**特殊510(k)项目**

**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9月13日**

**文件草案发布日期：2018年9月28日**

**本文件取代1998年3月20日发布的《新510(k)范例 - 在上市前通知中论证实质等同性的替代方法》中的特殊510(k)内容。**

如对本文件有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请联系ORP：监管项目办公室/DRP1：申报支持部/上市前通知和分类小组，发送电子邮件至[510K\_Program@fda.hhs.gov](mailto:510K_Program@fda.hhs.gov)或致电301-796-5640。有关本文件中关于CBER监管器械的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010或通过电子邮件联系CBER交流、外联和发展办公室（OCOD），邮箱：[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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**  **生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至http://www.regulations.gov，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-3304。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。也可以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。请在请求中注明18008号文件和指南的完整标题。

**CBER**

您可通过以下方式获取更多指南副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903；或致电1-800-835-4709或240-402-8010；或发送电子邮件至[ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)；或者登录：https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc90653233)

[II. 背景 5](#_Toc90653234)

[III. 特殊510(k)项目 6](#_Toc90653235)

[A. 是否对制造商的自有器械进行变更？ 10](#_Toc90653236)

[B. 评价变更是否需要性能数据？ 10](#_Toc90653237)

[C. 是否有评价该变更的完善方法？ 11](#_Toc90653238)

[D. 能否以总结或风险分析的形式审查数据？ 12](#_Toc90653239)

[E. 其它注意事项 13](#_Toc90653240)

[附录A. 特殊510(k)的建议内容 15](#_Toc90653241)

[附录B. 变更示例 18](#_Toc90653242)

[附录C. 设计控制活动总结的示例 31](#_Toc90653243)

**特殊510(k)项目**

**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。*** |

# 引言

本指南提供了美国食品药品监督管理局（FDA）目前对适合作为特殊510(k)审查的上市前通知（510(k)s）的观点。本指南旨在为某些定义明确的器械修改，说明可选途径。即，制造商修改其自有合法上市器械且设计控制程序产生可靠结果，该结果还可形成除其他510(k)内容要求外的实质等同性（SE）依据。本指南阐明了适用于特殊510(k)审查的技术变更类型。具体而言，在适当变更的范围内，本机构通过关注评估变更的方法是否完善，以及结果是否可以以总结或风险分析的形式进行充分审查，来包括某些设计和标签变更，包括对使用说明的变更。

特殊510(k)项目符合FDA保护和促进人类健康的法定使命，以及FDA对通过使用符合最小负担原则的高效审查方法来帮助患者及时获得高质量、安全和有效的新医疗器械的承诺。1本指南为行业提供特殊510(k)何时适用的一致性、明确性和公开性说明。本指南取代《新510(k)范例 - 在上市前通知中论证实质等同性的替代方法》中的特殊510(k)政策。

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

1《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第1003节。

关于在此文件内引用的当前版本的FDA-认可标准，参见FDA认可的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)关于在监管申请中使用共识标准的更多信息，请参见FDA指南《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用》2和《CBER审查的监管申请中的标准制定和标准使用》。3

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。

# 背景

FDA于1998年制定了特殊510(k)项目，并在指南文件《新510(k)范例：在上市前通知中论证实质等同性的替代方法》（以下简称《新510(k)范例指南》）中说明该程序和政策。4该程序旨在为符合510(k)申请要求的某些变更创建有效审查过程。

该程序将设计控制添加到质量体系（QS）法规中，并于1997年6月1日起生效（21 CFR 820.30、61 FR 52602）。特殊510(k)项目根据设计控制要求，通过对现有器械的风险分析、验证和确认来支持实质等同的确定。特殊510(k)允许FDA和行业在适当情况下采用机构对详细信息的既往审查，而不改变任何与《FD&C法案》第510和513条以及《美国联邦法规》CFR第21篇第807部分E子部分规定的上市前通知程序有关的法定或监管要求。特殊510(k)项目为审查制造商的自有合法上市同品种器械（以下简称“现有器械”）的某些变更提供了最简便的方法，因为特殊510(k)为制造商提供了有效途径，以提供为变更后的器械建立实质等同的最少必要信息。基于这种效率，FDA在《新510(k)范例指南》中指出，本机构预期在文件控制中心收到特殊510(k)后30天内处理，而不是《FD&C法案》第510(n)(1)条针对510(k)所要求的90天。

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

2 [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-%20consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices).

3 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development-and- use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development-and-%20use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation).

4《新510(k)范例指南》被本指南和《简化510(k)项目》所取代。”

特殊510(k)项目以前仅限于审查不影响器械的预期用途或不变更器械基本科学技术的变更。依据该方法，将包含适应症变更或任何影响器械预期用途的标签变更和/或与制造商的自有合法上市同品种器械5相比可能变更器械基本科学技术的变更的特殊510(k)按常规转为传统510(k)。FDA目前在确定510(k)是否适合作为特殊510(k)时，不再倾向关注影响适用范围或变更基本科学技术的变更。取而代之的是，FDA的方法是关注评价该变更的方法是否完善，以及是否能以总结或风险分析的形式充分地审查结果。特殊510(k)通常不适合在床旁制造的生物制剂，因为可能没有完善的方法来评价这种变更和/或不能以总结或风险分析的形式审查性能数据。

通过本指南的定稿，本机构正在更新特殊510(k)项目，明确现有政策和适合该程序的变更类型，以提高510(k)审查效率。依据该方法，可以对适应症进行某些变更。FDA还明确了适合作为特殊510(k)审查的技术特征变更类型。有关FDA如何评价适用适应症变更是否属于相同的预期用途以及技术差异如何影响FDA的实质等同确定过程，请参见FDA指南文件《510(k)项目：在上市前通告[510(k)]中评价实质等同性》。6特殊510(k)仍然受510(k)递交材料、510(k)总结或510(k)声明和III类证明的内容和格式要求（分别为21 CFR 807.87、807.90、807.92、807.93和807.94）。

# 特殊510(k)项目

特殊510(k)项目旨在促进递交、审查和批准制造商的自有合法上市同品种器械（以下简称为“现有器械”）的变更，这些器械已通过510(k)批准、修正案生效前状态、重新分类或通过根据《FD&C法案》第513(f)(2)条批准的重新分类请求(De Novo)获许可进行商业分销。

对于某些器械变更，FDA认为设计控制程序能够获得可靠结果，这些结果可作为确定实质等同的依据，并且不会影响实质等同的相关法规和监管要求。在设计控制下，要求制造商进行验证和确认（21 CFR 820.30(f)和(g)）。验证和确认包括确保设计输出符合设计输入的程序以及确保器械符合定义的用户需求和预期用途的程序。质量体系法规，即CFR第21篇第820部分具有记录建立和维护要求，适用于受设计控制的设计变更（21 CFR 820.30和820.180）。根据FD&C法案第704(e)节的要求，这些记录必须提供给FDA调查员。

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

5合法上市同品种器械是指在1976年5月28日之前（即修正案生效前）合法上市的器械，从III类重新分类为II类或I类，通过510(k)发现基本等同，或通过重新分类过程获得上市许可。

