**与再生医学先进疗法配合使用的器械评估**

**行业指南**

如对本指南有任何疑问，请联系生物制品评价和研究中心（CBER）和通信、外联和发展办公室（OCOD），电话800-835-4709或240-402-8010或邮箱[ocod@fda.hhs.gov](电子邮箱：ocod@fda.hhs.gov)。如对医疗器械和放射健康中心（CDRH）所规定的本文件产品有任何疑问，请致电301-796-5900联系中心主管办公室。如果贵方需要组合产品监管方面的其他帮助，请致电301-796-8930联系组合产品办公室（OCP）。

**美国卫生与公众服务部**

**美国食品药品监督管理局**

**生物制品评价和研究中心**

**医疗器械和放射健康中心**

**组合产品办公室**

**2019年2月**

**与再生医学先进疗法配合使用的器械评估**

**行业指南**

*其他副本可从以下获取：*

*通信、外联和发展办公室*

*WO71，3103室*

*生物制品评价和研究中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave.*

*Silver Spring, MD 20993*

*电话：800-835-4709或240-402-8010*

*ocod@fda.hhs.gov*

*<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>*

*或*

*中心主任办公室*

*指南和政策开发*

*医疗器械和放射健康中心*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., WO66, Room 5431*

*Silver Spring, MD 20993*

*电话：301-796-5900*

*<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>*

*或*

*组合产品办公室*

*特殊医疗计划办公室*

*行政办公厅*

*美国食品药品监督管理局*

*10903 New Hampshire Ave., WO32, Hub 5129*

*Silver Spring, MD 20993*

*电话：301-796-8930*

*传真：301-847-8619*

*combination@fda.gov*

*<https://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm>*

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97322279)

[II. 适用范围 2](#_Toc97322280)

[III. 一般方法：简化和精简器械分类和监管要求 4](#_Toc97322281)

[IV. 组合产品 9](#_Toc97322282)

[V. 当只器械能在一种特定类型的基于细胞的再生医学先进疗法中应用或具有一种以上类型的基于细胞的再生医学先进疗法时中应用所要考虑的因素 10](#_Toc97322283)

**与再生医学先进疗法配合使用的器械评估**

**行业指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规 的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

本指南为参与再生医学疗法开发的制造商、申请人和申办者提供了FDA当前的思路，其关于再生医学先进疗法恢复、分离或输送中使用器械的评估。

《21世纪治愈法案》[[1]](#footnote-0)（治愈法案）第3034条要求FDA发布指南，阐明FDA将如何评估在再生先进疗法的恢复、分离或输送中使用的器械，该术语在《联邦食品、药品和化妆品法案》《FD&C法案》第506（g）条（21 U.S.C. 356（g））中使用，FAD通常将其称为“再生医学先进疗法”或“RMATs。”因此，该指南中讨论了FDA在评估再生医学先进疗法器械使用时所考虑的内容。本文件包含了有关该机构目前对器械监管相关的概念想法，因为这些概念适用于再生医学先进疗法的恢复、分离和输送中使用的器械。具体而言，本指南阐述了FDA意欲如何简化和精简对其组合器械和细胞或组织产品在监管要求方面的应用；[[2]](#footnote-1)器械的预期用途或特定属性（如有）决定其与再生治疗产品配合使用，并应归类为III类器械；[[3]](#footnote-2)在确定器械是否可以标记为再生医学先进疗法特定用途或再生医学先进疗法类别时考虑的因素；当器械仅限于一种特定类型细胞的特定预期用途时；以及使用最小负担的方法来演示一个器械如何如与多个细胞类型配合使用。

