本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

**目录**

[目的 3](#_Toc475870307)

[产品代码 3](#_Toc475870308)

[条款号 4](#_Toc475870309)

[背景 4](#_Toc475870310)

[器械描述 5](#_Toc475870311)

[特定性能特征 6](#_Toc475870312)

[分析灵敏度／线性范围 7](#_Toc475870313)

[特异性／干扰研究 7](#_Toc475870314)

[精密度研究 8](#_Toc475870315)

[稳定性 9](#_Toc475870316)

[样品采集和处理 9](#_Toc475870317)

[比较研究 9](#_Toc475870318)

[定量检测 10](#_Toc475870319)

[定性检测 11](#_Toc475870320)

[临床实验室应用 11](#_Toc475870321)

[医生诊疗实验室应用 12](#_Toc475870322)

[非处方药使用 12](#_Toc475870323)

[标签注意事项 12](#_Toc475870324)

[文献目录 19](#_Toc475870325)

[附件I家用胆固醇试验 21](#_Toc475870326)

[附件II定量试验检查表 24](#_Toc475870327)

[附件III定性试验检查表 25](#_Toc475870328)

[附件IV家用试验检查表 27](#_Toc475870329)

本指南是一份具有灵活性的文件，就针对利用酶促方法学的胆固醇体外诊断器械来准备上市前通告（510（k））提供现行指南。其依据1）当前基础科学，2）临床经验、3）制造商之前向食品药品监督管理局（FDA）进行的提交以及4）1990出台的安全医疗器械法案和美国联邦法规（CFR）中的法规。因此，我们会在必要时对草稿进行修订，请将贵公司的评论发送到下述地址。

Cornelia Rooks

临床化学和毒理学分部，主管

临床实验室器械部 HFZ-440

9200 Corporate Boulevard

Rockville, Maryland 20850

**目的**：

本指南是CRF和FDA87-4224，体外诊断器械：关于准备510（k）提交手册的指南的附件。本文件不用于替代这些已颁布文件，但是并就FDA认可器械上市前必须提交的信息提供了额外指南和阐述。

**器械定义：**

这种通用类型的器械适用于在临床实验室和医生诊疗室（POLs）以及家庭中进行体外诊断检测，利用酶促方法来定量或定性检测胆固醇水平。

产品代码**：CHH**

法规号：21 CFR§862.1175

1. 鉴别。胆固醇（整体）试验系统是一种旨在检测全血、血浆和血清中胆固醇含量的器械。胆固醇测定用于血液和脂质中胆固醇过高或过低的紊乱和脂蛋白代谢紊乱的诊断和治疗。
2. **分类：I**

**小组**：临床化学75

**所需审查**：510（k）

1. **背景**

血清胆固醇水平升高（血胆脂醇过多）是与冠心病（CHD）1风险增加相关的主要风险因素。为辅助识别和治疗因含血胆脂醇过多而存在CHD风险的个体，国家心肺血液研究所（NHLBI）启动了一项国家胆固醇教育计划（NCEP）并建立了针对血液胆固醇测定的实验室标准化委员会（LSP）。LSP关于胆固醇测定在临床实验室中目前可靠性状态的研究和报告以及其针对改善胆固醇测定的建议3均是本文件中待解决主要问题的基础。

NCEP的主要实验室目标是：实现由定量胆固醇试验和胆固醇测定标准化委员会（该委员确保可通过国家胆固醇参考系统（NRS/CHOL）来追溯准确度）推荐的精密度和准确度水平。NRS/CHOL包括美国国家标准技术研究所（NIST）明确规定的方法和CDC参考方法4, 5以及经NIST认证的参考品。本项目旨在执行国家标准化项目，该项目将允许实验室和制造商在参照系中追溯胆固醇测定结果。

目前，已在临床实验室中利用酶促方法替代了利用含有强酸试剂（例如，浓硫酸反应）的比色方法6。在CDC参考方法中使用的浓硫酸反应试剂依据Abell等的方法4。总体上，在临床实验室中利用酶促方法替代了比色方法，其原因是采用酶改善了特异性而无需进行预处理，以及包含低腐蚀性试剂。

从20世纪80年代早期到中期，简洁分析系统问世。这些简洁系统设计轻便，便于使用并将对使用者造成的干扰降低到最低程度。本系统允许在医生诊疗室和非中心环境中快速进行实验室检测。这些系统能够在不预先利用从全血中分离血浆的固相分离器或过滤器来分离红细胞的情况下，对全血进行检测。

