**行业、FDA工作人员和临床实验室
指南草案**

**实验室开发检测（LDT）的监管框架**

***指南草案***

**本指南草案公布的目的仅用于征询意见、建议用途。**

**文件发布日期：2014年10月3日**

关于本草案文件的任何评论及建议，请于联邦公报刊载草案文件发布通知的120天内提交。评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理科（HFA-305）（5630 Fishers Lane，rm. 1061，Rockville，MD 20852）。您也可以通过网址http://www.regulations.gov 提交电子版评论。所有评论应注明案卷编号，该编号在联邦公报上公布的可用性通知中列出。

关于草案文件的任何问题，请联系LDTframework@fda.hhs.gov。关于本文件在CBER监管下器械应用的相关问题，请通过电话1-800-835-4709或240-402-7800，或通过邮件ocod@fda.hhs.gov联系CBER沟通、外联和发展办公室。



**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**

**体外诊断器械评价和安全性办公室**

**生物制剂评价和研究中心**

**前言**

**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1739来注明您所要求获得的指南。

或，联系：

沟通、外联和发展办公室

生物制剂评价和研究中心

食品药品监督管理局

10903 New Hampshire Ave.，Bldg. 71，rm. 3128，Silver Spring，MD 20993-0002

网址：http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm

电话：800-835-4709 或240-402-7800

邮箱：ocod@fda.hhs.gov

**目录**

**[A.](#_Toc498346738)****[引言](#_Toc498346738)** [4](#_Toc498346738)

**[B.](#_Toc498346739)****[LDT定义和指南范围](#_Toc498346739)** [5](#_Toc498346739)

**[C.](#_Toc498346740)****[背景](#_Toc498346740)** [6](#_Toc498346740)

**[1.](#_Toc498346741)****[LDT监管历史](#_Toc498346741)** [6](#_Toc498346741)

**[2.](#_Toc498346742)****[LDT技术、市场和商业模式演化，以及增加LDT监管的需要](#_Toc498346742)** [7](#_Toc498346742)

**[3.](#_Toc498346743)****[LDT监管的不足](#_Toc498346743)** [8](#_Toc498346743)

**[4.](#_Toc498346744)****[基于风险的LDT监管途径](#_Toc498346744)** [11](#_Toc498346744)

**[D.](#_Toc498346745)****[LDT监管框架](#_Toc498346745)** [15](#_Toc498346745)

**[1.](#_Toc498346746)****[概述](#_Toc498346746)** [15](#_Toc498346746)

**[2.](#_Toc498346747)****[对特定LDT继续实行完全的强制执行自由裁量权](#_Toc498346747)** [16](#_Toc498346747)

**[3.](#_Toc498346748)****[实验室生产的LDT的FDA通知或注册和登记](#_Toc498346748)** [17](#_Toc498346748)

**[4.](#_Toc498346749)****[医疗器械报告（MDR）要求](#_Toc498346749)** [19](#_Toc498346749)

**[5.](#_Toc498346750)****[上市前评价要求](#_Toc498346750)** [20](#_Toc498346750)

**[6.](#_Toc498346751)****[质量体系监管要求](#_Toc498346751)** [28](#_Toc498346751)

**[附录A：LDT监管框架总结](#_Toc498346752)** [30](#_Toc498346752)

**[附录B：LDT监管框架；问题和答案](#_Toc498346753)** [31](#_Toc498346753)

**[附录C：LDT法规资源](#_Toc498346754)** [39](#_Toc498346754)

**行业、FDA工作人员和临床实验室
指南草案**

**实验室开发检测（LDT）的监管框架**

|  |
| --- |
| ***本指南草案代表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**

本指导性文件描述了用于体外诊断器械[[1]](#footnote-0)（IVD）的一个子类，即实验室开发检测[[2]](#footnote-1)（LDT）监管的基于风险的框架。本文件旨在为生产LDT的临床实验室提供关于FDA（机构）如何根据联邦食品药品与化妆品法案（FD&C法案，或法案）对其以医疗器械制造商的身份[[3]](#footnote-2)进行监管的指导。

具体来说，本指导性文件描述了FDA针对LDT施行上市前和上市后要求的优先级，以及不同阶段内FDA希望针对LDT施行FDA监管要求的流程。

本文件并非涵盖FD&C法案或FDA法规中所有适用于包括LDT在内的医疗器械的要求。本文件中所省略的特定类别的要求的讨论并不意味着制造商可以免去遵守该要求的责任。

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. **LDT定义和指南范围**

FDA对“*实验室开发检测*”（LDT）的定义为用于临床使用，且由独立的实验室设计、生产和使用的IVD。[[4]](#footnote-3),[[5]](#footnote-4)下文是LDT的示例：

* 实验室使用同行评审的文章来指导开发新型诊断器械。该实验室结合使用了通用反应物、分析用特定反应物、以及常规实验室器械开发了一种检测方案，共同构成了监测系统，且在实验室进行了验证和确认。在验证后，该器械用于实验室内提供临床诊断结果。

如果该器械完全或部分在实验室外设计和生产，并提供给实验室使用，则FDA会认为该器械不属于LDT。下文是FDA认定不属于LDT的部分示例：

* 某个拥有多个临床实验室的机构在其中某一个临床实验室开发了某种器械，然后在其内部送至其他若干临床实验室使用。
* 某学术性机构开发了一种器械，然后对拥有CLIA认证的实验室的私人公司进行了授权，或与之签署了排他性协议。该拥有CLIA认证实验室的私人公司开始生产并使用该器械提供临床诊断结果。
* 某实验室联系了第三方制造商，生产用于该器械的关键部分（例如带涂层的微量滴定板、专用标本收集组件等）。
* 实验室与某规范研发机构签署协议，研发新型器械。完成后，在器械生产并用于该实验室提供临床诊断结果前送至临床实验室进行最终验证。

FDA认为，一些实验室可能正在以LDT的名义提供某些医疗器械，但这些器械并不符合FDA对于LDT的定义（例如，并非在一个单独的实验室内设计、生产和使用的）。以LDT的名义上市，但实际上并不属于LDT的实验室检测不符合FD&C法案要求[[6]](#footnote-5)；但为了确保检测市场的连续型，避免无法获取这些检测方法，FDA希望针对所有CLIA认证实验室以LDT名义提供的IVD实施相同的基于风险的框架，见于本文件D章节。

为了表述清晰，除非特别指明，在本文件的D章节中的LDT包含了CLIA认证实验室以“LDT”名义提供的所有IVD（而不论该器械是否符合FDA对于“LDT”的定义）。

1. **背景**
	1. **LDT监管历史**

1976年，国会通过了医疗器械修正案（MDA），与联邦食品药品与化妆品法案（FD&C法案）共同建立以人用医疗器械的综合监管体系。同时也对医疗器械的定义进行了修订，其范围扩展到了体外诊断器械（IVD）[[7]](#footnote-6)。医疗器械的定义同时适用于由常规医疗器械制造商和实验室生产的体外诊断器械。因此，不论在何时由何人生产，IVD均符合医疗器械的定义。但从1976年MDA实施以来，FDA行使强制执行自由裁量权，未针对LDT强制实施FD&C法案和FDA规范条款。作为惯例，随着1976年MDA的实施，针对LDT的强制执行自由裁量也随之实施。

从1988年开始，医疗保险和医疗救助服务中心（CMS）（42 U.S.C. 263a）开始根据临床实验室提高修正案（CLIA）对实验室进行监管，包括开发LDT的实验室。CLIA管理了实验室的官方认定、检查和许可流程。但CLIA的要求主要针对的是不同的功能而非FD&C法案的要求。即，CLIA的要求针对的是实验室的检测流程（即实验室以准确可信的方式实施实验室检测的能力）。根据CLIA的要求，认定官员不会评估上市前的检测验证情况，也不会评估LDT的临床有效性（即该检测确定、测量或预测患者是否存在某种临床疾病或症状的准确性）。根据FD&C法案，FDA应在上市前批准或审批流程中确保诊断性检测的分析有效性（即分析的特异性和敏感性，准确性和精度）和临床有效性。除了上市前评价外，FDA的相关要求还提供了其他控制措施，确保器械的设计、生产适当，确保安全性和有效性。因此，虽然CLIA监管很重要，但仅通过CLIA不能保证LDT的设计适当、生产稳定，也不能确保患者的安全性和有效性。

* 1. **LDT技术、市场和商业模式演化，以及增加LDT监管的需要**

自从1976年国会根据FD&C认定ICD为医疗器械，且FDA决定针对LDT行使强制执行自由裁量权以来，行业发生了大幅增长和变化。FDA发现由于缺少针对LDT的适当的监管，对患者造成了潜在的风险。

1976年，LDT主要由本地实验室生产，规模较小。许多实验室生产的LDT与设计完备的标准诊断器械相似，或者用于诊断罕见疾病，或为了适应本地患者的需求。此时的LDT依赖于实验室人员的手工技术。而LDT的使用和解读也由独立机构内负责患者的医生或病理学家直接负责。另外，传统上的LDT使使用合法上市用于临床使用的成分生产的。[[8]](#footnote-7)

虽然一些实验室仍然以“传统”的方式生产LDT，但从1976年以来，实验室检测以及LDT的情况已经发生了很大变化。现在，实验室使用的LDT通常独立于医疗护理机构。另外，现在的LDT尝试用未经合法上市用于临床使用的成分和器械，并且在生成结果和临床解释方面更依赖于高科技的仪器和软件。另外，技术的进步也增加了使用诊断性器械用于引导高风险疾病和症状的关键临床管理决策的程度，尤其是在个性化诊疗背景下。

