**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**用于2009 H1N1紧急情况的体外诊断2009 H1N1试验**

**发布日期：2009年11月6日**

有关本文件的问题，请联系Sally Hojvat博士，电话：301-796-5455或电子邮件：sally.hojvat@fda.hhs.gov。

## 美国卫生及公众服务部

## 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

**公共评论**

**前言**

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，文档管理部（5630 Fishers Lane，rm。1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852），供部门审议。此外，电子评论请提交至[http：//www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。所有评论应注明案卷编号，该编号位于宣布提供指南的联邦公报通告中。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上获得，网址为：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocument s/default.htm。贵公司还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件申请，以接收本指南的电子副本或发送传真申请到240-276-3151。请使用文件编号1706来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[1. 简介 7](#_Toc479606487)

[2. 范围 8](#_Toc479606488)

[3. 背景 8](#_Toc479606489)

[4. 2009 H1N1试验的食品药品监督管理局法规 9](#_Toc479606490)

[5. 2009 H1N1流感试验的EUA申请 10](#_Toc479606491)

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**用于2009 H1N1紧急情况的体外诊断2009 H1N1试验**

***本指南草案定稿时，将发布食品与药物管理局（FDA）在这一主题上的最新见解。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。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。***

# 简介

本文件提供了有关食品药品监督管理局建议贵公司在紧急使用授权（EUA）申请中提供的信息和数据类型的指南，其中，这些申请用于在涉及甲型猪流感1的紧急情况期间诊断2009 H1N1流感病毒感染的体外诊断（IVD）器械并由卫生与公众部（HHS）部长根据“联邦食品、药品和化妆品法案”（FD＆C法案）第564（b）（1）节，于2009年4月26日公布。此类器械在本指南中将称为“2009 H1N1试验”。

根据本审查机构的“良好指导规范”法规21 CFR 10.115，贵公司可以随时就本指南提交评论。本审查机构将考虑贵公司的意见，并决定是否在以后对指南进行修订。

食品药品监督管理局的指导性文件，包括本指南，不构成法律上可强制执行的责任。相反，指南说明了本审查机构目前关于某一主题的简介，除非引用具体的法规或法定要求，否则应仅视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，但不强制要求。

1甲型猪流感现在称为2009 H1N1流感（2009 H1N1）。

22009年4月26日，根据“公共健康服务法案”（42 USC§247d）的§ 319，HHS代理部长确定存在涉及甲型猪流感的公共健康紧急情况。基于该测定，并根据FD＆C法案的§ 564（b）（21 USC 360bbb-3（b）），副部长宣布出现紧急情况并授权用于检测甲型猪流感的某些体外诊断器械的紧急使用授权。

# 范围

本文件适用于2009 H1N1试验，此时，根据有关2009 H1N1流感（H1N1）的FD＆C法案的§ 564（b）的紧急情况声明生效。有关紧急情况声明终止，请参见21U.S.C. 360bbb-3（b）（2）。食品药品监督管理局拟根据本审查机构的良好指南规范法规（21 CFR 10.115）发布此1级指导以便立即实施。食品药品监督管理局已经确定先前的公众参与不可行或不适当（21 CFR 10.115（g）（2）），因为本审查机构必须立即采取行动，以在有关2009 H1N1流感的声明紧急情况期间保护公众健康。本指南代表了食品药品监督管理局在2009 H1N1试验（其中，这些试验已经在指南发布当天已用于临床使用）以及任何新2009 H1N1试验方面的政策。本指导性文件中包含的信息应有助于希望提交此类申请的制造商就 2009 H1N1试验向食品药品监督管理局提交EUA申请。

# 背景

器械的定义在FD＆C法案第201（h）节中规定。其在相关部分中提供：“术语‘装置’是指工具、仪器、器具、机器、装置、植入物、体外试剂或其它类似或相关的制品，包括任何组件、部件或附件，其旨在用于诊断疾病或其他病症，或用于治愈、减轻、治疗或预防人类或其他动物中的疾病”（21 U.S.C. 321（h）（2））。供人类使用的IVD产品属于器械类别，因此，其应受食品药品监督管理局的监管。

