**治疗产品临床研究中使用的研究型体外诊断器械**

**行业、美国食品药品监督管理局工作人员、申办者和机构审查委员会指南草案**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见使用。**

**文件发布日期：2017年12月18日**

贵司应在《联邦公报》发布指南草案有效性通知后90天内提交关于本文件草案的意见和建议。请提交电子意见至<https://www.regulations.gov>。请将书面意见提交至美国食品药品监督管理局（5630 Fishers Lane, rm.1061, Rockville, MD 20852）文档管理人员所有意见请注明《联邦公报》发布通知中所列的案卷编号。

有关本文件中隶属于CDRH监管的器械的问题，请联系CDRH的体外诊断和放射健康办公室，电话：301-796-5711，或David Litwack，电话：301-796-6697或[Ernest.Litwack@fda.hhs.gov](mailto：Ernest.Litwack@fda.hhs.gov)。有关本文件中隶属于CBER监管的器械的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010联系对外信息、外联与发展办公室（OCOD）。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生和公众服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械与放射健康中心**  **生物制品评价和研究中心** |

**前言**

**其他副本**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

可从互联网获取其他副本。同时，也可发送电子邮件请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)接收指南副本。请使用文件编号1400025识别贵司请求的指南。

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

其他副本可从生物制品评审和研究中心（CBER）沟通、外联与发展办公室（OCOD）获得，地址：马里兰银泉市新罕布什尔大道10903号71栋3128室，邮编20993-0002，或拨打1-800- 835-4709或240-402-8010，通过电子邮件，[ocod@fda.hhs.gov](电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov)或通过互联网登录<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>网址获得。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97321881)

[II. 背景 2](#_Toc97321882)

[III. 政策 3](#_Toc97321883)

[A. 什么是研究型体外诊断器械？ 3](#_Toc97321884)

[B. 临床试验用器械豁免法规和研究中的研究型体外诊断器械风险 5](#_Toc97321885)

[1） 重大风险（SR）器械 6](#_Toc97321886)

[2） 非重大风险（NSR）器械 7](#_Toc97321887)

[3） 临床试验用器械豁免研究 8](#_Toc97321888)

[C. 评估治疗性产品临床研究中使用的研究型体外诊断器械是否存在重大风险 8](#_Toc97321889)

[1） 进行风险确定时需考虑的因素 9](#_Toc97321890)

[2） 研究型体外诊断器械风险和治疗性产品临床研究设计 10](#_Toc97321891)

[3） 临床研究过程中研究型体外诊断器械风险如何变化 13](#_Toc97321892)

[D. 在治疗性产品临床研究的背景下，对IRB和申办者评估研究型体外诊断器械的建议 ……………………………………………………………………………………………..13](#_Toc97321893)

[1） 申办者提交给IRB的材料中应包含的信息 14](#_Toc97321894)

[2） IRB审核问题建议 15](#_Toc97321895)

[3） 申办者何时可以开始涉及研究型体外诊断器械的使用的治疗性产品试验？ 17](#_Toc97321896)

[E. 关于治疗性产品的临床研究中研究型体外诊断器械的使用以及遵守临床试验用器械豁免法规的常见问题 17](#_Toc97321897)

[F. 研究型体外诊断器械信息纳入新药临床试验 18](#_Toc97321898)

[G. 管理同一研究的临床试验用器械豁免和新产品上市前注册申请 19](#_Toc97321899)

[H. Q-申报咨询会议 20](#_Toc97321900)

[附录申办者的重要考虑事项 21](#_Toc97321901)

[A. 临床试验用器械豁免应用的内容 21](#_Toc97321902)

[B. FDA对临床试验用器械豁免申请的审查 24](#_Toc97321903)

**治疗产品临床研究中使用的研究型体外诊断器械**

**行业、美国食品药品监督管理局工作人员、申办者和机构审查委员会指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规 的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

个性化医疗（也称“精准医疗”）依靠使用*体外*诊断（IVD）器械[[1]](#footnote-0)来检测和测量疾病或其他状况的生物标志物和其他个体特征，从而更好地指导患者治疗。随着个性化药物的不断发展，越来越多的治疗产品临床研究（此处也称为治疗性产品试验或研究）正在使用研究型体外诊断器械来指导此类研究中的受试者管理。[[2]](#footnote-1)在某些情况下，这导致了体外伴随诊断器械的研发，获得批准后，该器械对于安全有效地使用治疗产品至关重要。[[3]](#footnote-2)在治疗性产品试验中使用研究型*体外*诊断器械所产生的信息可能会影响纳入受试者治疗的重要方面，进而直接影响受试者在研究期间可能接触的治疗性产品类型或治疗管理策略。因此，在治疗性产品试验中使用研究型体外诊断器械可能对受试者造成重大风险。FDA担心，申办者（包括申办者-研究者）和IRB可能并不知晓，许多用作治疗性产品试验关键部分的体外诊断器械属于临床试验用器械。本指南文件旨在告知利益相关方（包括审核临床研究的机构审查委员会（以下简称IRB））和申办者，除研究型新药（IND）法规（《美国联邦法规》第21篇第312部分）外，无论器械的来源或制造商如何，包括研究型体外诊断器械在内的治疗性产品[[4]](#footnote-3)试验还需符合FDA的临床试验用器械豁免（IDE）法规（《美国联邦法规》第21篇第812部分）规定。

此外，本指南旨在帮助申办者和IRB确定治疗产品研究中使用的研究型体外诊断器械的风险性质，从而简化决策过程，并提供以下方面信息：（I）对于评估研究型体外诊断器械风险极为重要的定义和概念（请参见第III.A - III.C节）、（ii）申办者和IRB在遵守临床试验用器械豁免要求方面的职责和责任（第III.D - III.G节）和（iii）FDA关于在临床试验用器械豁免申请阶段提交重大风险研究型体外诊断器械信息的建议和要求（附录）。本文件中提供的信息与FDA关于体外诊断器械一般研究用途的规定一致。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 背景**

与作用于患者或在患者体内的其他类型的器械不同，体外诊断器械通常用于从患者体内取出或源自患者体内的样本。[[5]](#footnote-4)尽管体外诊断器械在体外使用，但其仍然可能对患者造成风险，例如，当其提供的检测结果不准确时，可能误导患者的医疗管理决策。当研究型体外诊断器械的结果用于指导治疗性产品试验中的受试者管理时，例如对受试者进行选择或分类、为受试者分配治疗性产品组或剂量，或监测治疗反应时，此类风险会扩大到研究型体外诊断器械的使用方面。鉴于靶向治疗产品开发项目和潜在应答生物标志物的数量不断增加，此类用途已变得更加常见。

研究型体外诊断器械是一种属于被研究对象的体外诊断器械（即用于疾病或其他状况诊断的试剂、仪器或系统[[6]](#footnote-5)），[[7]](#footnote-6)，因此需符合临床试验用器械豁免法规（《美国联邦法规》第21篇第812部分）的规定。按照临床试验用器械豁免法规，可对研究型体外诊断器械进行装运，并在研究中予以使用，同时需提供保护研究受试者安全的措施。根据临床试验用器械豁免法规，临床试验用器械需要获得批准的临床试验用器械豁免，根据《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条予以豁免的除外。根据《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条，研究型体外诊断器械通常可免受大部分临床试验用器械豁免法规的约束。

如《美国联邦法规》第21篇第812.40所述，申办者负责确保IRB对研究的审批。[[8]](#footnote-7)申办者-研究者，[[9]](#footnote-8)既是研究的申办者又是研究者[[10]](#footnote-9)，同时负责确保IRB的审批。申办者可能无法适当确认和确定治疗性产品试验中使用的体外诊断器械的IRB研究状态。FDA还担心申办者和/或IRB可能无法充分评估和/或说明与研究型体外诊断器械相关的风险。以下章节旨在向申办者和IRB提供更多信息，从而就与体外诊断器械的研究状态、应进行的风险评估以及《美国联邦法规》第21篇第50、56和812部分中适用于研究型体外诊断器械的要求相关的问题进行澄清。