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**II. 适用范围**

本指南适用于再生医学先进疗法恢复、分离或输送中使用的医疗器械。

《FD&C法案》第201（h）条（21 U.S.C. 321）将“器械”一词定义为：

仪器、设备、器具、机器、装置、植入物、体外试剂或其他类似或相关物品，包括任何组件、部件或附件，即：

• 在官方国家药局方、美国药典或任何补充中得到认可，

• 用于人体或其他动物疾病诊断、或其他情况、或治愈、缓解、治疗或疾病预防、或

• 旨在影响人体或其他动物结构或任何功能，以及

不通过在人类或其他动物体内或体表的化学作用达到其主要预期目的，并且不依赖于代谢达到其主要预期目的。

[[4]](#footnote-3)根据《FD&C法案》第506（g）条，药品在以下情况下有资格得到再生医学先进疗法认证：

• 它是一种再生医学疗法，定义见《FD&C法案》第506（g）（8）条（21 U.S.C. 356（g）（8））；[[5]](#footnote-4)

• 旨在治疗、减缓、逆转或治愈严重或危及生命的疾病或情况，和

• 初步临床证据表明，该药物有可能处理未满足医疗需求的此类疾病或情况。

尽管《治愈法案》第3034条中提到了“恢复、分离或输送”，但《治愈法案》并未对这些术语进行定义。仅出于本指南的目的，

• *恢复*指从人体供体获得细胞或组织；

• *分离*指对将成为最终产品成分的恢复细胞或组织进行选择、分离、补充或消耗的过程，和

• *输送*指将RMA导入人体的任何方法，例如输液、注射、局部应用或吸入法。

根据《美国联邦法规》第21篇第3.2（e）条（21 CFR 3.2（e）），组合产品包括：

1） 由两种或两种以上监管部分，即药品/器械、生物制剂/器械、药品/生物制剂或药品/器械/生物制剂组成的产品，这些监管部分以物理、化学或其他方式组合或混合，构成单一实体。

2） 两种或两种以上的产品单独包装成一包或一个组合，其由药品和器械产品、器械和生物制品或生物和药物制品组成；

3） 单独包装的药品、器械或生物制品，根据其研究计划或拟定标签仅用于批准的单独制定药品、器械或生物制品，两者都需要达到预期用途、适应症或效果，并且在批准申报产品后，需要更改批准产品的标签，例如，以反映预期用途、剂型、强度、给药途径或剂量的重大变化；或

4） 任何单独包装的研究药品、器械或生物制品根据其拟定标签仅与另一单独指定的研究药品、器械或生物制品配合使用，两种都需要达到预期用途、适应症或效果。

FDA承认多种器械可与再生医学先进疗法结合使用。例如，此类器械可以是简单、低风险的器械，例如用于恢复细胞和组织的手动手术器械（例如手术刀）。与再生医学先进疗法配合使用的器械也可以是复杂、高风险的器械，例如细胞自动收集系统，其用于选择和处理特定细胞，以便以及救治患者。此外，器械可以是再生医学先进疗法组成成分的组合产品。

该机构认为与细胞制品相结合的器械支架不应在本指南的范围内。虽然此类结构可能符合再生先进高级疗法的认证条件，支架的组成成分通常会被视为再生医学先进疗法的一部分，但其通常不会视为仅是“再生医学先进疗法中使用的输送器械”，因为此类支架提供的不仅仅是输送功能。

在患者直接护理环境之外的再生医学先进疗法的生产中，通用设备（例如离心机、细胞清洗机以及色谱柱）的使用要经过再生医学先进疗法新药临床试验申请（IND）/生物制品许可证申请（BLA）的审评。因此，本指南不涉及此类器械。此外，未用于再生医学先进疗法恢复、分离或输送中使用的器械，如体外诊断试剂或伴随诊断试剂，其不在本指南的范围内。

**III. 一般方法器械分类和监管要求简化的应用**

生物导向组合产品的器械组成成分未在生物制品许可证申请进行单独审评，且此类器械在再生医学先进疗法的恢复、分离或输送中使用，其应经过适当的监管评估途径，根据器械技术特征和预期用途，此类器械的中心管辖权[[6]](#footnote-5)可能会有所不同。器械的特征和预期用途通常取决于其在再生医学先进疗法中的应用特征和情况，以及器械在最终产品中的作用。

