**行业及FDA工作人员指南**

**化学指示剂上市前通知[510(k)]提交**

**文件发布日期：2003年12月19日**

**本文件草案于2003年1月27日发布。**

有关本文件的问题，通过电话240-276-3700与Chiu Lin, Ph.D.取得联系。

**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**

**麻醉学、综合医院、感染控制和牙科器械部门**

**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）提交书面意见和建议，以供管理局考虑。或者，将电子版意见提交至<http://www.fda.gov/dockets/ecomments>。当提交意见时，请提及文档号02D-0525。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。

**额外副本**

可通过互联网网址<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1420.pdf>获得额外副本或通过传真机接收本文件，请拨打按键电话800-899-0381或301-827-0111呼叫CDRH Facts-On-Demand系统。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（**1420**）并按井号键（#）确认。按照后面的语音提示完成您的请求。

**目录**

[一：引言 4](#_Toc499728065)

[二：背景介绍 5](#_Toc499728066)

[A.范围 5](#_Toc499728067)

[B.排除 6](#_Toc499728068)

[C.定义 6](#_Toc499728069)

[三：器械比较 8](#_Toc499728070)

[四：器械介绍 9](#_Toc499728071)

[五：预期用途 10](#_Toc499728072)

[六：美国食品药品管理局认可的标准 10](#_Toc499728073)

[七：性能特点 11](#_Toc499728074)

[A.过程指示剂 12](#_Toc499728075)

[B.化学积分器 13](#_Toc499728076)

[C.化学积分器测试包 14](#_Toc499728077)

[D.新型灭菌器所使用的过程指示剂 14](#_Toc499728078)

[E.新型灭菌器所使用的化学积分器 15](#_Toc499728079)

[F.新型化学积分器测试包 15](#_Toc499728080)

[G.排气指示剂 15](#_Toc499728081)

[八：生物相容性 16](#_Toc499728082)

[九：化学指示剂的终点稳定性 16](#_Toc499728083)

[十：货架期 16](#_Toc499728084)

[十一：标签 17](#_Toc499728085)

[十二：参考文献 19](#_Toc499728086)

[十三：化学指示剂510(k)清单 20](#_Toc499728087)

**行业及FDA工作人员指南**

**化学指示剂上市前通知[510(k)]提交报告**

***本指导代表了美国食品药品管理局（FDA）当前对本主题的看法。******它不赋予任何人任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果其他方法满足适用的法律和法规的要求，您可以使用其他方法。如果您想讨论其他方法,请联系负责实施本指南的FDA工作人员。******如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上所列的电话号码。***

**一：引言**

根据《美国联邦法规》（CFR）第二十一章第880.2800节的规定，医疗机构用来对灭菌过程进行监视的化学指示剂属于二类器械。化学指示剂也被称为“物理/化学灭菌过程指示剂”。本指导文件中所使用的“化学指示剂”一词包括Bowie Dick等测试包所使用的过程指示剂、化学积分器以及排气指示剂。

根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《法案》）中510(k)部分的要求，想要在市场上销售医疗机构所使用的化学指示剂的人员必须在器械进入州际贸易之前向美国食品药品管理局提交上市前通知提交报告并获得批准。

有关化学指示剂501(k)提交的基本内容和格式的规定，见《美国联邦法规》第二十一章第807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本指导文件中进行了探讨，可以从医疗器械与放射健康中心小型制造商、国际与消费者辅助部门（DSMICA）得到。这些要求的解释也可以参见医疗器械与放射健康中心器械建议网站http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/。

目前灭菌技术的管理需要使用多种监控程序。化学指示剂是这种监控程序中的重要部分。和生物指示剂以及机械监控器一样，它们能够提供有效的方法来探测灭菌过程的失败。作为完整的质量控制程序的一部分，它们能够帮助防止与用户错误、灭菌器故障或杀菌剂渗透不充分有关的问题。医疗机构所用灭菌器的良好性能对于防止医院感染很重要。化学指示剂能够为医疗机构提供灭菌过程有效性方面的信息。

