# 血液透析用植入式血液通路器械

**行业及食品药品监督管理局工作人员指南**

#### 文件发布于2016年1月21日。

#### 本文件草稿发布于2013年6月28日。

关于本文件的问题，请电301-796-7030联系生殖、胃肠肾脏及泌尿系统器械部，301-796-7030和Frank Hurst，MD（301）796-5960或发送邮件至frank.hurst@fda.hhs.gov。

#####

**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**器械评价办公室**

**生殖、胃肠肾脏及泌尿系统器械部**

**前言**

**公开评论**

为便于本机构收集评论和建议，可随时将电子评论提交至http://www.regulations.gov。书面评论可提交至食品药品监督管理局案卷管理科（5630 Fishers Lane，ROOM 1061（HFA-305），Rockville，MD，20852）。所有评论应注明案卷编号FDA-2013-D-0749。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。您还可以向CDRH-Guidance@fda.hhs.gov发送电子邮件请求以获取本指南副本。请使用文件编号1781来注明您所要求获得的指南。

## 目录

[I. 引言 1](#_Toc499129118)

[II. 背景 1](#_Toc499129119)

[III. 范围 2](#_Toc499129120)

[IV. 510（k）申报建议 2](#_Toc499129121)

[A. 器械描述 2](#_Toc499129122)

[B. 器械材料 5](#_Toc499129123)

[C. 生物相容性 5](#_Toc499129124)

[D. 性能测试–台架试验 6](#_Toc499129125)

[E. 无菌性与有效期 8](#_Toc499129126)

[F. 广义标签 10](#_Toc499129127)

[G. 动物与临床试验 12](#_Toc499129128)

[(1) 性能试验–动物 12](#_Toc499129129)

[(2) 性能试验–临床 12](#_Toc499129130)

[H. 特殊考虑 13](#_Toc499129131)

[(1) 皮下导管 13](#_Toc499129132)

[(2) 涂层 14](#_Toc499129133)

[(3) 动静脉（A-V）分流管（带血管尖端） 15](#_Toc499129134)

[附录A 17](#_Toc499129135)

# 血液透析用植入式血液通路器械

**行业及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或管理局）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。如果您想讨论另一种方法，请联系本指南标题页上列出的负责本指南的FDA人员。***

## 引言

本指导性文件提供了关于遵循作为血液透析用植入式血液通路器械被重新分为II类的一部分颁布的特殊控制（特殊控制）的建议。[[[1]](#footnote-1)](#_bookmark2) 这些器械预期为患者提供血液透析通路。

FDA的指导性文件（包括本指南）不确定强制性法律责任。相反，指南描述了管理局目前关于该主题的思考，除非引用了特定法规或法令要求，否则应仅视作建议。管理局指南中使用*“应当”*一词意味着推荐或建议，并非要求。

## 背景

FDA已颁布将修订前为III类器械的血液透析用植入式血液通路器械重新归为II类器械（特殊控制）且受上市前通知的约束的最终裁定。FDA根据关于该器械的新信息依照联邦食品、药品与化妆品法案（FD&C法案）最终确定重新分类。本指导性文件旨在提供关于如何遵守21 CFR 876.5540 (b)（1）中规定的特殊控制的建议，并注明建议在510（k）中提供的提交给FDA的信息，以证实已满足特殊控制。指南中全文以*“斜体字”*注明特殊控制的要求。

该文件补充了其他关于上市前通知【510（k）】申请特定内容要求的FDA文件。您还应参照21 CFR 807.87与FDA指南“传统与节略的510（k）格式”（[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm)0 [84365.htm）。](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm)

## 范围

本文件范围局限于受21 CFR § 876.5540 (a)（1）监管的血液透析用植入式血液通路器械，产品代码在下表中列出：

|  |  |
| --- | --- |
| **产品代码** | **名称** |
| FIQFKWLFJMSDNYUPKI | A-V分流管血管尖端锁骨下导管植入式血液透析导管植入式带涂层血液透析导管全皮下植入式血液透析导管 |

超出该分类规定子部分范围的植入式血液通路器械不在本指南范围内。

## 510（k）申报建议

以下章节提供了关于包含在血液透析用植入式血液通路器械510（k）申报中信息的建议。这些建议包括遵守特殊控制的建议。

### 器械描述

21 CFR § 876.5540中将血液透析用植入式血液通路器械描述为一种预期提供患者血液通路以进行血液透析或其他慢性用途的器械。被用于血液透析时，它是人工肾脏系统的一部分，用于治疗肾功能衰竭或毒血症患者，为血液透析提供血液通路。

依照21 CFR § 876.5540 (a)（1）定义，植入式血液通路器械是一种处方器械，由各种软质或硬质导管组成，例如导管或套管，经手术植入适当血管，可能穿过皮肤，预期在体内保留30天或更久。这种通用类型器械包括各种导管、分流管和专门为提供血液通路设计的连接管，例如带Cuff的单腔与双腔导管、全皮下入口导管系统和A-V分流套管（带血管尖端）。植入式血液通路器械可能还包含涂层或粘合剂，可提供其他器械功能。

