**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**－II类特殊控制指导性文件：囊性纤维化核酸检测质控材料**

**发布日期：2007年1月10日**

若对本文件有疑问，请与Nina Hunter联系。联系电话：301-796-6171，电子信箱：nina.hunter@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**

**免疫学和血液学检测器械部**

**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文档管理部，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Regulations.gov网站。提交评论时，请注明文档编号2006D-0515。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。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301-847-8149获取复印件。请用文档编号1614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Nina Hunter联系。联系电话：301-796-6171，电子信箱：nina.hunter@fda.hhs.gov。

**目录**

1. 简介

2. 背景

3. 简化510（k）提交资料

4. 适用范围

5. 健康风险

6. 器械描述

7. 性能特征

8. 贴标

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**II类特殊控制指导性文件：****囊性纤维化核酸检测质控材料**

**1. 简介**

本指南是作为特殊控制指导而编制的，目的是支持将囊性纤维化核酸检测质控材料归入II类器械（特殊控制）。囊性纤维化核酸检测质控材料是一种拟通过发现分析偏差（如基因检测过程中由试剂或仪器变动产生的偏差）而帮助监测检测系统可靠性的器械。这种器械包括重组、合成和基于细胞株的DNA对照。

本指南为制造商提供了用于准备囊性纤维化基因检测DNA质控（QC）材料上市前通告和贴标的推荐规范。这些质控材料可用来监测本检测所用基于核酸的体外诊断（VD）检测器械的分析前和/或分析性能（如提取、扩增和检测步骤）。本文件中的推荐规范适用于基因变异1检测或特定基因型确定检测所用对照。

本指南讨论了定性检测所用外部质控材料。通常不讨论外部对照、流程对照（如在单一用途器械上使用的对照系列）或电子质控。本指南不讨论校准品。对校准品有独立的指南“供行业用指南－体外诊断校准品简化510（k）提交资料”可供使用。

本指南与联邦公报的通告同时发布，籍此宣布囊性纤维化核酸检测质控材料的分类。提交囊性纤维化核酸检测质控材料上市前通告（510（k））提交资料的任何公司均需对本特殊控制指南所包含的问题予以妥善解决。然而，申办方仅需说明其器械符合本指南的推荐规范或以某种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确认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一些其它方法。

**最小负担法**

本指南确认的问题是我们认为贵公司的器械上市前需解决的问题。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定标准。另外，我们还斟酌了贵公司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“**解决最小负担问题的一个建议方法**”文件中描述的规程予以实施。

**2. 背景**

在检测系统中使用质控材料可帮助监测检测系统的分析性能。特定质控材料可对整个检测系统进行监测或仅对其中的一方面进行监测。通常使用质控材料对检测器械或系统的潜在变异来源性能进行评估，如试剂、操作人员规程和/或仪器配置（包括软件故障）。

食品药品监督管理局认为，特殊控制措施与通用控制措施相结合足以为囊性纤维化核酸检测质控材料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（简称法案）规定的通用控制措施，包括21 CFR 第807部E亚部份描述的上市前通告要求，（2）应解决与本指南中确定的设备相关的健康的具体风险，指南器械（3）于销售该器械前获得食品药品监督管理局做出的实质等同认定。

本指南确认了囊性纤维化核酸检测质控材料的分类规则和产品代码（见第4节－**适用范围**）。另外在本指南的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，通常可应对与囊性纤维化核酸检测质控材料相关的健康风险并可使上市前通告（510（k））提交资料及时获得审查和许可。本指南在上市前通告提交资料具体内容要求方面弥补了食品药品监督管理局其它文件的不足之处。贵公司还应参考21 CFR 807.87和食品药品监督管理局关于该主题的其它文件，如可在该网址下载的文件：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/default.htm>。

**3. 简化510（k）提交资料**

如“**510（k）新范本－在上市前通告中证明实质等同的备选方法；最终指南**”所述，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。依据食品药品监督管理局认可的共识标准、特殊控制措施或食品药品监督管理局指南，简化510（k）提交资料提供了一个合理安排510（k）数据审查的方法。关于简化和传统510（k）提交资料内容与格式的指导原则可从“传统和简化510（k）提交资料格式”中查到。亦见法案第514（c）（1）（B）部分和食品药品监督管理局指南“**标准在实质等同认定中的应用**”。

