**评估家用体外诊断器械（IVD）的安全性和有效性：有关标签和上市前提交需考虑的草案事项（仅限文本）**

本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

评估家用体外诊断器械（IVD）的安全性和有效性：有关标签和上市前提交需考虑的草案事项

器械与放射健康中心

1988年10月

I. 目的

本文件旨在帮助家用体外诊断器械（IVD）的潜在制造商、生产商和营销商（以下称为制造商）遵守现有标签法规，例如21CFR801.5，809.3（a）和809.10 ，上市前许可要求，例如联邦食品、药品和化妆品法案（法案）第510（k）和515节以及包括21 CFR第807和814部分的法规。本文件涉及家用试验工具包和家用邮寄标本收集工具包。

II. 背景

21CFR 809.3（a）中定义的体外诊断器械（IVD）是指那些旨在用于诊断疾病或其它病症（包括确定健康状态）从而治愈、减轻、治疗或预防疾病或其后遗症的试剂、工具和系统。这些产品用于收集、制备和检查从人体采集的标本。

传统上，IVD主要由医院、临床实验室和医生办公室使用。然而，近年来，人们对家用IVD的关注日益增长，这种家用IVD并没有医生解释测试结果。

由于关注日益增长，FDA的器械与放射健康中心（CDRH）预计将接收越来越多与这些器械有关的上市前产品提交，即上市前通告或上市前批准申请。因此，CDRH认为需要制定统一的家用IVDs评估标准，更好确保以一致方式对这些器械进行监管，并为消费者提供可靠、有用和充分标记的产品。为此，在1985年春天，CDRH征求各行业、消费者和卫生专业组织的意见，帮助确定CDRH在制定家用IVDs的评估标准时要解决的问题。此外，在1985年9月9日，CDRH召开免疫学器械专家组、微生物学器械专家组、血液和病理器械专家组以及临床化学和临床毒理学器械专家组的主席、消费者代表和行业代表的公开会议。这次会议的目的是征求这些个人和其他利益相关方对家用IVDs的安全性和有效性一般性问题的意见。

本文件反映CDRH关于确定家用IVD的安全性和有效性使用方面须考虑的关键事项的意见。这些意见很大程度上基于CDRH从上述外联活动接收的输入。

III. CDRH在评估家用IVD的安全性和有效性时须考虑的因素

 A. 性能考虑

评估家用IVD的安全性和有效性时，CDRH必须考虑的关键因素是测试性能。因为大多数拟定家用IVD可能来自供专业人员使用的IVD，所以预期在使用家用IVD测试的分析物与特定医学病症之间将存在清楚和既定关系或条件。因为家用IVD功能基本上与专业使用的IVD相同，所以其性能特性可以根据传统的性能参数来定义，例如测试结果的敏感性、特异性、准确度和重现性。然而，技术精湛的用户使用时的器械性能可能不反映该器械在普通用户使用时的性能。因此，家用IVD的制造商应注意以下性能考虑：

 1. 如果预期用途已给定，家用IVD检测和/或测量相关特定分析物（分析性能）的能力应该与供专业人员在临床环境中用于相同目的的IVD的性能相当；

 2. 家用IVD的设计应着眼于器械性能不会受到用户技术预期变化的明显影响；以及，

 3. 家用IVD应提供简单方法，使用户可以合理验证产品使用时其性能是否符合设计规格。理想情况下，应该为每个家用的IVD提供或“内置”用户质量控制测试（见21 CFR 809.10（a）（6）.）。省略此类试验或其他验证产品性能的合理手段，应根据科学价值加以说明。

 B. 风险/收益考虑

家用IVD与临床实验室器械在四个重要方面不同：（1）进行测试或审查从临床实验室返回结果的人员可能缺少评估其他相关医疗信息的必要医疗培训，例如相关的个人或家族病史、其他分析物水平和全面体检的结果；（2）进行测试的人员可能缺乏传统上已进行实验室测试并且不能认真解释指示的实验室技术人员的技术培训；（3）进行测试的人员可能会或可能不会根据测试结果进行必要的随访行动；以及（4）收集人体样本并将其邮寄到临床实验室的人员通常缺乏传统上已收集或指导收集人体样本以及指导将样本运送到测试实验室的人员的技术培训。因此，该人可能不能确保到达临床实验室的样本处于与其被收集时相同的条件（例如，确保待测量的分析物不会因样本采集至分析之间需花费的较长时间而退化，或确保样本不暴露于极端的高温或低温或可能影响测试结果的其他环境危害）。