我们建议依照法规和第III节“范围”中所述产品代码识别器械。依照21 CFR 807.87，还必须识别器械常用名（如双腔血液透析导管）以及商品名或专有名。我们建议您同时提供以下信息：

1. 分类名称（例如血液通路器械）；
2. 所有型号列表（若已知）；
3. 器械建议预期用途的清楚描述
4. 您认为监管器械和任何部件／配件的CFR分类法规编号。

器械描述应包含申报内容中包含的各种型号的带标图示和规格（例如长度，内、外直径，法国尺寸，袖带位置，连接管[[2]](#footnote-2)，拉伸长度，孔直径与位置）。物理描述应包含：

1. 总体器械系统描述，包括配件、图片、样品（若可行）和工程图示；
2. 导管系统单个部件的功能描述（包括规格，若适用）；和
3. 放置导管或分流管可能使用的配件描述。任何有与申报导管系统共同使用标签的配件器械应处于目前可与此类血液透析导管系统共同使用的上市状态，或处于作为提议导管系统的510（k）申报的一部分状态。应提供能够确定实质等同性的配件器械的相关信息。

510（k）应包括申报器械与合法上市器械的对比，后者通常称作“指定器械”。[[3]](#footnote-3)

FDA建议以清楚易懂的方式提供所有比较，例如以表格形式列出申报器械与指定器械在预期用途、技术特征、性能规格和其他确定申报器械与指定器械之间实质等同性需要的重要信息等方面的相似与不同之处。

510（k）应注明与申报器械对比的指定器械。510（k）中应尽可能多地提供关于指定器械的信息，例如专用名与常用名、制造商、型号、510（k）参照编号、修订前状态[[4]](#footnote-4)（即1976年5月28日之前在美国上市）等。

应提供信息描述申报器械与指定器械的相似与不同之处（21 CFR 807.87（f）），只要可能，最好使用并排比较。

申报器械与指定器械之间对比应至少包括以下信息：

1. 预期用途／使用适应证包括（视情况而定）：
	1. 器械一般用途（例如血液透析治疗用血液通路）
	2. 使用部位（例如颈内静脉、股骨、锁骨下、经肝、经腰）；
	3. 导管长度与直径；
	4. 使用时间（例如长期【>30天】）；和
	5. 使用条件（例如急性肾衰竭，慢性肾衰竭）。
2. 所用材料，包括各器械部件的供应商、材料名称和材料标准编号，适当时包括：
	1. 导管腔与延长管；
	2. 夹子；
	3. 袖带；
	4. 鲁尔接口适配器（血管管路连接器）；
	5. 接口；
	6. 缝线翼；
	7. 端帽；
	8. 涂层；
	9. 粘合剂；和
	10. 着色剂或印墨。
3. 性能规格
4. 设计参数，包括：
	1. 导管类型；
	2. 袖带数量；
	3. 外径与内径；
	4. 长度；和
	5. 缝合器信息。

### 器械材料

FDA已制定要求“必须提供材料名称和指定标准编号”的特殊控制*（21 CFR 876.5540（b）（1）（i））。*

建议：如上述A节“器械描述”中规定，510（k）中应提供用于制造血液透析管路全部部件的所有材料的标识，包括全部着色剂（印墨、染料、标记等）、塑化剂（包括二（2-乙基己基）邻苯二甲酸或DEHP）、乳化剂、脱模剂、添加剂或涂层（进一步讨论见第I节“特殊考虑–涂层”）。我们建议您根据其直接或间接接触循环血液将这些材料分组。如第A节“器械描述”中讨论，您应提供申报材料与指定器械材料的详细对比。

### 生物相容性

FDA已制定要求“必须证明接触人体器械的部件具有生物相容性”的特殊控制*（21 CFR 876.5540（b）（1）（i））。*

建议：应当按照题为"国际标准ISO-10993的使用，‘[医疗器械生物学评价，第1部分：评价与检验](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080735.htm)’的ODE一般项目备忘录#G95-1（1995）（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm> 080735.htm）建议，对于所有接触患者的材料，提供关于无菌成品的适当生物相容性测试。血液透析管路被视为“外部交通器械”、“循环血液”、“永久性接触-（C类）”。