**4. 适用范围**

本文件的适用范围限于21 CFR 866.5910描述的下列器械（产品代码：NZB）：

21 CFR § 866.5910 囊性纤维化核酸检测质控材料。囊性纤维化核酸检测质控材料是一种拟通过发现分析偏差（如基因检测过程中由试剂或仪器变动产生的偏差）而帮助监测检测系统可靠性的器械。这种器械包括重组、合成和基于细胞株的DNA对照。

本指南描述的推荐规范还可适用于基因和遗传药理检验中使用的其它类型质控材料。然而，这些推荐规范并不能完全应对与传染因子检验中使用的质控材料有关的问题，亦不能应对RNA质控材料的相关问题。

**5. 健康风险**

质控材料拟用来帮助监测检测系统的可靠性。因此，按标示使用囊性纤维化核酸检测质控材料进行检测时出现故障可导致检验结果评估错误和结果报告不准确。这有可能导致患者管理不当。例如，即便检测系统是准确的，如果对照失效，可导致不必要的检测和结果报告延迟。假如患者标本难以获得，可给患者带来附加风险。反之，检测系统出现故障时，如果质控材料不能准确反映，可导致检测运转性能的虚假保证和报告不准确的患者结果。使用患者标本进行检测时不能准确反映检测系统故障可归因于质控材料未监测到系统或标本的所有错误或变异。在某些情况下，对照可能只打算监测某些类型的系统或标本错误或变异。因此，制造商向用户澄清对照拟监测检测性能的哪些方面是至关重要的。

食品药品监督管理局在下表中确认了通常与使用本文件讨论的囊性纤维化核酸检测质控材料有关的健康风险。如下表所示，本指南给出了为减轻确认风险而推荐的控制措施。贵公司在提交上市前通告前应做一次风险分析，针对贵公司的器械确认任何其它风险。风险可随基因检测所用质控材料的类型、基因检测产品的预期用途、标本类型和质控材料使用方法的不同而有所变化。例如，将外部对照加入受检标本中时，可能存在与外部对照有关的不同的潜在错误。在上市前通告中应对所用风险分析方法做出描述。如果贵公司选择使用备选方法应对本文件确认的风险或确认了本文件所述风险的附加风险，应提供足够细节支持贵公司应对风险所采用的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| 确认风险 | 建议采取的缓解措施 |
| 对照失效（包括不能反映检测系统故障），其可能导致： | 第7-8节 |
| ·诊断延迟·需重新采集患者标本·患者管理不当 |

**6. 器械描述**

如适用贵公司应在510（k）提交资料中包含下列类型的信息：

**预期用途**

贵公司应详细描述下列信息：

* 质控材料拟监测的基因检测或检测类型，其中包括被测物、方法、技术特征（包括分析仪，若适用的话）和基质。
* 质控材料拟监测的分析步骤或检测产品的组成部分（如提取、扩增和/或检测）。

