**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指南文件：免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统**

**文件发布日期：2004年5月11日**

有关本文件的问题，通过301-594-1293转138或电子邮箱地址：nmc@cdrh.fda.gov与Nina Chace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**

**体外诊断器械评价与安全办公室**

**免疫学和血液学器械部**

**前言**

**公众意见：**

可以在任何时候将意见和建议提交给食品药品监督管理局文档管理组，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>。当提交意见时，请提及文档号2004D-0163。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/[specific](http://www.fda.gov/cdrh/) address]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（1531）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(301) 594-1293转138联系Nina Chace，或发送电子邮件至nmc@cdrh.fda.gov。

## 目录

[**1. 前言 4**](#_Toc496722804)

[**2. 背景 5**](#_Toc496722806)

[**3. 简易510(k)提交件的内容和格式 6**](#_Toc496722807)

[**4. 适用范围 8**](#_Toc496722808)

[**5. 健康风险 8**](#_Toc496722809)

[**6. 性能特征 8**](#_Toc496722810)

[**7. 方法比较 12**](#_Toc496722811)

[**8. 标签 14**](#_Toc496722812)

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指南文件：免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统**

***本指导代表了美国食品和药品管理局（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。***

## 前言

本指南文件是作为特殊控制指南开发的，用于支持将免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统分类为II类（特殊控制）。循环癌细胞（CCC）选择和计数系统是由一种或多种试剂、样本制备和细胞选择装置，以及选择和计数所制备的样本中的CCC的半自动分析仪器组成。该器械旨在计数循环癌细胞用于辅助监测和预测癌症进展以及对治疗的反应，并可用于检测复发性疾病。

本指南文件与宣布免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统分类的联邦公报通知一起发布。

提交免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统的上市前通知（510（k））的所有企业都需要解决本特殊控制指南文件中涉及的问题。然而，企业只需要证明其器械符合指南的建议，或以某种其他方式提供安全性和有效性的等同性保证。

FDA的指南文件，包括本指南，不构成法律上强制性责任。相反，指南文件描述了本机构目前对某一主题的思考，只应将其视为建议，除非引用了具体的法规或法定要求。在机构指南文件中使用的“应当”一词，表示建议或推荐某些内容，但不是必须。

**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，特殊控制与通用管制相结合将足以为免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统的安全性和有效性提供合理保证。因此，拟销售这类型器械的制造商应：（1）符合《联邦食品、药品和化妆品法案》（该法案）的通用管制措施，包括21 CFR 807子部分E中描述的上市前通知要求；（2）解决本指南中确定的与免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统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。

该特殊控制指南文件确定了免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统的分类规定和产品编号（参见第4节 - 适用范围）。此外，本特殊控制指南文件的其他部分列出了FDA确定的健康风险，并描述了一些具体措施，如果制造商遵守这些措施并结合通用管制措施，通常将能解决与这些免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统相关的风险，有助于510（k）的及时审查和签发。本文件是对上市前通知提交件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）范例 - 在上市前通知中证明实质等同性的替代方法：最终指南1**”所述，制造商可以提交传统的510（k），或者也可以选择提交简易510（k）或特殊510（k）。FDA认为，简易510（k）提供了证明新器械的实质等同性的最简易方法，特别是一旦FDA已发布了特殊控制指南文件。制造商如果要修改自己的经批准的器械，可通过提交特殊510（k）来减轻监管负担。

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

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

## 简易510(k)提交件的内容和格式

简易510(k)提交件必须包括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，我们建议您提供总结报告。该报告应描述在器械开发和测试过程中如何使用这个特殊控制指南文件，并应简要描述所使用的方法或测试，以及测试数据的总结或描述用于解决本指南文件中的已确定风险和您的器械所特有的任何其他风险的验收标准。本部分提供了符合21 CFR 807.87的一些要求的信息，以及我们建议您纳入简易510（k）中的一些其他项目。

**文件封面**

所提交文件的封面应显著标示“简易510（k）”，并引用本II类特殊控制指南文件的标题。

**标签样稿**

标签样稿应足以描述该器械组成、预期用途及其使用说明。（有关本文件所涉及类型的器械的标签中应包含的具体信息，请参阅第8节。）

**总结报告**

我们建议总结报告包含：

* 描述器械及其预期用途。我们建议该描述包括对性能要求的完整讨论，并在适当时提供详细标注的器械图纸。您还应以附件形式提交“使用说明书”2。
* 描述器械设计要求。
* 确定用于评估整体风险概况的风险分析方法以及具体器械的设计和此分析的结果。（有关FDA已确认的通常与使用该器械相关的健康风险，请参阅第5节。）
* 讨论解决II类特殊控制指南文件中确定的风险的器械特性，以及在风险分析过程中确定的任何其他风险。

