**外周血管粥样斑块切除术器械 - 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**

**文件发布时间：2021年5月20日**

**本文件的选定更新草案发布时间：2020年7月13日**

**本文件取代2020年2月13日发布的《外周血管粥样斑块切除术器械 - 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》**

如对本文件有任何疑问，请联系OHT2：心血管器械办公室/C部门：冠状动脉和外周介入器械部门/斑块修饰团队，电话：（301）796-2520。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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，地址为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-2310。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得。您也可通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号16013和指南的完整标题。

**目录**

[**I.** **引言** 1](#_Toc94309190)

[**II.** **背景** 2](#_Toc94309191)

[**III.** **范围** 3](#_Toc94309192)

[**IV.** **上市前提交建议** 3](#_Toc94309193)

[**A.** **器械描述** 3](#_Toc94309194)

[**B.** **同品种器械比较** 4](#_Toc94309195)

[**C.** **软件** 5](#_Toc94309196)

[**D.** **生物相容性** 6](#_Toc94309197)

[**E.** **灭菌** 7](#_Toc94309198)

[**F.** **致热原性** 8](#_Toc94309199)

[**G.** **货架有效期和包装** 8](#_Toc94309200)

[**H.** **电气安全性和电磁相容性（EMC）** 9](#_Toc94309201)

[**I.** **电池试验** 10](#_Toc94309202)

[**(1)** **风险管理** 10](#_Toc94309203)

[**(2)** **合格性试验** 10](#_Toc94309204)

[**(3)** **性能试验注意事项** 10](#_Toc94309205)

[**J.** **非临床性能试验** 11](#_Toc94309206)

[**(1)** **风险管理** 12](#_Toc94309207)

[**(2)** **供试品选择** 12](#_Toc94309208)

[**(3)** **供试品制备：预处理** 12](#_Toc94309209)

[**(4)** **模拟使用模型** 12](#_Toc94309210)

[**(5)** **工程试验** 13](#_Toc94309211)

[**(6)** **用于支架内再狭窄治疗器械的附加工程试验** 20](#_Toc94309212)

[**K.** **动物试验** 21](#_Toc94309213)

[**(1)** **动物模型** 22](#_Toc94309214)

[**(2)** **研究终点注意事项** 23](#_Toc94309215)

[**L.** **临床性能测试** 24](#_Toc94309216)

[**(1)** **临床证据水平的注意事项** 25](#_Toc94309217)

[**(2)** **研究终点注意事项** 26](#_Toc94309218)

[**M.** **标签说明书** 26](#_Toc94309219)

[**V.** **修改** 27](#_Toc94309220)

**外周血管粥样斑块切除器械 - 上市前通知[510(k)]申请**

**行业和美国食品药品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的要求，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导文件的FDA工作人员或办公室。*** |

1. **引言**

本指导文件提供了外周血管粥样斑块切除器械的510(k)申请建议。这些建议反映了当前评审标准，旨在促进外周血管粥样斑块切除术提交资料的一致性和有效评审。

关于本文件中引用FDA认可标准的现行版本，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。关于监管申报资料中共识标准的使用的更多信息，请参见标题为《[医疗器械上市前申报资料中自愿性共识标准的适当使用-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/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)》的FDA指南1。

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。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。

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

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).

1. **背景**

粥样斑块切除术是一种用于清除病变动脉中动脉粥样硬化斑块的介入性手术。去除斑块的机制包括切割、刮除、打磨或汽化。2,3粥样斑块切除器械的设计和复杂性各不相同，目前主要有四类：4,5

* 1. 定向式：定向式粥样斑块切除术包括在纵向平面上用切割器械切除粥样硬化斑块。定向式粥样斑块切除术通常在一个平面内通过多个通道去除斑块。
  2. 旋转式：旋转式粥样斑块切除器械通常采用高速同心旋转的切割刀片或涂有磨削材料的磨头。这些器械使用差动和周向切割刀片去除斑块。
  3. 循轨式：虽然与旋转式粥样斑块切除器械相似，但循轨式粥样斑块切除器械采用360°螺旋线圈，带有粗糙的磨头，可“磨削”斑块。循轨式运动使得磨头在穿过病灶时去除斑块。与旋转式粥样斑块切除术不同，这种粥样斑块切除器械的轨道随转速而变化。
  4. 激光：激光粥样斑块切除系统使用高能光束汽化斑块。该器械通常包含一根连接到激光发生器上的光纤导管。

粥样斑块切除器械的选择取决于斑块位置、血管特征、病变段长度、斑块数量、斑块结构和医师经验。

本机构鼓励行业成员通过Q-申请计划与产品评价和质量办公室（OPEQ）接洽，以获得关于器械特定适应症和操作特性的反馈。有关Q-申请的更多信息，请参见FDA指南《[医疗器械提交的反馈申请和会议申请：Q-申请计划》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device)6；（下称《Q-申请指南》）。

用于外周血管系统的粥样斑块切除器械在上市前需进行上市前通知[510(k)]申请（参见CFR第21篇第807部分）。本文件对其他FDA上市前通知[510(k)]申请中的具体内容要求和建议的文件进行了补充。还应参考21 CFR 807.87和FDA指南[《传统和简化510(k)格式》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical-devices)7。

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

1. Mustapha, Jihad A.“Atherectomy Today: Go Slow to Finish Fast.”*Endovascular Today*, October 2011, pp.56- 66.
2. Akkus, Nuri I., Abdulrahman Abdulbaki, Enrique Jimenez, and Neeraj Tandon.“Atherectomy Devices: Technology Update.”*Medical Devices: Evidence and Research*, vol.8, 2015, pp.1-10.
3. Akkus, Nuri I., Abdulrahman Abdulbaki, Enrique Jimenez, and Neeraj Tandon. “Atherectomy Devices: Technology Update.”*Medical Devices: Evidence and Research*, vol.8, 2015, pp.1-10.
4. Quevedo, Henry C., Salman A. Arain, Gholam Ali, and Nidal Abi Rafeh. “A Critical View of the Peripheral Atherectomy Data in the Treatment of Infrainguinal Arterial Disease.”*Journal of Invasive Cardiology*, vol.26, no.1, 2014, pp.22-29.
5. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program) [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).
6. **范围**

本文件的范围仅限于受21 CFR 870.4875监管的外周血管系统粥样斑块切除器械，产品代码如下表所示：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **产品代码** | **法规编号** | **名称** |
| MCW | 870.4875 | 腔内动脉剥离器 |

由于解剖部位为较高风险部位，因此用于冠状动脉血管系统的粥样斑块切除器械为III类器械，需在上市前进行上市前批准申请（PMA）（见《联邦食品、药品和化妆品法案》《FD&C法案》(21 U.S.C.360c(a)(1)(C)和360e)第513(a)(1)(C)节和第515节以及CFR第21篇第814部分）。专用于冠状动脉血管系统的粥样斑块切除器械不在本指南的范围内；但是，本指南中所述的一些信息可能适用于具有冠状动脉适应症的粥样斑块切除器械。有关FDA对冠状粥样斑块切除器械的审查建议的更多信息，请联系第2卫生技术办公室卫生技术2C部的斑块修饰器械团队。

外周动脉粥样斑块切除器械的主要功能是清除外周动脉斑块，从而在狭窄的外周动脉斑块中建立显著的管腔获得。新型外周动脉粥样斑块切除器械可能不完全属于上述背景部分所列的四类器械之一；但是，本指南中提供的信息可能仍有助于制定风险分析和性能测试策略。

用于促进导丝穿过或绕过用于治疗慢性完全闭塞病变的医疗器械，或用于通过重塑、压缩和破裂斑块来改变斑块体积但并非有意去除斑块的斑块修饰器械，（例如主要通过球囊血管成形术或切割/刻痕获得管腔获得的器械）不被视为斑块粥样斑块切除器械，不在本指南的范围内。

1. **上市前提交建议**
2. **器械描述**

本机构建议按照上述第III节所述的法规和产品代码标识器械，并包括以下所述信息。作为器械描述的一部分，本机构建议标识所有附件并说明其功能。

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

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.

