**体外诊断器械的替代试剂和仪器系列政策**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见**

**文件发布日期：2017年12月18日**

请在《联邦公报》刊登本指南草案的发布通知后90天内提交对本文件草案的意见和建议。可将电子版意见提交至<https://www.regulations.gov>，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，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见均应注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案文件编号。

如对本文件有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请致电1-301-796-6142与Avis Danishefsky联系，或发送电子邮件至Avis.Danishefsky@fda.hhs.gov。

**本文件定稿后，将取代2003年12月11日的《替代试剂和仪器系列政策》。**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。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。请使用文件编号16045来注明所要求获取的指南。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97887057)

[II. 范围 2](#_Toc97887058)

[III. 替代试剂政策 4](#_Toc97887059)

[A. 检测系统操作原理 4](#_Toc97887060)

[B. 基于风险的评估 6](#_Toc97887061)

[C. 设计验证和/或确认活动 7](#_Toc97887062)

[D. 文档 9](#_Toc97887063)

[IV. 仪器系列政策 9](#_Toc97887064)

[V. 示例 10](#_Toc97887065)

[VI. 标识 13](#_Toc97887066)

[VII. 《临床实验室改进修正案》（CLIA）分类 13](#_Toc97887067)

[附录：定义 15](#_Toc97887068)

**体外诊断器械的替代试剂和仪器系列政策**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

***本指南草案的定稿将代表美国食品药品监督管理局（FDA）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的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。***

# I. 引言

2003年，FDA发布了关于体外诊断（IVD）器械的更新指南《替代试剂和仪器系列政策》，该指南描述了制造商在将（之前基于特定仪器的性能特征获批使用的）检测试剂应用于（之前获批或与之前获批的另一仪器属于同一仪器系列的）其他仪器上时要遵循的机制。通过2003年发布的指南中所述方法，当采用合理的验证方案根据预先规定的验收标准进行评价时，制造商可制定充分的控制措施，以保持该类已修改器械的获批器械所证明的安全性和有效性水平，而无需提交上市前通知（510(k)）。

FDA认为，本指南对公共健康至关重要，因为本指南推动了更及时更广泛的临床实验室试验，以使患者受益。为了确保全部益处得以实现，FDA进行了详细的说明，以帮助制造商和FDA更好地应用本指南中的概念。

为了使术语与先前指南和FDA与制造商之间的沟通内容保持一致，本指南草案继续使用术语“替代试剂”和“仪器系列政策”。由于目前检测系统中大多数检测试剂由多种试剂组成，在本指南草案的讨论中使用术语“检测试剂”代替术语“试剂”，以更好地代表典型情况。有关本指南中使用的术语定义，*参见*附录。

本指南草案的定稿旨在更新并阐明面向IVD器械制造商和FDA工作人员的替代试剂和仪器系列政策。本指南草案纳入了FDA指南《何时为现有器械变更申报510(k)的决定》中的概念和建议（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm514 771.pdf），具体包含以下方面的建议和信息：

* 制造商在确定替代试剂政策或仪器系列政策是否适用时的初步考虑（第II节）
* 替代试剂政策（第III节）
* 仪器系列政策（第IV节）
* 说明性情况和示例（第V节）
* 标签注意事项（第VI节）
* 当制造商考虑本指南所述注意事项后，决定不需要提交510(k)时的临床实验室改进修正案（CLIA）的分类（第VII节）。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 范围

本指南适用于CDRH监管的IVD检测系统，该系统由受510(k)约束的检测试剂组成，在检测试剂制造商指定的自动实验室仪器上运行。具体来说，本指南说明了制造商将原先获批检测试剂应用于（之前获批或与获批的另一仪器属于同一仪器系列的）其他仪器上时所应遵循的要求。

本指南预期不用于下列器械：

* 将获批检测试剂应用于新仪器之外的修改1
* III类器械2
* 用于支持血库操作的器械
* 适用于床旁检测的器械
* 适用于非处方（OTC）使用的器械
* 适用于家庭使用的处方器械

FDA还就特殊情况下分类法规中确定的专用器械和/或特定要求（例如：特殊控制措施）的修改制定了最终指南。3

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1  除将获批的检测试剂应用于新仪器之外，与受510(k)约束的器械修改相关的其他信息可在以下指南中获得：《何时为现有器械变更申报510(k)的决定》（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM514771.pdf）和《何时为现有器械软件变更申报510(k)的决定》（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM514737.pdf）。

2 关于III类检测试剂的检测系统的修改，*参见*FDA指南文件《体外诊断器械的测定迁移研究》（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm092752.pdf)。

