**行业和FDA工作人员指南－II类特殊控制指导性文件：甲型肝炎病毒血清检测**

发布日期：2006年2月9日

若对本文件有疑问，请与微生物器械部的Sally Hojvat博士联系。联系电话：301-796-5455，电子信箱：sally.hojvat@fda.hhs.gov。



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

体外诊断器械评估和安全办公室

微生物器械部

**前言**

**公众评论**

书面评论和建议可随时提交至5630 Fishers Lane，Room 1061，(HFA-305)，Rockville，MD，20852，食品药品监督管理局文档管理部，供机构审议。电子评论可提交至Regulations.gov网站。提交评论时，请注明文档编号2004D-0385。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

其他副本可在因特网获得。贵公司还可发送电邮申请至todsmica@fda.hhs.gov获取本指南的电子副本或发送传真至301-827-8149申请获取复印件。请用文件编号（1536）确认贵公司索取的指南。

**目录**

介绍

背景

简化510（k）提交资料的内容和格式

适用范围

健康风险

器械描述

性能特征

患病率（预期值）

方法比较

标签

**行业和FDA工作人员指南草案**

**II类特殊控制指导性文件：甲型肝炎病毒临床实验室诊断的甲型肝炎血清检测**

**1. 介绍**

制定本特殊控制指南的目的是支持将甲型肝炎病毒血清检测[用于检测免疫球蛋白M（IgM）、免疫球蛋白G（Ig G）或总抗体（IgM和Ig G）水平]重新进行分类为II类。甲型肝炎病毒（HAV）血清检测是由抗原和抗血清组成并用于检测人血清或血浆中HAV特异性IgM、Ig G或总抗体（IgM和Ig G）的器械。在诊断过程中使用这些器械对采自有急性肝炎体征和症状个体的试样进行检验，确定个体先前是否感染HAV或将其作为识别HAV易感个体的辅助手段。对这些抗体进行检测并结合其它临床实验室检测结果有助于急性或既往HAV感染的临床实验室诊断。对血液、实质组织或软组织供体的筛检不是这些器械的预期用途。

本指南与联邦公报的通告同时发布，就此宣布将HAV血清检测的分类从III类改为II类并编纂21 CFR 866.3310中的分类。1

对这些器械重新分类的最终规则生效后，提交HAV血清检测上市前通告（510（k））的任何公司均需对本特殊控制指导性文件中包含的风险予以妥善解决。然而，公司仅需说明其器械符合本指南的推荐规范或以其它方式提供安全性和有效性的等同保证。

公司必须说明其器械解决了本指南识别的安全性和有效性问题。其解决问题的方式既可遵照本指南提供的推荐规范，亦可采用能提供安全性和有效性等同保证的某些其它方法。

**最小负担方法**

本指南识别的问题是我们认为贵公司的器械上市前应解决的问题。在编制本指南的过程中，我们仔细斟酌了机构决策采用的相关法规标准。另外，我们还斟酌了贵公司在努力遵照指南并解决我们所识别问题的过程中可能产生的负担。我们认为，我们已考虑采用最小负担方法解决本指导性文件呈现的问题。然而，如果贵公司认为有负担更小的方法可用于解决这些问题，贵公司应遵守“解决最小负担问题的建议方法”文件中描述的程序予以实施。

**2. 背景**

FDA认为，特殊控制措施与通用控制措施相结合足以对HAV血清检测的安全性和有效性提供合理保证。拟销售该通用类型器械的制造商应（1）遵照联邦食品药品和化妆品法案（法案）规定的通用控制要求，包括21 CFR 第807部分第E子部分描述的上市前通告要求，（2）解决本指导性文件识别的与HAV血清检测有关的具体健康风险，（3）于销售该器械前获得FDA做出的实质等同认定。

