**II类特殊控制指南文件：临床多元测试系统仪器 - 行业和FDA工作人员指南**

**文件发布日期：2005年3月10日**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生和人类服务部**  **美国食品药品管理局**  **器械与放射卫生中心**  **体外诊断器械评价与安全办公室**  **化学与毒理学器械部** |

**前言**

**公众意见：**

可以在任何时候将书面意见和建议提交给美国食品药品管理局文档管理组，供监管机构考虑。地址为5630 Fishers Lane，Room 1061,（HFA-305）, Rockville，MD，20852。或者，将电子意见提交给**Regulations.gov(**[**http://www.regulations.gov**](http://www.fda.gov/dockets/ecomments)**)**。当提交意见时，请提及文件编号2005D-0069。在文件被下次修订或者更新之前，意见可能不被监管机构所采用。

**额外副本**

额外副本可以通过互联网获取。您还可将电子邮件请求发送至**CDRH- Guidance@fda.hhs.gov(mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)**，以接收指南文件的副本。请使用文件编号（1546）来确定索取的指南。

**目录**

[**1.** **前言**](#_Toc496788066)

[**2.** **背景**](#_Toc496788067)

[**3.** **简易510(k)提交的内容和格式**](#_Toc496788068)

[**4.适用范围**](#_Toc496788069)

[**5.** **健康风险**](#_Toc496788070)

[**6.** **器械描述**](#_Toc496788071)

[**7.** **性能特征**](#_Toc496788072)

[**8.软件**](#_Toc496788073)

[**9.** **标签**](#_Toc496788074)

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指南文件：临床多元测试系统仪器**

**1. 前言**

本指南文件是作为特别管制指南制定的，用于支持将临床多元测试系统仪器分类到II类（特别管制）。这种类型的器械旨在检测和分类临床样品测定产生的多个信号。该仪器与特定测定一起使用，以检测多个类似的分析物，建立单个指示因子以辅助诊断。这种仪器可能与多个特异性测定兼容。该器械包含一个信号读取器单元，还可以集成试剂处理、杂交、洗涤、专用仪器控制和其它硬件组件，以及原始数据存储机制、数据采集软件和用来处理检测到的信号的软件。

本指南涉及的仪器与多元测试子集一起使用，用于检测多个类似分析物，建立单个指示因子以辅助诊断。这类测试的实例包括分析多个单核苷酸多态性（SNP）以确定患者基因型的测定，或分析多个等位基因以确定患者基因型的测定。根据与仪器一起使用的多元测试的性质，该仪器可以辅助临床应用，如筛查或诊断疾病、药物选择和给药、患者管理以及疾病进展和恶化的评估。

旨在在临床多元测试系统仪器上运行的特定多元测定或测试被视为单独的器械，不属于21 CFR 862.2570的监管范围。这些特定测定通常包括用于处理由特定测定产生的特定信号测量的软件，以及用于进行测试的试剂。这种软件是作为其所属的特定测定的一部分进行监管的。然而，如上所述，临床多元测试系统仪器确实包括其自己的软件（包括数据采集软件和用于处理检测到的信号的软件），这些软件与在该仪器上运行的测定一起使用。

临床多元测试系统仪器的生产商仅能宣称其器械与合法销售的多元测定一起用于诊断。

本指南文件与宣布临床多元测试系统仪器的分类的联邦公报通知一起发布。提交这类型器械的上市前通知（510（k））的任何企业都需要解决本特别管制指南文件中涉及的问题。企业必须证明其器械解决了本指南中确定的安全性和有效性问题，可以通过遵循本指南的建议来证明，也可以通过提供安全性和有效性的等同性保证等其它方式来证明。