非工具性技术起源于20世纪80年代末和20世纪90年代初。这些系统采用酶带技术对胆固醇进行定性或定量测定。发生化学反应的原理与简洁分析仪所使用的原理相同。

1. **器械描述**

胆固醇在血液中以其他特殊蛋白质形成复合物，即脂蛋白，进行运输。这些归类为乳糜微粒、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白以及中等密度脂蛋白（分别为HDL, LDL, VLDL和IDL），并在蛋白质和相对油脂构成方面存在差异。整体胆固醇数值反映了脂蛋白中胆固醇的整体含量，并且通过化学或酶方法进行了检测。所采用的样品可能是全血、血清或利用肝素或EDTA作为抗凝剂的血浆（不应利用经氟化物、柠檬酸盐或草酸盐处理的样品来决定胆固醇测定结果）。

通常，目前大多数胆固醇测定系统利用基于耦合酶试剂系统和不同发色体的酶学方法。这些方法适用于手动和自动程序，包括医生诊室中使用的简洁台式分析仪和非工具性系统。其中一些系统能够接受全血样品（静脉或手指针刺）并自动剔除细胞7。

1. **检测原理**

最常见的酶方法采用Trinder反应，包括通过胆甾醇酯酶将胆固醇酯分解为游离胆固醇。在存在氧气的情况下，胆固醇氧化酶氧化游离胆固醇，形成胆甾-4-烯-3-酮和过氧化氢。过氧物酶催化过氧化氢与苯酚和4-氨基安替吡啉发生反应，形成醌亚胺染料。在大多数常见方法中，可替代苯酚或其它生色团。酶促程序可能涉及过氧化氢酶反应或耗氧或生成过氧化氢的安培检测。通过反射光度测定法对颜色进行测定。非工具性系统允许使用发色体或指示剂系统对胆固醇进行直观测定。

1. **不同检测方法学的优点和局限性**

酶促方法更具特异性，允许直接进行测定，而不需进行初步提取或进行其它预处理。酶促方法中所用试剂的腐蚀性较低，可用于手动系统以及复杂的自动化仪器。采用全部酶促程序，酶的来源可能变质或存在差异。这些影响可能放大，造成批次之间和仪器之间的不精确8。包括技术检查在内的良好制造规范和实验室质量保证计划充分解决了这些顾虑。

1. **样品类型**

所用样品可能是全血、血清或以肝素或EDTA作为抗凝剂的血浆（不应利用经氟化物、柠檬酸盐或草酸盐处理的样品来测定胆固醇）。由于LSP指南反映了血清胆固醇的测定，其建议应根据下述因素将EDTA血浆数值转换为血清数值：血清胆固醇=血浆胆固醇x 1.03，其原因是血浆水平可能约比血清数值低3%3。此外，请注意使用全血（手指针刺或静脉血）样品的系统实际上对分离步骤之后的血浆进行了测定。由于手指针刺样品与静脉血样品的胆固醇测定结果之间存在偏差，应进行两者之间的比较研究7, 8。

1. **特定性能特征**
2. **概述**

在申请销售体外诊断器械时，FDA要求提交不同类型和数量的数据以及统计学方法。所需提供的数据数量和类型取决于：1.供试分析物，2.预期用途（决定申请是510（k）、原始上市前批准申请（PMA）或PMA的补充申请），3.测试时定量或定性，以及4.数据设计类型是独立的或成对的。可能必须使用额外数据来证实特定的预期用途声明或临床意义。如果提交的、代表充分样品量的数据充分证明不同样品类型的检测结果无显著差异（统计功效是合理的），测试性能特征可能仅依据样品类型。FDA建议通过证明统计学差异的全部样品类型来获得性能特征。采用合理的统计学研究来支持这些数据，例如，回归研究或针对配对数据的配对T检验或适用于正态分布数据的学生独立T检验或其它合理的非参数检验。

1. **分析／实验室／体外研究**
   1. **目标**
2. 证明器械性能与其他合法销售的器械之间存在实质等同性，并且与Abell-Kendall参考方法之间存在可比性。
3. 提供通过器械测定的数据来支持专用于器械并对器械操作至关重要的性能参数，例如，再现性。
4. 利用所声明的样品类型来证明检测的应用。
   1. **性能特征**
5. 包括下述合理的性能特征：
   1. 分析灵敏度（检测极限）和线性范围

利用40个正常样品和40个异常样品（包括含有低水平、中等范围和高水平胆固醇的样品）来确定试验的分析灵敏度（检测极限）和／或线性范围10。

* 1. 特异性／交叉反应性／干扰研究

1. 根据实际情况，利用试验系统对下述存在潜在交叉反应或干扰性的物质进行检测：
2. 在正常或疾病状态样品中发现的蛋白质、激素等具有与供试分析物相似的化学结构或表位。
3. 样品完整性条件，例如，脂血症、溶血、胆红素血症、热灭活、冻融等。
4. 或者，在说明书的局限性项目中增加声明，称器械不用于检测一个或多个物质的交叉反应性或干扰性。
5. 利用试验系统在极高的浓度水平对任何潜在交叉反应内源性物质进行检测。检测应包含一般血清成分，如脂类、血红蛋白和其它可能存在干扰的内源性物质11, 12, 13。
6. 任何潜在交叉反应性外源性物质的检测11, 12, 13。通常，应检测诸如常用药或常见的可能干扰检测的合并用药等外源物质的干扰性。
7. 应进行干扰研究以评估其它物质或条件对胆固醇的影响，如热灭菌、冻融等。
   1. 精密度研究11, 12
      1. 美国临床实验室标准化委员会（NCCLS）推荐了14一种方差分析试验（ANOVA）。在全部胆固醇测定系统的510（k）提交中，除可追溯性证明所需的精密度研究外，FDA建议遵循这种或可比性的精密度研究方案。

