

# 对预期用途、适应范围、适应症等概念的辨析与思考

贺伟罡 王泽华 刘柏东 姜琳琳 刘静静 国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心 (北京 100081)

文章编号: 1006-6586(2018)09-0060-03

中图分类号: R197.39

文献标识码: A

**内容提要:** 对医疗器械监管工作中常用术语“预期用途”“适应症”“适用范围”的概念进行了研究, 调研国内外医疗器械监管机构特别是美国 FDA 的相关法规及指南, 重点梳理分析了我国的监管现状, 在借鉴国内外经验的基础上, 结合部分医疗器械特点, 从各概念的定义、要素、层级架构和相互关系以及临床评价同品种判定等方面给出了相应建议。

**关键词:** 医疗器械 预期用途 适应症 适用范围 注册审评 临床评价

## Analysis and Reflection on the Concepts of Intended Use, Adaptation Scope and Indications

HE Wei-gang WANG Ze-hua LIU Bo-dong JIANG Lin-lin LIU Jing-jing State Food and Drug Administration Medical Equipment Technology Evaluation Center (Beijing 100081)

“适用范围”“适应症”“预期用途”是医疗器械的注册审评审批中经常使用到的三个名词术语, 并且在临床使用方面有着不同的意义。目前无论我国还是国外主要医疗器械监管机构对上述的概念缺少明确的辨析和区分, 在上述名词的使用上存在一定程度的概念不清的问题。经过对部分产品的归纳分析, 发现具体表现在以下几方面。

## 1. 产品问题

### 1.1 层级结构错乱

如临床评价指导原则的同品种医疗器械对比表中, 适用范围的条目下包含了适应症, 并将适应症与适应人群、适用部位、适用的疾病阶段和程度并列, 但实际上适应症是与预期用途或适用范围的平行的概念, 而适用部位、适用的疾病阶段和程度等则是属于适应症的内容。

### 1.2 概念使用的不规范

例如《医疗器械临床试验质量管理规范》(第七条)、《体外诊断试剂注册管理办法》(第八十五条)都存在适应症与

适用范围, 预期用途与适用范围的交叉使用<sup>[1,2]</sup>。又如医疗器械通用名称命名规则的第五条及医疗器械分类规则的第三条、第四条中使用了“预期目的”的概念<sup>[3,4]</sup>。

### 1.3 注册证书中对适用范围应包含的要素不明确、不统一

对于同类产品有的仅概括性的描述产品的性能和作用机制, 有的则还包括具体适用的疾病, 目标人群等; 对于“在医疗机构中使用”的表述, 以及对操作者的相关要求等具体要素是否在适用范围体现也存在一定的表述不一致问题。

### 1.4 影响临床评价资料的审评

通过同品种对比和豁免临床目录路径评价的产品, 某种产品适用范围的哪些要素相同即满足基本等同/同类产品的要求, 哪些要素不同则不能认为是基本等同/同类产品, 是临床评价时面临的一个重要问题。

上述问题不仅影响法规规章制定的规范性, 还会影响审评工作的科学性。因此有必要对这些概念开展研究, 分析明确各概念的定义、应包含的要素以及各概念间的层级架构和相互关系等, 有益于在医疗器械监管中建立统一的认识, 使监管工作更科学。

收稿日期: 2018-02-28

作者简介: 贺伟罡, 工程师, 研究方向: 医疗器械技术审评。

## 2. 境外监管情况

从美国FDA等多个主要境外监管部门的要求上看,企业申请上市审批时在申报资料中都必须填写产品的预期用途、适应症等相关内容。目前境外监管机构对上述三个概念在注册法规或指南文件中并没有进行明确区分。美国FDA已经开始初步的探索工作,并已经取得了一些监管经验。

### 2.1 欧盟与日本监管经验

欧盟和日本仅要求企业在申报资料中对相应内容进行笼统的描述,并不作具体区分。

欧盟指令中只有“intended purpose”的概念,其表述既包含预期用途也包含适应症。欧盟指令要求企业在技术文件和临床评价中明确写明产品的功能、性能综述以及预期实现的医疗目的,并列出了应用的临床环境、疾病的程度和阶段、使用的解剖部位、目标人群等常见的要素。

日本PMDA意识到了相关概念存在一定差异,但是也未作辨析而是在英文表述中采用“intended use & indications”的表述,将预期用途和适应症的概念简单的拼接在一起,要求企业将产品与人体作用的机制,以及治疗、诊断或预防疾病的目的等内容统一描述在一起。