6 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating- substantial-equivalence-premarket-notifications-510k](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-%20substantial-equivalence-premarket-notifications-510k).若制造商考虑提交特殊510(k)申请，FDA建议制造商考虑所有相关指南文件、特殊控制或适用于器械类型或科学主题领域（例如，生物相容性或电磁兼容性）的公认自愿共识标准。例如，如果制造商正在变更动力下肢外骨骼器械，则制造商的设计输入应针对FDA根据21 CFR 890.3480为该器械类型建立的特殊控制。如果制造商变更体外诊断（IVD），则制造商的设计输入应包括FDA认可的任何相关临床和实验室标准。本指南并非旨在取代关于提交完整试验报告的特定器械政策或一些指南文件中确定的特殊510(k)注意事项。例如，正如FDA指南《医疗机构中的医疗器械再处理：确认方法和标签》（简称为《再处理指南》）7中所讨论的内容，根据《FD&C法案》第510(q)节的规定，某些可重复使用器械的510(k)提交材料必须包括确认数据。82 FR 268078和《再处理指南》附录E所发布的FDA联邦公告（Federal Register）通知确认了这些器械。FDA认为此类510(k)提交材料不适合在特殊510(k)项目项下审查，因为这些确认数据报告不能以总结或风险分析的形式提供。

根据FDA的《510(k)的拒绝受理政策指南》9受理审查，FDA通常在收到特殊510(k)申请后30天内进行审查。如果制造商提交了FDA认为不适合在特殊510(k)项目项下审查的特殊510(k)项目，则FDA会将申请转换为传统型510(k)并通知递交人。

当FDA将特殊型510(k)转换为传统型510(k)时，管理层会在转换前表示同意。在FDA的510(k)转换通知中，FDA将会使用以下讨论的特殊510(k)因素解释转换原因。510(k)转换过程可能导致审查延迟，因为特殊510(k)不审查完整试验报告，但通常在传统型510(k)中要求审查完整试验报告。特殊510(k)和传统510(k)之间的内容差异经常导致美国食品药品监督管理局在转换为传统型510(k)后拒绝受理510(k)。因此，FDA建议FDA和制造商均考虑以下因素，以确定是否适合作为特殊510(k)进行审查。如果510(k)提交材料被受理进行实质性审查，而之后转换为传统型510(k)，则审查时间继续按照FDA根据FD&C法案第510(n)(1)节规定的90天法定期限计时，并且仍然符合510(k)申请的MDUFA性能目标的要求。

根据21 CFR 807.81(a)(3)以及FDA指南《何时针对现有器械变更提交510(k)的决定

》10（以下简称为《510(k)变更指南》）中的解释，并非所有变更均要求新510(k)，制造商应酌情使用基于风险评价的方法，以指导他们分析是否可能要求新510(k)。如果制造商确定可能要求新510(k)，则图1中提供的流程图和配套文本将指导FDA工作人员和制造商通过决策过程来确定特定申报是否适合作为特殊510(k)进行审查。

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

7 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing-medical- devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing-medical-%20devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling).

8 2017年6月9日

9 <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/refuse-accept-policy-510ks>.

10 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit- 510k-change-existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-%20510k-change-existing-device).

根据本指南第III.A-E节确定的框架，对现有器械的设计或标签变更（包括对适应症的某些变更）在以下情况下可能适合于特殊510(k)：

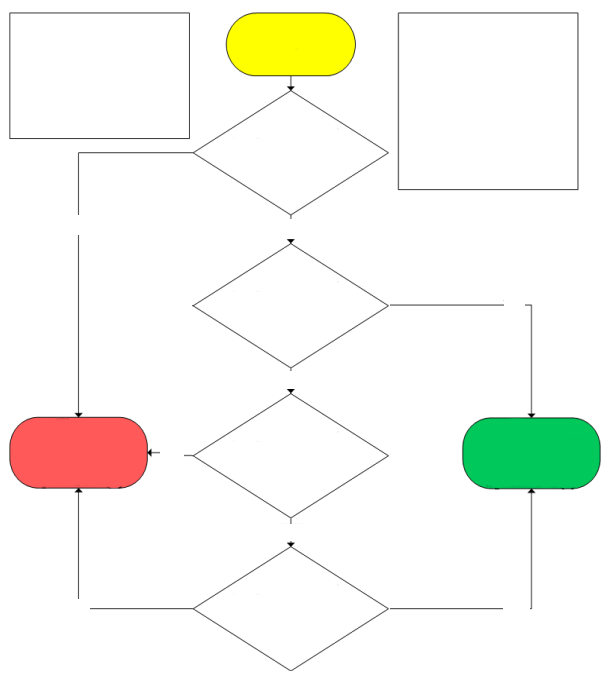
* 拟定变更由合法许可上市现有器械的制造商提交；
* 无需性能数据，或者如果需要性能数据，则有评价该变更的完善方法；以及
* 支持实质等同的所有必要性能数据可以以总结或风险分析的形式予以审查。

这些考虑因素和相关决策总结参见**图1**。附录B中包括了适合和不适合在特殊510(k)项目项下审查的变更示例。

尽管大多数I类器械免于质量体系法规的设计控制的要求但I类（保留）器械11的制造商可以自愿选择遵守设计控制法规并提交特殊510(k)。

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

11参见《FD&C法案》的第510(I)节。



出于本流程图的目的，FDA假设制造商做出的变更是根据21 CFR 807.81(a)(3)要求提交510(k)的。

提示：流程图仅作为可视化的参考，未涵盖所有必要的注意事项。使用此流程图时，请参考随附的文字。

**开始提交510(k)**

**A.是否对制造商的自有器械进行变更？**

**B.是否需要性能数据来评价该变更？**

**C.是否有评价该变更的完善方法？**

**D.能否以总结或风险分析的形式审查数据？**

**不适合在特殊510(k)中审查的变更**

**适合在特殊510(k)中审查的变更**

**否**

**否**

**否**

**是**

**是**

**是**

**是**

**否**

**图1.特殊510(k)流程图**

## 是否对制造商的自有器械进行变更？

为符合特殊510(k)项目的范围，510(k)应该是对提交者的自有合法上市同品种器械的变更内。这是因为特殊510(k)项目依赖于FDA先前对详细信息的审查，而变更自有合法上市器械的制造商能够进行风险分析和必要的验证和确认活动，以证明变更器械的设计输出符合特殊510(k)申请中的设计输入要求。当提交者并非合法许可上市同品种器械的制造商时，FDA则计划将特殊510(k)转换为传统型510(k)。如果以不同于提交者的名称提交参考510(k)，FDA建议提交者包括一份确认他们是合法许可上市同品种器械的制造商声明。

## 评价变更是否需要性能数据？

制造商应使用其设计控制程序并考虑支持实质等同的必要信息，以确定是否需要性能数据来评价该变更。作为设计控制的一部分，制造商必须建立和保持在设计变更实施前对其进行确认，或在适当情况下进行验证的程序（21 CFR 820.30(i)）。然而，验证和确认试验可能并非支持实质等同的必要条件。例如，FDA可能会收到制造商的510(k)申请，要求将之前标记为“未评价的磁共振（MR）成像安全性”的器械，要求改为“磁共振（MR）不安全”。正如FDA指南文件《确定无源植入物在磁共振（MR）环境中的安全性和兼容性》12中所讨论的内容，MR不安全标签是基于科学原理，不涉及任何性能数据。在其他情况下，可能需要进行验证和确认试验，以支持适应症和设计的变更。例如，在不变更预期用户或用户界面的情况下，在适用范围或标签中明确新的使用环境可能导致需要进行额外的验证和确认试验，以支持持续电磁兼容性（EMC）和其他性能特征。

如果制造商根据其设计控制程序确定无需进行额外的验证或确认试验以评价需要提交和批准510(k)的变更，则制造商可以将这些变更作为特殊510(k)提交，并提供支持关于无需提供性能数据的结论的明确理由。当FDA不同意制造商关于是否需要性能数据以支持实质审查确定的评价时，FDA将会考虑510(k)申请是否应转换为传统型510(k)之前，继续审查第III.C-E节中讨论的其他特殊510(k)因素。

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

12 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and- compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and-%20compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment).

