**行业和FDA工作人员指南**

**－II类特殊控制指导性文件：荧光原位杂交（FISH）自动化计数系统**

发布日期：2005年3月23日

若对本指南有疑问，请与Kevin Lorick联系。联系电话：301-796-6696，电子信箱：kevin.lorick@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

免疫学和血液学器械部

**前言**

**公众评论：**

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，供机构审议。通讯地址：5630 Fishers Lane，Room 1061，(HFA-305)，Rockville，MD，20852。电子评论可提交至Regulations.gov。提交评论时，请注明文档编号2005D-0082。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**

其他副本可在网上下载。贵公司还可发送电邮申请至todsmica@fda.hhs.gov获取本指导性文件的电子副本或发送传真申请至301-827-8149获取复印件。请用文件编号（1550）确认贵公司索取的指导性文件。

**目录**

介绍

背景

简化510（k）提交资料的内容和格式

适用范围

健康风险

性能特征

方法比较

标签

**行业和FDA工作人员指南**

**II类特殊控制指导性文件：荧光原位杂交（FISH）自动化计数系统**

**1. 前言**

本指导性文件作为特殊控制指南编制，目的是支持将荧光原位杂交（FISH）自动化计数系统归入II类器械（特殊控制）。FISH自动化计数系统是由自动扫描显微镜和图像分析系统组成的一种器械，用于检测并计算福尔马林固定和石蜡包埋人类组织试样的间期细胞核中的FISH信号。该系统还包含普通硬件和软件平台以及为FISH检测器械定制的软件应用程序。FISH自动化计数系统的预期使用是配合FISH检测器械进行体外诊断，其根据对细胞色彩、大小和形状的识别辅助进行细胞的检测、计数和分类。相比于FISH检测器械的手工计数，使用自动化系统可减少手工操作时间。

本指南将与联邦公报的通告同时发布，宣布FISH计数系统的分类。提交FISH自动化计数系统上市前通告（510（k））的任何公司均需对本特殊控制指导性文件所包含的问题予以妥善解决。然而，公司仅需说明其器械符合本指南的推荐规范或以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识别的安全性和有效性问题。其解决问题的方式既可遵从本指导性文件提供的推荐规范，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。

**最小负担方法**

本指南识别的问题是我们认为贵公司的器械上市前应解决的问题。在编制本指南的过程中，我们仔细考虑了机构决策采用的相关法规标准。另外，我们还考虑了贵公司在采用本指南建议的方式努力遵从法律和法规标准并努力解决我们识别的问题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方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建议方法”文件中描述的程序予以实施。

**2. 背景**

FDA认为，特殊控制措施与通用控制措施相结合足以对FISH自动化计数系统的安全性和有效性提供合理保证。拟销售该通用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部分第E子部分描述的上市前通告要求，（2）解决本指南识别的与FISH自动化计数系统有关的特定健康风险，（3）于销售该器械前获得FDA做出的实质等同认定。

本指导性文件确认识别了FISH自动化计数系统的分类法规和产品代码（参考第4节－适用范围）。另外，本指导性文件在其它部分识别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，通常可解决与FISH自动化计数系统相关的健康风险并可使510（k）提交资料及时获得审查和许可。本文件在上市前通告提交资料所含特殊内容要求方面弥补了FDA其它文件的不足之处。贵公司还应参考21 CFR 807.87和FDA关于该主题的其它文件，如上市前通告510（k）。

如“**新510（k）范本－在上市前通告中证明实质等同的替代方法；最终指南**”所述，1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。FDA认为，简化510（k）提交资料提供了证明新器械实质等同的最小负担方法，FDA发布了指导性文件后尤其如此。该指导性文件提供了在提交器械提交资料时应解决哪些问题的推荐规范。另外，考虑对获得许可器械进行修改的制造商提交特殊510（k）提交可减轻法规负担。

**3. 简化510（k）提交资料的内容和格式**

简化510（k）提交资料必须包括21 CFR 807.87识别的必要元素（包括足以描述器械、预期使用和使用说明的拟定标签）。在简化510（k）提交资料中，FDA会考虑总结报告的内容是否适当支持了符合21 CFR 807.87(f)或(g)意义的数据。因此，我们建议贵公司在该文件中包括总结报告。该报告应对器械开发和检测期间如何使用本指导性文件做出说明并描述所用方法或实验。报告还应包括实验数据汇总或对验收标准的描述。验收标准适用于处理本文件确认的健康风险以及贵公司的器械所特有的任何其它风险。本节提供信息的目的是为了满足807.87部分的某些要求以及我们建议贵公司将其包含在简化510（k）提交资料中的某些其它项目。

