**冠状血管、外周血管和神经血管导丝-性能测试和建议标签**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2019年10月10日**

如对本文件有任何疑问：

* 请致电301-796-2520，联系OHT2：心血管器械办公室/DHT2C：健康技术部2C
* 请致电301-796-2823，联系OHT5：神经和物理医学器械办公室/DHT5A：卫生技术部5A

**本指南取代了1995年1月发布的《冠状血管和脑血管导丝指南》。**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和放射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至https://www.regulations.gov，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane, Room 1061 (HFA-305), Rockville, MD 20852）。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2018-D-1775。下次修订或更新本文件时，FDA可能不会对意见采取行动。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请使用文件编号16007，注明您所要求获取的完整指南标题。

**目录**

[I. 前言 1](#_Toc98746523)

[II. 背景 2](#_Toc98746524)

[III. 范围 2](#_Toc98746525)

[IV. 上市前申请建议 2](#_Toc98746526)

[A. 器械描述 2](#_Toc98746527)

[B. 同品种器械比较 3](#_Toc98746528)

[C. 生物相容性 4](#_Toc98746529)

[D. 无菌性 5](#_Toc98746530)

[E. 致热原性 5](#_Toc98746531)

[F. 货架期和包装 6](#_Toc98746532)

[G. 非临床台架测试 7](#_Toc98746533)

[A. 临床性能测试 13](#_Toc98746534)

[B. 标签 14](#_Toc98746535)

[V. 修改 16](#_Toc98746536)

**冠状血管、外周血管和神经血管导丝 - 性能测试和建议标签**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

***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. 前言

本指南文件为预期用于冠状血管、外周血管和神经血管的导丝的上市前通知（510（k））申请提供建议。这些建议反映了当前的审查做法，旨在促进一致性并推动对这些申请的有效审查。在本指南中，冠状动脉血管包括心脏内的血管，包括左冠状动脉口；神经血管包括颅内的血管，一般认为是颈内动脉颈段远端的血管；外周血管包括所有其他心血管血管。本文件旨在帮助业界设计和执行适当的性能测试，以支持510（k）的提交，并就提交的内容和标签提供建议。

关于本文件中引用的FDA认可的标准的最新版本，请参见FDA认可的共识标准数据库网站https://www.accessdata.fda.gov/ scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm。有关在监管申请文件中使用共识标准的更多信息，请查阅FDA指南《在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》。[[1]](#footnote-2)

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

在经皮介入手术中，通过使用导丝来促进治疗器械的放置。在本指南中，所讨论的导丝是用于冠状血管、外周血管和神经血管的导丝。自开始对这些器械实施监管以来，这些器械已经有许多技术上的进步。因此，关于FDA对新导丝或改良的导丝的510（k）申请所需的性能测试和标签的建议，需要更新的信息和进一步的澄清。

本指南文件是对FDA其他文件的补充，这些文件主要关于510（k）申请的具体内容要求和建议。您还可以参考21 CFR 807.87和FDA的指南，《传统和缩略的510（k）的格式》[[2]](#footnote-3)

# III. 范围

本文件的范围仅限于适用于冠状血管、外周血管和神经血管的导丝，根据21 CFR 870.1330规范，产品代码列于下表。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **产品代码** | **法规编号** | **名称** |
| DQX | 21 CFR 870.1330 | 心血管（冠状和外周）导丝、丝、导管 |
| MOF | 21 CFR 870.1330 | 神经血管导丝、丝、导管 |

# IV. 上市前申请建议

## A. 器械描述

建议您用上述第III节描述的适用法规和产品代码来标识您的器械，并包括以下所述信息。

* **器械组件**：FDA建议识别并解释所有部件和附件的功能，包括包装。其中应包括对器械的基本操作的清晰描述，并适时确定独特的功能（如可转向的头端）。同时确定提交范围内包括的所有尺寸、配置和型号。如果器械含有任何接头（即使用粘合剂、热熔或其他连接方法粘合导丝部件的位置），建议您确定接头位置和使用的粘合方法。
* **器械的工程图**：FDA建议提供有所有尺寸、公差和组件的工程图，并清楚地标明（例如，头端配置、头端性能和动态材料相互作用（例如，控制头端偏移的机制））。除了工程图之外，还可以提供该器械的照片。以上建议适用于提交范围内的每个器械、配件和/或组件。
* **技术特点**：FDA建议描述技术和性能规格，同时包括提交的器械描述部分对器械设计的简要描述。规范包括性能相关产品测量公差、操作限制以及器械的所有其他功能、物理和环境规范。同时，FDA建议申请人描述规范的范围和/或准确性。
* **材料**：FDA建议每一种材料都要清楚地标明其相应的接触时间，同时确定通用的建筑材料和独特的材料标识符。如果器械包括涂层，建议指明涂层名称、化学配方、涂层用途以及疏水性或亲水性、厚度、长度、位置以及涂层如何应用到导丝基体的细节。对于一些器械材料，可适当提供一个公认的共识标准或器械主文件（MAF）的授权书（LOA），以供参考。

