**针对一组特定肿瘤治疗产品的*体外*伴随诊断器械的开发和标记**

**行业指南**

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**肿瘤卓越中心**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**2020年4月**

**程序文件**

针对一组特定肿瘤治疗产品的*体外*伴随诊断器械的开发和标记

行业指南

*更多副本可从以下获取：*

*中心主任办公室*

*医疗器械和放射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电子邮箱：CDRH-Guidance@fda.hhs.gov*

*<https://www.fda.gov/medical-devices/device-advice-comprehensive-regulatory-assistance/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products>*

*和/或*

*通信、外联和发展办公室*

*生物制品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：800-835-4709或240-402-8010*

*电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov*

*<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>*

*和/或*

*通信办公室，药品信息处*

*药品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor*

*Silver Spring, MD 20993-0002*

*电话：855-543-3784或301-796-3400；传真：301-431-6353*

*电子邮箱：druginfo@fda.hhs.gov*

*<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/guidances-drugs>*

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**肿瘤卓越中心**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

**药品审评和研究中心（CEDR）**

**2020年4月**

**程序文件**

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97319900)

[II. 背景 2](#_Toc97319901)

[III. 肿瘤学中伴随诊断的发展和标记 4](#_Toc97319902)

[IV. 关于更广泛标签的考虑 5](#_Toc97319903)

[V. 扩大经批准或批准的伴随诊断的标签的过程 9](#_Toc97319904)

**针对一组特定肿瘤治疗产品的*体外*伴随诊断器械的开发和标记**

**行业指南**

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

本指南描述了*体外*伴随诊断器械（本文中称为“伴随诊断”）的开发和标记注意事项，以支持多种药物或生物肿瘤产品的指定用途[[1]](#footnote-0)（如适用）。本指南建立在有关伴随诊断标签的现有政策基础上。在2014年发布的先前指南中，FDA表示，如果有足够的证据表明，伴随诊断适用于特定的治疗产品组，那么伴随诊断的预期用途/使用指征应该命名为特定的治疗产品组，而非特定的产品组。[[2]](#footnote-1)本指南扩展了2014年指南中的政策声明，建议伴随诊断开发人员考虑若干因素，包括但不限于本指南中讨论的因素，当确定其测试是否可以被开发时，或者，可通过补充修订批准的伴随诊断的标签，以支持更广泛的标签声明，例如与特定的肿瘤治疗产品组合使用（而不是列出单个治疗产品）。

在本指南中，将根据具有相同批准适应症的治疗药物的充分和一致的临床经验，确定一组特定的肿瘤治疗产品，[[3]](#footnote-2)包括分子改变，可能会标记相关诊断（如本文件所述）。为了说明FDA目前对这一主题的看法，该指南讨论了一个具体的例子，即识别非小细胞肺癌（NSCLC）患者的伴随诊断，其肿瘤具有最常见的表皮生长因子受体（EGFR）突变、外显子19缺失或外显子21（L858R）替换突变。

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**

伴随诊断仪是一种体外诊断器械。这种仪器会显示安全有效使用相应治疗产品所必需的信息。伴随诊断与治疗产品的使用在伴随诊断与相应治疗产品的标签使用说明书中有规定，包括治疗产品任何仿制药[[4]](#footnote-3)版本的标签。[[5]](#footnote-4)

在肿瘤学中，精准医疗（也称为“个性化医疗”）旨在将治疗产品与那些对该治疗产品有积极反应的患者（且仅限于那些患者）相匹配，以最大限度地提高所收到的治疗产品的效益，并将其风险降至最低。因此，精确的肿瘤学取决于1）理解癌症的分子病理生理学，以及2）伴随诊断准确、可靠地检测和测量分子生物标志物的能力。伴随诊断为治疗产品的开发和批准使用提供了信息。

旨在支持批准特定治疗产品和特定伴随诊断的试验已经导致了部分伴随诊断的标签只参考某个（或某几个）特定治疗产品。这种标记的特异性可能会限制科学上合适的伴随诊断的潜在广泛使用。在某些情况下，FDA批准了多种伴随诊断方法来检测同一样本类型中的相同分子改变。类似地，在某些情况下，在一组特定的肿瘤治疗产品中有多种FDA批准的治疗方法。[[6]](#footnote-5)这导致，在某些情况下，并非某一特定组中的所有肿瘤治疗产品都包含在经批准的伴随诊断的所有标签上，以检测定义特定组的分子改变（见表1）。FDA担心，目前的情况对患者护理不是最佳的，因为临床医生可能需要订购不同的伴随诊断（即标签上包含其他治疗产品的诊断）、从患者处获得额外的活检，或两者兼而有之，以获得额外的治疗选择。FDA有兴趣与申办者讨论，希望在有证据支持扩大适应症的情况下，让伴随诊断的标签可以支持一组特定的肿瘤治疗产品。

