**自膨式金属胆道支架 -   
上市前通知（510(k)）申请**

**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7月27日**

**文件草案发布日期：2018年7月18日**

**本文件取代1998年2月5日发布的“自膨式金属胆道支架上市前通知内容指南”**

如对本文件有任何疑问，请与DHT3A：肾脏、胃肠道、肥胖和移植器械部联系，电话：（301）-796-7030。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](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-1771。下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。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1500070，注明所要求获取的指南。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97386680)

[II. 背景 1](#_Toc97386681)

[III. 范围 2](#_Toc97386682)

[IV. 定义 2](#_Toc97386683)

[V. 上市前申请建议 3](#_Toc97386684)

[A. 器械描述 3](#_Toc97386685)

[B. 同品种器械对比 3](#_Toc97386686)

[C. 生物相容性 4](#_Toc97386687)

[D. 无菌性 5](#_Toc97386688)

[E. 货架期和包装 6](#_Toc97386689)

[F. 无源植入物的磁共振（MR）兼容性 7](#_Toc97386690)

[G. 非临床实验室试验 7](#_Toc97386691)

[(1) 支架耐腐蚀性 8](#_Toc97386692)

[(2) 支架尺寸和功能属性 9](#_Toc97386693)

[(3) 支架输送系统（SDS）尺寸和功能属性 12](#_Toc97386694)

[H. 临床性能测试 17](#_Toc97386695)

[I. 标识 18](#_Toc97386696)

[(1) 通用名和商品名显示 19](#_Toc97386697)

[(2) 器械描述 19](#_Toc97386698)

[(3) 禁忌症 19](#_Toc97386699)

[(4) 警告 19](#_Toc97386700)

[(5) 注意事项 20](#_Toc97386701)

[(6) MRI安全信息 20](#_Toc97386702)

[(7) 临床研究概述 21](#_Toc97386703)

[(8) 潜在不良事件 21](#_Toc97386704)

[(9) 使用说明 21](#_Toc97386705)

[(10) 患者标签 22](#_Toc97386706)

[附录A： 测试总结表示例 23](#_Toc97386707)

**自膨式金属胆道支架 -   
上市前通知（510(k)）申请**

**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或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

# I. 引言

本指南文件提供了关于自膨式金属胆道支架及相关输送系统的510(k)申请建议。这些器械旨在提供胆道系统管腔的通畅性，以缓解恶性狭窄。FDA已更新本指南以反映当前审查规范。

关于本文件中提到的FDA认可标准的最新版本，请参阅FDA认可共识标准数据库。 [[1]](#footnote-1)有关在监管提交文件中使用共识标准的更多信息，请参阅FDA题为《医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》[[2]](#footnote-2)的指南。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。FDA指南中使用的“*应*”一词是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 背景

自1998年以来，FDA根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第513(i)(1)(E)节，对胆道支架的实质等同性判定进行了限制。就各情况而言，FDA确定（在合理可能的情况下）将在血管系统中使用该器械，这是申报器械标签中未确定的预期用途，并且此类使用可能造成伤害。这是由于缺乏关于血管系统中使用胆道支架的安全性和有效性数据，包括临床数据。这包括针对血管中使用支架的安全性（失效模式）和有效性问题，这些问题在胆道应用中没有得到评估，例如，血管再狭窄、跨关节放置的支架发生断裂以及长期疲劳试验。虽然金属支架后来被批准用于特定的心血管适应症，但FDA仍对胆道支架用于血管应用的安全性和有效性表示担忧，除非通过单独的上市前批准申请该器械还批准用于血管适应症。因此，在大多数情况下，FDA仍对胆道支架的实质等同性判定进行限制（参见**第V.I（1）节**通用名和商品名显示和**V.I（4）**节警告），且胆道支架（包括支架输送系统）的修改不符合特殊510(k)范例下的审查条件。

本文件对其他FDA上市前通知申请（510(k)）中的具体要求文件进行了补充。也可参见21 CFR 807.87和FDA指南《传统和简化510(k)的格式》。[[3]](#footnote-3)

# III. 范围

本指南的范围仅限于21 CFR 876.5010（胆道导管和附件）下规定的、产品代码为FGE（导管、胆道、诊断）的金属自膨式胆道支架。本指南仅适用于缓解胆道系统恶性狭窄的胆道支架。本指南不适用于治疗良性狭窄的胆道支架或拟用于血管、气管/支气管或其他胃肠道解剖的支架。

# IV. 定义

根据本文件，应使用下述定义：

**胆道支架**：一种全部或部分由金属制成的自膨式胆道导管，即全覆膜、半覆膜、未覆膜自膨式金属支架。将胆道支架植入胆道系统，用于缓解恶性狭窄。

**球囊扩张式支架**：一种由球囊导管充盈的胆道支架。该支架的直径随球囊直径的增加而增加。球囊放气后，该支架保持充盈。

**自膨式支架**：自支架输送系统（如导管）释放后自动充盈的胆道支架；即不需要球囊充盈或其他机械辅助充盈。自膨式支架的质量受到材料性能、几何结构或两者的影响。

**支架输送系统（SDS）**：将胆道支架输送至胆管内靶部位，然后展开支架的系统。球囊扩张式支架的支架输送系统由一个球囊导管组成。自膨式支架输送系统通常不包括球囊。

# V. 上市前申请建议

## A. 器械描述

本机构建议采用**上述第III节**所述的法规和产品代码标识器械。对于拟上市的各型号胆道支架，应包括以下信息：

* 标识图、照片或示意图；
* 支架规格，包括长度和直径；
* 支架几何形状的描述和示意图（例如，支架的支柱宽度和厚度或支架的线径）；
* SDS的详细说明，包括工作长度、如何输送支架以及与支架一起提供的任何其他器械的标识和说明。应说明支架是经内镜置入还是经皮穿刺置入；以及
* 说明器械组件是一次性还是可重复使用。

