**行业和FDA工作人员指南**

**－II类特殊控制指导性文件：RNA分析前系统**

**（用于分子诊断测试中RT-PCR的RNA采集、稳定和纯化系统）**

**发布日期：2005年8月25日**

若对本文件有疑问，请与Uwe Scherf联系。联系电话：301-796-5456，电子信箱：uwe.scherf@fda.hhs.gov。



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

免疫学和血液学器械部

**前言**

**公众评论：**

书面评论和建议可随时提交至食品药品监督管理局文档管理部，供机构考虑。通讯地址：5630 Fishers Lane，Room 1061，(HFA-305)，Rockville，MD，20852。电子评论可提交至Regulations.gov网站。提交评论时，请注明文档编号[2005D-0264]。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**

其他副本可从因特网获得。贵公司还可发送电邮申请至todsmica@fda.hhs.gov获取本指南的电子副本或发送传真至301-827-8149申请获取复印件。请用文件编号（1563）确认贵公司索取的指南。

**目录**

1. 前言

2. 背景

3. 简化510（k）提交资料的内容和格式

4. 适用范围

5. 健康风险

6. 器械描述

7. 性能特征

8. 标签

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指导性文件：****RNA分析前系统（用于分子诊断测试中RT-PCR的RNA采集、稳定和纯化系统）**

**1. 前言**

本指导性文件是作为特殊控制指导而编制的，目的是支持将RNA分析前系统（RNA采集、稳定和纯化系统）归入II类器械（特殊控制）。RNA分析前系统是拟用来采集、储存和运输患者试样，稳定试样细胞内RNA，及之后分离和纯化细胞内RNA用于RT-PCR（实时聚合酶链反应）的器械。RT-PCR是体外分子诊断使用的一种测试方法。该器械可由样品采集器械、核酸分离和纯化试剂与处理试剂/器械（试管、分离柱等）组成。其还可包含核酸分离和纯化步骤使用的自动化工具。

本指南将与联邦公报的通告同时发布，宣布RNA分析前系统的分类。提交RNA分析前系统上市前通告（510（k））的任何公司均需对本特殊控制指导性文件所包含的问题予以妥善解决。然而，公司仅需说明其器械符合本指南的推荐规范或以某些其它方式提供安全性和有效性的等同保证。

公司必须说明其器械解决了本指南识别的安全性和有效性问题。其解决问题的方式既可遵从本指南提供的推荐规范，亦可采用能提供安全性和有效性等同保证的某些其它方法。

**最小负担方法**

本指南识别的问题是我们认为贵公司的器械上市前必须解决的问题。在编制本指南的过程中，我们仔细斟酌了本局决策采用的相关法规标准。另外，我们还斟酌了贵公司在采用本指南建议的方式努力遵从法定监管标准并努力解决我们所确认问题的过程中可能产生的负担。我们认为我们已考虑采用最小负担方法解决本指导性文件呈现的问题。然而，如果贵公司认为有负担更小的方法可用于解决这些问题，应遵守“解决最小负担问题的建议方法”文件中描述的程序予以实施。

**2. 背景**

FDA认为，特殊控制措施与通用控制措施相结合足以对RNA分析前系统的安全性和有效性提供合理保证。拟销售该属性类型器械的制造商应（1）遵从联邦食品、药品和化妆品法案（法案）规定的通用控制要求，包括21 CFR 第807部分第E子部分描述的上市前通告要求，（2）解决本指导性文件确认识别的与该器械有关的特定健康风险，（3）于销售该器械前获得FDA做出的实质等同认定。

本指导性文件确认识别了RNA采集、稳定和纯化系统的分类规则和产品代码（参考第4节－适用范围）。另外，本指导性文件在其它部分确认了健康风险并描述了相应的控制措施。制造商若遵从这些措施并与通用控制措施相结合，通常可解决与RNA分析前系统相关的健康风险并可使510（k）提交资料及时获得审查和许可。本文件在上市前通告提交资料所含特殊内容要求方面弥补了FDA其它文件的不足之处。贵公司还应参考21 CFR 807.87和FDA关于该主题的其它文件，如上市前通告510（k）。

