**II类特殊控制指导性文件：呼吸一氧化氮试验系统 - 行业和FDA工作人员指南**

**文件发布日期：2003年7月7日**

有关本指南的使用或解释的问题，请联系Carol Benson，电话：301-796-5459或电子邮箱：carol.benson@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****化学与毒理学器械部****体外诊断器械评价和安全办公室** |

  **前言****公共评论：**贵公司可以随时提交书面评论和建议至食品药品监督管理局，人力资源和管理服务处，管理系统与政策司，文档管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852），供部门审议。提交评论时请参考第2003D-0209号文件。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至todsmica@fda.hhs.gov以接受本指南的电子副本或发送传真请求到301-827-8149以接受硬拷贝。请使用文件编号（1211）来标识贵公司所要求获得的指南。**目录****[1.引言](#_Toc479345955)****[2.背景](#_Toc479345956)****[3.简化510（k）提交资料的内容和格式](#_Toc479345957)****[4.范围](#_Toc479345958)****[5.健康风险](#_Toc479345959)****[6.性能特性](#_Toc479345960)****[7.标签建议](#_Toc479345961)****行业和FDA工作人员指南****II类特殊控制指导性文件：呼吸一氧化氮试验系统 - 行业和FDA工作人员指南****1.引言**本指导性文件作为特殊控制指南而编制，以支持将呼吸一氧化氮试验系统分类为II类（特殊控制）。呼吸一氧化氮试验系统是一种用于测量人呼吸中的部分一氧化氮的器械。测量呼吸中部分一氧化氮浓度的变化有助于评价哮喘患者对抗炎治疗的反应，以支持已确定的哮喘临床和实验室评估。呼吸一氧化氮试验系统将一氧化氮的化学发光检测与呼吸流量计、显示器和专用软件相结合。本指南与联邦公告通告一起发布，以宣布呼吸一氧化氮试验系统的分类。在此最终规则生效之后，任何为呼吸一氧化氮试验系统提交510（k）上市前通告的公司都需要处理本特殊控制指南中涉及的问题。但是，该公司只需表明，其器械符合本指南的建议，或以某种其他方式提供安全性和有效性的同等保证。该公司必须证明，其器械已通过满足本指南的建议或通过提供等同的安全性和有效性保证的其他方法解决了本指南中确定的安全性和有效性问题。**最小负担法**本指导性文件中确定的问题代表我们认为在贵公司的器械可上市之前需要解决的问题。在制定本指南时，我们仔细考虑了相关法定标准以便于本审查机构做出决定。我们还考虑了贵公司尝试遵守本指南并解决我们确定的问题时可能产生的负担。我们认为，我们已采用了最小负担法来解决本指导性文件中提出的问题。但是，如果贵公司认为有负担更小的方式可以用于解决这些问题，则贵公司应遵循文件“解决最小负担问题的建议方法”中概述的程序。**2.背景**FDA认为，当与一般控制组合时，特殊控制将足以对呼吸一氧化氮试验系统的安全性和有效性提供合理保证。拟上市此类器械的制造商应（1）遵守联邦食品，药品和化妆品法案（该法）的一般控制，包括21 CFR 807子部分E中所述的上市前通告要求，（2）处理本指南中确定的与呼吸一氧化氮试验系统相关的特定健康风险，以及（3）在上市该器械之前从FDA获得实质等同性测定（另请参见21 CFR 807.85）。本指导性文件确定呼吸一氧化氮试验系统的分类规则和产品代码。（请参见第4节 - 范围）。此外，本指导性文件的其他部分列出了FDA确定的健康风险，并对如果制造商遵守并结合一般控制措施通常可解决与呼吸一氧化氮试验系统相关的风险并使上市前通告[510 （k）]审查和许可及时进行的措施进行了说明。本文件补充有关上市前通告提交资料的具体内容要求的其他FDA文件。贵公司还应参考21 CFR 807.87和其他有关本主题的FDA文件，如上市前通告 510（k）。根据“新版510（k）范式 - **在上市前通告中证明实质等同性的替代方法；最终指南1**”，制造商可以提交传统510（k）或可以选择提交简化510（k）或特殊510（k）。FDA认为，简化510（k）提供了用于证明新器械的实质等同性的且负担最小的手段，特别是在FDA已发布某一指导性文件后。考虑修改其自己已许可器械的制造商可以通过提交特殊510（k）来减轻监管负担。1新版510（k）范式**3.简化510（k）提交资料的内容和格式**简化510（k）提交资料必须含有21 CFR 807.87中确定的所需成分，包括用于描述器械、其预期用途及其使用说明的器械建议标签。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）所指的适当支持性数据；因此，我们建议贵公司提供总结报告。该报告应说明在器械开发和试验过程中如何使用该指导性文件，并应简要说明所使用的方法或试验，以及应用于解决本文件中确定的风险的试验数据总结或对验收标准的说明，以及贵公司的器械特有的任何其他风险。本节就用于满足807.87中的一些要求的信息以及我们建议贵公司在简化510（k）中提供的其他一些项目提供建议。**封面**自愿提供的封面应明确地将提交资料标识为简化510（k），并引用II类特别控制指导性文件的标题。**建议标签**建议标签应足以说明器械、其预期用途及其使用说明。（有关用于本文件涵盖的器械类型的标签中应包含的具体信息，请参见第7节。）**总结报告**我们建议总结报告应包含：* 器械及其预期用途说明。我们建议说明应包括对性能规格的完整讨论，以及详细标记的器械图纸（如果适用）。贵公司还应提交“适应症”附件。2
* 对器械设计要求的说明。
* 确定用于评估一般风险概况的风险分析方法，以及具体器械的设计和此分析的结果。（FDA已确定通常与使用本器械有关的健康风险，请参见第5节。）
* 讨论解决本II类特殊控制指导性文件中确定的风险的器械特性以及贵公司的风险分析中确定的任何其他风险。
* 对贵公司已用于或打算用于解决本指导性文件第6节中确定的每个性能方面的试验方法的简要说明。如果贵公司遵循所建议的试验方法，贵公司可以引用该方法而不是对其进行说明。如果贵公司修改了所建议的试验方法，贵公司可以引用该方法，但应提供足够的信息来说明修改的性质和原因。对于每个试验，贵公司可以（1）以清晰简洁的形式简要介绍试验结果，例如表格，或（2）说明贵公司将应用于试验结果的验收标准。3（另请参见21 CFR 820.30，子部分C -质量系统法规的设计控制。）
* 如果器械设计或试验的任何部分依赖于公认标准，则应包含：（1）一项声明，即在产品上市前进行试验并满足规定的验收标准，或（2）符合标准的声明4。请注意，试验必须在提交符合公认标准的声明之前完成。（请参见21 USC 514（c）（2）（B））。有关更多信息，请参考FDA指南，**实质等同性测定标准的使用；行业和FDA最终指南**。

