**II类特殊控制指导性文件：用于不成熟或异常血细胞的自动差分细胞计数器的上市前通告；行业和FDA最终指南**

**文件发布日期：2001年12月4日**

本文件取代了用于不成熟或异常血细胞的自动差分细胞计数器的上市前通告指南；

行业和FDA最终指南，2000年11月1日

|  |  |
| --- | --- |
| 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** |
|  | **血液学和细胞学器械分部**  **临床实验室器械部**  **器械评估办公室** |

**前言**

**公众评论**

书面评论和建议可以随时提交给食品药品监督管理局，人力资源和管理服务办公室，管理系统和政策部，文件管理部，5630 Fishers Lane，1061室（HFA-305），Rockville, MD, 20852。递交评论时请注明本指导性文件的准确标题。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

有关使用或解释本指南的问题，请联系Paula Stewart，电话：301-796-6185或发送电子邮件至[paula.stewart@fda.hhs.gov](mailto:paula.stewart@fda.hhs.gov)。

**其他副本**

可从互联网获得其他副本。贵公司还可以发送电子邮件至to[dsmica@fda.hhs.gov](mailto:dsmica@fda.hhs.gov)索要指南的电子副本，或向301-847-8149发送传真索要硬拷贝。请使用文件编号（1184）来标识贵公司要求的指南。

**目录**

[1. 背景 3](#_Toc479343036)

[2. 最小负担的方法 3](#_Toc479343037)

[3. 范围 4](#_Toc479343038)

[4. 健康风险 4](#_Toc479343039)

[5. 控制 4](#_Toc479343040)

[6. 简化510（k）的内容 5](#_Toc479343041)

[7. 软件确认活动 6](#_Toc479343042)

[8. 准确性 6](#_Toc479343043)

[9. 精度 7](#_Toc479343044)

[10. 性能 7](#_Toc479343045)

[11. 线性 7](#_Toc479343046)

[12. 残留 7](#_Toc479343047)

[13. 标本 7](#_Toc479343048)

[14. 参考值 8](#_Toc479343049)

[15. 标签 8](#_Toc479343050)

**II类特殊控制指导性文件：用于不成熟或异常血细胞的自动差分细胞计数器的上市前通告；行业和FDA最终指南**

**1. 背景**

作为特殊控制指南,本指导性文件支持将自动差分细胞计数器（ADCC）重新分类为II类医疗器械。器械，正如所在分类，旨在识别血液中形成的一种或多种元素。这些器械还可以具有对血液、骨髓或其他体液中不成熟或异常造血细胞进行标记、计数或分类的能力。这些器械可以组合使用单克隆集群名称（CD）标记的电子粒子计数方法，光学方法或流式细胞术方法。该器械包括附件CD标记。本指南将与重新分类该器械的联邦公告通知一同发布。

如封面所述，本指南取代了用于不成熟或异常血细胞的自动差分细胞计数器的上市前通告指南；2000年11月1日发布的“行业和FDA最终指南”。我们重新标题和更新了2000年11月1日的指导评论，便于更清楚地反映出这是“II类特殊控制指导性文件”。我们尚未修改任何有关自动差分细胞计数器的性能特征或标签的建议。

FDA认为，特殊控制与一般控制相结合足以为自动差分细胞计数器的安全性和有效性提供合理的保证。因此，打算上市这种一般类型器械的制造商必须（1）符合联邦食品药品和化妆品法案（简称法案）的一般控制措施，包括21 CFR 807子部分 E中的510（k）法规，（2）解决与自动差分细胞计数器相关的具体的健康风险，除非满足法案的豁免上市前通告的要求，（3）在器械上市之前，从FDA获取实质等同性的决定。

该特殊控制指导性文件包含自动差分细胞计数器的分类、产品代码和分类识别。此外还列出了FDA所识别的健康风险，并且作为特殊控制，当遵循一般控制并与其结合时，通常会解决与该一般器械类型相关的风险，及时地满足510（k）审查和放行要求。对于510（k）提交的具体内容要求，贵公司应参考21 CFR 807.87和其他关于本主题的代理文件，如**上市前通告 510（k）**。