器械分类是决定器械上市前可用途径的主要因素。器械分类要求见《FD&C法案》第513条（21 U.S.C. 356c）

《FD&C法案》第513（a）条（21 U.S.C. 360c（a））根据所需监管控制规定了三类器械类别，以保证其安全性和有效性。I类（一般控制）、II类（除一般控制外的特殊控制）以及III类（除一般控制外的上市前批准）。尽管在分类过程中考虑了器械的预期用途和技术特征，但FDA并没有预先确定预期用途或特定属性的列表，这将导致与再生医学先进疗法配合使用的器械（或任何器械）被归类为III类器械。根据《FD&C法案》第512（a）（1）（c）条，III类器械指支持或维持人体生命的器械，其对于防止人体健康受损具有重要意义，也具有潜在的不合理疾病或伤害风险，因为没有充分的信息可以确定和合理地保证一般和/或特殊控制将提供安全性和有效性。[[7]](#footnote-6)此外，根据《FD&C法案》第513（f）（1）条（21 U.S.C. 360c（f）（1）），除非FDA将其归类或重新归类为I或II，或确定该器械与另一无需上市前批准的器械“实质等同”（SE）[[8]](#footnote-7)，修订后的器械（1976年5月28日前，即医疗器械修订案颁布之前未进行商业分销的器械）在法律上被归类为III类。[[9]](#footnote-8)因此，在特定情况下，修订后的器械可能受到I类或II类器械的监管，包括：

• 该器械已归类为I类或II类器械，且FDA已发现该器械属于此器械的实质等同性；

• 该器械属于修订前器械但未进行归类，且FDA已发现该器械属于此器械的实质等同性。

• 根据《FD&C法案》第513（f）（2）[[10]](#footnote-9)条或513（f）（3）条（21 U.S.C. 360c（f）（2）和（3））的规定，FDA将器械类型归类或重新归类为I类或II类。

**A. 最小负担原则**

FDA实施必要的监管水平，以合理保证医疗器械在其预期用途中安全有效根据《FD&C法案》中“最小负担规定”，[[11]](#footnote-10)最小负担原则适用于FDA关于以下信息的请求：（1）在上市前批准申请中证明器械安全性和有效性的合理保证[[12]](#footnote-11)，（2）确定具有技术特征器械的实质等同性，该器械与上市前已获批准的器械不同。[[13]](#footnote-12)

在对医疗器械进行上市前审评时，FDA要求提供必要的信息，以确定是否根据最小负担原则符合其上市授权的法定标准。基于最小负担原则，“必要”一词指FDA认为“最低要求信息，其支持”（1）“FDA确定的申请中提供了器械安全性和有效性的合理保证”，[[14]](#footnote-13)或（2）“确定新型器械和上市前已获批准器械之间的实质等同性。[[15]](#footnote-14)

对于FDA意欲如何使用以下FDA指南（“最小负担指南”）中最小负担规定的其他信息，其讨论的原则与本指南中所讨论的建议一致：

• 最小负担规定：概念和原则，2019年2月5日发布的行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南，网址：<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM085999.pdf>.

• 根据最小负担规定和2017年9月29日发布的行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南所开和应对缺陷的方法，网址<https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073680.pdf>。

**B. 上市前现有途径**

特定医疗器械的上市前提交途径取决于与器械类型相关的风险，以及提供安全性和有效性所需的监管控制水平。本指南第III.B1-4节简要讨论了现有提交途径（例如上市前通知510（k））、产品重新分类（De Novo）申请、上市前批准申请（PMA）或人道主义器械豁免（HDE）。

当需要临床证据支持医疗器械的营销授权时，可能需要进行试验用器械豁免（IDE）。[[16]](#footnote-15) 试验用器械豁免允许在美国的临床研究中使用试验用器械，以收集具有安全性和有效性的数据。经批准的临床试验用器械豁免允许合法运输器械，以便对器械进行调查。FDA发布了许多与试验用器械豁免相关的指导文件，可在以下网址找到：[https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Howto MarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm162453.htm](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Howto%20MarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm162453.htm)。

