**行业和食品药品监督管理局工作人员指南- II类特殊控制指导性文件：**

**使用核酸检测进行人类偏肺病毒(hMPV)的测定**

**发布日期：2009年10月9日**

有关本文件的任何疑问，请联系Li Li，电话：301-796-6200 或电子邮件： li.li2@fda.hhs.gov.

|  |  |
| --- | --- |
| CDRH Logo  | **美国卫生与公众服务部食品药品监督管理局器械与放射健康中心体外诊断器械评估和安全办公室微生物检测器械部** |

**前言**

**公众评论**

若有书面评论和建议可随时向文档管理部(HFA-305), FDA，5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852提交，供部门审议；或者，电子版评论可提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。所有评论都应该使用在联邦公报上公布的可用性通知的文档编号来标识。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。贵公司还可以发送电子邮件请求本指南的电子副本：dsmica@fda.hhs.gov，或向301-847-8149发送传真请求以接收复印件。在贵公司提出请求时，请使用本指南的文档编号（1673）以供识别。

**目录**

1. [简介](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#1)
2. [背景 – 上市前通告](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#2)
3. [本文件和相关文件的范围](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180306.htm#3)
4. [健康风险](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#4)
5. [器械描述](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#5)
	1. 预期用途
	2. 检测方法学
	3. 辅助试剂
	4. 使用该器械的检测过程
	5. 检测结果的解释/报告
6. [性能特征](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#6)
	1. 总体研究建议
	2. 对照
	3. 样本的收集和处理
	4. 核酸提取
	5. 检测临界值
	6. 性能研究
	7. 临床研究
7. [标签](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#7)

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南- II类特殊控制的指导性文件：使用核酸检测进行人类偏肺病毒(hMPV)的测定**

**1. 简介**

该文件作为一种特殊控制指南而制定，以支持分类为II类(特殊控制)的呼吸道病毒板多重1核酸检测，包括对人类偏肺病毒(hMPV)的检测和鉴定。呼吸道病毒多重核酸检测产品是一种定性的体外诊断器械，旨在同时检测和鉴定从人体的呼吸道样本或病毒培养物中提取的多种病毒核酸。用于检测hMPV的核酸检测产品，旨在检测从人体的呼吸道样本或病毒培养物中提取的hMPV RNA。对表现出呼吸道感染体征和症状的个体的特定病毒核酸序列进行检测和鉴定，并与其他临床和实验室结果相结合，以助于对呼吸道病毒感染的诊断。呼吸道病毒板多重核酸检测产品预期用于检测和鉴别下列病毒的所有组合：

1. 甲型流感和乙型流感

2. 甲型流感病毒H1亚型和甲型流感病毒H3亚型

3. 呼吸道合胞病毒A亚型和呼吸道合胞病毒B亚型

4. 副流感病毒1，副流感病毒2和副流感病毒3

5. 人类偏肺病毒

6. 鼻病毒

7. 腺病毒。

该指南为制造商和食品药品监督管理局工作人员提供了关于准备呼吸道病毒板多重核酸检测产品上市前通告的建议，包括了对人类偏肺病毒（hMPV）的检测和鉴定。本文件中的建议适用于采用诸如聚合酶链反应（PCR），逆转录酶聚合酶链反应（RT-PCR），珠基液态阵列和微阵列等技术的检测。

本指南涉及的器械，用于与其他临床表现和实验室结果（例如，免疫荧光检测，细菌培养，胸部X射线/放射照相）相结合，以助于对hMPV感染的诊断。本指南不针对用以诊断的唯一性检测，也不用于区别病毒与非病毒感染的诊断性检测。如果使用核酸扩增测定来检测除呼吸道样本外的样品中的hMPV，则需要进行另外的研究。对于本指南所述的检测，阳性结果并不能排除细菌感染，或与其他病毒的合并感染。

本指南与联邦公报公告共同发布了呼吸道病毒板多重核酸检测的分类。将该指南指定为特殊控制意味着，任何提交510（k）申请hMPV的检测和鉴定的呼吸道病毒板多重核酸检测产品的公司，必须解决本特殊控制指南中涵盖的问题，以及在分类法规中的另一项特殊控制指南**“II类特殊控制指导性文件：呼吸道病毒板多重核酸检测”**中涉及的问题。除了这些指导性文件，对于包括甲型流感病毒亚型的检测和分型的呼吸道病毒板，另有一项特殊控制指南**“II类特殊控制指导性文件：使用多重检测进行甲型流感病毒亚型的检测和分型测定”**，参见21 CFR 866.3980（b）。公司必须表明所申请的器械解决了本指南（以及适用的其他特别控制指南）中确定的安全性和有效性问题，可通过满足本指南的建议或其他方法，提供安全性和有效性的等同性保证。

该特殊控制文件制定了用于hMPV测定的多重核酸检测产品的分类规则和产品代码(参见第3部分)。该指南的其他部分确定了与此器械类型相关的风险，并提供了解决这些风险的建议。

如果贵公司想讨论满足该器械特殊控制要求的替代方法，可以联系负责实施本指南的食品药品监督管理局工作人员。如果无法确定合适的食品药品监督管理局工作人员，请拨打本指南标题页上列出的电话号码。

**最小负担方法**

本指导性文件中确定的问题代表了我们认为在所申请的器械上市之前应解决的问题。在制定指南时，我们仔细考虑了相关的法定标准以供当局决策，还考虑了贵公司在尝试遵守指南并解决我们确定的问题时可能产生的负担。我们认为，我们已经考虑了采用最小负担方法来解决本指导性文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为有更简便的解决这些问题的方式，可根据**“解决最小负担的问题的建议方法”**文件中所概述的程序进行，参见本中心网页：[http://www.fda.gov/ MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm](http://www.fda.gov/%20MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm)。

**2. 背景 - 上市前通告**

打算在市场上销售此类通用型器械的制造商必须

* 符合联邦食品、药品和化妆品法案（该法案）中的一般控制，包括21 CFR 807 E子部分中所述的上市前通告的要求，
* 通过解决本指南中确定的与hMPV核酸检测相关的特定健康风险，以符合特殊控制（见下文第4部分）
* 满足21 CFR 866.3980中规定的其他特殊控制，以及这种类型器械的分类规定，并且
* 在销售该器械之前，获得食品药品监督管理局的实质等同性认定。（参见21CFR807.81和807.87）

食品药品监督管理局认为，在与一般控制联合使用时，特殊控制将足以对用于hMPV测定的核酸检测产品的安全性和有效性提供合理的保证。

本文件补充了其他食品药品监督管理局关于上市前通告提交的具体内容要求的文件。贵公司还应参考21 CFR 807.87，指南，**传统和简化510（k）s格式**[2](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180306.htm%22%20%5Cl%20%22ft2)和CDRH的器械建议网页，**上市前通告510（k）**[3](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180306.htm#ft3)的部分。如**新版510（k）范例 - 在上市前通告中证明实质等同性的替代方法；最终指南**[4](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180306.htm#ft4) 中所述，制造商可以提交传统的510（k），简化的510（k）或特殊的510（k）。制造商可以选择提交简化的510（k）的情况为，存在指南性文件时、特殊控制已经制定时、或当食品药品监督管理局已经认可相关的共识标准时。制造商在考虑对他们已经通过审评的器械进行某些修改时，可以提交特殊的510（k）来减轻合规性的负担。更多关于提交给食品药品监督管理局的上市前通告510（k）类型的信息，可参见CDRH的器械建议网页，**上市前通告510（k）。**