## B. 同品种器械对比

对于根据510(k)过程审查的器械，制造商必须将其新器械与类似合法上市的同品种器械进行对比，以支持其实质等同性（《FD&C法案》，21 CFR 807.87（f）第513(i)节（21 U.S.C.360c(i)）。应提供对比信息，以表明您的器械与同品种器械的相似性和差异性。在可行条件下，尽可能进行并行对比。有关如何组织此信息的示例，请参见下列**表1**。

**表1：您的器械和同品种器械对比示例**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **特征** | **器械** | **同品种器械** |
| 510(k)编号 | 本申请 | Kxxxxxx |
| 适用范围声明 |  |  |
| 充盈方法 |  |  |
| 支架材料 |  |  |
| 引入方法 |  |  |
| 无菌性 |  |  |
| 输送系统长度 |  |  |
| 支架长度 |  |  |
| 支架直径 |  |  |
| 支架几何形状 | 支柱长度：  支柱宽度：  编织网孔尺寸： | 支柱长度：  支柱宽度：  编织网孔尺寸： |
| 输送系统概况 |  |  |
| 性能规范（参见本指南**以下第V.G节**） |  |  |

## C. 生物相容性

意义：胆道支架含有患者接触材料，当用于其预期目的（即接触类型和持续时间）时，可能会诱发有害的生物反应。

建议：应确定胆道支架和SDS中所有患者接触组件的生物相容性。如果您的器械在组成和处理上与胆道支架和/或具有成功使用历史的SDS相同，则可参考先前试验经验或文献（如适用）。对于部分器械材料，可适当提供认可共识标准或器械主文件（MAF）授权书（LOA）的参考。

如果无法确定具有类似接触部位/持续时间和预期用途的合法上市同品种器械，且该同品种器械使用的材料和制造工艺与您的器械相同，FDA建议开展并提供生物相容性风险评估。评估应解释已识别生物相容性风险与可用于缓解已识别风险的信息之间的关系，并确定任何仍然存在的知识缺口。应识别任何生物相容性试验或其他执行用于缓解任何剩余风险的评价。

本机构建议遵循FDA指南《使用国际标准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》[[4]](#footnote-4)，其中确定了应考虑的生物相容性评估类型以及关于如何开展相关试验的建议。

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》，以及与ISO-10993-1有关的FDA指南附件A，胆管支架是与组织/骨持久接触的植入器械。因此，本机构建议在您的生物相容性评价中提出以下生物相容性终点：

* 细胞毒性；
* 致敏；
* 刺激或皮内反应；
* 急性全身毒性；
* 材料介导的致热原性；
* 亚急性/亚慢性毒性；
* 慢性毒性；以及
* 移植。

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》以及与ISO-10993-1有关的FDA指南附件A，认为SDS与粘膜（内镜下输送）或破裂组织（经皮经肝输送）的接触时间有限。因此，本机构建议在您在生物相容性评价中说明以下生物相容性终点：

* 细胞毒性；
* 致敏；
* 刺激或皮内反应；
* 急性全身毒性（仅经皮经肝输送）；以及
* 材料介导的致热原性（仅经皮经肝输送）。

对于胆道支架，建议考虑以下其他事项：

* 由于可能影响器械的生物相容性，应提供关于特定支架工序的信息，包括热处理和可能采用的任何后续表面加工环节。

## D. 无菌性

意义：胆道支架与相关的SDS应充分消毒，以最大限度减少感染和相关并发症。

建议：对于标记为无菌的胆道支架和相关的SDS，本机构建议您根据FDA指南《无菌器械上市前通知（510(k)）申请中无菌信息的提交和审查》提供最终器械的信息。[[5]](#footnote-5)

## E. 货架期和包装

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

建议：关于保持器械无菌性的包装完整性，您应提供包装描述，包括如何维持器械的无菌性、包装完整性测试方法描述（不包括包装测试数据）。建议包装完整性测试方法包括模拟配送和相关包装完整性，以及模拟（和/或实时）老化和相关密封强度测试，以确认包装完整性和货架期声明。本机构建议遵循FDA认可的一系列共识标准AAMI/ANSI/ISO 11607-1：《最终灭菌医疗器械的包装-第1部分：材料、无菌屏障系统和包装的要求》以及AAMI/ANSI/ISO 11607-2：《最终灭菌医疗器械的包装-第2部分：成形、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，货架期研究应评价器械的关键性能，以确保其在整个拟定货架期内充分一致地运行。为评价器械功能，本机构建议评估**下列第V.G节**中描述的每项实验室试验，并重复所有可能受到老化影响的设计组件或特性的测试。

