**行业、临床实验室和食品药品监督管理局  
工作人员指南草案**

**体外诊断多变量指数测定试剂盒**

**指南草案**

**本指南发布仅为评论目的**

**发布日期：2007年7月26日**

对本文件草案若有评论和建议应在宣布本文件草案可获取的通知在联邦公报发布后30天内予以提交。书面评论可提交至食品药品监督管理局文档管理部。通讯地址：5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD, 20852。若为电子评论可提交至http://www.fda.gov/dockets/ecomments网站。提交评论时，请注明文档编号2006D-0347。

对本文件若有疑问，请与Courtney Harper联系。联系电话：240-276-0694，电子信箱：courtney.harper@fda.hhs.gov。对本文件适用于生物制剂评价研究中心（CBER）监管器械时若有疑问，请致电301-827-3518与Martin Ruta联系。



美国卫生与公众服务部

食品药品监督管理局

医疗器械与放射健康中心

体外诊断器械评估和安全办公室

生物制剂评价研究中心

**前言**

**其他副本**

其他副本可从网上下载。下载网址：<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1610.pdf>或<http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>。贵公司还可发送电邮申请至dsmica@fda.hhs.gov获取本指南的电子副本或发送传真申请至240-276-3151获取复印件。请用文件编号1610确认贵公司索取的指南。本指南的副本还可从下列机构获得：

交流、培训和制造商援助办公室, HFM-40

生物评估和调查中心

食品药品监督管理局

1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448

电话：800-835-4709或301-827-1800

**行业、临床实验室和食品药品监督管理局工作人员指南草案**

**体外诊断多变量指数测定试剂盒**

|  |
| --- |
| *本指南草案在定稿时代表食品药品监督管理局目前对该主题的意见。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。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。* |

**简介**

本指南草案对一类称之为体外诊断多变量指数测定试剂盒（IVDMIA）的体外诊断器械的定义和监管现状进行了讨论。

本指南草案还对IVDMIA的上市前路径和上市后要求进行了讨论。对所有医疗器械而言，监管分类都是由预期用途和器械风险决定的。

食品药品监督管理局的指南（包括本指南）未确立法律强制责任，它只是描述了本局目前对某个主题的意见，仅能将其视为推荐规范，除非引用了具体的监管或法定要求。在本局的指南中使用“应当”一词意味着建议或推荐执行某事项，而不是要求执行某事项。

**背景**

食品、药品和化妆品法案（简称法案）在第201（h）部分对器械的定义给出了详细描述。其在相关部分给出了这样的陈述：“术语‘器械’…是指仪器、器具、用具、机器、专用工具、植入物、体外试剂或其它相似或相关物品（包括任何成分、组件、零件或附件）…，拟将其（2）用于疾病或其它病理状态的诊断或用于治愈、减轻、治疗或预防人类或其它动物疾病…”（21 USC 321（h））。在本指南的进一步描述中，IVDMIA是一种这样的器械：

1）它利用一种解释功能将多个变量测定值结合起来针对患者生成一个结果（如“分类”、“分值”、“指数”等），用来对疾病或其它病理状态做出诊断或用来治愈、减轻、治疗或预防疾病。

2）它所给结果的出处不透明且不能为终端用户独立获得或验证。

IVDMIA是在法案意图之内的一种器械。

某些IVDMIA是药事未核准检验（LDT）产品。药事未核准检验产品是由一家临床实验室开发的仅供本实验室使用的检验产品。实验室开发的IVDMIA是一个亚组的特殊药事未核准检验产品。虽然食品药品监督管理局已声明“开发‘机构内部用’检验产品的临床实验室充当了医疗器械制造商的角色，按法案（62 FR 62249）规定要接受食品药品监督管理局的管辖”，但本局通常对标准药事未核准检验产品行使执法自由裁量权。标准药事未核准检验产品是指主要使用被测物专用试剂、通用试剂（21 CFR 864.4010）、通用实验室设备（21 CFR 862.2050）、其它实验室仪器配置（21 CFR第864部D亚部）和对照品（21 CFR 862.1660）的药事未核准检验产品。在IVDMIA中包含了本指南“IVDMIA的定义和监管现状”部分描述的成分。这些成分并不在药事未核准检验的主要成分之列（如复杂、独特的解释功能）。因此，IVDMIA不在食品药品监督管理局通常行使执法自由裁量权的药事未核准检验产品的范围之内。

