**关于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建议**

**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：2020年2月26日**

**文件草案发布日期：2018年11月29日**

**本文件取代2008年1月30日发布的《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建议》**

除非显示当前有效的OMB控制编号，否则机构不得进行或发起信息收集，也不得要求患者针对信息收集给出回应。本次信息收集的OMB控制编号为0910-0598（失效日期为2022年9月30日）。

**请参阅本指南第VIII节《文书削减法》的额外声明。**

如对本文件有任何疑问，请联系FDA CLIA工作人员，电话：240-402-6169或发送电子邮件至CLIA@fda.hhs.gov。对于CBER管理范围内的器械，针对本指南文件的内容，如有任何问题，请联系交流、外联和发展办公室（OCOD），电话：1-800-835-4709或240-402-8010。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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**  **生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

您可随时将电子版意见和建议提交至http://www.regulations.gov，供FDA考虑。您亦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（HFA-305）, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2017-D-5570。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。您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。请在请求中注明16046号文件和指南的完整标题。

**CBER**

您可通过以下方式获取更多指南副本：寄送信函至：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903；或拨打1-800-835-4709或240-402-8010；或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov；或者登录https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information- biologics/biologics-guidances。

目录

[II. CLIA豁免申请的组成部分 3](#_Toc91249875)

[III. 证明“简易” 3](#_Toc91249876)

[IV. 证明“产生错误结果的风险不显著” – 故障报警和故障安全机制 5](#_Toc91249877)

[A. 第1级：风险分析和弹性研究 6](#_Toc91249878)

[B. 第2级：故障安全和故障报警机制 10](#_Toc91249879)

[(1) 设计故障安全和故障报警机制的要点 10](#_Toc91249880)

[(2) 外部质控品 11](#_Toc91249881)

[(3) 关于质控品的其他要点 12](#_Toc91249882)

[C. 确认故障安全和故障报警机制，包括外部质控程序 12](#_Toc91249883)

[V. 证明产生错误结果的风险极小 - “准确度” 13](#_Toc91249884)

[A. 研究设计选项 13](#_Toc91249885)

[B. 满足CLIA豁免要求的考虑因素 16](#_Toc91249886)

[C. 一般研究设计考虑因素 16](#_Toc91249887)

[(1) 检测研究中心 17](#_Toc91249888)

[(2) 操作人员 17](#_Toc91249889)

[(3) 受试者（患者） 19](#_Toc91249890)

[(4) 样本采集和样品制备 19](#_Toc91249891)

[(5) 财务披露 20](#_Toc91249892)

[(6) 临床研究报告 20](#_Toc91249893)

[VI. 豁免器械标签 21](#_Toc91249894)

[A. 《快速参考指南》（QRG）和《操作人员仪器手册》（如适用） 21](#_Toc91249895)

[B. 包装说明书 23](#_Toc91249896)

[C. 质量控制（QC）标签建议 23](#_Toc91249897)

[D. 教育信息 24](#_Toc91249898)

[VII. 豁免检测的保障措施 26](#_Toc91249899)

[VIII. 1995年《文书削减法》 27](#_Toc91249900)

**关于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建议**

**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（以下简称“FDA”或“本机构”）目前关于该主题的观点。本指南并不对任何人赋予任何法律权利，也不对FDA或公众产生约束力。如有其他适用方法可以满足适用法令和法规的要求，则亦可使用其他替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的FDA负责实施本指南的工作人员或办公室。***

**I. 引言**

美国卫生和公共服务部部长已授权FDA根据《1988年临床实验室改进修正案》（CLIA）确定特定检测是否“简易”且“产生错误结果的风险极小”，并据此进行豁免分类（69 FR 22849，2004年4月29日）。医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）负责对临床实验室进行监督并签发豁免证书。根据CLIA要求，临床实验室必须获得证书，才能接受人源材料进行实验室检测。1仅执行“简易”且“产生错误结果的风险极小”的检测的实验室可获得豁免证书。2

经《美国食品药品监督管理局现代化法案》（FDAMA）修订的CLIA第42篇第263a(d)(3)节和《美国法典》第263a(d)(3)节对实验室持豁免证书可进行的检测作了如下规定：

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

1 42 U.S.C.§ 263a(b).

2 42 U.S.C.§ 263a(d)(2).

[可能通过持有豁免证书的实验室执行的]检验和程序是经过食品药品监督管理局批准家用的实验室检验和程序，或者由部长确定为产生错误结果的风险极小的简易实验室检验和程序，包括符合以下条件的检验和程序：（A）采用简易而准确的方法，使用户产生错误结果的可能性可以忽略不计，或者（B）经部长确认，即使操作不当也不会对患者造成不合理的伤害风险。

本指南描述了对寻求通过CLIA豁免申请向FDA提交信息以协助确定该器械是否符合CLIA豁免的法定标准的器械制造商的建议。

为CLIA豁免设置开发器械的制造商传统上采取顺序路线，首先获得美国食品和药物管理局的许可或批准，然后提交数据用于CLIA豁免确定。510(k)和CLIA同步豁免申请（同步提交）是指申请人可以在一次提交中同时申请510(k)许可和CLIA豁免，是《2012年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA III）的一部分。有关同步提交的建议，请参见指南《通过申请研究进行510(k)和CLIA同步豁免的建议》。3有关CLIA豁免申请选项和其他行政详情的更多信息，请参见指南《CLIA分类行政程序》。4

FDA修订了该指南，以实施《21世纪治愈法案》（公法114-255）第3057节，该节要求FDA修订指南《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建议》（《2008年CLIA豁免指南》）的“第V节. 证明错误结果的风险极小 - 准确度”，该指南于2008年1月30日发布，包括“适当使用豁免用户和中等复杂实验室用户之间的可比性能来证明准确度”。除为与新修订的第V节保持一致而进行的技术编辑外，该指南的其余部分仍与《2008年CLIA豁免指南》中的内容相同，无实质性变更。该指南提供了更多方法以证明检测符合《美国法典》第42卷第263a(d)(3)节的标准，并包括FDA关于“适当使用豁免用户和中等复杂实验室用户之间的可比性能来证明准确度”的修订意见。

本文件不涉及经FDA许可或批准的用于非处方或家庭处方使用的检测系统，因为这些系统自动符合CLIA豁免要求。5

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

3 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations- dual-510k-and-clia-waiver-application-studies.

4 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guide-documents.

5 42 U.S.C.§ 263a(d)(3).