本机构建议提供用于货架期测试的测试方法、结果和根据结果所得出结论的概要。如果使用加速老化的器械进行货架期测试，本机构建议指定器械的老化方式。本机构建议按照目前FDA认可的ASTM F1980《医疗器械无菌屏障系统加速老化标准指南》对器械进行老化，并指定为达到有效期而确定的环境参数。对于含有聚合物材料的器械或组件，应计划对实时老化样本进行测试，以确认加速老化可以反映实时老化。该测试应与510(k)审查和批准同时进行，并将结果记录在设计历史文档中（即完整的测试报告无需提交给FDA）。

## F. 无源植入物的磁共振（MR）兼容性

意义：植入胆道支架的患者的MR成像显示出以下潜在危害：

* 支架移动，导致组织损伤或支架移位；
* 支架周围组织发热，导致胆管和周围组织的损伤；以及
* 支架附近的图像伪影，可能使附近解剖结构的MR图像无法解释或产生误导。

建议：本机构建议解决影响MR环境中胆道支架安全性和兼容性的问题，如FDA指南《确定无源植入物在MR（磁共振）环境中的安全性和兼容性》[[6]](#footnote-6)所述。

如果想上市各种尺寸和形状的支架，本机构建议遵循FDA指南《针对多配置无源医疗器械的磁共振（MR）环境中射频感应加热的评估》[[7]](#footnote-7)中的建议。

## G. 非临床实验室试验

本节所述的一些性能测试应针对所有胆道支架和SDS进行，而其他测试只应针对具有特定设计的支架（如球囊扩张式支架）进行。本节所述的每项测试均提供了该信息。本机构认为，每项测试均为胆道支架的实质等同性确定提供了支持。

如果认为本指南中推荐的测试不适用于您的器械，应该将测试标题纳入测试概要中，然后提供描述该测试不适用的科学依据。

本机构建议将您的器械的这些性能测试结果与同品种器械或适当参照器械的结果进行比较（参考**附录A**）。有关本节所述测试的建议内容和测试报告格式的信息，请参见FDA指南《上市前申请中非临床实验室性能试验信息的建议内容和格式》。[[8]](#footnote-8)

针对胆道支架，推荐进行以下测试：

### (1) 支架耐腐蚀性

意义：支架腐蚀可导致或造成支架过早失效。此外，腐蚀副产物可能具有毒性或引起其他不良生物和组织反应。

建议：本机构建议对下述器械的腐蚀特性进行论述。如果其中一些特征不适用于您的器械，本机构建议在申请中对此进行解释。

**a. 点状腐蚀电位**

本机构建议根据目前ASTM F2129公认版：《*为测定小型植入器械腐蚀敏感性*（或具有正当理由的等效方法）*开展循环动电位极化测量的标准测试方法*》所述的方法描述所生产支架的腐蚀电位特征。测试设置应符合ASTM G5现行版本：《*进行动电位阳极极化测量的标准参考测试方法*》中列出的标准。该器械进行模拟使用测试后，对其进行测试，其中包括通过模拟体内解剖条件的体外夹具对装置进行压接、跟踪和部署。或者，该支架可在不通过跟踪夹具的情况下，经受模拟使用（如弯曲）期间预期的应变，并说明理由。该器械条件作用旨在模拟支架植入时的临床条件。模拟胆汁应用作标准供试品溶液。

点蚀电位测试的测试报告应与ASTM F2129（当前认可的版本）一致。例如，测试报告应包括腐蚀/静止电位、击穿电位、用照片记录文件对观察的腐蚀的描述以及极化曲线。在可行情况下，本机构建议在一个图中绘制所有极化曲线。应报告您的测试设置是否符合ASTM G5（当前版本）规定的标准。根据您的验收标准，对结果进行评估。点蚀测试的验收标准应通过与合法上市的同品种器械进行比较来确定。另外，虽然缺乏将体外腐蚀测试与体内腐蚀结果直接联系起来的数据，但Rosenbloom和Corbett已经发表了保守指南，也可用于确立验收标准。[[9]](#footnote-9)

文献或先前的性能数据可支持支架的点蚀敏感性评估。但是，您的支架所特有的材料、设计和制造工艺可能会降低或消除文献的适用性或器械的先前经验。例如，镍钛合金的抗点蚀性对热处理和表面光洁度等工艺变量很敏感，因此文献不适用。在实施可能影响表面光洁度的制造变更的情况下，应执行ASTM F2129（当前认可的版本）测试或表面表征，以证明该表面未发生不良改变。

**b. 电化学腐蚀**

如果您的支架包含一种以上的金属，如带有额外标记带的基础支架材料，本机构建议应证明该设计具有抗电化学腐蚀性。如果预计在临床手术中您的支架会出现重叠，而接触或重叠的支架可能由不同的材料制成，本机构建议解决支架之间可能发生的电化学腐蚀。在这种情况下，本机构建议在评价中使用与支架材料电耦合最高的市售支架。本机构推荐采用ASTM F3044：《评价医用植入物或其等效产品电化学腐蚀可能性的标准测试方法》中描述的方法。

