须确定严重影响交叉反应性的严格性水平。须报告并说明任何以低于建议的严格性交叉杂交的序列/基因座/染色体区域。交叉杂交基因座的照片可提供一定帮助。

须证明器械可以可靠保持在推荐严格性条件的公差范围内。

在测定中使用多种探头时，须评估所用每种探头的严格性要求，并表征探头之间在最佳严格性水平方面的任何差异。

1. 定位靶标

记录相关靶标的定位（唯一的图谱位置）。这可以通过在染色体带水平上进行顺序测试来完成，例如进行ISH分析后进行显带。如果要使定位更精确，则可能需要其他基因组定位方法。应使用标准染色体条带/基因定位命名法报告精确位置。在一些情况下，搜索适当的基因组数据库可有助于排除与基因组的其他区域的序列同源性。

1. 干扰

说明并测试任何潜在干扰物质。提供数据以证明样本或测定程序中存在的潜在干扰物质不会影响测定结果。

处理背景噪声/非特异性结合。确定载玻片表面和样本区域的背景染色不会干扰检测特异性信号的能力，并且不会使对特异性信号的检测产生错误。

1. 精确性/再现性和复现性研究

设计用于证明器械在位于各种数值范围内的同质和异质条件下提供可重复结果的能力的研究，特别是在每个医学相关的数值范围内并代表预期用途的此类条件下。

研究的设计应覆盖适当水平数量以及重复次数，以提供在统计上具有意义的分析。对于定量测定，国家临床实验室标准委员会（NCCLS）EP5-T2推荐进行方差实验分析，该分析允许单独估计日间、运行间和日内标准偏差（SD）以及运行内和总SD。但也可以使用在同行评审的期刊或文本中发布的替代性、同样严格的方案。

1. 提供有关观察员间和/或实验室间、测定间、批间（对于PMA）和测定内变异（如果适用）性的数据。
2. 研究至少5到10个已知的，模拟的和/或实际的临床样本，其具有涵盖相关信号检测水平的代表性值，包括在任何与医学上相关的临界值附近的值。重复试验的频率（例如，每个样本、每日、每周等的次数）应反映正常的使用条件。
3. 提供在至少三个研究站点生成的数据，以评估站点间的/观察员间的变异性。如果标签允许替换工具盒组件和样本处理、杂交和探头检测的方案，数据必须由数量充分的实验室产生，以解释由于这些变量而产生的其他实验室间变化。
4. 批次间变异性（对于PMA）：

使用三个不同的批次提供数据。说明在选择样本批次时使用的概率抽样计划。

1. 稳定性数据

对于PMA提交资料，必须提交所有工具盒试剂和成品工具盒的稳定性数据，以确保器械的试验结果在产品保存期限内的可靠性。这些研究应对来自至少三个不同批次的未重组且未重构试剂进行，以验证长期稳定性。如果510（k）提交资料有相应要求，则应提供数据。

1. 所有PMA提交资料均要求对三个不同制造批次进行实时研究。根据器械的安全性和有效性问题，某些510（k）提交资料也可能要求进行这些研究。
2. 加速稳定性研究可用作中期数据。
3. 运输和存储条件：提供数据以证明所有试剂在可能遇到的可变和极端运输条件（例如，时间和温度）下稳定，或说明为什么该器械不会受这种可变条件影响。
4. **诊断性能特性**

诊断性能是指器械正确测量或预测相关诊断端点（例如临床结果（表型）和/或遗传状态（基因型））的能力，而分析性能涉及器械在测量相关靶标方面提供一致且可靠的结果的能力。理想情况下，应针对两个诊断端点确定该器械的性能（即表型和基因型）； 这尤其适用于新型且未经验证的应用。

至少，在适当的研究中，应当针对该器械在指定目标人群中的预期用途验证下述参数，即预期值、诊断/相对敏感性和特异性以及预测值。如果须做出额外的临床/诊断声明，例如预测性、 预后性等，可能需要进行其他类型的分析。

