**II类特殊控制指导性文件：内毒素测定-行业和FDA工作人员指南**

**文件发布日期：2003年10月31 日**

有关本文件的问题，请联系微生物器械部，Freddie M. Poole，电话：301-796-5457或电子邮箱：freddie.poole@fda.hhs.gov。

|  |  |
| --- | --- |
| CDRH logo | **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**  **微生物学器械部**  **体外诊断器械评价和安全办公室** |

**前言**

**公共评论：**

贵公司可以随时提交书面评论和建议至食品药品监督管理局，人力资源和管理服务处，管理系统与政策司，文件管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852），供部门审议。提交评论时请参考第2003D-0221号文件。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。[贵公司还可以发送电子邮件请求至todsmica@fda.hhs.gov](mailto:您还可以发送电子邮件请求todsmica@fda.hhs.gov)以接受本指南的电子副本或发送传真请求到301-827-8149以接受硬拷贝。请使用文件编号（1222）来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

引言

背景  
[简化510（k）申报](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm076925.htm#3)文件的内容与格式

范围

健康风险

性能特性

方法比较

标签

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指导性文件：内毒素测定**

**1.引言**

本文件作为特殊控制而编制，以支持将内毒素测定分类为II类（特殊控制）。内毒素测定是在全血中使用血清学技术的器械。该器械旨在与其他实验室结果和患者的临床评估结合使用，以针对严重败血症帮助对危重患者进行风险评估。

本指南与联邦公告通告一起发布，以宣布内毒素测定的分类。

该公司必须证明，其器械已通过满足本指南的建议或通过提供等同的安全性和有效性保证的其他方法解决了本指南中确定的安全性和有效性问题。

**最小负担法**

本指导性文件中确定的问题代表我们认为在贵公司的器械可上市之前需要解决的问题。在制定本指南时，我们仔细考虑了相关法定标准以便于本审查机构做出决定。我们还考虑了贵公司尝试遵守本指南并解决我们确定的问题时可能产生的负担。我们认为，我们已采用了最小负担法来解决本指导性文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为有负担更小的方式可以用于解决这些问题，则贵公司应遵循文件“解决最小负担问题的建议方法”中概述的程序。

**2.背景**

拟上市此通用类型器械的制造商应（1）遵守联邦食品，药品和化妆品法案（该法）的一般控制，包括21 CFR 807子部分E中所述的上市前通告要求，（2）处理本指南中确定的与内毒素测定相关的特定健康风险，以及（3）在上市该器械之前从FDA获得实质等同性测定，除非以获得免于遵守该法案的上市前通告要求的授权（请参见21 CFR 807.85）。

本指导性文件确定了内毒素测定的分类规则和产品代码。（请参见第4节 - 范围）。此外，本指导性文件的其他部分列出了FDA确定的健康风险，并对如果制造商遵守并结合一般控制措施通常可解决与这些测定相关的风险并使上市前通告[510 （k）]审查和许可及时进行的措施进行了说明。本文件补充有关上市前通告提交资料的具体内容要求的其他FDA文件。贵公司还应参考21 CFR 807.87和其他有关本主题的FDA文件，如上市前通告 510（k）。

根据“**新版510（k）范式 - 在上市前通告中证明实质等同性的替代方法；最终指南1**”，制造商可以提交传统510（k）或简化510（k）。FDA认为，简化510（k）提供了用于证明新器械的实质等同性的且负担最小的手段，特别是在FDA已发布某一指导性文件后，且该文件提供了有关器械提交资料应涉及什么内容的建议。考虑修改其自己已许可器械的制造商可以通过提交特殊510（k）来减轻监管负担。

1新版510（k）范式

**3.简化510（k）提交资料的内容和格式**

简化510（k）提交资料必须含有21 CFR 807.87中确定的所需成分，包括用于描述器械、其预期用途及其使用说明的器械建议标签。在简化510（k）中，FDA可以将总结报告的内容视为21 CFR 807.87（f）或（g）所指的适当支持性数据；因此，我们建议贵公司提供总结报告。该报告应说明在器械开发和试验过程中如何使用本指导性文件以及所使用的方法或试验。报告还应提供应用于解决本文件中确定的风险的试验数据的总结或对验收标准的说明，以及贵公司的器械特有的任何其他风险。本节就用于满足21 CFR 807.87中的一些要求的信息以及我们建议贵公司在简化510（k）中提供的其他一些项目提供建议。

