**锐器销毁器械上市前许可申请（PMA）；行业及美国食品药品管理局最终指南**

**文件发布日期：2001年3月2日**

**本文件替代1997年2月11日的《锐器销毁器械上市前许可申请（PMA)内容和格式指南草案》**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生和公众服务部**  **美国食品药品管理局**  **器械与放射卫生中心**  **感染控制器械分部**  **牙科、感染控制和综合医院器械部门**  **器械评价办公室** |

**前言**

**公众意见**

可随时向美国食品药品管理局人力资源和管理服务办公室管理系统和政策部文档管理分部（地址：5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852）提交意见和建议，以供管理局考虑。提交意见的时候，请参照本指导文件的正确标题。在文件被下次修订或者更新之前，意见可能不被监管机构所采用。

有关本指南文件的使用或判读相关问题，请通过240-276-3700或电子邮箱地址[chui.lin@fda.hhs.gov](mailto:chui.lin@fda.hhs.gov)联系Dr. Chiu S. Lin。

**额外副本**

可通过互联网网址<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/891.pdf>或医疗器械与放射健康中心事实-需求系统获得额外副本。如要通过传真机接收本文件，请使用按键式电话联系医疗器械与放射健康中心事实-需求系统：800- 899-0381或301-827-0111。按1进入系统。在第二次语音提示时，按1订购文件。输入文件编号891并按井号键（#）确认。按照后面的语音提示完成您的请求。

目录

页码

[一：引言 1](#_Toc499719610)

[A. 范围 1](#_Toc499719611)

[B.背景介绍 2](#_Toc499719612)

[二：数据展示的一般原则 3](#_Toc499719613)

[A.编辑注意事项 3](#_Toc499719614)

[B.缩写 3](#_Toc499719615)

[C.数据有效性 3](#_Toc499719616)

[D.表格和图表 3](#_Toc499719617)

[E.出版文献 4](#_Toc499719618)

[F.协议和数据分析 4](#_Toc499719619)

[三：上市前许可申请中需要的数据和信息 4](#_Toc499719620)

[A.器械特点以及制造 4](#_Toc499719621)

[1. 外形介绍 4](#_Toc499719622)

[2. 适应症/预期用途 5](#_Toc499719623)

[3. 制造 5](#_Toc499719624)

[B.技术部分 5](#_Toc499719625)

[1.非临床实验室研究 6](#_Toc499719626)

[2. 临床研究 8](#_Toc499719627)

[C. 说明书 9](#_Toc499719628)

[1. 器械说明书、用户手册和宣传材料 9](#_Toc499719629)

[2. 标示量 10](#_Toc499719630)

[3. 器械重复使用说明 10](#_Toc499719631)

[D. 小组建议 10](#_Toc499719632)

[E. 环境评估 10](#_Toc499719633)

[四：参考文献 11](#_Toc499719634)

**锐器销毁器械上市前许可申请（PMA）；行业及美国食品药品管理局最终指南**

|  |
| --- |
| ***本文件设计用于提供指导。其代表美国食品药品管理局对这一主题现在的看法。并不产生或授予任何人或者关于任何人的权利，而且不会对美国食品药品管理局或公众产生约束。如果符合适用的法规和条例，也可以使用替代方法。*** |

**一：引言**

1. 范围

本文件的目的是为制造商提供医疗机构所用锐器销毁器械的上市前许可申请（PMA）中需要解决的问题类型和关切范围提供指导。有关上市前许可申请的完整细节，制造商们应该在使用本文件之前查阅《上市前许可申请手册》（PMA手册）。

本指导文件所关注的器械主要是在医疗机构中用来焚毁仍在注射器上的针头的器械。但是，本文件中所规定的许多事项可能也会适用于以其他方式使用针头的器械或者仅限家庭使用的针头销毁器械。美国食品药品管理局支持所有锐器销毁器械的赞助商与感染控制器械分部取得联系，以便安排与美国食品药品管理局代表的预提交会议。在会议上，我们将会对特定器械在上市前许可申请的提交之前需要的协议和数据进行讨论。

**最简洁的方法**

本指导文件中所认定的问题代表我们认为在你们的器械上市获得许可/审批之前需要解决的问题。在制定本指南的过程中，我们已经对管理局进行决策的相关法律标准进行了仔细研究。我们也考虑到了在你们执行本指南以及解决我们所确定的事项的过程中可能会承担的责任。我们认为已经想出了最简洁的方法来解决本指导文件中所提出的问题。但是，如果你们认为要求的信息与你们待审批的申请不相关，或者存在更简洁的方式来解决问题，你们应该遵照文件《建议解决最简洁问题的方法》中所列的步骤。参见我们中心的网站：<http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html>。