**III. 政策[[11]](#footnote-10)**

**A. 什么是研究型体外诊断器械？**

研究型体外诊断器械是一种体外诊断器械，“属于被研究对象”（《美国联邦法规》第21篇第812.3（g）条）。研究定义为“为确定器械安全性或有效性而涉及一名或多名受试者的临床调查或研究”（《美国联邦法规》第21篇第812.3（h）条）。[[12]](#footnote-11)当研究型体外诊断器械用于指导治疗性产品试验中受试者的治疗管理，且除提供研究型治疗性产品的安全性和有效性信息外，试验结果还提供了关于研究型体外诊断器械的安全性和有效性信息时，FDA认为该试验符合《美国联邦法规》第21篇第812.3（h）的定义。治疗产品研究中使用的研究型体外诊断器械可能是，例如，新型体外诊断器械、在美国合法上市[[13]](#footnote-12)用于不同预期用途的体外诊断器械[[14]](#footnote-13)，或合法上市但其技术特征发生重大变化的体外诊断器械。重要的一点是，申办者和IRB应考虑对合法上市的体外诊断器械所做的更改（包括对体外诊断器械标签的更改）是否会导致该器械成为临床试验用器械，如是，则应遵守临床试验用器械豁免法规。例如，对已许可或已批准的体外诊断器械进行的更改可能会确定新的患者群体、新的标本类型或两者兼有，将使研究型体外诊断器械用于新的预期用途。一项试验可很好地说明这一点，为确定患者是否应接受曲妥珠单抗治疗，如批准用于测量*乳腺癌患者*HER2水平的试验用于测量*肺癌患者*HER2水平，目的是确定患者是否应接受曲妥珠单抗治疗，此类试验将被视为临床试验中的研究型试验）。[[15]](#footnote-14)合法上市且根据已获得许可或批准（且未予以修改）的预期用途和使用适应症用于治疗性产品试验的体外诊断器械，不视为临床试验用器械，因此，其不受临床试验用器械豁免法规的约束。

**B. 临床试验用器械豁免法规和研究中的研究型体外诊断器械风险**

临床试验用器械受临床试验用器械豁免法规的约束。研究型体外诊断器械的法规要求由使用该体外诊断器械给受试者带来的风险决定。临床试验用器械豁免法规说明了三类器械研究：重大风险（SR）研究、非重大风险（NSR）研究和豁免研究。申办者和IRB应了解这些类别之间的差异，并适当评估与治疗性产品试验中使用研究型体外诊断器械相关的风险，这一点极其重要。应对各种体外诊断器械（包括合法上市用于不同预期用途的器械和合法上市但经过重大修改的器械）进行评估，以确定其是否属于重大风险、非重大风险或应予以豁免。

研究型体外诊断器械在治疗性产品试验中的预期用途（需要根据该用途确定体外诊断器械是属于重大风险、非重大风险或应予以豁免）取决于体外诊断器械如何纳入临床试验方案，包括试验结果将如何影响治疗分配或以其他方式影响研究受试者的临床管理。对研究型体外诊断器械在研究风险确定受理前咨询会议（Q- submission）中的预期用途进行说明时（请参见第III.H节有关提交研究风险确定Q- submission（利用Q-SUBMISSION流程）或临床试验用器械豁免提交材料（《美国联邦法规》第21篇第812.25（a）条）中所含研究计划的其他信息，应提及本指南附录“预期用途”一节中所述的信息类型。

以下关于风险性质的论述是针对根据临床试验用器械豁免法规进行的器械研究，并非旨在指导FDA在其他情况下的风险评估，包括FDA对根据FDA的体外诊断器械分类进行的潜在风险评估。此外，在治疗性产品试验中对于研究型体外诊断器械的风险评估或根据临床试验用器械豁免法规确定豁免，与确定该试验是否需要新产品上市前注册申请无关。关于该主题的一般性讨论，请参阅题为“重大风险和非重大风险医疗器械研究”的指南（<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126418.pdf>）。

**1） 重大风险（SR）器械**

按照《美国联邦法规》第21篇第812.3（m）条定义，重大风险（SR）器械指满足以下条件的临床试验用器械豁免：

（1）拟用作植入物，并对受试者的健康、安全或福利构成潜在的严重风险；

（2）声称或声明为用于支持或维持人类生命，并对受试者的健康、安全或福利构成潜在的严重风险；

（3）在诊断、治疗、缓解或治疗疾病或以其他方式预防人类健康受损方面具有重大用途，并对受试者的健康、安全或福利构成潜在的严重风险；或者

（4）在其他方面会对受试者的健康、安全或福利造成潜在的严重风险。

第812.3（m）（3）和（4）条尤其与本指南中所述的研究型体外诊断器械在治疗性产品试验中的使用相关。如不正确的检测结果导致误诊和/或受试者护理管理不善，则可能造成重大风险。例如，如采用一种具有显著毒性的药物进行治疗，且预计仅对标志物阳性人群产生疗效，则假阳性检测结果可能导致没有标志物的受试者接受药物治疗，因此存在发生严重不良事件的风险，预期无任何获益。请注意，根据《美国联邦法规》第21篇第812.3（m）条，相关的考虑因素是是否存在严重风险的可能性，而非发生严重损害的可能性。即使治疗的选择无需根据研究型体外诊断器械结果进行，侵入性取样[[16]](#footnote-15)（例如，某些活组织检查或取样程序）也可能产生重大风险。

关于风险评估主题的更详细讨论，请参见本指南第III.C节。

**2） 非重大风险（NSR）器械**

FDA可能会在治疗性产品试验中考虑某些非豁免的研究型体外诊断器械，以提出视为非重大风险的风险类型（《美国联邦法规》第21篇第812.3（m）条）。在这种情况下，研究型体外诊断器械被视为非重大风险（NSR）器械。

如治疗性产品试验中的研究型体外诊断器械被视为非重大风险器械，则该试验的临床试验用器械豁免已获得批准，即，如申办者符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（b）条所述的简化临床试验用器械豁免要求（包括获得IRB对该试验的批准和遵守《美国联邦法规》第21篇第50部分规定的知情同意要求），则开始试验前，申办者无需提交临床试验用器械豁免申请并获得FDA批准。[[17]](#footnote-16)

即使器械用于治疗性产品研究，也无需将非重大风险研究告知相关FDA器械审核中心（无论是医疗器械与放射健康中心（CDRH）还是生物制品评审和研究中心（CBER））。[[18]](#footnote-17)申办者确定治疗性产品试验中使用的研究型体外诊断器械属于非重大风险器械，并将研究提交给IRB时，IRB会对试验进行初始审核、批准（如适用）和持续审核（请参见本指南第III.D节）。如通过相关信息获知，研究型体外诊断器械对受试者的安全构成不合理的风险（例如，该信息表明，治疗性产品试验中使用的研究型体外诊断器械是非重大风险器械，已产生重大损害，即使IRB同意申办者的意见，即当前器械属于非重大风险器械），FDA可暂停试验[[19]](#footnote-18)，并可要求在继续试验之前提交并批准临床试验用器械豁免（《美国联邦法规》第21篇第812.20（a）条）。

**3） 临床试验用器械豁免研究**

如涉及研究型体外诊断器械的试验符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）所述的标准，其可无需遵守临床试验用器械豁免法规中的大多数要求。[[20]](#footnote-19)这些试验被视为“豁免研究”与本指南最相关的一点是，就《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）（3）条规定的豁免研究而言，研究中使用的研究型体外诊断器械必须根据《美国联邦法规》第21篇第809.10（c）条进行标记，且检测（I）必须是非侵入性检测，（ii）不得要求实施具有重大风险的侵入性取样程序，（iii）不得故意或有意将能量引入受试者，以及（iv）不得在未通过另一种医学上已确定的诊断产品或程序确诊的情况下将其作为诊断程序。[[21]](#footnote-20)根据《美国联邦法规》第21篇第809.10（c）（2）（ii）条，此类器械在正式商业销售前装运或交付用于产品测试时，所有标签必须包含以下声明，并贴在显眼位置：“仅用于研究用途。本产品的性能特点尚未确定。"