请登录FDA共识标准数据库6获取在本文中所引用的现行版FDA认可的标准。有关在监管提交中使用共识标准的更多信息，请参见FDA指南《在医疗器械上市前提交中适当使用自愿共识标准》。7

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了该机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本机构指南中使用词语“应该”是指建议或推荐，并非强制要求。

# II. CLIA豁免申请的组成部分

本指南讨论了以下组成部分，我们建议将其包含在CLIA豁免应用程序中成部分：

● 说明易于使用的器械描述。（第III节）

● 风险分析结果，包括器械潜在误差来源的识别。（第IV节）

● 表明检测系统在应力下对环境和使用变化不敏感的弹性研究的结果。（第IV节）

● 风险评价与控制的结果，包括以下描述：（1）您已采取的减轻错误风险的措施；（2）确认和/或验证研究，证明器械即使在应力下也具有可减轻错误风险的故障报警能力、故障安全机制和其他您已集成到器械中的控制措施。（第IV节）

● 进行的临床研究的设计和结果的描述，以证明预期用户（以下称操作人员）使用器械产生错误结果的风险极小。（第V节）

● 拟用的器械标签以及与“简易”器械一致的使用说明。（第VI节。）

# III. 证明“简易”

CLIA要求拥有豁免证书的实验室所进行的检测应“简易”。8本机构建议，作为决定您的器械是否可以获得豁免候选的第一步，应确定您的器械是否简易。

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

6 可登录以下网址获取https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。

7 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices.

8 42 U.S.C.§ 263a(d)(2), (3).

根据本指南的建议，FDA认为简易的检测应具有以下特征：

● 全自动仪器或组合或独立的检测。

● 直接使用未处理的样本，如毛细血管血（手指针刺）、静脉全血、鼻拭子、咽拭子或尿液。

● 仅需基本、非技术相关的样本操作，包括任何去污操作。

● 仅需基本、非技术相关的试剂操作，如“混合试剂A和试剂B”。

● 在分析步骤中无需操作人员干预。

● 无需针对多个或复杂错误代码的故障排除或解释进行技术或专业培训。

● 除了例如更换电池或电源线的简易任务外，不需要电子或机械维护。

● 产生的结果不需要操作人员校准、解释或计算。

● 产生易于确定的结果，例如“阳性”或“阴性”、直接读出的数值、清晰存在或不存在的线条、或明显的颜色层次。

● 包括不高于7级阅读水平的快速参考说明（《快速参考指南》、《操作人员仪器手册》（如适用）等）（参见第VI节）。

本机构认为简易的检测不应具有以下特征：

● 需要对样品进行操作才能进行测定。（例如，本机构认为使用血浆或血清的检测并不简易。）样品操作包括离心、复杂的混合步骤，或由操作者对样品的状况进行评价，如溶血或血脂。

● 分析物的测量会受到样本混浊或细胞溶解等条件的影响。

● 根据上面列出的项目判断器械是否“简易”后，在进行临床研究以协助豁免之前，您可以联系FDA以获得关于此问题的反馈。9豁免申请中应描述可解决上述问题的器械功能。在可能的情况下（例如，如果您的检测系统由组合器械组成），应随豁免申请一并提供器械样本，帮助FDA确定器械是否“简易”。您还可以安排一次会议，将器械提交给FDA，帮助FDA做出决定。

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

9 有关从FDA获取反馈过程的信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈和会议要求：Q提交计划》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings- medical-device-submissions-q-submission-program.

10 *Ibid*.

# IV. 证明“产生错误结果的风险不显著” – 故障报警和故障安全机制

通常，豁免检测产生错误结果的风险应远低于未豁免检测。应应在CLIA豁免申请中证明（1）检测系统设计稳健，例如其对环境和使用变化不敏感，以及（2）所有已知的误差来源均得到有效控制。一般而言，应使用弹性研究来证明设计稳健，同时应使用风险管理来证明误差来源的识别和有效控制（尽管两者并不相互排斥）。

大多数风险控制措施应是故障安全措施或故障报警机制。适当的故障安全机制和故障报警机制有助于确保检测“出现错误结果的风险极小”。11故障安全机制的一个示例是锁定功能，以确保在检测条件不适当时，例如当存在组件故障或操作人员错误时，检测系统不提供结果。其他示例包括系统内防止操作人员错误的措施，例如防止试纸条放置不当的导轨或通道。本机构建议，只要技术上可行，检测系统设计都应包含故障安全机制。

对某些风险，如果故障安全机制在技术上不可行，则应使用故障报警机制。故障报警机制会将任何检测系统故障或问题通知操作人员。它们可能包括诸如外部质控、内部程序控制或电子质控之类的措施。具有这种机制的器械允许操作人员纠正错误，或使操作人员注意到由于错误导致的不可靠结果。例如，在结果超出可报告范围（例如，极高或极低的血糖结果）和结果为临界值的情况下，器械应给出诸如“超出范围上限”或“超出范围下限”的消息。

本机构建议采用以下概述的两级方法，证明器械稳健且具有适当有效的风险控制措施确保产生错误结果的风险极小。

**第1级：风险分析和弹性研究。**应进行系统且全面的风险分析，以识别所有潜在的误差来源（包括检测系统故障和操作人员错误），并识别其中哪些错误可能导致危险情况。本机构建议将第7-8页上的“操作人员错误/人为因素”示例用作分析辅助，以补充所使用的风险分析方法。

应应进行弹性研究：强调检测系统操作限制的研究。弹性研究用于确认检测系统对应力条件下变化的不敏感性。在适当情况下，也应使用弹性研究以验证和/或确认控制措施在操作限制下的有效性。12

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

11 42 U.S.C.§ 263a(d)(3).

12 有关进一步讨论，请参见《医疗器械所含软件上市前提交内容指南》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices.

豁免申请应包括：

● 风险分析结果，作为以表格形式报告的风险管理结果的基础。（参见第2级。）

● 弹性研究设计和结果总结。

● 弹性研究结论。

**第2级：故障安全和故障报警机制。**一旦您识别了潜在误差来源，应该确定控制措施，包括能降低这些误差来源风险的故障安全和故障报警机制。控制措施实施后，应（1）验证每个控制措施已正确实施，以及（2）验证和/或确认每个控制措施的有效性。

建议在豁免申请中以表格形式提供本风险管理信息。这应包括每个潜在误差来源的每个风险的以下信息：

● 识别每个风险和引起风险的潜在误差来源。

● 用于将风险降低到可接受水平的风险控制措施或措施组合的识别和物理描述。这包括故障安全机制、故障报警机制、外部控制措施以及任何其他使用的或您建议操作员在您的设备上使用的控制。它还包括对控制措施降低错误发生概率、减轻错误影响或两者兼有的方式描述。

● 验证每个控制措施或措施组合已实施的客观证据，包括验证方法的描述。

● 通过检测得到的客观证据，证实故障安全和/或故障报警机制在预防和/或减轻错误结果影响方面的有效性。证据和结果也应支持器械建议的质控程序和频率。应描述故障安全和故障报警机制（包括所有内部和外部控制措施）的任何限制。

## A. 第1级：风险分析和弹性研究

如上所述，应通过进行系统和全面的风险分析来识别所有潜在的误差来源。该分析应是风险管理过程的一部分，包括风险分析、评价和控制。FDA认可国际标准ISO 14971医疗器械 — 风险管理在医疗器械中的应用。本指南与该过程一致，使用相同的风险管理术语。通常情况下，该标准及其附件可用于获取有关风险管理概念和实践的更详细信息。13

根据风险分析的结果并确定对环境或使用情况变化敏感的潜在问题，应应进行弹性研究。弹性研究旨在通过在应力条件下挑战系统，以识别潜在的器械缺陷（包括故障），并确定检测系统的稳健性。示例见表1。