1. 选择和确定诊断端点

应选择可使用适当统计分析方法的诊断端点，以评估器械的预期用途和目标人群的诊断性能特性。应使用最佳可用诊断标准（例如，公认的临床评估标准、实验室试验、遗传连锁研究、家族和病史等）为接受研究的每个受试者确定诊断端点（例如，相关表型/基因型），如果适用。

在候选分子方法可用且其已经文献充分证明的情况下，与其他公认的评价方法结合使用时，FDA可以根据具体情况接受此类数据来定义诊断端点。

1. 预期值

确定目标人群和每个参考人群的预期值（参考范围，临界值），即每个相关的自然状态（包括镶嵌体/最小残留疾病，如果适用），其中，其由器械从对适当人群进行的研究获得。对来自适当选择且反映预期目标人群的个体的样本计息评价。记录用于表征研究对象的诊断标准。

应适当处理以下事项：

1. 每个细胞的信号百分比分布：

对于间期分析，应为每个相关的细胞群确定具有相关数量的信号/细胞（例如0、1、2、3、4等）的细胞分布（请参见III.A.8。），例如，二倍体和非整倍体，包括镶嵌体。信号分布的类别可以在适当时分组在一起，以提供可提供最多信息的分析方法。

1. 分析临界值：

适用时，确定用于区分相关临床或遗传状态（例如，受影响vs.载体vs.正常）的测定临界值。对于镶嵌体的评价或最小残留疾病的检测，定义区分正常vs异常[例如，真镶嵌体（通常是单体性或三体性）等]的标准或临界值。例如，当间期分析适用于检测与三体细胞系相关的最小残留疾病，则须确定可区分预定水平的镶嵌体的三信号细胞的百分比。这可以通过使用良好表征的模拟样本来实现，其中来自具有一种自然状态的受试者的细胞与处于已知水平的其他细胞混合，并随后对其进行量化以用于确定相似性。记录表征用于模拟的样本的标准。

在一些情况下，可使用用于确定器械的分析性能参数数据集以外的独立数据集来验证临界值，或者通过等同的统计程序（例如自举或其他重采样方法）来验证临界值。

定义用于确定临界值的统计方法以及临界值的设计具有什么特性，例如可最大化其在目标人群中特定用途中的特异性和敏感性。ROC曲线分析通常用于测量临界值在特定应用中的适用程度。如果适用，应提供对临界值选择的ROC曲线分析。

1. 疾病/靶标的患病率：

供有关预期用途人群的疾病/靶标的预期患病率/频率，或解释为什么无法提供此类数据。

在评估目标人群中的分布和患病率时，应使用适当的受试者选择标准。例如，应考虑使用来自不相关个体与相关个体的样本的适当性。应表征相关子人群和其他变量之间在预期患病率方面的任何已知变异性。对出现这种变异性的原因进行说明，例如地理、种族、族裔等。

1. 基于人群的位置特异性：

证明相关遗传靶标是否限于该人群中的某一特定[物理]图谱位置。已有记录证明一些靶序列缺乏位置特异性（即，靶序列图谱位置（染色体/区域位置）的变异性）。例如，探头D15Z1的靶标通常在染色体15上。然而，在一些个体中，该序列在染色体13上。请注意，处于该人群水平时的位置特异性的概念与相关靶标的探头分析特异性不同。根据严格性条件和非靶标的同源性，位置特异性是指通常可能存在相关靶标的染色体/区域/基因座，而分析特异性（或缺乏特异性）涉及与靶标vs.非靶标杂交的相关探头。

对于所有器械，执行适当的研究和/或提供来自适当参考文献的证据来表征任何位置特异性缺失。应对足够数量的不相关个体（或来自已发布文献的证据）进行评价，以排除处于真多态性水平时靶标位置的变异性（即，在百分之二以下的人群的替代位置发现的靶标）。可以通过顺序试验来确认定位，例如进行ISH分析后进行显带。

