**II类特殊控制指南：JC病毒血清试剂**

**行业及美国食品药品管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2014年1月23日**

如有与本文相关的问题，请联系微生物学器械部的Haja Sittana El Mubarak（电话：301-796-6193；邮件：HajaSittana.ElMubarak@fda.hhs.gov）或Marina Kondratovich（电话：301-796-6036；邮件：Marina.Kondratovich@fda.hhs.gov）。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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****体外诊断和放射健康办公室****微生物器械部** |

**前言**

**公众意见**

## 您可以随时向美国食品药品管理局卷宗管理处提交书面的意见和建议供该机构审议，地址：马里兰州罗克维尔市Fishers大街5630号1061室（HFA-305），邮编20852。也可以提交电子版的意见到<http://www.regulations.gov>。请为所有文件标识按照联邦公报中发布的顺序列明的文档编号。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。也可以发e-mail给dsmica@fda.hhs.gov索取指导原则的电子副本，或者给301-827-8149发传真索取纸质版。请使用文档编号1790来标示索取的指导原则。

## 目录

[1. 前言 4](#_Toc496797906)

[2. JC病毒——背景信息 4](#_Toc496797907)

[3. 上市前通知——背景信息 5](#_Toc496797908)

[4. 范围 5](#_Toc496797909)

[5. 健康风险 6](#_Toc496797910)

[6. 器械说明 7](#_Toc496797913)

[6.1 器械组件 7](#_Toc496797914)

[6.2 辅助试剂 8](#_Toc496797915)

[6.3 测试方法 9](#_Toc496797916)

[7. 性能特性 11](#_Toc496797917)

[7.1 一般研究的建议 11](#_Toc496797918)

[7.2 分析性研究 11](#_Toc496797919)

[7.2.1 测定临界值 11](#_Toc496797920)

[7.2.2 精密度检测 11](#_Toc496797921)

[7.2.3 干扰 13](#_Toc496797922)

[7.2.4 交叉反应性 13](#_Toc496797923)

[7.2.5 基质比较研究 14](#_Toc496797924)

[7.2.6 高剂量钩状效应 14](#_Toc496797925)

[7.2.7 试剂稳定性 15](#_Toc496797926)

[7.2.8 样本收集与处理条件 15](#_Toc496797927)

[7.2.9 其他分析性研究 15](#_Toc496797928)

[7.3 临床表现 15](#_Toc496797929)

[7.3.1 期望值 15](#_Toc496797930)

[7.3.2 临床研究 16](#_Toc496797931)

[7.4 可检测性和对比性能 18](#_Toc496797932)

[8. 标签 19](#_Toc496797933)

[8.1 使用说明 19](#_Toc496797934)

[8.2 质量控制 19](#_Toc496797935)

[8.3 警告和注意事项 19](#_Toc496797936)

[8.4 检测结果的解释和报告 20](#_Toc496797937)

[9. 参考文献： 21](#_Toc496797938)

**II类特殊控制指南文件：JC病毒血清试剂**

**行业及美国食品药品管理局工作人员指南**

## 前言

本文旨在为用于进行性多灶性脑白质病（PML）风险分层的JC病毒（John Cunningham Virus，JCV）血清试剂划分为II类（特殊控制）医疗器械提供支持。JCV血清试剂包含用于血清学试验以识别血清和血浆中的JCV抗体的抗原和抗血清。该鉴定有助于对接受了那他珠单抗治疗的多发性硬化症和克隆氏病患者中的PML发病进行风险分层。此类医疗器械在进行性多灶性脑白质病发展的其他临床因素的背景下仅作为辅助使用。

本文不涉及JCV血清试剂除PML发病风险分层或JCV核酸扩增试剂之外的任何其他适应症。更多关于此类试验提交的信息，请联系体外诊断和放射健康办公室的微生物学器械部。

本指南确定了FDA认为能够缓解与此类医疗器械相关的健康风险的措施，并为其安全性和有效性提供了合理的保证。就JCV血清试剂提交510（k）的公司需（1）遵循特殊控制指南中规定的具体的缓解措施，或（2）使用替代性的缓解措施，但要向该机构充分地证明公司所确定的这些替代措施能够提供至少相当的安全性和有效性保证。

## JC病毒——背景信息

JCV 是一种小型、无包膜、双链DNA 的人类多瘤病毒。它的宿主范围非常有限，当前已知只有在人身上才会造成感染并引发疾病。其在人类人群中十分普遍，因为大多数成年人均对JCV 抗体呈血清反应阳性【参考1、2、3、4】。JCV感染在临床上通常是无症状的，并且在免疫活性人群中具有疾病自限性。JCV可能会导致PML的发展, 由少突胶质细胞裂解性病毒感染引起的一种罕见的人类大脑脱髓鞘疾病。JCV只有在严重免疫抑制的个体中才会通过各种宿主和病毒因子之间的复杂、不甚了解的相互作用引起PML【参考 5、6、7】。即便在大多数免疫受抑制的个体中，PML的发展也是很罕见的。那他珠单抗等免疫调节生物疗法与PML病例的增加有关联。由于JCV 感染是PML发病的一项必要的先兆，识别感染了JCV 的患者的能力是一项非常有用的工具，可用于针对PML发病的风险在接受了那他珠单抗治疗的个体中对患者进行分层【参考 8】。对血液中抗JCV抗体的监测能够确定JCV的暴露情况。