在根据FD＆C法案第564（b）（1）节宣布的紧急情况期间，公共健康当局必须采取措施以准备、应对和遏制紧急情况。诊断器械是公共健康保护的一个关键和重要因素；管理公共健康应急反应的人员必须确保用于诊断与紧急情况相关的疾病或病症的器械的性能。

根据FD＆C法案第564节，专员可根据HHS部长授予的代理授权行事，其可以签发紧急使用授权（EUA）以授权紧急使用未批准或未许可的器械、已批准或已许可器械的未批准或未许可用途。在可能发布EUA之前，HHS部长必须根据以下三个决定中的一个宣布一个紧急情况以进行授权：HHS部长确定出现国内紧急情况或很有可能出现国内紧急情况；国防部长确定出现军事紧急情况，或很有可能出现军事紧急情况；或HHS部长确定出现公共健康紧急事件。请参见21 U.S.C. §360bbb-3（b）（1）。如果HHS部长做出某一决定，该部长必须根据公共健康服务（PHS）法第319节确定存在可影响或很有可能影响国家安全、涉及特定的生物学、化学、放射性或核试剂或因此类试剂而产生的特定疾病或病症的公共健康紧急情况。根据这种决定，HHS部长可以宣布出现紧急情况从而授权EUA，此时，如果符合FD＆C法案第564节签发授权的标准，专员可以签发EUA。这些标准包括该器械可有效诊断、治疗或预防由生物学、化学、放射性或核试剂引起的严重或危及生命的疾病或病症、该器械的已知和潜在收益超过其风险且无合适的、批准的和可用的替代品。但获得EUA并不代表获得食品药品监督管理局的许可或批准。

2009年4月26日， HHS部长根据FD＆C法案（21 USC§360bbb-3（b）（1）（C））第564（b）（1）（C）节确定，根据公共健康服务法案§319（42 USC§247d），存在可影响或很有可能影响国家安全、涉及特定生物学、化学、放射性或核试剂（在此情况下为2009 H1N1病毒）的公共健康紧急情况。根据这一决定，2009年4月26日，该部长宣布紧急通过应急使用某些体外诊断装置来检测2009H1N1病毒的紧急情况。

2009 H1N1病毒继续在美国和全球蔓延，虽然大多数感染者无严重疾病，但该病毒可导致严重的发病率和死亡率，特别是在怀孕妇女、儿童和具有潜在疾病的成人中。

所有EUA将在紧急事件声明终止时终止。紧急事件声明将于一年内到，即2010年4月26日，除非事先延长或终止。制造商应在EUA终止之前为H1N1试验获得上市前许可或批准。

# 2009 H1N1试验的食品药品监督管理局法规

虽然食品药品监督管理局鼓励为所有2009 H1N1试验提交上市前通告（510（k）），但本审查机构了解，在出现紧急情况的条件下，2009 H1N1试验的制造商可能无法生成完整的临床验证数据而在销售或提供试验之前此类数据通常须在流感试验的510（k）中提供。制造商可能无法在短时间内测试510（k）所需的常见样本数量，以解决对试验能力的急切需求。此外，在需要使用该试验时，在某些区域可能无法获得适当的确认样本。如果2009 H1N1试验的制造商无法提交510（k），但在此声明紧急情况期间对2009 H1N1试验的公共健康需求持续增加，则在销售此类试验之前，制造商应向食品药品监督管理局提交EUA申请。

希望为2009 H1N1试验提交510（k）的发起人应参考标题为“行业和食品药品监督管理局工作人员指南 - II类特殊控制指导性文件：检测特定新型甲型流感病毒的试剂”的指导性文件，其网址为：（ www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocument s / ucm078583.htm），以获得有关提交材料中应提供哪些类型的信息和数据的指南。根据510（k）许可的试验将受到一般控制以及针对此类II类器械的所有已确定控制的约束（用于检测特定新型甲型流感病毒的试剂，21CFR 866.3332）。