B.背景介绍

本指南由美国食品药品管理局（FDA）医疗器械与放射健康中心（CDRH）器械评价办公室（ODE）牙科、感染控制和综合医院器械部门（DDIGD）感染控制器械分部所制定。

美国食品药品管理局将锐器销毁器械列为三类，因为与传统的锐器处理容器相比，锐器销毁器械的工艺特点产生了新的安全性以及有效性问题。到目前为止，美国食品药品管理局已经批准了数个将锐器焚毁的锐器销毁器械。其中有一款器械遗留了不锋利的中间部位，并且不需要将注射器存放在传统的锐器盒中。

本指导文件对制造商演示其锐器销毁容器的安全性和有效性时需要的信息类型进行了介绍。在我们为了帮助制造商提交上市前许可申请而制定本指导文件的过程中，我们已经考虑了各种因素，包括：

* 我们在锐器焚毁器械上市前许可申请的审查经验
* 我们对针头销毁过程中可能会增加使用者风险的其他步骤（操作）的认识。
* 美国职业安全与健康管理局（OSHA）有关血源病原体的规定（《美国联邦法规第二十九章第1910.1030部分）
* 美国疾病控制与预防中心（CDC）在《医疗保健机构中预防艾滋病的建议》中的建议（《发病率与死亡率周报》1987年8月21日增刊）

美国食品药品管理局对医疗器械进入州际贸易进行管理。想要在市场上销售锐器销毁器械的人员必须在其进入州际贸易之前向美国食品药品管理局提交上市前许可申请（PMA）。规定上市前许可申请提交报告基本内容和格式的条例编入《美国联邦法规》第二十一章第814部分。这些以及其他与新型医疗器械的上市有关的法规要求在《上市前许可申请手册》中进行了探讨，该手册可以从医疗器械与放射健康中心小型制造商辅助部门（DSMA）得到。本指导文件的目的是为上市前许可申请的申请人提供有关锐器销毁器械的上市前许可申请提交报告中应该向美国食品药品管理局提交的信息和数据的特定指导。只要有可能，就应该遵守本指南。应该为所有的遗漏提供说明。**本文件是《上市前许可申请手册》的补充。在为锐器销毁器械使用本指导文件之前，请仔细查看《上市前许可申请手册》。**

全面并且科学合理的锐器销毁器械评估标准对于确保按照说明书使用时安全、有效地达到它们的预期用途来说非常重要。美国食品药品管理局知道对申请人以及其他相关方来说，向其提供管理局有关锐器销毁器械上市前许可申请提交报告的标准很重要。标准应该有利于获得必要的资料、保持审查的一致性并且提供更有效的监管过程。

本指南取决于上市前许可申请过程的法律原则，并且表达了美国食品药品管理局于封面上注明的日期提供的建议。美国食品药品管理局将会定期对本文件进行修订以便与本领域的发展保持同步。

**二：数据展示的一般原则**

A.编辑注意事项

在将上市前许可申请提交至美国食品药品管理局之前应该对其进行认真编辑以及系统审查。对文件进行校对，以确保所有页面的页码都正确并且连续，能够进行清晰的复印，并且具有可读性。书写规范、结构清晰并且页码明确的提交报告将会加快审查的过程。

B.缩写

尽可能使用被重要的同行评审期刊接受的标准缩写。在使用缩写的每一章节的开始确认其他全部的缩写。确定表格或图表中所出现的所有缩写。

C.数据有效性

本指导文件概述了数据审查的典型环境。想要美国食品药品管理局在所有情况下都进行进一步的分析是不可能的。因此，美国食品药品管理局可能要求你们提供其他数据、以另一种表格展示数据或者为提交的信息提供更详细的说明。

采用结构清晰的表格来保存上市前许可申请中所使用的数据。这样就可以在需要的时候快速向美国食品药品管理局提供其他信息或者分析。提交完上市前许可申请之后所确定的错误数据应立即告知美国食品药品管理局。

D.表格和图表

结构合理的表格和图表对数据的报告和评估十分重要。标注所有带有能够清楚地确定数据性质的标题的表格和图表。对于清楚地说明符号性质的脚注和参考页，注明所有的符号并提供答案。

