**体外伴随式诊断器械**

**行业和FDA工作人员指南**

**文件发布于：2014年8月6日**

**本文件草案发布于：2011年7月14日**

本文件中与CDRH有关的问题，请通过电话301-796-4664或邮件 [elizabeth.mansfield@fda.hhs.gov](mailto:elizabeth.mansfield@fda.hhs.gov)联系Elizabeth Mansfield；与CBER相关的问题，请通过电话240-402-7800或1-800-835-4709，或通过邮件[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)联系沟通、推广和发展办公室（OCOD）。与CDER相关的问题，请通过电话301-796-0017或邮件[christopher.leptak@fda.hhs.gov](mailto:christopher.leptak@fda.hhs.gov) 联系Christopher Leptak。

****

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**生物制剂评价和研究中心**

**药品评价与研究中心**

**前言**

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，书面评论和建议可以随时提交至食品药品监督管理局，案卷管理科（5630 Fishers Lane，rm.1061（HFA-305），Rockville，MD，20852）。此外，电子评论可提交至<http://www.regulations.gov>。所有评论应注明案卷编号FDA-2011-D-0215。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。您还可以向CDRH-Guidance@fda.hhs.gov发送电子邮件请求以接收本指南的电子副本。请使用文件编号（1737）来注明您所要求获得的指南。

本指南文件的其他副本也可以从下列途径获取：

生物制剂评价和研究中心（CBER），  
沟通、推广和发展办公室（OCOD），  
10903 New Hampshire Ave.，Bldg. 71，Room 3128，Silver Spring，MD 20993- 0002，或拨打电话1-800-835-4709或240-402-7800，[或通过邮件ocod@fda.hhs.gov](mailto:或通过邮件ocod@fda.hhs.gov)，或通过网站<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

或

药品评价与研究中心

药品信息分部

10903 New Hampshire Ave.，Bldg. 51，rm. 2201

Silver Spring，MD 20993-0002

电话：301-796-3400；传真：301-847-8714；电子邮件：druginfo@fda.hhs.gov

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

**目录**

**[I.](#_Toc500170047)****[引言](#_Toc500170047)** [4](#_Toc500170047)

**[II.](#_Toc500170048)****[背景](#_Toc500170048)** [5](#_Toc500170048)

**[III.](#_Toc500170049)****[IVD伴随式诊断器械的定义和使用](#_Toc500170049)** [7](#_Toc500170049)

**[IV.](#_Toc500170050)****[IVD伴随式诊断器械和治疗性产品的审查和审批](#_Toc500170050)** [8](#_Toc500170050)

[A. 新型治疗性产品 8](#_Toc500170051)

[B. IVD伴随式诊断器械未经审批或许可的治疗性产品审批 8](#_Toc500170052)

[C. 一般性政策 9](#_Toc500170053)

**[V.](#_Toc500170054)****[标签](#_Toc500170054)** [10](#_Toc500170054)

[A. 治疗性产品标签 10](#_Toc500170055)

[B. IVD伴随式诊断器械标签 11](#_Toc500170056)

**[VI.](#_Toc500170057)****[研究用途](#_Toc500170057)** [12](#_Toc500170057)

**体外伴随式诊断器械**

**行业和FDA工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***指南代表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。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的适当号码。*** |

1. **引言**

本指南旨在帮助（1）计划研发一种治疗性产品[[1]](#footnote-0)（新型产品或具有新适应症的现有产品），且该产品使用的体外伴随式诊断器械（或检测）对该治疗性产品安全和有效使用至关重要的申办方，和（2）计划研发一种与对应的治疗性产品一同使用的体外伴随式诊断器械的申办方。

