**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：心脏同种异体移植物基因表达谱检测系统**

**发布日期：2009年10月21日**

若对本文件有疑问，请与Kellie Kelm联系。联系电话：301-796-6145，电子信箱：kellie.kelm @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**

**化学和毒理学器械部**

**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http://www.regulations.gov网站。提交评论时，请注明文档编号。该编号可在发表于联邦公报的可用性通知中查到。在该通知中宣布本指南已可供利用。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1686确认贵公司索取的指南。

**目录**

1. 简介

* 最小负担法

1. 背景－上市前通告
2. 适用范围
3. 健康风险
4. 器械描述

* 5.A. 预期用途
* 5.B. 检测方法
* 5.C. 检测算法
* 5.D. 检测结果

1. 性能特征

* 6.A. 分析前因素
* 6.B. 质量控制
* 6.C. 分析性能
* 6.D. 临床确认

1. 软件
2. 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：****心脏同种异体移植物基因表达谱检测系统**

**1. 简介**

本指南是作为特殊控制指导而编制的，目的是支持将心脏同种异体移植物（简称移植物）基因表达谱检测系统归入II类器械（特殊控制）。心脏移植物基因表达谱检测系统是一种器械，其对多个基因的RNA表达水平进行测定，然后将表达信息组合起来生成一个识别标志（模式、分类标志、指数、适用范围），帮助鉴别一种低概率急性细胞排斥反应（ACR），该反应发生于移植物功能稳定的心脏移植受体中。

本指南为准备心脏移植物基因表达谱检测系统上市前通告和贴标的制造商提供了推荐规范。本文件提供的推荐规范适用于RNA表达试剂盒，如实时多聚酶链反应（qRT-PCR）和基因表达微阵列。在临床实践中可将这些试剂盒作为一种辅助手段对移植物功能稳定的心脏移植受体中存在的低概率急性排斥反应进行鉴定。心脏移植物基因表达谱检测系统利用一种算法处理这些测定并生成一个结果。医生可利用该结果帮助管理功能稳定的心脏移植受体。

不打算将心脏移植物基因表达谱检测系统用于急性细胞排斥反应的诊断或治疗反应的预测或检测或为心脏移植受体选择最佳疗法。

本指南与联邦公报的通告同时发布，籍此宣布心脏移植物基因表达谱检测系统的分类。提交心脏移植物基因表达谱检测系统510（k）上市前通告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。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某些其它方法。

**最小负担法**

本指南确认的问题是我们认为贵公司的器械能够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定标准。另外，我们还斟酌了贵公司在努力遵从本指南并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。该文件可在我们中心的网页上下载：[http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/%20DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085994.htm)。

**2. 背景－上市前通告**

拟销售本属性类型器械的制造商必须

* 遵从联邦食品、药品和化妆品法案（简称法案）规定的通用控制要求，包括21 CFR 第807部E子部份描述的上市前通告要求，
* 遵从为本器械制定的特殊控制要求，解决本指南确认的与心脏移植物基因表达谱检测系统有关的特定健康风险，
* 在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。（亦见21 CFR 807.81和807.87）

食品药品监督管理局认为，特殊控制要求与法案的通用控制要求相结合足以为这些器械的安全性和有效性提供合理保证。本特殊控制指南确认了心脏移植物基因表达谱检测系统的分类规则和产品代码（请参考第3节－适用范围）。本指南在其它部分为制造商提供了处理这些器械相关健康风险的推荐规范。

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之不足。贵公司还应参考21 CFR 807.87和题为“**传统和简化510（k）提交资料的格式**”1的指南。如“**510（k）新范本－在上市前通告中证明实质等同的备选方法**”所述，2制造商可提交传统、简化或特别510（k）提交资料。存在指南、特殊控制要求已确立或食品药品监督管理局已为本器械确认了相关共识标准时，制造商可选择提交简化510（k）提交资料。考虑对自己已获许可的器械做出某些改进的制造商可提交特别510（k）提交资料。

**3. 适用范围**

本文件的适用范围限于21 CFR 862.1163描述的下列器械（产品代码：OJC）：

21 CFR 862.1163－心脏移植物基因表达谱检测系统是一种器械，其对多个基因的RNA表达水平进行测定，然后将表达信息组合起来生成一个识别标志（模式、分类标志、指数、适用范围），帮助鉴别一种低概率急性细胞排斥反应（ACR）。该反应发生于移植物功能稳定的心脏移植受体中。