**3.本文件范围内的器械**

本文件的范围仅限于21 CFR 866.3980中所述的以下器械：

21 CFR 866.3980 - 呼吸道病毒板多重核酸检测。呼吸道病毒板多重核酸检测产品是定性的体外诊断器械，其旨在同时检测和鉴定从人的呼吸道样本或病毒培养物中提取的多种病毒核酸。对表现出呼吸道感染体征和症状的个体的特定病毒核酸进行检测和鉴定，并与其他临床和实验室结果相结合，以助于对呼吸道病毒感染的诊断。该器械用于检测和鉴别下列病毒的组合：

1. 甲型流感和乙型流感

2. 甲型流感病毒H1亚型和甲型流感病毒H3亚型

3. 呼吸道合胞病毒A亚型和呼吸道合胞病毒B亚型

4. 副流感病毒1，副流感病毒2和副流感病毒3

5. 人类偏肺病毒

6. 鼻病毒

7. 腺病毒。

除了本指导性文件，对于hMPV检测和鉴定的呼吸道病毒板，另一特殊控制指南为 “**II类特殊控制指南：使用核酸检测进行人类偏肺病毒（hMPV）测定**”。对于甲型流感病毒亚型检测和分型的呼吸道病毒板，另一特殊控制指南为“**II类特殊控制指南：使用多重检测进行甲型流感病毒亚型的检测和分型测定**”。

根据21 CFR 866.3980，本指南中描述的器械所适用的产品代码：

OCC - 呼吸道病毒板核酸检测系统
OEM-人类偏肺病毒（hMPV）RNA检测系统

如前所述，受控于这一特殊控制指南的器械也受控于特殊控制指南“II类特殊控制指南：呼吸道病毒板多重核酸检测”，而且，如果器械中包括对甲型流感病毒亚型的检测和分型，还需受控于特殊控制指南“II类特殊控制指南：使用多重检测进行甲型流感病毒亚型的检测和分型测定”，参见21 CFR 866.3980（b）。

**4. 健康风险**

人类偏肺病毒与儿童和成人的急性呼吸道疾病有关，hMPV感染和人呼吸道合胞病毒（RSV）感染后的临床症状相似。hMPV感染的临床影响，从轻度自限性呼吸道疾病到细支气管炎和肺炎，可能需要机械通气。婴儿和老年人可能会出现由于hMPV感染而引发的严重疾病，hMPV还可以引起免疫功能不全的患者发病率增加。因此，食品药品监督管理局已经确定了潜在的健康风险，即，发布了可能影响hMPV检测和鉴定的呼吸道病毒板多重核酸检测产品的安全性或有效性的问题，包括器械未能按照说明操作，导致不准确的结果或结果缺失，以及对结果的不正确解释; 这两种潜在的风险都可能导致不正确的患者管理决策。

***器械未按说明进行操作：***

假阳性结果可能导致由其他病原体引起的呼吸道感染的延迟治疗，这可能是由细菌或其他病原体引起的更严重的感染。假阴性结果可能导致无法给予诊断和正确的治疗，并可能导致不必要的治疗。结果缺失可能导致诊断延误和不当治疗。

***未能对结果进行正确解释：***

检测和鉴定hMPV的呼吸道病毒板多重核酸检测，预期用于与其他临床和实验室结果相结合，以帮助呼吸道hMPV感染的诊断。因此，在有了其他实验室结果和临床表现的情况下，检测结果的解释失误可能会导致不适当的或延迟的治疗。例如，阳性检测结果无法排除细菌合并感染或其他病毒的合并感染，而且检出的hMPV可能不一定是临床症状或疾病的原因。因此，需要额外的检测 (例如，细菌培养，免疫荧光和胸部x射线/放射照相) 以得到hMPV感染的最终诊断。

该特殊控制指南通过解决以下特定的错误来源，为减少与此类检测相关的风险提出建议：

错误的结果（即假阳性或假阴性结果）或结果缺失可能由以下原因引起：

* 该检测所涉及的试剂、仪器、数据管理或软件的故障或不当使用。
* 辅助试剂的失效或不当使用，或辅助试剂的质量问题。
* 在分子检测方面缺乏专业知识的实验室人员进行了不正确的检测。

假阳性结果可能由以下原因引起：

* hMPV的RNA序列可以在体内持续存在，而与病毒的活力无关，因为核酸检测无法区分非存活病毒和感染性病毒颗粒，其可以通过细胞培养进行识别。
* 检测引物和探针与来自其他病毒的核酸序列可能会发生交叉反应，从而被该多重检测系统检出，核酸序列可能来自存在于患者样本中的其他非病毒病原体，或其它内源性的核酸序列。
* 在开放性检测系统的情况下，如果不采取适当的控制措施，则可能存在交叉污染和扩增子的污染。

假阴性结果可能由以下原因引起：

* 由于对样品和所提取核酸的不当储存或转运，或核酸物质的提取不充分，而导致的分析物降解。
* hMPV出现了新的遗传亚型或遗传突变体。用于检测hMPV的引物和探针的选择通常基于其与存在于所有已知hMPV遗传亚型中的病毒RNA片段的高度保守区的同源性。这些引物和探针可能无法与新分离的遗传亚型或随着时间推移而出现的遗传突变体发生反应，降低了检测性能。
* 在样品处理/处置期间，存在于患者样本中的、或引入分析系统的其他物质的竞争性抑制或干扰。

未能正确解释检测结果的原因如下：

* 细菌合并感染的可能性。
* 缺乏病毒诊断专业知识的实验室人员对检测结果的错误解释和报告。
* 与季节性hMPV病毒流行和特定患者人群相关的性能变异而造成的曲解。

在下表中，食品药品监督管理局已经确定了与使用核酸扩增检测hMPV产品相关的一般性健康风险。本指导性文件中描述了建议规避这些已识别风险的措施，如下表所示。在提交上市前通告之前，应进行风险分析并识别该器械特有的任何其他风险。风险可能会因核酸检测的类型、检测的具体预期用途、样本类型以及结果如何使用而变化。上市前通告中应描述用于进行风险分析的方法。如果选择使用替代方法来解决本文件中指出的风险，或已发现本文件以外的风险，应提供足够的详细信息以支持用于解决该风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **已识别的风险** | **建议的缓解措施** |
| 不准确的结果(即，假阳性或假阴性结果)，或结果缺失 | 器械描述(第5部分)性能特征(第6部分)标签(第7部分) |
| 未能正确解释检测结果 | 标签（第7部分） |