此外，如果适用于器械，本机构建议提供以下信息：

* + 操作机制描述；
  + 技术特性描述；
  + 配置和型号标识；
  + 材料清单；
  + 涂层标识；以及图像或工程图。

本机构建议贵公司描述器械的技术和性能规范，并在本节中简要介绍器械设计。其中应该包括，关于粥样斑块切除器械如何达到其理想转速的详细信息（如适用）。本机构建议该规范标明适用的尺寸特征、操作限制（例如，转速、能量输出、波长、轨道内腔直径）以及器械的任何其他功能、物理和环境注意事项。如果提交的内容包括多个器械型号，本机构建议确定所有器械型号和配置。还应提供器械和附件的图像或工程图，包括尺寸和公差，以全面描述和描述器械特征，并描述任何独特的器械功能。请同样确认器械是否使用了软件，如果使用，请说明器械软件控制的范围。

作为器械描述的一部分，本机构建议提供一个列表，列明所有器械组件、其各自材料以及其血液接触持续时间。本机构建议标明结构的通用材料和唯一材料标识。还应提供每个组件的血液接触级别（即直接、间接或无接触）。

1. **同品种器械比较**

对于根据510(k)程序审查的器械，制造商必须将其新器械与类似合法上市同品种器械进行比较，以证明其实质等同性（21 U.S.C.360c(i); 和 21 CFR 807.87(f)）。该比较应提供信息，以显示贵公司器械与等同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。本表不打算展示详尽的比较参数表；应该提供上述“器械描述”章节中概述的所有相关器械描述特征。

**表1：同品种器械比较。**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **描述** | **申报器械** | **同品种器械（Kxxxxxx）** |
| 适用范围 |  |  |
| 操作机制 |  |  |
| 材料 |  |  |
| 尺寸特征 |  |  |
| 旋转速度 |  |  |
| 能量波长 |  |  |
| 其他相关特征 |  |  |

作为比较的一部分，本机构建议清楚地说明器械的预期临床环境和预期用途，包括靶血管系统。

1. **软件**

意义：粥样斑块切除器械中的软件可能包括多种功能，包括确保不会发生可能造成危险的故障（例如，造成伤害、错误诊断或延迟输送）至直接控制器械切割/激光输出。充分的软件性能试验可确保器械对用户、操作员和患者的安全性。

建议：请参阅FDA软件指南[《医疗器械软件上市前申请内容指南》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)8，以讨论应在提交资料中提供的软件文档。该软件指南概述了应根据与器械相关的“风险等级”（LOC）提供的文件类型。通常认为动脉粥样硬化粥样斑块切除器械的软件应具有中等的LOC。但是，新的或不常见的适应症、应用或技术特征（例如，带有软件控制器械切割/激光功能的粥样斑块切除器械）可能会导致更高级别的风险等级。如果认为器械中的软件呈现软件指南中定义的“轻微”或“中等”LOC，应根据软件故障的可能后果，提供支持LOC依据的科学理由。

建议按照《软件指南》提供与适当的风险等级相称的支持目标器械操作的软件/固件的完整描述。此建议适用于原始器械/系统以及对已上市器械进行的任何软件/固件变更。软件变更必须根据设计控制（21 CFR 820.30(g)(i)）进行重新验证和再验证，并记录在设计历史文件（21 CFR 820.30(j)）中。某些软件变更可能需要提交新的510(k)。有关此主题的更多信息，请参见[《](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)何时为[现有器械软件变更申报510(k)的决定》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)9。

根据需要，还应提供有关器械网络安全方面的信息。关于这一主题的更多信息，请参见FDA指南[《医疗器械网络安全管理上市前提交内容》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0)10。

如果该器械包括现成软件，应提供FDA文件[《医疗器械中使用的现成软件》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices-containing-shelf-ots-software)11 和[《含现成（OTS）软件医疗器械的网络安全》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices-containing-shelf-ots-software)12中建议的更多信息，这些信息可提供关于使用现成软件的医疗器械的其他信息。

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

8[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices) [submissions-software-contained-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)

9[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-software-change-existing-device) [software-change-existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device)

1. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0) [management-cybersecurity-medical-devices-0](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0)
2. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical-devices>

FDA已经认可了各种支持医疗器械互操作性的自愿共识标准，这是确保这些器械的适当功能、性能和接口要求的一种方式。如果器械能够通过电子接口与其他医疗/非医疗产品、系统或器械交换和使用信息，应提供FDA指南中建议的附加信息，[《交互操作医疗器械的设计和上市前申请的建议》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)13。

总的来说，与医疗器械中包含的软件相关的文件应提供足够的证据来描述器械中包含软件的作用，以及证明软件功能符合设计要求的性能试验。

1. **生物相容性**

意义：外周血管粥样斑块切除器械含有与患者直接接触的材料，当用于其预期目的时，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有成功使用历史的粥样斑块切除器械相同，则可以参考以前的试验经验或文献（如适用）。对于某些器械材料，可以适当参考经认可的共识标准或提供器械主文件（MAF）的授权书（LOA）。

如果无法确定合法销售的同品种器械的接触部位/持续时间和预期用途与器械相似、使用相同材料和制造（包括灭菌和包装），本机构建议进行生物相容性风险评估并提供报告。评估应说明已识别生物相容性风险之间的关系，论述可用于缓解已识别风险的信息，并描述仍然存在的任何知识差距。申请人应识别任何生物相容性试验或其它用于消减任何剩余风险的评价。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/format-traditional-and-abbreviated-510ks)14，该指南规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。

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

1. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices-containing-shelf-ots-software) [devices-containing-shelf-ots-software](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices-containing-shelf-ots-software)
2. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-and-pre-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-and-pre-market-submission-recommendations-interoperable-medical-devices) [market-submission-recommendations-interoperable-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-and-pre-market-submission-recommendations-interoperable-medical-devices)

14[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and) [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).

