**行业、FDA工作人员和临床实验室指南草案**

**实验室检测（LDT）的FDA通知和医疗器械报告**

*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监管下的器械应用的相关问题，请通过电话1-800-835-4709 或301-827-1800，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1738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. 引言 4](#_Toc498010387)

[B. 背景 5](#_Toc498010388)

[C. 范围 6](#_Toc498010389)

[D. 实验室生产全部LDT的FDA通知 6](#_Toc498010390)

[E. LDT的医疗器械报告 9](#_Toc498010391)

[附录A：FDA通知数据元素 23](#_Toc498010392)

[附录B：不良事件报告要求 27](#_Toc498010393)

**行业、FDA工作人员和临床实验室指南草案**

**实验室检测（LDT）的FDA通知和医疗器械报告**

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

本文件旨在描述临床实验室向FDA通知其生产的检测（LDT）的流程，以及描述21 CFR第803部分对生产LDT临床实验室的医疗器械报告（MDR）要求。LDT指的是用于临床，且由独立的实验室设计、生产及使用的体外诊断器械（IVD）。[[1]](#footnote-0),[[2]](#footnote-1)

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本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**

**LDT背景和法规历史**

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）。[[3]](#footnote-2)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。

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的恰当的监管，对患者造成了潜在的风险。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，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。

与本文件同时发布接受评论的还有指南草案文件《实验室检测（LDT）监管框架》（LDT框架指导性文件），与该文件一致，FDA希望针对LDT，以及生产、制备、传播、混合、组装或加工LDT的实验室施行特定的医疗器械要求。[[4]](#footnote-3)FDA希望通过通知流程收集目前已用于临床的LDT的信息。另外，FDA希望在生产LDT的实验室中施行21 CFR第803部分的要求，报告与LDT相关的安全性因素，并建立与LDT使用相关的任何已知和可疑的不良事件的信息收集机制。FDA相信，无论任何制造商，通过这种监管方式均可以确保健康护理中使用的IVD检测有充足的安全性和有效性保障。

1. **范围**

本文件的目标是解释临床实验室应以怎样的方式通知FDA其生产、制备、传播、复合、或处理的LDT。本指南也提供了如何遵守FDA针对LDT的MDR要求的信息。

1. **实验室生产全部LDT的FDA通知**

下文所描述的通知流程旨在收集实验室所使用的LDT的信息，用以LDT的风险分级以及协助FDA确定在不同类型的LDT中施行上市前审查要求的优先级。

每项LDT通知中应提供的特定信息见本文件附录A。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。

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。

**已经上市的LDT，以及在LDT最终框架指导性文件发布后6个月内上市的新LDT的通知流程：**

对于在最终版LDT框架指导性文件发布日已上市的所有LDT，以及文件发布后6个月内上市的LDT，FDA希望根据21 CFR第807部分的注册和等级要求[[5]](#footnote-4)，继续在生产、制备、传播、复合、或处理[[6]](#footnote-5)LDT的实验室所有者和操作者中施行强制执行自由裁量权，前提条件是实验室的所有者/操作者通知机构，并提供其在最终版LDT框架指导性文件发布6个月内生产的所有LDT的基本信息。

**在LDT最终框架指导性文件发布后6个月后上市的新LDT的通知流程：**

从最终版LDT框架指导性文件发布日后6个月开始，FDA希望根据21 CFR第807部分的注册和等级要求[[7]](#footnote-6)，继续在生产、制备、传播、复合、或处理[[8]](#footnote-7)LDT的实验室所有者和操作者中施行强制执行自由裁量权，前提条件是实验室的所有者/操作者通知机构，并在临床应用前提供其在所有新LDT的基本信息。

**涉及LDT重大变更的FDA通知：**

对于已经提交过通知的LDT，如果实验室对其预期的使用情况做出了重大变更，则FDA会认为该LDT为新型LDT[[9]](#footnote-8)。因此，应在最终版LDT框架指导性文件发布后6个月内，或者，如果在6个月后上市，则应在临床使用前提供新的通知。如果已上市产品的预期使用情况的变化会增加器械的风险，则该通知尤为重要。另外，FDA要求对初步通知后再次对LDT作出重要改变的实验室再次提交通知数据，与FDA沟通上述变更（关于重大医疗器械变更的更多信息见LDT框架指导性文件第D.5（e）章节）。

**不提供通知的实验室：**

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，或在LDT预期使用情况作出重大变更后选择不通知机构并提供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。针对上述实验室，机构在注册和登记要求方面将不会采取常规的强制执行途径。这些要求包括支付注册费用（FD&C法案第738（a）（3）章节；21 U.S.C. 379j（a）（3））、机构建立FDA等级、以及上述机构[[10]](#footnote-9)生产的医疗器械的登记（21 CFR 807.20（a））。