在分析中，除潜在的仪器和试剂问题外，还应考虑用户的不同技能水平。14

风险分析和弹性研究中要考虑的潜在误差来源示例如下。15应考虑适用于器械的所有这些潜在误差来源，还应考虑可能针对器械的任何其他潜在系统故障。

**操作人员错误/人为因素**

● 使用错误的样本类型。

● 样本在器械上的不正确应用（例如，放置不正确、体积不正确）。

● 试剂（包括独立组合型检测器械中的试剂）处理不正确。

● 器械放置不正确（例如，非水平表面）。

● 试剂（包括试纸条或其他含有试剂的组件）放置不正确。

● 使用不正确的试剂（例如，并非适用于特定器械或批次的试剂或通用试剂）。

● 试剂应用顺序不正确。

● 使用的试剂量不正确。

● 程序的时间安排不正确（例如，添加样本、运行检测或读取结果）。

● 检测结果读取不正确。

● 色盲导致读数不正确。

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

13 然而，仅根据ISO 14971:2007附录D中描述的“最低合理可行”原则证明风险可接受并非总是适当的。

14 以下网站包含关于可能影响检测性能的人为因素的更多信息以供参考：《人为因素和医疗器械》https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/human-factors-and-medical-devices；以及《上市前信息 - 器械设计和文件流程》https://www.fda.gov/medical-devices/human-factors-and-medical-devices/premarket-information-device-design-and-documentation-processes。

15 有关示例请另见CLSI EP18 《识别和控制实验室误差来源的风险管理技术》。

**样本完整性和处理**

● 样本采集错误。

● 使用不适当的抗凝剂。

● 凝血样本。

● 样本处理错误。

● 样本运输和/或储存不正确。

● 存在干扰物质。

● 样本中存在气泡。

**试剂完整性（试剂活性）**

● 使用储存不当的试剂。

● 使用过期试剂。

● 使用混合不当的试剂。

● 使用污染的试剂。

**硬件、软件和电子设备的完整性**

● 电源故障。

● 功率波动。

● 电压异常。

● 重复插入和拔出器械。

● 硬件故障。

● 软件故障。16

● 电子故障。

● 装置物理损伤。

**校准和内部质控的稳定性**

● 影响校准品和校准稳定性的因素，包括在不同时间点以及断电后测定校准稳定性。

● 可能干扰校准的因素。

**环境因素**

● 关键环境因素（温度、湿度、气压变化、海拔高度（如适用）、阳光、表面角度、器械移动等）对试剂、样本和检测结果的影响。

● 关键环境因素（包括电气或电磁干扰）对仪器的影响（如适用）。

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

16  请参见《医疗器械所含软件上市前提交内容指南》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices。

## B. 第2级：故障安全和故障报警机制

### (1) 设计故障安全和故障报警机制的要点

本机构建议酌情考虑包括以下列表中的项目，并在可能情况下纳入故障安全机制。

● 如果未成功完成质控或系统检查，则不允许输出结果的锁定功能。

● 如果使用过期试剂，则不允许输出结果的锁定功能。

● 如果器械操作不当（例如，掉落）和器械在内部电子系统检查期间检测到损坏，则不允许输出结果的锁定功能。

● 确保组件（例如：试纸条或试剂盒）正确放置的物理特性。

● 集成在检测系统或试剂盒储存器中的环境条件监测器（例如指示干燥剂），用以提醒用户在建议的储存条件之外的环境条件。

● 电池检查功能。

● 内部程序质控，用于标记程序问题，例如样本流量不当、组件使用不正确或样本添加不当。（但是，程序质控通常只具有有限的问题检测功能，其本身通常不足以用作故障报警机制。）

● 内部非程序质控（例如，用于检查试剂的完整性）。

● 检查器械电子特性是否符合规格的质控。

● 外部质控。

应在设计控件时考虑检测系统的独特性，并将质控程序与弹性研究确定的测定稳健性联系起来。设计用来减轻所识别风险的控制措施可能基于实验室方法的典型程序（例如，每次轮班时或每天检测时，检测两个水平的外部材料），也可能是上述功能的组合，确保完整的系统质量监控。设计仪器包装时，您还应考虑每个试剂盒的检测次数应取决于试剂的稳定性或器械的坚固性，如检测所示。

适当时，应将数据保存、异常值识别和趋势检测功能集成于检测系统软件，以提醒用户发生的随机或系统错误。

程序控制通常为内部质控，适用于豁免器械。但是，这些类型的控制通常仅能控制容量，因此通常不能代替外部控制。弹性研究以及确认和/或验证研究应评价内部质控试剂对所有适用检测系统错误的敏感性。全面质量控制（QC）体系（包括所有质控程序和内部检查）应控制检测性能的所有方面，包括电子方面和试剂的完整性。

本机构不建议将培训作为减轻潜在伤害来源的唯一手段。由制造商控制和维护的器械设计方面可被视为缓解措施。

### (2) 外部质控品

如可行，试剂盒中应包含外部质控品。用于豁免检测的外部质控品应即时可用，或仅需采用非常简易的制备步骤，例如打碎小瓶以混合质控品的液体和干燥成分。复溶步骤应不需要用户移液。对于定量和定性检测，质控品的水平应与检测适用范围相关的医疗决策水平相对应。为了确保定量检测的准确性，可能需要一个以上的水平。对于定性检测，质控品应包括浓度充分接近临界值的材料，以对临床临界值附近的患者样品提供足够的检测性能评估。

应提醒操作人员有关质控程序和质控品的可用性，并将外部质控检测说明整合到检测程序说明（包装说明书和快速参考说明书）中，以增加操作人员正确执行QC的可能性。检测说明中应指定运行质控品的最低频率，并包含与医疗决策水平相对应的质控品推荐水平。标签应该用粗体标明外部质控的重要性以及不执行所有QC程序的后果。

此外，当检检测剂盒中不包括质控品时，应在包装说明书和快速参考说明书中建议能够确保对检测系统性能进行最佳验证的特定质控品。在有限情况下，例如对整个系统设置了足够的故障安全机制时，提供或推荐外部质控品可能并不重要。虽然本机构目前尚不知道任何此类系统，但如果您开发了此类系统，本机构建议在豁免申请中解释省略这些质控品的理由。

应在申请中描述QC限度是如何建立的以及如何证明所选择的限度能够充分评估患者样本的检测性能。对于定量检测，应考虑检测系统的精密度，以及特定分析物的总允许误差。范围太宽可能导致无法可靠地检测到不可接受的不精密度或偏差水平。

质控品应尽可能模拟患者样本的性能。当材料基质与样本基质不同时，应确定并在申请中描述这些差异如何影响或限制质控结果提供的信息。这可以通过平行检测质控品和已知值相似的实际患者样本，并比较质控品和患者样本的结果相对于观察到的精密度或偏差来完成。在设置用于检测的质控品的范围时，应考虑基质效应。

