**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指南文件：AFP-L3%免疫学检测系统**

**文件发布日期：2005年10月4日**

有关本文件的问题，通过240-276-0493或电子邮箱地址：maria.chan@fda.hhs.gov与Maria Chan取得联系。



**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**

**免疫学和血液学器械部**

**体外诊断器械评价与安全办公室**

**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<http://www.fda.gov/dockets/ecomments>。请使用档案编号2005D-0342确认您的评论。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**

可通过互联网网址<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1570.pdf>获得额外副本或通过传真机接收本文件，请拨打按键电话800-899-0381或301-827-0111呼叫CDRH Facts-On-Demand系统。按1进入系统。在第二次语音提示时，按1订购文件。输入文件编号1570并按井号键（#）确认。按照后面的语音提示完成您的请求。有关本指南文件的使用或解释相关问题，请通过240-276-0493联系Maria Chan，或发送电子邮件至maria.chan@fda.hhs.gov。

**目录**

[**1. 引言 4**](#_Toc496719709)

[**2. 背景 5**](#_Toc496719711)

[**3. 简易510(k)提交的内容和格式 6**](#_Toc496719712)

[**4. 范围 7**](#_Toc496719715)

[**5. 健康风险 8**](#_Toc496719716)

[**6. 器械描述 8**](#_Toc496719717)

[**7. 性能特性 11**](#_Toc496719723)

[**8. 方法比较 14**](#_Toc496719725)

[**9. 预期值 14**](#_Toc496719729)

[**10. 标签 15**](#_Toc496719730)

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指南文件：AFP-L3%免疫学检测系统**

本指导代表了美国食品药品管理局（FDA）当前对本主题的想法。其不为任何人或向任何人授予任何权利，不约束FDA或公众。如果其他方法满足适用的法律和法规的要求，您可以使用其他方法。如果您想讨论其他方法，请联系负责实施本指导的FDA工作人员。如果您找不到合适的FDA工作人员，电话联系列在本指南标题页的适用号码。

* 1. **引言**

本指南文件作为特殊控制控制指南文件开发，旨在支持将AFP-L3%（甲胎蛋白的L3亚组分对总AFP的百分比）免疫学检测系统分类为II类（特殊控制）。AFP-L3%免疫学检测系统是一种体外器械，其由试剂和通过免疫化学技术定量测量人血清中的AFP和AFP-L3亚组分的自动化仪器组成。该器械旨在用于体外诊断，以便与其他实验室结果、影像学研究和临床评估一起帮助对慢性肝病患者肝细胞癌的发展进行风险评估。

本指南文件与联邦公报通知一同发布，宣布AFP-L3%免疫学检测系统的分类。任何提交AFP-L3%免疫学检测系统510(k)（上市前通知）的公司均需要解决特殊控制指南文件中涵盖的问题。但该公司只需表明其器械符合指南文件的建议，或以某种其他方式提供安全性和有效性等效保证。

## FDA指南文件（包括本指南文件）不构成强制性法律责任。相反，指南文件描述了管理局当前对某一主题的想法，除非其中引用了具体的法规或法定要求，否则只应仅将其视为建议。管理局指南文件中“应当”使用表示建议或推荐，而不是要求。

**最简易方法**

本指南文件中识别出的问题代表了我们认为在您的器械上市之前需要解决的问题。在开发指南文件时，我们认真考虑了有关管理局决策的相关法定标准。我们还考虑到您试图按照指南文件提出的方式遵守法定和监管标准，并试图解决我们所识别出问题可能引起的负担。我们认为，我们已经考虑到解决指南文件中所提出问题的最简单方法。但是，如果您认为有可用于解决问题的较简单方法，则应遵循“用于解决最简单问题的建议方法”文件中所述程序。可在我们的中心网页上查找：<http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html>。

## 背景

FDA认为，当特殊控制与一般控制相结合时，能够对AFP-L3%免疫学检测系统的安全性和有效性提供合理保证。打算出售这种类型器械的制造商应该：（1）符合《联邦食品、药品和化妆品法案》（该法案）的一般控制措施，其中包括21 CFR 807子部分E中描述的上市前通知要求,（2）处理本指南文件中确定的AFP-L3%免疫学检测系统相关特定健康风险，（3）在销售器械前，获取FDA的实质等同性确定。