**封面**

在封面上应以醒目方式显示本提交资料为简化510（k）提交资料并注明本指导性文件的标题。

**拟定标签**

拟定标签应足以描述该器械、其预期使用和使用说明。（具体信息见第8节，贵公司应将这些信息包含在该类型器械的标签中）

**总结报告**

我们建议在总结报告中包含下列内容：

* 对该器械及其预期使用的描述。贵公司还应提交一份“适应症”附件。2
* 对器械设计的描述。我们建议在描述中包含对性能参数的全面讨论，适当的时候还要包含该器械详细、有标识的图纸。
* 对器械设计的描述。我们建议在描述中包含对性能参数的全面讨论，适当的时候还要包含该器械详细、有标识的草图。对风险分析方法的识别。通常采用这些方法评估风险状况以及具体器械的设计和分析结果（通常与使用该器械有关的健康风险见第5节）。
* 对器械特征的讨论。利用这些特征可解决本II类指导性文件确认识别的风险问题以及在贵公司的风险分析中识别的任何其它风险问题。
* ·对试验方法的简要描述。贵公司已经使用或打算使用这些方法解决本指导性文件第6-7节识别的每个性能问题。如果贵公司遵从所建议的试验方法进行了试验，可引用该方法而不需对其进行描述。如果贵公司对所建议的试验方法做过更改，可引用该方法，但应提供足够信息对更改的性质和理由做出解释。对每种试验方法，贵公司既可（1）以清晰、简洁的方式（如表格）简要呈现试验产生的数据，亦可（2）描述将要用于自身试验结果的验收标准（亦见21 CFR 820.30第Ｃ子部分－适用于质量体系法规的设计控制）。3
* 如果贵公司决定器械设计或检测的任何部分都依赖一个公认标准，贵公司既可包含（１）产品上市前贵公司将进行检测且检测将满足规定验收标准的陈述，亦可包含（２）符合该标准的声明。４由于遵从声明建立在检测结果的基础之上，我们认为贵公司在完成该标准描述的检测之前无法正确提交符合声明。若欲了解更多信息，请参考上述法案的第514(c)(1)(B)部分和FDA指南“**标准在实质等同认定过程中的应用；行业和FDA用最终指南**”。

对于FDA确认的风险或贵公司在风险分析过程中确认的风险，如果贵公司不清楚是如何处理的，我们可以要求贵公司提供关于器械性能特征各方面的其它信息。如果需要其它信息用来评估贵公司所用验收标准是否合适，我们亦会要求贵公司予以提供（根据21 CFR 807.87(l)的规定，我们可以要求贵公司提供做出实质等同认定所必需的任何其它信息）。

作为提交简化510（k）提交资料的替代办法，贵公司可提交传统510（k）提交资料。该版本的文件可提供21 CFR 807.87规定要求并在本指导性文件中描述的信息与数据。传统510（k）提交资料中应包含贵公司的方法、数据、验收标准和结论。考虑对获得许可器械进行更改的制造商应考虑提交特殊510（k）提交资料。

上述一般讨论适用于应遵从特殊控制指导性文件的任何器械。下面将专门讨论贵公司在提交FISH自动化计数系统的上市前通告时应如何使用该特殊控制指导性文件。

**4. 适用范围**

本文件的适用范围限于在21 CFR 866.4700中描述的下列器械（产品代码：NTH）：

21 CFR 866.4700：荧光原位杂交（FISH）自动化计数系统。FISH自动化计数系统是由自动扫描显微镜、图像分析系统和为FISH检测器械定制的软件应用程序组成的一种器械。该器械的预期使用是配合FISH检测器械进行体外诊断，其根据对细胞色彩、大小和形状的识别辅助进行细胞的探查、计数和分类，同时还辅助对福尔马林固定和石蜡包埋人类组织试样间期细胞核中的FISH信号进行检测和计算。

**5. 健康风险**

FDA已确认了与该类型器械有关的健康风险。该风险是按说明操作时出现故障或对结果解释错误造成的，可导致患者管理不当，其中包括漏诊和不当治疗。假的低荧光信号计数或假阴性结果可导致延迟发现疾病、疾病复发和疾病预后或虚假的治疗反应指征。虚假的高荧光信号计数或假阳性结果可导致不必要监测、不当治疗决策或不充分治疗。另外，在不考虑其它临床因素的情况下应用测定结果调整治疗方案可造成风险。

FDA在下表中确认了本文件要解决的通常与使用FISH自动化计数系统有关的健康风险。如下表所示，本指导性文件对用来减轻该确认风险的推荐控制措施进行了描述。贵公司在提交上市前通告前应进行风险分析，识别贵公司的器械特有的任何其它风险。在上市前通告中应对风险分析方法加以描述。如果贵公司选择采用替代方法处理本文件确认的特定风险或确认了这些风险的附加风险，应提供足够细节支持贵公司处理风险所采用的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **确认风险** | **建议采取的缓解措施** |
| 患者管理不当 | 第6、7、8节 |