为了方便希望提交此类申请的制造商就2009 H1N1试验向食品药品监督管理局提交EUA申请，本审查机构拟发布本指导性文件，以告知利益相关者食品药品监督管理局认为应在EUA申请中提供的数据和信息类型，其中，此类申请用于在该声明紧急情况期间可靠地检测2009 H1N1流感病毒的器械。食品药品监督管理局承诺，在可行的情况下以及在声明紧急情况期间对于2009 H1N1试验的公共健康需求持续存在的情况下，尽快审查EUA提交的内容。

# 2009 H1N1流感试验的EUA申请

在审查IVD的EUA申请时，食品药品监督管理局主要考虑证明试验性能的科学证据、以及各试验在用于检测2009 H1N1流感病毒或者被用于鉴定2009 H1N1的算法的第一步时 的风险和收益。请参见21 U.S.C. §360bbb-3（c）。

本指导性文件说明了食品药品监督管理局建议纳入2009 H1N1试验的EUA申请的信息和性能验证数据。

我们建议贵公司按此顺序对以下信息进行处理：

* + - 管理信息，
    - 有限的制造来源和质量信息，
    - 有关试验的工作原理及其准确的预期用途的详细信息，
    - 如何解释试验，
    - 分析灵敏度（检测限）数据，
    - 分析特异性（反应性/包容性和交叉反应性）数据，
  1. 证明该试验相对于使用有限的临床样本数量的类似试验的性能的数据，包括临床研究方案，
     + 对采集样本的风险的说明，
     + 对试验收益，以及如何最小化假阳性的说明，
     + 对如何通过其他因素缓解风险的说明，
     + 为医务人员和患者提供情况说明书，
  2. 关于实验室如何获得正确使用试验或试验程序（如果为已销售器械）的说明的信息，
     + 医务人员和患者报告可能与试验相关的不良事件的联系人姓名，
     + 完整的包装说明书，以及
     + 对与贵公司的试验相关的出版文献的引用。

为了便于使用，本指南提供标准化文本，其中，括号表示申请人应提供信息和所申请的信息类型的位置。本指南提供多个信息的示例以帮助用户确定要提供什么信息。申请人应将所要求的信息替换括号中的文本，并在向食品药品监督管理局提交申请之前删除所提供的示例。

## 2009 H1N1试验的EUA提交

本节旨在帮助组织和提交关于2009 H1N1试验的信息。其面向于大多数2009 H1N1试验，但也可能对其进行调整以考虑器械的具体特性（如适用）。在根据本节提供信息时，贵公司应用贵公司试验的特定信息替换括号中的文本。本指南提供示例来帮助选择适当的语言，但可能并未涵盖所有语言。请选择或提供适当文本，并删除示例的其余部分。虽然本节为EUA申请提供建议，但贵公司应该说明为什么省略本节中所述的信息或做出偏离本节建议的决定。如果未对省略本节中所述的信息的原因进行说明，可能会延迟审核贵公司的提交文件，或可能导致贵公司的申请被拒绝。

在2009 H1N1流感紧急情况下获得授权的器械的授权书、情况说明书和产品标签见http：//www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm。

## 提交目的

用于在来自具有呼吸道感染体征和症状的患者的[鼻咽拭子（NPS）、鼻拭子（NS）、咽拭子（TS）和鼻吸出物（NA）、其他呼吸道样本（进行说明）]中体外定性检测人类甲型流感病毒和差异检测 2009 H1N1流感病毒的[CLIA高复杂性实验室/授权实验室/合格实验室/其他实验室（进行说明）]中销售[试验名称]的紧急使用授权（EUA）申请。