作为使用市售支架进行电化学腐蚀测试的替代方案，可使用表现出预期最坏情况下电耦合的试样，且该试样经受了相同制造工艺。此外，如果预期的最坏情况下电化学耦合电位较小，并且阴阳极材料的相对表面比较低（例如，标记带与支架表面比率），则可提供理由来代替测试。

即使合金符合特定的标准，也应进行测试，因为制造工艺会影响成品的电化学腐蚀电位。

### (2) 支架尺寸和功能属性

**a. 尺寸验证**

意义：精确的支架尺寸有助于医师确定合适的支架尺寸，并将其准确放置在体内。他们也会影响支架的功能行为。

建议：FDA建议提供下述适用于您的支架的信息。

**非扩张式支架**

如果您的支架不是包含在输送系统中，应提供展开导管上非扩张式支架的尺寸测量值和公差。结果应为器械描述中的尺寸提供支持。

**球囊扩张式支架**

应测量并报告球囊扩张式支架的充盈直径。可以在创建符合性图表时进行测量和报告（有关符合性图标的推荐创建方法，参见**第V.G（3）d节**）。

**自膨胀式支架**

应使用测量数据来验证自膨式支架（无约束）充盈后的直径。

**b. 纵向短缩**

意义：纵向短缩，即在支架展开过程中可能发生的支架尺寸变化，会影响最终支架长度。了解纵向短缩特征有助于正确选择支架长度并将其正确地置入体内。纵向短缩是未扩张支架和扩张后的支架之间长度差异的测量值。

建议：FDA建议报告每种长度和直径组合在导管装载状态（非扩张支架）和展开状态（完全扩张支架）之间支架长度的减少情况。

本机构建议按照载荷（未展开）长度的百分比报告结果，如下所述：

|  |  |
| --- | --- |
| 纵向缩短百分比= 100× | （未展开长度-完全扩张长度） |
| 未展开长度 |

关于标签中自膨式支架纵向缩短百分比的数据呈现建议，请参见下文**第V.I节**。

**c. 球囊扩张式支架放气**

意义：球囊扩张式支架的放气行为影响了正确选择器械、尺寸测定和植入后的即刻结果。放气是支架设计和材料选择的一个功能；因此，对支架放气的了解有助于描述特定支架设计的行为。

建议：本机构建议报告在球囊充盈后和球囊放气后测量的支架直径变化。

本机构建议测量并报告每个标记的支架直径值。如果预计放气百分比会随长度发生显著变化，本机构建议在支架长度的不同点（包括末端）评价不同的支架长度。根据支架几何结构的初始评估，确定在该支架长度上测量放气的位置数量。

本机构建议将结果以扩大直径的百分比表示。

本机构建议采用ASTM F2079（当前公认的版本）：《测量球囊扩张式支架或其等效支架固有弹性放气的标准测试方法》所述的方法或其等效方法。

**d. 支架完整性**

意义：支架缺陷，无论是因制造缺陷还是后期损坏，均有可能导致临床并发症。激光切割或其他制造工艺可能会诱发无法通过抛光完全消除的缺陷。装载或球囊充盈期间的塑性变形可能出现裂缝或其他损坏。

建议：本机构建议检查展开的支架，并报告任何可能对支架性能造成不良影响的支架缺陷迹象，包括但不限于：

* 裂缝；
* 划痕；
* 永久变形（不可逆变形）；以及
* 微振磨损。

如果预计，临床手术期间会出现支架重叠，且设计允许组件（如编织线）之间出现微动，从而可能破坏植入后的相关涂层或钝化膜，因此本机构建议在支架完好性测试中解决可能出现的微振磨损问题。如适用，重叠支架应符合生理学相关的临床使用条件。

该器械进行模拟使用测试后，对其进行检查，其中包括通过模拟体内解剖条件的体外夹具对装置进行压接、跟踪和展开。或者，该支架可在不通过跟踪夹具的情况下，经受模拟使用（如弯曲）过程中预期的应变，并说明理由。该器械条件作用旨在模拟支架的临床条件。

本机构建议使用光学显微镜或电子显微镜，或使用两者，以查找缺陷。本机构建议根据检查尝试检测的缺陷大小，来支持使用的（光学显微镜或电子显微镜）放大级别。

当需要查看损坏情况时，本机构建议检查以下情况：

* 对于球囊扩张式支架，在充盈至标签上列出的最大直径后；以及
* 对于自膨式支架，在充盈到无约束直径后。

**e. 径向压缩力**

意义：径向压缩力表征了支架在外部载荷下抗塌陷的能力。

建议：本机构建议报告支架充盈后压缩所需力的数值。

FDA建议测量并报告每个标记的支架直径值。如果压缩力随支架总长度的变化而变化，FDA建议评价不同的支架长度。

**f. 径向向外力**

意义：径向外向力是展开自膨式支架后施加在周围组织上的力。过大的径向外向力可能损伤周围的胆管组织，而过低的径向外向力可能导致支架与肿瘤或管腔的贴壁不完全。

建议：本机构建议，在自膨式支架展开后，测量其对接触组织施加的径向外向力。FDA建议测量并报告每个标记的支架直径值。如果特定的支架尺寸或型号适用于一系列管腔尺寸，则您的评估应涵盖可能的管腔尺寸范围，或者应包括未评估整个指示范围的理由。如果径向力随支架总长度的变化而变化，本机构建议评价不同的支架长度。此外，如果预计支架的径向力沿轴向不均匀（例如，如果该支架具有锥形长度或扩口部分），本机构建议在支架长度的多个位置测量径向力。