**涉及除LDT外其他医疗器械生产的机构指南：**

FDA对仅生产、制备、传播、复合、或处理LDT的实验室的注册和等级要求施行强制执行自由裁量权。生产、制备、传播、复合、或处理LDT以外的医疗器械的机构必须遵守21 CFR第807部分规定的注册和登记要求，包括支付注册费用（FD&C法案第738（a）（3）章节；21 U.S.C. 379j（a）（3））、在FDA进行机构注册、以及上述机构生产的医疗器械的登记（21 CFR 807.20（a）），包括LDT。FDA不保证针对上述实验室的强制执行自由裁量，因为FDA已经根据上述实验室与其他医疗器械产品相关的活动实施了相应的注册和登记要求。

在完成FDA的注册和登记后，上述机构的所有者和操作者应通过向FDA的统一注册和登记系统（FURLS）提供LDT产品代码“OQS”的方式提供其LDT的登记信息。产品代码是为未通过FDA批准或审批流程获取产品代码的特定LDT产品分配的产品代码。

**寻求FDA批准或审批的LDT注册和登记要求**

一旦实验室向机构提交了LDT的上市前申请（例如上市前审批申请或上市前通知申请（510（k））），则FDA会针对生产、制备、传播、复合、或处理该LDT的机构实施注册和登记要求。实验室寻求LDT上市前批准/审批的理由可以是FDA宣布针对该类LDT实施上市前审查要求（见LDT框架指导性文件草案），也可以是实验室自主选择。

接收FDA审批或批准的LDT制造商不应将此类批准或审批的医疗器械置于“OQS”产品编码目录下。相反，机构应使用FDA在上市前申请的批准/审批中分配于该医疗器械的产品代码。只有当LDT未通过批准或审批时制造商才可以使用“OQS”代码。

1. **LDT的医疗器械报告**

**医疗器械报告（MDR）要求概述**

医疗器械报告（MDR）要求见21 CFR第803部分。MDR法规的一个目标是为FDA和医疗器械制造商提供确定和检测涉及医疗器械的重大不良事件的机制，从而及时检测和纠正问题。该法规对进口商、制造商和使用机构提出了报告要求。

实验室作为医疗器械使用机构接受MDR相关条款的监管[[11]](#footnote-10)（21 CFR 803.10（a）、803.30、803.32和803.33）。规定要求，如果使用器械的机构从任何来源得到信息，表明某种医疗器械已经造成、可能造成、或可能会增加机构内患者死亡风险，则应在得到上述信息的10个工作日内向医疗器械的制造商和FDA报告。21 CFR 803.30（a）（1）。如果使用器械的机构从任何来源得到信息，表明某种医疗器械已经造成、可能造成、或可能会增加机构内患者发生重大损伤的风险，则应在得到上述信息的10个工作日内向医疗器械的制造商[[12]](#footnote-11)提交报告。如果不知道医疗器械制造商的信息，则使用器械的机构必须向FDA报告。21 CFR 803.30（a）（2）。使用医疗器械的机构还应向FDA提交包含本年度报告时间区间内发生的应报告时间的信息的年度报告（见21 CFR 803.33）。

除了强制要求实验室作为医疗器械的使用机构报告不良事件，FDA也要求生产[[13]](#footnote-12)LDT的实验室按照21 CFR第803部分，包括21 CFR 803.10（c）、21 CFR 803.50、和21 CFR 803.52的要求承担报告责任。以下指南旨在帮助临床实验室作为制造商提交不良事件报告，以及满足21 CFR第803部分，包括21 CFR 803.17、21 CFR 803.18、21 CFR 803.53和21 CFR 803.56的要求。

1. **制造商报告要求**

MDR法规要求医疗器械的制造商当其发现[[14]](#footnote-13)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[[15]](#footnote-14)患者死亡风险或严重损伤[[16]](#footnote-15)，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。

医疗器械的制造商（21 CFR 803.3），包括国外制造商应当：

* 根据21 CFR 803.10（c）、21 CFR 803.50、和21 CFR 803.52的要求提交涉及其医疗器械的MDR可报告事件；
* 根据21 CFR 803.53的要求提交5日报告；
* 根据21 CFR 803.56的要求提交补充报告；
* 根据21 CFR 803.50（b）（3）的要求对每项事件进行调查并评估原因；
* 根据21 CFR 803.17的要求建立、维护和实施书面MDR流程；和
* 根据21 CFR 803.18（a）和（e）的要求建立和维护所有涉及医疗器械不良事件的MDR事件的完整档案。

何时提交报告

所有生产临床用LDT的临床实验室均需要按照以下要求以医疗器械制造商的身份向FDA提交MDR报告：

* 当实验室从任何来源得到信息，表明其生产的某种医疗器械出现以下情况时，该实验室应在30自然日内提交每项不良事件的报告：
	+ 可能会导致或增加患者死亡或严重损伤的风险，或
	+ 功能已经出现异常，且继续使用的话，该器械或类似的LDT可能会造成或加剧可报告的死亡或严重损伤。（21 CFR 803.50（a））
* 当实验室发现需要采取医疗措施，防止对公众健康造成不必要风险的重大危害的可报告事件，或发现FDA发出书面要求的可报告事件时，实验室应在5个工作日内提交每项不良事件的报告。（21 CFR 803.53）。
* 当实验室收到先前的报告为提及的可报告信息时，应在1月内提交补充报告。（21 CFR 803.56）。

