**II类特殊控制指南文件：人硬脑膜；行业和FDA指南**

**文件发布日期：2003年12月18日**

**文件草案发布日期：2002年10月22日**

**本文件替代1999年10月14日发布的“加工的人硬脑膜上市前通知申请的起草指南”。**

有关本文件的问题，通过301-827-5352或电子邮箱地址：**richard.mcfarland@fda.hhs.gov****（****mailto:richard.mcfarland@fda.hhs.gov****）**与Richard McFarland取得联系。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生和人类服务部****美国食品药品管理局****器械与放射卫生中心****塑料和重建手术器械分部****全身、康复和神经外科器械部****器械评估办公室** |

**前言**

**公众意见：**

任何意见和建议都可以随时提交给本机构参考，可以邮寄至美国食品药品管理局待审问题管理处，地址：5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD, 20852。或者，也可以提交电子意见至**Regulations.gov（http://www.requlations.gov）**。当提交意见时，请提及文档编号02D-0371。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**

额外副本可以通过互联网获取。您还可将电子邮件请求发送至**CDRH-** **Guidance@fda.hhs.gov****（mailto:** **CDRH-Guidance@fda.hhs.gov****）**，以接收指南文件的副本。请使用文件编号（054）来确定索取的指南。

**目录**

[**1.** **前言**](#_Toc496721598)

[**2.** **背景**](#_Toc496721599)

[**3.** **简易510(k)提交件的内容和格式**](#_Toc496721600)

[**4.** **人硬脑膜**](#_Toc496721601)

[**5.** **适用范围**](#_Toc496721602)

[**6.** **健康风险**](#_Toc496721603)

[**7.** **供体资格**](#_Toc496721604)

[**8.** **其他组分的确认**](#_Toc496721605)

[**9.** **器械处理方法**](#_Toc496721606)

[**10.** **器械制造：制造控制**](#_Toc496721607)

[**11.** **最终灭菌**](#_Toc496721608)

[**12.** **标签**](#_Toc496721609)

[**参考文献**](#_Toc496721610)

**II类特殊控制指南文件：人硬脑膜；行业和FDA指南文件**

**1. 前言**

本指南文件是作为特殊控制指南制定的，以支持将人硬脑膜器械分类为II类。该器械旨在修复硬脑膜缺陷。本指南文件与宣布人硬脑膜器械分类的联邦公报通知一起发布。

在最终分类规则生效后，提交人硬脑膜器械上市前通知（510（k））的任何企业都需要解决本特殊控制指南文件中涉及的问题。企业必须证明其器械解决了本指南中确定的安全性和有效性问题，可以通过符合本指南的建议来证明，也可以通过提供安全性和有效性的等同性保证等其他方式来证明。

**回到顶部**

**2. 背景**

FDA认为，特殊控制措施与通用管制措施相结合将足以为人硬脑膜器械的安全性和有效性提供合理的保证。因此，拟销售这类型器械的制造商应：（1）符合《联邦食品、药品和化妆品法案》（该法案）的通用管制措施，包括21 CFR 807子部分E中描述的510（k）要求；（2）解决本指南中确定的与人硬脑膜器械相关的具体健康风险；（3）在该器械销售前，获得FDA的实质等同性认定，除非豁免该法案的上市前通知要求（参见21 CFR 807.85）。

该特殊控制指南文件确定了人硬脑膜器械的分类规定和产品编号（参见第5节 - 适用范围）。此外，本特殊控制指南文件的其他部分列出了FDA确定的健康风险，并描述了一些具体措施，如果制造商遵守这些措施并结合通用管制措施，通常将能解决与这些人硬脑膜器械相关的风险，有助于510（k）的及时审查和签发。本文件补充有关510（k）申请的具体内容要求的其他机构文件。您还应参考21 CFR 807.87和有关此主题的其他机构信息，例如**互联网上的CDRH器械建议（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSub missions/PremarketNotification510k/default.htm）**。

