**同步510(k)和CLIA豁免申请研究的建议**

**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**

**本文件草案发布日期：2018年11月29日**

如对本文件有任何疑问，请致电240-402-6169或发送电子邮件至CLIA@fda.hhs.gov联系FDA的CLIA工作人员。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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**

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-5625。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**

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。请在申请中注明文件编号16038和指南的完整标题。

目录

[I. 引言 1](#_Toc91250610)

[II. 背景 2](#_Toc91250611)

[III. 范围 3](#_Toc91250612)

[IV. 同步申请的过程和内容 3](#_Toc91250613)

[V. 一般研究设计考虑因素 6](#_Toc91250614)

[A. 比较研究设计 7](#_Toc91250615)

[(1) 定量检测 8](#_Toc91250616)

[(2) 二元定性检测 8](#_Toc91250617)

[B. 重现性研究设计 9](#_Toc91250618)

**同步510(k)和CLIA豁免申请研究的建议**

**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

本指南旨在协助制造商使用同步510(k)和《临床实验室改进法修正案》（CLIA）作为申请途径。本指南描述了用于生成可能*同时*支持510(k)许可和CLIA豁免数据的研究设计。使用同步510(k)和CLIA豁免申请途径是可选的；然而，FDA认为，在许多情况下，该途径是制造商为*新*体外诊断（IVD）检测试剂同时获得510(k)许可和CLIA豁免的最小负担和最快方法。FDA认为，增加使用这一途径将加快将简单准确的IVD检测试剂引入CLIA豁免情境的进程，从而更好地服务患者和提供者。

如需了解本文件中引用的FDA认可标准的现行版本，请参见FDA认可的共识标准数据库。1关于在监管申请中使用共识标准的更多信息，请参见标题为《在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》2的FDA指南。

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。

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

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

2 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。

# II. 背景

通常，在CLIA豁免申请（CLIA豁免申请）中，制造商向FDA提交证据，证明先前许可或批准的检测试剂（最初分类为中等复杂度）符合CLIA法定豁免标准3，并要求FDA将该检测试剂分类为“豁免”。这意味着，从历史上看，CLIA豁免申请是在IVD检测试剂获得许可或批准之后进行。有关FDA确定CLIA分类程序的更多信息，请参见FDA指南《CLIA分类管理程序》。4

虽然上市前通知（510(k)）和CLIA豁免申请各自包含互不要求的独立要素，但两份申请文件通常都需包括比较和重现性研究。对于510(k)，此类研究通常由经过培训的操作员进行（即符合执行中等复杂度检测资格的检测操作员；5有时称为“中等复杂度用户”）。对于CLIA豁免申请，本机构认为，此类研究应由预期用户进行（即在豁免情境中的检测操作员，在进行实验室检测方面具有有限或无培训或实践经验；有时称为“未经培训的操作员”或“豁免用户”）。6

申请人可选择与未经培训的操作员一起进行一组比较和重现性研究，以满足某些要求，从而根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第513(i)节中关于510(k)许可和简化的规定确立两者的实质等同性以及确立根据《美国法典》第42章第263a(d)(3)节中关于CLIA豁免的错误结果的微小风险。为了简化对此类数据的审查，作为《2012年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA III）7的一部分，建立了同步510(k)和CLIA豁免申请（同步申请）途径。同步申请途径是一种在单次申请中同时审查510(k)和CLIA豁免申请的机制，与单独、连续申请相比，总体审查时间缩短。

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

3 如果检测试剂“已由[FDA]批准用于家用，或根据美国卫生与公众服务部部长的决定，属于出现错误结果风险微小的简单实验室检查和程序，包括符合以下条件的检查和程序：（a）采用简单准确的方法，使用户出现错误结果的可能性可以忽略不计，或（b）美国卫生与公众服务部部长已确定，即使操作不当也不会对患者造成不合理的伤害风险”，则该检测试剂可获得CLIA豁免。《美国法典》第42章第263a(d)(3)节。

4 可登录以下网址获取： https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/administrative- procedures-clia-categorization。

5 请参见42 CFR 493.1423。

6 《美国法典》第42章第263a(d)(3)节；请参见FDA指南《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》，可登录以下网址获取： https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations- clinical-laboratory-improvement-amendments-1988-clia-waiver-application。

7 关于MDUFA III的更多信息，请参见《2012年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA III）”，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/industry/medical-device-user-fee-amendments- mdufa/medical-device-user-fee-amendments-2012-mdufa-iii。

