**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**用于检测甲型流感病毒的体外诊断器械：
贴标和监管路径**

**文件发布日期：2007年5月1日**

**本指南取代2006年4月10日以本标题发布的文件**

若对本文件有疑问，请与Sally Hojvat博士联系。联系电话：240-276-0711，电子信箱：sally.hojvat@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**

**微生物检测器械处**

**前言**

**公众评论**

若有书面评论和建议可随时提交至食品药品监督管理局待审问题管理科，供部门审议。通讯地址：5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD, 20852。若为电子评论可提交至http://www.fda.gov/dockets/ecomments网站。提交评论时，请注明备审案件编号2006D-0121。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**

其他副本可从网上下载，网址：http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1594.pdf。贵公司还可发送电邮申请至dsmica@fda.hhs.gov获取本指南的电子副本或发送传真申请至240-276-3151获取复印件。请用文件编号1594确认贵公司索取的指南。

对本指南的使用或解释若有疑问，请与Sally Hojvat博士联系。联系电话：240-276-0711，电子信箱：sally.hojvat @fda.hhs.gov。

**目录**

**[I. 简介](#_Toc479582835)** [4](#_Toc479582835)

**[II. 背景](#_Toc479582836)** [5](#_Toc479582836)

**[III. 最小负担法](#_Toc479582837)** [5](#_Toc479582837)

**[IV. 适用范围](#_Toc479582838)** [6](#_Toc479582838)

**[V. 贴标信息](#_Toc479582839)** [6](#_Toc479582839)

[A. 标签推荐规范 7](#_Toc479582840)

[B. 贴标推荐规范 7](#_Toc479582841)

**[VI. 拟用于检测甲型流感病毒（包括新型甲型流感病毒）或检测并鉴别某种具体甲型流感病毒的新产品或改良产品的上市前申请路径](#_Toc479582842)** [11](#_Toc479582842)

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**用于检测甲型流感病毒的体外诊断器械：
贴标和监管路径**

|  |
| --- |
| *本指南代表食品药品监督管理局目前对该主题的意见。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。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。* |

**I. 简介**

食品药品监督管理局发布本指南的目的是将确保安全、有效地使用拟直接从人体标本中检测甲型流感（或甲型/乙型流感）病毒的体外诊断（IVD）器械所需的推荐步骤告知行业和本局工作人员。食品药品监督管理局本次采取行动是因为最近出现了严重的公共卫生问题，这个问题涉及一种在东南亚作为一种人类病原体而出现的甲型禽流感病毒株。

本指南描述的贴标要求适合于拟直接从人体标本中一般检测甲型流感（或甲型/乙型流感）病毒的所有体外诊断产品。本指南描述了满足这些要求的推荐规范并特别强调要确保合法销售的甲型流感（或甲型/乙型流感）检验器械拥有正确的贴标。这些器械获得销售许可与导致人类感染的新型甲型流感病毒（如H5N1、H9N2、H7N7）的特性数据无关。[此类器械已按21 CFR 866.3330的规定进行了分类。] 本指南还对拟一般检测甲型流感病毒或拟检测和鉴别导致人类感染某种特定新型甲型流感病毒的新型或改良器械的上市前监管路径进行了概述。在本指南中还包含了丰富的对所有此类器械的临床性能和有效性进行评估所需信息的推荐规范。

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

1新型甲型流感病毒是新出现或再现的甲型流感人类株，可产生人类疾病的病例或病例群。其与平时循环的人类株不同，这些人类株可导致季节性流感，人群对其保有残留免疫力或有限免疫力（由接种疫苗或既往感染所致）。