图表应该是数据表格的补充，而并非将其替代。表格和图表的质量应该被重要的同行评审期刊所接受。

E.出版文献

为研究报告附上已发布的研究方法或参考的数据。在引用其他出版报告或数据的部分附上引用内容的重印本。总结所有引用的报告和数据并说明这些信息与目前的提交报告之间有何关系。

F.协议和数据分析

* 1. 在测试报告中提供协议（目的、材料的精确描述、试验方法、控制）、观察结果、统计分析、结论和评论。本指导文件的其他章节提供了有关协议的其他具体指导。
  2. 对分析方法进行清楚的介绍。这些方法应该符合公认的分析和统计方法。

**三：上市前许可申请中需要的数据和信息**

A.器械特点以及制造

* 1. 外形介绍
     1. 提供锐器销毁器械完整的外形介绍。提供显示临界尺寸和公差并带有合适标签的工程图纸，以及显示器械和所有组件位置的照片。
     2. 对器械的主要组件所使用的材料进行介绍。
     3. 提供包括物理（全部尺寸）、机械以及电气（所使用的最大能量、获得的功率）参数在内的完整器械说明书。提供器械功能特点的说明书。
     4. 对器械所有组件的功能进行介绍，包括控制和安全机制。提供工作原理的讨论，包括正常运行以及在故障状态下使用者风险最小化的安全运行机制。
  2. 适应症/预期用途
     1. 提供清楚、简洁的预期用途声明，其中包括器械使用的具体标示量。
     2. 确定器械的目标用户，例如：医护人员或者家庭护理患者。
     3. 确定可以使用器械的设施类型，例如：医疗机构、私人住宅或者救护车。
     4. 确定使用器械的位置，例如：病房、检查室、急诊室、手术室、牙医或内科医生诊所、救护车、实验室、医院的废物处理装置等。
     5. 确定器械可以使用的针头的具体类型和尺寸。
  3. 制造

提交在器械的制造、加工、包装和存储过程中所使用的方法、设施以及控制装置的完整介绍。提供足够的细节，使大致了解《药品生产质量管理规范》的人员也可以对器械加工的质量控制做出明智的判断。对于审批而言，制造场地必须通过《药品生产质量管理规范》/《质量体系条例》的检查。请参阅指导文件《上市前许可申请制造信息准备指南》，该文件可以从美国食品药品管理局小型制造商辅助部门（DSMA）得到，电话1-800-538-2041为，也可以从http://www.fda.gov/cdrh/ode/448.pdf获得更多信息。

B.技术部分

与大部分医疗器械的主要安全问题在于患者不同，锐器销毁器械也需要注意器械使用者的风险，例如：医护人员或者家庭护理患者。在针头处理过程中每一个步骤（操作）都可能会增加使用者的风险。因此，证明锐器销毁器械使用安全性和有效性的信息应该集中在从注射器上移除针头的其他步骤是否会增加使用者的风险。

提供取自于经过精心设计、监督和控制的研究的数据来证明器械预期用途的安全性和有效性。数据应该符合《美国联邦法规》第二十一章第860.7条所规定的有效科学证据的监管定义。

提供数据来为器械宣称的性能提供支持。例如：提供性能数据来支持杀菌紫外灯或计算机软件控制机制等特殊的设计特点。在每一项研究中都提供测试方法和/或协议、所选测试合适性的讨论、研究结果、研究结果的讨论以及研究得出的结论等。

提供假设等将在所有研究中测试的统计分析。样本数量和重复次数应该足够大，这样才能取得具有统计意义的结果。注明所有研究使用的数据分析的统计设计和方法的基本原理。有关研究设计的其他指南，参见《上市前许可申请手册》。你们也可以咨询统计学家。

提供故障模式、影响及危害性分析（FMECA）等全面风险分析的文档，这些文档需要对可能出现的故障模式以及所有功能或硬件故障对系统性能造成的潜在影响进行系统的评估和记录。对器械的安全性进行讨论。对已经采取用来使所有故障模式的影响或发生概率最小化的纠正措施进行介绍。如果作用机制已经作为预防措施整合到器械设计中，提供测试协议、结果以及从结果得出的结论等能够证明采用的预防措施在故障状态下将会如何起作用的测试信息。按照能够在统计上进行评估的样本数量进行测试，并充分突出所有预防措施的性能。