如题为“**新510（k）范例- 在上市前通知中证明实质等同性的替代方法：最终指南（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm）**”所述，制造商可以提交传统的510（k），或者也可以选择提交简易510（k）或特殊510（k）。FDA认为，简易510（k）提供了证明新器械的实质等同性的最简单的方法，特别是一旦已发布了特殊控制指南文件。制造商如果要修改自己的经批准的器械，可通过提交特殊510（k）来减轻监管负担。

本指南文件中识别出的问题代表我们认为需要在器械上市之前解决的问题。在开发指南文件的过程中，我们仔细考虑了供管理局决策的相关法定标准。我们还考虑了您试图以指南建议的方式遵循法令和监管标准以及试图解决我们确定的问题时可能面临的负担。[我们认为我们已经考虑到最简单的方法来解决本指南文件所示问题。但如果您认为有可用于解决问题的较简单方法，则应遵循“[**用于解决负担最少问题的建议方法**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ucm136685.htm)**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFD AModernizationAct/ucm136685.htm）**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ucm136685.htm)**文件”所述程序**

**回到顶部**

**3. 简易510(k)提交件的内容和格式**

所提交的简易510（k）必须包括21 CFR 807.87中确定的要素，包括足以描述该器械组成、预期用途及其使用说明的标签样稿。在简易510（k）中，FDA可能会将总结报告的内容视为21 CFR 807.87（f）或（g）所指的适当的支持性数据；因此，我们建议您提供总结报告。该报告应描述在器械开发和测试过程中如何使用本特殊控制指南文件，并应简要描述所使用的方法或测试，以及测试数据的总结或描述用于解决本指南文件中的已确定风险和您的器械所特有的任何其他风险的验收标准。本部分提供了符合21 CFR 807.87的一些要求的信息，以及我们建议您纳入简易510（k）中的一些其他项目。

## 封面

封面应将提交件明确确定为简易510(k)，并引用本II类特殊控制指南文件的标题。

**建议标签**

建议标签应足以说明器械、其预期用途和使用说明。（有关我们建议纳入本指南文件涉及的器械类型的标签中的特定信息，请参阅第12节。）

## 总结报告

我们建议总结报告包含以下内容：

• 器械及其预期用途的描述。我们建议该描述包括对性能要求的完整讨论，并在适当时提供详细标注的器械图纸。您还应以附件形式提交“使用说明书”。1

• 器械设计需求的描述

• 用于评估一般以及特定器械设计中风险概况的风险分析方法的确认和分析结果。（有关FDA已经识别出的通常与该器械的使用相关的健康风险，参考第6节。）

• 可解决本II类特殊控制指南文件中所识别出风险以及您的风险分析中所识别出其他风险的器械特性论述。

• 已经使用或计划用于处理本II类特殊控制指南文件的第7-11节中识别出的每个性能方面的测试方法的简要描述。如果您遵循建议测试方法，您可引用该方法，而非描述该方法。如果您修改建议测试方法，您可引用该方法，但还应提供充分信息，解释说明修改的性质和原因。对于每项测试，您可以（1）以清晰且简洁的方式简要说明测试产生的数据或（2）描述您将应用于测试结果的验收标准2。（另请参见21 CFR 820.30，子部分C—质量体系法规相关设计控制。）

• 如果器械设计或测试的任意部分依赖于获得认可的标准，则（1）将在产品上市之前执行测试，并符合指定验收标准的声明或（2）标准合规声明。3请注意，测试必须在提交符合认可标准声明之前完成。（该法案第514（c）（1）（B）部分）。**详细信息请参阅FDA指南《标准在实质等同性判定中的使用：最终行业和FDA指南》（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073752.htm）**

如果不清楚如何解决FDA识别出的风险或通过风险分析识别出的风险，我们会要求提供器械性能特性方面的相关附加信息。我们还会要求提供需要用于评估验收标准充分性的附加信息。（依据21 CFR 807.87(l)，我们会要求提供需要用于确定实质等同性的附加信息。

作为提交简易510(k)的替代方法，您可提交传统510(k)，其中应提供21CFR 807.87要求的所有信息和数据以及本指南文件中所示所有信息和数据。传统510(k)应包含所有方法、数据、验收标准和结论。制造商如果要修改自己已合法销售的器械，应考虑提交特殊510（k）。