**II. 背景**

有几种甲型流感亚型平时在鸟类和其它动物中循环。它们均有通过抗原类型的漂移或转变导致疾病流行的能力，疾病的流行强度和病情严重程度可有所不同。抗原类型的漂移或转变可影响病毒的抗原性和致病性，程度从轻微至严重不等。过去的几十年里，在全世界感染人类的主要是两种亚型的甲型流感病毒（H3N2和H1N1）。甲型流感H5N1病毒在鸟类中的传播和零星传播至人类的事实引起了人们的警觉，一种新型甲型流感病毒将会引发一次人类流感大流行的潜在威胁似将成为现实。

本指南发布前经食品药品监督管理局许可并按21 CFR 866.3330的规定予以分类的所有甲型流感（或甲型/乙型流感）检测器械均是为一般检测人类呼吸道标本（如洗液、吸出物和拭子）中的甲型流感病毒而设计的。这些器械在设计时通常是以所有甲型流感病毒共有的核蛋白抗原为目标，而不是针对甲型流感病毒任何一个特殊亚型的两种表面糖蛋白－血凝素（HA）和神经氨酸酶（NA）的唯一抗原，因此，理论上它们可与任何血凝素或神经氨酸酶亚型发生反应。这些器械均不是为检测某种具体的甲型流感病毒或为检测一种具体的甲型流感病毒并将其与另一种具体的甲型流感病毒加以区分而设计或准备的（如区分H5N1和H3N2）。

这些器械检测甲型流感病毒的灵敏度均取决于与病毒及其人类宿主有关的生物因素和病理生理因素。这些因素包括疾病的临床过程、病毒复制率、病毒的组织特异性和人类宿主的易感性。当疾病是由一种新亚型（如H7N7或H5N1）所致时，这些因素可能不同于流感的季节性循环株，可能会对器械性能造成影响。尤其是出现一种新型甲型流感病毒时，对检测该病毒所需的最佳标本或标本采集时机可能是未知的。对于根据仅有甲型流感/H3病毒和甲型流感/H1病毒循环时确立的性能特征获得许可的器械，没有证据可以证明它们能可靠地从人类呼吸道标本中检出新型甲型流感病毒。此外，并未打算将这些检测器械用于检测和鉴别人类感染的某种具体的新型甲型流感病毒。

**III. 最小负担法**

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定标准。另外，我们还斟酌了贵公司在努力遵从法定监管标准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法解决本指南呈现的问题。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，应遵守文件“解决最小负担问题的一个建议方法”中描述的规程予以实施。该文件可在我们中心的网页上下载：http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html.

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

2根据21 CFR 866.3332“检测特定新型甲型流感病毒用试剂”的规定将拟专门用于检测新型甲型流感病毒的器械归入II类器械。这些器械的附加指南可见“II类特殊控制指南：检测特定新型甲型流感病毒用试剂”，其中包含了上市前通告申请、贴标、上市后数据收集和分析相关内容的推荐规范。

**IV. 适用范围**

本指南适用于解决拟用于直接从患者标本中一般检测甲型流感（或甲型/乙型流感）病毒的体外诊断器械的贴标问题。这些器械已按21 CFR 866.3330的规定进行了分类。目前这些器械包括用于甲型流感病毒抗原检测的显微镜免疫荧光检验器械、酶免疫测定器械和流感快速检验器械（包括享受临床实验室改进法案豁免待遇的器械）。本指南还适用于处理按临床实验室改进法案分类器械以及拟用于检测某种特定新型甲型流感病毒并按21 CFR 866.3332规定予以分类器械的上市前申请路径问题。

**V. 贴标信息**

与其它器械一样，用于直接从人体标本中检测甲型流感（或甲型/乙型流感）病毒的体外诊断器械受法定要求的支配。这些法定要求是其贴标不能是假的或不能刻意误导用户。制造商在提供贴标时可通过忽略对贴标陈述至关重要或对所标注或常见的使用条件至关重要的信息而误导用户（联邦食品、药品和化妆品法案（简称法案）第502（a）和201（n）部分；21 USC §§ 352（a）, 321（n））。用于流感检测的体外诊断器械还必须提供适当的使用说明、警告信息和预防措施（法案第502（f）部分；21 USC § 352（f））。在21 CFR 809.10中对体外诊断器械的具体贴标要求进行了描述。本指南对拟直接从人体标本中一般检测甲型流感病毒的体外诊断器械的贴标推荐规范进行了详细描述，以帮助确保它们继续遵从这些法定要求。为实验室工作人员和临床医生提供客观、清晰的贴标信息对确保出现新型甲型流感病毒时安全、有效地使用这些器械具有特别重要的意义。