本指导性文件识别了HAV血清检测的分类规则和产品代码（参考第4节－范围）。另外，本指导性文件在其它部分列出了FDA确认的健康风险并描述了相应的控制措施。制造商若遵照这些措施并与通用控制措施相结合，通常可解决与这些检测器械相关的健康风险并可使510（k）文件及时获得审查和许可。本文件在510（k）提交所含特殊内容方面弥补了FDA其它文件的不足之处。贵公司还应参考21 CFR 807.87与器械与放射健康中心（CDRH）颁布的器械建议。

如“**新510（k）范本－在上市前通告中证明实质等同性的替代方法；最终指南**”所述，制造商可提交传统510（k）提交或选择提交简化510（k）提交资料或特殊510（k）提交资料。FDA认为，简化510（k）提交提供了证明新器械实质等同的最小负担方法，FDA发布了指导性文件后尤其如此。考虑对获得许可的器械进行修改的制造商提交特殊510（k）提交可减轻法规负担。

**3. 简化510（k）提交资料的内容和格式**

简化510（k）提交资料必须包括21 CFR 807.87识别的必要元素，包括足以描述器械的拟定标签、预期用途和使用说明。在简化510（k）提交中，FDA会考虑总结报告的内容是否适当支持了符合21 CFR 807.87(f)或(g)意义的数据。因此，我们建议贵公司在该文件中包括总结报告。该报告应对器械开发和检测期间如何使用本指导性文件做出说明并简要描述所用方法或实验与实验数据汇总或验收标准。验收标准用于处理本文件确认的健康风险以及贵公司的器械所特有的任何其它风险。本节提供信息的目的是为了满足807.87部分的某些要求以及我们建议贵公司将其包含在简化510（k）提交中的某些其它项目。

**封面**

应在封面上以醒目方式显示本申请文件为简化510（k）提交并注明本指导性文件的标题。

**拟定标签**

拟定标签应足以描述该器械、其预期用途和使用说明。（具体信息见第10节，在本指导性文件所含类型器械的标签中应包括这些信息。）

**总结报告**

我们建议在总结报告中包含：

* 对该器械及其预期用途的描述。我们建议在描述中包含对性能参数的全面讨论，适当的时候还要包含该器械详细、有标识的图纸。具体信息见第6节，我们建议贵公司将这些信息包含 在本指南所含类型器械的描述中。贵公司还应提交一份“适应症”附件。2
* 对器械设计要求的描述
* 对风险分析方法的识别。通常采用这些方法评定风险状况以及具定器械的设计和分析结果（关于经FDA确认通常与使用该器械有关的健康风险见第5节）。
* 对器械特征的讨论。利用这些特征可解决本指导性文件识别的风险问题以及在贵公司的风险分析中识别的任何其它风险问题。
* 对检验方法的简要描述。贵公司已经使用或打算使用这些方法解决本指导性文件第7-9节识别的每个性能问题。如果贵公司遵照所建议的检验方法进行了检验，可引用该方法而不需对其进行描述。如果贵公司对所建议的检验方法做过更改，可引用该方法，但应提供足够信息对更改的性质和理由做出解释。对每种检验方法，贵公司可（1）以清晰、简洁的方式（如表格）简要呈现检验产生的数据或（2）描述将要用于自身检验结果的验收标准（亦见21 CFR 820.30第Ｃ子部分－适用于质量体系法规的设计控制）。3
* 如果贵公司决定器械设计或检测的任何部分都依赖一个公认标准，贵公司可包含（１）产品上市前贵公司将进行检测且检测将满足规定验收标准的陈述，或（２）符合该标准的声明。４由于符合声明建立在检测结果的基础之上，我们认为贵公司在完成该标准描述的检测之前无法正确提交符合声明。若欲了解更多信息，请参考上述法案的第514(c)(1)(B)部分和FDA指南“标准在实质等同认定过程中的应用；行业和FDA用最终指南”。

对于FDA识别的风险或贵公司在风险分析过程中识别的风险，如果贵公司不清楚是如何处理的，我们可以要求贵公司提供关于器械性能特征各方面的其它信息。如果需要其它信息用来评估贵公司所用验收标准是否合适，我们亦会要求贵公司予以提供（根据21 CFR 807.87(l)的规定，我们可以要求贵公司提供做出实质等同认定所必需的任何其它信息）。