### 2.2 美国FDA的监管经验

美国FDA已认识到辨析有关概念的必要性,并在法规要求和实际的操作中对适应症(Indication for Use)与预期用途(Intended Use)进行了一定程度的差别要求。首次区分二者的定义和要求是在1990年法案中,之后的21世纪法案也继承并发展了相关要求,尤其在针对510(k)的有关要求中加入了更多的限定内容。因此将美国FDA在此方面的监管经验作为此次研究分析的重点。

#### 2.2.1 美国FDA给出的定义

美国FDA对适应症的定义和描述主要在法规21CFR 814.20中<sup>[5]</sup>,依据实际情况,可以是以下三种情形的一个或几个:①是描述器械可以诊断、治疗、预防、治愈、缓解的疾病或症状等;②是消除或缓解与某种疾病/状态有关的症状;③作为某种治疗/诊断的辅助或附件。其描述一般可以包括疾病的名称、适用部位、目标人群、使用科室等信息。美国FDA对预期用途,是指医疗器械的一般用途或功能,以及与人体作用的机制等<sup>[7]</sup>。

#### 2.2.2 二者的主要差别

适应症与预期用途的差别主要在以下几个方面:①适应症可能存在四种限定描述中的一种或几种(疾病名称、适用部位、目标人群、使用科室),是对预期用途的细化描述。②预期用途是美国FDA用于评判是否实质等同的关键考量之一。

Intended use和indication for use首次区分开来提出即是在1990年法案中(Safe Medical Devices Act 1990)作为510(k)实质性等同路径中的概念。FDA主要对510(k)中预期用途有明确的要求和规范,PMA等其他路径中还没有专门的规定<sup>[6]</sup>。

### 2.3 相同的情况

在获得上市前许可510(k)的医疗器械中,病症、目标人群(解剖学部位)等信息是区分开预期用途和适应症的主要限定描述。对于不需要明确强调病症,状态或人群的器械(也包括解剖部位可以根据病情或人群直接推定的器械),则该类器械的适应症与预期用途完全相同,例如适用于组织切割的解剖刀;用于显示人体成像的影像设备就是典型的“工具类”医疗器械。但是,如果是用于特殊用途的手术刀,专用于切割某种肿瘤细胞,则适应症一般与预期用途不一致,适应症中必须包含适用疾病、目标人群的具体特征。

### 2.4 二者间的联系

目前FDA尚未发布相关规定,明确要求哪几类产品必须严格区别预期用途和适应症的概念。非“工具类”器械,适应症的不同对于判定实质性等同有着较大影响,但也并非绝对相关。美国FDA可以依赖临床和/或科学数据来决定,例如FDA可以依据疾病进程的公开科学信息或者机构知识来决定针对某一病症或解剖部位的适应症是否会构建一个新的预期用途。

有些情况下,适应症的改变很有可能会导致预期用途的改变。这主要看新的适应症所带来的安全有效性风险的类型和程度是否已经被充分考虑。一种情况是适应症变化涉及的安全有效性问题没有在对产品中被考虑;第二种情况是适应症变化涉及的安全/有效性问题已经在对比产品中考虑到了,但产品的风险严重程度发生显著变化,需要重新评估相关风险的可接受程度。这两种情况产品的预期用途就会随适应症的变化而变化。对此FDA给出了示例:

示例1:普外科设备新的适应症是体腔使用,而对比设备只能用于外伤的治疗,这种情况就属于相关的安全有效性风险不能被覆盖,不能申请510(k)。

示例2:某已上市的射频消融设备(二类设备),通过对心脏组织的消融,实现治疗阵发性室上性心动过速的适应症,如果要增加房颤的治疗,虽然两种治疗都是利用心脏组织的消融的方式,且产品完全相同,但是与有效性相关的风险发生很大改变,其风险程度不可通过对比来简单判断。此种情况下应当认为预期用途也发生了改变,不能认定为实质性等同。

适应症如下方面的改变更可能导致预期用途的变化:①功能/性能的预期,变为治疗或美容的预期;②诊断变为仅仅显示某些图像或指标,反之亦然;③适用解剖部位的改

变；④目标人群的变化（比如成人和小孩，不同的疾病人群）；⑤临床语义或环境的变化（例如定期监测和持续监测，医疗机构使用和家用等）。

当然，不是所有的适应症的改变都会导致预期用途的变化。虽然已经有较多的监管经验，但美国FDA对预期用途与适应症概念的辨析，主要集中在510(k)的实质性等同方面，没有推而广之，并且给出的定义描述也不够明确清晰，没有限定相应的必备要素，更没有根据产品的不同特点具体问题具体分析。总之，该领域的整体研究还处在起步阶段，仍有诸多问题有待进一步研究。