## 上市前通知——背景信息

FDA认为，特殊控制与联邦食品、药品和化妆品法案（简称“FD&C法案”）的一般控制相结合，能够为JCV血清试剂的安全性和有效性提供必要的合理保证。意欲销售这种类型的医疗器械的制造商必须（1）遵循FD&C法案的一般控制，包括，21 CFR 807第E部分中规定的上市前通知的要求，（2）满足本指南中确定的安全性和有效性的具体问题，并（3）在销售该医疗器械之前自FDA取得实质性的等同性认定。

本指南确定了JCV血清试剂的分类监管和相关产品代码。此外，本指南的其他章节还列明了健康风险并描述了风险缓解措施，制造商只需遵循这些措施并结合一般控制即可解决与这些医疗器械相关的风险，且通常能够及时地获得上市前通知【510（k）】的评审。本文将作为与JCV血清试剂上市前通知提交的具体内容要求相关的其他FDA文件的补充。关于与510（k）提交相关的更多信息，请参考21 CFR 807.87和器械与放射健康中心器械建议：全面监管协助。1

## 适用范围

本文的范围限于在21 CFR 866.3336（产品代码OYP（抗JCV抗体检测试剂盒））项下识别和分类的器械：

21 CFR 866.3336 JCV血清试剂

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

1 http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/default.htm.

1. *标识*。JCV血清试剂包含用于血清学试验以识别血清和血浆中的JCV抗体的抗原和抗血清。该标识有助于对接受了那他珠单抗治疗的多发性硬化症和克隆氏病患者中的PML发病进行风险分层。此类医疗器械在进行性多灶性脑白质病发展的其他临床因素的背景下仅作为辅助使用。
2. *分类。*II类（特殊控制）。本器械的特殊控制为FDA标题为“II类医疗器械特殊控制指南：JCV血清试剂”的指南文件。关于该指南文件的获取，请参考§866.1（e）。

本文不适用于JC病毒核酸扩增试剂或JC病毒血清试剂除PML发病风险分层之外的任何其他适用症。关于核酸扩增器械的更多信息，请联系体外诊断和放射健康办公室的微生物学器械部。

## 健康风险

FDA识别了与JCV血清试剂使用相关的以下健康风险。不按照指示使用JCV血清试剂或对其结果的错误解读均可能会导致患者管理不当。

假阳性结果可能会因感知的PML发病风险增加而导致医师和患者选择不使用那他珠单抗疗法。继而，患者的生存质量可能会因持续的多发性硬化症或克隆氏病的临床表现而下降。

假阴性结果可能会导致患者的PML发病风险被低估。这是因为事先感染JCV是PML发病一项已知的先兆。若患者得到的是假阴性结果，他们的PML发病风险将远高于预期风险。使用那他珠单抗疗法进行治疗可能会使患者罹患PML的风险增加。

对结果的错误解读可能会导致医师和患者因错估的PML发病风险而错误地选择使用或不使用那他珠单抗治疗。

### 根据本指南，拟销售这种器械的生产商必须在提交上市前通知前进行风险分析，以识别其器械所特有的任何其它风险。上市前通知必须描述所使用的风险分析方法。如果您选择使用替代方法来降低本指南中确定的特定风险，或者您或他人识别到使用此类器械的其它潜在风险，则您必须提供详细信息，说明用于减缓这些风险的方法以及您所选择方法的依据。

### 表1——已识别的风险和缓解措施

|  |  |
| --- | --- |
| **已识别的风险** | **缓解措施** |
| 假阳性结果 | 器械说明（第6节）与性能（第7节） |
| 假阴性结果 | 器械说明（第6节）与性能（第7节） |
| 不按照指示使用或对其结果的错误解读 | 标签（第8节） |

1. **器械说明**

您必须识别适用于您的器械的法规和产品代码；您必须列入一份表格，概述上市前通知已获批准的器械（或相同预期用途的其他合法销售器械）与您的器械之间的相似性和差异。我们鼓励您引用合适的同行评议论文，为您的器械可用于预期诊断用途且器械设计已采用特定的测试原理提供支持。您必须详细地描述每一器械元件。