器械制造商可以在下列情况下提交简化510（k）：（1）存在指导性文件，（2）已经建立了特殊控制，或（3）FDA已经认可相关一致性标准。FDA认为，一旦颁布“II类特殊控制指导性文件”，简化510（k）是获得实质等同性的最小负担的方法。另见**新的510（k）范式 - 在上市前通告中获取实质等同性的替代方法；最终指南。**

简化510（k）提交必须包括21 CFR 807.87中规定的要素，包括器械的描述、器械的预期用途以及器械的建议标签。简化510（k）还应包括总结报告。在简化510（k）中，FDA可以将总结报告的内容视为21 CFR 807.87（f）或（g）的适当的支持数据。

总结报告应简要说明使用方法或检测以及用于消除风险的接受标准，这些风险包括本指导性文件中所识别风险以及贵公司器械特有的所有其他风险。当遵循建议的检测方法时，建议引用该方法进行简要的描述说明。如果与建议的检测方法有偏差，贵公司应该在总结报告中提供更详细的信息表征这一特定偏差。总结报告还应（1）以表格形式简要呈现每次检测所得数据，或（2）说明检测结果的接受标准。（另见21 CFR 820.30C部分 质量管理体系法规的设计控制）。

**2. 最小负担的方法**

本指南文件中阐述的问题代表了我们认为贵公司应在器械上市之前解决的问题。在制定本指南时，我们仔细考虑了机构决策的相关法定标准。我们还考虑到贵公司在尝试遵循本指南和解决我们识别的问题时可能产生的负担。我们认为已经考虑了采用最小负担的办法来解决本指南文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为有更简单的方式解决这些问题，请遵循“**用最小负担的方法解决问题的建议方法”中所述的程序**。

**3. 范围**

本文件的范围仅限于以下器械：

|  |  |
| --- | --- |
| 产品编号： | GKZ |
| 分类： | II类 |
| 小组： | 血液和病理学器械组 (81) |
| 需要审核： | 上市前通告，510（k）提交资料 |
| 法规： | 21 CFR 864.5220 自动差分细胞计数器 |

下面对重新分类时存在的器械进行分类识别。

§864.5220自动差分细胞计数器。

*a. 识别*。自动差分细胞计数器是用于识别血液中形成的一种或多种元素的器械。该器械还可以具有对血液、骨髓或其他体液中不成熟或异常造血细胞进行标记、计数或分类的能力。这些器械可以组合使用单克隆CD（集群名称）标记的电子粒子计数方法，光学方法或流式细胞术方法。该器械包括附件CD标记。

*b. 分类*。II类（特殊控制）。该器械的特殊控制是FDA文件“II类特殊控制指导性文件：用于不成熟或异常血细胞的自动差分细胞计数器的上市前通告；行业和FDA最终指南”。

**4. 健康风险**

FDA在下表中识别了与使用自动差分细胞计数器一般相关的健康风险。贵公司还应该在提交510（k）之前进行风险分析，以识别贵公司器械特有的其他风险。上市前通告应说明风险分析方法。在本指导性文件中给出了降低已识别风险的措施建议，如下表所示。（如果贵公司选择使用替代方法消除特定风险，或者识别指南中的附加风险，则应提供足够详细的内容来支持替代方法。）

|  |  |
| --- | --- |
| **识别风险** | **推荐的降低风险的措施** |
| 血细胞病症诊断错误 | 第7-15节 |
| 不适当的治疗 | 第7-15节 |

**5. 控制**

FDA认为，本指南以下各节中的控制措施与一般控制相结合，将消除与使用自动差分细胞计数器一般相关的已识别的健康风险。贵公司必须表明其器械通过满足本指南的建议或通过提供安全性和有效性等效保证的其他方式来解决本指南中识别的安全性和有效性问题。如果贵公司识别出器械特有的其他风险，应在510（k）提交资料中识别这些风险，和使用方法或检测，以及应用的接受标准。