**如何提交报告**

报告与其LDT相关的不良事件的实验室必须填写MedWatch 3500A表格（见于http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048334.pdf），然后将完整表格邮寄至FDA[[17]](#footnote-16)。

将MedWatch 3500A表格提交至：

食品药品监督管理局

医疗器械和放射卫生中心

医疗器械报告

邮箱地址3002

Rockville，MD 20847-3002

也可以通过电子版形式提交表格。关于电子表格填写的指导见E章节，问题14。

请注意：未在FDA注册和登记，但通过本指南所述流程向FDA提交了LDT通知的实验室应当使用其通知确认号码，而非FDA注册号码，来创建恰当的“制造商报告编码”（MedWatch 3500A表格右上角）。

另外，应在MedWatch 3500A表格题为“D.疑似医疗器械”下的子章节D.4“其他”中纳入术语“产品编码OQS”（除非LDT经过了FDA批准和审批，在该情况下应使用批准/审批流程中分配的产品编码）。

MDR报告（MedWatch 3500A表格）必须包含21 CFR 803.52中描述的，临床实验室作为制造商已知的或合理认为已知的所有信息。合理认为应当已知的信息为：

* 可以通过联系使用该器械的机构、进口商或其他初次报告者获取；
* 由制造商掌握；或
* 可以通过对器械进行分析、测试或其他评价方式获取。

21 CFR 803.50（b）

关于填写MedWatch 3500A表格特定条目的指导见于：<http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/HowToReport/DownloadForms/UCM387038.pdf>。

编码手册见于：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm106737.htm>。

1. **建立、维护和实施书面MDR流程要求**

与其他医疗器械制造商一样，制造用于临床使用的LDT的临床实验室必须建立、维护和实施书面MDR流程。21 CFR 803.17。具体来说，这些流程应包括用于提供指导的内部系统：及时有效的识别、沟通、和评估可能需要满足MDR要求的事件；协助确定事件是否满足MDR报告标准的标准化审查流程或程序；以及及时向FDA提交完整的MDR报告。21 CFR 803.17（a）。

此外，这些流程必须包括关于临床实验室将如何解决文档和记录保存问题的说明：用于评估以确定事件是否可报告的信息；提交给FDA的所有医疗器械报告和信息；为准备年度报告而进行的评估的资料；确保FDA可以及时跟进和检查机构信息的系统。21 CFR 803.17（b）。

实验室作为制造商，还需要建立和维护21 CFR 803.18所要求的MDR事件文件。

有关MDR法规和报告要求的其他指导性文件，请参阅“制造商医疗器械报告”文件：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm094529.htm>。

**作为医疗器械使用机构和制造商报告不良事件**

1. **医疗器械使用机构和制造商的基本不良事件报告义务是什么？**
	1. 21 CFR第803部分规定了医疗器械使用机构和制造商报告不良事件的要求：

医疗器械使用机构和制造商通过统一的报告系统向FDA报告独立的不良事件。医疗器械使用机构和制造商均使用相同的MedWatch 3500A表格进行报告，即“药品和医疗器械经验报告。”21 CFR 803.11（您可以在下列网站找到强制性MedWatch报告表格副本：<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM048334.pdf>）。

如果医疗器械使用机构接收到了关于可报告不良事件的信息，则该机构必须在其发现此不良事件后立即向FDA和/或制造商报告。如果该不良事件涉及死亡，则医疗器械使用机构应填写MedWatch 3500A表格的特定部分，并在接受信息的10个工作日内将表格副本提交至FDA和制造商。如果该不良事件涉及严重损伤，则医疗器械使用机构应在知晓该信息的10个工作日内将报告提交至制造商。21 CFR 803.30。如果无法确定制造商的身份，则机构应在知晓该信息的10个工作日内将不良事件报告提交至FDA。21 CFR 803.30。

制造商从医疗器械使用机构知晓该可报告事件后，应进一步调查该事件，并在MedWatch 3500A表格内补充其他信息。21 CFR 803.50。制造商必须在知晓该不良事件后的30个自然日内向FDA提交完整的MedWatch 3500A表格。21 CFR 803.50。如果根据21 CFR 803.53的规定，该不良事件需要采取医疗措施，则制造商还应在知晓该可报告的MDR事件后的5个工作日内向FDA提交MedWatch 3500A表格。该项要求会在下文的问题6D中进一步讨论。21 CFR第803部分，E子部分。