美国食品药品管理局认识到了向提交者以及其他相关方提供该机构对于化学指示剂的建议对于帮助数据收集、保持审查的一致性以及更加高效的监管过程都很重要。本指南的目的是为了向510(k)提交者提供他们应该在医疗机构所用化学指示剂的510(k)s中包含的信息提供具体的建议。

本指南代替2003年1月27日发布的《化学指示剂上市前通知[510(k)]提交报告：工业和美国食品药品管理局指南草案》。与之前版本的草案之间没有重大变化。

包括本指南在内的美国食品药品管理局的指导文件都不产生法律上的责任。相反，指南对目前该机构对一个主题的看法进行了描述，并且只能将其视为建议，除非是对具体监管或法律规定的引用。在该机构的指南中所使用的“应该”一词意味着建议或推荐，但并不是必须的。

**最少工作量法**

本指导性文件中识别出的问题代表了我们认为在您的器械上市之前需要解决的问题。在开发指导性文件时，我们认真考虑了有关管理局决策的相关法定标准。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，我们已经考虑到解决指导性文件中所提出问题的最简单方法。但是，如果您认为有可用于解决问题的较简单方法，则应遵循“用于解决最简单问题的建议方法”文件中所述程序。可在我们的中心网页上查找：<http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html>。

**二：背景介绍**

**A.*范围***

本指南提供了与化学指示剂510(k)提交报告的内容和格式有关的指南，医疗机构使用这些指示剂来监视灭菌过程。使用机构所用的化学指示剂为二类器械。产品编号为JOJ。根据《美国联邦法规》第二十一章第880.2800(b)条的规定，物理/化学灭菌过程指示剂确定这些器械为：

物理/化学指示剂是一种医疗服务人员在灭菌过程中将其和正在灭菌的产品一起使用并对灭菌过程的多个参数进行监视的器械。由这些参数所测得的灭菌情况的充分性会通过器械中的可视变化显示出来。

美国食品药品管理局已经通过510(k)程序批准了下列医疗机构使用的三种化学指示剂：[[1]](#footnote-2)

* 过程指示剂
* 化学积分器
* 测试包中的排气指示剂

因此，本指南只介绍了这三种化学指示剂。

在提交化学指示剂510(k)之前，如果有任何问题，美国食品药品管理局建议510(k)提交者与小型制造商、国际与消费者辅助部门或器械评价办公室麻醉学、综合医院、感染控制和牙科器械部门感染控制器械分部取得联系。

**B.*排除***

本文件不包括下列化学指示剂以及指示剂相关的产品：

* 与液态化学灭菌剂一起使用的化学指示剂[[2]](#footnote-3)
* 在制造地点使用的化学指示剂
* 用于辐射灭菌的化学指示剂。

**C.*定义***

下列是本文件中所使用的术语有关的定义。许多术语都已经被国际标准化组织（ISO）、美国国家标准学会（ANSI）以及美国医疗器械促进协会（AAMI）标准化。每一个定义所引用的标准的全文参见**XII.参考文献**。

**排气指示剂：**在标准测试包中使用以判断蒸汽灭菌过程中排气阶段有效性的化学指示剂。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，1999年）

**生物指示剂：**为给定的灭菌过程提供一定抵抗力的微生物测试系统。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会/国际标准化组织，2002年）

**Bowie Dick测试：**动态排气蒸汽灭菌器从室内排气以及防止空气二次夹带能力的诊断测试。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，2002年）

**化学指示剂：**在暴露于一个过程所造成的化学或物理变化的基础上揭示一个或多个预先定义的过程变量的系统。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会/国际标准化组织，2002年）

**化学积分器：**化学积分器是设计用来在灭菌周期的指定范围内对所有临界参数做出反应。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，1996年）

**临界参数：**已经确定的对灭菌过程很重要的参数。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，1996年）

**差值：**在规定的暴露条件下使90%的测试微生物失活所需要的时间和辐射剂量[[3]](#footnote-4)。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会/国际标准化组织，2002年）

