**II类特殊控制指导性文件：用于西尼罗河病毒实验室诊断的血清试剂-行业和FDA工作人员指南**

**文件发布日期：2003年10月30日**

有关本文件的问题，请联系微生物学器械部，Sally Hojvat Ph.D.，电话：301-796-5455或电子邮箱：sally.hojvat@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**  **微生物学器械部**  **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，管理系统与政策部，文件管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852）, 供部门审议。此外，电子评论请提交至Regulations.gov。提交评论时请参考第2003D-0303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](mailto:您还可以发送电子邮件请求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（1206）来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[1. 引言 3](#_Toc479344401)

[2.背景 4](#_Toc479344402)

[3. 简化510（k）提交资料的内容和格式 4](#_Toc479344403)

[4. 范围 6](#_Toc479344404)

[5. 健康风险 6](#_Toc479344405)

[7. 方法比较 8](#_Toc479344406)

[8. 标签 9](#_Toc479344407)

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指导性文件：用于西尼罗病毒实验室诊断的血清试剂**

**1. 引言**

本指南作为特殊控制而编制，以支持将西尼罗河病毒（WNV）血清学试剂分类为II类（特殊控制）。西尼罗河病毒血清学试剂是由抗原和抗血清组成的器械，以用于检测人类血清中是否存在抗西尼罗病毒IgM抗体，其中，血清来自具有与病毒性脑膜炎/脑炎一致的体征和症状的个体。该检测有助于对由西尼罗病毒引起的病毒性脑膜炎/脑炎进行临床实验室诊断。该器械旨在用于结合其他临床和实验室结果对患者进行推定性诊断。

本指南与联邦公告通告一起发布，以宣布西尼罗河病毒血清学试剂的分类。

在对器械进行分类的最终规则生效之后，任何为西尼罗河病毒血清学测定提交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，特殊控制将足以对西尼罗河病毒血清学测定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西尼罗河病毒血清学试剂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，除非以获得免于遵守该法案的上市前通告要求的授权（请参见21 CFR 807.85）。

本指导性文件确定了西尼罗河病毒血清学试剂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这些测定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。

**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本指导性文件，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的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21 CFR 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**

封面应明显将提交资料标注为简化510（k），并引用本指导性文件的标题。

**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。（有关用于本指导性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8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“使用适应症”附件。[2]
* 对器械设计要求的说明。
* 确定用于评估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。（有关FDA已确定通常与使用该器械有关的健康风险，请参见第5节。）
* 讨论解决本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节和第7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]（请参见21 CFR 820.30，子部分C -质量体系法规的设计控制。）
* 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。请注意，试验必须在提交符合公认标准的声明之前完成。[4]（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性方面的其他信息。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提交特殊510（k）。

**4. 范围**

本文件的范围仅限于21 CFR 866.3940（产品代码：NOP）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。

西尼罗病毒血清学试剂是由抗原和抗血清组成的器械，以用于检测人类血清中是否存在抗西尼罗病毒IgM抗体，其中，血清来自具有与病毒性脑膜炎/脑炎一致的体征和症状的个体。该检测有助于对由西尼罗病毒引起的病毒性脑膜炎/脑炎进行临床实验室诊断。

**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，使用测定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。假阴性测量可导致继续使用毒性剂以治疗非西尼罗病毒病毒性脑炎或细菌性脑膜炎。老年患者特别容易受用于治疗病毒性脑炎的抗病毒药物和用于经验性治疗细菌性脑膜炎的万古霉素的肾毒性作用的影响。假阳性测量可导致对非西尼罗河病毒性脑炎或细菌性脑膜炎的适当治疗终止。

在下表中，FDA已经确定了通常与使用本文件中所述的西尼罗河病毒血清学试剂相关的健康风险。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。上市前通告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、7和8节 |

**6.性能特性**

**一般研究建议**

 我们建议贵公司提供对用于检测西尼罗病毒抗体和工具盒中试剂组分的方法的说明。如果可能，我们建议贵公司纳入来自预期使用人群的患者样本（例如，具有脑膜脑炎的体征和症状的患者）以用于下述分析方案。

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，训练有素的技术人员）在将最终使用器械的试验环境（即临床实验室）中对性能进行评估。我们建议贵公司首先应单独分析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各个站点的临床研究结果。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。

为使在审查期间验收标准或数据总结可以被解读，我们建议贵公司提供有关方案的具体信息。此类信息对于帮助用户解读贵公司标签中的信息来说极为必要。例如，当提及NCCLS方案或指南时，我们建议贵公司说明贵公司遵循了方案或指南的哪些具体方面。

应提供有关所检测或测量的抗体、用于测量的方法以及所使用的技术的信息。信息应包括对测定中使用何种控制和校准物以及其性能如何的明确说明。

**具体性能特性**

复现性

我们建议贵公司根据“临床化学器械的精确性性能评估”，已批准指南（1999年）国家临床实验室标准委员会（NCCLS），EP5-A号文件以及“用于评价定性试验性能的用户方案”，已批准指南（2002年）国家临床实验室标准委员会（NCCLS），EP-12A号文件中提供的指南使用患者样本和质量控制材料来表征测定内和测定间的复现性。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测量值来评价复现性，包括医疗决策点附近的水平以及可报告范围限值附近的测量值。

我们建议贵公司提供以下项目：

* 浓度的点估计值
* 测定内和测定间复现性的标准偏差
* 运行复现性方案的站点
* 天数、运行次数和观察结果
* 站点和/或操作员的数量

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；已批准指南”（2002年）国家临床实验室标准委员会，EP7-A号文件。潜在干扰源可以包括通常存在于血清中的化合物，例如其他类抗体（即IgM或IgG）、甘油三酸酯、血红蛋白、胆红素和脂质。

