**行业和FDA工作人员指南；II类特殊控制指导性文件：用于检测β-葡聚糖的血清学测定**

**文件发布日期：2004年9月23日**

有关本文件的问题，请通过电话 301-796-5457或通过电子邮件atfreddie.poole@fda.hhs.gov联系Freddie M. Poole

|  |  |
| --- | --- |
| 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**  **体外诊断器械评估和安全办公室** |

**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，文件管理部（5630 Fishers Lane，rm。 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852）,供部门审议。另外，电子评论请提交至 [Regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。当提交评论时，请参考编号为2004D-0371的文件。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以接收本指南的电子副本，或发送传真请求至301-827-8149以接收硬拷贝。请使用文件编号（1825）来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

1.引言  
2. 背景  
3. 简化510（K）提交的内容和格式  
4. 范围  
5. 健康风险  
6. 性能特性  
7. 方法对比  
8.标签

**行业和FDA工作人员指南；**

**II类特殊控制指导性文件：用于检测β-葡聚糖的血清学测定**

**1.引言**

本指导性文件作为特殊控制指南而编制，以支持将β-葡聚糖血清学测定分类为II类（特殊控制）。β-葡聚糖血清学测定是由辅助假定诊断真菌感染的抗原或蛋白酶组成的器械。该器械用于定性检测具有创伤性真菌感染症状或致使患者出现创伤性真菌感染的医疗病症的患者血清中的β-葡聚糖。对血清中特定浓度的β-葡聚糖（各种具有医学重要性的真菌的主要细胞壁组分）进行的检测可用于辅助诊断深部真菌病和真菌血症。该测定应与其他诊断程序结合使用，例如微生物培养、活检样本的组织学检查和放射学检查。

本指南与联邦公报通告一起公布以宣布β-葡聚糖血清学测定的分类。1任何为β-葡聚糖血清学测定提交上市前通告（510（k））的公司将需要解决本特殊控制指导性文件涉及的问题。然而，公司只需要证明，其器械符合本指南的建议或可以某种其他方式提供等同的安全性和有效性保证。

公司必须证明，其器械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按照本指南建议的方式遵循法定和监管标准以及贵公司尝试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**

FDA认为，当与一般控制组合时，特殊控制将足以对β-葡聚糖测定的安全性和有效性提供合理保证。拟上市该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（该法案）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）解决与本指南中确定的与β-葡聚糖血清学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。

本指导性文件确定了β-葡聚糖血清学测定的分类法规和产品代码。（请参见第4节—范围）此外，本指导性文件的其他部分确定了健康风险，并说明了如果制造商遵循并与一般控制相结合，通常可解决与这些β-葡聚糖血清学测定相关的风险并可使上市前通告[510（k）]审查和批准及时进行的措施。本文件补充其他有关上市前通告提交的具体内容要求的FDA文件。贵公司还应参考21 CFR 807.87和有关此主题的其他FDA文件，如**上市前通告510（k）**。

如“**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**2”中所述，制造商可提交传统型510（k）或简化510（k）。FDA认为简化510（k）可在证明新器械的实质等同性时提供具有最小负担的方法，特别是当FDA已经发布指导性文件以提供关于在器械提交中应当处理的问题的建议时。另外，考虑对其自己已批准的器械进行修改的制造商可以通过提交特殊510（k）来减轻监管负担。

**3.简化510（k）提交的内容和格式**

简化510（k）提交必须包括21 CFR 807.87中确定的必要成分，包括器械的拟定标记，其须足以说明器械、其预期用途和使用说明。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）含义内的适当支持性数据；因此，我们建议贵公司纳入一份总结报告。该报告应说明在开发和测试器械时如何使用本指导性文件以及所使用的方法或试验。该报告还应包括试验数据的总结或有关用于解决本文件中确定的风险的验收标准的说明，以及贵公司的器械特有的任何其他风险。本节将对用以满足21 CFR 807.87的一些要求的信息以及我们建议贵公司纳入简化510（k）中的一些其他项目提供建议。