IVDMIA提出了安全性和有效性的重大问题。该类检验产品是根据在多变量数据和临床结局间观察到的相关关系而开发的，所以这些主张的临床有效性对患者、实验室工作人员和订购这些检验产品的临床医生是不透明的。另外，IVDMIA往往拥有高风险的预期用途。食品药品监督管理局担忧的是，在食品药品监督管理局尚不确保某种IVDMIA在临床上得到确认且医疗保健执业医生自身不能在临床上确认该检验产品时，患者依靠具有高风险预期用途的IVDMIA做出关键性医疗保健决定。因此，食品药品监督管理局需对这些器械进行监管，以确保IVDMIA对其预期用途安全、有效。

食品药品监督管理局拟借助本指南草案将IVDMIA确认为一种分立类别器械。在文件中，食品药品监督管理局还阐述了这样的观点：即便在作为药事未核准检验产品订购时，IVDMIA亦必须符合法案和食品药品监督管理局法规中的上市前与上市后器械要求，对大多数II类和III类器械而言，其中包括上市前审查要求。

**最小负担法**

本指南反映我们对我们认为与IVDMIA相关的重大问题以及我们认为处理这些问题的最小负担法进行了仔细审查。然而，如果贵公司对是否存在负担更小的方法有所评论，请按本文件封面的提示提交贵公司的评论。

**IVDMIA的定义和监管现状**

**定义**

IVDMIA器械为：

1）它利用一种解释功能将多个变量测定值结合起来针对患者生成一个结果（如“分类”、“分值”、“指数”等），用来对疾病或其它病理状态做出诊断或用来治愈、减轻、治疗或预防疾病。

2）它所给结果的出处不透明且不能为终端用户独立获得或验证。

*虽然孤立或组合的输入变量对临床医生可能有意义，但临床医生不能自行对IVDMIA结果的临床意义进行验证。另外，订货医生不能自行获得IVDMIA结果，亦不能独立对该结果做出解释。在用于患者管理时为了对IVDMIA结果作出解释，订货医生需要检验产品开发商提供的信息，而不是通常从临床共同体接收的信息。对一个IVDMIA来说，该信息是与该器械的预期用途有关的针对患者的单一结果。*

**实例**

下面这些类型的器械将许多输入变量的数据结合起来生成了一个类别或分值（通常是一个单变量结果）且临床医生不能独立对这些输入变量进行分析并做出相同的解释，因此它们是符合IVDMIA定义的真实或假定的器械实例。一般来说，IVDMIA可使用通过测定或观察得到的多个变量的结果值（如患者的年龄、体重、代谢产物水平和基因表达水平）。然后，针对IVDMIA的独特解释功能会将这些变量结合起来并进行分析，得出一个分值。例如，IVDMIA的预期用途是根据该分值诊断疾病或预测疾病风险。下面是更具体的IVDMIA实例：

* 根据21 CFR 866.6040的规定予以分类的器械，用于乳腺癌预后预测的基因表达谱分析产品。
* 将多个免疫测定的定量结果整合在一起，得到一个定性“分值”，用于预测个体发生某种疾病或病理状态风险的器械。
* 将患者的年龄、性别和多个基因的基因型整合在一起，用于预测患者罹患某种疾病或病理状态的风险或对某种疾病或病理状态做出诊断的器械。

IVDMIA结果可采用许多方式予以表达，其中包括二分结果（如是或否）、分类（如疾病类型或等级、疾病阳性或阴性）、序数结果（如低、中、高风险）或连续结果（如0-50量表上的“18”分值）。

相比之下，食品药品监督管理局不将具有某种功能的器械视作IVDMIA。这种功能有助于对多个变量作出解释，而医疗保健执业医生可能以另外方式自行对这些变量作出解释。关于下面这些器械，食品药品监督管理局不将其视作符合IVDMIA定义，且超出了本指南的范畴：