我们建议贵公司提供以下项目：

* 所测试的干扰物的类型和水平
* 样本中的抗体水平
* 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。我们建议贵公司说明确定无干扰的标准。

贵公司可能无需对文献或其他来源中已经确定的潜在干扰物进行额外的干扰试验。但是，我们建议贵公司在标签中标明这些潜在的干扰物。

**交叉反应性**

我们建议贵公司提供通过测量贵公司的器械与其他微生物的交叉反应性获得的、有关测定特异性的数据。特别地，贵公司应进行研究以表征在存在其他黄病毒（例如圣路易斯脑炎、登革热病毒、黄热病、日本脑炎）、甲病毒（例如东方马脑炎）和其他可导致脑膜脑炎症状的病毒（例如，肠道病毒、单纯疱疹）的情况下的性能。

**临界值**

我们建议提供数据以说明如何选择和确定临界值。如果适用，应提供关于使用模糊区域进行试验的信息。如果数据表明不应使用模糊区域进行试验，则应提供详细说明。

**其他分析研究**

请参见FDA指导性文件“病毒剂IgM抗体的审查标准，1992年8月1日”

**7. 方法比较**

**临床灵敏度和比较性能**

FDA建议贵公司通过针对不同患者比较试验性能来测定临床灵敏度，其中，此类患者的特征性疾病已使用已确定的实验室试验（如斑块减少中和试验）或使用目前用于诊断该疾病的CDC指南验证。虽然应优选选择预期样本，但是良好表征的数据库可以用作样品的来源。应该提供明确的信息以支持样品的完整性，并证明已对取自储存库中所用样品进行适当选择和表征。应该考虑和解决偏差来源。

我们建议贵公司在流行地区通过贵公司的测定来评估西尼罗病毒抗体的患病率，并根据人口统计学变量（例如年龄、性别）分析数据。

如果缺少临床资料，贵公司可以使用参考血清学筛选试验以及适当的确认性试验，基于比较血清学结果来研究样品。这些结果应以百分比一致性而不是灵敏度报告。

**临床特异性**

FDA建议，对于西尼罗河病毒血清学试剂，贵公司应评价贵公司的器械在来自地方性正常人群的患者中的临床特异性。应纳入含有发热和神经系统疾病的患者，以确保试验性能受到适当挑战。

**样品收集和处理条件**

我们建议贵公司通过评估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（例如复现性）来证实标签中关于样品存储和运输的声明。例如，适当的研究可能包括对在时间、温度或指定数量的冻融循环条件下储存的等分试样进行分析。我们建议贵公司规定在推荐的存储和处理条件下可接受回收范围的标准[请参见“血液样本的处理和加工程序”；已批准指南（1990年）国家临床实验室标准委员会（NCCLS），H18-A号文件H18]

**样品选择、入选和排除标准**

我们建议贵公司对来自预期使用人群（即具有脑膜炎/脑炎的体征和症状的患者）的患者样本进行评价，并提供对如何样品选择的明确说明，包括排除样品的原因。

样品量是否适当取决于该试验的复现性、干扰和其他性能特性等因素。我们建议贵公司提供统计理由来支持研究样本量。

**提交结果**

当提交贵公司的研究结果时，我们建议贵公司证明西尼罗河病毒血清学结果与用于初步诊断和确诊西尼罗河病毒感染的结果之间的相关性，如当前CDC指南“西尼罗病毒：信息和临床医生指南”中所述。我们建议贵公司按照重要的人口因素（例如年龄和性别）对数据进行分层（如果这些因素有可能使结果产生偏差）。

**8. 标签**

上市前通告应提供足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议旨在帮助贵公司准备符合21 CFR 807.87（e）要求的标签。[5]

**使用说明**

根据21 CFR 801.109，作为处方器械，该器械可以免于针对外行用途提供适当的使用说明。然而，根据21 CFR 807.87（e），我们希望贵公司可以提供清晰简明的说明，以描述具体器械的技术特征以及该器械如何用于患者。说明应鼓励旨在使用户熟悉器械功能，以及如何以安全有效的方式进行使用的地方/机构培训计划。

**质量控制**

我们建议贵公司在标签中提供对质量控制建议的说明。

**解释注意事项**

我们建议贵公司解决贵公司测定的限制并在标签中进行声明，例如：

* 血清学试验结果具有推定性，并需要通过进行蚀斑减少中和试验或使用当前的CDC指南来诊断这种疾病来进行确认。
* 只能对具有脑膜炎/脑炎临床症状的患者进行试验。本试验不适用于筛选普通人群。阳性预测值取决于病毒存在的可能性。
* 必须仔细解释来自免疫受损患者的结果。
* 黄病毒组间通常会出现血清学交叉反应（即圣路易斯脑炎、登革热1、2、3和4；墨累谷脑炎、日本脑炎和黄热病毒之间）。
* 在60％以上的病例中，IgM抗体可能持续存在500天以上。应根据临床和其他实验室检查结果对阳性结果进行解释的，且其并不表示存在由有源西尼罗病毒引起的疾病。
* 测定结果应仅根据其他实验室检查结果和患者的总体临床状况来进行解释。

[[1]](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072128.htm" \l "_ftnref1" \o ") 新版510（k）范式

[[2]](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072128.htm" \l "_ftnref2" \o ") 有关推荐格式，请参考使用适应症表格（PDF文件大小：1.03MB）。

[[3]](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072128.htm" \l "_ftnref3" \o ") 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建议申报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]](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072128.htm" \l "_ftnref4" \o ") 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）。

[[5]](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072128.htm" \l "_ftnref5" \o ") 尽管510（k）许可不要求提供最终标签，但在将体外诊断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。

