**II类特殊控制指南：*阴道毛滴虫*****核酸扩增检测试剂盒**

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2015年8月4日**

有关本文件的问题，联系微生物学器械科Himani Bisht博士，电话301-796-6180或发邮件至邮箱[himani.bisht@fda.hhs.gov](mailto:himani.bisht@fda.hhs.gov)。

美国卫生和人类服务署

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

体外诊断学和放射卫生办公室

微生物学器械科

**前言**

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，电子评论和建议可随时提交至http://www.regulations.gov。书面评论可提交至食品药品监督管理局，案卷管理科（5630 Fishers Lane，ROOM 1061（HFA-305），Rockville，MD，20852）。用案卷编号【2015-N-2526】注明所有评论。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。您还可以向[[CDRH-](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov) 发送电子邮件请求以接收本文件的副本。请使用文件编号1100491来注明您所要求获得的指南。

**目录**

[I. 引言 5](#_Toc497125084)

[II. 阴道毛滴虫 – 背景 5](#_Toc497125085)

[III. 特殊控制 – 背景 6](#_Toc497125086)

[IV. 范围 6](#_Toc497125087)

[V. 健康风险 7](#_Toc497125088)

[VI. 器械说明的具体要求 8](#_Toc497125089)

[VI（A）. 预期用途 8](#_Toc497125090)

[VI（B）. 测试方法学 8](#_Toc497125091)

[VI（C）. 工具 – 硬件和软件 10](#_Toc497125092)

[VI（D）. 辅助试剂 12](#_Toc497125093)

[VI（E）. 样本收集和处理 14](#_Toc497125094)

[VI（F）. 解释试验结果/报告 14](#_Toc497125095)

[VII. 性能特点 15](#_Toc497125096)

[VII（A）. 通用研究原则 15](#_Toc497125097)

[VII（B）. 对照品 16](#_Toc497125098)

[VII（B）（1）. 阴性对照 16](#_Toc497125099)

[VII（B）（2）. 阳性对照 16](#_Toc497125100)

[VII（B）（3）. 内部对照 17](#_Toc497125101)

[VII（C）. 分析性性能研究 17](#_Toc497125102)

[VII（C）（1）. 分析敏感性 17](#_Toc497125103)

[VII（C）（2）. 分析特异性 18](#_Toc497125104)

[VII（C）（3）. Cut-off值和模棱两可区的确定 19](#_Toc497125105)

[VII（C）（4）. 精密度 20](#_Toc497125106)

[VII（C）（5）. 样本储存和运输条件 22](#_Toc497125107)

[VII（C）（6）. 器械运输和器械储存研究 22](#_Toc497125108)

[VII（C）（7）. 携带污染和交叉污染研究 22](#_Toc497125109)

[VII（D）. 临床研究 23](#_Toc497125110)

[VII（D）（1）. 研究方案 23](#_Toc497125111)

[VII（D）（2）. 研究中心 24](#_Toc497125112)

[VII（D）（3）. 研究人群 24](#_Toc497125113)

[VII（D）（4）. 样本 25](#_Toc497125114)

[VII（D）（5）. 参考方法 25](#_Toc497125115)

[VII（D）（6）. 研究数据和结果的呈现 26](#_Toc497125116)

[VIII. 标签 27](#_Toc497125117)

[VIII（A）. 预期用途 27](#_Toc497125118)

[VIII（B）. 器械说明 27](#_Toc497125119)

[VIII（C）. 程序 27](#_Toc497125120)

[VIII（D）. 使用说明 27](#_Toc497125121)

[VIII（E）. 质量控制 28](#_Toc497125122)

[VIII（F）. 警告、注意事项和限制 28](#_Toc497125123)

[VIII（G）. 样本收集 29](#_Toc497125124)

[VIII（H）. 解释试验结果 29](#_Toc497125125)

[VIII（I）.预期值 29](#_Toc497125126)

[VIII（J）.性能特点 30](#_Toc497125127)

[IX. 参考文件 30](#_Toc497125128)

**II类特殊控制指南：*阴道毛滴虫*核酸扩增检测试剂盒**

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

1. 引言

本特殊控制指南支持将*阴道毛滴虫*核酸检测试剂盒分类为II类（特殊控制）器械。

本指南指出FDA认为能缓解与这些器械相关健康风险的措施，并提供合理的安全性和有效性保证。提交*阴道毛滴虫*核酸检测试剂盒510（k）上市前通知的公司将需要（1）遵守特殊控制指南中提出的特定缓解措施，或（2）采用替代缓解措施，但需证明贵公司指出的这些替代措施至少可提供等同的安全性和有效性保证并获得机构认可。

1. 阴道毛滴虫 – 背景

毛滴虫病是由一种原生动物寄生虫即*阴道毛滴虫*（*T. vaginalis*）感染引起的常见性传播疾病（STD）。在美国，估计有370万人感染，但仅约30%出现毛滴虫病的症状。[[1]](#footnote-1)

1. 特殊控制 – 背景

FDA认为特殊控制与《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C 法案）的一般控制结合时才能为*阴道毛滴虫核酸检测试剂盒*提供合理的安全性和有效性保证。因此，预计上市该类器械的制造商必须（1）遵守FD&C 法案的一般控制，包括21 CFR 807 子部分E中描述的上市前通知要求，[[2]](#footnote-2)（2）遵守本指南中确定的特殊控制或采用替代缓解措施，但需证明贵公司指出的这些替代措施至少可提供等同的安全性和有效性保证并得到机构认可，以及（3）在器械上市前从FDA获得实质等同性确定。

1. 范围

本文件的范围限于21 CFR 866.3860中描述的器械：

**21 CFR 866.3860 –** *阴道毛滴虫*核酸检测试剂盒

1. *鉴定。**阴道毛滴虫*核酸检测试剂盒由引物、探针、酶和对照品组成，用于扩增和检测有阴道炎、宫颈炎或尿道炎症状女性的宫颈拭子、阴道拭子和尿液样本中的毛滴虫核酸和/或帮助诊断无症状女性的毛滴虫病。结合其他实验室测试，毛滴虫核酸检测可帮助检验科诊断由*阴道毛滴虫*引起的毛滴虫病*。*该分类目前包含以下产品代码：

**OUY**【*阴道毛滴虫*核酸扩增检测系统】

本指南中指出的特殊控制适用于根据21 CFR 866.3860分类的所有器械，包括还未确定产品代码的器械。

本特殊控制文件适用于检测人类泌尿生殖道样本内阴道毛滴虫核酸的体外诊断器械（IVD）。本指南不适于利用其他检测原理（即不基于核酸的方法），比如检测宿主对原生动物抗原血清学反应的器械，也不适于旨在筛选献血者和血液成分及人类细胞、组织捐献者和细胞组织产品的器械。

1. 健康风险

FDA已经确定四种与该器械使用相关的健康风险。这些风险是假阴性试验结果、假阳性试验结果、未正确执行试验和未正确解释试验结果。下面的表格中总结了缓解这些已确定风险的措施。