从1976年以来，实验室的商业模式也发生了变化。随着快速运输和包括器械检验结果在内的信息的电子化传输的发展，一个独立的实验室可以提供全国和国际的医疗器械检测结果。现在，许多新型LDT的制造商均为大型的公司，在全国范围内销售少量的复杂的、高风险的医疗器械；而与此相反，在1976年的时候，医院或公众卫生实验室使用多样化的器械，且均与设计完备的标准诊断器械相似，或者用于诊断罕见疾病，或为了适应本地患者的需求。上述这些变化共同导致了实验室开发的LDT类型发生了很大变化，对患者的潜在风险也有重大变化。[[9]](#footnote-8)

因此，FDA确定了下列现代LDT的特征，这些特征是1976年的LDT所不具备的，如果不进行合适的监管，则这些特征可能会增加患者的风险。许多现代的LDT：

* 生产成分未经合法上市供临床使用
* 应用人群超过了本地人群范围，且生产量大
* 广泛用于常见病而非罕见病的筛查
* 直接用于进行关键治疗决策（如药物反应预测）
* 高复杂度（如自动解读、多信号器械、使用非透明的算法和/或复杂的软件来产生器械结果）

但FDA认为，对于全部IVD而言，多种不同类型的LDT的潜在风险存在差异。因此，FDA认为，为了保护患者安全，使用基于风险的方式对LDT进行监管是合适且有必要的。描述FDA针对不同类型的LDT政策的综合性框架可以帮助LDT制造商理解要求，并保护患者。

* 1. **LDT监管的不足**

如上所述，由于LDT复杂度和使用情况的变化，以及相关的风险的增加，FDA认为针对LDT的通用强制执行自由裁量已经不再适用。虽然CLIA的要求对于确保实验室及其工作人员保持高标准十分重要，但FDA担心仅遵守CLIA法规要求并不能确保诊断性器械本身符合FD&C法案规定的安全性和有效性。具体来说，CLIA法规：

* 不能保证LDT的安全性和有效性。
	+ 根据CLIA的规定，实验室对LDT的分析准确性是通过两年一次的常规调查进行评估的，这意味着对分析准确性的评估是在实验室开始使用该检测，而非该检测上市前进行的。CLIA规定要求实验室在使用其检测系统报告门诊患者结果前对分析进行验证（即证明该器械可以准确地检测到检验成分），但该过程通常在器械上市后进行评估。另外，常规的CLIA调查不包含LDT的临床验证评价——即该检测确定、测量或预测患者是否存在某种临床疾病或症状的准确性。因此，无法确保该器械具有临床相关性。根据FD&C法案，分析有效性和临床有效性均应在该器械进入临床应用前进行评估。
* 不要求进行不良事件报告，因此监管人员很难检测到不准确、无效或不安全的器械。
* 不要求不安全的器械退出市场。
* 不评估器械的生产质量，而该因素是器械监管的重要方面。
	+ CLIA法规关注使用器械的实验室流程，而非器械本身的设计和生产。
* 不要求获取参与LDT临床试验的患者的知情同意，未建立针对上述研究的开展流程。

机构十分关注缺少针对LDT的临床有效性证据的独立评价。临床有效性是诊断器械按照预期用途测量或检测临床症状的功能。CLIA法规未对临床有效性进行评价。预期用途[[10]](#footnote-9)未经合适的临床有效性验证，且用于关键临床决策的LDT会给患者带来潜在的漏诊和误诊、无法实施有效治疗或实施无效且有潜在危害的治疗的风险。

另外，FDA意识到，在遵守CLIA要求（42 CFR 493.1253（b）（2））的过程中，虽然临床实验室进行了某种程度的分析有效性验证，但使用的规范难以确保很多LDT的安全性和有效性。CLIA调查过程或评价LDT分析有效性数据，但通常是在器械已经辅助使用，提供临床诊断结果后实地进行的。CLIA并不能确保LDT在临床使用前即经过了合理的分析有效性验证。另外，CLIA并不要求或评估任何检测的临床有效性。因此，关于LDT而言，仅符合CLIA的规定并不足以确保患者安全性。FD&C和FDA法规规定的FDA上市前评价的目的是确保安全性和有效性。

FDA也十分关注在现行的强制执行自由裁量政策下，没有与LDT使用相关的严重不良事件的上市后安全监测机制。虽然制造商医疗器械报告要求（21 CFR 803.50）也适用于生产LDT的实验室，但考虑到FDA通常会针对LDT采取强制实施自由裁量政策，因此LDT的不良事件报告，包括可能与LDT有关的严重损伤的报告并为系统性报告和收集。[[11]](#footnote-10)

另外，虽然遵守CLIA要求保证了临床实验室的操作可以保持高质量，且选择用于临床使用的方法可以提供患者护理所需的高质量结果（42 CFR493.1445（e）（1）和42 CFR 493.1445（e）（3）（i – iii）），但这些要求并不能确保诊断性器械本身的设计、生产和验证过程。也就是说，即使假定实验室具有CLIA规定的高质量实验室操作（如人员具有合适的资质，且选择的检测方法适当），如果该器械的设计、生产和验证过程不当的话，器械仍然有可能出现问题。因此，无法保证临床实验室设计生产的、未经上市前评价和其他监管元素的LDT经过了安全性和有效性的合理验证，而如果出现问题的话也没有用于追溯的不良事件报告机制。

FDA也十分担心患者或治疗医生在使用上述未经严格的分析或临床评价的LDT时并不知道该器械为非FDA审批或批准的器械。如果LDT包含了合法上市的特定分析物试剂（ASR），则实验室必须在检测报告中包含声明，指出该检测未经FDA审批或批准（21 CFR 809.30（e））。但除了在检测报告上标注出的仅在检测执行后才可看到的声明外，没有其他信息可以在选择检测前直接告知患者或医生该器械状态，意味着他们可能不知道该器械为未经FDA审批或批准的LDT。另外，如果LDT未使用合法上市的ASR，则检测报告上甚至不会出现上述声明。因此，根据LDT结果进行医疗治疗决策的医生和患者可能，并且经常会不知道该LDT的分析和临床验证未经FDA审批。

FDA认为应该通过基于风险的方式来修改其强制执行自由裁量政策，并提供针对安全性和有效性的适当的保证。已有关于不准确、不安全、无效或低质量LDT造成患者伤害或潜在伤害的报告。[[12]](#footnote-11)FDA会提供针对LDT监管的独立评价，以及LDT临床和分析性能和主张、确保生产的恒定、以及上市后控制的评估。

上市前评价可以确保LDT的设计合理，确保目标人群中的分析和临床有效性得到了有效评估，这是IVD性能的两个关键方面。通过施行标准医疗器械制造商不良事件报告要求来加强监管，可以为LDT提供上市后的监测，帮助确定器械使用过程中性能或质量的问题。另外，通过遵守FDA质量体系规范（QS规范）（21 CFR第820部分）适当地进行质量控制可以提高LDT设计和生产的稳健型和可信性，减少器械缺陷导致不良事件的几率。

监管框架也可以提供更多的患者保护措施，尤其是在患者治疗中使用研究性LDT需要适当的知情同意时。

* 1. **基于风险的LDT监管途径**

考虑到上面的担忧，机构认为不应针对所有的LDT施行强制执行自由裁量。在本指导性文件完成后，将会提供一个监管框架，确保医疗护理中使用的医疗器械，不论由实验室还是传统IVD制造商生产的，均符合适当水平的监管控制，确保其安全性和有效性。监管框架的重点部分在下面的章节中进行讨论，进一步的信息请参见本指南D章节。

**基于风险的分类**

根据管理的需要，医疗器械分为I、II和III三类，提供器械安全性和有效性的合理保障，确定因素包括器械的预期用途、技术性特征、以及器械故障时患者的风险。I类器械仅需要接受一般性管理，一般为低风险的器械类别，而III类器械需要接受一般性管理和上市前评价，一般为高风险器械。FD&C法案513（a）（1）部分（21 U.S.C. 360c（a）（1））。

FDA会基于已有的医疗器械分类系统来评价LDT分类的风险情况，如果行业表示有兴趣参与分类流程的讨论，则在合适的情况下，FDA会聘请专家顾问团队帮助对未经FDA分类的器械进行分类。在确定LDT对患者和/或用户的风险时，FDA会考虑若干因素，包括该器械是否用于高风险疾病/症状或患者人群，该器械是否用于筛查或诊断，基于检测结果会进行的临床决策性质，医生/病理学家在对患者进行临床决策时是否有其他的信息辅助（除LDT结果外），患者可用的替代诊断和治疗选项，结果错误时可能的结果/影响，与器械相关的不良事件的类型和数量等。为了提供进一步的说明，FDA希望在本指南最终完成的18个月内发布指南草案，描述机构认为那些器械通常为I类、II类或III类器械。

**LDT框架**

FDA希望对以下情况的器械的所有适用的监管要求继续实施强制执行自由裁量：

* 仅用于法医（执法）的LDT。
* 用于CLIA认证的高复杂度组织相容性实验室的特定移植用LDT。[[13]](#footnote-12)

FDA希望对以下情况的器械适用的上市前审查要求继续实施强制执行自由裁量，但施行其他适用的监管要求[[14]](#footnote-13)包括注册和登记（可选择提供通知[[15]](#footnote-14)），以及不良事件报告：

* 低风险LDT（I类器械）。
* 用于罕见病的LDT和“传统LDT”。[[16]](#footnote-15)该类LDT指的是强制执行自由裁量政策实施前即已经存在的LDT。
* “未满足需要的LDT”，即没有其他可用的FDA批准或审批的等同器械。[[17]](#footnote-16)

对于其他的高中风险LDT，FDA希望施行适用的监管要求，包括注册和登记（可以选择提供通知[[18]](#footnote-17)），不良事件报告，上市前评价，以及质量体系要求，如下：