**6. 简化510（k）的内容**

基于“II类特殊控制指导性文件”的简化510（k）应包含以下内容。

**封面**

封面应明确将提交材料确定为简化510（k），并引用特定的“II类特殊控制指导性文件”的标题。

**21 CFR 807.87所需项目**

21 CFR 807.87要求的项目有：

* + 器械描述。贵公司应该说明方法或技术，并充分提供技术综述的照片、图纸和/或原理图。作为示例，器械技术可以包括但不限于以下自动化方法：模式识别、光学、荧光、流式技术、阻抗、集群分析和细胞化学。贵公司还应该包括技术形成方法的限制。
  + 器械的预期用途。贵公司还应该提交“使用说明”附件。请参阅推荐使用说明表格格式（PDF文件大小：1.03MB）。
  + 器械的建议标签。
  + 总结报告。总结报告应描述如何使用“II类特殊控制指导性文件”来消除与特定器械类型相关的风险。在简化510（k）中，FDA可以将总结报告的内容视为21 CFR 807.87（f）或（g）的适当的支持数据。总结报告应包含
  + 风险分析。
  + 器械性能要求说明。
  + 讨论提供的特征和功能，以消除“II类特殊控制指导性文件”中识别的风险，以及风险分析中识别的其他风险。
  + 对于“II类特殊控制指导”文件第7-15节中确定的每一性能，贵公司应该简要讨论每种检测方法并确定接受标准。当遵循建议的检测方法时，建议引用该方法进行简要的描述说明。如果与建议的检测方法有偏差，贵公司应该在总结报告中提供更详细的信息表征这一特定偏差。总结报告还应（1）以表格形式简要呈现每次检测所得数据，或（2）说明检测结果的接受标准。如果有任何检测项目不符合确定的接受标准，贵公司可能无法上市该器械。相反，贵公司必须提交包含修订接受标准的新510（k）。在贵公司器械上市之前，新的510（k）必须由FDA放行。
  + 如果器械设计或检测的任何部分基于认可标准，总结报告应包括：（1）声明在产品上市之前进行检测并符合指定的接受标准（2）达标符合性声明。在提交对认可标准的符合性声明之前，必须完成检测。（21 USC 514（c）（2）（B））。有关更多信息，请参阅FDA指南：**使用标准进行实质等同性检测 行业和FDA最终指南**。

如果贵公司不清楚如何消除FDA或风险分析所识别的风险，我们可能会要求提供有关器械性能特征方面的其他信息。

作为提交简化510（k）的替代方法，贵公司可以提交传统510（k），提供本指南中描述的所有信息和数据。传统510（k）应包括贵公司的所有方案、数据、接受标准、数据分析和结论。

**7. 软件确认活动**

请参阅包含软件的医疗器械上市前提交的内容指南（以下简称软件指南），以便讨论贵公司提供的软件文件。FDA通常认为自动差分细胞计数器的软件审查是“中等”的关注水平。我们鼓励贵公司利用公认的软件标准，并提供FDA指南 实质等同性确定的使用标准中 所述的符合性声明或声明，该指南已被引用。请访问以下网站，搜索当医疗器械包含软件时已被识别的标准，http：//www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。我们已经为每个认可的软件标准创建了补充数据表。补充数据表包括一个表格，说明了在提交符合性声明时应提交的文件。如果器械包含现成的软件，则应提供行业指南：**医疗器械中包含现成软件时FDA审查和合规性中要求的额外信息**。

**8. 准确性**

为了表征自动差分细胞计数器的准确性，我们建议将每个检测参数与参考方法（如果可用）进行比较。贵公司应该遵循国家临床实验室标准委员会（NCCLS）的如下文件：

*参考白细胞差异（比例）和仪器方法评估*；认可标准，NCCLS文件H20-A（ISBN 1-56238-131-8），NCCLS，940 West Valley Road，Suite 1400，Wayne，PA 19087-1898,1992。

*使用患者样本的方法比较和偏差估计*；批准指南，NCCLS文件EP9-A（ISBN 1-56238-283-7），NCCLS，940 West Valley Road，Suite 1400，Wayne，PA 19087-1898,1995。

**9. 精度**

为了确定器械的精度，贵公司应该遵循国家临床实验室标准委员会的如下文件：

*临床化学器械的精度性能评估*；批准指南，NCCLS文件EP5-A（ISBN 1-56238-145-8）NCCLS，940 West Valley Road，Suite 1400，Wayne，PA 19087-1898，1999。

**10. 性能**

关于如何表征器械性能的一般指南，贵公司应该遵循以下引用的国际血液学标准化委员会（ICSH）文件：

血细胞分析仪评估指南，包括差异性白细胞和网织红细胞计数和细胞标记应用。国际血液学标准化委员会：由ICSH细胞学专家小组编写。*血液病学临床实验室*，16（2）：157-174,1994。

