**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：诺如病毒血清学试剂**

**文件发布日期：2012年3月9日**

有关本文件的问题，请通过拨打电话301-796-6694或电子邮件steven.gitterman@fda.hhs.gov联系Steven Gitterman。



**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
微生物学器械部**

**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，文件管理部（5630 Fishers Lane，rm。1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852），供部门审议。电子评论请提交至[http：//www.regulations.gov](http://www.regulations.gov)。请使用宣布提供指南的联邦公报通告中列出的案卷编号标识所有评论。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。贵公司还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，接收本指南的电子副本，或发送传真请求至301-827-8149以获得硬拷贝。请使用文件编号1767来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[1. 引言 4](#_Toc479523549)

[2. 诺如病毒- 背景 4](#_Toc479523550)

[3. 上市前通告- 背景 5](#_Toc479523551)

[4. 范围 6](#_Toc479523552)

[5. 健康风险 6](#_Toc479523553)

[6. 器械描述 7](#_Toc479523554)

[a. 预期用途 8](#_Toc479523555)

[b. 试验方法 8](#_Toc479523556)

[c. 辅助试剂 9](#_Toc479523557)

[d. 使用贵公司器械的试验程序 10](#_Toc479523558)

[e. 样本存储和运输条件 11](#_Toc479523559)

[f. 解释试验结果/报告 11](#_Toc479523560)

[7. 性能特性 12](#_Toc479523561)

[a. 一般研究建议 12](#_Toc479523562)

[b. 分析研究 12](#_Toc479523563)

[c. 控制 18](#_Toc479523564)

[d. 样本采集与处理 18](#_Toc479523565)

[e. 测定临界值 19](#_Toc479523566)

[f. 临床研究 19](#_Toc479523567)

[8. 标签 25](#_Toc479523568)

[a. 预期用途 25](#_Toc479523569)

[b. 器械描述 25](#_Toc479523570)

[c. 程序 25](#_Toc479523571)

[d. 使用说明 25](#_Toc479523572)

[e. 警告，预防措施和局限性 25](#_Toc479523573)

[f. 样本采集 26](#_Toc479523574)

[g. 试验结果解释 26](#_Toc479523575)

[9. 上市后措施 27](#_Toc479523576)

**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：诺如病毒血清学试剂**

1. **引言**

本特殊控制指导性文件编制用于支持将诺如病毒血清学试剂分类为II类（特殊控制）。这些器械可检测人粪便样本中的诺如病毒抗原，在个体患者患有急性肠胃炎症状且该个体患者在流行病学上与具有急性肠胃炎症状的其他患者相关的情况下辅助诊断诺如病毒感染以及/或在流行病学上患者与急性肠胃炎症状相关的情况下辅助将诺如病毒鉴定为急性肠胃炎暴发的病因。用于检测诺如病毒抗原并基于ELISA的测定是一种定性酶免疫测定，检测人粪便样本中是否存在诺如病毒抗原。本文件不涉及诺如病毒核酸扩增测定，但是本文件中所述的概念可能有助于开发基于核酸的诺如病毒检测器械。有关诺如病毒核酸扩增测定提交的更多信息，请联系体外诊断器械评估和安全办公室的微生物学器械部。

如果将指导性文件指定为特殊控制文件，则意味着任何目前正在上市或打算上市诺如病毒血清学试剂的公司都需要解决本特殊控制指南中涉及的问题。该公司需要证明其器械可通过满足本指南的建议或通过可提供等同的安全性和有效性保证的其他方法解决本指南中确定的安全性和有效性问题。

1. **诺如病毒- 背景**

诺如病毒是造成急性肠胃炎的主要原因；由诺如病毒引起的肠胃炎可因不明来源而偶尔发生，或者在半封闭环境（例如疗养院和游轮）中暴发。感染可在人与人之间或通过共同来源（如受污染的食物或水）传播。在高达30％的患者中，感染可能呈无症状性；在症状性患者中，呕吐和腹泻的症状通常在暴露后1-2天发生，并持续2-3天。儿童和成人的疾病表现可能有所不同，儿童更容易发生呕吐。感染在患有脱水并且不能维持体液平衡的患者中可能危及生命。病毒在感染后平均4周内随粪便排泄出来，但在免疫受损的患者中此类排泄可能延迟。

诺如病毒（诺如病毒属，杯状病毒科）是组相关、具有单链RNA的无包膜病毒，其可在人类和其他哺乳动物中引起急性肠胃炎。研究者已经对五种不同的诺如病毒基因组（GI-GV）进行说明，但仅是根据基因组I（大约8种基因型）、基因组II（大约19种基因型）和基因组IV（1种基因型）对人类病原体进行说明。基因组II /基因型4病毒（GII.4）是美国急性肠胃炎暴发的最常见原因；其他基因型通常较不常见。基因组IV诺如病毒是美国疾病的罕见病因。不同诺如病毒基因型的患病率可能随地理区域以及在相同区域随时间的变化而变化。诺如病毒也可能因VP1主要结构蛋白的变化在时间推移中演变。

1. **上市前通告- 背景**

FDA认为，与一般控制组合时，特殊控制将足以对诺如病毒血清学试剂的安全性和有效性提供合理的保证。如果将指导性文件指定为特殊控制文件，则意味着任何目前正在上市该类型器械的制造商应当（1）遵守联邦食品，药品和化妆品法案（FD＆C法案）的一般控制，包括上市前 21 CFR 807子部分E中所述的通告要求，（2）解决本指导性文件中确定的有关安全性和有效性的具体问题，以及（3）在上市器械之前从FDA获得实质等同性测定。

本指导性文件确定诺如病毒血清学试剂的分类法规和相关产品代码（请参见第4节 - 范围）。此外，本指导性文件的其他部分还列出健康风险，并说明如果制造商遵循并结合一般控制，通常可解决与这些器械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。本文件应补充其他有关上市前通告提交具体内容要求的FDA文件。贵公司还应参考21 CFR 807.87和CDRH的器械建议，其网址为：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/default.htm

有关简化和传统510（k）的内容和格式的指南可以在以下网址获得：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm0 84365.htm。