* *高风险LDT（III类医疗器械）：*在指南完成后6个月内开始注册和登记（可选择通知）和不良事件报告。对于高风险器械[[19]](#footnote-18)应在指南完成后的12个月内开始上市前审查要求，剩余的高风险器械[[20]](#footnote-19)应分阶段4年完成。在进行审查和FDA进行申请批准的过程中该器械仍然可以在市场使用。FDA对高风险器械的关注点按顺序如下：a） 与已批准或审批的类似诊断性器械具有相同的预期用途的LDT；b） 与FDA批准的III类器械具有相同的预期用途的LDT；和c） 用于确定血液或血液制品安全性或有效性的LDT。
* *中等风险LDT（II类医疗器械）：*在指南完成后6个月内开始注册和登记（可选择通知）和不良事件报告。在高风险（III类）LDT完成后开始上市前审查要求，即在指南完成5前后开始，分阶段在4年完成。[[21]](#footnote-20)在合适的情况下，FDA希望通过FDA授权许可的第三方审查机构进行上市前申请的审查。

在本指导性文件D章节所描述的框架中，FDA希望提供合理、可预期、一致的监管政策，确保LDT的安全性和有效性，并提供足够的时间用于实施。

如果某种LDT测量/评估的分析物/标志物已经在文献中进行了临床验证，则FDA认为申请人不需要再进行新的深入的研究来证明该分析物/标志物的临床有效性，但申请人需要证明于文献中评估分析物/标志物的技术和方法的差异不会影响LDT的临床有效性。FDA希望与实验室团体、医疗护理专家团体、以及其他相关责任方共同合作，确定分析物/标志物的临床有效性已经在文献中进行确认的LDT。

另外，对于轻度风险的LDT而言，FDA希望与感兴趣的团队一同合作，扩展机构的第三方审查项目，纳入上述器械。如果取得了成功，则FDA认为最轻微风险的LDT是可以由第三方审查机构进行评价的。在此模型下，FDA会负责隶属于上市前批准申请（PMA）的高风险LDT的审查（即III类医疗器械），而授权第三方机构对需要上市前通知（510（k））申请的低风险LDT进行审查（一般为III类器械）。FDA希望继续对最低风险的I类器械施行针对上市前审查要求和质量体系要求的强制执行自由裁量。

**时间表**

*注册和登记/通知和不良事件报告：*在指南完成后6个月内，LDT的制造商如果正在开发LDT[[22]](#footnote-21)，则应通知FDA并开始向FDA报告严重不良事件[[23]](#footnote-22)，从而可以及时地发现和纠正问题。

*上市前审查：*FDA希望在较长的一段时间内分阶段实施针对相关LDT的上市前审查要求。LDT不同分类会根据风险来分阶段实施，每个时间点分阶段实施的数量和类型也会根据机构可用的资源来确定。分阶段实施过程从最高风险的器械开始（见D.5.（c）部分），在指南完成后12个月开始。

FDA会通过公开的流程根据风险对所有其他LDT设置优先级，如适用，也包括专家顾问团队，并且会根据实施的时间先后顺序向高风险和中等风险分类的LDT的制造商发出进一步通知。最高风险的器械的上市前审查会在指南完成后的12个月开始。FDA会在指南完成后的24个月内公布其他高风险器械的优先顺序列表，并且在公布后的12个月内开始针对LDT列表中优先级最高的分组开展审查。[[24]](#footnote-23)FDA希望首先分步实施针对III类器械的上市前审查要求（在指南完成后的5年内）。FDA希望在III类器械分阶段实施完成后开始分阶段实施针对II类器械的要求。FDA会在指南完成后的4年内公布中等风险器械的优先顺序列表，并在指南完成后的9年内完成分阶段实施针对II类器械的上市前审查要求。

根据提议的框架，当提交PMA或FDA发布针对LDT的510（k）批准时，生产LDT的实验室即符合FDA QS规范（21 CFR第820部分）相关的质量控制要求。遵守QS规范可以提高LDT设计和生产的稳健性和可靠性，减少能够导致不良事件的器械故障几率。监管框架也可以提供更多的患者保护措施，尤其是在患者治疗中使用研究性LDT需要适当的知情同意时。

1. **LDT监管框架**
	1. **概述**

下文讨论的LDT监管框架描述了FDA对于LDT监管实施优先级的一般情况。FDA以通用的方式提出了基于风险的、分阶段的途径，同时继续对特定类型的LDT的特定监管要求实施强制执行自由裁量。

机构认为，几方面的原因决定了基于风险的、分阶段的方式是适用的。第一，FDA认为与LDT以及所有IVD相关的健康风险随着器械类型的不同而不同，机构的监管活动也应当根据风险来试试。第二，分阶段的实施周期旨在减少直接施行所有适用的要求带来的非预期的结果，例如可能减少临床检测中上述器械的可用性。另外，机构认为临床实验室可能不熟悉FDA法规，通过分阶段实施的方式，这些机构有足够的时间来学习相关要求，并建立相应的程序来符合要求。除了分阶段实施以及使用强制执行自由裁量外，在必要的时候，FDA也会采取强制执行的方式来维护公众卫生，例如当机构确定某种LDT对公众卫生造成了重大风险时。与此相反，当缺少临床必要的器械或由于其他迫切原因，机构可能会通过在较长一段时间内不实施FDA要求的方式继续行使自由裁量权。

FDA的监管框架的主要元素包括：

* 向FDA通知实验室生产的LDT，或登记和注册
* LDT的医疗器械报告（MDR）要求（如不良事件报告）
* 对低风险LDT、“传统LDT”、用于罕见病的LDT、以及“用于未满足的需求的LDT”继续实施强制执行自由裁量
* 基于风险、分阶段对其他高风险和中等风险LDT施行上市前审查要求
* 使用临床文献来支持证明临床有效性，FDA认为，对于临床有效性已经在文件中得到验证的测量/评估的分析物/标志物，通过这种方式可以减少额外进行研究证明LDT的临床有效性的需要
* 许多低风险LDT由第三方审查机构辅助进行
* 施行质量体系要求时采用分阶段的方式

LDT监管框架要素的详细信息，以及原因和时间框架见下文。

对于已经经过FDA审批或批准的LDT，FDA希望制造商继续遵守规范。如果某器械仅用于FDA监管下的产品生产过程的质量控制检测，则该制造商应咨询FDA来确定使用额监管要求。

* 1. **对特定LDT继续****实行****完全的强制执行自由裁量权**

FDA希望对下列的诊断性器械分类继续实行完全的强制执行自由裁量权。对于下列器械，FDA不要求适用的注册和登记（也不会接收到FDA请求通知）、不良事件报告、上市前审查、或质量体系要求：

*（a）仅用于法医（执法）的LDT。*

与机构现行政策一致，不论是否为LDT，FDA希望针对仅用于法医（执法）目的的IVD实施完全的强制执行自由裁量。[[25]](#footnote-24)

*（b）用于CLIA认证的高复杂度组织相容性实验室的特定移植用LDT。*

与器官移植部长顾问委员会2011年建议保持一致，当LDT与器官、干细胞、组织移植相关时，FDA希望对CLIA认证的高复杂度组织相容性实验室的特定移植用LDT实行完全的强制执行自由裁量：

* 用于高分辨率基因分型；
* 用于抗体筛查和监测；或
* 用于进行真实和“虚拟”的配型检测。

这些器械在医疗机构内经常是个性化的，如使用可以反映本地HLA多态性和患者人口学信息的反应物。而且也会经常发生变化。这些特点引发了严重的关注，即对这些器械施行FDA法规的要求会导致敏感化移植备选患者以及不同地区的供体和受体的“虚拟配型”过程无法使用这些检测，可能会导致去敏感化以及移植后监测难度加大。但该强制执行自由裁量政策仅限于用于器官、干细胞和组织移植的LDT，不能扩展到用于输血HLA检测的LDT，因为其在不同的机构间是高度标准化的（见D.5.（c）部分）。

* 1. **实验室生产的LDT的FDA通知或注册和登记**

除了D.2部分确定的医疗器械类别（法医（执法）用LDT和器官、干细胞、组织移植相关的LDT）外，对于生产、制备、传播、复合、组装或处理[[26]](#footnote-25)LDT的实验室，如果实验室向FDA通知其生产的LDT，并提供这些LDT的基本信息，则FDA希望继续施行针对注册和登记要求（21 CFR第807部分）的强制执行自由裁量。虽然在LDT发生重大改变时应提交额外的通知，但一般情况下每项LDT应提交一次通知。

收集上述数据对于本指南中所描述的基于风险框架的实施十分重要，因为这些数据会用于LDT分类、为FDA希望在本指南完成后的24个月内发布的分类指南提供信息（见D.5.（d）部分“LDT分类”）、以及为施行上市前审查要求设立优先级。具体来说，FDA希望通过顾问委员会向机构提供LDT风险、分类和特定LDT分类下施行适用的监管要求的优先级建议。通知数据对于顾问委员会形成这些建议，以及FDA执行本指南中描述的工作（例如建立优先级列表）非常有用。另外，FDA希望公开上述通知数据（在隐藏禁止公开纰漏的信息后），因为FDA认为该信息对于相关责任方十分有用，包括行业、患者、医生等。

在本指导性文件最终版发布日期以及以后6个月内上市的新LDT的制造商，应在本指导性文件最终版发布日期后6个月内向FDA提交通知信息。在本指导性文件发布6个月后，提供新LDT的实验室应在LDT临床使用前提供通知。需要注意，对于已提交通知的LDT的预期用途作出重大修改后，FDA会认定其为新的LDT。[[27]](#footnote-26)因此，在该LDT提供给临床使用前需要提供新的通知；当预期用途的改变会增加器械风险时尤其重要。另外，在初步通知后，FDA要求在通知后对LDT作出重大修改的实验室再次向FDA提交通知数据，来沟通这些变化（关于器械重大修改的更多信息见指南D.5.（e）部分）。因为通知数据会用于LDT分类和根据风险进行上市前审查要求实施的优先级排序，因此实验室提供尽可能准确的信息来确保适当的分级对于实验室而言是有利的。