若不能确定与申报器械使用相同材料并具有类似接触部位／时间及预期用途的合法上市指定器械，我们建议您实施并提供生物相容性风险评估。评估应解释已识别的生物相容性风险之间的关系、为降低已识别风险能获得的信息，并应确定所有剩余的认知差距。随后，应确定所有为降低任何剩余风险而实施的生物相容性测试或其他评价。除非已用其他方法降低，否则应实施以下生物相容性评价：

* 细胞毒性
* 致敏性（极性与非极性浸提物的豚鼠最大化试验）
* 刺激或皮下反应
* 全身毒性（急性）
* 亚慢性毒性
* 植入[[5]](#footnote-5)
* 血液相容性
* 遗传毒性

### 性能测试–台架试验

FDA已制定要求“性能数据必须证明在预期使用条件下器械能够按预期运行”的特殊控制*（21 CFR 876.5540（b）（1）（i））。*

建议：510（k）应包含描述器械性能特征的充足信息，至少应包含功能测试。

应对每种型号至少3件器械实施以下性能测试。若您选择测试一种或更多型号代表产品系列的子集，应提供详细描述这种做法为何适当的样本选择理由。特殊控制规定了以下检验要求与性能特征。

1. *必须确定动脉管腔与静脉管腔的压力流速比，从最小流速至最大流速，以100ml/min间隔递增。必须注明检验过程中所用液体及其粘滞性（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（A））。*

建议：为提供能代表器械临床使用的压力流速比特性研究数据，检验过程中应使用粘滞度与血液类似（粘滞度=3.2–3.8cP）的液体。这与目前大部分制造商的做法一致。应将测试结果与指定器械对比（首选列表形式）。应使用相同方法和测试液体同步测试指定器械与申报器械。

1. *必须确定前向和反向流动构型的再循环速率，并建立必须提供的用于实施测试的方案（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（B））。*

建议：应将再循环速率与指定器械对比（首选列表形式）。应使用相同方法同步测试指定器械与申报器械。

1. *必须确定预冲量*[[[6]](#footnote-6)](#_bookmark13)*（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（C））。*
2. *必须实施连接处与材料的抗张检验。最低验收标准必须适于其预期用途（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（D））。*

建议：最低验收标准应至少等于指定器械。我们建议聚氨酯连接处与构成导管尖端之外导管主要管腔的聚氨酯材料的最小断裂力应为10磅（因血液透析导管的使用较普通导管更频繁）。应按照FDA目前认可的公认标准版本ISO 10555-1“一次性无菌血管内导管–第1部分：一般要求”[[7]](#footnote-7)规定完成检验。

1. *必须实施漏气检验和漏液检验（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（E））。*

建议：应按照FDA目前认可的公认标准版本ISO 10555-1附录D的规定完成漏气检验测试，按照ISO 10555-1附录C的规定完成漏液测试。

1. *必须对模拟导管寿命期内使用的延长管反复夹闭实施检验，并重新检验泄漏（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（F））。*

建议：假设每次治疗夹闭5次，每周平均治疗3次，导管平均寿命期26周且安全系数为3倍，反复夹闭至少1200次并随后进行抗张强度和泄漏检验（如上述“d”和“e”中描述）应能保证延长管持久性。

1. *必须对影响血流类型的新器械设计或改动后器械设计实施机械性溶血检验（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（G））。*

建议：应对新血液透析导管设计实施体外机械性溶血检验。若血流类型或器械表面特征受到影响，则设计较之前有所改动的器械（例如添加涂层的导管）也应接受体外溶血检验。应对达到有效期的器械进行溶血检验（应包括从暴露到模拟运输与储存条件期间的灭菌与热循环）。

但若能论证器械有效期内接触血液表面的化学与物理性质不会改变，则检验未到期灭菌器械也是可接受的。应将申报器械的溶血数据与指定器械数据对比，并证明申报设计相比指定器械不会发生更多红细胞溶解。

检验应对申报器械使用标记的最大血流量（检验考虑参见附录A）。对于导管系列，应对预期具有最大溶血潜力的型号实施溶血检验（例如最小内径与最长长度）。

1. *应确定反复暴露于常用消毒剂的器械的化学耐受性（21 CFR 876.5540（b）（1）（ii）（H））。*

建议：FDA认为以下是常用消毒剂[[8]](#footnote-8)：氯己定、次氯酸钠、聚维酮碘（膏和溶液）、70%酒精、莫匹罗星、复方多粘菌素或三联抗生素软膏、双氧水和庆大霉素。检验应至少包含这些消毒剂，但若制造商推荐其他特定消毒剂，还应检验其他制剂。检验条件应模拟预期临床使用。