# III. 范围

本指南旨在帮助制造商开发用于同步申请的研究设计。同步申请尤其适用于简单、具有故障安全和故障报警机制、预分析步骤较少且符合上市前通知要求的器械。

本指南侧重于设计一组单一的比较和重现性研究的建议，以便生成的数据支持510(k)许可和CLIA豁免。

虽然本指南中的研究设计建议是在考虑同步申请的情况下制定，但此类建议也可在CLIA豁免申请上市许可后的顺序申请方法中使用。在这种情况下，申请人可以利用本文所述的研究来支持上市许可，并在其随后的CLIA豁免申请中参考此类数据。

# IV. 同步申请的过程和内容

应在预申请之后提交同步申请。8如《2017年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA IV）承诺函所述，9申请人应在预申请期间告知FDA其计划提交同步申请材料。FDA建议使用此预申请讨论同时支持510(k)许可和CLIA豁免的比较和重现性研究的计划的研究设计。

同步申请应包含与完整的510(k)和CLIA豁免申请相同的信息。10与比较和重现性研究相关的内容可能会重叠，因此，一组比较和重现性研究可同时用于支持510(k)许可和CLIA豁免申请。所有其他本应包括在单独、连续的510(k)和CLIA豁免申请提交材料中的内容均应纳入同步申请。

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

8  关于申请过程的管理详细信息，请参见FDA指南 《CLIA分类管理程序》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/administrative-procedures-clia-categorization。预申请是Q-申请的一种。关于预申请的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈请求：Q-申请计划》，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。

9  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/media/100848/download。关于MDUFA IV的更多信息，请参见《2017年医疗器械用户费用修正案》（MDUFA IV），可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/industry/medical-device-user-fee-amendments-mdufa/medical-device-user-fee-amendments-2017-mdufa-iv。

10  关于每种类型申请内容的更多信息，请参见21 CFR 807，子部分E；《CLIA分类管理程序》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/administrative-procedures-clia-categorization以及《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations-clinical-laboratory-improvement-amendments-1988-clia-waiver-applications。

除了21 CFR 807.87中规定的510(k)所需的信息外，以下FDA指南也适用：

● 《传统和简化510(k)的格式》，11

● 《510(k)拒收政策》，12

● 以及，器械相关指南（如可用）。

此外，FDA建议在同步申请中纳入以下内容：

● *器械描述和器械操作步骤“简单”的判定*

器械描述，说明其易于使用。请参见FDA指南第III节《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》。13

● *风险分析*

风险分析结果，包括器械潜在错误来源的识别。请参见FDA指南第IV节《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》14以及ISO 14971 医疗器械 -- 风险管理对医疗器械的应用。

● *故障警报和故障安全机制*

风险评价和控制的结果，包括以下描述：（1）您已采取的缓解错误风险的措施；（2）确认和/或验证研究，证明器械即使在应力下也具有可缓解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。请参见FDA指南第IV节《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》。15

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

11  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-traditional- and-abbreviated-510ks-guidance-industry-and-fda-staff。

12  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/refuse-accept- policy-510ks。

13  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations- clinical-laboratory-improvement-amendments-1988-clia-waiver-applications。

14 *Ibid.*

● *稳定性研究*

弹性研究的结果，表明检测系统在应力下对环境和使用变化不敏感。请参见FDA指南第IV节《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》。16

● *分析研究*

对在内部场所进行的器械分析研究的设计和结果的描述，包括但不限于以下内容：

● 分析灵敏度（定性检测的检测限（LoD）或 C5-C95）；

● 测量区间（定量限（LoQ）和空白限（LoB）/LoD，如适用，则可用于定量检测）；

● 分析特异性（干扰、交叉反应等）；

● 线性（用于定量检测）；

● 精密度（如果需要用于批次间的变异性和/或其他问题）；

● 携带污染（如适用）；

● 试剂稳定性；以及

● 样本稳定性。

● *比较研究*

描述进行的研究设计和比较研究结果，以证明该器械在由未经培训的操作员操作时，出现错误结果的风险很小。请参见以下第V节 “一般研究设计考量”。

● *重现性研究*

由未经培训的操作员进行的器械重现性研究的研究设计和结果的描述。请参见以下第V节 “一般研究设计考量”。

● *临床性能研究*

大多数IVD 510(k)申请不包括临床性能研究。但是，对于某些器械，可能需要对510(k)或同步申请进行临床性能研究（请通过预申请17联系FDA以进行进一步讨论）。

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

15  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations- clinical-laboratory-improvement-amendments-1988-clia-waiver-applications。

16 *Ibid.*

● *标识*

拟议器械标签，包括符合“简单”器械标准的使用说明。请参见FDA指南第VI节《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》。18

