**外周经皮腔内血管成形术（PTA）及专用导管-上市前通知（510(k)）申请**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

***指南草案***

**本指南文件仅供征求意见**

**文件发布日期：2020年1月13日**

应在《联邦公报》发布通知向公众宣布已发布本指南草案后的60天内提出针对本文件草案的意见和建议。可将电子版意见提交至[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，共FDA审议。书面意见可提交至美国食品药品监督管理局档案管理人员，地址为5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所提交的意见中必须注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案编号。

如对本文件有任何疑问，请联系心血管器械办公室/DHT2C：OHT2（卫生技术分部2）的斑块修饰器械团队，电话：（301）796- 6075。

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

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。也可通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov%20)获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号16018和指南的完整标题。

**目录**

[**I. 引言 1**](#_Toc94218302)

[**II. 范围 2**](#_Toc94218303)

[**III. 上市前提交建议 2**](#_Toc94218304)

[A. 器械描述 2](#_Toc94218305)

[B. 同品种器械对比 3](#_Toc94218306)

[C. 生物相容性 4](#_Toc94218307)

[D. 无菌 5](#_Toc94218308)

[E. 致热原性 6](#_Toc94218309)

[F. 货架寿命和包装 6](#_Toc94218310)

[G. 非临床性能试验 8](#_Toc94218311)

[(1) PTA和专用导管的标准性能试验 8](#_Toc94218312)

[(2) 用于注射造影剂或其他液体的导管的其他试验 21](#_Toc94218313)

[(3) 用于支架内再狭窄（ISR）或支架展开后支架扩张的导管的其他试验 21](#_Toc94218314)

[(4) 刻痕/切割球囊的其他试验 22](#_Toc94218315)

[H. 动物安全和性能试验 23](#_Toc94218316)

[I. 临床性能试验 24](#_Toc94218317)

[J. 标签说明书 25](#_Toc94218318)

[K. 修改 25](#_Toc94218319)

**外周经皮腔内血管成形术（PTA）及专用导管 – 上市前通知（510(k)）申请**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案最终定稿后，将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的要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

本指南文件为外周经皮腔内血管成形术（PTA）球囊及专用导管（如输液导管、支架内再狭窄（ISR）用PTA球囊导管、刻痕/切割球囊）的510(k)提交建议草案，包括台架试验和涂层特性描述。这些基于导管的器械预期用于治疗外周血管系统病变。本文件提供了解剖结构特定的试验建议，并扩展了FDA目前对于这些器械试验的观点。FDA发布本指南草案是为了阐明FDA对PTA导管和专用导管的上市前提交建议，并提高提交文件之间的一致性。

关于本文件中引用的FDA认可标准的现行版本，请参见FDA认可共识标准数据库网站：[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)。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《[在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)的指南。”[1](#_bookmark1)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices) [standards-premarket-submissions-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)

本文件是对其他FDA上市前提交具体内容要求文件的补充。还应参考21 CFR 807.87和FDA指南《[传统和简化510(k)的格式](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-traditional-and-abbreviated-510ks-guidance-industry-and-fda-)》。”[2](#_bookmark5)

FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，本指南表明了本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。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 范围**

本文件的范围仅限于21 CFR 870.1250规定的II类PTA球囊导管以及21 CFR 870.1210和21 CFR 870.1250规定的II类专用导管，产品代码如下表所示。

**表1：本指南范围内的器械类型**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **法规编号** | **产品代码** | **器械** |
| 870.1210 | KRA | 连续冲洗导管 |
| 870.1250 | DQY | 经皮导管 |
| 870.1250 | LIT | 外周血管成形术导管 |
| 870.1250 | PNO | 经皮切割/刻痕导管 |

本指南中，PTA球囊导管是指标准外周血管成形术球囊导管。专用导管可包括但不限于以下510(k)器械：输液导管、具有独特设计特征（如切割/刻痕）的球囊导管以及专用于特定适应症（如ISR、支架后扩张）的球囊导管。

**III. 上市前提交建议**

**A. 器械描述**

建议通过上文第II节所示的适用法规编号和产品代号以及下文所述的信息标识器械。

* **器械组件和操作模式**：FDA建议标明上市前提交文件中所列的所有组件和附件（包括包装），并明确说明如何使用器械实现预期用途。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-traditional-and-abbreviated-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/format-traditional-and-abbreviated-) 510ks-guidance-industry-and-fda-
* **器械的照片和工程图**：FDA建议提供器械的照片以及标有所有尺寸、公差和组件的工程图。FDA建议在上市前申请的每个器械、附件或组件中都包含此信息。
* **技术特征：**FDA建议描述技术和性能规范，并在上市前申请文件的器械描述部分简要说明器械设计要求。规范可能包括与性能相关的产品测量公差、操作限制以及器械的任何其他功能、物理和环境规范。本机构也建议描述规范的范围和/或准确性。
* **材料：**FDA建议提供所有组件的列表、它们各自的成分材料以及它们与患者接触的分类（例如，无接触、间接接触或直接接触）。对于每个组件，应标识组件构造的通用材质和唯一的材质标识符。
  1. **同品种器械对比**

对于根据510(k)程序审查的器械，制造商必须将其新器械与类似的合法上市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)）。该比较应提供信息，以显示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，请参见下文。本表不打算展示详尽的比较参数表；请确保提供上述“器械描述”章节中概述的所有相关器械描述特征。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 描述 | 申报器械 | 同品种器械（Kxxxxxx） |
| 适用范围 |  |  |
| 导丝相容性 |  |  |
| 鞘管相容性 |  |  |
| 导管长度 |  |  |
| 导管管身外径 |  |  |
| 球囊长度（如适用） |  |  |
| 球囊直径（如适用） |  |  |
| 标称压力（如适用） |  |  |
| 额定爆破压力（如适用） |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 描述 | 申报器械 | 同品种器械（Kxxxxxx） |
| 组件材料（单独列出） |  |  |
| 涂层材料（如适用） |  |  |
| 涂层长度（如适用） |  |  |
| 包装构型 |  |  |
| 灭菌方法 |  |  |

