**处方检测用血糖监测试验系统**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2020年9月29日。**

**文件草案发布日期：2018年11月30日。**

**本指南取代了《处方点使用的血糖监测试验系统》。行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南，2016年10月11日发布。**

有关本文件的问题，请联系Leslie Landree：leslie.landree@fda.hhs.gov，或致电301-796-6147。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和放射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

您可随时提交电子意见和建议至https://www.regulations.gov，以供FDA考虑。请提交书面意见至美国食品药品监督管理局档案管理工作人员（5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD 20852）。请用FDA-2013-D-1445的备查文件号标明所有意见。下次修订或更新文件前，FDA可能不会对评论意见采取行动。

**更多副本**

可从互联网获取其他副本。同时，也可发送电子邮件请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov接收指南副本。请在申请中提供文件编号1755和完整的指南标题。

**目录**

[I. 前言 4](#_Toc97474791)

[II. 背景 5](#_Toc97474792)

[CLIA放弃专业使用仪表的权利 7](#_Toc97474793)

[III. 范围 8](#_Toc97474794)

[IV. 降低血源性病原体传播的风险 8](#_Toc97474795)

[A. 经过验证的清洁和消毒程序 10](#_Toc97474796)

[B. 证明该器械对清洁和消毒程序具有良好的适应性 11](#_Toc97474797)

[V. 器械描述 12](#_Toc97474798)

[VI. 处方使用的BGMS的性能评估 13](#_Toc97474799)

[A. 精密度评估研究 13](#_Toc97474800)

[B. 线性评估研究 15](#_Toc97474801)

[C. 方法比较/使用者评价 15](#_Toc97474802)

[1. 一般研究设计 15](#_Toc97474803)

[2. 数据分析 20](#_Toc97474804)

[D. 干扰评估 21](#_Toc97474805)

[1. 内源性/外源性物质 21](#_Toc97474806)

[2. 血细胞比容 24](#_Toc97474807)

[3. 氧气 26](#_Toc97474808)

[E. 灵活性研究 27](#_Toc97474809)

[1. 试纸稳定性检测 28](#_Toc97474810)

[2. 系统工作条件检测 30](#_Toc97474811)

[3. 海拔高度效应 30](#_Toc97474812)

[4. 测量范围外的样品的错误代码 31](#_Toc97474813)

[5. 短样品检测 31](#_Toc97474814)

[6. 扰动研究样品 31](#_Toc97474815)

[7. 间歇性取样 31](#_Toc97474816)

[8. 用旧试纸检测 32](#_Toc97474817)

[F. 仪表校准和质控材料 32](#_Toc97474818)

[VII. 试纸批次放行标准 32](#_Toc97474819)

[VIII. 第三方试纸 33](#_Toc97474820)

[IX. 软件 33](#_Toc97474821)

[X. 贴标 33](#_Toc97474822)

[附录1：BGMS需要考虑的误差来源 39](#_Toc97474823)

[附录2：特殊510(k)和BGMS 42](#_Toc97474824)

**处方检测用血糖监测试验系统**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规 的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。***I. 前言

本指导文件描述了FDA建议在提交用于处方检测用血糖监测试验系统（BGMS）的上市前通知（510（k）s）时使用的研究和信息。本指导文件旨在指导制造商对这些器械类型进行适当的性能研究和编制510（k）申报资料，并取代2016年10月11日发布的题为“处方检测用血糖监测试验系统”的最终指导。

本指南不是针对非专业人士在家中使用的自监测血糖试验系统（SMBG）。FDA在另一份名为“非处方使用的自监测血糖试验系统”（SMBG指南）的指南中谈到了这些器械类型。[[1]](#footnote-0) FDA还将发布修订的SMBG指南，以反映与本指南中讨论的类似的澄清。

关于本文件中引用的FDA认可的标准的最新版本，见FDA认可的共识标准数据库网站。 [[2]](#footnote-1)申报资料使用的共识标准的更多信息，请参考FDA指南《医疗器械上市前申报适当使用自愿共识标准》。 [[3]](#footnote-2)

FFDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 背景

测量血糖值的便携式血糖仪每天被数百万人使用，作为糖尿病自管理的辅助工具。这些类型的器械也被医护人员用于各种临床环境，包括急性和慢性护理设施、普通医院病房和重症监护室、医生办公室、辅助生活设施和疗养院。

从历史上看，FDA没有建议在上市前申报资料（510(k)s）中为打算由医疗保健专业人员使用的BGMS与打算由非专业人员在家使用的非处方SMBG提供不同类型的信息。但越来越清楚的是，这些不同的使用环境由不同的预期使用人群组成，具有独特的特征，会影响器械的设计规格，制造商在设计器械时应考虑到这些独特的特征。为了区分FDA对处方用血糖仪和非专业使用者OTC自监测的血糖仪的建议，FDA将为（i）用于专业医疗机构的BGMS和（ii）用于非专业使用者自监测的SMBG分别发布两个指南。FDA认为，按此区分后，可以更好地设计每一种器械，以满足其预期使用人群的需求，从而提供更大的安全性和有效性。

近年来，人们对涉及血糖仪和采血器的感染控制问题表示关注。根据美国医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）和美国疾病控制和预防中心（CDC）的说法，如果这些器械被血液标本污染，并且在无有效的清洁、消毒和适当的感染控制措施的情况下在使用者之间共享，则血糖仪就会传播血源性病原体。 [[4]](#footnote-3)因为在专业医疗机构中使用的BGMS更有可能被用于多名患者，这种类型的使用需要有一定的设计特点和清洁消毒能力，以防止血源性病原体的传播。 [[5]](#footnote-4)我们建议制造商考虑有助于使用者无障碍的设计特点（例如，可以增加视觉障碍使用者的无障碍性的特点）。

此外，人们对目前已获批准的BGMS不能在专业医疗环境中有效发挥作用表示担忧，因为这些器械尚未在其使用的一些人群中得到充分评估。专业医疗机构中的患者往往与在家里使用这些器械的非专业使用者有根本的不同。专业医疗机构的患者可能是急性患者，医学上很脆弱，相对于非专业人士，他们更可能出现干扰血糖测量的生理和病理因素。BGMS器械的准确性错误会导致胰岛素剂量错误，如果再加上其他因素，会导致低血糖的发作增加。对于可能身患重病的住院患者来说，血糖仪不准确可能进一步增大健康风险。

以往，大多数血糖仪，甚至那些打算由医疗保健专业人员使用的血糖仪，在提交给FDA时，都声称可供非专业人士在家中使用。申办者评估了这些器械，供健康的糖尿病患者自行使用或由医护人员对健康的糖尿病患者使用。但它们实际上被医疗保健专业人员用作护理点（POC）器械，监测不同健康状态下的糖尿病和非糖尿病患者的血糖水平。专业医疗机构特有的、可能影响血糖仪性能的科学和临床问题，从未对这些器械进行评估。在专业医疗机构中对处于不同健康状态并接受强化医疗干预和治疗的患者使用BGMS，当它们根据在健康受试者中进行的研究被评估和批准时，会使患者面临风险。因此，当器械打算在专业医疗环境中使用时，应准确定义预期使用人群，满足独特的性能参数，申办者应证明器械在该特定用途中的实质等效性。

本指南旨在描述应该进行的研究，以证明打算在不同的专业医疗环境中对不同健康状态的受试者使用的器械的BGMS性能。BGMS的预期使用人群可能包括所有专业医疗环境中的患者、特定医疗环境中的患者（例如，在应急溶媒中）、长期护理设施中的患者或医生办公室的患者。FDA预计，并非所有申办者都会为其器械在所有专业医疗场所的使用寻求许可。应根据本指南的建议，在这些特定人群中研究打算在特定专业医疗环境中使用的POC的BGMS，并贴上适当的标签。对于打算在许多或所有专业医疗环境中使用的BGMS，可能有必要确定BGMS的功能可能与更广泛的预期使用人群不同的亚人群。对患者亚群的识别和研究在下文第VI.C节中有更详细的描述。在所有情况下，性能研究应考虑疾病状态、患者状况、生理状态和药物等因素，这些因素可能会影响该BGMS预期使用人群的器械性能。

## CLIA放弃专业使用仪表的权利

FDA批准了用于OTC家庭使用的SMBG的510（k）申请，允许自动豁免CLIA分类（见42 U.S.C. 263a（d）（3））。如上所述，目前市场上的大多数血糖仪，甚至那些在医疗保健专业环境中使用的血糖仪，以前都是向FDA提交的，声称是非专业人士使用的OTC，因此根据法规给予CLIA豁免归类（见42 CFR 493.15）。如上所述，在专业医疗机构中使用获准用于OTC的血糖仪会给患者带来一些额外风险。相比之下，如本指南所述，对BGMS作为处方器械用于专业医疗机构的护理点的审批，意味着FDA预计用于护理点处方的BGMS在审批时将被归为中等复杂程度。但FDA认识到在护理点专业医疗环境中拥有CLIA豁免的BGMS的重要性，并打算通过本指南中描述的研究，促进这些器械的CLIA豁免，建议在提交510(k)/CLIA豁免的双重文件或相关的CLIA豁免申请中提交以下信息，并使BGMS在获得510(k)许可的同时获得CLIA豁免。 [[6]](#footnote-5)

FDA在本指南中提出了几项研究，这些研究的执行方式将允许申办者同时请求FDA审查他们的510(k)提交和CLIA豁免的BGMS。例如，在方法比较/使用者评价（下文第VI-C节）中要求的推荐样品数（每种样品类型：动脉血、静脉血、毛细血管血）是特别推荐的，以便使该研究的结果能够用于支持CLIA豁免申请。申办者应计划在CLIA豁免的环境中使用未经训练的预期使用者进行这些研究。根据临床社区的反馈，我们了解到，由于这些器械的使用环境，以及在临床实践中使用这些器械的使用者类型，BGMS被CLIA豁免对患者和医疗社区是有利的；因此，申办者在设计其研究时应考虑到CLIA豁免。我们建议申办者参考FDA题为”对1988年临床实验室改进修正案（CLIA）体外诊断器械制造商豁免申请的建议” [[7]](#footnote-6)的指南，以进一步了解如何执行本指南中描述和建议的研究，以支持CLIA豁免地位。我们还鼓励申办者在开始研究前与FDA联系，提出问题，以确保他们计划进行的研究是为了支持其器械的CLIA豁免使用。 [[8]](#footnote-7)