此外，您还须列入以下描述性信息以充分描述用于在人类血清或血浆样本中检测抗JCV特异性抗体的您的器械。

### 器械组件

您必须对试剂盒所包含的试验组件进行详细地描述。您的描述必须包含以下各项：

* + - 对您的器械所测量或检测的抗体的描述，包括所检测抗体的分类和子类，例如：IgM、IgG或总免疫球蛋白等。
		- 对抗原来源和特异性、表征和提纯方法及结果的描述。如果您的器械使用重组抗原，则您必须详细说明所使用的媒介并论述潜在的交叉反应性影响。
		- 对抗原制备所用JCV 品系（包括分离物的来源，例如：来自PML患者或非PML患者）、生成该抗原的目标基因、抗原上存在的表位和选择理由的详细描述。您必须指明所用病毒株系是否有任何PML突变及其可能会对试验性能产生影响的后果。我们建议您选择能够实现对多个JCV表位（这对于所有JCV分离株而言都是常见的）进行暴露检测的株系。
* 对您所选择的抗原与其他多瘤病毒所共有的任何同源性及其对试验性能的影响的描述
* 对试验中使用的具体对照物和校准品的详细描述及对质量控制材料的主要目的的描述。来源、对照物的抗体水平、基质效应、控制性能的验收标准和如何建立对照物等。
* 对捕获试剂的描述，例如：抗原捕获或抗体捕获等。
* 对您的器械所使用的二次检测试剂（偶联物）的详细描述，包括抗体特异性（取决于试验设计，例如：所有人类Ig分类，IgG和 IgM等）、结合效率、抗体的性质（多克隆和单克隆）、抗体来源、提纯、使用说明和可能会导致潜在交叉反应性的任何因子等。
* 对您器械中的抗原和抗体试剂与类似多瘤病毒发生反应的可能性的说明。必须在器械设计方面采取措施以尽可能地减少这一潜在交叉反应性的影响，并在您的提交文件中予以说明。

### 辅助试剂

辅助试剂是您在器械标签中指定的为了实现器械标签中声明的试验性能在根据器械的使用说明实施试验时“需使用但未提供的”的试剂。本文所涉及的相关辅助试剂为根据制造商、目录或产品编号，或其他特定名称所指定的试剂，为的是使您的器械能够实现其所标示的性能特征。例如，如果您的器械标签规定使用特定品牌的试剂（例如：‘X品牌的提取缓冲液或经证明等效的其他缓冲液’），且使用任何其他提取缓冲液可能会改变您的器械的性能特征，使其与标签中报告的性能特征不符，则X品牌的提取缓冲液或经证明等效的其他缓冲液应作为本文的相关辅助试剂。2

相比之下，如果您的器械有赖于95%的乙醇且任何其他品牌的95%的乙醇均能使您的器械实现标签中所规定的性能特征， 95%的乙醇在本文中则不作为相关辅助试剂。

如果使用您的器械的仪器指定了一种或多种辅助试剂，则您必须说明如何确保使用您的器械和这些辅助试剂按照您的说明进行测试的结果与您的上市前提交中确定的性能一致。您的计划可以包括质量体系方法、产品标签或其它措施的应用。

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

2即便您规定试验中可能会使用一种或多种替代性的辅助试剂，各所述替代试剂可能仍应作为相关辅助试剂。如果您不确定特殊控制的这一方面是否适用于您的器械，我们建议您咨询FDA。

为了满足特殊控制的这一方面，您的510（k）提交文件必须满足如下所述的各要素。FDA将评估您的计划是否有助于缓解器械所带来的风险以确定其实质等同性。

1. 您的510（k）必须包含论述辅助试剂使用的一份风险评估，包括与试剂质量和差异性管理相关的风险，与随辅助试剂直接提供的使用说明和您随试验提供的使用说明之间的不一致相关的风险及存在可能会给您的试验带来不正确的结果的风险的任何其他问题。
2. 您必须使用风险评估作为适用性的基础，在510（k）中说明您计划如何通过就辅助试剂实施各种必要的控制以缓解风险。在适用的情况下，这其中可能包括：
	* 用户标签，以确保适当地使用辅助试剂（进一步的讨论请参考“标签”）。
	* 评估用户遵守辅助试剂的标签说明的计划。
	* 辅助试剂的材料规格。
	* 确认试剂批次以保证您的器械的适当性能。
	* 稳定性试验。
	* 投诉处理。
	* 纠正和预防措施。
	* 提醒用户发生涉及辅助试剂的问题将影响试验性能的计划。
	* 根据您的器械使用说明应该要解决的任何其它问题，以确保安全有效地使用您的测试并结合指定的辅助试剂。

