

包含非约束性建议

突发公共卫生事件中2019年冠状病毒 毒病诊断测试政策

立即向临床实验室，商业制造商和 食品药品监督管理局人员

于2020年3月16日在网上发布文件。

这份文件取代了2020年2月29日发布的“在临床试验改进修正案（CLIA）认证下进行高复杂度测试的实验室，在公共卫生紧急事件期间获得2019年冠状病毒病紧急使用授权之前，进行诊断测试的政策”。

如果对本文档有疑问，请联系CDRH-EUA-Templates@fda.hhs.gov.



美国卫生与公共服务部
食品药品监督管理局器械与放射卫
生中心

前言

公众意见

您可以随时提交电子评论和建议，以供机构考虑<https://www.regulations.gov>。向食品药品监督管理局的档案馆管理人员提交书面评论，地址为：Fishers Lane 5630, 1061室，（HFA-305），罗克维尔，马里兰州20852。

用文案号FDA-2020-D-0987标识所有评论。直到下次修改或更新该文件之前，FDA不得对评论采取行动。

额外副本

可以从Internet获得其他副本。您也可以发送电子邮件请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov 接收指南的副本。请在请求中提供文件编号20010和指南的完整标题。

目录

I.	介绍.....	1
II.	背景.....	2
III.	范围.....	3
IV.	政策.....	3
A.	经CLIA认证的实验室符合CLIA法规要求 在提交EUA之前使用其经过验证的测试执行高复杂度测试.....	3
1.	验证方式.....	4
2.	FDA通知.....	4
4.	EUA要求.....	5
5.	临床测试.....	5
B.	经CLIA认证且符合CLIA的实验室的国家授权 执行高复杂度测试的法规要求.....	6
C.	商业制造商开发和分发EUA之前的测试 投稿.....	7
1.	验证方式.....	7
2.	FDA通知.....	7
4.	EUA要求.....	8
5.	临床测试.....	8
D.	商业制造商开发与分销以及实验室开发 EUA的血清学检测方法的使用和使用.....	9
V.	基于诊断技术原理的验证研究建议 测验.....	9
A.	分子诊断.....	9
(1)	检测限.....	9
(2)	临床评估.....	10
(3)	包容性.....	10
(4)	交叉反应.....	10
B.	抗原检测诊断.....	10
C.	血清学诊断.....	11

突发公共卫生事件中2019年冠状病毒 毒病诊断测试政策

立即为临床实验室，商业制造商和 食品药品监督管理局提供有效指导

本指南代表了食品药品监督管理局（FDA或Agency）关于此主题的最新思路。它不为任何人建立任何权利，对FDA或公众均无约束力。如果满足适用法规的要求，则可以使用其他方法。要讨论替代方法，请联系标题页上列出的FDA工作人员或负责本指南的办公室。

I. 介绍

美国食品药品监督管理局（FDA或Agency）发布此指南，以提供一项政策，以帮助加快在公共卫生紧急情况下实验室和商业制造商开发的新型冠状病毒（COVID-19）诊断测试的可用性。

2020年2月4日，卫生和公共服务部长（HHS）确定存在公共卫生紧急情况，并且存在可以证明可以紧急使用体外诊断剂检测和/或诊断新型冠状病毒的正当理由（2019 - nCoV）。¹在美国，要快速发现COVID-19病例，就需要广泛的诊断检测手段来控制这种迅速蔓延的严重疾病的出现。本指南描述了一项针对实验室和商业制造商的政策，以帮助加速他们开发的测试的使用，从而在美国实现更快，更广泛的测试能力。

鉴于这种突发公共卫生事件，本指南无需事先征询公众意见即可执行，因为FDA已确定事先公众参与本指南不可行或不适当（请参阅第701（h）（1）（C）（i）节）联邦食品，药品和化妆品法（FD&C法）和21 CFR 10.115（g）（2））。该指导文件立即生效，但仍需根据原子能机构的良好指导做法进行评论。

¹ <https://www.fda.gov/media/135010/download>

FDA的指导文件（包括本指南）没有确立法律上可执行的责任。相反，指南描述了原子能机构当前对某个主题的想法，除非被引述了特定的监管或法规要求，否则该指南仅应被视为建议。在原子能机构指导中使用“应”一词的意思是建议或推荐某事，但不是必需的。