作为提交简化510（k）提交的替代方法，贵公司可提交传统510（k）提交。该传统510（k）文件可提供21 CFR 807.87规定要求的和在本指南中描述的信息与数据。传统510（k）提交中应包含贵公司的方法、数据、验收标准和结论。考虑对获得许可器械进行更改的制造商应考虑提交特殊510（k）提交。

上述一般讨论适用于应遵照特殊控制指导性文件的任何器械。下面将专门讨论贵公司在提交HAV血清检测510（k）提交时应如何使用该特殊控制指导性文件。

**4. 适用范围**

本文件的适用范围限于HAV血清检测[用于检测IgM、Ig G或总抗体（IgM和Ig G）（产品代码：LOL）]：

FDA已在伴随规则中识别了这些器械，并根据21 CFR 866.3310的规定对其进行了分类。详情如下：

HAV血清检测是包含抗原和抗血清并用于检测人血清或血浆中甲型肝炎特异性IgM、Ig G或总抗体（IgM和Ig G）的器械。

采用这些器械对采自有急性肝炎症状和体征个体的试样进行检验，确定其是否已感染HAV或将其作为识别HAV易感个体的辅助手段。对这些抗体进行检测并结合其它临床实验室检测结果有助于急性或既往HAV感染的临床实验室诊断。对血液、实质组织或软组织供体的筛检不是这些器械的预期用途。

**5. 健康风险**

对个体健康不存在已知与该器械有关的直接风险。然而，按适应症进行检测时HAV血清检测出现故障或对结果解释错误可导致患者管理不当。根据临床特点无法区分HAV感染和其它肝炎致病因子所致感染。这些致病因子常见的有乙型肝炎病毒（HBV）和丙型肝炎病毒（HCV）。采用HAV血清检测可帮助做出上述区分。因此，虚假的检验结果可促成患者管理不当，包括误诊。

未检测到HAV特异性IgM的假阴性测定结果可导致漏诊急性HAV感染。HAV血清学检测的假阴性结果可将存在既往肝病的感染个体置于不能接受适当治疗的危险境地。此类假阴性检验结果还可导致严重的公共卫生不良后果。这是因为感染HAV的个体（如食品处理人员）如果出现假阴性结果，就不可能接受如何防止将HAV传染给其他人的适当咨询。研究还显示，存在既往肝病（如HCV感染）个体的HAV感染与爆发性肝炎发病率升高和死亡率存在关联[参考文献1-3]。如果在感染后2周内给予HAV特异性超免疫球蛋白进行预防，可能有助于预防或改善疾病的临床表现，但在HAV感染的急性期通常没有帮助[参考文献4]。在健康个体中，HAV感染通常具有自限性，不会产生严重后果，不会发展成为慢性或迁延性肝炎[参考文献5]。

另外，未能检测到HAV特异性总抗体或Ig G抗体可导致漏诊既往感染并导致个体错误接受HAV疫苗接种。然而这样造成的风险极小，因为对HAV有免疫力的个体接受HAB疫苗接种后没有禁忌征。

假阳性测定结果可导致误诊活动性或既往HAV感染。如果错误检测到HAV特异性总抗体，个体可能就不会接受HAV疫苗接种并继续处于HAV感染的危险状态。甲型肝炎病毒感染是一个公共卫生问题，是需向疾病预防控制中心报告的疾病。要求州卫生实验室判定HAV感染报告病例是真感染还是假感染。假阳性抗-HAV IgM结果会给州卫生部资源增加过重负担[参考文献6]。

FDA在下表中识别了通常与使用本文件所涉HAV特异性抗体检测器械有关的健康风险。如下表所示，为减轻该确认风险，本指导性文件给出了建议采取的措施。我们建议贵公司在提交上市前通告前做一次风险分析，识别贵公司器械特有的任何其它风险。在上市前通告中应对风险分析方法加以描述。如果贵公司选择采用替代方法处理本文件确认的风险或确认了这些风险的附加风险，应提供足够细节支持你处理风险所采用的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| 确认风险 | 建议采取的缓解措施 |
| 患者管理不当 | 第7-10节 |