本指南文件确定了AFP-L3%免疫学检测系统的分类法规和产品代码（参考第4节—范围）。此外，本指南文件的其他章节列出了FDA识别出的健康风险，并描述了通常能够解决这些系统相关风险,并获取及时上市前通知[510(k)]审查和许可的措施（如果制造商遵循并结合一般控制）。本文件是对上市前通知提交具体内容要求相关其他FDA文件的补充。此外，还应参考21 CFR 807.87和其他该主题相关FDA文件，例如：**510(k)手册-上市前通知：510(k)-医疗器械的法规要求，**<http://www.fda.gov/cdrh/manual/510kprt1.html>。

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。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 <http://www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html>

## 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他器械特定风险的测试数据的总结或验收标准的描述。本节提供的信息符合21 CFR 807.87的一些要求以及应包含在简易510(k)中的一些其他项目。

**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10节。）

**总结报告**

我们建议总结报告包含以下内容：

* + - 器械及其预期用途的描述。您还应提交“使用适应症”附件2。
		- 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。）

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2有关建议格式，参考http://www.fda.gov/cdrh/ode/indicate.html

* + - 可解决本指南文件中所识别出风险以及您的风险分析中所识别出其他风险的器械特性论述。
		- 已经使用或计划用于处理本指南文件的第7-9节中识别出的每个性能方面的测试方法的简要描述。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。对于每项测试，您应（1）以清晰且简洁的方式简要说明测试产生的数据或（2）描述您将应用于测试结果的验收标准3（另请参见21 CFR 820.30,子部分C—质量体系法规相关设计控制。）
		- 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；最终行业和FDA指南文件，**<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html>。

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)。

## 范围

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. 如果FDA基于验收标准确定实质等同性，则在引入州际贸易之前，应对受试器械进行测试，并表明其符合这些验收标准。
2. 参见获得认可的标准合规声明所需要素（筛选所有上市前通知[510(k)]提交的检查表）<http://www.fda.gov/cdrh/ode/reqrecstand.html>。

本文件的范围限于21 CFR 866.6030（产品代码：NSF）中描述的以下器械：

21 CFR 866.6030AFP-L3%免疫学检测系统。

AFP-L3%的免疫学检测系统是一种体外器械，其由试剂和通过免疫化学技术定量测量人血清中的AFP和AFP-L3亚组分的自动化仪器组成。该器械旨在用于体外诊断，以便与其他实验室结果、影像学研究和临床评估一起帮助对慢性肝病患者肝细胞癌的发展进行风险评估。

## 健康风险

AFP-L3%免疫学检测系统未能按照预期运行或结果判读错误可能会导致不准确风险评估和慢性肝病患者的不当治疗。具体来说，假的低AFP-L3%可能会导致将患者发展肝细胞癌的风险确定为较低，进而可能延迟适当监测和治疗。假的高AFP-L3%可能会导致将患者发展肝细胞癌的风险确定为较高，进而可能导致不必要评价和测试或不当治疗决定。在不考虑其他实验室结果、影像学研究和临床评估的情况下，试验结果的使用也可能会构成风险。

下文所示为FDA识别出的通常与本文件所述AFP-L3%免疫学检测系统的使用相关的健康风险。建议用于缓解这些识别出风险的措施如本指南文件的下表所示。我们建议您在提交上市前通知之前执行风险分析，以识别其他器械特定风险。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*** |
| 由于假阳性或假阴性结果而导致不准确风险评估和不当患者治疗。 | 第7-10节 |

## 器械描述

您应在510(k)中确认法规、产品代码和合法上市实质等同性对比器械。为帮助FDA有效审查您的器械与实质等同性对比器械相比较的所有方面，我们建议您纳入表格，列出实质等同性对比器械与您的器械之间的相似之处和不同之处。