精确肿瘤学中的一个例子说明了肿瘤学中伴随诊断标记的问题，即非小细胞肺癌患者肿瘤中表皮生长因子受体突变的识别。有五种FDA批准的治疗产品可用于治疗非小细胞肺癌患者，这些患者的肿瘤经FDA批准的试验检测存在特异性表皮生长因子外显子19缺失或外显子21（L858R）替换突变：阿法替尼、吉非替尼、厄洛替尼、奥西美替尼和达科替尼（见表1）。[[7]](#footnote-6),[[8]](#footnote-7)然而，FDA批准的用于识别组织样本中表皮生长因子特异性突变的伴随诊断仅适用于FDA批准的五种治疗产品的一部分。

**表1** - FDA批准的伴随诊断标签，用于识别肿瘤具有表皮生长因子外显子19缺失或外显子21（L858R）替换突变的非小细胞肺癌患者，以及伴随诊断标签上列出的相关治疗产品

|  |  |
| --- | --- |
| **FDA批准的伴随诊断** | **FDA批准的治疗产品** |
| 阿法替尼 | 吉非替尼 | 埃罗替尼 | 奥西莫替尼 | 达科替尼 |
| Therascreen表皮生长因子RGQ PCR试剂盒 | X | X | - | - | X |
| Cobas表皮生长因子突变试验V2 | - | X | X | X | - |
| 肿瘤Dx靶试验 | - | X | - | - | - |
| FoundationOne CDx | X | X | X | X | - |

虽然表皮生长因子只是一个例子，伴随诊断有可能通过充分验证来检测相关的生物标志物并且确定适当的患者进行治疗，以便更广泛地用于特定的肿瘤治疗产品组。在这个例子中，伴随诊断可以更好地通过检测表皮生长因子外显子19缺失或外显子21（L858R）替代突变的方式来服务于肿瘤界。该伴随诊断用于“*确定肿瘤具有表皮生长因子外显子19缺失或外显子21（L858R）替换突变且适合使用FDA批准的酪氨酸激酶抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者。*”这种情况可使临床医生能够根据患者的生物标志物状态更灵活地选择最合适的治疗产品。然而，这种更广泛用途的标签并不像仅仅匹配诊断靶点和治疗靶点那么简单。针对同一靶点的不同诊断可能会利用不同的截止线、过滤器或其他设计特征，这些特征会影响他们识别的患者群体，从而影响生物标志物阳性患者对给定治疗做出反应的可能性。应评估任何潜在差异，以确保采用更广泛的标记方法在临床上是合适的。关于更广泛的标签，请参见第IV节。

**III. 肿瘤学中伴随诊断的发展和标记**

肿瘤学中的一些伴随诊断可以通过某种开发方式，时其在标签上显示适用与特定的肿瘤治疗产品组。同样，对于寻求扩大已批准的伴随诊断的标签的申办者，申办者可以提交营销申请补充，以支持更广泛的标签（见第V节）。这些方法将有助于确保由此产生的适应症以最佳方式促进临床使用。这种方法符合FDA的*体外*诊断产品标签规定，其中要求在标签中包括“产品的预期用途”[[9]](#footnote-8)。此外，该方法与FDA关于治疗性产品标签的指导一致，该指导规定“治疗性产品标签应指定使用FDA批准的体外伴随诊断器械，而不是特定制造商的体外伴随诊断器械。这将有助于开发和使用治疗产品标签中所述类型的多个经批准的体外伴随诊断器械。”[[10]](#footnote-9)

在科学上合适的情况下，FDA支持伴随诊断的开发人员开发其产品（或为经批准的伴随诊断寻求更广泛的标签），从而为其产品提供更广泛的标签（比如：针对特定的肿瘤治疗产品组）。FDA承认，这种方法可能需要与治疗产品开发商合作，并鼓励这一点，以使伴随诊断标签能够为临床医生提供更大的灵活性来根据患者的生物标志物状态选择最合适的治疗产品。产品开发中更广泛的标签的其他好处包括1）更广泛的标签适用于特定群体的未来肿瘤治疗，以及2）在特定群体的肿瘤治疗产品开发项目中使用广泛标签的辅助诊断的能力。