如“新510（k）范本－在上市前通告中证明实质等同的替代方法；最终指南”所述1，制造商既可提交传统510（k）提交资料，亦可提交简化510（k）提交资料。FDA认为，简化510（k）提交资料提供了证明新器械实质等同的最小负担方法，FDA发布了指导性文件后尤其如此。该指导性文件提供了在提交器械提交资料时应解决哪些问题的推荐规范。另外，考虑对获得许可器械进行修改的制造商提交特殊510（k）提交资料可减轻法规负担。

**3. 简化510（k）提交资料的内容和格式**

简化510（k）提交资料必须包括21 CFR 807.87确认的必要元素（包括足以描述器械、预期用途和使用说明的拟定标签）。在简化510（k）提交资料中，FDA会考虑总结报告的内容是否适当支持了符合21 CFR 807.87(f)或(g)含义的数据。因此，我们建议贵公司在该文件中包括总结报告。该报告应对器械开发和测试期间如何使用本指导性文件做出说明并描述所用方法或实验。报告还应包括实验数据汇总或对验收标准的描述。验收标准适用于处理本文件确认的健康风险以及贵公司的器械所特有的任何其它风险。本节提供信息的目的是为了满足807.87部分的某些要求以及我们建议贵公司将其包含在简化510（k）提交资料中的某些其它项目。

**封面**

应在封面上以醒目方式显示本提交资料为简化510（k）提交资料并注明本指导性文件的标题。

**拟定标签**

拟定标签应足以描述该器械、其预期用途和使用说明。（具体信息见第8节，贵公司应将这些信息包含在该类型器械的标签中）

**总结报告**

我们建议在总结报告中包含下列内容：

* 对该器械及其预期用途的描述。我们建议在描述中包含对性能参数的全面讨论，适当的时候还要包含该器械详细、有标识的图纸。贵公司还应提交一份“适应症”附件。2
* 对器械设计的描述。我们建议在描述中包含对性能参数的全面讨论，适当的时候还要包含该器械详细、有标识的草图。
* 对风险分析方法的确认。通常采用这些方法评定风险状况以及具体器械的设计和分析结果（通常与使用该器械有关的健康风险见第5节）。
* 对器械特征的讨论。利用这些特征可解决本II类指导性文件确认识别的风险问题以及在贵公司的风险分析中确认的任何其它风险问题。
* 对试验方法的简要描述。贵公司已经使用或打算使用这些方法解决本指导性文件第6-7节识别的每个性能问题。如果贵公司遵从所建议的试验方法进行了试验，可引用该方法而不需对其进行描述。如果贵公司对所建议的试验方法做过更改，可引用该方法，但应提供足够信息对更改的性质和理由做出解释。对每种试验方法，贵公司既可（1）以清晰、简洁的方式（如表格）简要呈现试验产生的数据，亦可（2）描述将要用于自身试验结果的验收标准3（亦见21 CFR 820.30第Ｃ子部分－适用于质量体系法规的设计控制）。
* 如果贵公司决定器械设计或测试的任何部分都依赖一个公认标准，贵公司既可包含（１）产品上市前贵公司将进行测试且测试将满足规定验收标准的陈述，亦可包含（２）遵从该标准的声明。４由于符合声明建立在测试结果的基础之上，我们认为贵公司在完成该标准描述的测试之前无法正确提交符合声明。若欲了解更多信息，请参考上述法案的第514(c)(1)(B)部分和FDA指南“**标准在实质等同认定过程中的应用；行业和FDA用最终指南**”。

对于FDA确认的风险或贵公司在风险分析过程中确认的风险，如果贵公司不清楚是如何处理的，我们可以要求贵公司提供关于器械性能特征各方面的其它信息。如果需要其它信息用来评估贵公司所用验收标准是否合适，我们亦会要求贵公司予以提供（根据21 CFR 807.87(l)的规定，我们可以要求贵公司提供做出实质等同认定所必需的任何其它信息）。