### 新器械审查中的关键问题是特定预期用途、试样类型和所采用技术。您应纳入以下描述性信息，以充分表征新器械。

**预期用途**

您应清楚地描述器械的预期用途。预期用途应指定器械要检测的分析物、检测分析物的一般临床实用程序以及器械所针对的具体群体。

### 一些器械可能具有多种预期用途。需要独特的独立研究来支持多种预期用途时，我们建议您为每种预期用途提交单独申请。您应咨询免疫学和血液学器械部，获取多种预期用途器械的申请提交相关建议。

### 器械描述

### 您应详细描述您的器械所采用的方法。您还应在试剂盒中纳入试剂组分的描述。在适用情况下，你应描述质量控制设计规格。非标准设备或方法的图示或照片有助于了解新方法。除描述性信息之外，您还可提交与器械技术相关的适当同行评审文献参考，以充分描述新器械。

### 仪表和软件

如果您的器械使用特定专用仪器（无论是贵公司制造还是由其他公司制造），则应提供指定仪表的手册复件。适当情况下，您还应纳入以下信息和结果，以便支持您的描述：

* + - 表征，包括仪器如何分配值或判读试验变量的信息。
		- 校准，包括对仪器的校准和校准所用材料的描述。
		- 不确定性，包括对硬件组件在结果中引入的不确定性的潜在来源和估计的描述。

如果您指定特定仪表（按制造商或品牌），则应确保跟踪对仪器（由您或制造商）所做任何改造。如果改造引入新的或不同的试验性能问题，则应确保您的器械在改造后条件下的正确确认。

如果您的系统包含软件，则应根据关注等级提交详细软件文件（参见“*医疗器械软件上市前提交内容的最终指南文件*”[http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/337.html。](http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/337.html%E3%80%82)您应在缓解危害之前确定关注等级。该类型*体外*诊断器械被视为中等关注等级器械，因为软件缺陷会间接影响患者，并且未获取准确信息的医疗保健提供者的行为或不作为可能会导致损伤。

在编写供FDA审查的软件文件时，应该包括以下要点：

* 软件设计的完整描述。您的软件不应包括专用于支持非预期用途的实用程序。您还应考虑设计中的隐私和安全问题。有关其中一些问题的信息，可在《健康保险隐私及责任法案》（HIPAA）的以下网址中查找：<http://aspe.os.dhhs.gov/admnsimp>。
* 基于器械设计和子系统组件故障的影响的批判性思考执行的危害分析，例如信号检测和分析、数据存储、系统通信和不正确患者报告相关网络安全、仪器故障和操作员安全。
* 为证实实质等同性而要提交的软件版本完整验证与确认（V＆V）活动文档。您还应提交试验软件与仪表软件兼容性的确认相关信息。
* 如果您的510(k)中所包含的信息以非发布版本为基础，则应确认510(k)中的所有差异，并详细说明这些差异（包括未解决的异常）如何影响器械的安全性和有效性。

以下是其他参考，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；可从FDA网站获取：[http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/938.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/938.pdf.)。
* 医疗器械中现成软件使用的最终指南文件；可从FDA网站获取：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/585.pdf>。
* 21 CFR 820.30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。

## 性能特性

**一般研究建议**

可能情况下，您应在下述分析方案中纳入来源于预期使用群体（即：慢性肝病患者）的患者样本。

除了制造商机构之外，您还应在两个或更多个地理位置分散的外部机构评价您的试验。一般来说，应由将会在临床实践中执行测试的个人（例如：经过培训的技术人员）在最终使用该器械的临床环境（即：临床实验室）中评估性能。首先应单独分析数据，以评价机构间变化，并在510(k)提交中纳入分析结果。如果您证实各个机构的结果之间无显著性差异，则可将各个机构的结果汇总到包装说明书中。在开始临床研究之前，可联系免疫学和血液学器械部门，以获取方案相关意见。

### 您应提供方案相关具体信息，以便FDA能够在审查过程中判读验收标准或数据总结。例如，在涉及临床实验室标准协会（CLSI）方案或指南文件时，应指出您所遵循的方案或指南文件的特定方面。我们建议您在标签中纳入方案具体信息，以帮助用户判读标签中的信息。