## 是否有评价该变更的完善方法？

FDA认为为了符合特殊510(k)项目的要求，应该具有评价在设计控制项下变更的完善方法。特殊510(k)项目不应包括申请和审查完整试验报告，而应包括从完善方法中产生的总结信息。完善方法是指那些为评价器械、器械类型或科学主题领域而建立的方法，并根据科学原则予以确认。在特殊510(k)的范围内，对完善方法的轻微偏离可以接受，但对完善方法的方案或验收标准的重大偏离可能导致510(k)不再适合作为特殊510(k)审查。如果制造商不确定方案或验收标准与其他完善方法的偏离是否重大，可以根据FDA指南《医疗器械申请的反馈和会议请求：Q-申请计划》13使用预审申请过程，以获得反馈。

FDA认为完善方法可以包括：

* 提交者之前用于支持已获批510(k)也适用于目前510(k)的方法、方案和验收标准；
* 在FDA认可自愿共识标准14或FDA指南文件中发现的方法；
* 合格的医疗器械开发工具（MDDT）；或
* 在公共领域、科学文献中发表的广泛可用和接受的方法，或FDA通过提交者的自有510(k)批准、许可的重新分类请求或上市前申请（PMA）批准而认为可接受的方法。

FDA建议制造商说明用于评价特殊510(k)变更影响的方法是完善方法的原因。该说明可以包括方法和验收标准与同品种器械相同并与所审查的变更有关的讨论。修订标准时，本机构的在线数据库15中确定的FDA认可版本视为包括完善方法。此类方法应依靠既定验收标准，或在相同试验方法下与同品种器械和/或参考器械16进行性能比较。例如，传统型510(k)经常明确用于软件的验证和确认方法，因此可以在特殊510(k)项下发生许多后续软件变更。为了适合作为特殊510(k)进行审查，所有用于支持510(k)的试验方法应是完善方法。

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

13 [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-%20meetings-medical-device-submissions-q-submission-program).

14在本指南中，FDA认可自愿共识标准包括FDA已经认可或决定认可的标准。有关更多信息，请参见《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用》，可点击以下链接浏览 [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)

15 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>.

16与《510(k)项目：评价上市前通知[510(k)]中的实质等效性》一致（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k>），参考器械是其他合法上市器械，在制造商使用单个同品种器械成功通过决定点4之后，参考器械可用于支持科学方法或510(k)决策流程图中的决定5a和5b的标准参考值。

使用依靠临床研究或动物数据来支持实质等同的方法申请通常不适合于特殊510(k)项目，因为二者的方法和终点各不相同，往往取决于所研究的条件，而且不能合理地总结。使用临床标本进行IVD验证和确认并不一定意味着不存在用于评价变更的完善方法。当FDA认为不存在用于评价变更的完善方法时，FDA会将特殊510(k)转换为传统510(k)。在这种情况下，FDA会向提交者解释评价变更的方法不完善。

## 能否以总结或风险分析的形式审查数据？

为了适合特殊510(k)，与设计或标签变更有关的验证和确认结果应该在不丢失论证实质等同的必要信息的情况下能够采用总结或风险分析的形式。在特殊510(k)中不应提交完整试验报告。如果提交完整试验报告，FDA会在转换为传统510(k)之前，评价是否可以用总结格式审查这些信息。应在FDA根据510(k)拒绝受理（RTA）政策进行受理审查时进行该评价。鉴于审查特殊510(k)的时间较短，如果提交者不能在互动RTA审查确定的时限内提供总结信息，FDA会将申请转换为传统510(k)。

FDA认为，当SE决定将取决于该机构对基础数据（如图像、原始图表或细目数据）的解释时，无法对数据进行总结。例如，FDA认为，当疲劳至失效试验涉及审查图形图像以解释观察到的失效模式时，数据无法采用总结格式。在有限情况下，如果提交的是非临床性能的少量代表性图像，将适合于特殊510(k)。例如，用于证明带不透射线标记的导丝或器械的不透射线性的代表性图像可以包括在特殊510(k)中。FDA在第III.E节中包括了预期常见情况，即在不损失信息的情况下无法对数据进行总结。

FDA认为在设计控制程序下产生的风险管理活动结果（包括相关的验证和确认信息）可以用于支持在本指南所述条件下对特殊510(k)的SE确定。如附录A所述，基于制造商程序，这些信息应包括设计控制活动及验证和确认试验的简明总结，以符合21 CFR 820.30的规定。为了有足够信息来确定特殊510(k)项下的实质等同，您的总结或表格应对每个需要510(k)的变更说明具体验证和确认活动，所应用的方法如何适合该变更、验收标准、或与之前510(k)申请中试验方法的偏离或有变化，以及结果总结。当FDA认为无法对性能数据进行总结时，FDA会将申请转换为传统510(k)。这通常应发生在RTA审查期间。在这种情况下，FDA会向提交者解释性能数据不能以总结或风险分析的形式提供的原因。

根据质量体系法规的灵活性，在特殊510(k)中可以采用不同方法来总结设计控制活动以及验证和确认。可以包括有批注痕迹的软件要求说明书（SRS）和设计文件，这些文件明确记录了根据完善方法所做的变更。制造商可以包括设计失效模式与影响分析（DFMEA）等风险管理文件，以及支持验证和确认的单独总结。制造商也可以总结其风险管理活动以及验证和确认的具体内容，为FDA的实质等同确定过程提供必要信息。为了方便FDA的审查，设计控制活动以及验证和确认总结应突出并侧重于与所审查的变更有关的信息。FDA已在本指南的附录C中提供示例。

## 其它注意事项

因FDA预期在30天内审查特殊510(k)，FDA认为有些情况下不适合提交特殊510(k)，包括：

* 当器械变更评价通常涉及三个以上的科学学科（例如，生物相容性、无菌性、电磁兼容性）；
* 对于FDA指南 《单次提交中捆绑多个器械或多个适用范围》17所述多个器械的不相关变更；
* 当近期质量体系检查导致发布违规检查报告，该报告发现了与510(k)中所审查的设计变更相关的设计控制意见。如果制造商认为这些违规行为与所审查的510(k)无关，他们应提供理由说明为何该510(k)仍适合在特殊510(k)项目下审查；
* 当针对FDA通常必须审查完整试验报告以建立实质等同的情况提交特殊510(k)时，例如：
* 由临床、动物18、或尸体数据支持的适用范围变更；
* 使用新灭菌方法，如FDA指南《无菌器械上市前通知（510k）申请中无菌信息的申请和审核》所述；19

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

17 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bundling-multiple-devices- or-multiple-indications-single-submission](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bundling-multiple-devices-%20or-multiple-indications-single-submission).