**6. 器械描述**

我们建议贵公司在器械描述中包含下列内容：

* 方法描述。贵公司的器械采用该方法检测HAV特异性IgM、IgG或总抗体（如酶免疫测定法）。
* 对试剂盒中试剂成分的描述。
* 被检测或被测定抗体的信息。
* 对测定所用具体控制措施或校准品的明确说明。
* 对质控材料主要目的的描述。

对试剂成分的描述中，贵公司应提供抗原来源并对其有何特征做出说明。如果采用重组抗原，贵公司应提供抗原上存在的特异性HAV抗原决定簇和抗原特征的具体信息。对于单克隆抗体，贵公司应给出该测定所检测的HAV抗原决定簇的具体信息并适当提供抗体特征描述。

**7. 性能特征**

**通用研究建议**

我们建议贵公司选择已接种过HAV疫苗的个体并采集其试样进行检测。贵公司应对基线试样（接种疫苗前）和接种后试样进行评价。试样采集时间应不早于接种疫苗后4周。研究对象的年龄应在2岁和2岁以上。5在贵公司的研究中应包括目前在美国批准销售的所有疫苗。如果该测定的捕获抗原不同于疫苗株，在检测接种疫苗产生的免疫力时，贵公司应对该测定为什么不会产生假阴性结果做出说明。如果测定所用抗原是同一毒株且按与疫苗相同的方式进行过处理，则不必进行上述检测[参考文献7]。

**分析性研究**

试样采集和处理条件

我们建议贵公司对在建议用户采取的储存时间和温度下该器械是否能维持合格性能（如测定精确度）进行评定，然后在标签中对样品储存和运输做出具体说明。例如，一项适当的研究可包括对储存在贵公司向器械用户建议的时间、温度或冻融周期数条件下的等分样品进行分析。我们建议贵公司对在储存和处理的建议条件下回收率可接受范围的标准做出说明[参考文献8]。

精确度测定

贵公司应根据CLSI EP5-A2文件的规定进行内部精确度测定（即在制造商的工作场所）[参考文献9]。根据CLSI EP15-A2文件规定进行的精确度测定应在3个外部场所实施[参考文献10]。

我们建议贵公司根据CLSI EP12-A提供的操作指南对批内和批间精确度测定所用样品的特征加以描述[参考文献11]。

我们建议贵公司使用患者样品、贵公司的检测校准品和贵公司提供的或为描述该项器械特征而建议使用的质控材料。我们建议贵公司对相关测定结果的精确度进行评价，相关测定结果包括接近医疗决策点的含量水平和接近可报告范围限值的测定结果。

我们建议贵公司在510（k）提交中包含下列内容：

* 抗-HAV水平的浓度点估计值
* 精确度测定方案的实施地点
* 天数、测定次数和观察次数
* 测定地点数和/或操作人员数
* 批内精确度和批间精确度的标准差及其精确的95％置信区间

我们建议贵公司识别哪些因素（如仪器校准、试剂批次和操作人员）在评价期间保持不变，哪些因素有所变化。如果贵公司采用的计算方法与CLSI EP15-A2和CLSI EP5-A2描述的方法有所不同，请对计算方法做出描述。

如果贵公司的检测需要或贵公司建议采用自动化仪器，我们建议贵公司采用3种不同的仪器构成（即不同的仪器序列号）进行上述精确度测定。

干扰情况

我们建议贵公司对潜在干扰物质影响检测性能的特征加以描述。CSLI EP7-A对实验设计的实例（包括选择干扰物质进行测定的指导原则）进行了详细描述[参考文献12]。干扰物质的潜在来源可包括通常在血清中发现的化合物（如甘油三脂、血红蛋白、胆红素和血清白蛋白）。