* 将多个变量融进针对患者单一结果中的器械。该结果有助于对变量进行解释，而临床医生可因拥有广泛经验和使用该器械方面的培训而自行对变量进行解释（如标准母系三重筛检检测－孕期第2个三月期甲胎蛋白、绒毛膜促性腺激素和雌三醇）。
* 基因型确定（如囊性纤维化跨膜转导调节因子基因型分型）－该类器械提供了与兴趣表型存在明确关联的基因型鉴定。该器械虽然测定了多个变量（位点、等位基因、突变）并得出了一个单一结果（基因型或预测表型），但未包含独特解释功能，而是相反，提供了临床医生可自行做出的对具体变量的标准解释。
* 染色体拷贝数确定－该类器械拟在患者的染色体DNA中确认异常或病态的数值变化（获得和丢失）。该器械虽然可测定多个变量，但未包含独特解释功能，相反，仅提供了临床医生可自行做出的对具体变量的标准解释。
* 常见临床计算（如肌酸酐清除率、胆固醇比值确定、估计肾小球滤过率）－该器械虽然测定了多个变量并计算出一个单一结果，但未包含独特解释功能，而是相反，仅提供了临床医生可自行做出的对具体变量的标准解释。
* 临床决策支持工具类器械－该类器械通过对储存临床信息的分析，根据具体临床参数（如超范围结果、潜在药物交互作用、补充检验机会等）标示患者结果、建立疾病记录、在完整报告中总结患者特异性信息和/或追踪患者的治疗情况或疾病结局。在这些软件平台上所做的分析并不代表独特解释功能，相反，仅总结了临床医生可自行做出的对具体变量的标准解释。
* 常见、公开的人口统计1风险计算结果（如盖尔指数、弗明汉风险评分）－这些类型的计算结果通过经同行评议的出版物、操作指南等广泛散发，对临床共同体来说通常是可免费获得的。临床医生可在他们自己的临床知识和平时从临床共同体接受的信息所形成的背景下使用和解释该类计算结果。

我们给出上面实例的目的是提供一般性例证，帮助制造商理解这些特性。同时具备这些特性时表明可将该器械视为IVDMIA。这个清单并非详尽。上述器械如果发生变化，可进一步影响是否将器械视为IVDMIA。制造商应根据上述定义谨慎确定是否将一种多变量器械视为IVDMIA。制造商如果不确定一种器械是否IVDMIA，可与体外诊断器械评价和安全办公室（OIVD）进行磋商。

**对IVDMIA的上市前和上市后要求**

**IVDMIA法规**

与所有器械（包括所有体外诊断器械）一样，食品药品监督管理局将采用基于风险的方法处理IVDMIA法规（21 USC 360c（a）（1））。下面描述的是关于食品药品监督管理局监管器械上市前和上市后要求的一般信息。关于这些要求的更多信息见附件。

**1. 510（k）上市前通告或上市前批准？**

根据确保器械安全性和有效性所需的控制水平将医疗器械（包括IVDMIA）确定为3个监管类别之一。将这3个类别的名称定为I类（低风险）、II类（中风险）和III类（高风险）（21 USC § 360c）。IVDMIA的分类取决于其预期用途和确保器械安全性和有效性所需的控制水平。尽管某些技术（如基因表达谱分析）生成了可能结合在一起并用于IVDMIA的数据类型，但IVDMIA与所有器械一样是根据预期用途的风险水平而不是所涉技术的等级进行分类的。I类医疗器械通常享受上市前审查豁免待遇并依靠通用控制措施（如登记、列示和良好生产规范）确保低风险器械的安全性和有效性。II类医疗器械通常需食品药品监督管理局给予上市前通告申请（510（k））许可（21 U.S.C. § 360）。III类医疗器械需提交上市前批准（Premarket Approval，PMA）申请（21 U.S.C. § 360e）。[关于器械分类的补充信息见：http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/3132.html]