1. **范围**

本文件的范围限于以下列出的器械，如21 CFR 866.3395中所述，其中，器械代码为OUC。本指南中包含的建议还可以帮助未来不属于此类现有分类的诺如病毒诊断器械的制造商确定如何遵守适用于其器械的要求，包括将受制于法案（“重新分类”）第513（f）（2）节的初次分类要求的器械，以及尝试确定与未来重新许可的器械相比实质等同性的后续器械。此类器械的制造商应与FDA联系，了解本指南中的建议如何适用于其器械。

在配套规则中，FDA已确定根据21 CFR 866.3395分类的此类器械，如下所示：

**21 CFR 866.3395** – 诺如病毒血清学试剂

1. 标识。诺如病毒血清学试剂。诺如病毒血清学试剂是由用于血清学试验中的抗原和抗血清组成的器械，其用于检测粪便样本中是否存在诺如病毒抗原。这些器械可在个体患者患有急性肠胃炎症状且该个体患者在流行病学上与具有急性肠胃炎症状的其他患者相关的情况下辅助诊断诺如病毒感染以及/或在流行病学上患者与急性肠胃炎症状相关的情况下辅助将诺如病毒鉴定为急性肠胃炎暴发的病因。
2. 分类。II类（特殊控制）。本特殊控制是FDA的指导性文件，其标题为“II类特殊控制指导性文件：诺如病毒血清学试剂”。有关本指导性文件的可用性，请参见§866.1（e）。
3. **健康风险**

FDA已确定假阴性试验和假阳性试验结果的风险，其中，这两种结果均可能造成个人和/或公共卫生后果，因为健康风险与这种需要特殊控制的器械相关。这些风险以及用于解决这些风险的推荐位置于下表总结。

诺如病毒检测器械未按预期执行或结果解释中存在错误可能具有显著影响的误诊。在对个体患者进行诊断时，这可能使特定个体的管理不当；例如，不正确的阴性试验结果（假阴性结果）可能导致抗生素使用不当，或不正确的阳性试验结果（假阳性结果）可能导致正确诊断延迟。或许更重要的是，由于假阴性结果而未能确定诺如病毒暴发的原因有可能暴发进一步传播和/或需要进行不必要的额外调查；在暴发调查期间，不正确的阳性结果可能会致使医院对患者实施不必要的限制和/或在环境去污染方面耗费大量努力，以及可能使真正病原体的鉴定延迟。

诺如病毒感染的症状（例如，恶心，呕吐和腹泻）与急性肠胃炎的其他原因类似。在缺乏将诺如病毒感染与肠胃炎的其它病因区分开来的明显症状或体征的情况下，诺如病毒诊断试验的结果可能具有极大影响并可将疾病成因归于诺如病毒感染。

在下表中，FDA已经确定通常与使用需要特殊控制的诺如病毒血清学试剂相关的问题。本指导性文件以及子部分21 CFR 866.3395中含有建议用于缓解这些已确定问题的措施，如下表所示。我们建议贵公司在提交上市前通告之前，还须进行风险分析，以确定贵公司的器械所特有的其他任何风险。上市前通告应对风险分析方法进行。如果贵公司选择使用替代方法来解决本指导性文件中确定的特定风险，或者识别出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** |
| 如果某一个体生成假阳性试验结果，则可能导致所需抗生素治疗潜在延迟（适当时），并且可能使针对真正的疾病原因进行实验室评估不太彻底；在暴发调查时，假阳性结果可能导致对环境进行不必要的干预和/或对患者实施严格限制。 | 第7节（性能特性）第8节（标签） |
| 如果某一个体生成假阴性试验结果，则可能导致对急性胃肠炎的其他原因（包括可能的抗生素暴露）进行不必要的治疗；在暴发的情况下，假阴性结果可能延迟识别暴发的原因和诺如病毒感染进一步传播。 | 第7节（性能特性）第8节（标签） |

1. **器械描述**

在贵公司的510（k）提交资料中，贵公司必须根据21 CFR 807.92（a）（3）的要求标识合法销售的比较器械。贵公司还应为贵公司的器械标识适用法规和产品代码；强烈建议贵公司纳入一个表格，其中，表格须概述比较器械（或其他合法销售的、用于相同预期用途的器械）和贵公司的器械之间的相似性和差异。我们建议贵公司引用适当的同行审查文章，支持将贵公司的器械用于其预期的诊断用途以及结合到器械设计中的特定试验原则。我们建议贵公司详细说明每个器械成分。

此外，我们建议贵公司纳入以下描述信息，充分表征贵公司用于检测人类粪便样本中的诺如病毒抗原的器械。

1. **预期用途**

预期用途应指定分析物和靶标的性质（例如，由器械检测到的诺如病毒和特定基因组/基因型）、使用限于粪便样本、使用试验的临床适应症以及试验所适用的特定人群。预期用途应说明试验为定性试验以及任何特定的使用条件。预期用途还应当明确说明该试验是用于对个体患者（即散发性诺如病毒感染）进行诊断以及/或用于暴发调查期间的诊断已作为临床是一种的一部分。

在贵公司的510（k）中，贵公司应清楚说明与贵公司产品预期用途相关的以下信息：

* 贵公司的器械设计用于检测的诺如病毒基因型的特性或其他公认表征（即毒株反应性）。
* 如何将器械试验结果用于辅助对来自症状性患者的样本中的诺如病毒进行的实验室鉴定。
1. **试验方法**

贵公司应该详细说明贵公司的器械所使用的方法。这应包括对适用于贵公司的器械的以下成分进行说明：

* 将使用的具体试验方法，例如免疫测定或免疫层析方法。
* 单克隆抗体对相关诺如病毒基因组/基因型的特异性。
* 与选择特定基因组/基因型靶标的原理有关的信息。
* 测定的限制因素，例如移液，孵育，洗涤和混合。
* 样本类型（例如粪便样本），采集和处理方法。
* 所提供或建议使用的试剂组分及其在系统中的功能（例如，固体支持物、缓冲液、荧光染料、化学发光试剂、底物，缀合物、其它试剂）。
* 涉及使用贵公司器械的仪器，包括系统中的组件及其功能。
* 从原始数据到报告结果（例如，如何将原始信号转换为数值）的计算路径（如果适用）。这将包括充分的软件空间以用于识别和处理数据集中的明显问题。其还将包括背景调整和标准化（如果适用）。
* 非标准设备或方法的插图或照片（如果适用）。