如果我们不清楚贵公司如何解决FDA所确定的风险或通过贵公司的风险分析确定的其他风险，我们可能会要求贵公司提供有关器械性能特征方面的其他信息。如果我们需要使用其来评估贵公司的验收标准是否充分，我们也可能会要求贵公司提供其他信息。（根据21 CFR 807.87（l）），我们可能会要求提供任何必要的补充资料，以完成与实质等同性相关的测定）。作为提交简化510（k）的替代方案，贵公司可以提交传统510（k），其中，其提供了21 CFR 807.87中所需的以及在本指南中所述的所有信息和数据。传统510（k）应涵盖贵公司的所有方法、数据、验收标准和结论。考虑修改其自己已许可器械的制造商应酌情考虑提交特殊510（k）。上述一般性讨论适用于受特殊控制指导性文件约束的任何器械。以下是关于如何将此特殊控制指导性文件应用于呼吸一氧化氮试验系统的上市前通告的具体讨论。2有关推荐格式，请参考适应症表格（PDF文件大小：1.03MB）。3如果FDA根据验收标准进行了实质等同性测定，则在引入州际贸易之前，应对主题器械进行测试且其应显示其已符合这些验收标准。如果成品器械不符合验收标准，并因此与已许可的510（k）中所述的器械不同，FDA建议提交人应使用与用于评估对合法销售器械的修改相同的标准（21 CFR 807.81（a） （3））来确定成品器械是否需要获得新的510（k）许可。4请参见符合公认标准声明的所需成分（所有上市前通告[510（K）]提交资料的筛选清单）。**4.范围**本文档的范围仅限于21 CFR 862.3080（产品代码：MXA）中所述的以下器械。下面的分类标识确定了在分类时就已存在的器械。呼吸一氧化氮试验系统是一种用于测量人呼吸中的部分一氧化氮的器械。测量呼吸中部分一氧化氮浓度的变化有助于评价哮喘患者对抗炎治疗的反应，以支持已确定的哮喘临床和实验室评估。呼吸一氧化氮试验系统将一氧化氮的化学发光检测与呼吸流量计、显示器和专用软件相结合。**5.健康风险**据研究者了解，其对患者健康没有已知的直接风险。然而，试验未按预期执行或结果解释中的错误可能会导致患者管理不当。因此，使用一氧化氮测量结果调整治疗方案而不考虑其他临床因素可能会造成风险。呼吸一氧化氮假性低测量值可能潜在地对延缓哮喘的治疗，并且可以致使做出降低抗炎药物治疗的剂量，使其低于获得治疗收益所需的剂量的决定。呼吸一氧化氮假性高测量值可能导致进行不必要的额外试验，例如通过支气管镜检查以及灌洗和活组织检查对诱导痰进行分析、取样气道细胞和炎症介质或评价对高渗盐水攻击的反应性。呼吸一氧化氮假性高测量值可能致使做出增加抗炎药物治疗剂量，使其超过获得治疗收益所需的剂量的决定，从而增加出现任何不良副作用的可能性。在下表中，FDA已经确定了通常与使用本文件中所述的呼吸一氧化氮试验系统相关的健康风险。本指导性文件中给出了建议用于缓解已确定风险的措施，如下表所示。我们建议贵公司在提交上市前通告之前进行风险分析，以确定贵公司器械所特有的其他任何风险。510（k）应说明风险分析方法。如果贵公司选择使用替代方法来解决本文件中确定的风险，或已发现本文件未涵盖的风险，贵公司应提供足够的详细信息以支持贵公司用于解决该风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **已确定风险** | **建议缓解措施** |
| 患者管理不当 | 第6和7节 |