**最简易方法**

[本指南文件中识别出的问题代表我们认为应该在器械上市之前解决的问题。在开发指南文件的过程中，我们仔细考虑了供管理局决策的相关法定标准。我们还考虑了您在尝试遵循指南文件并解决我们识别出的问题时所产生的负担。我们认为我们已经考虑到最简易方法来解决本指南文件所示问题。但如果您认为有可用于解决问题的较简单方法，则应遵循“[**用于解决负担最少问题的建议方法**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ucm136685.htm)**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFD AModernizationAct/ucm136685.htm）**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ucm136685.htm)文件”所述程序。

-顶部-

**2. 背景**

FDA认为，特别管制措施与通用管制措施相结合将能够为临床多元测试系统仪器的安全性和有效性提供合理的保证。因此，拟销售这类型器械的生产商应：（1）符合《联邦食品、药品和化妆品法案》（该法案）的通用管制要求，包括21 CFR 807子部分E中描述的510（k）要求；（2）解决本指南中确定的与该器械相关的具体健康风险；（3）在该器械销售前，获得FDA的实质等同性认定。

该指南文件确定了临床多元测试系统仪器的分类规定和产品编号（参见第4节 - 适用范围）。此外，本指南文件的其它部分列出了健康风险，并描述了一些具体措施，如果生产商遵守这些措施并结合通用管制措施，通常将能解决与该器械相关的风险，有助于上市前通知（510（k））的及时审查和审批。本文件补充有关上市前通知提交的具体内容要求的其它FDA文件。您还应参考21 CFR 807.87和有关此主题的其它FDA文件，**例如上市前通知510(k) (/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSub missions/PremarketNotification510k/default.htm)。**

如**“新510(k)模式—用于在上市前通知中证实实质等同性；最终指南文件”**所示，**1**制造商可以提交传统510(k)或简易510(k)。FDA认为简易510(k)提供了证实新器械实质等同性的最简单方法，特别是在FDA发布指南文件，为器械提交内容提供建议时。或者，考虑对自己的获许可器械进行改造的制造商也可以通过提交特殊510(k)来减轻法规负担。

-顶部-

**3. 简易510(k)提交的内容和格式**

简易510(k)提交必须包括21 CFR 807.87中确定的要素，其中包括足以描述器械的建议器械标签、其预期用途和使用说明。在简易510(k)中，FDA会认为总结报告的内容是21 CFR 807.87(f)或(g)的含义中的适当支持数据；因此，我们建议您纳入总结报告。该报告应说明如何在器械开发和测试过程中使用本特殊控制指南文件，并应简要说明所采用方法或测试和被应用于解决本指南文件中所识别出风险以及任何其它器械特定风险的测试数据的总结或验收标准的描述。本节提出符合21 CFR 807.87的一些要求的资料，以及我们建议您通常要纳入简易510（k）中的一些其它项目。

**封面**

### 封面应将提交明确确定为简易510(k)，并引用本指南文件的标题。

**建议标签**

建议标签应足以说明器械、其预期用途和使用说明。（有关此类器械的标签中应包括的具体信息，请参考第9节。）

**总结报告**

我们建议总结报告包含以下内容：

• 描述器械及其预期用途。您还应以附件形式提交“使用说明”**2**。（有关此类型器械的描述应包含的具体信息，请参阅第6节。）

• 器械设计描述。我们建议描述包括对性能规格的完整论述以及详细、带标签器械图纸（适当情况下）。

• 通常用于评估风险概况以及特定器械设计和分析结果的风险分析方法的标识。（有关通常与该器械的使用相关的健康风险，参考第5节。）

• 讨论解决本II类特别管制指南文件中确定的风险以及在风险分析过程中确定的任何其它风险的器械特性。

• 简要描述您已使用或打算用于解决本指南文件第6节和第7节确定的每个性能的测试方法。如果您遵循建议测试方法，您可引用该方法，而非描述该方法。如果您修改建议测试方法，您可引用该方法，但还应提供充分信息，解释说明修改的性质和原因。对于每个测试，您可以（1）以清晰简洁的形式（如表格）简要列出测试结果，或（2）描述您将用于测试结果的验收标准**3**。（另见 21 CFR 820.30，子部分C - 质量体系规定的设计控制。）