## 被测量对象

## [说明贵公司的试验具体测量的食物、所检测到的流感类型和亚型]

**[核酸试验（NAT）的示例语言：所检测到的特异性流感病毒核酸目标序列[如果适用]为[甲型流感病毒、H1、N1、其他（进行说明）的基质（M）基因的保守区域]。该试验检测流感类型/亚型[列出所检测到的流感类型和亚型]**

## 申请人

## [贵公司授权的任何其他联系人的完整联系信息和信息（如果有）]

## 专有和已确定的名称

专有名称 - [**贵公司试验的官方或上市名称**]

成立名称 - [**贵公司试验的通用或科学名称**]

## 产品说明

## [简要说明试验技术以及该技术如何鉴定被测量对象，从样本采集到呈现结果期间执行试验所需的工具，以及贵公司声称具有如下所述的特定性能特性的样本类型]

## [按顺序简要说明执行试验所需的步骤]

* 1. [试验名称]试验须使用以下内容：

**[如果适用，列出所有引物和探头组或特异性抗原/抗体，并简要说明其所检测到的事物]**

* 1. 用于[试验名称]试验的控制材料包括：

[列出所有控制材料并简要说明其所属的类型、其预期作用以及其用于试验过程中的那个步骤。如果控制材料可商购，则提供供应商的名称和目录号或其他标识符]。

## 试验原理：

## [说明试验的科学原理/方法和控制的目的。说明试验的实验过程和每个组件（引物和探头/抗原 - 抗体组，如果适用）的目的。说明试验应用于什么目的以及在什么时候使用。]

**[用于核酸PCR试验的示例语言***：[试验名称]为一种实时逆转录聚合酶链反应（rRT-PCR）试验。[名称/标签]引物和探头组设计用于检测人类中的A型流感病毒。2009 H1N1流感病毒引物探头组[名称/标签]设计用于特定检测人类中的2009 H1N1流感病毒。*

*[一步式RT-PCR测定是首先将特定RNA模板逆转录成cDNA复制的单管测定。然后使该cDNA经历聚合酶链反应（PCR），其中，该反应利用热循环加热和冷却反应以对数扩增DNA的特定区域。探头根据位于正向和反向引物之间的特异性目标序列退火。在PCR循环的延伸期，Taq聚合酶的5'核酸酶活性将使探头降解，从而导致荧光发光基因与猝灭基因分离，产生荧光信号。在每个循环中，从其各自的探头移除其他荧光发光基因，增加荧光强度。在每个PCR循环监测荧光强度。]*

* 1. 需要一个“无模板”（阴性）控制以[说明需求]并应用于[说明用途]
  2. 需要一个阳性模板控制以[说明需求]并应用于[说明用途]
  3. 需要萃取反应控制[说明控制]以[说明需求]并应用于[说明用途]

## 预期用途

## [提供贵公司试验的具体预期用途]

*[核酸试验（NAT）的示例语言：[试验名称]旨在用于[CLIA高复杂性实验室/授权实验室/合格实验室/其他实验室（进行说明）]，其使用[工具系统名称] 在来自具有呼吸道感染体征和症状以及临床和流行病学风险因素的患者的[鼻咽拭子（NPS）、鼻拭子（NS）、咽拭子（TS）和鼻吸出物（NA）、其他呼吸道样本（进行说明）]中定性检测流感病毒，以及鉴定2009 H1N1流感病毒病毒RNA [如果适用 ]。*

除非患者符合试验可疑样本的临床和流行病学标准，否则不应对其执行[试验名称]。2009 H1N1流感的鉴定应与临床和流行病学评估一起进行。

[阴性结果并无法排除流感病毒感染，且不应该作为治疗或其他患者管理决定的唯一基础。]

## 产品的未满足需求

## [在此声明紧急情况期间，已有几个2009 H1N1试验已经获得根据EUA批准的销售授权。贵公司应该在贵公司的讨论中提供当前已批准/已许可/可用的试验（提交时的那段时间）的列表。有关当前“可用”试验的列表，请参见http：//www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm。]

## [说明贵公司试验的未满足需求]

[示例文本：由于2009 H1N1流感病毒爆发，卫生及公众服务部宣布出现公共健康紧急情况。

此外，世界卫生组织（WHO）于2009年6月11日将 流行病警戒级别提高到第6阶段。[简要说明在已经给其他试验签发了EUA授权的情况下，为什么需要进行此项试验。]

