**行业和FDA工作人员指南**

**血凝分析仪的510（k）提交资料**

**发布日期：2003年6月19日**

有关此文档的问题，请联系Valerie R. Dada，电话号码：（301）594-1243，或发送电子邮件至vrd@cdrh.fda.gov.



**美国卫生与公共服务部  
食品药品监督管理局  
器械与放射健康中心**

**临床化学和临床毒理学器械部  
体外诊断器械评估与安全办公室**

**前言**

**公众评论**

评论和建议可在任何时间提交至食品药品监督管理局，人力资源与管理服务部，管理系统与政策部，待审问题管理处，5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852，供部门审议。

提交评论时，请标注本指南文件的确切名称。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：

http: //www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1223.pdf或通过传真接收本文件，从按键式电话机拨打CDRH资源索取自动回传系统：800-899-0381或301-827-0111，按1进入系统。在第二个语音提示时，按1订购文件。输入文件编号1223，并以（#）结束。遵照之后的语音提示完成贵公司的请求。

**目录**

[**1.** **前言** 1](#_Toc477515072)

[**2.** **背景** 2](#_Toc477515073)

[**3.** **简化510（k）提交资料的内容和格式** 2](#_Toc477515074)

[**4.** **范围** 4](#_Toc477515075)

[**5.** **健康风险** 5](#_Toc477515076)

[**6.** **性能特征** 5](#_Toc477515077)

[**7.** **方法比较** 9](#_Toc477515078)

[**8.** **标签** 10](#_Toc477515079)

**行业和FDA工作人员指南**

**血凝分析仪的510（k）提交资料**

|  |
| --- |
| 本指南代表食品药品监督管理局（FDA）关于本主题的当前见解。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。如果贵公司想讨论替代的方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司不能确定合适的FDA工作人员，请拔打本指南封面页上列出的适当电话号码。 |

1. **前言**

FDA制定本指导性文件草案，用于协助企业准备基于实验室的血凝试验系统仪器组件的上市前通告提交资料510（k）。FDA认识到一次提交资料可合理评价多个化验或试剂（参见“评估使用费：PMA补充定义、模块化的PMA费、BLA和有效性补充定义、单一应用的多个器械结合和组合产品费用；行业和FDA指南[[1]](#footnote-1)”）。为了符合政策，我们建议贵公司在下列情况下提交一份申请：

* 使用新的化验或试剂系统的新仪器，或
* 使用以前许可的化验或试剂系统的新仪器，或
* 使用新的化验或试剂系统的先前许可的仪器。

FDA指导性文件，包括本指南，并不具备法规强制性。相反，若无引用特定的法规或法定要求，指南描述部门关于主题的当前见解，应仅将其视为建议。部门指南中使用“应当”一词，意味着某事是建议或推荐，而非强制要求。

**最小负担方法**

指导性文件中确认的问题，代表我们认为贵公司器械上市前需要解决的问题。制定本指南过程中，我们仔细考虑有关部门决策的法定标准。我们还考虑贵公司符合指南和解决我们所确认问题的过程中可能出现的负担。我们认为我们已考虑产生最小负担的方法来解决指南文件中出现的问题。然而，如果贵公司认为贵公司有产生更小负担的方式来解决这些问题，贵公司应当遵从“解决最小负担问题的建议方法”文件中所规定的程序。该文件可在我们的中心网页上获取：[http: //www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html](http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html).

1. **背景**

打算将这种通用类型的器械推向市场的制造商应当：（1）符合美国《联邦食品，药品和化妆品法》（法案）的通用管理，包括21 CFR 807部分E中描述的上市前通告要求，（2）解决本指南认定的与血凝分析仪相关的健康风险和（3）除非获法案的上市前通告要求（参见21 CFR 807.85）豁免，否则应在器械上市之前从FDA获得实质等同性判定。

本指导性文件确认血凝分析仪的分类监管和产品代码（参加第4部分-范围）。除此以外，本指导性文件的其他部分列出了由FDA识别的健康风险，并描述了相应措施，如果制造商遵循这些措施并结合通用管理，则通常可解决与血凝分析仪相关的风险，从而及时对上市前通告[510 (k) ]进行审查和许可。本文件是其他关于上市前通告提交资料具体内容要求的FDA文件补充文件。贵公司也可以参考21 CFR 807.87和其他关于此主题的FDA文件，如510（k）手册-上市前通告：510 (k) -医疗器械的法规要求，[http: //www.fda.gov/cdrh/manual/510kprt1.html](http://www.fda.gov/cdrh/manual/510kprt1.html).