18 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。如果申办方希望使用其认为合适、充分、经确认和可行的非动物试验方法，本机构鼓励申办方与本机构协商。本机构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。

19 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review- sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-%20sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled).

* 对引入初始MR条件标签的变更，或与原始510(k)中用于建立MR条件标签的试验方法的重大偏离；
* 从一次性使用改为可重复使用时应提供再加工确认或人为因素数据；以及
* 使用国际标准化组织（ISO）10993-1820的分析化学试验和/或使用ISO 10993-1721的毒理学风险评价来解决生物相容性问题。22
* 对于需要根据《FD&C法案》第510(o)节和FDA在70 FR 5691123所发布的要求提交SUD验证数据的再处理一次性使用器械（SUD），需要提交清洁、灭菌和功能性能确认数据。根据FDA指南《2002年医疗器械用户费用和现代化法案，再处理一次性使用医疗器械的上市前通知申请（510(k)）中的确认数据》，24如果再处理SUD无需确认数据，并且在其他方面适合提交特殊510(k)，再处理者可以提交特殊510(k)；以及
* 对于可能影响《FD&C法案》第510(q)节要求的可重复使用器械再处理的变更，在510(k)申请中包括再处理确认。82 FR 2680725和《再处理指南》附录E26所发布的FDA《联邦公告》通知列明了这些器械。

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

20 ISO 10993-18医疗器械生物学评价—第18部分：材料化学表征。

21 ISO 10993-17医疗器械生物学评价—第17部分：可沥滤物允许限量的确立。

22本机构认可化学信息可用于支持您生物相容性评价的另一部分（例如，说明为何无需特定生物相容性试验的理由）。可以接受使用不涉及毒理学风险评价的化学信息（如文献、安全数据表（SDS））。有关更多信息，请参见示例C.2。

23本通知已于2005年9月29日发布。

24 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-user-fee- and-modernization-act-2002-validation-data-premarket-notification](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/medical-device-user-fee-%20and-modernization-act-2002-validation-data-premarket-notification).

25本通知已于2017年6月9日发布。

26 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing-medical- devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing-medical-%20devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling).

# 附录A. 特殊510(k)的建议内容

特殊510(k)应包括：

* 封面上将申报资料清晰标识为“特殊510(k)：器械变更”；
* 已合法上市（未更改）器械的名称及批准的510(k)编号；
* 21 CFR 807.87要求的信息，包括更改器械说明、与已批准器械的比较、器械的适应症以及器械的拟修改标签。为了帮助确保FDA对所审查的器械有一个完整的了解，应包括：
* 对触发新的510（k）的提交的器械变更的详细说明。当标签或具体技术特征（如材料、尺寸）与同品种器械相比无变更时，申请应明确说明未进行任何变更；
* 以表格形式对修改器械和批准器械进行比较；
* 因器械变更，在同品种器械申请所提交内容上更新的文件（如标签、风险分析）的终版和有批注痕迹的版本；以及
* 根据FDA指南《何时针对现有器械变更提交510(k)的决定》27中的建议，将自最近获批510(k)起的其他标签或设计变更（即那些无需提交新510(k)的变更）记录为原始510(k)的一部分。
* 如果特殊510(k)包括参考资料或符合认可自愿共识标准的声明，本机构建议您参考FDA指南《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用》28；
* 设计控制活动的简明总结。附录C提供了所述示例和过去所提供的该信息表格。FDA认为设计控制活动产生的信息是21 CFR 807.87(g)所规定的“适当支持性数据”。您的风险管理文件可能已包含一些采用风险分析格式的设计控制活动。您可以将您的风险分析作为申请的附件或附录来提交，而非创建涉及所有建议内容的新表格。该总结应包括以下内容：
* 说明风险分析方法（用于评估变更对器械及其组件的影响）和分析结果；
* 识别器械变更；

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

27 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit- 510k-change-existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-%20510k-change-existing-device).

28 [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-%20consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices).

* 识别与每个器械变更相关的所有风险，包括识别因变更而视为新风险的风险；以及
* 缓解已识别风险的风险控制措施（例如，标签、验证）。
* 在风险分析的基础上，识别遵守21 CFR 820.30所需的验证和/或确认活动。该识别应包括对试验方法、验收标准和结果的总结，以及每一项均足以建立实质等同的原因。如果与之前的上市前申请相比无变更，制造商可通过提供提交材料和章节编号来引用方案和验收标准的位置。当结果本身可以被量化，提交材料应包括基本描述性统计，如数据的平均值、标准差和范围。应酌情提供试验期间观察到的方案偏离，并说明理由。在适当情况下，验证和确认总结应包括：
* 仅适用于非标准化试验方法：
* 参考现有器械所使用的方案，并说明与之前510(k)的任何差异（如方案、试验条件、预定验收标准、样本量）。如果进行了方案变更，结果总结应说明试验方法、验收标准和结果支持实质等同的原因。
* 对于FDA认可标准所述的试验方法：
* 交叉引用特殊510(k)的相关部分，其中根据《FD&C法案》第514(c)节提交了符合性声明（DOC）。这也应包括或交叉引用ISO/IEC 17050-229规定的适用补充文件，以支持DOC；或
* 如果未提交DOC，共识标准的通用依据应包括基本信息或数据以支持说明该标准是如何使用的。对于特殊510(k)，依靠通用共识标准的提交者应提供带偏离的方法说明、选定选项和选择理由、验收标准和结果总结。有关使用自愿共识标准的更多信息，请参见FDA指南《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用》30。
* 适用范围表（FDA表格3881）；31以及
* 由制造商指定的设计控制活动负责人员签署的声明，其中包括：
* 按照风险分析要求，本次申报的所有验证与确认活动均由指定个人执行，且结果表明符合预定验收标准的声明；以及

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

29 ISO 17050-2符合性评估 - 第2部分：一般要求和支持性文件的支持性文件。

30 [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-%20consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices).

31 <https://www.fda.gov/media/86323/download>.