**终点：**制造商所规定的在化学指示剂暴露到某一预先定义的物理状态之后出现的可见变化。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，1996年）

**指示剂：**化学指示剂中所包含的活性成分或活性成分组合。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，1996年）

**医疗器械：**根据《法案》（21 USC §321(h)）中的定义：

所含组件、零件或配件具有下列特点的仪器、设备、工具、机器、装置、植入物、体外试剂或者其他类似或相关的物品

* 1. 获得美国药局方、美国药典或它们的补充物的认可，
	2. 用于疾病诊断或其他情况，用于治愈、减轻或治疗，用于疾病预防，用于人体或其他动物，或者
	3. 用于对人体或其他动物的身体结构或任何功能产生影响，以及

通过化学反应不会在人或其他动物的体内或体表达到主要的预期使用目的，以及不依赖代谢来达到主要的预期使用目的。

**灭菌过程挑战装置（PCD）：**设计用来模拟将要灭菌的产品并对灭菌过程构成一定挑战的物品，用来评估过程的有效运行。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会/国际标准化组织，2002年）

**过程指示剂：**在单个装置（例如：包装、容器）中使用，用来证明该装置应暴露于灭菌过程，并区分处理过的和未被处理的装置的化学指示剂。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，1996年）

**阻力计：**设计用来快速产生与给定的灭菌过程相关的临界参数并对其进行精确控制的测试仪器。注释：1）除了与指示剂的性能一致性有关的常规质量体系测试外，也用来描述与给定的灭菌过程以及用来评估灭菌过程有效性的器械相关的因果关系，而且2）阻力计被称为生物指示剂阻力测试仪（BIER）或化学指示剂阻力测试仪（CIER）测试系统。（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会，2002年）

**三：器械比较**

美国食品药品管理局建议你们提供将新器械与合法上市的已获批准的类似器械进行比较的内容或表格。下表是关于你们应该提供的信息类型的一个例子。

**表1-新器械与已获批准的类似器械之间的比较**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **要素** | **新器械** | **已获批准的类似器械** |
| 预期用途，例如：过程指示剂、化学积分器、Bowie Dick测试 |  |  |
| 器械设计 |  |  |
| 指示剂 |  |  |
| 灭菌方法和周期 |  |  |
| 终点规格 |  |  |
| 货架期 |  |  |

**四：器械介绍**

你们应该提供有关化学指示剂的详细介绍。对你们化学指示剂的介绍应该包括与器械设计和制造规范相关的总体特点。下面的项目列表为你们在介绍器械时应该提供的信息类型提供了范例。如果在设计、剂型或者性能保证方面存在差异，我们可能会要求其他的信息。

* 指示剂的化学名称，例如：油墨、染料、化学试剂
* 指示剂的化学成分或剂型
* 达到预期终点需要发生的反应
* 化学指示剂预期的灭菌周期
* 化学指示剂将要监控的临界参数
* 达到终点需要的最小暴露参数
* 建议的存储条件
* 所有干扰物质或条件
* 终点反应的稳定性，例如：终点颜色的稳定性
* 货架期

**五：预期用途**

你们应该清楚地表明化学指示剂的预期用途。下列为每一类指示剂预期用途的范例。

**A.*过程指示剂***

医疗服务人员将过程指示剂和灭菌包、容器、盒子或者袋子一起使用来区分处理过的和未被处理的装置的化学指示剂。

**B.*化学积分器***

医疗服务人员使用化学积分器来证明灭菌周期特定范围内的参数符合规定的灭菌包、容器、盒子或者袋子。

**C.*排气指示剂***

医疗服务人员在Bowie Dick等测试包中使用排气指示剂来评估真空灭菌器排气以及允许蒸汽进入包装之后的商品和多孔载荷的能力。测试包通常放置在舱室上方另一个空的舱室。低效的排气、漏气或者蒸汽供应中的不凝性气体可能会导致排气指示剂的不完全变化，例如：不均匀的颜色变化。Bowie Dick测试并不能表明灭菌器已经达到灭菌的各项参数。

**六：美国食品药品管理局认可的标准**

如果器械设计或测试的某一部分采用了美国食品药品管理局认可的标准，则你们可以提交（1）一份声明，表明将会在产品上市之前进行测试并符合特定的验收标准，或者（2）代替数据的符合标准的声明。[[4]](#footnote-5)请注意必须在提交与公认标准的一致性声明之前完成测试（《法案》第514(c)(1)(B)节）。更多信息，参见美国食品药品管理局指南**《实质等效性判定标准使用：工业和美国食品药品管理局最终指南》**[http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html.](http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1131.html)。