**6.性能特性****一般研究建议**我们建议贵公司说明在器械适用的患者人群中的以下性能参数。FDA建议，除制造商的站点外，贵公司应至少在两个外部站点对该测定进行评价。一般来说，我们建议由将在临床实践中使用该试验的个体（例如，护士、训练有素的技术人员）在试验环境（即中心实验室或护理点）中对性能进行评估。我们建议贵公司首先应单独分析来自单独站点的数据以评估任何站点间差异，并将分析结果纳入在510（k）总结报告中。如果贵公司可证明各个站点之间的结果没有显著差异，贵公司可以在包装说明书中汇总单独站点的方法比较结果。在开始任何临床研究之前，贵公司可以联系微生物学器械部。**具体性能特性****分析灵敏度**我们建议贵公司说明该测定的检测下限，其中，其是可通过分析仪可靠测量的最低一氧化氮浓度。**精确性**我们建议贵公司根据“临床化学器械的精确性性能评价”，已批准指南（1999年）国家临床实验室标准委员会（NCCLS），EP5-A号文件中提供的指南使用呼出的人呼吸（如果可能）或使用模拟呼出的人呼吸的样本来表征运行中的和总精确性。该文件包括有关实验设计、计算以及陈述性能声明的格式的指南。我们建议贵公司以相关一氧化氮浓度评价精确性，包括医疗决策点附近以及可报告范围限值附近的浓度。我们建议贵公司提供以下项目：* 浓度的点估计值
* 运行内的和总精确性的标准偏差
* 运行精确性方案的站点
* 天数、运行次数和观察结果