### (3) 关于质控品的其他要点

如果之前未在上市前申请中提交以下项目的信息，则应在豁免申请中提供：

● 开封和未开封质控品稳定性数据。数据应包括验收标准和结果。术语“未开封”是指货架有效期稳定性，而“开封”是在指重构条件下，或用户最初打开小瓶之后的其它条件下。

● 批间重复性，采用至少三个连续批次的质控品。

## C. 确认故障安全和故障报警机制，包括外部质控程序

应进行研究确认所有能解决风险分析中识别出的检测错误的所有原因的故障安全和故障报警机制（包括您建议的使用外部质控品的任何程序）。这些研究应在对器械施加应力的条件下进行，以证明故障安全和故障报警机制如何响应此类条件。应应在豁免申请中描述确认和/或验证研究以及这些研究的结果，并指出这些结果如何支持故障安全和故障报警机制具有检测和减少检测错误的能力。应说明对外部质控品和程序的建议（包括频率）如何得到确认和/或验证研究的支持以及下文第V节中描述的临床研究的确认。

**表1-在应力条件下的弹性研究和质控确认研究方法示例**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **潜在误差来源** | **弹性研究示例** | **确认研究示例** |
| 操作存储温度为2 - 4℃。  试剂盒储存不当会发生什么？ | 环境研究包括在0°C、2°C、10°C、25°C和37°C储存试剂盒。  研究表明，冷冻或在25°C下贮存3天以上，器械失效。 | 研究旨在确认冷冻条件或在25°C下储存3天以上时，故障安全机制或故障报警，包括外部质控程序，会向操作人员示警。 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **潜在误差来源** | **弹性研究示例** | **确认研究示例** |
| 程序为：添加3滴。  如果在检测过程中加入不适当数量的液滴会发生什么？ | 弹性研究包括添加1、2、3、4、5和6滴，并观察何时获得错误结果。研究表明加入< 2滴或> 5滴会产生错误结果。 | 研究旨在确认当添加< 2滴或> 5滴时，故障安全机制或故障报警（包括质控程序）会向操作人员示警。 |

# V. 证明产生错误结果的风险极小 - “准确度”

如前所述，CLIA豁免可以针对“出现错误结果的风险极小的简易实验室检查和程序”。17这包括采用“非常简易和准确”的方法，使“用户出现错误结果的可能性”变得“可以忽略不计”。18批准CLIA豁免的关键因素之一是该检测在用户操作时是否准确。考虑到这一点，FDA确定了各种方法以证明检测在用户操作时是准确的，以便可以通过申请获得CLIA豁免。

对于本指南的目的，定义了下列术语：19

● **未经培训的操作人员或豁免用户：**在豁免背景中进行实验室检测方面具有有限培训或实践经验或没有培训或实践经验的检测操作人员。

● **经过培训的操作人员或中等复杂实验室用户：**符合进行中等复杂检测资格的检测操作人员。20

## A. 研究设计选项

本指南概述了通过申请获得CLIA豁免的顺序路线建议方法，即首先确定候选检测在经过培训的操作人员操作时的安全性和有效性或实质等同性，然后再单独申请，证明该检测在CLIA豁免背景中由未经过培训的操作人员简易执行且出现错误结果的风险极小。

体外诊断（IVD）上市提交（如PMA、510(k)、重新分类）通常包括研究数据集，这些研究旨在确定在执行非豁免检测的实验室中，由经过培训的操作人员进行的候选检测的准确度和其他性能特征。

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

1742 U.S.C.§ 263a(d)(3).

1842 U.S.C.§ 263a(d)(3)(A).

19 其他定义请参见附录B。

20 42 CFR 493.1423.

以下四种研究设计选项旨在提供各种研究设计选项，申请人可以使用这些选项证明候选检测符合CLIA法定的豁免标准。21FDA对按照这些建议进行的研究的分析将考虑非豁免和豁免使用之间的差异（如用户培训和经验、检测环境或患者群体）是否会导致临床显著差异（如下文第V.B节所述）。

FDA认为，当从既往性能研究（例如，包含在既往上市前提交中的研究）和新研究（以下各选项所述）的组合中可以得出足够有效科学证据以证明候选检测满足CLIA法定豁免标准时，以下所述选项1-3是合适的。由于上市前性能研究通常包括确定候选检测在经过培训的操作人员操作时的准确度的数据集，FDA认为选项1将适合于大多数候选检测。

**选项1：**比较研究设计，将未经培训的操作人员操作时的候选检测结果与经过培训的操作人员操作时的候选检测结果进行比较。

**选项2：**比较研究设计，仿照FDA指南《体外诊断器械的测定迁移研究》22中的方法。在该选项下，这些研究比较未经培训的操作人员和经过培训的操作人员之间的候选检测性能，而不是比较“新”系统和“旧”系统之间的性能（如测定迁移指南中所述）。FDA认为该选项通常适合于定量检测系统以及定性和半定量检测系统，因为这些系统具有数字输出，如测定迁移指南中所述。FDA认为该选项通常不适合于没有数字输出的定性和半定量检测（例如，需要操作人员目测某些线是否存在的检测系统）。

**选项3：**作为比较研究设计的替代方案，对于某些检测系统，灵活性和人为因素工程研究可以提供足够保证，即在非豁免和豁免设置之间用户人群和使用环境的变化不会对候选检测提供的结果产生不利影响；即用户出现错误结果的可能性可以忽略不计。可能适合的研究设计方法包括上文第IV节所述的弹性研究设计和FDA指南《将人为因素和可用性工程应用于医疗器械》中所述的人为因素研究设计。23 FDA认为这种方法通常适合于以下检测系统：

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

21 42 U.S.C.§ 263a(d)(3).

22 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assay-migration- studies-vitro-diagnostic-devices.

● 样本采集始终由专业人员进行（例如，由医生采集的宫颈拭子），或始终由患者进行（例如，由患者采集的尿液样本），以及

● 其他预分析步骤非常简易（例如，将整个试样放置在分析仪中），并且

● 预期使用的患者群体足够相似。

此外，此选项可能适用的另一种情况是，在《快速参考指南》未修改（或最小修改）的情况下，对先前豁免的检测系统进行修改的CLIA豁免申请。FDA鼓励考虑修改之前申请豁免的检测系统的制造商，通过预提交与FDA联系，讨论计划的修改，以及研究设计和分析，以验证修改后的检测系统符合CLIA豁免的法定标准。24

**选项4**：比较研究设计，将未经培训的操作人员操作时的候选检测结果与经过培训的操作人员操作时的适当比较方法结果进行直接比较。该选项对同时提交510(k)和CLIA豁免的同步提交也同样有用。

对于选项1和4的比较研究设计和分析的一般建议，本机构建议遵循适当的FDA认可的共识标准，例如：

● 对于定量检测：CLSI EP21、25 CLSI EP27。26

● 对于定性检测：CLSI EP12。27

对于选项1、2和4，如果从上述研究中无法获得说明由未经培训的操作人员进行检测时的不精密度和低水平性能（检出限和定量限）的充分有效科学证据，则应进行其他研究，以便比较由未经培训和经过培训的操作人员进行检测时的不精密度和检出限/定量限。本机构建议这些研究遵循适当的FDA认可共识标准（如CLSI EP05、28 CLSI EP12、CLSI EP1729）。