食品药品监督管理局认识到，在用于一般检测甲型流感（或甲型/乙型流感）病毒并在本指南发布前按21 CFR 866.3330的规定予以核准的甲型流感（或甲型/乙型流感）体外诊断器械的贴标中不可能提供出现新型甲型流感病毒时对使用这些体外诊断器械至关重要的信息。食品药品监督管理局建议制造商在本指南发布后6个月内根据当前情况对印制好的贴标做出遵从贴标法定监管基本要求所必需的任何修订并鼓励制造商尽快实施贴标变更行动，以帮助确保用户便于获得信息。

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

3按21 CFR 866.3332规定予以分类器械的附加指南见“II类特殊控制指南：检测特定新型甲型流感病毒用试剂”。

为确保遵从法案第502节和21 CFR 809.10的规定，食品药品监督管理局建议对拟作为流感诊断辅助手段用于一般检测甲型流感（或甲型/乙型流感）的体外诊断器械的标签和贴标应解决下面确认的事项。4根据贵公司产品的具体技术特征，这些推荐规范中可能有一些是不适用的。

A. 标签推荐规范

在21 CFR 809.10（a）中对需在体外诊断器械的标签上显示的信息进行了描述。根据这些要求，体外诊断器械的标签中必须包含对产品预期用途的陈述。5在对拟直接从人体标本中一般检测甲型流感或甲型/乙型流感且在本指南发布前已获销售许可的每种体外诊断器械预期用途的陈述中可能包括了有关需确认阴性检验结果的陈述。食品药品监督管理局建议标签上对拟一般检测甲型流感的流感体外诊断器械预期用途的陈述应当以此类陈述予以阐明：“阴性检验结果为推测结果，建议通过细胞培养对结果予以确认。阴性结果不排除存在流感病毒感染，不应将其作为治疗或其它管理决策的唯一基础。”

对以前获得许可的器械，我们建议制造商在预期用途陈述中做出相应变更，不必重新提交510（k）文件。见21 CFR 807.81（a）（3）（ii）（只有对预期用途做出重大变更时才需重新提交510（k）文件）。

B. 贴标推荐规范

对体外诊断器械贴标的要求见21 CFR 809.10（b）。这些要求通常借助包装说明书予以满足。下列推荐规范对所要求的贴标的具体内容进行了描述。

1. 预期用途

在体外诊断器械的贴标中必须包含对产品预期用途的陈述。6在所有已获许可510（k）提交资料的贴标中都包含了对预期用途的具体陈述。在本指南发布前已按21 CFR 866.3330的规定给予许可的流感检测器械可能包含的有关需对阴性检验结果进行确认的陈述。与体外诊断器械的标签一样，食品药品监督管理局建议在拟一般检测甲型流感（或甲型/乙型流感）的体外诊断器械的贴标中对预期用途的陈述应以此类陈述予以阐明：“阴性检验结果为推测结果，建议通过细胞培养对结果予以确认。阴性结果不排除存在流感病毒感染，不应将其作为治疗或其它管理决策的唯一基础。”

