**与完好皮肤接触的某些器械的生物相容性的选择更新**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见**

**本文件发布日期：2020年10月15日**

应在《联邦公报》刊登通知向公众宣布已发布本草案指南后的60天之内提出针对本文件草案的意见和建议。电子版意见和建议可随时提交至[https://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文档管理处的工作人员（HFA-305），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，请发送电子邮件至[CDRH.Biocomp@fda.hhs.gov](mailto:CDRH.Biocomp@fda.hhs.gov)或致电(301)-796-5701联系产品质量和评价办公室（OPEQ）/临床和科学政策工作人员。

**最终定稿后，本指南文件将更新第II节和第III节，并在2016年6月16日发布的“国际标准ISO 10993-1的使用，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”中添加新附件。**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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)获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号19007和指南的完整标题。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc91868587)

[II. 背景 2](#_Toc91868588)

[III. 选择更新 2](#_Toc91868589)

[A. 2016年生物相容性指南的新附件：与完好皮肤接触的某些器械的生物相容性 2](#_Toc91868590)

[（1） 包括哪些类型的器械？ 3](#_Toc91868591)

[（2） 包括哪些材料？ 4](#_Toc91868592)

[（3） 排除哪些器械或材料？ 5](#_Toc91868593)

[（4） 上市前申请中应包含哪些生物相容性信息？ 6](#_Toc91868594)

[（5） 对于与该政策相关的某些标签信息，FDA推荐的内容和格式是什么？ 7](#_Toc91868595)

[IV. 其他拟议选择更新 7](#_Toc91868596)

**与完好皮肤接触的某些器械的生物相容性的选择更新**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案的定稿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

FDA制定本指南草案是为了提议针对FDA目前对应在某些由与完好皮肤接触的常见聚合物和织物制成的器械的上市前申请中提供的生物相容性信息类型的观点进行选择更新。当前形式的现行指南“[国际标准ISO 10993-1的使用，《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)”1（2016年生物相容性指南）在本指南草案最终定稿之前仍然有效。下文引用的拟议章节预期在FDA考虑公众对本指南草案的意见后用于添加或取代2016年生物相容性指南的适用章节。2016年生物相容性指南中不受此次选择更新影响的章节不会发生实质性变更，仍然有效。

如需了解本文件中引用的FDA认可共识标准的现行版本，请参见[FDA认可的共识标准数据库](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)。2 有关共识标准在注册申报中的使用的更多信息，请参见FDA发布的标题为[“自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用”](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)的指南。”[3](#bookmark11)

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

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)

2 [https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm.](https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)

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

包括本指南草案在内的FDA指南文件都不属于具有法律强制执行力的文件。相反，指南中仅说明了FDA在当前条件下关于该主题的观点，且如果没有引用具体的法规或法令要求，则只能视其为建议。在FDA的指南文件中，“应”一词是指建议或推荐，而不是要求。

II. 背景

FDA签发本指南是为了提议对生物相容性建议进行选择更新，并协助制造商准备适用于与人体直接接触或间接接触的医疗器械4的上市前批准（PMA）申请、人道主义器械豁免（HDE）申请、试验用器械豁免（IDE）申请、上市前通知（510(k)）申请和创新产品分类及申请（De Novo申请），以确定因器械材料与人体接触而导致不可接受的不良生物反应的可能性。

III. 选择更新

A. 2016年生物相容性指南的新附件：与完好皮肤接触的某些器械的生物相容性

许多器械均使用了由聚合物和织物制成的可与完好皮肤接触的材料。FDA认为此类材料构成的生物相容性风险非常低，因为其在与完好皮肤接触的医疗器械中有长期的安全使用历史。对于此类器械，FDA动用了大量审查资源来获取充分的理由证明不对经常使用的与完好皮肤接触的医疗器械进行生物相容性试验是合理的，符合FDA在2016年生物相容性指南中的建议。