# III. 范围

本指导文件仅限于受21 CFR 862.1345监管的BGMS。

以下产品代码属于本指导文件的范围。

CGA（葡萄糖氧化酶法）

CFR（己糖酶法）

LFR（葡萄糖脱氢酶法）

本文件未计划涉及以下类型的器械。

• 供非专业人员在家使用的SMBG（产品代码NBW）。对于OTC器械可能需要额外的考虑（标签或其他）。

• 用于筛查和/或诊断糖尿病的器械（如临床化学分析仪）。

• 连续葡萄糖传感器，植入式或外置式（如连续葡萄糖监测系统（CGM）或导管内的传感器）。

• 无创葡萄糖测量器械（即不需要从手指或其他解剖部位取出血样的器械）。

• 标明专门用途的血糖检测技术（例如，用于自动监测以帮助血糖控制方案）。

虽然FDA建议在BGMS的上市前提交材料中包括本指南中描述的信息，但如果能够证明与合法上市的实质等同器械有实质性的等同性，那么包含其他信息的提交材料也是足够的。

我们建议，如果您有关于替代性预期用途或类似技术的问题，请联系体外诊断和放射健康办公室的化学和毒理学器械部（OIR）。

# IV. 降低血源性病原体传播的风险

由于BGMS使用血液标本测量葡萄糖，其设计和使用说明是减少使用过程中血源性病原体传播风险的非常重要的因素。这对于在专业环境中使用的血糖仪尤其重要，因为这些血糖仪可能会被用于护理多个患者。根据CMS和CDC的说法，如果血糖仪被血液污染并在没有有效清洁和消毒的情况下在使用者之间共享，则这些器械就会传播血源性病原体，例如病毒性肝炎。 [[9]](#footnote-8)为了尽量减少血源性病原体传播的风险，您应该在器械设计和标签说明书中解决以下问题。

• 计量器的设计应使所有的外部材料都能被清洗（去除有机土壤）和消毒（微生物杀菌过程）。

• 计量器的所有外表面，包括接缝和试纸口，都应设计成既便于使用，又便于清洁和消毒。

• 您应该制定有效的消毒方法，并在您提交的510(k)文件以及标签说明书中为您的BGMS器械提供有效的清洁和消毒程序。清洗和消毒是不同的过程，需要单独的验证程序和规范。

• 您应该验证您推荐给您的器械使用的任何消毒剂的功效，如下所述。我们建议您在选择消毒剂时，参考环境保护署（EPA）的注册消毒剂清单，这些消毒剂可用于对抗传染性细菌和病毒，以验证您的器械的使用。 [[10]](#footnote-9)

• 您的BGMS器械应只用于自动停用、一次性使用的采血器。一次性使用的采血器被设计为仅能使用一次，用后刀片会被收回、遮盖或以其他方式变得不可再次使用。您推荐的与您的BGMS器械一起使用的自动停用、一次性使用的静脉注射器应在标签说明书中注明。您应该在标签说明书中强调，采血器是供单个患者使用的，决不能用于一个以上的人。您的标签说明书中应指示使用者将采血器丢弃在指定的锐器收集合中。

• 有关安全使用器械的标签说明书可以减少使用者出错的风险。因此，清洁和消毒的说明应该是明确和详细的。各种试验系统组件的命名方式应使人们认识到它们属于同一系统或产品系列，并将它们与仅用于单一患者的同品种器械区分开来（例如，ABC血糖试验系统、ABC血糖仪、ABC血糖试纸等）。详细的标签建议见下文第X节的标签。关于标记可重复使用的医疗器械的更多信息，请参阅FDA题为“在卫生保健环境中重新加工医疗器械的指南：确认方法和标签”。 [[11]](#footnote-10)

清洁和消毒程序的验证包括确定清洁和消毒产品对关注的主要病毒（人类免疫缺陷病毒（HIV）、乙型肝炎、丙型肝炎）有效，以及清洁和消毒程序不会使器械恶化或改变器械性能。FDA对这种验证程序的建议在以下几个小节中概述。

## A. 经过验证的清洁和消毒程序

您应该选择不会导致器械整体或任何器械部件（如外壳、触摸板或按钮）物理退化的清洁和消毒产品。在验证研究过程中，您应该注意到任何恶化的物理指标，并在您提交的510（k）中提供这些信息供我们审查。您选择的消毒剂产品应该对艾滋病毒、乙型肝炎和丙型肝炎病毒有效。在这些病毒中，乙肝病毒是最难杀死的，以前与血糖仪有关的爆发事件都是乙肝病毒的传播造成的。因此，应进行消毒效果研究，证明所选消毒剂对乙肝病毒的有效性。请注意，70%的乙醇溶液对病毒性血源性病原体无效，而使用10%的漂白剂溶液可能导致器械的物理降解。

为了证明您的消毒程序对乙肝病毒有效，您应该进行消毒效果研究，证明您的程序对仪表的外部材料（如外壳、显示屏、按钮等）有效。研究表明，病毒可以在不同的时间段保持感染性，这取决于表面。病毒的存活率可能随着表面存在的微生物的数量而增加或减少。越来越多的微生物可以保护病毒免受消毒，而微生物蛋白酶和真菌酶也可能造成破坏性影响。影响表面存活的因素包括寄生虫特性、初始病毒滴度、病毒株、温度、湿度和悬浮介质。最简单的消毒方法是使用预先用选定的消毒剂浸泡过的毛巾片。用浸渍巾消毒可以减少液体进入血糖仪的风险，从而将影响血糖仪功能的可能降到最低。但是，您应该选择对乙肝病毒有效且与您的器械兼容的消毒剂。如果您打算宣称您的消毒方案对其他病原体有效，您应该考虑在进行检测前提交一份预申请，与FDA讨论该问题。有关提交前程序的信息，请参见FDA题为“关于医疗器械提交的反馈请求”的指南。美国食品药品监督管理局工作人员举行的上市前申报计划和会议。 [[12]](#footnote-11)

我们建议您在为您的器械制定消毒方案时参考以下标准。

• ASTM标准ASTM E1053-11：*用于无生命环境表面的病毒杀灭剂的效力的标准检测方法*

• ASTM标准ASTM E2362-09：*评估用于硬表面消毒的预饱和或浸渍巾的标准做法*。

## B. 证明该器械对清洁和消毒程序具有良好的适应性

您应该通过工作台研究证明，您的BGMS器械在经过多次清洗和消毒循环后，对清洗和消毒程序是稳健的。您应该在提交的510(k)中描述研究设计和结果，证明BGMS的分析性能不受清洗和消毒程序的影响。

您应该在您的研究设计中解决以下问题：

• 应使用有关清洁和消毒频率和最终使用者环境的最坏情况来确定应检测的清洁和消毒周期数。例如，您清洗和消毒电表的次数应能代表电表在其使用期限内（通常为3-5年）所接触到的清洗和消毒。在每个清洁和消毒周期中，在消毒步骤之前应该有一个清洁步骤。

• 稳健性研究中使用的消毒接触时间应与消毒效果检测中使用的接触时间相同，并在您的标签说明书中的清洁和消毒说明中描述。

• 我们建议使用同一消毒剂产品进行清洁和消毒。使用多种清洁产品对消毒剂产品功效的影响还不是很清楚。

• 您应该证明试纸端口和所有其他容易受到血液污染的、在使用过程中可能直接或间接接触到的开口都能经受住您的清洁和消毒程序。您应该确保检测血糖仪中特别容易受到血液污染的部分，如试纸端口和材料接缝。重要的是要能够对计量器的所有部分进行清洁和消毒，以减少血源性病原体传播的风险。

• 在清洁和消毒阶段结束后评估您的器械时，您应确保该程序不会使仪表的显示屏混浊或污损，不会腐蚀或侵蚀塑料外壳或按钮。在整个研究过程中要注意到所有这些恶化的物理指标，并包括在您提交的510（k）中。您应该用血样与参照物方法（参照物方法的定义请参见下文第六节）得到的结果进行比较，以确保准确性不受反复清洗和消毒的影响，从而评估该仪器的准确性。研究还应该评估仪表的功能（视情况而定），例如，触摸屏功能、USB端口功能、说话功能等，以确保它们不受反复清洗和消毒的影响。

• 您应该将感染控制纳入您的风险分析，并将您经过验证的清洁和消毒程序纳入风险评估。

在您提交的510(k)中应包括所有研究的方案和接受标准的描述。

# V. 器械描述

您应该在您提交的510(k)中的器械描述部分提供以下信息：

• 描述系统的物理组件（适当时包括图表）。

• 制造商的性能规格。

• 检测原理的描述和解释，包括化学反应。

• 描述结果的格式，包括测量单位以及结果是以全血还是血浆当量报告。 [[13]](#footnote-12)

• 描述推荐与您的系统一起使用的对照材料的组成和级别。

• 使用者维护需求（例如，电池）。

• 器械的特征，如数据传输能力或旨在提高稳健性、易用性或使用者可及性的特征（例如，旨在提高视力障碍使用者可及性的特征）。

• 旨在将患者之间的血源性病原体传播风险降至最低的特点。

对软件所控制的功能的描述，应描述以下内容**：**

○ 显示和使用者信息：这包括BGMS如何确定和显示葡萄糖浓度，使用者在测量时出现的信息或显示，以及诸如使用者如何从器械的存储中检索过去的结果等功能。

○ 使用者提示：您应该描述BGMS给使用者的提供，预期的使用者反应，以及时间问题（例如，使用者需要多快作出反应，如果他们在允许的时间后作出反应会怎样）。使用者提示的例子包括向使用者发出信息，让他们将标本添加到试纸上，将试纸插入仪器，校准仪器，或存储结果等。

○ 错误信息和警报：这包括BGMS显示的任何错误信息或警报。您应该描述系统如何对使用者行动、使用者不行动或系统状态的错误做出反应。建议的错误信息或警报的例子包括：当试纸被错误地插入或过早地取出；试纸上的样品太小；使用了损坏的、不正确的或变质的试纸；或者当电池电量过低或环境温度过高时。这也应该包括当葡萄糖水平超出系统的线性范围时，BGMS检测并提醒使用者的方法。您应该描述每条信息是在什么时候被触发的，并描述系统执行的任何自诊断程序。

重要的是，您要确定使用者对错误信息或警报的预期反应。这包括使用者是否应该以及如何输入信息或按下某些按钮，以正确设置仪表或应对错误信息或警报。

# VI. 处方使用的BGMS的性能评估

下面的A-F小节指出了您在提交BGMS的510(k)文件中应包括的器械性能信息类型。尽管许多制造商根据国际标准化组织（ISO）文件15197设计他们的BGMS验证研究。*体外诊断试验系统-用于管理糖尿病的自检测的血糖监测系统的要求*，FDA认为ISO 15197标准中规定的标准不能充分保护在专业环境中使用BGMS的患者，不建议对BGMS使用ISO 15197中的标准。