**材料描述**

贵公司应在510（k）提交资料中包含有关质控材料构成的下列信息：

* 具体的基因和基因序列。贵公司应对质控材料中包含的具体野生型和突变型等位基因或基因多态做出描述。在描述中应包含这些等位基因或基因多态所代表的外显子和内含子以及所呈现的具体突变或基因多态的位置或具体核酸序列。此时参考检测具体变异的公认标准和操作指南可能是有益的。我们建议在贵公司的对照中除贵公司器械所包含的基因变异外还要包含野生型DNA。如此一来，贵公司的器械中将会包含阳性对照（如突变、变异体）和阴性对照（野生型）。
* DNA来源信息，如人类或动物、合成或重组。对基于细胞株的对照，贵公司应包含有关细胞株来源、培养所用培养基和（如果贵公司可以得到该信息的话）如何生成细胞株的信息。
* 每种被测物的浓度和/或容量与所选浓度的相关性。检测产品中所用质控材料的浓度应代表受检标本的典型浓度。
* 对用户将对质控材料实施的稀释或其它分析前步骤的描述。
* 对从中提取质控材料DNA的基质和影响检测产品性能的任何已知基质效应的描述。基质是指材料系统中除被测物外的所有成分。贵公司应列出所有添加成分、稳定剂、澄清剂、共轭材料、防腐剂等并对这些添加成分是否影响检测产品性能做出描述。
* 如果贵公司的对照将与之共同使用的某种特殊基因检测产品中包含了反射检测功能且贵公司的质控材料中包含了做为反射物而检测的那些变异体，贵公司应提供清晰的使用说明书，详细描述在反射检测中如何使用贵公司的对照。
* 对捐赠材料相关特征的描述（适用时）。
* 对贵公司检测传染因子所用方法和贵公司对这些试剂进行灭活处理所用方法的简要描述。使用血制品时，贵公司应如21 CFR第610部所述，在提交资料中包含一个确认声明。声明的内容是：质控材料中所用动物源/人源成分或所有血制品衍生材料已经通过食品药品监督管理局批准的（或相当公认的）测试且发现传染因子为阴性。

**7. 性能特征**

贵公司应在510（k）提交资料中对评价下述每种性能特征时贵公司所用的研究设计做出详细描述。贵公司应提供对贵公司在进行性能检测时所用判定标准和原始未分析结果的描述。贵公司应对贵公司的器械中存在的所有基因变异（包括每个等位基因变异体）做出评价。开展这些研究时应采用经食品药品监督管理局许可或批准的检测产品或公认的参考方法（即双向测序）。下面描述的问题是普遍存在的，与基因检测时采用了什么具体技术或仪器配置无关。

**分析前因素**

**基质效应**

基质效应是指标本中除被测物外的某种特性对被测物测定值的影响。理论上，质控材料尽可能接近地模拟患者标本的构成，以最大程度地减轻基质效应并反映患者标本的预期性能。然而，为增加质控材料的使用便利度和稳定性，常常在其中加入基质修饰剂，如防腐剂、稳定剂、抗菌剂和澄清剂。某些生产流程（如冻干或灭活）可显著改变质控材料的物理、化学或生物特性。对人体标本的这些偏离可能危害质控材料充分反映检测产品用于“正常”人体标本性能的能力。因此，我们建议贵公司对质控材料的基质效应进行评价，然后判定质控材料的测定结果相对于患者标本是否存在倾向性差异。可通过加入质控材料基质和预期用途、其中被测物浓度代表检测产品测定范围的患者标本并对结果进行比较来评价基质效应。我们建议贵公司在提交资料中包含该检测的预期分析变量对贵公司质控材料的影响，如温度变化、试剂变质或移液或标本转移差错。该检测有助于确保影响患者诊断实验结果的相同因素对采用质控材料所得结果有相似影响，从而提醒用户有可能出现分析差错。与贵公司的质控材料有关时，应将此类检测的结果包含在贵公司的包装说明书中。

**提取方法评价**

由于基质不同，在对检测所需分析前步骤（如稀释、提取、离心或其它预处理）的反应方面，质控材料可能亦不同于患者标本。通常贵公司应采用与准备患者标本相同的操做步骤对贵公司的质控材料进行评价。这些操做步骤包括稀释、提取、离心或其它分析前步骤。贵公司应对这些步骤对贵公司质控材料的再现性、预期结果和稳定性的任何影响做出判定。理论上，质控材料可与患者标本一起处理，以便可能引入差错（如标本残留或污染）的操作事故亦可能发生在对照中。然而，在某些情况下，仅打算将质控材料用于监测某些分析步骤。如果本质控材料属于这种情况，贵公司应在贴标中予以澄清。

我们建议贵公司评估常规提取技术提取DNA质量控制材料的能力。对常用提取技术用于提取贵公司的DNA质控材料的能力进行评价。贵公司应在510（k）提交资料中包含关于贵公司所评价的提取步骤和所得结果的具体信息。如果适用的话，贵公司还应详细描述对贵公司的质控材料进行纯化和/或定量时贵公司测试的所有其它方法。

对贵公司质控材料的性能进行评价的外部场所还应对提取和纯化步骤做出评价。我们建议贵公司允许外部场所使用他们通常使用的任何提取和纯化规程，以便贵公司可对分析前流程变异对贵公司对照性能的影响进行评价。

