查SMBG和试纸是否能够一起正常工作以及器械是否正确运行。应提倡用户使用外部质控品溶液。应在标签中规定至少两个可供用户使用的质控品水平。

提供的质控品溶液不应采用描述性方式标示，例如“低”、“正常”或“高”，因为这可能会误导用户；用户可能误以为标签上的“正常”意味着即使质控品浓度不在该用户的医师推荐的正常范围内，该值也是临床正常值。因此，质控品溶液应以非描述性方式标示（例如，用数字表示：1、2、3）。

510(k)申报资料中应描述候选器械如何自动或由用户手动识别和区分质控品与患者样本，并解释系统如何补偿试纸批次之间的差异（即，对于每个试纸批次，血糖仪的校准或编码规则）。

VII. 试纸批次放行标准

应设置试纸批次放行标准，以确保SMBG试纸的性能一致。应在510(k)申报资料中提供批放行标准的描述和采样方案的总结。此外，还应解释系统补偿试纸批次或试纸类型之间差异的方法。

建议选择适合SMBG器械操作的采样方案，以检测每个出厂试纸批次。试纸批次放行标准的设计应确保放行的所有批次均符合标示的*由预期用户操作时*的SMBG性能。因此，这些标准通常应比性能研究中用于评价总误差的标准更严格，以便在预期用户人群中实现目标性能。

VIII. 第三方试纸

第三方试纸是指由血糖仪生产和分销公司以外的公司制造和分销的试纸。第三方试纸制造商应确保他们了解血糖仪的任何设计变更，因为这些变更可能会影响试纸与血糖仪的兼容性。由于试纸和血糖仪作为整体系统工作，因此第三方试纸制造商应在其510(k)申报资料中充分说明将如何降低因血糖仪设计变更而导致的不正确结果的风险。有效确保第三方试纸制造商了解血糖仪的任何设计变更的一种方式是第三方试纸制造商与血糖仪制造商之间达成协议。

IX. 软件

对于SMBG及其组件和配件的软件描述，建议查阅标题为《[医疗器械软件上市前申报资料内容指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)》的FDA指南。9一般而言，FDA将血糖仪归为中等风险器械，因为血糖结果将被用作治疗的基础，包括由患者或医疗服务提供者确定胰岛素剂量。错误的血糖结果或软件未能检测到错误可能导致糖尿病管理不当。（另外，关于510(k)申报资料中的软件描述，参见上文第V节。）

此外，对于任何此类变更，制造商应制定并实施适当的网络安全控制措施，以确保器械的网络安全并维护器械的功能和安全性。以下在线资源可能有助于制定和维护这些网络安全控制措施：

* FDA指南《医疗器械网络安全管理上市前提交资料》；10

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

9 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ guidance-content-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/%20guidance-content-) [premarket-submissions-software-contained-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)。

10 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ content-premarket-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/%20content-premarket-)[submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0)。

* FDA指南《[医疗器械网络安全的上市后管理](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket-management-cybersecurity-medical-devices)》；11
* [FDA情况说明书：FDA在医疗器械网络安全中的作用 – 打破传言和了解事实](https://www.fda.gov/media/123052/download)。12

X. 标签

SMBG标签包括用户手册、快速入门指南（可选）、试纸和质控品的包装说明书，以及血糖仪、试纸和质控品的包装盒和容器标签。试纸和质控品的包装说明书以及用户手册应简单、简明且易于理解。线图、插图、图标、照片、表格和图表等图形是非常有用的工具。制造商应确保在整个标签中始终使用相同的术语来标识器械及其部件，避免使用同义词或替代短语。建议参考以下文件，了解制定清晰、完整的家庭用IVD标签的重要原则：

* 标题为《[医疗器械患者标签指南：行业和FDA最终指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling)》的FDA指南。13
* CLSI GP-14：*家庭用体外检测产品的标签；已批准指南。*
* FDA器械建议网站，标题为《[体外诊断标签要求](https://www.fda.gov/medical-devices/device-labeling/vitro-diagnostic-device-labeling-requirements)》。14

应描述21 CFR 809.10(b)要求的技术信息，以便非专业用户能够理解该信息或找到该信息（如有必要）。详细的技术信息（例如，检测原理的化学详情或数据的统计分析）可以在单独的章节中给出，随后阐明适用于非专业用户的声明。