完成通知流程并不意味着符合注册和等级要求，实验室也不应认为其已在FDA注册或登记。因此，在提交通知时不要求实验室向FDA提交注册费用。

选择不通知机构和提供其在上述框架内生产的每项LDT相关基本信息的实验室，将不被纳入21 CFR第807部分规定的注册和登记要求的强制执行自由裁量权范围内。上述实验室在注册和登记要求方面将会采取常规的强制执行途径。注册和登记要求包括所有机构[[28]](#footnote-27)的FDA注册和这些机构生产的所有器械的登记（21 CFR 807.20（a））。提交注册和登记信息必须同时缴纳注册费用（FD&C法案738（a）（3）部分（21 U.S.C. 379j（a）（3）））。

另外，在任何LDT的上市前申请（如PMA （21 U.S.C. 360e（c）；21 CFR 第814部分）或510（k）申请（21 U.S.C. 360（k）；21 CFR第807部分，E子部分）提交至机构前，FDA不会针对生产、制备、传播、复合、组装或处理1或多个LDT的机构强制实施注册和登记要求。

关于实验室应如何适当地通知FDA关于LDT生产的信息及LDT的基本信息的具体指导，请参见指导性文件草案“实验室开发检测（LDT）的FDA通知和医疗器械报告。”

上文描述的通知系统是LDT监管框架的关键要素之一，该系统可以向机构提供目前正在生产的LDT的必要信息，帮助机构实施上文D.5部分所描述的基于风险的LDT监管框架。

对于生产、制备、传播、复合、或处理LDT以外的医疗器械的机构，即使其为实验室，FDA也不会针对该机构的注册和登记要求实行强制执行自由裁量。

* 1. **医疗器械报告（MDR）要求**

除了D.2部分确定的医疗器械类别（法医（执法）用LDT和器官、干细胞、组织移植相关的LDT）外，FDA希望针对生产LDT的实验室实行医疗器械报告（MDR）法规（21 CFR第803部分，E子部分）的制造商报告要求。[[29]](#footnote-28) MDR法规要求医疗器械的制造商当其发现[[30]](#footnote-29)某些信息，表明其销售的某种医疗器械已经造成或可能会增加患者死亡风险[[31]](#footnote-30)或严重损伤[[32]](#footnote-31)，或功能已经出现异常，且继续使用的话该异常可能会造成或加剧可报告的死亡或严重损伤，则此时应向FDA提交报告。21 CFR 803.50。

MDR法规的一个目标是为FDA和器械制造商提供一种机制来确定和监测涉及医疗器械的重大不良事件，从而可以及时检测和纠正问题。该信息对于LDT尤其重要，因为很多此类器械都没有经过上市前审查。当发生与LDT性能相关的严重问题时，LDT的MDR报告可以用于提供检测、追踪和帮助解决问题的风险缓解策略。

因此，在本指导性文件最终版发布的6个月后，FDA会在生产LDT的实验室中停止针对21 CFR第803部分规定的MDR报告的强制执行自由裁量。具体要求见21 CFR第803部分，关于MDR要求如何适用于实验室的深入信息见于指导性文件“实验室开发检测（LDT）的FDA通知和医疗器械报告”。

* 1. **上市前评价要求**

除了D.2部分确定的医疗器械类别（法医（执法）用LDT和器官、干细胞、组织移植相关的LDT）以及下面的段落（a）和（b）所确定的类别外，FDA希望根据器械相应的风险分阶段实施适用的上市前要求。FDA希望首先将主要精力放在风险最高的器械，然后逐步分阶段实施其他器械的要求。通过这种方式，FDA希望在寻求确保患者安全，以及确保医疗护理实施人员在进行临床决策时所依赖的医疗器械有意义、准确的同时，避免对医学检测过程造成不必要的干扰。

***（a）对用于罕见病的LDT和“传统LDT”的上市前审查要求继续施行强制执行自由裁量***

FDA认为，继续对上述两类LDT的上市前审查要求施行强制执行自由裁量是合理的。但这些LDT的制造商应通过本文件D.3部分和指导性文件“实验室开发检测（LDT）的FDA通知和医疗器械报告”的描述通知FDA。对于生产这些LDT的实验室，如果其没有按照上文描述通知FDA，则FDA希望对其实施注册和登记要求。另外，FDA 希望针对生产上述LDT的实验室施行MDR报告要求，包括21 CFR第803部分的要求，相关描述见本文件D.4部分。

**用于罕见病的LDT**

法案（21 U.S.C. 360j（m））和法规（21 CFR 814，E子部分）的人道主义用途器械（HUD）/人道主义器械豁免（HDE）条款提供了一种简化版的法规路径，以激励研发用于治疗罕见病或症状的器械。

FDA认为一些LDT具有HUD的资格。如果器械检测针对的人群少于每年4000人，则该IVD器械可以认定为HUD。FDA认为一例患者可能会使用该类器械检测多次；在这种情况下，在确定该器械是否为HUD时，该类的多次使用会计算为1次。

如果IVD诊断或帮助诊断的疾病或症状的发生率少于4000人每年，但每年使用该器械进行检测的患者多于4000人，则该器械不能认定为HUD（21 CFR 814.102（a）（5））。

虽然FDA鼓励生产用于罕见病的LDT的实验室寻求HDE条款的批准，但针对上市前审查的要求，FDA计划对符合本指南的定义及21 CFR 814.102（a）（5）中HUD定义的LDT继续施行强制执行自由裁量。

**传统LDT**

FDA希望对“传统LDT”的上市前审查的要求继续施行强制执行自由裁量，即对应1976年FDA开始施行针对LDT的强制执行自由裁量政策前已经存在的LDT的IVD器械。在考虑是否针对传统LDT施行强制执行自由裁量时，FDA会考虑以下因素：

1. 该器械是否符合本指南中LDT的定义（在一个单独的实验室内设计、生产和使用的器械）；和
2. 该LDT是否由某健康护理机构实验室（如位于医院或诊所的实验室）生产的同时用于该健康护理机构或机构的护理系统内患者的诊断和/或治疗[[33]](#footnote-32)；和
3. 该LDT是否仅有已经合法上市用于临床用途的部件和器械（如分析用特定反应物（21 CFR 864.4020）、一般性反应物（21 CFR 864.4010）、多种类型的器械等）组成；和
4. 该LDT是否由具有资质的实验室专家进行判断，而非使用自动化器械或软件解读。

FDA认为上文所述的因素可以通过若干种方式帮助消除与这些LDT相关的风险。首先，通过满足本指南中的LDT定义，生产和验证LDT的实验室位于相同的地点，且具备执行和解读检测结果所需要的人员和适当的专家。另外，在同一家机构的医疗护理系统内生产和使用LDT可以在该医疗护理系统内向患者提供实验室使用的LDT的同时，确保了基于器械结果信息的临床决策和患者治疗结果具有相同的责任。同时，传统LDT的因素通过使用合法上市用于临床使用的部件和器械，确保了特定水平的质量。当同时具备上述三种因素，并且CLIA监管确保了实验室人员具有合理的资质，且所执行的工作进行了适当的培训，则FDA认为上述情况可以进行适当的控制，对传统LDT操作技术和解读相关的特定风险进行管理。与此相反，自动化器械和使用软件需要对器械和软件进行适当的验证，而在CLIA法规中并没有要求该类评估。FDA认为，在LDT通过具有资质的实验室专家进行解读而非使用自动化仪器或软件进行解读的情况下，如果上述的其他因素也存在，则该LDT是合理的，且与1976年FDA在该类器械施行强制执行自由裁量政策开始时即存在的LDT相一致。FDA认为可以合理地消除传统LDT用于患者相关的风险，因此对上市前审查方面的要求继续施行强制执行自由裁量是合理的。

***（b）当没有其他可用的FDA批准或审批的等同器械时，对用于“未满足需要的LDT”的上市前审查要求继续施行强制执行自由裁量***

FDA认为LDT可以用于满足亟待解决的健康护理需要。FDA认为在有同类的FDA批准或审批的器械可以使用前，保证该LDT可以用于未满足的需要（但并非用于罕见病的LDT或“传统LDT”）是十分重要的。因此，FDA希望对用于“未满足需要的LDT”的上市前审查要求继续施行强制执行自由裁量。在确定LDT是否为用于“未满足需要的LDT”时，FDA会考虑以下因素：

1. 该器械是否符合本指南中LDT的定义（在一个单独的实验室内设计、生产和使用的器械）；和
2. 是否没有FDA批准或审批的IVD可用于该特定需求；和
3. 该LDT是否由某健康护理机构实验室（如位于医院或诊所的实验室）生产的同时用于该健康护理机构或机构的护理系统内患者的诊断和/或治疗。

对于用于未满足需要的LDT，FDA不会考虑如下因素，如该LDT是否仅有已经合法上市用于临床用途的部件和器械组成，或该LDT是否由具有资质的实验室专家进行判断，而非使用自动化器械或软件解读等。FDA认为，对于针对未满足需要的LDT，提供更大的自由度是合理的，因为在市场上没有该类器械的FDA批准或审批的替代品。

与传统LDT一样，FDA认为，在同一家机构的医疗护理系统内生产和使用针对未满足需要的LDT可以帮助消除风险，因为生产和使用检测的护理系统同时也负责患者的治疗，因此可以对基于器械结果的临床决策的患者结局负责。

注意：但一旦FDA批准或审批了同种预期用途的IVD，FDA将不会将该LDT认定为“用于未满足用途的LDT”。因此，在FDA批准或审批了某种与该用于未满足用途的LDT相同预期用途的器械后，如果该LDT在FDA执行的优先级内，则FDA会针对其执行上市前审查要求。例如，如果LDT是III类器械，则其会被纳入D.5.（c）部分所述的初步优先级范围内，这意味着如果FDA批准了一项III类检测，则提供相同预期用途的LDT的实验室应在12个月内提交上市前审查申请。