最好利用对照或处于或非常接近医疗决策限度200mg/dL和240mg/dL的患者样品来进行ANOVA。应对至少2个水平进行至少5天的重复检检测14。更多的检测次数和检测天数可提高结果的置信度。可利用批间和批内变异系数（%CV）和标注偏差（SD）来计算精密度。但是，可接受的另一种方法是计算批内和整体%CVs以及SDs。对于全部定量检测，应由制造商对这些数据进行存档，而不是利用这些数据进行510（k）提交。在IV.标签注意事项中，对如何在说明书中体现精密度结果进行了讨论。

* + 1. 关于医生诊疗实验室（POL）中的应用，应在三个独立中心进行现场精密度评估。在每个中心，应根据a）所述来评估器械的精密度。
    2. 在下述研究中对定性试验的重现性进行了最佳证明：1）个体观察者在解释单一样本来源的重复试验所进行的目视判读的随机误差以及2）多名观察者对单一检测进行解释时所产生的随机误差。其它类型的精密度研究可能有助于证明实质等同性。一些定性器械的精密度研究可能专用于器械的设计／形式。我们建议在器械开发过程中与FDA就这些唯一研究进行讨论。
  1. 稳定性

根据良好制造规范（GMPs），制造商必须对器械全部组件的稳定性资料进行存档。制造商不必向FDA提交改数据，如果要求建立器械的安全性和有效性，必须能够提供该数据。

* 1. 样品采集和处理

依据存档数据或提交的合理参考文献，在说明书中声明样品储存条件。在单一检测系统或真实的新型样品采集／处理过程中，可能必须通过研究来证明这些声明。

可通过在NCEP3推荐的标准化条件下进行抽血，以降低生物生物变异度3。样本可能为全血、血清或以肝素或EDTA作为抗凝剂的血浆。参见与血浆样本相关的II.C.。此外，NCEP建议不应利用经氟化物、柠檬酸盐或草酸盐处理的样本来检测胆固醇。

1. **临床数据**
   1. **比较研究**

应将器械性能与在经CDC认证的胆固醇参考方法网络实验室（CRMLN）中执行的Abell-Kendall参考方法进行比较。可利用制造商中心或临床实验室中心和CRMLN之间的样品差异来进行这些比较研究。在510（k）中，制造商可提交从CRMLN获得的可追溯性证明的副本。CRMLN能为贵公司提供针对用于获得该认证的研究的详细和完整的方案。

在提交源于CRMLN的可追溯性证书时，无需进行器械准确度与合法销售的等同器械的精确度进行比较的研究。应仅提供技术和特征的描述性比较。我们建议在510（k）提交过程中，用表格格式来提交该信息。

LSP建议目前胆固醇测定偏差（真实数值的系统偏差）不应超过真实数值的3%CV。FDA已采纳了这些建议，并且建议510（k）认可的全部器械应符合这些条款或贴标证明其不符合这些条款。

仅利用血清来执行Abell-Kendall方法。

应将其他样品类型的可追溯性（诸如手指针刺、血浆、全血等替代基质）与所探讨器械所使用的血清进行比较，应将血清数值与参考方法进行比较。由于利用手指针刺方法测定的胆固醇含量与利用静脉血测定的胆固醇含量之间可能存在差异，在声明使用手指针刺获得的样品时候，对于所探讨的器械，应纳入两种样品类型的比较研究。

* 1. **研究设计**

1. 目前市售的大多数胆固醇测定系统均为定量系统，可证明定性胆固醇测定系统与其具有实质等同性。这两种类型检测的数据分析之间存在差异。我们在下述针对每种类型提供了检测建议。在全部定性和定量情况下以及全部预期用途设置中，为确保观察结果是独立和随机分布的，应仅对每例患者进行单次取样。
2. 定量检测

对利用提交过程中申明的全部类型样品所获的结果进行比较。应使用源于40例患者的无干扰物质的样品。向CRMLN提交这些样品，利用Abell-Kendall参考方法进行试验。贵公司无需将结果与利用参考方法对目前合法销售的等同器械进行检测所获得的结果进行比较。请联系CRMLN，以获得向其提交样品的详细说明。证明实质等同性的研究设计取决于预期用途设置，请参见e）（下页）以获得额外指南。