本指南中，“参照方法”指以实验室为基础的葡萄糖测量方法，其精密度和准确度已得到充分验证，并可追溯到更高一级的方法，如国际公认的参考材料和/或方法。追踪链应包括尽可能少的阶段，以减少偏差。FDA目前对建议的研究设计和器械性能标准的想法在下文A-F分节中讨论。

## A. 精密度评估研究

您应该评估您的BGMS的运行内精密度和中间精密度，并将这些评估包括在您提交的510（k）中。以下部分概述了FDA目前对评估BGMS运行内和中间精密度的适当研究设计和分析的想法。

*运行范围内的精密度评估：*

在本指南中，运行内精密度研究指在用不同仪器和多个试纸批次重复测量同一样品的条件下，为评估不精密度而设计的工作台研究。为了评估器械在整个声称的测量范围内的不精确性，您应该在下面表1中提供的五个区间的每个区间内评估含有葡萄糖浓度的样品。

**表1：用于精密度评估的葡萄糖浓度**

|  |  |
| --- | --- |
| **时间间隔** | **葡萄糖浓度范围（mg/dL）** |
| 1 | 30-50 |
| 2 | 51-110 |
| 3 | 111-150 |
| 4 | 151-250 |
| 5 | 251-400 |

您应该用静脉全血样品确定运行内的精确度。可以接受改变的静脉全血样品，如那些经过加注、稀释或允许糖化以获得适当的葡萄糖浓度的样品，以方便覆盖整个声称的葡萄糖测量范围。但您应该在所有提交的数据中清楚地标识所有改变过的样品（加标、稀释或糖化）。该研究应使用来自至少10个小瓶和3个生产批次的至少500条试纸。对于每个样品浓度，至少应使用10个测量仪，每个测量仪至少进行10次测量（即每个浓度至少有100次测量）。每台仪器的试纸应取自同一小瓶和/或包装。

我们建议您将结果表述为每米的所有测量值的平均值，以及相应的标准差（SD）和变异系数（CV）百分比。此外，对于表1中的每一个葡萄糖浓度范围，您还应该提供平均值、标准差（含95%的置信区间）以及所有血糖仪的综合数据的CV百分比。您应该描述分析中使用的统计程序。您应该提供基于所有数据的结果，如果您希望排除任何数据点（异常值），应该包括一个单独的额外数据分析，排除这些数据点，并充分说明识别异常值的方法和您对这些异常值的调查结果。

*中间精密度评估：*

中间精密度测量研究是旨在评估模拟正常使用条件下的不精确性的工作台研究；例如，由多名操作员在多天内使用多个试剂系统批次进行测量。这些研究可以用准备好的对照溶液而不是全血样品进行。

在这些研究中，测量仪的总数和个体操作者的数量由主办方决定；但是，每种葡萄糖浓度至少应使用10个测量仪。中间精密度应至少在10天内评估，每天每米至少测量1次表1所列每个葡萄糖浓度区间的样品。这应该产生每个葡萄糖浓度每米至少10个测量值和每个葡萄糖浓度100个总测量值。您应使用来自至少10个小瓶或包装的至少500条试纸，这些试纸至少涵盖3个生产批次。这些试纸应取自每台仪器的同一小瓶和/或包装。

对于表1中的每一个葡萄糖浓度，您应该提出每个试纸批次以及集合批次的数据，包括每支试纸的测量平均值以及相应的标准差（SD）和变异系数百分比（CV）。您还应该提出平均值、标准差（含95%的置信区间）和所有仪表上的数据组合的CV百分比。您应该描述您使用的统计程序，并提供基于所有数据的结果。如果您想排除任何数据点，应包括一个单独的、额外的数据分析，并排除这些数据点，充分说明识别异常值的方法和对这些异常值的调查结果。

## B. 线性评估研究

您应该评估BGMS在整个声称的测量范围内的线性。我们建议研究中包括对至少11个均匀分布的浓度进行评价，并根据“定量测量程序的线性评价：统计方法”（CLSI文件EP6-A）准则进行分析。线性研究应使用静脉全血样品进行。为便于覆盖整个葡萄糖浓度范围，可以接受改变的静脉全血样品，如加料、稀释或糖化后的样品。您应该在提交的510(k)文件中明确指出改变后的样品数量（加料、稀释或糖化）。

您应该提交一份关于研究设计、目标浓度的详细描述，该研究中收集的所有数据清单，研究结果和结论的总结，以及所使用的统计分析的描述。

## C. 方法比较/使用者评价

### 1. *一般研究设计*

在检测来自预期患者人群的样品时，您应该设计您的研究，以准确反映系统在预期使用者手中的性能。您应该进行一套全面的临床评价，评估系统的准确性，以支持这些器械在预期使用人群中的专业使用。

FDA认识到，为510(k)提交的大多数研究评估是在理想化的条件下进行的，因此有可能高估了BGMS的总精密度，即使是在预期使用者手中进行。尽管如此，您务必要设计您的研究，以最准确地评估器械在预期使用人群中的表现。因此，研究应在反映器械预期使用的条件下进行，以及与器械的验证环境条件（如温度、湿度、海拔等）相一致的环境条件。您应该在提交的510(k)中充分描述研究条件。

当器械由POC操作者使用时，您应该对每个声称的样品类型（如动脉、静脉、毛细血管、足跟全血等）评估器械的准确性。

每种样品类型的评估应包括至少350名患者（例如，动脉研究至少有350名患者的样品，毛细血管研究至少有350名患者的样品，静脉研究至少有350名患者的样品等）。FDA建议申办者在审批时进行他们的研究，以支持同时进行的CLIA豁免，如本指南所述，并考虑到FDA题为“1988年临床实验室改进修正案（CLIA）豁免申请对体外诊断器械制造商的建议的指南中描述的研究设计方面。”[[14]](#footnote-13)不同的样品类型（如动脉和静脉）可以从同一个患者身上获得，并用于不同的研究。每个样品都应该是新鲜的，并在候选器械（即新器械）和比较方法上进行测量。样品不必专门为您的研究而收集；但为了获得CLIA豁免权，检测应该由未经训练的使用者按照标签说明书的说明进行，这是CLIA豁免使用者的典型做法。请注意，每个样品都应该有患者的信息，以帮助识别潜在的干扰因素。为有力地评估您的器械的准确性，比较法上的葡萄糖值必须尽可能地可靠。因此，可以对每个样品进行一次以上的比较测量并取其平均值，以便更好地估计该样品的真实葡萄糖值。但测量结果都不应被排除在510(k)提交的数据之外，而且应就任何被排除在分析之外的数据提供理由。在研究中，没有必要由POC操作人员进行比较方法的测量。

对于每个声称的样品类型，检测的样品应充分跨越BGMS器械声称的葡萄糖测量范围。尽管可能很难获得测量范围两端的样品，但每个样品基质的研究应包含至少10个<80 mg/dL的未改变的样品和至少10个在300 mg/dL和器械声称的测量范围的上限之间的未改变的样品。为了获得必要的未改变的样品，可能有必要为每种样品类型招募350名以上的患者。检测应由预定的POC操作人员（如护士、护士助理等）进行，以准确反映器械在POC环境中的性能；每项研究（如毛细血管、静脉和动脉研究）应至少有9名操作人员参与。每项研究可以使用不同的操作者。您应该提交所有受试者的数据；任何数据或受试者都不应被排除在您的分析之外。

您在方法比较/使用者研究中招募的受试者应准确反映您的器械的预期使用人群。在您提交的510(k)文件中，您应该描述入组研究对象的纳入和排除标准，以及参加研究的对象的人口统计资料。如果您的预期使用人群很广泛，但包括可能特别容易受到潜在干扰和/或计量器不准确导致的健康风险的患者亚群，您应该确定并在您的研究中包括这些特定脆弱的亚人群的患者。您应该定义这些亚人群，并为您的定义提供一个理由。例如，脆弱的亚人群可以被定义为特定医院病房、单位或部门、医疗、新生儿、儿科或外科重症监护室（ICU）的患者。例如，脆弱的亚人群也可以被定义为具有一般类型医疗条件的患者类别--心脏、外科、肺部或肿瘤患者。这些亚人群是作为医院环境中常见的患者人群的例子提供的，但是，如果您想与FDA讨论其他亚人群或您研究的其他方面，我们建议您在进行检测之前提交请求举行一次提交前会议。有关提交前程序的信息，请参见FDA题为“关于医疗器械提交的反馈请求的指南：美国食品药品监督管理局工作人员举行的上市前申报计划和会议”。 [[15]](#footnote-14)

您的研究应包括来自您定义的每个脆弱患者亚群的至少50名患者，以便收集足够的性能数据，支持在这些人群中使用您的器械。请注意，在某些情况下，为了在您的预期使用人群中充分描述您的器械，FDA建议您在每个亚群中使用50名以上的患者，以确保所有的条件和药物都得到评估。此外，如果您打算让您的研究也支持广泛的预期使用人群，那么您应该确保您的研究人群包括您确定的脆弱的亚人群之外的足够数量的患者，以支持您的器械在更广泛的预期使用人群中的使用。这个更广泛的人群可能包括分散在医院各个部门的住院患者。根据您确定的脆弱亚人群数，可能需要从每个样品类型（静脉、动脉、毛细血管）中收集超过350名受试者的样品，以支持您的器械在预期使用人群中的使用。您的结果应明确指出与每个样品相关的特定患者人群，您应提出整个预期使用群体的综合结果，并分别提出每个脆弱患者亚群（如果存在的话）的结果。

如果您希望宣称您的器械适用于抗凝血剂，那么在您为每种样品类型收集的350份（最少）样品中，您应该为每种宣称的抗凝血剂包括至少50至75份患者样品。

您的研究应包括至少10个试纸瓶或包装，涵盖至少3个试纸批次。研究中使用的所有试纸，在研究之前，应该已经历了从生产地到美国使用者的典型运输和处理条件。您应该在提交的510(k)中描述这些运输和处理条件。

BGMS的方法比较和使用者性能研究应包括多个使用者和多个血糖仪。在这些研究中，只应使用自动停用、一次性使用的采血器。您应在使用者研究方案中纳入您的清洁和消毒标签说明书中的说明，以确保在该研究过程中对计量器进行适当的清洁和消毒，并包括任何必要的额外措施，以减少研究期间医疗服务提供者和受试者之间可能传播疾病的风险（例如，使用一次性手套或其他物理屏障）。研究方案还应该包括经过培训的卫生专业人员佩戴的手套在受试者之间更换的频率和时间的细节。在每个受试者结束后，应使用经过验证的程序对所有进行的研究对计量器进行清洗和消毒。请参考上文第IV节（降低血源性病原体传播的风险），了解有关BGMS清洁和消毒的验证的更多信息。

