**临床实验室改进修正案分类的
管理程序**

**行业和美国食品药品监督管理局
工作人员指南**

**文件发布日期：2017年10月2日**

**本文件取代2014年3月12日发布的
《临床实验室改进修正案分类的管理程序》指南。**

|  |
| --- |
| 除非显示当前有效的OMB控制编号，否则监管机构不得进行或发起信息收集，也不得要求个人针对信息收集给出回应。本次信息收集的OMB控制编号为0910-0607（失效日期：2019年12月31日）。 |

参见本指南第IV节中的其他PRA声明。

如对本文件有任何疑问，请致电240-402-6169联系Peter Tobin或发送电子邮件至[peter.tobin@fda.hhs.gov](%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9Apeter.tobin%40fda.hhs.gov)，或致电301-796-5711联系体外诊断与放射健康办公室。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和放射健康中心****体外诊断与放射健康办公室** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852）。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2008-D-0228。下次修订或更新本文件前，FDA可能不会对意见采取行动。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。贵司也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在申请中提供文件编号1143和完整的指南标题。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc98768928)

[II. 确定临床实验室改进修正案分类的程序 6](#_Toc98768929)

[III. CLIA豁免方案和申请 7](#_Toc98768930)

[IV. 1995年《文书削减法案》 10](#_Toc98768931)

**临床实验室改进修正案分类的
管理程序**

**行业和美国食品药品监督管理局
工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

1992年2月28日，美国卫生与公众服务部（DHHS）发布了实验室标准条例（57 FR 7002），以实施《1988年临床实验室改进修正案》（CLIA）（42 U.S.C. 263a）。该实施条例被编入42 CFR 493部分。CLIA对实验室试验进行管理，并要求临床实验室在接受来自人体的材料以提供用于诊断、预防或治疗任何疾病或损害或评估人类健康的信息之前，必须获得证书。实验室获得的CLIA证书类型取决于所执行的试验的复杂性。CLIA法规描述了以下三个级别的试验复杂性：豁免试验、中等复杂试验和高复杂试验。42 CFR 493.5（a）。

2000年1月31日，商用体外诊断（IVD）试验的分类责任从美国疾病防控中心（CDC）转移到美国食品药品监督管理局（FDA）医疗器械和放射健康中心（CDRH）。[[1]](#footnote-0)这使得IVD制造商可以向监管机构提交上市前通知或试验申请以及根据CLIA对这些试验进行复杂性分类的请求。根据1999年12月30日《联邦公报》的通知，FDA/CDRH对CLIA复杂性分类的责任明确地适用于临床实验室器械：

* 正在接受CDRH的上市前审评，
* 正在接受FDA其他中心的上市前审评，
* 豁免于上市前通知，以及
* 是合法上市，且申办者正在寻求豁免分类。

FDA/CDRH的一般管理程序因上述类别而有所不同，并在本文件中进行了描述。本指南还包括有关FDA内部管理程序的信息，包括CDRH的电子副本计划，该计划自愿用于CLIA分类。本指南还包括适用于FDA其他中心所监督的IVD的分类管理程序。

绩效目标是最初根据《2012年医疗器械用户费用修正案》[[2]](#footnote-1)（现称为MDUFA III）协商并达成一致，用于2013财年~2017财年收到的CLIA豁免申请。新的绩效目标和过程改进被纳入《2017年FDA再授权法案》（以下简称为MDUFA IV）。[[3]](#footnote-2)对于2018财年~2022财年收到的CLIA豁免申请，美国卫生与公众服务部部长写给美国国会的信函[[4]](#footnote-3)中概述了修订后的绩效目标和过程改进，并在下文中进一步说明。

本指南并未具体说明CLIA豁免申请的建议内容。欲了解更多关于CLIA豁免申请内容的信息，请参考题为“1988年临床实验室改进修正案（CLIA）体外诊断器械制造商豁免申请”的指南（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm079632.htm>）。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 确定临床实验室改进修正案分类的程序**

**A. 根据上市前审评对临床实验室器械分类**

FDA在审评上市前申请（例如，提交的上市前通知申请（510（k））或根据《联邦食品、药品和化妆品法案》提交的上市前批准申请（PMA）或根据《公共卫生服务法案》（PHS）提交的生物制品许可申请（BLA））时，确定IVD试验的CLIA分类。在CDRH收到上市申请后，FDA将自动为CLIA过程创建第二个独立的申请跟踪编号，并通知申办者其CLIA记录（“CR”）编号，以及其上市前申请的跟踪编号（例如510（k）（“K”）或PMA（“P”）编号）。如果FDA的另一个中心（例如，生物制品评价和研究中心（CBER））审评上市前申请，则该中心将在IVD试验获得许可/批准时通知CDRH。届时，FDA将自动创建一个独立的CLIA记录（“CR”）编号，以跟踪CDRH对试验的分类，并将其CLIA记录编号告知申办者。