* 1. **生物相容性**

意义：PTA球囊导管和专用导管含有患者接触材料，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：应确定器械中所有患者接触材料的生物相容性。如果器械在组成和处理方法上与任何有成功使用历史的PTA球囊导管或专用导管相同，可以参考之前的试验经验或文献（如适用）。对于某些器械材料，可适当提供FDA认可的共识标准参考或器械主文档（MAF）的授权书（LOA）。

如果无法在合法上市的同品种器械上标明与贵方器械所用相同材料相似的接触部位/持续时间和预期用途，建议开展一项生物相容性风险评定。评估结果应解释已识别的生物相容性风险与潜在缓解策略之间的关系，并识别仍然存在的任何知识缺口。然后确认已经执行的任何生物相容性试验或其它用于缓解剩余风险的评价活动。

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](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)》3，其中确定了应考虑的生物相容性评估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 ISO-10993-1指南附件A，PTA球囊导管和专用导管是在有限接触时间内与循环血液接触的外部接入器械。因此，在生物相容性评价中应考虑以下终点：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-> [1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)
* 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；
* 血液相容性；
* 直接和间接溶血；
* SC5b-9补体激活；以及
* 促凝性。

请注意，如果PTA球囊导管或专用导管含有接触患者的新材料，而以前未针对这些材料在合法上市的医疗器械中与循环血液的接触对其进行评价，则可能需要进行遗传毒性评估。

如果正在进行动物研究以评价器械的安全性或性能，可以考虑在该研究中评价器械的血栓反应，以代替4小时犬类研究。如果选择此方法，应获取与4小时犬类研究等同的信息（例如，抗凝方案、激活凝血时间（ACT）、使用后器械和植入血管上的血栓形成，包括图片）。如果使用抗凝剂，应讨论该方法如何与临床实践相关。

* 1. **无菌**

意义：PTA球囊导管和专用导管会与血液直接接触，应充分灭菌，以减少感染和相关并发症。

建议：对于标识为无菌的PTA球囊导管和专用导管，建议根据FDA指南《无菌器械上市前通知（510(k)）申请中灭菌信息的提交和审查》4提供成品器械的信息。

与心血管系统直接接触的器械应符合FDA指南《无菌器械上市前通知（510(k)）申请中灭菌信息的提交和审查》中所述的热原限度规范。5

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-) information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled
  2. **致热原性**

意义：热原性试验用于评估革兰氏阴性细菌内毒素和/或可从医疗器械中渗出的化学物质（例如，材料介导的热原）引起发热反应的风险。

建议：为了解决与细菌内毒素存在相关的风险，PTA球囊导管和专用导管应符合510(k)灭菌指南中概述的建议，从而符合热原限度规范。还应遵循《[工业热原和内毒素检测指南：问答](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-pyrogen-and-endotoxins-testing-questions-and-answers)》中的建议。6为说明与材料介导的内毒素相关的风险，应遵循FDA指南中《[使用国际标准ISO-10993，医疗器械生物学评价第1部分：评价与试验](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)》的建议。” [7](#_bookmark15)

对于预期标记为“无致热原”的器械，建议进行细菌内毒素和材料介导热原试验。与心血管系统直接接触的器械应符合FDA指南《[无菌器械上市前通知（510(k)）申请中灭菌信息的提交和审查》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled)8中所述的热原限度规范。

* 1. **货架寿命和包装**

意义：通过对保持器械无菌性的包装完整性和/或对器械性能或功能造成影响的所有变化进行评价，开展货架寿命试验从而支持拟议的到期日期。

建议：关于保持PTA球囊导管和专用导管器械无菌性的包装完整性，应提供包装说明，包括如何保持器械无菌性，包装完整性试验方法的描述，以及包装完整性试验数据摘要，包括试验、验收标准、结果和所有注明的偏离。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-) information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled
  2. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-pyrogen-and-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-pyrogen-and-) endotoxins-testing-questions-and-answers
  3. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and) [1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)
  4. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-) information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled

在对全包装构型进行模拟运输（根据ASTM D4169：《运输容器和系统性能试验标准实施规程》）和气候条件（根据ASTM D4332：《试验用调节容器、包装件或包装件的标准实施规程》）后，建议评估无菌屏障材料和密封的包装完整性和强度。包装材料的完整性可通过气泡泄漏试验（根据ASTM F2096：《通过内部加压（气泡试验）检测包装总泄漏的标准试验方法》）和爆破试验（根据ASTM F2054/F2054M：《在约束板上使用内部空气加压对软包装密封进行破裂试验的标准试验方法》）等试验方法进行评估。密封件的完整性也可使用多种试验方法进行评估，包括目视评估（根据ASTM F 1886/F 1886M：《通过目视检查确定软包装密封完整性的标准试验方法》）、气泡泄漏试验（根据ASTM F2096：《通过内部加压（气泡试验）检测包装总泄漏的标准试验方法》）和染料渗透试验（根据ASTM F1929：《通过染料渗透检测多孔医疗包装密封泄漏的标准试验方法》）。密封强度评估（根据ASTM F88/F88M：《柔性屏障材料密封强度的标准试验方法》）也应在基线和老化后进行（通过真实验证性试验加速），以确保密封不会因施加在密封上的任何力而受损。

关于评价老化对器械性能或功能的影响，货架寿命研究应评价器械的关键物理和机械性能，以确保其在整个拟议的货架寿命内充分且一致地运行。为评价老化后的器械功能，建议评估第III.G节中描述的每个台架试验，并重复进行评价可能受老化影响的设计组件或特性的所有试验。对于基线试验所用方法的偏离，应提供偏离的依据（例如，样本量较小、评估器械尺寸不同、试验步骤遗漏）。