我们建议贵公司在510（k）中包含下列内容：

* 受试干扰物质的类型和水平
* 样品中的抗体水平，包括对如何测得该水平的描述
* 平行样品测定次数
* 计算干扰水平的定义或方法

我们建议贵公司确认所观察到的偏差的任何趋势（即阴性或阳性）并指出存在特殊干扰物质情况下观察回收率的数值范围。该方法相比仅列出平均回收率能提供更多信息。我们建议贵公司对判定无干扰的标准或水平做出说明。

在贵公司所做检测中的潜在干扰物质如果已得到文献或其它来源的确认，则可能不需要再做干扰测定。然而，贵公司可能需采取在标签中做出适当引用的方式处理额外的潜在干扰物质问题。

交叉反应

我们建议贵公司在文件中包含检测特异性数据。该数据可用针对其它相关微生物的抗体在贵公司的器械上测定交叉反应而获得。特别值得一提的是，存在引起肝炎的其它病毒[如EB病毒（EBV）、乙肝病毒、HCV、巨细胞病毒（CMV）、麻疹病毒、腮腺炎病毒和水痘-带状疱疹病毒（VZV）]和其它微生物（如刚地弓形虫）产生的抗体时，贵公司应开展研究对器械的性能特征加以描述。如果贵公司使用的是重组抗原，我们建议贵公司提供针对重组载体进行交叉反应研究的结果。对HAV IgM检测而言，我们建议贵公司将有类风湿因子、抗核抗体和人抗小鼠抗体之类因素存在时的性能测定结果包含在文件中。

临界点

我们建议贵公司提供数据对如何选择和确定临床相关临界点做出解释。贵公司应提供使用检测两可范围的信息。如果贵公司认为两可范围不恰当，应对此做出解释。这是因为对抗-HAV而言并没有确认检测。

其它分析性研究

我们建议贵公司对阳转血清盘阳转血清盘进行试验。在分析物出现前，阳转血清盘中应包含有试样。对抗-HAV IgM而言，当分析物开始减少时，阳转血清盘中应包含有试样。这些阳转血清盘很多都可在市场上买到。如果你使用了一个市售阳转血清盘，我们建议贵公司采用一种合法的市售测定试剂盒对其报告的反应性重新进行评估。

我们建议贵公司将检测结果与抗-HAV的公认标准（如保罗•埃尔利希研究所或世界卫生组织（英国国家生物制品检定所）的标准）相比较，确定该测定试剂盒的分析灵敏度，即检测极限（LoD）。

如果建议采用血清之外的基质（如乙二胺四乙酸或肝素钠抗凝血浆），贵公司应提供信息证明这些抗凝剂与血清相比对检测影响极小或无影响。我们建议采用与在CLSI EP9-A2[参考文献13] 和世界卫生组织编撰的《抗凝剂在诊断实验室研究中的应用》[参考文献14]中描述的用于方法比较的评价方法相似的方式进行该检测。

**8. 患病率（预期值）**

我们建议贵公司采用规定截断值确定正常人群（由无症状的健康个体组成）的HAV抗体患病率。贵公司检测的样品数应具有统计学意义，样品所属人群的年龄、性别和种族构成应与美国最近一次人口普查所得结果一致。HAV感染在美国属偶发疾病，且多数病例是由西部报告的（图1），因此，我们建议在美国东部（低患病率）和西部（高患病率）进行患病率研究。贵公司应提供基于自己器械得出的结果。对预期值检测而言，不需要基于其它器械得出的结果。我们建议贵公司根据年龄组（按10岁分组）、性别、地理区域以及阳性、阴性和两可结果数对人群进行概要描述。我们建议不要招募献血者参加研究。