上述一般讨论适用于应符合特殊控制指南性文件的器械。以下是我们如何建议您将II类特殊控制指南文件应用于人硬脑膜器械的上市前通知的具体讨论。

**回到顶部**

**4. 人硬脑膜**

**A. 人硬脑膜和克罗伊茨费尔特-雅各布病**

• 1987年2月，疾病预防控制中心（CDC）报道了美国首例接受人硬脑膜移植患者的克罗伊茨费尔特-雅各布病（CJD）病例。CJD是中枢神经系统的一种罕见、总是致命的退行性疾病，其特征是渐进性痴呆。1996年，日本进行了全国范围内的CJD调查，确认了43例与植入加工的人硬脑膜相关的病例。这使得全球范围内与人硬脑膜使用相关的已公布的CJD病例总数增加到62例。这些病例中的绝大多数（62例中的59例）与Lyodura（在德国制造的一种人硬脑膜的特定品牌）的使用相关。应注意的是，Lyodura在美国从未被批准进行商业销售，而FDA在1987年6月发布的有关该产品的进口警示在本指南发布前仍然有效。

• 1997年3月，世界卫生组织（WHO）建议不再使用人硬脑膜移植物，特别是在神经外科手术中，除非没有其他方案可供选择。与此同时，日本卫生福利部也禁止在日本的脑外科手术中使用人硬脑膜。

• FDA于1990年制定了防护措施和指南，以尽量减少人硬脑膜器械移植导致CJD传播的可能性。截至1997年3月，未有报告与使用经合法批准在美国商业销售的人硬脑膜相关的CJD传播的确认病例。因此，FDA于1997年决定不再限制人硬脑膜在美国销售。 FDA还决定召开FDA传染性海绵状脑病咨询委员会（TSEAC）公开会议，以重新评价人硬脑膜移植物在手术使用和CJD传播方面的安全性。

• 1997年10月6日，TSEAC会议审议了FDA、行业、疾病控制中心、国立卫生研究院、神经病学医学界和其他国际公认的专家提供的信息，并就与人硬脑膜移植物相关的CJD传播的临床获益和风险提出了一些建议。会议结束时，TSEAC一致建议神经外科医生应尽可能避免使用人硬脑膜。但该委员会还得出结论，只要人硬脑膜是按照既定的安全措施采购和处理的，则治疗神经外科医生可自行决定是否使用人硬脑膜。

• 根据TSEAC的建议，FDA于1998年3月6日向人硬脑膜供应商发函，要求他们实施具体措施以提高人硬脑膜的安全性。

• 在1998年4月16日的TSEAC会议上，FDA提出了针对1997年10月6日的TSEAC会议期间提出的建议的修订建议。这些修订考虑了人硬脑膜供应商对1998年3月6日的FDA函件的回复。那些供应商的回复提出了对某些建议的可行性或必要性的担忧。**可在互联网上获得TSEAC会议的抄本(/AdvisorvCommittees/CommitteesMeetingMaterials/BloodVaccinesandOtherBiologics/ TransmissibleSpongiformEncephalopathiesAdvisorvCommittee/default.htm) 。**

• 2001年1月18-19日，TSEAC还讨论了确定人细胞、组织以及细胞和组织产品在CJD和变异CJD（vCJD）方面的供体适宜性的标准。TSEAC在本次会议上提出的建议也被纳入本修订的指南文件中。

• FDA考虑了公众人物于2001年8月15日提交的公民请愿书（01P-O354）中提出的担忧。请愿书要求FDA禁止并召回所有人硬脑膜器械。（FDA于2002年2月11日对请愿人做出回应，发现目前可用的信息不符合禁止和/或召回人尸体硬脑膜的法定要求。）

• 虽然已可以从某些研究实验室获得脑组织的蛋白酶抗性朊病毒蛋白（PrP-RES）测试用的试剂，但目前的测试还只是研究/调查使用的工具（参考文献1）。目前尚没有FDA批准或验证的PrP-RES测试方法可用于筛选CJD供体。然而，当有经过验证的测试方法可用时，或者当对可用数据进行评价证实使用PrP-RES测试有助于确定脑和硬膜组织未受CJD污染时，则将建议将PrP-RES测试纳入到标准操作规程中。