**g. 射线不透性**

意义：使用荧光透视或射线成像的支架可见性有助于正确放置支架，并可进行随访和二次治疗。

建议：FDA建议使用辐射不透性配置最少的支架尺寸（例如，最小直径和最短长度）来评价您的支架的辐射不透性，并在支架寿命中的以下阶段提供科学依据：

* 输送；
* 展开（如果与输送分开）；和
* 植入后。

本机构建议通过实时和平片x线或电子图像格式提供支架可见性的定性或定量评估。使用动物植入物、体外模型或同等模型的图像数据是可接受的。

### (3) 支架输送系统（SDS）尺寸和功能属性

除非另有说明，否则本机构建议对带有支架的完整灭菌组装件进行所有测试。本机构也建议，在37℃盐水浴或其他具有临床环境代表性的介质中对所有试验样品进行热平衡处理并提供理由说明。

**a. 输送、展开和回撤**

意义：SDS应根据使用说明书安全、可靠地将胆道支架输送至预期位置，且不损坏支架或对患者造成损伤。该测试用于确认输送系统的准确性和可重复性。

建议：FDA建议测试SDS是否能够安全可靠地将支架输送至预期位置。本机构还建议在相关测试模型中证明支架在展开和回撤期间均不会受到SDS的不良影响。选择的测试模型应模拟胆道解剖结构的实际临床模拟参数，包括下列属性：

* 润滑性；
* 迂曲度；
* 狭窄尺寸；以及
* 体外（模型）输送系统的长度。

SDS的性能测试应包括，但可能不限于以下方面：

* 输送力；
* 展开力；
* 回撤力；以及
* 展开精准度。

**b. 球囊额定爆破压力（仅球囊扩张式支架）**

意义：额定爆破压力（RBP）是99.9%的球囊能够在95%的置信度下存在的压力。球囊无法承受RBP会导致不良临床结果。

建议：本机构建议对装有不受任何试验夹具（如管道）约束的支架的球囊进行测试。本机构建议对每个球囊直径的最长长度加上球囊直径在最短长度的最小直径和在最短长度的最大直径进行测试。**表2**说明了关于支架设计所推荐的测试矩阵，其直径范围为8.0 mm至14.0 mm，长度范围为40 mm至80 mm。

**表2： 推荐的RBP测试矩阵**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **支架直径**  **（mm）** | **支架长度（mm）** | | | |
| **40** | **50** | **60** | **80** |
| **8.0** | X |  |  | X |
| **10.0** |  |  |  | X |
| **12.0** |  |  |  | X |
| **14.0** | X |  |  | X |

本机构建议根据**表2**中的示例，用不同的标注RBP对每个球囊尺寸进行测试。本机构建议以统一的增量增加球囊压力直至失效。

本机构建议将以下任何损失记录为测试失败：

* 球囊的完整性，如破裂或泄漏；以及
* 由于球囊、管身或密封件的故障而造成的压力。

本机构建议记录器械发生故障时的压力和失效模式。本机构建议计算的RBP为：基于对测试数据的统计分析，置信度为95%时，有99.9%球囊存在的压力。

**c. 球囊疲劳（仅球囊扩张式支架）**

意义：SDS上的球囊在临床使用过程中经常多次充盈。球囊无法承受多次充盈可能导致不良临床后果。

建议：FDA建议确定球囊成功充盈至RBP的重复性（10次充盈）。如果拟上市各种尺寸的支架，本机构建议采用（如**表3**所示）“四角”范式，对支架进行抽样和测试：

* 最小直径、最短长度；
* 最小直径、最长长度；
* 最大直径、最短长度；以及
* 最大直径、最长长度。

**表3：“四角”测试范式示例**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **支架直径**  **（mm）** | **支架长度**  **（mm）** | | | |
| 40 | 50 | 60 | 80 |
| 8.0 | X |  |  | X |
| 10.0 |  |  |  |  |
| 12.0 |  |  |  |  |
| 14.0 | X |  |  | X |

本机构建议对装有不受任何测试夹具（如管道）约束的支架球囊进行测试，并逐步充盈球囊，直至球囊达到RBP。对于每个样品，本机构建议保持RBP 30秒（或使用说明中规定的时间），给球囊放气，然后再次充盈至RBP，总共循环10次。本机构建议将任何压力损失（无论是由于球囊、管身或近端或远端密封失效）报告为测试失败。本机构建议记录所有失效模式，并且您的结果表明90%的球囊将以95%的置信度通过测试。

**d. 支架直径与球囊压力（符合性图表：仅球囊扩张式支架）**

意义：展开的球囊扩张式支架的直径随采用的球囊压力而变化。标签中的符合性图表同时显示了支架直径与球囊压力，以便为选择适合靶狭窄的支架尺寸提供指导。

建议：FDA建议测试最长长度下的所有支架直径。**表4**说明了关于支架设计所推荐的测试矩阵，其直径范围为8.0 mm至14.0 mm，长度范围为40 mm至80 mm。