示例说明：此EUA旨在利用[试验名称]在出现公共健康紧急情况的条件下拓展试验性能。如果得到授权，其可提供一种替代诊断工具，以供[指定最终用户]检测2009 H1N1流感病毒，从而有助于满足公众对公共健康实验室合其他诊断中心目前进行的流感试验的需求并减轻其负担 。

## 批准/许可状态：

[试验名称]已根据[认证、许可或认证组织（进行说明）]对在[CLIA高复杂性实验室/授权实验室/合格实验室/其他（描述）]中使用的要求进行验证。该试验未被许可、批准或已获得许可器械临床研究豁免。

## 产品制造：

* 1. 产品将由[制造商名称]人员按照[质量体系类型]生产[器械类型]的规范在[制造商名称]处制造。由 [制造商名称]制造的材料可以由[包装商名称]制造工厂包装。
  2. 由[制造商名称]制造并配给该试验的组件包括：

## [列出为贵公司的试验提供的所有组件和试剂，包括体积、浓度、数量等]

* 1. 所需但未纳入试验的组件：

## [列出试验中未含有的所有组件和试剂，其中，其必须由用户提供，以执行试验，并列出获得这些组件和试剂的具体供应商名称和目录号或其他标识符]。

## [如适用，请包含类似于以下示例的表格形式在试验中使用的引物和探头序列]。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **标签名称** | **说明** | **寡核苷酸序列 （5’>3’）** | **每瓶的nmol** |
| *Ex. XYZ Inf A-F* | *Univ XYZ正向引物* |  | *20.0* |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

## [试验名称]仅使用上述组件进行验证。[试验名称]的开发使用了[简要说明引物和探头，以及试验中使用的抗原和抗体及其在检测2009 H1N1流感病毒中的性能]。

## [简要说明当前样本通量容量、进行试验所需的总时间（从临床样本采集到呈现结果）以及每次工具运行和每天可进行的试验次数。此外，说明贵公司的试验是否可以及如何通过对其进行使用来增加整体试验性能]。

## 适当、批准、许可和可用的替代品

## [讨论缺少的可用于此目的的已批准/许可/和可用的产品。请注意，尽管其他试验在EUA（请参见H部分）下“可用”，但这些试验未获批准或被许可。

## 结果解释

应在解释患者结果前对所有试验控制进行检查。如果控制无效，则无法解释患者结果。

* 1. [试验名称]阳性控制和阴性控制

## [详细说明有效和无效阳性和阴性对照的使用条件和测量值（如果适用）。此外，说明控制结果是否可以报告结果。]

* 1. 检查患者样本结果：

[说明何时应评估临床样本试验结果以及试验有效性的标准。]

[示例文本：在检查阳性和阴性对照并确定为有效且可接受后，应对临床样本试验结果进行评估。

* 1. 结果解释：

## [清楚说明如何针对2009 H1N1流感病毒、季节性流感A等是否存在将数字试验值（如果适用）解释为阳性或阴性。表明如何识别模糊结果（如果存在）以及用户应如何解决这些结果 。此外，还应说明是否和何时可能需要重复试验。]

## [如适用，提供一个表格，清楚说明每个引物/探头或抗原/抗体组的试验结果值的可能组合，以及如何将其组合以及如何解释贵公司的试验。]

## 安全性与有效性

* 1. 分析性能：

分析灵敏度/检测限（LoD）：

## 分析灵敏度LoD研究确定流感病毒的最低可检测浓度，其中大约95％的所有（真阳性）重复试验为阳性。通过使用表征样本的限制稀释研究，测定[针对贵公司的试验列出每个引物和探头组或抗原/抗体组（如果适用））的LoD。

## [列出用于LoD研究的病毒原液的滴度和毒株，并说明如何制备原液以及如何确定滴度。]

表征流感病毒的[列出稀释因子和连续稀释的次数]，其中，其被测试以确定每个引物和探头组的检测端点。使用[核酸提取/纯化方法]从每个连续稀释中提取病毒RNA [如果适用于贵公司的器械]。（注意：不可对所提取的病毒RNA进行连续稀释）。