**B. 监管历史**

• 虽然不是本指南文件的主要目的，但FDA还是希望解释人硬脑膜的监管历史。人硬脑膜在1976年颁布《联邦食品、药品和化妆品法案》的医疗器械修正案之前即已商业销售。神经外科器械咨询小组（该小组）最初于1990年2月2日的会议上提出了分类建议。由于产品分类尚未最终确定，并且在随后的九年内获得了一些关于该器械的新的安全性信息，因此，FDA于1999年9月16日要求该小组再次提出分类建议。在这两次小组会议上都建议按照II类器械进行监管。

• 1997年2月，FDA提出了基于风险的方法来监管人细胞和组织产品（参考文献2）。为了实施所提出的方法，FDA发布了三项拟议规则。“人类细胞、组织、细胞和组织产品；建立注册和列表制度；最终规则”已经定稿（参考文献3）。另外两项拟议规则（“人细胞和组织产品供体的适宜性；拟议规则”（参考文献4）和“人细胞和组织产品制造商的当前良好组织规范；拟议规则”（参考文献5））的意见征集期已经结束，目前正在审核征集到的意见。

• FDA打算将对人硬脑膜的监管从医疗器械当局转移到《公共卫生服务法》第361节的法律授权下的人体组织监管。然而，这一转移的确切日期取决于上述规则的实施。

• 在硬脑膜的监管机构发生转移前，人硬脑膜将继续作为器械接受监管。因此，FDA提供以下信息，以帮助510（k）申请者提交足够的信息，以证明对21 CFR 860.7（g）（2）（参考文献6）所述的这些器械的安全性和有效性的合理保证。

**回到顶部**

**5. 适用范围**

本文件的适用范围仅限于人硬脑膜器械，监管号21 CFR 882.5975，产品编号LEM。人硬脑膜器械是旨在修复硬脑膜缺陷的人类硬脑膜组织。

**§ 882.5975人硬脑膜。**

a. 识别。人硬脑膜是旨在修复人硬脑膜缺陷的人类硬脑膜组织。

b. 分类。II类（特殊控制）。该器械的特殊控制文件是FDA的“II类特殊控制指南文件：人硬脑膜”。

人硬脑膜器械不应与硬脑膜替代器械混淆，后者被分类为21 CFR 882.5910，产品编号GXQ。

**回到顶部**

**6. 健康风险**

下表中，FDA已经确定了与使用本文件所述的人硬脑膜器械相关的健康风险。如下表所示，本指南文件给出了减小这些风险的建议措施。在提交510（k）之前，您还应进行风险分析，以识别您的器械所特有的任何其他风险。510（k）应描述风险分析方法。如果您选择采用替代方法处理本指南文件识别出的特别风险或识别出额外风险，则您应提供充分的详细信息，以支持用于处理该风险的方法。

|  |  |
| --- | --- |
| **所识别出风险** | **建议缓解措施** |
| 与患者病情和治疗相关的感染 | 第7-11节 |
| 海绵状脑病的传播 | 第7-10、12节 |
| 脑脊液外漏 | 第9-10节 |
| 不良组织反应 | 第9-11节 |

**回到顶部**

**7. 供体资格**

**A. 血清学检测**

应使用合法销售的筛查试剂盒，对所有潜在供体的血液标本进行检测，确认病原体为阴性。目前，检验项目包括人免疫缺陷病毒1型和2型（抗HIV-1和抗HIV-2）、乙型肝炎表面抗原（HBsAg）和丙型肝炎病毒抗体（抗HCV）。测试必须在经过CLIA认证（42 CFR第493部分）的实验室进行。如果可用，应使用已获得许可用于测试尸体血液的筛查试剂盒。

**B. 通过病历审查和供体历史采访评价神经系统和传染性疾病的危险因素和临床证据**

我们建议每个510（k）都描述评价是否可能存在神经系统或传染性疾病的危险因素和临床或生理迹象的方法。例如：

应检查所有可用的信息，包括供体的病历、尸检报告或任何身体评估报告（如：体检者报告，管制记录），以确定供体的适用性。这些记录应由具有专业资格、经过教育和培训、熟悉人硬脑膜的预期用途的人员进行评价。