1. 定性检测

要求利用数据来证明可通过Abell-Kendall参考方法来追溯定性胆固醇器械。在这种情况下，研究设计依赖于预期用途设置，参见下述b）部分中的下述讨论。将性能与Abell-Kendall参考方法进行比较以确定与合法销售的等同器械之间的实质等同性。

但是，针对任何预期用途情况，定性器械的数据分析相同。我们建议针对每种NCEP分类，以3 x 3表格形式提交数据，并以表格形式将目前合法销售的等同器械结果与CRMLN结果进行比较。应以2 x 2表格来表示这些数据，在一个表格中，基线组和高水平组合并到一组中以检测器械的临床特异性。在另一个表格中，正常组和基线组合并为一组以检测器械的临床灵敏度。应提供精密度和特异性的置信区间。为每个NCEP分类组、正常组、临界组和经器械指定的高水平组来提供Abell-Kendall结果的平均值和范围。

1. 证明胆固醇测定系统实质等同性所需的研究设计取决于检测系统的预期用途。我们针对研究设计的建议依据于是否将检测应用于临床实验室、医生诊室或非处方药。下述对每种情况进行了讨论。
2. 临床实验室应用

针对预计在临床实验室中使用的定量器械，应将每种静脉血样品充分分装以与等同器械和参考方法进行比较。可在制造商机构中将器械和等同器械进行检测，但是，应将其中一份样品发送给CRMLN，利用参考方法进行分析。应将可追溯性证明副本用于510（k）提交。

1. 医生诊疗实验室应用

对于进行定量分析和旨在用于静脉血样品的POL使用器械，应在POL中心和制造商机构将静脉血样品进行分装，以进行检测。研究应至少包含3个POL中心，并且每个POL中心中具有40个临床样品。制造商机构应具有在制造商机构或临床实验室检测器械的可追溯性证书。POL中心和CRMLN之间的分装样品不要求用于仅采用静脉血样品的定量POL器械。

但是，应通过直接与CRMLN进行比较的方式对进行定量和／或经机构校准的和／或自限性或仅采用新型手指针刺的器械进行研究。在这些研究中，用于在CRMLN进行检测的静脉血样品应是每名供试者进行手指针刺后立即采集的样品。研究应包含至少3个POL中心，每个POL中心至少存在40名受试者。我们建议在这些研究中使用3批产品。

1. 非处方药使用

应对器械的分析性能进行实验室评估（例如，灵敏度、特异性、准确性和重现性）。该评估旨在确立在受控条件下确定的器械的性能特征。此外，应在附件I中所描述的消费者现场评估中对器械进行广泛研究。

1. **标签注意事项**

存在诸如维生素C、胆红素或其它还原复合物、源于溶血或较大脂蛋白颗粒的血红蛋白等不同内源性物质的存在及其浓度可能影响胆固醇的测定。存在的蛋白质、某些盐类、清洁剂或稳定剂可能影响一些酶学方法。不稳定性、化学或生物学污染和不合理的储存条件可能影响精密度和准确度。全部这些关注点对于有效使用检测是重要的，并且应在标签中得到解决。

确保标签符合法案的§502（a）和§502（f）（1），即使用说明应正确充分无误导性。21 CFR§801.119声称，如果全部体外诊断器械符合21 CFR§809.10体外诊断产品标签要求，那么应认为其符合法案502（a）和502（f）（1）的要求。本文件着重于解释上述出版物中的一些观点。在确定器械是否因标签或广告令人误解而认为贴错标签时，法案的§201（n）在考虑其它事项的同时许可下述事项：

“（n）如果因标签或广告令人误解而造成物品声称贴错标签，那么在确定标签或广告是否令人误解时，应考虑其它方面，不仅包括声明所进行或建议的陈述、措辞、设计、器械或任何组合，也应包括标签或广告无法披露事实的程度，即依据这些陈述的材料或与结局相关的材料可能源于在标签或广告中所描述的使用条件下或在传统或习惯的使用条件下，与标签或广告相关的部件的使用。”

应确定全部缩略语和缩写。除21 CFR§809.10的基本要求外，应仔细审核下述信息。

1. 预期用途声明

标签应对关于产品的基本信息进行简明扼要的描述。典型的预期用途声明是：ABC的胆固醇测定是用于对医生诊疗室中所用全血进行定量（或定性）检测以筛查冠状动脉疾病中胆固醇水平升高（风险因素）的酶测定。预期用途声明应包括下述信息：

1. 试验是定量还是定性
2. 分析物
3. 检测方法学
4. 是否仅用专用仪器进行试验
5. 样品类型
6. 是否用于临床实验室、医生诊疗室或家用（局限性部分应包括检测性能或使用所需的任何专门培训）。
7. 是否用于筛查或作为其他程序附件进行辅助诊断
8. 临床意义，可简要声明。（如临床意义较长或复杂，可单独创建标题“临床意义”）。
9. 使用条件