1987-1997年甲型肝炎报告发病率超过10/10万的年数（分县数据）\*

\*1987-1997年全国平均数估计值

来源：国家法定传染病监测系统

**图1**. 疾病预防控制中心。通过主动或被动免疫接种预防甲型肝炎：免疫接种咨询委员会推荐规范。MMWR 1999；48(No. RR-12)：p. 7。

**9. 方法比较**

我们建议贵公司在3个场所对贵公司的检测器械进行评价，其中之一可以是制造商的场所。我们建议贵公司在器械最终使用的检测环境中（即临床实验室）由将要在临床实践中使用检验器械的人员（如经过培训的技术专家）对器械性能进行评定。我们建议贵公司在研究开始时对来自每个研究场所的数据分别进行分析，对任何场所内差异做出评价，并将分析结果包含在510（k）总结报告中。如果贵公司能证明各场所的结果或各场所的人群间无明显差异，可以将各场所的临床研究结果合并后放在包装说明书中。开始任何临床研究前，贵公司都可以向微生物器械部咨询。

为方便我们在审查期间能对验收标准或数据汇总有最好的理解，我们建议贵公司适当提供有关研究方案的具体信息。这些信息对帮助用户理解贵公司标签中的信息亦是有必要的。例如，在提及临床和实验室标准研究所（CLSI）的研究方案或操作指南时，我们建议贵公司指出贵公司遵照了研究方案或操作指南中的哪些具体内容。

**检测能力和比较性能**

我们建议贵公司通过对贵公司的器械与一台合法销售器械（比较器械）的检验性能进行比较或按照可对HAV急性感染和既往感染做出诊断的适当算法进行检验的方式，判定贵公司的器械对HAV抗体的检测能力。我们建议贵公司前瞻性收集有急性肝炎症状和体征个体（如肝病和胃肠病门诊患者）的试样。贵公司可以用从资源库获得的有显著特征的试样补充这些研究之不足。在这些试样的特征描述中应包括支持样品完整性的信息、表明样品选择适当的信息和临床实验室试验结果。贵公司应对偏差来源有所考虑并做出处理。美国的急性HAV感染患病率相对较低，因此，可从非美国来源获取反应性试样，尤其是含有抗-HAV IgM的试样。贵公司提供的非美国试样的特征描述信息应与美国试样相同。

**样品的选择、纳入和排除标准**

我们建议贵公司进行一次前瞻性研究，对来自预期使用人群（即有肝炎症状和体征的个体）的样品进行评价，并对如何选择样品提供清晰描述，包括排除样品的理由。

目标人群的适当样本量取决于检验的精确度、干扰情况和其它性能特征等因素。我们建议贵公司提供一个统计推断支持贵公司确定的研究人群的样本量。

**结果报告**

我们建议贵公司提供所有研究的系列数据。贵公司可以采用微软电子表格、带分隔符的文本文件或SAS文件以电子方式提供这些信息。

**10. 标签**

上市前通告中应包含符合21 CFR 807.87(e)要求、有足够细节的标签。尽管批准510（k）提交不需要最终标签，但医疗器械进入州际贸易前，其最终标签必须符合21 CFR第801部分和21 CFR 809.10的要求。

下列建议的目的是在提交符合这些要求的标签和准备最终标签方面为贵公司提供帮助。

**使用说明**

贵公司应提供清晰、简洁的使用说明。在使用说明中应对具体器械的技术特征和如何在患者身上使用器械做出描述，应鼓励为方便用户熟悉器械特点和如何以安全、有效的方式使用器械而设计的当地/机构培训项目。

**质量控制**

我们建议贵公司在标签上对质控推荐规范做出描述并对贵公司的质控材料所测内容做出说明。

**使用注意事项**

我们建议贵公司以标签说明方式对如何处理与安全使用贵公司的检测器械有关的问题做出说明。标签说明如下所述：

对人体样品和血制品可按所述程序以风险最小方式进行常规处理。采用FDA推荐（批准/许可）的检验方法在该器械上对人源成分进行检测并确定其抗-HIV（1型或2型）、抗-HCV和乙肝表面抗原（HBsAg）呈阴性反应。现在尚无检验方法能提供实验室试样不含抗-HIV（1型和2型）、乙肝病毒或其它传染因子的完全保证，因此，应在美国疾病预防控制中心（CDC）和美国国立卫生研究院（NIH）编撰的手册《微生物学和生物医学实验室的生物安全》（1993年第3版）与临床和实验室标准研究所（CLSI）批准的操作指南M29-A《实验室工作人员防护：仪器生物危害与经血液、体液和组织传播的传染病》推荐的适用于任何潜在传染性人血清或血样的生物安全2级（BL2）条件下对试样进行处理。