适用于化学指示剂的公认标准在下列章节进行介绍。

**七：性能特点**

你们应该提供足够的信息，以便美国食品药品管理局对化学指示剂的终点规格和性能进行评估。为了向使用者提供有关使用的充分说明，开始以及终点外观之间或者处理完化学指示剂之后发生的物理/化学变化应该有很强的视觉对比，例如：颜色变化。

你们应该提供化学指示剂预计将会发生反应的临界参数。对于医疗机构通常采用的传统灭菌过程，美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准60（见**XII.参考文献**）规定了表2中展示的临界参数。

**表2-传统灭菌过程的临界参数**

|  |  |
| --- | --- |
| **灭菌过程** | **临界参数**a |
| 蒸汽 | 时间、温度、饱和蒸汽 |
| 干热灭菌法 | 时间、温度 |
| 环氧乙烷（EO） | 时间、温度、湿度、环氧乙烷浓度 |

a化学指示剂不测试的临界参数是蒸汽质量或蒸汽灭菌过程中饱和蒸汽的程度以及环氧乙烷灭菌过程中的相对湿度。当化学指示剂的性能在特定条件下控制这些临界参数的时候，应对其进行评估。这些特定的条件称为极限值。饱和蒸汽的极限值，也叫蒸汽干燥值，为 0.85 –1.0。环氧乙烷相对湿度的极限值大于30%。

美国食品药品管理局建议你们在510(k)中提供下列信息：

* 研究目的的明确声明
* 使用指示剂的医疗机构所用灭菌过程的介绍，例如：蒸汽、环氧乙烷。
* 使用指示剂的医疗机构所用灭菌周期的介绍，例如：在121℃环境下重力循环15分钟。
* 指示剂将会发生反应的临界参数
* 合格/不合格标准的说明
* 阻力计所获得的合格/不合格结果
* 医疗器械实际使用的灭菌周期所获得的合格/不合格结果
* 平行研究中所使用的生物指示剂的阻力信息（如果适用）
* 显示你们使用的样本量在统计学上有效的信息，例如：3个不同制造过程的三个批次（即每一制造过程一个批次）。
* 对正控制以及负控制的介绍。
* 研究得出的结论

如果可行，你们也应该提供处理过的和未被处理的指示剂的实际样本。

**A.*过程指示剂***

你们应该提供过程指示剂的下列信息。

为了对过程指示剂进行介绍并证明实质等效性，你们应该提供证明指示剂如何在阻力计中与临界参数反应的合格/不合格结果。美国食品药品管理局建议化学指示剂性能测试中所使用的阻力计符合美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准44（参见**XII.参考文献**）的要求。

美国食品药品管理局也建议在提交报告中包含显示过程指示剂将会如何与医疗器械中实际使用的灭菌剂发生反应的合格/不合格结果。这些结果应该与阻力计通气的结果进行比较。如果阻力计与医疗机构灭菌剂的结果之间存在差异，则你们应该在标签上提供这一信息。

**蒸汽过程指示剂**

根据美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准60的要求，你们应该证明当暴露到140℃环境中干热30分钟的时候，化学指示剂不会达到其终点。

**环氧乙烷过程指示剂**

根据美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准60的要求，你们应该对环氧乙烷过程指示剂进行评估，以显示当暴露到60℃±2℃并且相对湿度大于85%的环境中不少于90分钟时，指示剂不会到达其终点。没有环氧乙烷，本测试无法完成。

下表提供了根据美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准60的公认标准，这些灭菌方法所使用的过程指示剂应该符合的标准。

**表3-过程指示剂标准**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **方法** | **温度** | **气体浓度** | **终点反应** |
| 蒸汽 | 121℃ | N/A | 2 min - 10 min |
| 蒸汽 | 132℃ – 135℃±3℃ | N/A | 20 sec - 2 min |
| 环氧乙烷 | 30℃ ±1℃ | 600±30 mg/l | 5 min - 10 min |
| 干热灭菌法 | 160℃ ±5℃ | N/A | 20 min - 40 min |