应在说明书中添加关于定性器械检测结果的声明。典型声明应纳入下述信息。

“定量检测提供初步分析结果。应利用定量胆固醇方法对指示血液胆固醇水平升高的全部结果进行确认。应采用临床思考和专业判断对结果进行解释”。

1. 样本采集和处理

可通过在NCEP3建议的标准条件下进行采血以降低生物差异性。样本可以是全血、血清或以肝素或EDTA作为抗凝剂的血浆。参见关于血浆样本的II.C部分。此外，NCEP不建议利用经氟化物、柠檬酸盐或草酸盐进行处理的血浆来进行胆固醇测定。

提供下述信息：

1. 待收集的样本类型，例如，全血、血浆。手指针刺样品应提供自由滴落的血液。应避免过度挤压。
2. 抽样前，患者应静坐约5分钟。
3. 合理采集程序的参考文献，例如，NCEP、NCCLS指南、教科书、杂志等。
4. 所需的最佳样本量和最少样本量
5. 干扰物质或条件。
6. 样品储存说明和稳定性时间段。
7. 使用说明

说明应充分针对预期使用地点和器械的使用者。

1. 校准和质量控制

应清楚区分校准材料和质量控制材料之间的差异。必须清楚校准材料的胆固醇水平，并且，该胆固醇水平的确定性必须高于对照材料。

1. 校准仪

应利用程序来分配所用校准仪的数值，且能够在胆固醇国家参考系统中追溯到该数值（NRS/CHOL）。胆固醇材料的浓度应接近决定水平。针对整体胆固醇水平，合理的校准仪水平范围应为200-300mg/dL。应在说明书中纳入可在NRS/CHOL说明书中追溯到校准材料赋值的声明。

由于一些校准材料的基质影响可能存在差异，制造商应了解处理和增加这些材料可能影响特定器械的胆固醇测定特征。

1. 质量控制材料

LSP推荐了2个对照水平，1个位于正常水平（175-200mg/dL），另一个接近干扰浓度（240-260 mg/dL）。应在说明书中纳入声明，即对照材料仅适用于作为准确度和精密度的监控器，所列出的数值仅供参考。

1. 结果／预期值的说明

为确保胆固醇结果说明中的一致性，应在标签中纳入胆固醇水平较高或处于中等水平（由NCEP成人治疗委员会发布）2, 3成人的胆固醇截点。

标签应指示下述NCEP分类：

低于200 mg/dL（<5.17 mmol/L），理想的血液胆固醇水平；200-239 mg/dL（5.17-6.18 mmol/L），临界-高血液胆固醇水平；不低于240 mg/dL（.6.21 mmol/L），高血液胆固醇水平

标签应纳入声明信息，即由于单点整体胆固醇测定可能不会提供患者常用胆固醇浓度，应在进行任何医疗决策前在不同情况下进行至少2次测定，以及报告检测应遵循接近决策点的胆固醇结果。

1. 试验局限性

应作出声明，即分析前因素可影响胆固醇测定。

应指出因进行手指针刺可能存在可报告胆固醇分析仪低估数值的趋势。在手指针刺抽样中，过度挤压可能造成样品稀释并产生错误结果。

对于POL检测，纳入应通过临床实验室随访检测来确认升高胆固醇结果的局限性声明。FDA认为，必须指出，NCEP针对偏差和不精密性所建议的目标（3%CV）建议称，在进行单次分析时，允许的整体误差应为+8.9%。考虑到临界和高胆固醇水平截点之间的差异仅为40 mg/dL，增加5-6%的生物变异度后，出现明显差异。

如果检测声明用于EDTA血浆，增加一项声明，如“如果使用EDTA血浆，建议应依据下述因素将血浆数值转换为血清数值：血清胆固醇水平=血浆胆固醇水平x 1.03，原因是血浆水平可能约比血清水平低3%”。3

纳入一项局限性声明，即如果在510（k）提交研究中发现这些检测，那么检测不符合NCEP针对偏差和不精确性的推荐目标。

1. 性能特征
2. 比较

标签应汇总可追溯性证书上的信息，如果进行研究，应汇总FDA认为任何FDA认为必要的额外比较研究结果。应在3个POL中心对所用器械尽心研究或者应存在家用检测客户现场评估结果。在这些情况下，提供供试样品数量、胆固醇浓度范围、相关系数、方法平均值、偏差和回归公式。对于定性器械，解释不确定或意义不清范围中的全部数值。

1. 精密度

标签应对推荐精密度研究的结果进行总结。对于全部定量试验，针对批内和批间或批内和整体精密度研究中所使用的每个水平，汇总平均值、标准偏差和变异系数等结果。描述所进行试验的数量已经是否使用对照材料或合并患者样品。针对定量检测，报告单独观察者在针对单一样品源而解释平行试验的目检说明随机误差和多名观察者对单一检测或比较研究中观察结果进行说明的随机误差。