**IV. 关于更广泛标签的考虑**

根据21 CFR 809.10（a）（2）条和第809.10（b）（2）条，伴随诊断的标签内用上需要明确预期用途。因此，拟与治疗产品一起使用的伴随诊断必须明确其一起使用的已被批准使用的治疗产品。然而，在某些情况下，如果有足够的证据表明，伴随诊断适用于特定的肿瘤治疗产品组，则预期用途/使用指征应命名为特定的组，而不是组内的每个特定产品。

当确定它们的测试是否可以被开发，或者批准的伴随诊断的标签可以通过补充修改时，FDA建议伴随诊断开发人员考虑一些因素，包括但不限于下面列出的支持更广泛的标签声明，例如与特定的肿瘤治疗产品组合使用（而不是列出单个治疗产品）。此外，这些考虑因素还包括一些例子，比如说明什么时候伴随诊断可能不适合更广泛的标记，因为这种标记可能会导致不正确地识别进行治疗的患者。这些考虑事项或因素不会改变相关监管标准，以评估是否应批准伴随诊断的更广泛标签，包括支持此类标签的任何信息是否符合21 CFR 860.7（c）（2）项下的有效科学证据标准。当伴随诊断已被批准用于某一治疗产品之后，如果伴随诊断制造商选择扩大该伴随诊断标签内容，以拓宽与特定肿瘤治疗产品组合使用的适应症，需要提交包含相关信息的PMA补充资料或新的510（k）（视情况而定）。考虑到各种因素，例如，在识别这些生物标志物和所需证据时，不断发展和复杂的生物标志物，以及潜在的器械间差异，我方鼓励申办者考虑开发一种更广泛标记的伴随诊断，以满足CBER、CDRH或CDER的要求，与肿瘤卓越中心（OCE）协调，酌情在开发早期进行讨论。考虑更广泛标签的经批准的配套诊断的开发人员应联系CDRH或CBER（视情况而定）进行讨论（见第V节）。

1. **是否可以定义一组特定的肿瘤治疗产品，通过伴随诊断确定合适的患者群体进行潜在治疗。**此类开发和标记的一个关键问题将是确定将包含在伴随诊断标签中的特定肿瘤治疗产品组。在本指南中，一组特定的肿瘤治疗产品指那些被批准具有相同适应症的产品，包括相同的分子改变，例如突变、扩增和融合[[11]](#footnote-10)，已经为每种治疗产品的同一样本类型开发了至少一个器械的临床证据。在某些情况下，适应症可能适用于不同的治疗线。如示例（见第II节）中特定组的识别所示，特定组的识别将包括识别适当患者群体所需的详细程度，并将由支持伴随诊断指征的临床和分析证据通知。伴随诊断的开发者应在开发的早期与CBER、CDRH或CDER讨论特定的肿瘤治疗产品组，并酌情与OCE协调。

FDA认识到，随着科学的发展，我们对治疗产品的作用机制以及治疗产品与生物标志物之间的相互作用的理解将不断发展，这可能会影响特定肿瘤治疗产品组的定义。例如，包括在西妥昔单抗和帕尼妥单抗等药物标签中的RAS“野生型”的定义随着时间的推移发生了显著变化。

2. **是否详细了解了a）考虑用于伴随诊断的特定肿瘤治疗产品组的作用机制，以及b）伴随诊断检测到的治疗产品和生物标志物在分子改变水平上的相互作用。**治疗产品的作用机制可能受到许多因素的影响，包括分子改变本身。治疗性产品可能针对蛋白质的不同区域，因此可能受到不同氨基酸替换产生的三级结构变化的不同影响。类似地，治疗产品可能针对独特的基因改变，或受到周围基因突变的影响。此外，了解生物标志物在人群中的普遍性或生物标志物的表达或水平与治疗反应之间的关系是重要的，并且可以极大地影响考虑更广泛的标记方法是否科学合理。详细了解治疗药物的作用机制对于支持更广泛的标签识别可以安全有效地使用伴随诊断的特定治疗药物组至关重要。

通过临床研究、临床数据的回顾性分析或两者兼有，可以对治疗学和生物标志物之间的相互作用进行详细了解，这些研究或分析由非临床信息支持或扩展，以支持批准伴随诊断的更广泛标记。伴随诊断的申办者可以使用21 CFR 860.7（c）（2）中所述的有效科学证据来源，如治疗产品标签或治疗产品研究数据或同行评审的科学文献，或者申办者可以根据需要进行临床研究。例如，根据功能研究，已知表皮生长因子外显子19缺失和外显子21（L858R）替换突变可上调表皮生长因子磷酸化，并对表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂的治疗产生反应。[[12]](#footnote-11)然而，应特别注意识别生物标志物的某些方面，这些方面会将它们排除在一组肿瘤治疗药物的标记用途之外。例如，表皮生长因子外显子20中的许多突变对酪氨酸激酶抑制剂具有抗性（例如表皮生长因子T790M）。