BGMS的检测结果被医护人员用来对治疗做出关键性的决定；因此，检测结果的准确性非常重要，这样可以更好地避免医疗决策错误。为了证明BGMS有足够的准确性供医护人员使用，您应该证明在葡萄糖浓度>75mg/dL时，所有数值的95%在+/-12%的比较方法内，在葡萄糖浓度<75mg/dL时，在+/-12mg/dL内。此外，在葡萄糖浓度>75 mg/dL时，98%的数值应在+/-15%的比较方法内，在葡萄糖浓度<75 mg/dL时，应在+/-15 mg/dL内。BGMS应尽可能地准确，以避免关键的患者管理错误。尽管我们期望BGMS能够满足这些标准，但可能会有这样的情况：当性能不符合这些标准时，仪表可能被确定为基本等同，因为例如，仪表的其他特征或其使用设置提供了补偿不同性能的好处。在您的BGMS无法满足这些标准的情况下，您应该为所有的检测结果提供临床理由，包括那些超过上述标准的检测结果，并说明为什么该错误的可能性在推断到预期使用环境时不会影响患者的安全（例如，在推断到预期使用环境中的检测量时）。FDA 将审查您的理由，以确定数据是否表明患者可能被置于风险之中，或者您的理由和任何建议的缓解措施是否充分。

应测量和记录每个研究对象的血细胞比容和钠值，以帮助识别对器械的潜在干扰，并为调查异常结果提供依据。同样，对于任何动脉血研究，每个患者的血氧水平都应该被测量和记录。您应该在提交的510（k）文件中把这些单独的数值与BGMS和比较方法的结果一起提交。没有必要由POC操作员进行血细胞比容、钠和血氧测量。

我们预计，测量范围将满足预期使用人群的临床需要。在医院环境中用于处方的BGMS应该能够准确地测量低至10 mg/dL和高至500 mg/dL的血糖，或者为替代的测量范围提供临床理由。拟在医院外使用且不会合理地用于检测新生儿样品的BGMS应能准确测量低至20 mg/dL的血糖。在测量的葡萄糖水平超出器械规定的测量范围的情况下，BGMS器械应能识别并提供错误代码。例如，如果BGMS XYZ的测量范围可以检测到低至10mg/dL的葡萄糖浓度，那么葡萄糖浓度低于10mg/dL的血样应该提供一个适当的错误代码（例如，“低 – 低于10”）。

您应该在您提交的510(k)中描述以下内容：

• 研究环境，包括每个场地的大小、类型和位置，以及对所选研究条件如何模拟预期使用条件的说明。研究地点应能代表美国使用BGMS的地方，您应解释为什么您认为每个地点具有代表性。

• 用于选择研究对象的标准。

• 描述患者的人口统计资料，包括年龄、疾病状态和每个患者的所有药物。

• 收集的样品类型（动脉、静脉、毛细血管）。

• 研究中使用的试纸批次数、试纸瓶数和计量器数。

• 描述试验条在研究中使用前的运输和处理条件。

*极端血糖值时的准确性：*

因为上述使用真实患者样品的研究可能无法对BGMS在测量范围的极端上限和下限的性能进行有力评估，所以您应该用改变后的血液样品开展更多研究，以达到葡萄糖浓度低于80mg/dL和高于300mg/dL的效果。这种额外的极端葡萄糖值研究应与上述的方法比较/使用者评价分开进行，并且可以在实验室环境下进行，尽管未经训练的预期使用者是CLIA豁免环境下的典型使用者，应进行检测以支持CLIA对器械的豁免。

您对极端葡萄糖值的准确性的研究应包括至少50个葡萄糖浓度<80 mg/dL的制备样品和至少50个葡萄糖浓度>300 mg/dL的制备样品。这些样品应均匀地覆盖声称的测量范围的下限和上限。可以通过加注或让样品进行糖化来改变样品，以获得适当的葡萄糖浓度。样品应在BGMS器械和比较方法上都进行测量。您应该将这些数据与使用者评价数据分开分析，但使用下面为使用者评价描述的相同方法。FDA将对这两项研究采用相同的审查标准。

*新生儿研究：*

如果您的预期使用人群包括新生儿，您应该进行研究以支持在新生儿样品（定义为来自小于28天的受试者的样品）中的表现。已知新生儿血液与成人血液不同，这些差异可能直接影响到该人群的血糖监测的安全性。例如，与成人血液相比，新生儿血液往往具有较高的血细胞比容水平（51%至65%）和较低的血糖浓度（20至80 mg/dL）。

您应该通过检测100-150个新鲜的新生儿血液标本，包括不足24小时大的新生儿的标本，来评估器械的性能，与对比方法直接比较。样品应该由至少三个POC使用者在POC环境中收集和测量。葡萄糖浓度应该用BGMS和对比方法测量，每个患者的血细胞比容水平也应该在研究中测量和报告。您应该按照下面数据分析部分的描述来展示您的结果。研究中所有受试者的数据都应在您的510(k)中提交，而且任何受试者都不应被排除在数据分析之外。

由于使用真正的新生儿患者样品可能难以获得测量范围的极低端样品，您应该使用改变后的血液样品（成人血液或母体脐带血）进行额外的研究，使葡萄糖浓度达到10-50mg/dL之间。在这些附加研究中使用的血液标本应调整到至少两个血细胞比容水平，即40%和65%或接近40%，以模拟新生儿血液的高血细胞比容水平。这将使您能够在模拟新生儿血液的极端低端测量范围内对器械性能进行强有力的评估。这些额外的研究应与上述新生儿研究分开进行，并且可以在实验室环境中进行（例如，在制造商的设施中），但未经训练的使用者（典型的CLIA豁免使用者）应进行检测，以支持CLIA对该器械的豁免。

### 2. *数据分析*

*数据排除和异常值：*

您应该在提交的510(k)中提出所有数据，包括仪表显示错误代码、“高”或“低”信息或没有结果的情况。所有异常值（如不符合最低精密度标准的数据点）也应包括在您提交的510（k）中。您应该调查所有离群的结果，并描述这些调查的结果，在可能的情况下对离群的发生提供解释。为了帮助您对异常结果的调查提供信息，您应该在研究期间收集有关患者用药、血细胞比容测量、氧气水平和钠水平的信息。您应该在您的结果描述中包括以下内容：

*结果分析：*

您应该通过在X-Y图上绘制数据来展示单个研究对象的结果与比较方法的结果（或比较方法的平均值，如果使用比较方法测量多个重复）之间的差异。该图应包括回归线和特征线。您的结果总结应该包括斜率和Y截距，以及使用合适的分析程序（如线性回归、戴明回归）计算的95%置信区间，以及偏差的估计值（标准误）。也可以提出Y-X与X分析的差异图。您应该描述所有使用的统计方法，并清楚地识别和描述分析中的任何异常值。

*表格式的数据表述：*

您应该以下列表格的形式为每个样品矩阵呈现结果。在下面的表2和表3中，X=与比较方法规定的差异范围内的样品数量，Y=样品总数。

**在规定的mg/dL内的比较方法的数据汇总。**

**表2：对于葡萄糖浓度<75 mg/dL：**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| +/- 5 mg/dL内 | +/- 10 mg/dL内 | +/- 12 mg/dL内 | +/- 15 mg/dL内 | 超过  +/- 15 mg/dL |
| X/Y (%) | X/Y (%) | X/Y (%) | X/Y (%) | X/Y (%) |

**表3：对于葡萄糖浓度>75 mg/dL：**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| +/- 5%内 | +/- 10%内 | +/- 12%内 | +/- 15%内 | +/- 20%内 | 超过  +/- 20% |
| X/Y (%) | X/Y (%) | X/Y (%) | X/Y (%) | X/Y (%) | X/Y (%) |

## D. 干扰评估

您应该评估潜在的内源性和外源性物质和条件的影响，如黄疸、脂血症和不同的血细胞水平，以及常见药物对器械性能的影响。已知会干扰葡萄糖监测试验系统的条件，如酮症酸中毒，应作为限制条件列入标签，除非您提供数据证明这些条件不会干扰您的器械。

### 1. *内源性/外源性物质*

*研究设计：*

您应该用含有葡萄糖浓度在器械范围内的样品进行干扰检测。具体来说，应在目标葡萄糖值大约在50-70mg/dL、110-130mg/dL和225-270mg/dL之间的样品中进行检测，以评估临床相关的决策点。

您应该在临床相关的浓度下评估每种潜在的干扰物质。在进行研究时，您应该在全血样品中可能观察到的最高浓度下检测所有物质；如果观察到干扰，您应该对干扰物进行稀释，以确定开始出现干扰的浓度。例如，如果观察到20mg/dL的对乙酰氨基酚的干扰，应该用含有较低浓度的对乙酰氨基酚的样品进行额外的检测，如15mg/dL、10mg/dL和5mg/dL，以确定首次观察到干扰的最低浓度的对乙酰氨基酚。如果额外的检测结果确定，在含有5mg/dL醋氨酚的样品中没有观察到干扰，而在含有10mg/dL醋氨酚的样品中观察到干扰，则5mg/dL就是没有观察到干扰的醋氨酚最高浓度。

表4中列出的物质是目前血糖测量技术的已知或潜在干扰物，包括应进行干扰检测的最小物质清单。

**表4：BGMS已知或潜在的干扰物清单。**

|  |  |
| --- | --- |
| **干扰物** | **建议的检测浓度** |
| 对乙酰氨基酚 | 20 mg/dL |
| 抗坏血酸 | 6 mg/dL |
| 偶联胆红素 | 50 mg/dL |
| 非偶联胆红素 | 40 mg/dL |
| 胆固醇 | 500 mg/dL |
| 肌酐 | 15 mg/dL |
| 多巴胺 | 0.09 mg/dL |
| EDTA\* | 0.1 mg/dL |
| 半乳糖 | 60 mg/dL |
| 戊二酸 | 1.8 mg/dL |
| 还原谷胱甘肽 | 4.6 mg/dL |
| 血红蛋白 | 1000 mg/dL |
| 肝素\* | 300 IU/dL |
| 布洛芬 | 50 mg/dL |
| 左旋多巴 | 0.75 mg/dL |
| 麦芽糖 | 480 mg/dL |
| 甘露醇 | 1800 mg/dL |
| 甲基多巴 | 2 mg/dL |
| 水杨酸 | 60 mg/dL |
| 钠 | 180 mmol/L |
| 托布酰胺 | 72 mg/dL |
| 甲磺吖庚脲 | 9 mg/dL |
| 甘油三酯 | 1500 mg/dL |
| 尿酸 | 23.5 mg/dL |
| 木糖 | 600 mg/dL |
| 糖醇\*\* | 0.09 mg/dL |