II. 背景

目前，由新型冠状病毒引起的呼吸道疾病暴发是在中国湖北省武汉市首次发现的，现已被世界卫生组织（WHO）指定为大流行，并已在国际上被发现，包括病例在美国。该病毒被命名为“SARS-CoV-2”，其引起的疾病被命名为“Coronavirus Disease 2019”

（COVID-19）。SARS-CoV-2已显示出迅速传播的能力，从而对医疗保健系统产生重大影响并造成社会破坏。COVID-19构成的潜在公共卫生威胁在全球和美国都很高。为了有效应对COVID-19疫情，快速检测病例和接触者，适当的临床管理和感染控制以及实施社区缓解措施至关重要。FDA认为，本指南中规定的政策将通过帮助扩大诊断测试的数量和种类以及参考实验室和商业实验室以及医疗机构中的可用测试功能，来帮助解决这些紧急的公共卫生问题。

疾病控制与预防中心（CDC）实验室支持COVID19反应，包括开发诊断分析方法，该方法已于2020年2月4日发布了紧急使用授权（EUA）。²自从授权CDC的EUA以来，FDA一直在与其他SARS-CoV-2诊断测试开发人员积极合作，以帮助加快开发计划并响应体外诊断EUA的要求。但是，当前全球COVID-19情况的严重性和范围要求对病毒的测试能力要大于当前的测试能力。³

EUA当局允许FDA通过促进在某些公共卫生紧急情况下所需的医疗对策倡议（MCM）的可用性和使用，来帮助增强国家针对化学，生物，放射和核（CBRN）威胁的公共卫生保护。根据FD&C法案第564条，在某些紧急情况下，HHS秘书已宣布紧急情况声明或威胁有正当理由授权使用紧急情况后，FDA专员可以授权使用未经批准的医疗产品或未经批准的使用批准的医疗产品，当满足某些标准时，可以诊断，治疗或预防由CBRN威胁因子引起的严重或危及生命的疾病或状况。

²参见FDA 2020年2月4日的信，授权CDC的2019-nCoV（RT）-PCR诊断小组对上呼吸道和下呼吸道样本中2019-nCoV的核酸进行定性检测。<https://www.fda.gov/media/134919/download>。该EUA于2020年3月15日全部重新发布，以反映许多修订，包括对预期用途以及引物和探针材料的更改。

³本指南中的任何内容均无意影响或取代CDC关于应检查哪些患者的COVID-19的建议。

III. 范围

如下所述，本指南中描述的加快COVID-19测试可用性的政策适用于某些实验室和商业制造商，它们在公共卫生紧急情况下开发SARS-CoV-2诊断测试。

IV. 政策

本指南介绍旨在通过在公共卫生紧急情况下促进SARS-CoV-2诊断测试的开发和使用来帮助快速扩展测试能力的政策。

本指南描述了两项政策，用于加速某些COVID-19实验室测试的开发，一种是导致向EU提交EUA的政策，另一种是在该州政府授权下开发该测试时不导致EUA提交的政策。实验室所在地，纽约州负责该州实验室的COVID-19测试。自2020年2月29日首次发布本指南以来，导致实施EUA的政策保持不变。

此外，本指南还描述了一项商业政策，即在准备将EUA提交给FDA的同时，商业制造商应在验证后将SARS-CoV-2诊断程序更快地分发给实验室以进行样品测试。

本指南还描述了有关在没有EUA的情况下使用血清学检测的政策。

在涉及大流行性传染病的突发公共卫生事件中，至关重要的是要对测试进行验证，因为错误的结果可能会对个人患者产生广泛的公共卫生影响。在此指南中，FDA提供了有关COVID-19测试验证的建议。FDA鼓励测试开发人员与FDA讨论任何其他验证方法。

A. 符合CLIA法规要求并获得CLIA认证的实验室，可以在提交EUA之前使用经过验证的测试执行高复杂度测试

本小节中描述的政策适用于经临床实验室改进修正案（CLIA）认证的实验室，这些实验室符合CLIA监管要求以执行高复杂度测试，并寻求开发和执行诊断测试以检测SARSCoV-2病毒并寻求FDA的EUA授权对于那些测试。