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

23  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human- factors-and-usability-engineering-medical-devices。

24  预提交是Q提交的一种。有关FDA反馈获取过程的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈和会议要求：Q提交计划》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。

25 CLSI EP21：定量医学实验室测量程序的总分析误差评价。

26  CLSI EP27：如何构建和解释定量诊断检测的误差网格。

27 CLSI EP12：定性检测性能评价用户协议。

28  CLSI EP05：定量测量程序的精密度评价。

29  CLSI EP17：对临床实验室测量程序检测能力的评价。

强烈建议申请人在进行研究之前提交预提交申请，以获得FDA对计划研究设计的反馈。除本指南中提出的四个选项外，FDA也欢迎讨论其他研究设计方法。30

## B. 满足CLIA豁免要求的考虑因素

检测获得CLIA豁免所符合的一个法定标准是检测的简易性以及用户是否可以在错误结果的可能性可以忽略不计的情况下进行检测。31所有检测均有一些错误结果的可能性，但在已豁免检测用户操作时，错误结果的可能性是否可以忽略不计将因检测而异，其取决于诸多因素。这些因素包括预期用途、使用环境（如患者群体、使用环境），以及与豁免使用检测相关的可能益处和可能风险/危险。FDA预期使其获益风险考虑因素方法与FDA其他指南中所表达的原则相一致（适用范围内）。32因此，使用上述设计选项进行的研究的适当验收标准将因检测而异。例如，对于按照研究选项1或2进行的定性检测，如果在豁免背景下的错误结果与可能的患者风险/危险程度较高的检测相比，对于在豁免环境下可能的风险/危险程度较低的检测，未经培训和经过培训的用户操作时检测结果的最低一致程度通常应更高。

## C. 一般研究设计考虑因素

对于所有研究设计选项，FDA建议申请人在尽可能复现实际CLIA豁免背景、患者、样本和检测操作人员的环境中评价检测性能。因此，研究设计应包括以下内容：

● 能够代表豁免检测预期用途的检测中心。

● 代表预期患者群体的受试者群体。

● 预期样本类型和基质。

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

30 有关FDA反馈获取过程的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈和会议要求：Q提交计划》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings- medical-device-submissions-q-submission-program.

31 42 U.S.C.§ 263a(d)(3)(A).

32 例如，参见《确定具有不同技术特征的上市前通知（510(k)）的实质等同性时需考虑的获益风险因素》https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/benefit-risk-factors-consider-when-determining-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k以及《医疗器械上市前批准和重新分类中确定风险获益时需要考虑的因素》https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-premarket-approval-and-de。

● 代表那些处于预期豁免背景的未经培训的操作人员。建议以在预期使用此器械的研究中心招募受培训最少的操作人员。

● 检测应整合到设施的日常工作流程中，操作人员通常在患者护理、检测和其他职责之间执行多项任务。

### (1) 检测研究中心

应该在至少三个研究中心进行协助CLIA豁免的研究，这些研究中心应能代表预期使用的患者群体和CLIA豁免背景中的预期操作人员。一般来说，这些研究中心应包括不同人口统计和地理位置（例如，门诊部、医生办公室），因为不同人口统计位置的患者群体和预期操作人员通常不同。在CLIA豁免申请中，应简要描述每个研究中心，包括其名称、地址与研究开始日期。如果有研究中心最初被纳入研究，却未完成研究，应简要解释这些研究中心未完成研究的原因。

对于研究选项1和2，经过培训的操作人员可以在与未经培训的操作人员相同的研究中心或在不同实验室场所进行检测。对于研究选项4，经过培训的操作人员应在适当的实验室中心使用比较方法进行检测。

### (2) 操作人员

**a. 未经培训的操作人员**

研究应包括各中心1-3名未经培训的操作人员，以及所有研究中心至少九（9）名未经培训的操作人员。应确保入组的操作人员（研究参与者）能代表申请CLIA豁免器械的预期操作人员。未经培训的操作人员应在进行实验室检测方面具有有限培训或实践经验或没有培训或实践经验，并且以前不应具有候选检测的培训或经验，但可能具有其他豁免或家庭使用检测的有限经验。未经培训的操作人员应是目前受雇于选定的预期使用研究中心的人员，检测应整合到设施的日常工作流程中，操作人员通常在患者护理、检测和其他职责之间执行多项任务。为证明这些参与者符合预期操作人员的定义，建议对每个操作人员的教育背景（包括经验和培训）和职业进行记录和制表，并将其纳入CLIA豁免申请。此外，本机构建议报告每个研究中心可用但未被选择参与的其他操作人员的同类信息。

**b. 经过培训的操作人员**

经过培训的操作人员应符合进行中等复杂检测的资格。此外，对于研究选项1和2，经过培训的操作人员应具有以前的培训和/或候选检测经验，对于研究选项4，经过培训的操作人员应满足适当的CLIA非豁免资格来执行比较方法，并且具有以前的培训和/或比较方法经验。

**c. 使用说明书**

应仅向参加研究的未经培训的操作人员提供适用于未经培训的操作人员并且在检测产品上市时在实际预期使用设置中随试剂盒提供的“简易”说明和培训材料（参见第III节）。这可能包括拟定《快速参考指南》、《操作人员仪器手册》等（参见第VI节）。未经培训的操作人员不应收到其他说明（例如，书面或口头培训、指导或提示）。同样，研究参与者也不应有机会与其他参与者讨论检测，或彼此指导或观察。如果在器械上市时要为其提供此类服务，未经培训的操作人员可拨打免费帮助热线。豁免申请应包括您向参与本研究的检测操作人员提供的说明。

**d. 综合预防**

应遵守《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）及其实施条例，并应确保您的研究符合所有其他相关法律和法规，包括职业健康与安全管理局（OSHA）生物危险法规（“综合预防”）。33

**e. 操作人员问卷**

应制定一份由所有参与研究的检测操作人员填写的操作人员问卷。该调查问卷的设计应有助于评估参与者是否理解如何正确使用器械。注意要在完成临床研究*之后*向检测操作人员提供问卷，因此问题不会对研究期间的参与者造成偏差。一些问题可能会要求操作人员采用1-5分的范围内表示同意（1=完全不同意；5=完全同意）。以下是示例：

● 说明书易于理解。

● 正确使用样本很容易。

● 检测结果易于查看和理解（例如，出现线条、颜色变化）。

● 质控线始终清晰易读。

● 说明书清楚地解释了如果检测结果未出现或无效，应采取什么措施。

● 我在第一次进行检测时，需要他人帮助。

建议在调查问卷中展示各种可能的阳性、阴性和无效检测结果和质控结果，并要求操作人员阅读这些结果。这些问题可以以对/错或多项选择题的形式呈现。

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

3329 CFR 1910.1030.

应该强烈鼓励研究操作人员提出一般性意见。建议在CLIA豁免申请中纳入调查问题和结果。

### (3) 受试者（患者）

应确保获得的临床研究样本来自符合与检测的预期使用人群相对应的纳入和排除标准的受试者。应将本研究告知符合适当纳入标准的受试者，并邀请其参与CLIA豁免研究。您必须遵循适用的人类受试者保护法律和法规（包括患者隐私和知情同意）。34