适用时，贵公司应说明贵公司器械的设计控制质量标准，其用于解决或缓解与检测诺如病毒的免疫测定程序相关的风险，例如：

* 减少因污染造成的假阳性。
* 制定或建议用于抗原蛋白提取和纯化的验证方法，以从粪便样本中产生合适质量和数量的诺如病毒，从而与贵公司的试剂结合用于试验系统（如果适用）。贵公司应该针对贵公司的测定其预期用途中声称的不同样本类型提供合适的验证提取方法。
* 优化贵公司的试剂和推荐工具的试验程序。

在贵公司的510（k）中，贵公司应提供性能信息，支持设计控制质量标准已得到满足的结论。贵公司还应提供信息以验证贵公司的试剂设计（例如，选择特异性抗体的原理）。请参见第7节- 性能特性。

1. **辅助试剂**

辅助试剂是在器械标签中指定为“需要但未提供”的试剂，以便进行如其使用说明中所示的测定，并达到测定标签中所声明的试验性能。就本文件而言，相关辅助试剂是根据制造商和目录或产品型号或其他特定名称指定的辅助试剂，以使贵公司的器械达到其标记的性能特性。例如，如果贵公司的器械标签规定须使用特定品牌的试剂（例如，“X牌提取缓冲液”），则使用任何其他提取缓冲液可能会使贵公司的标签中报告的器械性能特性有所变化，那么就本文件而言，X牌提取缓冲液则为相关辅助试剂。[[1]](#footnote-0)

相比之下，如果贵公司的器械需要使用95％乙醇，任何含有95％乙醇的品牌将允许贵公司的器械达到贵公司的标签中提供的性能特性，那么就本文件而言，95％乙醇并非一种相关的辅助试剂。

如果贵公司器械的使用说明指定一个或多个相关辅助试剂，贵公司应该说明贵公司如何确保使用贵公司的器械和这些辅助试剂并根据贵公司说明进行的试验结果将与贵公司的上市前提交资料中所确定的性能一致。贵公司的计划可能包括应用质量体系方法、产品标签或其他措施。

为解决本特殊控制的这一方面，贵公司的510（k）提交资料应涉及下述成分。FDA将评估贵公司的计划是否有助于缓解器械所带来的风险以确定其实质等同性。

1. 贵公司应该在贵公司的510（k）中纳入针对辅助试剂的使用而进行的风险评估，其中应包括与试剂质量和变异性管理相关的风险、与辅助试剂直接提供的使用说明与贵公司用贵公司的测定提供的使用说明之间不一致相关的风险以及可能带来使贵公司的测定结果不正确的风险的任何其他问题。
2. 使用贵公司的风险评定作为适用性的基础时，贵公司应在贵公司的510（k）中说明贵公司如何通过对辅助试剂实施任何必要的控制来缓解风险。这些可能包括（如果适用）：
* 使用标签以确保适当使用辅助试剂（有关详细讨论，请参见“标签”）。
* 评估用户是否遵守辅助试剂标签说明的计划。
* 辅助试剂的材料质量标准。
* 鉴定试剂批次，以确保贵公司器械的性能适当。
* 稳定性试验。
* 投诉处理。
* 纠正和预防措施。
* 在辅助试剂出现可影响测定性能的问题时对用户进行警告的计划。
* 为了确保安全有效使用贵公司的试验以及指定的辅助试剂，应根据贵公司器械的使用说明解决任何其他问题。

此外，贵公司应提供试验数据，确定贵公司提供或推荐的质量控制足以检测辅助试剂的性能或稳定性问题。

如果贵公司对辅助试剂的鉴定、使用或控制有疑问，请联系FDA以获得建议。

1. **使用贵公司器械的试验程序**

在贵公司的510（k）提交资料中，贵公司应详细说明贵公司器械的操作原理。我们建议贵公司具体说明试验条件、程序和控制，其旨在防止可能产生假阳性和假阴性结果或可能产生生物安全危害的情况。这些包括但不限于：

* 任何外部控制和/或内部控制的说明或建议（例如，监测测定性能的样本阴性控制和/或内部控制）。
* 整个试验程序的设计，包括纳入建议试验程序的控制成分。
* 用于监测可对测定性能和检测产生不利影响的程序错误或因素（例如，试剂的降解）的功能和其他控制。

我们建议贵公司对贵公司的使用说明中纳入用以缓解与诺如病毒试验相关的风险的所有其他程序、方法和实践进行说明（见第8节 - 标签）。

1. **样本存储和运输条件**

如果贵公司已对样本存储条件和/或运输条件提出建议，贵公司应该证明贵公司的器械在建议存储期间的几个时间点和在推荐的温度范围的两端可为已存储样本产生相同的结果。如果建议使用运输介质进行存储或运输，则贵公司应进行适当研究，证明样本保存在培养基中时器械将如述发挥作用。

1. **解释试验结果/报告**

在贵公司的510（k）中，贵公司应该说明如何确定阳性、阴性、不定（如适用）或无效结果以及如何对其进行解释。在贵公司的510（k）提交资料中，贵公司应该指示测定中所有输出的临界值。

贵公司应提供用于定义阴性测定结果的特定临界值。如果测定仅具有两种可能的输出结果（例如，阳性和阴性），则该临界值也可定义阳性测定结果。

如果测定具有不定区域，则应提供不定区域的临界值（限值），并建议用户如何追踪不定结果。如果贵公司对最初的不定结果的解释涉及重新试验，贵公司的510（k）应该处理：

* 应通过相同的测定还是不同方法进行重新试验。
* 应使用同一制剂、新的提取物还是新的患者样本进行重新试验。
* 如果通过与初始试验相同的测定进行重新试验，通过组合初始不定结果和重新试验后的结果来定义最终结果的算法。（该算法应在评估测定临床性能的关键临床研究之前开发。）

如果测定具有无效结果，贵公司应说明如何对无效结果进行定义。如果内部控制是确定无效结果的一部分，则贵公司应对每种可能的控制结果组合进行解释，以定义无效结果。贵公司应该提供有关如何追踪任何无效结果的建议，即该结果是否应报告为无效或是否建议进行重新试验。如果建议进行重新试验，贵公司应该提供类似于重新测试不定结果的信息（即是否应使用同一样本的新等分试样或新的患者样本进行重复试验）。