#### 性能特性

#### 精度

您应采用患者样本或群体来表征机构的重复性（轮次内部）、实验室内精度和重现性。我们建议您遵循“临床化学器械精度性能评价”（CLSI文件EP5-A）中提供的指南。该文件包括实验设计、计算和说明性能要求的格式的指南。您应评价处于相关AFP-L3%测量值时的精度，其中包括临近医疗决策点和所报告范围下限的水平。我们建议您在评价中纳入3个或多个机构、多个批次和多台仪器。

您应在研究描述中确认评价过程中的恒定和变化因素（例如：仪器校准、试剂批次、操作员），并描述不同于CLSI文件EP5-A所述内容的计算方法。您还应纳入以下信息：

* + 样本类型（如矩阵、来源、制备）
	+ 天数、轮次数和观察结果
	+ 机构和/或操作员数量
	+ 目标浓度
	+ 对运行精度方案的机构的描述
	+ 所观察到的平均值和标准偏差

#### 干扰

您应该描述潜在干扰物对试验性能的影响。实验设计的实例（包括选择测试干扰物的指南）如“临床化学中的干扰测试；获批指南文件”（CLSI文件EP7-A）所示。潜在干扰源包括全血中通常可见的化合物（例如：甘油三酸酯、血红蛋白、胆红素和白蛋白）；抗氧化剂（例如：维生素C和E）以及用于治疗慢性肝病的典型药物（例如：肝硬化和病毒性肝炎）。

通常情况下，干扰研究涉及在患者样本中添加潜在的干扰物，并相对于没有添加干扰物的对照样本，确定AFP-L3%回收率的偏差。

您应描述以下研究设计相关参数：

* 受试干扰物的类型和水平
* 样本类型
* 在存在和不存在干扰物的情况下观察到的AFP、AFP-L3亚组分和AFP-L3%的浓度。
* 用于计算干扰的定义或方程式
* 您的干扰标准，例如处于Y干扰物（浓度）时小于X%的不准确度

#### 您应指出在存在特殊干扰物的情况下观察到的回收率范围。我们建议您指出所观察到的偏差趋势（例如：作为干扰物浓度的函数，所观察到度量的增加或降低）。

#### 交叉反应性

您应测量您的器械与其他胃肠（GI）癌和良性疾病（例如：胃癌、胰腺癌、结肠癌、肝硬化和病毒性肝炎）患者样本的交叉反应性，从而评价试验特异性。

#### 如果您使用合成或提取的物质来评价交叉反应性，则应评价这些物质的纯度，并在510(k)中纳入这些信息。

#### 检测限

#### 您应该确定器械检测的极限。检测限代表器械能够可靠检测到的AFP-L3%最低水平，区别于零。您应描述用于做出该决定的研究设计和结果（例如：所使用样本、测量值、计算值）。有关检测限确定的进一步论述，请参见“定量检测限确定用方案”（CLSI文件EP17-A）。

#### 线性

#### 您应该验证器械的线性范围。我们建议您遵循“定量分析方法的线性评估”，获批指南文件，CLSI文件EP6-A中的指南文件。您应描述研究设计（例如：样本类型和制备、测量值、计算方法）、试验的线性范围以及你用于确定此范围的验收标准。

***校准品和质控品***

如果您的器械包括校准品和质控品，则应在510k)中提供以下信息：

* 已打开和未打开校准品和质控品实时或加速稳定性研究用方案和验收标准。这应包括您采用的方法或分析以及到期日回收率验收标准。
* 各种校准品和质控品的值分配和确认用方案和验收标准。这应包括所采用方法或分析。
* 国内或国际标准参考资料可追溯性的标识，例如：可通过NIBSC追溯的AFP的第一个国际标准。

有关依据21 CFR 862.1150作为II类器械单独上市的校准品的信息，请参见“*体外*诊断校准品简易510(k)提交”指南文件，<http://www.fda.gov/cdrh/ode/calibrator.html>。

#### 样本收集和处理条件

您应证实标签中的试样储存和运输建议。我们建议您确定器械是否可在标签中推荐的样本储存时间和温度（包括冻融周期）条件下维持可接受性能（例如精度、偏差）。您应描述用于确定存储条件的结果和性能标准。