此外，您还必须提供测试数据，以确定您提供或推荐的质量控制足以检测用辅助试剂的性能或稳定性问题。

如果您有关于辅助试剂的标识、使用和控制的问题，请联系体外诊断和放射健康办公室的微生物学器械部。

### 测试方法

您必须详细地描述您的器械所使用的方法。这其中须包括对适用于您的器械的以下要素的描述：

* + - 将使用的具体测试方法，例如：免疫测定或免疫层析程序等。
		- 将使用的免疫测定的类型，例如：竞争性和非竞争性等。
		- 对免疫测定所使用的可检测标记的描述，例如：酶促或荧光等。
		- 测定的限制因素，例如：移液、潜伏、清洗和混合等。
		- 标本类型、采集和处理方法。
		- 规定或推荐使用的试剂成分及其在系统内的功能（例如：固相载体、缓冲液、荧光染料、化学发光试剂、物质、偶联物和其他试剂等）。
		- 器械使用所涉及的仪器仪表，包括其组件及其在系统中的功能。
		- 自原始数据到报告结果的计算路径（例如：如何将原始信号转换为数值）（如适用）。其还将涉及针对背景信息的调整和规范化（如适用）。
		- 非标准器械或方法（如适用）的插图或照片。

适用时，您必须描述器械解决或缓解与检测抗JCV抗体的免疫测定程序相关的风险的设计控制规范，诸如以下各项：

* + - 尽可能地减少因污染或交叉反应性而产生的假阳性结果。
		- 建立或推荐用于抗原蛋白质提取和纯化的经验证方法。
		- 优化您的试剂和测试程序。

您必须在510（k）中对器械的工作原理进行详细说明。您必须具体地描述测试条件、测试程序和旨在为可能会产生假阳性和假阴性结果，或可能会带来生物安全风险的条件提供保障的控制措施。这其中包括但不限于以下各项：

* + - 对任何外部控制和/或内部控制的描述或建议（例如；样本阴性控制和/或监测测定性能的内部控制）。
		- 测试程序的总体设计，包括推荐测试程序中所包含的控制要素。
		- 监测对测定性能和检测产生不利影响的程序误差或因素（例如：试剂的退化）的特征和额外控制

## 性能特性

### 一般研究的建议

您必须提供充足的数据和统计评价以确定该器械在性能特性方面是否实质等同。您必须提供数据以证实该器械的预期用途声明或证明其临床意义，并验证新技术的使用（如适用）。通常，测试地点必须能够代表提交人意欲销售该器械的地点，例如：临床实验室。

### 分析性研究

您必须在510（k）中详细论述您用于评价如下所述的各项性能特性的研究设计。必须使用器械的最终版本实施各项分析性能研究。

### 测定临界值

您必须提供数据并说明如何确定测定临界值及如何在临床上对其进行验证。必须在510（k）中说明如何确定阳性、阴性、无效或不确定的（若适用）结果及应如何对其进行解读。必须在510（k）的提交文件中，提供该器械所有输出的某一信号的临界值。作为这一操作的一部分，您必须：

* + - 提供定义该器械的阴性结果的临界值。若该器械只有两种输出（阴性/阳性），则该临界值也能够定义该器械的阳性结果。
		- 若该器械存在不确定区域，则说明如何确定临界值及如何规定该不确定区域的临界值（限值）。
		- 若您对原始不确定结果的解读需要重新测试或需要应用验证性测定，则提供一种结合原始不确定结果和验证性测定结果定义最终结果的算法（注意：应在开始临床研究之前建立这一算法）。
		- 若器械的其中一项最终输出可能是一项可疑结果，则说明在取得该可疑结果后如何对其进行跟进并提供建议。
		- 若器械存在“无效”结果，则说明如何界定无效结果。如果内部控制是无效结果确定的一部分，则必须对对照结果的各种可能的组合进行解释。并就如何对无效结果进行跟进提供建议。

### 精密度检测

您必须提供数据对器械的精密度进行评估（即：可重复性/再现性）。临床和实验室标准研究所（CLSI）文件，“临床化学器械的精确性评价”（CLSI 文件 EP05-A2）【参考 9】、“精密度和真实性性能的用户验证”（CLSI 文件EP15-A）【参考10】和“定性试验性能评价的用户协议”（CLSI 文件EP12-A2）【参考11】包含可能有助于建立精密度研究的实验设计、计算和结果呈现格式的建议。您必须识别测定差异性来源，并将其纳入到精密度研究中。必须使用器械的数值（例如：临界值的信号）和定性值（例如：阳性、阴性）对数据进行分析。

您必须进行实验室内的精密度测试（即：在制造商场所）。若该器械预期仅在一间实验室中使用，则应包含来自该实验室的多名操作员。对重现性（批内分析不精密度），批间、日间和操作员间的不精密度分量进行评估。

若该器械预期将在不止一间实验室中使用，则必须在三不同的地点（至少2个外部地点）实施重现性研究。针对这三个地点，对每一地点的精密度进行评价，并提供其重现性（批内分析不精密度），批间、日间和操作员间等不精密度分量。此外，还应使用合适的不精密度分量和站点间的分量提供综合数据的精密度。

您必须使用患者样本、测定校准品和您提供或推荐用于该器械的质量控制材料进行这一表征。必须对相关浓度下的精密度进行评估，包括靠近医学诊断点的浓度（例如：在检测限处）。测试组必须包含至少三种样本：