心脏移植物基因表达谱检测系统可能需要适用于临床多路检测系统的仪器配置。临床多路检测系统的仪器配置受21 CFR 862.2570监管。此类仪器配置的指导原则可在食品药品监督管理局的“供行业和食品药品监督管理局工作人员用指南II类特殊控制指南：临床多路检测系统的仪器配置”中找到。3如果在贵公司的心脏移植物基因表达谱检测系统中包含了适合于本试剂盒的临床多路检测系统仪器配置，贵公司可在510（k）提交资料中提交关于本试剂盒和相应仪器配置的信息。如果仪器制造商偏爱只提交关于仪器配置的510（k）提交资料，他们可与试剂盒上市前通告一起提交该文件。

不打算将心脏移植物基因表达谱检测系统用于急性细胞排斥反应的诊断或治疗反应的预测或检测或为心脏移植受体选择最佳疗法。

**4. 健康风险**

心脏移植物基因表达谱检测系统拟用于移植物功能稳定的心脏移植受体，帮助鉴定发生在他们身上的一种低概率急性细胞排斥反应。按标示使用本器械失败可导致错误检测结果。假阳性结果可将患者错分到高风险组，而假阴性结果可将患者错分到低风险组。对急性细胞排斥反应的错分可导致不正确的患者管理和伴随而来的心理苦恼以及不准确的咨询和次优的患者治疗。

食品药品监督管理局在下表中确认了通常与使用本器械有关的健康风险。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。风险可随所用表达试剂盒的类型、检测产品的预期用途、标本类型和结果使用方法的不同而有所变化。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 | 建议采取的减缓措施 |
| 未正确使用本检测产品，例如，因试剂、仪器配置、数据管理或软件故障导致结果不准确或缺失。这可导致假阳性结果或假阴性结果与不正确的患者管理（如错分为低概率急性细胞排斥反应可延迟采取适当的临床干预）。 | 第6-7节 |
| 未正确解释检测结果 | 第5节（见检测结果）和第8节 |

**5. 器械描述**

我们建议贵公司通过上述第3节描述的规则和产品代码确认贵公司的器械。贵公司必须确认一种合法销售的基准器械（21 CFR 807.87（f））。为帮助食品药品监督管理局通过与基准器械相比较高效地对贵公司的器械进行审查，贵公司应在提交资料中包含一个表格。在表格中简要描述基准器械与贵公司器械的相似点和相异点。

对新器械审查的关键问题是具体的预期用途、受检标本类型和所用技术。为对新器械做出适当描述，除下列描述性信息外，贵公司可适当提供经过同行评议、与本器械所用技术有关的文献参考书目。

为对贵公司的心脏移植物基因表达谱检测系统的特征做出适当描述，贵公司应在提交资料中包含下列描述性信息。

**5.A. 预期用途**

在预期用途部分应对本检测方法的检测对象、使用本检测方法的临床指征和拟使用本检测方法的具体人群做出详细描述。在本部分应包含对患者适用的临床和人口统计描述（如性别、移植物功能稳定性、移植后时间）。器械的临床性能就是从他们身上得以证实的。在预期用途部分应对本检测方法是定性或定量做出详细描述。如果计划在一个单一实验室使用本检测方法，在预期用途部分应包含该信息。

**5.B. 检测方法**

贵公司应对贵公司器械使用的方法做出详细描述。例如，贵公司应对适用于贵公司器械的下列元素做出描述：

* 检测平台（如qRT-PCR或表达阵列）。
* 表达阵列或其它适用的空间固定平台的构成和空间布局。
* 对试剂盒成分尤其是标准化和质控所用基因之类参数的描述。
* 贵公司如何评价标本残留或污染的可能性
* 本试剂盒的限制因素（如杂交的饱和水平、最大循环数）。
* 关于表达阵列：
* 将探针材料附着到固体表面所用的方法。
* 杂交条件、洗脱步骤和干燥条件（如温度、时长）。
* 探针与针对序列的特异性，尤其是存在假基因或序列相关基因时。
* 标本采集要求
* 从标本采集时间到标本加工前的处理方法。
* 贵公司向用户演示、提供或推荐的RNA提取方法。
* 确保RNA在标本提取物中完整性的方法。
* 提供或推荐供使用的试剂成分及其在系统中的功能（如缓冲液、酶、荧光染料、化学发光试剂、其它信号放大/扩增试剂）。
* 贵公司的器械所需的仪器配置，包括组件及其在系统中的功能。
* 仪器配置产生的输出类型和系统参数（如测定范围）。
* 从原始数据至最终结果的计算路径（如原始信号如何转换为最终检测结果）。其中包括足够的用于确认和处理数据集中缺失值和显著问题的软件控制措施。对进行标准化时的背景调整做出描述。
* 贵公司向用户推荐或提供的外部对照。
* 内部对照及对它们在系统中具体功能的描述。
* 经过同行评议的描述检测方法的相关文献参考书目（如果适用的话）。
* 非标准设备或方法的插图或照片（如果适用的话）。