## B. 同品种器械比较

对于根据510（k）程序审查的器械，制造商必须将他们的新器械与类似合法上市的同品种器械进行比较，以支持其实质等同性（21 U.S.C 360c（i）；21 CFR 807.87（f））。这种比较应该说明您的器械与同品种器械的相似性和差异。如条件允许，建议进行并列比较。信息组织示例见下文。本表所列的比较参数只是示例，并非全部；确保所有相关的器械描述性特征按照上文第IV.A节器械描述中所述进行提供。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 描述 | 申报器械 | 同品种器械（Kxxxxxx） |
| 适用范围 |  |  |
| 预期用途 |  |  |
| 导丝直径 |  |  |
| 器械长度 |  |  |
| 头端长度 |  |  |
| 头端类型和形状 |  |  |
| 头端柔性 |  |  |
| 导丝材料 |  |  |
| 涂层材料、长度和位置 |  |  |
| 头端材料 |  |  |
| 附件 |  |  |
| 包装结构 |  |  |
| 灭菌方法 |  |  |
| 货架期 |  |  |

作为比较的一部分，我们建议您明确解释器械的预期临床环境和预期用途。使用适应证声明应确定该器械是否打算导航到冠状血管、外周血管和/或神经血管。如果相比任何同品种器械，您的器械包含有独特的功能，我们建议您清楚地描述这些功能、位置和操作特性，并解释差异不会引起不同的安全性和有效性问题的原因。

## C. 生物相容性

意义：导丝含有与患者接触的材料，当按预期使用时（即与循环血液有限的直接接触），可能会诱发有害的生物反应。

建议：公司应确定器械中存在所有患者接触材料的生物相容性。如果您的器械在成分和加工方法上与有既往成功使用的导丝相同，您可以酌情参考以前的测试经验或文献。对于一些器械材料，可以适当提供一个公认的共识标准或器械MAF的LOA参考。

如果公司无法确定接触位置/持续时间和预期用途相似且使用与公司器械相同材料的同品种器械，FDA建议公司执行并提供生物相容性风险评估。该评估应解释已确定的生物相容性风险、可用于减轻已确定风险的信息之间的关系，并确定仍存在的知识差距。然后，公司应确定为缓解任何剩余风险而进行的任何生物相容性试验或其他评价。建议您遵循FDA的指南《使用国际标准ISO-10993-1，'医疗器械的生物学评价-第1部分：风险管理过程中的评价与试验》[[3]](#footnote-4)，其中确定了应考虑的生物相容性评价的类型以及关于如何进行相关试验的建议。

根据ISO 10993-1：*医疗器械生物学评价 - 第1部分：风险管理过程中的评价与试验*，以及FDA关于ISO-10993-1的指南附件A，导丝是与循环血液直接进行短期接触（<24小时）的外部接入器械。因此，生物相容性应注意以下几个评估终点：

* 细胞毒性；
* 致敏；
* 刺激/皮内反应；
* 急性全身毒性；
* 材料介导的致热原性；
* 补体激活（建议SC5b-9途径，C3a途径可选）；
* 体内血栓形成；
* 直接和间接溶血。

建议对导丝进行以下考虑。如果使用新型材料，那么可能还需要进行遗传毒性试验。试验应以最大表面积的器械模型和最坏情况下的暴露进行。测试样品应代表最终的、已灭菌的器械。

## D. 无菌性

意义：根据预期用途，导丝将接触血液甚至脑脊液，因此应充分灭菌，以尽量减少感染和相关并发症。

建议：对于标注为无菌的导丝，我们建议您根据FDA的指南《标记为无菌器械的上市前通知（510（k））申请中的无菌信息提交和审查》[[4]](#footnote-5)提供最终的、已灭菌的器械的信息。