• 如果您选择依赖于任意器械设计或测试部分的获得认可的标准，则（1）将在产品上市之前执行测试，并符合指定验收标准的声明或（2）标准合规声明。**4**由于合规声明以测试结果为基础，因此我们认为在完成标准描述的测试之前，您无法正确提交合规声明。有关更多信息，请参考该法案的第514(c)(1)(B)部分和FDA指南文件，**实质等同性确定中标准的使用：行业和FDA最终指南（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073752.htm）。**

如果不清楚如何解决FDA识别出的风险或通过风险分析识别出的风险，我们会要求提供器械性能特性方面的相关附加信息。我们还会要求提供需要用于评估验收标准充分性的附加信息。（依据21 CFR 807.87(l)，我们会要求提供确定实质等同性所需附加信息。）

作为提交简易510(k)的替代方法，您可提交传统510(k)，其中应提供21 CFR 807.87要求的所有信息和数据以及本指南文件中所示所有信息和数据。传统510(k)应包含您所有的方法、数据、验收标准和结论。考虑对获认可器械进行改造的制造商应考虑提交特殊510(k)。

上述一般性讨论适用于受特别管制指南文件约束的所有器械。以下是关于如何将此特别管制指南文件应用于临床多元测试系统仪器的上市前通知的具体讨论。

-顶部-

**4.适用范围**

本文件的适用范围仅限于21 CFR 862.2570（产品代码NSU）中描述的以下器械：

21 CFR 862.2570临床多元测试系统仪器。

临床多元测试系统仪器是用于检测和分类来自一个临床样品测定产生的多个信号的装置。该仪器与特定测定一起使用，以检测多个类似的分析物，建立单个指示因子以辅助诊断。这种仪器可能与多个特异性测定兼容。该器械包含一个信号读取器单元，还可以集成试剂处理、杂交、洗涤、专用仪器控制和其它硬件组件，以及原始数据存储机制、数据采集软件和用来处理检测到的信号的软件。

旨在在临床多元测试系统仪器上运行的特定多元测定或测试被视为单独的器械。本指南文件不涉及这些测定的性能特征。指南文件***“更换试剂和仪器科政策*（/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM0 71465.pdf）*”***不适用于临床多元测试系统仪器。

-顶部-

**5. 健康风险**

FDA已经将与这类型的器械相关的健康风险确定为可能不准确的结果或不准确的报告，这可能导致不正确的诊断或患者评价，进而导致不适当和可能危险的患者管理。具体来说，仪器组件（包括：试剂引入和杂交系统，信号检测机制，仪器控制和数据采集软件以及原始数据存储机制）的故障都可能导致不准确的结果。同样，数据管理和数据库软件的故障也可能影响患者识别或错误匹配结果。此外，仪器完全无法产生任何结果可能会否定或延迟有益的适当治疗。

下表中，FDA已经确定了通常与使用本文件中所述的临床多元测试系统仪器相关的健康风险。如下表所示，本指南文件给出了减小这些已确认风险的建议措施。我们建议您在提交上市前通知之前进行风险分析，以识别您的器械所特有的任何其它风险。上市前通知应说明风险分析方法。如果您选择采用替代方法处理本指南文件识别出的特别风险或识别出额外风险，则您应提供充分的详细信息，以支持用于处理该风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| 所识别出风险 | 建议缓解措施 |
| 由于仪器组件故障导致的不准确或缺失的结果 | 第7和9节 |
| 由于数据管理和数据库软件故障导致的不准确或缺失的结果或报告 | 第8节 |

-顶部-

**6. 器械描述**

在您的510（k）中，您应该确定适用法规、产品编码和合法销售的实质等同器械。为方便FDA有效地审查您的器械与实质等同器械相比的所有方面，您应列表比较实质等同器械与您的器械之间的相似处和差异处。