**分析性能**

**浓度限值**

我们建议贵公司对包含临床标本可能输入范围的质控材料浓度进行检测，然后根据浓度和标本容量确定该检测产品可重复产生正确结果的上限和下限。

**可追溯性、预期结果**

贵公司应提供对确认在贵公司的质控材料中包含的野生型材料和各种突变或基因多态的存在与数量所用方法的描述。确认方法可包括对标准品的双向测序或可追溯性。贵公司应提供质控材料所含每种基因变异的检测结果。

如果可能的话，贵公司应对贵公司质控材料的可追溯性做出描述，包括贵公司赋值时使用的规程、贵公司的结果和该检测方法的判定标准。

**外部临床实验室的分析评价**

评价基因质控材料性能特征的研究应在外部场所进行。这样就可以由预期用户在最有可能使用该质控材料的环境中对质控材料的一致性和性能提供独立评价。我们建议贵公司在3个或更多场所对质控材料的再现性进行评价，其中至少有2个场所应为外部场所。每个场所均应在不同日期由不同操作人员对3批质控材料的多个复制品进行评价。贵公司应对每个场所和所有场所获得的批内、批间和操做人员间的结果进行总结。我们建议贵公司采用可能使用贵公司质控材料且经食品药品监督管理局许可或批准的各种代表性检测产品和仪器对贵公司的质控材料进行检测。对照很重要，因为它们代表了已知结果，而已知结果的可预测性能可为不可预测的环境所影响。因此，贵公司进行模仿系统故障的检测可能是可取的。某些条件会对贵公司的质控材料造成影响，我们建议贵公司对可能导致检测结果解释失败的条件（如试剂变质）进行评价。其中一个例子是引物延伸试剂浓度降低对模拟试剂变质影响的评价。

贵公司应在510（k）提交资料中对每个检测系统的性能特征做出总结，包括：

* 对所用检测系统或检测产品的描述；检测重复次数、检测运行情况、受检批次和所得结果。
* 证明存在预期基因变异和检测未产生意外结果的结果。
* 对贵公司检测质控材料是否能检出系统已知分析问题所用研究设计的描述。

**稳定性研究**

贵公司应对在“打开”和“密闭”条件下确定质控材料的稳定性所用研究设计做出描述。术语“关闭”意味着打开前，术语“打开”是指材料已被打开，包括重构或在机状态。贵公司应提供每个研究的判定标准和所得结果。我们建议贵公司采用经食品药品监督管理局许可的检测产品或公认的参考方法对贵公司的检测产品在贵公司声明的稳定期内是否符合贵公司的标准做出评估。贵公司应对质控材料中所有基因变异的稳定性进行评价。贵公司应对下列类型的稳定性进行评估：

*实时稳定性（保质期）*

贵公司应在质控材料的使用和储存温度下进行实时稳定性检测。如果用于支持保质期的实时检测尚未完成，有时可在510（k）提交资料中采用加速稳定性检测补充实时稳定性检测。如果以这种方式使用加速稳定性检测，贵公司应在510（k）提交资料中简要描述贵公司的检测条件。贵公司还应提供信息（如文献）支持贵公司用来评价加速稳定性结果的模式适合于贵公司的特殊被测物。

*应激测试（运输）*

运输期间质控材料会暴露于应激状态（如温度升高、多次冻融），致使温度出现波动。因此，贵公司应开展研究，对质控材料暴露于上述应激状态后用于相应检测产品的性能进行评价。我们建议贵公司使用多个批次的产品进行这些评价。

**8. 贴标**

贵公司应查阅21 CFR 809.10，了解对贴标的要求。下列推荐规范意在帮助贵公司将这些要求应用于质控材料。将体外诊断器械引入州际贸易前，其最终贴标必须遵从21 CFR 809.10的要求。

**预期用途**

贵公司应在预期用途部分对质控材料及其用途做出精确说明。贵公司应对质控材料拟监测的基因检测产品（和分析仪，若有的话）、被测物及其基质与该检测方法的分析步骤或组成部分（即提取、扩增和/或检测）做出详细描述。