## E. 致热原性

意义：使用致热原性试验帮助患者免受由于革兰氏阴性细菌内毒素和/或可能从医疗器械中沥滤出的化学物质（例如材料介导的热原性）导致的发热反应风险。

建议：为了解决与细菌内毒素存在有关的风险，导丝应遵循FDA指南《标记为无菌器械的上市前申请（510（k））申请中的无菌信息提交和审查》”[[5]](#footnote-6)中的建议，以满足热原限制规格。您还应该遵循《行业热原和内毒素试验指南》中的建议。”[[6]](#footnote-7) 为了解决与材料介导的内毒素有关的风险，请遵循FDA指南中的建议《使用国际标准ISO-10993，医疗器械的生物学评价第1部分：评价与试验》[[7]](#footnote-8)

FDA建议对预期标记为“非热原性”的器械同时进行细菌内毒素和材料介导的热原试验（使用家兔进行试验）。

## F. 货架期和包装

意义：通过评价包装完整性进行货架期测试以支持拟定失效日期，以保持器械无菌性和/或评价器械性能或功能的任何变更。

建议：关于保持器械无菌性的包装完整性，您应该提供包装的描述，包括如何保持器械的无菌性，以及包装完整性测试方法的描述，但不是包装测试数据。我们建议包装完整性测试方法包括模拟分配和相关的包装完整性测试，以及模拟（和/或实时）老化和相关的密封强度测试，以确认包装完整性和货架有效期声明。建议您遵循FDA认可的系列共识标准AAMI/ANSI/ISO 11607-1中描述的方法：*最终灭菌医疗器械包装 - 第1部分：对材料、无菌屏障系统和包装的要求*以及AAMI/ANSI/ISO 11607-2：*最终灭菌医疗器械包装 - 第2部分：成型、密封和装配过程的确认要求。*

关于评价老化对器械性能或功能的影响，货架期研究应评价关键器械性能，以确保其在整个拟定货架寿命内充分一致地发挥功能。为了评估器械的功能，我们建议您评估第IV.G节非临床性能测试中描述的台架测试，并重复所有评估可能受老化影响的设计组件或特性的测试。

我们建议您提供一份用于货架期测试的测试方法、结果以及从结果中得出的结论摘要。如果您使用经过加速老化的器件进行货架寿命测试，我们建议说明器件的老化方式。建议按照目前FDA认可的ASTM F1980版本：*医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南*对您的器械进行老化，并规定用于达到失效日期的环境参数。对于含有聚合物材料或涂层的器械或部件，应该对实时老化样品进行测试，以确认加速老化研究的结果。这种测试可以与510（k）审查和许可同时进行，记录的结果在设计历史文件中存档（即，无需提交给FDA完整的测试报告）。

## G. 非临床台架测试

非临床台架测试的目的是确保器械在规定的使用条件下发挥预期的性能，并支持证明与同品种器械的实质等同性。为每个器械的预期用途建议的非临床性能测试可能根据其与预期目标血管相关的各自风险状况而有所不同。FDA建议您提供以下信息，以评估您最终的已灭菌器械的材料和性能特征，这些信息代表每个性能测试的最坏情况设计。在适当情况下，应将申报器械的性能与同品种器械的性能进行比较。[[8]](#footnote-9)如果您提交的材料中不包括第IV.G节中所列的非临床性能测试，我们建议您提供临床和基于风险的理由来说明其遗漏。

有关本节所述测试的建议内容和格式的信息，请参考FDA的指南《上市前申请中非临床台架性能测试信息的建议内容和格式》[[9]](#footnote-10)

### 1. 预处理

预处理包括各种测试样品的制备，可能取决于所进行的测试。在进行非临床性能测试之前，我们建议您按照使用说明书准备器械。对于正在评估的某些器械特性（例如，涂层完整性、微粒生成），您还应该对器械进行额外的预处理（例如，在37°C的生理相关溶液中长时间浸泡），并如第IV.G.2节所述通过模拟使用模型进行跟踪来模拟最坏情况下的临床使用。我们建议在适用的情况下，从临床上证明每次测试所使用的预处理参数。

