**突发公共卫生事件期间新型冠状病毒肺炎检测政策（修订版）**

**面向临床实验室、商业制造商和美国食品药品监督管理局工作人员的即时生效指南**

**文件在线发布日期：2020年5月11日**

**本文件取代2020年5月4日发布的《突发公共卫生事件期间新型冠状病毒肺炎检测政策：面向临床实验室、商业制造商和美国食品药品监督管理局工作人员的即时生效指南》。**

**美国卫生与公共服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**医疗器械和辐射健康中心**

**前言**

**公众意见**

本指南旨在应对新型冠状病毒肺炎疾病（COVID-19）突发公共卫生事件。由于美国食品药品监督管理局（简称FDA或本机构）已确定公众事先参与本指南的情况不可行或不适当（参见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701(h)(1)(c)节和CFR第21篇第10.115(g)(2)节，本指南在未事先征求公众意见的情况下实施）。本指南文件正在立即实施，但根据本机构的指南规范，仍需征求意见。

可随时提交意见供FDA审议。可将纸质版意见提交至美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址：5630 Fishers Lane，Rm. 1061，Rockville，MD 20852。可将电子版意见提交至https://www.regulations.gov。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2020-D-0987和正在征求意见的指南的完整标题。

**其他副本**

其他副本可从标题为《面向行业、FDA工作人员和其他利益相关方的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）相关指南》的FDA网页获取，*可登录以下网址获取*：https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/covid-19-related-guidance-documents-industry-fda-staff-and-other-stakeholders，以及从标题为《FDA指南文件检索》的FDA网页获取，*可登录以下网址获取*：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents。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。请在申请中注明文件编号20010-R3和本指南的完整标题。

**问题**

有关本文件的任何疑问，请发送邮件至CDRH-EUA-Templates@fda.hhs.gov。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc97546761)

[II. 背景 5](#_Toc97546762)

[III. 范围 6](#_Toc97546763)

[IV. 政策 6](#_Toc97546764)

[A. 符合CLIA监管要求，并在EUA申请前使用其经确认诊断检测进行高度复杂性检测的CLIA认证实验室 8](#_Toc97546765)

[1. 确认 8](#_Toc97546766)

[2. FDA通知 9](#_Toc97546767)

[3. 结果报告 9](#_Toc97546768)

[4. 紧急使用授权（EUA）要求 9](#_Toc97546769)

[5. 临床检测 10](#_Toc97546770)

[B. 符合CLIA监管要求以进行高度复杂性检测的CLIA认证实验室的州政府授权 11](#_Toc97546771)

[C. 在EUA申请之前，商业制造商开发和销售诊断检测 12](#_Toc97546772)

[1. 确认 12](#_Toc97546773)

[2. FDA通知 12](#_Toc97546774)

[3. 结果报告 13](#_Toc97546775)

[4. 紧急使用授权（EUA）申请 13](#_Toc97546776)

[5. 临床检测 14](#_Toc97546777)

[D. 在进行或不进行EUA申请之前，商业制造商开发和销售、实验室开发和使用血清学检测 14](#_Toc97546778)

[1. 确认 15](#_Toc97546779)

[2. FDA通知 16](#_Toc97546780)

[3. 结果的标记和报告 16](#_Toc97546781)

[4. 紧急使用授权（EUA）申请 17](#_Toc97546782)

[V. 基于检测技术原理的确认研究建议 17](#_Toc97546783)

[A. 分子诊断检测 18](#_Toc97546784)

[(1) 检测限 18](#_Toc97546785)

[(2) 临床评价 18](#_Toc97546786)

[(3) 包容性 19](#_Toc97546787)

[(4) 交叉反应性 19](#_Toc97546788)

[B. 抗原检测试验 19](#_Toc97546789)

[C. 血清学检测 20](#_Toc97546790)

[VI. EUA模板的可用性 20](#_Toc97546791)

**突发公共卫生事件期间新型冠状病毒肺炎检测政策**

**面向临床实验室、商业制造商和美国食品药品监督管理局工作人员的即时生效指南**

***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。***

1. **引言**

FDA在保护美国免受新发传染病（包括新型冠状病毒肺炎（COVID-19）疫情）等的威胁方面发挥着关键作用。FDA致力于提供适时指南，以支持对此次疫情的响应工作。

FDA发布本指南旨在提供一项政策，帮助加快由实验室和商业制造商在突发公共卫生事件期间开发的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）检测试剂的可用性。在美国，为快速发现COVID-19病例，需要进行广泛检测，从而控制此种传染性强的严重疾病的传播。本指南描述了适用于实验室和商业制造商的政策，以帮助尽快使用其开发的检测试剂，从而在美国实现更快速和更广泛的检测能力。

该政策仅在2020年1月31日美国卫生与公共服务部（HHS）部长宣布的与COVID-19有关的突发公共卫生事件期间有效，自2020年1月27日起生效，包括HHS部长按照《公共卫生服务法案》（《PHS法案》）第319(a)(2)节进行的任何更新。

鉴于这是突发公共卫生事件，如2020年3月25日《联邦公报》中标题为《新型冠状病毒肺炎相关指南文件的提供流程》的通知（*可登录以下网址获取*：https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-03-25/pdf/2020-06222.pdf）所述，本指南的实施未事先征求公众意见，因为FDA已确定公众事先参与本指南的行为不可行或不适当（参见《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第701(h)(1)(c)节和CFR第21篇第10.115(g)(2)节）。本指南文件正在立即实施，但根据本机构的良好指导实践，仍需征求意见。