FDA参考42 CFR 493.17中列出的标准，通过审评上市前申请中的包装说明书试验说明，确定试验的复杂性。根据42 CFR 493.15的规定，未被豁免的试验，以及未经许可或批准用于家用或非处方药使用的试验，可归类为中等或高复杂性。

FDA将尝试在做出积极的上市决定（例如，510（k）的实质等同性确定或PMA的批准决定）后两周内通知申办者关于复杂性分类的信息。分类自书面通知制造商之日起生效（参见42 CFR 493.17（c）（1）（ii）条）。

IVD器械的CLIA分类的可搜索数据库网址：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCLIA/clia.cfm>。FDA定期在公共CLIA数据库中发布所有分类，并参考上市前申请编号。

**B. 合法上市器械的分类请求**

在无需提交上市前申请但仍适合进行CLIA分类的情况下（例如，免于上市前通知的器械），制造商应向CDRH文件控制中心（地址如下）提交CLIA分类请求，其中包括一份含试验说明的试验包装说明书副本：

美国食品药品监督管理局

医疗器械和放射健康中心

文件邮寄中心 - WO66-G609

10903 New Hampshire Avenue

Silver Spring, Maryland 20993-0002

为加快审评进度，FDA强烈鼓励电子副本申请。参见“医疗器械申请电子副本计划”（[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocu ments/UCM313794.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocu%20ments/UCM313794.pdf)）。

FDA将为该申请指定一个独立的CLIA记录（“CR”）编号，通知申办者跟踪编号，并尝试在收到请求后30天内通知申办者关于分类的信息。FDA将在公共CLIA数据库中公布该分类，并注明CLIA记录（“CR”）编号。

此外，FDA建议，如果已经批准或许可的器械名称发生变更，或制造商或分销商的名称发生变更，制造商应按照上述地址向CDRH文件控制中心提交更新的标签和CLIA分类请求，以确保其在公共数据库中的分类试验记录准确无误。当针对多个IVD试验的名称变更进行CLIA分类请求时（例如，制造商或分销商器械名称变更）时，FDA建议使用电子表格（例如Excel）形式提交该信息。申办者可以使用“导出Excel”功能，从CLIA数据库下载当前分类试验的信息，在电子表格中的当前试验系统名称后新增一列，并在该列中输入新的试验系统名称。该电子表格可作为电子副本的一部分提供给CDRH。该申请应参考附信中提及的一份已获许可的上市申请，以加快处理新的分类信函。在收到因制造商或分销商名称变更而提出的分类请求后，FDA将为该申请指定一个独立的CLIA记录（“CR”）编号，并将该跟踪编号通知申办者，且尝试在发出该请求后30天内通知申办者关于分类的信息。FDA将在公共CLIA数据库中公布该分类，并注明CLIA记录（“CR”）编号。

**III. CLIA豁免方案和申请**

如果器械简单易用，且申办者在预期使用中心进行的研究中证明该试验是准确的，并且造成错误结果的风险不大，那么，最初归类为中等复杂程度的试验可能符合CLIA豁免的法定标准。如果被归类为中等复杂程度的试验的申办者认为其试验符合CLIA豁免的法定标准，则该试验的申办者可通过提交CLIA豁免申请，请求将该试验系统归类为豁免。此类申请应按上述地址邮寄至CDRH文件控制中心（DCC），并注明是CLIA豁免申请。请注意，所有此类申请均应直接提交给CDRH，而不是负责市场审评的FDA中心。为加快审评进度，FDA强烈鼓励根据指南文件“医疗器械申请电子副本计划”提交有效的电子副本。（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM313794.pdf>）。

关于CLIA豁免申请，应参考已许可/批准的上市申请（例如510（k）、PMA、BLA）。如MDUFA III和MDUFA IV承诺书所述，申请人应通知FDA其计划通过预申请方式提交510（k）和CLIA豁免的联合申请。对于在申请时正在进行上市前审评的器械，不接受CLIA豁免申请。510（k）和CLIA豁免的联合申请应在*单独*申请中纳入完整的510（k）和豁免申请，并且须遵守指南文件“拒绝验收510（k）政策”中概述的510（k）拒绝验收（RTA）政策。（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM315014.pdf>）。FDA/CDRH将指定一个独立的CLIA豁免申请（“CW”）跟踪编号，并通知申办者与其申请有关的跟踪号码。

在MDUFA III承诺书中，2013财年至2017财年提交的CLIA豁免申请（MDUFA III）的绩效目标定义如下。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 行动 | 审评时间（FDA天数） | 2013财年至2017财年的绩效水平 |
| 实质性互动 | 90 | 95% |
| MDUFA决定 |  |  |
| 无专家小组 | 180 | 95% |
| 有专家小组 | 330 | 95% |
| 510（k）和CLIA豁免的联合申请[[5]](#footnote-4) | 210 | 90% |