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

1. 推荐格式请参考<http://www.fda.gov/cdrh/ode/indicate.html>。
* 简要说明您已使用或打算用于解决本II类特殊控制指南文件第6节和第7节中确定的每个性能的测试方法。如果您遵循建议的测试方法，您可以引用该方法而不用具体描述。如果您修改了建议的测试方法，您可以引用该方法，但应详细说明修改的性质和原因。对于每个测试，您应（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。）
* 如果器械的设计或测试有任何部分依赖于认可标准，则（1）声明在产品上市前进行测试并符合规定的验收标准，或（2）声明符合标准4。请注意，测试必须在提交符合认可标准的声明之前完成。（该法案第514(c)(1)(B)部分）。详细信息请参阅FDA指南《标准在实质等同性判定中的使用：最终行业和FDA指南》（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。传统的510（k）应包括您使用的所有方法、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殊控制指南文件约束的所有器械。以下具体讨论您应如何将此特殊控制指南文件应用于免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统的上市前通知。

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

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。如果最终器械不符合验收标准，因此而不同于已批准的510（k）中描述的器械，FDA建议申请人使用与用于评估已合法销售的器械相同的标准（21 CFR 807.81(a)(3)）来评估变化，以确定销售该最终器械是否需要申请新的510（k）。
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)]提交件的检查表）<http://www.fda.gov/cdrh/ode/reqrecstand.html>。

## 适用范围

本文件的适用范围仅限于21 CFR 866.6020描述的以下器械（产品编号：NQI）：

21 CFR-866.6020免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统

免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统由生物探针、荧光染料和其他试剂；保存和制备装置；以及用于选择和计数所制备的全血样本中的循环癌细胞的半自动分析仪器组成。该器械旨在辅助监测和预测疾病进展、对治疗的反应，并可用于检测复发性疾病。

## 健康风险

对患者没有已知的直接健康风险。然而，如果测试失败，未能按照所述的方法进行测试或结果解释错误，则可能导致患者管理不当。虚低的癌细胞测量或假阴性可能会导致无法检测到疾病进展，无法发现复发性疾病或错误指示对治疗的反应。虚高的癌细胞测量或假阳性可能会导致不适当的治疗决定，或者不能充分治疗。仅使用测定结果调整治疗方案而不考虑其他临床因素可能会造成风险。

下表中，FDA已经确定了与使用本文件所述的免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统相关的健康风险。如下表所示，本指南文件给出了减小这些已识别风险的建议措施。在提交上市前通知之前，您应进行风险分析，以识别您的器械所特有的任何其他风险。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** |
| 假阴性，虚低的癌细胞计数 | 第6、7和8节 |
| 假阳性，虚高的癌细胞计数 | 第6、7和8节 |

## 性能特征

### 一般研究建议

对于下面描述的临床前研究，您可以使用加标已知量的代表性培养癌细胞（例如：SkBr-3）的全血样本。虽然加标样本可用于补充研究，但我们提醒您不要使用加标样本作为评估中的唯一基质，因为加标样本可能无法准确评估性能特征。临床研究应包括来自预期使用人群（例如：转移性癌症患者）和适当对照组的患者样本。

FDA建议您除了在生厂公司进行测定外，还要在两个或更多个地理位置分散的外部测试机构进行测定评价。一般来说，您应由临床实践中进行测试的个人（例如：护士，经过培训的技术人员）在该器械最终使用的测试环境（即：中心实验室或护理站）下进行性能评估。您应首先对数据进行独立分析，以评价任何测试机构间的变异性，并将分析结果纳入到510（k）总结报告中。如果您可以证明测试机构间的结果没有显著差异，则可以在包装说明书中汇总来自单个测试机构的结果。在开展临床研究之前，您可以联系血液学和免疫学部门。

我们建议您提供详细的研究方案，以便FDA可以在审核期间理解验收标准或数据摘要。例如，在参考NCCLS方案或指南时，我们建议您说明您遵循的方案或指南的哪些具体方面。我们还建议您在标签中纳入研究方案的详细信息，因为这可能有助于用户理解标签中的信息。