**封面**

封面应明确将该提交标为简化510（k），并引用本指导性文件的标题。

**拟定标签**

拟定标签应足以说明器械、其预期用途和使用说明。（有关贵公司应在此类型器械的标签中纳入的具体信息，请参见第8节）。

**总结报告**

我们建议总结报告应包含以下内容：

* 器械及其预期用途的说明。我们建议说明应纳入对性能质量标准的完整讨论，并在适当时纳入详细的器械标记图纸。贵公司还应附加一份“使用说明”
* 器械设计的说明。
* 确定用于评估一般风险概况的风险分析方法，以及特定器械的设计和此分析的结果。 （有关通常与使用本器械相关的健康危害，请参见第5节。）
* 讨论器械特性，以解决本II类指导性文件中确定的风险以及风险分析中确定的任何其他风险。
* 贵公司已用于或打算用于解决本指导性文件第6和第7节中确定的每个性能方面的试验方法的简要说明。如果你遵循建议的试验方法，你可以引用该方法而不是对其进行说明。如果贵公司已对建议的试验方法进行修改，贵公司可以引用该方法，但应提供足够的信息来解释修改的性质和原因。对于每个试验，贵公司可以（1）以清晰和简明的形式（例如表格）简要呈现试验产生的数据，或（2）说明贵公司将应用于试验结果的验收标准。（有关质量体系规则，请参见21 CFR 820.30，子部分C -设计控制。）

如果器械设计或试验的任何部分依赖于公认的标准，则需包括：（1）在产品上市前进行试验并达到规定的验收标准的声明，或（2）符合标准的声明。请注意，在提交符合公认标准的声明之前，必须完成试验。 （该法案第514（c）（1）（B）节。）更多信息，请参见FDA指南：**实质等同性测定标准的使用；行业和FDA的最终指南**。

如果我们不清楚贵公司如何解决由FDA确定的风险或通过风险分析确定的其他风险，我们可能会要求贵公司就器械性能特性方面提供其他信息。如果我们需要评估贵公司的验收标准的妥善性，我们也可能会要求贵公司提供其他信息。（根据21 CFR 807.87（l），我们可能要求获得确定实质等同性所需的任何其他信息。）

作为提交简化510（k）的替代方案，贵公司可以提交传统型510（k），其中，须提供21 CFR 807.87所需和本指南中所述的所有信息和数据。 传统型510（k）应涵盖贵公司的所有方法、数据、验收标准和结论。考虑对其自己已批准的器械进行修改的制造商可以考虑提交特殊510（k）

**4.范围**

本文件的范围仅限于21 CFR 866.3050（产品代码NQZ）中所述的以下器械：

**21 CFR 866.3050β-葡聚糖血清学测定**

β-葡聚糖血清学测定是由用于血清学测定中的抗原或蛋白酶组成的器械。该器械旨在用于真菌感染的假定诊断。该测定适用于具有创伤性真菌感染症状或致使患者出现创伤性真菌感染的医疗病症的患者。该器械可用于辅助诊断深部真菌病和真菌血症。

**5.健康风险**

据研究者了解，目前不存在可危害患者健康的已知直接风险。然而，试验未按预期执行或结果解释中的错误可能使患者管理不正确，包括误诊和不当治疗。因此，使用测定结果来调整治疗方案，而不考虑其他临床因素，可能带来风险。假性低β-葡聚糖测量值或假阴性结果可致使做出患者不具有创伤性真菌感染的风险的决定并且可能延迟适当治疗。假性高测量值或假阳性结果可能致使做出不必要的监测或有潜在危害的治疗。

在下表中，FDA已经确定了通常与使用本文件中所述的β-葡聚糖血清学测定相关的健康风险。本指导性文件中说明了建议用于缓解已识别风险的措施，如下表所示。 贵公司应该在提交上市前通告之前进行风险分析，以识别器械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 |
| 患者管理不正确 | 第6，7及8节 |

**6.性能特性**

**一般研究建议**

我们建议贵公司在510（k）中纳入对用于检测β-葡聚糖的方法的说明。贵公司还应在工具盒中纳入对试剂组分的说明。我们建议贵公司尽可能纳入来自预期使用人群（例如危重患者）的患者样本以用于下述分析方案。

我们建议贵公司至少在除制造商站点外的两个外部站点对该测定进行评估。一般来说，我们建议由将在临床实践中使用该试验得个体（例如，训练有素的技术人员）在将最终使用器械的试验环境（即中央实验室或护理点，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。如果贵公司可证明所测试的人群和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。贵公司可以联系微生物学器械部以讨论贵公司对临床研究存在的问题或其他问题。