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

1此处的人口统计是指只有临床变量（如年龄、种族、家族史）才用作输入信息，不包括被测物体外测定所得信息。

我们认为，尽管用于低风险适用指征的IVDMIA可以是I类器械，但大多数IVDMIA是II类或III类器械。例如，拟用于癌症患者复发风险指征的器械可能是II类器械（根据21 CFR 866.6040的规定予以分类的器械，用于乳腺癌预后预测的基因表达谱分析产品），而拟用于预测哪些患者应接受化疗的同一器械可能需要上市前批准。关于如何对拥有新预期用途的器械进行分类和监管的更多信息见附录。

食品药品监督管理局认为，作为上市前审查流程的组成部分，做出任何安全性和有效性判定时均应包含对整个系统性能（包括输入变量的准确测定、使用说明和分析或临床预期性能）的审查而非仅对检验产品的某些亚成分进行审查。这样做的原因是，为了获得有意义的结果必然要使用整个系统（如患者的人口统计信息、附属临床信息、标本获得、准备、被测物测定、分析和报告）。整体看来，IVDMIA法规与其它器械（包括临床化学检验系统（21 CFR第862部B亚部）和临床毒理学检验系统（21 CFR第862部D亚部））的法规和分类是一致的。用于献血者艾滋病病毒（HIV）和丙肝病毒（HCV）筛检的药事未核准检验产品尽管不是IVDMIA，但为了按公共卫生服务法案第351节2的要求确保血制品的安全，食品药品监督管理局将其作为整体器械实施监管。

上市前申请中支持IVDMIA预期用途和适用指征的分析与临床性能数据应通过研究予以获取。在研究中应包含预期用途人群。应根据器械的预期用途开展研究。如果临床研究数据对支持预期用途是必要的，理想的做法是开展之前经过认真设计的前瞻性研究。然而，如果申办方能证实备选方法可对安全性和有效性提供足够保证，我们会考虑采用备选方法对IVDMIA用于特殊预期用途的性能进行评价。例如，如果研究设计和样本构成体现了器械在预期人群中的预期用途，有时可能会采用存档标本和/或回顾性数据支持许可或批准。如果使用回顾性数据，应避免样本出现选择偏差。如果设计采用存档标本进行研究，这些标本应是正确采集和储存的标本。

**2. IVDMIA的研究用途**

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

2关于此类检验产品批准的信息，请与生物制剂评价研究中心新现疾病和输血传播疾病部联系。

为支持IVDMIA上市前申请而采用人体标本3进行的临床研究受21 CFR第50部人类受试者研究要求的支配。在该研究阶段，要对产品的安全性和有效性进行研究，即在预期患者人群中确定产品的临床性能特征和期望值。在这些产品上必须标注“仅供研究之用。该产品的性能特征尚未得到确定。”（21 CFR 809.10（c）（2）（ii））尽管许多体外诊断研究（如使用设盲数据或回顾性数据的研究）享受某些研究性器械豁免（investigational device exemption，IDE）要求豁免待遇（包括食品药品监督管理局批准前），但根据所做研究的性质，申办方可能需要一份经过批准的研究性器械豁免（21 CFR第812部）。

食品药品监督管理局建议申办方在这些诊断方法的开发过程中及早且经常与本局交流意见并适当利用科学、医学和统计学专长确保在提交给食品药品监督管理局的提交资料中对安全性和有效性的临界值做出妥善处理。体外诊断器械评价和安全办公室建议采用研究性器械豁免前流程（方案审查）帮助完成监管流程。

**3. 上市后要求**

像大多数器械一样，IVDMIA受21 CFR第820部描述的质量体系法规（QS法规）的支配。食品药品监督管理局认识到，1988年临床实验室改进法案（CLIA）的某些要求可能部分满足质量体系法规的相应要求。食品药品监督管理局计划发布指南帮助生产IVDMIA的实验室遵从质量体系法规。在此类最终指南公布前，食品药品监督管理局计划在质量体系要求的上市后执行方面对此类实验室行使执法自由裁量权。关于III类器械上市前批准申请的质量体系部分，见附件的上市前批准部分。