1. 灵敏度

应将最低可检测浓度或依据试验条件下的最低可检测胆固醇浓度的典型可吸收变化规定为灵敏度适应症。

1. 试验范围

应在标签中声明试验线性度范围。

1. 干扰物质

应在说明书中指出干扰或缺失。可能存在的干扰为抗坏血酸、胆红素、血红蛋白和脂血。对于不同药物的影响，应引用Young等17的文献。

1. 专业使用产品

关于专业使用产品，21 CFR 801.109要求提供下述说明。“注意：联邦法规规定，该器械仅限于由 进行销售或订购”，应在空白处填入“医生”或使用或订购使用器械所在州法律批准的任何其他从业人员的职位描述。

1. **文献目录**
   1. NIH共识发展会议 降低血液胆固醇来预防心脏病。美国医学协会杂志1985; 253: 2080-6。
   2. “美国临床实验室血液胆固醇测量的现状：国家胆固醇教育计划实验室标准化组织的报告”。 临床化学 34/1, 1988, 193-201。
   3. “改善胆固醇测量的建议：国家胆固醇教育计划实验室标准化委员会报告”。 NIH出版号90-2964，1990年2月。
   4. Abell LL，Levy BB，Brodie BB，Kendall EE，血清总胆固醇估计的简化方法及其特异性。生物化学学报1952; 195：357-66。
   5. Duncan IW, Mather A, Cooper GR。 提出胆固醇参考方法的程序。 Atlanta，GA：疾病控制中心，1982。
   6. Tietz NW：临床化学教科书 Saunders Company，Philadelphia，1986，页码 849-888。
   7. Koch TR等人。 医生办公室分析仪的胆固醇分析的偏差和精度。临床化学1987; 33/12：2262-7。
   8. Wiebe DA, Bernert JT, 不完整的胆固醇酯水解对胆固醇的酶测量小的影响。临床化学1984年，30：352-356。
   9. Bachorick PS等人。胆固醇筛查：对现场和实验室为基础的测量比较评价。临床化学1990;36/2：255-260。
   10. 全国委员会临床实验室标准。定量分析方法的线性度的评价：拟定指南。1986年，法令代码EP6-P。
   11. Westgard JO, de Vos DJ, Hunt MR, Quam EF, Carey RN, Garber CC。方法评价。American Society of Medical Technology, Washington, D.C., 1978。
   12. Peters T, Westgard JO。方法评估，第7章：在：Tietz NW, editor. Fundamentals of Clinical Chemistry，第三版，Philadelphia, Saunders. 1987: 225-37。
   13. 全国委员会临床实验室标准。临床化学干扰试验：拟定指南。1986年法令代码EP7-P。
   14. 全国委员会临床实验室标准。暂定指南，EP10-T，临床化学方法的初步评价。
   15. 家用体外诊断指导性文件。档案号87D-0119th食品药品监督管理局，1989。
   16. 家庭用体外试验产品标签。NCCLS文件GP14-P，1989年8月
   17. Young DL等人。药物对临床实验室试验的影响。第三版AACC Press, Washington D.C., 1990。

**附件I 家用胆固醇试验的考虑事项：**

临床实验室器械分部针对家用胆固醇的策略在图1中提供了研究设计。制造商应执行客户现场评估，将目标器械试验与专业器械试验进行比较，并将这些结果直接与CRMLN的结果进行比较。任何OTC器械将可能要求获得手指针刺样品，因此必须获得在CRMLN检测的每名受试者的静脉血样品。对于定量器械，回归分析的相关系数应不低于0.90。对B部分分析／实验室／体外研究中描述的器械进行分析研究。

表1

操作的目标器械／目标器械读数与操作的专业器械／专业器械读数进行比较

操作的目标器械／目标器械读数与操作的目标器械／专业器械读数进行比较

操作的目标器械／目标器械读数与CRMLN进行比较

操作的专业器械／专业器械读数与CRMLN进行比较

执行在家用体外诊断指导性文件15和NCCLS文件GP14，家用体外诊断检测产品标签16中概述的客户现场评价研究。研究设计应包括三个位于不同地理位置的中心，以及至少400名受试者和允许合并的合理方案控制。样品量对于计算灵敏度和特异性置信区间是重要的。应在启动研究前，决定样本量。不存在唯一的统计学答案。其数量取决于为这些比例（灵敏度、特异性）进行声明的精密度（置信区间大小）。

应在未进行教导的情况下对受试者进行观察。应在文件中记录需要获得合理穿刺样本的数量并提交510（k）。在使用本仪器前，受试者不应获得任何培训，之前不得存在器械使用经历。评估应尽可能模拟实际使用条件。客户样品应体现不同年龄的预期使用者、职业和教育水平分布。应体现一般人群的种族多样性。请在510（k）中纳入全部人口资料。