即使根据《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条规定，器械研究免于遵守临床试验用器械豁免法规的大多数要求，此类研究仍需符合《美国联邦法规》第21篇第812.119条（临床研究者的资格取消）、《美国联邦法规》第21篇第50部分（知情同意）和《美国联邦法规》第21篇第56部分（IRB）的适用要求。[[22]](#footnote-21),[[23]](#footnote-22)有关豁免的研究型体外诊断器械调查的更多信息，请参见题为“体外诊断器械研究-常见问题”的指南（<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM071230.pdf>）。

**C. 评估治疗性产品临床研究中使用的研究型体外诊断器械是否存在重大风险**

由于使用非豁免研究型体外诊断器械的监管要求因使用风险不同而不同，申办者应在临床研究的规划阶段评估体外诊断器械风险。风险将很大程度上取决于体外诊断器械错误或不准确结果（例如，假阳性或假阴性）的临床后果。风险确定应考虑每次试验以及使用的研究型治疗产品和研究型体外诊断器械可能特有的因素。

以下各节提出了一些问题，旨在帮助申办者和IRB在对治疗性产品试验中的研究型体外诊断器械进行风险确定时评估关键因素，并说明临床试验设计通常如何影响研究型体外诊断器械使用的风险。

**1） 进行风险确定时需考虑的因素**

本节介绍了申办者和IRB在评估治疗性产品研究中使用研究型体外诊断器械存在的风险时应考虑的关键问题。这些问题主要考虑了如何使用体外诊断器械结果、这种使用的潜在后果，以及与研究具体情况相关的一些其他因素。这些问题的答案将有助于申办者和IRB评估试验是否涉及《美国联邦法规》第21篇第812.3（m）条定义的重大风险器械。

**a.使用研究型体外诊断器械试验的结果是否会导致某些研究受试者放弃或延迟已知有效的治疗？**

研究型体外诊断器械的结果指导受试者使用研究型治疗产品时，替代疗法的可获得性和这些替代疗法的性质可能会影响错误结果给受试者造成的风险水平。例如，对于某些人群而言，没有其他治疗方案，所有其他治疗方案已用尽，或护理标准仅提供边际效益，针对此类人群进行了调查，由于研究型治疗产品可能不会比受试者可获得的替代产品带来更大的风险，研究型体外诊断器械使用的错误结果所导致的潜在危害可能会更低。同样，如使用研究型治疗产品的治疗不会干扰以后使用后续治疗（已知有效疗法）可能产生的有效性（即，延迟接受已知有效疗法不会不可逆地降低受试者的病情），则错误的研究型体外诊断器械结果的风险可能较低。但是，如护理标准或其他替代方案极为有效，或者延迟接受已知有效疗法会不可逆地降低受试者的病情，则错误的研究型体外诊断器械结果可能会造成更大的潜在伤害。

**b.使用研究型体外诊断器械的结果是否会使受试者面临安全风险，这些安全风险超过对照组疗法或非试验性护理标准所遭遇风险的安全风险（例如，研究型治疗产品的引发的不良事件）？**

评估研究型体外诊断器械的使用风险时，应考虑研究型治疗产品的风险。例如，当药物的副作用最小时，就登记或者治疗组分配而言，与研究型体外诊断器械使用相关的风险通常会降低，因为错误的检测结果预计不会造成严重伤害。然而，对具有显著毒性的研究型治疗产品的研究表明，与研究型体外诊断器械使用相关的风险通常会更大，因为错误的检测结果可能会使受试者不必要地暴露于治疗产品的毒性之下。

**c.基于根据关于生物标志物和研究型治疗产品之间关系的现有知识，研究型体外诊断产生的不正确结果是否可能给受试者带来潜在的严重风险？**

从研究型体外诊断中获得的结果与研究型治疗产品的潜在安全性和有效性之间关系的现有知识，应独立于对第III.C.1.a节和第b节中所提问题的回答进行考虑。例如，如有力（如临床）证据能证明具有严重副作用的研究型治疗产品可能仅在检验结果呈阳性人群中有效，则无论护理标准或替代疗法的相对安全性和有效性如何，用于确定阳性受试者的研究型体外诊断器械可能具有更高的风险。

可能需要依赖于临床前研究来决定研究型治疗产品应限于试验定义的人群。然而，定义生物标志物阳性或阴性人群所需的证据通常在早期临床试验或正在进行的试验过程中获得。因此，最初为非重大风险（NSR）的研究型体外诊断器械（例如：用于分层）可能在同一治疗产品研究的后期，甚至特定试验的中期变成重大风险（SR）。以下第III.C.3节讨论了风险的监控和变化。

**d.研究型体外诊断器械的使用是否需要不属于护理标准一部分的损伤性取样？**

如使用损伤性取样采集样本以进行研究型体外诊断试验，且该取样并非护理标准的一部分（例如，如需要额外的肿瘤活检或额外的手术程序以获得用于试验的样本），则无论与错误结果相关的风险如何，体外诊断器械可能为重大风险（SR）。

**2） 研究型体外诊断器械风险和治疗性产品临床研究设计**

本节介绍了在一些常用的治疗性产品试验设计背景下，研究型体外诊断器械的一些预期用途。为评估风险，了解研究型体外诊断器械的预期用途如何影响试验受试者的医疗治疗非常重要。

请注意，以下示例中描述的与试验设计和其他用途相关的风险，未参考可能因错误结果而影响总体风险的其他信息。如前一节所述（第III.C.1节），在做出最终风险决定时，还应考虑研究型治疗产品的预期副作用和其他因素。

• **研究招募。**研究型体外诊断器械可用于确定符合纳入资格的受试者。目标通常是确定受试者中哪些最有可能受益于治疗（疗效），或确定排除哪些最有可能遭受毒性而无显著获益的受试者。基于错误的研究型体外诊断结果的错误受试者分类，会导致治疗可能使患者不必要地暴露于毒性之下或次优治疗。

•  **严重不良反应预测。**研究型体外诊断器械可用于确定可能因使用研究型治疗产品治疗而出现严重不良反应风险增加的受试者，以及因该原因需接受额外或不同监测或治疗程序的受试者。同样，研究型体外诊断器械也可以用于确定不良反应风险降低的受试者，因此，体外诊断结果可以证明减少监测是合理的。考虑到体外诊断器械在预测研究型治疗产品严重不良反应风险方面的作用，由于对不正确的检测结果采取行动可能造成一定危害，因此该方法的使用可能具有较高的潜在风险。研究型治疗产品的试验已经开始进行时，可以确定研究型体外诊断器械用于预测严重不良反应风险的潜在用途。这可能导致研究型体外诊断器械的使用发生变化，且相关风险会从试验开始时的较低风险变为试验过程中的较高风险（参见以下第III.C.3节）。

•  **给药。**如该产品的治疗窗口期较窄和/或在疗效窗口外具有有害作用，则该产品的安全性和有效性通常与给药剂量密切相关。当给药剂量过高或过低可能造成严重风险时，如使用研究型体外诊断器械来确定受试者应接受的剂量，可能具有较高风险。