FDA已经将假阴性和假阳性试验结果的风险（两种结果均可导致个体和/或公共卫生不良后果）确定为需要特殊控制与本器械相关的安全性和有效性问题。个体的假阳性试验结果可能导致不必要或不恰当的抗生素使用，不必要的患者苦恼和检验室对疾病真实原因的鉴定不够彻底。假阴性结果会延误治疗，因而可能导致疾病进展并因此增加感染传播和获得其他并发症的风险，例如其可能导致怀孕女性早产或可能增加获得或传播其他性传播感染的风险，例如HIV [[3]](#footnote-3)【参考文件1】。*阴道毛滴虫*核酸检测试剂盒表现不及预期或结果解释错误可能导致误诊并对患者管理有重大影响。

依照本指南，预计上市该类器械的制造商必须在提交上市前通知前进行风险分析，以确定针对其器械的任何其他风险。上市前通知必须描述所用的风险分析方法。如果贵公司选择使用一种替代方法缓解本指南中指出的某个特定风险，或如果贵公司或其他人确定了使用该类器械的其他可能风险，必须提供缓解这些风险所用方法的足够细节和采用该方法的理由。

表 1 – 确定的风险和缓解措施

|  |  |
| --- | --- |
| **确定的风险** | **缓解措施** |
| 假阳性试验结果可能导致不恰当的抗生素治疗。 | * 第VI章节（器械说明的具体要求） * 第VII章节（性能特点） * 第VIII章节（标签） |
| 个体的假阴性试验结果可能导致延误治疗。 | * 第VI章节（器械说明的具体要求） * 第VII章节（性能特点） * 第VIII章节（标签） |

|  |  |
| --- | --- |
| 未正确执行试验。 | * VIII节 （标签） |
| 未正确解释试验结果。 | * VIII节 （标签） |

1. 器械说明的具体要求

贵公司的510（k）必须提供（下面的讨论更加详细）关于器械预期用途、测试方法学、工具、辅助试剂、样本收集和处理、试验结果解释与报告的某些详细信息。

VI（A）. 预期用途

贵公司的510（k）中必须包含描述产品预期用途的标签。预期用途声明必须清晰说明器械用于辅助诊断毛滴虫病。必须指出生物体名称、分析物本质（RNA或DNA）、样本类型（例如阴道拭子），拭子样本由临床医生收集还是自收集以及测试方法学/测试技术名称。必须清晰陈述试验预期用于的临床适应症、具体人群和任何器械使用限制。预期用途声明必须说明试验是定性的和任何具体使用条件。可能要求提供基于临床结果获得的其他资格。

VI（B）. 测试方法学

贵公司的510（k）中必须详细描述器械所用方法学。必须详细描述的要素（如果适用于器械）包括：

* 具体测试方法（例如实时聚合酶链反应（PCR）、链置换扩增、转录介导的扩增等）和是手动还是利用工具执行测试。
* 选择特异性靶标所用信息和原理，以及设计检测要素（例如引物和探针，包括序列）所用的方法。
* 捕获试剂和检测试剂对于相关核酸序列的特异性。
* 样本类型（例如拭子等）、收集方法和处理方法。
* 所有预分析方法和样本收集、稳定化和浓缩工具。
* 测定程序步骤（例如移液、培养、洗涤和混合）。
* 提供或建议使用的试剂组分，和其在系统内的功能（例如缓冲剂、酶、荧光染料、寡核苷酸、化学发光试剂、底物、轭合物和其他信号/扩增试剂）。
* 器械所需工具，包括工具的部件和部件在系统内的功能。
* 器械产生的输出类型和系统参数（例如测定范围、单位（如果适用））。
* 如果适用，从原始数据至最终报告结果的计算路径（例如如何将原始信号转变为数值）。这将包括鉴定和处理数据集内明显问题的足够的软件控制措施。如果适用，也包括背景调节和标准化调节。
* 非标准设备或方法的插图或照片和详细描述。

适用时，必须详细描述器械的设计检验规范，即解决或缓解与基于核酸的检测*阴道毛滴虫*程序相关风险的规范，例如：

* 确保获得准确试验结果的阳性、阴性和内部对照。
* 使由扩增子或携带污染导致的假阳性结果减至最少。
* 开发或推荐经确认的核酸提取和纯化方法，利用这些方法产生适当质量和数量的核酸，供在测试系统中与贵公司试剂一同使用。必须说明适合预期用途中声称的不同样本类型的经确认提取方法。
* 优化推荐工具的试剂和试验程序。

贵公司的510（k）中必须提供支持符合设计要求的性能信息。

贵公司的510（k）中必须详细描述器械的工作原理。必须详细描述测试条件、程序和设计，旨在为可导致假阳性和假阴性结果或可能存在生物安全危险的条件提供安全保护措施。这些包括，但不限于：

* 对任何外部对照和/或内部对照（例如监测测定性能的样本阴性对照和/或内部对照）的描述或建议。
* 测试程序的总体设计，包括融入推荐测试程序的控制要素。
* 监测对测定性能和检测有不良影响的程序错误或影响因素（例如试剂降解）的特性和其他控制措施。

必须描述缓解与*阴道毛滴虫*检测相关风险的融入使用说明中的所有其他程序、方法和规范（见第VIII章节 – 标签）。

VI（C）. 工具 – 硬件和软件

贵公司的510（k）中必须提供软件文件，包括：

* 清晰描述如何将原始信号转变为结果，包括对背景信号进行标准化的调整。此外，必须描述鉴定和管理预期问题的软件控制措施。
* 取决于贵公司软件关注程度（轻微、中等或严重）的信息。关注程度必须由无缓解措施情况下的危险分析确定，即必须在假装没有单个危险缓解措施的情况下进行危险分析。基于核酸的检测泌尿生殖道样本内*阴道毛滴虫*的体外诊断器械的关注程度预期通常为中等。关注程度是由与器械运行相关的软件操作对患者或操作者的影响程度决定的，定义如下。
  + **严重 –**如果符合以下条件，则关注程度为严重：（1）故障或潜在缺陷可直接导致患者或操作者死亡或严重损伤和/或（2）故障或潜在缺陷通过错误或延迟的信息或通过保健提供者的行为间接导致患者或操作者死亡或严重损伤。
  + **中等 –**如果符合以下条件，则关注程度为中等：（1）故障或潜在设计缺陷可直接导致患者或操作者轻微损伤和/或（2）故障或潜在缺陷通过错误或延迟的信息或通过保健提供者的行为间接导致患者或操作者轻微损伤。
  + **轻微 -** 如果故障或潜在设计缺陷不太可能对患者或操作者造成任何损伤，则关注程度为轻微。