此外，贵公司应说明如何随时间推移监控结果来识别由于病毒遗传谱系中的生物学变化而导致的性能变化，或者当患病率从评估贵公司的产品时的现有患病率变化时的性能变化。

1. **性能特性**
2. **一般研究建议**

贵公司的510（k）提交资料应纳入有关贵公司所进行研究的详细描述性信息，确定以下概述的每个性能特性。

建议进行前瞻性临床研究，确定贵公司的器械在类似于拟定预期用途的条件下的性能。一般来说，对于临床研究和分析精确性研究，我们建议贵公司在3个站点进行试验，其中，这些站点应代表贵公司打算销售该器械的站点（例如临床实验室站点）。

为了使FDA在我们进行审查期间准确地解释贵公司的申请中包含的验收标准和数据摘要，我们建议贵公司在贵公司的510（k）提交资料中提供适当的特定信息以说明贵公司在测定开发期间使用的方案。此信息对于帮助用户理解标签中的信息也很重要。当提及临床和实验室标准研究所（CLSI）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。

我们建议贵公司在启动临床研究计划之前与FDA联系，获取有关贵公司的预期研究以及计划纳入贵公司510（k）提交资料中的预期用途反馈。

1. **分析研究**

我们建议贵公司在贵公司的510（k）中为贵公司的诺如病毒免疫测定确定以下性能特性：

**(1)分析灵敏度**

(a)检测限

我们建议贵公司使用连续稀释并良好表征的诺如病毒阳性粪便样本来确定器械的检测限（LoD）。应当对至少一个良好表征的基因组I和一个良好表征的基因组II样本（优选GII.4）测定LoD。试验可以包括对原始样本的20％重量/体积（w / v）制剂进行的分析，以及6个对数的进一步稀释，其中，应对每个样本重复进行此类操作三次。

应根据诺如病毒的水平（表示为病毒粒子数/粪便样本的克数和RNA拷贝数/粪便样本的克数）对该器械的检测限（LoD）进行估计。在贵公司器械进行的3个试验中，至少使2个试验结果为阳性。应通过在拟定LoD浓度下至少额外重复20次并证明在95％的时间内可检测到病毒来证实预期LoD。

为了确定稀释物的绝对病毒粒子数，应当在最低稀释度（即，初始稀释度）下对贵公司的诺如病毒阳性样本进行电子显微镜（EM）试验，其中病毒粒子数目可以通过EM可靠计数。对于每个较高稀释度，病毒粒子/粪便样本的克数中的绝对病毒粒子数可以根据最低稀释度推定。

为了确定稀释物的RNA拷贝数，应当使用充分表征和已确认的实时逆转录酶聚合酶链反应（RT-PCR）。（请参见第7.f.节中的“参考测定”）应当从实时RT-PCR试验中为每个稀释确定RNA拷贝数。

用于EM试验和实时RT-PCR测定（和方案来源）的方案应包括在贵公司的510（k）提交资料中；这些方案也可以在开始分析研究之前作为IDE前提交资料提交给FDA以供审查。

(b)毒株反应性

应通过免疫测定来对一组具有良好表征的粪便样本进行测试，确定器械毒株反应性。该小组的状态应使用诺如病毒基因组的部分区域的双向测序，鉴定基因组和基因型水平的毒株。

建议在贵公司的毒株反应性研究中对以下诺如病毒毒株进行测试：

基因组I：GI.1，GI.2，GI.3，GI.4，GI.5，GI.6，GI.7，GI.8

基因组II：GII.1-10，GII.12，GII.13，GII.14，GII.15，GII.16，GI1.17

基因组IV：GIV.1

贵公司应该引用文献和/或其他证据，将诺如病毒毒株从贵公司的研究中排除。此外，基于在器械开发时的临床和流行病学趋势，其他毒株也可能被排除。

毒株反应性研究的方案应当指定在毒株反应性研究期间使用的病毒接种物；建议对“高阳性”接种物和接近检测限的浓度（即“低阳性”）进行测试。

毒株反应性试验的结果，即经产品或未经产品检测的毒株，应该列在产品标签中。

**(2)分析特异性**

(a)交叉反应性

我们建议贵公司针对表1中列出的非诺如病毒胃肠道病原体对潜在交叉反应性进行测试。应该在医学相关的病毒和细菌水平对交叉反应性进行测试，其中，对于细菌该水平通常为106 cfu / ml或更高，而对于病毒，其则为105pfu / ml 或更高。在试验前应确认用于交叉反应性研究的病毒和细菌毒株的同一性和滴度。

**表1.推荐用于交叉反应性研究的微生物。**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **供试微生物** | **类型/毒株** | **供试微生物** | **类型/毒株** |
| **细菌：** |  |  |  |
| *不动杆菌* |  | *沙门氏菌* |  |
| *豚鼠气单胞菌复杂* |  | *沙门氏菌* |  |
| *嗜水气单胞菌复杂* |  | *葡萄球菌（液化杆菌）* |  |
| *弯曲杆菌* |  | *志贺氏菌* |  |
| *空肠弯曲杆菌* |  | *志贺氏菌* |  |
| *柠檬酸杆菌* |  | *毒素生产金黄色葡萄球菌（食物中毒）* |  |
| *艰难梭菌毒素A / B生产者* |  | *无乳链球菌* |  |
| *索氏梭菌*  |  | *链球菌停乳链球菌* |  |
| *阴沟肠杆菌* |  | *霍乱弧菌* |  |
| *粪肠球菌* |  | *副溶血弧菌* |  |
| *屎肠球菌* |  | *病毒链球菌* |  |
| *大肠杆菌* | O157：H7 | *耶尔森菌* |  |
| *大肠杆菌* | O26 |  |  |
| *大肠杆菌* | O45 | **病毒：** |  |
| *大肠杆菌* | O103 | 星状病毒 |  |
| *大肠杆菌* | O111 | 腺病毒 |  |
| *大肠杆菌* | O121 | 柯萨奇病毒 |  |
| *大肠杆菌* | O145 | 埃克病毒 |  |
| *埃希氏菌* |  | 轮状病毒 |  |
| *幽门螺杆菌* |  | 札幌病毒 |  |
| *乳酸乳球菌* |  |  |  |
| *单核细胞增生李斯特菌* |  | **真菌/寄生虫/其他：** |  |
| *摩根氏菌* |  | 蜡状芽孢杆菌毒素 |  |
| *类志贺毗邻单胞菌* |  | 囊状囊虫 |  |
| *奇异变形杆菌* |  | 白色念珠菌 |  |
| *普通变形杆菌* |  | 隐孢子虫 |  |
| *普罗威登斯菌* |  | 溶组织内阿米巴 |  |
| *铜绿假单胞菌* |  | 贾第鞭毛虫 |  |
| *荧光假单胞菌* |  | 志贺毒素STX1 |  |
| *恶臭假单胞菌* |  | 志贺毒素STX2 |  |
| *沙门氏菌* |  |  |  |