因此，评估家用IVD时，CDRH必须考虑，在使用此类器械时与其使用相关的可能风险比可能获得的健康收益。由此而论，评估安全性和有效性时必须对收益和风险加以考虑​​。

可证明在医疗专业人员使用时，家用IVD与临床实验室器械在安全性和有效性方面具有实质等同性，并且该器械满足所有标签和其他法规和法定要求时，其将通常满足上市许可的要求。在安全性和有效性方面出现独特问题并且无法证明实质等同性时，CDRH将评估在确定家用IVD的可销售性方面的收益和风险因素。为评估这些收益和风险因素，CDRH将考虑以下问题，并鼓励申请人在其提交资料中提供相关信息。

 收益

 1. 在筛选、诊断或监测特定疾病、病症或风险因素方面，测试对患者或社会（公共卫生）的临床收益是什么？

 2. 如果测试可用于家用，而不是仅通过医疗保健专业人员进行，这对患者或社会产生什么收益？

 风险

 1. 假阳性或假阴性测试结果对用户或社会（例如，在用户随访或不利的医疗条件方面）有什么影响？

 2. 如果拟定用于症状性受试者的家用IVD给出假性结果或未定结果，那么在延迟获得专业检查方面，用户或社会面临的风险是什么？

 CDRH承认，就评估而言，对这些问题的回答可能会根据所考虑的产品类型而有所不同。

 C. 标签注意事项

 家用IVD标签的可接受性将取决于这种标签是否符合该法案第502（f）（1）条所规定并由21 CFR 801.5定义的“适当使用说明”的标准，以及21 CFR第801部分第C子部分的要求。此外，如果家用IVD符合21 CFR 809.10-体外诊断产品的标签要求，其将被视为符合标注“适当使用说明”的要求。

 “适当使用说明”的概念所固有的是家用IVD的标签需要尽可能简单、简明、易于理解，可自由使用插图和绘图、使用粗体打印或其他方法突出警告和预防措施，并在可行的情况下为试剂容器提供颜色编码。

 用于家庭和专业用途的IVD的标签由21 CFR 809.10所涵盖。下文详细说明该法规对家用情况的适用性，并提出实现符合性的手段：

 第809.10（a）节

 1. 预期用途说明（第809.10（a）（2）节）应在外部包装容器上清楚标明所提供的程序类型，即筛查、监测或诊断以及特定的疾病、病症或该测试所针对的相关风险因素。此外，还应提交一份声明，说明应使用测试的人员及其使用条件，随后是禁忌症声明（如果必要）。

 2. 如适当的测试普通使用时需要信息，测试工具包中包含的每种活性成分的数量，比例，浓度或活性只需在第809.10（a）（3）条规定的情况下提供。

 第809.10（b）节

 本节规定的信息的顺序和范围应如下：

 1. 预期用途声明应重申第809 10（a）条要求提供的信息。

 2. 第809.10（b）（3）节（试验的摘要和解释）可与第809.10（b）（4）条（程序原则）相结合。除提供测试如何起作用的简单解释外，这些章节的组合应该包括关于测试的预期用途的医学收益和局限性的讨论。化学反应或公式无需提交，但可在参考文献中引用（第809.10（b）（13）节）。

 3. 应提供与测试结果解释有关的单独信息章节，并包括第809.10（b）（10）节（程序的局限性）规定的信息。本节应根据测试的预期用途说明测试结果的显著性，并提供有关用户应采取什么适当随访行动的具体信息。此外，本节应解释假阳性和假阴性测试结果的含义，并列举假性结果的可能来源和含义。