对于PTA球囊导管和专用导管（无菌和/或具有建议有效期），建议提供货架寿命的试验方法、结果和从结果中得出的结论的概述。如果使用加速老化的器械进行货架寿命试验，建议指定器械的老化方式。建议按照目前FDA认可标准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限而确定的环境参数。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试验，以确认加速老化可以反映实时老化。该试验应与510(k)审查和批准同时进行，并根据21 CFR 820.30的规定将结果记录在器械的设计历史文档中（即，试验报告无需提交给FDA）。

* 1. **非临床性能试验**

**(1)** **PTA和专用导管的标准性能试验**

建议对PTA和专用导管进行非临床性能试验，以充分描述器械的特性，并确保器械能够按预期运行。应对经过所有制造过程（包括灭菌过程）的成品进行以下建议的试验。此外，应对供试品和成品之间的差异进行讨论并证明其合理性。

有关本节所述试验的建议内容和格式的信息，请参考FDA指南《[上市前申请的非临床实验室性能试验信息的建议内容和格式](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format-non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket)》。9

请注意，ISO 10555-1：《血管内导管–无菌和一次性血管内导管–第1部分：一般要求》和ISO 10555-4：《无菌和一次性血管内导管–第4部分：球囊扩张导管》中所述建议直接适用于PTA导管和多种专用导管。因此，应遵循这些标准中建议的试验和方法，或提供偏离这些方法的理由。然而，这些标准可能不包括FDA推荐的所有试验，或者可能对推荐试验的类型不够具体。因此，还应遵循以下对共识标准补充性的建议。

* + 1. **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和附件器械的尺寸。还可能影响术者将导管跟踪至病灶和穿过病灶的能力。

建议：建议提供尺寸规格和公差和数据以验证所制造器械符合这些规格。建议至少测量并报告导管有效长度、轴内径和外径以及外径。对于球囊导管，还应按照ISO 10555-4中的描述确定球囊外径和长度。

外径是指球囊近端和导管远端之间的最大直径。试验应说明圆周方向上的外径可能存在的潜在差异。对于这些情况，建议评价导管沿不同纵向路径的外径（例如，将试验样品旋转90°进行测量）。建议您在使用说明书、外包装标签说明书处对外径的情况予以报告。建议使用ASTM F2081-06：《血管支架尺寸特性表征的标准指南》及其等效标准中描述的方法进行。如果采用合格/不合格试验（如通止规），则应提供依据，证明该方法和辅助工具尺寸的合理性。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format-) non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket

应使用外径数据支持标签说明书描述的导引鞘相容性。由于上市导引鞘的尺寸不同，仅导引鞘相容性试验不足以支持标示的导引鞘相容性。如果使用比外径数据更小的导引鞘相容性对器械进行标签说明书说明，则应提供科学依据。应使用内径数据支持标签说明书描述的导引鞘相容性。合格/不合格导引鞘相容性和导丝相容性试验也可以通过第III.G(1)b节中所述的模拟使用评估进行，但应视为支持信息。

* + 1. **模拟使用**

意义：如果正确遵循建议的使用说明和准备、插入、跟踪、展开、撤回和移除的技术，应可安全可靠地将球囊在预期位置展开，而不会对器械产生不利影响。

建议：建议进行试验，以证明球囊导管可以使用建议的技术、附件器械和使用说明安全、可靠地准备、插入、跟踪、展开、撤回和移除，而不损坏器械。建议该模拟使用试验过程如下：通过模拟体内生理和解剖条件的体外固定装置跟踪器械（例如37ºC水环境下的迂曲路径），跟踪长度即为临床使用中进入患者体内的长度。应提供所用模型的临床基础和依据。一般来说，FDA建议使用三维模型，包括最差情况下的进入角，并具有足够数量的曲线。长度、直径、曲线数和曲率半径应代表器械拟用于的最差情况下的解剖情况。应提供标明所有尺寸的工程图和模型图像。

建议使用在典型临床操作中使用的附件器械（例如，导管），并使用最差情况尺寸进行试验（例如，符合标签说明书描述相容性的最小内径导引鞘）。应报告在模拟手术过程中观察到的全部异常或困难，以及PTA导管或所有附件器械的所有损坏。

建议测量并报告最大回缩球囊剖面（包括内部构件或导丝）的直径和轴向位置。该信息可用于确定相容性附件器械的极限尺寸（即最小内径），该尺寸应在标签说明书中标识。由于可辅助支持用于器械拉伸试验的规范，测定插入/撤回力也可提供信息。

可以将模拟使用试验与涂层完整性试验（见第III.G(1)1节）和/或颗粒评价（见第III.G(1)m节）结合起来，但应注意：涂层完整性评价只需对样品进行最低限度的其他处理，从而保证不会丢失或产生颗粒。

* + 1. **球囊额定爆破压力**

意义：额定爆破压力（RBP）是99.9%的球囊能够以95%的置信度通过试验的压力。球囊无法承受多次扩张会导致器械失效或血管损伤。

建议：建议在进行该试验时遵循ISO 10555-4附录A。除本标准所述内容外，还应考虑以下内容。

建议在将球囊安装在导管轴上的完整导管或组件上进行此试验；对每个球囊直径的最长长度以及最小直径和最大直径的最短长度进行测试。**表2**说明了推荐的试验矩阵。

**表2：RBP试验推荐的球囊尺寸（示例）**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **球囊直径（mm）** | **球囊长度（mm）** | | | | |
| **40** | **60** | **80** | **100** | **120** |
| **4.0** | X |  |  |  | X |
| **4.5** |  |  |  |  | X |
| **5.0** |  |  |  |  | X |
| **5.5** |  |  |  |  | X |
| **6.0** |  |  |  |  | X |