(b)干扰

我们建议贵公司进行全面的干扰研究。潜在的干扰物质包括但不限于以下：血液、粘蛋白、用于缓解便秘或腹泻的常用药物、抗生素和镇痛药；潜在干扰物质的示例见表2。

贵公司应在其潜在与医疗最相关的浓度（“最坏情况”）下对每种干扰物质进行评估；如果未观察到显著效果，则无需进行进一步试验。干扰试验应该至少在三个样本上进行，其中，分析物浓度高于临界值，而三个样本则低于临界值。

**表2. 推荐用于干扰研究的物质**

|  |  |
| --- | --- |
| **物质** | **注释** |
| 粘蛋白：牛下颌腺，I-S型 | 纯化的粘蛋白 |
| 人类血液 | 血红蛋白和血浆蛋白 |
| 硫酸钡 | 对比介质 |
| 洛哌丁胺 | 洛哌丁胺中的活性成分和几种抗腹泻药物 |
| 碱式水杨酸铋 | 水杨酸铋中的活性成分和几种抗腹泻药物 |
| 硬脂酸/棕榈酸（1：1）（脂肪酸） |  |
| 阿莫西林 | 常用的抗生素 |
| 甲硝唑 | 常用的抗生素 |
| 对乙酰氨基酚 | 常用的镇痛剂 |
| 布洛芬 | 常用的镇痛剂 |
| 阿斯巴甜 | 常用的人造甜味剂 |

**(3)精确性**

(a)实验室内的精确性/重现性

我们建议贵公司在测定内、测定间和批次间进行精确性研究。贵公司应该通过至少进行12天试验（不一定连续）来对变异性来源进行测试，如操作者、天数和测定运行，其中，每次运行时对每个样本重复测试3次。试验组应由4-6个样本组成，其涵盖整个医学相关分析物浓度范围。对于贵公司进行的批次间评估，我们建议至少涵盖三个批次（如适用）。贵公司的重现性研究报告应包括以下信息：天数和运行次数、批次数、操作者数量和应用于研究的验收标准。贵公司可以在内部进行这些研究，即在贵公司自己的公司机构内。

对于无需使用仪器的定性试验，例如免疫层析试验或侧流器械，通常无需进行重现性研究。

(b)实验室间的精确性/重现性

重现性研究的方案可能随测定形式而略有变化，尽管样本组应与上述重现性研究中所述的相同。作为一般指南，我们建议使用以下方法进行重现性研究：

* 在3个试验站点（包括两个外部站点和一个内部站点或3个外部站点）对贵公司试验的重现性进行评估。
* 使用长达五天的试验方案，其中，每天至少运行两次（除非测定设计未涵盖每天运行多次），以及每次运行时对每个小组成员重复测试三次。每天，至少使两名操作者在每个机构处进行试验。贵公司应该根据上市试验后贵公司打算培训用户使用试验的相同范围提供培训。

对于贵公司的试验，我们建议至少包括2-3个诺如病毒亚型（包括GII.4）以及至少三个级别的病毒载量，其中，这些级别应包括接近测定临界值的分析物或输出浓度，例如：

* “高阴性”样本（C5浓度）：分析物浓度低于临床临界值的样本，使得对该样本进行的重复试验结果中约有95％呈阴性（即阳性结果约为5％）。
* “低阳性”样本（C95浓度）：分析物浓度刚好高于临床临界值的样本，使得对该样本进行的重复试验结果中约有95％呈阳性。
* “中度阳性”样本：理想反映临床相关浓度的样本。在该浓度下，可以预期阳性结果约为100％，例如，临床临界浓度的大约2至3倍。

将空白限（LoB）用作临界值时，则浓度C95与检测限（LoD）相同，并且如果LoB确定具有5％的I类误差，则零浓度（样本中不存在分析物）为C5。[[2]](#footnote-1)

有关重现性研究设计的更多信息，请参见CLSI文件EP15-A2。[[3]](#footnote-2)

1. **控制**

我们建议贵公司在分析和临床研究期间每天对试验进行适当控制。贵公司可以联系FDA来获取有关适当控制的更多信息。一般来说，对于基于免疫测定技术的器械，我们建议贵公司进行以下类型的控制：

**(1)阴性控制**

空白样本可以用作阴性控制；空白样本应含有缓冲液或样本提取缓冲液和所有测定组分。该控制用于排除结合反应中的污染或强化背景。但对于在单次试验一次性灌流器或导管中进行的测定，可能无需阴性控制。

**(2)阳性控制**

阳性控制包括靶衣壳蛋白，并用于控制整个测定过程，包括蛋白质提取（如果适用）、测定性能和检测。其设计用于模拟患者样本，并作为单独测定与患者样本同时运行，其中，运行频率由实验室质量体系（QS）确定。但对于在单次试验一次性灌流器或导管中进行的测定，可能无需阳性控制。

* 可接受的阳性测定控制材料的示例包括：
* 来自诺如病毒感染个体的样本。
* 包裹式衣壳蛋白。

**(3)内部控制**

内部控制是针对缀合物抗体或接头的非靶抗体。其可控制试剂的完整性、载体基质和样本中抑制剂的存在。可接受的内部对照材料的示例包括抗小鼠IgG抗体、生物素、链霉亲和素和抗过氧化物酶。其可能仅适用于在单次试验一次性灌流器或导管中进行的测定。

1. **样本采集与处理**

该测定应限于在生病期间一次采集的粪便样本，此时，诺如病毒应可能从样本中分离。

靶标的质量和数量可以很大程度上依赖于采集方法、处理（例如，运输、存储时间和温度）等因素。贵公司将在贵公司的510（k）中提供的试验结果应确认器械是否在标签中推荐的所有条件下均保持可接受的性能（例如，准确性、重现性）。例如，贵公司应该使用在推荐的时间和温度条件下存储和/或运输的样本等分试样进行分析，评估推荐的存储时间和温度（包括冻融循环）对样本稳定性的影响。贵公司应该为所有样本稳定性参数说明贵公司的验收标准。