对于拟对其进行评价的探头类型，应基于具体情况确定须进行研究以表征这种特性的受试者的数量。到α-随体区域的探头通常需要使用规模更大的人群抽样来确定人群变异。此外，对于已知或预期不属于多态性的单拷贝序列的探头，因此可能仅需测试较少的个体。说明处于该人群水平时的预期变异性或证明其为什么不相关。

1. 诊断敏感性和特异性

诊断敏感性和特异性是评价器械安全性和有效性的两个关键性能参数。这些参数可测量器械的诊断准确性。

精心设计的研究对于确定器械的诊断性能极为必要。对于特定疾病存在公认诊断标准时，可通过将器械的试验结果与真实、已知的临床/遗传诊断进行比较来确定诊断敏感性和特异性（请参见图3）。

具有较低发病率或负责病症表达的其它异常现象（例如延迟发作、可变表达性等）的疾病给研究者提供了特定研究设计问题。对于较为罕见的疾病，例如，Miller-Dieker综合征，可能难以获得足够数量的病例。由于此类病例中大部分起因于亲代染色体异常的失衡分离，可产生平衡重排的且未受影响的载体可以提供有用信息。

对用于产前诊断的器械的确认将取决于对产前试验结果的随访或活体受试者中的试验结果，其中，在产前诊断，胎儿试验结果表明疾病存在/不存在。对于涉及用于检测可见染色体异常的产前诊断的声明，应与标准细胞遗传学或其它公认技术并行地对一系列妊娠进行测试，以将器械的诊断性能与当前的“黄金标准”进行比较。应通过对新生儿或流产组织进行随访评价来确认临床诊断。

应计算试验的临床/诊断敏感性和特异性，具体如下，并确定估计值的置信区间（请参见图3）。除非样本量大到足以支持使用二项式的正态近似值，否则应使用二项式概率分布计算置信区间。

1. 诊断敏感性：

对于ISH试验，“疾病阳性”可以解释为存在特定的自然遗传状态；无论相关状态是基因型（例如杂合状态对纯合状态）还是表型（临床特性）。在适当时确定以下参数，并说明估计值的置信区间或说明为何无法提供此类数据：

1. 确定所研究的器械对具有疾病、相关靶序列或正确靶标数目或相关自然状态（例如，基因型或临床表型）的受试者给出阳性结果的能力[即，计算试验为阳性（T +）的概率 （P +），假定所测受试者为相关疾病/状态阳性，即P（T +（D +）]。
2. 定义具有特定相关状态（其无法通过间期ISH检测）的所有病例的比例。该测量值的计算必须考虑致使出现相关状态的多种机制，例如特定的临床表型。例如，如果器械适用于使用针对染色体13、18、21、X和Y的探头对非整倍体进行产前筛选，则器械无法检测到的其他染色体异常的频率是多少。唐氏综合征（21三体综合征）由21号染色体的原发性三体性、失衡易位或镶嵌体引起。在适用并用于产前试验时，计算应基于数值和结构异常的当前频率数据，其中，此类异常在其形成的任何妊娠阶段无法使用器械进行检测。如果计算结果与患者试验的临床适应症差异很大，则需要通过适应症提供数据。
3. 诊断特异性：

对于无疾病、相关靶序列、正确靶标数目或相关自然状态（例如基因型或临床表型）（D - ）的受试者，确定使用器械（T- ）进行的试验为阴性的比例，并报告该比例P（T-）D-）置信区间。

1. 用于510（k）的方法比较

在一些情况下，如果另一方法被视为“黄金标准”，则可以将新器械的性能与该方法的性能进行比较。在已有记录证明标准细胞遗传学分析可可靠表征所需端点的情况下， 例如，数值或可见的结构染色体异常，并且其临床相关性也已有文献记录，则标准细胞遗传学分析的性能可用于表征新器械的性能；当直接比较新器械与比较方法时，则可以确定“相对”性能，例如“相对”诊断敏感性和特异性（请参见图3）。