按照“新510（k）范例-证实上市前通告中的实质等同性的替换方法；最终指南[[2]](#footnote-2)”，制造商可以提交传统510（k）或可以选择提交简化510（k）或特殊510（k）。FDA认为简化510（k）提供证实新器械实质等同性的最小负担方法，特别是在FDA发布指导性文件后。考虑修改自己许可器械的制造商可以通过提交特殊510（k）来减少法规负担。

1. **简化510（k）提交资料的内容和格式**

简化510（k）提交资料必须包含21 CFR 807.87中认定的必备要素，包括足以描述器械的拟定标签，器械预期用途和使用说明书。简化510（k）中，FDA可以考虑采用摘要报告的内容作为21 CFR 807.87（f）或（g）含义中的适当支持数据。因此，我们建议贵公司包含一份摘要报告。该报告应当描述在器械开发和试验过程中如何使用该指导性文件，并应简要描述所使用的方法或试验和试验数据的摘要，或描述用于解决在本文件中所识别风险以及贵公司器械的任何其他特定风险的验收标准。本部分建议了满足807.87某些要求的信息以及我们建议贵公司简化510（k）中包括的其他项目。

**封面**

封面应当醒目表明提交资料为简化510（k），并引用本指导性文件的标题。

**拟定标签**

拟定标签应该足以描述该医疗器械，预期用途和使用说明书。（对于本指导性文件所涵盖的医疗器械类型，有关标签中的具体信息，请参见第7部分。）

**摘要报告**

我们建议摘要报告包含以下方面内容：

* 医疗器械及其预期用途的描述。我们建议描述应包括完整的性能质量标准探讨，并包括详细、带有标签的医疗器械图纸（适用时）。贵公司还应提交“适应症”附件。[[3]](#footnote-3)
* 医疗器械设计要求的描述。
* 用于评定风险概况的风险分析方法以及具体医疗器械的设计和分析结果的识别。（对于FDA已经确定的通常与使用此器械相关的健康风险，请参见第5部分。）
* 解决本指导性文件中所识别风险以及任何在贵公司的风险分析中所识别的其他风险的医疗器械特性讨论。
* 贵公司所使用过的或预期用于解决在本指导性文件第6部分和第7部分中所识别每个性能方面的试验方法的简要说明。如果贵公司遵从建议的试验方法，贵公司可以引用该方法而不是对其进行描述。如果贵公司修改建议的试验方法，贵公司可以引用该方法，但应该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）以明确和简洁的形式来简要介绍来自试验的数据，比如表格，或（2）描述贵公司将应用于贵公司的试验结果的验收标准。[[4]](#footnote-4)（参见21 CFR 820.30，C分部分-质量体系法规的设计控制。）
* 如果器械设计或试验的任何部分依赖于公认的标准，（1）在产品上市前将进行的试验和符合指定验收标准的声明，或（2）符合标准的声明。[[5]](#footnote-5)请注意，试验必须在提交符合公认标准的声明之前完成。（21 USC 514（c）（2）（B））。欲了解更多信息，请参阅FDA指南，实质等同性判定使用标准；行业和FDA最终指南，[http: //www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html](http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html).