**5. 器械描述**

在提交510（k）时，贵公司应该确定法规、产品代码和已经合法上市的比较器械，建议加入一个表格以概括比较器械和申请器械之间的异同点。

贵公司应该包括以下描述性信息，以充分说明申请的hMPV核酸检测产品的特征。

**5.A预期用途**

预期用途应说明分析物和靶标物(如hMPV F 基因 RNA)的性质，以及用于该检测的样本类型，该检测适用的临床适应症，以及该检测所针对的特定人群。预期用途应说明该检测是定性的，以及任何特定的使用条件。

在510（k）中，贵公司应清楚地描述与该产品预期用途相关的以下信息：

* 该器械旨在检测的hMPV的型别、系统发育关系或其他公认的特征。
* 该器械的检测结果将应用于帮助实验室对来自有症状患者的呼吸道标本中的hMPV进行鉴别。

注：用于确定性鉴别hMPV的公认实验室方法，可以参见例如CLSI M41-A5; 如果可以提供合适的验证数据，也可以使用亚型特异性引物产生的扩增子进行测序（双向测序的质量值）。

**5.B检测方法学**

贵公司应该详细描述该器械的使用方法。例如，贵公司应描述适用于该器械的以下元素：

* 检测平台（例如，RT-PCR，珠阵列）
* 相关流感序列的探针特异性。
* 选择特定靶序列的资料和原理，以及用于设计引物和探针的方法。
* 测定的限制因素（例如杂交的饱和度、最大循环次数）
* 样本类型（例如拭子，呼吸道抽吸液和病毒培养基），收集和处理方法
* 提供或推荐使用的试剂组分及其在系统内的功能（例如，缓冲液、酶、荧光染料、化学发光试剂、其他信号/扩增试剂）。
* 特异性和非特异性探针交叉杂交的可能性。
* 内部控制及其在系统中的具体功能的描述。
* 推荐或提供给用户的外部控制。
* 器械所需的仪器，包括系统中的组件及其功能。
* 仪器和系统参数生成的结果类型（例如，测量范围）。
* 从原始数据到报告结果的计算路径（例如，原始信号如何转换为信号），包括充分的软件控制，用于识别和处理数据集内的明显问题。应说明归一化的背景信号调整（如适用）。
* 非标准设备或方法的图示或照片，如有。

如适用，应描述该器械的设计控制标准，以解决或减少与用于检测hMPV病毒RNA片段的hMPV核酸检测产品相关的风险，举例以下：

* 将源于样品的污染或残留物所导致的假阳性最小化。
* 开发的或推荐的用于核酸提取和纯化的经过验证的方法，可以从呼吸道样本中得到适当质量和数量的hMPV核酸，与该检测试剂一起用于检测系统。针对该检测产品预期用途中所载明的不同样品类型，应提供适当的经过验证的提取方法。
* 优化该检测试剂和推荐仪器的检测程序。

在510（k）中，贵公司应提供性能信息，以支持满足设计要求的结论。还应提供资料以证明该检测试剂的设计 (例如，选择特定的保守靶序列的理由，以及用于设计引物和探针的方法)（参见第6部分 - 性能特征）。

**5.C辅助试剂**

辅助试剂是该检测产品制造商在器械的标签中说明为“必需但未提供的”那些试剂，用以按照使用说明书进行检测，并达到该检测产品的标签中所要求的测定性能。出于本文件的目的，相关的辅助试剂是必须根据制造商和目录号或产品编号或其他特定名称所规定的、使器械能达到其标签所示的性能特征的那些试剂。例如，如果器械标签中规定使用品牌为X的DNA扩增酶，且使用任何其他的DNA扩增酶可能会改变标签中报告的器械性能特征，那么品牌为X 的DNA扩增酶就是一种与本文件相关的辅助试剂[7](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180306.htm%22%20%5Cl%20%22ft7)。

相比之下，如果该器械需要使用95%乙醇，而任何品牌的95%乙醇均可使器械达到标签中所提供的性能特征，那么95%乙醇就不是与本文件目的相关的辅助试剂。

如果该器械的使用说明书中，指定了一个或多个相关的辅助试剂，应该说明如何确保使用该器械和这些辅助试剂的检测结果与说明书一致，并与所提交的上市前申请文件中所建立的性能一致。计划可能包括质量系统方法的应用、产品标签和其他措施。

为了解决特殊控制的这一方面，510（k）申请应涉及下述要素，FDA将评估所提交的计划是否有助于减少器械所带来的风险，为器械的安全性和有效性提供合理的保证，并确立其实质等效性。

* 贵公司应在510（k）中纳入针对使用辅助试剂的风险评估，包括与试剂质量和变异性管理相关的风险，器械制造商所提供的说明书与辅助试剂中直接提供的使用说明书之间不一致的风险，以及使用该器械可能存在得到错误结果的风险。
* 使用风险评估作为适用性的基础，应在510（k）中说明，怎样通过对辅助试剂实施必要的控制来规避风险，这些措施可能包括（如适用）：
	+ 用户标签，以确保辅助试剂的合理使用（进一步的讨论请参见“标签”）
	+ 评估用户是否遵守辅助试剂标签说明书的计划。
	+ 辅助试剂的材料标准。
	+ 对试剂进行多批次鉴定，以使器械具有适宜的性能。
	+ 稳定性试验。
	+ 投诉处理。
	+ 纠正和预防措施。
	+ 在发生涉及辅助试剂的问题且该问题会影响器械的性能时，对用户的提醒计划。
* 任何其他必须解决的问题，以确保根据器械的使用说明，安全有效地使用该检测产品和所指定的辅助试剂。

此外，贵公司应提供试验数据，以确认所提供或推荐的控制和辅助试剂足以满足检测性能或稳定性。

如果贵公司对辅助试剂的认定、使用或控制有疑问，请联系食品药品监督管理局寻求建议。

**5.D使用该器械的检测程序**

在510（k）中，贵公司应该详细说明该器械的操作原理，并对检测条件、操作程序和控制进行具体描述，以防止可能导致假阳性和假阴性结果的情况。这些包括但不限于：

* 对于任何外部控制和内部控制（例如，监测污染的样品阴性控制品或监测提取效率和扩增抑制的内部控制）的描述或建议。
* 检测程序的整体设计，包括纳入推荐的检测程序的控制元素。
* 产品特点和附加控制，用于监测对扩增和检测产生不利影响的程序错误或因素（例如，主要混合物的降解）

我们建议贵公司在使用说明书中包括所有的附加程序、方法和操作说明（见第7部分 - 标签），以降低与hMPV RNA检测相关的风险。

**5.E检测结果的解释/报告**

在510（k）中，贵公司应描述如何对阳性、阴性、不明确（如适用）或无效结果进行确定，以及如何解释。在510（k）的提交资料中，应说明该检测所有结果的临界值。

* 具体来说，贵公司应该提供用于定义该检测的阴性结果的临界值。如果该检测仅有两个检出结果（阴性/阳性），则该临界值也用于定义阳性结果。
* 如果该检测存在不确定区域，建议提供不确定区域的临界值（限值）。
* 如果对初始的不明确结果的解释需要重新检测，建议提供（1）是否应重复对同一核酸制备物、新的提取物或新的患者样本进行复测，以及（2）结合初始的不明确结果和复测后的结果来确定最终结果的算法（注意，此算法的开发应在评估该检测产品临床性能的关键临床研究之前进行）。
* 如果报告的测定结果之一可能是一个不明确结果，贵公司应为用户提供对于这个结果的后续操作的解释和建议。
* 如果测定结果无效，贵公司应描述如何定义无效结果。如果内部控制是确定无效结果的一部分，贵公司应提供对每种可能的控制结果的组合的解释，以定义无效结果。应提供对无效结果的后续操作的建议，即，建议将结果报告为无效还是重新检测。如果推荐重新检测，应提供与不明确结果复测类似的信息（即，是否应重复对同一核酸制备物、新的提取物或新的患者样本进行复测）。