尽管制造商或申办者可向FDA提交任何形式的证据，以证明该器械的安全性和有效性，但FDA仅依赖有效的科学证据[[17]](#footnote-16)来确定该器械是否具有安全性和有效性。在参阅器械的性质和21 CFR 860.7的规则后，专员将确定所提交证据或其它证据是否可以为特定器械的安全性或有效性提供科学证据，以及其全部证据是否可以支持器械在其使用条件下的安全性和有效性。[[18]](#footnote-17)

**1.** **上市前通知（510（k））**

如果FDA之前已通过上市前通知许可或批准了对相同类型的另一器械（即合法上市的器械）的De Novo申请，[[19]](#footnote-18)对于新器械，上市前通知通常是新器械上市的合适途径。[[20]](#footnote-19)有关上市前通知计划的更多信息，见标题为“上市前通知计划”的文件指南：在上市前通知[510（k）]中评估实质等同性；2014年7月28日发布的行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南，网址<https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm284443.pdf>.

**2. 产品重新分类（De Novo）申请**

FDA之前未根据《FD&C法案》第513（a）（1）条（21 U.S.C. 360c（a）（1））的标准对新型器械进行归类，此类新型器械被“自动”或“法定”归类为III类。[[21]](#footnote-20)但是，如果该器械出现此类情况，根据已知的器械信息，同时为满足《FD&C法案》第513（a）（1）条规定的I类或II类法定标准（即一般控制或一般和特殊控制将为器械的安全性和有效性提供合理保证），该器械可能符合De Novo分类的条件。[[22]](#footnote-21) 如果申请人证明该器械符合《FD&C法案》第513（a）（1）条规定的I类或II类法定标准，即一般控制或一般控制和特殊控制的组合足以提供安全性和有效性的合理保证，FDA将批准De Novo申请，并发布书面命令，将特定器械和器械类型分类为I类或II类。

有关De Novo计划的更多信息，见2017年10月30日发布的题为“产品重新分类过程（III类自动指定评估）；行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南”的指导文件，网址：[https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand Guidance/GuidanceDocuments/ucm080197.pdf](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand%20Guidance/GuidanceDocuments/ucm080197.pdf)。

**3. 上市前批准申请**

在大多数III类器械上市之前，需要获得上市前批准申请（PMA）。[[23]](#footnote-22)上市前批准申请必须检验“安全性和有效性的合理保证”，检测途径是在其他相关因素中“权衡使用该器械可能带来的健康及好处与其可能带来的伤害及疾病风险”。[[24]](#footnote-23)为了协这一过程，上市前批准申请的申请人提交有效的科学证据，包括一项或多项适当的临床调查，FDA将对其进行审评，以确定“该器械在其标签中规定、推荐或说明使用条件下，是否具有其声明或表示的效果。”[[25]](#footnote-24)

有关上市前批准申请的信息，见FDA在2016年8月24日发布的指南，其题为“在医疗器械上市前批准和产品重新分类中进行利益风险确定时所考虑的因素”，访问网址https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev- gen/documents/document/ucm517504.pdf。此外，2018年1月30日发布的题为“上市前批准申请（PMAs）的受理和备案审评；行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南”的指导文件可为制造商在编制上市前批准申请时提供有用的信息。网址[http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulation andguidance/guidancedocuments/ucm313368.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulation%20andguidance/guidancedocuments/ucm313368.pdf)。

**4. 人道主义器械豁免（HDE）**

人道主义器械豁免为用于治疗患有罕见疾病的患者的器械提供了监管途径。为了获得人道主义器械豁免资格，器械必须首先指定为人道主义器械应用（HUD）。[[26]](#footnote-25) 有关人道主义器械应用指定流程的更多信息，见2018年6月13日发布的指导文件草案，其标题为“人道主义器械豁免（HDE）计划；行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案”；[[27]](#footnote-26)网址：<https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm389275.pdf>。