建议试验不受任何试验夹具（如管道）约束的球囊，并逐步扩张球囊，直到失败。建议将以下任何损失记录为试验失败：

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

建议记录器械发生故障时的压力和失效模式（例如，纵向撕裂、周向撕裂、针孔）。应为观察到的失效模式提供讨论和依据。建议基于对试验数据的统计分析，将RBP计算为能让99.9%球囊以95%置信度通过试验的压力。根据该分析确定的公差下限应予以报告，并用于支持器械标签说明书中规定的RBP。

* + 1. **球囊疲劳（球囊重复扩张）**

意义：PTA导管上的球囊在临床使用过程中经常多次扩张。球囊无法承受多次扩张会导致器械失效或血管损伤。

建议：建议在进行该试验时遵循ISO 10555-4附录B的要求，除非下文另有规定。除本标准所述内容外，还应考虑以下内容。

建议确定RBP球囊成功扩张的重复性（20次扩张）。建议根据“四角”范例试验器械尺寸：

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

**表3**为推荐的试验矩阵。

**表3：“四角”试验矩阵示例**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **球囊直径（mm）** | **球囊长度（mm）** | | | | |
| **40** | **60** | **80** | **100** | **120** |
| **4.0** | X |  |  |  | X |
| **4.5** |  |  |  |  |  |
| **5.0** |  |  |  |  |  |
| **5.5** |  |  |  |  |  |
| **6.0** |  |  |  |  | X |

建议试验不受任何试验夹具（如管道）约束的球囊，并逐步扩张球囊，直到球囊达到RBP。对于每个样品，建议保持RBP 30秒（或使用说明中规定的时间），回缩球囊，然后再次扩张至RBP，总共循环20次（或提供科学依据以支持最差情况下使用的循环次数）。建议进行20次循环，以确保试验在最差情况下进行，并为临床使用提供足够的安全裕度，因为PTA导管和其他专用导管可能会多次扩张。请注意，ISO 10555-4建议扩张10次。如果用于本试验的循环少于FDA建议的20个循环，建议提供支持所用方法的临床依据。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。建议记录所有失效模式，并且结果应表明90%的球囊将以至少95%的置信度通过试验。

* + 1. **球囊顺应性（直径与压力）**

意义：展开PTA球囊的直径随扩张压力而变化。标签说明书中的顺应性图表显示球囊直径与球囊压力之间的联系，指导导管尺寸的选择，以适合靶血管部位。导管尺寸选择不当可能导致器械故障或血管损伤。

建议：建议在进行该试验时遵循ISO 10555-4附录D的要求。除本标准所述内容外，还应考虑以下内容。

建议试验球囊尺寸，如表2所示，并试验多个产品批次。建议在建议扩张直径的整个范围内包含显示扩张压力与球囊直径的数据，并在使用说明、外包装标签说明书或两者中报告结果。标签说明书中应包括图形或表格（即顺应性图表）。建议标明标称扩张压力和RBP。如果提供的数据和统计数据表明99%的球囊以95%的置信度不会在列出的压力下发生故障，则顺应性图表可包括高于RBP（但不超过）25%的压力。此外，建议描述是否已执行任何数据舍入以及执行的方式，并显示所有实例（如果适用）。顺应性图表不应统一化（即，以任何方式进行修改，以确保在标签说明书显示的标称压力下准确实现标称直径）或基于有限试验进行计算。表4所示为直径4.0 mm至6.0 mm的球囊，在9 atm标称压力下表现出不同RBP的顺应性图表示例。

**表4：球囊顺应性图表示例**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **压力（atm）** | **球囊标称直径（mm）**  **（X =给定压力下的球囊直径）** | | | | |
| **4.0** | **4.5** | **5.0** | **5.5** | **6.0** |
| **9.0\*** | X | X | X | X | X |
| **10.0** | X | X | X | X | X |
| **11.0** | X | X | X | X | X |
| **12.0** | X | X | X | X | X |
| **13.0** | X | X | X | X | X |
| **14.0** | X | X | X | X\*\* | X\*\* |
| **15.0** | X | X | X\*\* | X | X |
| **16.0** | X\*\* | X\*\* | X | X | X |

\*标称；\*\*RBP

* + 1. **球囊扩张和回缩时间**

意义：扩张时，球囊会闭塞靶血管并阻塞血液流动。扩张和回缩时间影响阻塞时间。球囊扩张或回缩过慢可能会导致长时间血流不足和下游组织受损。扩张和回缩时间都与评价相关，因为这两个属性都可能影响器械性能，并可能导致长时间血流不足和下游组织受损。

建议：建议按照ISO 10555-4附录C进行回缩时间试验。除本标准所述内容外，在进行球囊扩张和回缩时间试验时，还应考虑以下内容。

建议使用说明书中推荐的技术，证明球囊在可接受的时间内扩张和回缩，并为验收标准提供临床依据。建议试验最长球囊的最大直径，并根据风险分析评价待试验的其他尺寸。此外，建议在标签说明书中标明回缩时间。

* + 1. **导管粘合强度**

意义：导管粘合故障可能导致器械故障、血管损伤和/或因器械残留在血管系统内而导致栓塞风险。

建议：建议在使用粘合剂、热熔或其他连接方法粘合导管部件的所有位置试验粘合强度。粘合强度相邻的多个粘合点/接头不应一起测试，除非被物理接合在在同一位置。在评价抗拉强度之前，建议通过使导管穿过迂曲路径固定器械（如第III.G(1)b节所述）对导管进行预处理。建议试验证明所有粘合点/接头都能承受比临床使用期间可能承受的拉力更大的拉力。因此，本机构也建议提供粘合强度验收标准的临床依据（如文献、回缩力）。如上所述，模拟使用试验期间的插入力和回缩力评估也可用于支持粘合强度验收标准。涉及具有安全使用历史的合法上市同品种器械的比较试验也适用。请注意，ISO 10555-1：《血管内导管–无菌和一次性血管内导管–第1部分：一般要求》中确定的值不应单独用作验收标准的依据，因为尚未确定这些标准在外周介入应用方面的临床相关性。该试验的试验方法/方案应清楚地描述所使用的方法，包括固定在每个夹具中的器械部分和拔出率。