3  可点击此处获取OIR最终指南文件。

部分当前专用器械最终指南或特殊控制措施规定，替代试剂和仪器系列政策不适用于该器械类型（例如，《II类特殊控制指导文件：临床多元检测系统仪器》）（https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077819.htm）。本指南的定稿将对此类声明进行修改，以便本指南所述的替代试剂政策和仪器系列政策适用于此类器械类型。基于FDA对分类器械类型的当前理解和经验，FDA认为本指南提供的建议可提供替代缓解措施，且该措施可提供同等安全性和有效性保证，但可能需要考虑其他因素。本指南的定稿预期不用于取代此类专用器械最终指南或特殊控制措施中包含的任何其他内容，但可能涵盖此类专用器械指南或特殊控制措施中未涉及的领域。

本指南中的建议基于FDA在先前具有既定性能的获批检测系统方面的经验。迄今，替代试剂政策主要用于传统的实验室自动生化免疫分析。将本指南用于其他类型的检测系统可能需纳入其他考虑因素。制造商可在初始510(k)计划期间（即，如果可以预见未来对检测试剂仪器组合的修改）和/或在初始批准检测试剂的任何时间，利用预提交程序获得关于本政策对检测试剂的适当应用的反馈。有关预提交程序的信息，请参阅FDA的指南《请求获取医疗器械申请的反馈意见：预申请计划及与美国食品药品监督管理局工作人员的会议》，网址：（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf）。

本指南的定稿适用于大范围的已上市I类“保留”或II类510(k) IVD检测系统，此类系统预期供中等或高复杂性的CLIA监管实验室使用。虽然大多数自动化临床仪器本身被归类为I类且豁免510(k)，但将试剂/仪器系统视为“组合器械”。如果系统中试剂声明符合I类保留或II类器械的定义，则需要510(k)（*参见*《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第510(k)节、第510(l)节和第513(a)节以及21 CFR 807.81和860.3规定；*另请参见*21 CFR 862.9、21 CFR 864.9或21 CFR 866.9（取决于器械的分类部分）中规定的上市前通知要求豁免限制。在510(k)审查时，CDRH对“组合器械”提出了适用于单一器械的相同问题和要求，包括备案文件要求。当认定这类器械具有实质等同性时，这类器械与不同类别的器械组合，并归入同品种器械的最高类别中，除非该组合器械可作为单独产品受到监管（例如，可拆卸器械）。在后一种情况下，可单独监管的产品将按照单独类别进行监管。

以下表格旨在帮助阐明本指南不同章节应考虑的监管情况。在这类示例中：

* 根据仪器A’展示的性能，先前获批在仪器A’上运行检测试剂A。
* 根据仪器B’展示的性能，先前获批在仪器B’上运行检测试剂B。
* 检测试剂C和仪器C’均不属于获批检测系统的一部分。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **已获批检测系统由以下部分组成** | **不属于先前获批检测系统的一部分** |
| **检测试剂** | A | 或 | B | C |
| **仪器** | A’ | B’ | C’ |

|  |  |
| --- | --- |
| **检测试剂和仪器组合** | **本指南中适用的监管政策** |
| **A+B’或B+A’** | *参见*第III节（替代试剂政策） |
| **A+C’或B+C’** | *参见*第III节和IV节（仪器系列政策） |
| **C+C’、C+B’或C+A’** | 无（超出范围）；提交510(k)（21 CFR 807.81(a)(2)） |

# III. 替代试剂政策

一般而言，检测系统510(k)许可基于用检测试剂制造商指定的一个仪器（或多个仪器）证明检测试剂性能特征。一旦根据特定仪器性能批准检测试剂，则检测试剂制造商可选择对检测系统进行修改，其方法是将相同的获批检测试剂应用于其他实验仪器上（作为先前获批检测系统一部分进行评价）。将此类检测试剂称为替代试剂。通常情况下，检测试剂和仪器均由同一制造商生产。然而，替代试剂政策也可适用于检测试剂和仪器分别由不同的制造商生产的情况。检测试剂制造商应根据检测试剂质量体系要求，评估新型检测试剂和仪器组合的能力和性能，以确保检测系统的性能可以接受。此外，检测试剂制造商有责任确保修改后的检测系统继续符合设计规范。FDA鼓励检测试剂制造商与仪器制造商之间进行沟通，以确保对仪器的任何变更不会影响检测系统的性能。

制造商计划通过在新仪器上应用获批的检测试剂来修改其检测系统，且在考虑到下述因素后应确定是否需要提交510(k)。制造商在应用逻辑方案并考虑下述问题（即，检测系统操作原理、基于风险的评估以及验证和/或确认活动）后，如果其确定不需要提交新的510(k)，且继续使用修改后的检测系统，则制造商应确保记录（作为器械主记录的一部分）该变更与是否需要提交新的510(k)的评估（*参见*第III.D节）。