一般来说，FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了本机构关于这一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。FDA指南中出现的“应”的词义是指建议或推荐，而非要求。

1. **背景**

目前，一种新型冠状病毒引发了呼吸道疾病的重大疫情。该病毒命名为“严重急性呼吸综合征冠状病毒2型”（SARS-CoV-2），其引起的疾病名称为“新型冠状病毒肺炎”（COVID-19）。2020年1月31日，HHS发布了与COVID-19有关的突发公共卫生事件声明，并动员HHS的业务部门。[[1]](#footnote-2)此外，为应对COVID-19，总统于2020年3月13日宣布全国进入紧急状态。[[2]](#footnote-3)

SARS-CoV-2已显示出迅速传播的能力，对医疗系统造成重大影响，并导致社会混乱。COVID-19对美国乃至全球都构成了巨大的潜在公共卫生威胁。为了有效应对COVID-19爆发，快速检测病例和接触者、进行适当的临床管理和感染控制以及实施社区缓解措施至关重要。FDA认为，本指南中规定的政策将有助于扩大检测的数量和种类，[[3]](#footnote-4)以及参考实验室、商业实验室和医疗机构的检测能力，同时有助于确保此类检测的准确性和可靠性，从而解决此类紧急公共卫生问题。

美国疾病控制和预防中心（CDC）实验室支持COVID-19应对措施，包括开发出一种诊断检测试剂，该检测试剂于2020年2月4日获得紧急使用授权（EUA）。[[4]](#footnote-5)自批准美国疾病控制和预防中心（CDC）的紧急使用授权（EUA）以来，FDA一直在积极与其他SARS-CoV-2诊断检测试剂开发者合作，以加快开发计划并响应体外诊断EUA申请。[[5]](#footnote-6)然而，目前全球COVID-19的情况严重，传播范围广，需要比目前病毒检测方法更强的检测能力。[[6]](#footnote-7)

EUA当局允许FDA通过促进在某些突发公共卫生事件期间提供和使用所需的医学防护措施（MCM）来帮助加强国家对化学、生物、放射性和核（CBRN）威胁的公共卫生保护。根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第564节的规定，在某些紧急情况下，HHS部长发布紧急声明或威胁证明紧急使用授权的合理性后，FDA局长可授权将未获批的医疗产品用于诊断和治疗，或在满足特定标准的情况下，用于预防由CBRN威胁物质引起的严重或危及生命的疾病或病症。

1. **范围**

本指南所述加速COVID-19检测试剂可用性的政策适用于在突发公共卫生事件期间开发SARS-CoV-2检测试剂的实验室和商业制造商。

1. **政策**

本指南旨在描述通过在突发公共卫生事件期间促进SARS-CoV-2检测试剂开发和使用，从而帮助快速扩大检测能力的政策。

本指南描述了加速开发某些实验室开发的COVID-19诊断检测试剂的两项政策 – 其中一项是向FDA提交EUA申请，另一项无需向FDA提交EUA申请，在后者的情况下，由实验室所在国家当局监管检测试剂的开发，国家对其国内实验室进行的实验室检测结果负责。自2020年2月29日首次发布本指南以来，指导申请EUA的政策保持不变，下文进一步讨论并阐述了部分流程的更新。国家监督政策于2020年3月16日二次发布本指南以来保持不变。

此外，本指南描述的政策用于指导商业制造商更快速地将其SARS-CoV-2诊断检测试剂分发给实验室进行确认后样本检测，同时准备向FDA提交EUA。自本指南于2020年3月16日再次发布以来，该政策保持不变，下文进一步讨论并阐述了部分流程的更新。

本指南还描述了有关SARS-CoV-2血清学检测的政策，由于该政策适用于商业制造商而并非实验室，在本指南2020年5月4日的发布版本中对其进行了修改。在此前于2020年3月16日发布时，FDA为待上市血清学检测试剂提供了灵活性，允许向FDA发出通知并提供特定标签信息，而无需提交EUA。FDA政策是基于以下考虑，即血清学检测并不意味着诊断活动性SARS-CoV-2感染，而此类检测试剂的早期可用性和使用可以帮助回答关于不同社区中COVID-19感染率的关键问题，抗体的存在是否能够带来免疫力，如是，可免疫多长时间。该政策成功地促进了血清学检测试剂的开发。

除此政策外，FDA还批准了个别EUA下的几项血清学检测，并发布了一份EUA总括文件，为商业血清学检测的EUA批准提供了一种简化方法，由美国国立卫生研究院/国家癌症研究所（NIH/NCI）对该方法进行评价。[[7]](#footnote-8)此外，自2020年3月16日发布本指南以来，FDA已意识到，许多商业血清学检测试剂推广不当，包括用于诊断用途的推广，或者根据NIH的独立评价表现不佳，[[8]](#footnote-9)这表明FDA加强对商业血清学检测试剂的监督对保护公众健康至关重要。

如2020年5月4日更新所述，FDA预期不会反对如下所述的商业制造商在确认后的有限时间内开发和分销血清学检测试剂，同时准备向FDA提交EUA。添加了附录和此类申请的模板，以促进和简化EUA流程。