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，粥样斑块切除器械是在短期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：

* 细胞毒性。
* 致敏。
* 刺激或皮内反应。
* 急性全身毒性。
* 材料介导的热原性。
* 血液相容性（即溶血、补体激活和血栓形成）。

请注意，如果粥样斑块切除器械包含新型患者接触材料，而以前未针对这些材料在合法销售的医疗器械中与循环血液的接触对其进行评估，则可能需要进行遗传毒性评估。

关于粥样斑块切除器械的样品制备，建议考虑以下其他注意事项。对于使用提取样品进行的生物相容性试验，建议如下：

* 根据ISO-10993-12：《医疗器械生物学评价-第12部分：样品制备与参照样品》中所述或等效方法，使用表面积与浸提体积比，确定适当数量的试验材料（仅当使用质量可能导致供试品的表面积与浸提体积比大于ISO 10993-12推荐样本值时，才应使用质量与浸提体积比）。
* 适用时，使用极性和非极性浸提剂。
* 请描述浸提后溶媒的任何变更（与浸提前相比），包括颜色、是否存在任何微粒等。
* 如果适用，请描述储存条件的详细信息（如储存时间、温度）。

1. **灭菌**

意义：外周血管粥样斑块切除器械与血液接触，应充分灭菌以减少感染和相关并发症。

建议：对于标记为无菌的粥样斑块切除器械，建议根据FDA指南[《无菌标识器械上市前通知（510(k)）提交中无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)15（以下简称《无菌指南》）提供最终无菌器械的信息。

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

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：热原试验用于帮助保护患者免受由革兰氏阴性细菌内毒素和可从医疗器械中渗出的化学物质（例如，材料介导的热原）引起的发热反应风险。

建议：为说明与存在细菌内毒素相关的风险，粥样斑块切除器械应遵循FDA指南[《无菌标识器械上市前通知（510(k)）提交中无菌信息的提交和审查》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-pyrogen-and-endotoxins-testing-questions-and-answers)中的建议，满足热原限值标准。还应遵循[《行业热原和内毒素检测指南：问题和答复》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)16中的建议。为说明与介导材料的内毒素相关的风险，请遵循FDA指南中的建议[《使用国际标准ISO-10993-1，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)17。

外周动脉粥样斑块切除器械应标记为“非热原”，因为它们与循环血液直接接触。建议说明细菌内毒素和物质介导的热原性。与心血管系统直接接触的器械应符合FDA指南[《](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device)无菌标识器械上市前通知（510(k)）提交中无菌信息的提交和审查[》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device)18中讨论的热原限制规范。

1. **货架有效期和包装**

意义：通过评估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更，进行货架有效期试验以支持提议的到期日期。

建议：关于保持器械无菌的包装完整性，应提供包装的描述，包括如何保持器械无菌以及包装完整性试验方法的描述和结果的总结，但不提供包装试验数据。本机构建议包装完整性试验方法包括模拟分布和相关包装完整性试验，以及模拟（和/或实时）老化和相关密封强度试验，以验证包装完整性和货架有效期声明。本机构建议遵循FDA认可的系列共识标准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系统的要求》以及AAMI/ANSI/ISO 11607-2：《最终灭菌医疗器械的包装-第2部分：成形加工、密封和装配过程的验证要求》。

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

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

关于评价老化对器械性能或功能的影响，货架有效期研究应评估关键器械性能，以确保其在整个拟定货架有效期内继续充分一致地运行。为评估器械功能，建议评估第IV.I节和第IV.J节中所述的每个试验台测试，并重复进行所有可能受老化影响的设计特性的测试。

本机构建议提供用于货架有效期测试的测试方法、结果和从结果中得出的结论的概要。如果使用经过加速老化的器械进行货架有效期试验，本机构建议指定器械的老化方式，并提供依据，说明基于加速老化的货架有效期试验结果如何代表器械实时老化的结果。本机构建议按照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，并详细说明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附件，应计划对实时老化样品进行试验，以确认加速老化反映了实时老化。该测试应与510(k)审查和批准同时进行，并将结果记录在器械的设计历史文档中（即完整的测试报告无需提交给FDA）。

1. **电气安全性和电磁相容性（EMC）**

意义：大多数粥样斑块切除器械都是医用电气器械，因此可能会使操作员和患者暴露在与使用电能相关的危险中，或在存在电磁干扰的情况下无法正常工作。如果粥样斑块切除器械包括激光辐射源，则激光安全条件和标准安全注意事项适用，因为存在眼睛和皮肤组织损伤的风险。

建议：应试验外周血管粥样斑块切除器械，以证明其在预期使用环境中的性能符合预期。本机构建议按照以下医用电气设备安全和电磁相容性标准的现行FDA认可版本进行该试验：

* + - ANSI/AAMI/ES 60601-1：《医用电气设备-第1部分：基本安全和基本性能的通用要求》。
    - ANSI/AAMI/IEC 60601-1-2：《医用电气设备第1-2部分：基本安全和基本性能通用要求-并列标准：电磁干扰-要求和试验》。

如果提交符合上述标准的符合性声明，本机构建议提供适当的支持性试验数据和分析，因为该系列标准包括具有多个选项的通用方法，在某些情况下，不包括具体的验收标准或结果评估。有关在上市前申报资料中提供EMC信息的更多信息，请参阅FDA指南，[《支持电力驱动医疗器械电磁相容性（EMC）声明的信息》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-support-claim-electromagnetic-compatibility-emc-electrically-powered-medical-devices)19。

当激光粥样斑块切除器械对患者和操作员的眼睛和皮肤具有潜在的激光辐射危害时，应包含使用个人防护器械（激光防护眼镜）和/或皮肤接触传感器等安全措施，以降低风险。

1. **电池试验**

意义：如果器械由电池供电，则必须确认电池能够在临床环境中有效工作。电池供电不足会延长手术时间，从而影响患者安全和治疗效果。

建议：本机构建议描述系统中使用的所有电池。描述应包括性能特征（例如，可用电池安培小时容量、货架有效期和最差使用情况下的寿命试验）。为了评价电池的安全性和性能，本机构建议提供以下内容：

* 1. **风险管理**

本机构建议在风险分析中包括与电池及其在系统中的功能相关的任何风险以及系统的相关风险（例如，电量过早耗尽导致电池过度更换，甚至更换粥样斑块切除导管本身，以完成手术）。

* 1. **合格性试验**

本机构建议评价电池在预期用途中的适用性和性能。试验应反映风险分析中确定的风险，还应评估电池在正常使用和最差情况下承受预期应力时的特性和一般可靠性。对于合格性试验，建议参考下列标准：

* + - IEC 62133：含碱性或其它非酸性电解质的蓄电池和蓄电池组 - 便携式密封蓄电池和蓄电池的安全性要求；
    - IEC 60086-4：原电池 - 第4部分：锂电池的安全要求；
    - UL 2054：家用和商用电池标准；和
    - UL 1642：锂电池标准。
  1. **性能试验注意事项**

在进行合格性试验时，如果器械由电池供电，本机构建议考虑以下注意事项：

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

19 https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-support-claim-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-support-claim-) electromagnetic-compatibility-emc-electrically-powered-medical-devices.

* 如果电池预先安装在器械中（例如，在粥样斑块切除术导管手柄中），则需要注意的是，即使器械不是处于启动状态，电池也可能会自行放电；这可能会限制器械的货架有效期。本机构建议在建议的货架有效期内对器械进行评价。具体而言，粥样斑块切除术导管的有效期应与电池的货架有效期以及导管的无菌性一致。
* 如果电池是无菌器械系统的一部分，在极端条件下（如高温）对电池进行灭菌可能会影响电池的特性并限制其性能。本机构建议在合格性试验期间考虑这些条件。
* 如果需要更换电池来完成整个过程，本机构建议确保用新电池（或充满电的电池）更换磨损的电池不会影响器械的无菌性。
* 如果电池驱动连接至旋转器械的电机，本机构建议确保电池和/或电机在长时间运行期间不会过热。本机构建议提供有关如何降低过热风险的信息（例如，蓄电池外壳中的通风孔）。如果电池需要通风（例如，如果过度放电）20，并且电池外壳包括通风孔，以允许电池安全通风，建议提供有关如何降低水进入电池的风险的信息。
* 为了试验货架有效期增加的粥样斑块切除器械，应定期给电池充电，以在货架有效期试验期间将电池电压保持在可接受的水平。

1. **非临床性能试验**

非临床台架试验的目的是确保该器械在基线（零时间点）和老化后在指定使用条件下按预期运行，以支持拟定的货架有效期，并且该器械与同品种器械具有实质等同性。建议的非临床性能试验可能会根据与预期目标血管系统相关的风险状况以及器械的设计特征而有所不同。FDA建议提供以下信息，以评价最终灭菌器械的材料和性能特征。如果一项适用于器械并在第J.5节中列出的试验被排除在申报文件之外，本机构建议为其排除提供基于风险的临床依据。有关本节所述测试的建议内容和格式的信息，请参考FDA指南，[《上市前申报非临床台架性能试验信息的建议内容和格式》](https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm089593.pdf)21。

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

1. 根据IEC 62133第3.10条的规定，通风是指以设计意图的方式从电池中释放过大的内部压力，以防止破裂或爆炸。
2. 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.
   1. **风险管理**

在器械开发过程中，本机构建议应用公认的风险管理原则，如当前认可版ISO 14971：《医疗器械-风险管理对医疗器械的应用》中所述的原则，同时进行21 CFR 820中要求的风险分析。本机构建议提交风险管理信息，以表明危险情况，估计风险（例如，器械故障、不良组织反应、感染、使用错误、外渗的风险），描述风险控制措施和器械特有的总体剩余风险。

器械的风险状况取决于其预期用途。在申报资料中，本机构建议提供一份风险分析概述。如果决定不执行特定试验来评价器械性能和/或安全状况，应该根据风险分析提供临床或科学依据。

* 1. **供试品选择**

如果器械有多种尺寸或型号，则应在每次试验中评价被视为最差情况的器械。在这种情况下，应确定最差情况下的尺寸，并提供所选尺寸代表尺寸范围和型号的依据。

* 1. **供试品制备：预处理**

如前所述，应在最终灭菌器械上进行试验。在台架试验之前和/或期间，应对器械进行临床相关的预处理（例如，在37℃水浴中预浸泡，并通过模拟使用模型进行跟踪）。器械的预处理应模拟器械预期经历的最坏临床和生理条件。

* 1. **模拟使用模型**

意义：模拟使用模型应充分模拟器械拟用于的解剖结构。使用有效的模拟使用模型评价器械功能有助于更好地理解器械在临床环境中的体内预期表现。

建议：应使用模拟使用模型进行功能试验和预处理。本机构建议提供与模拟使用模型相关的以下信息：

* 模拟使用模型应足够严格，以代表拟接受治疗的大多数患者。考虑到动脉粥样斑块切除器械旨在去除斑块，建议在模型中加入模拟动脉粥样硬化/刚性钙化斑块，以代表最坏的临床情况，并为斑块模型提供临床/科学依据（即基于文献或经验）。如果解剖模型没有模拟斑块，建议在尸体模型中评估去除斑块的能力。
* 本机构建议使用三维模型来最好地代表人体解剖结构。此外，还应适当模拟所有拟定穿刺部位预期遇到的各种曲率。
* 本机构建议提供解剖模型的详细工程图和/或照片，包括不同长度、管道直径和曲率半径的测量值（单位：毫米）以及有关模拟使用模型的材料/刚度的信息。还应提供支持所选解剖模型参数的临床依据。
  1. **工程试验**

以下是评估外周血管粥样斑块切除器械实质等同性的推荐工程试验。请注意，这些试验并不详尽。因此，重要的是要确保器械在实质等同性方面的特异性独特属性得到充分评价。对于导管试验，还建议参考FDA[《某些球囊扩张（PTCA）导管II类特殊控制指导文件》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices)22（以下简称《PTCA导管指南》）。

* + 1. **尺寸验证**

意义：精确的器械尺寸对于帮助医师选择合适的产品尺寸很重要。尺寸应符合各器械尺寸的既定规格。

建议：本机构建议提供器械制造时的尺寸规格和公差。本机构建议所注明的公差应基于风险分析。为了提供精确一致的测量，本机构建议使用校准工具。

对于任何粥样斑块切除器械，应评价以下各项：

* 外径；
* 内径；
* 工作长度；和
* 有效长度；

对于定向式器械：

* 切割器长度；和
* 切割器直径；

对于旋转和循轨式器械：

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

1. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/class-ii-special-controls-guidance-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/class-ii-special-controls-guidance-) document-certain-percutaneous-transluminal-coronary-angioplasty.

* 旋转组件长度；和
* 旋转组件直径。

**b 模拟使用试验**

意义：在模拟使用模型中使用该器械，结合其他介入器械（视情况而定），可以提供比单独的实验室性能试验更多的关于其性能的临床相关信息。此外，当按照预期或根据推荐使用说明（包括准备、输送、使用、收回和拆卸技术）使用时，器械应安全可靠地运行。未能按预期运行可能会导致手术时间延长、器械损坏或患者受伤。

建议：在模拟使用试验期间，应评价以下属性：

* 当与适用的辅助器械（如导引器、导引导管、栓塞保护器械）结合使用时，器械的完整性和性能不受影响。
* 该器械可通过预期穿刺点（如股动脉入路）输送，而不会造成血管损伤。
* 该器械与预期和器械一起使用的材料和附件（例如，导丝、鞘管）兼容。
* 该器械在使用前可适当准备。
* 该器械能够顺利跟踪迂曲路径和病变，以证明其易用性。该器械应具有适当的灵活性，以在不扭结或损坏的情况下穿过模拟使用模型（带斑块）。
* 该器械（例如，远端组件、导管管体、切割组件）能够在输送前、使用期间（通过使用实现所需转速和功能模式的所有机制，在所有标记转速下）以及撤回期间保持结构完整性。
* 导管远端组件（如导管尖端）可在预期的临床周期数下承受对斑块的持续冲击，这可以通过适当的视觉评估来证明。如果远端组件也用作冲洗工具，则应确定远端组件可承受的组织切除周期数。还应评估导管是否存在可能的远端组件脱离。
* 器械应在适当的成像指导下实现可视化。应在试验前后说明器械的任何变更（例如缺陷、扭结、碎片）。
* 如果器械包含涂层，本机构建议提供足够放大的图像，以充分表征涂层覆盖范围和潜在缺陷。除了标准目视检查（如2.5X）外，还请在更高的放大倍数（如40-500X）下进行涂层检查，以清楚地识别和表征涂层中的任何缺陷。应解决涂层的任何变更（例如，均匀性降低、分层、裂纹）。详情请参考下面的第q节。
* 如果器械包含软件，本机构建议在模拟使用试验期间验证软件组件的使用。请参见上文C节。

**c 抗扭结性**

意义：无法承受临床使用中典型的弯曲力（例如，当远端尖端不能自由旋转时，通过弯曲的血管区域跟踪器械）可能导致器械故障或血管损伤。

建议：本机构建议在临床使用过程中，在最差情况的曲率半径下评价器械的抗扭结性。例如，本机构建议考虑将导管缠绕在一系列半径逐渐减小的芯轴上，直至导管扭结或管腔塌陷。本机构还建议为验收标准提供临床依据。

**d 耐腐蚀性**

意义：金属部件的腐蚀可能导致器械故障或患者风险（如毒性、栓塞）。即使暴露于腐蚀环境后金属部件的腐蚀不会导致潜在毒性或栓塞，可见的腐蚀迹象仍可能导致性能特性退化。

建议：本机构建议在浸没试验后（例如，在室温、沸点和37℃条件下，将器械暴露于一系列盐水浴中，超过最大预期临床使用时间），检查器械的任何金属部件是否存在腐蚀的视觉迹象。有关本试验方法的建议的更多信息，请参考当前认可版ISO 10555-1：2013《血管内导管-一次性使用无菌导管-第1部分：通用要求，附录A》。尽管此标准的范围仅限于血管内导管，但用于评价耐腐蚀性的方法适用于粥样斑块切除器械。关于更多详细信息，请参考ISO 10555-1:2013血管内导管-一次性使用无菌导管-第1部分：通用要求，附录A中的试样处理方法。

**e 生热**

意义：器械的旋转可能会导致器械部件之间以及旋转尖端和组织之间的摩擦生热（特别是在存在刚性钙化区域的情况下）。同样，来自激光的能量也可以产生热量。热量增加可能导致组织损伤或坏死。

建议：建议在模拟使用期间评价器械的最大温升。验收标准的临床和/或科学依据应得到文献的支持（即，为什么特定范围内的温度升高不会导致组织/血管损伤）。如果有多个器械尺寸，应评价最差情况的型号。例如，建议最快转速的最大尖端预计会为旋转式粥样斑块切除器械产生最多的热量。

**f 抗扭强度**

意义：无法承受临床使用中典型的扭转力（例如，当远端尖端不能自由旋转时）可能导致器械故障或血管损伤。

建议：本机构建议通过旋转导管近端直到发生故障，来测量远端末端不能自由旋转时粥样斑块切除器械的扭矩强度。本机构建议在评估扭矩强度之前，通过弯曲路径夹具进行跟踪，对动脉粥样硬化切除术系统进行预处理，如第（4）节所述。本机构建议报告每个试验样品的故障旋转次数和失效模式。此外，本机构建议在模拟最差情况预期解剖的固定器械中试验输送系统。本机构还建议为验收标准提供临床和/或科学依据。

**g 抗拉强度**

意义：导管中的粘接失效可能导致器械故障、血管损伤和/或血管系统内器械残留引起的栓塞风险。

建议：建议在预处理后（即，在37℃水浴中通过模拟使用模型跟踪）评估器械上所有接头的抗拉拉力。本机构建议提供标示所有接头的图像或工程图。如果选择参考标准（例如，ISO 10555-1：《血管内导管-一次性使用无菌导管-第1部分：通用要求*》*）来建立试验方法，本机构仍建议纳入临床和/或科学依据，以证明器械在预期解剖结构中的验收标准的合理性。

**h 旋转速度**

意义：不适当或不稳定的转速可能导致器械故障或血管损伤。

建议：本机构建议在试验报告和器械描述中说明器械如何达到其标记的速度（例如，转速爬升至所需水平或瞬时达到转速）。本机构还建议评价标签说明书中规定的转速以及拟定治疗时间内的速度稳定性。将同品种器械的转速纳入比较是有益的。如果转速高于同品种器械和其他经FDA批准的粥样斑块切除器械的转速，则应进行讨论，以确认拟定的速度不是安全问题。该速度应得到动物研究和/或临床数据（即临床研究或尸体）的支持。

**i 斑块去除效率**

意义：不充分的斑块清除可能导致手术时间延长。本测试旨在表征模拟条件下的去斑块能力。

建议：本机构建议根据去除的斑块百分比、管腔获得或每次通过去除的组织质量来表征斑块去除效率。此试验可以在模拟使用模型或尸体模型中进行。对于具有多种型号或设置（例如速度）的器械，建议在最小和最大指定设置下评价斑块去除效率。

**j 输液流速**

意义：无法达到可接受的流速可能导致用户错误、手术时间延长、器械过热和/或组织损伤。

建议：对于拟注入生理盐水或造影剂的粥样斑块切除器械，应确定适当的流速范围，以确保流速一致且安全。因此，本机构建议验证器械流速，并提供流速可接受的临床/科学依据。

**k 抽吸速率**

意义：抽吸速率不足可能导致血管损伤或碎片堆积，从而导致器械故障和/或碎片栓塞。

建议：如果适用，本机构建议评价输液和抽吸速率，并确认所选速率足以清除栓塞，但不足以导致血管塌陷或损伤。该验收标准应得到临床依据的支持。试验应在模拟使用模型中进行，并有动物研究数据支持。

**l 清除和收集碎片**

意义：碎片清除不充分可能导致碎片堆积，从而导致器械故障和/或碎片栓塞。

建议：如果适用，建议通过定量和/或定性方法评估疾病模型（即台式模型、动物模型或尸体模型）中切除机制的有效性。

**m 栓塞分析**

意义：远端栓塞是粥样斑块切除术治疗外周动脉疾病的固有风险。大型栓塞的移位可能导致患者受伤。

建议：本机构建议在粥样斑块切除术后采集和评价下游栓塞含量，并使用实验室和/或动物模型对微粒进行量化。分析应确定栓塞的类型、大小和数量是否临床可接受。如果在本试验期间使用下游过滤器，则应对过滤器中存在的栓塞内容物的类型、大小和数量进行评价。

**n 寿命周期/疲劳**

意义：粥样斑块切除系统将在一次手术中通过多次周期（或次数）进行操作。粥样斑块切除器械无法承受多次周期可能导致器械故障或血管损伤。

建议：本机构建议在最差情况下评价器械的预期插入次数和运行时间。本机构建议提供临床依据，以支持所试验的插入次数和运行时间的合理性。应报告试验后粥样斑块切除器械的任何变更或变形。

如果器械包含一个可协助切割器或尖端并置的充盈球囊，本机构建议评价球囊疲劳、额定爆破压力、球囊顺应性以及充盈和回缩时间。有关详细信息，请参考《PTCA导管指南》或[《非临床工程试验和血管内支架及相关输送系统的建议标签说明书指南》](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-clinical-engineering-tests-and-recommended-labeling-intravascular-stents-and-associated-delivery)23。

如果器械具有自动手柄，本机构建议验证在用户控制下的器械操作是否能够承受临床使用期间预期的最大周期数。有关其他试验注意事项，请参阅下面的自动手柄功能部分。

**o 轨道试验**

意义：对于循轨式斑块切除术系统，最大循轨式直径取决于斑块硬度、旋转部件直径、转速（rpm）和通过病灶的次数。速度不足可能导致器械故障、治疗时间延长和/或血管损伤。

建议：本机构建议在包含斑块模型的模拟使用模型中以标签说明书中指定的速度进行轨道试验。此外，本机构建议为验收标准提供临床/科学依据，并证明在指定的器械预期运行时间内以预定速度创建的轨道不会造成血管损伤。此外，建议在器械使用说明书（IFU）中包含轨道性能数据（例如，描述每个器械尺寸和速度的典型轨道直径与运行持续时间（在模拟损伤中测量）的参考图）。

**p 自动手柄功能**

意义：器械可能包含带控制按钮的自动手柄（而不是手动操纵的手柄）组件（例如，用于旋转方向）。自动手柄应按预期工作。自动手柄对粥样斑块切除系统的不当控制可能导致器械故障、治疗时间延长和患者受伤。

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

1. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-clinical-engineering-tests-and-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-clinical-engineering-tests-and-recommended-labeling-intravascular-stents-and-associated-delivery) [recommended-labeling-intravascular-stents-and-associated-delivery](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-clinical-engineering-tests-and-recommended-labeling-intravascular-stents-and-associated-delivery).

建议：如果器械包含自动手柄，则应在实验室或动物试验中评价其功能。本机构建议验证导管远端（例如，远端尖端、切割器）的定向/扭转能力在最差情况下的模拟解剖中按预期运行。此外，请评价自动手柄激活时粥样斑块切除系统的旋转响应，并证明器械在激活时不会意外旋转。

**q 涂层完整性**

意义：涂层分离（即剥离、破损、脱落、分层和/或脱化）或降解可能导致栓塞颗粒，从而导致临床并发症。

建议：如果器械上有涂层，则应提供以下内容：

* 涂层名称。
* 涂层物理结构描述。
* 涂层位置。
* 涂层长度。
* 在基线（零时间点）和老化后模拟使用试验前后使用扫描电子显微镜（SEM）和/或光学显微镜观察涂层表面的代表性图像。图像应具有足够的放大率，以充分描述涂层覆盖范围和潜在缺陷。如果涂层是透明涂层，可适当在模拟使用前对涂层进行染色，以便进行适当的可视化。除了标准目视检查（如2.5x）外，还请在更高的放大倍数（如40-500x）下进行涂层检查，以清楚地识别和表征涂层中的任何缺陷。
* 应提供结果概述。如果观察到涂层分层或缺陷，则应量化微粒或涂层减少，并提供此结果在临床上可接受的临床依据。

**r 颗粒物评价**

重要性：在临床使用期间，器械产生的微粒可能会导致严重的不良事件。如果涂层完整性评价确定了可能引起其他临床问题的涂层缺陷，则可能需要进行微粒评价以说明潜在的安全性问题。

建议：如果器械有涂层，为了准确说明器械使用过程中产生的微粒，应在模拟使用后对微粒进行表征并解释数据。

***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。应为每个试验的样本量提供科学依据或统计学依据。本机构建议实施抽样计划，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。应对申报的整个产品矩阵的极值和适当的中间尺寸进行试验。

***试验方法***

建议评估整个粥样斑块切除器械产生的微粒，包括预期在临床过程中使用的辅助器械。导管应通过弯曲路径夹具进行跟踪（如上文J(4) 模拟使用模型和J(5) b模拟使用试验部分所述）。当输送至相关部位时，器械应与血管模型直接接触，而无需在器械与血管模型之间使用其他涂层、润滑剂、鞘管或保护层。为确保测量可能进入血流的微粒总数，导管应插入试验夹具中，达到其在临床使用中的插入程度。

建议在模拟血液流动的连续流动条件下，使用经验证的方法（例如，光线遮蔽、光线折射）对每次评估时产生的微粒数量进行量化，并通过大小和数量进行表征。具体而言，建议在以下微粒大小范围内报告微粒总数：≥ 10 µm，≥25 µm，且验证产生的最大尺寸≥ 75%回收率。最大应不小于50 µm。

还应采取适当的预防措施，以确保在微粒计数和尺寸确定过程中使微粒悬浮，从而最大限度地减少聚集和试验系统中的其他假象。建议测量模拟使用器械过程中产生的微粒数量和大小。建议在最坏的使用条件下进行微粒评估。例如，对于用于支架内再狭窄（ISR）的器械，本机构建议评估通过弯曲路径夹具跟踪器械并放置在已部署在模拟血管中的支架内产生的微粒数量和大小。

***方法确认***

应该描述并验证粒子计数和大小调整方法。建议在试验设置中引入已知数量的各种大小的微粒，并量化回收的微粒数量。回收的微粒数应接近人为引入系统的微粒数。对于待验证的系统，应证明在≥ 10μm和≥ 25μm的大小范围具有≥ 90%的回收率。

应提供临床论述，解释微粒评估结果和相关涂层完整性评估结果不会引起任何安全问题的原因。如果微粒评估呈现出安全问题，则化学表征可能适合于确定微粒来源。

1. **用于支架内再狭窄治疗器械的附加工程试验**

如果动脉粥样斑块切除器械也预期用于治疗支架内再狭窄（ISR），除了进行彻底的风险分析以评价支架和动脉粥样斑块切除器械相互作用引起的风险外，本机构建议进行以下规定的台架试验。如果适用，风险分析应包括评价支架与粥样斑块切除器械的相互作用（例如，金属暴露、支架疲劳、疲劳后腐蚀）。如果决定省略下面指定的任何试验，本机构建议根据风险分析提供省略的依据。

* + 1. **支架内动脉粥样斑块切除器械的模拟使用**

意义：和支架的相互作用可能导致器械故障、支架断裂和血管损伤。

建议：本机构建议在含有支架和斑块类似物的体外或体内模型中评价粥样斑块切除系统（例如，使用疾病模型或过度拉伸模型）。在试验前后，应使用肉眼和扫描电镜对支架和动脉粥样斑块切除器械进行目视检查。应评估血管的损坏情况。有关动物试验的更多信息，请参见第IV.K节。

* + 1. **生热**

意义：粥样斑块切除系统和支架之间相互作用产生的高热可导致器械故障和组织损伤。

建议：本机构建议在体外模拟使用条件下评价生热。可接受的生热极限（如有）应得到文献和/或临床数据的支持。验收标准应包括可能影响血管安全的热量上限（同时考虑到粥样斑块切除器械产生的热量和粥样斑块切除器械与支架相互作用产生的热量）。

* + 1. **栓塞分析**

意义：对于ISR治疗，支架和动脉粥样斑块切除器械的相互作用而导致的金属颗粒向下游迁移也可能导致患者受伤。

建议：对于用于ISR治疗的粥样斑块切除器械，还应评价金属微粒的数量、特性和大小。分析应确定栓塞的类型和数量是否临床可接受。如果在该试验期间使用下游过滤器，则应评价过滤器中存在的栓塞内容物的数量、特性和大小。

1. **动物试验**

意义：通常建议通过动物试验来评价周围血管粥样斑块切除器械的体内安全性，尤其是对于新设计、重大器械修改、新适应症（如ISR）和/或特定解剖结构。

建议：粥样斑块切除器械的动物试验应解决无法通过台架试验或临床研究进行评价的因素。研究设计和终点应基于器械的作用机制和相关风险缓解。

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、开展和展示这些动物研究的最佳规范，同时纳入现代动物护理和使用策略。此外，如果希望使用认为合适、充分、有效且可行的非动物试验方法，本机构鼓励向FDA咨询。我局将考虑这种备选方法是否可被评价为等同于动物试验方法。

本机构鼓励制造商利用Q-申请计划，以确保动物研究方案阐明安全问题，并包含适用于监管提交的要素（即，应根据药物非临床研究质量管理规范（GLP）21 CFR第58部分中规定的动物研究设施的法规在具有适当许可证和认证的动物研究设施中进行研究）。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，本机构建议使用Q-申请计划对该建议进行论述。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[《医疗器械提交的反馈申请和会议申请：Q-提交程序》](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)。24

* 1. **动物模型**

理想的动物模型应能代表人类动脉粥样硬化疾病。遗憾的是，目前尚不存在完全模拟人类病理学的动物模型。25,26尽管存在这一限制，但动物模型可以提供无法通过其他评估获得的安全信息。因此，本机构建议使用猪或绵羊的大型动物模型，因为其在心血管系统的大小和解剖结构上有相似之处，已证明适用于人类。有关动物研究建议的详细信息，请参考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)。27

尽管动脉粥样硬化的实验动物模型确实存在（即，猪日粮诱导的动脉粥样硬化模型或模拟斑块），但开发具有血管内病变的试验系统所涉及的成本和时间往往使这些模型无法产生用于监管安全性研究的可靠数据。因此，通常采用健康的天然血管模型，血管模型代表由器械的去斑块组件部分与血管内膜直接接触造成的最差情况，而不是用于临床的硬动脉粥样硬化病变。在解释上市前申报的数据时，要考虑到这一因素和与物种相关的差异。其他动物模型可能适用于评价特定的预期用途或解剖结构。例如，如上所述，过度拉伸模型可用于在支架内产生狭窄，以评价ISR中的粥样斑块切除系统。[28](#_bookmark64),[29](#_bookmark65)

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

1. https://[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.
2. Kapourchali, Fatemeh Ramezani, Gangadaran Surendiran, Li Chen, Elisabeth Uitz, Babak Bahadori, and Mohammed H.Moghadasian.“Animal Models of Atherosclerosis.”*World Journal of Clinical Cases*, vol.2, no.5, 2014, pp.126-132.
3. Li, Xiangdong, Yuanwu Liu, Hua Zhang, Liming Ren, Qiuyan Li, and Ning Li.“Animal Models for the Atherosclerosis Research: A Review.”*Protein & Cell*, vol.2, no.3, 2011, pp.189-201.
4. https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-considerations-animal-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-considerations-animal-) studies-cardiovascular-devices-guidance-industry-and-fda-staff.
   1. **研究终点注意事项**

在确定研究终点时，本机构建议粥样斑块切除器械的动物安全性研究应包含短期和长期试验要素，使用指定同品种器械作为对照器械。本机构通常建议在动物研究中评价粥样斑块切除器械的要素如下：

* + 1. 短期试验（第0天）

短期试验应包括：

* 用户数据（由合格的独立介入专家评定），包括：
  + 易用性/可用性；
  + 导管在血管解剖结构中的可追踪性；
  + 标准成像的可视性；以及
  + 与附件器械的相容性；
* 重大不良事件；
* 总体血管完整性通过血管造影显示的手术短期血管安全，包括：
* 夹层；
* 填充缺陷；
* 狭窄；
* 血栓形成；和/或
* 其他异常；
* 手术短期评价，包括溶血和下游栓塞（大小和类型）；以及
* 器械血栓-急性血栓形成的检查。
  + 1. **长期研究数据（28天以上）**

试验和评价时间点的持续时间应基于作用机制、确定的风险、炎症反应的预期解决和血管愈合。本机构一般建议在治疗后进行28-30天的观察。然而，如果在30天内未观察到愈合，则可能需要更长时间的研究。在提交的文件中，建议根据器械设计和作用机制为所选时间点提供依据。如果不确定，建议使用Q-申请计划获取关于研究方案的反馈；请参考《Q-申报指南》。长期研究终点应包括：

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

1. Schwartz, Robert S., Joseph G.Murphy, William D.Edwards, Allan R.Camrud, Ronald E.Vlietstra, and David Holmes.“Restenosis after Balloon Angioplasty.A Practical Proliferative Model in Porcine Coronary Arteries.”*Circulation*, vol.82, 1990, pp.2190-2200.
2. Touchard, Arturo G., and Robert S.Schwartz.“Preclinical Restenosis Models: Challenges and Successes.”*Toxicologic Pathology*, vol.34, 2006, pp.11–18.

* 重大不良事件；
* 活体临床研究；
* 在基线时、中间时间点和处死时，通过血管造影或其他成像方式对血管治疗部位的血管完整性/通畅性、充盈缺损和狭窄进行成像；
* 基线和处死时的临床病理；
* 完成尸检，重点检查血管治疗部位、主要器官系统和下游组织床的血栓栓塞事件；
* 血管治疗部位损伤（外弹力层（EEL）/内弹力层（IEL）完整性）、内膜血栓、炎症、内皮化、出血和钙化的组织病理学；以及
* 血管狭窄治疗部位的组织形态计量学评价（视情况而定）。
  1. **临床性能测试**

意义：非临床评价不能充分描述证明实质等同性所需的所有相关临床经验、结果和风险。如前所述，目前尚不存在具有临床相关挑战性解剖和病变的患病动物模型。本机构认为，通过临床研究评估多个操作者、患者人口统计和病变特征是证明实质等同性的最简单方法。因此，本机构建议进行体内（即临床）研究，以评价新型和改良外周血管粥样斑块切除器械的安全性和有效性。

建议：临床数据通常用于新器械、设计和/或功能上修改的器械（例如，修改粥样斑块切除器械的去毛刺部分），以及与器械益处或改善临床结果相关的新的适用范围或标签说明书变更。由于建立临床数据需求的多变量考虑因素，FDA建议在器械开发早期或提出修改时通过Q-申请计划进行讨论；请参考Q-申请指南。

如果需要进行临床研究以证明实质等同性，即在获得510(k)器械许可前进行，则该研究必须根据《研究性器械豁免》（IDE）条例，21 CFR第812部分进行。一般而言，FDA认为，本指南所述的粥样斑块切除器械是符合21 CFR第812部分规定要求的高风险器械。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)。3021 CFR第812部分的要求外，此类试验的发起人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）可用于支持已获得510(k)许可的器械的适应症扩展。收集合法上市器械的RWD是否需要研究性器械豁免（IDE）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/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled)。31

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

1. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies) [risk-medical-device-studies](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies).
   1. **临床证据水平的注意事项**

临床证据的水平取决于几个因素，包括但不限于以下因素：

* + 1. 拟定的适用范围

如果该器械拟用作主要治疗（例如，代替经皮腔内血管成形术（PTA）），则应提供临床证据，证明该器械在有重要性的临床结果测量方面（例如，主要不良事件、通畅性、六个月时测量的靶病变血运重建）与PTA或其他粥样斑块切除器械具有等同的安全性和性能。

* + 1. 与其他血管内疗法结合使用

如果建议将粥样斑块切除器械与PTA、支架植入或其他血管内疗法结合使用，则应以具有临床意义的方式证明粥样斑块切除器械本身的作用。当与其他血管内治疗结合使用时，临床数据可能适用于支持器械标签说明书的内容。标签说明书应准确反映临床研究的结果。

* + 1. 设计新颖性

对于新的或改进的设计和技术，可能需要提供临床数据，以支持实质等效性的确定。FDA建议通过Q-申请计划，根据器械操作特点评估是否需要其他的临床试验；请参见Q-申请指南。

* + 1. 用于特定病变类型

如果器械用于治疗特定的解剖结构或病变类型（如膝下、ISR病变、长病变），则应提供临床数据，并应在适用范围和/或标签说明书中注明。例如，考虑到ISR病变的独特特征以及可能影响临床结果的器械之间相互作用的可能性，应对ISR病变患者进行独立研究（例如，独立臂、独立研究）。

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

31https://[www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-) regulatory-decision-making-medical-devices.