我们建议贵公司提供有关方案的适当详情，以便验收标准或数据总结在评审期间可得到最好地解释。例如，当提及国家临床实验室标准委员会（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估；已批准指南” （1999）NCCLS文件EP5-A中提供的指南使用血清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、计算以及说明性能声明的格式的指南。我们建议贵公司评估相关β-葡聚糖浓度的精确性，包括医疗决策点附近和接近可报告范围限值的浓度。

我们建议贵公司在510（k）中纳入以下项目：

* 浓度的点估计
* 运行中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/或操作者的数量

我们建议贵公司确定哪些因素（例如工具校准、试剂批号、操作者）保持不变，以及哪些因素在评估期间有变化。你应该对计算方法进行说明，如果其不同于NCCLS EP5-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）见“临床化学品的干扰试验；已批准指南”（2002）NCCLS文件EP7-A。

潜在干扰源可以包括通常存在于血清中的化合物，例如甘油三酯，血红蛋白和胆红素。通常，干扰研究应包括将可能的干扰物添加到血清样本中，并且对照对照样本（没有添加干扰物），测定β-葡聚糖回收率中的任何偏差。

我们建议贵公司在510（k）中纳入以下项目：

* 所测试的干扰物的类型和水平
* 样本中的β-葡聚糖水平
* 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率的范围。这种方法比单单列出平均回收率更能提供有用信息。我们建议贵公司说明确定无干扰的标准。

贵公司可能不需要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*

我们建议贵公司在贵公司的510(k)中纳入通过测量贵公司的器械与其他细菌和真菌细胞壁组分（包括来自革兰氏阴性细菌的脂多糖（LPS），脂磷壁酸（LTA），脂多糖来自革兰氏阳性细菌，酵母甘露聚糖和酵母细胞壁提取物和半乳甘露聚糖）的交叉反应性获得的有关测定特异性的数据。我们建议贵公司说明用于评估交叉反应性的组分的纯度。

*线性*

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。 “定量分析方法的线性评估，已批准指南”（2003）NCCLS 文件 EP6-A说明了用于样本制备和赋值的方案，以及用于说明性能特性的格式。

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。

*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β-葡聚糖。

我们建议贵公司说明在评估中使用的样本类型。贵公司应定义分析灵敏度的测量方法，并提供验收标准或数据总结。我们建议贵公司灵敏度说明如何将低于灵敏度水平的测量值报告给用户。

*样本收集和处理条件*

我们建议贵公司通过评估器械是否能够在建议用户使用的存储时间和温度下保持可接受的性能（例如精确性），来证实标签中有关样本储存和运输的声明。例如，一项适当的研究可以包括对在时间、温度或指定数量的冷冻/解冻循环条件下存储的等分试样进行的分析。我们建议贵公司说明在推荐的存储和处理条件下可接受回收率范围的标准。

**7.方法对比**

*临床灵敏度*

我们建议贵公司将贵公司的测定与创伤性真菌病和真菌血症的临床诊断进行对比，该诊断通过观察临床体征和症状以及使用符合公认的医疗实践的其他诊断方法获得。贵公司可以适当参考欧洲癌症研究和治疗组织（EORTC）的创伤性真菌感染合作小组（IFICG）和国家过敏症和传染病研究所的真菌病研究小组（MSG）的指南，这些指南对已经证实的、可能出现的创伤性真菌疾病的标准进行了详细说明。贵公司的研究人群应包括根据真菌感染的临床体征和症状已确定为阳性和高风险受试者（即由于如血液恶性肿瘤、移植或外科重症监护等潜在病症，对广谱抗生素有中性粒细胞减少、发热或无反应的患者）。与用于评估性能特性的研究一样，在开始临床研究之前，贵公司可以联系微生物学器械部以对贵公司的研究计划进行探讨。

*临床特异性*

我们建议贵公司对贵公司的β-葡聚糖血清学测定在非垂危但有类似于创伤性真菌血症和真菌病的体征和症状的住院患者中的临床特异性进行评估。我们希望贵公司纳入因真菌感染以外的原因而入院的患者。

*样本选择、纳入和排除标准*

我们建议贵公司对患者样本进行评估，其中β-葡聚糖浓度分布在测定的可报告范围内。我们建议贵公司清楚说明如何选择样本，包括排除样本的原因。我们建议贵公司纳入目标人群中的患者（即来自危重患者的血清样本）。