在510(k)中提供的标签应当在所有方面充分满足21 CFR 807.87(e)的各项要求。最终标签还必须满足21 CFR 809.10的要求。

以下各项旨在进一步协助申请方遵守21 CFR 809.10关于试纸和血糖仪标签的要求。*体外*诊断器械的标签要求的完整列表参见该法规。

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

11 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guide-documents](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket-management-cybersecurity-medical-devices)。

12 可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/media/123052/download>。

13 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical- device-patient-labeling](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling)。

14 可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/medical-devices/device-labeling/vitro-diagnostic-device-labeling-requirements>。

1. 所有器械标签必须包含器械的专有和通用名称（21 CFR 809.10(a)(1)和21 CFR 809.10(b)(1)）。各检测系统组件的命名应确保它们能被识别为属于同一系统或产品系列（ABC血糖检测系统、ABC血糖仪、ABC血糖试纸等），以帮助识别系统组件。

2. 标签和标签文件中必须包含产品的预期用途（21 CFR 809.10(a)(2)和21 CFR809.10(b)(2)）。供非专业用户在家中使用的SMBG的预期用途应类似于以下示例：

XYZ血糖监测系统预期用于手指毛细血管全血血糖的定量测量。该产品供糖尿病患者在家中使用，用于辅助监测糖尿病控制计划的有效性。XYZ血糖监测系统仅供单人使用，不得共用。

3. 标签和标签文件中必须包含与产品显示的危险相适应的警告（21 CFR 809.10(a)(4)和21 CFR 809.10(b)(5)(ii)）。

外包装盒标签和包装说明书上应*突出显示*以下警告。

### 将该器械用于多名患者可能导致人类免疫缺陷病毒（HIV）、丙型肝炎病毒（HCV）、乙型肝炎病毒（HBV）或其他血源性病原体的传播。

4. 根据21 CFR 809.10(b)(4)，标签必须包括程序的化学、物理、生理或生物学原理。这些原理的讨论应包括酶的鉴别和来源以及反应描述。标签应说明结果是根据全血还是血浆当量确定的。预期在美国使用的SMBG应根据血浆当量报告结果。

5. 如809.10(a)(6)和21 CFR 809.10(a)(10)所述，标签中必须包括向用户保证试剂在使用时符合适当的鉴别、浓度、质量和纯度标准的方法。

6. 标签必须提供样本采集和制备说明（21 CFR 809.10(b)(7)）。说明中应包含向用户提供有关采样前用肥皂和水彻底清洗并干燥皮肤的重要性的声明，因为皮肤上的污染物可能会影响结果。另见下文的清洁和消毒说明。

7. 标签必须提供建议程序的逐步概述（21 CFR 809.10(b)(8)）和仪器操作说明（21 CFR 809.10(b)(6)(v)）。在适当情况下（例如，操作步骤等），为了清楚起见，应使用编号而不是项目符号。

8. 标签必须包括程序限制声明，包括已知会影响结果的外部因素或干扰物质（21 CFR 809.10(b)(10)）。应包含可能导致SMBG出现有临床意义的错误（由于偏倚或不精密度）的检测条件（例如：特定药物、氧疗、高海拔）。应指出根据性能试验结果确认的器械的最极端使用条件（例如：最高海拔、最高温度和最低温度等）。

9. 标签应清楚地向用户表明，当测量的血糖低于或高于血糖仪测量范围时的显示内容。例如，XYZ血糖仪的测量范围低至50 mg/dL。对于测量的所有低于50 mg/dL的血糖值，都将提供适当的信息表明结果低于血糖仪测量范围。血糖仪XYZ的标签应包含解释该错误代码的声明："当血糖值低于50 mg/dL时，显示以下错误代码：“低于50””。

10. 标签必须描述校准和质量控制程序及材料的详细信息（21 CFR 809.10(b)(8)(v)和21 CFR 809.10(b)(8)(vi)。这是为了确保SMBG的最佳性能。本节应包括质量控制检查方法和时间的建议，以及质控品值不在制造商允许范围内时应采取的措施的说明。作为标签中质量控制信息的一部分，本机构建议申请方告知用户，应定期审查自己的技术，并将使用其血糖仪获得的结果与使用实验室方法或其医疗服务提供者使用的维护良好且受到监控的系统获得的结果进行比较。

11. 标签中必须包含预期值（21 CFR 809.10(b)(11)）。FDA建议，预期值应为非糖尿病患者的预期值。FDA不建议包括针对糖尿病患者调整的额外范围，因为这些范围是个体化的，由临床医生确定。应引用内部研究或最新参考来源的预期值。