取决于主题器械关注程度并要求在510（k）中提供的软件文件请参阅下表2。

表 2 – 基于关注程度所要求的文件

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **软件文件** | **轻微关注** | **中等关注** | **严重关注** |
| [关注程度](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm) | 表明关注程度的声明和对判定关注程度的依据的描述。 | | |
| [软件说明](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm) | 对软件特点和操作环境的总结概述。 | | |
| 器械危险分析 | 用表格说明已确定的硬件和软件危险，包括严重性评估和缓解措施。 | | |
| 软件需求规范（SRS） | 总结SRS中的功能需求。 | 完整的 SRS 文件。 | |
| 设计架构图 | 无需提交任何文件。 | 详细描述功能单元和软件模块。可能包括状态图及流程图。 | |
| 软件设计规范 （SDS） | 无需提交任何文件。 | 软件设计规范文件。 | |
| 可追溯性分析 | 在要求、规范、确定的危险和缓解措施以及验证和确认（V&V）测试中的可追溯性。 | | |
| 软件开发环境描述 | 无需提交任何文件。 | 总结软件生命周期开发计划，包括总结配置管理和维修活动。 | 总结软件生命周期开发计划。开发过程中产生的控制文件的带注解清单。包括配置管理和维护计划文件。 |
| 验证和确认文件 | 软件功能测试计划、合格 / 不合格标准和结果。 | 单元、集成和系统层面的V&V活动的描述。系统层面测试方案，包括合格/不合格标准和测试结果。 | 单元、集成和系统层面的V&V活动的描述。单元、集成和系统层面测试方案，包括合格/不合格标准、测试报告、总结和测试结果。 |
| 修订历史 | 修订历史记录，包括发行版本号和日期。 | | |
| 未解决的异常（漏洞或缺陷） | 无需提交任何文件。 | 剩余软件异常的清单，并注明其对安全性或有效性的影响，包括操作者使用和人为因素。 | |

* + 开始临床研究前，硬件和软件组件配置必须与器械最终版本的预期配置非常相似或完全相同。完成临床研究后，但在器械获得批准和分销前，如果对硬件或软件做出任何重大变更，则必须实施风险评估并纳入510（k）提交中。

关于FDA认为应如何确定关注水平以及软件文件的其他说明的更多信息，请参见标题为“医疗器械中包含软件的上市前提交内容”的FDA指南（[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm）。](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm)

以下参考文件可能有助于在符合FDA规定的良好软件生命周期实践中开发和维护新器械：

* 标题为“软件确认的通用原则；行业和FDA工作人员最终指南”的指南，（[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocum](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm)  [ents/ucm085281.htm）。](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm)
* 标题为“医疗器械使用现成软件”的指南（[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Guida](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073779.pdf) [nceDocuments/ucm073779.pdf）。](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073779.pdf)
* 标题为“[医疗器械包含软件的上市前提交资料内容指南](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm)”的指南[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocum](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm)  [ents/ucm089543.htm）。](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm)
* [21 CFR 820.30 子部分 C –质量体系法规设计控制](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=820.30)
* ISO 14971-1；医疗器械 – 风险管理 – 第1部分：风险分析应用
* AAMI SW68:2001；医疗器械用软件-软件生命周期过程

对于测量多重信号的工具和系统及其他复杂实验室工具，请咨询体外诊断学和放射卫生办公室（OIR）的微生物学器械科。

VI（D）. 辅助试剂

辅助试剂是指制造商在器械标签中指定的“需要但未提供”的试剂，按照说明书中所指示的使用方法进行测定并达到标签中声称的试验性能。在本文件中，需关注的辅助试剂是指必须指出制造商和产品目录或产品编号，或其他特定名称，能够使器械达到其标签上性能特点的试剂。例如，如果器械标签指定使用某品牌核酸扩增酶，且使用任何其他核酸扩增酶可能改变器械的性能特点，使其不同于标签中报告的性能特点，则某品牌核酸扩增酶就是本文件所指的一种需关注辅助试剂。[[4]](#footnote-4)

相比之下，如果器械需要使用95%乙醇且任何品牌的95%乙醇都能使器械达到标签中提供的性能特点，则95%乙醇不是本文件所指的需关注辅助试剂。

如果器械的使用说明书指定需关注辅助试剂，贵公司的提交中必须说明贵公司如何确保用器械和这些辅助试剂得到的检测结果与上市前提交中描述的性能一致。应仅推荐使用经决定符合贵公司检测质量标准的辅助试剂且必须尽一切努力将辅助试剂纳入贵公司质量体系。这可能包括应用质量体系方法、产品标签和其他适当措施。

为解决这方面的特殊控制，贵公司的510（k）提交中必须包含以下描述的信息。FDA将评价提交的信息是否足以证明贵公司器械至少安全且有效，即与合法上市器械实质等同。

1. 贵公司的510（k）必须包含解决辅助试剂使用的风险评估，包括与试剂质量和可变性管理相关的风险。评估中必须包含与与辅助试剂直接一同提供的使用说明书与贵公司检测试剂盒提供的使用说明书之间存在不一致的相关风险以及可能导致用贵公司检测试剂盒获得错误结果的风险的任何其他问题。
2. 把风险评估作为适用性的基础，贵公司的510（k）中必须着重描述预期如何通过对辅助试剂执行任何必要的控制措施以减轻风险。适用情况下，这些措施包括：
   * 保证恰当使用辅助试剂的用户标签（进一步讨论见第VIII章节 –标签）。
   * 评估用户对标签上关于辅助试剂使用说明遵守情况的计划。
   * 辅助试剂的材料质量标准。
   * 指出能使贵公司器械恰当表现的试剂批次。
   * 稳定性测试。
   * 投诉处理。
   * 纠正预防措施。
   * 涉及辅助试剂的将影响器械性能的问题发生时，用于警告用户的计划。
   * 为保证按照器械的使用说明书，结合指名的辅助试剂，安全并有效运用贵公司的测试，必须解决的任何其他问题。

另外，贵公司必须提供测试数据，证实贵公司提供或推荐的质量控制足以检测辅助试剂的性能或稳定性问题。

如果有关于辅助试剂的鉴定，使用或控制方面的问题，可联系OIR的微生物学器械科以获得关于贵公司计划研究的建议或信息。

VI（E）. 样本收集和处理

贵公司的510（k）中必须指定与器械一同使用的样本类型。必须用推荐的样本收集程序从适当的解剖部位或来源收集样本。靶分析物的质量和数量很大程度上取决于样本来源、收集方法和处理（例如运输和储存时间及温度）等因素。贵公司的510（k）中提供的测试结果必须证实在标签推荐的所有条件下器械保持可接受性能（例如准确性、再现性）。必须陈述对所有样本收集和处理条件及稳定性参数的验收标准。

如果器械需使用专门的收集工具包，必须提供关于该工具包的详细信息。此外，泌尿生殖道样本收集工具包必须含关于如何进行收集的详细说明。如果由患者进行收集（自收集），必须提供用简单易懂语言书写的其他使用说明，并附图表。