作为提交简化510（k）提交资料的替代方法，贵公司可提交传统510（k）提交资料。该版本的文件可提供21 CFR 807.87规定要求并在本指导性文件中描述的所有信息与数据。传统510（k）提交资料中应包含贵公司的所有方法、数据、验收标准和结论。考虑对获得许可器械进行更改的制造商应考虑提交特殊510（k）提交资料。

**4. 适用范围**

本文件的适用范围限于在21 CFR 866.4700中描述的下列器械（产品代码：NTW）：

21 CFR 866.4700：RNA分析前系统。

RNA分析前系统是拟用来采集、储存和运输患者试样，稳定试样细胞内RNA，及之后分离和纯化细胞内RNA用于RT-PCR的器械。RT-PCR是体外分子诊断使用的一种测试方法。

该器械可由样品采集器械、核酸分离和纯化试剂与处理试剂/器械组成。其还可包含核酸分离和纯化步骤使用的自动化工具。

**5. 健康风险**

试样采集或RNA稳定或纯化期间系统出现故障可使提取的RNA质量降低，含量下降。采用低质量RNA样品进行测试时可产生虚假的低水平或高水平RNA转录产物信号，从而导致诊断不准确和/或患者管理不当。RNA含量低可使样品不能用于下游的RT-PCR测试而需重新采集试样，从而可能导致诊断延迟。另外，根据试样类型，重新采集可能产生其它患者风险（如组织活检）。风险水平可随所诊断或管理的疾病或病情/病期而变化。对RNA测试结果应始终与其它临床因素结合使用。

FDA在下表中识别了本文件要解决的通常与使用RNA分析前系统有关的健康风险。如下表所示，本指导性文件对用来减轻该确认风险的推荐控制措施进行了描述。贵公司在提交上市前通告前应做一次风险分析，识别贵公司的器械特有的所有其它风险。在上市前通告中应对风险分析方法加以描述。如果贵公司选择采用替代方法处理本文件确认的健康风险或确认了这些风险的附加风险，应提供足够细节支持贵公司处理风险所采用的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| 确认风险 | 建议采取的缓解措施 |
| 结果不准确，患者管理不当 | 第6-7节 |
| 诊断延迟 |
| 需重新采集患者试样 |

**6. 器械描述**

贵公司应在510（k）提交资料中确认分类法规、产品代码和合法销售的比较器械。为了帮助FDA在审查时高效地对贵公司器械的各个方面与比较器械进行比较，贵公司应在提交资料中包含一个表格，利用该表格概括比较器械与贵公司器械间的相同点和不同点。

对新器械审查的关键问题是具体预期用途、被测试样类型和所用技术。除了足以描述新仪器配置的描述性信息外，贵公司还可提交与该器械所用技术相关且经过同行审查的相应参考文献。贵公司应在提交资料中包含下列可适当描述RNA分析前系统特征的描述性信息。

**预期用途**

贵公司应对器械的预期用途做出清晰描述。描述预期用途时应详细说明器械组件（如试管、纯化试剂）、器械要处理的试样类型、预期用途（如采集、储存、运输、稳定）和待处理被测物（如细胞内RNA或病毒RNA）。贵公司还应列出与器械结合使用的分子诊断测试（RT-PCR、分支DNA测定）类型。

**方法学描述**

我们建议贵公司对该系统方法学的所有方面提供全面说明。在说明中可包括但不限于下列内容：

* 该系统如何设计执行采集、稳定或纯化相关功能。
* 该系统可能使用的试样类型。
* 提供或推荐的所有仪器组件及其在系统中的功能。

**⒎ 性能特征**

提得RNA的质量对高质量RT-PCR诊断测试是必不可少的。贵公司应根据产品标签中描述的要求采用临床样品进行基于统计学的研究，证明提得RNA用于RT-PCR测试的稳定性、纯度、完整性、产量、可重复性、重现性和适用性。

**具体研究建议**

**采集参数：**

血样采集量

贵公司应对采血器械在标签描述的保质期内是否能维持标称采血量的90％-110％进行评定，证实贵公司在标签中描述的采血量。临床和实验室标准研究所（CLSI）文件H1-H5“采集静脉血样用试管和添加剂；批准标准-第5版”（2003年）对研究设计和采血量参数的实例进行了详细描述。