应使用所有适用的州和联邦生物安全指南采集和处理样本以用于病原体鉴定。有关处理样本的标准预防措施，请参见相关临床和实验室标准协会（CLSI）文件的最新版本。[[4]](#footnote-3)

1. **测定临界值**

贵公司的510（k）提交资料应说明如何确定测定临界值（请参见第8.g节-试验结果）。基于临床样本的初步研究的接受者操作曲线（ROC）分析，可通过相关灵敏度和特异性水平对适当临界值的选择进行说明；有关ROC分析的详细信息包括在CLSI文件GP10-A.[[5]](#footnote-4)中。应在贵公司器械所适用的独立人群中对贵公司使用预定临界（和不定区域，如果适用）的器械的性能进行确认（同样请参见第7.f节-临床研究）。

1. **临床研究**

贵公司应该进行临床研究，确定贵公司的器械在测定的特定预期用途下的性能。样本采集的方法可以不同，其依赖于预期用途是否用于在个体患者患有急性肠胃炎症状且该个体患者在流行病学上与具有急性肠胃炎症状的其他患者相关的情况下辅助诊断诺如病毒感染以及/或在流行病学上患者与急性肠胃炎症状相关的情况下辅助将诺如病毒鉴定为急性肠胃炎暴发的病因。对于个体患者的诊断，应当从代表预期使用人群的个体（即具有与急性肠胃炎相符的体征和症状的患者）前瞻性地采集和测试样本。对于这些研究，优选新鲜样本，尽管可用新鲜样本补充前瞻性采集的存档样本。[[6]](#footnote-5)

为使用前瞻性采集的归档样本来评估诺如病毒测定，贵公司应该证明样本冷冻或其他保存技术不会影响分析物的稳定性，且已选择适当档案馆，并已采取适当的措施来识别和消除或减轻研究集中的任何偏差。如果贵公司使用存档样本来评估测定，则应确保样本未被选择性使用，即所有样本均须接受试验。应在试验期间遮掩样本，以避免可能出现的偏差。如果对新鲜和存档/冷冻样本均进行测试，我们建议贵公司分别分析这两组的数据。样本可能为前瞻性采集地存档样本以用于疑似暴发的临床研究。

所执行的每个临床研究的方案应包括在510（k）提交资料中。强烈鼓励申办方在开始临床研究之前与FDA对研究方案进行探讨。

在贵公司的临床试验的设计过程中还应该处理以下问题：

**(1)参考测定**

我们建议贵公司根据适当的参考标准对贵公司器械的性能进行评估和对比；由于诺如病毒有多种基因型，基于复合参考方法的预定算法（即，其中一个以上测定的结果被纳入以作为参考标准的一部分）可能最为合适。复合参照方法应包括良好表征且已确认的实时RT-PCR测定，之后进行常规RT-PCR测定，然后进行双向测序分析。测序应当在两条扩增链上进行（即，双向测序），并应当证明所产生的序列是至少200个碱基对，且此类碱基对均具有可接受的质量（例如，通过PHRED或类似软件包装测量的质量得分为40或更高），并且应该证明其与参考或共有序列匹配。[[7]](#footnote-6)，[[8]](#footnote-7)

为了通过参考方法确定“临床诊断真相”，如果通过常规PCR试验用测序检测到诺如病毒，则其将被视为诺如病毒存在的证据，而不管实时RT PCR试验的结果如何；通过实时RT PCR试验证明为阳性但通过初始常规PCR试验证明为阴性的样本应通过常规PCR试验并使用与原始试验（例如，如果原始扩增是诺如病毒区域D，则为区域扩增）不同的引物进行测试。这在下面的表3中示出。

**表3.通过复合参考方法进行的参考标准试验（‘临床诊断真理’）**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 实时 RT- PCR | 常规 RT-PCR （区域 D +测序） | 常规 RT-PCR （区域 B +测序）\* | 临床诊断真理’ |
| 阳性 | 阳性 | 不适用 | 阳性 |
| 阴性 | 阳性 | 不适用 | 阳性 |
| 阳性 | 阳性\* | 阳性 | 阳性 |
| 阴性 | 阴性 |
| 阴性 | 阳性 | 不适用 | 阴性 |

\*在实时RT-PCR测定证明为阳性但常规RT-PCR区域D试验证明为阴性的情况下，样本应当通过常规RT-PCR 区域 B试验进行额外试验，根据假阳性实时PCR结果确定真阳性样本。

如果FDA已许可或审批、基于NAAT的参考器械不可用于检测诺如病毒，则应当通过分析灵敏度（LoD）和毒株反应性研究来确定在临床试验期间使用的NAAT参考测定的分析性能，具体如下：

(a)检测限（LoD）

应使用实时RT-PCR方法和带双向测序的常规RT-PCR方法对至少一个良好表征的基因组I和一个良好表征的基因组II样本进行测试。试验应包括对20％w / v制剂进行的分析以及6个对数的进一步稀释，其中，对于每个样本应执行三次此类操作。根据实时RT-PCR试验，应确定每次稀释的RNA拷贝数。

贵公司样本的EM试验应在最低稀释度（即初始稀释度）下进行，以确定测定LoD时的绝对粒子数。这无需在每次稀释时重复，但可以根据用于确定颗粒/粪便组织克数中的LoD的最低稀释度推定。

每个参考测定的LoD应基于病毒粒子的数目和RNA拷贝数确定，其中，对于每个参考测定，在3个试验中其至少使2个试验结果为阳性。结果应以表格呈现以直接对比实时RT-PCR试验、常规PCR试验和EM试验的结果。

(b)毒株反应性

应针对一组良好表征的粪便样本对参考测定（实时RT-PCR和常规PCR）进行测试，证明毒株反应性。该组应该通过对适合于鉴定基因组和基因型的诺如病毒基因组的各部分区域进行双向测序来表征。