12. 标签必须包括具体的性能特征（21 CFR 809.10(b)(12)）。申请方应在包装说明书中简要描述所有研究并总结结果。FDA建议这些信息应包括来自内部和用户研究的性能数据总结。尤其是有关准确度的呈现方式，示例请参见以下图表。应单独提供针对每个解剖部位和矩阵的性能。

13. 为了让非专业用户能够选择适合他们的SMBG，必须以易于他们理解的方式清楚地描述器械的准确度。另外，该信息必须位于产品标签中的显眼位置，以便非专业用户在购买之前以及学习使用所购买的SMBG器械时了解其性能。因此，血糖仪外包装盒标签、试纸的包装说明书和用户手册均应包含易于理解的临床研究结果描述。

在试纸的包装说明书和SMBG的用户手册中，应将准确度信息放在标签中的显眼位置。本机构建议将该信息放在标签中描述用户如何获得结果的部分。在试纸的包装说明书中，该部分应该足够大并居中放置，以便用户理解使用这些试纸时系统的性能。本机构建议在器械用户手册和试纸包装说明书中采用以下类型的呈现方式来传达准确度研究的结果。

|  |
| --- |
| **供非专业用户家庭使用的建议准确度表示 - 示例**ABC血糖仪测得的结果可能与实际血糖值略有不同。这可能是由于技术上的轻微差异和检测技术的自然差异。下表显示了一项研究的结果，其中350名典型用户使用ABC血糖仪检测其血糖水平。例如，在该研究中，350次检测中有340次，ABC血糖仪得出的结果在真实血糖水平的15%以内。 |
|  | **真实血糖水平与ABC血糖仪检测结果之间的差异范围。** | **5%以内** | **10%以内** | **15%以内** | **20%以内** |
|  | 与真实血糖水平相差x%以内的血糖仪检测结果的百分比（和数量） | 57%（200/350） | 94%（330/350） | 97%（340/350） | 100%（350/350） |

SMBG血糖仪外包装盒标签以及试纸包装说明书和用户手册中也应包含准确度信息。本机构建议，外包装盒标签上的准确度信息应指示读者参阅包装说明书，并以图形方式呈现用户研究数据。这种呈现方式的示例如下。数字表示在所示准确度水平内的血糖仪检测结果（相对于实验室设备）的数量。

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|

|  |  |
| --- | --- |
| **准确结果** |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

 |

|  |  |
| --- | --- |
| **准确度符号说明** | **列出的百分比是与实验室结果相比的血糖仪检测结果** |
| 准确结果 | 血糖仪结果在实验室结果的+/-15%以内 |
| 更准确的结果 | 血糖仪结果在实验室结果的+/-10%以内 |
| 最准确的结果 | 血糖仪结果在实验室结果的+/-5%以内 |

14. 标签必须描述仪器的操作原理以及维修和维护信息（21 CFR 809.10(b)(6)）。标签中应包含错误消息的列表或总结、错误消息含义的描述以及错误消息的相应故障排除程序。

15. 应在标签中提供一个美国免费工作电话号码以协助用户，并包括营业时间和美国时区（如适用）。如果不提供7\*24小时全年无休的用户协助，则申请方应说明用户在无法获得帮助时应采取的措施。

16. 标签和标签文件中必须包含与产品显示的危险相适应的警告或预防措施声明（21 CFR 809.10(a)(4)和21 CFR 809.10(b)(5)(ii)）。建议向非专业用户说明，如果获得的结果与他们的感觉不一致，应联系他们的医疗服务提供者；并且未经医疗服务提供者批准，不得更改药物治疗方案。

应在标签开头的包含**重要安全说明**的部分清楚、醒目地陈述该器械的重要警告。所有检测系统说明（用户手册、试纸标签等）中均应包含重要警告和安全信息。

标签应强调使用SMBG时的疾病传播风险，并参考任何相关公共卫生通知、标准实践指南或用户可获得的其他资源。至少应包括以下警告：

* 血糖仪及采血器均仅限单次使用。请勿与他人共用，包括其它家庭成员。严禁多人共用！
* 经认定，套件所有部件在经过清洁和消毒后，也同样具有生物危害，还可能传播传染病。