此外，应描述如何监控时间推移后的结果，以确定由于病毒遗传谱系中的生物学变化而导致的性能变化，或者，在当时(评估产品时)的患病率发生变化时，产品的性能变化。

**6. 性能特征**

**6.A一般研究建议**

在510（k）中，贵公司应详细介绍用于评估下述每个性能特征的研究设计。我们建议进行预期临床研究，以确定该器械的性能。通常，对于临床研究和分析方法的精密度研究，建议在3个中心进行检测，以代表该器械的预期销售市场（例如，临床实验室中心）。

应对每种推荐的样品类型评估该检测产品的性能。

为了在食品药品监督管理局审查期间，准确地解释可接受标准和汇总数据，建议提供关于方案的具体信息，此信息对于帮助用户理解标签中的内容也很重要。例如，当提及CLSI（临床和实验室标准协会）方案或指南时，建议说明遵循了协议或指南的哪些具体方面。

关于计划进行的研究和预期支持的临床请求，我们建议贵公司联系体外诊断器械评估和安全办公室（OIVD）以获得反馈结果，申办者可联系OIVD获取有关研究计划的反馈。

**6.B对照**

在进行下述性能研究时，我们建议贵公司在分析方法学和临床研究期间，每天检测时运行适当的外部对照，可以联系食品药品监督管理局 OIVD的微生物器械部以获得关于对照的更多信息。对于基于核酸技术的器械，我们通常建议纳入以下类型的对照：

**6.B.i阴性对照**

***空白或无模板对照***

空白或无模板对照包括：缓冲液或样品转运培养基和除核酸以外的所有测定组分。该对照用于排除靶核酸的污染或扩增反应中增强的背景，在一次性试剂盒或试管中进行的单次测定可能不需要使用。

***阴性样品对照***

阴性样品对照包含非靶标核酸，或者，如果用于评价提取程序，则包含全部微生物（除了hMPV）。其显示了非特异性的引发或检测，并说明在不存在靶序列的情况下不会获得信号。可接受的阴性样品对照包括(举例)：

* 来自非hMPV感染个体的患者样本
* 含有非靶标生物体的样品（例如，感染了非hMPV病毒的细胞系）
* 替代的阴性对照，例如，外来的包膜RNA[8](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft8)

**6.B.ii阳性对照**

***用于完全测定的阳性对照***

阳性对照包含靶核酸，用于对照整个测定过程，包括RNA提取，扩增和检测。它模仿患者标本而设计，按照由实验室质量体系（QS）确定的频率，与患者标本分别同时进行检测。可接受的阳性测定对照品的实例包括：

* 来自hMPV感染个体的患者标本
* hMPV毒株感染的细胞培养物
* 包装的hMPV靶RNA

***用于扩增/检测的阳性对照***

用于扩增/检测的阳性对照包含纯化的靶核酸，浓度等于或接近定性测定的检测限。在获得阴性结果时，可对照样品和反应组分的完整性，其表明，样品中如果存在靶核酸，即可被测得。

**6.B.iii内部对照**

内部对照是与靶核酸共提取和共扩增的非靶核酸序列。它对照试剂（如：聚合酶，引物等）的完整性，设备功能（如：热循环仪）和样品中扩增抑制剂的存在。可接受的内部对照包括(举例)：与hMPV RNA共提取的人类核酸和扩增的人类持家基因（如：RNaseP，β-肌动蛋白）的引物。这种对照的必要性取决于对器械个例的具体分析[9](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft9)。

**6.C样本的收集和处理**

贵公司应明确该检测产品预期测定的样本类型，必须在疾病状态的临床进展期间从合适的解剖部位(该部位存在hMPV)或来源收集样本。用于hMPV核酸检测的适宜样本类型是呼吸道样本（例如，鼻咽拭子（NPS），鼻部抽吸物（NA），鼻部拭子和鼻洗液）。

提取的靶标物的质量和数量，高度依赖于多个因素，例如样本源，收集方法和处理（例如，转运和储存的时间和温度）。在510（k）中提供的检测资料，贵公司应验证（1）系统为hMPV提供了充足而适当的核酸；以及（2）该器械在标签中推荐的所有不同条件下维持可接受的性能（例如，准确度、再现性）。例如，贵公司应该使用在推荐的时间和温度条件下储存和/或转运的样品的等分试样进行分析，来评估所推荐的储存时间和温度对样品稳定性和回收率的影响，应说明所有样本的稳定性参数的可接受标准。

用于病原体鉴定的样本的收集和处理，应采用所有适用的州和联邦生物安全性指南。有关处理样品的标准预防措施，请参阅相关的CLSI文件[10](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm%22%20%5Cl%20%22ft10)的最新版本。

与新鲜样本相比，冷冻样本的hMPV检测灵敏度可能不同。在开发检测产品时，应考虑的因素包括，充分评估此项是否为hMPV RNA和器械性能的关注点，还应评估反复冻融循环对hMPV核酸产量的影响及其对检测性能的影响。

**6.D核酸提取**

不同的提取方法会产生不同数量和质量的hMPV核酸，因此提取方法对于成功的结果是至关重要的。从呼吸道样本中提纯hMPV核酸具有挑战性，因为生物样品可能在人基因组DNA的背景中，含有较低的病毒滴度，以及高水平的蛋白质和其他污染物。

由于这些原因，应评估所选择的提取方法对检测性能的影响，hMPV核酸的数量和质量可满足该检测产品的预期用途。此外，我们建议使用推荐的用于检测的整个分析过程（包括提取程序），来评估该检测产品的检测分析和临床性能特征，包括使用每种提取程序来证明该检测的检测限（LoD）和再现性。在“检测限”项下（见第6.F.i-分析灵敏度）提供了进行LoD研究的建议。此外，外部场所研究（包括再现性和临床研究）应包括标签中规定的提取程序。

贵公司应进行这些评估，无论是确实在检测试剂盒中提供了用于提取和制备核酸的试剂，还是对用户就适当的试剂进行简单的指导。

如果贵公司检测中推荐或包括了多种提取方法，应证明每种方法的LoD和再现性。假设提取方法对整体检测性能引入了最小方差，可以将提取方法的变量与每个中心的性能变量相结合，例如，如果推荐了三种不同的提取方法，可以设计一个再现性研究，在每个检测中心对三种提取方法之一进行评估：中心1检测时使用提取方法A，中心2为方法B，中心3为方法C。如果以上检测产生的结果无显著差异，则不需要进一步的再现性研究。但是，如果来自三个检测中心的结果具有统计学显著差异，则应该扩大再现性研究，包括在三个研究中心对每种提取方法进行检测（例如，中心1提取方法A，B和C，中心2提取方法A，B和C，以及中心3提取方法A，B和C）。