1.非临床实验室研究

有关非临床实验室研究的信息必须包含一份所有研究都是按照《药物非临床研究质量管理规范》第58部分要求进行的声明，如果不是按照上述条例进行的研究，则提供一份没有遵守该条例原因的简短声明。

**安全数据**

为进行的研究提供协议等报告来评估下列安全性问题：

a. 器械在销毁针头期间所排放的有毒气体

b. 器械在销毁针头期间所排放的热量

在分析过程中，对热源到外壳表面的散热情况以及注射器和使用者之间的接触点进行评估。提供系统中电子设备可以承受的最高温度以及关于其对电路性能和元件寿命影响的讨论。

c. 器械在销毁针头期间所排放的噪声。

d. 器械运行期间所产生的火花。

如果器械会在使用过程中产生火花，则你们应该告知在手术室或使用氧气等可能产生爆炸性环境的其他地方使用器械时可能导致的危险。

e. 对其他医疗器械的干扰

在器械预期使用环境一致的情况下进行电磁兼容性测试。

f. 销毁锐器的完全程度。

你们应该注意不完全销毁的针头仍然具有造成锐器伤的风险。如果锐器销毁器械的说明书上表明可以使用该器械来代替锐器处理容器，则需要提供此声明的理由并证明剩下的部位不再是锐器。

g. 将器械安装在桌面或挂在墙上使用时的稳定性。

h. 器械在销毁针头期间所产生的传染性喷雾。

i. 在器械使用过程中，用过的注射器中的剩余液体对周围环境造成的污染。

j. 其他只与器械有关的安全性问题。

**有效数据**

在合适的条件下，对器械进行下列有效性测试，为产品的性能或其他特殊用途提供支持。

1. 对于器械推荐使用的针头和注射器，对每一个类型都进行模拟使用测试。模拟使用测试为对照试验，在受控环境下可以使用大量已经弄脏或污染的各种针头对器械的性能进行评估。设计这些测试是为了确定临床研究中使用的合格/不合格标准。
2. 由于器械可以重复使用，因此要进行研究来确定每次使用之后对器械进行清洁和去污的步骤。此外，提供数据来支持使用已经弄脏或污染的针头的器械所宣称的使用寿命。更多信息，参见美国食品药品管理局1996年4月1日发布的指导文件[《医疗机构再处理可重复使用的医疗器械说明书》](http://www.fda.gov/cdrh/ode/198.pdf)。
3. 如果器械带有微处理器控制的功能，对软件（固件）进行验证。参见美国食品药品管理局1991年8月29日发布的指导文件[《计算机控制医疗器械指导文件》](http://www.fda.gov/cdrh/k91-1.html)。
4. 如果说明书上宣称器械可以清除烟雾和气味，则应该进行测试来为所宣称的性能提供支持。
5. 如果器械是由电池供电，则应该提供证明电池负荷与使用寿命的数据。
6. 如果器械是由电力驱动，则应该提供电气测试的结果，或者证明其符合保险商实验室与国际电工委员会IEC 60601的特定标准。

2. 临床研究

由于锐器销毁器械不会直接与患者接触，因此在医疗机构进行的锐器销毁器械测试可以视为不存在重大风险的研究，根据《器械临床研究豁免》(IDE）（《美国联邦法规》第二十一章第812.2条）的规定，其不需要提前获得美国食品药品管理局批准。但是，在进行临床研究之前，申请人必须获得当地机构审查委员会（IRE）对其提出研究的批准（参见《美国联邦法规》第二十一章第56.103条）。为每个地点提供机构审查委员会批准的证明，并确认与研究人员之间的协议。有关《器械临床研究豁免》中的条例和/或《器械临床研究豁免》中的要求，参见美国食品药品管理局[《器械临床研究豁免手册](http://www.fda.gov/cdrh/manual/idemanul.html)》。

为每一个可能使用该器械的医疗机构至少在三个地点进行使用研究。例如：如果器械可以在医院内的各个地点使用，则应该在三个医院的在手术室、抽血室或病房等地点进行测试。如果器械可以用于牙科诊所，则应该在三个不同的牙科诊所进行测试。注释：使用测试的目的是为产品所宣称的性能提供支持，而不是确定使用者是否喜欢该器械。因此，应该多研究进行相应的设计。