如果LDT为II类器械，且不在D.5.（c）部分所述的分类内，则FDA会根据D.5.（d）部分所述的II类LDT优先级判断流程应用该要求，即在FDA针对该类LDT开展审查且批准了该类器械时开始应用要求。FDA户通过D.5.（d）部分讨论的优先级列表提供充足的公开通知，并描述何时会针对新的LDT类别开展审查，如果FDA审批了该类别的检测，则在此之后实验室有12个月的时间提交该LDT的上市前审查申请。如果在12个月期间提交了适当的上市前审查申请，则在申请的机构审查器械FDA会继续施行强制执行自由裁量，确保该器械的可用性，指导FDA对申请做出最终决定。

考虑到实验室应该已经进行了适当的研究来证明分析和临床的有效性，或引用了参考文献来证明器械用于临床决策的合理性，因此FDA认为向FDA提交这些检测的上市前申请不会带来太大的负担。在相同预期用途的器械通过审批或批准前对针对未满足需要的LDT施行强制执行自由裁量可以鼓励LDT制造商收集适当的数据，同时在缺少已审批或批准的诊断性器械的情况下不耽误患者获取器械。通过这种方式也可以向患者和医生提供信心，即一旦某种检测通过了FDA的批准或审批，则搜有的此类器械，不论由谁生产，均为安全和有效的，因为所有此类器械均需要符合上市前审查要求。

生产一种或多种用于未满足需要的LDT的实验室应根据本指南D.3部分描述的方式通知FDA。如上文所述，如果选择不通知FDA，则FDA会对生产这些LDT的实验室实施注册和登记要求。另外，对于生产这些LDT的实验室，FDA希望施行MDR报告要求，包括21 CFR第803部分E子部分的要求，见本文件D.4部分的描述。

***（c）伴随式诊断和其他高风险诊断器械类LDT的上市前申请要求***

FDA希望在本指南完成后的12个月后，首先开始针对下列LDT的上市前审查要求：a）与已经批准或审批的伴随式诊断器械具有相同预期用途的LDT[[34]](#footnote-33)；b）与已经批准或审批的III类器械具有相同预期用途的LDT；和c）用于确定血液或血液制品安全性或有效性的特定LDT。

FDA认为上述诊断性器械类别属于目前市场上的最高级别风险的LDT，因为这些器械或直接用于患者治疗（如与已经批准或审批的伴随式诊断器械具有相同预期用途的LDT），或与FDA已经确定属于最高风险分类（III类）的器械具有相同预期用途。

在本指导性文件的最终版发布后12个月，FDA会针对市场上的上述三种类别的LDT的上市前审查要求继续施行强制执行自由裁量。FDA会在12个月结束后开始对这些类别的目前市场中的LDT施行上市前审查要求。如果在12个月期间内提交了适当的上市前申请（一般为PMA），则FDA会在FDA审查上市前申请期间继续施行强制执行自由裁量，从而不影响患者使用。在本指导性文件最终版发布后，FDA会对该类别的新型LDT（即在本指导性文件最终发布后可用于患者检测的LDT）立即施行上市前审查要求。FDA会要求上述新型LDT的制造商提交适当的上市前申请，并在使用前获取该器械的批准或审批。

**血液供体、输血相容性、和HCT/P供体LDT**

用于血液供体筛查的器械由生物制剂评价和研究中心（CBER）的血液研究和审查办公室（OBRR）负责监管。FDA法规要求用于血液供体筛查和供体筛查的器械“用途经过批准”，且“根据制造商指南”进行操作（21 CFR 610.40（a），（b））。一段时间以来，FDA以供体筛查器械LDT的方式执行这些监管要求。

FDA认为其他用于确定血液或血液制品安全性或有效性的器械属于高风险器械，包括用于输血相容性的HLA检测的器械，以及用于血液供体感染性疾病补充或确认检测或红细胞兼容性检测的器械（如供体和受体间或母亲与胎儿间表型和/或基因分型）。同样的，与上文提到的高风险LDT一致，FDA希望在本指导性文件完成后的12个月结束后开始针对此类器械的上市前审查要求。

法规也要求使用经过许可、批准或审批的供体筛查器械对人体细胞、组织和基于细胞和组织的产品（HCT/P）的供体进行筛查（21 CFR 1271.80）。FDA继续对HCT/P供体筛查器械，包括用于此目的的LDT施行此要求。

***（d）对其他LDT类别分阶段施行上市前审查要求***

在FDA收集和分析通知数据后，FDA会根据风险情况以公开的流程对剩余的器械类别的优先级进行排序。在合适的情况下，FDA会聘请专家顾问团队帮助对未经FDA分类的器械进行分类。FDA希望有充足的机会进行公众评论。

FDA希望通过提供关于LDT类别的基于风险的优先级的充足的通知来增加透明性，从而使得实验室可以提前准备。FDA预计上述分阶段施行LDT上市前审查要求的过程会持续数年。

对于（c）部分确定的高风险器械，FDA希望在指南完成后的12个月内开始实施上市前评价要求。FDA在指南完成后的24个月内公布其他III类LDT的优先级列表。在优先级列表中，FDA计划描述机构希望施行要求的III类LDT顺序，以及机构会在何时开始在不同的类别中实行相关要求。FDA希望在优先级列表公布后的不超过12个月内开始针对最高优先级的III类LDT分类施行上市前审查要求。[[35]](#footnote-34)如果在12个月的期限内提交了上市前申请（如PMA（21 CFR第814部分）或生物制剂许可申请（BLA）（21 CFR第601部分））或适用的话，提交了研究性器械豁免（IDE）（21 CFR第812部分），则FDA会在FDA审查上市前申请期间继续施行强制执行自由裁量。在FDA开始在某个特定类别的LDT内施行上市前审查要求后，FDA会要求开发上述类别的新型LDT的实验室在LDT上市前遵守上市前审查的要求。

FDA希望首先完成III类器械的上市前审查要求的施行（在本指南完成后的5年内）。在FDA完成针对III类器械的分阶段审查前，FDA希望针对II类器械开展分阶段的上市前审查。FDA希望在本指南完成后的4年内公布II类器械的优先级排序，并在本指南完成后9年内完成对II类器械的上市前监管要求。

应注意，机构会在实验室要求遵守法规的任何时间点接受上市前申请，即使早于FDA施行针对该实验室的LDT器械的上市前审查要求前也可以。

**LDT的分类**

为了提供进一步的说明，FDA希望在本指南完成后的24个月内发布描述机构认为属于I、II或III类器械的指南。[[36]](#footnote-35)

FDA希望首先在最高风险等级的LDT中开始施行上市前审查要求（即FDA希望在处理低风险的II类器械前先处理高风险III类器械）。FDA也会继续针对最低风险的I类器械LDT施行适用的上市前申请要求的强制执行自由裁量。在完成一类LDT的审查后，FDA会针对下一类LDT实施上市前申请要求（根据风险）。上市前申请的具体类型（如PMA、510（k）、再次申请等）取决于器械分类。

出于法律目的，FDA将具有新的预期用途的LDT自动归为最高风险分类。FD&C的513（f）（1）部分（21 U.S.C. 360c（f）（1））。在获取保证后，FDA计划通过其自身倡议或使用再次申请程序，同时在适用的情况下接受顾问委员会建议，将LDT归为较低风险分类。FD&C法案513（b）（1）、513（f）（2）、513（f）（3）部分（21 U.S.C. 360c（b）、21 U.S.C. 360c（f）（2）、和21 U.S.C. 360c（f）（3））。

**机构高度关注的LDT器械**

FDA确定了若干种类别的还未分类的LDT，机构认为相比于其它LDT而言，该类器械对患者的风险更高，施行上市前审查要求可能会较早开始（在上文所述的公开通知后），如下：

*（1）与伴随式诊断器械类似作用机制的器械。*

该类器械包括声称通过选择治疗方式、患者人群或剂量可以提高某种特定治疗性产品的使用，但未在治疗性产品标签中纳入的器械（如由实验室开发的某种器械，声称可以预测某种批准用于大范围人群的治疗方式对哪些患者有效果）。FDA认为，因为这些器械提供了某种特定治疗性产品使用的直接，通常是单独的建议，并且没有治疗性产品标签的支持，因此其对患者存在高风险。

（*2）针对某种重大疾病和/或症状，预期用于无症状患者的筛查器械，且没有其他的验证性诊断产品或流程可用，例如用于恶性肿瘤的筛查器械。*

*（3）具有高风险预期用途的用于特定感染性疾病的诊断器械。[[37]](#footnote-36)*

***（e）对FDA批准/审批的器械的修改***

如果某机构内的临床实验室对FDA批准/审批的器械进行了修改，且该修改方式会影响器械的性能或预期用途，则该种器械的机构会被认为是器械制造商（21 CFR 820.3（w））。上述修改可能包括标本类型或样本基质的改变（如唾液和全血），分析类型的改变（如定性和定量），阵列的目的改变（如筛查、诊断、预后、监测、监控和验证），目标人群的改变等。上述修改必须满足21 CFR 807.81（a）（3）和21 CFR第814部分对上市前申请的要求。在机构开始实施针对修改器械类别的LDT分类的上市前申请要求后，FDA希望开始实施针对这些修改的器械的上市前申请要求。

***（f）临床研究***

FDA希望针对临床规范需要伦理委员会批准的所有LDT临床研究施行21 CFR第812部分所规定的研究性器械要求。在开展研究前，临床实验室必须遵守21 CFE第56部分的要求进行伦理审查委员会（IRB）批准，并且需要在入组时获取21 CFR第50部分适用的要求所规定的研究对象的知情同意。见“体外诊断（IVD）器械研究——常见问题”，[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM071230.pdf。根据21 CFR 812.2](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM071230.pdf%E3%80%82%E6%A0%B9%E6%8D%AE21%20CFR%20812.2)的规定，目前绝大多数涉及研究的IVD开发项目均被认定为“豁免研究”。但如果研究中的LDT符合21 CFR 812.3规定的“重大风险器械”，则研究只能在批准的研究性器械豁免（IDE）范围内开展。21 CFR 812.2。如果实验室希望通过开展研究来获取FDA批准或审批，则IDE的要求应包括21 CFR 809.10（c）或21 CFR 812.5部分规定的研究用LDT标签。