除了分析研究（LoD和再现性）之外，在临床试验期间，应在至少一个临床中心使用每种提取方法来得到临床性能的数据。如果扩大的再现性检测结果表明，提取方法之间的效能有显著差异，那么，来自每个临床检测中心（使用不同的核酸提取方法）的数据不被认为是等同的，并且不能合并，而应单独分析。因此，可能需要纳入额外的预期预期临床样品以支持所申请的提取方法。

**6.E检测临界值**

在提交的资料中，应解释如何确定该检测的临界值（见第5.E部分-对检测结果的解释/报告）以及如何验证该临界值。需使用适当的统计学方法来确定临界值，例如，在预试验中对于不含任何hMPV RNA的临床样品，应提供结果分布、95%和99%的置信区间，非阴性(阳性或灰区)结果的百分比等。适宜临界值的选择，可以通过基于预试验中临床样品的受试者工作特征曲线（ROC）分析的相关灵敏度水平和特异性来确认（关于ROC分析的细节，参见CLSI文献GP10-A*使用受试者工作特征曲线（ROC）图的实验室检测的临床准确度评估；批准的指南，*研究和实验室标准研究所，Wayne，PA，1995）。如果该检测存在不明确区域，应说明如何确定不明确区域的限值。该申报器械使用的已确定的临界值（和不明确区域，如适用）的性能应该在符合该器械所规定的预期用途的独立人群中进行验证。

**6.F性能研究**

我们建议贵公司在510（k）中确立hMPV RNA检测产品的以下性能特征：

**6.F.i分析灵敏度**

***检测限***

我们建议贵公司通过对再生并恢复滴度的hMPV原液的有限稀释来确定检测限(LoD)，研究应包括每种hMPV遗传谱系（共四种，A1，A2，B1，B2）的系列稀释液，每个稀释度重复3-5份，使用hMPV阴性的人体呼吸道样品合并液或等效基质来制备梯度稀释液，将具有95%阳性检出率的病毒水平作为LoD。LoD的确认，可以通过在LoD浓度下，制备不少于20份的额外样本进行重复检测，证明病毒的阳性检出率为95%。推荐用于测定LoD的参考方法为半数组织培养感染量（TCID50），应确定该器械检测的每种样品类型的LoD。建议在进行研究设计时参考临床实验室标准协会（CLSI）文件EP17-A[11](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft11)。

**分析反应性（包容性）**

贵公司应证明该检测产品可在LoD或接近LoD的病毒浓度，可对至少一种额外的hMPV毒株进行检测，该毒株代表了hMPV四种遗传谱系的每一种。使用hMPV阴性的人体呼吸道样品合并液或等效基质来制备稀释液，应确认所有病毒的型别和滴度。

**6.F.ii分析特异性**

***交叉反应性***

我们建议贵公司对该检测产品与非hMPV的呼吸道病原体和大多数人群可能感染的其他微生物，如：EBV和CMV的潜在交叉反应性进行测定，可在病毒和细菌感染的医学相关水平进行检测(细菌通常为106 cfu/ml或更高，病毒通常为105 pfu/ml或更高)，应确认病毒和细菌的型别和滴度。推荐用于交叉反应性研究的微生物列于表1。

表1. 推荐用于交叉反应性研究的微生物。

|  |  |
| --- | --- |
| **微生物** | **类型/菌毒株** |
| 腺病毒 | 1型 |
| 腺病毒 | 7型 |
| 人体冠状病毒\* |   |
| 巨细胞病毒 |   |
| Enterovirus肠道病毒 |   |
| 爱泼斯坦巴尔病毒 |   |
| 人体副流感病毒 | 1型 |
| 人体副流感病毒 | 2型 |
| 人体副流感病毒 | 3型 |
| 麻疹病毒 |   |
| 人类流感病毒 | A |
| 人类流感病毒 | B |
| 腮腺炎病毒 |   |
| 呼吸道合胞病毒 | A |
| 呼吸道合胞病毒 | B |
| 鼻病毒 | 1A型  |
| *百日咳杆菌* |   |
| *肺炎衣原体* |   |
| *棒状杆菌* |   |
| *大肠杆菌* |   |
| *流感嗜血杆菌* |   |
| *乳酸菌* |   |
| *军团菌* |   |
| *卡他莫拉菌* |   |
| *结核分枝杆菌(无毒)* |   |
| *肺炎支原体* |   |
| *脑膜炎奈瑟氏球菌* |   |
| *淋球菌* |   |
| *铜绿假单胞菌* |   |
| *金黄色葡萄球菌* | 产生蛋白A |
| *表皮葡萄球菌* |   |
| *肺炎链球菌* |   |
| *化脓性链球菌* |   |
| *唾液链球菌* |   |

\* 我们建议贵公司在交叉反应性研究中包括人冠状病毒的OC43和229E株。

***干扰物质***

贵公司应使用医学相关浓度的干扰物质和每种hMPV主要遗传谱系(A和B)的至少一种毒株进行全面的干扰研究，以评估呼吸道样本中所含物质的潜在抑制作用。

潜在的干扰物质包括但不限于：血液，鼻分泌物或粘液，用于缓解鼻塞和咽部充血、鼻腔干燥、刺激、哮喘和过敏症状的鼻用或喉用药物。潜在的干扰物质如表2所示。我们建议贵公司在每种hMPV主要遗传谱系(A和B)的检测临界值水平对每种干扰物质的干扰影响进行测定，还建议在每种干扰物质的潜在最大浓度(“最差条件”)下进行评价。如果没有观察到显著的临床效应，则不需要进一步的检测。更多相关信息，请参阅CLSI文件EP7-A2[12](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft12)。

表2. 推荐用于干扰研究的物质

|  |  |
| --- | --- |
| 物质 | 活跃成分 |
| 粘蛋白：牛颌下腺，I-S型 | 纯化粘蛋白 |
| 血液（人） |   |
| 鼻腔喷雾剂或滴鼻剂 | 去氧肾上腺素、羟甲唑啉、含防腐剂的氯化钠溶液 |
| 鼻腔糖皮质激素 | 倍氯米松、地塞米松、氟尼缩松、曲安西龙、布地奈德、莫美他松、氟替卡松 |
| 鼻用凝胶 | 具盖丝瓜，硫磺 |
| 过敏性症状缓解药物 | 金英，盐酸组胺 |
| FluMist© | 鼻内流感病毒的活疫苗 |
| 润喉糖、口服麻醉剂和镇痛剂 | 苯唑卡因、薄荷脑 |
| 抗病毒药物 | 扎那米韦 |
| 抗生素、鼻用软膏 | 莫匹罗星 |
| 全身抗菌药妥布霉素 |  妥布霉素 |