* 1. 医疗器械使用机构应负责的其他不良事件报告：

医疗器械使用机构必须在每年的1月1日完成并向FDA提交年度报告。21 CFR 803.33。根据21 CFR 803.33的规定，年度报告中的信息必须包括：

* 医疗器械使用机构的医疗保险和医疗补助服务中心（CMS）提供者代码，或由FDA发布的其他用于报告的号码；
* 报告年；
* 机构名称和完整地址；
* 附加或总结的报告总数；
* 年度报告的日期，以及医疗器械使用机构在报告年度内提交的最低和最高的医疗器械报告编码（例如123456790-2001-0001到0895）；
* 医疗器械使用机构负责报告的联系人姓名、职位和完整地址，以及该联系人是否为新的联系人；和
* 在年度报告期间内发生的每项可报告事件的信息（详细信息见21 CFR 803.33 （7）（i-vi））。

年度报告信息必须使用FDA表格3419，或使用FDA根据21 CFR 803.14批准的电子版表格提交。21 CFR 803.33。如果在该期间内未向FDA或制造商提交过报告，则不需要年度报告。21 CFR 803.33（c）。

* 1. 制造商应负责的其他不良事件报告：

制造商应提交针对初次报告时未知或无法获取信息的补充报告。21 CFR 803.56。该信息必须在制造商接收到信息后的1个月内提交。21 CFR 803.56。

1. **作为制造商会对不良事件报告责任带来哪些变化？**

如果除医疗器械使用机构的身份外还作为医疗器械的制造商实体，则您的临床实验室也需要遵守针对制造商的不良事件报告要求。因此，对于涉及LDT的不良事件，您必须同时满足21 CFR第803部分针对医疗器械使用机构的和制造商的报告要求。21 CFR 803.3。本指南旨在帮助您确定在何种情况下临床实验室必须同时满足21 CFR第803部分针对医疗器械使用机构的和制造商的报告要求，以及在何种情况下只需要满足21 CFR第803部分针对医疗器械使用机构的报告要求。

1. **21 CFR第803部分针对医疗器械使用机构和制造商的报告要求的主要不同点是什么？**

作为医疗器械使用机构的和制造商向FDA报告不良事件有几个重要的不同点。医疗器械的制造商要求向FDA而非制造商报告严重损伤事件；填写MedWatch 3500A表格中的其他章节信息；报告具体的器械功能异常；以及向机构提交5日补救措施实践报告。除了填写MedWatch3500A表格外，制造商还应该提交适当的补充MDR报告。

1. **如何获知应作为制造商还是医疗器械使用机构进行报告？**

您仅需要满足作为医疗器械使用机构的不良事件报告要求，还是需要同时满足作为制造商和医疗器械使用机构的报告要求取决于不良事件是否涉及LDT。您仅需要作为医疗器械使用机构进行不良事件的报告还是必须作为制造商报告取决于您对以下问题的答案：

A. 该可报告事件是否涉及实验室所生产的LDT？

如果该可报告事件涉及实验室所生产的LDT，则即使问题LDT所含的关键成分，如分析特定试剂（ASR），并非由您的实验室生产（即实验室对FDA批准/审批过的医疗器械进行了修改，并影响了其适应症或IVD性能），您仍然应当满足作为制造商和医疗器械使用机构的报告要求。21 CFR 803.3。

B. 该可报告事件所涉及的IVD或其他医疗器械是否并非实验室生产的LDT？

如果该可报告事件涉及的IVD或其他医疗器械并非实验室生产的LDT，则您只需要满足作为医疗器械使用机构的报告要求。21 CFR 803.3。

1. **如果不良事件与临床实验室生产的LDT无关，则在何种情况下应当报告该事件？**

当出现下列情况时，您应当满足作为医疗器械使用机构的报告要求：

A. 死亡：

作为医疗器械使用机构，当获知某信息表明某种医疗器械已经造成、可能造成、或可能会增加机构内患者死亡风险，则应在得到上述信息的10个工作日内向FDA和医疗器械的制造商（如果可以确定制造商）报告。21 CFR 803.30（a）（1）。

B. 严重损伤：

作为医疗器械使用机构，当获知某信息表明某种医疗器械已经造成、可能造成、或可能会增加机构内患者发生严重损伤的风险，则应在得到上述信息的10个工作日内向医疗器械的制造商报告，如果无法确定制造商则应向FDA报告。21 CFR 803.30（a）（2）。

1. **如果不良事件与临床实验室生产的LDT相关，则在何种情况下必须作为制造商报告该事件？**

LDT为FD&C法案（FD&C法案第201（h）章节；21 U.S.C. 321（h））监管下的医疗器械；因此，生产和提供临床用LDT的临床实验室认为是医疗器械的制造商。同样，临床实验室也必须遵守21 CFR 803对制造商的报告要求：

A. 死亡：

作为LDT制造商，当获知某信息表明某种由您的临床实验室生产的某种LDT已经造成、可能造成、或可能会增加患者死亡风险，则应在得到上述信息的30个自然日内向FDA报告。21 CFR 803.50（a）（1）。

B. 严重损伤：

作为LDT制造商，当获知某信息表明某种由您的临床实验室生产的某种LDT已经造成、可能造成、或可能会增加患者发生严重损伤的风险，则应在得到上述信息的30个自然日内向FDA报告。21 CFR 803.50（a）（1）。