还应采访一位或多位可提供关于供体的病史和相关社会行为的可靠信息的个人（例如：捐献人的近亲，亲戚，供体家属，与供体关系亲密的个人或供体的主治医师）。采访应确定供体是否有神经系统疾病的迹象或症状，或是否从事某些使供体处于艾滋病毒或肝炎感染高风险的活动或行为。

采访还应设法确定潜在的硬脑膜供体是否在一段时间内旅行或居住在确认BSE的国家，这将推迟其作为献血者的时间。关于CJD的CBER献血者选择标准在“减少通过血液和血液制品传播克罗伊茨费尔特-雅各布病（CJD）和变异型克罗伊茨费尔特-雅各布病（vCJD）的可能风险的预防措施的修订版”（参考文献7）中描述。FDA认为，由于目前缺乏关于vCVD的发病率和传播性的信息，因此在考虑潜在的人硬脑膜供体时，应用献血者选择标准是合适的。

制造商应制定供体选择标准，并制定审查病历和进行采访的标准化方法。此类方法应基于志愿组织（例如，美国组织库协会和美国眼库协会）的适当标准以及公共卫生服务机构的建议、指南和规定（参考文献8-17）。

我们建议排除标准包括但不限于以下内容：

*关于神经系统筛查*

* 被诊断患有CJD的供体，或已知有非医源性CJD家族史（血缘关系）的供体
* 注射过人垂体衍生生长激素（pit-hGH）的供体
* 接受硬脑膜移植的供体
* 被诊断患有退行性或脱髓鞘性CNS疾病（例如：多发性硬化症）或其他神经系统疾病（例如：老年性痴呆，阿尔茨海默氏病）的供体
* 在神经/精神病医院死亡的供体。

*其他排除标准*

• 符合“行业指南：用于移植的人体组织的供体的筛选和检测” （参考文献15）中描述的潜在传染性疾病的排除标准的供体

• 在死亡时被诊断患有活动性感染（例如：风湿热、全身性败血病或全身感染、真菌病、结核病）的供体

• 被诊断患有病因不明的疾病的供体

• 没有充分的病历资料的供体。

**C. 身体评估**

510（k）应确定在一般尸检中从身体上评估尸体的标准化供体选择标准。基于可能的传染性或神经系统疾病的临床证据的排除标准应包括但不限于以下证据：

• 性传播疾病风险的身体证据，如生殖器溃疡性疾病、单纯疱疹和梅毒

• 肛交的身体证据，包括肛周尖锐湿疣

• 非医疗经皮药物滥用的身体证据，如针迹

• 弥漫性淋巴结肿大

• 鹅口疮

• 与卡波西肉瘤一致的蓝色或紫色斑点

• 针迹，包括检查可能覆盖针迹的纹身

• 无法解释的黄疸病、肝肿大或黄疸

• 如果身体因符合感染标准而被排除常规尸检，或者如果尸检是在传染性疾病控制室内进行，或者采取特殊预防措施，以及采取这些方法的原因。

**D. 大脑的总体和组织学检查**

510（k）应描述对每个供体大脑进行全面尸检的方法。新鲜检查后，将大脑固定，切片，进行全脑检查（包括多个横断面），并从脑部不同部位获取多个组织样本进行组织学检查。这种检查应由合格的病理学家在人硬脑膜收集后进行。如果在大脑的整体和组织学检查中观察到TSE相关变化的任何可能证据，则应排除潜在的供体（参考文献1,18-20）。

**E. 供体大脑和硬脑膜组织的存档**

FDA建议应存档供体大脑和硬脑膜组织的冷冻（温度等于或低于-70℃）和固定样本。供体大脑样本应包含至少5克的额颞区。

这些样本应保留10年，这是基于对当前筛选测试发展的科学知识以及期望随着科学的发展，筛选测试方法可能在该时间内可用。

尽管存档供体大脑和硬脑膜样本可能不会立即增加硬脑膜移植的安全性，但是当有改进或新的测试方法可用时，这些组织的综合收集和储存将能够用于随后测试TSE诱发的变化。如果人硬脑膜移植受体患上CJD，则对存档的供体材料进行检测可能有助于确定硬脑膜移植物是否为感染源。