FDA理解申请人在提交上市前申请之前可能会有疑问。我们已经建立了一个结构化流程，用于在提交上市前材料之前管理各种类型的反馈要求，其称为“Q-提交资料”。FDA已发布了指南，其提供了申请人可用机制的概述，通过这些机制，他们可以要求FDA提供反馈，其有关潜在或计划中的医疗器械试验用器械豁免申请或其他上市前提交材料的，如上市前批准申请应用、人道主义器械豁免应用、De Novo要求、上市前通知和生物制品许可证申请。[[28]](#footnote-27)

**IV. 组合产品**

根据《FD&C法案》中由《治愈法案》添加的第503（g）（1）（B）条，以及管理局简化和精简组合产品监管要求的整体方法，单一实体组合产品通常进行单独申请审评。[[29]](#footnote-28)与特定再生医学先进疗法配合使用的器械，可与再生医学先进疗法一起被视为构成生物导向的组合产品，并在生物制品评价和研究中心（CBER）根据生物制品许可证申请进行市场评估，并由其他中心部门进行适当咨询审评。[[30]](#footnote-29)

可与经批准的再生医学先进疗法配合使用的器械，可使用本指南第III.B节中确定的上市前提交途径进行独立评估。示例可能包括一些用于康复的器械（例如，手术工具、注射器、分离采集器械或输送器械（例如，注射器、导管）。与再生医学先进疗法配合使用的器械，当其单独上市前申请适用时，FDA将采用上述《FD&C法案》中最小负担规定，以确定该器械上市授权所需的“最低信息要求”。

在某些情况下，再生医学先进疗法的器械组成部分可作为组合产品进行单独包装。单独的上市申请可能对于每种产品适用，但是特定情况，例如，如果输送器械可能最终标记为与多种再生医学先进疗法配合使用，其具有类似的特征和管理要求。存在再生医学先进疗法和器械单独申请的情况下，可以简化或精简监管要求的流程，以减少或避免冗余。例如，在适当且法律允许的情况下，可提交与产品研究相关的临床或性能数据，以支持与其他相关产品申请在特定方面的批准或许可程序。如果存在参考且参考允许，一份监管提交材料也可交叉引用另一监管提交材料中现有的性能数据。FDA意欲使用在题为“最小负担规定”指南中提出的最小负担概念和原则。2019年2月5日发布的概念和原则；[[31]](#footnote-30)行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南，确定支持器械预期用途的上市授权所需的数据和信息。FDA意欲在所述方式中使用这些最小负担概念和原则，而不管该器械如何提交审评，例如，以广泛用途为目的的独立应用申请；再生医学先进疗法的组成成分作为组合产品进行单独器械申请审评；或将组合产品作为一个整体的单独申请。

**V. 当只器械能在一种特定类型的基于细胞的再生医学先进疗法中应用或具有一种以上类型的基于细胞的再生医学先进疗法时中应用所要考虑的因素**

再生医学先进疗法指定授权用于特定治疗产品和特定预期用途。再生医学先进疗法可代表具有不同生物学和物理特性的高度多样化的产品组。这些特征以及其他因素，如目标患者群体（例如，成人与儿童）、预期用途和使用条件，在确定哪些器械适合与特定的再生医学先进疗法或再生医学先进疗法类型配合使用时，必须予以考虑。当一种器械仅限于一种特定的基于细胞的再生医学先进疗法或基于细胞的再生医学先进疗法类别的特定预期用途时，这些相同的因素将产生影响。