\*本表中包含的EDTA和肝素指它们作为治疗性物质而不是作为样品制备的抗凝剂使用。应单独进行研究，以验证这些物质作为抗凝剂用于样品制备的有效性（如上文C节所述）。

\*\*所有常见的糖醇，包括但不一定限于山梨醇、木糖醇、乳糖醇、异麦芽糖、麦芽糖醇，都应进行独立检测。

除了表4中提供的潜在干扰物清单外，您还应进行干扰风险分析，并开展工作台研究，以评估您的预期使用人群中常用的其他药物的干扰。对其他药物的这些基准研究应以本节所述的同样方式进行。

您应该对每个潜在干扰物的干扰预测提供一个可靠的估计。要做到这一点，我们建议采用以下方法来测量和计算干扰。首先，应在上述每个目标葡萄糖浓度下生成血样。每个葡萄糖样品都要用比较法进行重复检测（我们建议至少要有4次重复，以减少标准误），以确定样品中的葡萄糖浓度。然后将葡萄糖样品分成加入一定量潜在干扰物的检测样品和含有溶剂/载体的对照品，以代替潜在干扰物质。对照品和检测样品都应在BGMS上重复测量。至少应使用三个试纸批次进行这种评估。每个对照和检测样品都应在您的BGMS上进行检测，三个批次的平行样数为30（每个批次的检测条有10个平行样，每个样品总共有30个平行样）。应计算各对照和检测样品的平行样均值。相对偏差（mg/dL）和百分比偏差应使用对照品相对于检测样品的结果来计算每个浓度的潜在干扰物。这些结果应与95%的置信区间一起提交，作为510（k）申请的一部分。

对于BGMS，可接受的干扰程度可能因检测的物质和器械的预期患者人群而异。因此，您应该在提交的510(k)文件中报告干扰检测数据以及该葡萄糖浓度下系统的预期不精确性。如果观察到干扰，您应该提出适当的标签来解决任何观察到的干扰；适合观察到的干扰的标签语言将在审查510(k)文件时讨论。

随着可能对您的器械产生潜在干扰的新药物的开发，或对其他BGMS发现新的干扰物质，您应该评估这些新药物或物质对您的器械的潜在干扰。例如，如果一种旨在治疗糖尿病患者心脏并发症的新药获得批准，您应该进行仔细的评估，以确定这种新药是否会干扰您的器械。如果观察到您的器械或任何已批准上市的葡萄糖监测器械出现重大的新干扰，您应向FDA报告。当引入新的或经过重大修改的技术时，也应评估新的药物/潜在的干扰物。

*数据分析：*

您应该提供原始数据集，以及所有干扰结果的汇总表。请注意，汇总表应分别列出每个试纸批次和所有批次汇集的每个葡萄糖水平检测的情况。下面的表5提供了一个汇总表的样品格式。

**表5：建议的总结表格式：**

*试纸批次#*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **干扰物** | **平均血糖值**  **（比较器械）** | **干扰物浓度**  **（mg/dL）** | **对照样品平均值** | **检测样品的平均值** | **偏差（mg/dL）** | **偏差百分比** | **围绕百分比偏差的置信区间** |
| 对乙酰氨基酚 | 60 mg/dL | 20 mg/dL |  |  |  |  |  |
| 120 mg/dL | 20 mg/dL |  |  |  |  |  |
| 250 mg/dL | 20 mg/dL |  |  |  |  |  |

在您提交的510(k)文件中，您应该包括对研究设计的详细描述，该研究中收集的所有数据的清单，上述的总结表，以及对研究结论的描述。

### 2. *血细胞比容*

*研究设计：*

因为合理规模的方法比较研究可能不包括预期使用人群中的全部血细胞比容值，您应该进行单独的研究，以确定不同的血细胞比容水平会造成多大的分析误差。这应构成一项基准研究，旨在评估血细胞比容对您的BGMS性能的影响，以评估您的器械是否可以在所声称的血细胞比容范围内安全地用于预期使用人群。在这种器械的预期使用人群中，观察到的血细胞比容水平可能非常宽泛；预期的患者人群可以合理地预期血细胞比容水平在10-65%之间。因此，我们建议将10-65%的最低血细胞比容范围作为BGMS的索赔范围。

您应该测量含有各种葡萄糖浓度的样品，以评估血细胞的干扰。样品应准备好，以包含指定的血细胞比容水平，横跨器械声称的血细胞比容范围。可以通过加注或让其糖化来改变血样，以获得理想的葡萄糖浓度。通过操纵离心后的血浆与包装细胞的比例，每个样品可以达到特定的血细胞比值。检测的血细胞比容水平应以5%的间隔跨越声称的范围，因为这种5%的间隔比使用更宽的间隔能更准确地评估血细胞比容干扰的偏差。此外，还应该检测标称血细胞比容为42%的样品。例如，如果您要求的血细胞比容范围是10-65%，您应该在10、15、20、25、30、35、42、50、55、60和65%的血细胞比容时检测样品。样品也应跨越声称的血糖测量范围。样品应包括5个不同的血糖浓度，均匀分布并针对以下范围：30 – 50、51 – 110、111 – 150、151 - 250和251 - 400 mg/dL。

每个样品应在多个重复中进行比较方法检测（我们建议至少有4个重复）。比较测量的平均值（MeanComp）应能对样品的真实葡萄糖浓度有更大的信心。您应该至少检测3个试纸批次以评估血细胞的干扰。每个样品应在您的新的BGMS上进行检测，重复次数为30次（每批试纸有10次重复，每个样品总共有30次重复）。

*数据分析：*

对5种血糖浓度的检测和每个试纸批次都应进行分析。首先应确定相对于比较方法的偏差，然后再确定相对于标称血细胞计数样品的偏差，这样就可以隔离血细胞计数的影响。

*(1) 对比较方法的偏差估计*

对于每个样品，您应该计算您新的30次重复的平均值BGMS（平均值BGMS）。利用平均值BGMS和对样品中真实葡萄糖浓度的估计，即平均值Comp，您应该估计出每个样品的偏差和偏差百分比，分别为（平均值BGMS-Comp平均值）和（平均值BGMS-Comp平均值）/Comp平均值。结果应如下表所示，并以适合每个特定葡萄糖浓度范围的图表形式呈现。

对于葡萄糖浓度低于75mg/dL的情况，应以图表形式分析，其中X轴代表血细胞比容值，Y轴代表绝对偏差值。对于葡萄糖浓度大于或等于75mg/dL，分析结果应以图表形式呈现，其中X轴代表血细胞比容值，Y轴代表百分比偏差值。

**表5：在血糖为120mg/dL的BGMS上评估血细胞比容时，计算出的偏差与比较方法的对比示例表：**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 红细胞压积  （%） | 比较测量的平均值  (平均值Comp) | BGMS的测量数量 | BGMS测量值的平均值  (平均值BGMS) | 偏差%  (平均值BGMS-Comp平均值)/平均值Comp |
| 10 | 118.0 | 30 | 127.6 | 8.1% |
| 15 | 118.4 | 30 | 127.6 | 7.8% |
| 20 | 122.4 | 30 | 130.4 | 6.5% |
| 25 | 120.7 | 30 | 127.1 | 5.3% |
| 30 | 123.7 | 30 | 129.5 | 4.7% |
| 35 | 121.5 | 30 | 127.1 | 4.6% |
| 42 | 119.7 | 30 | 124.6 | **4.1%** |
| 50 | 121.3 | 30 | 125.4 | 3.4% |
| 55 | 120.8 | 30 | 122.7 | 1.6% |
| 60 | 120.1 | 30 | 119.5 | -0.5% |
| 65 | 118.1 | 30 | 116.0 | -1.8% |
| 70 | 117.5 | 30 | 115.6 | -1.6% |

*(2) 血细胞比容导致的偏差估计*

为了分离血细胞比容对器械性能的影响，应确定相对于具有标称血细胞比容（42%）的样品的偏差。该标称血细胞比容代表了预期使用人群的平均血细胞比容值，而BGMS的设计是为了使此类样品发挥最佳性能；因此，对于血细胞比容值等于平均值（42%）的样品，血细胞比容引起的偏差被视为0%（或0mg/dL）。每个样品的血细胞比容导致的估计偏差应通过从每个样品的偏差中减去平均血细胞比容（42%）时的偏差来计算。

**表6：在血糖为120mg/dL的BGMS上，对标称血细胞比容值为42%计算出的血细胞比容值的偏差示例表：**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 红细胞压积（%） | 比较测量的平均值  (平均值Comp) | BGMS的测量数量 | BGMS测量值的平均值  (平均值BGMS) | 偏差%  (平均值BGMS-Comp平均值)/平均值Comp | 因血细胞比容而产生的偏差%。 |
| 10 | 118.0 | 30 | 127.6 | 8.1% | 4.0% |
| 15 | 118.4 | 30 | 127.6 | 7.8% | 3.7% |
| 20 | 122.4 | 30 | 130.4 | 6.5% | 2.4% |
| 25 | 120.7 | 30 | 127.1 | 5.3% | 1.2% |
| 30 | 123.7 | 30 | 129.5 | 4.7% | 0.6% |
| 35 | 121.5 | 30 | 127.1 | 4.6% | 0.5% |
| 42 | 119.7 | 30 | 124.6 | 4.1% | **0.0%** |
| 50 | 121.3 | 30 | 125.4 | 3.4% | -0.7% |
| 55 | 120.8 | 30 | 122.7 | 1.6% | -2.5% |
| 60 | 120.1 | 30 | 119.5 | -0.5% | -4.6% |
| 65 | 118.1 | 30 | 116.0 | -1.8% | -5.9% |
| 70 | 117.5 | 30 | 115.6 | -1.6% | -5.7% |

您应该在提交的510(k)文件中包括对研究设计的详细描述，该研究中收集的所有数据的清单，上述的汇总表，以及从研究中得出的结论总结。

### 3. *血氧*

*研究设计：*

一个典型的专业使用环境可能包括具有广泛血氧水平的患者。如果您打算将您的BGMS用于具有广泛血氧水平的患者，您应该使用适合于样品类型的验证方法进行研究，以证明您的器械可以使用的血氧水平范围。您应该在您的方法比较/使用者评价研究（上文C小节）中酌情收集患者的血氧水平数据，并就氧气对BGMS性能的影响进行分析，以此来补充该研究的结果。如果您认为血氧水平不影响器械性能，您应该提供一个全面的理由，这应该得到血氧水平对器械性能的干扰的任何分析的支持，在您的方法比较/使用者评价研究中进行了评估（上文C小节）。