**回到顶部**

**8. 其他组分的确认**

所有其他组分和制造材料（如防腐剂）的来源和纯度都应在510（k）中确定。如果包括授权FDA审查适当文件的交叉引用信件，则可通过引用主文件来提供此类信息。提供每个器械组分的检验报告（CoA）和/或物质安全数据表（MSDS）也可以大大简化510（k）审查。

**回到顶部**

**9. 器械处理方法**

**A. 试剂生产**

510（k）应包含器械制造所用的所有试剂（如有机溶剂）和处理方法的信息。类似于上述器械组分所讨论的信息（即：试剂来源，纯度，CoA和/或MSDS）非常有助于评价所提出的器械与合法销售的器械的实质等同性。510（k）还应确定最终器械中具有潜在毒性的任何制造试剂的浓度。

**B. CJD消毒**

供体选择的详细控制和硬脑膜回收方法构成了人硬脑膜的关键安全性操作步骤。虽然大脑的组织学检查可以检测大多数受感染的组织，但它可能无法识别所有CJD-感染的移植物。因此，应采用普遍接受的消毒技术对每个产品进行处理，以进一步确保器械的安全性。 TSEAC建议用1.0N氢氧化钠（NaOH）处理人硬脑膜。该建议是基于用动物模型进行的一项研究，其中用1.0N NaOH进行处理降低了CJD传染性（参考文献18）。每个510（k）都应提供有关用NaOH或其他经验证的方法进行消毒显著降低CJD传染性的信息。这些数据还应证明随后的漂洗步骤足以将残留的NaOH（或其他消毒剂）的浓度降低至无细胞毒性水平，并且人硬脑膜仍保留其临床效用。

**回到顶部**

**10. 器械制造：制造控制**

由于单独的产品质量标准和终产品测试不足以控制该产品的关键特性，因此制造商应仔细监测供体选择、组织采集方法、器械处理、包装和分销，以合理保证产品安全性。

**A. 摘除方法**

书面方法应要求在无菌条件下处理所有组织。组织回收应在死亡后24小时内进行，并应充分控制温度以限制自溶作用。

**B. 摘除设施**

摘除设施（停尸房）应符合手术室的最低标准。摘除设施应有：

* 空气过滤
* 不锈钢设备
* 可洗墙壁
* 用于尸体储存的制冷设施
* 在手术过程中冷冻尸体的低温毯
* 每个供体的一次性使用或抛弃式仪器和加工助剂。

**C. 批量处理**

组织收集或产品制造过程中不应混淆来自不同供体的人硬脑膜移植物。510（k）应描述在组织收集和加工过程中消除交叉污染机会的努力，以及用于防止批量处理来自不同供体的材料的方法。例如，在回收和处理硬脑膜同种异体移植物过程中，方法应要求仅使用一次性处理材料和手术器具。由于FDA尚不清楚可完全灭活引起CJD的病原微生物的任何方法或试剂，故FDA将欢迎支持“仅使用一次性处理材料和手术器具” 的替代方法的任何信息。

**D. 记录保存/组织跟踪**

如21 CFR 820.60子部分F所述，每个制造商都必须制定和维护在接收、制造、分销和应用的所有环节对产品进行识别的方法。510（k）应描述每一批次的终产品直接追溯到组织供体的方法，因为它关系到供体的病历和器械制造记录。