具体来说，本指南希望完成下列部分的任务：

* 定义“体外伴随式诊断器械”（后文称为“IVD伴随式诊断器械”）
* 解释FDA对IVD伴随式诊断器械进行监管的需要
* 明确说明，大多数情况下，IVD伴随式诊断器械及其对应的治疗性产品应当同时由FDA进行批准和审批，并按照治疗性产品标签使用
* 向行业及FDA工作人员提供关于上市前监管路径以及FDA监管施行政策的指导
* 描述与治疗性产品标签相关的法规和监管批准要求，当IVD的使用对于安全和有效使用治疗性产品至关重要时，应同时使用IVD伴随式诊断器械

FDA鼓励考虑申请本指南中所述的治疗性产品或IVD伴随式诊断器械的申办方申请与相关器械和治疗性产品审查部门进行会谈，确保产品研发计划可以提供充足的数据，确定IVD伴随式诊断器械和治疗性产品的安全性和有效性。

本指南文件并不解决供体与潜在受体血液、血液成分、细胞、组织或器官配型相关的检测，该类器械在FDA关于血液和人类细胞、组织和基于组织的产品法规的更大监管框架范围内。虽然人类白细胞抗原（HLA）测定常用与供体和潜在受体的配型，但其也有其他应用。用于其它目的时，如果HLA测定的结果对于某种治疗性产品安全和有效使用十分重要，则其在本指南的范围内。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **背景**

长期以来，诊断性测试一直用于提高治疗性产品的使用。检测也用于治疗性产品的研发阶段，用于获取数据，供FDA进行监管决定。在治疗性产品进入商用后，健康护理专家可能也会使用相关的诊断性检测，例如为特定的患者选择合适的治疗，或优化剂量疗法。

最近，有越来越多的治疗性产品研发使用诊断性器械来保证产品满足标签所述安全性和有效性。例如，该类检测可以确定治疗适用的亚人群，或确定由于严重副作用风险过高而不适合接受特定治疗的人群。通过确定最有可能产生效果的人群，或者对特定副作用不同风险等级的人群，这些新兴技术可以使得医学治疗更加的个性化，或个体化。

如果适当的科学理论支持该方式，FDA也会鼓励联合开发治疗性产品和对其使用的安全性和有效性至关重要的诊断性器械。已有若干已批准的治疗／诊断配对产品案例。[[2]](#footnote-1)

如果诊断性器械的结果对于患者的治疗至关重要，则健康护理专家必须依赖于这些结果。IVD伴随式诊断器械如果性能出现问题，则可能会带来严重的治疗结果。该器械可能出现分析问题（例如，无法精确测量某种相关蛋白的表达水平），也可能造成临床事故（例如，无法确定某种严重的副作用风险较高的人群）。IVD伴随式诊断器械结果错误可能会妨碍适当治疗措施的实施，或者实施不适当的治疗方式。因此，FDA认为，在治疗性产品中使用IVD伴随式诊断器械可能会同时存在与IVD伴随式诊断器械和治疗性产品相关的安全性和有效性问题。因为IVD伴随式诊断器械“性能参数”不当[[3]](#footnote-2)或其他与安全性和有效性相关的问题会给患者带来无法避免的治疗风险[[4]](#footnote-3)，因此FDA会通过上市前审查和许可或审批流程对用于治疗性产品的IVD伴随式诊断器械的安全性和有效性进行评估。

为了帮助研发和审批带有IVD伴随式诊断器械的治疗性产品，以及帮助研发IVD诊断性器械本身，FDA会阐明与这些器械和产品相关的政策。同时，FDA也建立了适当的内部政策和流程，确保相关的中心之间进行有效的沟通，促进IVD伴随式诊断器械和治疗性产品建议的一致性和研发效率，保证这些器械和治疗性产品的协同审查[[5]](#footnote-4)。

1. **IVD伴随式诊断器械的定义和使用**

IVD伴随式诊断器械是一种体外诊断器械，可以为治疗性产品安全和有效使用提供重要的信息。治疗性产品同时使用IVD伴随式诊断器械应同时在诊断性器械和相对应的治疗性产品，包括治疗性产品的任何等价衍生物标签的使用说明中明确规定。