**6.Fiii精密度**

***实验室内的精密度/重复性***

我们建议贵公司对该器械进行实验室内的精密度研究，包括仪器或自动化部件，可以在内部进行这些研究，即在自己公司内部。

我们建议贵公司对变异来源（例如操作员，天数，检测运行）至少检测12天（不一定连续），每天运行2次，每次运行时对每个样品重复检测2次。如果校准周期短于2个月，检测时间应至少跨越两个校准周期。检测板应包含3种病毒载量水平的3-6个样品（1-2个病毒株），包括：

* “高阴性”样品（C5浓度）：样品中的待测物浓度低于临床界值，该样品的重复检测结果阴性率约为95%（且结果的阳性率约为5%）。
* “低阳性”样品（C95浓度）：样品中的待测物浓度略高于临床界值，该样品的重复检测结果的阳性率约为95%。
* “中阳性”样品：样品在该浓度下，可以预期阳性检出率约100%（例如，临床界值浓度的约2-3倍）。

当空白限（LoB）用作临界值时，则浓度C95与检测限（LoD）相同，且零浓度（样品中不存在待测物）为C5，如果LoB 确立的I型误差为5%[13](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft13)。CLSI文件EP5-A2[14](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft14)和EP12-A[15](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft15)中包含了关于精密度研究设计和执行的进一步信息。

***再现性***

再现性研究方案可能根据检测的形式而略有不同，作为通用指南，建议方案如下：

* 在3个检测中心（两个外部中心和一个内部中心）评估该检测的再现性。
* 使用五天检测方案，包括：每天至少运行两次（除非该检测的设计排除了每天多次运行），并建议每次运行由每名小组成员重复检测三次。
* 每天在每台设备上至少有两名操作员进行检测。
* 样品组应与上述重复性研究相同。

CLSI文件，EP15-A2[16](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft16)，包含了关于再现性研究设计的附加信息。

**6.F.iv残留物/交叉污染研究（用于多样品测定和需要仪器测定的器械）**

贵公司需证明该器械不会发生残留物和交叉污染（包括核酸提取方法）。在残留物和交叉污染研究中，应按照该器械的操作功能将强阳性样品与强阴性样品交替运行，且强阳性样品与强阴性样品交替运行的次数不应低于5次。研究使用的强阳性样品应来自预期使用人群的患者样本，有足够高的检出率(超过95%或更高)；强阴性样品中待测物的浓度应低于临界值，且复测的阴性率约95%。可以通过在残留物研究中的强阴性样品的阴性结果检出率与95％进行对比，以评估残留物和交叉污染的影响[17](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm%22%20%5Cl%20%22ft17)。

**6.G临床研究**

我们建议贵公司进行预期临床研究，以确定该器械对标签中载明的所有样本类型的检测性能。应预期地收集和检测来自代表预期使用人群的个体样本，即具有急性呼吸道感染体征和症状的样本。对每个临床研究的方案进行描述（包括纳入和排除标准），纳入研究的样品数量应充足，以使结果具有统计学意义和临床​​意义。最好选择新鲜样本，然而，如果可以证明与新鲜样本的测定相比，冷冻或其他保存技术不会改变器械的性能；如果选择适当的留存方式，并采取适当的措施来确定和消除或减轻所研究的试剂盒的任何偏差，则可以采用预先收集的留存样本[18](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm#ft18)。如果使用在新鲜样本上进行病毒培养后留存的样本来评估测定，则应确保样本未经选择性地使用（即，仍应以预期方式检测所有样本）。此外，样品应该设盲以避免检测偏差。如果对新鲜和留存/冷冻样品均进行检测，则应对这两组的数据分别进行分析。鼓励申请者与FDA联系，请求审查其所提出的研究。

我们建议贵公司采用预定算法(使用复合参考方法)来评估和比较该器械的性能，复合参考方法应包括实验室结果，如：

1. 先进行经过良好表征和验证的核酸扩增试验（NAAT），再进行双向测序分析，以检测来自呼吸道样本的hMPV RNA。NAAT测定应利用引物产生的不同hMPV基因组区域(与申请器械不同)的扩增子，双向测序应在扩增子的两条链上进行，且所产生的序列应具有可接受的质量（通过PHRED或类似的软件包测量的质量得分为40或更高），并与参考序列或共有序列匹配[19](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm%22%20%5Cl%20%22ft19)，[20](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm180308.htm%22%20%5Cl%20%22ft20)。
2. 通过良好表征的细胞培养测定法，从呼吸道样本中分离hMPV，随后使用经良好表征的hMPV特异性抗体或经良好表征并经验证的核酸扩增测定，再通过双向测序分析，从细胞培养物中检测hMPV。

NAAT的分析性能及后续的测序分析参比测定方法，应通过分析灵敏度（LoD）和反应性研究(如本特殊控制指南“性能特征”部分的描述)来建立（见第6.F.1部分-分析灵敏度）。

在临床检测之前，应对用于建立和描述NAAT的性能及后续测序分析参比测定的文献和/或其他验证数据进行评估。应向食品药品监督管理局提交来自文献的验证数据，以证明NAAT及后续测序分析参比测定的引物选择。该资料很重要，可用以证明该参比测定针对hMPV基因组保守区域的靶向性，并在检测hMPV毒株时有广泛的反应性。作为上市前申请的一部分，引物序列、基因组的靶区域、BLAST结果和序列比对，也应提交至食品药品监督管理局审查。适当的控制，包括具有低病毒基因组拷贝数的阳性控制，阴性控制和单独的抑制控制措施，应整合到每个NAAT产品中，然后进行测序分析的参比测定。

hMPV细胞培养测定的分析性能也应通过分析灵敏度（LoD）和反应性研究来确立，如本特殊控制指南的“性能特征”部分所述（见上文第6.F.i部分）。为了达到病毒复苏和检测的理想状态，样本必须迅速地运送到实验室，不能用冷冻样本进行培养。在临床检测之前，应对用于建立和描述hMPV细胞培养测定的性能的文献和/或其他验证数据进行评估。应向食品药品监督管理局提交来自文献的验证数据以证明所使用的细胞株的选择、生长条件和接种后的生长期。该资料很重要，用来证明特定的细胞培养测定可以有效和高效地从临床样本中分离出多种hMPV毒株，并向食品药品监督管理局提供科学出版物和/或实验室数据的支持信息，以证明在培养物中检测hMPV时，抗体是如何被验证的。细胞培养测定方案，包括在培养测定中使用的控制，也应是上市前申请的一部分，建议在细胞培养测定中包括具有低病毒滴度的阳性控制和阴性控制。

贵公司可以联系食品药品监督管理局以获取关于建立预定算法(使用复合参考方法)的更多信息。

**6.G.i研究方案**

贵公司应制定详细的研究方案，包括患者纳入和排除标准，所需的样本类型和数量，使用说明，以及统计分析计划，需考虑方差以防止数据偏差。我们建议在上市前申请资料中包括此项和其他相关的方案信息。

我们鼓励申办者联系食品药品监督管理局的微生物学器械部，请求对所提出的研究和样本类型的选择进行审查，这被称为前IDE程序。我们特别鼓励制造商在样品难以获得时或申办者首次计划提交上市前通告时，寻求这种类型的讨论。