* + - “高阴性”样本：具有低于临床上建立的临界值的病毒浓度的样本，该样本的重复测试结果在大约95%的时间内呈阴性，在大约5%的时间内呈阳性（C5浓度）。
		- “低阳性”样本（接近检测限）：具有略高于临界值的待分析物浓度的样本，该样本的重复试验结果在大约95%的时间内呈阳性。
		- “中度阳性”样本：具有在大约100%的时间内预期均会出现阳性结果的浓度的样本（例如：大约是临床规定临界值浓度的两到三倍）。

您必须将以下各项包含到510（k）中：

* + - 对精密度研究中包含的因素（天数、操作员数、仪表数、试剂批次、校准周期等）的详细描述。
		- 对研究设计进行描述，包括哪些因素保持不变和哪些因素在评估期间会发生改变等。

我们建议您就精密度研究中的每一样本提供以下各项：

* + - 数值的平均值。
		- 各分量的方差及总不精密度（标准偏差和百分变差系数（CV））.
		- 各站点单独的阳性（高于临界值）和阴性（低于临界值）结果百分数及所有站点的总阳性（高于临界值）和阴性结果百分数。
		- 各站点单独的无效结果百分数和所有站点的总无效结果百分数。

### 干扰

您必须描述潜在干扰物对测定性能的影响。CLSI EP07-A2【参考12】详细描述了实验设计的示例，包括与选择测试用干扰物相关的指南。内源性干扰的潜在来源可能包括血清和血清中常见的化合物，包括但不限于血红蛋白、脂类、胆红素、丙种球蛋白、胆固醇、总蛋白（清蛋白）和抗坏血酸等。您必须对预期使用人群可能会使用的伴随药物治疗等外源性物质的潜在干扰作用进行评估。

您必须包含以下各项：

* + - 所测试干扰物的类型和水平
		- 样本中的抗体水平，包括对如何对抗体含量进行测定的说明。
		- 所测试同种样本的数目
		- 干扰计算的标准和方法
		- 所观察到的干扰效应（回收率）的点估计值，以测试和控制样本均值之间的差值百分数表示。

您必须识别所观测到的任何偏差趋势（即：阴性或阳性）并注明在存在特定干扰物的情况下所观测到的回收率的范围。这种方法比单独列出平均回收率更有意义。您必须建立和阐述在研究开始之前用于确定非干扰的标准或水平。

您可能不需要使用在文献中已识别或已通过其他来源识别的潜在测定干扰物进行额外的干扰测试。在这种情况下，通过在标签中进行适当地引用可能适合用于处理额外的潜在干扰物。

### 交叉反应性

您必须通过测量器械与其他基因相关或临床相关病毒抗体、引起神经系统症状的微生物制剂或免疫受损患者体内可能存在的微生物菌剂的交叉反应活性纳入与测定分析特异性相关的数据。例如，对与以下制剂的抗体的潜在交叉反应性的评估：

* + - 对BKV等其他多瘤病毒的抗体
		- 对HSV、HIV、CMV、VZV、HHV6和EBV的抗体
		- 对*无乳链球菌*、*大肠杆菌、单核细胞增多性李斯特氏菌、沙眼衣原体、肺炎衣原体、肺炎支原体、解脲脲原体、肺炎克雷伯菌、金黄色酿脓葡萄球菌、表皮葡萄球菌、脑膜脓毒性金黄杆菌、结核分支杆菌、绿色链球菌、*革兰氏阴性杆菌、其他革兰氏阳性微生物、*梅毒螺旋体、*乳酸菌和厌氧菌、*白色念珠菌*和耶氏肺孢子虫等其他真菌的抗体。

您必须在510（k）提交文件中说明如何测定某一特定的交叉反应物是否存在，并说明用于评价潜在的交叉反应性和预先确定的验收标准的方法。额外的交叉反应性试验或替代性测试必须有有效的科学依据予以支持。我们建议您与体外诊断和放射健康办公室微生物学器械部取得联络以讨论替代性交叉反应性研究。

### 基质比较研究

在基质比较研究中必须对至少40组配对的血样和血清样本进行评估；血清样本的数值必须跨越器械数值的区间。在评价血清与血浆样本数值之间的系统差时，必须进行Deming或 Passing-Bablok回归。关于回归分析的更多信息，请参考CLSI 文件EP09-A2-IR“使用患者样本的方法比较和偏差估计”【参考13】。必须提供结果的散点图及线性回归线和对角线。对于线性回归分析，应提供斜率并使用95%置信区间进行截断。使用线性回归方程在临界值点处对系统差进行估计。

若就血清和血浆样本取得了重复的测量值，则对各样本类型的再现性进行估计。若经研究发现其再现性依赖于血清样本的数值，则可将区间划分成子区间，并就各子区间分别评价其再现性。在比较血清和血样样本的再现性时，应使用95%的置信区间（基于F分布）计算两个标准偏差的比值。此外，您还必须在二乘二表格中对血清和血浆样本的定性结果（例如：阳性、阴性）进行比较。