与2020年3月16日的指南相比，根据《临床实验室改进修正案》（CLIA）认证的*实验室*开发和使用的血清学检测政策并无改变，但FDA继续鼓励此类实验室为其实验室开发的检测试剂提交EUA。

在突发新冠肺炎疫情传染病公共卫生事件的情况下，错误的检测结果不仅会对患者个人产生负面影响，还会对公共卫生产生广泛影响，因此对检测试剂进行确认至关重要。在本指南中，FDA根据已有信息提供关于COVID-19检测确认的建议。FDA鼓励检测试剂开发者与FDA讨论确认其检测的替代技术方法。

近期更新涉及一系列网站下载模板的可用性，开发者可选择使用这些模板来促进各类COVID-19检测的EUA准备、提交和授权。

**A. 符合CLIA监管要求，并在EUA申请前使用其经确认诊断检测进行高度复杂性检测的CLIA认证实验室**

本小节中描述的政策适用于符合CLIA监管要求，并进行高度复杂性检测的CLIA认证实验室，以及寻求开发和执行诊断性检测，以检测SARS-CoV-2病毒，并针对此类检测向FDA申请EUA的认证实验室。本政策不适用于在CLIA认证实验室进行高度复杂性检测的家庭样本采集。

FDA预计，临床实验室可能需要设计和制造单个检测试剂盒组分（例如，引物、探针等），或从第三方制造商处购买仅供研究使用（RUO）的组分，以开发其检测试剂。

如下文所述，在已经对检测进行确认，实验室正准备EUA申请以及实验室向FDA发出确认通知的情况下，由于全国COVID-19病例数量日益增多，且迫切需要扩大国家在突发公共卫生事件期间进行COVID-19检测的能力，FDA预期不会反对在合理时间内使用SARS COV-2检测试剂进行样本检测。FDA认为，15个工作日是为已确认的检测试剂准备EUA申请的合理时间。

**1.** **确认**

所有临床检测方法均应在使用前进行确认。在突发公共卫生事件的情况下，错误的检测结果不仅会对患者个人产生负面影响，还会对公共卫生产生广泛影响，因此对检测试剂进行确认至关重要。FDA在下文第V节中提供了为确保分析和临床有效性而应进行检测的建议。FDA鼓励实验室发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测试剂的任何替代技术方法。

**2.** **FDA通知**

完成检测试剂确认后，实验室应通知FDA（例如，通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV）其检测试剂已通过确认。此通知应包括实验室名称、实验室主任姓名、实验室地址以及此电子邮件中的联系人。FDA将通过自动回复确认接收此通知，通常会将实验室名称添加至FDA网站列表。如上所述，FDA建议实验室在向FDA发出检测试剂已成功通过确认的通知后15个工作日内提交一份完整的EUA申请。如果EUA申请未在此时间范围内提交，FDA预期会将该实验室从其已通知FDA的实验室网站列表中删除，并会酌情采取其他行动。

如果实验室提供有关检测能力的信息，将有助于FDA审议。在共同协作以确保在全国范围内具备充分检测能力时，此类信息将有助于FDA及其部门监测整体情况。

**3.** **结果报告**

为了提供信息透明度，FDA建议检测报告应包括一份一般性声明，说明该检测已经过确认，但FDA尚未对该确认进行独立审查。

实验室应立即将所有阳性结果通知相应的联邦、州和地方公共卫生机构。

**4.** **紧急使用授权（EUA）要求**

FDA已在其网站上提供了可下载模板，实验室可选择使用该模板来促进分子诊断检测EUA的准备、提交和授权。[[9]](#footnote-10)预期将使用替代方法的实验室应考虑寻求FDA的反馈或建议，以帮助其通过EUA预授权申请和EUA流程。FDA鼓励实验室发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代技术方法。

收到EUA申请后不久，FDA预期会进行初步审查，以确定其性能数据是否存在任何问题。如果发现问题，FDA预期会与实验室合作解决该问题（例如通过标签或基准测试）。如果发现任何严重且无法及时解决的问题，FDA将要求实验室停止检测，并发布更正的检测报告，表明先前的结果可能不准确。在这种情况下，FDA预期会将该实验室从网站通知列表中删除。

将在FDA网站上公布已签发的EUA申请。

当实验室修改EUA授权检测以使用新样本类型时，如果新样本类型之前已被授权进行相同技术的另一项检测[[10]](#footnote-11)，并且EUA授权检测已针对新样本类型进行了确认，那么在未通知FDA或新的或经修订的EUA申请的情况下，FDA并不反对使用此类修改后的检测。在临床使用之前，必须根据新的或修订的EUA申请，对EUA授权检测进行修改，以使用之前*未*经授权用于相同技术的另一检测的新样本类型。

对于所有其他类型的修改，如果检测是对EUA授权检测进行的修改，且修改后的检测是通过与EUA授权检测进行桥接试验得到确认，那么在未通知FDA或新的或修订后的EUA申请的情况下，FDA并不反对使用该检测。[[11]](#footnote-12)桥接新组分的一种方法是在相同样本和新组分以及原始组分的平行检测之间建立等效性能。本机构建议在汇集的呼吸道样本基质中检测3倍系列稀释的SARS-CoV-2病毒材料（例如，全基因组病毒RNA或灭活病毒等），一式三份，直至达到< 100%的命中率。如果最终检测限（LoD）与未修改授权检测的LoD相同（即，≤ 3xLOD），则FDA认为这两项检测等效。