FDA预期临床实验室可能需要设计和制造单独的测试套件组件（例如引物，探针等），或从第三方制造商那里购买仅用于研究目的的（RUO）组件，以开发其检测方法。

包含非约束性建议

鉴于全国范围内COVID-19病例的数量不断增加，并且迫切需要在公共卫生紧急情况下，在验证后的合理时间内以及在准备EUA请求时，扩大国家的COVID-19检测能力。FDA并不打算反对将这些SARS-CoV-2测试用于样本测试，如下所述。FDA认为，在15个工作日内是准备EUA提交以供已通过验证的测试的合理时间。

1. 验证方式

使用前应验证所有临床测试。在突发公共卫生事件的情况下，对测试进行验证尤为重要，因为错误的结果不仅会对个人患者产生广泛的公共卫生影响。FDA在以下第五节中提供了有关应进行的最低检测以确保分析和临床有效性的建议。FDA鼓励实验室与FDA讨论他们想进行的任何其他测试。

2. FDA通知

完成测定验证后，实验室应通知FDA（例如，发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV）其测定方法已通过验证。此通知应在此电子邮件中包含实验室名称，实验室负责人姓名，地址和联系人。FDA将通过自动回复确认收到此通知。如上所述，FDA建议实验室在与FDA首次沟通该测定已成功验证的15个工作日内提交完整的EUA请求。⁴

如果实验室提供有关测试能力的信息，将对FDA有帮助。这些信息将有助于原子能机构和部门在我们努力确保全国范围内足够的测试能力时监控情况。

3. 结果报告

为了提供透明性，FDA建议测试报告中包含一份一般性声明，说明该测试已经过验证，但是FDA对该验证的独立审查尚在进行中。

此外，根据本政策进行的血清学检测结果的报告应包括下文D节中概述的限制，除非且直到提交数据并且授权EUA进行下文D节所述以外的任何索赔。

实验室应立即将所有积极结果通知适当的联邦，州和地方公共卫生机构。

⁴请参阅FDA的指南，医疗产品及相关当局的紧急使用授权，可在以下网址获得：
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-products-and-related-departments>.

4. EUA要求

FDA通过从我们的网站下载提供了一个模板，实验室可以选择使用该模板来促进EUA的准备，提交和授权。⁵ 打算使用替代方法的实验室应考虑寻求FDA的反馈或建议，以帮助他们通过EUA和EUA之前的程序。FDA鼓励实验室通过以下方式与FDA讨论任何替代技术方法 [CDRH-EUA- 模板@ FDA. HHS. GOV](mailto:CDRH-EUA-模板@FDA.HHS.GOV).

收到EUA要求后不久，FDA打算进行初步审查，以确定性能数据是否存在问题。如果发现问题，FDA打算与实验室合作解决问题（例如，通过标签或基准测试）。如果有任何重大问题且无法及时解决，FDA将期望实验室停止测试并发布更正的测试报告，以表明先前的结果可能不准确。

如果FDA无法授权EUA，则FDA将通知实验室。FDA希望实验室停止测试并发布更正的测试报告，表明先前的测试结果可能不准确。在没有新的或经修订的EUA的情况下，FDA并不打算反对使用该测试，在该测试中，使用桥接研究与EUA授权的测试进行了验证。桥接到新组件的一种方法是在使用新组件和原始组件对同样样本进行并行测试之间建立等效的性能。我们建议一式三份在合并的呼吸样品基质中测试SARS-CoV-2病毒材料（例如完整基因组病毒RNA或灭活病毒等）的3倍系列稀释液。

FDA希望通过以下电子邮件非正式地查看您的验证数据：[CDRH-EUA- 模板@ FDA. HHS. GOV](mailto:CDRH-EUA-模板@FDA.HHS.GOV)。如果FDA对验证数据的审查表明该数据可能适用于经授权EUA修改其他测试，并且实验室同意FDA在我们的网站上共享该信息以供其他实验室使用，则FDA打算更新我们的常见问题解答，以便其他实验室可以参考其测试的验证，而无需进行自己的桥接研究以进行相同的修改。