然后以[重复次数（推荐三到五此）]重复方式测试表征流感病毒的系列稀释。将所有[重复次数]重复为阳性的最低浓度作为每次试验的暂定LoD。然后通过试验[重复数（至少推荐20次）]确定每个试验的LoD，其中，浓度为检测的临时极限。每个试验的最终LoD确定为使[（20个重复中的至少19个）阳性重复的次数]的检测为阳性的最低浓度

LoD数据摘要[包括每个测试病毒株的表格]：

[用于核酸试验的示例表格：]

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **测试病毒株** | **测试分析物** | **原液病毒滴度** | **连续10倍稀释因子** | **TCID 50 / mL测试稀释** | **启动率** | 运行  **1 Ct** | 运行  **2 Ct** | 运行  **3**  **Ct** | 运行  **4**  **Ct** | 运行  **5**  **Ct** | **平均. Ct （n=5）** | **每个分析物具有均匀阳性的最低浓度** | **每个病毒株的检测限（LoD）** |
| ***示例：***  *A/Iowa/1/2006* | *IVD*  *Inf A* | *109*  *TCID50/*  *mL* | *10e3* | *106.0* | *5/5* | *26.50* |  |  |  |  |  | *103.0*  *TCID50/mL （36.19 Ct）* | *103.0*  *TCID50/mL* |
| *10e4* | *105.0* | *5/5* | *30.40* |  |  |  |  |  |
| *10e5* | *104.0* | *5/5* | *34.21* |  |  |  |  |  |
| *10e6* | *103.0* | *5/5* | *36.70* |  |  |  |  |  |
| *10e7* | *102.0* | *4/5* | *0.00* |  |  |  |  |  |

## [提供LoD结果的分析，以示出每个试验的最终LoD。]

* 1. 分析特异性：

就以下内容评价[试验名称]的分析特异性：

* + 1. 与许多猪流感和其他流感病毒株的反应性（包容性）。

### [示例表格：]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | 由[贵公司的测试名称]检测到的编号 | |
| 所测样本 | 滴度 | 所测编号 | [引物名]引物 | [引物名]引物 |
| 例如，人类猪流感病毒H1N1 |  |  |  |  |
| 猪流感病毒H1N1 |  |  |  |  |
| 人类猪流感H1N2 |  |  |  |  |
| 猪流感病毒H1N2 |  |  |  |  |
| 猪流感病毒H3N2 |  |  |  |  |

**[注意：我们建议贵公司证明贵公司的试验可以在LoD或其附近的病毒水平检测上述菌株。推荐用于包容性研究的其他菌株见参考文件1。如果贵公司声称已检测到甲型流感，强烈建议贵公司在包容性研究中纳入甲型季节性流感（H1N1）和甲型季节性流感（H3N2）。]**

[试验名称]能够检测[检测到的菌株名称]。[引物和探头名称]引物/探头[如果适用]对于[适当菌株名]显示特异性。

* + 1. 与季节性人类流感病毒和其他呼吸道病原体的潜在交叉反应性。

使用其他人类呼吸道病原体和季节性流感病毒评估[**试验名称**]的交叉反应性，其中，[列举病原体和季节性流感病毒，并提供所测微生物的滴度；我们建议贵公司测试医学相关的病毒和细菌水平。（细菌水平通常为10 6 cfu / ml或更高，病毒水平通常为10 5 pfu / ml或更高）。]

[**用于核酸试验的示例语言：**使用[提取方法名称]提取不同微生物的基因组RNA，并对其进行测定以显示每种引物和探头组[如果适用]与其他微生物的核酸的[一些/多/无]交叉反应性。[简要说明交叉反应性（如果有）、确认程序和最终结果。此外，提供一个表格，指明所测微生物和适当的结果/数据。建议使用的微生物列表见参考文件1。]