不鼓励直接将新器械与非最佳比较方法进行对比。这种方法的问题在于，因为真实状态无法确定，对相对敏感性和特异性的计算可使研究者对新器械的真实性能的印象带有偏差，无论这两种方法的试验结果是否一致。此类比较经常可产生大量的差异结果。为计算性能参数而尝试解析差异结果将进一步使研究者对器械性能的印象带有偏差。比较方法并不是最佳方法且其真实诊断性能未得到充分确定时，新器械和标准细胞遗传学的诊断敏感性和特异性应通过单独将每种方法的性能与预期诊断端点进行比较来确定。然后可以执行统计试验以确定与“黄金标准”相比每个器械的性能如何。新器械的性能特性应与现有方法同样良好以做出实质等同性测定。

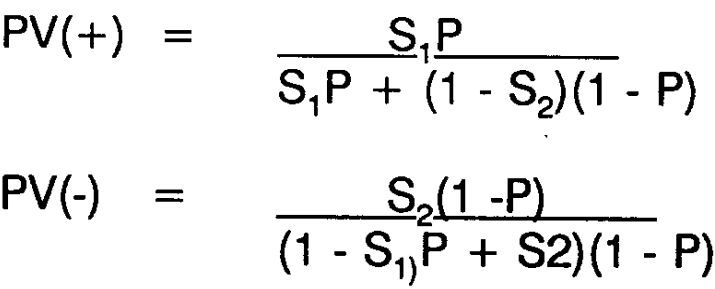
1. 预测值

阳性预测值（PV +）和阴性预测值（PV-）是评估试验在目标人群中的有效性的关键，特别是对于用于广泛式人群筛选的试验。预测值与目标人群中相关状态的流行性以及试验的诊断敏感性和特异性呈函数关系。如果要准确估计预测值，则必须估计敏感性、特异性和患病率并使其具有足够的准确性。

预测值难以准确计算患病率未知的罕见疾病。使此问题更为复杂是某些疾病的可变表达性，这使得阳性试验结果的频率在具有最典型表型呈现的那些受试者中最高，并且随着患者呈现的综合征的表型特征的数量减少而变低。

由于试验将由人口学因素不同的人群中的各种用户执行，其中，每个用户具有潜在不同的患病率，因此制造商应当基于宽范围的人群患病率提供预测值及其准确性。根据510（k），在某些情况下，来自已发布文献的患病率数据可用于估计不同患病率的预测值，条件是可以对此类数据的外推进行合理说明。

提供器械的阳性和阴性预测值（如果适用）。预测值应以如下方式确定：



其中：

T-试验结果，D-疾病/相关状态，P-疾病/相关状态的患病率（即目标人群中疾病/相关状态的频率），S1 =诊断敏感性，S2 =诊断特异性。

本节所述的预测值可代表群体值，但并不一定可代表给定个体具有遗传/诊断状态、给定特定试验结果的概率。

1. **参考文献/推荐书目：**

Andrews LB, Fullerton JE, Holtzman NA, and Moltulsky AG, eds. Assessing Genetic Risks, Implications for Health and Social Policy. National Academy Press, Washington, 1994.

ISCN, 1985, An international system for human cytogenetic nomenclature. S. Karger, Basel； Cancer Supplement,1991

Johnson HA （1993） Predictive value and informational value of diagnostic test results. Annals Clin Lab Sci 23：159-164.

National Committee for Clinical Laboratory Standards （1991） Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices； tentative guideline. Order code EP5-T2.

Laboratory Standards and Practices Guidelines, 1995， American College of Medical Genetics, Rockville, MD.