### (4) 样本采集和样品制备

本机构建议使用预先采集的患者样本，以在未经培训的操作人员操作时最佳评价器械。为了防止偏差，应在一个月内从连续患者身上采集样本。根据具体临床研究中心、疾病的流行程度或其他因素，可以将连续入组时间限制在两（2）周内。

样本应充分代表检测的所有可能值。如有可能，申请人应努力在各中心以及所有中心实现这一点。对于定量和半定量候选检测，样本应跨越器械的测量区间，并且研究数据应包括医学决定水平（MDL）附近的一些样本。对于定性检测，研究中的样本应包括临界值附近的样本。

在某些情况下，当某些类别的样本极少时，可以用存档样本来补充预期患者样本。关于使用存档样本的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械关键临床研究的设计考虑因素》。35 如果存档患者样本不可用，可以用替代样本补充患者样本，例如个别加标或稀释患者样本。（研究中使用的加标、稀释或其他人工处理样本应为个体样本，即，它们不应是来自单个池的等分试样）。任何存档或替代样本的基质应与预期使用的患者样本相同。申请人应说明此类样本的来源和制备方法。对于定性和半定量检测，存档和替代样本应包括临界值附近的样本。使用存档或替代样本应该有合理依据。存档或替代样本通常不应超过总研究样本的三分之一；然而，在某些情况下，如果提供充分理由，可以使用更多或更少样本。患者样本应尽可能平均地分配给操作人员。FDA鼓励申请人在进行研究之前，通过预提交讨论对存档或替代样本的计划使用。36

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

34  参见《FD&C法案》第520(g)节（《美国法典》第21篇第360j(g)节）；CFR第21篇50、56和812部分；《健康保险便携性和责任法案》（HIPAA）[P.L. 104-191]；和CFR第45篇46部分。

35  可在以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design- considerations-pivotal-clinical-investigations-medical-devices.

每个样本应分成两部分。一部分应由未经培训的操作人员使用候选检测进行检测，另一部分应该由经过培训的操作人员使用候选检测（针对研究选项1和2）或比较法（针对研究选项4）进行检测。如果无法将样本分成两部分，则应在适当的时间间隔内采集同一患者的第二份样本。如果收集样本的顺序会影响检测结果，本机构建议通过预审申请咨询FDA。37未经培训的和经过培训的操作人员应对其他人操作人员的检测结果设盲。

### (5) 财务披露

豁免申请中应包括参与临床研究的临床研究者的财务披露声明。有关财务披露声明的信息，本机构建议参考FDA指南《临床研究人员财务披露》。38

### (6) 临床研究报告

为协助CLIA豁免申请，应报告每个预期检测研究中心和整体（如适用）的临床研究结果。为了帮助FDA审查，本机构建议报告包括以下内容：

● 方案描述。

● 研究的受试者（即患者）数量。

● 受试者纳入和排除程序。

● 受试者人群描述。

● 如何采集和储存样本的描述（如适用）。

● 盲法。

● 研究中止。

● 投诉、器械故障和更换。

● 任何无效结果以及如何处理这些结果。

● 所执行的QC程序相关信息。

● 相关表格。

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

36 有关FDA反馈获取过程的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈和会议要求：Q提交计划》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings- medical-device-submissions-q-submission-program.

37*Ibid.*

38  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/financial- disclosure-clinical-investigators。CFR第21篇第54部分 - 临床研究者的财务公披露。

● 结果的注释列表（包括电子版本）。

● 清晰描述并介绍统计分析。

● 不完整或缺失数据的解释（注：您不应删除“离群值”）。

您还应报告每个未经培训和经过培训的操作人员的以下情况：

● 已执行的候选检测总数。

● 初始无效结果的数量。

● 重测结果的数量。

● 最终无效结果的数量。

应计算并报告初始和最终（如适用）无效结果的百分比以及95%双侧置信区间，然后在计算检测性能特征时排除无效结果。您还应提供理由，说明为何观察到的无效结果百分比在临床上可以接受。

# VI. 豁免器械标签

为了确保该器械是“简易”且“出现错误结果的风险极小”，您的标签应包括快速参考说明（《快速参考指南》、《操作人员仪器手册》（如适用）），以便准确地进行检测和报告结果，并以适合未经培训的操作人员的月底水平编写，对于“简易”器械说明，应适用于7级或更低阅读水平。39

应将您的拟定标签（包括《快速参考指南》、《操作人员仪器手册》（如适用）、说明书和外标签）纳入豁免申请中。（请注意，体外诊断器械的标签必须符合CFR第21篇第809.10(b)节中规定的所有适用标签要求。）

## A. 《快速参考指南》（QRG）和《操作人员仪器手册》（如适用）

应将QRG纳入您的申请中。最好将QRG层压并附于检测系统上。这些说明应清晰、易懂，字体为12号或更大，以便于识别，并尽可能包括图片。应以不高于7级的阅读水平来编写说明。有关将哪些内容纳入QRI的建议参见附录A。应该在附录中包括所有适用的检测系统的项目，以及任何其他针对您检测系统的适当信息。如适用，您还应纳入《操作人员仪器手册》，其编写水平不超过7级且包括仪器的启动说明、长期维护（包括校准（如适用））、错误代码等。

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

39 如需帮助，请参见以下指南文件《将人为因素和可用性工程应用于医疗器械》https://www.fda.gov/regulatory-information/search- fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability-engineering-medical-devices；以及《医疗器械患者标签指南》https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda- guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling。

## B. 包装说明书

豁免检测系统的说明书应包括适合在CLIA豁免背景下使用的其他信息，包括：40

● 执行检测的机构必须持有CLIA豁免证书。41此外，标签应注明您的检测系统已获豁免，并注明必须符合所有适用的州和地方法律。

● 声明有资格获得豁免证书的实验室必须遵循检测系统的说明，包括仅使用豁免样本类型、限制/预期用途说明，以及作为失效报警机制的QC检测性能。42应指出，对检测或制造商说明的任何修改均会导致检测被归类为高度复杂。43

● 协助CLIA豁免检测的研究结果。在审查研究结果并确定该检测将获得FDA的豁免后，可以最终确定您标签中的性能信息。

对于已豁免的检测系统，说明书应适用于规定检测的医疗专业人员，无需使用7级阅读水平编写。

## C. 质量控制（QC）标签建议

说明应明确解释为何需要进行质量控制，并强调定期进行外部质控检测的价值，以确保操作人员的能力以及试剂和仪器（在适当情况下）的完整性。始终建议采纳使用外部质控执行质控程序的相关说明，如果您将其用作故障警报，则这些说明至关重要，有助于确保“产生错误结果的风险极小”。用于QC的程序相关说明应包括在检测执行说明中，并应包括以下内容：

● 关于如何检测质控品的逐步信息，包括质控品的检测频率和浓度。

● 如何读取质控程序的结果。

● 如何确定结果是否无效。例如，对于具有内部程序控制线的检测，如果无控制线，则检测无效。

● 质控结果超出范围或无效时应采取的措施。例如，当质控结果超出范围或无效时，指令应指示用户联系技术支持部门，并声明不应报告结果。

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

40 更多建议详情参见附录A。

4142 USC 263a(c)(2).

4242 CFR 493.15(e).

43 42 CFR 493.17(c)(4)