* 1. 临床研究：

通过将临床研究结果与[类似研究名称]结果进行比较来确定[试验名称]的性能特性。

[说明用于评价试验性能的类似试验。]

[注：可接受的类似试验方法是：

* CDC rRT -PCR猪流感小组，
* 其他EUA授权试验，
* 食品药品监督管理局检测的高性能核酸，其用于检测甲型流感，然后进行PCR以及甲型流感阳性样本的测序3，
* 食品药品监督管理局已批准的高性能核酸试验，其专门检测2009 H1N1病毒，以及
* 病毒培养物，然后进行PCR以及阳性样本测序3。]

3如果贵公司使用PCR以及测序作为比较的一部分，应确定所用PCR的LoD。我们建议贵公司对扩增子的两条链进行测序反应（双向测序），并证明测序方法能够产生至少200个连续的并具有可接受质量的碱基对（例如，质量评分为20或更高，其通过PHRED或类似软件包测量）。测序结果必须与参照或共有测序匹配，以便与类似试验一致。

## [如果使用测序，则用于引物的示例表格如下：]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 目标流感 | 引物测序 | 基因 | **扩增子（bp）** |
|  |  |  |  |
|  |

[注意：我们建议通过测试，至少10-20个临床标本由可接受的比较药物检测为阳性，50-100个标本由可接受的比较物确认为阴性，以证明临床表现。]

## [简要说明临床研究方案； 说明如何和在何处获得样本、所测样本数、样本类型和研究结果。对于核酸试验，说明病毒RNA提取过程、逆转录、RT-PCR扩增子产生、所用引物和扩增DNA的纯化。用可接受的类似试验对试验进行说明。如果双向测序是可接受的类似试验的一个组成部分，请说明测序结果的确认参数（如果适用），并提供所用系统的详细信息。

**[临床性能数据的示例表格：]**

临床性能评价概要

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| *[CDC测定或其他EUA授权的2009年H1N1流感病毒测定或双向测序]* | | | | | |
|  |  | 2009 H1N1 流感病毒阳性 | 2009 H1N1 流感病毒阴性 | 总计 |  |
| **[贵公司的试验名称]** | 2009 H1N1流感病毒阳性 |  |  |  | ％阳性一致性95％CI（％ - ％） |
| 2009 H1N1流感病毒阴性 |  |  |  | ％阴性一致性95％CI（％ - ％） |
| 总计 |  |  |  |  |

[为每个测试样本类型制备一张表格。]

## 风险和收益：

* 1. 风险

假阳性：

[**试验名称**]旨在尝试使假阳性试验结果的可能性最小化。然而，如果出现假性结果，其可能对患者带来风险：

## 患者可能被隔离，从而使其与医务人员、家人或朋友的接触变少。虽然这些措施可能已经用于符合病例定义的症状患者，但基于当前的CDC指南，即使对于试验为阳性的轻度疾病或无症状的人，也可能发生这种情况。

## 可能规定使用不必要的抗病毒药物或其他治疗。这种治疗可能具有非预期副作用。

## 在当前的公共健康紧急情况下的假阳性结果可能导致用于监测和预防的资源分配不当。

## 虽然阴性试验结果无法排除流感，但假阴性可能导致治疗延迟或缺乏。其将阻止患者获得抗病毒治疗的潜在益处，例如降低疾病的严重性和持续时间，并且可能潜在地导致重大伤害或甚至死亡。由于这些原因，开始治疗的临床决定应基于患者特性和临床评估进行，并且在等待试验结果时不应当延迟进行。