**6.G.ii样本类型**

研究中用于证实可以从呼吸道样本中检出hMPV的样品总数，取决于病毒的患病率和检测的性能。

对于从呼吸道样本中检测hMPV的器械，我们建议每种样本类型应包括足够数量的预先收集的样本，以证明对于申请中所要求的各种样本类型，检出结果的灵敏度下限至少为90%(双侧95%CI)，大于80%。所有的hMPV检测器械，均应证明特异性下限(双侧95%CI)超过90%。

如果对选择合适的样品类型和数量有疑问，请联系食品药品监督管理局。

**6.G.iii研究中心**

我们建议至少在三个不同地理位置的中心进行研究，这些中心代表了该器械最终使用的检测环境（例如，临床实验室），并由临床实际使用该检测产品的人员进行操作。研究中心中至少有一个在美国，研究中心之一为公司内部。

**6.G.iv研究人群**

贵公司应选择具有急性呼吸道感染体征和症状的人群作为研究对象，并在临床研究中纳入各个年龄组的样本，提供按年龄段分层的数据（例如，小于5岁，6-21岁，22-59岁和大于60岁）以及总体数据汇总表。

**6.G.v临床研究结果的陈述**

在510（k）中，贵公司应描述如何选择样本，以及排除样本的原因。
首先，应分别分析并列出来自每个研究中心的数据，以评估任何中心间的方差，并将分析结果包括在510（k）中。如果可以证明在不同中心的结果间或人群间没有显著的统计学差异或临床差异，则可以在包装说明书中将各个中心的临床研究结果进行合并。
我们建议对新鲜的预期临床样品的结果和预先收集的留存样本(冻存)的结果分别进行分析和列出，前者用以评估“实验室诊断真值”（通过使用了复合参考方法的预定算法确定），后者用以评估“实验室诊断真值”。

我们建议提供行数据，包括在临床研究期间每日的外部控制检测数据。贵公司应提交电子资料，可以使用Microsoft EXCEL、分隔的文本文件或SAS文件。

**6.G.vi患病率（预期值）**

贵公司应确定来自临床研究中心的相关患者人群中的hMPV患病率，这些患者表现出与急性呼吸道感染相符的体征和症状。贵公司应按照统计学确定的数量，对代表预期用途的样本进行检测，包括特定的样本矩阵（ces）。贵公司应根据该新器械的性能提供这些结果，并根据年龄组（婴儿<1岁，儿童1-5岁,6-10岁,11-15岁,16-21岁和成人> 18岁）和性别来概述人群分布。

**7. 标签**

人类偏肺病毒（hMPV）RNA检测系统，与其它器械一样，受制于对标签的法定要求（FD&C法案第502（a）部分，第201（n）部分；21 USC§352（a），321（n））。这些IVD器械的标签必须提供充分的使用说明和充分的警告和注意事项。（第502（f）部分; 21 USC§352（f））。在21 CFR 809.10中提出了对于所有IVD器械的特定标签要求，亦见于21 CFR § 801.119(标签内容符合21 CFR 809.10的IVDs，被视为可满足第502(f)(1) 部分的要求）。

虽然通过510（k）时不要求有最终标签，但体外诊断器械的最终标签在产品进入州际贸易之前必须符合21 CFR 809.10的要求。

为了确保符合FD&C法案第502部分和21 C.F.R. 809.10，食品药品监督管理局建议在这些器械（检测和鉴定hMPV核酸的呼吸道病毒板多重核酸检测产品）的标签中说明以下规定的项目。这些标签建议还有助于降低本指南中已事先确定的风险，从而确保安全有效地使用这些器械。

标签中应清楚地描述该器械设计用于检测的hMPV的型别、系统发育关系或其他公认的特征，以及人类感染的相关临床情况。

**预期用途**

除了描述被检测的待测物的特定元素，预期用途中应明确适应症，用于检测来自具有急性呼吸道感染体征和症状的患者呼吸道样本，预期用途还应规定该设备应与其他实验室测试和临床观察结合使用。食品药品监督管理局还建议通过声明来澄清预期用途，例如：

*从表现出急性呼吸道感染体征和症状的患者呼吸道样本中检测和鉴定hMPV RNA，可与其他实验室检测和临床观察相结合，以助于对呼吸道hMPV感染的诊断。*

*阴性结果不能排除hMPV感染，不应该作为治疗或做出其他患者管理决定的唯一基础。*

*阳性结果不能排除细菌感染，或与其他病毒的合并感染。*

*检出的hMPV RNA可能不是疾病的确切原因，必须考虑使用额外的实验室检测（例如细菌培养、免疫荧光、x射线结果等）并结合临床表现，以获得hMPV感染的最终诊断。*

**器械描述**

在器械描述中，贵公司应简要描述此类型器械所使用的检测方法学。

**程序**

该部分应包括从医生采样到结果报告的整个分析程序的一般描述。

**使用说明**

贵公司应该提供清晰简洁的说明，描述使用该器械的程序和控制类型，以尽量减少产生不准确结果的风险。

说明书应鼓励使用额外的控制措施和控制的检测，以确保以安全有效的方式使用。

如果该检测试剂中未包含用于提取和制备的试剂，应推荐并列出使用该器械时的核酸提取方法，并且这种提取方法的安全性和有效性已经过证明。贵公司应提供推荐的每种方法的名称和目录号。

对于需要相关辅助试剂的检测系统（见第5.C部分），应：

* 通过醒目的标签强调，正确的产品性能需要使用指定的特殊辅助试剂。在标签中应包括警告：如果无法使用指定的辅助试剂，则不能使用该器械。
* 确保用户可以清楚地识别哪些辅助试剂适合与该检测产品共同使用。例如，如果只有某些批次的指定辅助试剂适合使用，则该检测产品的标签中应明确那些批次的编号。（见21 CFR 809.10(b)(8)(ii)）

如果标签中要求有辅助试剂，且该辅助试剂的制造商提供了使用说明书或其他警告或限制条件，则贵公司应确保用户了解该检测产品在检测系统中使用辅助试剂时应遵循的说明。如果辅助试剂制造商提供的说明和警告与该检测产品提供的使用说明之间存在冲突，则应评估并解决用户可能错误地直接遵循辅助试剂的标签内容而在检测中获得无效结果的风险。我们说明了在某些情况下，标签中的声明可能不足以解决这种冲突所造成的风险。