新器械审查中的关键问题是具体的预期用途、所测试样本的类型和所使用的技术。除了描述性信息外，您还可以提交与该器械所有技术相关的适当的同行评议的文献资料，以充分描述新仪器。您应该包括以下描述性信息，以充分表征用于临床多元测试系统的新仪器。

*预期用途*

您应清楚地描述该器械的预期用途。某些仪器可能具有多种预期用途。例如，仪器可能可以测量多种类型的分子（例如：DNA或RNA）。我们建议您对每个需要独特和独立的支持性研究的预期用途进行单独申请。对于具有多种预期用途的仪器的申请，您应咨询体外诊断器械评价和安全办公室的相应审查部门。

*器械描述*

您应该确定与该仪器一起使用的合法销售的测定或测定。在该仪器上使用的多元测定可以与该仪器一起申请510（k），也可以单独申请510（k）。

我们建议您详细说明器械的使用方法。这可能包括但不限于以下内容：

• 该仪器如何设计以发挥与放大、杂交或信号检测有关的功能。

• 您提供或推荐使用的附加仪器组件及其在系统中的功能。

• 可在仪器上运行的样品类型。

• 由该仪器产生的输出类型和系统参数（例如：读取范围）。

• 相关的同行评议参考文献（如适用）。

-顶部-

**7. 性能特征**

*精确度/再现性*

我们建议您使用良好表征的样品和阳性及阴性对照测定来表征临床多元测试系统仪器的再现性。我们建议您设计研究以评估整体仪器性能，例如样品处理一致性、扫描仪漂移。您应从统计学上证明再现性研究的样本量。您的研究应包含至少两名操作员和至少3个仪器，并确保样品被设盲，操作员无法知道预期结果。对于可用于运行多种类型测定（例如：基因分型和表达阵列）的仪器，您应证明每种测定方法的可重复性能。您应提供研究方案（包括统计方法），研究结果以及测定间、扫描间、仪器间、操作员间的分析，或视情况提供其它评价。如果适用，我们建议您报告以下类型的信息。

• 适用时，提供仪器间、操作员间、器械批次间和测定内、测定间的变异系数（CV）及置信区间。如果该器械与微阵列型测定一起使用，则测定内和测定间评价对于建立该器械的可靠性尤为重要。

• 来自再现性研究的所有相关要素的数据的疼痛/夹钳相关系数、散点图和ANOVA分析。您还应酌情报告任何其它指标。

• 您在再现性研究期间观察到的任何偏倚，以及对偏倚的解释。

您所选择的材料和再现性评价设计应能使仪器的所有方面和所有维度（包括时间）都能产生足够的再现性数据。根据拟在该仪器上运行的测定的设计，这可能包括对诸如探针、底物和样品等特征的关注。为了充分研究信号检测的均匀性和稳定性，您应采用信号特征随信号检测暴露（例如，信号退化）和时间显示出最小的变化的测定法。对于包含样品制备步骤（如扩增，杂交或洗涤）的工作台，您应设计一种使仪器处于适当压力的再现性方案，即不应使用非常耐用的测定系统，以致掩盖了在制备或测定步骤期间样品完整性可能发生的变化。

*方法比较*

如果合适，您可以根据实质等同器械来评价您的器械的性能。结果通常以一致性的百分比的形式来报告。如果您无法直接比较您的器械的性能特征与实质等同器械的性能特征，FDA认为测试性能的最佳方式是与黄金标准方法（如果可用）进行比较。

*校准*

您应该为仪器的每个部分制定和推荐一种校准方法和维护方案。

-顶部-

**8.软件**

您应提交您的仪器的数据采集软件或其它软件组件的软件文档，按照关注度进行详细说明（请参阅：***医疗器械中包含的软件的上市前提交的内容指南*（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm））**。