### 高剂量钩状效应

您必须证明多余的分析物不会产生弯钩（前带）效应或解释说明为什么该评价不适用于您的器械设计。

### 试剂稳定性

您必须对用于测定试剂稳定性的研究设计进行说明，并在适用的情况下，对测试的条件和结果进行描述。在各项研究中，您必须描述您的验收标准及您选择的理由。CLSI文件“体外诊断试剂稳定性评价”（ CLSI文件EP25-A）【参考14】包含可能有助于建立稳定性研究的实验设计、计算和结果呈现方式的建议。

### 样本收集与处理条件

您必须通过评估样本使用您的器械（例如：临界值处的再现性）在推荐给使用者的温度和存储时间下是否能够保持合格的性能来证实标签中与样本存储和运输相关的声明。例如，一项适当的研究可能包含对存储在向器械使用者推荐的时间、温度、存储、运输或冻结/解冻周期数条件下的各等分的分析。您必须描述在推荐的存储和处理条件下回收率的可接受范围标准【参考15】。

### 其他分析性研究

建议您实施适用于您的器械的各项额外的分析性能研究。适用时，我们建议您在试验组中包含良好表征的抗JCV血清或血浆样本（如有）。若您意欲实施此类研究，建议您与体外诊断和放射健康办公室的微生物学器械部取得联系。

### 临床表现

来自临床研究的数据必须支持您的器械的使用适应症和声明。临床验证研究必须使用通过预期使用人群取得的患者样本。您必须描述各临床研究的协议，包括入选和排除标准、研究设计和统计分析方法等。

### 期望值

您必须建立代表器械预期使用人群和样本类型的患者人群中JCV抗体的期望值（所观测到的阳性率）。必须基于您的器械（而非实质等同比较的器械）提供此类结果。必须提供与研究人群相关的人口统计信息，如年龄、性别和地理区域等。必须提供按年龄分组、性别和地理区域进行分层的阳性、阴性和可疑（若适用）结果的百分数和数量。不得将献血者用于此项研究。

### 临床研究

您必须在提交文件中提供用于评估器械以解决以下各项要点的数据：

* 您的器械所产生的阳性抗JCV结果是否是预期使用患者中PML发病的一个风险因素；
* 您的器械所产生的抗JCV结果是否能够在当前已知风险因素之外提供与PML风险相关的额外信息。

器械的性能是通过敏感性和特异性，阳性和阴性似然比或阳性测试结果的PML风险、阴性测试结果的PML风险和检测前的PML风险等进行描述的。若阳性结果的PML风险高于检测前的PML风险，或阴性测试结果的PML风险低于检测前的PML风险，则阳性检测结果是一项风险因素。

阳性检测结果的PML概率等于PML受试者的阳性率乘以检测前的PML风险，除以预期使用人群所有受试者的阳性率。

阳性检测结果PML风险与检测前PML风险相比的增加值等于PML受试者阳性率与全部受试者阳性率之比。敏感性和特异性的估计值均为二项式比率；因此，在计算中可将PMA的概率看作是一个常数。

如果PML受试者器械的阳性率在统计学上高于预期使用人群器械的阳性率，则认为该器械具有统计学意义。为了证明这一点，您必须提供以下数据：

* + 在PML临床诊断之前通过已确诊的PML患者采集的样本的器械结果。您必须就每一名PML患者提供与样本采集时间和其他风险因素状况相关的信息。使用95%的置信区间计算您的器械在用于PML患者时的阳性结果百分数（敏感性）。在计算比值的置信区间时，推荐使用CLSI文件EP12-A2中描述的评分方法【参考11】。
	+ 通过代表预期使用人群的患者所采集的样本的器械结果。提供这些患者的人口统计学特征及其他相关临床信息。使用95%的置信区间计算器械在预期使用人群中阳性结果的百分数。
	+ PML受试者阳性率的计算比值和预期使用人群使用95%置信区间的阳性率。您的数据必须能够证明PML受试者的阳性率在统计学上高于预期使用人群的阳性率，且这些阳性率值在临床上均是可接受的。
	+ 考虑敏感性估计值（您的器械用于PML的阳性率）、您的器械在预期使用人群中的阳性率和PML的发生率，基于统计建模的器械性能。FDA将使用您的建模数据和风险估计值及使用95%置信区间的相对风险填写表2和表3：

表2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 患PML数 | 无PML数 | 总治疗患者数 |
| 器械阳性 |  |  |  |
| 器械阴性 |  |  |  |
| 总计 |  |  |  |

表3

|  |  |
| --- | --- |
|  | 器械性能 |
| 阳性结果的PML风险 |  |
| 阴性结果的PML风险 |  |
| 相对风险 |  |