应包括这些参考文件：

* 《FDA公共卫生通知：对多人应用指端采血器会增加血源性病原体的传播风险：签署通讯”（2010）。》15
* CDC网站：[《血糖监测和胰岛素给药期间的感染预防](http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html)》[16](#_bookmark45)

在描述**如何获得血液样本**的章节中，应重申血源性病原体传播的风险。说明中应强调采血器只能由单个用户使用，不得共用。应强调用户在操作血糖仪、采血器或试纸后，应使用肥皂和水彻底清洁双手。

用户手册应包含如何以及何时对血糖仪执行**清洁和消毒程序**的详细说明（基于所执行的确认研究）。具体而言，说明中应包括以下内容：

* 应使用适合预期用户的语言解释进行清洁和消毒的原因。应解释“清洁”和“消毒”之间的区别。
* 建议的器械清洁和消毒频率。例如，应至少每周对血糖仪进行一次清洁和消毒。应说明该次数与已确认的器械使用寿命内的循环次数之间的关系。应明确说明器械的使用寿命。
* 应提供清洁和消毒所需的物料清单。应明确说明如何购买或准备这些产品。
* 应提供详细的程序，说明需要清洁和消毒的器械部件、清洁剂或消毒剂在血糖仪上的停留时间（接触时间）等。应包括图形/照片以帮助用户。
* 提醒用户在操作血糖仪、采血器或试纸后，应使用肥皂和水彻底清洁双手的声明。
* 应在清洁和消毒部分的显眼位置列出技术援助或问题咨询的联系电话，以及用户应查看的外部劣化和性能劣化迹象列表。

17. 如果未提供支持使用SMBG替代部位检测（AST）的研究，则应在包装说明书和用户手册中的显眼位置添加禁止将该器械用于AST的警告。某些SMBG可以从指尖以外的解剖部位（即前臂、上臂、大腿、小腿或手掌）采样。

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

15 可登录以下网址获取：https://wayback.archive-it.org/7993/20170111013014/ [http://www.fda.gov/ MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm224025.htm](http://www.fda.gov/%20MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm224025.htm)。

16 可登录以下网址获取：<http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html>。

一些用户可能更喜欢从替代采样部位采血，因为该穿刺部位疼痛较轻或选择更多。然而，研究表明，在血糖快速变化期间（即餐后、用药或运动后），替代部位血液中的葡萄糖水平可能与指尖血中的葡萄糖水平存在显著差异。另外，血糖可能不会上升到或下降到指端中的水平。当在非空腹期间从替代部位测定血糖时，可能导致延迟或无法检测低血糖。

当已确认并需要使用替代采样部位时，应说明在血糖变化或外周循环减少（例如，休克）期间这些部位的结果可能滞后于指尖样本。

包装说明书中应包含与AST检测相关的以下限制：

* 当血糖快速变化时（如餐后、输注胰岛素后或在运动过程中或运动后），非指端采血结果可能与指端采血结果有所不同。
* 如发生以下任何一种情况，请勿依赖替代采样部位的检测结果，而是使用指尖血样本：
* 认为血糖较低。
* 血糖过低时，未察觉到症状。
* 结果与感觉不一致。
* 餐后。
* 运动后。
* 生病期间。
* 压力过大时。
* 请勿使用替代部位样本的结果校准动态血糖监测系统（CGMS）或计算胰岛素剂量。

附录1.SMBG需要考虑的误差来源

下表7列出了与SMBG设计、生产和使用相关的误差来源。本机构不打算将其作为完整列表。应根据对具体器械的了解考虑所有误差来源。CLSI EP-18A2（识别和控制实验室误差来源的风险管理技术）和ISO 14971（医疗器械 - 风险管理对医疗器械的应用）等文件也提供了需要考虑的分析前、分析和分析后错误列表。

### 表7 – 误差来源示例

|  |  |
| --- | --- |
| **类别** | **误差或失效来源** |
| 操作者 | **未正确遵守程序，例如：*** **样本污染**
* **样本采集不正确（例如，采血技术差和体积不正确）**
* **将不足量的血液加到试纸上或将血液加到试纸上的操作不正确**
* **在不恰当的时间使用替代部位的样本或使用未经制造商确认的部位的样本**
* **多次将样本加到试纸上（例如，用户认为第一次的加样量不足）**
* **将试纸插入血糖仪的操作不正确**
* **时间不准确**
* **使用受污染、过期或损坏的试剂或试剂，包括校准品或质控品**
* **未能理解或响应血糖仪输出**
* **血糖仪维护或清洁错误**
* **校准错误，或未能按照标签说明使用质控品校准或调整血糖仪或检查性能**
* **存储数据保存或使用不正确**
* **血糖仪、校准品、质控品或试纸的储存或搬运不当，或血糖仪维护不当**
* **参数意外改变（例如测量单位）**
* **需要时未能联系医生**
* **使用的试纸尚未确认是否可用于血糖仪**
 |
| 试剂 | * **过期试纸或试剂**
* **试纸损坏或被污染**
* **试纸、校准品或质控品性能受损**
 |