虽然不需要作为510（k）的一部分提交，但制造商应保留以下数据作为供体病历的一部分：

• 死亡时间的记录和组织回收时间的证明

• 死后检查和血清学研究的结果足以评价传播感染、恶性和/或神经系统疾病的潜力或检测未知病因的疾病

• 遵守回收的书面方法的记录。

有关器械制造记录的其他信息，制造商应参考21 CFR 820子部分M（质量体系规定）。

有关追踪规定的其他信息，请参阅21 CFR第821部分，法案的第519（e）节，以及标题为“医疗器械追踪：行业和FDA工作人员指南”的指南。

**有关医疗器械追踪方法的其他信息见**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm071756.htm）。**

**回到顶部**

**11. 最终灭菌**

对于标记为无菌的器械，建议10 6的无菌保证水平（SAL）。所有无菌数据均应通过与认可标准或评估制造和灭菌工艺灭活细菌、真菌和酵母的能力的指南（例如，更新的510（k）无菌评估指南K90-1：**行业和FDA最终指南（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072783.htm）**一致的方法获得。

此外，制造方法应证明制造和灭菌工艺的对数病毒清除率的总和比未处理的源材料的预期病毒浓度的对数值至少高6倍。可以使用适当的病毒模型，选择具体制造和灭菌工艺的缩小规模进行确定病毒灭活特性的研究。FDA建议查阅“来自人或动物来源的细胞系的生物技术产品的病毒安全性评价”（参考文献21），了解有关此类研究的设计和模型病毒的选择。

关于最终灭菌方法，510（k）应描述：

* 灭菌方法
* 灭菌周期的验证方法
* 要达到的SAL
* 监测每个制造批次的无菌性的方法。

如果使用辐射灭菌，应具体说明灭菌剂量和监测暴露水平的方法。如果进行环氧乙烷（EtO）灭菌，应描述测定环氧乙烷、氯乙醇和乙二醇残留量的方法，以及停留在器械上/内的EtO和残留物的量。由于EtO及其分解产物可能具有非常高的神经毒性，所以应将EtO残留物的质量标准设定在无细胞毒性水平。建议查阅“ANSI/AAMI/ISO 10993-7指南：1995，医疗器械的生物学评价 - 第7部分：环氧乙烷灭菌残留物”。

**回到顶部**

**12. 标签**

上市前通知应包含足够详细的标签，以满足[21 CFR 807.87(e)](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=807.87)的要求。以下建议旨在帮助您编写符合21 CFR 807.87(e)要求的标签。4

## 处方器械

根据21 CFR 801.109，该器械必须标注以下注意事项声明：“注意事项：联邦法律禁止医师销售本器械，或按照医师的指示销售本器械。”

**移植物**

标签应包含以书面形式通知移植物受体，她/他已经接受了人硬脑膜移植物植入的信息。

**组织来源**

标签应标示组织来源，以便记载到受体的住院记录中。

**替代方案**

由于WHO和TSEAC已经表示了与潜在CJD和vCJD传播相关的潜在顾虑，因此，产品标签应提醒操作者考虑人硬脑膜植入的风险和获益，包括使用替代产品和方法。

**回到顶部**

**参考文献**

1. Kretzschmar, H.A., Ironside, J.W., DeArmond, S.J., and Tateishi, J., “Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease,” Arch. Neurol. 1996; 53:913-920.

2. **“Proposed Approach to Regulation of Cellular and Tissue-Based Products (/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatorvlnformation/Guidances/Tissue/USM062601.pdf)”**- 2/28/97.

3. “**Establishment Registration and Listing for Manufacturers of Human Cellular and Tissiue-BasedProducts(/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/Re gistrationandListing/UCM056223.pdf)”** (66 FR 5447, January 19,2001).

4. “Suitability Determination for Donors of Human Cellular and Tissue-Based Products” (64 FR 52696, September 30,1999).

5. “Current Good Tissue Practice for Manufacturers of Human Cellular and Tissue-Based Products; Inspection and Enforcement” (66 FR 1507, January 8, 2001).

6. “The Commissioner may require that a manufacturer, importer, or distributor make reports or provide other information bearing on the classification of a device and indicating whether there is reasonable assurance of the safety and effectiveness of the device or whether it is adulterated or misbranded under the act.” (21 CFR 860.7(g)(2))

7. “Revised Preventive Measures to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt- Jakob Disease (CJD) and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by Blood and Blood Products,” 8/27/01, available at <http://www.fda.gov/cber/gdlns/cjdvcjd.htm>.