## A. 检测系统操作原理

迄今，替代试剂政策主要用于传统的实验室自动生化免疫分析。如在本指南对不断发展的技术的适用性方面有任何疑问，可与FDA相应审评部门联系。如果可预见未来要进行的修改，则可使用预提交程序或在初始检测系统上市前审查过程中予以完成。

**A1.** **检测试剂关键组分和基本检测原理**

制造商应首先利用上述第II节中的表格来确定替代试剂政策对新检测系统的适用性。然后，检测试剂制造商应确定在其他仪器上使用获批的检测试剂是否需要变更检测试剂关键组分或基本检测原理（提交新的510(k)时需包含相关内容）。如果对检测系统的修改改变了该检测系统的关键组件或此类操作原理，则可能会严重影响安全性和有效性，在这种情况下需提交新的510(k)（21 CFR 807.81(a)(3)(i)）。检测试剂关键组分可包括特异性抗原抗体或酶-底物组分、共轭物或信号组分、反应面或分离方法中使用的组分。基本检测原理可包括检测模式（例如：离子选择性电极、比色及吸光光度法、荧光检测、比浊法以及散射比浊法）、测量方法（如终点或速率测量；定量、半定量或定性）、信号处理方法、数据采集和解释，或检测试剂特定的预分析步骤。如果为了将检测试剂应用于其他仪器上，需要修改检测试剂关键组分或基本检测原理，可能需要提交510(k)。对于检测试剂值分配方法或校准方案的重大变更，也可能需要提交510(k)，因为此类变更很可能对整体检测性能至关重要，并导致对标签中性能报告的修改。

检测系统变更不太可能影响检测试剂性能或检测系统操作原理，其相关示例包括对外试剂盒或试剂防腐剂的修改；但是，制造商应进行基于风险的评估以及设计验证和/或确认活动进行确认。

如果获批检测试剂在其他仪器的应用不会改变检测试剂关键组分或基本检测原理，则进入第A2节。

**A2.仪器原理**

检测试剂制造商应确认，拟用于检测试剂的仪器分析原理与获批的510(k)中证实试剂性能所用仪器的分析原理相似，例如，这两种仪器应该具有共同的检测和测量方法、反应条件控制以及信号处理。检测试剂制造商应确认，与检测试剂相关的新仪器的基本能力在510(k)许可中已得到证明（*参见*下文第V节中的示例2）。如果这些条件不适用，可能需要提交510(k)。

替代试剂政策适用于开放系统。在本指南中，开放系统具有预期与各种检测试剂类型联合使用的通用特性，包括具有类似方法的检测类型（如类似的检测方法、类似的处理和判读软件）。开放系统通常不会（例如：通过软件）限制仅与某些类型的试剂联合使用或仅检测某些类型的分析物。

替代试剂政策不适用于封闭性系统。在本指南中，封闭性系统包括预期与专用试剂或试剂类型以及专用反应方案联合使用的仪器。

如果为了在仪器上运行检测试剂，需要对软件进行修改，例如系统集成、系统限制（如上所述）、信号处理、数据采集、判读或生成临床结果所需的其他计算，则可能需要提交新的510(k)。

如果获批的检测试剂在其他仪器的应用不会改变仪器原理或软件，则进入第III.B节。

## B. 基于风险的评估

检测试剂制造商应对任何修改的检测系统进行基于风险的评估。4基于风险的评估应涉及分析和临床性能、适用范围以及可能影响IVD风险特征的任何其他因素。关于基于风险的初始评估的更多信息，请*参见*FDA指南《何时为现有器械变更申报510(k)的决定》（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm514 771.pdf）。

**B1.** **性能**

当基于风险的评估表明修改后的检测系统性能可能显著变化（例如具有统计学或临床意义上显著变化），且该变化与已获批检测系统标签中的性能声明相关时，可能需要提交510(k)。制造商基于风险的评估应（适用时）确定新的风险或显著改变的现有风险。更多信息，*参见*FDA指南《何时为现有器械变更申报510(k)的决定》（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm514771.pdf）第5.D.3节。如检测系统性能特征（例如，精确度、线性或回收率、干扰、检测试剂溯源性、检测限、方法对比中观察到的偏差或散射）发生变更，且不同于获批的检测系统标签中所示内容，则可能会影响临床决策，例如，如果预期使用人群的参考范围（或声明的临界值浓度）因仪器变更而预计发生变更，则将其视为临床性能变更，且可能需提交510(k)。