C. 功能异常

作为LDT制造商，当获知某信息表明某种由您的临床实验室生产的某种LDT已经发生了功能异常，且如果不对该功能异常进行修复，则该类医疗器械（LDT）或您的临床实验室生产的类似器械（LDT）可能会造成或增加患者死亡或发生严重损伤的风险，则应在得到上述信息的30个自然日内向FDA报告。21 CFR 803.50（a）（2）。

D. 补救措施；要求：

作为LDT制造商，当您发现以下情况时，应在5个工作日内向FDA报告不良事件：

1. 发生了可报告事件，且该事件需要采取医疗措施，防止对公众健康造成不必要的风险和严重损害，或

2. 发生了可报告事件，且FDA针对该事件发出了书面请求。

21 CFR 803.53（a）和（b）。

1. **作为LDT制造商，我有义务在30个自然日内（见上述问题6）向FDA报告死亡事件。但作为****医疗器械使用机构，我有一位在10个工作日内（见上述问题5）向FDA报告死亡事件。为满足不同的报告要求，针对同样的事件是否应填写两份独立的MedWatch 3500A表格？**

当事件涉及可报告的死亡时，为了避免两次报告同一事件，您可以填写MedWatch 3500A表格的所有医疗器械章节（跳过第C章），并在10个工作日内向机构提交完整的表格。

作为医疗器械使用机构，您必须填写MedWatch 3500A表格的A-F章节（跳过C章节）。21 CFR 803.32。作为制造商，您必须填写MedWatch 3500A表格的A、B、D、E、G和H章节。21 CFR 803.52。因此，总体来说，您必须填写MedWatch 3500A表格的A、B、D-H章节。21 CFR 803.32和21 CFR 803.52。

1. **“严重损伤”的定义是什么？**

“严重损伤”指的是下列情况的损伤或疾病：

* 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；
* 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。21 CFR 803.3。
1. **“功能异常”的定义是什么？**

“功能异常”的定义是器械无法满足其性能规格或预期的性能。21 CFR 803.3。性能规格包括器械标签上所有声称的功能。21 CFR 803.3。器械的预期性能指的是医疗器械标签规定或上市销售中的预期使用情况。21 CFR 801.4和21 CFR 803.3。

1. **作为****医疗器械使用机构，在报告不良事件时，必须填写MedWatch 3500A表格的哪些部分？**
	1. 在MedWatch 3500A表格的首页右上角，在“UF/Dist report #”处填写医疗器械使用机构编码。UF #是您机构的CMS编码（或FDA分配给您所在机构的编码）、报告提交自然年的4为数字、和本年度内提交的报告序列4位编号的组合（例如1234567890-2011-0001，1234567890-2011-0002等）。
	2. 完成章节A.*患者信息*部分的全部条目。
	3. 完成章节B.*不良事件或产品问题*部分的全部条目。（注：跳过章节C.可疑用药。）
	4. 完成章节D.*可疑医疗器械使用*部分的全部条目。注意，应填写具体医疗器械的编号信息，见于器械或器械标签。
	5. 完成章节*E.最初报告者*部分的全部条目。最初报告者为向医疗器械使用机构提供不良事件信息的个人。
	6. 完成章节F.仅供医疗器械使用机构/经销商填写部分的全部条目。