贵公司应该确定其器械的性能特征，包括正常和病理标本的临床敏感性和特异性。贵公司应该遵循这些NCCLS文件获取相关数据：

*参考白细胞差异（比例）和仪器方法评估*，认可标准，NCCLS文件H20-A，（ISBN 1-56238-131-8），NCCLS，940 West Valley Road，Suite 1400，Wayne，PA 19087-1898,1992 。

*定量临床实验室方法的初步评估*，批准指南，NCCLS文件EP 10-A（ISBN 1-56238-348-5），NCCLS，940 West Valley Road，Suite 1400，Wayne，PA 19087-1898,1998。

*使用接收者操作特性曲线（ROC）评估实验室检测的临床精度*，批准指南，NCCLS文件GPIO-A（ISBN 1-56238-285-3），NCCLS，940 West Valley Road，1400，Wayne，PA 19087-1898，1995。

如果适用，应说明所用的方法和检测特性。贵公司还应该说明所用方法/技术的后台结果。

**11. 线性**

贵公司应该使用正常和异常标本验证每个测量参数的线性范围。我们建议使用以下标准进行线性性能检测：

* + 数据应符合线性回归线。
  + 决定系数（r2）应> 0.95。
  + 贵公司应该使用在线性范围内分布的至少五种稀释液。
  + 稀释度应覆盖检测参数的可报告范围。
  + 每个稀释结果应为相同范围内重复测量的平均值。

**12. 残留**

在适用的情况下，贵公司应该评估残留从高到低的标本。贵公司应该按照以下引用的ICSH文件中描述的方案连续三次分析高残留样本，然后连续三次分析低残留标本。

血细胞分析仪评估指南，包括差异性白细胞和网织红细胞计数和细胞标记应用。国际血液学标准化委员会：由ICSH细胞学专家小组编写。*血液病学临床实验室*，16（2）：157-174,1994。

**13. 标本**

如果适用，应确定适合与贵公司的器械一起使用的抗凝剂类型、标本年龄、储存条件等。贵公司应该遵循NCCLS的以下文件：

*通过皮肤穿刺收集诊断性血液样本的程序*；批准标准 - 第四版，NCCLS文件H4-A4（ISBN 1-56238-111-9），NCCLS，940 West Valley Road，Suite 1400，Wayne，PA 19087-1898，1999。

如果适用，贵公司还应遵循以下ICSH文件：

国际血液学标准化委员会关于乙二胺四乙酸血液抗凝血细胞计数和测量尺寸的建议。美国临床病理学杂志，100（4）371-372,1993。

**14. 参考值**

贵公司应该说明解释参考值的方法。如果适用，应区分临床和统计学意义。贵公司应该遵循ICSH /国际临床化学联合会（IFCC）的以下文件：

IFCC和ICSH：批准关于参考值理论的建议（1986），第一部分， 参考值的概念。临床化学和临床生物化学杂志，25：337-342,1987。

IFCC和ICSH：批准关于参考值理论的建议（1987），第五部分，收集参考值的统计处理。参考限值的确定。临床化学和临床生物化学杂志，25：645-656,1987。

IFCC和ICSH：批准关于参考值理论的建议（1987），第六部分，介绍与参考值有关的观测值。临床化学和临床生物化学杂志，25：657-662,1987。

贵公司也应该遵循NCCLS的以下文件：

*如何界定和确定临床实验室参考时间间隔*；批准指南——第二版，NCCLS文件C28-A2（ISBN P56238-269-I），NCCLS，940 West Valley Road，Suite 1400，Wayne，PA 19087-1898，2000。

1. **标签**

上市前通告应包含内容详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。体外诊断试剂的最终标签必须符合21 CFR 809.10的要求，然后才能进入国内市场，但510（k）放行不需要最终标签。贵公司的标签应包括自动差分细胞计数器具体性能，正如本特殊控制指导性文件中所述。具体包括准确性、精度、特异性和敏感性，以及自动差分细胞计数器的所有限制。为了满足21 CFR 809.10（b）（12）的要求，贵公司还应总结最终标签中的所有性能数据的检测方法，并说明分析中使用的统计方法。此外，还应提供完整的使用说明，包括临床适应症及其意义，讨论任何能够影响结果的外在因素或干扰物质，以及在存在外在因素或干扰物质时进行更敏感的或额外的检测。