其它试样来源（细胞、组织）

我们建议贵公司记录所选择的试样采集和储存方法并对如此选择的理由做出合理说明。对于试样采集方面的问题，贵公司应与体外诊断器械评估和安全办公室的相应部门联系。

**RNA质量评估：**

*RNA提取量*

贵公司应确定该系统的最低可接受RNA提取量并提供数据证明可始终维持该提取量。RNA提取量通常定义为经Tris Cl缓冲液（pH 7.5）稀释的试样采用分光光度计测定时在260纳米（A260）处的吸光度。

*RNA稳定性*

贵公司应对该系统在贵公司建议的试样储存期和温度条件下能否维持可接受的性能（如RNA提取量、纯度、完整性和基因转录状况的最小变化）进行评估，以证实贵公司在标签中的描述。适当的研究应包括对在贵公司向该系统的用户推荐的时间、温度或冻融周期数条件下从血样中分离所得RNA的分析。贵公司应对RT-PCR具体诊断测试方法对RNA提取量、纯度、完整性和性能可接受范围的标准做出说明。

*RNA纯度和完整性*

贵公司应确定RNA纯度的可接受范围。RNA纯度通常定义为pH 7.5条件下的A260/A280比值。贵公司应提供数据证明分离所得RNA的综合完整性。贵公司还应确定纯化RNA样品中基因组DNA（gDNA）的可接受水平并提供数据予以支持。

*对RT-PCR的适用性和测试确认*

为证明该系统可用于分子诊断测试中使用的RT-PCR，贵公司应在提交资料中包含将该系统用于RT-PCR测试器械进行检验的内容。如果在市场上可买到，我们建议贵公司使用经FDA许可或批准的测试器械。如果测试器械未经FDA许可或批准，贵公司应在510（k）提交资料中包括对测试器械进行确认的内容。贵公司应提交所有数据支持该测试器械的分析性能特征，如果贵公司考虑使用一台未经许可的测试器械对贵公司的器械进行确认，贵公司应向体外诊断器械评估和安全办公室咨询，征求他们的意见。

在适用性研究中应包括旨在证明RNA分析前系统中无试剂干扰核酸扩增。

**器械稳定性：**

我们建议贵公司在提交资料中包括器械稳定性测试，以支持声明的保质期（如试剂和其它成分）[见：EN 13640-2002 体外诊断试剂的稳定性测试]。

**精密度（可重复性/重现性）：**

贵公司应彻底检查贵公司的RNA采集、稳定和纯化系统的重现性。在临床和实验室标准研究所文件EP5-A2“对定量测定方法精密度性能的评估；获批操作指南”（2004年）、临床和实验室标准研究所文件EP12-A“用于定性实验性能评估的用户方案；获批操作指南”（2002年）和临床和实验室标准研究所文件EP17-A“定量测试极限判定方案；获批操作指南”中包含了实验设计、计算和性能主张描述格式的操作指南。在贵公司的研究设计中应包括下列内容：

* 对研究进行设计，以便贵公司能对批内重现性、批间重现性和总测定重现性的特征进行描述。
* 使用适当的测试试样。试样中应包含不同的RNA浓度且与贵公司为器械推荐的浓度相近。我们建议贵公司至少包含10份试样。贵公司应测试可在该器械上使用的所有类型的样品（如全血、口腔拭子、组织或预期用途基质）。
* 确保重现性测试使用的样品是在测试场所利用实际患者样品处理的。无患者样品可用时可使用模拟样品。处理应模仿贵公司在器械标签中推荐的程序。
* 包含3个或更多研究场所，每个场所均有多个操作人员。在教育和经验方面，操作人员应反映该测试器械潜在用户的实际情况。如果该器械一旦上市销售，培训对从事测试的用户来说是必不可少的，贵公司应提供操作人员培训方面的信息。如果用户不希望提供此类培训，贵公司不应在测试场所提供额外培训（包装说明书除外）。
* 对贵公司系统的RNA提取量重现性和可重复性特征加以描述。研究应至少由3名合格操作人员予以实施。应采用分光光度法测定每台器械的RNA提取量。贵公司应报告每份试样和每个操作人员以及所有操作人员和场所的平均值、标准差和变异系数。对每份试样和每个操作人员计算的这些指标用于测量可重复性，对所有操作人员和场所计算的这些指标用于测量重现性。
* 确定RNA纯度和完整性的重现性与可重复性。进行该研究时，至少应有3名操作人员使用3套实验室器械进行测试。应采用分光光度法测定每台器械的RNA提取量。贵公司应证明结果在贵公司标签描述的RNA纯度的确定范围内。
* 确定不管器械操作人员、试剂批次、日期和实验室等因素如何变化均能获得可再现的RNA转录产物信号水平。
* 确保重现性研究所用规程与贵公司在包装说明书中向用户推荐的规程相同。
* 包含多个产品批次和多台仪器（如果仪器属于测试系统的组成部分的话），以便对该系统的预期性能进行充分测试。