在适用于贵公司器械的情况下，贵公司应对用来应对下列问题的质控设计规范做出描述：

* 正确布局和试剂盒特征的同一性（如探针）（适用时）。
* 对靶分子将接触多个不同探针的多路检测，特异性和非特异性探针交叉杂交的可能性。
* 探针交叉污染的预防，适用于生产过程中处理许多探针的多路检测。

**5.C. 检测算法**

在这些类型的检测系统中用来确定急性细胞排斥反应的算法常常可能是新奇、专有和复杂的且属于本检测系统的最关键元素。如果适用的话，贵公司应提供下列内容：

* 对算法结构和实施的详细描述。
* 对数据集的详细描述。采用该数据集发现并确认贵公司的检测使用的模式和分类因子（常常分别称之为“培训”和独立“检测”数据集），其中包括用来选择标本的原则、样本含量的统计学依据和构建数据集时贵公司做出的任何假设。相关数据就是从这些标本中产生的（如临床病史、人口统计信息、基质、地理来源）。在培训数据集中拥有标本的患者可能不是检测数据集的合适参加者。
* 对性能测定值（采用独立临床数据集进行内部确认和外部确认）和如何获得这些测定值的详细描述。

某些情况下，本器械和算法在产品开发期间会随时间演化。贵公司应提供采用贵公司器械的最终器械和最终算法获得的数据。

**5.D. 检测结果**

贵公司应提供为临床医生生成的检测报告实例（如打印件）。在报告中应包含足够信息，允许订货医生或其他医疗保健专业人员对结果进行解释。检测报告应参考临床确认数据集中的检测性能。检测报告中包含的统计概要应与应当与使用的检验方法一致。例如，采用阴性预测值对急性细胞排斥反应的概率进行定量并采用阳性预测值对其进行补充。如果适用的话，在报告中可包含采用临床确认数据集计算的其它描述性信息（如本检测方法的灵敏度和特异度）。

**6. 性能特征**

贵公司应在510（k）提交资料中对贵公司用来评价下述每种性能特征的研究设计做出详细描述。

**6.A. 分析前因素**

对下列分析前因素的审议对高质量基因组检测来说具有决定性意义。

***标本采集***

贵公司应采用按试剂盒标签推荐方式（如采集、储存、运输方法）处理的标本对贵公司推荐的标本采集、运输和储存选项的诸方面（如采血管类型、RNA保存固定剂）进行评价。评价内容包括对标本采集和RNA稳定（如采用冷冻、固定或其它方法）间的容许耗时可产生一致可接受标本的确认。贵公司应确认贵公司详细描述的运输条件足以确保标本的完整性并确定可接受的运输可变限度（如在途时间、所需冷冻剂的数量）。

贵公司对适当储存条件的确认应包括标本和RNA提取产品两方面。

***RNA提取***

如果贵公司打算在贵公司的试剂盒中提供用于RNA提取和制备的试剂，贵公司应对分析前流程的每个步骤对再现性、准确度和产品稳定性的影响做出确认并在510（k）提交资料中对贵公司的研究设计和结果做出描述。在贵公司的外部场所研究（如再现性、方法比较）中应包含对分析前流程的评价。

如果贵公司不打算在贵公司的试剂盒中提供用于RNA提取和制备的试剂，贵公司应适当提供技术规范确保RNA质量足以产生正确的检测结果。技术规范的具体内容包括OD260/OD280比值、核糖体RNA比值（28S/18S）和RNA完整性测定。贵公司不应推荐任何仅供研究用（RUO）试剂。