本附件描述了适用于上述器械的最小负担5方法，建议在上市前申请中纳入特定材料信息，以代替生物相容性试验。该方法还支持“3R”原则，即在可行的情况下减少、优化和替代试验中的动物使用。6该方法部分基于FDA对此类常见聚合物和织物上市前申请的审查经验。

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

4 鉴于本文件目的，术语“人体”指患者组织或临床实践者。例如，应对旨在由临床实践者进行保护性使用的口罩或手套进行生物相容性评价。同样，建议对植入物或皮肤电极等医疗器械的生物相容性进行评估。

5<https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions->[concept-and-principles.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles)

6 Russell WMS, Burch RL.The Principles of Humane Experimental Technique. London: Methuen & Co.; 1959.动物福利大学联合会出版之特别版，1992年。可登录以下网址在线获取：[http://altweb.jhsph. edu/pubs/books/humane\_exp/het-toc](http://altweb.jhsph.edu/pubs/books/humane_exp/het-toc)。

该方法还依赖于质量体系法规（QS法规，21 CFR 820）的某些部分及其他上市后控制**7**，旨在识别潜在的生物相容性相关问题。

例如，质量体系和其他上市后控制的要求指出，如果制造商已建立和维护相应程序，则应识别出与完好皮肤接触的器械的生物相容性问题，并将其记录保存在器械主记录8中，包括足够的：

* 对材料供应商的采购控制（21 CFR 820.50）；
* 制造的生产和过程控制（21 CFR 820.70）。应去除可能对器械生物相容性产生不利影响的制造材料或将其含量限制在不会引起毒性问题的水平；
* 组件和制造材料的接收、过程中和成品器械验收（21 CFR 820.80）；
* 分析质量数据（21 CFR 820.100(a)(1)），包括投诉，以检测质量问题，如可能揭示细胞毒性、刺激性或致敏性问题的质量问题。FDA建议定期（至少每年一次）进行此类分析，以及
* 应对投诉进行受理、审查、评价（21 CFR 820.198），并在必要时进行调查。9建议制造商以统一、及时的方式处理投诉，以查找与细胞毒性、刺激性或致敏性相关的问题。此类问题的迹象可能包括：
* 发红（红斑）；
* 肿胀（水肿）；
* 刺激；
* 致敏（迟发型IV型超敏反应）；
* 过敏；以及
* 器械接触的皮肤出现免疫反应或其他反应。

本指南最终定稿后，FDA打算定期对下文本指南第III.A.(2)节和第III.A.(3)节确定的器械材料清单和排除特征进行重新评估。FDA建议外部利益相关方就在该政策中添加还是删除器械材料或排除特征（包括理由）在备案文件中提交意见。FDA打算对备案文件中收到的意见进行审查，并定期评估是否有必要对该政策进行变更。当FDA认为有必要进行变更时，FDA将根据《药事指导质量管理规范》条例（21 CFR 10.115）中的程序发布更新的指南。

（1） 包括哪些类型的器械？

该政策中包含的器械应满足以下**所有**特征：

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

7 例如，参见21 CFR 803。

8 21 CFR 820.181.

9 依据21 CFR 820.198(a)(3)和820.198(d)，投诉可代表必须根据21 CFR 803向FDA报告的事件。

* “仅与完好皮肤表面接触的医疗器械”，如国际标准化组织（ISO）10993-1:2018：《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》第5.2.2 (a)节所述，
* 接触时间：短期（≤ 24小时）、长期（> 24小时且≤ 30天）、持久（> 30天），包括重复使用器械，以及
* 由下文第III.A(2)节概述的材料组成。

FDA建议通过[Q-申请流程](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)10进行进一步讨论，以确定该政策是否适用于以下情况下的特定产品：

* 如果美国合法上市销售的由相同材料制成的器械在先前的试验中被证实有毒；
* 如果美国合法上市销售的由相同材料制成的器械在上市后出现了可能与细胞毒性、刺激性或致敏性有关的不良临床表现；
* 如果申报器械用于新生儿。新生儿皮肤的渗透性更强，因此可沥滤物渗入皮肤的风险更高；
* 如果申报器械用于孕妇。如果化学物质通过皮肤吸收，可能通过孕妇转移到胎儿体内；或
* 如果是组合产品11或生物衍生材料。此类产品会引起不良生物反应（例如，细胞毒性、刺激性或致敏性）。