* 一份说明提交者已遵守且目前未违反21 CFR 820.30所规定的设计控制程序要求，并且记录可应要求提供审查的声明。

# 附录B. 变更示例

这些示例的目的是解释说明，可能不包括每个变更的所有详情。这些例子用于帮助FDA工作人员和行业确定哪些变更可作为特殊510(k)提交资料。

**示例B.1**

**变更：**提交者想变更其二维胸部X射线图像处理软件，增加一个突显肺部结节的功能。提交者还要求修改其适用范围，以描述该软件的性功能，目前可对结节信息进行定量和定性。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应提供临床试验，以支持此类适用范围变更的上市许可，以评价该软件在有无肺部结节的患者身上的性能。该临床试验应证明该软件能够对结节信息进行成功定量和定性。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

否。同品种器械的申请中没有确定用于评价肺部结节的完善方法、共识标准或在公共领域发表以解决适用范围变更的广泛可用和接受方法。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

不适用。

**决定：**无法在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.2**

**变更：**提交者希望为其用于治疗阻塞性睡眠呼吸暂停患者的双水平气道正压（BiPAP）器械增加无线控制功能。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。同品种器械不包含也未经过无线功能试验。如FDA指南所述《医疗器械中的射频无线技术》32，应进行验证和确认，以确保BiPAP具有可接受的无线服务质量、共存性、网络安全，并在其预期使用环境中维持EMC。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

国际电工委员会（IEC）60601-1-233和美国医疗仪器促进协会（AAMI）技术信息报告（TIR）6934可用于支持EMC和无线共存。然而，在FDA认可自愿共识标准或制造商之前的510(k)中，并没有完善方法来评价这种BiPAP增加无线控制的方法。试验方法因器械的预期用途和使用环境所需的无线服务质量而不同。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

不适用。

**决定：**无法在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.3**

**变更：**提交者希望修改其传递照明和激光能量进行光凝的一般适用范围，以包括治疗视网膜病变的具体临床应用。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。通常会提供临床试验，以支持此类适用范围变更的上市许可。所要求的适用范围变更目前识别了一种特定疾病状况。临床输出已从一般血管凝固变为治疗视网膜病变。应进行临床试验以评价新结果（如视力损伤的减少），而同品种器械评价成功血管凝固的一般结局。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

否。在同品种器械申请或共识标准中没有已识别的完善方法来评价该器械的临床终点。实质等同的确定取决于对基本临床性能数据的审查。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

不适用。

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

32 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/radio-frequency-wireless- technology-medical-devices-guidance-industry-and-fda-staff](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/radio-frequency-wireless-%20technology-medical-devices-guidance-industry-and-fda-staff).

33 IEC 60601-1-2医用电气设备 - 第1-2部分：基本安全和基本性能的通用要求并列标准：电磁干扰：要求和测试。

34 AAMI TIR69医疗器械和系统射频无线共存的风险管理。

**决定：**无法在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.4**

**变更：**提交者目前上市了一种已获批准与其气管内插管联合使用的心输出量监测器。提交者要求批准修改适用症，以便提交者的心输出量监测器可以与其经510(k)批准的气管内插管联合使用，该气管内插管还包括用于感应的集成电极。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应完成验证，以证明新识别的插管可通过阻抗心动描记术进行心输出，如同气管内插管与监测器联合使用一样安全有效，并且监测器和气管内插管均能继续发挥预期功能。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。由于验证变更的台架试验使用与同品种器械相同的方案，并且方法和验收标准未变更，因此该方案视为完善方法。此外，这种特定插管和监测器的连接方式已包括在该器械的其他已批准510(k)申请中，并且提交者在其提交材料中提及这些器械。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。方案、方法和验收标准与评价变更时使用的同品种器械申请相比未变更。现有方法适合于评价该变更，因为器械预期监测及显示相同的心输出量参数。每项试验均提供验收标准和结果总结。可以对结果进行总结，因为SE确定并不取决于机构对基础数据（如图像、原始图表或细目数据）的解释。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.5**

**变更：**该公司请求批准将其经皮电神经刺激（TENS）器械标签中确定的使用环境从仅限专业医疗机构使用变更为专业医疗机构和家庭两用。该设备预期在医生或执业医疗保健专业人士的指导下使用。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。有针对家庭使用的不同电气安全和电磁兼容性（EMC）验收标准。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。例如，FDA认可的标准方法美国国家标准协会（ANSI）/AAMI ES60601-135和IEC 60601-2-1036涉及基本安全和基本性能、EMC（IEC 60601-1-237）和家用器械的基本安全（ANSI/AAMI HA60601-1-1138或IEC 60601-1-1139），以及国际无线电干扰特别委员会（CISPR）1140的1组和B类发射限制。制造商提供其基本性能声明和相关器械特定验收标准。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。已识别所用特定标准。以表格形式对验收标准和结果进行总结。对所有超出验收范围的结果或与同品种器械不同的结果进行说明。可以对结果进行总结，因为SE确定并不取决于机构对基础数据（如图像、原始图表或细目数据）的解释。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.6**

**变更：**提交者要求批准上市经伽马辐照最终灭菌的金属骨螺钉，骨螺钉之前仅在非无菌状态下供应，并由终端用户进行灭菌。适用范围和结构材料与制造商现有器械的批准相比保持不变。

相关问题：

A - 是否对制造商的自有器械进行变更？

是，提交者是同品种器械的制造商。

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

35 ANSI/AAMI ES60601-1医用电气设备 – 第1部分：基本安全和基本性能的通用要求。

36 IEC 60601-2-10医用电气设备 – 第2-10部分：神经和肌肉刺激器的基本安全和基本性能专用要求。

37 IEC 60601-1-2医用电气设备 – 第1-2部分：基本安全和基本性能一般要求并列标准：电磁干扰：要求和测试。

38 ANSI/AAMI HA60601-1-11医用电气设备 – 第1-11部分：基本安全和基本性能的通用要求 – 并行标准：家用医疗环境下使用的医用电气设备和医用电气系统的要求。

39 IEC 60601-1-11医用电气设备 – 第1-11部分：基本安全和基本性能的通用要求 – 并行标准：家用医疗环境下使用的医用电气设备和医用电气系统的要求。

40 CISPR 11工业、科学和医疗设备 – 射频干扰特性-限值和测量方法。

B - 是否需要性能数据来评价该变更？

是。提交者应包括对生物相容性、无菌性、热原性、包装完整性和有效期的评价，以支持拟定变更。基于提交者提出的科学理由，即伽马辐照不会影响该金属器械的材料组成或特性，因此无需进行非临床试验来解决该器械在生物相容性、无菌性、包装和有效期之外的性能。根据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》41，提交者提供了有效的科学理由，支持无需进一步进行生物相容性试验来解决这一变更。

C - 是否有评价该变更的完善方法？

是。FDA指南《无菌器械上市前通知（510k）申请中无菌信息的申请和审核》42指出，伽马辐照是一种既定灭菌方法、既定A类方法。FDA认可标准ISO 11137-143和ISO 11137-244可用于支持灭菌确认。可使用FDA指南文件《无菌器械上市前通知（510k）申请中无菌信息的申请和审核》45、《热原和内毒素试验：问与答》46以及FDA认可版ANSI/AAMI ST7247和美国药典（USP）49所述方法中讨论的建议来评价热原性。可通过使用美国试验与材料协会（ASTM）F198049进行加速老化来评价该变更的包装完整性和有效期，并分别使用ASTM F1886/F1886M50、ASTM F209651和ASTM F88/F88M52中识别的方法进行目视完整性、密封完整性和密封强度的包装完整性试验。

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

41 [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-%20iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and).

42 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review- sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-%20sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled).