遵守所有适用的针对鉴定病原体样本收集和处理的州和联邦生物安全指南。关于处理样本的标准预防措施，参考最新版本的临床和实验室标准协会（CLSI）相关文件【参考文件 2】。

VI（F）. 解释试验结果/报告

贵公司的510（k）提交必须指出测定过程所有输出结果的cut-off值并重点描述如何确定阳性、阴性、模棱两可（如果适用）或无效结果和最终用户应如何解释这些结果。

必须提供确定测定阴性结果的具体cut-off值（例如信号强度水平）。如果测定仅有两种可能的输出结果（例如阳性和阴性），则此cut-off值也界定测定的阳性结果。

如果测定存在模棱两可区域，则必须提供模棱两可区域的范围（限值）和对出现模棱两可结果后用户如何继续操作的建议。如果初次出现模棱两可结果需进行重新测试，则510（k）必须提供：

* + 是否必须用相同检测试剂盒或不同方法完成重新测试的建议。
  + 重新测试是否必须从制备相同核酸、重新提取或收集新的患者样本开始的建议。
  + 通过结合初始模棱两可结果和重新测试结果确定最终结果的算法。必须在评价测定临床性能的关键临床研究开始前制定该算法。

如果测定结果无效，则必须描述如何定义无效结果。如果内部对照是确定无效结果的一部分，则必须提供关于解释定义无效结果的每种可能的对照结果组合的建议。贵公司必须提供建议说明出现无效结果后如何继续操作（即报告结果为无效还是推荐重新测试）。如果推荐重新测试，则必须提供与模棱两可结果重新测试信息类似的信息（即重新测试是否必须从相同样本或收集新的患者样本的新等份中开始）。

1. 性能特点

VII（A）. 通用研究原则

贵公司的510（k）提交必须包含贵公司为证实以下列出的每项性能特点所实施研究的详细描述性信息。

必须评价贵公司试剂盒对于预期与其一同使用的每种样本类型的性能。

贵公司的510（k）提交必须提供关于试剂盒开发期间所用方案的适当具体信息，以便审核时FDA能准确解释贵公司申请内包含的验收标准和数据总结。如果参考临床和实验室标准协会（CLSI） 方案或指南，则必须说明遵守了方案或指南的哪些具体方面。也可以引用已发表文献中的相关结果。

开始临床研究前请联系OIR的微生物学器械科以获得关于贵公司计划研究的反馈并确认这些研究将支持器械的提议预期用途。

VII（B）. 对照品

实施以下描述的性能研究时，在分析性研究和临床研究整个持续期间，只要有测试，贵公司必须实施适当的对照。如果适用于器械，必须测试以下描述的对照品并将结果纳入510（k）。必须规定对照品的供应商并制定计划为对照品提供持续可用性。关于适当对照品的进一步信息，可联系OIR的微生物学器械科。

VII（B）（1）. 阴性对照

*空白或无模板对照*

空白，或“无模板”对照，包含缓冲剂或样本运输培养基和所有试剂盒组分，核酸除外。该对照用于排除靶核酸污染或扩增反应中背景增加的情况。对于在单项检测一次性试剂盒或试管中实施的测定，可能无需进行这种对照。

*阴性样本对照*

阴性样本对照用于评价完整的测定程序，包括提取。贵对照的阴性结果证实无靶序列时不获得信号（例如由于非特异性引发或检测）。可接受的阴性样本对照品有：

* + 来自非*阴道毛滴虫*感染患者的样本
  + 含非靶标生物体的样本（例如受非*阴道毛滴虫*原生动物感染的细胞系）

VII（B）（2）. 阳性对照

*完整测定的阳性对照*

阳性对照含靶核酸，并用于对照整个测定过程，包括核酸提取、扩增和检测。设计该对照的目的是模仿患者样本并作为独立样本测试，与患者样本同时进行，测试频率由实验室的质量体系（QS）决定。可接受的阳性测定对照品包括：

* + *灭活的完整阴道毛滴虫*
  + *阴道毛*滴虫*阳性的患者样本*
  + 掺入完整*阴道毛滴虫*的混合阴性样本

*扩增和检测的阳性对照*

扩增和检测的阳性对照含处于或接近定性测定检测限的纯化靶核酸。其对照反应成分和反应程序步骤的完整性。其也表明如果样本中存在靶标，则可检测到靶标。这种类型对照品包括含靶序列的非传染性质粒。

VII（B）（3）. 内部对照

内部对照是指与靶核酸共同提取和共同扩增的非靶核酸序列。其对照试剂（例如聚合酶、引物等）的完整性、设备功能和样本中抑制剂的存在。可接受的内部对照品包括与*阴道毛滴虫*共同提取的人类核酸和扩增人类管家基因（例如RNaseP、β-肌动蛋白）的引物。或者，内部对照可以是一种含非靶核酸的非传染性质粒，该非靶核酸是指在任何预分析步骤开始前添加至每种临床样本并与临床靶标同时得到分析的非靶核酸。

VII（C）. 分析性性能研究

适于该类器械的分析性研究取决于与新器械相关的潜在技术、工作原理和可用科学证据。LoD研究、干扰研究和样本稳定性研究的样本必须在天然临床基质中制备。非临床基质，例如样本运输培养基可用于其他分析性研究（例如包容性、再现性和交叉感染研究，前提是贵公司的分子检测包括核酸提取和纯化步骤）。贵公司必须在研究中证明使用含*阴道毛滴虫*的提议非临床基质和天然临床基质时，试剂盒的分析性性能是等同的*。*等同性研究包括天然临床基质与掺入接近LoD浓度（1-2X） *阴道毛滴虫*的非临床基质的对比*。*该研究可在贵公司内部实施并包含有限数量样本（例如每种分析物60个样本）且大多数样本所含分析物水平接近LoD，其余样本的分析物水平遍及临床相关分析物浓度范围。该研究必须证明至少95%的阳性符合率，且95%（双侧）置信区间的下限超过90%。或者，可通过决定天然临床基质和非临床基质的LoD水平相当来证实基质之间的等同性。

必须在510（k）中证实贵公司*阴道毛滴虫*检测试剂盒的以下性能特点；然而，根据器械具体特征的不同，请注意可能还需要进行其他分析性研究：

VII（C）（1）. 分析敏感性

*检测限*

检测限（LoD）的定义是在≥95%的样本测量中始终能检测到的靶分析物的最低浓度。必须确定贵公司检测系统对于器械可用的每种独特样本类型的LoD，确定时要考虑从样本制备到检测的整个过程。可通过对再生和再滴定的库存*阴道毛滴虫*溶液（量化溶液，单位为毛滴虫/mL）进行有限稀释完成LoD的确定。初次研究必须包括代表美国常见*阴道毛滴虫*类型的至少两种菌株（一种为甲硝锉敏感，另一种耐甲硝锉）的梯度稀释液且对每种稀释液至少做5次测量（相同溶液）以确定初步范围。必须确认每种菌株的初步LoD，方法是至少测试20份额外的相同溶液并证明95%次都能检测到该浓度的*阴道毛滴虫*溶液。

研究设计示例可参考临床和实验室标准协会（CLSI）文件EP17-A2【参考文件 3】。如果研究设计得恰当，也可利用概率元分析确定LoD。

此外，必须证明贵公司器械可检测代表时间和区域多样性的其他临床相关*阴道毛滴虫*菌株。必须在混合*阴道毛滴虫*阴性人类临床样本中检测三份相同的菌株溶液，菌株浓度需等于或接近LoD。必须对所有菌株进行再次滴定以确保测试的稀释液等于或接近在混合临床基质中预先确定的LoD。510（k）中必须提供定量程序。

VII（C）（2）. 分析特异性

*交叉反应性*

贵公司必须测试器械与其他相关微生物，包括泌尿生殖道的常见菌群，投机和密切相关的生物体可能的交叉反应性。特别地，必须描述可能存在类似临床症状且可能与*阴道毛滴虫*感染混淆的全部微生物存在时试验的性能。必须测试每种微生物的处于医学相关水平（通常细菌为106 CFU/ml或更高，病毒为105 PFU/ml或更高）的一式三份溶液。用于研究前必须确认这些微生物的滴度。任何一个阳性结果均代表交叉反应性。交叉反应性测试需检测的相关微生物包括但不限于表3中列出的微生物。

表 3 –用于分析特异性（交叉反应性）研究的微生物

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *洛菲不动杆菌* | *产气肠杆菌* | *柯氏动弯杆菌* |
| *衣氏放线菌* | *内生菌* | *生殖支原体* |
| *阴道阿托波氏菌* | *粪肠球菌* | *人支原体* |
| *脆弱拟杆菌* | *大肠杆菌* | *淋球菌* |
| *青春双岐杆菌* | *具核梭杆菌* | *人五毛滴虫* |
| *空肠弯曲菌* | *阴道加德纳菌* | *厌氧消化链球菌* |
| *白色念珠菌* | *杜克雷嗜血杆菌* | *二路普雷沃尔菌* |
| *光滑念珠菌* | *单纯疱疹病毒I型* | *痤疮丙酸杆菌* |
| *近平滑假丝酵母* | *单纯疱疹病毒II型* | *奇异变形杆菌* |
| *热带念珠菌* | *人类免疫缺陷病毒1型* | *绿脓杆菌* |
| *沙眼衣原体* | *人乳头瘤病毒* | *金黄色葡萄球菌* |
| *艰难梭状芽胞杆菌* | *产酸克雷伯菌* | *表皮葡萄球菌* |
| *产气荚膜梭菌* | *嗜酸乳杆菌* | *酿脓链球菌* |
| *生殖器棒状杆菌* | *詹氏乳杆菌* | *无乳链球菌* |
| *新型隐球菌* | *阴道乳杆菌* | *口腔毛滴虫* |

*干扰*

贵公司必须对器械实施全面的干扰研究。潜在的干扰物质包括但不限于内源性物质，如白血球、蛋白质、全血和粘液；和外源性物质，如非处方润滑剂、杀精剂、祛臭喷雾剂/散剂和抗真菌/止痒药物。贵公司必须利用掺入*阴道毛滴虫（其*浓度应挑战贵公司试剂盒医学诊断点）的样本测试每种可能干扰物的2到3份相同溶液 （即C95）。必须评价可能最高浓度的每种干扰物（“最差情况”）。实施该研究前必须确定验收标准。如果在一份或多份相同溶液中未检测到*阴道毛滴虫，则*认为样本是干扰物质。如果存在干扰，则必须测试浓度逐渐递减的干扰物直到不再出现假阴性结果。如果未观察到显著临床影响，则无需进行进一步测试。其他信息可参考CLSI文件，“临床化学中的干扰试验” EP07-A2 【参考文件4】。表4提供了可能的干扰物质。

表 4 – 干扰研究需检测的物质

|  |  |
| --- | --- |
| **拭子** | **尿液基质** |
| 全血  精液  粘液  非处方阴道产品和避孕药  痔疮膏  处方阴道治疗物  白血球 （1x106细胞/mL）  阴道内激素 | 盐酸非那吡啶  全血  酸性尿 （pH 4.0 或 5.0）  碱性尿 （pH 9.0）  激素  抗生素  胆红素  粘液  白蛋白 （≤ 1mg/mL） 葡萄糖  精液 （5% v/v）  非处方祛臭喷雾剂和散剂  白血球 |

VII（C）（3）. Cut-off值和模棱两可区的确定

贵公司的提交必须描述确定测定cut-off值所用的分析性数据和临床数据。例如，如果利用无任何毛滴虫（分析物浓度为零）临床样本的前导性研究活动预先确定的特异性，并基于该特异性确定cut-off值，则可以提供结果分布（第95 和 第99百分位数、阳性结果百分比）和其他统计数据。如果基于临床样本前导性研究的受试者工作曲线特征（ROC）分析估计的最佳敏感性和特异性选择cut-off值（关于ROC分析的细节，见CLSI 文件EP24-A2 【参考文件5】），则敏感性和特异性相关水平可作为证据证明选择的cut-off值是适当的。

如果测定存在模棱两可区域，必须解释如何确定模棱两可区域的范围。

利用预先确定的cut-off值（和模棱两可区域，如果适用）获得的器械性能必须在关键临床研究中得到确认，该关键临床研究的研究对象应为从代表器械预期使用人群的个体收集的一套新样本。

VII（C）（4）. 精密度

*实验室内精密度*

是否需要进行单独的实验室内精密度研究取决于器械所用方法学；请咨询OIR的微生物学器械科确定器械是否需要进行精密度研究。如果需要，则必须利用临床研究中预期使用的工具和/或自动化组件实施这些研究。可在内部（即在贵公司自己的设施内）实施这些研究。

贵公司必须通过测试器械至少12天并由两名操作者操作，每人每天进行2次测定，每次至少检测每种样本的2份相同溶液来评价可变性来源（例如操作者、天数和测定次数）。这12天不一定要连续。如果系统校准周期在研究的时间跨度内，则研究设计中必须包含至少两个校准周期；否则，请提供原理，说明为何不评价由工具校准造成的可变性。试验对象必须包含以下浓度水平的样本：

* + “阴性”样本：无分析物样本，以致对该样本的重复测试结果100%次为阴性。
  + “强阴性”样本（C5浓度）：样本分析物浓度低于临床cut-off值，以致对该样本的重复测试结果约95%次为阴性，约5%次为阳性。
  + “弱阳性”样本（C95浓度）：样本的分析物浓度刚刚超出临床cut-off值，以致对该样本的重复测试结果约95%次为阳性。
  + “中等阳性”样本（例如约是临床cut-off浓度的2到3倍）：样本浓度几乎可以使操作者100%次预期到阳性结果。

对于检测分析物浓度为零的样本时几乎总是得到阴性测定结果（I型误差接近零）的超灵敏试验（例如实时PCR测定），可能很难制备C5浓度的样本。

如果由参考方法鉴定为阳性的所有受试者中少于10%的受试者得到的试验结果低于LoD，则精密度研究的对象可排除C5浓度样本。在这种情况下，必须测试以下浓度水平的样本：真阴性、弱阳性和中等阳性。

如果由参考方法鉴定为阳性的所有受试者中多于10%的受试者得到的试验结果低于LoD，则精密度研究的对象必须包含以下浓度水平的样本：真阴性、弱阳性（样本浓度在C20 至C80之间）和中等阳性。浓度在C20 至C80之间的样本是指分析物浓度超出或低于cut-off值的样本，以致对该样本的重复测试结果约20-80%次为阳性。

在这些研究中必须充分伪装样本或使实施测试的操作者对样本不知情，以避免可能的偏差。每天试验时，测试样本的顺序必须不同，这样操作者就对预期结果不知情。提交资料中必须描述伪装样本或使样本随机化的程序。

CLSI文件EP05-A3“*定量测量程序的精密度评价”*和EP12-A2“*定性试验性能评价的用户协议”*【参考文件6和7】含关于设计和执行精密度研究的进一步信息。

对于实验室内精密度研究的每种试验样本，必须提供平均值和作为重复性（批内）、批间、日间等的方差分量（标准差和变异系数（CV））。也必须提供关于整体精密度和所包含方差分量的信息。此外，必须包含每种试验样本高于和低于cut-off的值分别所占百分比。

*实验室间精密度/再现性*

尽管试验样本必须与上文描述的室内精密度研究的试验样本相同，再现性研究的方案仍可能因测定形式不同而有轻微变化。通常，方案必须：

* + 在三个测试中心评价试验的再现性；这可能包括两个外部中心和一个内部中心或三个外部中心。三个中心为每种试验样本提供的观察结果总数必须至少为90个（每个中心为每种试验样本提供至少30个观察结果）。
  + 采用5天测试方案，包括每天至少2次测试（除非试剂盒的设计不允许每天进行多次测试），每次测试每种试验样本分为相同的3份进行测试。
  + 每个中心至少有两名操作者执行测试。同一操作者每天必须执行两次测试以允许计算测试-测试和操作者-操作者的方差。必须提供与上市测试后使用者预期接受培训相同程度的培训。

对于再现性研究的每种试验样本，必须提供每个中心单独的和所有中心总的平均值和每种方差分量估计（标准差和变异系数）及总方差。例如对于所有中心的总数据分析，如果再现性研究在三个中心执行，持续5天，由2名操作者操作且每次测试时测试三份相同的溶液，则需提供总方差的平均值、标准差和变异系数和中心对中心、天数对天数、操作者对操作者、测试对测试和相同溶液对相同溶液的方差分量。此外，必须包含每个中心单独的和所有中心总的高于和低于cutoff的值分别所占百分比和无效结果百分比。关于再现性研究设计的其他信息可参考CLSI文件EP05-A3 和 EP15-A3 【参考文件 6 和8】。

VII（C）（5）. 样本储存和运输条件

如果贵公司推荐样本储存条件，必须证明对于新鲜样本和推荐储存期限内各个时间点的储存样本及在推荐温度范围的两个端点，器械产生等同结果。注意该研究必须包含至少一个超出贵公司声称时间点的额外数据点。样本运输和储存研究必须包含接近cut-off值的样本和其他浓度遍及临床相关范围的样本。除对定性结果的分析外，必须提供对原始信号的分析（如果适用）。如果推荐供储存或运输用的运输培养基（TM），则必须实施适当的研究以证明样本储存在TM中时器械的表现符合描述。

CLSI 文件 MM13-A，*分子诊断方法中样本收集、运输、制备和储存*【参考文件9】含关于本话题的其他信息。

VII（C）（6）. 器械运输和器械储存研究

必须在器械暴露于产品标签中描述的各种运输和储存条件后评价器械性能。

VII（C）（7）. 携带污染和交叉污染研究

对于需要工具的多样本检测试剂盒和器械，贵公司必须证明使用器械时不会发生携带污染和交叉污染。在携带污染和交叉污染研究中，必须交替测试强阳性样本与阴性样本，操作模式取决于器械的运作功能。必须至少实施5次强阳性和阴性样本交替的测试。强阳性样本的*阴道毛滴虫*浓度必须足够高，以致从预期使用人群活动性感染患者样本获得的结果中超过95%或更大比例的结果为阳性。阴性样本必须为无分析物样本，以致对该样本的重复测试结果100%次为阴性。

然后可通过比较携带污染研究中与强阳性样本相邻阴性样本的阴性结果百分比和无邻近强阳性样本（即同源阴性样本在单独平板上进行独立测试）时阴性结果百分比，估计携带污染和交叉污染的影响。其他细节见Haeckel 【参考文件 10】。

VII（D）. 临床研究

贵公司*阴道毛滴虫*检测器械的临床研究设计必须支持提议的预期用途。必须通过一个（或多个）测试从代表预期使用人群的个体收集的（标签中声称的）所有样本类型的前瞻性临床研究证实器械的临床性能（即敏感性和特异性）。

请在开始研究前联系OIR的微生物学器械科，请求其审核贵公司提议的研究，作为预提交审核过程的一部分。

通常，必须遵守以下临床研究原则：

* + 必须从至少三个不同地理位置收集临床样本。
  + 使用贵公司器械的实验室测试必须在至少三个代表器械预期使用背景的不同中心实施。实验室测试中心可与临床注册中心相同。其中一个实验室测试中心可以是制造商的实验室。
  + 参考方法测试可在中心化实验室实施。
  + 利用试验用器械进行的样本收集、运输和测试必须由受过培训（所受培训应与销售器械使用者预期接受的培训等同）的个人执行。

VII（D）（1）. 研究方案

必须在研究开始前确定临床研究方案。作为最低限度，方案必须包括完整的患者入选和排除标准、研究程序、说明进行试验的地点、样本运输程序、储存条件、最长储存时间（如果适用）、支持符合人类受试者保护法规的文件、参考方法的说明、盲法程序（如果适用于贵公司的研究和具体器械）和其他适当内容。方案也必须描述研究即将检测样本的收集、处理、加工和测试的安全注意事项。

研究病例报告表必须记录任何时间敏感步骤（例如如果未立即测试样本，样本储存时间多长）。

此外，也必须制定并提供包括所用统计分析方法的详细统计分析计划和确定研究样本量的理由。临床方案/统计分析计划中必须描述对研究数据的任何计划性监测或对研究进展的检查。510（k）提交中必须包括原始研究方案的复印件、方案修改及任何其他相关研究信息。

我们鼓励申办方请求FDA审核他们提议的研究方案和样本类型选择，作为预提交审核过程的一部分。在可能要研究试验的不同预期用途或申办方是第一次计划提交510（k）提交的情况下，尤其推荐这样做。有关临床方案的指南，也可参考标题为“医疗器械关键临床调查的设计考虑”的FDA指南（[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm373750.htm）。](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm373750.htm)

VII（D）（2）. 研究中心

必须从至少三个不同地理位置的且代表*阴道毛滴虫*感染高患病率背景（例如STD门诊）和低患病率背景（例如公共卫生和计划生育门诊、产前门诊和OB/GYN门诊）的机构收集临床样本。必须有至少三个临床测试中心，其中一个可为内部中心（即公司内部）。测试中心必须代表器械预期使用环境（例如检验科）且应由受过与实验室背景下可能执行试验人员类似培训的检验人员进行测试。测试中心必须用文件记录所有质量控制结果和对超出质量控制值范围的测试进行的所有重复试验。

VII（D）（3）. 研究人群

临床研究中必须收集并测试来自症状性和无症状性*阴道毛滴虫*感染个体的样本。关于具体患者人群和*阴道毛滴虫*感染患病率指南，参考CDC建议。[[5]](#footnote-5)然而，由于这些建议有版本限制，必须查阅最新的指南/建议。

必须收集临床研究参与者可用的所有相关的人口统计学、临床和实验室信息。这必须包括年龄、性别、体征和症状、症状开始时间、测试适应症、服用或派发的药物和最终诊断（如果可用）。

VII（D）（4）. 样本

泌尿生殖道样本是适合该器械的样本基质。如果要研究其他样本类型，则请在研究开始前联系OIR的微生物学器械科。必须对预期用途中声称的所有样本类型和基质实施临床研究，以证明从每种类型临床材料均可获得正确结果。请注意必须首先收集患者标准治疗和参考测试所需样本。如果有替代的方法或样本收集顺序，则联系FDA。必须指出用于收集临床样本和证实包装说明书中性能声称的收集器械类型，如拭子和运输培养基（TM）。临床研究必须包含对所有声称拭子类型和运输培养基的测试。如果拭子未与器械一起提供，则包装说明书中必须含收集所需拭子的商业来源和质量标准（例如尺寸、形状、纤维和拭子杆类型）信息。如果标签中推荐的TM与临床研究所用的不同，或标签中推荐的TM多于一种，则必须通过分析性研究（例如LoD、稳定性等）证明性能等同性。

应分别评价器械对于症状性和无症状性患者的性能。因此，设计的研究应收集每种样本类型和每种症状状态（症状性和无症状性）的足够数量阳性样本。预期的对每种样本类型的敏感性（点估计）为95%或更高，且双侧95% CI的下限至少为85%。当提交资料包含FDA可接受的证明很难获得低患病率样本的适当科学或统计证据时，可考虑预期敏感性点估计95%置信区间的下限少于85%的器械。特异性的预期点估计至少为95%且双侧95% CI的下限大于或等于90%。通常，对于每种样本类型，要求分别从症状性和无症状性个体收集至少100个阳性样本。如果提交中包含FDA可接受的适当证据（例如因患病率太低而不能满足该要求），可允许来自无症状性个体的样本类型数量少于要求的数量。有关样本量的问题可联系OIR的微生物学器械科。

VII（D）（5）. 参考方法

必须将器械结果与“患者感染状态”（PIS）算法进行比较以评估器械性能，该算法基于复合参考方法的结果确定受试者感染或未感染*阴道毛滴虫*。至少其中一个参考测试结果（复合参考方法的一部分）必须为阳性才能建立患者感染状态。两种参考测试结果必须全部为阴性才能建立患者未感染状态。

以下是确定*阴道毛滴虫*PIS的可接受复合参考方法：

* + 来自阴道拭子样本的和湿片法的*阴道毛滴虫*培养；或
  + 一种FDA批准的分子检测试剂盒或一种经确认的分子检测试剂盒（如果无可用的FDA批准试剂盒）和泌尿生殖道拭子培养或湿片法培养；或
  + 两种FDA批准的或两种经确认的测试泌尿生殖道拭子或尿液样本的分子检测试剂盒（如果无可用的FDA批准试剂盒）。在这种情况下，将用符合率百分比表示性能。

由于与阴道拭子相比，（女性的）尿液样本敏感性更低，因此测试尿液的参考方法可能影响贵公司器械结果。请注意用作参考测试方法的FDA批准试剂盒仅可测试批准的样本类型。

关于任何其他参考方法的选择，请联系OIR的微生物学器械科。

VII（D）（6）. 研究数据和结果的呈现

包括临床数据和分析性数据集在内的所有研究数据必须以支持独立数据分析的可接受电子格式（例如Excel电子表格）包含在510（k）提交中。数据文件必须包含所有主要变量和衍生变量，如有必要可带有适当注解或单独的码本。

数据必须包含每个受试样本的以下信息：

* + 样本类型
  + 患者 ID
  + 年龄
  + 性别
  + 收集部位
  + 收集日期
  + 测试中心
  + 测试日期
  + 比较算法中所用每种参考测试方法的（单独）结果
  + 最终 PIS
  + 贵公司试验器械的检测结果

必须计算并呈现敏感性、特异性（或阳性和阴性符合率）与阳性和阴性预测值（即PPV 和 NPV）的95%双侧置信区间以及目标医疗状况在预期使用人群中的患病率。必须以表格形式呈现每个中心单独的及所有中心总的结果，表头应为症状状态（症状性和无症状性）和样本类型。此外，必须提供无效结果百分比的95%置信区间。

必须提供依照由复合参考方法确定的每种样本类型的PIS，贵公司器械对临床研究中样本的检测信号（结果）的频率分布。必须以图形和表格形式呈现频率分布。必须充分详细地描述对数据集应用的统计方法，以便机构能够复制提交中报告的结果。

1. 标签

*阴道毛滴虫*核酸检测试剂盒的标签必须包含以下描述的信息以确保用户恰当使用器械。

VIII（A）. 预期用途

预期用途声明必须清晰说明器械仅用于辅助滴虫病诊断。必须指出生物体名称、分析物本质（RNA 或 DNA）、样本类型（例如阴道拭子）、拭子样本由医生收集还是自收集和测试方法学/测试技术名称。必须清晰陈述试验预期用于的临床适应症、具体人群和任何器械使用限制。预期用途声明必须说明试验是定性的和任何具体使用条件。可能要求提供基于临床结果获得的其他资格。

VIII（B）. 器械说明

器械说明必须重点描述该类器械所用测定方法学和原理。

VIII（C）. 程序

这部分必须包含从收集患者样本至结果报告的整个分析程序的详细说明。

VIII（D）. 使用说明

贵公司提供的使用说明必须清晰简洁并系统性地描述器械使用步骤和使不准确结果风险降至最低的控制措施。标签的部分必须包含对样本处理和测试程序生物安全注意事项的指导并清晰指出将试验处理为非传染性的程序步骤。