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

4法案将“标签（label）”定义为“在任何物品的直接包装上显示的书面、印刷或图形材料”并提出了一个具体要求：“除非该物品的零售包装上有任何信息或该信息通过外包装容易读出，否则贴标上出现的任何单词、陈述或其他信息不得视为符合规定。”（法案第201（k）部分、21 USC 321（k））法案将“贴标（labeling）”定义为“（1）在任何物品或物品的任何包装上显示的或（2）与物品相伴随的所有标签和其它书面、印刷或图形材料。”（第201（m）部分、201 USC 321（m））在21 CFR 809.10部分描述的体外诊断器械贴标规则遵循了这种区分并对标签提出了一些要求，而其它要求通常适用于贴标。本指南制定了与该监管规定有关的推荐规范。

5 21 CFR 809.10（a）（2）

6 21 CFR 809.10（b）（2）

对已获许可的器械，我们建议制造商在预期用途陈述中做出相应变更，不必重新提交510（k）文件。见21 CFR 807.87（a）（3）（ii）（只有对预期用途做出重大变更时才需重新提交510（k）文件）。

另外，我们建议贵公司的包装说明书应在预期用途陈述后包含下列陈述：

* “当甲型流感/H3病毒和甲型流感/H1病毒处于循环中的优势甲型流感病毒时，甲型流感的性能特征得以确立。当出现其它甲型流感病毒时，性能特征可能会有变化。”
* “如果根据公共卫生当局推荐的临床和流行病学现行筛检标准怀疑出现了一种新型甲型流感病毒感染，采集标本时应适当采取适用于新型高致病性流感病毒的感染控制措施并将标本送至所在州或当地的卫生行政机关进行检测。在这种情况下不要尝试进行病毒培养，除非有生物安全等级为3级以上的设施可用来接收和培养标本。”

2. 概要和说明

在贵公司的产品使用说明书7中，概要和说明部分应真实可信，不要将某种特定新型甲型流感病毒（如甲型流感/H5N1）作为人类感染大流行的原因加以讨论。当贵公司已证明贵公司的器械可对甲型流感病毒（如甲型流感病毒/H5）进行分析性检测时，对某种具体的新型甲型流感病毒进行讨论可能会误导用户此处描述的分析性检测（在贵公司的器械包装说明书的其它地方）适用于对甲型流感/H5N1病毒进行临床检测。然而，对在本指南发布前已按21 CFR 866.3330的规定给予许可的流感体外诊断器械来说，尚未确立其用于从人体标本中检测甲型流感/H5N1病毒或任何其它具体的新型甲型流感病毒的性能特征。此类讨论还可能误导用户相信只要结果呈阳性就意味着存在一种新型流感病毒，而实际上并未打算用该器械确认或鉴别具体的新型甲型流感病毒。

3. 试剂和材料

如果适用的话，我们建议贵公司在试剂和材料部分8对用来开发作为贵公司器械组成部分的单克隆抗体或多克隆抗体的流感病毒主要毒株和质控材料的技术参数（包括病毒水平、病毒来源、灭活方法和确定无传染性的方法）做出说明。

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

721 CFR 809.10（b）（3）

821 CFR 809.10（b）（5）（i）

4. 预防措施

我们建议贵公司在预防措施部分9对标本的处理、储存和销毁规程做出详细描述，其中包括对怀疑感染新型流感病毒株的标本进行处理时应遵守规程的重申和阐述（见本指南V. B.1部分关于注意事项的推荐规范）。

5. 标本采集

我们建议贵公司在标本采集部分10对标本采集数量不足或标本采集不当、标本储存和运输不当可能产生假阴性检验结果做出说明。我们还建议贵公司明确说明，鉴于标本质量的重要性，强烈建议进行标本采集培训。

6. 结果

我们建议贵公司在结果部分11包含对结果报告的说明，其中应包括下列陈述：

* “未检出甲型或乙型流感病毒抗原时报告阴性检验结果。该结果并不排除存在流感病毒感染。”
* “甲型或乙型流感病毒抗原呈阳性反应时报告阳性检验结果。该结果并不排除存在其它病原体协同感染的可能性或并不能确认任何具体的甲型流感病毒亚型。”