**B2.** **影响适用范围的标签变更**

在每次基于风险的评估中，制造商应考虑获批的适用范围以及与此类使用相关的临床需求和性能。关于需针对适用范围变更申报510(k)的更多信息，*参见*FDA指南《何时为现有器械变更申报510(k)的决定》（https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm514771.pdf）第5.A节。可能需要申报510(k)且影响适用范围的标签变更示例包括（但不限于）定性结果、半定量结果与定量结果之间的输出变更、临床样本类型变更（例如，从血清到脑脊液（CSF）、尿液或全血）或性能声明的重大变更（例如临界值的变更），或检测试剂增加“高灵敏度”性能声明。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

4  制造商应注意，作为设计验证的一部分，可能需要进行风险分析（*参见*21 CFR 820.30(g)）。

除了特别考虑性能和影响适用范围的标签变更外，制造商还应考虑对特定检测技术变更的敏感性，例如，出现以下情况时应当特别注意：新仪器检测组合包括对反应条件的修改，特别是对检测试剂参数微小变化敏感的技术（例如，抗体抗原反应中的温度变化）或结果的微小差异可能影响临床决策（例如，肌钙蛋白检测的分析灵敏度的微小变化可能明显影响临床检测试剂性能）。在临床决策方面有临床意义的变更可能需要提交510(k)。

总之，如果基于风险的初始评估中未提出上述任何问题，或没有确定新的风险或显著改变现有风险，则制造商应进行检测以对初始评估进行验证，相关内容参见第III.C节。

## C. 设计验证和/或确认活动

作为设计控制的一部分，检测试剂制造商负责验证和/或确认修改的检测系统（*参见*21 CFR 820.30）。验证与确认活动应基于制造商的质量过程，包括对专用器械和相关变更的基于风险的评估。

**C1.** **方案和验收标准的考量**

针对IVD，应利用已确立用于评价专用器械的标准方法和性能标准（如适用）（例如，用于支持原始510(k)的方案和标准，或原始510(k)中确立的（描述如何评价预期变更的）方案和标准）验证和确认修改（如适用）。检测试剂制造商应在检测前针对每项检测试剂制定检测方案和预先规定的验收标准。该方案应具有充分的稳健性和挑战性，以确保识别新仪器-检测试剂组合性能的任何重大变更（与获批仪器-检测试剂系统的性能相比）。验收标准应具有临床合理性，并确保继续符合已获批检测系统标签中的所有性能声明。如果评价变更需要验证或确认试验方法或验收标准（上述讨论的方法或标准除外），则该变更很可能会显著影响安全性或有效性，因此需提交新的510(k)。

例如，如果检测试剂的获批510(k)中包括以下类型的方案，则制造商应考虑将其纳入新检测试剂-仪器组合的检测方案中：

* 根据CLSI（临床和实验室标准协会）指南EP-17进行的检测，旨在支持规定的空白限、检测限和定量限。
* 根据CLSI指南EP-05进行的检测，旨在支持声明的测量范围限值与医疗决策点的精密度。
* 检测试剂范围内的线性度，或恢复到标准材料或方法（如适用）。
* 根据CLSI指南EP-09进行的方法比较研究。样本类型（例如，基质）、范围和比较方法应符合原始510(k)。如果需要与众所周知的参考方法或材料或临床终点进行比较来支持原始510(k)（例如，由于已知已批准的检测试剂盒之间缺乏标准化），建议采用相同的材料、方法或临床终点，以确保新的检测试剂仪器组合具有相似的性能。
* 根据CLSI指南EP-07，对特定试剂和仪器检测方法进行适当的干扰研究。

同样，在与其他仪器相关的情况下，制造商应考虑在新的检测试剂仪器组合的验证和确认活动中纳入以下方面：

* 残留或交叉污染研究
* 基质等效性研究
* 机载试剂、校准品和样品的稳定性
* 钩状效应研究

上述项目系常见检测类型的示例，并非详尽列表。检测试剂制造商应根据专用器械和相关变更的风险评估确定相应的检测。如果在检测试剂获批后，发布已更新且FDA认可的标准或指南，建议制造商遵循这一标准或指南；但采用支持获批510(k)的相同标准或指南也可接受。

在一些情况下，制造商可根据特定检测试剂仪器组合的变更，确定不需要原始510(k)中包含的部分研究类型。在这类情况下，制造商应清晰地记录对此确定的依据（*参见第*III.D节）。当检测试剂制造商与仪器制造商相同，且将检测试剂应用于新仪器系列成员时，这种类型的判定可能更为常见。