## E. 灵活性研究

一般来说，POC检测出现错误结果的风险可能大于实验室检测。这是因为在POC环境下，减少风险的控制措施较少，而且使用者可能没有经过培训，可能不知道如何识别或处理错误结果。您应该证明您的BGMS设计是稳健的（即对环境和使用变化不敏感），已知的错误来源都已经通过详细的风险评估进行了评估并得到了有效控制。一般来说，灵活性研究应被用来证明稳健的设计，而风险管理应被用来证明错误源的识别和有效控制，尽管这两者并不相互排斥。

大多数风险控制措施应该是故障安全机制或故障警报机制。故障安全机制的例子是锁定功能，以确保在检测条件不合适时，如部件发生故障或操作者出错时，BGMS不提供结果。其他的例子是在BGMS内采取的防止操作者出错的措施，如防止带材放置不当的导板或通道。我们建议，只要技术上可行，BGMS的设计就应包含故障安全机制。如果对某些风险来说，故障安全机制在技术上不可行，则应使用故障警报机制。故障警报机制通知操作员任何BGMS的故障或问题。它们可能包括内部程序控制或电子控制等措施。具有这种机制的器械允许操作者纠正错误，或者让操作者注意到由于错误，结果将是不可靠的。例如，如果结果超过了可报告的范围（即极高或极低的葡萄糖结果），且结果是一个临界值，器械应给出消息提示，如“高“或“低”。

灵活性研究，或对BGMS的操作边界施加压力的研究，应被用来验证试验系统对压力条件下的性能变化不敏感。在适当的情况下，也应使用灵活性研究来验证和/或确认控制措施在操作极限的有效性。

为了确定您的BGMS器械的所有相关灵活性研究，我们建议您进行系统和全面的风险分析，确定所有潜在的错误来源，包括试验系统故障和操作员错误，并确定这些错误中哪些会导致危险情况的风险。然后，您应该确定控制措施，包括故障安全机制和故障警报机制，以减少这些错误来源的风险。当控制措施被实施后，您应该(1)验证每项控制措施是否被正确实施，以及(2)验证和/或确认每项控制措施的有效性。适当时，应使用灵活性研究来验证和/或确认这些控制措施的有效性。

下面，我们确定了我们认为对您很重要的灵活性研究，并建议在您提交的BGMS的510（k）文件中包括这些研究。同时，我们鼓励您继续进行风险分析，以确定您的器械是否包括任何独特或新的功能，应通过额外的灵活性研究加以验证。

如果您的BGMS在灵活性研究中没有充分的表现，我们建议您提供一个理由，通过彻底的风险分析来确定，为什么在该灵活性研究中不需要充分的表现，或者，您应该指出一个额外的已实施的验证控制机制。FDA将审查这些理由，以确定所提出的缓解策略是否足以保护患者。

对于以下灵活性研究，验证应包括性能检测；但如果您提供信息表明灵活性研究是按照FDA认可的行业标准进行的，这就足够了。我们建议您包括有关进行的检测类型、遵循的参考标准、验收标准以及BGMS是否符合这些验收标准的信息。我们建议以这种方式进行的灵活性研究包括：

• 机械振动检测

• 冲击检测

• 电磁兼容性（EMC）检测

• 静电放电/电磁干扰检测

我们还确定了制造商应该进行的额外的灵活性研究（如下所述），以证明在预期使用环境中的充分系统性能。除非另有说明，我们建议您在提交的510(k)中明确指出对您的器械进行的所有灵活性研究。在您为每项研究提交的510(k)文件中应包括对以下属性的详细描述：

• 研究目标

• 研究方案

• 用于将样品应用于检测条的方法

• 样品类型和使用的任何抗凝血剂

• 研究结果

• 从研究中得出的结论

建议的灵活性研究以及建议的研究设计在下文第1-8小节中概述。这些弯曲研究应使用新鲜静脉或毛细血管全血样品，而不是对照溶液。

### 1. *试纸稳定性检测*

您应进行研究，评估整个试纸稳定性要求的试纸性能，包括密封和开封小瓶要求。应进行两项研究以支持试纸的稳定性：1）密封小瓶的稳定性（货架有效期）应进行评估，当小瓶在整个声称的有效期内被封闭储存，在不同的温度和湿度组合下跨越建议的储存条件时，建议的货架有效期和条件；以及2）开封小瓶的稳定性应进行模拟个人实际使用条带的条件，其中小瓶在其声称的开封小瓶寿命内被打开和关闭，在不同的温度和湿度组合下储存在建议的储存条件下。我们建议您只提交这些试纸稳定性评估的研究方案、验收标准以及已经完成的任何研究的结论。

这些研究（货架有效期和开封小瓶稳定性）应被设计成在各自的索赔期限内的不同时间点上跨越索赔的温度范围和湿度范围。评估的时间点（如1个月、3个月、2年）应在方案中明确。实时和加速稳定性研究的结合是可以接受的。但如果提供加速研究，实时研究应该持续，且应提供两种研究类型的方案 和接受标准。

如果这里概述的温度和湿度研究只使用经过适当的储存条件和尽可能长的运输时间（都是制造商规定的）的包装好的血糖仪和血糖试纸，就没有必要单独检测试纸和血糖仪的运输和储存条件。

您应该在每个确定的时间点进行充分的精密度和准确度评估。以下内容仅作为此类研究的例子。通过这些评估，您应该证明在这些研究中计算出的CV和准确度是在BGMS的标注性能范围内的。

*精密度评估：*

对照材料的精密度

这项研究应在5天内完成，并使用葡萄糖控制。该研究至少应包括两台血糖仪，每个血糖控制水平，每台血糖仪至少应测量10次。

全血样品的精确度

这项研究应该使用全血样品，跨越BGMS声称的测量范围。可以通过加注葡萄糖或让样品糖化来改变样品，以评估系统测量范围的极端值。该研究至少应包括两台血糖仪，每台血糖仪至少应测量10次。

*准确度评估。*

这项研究应使用全血样品，跨越BGMS声称的测量范围。可以接受在样品中加入已知浓度的葡萄糖，或让其进行糖化以达到所需的浓度，以评估系统测量范围的极端值。葡萄糖浓度（如30-50、100-150、200-300、350-500 mg/dL）应该用BGMS测量，并与用比较方法得到的数值进行比较。

### 2. *系统工作条件检测*

您应进行一项研究，评估您的BGMS在各种工作温度和湿度条件下使用时的性能。这些研究的设计应能代表BGMS使用者所经历的实际使用条件。检测的温度和湿度范围不仅应涵盖充分反映预期使用环境的操作范围，以及器械标签中规定的操作范围，还应该通过包括声称的操作范围之外的范围来强调BGMS。检测应包括四个极端温度和湿度组合（高温/低湿；高温/高湿；低温/低湿；低温/高湿），或其他检测组合，如果能提供合适的理由。用您的候选器械对全血样品进行的测量应与使用候选器械在标称条件下（如23℃，40%相对湿度）获得的数值进行比较。

我们还鼓励制造商考虑如何将温度和/或湿度探测器纳入试纸条容器，以便在试纸条没有得到正确处理或没有按照推荐和验证的条件储存时提醒使用者。

### 3. *海拔高度效应*

相对于海平面，高海拔地区包括一系列复杂的环境差异，可以引起多种生理变化，任何或所有这些变化都可能干扰BGMS的表现。例如，高海拔地区往往涉及极端的温度和湿度，并可能导致血细胞比容和血压的变化。在美国，BGMS的预期使用环境包括高海拔条件，因此，制造商应进行研究，评估海拔对其BMGS的影响，或应提供理由说明为什么海拔对其BGMS的性能没有影响。

海拔效应研究应该将使用您的候选器械的全血样品的结果与使用候选器械在标称条件下（如海平面）获得的数值进行比较。这些研究还应该包括压力变化。基于氧气张力而非压力变化的研究是不充分的，因为氧气张力只是随海拔高度变化的一个组成部分。海拔压力的变化可以通过实际增加海拔高度（例如，在飞机上，在山上），或在加压室中模拟增加海拔高度和大气条件来实现。结果应该支持您的器械的海拔标签声明。您应该提供您对“海平面”等术语的定义。海平面的定义不应延伸到500英尺以上。您应该在海拔至少10,000英尺的地方检测您的BGMS。

### 4. *测量范围外的样品的错误代码*

您应该进行充分的分析，以证明当测得的葡萄糖浓度超出BGMS所宣称的测量范围时，您的仪表会提供适当的错误代码，并将这些结果列入您的510(k)申请中。

### 5. *短样品检测*

从短样品（样品量减少的样品）测量血糖会产生不准确的结果。为了避免产生不准确结果，BGMS应该能够检测到已经涂抹在试纸上的短小血样，不应该向使用者提供结果。短样品试验系统不应依赖使用者的视觉验证。

将检测样品归类为短样品的体积取决于您的BGMS。在您的短样品检测研究中，您应该包括已知葡萄糖浓度在以下三个范围的血样：50-65、100-120和200-250 mg/dL。您应该用您的候选器械在上面列出的每个葡萄糖浓度下检测血样。从候选器械获得的结果应与在标称条件（如声称的最小样品量）下使用候选器械的结果进行比较。在器械上测量连续减少的血样，直到BGMS产生错误或检测结果超出器械规定的性能范围。在您提交的510(k)文件中，您应该描述候选器械在检测和标称条件下的结果，并包括每个葡萄糖浓度范围的检测样品量。

### 6. *扰动研究样品*

当使用者为测量葡萄糖而在试纸上涂抹了适当体积的血液，但在测量开始时如果发生意外，例如血液从试纸上流走、弹动试纸或弹动血糖仪，从而改变了最初涂抹的样品体积，这时就会发生样品扰动。您应该通过开展样品扰动研究来充分展示您的BGMS如何处理样品扰动。

在样品扰动研究中，应将样品涂在试纸上，在BGMS开始读取样品后，但在测量完成前，应对试纸进行扰动。样品扰动研究应纳入已知葡萄糖浓度在以下三个范围的血样：50-65、100-120和200-250 mg/dL。在您提交的510(k)文件中，您应该描述您的方案，包括您扰动检测样品的具体方法，以及候选器械的结果与在标称条件下使用候选器械的结果（如没有扰动的条带）进行比较。