7. 局限性

我们建议在局限性部分提供下列陈述12：

* 如果贵公司的器械可检测甲型和乙型流感病毒，但并不对两种病毒做出鉴别，应给出这样的陈述：“如果要对甲型和乙型流感病毒做出鉴别，需另做检验。”
* 如果贵公司的器械可检测甲型流感病毒并可将其与乙型流感病毒区分开来，应给出这样的陈述：“经与所在州或当地公共卫生行政机关协商，要对任何具体的甲型流感病毒亚型或毒株做出鉴别时，需另做检验。”

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

921 CFR 809.10（b）（5）（ii）

1021 CFR 809.10（b）（7）

1121 CFR 809.10（b）（9）

1221 CFR 809.10（b）（10）

* “儿童倾向于比成人排出病毒的量更多，时间更长。因此，检测成人标本的灵敏度将会低于检测儿童标本的灵敏度。”
* “阳性预测值和阴性预测值高度取决于患病率。当疾病患病率高时，在流感活动的高峰期更有可能出现假阴性检验结果。当疾病患病率处于中等至低水平时，在流感的低活动期更有可能出现假阳性检验结果。”
* “经鼻腔接受甲型流感疫苗接种的个体可能在接种后3天出现阳性检验结果。”
* 如果在贵公司的检验产品中使用了单克隆抗体，应给出这样的陈述：“单克隆抗体可能无法检出或以较低灵敏度检出在靶抗原决定基区出现过轻度氨基酸变化的甲型流感病毒。”
* 检测前可能会在标本中引入内源性或外源性常用采集材料或化学物质。如果这些材料或化学物质已被报告会对结果产生阳性或阴性干扰，贵公司应告知用户因这种干扰的存在可能会出现的假阴性或假阳性结果。

8. 性能特征

我们建议贵公司在性能特征部分对用来确立该器械性能特征的人群（即地理位置、标本类型和年龄组）做出描述并提供评价时所处的流感季节（日历年度），同时还要提供当时所见的流感优势亚型。

我们建议贵公司对所提交的临床研究的阳性和阴性检验结果按标本来源与年龄进行分层。我们还建议贵公司按＜5岁儿童、年长儿童和成人分别提供检验结果。如果缺乏这些信息，贵公司应增加一个这样的警告陈述：“这些检验产品用于成人标本和儿童标本时其性能预期会有差异，但具体差异尚属未知。”

另外，对甲型流感病毒检测器械来说，通常在本部分对分析的灵敏度水平（检测极限）加以描述。这些信息建立在一种或多种甲型流感培养毒株检测稀释度的基础之上。获得这些信息的方式在不同制造商间并不一致。如果贵公司已经用文字或表格指出贵公司的器械可检测各种甲型流感病毒亚型，我们建议从贵公司的贴标中去掉这部分内容，除非贵公司采用了一种标准化病毒定量方法（如世界卫生组织动物流感诊断和监测手册中提供的病毒滴定规程）并遵从了CLSI-EP 17A（检测极限和定量极限测定方案；获批操作指南）或其更新版本推荐的方法。

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

1321 CFR 809.10（b）（12）

如果贵公司在贴标中对这些标准化定量方法用于对各种甲型流感病毒亚型的结果做出描述，我们还建议贵公司用这样的陈述对该信息做出详细说明：“当这些或其它甲型流感病毒亚型作为人类病原体出现时，尚未确认从人体标本中检测甲型流感病毒的性能特征。”此类陈述可能有助于避免误导用户认为关于具体甲型流感病毒检测的这种分析性信息适用于对人体临床标本中这些具体甲型流感病毒的检测。

**VI. 拟用于检测甲型流感病毒（包括新型甲型流感病毒）或检测并鉴别某种具体甲型流感病毒的新产品或改良产品的上市前申请路径**

食品药品监督管理局认识到了市场对甲型流感检测器械的两种需求，其一是临床和公共卫生需求，它们要求检测器械能可靠地对甲型流感进行一般检测；其二是检测和鉴别需求，它们要求检测器械能对某种具体的有临床意义的新型甲型流感病毒和其它甲型流感病毒进行检测并做出鉴别。（注：请参阅第4页脚注中新型甲型流感病毒的定义）