* + 1. **头端拉伸试验**

意义：远端头端粘合故障可能导致器械故障、血管损伤和/或因器械残留在血管系统内而导致栓塞风险。

建议：对于远端头端（如弹簧或鼻锥头端）有一个或多个接合点的器械，建议评价将远端头端与导管分离的拉力。在试验之前，建议在头端拉伸试验之前，通过迂曲路径固定器械（如第III.G(1)b节所述）跟踪导管，对导管进行预处理。请注意，无论头端长度如何，该试验应在通过任何方式接合或粘合到导管的所有头端上进行。如果头端的长度不足以夹紧进行抗拉试验，则应修改制造方法（即，使用相同方法接合更长头端）或试验方法（即，替换或修改夹具）。

* + 1. **柔顺性和扭结试验**

意义：导管在使用期间可能会受制于迂曲血管内的较小角度。无法承受临床应用中常见的扭距力会导致器械失效或血管损伤。

建议：建议进行可证明导管在适合预期解剖结构的弯曲半径处不会发生扭结的试验。例如，建议考虑将导管包裹进一系列半径逐渐变小的心轴中，直到导管扭结，管腔塌陷，或者器械在半径小于所认为解剖结构的最差情况下没有扭结。本试验应在不使用导丝的情况下沿导管全长或代表性部分进行，因为期代表最差情况（或如果使用导丝，应提供依据）。此外，建议提供验收标准的临床依据。可能包括证明拟用标准适用于预期解剖结构的代表性成角的文献或试验。仅在模拟使用期间器械的抗扭结性评估不被视为最差情况评估，因为不会造成器械故障。应视为支持信息。

* + 1. **抗扭强度**

意义：支架输送系统在使用期间可能遭受扭距力。如果发生头端意外卡住支架、钙化病变等，即使是非固定导丝导管也会经受扭距力。无法承受临床应用中常见的扭距力会导致器械失效或血管损伤。

建议：建议通过旋转导管近端直至导管发生故障以评估导管在远端头端无法自由旋转时承受扭距力的能力。建议在评价抗扭强度之前，通过迂曲路径固定器械对导管进行预处理，如第III.G(1)b节所述。本机构也建议通过跟踪夹具，然后夹紧远端并旋转近端，在模拟使用夹具中试验导管的抗扭强度。建议报告每个试验样品的故障旋转次数和失效模式。或者，如果预先确定的验收标准确立为与临床使用相比的最差情况，则可以将器械试验到特定的圈数（即，不发生故障）。

* + 1. **射线不透性**

意义：由于球囊在使用过程中无法清晰可见，因此，射线不透性不足可能会妨碍安全可靠地将球囊输送至预定位置。

建议：建议证明在典型的透视方法下可以看到球囊导管上的不透射线标记物/材料。建议提供放射性的定性或定量测量，其中球囊导管使用实时平片x射线时可见。可以提供来自动物研究、体外模型或等效模型的图像，以支持器械的可视性/射线不透性。如果这些数据来自动物或台架试验，请在提交时提供图像位置的参考。ASTM F640-12：《用于测定医用放射性的标准试验方法》中描述的方法通常是可接受的。

* + 1. **涂层完整性**

意义：涂层旨在提高器械的性能。涂层的分层或降解可能会降低其益处或对其临床性能和患者安全产生负面影响，例如，导致下游栓塞。

建议：如果器械沿导管长度和/或器械球囊部分有任何涂层，则应进行涂层完整性试验。建议针对应用于产品表面的任何涂层，解决以下方面的问题。

*涂层描述*

建议描述该涂层的临床用途和预期功能，例如增强的射线不透性、抗血栓形成性或润滑性。本机构也建议描述涂层的物理结构，如涂层厚度，并说明其化学标识。

*供试品*

应对经过所有制造过程（包括灭菌过程）的成品进行所有试验。为每个试验的样本量提供科学或统计学上的根据。建议实施抽样计划，以检查多批次产品（不少于3次）来评估批次间和批次内的可变性。应对提议的整个产品矩阵的极值（即“四角”）和适当的中间尺寸进行试验，如表5所示。

**表5：“四角加中间”试验矩阵示例**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **球囊直径（mm）** | **球囊长度（mm）** | | | | |
| **40** | **60** | **80** | **100** | **120** |
| **4.0** | X |  |  |  | X |
| **4.5** |  |  |  |  |  |
| **5.0** |  |  | X |  |  |
| **5.5** |  |  |  |  |  |
| **6.0** | X |  |  |  | X |

可以将涂层完整性试验和颗粒评价（第III.G(1)m节）与模拟使用试验（第III.G(1)b节）结合起来，但应注意确保涂层完整性评价只需对样品进行最低限度的其他处理，以确保不会丢失或产生颗粒。

*数据解读*

涂层完整性被视为一项表征试验。虽然验收标准不需要包含在上市前申请中，但应提供评估可视化标准的描述（例如，无空隙、无裂缝）。此外，还应该提供该分析的解读。

试验报告应包括涂层表面形态的详细论述。如果观察到大量缺陷，使用显微镜对缺陷进行量化可能会有所帮助。这可能包括计算每单位面积的总缺陷数量或测量总代表性缺陷面积。应使用具有代表性的彩色图像支持论述，包括观察到缺陷的任何区域，并以足够的放大率来描述缺陷。可以保证多次放大，实现可视化以及充分描述产品。如果涂层可视化有困难（例如，透明亲水涂层），应采取措施以确保适当的可视化（例如，染色）。可接受涂层完整性的讨论应包括一个依据，即观察到的缺陷数量、大小和/或总面积不会影响临床性能或安全性。使用同品种器械进行并行试验可能有助于支持510(k)器械的实质等同性。