样本量是否适当取决于诸如样本的变异性和试验结果的标准偏差等因素。我们建议贵公司提供用于确定研究样本量的统计方法。

*预期值*

我们建议贵公司对无症状的患者进行评估，以确定健康人群中β-葡聚糖是否存在。我们还建议贵公司从其他住院患者收集数据，其中，这些患者为已垂危但不被认为具有创伤性真菌病和真菌病的风险的患者。我们建议贵公司选择对照组，其年龄和性别分布与选择用于灵敏度研究的患者相似，以便使测定结果中的样本变异性和偏差最小化。

*结果提交*

当提交贵公司的研究结果时，我们建议贵公司对比用贵公司的器械获得的β-葡聚糖血清学测定结果与标准检测方法（即血培养、活检标本的组织病理学检查和真菌病和真菌血症的临床诊断的放射学标志）所获得的结果。我们建议贵公司根据临床状态（例如已验证的感染、可能的感染和健康个体）和风险人群（感染真菌的高或低风险）对数据进行分层并分析，如果这些因素有可能导致结果偏差。

**8.标签**

上市前通告应纳入足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议旨在帮助贵公司制备符合21 CFR 807.87（e）的要求的标签。6

**使用说明**

我们建议说明应清晰简明以描述特定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**

为缓解因结果不准确而产生的风险并帮助用户验证测定是否正确执行，我们建议贵公司在标签中提供质量控制建议的详细说明。

**局限性**

我们建议贵公司说明测定的局限性并在标签中进行声明，具体如下：

* 真菌感染、包裹的组织位置以及某些真菌产生的β-葡聚糖的量可影响该分析物的血清浓度。向血液中提供β-葡聚糖的能力的降低可使检测某些真菌感染的能力降低。隐球菌属（spp。）由于包裹细胞可产生低水平的β-葡聚糖。 目前并不知晓接合菌（包括犁头霉（Absidia），毛霉属和根霉属）是否可产生β-葡聚糖。
* 某些健康个体具有升高的β-葡聚糖水平，该水平所属区域不定。 在这种情况下，建议进行额外的试验。
* 患者试验的频率将取决于真菌感染的相对风险。 对于有风险的患者，推荐每周至少2至3次的采样率。
* 在血液透析患者、用某些分级血液制品（例如血清白蛋白和免疫球蛋白）治疗的受试者以及暴露于含β-葡聚糖的纱布的标本（或受试者）中发现假阳性结果。
* 溶血、脂血症或含有胆红素的样本可能会影响测定性能。
* 当使用某些纤维素透析膜时，血液透析患者可获得高水平的β-葡聚糖。 用三乙酸纤维素膜或聚甲基丙烯酸甲酯膜的血液透析似乎不影响测定。
* 某些外科用纱布和海绵可以过滤高水平的β-葡聚糖，这可能导致β-葡聚糖血清学测定产生瞬时假阳性结果。

**警告和预防措施**

我们建议贵公司纳入以下警告和预防措施：

* 建立一个清洁的环境以在其中进行测定。 使用经认证不含干扰水平的β-葡聚糖的材料和测定。 请注意，β-葡聚糖以及来自人体、衣服、容器、水和浮尘的真菌污染可能会干扰β-葡聚糖血清学测定。
* 该测定需要极度重视技术和试验环境。对技术人员在测定方法和避免污染方面进行彻底培训对于测定的有效性至关重要。
* 处理患者标本时，请使用合适的防护服和无粉手套。

1 与21 CFR第866部分子部分D中的其他分类法规不同（其标题使用了术语“试剂”），FDA正使用“测定法”来指代该器械类型，因为该术语可更准确地反映这种类型的器械。

2新版510（k）范式

3有关建议格式，请参见适应症表格（PDF文件大小：1.03MB）。

4如果FDA根据验收标准进行实质等同性测定，则在引入州际商业之前应对本器械进行试验并证明其满足这些验收标准。如果成品器械不满足验收标准，并因此与已批准的510（k）中所述的器械不同，FDA建议提交者应用与用于评估对合法销售器械进行的修改相同的标准（21 CFR 807.81（a） （3））以确定成品器械的上市是否需要批准一份新的510（k）。

5请参见符合公认标准声明的必要成分（所有上市前通告[510（K）]提交的筛选清单）。

6 虽然510（k）文件中无需提供最终标签，但在将医疗器械引入州际商业之前，最终标签必须满足21 CFR 801或21 CFR 809.10的要求。本指南中的标签建议与第801部分和第809.10节的要求一致。