我们建议贵公司确定哪些因素（例如工具校准、试剂批次、操作员）保持不变，以及哪些因素在评价期间有变化并说明计算方法，如果其不同于NCCLS EP5-A和EP12-A中所述的计算方法。**干扰**我们建议贵公司说明潜在的干扰物对测定性能的影响。实验设计的示例（包括用于选择试验用干扰物的指南）详见“临床化学中的干扰试验；拟定指南”（1986年）国家临床实验室标准委员会，EP7-P号文件；以及美国胸科学会，“有关用于线上与线下测量成人和儿童呼出的低呼吸一氧化氮和鼻一氧化氮呼吸的标准化程序的建议-1999年”，1呼出和鼻一氧化氮测量的一般方面（第2105-2106页））。通常，干扰研究涉及向含有一氧化氮的呼出呼吸样品中添加潜在干扰物，并确定与控制样本（未添加干扰物）相比，一氧化氮回收率中的任何偏差。我们建议贵公司说明：* 所测试的干扰物的类型和水平
* 样本中的一氧化氮浓度
* 试验的重复次数
* 计算干扰的定义或方法

我们建议贵公司确定偏差中任何观察到的趋势（即，阴性或阳性），并说明在存在特定干扰物的情况下观察到的回收范围。与单单列出平均回收率相比，这种方法更富信息性。如果文献或其他来源中已经确定有任何潜在干扰物可干扰试验系统，我们建议贵公司在标签中标明这些潜在的干扰物。但贵公司可能无需对这些已知的干扰物进行额外的干扰试验。**线性度**我们建议贵公司通过评估彼此浓度水平已知的样本来表征测定的线性范围。“评价定量分析方法的线性度”，拟定指南，NCCLS ，EP6-A号文件说明了用于样本制备和赋值的方案，以及用于陈述性能特性的格式。**材料说明**我们建议贵公司提供对导管系统（包括接口管）的材料规格、疲劳试验和强度试验确认的简要概述。**校准**我们建议贵公司指定适用于该器械的一氧化氮校准气体，并提供以下信息：* 使用至少三点校准，即零和二高一氧化氮浓度或所使用的统计分析进行配值和确认，包括校准范围。
* 可追溯到国内或国际标准参考一氧化氮校准气体。
* 校准频率：我们建议每天进行校准，并定期检查分析仪的气体流量（例如每周）。