必须包含器械处理和储存说明及器械和任何试剂或其他组分在开放和密闭两种储存条件下的到期日。

对于涉及需关注辅助试剂使用的器械（也见本文件的第VI（D）章节），必须：

* + 突出强调恰当器械性能包括使用指定的具体辅助试剂。这可能包括如果不能获得具体辅助试剂，则不能使用器械的警告。
  + 确保用户能清楚鉴定适合与器械一同使用的辅助试剂。
  + 确保当使用带有由辅助试剂制造商提供的使用说明书或其他警告或限制信息的辅助试剂时，器械用户理解他们必须遵守的使用说明书。如果辅助试剂制造商提供的说明和警告与贵公司提供的器械使用说明书有冲突，则贵公司必须评估并解决用户可能错误地遵守由辅助试剂制造商直接提供的标签并可能使器械获得无效或错误试验结果的风险。我们注意到在某些情况下，器械标签中的声明可能不够充分，无法解决由该类冲突造成的风险。

VIII（E）. 质量控制

包装说明书内的质量控制建议必须清晰说明试剂盒必须使用哪些对照品和对照品的预期结果。如果器械内包含对照品，510（k）提交资料中必须包含对照品规格。

VIII（F）. 警告、注意事项和限制

除与贵公司具体试剂盒相关的任何其他限制和警告外，限制部分必须包含以下声明（如果适用）：

* 只有受过程序培训的人员才能使用该试剂盒。未按照本说明书的指导操作可能导致错误结果。
  + 未评估卫生棉条使用、灌洗和样本收集变量对*阴道毛滴虫*检测的影响。
  + *阴道毛滴虫*阳性类黏蛋白样本可能会减少。为确保恰当的宫颈内取样，必须去除过多的粘液。
  + 尿液、阴道拭子和保存液液体巴氏涂片样本取样不能替代用于诊断女性泌尿生殖道感染的宫颈检查和宫颈内样本。患者可能有由其他原因或*阴道毛滴虫*与其他生物体合并感染导致的宫颈炎、尿道炎、尿路感染或阴道感染。
  + 仅测试了试剂盒对于指定样本类型的性能。还未评估器械对于其他样本类型的性能。
  + 可靠性结果取决于充足的样本收集。由于该试剂盒所用的运输系统不允许用显微镜评估样本的充分性，因此有必要对医生进行恰当样本收集技术的培训。相关指导见*样本收集和储存*。更详细的信息参考适当的使用说明。
  + 由于经过适当的抗菌治疗后核酸仍可能存在，因此不能用试剂盒确定治疗失败或成功。
  + 必须结合医生可获得的其他临床数据解释结果。
  + 由于试验结果取决于充足的样本收集，因此阴性结果不排除存在感染的可能性。试验结果可能受不恰当样本收集、技术误差、样本混合或目标水平低于试剂盒检测限的影响。

VIII（G）. 样本收集

必须陈述如何收集、储存和运输样本，且不充分或不适当的样本收集、储存、冻结/解冻循环次数和运输可能产生假阴性试验结果。

VIII（H）. 解释试验结果

包装说明书内的试验结果解释部分必须列出所有可能的试剂盒输出结果和如何确定是否存在*阴道毛滴虫*核酸及试剂盒对照品的预期结果。如果内部对照是确定有效阳性和阴性结果的一部分，则必须提供对每种可能对照结果的解释和对产生任何无效或不确定结果后如何继续操作的建议。

如果测定存在模棱两可区域，则必须提供对模棱两可结果的解释和对产生模棱两可结果后如何继续操作的建议。如果需要对无效或模棱两可结果进行重新测试，必须提供建议说明是否必须重复进行测试和必须如何执行重复测试（例如采用相同样本还是来自同一患者的新样本）。

根据试验性能或其他器械特异因素的不同，可能需要其他资格。

VIII（I）.预期值

该部分必须提供关于每种样本类型和每个收集中心预期结果的信息。必须总结用于确定预期值的样本数量、年龄、性别和人口统计资料信息。此外，必须利用临床性能研究中每种样本类型的敏感性和特异性估计计算不同假定患病率的PPV 和 NPV。

VIII（J）.性能特点

标签必须包含对本文件第VI 和 VII章节中描述的研究设计和研究结果的总结，帮助用户解释试验结果并理解器械性能。该部分必须包含对临床研究结果和分析性研究结果的描述。

1. 参考文件
2. Workowski, K.A., Berman, S. 美国疾病控制与预防中心 （CDC） [性传播疾病治疗指南，2010。发病率和死亡率周报建议和报告。2010](http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/vaginal-discharge.htm)年12月 17日；59 （RR-12）:1-110。
3. 临床和实验室标准协会。2005。保护实验室工作者免受职业获得性传染；已获批指南-第3版。CLSI文件M29-A3。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
4. 临床和实验室标准协会。2012。临床实验室测量程序检测能力评价；已获批指南-第2版。EP17-A2。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
5. 临床和实验室标准协会。2005。临床化学中的干扰试验；已获批指南。EP07-A2。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
6. 临床和实验室标准协会。2012。利用受试者工作曲线特征（ROC）平面图评估实验室检测的诊断正确性；第2版。EP24-A2。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
7. 临床和实验室标准协会。2014。定量测量程序精密度的评价；已获批指南。EP05-A3。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
8. 临床和实验室标准协会。2008。定性试验性能评价的用户协议；已获批指南。EP12-A2。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
9. 临床和实验室标准协会。2014。用户对精密度验证和偏倚评估；已获批指南。EP15-A3。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
10. 临床和实验室标准协会。2005。分子诊断方法中样本收集、运输、制备和储存；已获批指南。MM13-A。临床和实验室标准协会，Wayne, PA。
11. Haeckel R. （1991）对描述和衡量临床化学中携带污染影响的建议。纯粹和应用化学 63:302-306。

1. <http://www.cdc.gov/std/trichomonas/STDFact-Trichomoniasis.htm> [↑](#footnote-ref-1)
2. 有关510(k)提交的其他信息，参考21 CFR 807.87 和器械和放射卫生中心（CDRH）器械建议[(http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/default.htm)](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/default.htm)) [↑](#footnote-ref-2)
3. <http://www.cdc.gov/std/trichomonas/trich-fact-sheet-aug-2012.pdf> [↑](#footnote-ref-3)
4. 即使贵公司证实贵公司的 测定可使用一种或多种替代辅助试剂，则指名的替代试剂可能仍是需关注辅助试剂。如果不确定这方面的特殊控制是否适用于贵公司器械，请咨询体外诊断学和放射卫生办公室(OIR)的微生物学器械科。 [↑](#footnote-ref-4)
5. http://www.cdc.gov/std/default.htm [↑](#footnote-ref-5)