### 2. 模拟使用模型

模拟使用模型可以在预处理或模拟解剖测试时使用。解剖模型应该有适当的挑战性，以代表拟治疗的患者人群的非常规脉管。在设计解剖模型时，您应该考虑管腔直径、弯曲半径、弯曲反向、弯曲数量、追踪长度和追踪材料（如聚氨酯、硅胶、特氟隆、玻璃乳胶、原生血管）的摩擦系数。我们建议解剖模型应包括所有相关的路径属性以代表人体解剖。如果选择二维解剖模型而不是三维模型，所有的原生路径属性都应该在模型中得到保持和体现。此外，解剖模型应适当地模拟各种预期曲率和疾病状态，如果适用，器械将遇到所有建议的访问位点。虽然目前没有冠状动脉血管、外周血管和/或神经血管的标准化模型，但在ASTM F2394-07的图X2.4：*测量安装在输送系统上的球囊可扩张血管支架的固定情况的标准指南*中描述了FDA以前在上市前申请中接受的跟踪装置的例子。

在描述模拟使用模型时，建议确定模型的结构材料，并包括带有尺寸（如长度、电子管直径、弯曲半径）的图片和工程图。同时，支持解剖模型参数选择的临床理由应包括对现有成像数据或有关目标人群解剖学的文献的审查。此外，对于神经血管中拟使用的器械，模拟使用模型应该与使用说明书中包含的相关血管同样具有挑战性。具体来说，我们建议您使用一个完整的三维解剖模型，包括预定的入路部位（如股骨、桡骨）到神经血管中的预定目标位置。为了模拟临床上具有挑战性的迂回，您的全神经血管解剖模型至少应包括颈内动脉（ICA）虹吸管，两（2）个180度转弯和两（2）个360度转弯，在解剖模型的远端部分。对于临床上具有挑战性的神经血管迂曲性，应根据器械的预期用途和/或正在评估的具体性能测试，证明替代的神经血管解剖模型是合理的。

### 3. 尺寸验证

意义：准确的器械尺寸有助于医生选择合适的产品尺寸，也会影响器械的功能行为。

建议：我们建议提供器械制造时的尺寸规格和公差。所选择的耐受性应基于风险，并应具有适当的临床或科学相关的理由。我们建议使用校准过的工具来验证每个尺寸，或至少应测量和报告长度和外径。如果适用，也应报告头端长度、涂层长度或其他导丝特征。

### 4. 目视检验

意义：导丝缺陷，包括扭结、裂缝、变形或碎片，可导致临床并发症，影响器械的安全和性能。

建议：建议测试以确保器械没有杂质和因加工而产生的表面缺陷，这些缺陷可能在使用过程中对血管造成创伤。如果器械有涂层，应该看起来很均匀。我们建议用至少2.5倍的放大倍率来检查这些器械。如果在性能测试之前执行该测试以代表制造后的产品，则该测试可以独立进行或与另一个性能测试结合进行。请注意，对于有涂层的器械，仅靠2.5倍放大倍率的目视检验可能不足以充分评估涂层的完整性，应遵循额外的测试注意事项（见第IV.G.10节涂层完整性）。

### 5. 模拟使用

意义：在模拟使用模型中使用该器械，并酌情与其他介入器械相结合，可以提供比孤立的台式性能测试更有临床意义的信息。

建议：我们建议您根据使用说明书将器械与辅助器械（如导引器、导引导管）结合使用，并通过模拟使用模型多次跟踪器械。请参见第IV.G.2节模拟使用模型，了解开发解剖模型的建议。您应该报告关于在模拟使用模型中的与辅助器械的兼容性、适当的准备以及器械的可操作性观察记录。您还应在使用前、使用中（如扭结、推压能力受损）和使用后报告器械的完整性。在有适当情况下，本测试可与其他测试一起进行。

### 6. 抗拉强度

意义：关节故障可能导致器械故障和/或血管损坏。

建议：我们建议对每一个独特的接头的强度进行测试，直到失效。如果有多个由相同材料和粘附方法组成的接头，那么可以用最坏情况下的接头来代表所有的接头。在测试之前，我们建议按照使用说明书制备样品，然后根据需要进行预处理，以模拟最坏情况，并通过模拟使用模型进行跟踪。拉伸强度测试应证明器械能够承受比临床使用中预期更大的拉伸力。在制定验收标准时，我们建议您考虑同时测试同品种器械，或根据临床信息确定理论力。当验收标准确定后，方案中应包括其适当性的临床依据。因为所使用的应变率可能会影响到所得到的数据，从而影响到验收标准和结果的可接受性同时建议您报告用于测试每个样品的应变率，并证明这个应变率的合理性。