在MDUFA IV承诺书中，2018财年至2022财年提交的CLIA豁免申请（MDUFA IV）的绩效目标定义如下。[[6]](#footnote-5)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 行动 | 审评时间（FDA天数） | 2018财年至2022财年的绩效水平 |
| 实质性互动 | 90 | 90% |
| MDUFA决定 |  |  |
| 无专家小组 | 150 | 90% |
| 有专家小组 | 320 | 90% |
| （510（k）和CLIA豁免联合申请） | 180 | 90% |

实质性互动可能指请求提供额外信息（通过信函或电子邮件）、通知审评将以互动方式进行（通过电子邮件）或通知豁免批准（通过正式信函）。MDUFA决定可能是一份豁免批准通知（通过正式信函）、豁免拒绝通知（通过正式信函）或由申办者撤回。实质性互动和MDUFA决定的目标是以FDA天数计算的，在MDUFA III和MDUFA IV承诺书中，FDA天数被定义为FDA对已验收的申请进行审评的日历日。FDA天数从收到申请之日开始计算。

对于在适用的FDA天数目标后20天内未达成决定的所有CLIA豁免申请和联合申请，FDA将向申请人提供书面反馈，以便在会议或电话会议上讨论，包括阻止FDA作出决定的、与申请有关的所有未决问题。所提供的信息将反映相关管理的意见和批准，并包括FDA和/或申请人（视情况而定）的行动项目，以及各方完成各自任务的预计完成日期。应该通过互动式审评来解决问题。如果所有未决问题都通过书面信函进行充分说明，则FDA和申请人可同意无需召开会议或电话会议。

在收到豁免批准通知后，FDA将在公共CLIA数据库中发布豁免分类信息，并按照现行惯例参考上市前申请编号。

欲了解更多关于支持CLIA豁免申请的数据的信息，请参考题为“1988年临床实验室改进修正案（CLIA）体外诊断器械制造商豁免申请”的指南（<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm079632.htm>）。

制造商可以选择提交其规划的方案或研究设计，以支持CLIA豁免，从而在进行研究之前获得FDA的反馈。此类规划的方案或研究设计应提交至上述地址的CDRH文件控制中心（DCC），并确定为预申请。

对于考虑在510（k）或510（k）和CLIA豁免联合申请之后提出CLIA豁免申请的制造商，FDA鼓励在预申请中讨论510（k）和CLIA豁免过程，包括讨论510（k）和CLIA豁免申请的适当参考/比较标准。

此外，FDA鼓励那些考虑修改先前申请豁免的试验系统的制造商联系FDA，讨论规划的修改内容，并研究设计和分析，以验证修改后的试验系统符合CLIA豁免的法定标准。

欲了解预申请的更多信息，请参考指南“医疗器械申请反馈请求：预申请计划和与食品药品监督管理局工作人员的会议”（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf>）。CLIA豁免申请预申请应包括授予上市授权的上市前申请跟踪编号（例如，原始510（k）或PMA编号）、方案/研究设计和有效的电子副本。

**IV. 1995年《文书削减法案》**

本指南包含信息收集条款。根据1995年《文书削减法案》（44 U.S.C. 3501-3520）规定，此类条款需经由美国行政管理和预算办公室（OMB）审评。

完成此类信息收集工作所需的时间估计为每次回复平均一小时，包括审评说明、搜索现有数据源、收集所需数据以及完成和审评信息收集工作所需的时间。将有关此工作估计的意见或减轻此工作的建议发送至：

美国食品药品监督管理局，

运营办公室，

FDA PRA工作人员，

PRAStaff@fda.hhs.gov

本指南还涉及FDA法规中既往批准的信息收集。根据OMB控制编号0910-0485，21 CFR 第801部分中的信息收集已获得批准；根据OMB控制编号0910-0120，21 CFR 第807部分E子部分中的信息收集已获得批准；根据OMB控制编号0910-0598，CLIA豁免申请的信息收集已获得批准。

除非显示当前有效的OMB控制编号，否则FDA不得进行或发起信息收集，也不得要求个人针对信息收集给出回应。本次信息收集的OMB控制编号为0910-0607（失效日期：2019年12月31日）。

1. 《联邦法规》第64篇第73561条，1999年12月30日。另请参见关于批准FDA对商用体外诊断试验进行分类并履行相关职能的授权书（《联邦法规》第69篇第22849条，2004年4月27日）。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 《2012年美国食品药品监督管理局安全与创新法案》标题II（公法112-144）。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 《2017年FDA再授权法案》，文本网址：<https://www.congress.gov/bill/115th-congress/house-bill/2430/text>. [↑](#footnote-ref-2)
4. 2018至2022财年MDUFA绩效目标和程序（MDUFA IV），网址：<https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/UCM535548.pdf>。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 请注意，该绩效目标同时适用于CLIA豁免申请和510（k）上市申请。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 在任何一个财年，如果任何CLIA豁免申请类别的申请数量少于10份，那么可以将此类申请与下一年的申请合并，以形成10份或以上的申请组合，在此基础上，合并年份的申请将受限于绩效目标。 [↑](#footnote-ref-5)