**6.B. 质量控制**

对这种类型的心脏移植物基因表达谱检测系统应考虑实施几个水平的质控。对照应提供关于1）标本质量，2）RNA质量、数量和纯度与3）流程质量的信息。流程质控应能反映整个流程，包括但不限于RNA提取、RNA纯化、cDNA合成、扩增、杂交、扫描/检测和标准化（适用时）。

为充分挑战本系统并应对测定范围（尤其临床危急值附近）的再现性，对照的构成和RNA浓度应与标本相接近。

贵公司应对有关质控和校准的下列信息做出描述：

* 贵公司随系统附带或推荐的各种对照的性质和功能。这些对照应能帮助用户判定所有步骤和关键反应是否正常进行且无污染或交叉杂交。
* 贵公司用于赋值（相对值或绝对值）及确认对照和校准品的方法（如果适用的话）。
* 可用来检测仪器配置满足所要求技术规范失败的控制参数。

**6.C. 分析性能**

进行所有分析性能研究时均应采用贵公司器械的最终版本而不是原型。贵公司应对试剂盒的性能做出评价，其中包括RNA提取。这些RNA包括了贵公司为贵公司的试剂盒推荐的所有来源的RNA（如全血、组织、外周血单个核细胞溶解产物）。我们建议贵公司对下列性能特征做出描述：

**标本要求**

贵公司应确认贵公司详细描述的标本要求足以在贵公司声明的准确度和精密度标准范围内确认贵公司试剂盒的诊断模式或分类因子。贵公司应确定：

* 用贵公司的器械进行可接受的测定所需的最小样本含量。
* 本试剂盒的RNA/cDNA浓度检测下限和上限。在这个浓度范围内，本器械可给出具有给定准确度和精密度的可靠结果。

对采用复杂算法生成识别标志（模式或分类因子或指数）的试剂盒来说，RNA浓度的上限和下限不应影响精密度测定所标示的检测结果。

**分析特异度/干扰情况**

在适用情况下，贵公司应对贵公司的器械发生非特异扩增、非特异杂交和交叉杂交的可能性做出评价。

标本中可能存在潜在干扰物质。在标本采集和制备过程中亦可引入潜在干扰物质（如脂血症、溶血、标本肝素化）。因此，贵公司的RNA技术规范应足以排除任何潜在干扰物质的影响。

***临界值***

在贵公司的提交资料中，贵公司应对如何确定和确认临界值做出解释。确认研究中使用的临界值应在确认前确定。我们建议贵公司选择的临界值应能在假阴性和真阴性检测结果间提供一个可接受的风险/效益平衡（如高/低概率急性细胞排斥反应）。贵公司应采用适当的统计方法确认贵公司预期用途的临界值。如果本试剂盒存在模糊地带，贵公司应对如何确定模糊地带的限值做出解释。贵公司应采用既定临界值（和模糊地带，若有的话）在与贵公司器械的规定预期用途一致的独立人群中对贵公司器械的性能做出确认。

***精密度（******可重复性/再现性）***

贵公司应提供可证明贵公司系统精密度（即可重复性/再现性）的数据。临床实验室标准研究所文件“临床化学检测器械精密度性能评价”（临床实验室标准研究所操作指南EP5-A）和“定性检测性能评价用户方案”（临床实验室标准研究所操作指南EP-12A）中包含的操作指南对制定实验设计、计算方法和确立性能声明的格式可能是有益的。理论上，在精密度研究中贵公司应确认所有来源的测定变异。贵公司应确定贵公司的分类因子或分值在贵公司的预期用途人群中可能要遇到的临床标本范围内是可充分再现的。贵公司应加以考虑的影响精密度的其它因素包括下列逐项：

* 确保再现性检测中使用的标本是在检测场所采用贵公司计划在试剂盒标签中推荐的规程对临床标本（如从全血中获得的外周血单个核细胞溶解产物）进行处理后获得的。
* 是否打算在一个以上实验室进行本测定（包括在3个或3个以上场所，每个场所均有多个操作人员进行操作）。操作人员应能在教育和经验方面反映本试剂盒潜在用户的实际情况。贵公司对操作人员提供的培训在程度上应与销售本检测产品后贵公司打算对用户进行的培训相同。
* 是否打算在单一实验室进行本测定（包括由来自该实验室的多个操作人员进行操作）。
* 包含多个产品批次（如多批试剂、用于RT-PCR的多批引物和探针、多批表达阵列）和多台仪器。
* 使用适当的检测标本。这些标本应能代表本检测方法能检测的每类标本（如高概率、低概率和，模糊地带，如果适用的话）。
* 如果适用的话，进行染料-反转实验，确保染料掺入无偏差。
* 如果适用的话，证明标本贴标规程的再现性。