图 1. 中期细胞中非着丝粒探头的信号评分

染色单体计数，每个染色体和每个染色体对：

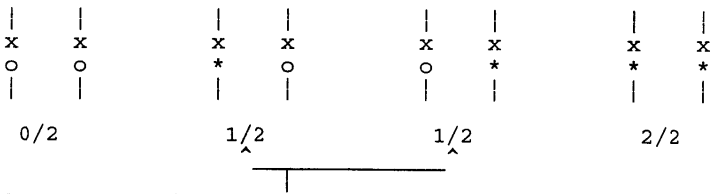
|  |  |
| --- | --- |
| 每个染色单体：  每对： |  |

o - 目标位置无信号， \* = 目标位置有信号； X， x =着丝粒

注意：说明和量化所有未在本图中示出的、所观察到的复发性模式，例如含有其它染色体无法定期染色的、已缺失或扩增区域或信号的异倍体染色体的案例。

图 2. 中期细胞中着丝粒探头的信号评分

染色体评估，每个细胞（具有目标序列的染色体对）



除非存在随体DNA的异型，通常无法区分一对染色体，例如染色体13至15和21和22。

注意：说明和量化所有未在本图中示出的、所观察到的复发性模式，例如染色单体分离或具双着丝染色体。

图3.计算诊断性能特性

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 新器械试验结果 | 诊断  (+) | 状态  (-) |  |
| 试验 (+) | a | b | a+b |
| 试验 (-) | c | d | c+d |
|  | a+c | b+d | a+b+c+d |

关键： 测定/诊断

a=+/+ 真阳性

b=+/- 假阳性

c=-/+ 假阴性

d=-/- 真阴性

诊断敏感性 = a/（a+c），以及

诊断特异性=b/（b + d）

PV（+） = a/（a +b）\*

PV（-）=d/（c + d）\*

\*仅当新器械与真实诊断状态类似且研究人群中的“疾病”患病率可代表目标人群中的疾病患病率时，使用该方法的计算预测值才有意义。请参见上面第V.E.节中的定义。

注意：可将同样的方法用于将新器械与“黄金标准”方法进行比较，表中的诊断状态将被最终方法试验结果替代，这种比较将生成“相对敏感性”和“相对特异性”的估计值。

图4. ISH探头应用

着丝粒重复探头：

* + 中期和间期分析用于鉴定特定染色体和染色体区域。

部位特异性探头：

* + 中期和间期的微缺失和独特序列。
  + 中期和间期的染色体计数。
  + 相应染色体区域的复制（包括扩增）或缺失，例如Charco-Marie-Tooth 1A型（17的复制，p11.2-12）。

全染色体涂料

* + 表征染色体重排。
  + 断点分配。
  + 确定标记染色体/其它染色体物质的来源。
  + 确定中期染色体的数量。

间期用途的效用有限。

端粒探头

* + 表征染色体易位和/或中期标记染色体，特别是当与相关着丝粒探头结合使用时。

间期用途的效用有限。

**附录 A**

**使用细胞遗传学原位杂交技术并用于检测人类遗传突变（组织和肤质）的体外诊断器械的背景**

**背景：**

随着在1959年确定21三体性为唐氏综合征的主要成因，染色体异常的临床相关性才首次得到证明。随着改良染色体显带技术的出现，临床实践中的细胞遗传学分析开始完善，其中，此分析用于检测中期细胞中体构性和体细胞染色体异常的数量和结构。体构性异常可以呈遗传性或散发性。染色体异常存在于高达50％的自发流产中以及在0.60%的活产中。其中，大多数为散发突变。1产前试验检测的主要相关异常是数值体构性异常，尽管可使镶嵌体产生的后合子事件也较为重要。新生儿中可经常检测到的染色体异常为数值异常，例如21三体性、性染色体非整倍体等。此外，结构异常也较为重要，且包括平衡和失衡重排。

已有记录证明复发性、非随机的细胞遗传学异常（数字和结构）与特定肿瘤相关，并且包括遗传性和散发性体构性突变和获得性体细胞突变。与人类癌症相关的细胞遗传学异常可以用作标识物，以用于表征和帮助诊断某些类型的癌症从而方便对患者进行管理2。此类疾病的检测与血液恶性肿瘤和实体瘤有关。