通过桥接试验进行确认，而不是针对修改寻求EUA修订时，FDA希望通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV非正式地查看实验室确认数据。如果FDA对桥接确认数据的审查表明，此类数据可能适用于EUA其他检测的修改，或适用于其他实验室修改其相同授权检测，且该实验室同意FDA在本机构网站上共享该信息以供其他实验室使用，那么FDA预期会更新其常见问题解答，以便其他实验室可以参考确认进行检测，而无需对相同修改进行自己的桥接试验。如上文所述，这种非正式的数据共享将不被视为通知或EUA申请。

**5.** **临床检测**

在等待FDA对EUA申请做出决定时，FDA建议临床实验室使用EUA授权的检测试剂对前五份阳性和前五份阴性临床样本进行确认。该检测可在相同实验室使用EUA授权的检测试剂进行，或可能涉及将这10份样本送至另一个实验室进行确认。如果无法确认这些结果，实验室应通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV通知FDA，并采取其他适当措施，如终止对患者样本的检测，并发布更正的检测报告，表明之前的检测结果可能不准确。

**B. 符合CLIA监管要求以进行高度复杂性检测的CLIA认证实验室的州政府授权**

2020年3月12日，为响应纽约州卫生部Wadsworth中心的请求，FDA发布了自由裁量权，声明不反对Wadsworth中心授权纽约州的实验室在某些情况下开始进行患者检测，以提高COVID-19检测的有效性。Wadsworth已通知FDA，愿意让目前持有纽约州卫生部临床实验室许可证的临床实验室通知Wadsworth其已对COVID-19检测进行了确认，并向Wadsworth提交了确认研究。Wadsworth同样表示，如果发现任何问题，将通知实验室并要求实验室终止患者标本检测，同时发布更正的检测报告，指出之前的检测结果可能不准确。

2020年3月13日，总统发布了《关于扩大州政府批准的诊断检测备忘录》（《备忘录》），其中提到FDA允许纽约州和其他各州的灵活性政策如下：

“如果其他各州请求灵活授权各州内实验室开发和进行用于检测COVID-19的测试，部长应采取符合法律的适当行动，为请求提供便利。”

如果未向FDA提交SARS-CoV-2检测确认通知且该实验室未向FDA提交EUA申请，根据《备忘录》的要求，FDA在下文描述了其对各州和地区的政策，该政策授权各州或各地区内的实验室开发自己的COVID-19检测，并进行样本检测。

选择授权实验室开发和进行COVID-19检测的各州或各地区，将根据其本州法律的授权并按照其确立的程序进行该检测。如果未向FDA提交SARS-CoV-2检测确认通知且该实验室未向FDA提交EUA申请，而是在COVID-19爆发期间，由各州或各地区负责授权其实验室对COVID-19进行检测，则FDA预期不会反对将此类检测用于样本检测。

如果各州或各地区选择采用该灵活性政策，以促进COVID-19检测，则FDA要求该州或地区应通知本机构。[[12]](#footnote-13) FDA不会对各州或各地区采用的程序进行审查，本机构认为这可能与纽约州采用的程序不同。FDA预计，作为其监督程序的一部分，这些州会要求开发SARS-CoV-2检测的实验室在使用前对此类检测试剂进行确认。FDA鼓励根据本政策要求开发和进行COVID-19检测的实验室可通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV通知FDA其已开始进行临床检测。如果实验室提供有关检测能力的信息，将有助于FDA审议。在共同协作以确保在全国范围内具备充分检测能力时，此类信息将有助于FDA及其部门监测整体情况。

**C. 在EUA申请之前，商业制造商开发和销售诊断检测**

本小节所述政策适用于寻求开发并向临床实验室或进行即时检测的医护人员销售用于检测SARS-CoV-2病毒诊断检测试剂盒的商业制造商。除非根据CLIA的要求签发EUA并授权为特定检测提供额外的检测环境，否则只有经认证可进行高度复杂性检测的实验室才能使用该检测，包括在实验室CLIA高度复杂性检测证书覆盖的现场进行的即时检测。

本政策不适用于家庭检测以及家庭样本采集。

由于全国COVID-19病例不断增加，突发公共卫生事件期间迫切需要扩大全国的COVID-19检测能力。如果制造商准备EUA申请时，该检测已经过确认，且制造商按照如下所述的要求向FDA发出确认通知，以及制造商提供了检测使用说明书且在其网站上公布了与检测性能特征相关的数据，则FDA预期不会反对商业制造商在合理的时间内开发和销售用于样本检测的SARS-CoV-2检测试剂盒。信息透明可促进潜在购买者和用户做出更明智的决策，有助于减轻设计不当的检测带来的潜在不利影响。

FDA认为，15个工作日是为已确认检测试剂准备EUA申请的合理时间。在收到EUA申请后不久，FDA会进行初步审查，以确定其性能数据是否存在任何问题。如果发现问题，FDA预期会与制造商合作解决该问题（例如，通过标签或基准测试）。如果发现任何严重且无法及时解决的问题，且制造商已销售了该器械，FDA会要求制造商暂停销售并召回该检测。