申报器械性能检验结果应与指定器械的结果对比。若申报器械的检验结果超出指定器械范围，510（k）应包含对为何这种差异支持申报器械实质等同性的解释。应注明这些差异，并在510（k）申报中论证与指定器械结果的所有显著偏差是合理的。

### 无菌性与有效期

FDA已制定特殊控制，要求*“性能数据必须证实器械无菌性，必须支持要求的有效期内器械关于持续无菌性、包装完整性和功能的有效期，必须包括抗张检验、反复夹闭检验与泄漏检验（21 CFR 876.5540（b）（1）（iii）和（21 CFR 876.5540（b）（1）（iv））。”*

建议：FDA的指南“对标明无菌器械的上市前申请510（k）申报材料中的灭菌信息的申报与审核”（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocu> ments/ucm109897.pdf）提供了关于无菌性问题的基本信息。一般认为所有预期用于体内使用的无菌器械均满足10-6无菌保证水平（SAL）。您的申报应包括以下信息：

1. 灭菌方法；
2. 辐射剂量或灭菌成品上残留的环氧乙烷与氯乙烯最大残留剂量，以适用为准。对于环氧乙烷残留物，可参见FDA目前认可版本的ANSI/AAMI/ISO 10993-7共识标准“医疗器械生物学评价–第7部分：环氧乙烷灭菌残留”；**Error! Bookmark not defined**
3. 灭菌周期验证方法与灭菌保证水平（SAL）；
4. 由于产品应标记为“非制热原”，测定所用方法（例如鲎变形细胞溶解物（LAL））和方法敏感性（以每毫升内毒素单位表示，EU/mL）描述；
5. 包装系统描述，和
6. 证实包装及其内容物保持无菌的检验。

FDA已制定特殊控制，要求*“血液透析导管植入式血液通路器械的标签必须注明失效日期”，*且如上所述，*“性能数据必须支持产品有效期”（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（D）和（21 CFR 876.5540（b）（1）（iv））。*

建议：应提供以下测试结果或适当理由证明规定失效日期的有效性：

1. 对老化样品的性能测试，至少包含D节“性能测试–台架”中所述针对拉伸、反复夹闭和泄漏的性能测试；和
2. FDA目前认可版本的ASTM F1980-7“医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南”中规定的包装完整性检验7，以证实在标签上的有效期内仍保持无菌性和非致热原性。

对于材料和设计已确定的器械，可使用为制定失效日期的加速条件或可接受的科学原理支持510（k）申报。这种情况下，通常可以接受的做法是在申报中提供初始时间点（如“6个月等效点”）的加速老化结果。涂层或增材可能造成加速老化不适当。标签上的有效期应反映510（k）提供的初始测试结果，但可随着获得根据依照FDA认可方案实施的后续加速老化检验的结果被延长。这些检验代表更长时间点。[[9]](#footnote-9)除此之外，应提供科学原理支持加速老化检验选定的条件。器械历史文件中应加入实时检验结果，供FDA后续审查。[[10]](#footnote-10)

### 广义标签

510（k）申报的广义标签必须包含充分详细信息以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议帮助您准备满足21 CFR 801部分要求与这种器械类型特殊控制的广义标签。

作为一种处方器械，根据21 CFR 801.109，该器械免于提供针对外行使用的适当说明。尽管如此，标签说明必须包含针对医生使用器械的充分信息，包括适应证、效果、途径、方法和所有相关危害、禁忌症、副作用和注意事项（21 CFR 801.109（d））。

必须提供足以充分描述器械、预期用途和使用说明的申报狭义标签、广义标签和广告（21 CFR 807.87（e））。除此之外，还应明确显示特异性预期使用声明和所有警告、禁忌症或限制。

根据21 CFR 801.109，使用说明书必须包含使用适应证以及与使用器械有关的警告、注意事项与禁忌症。使用说明书还应包含操作原理、器械描述、特征和／或配件、器械使用说明、植入手术和故障排除。应提供关于导管护理的详细说明，例如清洗、置管部位护理和消毒。

附在器械包装上的器械标签必须包含制造商、包装商或经销商的名称与地址（21 CFR 801.1）。标签还应包含器械名称、美国联系点、储存条件、预冲量、无菌状态与方法、批号和失效日期。