 4. 应提交单独信息章节，其中列出会影响测试结果的任何食品、药品或其他可能的干扰物质。这些信息应该指明应该避免接触什么物质，以及在试验前的避免时长。

 5. 第809.10（b）（5），（6），（7）和（8）节规定的信息可合并成单一信息部分，即测试程序。除了以下内容之外，这些单独章节指定的所有信息还应在组合章节中提供（如适用）：

 a. 如前所述，测试工具包中所含的每种活性成分的数量、比例、浓度或活性无需提交，除非该信息是正确使用测试所必需的。然而，此类信息应在上市前提交资料的其他地方提供以供CDRH评审。

 b. 应通过使用图片和插图（优选以彩色图片和插图）来增强对标本采集、制备和分析步骤的讨论。

 6. 应提交第809.10（b）（9）节规定的信息，即测试结果。本节还应包括解决问题信息（如适用）。

 7. 第809.10（b）（11）和（12）节规定的信息可以合并为单一信息章节，即测试性能特性。M章节应该总结来自实验室评价和消费者现场评估的数据（请参见III上市前评估考虑），并应包括对用于评估测试性能的研究方案的简要讨论。此外，应该提交与测试的准确性相关的数据的讨论和/或演示，并且包括假阳性和假阴性水平。对于实验室和消费者现场评估，此类信息均应提供。

 8. 应以与其他IVD相同的方式处理第809.10（b）（13），（14）和（15）节。

此外，CDRH建议制造商向用户提供免费电话号码或地址，以便其在与器械使用有关的问题出现时进行联系。

最后，CDRH认为消费者应了解家用IVD标签的重大变化；特别是高频使用器械的随附标签，例如家用葡萄糖测试器械。CDRH建议制造商通过在器械包装中纳入特殊说明书（其突出显示关键标签变化）提醒消费者重要的标签变化。此外，CDRH建议制造商，在带有此类标签的器械商业流通前，严重影响器械的安全性和有效性使用的标签变化可能需CDRH进行上市前审查和许可 。

 D. 上市前评估考虑

 鉴于上述考虑，CDRH建议家用IVD的潜在制造商进行以下性能研究，并将结果提交给CDRH，以便在适当的上市前提交中进行审查：

 A. 应通过使用适当的标准测试进行标准实验室测量来对器械的分析性能（例如分析敏感性、分析特异性、准确性和重现性）进行实验室评估。本评估的目的是确定在受控实验室条件下确定的器械的“真实”性能特性；以及，

 应该对器械进行消费者现场评估，确定器械在普通用户在无人帮助的情况下按照标签中提供的说明使用时的性能。

 CDRH非常重视消费者现场评估（上文B项）在评估家用IVDs的安全性和有效性方面的结果。因此，就这些研究的目标、执行和分析提出以下补充建议。

 1. 消费者现场评估的主要目标应该是在预期用户和训练有素的实验室人员进行比较测试时，为特定家用IVD确立类似测试性能水平。建议由普通用户和训练有素的实验室人员测试离散的临床样本，其中两组均使用家用IVD。此类试验将基于用户经验同时验证器械的技术性能特性和器械的标签。

 2. 为评估普通用户正确执行和解释测试结果的能力，CDRH建议制造商向研究参与者提供简单的问卷（作为消费者现场评估的一部分），以确定普通用户是否可以阅读和理解标签。例如，可以使用问卷来确定用户是否可理解测试的目的、使用条件、测试的局限性、结果的含义和适当的随访

 建议将此类问卷的样本以及所有研究参与者对每个问题的回答的列表纳入上市前提交资料中。

 3. 选择用于研究的普通用户应代表测试所针对的目标用户。代表性研究人群可能需要选择不同背景、教育水平和年龄组的个人。因此，应根据仔细制定的选择标准选择受试者进行测试。确定选择标准的基础应连同研究方案和测试结果一起提交给CDRH。

 4. 选择进行试验的受试者的数量应足以证明所有目标普通用户均可以执行和解释测试。强烈建议选择用于研究的受试者人数应基于对相关普通用户进行的统计上有效抽样，并应考虑到适当的人口因素。此外，应使用适当的统计方法来分析测试结果，证明进行测试的普通用户和训练有素的技术人员之间的相关性。

 5. 理想情况下，为了避免在数据采集和消费者现场研究评估期间出现偏差的潜在问题，应使用双盲设计。然而，在此类设计不可能实现或不切实际的研究中，可接受将单一盲法和其他措施用以减少潜在偏差。制造商应谨慎选择适当类型的研究，以确保研究提供适当的信息。

CDRH认为，基于上述考虑的支持性信息在适当的上市前提交资料中提交给CDRH时，家用IVD的潜在制造商和CDRH审查员将能够更好地评估这些器械的安全性和有效性。此外，CDRH认为，由于这些考虑，一般公共卫生将通过有意义和可靠的家用IVD来更好服务公众。

10/5/88