关于研究性器械要求的更多信息见于FDA网站：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm046164.htm>

***（g）LDT的临床有效性评价***

对于很多LDT，FDA认为其临床有效性已经在文献中得到了验证。FDA强调，应由机构来权衡文献信息是否可以取代额外开展实验来证明临床有效性。在某些情况下FDA可能仍然会要求通过研究来证明器械性能（如分析性评价），但在适用的情况下一般倾向于以科学文献来支持其临床有效性。FDA希望与实验室团体、医疗护理专家团体、以及其他相关责任方共同合作，确定分析物/标志物的临床有效性已经在文献中进行确认的LDT。

***（h）第三方审查***

FDA对适合的医疗器械建立了第三方审查项目[[38]](#footnote-37)。对于LDT，FDA预期机构一般会负责高风险（III类）LDT的PMA审查，而第三方机构一般会负责低风险（II类）LDT的510（k）审查。FDA希望与有实验室经验、可以达到FDA的第三方审查人员要求的有兴趣的团体合作。FDA认为通过纳入上述人群可以帮助提高LDT审查流程的效率。如果该方式是成功的，则大多数LDT的510（k）可以通过适当的第三方来审查。

* 1. **质量体系监管要求**

建立质量器械监管（21 CFR第820部分）的目的是确定医疗器械制造商为了保证成品器械的安全性和有效性必须执行的最低质量体系要求。在LDT的制造商提交PMA或FDA发布该LDT的510（k）批准前，FDA希望继续对31 CFR第82部分规定的QS规范要求施行强制执行自由裁量。在该执行政策下，生产和使用LDT的临床实验室应负责建立符合21 CFR第820部分最低要求的质量体系，根据适用情况，可以在PMA申请（出于法律目的，生产器械的机构必须通过PMA批准情况下的检查）时，也可以在批准的器械在市场发布前。在初始阶段继续针对QS规范要求施行强制执行自由裁量的目的是为实验室提供时间来学习法案的监管要求，以及建立项目来遵守要求。FDA希望在施行这些要求前帮助实验室理解这些要求及其他适用的要求。

FDA认为有一些目前属于低风险LDT，根据预期用途和技术情况，应分为不可豁免510（k）申请要求的I类诊断器械，或分为可豁免510（k）申请要求的I或II类诊断器械。[[39]](#footnote-38)目前，FDA希望继续针对上述LDT的QS规范要求施行强制执行自由裁量。如果机构决定在将来对上述检测施行QS规范要求，则机构希望在开始对这些LDT施行QS规范要求前提供适当的通知。

因为这些要求适用于LDT的生产和制造，因此机构鼓励实验室致力于在其操作中建立QS规范要求的要素。具体来说，机构鼓励开发新的LDT的实验室实施设计控制（21 CFR 820.30（a）-（j））。在应用适当的情况下，QS规范描述的设计控制要素可以确保器械设计更为稳健，更少出现器械缺陷和召回。

FDA在监测检查方面扩展其第三方检查项目，并探索协调和权衡已有项目的机会，例如，通过实施本指南中描述的框架来减少或避免额外的检查。

**附录A：LDT监管框架总结**

下面提供了LDT监管框架草案的总结

|  |  |
| --- | --- |
| **分类** | **FDA希望施行的要求** |
| **当实验室未提供FDA通知时，FD&C法案的注册和登记（510章节）；21 CFR第807部分）** | **医疗器械报告的制造商报告要求（FD&C法案第519（a）部分；21 CFR第803部分E子部分）** | **上市前审查要求（FD&C法案的510（k）和515部分；21 CFR第807部分E子部分；21 CFR第 814部分）** | **质量器械监管要求（FD&C法案的520（f）；21 CFR第820部分）** |
| 仅用于法医（执法）目的的LDT。用于CLIA认证的高复杂度组织相容性实验室的特定移植用LDT |  |  |  |  |
| 用于罕见病的LDT | X | X |  |  |
| 传统LDT | X | X |  |  |
| 用于未满足用途的LDT | X | X |  |  |
| 与已经批准或审批的伴随式诊断器械具有相同预期用途的LDT与已经批准或审批的III类器械具有相同预期用途的LDT用于确定血液或血液制品安全性或有效性的特定LDT | X | X | * 对当前已上市，且未在本指导性文件完成12个月内提交上市前申请的LDT施行规定
* 对本指导性文件完成后开始进入市场的新LDT施行规定
 | * 在提交PMA或FDA发布批准文件后开始施行
 |
| 用于血液和血液成分和HCT/P感染性成分的LDT（供体筛查检测） | * 目前所有要求已实施
 |
| III类（高风险）LDT | X | X | * 基于风险分步实施
* FDA计划在本指导性文件完成后24个月内公布优先级排序
 | * 在LDT提交PMA前基于风险分步实施
 |
| II类（中等风险）LDT | X | X | * 基于风险分步实施
* 在FDA完成所有III类器械的分步实施后
* FDA计划在本指导性文件完成后24个月内公布优先级排序
 | * 在FDA发布LDT的510（k）批准前基于风险分步实施
 |
| I类（低风险）LDT | X | X |  |  |

**附录B：LDT监管框架；问题和答案**

***问题1：*我实验室生产用于罕见病检测的LDT，该检测符合本文件D.5.（a）部分人道主义用途器械的定义。在LDT监管的框架内有哪些相关的实施政策？**

**回答：**

|  |  |
| --- | --- |
| **FDA通知：** | 只要您在本指导性文件完成后的6个月内，或在新的论坛用于临床前通知FDA您生产的LDT，并提供每种LDT的基本信息，则FDA会继续实施针对注册和登记要求（21 CFR 807部分）的强制执行自由裁量。您应如何适当地向FDA通知您生产的LDT，以及提供LDT基本信息相关的具体指导见指导性文件草案“实验室开发检测（LDT）FDA通知和医疗器械报告”。 |
| **医疗器械报告：** | FDA希望对您机构内所有使用的诊断性检测施行针对医疗器械使用机构的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，C子部分）。如果您的实验室生产LDT（除本指导性文件D.2部分规定的类别外），FDA希望在本指南完成后的6个月开始对您实验室生产的LDT施行针对医疗器械制造商的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，E子部分）。您应如何同时以医疗器械使用机构和医疗器械制造商的身份满足MDR报告义务的进一步指导见文件“实验室开发检测的FDA通知和医疗器械报告”。 |

***问题2：*我实验室生产本文件D.5.（a）部分描述的“传统LDT”。在市场上有与我的LDT具有相同预期用途的FDA批准/审批的器械。在LDT监管的框架内有哪些相关的实施政策？**

***回答：***

|  |  |
| --- | --- |
| **FDA通知：** | 只要您在本指导性文件完成后的6个月内，或在新的论坛用于临床前通知FDA您生产的LDT，并提供每种LDT的基本信息，则FDA会继续实施针对注册和登记要求（21 CFR 807部分）的强制执行自由裁量。您应如何适当地向FDA通知您生产的LDT，以及提供LDT基本信息相关的具体指导见于指导性文件草案“实验室开发检测（LDT）FDA通知和医疗器械报告”。 |
| **医疗器械报告：** | FDA希望对您机构内所有使用的诊断性检测施行针对医疗器械使用机构的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，C子部分）。如果您的实验室生产LDT（除本指导性文件D.2部分规定的类别外），FDA希望在本指南完成后的6个月开始对您实验室生产的LDT施行针对医疗器械制造商的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，E子部分）。您应如何同时以医疗器械使用机构和医疗器械制造商的身份满足MDR报告义务的进一步指导见文件“实验室开发检测的FDA通知和医疗器械报告”。 |

|  |  |
| --- | --- |
| **上市前审查要求：** | 虽然FDA已经指出其希望对具有与FDA已经批准/审批的器械具有相同预期用途的LDT施行上市前审查要求，但考虑到本文件D.5.（a）部分的因素，FDA希望针对您的“传统LDT”的医疗器械上市前要求继续施行强制执行自由裁量。 |

***问题3：*我实验室生产的LDT在市场上有具有相同预期用途的FDA批准/审批的伴随式诊断器械和/或III类医疗器械。在LDT监管的框架内有哪些相关的实施政策？**

***回答：***

|  |  |
| --- | --- |
| **FDA通知：** | 只要您在本指导性文件完成后的6个月内，或在新的论坛用于临床前通知FDA您生产的LDT，并提供每种LDT的基本信息，则FDA会继续实施针对注册和登记要求（21 CFR 807部分）的强制执行自由裁量。您应如何适当地向FDA通知您生产的LDT，以及提供LDT基本信息相关的具体指导见于指导性文件草案“实验室开发检测（LDT）FDA通知和医疗器械报告”。 |
| **注册和登记：** | 如果您所在的实验室涉及生产、制备、传播、复合、组装或处理用于人类的LDT，则FDA希望在FDA收到针对该LDT的上市前申请后施行所有适用的注册和登记要求（21 CFR第807部分）。 |
| **医疗器械报告：** | FDA希望对您机构内所有使用的诊断性检测施行针对医疗器械使用机构的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，C子部分）。如果您的实验室生产LDT（除本指导性文件D.2部分规定的类别外），FDA希望在本指南完成后的6个月开始对您实验室生产的LDT施行针对医疗器械制造商的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，E子部分）。您应如何同时以医疗器械使用机构和医疗器械制造商的身份满足MDR报告义务的进一步指导见文件“实验室开发检测的FDA通知和医疗器械报告”。 |
| **上市前审查要求：** | 如果您的实验室生产本问题中所描述的LDT类型，则FDA希望在本指导性文件完成后的12个月内对上市前申请要求施行强制执行自由裁量。如果您所在的实验室要生产在市场上有具有相同预期用途的FDA批准/审批的伴随式诊断器械和/或III类医疗器械的新型LDT（即在本指南完成日期后开始上市的LDT），则在您在FDA批准/审批前将该器械推入市场，则将对您采取强制实行措施。FDA希望对这些新LDT施行上市前要求（21 CFR第807部分E子部分，和21 CFR第814部分）。 |
| **质量体系要求：** | 在接受PMA申请或FDA批准510（k）后，FDA希望施行21 CFR第820部分规定的QS规范要求。 |