再生医学先进疗法的特性可能影响其与不同器械交互的方式，再生医学先进疗法也会随之变化，这可能会影响再生医学先进疗法的安全性和有效性。关于再生医学先进疗法的细胞产品，包括作为组合产品一部分的细胞产品，细胞与器械之间的相互作用可对关键特性产生影响，例如细胞活力、分化潜能、激活状态和给药后对刺激的反应能力。此外，物理特性的差异，如细胞尺寸和对剪切力的敏感性可直接影响与特定再生医学先进疗法或再生医学先进疗法类别所使用的给定器械的潜在效用。例如，可能无法使用小口径导管或笔式/喷射式注射器来输送包含大型脆弱细胞类型的再生医学先进疗法，因为剪切力可能会对细胞活力产生负面影响。相反，含有更小、更坚固细胞类型的再生医学先进疗法可能需要使用小口径导管，以便输送到特定组织部位，但要注意一些特殊要求，以防止细胞吸附到导管内表面或相互吸附，导致尖端堵塞。这些因素和已表现的性能将影响器械是否可以获取更广泛应用的市场授权，或者是否应限制与特定的再生医学先进疗法配合使用。

由于细胞产品对物理和化学刺激的敏感性变化极大，可能有必要重复测试以评估每个新型器械与再生医学先进疗法组合的相互作用。为了利用不同再生医学先进疗法器械组合的兼容性数据，需要提供证明该数据适用的详细和具体的科学原理。在开始临床试验之前，应向有关部门提供充足的兼容性数据。

在开发期间，如果可确定给定的再生医学先进疗法的特点和使用要求，将允许其使用一般类型的器械进行管理（例如，常规注射器或导管）或具有特定特征的运输器械的子器械（当此类器械根据标签进行使用时）。随着时间的推移，在不同的使用环境中使用特定的再生医学先进疗法或再生医学先进疗法类别所获得的经验也可用于识别一般类别或传输器械的子器械。如果有足够的证据表明，当使用指定的一般类别或特定传输器械的子器械进行管理时，再生医学先进疗法的安全性和有效性不会受到影响，再生医学先进疗法可批准授权更广泛的标签范围，而不指定特殊的传输器械。在这种情况下，再生医学先进疗法的标识应规定器械一般类别的特性（如常用注射器或导管）或用于给药的输送器械的特定子器械。