建议针对应用于产品表面的任何涂层，解决以下方面的问题。

*基线涂层完整性*

建议对最终导管的所有适当表面上的涂层完整性进行目视评估以建立基线，以便在模拟使用后进行试验后与涂层特性进行比较。如果球囊表面存在涂层，则可能需要展开或部分膨胀器械，以表征不同位置的涂层。如上文所述，建议适当量化涂层中的连续性和空隙等特征。

*模拟使用涂层完整性*

建议在模拟使用后通过目视评估评价涂层完整性。导管应通过水性迂曲路径固定器械（如第III.G(1)b节所述）进行跟踪，然后在水介质中膨胀至目视检查前使用说明中所述的最大标记直径。

建议在最差使用条件下试验涂层完整性。例如，对于用于ISR或展开后支架扩张的球囊，建议在通过迂曲路径固定器械跟踪器械并在已部署在模拟血管中的支架内扩张至最大标记直径后，评价涂层完整性。

*功能试验*

建议证明涂层可实现其预期功能。例如，如果涂层旨在为导管提供润滑性，则有助于证明摩擦力减小或至少相当于具有类似涂层的类似产品。对于此种类型的评估，建议在根据使用说明制备样品后描述涂层的拖曳力（例如，夹点试验）。

* + 1. **微粒评价（仅涂层器械）**

意义：制造过程、环境、导管上任何涂层（如亲水涂层）的破裂或器械包装都可能会产生颗粒。如果在血管成形术过程中颗粒进入血流，可能会给患者带来栓塞风险。测量器械可能产生的颗粒总量和大小是栓塞风险的指标。由于与其他血管相比，外周器械的栓塞风险较低，如果涂层和基质不新颖，且涂层完整性试验结果可接受，则可能不需要颗粒评价。但是，如果未满足这些因素，则应进行此试验，或进一步支持器械的涂层完整性。

建议：建议测量模拟使用器械过程中产生的颗粒总量和大小，解决以下问题。

*供试品*

建议对经过所有制造过程（包括灭菌）的成品进行所有试验。应提供样本量的科学或统计学依据。建议实施抽样计划，以检查多批次产品（不少于3次）来评估批次间和批次内的可变性。应对提议的整个产品矩阵（即“四角”和中间尺寸矩阵；见表5）的极值和适当的中间尺寸进行试验。

可以将颗粒评价和模拟使用涂层完整性试验（第III.G(1)1节）与模拟使用试验（第III.G(1)b节）结合，但应注意确保涂层完整性评价只需对样品进行最低限度的其他处理，以确保不会丢失或产生颗粒。

*数据解读*

颗粒试验应作为设计验证试验的一部分进行，不应仅用于表征。还应提供所用标准的依据以及对结果的讨论。可接受颗粒评价的讨论应包括颗粒数量和大小不会影响安全性或临床性能的依据。这可能包括参考任何适用标准或使用合法上市的器械（例如，同品种器械）进行并行试验，以证明等效结果。

*试验方法*

建议评价整个PTA系统产生的颗粒，包括临床操作过程中预期使用的附件器械。导管应通过水性迂曲路径固定器械（如第III.G(1)b节所述）进行跟踪，然后在水介质中膨胀至目视检查前使用说明中所述的最大标记直径。展开时，球囊应与模拟容器直接接触，球囊与模拟容器之间不使用其他涂层、润滑剂、护套或保护性包装。为确保测量可能进入血流的颗粒总数，导管应插入试验夹具至其在临床使用中插入的程度。应在以下三个尺寸范围内分别报告微粒总数，包括导管和附件器械产生的微粒：不小于10 µm和不小于 25µm的尺寸，且确认产生的最大尺寸不小于75%回收率。最大尺寸应不小于50 µm。应采取适当的预防措施，确保在颗粒计数和尺寸确定的取样过程中悬浮颗粒，以尽量减少测试系统的伪影。

建议在最差使用条件下进行颗粒评价。例如，对于预期用于ISR或展开后支架扩张的球囊，建议评价通过迂曲路径固定器械跟踪器械产生的微粒数量和大小（如第III.G(1)b节所述）并在已展开在模拟血管中的支架内扩张至最大标记直径。

*方法确认*

应该描述并验证粒子计数和大小调整方法。应使用已知数量和尺寸的颗粒标准进行确认。应该以与临床上使用的器械类似的方式引入到模型和计数器械中。应确定回收率或准确度，并满足上述标准。对于被视为已验证的系统，应证明不小于90%回收率的产品尺寸处于10µm到25µm的尺寸范围内。请注意，远高于100%的回收率将被视为无效。

*验收标准*

颗粒试验应作为设计验证试验的一部分进行，不应仅用于表征。因此，应制定、证明和满足具体标准。如果大量微粒被排出，则证明与合法上市的用于同一靶血管系统的同品种器械具有可比性或者通过动物研究（具有适当的下游评估）提供安全性证据可能很重要。应提供科学依据，以支持所使用的微粒物验收标准。

*颗粒物化学鉴定*

颗粒物可由多种来源产生，包括制造过程和/或环境污染、导管上任何涂层的破裂或器械包装产生。如上所述，必须确定大量颗粒物不是从其他非预期来源引入的，因为这可能会造成栓塞风险。因此，如果器械中有大量颗粒物流出，可能需要进行其他分析，如颗粒物的化学特性分析，以确定其来源。对于该试验，FDA建议对代表性颗粒群进行化学鉴定，并以相对数量（百分比）报告结果。可通过多种方法完成采集颗粒物的化学特性鉴定，包括能量色散x射线光谱（EDX）、傅里叶变换红外光谱（FTIR）、拉曼光谱、质谱或衍射技术。