**1.** **确认**

所有临床检测方法均应在使用前进行确认。在突发公共卫生事件情况下，确认检测试剂至关重要，因为虚假结果不仅会对患者个人产生负面影响，还会对公众卫生产生广泛影响。FDA在下文第V节中提供了为确保分析和临床有效性而应进行检测的建议。FDA鼓励制造商通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代技术方法。

**2.** **FDA通知**

完成检测试剂确认后，制造商应通知FDA（例如，通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV）其检测试剂已经过确认，且即将开始销售。此通知应包括制造商名称、地址、联系人、网站链接和包括检测试剂性能总结的使用说明书副本。FDA将通过自动回复确认收到此通知，通常会将制造商名称和检测添加至FDA网站列表。

如果制造商为其产品雇佣分销商，制造商应在其通知中注明所有分销商的名称。使用此类检测的分销商和实验室不应发布单独的通知。如上所述，FDA建议制造商在向FDA发出检测试剂已成功通过确认的通知后15个工作日内提交一份完整的EUA申请。[[13]](#footnote-14)如果EUA申请未在此时间范围内提交，则FDA预期会将该制造商/检测从其网站上公布的检测清单中删除，并会酌情采取其他行动。

如果制造商提供有关检测能力以及在美国境内已安装所需平台的实验室数量的信息，将有助于FDA审议。在共同致力于确保在全国范围内具备充分的检测能力时，此类信息将有助于FDA及其部门监测整体情况。

**3.** **结果报告**

为了提供信息透明度，FDA建议使用说明书和检测报告应包含一份通用声明，说明该检测已经过确认，但有待FDA对该确认进行独立审查。

**4.** **紧急使用授权（EUA）申请**

FDA已在其网站上提供了可下载模板，检测试剂盒制造商可选择使用该模板来促进分子和抗原诊断检测EUA的准备、提交和授权。[[14]](#footnote-15)制造商也可使用替代方法。预期将使用替代方法的制造商应考虑寻求FDA的反馈或建议，以帮助其通过EUA预授权申请和EUA流程。FDA鼓励制造商发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代技术方法。

在收到EUA申请后不久，FDA预期会进行初步审查，以确定其性能数据是否存在任何问题。如果发现问题，FDA预期会与制造商合作解决该问题（例如通过标签或基准测试）。如果发现任何严重且无法及时解决的问题，FDA会要求制造商暂停销售并召回该检测试剂，其中应包括一份关于更正检测报告的通知，表明之前的检测结果可能不准确。在这种情况下，FDA预期会将该制造商/检测从网站通知列表中删除。

已签发的EUA申请将在FDA网站上公布。

制造商可请求对其EUA授权检测进行某些修改，以作为EUA授权条件中规定的EUA修正案。如果在该修正案中提交了支持修改的确认数据，则在进行审查时，FDA预期不反对进行该修改，但添加了对之前未获得相同技术的另一项检测授权样本类型的修改除外。

**5.** **临床检测**

在等待FDA对EUA申请做出决定时，FDA建议制造商在其网站上公开提供包括检测试剂性能总结的使用说明书。

**D. 在进行或不进行EUA申请之前，商业制造商开发和销售、实验室开发和使用血清学检测**

本小节所述政策适用于从临床样本中识别SARS-CoV-2抗体（如IgG、IgM）的血清学检测开发者。除非根据CLIA的要求，签发EUA并授权为特定检测提供额外的检测环境，否则只有经认证可进行高度复杂性检测的实验室才能使用该检测试剂，包括在实验室CLIA高度复杂性检测证书覆盖地点进行的即时检测。[[15]](#footnote-16)由于需要FDA审查的其他考虑因素，因此本政策不适用于家庭检测，包括家庭样本采集。[[16]](#footnote-17)

如果制造商准备EUA申请时，该检测已经过确认，且制造商按照如下D.2小节的要求向FDA发出确认通知，以及制造商按照如下D.3小节的要求在使用说明书中包含了该信息，则FDA预期不会反对商业制造商在合理的时间内开发和销售用于识别SARS-CoV-2抗体的血清学检测。通过2020年3月16日的最新指南，FDA提供了早期市场准入，但该准入的前提是，检测试剂在上市前应经过确认，以符合自由裁量权政策。由于根据3月16日的自由裁量权政策或本政策的要求对市场上的任何检测在上市前均应由制造商进行确认，因此FDA认为10个工作日（从通知之日起或本指南发布之日起，以较晚时间为准）是为性能特征已得到确认的检测试剂准备EUA申请的合理期限。

如果FDA在收到通知后发现了关于某一检测的问题或担忧（例如检测的性能不佳或误导性声明），则FDA将通知制造商此类担忧，并为其提供解决此类问题或担忧的机会。如果无法或未能及时解决此类问题，且制造商已销售了该检测，FDA会要求制造商暂停销售该检测。FDA预期还会从网站通知列表中删除该检测，并可能会酌情采取其他行动。