**6. 性能特征**

**器械描述**

我们建议贵公司在510（k）提交资料中包含对FISH方法的描述。贵公司采用该方法发现疾病或感兴趣的身体状况。贵公司在文件中还应包含对特定FISH检测试剂盒中试剂成分的描述。

**通用研究建议**

贵公司为提交510（k）提交资料而对贵公司的FISH自动化计数系统进行确认时所使用的检测器械应为合法销售的（经FDA许可或批准）FISH检测器械。对下面描述的临床前性能研究而言，我们建议只要可能贵公司就应包含采自预期使用人群（如乳腺癌患者）的患者样品。不可能做到这一点时，可使用加标正常样品或采自代表性阳性和阴性培养细胞的样品。然而，我们警告在评价时不要将加标样品或培养细胞样品作为唯一基质。这是因为它们不可能对性能特征提供准确评定。在临床研究中应包含采自预期使用人群（如乳腺癌患者）和相应对照组的患者样品。我们建议贵公司至少在3个外部场所对这种检测器械进行评价。通常贵公司应在器械最终使用的检测环境中（即中心实验室）由将要在临床实践中从事检验工作的人员对器械性能进行评定。贵公司首先应对来自不同场所的数据分别进行分析，对任何场所内差异做出评价，并将分析结果包含在510（k）总结报告中。如果贵公司能证明各场所的结果无明显差异，可将各场所的结果合并后放在包装说明书中。开始临床研究前，贵公司可与免疫学和血液学检测器械部联系。

为方便我们在审查期间能理解验收标准或数据汇总，我们建议贵公司适当提供有关研究方案的具体信息。例如，在提及国家临床实验室标准委员会（NCCLS）的研究方案或操作指南时，我们建议贵公司指出贵公司遵从了研究方案或操作指南中的哪些具体内容。我们还建议贵公司在标签中包含研究方案的具体信息，这对帮助用户理解标签信息可能是必要的。

**软件确认**

关于该器械有关的所有程序，贵公司均应提供软件确认的证明文件。在FDA指南“**医疗器械软件上市前审查需提交的内容指南；终稿**”和“**医疗器械现有软件使用指南；终稿**”中包含了推荐证明文件的信息。

我们认为在II类FISH自动化计数系统中使用的软件可能符合这些器械指导性文件中给出的定义，但有较低或中等水平的关注，这取决于具体被测物与软件应用程序对诊断的影响。因此，贵公司应提供对该器械的关注处于适当水平的证明文件。

**具体性能特征**

**重现性**

我们建议贵公司对该器械的批内重现性、日间重现性和场所间重现性特征加以描述。我们建议在可能情况下采用患者样品评定重现性。含有已知数量代表性阳性和阴性细胞的培养细胞样品亦可用来补充这些研究之不足。这些样品覆盖的范围应适合于贵公司的器械。贵公司还应对相关细胞计数的重现性进行评价，包括接近医疗决策截断点和接近可报告范围限值的测定结果。

我们建议贵公司在研究描述中包含下列内容：

* 样品类型（如福尔马林固定乳腺癌试样、石蜡包埋乳腺癌试样）
* 批内重现性、日间重现性和场所间重现性的平均值、标准差和变异系数
* 重现性研究方案的运行场所
* 天数、测定次数和观察值数

贵公司应确认哪些因素在评价期间保持不变，哪些因素有所变化，并描述计算方法或适当引用国家临床实验室标准委员会（NCCLS）操作指南。

**对照确认**

如果可能的话，贵公司应提供适当对照用于该器械。对用于该器械的对照样品，应根据可接受的研究方案进行开发和确认。对照应对阴性和阳性样品具有代表性且接近医疗决策点。

我们建议贵公司在对照材料描述中包含下列内容：

* 所开发对照的类型和水平
* 样品类型（如福尔马林固定培养细胞株、石蜡包埋培养细胞株）
* 样品中加标细胞的数量（如果适用的话）
* 确认方法
* 预期值

**7. 方法比较**

不同的细胞选择和计数系统可能建立在不同的生物学选择和检测试剂的基础之上，不同器械的检测仪表可能存在很大差异，因此，FDA建议贵公司将自己的FISH自动化计数系统的结果与比较器械所用参比方法（如获得许可的手工计数法）的结果进行比较。另外，贵公司为提交510（k）提交资料而对自己的FISH计数系统进行确认时所用的检测器械应为合法销售的FISH检测器械。开始比较研究前，贵公司可与免疫学、血液学和病理学检测器械部联系，征求FDA对贵公司研究计划的意见。