除上述一般标记建议和条款之外，我们专门针对血液透析导管提出以下标签考虑建议：

1. 预期使用声明应包含特异性适应证与预期患者人群。
2. 血液透析导管的器械标签应强调以下与插入部位有关的器械潜在并发症：
	1. 若适用股静脉导管，标签应包括：
		1. 规定置管部位的措辞，例如“40cm以上导管预期用于股静脉置管”；
		2. 专门针对股静脉置管的潜在并发症（股动脉出血、股神经损伤、腹膜后出血和静脉狭窄）；
		3. 关于避免感染的建议，例如将导管沿隧道插入盆部区域，而非腹股沟区域；以及
		4. 表明有感染增加可能性的警告。
	2. 若适用经腰导管，标签应包括：
		1. 规定置管部位的措辞；和
		2. 专门针对经腰置管的潜在并发症，包括导管尖端移位进入皮下组织、腹膜后或髂静脉（造成血肿或腹部出血）。
	3. 若适用锁骨下导管，标签应包括：
		1. 规定置管部位的措辞；
		2. 专门针对锁骨下置管的潜在并发症，包括气胸和血胸；
		3. 关于使用锁骨下静脉时锁骨下静脉狭窄风险的警告声明；和
		4. 声明应当仅在不能获得其他上肢或胸壁选择时才使用锁骨下通路的警告声明。
3. 适当时，标签应总结证实实质等同性所需临床性能数据的结果。

FDA已制定特殊控制，要求关于使用血液透析用植入式血液通路器械的标签，包括以下内容：

1. *标识必须提供动脉与静脉压力流速比，可采用列表或图形格式。必须注明测试过程中所用液体及其粘滞度（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（A））。*
2. *标识必须注明前向和反向再循环速率（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（B））。*

建议：建议反向时再循环大于50%的导管的标签中应包含列出反向再循环百分数的警告。

1. *标签必须提供动脉与静脉预冲量（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（C））。*

建议：可能时，这些内容应直接印刷在导管上。

1. *标签必须注明失效日期（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（D））。*

建议：更多详细内容请参见第E节“无菌性与有效期”。

1. *标签必须注明所有不能被用于清洁器械任何部件的消毒剂（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（E））。*
2. *必须在导管上以印刷警告的方式注明所有因材料不兼容被禁用的消毒剂。或者，也可用贴在患者病历上的标签或直接提供给患者的书面说明注明禁用的消毒剂（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（F））。*
3. *标签必须包含患者植入卡（21 CFR 876.5540（b）（1）（v）（G））。*

建议：植入卡应在植入时提供给患者，应包含器械名称与型号（或序列号／适用的独有器械标识符）、公司名称与联系信息、完整使用说明书参照和填写植入医生姓名与联系信息的空白区。可能针对独特情况建议其他信息，例如禁用的消毒剂、MRI兼容性或其他特殊说明。

1. *标识必须包含针对以下内容的详细说明（21 CFR 876.5540（b）(1) (v) (H)（1-6））：*
	1. *器械的准备与插入，包括推荐插入部位、插入方法和尖端适当放置部位的参考；*
	2. *器械与器械出口位的适当护理与维护；*
	3. *取出器械；*
	4. *抗凝；*
	5. *梗阻和血栓形成的处理；*
	6. *实施置管术、维护和取出器械的临床医生资质评定。*

### 动物与临床试验

若与已合法上市的植入式血液通路器械具有类似设计与技术，如第H节（特殊考虑）所述，血液透析用植入式血液通路器械通常不接受动物或临床试验。但若发生适应证变更或显著不同的技术特征，除需要非临床性能试验之外，还可能需要动物或临床试验才能证实实质等同性。

#### 性能试验–动物

动物试验可用于支持实质等同性。用于动物试验的部分领域是为了证实抗血栓性或检验充分血流。这类检验必须遵循21 CFR 58部分，该部分描述了非临床研究的实验室质量管理规范。

#### 性能试验–临床

除H节“特殊考虑”中所述，血液透析用植入式血液通路器械一般不需要临床证据；但在特殊情况下可能需要这种检验，例如：

1. 使用适应证与合法上市同类型器械不同；
2. 技术不同，即技术与合法上市同类型器械所用技术不同，但未引起不同安全性或有效性问题；或者
3. 工程学和／或动物试验提出需要临床证据进一步评价的问题时。

当申报替代产品具有适当科学原理支持时，FDA将考虑临床检验的替代方式。

标签上关于体内器械性能的任何声明应具有适当台架检验以及动物和／或临床检验支持。

FDA认为按照21 CFR 812.3 (m)（4）中定义，本指导性文件中针对的血液透析用植入式血液通路器械被视为具有显著风险。因此若需要前瞻性临床研究证实实质等同性，在美国实施时，该研究必须获得FDA批准，且必须遵循研究性器械豁免（IDE）法规21 CFR 812部分。除21 CFR 812的要求外，这类研究的申办方必须遵守关于机构审查委员会（21 CFR 56部分）和知情同意（21 CFR 50部分）的法规。此外，FDA的“关于临床研究者对临床研究者、行业及FDA工作人员财务披露的指南”（http://www.fda. gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM341008.pdf）提供了建议，帮助临床研究者和申办方解释并遵守关于管理临床研究者做出的财务披露的法规（21 CFR 54部分）。