如果该检测已经过确认，实验室已向FDA发出了通知，且该实验室按照如下D.3小节的要求在检测报告中纳入了该信息，则FDA预期不会反对经CLIA认证且进行高度复杂性检测的实验室开发和使用用于识别SARS-CoV-2抗体的血清学检测。目前，本机构认为最有益的做法是将EUA审查和授权工作重点放在商业制造商的检测上，此类检测有可能进行更广泛销售。而实验室开发的并非用于诊断目的的血清学检测，通常在经CLIA认证且进行高度复杂性检测，并经过内部确认的某一实验室中进行。但是，如果FDA发现了关于实验室开发的血清学检测的问题或担忧（例如检测的性能不佳或误导性声明），则FDA将通知实验室此类担忧，并为其提供解决此类问题或担忧的机会。如果无法或未能及时解决此类问题，则FDA预期会从网站通知列表中删除该实验室，并可能会酌情采取其他行动。

**1.** **确认**

在使用前应对所有临床检测试剂进行确认。在突发公共卫生事件的情况下，错误的检测结果不仅会对患者个人产生负面影响，还会对公共卫生产生广泛影响，因此对检测试剂进行确认至关重要。FDA在下文第V节中提供了为确保分析和临床有效性而应进行检测的建议。FDA鼓励开发者通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代技术方法。此外，FDA还鼓励开发者参考本指南附录中为血清学检测制造商和实验室提供的模板示例。

**2.** **FDA通知**

完成检测试剂确认后，开发者应通过发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV通知FDA，其检测试剂已经过确认，且即将开始销售或进行检测。

a. 对于已经符合CLIA监管要求，并进行高度复杂性检测的CLIA认证实验室开发和使用的检测试剂，此通知应包括实验室名称、实验室主任姓名、实验室地址以及此电子邮件中的联系人。FDA将通过自动回复确认收到此通知，通常会将实验室名称添加至FDA网站列表。

如果实验室提供有关检测能力的信息，将有助于FDA审议。在共同致力于确保在全国范围内具备充分的检测能力时，此类信息将有助于FDA及其部门监测整体情况。

b. 对于商业制造商开发和销售的检测试剂，此通知应包括制造商名称、地址、联系人、和包括检测试剂性能总结的使用说明书副本。FDA将通过自动回复确认收到此通知，通常会将制造商名称和检测添加至FDA网站列表。如上所述，FDA建议制造商在向FDA发出检测试剂已成功通过确认的通知后10个工作日（从通知之日起或本指南发布之日起，以较晚时间为准）内提交一份完整的EUA申请。[[17]](#footnote-18)如果EUA申请未在此时间范围内提交，则FDA预期会将该制造商/检测从其网站上公布的检测清单中删除，并会酌情采取其他行动。

如果制造商为其检测雇佣分销商，则制造商应在其通知中注明所有分销商的名称。分销商不应发布单独的通知。

如果制造商提供有关检测生产能力的信息以及在美国境内已安装所需平台的实验室数量，这将有助于FDA审议。在共同协作以确保在全国范围内具备充分检测能力时，此类信息将有助于FDA及其部门监测整体情况。

**3.** **结果的标记和报告**

为了提供关于检测试剂预期用途及其限制因素的重要信息，FDA建议使用说明书和患者检测报告中应包含有助于用户和患者理解检测结果的信息，例如：

* 该检测未经FDA审查。
* 阴性结果并不排除急性SARS-CoV-2感染。如果疑似有急性感染，有必要直接进行SARS-CoV-2检测。
* 抗体检测结果不应用于诊断或排除急性SARS-CoV-2感染。
* 阳性结果可能是由于过去或现在感染了非SARS-CoV-2冠状病毒株（如冠状病毒HKU1、NL63、OC43或229E）。

**4.** **紧急使用授权（EUA）申请**

FDA已在其网站上提供了可下载模板，商业制造商和实验室可选择使用该模板来促进血清学检测EUA的准备、提交和授权。[[18]](#footnote-19)开发者也可使用替代方法。预期将使用替代方法的开发者应考虑寻求FDA的反馈或建议，以帮助其通过EUA流程。FDA鼓励开发者发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代技术方法。

FDA可利用美国国立卫生研究院/国家癌症研究所（NIH/NCI）或FDA指定的另一个联邦政府实验室的检测数据，据此为EUA申请和其他行动的决定提供决策信息。FDA已针对NIH/NCI独立确认研究评价或FDA指定的另一政府机构评价的某些血清学检测发布EUA，FDA确定此类检测符合某些特定性能和标准，并将其添加至EUA。[[19]](#footnote-20)

FDA将通知开发者关于EUA预授权申请或EUA申请的所有问题或担忧。FDA还将通过相互合作的方式解决EUA预授权申请或EUA申请中提出的潜在问题或安全考虑，并就EUA申请的最终决定与开发者联系。

将在FDA网站上公布已签发的EUA申请。

如果FDA无法发布EUA，则FDA预期会通知制造商。如果制造商已销售该检测试剂，则FDA仍会要求制造商暂停销售该检测试剂，其中应包括一份通知，表明之前的检测结果可能不准确。FDA预期会从网站通知列表中删除该制造商/检测。FDA也可视情况采取其他适当行动。

1. **基于检测技术原理的确认研究建议**

在本节中，FDA为开发者提供了关于应进行检测的相关建议，以证明SARS-CoV-2检测是基于检测的基本技术原则进行确认。根据检测的特点，可能建议进行额外的确认研究。FDA鼓励检测开发者通过发送电子邮件至CDRH-EUA-templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代技术方法。