**表4：符合性图表的推荐性测试矩阵**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **支架直径** | **支架长度（mm）** | | | |
| **（mm）** | 40 | 50 | 60 | 80 |
| 8.0 |  |  |  | X |
| 10.0 |  |  |  | X |
| 12.0 |  |  |  | X |
| 14.0 |  |  |  | X |

本机构建议确定标称充盈压力和RBP，如下例所示。本机构建议检测多个产品批次。本机构还建议明确记录所获得的任何圆整数据。**表5**显示了直径为8 mm、10 mm和12 mm、RBP为14.0大气压（atm）的支架的样本符合性图表。标称直径为12.0 atm。

**表5：球囊扩张式支架的样品符合性图表**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **压力（atm）** | **支架标称直径**  **其中x =给定压力下的支架内径** | | |
| **8.0 mm支架内径（mm）** | **10.0 mm支架内径（mm）** | **12.0 mm支架内径（mm）** |
| **9.0** | X | x | x |
| **10.0** | X | x | x |
| **11.0** | X | x | x |
| **12.0** | 8.0 | 10.0 | 12.0 |
| **13.0** | X | x | x |
| **14.0\*** | X | x | x |

\*RBP

**e. SDS粘合强度**

意义：SDS粘接失效会导致器械失效以及临床并发症。

建议：本机构建议在使用粘合剂、热熔或其他连接方法粘接SDS组件的位置测试粘合强度。本机构建议在进行本测试之前对器械进行预处理（例如，通过模拟解剖结构跟踪器械），以确保在追踪之后保持SDS粘合强度。

**f. 最大截面尺寸**

意义：SDS沿其长度方向的截面形状和大小的变化影响SDS穿过狭窄的能力。

建议：FDA建议测量并报告您的SDS的最大截面尺寸，其定义为通过SDS的横截面周长上两点之间的最大距离。应报告SDS在安装或预装支架近端末端和SDS远端尖端之间部分的最大截面尺寸。测试应解决圆周方向上可能存在的最大截面尺寸潜在差异（即横截面形状可能不是圆形）。为解决这一问题，本机构建议评价输送系统沿不同纵向路径的最大截面尺寸（例如，将试样旋转90°度进行测量）。

**g. 球囊充盈和放气时间（仅球囊扩张式支架）**

意义：球囊在充盈时堵塞靶腔并阻塞胆汁流动。充盈和放气时间影响阻塞时间。长期充盈球囊可能导致不良临床后果。

建议：FDA建议指定球囊的充盈和放气时间，并证明球囊在这些时间内充盈和放气。本机构建议描述展开支架后所观察到的球囊放气或SDS取出的任何困难。

**h. 无鞘管支架的支架稳定性**

意义：支架在展开前的移位可能导致靶管腔穿孔或其他创伤。如果无鞘管支架卡在迂曲解剖结构、导引导管或其他器械上，则可能会移位。

建议：FDA建议在临床相关条件下，评价将支架从SDS中移出的作用力。本机构建议，该测试应包含通过迂曲路径插入，该路径模拟了常见的胆道支架区域的解剖结构，包括狭窄部位。本机构建议迂曲路径的尺寸应符合正在测试的支架尺寸。本机构建议提交迂曲路径（包括其尺寸）的照片、图表或描述。本机构建议所测试的支架尺寸应代表设计的最坏情况下的支架稳定性。本机构建议说明您的结果适用于所有尺寸的支架的原因，包括那些没有经过支架稳定性测试的支架。

FDA建议描述下述移位模式：

**前向运动导致的移位**

推进支架输送系统穿过致密性肿瘤可能导致支架移位。本机构建议将支架穿过迂曲路径中的模拟致密性肿瘤来测试支架。

**反向运动导致的移位**

通过另一件器械（如内窥镜或导引导管）撤出SDS可能导致支架移位。本机构建议，尝试将未展开的支架撤回到导引导管或使用说明书中推荐的其他开口（最小尺寸）来测试支架。

## H. 临床性能测试

意义：在某些情况下，临床前评价不能充分描述所有临床经验、结果和风险。在这种情况下，本机构建议开展体内（即临床）研究，以评价新型和改良胆道支架和SDS的器械安全性和有效性。

建议：胆道支架通常不需要临床证据；但是，在下列情况下可能需要进行该测试：

* 聚合物覆盖的设计；
* 适用范围与已合法上市的同类器械不同，不会构成新的预期用途；
* 设计或尺寸与先前根据上市前通知批准的设计不同；
* 与合法上市的同类型器械中使用的技术不同，但不会引起不同的安全性或有效性问题；以及
* 可拆卸的支架。

当提议的替代方案有足够的科学理论支持时，本机构会考虑临床研究的替代方案。如果需要临床研究来证实实质等同性（即在获得器械510(k)许可前进行），必须按照21 CFR 812试验用器械豁免（IDE）法规进行研究。一般而言，FDA认为本指导性文件所述的胆道支架均是符合21 CFR 812所有要求的重大风险器械。参见FDA指南，标题为《重大风险和非重大风险医疗器械研究》。[[10]](#footnote-10)除了21 CFR 812的要求，在美国（US）进行的该等器械试验的申办方必须遵守管理机构审查委员会（21 CFR 56）的规则和知情同意（21 CFR 50）的法规。