### 7. *间歇性取样*

间歇性取样指在试纸上涂抹短的样品，开始进行葡萄糖测量，在葡萄糖测量完成前，使用者在试纸上添加更多的样品。您应通过开展间歇性采样研究，充分展示您的BGMS如何处理间歇性采样。

间歇性取样研究应将已知葡萄糖浓度的血样纳入以下三个范围：50-65、100-120和200-250 mg/dL。您应该进行能代表实际事件的间歇性取样研究。例如，在开始测量样品之前，大约一半的样品应涂在试纸上，然后另一半的样品应在设定的时间段后涂在试纸上，例如一旦样品开始读数。对于允许第二份血样而不产生错误信息的系统，一旦样品开始读取，但在测量完成之前，应检测整个声称的第二应用期的不同时间延迟。您应该描述器械对这种情况的反应，包括器械是否报告了结果，结果是否准确（相对于标称条件，如用声称的最少样品量），以及何时报告错误代码。

### 8. *用旧试纸检测*

您应该进行一项研究，以证明当插入使用过的试纸时，您的BGMS是如何表现的。我们建议将BGMS设计成能自动识别插入用过的试纸。将用过的试纸插入血糖仪，不应该向使用者提供葡萄糖测量结果。如果在您的BGMS中加入了自动使用的试纸识别功能，您应该进行一项研究来证明这个识别系统的功能。在您提交的510(k)文件中，您应该提供研究方案、验收标准和使用过的试纸条研究的结果。

## F. 仪表校准和质控材料

您提交的510(k)文件应描述您的BGMS如何自动或由使用者手动识别和区分对照材料与患者标本，并解释系统如何补偿试纸批次之间的差异（例如，如何为每个试纸批次校准或编码）。至少应该有两个级别的质控材料供您的系统使用。

# VII. 试纸批次放行标准

您的试纸批次放行标准应足以确保BGMS试纸的质量稳定。您应该在提交的510（k）文件中提供关于批次放行标准的描述和采样方案的总结。此外，您应该解释系统如何补偿试纸批次或试纸类型之间的差异。

我们建议您选择适合您的BGMS操作的取样方案，以检测每批出库的试纸或批次。您的试纸批次放行标准应该被设计为确保所有放行批次*在预期使用者手中*符合标示的BGMS器械性能。因此，这些标准通常应该比性能研究中用于评估总误差的标准更严格，以便在预期的使用者群中实现目标性能。

# VIII. 第三方试纸

第三方试纸是指由生产和销售BGMS的公司以外的公司生产和销售的试纸。第三方试纸制造商应确保他们了解计量器的任何设计变化，因为这种变化可能影响试纸与计量器的兼容性。由于试纸和计量器是作为一个整体系统工作的，第三方试纸制造商应在其提交的510(k)文件中充分说明他们将如何减少由于计量器设计变化而导致的错误结果的风险。有效确保第三方试纸制造商了解计量器的任何设计变化的方法之一是在第三方试纸制造商和制造商之间签订协议。

# IX. 软件

对于血糖仪、其组件和附件的软件描述，我们建议您遵循FDA的指南，题为“医疗器械所含软件的上市前提交内容指南，” [[16]](#footnote-15) 一般来说，我们认为血糖仪是中等程度的关注器械，因为血糖结果将是治疗的基础，包括由患者或保健提供者决定胰岛素的剂量。不正确的葡萄糖结果或软件未能检测到错误可能导致不适当的治疗管理。(另外，见上文第五节，关于510（k）文件中的软件描述）。

此外，对于任何此类变化，制造商应制定和实施适当的网络安全控制措施，以确保器械的网络安全并保持器械的功能和安全。以下在线资源可能有助于开发和维护这些网络安全控制。

• FDA指南“医疗器械网络安全管理上市前提交的内容；” [[17]](#footnote-16)

• FDA指南“医疗器械网络安全的售后管理；” [[18]](#footnote-17)

• FDA概况介绍：FDA在医疗器械网络安全中的作用-消除误解和了解事实。 [[19]](#footnote-18)

# X. 贴标

提交的510（k）必须包括足够详细的标签说明书，以满足21 CFR 807.87(e)的要求。最终标签说明书也必须满足21 CFR 809.10的要求。应为每个器械组件提供适合BGMS预期使用者的不同标签说明书（如使用者手册、快速入门指南（可选）、试纸和对照品的包装插页，以及仪表、试纸和对照品的包装盒和容器标签）。

以下项目是为了进一步帮助您遵守21 CFR 809.10对所有标签的要求。您应该参考该法规，了解*体外*诊断器械标签要求的完整清单。

1. 所有器械标签和说明书必须包含器械的专利和通用名称（21 CFR 809.10(a)(1) 和 21 CFR 809.10(b)(1)）。各种试验系统组件的命名方式应使其可被识别为属于同一系统或产品系列，并将其与那些仅用于单个患者的组件区分开来（例如，ABC血糖试验系统、ABC血糖仪、ABC血糖试纸等），以帮助识别系统组件。

2. 您必须在您的标签和说明书中包括产品的预期用途（21 CFR 809.10(a)(2) 和 21 CFR809.10(b)(2)）。

3. 您必须包括“仅适用于Rx”或“仅适用于℞”的符号声明或声明“注意 ：联邦法律规定本器械只能由\_\_\_\_\_销售或按其指示销售”，在您的标签和说明书中，空白处应填入“医生”、“牙医”、“兽医”等字样，或填入该医生执业所在州的法律规定的任何其他执业者的描述性名称，以使用或指示使用该器械（21 CFR 809.10(a)(4)和21 CFR 809.10(b)(5)(ii) ）。

4. 根据21 CFR 809.10 (b)(4)，标签说明书必须包括该程序的化学、物理、生理或生物原理。对这些原则的讨论应包括酶的识别和生物来源以及对反应的描述。标签应说明结果是按全血还是按血浆当量确定的。准备在美国使用的BGMS应以血浆当量为单位报告结果。

5. 标签说明书必须提供标本收集和制备的说明，包括有关标本收集的特殊预防措施。根据21 CFR 809.10(b)(7)。说明中应包括向使用者说明在取样前彻底清洗和干燥皮肤的重要性，因为皮肤上的污染物可能会影响结果。

6. 您必须在标签说明书中包括程序的限制声明（21 CFR 809.10(b)(10)）。根据21 CFR 809.10(b)(10)，标签必须说明影响结果的已知外部因素或干扰物质。这应包括，但不限于以下内容：

a. 可能导致您的器械出现临床上重大错误（由于偏差或不精确）的检测条件（例如，特定药物、氧气治疗、用静脉、动脉或新生儿血液进行检测、高海拔、或EMC干扰）。申办者应指出根据性能检测的结果，该器械应在哪些最极端的条件下使用（例如，最高海拔、最高和最低温度等）。

b. 临床情况、患者人群或BGMS的性能可能无法接受的条件。例如，FDA建议的声明如下：严重低血压的人或脱水的患者或休克的患者可能会出现不准确的结果；经历高血糖-高渗状态的人可能会出现不准确的结果，不管是否有酮症。

c. 对替代部位检测和用于严格控制血糖的限制（除非进行了适当的研究并包括在510（k）的提交中）。标签说明书还应该说明，来自替代采样点（如果使用的话）的结果不应该被用来校准连续血糖监测系统（CGMS）或输入胰岛素剂量计算器来推荐剂量。

7. 标签说明书必须提供适当的储存说明，足以保护产品的稳定性（21 CFR 809.10 (b)(5)(iv)）。这类信息应提供给系统的所有组成部分，包括控制溶液、检测条等。

8. 标签说明书必须描述校准和质量控制程序的细节（21 CFR 809.10(b)(8)(v) 和 21 CFR 809.10(b)(8)(vi)）。这是为了帮助确保系统的最佳性能。

9. 标签说明书必须包括预期值（21 CFR 809.10(b)(11)）。FDA建议包装内页中的预期值应该是针对非糖尿病患者的数值。FDA不建议包括为糖尿病患者调整的额外范围，因为这种范围是由临床医生单独决定的。预期值应引用内部研究或最新的参考来源。

10. 标签说明书必须包括具体的性能特征（21 CFR 809.10(b)(12)）。申办者应简要描述所有的研究，并在包装插页中对结果进行总结。FDA建议，这包括来自内部和使用者研究的性能数据总结。特别是对于准确性的表述，请看下面建议的表述的例子。应分别介绍每个解剖部位、基质（动脉、毛细血管等）和任何额外的特定要求（如新生儿）的表现。

我们推荐以下类型的演示文稿，在使用者手册和包装插页中展示您的精密度研究结果。

**建议仅用于处方的器械的准确性表述-示例：**

在350名患者的毛细血管血样上检测了 [XYZ]仪和 [XYZ]监测系统的试剂条，并将结果与比较方法（如YSI）进行了比较。这些表格显示了XYZ器械和比较方法之间的葡萄糖值的差异。下面的表8代表的是葡萄糖结果低于70mg/dL的样品（由XYZ器械完成）。下表9代表葡萄糖结果大于或等于70mg/dL的样品。

**表8：葡萄糖结果低于75 mg/dL**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ABC实验室比较方法和XYZ器械之间的差异范围 | 组内  +/- 5  mg/dL | +/- 10 mg/dL内 | +/- 12 mg/dL内 | +/- 15 mg/dL内 |
| XYZ器械和ABC实验室比较方法之间的差异在顶行所示差异范围内的样品百分比（和数量）。 | 90% (126/140) | 95% (133/140) | 96% (135/140) | 98% (137/140) |

**表9：葡萄糖结果大于或等于75 mg/dL**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ABC实验室比较方法和XYZ器械之间的差异范围。 | +/- 5%内 | +/- 10%内 | +/- 12%内 | +/- 15%内 | +/- 20%内 |
| XYZ器械和ABC实验室方法之间的差异在顶行所示差异范围内的样品百分比（和数量）。 | 80% (168/210) | 95% (199/210) | 96%  (202/210) | 98% (206/210) | 100% (210/210) |

上表显示，350个样品中有347个（137+210）符合规定的可接受标准。

备注：当血糖仪的结果与实验室的结果进行比较时，低于70 mg/dL的差异以 mg/dL表示，而大于或等于70 mg/dL的差异则以百分比表示。

11. 您必须描述仪器的操作原理以及服务和维护信息（21 CFR 809.10(b)(6)）。标签说明书应包括错误信息的清单或总结，这些错误信息的含义描述，以及这些错误信息的适当故障排除程序。

12. 标签和说明书必须包括外容器和插页上适合产品所带来的危险的警告或预防措施的声明（21 CFR 809.10(a)(4)和21 CFR 809.10(b)(5)(ii)）。