3. **对于同一生物标志物，是否有足够的临床经验使用至少两种治疗产品。**伴随诊断的申办者可以利用当前可用的信息，如同行评审文献中发表的信息，或进行新的临床研究（如有必要），以证明对于相同的生物标志物指示的肿瘤治疗产品组有足够且一致的临床经验。通常应至少有两种FDA批准的治疗产品的经验，这两种产品将构成更广泛的配套诊断适应症适用的群体。例如，阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、奥西美替尼和达科替尼均适用于治疗肿瘤具有表皮生长因子外显子19缺失或外显子21（L858R）替换突变的非小细胞肺癌患者，因此，它们都属于一个特定的组（酪氨酸激酶抑制剂，用于治疗肿瘤具有表皮生长因子外显子19缺失或外显子21（L858R）替换突变的非小细胞肺癌患者）。此外，在这个特定的群体中，只针对耐药突变的治疗产品（如表皮生长因子T790M和C797S）是不合适的，因为可能没有足够或一致的临床经验。

4. **伴随诊断的分析有效性是否已在告知适应症的生物标志物范围内得到证明。**分析有效性指伴随诊断在其灵敏度、特异性、准确度、精密度和其他相关性能特征方面使用特定技术协议的能力。多标记物伴随诊断已获得潜在群体中治疗产品使用试验的批准，可利用其已批准提交的信息，证明伴随诊断在告知患者的一系列生物标志物中的分析有效性指征，取决于分析研究中包括哪些特定的生物标志物和分子改变。尚未获得潜在群体治疗产品试验批准或批准的伴生诊断的未来申办者应证明伴生诊断在告知适应症的生物标志物范围内的分析有效性，包括正在寻求相关诊断声称的特定分子改变。申办者应酌情与CDRH或CBER讨论，以确定分析验证的标准。

重要的是要确保伴随诊断能够检测到感兴趣的特定分子改变，从而确定哪些患者将受益于所定义组中的治疗产品。使用经过验证的测试来检测感兴趣的特定分析物对于确保假阴性或假阳性结果不会推动临床决策或治疗选择至关重要。此外，由于用于检测生物标志物的技术可能存在很大差异，且其之间的性能存在显著差异，因此应考虑技术上的差异，因为某些分子变化可能不会被每种技术同等检测到。例如，下一代基于测序的突变谱分析和免疫组织化学之间的不一致率存在非同寻常的差异，这可能会导致被确定为生物标志物阳性的患者数量的差异，具体取决于所使用的技术。

5. **相关疾病的治疗产品是否证明了伴随诊断的临床有效性。**临床有效性指伴随诊断能够识别、测量或预测伴随诊断所针对的临床状况或倾向的存在或不存在（即，伴随诊断能够预测治疗反应或选择患者进行治疗）。对于潜在群体中的治疗产品，已获得试验批准的伴随诊断通常可以利用其已获得批准的提交文件中的信息，证明伴随诊断与其他治疗产品在相关疾病中的临床有效性。对于尚未获得潜在群体中治疗产品测试批准的伴随诊断，未来的申办者可以与之前批准的该适应症伴随诊断进行一致性研究，以证明高度一致，或前瞻性定义的回顾性样本分析，以证明可比的临床表现（即，后续伴随诊断阳性或阴性人群中的药物疗效与经批准或清除的伴随诊断阳性或阴性人群中的药物疗效相似）。或者，申办者可以选择进行临床研究，确定伴随诊断结果与该适应症患者结果之间的联系。

在临床有效性的评估中，当评估更广泛的标记是否合适时，考虑特定的伴随诊断的截断是很重要的。例如，基因表达测试的一个挑战是，其可能有不同的阈值，根据阈值，肿瘤样本在样本中被称为阳性或阴性。这些分析也可能有自己的评分算法和测量细胞的方法，这可能会影响临床验证所需的内容。对于检测到相同感兴趣标记物且具有类似分析性能的伴随诊断，不同的截止值可能会识别不同的患者群体。设定的分割点太高可能意味着患者将被确定为不适合接受治疗，或如果分割点太低，患者将被安排接受疗效有限或无效的治疗。需要解决不同的阈值，例如在性能一致性测试和分析期间。