在贵公司510（k）提交资料的研究设计描述中，贵公司应对评价期间哪些因素（如仪器校准、试剂批次和操作人员）保持不变、哪些因素有所变化做出确认并对用来评价这些数据的计算方法和统计分析方法做出描述。如果贵公司的试剂盒有适用的外部对照材料，除实际临床标本外，应将此类材料包含在贵公司的精密度研究中。

***稳定性研究***

贵公司应对确定试剂和仪器实时稳定性的研究设计做出描述。如果适用的话，贵公司还应对确定加速稳定性的实验设计、应激测试条件和结果做出描述。对每项研究，贵公司均应对如何选择判定标准值做出描述。

***仪器配置确认***

关于对多个信号进行测定和分类的仪器和系统以及以前未获许可的其它复杂实验室仪器配置，可查阅指南“II类特殊控制指南：临床多路检测系统的仪器配置3”获取贵公司为支持仪器许可应提供的数据类型的细节。

**6.D. 临床确认**

贵公司应提供临床研究数据支持贵公司器械的适用指征和声明。临床确认研究应使用取自预期用途人群且与贵公司用来开发识别标志（模式或分类因子或指数）的标本无关的患者标本。贵公司应对每项临床研究的研究方案（包括纳入和排除标准、研究终点、判定标准、研究设计、统计分析计划和样本含量的统计学依据）和这些研究如何支持建议预期用途做出描述。贵公司应提交临床确认研究得到的原始数据和处理后数据（即最终检测结果）。

对临床确认研究来说，确认数据库应由从不同地理位置的至少3个不同临床中心采集的临床标本组成。在美国人群中进行这些研究更为可取。如果在美国之外进行这些研究，贵公司应用文件证明贵公司的研究与美国的临床实践和人口统计信息的关联性。

如果贵公司具体器械的临床有效性得到既定科学框架和大量充分证据的支持，那么，贵公司可提交经过同行评议的参考文献支持贵公司的声明。这些文献包含了对适当人群进行检测的多项研究。如果参考文献不能充分支持贵公司的适用指征，贵公司应开展研究支持对贵公司器械的声明。

如果采取适当措施确认了研究集中的任何偏差并消除或大幅减轻了这些偏差，对前瞻性收集的储存标本进行回顾性分析可能是可接受的。我们建议贵公司与食品药品监督管理局讨论贵公司提出的具体研究并确定其是否适当。

***与临床结果比较的准确度：***

*临床事实：*为允许食品药品监督管理局对贵公司的器械进行评估，贵公司应对在临床确认研究获得所有患者的临床结局测定值和获得这些测定值所用方法做出说明。

*终点：*贵公司应对贵公司器械适合的临床终点（如活检分值、急性细胞排斥反应缺如或存在）做出描述。这些终点应支持本器械的预期用途。适当的性能测定指标可包括（举例）：1）急性细胞排斥反应的阴性预测值，2）急性细胞排斥反应的阳性预测值，（3）检测前的急性细胞排斥反应流行率，4）受试者工作特征（ROC）曲线下面积（AUC）。

*确认策略：*贵公司应对用来确认基因识别标志的方法做出描述。在描述中应包含临床方案和统计分析计划。临床数据应为一个新数据集，其不是从以前在基因识别标志开发过程中使用的患者中获得的。数据集中的患者还应代表本器械的预期用途人群。用来分析确认研究所得数据的统计技术应适应本研究预先确定的相关终点（如对低概率急性细胞排斥反应的识别）。进行确认研究前，应在研究方案中包含具有重大临床意义的性能目标和用于证实这些目标已得以实现的详细的统计分析计划。请注意统计方法依赖于在设计贵公司的确认研究前应对其合理性进行检查的假设。例如，如果使用来自同一患者的多个标本，那么，统计分析就不应假设对这些标本的检测结果在统计学上是独立的。相反，对这些数据应采用与这种重复测定设计相一致的方式进行分析。