**B.*化学积分器***

除了表3中所示的性能标准之外，**VII.：性能特点**以及**VII.A.过程指示剂**也适用于化学积分器。在所有已出版的公认标准中，都不存在为化学积分器所建立的认定性能标准。你们应该为每一个确定的临界参数的终点反应提供说明，并提供下列合格/不合格结果来支持该说明。

**临界参数**

你们应该对每一个临界循环参数的合格/不合格标准进行介绍，并提供合格/不合格标准来显示化学积分器将会如何对预期使用的灭菌周期内的所有临界参数做出反应。我们建议你们在保持其他参数不变的情况下，对阻力计中的一项参数进行一次评估。根据美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准60的要求，终点反应的重现性与规定值之间的公差水平应该在15%之内。

**与生物指示剂的并行测试**

你们应该在合适的阻力计中进行生物指示剂和试验化学积分器的并行测试。你们应该在研究中预期的灭菌过程和灭菌周期中使用合法上市的生物指示剂。你们也应该声明研究中所用生物指示剂的差值。化学积分器应该与合适的生物指示剂的性能保持一致。根据美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准60的要求，研究结果应该证明积分器不会在生物指示剂被灭活之前达到终点。

**C.*化学积分器测试包***

可以在测试包中使用化学积分器来模拟正被消毒的产品。[[5]](#footnote-6)这些测试包是用来对与常规处理过程中最困难的项目一样困难或比其更困难的灭菌过程进行挑战。

你们应该为化学积分器测试包提供下列信息：

* 在各自过程中对测试包中化学积分器的性能与美国医疗器械促进协会参考生物指示剂测试包进行比较的合格/不合格结果（美国医疗器械促进协会标准测试包被认为是“黄金”标准。）
* 显示积分器测试包提供了与美国医疗器械促进协会标准测试包一样或比其更大挑战的信息
* 其他显示积分器测试包提供了比积分器本身更大的挑战过程的信息。

**D.*新型灭菌器所使用的过程指示剂***

对于新型灭菌器所使用的化学指示剂，没有特定的性能标准。但是，我们认为上文中列出的标准可以用来对这些化学指示剂的性能进行评估。用于对汽化过氧化氢、微波、气体等离子或臭氧等新型灭菌剂进行监视的化学指示剂可能会被判定为与合法上市的化学指示剂之间具有实质等效性，包括修改前的化学指示剂或者510(k)过程中发现具有实质等效性的化学指示剂。你们应该根据化学指示剂的适应症提供对其进行介绍的合格/不合格标准。一般而言，你们应该：

* 确定温度、时间和灭菌剂浓度等灭菌周期中的临界参数
* 确定影响指示剂的变化所需要的最小暴露参数
* 建立合格/不合格标准
* 对预计发生的终点反应或变化进行详细介绍
* 提供证明化学指示剂如何与合适的阻力计容器中特定的临界参数发生反应的合格/不合格结果（如果与有）以便进行介绍，并将其与上面获得的结果进行比较
* 使用在统计学上有效的样本数来证明再现性。

**E.*新型灭菌器所使用的化学积分器***

**VII.B化学积分器**和**VII.D.新型灭菌器所使用的过程指示剂**所介绍的测试也适用于新型灭菌剂积分器。

此外，美国食品药品管理局建议用验证新型灭菌剂周期的生物指示剂来验证化学积分器的性能。积分器在生物指示剂被灭菌之前不应该到达终点。

**F.*新型化学积分器测试包***

对于新型积分器测试包，不存在“黄金”标准。我们建议你们使用传统灭菌方法中使用的性能标准来证明新型化学积分器的阻力。美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准46及标准41确定了这些性能标准（参见**XII.参考文献**）。你们应该提供合格/不合格结果，证明测试包提供了比用来验证新型灭菌过程的生物指示剂以及积分器本身更大的挑战。例如：在各自的过程中，挑战应该与美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准46及标准41中生物指示剂测试包所提供的差值增加相同。