**• 监测。**当为了调整治疗（如方案、剂量、停用）以维持适当的治疗或安全界限而用于确定对研究型治疗产品的反应时，研究型体外诊断器械通常具有较高的风险。

•  **分配受试者至研究组。**研究型体外诊断器械可用于将招募的受试者分配到特定研究组。有关分配的风险取决于研究的设计（下面提到了一些示例）。但是，如一项研究设计涉及不同试验设计组合，且在试验的任何特定组成部分中使用研究型体外诊断器械皆具有高风险，则该研究型体外诊断器械风险较高。

o 分层研究设计利用研究型体外诊断结果将受试者分为试验阳性亚组或试验阴性亚组，然后在每个亚组内随机分配到研究型治疗产品组或试验对照组。当每名受试者都有同等机会加入研究型治疗产品组或试验对照组时，研究型体外诊断器械的风险通常较低，因为其使用并不会决定治疗选择。在某些情况下，诊断结果有助于增加被分配到特定组的概率，但不是唯一的决定因素。该情况下，与研究型体外诊断器械使用相关的风险程度将取决于结果对该概率的贡献程度。

o 适应性研究设计通常分阶段进行，根据早期的结果，采用纳入/排除的标准或方法将受试者分配到后期治疗组。[[24]](#footnote-23)在该类试验中，研究型体外诊断器械早期使用可能存在非重大风险（NSR）；然而，体外诊断器械在后续阶段的使用可能不同，并可能带来额外的风险。当研究型体外诊断器械的使用在适应性试验的后期变为重大风险（SR）时，将需要FDA批准临床试验用器械豁免申请，以便在试验中继续使用研究型体外诊断器械（参见以下第III.C.3节）。

**• 回顾性研究。**回顾性研究涉及受试者被纳入试验后或试验完成后的分析样本。大多数情况下，如研究型体外诊断结果不影响治疗，则认为该体外诊断器械风险较低，且如该体外诊断器械符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）（3）条中的标准，则可免除大多数临床试验用器械豁免法规要求（参见上文第III.B.3节）。前瞻性回顾性研究中，采集样本的目的非常明确，是为了进行回顾性分析，在标准患者护理外，可能存在与样本采集相关的风险。

请注意，某些试验特征本身并不影响研究型体外诊断器械风险的确定。其中包括试验的规模和阶段、针对研究型治疗产品提出的治疗“基线”以及患者参与其他试验的潜在途径。

**3） 临床研究过程中研究型体外诊断器械风险如何变化**

当研究型体外诊断器械在临床研究初期为非重大风险（NSR），但在后期变为重大风险（SR）时，或当重大风险（SR）研究型体外诊断器械被引入临床研究时，在临床研究中使用重大风险（SR）研究型体外诊断器械之前，需先根据《美国联邦法规》第21篇第812.20（a）（2）条和《美国联邦法规》第21篇第812.30（a）条获得FDA对临床试验用器械豁免申请的批准。可通过多种方式将研究型体外诊断器械引入临床研究，或在临床试验过程中改变研究型体外诊断器械的使用。

• 试验期间收集的安全性和结果数据，及其他信息可能会改变研究型体外诊断器械的风险。例如，如试验早期受试者的结果显示，在生物标志物阳性人群中，副作用比预期更严重或改善更少，则使用研究型体外诊断器械检测该生物标志物的风险评估可能改变。

• 在试验过程中被纳入预先计划和有条件更替的适应性临床试验设计可能会随着试验的进展改变研究型体外诊断器械的使用。应考虑改变体外诊断器械的使用带来的风险。

• 针对现有的研究型新药（IND）临床试验申请，新方案或修订的研究方案可能引发或改变研究型体外诊断器械的风险。例如，第一阶段试验可能不包括体外诊断器械，也可能包括临床试验用器械豁免或非重大风险（NSR）体外诊断器械。但是，在同一研究型新药临床试验（IND）下进行的后续第二阶段试验可能会添加重大风险（SR）器械的使用，或改变研究型体外诊断器械的使用，从而进行重大风险性（SR）体外诊断。

该情况下，申办者需要根据《美国联邦法规》第21篇第812.20条向FDA提交一份临床试验用器械豁免申请；在FDA批准临床试验用器械豁免申请（《美国联邦法规》第21篇第812.20（a）（2）条和812.30（a）条）之前，研究型体外诊断器械不能用于第二阶段试验。建议在临床研究期间持续进行监测，以监测研究型体外诊断器械的风险。对于重大风险（SR）研究，临床试验用器械豁免申请的时间由申办者自行决定，且在临床研究中使用具有重大风险（SR）的研究型体外诊断器械之前，应为FDA审核规划出足够的时间。FDA建议在开始试验的第一阶段之前，如需要，应与相关中心（医疗器械与辐射健康中心（CDRE）或生物制品评审和研究中心（CBER））通过Q-submission流程（参见第III.H节）进行交流。该类交流可能有助于FDA对未来的临床试验用器械豁免申请的审核，并可能为申办者提供有关临床试验用器械豁免过程的更大可预测性。

**D. 在治疗性产品临床研究的背景下，对IRB和申办者评估研究型体外诊断器械的建议**

美国使用研究型体外诊断器械进行试验的各个地点均被视为临床试验机构。无论试验只涉及一个研究点还是涉及多个研究点，试验申办者都有责任确保获得IRB的审查和批准（《美国联邦法规》第21篇第812.40条）。

作为临床研究审核的一部分，IRB的各项审核必须考虑申办者对研究型体外诊断器械的风险判定（《美国联邦法规》第21篇第56.108、56.111、812.2（b）（1）（ii）、812.62和812.66条）。如申办者及其IRB不能就研究型体外诊断器械提出的风险水平达成一致，申办者可通过Q-Submission流程要求FDA进行研究风险测定（参见第III.H节）。

如IRB与申办者就非重大风险测定达成一致，并批准该研究，且申办者符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（b）（1）条中的简化要求，则视为申办者具有已经批准的临床试验用器械豁免，可用于治疗性产品试验的研究型体外诊断器械的使用，除非FDA已根据《美国联邦法规》第21篇第812.20（a）条通知申办者需要批准临床试验用器械豁免申请。申办者和IRB未能识别或正确评估治疗性产品试验中研究型体外诊断器械的使用风险，可能导致受试者失去与重大风险器械研究相关的额外保护。除其他临床试验用器械豁免要求之外，重大风险器械研究还需FDA对研究型体外诊断器械进行评估，以确定除其他事项外体外诊断器械是否已获得充分验证，可用于该研究。因此，重要的是IRB需了解研究型体外诊断器械是如何使用的，及其在治疗性产品试验中使用的相关风险。

以下所述信息旨在帮助申办者和IRB理解FDA的法规，并帮助制定用于治疗性产品试验的研究型体外诊断器械的风险评估流程。

**1） 申办者提交给IRB的材料中应包含的信息**

申办者应提供一份评估报告，说明研究中使用的任何体外诊断器械是否属于研究型体外诊断器械，并提供支持信息。申办者还应提供其对研究型体外诊断器械的评估，说明其重大风险（SR）、非重大风险（NSR）、或免除临床试验用器械豁免的大多数要求，并提供评估依据。[[25]](#footnote-24)请注意，即使IRB向申办者提供的表格中没有明确要求提供此类信息，也应进行此操作。如IRB判定研究型体外诊断器械具有重大风险（SR），并通知申办者该测定，则申办者可向FDA寻求研究风险测定（如申办者不同意IRB的测定），或向FDA提交临床试验用器械豁免申请，并遵守临床试验用器械豁免法规中的其他适用的监管要求。[[26]](#footnote-25)

在审核临床研究时，IRB会考虑其是否符合《美国联邦法规》第21篇第56.111条中的标准，包括受试者风险最小化、关于受试者的预期利益（如有）和预期结果的重要性的相关风险是否合理。为促使IRB能够做出此类决定，在向IRB提交治疗性产品试验时，申办者应确定各个研究型体外诊断器械及其在试验中的用途。[[27]](#footnote-26)

**2） IRB审核问题建议**

为履行《美国联邦法规》第21篇第56部分规定的义务，包括作为知情同意的一部分提供给受试者的信息，应符合《美国联邦法规》第21篇第50.25条（如《美国联邦法规》第21篇第56.109（b）条所要求），且该临床研究符合《美国联邦法规》第21篇第56.111条中的批准标准，IRB应评估在所有治疗性产品试验中推荐使用的研究型体外诊断器械的风险。如IRB认为申办者没有确定或充分描述该试验中研究型体外诊断器械的使用及其相关风险，则应要求申办人提供后续信息。