目前有两类器械可用于流感检验。拟用于一般检测甲型流感（或甲型/乙型流感）病毒的器械已按21 CFR 866.3330的规定将其归入I类器械。最近通过对法案第513（f）（2）部分自动化III类名称的评价，食品药品监督管理局按21 CFR 866.3332的规定将用于检测具体新型甲型流感病毒的试剂归入了II类器械。寻求销售流感检验产品的制造商可争取确立其产品与已按这些法规予以分类的基准器械间存在实质等同性，这取决于其新产品的预期用途。（这种做法不保证任何特定检验产品均能与按这两个法规之一予以分类的器械确立实质等同性。）14

制造商如果寻求销售拟用于直接从人体标本中检测某种具体新型流感病毒的检验产品，食品药品监督管理局建议他们争取确立其产品与已按21 CFR 866.3332规定分类的基准器械间存在实质等同性。制造商如果寻求销售用于一般检测甲型流感的检验产品，食品药品监督管理局建议他们争取确立其产品与已按21 CFR 866.3330规定分类的基准器械间存在实质等同性。这些制造商中包括了这样一类制造商，即他们寻求销售拟用于一般检测甲型流感的检验产品，但他们想要确立检验产品的性能，而且除了其产品用于季节性循环株的性能外，还包括其产品用于处于循环中的新型甲型流感病毒的性能。（如果此类性能得以确立，且在获得许可时其预期用途中包含了此类信息，则本指南中为避免就该器械的已知性能误导用户而提出的贴标推荐规范可能不适用于此。）

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

14此外，如果发现一种新型流感检验器械与其贴标用途实质等同，但根据法案第513（i）（1）（E）部分和21 USC 360c（i）（1）（E）的规定，存在该器械将用于未在建议贴标中确认的预期用途且可产生危害的合理可能性，则应在实质等同认定函中详细说明相应的局限性，并将这些信息包含在该器械的贴标中。对此问题的处理意见亦见2002年12月3日发布的文件：510（k）器械预期用途的认定；供医疗器械和放射卫生中心工作人员用指南。该文件可在该网址下载：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/857.html>。

尽管在21 CFR 866.3330描述的分类范围内的器械是按食品药品监督管理局法规通常享受上市前通告豁免待遇的I类器械，但必须提交上市前通告，而且在一种流感检验器械拟用于直接从人体标本中检测感染人类的某种甲型流感病毒前发现的与合法销售的基准器械实质等同的新型检验产品可合法销售。15特别是：

* 一种用于流感检测的体外诊断器械不享受510（k）豁免待遇，但在一定程度上符合21 CFR 866.9规定的豁免限制条件。
* 根据21 CFR 866.9（c）（6）的规定，拟用于直接从临床材料中确认或推断某种微生物特性的某种体外诊断器械不享受上市前通告要求豁免待遇。
* 另外，用于流感检测的某种体外诊断器械可能触发21 CFR 866.9（a）（如果其在预期用途方面与按21 CFR 866.3330规定分类的现有合法销售器械不同的话）或21 CFR 866.9（b）（如果其采用与该分类中现有流感检验产品不同的基础科学技术的话）描述的限制条件。

另外，对已按21 CFR 866.3330规定获销售许可的器械来说，食品药品监督管理局建议制造商在提出该器械可检测甲型流感病毒（包括任何新型甲型流感病毒）的主张前提交新的510（k）提交资料。见21 CFR 807.81（a）（3）（ii）（对预期用途的重大变更需提交新的510（k）提交资料）。