IVD伴随式诊断器械对于对应的治疗性产品的安全和有效使用非常重要[[6]](#footnote-5)：

* 确定最有可能从治疗性产品中受益的患者
* 确定该治疗性产品相关严重不良反应风险较大的患者
* 检测治疗性产品治疗效果，从而调整治疗（例如治疗周期、剂量、停止治疗等），提高安全性和有效性
* 确定该治疗产品已经充分研究，并确定其安全性和有效性的人群亚组，即在任何其他人群中有关于该治疗性产品的充分的安全性和有效性信息

FDA未将对治疗性产品的安全和有效使用非关键性的体外诊断检测纳入该定义。[[7]](#footnote-6)

理想状况下，治疗性产品及其对应的IVD伴随式诊断器械应当同时研发，IVD伴随式诊断器械的临床性能和临床有效性应当基于对应的治疗性产品的临床研发项目获取的数据来确定。IVD伴随式诊断器械可以是新型的IVD器械（如针对新型分析物的新检测），由不同制造商生产的已有器械的新版本，或已经被批准和审批的器械用于新的目的。

下列章节描述了FDA关于带有IVD伴随式诊断器械的治疗性产品审批的政策。

1. **IVD伴随式诊断器械和治疗性产品的审查和审批**

IVD伴随式诊断器械和对应的治疗性产品的申请会根据适用的法规要求进行审查和审批。IVD伴随式诊断器械的申请会根据联邦食品药品与化妆品法案（FD&C法案）和相关的医疗器械法规进行审查和审批或批准；治疗性产品申请会根据FD&C法案第505部分（即药品产品）或公共卫生服务法案第351部分（即生物制剂产品）和相关的药品和生物制剂产品法规进行审查和审批。对于IVD伴随式诊断器械的申请，FDA希望在其对应的治疗性产品背景下，或与对应的治疗性产品共同审查，同时FDA对IVD伴随式诊断器械和治疗性产品的审查也会由相关的FDA办公室协同进行。

1. **新型治疗性产品**

对于IVD伴随式诊断器械为产品安全和有效使用起到重要作用的新型治疗性产品，IVD伴随式诊断器械应当同时研发和接受审批或许可，通过这种方式才可以在治疗性产品批准后允许使用。在批准治疗性产品前，FDA会确定IVD伴随式诊断器械是否已经经过适当的确认，是否符合适用的安全性和有效性标准，或符合治疗性产品标签所述使用情况下的实质等同性。IVD伴随式诊断器械的使用会在治疗性产品的标签中明确规定（即，仅当与IVD伴随式诊断器械同时使用时，该治疗性产品才可认为安全和有效）。如果FDA确定IVD伴随式诊断器械对于新型治疗性产品或新的适应症的安全和有效使用十分重要，则如果该IVD伴随式诊断器械未经审批或批准用于该适应症，FDA通常不会批准该治疗性产品或新型治疗性产品适应症。IVD伴随式诊断器械的审批或批准可以确保该器械已经经过了适当的评估，并且在目标人群中具有适当的性能特征。

1. **IVD伴随式诊断器械未经审批或许可的治疗性产品审批**

在IVD伴随式诊断器械未同时审批或许可的情况下，FDA也可能认为可以批准该治疗性产品。本部分将讨论两种此类情况。一般来说，如果在IVD伴随式诊断器械未经审批或批准的情况下批准某治疗性产品，FDA会希望与治疗性产品一同使用的该IVD伴随式诊断器械通过适当的器械申请进行后续的审批或批准，然后修改治疗性产品的标签，明确规定IVD伴随式诊断器械的使用。另外，FDA会考虑是否需要其他的保护措施来解决由于该治疗性产品未与审批或批准的IVD伴随式诊断器械同时使用而带来的安全

性问题。[[8]](#footnote-7)