一般而言，FDA预期，为了证明检测试剂的性能特征与检测试剂标签中所示的性能特征相同，检测方案样本量应相似。

然而，制造商可确定检测试剂标签中的性能特征可基于较小样本量的检测而得到统计学上的支持。在这种情况下，制造商应记录统计学上的依据。

如果制造商确定新检测系统需要不同的验证和/或确认方案（例如，需要获批510(k)中未包含的新类型研究来证明性能，或需要非标准验证或确认检测方法以此生成预期结果），则可能需要提交510(k)。

对于大多数IVD检测试剂，分析验证（包括方法比较）足以验证检测试剂应用于新型类似仪器时性能不会发生变更。然而，在某些情况下，仅靠分析验证不足以评估变更带来的影响，可能需要对关键的临床性能参数（如临床敏感性和特异性）进行评估（*参见*第V节中示例6）。如果有必要进行临床调查以确定与检测系统特定修改有关的安全性和有效性问题，则可能需要提交510(k)。相反，为了验证分析性能，使用去识别临床样本进行标准检测通常不需要提交510(k)。

**C2.** **结果考量**

如果使用针对评估专用器械制定的标准方法和性能标准进行验证和确认的结果表明：（a）修改后的检测系统的性能在标准范围内，（b）修改后的检测系统的性能相对于获批检测系统标签中的声明没有明显变化，以及（c）未发现新风险或显著改变的现有风险，则替代试剂不太可能对安全性或有效性产生重大影响，因此可能不需要提交510(k)。

如果常规验证和确认的结果产生任何非预期问题或以其他方式证明不足以验证和/或确认修改后的检测系统，则该修改可能会显著影响检测系统的安全性和有效性，并且可能需要提交510(k)。例如，当不符合预先规定的验收标准时（例如，为扩展预先规定的验收标准而进行的修改），可能会出现这种情况。

在应用逻辑方案且考虑上述问题（即，检测系统操作原理、基于风险的评估以及设计验证和/或确认活动）后，如果制造商确定无需提交510(k)，并继续对检测系统进行变更，则制造商应确保记录对检测系统的变更以及制造商对是否需要提交新510(k)的评估（*参见*III.D节）。

## D. 文档

在其他要求中，FDA的质量体系法规（QS法规）要求成品医疗器械制造商审查并批准器械设计和制造的变更（21 CFR 820.30和820.70），并在器械主记录中记录变更和批准（21 CFR 820.181）。适当指定的个人（或多人）应在内部分析和活动的备案文件上签名并注明日期。制造商须保存记录，且须将这些记录提供给FDA研究者（*参见*《FD&C法案》第704(e)节；*另见*CFR第21篇第820部分M子部分（“记录”））。备案文件应包括新旧检测试剂仪器组合的比较、基于风险的评估、详细的方案、验收标准和结果。如果制造商确定不需要初始510(k)中包含的某些类型的检测，则应在备案文件中纳入具体理由。

# IV. 仪器系列政策

仪器系列政策专门针对原制造商对仪器进行修改以制造新版本仪器（即，新仪器系列成员）的情况。同系列仪器用于检测反应和判读的硬件和软件组件方面相同。此外，本指南中使用的术语“仪器系列”系指由同一制造商制造或为其制造的一组一种或多种仪器，具有相同的总体结构、设计、公差限值和能力，如检测方法、信号范围和强度以及反应条件。包含系列仪器的检测系统具有符合21 CFR 820.30(j)的设计历史文件，证明可将一种仪器视为是对另一种仪器的修改，而不是新仪器。仪器系列成员之间的差异类型示例包括用户界面某些功能的改进、由于预分析功能而提高样本处理量的能力，或增加的数据存储。同系列仪器的器械分类法规和产品代码相同。

仪器制造商应进行检测，以确认仪器的功能（包括软件）均在声明的公差限值或标准范围内。*另见*FDA指南《软件验证的基本原理》（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm 085371.pdf）。制造商还应该保留拟定系列成员与FDA批准的一个系列成员（或多个系列成员）之间关系方面的备案文件，包括描述仪器之间的技术相似性和差异（包括软件差异）。

计划将检测方法应用于新仪器系列成员的检测试剂制造商应遵循逻辑方案，并考虑第III节的问题，以确定是否需要提交510(k)。与适用于替代试剂政策的任何仪器类似，对于使用相同检测试剂的相同样本，新仪器系列成员应产生相同的结果（即，结果无统计学差异）。

如果一个系列内有多台仪器，则应将新系列成员检测试剂的性能与获批的510(k)中证明其性能的仪器进行比较，以确保该系列内仪器连续变更的可比性。如果检测试剂制造商与仪器制造商相同，则该制造商可确定，针对将检测试剂应用于新系列成员，不需要进行为支持同一检测试剂510(k)所进行的全部检测。例如，如果已知仪器变更仅涉及分析后数据存储，则干扰特征不太可能受到影响，且制造商可确定无需进行干扰检测。制造商应该充分记录这类决策的依据，例如，检测试剂制造商不得简单记录为因该仪器是系列成员而未进行检测。