8. FDA Recommendations to Blood Establishments for “The Management of Donors and Units that are Initially Reactive for Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg),” 12/2/87.

9. FDA Recommendations to Blood Establishments for “Donor Suitability Related to Laboratory Testing for Viral Hepatitis and a History of Viral Hepatitis,” 12/22/93.

10. PHS Guideline for Preventing Transmission of HIV through Transplantation of Human Tissue and Organs, MMWR: 43:1-17,1994.

11. PHS Guideline for Screening Donors of Blood, Plasma, Organs, Tissue and Semen for Evidence of Hepatitis B and Hepatitis C, MMWR: 40:1-17,1991.

12. FDA Recommendations to Blood Establishments for “Deferral of Current and Recent Inmates of Correctional Institutions as Donors of Whole Blood, Blood Components, Source Leukocytes, and Source Plasma,” 6/8/95.

13. FDA Recommendations to Blood Establishments for “Precautionary Measures to Further Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Products,” 8/8/95.

14. FDA Recommendations to Blood Establishments for “Deferral of Blood and Plasma Donors based on Medications,” 7/28/93.

15. FDA Guidance for Industry: Screening and Testing of Donors of Human Tissue Intended for Transplantation, July 1997.

16. FDA Revised Recommendations to Blood Establishments for “Testing Whole Blood, Blood Components, Source Plasma and Source Leukocytes for Antibody to Hepatitis C Virus Encoded Antigen (Anti-HCV),” 4/23/92.

17. FDA Revised Recommendations to Blood Establishments for “The Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Transmission by Blood and Blood Products,” 4/23/92.

18. Diringer, H. and Braig, H.R., “Infectivity of Unconventional Viruses in Dura Mater,” Lancet 1989 Feb 25;1(8635):439-40

19. Johnson, R.T. and Gibbs, C.L., “Creutzfeldt-Jakob Disease and Related Transmissible Spongiform Encephalopathies,” NEJM, 339,1994-2004 (1998).

20. Lantos, P.L., Bhatia, K., Doey, L.J., al-Sarraj, S., Doshi, R., Beck, J. and Collinge, J. “Is the neuropathology of new variant Creutzfeldt-Jakob disease and kuru similar?” Lancet 1997 Jul 19;350 (9072): 187-8

21. Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin” <1050> USP24

**回到顶部**

1 有关建议格式，**参考使用适应症表格（http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/forms/ucm360431.pdf）（PDF文件大小：1.03MB）。**

2 如果FDA根据验收标准确定实质等同性，则应在引入州际贸易之前测试受试器械，并证实其符合这些验收标准。如果成品器械不符合验收标准，并因此不同于许可510(k)所示器械，则FDA建议提交者应用被用于评估合格上市器械改造的标准（21CFR807.81(a)(3)），以确定成品器械的上市是否需要新510(k)的许可。

[3参见**获得认可的标准的合规声明的必要元素（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSub missions/PremarketNotification510k/ucm142706.htm）**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm142706.htm)（所有上市前通知【510(k)】提交件的筛选检查表）。

4 [虽然最终标签无需获得510(k)许可，但在将医疗器械引入州际贸易之前，最终标签还必须符合21 CFR 801的要求。此外，处方医疗器械的最终标签必须符合21CFR801.109](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?FR=801.109)。本指南文件中的标签建议符合第801部分的要求。

**回到顶部**

**指南文件中的更多内容（医疗器械和放射性产品）（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm）**

**跨中心最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm081752.htm）**

**合规办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070269.htm）**

**中心主管办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm110228.htm）**

**沟通与教育办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070271.htm）**

**器械评价办公室最终指南2010 - 2016**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm198577.htm）**

**器械评价办公室最终指南1998 – 2009**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070272.htm）**

**器械评价办公室最终指南1976 – 1997**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080283.htm）**

**体外诊断和辐射健康办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070274.htm）**

**监督和生物统计办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070275.htm）**

**科学与工程实验室办公室最终指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070277.htm）**

**指南草案**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm407274.htm）**

**辐射发光产品指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm283507.htm）**

**撤回指南**

**（/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm425025.htm）**