IVDMIA制造商还必须遵从医疗器械报告（MDR）法规的要求（21 CFR第803部）。实验室作为器械用户设施在其生产能力方面目前受医疗器械报告法规某些条款的支配（21 CFR 803.3）。这些条款要求用户设施向食品药品监督管理局和器械制造商报告可合理提示某器械已导致或促成某患者死亡的信息（21 CFR 830.30（a）（1））。用户设施还必须向器械制造商报告可合理提示某器械可能已促成某种严重损伤的信息。如果不知道制造商是谁，则向食品药品监督管理局报告（21 CFR 803.30（a）（2））。制造商还有一些补充报告要求，包括将严重损伤和器械故障报告提交给食品药品监督管理局（21 CFR 830.50（a））。生产IVDMIA的实验室应遵从适用于制造商及其IVDMIA器械的医疗器械报告要求。

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

3食品药品监督管理局关于采用不可分别辨识的剩余人体标本进行体外诊断器械研究时知情同意的指南见：<http://www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1588.pdf>

**提交IVDMIA供食品药品监督管理局审查的时间线**

为帮助IVDMIA制造商遵从器械监管要求，食品药品监督管理局计划在本指南最终版本公布后的最初过渡期内就某些要求行使执法自由裁量权。最终指南公布后12个月，食品药品监督管理局计划对当前销售的实验室开发的IVDMIA就所有监管要求行使执法自由裁量权。如果制造商在最终指南公布后的首个12个月内提交510（k）提交资料或上市前批准申请，食品药品监督管理局计划对当前销售的实验室开发的IVDMIA附加6个月行使执法自由裁量权。4

所有当前销售的实验室开发的IVDMIA如果在最终指南公布后18个月内未收到销售许可或批准，食品药品监督管理局计划对其强制执行监管要求。

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

4如上“上市后要求”项下所述， 关于对本局专门发布质量体系指南前生产IVDMIA的实验室如何执行上市后质量体系法规，食品药品监督管理局的计划是继续行使执法自由裁量权。关于III类器械的上市前批准申请的质量体系部分见附录的上市前批准部分。如附录中“适用于罕见疾病诊断的人道主义用途豁免”项下所述，食品药品监督管理局仍打算对实验室开发的符合人道主义用途器械定义（21 CFR § 814.3（n））的IVDMIA行使自由裁量权。

**附录：器械法规的基本信息**

**登记和列示**

与所有监管器械一样，对IVDMIA制造商正在销售的IVDMIA，食品药品监督管理局要求制造商向其登记5并列示6或予以确认（21 USC § 360、21 CFR第807部）。登记和列示是保证食品药品监督管理局知晓谁在销售器械和企业在产或在售器械类型的一种手段。

注册企业时需填写食品药品监督管理局2891表“器械企业登记表”。该表必须由表上指定的官方联系人填写并提交给食品药品监督管理局（21 CFR 807.22（a））。7医疗器械需在开始销售后30天内填写食品药品监督管理局2892表器械列示8（21 CFR 807.22（b））。

**提交IVDMIA供上市前审查**

上市前通告

拟销售不以其它方式享受豁免待遇9的I类或II类器械的每个制造商（21 USC § 360（l）-（m））必须向食品药品监督管理局提交510（k）提交资料。510（k）提交资料是为向食品药品监督管理局证明将要销售的器械与某种具有相同预期用途的合法销售器械（比较器械）“实质等同”（SE）而制作的上市前提交资料（21 USC § 360c（i）、21 CFR 807.92（a）（3））。然而，21 CFR第807部E亚部份在描述对510（k）提交资料的要求时并未提及510（k）“表”。申请提交人必须对其器械与一种或多种类似的合法销售器械做出比较。如21 CFR 807.92（a）（3）所述，合法销售器械是1976年5月28日前合法销售的器械（修正案前器械）或从III类重新归为II类或I类的器械或在510（k）审批过程中发现实质等同的器械。尽管经常选择最近经510（k）途径获得许可的器械作为比较器械并要求与其等同，但任何具有相同预期用途的合法销售器械均可作为比较器械。经上市前批准申请流程获批的III类器械不能作为II类器械的比较器械。

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

5企业注册信息见：<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/341.html>。

6向食品药品监督管理局提供器械列示的相关信息见：<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/342.html>。