**结果解释注意事项**

我们建议贵公司以标签说明方式对如何处理与患者安全有关问题做出说明。标签说明如下所述：

测定结果只能在其它临床实验室检验结果和个体临床总体状况的背景下进行解释。有研究表明，感染HAV的个体存在病毒血症窗口，此时个体可能有肝炎症状，但抗-HAV IgM呈无反应状态[参考文献15]。

**参考文件**

|  |  |
| --- | --- |
| [1] | Devalle S, de Paula VS, de Oliveira JM, et al. 2003. Hepatitis A virus infection in hepatitis C Brazilian patients, J Infect. Aug;47(2):125-128. |
| [2] | Koff RS, 2001. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C, J Clin Gastroenterol. Jul;33(1):20-26. |
| [3] | Vento S, 2000. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C, J Viral Hepat. May;7 Suppl 1:7-8. |
| [4] | J.T. Stapleton, 1995. Host immune response to hepatitis A virus. Journal Infect Dis. 171(S1):S9-S14. |
| [5] | F.B. Hollinger and S.U. Emerson, 2001. Hepatitis A virus. Fields Virology 4th ed. D.M. Knipe et al., eds. Lippincott Williams & Wilkins, Phila., 799-840. |
| [6] | CDC, Epidemiology Program Office, Division of Public Health Surveillance and Informatics,[Nationally Notifiable Infectious Diseases](http://www.cdc.gov/ncphi/disss/nndss/phs/infdis.htm). |
| [7] | Poltera A, Herzog C, 2001. Vaccine-induced antibodies assessed by commercial test kits, the case of the Rubini mumps and the Edmonston-Zagreb measles vaccine strains, Vaccine 19:396-398. |

|  |  |
| --- | --- |
| [8] | Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline—Third Edition. CLSI document H18-A3 (ISBN 1-56238-555-0). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004. |
| [9] | Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP5-A2 (ISBN 1-56238-000-0). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004. |
| [10] | Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline. CLSI document EP15-A2 [ISBN 1-56238-574-7]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005. |
| [11] | Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline. CLSI document EP12-A (ISBN 1-56238-468-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002. |
| [12] | Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline. CLSI document EP7-A (ISBN 1-56238-468-6). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002. |
| [13] | Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP9-A2 (ISBN 1-56238-472-4). CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087, 2002. |
| [14] | World Health Organization, Use of Anticoagulants in Diagnostic Laboratory Investigations, WHO/DIL/LAB/99.1 Rev.2. |
| [15] | de Paula VS, Villar LM, Morais LM, et al., 2004. Detection of hepatitis A virus RNA in serum during the window period of infection, J Clin Virol. (29):254-259. |

1与21 CFR第866部分第D子部分在其他分类法规标题中使用了“试剂”这个术语不同，FDA现在使用“检测（assays）”表示这种器械。这样做是因为该术语更准确地反映了这种类型的器械。

2见适应症表（PDF文件大小：1.03MB）

3如果FDA根据验收标准做出了实质等同认定，在进入州际贸易前应对对象器械进行检测并表明符合这些验收标准。

4见：公认标准一致性声明的必要元素（**适用于所有上市前通告510（k）提交的清单**）

5HAV疫苗效力较高，对接种疫苗后的效力检测无推荐规范。在抗-HAV患病率较高的地方以及既往接种史不详时，可能会要求进行接种前检测。[美国卫生和公众服务部疾病预防控制中心国家免疫规划办公室，甲型肝炎，疫苗可预防疾病的流行病学和预防，第8版] 因此，抗-HAV IgM和总抗体检测器械应证明其具备检测疫苗诱导抗-HAV的能力，使既往接种过疫苗者不会重复接种。