您应该清楚而醒目地说明您的器械的重要警告，例如，在一个题为**重要安全说明的**部分。在使用BGMS时，您应该强调疾病传播的风险，并参考任何相关的公共卫生通知、标准实践指南或其他可提供给使用者的资源。至少应包括以下警告：

- 使用者在处理或使用本器械时需要遵守标准预防措施。葡萄糖监测系统的所有部件都应被视为具有潜在的传染性，能够在患者和医护人员之间传播血源性病原体。更多信息，请参考*“2007年隔离预防措施指南：防止医疗机构中传染源的传播。”* *[[20]](#footnote-19)*

• 在每名患者身上使用后，应按照制造商的说明对测量仪进行清洗和消毒。本血糖监测系统只有在遵循标准预防措施和制造商的清洁和消毒程序的情况下才可用于检测多个患者。

• 只有自动停用、一次性使用的采血器可与本器械一起使用。

在描述**如何获取血样的**部分（也见上文关于样品采集的第4项），您应该再次重申血源性病原体传播的风险，并说明只能使用自动停用的一次性取样器。我们建议您将标准预防措施和做法纳入您的说明中。包括演示正确抽血程序的图片，并确保图片上显示了使用者戴着手套。

此外，我们建议您让使用者参考以下实践指南。

*“微生物和生物医学实验室的生物安全（BMBL）。”* *[[21]](#footnote-20)*

CLSI（临床实验室标准协会）文件M29-A3：*保护实验室工作人员免受职业性感染*。

您应该强调，操作者应该脱掉手套，清洁双手，并在检测每个患者前戴上一副新的清洁手套。

13. 您必须包括一个分步骤的程序纲要（21 CFR 809.10(b)(8)）。根据21 CFR 809.10(b)(8)的规定，标签必须列出可能有助于提高精密度和准确度的任何要点。

FDA建议，使用者手册应包含详细的说明，说明使用者**在患者之间**如何对计量器进行**清洁和消毒程序**。这一信息应基于上文第四节所述的验证研究。您还应该包括以下内容：

• 解释为什么要进行清洁和消毒。

• 建议的清洁和消毒频率，即在每名患者之间。

• 清洁和消毒所需的材料以及如何购买或准备这些材料。

• 一个详细的程序，描述器械的哪些部分应该被清洁和消毒，哪些部分不应该被清洁和消毒（避免），消毒剂应该在仪表上停留的时间（接触时间）等。您应该包括图形/照片来帮助使用者。同样，要确保所有图形都显示使用者戴着手套。

• 声明：在清洁和消毒后，使用者应摘下手套，清洁手部，并在为下一名患者操作之前戴上一副新的洁净手套。

• 应在清洁和消毒部分的显著位置列出技术援助或问题的联系电话。

我们建议您也包括以下参考资料：

*“FDA公共卫生通知：对一个以上的人使用手指穿刺器械会有传播血源性病原体的风险：初次交流。” [[22]](#footnote-21)*

“*血糖监测和胰岛素注射过程中的感染预防” [[23]](#footnote-22)*

# 附录1：BGMS需要考虑的误差来源

下文表10列出了与BGMS的设计、生产和使用有关的误差来源。我们并不打算让这成为一个完整的清单。您应该根据您对具体器械的了解，考虑所有的错误来源。CLSI EP-18A2（识别和控制实验室误差源的风险管理技术）和ISO 14971（医疗器械-风险管理在医疗器械中的应用）等文件也提供了需要考虑的分析前、分析中和分析后误差清单。

**表10 – 错误来源的例子**

|  |  |
| --- | --- |
| **类别** | **错误或失败的来源** |
| 操作员 | **未能正确遵守程序，例如：**  • **样品污染**  • **标本采集不正确（例如，不良的穿刺技术和不正确的体积）**  • **在试纸上涂抹的血量不足或在试纸上涂抹的血量不正确**  • **使用未经制造商验证的另一地点的样品**  • **在试纸上不止一次地应用试纸（例如，如果使用者认为第一次添加的试纸不够多）**  • **将带子错误地插入表内**  • **时间不准确**  • **使用被污染、过期或损坏的试纸或试剂，包括校准器或质控材料**  • **不理解或不响应仪表的输出**  • **仪表维护或清洁方面的错误**  • **校准中的错误，或没有按照标签指示校准或以其他方式调整仪表或用质控材料检查性能**  • **不正确地保存或使用存储的数据**  • **仪表、校准器、质控材料或检测条的储存或处理不当，或仪表的维护不当**  • **参数的不经意改变（如测量单位）**  • **不正确地将结果纳入整体治疗计划（处方使用）**  • **使用未经验证可在计量器上使用的条状材料** |
|  |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 试剂 | • **过期的试纸或试剂**  • **损坏或污染的带材**  • **试纸、校准器或质控材料未能充分执行**  • **制造不正确；产品不符合规格**  • **试剂条的尺寸不正确**  • **干扰带材上的化学反应（例如，还原物质）**  • **放置试纸或其他试剂的容器设计不当；未能防止变质；用于保持试纸干燥的干燥剂失效。** |
| 环境 | • **器械效果**  • **温度**  • **湿度**  • **高度；高压氧治疗条件**  • **电磁辐射**  • **可见光；太阳光**  •  • **人为因素**  • **照明，仪表表面的眩光**  • **分散注意力，视觉和听觉的干扰**  • **压力大的情况**  • **手动灵活性有限** |
| 软件 | • **令人困惑或晦涩的使用者提示和反馈**  • **不正确的数学算法**  • **未检测到或未识别的信号错误**  • **时间上的失败**  • **检测结果在内存中的存储不正确，包括将结果与正确的患者或检测时间相匹配**  • **其他软件故障** |
| 硬件 | • **电子故障**  • **身体创伤或振动**  • **带材尺寸公差不正确对器械造成的损害（第三方制造商）**  • **静电放电**  • **电磁/射频干扰**  • **电池的可靠性、寿命和更换**  • **组件故障**  • **制造不正确** |

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| 系统 | • **身体创伤或振动**  • **不正确的校准/调整（在多个试纸之间）**  • **校准失败，干扰，不稳定，或超过建议的稳定期使用**  • **标签不适合目标使用者**  • **仪表或操作的复杂性不适合预期的使用者**  • **培训不充分** |
| 临床 | • **内源性物质的干扰**  • **严重情况（例如，脱水、缺氧、高血糖-高渗状态、低血压或休克、酮症酸中毒）。**  • **其他外源性物质的干扰（如麦芽糖静脉注射液）。** |

# 附录2：特殊510(k)和BGMS

**什么是特殊510(k)，它如何适用于您的血糖仪提交？**

特别的510(k)提交是对制造商自己以前批准的器械的某些修改证明实质性等同性的传统方法的替代，FDA认为质量体系条例（QS reg）中概述的严格的设计控制程序要求[见21 CFR 820]产生高度可靠的结果，除了其他510(k)内容要求外，可以构成实质性等同性确定的基础。

因此，在特殊的510(k)选项下，制造商如果打算修改他/她自己合法上市的器械，应该进行并提交风险分析和必要的验证和确认活动，以证明修改后的器械的设计输出符合设计输入要求。一旦制造商确保满意地完成这一过程，特别510（k）。可以提交“器械修改”。

**获得特别510（k）的资格**：

为了确定修改后的BGMS器械是否有资格作为特殊的510(k)提交，您应该参考FDA的指南，题为“新的510(k)范式-在上市前通知中证明实质性等同的替代方法-最终指南”。 [[24]](#footnote-23)申办者还应该参考FDA网站上的文件“如何准备特殊的510(k)。” [[25]](#footnote-24)

如上所述，要符合特殊510(k)的条件，制造商应该是在修改他们自己合法上市的器械。这通常意味着候选器械和实质等同器械是相同器械设计文件的一部分。仅仅是候选器械和实质等同器械之间的*相似性，*并不一定意味着候选器械是实质等同器械的修改。

我们建议您与体外诊断和放射健康办公室（OIR）联系，讨论您对您的BGMS器械作为特殊510（k）提交的资格的任何具体问题。



1. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/self-monitoring- blood-glucos-test-systems-over-counter-use [↑](#footnote-ref-0)
2. 访问https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-remarket-submissions-medical-devices [↑](#footnote-ref-2)
4. 见http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html上的信息。 [↑](#footnote-ref-3)
5. Thompson, N.D. and Perez, J.F. (2009) Eliminating the blood:Ongoing outbreaks of hepatitis B virus infection and the need for innovative glucose monitoring technologies.*Journal of Diabetes Science and Technology.*3(2), 283-288. [↑](#footnote-ref-4)
6. 有关FDA的CLIA行政程序的信息，请参见FDA题为“CLIA分类的行政程序 - 行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南”的指南（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/administrative- procedures-clia-categorization）。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations-clinical- laboratory-improvement-amendments-1988-clia-waiver-applications。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 关于CLIA豁免的进一步信息，请见https://www.fda.gov/medical-devices/ivd-regulatory-assistance/clia-waiver-application [↑](#footnote-ref-7)
9. “血糖监测和胰岛素注射过程中的感染预防”http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 选定的环保局注册的消毒剂可访问https://www.epa.gov/pesticide-registration [↑](#footnote-ref-9)
11. 可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing- medical-devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling [↑](#footnote-ref-10)
12. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program [↑](#footnote-ref-11)
13. 注意打算在美国使用的BGMS应以mg/dL和血浆当量为单位报告结果。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 例如，使用者应该是未经训练的，研究应该在正常工作条件下的预期使用环境中进行。请注意，我们打算为这些器械的CLIA豁免研究的目的，接受每种样品类型的350个患者样品。指导意见可访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations-clinical-laboratory-improvement-amendments-1988-clia-waiver-applications。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content- premarket-submissions-software-contained-medical-devices。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket- submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/postmarket- 管理-网络安全-医疗器械。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 访问https://www.fda.gov/media/123052/download。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 访问http://www.cdc.gov/hicpac/2007ip/2007isolationprecautions.html. [↑](#footnote-ref-19)
21. 访问http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/. [↑](#footnote-ref-20)
22. 访问https://wayback.archive- it.org/7993/20170111013014/http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm224025.htm. [↑](#footnote-ref-21)
23. 访问http://www.cdc.gov/injectionsafety/blood-glucose-monitoring.html. [↑](#footnote-ref-22)
24. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/new-510k- paradigm-alternate-approaches-demonstrating-substantial-equivalence-premarket-notifications。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 访问https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-notification-510k/how-prepare-special-510k. [↑](#footnote-ref-24)