5. 临床测试

在等待FDA根据EUA要求进行确定的同时，FDA建议临床实验室使用EUA授权的测定方法对前五个阳性和前五个阴性临床标本进行确认，这可能涉及将这十个标本发送到另一个实验室进行确认。如果无法确定这些结果中的任何一个，实验室应在以下时间通知FDA。CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV，并采取其他适当措施，例如终止对患者标本的测试，并发布更正后的测试报告以表明先前的测试结果可能无效。

⁵ [https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use- 授权# Coronavirus2019](https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-授权#Coronavirus2019)

B. 经CLIA认证且符合CLIA法规要求的实验室的国家授权，可以执行高级复杂测试中

2020年3月12日，FDA发出执行自由裁量权，并表示不反对Wadsworth中心授权纽约州的某些实验室在某些情况下开始患者测试，以增加对COVID-19测试的响应度来自纽约州卫生部（Wadsworth）的Wadsworth中心。Wadsworth已通知FDA，它将愿意拥有目前持有纽约州卫生部临床实验室许可证的临床实验室，以通知Wadsworth他们已验证了COVID-19的测试，并向Wadsworth提交了验证研究。

沃兹沃思同样表示，如果发现任何问题，将通知实验室，并要求实验室终止对患者标本的测试并出具更正的测试报告，以表明先前的测试结果可能无效。

2020年3月13日，总统发布了“扩大州批准的诊断测试备忘录”（备忘录），其中提到FDA允许纽约州的灵活性，并指出：

“如果其他国家要求灵活性，以授权该国内部的实验室开发和执行用于检测COVID-19的测试，则秘书应采取符合法律的适当行动，以便利该请求。”

根据备忘录，FDA在下面描述了有关州和地区的政策，这些州和地区授权本州或地区内的实验室开发自己的COVID19测试并执行标本测试，而SARS-CoV-2测试验证的通知未提交给FDA并且实验室没有向FDA提交EUA请求。

选择授权该州或地区内的实验室开发和执行COVID-19测试的州或地区，将根据其本州法律授权并按照其建立的程序进行此操作。如果没有将SARS-CoV-2测试确认的通知未提交给FDA并且实验室没有向FDA提交EUA请求，而州或地区是FDA，则FDA不打算反对将此类测试用于样品测试在COVID-19爆发期间，由本州的实验室负责进行COVID-19测试。

FDA要求，如果州或地区选择使用此灵活性来加快COVID-19测试，则应通知我们。FDA将不会审查该州或地区采用的程序，我们知道这可能与纽约州采用的程序有所不同。FDA希望这些州作为其监督流程的一部分，将要求实验室开发SARS-CoV-2测试以在使用前验证这些测试。FDA鼓励根据该政策开发并执行COVID-19测试的实验室通过向FDA发送有关该结果的电子邮件，通知FDA他们已开始临床测试。CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV。如果实验室提供有关测试能力的信息，将对FDA有帮助。这些信息将有助于原子能机构和部门在我们努力确保全国范围内足够的测试能力时监控情况。

C. 商业制造商在提交EUA之前开发和分发测试

本小节中描述的策略适用于寻求开发和分发诊断测试套件以将SARS-CoV-2病毒检测到临床实验室或医护人员进行即时检验的商业制造商。此政策不适用于家庭测试。

鉴于全国各地COVID-19病例的数量不断增加，以及在公共卫生紧急事件期间迫切需要扩大国家的COVID-19检测能力，FDA并不打算反对商业制造商开发和分销SARS-CoV-2测试套件，用于在制造商验证测试之后的合理时间内，以及制造商准备其EUA要求时，其中制造商提供使用测试的说明，并在测试报告中发布有关测试性能特征的数据制造商的网站。透明性可以通过促进潜在购买者和用户的明智决定来帮助减轻设计不良的测试带来的潜在不利影响。

FDA认为15个工作日是合理的时间，可以准备EUA提交的测试文件，其性能特征已经得到验证。在收到EUA要求后不久，FDA将进行初步审查，以确定性能数据是否存在任何问题。如果发现问题，FDA打算与制造商合作解决问题（例如，通过标签或基准测试）。如果问题很严重并且无法及时解决，并且制造商已经分发了该设备，则FDA希望制造商暂停分发并召回测试。