***问题4：*我实验室生产用于血液和血液成分感染性介质检测用LDT（供体筛查检测）。在LDT监管的框架内有哪些相关的实施政策？**

***回答：***

|  |  |
| --- | --- |
| **FDA要求：** | FDA希望对该类LDT继续施行全部FDA要求。 |

***问题5：*我实验室生产的LDT不符合本文中所描述的所有类别。在LDT监管的框架内有哪些相关的实施政策？**

***回答：***

|  |  |
| --- | --- |
| **FDA通知：** | 只要您在本指导性文件完成后的6个月内，或在新的论坛用于临床前通知FDA您生产的LDT，并提供每种LDT的基本信息，则FDA会继续实施针对注册和登记要求（21 CFR 807部分）的强制执行自由裁量。您应如何适当地向FDA通知您生产的LDT，以及提供LDT基本信息相关的具体指导见于指导性文件草案“实验室开发检测（LDT）FDA通知和医疗器械报告”。 |
| **注册和登记：** | FDA希望以基于风险的、分阶段的方式施行登记和注册的要求。如果您所在的实验室涉及生产、制备、传播、复合、组装或处理用于人类的LDT，则FDA希望在FDA收到针对该LDT的上市前申请后施行所有适用的注册和登记要求（21 CFR第807部分）。 |
| **医疗器械报告：** | FDA希望对您机构内所有使用的诊断性检测施行针对医疗器械使用机构的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，C子部分）。如果您的实验室生产LDT（除本指导性文件D.2部分规定的类别外），FDA希望在本指南完成后的6个月开始对您实验室生产的LDT施行针对医疗器械制造商的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，E子部分）。 |
| **上市前审查要求：** | DA希望以基于风险的、分阶段的方式施行上市前审查要求。机构计划在实施前公布其希望针对某一类别的LDT施行上市前审查要求。FDA希望在本指南完成后的12个月开始针对本指南D.5.（c）部分描述的LDT类别施行上市前审查要求；并根据本指南完成后24个月公布的III类LDT优先级列表和本指南完成后4年公布的II类LDT优先级列表的顺序对其他III类和II类LDT施行要求。如果您所在的实验室要生产某种新的LDT，且机构已经开始根据31 CFR第807部分E子部分和21 CFR第814部分的规定施行上市前审查，则您在FDA批准/审批前将该器械推入市场时，将对您采取强制实行措施。 |
| **质量体系要求：** | 根据适用的情况，在接受PMA申请或FDA批准510（k）后，FDA希望施行21 CFR第820部分规定的QS规范要求。 |

***问题6：*我是某学术性医学中心内某实验室开发新型LDT的主要研究者。FDA研究性医疗器械豁免规定的相关要求是什么，在LDT监管的框架内有哪些相关的实施政策？**

***回答：***

研究性器械的监管要求对于学术性医学中心和其他研究机构的要求相同。研究性IVD，包括LDT，是用于疾病或其他病症的诊断，且作为研究对象，并在研究性器械豁免（IDE）法规（21 CFR 812部分）范围内的反应物、器械和系统，该法规的主要目的是保护研究被试的安全。除非获得21 CFR 812.2所规定的豁免，否则批准的IDE要求该研究性IVD可以进行运输和在研究中使用。[[40]](#footnote-39)根据21 CFR 812.2的规定，多数涉及IVD研究的IVD研发均被认定为“豁免的研究”。但如果器械未经豁免（如采用可能给患者带来重大风险的有创取样方式获取样本，或检测结果未经医学上可接受的诊断性产品或流程确认即返回给患者），IDE法规仍然适用。关于IDE的一般性信息，请参考IDE政策和流程指南<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080202.htm>，如果您希望通过申请前流程与FDA讨论IVD开发或申请准备相关的特定问题，请参考FDA指南“申请前流程和与FDA工作人员会谈”，见于<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf>。

与其他LDT制造商一致，如果学术性临床中心提供了临床用LDT，则下列相关政策适用于该中心：

|  |  |
| --- | --- |
| **FDA通知：** | 只要您在本指导性文件完成后的6个月内，或在新的LDT用于临床前通知FDA您生产的LDT，并提供每种LDT的基本信息，则FDA会继续实施针对注册和登记要求（21 CFR 807部分）的强制执行自由裁量。您应如何适当地向FDA通知您生产的LDT，以及提供LDT基本信息相关的具体指导见指导性文件草案“实验室开发检测（LDT）FDA通知和医疗器械报告”。 |
| **注册和登记：** | FDA希望以基于风险的、分阶段的方式施行登记和注册的要求。如果您所在的实验室涉及生产、制备、传播、复合、组装或处理用于人类的LDT，则FDA希望在FDA收到针对该LDT的上市前申请后施行所有适用的注册和登记要求（21 CFR第807部分）。 |
| **医疗器械报告：** | FDA希望对您机构内所有使用的诊断性检测施行针对医疗器械使用机构的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，C子部分）。如果您的实验室生产LDT（除本指导性文件D.2部分规定的类别外），FDA希望在本指南完成后的6个月开始对您实验室生产的LDT施行针对医疗器械制造商的医疗器械报告要求（21 CFR第803部分，E子部分）。 |
| **上市前审查要求：** | DA希望以基于风险的、分阶段的方式施行上市前审查要求。机构计划在实施前公布其希望针对某一类别的LDT施行上市前审查要求。FDA希望在本指南完成后的12个月开始针对本指南D.5.（c）部分描述的LDT类别施行上市前审查要求；并根据本指南完成后24个月公布的III类LDT优先级列表和本指南完成后4年公布的II类LDT优先级列表的顺序对其他III类和II类LDT施行要求。如果您所在的实验室要生产某种新的LDT，且机构已经开始根据31 CFR第807部分E子部分和21 CFR第814部分的规定施行上市前审查，则您在FDA批准/审批前将该器械推入市场时，将对您采取强制实行措施。 |
| **质量体系要求：** | 根据适用的情况，在接受PMA申请或FDA批准510（k）后，FDA希望施行21 CFR第820部分规定的QS规范要求。 |

**附录C：LDT法规资源**

1. **注册和登记**

*适用的法律和法规：*FD&C法案第510部分（21 U.S.C. 360）；21 CFR第807部分

*适用的资源：*

* “落实2007 FDA修正案的医疗器械机构注册和器械登记要求”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm185871.htm>）
* “医疗器械建议：注册和登记”（<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/registrationandlisting/default.htm>）
1. **医疗器械报告**

*适用的法律和法规：*FD&C法案第519（a）、（b）和（c）部分（21 U.S.C. 360i）；21 CFR第803部分

*适用的资源：*

* “医疗器械建议：不良事件报告（医疗器械）”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/ReportingAdverseEvents/default.htm>）
1. **医疗器械纠正和撤销**

*适用的法律和法规：*FD&C法案第519部分（21 U.S.C. 360i）；21 CFR第806部分

*适用的资源：*

* “医疗器械建议：召回纠正和撤销（医疗器械）”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/RecallsCorrectionsAndRemovals/default.htm>）
1. **质量体系法规**

*适用的法律和法规：*FD&C法案第520（f）部分（21 U.S.C. 360j）；21 CFR第820部分

1. **标签**

*适用的法律和法规：*FD&C法案第502部分（21 U.S.C. 352）；21 CFR第809部分

*适用的资源：*

* “医疗器械建议：体外诊断器械标签要求”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/DeviceLabeling/InVitroDiagnosticDeviceLabelingRequirements/default.htm>）
1. **上市前要求**

*适用的法律和法规：*FD&C法案第510、513、515部分（21 U.S.C. 360、360c、360e）；21 CFR第807部分E子部分，和21 CFR第814部分；公共健康服务法案第351部分；21 CFR第600-800部分

*适用的资源：*

*一般性器械要求资源*

* “医疗器械建议：器械如何上市”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/default.htm>）
* CDRH培训（<http://www.fda.gov/Training/CDRHLearn/default.htm>）
* CDRH赞助的工作坊、培训会议和其他会议（[http://www.fda.gov/http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/default.htmMedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/default.htm](http://www.fda.gov/http%3A//www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/default.htmMedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/default.htm)）

*与器械修改相关的资源*

* “提交上市前申请（PMA）的器械的修改——PMA补充决策流程”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089274.htm>）
* “决定何时对已有器械更改提交510（k）”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080235.htm>）
* “生产方法或流程变化的30天通知和135天补充通知，行业和CDRH指南”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080192.htm>）

IVD的IDE和研究性调查资源：

* 使用不可识别个体的人体标本的体外诊断器械研究知情同意指南（http://www.fdahttp://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuiContains NonbindingRecommendationsdance/GuidanceDocuments/ucm078384.htm.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm078384.htm）
* 体外诊断器械（IVD）研究——常见问题（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM071230.pdf）