**G.*排气指示剂***

对于排气指示剂，美国食品药品管理局建议你们确定测试包（Bowie Dick测试）下列性能标准和终点规格。

你们应该提供合格/不合格结果，证明当暴露到140±2℃环境下干热30分钟的时候，化学指示剂不会达到其终点。

你们也应该提供证明真空灭菌器里空气探测公差的合格/不合格结果。你们可以通过注入空气或抽成完全真空来模拟故障状态使指示剂产生不均匀的变化。你们应该提供热电偶图表，显示循环过程中不同位置在故障状态时的温度下降情况。

应该将显示故障结果的热电偶图表与显示合格指示剂的图表进行比对。根据美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准66的要求，测试包之内的测试温度应该低于0.5℃才算合格。

想要在更大面积的空气探测中获得更大的灵敏度，美国食品药品管理局建议排气指示剂片在测试包中大概在8英寸×10英寸（美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准60）。指示剂应该覆盖测试单的很大比例，并且应该保持统一。

你们应该提供排气指示剂构造过程中所用材料孔隙率的说明。根据美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准66（参见**XII.参考文献**）的建议，应该使用标准密度计来测量给定空气体积（25ml到300ml）通过被测试的指示剂标准区域需要的时间，以测量测试材料的孔隙率。

**八：生物相容性**

有些化学指示中的活性成分可能在与外科器械接触的时候渗到外科器械上面。你们应该证明化学指示剂所释放的已知有毒物质含量不足于为使用者造成健康危害或有毒影响，或者证明器械已经灭菌，以解决这一问题。

**九：化学指示剂的终点稳定性**

你们应该证明化学指示剂在其货架期结束的时候发生特定终点反应的稳定性（例如：颜色稳定性）。

**十：货架期**

你们应该证明在标注的货架期内一直保持化学指示剂终点反应的规格。对于所有的研究，你们都应该使用具有统计意义的样本量至少测量3个批次的化学指示剂。你们应该使用器械标签上介绍的存储条件。

你们应该提供货架期的下列信息。

* 化学指示剂标示的货架期
* 每次测试间隔的日期和持续时间，例如：0、6个月、1年、2年
* 每次测试间隔的阻力计容器数据，证明仍然保持着确定的终点。

提高温度之后，化学指示剂可能变得不稳定。因此，加速老化研究可能不合适，而且也不推荐。

作为完整的实时货架期数据的替代，美国食品药品管理局将为器械批准之后你们将会继续进行的实时（例如：2年）研究考虑初步的实时货架期数据（例如：6个月）以及详细的协议和取样计划。这些研究协议中应该包含上面所列出的货架期信息。我们也建议你们在设计历史文件中记录这些结果，作为质量体系要求的一部分（《美国联邦法规》第二十一章第820.30条）。

**十一：标签**

上市前通知应该包含足够详细的标签，以符合《美国联邦法规》第二十一章第807.87(e)条的要求。下列建议的目的是帮助你们准备符合《美国联邦法规》第二十一章第807.87(e)条要求的标签。[[6]](#footnote-7)

美国食品药品管理局建议你们在标签中提供：

* 性能特点，这样使用者就可以判断你们的指示剂是否符合他们的需求
* 任何已知的会对指示剂的性能造成影响的干扰物质或条件
* 设计发生的物理变化的清楚介绍（如果使用），包括变化前后指示剂的介绍
* 开始以及终点外观之间的任何中间变化
* 解释终点结果的充分说明，或者提供一种机制，当终点不明显的时候，使用着可以通过该机制来判定明确定义的终点
* 存储条件
* 未使用过的指示剂在特定存储条件下的保质期
* 使用过程中需要的安全预防措施
* 终点颜色反应的稳定性
* 影响变化所需要的最小暴露参数（仅限化学积分器）

除了上述内容，Bowie Dick测试包的标签还应该包含下列内容：

* 表明该器械用于测定排气的声明
* 表明延长制造商所建议的 Bowie Dick测试时间可能会由于滞留气体的扩散而导致错误的终点发展的警告信息
* 表明Bowie Dick测试应该在空的舱室内进行的警告信息

**十二：参考文献**

美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准41:1992，医疗实践管理规范：环氧乙烷灭菌与无菌保证

美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准44:2002，表征生物和化学指示剂性能的阻力计

美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准46:1993，医疗实践管理规范：环氧乙烷灭菌与无菌保证

美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准 60:1996，保健品灭菌-化学指示剂，第一部分：总体要求