**软件验证**

您应提供与该器械相关的所有程序的软件验证文件。FDA指南“**医疗器械所含软件的上市前提交内容指南；最终版**”（www.fda.gov/cdrh/ode/57.html）和“**医疗器械中现成软件使用指南；最终版**”（www.fda.gov/cdrh/ode/1252.html）包含推荐文件的相关信息。

FDA认为，II类器械免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统中使用的软件符合这些指南文件中提出的中度关注水平器械的定义，因为用它们进行诊断，如果误诊可能导致患者严重损伤。因此，您应提供适合中度关注水平器械的文件。

### 具体性能特征

**重现性**

您应表征您的器械的运行内精确度和总精确度。除了使用在血液中加标已知量的代表性癌细胞的加标样本外，FDA还建议使用患者样本来评估重现性。样本应涵盖适合您器械的浓度范围。“临床化学设备精密度性能的评价”中提供的准则；已批准的NCCLS指南文件EP5-A描述了一种可接受的方法。您还应评价在相关细胞浓度下的精确度，包括接近医疗决策浓度和接近可报告范围限值的那些浓度。

在适当的情况下，我们建议您在分析中纳入以下列出的项目：

* + - 样本类型（例如，加标代表性癌细胞的血液样本）
		- 细胞浓度的点估计
		- 运行内精确度和总精确度的标准偏差
		- 运行精确度方案的测试机构
		- 天数，运行次数和观测次数

您应确定哪些因素（例如：仪器校准，试剂批次，操作人员）保持不变（这些因素在评价期间是变化的），并描述计算方法（如果所用的计算方法与NCCLS EP5-A所述不同）。

**干扰**

我们建议您表征潜在干扰物对测定性能的影响。NCCLS文件EP7-A“临床化学中的干扰测试；已核准的指南”详细描述了试验设计的实例，包括选择干扰物进行测试的准则。

通常情况下，干扰研究涉及向癌细胞样本中加入潜在干扰物，并测定细胞回收率相对于对照样本（没有添加干扰物）的任何偏差。

我们建议您纳入以下项目：

* + - 所测试的干扰物的类型和水平
		- 样本类型（如：全血）
		- 样本中加标细胞的数量
		- 所测试的平行试样的数量
		- 计算干扰的定义或方法。
		- 确定无干扰的标准，例如在Y[浓度]的干扰水平下，不准确度小于X％。

如果您确认了任何观察到的偏倚趋势（即，阴性或阳性），您应该指出在特定干扰物存在下观察到的回收率的范围。

您可能不需要对文献或其他来源已确认的潜在干扰物进行额外的干扰测试。但是，我们建议您将其纳入到标签中。

**检测限**

您应该计算您的器械的检测限。这种类型测定的检测限为使用该器械在每单位体积样本内可重复检测到的最小细胞数量，不包括零。您应描述用于进行此确定的方法（例如：样本类型，灵敏度测定，验收标准）。

**参考区间**

您应确定您的器械的参考区间。NCCLS指南C28-A2“如何定义和确定临床实验室测定的参考区间”中提供的准则适用于确定参考区间。

**线性度/可报告范围**

您应验证您的器械的线性范围，并报告您用于确定该器械的线性性能的标准（例如：回归，相关系数）。您还应描述样本类型及其浓度、所使用的稀释液的数量和平行试样的数量。

我们建议您报告估计线的斜率、截距和置信区间，观察到的线性范围以及相对于估计的回归线的偏差（偏倚）程度。

**回收率**

您应确定当覆盖测定线性范围的至少五个浓度水平的细胞掺入到相关基质时的测定验收标准和回收率。

**临界值**

您应解释如何选择和确定临界点。我们建议临界值为绝对细胞数或细胞计数的显著变化。在确定测定临界值时，您应考虑临界值附近的患者样本的重现性。

## 方法比较

由于细胞选择和计数系统可能基于不同的生物学选择和检测试剂，并且由于不同器械的仪器可能有很大差异，因此FDA建议，对于免疫磁性循环癌细胞选择和计数系统，您应将您的器械的结果与用于谓词器械的参考值（临床状态，诊断，和/或结局）进行比较。与评价性能特征的研究一样，您可以在开始对比研究之前联系血液学和免疫学部门，以便FDA输入您的研究计划。