建议在研究中测试的诺如病毒毒株应包括：

基因组 I：GI.1，GI.2，GI.3，GI.4，GI.5，GI.6，GI.7，GI.8

基因组II：GII.1-10，GII.12，GII.13，GII.14，GII.15，GII.16，GI1.17

基因组 IV：GIV.1

与评估NAAT测定中使用的引物和探头序列相关的所有计算机工作（例如，方案，引物序列，退火温度等）应当提交给FDA以供审查。

NAAT测定在临床研究（例如，如上表3所示）中用作复合参照方法算法的一部分，其在LoD和毒株反应性研究时应当处于其最终形式，即，在表征后不应对测定进行任何修改或 “调整”。应向本审查机构提供实时RT-PCR测定和常规RT-PCR的所有方案和SOP，其中双向测序测定在其后进行。FDA将核酸提取方法（手动或自动），以及试剂、测定条件和仪器视为NAAT测定的重要部分。因此，NAAT测定法的最终形式应包括确定的核酸提取方法、测定试剂、测定条件和仪器等。应当将适当控制纳入临床研究期间使用的每个NAAT参考测定中。

未被FDA许可或批准的NAAT测定作为参考算法的一部分使用时，贵公司应向FDA提交用于对贵公司的参考测定进行说明的确认数据和文献参考，证明参考测定以诺如病毒基因组的保守区域为目标，并在检测诺如病毒毒株时可广泛反应。

建议贵公司与FDA联系，获取有关使用NAAT参考测定和确定使用复合参考方法的预定算法的更多信息。

**(2)研究方案**

临床研究方案应在研究开始前完成。方案应至少包括完整的患者纳入和排除标准、所需样本的类型和数量、研究程序和详细的统计分析计划。原始研究方案、方案修改和任何其他相关研究信息的副本应包括在贵公司的510（k）提交资料中。

我们鼓励申办方与FDA联系，要求审查其拟定研究和样本类型选择以作为IDE前审查过程的一部分。特别建议在可对试验的不同预期用途进行研究或者申办方计划首次提交510（k）提交资料的情况下进行此类操作。

**(3)样本类型**

粪便样本是研究诺如病毒的适用样本基质。所需的样本数量将取决于预期用途是用于个体患者诊断还是用于对暴发进行研究；对于后者的预期用途，临床研究中的“分析单位”将是每次单独暴发，其中，每次暴发的样本数量不同。对于个体患者诊断的研究，应当在每个研究站点从满足特定研究纳入标准的所有患者中顺序地采集样本。贵公司应在贵公司的研究中纳入的样本总数将取决于预期测定性能和预期毒株多样性。

我们建议，对于用于辅助研究可疑暴发的预期用途，贵公司的510（k）提交资料还应纳入足够数量的前瞻性采集的新鲜样本，证明性能方面明显差异均与存档和新鲜样本无关。[[9]](#footnote-8)有关诺如病毒暴发定义和研究的信息可通过疾病控制和预防中心获得。[[10]](#footnote-9)

**(4)研究站点**

对于用于个别患者诊断的预期用途，我们建议贵公司至少在三个不同的地理位置进行研究，代表最终使用该器械的环境（例如临床实验室）并由可能在临床中进行试验的实验室人员执行。至少有两个研究站点应位于美国境内。建议在开始研究之前，申办方应与FDA讨论适用于暴发调查的研究地点，因为这些研究更有可能使用前瞻性存档的样本。

**(5)研究人群**

参加临床研究的患者应该是满足疑似诺如病毒感染的研究纳入和排除标准的患者。对于散发性病例和潜在暴发，应在招募时收集至少一组人口特征，包括年龄、性别、样本采集日期、症状发作日期、是否存在主要症状（例如恶心、呕吐和/或腹泻）是否与同样受影响的个人有接触或联系。

对于暴发调查，应纳入有关样本采集策略和可疑疫情来源的额外信息。

在贵公司的临床研究中应该获得来自代表所有年龄组的患者的样本。（如果需要，包括专注于某些患者群体（例如，儿科护理诊所）的临床站点可以解决这个问题。）建议大多数样本在症状发作后3天内采集，确保阳性样本有足够数量，尽管后续采集时间对于估计症状发作后在时间推移中的器械性能可能具有一定价值。

**(6)临床研究结果呈现**

分析应基于预期用途，即分析单位应该是个体样本或个体暴发；对于后者，应在研究方案中事先定义参考方法中阳性患者相对于每次疑似暴发所研究的样本数量的最小数量。

研究分析应考虑采集的所有样本。器械性能与参考标准的比较应用2×2表格概括。应该纳入对相对于患者特征（例如受试者年龄、样本采集相对于疾病发作的时间，研究站点等）的器械性能进行的附加分析。在结合使用新鲜样本和存档样本的研究中，分析应对比每种样本类型分开时以及组合时的性能。

所有研究数据应作为Microsoft Excel、分隔文本或SAS传输文件包含在510（k）提交资料中。数据文件应包括适当的注释或单独的代码本，并应包括所有主要和派生变量，例如用于确定诺如病毒是否存在的临床参考算法的结果。[[11]](#footnote-10)应详细说明用于数据集的统计方法，允许FDA从数据文件复现提交中报告的结果。

对于用于单个患者诊断（即诺如病毒感染的散发性病例）的预期用途，一般来说，在症状发作三天内，对于所采集的样本，建议研究结果中阳性符合应为85％（两侧下界为95％，置信区间为80％）以及阴性符合（两侧下界为95％，CI大于80％）。对于用于诊断暴发的预期用途，较低的阳性符合估计值也可接受，但应在开始临床研究前与FDA进行讨论。[[12]](#footnote-11)

1. **标签**

人类诺如病毒免疫测定系统与其他器械一样受制于有关标签的法定要求（包括FD＆C法案第201（n）和502（a）节；21 USC§§321（n）和352（a））。这些IVD器械必须提供充分的使用说明和充分的警告和预防措施（FD＆C法案第502（f）节；21 USC§352（f））。所有IVD器械的特定标签要求在21 CFR 809.10中规定；同样请参见21 CFR 801.119，其中声明根据21 CFR 809.10标记的IVD可满足第502（f）（1）接和21 CFR第801部分的要求。下述信息应该可帮助贵公司满足这些要求。这些标签建议还有助于缓解本指南之前确定的风险，以确保安全有效地使用这些器械。

1. **预期用途**

预期用途应指定通过贵公司的测定检测的特定基因组和基因型，以及该器械适用于在调查急性肠胃炎暴发原因的情况下辅助诊断诺如病毒感染的条件。基于临床试验的结果，其他条件也可适用。