21 CFR 803.20和21 CFR 803.32。

1. **作为制造商，在报告涉及本临床实验室生产的LDT的不良事件时，必须填写MedWatch 3500A表格的哪些部分？**
	1. 在MedWatch 3500A表格的首页右上角，填写您的“Mfr. report #”。Mfr. report #由您作为制造商向FDA注册和登记时FDA分配的注册编码或向机构通知LDT时分配的通知确认编码、报告提交自然年的4位数字、和本年度内提交的报告序列5位编号的组合（例如9876543210-2011-00001，9876543210-2011-00002等）。您还应该在MedWatch 3500A表格的“UF/Dist report #”部分填写医疗器械使用机构编码（见上文10A）。
	2. 完成章节A.患者信息部分的全部条目。
	3. 完成章节B.不良事件或产品问题部分的全部条目。（注：跳过章节C.可疑用药。）
	4. 完成章节D.可疑医疗器械使用部分的全部条目。对于条目D.3.制造上姓名和地址，填写生产LDT的实验室名称和地址。对于条目D.4.其他编号，如果LDT未经FDA审批或批准，请填写“产品代码OQS”。如果LDT已经经过FDA审批或批准，请填写“产品代码”以及分配给器械的产品特定产品代码。
	5. 完成章节E.最初报告者部分的全部条目。最初报告者为向医疗器械使用机构或制造商提供不良事件信息的个人。
	6. 完成章节F.仅供医疗器械使用机构/经销商填写部分的全部条目。如果对于该事件您既为医疗器械使用机构，也为制造商，则您应当以医疗器械使用机构的身份填写本部分。对于非医疗器械使用机构上报的功能异常事件，制造商提交的内容应包含MedWatch 3500A表格F章节部分的内容。F章节的修改或信息缺失，包括相关的患者问题和器械问题代码均应包含于制造商所提供MedWatch 3500A表格的H.11章节（修改的数据）中。
2. F.13.报告是否发送至制造商？在本部分中“制造商”一词指的是LDT的制造商。
3. F.14：制造商名称/地址。在本部分中“制造商”一词指的是LDT的制造商。因为该信息也要求在G.1章节联系办公室——名称/地址（以及医疗器械生产地址）中填写，因此您可以在F.14章节制造商名称/地址中填写“见G.1.”。
	1. 完成章节G.所有制造商部分的全部条目。
4. G.1：联系办公室——名称/地址（以及医疗器械生产地址）。本部分的信息与LDT制造商相关；因此，请填写提交LDT事件报告的实验室的联系办公室、名称和地址。
5. G.4：制造商接收的日期（月/日/年）。为实验室知晓不良事件的日期。
6. G.5，6和8：该部分不适用于医疗器械。
7. G.7：报告类型。适用于LDT制造商的报告类型仅有3种：5天，初次（即30天报告）和随访。请选择适用于您正在报告的事件的报告类型。
8. G9：制造商报告编码：G9应与您再MedWatch 3500A表格右上角分配于时间的报告编码一致，且在向MedWatch 3500A添加附页时应在在附页上注明。
	1. 完成章节H.仅供医疗器械制造商填写部分的全部条目。作为LDT制造商，无论医疗器械的分析在何处完成，均必须填写完成所有章节的内容。
9. H4：医疗器械生产日期（月/年）。在本部分中，生产日期指的是LDT由您的临床实验室生产的日期。注意：如果LDT是在不同的日期生产的，FDA会将“器械生产日期”认定为实验室生产出LDT的最后一部分和/或可供使用的日期。
10. H.7：如果采取了补救性措施，请勾选类型。选择最合适的补救性措施类型。根据MDR规定，“补救性措施”是常规器械维护或服务范围外采取的，防止MDR可报告事件再次出现必须采取的措施。21 CFR 803.3。FDA认为具体的MDR可报告事件中采取的仅针对一台器械的措施不是补救性措施。21 CFR 803.20，21 CFR 803.32，和21 CFR 803.52。
11. **什么时候必须提交纠正和移除措施的报告？**

根据21 CFR第806部分的规定，必须在采取以下目的启动纠正或清除措施后的10个工作日内向FDA提交书面报告：

* 为了降低器械对健康带来的风险；或
* 为了弥补器械问题可能对健康带来的风险。

纠正和移除措施报告，21 CFR第806部分，规定了报告中必须包含的信息，以及公司在分配纠正/移除报告编号时必须遵循的格式。编号由相关责任公司的注册编号、月/日/年格式的报告日期、该日期内报告顺序的3位数字编码（如001，002，003等）、以及报告类型代码（如“C”为纠正报告，“R”为批准报告）组成。21 CFR 806.10。

再次提醒您，您应在启动上述纠正或移除措施后的10个工作日内向FDA相应的部门办公室提交纠正和移除的报告，报告应包含21 CFR 806.10所规定的信息。

1. **如果在MedWatch 3500A表格中记录生产的LDT相关的不良事件报告，还需要提交纠正和移除措施报告吗？**

MedWatch 3500A表格并不包含21 CFR第806部分规定的所有数据元素，因此不能取代纠正和移除措施报告。但可以将21 CFR第806部分报告附在MedWatch3500A表格中。

另外，21 CFR第806部分应寄送至相应的FDA地区办公室，而MedWatch 3500A表格应提交至FDA总部。

1. **可以****提交电子版报告吗？**

是的，您可以向FDA提交电子版初始和补充报告。关于提交电子版初始和补充报告的信息见<http://www.fda.gov/ForIndustry/FDAeSubmitter/default.htm>。电子版提交相关的指导见电子版医疗器械报告（eMDR）主页：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/ReportingAdverseEvents/eMDR%E2%80%93ElectronicMedicalDeviceReporting/default.htm>。

1. **什么是作为LDT制造商必须提交的补充报告？**

作为LDT制造商，在接收到关于不良事件的其他信息或更新的信息时（这些信息在初次使用MedWatch 3500A表格提交是不可获取或未知的），您有义务在接收信息后的1个月内使用MedWatch 3500A表格向FDA提交补充报告。21 CFR 803.56。您应当通过完成第G.7部分（报告类型）和G.9部分（制造商编码）以及在H.2部分勾选合适的代码来提供与初始申请一致的医疗器械使用机构代码和制造商代码。MedWatch 3500A表格应只纳入新的、改变的、或纠正的信息。已经提交的信息不应重复提交。关于补充报告要求的详细描述见21 CFR 803.56。

1. **对于生产LDT的医疗器械使用机构，是否有额外的MDR要求？**

是的。您需要对当前的MDR流程进行补充，以同时符合作为医疗器械使用机构和作为制造商的MDR报告要求。21 CFR 803.17。

医疗器械使用机构和制造商需要建立和维护MDR事件文档。21 CFR 803.18。对于涉及临床实验室生产的LDT不良事件，需要同时遵守21 CFR 803.18（e）对于制造上的附加要求。