为了正确确定研究型体外诊断器械是否用于研究，并评估该研究中研究型体外诊断器械的使用风险，FDA建议IRB在审核治疗性产品试验申请时考虑以下问题：

1） 本研究中是否使用了一种或多种体外诊断器械？如是，应就以下问题的答案对每个体外诊断器械进行单独评估。

2） 该体外诊断器械是否具有研究型？

a. 该体外诊断器械是否合法销售（见脚注13）？如否，其在临床试验中的使用应视为具有研究性。

b. 如该体外诊断器械是合法销售的，其在治疗产品研究中的使用是否代表一种新用途（参见第III.A节）？经许可或批准的体外诊断器械的新用途将使该器械具有研究性，并受临床试验用器械豁免法规的约束。新用途可能涉及在患者群体中使用未经许可或批准的体外诊断器械，或在同一患者群体中使用不同的样本类型或不同的治疗产品，而不是使用经许可或批准的器械。对经许可或批准的体外诊断器械的其他修改，包括对使用说明书的更改，也可能使其具有研究型并受临床试验用器械豁免法规的约束。

如体外诊断器械具有研究型：

3） 是否符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条规定的豁免标准？例如，是否符合 《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）（3）条中针对诊断器械的标准？请注意即使该器械根据《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条获得豁免，申办者也须遵守《美国联邦法规》第21篇第809.10（c）条、第812.119条第50部分和第56部分的适用 要求..

4） 如根据《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条规定未能获得豁免，该研究型体外诊断器械在本研究中的使用风险是什么（参见第III.C节）？尤其是：

a. 使用该研究型体外诊断器械的不准确结果是否会对受试者的健康、安全或福利造成潜在的严重风险？试验设计考虑（见上文第III.C.2节）可能有助于解决第III.C.1节中提出的关于重大风险的关键问题。需考虑的具体问题示例有以下：

1. 研究型体外诊断是否决定受试者是否被纳入研究中，或受试者将分配到该研究中的哪个治疗组？如是，不正确的研究型体外诊断结果会有何后果？

2. 研究型体外诊断是否用于检测受试者或调整剂量？同样，应考虑研究型体外诊断错误结果的相关风险。

b. 用于体外诊断的样本采集是否对受试者的健康、安全或福利构成潜在的严重风险？如研究型体外诊断器械的使用涉及通常不会作为护理标准或患者管理的一部分进行的且对受试者的损伤性手术，则可将其视为具有重大风险（SR）。

5） 调查是否需要临床试验用器械豁免申请？重要的是需知悉，遵守新产品上市前临床试验申请法规并不能使调查免受临床试验用器械豁免法规的约束（参见第III.E - III.G节）。

6） 如需临床试验用器械豁免申请，临床试验用器械豁免申请的作用是什么？虽然IRB不参与临床试验用器械豁免申请的审核，但IRB可能希望了解FDA对临床试验用器械豁免申请的意见和决策。

7） 知情同意书文件是否明确解释了该体外诊断器械的研究型质及其风险（例如，不准确的检测结果带来的风险）？根据《美国联邦法规》第21篇第50.25（a）（1）和（2）条，知情同意书须确定任何试验性程序，并说明受试者可合理预见的任何风险或不适。因此，本指南中讨论的研究类型的知情同意书文件须说明与研究型治疗产品相关的任何可合理预见的风险或不适，同时说明使用研究型体外诊断器械的事实以及与该使用相关的任何可合理预见的风险或不适。对于研究型体外诊断器械，这些风险包括与不准确结果相关的风险（在本研究使用体外诊断器械的情况下），以及与作为研究一部分的标本采集和使用相关的风险。

**3） 申办者何时可以开始使用涉及研究型体外诊断器械的治疗性产品试验？**

除IRB批准外，重要的是申办者需了解，即使新产品上市前临床试验（IND）法规允许进行治疗性产品试验，或根据《美国联邦法规》第21篇第312.2（b）条免除新产品上市前临床试验（IND）法规的要求，如试验包括具有重大风险（SR）的研究型体外诊断器械，申办者仍仍须拥有FDA批准的或有条件批准的临床试验用器械豁免。

如题为“FDA关于研究药物豁免临床研究的决定”的FDA指南文件中所述，网址：（[www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279107.pdf)），有条件的临床试验用器械豁免批准表明：（i）FDA认为申办者已提供足够的数据支持开始临床研究的受试者招募；（ii）不存在妨碍开始招募受试者的受试者保护问题；（iii）有解决悬而未决的问题须满足的附加条件；以及（iv）调查可以继续进行，但附加条件须在FDA决定函发出后45天内提交。FDA建议IRB通过从研究申办者处获得FDA 临床试验用器械豁免批准函的副本，确保任何含有具有重大风险的（SR）研究型体外诊断器械的研究具有FDA批准的或有条件批准的临床试验用器械豁免。

申办者和IRB应了解可能改变受试者监测的临床试验方案的修正版，如《美国联邦法规》第21篇第312.30（b）（1）（iii）条中所述。[[28]](#footnote-27)其还应了解本方案的其他修改，这些修改将研究型体外诊断器械风险从非重大风险（NSR）更改为重大风险（SR），或增加最初不涉及任何研究型体外诊断器械的治疗性产品试验中的具有重大风险的研究型体外诊断器械的使用，或涉及符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）（3）条豁免标准的研究型体外诊断器械的使用，或涉及具有非重大风险的临床试验用器械的使用。机构审查组织（IRB）对此类方案修正版的关注对于保护受试者至关重要（参见第III.C.3节。）将具有重大风险的（SR）研究型体外诊断器械引入试验的变更需新的FDA临床试验用器械豁免批准或对现有临床试验用器械豁免补充的批准，该批准与对现有新药临床试验申请的任何修订无关（《美国联邦法规》第21篇第812.20条）。

**E. 关于治疗性产品的临床研究中研究型体外诊断器械的使用以及遵守临床试验用器械豁免法规的常见问题**

临床试验用器械豁免法规适用于为确定安全性和有效性而进行的所有器械临床研究（参见第III.A 节））《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条（《美国联邦法规》第21篇第812.2（a）条）中所规定的除外。FDA已经确定了申办者和IRB对是否需要临床试验用器械豁免有疑问的几种情况。*包括：*

• 不受新产品上市前临床试验申请法规约束的治疗性产品试验中研究型体外诊断器械的使用。即使依照《美国联邦法规》第21篇第312.2（b）条，试验中的治疗性产品不受《美国联邦法规》第21篇第312部分的要求的约束，试验中的研究型体外诊断器械仍需遵守临床试验用器械豁免法规（《美国联邦法规》第21篇第812部分）。如研究型体外诊断器械不符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条规定的豁免标准，则应进行风险评估以确定本体外诊断器械具有非重大风险（NSR）或重大风险（SR）。如研究型体外诊断器械具有重大风险（SR），则根据《美国联邦法规》第21篇第812.42条，在FDA批准临床试验用器械豁免申请之前，申办者不得展开涉及体外诊断器械的调查或部分调查。

• 无商业化意图的体外诊断器械的使用。如该研究使用研究型体外诊断器械指导受试者的管理，但体外诊断器械制造商不会寻求FDA对该体外诊断器械商业流通的许可或批准，则临床试验用器械豁免法规仍适用，因为《美国联邦法规》第21篇第812.2（a）条规定，812部分适用于为确定安全性和有效性[[29]](#footnote-28)而进行的所有器械的临床调查，《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条中规定的除外，该规定涉及大部分免除临床试验用器械豁免法规的研究。