|  |  |
| --- | --- |
|  | * **制造不正确；产品不符合质量标准**
* **试纸尺寸不正确**
* **试纸上的化学反应（例如：还原物质）受到干扰**
* **试纸或其他试剂的容器设计不当；未能防止变质；用于保持试纸干燥的干燥剂失效**
 |
| 环境 | * **器械反应**
* **温度**
* **湿度**
* **海拔高度；高压氧治疗条件**
* **电磁辐射**
* **可见光；阳光**
* **人为因素**
* **照明，血糖仪表面眩光**
* **干扰，视觉和听觉**
* **压力条件**
* **手动灵活性有限**
 |
| 软件 | * **混乱或模糊的用户提示和反馈**
* **不正确的数学算法**
* **未检出或未识别的信号错误**
* **定时失效**
* **检测结果在内存中的存储不正确，包括结果与正确患者或检测时间的匹配**
* **其他软件故障**
 |
| 硬件 | * **电子故障**
* **物理创伤或振动**
* **试纸尺寸公差不正确（第三方制造商）导致器械损坏**
* **静电放电**
* **电磁/射频干扰**
* **电池可靠性、寿命和更换**
* **组件失效**
* **制造不正确**
 |

|  |  |
| --- | --- |
| 系统 | * **物理创伤或振动**
* **校准/调整不正确（试纸批次之间）**
* **校准失败、干扰、不稳定或在超出建议的稳定期时使用**
* **标签不适合预期用户**
* **血糖仪或操作复杂性不适合预期用户**
* **培训不充分**
 |
| 临床 | * **内源性物质干扰**
* **严重疾病（如脱水、缺氧、高血糖-高渗状态、低血压或休克、酮症酸中毒）**
* **其他外源性物质（例如麦芽糖静脉注射液）的干扰**
 |

附录2.特殊510(k)与SMBG

**特殊510(k)是什么？它如何应用于血糖仪申报？**

特殊510(k)申报是制造商先前已获得批准的器械的某些修改的传统实质等同性证明方法的替代方法，FDA认为，除其他510(k)内容要求之外，质量体系法规（QS reg）[参见CFR第21篇第820部分]中严格的设计控制程序要求可产生高度可靠的结果，也可成为确定实质等同性的基础。

如果选择提交特殊510(k)，则计划修改自有合法上市器械的510(k)持有人应开展风险分析及必要的验证和确认活动，以证明修改后器械的设计输出符合设计输入要求。如果510(k)持有人确保其可圆满完成此过程，其可以提交《特殊510(k)：器械修改》。

### 特殊510(k)资格

为确定修改版SMBG是否符合特殊510(k)申报的条件，应查阅标题为《[新510(k)范式 - 上市前通知中证明实质等同性的替代方法 - 最终指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/new-510k-paradigm-alternate-approaches-demonstrating-substantial-equivalence-premarket-notifications)》的FDA指南。17申请方还应查阅FDA网站上的《[如何准备特殊510(k)](https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-notification-510k/how-prepare-special-510k)》文件。18

如上所述，当候选器械是申请方自己的合法上市器械的修改版时，可以采用特殊510(k)申报，申请方自己的合法上市器械将作为修改版器械的同品种器械。这通常意味着候选器械和同品种器械是同一个器械设计文件的一部分。同品种器械A和候选器械B之间存在*相似性*本身并不一定意味着器械B是器械A的修改版。

建议联系体外诊断器械与辐射健康办公室（OIR），讨论关于SMBG的特殊510(k)申报资格的任何具体问题。

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

17 可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/new-510k->[paradigm-alternate-approaches-demonstrating-substantial-equivalence-premarket-notifications](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/new-510k-paradigm-alternate-approaches-demonstrating-substantial-equivalence-premarket-notifications)。

18 可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-notification-510k/how-prepare-special-510k>。