### 7. 头端拉力

意义：头端脱落可能对临床表现产生不利影响（例如，导致远端栓塞）。

建议：对于在远端含有一个或多个接头的导丝（如弹簧或线圈导丝），我们建议评估使远端与导丝分离的拉力。在测试之前，我们建议按照使用说明书制备样品，然后根据需要进行预处理，以模拟最坏情况，并通过模拟使用模型进行跟踪。如果适用，该测试可作为抗拉强度评估的一部分（见上文第IV.G.6节抗拉强度）进行。

### 8. 扭矩强度

意义：不能承受临床使用中典型的扭转力（即扭动/旋转器械以导航到目标血管）可能导致器械故障和/或血管损伤。

建议：我们建议您按照使用说明书制备样品，根据需要进行预处理，以模拟最坏的情况，并通过模拟使用模型跟踪每个器械。我们建议限制器械的远端移动，并将导丝的近端旋转至失效。我们建议您报告每个测试的器械的旋转次数和故障模式。

### 9. 转矩性

意义：如果远端不能对近端进行的操作做出反应，可能会对临床表现产生不利影响（例如，鞭打效应可能导致血管损伤和/或无法在血管中导航）。

建议：我们建议您按照使用说明书制备样品，根据需要进行预处理，以模拟最坏的情况，并通过模拟使用模型跟踪每个器械。在模拟使用模型中的样品和远端不受限制的情况下，我们建议您旋转导丝的近端。您应该每隔90度将旋转输入值报告给所产生的远端旋转（您的应用旋转角度应参照器械风险和预期用途确定），并计算每个样品的近端与远端旋转比率。

### 10. 涂层完整性

意义：涂层分离（即剥离、剥落、脱落分层和/或脱落）或降解可能对临床表现产生不利影响（例如，导致穿刺部位的炎症、肺栓塞、肺梗塞、心肌栓塞、心肌梗塞、栓塞性卒中、脑梗塞、组织坏死，或死亡）。[[10]](#footnote-11)

建议：涂层完整性测试应包括对所收集的数据的解释（包括考虑到预期用途的原因和与预期用途相关的潜在风险，任何观察到的缺陷都是可以接受的），在此之前和之后，将器械在一个有代表性和挑战性的模型中进行模拟使用测试。我们建议在模拟使用期间评估器械是否有任何涂层分层或退化。您应该提供模拟使用测试前后涂层表面的代表性图像（使用扫描电子显微镜和/或光学显微镜）。应使用≥40倍的放大倍率拍摄图像，以详细了解任何涂层缺陷。可能需要多个放大装置（高达500倍）来正确观察任何观察到的缺陷。如果您的涂层透明，则在评估器械表面之前，对涂层进行染色能够更有利于正确地进行观察。如果导丝经过染色，纳入基线（即模拟使用前）参考样品进行比较可能会有帮助。建议按照第IV.G.11节所述，在进行微粒评价的同时进行涂层完整性测试。通过微粒评价可以评价在模拟使用期间可能从您的器械中移除的微粒的来源、数量和大小。如果您的器械含有涂层缺陷，您应该提供理由以科学解释涂层异常不构成安全风险的原因。

### 11. 微粒评价

意义：临床使用过程中产生的颗粒可能导致严重的不良事件，包括肺栓塞、肺梗塞、心肌栓塞、心肌梗塞、栓塞性卒中、组织坏死和死亡；因此，冠状血管或神经血管中导航的导丝会带来最大的临床风险，应在有代表性的模拟使用模型中对颗粒的产生和涂层完整性进行评估。如果器械仅用于导航外周血管，并且涂层完整性评估发现了涂层缺陷（例如，沿着导丝的长度），可能会引起额外的临床关注，可能需要进行微粒评价以解决潜在的安全问题。

建议：为了准确核算器械使用过程中产生的微粒，应在模拟使用后对微粒进行定性。我们建议在模拟血流的连续流动条件下，使用有效的方法（如光遮蔽、光折射）对每次评估产生的微粒数量进行量化，并以大小和数量为特征。具体来说，我们建议在以下尺寸范围内报告颗粒的总数：≥10 μm，≥25 μm，以及在确认产生≥75%回收率的最大尺寸。至少最大粒径应 ≥50 μm。对于大于50μm的颗粒，我们建议按百分比区分≥200 μm、≥500 μm和≥1000 μm的数量，如果有这些测量方法的话，因为这些较大尺寸的微粒会造成更大的栓塞风险。