美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准 66:1999，保健品灭菌-化学指示剂-第二部分：排气测试二类指示剂

美国国家标准学会/美国医疗器械促进协会标准/国际标准化组织TIR11139:2002，保健品灭菌-词汇

美国食品药品管理局：“标签：医疗器械管理要求”（美国卫生及公共服务部出版，美国食品药品管理局89-4203）马里兰州罗克维尔市企业大道9200号美国食品药品管理局，邮编20850，1989年（<http://www.fda.gov/cdrh/dsma/470.pdf>）。

**十三：化学指示剂510(k)清单**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 是 | 否 | N/A | 项目 |
|  |  |  | 510(k)摘要或声明 |
|  |  |  | 适应症声明 |
|  |  |  | 真实性和准确性声明 |
|  |  |  | 新化学指示剂与已获批准的类似器械之间的比较 |
|  |  |  | 介绍 |
|  |  |  | 油墨指示剂的剂型 |
|  |  |  | 与灭菌剂的化学反应 |
|  |  |  | 指示剂的设计介绍与类型，例如：过程、积分器、Bowie Dick |
|  |  |  | 指示剂将会发生反应的临界参数 |
|  |  |  | 影响变化的合格/不合格标准或最小暴露参数 |
|  |  |  | 性能 |
|  |  |  | 支持终点的数据以及合格/不合格标准 |
|  |  |  | 支持积分器参数的数据 |
|  |  |  | Bowie Dick测试的其他数据 |
|  |  |  | 证明空气探测公差的数据 |
|  |  |  | 纸质载体的孔隙率 |
|  |  |  | 生物相容性信息 |
|  |  |  | 支持货架期的数据 |
|  |  |  | 支持终点颜色稳定性的数据 |
|  |  |  | 标签 |
|  |  |  | 制造商的名称和地址 |
|  |  |  | 包括灭菌过程和周期的预期用途 |
|  |  |  | 充分的使用说明 |
|  |  |  | 设计发生的变化的清楚介绍（变化前后的颜色变化举例） |
|  |  |  | 使用前后的存储条件 |
|  |  |  | 未使用过的指示剂在特定存储条件下的保质期 |
|  |  |  | 批号或其他标识符 |
|  |  |  | 使用过程中需要的安全预防措施 |
|  |  |  | 终点颜色反应的稳定性 |
|  |  |  | 影响积分器变化所需要的最小暴露参数 |
|  |  |  | Bowie Dick测试的标签应该包含： |
|  |  |  | 摆明该器械用于测定排气的声明 |
|  |  |  | 表明延长制造商所建议的Bowie Dick测试时间可能会由于滞留气体的扩散而导致错误的终点的警告信息 |
|  |  |  | 表明Bowie Dick测试应该在空的舱室内进行的警告信息 |

1. 在灭菌期间这些器械会发生物理或化学反应。为了与公认标准中使用的术语保持一致，我们在本文件的化学指示剂中参考了它们。 [↑](#footnote-ref-2)
2. 对于这些器械，请参见[http://www.fda.gov/cdrh/ode/397.html.](http://www.fda.gov/cdrh/ode/397.html)第III.K部分《对工业和美国食品药品管理局审查人员的指南：液态化学灭菌剂/高水平消毒剂售前通知[510(k)]提交报告的内容和格式》。 [↑](#footnote-ref-3)
3. 这是所引用的标准中对差值的定义。但是，本指导文件中并不讨论辐射灭菌，因为医疗机构通常不采用这种灭菌方法。 [↑](#footnote-ref-4)
4. 参见获得认可的标准符合性声明所需要素（筛选所有上市前通知[510(k)]提交件的检查表）<http://www.fda.gov/cdrh/ode/reqrecstand.html>。 [↑](#footnote-ref-5)
5. 这些测试包也被称为灭菌过程挑战装置（PCDs）。 [↑](#footnote-ref-6)
6. 虽然510(k)审批不需要最终的标签，但是在器械进入州际贸易之前，最终的标签也必须符合《美国联邦法规》第二十一章第801条的要求。本指南中有关标签的建议与801部分的要求保持一致。 [↑](#footnote-ref-7)