## 说明适用于贵公司的试验的任何其他风险。

## 采集样本的风险如下：

## [说明使用贵公司推荐的程序采集样本的风险。]

* 1. 益处

## 与[试验名称]相关的主要益处是，在需要和适当的情况下，可靠地对人体样本进行测试以确定2009 H1N1流感病毒是否存在。

## 真阳性结果可为诊断2009 H1N1流感病毒感染提供验证性支持。真阳性结果可以增加支持该决定的信息，在大多数情况下，即使在基于临床评估的测试可用之前，也应该开始使用抗病毒药物进行治疗。等待试验结果不应延误开始治疗的决定。此外，将2009 H1N1流感病毒鉴定为患者症状的真正原因可能会阻碍其他可能原因的进一步检查，并节省医疗资源。

## 真阴性结果可能通过允许追踪其他可能疾病而使医生和患者收益

## [说明贵公司的试验的任何其他益处。]

* 1. 可采取缓解风险或优化益处的措施：

## [说明所提交的试验如何工作，以优化益处和最小化假阳性/阴性。]

* 1. 风险收益评估

到目前为止，确认试验结果表明，[试验名称]可以满足2009 H1N1流感病毒试验的当前需求，因为其可针对2009 H1N1流感病毒阳性（或酌情推定为阳性）的人类样本提供可靠结果。

预期[试验名称]的假阳性或阴性结果的风险可通过证明使用与[CDC H1N1流感RT-PCR测定、其他EUA授权的试验或食品药品监督管理局已批准的用于检测甲型流感标识物的高性能试验，其之后进行PCR以及甲型流感阳性样本的双侧测序）类似的临床样本时的分析性能（分析灵敏度和特异性）和临床性能来缓解。

使用[试验名称]所带来的风险可通过以下方式缓解：

* 限制销售至[示例：CLIA高复杂性实验室/授权实验室/合格实验室/其他实验室（进行说明）]
* 在应急反应活动中公共健康专家的监督
* 使用[试验名称]并结合使用其他实验室、流行病学和临床评估工具

基于这些因素，使用[试验名称]的潜在收益预计超过风险。

## 医务人员和患者的情况说明书：

## [为医务人员和患者提供情况说明书]

## [情况说明书的示例：

关注诊断流感甲型H1N1（2009）实时RT-PCR测定 -

http：//www.focusdx.com/focus/cms/cms.asp?pid=h1n1

CDC rRT-PCR猪流感小组 - http：//www.cdc.gov/h1n1flu/eua/testkit.htm]

## 使用说明：

有关使用[公司名称]提供的[试验名称]的说明，请参见[网站/包装说明书]。可以通过联系[列出应该联系的人员以及如何与之联系以申请获得说明]来申请进行该过程。

## 对食品药品监督管理局保存的记录和报告的信息：

[公司]将[试验名称]销售至[示例：CLIA高复杂性实验室/授权实验室/合格实验室/其他实验室（进行说明）]以测试呼吸道样本。最终结果将通过[示例：CLIA高复杂性实验室/授权实验室/合格实验室/其他实验室（进行说明）]报告给医务人员。提交的医务人员将负责将试验结果传达给患者并进行适当说明。

[制造商名称] 将要求医务人员和患者以[电子邮件/联系信息]向[联系人姓名]报告器械不良影响。

## 拟定标签/包装说明书：

## [包括拟定包装说明书标签。]

## [包装说明书的示例 （用于核酸试验）：

## 关注诊断流感甲型H1N1（2009）实时RT-PCR测定 http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/UCM17 3517.pdf

## CDC rRT-PCR猪流感病毒小组 http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/UCM16 1598.pdf]

## 参考文件：

* 1. “Establishing Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses.” FDA： 15 February 2008. [http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDo](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm079171.htm) [cuments/ucm079171.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm079171.htm)
  2. “Guidance - Emergency Use Authorization of Medical Products” at <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125127.htm>
  3. “Novel H1N1 Flu （Swine Flu）” <http://www.cdc.gov/H1N1FLU>
  4. “Guidance for Industry and FDA Staff - Class II Special Controls Guidance Document：Reagents for Detection of Specific Novel Influenza A Viruses”  
     （<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceD> [ocuments/ucm078583.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm078583.htm)
  5. “Medical Devices and Flu Emergencies”   
     <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.ht>[m](http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm).