本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

**宫颈细胞学器械的注意事项**

**前言**

本注意事项文件补充了现有的用于体外诊断器械上市前提交资料的批准或许可的食品药品监督管理局（FDA）指南。所要求的信息是全面的，但可能不是包括全部。重点在于食品药品监督管理局（FDA）对于妇科样本的细胞学器械的审查特别关注点。

这些产品包括：

1. 用于初始宫颈阴道样本的收集器械（刮刀，刷子等）（受21CFR 884.4530，II类监管）

2. 用于薄层或单层载玻片制作细胞悬浮液的器械（未分类）

3. 染色器械（受21CFR 864.3800监管，豁免）

4. 计算机辅助细胞定位器械（受21CFR 864.5260监管，II类）

5. 半自动和自动化计算机辅助图像分析仪（未分类）

6. 用于制备，读取和解释妇科细胞学样本的任何其他器械。（这些可能受到监管或未分类。）

妇科细胞学器械的设计人员遇到了未在其他体外诊断器械中发现的研究设计和方法验证方面的挑战。一些例子如下：

\* 每年进行超过5000万次的巴氏涂片检查，有大约200万次被诊断为异常。巴氏试验器械微小的性能差异可能导致对检查检测率的重大影响。

\* 在进行制作最后的涂片之前，即使是少数几个细胞的损失可能都是至关重要的。

\* 没有动物模型或材料作为每个患者样本的阳性或阴性内部对照。

\* 重复子宫颈细胞学样本可能不可靠，直到宫颈上皮有一个足够的时间间隔来再生，通常至少4至6周。

\* 细胞学诊断取决于多种预分析因素，包括样本采集和甚至之前需要严格的镜检准备。

\* 细胞学诊断是基于可能的图像解译的定性标准，可能在不同个人观察和不同实验室间解译有差异。某种程度的主观性是不可避免的。

食品药品监督管理局（FDA）鼓励申办方在提交正式申请之前，最好是在临床研究开始之前咨询临床实验室器械部（DCLD）和审查方案。如果在提交资料中的研究记录了器械的安全性和有效性，则食品药品监督管理局（FDA）许可/审批程序可以在提交提资料的队列的范围内以最及时的方式进行。

**最低资料要求：**

1. **器械描述**

提供以下信息：

A.预期用途

临床预期用途的描述，包括该器械所用于的临床疾病、疾病的科学依据，该程序或检验结果的临床意义，使用该器械的风险收益的问题，以及临床有效性。

B.程序原理

程序原理或检测方法学的描述包括器械用于做什么、器械如何使用，以及谁将使用该器械。器械是系统的组件还是作为一个独立的器械?器械是用于涂片的初始诊断，诊断的确认、筛选或监测？定义谁将使用此器械；细胞学家、病理学家，临床医生、妇科医生、非专业人士或组合用户。

C.器械组件

对器械提供的组件的描述。提供用于获取器械未包含的任何组件的说明。

D. 生产过程。

文件说明该器械是在按照食品药品监督管理局（FDA）良好生产规范生产的，包括产品设计、质量控制、初始提交产品与制造产品的一致性，成品的稳定性、以及器械的任何其他适用功能。

1. **方案**
2. 方案的一般注意事项

将整个方案和研究计划提交给食品药品监督管理局（FDA）进行评论。

在样本收集/选择开始之前，为研究的所有阶段提供适用于所有研究点的书面方案。申办方有责任确保在所有研究中心遵守这个步骤。

在步骤的初始规划阶段和数据分析期间，咨询生物统计学家。上市前提交失败的常见原因是方案计划不良。一旦完成了研究，几乎不可能接受计划不良的研究。

确保研究有一个明确的假设，研究设计有能力检验这个假设。

研究开始之后，证明和记录方案的任何和所有更改。所有更改都必须写入方案。通知食品药品监督管理局（FDA）提出的方案变更，以及这些变化将对数据解释产生何种影响。在实施前与生物统计学家讨论这些问题。

收集每个预期样本类型或目标人群的数据。

使用最终生产模型器械收集性能数据，而不是原型器械。

任命一名研究协调员来监督方案研究的所有方面。这个人必须了解所有的研究细节，并保护数据的完整性。

大多数研究设计将比较新的细胞学器械与传统手动准备的和手动显微镜读取方法相比。在某些情况下，新的细胞学器械可能会产生传统巴氏涂片检查检测不到的检查结果。先前所有诊断为阴性的异常涂片必须向实验室报告。这包括ASCUS及以上，AGCUS及以上等。申办方有责任监测和确保适当的患者随访。验证测试必须按照Bethesda系统（TBS）指南进行。

1. 临床前研究

定义和测试以下性能特征：

准确度（没有偏倚）

与黄金标准比较

准确度（没有随机误差）

重现性（观察者间、实验室间、仪器间、观察者内部、仪器内）

百分比一致性、调整

形态学标准

提供数据，以证明与常规涂片相比，器械保持细胞形态结构的能力；捕获子宫颈组件的足够标志物；并指示炎症和感染因子的存在。

食品药品监督管理局（FDA）建议坚持使用贝塞斯达系统（TBS）标准。

稳定性

提供来自不同制造批次的实时研究，其中包括数据，以证明任何试剂和/或缓冲液在预期运输、处理和储存条件（包括各种极端温度、湿度和光线）下的稳定性。这包括预收集缓冲溶液和细胞形态学的后收集保存。

1. 临床研究
2. 研究设计

提供以下研究设计信息：

a.患者纳入和排除标准。

对所有患者进行记录，并为被排除研究之外的所有患者提供解释。

b.具体的患者选择抽样方案。

不限于常规的巴氏涂片的方法：

\* 优先考虑患者抽样以至于定义时间段的所有患者连续进入研究。如果没有，提供详细的统计方案。申办方经常在预定研究期间未能使用连续患者，因此对该抽样必须提供了清晰的方法描述。抽样方法应完全随机性和代表性。所选择的抽样方法应确保目标人群样本数据的代表性、完整性和普遍性。

对于限于常规巴氏涂片的方法：

\* 可以进行回顾性研究仅基于常规的巴氏涂片，例如，计算机辅助的巴氏涂片检测读取与手动巴氏涂片检测读取。不过，这些将被仅被视为可行性研究。

如果使用阴性档案的涂片，必须有新器械研究信息所做的，IRB认可的书面步骤细节。如果新方法产生异常诊断（包括ASCUS及以上，AGCUS及以上等），以前被诊断为阴性，实验室诊断常规巴氏涂片必须进行修改。申办方有责任监测并确保合适的患者随访。认证测试必须按照TBS指南进行。

对于所有器械：

\* 选择临床研究的终点支持临床预期用途。

未经证实的新器械可能需要最严格的数据终点，可能包括临床结局，即器械对发病率和/或死亡率的影响，阴道镜检查结果和定向活检结果作为临床指征。替代终点包括阴道镜定向活组织，传统的巴氏涂片检查与薄层或单层巴氏涂片检查，手动读取和解释巴氏涂片检查与测试电脑辅助或自动巴氏涂片检查。

\* 选择定义患者的研究期。

\* 提供研究中心的类型和数量。

仔细选择临床研究现场来代表该器械适合于研究宫颈病变，包括低发病率和高流行疾病的人口学特征的样本。

\* 提供每个中心的患者数。

研究足够数量的阳性确诊患者，并确认每个现场的阴性结果来允许现场独立分析和支持预先规定的统计显著性水平能力的临床灵敏度及临床的特异性差异检查。

\* 统计所有来自多中心研究的数据汇总。

收集足够大量来自每个研究中心的样本来允许在每个中心的独立分析。

c． 假设检验

3x3序数数据分类的简单假设和复合假设。

贝塞斯达系统（TBS）宫颈细胞学诊断表示定性或分类数据，例如阴性的，非典型的未定性的扁平细胞（ASCUS），低级鳞状上皮内病变（LGSIL），高级鳞状上皮内病变 （HGSIL）等。

TBS诊断可以分为三个治疗类别：阴性，ASCUS，LGSIL及以上。这些数据按比例缩放并可形成两个（新器械和参考）随机点分布。

明确定义简单和复合假设检验如上所示的3x3有序分类表。

简单假设应该合理一致地由来自新器械参考文献的大量研究数据分析构建。

复合假设旨在包括未包括在简单假设中的所有可能性。

例如：

**简单假设=临床结果的双侧边缘分布结果（阴性，ASCUS，LGSIL及更高）在新的和参考器械之间相等。**

**符合假设=临床结果的双侧边缘分布在新的和参考器械之间（双向）不相等。这种假设考虑了器械比原器械更好或更糟的可能性。**

对3x3有序分类数据进行适当的统计学显著性检验。

如果在上述3x3分类数据的检验中，简单假设被拒绝，通过结合ASCUS进入阴性或阳性组（LGSIL及以上）进行2x2分类表的统计学显著分析。

如果患者的真实疾病状况已知，则按2x2表中的每一个，计算对于参考和新器械的疾病阳性组的临床敏感度值和疾病阴性组的临床特异性值。如果患者真实的疾病状况未知，分别计算对于参考和新器械的疾病（（LGSIL和更高）的比例。

当患者的真实疾病状况已知时，参考和新器械之间进行统计学显著性检测，以比较两种真实的临床灵敏度和两种真正的临床特征（或两种真实的疾病比例，如果患者疾病未知）。需要考虑用于多重比较问题的适当程序，因为当3x3的有序数据导致零假设的拒绝时，从SAME 3乘以3表格重构了上述2×2表中的每一个。

d．置信区间

对于上述2x2表格，如果患者疾病状态已知，则基于疾病阳性确诊组和基于无患证实组的新器械的临床特异性，为真实临床灵敏度提供95%置信区间。

另外，为两个真正的临床灵敏度之间的差异提供95％的置信区间，以及新的和参考器械之间的两个真正的临床特征。此计算可用于临床决策。

当患者的真实疾病状态未知时，提供疾病状态，LGSIL或更高的真实比例，以及两个真实比例之间差异的95％置信区间。

e．确定样本量

以下必须在临床和统计学上预先指定用于估计所需样本量：

\* I型错误（拒绝真正的简单假设）

\* 效度（拒绝错误简单假设的概率）

\* 假设的临床灵敏度和特异性（真正的疾病状态已知）

\* LGSIL，HGSIL和癌的假设比例（真实疾病状态未知）

\* 疾病流行

收集足够数量的疾病阳性和阴性样本，以检验在临床上新器械和标准参考器械之间的性能特性的差异在预先指定的统计显著性水平和效度。

f．为原始数据指定以下参数的统计分析：

临床灵敏度

临床特异性

阳性和阴性的预测价值

观察员和观察员间协议（屏蔽）

g．用新器械研究人口必须模拟预期人口

\* 在3-5个不同地理位置进行取样和测试。大力鼓励美国网站的选择。模拟测试和使用器械所在站点。

\* 收集来自具有低和高患病率范围的人群的标本，以便根据其预期用途由器械检测。

\* 贝塞斯达体系（TBS）涵盖的所有宫颈疾病和病症的示例。在预期用途中精心列出诊断类别的任何排除，例如“该器械不是用于处理，检测，解释炎症细胞等”或者在上市前研究中没有检测到或通过该器械分析X条件的例子。该器械的性能对于X条件是未知的。“（X是在大多数条件下具有足够效率的前瞻性临床研究中不容易检测到的罕见病症。）

设计临床前测试至少在理论上支持器械对所有要求的所有条件都是安全有效的，甚至是最罕见的。

设计上市后研究，以便在使用足够数量的临床样本的稀有病况下验证器件的安全性和有效性。

\* 计划对预期用途声明所述的其他条件的任何其他抽样要求，例如处理病毒培养样品，核苷酸研究等。

2. 终点：临床准确度。

体外诊断方法的验证需要独立的参考端点作为准确度（真实）的度量。一旦选择了参考方法，则必须比较结果。

测量器械代表采集样本的患者的真实临床状况。收集并分析筛选细胞学技术人员的样本所有结果并且单独分析所有参考病理学家的样本结果。确保方案的参照标准来自细胞技术专家到病理学家的细胞技术专家的所有案例。掩饰所有新器械与参考方法的比对。

以下终点按照其效度的降序列出作为新器械验证的科学证据，从此开始用黄金标准方法：

1. 临床结果

这是黄金标准的参考资料的准确度和临床实用性，但缺点是，长期随访需要间隔评估妇科细胞学。

对于那些不是基于传统的巴氏涂片器械可能需要更长时间的临床研究，因为它不可能使用纵向研究的档案情况。

1. 宫颈活检

这种方法由于活检抽样困难而低于黄金标准。活组织检查采样误差可能会产生假阴性结果。其中一些患者可能有阴性的细胞学结果，但实际上是肿瘤前期或肿瘤。此外，还有其他问题，因为它不是实际活检大量阴性，ASCUS或AGCUS细胞学结果的患者。

1. 阴道镜检查和直接的细胞学和/或组织活检取样。

如果要使用阴道镜宫颈细胞学样本来确认，那么要确保来自任何先前细胞学样本检查已经经过足够长的时间从而允许宫颈上皮再生（4到6周）。

1. 代替端点：试样准确度。

常规巴氏涂片与手动显微镜读取可以用作数据子集解决差异来评估样本准确度。对于器械使用传统巴氏涂片，屏蔽手动显微镜是可接受的使用替代参考方法（小于黄金标准），并且作为薄层或单层贴片准备的对比方法，记录执行任何未掩盖的对比前的掩盖的参照诊断或者“共识”读数或图像。

对每个细胞学技术人员和病理学家进行掩饰比对方法以及相互的对于传统巴氏涂片检查和新器械的结果，例如，自动或半自动化的图像分析或计算机辅助的细胞定位器械。

记录屏蔽代码将不会破坏，直到所有数据被收集和记录。 保持屏蔽代码直到最终的数据分析这一点很重要。

3. 样本收集

a． 宫颈样本的收集器械

限制宫颈样本收集器械那些将被FDA清除。器械必须在子宫颈内膜和宫颈外膜取样。数据应该收集足够的细胞结构，确保TBS标准子宫组件等。Ayres spatula单独用于子宫抽样是不够的。Bnish 单独使用不足以进行宫颈外膜取样。收集器械的组合或组合器械，例如，宫颈扫帚提供足够的，子宫颈内膜和外膜抽样。

一个缺点是一些刷子可能过多的出血，不会在怀孕期间被使用。

b. 不是基于传统的巴氏涂片载体的收集，制备和观察的器械，例如薄或单层载玻片。

如果要通过一种方法但不允许使用常规的巴氏检查（传统的巴氏涂片由细胞技术人员参照病理学家读取）筛检患者，需要机构审查委员会（IRB）批准并通知同意。

样本收集可以在以下两个之一中处理：

如果要制作巴氏涂片，请在尽心非巴氏图片的任何步骤钱，收集宫颈样品并准备一个以正常方式进行的巴氏涂片。

新技术取样，例如薄层或单层悬浮物可以由来自spatul，刷子的残余物制备。

如果没有传统的子宫颈抹片检查是在抽样之前薄层或单层准备，那么随机的研究对象为两个：一组将传统巴氏涂片和另一组将非传统的方法采样，例如：薄层或单层涂片。

适当的统计设计需要确保等于或接近两组样本的每一个数据。这种方法可能需要一个临床实验的器械免税（DE）和患者签署的知情同意书以及IRB批准，如果研究是PMA的话。

这些研究的终点是TBS诊断发现的两个研究小组比例的比较。看到额外的取样注意附加附录。

1. 采样处理

必须考虑处理宫颈样本的方法。提交涂片的信息和数据将不同于悬浮或宫颈样本的不同分离。 微分分离宫颈粘液细胞，红细胞，白细胞，和非细胞物质需要证明诊断和上下文相关的细胞并没有在样品的处理中丢失。分离、过滤或离心分离的方法必须解决以及固定的类型。

1. 涂片准备

问题涉及转让宫颈标本的涂片，根据使用的方法会有所不同。细胞的转移从一个悬挂的过滤、离心、沉淀是不同于直接涂片的。

1. 细胞发现定位器械

要解决的这种类型的器械的问题包括操作理论，图像处理对于细胞选择的灵敏度和特异性。该器械是否提供可疑细胞的标记？什么是操作员交互？提供什么类型的长期记录？应提供设计为细胞定位器械一部分的软件的记录。

1. 图像解译

对于提供图像解释的器械，要解决的问题包括操作理论，与传统显微镜的比较，操作员/仪器交互，长期记录保存，以及符合标准的危害分析和软件文档。

**III. 数据**

1. 保持记录

通过TBS诊断来分析数据和结果，以通过筛选细胞学技术专家和病理 学家来声明预期的用途。应使用以下术语：高度鳞状上皮内病变（HGSIL），低度鳞状上皮内病变（LCiSIL），未确定意义的非典型鳞状细胞（ASCUS），未确定意义的非典型腺细胞（AGCUS）等。

ASCUS应该是仅限于TBS类别。还应注意与炎症和感染的存在以及反应性变化和样本充分性有关的描述性诊断。

B. 数据的完整性

1. 复印所有原始工作表，并将其提供给有计划或未通知的FDA检查。在不保留研究的原始形式下，所有转接的数据应该展示记录的起始以及转录的日期。如果原始工作表可能不在以后提供，重要的是提供一个验证的转录数据应个人验证转录和个人验证时间。书面文件修改或修改原始工作表。更正或修改应符合标准，好的实验室实践通过改变的符号绘制了一条单行。校正写在上面，记录日期，个人改变的起始。确保计算机化工作表（数据库）上的数据的完整性，以便永久记录所有数据和所有修正的输入日期。屏蔽读取，解释和数据记录。屏蔽所有数据分析和解释。

2. 在预期的使用场所，常规手动制备的巴氏涂片和由新器械准备或读取的涂片，例如，计算机辅助的读取器械或细胞定位器可以筛选TBS类别之间的诊断。很可能这些涂片将被视为更高的诊断，而不是较低的TBS诊断包括临时诊断。涂片将由细胞学技术人员转交给一位训练较高的观察者。

如果病理学家的诊断在两个TBS诊断类别之间明显下降，则可以预期病理学家会将该涂片转到另一位病理学家，或者在向临床医生报告中明确诊断情况，以便进行适当的修改。

记录工作表中不确定TBS诊断的所有诊断，例如对冲诊断、如暂定、临时、推定、排除、R/O或问号?作为下一个更高级诊断。在研究开始之前，在方案中建立所有可能的诊断变体的书面算法。

确保数据录入人员了解TBS诊断标准。 任何模棱两可的对冲诊断都应该被提到下一个级别细胞学方案中的审查者，即不明确否定所有载玻片。

1. 如果器械是计算机辅助的，请通过手动显微镜以检查并重新检查被识别为异常的细胞。

如果不可能通过手动显微镜检查异常细胞，那么证明新方法的安全性和有效性。

4. 如果器械在计算机上显示异常细胞，请记录如何存储这些图像以 供其他观察者重新分析。

5. 提供研究方案中的说明，以确保遵守制造商细胞技术专家和病理学家提出的方案。

6. 器械允许很少或没有机会进行人为干预，特别是软件控制的“黑盒式”器械，可能需要软件验证研究来记录器械对于全范围预期标本的预期目标可以被期望来保持合理的性能。

**IV．培训要求**

说明与传统的巴氏测试（手动制作的涂片、手动处理、读取和解释、无需计算机辅助）不同的任何步骤和解释的培训要求的发现和数量。

建议实验室和实验室将传统的巴氏测试方法转换为新器械的相应程序。

一些需要考虑的培训问题是：

新器械会影响完成的贴片的外观吗？

贴片是常规的巴氏涂片还是薄层或单层涂片？

新的涂片方法是否包含常规涂片的所有组成?

如果没有，那么（那些）组件的损失可能会被误诊？

这些关于样品收集，样品准备，贴片准备和结果的最终解释是怎样的?

这些问题在样品处理，贴片准备，异常细胞鉴定和准备细胞的解释过程中会怎样影响细胞学家？

考虑这些问题如何影响病理学家鉴定异常细胞和异常细胞的解释？

**V. 工作量限制**

提交食品药品监督管理局（FDA）批准或清除的所有妇科细胞学器械必须对其工作量限制进行评估。这适用于用于制造薄层载玻片的细胞悬浮液的器械，计算机辅助细胞定位器械，半自动化和自动计算机辅助图像分析仪以及用于制备，读取和解释妇科细胞学标本的任何其它器械。必须提供数据来评估和评估疲劳因子，以确定适当的工作量限制。

**Ⅵ. 参考文件**