**F. 研究型体外诊断器械信息纳入新产品上市前临床试验**

在提交给治疗性产品新产品上市前临床试验申请的方案中，越来越多地使用诊断测试作为治疗性治疗选择中的相关标记物，这使得医疗器械审核中心（医疗器械与放射健康中心或生物制品评审和研究中心）和治疗产品审核中心（医疗器械与放射健康中心或生物制品评审和研究中心）之间的咨询变得必要。申办者应了解，治疗性产品试验中使用的所有研究型体外诊断器械也受临床试验用器械豁免法规的约束（《美国联邦法规》第21篇第812部分），且如确定该器械具有重大风险（SR），也可能要求提交单独的临床试验用器械豁免申请。包含具有重大风险的研究型体外诊断器械的使用的治疗性产品试验，如未获得临床试验用器械豁免申请批准，不得启动。[[30]](#footnote-29)但是，治疗性产品试验中与研究型体外诊断器械无关的部分仍可继续，除非治疗性产品审核中心将该试验置于临床搁置状态。

尽管使用非重大风险的研究型体外诊断器械进行的研究不要求提交临床试验用器械豁免，但其仍必须符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（b）条中所述的简化临床试验用器械豁免要求。

此外，根据新产品上市前注册申请法规，新产品上市前注册申请的临床方案必须包含实验室试验的描述，用于监测药物对人体的影响，并将风险降至最低 （《美国联邦法规》第21篇第312.23（a）（6）（iii）（g）条）。此外，FDA可要求申办者根据需要在新产品上市前注册申请中提交与试验中使用的体外诊断器械相关的其他信息（《美国联邦法规》第21篇第312.23（a）（10）（iv）、（11）条）。例如，治疗产品审查中心（CDER或CBER）可以要求新产品上市前注册申请时提交体外诊断器械数据，包括性能数据，如果 需要这些信息来评估临床试验，作为体外诊断器械审查的一部分。

**G. 管理同一研究的临床试验用器械豁免和新产品上市前注册申请**

为了简化申请过程，新产品上市前申请下治疗性产品试验的临床试验用器械豁免提交文件应引用相应的新产品注册申请编号。临床试验用器械豁免和新产品注册申请也可通过授权书（LOA）相互交叉引用，或在不需要新产品注册申请或临床试验用器械豁免的情况下，通过使用主文件提供未提交的研究药物的相关信息。[[31]](#footnote-30)主文件允许一方提交信息供FDA进行机密审查，而不允许其他方访问。例如，如研究型药物体外诊断器械的制造商希望查阅其无权查阅的研究药品的机密信息，治疗研究型药物制造商可以提交包含该信息的主文件，并授权体外诊断器械制造商参考该信息。然后，FDA将审查主文件中的信息，作为其针对研究型体外诊断器械的临床试验用器械豁免审查的一部分。同样，体外诊断器械制造商可提交一份主文件，并授权治疗产品制造商参考该文件，以便有关研究型体外诊断的机密信息可以包含在FDA对治疗产品新产品上市前注册申请的审查中。如相关机密信息已在其他监管提交文件（如新产品上市前注册申请或临床试验用器械豁免）中提交，则提交文件的所有者可向第三方提供授权书，以参考监管提交文件的特定部分。可授予FDA授权书的参考权，并与第三方讨论监管提交文件中的信息。

新产品上市前注册申请和临床试验用器械豁免可以由同一申办者持有，也可以由代表不同实体（如制药公司和体外诊断器械公司）的不同申办者持有。根据《美国联邦法规》第21篇第312.42条的规定，在新产品上市前注册申请下进行的调查属于临床搁置。[[32]](#footnote-31)例如，如机构确定调查将受试者置于不合理且重大的疾病或伤害风险中，CDER可根据《美国联邦法规》第21篇第312.42（b）（1）（i）条或（b）（2）（i）条暂停临床调查。例如，之所以作出这一确定，因为用于确定受试者以纳入具有显著毒性的试验治疗产品的临床试验的研究型体外诊断存在缺陷，因此可能无法可靠地选择受试者。无论新产品上市前注册申请和临床试验用器械豁免是否由相同或不同的申办者持有，申办者均应了解适用于同时涉及研究型治疗产品和 研究型体外诊断器械的研究的法规要求。

针对治疗性产品试验中使用的研究型体外诊断器械的已批准临床试验用器械豁免可能使申办者更容易针对单独的治疗性产品试验使用相同的研究型体外诊断器械，因为如体外诊断器械适应症相同或非常相似，则开始新试验可能只需要临床试验用器械豁免的已批准补充剂（除IRB批准外）（《美国联邦法规》第21篇第812.35条）。[[33]](#footnote-32)

**H. 受理前咨询会议（Q-Submission会议）**

FDA认识到，在设计治疗性产品试验时，必须考虑许多因素，这些试验涉及将研究型体外诊断器械用于受试者选择或其他目的。随着检测和治疗策略的制定，鼓励研究申办者和申办者研究人员在试验开始前与FDA召开Q-submission会议，讨论有关体外诊断器械风险、研究设计和法规要求的问题。应邀请体外诊断器械和治疗产品申办者参加Q-Submission会议。此外，希望从FDA获得拟定研究的书面研究风险确定书的申办者可提交研究风险确定Q-submission。有关更多信息，请参见标题为“ 医疗器械提交反馈请求：受理前咨询申报计划和与食品药品监督管理局工作人员的会议”（[http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/ deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/%20deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf)）。

**附录申办者的重要考虑事项**

本节描述了申办者在准备临床试验用器械豁免应用时的重要考虑事项。[[34]](#footnote-33)在适用情况下，申办者还应确保在研究中使用研究型体外诊断器械的实验室符合《临床实验室改进修订版》和相关法规（《美国法典》第42篇第263a条；《美国联邦法规》第42篇第493部分），并且研究符合IRB和/或FDA批准的所有适用法规、规定和条件）《美国联邦法规》第21篇第812.30（b）（1）条）。

**A. 临床试验用器械豁免应用的内容**

• 临床试验用器械豁免应用的内容详见《美国联邦法规》第21篇第812.20条、第812.25条和第812.27条。大体上，这些法规涉及管理要求、体外诊断器械描述、与体外诊断器械的事先调查以及拟议的研究计划。

• 对于将作为治疗性产品试验一部分的研究型体外诊断器械，申办者还应解决临床试验用器械豁免应用中的以下问题（如适用）：

o **研究型体外诊断器械描述。**研究计划必须包括对临床试验用器械豁免的描述（《美国联邦法规》第21篇第812.25（d）条）。研究型体外诊断器械描述应包括试验原理和技术、所有器械、试剂和用品（包括校准或对照材料）、用于执行试验的程序，以及安装要求和校准参数的描述。应对研究型体外诊断器械检测到的所有分析物进行描述。例如，对于基因检测，应提供所有已检测突变（如SNPs或基因重排）的列表，以及PCR引物和探针设计（如适用）。

作为研究型体外诊断器械描述的一部分，应列出并说明所有必要的仪器和/或软件。与针对研究型体外诊断器械所执行的软件验证级别相关的信息对于评估研究型体外诊断器械是否在研究背景下适当使用至关重要。对于具有高度复杂的多元算法软件的研究型体外诊断器械，这可能是所提交数据中支持临床试验用器械豁免的最大部分。[[35]](#footnote-34)

o **样本类型、采集和处理。**应提供待测样本类型，并说明样本采集、处理、储存、识别和验收/拒收标准。

o **预期用途。**研究计划必须说明临床试验用器械豁免的预期用途（《美国联邦法规》第21篇第812.25（a）条）。研究型体外诊断器械的预期用途应包括提供关于待测分析物的信息及其与研究型治疗产品的关系；体外诊断器械是否产生了定量、半定量或定性的结果；样本类型；使用条件；待筛选、监测、治疗或诊断的病症或疾病；预期使用人群（即使用研究型体外诊断器械进行检测的人群）；使用频率；和生理基础。应充分描述和说明预期使用人群。从治疗性产品试验的角度来看，采用研究型体外诊断器械进行的检测应反映适当的意向治疗（或非治疗）人群。

o **研究型体外诊断器械临界值的说明。**应为研究型体外诊断器械设置区分相关试验人群的临界值（即临床决策点）。临界值指在其代表的时间点上，研究型体外诊断器械的分析性能特征足以支持受试者人群的可靠鉴别。如将产生不确定（或灰色）区域值，申办者应讨论如何对检测值位于该区域的受试者进行分类，以及在治疗性产品试验中如何使用不确定区域值来管理受试者。[[36]](#footnote-35)

o **性能测试。**研究型体外诊断器械的分析有效性已得到证实，因此能够根据受试者样本给出准确的测量值。在治疗性产品试验中，研究型体外诊断器械的测试结果将用于指导受试者治疗。FDA尤其关注分析的有效性，包括精密度、再现性、分析灵敏度、分析特异性和准确度。根据检测类型，矩阵比较、线性关系和干扰也可能很重要。