还应采取适当的预防措施，以确保在微粒计数和测定过程中，微粒悬浮，以尽量减少聚集和测试系统的其他伪影。关于微粒评价的进一步指导，请参考《FDA行业和FDA工作人员指南》第VIII.A.13节，《某些经皮冠状动脉成形术（PTCA）导管的II类特别控制指南》（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance -documents/class-ii-special-controls-guidance-document-certain-percutaneous-transluminal-coronary-angioplasty）。

您应该提供一个临床讨论，解释为什么微粒评价和相关涂层完整性评价的结果不会引起安全问题。如果微粒评价引起了安全问题，那么可能需要进行化学特征分析，以确定微粒来源。

### 12. 润滑性

意义：纳入润滑性涂层可以减少在浏览目标血管时遇到的摩擦力，所以需要证明涂层的功能和性能。

建议：我们建议按照使用说明书制备好样品，然后根据需要进行预处理以模拟最坏情况后，对涂层的拖曳力进行表征（例如，捏合测试）。除了涂层完整性测试（第IV.G.10节），您应该考虑通过多次进行润滑性测试（即临床上相关的次数）来评估涂层的耐久性，确定润滑的机制（如流体力学）并报告观察结果（如拖曳力随循环的变化，使用高分辨率成像的涂层缺陷）和结论。

### 13. 耐腐蚀性

意义：导丝腐蚀可导致或导致器械过早失效。此外，腐蚀副产品可能是有毒的或引起其他不良的生物和组织反应。

建议：建议对器械的任何金属部件进行浸泡测试（例如，将器械暴露在室温、沸腾和37°C的盐水浴中，超过预期的最大临床使用时间）后检查是否有腐蚀迹象。有关该测试方法建议的更多信息，请参考目前公认的ISO 10555-1版本：*血管内导管-无菌和一次性使用的导管-第一部分：一般要求，附录A*。尽管本标准为血管内导管而编写，但用于评价耐腐蚀性的方法也适用于导丝。

### 14. 抗扭结

意义：导丝在使用过程中可能会受到弯曲力的影响，如果不能承受临床使用中的典型力，可能会导致器械失效和/或血管损伤。

建议：您的器械在围绕解剖学上的相关半径弯曲时，应该表现出对扭结（和其他失效模式）的抵抗力。应按照使用说明书制备样品，然后根据需要进行预处理，以模拟最坏情况。为了评估抗扭结能力，您应该将导丝绕着半径越来越小的芯轴弯曲，直到发生扭结、塑性变形和/或断裂，或达到临床使用中预期的最小弯曲半径，以先发生者为准。这种评估应该考虑到所有的关节。当报告结果时，您应该确定测试的芯轴尺寸、导致器械失效的芯轴部分、失效的位置和观察到的失效类型。

### 15. 头端的灵性

意义：安全和成功地在曲折的血管中导航取决于导丝顶端的机械性能。设计不当的导丝头可能导致血管穿孔、夹层和/或其他血管损伤。

建议：在按照使用说明书制备好样品，然后根据需要进行预处理以模拟最坏的情况后，我们建议您确定当将器械固定在离远端头端5 mm、10 mm和20 mm处时，诱发屈曲变形的力。

### 16. 射线不透性

意义：因为在使用过程不能清楚地看到射线，所以辐射性不足可能会威胁安全和适当地使用该器械。

建议：建议选择最多5个器械的样本量，以确保使用临床成像技术可以看到器械的显影点或不透射线部分。我们建议对射线透性进行定性或定量测量，即通过实时或平片X射线将导丝与标准材料或通知器械进行比较。使用作为动物研究的一部分获得的数据、*体外*体模或同等模型可接受。[[11]](#footnote-12)有关该测试的方法建议的其他信息，请参考目前公认的ASTM F640版本：*测定医疗用途的射线不透性的标准测试方法*。我们建议在提交的申请材料中包含导丝和对照品的高质量图片。

## A. 临床性能测试

意义：在某些情况下，临床前评价并不能完全描述所有的临床经验、结果和风险。在这种情况下，我们建议您进行*体内*（即临床）研究，以评价新的和改良的导丝的器械安全性和有效性。