如果新仪器不属于“仪器系列”定义，且未在之前获批的510(k)中进行审查，一般来说，将新仪器应用于检测系统可能会显著影响该检测系统的安全性或有效性，并且可能需要提交新的510(k)。

# V. 示例

1 – 范围；替代试剂政策仅适用于获批的检测试剂

ANA（抗核抗体）检测试剂属于II类器械，受21 CFR 866.5100的监管以及510(k)的约束。第一家公司的抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）曾获批与ABC荧光仪配合使用。第二家公司的抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）制造商现计划将其检测试剂应用于ABC荧光仪。

情况A – XYZ荧光仪的性能与ABC荧光仪相似。根据性能批准第二家公司的抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）可应用于XYZ荧光仪。第二家抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）制造商应评估以上第III节所述的注意事项，并进行基于风险的评估以及设计验证和确认活动。基于风险的评估未识别出任何新风险，也没有对现有风险进行重大修改，设计验证和确认活动未产生任何非预期的安全性或有效性问题，且第二家公司的抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）应用于ABC荧光仪时的性能与应用于XYZ荧光仪时的性能相同。因此，制造商确定上市与ABC荧光仪配合使用的第二家公司的抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）不需要提交510(k)，并将该变更和510(k)评估记录在案。

情况B - 第二家公司的抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）之前未获得510(k)批准。尽管ANA的其他检测试剂已获批在ABC荧光仪上使用，但要求第二家公司的抗核抗体检测试剂盒（线性免疫分析法）制造商提交510(k)，并在该特定检测试剂上市前获得相应批准（《FD&C法案》第510(k)和513(f)(1)节；21 CFR 807.81(a)(2)）。

2 – 检测系统操作原理；已证实的仪器能力（例如，检测方法）

基于使用开放系统仪器的性能，批准了用于定量测定血清和血浆中多种内源性临床生化分析物的酶免疫分析法。结果以吸光度测量为依据。

情况A – 为定量测量血清和血浆中的治疗药物而批准的治疗药物监测（TDM）检测试剂是基于制造商指定仪器的吸光度测量。TDM检测试剂制造商研究了开放系统仪器，并确定具有用检测试剂准确测量结果所需的能力。在多种内源性化学分析物检测试剂的批准过程中这些能力已得到证明。无需对TDM检测试剂或开放系统仪器进行变更来使试剂与该仪器配合使用。此外，根据基于风险的评估，TDM检测试剂制造商确定，TDM检测试剂与开放系统仪器配合使用不会显著改变现有风险或产生该检测试剂之前未识别的风险，且预期性能相同。制造商开展检测验证了这一预期情况。基于此，制造商确定，上市TDM检测试剂在开放系统仪器上运行不需要提交新的510(k)，并将该变更和510(k)评估记录在案。

情况B – 用于检测多种临床生化分析物的定性尿液检测试剂曾获批与检测试剂制造商指定的仪器配合使用。定性尿液检测试剂制造商现在计划将其检测试剂上市，与开放系统仪器配合使用。然而迄今，获批与开放系统仪器配合使用的检测试剂均是定量的。将仪器用于定性检测试剂需要替代仪器校准方案和软件，且带有定性检测试剂的仪器性能尚未得到证实。因此，定性尿液检测试剂制造商提交510(k)，以便将其检测试剂与开放系统仪器配合使用。

情况C – 用于定量测量血清和血浆中特定治疗药物的一种基于荧光的TDM检测试剂已获批在制造商指定的仪器上运行。检测试剂制造商计划上市基于荧光的TDM检测试剂，与开放系统仪器配合使用。但是，在检索FDA公共510(k)和CLIA数据库时，TDM检测试剂制造商注意到，开放系统仪器上没有获批可用的基于荧光的检测试剂。因此，制造商确定需要对开放系统仪器的操作原理（例如，荧光检测方法的吸光度）进行变更，以将其检测试剂与该仪器配合使用，并提交510(k)以支持将检测试剂与开放系统仪器配合使用。

3 – 检测系统操作原理

CD-I组检测试剂获批与流式细胞仪A配合使用，该流式细胞仪A系统配置3根激光器和10个通道。CD-II组检测试剂获批用于检测与CD-I组检测试剂相似的生物标志物，并使用不同的荧光标志物。CD-II组检测试剂获批与配置2根激光器和6个通道的流式细胞仪B配合使用。制造商现计划上市应用于流式细胞仪A上的CD-II组检测试剂。因为检测系统操作原理和组件发生变更（例如，添加激光以及变更解读软件（模板））可能会导致性能的变更，所以制造商需在上市新的检测仪器组合之前提交510(k)。