如果不清楚贵公司如何解决FDA识别的风险或通过贵公司的风险分析所确定的附加风险，我们可能要求有关医疗器械性能特征方面的其他信息。如果我们需要其他信息来评估贵公司的验收标准是否充分，我们也可能要求贵公司提供相关补充资料。（根据21 CFR 807.87（1），我们可能要求确定有关实质等同性所必须的任何其他资料。）

作为提交简化510（k）的替代方案，贵公司可以提交传统510（k），提供根据21 CFR 807.87和本指南中所描述的所有信息和数据。传统510（k）应当包括贵公司所有的方法、数据、验收标准和结论。考虑修改自己许可器械的制造商应考虑提交特殊510（k）。

1. **范围**

该医疗器械技术包括但不限于以下自动化方法：光学、荧光、机械和阻抗。这种通用类型的医疗器械包括：

21 CFR 864.5400.血凝分析仪。血凝分析仪是一种自动化或半自动化的医疗器械，用于体外血凝研究中确定凝块的开始形成。

产品代码：

**GIE** 纤维蛋白检测法

**KQG** 仪器，凝血

**GKP** 仪器，凝血

21 CFR 864.5425.体外凝血研究用多用途系统。体外凝血研究用多用途系统血凝分析仪是一种由自动化或半自动化仪器及其相关试剂和控件组成的器械。该系统用于执行一系列的凝血研究和凝血因子化验。

产品代码：

**GKN** 定时器、凝块、自动化

**JBT** 定时器、凝血

**JPA** 系统、多用途体外凝血

这些通用血凝分析仪均为Ⅱ类器械，血液学及病理学器械组。

1. **健康风险**

没有对患者健康产生已知的直接风险。然而，所示的试验系统执行故障或结果的解释错误可能导致患者管理不当。

在下面的表格中，FDA已识别与本文件中提到的血凝分析仪使用相关的健康风险。这些措施推荐用于缓解在本文件中给出的这些识别风险，如下表所示。我们建议贵公司在提交上市前通告之前，先进行风险分析，以识别贵公司器械的任何其他特定风险。上市前通告应当描述风险分析方法。如果贵公司选择使用替代的方法来解决在本文件中识别的特定风险或在本文档中已识别的附加风险，贵公司应当提供足够的细节来支持贵公司用于解决这些风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **识别的风险** | **建议缓解措施** |
| 患者管理不当 | 第6、7和8部分 |

1. **性能特征**

**一般研究建议**

如果可能，我们建议贵公司纳入来自预期使用人群（即评价凝血异常的患者）的患者样本或样本池，用于下面所描述的分析方案。我们建议贵公司使用最终量产的模型器械进行研究，而非采用原型机进行研究。

FDA建议贵公司在除制造商所在地以外的至少2个外部场所评价分析仪。一般来说，我们建议器械由将在临床实践中进行该试验的个人（例如，接受过培训的专业技术人员）在最终使用的试验环境中（如中心实验室）进行性能评估。我们建议贵公司首先单独分析数据，以评价任何内部场所间的变化，并将分析结果包括在510（k）总结报告中。如果贵公司证明在不同场所之间的结果没有显著差异，贵公司可以在包装说明书中混合来自个别站点的方法比较结果。开始任何临床研究之前，贵公司可以联系免疫学和血液学器械部。

虽然加标样品可以用来补充研究，FDA警告不要使用加标样品作为评价的唯一基质，因为加标的样品可能无法提供准确的性能特征评估。FDA建议贵公司再分析研究中不要使用红细胞溶解液（经常在对照或校准材料中发现），因为这些标本不能测试所有准备步骤对试验性能的影响。

我们建议贵公司提供有关方案的适当细节，以便验收标准或数据摘要在审查期间可以获得最好的解释。这些细节对于帮助用户解释标签中的信息也是有必要的。例如，当参考NCCLS方案或指南时，我们建议贵公司表明贵公司所遵从的方案或指南的具体方面。

**具体性能特征**

**精密度**

我们建议贵公司根据NCCLS批准指南（1999年）文件EP5-A《临床化学仪器精密度性能评价》中的指南描述批内精密度和总精密度。该文件包括实验设计、计算的指南和陈述性能声明的格式。我们建议贵公司在接近医疗决策点的相关浓度和接近可报告范围限度的浓度评价精密度。

我们建议贵公司包括以下所列项目：

* 样本类型的描述
* 浓度点估计
* 批内紧密度和总精密度的标准偏差
* 精密度方案运行的场所
* 天数、运行和观察结果的次数
* 所使用的批数

我们建议贵公司确定哪些因素（仪器校准、试剂批号、操作人员）保持不变、哪些因素在评价过程中变化，如果计算方法与NCCLS EP5-A中所描述的方法不同，则需要对计算方法进行描述。