43 ISO 11137-1医疗保健产品的灭菌 - 辐射 - 第1部分：医疗器械灭菌工艺的开发、确认和常规控制要求。

44 ISO 11137-2医疗保健产品灭菌 - 辐射 - 第2部分：建立灭菌剂量。

45 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review- sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-%20sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled).

46 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pyrogen-and-endotoxins- testing-questions-and-answers](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pyrogen-and-endotoxins-%20testing-questions-and-answers).

47 ANSI/AAMI ST72细菌内毒素 - 试验方法、常规监测和批检测的替代方法。

48 USP医疗器械 - 细菌内毒素和热原试验。

49 ASTM F1980医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南。

50 ASTM F1886/F1886M用目视检查测定医疗包装密封完整性的标准试验方法。

51 ASTM F2096，通过内部加压（气泡试验）检测医疗包装总泄漏的标准试验方法。

52 ASTM F88/F88M软性屏障材料的密封强度标准试验方法。

D - 能否以总结或风险分析的形式审查数据？

是。方法是标准化方法且可以对结果进行总结，因为实质等同确定并不取决于机构对基础数据（如图像、原始图表或细目数据）的解释。FDA指南《无菌器械上市前通知（510k）申请中无菌信息的申请和审核》53讨论了如何在510(k)申请中总结灭菌确认、包装完整性和热原性信息。

决定：可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.7**

**变更：**提交者希望增加其仅接收磁共振（MR）线圈的通道数。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。根据FDA指南《磁共振诊断器械的上市前通知申请》54，应该为增加的线圈数量提供性能试验，以解决图像质量指标和表面加热造成的患者安全问题。对于仅接收线圈，应包括信噪比、图像均匀性和线圈表面加热评价。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。有MR器械的标准试验方法，如FDA认可共识标准美国国家电气制造商协会（NEMA）MS 955和NEMA MS 656。同品种器械使用了相同标准、方案和验收标准。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。可对方法进行总结，并以总结格式获得每项试验的结果，因为SE确定并不取决于机构对基础数据（如图像、原始图表或细目数据）的解释。虽然包括一小部分代表性样本图像，但制造商并未包括FDA评价实质等同所需的完整图像数据集。相反，制造商提供了一份来自美国委员会认证放射科医生的声明，证明该器械产生的图像质量足以用于诊断。

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

53 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review- sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-%20sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled).

54 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-premarket- notifications-magnetic-resonance-diagnostic-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-premarket-%20notifications-magnetic-resonance-diagnostic-devices).

55 NEMA MS 9诊断磁共振图像用相控阵线圈表征的标准出版物。

56 NEMA MS 6诊断磁共振成像中单通道非容积线圈的信噪比和图像均匀性确定。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.8**

**变更：**提交者希望将新H7N9流感病毒株的分析敏感性数据添加至其诊断试验中。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应提供分析反应性试验，以解决将新菌株的分析敏感性数据加入标签的问题。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。在收集和评价数据时使用与原始申请相同的方案。验收标准与原始器械所用的标准未变更。无需其他评价类型。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。可以对结果进行总结，因为实质等同确定并不取决于机构对基础数据（如图像、原始图表或细目数据）的解释。此外，方法和验收标准与等同试验相比未变更。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.9**

**变更：**提交者希望将其刀状骨内牙种植体的标签从“未评价的MRI安全性”改为“MR条件性”。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。为含金属组件的器械寻求MR条件性标签的制造商应提供支持实质等同的非临床性能试验。FDA指南文件《确立磁共振（MR）环境中无源植入物的安全性和兼容性》57提供了此类试验的建议。

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

57 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and- compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-enviroment](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and-%20compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-enviroment)

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。有针对无源植入物的MR兼容性试验的FDA认可自愿共识标准，如ASTM F250358、ASTM F205259、ASTM F221360、ASTM F218261和ASTM F211962。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

否。虽然所有试验方法均有共识标准，但是FDA不认为可以总结这些数据，因为实质等同确定将取决于FDA对支持MR条件性标签的基础数据的解释。这包括对标准中特定器械通过/未通过标准的解释以及标准中未涉及的结果。这作为一种可能无法总结数据的预期常见情况在第III.E节中有所提及。

**决定：**无法在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.10**

**变更：**提交者希望将其MR条件性刀状骨内牙种植体的尺寸从4 mm长增加至5 mm长。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。FDA在21 CFR 872.3640(b)(2)(i)-(ix)中指定了必须解决的刀状骨内牙种植体的特殊控制，包括疲劳、腐蚀、生物相容性评价、无菌性以及MR环境中的器械评价等性能试验。FDA指南文件《确立磁共振（MR）环境中无源植入物的安全性和兼容性》63建议制造商在为含金属组件的器械寻求MR条件性标签时应提供非临床性能试验以支持实质等同。制造商还提交了一份基于科学理由的生物相容性评价。

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

58 ASTM F2503标记医疗器械及其它物品在磁共振环境中安全性的标准规程。

59 ASTM F2052磁共振环境下医疗器械磁感应位移力测量的标准试验方法。

60 ASTM F2213测量磁共振环境中无源植入物上磁感应扭矩的标准试验方法。

61 ASTM F2182磁共振成像期间测量无源植入物上或附近射频感应致热的标准试验方法。

62 ASTM F2119评价无源植入物MR图像伪影的标准试验方法。

63 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and- compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and-%20compatibility-passive-implants-magnetic-resonance-mr-environment).

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

有针对无源植入物的MR兼容性试验的FDA认可自愿共识标准，如ASTM F250364、ASTM F205265、ASTM F221366、ASTM F218267和ASTM F211968。还有针对骨内牙种植体疲劳试验的FDA认可自愿共识标准，如ANSI/美国牙科协会（ANSI/ADA）第127号标准69和ISO 14801标准70，以解决器械性能问题。此外，ISO 14801和ANSI/ADA第127号标准适用于所有牙种植体。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。有试验方法的共识标准以及参考用指南文件。疲劳试验可以采用总结格式，因为尺寸变更无需方案或验收标准偏离。此外，尺寸变更（4 mm到5 mm）无需临床或动物数据。由于无实质性变更，且1 mm尺寸变更预计不会变更器械在磁共振兼容性方面的安全性，且方案和验收标准也未变更，因此MR试验结果可以采用总结格式，因为实质等同确定并不取决于机构对基础数据（如图像、原始图表或细目数据）的解释。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.11**

**变更：**提交者建议变更用于粪便潜血横向流动免疫分析用试验盒的形状。与同品种器械相比，新试验盒采用较长和较薄的外壳设计。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应使用同品种器械和候选器械进行方法比较研究，以测量预期使用人群的患者样本。

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

64 ASTM F2503标记医疗器械及其它物品在磁共振环境中安全性的标准规程。

65 ASTM F2052磁共振环境下医疗器械磁感应位移力测量的标准试验方法。

66 ASTM F2213测量磁共振环境中无源植入物上磁感应扭矩的标准试验方法。

67 ASTM F2182磁共振成像(MRI)时无源植入物上或周围组织射频(RF)致热的试验方法。

68 ASTM F2119评价无源植入物MR图像伪影的标准试验方法。

69 ANSI/ADA第127号标准骨内牙种植体疲劳试验。

70 ISO 14801牙科学 - 种植体 - 骨内牙种植体动态疲劳试验。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。提交者在其提交材料中声明，所使用的试验方法与评价同品种器械的方法相同。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。鉴于本次申请所使用的试验方法与同品种器械申请所使用的试验方法相同，因此采用风险分析来评价该变更对器械及其组件的影响。可审查方法比较研究的结果是否符合预定验收标准，以及包括观察到的假阳性和假阴性率的研究结果总结。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.12**