1. **作为LDT制造商，应如何申请豁免和替代报告选项？**

作为LDT制造商，根据21 CFR 803.19（b）和（c）的规定，您可以申请豁免21 CFR第803部分所有的报告要求。FDA经过慎重考虑后，可以批准不良事件报告的豁免或替代报告形式。如果机构批准不良事件报告的豁免或替代报告形式，则其可能会施行其他的报告要求，以确保公众健康。

更多信息请联系MDR政策分部MDRPolicy@fda.hhs.gov。

1. **在哪里可以获取关于医疗器械使用机构或制造商的MDR报告要求的更多信息？**

信息源：

在下列地址获取报告信息：

* MedWatch：FDA安全信息和不良事件报告项目（http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm）。
* 如何报告问题（医疗器械）（http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportaProblem/default.htm）。
* MedWatch编码工具/源文件（http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/ReportingAdverseEvents/EventProblemCodes/default.htm）。
* 医疗器械和放射卫生中心（CDRH）学习页的医疗器械报告（MDR）模块：（<http://www.fda.gov/training/cdrhlearn/default.htm>）。

您也可以向MDR政策分部（MPB）提交关于MDR报告的问题：MDRPolicy@fda.hhs.gov。您也可以参考网站：<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ReportaProblem/default.htm>。

**附录A：FDA通知数据元素**

为了以合适的方式向FDA通知某机构生产的所有LDT，机构的所有者/操作者应当为机构内生产的每项LDT提供以下数据元素。通知信息应当通过FDA网站在线提交。

**1. 实验室名称**

明确您希望在FDA记录中出现的实验室合法名称。

**2. 实验室****联系电子邮件地址**

明确您希望在FDA记录中出现的实验室联系电子邮件地址。

**3. 检测名称**

明确您所描述检测的名称。请注意名称可以使用商品名或实验室用于指代该检测的通用名称。

**4. 每月检测量**

明确实验室每月使用该IVD进行的临床检测的数量。

**5. 预期用途**

提供描述检测预期使用情况的简要陈述。请提供该检测可以用于提供诊断、处理、预防、治疗或缓解的疾病或症状的一般性描述。请注意一项检测可能有多个预期用途。

*示例一：*X尿检测是一项用于定性确定人类尿液中的人绒毛膜促性腺激素（hCG）的免疫检测剂，可以用于早期孕检。

*示例二：*Y是一种定性的体外诊断检测服务，在独立的实验室中进行，使用新鲜冰冻的乳腺癌组织样本的基因表达谱阿里评估患者远端转移的风险。该检测适用于61岁以下、I级或II级乳腺癌、肿瘤大小≤5.0cm、且淋巴结阴性的乳腺癌患者。Y检测的结果与其他临床病理学因素一起，仅可供医生进行预后标记。

**6. 检测的临床使用**

明确以下分类中哪一项可以描述检测所产生的信息的预期临床使用情况。请明确以下列出的选项中所有适用于LDT产生的信息的预期使用情况的选项。如果选择了“其他”选项，请注明该检测预期的临床使用类型。

选项：

* *诊断*
* *预后*
* *监测*
* *风险评估*
* *筛查*
* *确定微生物*
* *治疗选择/监测*
* *其他*

**7. 测量或检测（如被分析物、被测物理量）的是什么？**

明确该检测所测量的被分析物或检测的微生物。

**8. 诊断性器械适用的疾病/症状**

明确该检测适用的疾病或症状类型（如心血管疾病、糖尿病、乳腺癌等）。

**9. 患者人群**

提供检测适应患者人群的简要描述。

示例：罹患II型糖尿病高风险的患者。

**10. 患者人群是否包括儿童患者？（<21岁）**

明确LDT是否适用于21岁及以下的患者。

**11. 样本类型**

明确该检测所使用的所有样本类型。请注意一项检测可能使用多种样本类型。如果选择“其他”请注明检测使用的样本类型。

选项：

* 血清
* 血浆
* 尿
* 全血
* 脑脊液（CSF）
* 骨髓
* 组织
* 微生物培养
* 其他

**12. 检测方法**

明确检测使用的所有检测方法。请注意一项检测可能使用多种检测方法。如果选择“其他”请注明检测使用的检测方法。

选项：

* 血清学
* 流细胞计数法
* 荧光原位杂交（FISH）
* 基因分型/核酸检测法（人类）
* 免疫组织生化（IHC）
* 免疫测定
* 质谱测定
* 微阵列（如基因分型、蛋白质组学、微阵列比较基因组杂交等）
* 用于微生物检测的核酸扩增检测（NAAT）
* 高效液相层析法（HPLC）
* 聚合酶链反应（PCR）
* DNA测序
* 其他