（2） 包括哪些材料？

FDA已确定该政策中包含的仅与完好皮肤表面接触的特定器械材料。包含的器械材料：

合成聚合物：

* 丙烯腈-丁二烯-苯乙烯（ABS）；
* 固化环氧树脂粘合剂；
* 含氟聚合物，包括聚四氟乙烯（PTFE）、膨胀聚四氟乙烯（ePTFE）、聚偏二氟乙烯（PVDF）和氟化乙烯丙烯（FEP）；
* 高抗冲聚苯乙烯（HIPS）；
* 聚酰胺，包括尼龙；
* 聚对苯二甲酸丁二醇酯（PBT）；
* 聚碳酸酯（PC）；

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

10 更多信息，请参见FDA发布的标题为《医疗器械申请的反馈和会议请求：Q-申请计划》的指南。本指南可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program) [information/search-fda-guidance -documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program) [submission-pro gram](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)。

11 组合产品定义请参见21 CFR 3.2(e)。

* 聚醚醚酮（PEEK）；
* 聚醚酰亚胺（PEI）；
* 聚乙烯，包括低密度聚乙烯（LDPE）和高密度聚乙烯（HDPE）；
* 聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）；
* 聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）；
* 聚甲醛（POM）；
* 聚苯砜（PPSU）；
* 聚丙烯（PP）；
* 聚氨酯（PU）；或
* 硅树脂

织物：

* 聚氨酯织物，包括莱卡；
* 棉织物；
* 聚酰胺织物，包括尼龙；或
* 丝织物

（3） 排除哪些器械或材料？

排除在该政策范围外的医疗器械请参见下表1。

表1：排除特征

|  |  |
| --- | --- |
| **医疗器械特征** | **排除原因** |
| 由上述清单中未明确包含的材料制成的与完好皮肤接触的组件，包括新型材料12和块体金属（例如钛、不锈钢、镍钛合金、金）。 | 存在已知风险，或在使用此类可能引入毒性风险的材料方面没有足够的经验。生物相容性试验或不进行该试验的详细理由可以解决此类问题。 |
| 储存在液体或乳霜中或含有液体或乳霜。 | 可沥滤物转移到液体或乳霜中，然后通过皮肤吸收的风险增加。 |
| 由原位聚合材料、可吸收材料或水凝胶制成。 | 聚合或降解产物随时间发生变化的风险增加。制造过程会影响器械中存在的中间体和最终化学品的类型和含量，从而可能引入毒性风险。 |
| 接触破裂或受损的表面，如擦伤或剃光的皮肤，或开放性或愈合伤口。 | 可沥滤物通过破裂或受损的皮肤转移的风险增加。 |

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

12  新型材料是指“未在美国合法上市销售的任何医疗器械中使用的材料”，符合2016年生物相容性指南。

|  |  |
| --- | --- |
| 对一次性使用器械进行了再加工 | FDA未获悉一次性使用器械在再加工后重复使用的安全使用历史。对此类器械进行再加工会引起不良生物反应（例如刺激）。 |
| 包括将器械直接附着在皮肤上的粘合剂（例如电极垫、体泵附着系统）。 | 粘合剂会引起不良生物反应（例如刺激）。 |

（4） 上市前申请中应包含哪些生物相容性信息？

a. 所有上市前申请（上市前批准申请（PMA）、人道主义器械豁免（HDE）申请、试验用器械豁免（IDE）申请、510(k)申请和创新产品分类及申请）

建议在本指南所述政策范围内的器械类型的上市前申请中纳入以下信息：

* 用于制造与皮肤直接接触或间接接触的器械的所有材料清单；
* 确认（例如通过MDR分析、文献检索）所列材料在与完好皮肤接触的美国合法上市销售的医疗器械中具有记录在案的安全使用历史的声明；以及
* 确认上述除外条款均不适用的声明。