在使用测试报告中提供下列附加元素：

* + 1. 确定器械所宣称的所有安全性和有效性，并提供对这些因素进行测试的基本原理。
    2. 对所测得的结果以及测量结果时所使用的合格/不合格和其他标准进行介绍。对这些结果与所宣称的性能之间的联系进行讨论。
    3. 注明研究人员/使用者的数量。
    4. 确定地点的数量和类型。我们建议选择将会使用器械的代表性地点。
    5. 确定测试中所使用的针头的注射器的数量、类型以及尺寸。我们建议使用能够与说明书中定义的锐器销毁器械兼容的针头和注射器具有代表性的类型和尺寸。
    6. 提供实际临床使用过程中出现的所有变量，包括左右或右手使用、与器械的使用相关的使用者身高、戴手套或不戴手套以及其他人体工程学问题。
    7. 对所有的结果和问题进行介绍，包括电气和运行故障，或者其他人体工程学结果和滥用问题。
    8. 提供并介绍每次测试中所使用的全部适合的控制措施。
    9. 提供在研究中所使用的使用者调查问卷的复印件。
    10. 注明临床使用研究的持续时间。
    11. 对数据进行完整的统计分析。
    12. 提供研究的结果。

C. 说明书

1. 器械说明书、用户手册和宣传材料

提交包括器械说明书、用户手册和宣传材料在内的所有医疗器械说明书。这种材料必须符合《美国联邦法规》第二十一章第801部分的要求。在标签中提供下列元素：

a. 器械的描述性介绍

b. 适用症状的介绍

c. 对不应该使用器械的情形进行说明的禁忌介绍

d. 对潜在的安全隐患、其导致的使用限制以及出现时应该采取的措施进行介绍的警告声明

e. 对使用者应该采取的特殊护理进行介绍的预防措施声明

f. 器械使用过程中可能会出现的不良反应的介绍

g. 临床使用测试的结果

2. 标示量

如果你们制定了具体的标示量，则应该提供能够证明宣称的每一项特定安全性和有效性的数据和信息。除非存在有效的科学证据支持，否则管理局不允许锐器销毁器械宣称疾病预防或机体损毁，或者宣称器械能够预防或降低针刺伤的发生率，但是，赞助商通常可以宣称器械能够销毁针头并将降低针刺伤的风险。此外，如果数据显示剩余的部分不再是锐器，则说明书可以宣称该器械作为处理污染的锐器的传统锐器盒的替代或者有效的代替品。

3. 器械重复使用说明

在器械说明书/使用说明书上，提供有验证数据支持的器械重复使用说明，与传统锐器盒只能一次性使用并且在污染之后极易丢弃不同，锐器销毁器械经常重复使用，并且需要清洁、去污以及维护。这个额外操作可能增加使用者的风险。因此，在使用之后对器械进行适当的再处理（清洁和消毒）非常重要。更多信息，参见1996年4月1日发布的指导文件《医疗机构再处理[可重复使用的医疗器械说明书》](http://www.fda.gov/cdrh/ode/198.pdf)。

D. 小组建议

基于《食品、药品和化妆品法案》（《法案》）第515(c)(2)(A)节中在1990年《医疗器械安全法案》修订的监管裁量权，在美国食品药品管理局顾问小组综合医院和个人使用器械小组不会涉及本上市前许可申请，除非出现特殊情况。

E. 环境评估

我们认为这些器械具有免除25.22(a)(18)节所规定的环境评估的资格。但是，你们应该提出免除的要求，并且提供符合使美国食品药品管理局要求的理由，以表明请求的措施在免除类别之中，并且符合适用的免除标准。

**四：参考文献**

下面所列出的器械评价办公室指导文件可能会为上市前许可申请的提交提供帮助，这取决于器械的所宣称的性能及其工艺特点。

* 1. [《上市前许可申请（PMA）手册》](http://www.fda.gov/cdrh/dsma/pmaman/front.html)，1998年1月；美国卫生及公共服务部出版，美国食品药品管理局97-4214
  2. 《医疗机构再处理可重复使用的医疗器械说明书：[美国食品药品管理局审查人员指南》1996年4月1日](http://www.fda.gov/cdrh/ode/198.pdf)
  3. [《医疗器械中所含软件上市前提交报告内容指南》1998年5月29日](http://www.fda.gov/cdrh/k91-1.html)
  4. [《器械临床研究豁免（IDE）手册](http://www.fda.gov/cdrh/manual/idemanul.html)》1996年6月，美国卫生和公众服务部出版，美国食品药品管理局96-4159