**封面**

封面应明显将提交资料标注为简化510（k），并引用本指导性文件的标题。

**建议标签**

建议标签应足以说明器械、其预期用途及其使用说明。（有关我们建议贵公司纳入用于此器械类型的标签中的具体信息，请参见第8节。）

**总结报告**

我们建议总结报告应包含：

* 器械及其预期用途说明。我们建议说明应包括对性能规格的完整讨论，以及详细标记的器械图纸（如果适用）。贵公司还应提交“适应症”附件。2
* 对器械设计要求的说明。
* 确定用于评估风险概况的风险分析方法，以及具体器械的设计和此分析的结果。（有关通常与使用该器械有关的健康风险，请参见第5节。）
* 讨论解决本指导性文件中确定的风险的器械特性以及贵公司的风险分析中确定的任何其他风险。
* 对贵公司已用于或打算用于解决本指导性文件第6节和第7节中确定的每个性能方面的试验方法的简要说明。如果贵公司遵循所建议的试验方法，贵公司可以引用该方法而不是对其进行说明。如果贵公司修改了所建议的试验方法，贵公司可以引用该方法，但应提供足够的信息来说明修改的性质和原因。对于每个试验，贵公司可以（1）以清晰简洁的形式简要介绍试验结果，例如表格，或（2）说明贵公司将应用于试验结果的验收标准。3（另请参见21 CFR 820.30，子部分C -质量体系法规下的设计控制。）
* 如果器械设计或试验的任何部分依赖于公认标准，则应包含：（1）一项声明，即在产品上市前进行试验并满足规定的验收标准，或（2）符合标准的声明。请注意，贵公司必须证明器械符合标准。（该法案第514（c）（1）（B）条）；这意味着试验必须在提交符合性声明之前完成。有关更多信息，请参考FDA指南，**实质等同性测定标准的使用；行业和FDA最终指南**。

如果我们不清楚贵公司如何解决FDA所确定的风险或通过贵公司的风险分析确定的其他风险，我们可能会要求贵公司提供有关器械性能特性方面的其他信息。如果我们需要使用其来评估贵公司的验收标准是否充分，我们也可能会要求贵公司提供其他信息。（根据21 CFR 807.87（l）），我们可能会要求提供任何必要的补充资料，以完成与实质等同性相关的测定）。

作为提交简化510（k）的替代方案，贵公司可以提交传统510（k），其中，其提供了21 CFR 807.87中所需的以及在本指南中所述的所有信息和数据。传统510（k）应涵盖贵公司的所有方法、数据、验收标准和结论。考虑修改其自己已许可器械的制造商应提交特殊510（k）。

2  有关推荐格式，请参考适应症表格（PDF文件大小：1.03MB）。

3如果FDA根据验收标准进行了实质等同性测定，则在引入州际贸易之前，应对主题器械进行测试且其应显示其已符合这些验收标准。如果成品器械不符合验收标准，并因此与已许可的510（k）中所述的器械不同，FDA建议申报人应使用与用于评估对合法销售器械的修改相同的标准（21 CFR 807.81（a） （3））来确定成品器械是否需要获得新的510（k）许可。

4请参见符合公认标准声明的所需成分（所有上市前通告[510（K）]提交资料的筛选清单）。

**4.范围**

本文件的范围仅限于21 CFR 866.3610（产品代码：NGS）中所述的以下器械：

“内毒素测定是在全血中使用血清学技术的器械。该器械旨在与其他实验室结果和患者的临床评估结合使用，以针对严重败血症帮助对危重患者进行风险评估。”

下面的分类标识确定了在分类时就已存在的器械。

**5.健康风险**

据研究者了解，其对患者健康没有已知的直接风险。然而，试验未按预期执行或结果解释中的错误可能会导致患者管理不当。因此，使用测定结果调整治疗方案而不考虑其他临床因素可能会造成风险。内毒素假性低测量值可能导致做出患者患有败血症的风险降低的测定，从而可能会延缓适当的治疗。内毒素假性高测量值可能导致做出患有败血症的风险升高的测定，从而可能导致进行不必要的监测或潜在的毒性治疗。

在下表中，FDA已经确定了通常与使用本文件中所述的内毒素测定相关的健康风险。本指导性文件中给出了建议用于缓解已确定风险的措施，如下表所示。我们建议贵公司在提交上市前通告之前进行风险分析，以确定贵公司器械所特有的其他任何风险。上市前通告应说明风险分析方法。如果贵公司选择使用替代方法来解决本文件中确定的风险，或已发现本文件未涵盖的风险，贵公司应提供足够的详细信息以支持贵公司用于解决该风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **已确定风险** | **建议缓解措施** |
| 患者管理不当 | 第6、7和8节 |