此外，您还必须提供数据证明器械结果能够在当前已知的风险因素之外带来与PML风险相关的额外信息：预先的免疫抑制剂治疗和接受那他珠单抗治疗的时间。为此，您可以提供数据以确定器械阳性率与治疗持续之间的关系和器械阳性率与预先免疫抑制剂治疗情况之间的关系。

### 7.4 可检测性和对比性能

您必须使用代表预期使用人群的临床样本通过与有效实质等同比较器械的对比性能确定抗JCV抗体的可检测性。必须对所采集的样本进行前瞻性地检测。样本组必须包含跨越试验检测范围的样本。阳性样本必须包含至少30-50%靠近检测器械临界值的样本。您在研究中包含的用于证实JCV抗体的检测声明的总样本类型数将取决于JCV抗体在您的临床研究患者人群中的流行率和器械的性能。所有JCV抗体器械均必须证明阳性和阴性百分比的一致结果，点估计值至少为95%或临床相关的百分比值。95%（双侧）置信区间的下限必须大于90%。您必须提交来自研究的所有原始直线数据供审查。必须使用Microsoft Excel、分隔的文本文件或SAS文件提供该信息的电子版本。必须在一个二乘二的表格中提供您的计算结果。在确定样本容量时及在无法获取接近检测临界值的前瞻性样本时，建议您与体外诊断和放射健康办公室的微生物学器械部取得联络。

## 标签

您的21 CFR 809.10合规标签还必须包含以下各项信息。

### 使用说明

您必须提供简明扼要的使用说明，描述该特定器械的技术特征及如何使用该器械对患者进行检测。使用说明必须鼓励旨在使用户熟练掌握该器械的特征和其安全有效的使用方式的地方/机构培训项目。

### 质量控制

您必须对标签中的质量控制（QC）建议进行说明，并具体说明您的质量控制材料将测量的项目。您的标签必须提供使用说明，其中包括对所有质量控制措施实施日常检测。您必须通过阐明针对所有超出范围的检测结果所采取的措施描述初始及重复的质量控制结果。必须在器械包装说明书中提议相同的质量控制材料。包装说明书的质量控制部分还必须包含以下声明“应根据适用的州和/或联邦认证要求实施质量控制程序”。

### 警告和注意事项

您的标签中必须包含16 CFR第1500部分法规中所规定的适用于用户的警告或注意事项及任何其他适用于产品所带来的风险的警告；及“供体外诊断使用”的声明和适用于该器械的所有程序警告和注意事项。您必须使用如下声明或信息描述与检测的安全使用相关的问题：

* + - “遵循标准预防措施。所有患者样本和阳性对照组均应视为具有潜在的传染性并进行相应的处理”的声明
		- “应视为所有血液制品都具有潜在的传染性。提取该产品（包括对照物）所用的来源材料已经通过FDA批准的方法筛除了乙型肝炎表面抗原、丙型肝炎抗体和HIV-1/2 （AIDS）抗体，且经证明呈阴性。但是，由于没有任何已知的检测方法能够100%地保证通过人类血液所制取的这些产品不传播传染性病原体，因此与这些样本接触的所有对照物、血清样本和器械均应视为具有潜在的传染性，并应通过合适的生物危害预防措施予以清除或处置。CDC与国立卫生研究院建议在生物安全等级2级水平上对潜在的传染性病原体进行处置。”【参考16】的声明
		- “在增加患者或对照样本后，应认为试管或试板具有潜在传染性并相应地进行处理。”的声明。
		- 提供与试剂中包含的各种危险物质（例如：保存剂）相关的详细信息，推荐的处置预防措施和事故发生时的缓解措施。
		- “仅遵循包装说明书中描述的协议。对协议的修改可能会产生错误的结果。”的声明
		- “患者样本的交叉感染可能会产生错误的结果。”的声明。提供指导说明以避免弄混样本，并尽可能地减少污染。
		- “血清或血浆样本或试剂的细菌污染可能会产生错误的结果。”的声明。就无菌样本的采集提供指导说明和建议。

### 检测结果的解释和报告

若试验提供了非定量结果，您必须对期望的结果进行充分地说明。21 CFR 809.10（b）（9）。必须以表格形式提供对结果的解释。在性能未确定的情况下，不得对结果进行报告。

您必须在结果呈现中说明如何确定阳性、阴性、可疑（若适用）或无效的结果及如何对其进行解释和报告。您必须在标签的结果表中提供您的器械所产生的实际输出结果的示例和适当的解释及对于重新测试和报告的详细建议。例如，必须明确地声明阴性结果表明在所检测的样本中未检测到抗JCV抗体。

除与结果解释相关的指导外，您还必须说明抗JCV检测可能存在的结果误读问题，以帮助在器械标签的限制一节中对PML发病进行风险分层。由于没有可用于准确测定是否存在抗JCV抗体或JC病毒暴露的参考标准和方法，这一点显得尤为重要。最终用户应清楚地明白，如果抗JCV测试无法检测到JC病毒的抗体，并不能排除与JCV的接触。缺乏可检测的抗体可能是因与测试性能或宿主免疫系统相关的多种因素造成的。必须让使用者清楚阴性结果的替代方法或跟进建议以做出恰当的患者治疗决定。