### 3. 我国的监管情况

与境外监管机构不同，我国的法规中提出了“适用范围”的概念。在我国医疗器械监管中，“适用范围”属于重要的概念，产品注册证书和说明书中都包括适用范围的内容。我国还没有类似美国FDA在法规中对“适用范围”、“适应症”与“预期用途”的概念予以区分。实际审评审批中，“适用范围”的内容经常既包括预期用途的概念又包括适应症的概念，由于尚缺乏明确的定义和规范，导致在这三个概念的使用上存在一定的混淆。

我国的法规及指导性文件中多使用适用范围和适应症的概念，如《医疗器械监督管理条例》（总局6号令），《医疗器械临床试验质量管理规范》以及指导原则等。指导原则中对于适用范围、适应症应包括的要素有较为详细的说明，如医疗器械临床评价指导原则中要求在评价资料中体现“目标人群，适用部位，与人体接触方式，疾病的程度和阶段，使用要求，使用环境”等要素；高频手术设备指导原则要求提供禁忌症、手术术式的内容；血氧仪指导原则、飞秒激光指导原则有对操作者的要求；椎间融合器指导原则要求体现配合使用的器械或药品。

### 4. 相关建议

在医疗器械监管中对适用范围、预期用途、适应症的概念进行研究，明确各概念的内涵和外延，可以促进审评审批工作的科学规范，也有助于我国医疗器械监管法规体系的统一完善。总结相关研究情况发现，认为可以考虑借鉴美国FDA对“intended use”的要求对“预期用途”进行定义，重新梳理相关概念明确“适用范围”及“适应症”的定义及应包含的要素，使其更符合我国的医疗器械监管需求和临床应用的实际。通过研究分析并结合部分产品技术审评实践经

验，总结出以下建议。

#### 4.1 关于以上概念的定义

预期用途的定义如下：概括描述医疗器械产品依据何种原理机制，在临床应用上达到何种预期作用。

适应症定义如下：详细描述医疗产品在何种应用条件下实现哪些具体医疗目的。

适用范围是上述预期用途和适应症的集合，包括概括性描述产品原理机制和预期作用，详细描述产品的使用条件和具体医疗目的。

#### 4.2 建议的具体结构和内容

预期用途：宏观描述产品的：原理机制与预期作用（如治疗/缓解病症或供诊断/治疗用或人体组织的破坏/切割）。

适应症：详细描述医疗条件、人群、目的等，至少包括：①病症：疾病/症状的名称，分型，疾病的程度和阶段。②目标人群：年龄，性别，人种，手术史，病史等对患者的限定。③适用部位：临床应用部位，接触方式。④使用环境：具体科室的限制（如ICU等），环境要求，手术术式，对操作者的要求，配用的器械或药品。⑤临床应用方式（如持续监测或定期监测）。

适用范围：应根据具体产品特性，结合预期用途和适应症的内容综合给出。

所有产品的注册申报资料中都应包含对预期用途的说明。除“工具类”医疗器械外，根据不同的产品种类，产品的适应症都应当包含必须的几种要素，非必须要素也可申报，并根据实际情况审核。“工具类”产品是指对于不需要明确强调病症，状态或人群的器械（也包括解剖部位可以根据病情或人群自动推定的器械），例如常规用的无源手术刀，这类“工具类”产品的适用范围与预期用途概念重合，而无需再明确具体适应症。

#### 4.3 关于临床评价

临床评价指导原则的同品种对比和免临床目录路径中，均要求申报产品与同类产品进行对比。某种产品适用范围的哪些要素相同即满足基本等同/同类产品的要求，哪些要素不同则不能认为是基本等同/同类产品，是临床评价时面临的一个重要问题。研究参考美国FDA的监管经验，结合我国临床评价的相关要求和相关审评经验，尝试总结一些通用的原则建议。

在临床评价时，关于对比器械的选择，在适用范围方面应满足如下条件：①所选对比器械的预期用途应当与申报器械完全一致。②除特殊情况外，对于以下适应症的差异应考虑不作为对比器械：申报产品是用于临床治疗的，而对比产

（下转第149页）

鳞状上皮正常增生占24.2%，异型增生占76.8%，可见大部分声带白斑为病理意义上的癌前病变。本组声带白斑资料中癌变率为4.4%，国外报道其恶变率在19%左右<sup>[1]</sup>。恶变率较低可能与随访时间较短有关。