**变更：**提交者希望变更其非处方药（OTC）人绒毛膜促性腺激素（hCG）尿液妊娠试验器械，增加一个吸收性样品应用头，并变更使用说明书以规定使用后三至十分钟内应读取结果，而非五分钟。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应提供分析确认研究和临床非专业用户研究，以证明器械性能与同品种器械基本等同。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。用于分析确认和临床研究（方法比较研究和非专业用户研究）的方案与提交者自己提交的同品种器械510(k)申请中FDA接受的方案一致。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。对于分析确认和临床确认研究，机构对实质等同性的确定依赖于明确的验收标准，这些标准足够具体，以评价器械是否具有与其同品种器械实质等同的性能。对于分析方法比较研究，可将结果作为假阳性和假阴性率总结进行审查。对于临床非专业用户研究，可在研究方案中充分描述患者群体信息，可将结果作为所申报器械和同品种器械之间的一致率总结进行审查。这些评价无需审查研究细目数据。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.13**

**变更：**提交者希望扩大其OTC血糖仪可测量血样的血细胞比容范围，并变更其器械外壳设计和所用材料。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是，提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应进行分析确认，以评价扩大的血细胞比容范围对器械性能的影响。消毒效果研究和清洁消毒稳健性研究应评价是否能充分清洁和消毒新外壳设计和材料。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。FDA指南文件《非处方药使用的自测血糖试验系统》71和《处方药使用的血糖监测试验系统》72包括对血细胞比容范围评价、消毒效果以及清洁消毒稳健性试验方法的建议。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。对于这些分析确认研究，机构对实质等同性的确定依赖于完善验收标准，这些标准足够具体，以评价器械是否具有与其同品种器械实质等同的性能。对于血细胞比容和清洁消毒稳健性研究，可审查测量偏离的汇总结果。对于消毒效果研究，可将结果作为通过/未通过总结进行审查，与预定病毒灭活验收标准进行比较。这些评价无需审查研究细目数据。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.14**

**变更：**提交者希望变更免疫球蛋白轻链特异性测定说明书中的参考范围部分，增加κ-λ游离轻链比率的正常范围。提交者预期不变更其适用范围或器械设计。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是。提交者是同品种器械的制造商。

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

71 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/self-monitoring-blood- glucose-test-systems-over-counter-use-0](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/self-monitoring-blood-%20glucose-test-systems-over-counter-use-0).

72 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/blood-glucose-monitoring- test-systems-prescription-point-care-use](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/blood-glucose-monitoring-%20test-systems-prescription-point-care-use).

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应完成对相关样本的试验，以确定试验结果的正常范围。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。可根据临床和实验室标准协会（CLSI）EP28-A3c73的FDA认可版进行参考范围研究。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。可对新参考范围研究中所用样本的受试者人口统计信息和汇总统计（如平均数、中位数和范围）的总结进行审查。

决定：可在特殊510(k)中审查变更。

**示例B.15**

**变更：**提交者希望变更特定细菌病原体的脱氧核糖核酸（DNA）探针的阈值，以解决客户反馈。阈值变更提高了确定检测结果是否为阳性的严格程度，以减少潜在假阳性，并作为减轻客户中心的变异性的预防措施。测定试剂或程序无变更。

**相关问题：**

A - *是否对制造商的自有器械进行变更？*

是。提交者是同品种器械的制造商。

B - *是否需要性能数据来评价该变更？*

是。应进行分析试验，包括现有数据的重新分析和新性能“湿”试验，以证明测定性能不受变更的负面影响。

C - *是否有评价该变更的完善方法？*

是。分析试验方法和验收标准与同品种器械的申请相同。

D - *能否以总结或风险分析的形式审查数据？*

是。对有限分析性能试验的总结审查足以确定分析性能不受变更的负面影响。

**决定：**可在特殊510(k)中审查变更。

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

73.CLSI EP28-A3c定义、建立和验证临床实验室中的参考区间。

# 附录C. 设计控制活动总结的示例

本节提供了可用于支持特殊510(k)的设计控制活动总结样例。由于设计控制和质量体系法规本身的灵活性，该总结可能因制造商的内部程序而不同。这些示例旨在展示之前通过的特殊510(k)提交所使用的不同格式。

**示例C.1**

在所审查的510(k)中，制造商要求批准变更其泪道支架以去除一个金属环，变更支架导管的形状，并变更亲水涂层的表面积。制造商的设计控制说明描述了其使用内部设计控制程序和FDA认可版ISO 1497174所述故障树分析进行风险分析，以评价这些变更对所申报器械的影响。制造商在特殊510(k)的附件中包括了他们针对该设计变更的故障树分析，以识别危险情况、原因、风险控制措施，以及风险控制措施实施前后的可接受性。制造商解释称所用方案、试验方法和验收标准与同品种器械申请相同，并参考了之前申请中的适用章节。风险分析确定了建立实质等同所需的验证和确认活动，并在下表中总结了这些信息：

**表1.假设泪道支架的设计控制活动总结示例**

| **器械变更** | **风险** | **验证/确认方法** | **验收标准** | **结果总结** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 去除环 | * 组织受损 * 用探针插入时器械损伤，导致患者治疗延迟 | 用探针进行穿刺试验  （方案和验收标准与Kxxxxxx相同，无任何偏离） | 断裂载荷应大于9 N | 通过（12/12）  平均值：15.0  标准偏离：0.39  范围：14.4-15.6 |
| 外形改变 | * 组织受损 * 器械损伤导致患者治疗延迟 | * 用探针进行模拟插入试验 * 用探针进行弯曲试验   （方案和验收标准与Kxxxxxx相同，无任何偏离） | 对于这两项试验，目视检查应证明器械可以无损插入。 | 两项试验均通过（20/20） |

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

74.ANSI/AAMI/ISO 14971医疗器械 - 风险管理对医疗器械的应用。

| **器械变更** | **风险** | **验证/确认方法** | **验收标准** | **结果总结** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 亲水涂层表面积变更 | * 插入困难导致患者治疗延迟 * 导管异常导致组织损伤 | * 用模拟泪道进行插入试验 * 目视检查   （方案和验收标准与Kxxxxxx相同，无任何偏离） | * 模拟插入后无视觉损伤 * 在显微镜下未见到泪滴、外部物质或异常情况 | * 通过（15/15） * 通过（10/10） |
|  | 材料涂层面积和几何变更引起的不良组织反应。 | 符合《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》（CDRH的生物相容性指南）75中建议的生物相容性评价。  具有类似接触类型和持续时间、更大表面积、相同配方以及由同一器械制造商处理的另一个器械的所有生物相容性试验。 | 结构材料和制造材料未引入引起生物相容性问题的化学品。 | 因为器械未引入生物相容性风险，因此无需进行生物相容性试验。 |
| 结构材料和制造材料未引入引起材料介导型热原性问题的化学品。 | 因为器械未引入材料介导型热原性风险，因此无需进行材料介导型热原性试验。 |

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

75 [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-%20iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and).