**质量控制**

质量控制的建议应包括可用作额外质量控制措施的程序和材料的类型，以及质控检测可接受的预期结果。

如果该器械包含有控制，则应提供控制的规格，包括病毒水平、病毒来源、灭活方法和确定无传染性的方法（如适用）。

**注意事项，警告和局限性**

除了与该特定检测相关的任何局限性和警告，我们建议贵公司就以下局限性提供声明（如适用）：

* *经过培训的医疗保健专业人员应该结合患者的病史、临床体征和症状以及其他诊断测试的结果来对检测结果进行解释。*
* *待测物靶标（hMPV序列）可以在体内持续存在，而与病毒的活力无关。对hMPV RNA的检测并不意味着hMPV具有传染性，也并非临床症状的致病因素。*
* *hMPV RNA序列的检测取决于适当的样本收集，处理，转运，储存和制备（包括提取）。任何一个步骤不按正确的程序操作，都可能导致不正确的结果。由于不正确地收集、转运或处理样本，就会导致假阴性结果的风险。*
* *假阳性结果的风险，是由于靶生物体、其核酸或扩增产物的交叉污染，或检测中非特异性信号所引起。*
* *由于测定的病毒靶标中存在hMPV序列变异型，检测时会有假阴性结果的风险。*
* *在免疫功能不全的患者中尚未确立该检测产品的性能。*
* *阳性和阴性的预测值高度依赖于患病率。在[例如，2006/2007流行季]期间建立了该检测产品的性能，此性能可能会随患病率和检测的人群而变化。*

如果已有报告称常用的收集材料、或可能在检测前通过内源性或外源性引入样本的物质，会导致阳性或阴性干扰，应告知用户由于这种干扰导致假阴性或假阳性结果的可能性。

**样本收集**

我们建议贵公司说明不充分或不适当的样本收集、储存和转运可能会产生假阴性检测结果；还应说明，由于样本质量的重要性，强烈建议应对样本收集的操作人员进行培训。

**结果**

我们建议贵公司在报告结果的“结果”部分中，加入以下说明(如适用)：

*阴性检测结果报告为“hMPV RNA未检出，该结果并不排除hMPV感染。”*

*阳性检测结果报告为“检出hMPV RNA，该结果并不排除与其他病原体的合并感染。”*

**结果的解释**

在贵公司包装说明书中的结果的解释部分应列出所有可能的检测结果，并确定hMPV RNA和检测控制的存在或不存在。

如果内部控制是确定有效的阳性和阴性结果的一部分，贵公司应提供每种可能的控制结果解释和对于任何无效或不确定结果如何进行后续操作的建议。

如果该检测存在不明确区域，应提供解释和建议，对于不明确结果如何进行后续操作（例如，不明确的结果是否应该报告，或者是否应该重复检测）。

如果对结果的解释认为，无效或不明确结果需要重复检测，应提供建议，是否应重复对同一核酸制备物、新的提取物或新的患者样本进行检测。

如果该检测产品的性能（即灵敏度）证明了双侧95%CI的下限小于90%，则阴性结果可能需要被解释为推定结果，应提示通过替代方法（例如细胞培养）进行确认。

**预期值**

此部分应包括使用该检测产品的预期值和对于结果的解释，还应包括用于确定该预期值的人群的样本数、年龄、性别和人口统计学资料。

**性能特征**

贵公司应在包装说明书中列出研究设计和研究结果的总结，这将有助于用户对检测结果的解释，贵公司应包括临床和分析性能特征的描述。临床性能特征通常包含了预期的临床研究结果，总结了该检测产品的性能（灵敏度、特异性、95%置信区间）。在某些也使用了回顾性临床样品的情况下，这些结果应该与预期临床研究结果分别列出，作为阳性和阴性结果的符合性。分析性能特征包括第6部分中概括的研究结果和方法学的描述。

我们建议贵公司在性能特征部分描述用于确立该器械的性能特征的人群（即地理位置，样本类型和年龄组）和季节。

1在本指南中，多重检测定义为，通过样品制备、扩增和/或检测的通用流程，检测两个或多个靶标并进行结果解释的那些检测。

2 [http://www.fda.gov /MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ GuidanceDocuments/ucm084365.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm)

3[http://www.fda.gov/ MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/ PremarketNotification510k/default.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm)

4 [http://www.fda.gov/ MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ GuidanceDocuments/ucm080187.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm)

5 临床和实验室标准研究所。2006. 病毒培养; 批准的指南。CLSI文件M41-A [ISBN 1-56238-623-9] 临床和实验室标准研究所, Wayne PA.

6 临床和实验室标准研究所。2004. 诊断实验室医学中的核酸测序方法；批准的指南。CLSI文件 MM9-A [ISBN 1-56238-558-5] 临床和实验室标准研究所, Wayne PA.

7即使确定了在该检测产品中可以使用一种或多种替代的辅助试剂，这些指定的替代品仍然只是一个辅助试剂。如果不确定特殊控制的这一方面是否适用于该器械，建议咨询食品药品监督管理局。

8Pasloske BL, Walkerpeach CR, Obermoeller RD, Winkler M, and DuBois DB. Armored RNA Technology for Production of Ribonuclease-Resistant Viral RNA Controls and Standards. J. Clin. Microbiol. 1998; 36:3590-3594.

9临床和实验室标准研究所。2006. 传染病的分子诊断方法; 批准的指南。CLSI文件MM3-A2 [ISBN 1-56238-596-8] 临床和实验室标准研究所, Wayne PA.

10临床和实验室标准研究所。1997. 实验室工作人员免受经由血液，体液和组织传播的传染病的防护。CLSI文件M29-A。临床和实验室标准研究所，Wayne PA。

11临床和实验室标准研究所。2004.用于确定检测限和定量限的方案; 批准的指南。CLSI文件EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]临床和实验室标准研究所，Wayne PA

12临床和实验室标准研究所。2005. 临床化学的干扰实验; 批准的指南。CLSI文件EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]

13 I型误差是真阴性样品（待测物浓度为0的样品）检出待测物存在的值的概率。通常，I型误差设置为5%或更小。

14临床和实验室标准研究所。2004.定量检测方法的精密度性能评价; 批准的指南。EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9] 临床和实验室标准研究所，Wayne PA。

15临床和实验室标准研究所。2002. 用于评价定性检测性能的用户方案; 批准的指南，EP12-A。[ISBN 1-56238-468-6] 临床和实验室标准研究所，Wayne PA。

16临床和实验室标准研究所。用户对于精密度和真实性的性能确认; 批准的指南ꟷ 第二版。EP15-A2。[ISBN 1-56238-574-7] 临床和实验室标准研究所，Wayne PA。

17 Haeckel R. Proposals for the Description and Measurement of Carry-over Effects in Clinical Chemistry. Pure Appl. Chem. 1991; 63:302-306.

18 在本指南中，我们将*预先收集的留存样本*定义为，从满足研究入组标准的所有患者中顺序收集的样本，并代表了预期使用人群（即未根据已知结果进行预先挑选的样本），其在两个预先确定的检测日期之间(例如，从一个流感季节的开始到结束)进入一个临床检测机构，因此不存在偏差，且保存了患病率。这些样本应适当储存（例如，在-70℃冷冻），如文中所述，申办者应该说明，器械的性能不会因样本的储存/冻结/储存而发生变化。

19临床和实验室标准研究所，2004。诊断实验室医学中的核酸测序方法; 批准的指南。CLSI文件MM9-A [ISBN 1-56238-558-5]，临床和实验室标准研究所，Wayne PA。

20临床和实验室标准研究所，2006。传染病的分子诊断方法; 批准的指南。CLSI文件MM3-A2 [ISBN 1-56238-596-8]，临床和实验室标准研究所，Wayne PA。