植入式血液通路器械的临床研究应包含解决申报器械安全性和有效性问题的终点，以支持其与指定器械的实质等同性。有效性终点应重点关注器械长期正常工作的能力，如180天。安全性应重点关注评价植入式血液通路器械预期可能具有的不良事件。FDA鼓励提交IDE申请之前利用机会寻求针对前瞻性IDE临床研究的建议。FDA指南“医疗器械申报反馈要求：预申报项目和与食品药物监督管理局工作人员的会议”（http://www.fda. gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocumen [ts/ucm311176.pdf）](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf)概述了寻求FDA对临床研究设计反馈的建议流程。

### 特殊考虑

#### 皮下导管

皮下导管指的是完全植入皮肤表面下方、无器械部件暴露在体外的导管。

皮下导管需要进行比上述内容更多的检验，以解决关于感染率、透析充分性、血流维持和长期通畅性的问题。

除前述考虑外，根据已制定的特殊控制，包含皮下入口的植入式血液通路器械必须包含以下内容：

1. *广义标签必须包含建立通路推荐的针头类型以及关于入口、皮下囊袋和入口上方皮肤护理与维护的详细说明（21 CFR 876.5540（b）（1）（vi）（A））。*
2. *性能检验必须包含模拟使用的器械预期寿命期内入口反复使用结果。（21 CFR 876.5540（b）（1）（vi）（B)）。*
3. *临床性能检验必须证实使用安全有效，并收集临床使用过程中观察到的所有不良事件（21 CFR 876.5540（b）（1）（vi）（C））。*

建议：临床性能数据应证实导管与目前已上市的血液透析血管通路器械（例如植入式血液透析导管）同样安全有效。

#### 涂层

血液透析用植入式血液通路器械可能包含涂层、增材，或具有抗栓、抗菌等材料特性或其他器械新型特性。

根据已制定的特殊控制，除前述针对血液透析用植入式血液通路器械的要求之外，带涂层或增材的植入式血液通路器械必须包含以下内容：

1. *关于涂层或增材的描述和材料特性表达、涂层或增材的目的、有效期以及应用涂层的方式与部位（21 CFR 876.5540（b）（1）（vii）（A））。*
2. *广义标签中关于所有涂层或增材的标识，或对具有特异性特征的所有涂层或材料的性能检验结果总结，例如血栓形成减少或抗菌特性（21 CFR 876.5540（b）（1）（vii）（B））。*
3. *标签中关于潜在过敏反应的警告声明，包括涂层或增材包含已知过敏原时的预防措施（21 CFR 876.5540（b）（1）（vii）（C））。*
4. *性能数据必须证实涂层或增材的有效性以及有效性持续时间（21 CFR 876.5540（b）（1）（vii）（D））。*

建议：若这类涂层有临床效益，FDA建议标识中提供临床研究结果支持这些效益。

通常需要对抗菌涂层进行临床研究以证实感染率或微生物定植率相比非涂层导管在临床上和统计学上均显著下降。与针对类似适应证的已获批涂层相同的涂层可能不需要新临床支持数据。510（k）申报应至少包括化学成分、浓度、物理规格（颗粒大小、表面纹理等）、洗脱外形和制造方法对比。

抗菌涂层可能导致出现对涂层以及其他抗菌产品内抗菌药耐药的微生物。510（k）申报应解决涂层导致抗生素耐药性的可能性，必要时还应包括证实涂层不会诱导产生耐药微生物的试验。

加入具有新药物成分的涂层或导管释放的涂层可能改变预期使用或提出不同的安全性和有效性问题。抗菌涂层应作为联合产品。当申报加入指定器械不包含的药物时，我们强烈建议进行预申报。

#### 动静脉（A-V）分流管（带血管尖端）

动静脉（A-V）分流管（带血管尖端）是用于血液透析的第一种血管通路，但随着并发症发生率更低的新型植入式血液通路器械的开发，该器械自20世纪80年代早期已不再用于美国临床工作。尽管如此，它仍是血液透析用植入式血液通路器械法规分类的一部分。相比同期植入式血液通路器械（例如植入式血液透析导管），A-V分流管的出血风险更高。鉴于器械会进入动脉循环，该器械还有导致动脉狭窄、形成动脉血栓和血管通路窃血综合征等特有风险。