● 您风险评估期间识别出的所有控制机制（包括程序控制）的局限性。例如，如果您的程序控制仅检测是否应用了液体，则需要将该限制告知用户。

对QC系统的解释应包括对某一特定检测系统的内部和外部质量控制的所有要素测量内容的描述。为帮助解决QC问题，应提供一个免费电话号码以获得技术帮助。本机构建议QC说明应考虑在临床研究期间获得的信息（第V节），以及在应力条件下的弹性研究与确认和/或验证研究的结果（第IV节）。

应纳入各种器械质控的优点和局限性讨论。例如，以下内容可能适用于组合检测，可以在标签中用粗体表示以示强调：

当运行检测（xyz）时，除检测线外，应始终看到一条额外线（控制线）。这条额外线可提示已经添加了正确的样本体积。《药物非临床研究质量管理规范》建议也使用检测中未使用的其他阳性和阴性质控品。（它们属于外部质控品。）您可以从[此处插入信息]订购外部控制材料。外部质控品可以监测检测特征，例如检测试剂是否正常工作或检测是否正确进行。如果任何控制器的性能不符合预期，请勿报告患者结果。查看说明，确认检测是否正确执行，然后重复检测。如果控制器仍无法得出预期结果，则在检测患者样本前联系技术支持部门。

运行外部质控的可能最低频率建议示例如下所示。在提出具体建议时，应以研究数据为基础。

● 每个新批次。

● 每次新出货的材料，即使是之前收到的相同批次。

● 每位新操作人员（即最近未执行检测的操作人员）。

● 每月，检查持续储存条件。

● 当怀疑或发现问题（储存、操作人员、仪器或其他问题）时。

● 如果您实验室的标准QC程序另有要求。

## D. 教育信息

作为确保用户出现错误结果的可能性可忽略不计的整体计划的一部分，本机构鼓励制造商考虑采用创新机制，向CLIA豁免的实验室提供教育信息和技术援助（例如，提供可下载的检测程序版本，用计算机动画显示进行检测的正确步骤）。本机构还建议，制造商应协助实验室执行豁免检测，使其更好地了解适当的实验室技术。例如，本机构建议通过为终端操作人员制定培训和教育计划来参与《药物非临床研究质量管理规范》指南的制定和推广。另外，鼓励您在可行的情况下将能力检测纳入其中，并促进实验室参与能力程序。此外，本机构建议将《药物非临床研究质量管理规范》的信息纳入包装说明书、附件教育或技术资料中，并以此制定正式的教育培训计划。本机构建议向操作人员提供关于以下主题的信息：

● 保留包含最新修订日期的最新版本包装说明书的重要性。

● 按照说明中给出的顺序遵循检测说明的重要性。

● 进行适当的操作人员培训和再培训以维持能力需要。

● 用户遵循与储存、制备和有效期相关的所有说明以维持足够的检测性能的需要。

● 记录结果和保持记录以正确进行检测和患者管理的重要性。

● 质量控制的一般目的和在更广泛的质量保证体系中使用质量控制的价值。

● 常见错误 - 可能发生的错误。例如，使用带警报的机械计时器可以减少不正确的计时。

本机构建议查阅CDC关于豁免检测研究中心的《药物非临床研究质量管理规范》的资源，包括持有豁免证书的检测研究中心根据《1988年临床实验室改进修正案》出具的调查结果以及《促进高质量检测的建议》44，以及小册子《检测或不检测》和《准备就绪？设置完毕？检测！》即可可登录以下网址获取：https://www.cdc.gov/clia/waived-tests.html.

# VII. 豁免检测的保障措施

1. FDA还建议豁免检测的制造商在包装说明书中简要描述MedWatch医疗产品报告程序，并附上MedWatch的电话号码（1-800-FDA-1088）、传真号码（1-800-FDA-0178）和官网（www.fda.gov/medwatch）。还可描述MedWatch程序的工作流程、应报告给公司和FDA的故障类型、故障报告时机，以确保适当跟踪和报告豁免检测问题。

2. 器械制造商必须按照CFR第21篇第803.17节的要求维护和实施医疗器械报告程序，并且必须按照CFR第21篇第803.1845节的要求建立和维护医疗器械报告（MDR）事件文件。

3. 器械制造商必须根据CFR第21篇第803.10(c)节的要求提交个体不良事件的MDR 。

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

44  疾病预防控制中心。豁免检测研究中心的《药物非临床研究质量管理规范》；持有豁免证书的检测研究中心根据《1988年临床实验室改进修正案》出具的调查结果以及《促进高质量检测的建议》。MMWR 2005；54（第RR-13号）：1- 25，可登录以下网址获取： https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5413a1.htm.

45  另参见CFR第21篇第803.20节、CFR第21篇第803节第E子部分。

# VIII. 1995年《文书削减法》

本指南包含信息收集规定，须按照1995年《文书削减法》（《美国法典》第44章第3501-3520条）由预算管理办公室（OMB）对此类规定进行审查。

估计完成信息收集所需的时间为平均每个响应780小时，其中包括审查指令、搜索现有数据源、收集所需数据以及完成和审查信息收集所需的时间。将有关耗时估计的意见或对减少耗时的建议发送至：

FDA PRA工作人员，

运营办公室，

美国食品药品监督管理局，

PRAStaff@fda.hhs.gov

本指南也参考了FDA法规中既往批准的信息收集规定。已根据OMB控制编号0910-0437批准CFR第21篇第803节中的信息收集；已根据OMB控制编号0910-0485批准CFR第21篇第809节中的信息收集。

除非显示当前有效的OMB控制编号，否则机构不得进行或发起信息收集，也不得要求患者针对信息收集给出回应。本次信息收集的OMB控制编号为0910-0598（失效日期为2022年9月30日）。

**附录A：标签**

**针对豁免器械的特定标签建议**

|  |
| --- |
| **带图片和图表的快速参考说明（QRI）通常应包含以下内容以及适用于您特定器械的任何其他章节。应以不高于7级阅读水平编写QRI：** |
| 检测名称以及带有豁免证书的实验室可使用的声明。 |
| 明确列出样本类型的声明，例如，仅对尿液样本豁免该检测。 |
| 用户在进行检测前应完整阅读检测程序的声明（包括建议的QC程序）。用户在进行检测前应执行质控程序的声明（如适用）。 |
| 带有豁免证书的实验室必须按照制造商说明进行检测的声明。46 |
| 逐步检测说明。酌情包括以下内容：检测性能的物理环境规范/条件；样本采集、处理、储存和保存规范；试剂和质控品的制备；试剂和质控品的储存；及校准程序。可利用图表和流程图来说明如何运行检测。 |
| 对所有质控程序的逐步说明，包括频率，以及如果质控结果超出范围或无效或如果激活其他故障警报或故障安全机制应采取的措施。 |
| 结果解释，包括关于如何读取和评估检测结果和质控结果有效性的图表。 |
| 当豁免检测使用颜色编码的试剂和/或终点时解决色盲的警告。 |
| 特别适用于未经培训的用户的检测操作安全注意事项。 |
| 关键维护，例如清洁（包括安全注意事项）。 |
| 联系制造商寻求技术支持或检测系统故障排除的电话号码。指导用户在器械或质控品未按制造商规定工作时，指导用户寻求帮助。 |