**样本收集和处理条件**

您应通过评估器械在推荐给用户的存储时间和温度下存储后是否能够保持可接受的性能（例如：精确度，回收率）来证实标签中关于样本储存和运输的声明。

**临床研究**

为了证明循环癌细胞的选择和计数的临床效用，您应证明使用您的器械进行循环癌细胞选择和计数能够显著预测或监测临床状态的变化。您可以通过测试适宜的患者样本并根据或结合其他已知的临床诊断变量（年龄，性别，疾病阶段，缓解，复发和其他状况（包括既往治疗方案））评价器械的预测能力，以此来证明这一点。您应采用适当的统计检验来确定临床灵敏度、临床特异性以及阳性和阴性预测能力。

我们建议您在临床评价研究计划中纳入以下内容：

* + - 安排研究以支持所有诊断声明和对该器械的操作重要的具体参数。
		- 由于性能可能因患者人群而异，因此应明确界定研究人群、纳入和排除标准以及选定的临床终点。
		- 我们建议您的每个研究中心都有三名或以上的研究者，包含一个或多个在美国的研究中心。
		- 在研究之前，制定外部研究中心进行评价的统一方案。在整个数据收集过程中应始终遵循这些要求。当需要进行更改时，应将其记录在案并进行说明，以便数据可以得到正确解释。
		- 应使用适当的质量控制方法进行研究。
		- 在需要IRB监督的情况下，在机构审查委员会（IRB）的审查下进行外部评价研究。
		- 使用经核准的知情同意书招募患者。

我们建议采取以下样本量和选择：

* + - 应在开始临床研究之前确定样本量和方法（例如：纳入和排除标准）。样本量应具有检测临床重要差异的足够高的统计学把握度或能力。替代方法可能适用于具有较低发病率的疾病或病症。
		- 您应对预期用途声明中声明的所有基质（例如：肝素化或EDTA抗凝血液）进行充分取样。我们还建议您清晰描述如何选择样本，以及是否选择样本用于选择特定临床结局或其他特征。
		- 用于支持该器械的预期用途声明的数据应来自该器械的预期使用人群。在适用的情况下，您还应包含来自患有疾病或病症的个体、可能会导致假阳性或假阴性结果的样本。

您的510（k）提交内容应包括您的内部方案和外部评价研究方案以及研究结果的描述。您应描述您如何处理上述有关研究计划和样本选择的问题。我们建议您在结果说明中纳入以下内容：

* + - 每位研究者的现有分析测试数据和结论，以及所有研究者的汇总的数据和结论（如果在统计学和临床上合理）。
		- 描述您使用的统计方法。
		- 提供描述性信息和实验室数据，以显示如何确定临床临界点（阳性和阴性之间的区别，两个时间点之间的显著差异或其他医疗决定限值）。描述您在确定临界点时考虑的性能特征（例如：精确度，灵敏度，特异性）。
		- 纳入与该器械相关的已发布的信息和/或临床数据的概述可能会有所帮助，如果您认为它支持您的声明。

### 结果呈现

在呈现研究结果时，我们建议您使用标准图形表示。例如：

* + - 对于生存和无进展生存分析，使用Kaplan-Meier图。
		- 对于诉求监测，使用2X2表格，显示新检测方法与参考方法或临床状态之间的一致性。
		- 对于纵向分析，使用每例患者的结果的注释图。

## 标签

上市前通知应包括符合21 CFR 807.87(e)要求的详细标签。以下建议旨在帮助您准备符合21 CFR 807.87(e)要求的标签5。

**使用说明**

为了符合21 CFR 807.87的要求，您应提供清晰简明的说明，描述特定器械的技术特征以及该器械如何用于患者。说明书应鼓励本地/机构培训计划，旨在使用户熟悉器械的功能以及如何安全有效地使用。

**局限性**

我们建议您在标签中提供局限性，描述在什么条件下可能会改变测定结果，例如，未表达测定靶分子的细胞将无法被检测到，任何同时或最近的针对测定项目的治疗方案都可能影响测定结果。

**质量控制**

我们建议您在使用说明书中确定靶向癌细胞的合适对照。

**结果解释的注意事项**

我们建议您在标签中强调，患者管理和治疗决策不应仅仅基于使用该器械获得的结果，而应始终与其他公认的临床评估方法相结合。

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

1. 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 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。