鉴于新型甲型流感病毒与季节性流感病毒在诸如疾病的临床过程、病毒复制率、病毒的组织特异性和人类宿主的易感性等因素方面存在差异，我们预料拟在有新型甲型流感病毒循环的地方用于一般流感检测的某种检验产品，其总体性能可能与已获许可的检验产品有所不同。对此可能需在使用说明和解释部分做出变更。所有变更都能对该器械的安全性或有效性造成明显影响。因此，需对这些变更进行评价，以判定该器械是否与该分类（即21 CFR 866.3330）范围内的其它合法销售器械仍然实质等同。

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

15对510（k）提交资料进行评价后，如果食品药品监督管理局得出的结论是该新器械与合法销售的I类基准器械不具有实质等同性，则将该新型流感检验产品归为III类器械，除非随后重新将其归为I类或II类器械。见法案第Section 513（f）（1）部分和21 U.S.C. 360c（f）（1）。

16如果贵公司打算变更预期用途，以指出该器械可检测并鉴别具体新型甲型流感病毒而不是继续仅笼统提供存在甲型流感的信息，我们建议贵公司尝试与按21 CFR 866.3332规定予以分类的某种器械间确立实质等同性。

如果未发现某种新型流感检验产品与按21 CFR 866.3330或866.3332规定予以分类的某种现有器械存在实质等同性，将按法案第513（f）（1）部分的规定自动将其归为III类器械。然而，申请人可依据法案第513（f）（2）部分的规定请求食品药品监督管理局对与某种基准器械不存在实质等同性的器械“重新”做出基于风险的分类。该路径可能尤其适合于用来笼统或专门检测几种甲型流感病毒并可对某种具体的新型甲型流感病毒与其它甲型流感病毒做出鉴别的新器械。此时适用该路径的前提是发现该产品与现有的任何流感检验器械间不存在实质等同性。该路径可能还适合于可检测新型流感病毒并拟用于患者床边检验（即时检验）的某种新器械。

使用该器械与临床实践中使用的相同方法，并使用从患有类似流感疾病的患者处取得的样本，应通过将器械测试结果与在标准条件下进行的培养或其他可接受的方法进行比较来建立一般检测甲型流感病毒的性能特征。因此，应该在进行评估的流感季节期间对表现感染人类的A型亚型的症状进行描述器械器械器械器械。

为了给食品药品监督管理局对用于检测某种具体新型甲型流感病毒（亚型或毒株）的器械性能进行评估提供基础，我们建议贵公司提交临床评价数据。进行临床评价时应使用新鲜标本，这些标本应采自两类患者，其一是由该新型甲型流感病毒和其它经常处于循环中的流感病毒所致流感患者，其二是由非流感病毒所致的类似流感疾病患者。首选选择使用新鲜标本获取这些数据。然而，为增加标本的代表性（如地理多样、推荐采用不同标本类型），存档标本可能是有用的。为提供具有多样性的患者标本类型，存档标本可能是有用的。这些患者可以是患有其它呼吸道感染的患者，亦可是不易取得新鲜标本的患者。

为收集所有此类流感诊断器械的信息/数据支持做出实质等同的判定结果并同时使这些信息/数据在有医疗需求时可供利用，适当的监管路径是法案第520（g）部分和21 CFR第812部分提供的研究性器械豁免（IDE）。可能适用于某种新型甲型流感检验器械研究的特殊要求将取决于与研究方式有关的风险（即该诊断实验是否要经医学意义明确的另一个诊断产品或规程确认）、应向患者的医生报告结果的情形和该信息的临床意义。根据所采取的研究方式的不同，在开始研究前，贵公司可能需要向食品药品监督管理局提交研究性器械豁免申请请求审批。关于如何提交研究性器械豁免申请方面的信息，见1998年1月20日发布的“研究性器械豁免政策和规程指南”。该文件可在该网址下载：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/idepolcy.html>。对研究性器械豁免提交资料若有疑问，请致电301-594-1190与研究性器械豁免工作人员联系。