局限性必须清楚地说明可能会导致虚假结果的情形，并提供结果可能被误读的示例及其后果。以下是必须考虑的局限性示例：

* + - “来自于该试验和其他血清学试验的各项结果应与患者评价过程中可供主治医师使用的临床历史、流行病学数据及其他数据有关联。”的声明。
		- “单一的阳性结果仅表明先前与JC病毒发生过接触；抗体反应的水平不可以用于确定活动性感染或疾病阶段。”
		- 一份解释说明可能会出现假阴性结果及说明阴性检测结果并不能够排除接触的可能性和PML发病的可能性的声明【参考 4、17】。然后随试验的假阴性率提供一份声明和一份如何对其进行估计的说明。
		- 一份解释说明可能会出现假阳性结果的声明。然后，随试验的假阳性率估计值提供一份声明（如适用）和一份如何对其进行测定的说明。
		- 一份解释说明由于没有可用于测定JC病毒血清学状态的认可参考方法，因而无法对抗JCV检测的假阳性率和假阴性率进行准确估计的声明。
		- 一份列举可能会导致虚假结果的情形实例的声明，诸如在您的研究或科学文献中得到证明的潜在交叉反应物；例如：“丙种球蛋白已知会与本测定发生交叉反应。接受γ球蛋白治疗的患者可能会出现错误的结果”。
		- 一份列举可能会导致错误结果的潜在干扰物的声明。
		- “抗JCV阳性结果不能用于诊断PML，而检测的结果也不能用于PML的诊断。”的声明。
		- 一份解释说明在特定情况下某些患者体内的抗体水平可能无法检测，进而导致产生假阴性结果的声明。然后提供一份声明，描述与预期使用人群相关的已知条件，例如：检测应在因清除血清中的抗体而发生血浆交换后至少两周时进行。
		- “阴性结果并不能够消除PML的发病风险，也不能排除与JCV的事先接触。阴性结果不能作为诊断、治疗或管理决定的唯一依据使用。”的声明。
		- 一份解释说明器械用于除性能已获评估的样本类型之外的其他样本类型的性能尚未确定的声明。然后提供一份声明明确地显示该器械的性能尚不确定的各人群。

## 参考文献：

1. Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, Lehtinen M, Dillner J. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. J Gen Virol. 2003 Jun;84(Pt 6):1499-504.
2. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DW, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. J Med Virol. 2003 Sep;71(1):115-23.
3. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. PLoS Pathog. 2009 Mar;5(3):e1000363. Epub 2009 Mar 27.
4. Grabowski, M.K., Viscidi, R.P., Margolick, J.B., Jacobson, L.P., Shah, K.V. Investigation of pre-diagnostic virological markers for progressive multifocal leukoencephalopathy in human immunodeficiency virus-infected patients. J Med Virol 2009; 81: 1140-50.
5. Chesters PM, Heritage J, McCance DJ. Persistence of DNA sequences of BK virus and JC virus in normal human tissues and in diseased tissues. J Infect Dis.
6. Cinque P, Koralnik IJ, Clifford DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. J Neurovirol. 2003;9 Suppl 1:88-92.
7. Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, Miro JM, Price RW. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. Lancet Infect Dis. 2009 Oct;9(10):625- 36.
8. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K, Pace A, Cheung A, Chen LL, Berman M, Zein F, Wilson E, Yednock T, Sandrock A, Goelz SE, Subramanyam M. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. Ann Neurol. 2010 Sep;68(3):295-303.
9. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline, CLSI document EP05-A2 (ISBN 1-56238-542-9) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania19087-1898USA, 2004.
10. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline, CLSI document EP15-A2 (ISBN 1-56238-574-7) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania19087-1898USA, 2005.
11. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline, CLSI document EP12-A2 (ISBN 1-56238-654-9) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania19087-1898USA, 2008.
12. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline, CLSI document EP07-A (ISBN 1-56238-584-4) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania19087-1898USA, 2005.
13. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline, CLSI document EP09- A2 IR (ISBN 1-56238-731-6) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2010
14. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline, CLSI document EP25-A (ISBN 1- 56238-706-5) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania19087-1898USA, 2009
15. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Procedures for Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline, CLSI Document H18-A3 (ISBN 1-56238-555-0) CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania19087-1898USA, 2004
16. CDC-NIH Manual. (1999) Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 4th ed. And National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Protection of Laboratory Workers from Instruments, Biohazards and Infectious Disease Transmitted by Blood, Body Fluids and Tissue (NCCLS M29- A).
17. Ryschkewitsch CF, Jensen PN, Monaco MC, Major EO. JC Virus Persistence Following Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patients Treated with Natalizumab. Ann Neurol. 2010 Jun; 68:384-391.