**干扰**

我们建议贵公司描述潜在干扰对每种试验参数（在分析仪上正在寻求许可的参数）的影响。实验设计的示例，包括选择试验干扰的指导，在NCCLS《临床化学干扰试验》推荐指南（1986年）EP7-P文件中有详细描述。通常，干扰研究包括在样本中加入潜在的干扰和测定试验参数相对于对照样本（未加入干扰的样本）回收的任何偏差。

我们建议贵公司包括以下所列项目：

* 所试验干扰的类型和浓度
* 样本类型
* 样本中试验参数的浓度
* 所试验的重复次数
* 计算干扰的定义或方法

贵公司可能不需要对在文献或其他来源中识别的潜在干扰执行潜在的其他干扰试验。但是，我们建议贵公司将这些潜在干扰包括在标签中。

**线性**（如果是定量或半定量化验）

我们建议贵公司通过评价样本来描述化验的线性范围，已知这些样本的浓度彼此相关。NCCLS文件EP6-P《定量分析方法的线性评价》提议指南中描述样本制备和赋值的方案，以及声明性能特征的格式。

我们建议贵公司描述样本类型和制备、浓度和重复次数。描述贵公司的验收标准或汇总数据时，我们建议贵公司包括斜率、截距、估计线的置信区间、线性范围，以及所观察到的与估计线的偏差程度（偏倚），或被认为是可以接受的各种浓度水平。通常，这些偏差可以通过列出所观察到的或相对于每种评价水平预期值的可接受值进行最佳描述。

**校准**

我们建议贵公司提供以下关于化验试剂盒中校准品的信息：

* 打开和未打开校准品的实时或加速稳定性研究的方案和验收标准。
* 赋值和确认的方案和验收标准，包括使用的任何特定仪器应用或统计分析。
* 国内或国际标准参考材料的可追溯性识别。
* 一级校准品的性能转移至至二级校准品的方案和验收标准。

有关根据862.1150归类为Ⅱ类器械的单独销售校准品信息，请参见指南《体外诊断校准品的简化510（k）提交资料》，[http: //www.fda.gov/cdrh/ode/calibrator.html](http://www.fda.gov/cdrh/ode/calibrator.html).

**参考值**

我们建议贵公司按照NCCLS文件确定预期值：

如何定义和确定临床实验室的参考区间；批准指南-第二版，NCCLS文件C28-A2，（ISBN P56238-269-I），NCCLS，940West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, 2000.

**软件**

对于采用软件控制的医疗器械，我们建议贵公司提供确认或验证资料，以及在FDA的《医疗器械中软件的上市前提交内容的指南》（[http: //www.fda.gov/cdrh/ode/57.html](http://www.fda.gov/cdrh/ode/57.html)）.中所描述的危害分析。贵公司可以参考：医疗器械使用安全：将人机工程纳入风险管理（[http: //www.fda.gov/cdrh/humfac/1497.html](http://www.fda.gov/cdrh/humfac/1497.html)），或软件确认的一般原则http: //www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/938.html

1. **方法比较**

对于血凝分析仪，我们建议贵公司将贵公司的医疗器械与合法销售的比较医疗器械进行比较，或与贵公司打算销售的分析仪具有相同预期用途的合适参考方法进行比较。作为评估性能特点的研究，贵公司可以联系FDA免疫学和血液学器械部，在启动比较研究之前输入贵公司的研究计划。

FDA建议贵公司遵从文件中提供的指南，“用患者样本进行方法比较和偏差估计；批准指南”（1995）NCCLS，关于实验指南和性能特征声明的文件EP9A。

只要可以获得以下关于样本特性的信息，库存（回顾性）样本可能适合某些研究。

**样本收集和处理条件**

我们建议贵公司通过评估医疗器械是否可以通过在建议用户的存储时间和温度内保持可接受的性能，来证明在贵公司的标签中关于样本存储和运输的声明。例如，适当的研究可能包括在时间、温度条件下存储，或所允许的冻融循环次数的等分试样分析。我们建议贵公司对在推荐存储和处理条件下回收的可接受范围标准进行声明。