在临界值附近的分析性能可能对受试者的安全产生最大影响。未能选择适当的临界值，或研究型体外诊断器械试验未能在临界值附近充分发挥作用，可能会导致受试者接受不适当的治疗。

有关研究型体外诊断器械分析性能的信息量将取决于体外诊断器械的性质及其使用的治疗性产品试验。例如，当在早期可行性研究中使用体外诊断器械时，哪怕关于分析性能的信息十分有限，也足够了，[[37]](#footnote-36)而对注册或关键试验来说，可能需要更全面的关于分析性能的信息。[[38]](#footnote-37)

o **临床前和/或临床信息。**所提供的临床前和/或临床信息应证明受试者接受研究型体外诊断器械疗法的合理性。

o **临床研究设计。**应明确说明问题或假设，并应通过精心设计和充分有力的研究来解决。

o **效益/风险评估。**临床试验用器械豁免提交的文件必须包括风险分析，其中包括调查理由（《美国联邦法规》第21篇第812.25（c）条）。此外，在审查临床试验用器械豁免申请时，FDA会考虑受试者面对的风险是否与受试者的预期获益和所获得知识的重要性相抵消（《美国联邦法规》第21篇第812.30（b）（4）条）。因此，申请应包含以下信息：为什么研究受试者的预期获益（或为什么从试验中获得的知识的重要性）大于接受研究型体外诊断器械试验的风险。预期获益的类型、大小、持续时间和概率应与使用侵入性取样技术相关风险的类型、严重程度、持续时间和概率，以及可能由研究型体外诊断器械的错误检测结果（如假阳性或假阴性）引起的潜在危害进行权衡。治疗性产品试验中使用研究型体外诊断器械疗法的风险与研究型治疗性产品造成的风险完全相关，因此在此分析中，需要考虑与治疗性产品相关的益处/风险。

**B. FDA对临床试验用器械豁免申请的审查**

申办者应根据题为“医疗器械提交文件的电子副本计划”的指南（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm313794.pdf>），将其签署的临床试验用器械豁免申请连同随附材料提交给CDRH或CBER的文件控制中心（DCC）。在收到临床试验用器械豁免申请后，FDA将以书面形式通知申办者其收到原始申请的日期以及分配的临床试验用器械豁免编号。FDA将在收到临床试验用器械豁免申请的30天内对其进行审查，审查程序开始日期见其发送给申办者的确认函。

CDRH DCC或CBER DCC收到的所有临床试验用器械豁免申请均将发送到相应部门，并分配给一名审查专员或审查团队。首先对临床试验用器械豁免申请进行所需内容的筛选。如临床试验用器械豁免申请包含足够的审查所需信息，审查小组将在收到申请后30天内对临床试验用器械豁免申请进行审查。FDA将在收到临床试验用器械豁免申请之日起30 天内将其决定告知申办者，或通知申办者调查可能不会开始。[[39]](#footnote-38)

如临床试验用器械豁免申请获得批准或有条件批准，一旦允许继续新产品上市前注册申请，且收到IRB批准（可能发生在FDA批准之前），申办者可开始受试者登记。受试者人数和临床试验机构数量最多不超过FDA决定函中规定的受试者和临床试验机构数量。如FDA并未解决申办者需要解决的未决问题，以支持拟议研究计划下的受试者队列研究，那么FDA将无条件批准临床试验用器械豁免申请。或者，如FDA已及时确定需要解决的问题，但不排除在临床研究期间开始招募受试者，那么申办者将获得有条件的临床试验用器械豁免批准。有条件批准视为批准通过，申办者可立即开始研究受试者招募，条件是在FDA决定函发出之日起45天内，研究申办者针对FDA决定函中确定的问题提交了回复信息。

在某些情况下，可能需要在开始受试者招募前解决未决问题。在这些情况下，根据《美国联邦法规》第21篇第812.30条，临床试验用器械豁免将不予以批准，这意味着在申办者解决FDA函中确定的问题并收到批准或附条件函批准之前，申办者不得招募研究受试者。如临床试验用器械豁免未获得批准，申办者可通过提交修正稿 ，或根据《美国联邦法规》第21篇第812.30（c）（1）条要求举行《美国联邦法规》第21篇第16部分项下的监管听证会，来应对缺陷。

有关上述问题的更多信息，请参见题为“FDA关于临床试验用器械豁免临床研究的决定”的指南，网址：（[http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand Guidance/GuidanceDocuments/UCM279107.pdf](http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand%20Guidance/GuidanceDocuments/UCM279107.pdf)）。