将在美国境外开展这些器械临床研究所得的数据提交给FDA时，21 CFR 812.28的要求可能适用。[[11]](#footnote-11) 21 CFR 812.28概述了在提交临床数据以支持上市前申请时，FDA接受在美国境外开展研究所得临床数据的条件。更多信息，参见FDA指南《接受临床数据以支持医疗器械申请和提交：常见问题》。[[12]](#footnote-12)

## 标识

上市前通知必须包括足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87(E)的要求。必须提供拟定标签和标识，其对胆道支架和SDS、以及其预期用途和使用说明进行充分描述。

只要符合21 CFR 801.109中的条件，胆道支架系统作为处方器械可豁免于提供《D&C法案》（21 U.S.C. 352(f)(1)）第502(f)(1)节中要求的充分的非专业使用说明。例如，标签必须包括预期用户使用器械的充分信息，包括适应症、作用、途径、方法、给药频率和持续时间以及任何相关危害、禁忌症、副作用和注意事项（21 CFR 801.109（d））。

胆道支架系统的标签应包括以下信息。

### (1) 通用名和商品名显示

如第II节所述，根据《FD&C法案》第513(i)(1)(E)节，FDA对大多数胆道支架实质等同性的判定进行了限制。在这些限制条件下，FDA要求标签中说明提供关于拟定标签中未确定的器械预期用途的相应信息。具体来说，FDA要求在靠近商品名的位置以及标签中出现商品名的任何地方突出显示“胆道”，例如所有包装的全部层次（例如，包装袋、包装盒、纸箱标签）、使用说明书和其他此类材料。本机构建议，“胆道”或“胆道支架”一词应**至少**为您的商品名大小的四分之三，并使用与商品名相同的字体格式（例如，均用Times New Roman的粗体字显示）。如果正在申请许可的相同器械也通过单独的上市申请获批用于血管适应症，则该限制可能不适用。

### (2) 器械描述

本机构建议的器械描述包含以下信息：

* 说明支架、输送系统和所有附件的设计、功能和兼容性的照片和/或图纸；
* 说明支架是球囊扩张式还是自膨式；
* 所有支架材料的清单；
* 显示所有支架直径和长度的表格（当超过一个型号时）；
* 在没有单独标签的情况下，描述与支架系统一起包装的任何辅助或附属器械；
* 与导引导管尺寸的兼容性；
* 球囊额定爆破压力（仅球囊扩张式支架）；以及
* SDS最大截面尺寸的规格。

### (3) 禁忌症

本机构建议标签上应包括使用该器械的禁忌症。禁忌症描述的是不应使用该器械的情况，因为使用的风险明显超过任何可能的受益。

### (4) 警告

如果有合理的证据表明器械的使用可能存在严重危险，标签上应包括适当的警告。无需证明因果关系。例如，如果您的性能测试没有涉及让您的支架在胆管内重叠，而您计划让支架有可能重叠，本机构建议应纳入以下警告：“在胆道系统内重叠的支架器械的安全性和有效性尚待评估。”

如果该器械通常用于某种疾病或病症，而该疾病或病症的有效性缺乏有效的科学证据，并且该器械的使用与严重风险或危险有关，则警告也同样适用。如第II节所述，根据《FD&C法案》第513(i)(1)(E)节，FDA对大多数胆道支架实质等同性的判定进行了限制。在这些限制条件下，FDA要求在胆道支架器械标签的警告部分提供以下声明：

**本器械在血管系统中使用的安全性和有效性尚待评估。**

如FDA指南《

[何时为现有器械变更申报510(k)的决定](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)

》[[13]](#footnote-13)中所述，允许制造商在未递交新510(k)的情况下，进行某些标签变更。然而，《FD&C法案》第513(i)(1)(E)节要求，在“具有限制的SE函”中纳入标签限制。因此，在对上述限制性声明作出任何修订或从申报器械标签中将其删除前需重新提交510(k)。关于“具有限制的SE”的更多信息，请参见FDA指南《确定510(k)器械的预期用途；面向CDRH工作人员的指南（更新至K98-1）》。 [[14]](#footnote-14)如果正在申请许可的相同器械也通过单独的上市申请获批用于血管适应症，则该限制可能不适用。

### (5) 注意事项

注意事项应包括有关医师及他人应小心谨慎，以安全有效地使用该器械的信息。此外，还应纳入器械使用方面的任何限制，其原因包括但不限于以下方面：

* 缺乏长期安全性和有效性数据；
* 缺乏针对特殊患者人群的安全性和有效性数据；
* 需要对医师进行相应的培训；以及
* 在解剖学或生理学上对该器械有效性的限制。

支架操作、支架放置、支架系统取出和任何植入后注意事项也适合纳入本节。

### (6) MRI安全信息

本机构建议遵循标签指南《确立磁共振（MR）环境中无源植入物的安全性和兼容性》[[15]](#footnote-15)的规定。本机构还建议使用ASTM F2503：《磁共振环境中医疗器械和其他物品安全标记的标准实施规程》中规定的标准化术语和图标。

### (7) 临床研究概述

如本机构在**第V.H节**的解释，临床研究并不是支持许多胆道支架应用的必要条件。但是，如果提交文件中含有临床数据，应提供关于该支架一项或多项研究的叙述性说明。该叙述应简短，并针对每项研究包括以下内容：