* 1. **研究终点注意事项**

本机构建议进行一项多中心前瞻性研究，以收集支持器械的安全性和有效性的数据。如前所述，目前尚不存在具有临床相关挑战性解剖和病变的患病动物模型。因此，本机构认为临床研究是在评估多个操作者、患者人口统计和病变特征时证明实质等效性的最简便方法。样本量应根据合理的临床和统计学原理确定。研究终点和结果应与其他粥样斑块切除术疗法的已知结果进行比较。患者选择应包括临床和解剖学标准（例如，卢瑟福分类、病变直径/长度、病变位置）。本机构建议考虑以下安全性和有效性评价：

* + 1. 安全性评估

对于所有计划中的研究，应获取由独立临床事件委员会（CEC）裁决的重大不良事件（MAE）组合的相关数据。MAE可定义30天随访期间发生的全因死亡、非计划性大截肢和靶病变血运重建（TLR）综合事件。

* + 1. 性能评估

粥样斑块切除器械的性能证明通常包括：（1）急性技术成功的衡量标准（例如，治疗后残余直径狭窄）和（2）临床成功的衡量标准（例如，6个月时的靶病变血运重建）。

当提议的替代方案有足够的科学理论支持时，本机构总是会考虑临床研究的替代方案。本机构建议在器械开发过程的早期使用Q-申请计划联系FDA，详述临床研究计划。

* 1. **标签说明书**

上市前通知必须包括足够详细的标签说明书，以满足21 CFR 807.87(e)的要求。必须提供足以描述周围血管粥样硬化切除术器械、其预期用途和使用说明的建议标识和标签说明书。如前所述，对于第IV.J节中的特定非临床试验，标签说明书应包括器械的相关属性（例如，转速、治疗持续时间、抽吸特性）。标签说明书还应包括器械达到其标签说明书速度所需时间（例如，上升到所需转速或瞬时达到的转速）的描述以及每个器械尺寸和速度的轨道性能数据（如适用）。

作为处方器械，根据《FD&C法案》（21 U.S.C.352(f)）第502(f)节的规定，只要其符合21 CFR 801.109中的条件，外周血管粥样斑块切除器械就可免于提供充分的非处方使用说明。例如，标签说明书必须包括执业医师使用该器械的充分信息，包括适应症、效果、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 CFR801.109(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)。请注意，下面提供的列表并非详尽列表，但提供了通常需要提交新510(k)的修改示例。有关更多详细信息，请参见FDA指南《[何时为现有器械变更提交510(k)申请](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device)的决定》32和《[何时为现有器械软件变更提交510(k)申请](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device)的决定》。33

此类变更或修改通常需提交新的510(k)申请，包括：

* 器械尺寸的重大变更：FDA认为这一变更是设计上的修改，可能改变器械性能，进而影响器械的安全性和有效性。因此，如果尺寸变更不在先前许可的范围内，则应提供试验数据报告供FDA审评，以支持该变更。
* 去斑块组件或机制的变更（例如，从定向改为循轨式）：FDA认为该变更是设计上的修改。FDA已确定，这一变更可能会显著影响该器械的安全性和有效性，因为其可能会改变该器械的操作方式以及与血管的相互作用。更具体地说，去斑块组件的变更也可能影响血管损伤的程度，进而可能引发安全风险。
* 关键部件的供应商或材料变更（例如，旋转部件、导管涂层）：FDA认为是对材料的变更。FDA已确定，由于供应商和/或材料的变更可能会影响性能和/或引入不同类型或数量的残留化学品，从而可能导致毒性反应、腐蚀或器械故障，因此该变更可能会显著影响器械的安全性和有效性。
* 激光组件规格的变更：FDA认为这一变更是对设计的变更。FDA已确定，激光组件规格（例如，激光发生器类型、光纤密度、激光模式、器械交叉轮廓、器械工作长度）的变更可能会通过潜在影响激光输出参数而显著影响器械的安全性和有效性（例如，脉冲持续时间、输出能量、重复频率），最终影响器械有效定位和消融病变的方式。为了支持激光部件规范的变更，应提供新的试验，以证明该器械不会切除预期使用范围以外的病变，而造成安全风险或影响切除效果。

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

1. [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device) [existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-change-existing-device).
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-software-change-existing-device) [software-change-existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device).
   * 灭菌技术的变更：FDA认为此变更是一项重大变更。FDA已确定，这一变更可能会影响器械的安全性和有效性，因为其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有效性。
   * 用户技术显著改变（例如，从手动功能变更为自动功能）：FDA认为此变更是一项重大变更。FDA已确定，这一改变可能会通过改变用户控制的程度，显著影响器械的安全性和有效性，从而显著影响器械与患者的交互方式。
   * 电源的变更：FDA认为这一变更是对能源的一种修改。FDA已确定，此变更可能会通过引入先前510(k)申请中未考虑或评价的新风险而对器械的安全性和有效性产生重大影响。例如，电池形式从交流电源转换为可充电直流电源可能会改变失效模式。例如，电池可能因过度充电或过度放电而失效，而交流电源通常不具有这种失效模式。或者，如果使用非充电电池为导管供电，则电池的容量将限制器械的使用时间，而交流电源则可能允许潜在的无限的器械使用时间。因此，FDA必须评价电源的变更，以确保安全有效地使用该器械。

使用或标签说明书指示的改变或修改可能会显著影响器械的安全性和有效性。以下变更是需要提交新的510(k)文件的示例：

* + 特定病变特征的变更（如ISR）或特定脉管系统的变更（如膝盖以下、上肢）
  + 结合其他技术（例如，粥样斑块切除术前治疗可提高血管成形术或药物包衣球囊的疗效），标签说明书变更以反映疗效的改善。这种类型的标签说明书变更应得到实验室和/或临床数据的支持，因为考虑到患者预期接受治疗的程度或水平时，采用粥样斑块切除术结合其他疗法可能会影响患者的安全。

相反，FDA认为以下变更或修改通常不需要提交新的510(k)：

* + 包装的微小变更：包装的微小变更（例如，从包装箱中取出硬拷贝使用说明并更换为电子版本，更新至有效期）预计不会影响器械的安全性和性能。
  + 增加货架有效期：只要试验方案和验收标准已经过审评和验收（例如，在原始510(k)中），器械货架有效期的增加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。

以下列表提供了自2020年7月至今本指南的修订历史：

* 《外周动脉粥样斑块切除器械的选择更新-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草案》于2020年7月13日发布