除前述血液透析用植入式血液通路器械的要求之外（除不再适用的再循环率与预冲量性能检验和标识）（21 CFR 876.5540（b）（1）（viii）（A)），根据针对这种器械类型的特殊控制，必须满足以下条件：

1. *鉴于器械会进入动脉循环，广义标签必须包含针对血管通路窃血综合征、动脉狭窄、动脉血栓形成以及出血（包括失血过多）可能性的警告声明（21 CFR 876.5540（b）（1）（viii）（B））。*
2. *临床性能检验必须证实使用安全有效，并收集临床使用过程中观察到的所有不良事件（21 CFR 876.5540（b）（1）（viii）（C））。*

建议：临床性能数据应证实导管与目前上市的血液透析血管通路器械（例如植入式血液透析导管或动静脉人工血管）同样安全有效（21 CFR 870.3450）。

## 附录A

##### 血液透析导管的机械性溶血试验

为评价血液透析导管导致血液损伤的可能性，通常使用动物血液进行模拟临床使用的体外试验。由于动物血液在人工体外环境中接受检验并且比血液透析患者的血液更容易受到物理损伤，因此台架测试结果向临床环境外推的价值有限。但通过利用相同动物来源的血液进行配对试验，可相对比较新器械与指定器械。

附录中的参考文献解决了很多关于体外溶血试验的问题，代表FDA关于实施这类试验的当前见解，可用作对于检验血液透析导管的指导文件[[11]](#footnote-11)，[[[12]](#footnote-12)，](#_bookmark29)[[13]](#footnote-13) ，[[14]](#footnote-14)，[[15]](#footnote-15)。试验由三部分组成：试验设置、实施试验和报告与解释结果。

##### 试验设置：

1. 已对关于动态检验条件下医疗器械所致血液损伤的体外评估所用血液收集与制备方法的标准化指南描述11。简言之，应从健康动物采集血液，并立即与适当抗凝剂混合（例如每升血液4000-6000 USP单位肝素）。若不立即使用，应在2-8℃下离心血液，且应在解冻后48小时内使用。试验前应过滤血液，并调节红细胞压积至标准水平（例如35+/-2%）。
2. 为进行配对试验，应分别安装两套相同的循环血液环路；一套用于指定器械，一套用于新器械。

血流环路的组成部分应包含血泵、有侧孔供采集血样的血液透析管路、连接导管的鲁尔接头、动脉与静脉导管部件中压力的测量系统、测量适当临床动脉与静脉压条件下血流速率的校准方法以及血液相容性材料制成的储液池（可加热至生理温度保存血液）。由于不同动物来源的血液具有内在差异，在每个试验日内，应在两个配对试验构型模拟环路中使用来自相同血库的血液（在相同血流条件下同时运行）。

1. 溶血试验所用血泵是容积式滚柱闭塞泵。遵照用户手册，测试前仔细检查血泵的闭塞设置。应在适当临床动脉与静脉压条件下校准通过血泵的血流速率。
2. 两个试验环路中的总血流量应相等并最小化，以增加试验敏感性。但储液池中血量必须足够，以保证导管所有出入口均完全没在液面下方并且血液充分混合，但气液界面处混合不显著（例如应考虑使用柱形容器或血袋作为储液池）。
3. 利用上述配对试验方案对比新器械与指定器械的每个队列样本量通常为5件器械。应在申报器械标识的最大血流速率时进行试验。对于导管系列，应在具有最大预期溶血潜力的型号（例如最小内径、最长长度、最大压力丢失和最大血流速率）上进行溶血试验。

##### 进行试验：

1. 进行血液试验前，应在回路中循环缓冲盐水5分钟，以冲洗表面。
2. 试验前与测试过程中应加热血液并维持在生理温度（35– 38ºC），同时避免血液暴露于39℃以上温度（例如从水浴中）。引出环路的盐水，注入加热后血液，从模拟环路中排空气泡。采集基线样本（时间=0）之前，应允许血液在环路中循环约3分钟。测定基线样品的红细胞压积、全血血红蛋白浓度和血浆血红蛋白浓度。应使用验证的方法评估关键测量参数，即血浆血红蛋白浓度。15
3. 通常只要器械被标识用于临床治疗，就要实施体外血液试验。对于时长为4小时的试验，可在0、30分钟、60分钟、120分钟、180分钟和240分钟时采集血样分析血浆血红蛋白浓度。
4. 为保证血样充分混合，可从管路鲁尔侧口轻轻采血。由于使用小取样针头可能导致溶血，建议使用无针头注射器。首先用无针头注射器抽出一定量新鲜血液（1 mL）清洁出口。然后用新注射器抽取采集新鲜血样进行分析。建议每个时间段采集2份样品。避免过快拉动注射器活塞或将采集的血液用力推入采血管，以防止压力或速度诱导溶血。
5. 检验过程中，应定期测量并记录每个环路的动脉与静脉导管压力、血液温度和血流速率。