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

46 42 CFR 493.15(e)(1).

|  |
| --- |
| **包装说明书 - 豁免检测的注意事项（以及CFR第21篇第809.10节中规定的任何其他要求和针对您的器械类型的任何其他注意事项）** |
| CLIA豁免检测的标签，在豁免背景下执行检测时需要豁免证书的声明，以及用户如何获得证书的信息。 |
| 带有豁免证书的实验室必须按照制造商说明进行检测的声明。47 |
| 特别适用于未经培训的用户的检测操作安全注意事项。 |
| 执行检测的物理环境规范/条件。 |
| 当豁免检测使用颜色编码的试剂和/或终点时解决色盲的警告。 |
| 与所有质控程序的说明集成在一起的执行检测的逐步操作说明。 |
| 未获得检测结果或结果超出可报告范围时采取的措施。 |
| 证明检测如何与可追溯至参考方法（如适用）的已知方法进行比较的研究结果。 |
| 豁免研究结果的简要描述和总结。 |
| 在适当的情况下，即使检测结果分析正确也可能发生临床错误的警告。 |
| 指示何时以及如何进行附加检测的说明（例如，如果结果应由经适当认证的实验室执行的参考程序进行确认）。 |
| 您的检测系统的任何其他限制、约束和特别注意事项。 |
| 适当的质量控制建议或要求（见下文“质量控制标签建议”）。 |
| 关于向制造商和/或FDA报告检测系统问题的信息，如www.fda.gov/medwatch.应纳入鼓励用户联系您和/或FDA的声明，以便您跟踪和查清器械问题。 |
| 制造商联系信息（电话号码和有效电子邮件地址联系方（如有））。 |
| **质量控制标签建议** |
| 关于如何检测质控品的逐步信息。 |
| 质控品的检测频率。 |
| 如何读取质控结果和程序质控器。 |
| 质控结果超出范围或无效时应采取的措施。 |
| 风险评估期间识别的器械质控器限制。 |

**附录B：本文件所用术语的定义48**

|  |  |
| --- | --- |
| **术语** | **定义** |
| **质控品** | 用于验证医疗器械性能特征的材料。 |
| **控制措施** | 为降低风险而实施的保护措施。（失效安全机制和故障警报是控制措施。） |
| **质控程序** | 使用时监测器械性能和满足实验室质量要求的操作技术和活动。任何单一程序均可监测从样本收集到测量结果报告的全部或部分测量程序。 |
| **外部质控品** | 未内置于器械中的质控品。通常其与预期使用样本的基质相似，并使用与患者样本相同的程序进行处理。用于豁免检测的外部质控品应即时可用，或仅需采用非常简易的制备步骤，例如打碎小瓶以混合质控品的液体和干燥成分。 |
| **故障安全机制** | 确保检测系统在检测条件不适当或结果基于错误检测功能时不提供结果的机制。此外，防止器械操作不当的措施（例如，防止试纸放置不当的导轨或通道）。 |
| **故障报警机制** | 会将任何检测系统故障或问题通知操作人员的机制。在理想情况下，故障报警机制包括内置控制或检查。使用外部质控品的程序也可被视为故障报警机制。 |
| **弹性研究** | 在操作应力条件下使用该器械进行的研究。作为风险评估的一部分，进行这些研究是为了确定潜在的误差来源。 |

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

48 也可参见CLSI统一术语数据库，（http://htd.clsi.org/），以了解更多详情和术语的更多通用用法。本网站由CLSI维护，不受FDA控制（最后访问时间：2019年5月31日）。

|  |  |
| --- | --- |
| **术语** | **定义** |
| **危险（限于IVD）** | 潜在伤害来源（对患者或检测操作人员）。对于IVD，对患者的危险通常是不正确的患者结果或操作人员收伤。 |
| **内部质控** | 内置于器械系统的控件或系统检测，即用户不需要使用额外试剂来进行特定的质控过程。 |
| **基质** | 患者样本、控制材料或校准品中除分析物以外的成分的总和。 |
| **基体效应** | 分析物以外的样本性质对器械性能特征的影响。  示例：（a）通过静脉样本采集的全血中特定分析物的检测值可能与手指针刺的值不同。（b）应对不同于样本基质的基质中的质控品进行检测，以确保检测性能与样本相同。 |
| **操作人员仪器手册** | 适用于未经培训的操作人员的仪器手册简易版，包括仪器启动说明、长期维护（包括校准（如适用））、错误代码等。 |
| **程序控制** | 用于监测程序的特定方面是否正确执行的控制或指示。程序控制通常采用一次性试剂盒或浸渍器械上的控制线形式，并指示是否施加了足够的样本。程序控制通常不作为整个检测系统的控制。 |
| **定性检测** | 一个检测仅提供两个输出（例如，正/负或是/否）或多个标称类别。标称类别是指无内在排序的类别。例如，一个用于HCV基因分型的IVD检测得出多个类别的结果为1a、1b、2、3、4、5和6，即为定性检测。 |
| **质量控制（QC）** | 整套程序和系统检查旨在监测检测方法和结果，以确保可接受的检测系统性能。 |
| **定量检测** | 得出参考测量区间和标准的数值结果（例如，患者样本中分析物的浓度）的检测。 |

|  |  |
| --- | --- |
| **术语** | **定义** |
| **快速参考指南（QRG）** | 可张贴的检测说明简易版（通常为一页或两页），最好是层压并附在检测系统上。该指南适用于未经培训的操作人员，包含执行检测所需的步骤说明，出现错误结果的可能性可以忽略不计。 |
| **风险分析** | 系统运用可用信息识别危险并估计风险。 |
| **风险控制** | 为了将风险降低到或确保指定的水平而作出决策并采取预防措施的过程。 |
| **风险评价** | 基于风险分析，判定是否达到了可接受的风险。 |
| **风险管理** | 用于分析、评价和控制风险的管理政策、程序及实践的系统应用。 |
| **半定量检测** | 有几个序数类别的检测（例如，阴性、微量、+、++），其中类别顺序以及这些类别的定义包含了解释检测结果时所用的信息。 |
| **误差来源** | 可能导致器械失效，从而对患者、操作人员或其他人员造成风险的器械组件、测量方法或操作人员实践。 |
| **经过培训的操作人员（或中等复杂实验室用户）** | 符合进行中等复杂检测资格的检测操作人员。49 |
| **组合检测装置** | 直接添加试样的独立检测装置，可操作检测过程的所有步骤。组合装置用于单次检测，检测后必须丢弃。 |
| **未经培训的操作人员（或豁免用户）** | 在豁免背景下进行实验室检测方面受过有限或没有培训或实践经验的检测操作人员。 |

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

4942 CFR 493.1423.