建议：对于大多数导丝来说，一般不太需要临床证据一般；但是，在以下情况下可能会要求进行这种测试：

* 适用于复杂的临床情况（如穿越慢性全闭塞（CTO））的冠状动脉和周围动脉；
* 工程和/或动物试验提出的问题需要用临床证据进一步评价的情况；
* 与合法上市的同类型器械不同的使用适应证；
* 新技术，即与合法上市的同类型器械所使用的技术不同，但不会引起不同的安全或有效性问题。

当提议的替代方案有充分的科学理由支持时，我们将考虑临床试验的替代方案（如动物试验）。如果需要进行临床研究来证明实质等同性，即在获得510（k）器械许可之前进行，该研究必须根据临床试验用器械豁免（IDE）条例，即21 CFR 812部分进行。一般来说，FDA认为本指南所涉及的导丝是重大风险器械，须遵守21 CFR 812的所有要求。参见FDA指南 《重大风险和非重大风险医疗器械研究》[[12]](#footnote-13)除了21 CFR 812的要求外，此类试验的申办者必须遵守机构审查委员会（21 CFR第56部分）和知情同意（21 CFR第50部分）的规定。

在某些情况下，“真实世界数据”（RWD）可用于支持扩大已经获得510（k）许可的器械的适应证。为合法上市的器械收集RWD是否需要IDE，取决于具体的情况。具体来说，如果批准的器械应用于正常的医疗实践过程，可能不需要IDE。有关这一主题的更多信息，请参考FDA的指南 《使用真实世界的证据来支持医疗器械的监管决策》[[13]](#footnote-14)

## B. 标签

根据21 CFR 807.87（e）的要求，上市前通知必须包括足够详细的拟议标签。必须提供拟议的标签和标识以充分描述导丝、其预期用途和使用说明书。

作为处方器械，只要符合21 CFR 801.109中的条件，根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第502（f）（1）条（21 U.S.C. § 352（f）（1））要求，导丝无需有足够的日常使用指导。例如，标签必须包括针对器械预期用户的充分信息，包括适应证、效果、途径、方法、给药频率和持续时间以及任何相关的危害、禁忌、副作用和预防措施（21 CFR 801.109（d））。

关于涂层器械的其他建议，请参见FDA的指南《带润滑涂层的血管内导管、导线和输送系统的标签注意事项》[[14]](#footnote-15)，其中包括对这部分导丝的具体标签建议。使用说明书或包装内页应包括以下信息。下面的列表并不是第801部分中所有标签要求的全部内容。

### 1. 器械描述

建议申请中包含导丝的描述，确定重要的组成部分和每个组成部分的功能，如长度、沿长度方向的外径，包括过渡区、头端形状、涂层位置和特性（如疏水或亲水），如果适用。

### 2. 使用适应证声明

标签中描述的使用适应证声明应得到510（k）申请中信息的支持，并明确指出血管的任何特定区域。

### 3. 禁忌证

建议在使用说明书中包括禁忌证，以描述存在已知危害或风险的情况，如适用。如果认为没有已知的禁忌证，请说明“无已知”。

### 4. 警告/预防措施

建议在使用说明书中包括以下适用的警告/预防措施。样品语言用斜体字。如果您认为这些警告/预防措施中的任何一项不适用于您的器械，请提供每项省略的理由。

* 关于该器械已被证实具有预期性能的适应证的警告声明，如以下：“*该器械的安全性和有效性尚未确定，或在特定指示以外的血管区域未知。”*例如，如果根据510（k）申请中提供的信息，某根特定的导丝只适用于外周血管，那么该器械应包括警告，即该器械的安全性和有效性尚未在冠状血管或神经血管中得到证实。
* 禁止重复使用或重新灭菌器械的警告，这可能会影响医疗器械材料和部件，如“*本器械用于一次性使用。请勿重复使用或重新灭菌。*”
* 关于用于多种用途的重新处理器械的安全性和有效性尚未确定的警告声明。例如，*“该器械用于单个患者使用，不应重新处理或在重新处理后使用。”*
* 导丝应在透视引导下使用。建议考虑加入重要的预防措施和/或警告，以确保患者和临床操作者在使用与透视有关的器械时的安全。