##### 报告检验结果／解释：

1. 应与体外试验环路图示同时提供一份实施血液损伤检验的详细方案。应在最终报告中记录每个试验环路所用日期、时间和血池。
2. 应以列表和图形形式提供各项试验的数据。血浆血红蛋白应以浓度（mg/dL）随时间推移增加的形式报道，利用对每个不同试验环路的覆盖线图。由于这些图形一般随时间推移呈线性表现，可计算每个试验环路数据的最小二乘法拟合。最小拟合线的斜率是血浆血红蛋白生成速率。
3. 应对每个不同导管组以列表和图形形式显示平均值（+/- SD）结果。
4. 利用各项配对试验环路的配对统计检验，可对比新导管与指定导管的血浆血红蛋白生成速率。
1. 79 FR 43241，2014年7月25日 [↑](#footnote-ref-1)
2. 目前经FDA认可版本的以下标准可能适用于植入式血液通路器械连接管：ISO 80369“卫生保健应用中液体与气体用小口径连接器”和ISO 594“用于注射器、针头及其他医疗设备的含6%（鲁尔）接头的圆锥配件–第1部分：一般要求”

可通过FDA标准数据库查找任何FDA目前认可的标准版本与认可程度[（http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/search.cfm）](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/search.cfm) [↑](#footnote-ref-2)
3. 21 CFR 807.92 (a)（3）中所述合法上市器械是符合以下条件之一的器械：（i）1976年5月28日之前已合法上市的器械（修订前器械），不需要获得PMA；或（ii）已从III类被重新归为II类或I类的器械；或（iii）经510（k）过程已经豁免（SE）的器械。用于确定实质等同性的的合法上市器械通常被称作“指定器械”。 [↑](#footnote-ref-3)
4. FD&C法案第513（i）节规定视为与指定器械具有实质等同性的新器械必须具有与（主要）指定器械相同的预期用途以及相同技术特征或不同技术特征但不会引起不同于指定器械的安全性和效果问题。

*参见*[Preamendment Status](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ComplianceActivities/ucm072746.htm)（[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ComplianceActivities/ucm072746.htm）](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ComplianceActivities/ucm072746.htm) [↑](#footnote-ref-4)
5. 患者长期暴露于可能重复使用的血液透析导管和分流管材料。长期（90-120天）组织病理学植入研究可能代替亚慢性毒性。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 预冲量是充满导管内部从接口至尖端部分需要的液体量。 [↑](#footnote-ref-6)
7. FDA目前认可的公认标准版本与认可程度参见FDA标准数据库（[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/search.cfm）](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/search.cfm) [↑](#footnote-ref-7)
8. Patel PR，Coutts K，Sauer AG，Shugart A，Melville AM，Arduino MJ，Thompson ND，Kallen A.“2012年全国血液透析感染预防与血管通路实践调查。”#SA-OR044在“美国肾脏病学会（ASN）肾脏周”上陈述；2013年11月9日，亚特兰大，GA。 [↑](#footnote-ref-8)
9. 关于决定何时需要对器械或标签说明的变更提交新的510（k）申报的更多信息，请参见FDA指南“决定何时为现有器械变更提交510（k）申报（K97-1）[”（http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080235.htm）](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm080235.htm) [↑](#footnote-ref-9)
10. 21 CFR 820.30器械历史文件 [↑](#footnote-ref-10)
11. ASTM F1830-97：评价实验室血泵用血液的选择标准操作规程。美国材料与试验协会（ASTM）国际版，West Conshohocken，PA. [↑](#footnote-ref-11)
12. ASTM F1841-97：连续流动血泵里溶血评定的标准操作规程。美国材料与试验协会（ASTM）国际版，West Conshohocken，PA. [↑](#footnote-ref-12)
13. [心肺循环制氧机的510（k）申报指南；行业及FDA工作人员最终指南](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073668.htm)（[http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073668.htm）](http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073668.htm) [↑](#footnote-ref-13)
14. Mueller，MR，Schima，H，et al.旋转式血泵的*体外*血液学检验：关于标准化与数据解释的评论。Artificial Organs，17（2）：103-110，1993. [↑](#footnote-ref-14)
15. Malinauskas，R.医疗器械所致血液损伤体外评价的血浆血红蛋白测量技术。 Artificial Organs，21（12）：1255-67，1997. [↑](#footnote-ref-15)