1. 有关体外诊断器械的完整定义，请参见《美国联邦法规》第21篇第809.3（a）条。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 在本指南中，术语“研究”、“调查”和“试验”可互换使用，具有相同含义。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 请参见题为“体外伴随诊断器械”（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm262327.pdf>）的指南，其提供了与FDA对于此类器械的政策有关的信息。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 如本指南所述，治疗性产品包括治疗性、预防性和防治性药物及生物制品。虽然本指南未明确将治疗器械定义为用于体外诊断的治疗产品，但本指南所述原则也可能与此类器械有关。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 然而，需注意，标本采集器械同样视为体外诊断器械。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 有关体外诊断产品的完整定义，请参见《美国联邦法规》第21篇第809.3（a）条。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 临床试验用器械的完整定义请参见《美国联邦法规》第21篇第812.3（g）条，研究的定义请参见《美国联邦法规》第21篇第812.3（h）条。 [↑](#footnote-ref-6)
8. *申办者*指发起但并未实际实施调查的人员，即在另一人的直接指导下给药、配发或使用临床试验用器械的人员。使用一名或多名工作人员进行所发起调查的人员（个人除外）是申办者，而非申办者-研究者，其下属工作人员属于研究者（《美国联邦法规》第21篇第812.3（n）条）。 [↑](#footnote-ref-7)
9. *申办者-研究者*指单独或与他人一起发起并实际实施调查的个人（即负责直接指导对临床试验用器械进行给药、配发或使用的人员）。该术语不包括个人以外的任何人。《美国联邦法规》第21篇第812部分规定的申办者-研究者的义务包括研究者和申办者的义务（《美国联邦法规》第21篇第812.3（o）条）。 [↑](#footnote-ref-8)
10. *研究者*指实际开展临床研究的人员，即负责直接指导对涉及受试者的试验物品进行给药、配发或使用的人员，或者在由一组人员进行研究的情况下，该人员是该小组的负责领导（《美国联邦法规》第21篇第812.3（i）条）。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 本指南不适用于《美国联邦法规》第21篇第3.2（e）定义的组合产品研究。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 为确定临床试验用器械豁免法规的适用性，相关研究定义请参见《美国联邦法规》第21篇第812.3（h）条，而非《美国联邦法规》第21篇第56.102（c）条。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 就本文件而言，合法上市的体外诊断器械指获得批准、许可或获得I类或II类豁免的器械。就本文件而言，已许可或已批准的体外诊断器械包括获得重新分类的体外诊断器械。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 有关“预期用途”的说明，请参见附录。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 研究用途的另一个示例是修改器械的用途，从而获得定量结果而非定性结果，例如用于滴定研究。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 请参见《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）（3）（ii）条；另请参见《美国联邦法规》第21篇第812.3（k）条了解非侵入性的定义。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 然而，如FDA通知申办者，研究性体外诊断器械具有重大风险，申办者必须在开始研究前向FDA提交一份临床试验用器械豁免申请，并获得批准（《美国联邦法规》第21篇第812.2（b）和812.20（a）条）。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 但是，如产生任何意外的器械不良影响，IRB批准撤销，器械发生召回或予以处置，未能获得知情同意，或如IRB或FDA另有指示时，申办者必须通知相关FDA器械审核中心（CDRH或CBER）（《美国联邦法规》第21篇第812.150条）。与非重大风险研究相关的所有记录均应由FDA进行检查，尤其是当研究中收集的数据用于支持后续美国器械上市申请时（《美国联邦法规》第21篇第812.145条）。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 《美国食品药品监督管理局安全及创新法案》（FDASIA）（Pub L.编号112-144，126 Stat.1054），2012年颁布，对《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C法案）第520（g）条进行了修订，新增第（8）款，明确授权FDA“暂停临床”研究，前提是所涉及的器械对临床研究受试者的安全构成不合理风险，以及发生FDA可能根据法规确定的其他原因。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 根据《美国联邦法规》第21篇第812.2（c）条豁免的研究性体外诊断器械的申办者必须遵守《美国联邦法规》第21篇第50部分和第56部分第809.10（c）条、812.119条的适用要求。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 我们认为，此处的“诊断”指对疾病或其他状况的诊断，包括确定健康状况，以治愈、减轻、治疗或预防疾病或其后遗症（《美国联邦法规》第21篇第809.3（a）条）。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 如对这些要求存在任何疑问，申办者和IRB可联系Elaine Katrivanos（[Elaine.Katrivanos@fda.hhs.gov](mailto：Elaine.Katrivanos@fda.hhs.gov)））体外诊断和放射健康办公室项目运营和管理司。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 有关CBER监管的体外诊断器械的问题，请联系负责贵方产品审核的CBER办公室的监管项目经理（RPM）。如贵方不知晓或不确定联系谁，请联系本指南标题页上所列的CBER传播、外联和发展办公室（OCOD）。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 有关适应性研究设计的更多讨论，请参见题为“医疗器械临床研究的适应性设计”的指南，网址：（<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM446729.pdf>）和标题为“药物和生物制剂的适应性设计临床试验”的指南草案（<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM201790.pdf>）（本指南草案代表FDA就本主题提出的方案最终定稿时，本指南将代表FDA对该主题的当前想法。） [↑](#footnote-ref-23)
25. 根据《美国联邦法规》第21篇第812.2（b）（1）（ii）条，如研究申办者认为其临床试验用器械具有非重大风险（NSR），则研究申办者必须向IRB提供一则简要说明，说明为什么该器械具有非重大风险（NSR）。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 根据《美国联邦法规》第21篇第812.150（b）（9）条，如IRB不认可申办者的非重大风险（NSR）测定结果，并判定该器械具有重大风险，则申办者须在5个工作日内向FDA报告该结果。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 根据《美国联邦法规》第21篇第50.25（a）条，除其他事项外，知情同意书须包括对任何试验程序以及受试者可合理预见的任何风险或不适的说明。因此，知情同意书必须明确研究性体外诊断器械使用，及其在临床研究中的相关使用风险。研究性体外诊断器械风险的说明和接受不构成该风险的减轻。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 《美国联邦法规》第21篇第312.30（b）（1）（iii）条要求为以下行为提交方案修订版，“增加旨在加强监测、降低风险、减少副作用和不良事件的新试验或程序；或放弃旨在监控安全性的测试。” [↑](#footnote-ref-27)
29. 关于进一步讨论，请参见第III.A节。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 当经批准的体外诊断器械被用于指导新治疗性产品临床试验中受试者的治疗管理时（例如，HER2基因检测法获批与曲妥珠单抗一起使用以指导新乳腺癌药物临床试验中受试者的治疗管理），体外诊断器械的使用通常视作具有研究性（见第III.A节））。但是，对于此类体外诊断器械，当其在研究中的使用获得机构审查委员会批准并保持时，FDA不会检查其是否符合《FD&C法案》和《美国联邦法规》第21篇第812部分规定的临床试验用器械豁免批准要求，该研究符合《美国联邦法规》第21篇第812.2（b）（1）（i）、（iii）-（vii）条规定的简化要求，且向新药临床试验提供了保证，即体外诊断器械与新的治疗产品的组合使用符合器械批准标签中提供的使用说明书（IFU）。遵守使用说明书（IUF）的保证至少应涉及拟检测标准（如疾病类型[如肺癌、结肠癌]、标本类型[如血浆、血清、细胞组织]和标本充分性）、检测方法和分类标准（即界限值，如使用）。 [↑](#footnote-ref-29)
31. 有关更多信息，请参见“器械主文件简介”（MAFs）（[http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/premarketsubmissio ns/premarketapprovalpma/ucm142714.htm](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/howtomarketyourdevice/premarketsubmissio%20ns/premarketapprovalpma/ucm142714.htm)）和“药物主文件指南”（DMF）（<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/DrugMasterFilesDMFs/ucm073164.htm>）。有关生物制品许可证申请主文件的信息，请联系负责审核该生物制品的中心。 [↑](#footnote-ref-30)
32. 除此之外，根据FDASIA的授权，可将受临床试验用器械豁免法规约束的研究置于临床搁置状态。请见上文脚注19。 [↑](#footnote-ref-31)
33. 请注意，某些更改（例如，器械设计的重大更改或其适应症的更改）可能需要临床试验用器械豁免补充剂的批准。参见《美国联邦法规》第21篇第812.35条另请参见题为“临床研究过程中的变化或修改”的指南（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm082158.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-32)
34. 有关临床试验用器械豁免的一般信息，请参阅“临床试验用器械豁免政策和程序指南”（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080202.htm>）。此外，申办者可考虑各种资源以获得关于体外诊断器械验证的信息，例如，Mansfield等人，药物遗传学和药物基因组学研究的生物标志物：锁定分析性能，（2007年上半年）《今日药物发现：技术》第4卷第17页：和Mansfield等人，“药物遗传学和药物基因组学研究的生物标志物：分析性能中的特殊问题，（2007年下半年）《今日药物发现：技术》第4卷第21页。 [↑](#footnote-ref-33)
35. 有关FDA预期的器械软件文档类型的信息，请参考2005年5月11日发布的“关于医疗器械中所含软件上市前提交内容的指南”（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089593.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-34)
36. 使用灰色区域临界值的一个示例是免疫组织化学HER2检测的2+结果。再现性研究显示，读者很难区分2+与1+和3+结果。临床试验证实，出现2+结果的患者中出现阳性药物结果的人数少于出现明显3+结果的患者，因此，重新归类后，2+结果代表不明确结果而非阳性结果。为了解决灰色区域值的不确定性，临床实践指南建议用另一种检测方式重新检测2+结果。Wolff等人，乳腺癌患者中人类表皮生长因子受体2试验的建议，（2014年）《Arch Pathol Lab Med》 138：241。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 有关早期可行性医疗器械临床研究的更多信息，见题为“早期可行性医疗器械临床研究的临床试验用器械豁免（IDE），包括某些人类首例（FIH）研究”的指南（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm279103.pdf>）。 [↑](#footnote-ref-36)
38. 请注意，根据《美国联邦法规》第21篇第812.20（b）（2）条和第812.27（a）条，临床试验用器械豁免申请必须包括器械先前研究的完整和全面报告（包括临床、动物和实验室测试）。 [↑](#footnote-ref-37)
39. 如FDA未在30天内通知研究申办者不得开始研究，则根据《美国联邦法规》第21篇第812.30（a）条，临床试验用器械豁免申请将视为已批准，除非该器械是禁用器械。 [↑](#footnote-ref-38)