对代表性颗粒物材料进行化学鉴定时，应说明分析方法和样品的合理性。样品应足够大，以确保评估的颗粒物代表器械展开期间产生的颗粒物。所用方法应能够且足以进行化学鉴定。应提供颗粒物采集和分析的具体细节（例如，如何过滤样品、过滤器的彩色图像、如何选择样品、与过滤的总颗粒物相比分析的颗粒物数量的细节）。

在某些情况下，当提供其他的支持分析时，可能会减少（例如，较小的样本量、较少的分析颗粒物）或忽略化学鉴定试验。支持性分析可包括以下任何或所有内容：

* 采用与涂层器械相同方式制造的未涂层球囊导管进行颗粒物定量研究（但包括潜在的“虚拟”涂层工艺），证明颗粒物量足够低；
* 讨论涂层（包括所有组件）与导管材料的潜在相互作用，以及它们将一些导管可提取物/可浸出物引入颗粒物的可能性；
* 在整个过滤器上采集颗粒物的代表性彩色图像未显示任何相关信息（例如，意外外观）；
* 关于潜在污染物和涂层化学成分的风险评定；
* 对动物研究数据的讨论表明无有关下游或栓塞事件；以及
* 讨论和参考任何表明与栓塞事件无关的历史临床数据。

1. **用于注射造影剂或其他液体的导管的其他试验**
2. **管体爆破压力**

意义：导管主体的设计应能承受达到临床实践中使用造影剂流速所需的压力。无法承受临床应用中常见的压力会导致器械失效或血管损伤。

建议：建议确定注射期间导管主体能够承受的最大压力。建议在临床使用条件下进行试验（即，包括使用注射器、自动注射器具）。造影剂或液体应能代表最差的临床条件。本机构还建议为验收标准提供临床依据。

1. **输液流速**

意义：导管的设计应达到临床可接受的造影剂流速。无法达到可接受的流速可能导致用户错误和不良临床后果。

建议：建议进行试验，证明导管能够达到临床可接受的造影剂流速。建议在最大导管爆破压力（如第III.G(2)a节所述）以及临床使用的典型压力下进行试验。建议在器械标签说明书中报告最大流速。本机构还建议为验收标准提供临床依据。

1. **用于支架内再狭窄（ISR）或支架展开后支架扩张的导管的其他试验**

如果将PTA导管标记为ISR使用或支架展开后立即进行支架扩张（为了将支架固定到血管壁并确保支架完全展开），建议在扩张支架内进行球囊额定爆破压力和疲劳试验（见第III.G(1)c和III.G(1)d节）。如果球囊上有涂层，本机构还建议在包括扩张支架的模拟使用模型中进行涂层完整性和微粒试验（见第III.G(1)1和III.G(1)m节）。

1. **刻痕/切割球囊的其他试验**

刻痕和切割球囊将膨胀力集中在刻痕元件或球囊上。由于其他设计特点，除标准PTA导管外，对于刻痕和切割球囊还有其他考虑。

1. **刻痕/切割机制稳定性**

意义：刻痕/切割机制的分离，无论是导丝还是粥样硬化切割刀，都可能导致器械故障、血管损伤和/或因器械在血管系统内残留而导致栓塞风险。

建议：建议确定刻痕/切割机制粘合失效时的力（例如拉伸、剪切）。建议提供基于风险类型和级别的试验方法和验收标准的临床依据。

1. **刻痕/切割性能**

意义：与标准PTA导管相比，该器械的刻痕/切割机制会带来其他风险，如血管损伤。未能获得充分的刻痕或切割可能导致器械无法按预期运行。

建议：建议证明该器械可以按照预期对病变进行评分。应在钙化实验室模型、有钙化病变的动物模型、尸体模型和/或临床研究中评价器械的性能，并与合法上市的同品种器械进行比较。本机构鼓励尽早联系FDA，讨论评价刻痕/切割性能的拟议模型（参见FDA指南《[医疗器械提交反馈和会议请求：Q](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)-申请计划》）。”[10](#_bookmark33)

1. **实质等同的安全结果（证明无附加风险）**

意义：如果刻痕/切割球囊导管具有新的技术特征（即刻痕/切割机制不同于标准刻痕导丝或切割同品种器械的动脉粥样硬化切割刀），则可能会出现其他的安全问题，例如增加血管剥离或穿孔的风险。

建议：如果使用与同品种器械不同的技术特征来实现预期功能，建议评估器械的安全结果（即刻痕深度、穿孔/解剖率）是否与已确认同品种器械的安全结果基本相同，在动物模型和/或临床研究中使用同品种器械作为对照。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-> [medical-device-submissions-q-submission-program](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)
  2. **动物安全和性能试验**

意义：通常建议进行动物试验，以评价某些专用导管和潜在PTA球囊导管的体内安全性，尤其是对于新设计、重大器械修改和新的适用范围。带有新切割机制的刻痕球囊就是一个例子。

建议：PTA球囊导管和专用导管的动物试验应解决无法通过台架试验或临床研究评价的因素。研究设计和终点应基于器械的作用机制和风险缓解。

FDA支持“3R”原则，即在可行情况下减少、改进和取代试验中的动物使用。应考虑制定、开展和展示动物研究的最佳规范，同时纳入现代动物护理和使用策略。

本机构鼓励制造商利用Q-申请计划，以确保动物研究方案解决安全问题，并包含适用于监管提交的要素（例如，研究应根据21 CFR 58中所述的质量管理规范（GLP）、在具有相应的许可证和认证的动物研究机构中进行）。11此外，如果建议使用您认为合适、充分、有效且可行的非动物试验方法，建议使用Q-申请计划讨论该建议。本机构将考虑这种备选方法是否可被评估为等同于动物试验方法。有关Q-申请计划的详细信息，请参阅指南《[医疗器械提交反馈和会议请求：Q-申请计划](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)》。12

对于与合法上市的PTA器械（例如，新适用范围、设计、技术）有显著差异的器械，建议进行动物试验，以确认程序的安全性，评价器械设计的功能特征，并评估PTA或专用导管的性能。