源于上述客户现场评估表格中的结果显示了每个国家胆固醇教育项目分类中受试者人数，例如，理想胆固醇水平、临界胆固醇水平和高胆固醇水平。显示在将家用结果与Abell-Kendall结果比较后，进行错误分类的受试者人数。制造者应将错误分类率作为标签中准确性声明的附件。

建议进行加大规模的研究（超过400受试者）以获得在试验范围中结果呈正态分布的人群。请提供完整的受试者说明性，即，研究中招募的每名受试者的处理（以及相关胆固醇结果）。

根据上述客户现场评估分析，提供下述参数：灵敏度、特异性、准确性、阳性等同数值和阴性等同数值。为每种新更能参数纳入95%置信区间。应对研究进行设计，以获得较小的置信区间。对于定性试验，应遵循本文（针对处方使用器械应用）中早期推荐的分析。

提交器械预期用途（家用）的完整风险／优势讨论。可能要求起草专家证人意见以支持具有意义的新声明或与等同器械之间的差异，包括器械设计或形式问题。

提供数据来显示不同的技术异常，未经培训使用者预期发生的情况、如指尖碰触样品池或池细胞分离器、样品体积的巨大差异和将样品仅滴落到细胞分离器部分区域中将不会影响结果或将受试者置于获得错误结果的风险中。

在评估样本体积和血细胞容量计范围对器械准确性的影响时，考虑未培训的使用者可能不具备与微升体积相关的经验，并且大多数使用者不清楚其血细胞容量计是否处于正常范围。

纳入针对等级水平和理解的标签评估。标签应符合预先公布的指南15, 16，并解决针对家用胆固醇的关注问题。这包括排除血友病患者和利用抗凝血剂进行治疗的患者，对CHD风险因素的讨论以及用于获得合理血液样品的说明。

制造商应在510（k）中声明任何辅助医疗器械的法规状态，例如市售器械的刺血针。

**附件II 定量胆固醇试验检查表**

本检查表仅用于在临床和／或医生诊疗室中预期使用的定量胆固醇测定。请使用本检查表来确保贵公司510（k）提交的完整性。

针对进行定量检测、设施校验、单次使用或旨在利用新鲜手指针刺样品的胆固醇试验，请使用附件III。

* CDRH上市前提交封面（建议）。
* 21 CFR 807.87（j）逐字要求的真实准确的声明。不允许增加和删减。
* 21 CFR 807.92或21 CFR 807.93分别要求的510（k）总结或声明。
* 通过经CDC认证的胆固醇参考方法网络实验室，CRMLN获得的可追溯性证书。
* 标签中位于或接近医疗决策200和240mg/dL的精密度结果（不提交数据）。
* 21 CFR 809.10（b）所要求的标签或贴标。
* 如果试验不符合当前国家胆固醇教育计划（NCEP）指南中针对偏差和／或精密度的指南，声明标签局限性。

**针对POL试验（仅利用静脉血样品的定量试验）**

* 3个POL中心的数据，且每个中心涵盖40个临床样本（不要求对仅使用静脉血样品的定量POL器械进行POLs和CRMLN的直接比较）。
* 在3个POL中心所进行的研究中，位于或接近医疗决策200和240mg/dL的精密度结果。
* 针对每个POL性质和位置的信息。
* 针对每个进行试验的POL中心的全部人员的教育和培训信息。

**附件III 定性胆固醇试验检查表\***

使用该清单来提交定性胆固醇试验。请使用本清单来确保贵公司提交的完整性。

“同样，为进行机构校验、一次性使用或使用新鲜手指针刺样本的定量POL试验使用本检查表。”

* CDRH上市前提交封面（建议）。
* 21 CFR 807.87（j）逐字要求的真实准确的声明。不允许增加和删减。
* 21 CF□R 807.92或21 CFR 807.93分别要求的510（k）总结或声明。
* 21 CFR 809.10（b）所要求的标签或贴标（说明书）。
* 位于或接近源于3个POL中心的医疗决策水平200和240mg/dL的重现性。
* 通过与Abell-Kendall进行比较后获得的、位于医疗决策水平200和240mg/dL的偏差（定量手指针刺、一次性使用或校准的设施）。
* 如果试验不符合当前国家胆固醇教育计划（NCEP）指南中针对偏差和／或精密度的指南，声明标签局限性。