### 5. 潜在不良事件

建议包括关于使用您的器械可能导致的潜在不良事件的信息。FDA承认，具体的不良事件可能取决于器械的具体设计和预期用途。这种不良事件可能包括但不限于：

* 穿刺部位并发症
* 过敏反应（对造影剂、器械或其他）
* 动脉瘤
* 心绞痛或不稳定的心绞痛
* 出血
* 心脏填塞/心包积液
* 死亡
* 栓塞（斑块、血栓、器械、组织或其他）
* 感染
* 心肌梗塞或缺血
* 卒中/脑血管意外（CVA）/短暂性缺血发作（TIA）
* 血栓形成/血栓
* 血管痉挛
* 血管外伤、穿孔、夹层
* X射线辐照并发症（例如，脱发、从皮肤变红到溃疡的严重程度不等的烧伤、白内障和延迟性肿瘤）

### 6. 使用说明书

建议提供导丝的具体使用说明书。如果您的器械含有涂层，那么使用说明书应明确解释如何在临床使用前正确准备器械。

# V. 修改

根据21 CFR 807.81（a）（3），“可能严重影响器械的安全性或有效性”或代表“器械预期用途的重大变更或修改”的器械修改需要更新的510（k）。以下列出的变化或修改可能需要提交更新的510（k）。请注意，这份清单并不包含全部内容，而是提供了一般需要提交更新的510（k）的修改示例。有关其他细节，请参见FDA指南《决定何时提交510（k）对现有器械的变更》 [[15]](#footnote-16)

此变更或修改包括：

* 导丝材料 – 芯丝材料的改变可能会通过改变生物相容性风险状况或器械性能而大大影响器械的安全性和有效性。
* 涂层位置、材料、数量或加工 - 涂层成分、位置和用于应用涂层的工艺的改变，可能会通过改变生物相容性风险状况和/或器械性能而对器械的安全性和有效性产生重大影响。
* 以前未许可的尺寸 - 如果导丝的关键尺寸特征的变化超出了您的器械以前批准的范围，可能会通过显著影响性能风险状况而严重影响安全性和有效性。
* 头端配置 - 头端形状、材料或粘附过程的改变可能会显著影响器械的安全性和有效性，因为已知的头端脱落风险以及导丝正确引导预定血管的能力发生了变化。
* 其他血管-由于与先前提交的申请材料中所涉及的不同临床情况相关的更新或改变的风险，目标血管的改变可能会对安全性和有效性产生重大影响。

FDA认为，以下变更或修改可能不需要提交新的510（k）：

* 器械包装的微小变化（例如，使用说明书的硬拷贝被电子版所取代）。
* 根据先前在已许可的申请中审查的测试方案实施延长货架期；
* 在现有规格公差范围内的尺寸变化，或在先前许可的器械范围内的关键尺寸特征。
1. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices [↑](#footnote-ref-2)
2. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-traditional-and-abbreviated-510ks-guidance-industry-and-fda-staff [↑](#footnote-ref-3)
3. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and [↑](#footnote-ref-4)
4. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterilityinformation-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled [↑](#footnote-ref-5)
5. https://www.fda.gov/regulatoiy-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information -premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled [↑](#footnote-ref-6)
6. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-pyrogen-and-endotoxins -testing-questions-and-answers [↑](#footnote-ref-7)
7. https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1- biological-evaluation-medical-devices-part-l-evaluation-and [↑](#footnote-ref-8)
8. 参见FDA指南，“510（k）计划：评价上市前通知[510（k）]中的实质等同性-行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南”（https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k），以了解更多关于与主要同品种器械或参考器械进行比较的信息。 [↑](#footnote-ref-9)
9. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format- non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket [↑](#footnote-ref-10)
10. 参见FDA关于“血管内医疗器械的润滑涂层分离”的安全通报，可访问http://wayback.archive-it.org/7993/20170722215712/https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm473794.htm。 [↑](#footnote-ref-11)
11. FDA支持“3R”原则，以在可行时减少、改善并替代使用动物进行试验。如果申办者希望使用他们认为合适、充分、经过验证和可行的非动物试验方法，我们鼓励他们与我们协商。我局将考虑是否可评估这种替代方法与动物试验方法的实质等同性。 [↑](#footnote-ref-12)
12. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies [↑](#footnote-ref-13)
13. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices [↑](#footnote-ref-14)
14. https://wwwfda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/intravascular-catheters-wires-and-delivery-systems-lubricious-coatings-labeling-considerations [↑](#footnote-ref-15)
15. https://wwwfda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device [↑](#footnote-ref-16)