# V. 一般研究设计考虑因素

在设计比较和重现性研究以支持同步申请时，FDA建议申请人在尽可能复制实际CLIA豁免情境、患者/样本和检测操作员的环境中评价检测试剂性能。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。

● 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。

● 检测应整合到研究中心的日常工作流程中，操作员通常在患者护理、检测和其他职责之间执行多项任务。

关于CLIA豁免研究的一般研究设计考量，请参见FDA指南第V节《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》。19本机构建议制造商在设计支持同步申请的研究时，考虑第V.B、V.C节中的一般建议，以及第V节中关于选项4研究的具体建议（即将未经培训的操作员手中的待选器械检测结果与经过培训的操作员手中的适当比较方法的结果直接进行比较的比较研究）。同步申请的其他一般研究设计考量如下所述。

研究和数据分析的适当设计受到待选器械检测类型的强烈影响。就本指南而言：

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

17  关于预申请的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈请求：Q-申请计划》，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。

18  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommendations- clinical-laboratory-improvement-amendments-1988-clia-waiver-applications。

19 *Ibid.*

● **定量检测**是给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。

● **二元定性**检测是仅提供两个输出值（例如，阳性/阴性或是/否）的检测。

本节包括对定量和二元定性检测的建议。如果您的检测试剂与上述两种类型的检测类型不同（例如，具有多个标称类别的定性、半定量、具有算法分析的多分析物检测试剂），请通过预申请20与FDA联系以讨论研究设计。

如果待选器械检测旨在用于医疗点（POC）非豁免以及豁免研究中心，并且比较研究中CLIA豁免研究中心的预期使用患者人群不能充分代表预期使用POC非豁免研究中心的患者人群，FDA建议通过在研究中也纳入一个或几个POC非豁免研究中心来解决此问题。在任何包含的POC非豁免研究中心，预期的POC非豁免研究中心的经过培训的操作员代表应使用待选器械检测进行检测。

本指南中描述的比较和重现性研究的建议适用于包括CLIA豁免器械典型样本类型的研究（例如，毛细血管全血样本）。如果计划为除了在同步申请中申请CLIA豁免之外的其他样本类型寻求POC非豁免使用的510(k)许可，请通过预申请与FDA联系以讨论研究设计。21

## A. 比较研究设计

对于比较研究设计和分析以建立与待选器械检测准确度相关的性能特征，本机构建议遵循适当的FDA认可共识标准，例如：

● 对于定量检测：临床实验室标准协会（CLSI）EP21，22 CLSI EP2723

● 对于定性检测：CLSI EP1224

此类标准包括对选择合适的比较方法（CM）的重要性的讨论，并描述了用于定量和二元定性检测的首选CM类型的质量等级。与质量较高的CM（例如，参考方法或可追溯至更高阶参考的方法）的比较（如可用）可提供有关待选器械检测准确度的更多绝对信息，而与质量较低的CM的比较可能仅提供相对性能信息。如果IVD器械类型没有普遍接受的CM，则使用合法上市的同品种器械或其他有据可查的方法作为CM通常是合适的。本机构建议在进行比较研究之前讨论选择合适的CM作为预申请25的一部分。

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

20  关于预申请的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈请求：Q-申请计划》，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。

21 *Ibid.*

22  CLSI EP21 定量医学实验室测量程序的总分析误差评价。

23  CLSI EP27 如何构建和解释定量诊断检测的误差网格。

24  CLSI EP12 定性检测性能评价的用户协议。

### (1) 定量检测

● 应进行适当类型的回归分析，并计算医学决策水平和测量区间上下限的偏差以及每个偏差估计值的置信区间。

● 如CLSI EP21中所述，应针对待选器械检测的整个测量区间和3个子区间（低、中和高）估计总误差（待选器械检测和CM之间观察差异的中心95%区域）。

● CM的测量区间至少应与待选器械检测的测量区间一样宽。如果存在待选器械检测或CM值超出相应测量区间的样本，则应单独分析此类样本。

● 如果待选器械检测的医学重点之一包括空白限（LoB）/检出限（LoD）/定量限（LoQ），则可能需要对分析物含量非常低的样本进行一些额外计算，以便对未经培训的操作员手中的待选器械检测的LoB/LoD/LoQ进行适当的评价和比较（参见CLSI EP17）26。

### (2) 二元定性检测

● 具有分析临界值的二元定性检测：对于某些定性检测（例如，当非患病受试者样本的目标分析物浓度为零时），定性检测的临床性能和分析准确度是相同的概念，因此 ，在大多数情况下，评价分析准确度的研究可以被视为临床性能评价的研究，其测量指标包括临床灵敏度、临床特异性、阳性和阴性似然比以及二元定性检测的阳性和阴性预测值。当研究中使用某些类型的CM时，应改为估计阳性一致率（PPA）和阴性一致率（NPA）等指标。27