4 – 检测系统操作原理

检测试剂A获批在仪器A’（含有检测试剂特定软件）上使用。制造商现也计划上市仪器B’上使用的检测试剂。然而，由于光源和其他光学组件的差异，这些仪器之间的信号处理存在差异。预计检测系统操作原理的这些变更可能会影响检测试剂的性能。为了在仪器B’上运行检测试剂，制造商需要大幅修改其软件以解决这些差异。制造商需提交新的510(k)。

5 – 基于风险的评估；适应症变更5

根据制造商指定的实验室仪器的性能，CVD胆固醇检测试剂获批用于静脉血样本中高密度脂蛋白（HDL）和低密度脂蛋白（LDL）的定量测量。该仪器预期用于中心实验室。该检测使用的样本量为65 μL。

情况A – 制造商计划将检测试剂盒应用于其他仪器，其方法与用于支持初始批准的方法相似。其他仪器使用的试剂量从50 μL到75 μL不等。试剂与样本的比例保持不变。制造商基于风险的评估未识别出任何新风险或显著改变的现有风险，表明该性能预计保持不变，且针对510(k)进行的相同检测证明性能没有变化。基于此，制造商确定不需要提交510(k)，并将该变更和510(k)评估记录在案。

情况B - 检测试剂制造商计划将检测试剂与小型化床旁仪器一起上市，用于检测手指血样本。修改后的检测系统使用的样本量为10 μL。此修改代表样本类型（静脉血到手指血）和样本量的变更，这相对于获批检测系统的标签声明，可显著改变临床性能声明和参考范围。另外，该变更还会影响预期用户和使用环境（中心实验室到床旁），并代表检测系统操作原理的变更（例如，仪器小型化改变了仪器的基本能力和仪器规格）。出于上述各种原因，制造商需提交510(k)，以支持在小型化床旁检测仪器上使用检测试剂。

6 – 设计验证和/或确认活动；应用于新仪器的检测试剂需临床数据对修改进行充分确认

EZPZ肌钙蛋白检测试剂获批与SAFT临床生化仪器配合使用。标签中描述了使用EZPZ检测试剂-SAFT仪器组合进行的前瞻性临床研究中检测试剂的临床性能（灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值）。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5  请注意，如上述方案所述，与检测试剂配合使用的仪器的变更也可能构成适应症变更，但如本指南所述，此类变更是否需要提交510(k)取决于变更是否会显著影响获批检测系统的安全性或有效性。

情况A - 检测试剂制造商计划将检测试剂应用于SAFR仪器，该仪器在技术上与SAFT仪器相似，但设计和制造方式不同（例如，样本处理内部布局和样本工作流程等不同）。检测试剂制造商开展基于风险的评估，未发现任何新风险或显著修改的现有风险，但设计验证和确认活动表明在检测试剂的临床决策点附近（测量范围的下限）的检测性能略有不同。该分析数据引出了新问题，即分析数据是否足以证明该检测试剂的临床性能未发生变更，以致这种变更需要不同的验证和/或确认方案。针对EZPZ肌钙蛋白检测试剂与SAFR仪器的结合使用，制造商需提交510(k)。

情况B - 检测试剂制造商计划将检测试剂应用于SAFTS仪器，该仪器系列成员与SAFT仪器相同，只是外箱的大小和颜色不同，用户界面存在微小差异。检测试剂制造商开展基于风险的评估，未发现任何新风险或明显改变的现有风险。此外，由于该仪器的分析特征与SAFT仪器的分析特征相同，制造商确定不需要进行新检测来评估检测试剂在该仪器系列成员上的应用。基于此，制造商确定为在SAFTS仪器上运行上市EZPZ肌钙蛋白检测试剂不需要提交新的510(k)，但需将该变更和510(k)评估记录在案。

# VI. 标识

IVD标签必须符合CFR第21篇第801和809部分规定以及任何适用的专用器械要求（例如，附加限制性条件批准中规定的特殊控制、制约或限制）。替代试剂政策或仪器系列政策范围内的新检测仪器组合的包装说明书应包括关于检测试剂与其他仪器配合使用的任何新操作步骤。6一些制造商选择将新的检测试剂仪器组合的设置纳入应用表中。在这类情况下，FDA建议说明书参考应用表以确保用户了解所有相关信息，反之亦然。检测试剂说明书或随附的应用表应明确说明已经过检测、可与该检测试剂配合使用的仪器。对于仪器的修改，操作手册应包括任何更新的规范和说明。在本指南范围内增加新的检测试剂仪器组合不应明显影响检测试剂标签（包括性能声明）。