**全部POL胆固醇试验：**

* 每个POL性质和位置的信息。
* 针对每个进行试验的POL中心的全部人员的教育和培训信息。

**一次性使用／经机构校准的、采用静脉血样品的POL试验：**

* 3个POL中心的数据，且每个中心涵盖40个临床样本（不要求对仅使用静脉血样品的定量POL器械进行POLs和CRMLN的直接比较）。

**附件III 定性胆固醇试验检查表第2页**

**使用手指针刺样品的全部POL胆固醇试验：**

* 源于3个POL中心、且每个中心40个临床样本的数据。对于使用针刺样品的定性、一次性使用或机构校准试验，获得静脉血样品并发送至CRMLN。

**全部定性试验：**

* 证明单独观察者解释关于单一样品来源平行试验的目检说明的随机误差。
* 证明多名观察者对单一试验进行解释的随机误差。
* 针对每个NCEP分类3 x 3表中的比较数据和表格中将新器械与目前合法销售的等同器械结果和CRMLN结果进行比较的数据。提供每个NCEP分类组（由器械指定的正常、临界和高水平组）Abell-Kendall结果的平均值和范围。
* 2 x 2表中的比较数据，其中一个表将临界组和高水平组进行整合以检查器械的临床特异性，另一个表将正常水平组和临界组进行整合以检查器械的临床灵敏度。为临床灵敏度和特异性提供置信区间。
* 3个POL中心执行精密度研究中位于或接近医疗决策水平200和240mg/dL的重现性。

**附件IV 家用胆固醇试验检查表**

使用本检查表来提交家用胆固醇试验。请使用本清单来确保贵公司提交的完整性。

* CDRH上市前提交封面（建议）。
* 21 CFR 807.87（j）逐字要求的真实准确的声明。不允许增加和删减。
* 21 CFR 807.92或21 CFR 807.93分别要求的510（k）总结或声明。
* 适用于家用、针对读数水平和解读进行评估的标签和贴标。关于标签重复和／或专业性检测接近医疗决策点结果并强调饮食变化或药物治疗的讨论不得依据任何家用试验的结果。
* 通过将家用试验与Abell-Kendall结果进行比较，显示受试者人数和错误归类百分数的标签（即，假阴性和假阳性率）。
* 针对定量试验位于医疗决策水平200和240mg/dL的精密度数据。
* 通过与进行定量检测的Abell-Kendall试验进行比较获得的医疗决策水平200和240mg/dL偏差。
* 干扰／交叉反应物质的数据。
* 如果试验不符合当前国家胆固醇教育计划（NCEP）指南中针对偏差和／或精密度的指南，声明标签局限性。
* 不同技术异常的评估，未经培训使用者预期发生的情况、如指尖碰触样品池或池细胞分离器、样品体积的巨大差异、仅将样品滴落到细胞分离器部分区域以及任何其它针对器械形式的异常情况。
* 在三个地理分布存在显著差异的中心，对至少400名受试者进行客户现场评估所获得的数据。应在CRMLN进行检测的受试者体内抽取适当样品。同样，由未经培训人员在未经辅助的情况下收集的样品结果以及由医疗保健专家利用器械对蒙蔽研究中的受试者进行检测所获得的结果。

**附件IV家用胆固醇试验检查表，第2页**

* 下述每项数据分析，包括线性回归相关系数（> 0.90）：

[操作的目标器械／目标器械读数]与[操作的专业器械／专业器械读数]进行比较

[操作的目标器械／目标器械读数]与[操作的目标器械／专业器械读数]进行比较

[操作的目标器械／目标器械读数]与CRMLN静脉采血结果进行比较

[操作的专业器械／专业器械读数]与CRMLN静脉采血结果进行比较

* 显示为获得充足样品，尝试进行1次、2次、3次和超过3次手指针刺的受试者的人数和百分数的表格
* 显示典型年龄、种族划分、职业和教育水平混合分布的受试者人口数据
* 3 x 3表中针对每个NCEP分类的比较数据和将新器械与目前合法销售的等同器械和CRMLN结果进行比较的表格中的比较数据
* 证明结果在方法涵盖的浓度范围内呈正态分布。
* 完整的受试者可解释性，即每名招募受试者的处理和相应的胆固醇结果。
* 完整的器械风险／收益讨论，包括重要的新声明或与等同器械之间的差异以及单一器械设计或形式问题。
* 任何辅助医疗器械的法规状态，如与销售器械配套的刺血针。

**附件IV 家用胆固醇试验检查表，第3页**

**全部定性家用试验：**

* 证明单独观察者解释关于单一样品来源的平行试验目检说明的随机误差。
* 证明多名观察者对单一试验进行解释的随机误差。
* 针对每个NCEP分类的3 x 3表中的比较数据和表格中将新器械结果和CRMLN结果进行比较的数据。提供每个NCEP分类组（由器械指定的正常、临界和高水平组）Abell-Kendall结果的平均值和范围。
* 2 x 2表中的数据，其中一个表将临界组和高水平组进行整合以检查器械的临床特异性，另一个表将正常水平组和临界组进行整合以检查器械的临床灵敏度。为临床灵敏度和特异性提供置信区间。
* 在3个POL中心执行精密度试验中位于或接近医疗决策水平200和240mg/dL的重现性。