1. 公法114-255。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 在本指南中，术语“组合器械和细胞或组织产品”不一定限于21 CFR 3定义的组合产品。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 如本指南第III节所述，我们无法提供预期用途或特定属性的最终清单，这些用途或属性将导致与再生医学先进疗法一起使用的器械被归类为III类器械，与之相反，我们通过提供有关III类器械特征的信息，满足了治疗法案第3034条的要求。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 有关再生医学先进疗法认证项目，除非另有说明，所有提及的药物或药物产品均指人体药物，包括生物制品。有关再生医学先进疗法认证计划的更多信息，请参阅2019年2月发布的指南，其题为“严重病症的再生医学疗法加速计划；行业指南”。正如该指南中所讨论，当生物制品的组成部分是再生医学疗法，并对组合产品的整体预期治疗效果有重大贡献（即组合产品的主要作用模式由生物制品组成部分传达）时，组合产品（生物器械、生物药物或生物器械药物）也有资格获得再生医学先进疗法认证。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 有关FDA对《FD&C法案》第506（g）（8）条中定义的“再生医学疗法”的解释说明，请参阅2019年2月发布的指南文件，其题为“严重疾病再生医学疗法的加速计划；行业指南”。 [↑](#footnote-ref-4)
6. *见*行业和FDA工作人员指南：2007年7月发布的用于处理人体细胞、组织以及组织产品（HCT/Ps）的器械和有关此类器械中心分配的讨论，网址：<https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126052.htm>， [↑](#footnote-ref-5)
7. 《FD&C法案》第513（a）（1）（c）条（21 U.S.C. 360c（a）（1）（C））。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 《FD&C法案》第513（i）条（21 U.S.C. 360c（i））对实质等同进行了定义。FDA通常根据《FD&C法案》第510（k）条（21 U.S.C. 360（k））提交的上市前通知评估实质等效性。特定器械受到510（k）条上市前通知的法定豁免（见《FD&C法案》第510（l）条和（m）条（21 U.S.C. 360（l）和（m）））。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 无需上市前批准的修订前器械可以是归类为I类或II类的修订前器械，已归类为III但未按照《FD&C法案》第515（b）条（21 U.S.C. 360（b））的规定要求提交上市前批准申请（PMA）或尚未进行归类的修订前器械尚未发布。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 这一过程被称为“De Novo”分类，本指南III.B.2.节对其进行了更详细的描述。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 《1997年FDA现代化法案》（FDAMA）在《FD&C法案》中增加了两项规定，通常被称为“最小负担条款”；《2012年FDA安全与创新法案》（FDASIA）（发布至112-114页）和《治愈法案》在法规中添加了相关规定。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 《FD&C法案》第513（a）（3）（D）（ii）条和515（c）（5）条（21 U.S.C. 360c（a）（3）（D）（ii）和360e（c）（5））。 [↑](#footnote-ref-11)
13. *见*《FD&C法案》第513（i）（1）（D）（i）条（21 U.S.C. 360c（i）（1）（D）（i））。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 《FD&C法案》第515（c）（5）条（21 U.S.C. 360e（c）（5））。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 《FD&C法案》第513（i）（1）（D）（ii）条（21 U.S.C. 360c（i）（1）（D）（ii））。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 见《FD&C法案》第520（g）条（21 U.S.C. 360j（g））21 CFR 812.2。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 有效的科学证据被定义为“来自完全受控的研究、部分受控的研究、无匹配对照的研究和客观试验证据、由资深专家进行的有充分记录的病例史，以及关于上市器械的重要人类经验报告，资深专家可根据这些证据公正、负责任地得出以下结论：器械在其使用条件下的安全性和有效性有合理保证。”（21 CFR 860.7（c）（2））。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 21 CFR 860.7（c）（1）。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 根据21 CFR 807.92（a）（3），合法上市器械指：（1）1976年5月28日之前在美国合法上市（修订前器械），不需要上市前批准申请；（2）已从III类再次分类为II类或I类；（iii）已通过上市前通知过程中发现实质等同性（SE）。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 见《FD&C法案》第10（k）条（21 U.S.C. 360（k））和21 CFR 807的E小条。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 《FD&C法案》第513（f）（1）条（21 U.S.C. 360c（f）（1））。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 若其符合《FD&C法案》第513（f）（2）（A）（iv）条（21 U.S.C. 360c（f）（2）（A）（iv））节规定的条件，FDA可拒绝其De Novo申请。 [↑](#footnote-ref-21)
23. *见*《FD&C法案》第513（a）（1）（C）条（21 U.S.C. 360c（a）（1）（C））。 [↑](#footnote-ref-22)
24. *见*《FD&C法案》第513（a）（2）条、515（d）（1）（A）以及515（d）（2）（A）-（B）条（21 U.S.C. 360c（a）（2）条、360e（d）（1）（A）以及（d）（2）（A）-（B））；还可见21 CFR 860.7（b）、（d）以及（e）。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 《FD&C法案》第513（a）（3）（A）条（21 U.S.C. 360c（a）（3）（A））。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 21 CFR 814.102（a）。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 本指南一经定稿，即代表FDA当前对该主题的意见。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 见行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南：医疗器械申报材料反馈意见请求：2017年9月29日发布的提交前计划以及食品和药品管理局工作人员会议，网址：<https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm311176.pdf>. [↑](#footnote-ref-27)
29. 《FD&C法案》第503（g）（1）（B）条（21 U.S.C. 353（g）（1）（B））规定，FDA应在适当情况下审评单独申请的组合产品。请注意，根据《FD&C法案》的第503（g）（6）条由Cures法案所添加，除FDA确定需要单独申请外，申办者可以选择性地为组合产品的组成部分提交单独的申请。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 见SMG 4101：2018年6月发布的咨询请求流程中心，网址：<https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/StaffManualGuides/UCM283569.pdf>. [↑](#footnote-ref-29)
31. 指南草案网址：[https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand Guidance/GuidanceDocuments/UCM085999.pdf](https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand%20Guidance/GuidanceDocuments/UCM085999.pdf) [↑](#footnote-ref-30)