高分辨率显带技术可允许研究者对单个染色体条带的结构改变进行观察。然而，这些技术无法提供基因或亚显微级别的分辨率。细胞遗传学分析限于循环中期细胞，且通常需要培养样本以获得足够数量的中期细胞以供进行分析。培养可使研究者对细胞群体进行非预期选择，从而导致细胞类型分布与原始样本中发现的细胞类型分布不同。传统细胞遗传学技术的此类和某些其他限制可通过引入用于临床使用的ISH应用来规避。

**ISH 技术**

应用于完整细胞的核酸杂交（DNA或RNA）被称为原位杂交（ISH）。ISH开发于20世纪60年代末，并且被应用于在细胞学制剂中定位特定核酸序列。3.4ISH可允许研究者对在特定核酸序列内定位到特定细胞、细胞结构或细胞器官。

核酸杂交涉及对核酸的两条互补（反平行）单链进行配对，从而产生双链（双链体）分子。碱基配对基于互补碱基对之间的氢条带的形成。其可允许产生DNA：DNA，DNA：RNA和RNA：RNA双链体。因此，如果核酸探头具有与靶标互补的核苷酸序列，则该探头将在适当的条件下与靶标杂交（结合）。根据所选择的靶核酸的类型，探头可用于检测特定染色体或特定位点。

用于ISH的探头可以通过结合改良核苷酸进行同位或非同位素标记。改良核苷酸含有与生物素、地高辛等连接的适当同位素标记（例如，32P等）或非同位素荧光基因。我们已例出可用于ISH的许多不同的放射性和非放射性探头。混合标记可以直接或间接进行观察。间接检测需要使用报道分子（例如，分别为用于检测生物素和地高辛的且经荧光标记的抗生物素蛋白或抗地高辛抗体）。荧光报道分子通常用于细胞遗传学ISH分析中的探头检测。

ISH试验方法包括以下基本步骤：1）样本的采集和制备，2）样本（靶）核酸的变性，3）标记探头与互补性变性靶标的杂交，4）洗去多余的探头，5）检测特异性结合的残留探头。

可影响测定的分析性能的关键因素包括：探头和靶序列之间的同源性程度、探头结构/标记和长度、样本预处理、杂交条件和信号检测方法的敏感性。多种方案可用于优化杂交反应。5.6

控制双链体缔合/解离的杂交条件称为严格性。可通过改变杂交反应的条件，特别是温度和盐的浓度（离子强度）和有机溶剂（例如甲酰胺）来调节严格性。如果条件的严格性较低，则可导致与基因组中某些与靶序列不同但与靶标具有一些同源性的区域交叉杂交。高严格性可以通过使用高温、低盐或高甲酰胺浓度获得；或使用所有三者的组合获得。与同源性较低的双链体相比，由具有高度碱基同源性（配对）的两条链形成的双链体可更好地经受高严格性洗涤。

严格遵守可严重影响测定性能特征的程序参数对于确保ISH器械安全有效用于IVD用途来说至关重要。

**ISH应用：**

ISH已广泛用于基因作图。将ISH用于体构性和获得性突变的细胞遗传学检测的这一用途正在从研究和临床研究迅速转移至实际诊断。ISH的诊断用途将显著影响诊断和患者管理决策。适当杂交探头的选择依赖于临床和诊断适应症。在一些情况下，可能需要使用多个探头来描绘/鉴定特定异常。

研究者正在开发多种探头来帮助对染色体异常进行的表征和检测，其中，此类表征和检测无法通过标准细胞遗传学方法进行。具有潜在的重要临床相关性的探头产品有几种主要类别：1）针对整个染色体或染色体区域的染色体“涂覆”探头，2）针对重复性DNA序列的着丝粒探头，例如α、β和其他随体，3）位点特异性探头和端粒探头。此外，总基因组DNA可具有一些有限应用（例如，检测多倍体）。