7若使用食品药品监督管理局2891表的PDF启用版本，请访问：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/printforms.cfm>并选择“填表”获取食品药品监督管理局2891表。阅读填表说明并在线填写表格，然后打印填好的表格。器械列示的其它信息见：<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/341.html>。

8若使用食品药品监督管理局2892表的PDF启用版本，请访问：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/printforms.cfm>并点击“填表”获取食品药品监督管理局2892表。阅读填表说明并在线填写表格，然后打印填好的表格。器械列示的其它信息见：<http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/342.html>。

9保留I类器械需在销售前获得许可。见：1998年2月2日发布的用于保留I类器械列示的63 FR 5387。

实质等同是根据预期用途、设计、性能、安全性、有效性、贴标、标准和其它特征（如果适用的话）而确立的，但不要求这些器械是完全相同的（21 USC § 360c（i））。另外，体外诊断器械评价和安全办公室在网上张贴了II类器械审查概要10。这些文件总结了确立II类器械与其比较器械实质等同所用的数据。为了更好地理解提交提交资料的常见元素，制造商对这些概要中提供的信息和数据类型进行审查可能是有益的。

制造商在收到宣布某器械实质等同的指令前，不得继续销售该器械（21 USC § 352（o））。该器械一旦被认定为实质等同，即可在美国销售。这意味着“许可”该器械用于商业分销。实质等同认定根据申办方提交的信息通常在90天内做出。11

更新分类

更新流程12是适用于某些新器械的一种机制。这些新器械已自动归为III类器械且无法识别为相同的比较器械。该流程允许制造商基于风险申请将符合I类或II类器械定义的III类器械调低分类为具有中低风险的I类或II类器械（21 USC § 360c（f）（2））。

通过更新流程对一种器械进行分类时，一种新法规就应运而生。该法规对器械类型做出了描述。对II类器械，该法规则通常对一个特殊控制指南做出描述（21 USC §§ 360c（a）（1）（B）, 360c（e）（2））。该特殊控制指南详细描述了器械类型的范围和用于提交具有相同预期用途后续器械的推荐规范。

通过更新流程归为II类的器械可用作具有相同预期用途其它器械的比较器械（21 USC § 360c（f）（2）（B））。请注意，如果如下所述将一种器械认定为III类高风险器械，将不准提出更新申请并要求器械制造商提交上市前批准申请（21 USC § 360c（f）（2）（B）（ii））。因为这个原因，我们建议认为其新器械可能符合调低分类条件的任何制造商在提交更新510（k）提交资料前与食品药品监督管理局进行协商。

上市前批准（PMA）

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

10关于已获许可II类器械的一个可搜索数据库见：<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?IVDProducts=on>。

11关于上市前通告的补充信息见： <http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/314.html>。

12关于更新流程的补充信息见：<http://www.fda.gov/cdrh/modact/clasiii.pdf>。

上市前批准是食品药品监督管理局为对III类医疗器械的安全性和有效性进行评价而设置的科学和监管审查流程。III类器械是指那些支持或维持人的生命、在预防对人体健康造成损害方面具有实质意义或带来一种潜在、不合理的疾病或损伤风险的器械（21 USC § 360c（a）（1）（C））。大多数III类器械在销售前需根据法案第515节的规定由食品药品监督管理局批准其上市前批准申请（PMA）（21 USC § 360e（a））。对上市前批准申请的批准是根据食品药品监督管理局的一个认定作出的。该认定的内涵是该申请中包含了可对该器械用于其预期用途时安全、有效提供合理保证的全部研究报告（21 USC § 360e（c）（1））。对于上市前批准申请中用于应对质量体系要求的部分，食品药品监督管理局将与申请人同心协力共同确定用于开发此类系统的最小负担法。

**适用于罕见疾病诊断的人道主义用途豁免**

人道主义用途器械（HUD）（21 CFR第814部H亚部）是拟通过对每年在美国累及或出现症状人数少于4,000人的某种疾病或病理状态的治疗或诊断而使患者受益的一类器械。该法规的人道主义用途器械条款为这类器械提供了简短的监管路径。设立该条款的目的是激励开发商开发器械，用于治疗或诊断影响这些人群的疾病。