# VII. 《临床实验室改进修正案》（CLIA）分类

FDA根据CLIA复杂性（42 CFR 493.5）对IVD检测系统进行分类，并在获得许可或批准后将分类输入CLIA数据库。*参见*FDA指南《CLIA分类管理程序》（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm 070889.pdf）。对于与获批检测试剂应用于其他仪器有关的修改，检测试剂制造商应向FDA提交CLIA分类请求，以便将该检测系统纳入CLIA数据库。根据替代试剂政策或仪器系列政策，将检测试剂应用于其他仪器的CLIA分类请求应包括：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

6  这仅涉及程序步骤的微小变更。重大变更可能需要提交510(k)。

● 已签字的封面页（随附联系方式），其清楚确定该申请为“仅用于CLIA分类”且包含制造商已遵循逻辑方案和考虑本指南中的问题的声明。

● 关于具体仪器（获批仪器或系列成员）与获批检测试剂组合的规范，包括对所有相关510(k)编号的引用。该信息可以表格形式清楚列出，尤其是在涉及多个检测试剂或仪器的情况下。

● 明确其他仪器的新检测系统的说明书（以及应用表，如适用）。

此外，对于配备新仪器系列成员的系统（即不属于之前获批的510(k)且之前未进行分类的仪器），制造商应包括操作手册（或摘录，包括仪器名称、预期用途、制造商或经销商、获批仪器的变更和任何程序变更）。

此外，如果检测试剂制造商与仪器制造商不同，并将其检测试剂应用于新的仪器系列成员（即，非获批510(k)中审查的检测系统的一部分），则检测试剂制造商还应提供证明仪器为本指南中定义的仪器系列成员的相关信息（例如，仪器制造商的确认）。

FDA将为本次申请指定单独的CLIA记录（“CR”）编号，告知申请人跟踪编号，并尝试在收到请求后的30天内通知申请人分类。在通知申请人后，FDA在公共CLIA数据库中公布分类信息。对CLIA分类请求回复的分类信息并非实质等同性判定，也不意味着FDA对制造商的内部评估和测试的审查。根据替代试剂政策或仪器系列政策，不得将为回复CLIA分类请求，而将已分类的修改仪器（包括系列成员）或新检测试剂仪器组合用作新510(k)的同品种器械（在未获得该修改的510(k)批准情况下）。

# 附录：定义

本附录中规定的定义仅用于本指南。

|  |  |
| --- | --- |
| **仪器** | 该器械通过读取产生的信号并将信号修改或转化为结果，从应用样本中产生分析结果。该仪器还可控制分析前和/或分析后的组件，包括：样本采样和处理机制以及判读和储存软件。 |
| **检测试剂** | 分析物测量或检测所需的一系列所有试剂和说明。 |
| **设计历史文件（DHF）** | DHF的定义见21 CFR 820.3(e)。DHF包含或引用了证明设计的开发符合获批设计计划和21 CFR第820部分要求的记录。 |
| **仪器系列** | 由同一制造商制造或为其制造的一组两台或多台仪器，具有相同的总体结构、设计、公差限值和能力，如检测方法、信号范围和强度以及反应条件。同系列仪器用于检测反应和判读的硬件和软件组件方面相同，且器械分类法规和产品代码相同。仪器系列成员之间的差异类型示例包括改进用户界面的某些功能、由于预分析功能而提高样本处理量的能力，或增加数据存储。 |
| **包装说明书** | 贴有指导和解释检测试剂的检测试剂标签。*参见*CFR第21篇第801和809部分规定（如适用，如21 CFR 809.10(b)）以及任何适用的专用器械要求（例如，附加限制性条件批准中规定的特殊控制、制约或限制）。本指南中提到的其他形式的标签包括：仪器随附的操作手册包含仪器描述、声明规范和说明。应用表，包含将制造商的检测试剂应用于指定仪器的设置。注：如检测试剂制造商提供特定仪器的应用表，则表示该仪器上的检测试剂具备合格的性能。 |
| **试剂** | 允许检测或测量目标分析物的检测试剂物质或组分。检测试剂通常包括多种试剂。 |
| **替代试剂** | 替代试剂系指应用于其他仪器的先前获批试剂。IVD制造商应参考本指南第III节所述的注意事项，包括检测系统操作原理、基于风险的评估以及设计验证和/或确认活动，以帮助确定其他仪器的试剂应用是否需要新的510(k)。 |
| **检测系统** | 进行体外诊断检测所需的所有检测构成，包括但不限于临床实验室仪器、软件、检测试剂、校准品和对照品。 |