有关校准物的信息，请参见“体外诊断校准物的简化510k提交”指南。**软件**我们建议贵公司的用户手册应提供足够的证据来说明软件的作用，并提供性能试验的结果，以证明该软件的功能符合设计要求。标题为“用于医疗器械中包含的软件的上市前提交资料内容的指南”的FDA指导性文件说明了确定“关注水平”的标准。该器械类型的软件通常被视为“中等水平的关注”。**样品收集和处理条件**我们建议贵公司确认标签中有关样品存储和运输的任何建议，并评估该器械是否可以在推荐给用户的存储时间和温度下保持可接受的性能（例如精确性）。我们建议贵公司在总结报告中列出在推荐的存储和处理条件下可接受回收范围的标准。**方法比较**我们建议贵公司将新测定与肺量计测量值和症状评价进行比较。此外，我们建议贵公司的研究应提供足够的信息来证明其在目标人群中的灵敏度，即该器械可可靠测量人呼吸中是否存在一氧化氮（炎症的标志物），以为医生提供评价哮喘患者对抗炎治疗的反应的方法。我们建议贵公司说明任何临床研究，以确定预期或参考值，例如用于确定医疗决策点的信息和数据、参考间隔和来自对该器械适用的目标人群进行研究的临床价值，包括对日内变化、日间变化、健康儿童和成人的正常值和哮喘儿童和成人的值进行评估。我们建议贵公司遵循文件“使用患者样品的方法比较和偏差估计” ；已批准指南（1995年）国家临床实验室标准委员会，EP9A号文件中就实验指南和声明陈述提供的指南。我们建议贵公司评价使用位于测定的可报告范围内的一氧化氮浓度对患者样本进行评价。样品量是否适当取决于该试验的精确性、干扰和该试验的其他性能特性等因素。我们建议，患者数量应足够大，以便可以观察到个体间的差异，并且贵公司应在总结报告的方案说明中提供统计说明，以支持拟定样本量。如果贵公司选择提供来自个体患者的多个测量值，我们建议贵公司总结适当统计分析的结果，如方差分析、广义估计方程或自举，以解释研究中在患者内重复测量的相关性。为了在审核过程中正确解读贵公司的数据摘要或验收标准，我们建议贵公司在总结报告和产品说明书中提供样本人群的所有相关信息。我们建议贵公司提供有关样人群的信息：* 样本代表的个体患者的数量
* 收集数据点的数量和类型
* 临床站点的数量
* 说明按人口统计变量分层的哮喘的严重程度（例如年龄和性别）
* 所研究的患者和患者组的人口统计学说明。

我们也建议贵公司：* 列出样品的具体选择标准
* 指明是否从具有特定临床结果或抗炎干预的患者收集了样本
* 说明可能影响贵公司的评价的患者确认的任何混杂特征。

当提供方法比较研究的总结结果时，我们建议贵公司提供以下信息：* 新测定与肺量计测量和症状评价的散点图。图应涵盖所有数据点、估计回归线和标识线。图中的数据点应表示单个测量值。
* 对用于拟合回归线的方法和回归分析结果的说明，包括斜率和截距（其置信区间为95％）、估计值的标准误差（以y方向计算）和相关系数。

我们建议贵公司说明方法比较研究的总结数据或验收标准如何支持实质等同性。如果贵公司拟提交传统510（k），贵公司还可以选择提供列式数据，以说明贵公司的方案或结果。**7.标签建议**上市前通知应包括足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议旨在协助贵公司准备符合21 CFR 807.87（e）要求的标签。5我们建议标签应提供详细的使用说明，以及注意事项以提醒用户：* 保持过滤器附接于呼吸手柄上，
* 在使用前校准试验系统，以及
* 以指定的方式和条件维护和监测系统。

**测定程序**我们建议贵公司为程序步骤提供适当的时间限制和温度要求。患者应通过连接到一氧化氮过滤器的管嘴吸气，以防止从环境空气吸入一氧化氮。呼出的一氧化氮水平具有流量依赖性。因此，重要的是患者以恒定的流量呼气。**警告**我们建议贵公司说明不适用于使用该器械的患者类型并在包装说明书中提供警告声明，例如：该器械不应由婴儿或4岁以下儿童或任何无法满足任何必要的试验性能要求的患者使用。**性能特性**我们建议贵公司说明述第6节中讨论的每个性能特性的方案和结果。包装说明书中的方案说明和结果应包括第6节中引用的所有信息，包括新测定与肺量计测量和症状评价的图形表示以及（在某些案例中）个体间变化或等效信息的图形表示，以最佳地表示用户的方法比较的结果。另请参见第6节中引用的、有关性能声明陈述的NCCLS指南中的适用章节。5尽管510（k）许可不要求提供最终标签，但在将医疗器械引入州际贸易之前，最终标签必须符合21 CFR 801或21 CFR 809.10的要求。此外，处方医疗器械的最终标签必须符合21 CFR 801.109的要求。本指南中的标签建议符合第801和809.10部分的要求。 |