全染色体“涂料”可能有助于表征复杂易位、确定中期染色体中的标记染色体的来源、新材料的衍生、断点的分配等。虽然间期用途的效用有限，但在一些情况下其可有助于非整倍性检测。

着丝粒探头主要用于鉴定中期和间期细胞中的特定染色体和染色体区域。其可用于检测间期细胞中的非整倍体，尽管一些探头在表征已知的染色体异常方面的用途可能有限。

位点特异性探头适用于检测靶序列拷贝的结构或数目方面的变化。这些探头可用于检测特定染色体基因座处的异常，包括单个和连续的基因突变，例如缺失（包括微缺失）、特定序列、易位断点、倒位、重复（例如，Charco-Marie-Tooth 1A型，17p11的重复 .2-12），包括扩增（例如，双微体和异质性染色区域）等。此外，其可用于染色体计数。这些探头通常用于中期和间期应用。

端粒探头可用于表征中期染色体易位和/或标记染色体，特别是当与相关着丝粒探头结合使用时。但间期用途的效用有限。

有许多新的ISH应用和方法正处于研究和开发中。某一相对较新的技术，及比较基因组杂交，旨在鉴定基因拷贝数增加或缺失的基因组区域。正在开发的其他应用包括定量杂交、数字成像和自动化（流式细胞术）、PCR-原位杂交、使用简单重复（CAC）5以及M13小随体串联重复序列探头产生R带样显带模式等。5

**ISH的优点与限制**

将ISH用于检测细胞遗传学异常具有某些优点和限制。ISH可能对于检测超过标准显带技术（例如，某些特定的微缺失、隐藏易位等）的分辨率的中期染色体中的亚显微损伤较为。用于检测体细胞中获得性异常的间期ISH应用可能具有潜在的收益，因为其并不要求使用培养或循环细胞。这可以消除在研究者对来自具有低有丝分裂指数的肿瘤性疾病患者的细胞进行培养时出现的非预期选择。ISH允许数千个细胞进行分析，而常规细胞遗传学分析仅允许对30至100个细胞进行分析。

ISH应用的限制较为明显，特别是在间期应用方面。这些限制包括但不限于以下：1）由于与其他序列的交叉杂交以及因背景噪声而产生假阳性的风险；2）由于可生成给定疾病或降低分析敏感性的某一替代遗传机制而产生假阴性的风险；3）由于细胞群体中存在可变杂交，可能无法区分低水平的真镶嵌体；4）与检测低水平的镶嵌体相关的解释性困难； 和5）某些探头缺乏染色体特异性。11.12此外，间期分析无法提供与标准细胞遗传学分析类似的细胞遗传学信息，其中，此类分析须对细胞的整个染色体补体进行检查。而 ISH仅针对单一异常。因此，作为独立试验，间期ISH分析所提供的信息可能较少。

有关用于检测遗传性和散发性体构性异常（特别是对于产前）的间期ISH的临床和解释性问题较为类似。但与标准细胞遗传学不同的是，检测体构性异常（无论是产前或产后），其可潜在降低独立型间期分析的临床/诊断敏感性和特异性，从而产生显著的S＆E问题。因此，任何有关作为“独立”试验的间期ISH的声明将需要在FDA批准/许可销售之前进行详细风险/收益分析以证明器械的S＆E。

遗传性疾病试验引起的特定问题：

使用ISH检测遗传疾病可产生与使用其它方法进行遗传检测相同的特定安全性和有效性问题。假阳性或假阴性试验结果可能导致临床或遗传诊断不正确。产后，其可能影响受影响个体的医疗治疗过程。产前诊断错误可能致使采取不适当的行动，或者无法向妇女提供必要的信息，而此类信息又是与其选择有关的知情决定的基础。