1. ***治疗严重或危及生命的疾病的新型治疗性产品***

如果该治疗性产品旨在治疗严重的或危及生命的疾病，且该疾病没有满意的替代性治疗方式，并且使用该治疗性产品带来的收益很大，可以抵消无审批或许可的IVD伴随式诊断器械带来的风险，则即使IVD伴随式诊断器械未经审批或许可，FDA也有可能批准该治疗性产品。FDA会在产品审查中作出决定。

1. ***已经审批的治疗性产品***

在IVD伴随式诊断器械审批或批准前，FDA一般不会批准旨在更新产品标签的已经批准的治疗性产品的补充申请。然而，FDA认可可能在某些情况下已经批准的治疗性产品的标签必须进行更改，以解决严重的安全问题。这些情况下，如果使用该治疗性产品的收益很大，可以抵消无审批或许可的IVD伴随式诊断器械带来的风险，则FDA不会将治疗性产品标签更改的审批延迟至IVD伴随式诊断器械审批或批准之后。

1. **一般性政策**

如果使用IVD伴随式诊断器械对于治疗性产品的安全和有效使用至关重要，则一旦该治疗性产品通过审批，应当有已经批准或许可的IVD伴随式诊断器械可供使用。FDA希望治疗性产品的申办方在其治疗性产品研发计划中解决审批或批准的IVD伴随式诊断器械需求问题。治疗性产品的申办方可以选择开发其自己的IVD伴随式诊断器械；申办方可以与伴随式诊断器械的申办方共同开发合适的IVD伴随式诊断器械；或者申办方也可以探索改造已有的IVD伴随式诊断器械（其自己的产品，或经过申办方同意的其他人的产品），以适应适当器械的预期用途。下列一般性政策分别适用于治疗性产品和IVD伴随式诊断器械由相同或不同的公司开发和生产的情况：

* 与其他的所有医疗器械相同，FDA会适用基于风险的方式来确定IVD伴随式诊断器械的监管路径。这意味着监管路径取决于其对患者的风险等级，并且基于该IVD伴随式诊断器械的预期用途[[9]](#footnote-8)和提供合理的安全性和有效性保障所需要的控制。因此，风险等级以及消除风险的可用控制会决定IVD伴随式诊断器械是否需要上市前批准申请（PMA）或上市前通知申请（510（k））。[[10]](#footnote-9)FDA建议申办方尽早就IVD伴随式诊断器械可能的监管路径与FDA进行咨询。FDA的上市前申请会确定该IVD伴随式诊断器械是否有足够的性能特性来支持其预期用途。
* 在完成治疗性产品和IVD伴随式诊断器械申请的审查后，以及确定上述两者产品均可以审批或审批和批准后，FDA会对两种产品同时发布审批或审批和批准（除非机构认为应首先批准药品，然后批准器械，如上文IV. B部分所述）。FDA强烈建议申办方合理安排临床研发和上市前申请，协助进行同时审查。
* 如果IVD伴随式诊断器械已经合法上市，并且IVD伴随式诊断器械的制造商希望为期器械增加新的用途，作为新型治疗性产品共同使用的IVD伴随式诊断器械，则FDA可能会将该IVD伴随式诊断器械与新型治疗性产品共同使用认定为器械的新用途，需要再次进行上市前申请（见21 CFR 807.81（a）（3）（ii），814.39（a））。
* 与已有的经过审批或许可的IVD伴随式诊断器械具有相同的使用方式的新型IVD伴随式诊断器械（例如，不同的制造商，不同的技术参数等）会根据适当的情况通过PMA或传统510（k）接受审查。

1. **标签**
2. **治疗性产品标签**

FD&C法案要求处方用治疗性和医疗器械产品的标签包含健康护理专家使用该产品所需要的信息（21 U.S.C. 352（f），21 CFR 201.100 (c)（1），801.109（c）和（d））。标签通常包含的信息包括确定该治疗性产品如何使用、何时使用、或者是否使用的诊断性检测。药品和生物制剂产品标签法规明确规定了诊断性检测对于这些治疗性产品安全和有效使用的重要性。根据药品和生物制剂产品标签法规（21 CFR 201.56和57），产品标签必须包含关于下列内容的信息：（1）选择和监测需要该药物的患者的特定检测；（2）特殊患者人群的剂量修订（例如，基因特征确定的人群）；和（3）任何有助于追踪患者的治疗效果或有助于确定可能的不良反应的实验室检测。标签法规确定了上述讨论适合的标签段落（如，适应症和用法，剂量和给药，禁忌症，警告和注意，特殊人群使用）。例如：