1. 根据21 CFR809.3（a），体外诊断器械是“用于疾病和其他症状的诊断，包括确定健康状态的反应物、器械和系统，其目的是治疗、缓解、处理、或预防疾病和后遗症。上述产品会预期用于收集、制备、或检查人体标本。此类产品符合联邦食品药品与化妆品法案（法案）第201（h）部分的定义，也可能属于公众卫生服务法案第351部分定义的生物制剂。” [↑](#footnote-ref-0)
2. 在过去，LDT指的是“自制”或“内部使用”的器械。后来“实验室开发检测”及其缩写“LDT”取代了“自制”，但监管方面的考虑不受名称变化的影响。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 制造商指的是任何参与“器械的生产、制备、传播、复合、组装或处理”的个人，定义为“通过任何制品的化学、物理、生物或其他流程制作符合法案201（h）定义的器械”。21 CFR 807.3（d）；也见于21 CFR 803.3（制造商是“通过任何制品的化学、物理、生物或其他流程生产、制备、传播、复合、组装或处理器械的个人。”）。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 对于直接面向用户（DTC）的检测，不论其符合本指南中哪一类LDT的定义，FDA一般都不会对其施行强制执行自由裁量。因此，本指南中的施行政策也不适用于DTC检测，而FDA的常规施行政策适用于DTC检测。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 独立实验室指的是具有42 CFR 493.43(a)-(b)描述的独立的CLIA许可的机构。（也可参见42 CFR 493.55）。根据42 CFR 493.17(c)(4) 和493.25的规定，实验室不得设计、生产和使用符合CLIA高复杂度检测要求的LDT。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 与LDT相同，上述器械符合FD&C法案对器械的定义，并应遵守FDA法规。 [↑](#footnote-ref-5)
7. FD&C法案201(h)章节规定：

（h）术语“器械”（除用于本章及301(i)、403(f)、502(c)、和602(c)章节外）指的是用于以下目的的器械、装置、工具、机械、人工制品、植入物、体外试剂、或其他相似或相关的制品，包括任何组件。部分或附件：

（1）美国国家处方集、官方版本的美国药典及上述文件的补充文件所认可的制品；

（2）用于人类或动物疾病或其他症状的诊断，或用于治疗、缓解、处理或预防疾病；

（3）用于影响人类或动物身体结构或功能，且不以人体或其他动物体内产生化学作用的方式大乘期预期目的，且其重要功能并非依赖代谢的方式实现。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 在本指南中，合法上市的成分指的是作为一般用途的反应物、免疫组化染色剂、以及其他符合适用的FDA法规要求上市的成分，这些要求如体外诊断用途的标签合理（21 CFR 809.10(a)(4)），以及生产遵守质量体系要求（21 CFR第820部分）。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 更多信息请参见，如，部长顾问委员会关于遗传、健康和社会的报告，“美国基因检测监管系统：卫生和人类服务署要求回应”（2008年4月），见于[http://oba.od.nih.gov/oba/sacghs/reports/sacghs\_oversight\_report.pdf；以及2010](http://oba.od.nih.gov/oba/sacghs/reports/sacghs_oversight_report.pdf%EF%BC%9B%E4%BB%A5%E5%8F%8A2010) FDA公共会议对于“实验室开发检测监管”的支持材料，见于<http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/WorkshopsConferences/ucm212830.htm>。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 根据21 CFR 801.4，“预期用途”指的是器械标签应负法律责任的目标人群。应根据其表述或器械销售环境来确定预期。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 关于21 CFR第803部分规定的医疗器械不良事件报告要求的进一步讨论见本文件D.4部分。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 举例来说，见Buchen, L.“Missing the mark. Why is it so hard to find a test to predict cancer?”Nature 471, 428-432 (2011)，见于[www.nature.com/news/2011/110323/full/471428a.html?s=news\_rss](http://www.nature.com/news/2011/110323/full/471428a.html?s=news_rss)；或部长顾问委员会关于遗传、健康和社会的报告，“美国基因检测监管系统：卫生和人类服务署要求回应”（2008年4月），见于<http://oba.od.nih.gov/oba/sacghs/reports/sacghs_oversight_report.pdf>。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 这些分类见下文D.2部分 [↑](#footnote-ref-12)
14. 除非特别豁免，否则任何分类的医疗器械都适用一般性控制规定。一般性控制包括但不限于：FD&C法案关于禁止伪造和假冒的相关条款，机构注册和器械等级，上市前通知，禁售器械，符合FD&C法案第518章要求的特定补救措施（如通知、修复、替换和退款），记录和报告，限制器械和良好生产规范。FD&C法案(a)(1)(A)部分（21 U.S.C. § 360c(a)(1)(A)）。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 通知的描述见D.3部分。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 针对罕见病的LDT和“传统LDT”的讨论见下文D.5.(a)部分。 [↑](#footnote-ref-15)
17. “针对未满足需要的LDT”的讨论见D.5.(b)部分。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 通知见D.3部分。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 高风险LDT见D.5.(c)部分。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 根据行业的反馈，FDA希望根据风险优先级排序对其他的高风险LDT和中等风险LDT逐步开展审查，优先级通过透明流程来确定，包括适用的专家顾问团队及提供公开评论机会。FDA希望在本指南文件完成后24个月内公布高风险LDT的优先级列表，在4年内公布中等风险LDT的优先级列表。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 见脚注19。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 通知流程见下文的D.3部分。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 不良事件报告要求见下文D.4部分。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 注意，可能列入实施上市前审查要求优先级列表的高风险LDT类别的详细信息见D.5.(d)部分。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 例如，见65 CFR 18230（2000年4月7日）（滥用检测药物OTC检测样本收集系统最终规则）（“但在法律施行的过程中，由于有相应的保护措施确保样本的完整性和检测的准确性，且该保证在家庭、工作、保险和运动环境下是不可用的，因此FDA将继续对上述产品的使用施行强制执行自由裁量。额外的保护包括在法律诉讼中使用证据规则，以及在诉讼程序中代表被告（被质询的对象）。”）；FDA指南草案，滥用筛查检测药物的上市前申请和标签建议（2003年12月），见于<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070612.htm>（“当前，FDA会对现有的法律控制系统中法医（执法）用检测的使用进行监管，例如在法律诉讼中使用证据规则，以及其他在法律诉讼流程中提供的保护。”） [↑](#footnote-ref-24)
26. 这些术语的定义见21 CFR 807.3(d)。本指南使用“制造商”涵盖所有。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 在本指南中，FDA使用术语“上市的预期用途”来指代实验室推广或在任何适用的标签中涵盖的检测的使用场景。虽然FDA一般会认为新型医疗器械包括对已有器械的其他类型的修改（例如技术性改变），但仅在本分章节中，新型LDT并不包括对已有LDT的其他类型的修改。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 对“机构”的定义见21 CFR 807.3(c)。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 针对临床实验室，FDA已经施行了适用于医疗器械使用机构的MDR法规条款（21 CFR 803.3和C子部分）。医疗器械使用机构应在有合理的信息发现器械导致死亡时向FDA报告，以及当有合理的信息发现器械导致或增加死亡或严重损伤时向制造商报告（21 CFR 803.30）。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 当机构的工作人员接受的报告合理地表明发生了可报告事件时，该制造商即“知晓”该事件。（21 CFR 803.3）。 [↑](#footnote-ref-29)
31. 表述“导致或增加风险”指的是死亡或严重损伤是由医疗器械引起或导致，或某种医疗器械是死亡或严重损伤的因素，包括由于故障、功能异常、设计不当或不足、生产、标签或用户使用不当引起的事件。（21 CFR 803.3） [↑](#footnote-ref-30)
32. “严重损伤”指的是危及生命、造成身体功能的永久性损害，或对身体结构造成永久性损害、或需要采取医疗或手术措施来防止造成身体功能的永久性损害，或对身体结构造成永久性损害的损伤或疾病。（21 CFR 803.3）。 [↑](#footnote-ref-31)
33. “医疗护理系统”指的是由相同机构拥有和运营的一系列医院，且共享患者的护理信息，例如（但不限于）药品订单信息、治疗和诊断信息、患者结局等。请注意，在这种情况下，FDA不认为该机构的医疗护理系统内含有签订合同的诊断性实验室。FDA会认为该机构的医疗护理系统拥有且运营诊断性实验室。也请注意“医院”的定义为：“一个独立的机构，其主要运营目的是提供针对特定或一般性医疗疾病的诊断、治疗（如医疗、职业、语言、物理）、手术和其他患者服务。医院包括一般性、慢性疾病、康复、精神疾病、和其他特殊目的的机构。”21 CFR 803.3。 [↑](#footnote-ref-32)
34. 伴随式诊断器械（也称为体外伴随式诊断器械或IVD伴随式诊断器械）是一种提供体外诊断信息的器械，该信息对于某种治疗性产品的安全和有效使用十分关键。关于伴随式诊断器械的其他信息见于指南文件“体外伴随式诊断器械。” <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>。 [↑](#footnote-ref-33)
35. 注意，应最优先施行上市前审查要求的高风险类别的LDT的详细信息见于“机构高度关注的LDT”部分。 [↑](#footnote-ref-34)
36. FDA希望在顾问委员会召开针对LDT风险和实施优先级顺序的会议前发布本指南的草案用于收集评论。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 机构将用于特定感染性疾病，预期用途风险较高的诊断性器械认定为高度关注的器械。例如，当前可用的旨在检测和区分病毒抗体抗原是否存在，从而诊断病毒感染的巨细胞病毒和/或EB病毒血清学器械一般认为是低风险器械。但用于监测感染、免疫缺陷或移植患者的巨细胞病毒或EB病毒水平的新型分子器械则属于高风险器械分类，因为该类患者有较高风险死于感染，尤其是在治疗开始时该检测记录出现假阴性或低病毒量时。 [↑](#footnote-ref-36)
38. 关于FDA现行的第三方审查项目的更多信息见于<http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/premarketsubmissions/thirdparyreview/default.htm>。 [↑](#footnote-ref-37)
39. 根据现行法规，多数I类器械可以免除510（k）上市前通知要求；但一小部分I类器械不能豁免，因此应遵守510（k）上市前通知要求。与此相反，根据现行法规，只有一小部分II类器械可以免除510（k）上市前通知要求，因此，多数II类器械应遵守510（k）上市前通知要求。 [↑](#footnote-ref-38)
40. 根据21 CFR 812.3(m)的规定，重大风险器械的研究需要FDA对IDE申请进行审批。符合21 CFR 812.3(b)所述的非重大风险器械的研究可以认为拥有已批准的IDE，而无需FDA审查和批准申请。 [↑](#footnote-ref-39)