**6.性能特性**

**一般研究建议**

我们建议贵公司提供对用于检测内毒素的方法的说明。贵公司还应提供对工具盒中试剂组分的说明。如果可能，我们建议贵公司在下述分析方案中纳入来自预期使用人群的患者样本（例如，危重患者）。

我们还建议，除制造商的站点外，贵公司应至少在两个外部站点对该测定进行评价。一般来说，我们建议由将在临床实践中使用该试验的个体（例如，训练有素的技术人员）在将最终使用器械的试验环境（即中心实验室或护理点，例如重症监护室（ICU））中对性能进行评估。我们建议贵公司首先应单独分析数据以评估任何站点间差异，并将分析结果纳入在510（k）总结报告中。如果贵公司可证明各个站点之间的结果没有显著差异，贵公司可以在包装说明书中汇总各个站点的临床研究结果。在开始任何临床研究之前，贵公司可以联系微生物学器械部。

我们建议贵公司提供有关方案的具体信息，以便在审查贵公司的提交资料期间验收标准或数据总结可以被解读。例如，当提及NCCLS方案或指南时，我们建议贵公司说明贵公司遵循了方案或指南的哪些具体方面。

**具体性能特性**

**精确性和复现性**

我们建议贵公司根据“临床化学器械的精确性性能评价”，已批准指南（1999年）国家临床实验室标准委员会（NCCLS），EP5-A号文件中提供的指南使用全血样本来表征运行中的和总精确性。该文件包括有关实验设计、计算以及陈述性能声明的格式的指南。我们建议贵公司以相关内毒素浓度评价精确性，包括医疗决策点附近的水平以及可报告范围限值附近的测量值。

我们建议贵公司在510（k）中提供以下项目：

* 浓度的点估计值
* 运行内的和总精确性的标准偏差
* 运行精确性方案的站点
* 天数、运行次数和观察结果
* 站点和/或操作员的数量

我们建议贵公司确定哪些因素（例如工具校准、试剂批次、操作员）保持不变，以及哪些因素在评价期间有变化并说明计算方法，如果其不同于NCCLS EP5-A和EP12-A中所述的计算方法。

**干扰**

我们建议贵公司说明潜在的干扰物对测定性能的影响。实验设计的示例（包括用于选择试验用干扰物的指南）详见“临床化学中的干扰试验；拟定指南”（1986年）国家临床实验室标准委员会，EP7-P号文件。潜在干扰源可以包括通常存在于全血中的化合物，例如甘油三酸酯、血红蛋白、胆红素、白蛋白和抗氧化剂、如维生素C和E。

我们还建议贵公司对血液成分进行测试，以确定不同嗜中性粒细胞计数对内毒素值的影响。我们建议贵公司在贵公司的研究中纳入中性粒细胞减少症患者。

通常，干扰研究涉及向全血样品中添加潜在干扰物，并确定与控制样本（未添加干扰物）相比，内毒素回收率中的任何偏差。

我们建议贵公司在510（k）中提供以下项目：

* 所测试的干扰物的类型和水平
* 样本中的内毒素水平或活性
* 试验的重复次数
* 计算干扰的定义或方法

我们建议贵公司确定偏差中任何观察到的趋势（即，阴性或阳性），并说明在存在特定干扰物的情况下观察到的回收范围。与单单列出平均回收率相比，这种方法更富信息性。我们建议贵公司说明确定无干扰的标准。

贵公司可能无需对文献或其他来源中已经确定的潜在干扰物进行额外的干扰试验。但是，我们建议贵公司在标签中标明这些潜在的干扰物。

**交叉反应性**

我们建议贵公司提供通过测量贵公司的器械与其他细菌和真菌细胞壁组分的交叉反应性获得的、有关测定特异性的数据，例如，来自革兰氏阴性细菌的脂磷壁酸（LTA），来自革兰氏阳性细菌的细胞壁提取物、酵母甘露聚糖、和酵母细胞壁提取物。我们建议贵公司说明用于评估交叉反应性的组分的纯度。

**分析灵敏度**

我们建议贵公司计算测定的分析灵敏度。通常，其定义为可以通过试验可靠测量的最低水平的内毒素。

* 我们建议贵公司说明样本类型、定义贵公司对灵敏度的测量、提供验收标准或提供数据总结，以说明如何将低于灵敏度水平的测量值报告给用户。

**线性度**

我们建议贵公司通过评估彼此浓度水平已知的样本来表征测定的线性范围。“评价定量分析方法的线性度”，拟定指南，NCCLS ，EP6-A号文件说明了用于样本制备和赋值的方案，以及用于陈述性能特性的格式。