如果质控材料监测该检测方法的特定部分而不是全部流程（如预处理后所有步骤、仪器线性关系），贵公司应在预期用途中做出澄清。

**产品描述**

贵公司应提供对贵公司器械下列方面的描述：

* DNA来源、浓度和产品构成。
* 贵公司的质控材料中存在的具体基因变异（如突变、基因多态、等位基因）。
* 包括基础材料（血清、缓冲液等）在内的基质，加入的稳定剂、防腐剂或澄清剂。如果需要实验室对所有防腐剂或其它材料进行特殊处理，贵公司应向用户指出这一点。
* 来源材料捐赠者特征描述。适用时提供，仅提供与质控材料的临床应用相关的内容。
* 对贵公司质控材料中潜在传染材料所用的灭活方法。使用血制品时，贵公司应如21 CFR第610部所述，在贴标中包含一个确认声明。声明的内容是：对照所用动物源/人源成分或所有血制品衍生材料均采用食品药品监督管理局批准的（或相当公认的）检测产品进行了检测且发现传染因子为阴性。

**使用说明**

贵公司应在贴标中包含处理和储存说明。贵公司应对在贵公司向用户推荐的打开和密闭储存条件下质控材料的稳定性（保质期测定）做出描述。

贵公司应提供使用说明。在使用说明中应足够详细地解释在检测系统中如何使用对照。贵公司应在贴标中包含终端用户使用质控材料时应执行的所有规程（如稀释步骤、温度要求、定量方法、提取方法）并对质控材料不应暴露的所有规程或条件做出详细描述。

贵公司应在操做说明中包含一个陈述。该陈述的内容是：应按当地、所在州和/或联邦法规或认证要求使用质控材料。

**警告信息**

适用时贵公司应在贴标中包含关于质控材料处理的警告信息（如对传染因子或需要特殊处理的化学成分的处理）。

**性能特征和预期结果**

贵公司应在贴标中包含研究描述和贵公司所做性能研究的结果，包括预期结果、再现性、应激检测和稳定性研究。贵公司应列出经食品药品监督管理局许可或批准、用来对贵公司质控材料的性能进行评估的检测产品。

贵公司应对确定预期结果所用的研究方案做出描述，包括分析方法、检测所用仪器或方法、观察次数、检测运行情况和仪器、实验室和任何相关的其它检测条件。

对再现性研究进行总结时，贵公司应列出贵公司的质控材料中存在的所有基因变异和使用经食品药品监督管理局许可的每种受检检测产品所得结果。我们建议贵公司以表格形式列出这些信息。然后，预期用户可判定一种特殊基因检测产品是否能检出质控材料覆盖的所有变异。

贵公司应对任何基质效应以及质控材料和典型患者标本在已知可导致分析差错的条件方面存在的任何重大差异做出陈述。

**局限性**

我们建议贵公司将质控材料的所有局限性包含在贴标中。这些局限性可能使检测结果变得混乱。探针和引物设计之类变量可能影响准确确认某些DNA变异的能力。由引导错误、探针交叉反应、近邻干扰或影响引物与探针结合的状况引起的非特异扩增之类状况可能促成虚假结果。除上述局限性外，还有可能适用的其它局限性。这些局限性取决于质控材料及其拟监测的检测方法。现总结如下：

* 在某些检测系统中，近邻突变和基因多态可能对预期检测结果造成干扰。
* 某些检测方法可能出现干扰现象和交叉反应。
* 回收率可能会随提取方法、仪器配置、循环时间、温度、试剂、方法变动和系统误差或随机误差而有所变化。
* 标本中可能存在质控材料中不存在或检测不到的罕见突变。
* 外部对照拟用来验证系统是否工作正常，但并非总能发现所有系统变动，因此，对照不能保证检测系统的工作完全可靠。

对于质控材料不可监测的所有检测条件，如果在预期用途部分未做描述，贵公司应将对它们的描述包含在贴标中。这些检测条件是由基质效应或替代质控材料造成的（如预处理步骤、某些条件下不稳定）。

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

1我们在本指南中使用的基因变异这个术语包含了野生型序列、突变或基因多态。