b. IDE申请的附加建议

除了上文第III.A(4)节推荐的内容外，FDA建议研究申请人在依据21 CFR 812.150(b)(5)提交的IDE进度报告13中讨论本完好皮肤政策范围内器械的任何不良生物反应。具体而言，FDA建议研究申请人描述研究者在临床研究过程中观察到的任何发红（红斑）、肿胀（水肿）、刺激、致敏（迟发型IV型超敏反应）、过敏、免疫反应或其他反应，并将观察结果归因于特定器械（如相关）。

c. 针对上市申请（510(k)申请、PMA、HDE申请和创新产品分类及申请）的附加建议

除了上文第III.A(4)节中推荐的内容外，FDA建议制造商纳入一个声明，用于说明制造商已在器械主记录（DMR）中记录其如何确定器械的生物相容性风险已得到解决，从而无需进行生物相容性试验，也不必提供详细的制造原理。以下声明是支持这种方法的格式和内容示例：

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

13<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/suggested-format-ide-progress->[report.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/suggested-format-ide-progress-report)

“本机构已在器械主记录（DMR）中记录，无需进行生物相容性试验（即细胞毒性、刺激性和致敏性），也不必提供详细的制造原理（基于材料类型和接触性质），因为生物相容性风险已根据相关质量体系要求以及与以下法规相关的上市后控制得到解决：

* 对器械材料的采购控制（21 CFR 820.50）；
* 制造材料的生产和过程控制（21 CFR 820.70）；
* 组件和制造材料的验收活动（21 CFR 820.80）；
* 纠正和预防措施（21 CFR 820.100）；
* 投诉文件（21 CFR 820.198），以及
* 医疗器械报告（MDR）（21 CFR 803）。”

（5） 对于与该政策相关的某些标签信息，FDA推荐的内容和格式是什么？

本节包含FDA针对某些标签信息的格式和内容建议，为了帮助说明，FDA提供了一个示例。当器械预期用于可能无法识别与细胞毒性、刺激性或致敏性相关的不良生物反应患者人群（例如癫痫或痴呆患者）时，FDA建议制造商采用该政策来代替进行生物相容性试验，在标签中载明常见皮肤不良反应的预警信息来告知护理人员。

遵循FDA建议的预警性说明示例如下：

***“护理人员应评估患者与器械接触的皮肤部位是否有不良反应，如发红（红斑）、肿胀（水肿）、刺激、致敏（迟发型IV型超敏反应）、过敏、免疫反应或其他反应。”***

IV. 其他拟议选择更新

除了上述新附件外，为与该政策保持一致，提议对2016年生物相容性指南进行以下更新。FDA已将所有拟议新文本**加粗**，以明确将在现有语言中添加的文本：

* 第II节. 范围（pdf p.6/68）- FDA打算添加以下新项目符号，以在指南正文中提供对上文第III.A节所述附件中新信息的参考：
* **“附件[G]：与完好皮肤接触的某些器械的生物相容性，描述了由常见聚合物和织物制成的与完好皮肤接触的器械的推荐提交内容。”**
* 第III节. 生物相容性评价的风险管理；A. 医疗器械的风险评定，第1段（pdf. p.9/68）：为与该新政策保持一致，FDA打算在以下段落末尾添加一个新脚注，如下所述：
* “风险评定应对最终成品器械进行评价。FDA仅会对以最终成品形式提供的医疗器械进行上市许可或批准。机构不会为医疗器械装配过程中所使用的单独材料进行许可或批准。因此，风险评定不仅应评价器械中所使用的材料，也应评价材料的工艺、制造方法（包括灭菌工艺）以及在过程中所使用的制造辅助工具的任何残留物**新脚注**”。
* 新脚注：“**有关FDA推荐的针对由常见聚合物和织物制成的与完好皮肤接触的某些器械进行的生物相容性评价的特殊考量因素，请参见附件G。**”
* FDA打算将2016年生物相容性指南中的附件G重新指定为附件H，以适应本指南中提出的新附件。