对于刻痕球囊，本机构强烈建议进行动物试验，以证明所有刻痕/切割器械与其同品种器械相比具有同等的安全性，尤其是在技术特征不同的情况下。建议在适当的动物模型中评价这些器械，该模型应与该器械在人体中的预期用途非常接近，并在提交资料中应提供所选动物模型的支持依据。在这些研究中，同品种器械应作为对照。本机构强烈建议按照CFR第21篇第58部分进行这些研究，或解释不符合项不会影响为支持实质等同性确定而提供研究数据有效性的原因。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. 另参见FDA指南《心血管器械动物研究的一般注意事项》（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-considerations-animal-studies-cardiovascular-devices-guidance-industry-and-fda-staff>）。

12https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-) medical-device-submissions-q-submission-program。

1. **临床性能试验**

大多数PTA球囊和专用导管通常不需要临床证据；但是，在以下情况下可能会要求进行此类试验：

* 与合法上市的同类器械不同的适用范围（例如，治疗特定疾病或病变类型）；
* 新技术（即，与合法上市的同类型器械不同的技术）；和
* 工程和/或动物试验引起的问题需要临床证据进一步评价的案例。

如果需要临床研究来证实实质等同性，例如在获得器械510(k)许可前进行，则必须按照CFR第21篇第812部分的临床试验用器械豁免（IDE）规则进行研究。一般而言，本机构认为本指导文件所述PTA球囊导管和专用导管是符合CFR第21篇第812部分所有要求的重大风险器械。请参见FDA指南《[重大风险和非重大风险医疗器械研究](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies)》。13除了CFR第21篇第812部分的要求，该实验的申请人必须服从管理机构审查委员会（CFR第21篇第56部分）的规则并知情同意（CFR第21篇第50部分）。当PTA和专用导管在美国境外进行临床研究的数据提交给FDA时，21 CFR 812.28的要求可能适用。14 21 CFR 812.28概述了FDA接受在美国境外进行的临床研究的数据以支持上市前申请的条件。更多信息，请参见FDA指南，《[接受临床数据以支持医疗器械应用和提交：常见问题](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked)》。15

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-> [risk-medical-device-studies](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies)
2. 适用于2019年2月21日当天或之后开始并提交以支持上市前申请的临床调查数据，包括IDE、PMA和510(k)。
3. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-) medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked

在某些情况下，“真实世界数据”（RWD）可用于支持已获得510(k)批准器械的适应症扩展。对于已合法上市器械，收集RWD是否需要IDE则取决于具体情况。具体来讲，如果是在正常医疗实践中使用批准器械，则可能无需IDE。有关此主题的更多信息，请参见FDA指南《[使用真实世界证据支持医疗器械监管决策](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices)》。”[16](#_bookmark43)

1. **标签说明书**

监管提交文件必须包含足够详细的建议标签说明书，以满足21 CFR 807.87(e)中关于上市前通知的要求和21 CFR 814.20(b)(10)中关于上市前批准申请的要求。PTA球囊导管和专用球囊的标签说明书应包括所有适用信息，包括适应症、禁忌症、警告、产品信息、临床数据摘要（如适用）和使用说明。

根据《联邦食品、药品和化妆品法案》《FD&C法案》（21 U.S.C.352(f)(1)）第502(f)(1)节的规定，PTA球囊和专用导管作为处方器械，只要满足21 CFR 801.109中的条件，就可免于提供充分的非专业使用说明。例如，标签说明书必须包括执业医师使用器械的充分信息，包括适应症、作用、途径、方法、频率和持续时间以及任何相关危险、禁忌症、副作用和注意事项。（21 CFR 801.109(d)）

1. **修改**

根据21 CFR 807.81(a)(3)，器械变更或修改“可能显著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”需要新的510(k)。下列变更或修改可能需要提交新的510(k)。注意，该列表并非详尽列表，但提供了可能需要提交新510(k)的修改示例。更多详情，请参见指南《[决定何时就现有器械变更提交510(k)](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)》。”[17](#_bookmark44)

此类变更或修改包括：

* 器械尺寸的变更：FDA认为这一变更是对设计的修改。FDA已经确定，这一变更可能会显著影响器械的安全性和有效性，因为它可能会改变器械的性能。因此，如果尺寸变更不在先前批准的范围内，则可能需要进行试验以支持该变更。应考虑修改尺寸的大小和临界性。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-> [regulatory-decision-making-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices)
2. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device) [change-existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)

* 间接或直接接触血液成分的变化：FDA认为这种变更是对材料的修改。FDA已确定，这一变更可能通过改变工程属性和/或引入不同类型或数量的化学残留物，从而显著影响器械的安全性和有效性，从而导致毒性反应。因此，材料的变更可能会影响器械性能和生物相容性，从而影响患者安全。
* 灭菌技术的变化：FDA认为这是一项重大变化。FDA已确定，这一变更可能会显著影响器械的安全性和有效性，因为它可能会影响器械的无菌性和生物相容性。例如，环氧乙烷灭菌过程的变更可能会导致环氧乙烷残留量增加。此外，灭菌的变更可能会无意中影响器械材料，从而影响器械的安全性和/或性能。

可能需要新的510(k)的器械适用范围变更或修改的示例如下：

* 特定病变特征的变化（例如，慢性完全闭塞、ISR）；以及
* 其他技术成果改进的主张（例如，使用刻痕球囊进行预处理可改进药物涂层球囊的成果）。

本机构认为，以下修改可能不需要提交新的510(k)：

* 包装上的微小变更：包装上的微小变更（例如，用电子版本替换硬拷贝使用说明，更新至有效期）预计不会影响器械的安全性和性能。
* 延长货架寿命：只要先前提交的测试方案已经过审查和接受，器械货架寿命的延长预计不会影响器械的安全性和性能。此外，试验结果应符合先前认为可接受的验收标准。