我们建议贵公司说明样本类型和制备、浓度和重复次数。在说明贵公司的验收标准或总结数据时，我们建议贵公司纳入预计线的斜率、截距和置信区间、线性范围和所观察到的或对于各种浓度水平被视为可接受的、偏离预计线的偏差程度（偏差）。通常，通过列出相对于所评估的每个水平的预期值的观察值或可接受值，可以最好地对这些偏差进行说明。

**7.方法比较**

**临床灵敏度**

我们建议贵公司根据公认的医疗规范（例如，美国胸科医师学会/重症监护医学协会医学协商会议的指南5）比较内毒素测定与败血症的临床诊断。与评价性能特性的研究一样，贵公司可以在开始临床研究之前联系微生物学器械部，以获取有关贵公司的研究计划的信息。

**临床特异性**

我们建议贵公司对贵公司的内毒素测定在非垂危但有类似于败血症的体征和症状的住院患者中的临床特异性进行评价。优选情况下，我们建议贵公司选择年龄和性别分布类似于灵敏度研究中选择的患者的对照组，因为这些人口学因素可能会影响测定结果。

**样品收集和处理条件**

我们建议贵公司通过评估器械是否可以在推荐给用户的存储时间和温度下保持可接受的性能（例如精确性）来证实标签中关于样品存储和运输的声明。例如，适当的研究可能包括对在时间、温度或指定数量的冻融循环条件下储存的等分试样进行分析。我们建议贵公司列出在推荐的存储和处理条件下可接受回收范围的标准。

**样品选择、入选和排除标准**

我们建议贵公司在贵公司的灵敏度研究中对其内毒素水平位于测定的可报告范围内的患者样本进行评价。我们建议贵公司对如何样品选择的明确说明，包括排除样品的原因。我们建议贵公司纳入来自目标人群的样本（即来自危重患者的全血样本）。

样品量是否适当取决于该试验的精确性、干扰和该试验的其他性能特性等因素。我们建议贵公司提供统计理由来支持研究样本量。

**预期值**

我们建议贵公司对无症状患者进行评价，以确定健康人群（如应激条件下的非患病个体）（如吸烟者）中内毒素的流行率。我们还建议贵公司收集其他住院患者的数据，其中，此类患者为已垂危但不被认为具有败血症风险的患者。优选情况下，我们建议贵公司选择年龄和性别分布类似于灵敏度研究中选择的患者的对照组，因为这些人口学因素可能会影响测定结果。

**提交结果**

当提交贵公司的研究结果时，我们建议贵公司证明内毒素值与败血症风险特征之间的相关性。数据应表明由每种内毒素活性水平（高、中、低）引起的严重败血症综合征的流行率。我们建议贵公司按照重要的人口因素（例如年龄和性别）对数据进行分层（如果这些因素有可能使结果产生偏差）。

5败血症和器官衰竭的定义以及使用创新疗法治疗败血症的指南。危重病监护医学 ，1992年； 20：864-874。

**8.标签**

上市前通知应包括足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议旨在协助贵公司准备符合21 CFR 807.87（e）要求的标签

**使用说明**

我们建议贵公司提供清晰简明的说明，以描述具体器械的技术特征以及该器械如何用于患者。说明应鼓励旨在使用户熟悉器械功能，以及如何以安全有效的方式进行使用的地方/机构培训计划。

**质量控制**

为了缓解因患者的嗜中性粒细胞特征而使结果不准确的风险，我们建议贵公司在标签中提供质量控制建议。

**局限性**

我们建议贵公司解决贵公司测定的局限性并在标签中进行声明，例如：

* 在具有肝病、白血病、淋巴瘤、高血压、主要热损伤或多发性创伤的患者或经历主要血管手术的患者（如心肺转流术）的血液中可检测到内毒素活性。
* 可能出现内毒素易位，即从肠或肺组织易位到血液中。
* 测定应仅在评估患者的过程中（例如，仅在进入ICU的第一天使用）的特定时间内使用。
* 测定结果应仅根据其他实验室检查结果和患者的总体临床状况解释。

6尽管510（k）许可不要求提供最终标签，但在将医疗器械引入州际贸易之前，最终标签必须符合21 CFR 801或21 CFR 809.10的要求。