我方鼓励申办者酌情与CDRH或CBER讨论，以确定临床验证标准，以支持更广泛的标签。

**V. 扩大经批准或批准的伴随诊断的标签的过程**

对于可能适用于更广泛标签（描述与特定肿瘤治疗产品组一起使用）的伴随诊断（而不是列出单独的治疗产品名称），伴随诊断开发者应联系CDRH或CBER（视情况而定），使用适当的批准途径进行讨论。[[13]](#footnote-12)根据批准的适当要求，此类提交文件通常应包括证明该诊断可与21 CFR 860.7（c）（2）项下的特定肿瘤治疗产品组和有效科学证据一起使用的信息，以支持伴随诊断的更广泛标签声明。

为了供供应商和其他利益相关者参考，FDA维护了一个网站，其中包括一份经批准的伴随诊断器械（体外和成像工具）清单，以及使用说明书中规定的治疗产品。FDA将在本网站上提供任何经批准用于特定肿瘤治疗产品组的体外伴随诊断器械的详细信息，包括特定组内治疗产品的名称。[[14]](#footnote-13)

提交PMA补充申请或新510（k）（视情况而定）的伴随诊断申办者，申请FDA批准更广泛的标签声明时，应在提议的标签中包括相关的特定肿瘤治疗产品组，并参考FDA网站，获取该组治疗产品的最新信息。



1. 在本指南中，药物和生物肿瘤产品被称为治疗产品或肿瘤治疗产品。 [↑](#footnote-ref-0)
2. “行业美国食品药品监督管理局工作人员指南：《体外伴随诊断器械》，2014年8月，第11页，网址：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/vitro-companion-diagnostic-devices>。有关最新版指南，请登录FDA指南网页<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。我方注意到，参考指南包括（重点补充）“在某些情况下，如果有足够证据表明体外诊断伴随诊断器械适用于一类治疗产品，则预期用途/使用指征应命名治疗类别，而非该类别中的每种特定产品。”然而，在本文件中，我方使用“特定肿瘤治疗产品组”而非“治疗类别”，因为根据适应症，特定类别可能是治疗类别、类别的子集，或比类别更广泛。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 更多信息见第IV.1节。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 在本指南中，术语*仿制药*指根据《FD&C法案》第505（j）节提交的简化新药申请（ANDA）中批准的新药。 [↑](#footnote-ref-3)
5. FDA此前发布了指南，以定义伴随诊断，阐明治疗产品和伴随诊断同时获得批准的目标，提供上市前监管途径和FDA监管执行政策的指南，并描述标签的法定和监管要求；FDA对行业和FDA工作人员的指导：《体外伴随诊断器械》。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 特定组指治疗产品标签（包括适应症和用法部分以外的部分）中记录的治疗产品的共同适应症。治疗性产品可能有其他适应症，而非特定组内的适应症，该特定组的伴随诊断被标记为识别。同样，伴随诊断可能在特定的肿瘤治疗产品组或其他样本类型之外有其他预期用途。对于特定肿瘤治疗产品组的共同适应症，更广泛的标签可能是合适的。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 在本例中，我方主要关注指南中描述的指示。然而，示例性示例中具有非示例性示例中所述指示的产品示例为1）阿法替尼，在本指南发布时，阿法替尼适用于更广泛的人群，即，“其肿瘤具有通过FDA批准的试验检测到的非耐药表皮生长因子受体（EGFR）突变”和2）Cobas 表皮生长因子受体突变试验V2，该试验也被批准用于识别血浆样本中的表皮生长因子受体外显子19缺失或外显子21（L858R）替代突变。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 表皮生长因子外显子20 T790M改变不在本示例范围内。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 21 CFR 809.10（a）（2）条和第809.10（b）（2）条。 [↑](#footnote-ref-8)
10. “行业美国食品药品监督管理局工作人员指南：《体外伴随诊断器械》，第11页。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 有关指示的更多信息，请参见脚注6和7。 [↑](#footnote-ref-10)
12. Lynch TJ，Bell DW，Sordella R，et. al.，2004，Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib，*NEJM*，350（21）:2129-39.Pao W，Miller V，Zakowski M，et. al.，2004，EGF Receptor Gene Mutations are Common in Lung Cancers from “Never Smokers” and are Associated with Sensitivity of Tumors to Gefitinib and Erlotinib，*PNAS*，101（36）:13306-11. [↑](#footnote-ref-11)
13. 伴随诊断开发人员应提交PMA补充文件或新的510（k），视情况而定。如果开发人员有特定问题，他们也可以提交一份提交前请求，通过该请求，开发人员可以获得有关适当提交的信息。参见FDA的行业和FDA工作人员指南：《医疗器械提交反馈请求和会议：Q-Submission》，2019年5月，网址：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program>。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 具体的肿瘤治疗产品组和治疗产品参见网址：https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm301431.htm。 [↑](#footnote-ref-13)