在贵公司的510（k）提交资料的研究设计描述部分，贵公司应确认评估期间哪些因素（如试剂批次、操作人员）保持不变，哪些因素会有所变动，并对评估数据所用计算方法和统计分析方法加以描述。

**仪器配置和软件（如果适用）**

如果该系统中包含用于实现RNA分离和纯化步骤自动化的仪器，提交提交资料时应包含FDA/器械和放射健康中心“FDA评审人员和行业用指导性文件：软件上市前审查需提交的内容指南”文件中详细描述的所有必要信息。贵公司在提交资料中应包含一个用于规定仪器配置的仪器手册副本。所有性能分析数据（包括可重复性和重现性数据）均应采用自动化系统生成。

**⒏ 标签**

上市前通告中应包含符合21 CFR 807.87(e)要求、有足够细节的标签。下列建议的目的是帮助贵公司准备符合21 CFR 807.87(e)要求的标签。尽管批准510（k）提交资料不需要最终标签，但将医疗器械引入州际贸易前，其最终标签必须符合21 CFR 809.10部分的要求。

**使用说明**

贵公司应提供清晰、简洁的系统使用说明，描述从采集试样（如血液）到RNA分离和纯化的各个步骤。贵公司应在提交资料中包含RNA分离和纯化步骤的工作流程推荐规范。在适当的地方，贵公司应包含图形符号和流程图。

**局限性**

我们建议贵公司在标签中提供有关贵公司系统局限性的如下信息：

* 尚未确定适用于所有转录产物的性能特征。用户有责任适当确定适用于其它目标转录产物的系统性能特征。
* 该系统的预期用途是人全血细胞内RNA的纯化，不可用于基因组DNA或病毒核酸的纯化。
* 该系统用于人全血细胞内RNA纯化时要求白细胞计数在4.8×106 – 1.1×107/毫升之间。

**稳定性**

我们建议贵公司在标签中包含产品储存条件和样品稳定性方面的信息。

**性能特征**

我们建议贵公司在标签中包含产品性能方面的信息，如RNA纯度、提取量、可重复性、重现性和基因转录产物水平的稳定性。贵公司在确定贵公司器械的性能特征时会有自己的研究方案。我们建议贵公司对研究方案的所有相关方面做出描述，包括所用材料和结果。我们还建议贵公司采用图形方式描述结果。

**用户手册**

如果软件是贵公司器械的一个组件，我们建议贵公司提供一个用户手册，对RNA分析前系统仪器配置的所有组件做出说明。在贵公司的用户手册中应对软件的作用、软件的用户界面和性能测试结果提供详细描述，证明软件能发挥设计功能。我们建议贵公司提供计算机屏幕图示表达、图形用户界面（GUI）和有助于用户正确使用软件的其它元素。

在可能情况下，用户手册还应包含用户怎样才能识别错误操作或仪器配置失败的描述以及故障排除指南。

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

1510（k）范本

2推荐格式见使用说明格式（PDF文件大小：1.03M）

3如果FDA根据验收标准做出了实质等同认定，在将目标器械引入州际贸易前应对其进行测试并表明其符合这些验收标准。

4见符合公认标准声明的必要元素（适用于所有上市前通告510（k）提交资料的清单）