## 方法比较

### 研究设计：

您应比较采用您的器械获取的结果与采用具备相似使用适应症的合法上市实质等同性对比器械获取的结果。我们建议您与获得认可的参考方法（若可用）进行比较，尤其是在新器械与实质等同性对比器械之间的方法/技术之间存在广泛差异时。我们建议您遵循“方法比较和采用患者样本的偏差估计”获批指南文件，CLSI文件EP9-A中提供的指南。

### 您应设计研究，以便结果证实测试结果与样本所代表患者肝细胞癌发展相对风险概况之间的关联。结果应证实肝细胞癌发生频率与测试所获取AFP-L3%结果之间的相关性。研究应考虑到您在标签要求中指定的风险评估时间框。例如：如果标签指示测试评估3年内发展肝细胞癌的风险，则研究中所分析样本应包含3年中的纵向患者样本。在开始研究之前，您可联系免疫学和血液学器械部，获取建议研究设计相关建议。

### 结果说明：

您提供的结果应该证实AFP-L3%值与所研究患者肝细胞癌发展相对风险概况之间的相关性。

如果人口统计学因素可能会使结果出现偏差，则您应根据这些因素（例如：年龄和性别）对结果进行分类。

您应纳入新试验（y轴）与实质等同性对比器械试验（x轴）的结果图，其中包括所有数据点、估计回归线和身份线。数据点应代表单个测量值。您应提供用于拟合回归线和回归分析结果的分析方法描述，其中包括置信限为95%的斜率和截距、估计值的标准误差（按y方向计算）和相关系数。我们建议您在适当情况下采用戴明回归或另一种方法来解释两种测试系统的可变性。

## 预期值

通常不会在正常健康受试者中发现AFP的L-3亚组分，但是当正常肝细胞转化为肝癌时，特异性就会产生。因此，我们建议您的数据和标签证实健康个体、良性肝脏疾病以及其他胃肠道癌症和良性疾病患者中不存在AFP-L3%。我们建议您参考“如何定义和确定临床实验室参考区间”；获批指南文件CLSI文件C-28。

## 标签

上市前通知应包括足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议旨在帮助您编写满足这些要求的标签。虽然最终标签不需要510(k)许可，但*体外*诊断器械的最终标签必须符合21 CFR 809.10的要求，才能将*体外*诊断器械引入州际贸易。

### 预期用途

### 预期用途应与试验的性能特性和研究中所测试患者群体相一致。

### 方法原理

### 您应对器械的技术特征以及该器械如何在患者身上使用进行清晰简明的描述。此外，标签应包括所提供试剂组分和运行试验所需仪表的描述。

### 使用说明

### 您应纳入试验程序的明确说明。

### 试样收集和处理条件/稳定性

### 您应纳入试样稳定性和完整性参数的验收标准。您还应明确说明试样运输、储存、温度和指定冻/融周期的经确认条件。

### 质量控制

### 您应提供质量控制建议的描述。这应包括试验用质控品的明确解释说明和质控品相关预期结果。

### 仪表

您应提供用户手册，其中应说明指定仪表的所有组件。您的用户手册应包括对软件作用和软件用户界面的充分描述以及可证实软件按照预期运行的性能测试结果。我们建议您纳入计算机屏幕的图形表示、图形用户界面（GUI）以及其他帮助用户正确使用该软件的元素。

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。

### 如果要使用通用仪表，则应提供该仪表的规格。

### 局限性

你应充分论述试验的局限性。我们建议您在适当情况下纳入以下局限性：

* 妊娠可导致高AFP-L3%和AFP值。
* 应仅在其他实验室结果、影像学研究和患者总体临床状况的上下文中判读试验结果。
* 描述异嗜性抗体（例如：人抗小鼠抗体（HAMA））可能产生的干扰。
* 除了肝细胞癌外，产生AFP的肿瘤还可具有高AFP-L3%和AFP值。
* 急性肝炎和暴发性肝炎患者样本会表现出高AFP-L3%和AFP值。

### 性能特性

您应描述第7-9节所述每个性能特性的方案和结果。