在贵公司的510（k）提交资料中，贵公司应提供该临床确认研究的概要，其中包括该研究中患者的描述性统计量及与贵公司的终点相关的不正确结果（如假阳性、假阴性）的概率估计值。贵公司应对贵公司报告的每个性能统计指标报告95％可信区间。阴性预测值和阳性预测值性能将会受到该临床确认研究中急性细胞排斥反应流行率的影响。因此，贵公司应报告目标终点的流行率。

如果适用的话，贵公司应报告本检测方法在风险层（如年龄、移植物功能的稳定性、移植后时间和急性细胞排斥反应的基线危险因素，如果常规使用的话，还有炎症标志物）范围内的统计性能，证实贵公司的检测方法增加了在评估是否发生急性细胞排斥反应过程中常规使用的临床变量的数值。或者，可仅根据临床变量逐个将本检测方法的性能与急性细胞排斥反应状态最佳分类因子的性能进行比较。（可能适合亦可能不适合的第3个方法是：在急性细胞排斥反应状态的一个统计回归模型中，将本检测方法添加到预先规定的临床预测因子中时，显示有统计学意义的性能增加。）

适合审议的临床信息可随相关研究组而变化。我们建议贵公司在开展研究前与食品药品监督管理局讨论贵公司提出的具体研究。

**研究标本**

虽然偏爱前瞻性标本，但是如果没有采集或选择偏差且患者的病史和相应结果信息可用的话，在贵公司的临床确认研究中亦可使用信息描述良好的库存标本。4贵公司应对选择（纳入/排除）标准做出充分描述并对标本的任何相关特点或局限性做出详细描述（前瞻性或库存标本）。贵公司应对患者的人口统计信息、疾病特点以及相应结果在预期用途人群和研究人群中的流行率做出描述。贵公司选择标本的方式应能将偏差来源（如标本完整性和储存时间）控制在最低程度。我们建议贵公司在采用库存标本开展关键研究前与食品药品监督管理局进行协商。

贵公司应使用来自贵公司在预期用途中声称的所有基质中的标本（冰冻标本或用任何核酸防腐剂采集的标本）证实从临床材料中可获得正确结果。样本含量是否合适取决于本检测方法的精密度/再现性、干扰情况和其它性能特征等因素。我们建议贵公司提供使用统计方法的依据支持贵公司研究的样本含量。对贵公司在临床研究中使用的标本，贵公司应提供数据证明回顾性检测标本的储存和运输未影响测定结果。

**7. 软件**

如果贵公司的系统中包含了软件，贵公司应按影响程度提供详细信息。（见：**医疗器械所含软件上市前通告提交资料内容指导**5）在采取减轻危害的措施前，贵公司应判定软件对患者的影响程度。在临床实践中，医疗保健提供者如果没有得到准确信息，软件缺陷就会对患者间接造成影响并可能导致伤害，因此将这种类型的体外诊断器械对患者的影响视为中等程度。

在准备软件证明文件供食品药品监督管理局审查时，贵公司应酌情包含下列信息：

* 对软件设计的全面描述。在贵公司的软件中不应包含为支持超预期用途使用而专门设计的实用程序。在贵公司的设计中还应考虑隐私和安全问题。http://aspe.os.dhhs.gov/admnsimp网站介绍了健康保险流通与责任法案（HIPAA）。在这个网站可以找到有关这些问题的一些信息。
* 危害分析。根据器械设计的关键思想和子系统组件任何故障的影响（如不正确的患者报告、仪器故障和操作人员安全有关的信号检测和分析、数据储存、系统通信和网络安全）进行危害分析。
* 对软件版本进行的全面验证和确认（V&V）工作的证明文件。该软件版本要提交监管机构供证明实质等同之用。贵公司还应提交有关测定软件与所有仪器配置软件兼容性的确认信息。
* 如果贵公司包含在510（k）提交资料中的信息是基于发布版本以外的某个版本，贵公司应在510（k）提交资料中确认两者的所有差异并详细描述这些差异（包括未得到解决的所有异常情况）如何影响本器械的安全性和有效性。

为帮助贵公司在与食品药品监督管理局法规一致的软件生命周期良好规范指引下开发和维护贵公司的器械，我们额外提供了下列参考文献。

* 软件确认通则；行业和食品药品监督管理局工作人员最终指南。6
* 医疗器械中现有软件使用指导；最终指南。可在食品药品监督管理局的网页上下载。7
* 21 CFR 820.30 C子部份－质量体系法规的设计控制。
* ISO 14971-1；医疗器械－风险管理－第1部：风险分析应用程序。
* AAMI SW68:2001；医疗器械软件－软件生命周期流程