* 如果该药品或生物制剂仅在有某种诊断性检测所确定的特定患者人群中均有安全性和有效性，则适应症和用法章节必须明确定义药品经过证实的患者人群（21 CFR 201.57（c）（2）（i）（B）和（C））。
* 如果某诊断性检测对于监测治疗性或毒性反应十分重要，则该类检测必须在警告和注意章节确定（21 CFR 201.57（c）（6）（iii））。

因为保证已经批准的IVD伴随式诊断器械和对应的治疗性产品的标签的完整性和一致性非常重要，因此FDA作出下列说明：

* 一般情况下，如果器械满足IVD伴随式诊断器械的定义（见第III章节），则应在对应治疗性产品的标签中纳入IVD伴随式诊断器械的使用信息。
* 治疗性产品标签应当注明使用FDA审批或许可的IVD伴随式诊断器械，而非特定制造商的IVD伴随式诊断器械。通过这种方式，该治疗性产品可以研发和使用多种标签标注类型的审批或批准的IVD伴随式诊断器械。
* 如果IVD伴随式诊断器械在治疗性产品批准后才审批或批准并进入市场，则该治疗性产品的标签应当进行更新，增加使用该类型IVD伴随式诊断器械的信息（21 CFR 201.56（a）（2））。

1. **IVD伴随式诊断器械标签**

体外诊断器械标签应当注明该诊断器械的预期用途（21 CFR 809.10（a）（2））。因此，用于治疗性产品的IVD伴随式诊断器械也必须注明其审批或许可使用的治疗性产品。某些情况下，如果有充分的证据表明IVD伴随式诊断器械可以用于一类治疗性产品，则其预期用途／适应症应当注明该治疗性产品类别，而非该类别内的某个特定产品。

如果某种IVD伴随式诊断器械被批准用于某种疾病或条件下的治疗性产品，则在适当情况下，需要PMA补充申请或新的510（k）来扩展IVD伴随式诊断器械的标签范围，纳入其他的IVD伴随式诊断器械适应症，例如，该治疗性产品已经批准用于不同的疾病或条件。

如果某种IVD伴随式诊断器械被批准用于某种特定的治疗性产品，而有证据表明该器械对于另外一种治疗性产品的安全和有效使用十分重要，则IVD伴随式诊断器械的标签应当通过新的上市前申请（按照适当的情况选择PMA或510（k））或PMA补充申请（见上文IV部分）扩展其标签范围，纳入新的治疗性产品。治疗性产品的标签也应当通过提交补充申请进行修改。

1. **研究用途**

除非涉及该器械已经批准或许可的预期用途，否则用于治疗性产品的临床试验中，旨在进行治疗决策的IVD伴随式诊断器械会认定为研究用器械。如果用于进行关键的治疗决策，例如患者选择、治疗分配、或治疗组，则根据21 CFR812.3 (m)（3）的规定，诊断性器械通常会认定为重大风险器械，因为其对受试者的健康、安全和权益有潜在的严重风险，并且诊断性器械的申办方会被要求遵守针对重大风险器械的研究性器械豁免（IDE）规定。

如果诊断性器械和治疗性产品可以共同研究以支持其各自的审批（或诊断性器械的批准），则如果可以以同时满足IDE法规（21 CFR第812部分）和研究性新药（IND）法规（21 CFR第312部分）的方式进行研究，两种产品可以在同一个研究性试验中进行研究。根据研究计划和受试者的不同，申办方可能需要提交单独的IND，或者同时提交IND和IDE。申办方应当咨询治疗性产品中心和相关的器械中心，对于某个具体的研究而言哪种方式是最好的或必须的。