**A. 分子诊断检测**

FDA将SARS-CoV-2分子诊断检测定义为从人体样本中检测SARS-CoV-2核酸的检测。FDA建议对SARS-CoV-2分子诊断检测进行以下确认研究：

**(1)** **检测限**

FDA建议开发者记录SARS-CoV-2检测试剂的检测限（7）。FDA通常不担心将RNA或灭活病毒注入人工或真实的临床基质（如支气管肺泡灌洗液[BAL]、痰液等）中，以进行LoD测定。

FDA建议开发者使用灭活病毒在实际患者样本上对各浓度的3个重复样稀释系列进行检测，然后使用20个重复样确认最终浓度。在本指南中，FDA将LoD定义为19/20阳性重复样的最低浓度。如果拟对多个临床基质进行临床检测，FDA建议开发者在其EUA申请中向FDA提交最具挑战性的临床基质结果。例如，如果对呼吸道样本（例如，痰液、BAL、鼻咽（NP）拭子等）进行检测，实验室应在其EUA申请中仅纳入痰液检测结果。

**(2)** **临床评价**

随着新冠肺炎疫情的进展，阳性样本的可获得性逐渐增加。因此，目前FDA建议开发者使用阳性临床样本进行临床确认。此外，由于临床样本的可用性增加，FDA建议开发者通过检测至少30份阳性样本和30份阴性样本（由授权检测试剂确定）来确认其检测试剂的性能。如果无法获得授权检测试剂的临床样本，则可考虑使用人工临床样本。人工反应性样本可通过将RNA或灭活病毒注入剩余的临床样本中制备，其中大多数可以是剩余的上呼吸道样本（如NP拭子）或下呼吸道样本（如痰液等）。如果使用人工样本，FDA建议20份人工临床样本以1-2倍LoD的浓度进行掺加，剩余样本涵盖检测试剂的检测范围。对于本指南，FDA将性能验收标准定义为在1-2倍LoD浓度下，一致性为95%；以及在所有其他浓度和阴性样本的LoD浓度下，一致性为100%。

**(3)** **包容性**

开发者应记录*计算机模拟*分析结果，以显示序列一致性与拟定分子检测鉴定所检测的公开SARS-CoV-2序列的比较情况。FDA预计，使用选定的引物和探针将能检测出100%已公布的SARS-CoV-2序列。

**(4)** **交叉反应性**

FDA建议对常见呼吸道菌群和其他病毒病原体进行交叉反应湿法检测，除SARS冠状病毒和MERS冠状病毒外，细菌浓度为106 CFU/mL或更高，病毒浓度为105 pfu/mL或更高，可通过*计算机模拟*分析完成。作为替代方法，FDA认为可对检测引物和探针与常见呼吸道菌群和其他病毒病原体进行*计算机模拟*分析。对于本指南，FDA将*计算机模拟*交叉反应性定义为其中一个引物/探针与靶标微生物中存在的任何序列之间的同源性大于80%。此外，FDA建议开发者在预期用于额外交叉反应检测的样本类型方面遵循公认的实验室程序。

关于分子诊断确认的其他信息，请参见制造商和开发者EUA模板，您可登录本机构网站下载该模板。

**B. 抗原检测试验**

FDA将SARS-CoV-2抗原检测定义为直接从临床样本中检测SARS-CoV-2病毒的部分蛋白质。FDA建议对SARS-CoV-2抗原检测进行以下确认研究：

* 检测限/分析灵敏度
* 交叉反应性/分析特异性
* 微生物干扰
* 临床一致性研究

临床一致性研究旨在确定检测的性能特征（例如灵敏度/PPA、特异性/NPA）。FDA认为，应对人体样本，最好是来自感染SARS-CoV-2或未感染SARS-CoV-2患者的剩余样本，建立临床一致性。

FDA已在其网站上提供了可下载模板，抗原检测开发者可选择使用该模板来准备、提交和授权抗原检测EUA。有关更多信息，请参见第VI节。对于抗原检测，该模板包括关于上述确认研究的进一步建议，并就应作为EUA预授权申请/EUA申请过程的一部分提交给FDA的其他信息提出额外建议。开发者也可使用替代方法。FDA鼓励开发者发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代方法。

**C. 血清学检测**

FDA将SARS-CoV-2血清学检测定义为从临床样本中识别SARS-CoV-2抗体（如IgG、IgM）的检测。FDA建议对SARS-CoV-2血清学检测试剂进行以下确认研究：

* 交叉反应性/分析特异性
* 类别特异性
* 临床一致性研究

临床一致性研究旨在确定检测的性能特征（例如灵敏度/PPA、特异性/NPA）。FDA建议应在微生物学确诊的COVID-19感染患者的人体样本上建立临床准确度。

FDA已在其网站上提供了可下载模板，商业制造商和实验室可选择使用该模板来准备、提交和授权血清学检测EUA。有关更多信息，请参见第VI节。对于血清学检测，此类模板包括关于上述确认研究的进一步建议，并就应作为EUA预授权申请/EUA申请过程的一部分提交给FDA的其他信息提出额外建议。开发者也可使用替代方法。FDA鼓励开发者发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代方法。

1. **EUA模板的可用性**

FDA已在其网站[[20]](#footnote-21)上提供了一系列可下载模板，开发者可选择使用该模板来准备、提交和授权各种类型的COVID-19检测EUA。该模板反映了FDA对数据和信息的最新见解，开发者应提交此类数据和信息以推进EUA流程。模板还提供了信息和建议，本机构计划一旦了解更多关于COVID-19疫情的信息并获得各种类型COVID-19检测的EUA流程经验，即酌情对其进行更新。