1. **器械描述**

在器械描述中，贵公司应该简要说明此类型器械中使用的试验方法。

1. **程序**

本节应包括从患者样本采集到结果报告的整个分析程序的一般说明。

1. **使用说明**

贵公司应提供清晰简明说明，以描述使用器械的程序和控制类型，从而尽量减少出现不准确结果的风险。说明应鼓励对控制材料实施额外的控制措施和测试，确保安全有效使用。

1. **警告，预防措施和局限性**

除与贵公司的特定器械或测定相关的警告、预防措施和局限性外，我们建议在适用的限制下纳入以下声明：

* 该器械不能区分不同的诺如病毒基因组或基因型，并且仅检测到诺如病毒是否存在（如果适用）。
* 可以通过该器械检测的特定基因组和基因型的列表，并声明阴性结果不排除未被器械检测到的毒株感染的可能性。
* 检测到诺如病毒并不排除其他肠道病原体的存在，且应按照指示进行附加检测。
* 阴性试验结果并不排除诺如病毒的存在，且在症状发作后较晚的时间内采集的样本更可能呈假阴性。
* 诺如病毒的检测取决于样本是否被正确采集、处理、运输、存储和制备，并且在任何这些步骤中未能遵守正确的程序可能导致结果不正确，其中，最有可能导致假阴性结果生成。（这可以包括在不同的标签部分，例如，质量控制，视情况而定）。
* 器械在免疫功能低下的患者的性能尚未确定（如果适用）。
* 用于个体患者的诊断时，阳性和阴性预测值的解释取决于进行试验时的局部疾病患病率。
* 单克隆抗体可能无法检测靶标表位区域发生氨基酸变化的诺如病毒毒株，并且在循环诺如病毒株中随时间推移而出现的抗原性变化或新的诺如病毒毒株的出现可能会影响试验性能。

对于仅适用于暴发调查的器械，该器械不应用于对个别患者进行诊断。

根据预期用途，须适当添加某些附加警告或局限性；例如，对于仅用于暴发调查的器械，应有特定的局限性/警告，即该器械不应用于对个别患者进行诊断。

如果已针对在试验前可能内源性或外源性引入样本的任何常用采集材料或物质报告阳性或阴性干扰，则应根据因此类干扰而出现假阴性或假阳性结果的可能性的限制对用户提出建议。

1. **样本采集**

我们建议贵公司声明，如果样本采集、存储、冻融循环次数和运输不当，则可能会产生假阴性检测结果。贵公司还应在标签中标明，在症状发作后应尽快采集样本。

1. **试验结果解释**

包装说明书中试验结果部分的解释应列出所有可能的测定输出以及诺如病毒是否存在的测定。如果内部控制是确定有效阳性和阴性结果的一部分，则应提供每种可能控制结果的解释，以及如何随访无效或不确定结果的建议。

如果贵公司的测定有一个不定区域，贵公司应该提供解释以及如何追踪不定结果的建议，例如，是否应报告不定结果，或者是否应该重复试验。如果建议重复测试无效或不定结果，贵公司应该什么如何进行重复试验（例如，在来自同一患者的相同或不同样本上）。

最终测定结果应报告为阳性、阴性或不定（如果适用）。根据试验性能或其他器械特定的因素，其它条件可能也适用。

1. **上市后措施**

我们建议贵公司定期获取和分析上市后数据，确保贵公司的器械可持续可靠检测不同的诺如病毒毒株，因为诺如病毒可能会随着时间推移而发生变化。10如果出现新的诺如病毒毒株，或者如果在器械许可时不常见的诺如病毒开始流行，这一点尤其适用。上市后数据应处理贵公司的器械在新条件下的临床性能。

为了证明贵公司如何解决特殊控制的这一方面，我们建议贵公司在510（k）提交资料中提供一项计划，说明贵公司如何确保贵公司试验的性能特性在时间推移中保持不变。该计划可能须包括使用贵公司的器械以定义的时间间隔对高度流行的诺如病毒毒株进行定期测试。FDA将评估该计划是否有助于缓解器械所带来的风险，从而有助于对器械的安全性和有效性提供持续的合理保证。



1. 即使贵公司确定在贵公司的测定中可以使用一种或多种替代辅助试剂，每种所述替代物仍然可能是相关辅助试剂。如果贵公司不确定特殊控制的这一方面是否适用于贵公司的器械，我们建议贵公司咨询FDA。 [↑](#footnote-ref-0)
2. I类误差是使真正阴性样本（即具有零分析物浓度的样本）给出指示分析物存在的数值的概率。I类误差通常设置为5％或更小。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 临床和实验室标准研究所。精确性和真实性性能的用户验证；已批准指南 - 第二版。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 临床和实验室标准研究所。1997。保护实验室工作人员免受因血液、体液和组织传播的传染病。CLSI文件M29-A。临床和实验室标准研究所，Wayne PA [↑](#footnote-ref-3)
5. 临床和实验室标准研究所。有关使用受试者工作特性（ROC）图的实验室使用的临床准确性的评估；已批准指南CLSI文件GP10-A。临床和实验室标准研究所；Wayne，PA。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 在本指南中，我们将前瞻性采集的归档标本定义为从满足研究纳入标准的所有患者中顺序采集的标本；不应根据已知结果选择性地纳入标本，并且所有试验都应该由完全不了解任何先前结果或患者特征的研究者进行。样本应尽可能新鲜，并且如果样本不新鲜（如对前瞻性存档样本所预期的那样），应适当使用提交中所述的存储条件进行储存。申办方应该证明，器械性能未因样本的堆叠/冻结/存储发生变化。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 临床和实验室标准研究所。2004. 诊断实验室医学中的核酸测序方法；已批准指南。CLSI文件MM9-A 【ISBN 1-56238-558-5】临床和实验室标准研究所，Wayne PA。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 临床和实验室标准研究所。2006。传染病的分子诊断方法；批准指南。CLSI文件MM3-A2 【ISBN 1-56238-596-8】临床和实验室标准研究所，Wayne PA。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 可能需要一个单独方案来研究在预期用途仅可用于暴发调查的情况下的最少数量的新鲜标本且用于暴发调查的样品均来自前瞻性存档的来源。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 疾病预防与控制中心。新版诺如病毒暴发管理和疾病预防指南。MMWR 2011；60（第RR-3号）。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 用于分析研究的单独数据文件也应包括在510（k）提交资料中。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 流行病学文献中对诺如病毒暴发的定义存在几种；建议与FDA讨论对用于暴发调查的预期用途进行的研究，以便可以在临床方案中事先指定。 [↑](#footnote-ref-11)