您应在降低危害之前确定关注度。这种类型的体外诊断器械通常被认为是中等关注度，因为软件缺陷可能间接影响患者，并可能导致损伤（通过医护人员采取措施或不采取措施）。

我们认为，在准备供FDA审查的软件文档过程中，以下几点是重要要素：

• 您应充分描述软件设计。您不应包含专门设计用于支持510（k）中确定的合法销售的测定法以外的用途的软件应用程序。您还应考虑设计中的隐私和安全问题。有关这些问题的信息可以在以下关于**健康保险便利和责任法案（HIPAA）的网站上找到（http://www.hhs.gov/ocr/privacy/hipaa/understanding/index.html）**。

• 您应基于对器械设计和子系统组件（如信号检测和分析，数据存储，系统通信和网络安全）故障与错误的患者报告、仪器故障和操作员安全的关系的批判性考虑提交危害分析。

• 您应对用于提交实质等同性证明的软件版本进行核实和验证（V&V）。

• 如果您的510（k）中包含的信息是基于非公布的版本，您应识别所有差异并详细说明这些差异（包括任何未解决的异常）如何影响器械的安全性和有效性。

以下是其它参考，可帮助您在符合FDA法规的良好软件生存周期实践中开发和维护您的器械。

**• 一般软件确认原则；最终行业和FDA工作人员指南文件（/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UC M085371.pdf）。**

**• 医疗器械中现成软件使用指南：行业、FDA审查员和合规性最终指南（ssLINK/ucm073778.htm）。**

**• 21 CFR 820.30**

**（**[**http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=820.30**](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm7frs820.30)**）**

子部分C—质量体系法规的设计控制。

• ISO 14971-1；医疗器械—风险管理—第1部分：风险分析的应用。

• AAMI SW68：2001；医疗器械软件—软件生存周期过程。

-顶部-

**9. 标签**

上市前通知应包含符合21 CFR 807.87（e）要求的详细标签。以下建议旨在协助您准备符合21 CFR 807.87（e）要求的标签样本。尽管510（k）批准不需要提交最终标签，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 809.10的要求。

*性能特征*

在描述器械的性能特征时，我们建议您描述您的方案的所有相关方面，包括所使用的材料和结果。我们还建议您提供结果的图示。

*用户手册*

我们建议您提供用户手册，详细阐述临床多元测试系统仪器的所有组件。您的用户手册应详细描述软件的作用、软件的用户界面以及证明软件的功能与设计一致的性能测试结果。我们建议您提供计算机截屏、图形用户界面（GUI）以及其它帮助用户正确使用该软件的图示。

在可能的情况下，用户手册还应包括用户如何识别仪表的不正确运行或故障的描述以及故障排除指南。

**1**[**新510(k)模式（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm）**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm)

2有关建议格式，**参考使用适应症表格（http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/forms/ucm360431.pdf）**（PDF文件大小：1.03MB）。

3[如果FDA根据验收标准确定实质等同性，则应在引入州际贸易之前测试受试器械，并证实其符合这些验收标准。如果成品器械不符合验收标准，并因此不同于许可510(k)所示器械，则FDA建议提交者应用被用于评估合格上市器械改造的标准（21CFR807.81(a)(3)](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=807.81)），以确定成品器械的上市是否需要新510(k)的许可。

[**4参见获得认可的标准的合规声明的必要元素（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSub missions/PremarketNotification510k/ucm142706.htm）**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm142706.htm)（所有上市前通知【510(k)】提交的筛选检查表）。

-顶部-

**指南文件中的更多内容（医疗器械和辐射发光产品）（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm）**

**跨中心最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm081752.htm）**

**合规办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070269.htm）**

**中心主管办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm110228.htm）**

**沟通与教育办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070271.htm）**

**器械评价办公室最终指南2010 - 2016**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm198577.htm）**

**器械评价办公室最终指南1998 – 2009**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070272.htm）**

**器械评价办公室最终指南1976 – 1997**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080283.htm）**

**体外诊断和辐射健康办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070274.htm）**

**监督和生物统计办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070275.htm）**

**科学与工程实验室办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070277.htm）**

**指南草案**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm407274.htm）**

**辐射发光产品指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm283507.htm）**

**撤回指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm425025.htm）**