开发者也可使用替代方法。预期将使用替代方法的开发者应考虑寻求FDA的反馈或建议，以帮助其通过EUA流程。FDA鼓励开发者发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV与FDA讨论确认其检测的任何替代技术方法。

公众可向CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV提交有关模板的问题，或者可将有关模板的意见提交给为本指南建立的公共档案。

1. 美国卫生与公共服务部部长Alex M. Azar II，确定存在突发公共卫生事件，（2020年1月31日），*可登录以下网址获取：*https://www.phe.gov/emergency/news/healthactions/phe/Pages/2019-nCoV.aspx。该声明于2020年4月21日更新，自2020年4月26日起生效。 [↑](#footnote-ref-2)
2. 关于宣布新型冠状病毒肺炎（COVID-19）爆发的全国性紧急情况公告（2020年3月13日），*可登录以下网址获取*：https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/proclamation-declaring-national-emergency-concerning-novel-coronavirus-disease-covid-19-outbreak/。 [↑](#footnote-ref-3)
3. 在本指南中，术语“诊断检测”通常指分子或抗原检测，两者均可用于诊断SARS-CoV-2病毒感染。分子检测可检出是否存在病毒RNA，抗原检测可检出是否存在作为SARS-CoV-2病毒一部分的病毒蛋白。术语“血清学”或“抗体”检测通常指检测SARS-CoV-2病毒抗体的检测方法。由于抗体是人体对暴露的免疫反应的一部分，而非病毒本身，该种检测不能用于诊断感染。 [↑](#footnote-ref-4)
4. 参见FDA于2020年2月4日授权CDC的2019-nCoV（RT）-PCR诊断小组对上呼吸道和下呼吸道样本中2019-nCoV的核酸进行推定定性检测的授权函，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/media/134919/download。此EUA于2020年3月15日重新完整发布，反映了一系列修订内容，包括对预期用途、引物和探针材料的变更。 [↑](#footnote-ref-5)
5. 参见FDA指南《医疗产品紧急使用授权和相关机构》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical- products-and-related-authorities。 [↑](#footnote-ref-6)
6. 本指南预期并不影响或取代美国疾病控制和预防中心（CDC）关于哪些患者应进行COVID-19检测的建议。 [↑](#footnote-ref-7)
7. https://www.fda.gov/media/137470/download [↑](#footnote-ref-8)
8. FDA正在与NIH、美国疾病控制和预防中心（CDC）以及生物医学高级研究和发展管理局（BARDA）共同合作，以评估根据3月16日指南中概述的政策所提供的血清学检测性能。作为该项目的一部分，FDA与合作机构进行合作，设计了一个性能评估方案，该方案提供了一种在实验室环境中快速评价横向流动SARS-CoV-2血清学检测的机制。根据该方案，将使用阳性和阴性血浆和血清样本对提交给NIH的每项检测进行评估。该方法代表了在短时间内合理理解大量检测潜在性能的平衡尝试。检测开发者可将性能结果纳入EUA申请。 [↑](#footnote-ref-9)
9. 参见https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#coronavirus2019 [↑](#footnote-ref-10)
10. 在本指南中，所有核酸扩增检测均被视为采用相同技术。 [↑](#footnote-ref-11)
11. 本政策适用于对任何EUA授权检测的修改，包括实验室自己的EUA检测或从制造商处购买试剂盒进行的EUA检测。 [↑](#footnote-ref-12)
12. 根据本政策要求通知FDA的州名单可登录以下FDA的常见问题解答网址获取：<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2>。 [↑](#footnote-ref-13)
13. 参见FDA指南《医疗产品紧急使用授权和相关机构》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical- products-and-related-authorities。 [↑](#footnote-ref-14)
14. 参见https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use- authorizations#coronavirus2019 [↑](#footnote-ref-15)
15. 根据CLIA的要求，新检测自动归类为高度复杂性，且必须在进行高度复杂性检测的CLIA认证实验室执行该检测。根据《FD&C法案》第564(m)节的规定授权EUA时，FDA可授权在特定环境下进行检测，并将其视为根据CLIA要求进行的特殊分类（如中度复杂性或即时检测）。 [↑](#footnote-ref-16)
16. 在家庭环境中采集样本与在医疗保健环境中采集样本存在不同的风险。家庭采集提出了几个重要问题，包括非专业用户是否能够安全正确地采集样本、样本运输介质的组分在家庭环境中使用是否安全（因为一些运输介质可能有毒）、是否正确运输、是否考虑到采集和检测之间的时间间隔以及运输条件的潜在影响（例如样本置于高温卡车中）以及样本是否具有足够的稳定性。同样在家中进行解释的检测需要证明非专业用户采集样本、运行检测和准确解释结果的能力。 [↑](#footnote-ref-17)
17. 参见FDA指南《医疗产品和相关监管机构的紧急使用授权》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-authorities。 [↑](#footnote-ref-18)
18. 参见https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations#coronavirus2019。 [↑](#footnote-ref-19)
19. 参见<https://www.fda.gov/media/137470/download>。 [↑](#footnote-ref-20)
20. 参见https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use- authorizations#coronavirus2019。 [↑](#footnote-ref-21)