* 该研究设计的描述，包括任何随机化分组、设盲和使用的一种或多种对照类型；
* 入组患者人数的说明；
* 美国境内外（OUS）的研究中心数量的说明；
* 主要研究终点或终点的描述；
* 研究结果的描述（如不良事件、终点数据和统计分析）；以及
* 可用的随访量的说明。

### (8) 潜在不良事件

应包括与胆道支架植入术相关的潜在不良事件，如适用，也应包括与内窥镜手术相关的潜在不良事件。

### (9) 使用说明

应包括合理准备和使用该器械的说明。如果可用多个SDS，应明确指出每个SDS的具体差异。示例应指出内窥镜和经皮输送系统之间的差异，并提供每个系统的具体说明。

**符合性图表（仅球囊扩张式支架）**

应提供充盈压力与支架内径（ID）的图形和表格，即符合性图表，涵盖实验室试验中建议展开的支架直径的完整范围。如果对数据进行圆整处理，则应在图表的脚注中注明对数据进行了圆整处理。本机构建议采用**表5**中的格式。

**纵向短缩百分比（仅自膨式支架）**

应提供一份包括下列信息的表格：

* 支架长度；
* 支架直径；
* 未展开状态下的支架长度；以及
* 支架纵向短缩百分比定义为：

|  |  |
| --- | --- |
| 100× | （未展开长度-完全充盈长度） |
| 未展开长度 |

### (10) 患者标签

您应提供打算提供给患者的所有患者标签的示例，包括患者指南和植入卡。在准备患者标签时，本机构建议使用FDA指南《医疗器械患者标签指南》。[[16]](#footnote-16)

对于具有MR特定条件安全的支架，根据《确定无源植入物在磁共振（MR）环境中的安全性和兼容性》[[17]](#footnote-17)的规定，本机构建议您纳入MR安全使用的所有条件以及ASTM F2503（当前公认版本）中的MR特定条件安全图标。

# 附录A： 测试总结表示例

有关如何组织测试概要信息的示例，请参见下文。

| **测试** | | **受试尺寸和样本量** | **测试方法或标准参考** | **接受/拒收标准** | **结果** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **材料表征** | \*材料构成 |  |  |  |  |
| \*抗腐蚀性 |  |  |  |  |
| **支架尺寸和功能属性** | \*尺寸验证 |  |  |  |  |
| \*纵向短缩 |  |  |  |  |
| \*球囊扩张式支架放气 |  |  |  |  |
| 支架完整性 |  |  |  |  |
| \*径向回缩力 |  |  |  |  |
| \*径向向外力 |  |  |  |  |
| MR安全性与兼容性：  a 磁感应  b 偏转力  c 磁感应扭矩  d 射频感应加热  e 图像伪影 |  |  |  |  |
| 射线不透性 |  |  |  |  |
| **输送系统尺寸和** | \*输送、展开和回撤 |  |  |  |  |
| 球囊额定爆破压力  （*仅球囊扩张式支架*） |  |  |  |  |
| **功能属性** | 球囊疲劳  （*仅球囊扩张式支架*） |  |  |  |  |
| 支架直径与球囊压力  （符合性图表）  （*仅球囊扩张式支架*） |  |  |  |  |
| \*导管粘合强度 |  |  |  |  |
| 最大截面尺寸 |  |  |  |  |
| \*球囊充盈和放气时间  （*仅球囊扩张式支架*） |  |  |  |  |
| \*无鞘管支架的支架稳定性 |  |  |  |  |
| **生物相容性** | 生物相容性 |  |  |  |  |

\*各项目的结果应与同品种器械或适当参照器械的结果进行比较。

1. 可登录以下网址获取  
   https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm. [↑](#footnote-ref-1)
2. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus- standards-premarket-submissions-medical-devices. [↑](#footnote-ref-2)
3. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-traditional-and-abbreviated-510ks-guidance-industry-and-fda-staff. [↑](#footnote-ref-3)
4. 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)
5. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled. [↑](#footnote-ref-5)
6. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and- compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment. [↑](#footnote-ref-6)
7. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessment-radiofrequency-induced- heating-magnetic-resonance-mr-environment-multi-configuration. [↑](#footnote-ref-7)
8. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format- non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket. [↑](#footnote-ref-8)
9. Rosenbloom, S.N.and R.A.Corbett （2006）.对比镍钛合金与其他植入物合金的ASTM F 2129试验结果评估。形状记忆和超弹性技术国际会议（ASM国际）记录，Pacific Grove, CA.。 [↑](#footnote-ref-9)
10. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant- risk-medical-device-studies. [↑](#footnote-ref-10)
11. 这适用于2019年2月21日当日或之后开始并提交以支持上市前申请的临床研究数据，包括IDE、上市前批准申请和510(k)。 [↑](#footnote-ref-11)
12. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support- medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked. [↑](#footnote-ref-12)
13. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k- change-existing-device. [↑](#footnote-ref-13)
14. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/determination-intended-use-510k- devices-guidance-cdrh-staff-update-k98-1. [↑](#footnote-ref-14)
15. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and-compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment. [↑](#footnote-ref-15)
16. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling. [↑](#footnote-ref-16)
17. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and-compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment. [↑](#footnote-ref-17)