1. 验证方式

使用前应验证所有临床测试。在突发公共卫生事件的情况下，对测试进行验证尤为重要，因为错误的结果不仅会对个人患者产生广泛的公共卫生影响。FDA在以下第五节中提供了有关应进行的最低检测以确保分析和临床有效性的建议。FDA鼓励实验室与FDA讨论他们想进行的任何其他测试。

2. FDA通知

完成测定验证后，制造商应通知FDA（例如，发送电子邮件至CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV），他们的测定方法已经过验证，打算开始分发。该通知应包括制造商的名称，地址，联系人以及使用说明的副本，包括测定性能的摘要。FDA将通过自动回复确认收到此通知。如上所述，FDA

包含非约束性建议

建议制造商在与FDA首次沟通该测定已成功验证的15个工作日内提交完整的EUA要求。⁶

如果制造商提供有关测试能力的信息，以及在美国安装了所需平台的实验室数量，则对FDA会有帮助。这些信息将有助于原子能机构和部门在我们努力确保全国范围内足够的测试能力时监控情况。

3. 结果报告

为了提供透明性，FDA建议测试报告中包含一份一般性声明，说明该测试已经过验证，但是FDA对该验证的独立审查尚在进行中。

4. EUA要求

FDA通过从我们的网站下载提供了用于测试套件制造商的模板，该模板旨在促进EUA的准备，提交和授权。⁷ 制造商可以使用替代方法。打算使用替代方法的制造商应考虑寻求FDA的反馈或建议，以帮助他们完成EUA和EUA之前的流程。FDA鼓励制造商通过以下方式与FDA讨论任何其他技术方法CDRH-EUA-Templates@FDA.HHS.GOV。

FDA将把与已完成的EUA请求或EUA模板有关的任何问题或疑虑传达给制造商。FDA还将合作解决请求中提出的任何潜在问题或安全考虑，并将就EUA要求的最终决定与制造商联系。

如果FDA无法授权EUA，则FDA打算通知制造商。FDA希望制造商暂停分销并召回测试。

制造商的EUA授权测试的修改将作为EUA的修改提交。如果在修订中提交了支持修改的验证数据，则FDA并不打算在FDA进行审查时反对修改的实施。

5. 临床测试

在等待FDA根据EUA要求进行确定的同时，FDA建议制造商在其网站上公开提供使用说明，包括测定性能的摘要。

⁶请参阅FDA的指南，医疗产品及相关当局的紧急使用授权，网址为：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-medical-> 产品及相关部门。

⁷<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-> 授权# Coronavirus2019

D. 没有EUA的商业制造商开发和分销以及实验室开发和使用时血清学检测

本小节中描述的策略适用于血清学测试的开发人员，这些测试应从临床标本中识别出针对SARS-CoV-2的抗体（例如IgM，IgG）。此政策仅限于实验室或医护人员在现场进行的此类测试。此政策不适用于家庭测试。

考虑到血清学检测没有分子检测那么复杂，并且仅用于鉴定针对病毒的抗体，因此FDA并不打算反对商业制造商的开发和分发，也不打算反对血清学检测的实验室开发和使用时鉴定针对SARS的抗体。CoV-2（已通过测试的地方）已通知FDA，并且以下报告中的信息也包括在测试报告中：

- 该测试尚未通过FDA审查。
- 阴性结果不能排除SARS-CoV-2感染，特别是在那些已经接触该病毒的人群中。应该考虑通过分子诊断的后续测试来排除这些个体的感染。
- 抗体测试的结果不应作为诊断或排除SARS-CoV-2感染或告知感染状况的唯一依据。
- 阳性结果可能是由于过去或现在感染了非SARS-CoV-2冠状病毒株，例如冠状病毒HKU1，NL63，OC43或229E。