**示例C.2**

在所审查的510(k)中，制造商要求修改神经外科用自锁式牵引器的一次性护套几何设计和结构材料的批准。制造商的设计控制说明描述了提交材料中包括设计失效模式与影响分析（DFMEA）。根据其风险管理程序，制造商确定其设计投入、已识别风险及其评价、风险控制措施和剩余风险。风险分析确定了验证和确认活动，并在该表中进行了总结：

**表2.假设护套的设计控制活动总结示例**

| **器械变更** | **风险** | **验证/确认方法** | | **验收标准** | **结果总结** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 材料变更为聚乙烯 | 材料变更引起的不良组织反应 | 根据CDRH生物相容性指南76中的建议进行生物相容性评价。根据本机构的风险管理程序，对一些终点重复进行生物相容性试验。 | 采用ISO最小必需培养基（MEM）洗脱法的细胞毒性（ISO 10993-5）77。  该方案使用与同品种器械相同的供试品制备和浸提条件（含10%血清的MEM，37ºC，24小时，表面积/体积比为6 cm2/ml），进行适当控制，浸提物的储存时间不超过24小时，且浸提物未被变更（如过滤或调整pH值）。这些试验条件与同品种器械相同，浸提物未见变色、浑浊或颗粒物，且未偏离/修改方案。 | 反应性等级应为0，与同品种器械相同。 | 在48小时进行的三次重复试验中，没有证据表明试验提取物引起细胞溶解或毒性（等级=0）。  乳胶阳性对照品 = 3级高密度聚乙烯阴性对照品 = 0级  该供试品无细胞毒性。 |

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

76《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》可在以下网站查阅：https://www.fda.gov /regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and.

77 ISO 10993-5医疗器械生物学评价 - 第5部分：体外细胞毒性试验。

| **器械变更** | **风险** | **验证/确认方法** | | **验收标准** | **结果总结** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | 采用皮内反应性方法的刺激性（ISO 10993-10）78。  该方案使用与同品种器械相同的供试品制备和浸提条件（盐水和芝麻油浸提物溶剂，50℃，72小时，表面积/体积比为6 cm2/ml），进行适当控制，浸提物的储存时间不超过24小时，且浸提物未被变更（如过滤或调整pH值）。这些试验条件与同品种器械相同，浸提物未见变色、浑浊或颗粒物，且未偏离/修改方案。 | 供试品和对照品的平均反应分数之差应≤1.0，与同品种器械相同。 | 极性浸提物在24、48和72小时时未显示出刺激性（0级），非极性浸提物显示最小刺激性（0/1级），这与阴性载体对照品结果一致。  盐水载体对照品=所有时间点均为0级芝麻油载体对照品 = 所有时间点均为0/1级  在任何试验或对照动物中均未发现不良体内结果。  该供试品无刺激性。 |

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

78 ISO 10993-10医疗器械生物学评价 - 第10部分：刺激与皮肤致敏试验。

| **器械变更** | **风险** | **验证/确认方法** | | **验收标准** | **结果总结** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | 采用豚鼠最大限度试验的敏化作用（ISO 10993- 10）79。  该方案使用与同品种器械相同的供试品制备和浸提条件（盐水和芝麻油浸提物溶剂，50ºC，72小时，表面积/体积比为6 cm2/ml），进行适当控制，浸提物的储存时间不超过24小时，且浸提物未被变更（如过滤或调整pH值）。这些试验条件与同品种器械相同，浸提物未见变色、浑浊或颗粒物，且未偏离/修改方案。 | 在试验动物和对照动物中均为0级，与同品种器械相同。 | 所有供试品的极性和非极性浸提物在24小时和48小时时均为0分，这与阴性对照品一致。浸提物未见变色或颗粒物。  该供试品是非致敏剂。 |
| 急性全身毒性  审查人：  1）文献；以及  2）符合29 CFR 1910.1200附录D80的SDS。 | 结构材料和制造材料未引入引起急性全身毒性的化学品。SDS符合29 CFR 1910.1200的内容。 | 因为器械未引入急性全身毒性风险，因此无需进行急性全身毒性试验。分析化学试验和毒理学风险评价均未用于支持该理论依据。 |

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

79 ISO 10993-10医疗器械生物学评价 - 第10部分：刺激与皮肤致敏试验。

80有关安全数据表的更多信息，请参见77 FR 17574。

| **器械变更** | **风险** | **验证/确认方法** | | **验收标准** | **结果总结** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  | 材料介导的热源性  具有类似接触类型和持续时间、更大表面积、相同配方以及由相同器械所有者处理的另一个聚乙烯器械的材料介导型热原性试验。 | 结构材料和制造材料未引入引起材料介导型热原性问题的化学品。 | 因为器械未引入材料介导型热原性风险，因此无需进行材料介导型热原性试验。分析化学试验和毒理学风险评价均未用于支持该理论依据。 |
| 患者感染  器械故障导致患者受伤或手术延迟。 | 使用符合ISO 11137-1且无偏离的既定方法（伽马辐照）完成灭菌确认。81  灭菌确认方法是指根据AAMI TIR33的规定，在无菌保证水平（SAL）为10-6的情况下进行最大验证剂量（VDmax）。82包装完整性试验也采用与同品种器械一致的方法进行（密封完整性、染料渗透和目视检查）。 | | 器械应保持包装完整性，并具有10-6的SAL。 | 包装完整性试验结果显示全部通过（各试验n=30）。通过了生物负载测试。灭菌确认确定SAL为10-6。 |
| 几何设计变更 | * 器械损坏导致患者受伤或手术延迟。 | 规格审查和尺寸分析。 | | 尺寸验证应证明护套的几何变更不影响阻塞器的使用。 | 通过（n=20） |

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

81 ISO 11137-1医疗保健产品灭菌 - 辐射 - 第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求。

82 AAMI TRI33－卫生保健产品的灭菌－辐照－所选择的灭菌剂量的证实－方法VDmax。

| **器械变更** | **风险** | **验证/确认方法** | **验收标准** | **结果总结** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | * 几何形状变更引起的不良组织反应。 | 设计确认，以确认护套继续满足制造商定义的用户要求。对潜在用户进行了模拟使用试验，以确认该器械能够实现其预期用途。（方案和验收标准与Kxxxxxx相同，无任何偏离） | 护套应能与第三方附件联合使用，并能接触标签中确定的组织。 | 通过 |
| 植入和血栓形成根据CDRH的生物相容性指南83（附件A，表A.1）审查几何变更，以确定该器械类型/接触时间是否建议植入或血栓形成（可受几何形状影响）。 | 对于与组织或骨骼接触时间<24小时的外部沟通器械，表A.1表明无需进行植入和血栓形成性评价。 | 无需进行其他生物相容性评价，以评价几何变更对生物反应的影响。 |

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

83《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》可在以下网站查阅：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and>.