**临床研究**

贵公司应通过统计学分析对贵公司的器械和手工计数法在荧光信号选择和计数方面的异同进行比较，从而证明FISH检测器械手工计数法和自动计数法的临床等同性。为了证明这一点，贵公司可按照NCCLS指导性文件EP9-A“采用患者样品进行方法比较和偏差估计”的描述，对1份合适的患者样品进行检测，然后采用手工计数法和自动计数法对它们进行评价。根据设计方案的要求，贵公司应采用适当的统计检验法确定灵敏度、特异性和一致性或阳性率、阴性率和总一致率。贵公司想得到的任何其它结论（如与手工评价相比评价时间缩短）均应得到临床确认研究的支持。

我们建议贵公司在临床确认研究计划中包含下列内容：

* 各个评价场所均有3个或3个以上研究人员参加研究，其中1个或1个以上在美国。
* 研究开始前对外部评价场所建立统一的研究方案。在收集数据的整个过程中均应遵从研究方案。必须做出更改时，应将更改内容记录在案并做出合理说明，以便能正确解释数据。
* 在所有研究中采用适当方法进行质量控制。
* 要求机构审查委员会（IRB）进行监督时，由IRB对评价研究的执行情况进行审查。
* 采用适当的知情同意书招募患者；如果使用临床试样，确保根据要求获取适当的知情同意书。

关于贵公司研究的样本量和样本选择，我们提出以下建议：

* 开始临床研究前，贵公司应确定样本量和样本选择方法（如纳入和排除标准）。样本量应有足够的统计效力或能力发现临床意义的差异。对于患病率低的疾病或健康状况，采用交替逼近法可能比较合适。
* 贵公司应充分采集预期使用描述中要求的所有临床试样基质（如福尔马林固定乳腺癌组织、石蜡包埋乳腺癌组织）。我们还建议贵公司对如何选择样本以及选择样本时是否考虑特定临床结局或其它特征提供清晰描述。

在贵公司的510（k）提交资料中应包含对内部场所（即制造商的场所）和外部场所研究方案的描述与结果。贵公司还应对如何解决上述研究计划和样本选择方面的问题做出描述。贵公司还应描述下列事项：

* 比较器械或参比方法（金标准比较）。
* 患者样品（纳入/排除标准、临床状态或按何标准诊断、人口特征和患病率、试样类型、患者编号、每个患者的样品编号）。
* 参与分析的试验数据，每个研究人员做出的结论，如果统计学和临床上证明合理，将所有研究人员的结果加以合并后做出的结论。
* 对贵公司所用统计方法的描述
* 与该器械有关的已发表信息和/或临床数据的总结（如果贵公司认为该总结支持贵公司的主张）。
* 采用贵公司的器械所得自动计数结果与参比方法所得结果（如手工计数）的比较。根据NCCLS EP9-A2第4.1-8.3部分描述的方法计算比较结果。
* 数据分层和按临床状态（如阳性或阴性）所做分析。
* 根据贵公司的设计情况对灵敏度、特异度和一致性或阳性率、阴性率和总一致率置信区间的确定。

**8. 标签**

上市前通告中应包含符合21 CFR 807.87(e)要求、有足够细节的标签。下列建议的目的是帮助贵公司准备符合这些要求的标签。尽管批准510（k）提交资料不需要最终标签，但将医疗器械引入州际贸易前，其最终标签必须符合21 CFR第801部分和21 CFR 809.10部分的要求。本指导性文件中的标签推荐规范与21 CFR第801部分和21 CFR 809.10部分的要求一致。

**使用说明**

为符合21 CFR 807.87部分的要求，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该器械处理为FISH分析制备的载玻片做出描述，并强调对当地/机构培训项目的需求。这些项目是为方便用户熟悉器械特点和如何以安全、有效的方式使用器械而设计的。

**局限性**

我们建议贵公司在标签中提供有关该器械局限性的信息，对在什么条件下可能改变测定结果做出描述。

**质量控制**

为减轻结果不准确造成的风险并帮助用户验证该测定方法和器械工作状况正常，我们建议贵公司在标签中提供对质控推荐规范的描述。

**注意事项和警告**

我们建议贵公司在标签中强调不应仅根据利用该器械获得的结果做出患者管理和治疗的决定，而是始终结合其它可接受的临床评定方法做出决定。

1新510（k）范本

2推荐格式见使用说明表格（PDF文件大小：1.03 MB）。

3如果FDA根据验收标准做出了实质等同认定，在将目标器械引入州际贸易前应对其进行检测并表明符合这些验收标准。如果成品器械不符合这些验收标准并从而与获得许可的510（k）提交资料中描述的器械存在差异，FDA建议文件提交者采用相同标准评定对合法销售器械的修改部分（21 CFR 807.81(a)(3)），判定销售成品器械前是否需要提交新510（k）提交资料并获得许可。

4见符合公认标准声明的必要元素（适用于所有上市前通告510（k）提交资料的清单）。