声带白斑患者可向两个方向发展，多数患者通过禁声、戒除烟酒刺激、抗咽喉返流治疗后可缓解，少数患者可恶化，演变为癌。因此，对范围小的病例，不宜过早手术。本组病例均为经保守治疗1月后，病变无明显改善者。声带白斑患者的预后与其组织病理特征密切相关。许咪咪等<sup>[6]</sup>认为病理类型是影响声带白斑预后的独立危险因素，不典型增生程度越重，预后越差。国外报道也有相似的结果，Weller等<sup>[7]</sup>通

过Meta分析总结940例声带白斑患者的资料，得出如下结论：声带白斑的癌变率与治疗方式无显著关系，随着组织病理分级的增加，其复发、癌变的风险增加。对声带白斑的预后，各家报道不一。本组资料中91例患者随访36个月，其中鳞状上皮增生患者中角化伴中度不典型增生（25例）治愈20例，5例（20%）复发。重度异型增生患者中3例（23.1%）复发，4例（30.1%）癌变。声带白斑患者总的复发率为8.8%，癌变率为4.4%。可见声带白斑的预后与病理类型有明显关系，伴有异型增生的患者复发率及癌变率均较高，此类患者术后应密切随访，二次手术时病变切除范围和深度应相应扩大，治疗方法应更积极。

## 参考文献

- [1] Thompson I. World Health Organization classification of tumours; pathology and genetics of head and neck tumors[J]. Ear Nose Throat J, 2006, 85(2): 74.
- [2] 倪鑫, 王晓晔, 张玉焕, 等. 声带白斑与胃食管咽喉反流的相关分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(19): 1323-1326.
- [3] 龚成, 袁玉林. CO<sub>2</sub>激光喉显微手术治疗声带白斑疗效观[J]. 湖北民族学院学报·医学版, 2015, 32(1): 33-35.
- [4] 温蓓, 古庆家. 喉显微镜下CO<sub>2</sub>激光手术治疗声带息肉疗效观察[J]. 四川医学, 2012, 33(7): 1175-1176.
- [5] Blanch JL, Vilaseca I, Bernal-Sprekel sen M, et al. Prognostic significance of surgical margins in transoral CO<sub>2</sub> laser microsurgery for T1-T4 pharyngolaryngeal cancers[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007, 264 (51): 1045-1051.
- [6] 许咪咪, 张思毅, 黄宏明. 声带白斑 82 例临床病理特征及预后分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(18): 1394-1396.
- [7] Weller MD, Nankivell PC, Mcconkey C, et al. Therisk and inter valtomaligancy of patients with laryngeal dyspasia; asystenatic review of case series and meta analysis[J]. Clinotolaryngol, 2010, 35(5): 364-372.

（上接第 62 页）

品是用于检测、诊断的；申报产品是用于诊断，而对比产品仅用于显示图像或指标；适用解剖部位的差异（特殊器械除外）；目标人群中年龄，人种或性别的变化；临床应用方式的变化（如定期监测与持续监测）。③适应症存在一定差异，但差异所涉及的安全有效性风险的类型和程度已经被考虑，可以通过临床文献或临床应用数据或非临床数据证明，这种差异不会导致预期用途的不同。

## 5. 结语与展望

本研究旨在为未来规范化统一相关概念的认识提供一

些思路。就各相关概念的定义、要素、层级架构和相互之间的关系等提出一些建议，以期帮助监管部门形成明确的一致性意见和科学的审评要求，促进审评审批工作的科学规范，以及我国医疗器械监管法规体系的统一完善。

然而本研究的各项建议是在借鉴美国FDA当前的监管经验和我国现行的法规、技术指导文件的基础上，结合部分常见有源产品的审评经验分析后得出，存在一定的局限性。所述观点和建议不一定准确合理，需要通过扩展到更多种类的产品中，特别是无源类产品和IVD类产品，以检验相关观点的准确性和建议的可行性。

## 参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械临床试验质量管理规范[Z]. 2016-03-01.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 体外诊断试剂注册管理办法[Z]. 2014-06-27.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械通用名称命名规则[Z]. 2016-04-01.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 医疗器械分类规则[Z]. 2016-01-01.
- [5] Federal Government of the
- [6] Federal Government of the
- [7] Food and Drug Administration Staff[Z]. 201



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE

nce for Industry and Food and Drug