**8. 贴标**

上市前通告中必须包含符合21 CFR 807.87（e）要求、有足够细节的贴标。在将体外诊断器械引入州际贸易前，其最终标签亦必须遵从21 CFR 809.10的要求。提供下列推荐规范的目的是帮助贵公司准备符合这些要求的贴标。

如果一个实验室拟采用不随包装器械分发包装说明书的检测产品进行检测，制造商应向用户提供510（k）概要和/或决策概要文件的参考文献链接。这些文件以检测报告表格形式张贴在公众可进入的食品药品监督管理局510（k）数据库。

**预期用途**

贵公司必须对产品的预期用途做出详细描述（21 CFR 809.10（a）（2）, （b）（2））。在预期用途部分应对本检测方法的检测对象、使用本检测方法的临床指征和拟使用本检测方法的具体人群做出详细描述。在本部分应包含对患者的描述（如性别、年龄、临床稳定性、移植后时间、当前治疗方案）。在预期用途部分应对本检测方法是定性或定量做出详细描述。如果计划在一个实验室使用本检测方法，在预期用途部分应包含该信息。

**通用规程**

贵公司应在贴标中包含对分析规程的综合描述，从医生采样、分析过程到结果报告一应俱全。

**使用说明**

贵公司必须对推荐规程提供分步概述（21 CFR 809.10（b）（8））。贵公司应提供清晰、简洁的使用说明。在使用说明中应对具体器械的技术特征和如何使用本器械做出描述。在使用说明中应鼓励用户熟悉本器械的特色并掌握安全、有效的使用方法。

贵公司应在使用说明中包含标本处理和储存说明。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器械的稳定性（即保质期测定）做出描述。

**质量控制**

在对规程的分步概述中必须包含各种质控规程的细节和所需材料以及校准细节（21 CFR 809.10（b）（8）（v）和21 CFR 809.10（b）（8）（vi））。贵公司应在包装说明书中提供质控推荐规范。在推荐规范中应包含对试剂盒使用哪种对照和对照材料预期结果的清晰说明。

**注意事项、警告信息和局限性**

贵公司必须在贴标中包含对规程局限性的陈述（21 CFR 809.10（b）（10））。我们建议贵公司在贴标中对任何测定局限性做出清晰描述并包含医生订购本检测产品前需知道的相应局限性和警告信息。

除与贵公司的测定有关的任何局限性和警告信息外，在心脏移植物基因表达谱检测系统中应包含下列局限性：

* 本测定的结果不应用于诊断而应与标准临床评估结果结合使用。
* 本测定的结果不应用于预测对治疗方案的反应或选择最佳治疗方案。
* 本测定的结果不应用于排除治疗方案。
* 用于说明这些结果局限于研究中使用的患者标本池的一个陈述。

**性能特征**

贵公司必须在贴标中包含本测定的具体性能特征（21 CFR 809.10（b）（12））。贵公司必须在包装说明书中包含第6节描述的对研究设计和研究结果的概述，该概述可帮助用户理解检测结果。在本部分应包含对临床（即医疗）和分析（即技术）性能特征的描述。在临床性能特征部分应包含对临床确认研究的概述。在分析性能特征部分应包含对结果和这些研究所用方法的描述。

**结果解释**

贵公司应对用来表达患者特异性结果的“分类”、“模式”、“分值”或“指数”做出清晰定义。检测报告中引用的性能指标（如急性细胞排斥反应的阴性预测值）应建立在对本器械进行临床确认的临床实验得出的结果之上。

**期望值**

贵公司必须对本检测的期望值做出规定并指出如何确立该期望值以及确立该期望值所用的人群（21 CFR 809.10（b）（11））。在对人群的描述中应包含标本数、年龄、性别和人口统计等信息。贵公司应在本部分包含对结果的解释（如分值“15”意味着…）。

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

1 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm084365.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm)

2 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm080187.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm)

3 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm077819.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077819.htm)

4见：关于采用不可分别辨识的剩余人体标本进行体外诊断器械研究时知情同意的指南， [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm078384.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm078384.htm)

5 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm089543.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm)

6 [http://www.fda.gov/downloads/ MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ GuidanceDocuments/UCM085371.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM085371.pdf)

7 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm073778.htm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073778.htm)