通常，用于检测体构性障碍的试验不仅与被试验的受试者相关，而且与其他家庭成员相关。因此，如果试验结果错误，则可能使得对复发性风险的解释错误，而此类风险在所测受试者以及其他处于风险中的家庭成员身上均可能出现。

遗传试验也属于特定试验，因为对基因试验的解释具有概率特性且研究者需要具有有关负责特定疾病的遗传基础和机制的知识。这种知识包括但不限于以下内容：传播模式、显性/隐性和自体/ X连锁；家庭和病史的解释；目标人群中突变的频率；该疾病的地理/种族/民族分布；导致临床表型的替代机制，例如21三体为主要（数值）、结构性或镶嵌性异常存在；所述基因座的多态性；等位基因多样性（导致疾病的多个等位基因突变）；遗传异质性（导致给定临床表型的多个基因）；染色体特异性； 测定的性能特性；以及关于概率理论应用的知识。

由于试验以及试验结果解释的复杂性，在必要时遗传IVD可能受特殊要求制约，确保器械的安全和有效使用。FDA将要求提供适当标签以及反映现行法律、法规和政策下的注意标准的规定。

参考文件

1. Thompson JS, Thompson MW （编辑）（1986年）医学遗传学，第4版. WB Saunders Company, Philadelphia.
2. Anastasi J, LeBeau MM, Vardiman JW, Westbrook CA（1990年）通过与染色体特异性探头原位杂交检测肿瘤造血细胞的数值染色体异常。美国临床病理学杂志 136：131-139.
3. Gall JG, Pardue M（1969年）细胞学制剂中RNA-DNA杂交分子的形成和检测。美国国家科学院学报，USA 63：378-83.
4. Pardue ML, Gall JG（1969年）放射性DNA与细胞学制剂DNA的分子杂交。美国国家科学院学报，US 64：600.
5. Polak JM, McGee JO'D（编辑）（1990年）原位杂交原理与实践。Oxford University Press， New York.
6. Bernstam VA（编辑）（1992年）临床实践中基因水平诊断手册。CRC Press, Ann Arbor.
7. Smart RD 等人（1989年）使用分子技术确认平衡的染色体易位。产前诊断，9：505-513.
8. Trask B, van den Engh G, Pinkel D, Mullikin J, Waldman F,von Dekken H, Gray J （1988年）悬液中间期细胞核中的荧光原位杂交允许对核组织进行流式细胞术分析。人类遗传学，78：251-259.
9. Christmann A等人（1991年）人类中期染色体M13微随体序列的非放射原位杂交模式。人类遗传学，86：487- 490.
10. Zichler H等人（1991年）凝胶中的寡核苷酸指纹图谱。核酸研究， 17：4411.
11. Smeets DFCM, Merks GFM, Hopman AHM （1991年）15号染色体短臂频繁易位至另一个D组染色体。人类遗传学， 87：45-48
12. vanTuinen P, Andreshak CD, Olszewski JRR, Cherniak DP, Miller P （1993年）FISH中使用的典型随体序列D15Z1的染色体特异性缺乏。摘要，年会，细胞科学家协会，Boston.，5/22-25/93.

**其他书目：**

Borgaonkar DS（1989年）人染色体变异。染色体变异和异常的目录，Sth ed. Alan R. Liss， Inc.

Lichter P, et at. （1991年）通过非同位素原位杂交分析基因和染色体，遗传学分析技术应用，8：24-35.

Klinger K, Landes G, Shook D.等人（1992年）通过FISH快速检测未培养的羊膜细胞染色体非整倍体。美国人类遗传学 ，51：55-65.

Kuwano A, Ledbetter SA, Dobyns WB, Emanuel BS, Ledbetter DH （1991年）通过原位杂交检测Miller-Dieker综合征中的缺失和隐性易位。美国人类遗传学，49：707-714.

Ried T, Baldini A, Rand TC, Ward DC （1992年）通过使用组合荧光和数字成像显微镜的原位杂交同时可视化七种不同的DNA探头。美国国家科学院学报 89：1388-1392.