**13. 该检测是否为FDA已经批准/审批的检测的修改？**

请明确该IVD是否为FDA已经批准/审批的检测通过某种方式修改，从而影响器械性能或预期用途。

**14. 如果该检测为FDA已经批准/审批的检测的修改，则做出了哪些修改？**

如果该IVD为FDA已经批准/审批的检测通过某种方式修改后的检测，且修改影响了器械性能或预期用途，则请指明该FDA已经批准/审批的检测进行了哪些修改。请指出所有适用的选项。如果选择“其他”请简要描述该修改。

选项：

* 预期用途变更
* 器械变更
* 流程变更
* 软件修改
* 样本/标本类型变更
* 结果解释报告变更
* 关键阵列组成部分变更
* 其他

**附录B：不良事件报告要求**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **相关不良事件必须报告的器械类型** | **报告副本接收人** | **不良事件报告的时间框架** | **MedWatch 3500A表格必须完成的部分** |
| **1. 您的临床实验室生产的LDT，即作为LDT制造商的报告。** | * 死亡（21 CFR 803.50）
 | * FDA
 | * 在知晓该事件后的30个自然日内。
 | 所有报告：* A.患者信息；
* B.不良事件或产品问题（跳过章节C）
* D.疑似医疗器械；
* E.初始报告人；
* G. 所有制造商；和
* H. 仅医疗器械制造商。
 |
| * 严重损伤（21 CFR 803.50）
 | * FDA
 | * 在知晓该事件后的30个自然日内。
 |
| * 功能异常（21 CFR 803.50）
 | * FDA
 | * 在知晓该事件后的30个自然日内。
 |
| * 为了防止对公众健康造成实质性损害的风险或在FDA的要求下采取的纠正措施。（21 CFR 803.30）
 | * FDA
 | * 通过任何途径知晓需要采取补救的需求后的5个工作日内，包括趋势分析，或接受来自FDA的5日报告要求。
 |
| **2. 医疗器械并非为您的临床实验室生产的LDT，即仅作为医疗器械使用机构报告。如果您同时作为医疗器械使用机构和制造商报告，则您必须同时满足本部分的要求和本表格第1部分列出的要求。** | * 死亡（21 CFR 803.50）
 | * FDA和
* 器械制造商
 | * 在知晓该事件后的10个工作日内。
 | 所有报告：* A. 患者信息；
* B. 不良事件或产品问题（跳过章节C）
* D. 疑似医疗器械；
* E. 初始报告人；
* F. 仅限医疗器械使用机构/医疗器械经销商。
 |
| * 严重损伤（21 CFR 803.50）
 | * 器械制造商或
* 当制造商不确定时FDA
 | * 在知晓该事件后的10个工作日内。
 |
| * 可以自愿报告功能异常
 | * FDA或
* 器械制造商
 | * 不要求。自愿报告可以在任何时间提交。
* 3500自愿报告表格链接：https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/。
 |



1. 独立的实验室指的是拥有独立的CLIA许可的机构，见于42 CFR 493.43(a)-(b)（也见于42 CFR 493.55）。LDT仅可以由满足42 CFR 493.17(c)(4)和493.25中CLIA规定的高复杂度检测要求的实验室设计、生产和使用。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 本指南的范围与行业、FDA工作人员与临床实验室指南草案；实验室检测（LDT）监管框架的范围一致。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 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、器械、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实现主要预期目的，且其重要功能并非依赖代谢的方式实现。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 上述术语的定义见21 CFR 807.3（d）。本指南中使用“制造商”来包含上述所有。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 根据42 CFR 493.43(a)-(b)的规定，实验室指的是具有独立的CLIA许可的机构。（也见于42 CFR 493.55） [↑](#footnote-ref-4)
6. 上述术语的定义见21 CFR 807.3（d）。本指南中使用“制造商”来包含上述所有。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 见上文脚注3。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 见上文脚注4。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 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-8)
10. “机构”的定义见21 CFR 807.3（c）。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 根据21 CFR第803.3部分的定义，“医疗器械使用机构”指的是“医院、非固定式手术机构、护理室、门诊诊断机构、或门诊治疗机构”。本指导性文件关注的提供LDT的实验室。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 请注意，对于LDT而言，实验室既是医疗器械使用机构，也是制造商。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 根据21 CFR 803.3的规定，制造商是指“任何通过化学、物理、生物或其他流程生产、制备、宣传、符合、组装或处理器械的个人”。因此，该定义也包括了涉及和生产LDT，或对FDA已经批准/审批的医疗器械作出重大修改的实验室（如对性能或预期用途进行修改）。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 当机构内的人员获取报告表明已经发生了可报告的不良事件，则认为该制造商已“知晓”该事件。（21 CFR 803.3）。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 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-14)
16. “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-15)
17. 21 CFR第803部分的MDR法规与2014年2月14日进行了修订，修订条款要求医疗器械的制造商和进口商以电子版格式向FDA提交MDR（包括补充报告）。79 FR 8832。修正条款于2015年8月14日生效。Id。根据21 CFR 803.19的规定，在修正条款生效后，除非FDA颁发豁免许可，否则LDT的制造商必须以电子版格式向FDA提交MDR（包括补充报告）。Id。 [↑](#footnote-ref-16)