对于实验室开发的符合人道主义用途器械定义的IVDMIA，食品药品监督管理局计划继续就监管要求行使执法自由裁量权。

**对已获许可或批准IVDMIA的改进**

食品药品监督管理局有一系列既定机制适应所有医疗器械（包括体外诊断器械）的迭代特性。

对II类器械的产品设计做出较小变更的器械制造商应查阅食品药品监督管理局标题为“决定何时提交510（k）提交资料用于现有器械变更13”的指南。只要器械性能无重大变更，该文件描述的推荐规范允许不重新提交510（k）提交资料即可对已获许可器械做出较小变更。体外诊断器械评价和安全办公室认为有必要对体外诊断器械不断做出改进；对510（k）申请已获许可的器械，制造商可以安全地做出许多变更并予以确认；实施变更前，用于支持变更的证明文件可实时保存，不需食品药品监督管理局审查。

对产品设计作出重大变更但未对预期用途或基本技术做出变更的II类体外诊断器械制造商可根据“510（k）新范本－在上市前通告中证明实质等同的备选方法14”所述提交一份称作“特别版510（k）提交资料”的改进提交资料。这份文件根据与器械改进相关的重点信息留出了一个改进（30天）审查流程。其中的重点信息包括了对用于制造器械的设计控制工作的概述、对用于评估器械改进影响的风险分析的鉴定、对验证和/或确认工作的鉴定以及对符合设计控制的声明。

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

13<http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.html>

141998年3月发布的最终指南：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html>

对经过上市前批准申请获得批准的III类器械的变更根据器械改进程度以不同方式进行处理。对生产规程或生产方法做出改进的III类体外诊断器械制造商可提交一份称作上市前批准申请30天补充申请的改进提交资料。对III类器械的较小改进采用称作实时补充申请的一种上市前批准补充申请进行审查。提供该申请的目的是供食品药品监督管理局实时进行重点、高效审查。对重要改进（包括改变器械预期用途或基本技术的改进）在其它类型上市前批准补充申请的背景下进行审查。然而，对这些补充申请并不总是需要对生产信息进行新的审查或对设施进行新的检查15。

体外诊断器械评价和安全办公室认识到，IVDMIA因其非常性质提出了独特的技术或生物信息挑战。应对这些挑战可能需要经过审慎考虑的器械变更方法。例如，用于导出器械的患者队列数据与用于检验产品开发的导出流程本身通常会对最终检验结果产生重大影响。即便是对检验输入信息的较小改进亦可能对检验性能产生深远影响。对IVDMIA变更如何在新产品生命周期的早期对检验性能、解释和结果造成影响经过深思熟虑后，我们认为申办方可与食品药品监督管理局通力合作建立机制确保以最佳应对公共卫生需求的方式监管IVDMIA变更。

**贴标**

体外诊断器械（包括IVDMIA）受贴标要求“除非此类信息不适用”的支配（21 CFR § 809.10）。要求出现在狭义标签上且适合于IVDMIA的信息包括专利名称和既定检验产品名称（若有的话）、检验产品的预期用途或用途、对警告语和注意事项的陈述、制造商名称和制造商的生产地点（21 CFR § 809.10（a））。食品药品监督管理局不考虑将批号或控制号作为对IVDMIA的适用要求。

我们建议生产IVDMIA的实验室建立并维护符合此类要求的电子标签，制作此类公开可用的标签并在IVDMIA的实验室报告上注明此类电子标签的网址。我们还建议开发IVDMIA的实验室在实验室维护此类标签并在IVDMIA的实验室报告上包含指出此类标签可申请获得的文字。

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

15补充信息见：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1584.pdf>

体外诊断器械还要受补充贴标要求的支配（21 CFR 809.10（b））。当食品药品监督管理局为某种特定类型的IVDMIA发布特殊控制指南或批准一种特殊IVDMIA时，本局将像对所有器械所做的那样为该产品或产品类型提出适用的贴标要求。食品药品监督管理局鼓励IVDMIA制造商在其上市前提交资料中指出他们认为临床实验室改进法案的要求符合食品药品监督管理局贴标要求之处。