**样本筛选、入选和排除标准**

我们建议贵公司评价来自贵公司的预期用途中指定目标人群的患者样本，（例如，含或不含所关注的试验参数）参数值分布在化验的可报告范围，包括接近临床相关决策点的样本。无论是否使用前瞻性或回顾性收集样本，FDA建议贵公司提供清晰的描述，说明样本如何筛选，包括排除样本的理由。我们建议贵公司指明样本是否选自具有特定临床结局或其他特征的患者。

合适的样本量取决于试验的精度、干扰、范围和其他性能特征等因素。我们建议贵公司提供统计合理性，支持研究样本量。患者数量应当足够大，以便可以观察到个体间差异。

**结果说明**

我们建议贵公司对贵公司研究的每个小组进行单独的数据分析。提供方法比较研究的结果时，我们建议贵公司包括以下信息：

* 化验是否定量或半定量：以来自新化验的结果为纵坐标（y轴），以参比方法为横坐标（x轴）进行作图，包括所有数据点、估计回归线和识别线。数据点应当代表个体测量。
* 用于拟合回归线的分析方法的描述和回归分析的结果，包括具有95%置信限的斜率和截距，估计的标准误差（以y轴方向计算）和相关系数，或衍生的百分比阳性、百分比阴性或方法之间的整体一致性，包括95%置信区间或其他适当的鲁棒性度量。
* 如果定性：显示新化验（行）对比比较试验或参比方法（列）之间一致性的2×2表格。

1. **标签**

上市前通告应当包括足够的标签细节，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。[[6]](#footnote-6)

**使用说明**

作为处方医疗器械，根据21 CFR 801.109，该器械豁免于非专业人员使用的充分说明。然而，根据21 CFR 807.87（e），我们希望看到清晰简洁的使用说明书，用于描述特定器械的技术特征和患者使用器械的方法。使用说明应当鼓励当地／机构培训项目，旨在使用户熟悉该器械的特征，以及如何安全和有效使用该器械。

**警告**

我们建议进行凝血酶原时间试验的器械包含警告标签，用以解释如何使用国际敏感指数（ISI）值，比如：

**“警告：凝血酶原时间测定的ISI值出现在当前试剂使用说明书中时必须直接输入。试剂批号、软件更新、主要服务等方面的任何变化，均需要验证ISI值。未能输入正确的ISI值将导致不正确的国际标准化比值（INR）结果。”**

我们建议以粗体或与背景高对比度来显示警告信息。

1. http: //www.fda.gov/cdrh/mdufma/guidance/1201.pdf. [↑](#footnote-ref-1)
2. http: //www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html [↑](#footnote-ref-2)
3. 推荐格式请参见[http: //www.fda.gov/cdrh/ode/indicate.html](http://www.fda.gov/cdrh/ode/indicate.html) [↑](#footnote-ref-3)
4. 如果FDA根据验收标准做出实质等同性判定，则主体器械在引入州际贸易之前应当进行试验，并证明其符合这些验收标准。如果成品器械不符合验收标准，即不同于在批准的510（k）中所描述的许可器械，FDA建议提交者采用同样的标准来评估对合法销售器械（21 CFR 807.81（a）（3））的修改，以确定成品器械的销售是否需要新510（k）。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 参见符合公认标准的声明必备要素（所有上市前通告[510 (K) ]提交资料的筛选检查清单），[http: //www.fda.gov/cdrh/ode/reqrecstand.html](http://www.fda.gov/cdrh/ode/reqrecstand.html). [↑](#footnote-ref-5)
6. 虽然最终标签不需要510 (k)许可，但是在医疗器械进入洲际贸易之前，最终标签必须符合21 CFR 801【IF体外诊断器械使用说明书：或21 CFR 809.10】的要求。除此以外，处方医疗器械的最终标签必须符合21 CFR 801.109。在本指导性文件中的标签建议与801 801部分和809.10.章节的要求一致。 [↑](#footnote-ref-6)