在研究性申请中应当纳入关于IVD伴随式诊断器械计划使用的信息，以及在临床试验中适用的信息。该信息可以帮助FDA理解并提供关于IVD器械如何用于纳入试验受试者，以及如何验证检测的建议。对于包含研究性器械信息的治疗性产品IND，治疗性产品评审中心（药品评价与研究中心或生物制剂评价和研究中心）会纳入来自诊断性产品评审中心（器械和放射卫生中心或生物制剂评价和研究中心）的专家，共同为申办方提供建议。

另外，如果IVD伴随式诊断器械申办方和治疗性产品申办方可以共同参与讨论拟申请的IVD伴随式诊断器械，并通过预申请流程（一项咨询性质的申请，通过该流程器械申办方可以获取信息，可能帮助指导产品的研发，例如关于适当的研究验证相关的信息）从诊断性评价中心征求FDA反馈，会对评审工作非常有帮助。通过这种方式，可以更加集中和深入地开展关于IVD伴随式诊断器械验证的讨论，也可以帮助完整和及时地计划器械PMA或510（k）。在合适的情况下，相关治疗性产品评价中心的专家也会参与诊断性评审中心的会议。

FDA强烈建议考虑研发本指南中所讨论的产品的申办方尽可能在研发的早期阶段与相关的器械和治疗性产品评价部门进行会面。



1. 在本指南中，治疗性产品包括治疗性、预防性和防护性药品和生物制剂。虽然本指南不会明确解决与体外诊断的治疗性器械相关的问题，但本指南中讨论的原则也与此类器械上市前评价相关。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 可以展示已有的性能参数对于治疗性产品和IVD伴随式诊断器械的重要性的目前已经批准的IVD伴随式诊断器械的案例有，FDA批准的用于确定患者是否适用于Herceptin（曲妥珠单抗）疗法的HER-2检测，可以用于治疗转移性乳腺癌和胃癌。Herceptin在HER-2标记阴性人群中缺乏有效性，并且有可能引起严重的不良反应。因此，使用IVD伴随式诊断器械来确定可以从治疗中受益的人群非常重要。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 见21 CFR 809.10 （b）（12）。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 可避免的治疗风险可能包括不良反应，以及未能提示某种其它药物的收益。 [↑](#footnote-ref-3)
5. FDA认为大多数治疗性产品和IVD伴随式诊断器械的组合不符合21 CFR 3.2（e）中关于“组合产品”的定义。除非CDER、CBER或CDRH建议，否则关于治疗性产品和IVD伴随式诊断器械的组合是否为“组合产品”的问题不需要联系组合产品办公室。FDA要求治疗性产品和与该治疗性产品共同使用的IVD伴随式诊断器械分别提交上市申请，而无论该产品是否构成组合产品。见21 CFR 3.4（c）。无论治疗性产品和IVD伴随式诊断器械的组合是否构成组合产品，审查、审批或许可的标准均相同。关于这些产品的研究用申请的信息，请参见VI部分。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 如果治疗性产品的标签中要求使用诊断性器械，例如用于选择适当的治疗患者，或选择不应使用该产品的患者，或监测患者的安全性或有效性，则在本指南中使用该诊断器械即被认定为“重要”。在治疗性产品标签中建议使用而非要求使用诊断性器械则不被认定为“重要”。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 该类临床实验室检测的案例包括常用的和广为人知的用于监测器官功能，但对于治疗性产品的安全和有效使用非关键性作用的生物化学测定（例如血清肌酐或转氨酶）。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 如果有必要，安全性测量指标也可能包括风险评估和消除策略（REMS），或上市后要求。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 在此处，“适应症”可以认为是“预期用途”的一部分。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 经验表明，虽然在某些情况下器械属于II类且需要上市前通知（510（k）），但大多数IVD伴随式诊断器械为III类器械。 [↑](#footnote-ref-9)