FDA建议计划提交EUA进行血清学检测的开发人员作为诊断或告知感染状态的唯一基础，在检测报告中包括上述声明中的信息，直到提交数据并授权EUA进行其他用途为止。

V. 基于诊断测试技术原理的验证研究建议

在本节中，FDA根据测试的基本技术原理为开发人员提供有关应针对SARS-CoV-2诊断程序执行的最低测试的建议。根据测试的特征，可能会建议进行其他验证研究。FDA鼓励测试开发人员通过以下方式与FDA讨论其他替代技术方法CDRH-EUA-templates@FDA.HHS.GOV。

A. 分子诊断

FDA将SARS-CoV-2分子诊断测试定义为从人类标本中检测SARS-CoV-2核酸的测试。FDA建议对分子SARS-CoV-2诊断进行以下验证研究：

(1) 检测限

包含非约束性建议

FDA建议实验室记录其SARS-CoV-2分析的检出限 (LoD)。FDA通常不关心将RNA或灭活病毒掺入人工或真实的临床基质（例如，支气管肺泡灌洗液[BAL]液，痰液等）中以进行LoD测定。

FDA建议实验室测试每个浓度三个重复的稀释系列，然后以20个重复确认最终浓度。对于本指南，FDA将LoD定义为19/20重复阳性的最低浓度。如果打算将多个临床基质用于临床测试，FDA建议实验室在其EUA中提交从最具挑战性的临床基质到FDA的结果。例如，如果测试呼吸道标本（例如痰，BAL，鼻咽拭子等），实验室应在其EUA请求中仅包括痰的结果。

(2) 临床评估

在缺乏已知的阳性样品进行测试的情况下，FDA建议实验室通过测试至少30个人为反应性样品和30个非反应性样品，以一系列人为设计的临床样品来确认其测定的性能。可以通过将RNA或灭活病毒加标到剩余的临床标本中来创建人为的反应性标本，其中大多数可以是剩余的上呼吸道标本（例如NP拭子）或下呼吸道标本（如痰等）。我们建议在其中二十个将临床标本以1x-2x LoD的浓度加标，其余标本跨越测定测试范围。对于本指南，FDA将性能的接受标准定义为在1x-2x LoD下达到95%一致的性能，在所有其他浓度下对阴性样品达到100%一致。

(3) 包容性

实验室应记录计算机分析的结果，表明与提出的分子测定法可以检测到的可公开获得的SARS-CoV-2序列的同一性百分比匹配。FDA预计，使用选定的引物和探针可检测到100%的已发布SARS-CoV-2序列。

(4) 交叉反应

FDA至少认为，与常见的呼吸道菌群和其他病毒病原体相比，对分析引物和探针进行计算机分析足以满足最初的临床用途。对于该指导，FDA将计算机交叉反应定义为引物/探针之一与目标微生物中存在的任何序列之间大于80%的同源性。此外，FDA建议实验室在用于任何其他交叉反应性测试的样品类型的背景下，遵循公认的实验室程序。

制造商和实验室EUA模板中包含有关分子诊断验证的其他信息，可从我们的网站下载这些模板。

B. 抗原检测诊断

包含非约束性建议

FDA将SARS-CoV-2抗原诊断测试定义为直接从临床样本中检测SARS-CoV-2抗原的测试。FDA建议针对SARS-CoV-2抗原测试进行以下验证研究：

- 检测限/分析灵敏度
- 交叉反应/分析特异性
- 微生物干扰
- 临床协议研究

临床协议研究旨在确定测试的性能特征（例如，灵敏度/ PPA，特异性/ NPA）。FDA认为，应该在人类标本上建立临床协议，最好是从患有或未患有SARS-CoV-2感染患者的标本中获取。如果无法获得SARS-CoV-2阳性临床标本，可以用SARS-CoV-2材料将剩余的标本加标。对于拥有多个临床矩阵的设备，在验证研究中应使用最具挑战性的矩阵。

C. 血清学诊断

FDA将SARS-CoV-2血清学诊断测试定义为从临床标本中识别出针对SARS-CoV-2的抗体（例如IgM， IgG）。FDA建议针对SARS-CoV-2血清学分析进行以下验证研究：

- 交叉反应/分析特异性
- 类的特殊性
- 临床协议研究

临床协议研究旨在确定测试的性能特征（例如，灵敏度/ PPA，特异性/ NPA）。FDA建议在微生物学确诊的COVID-19感染患者的人体标本上建立临床准确性。