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

25  关于预申请的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈请求：Q-申请计划》，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。

26  CLSI EP17：对临床实验室测量程序检测能力的评价。

27  更多详情请参见CLSI EP12。

● 具有临床临界值的二元定性检测：对于某些定性检测，与目标条件（例如，存在或不存在癌症）相关的临床性能和与检测到的分析物数量相关的分析准确度是不同的概念，选择定性检测的临界值是为了根据临床数据集优化检测的临床灵敏度和临床特异性。请注意，本节中为支持CLIA对定性检测的CLIA豁免而建议的科学证据与定性检测的分析准确度有关。与定性检测的临床性能相关的问题不在本指南的范围内（请通过预申请28联系FDA以进行进一步讨论）。

● 每个未经培训的操作员应使用最少5个CM为阳性的样本和5个CM为阴性的样本来进行待选器械检测。

## B. 重现性研究设计

本机构建议在至少3个比较研究29中所包含的相同研究点进行重现性研究，此类研究点代表了豁免检测试剂的预期用途。为了便于进行统计学分析，在重现性研究的每个研究中心应纳入相同数量的未经培训的操作员（可能是2或3名）。对于重现性研究设计和分析，本机构建议遵循FDA认可的共识标准（例如，CLSI EP05、30CLSI EP12）。本机构建议纳入以下可变性来源：不同的研究中心、不同的未经培训的操作员、不同的天数、不同的运行、不同的批次（如适用）和一些平行样。如果待选器械是组合器械，请通过预申请31联系FDA，讨论应如何评价重复性。

评价批次间变异性的两种可能的研究设计如下所述：

●设计1：在重现性研究中的三个研究中心的每个研究中心包括三个不同的批次，以便可以评价批次间的组件。

●设计2：在一个内部研究中心进行单独的小型研究，在几天内对患者（或替代者）样本和对照组进行检测，评价批次间的变异性。

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

28  关于预申请的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈请求：Q-申请计划》，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。

29 关于比较研究中纳入的研究中心的建议，请参见FDA指南第V.C.(1)节《体外诊断器械制造商的1988年临床实验室改进法修正案（CLIA）豁免申请的建议》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/recommendations-clinical-laboratory-improvement-amendments- 1988-clia-waiver-applications。

30  CLSI EP05：定量测量程序的精密度评价。

31 请参见网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback- and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program。

3天研究和试剂批次A、B和C的示例见下表1：

**表1.设计2示例：单个研究中心批次间变异性研究设计32**

|  |  |
| --- | --- |
| 天数 | 试剂批次 |
| 1 | A | B | C |
| 2 | B | C | A |
| 3 | C | A | B |

通常，每个研究中心使用不同批次的重现性研究设计并不可取，尤其对于新技术而言更是如此，因为无法确定观察到的差异是批次相关还是研究中心相关。

如果用于待选器械检测的样本不稳定（例如，毛细血管全血），应尝试进行小规模的重复性/重现性研究，使用预期使用的临床样本（请通过预申请33联系FDA，以讨论精密度/再现性研究的研究设计）。

本机构建议重现性研究中纳入以下样本：

● 对于定量检测，应纳入以下分析物水平：接近测量区间下限、低于医学决策水平（MDL）、MDL周围、高于MDL和接近测量区间上限。如果待选器械有多个MDL，则应对浓度在这些MDL周围的样本进行评价。据了解，有些检测不会有特定的MDL，而是有一个范围值； 在这种情况下，重现性小组应纳入分散在待选器械检测整个测量区间中的样本。

● 对于具有分析临界值的二元定性检测：应包括真阴性、接近LoD和中度阳性样本。对于具有临床临界值的二元定性检测：应包括真阴性、强阴性（接近C5）、弱阳性（接近C95）和中等阳性样本。C5是指在5%的时间内产生阳性结果（95%的时间内产生阴性结果）的样本浓度，C95是指在95%的时间内产生阳性结果（5%的时间内产生阴性结果）的样本浓度。34

● 此外，应运行与待选器械检测相关的适当质量控制样本。

本机构建议在进行重现性研究之前，将重现性研究设计作为预申请的一部分进行讨论。

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

32 请注意，在主要重现性研究中，每个研究中心应纳入相同的批次。

33  关于预申请的更多信息，请参见FDA指南《医疗器械申请的反馈请求：Q-申请计划》，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。

34  更多详情请参见CLSI EP12。

