**最小负担规范：概念和原则**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2019年2月5日**

**文件草案发布日期：2017年12月15日**

**本文件取代2002年10月4日发布的《1997年FDA现代化法案的最小负担规范：概念和原则》。**

如对本文件有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请致电（301）796-6900联系中心主任办公室。对于有关本文件与CBER监管器械相关的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov联系CBER的交流、外联和发展办公室。

|  |  |
| --- | --- |
| Food and Drug Administration logo | **美国卫生与公共服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心****生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至http://www.regulations.gov，供FDA审议。亦可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2017-D-6702。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

**CDRH**

更多副本可通过互联网获得。也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请使用文件编号1332，注明所要求获取的指南。

**CBER**

可提交书面申请至如下地址以获取本指南的副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903，或致电1-800-835-4709或240-402-8010，或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，或登录网址：https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc91867526)

[II. 背景 5](#_Toc91867527)

[III. 范围 7](#_Toc91867528)

[IV. 指导原则 8](#_Toc91867529)

[V. 最小负担原则的应用 9](#_Toc91867530)

[A. 最少必要信息 9](#_Toc91867531)

[（1） 负担较小的临床数据来源 10](#_Toc91867532)

[（2） 使用非临床数据 12](#_Toc91867533)

[（3） 接受替代方法 13](#_Toc91867534)

[B. 最有效率的方式 14](#_Toc91867535)

[（1） 减轻传统临床研究的负担 14](#_Toc91867536)

[（2） 使用受益-风险评估 16](#_Toc91867537)

[（3） 简化流程与减轻行政管理负担 17](#_Toc91867538)

[（4） 智能监管 19](#_Toc91867539)

[（5） 全球协调 20](#_Toc91867540)

[C. 适当时间 21](#_Toc91867541)

[（1） 平衡上市前与上市后信息需求 21](#_Toc91867542)

[（2） 适时试验 22](#_Toc91867543)

[VI. 支持最小负担概念目标的合规政策 23](#_Toc91867544)

[VII. 结论 24](#_Toc91867545)

**最小负担规范：概念和原则**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

为了履行美国食品药品监督管理局（FDA）保护并提高公共卫生水平的法定使命，FDA致力于加快医疗器械的开发、评估、审评和监督，帮助患者及时获得高质量、安全、有效的新医疗器械并保持对现有医疗器械的可及性。1通过简化监管程序、消除或减轻与FDA监管活动相关的不必要负担，可使患者尽早、持续获得有益的产品。

自《1997年FDA现代化法案》（FDAMA）颁布以来，国会已指示FDA采取最小负担方法进行医疗器械上市前评价，以便在保持遵守关于许可和批准的法定要求的同时，消除可能会导致有益新产品上市延迟的不必要负担。本指南旨在准确反映国会的意图，说明了FDA工作人员和行业一致协助应用最小负担原则的指导原则和建议方法。

本机构将“最小负担”定义为：**在适当的时间以最有效的方式充分解决相关监管问题或事项所需的最少量信息**。“最小负担”定义考虑了信息类型、生成或提供信息的不同方法，以及在整个产品生命周期内应生成或向FDA提供信息的时间。这一概念适用于符合医疗器械定义的所有产品和整个产品生命周期（上市前和上市后）。2

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第1003节。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了本机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。在本指南文件中，“*我们*”和“*我们的*”都是指FDA的医疗器械和辐射健康中心（CDRH）和生物制品评价与研究中心（CBER）参与器械监管的工作人员。3

**II. 背景**

国会首次将《最小负担规范》编入FDAMA（公法105-115）《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）。国会通过《FDA安全与创新法案》（公法112-144）（FDASIA）和《21世纪治愈法案》（公法114-255）（《治愈法案》），在《FD&C法案》中编入了《最小负担规范》。现行《最小负担规范》指出：

* “如果局长要求提供信息证明技术特征不同的器械之间具有实质等同性，应仅要求用于进行实质等同性判定的必要信息。在要求信息时，局长还应考虑到证明实质等同性的最小负担方法并提出相应的要求信息要求。”4
* “局长书面规定的用于证明合理保证器械有效性的任何临床数据（包括一项或多项对照研究）均应为局长判定必须通过此类数据确立器械的有效性。经与申请者协商，局长应考虑为保证获得申报批准的合理可能性，评价器械有效性的恰当最小负担方法。”5
* 针对上市前批准申请（PMA）要求额外信息时，“局长应考虑到证明合理保证器械安全性和有效性所需的最小负担方法。”6
* “局长应考虑到上市后信息在判定证明合理保证器械安全性和有效性的最小负担方法中的作用。”7

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2 《FD&C法案》第201(h)节。

3 本指南由医疗器械和辐射健康中心（CDRH）与生物制品评价与研究中心（CBER）、药品评价与研究中心（CDER）和组合产品办公室（OCP）合作编写。

4《FD&C法案》第513(i)(1)(D)(i)节。

5 《FD&C法案》第513(a)(3)(D)(ii)节。

6 《FD&C法案》第515(c)(5)(a)节。

* 在《最小负担规范》中，“必要”一词是指支持判定实质等同性或合理保证器械安全性和有效性的“最少基本信息”。8
* 《最小负担规范》未改变关于上市前批准或实质等同性的标准。9

在FDAMA颁布后，FDA发布了《最小负担指南》文件。“在2000年11月2日发布了《按照FDAMA最小负担规范编制文件并回应发补的建议格式》（《发补指南》）”。在该指南文件中，FDA建议其工作人员使用专用格式要求医疗器械上市申请决定所需的额外信息（通常称为“发补”或“发补函”），以符合最小负担原则。这一格式旨在将FDA的要求与决定相关法律法规标准关联到一起，以优化利用行业和FDA的时间和精力。指南文件还包括行业回复FDA发补函的建议格式。

在2017年《医疗器械使用者费用修正案》（公法115-52，第201-210节）（MDUFA IV）颁布后，FDA承诺更新《发补指南》。2017年9月29日发布了《根据最小负担规范确定和回复补单》。10更新的《发补指南》中建议指出：所有的发补函均应包含对每项缺陷的论述，并提供关于监管审评、严重/轻微缺陷、额外的考虑因素和缺陷优先顺序的详细信息。

“2002年10月4日发布了《1997年FDA现代化法案的最小负担规范：概念和原则》”（《2002年最小负担指南》）。指南规定指出，虽然FDAMA的《最小负担规范》适用于PMA和510(k)申请，但FDA认为所有医疗器械的上市前监管活动均应遵守最小负担原则。文件中还定义了“最小负担”一词，并且提出了行业和FDA工作人员在PMA和510(k)审评中采用最小负担原则的建议方法，包括重点关注上市许可的法律法规标准。本指南还说明了将最小负担方法普遍应用于各种活动（如上市后控制）的情况，并提出了FDA应如何向行业索取更多信息的建议。

本指南文件取代了《2002年最小负担指南》。FDASIA和《治愈法案》的更新中澄清说明了最初的《最小负担规范》，并基于与上市前决策的相关性进一步说明了上市后活动的作用。FDA认为，应始终将最小负担原则（作为一项政策）广泛应用于所有医疗器械的上市前和上市后监管活动，以消除或减轻不必要的负担，以便及早并持续地将高质量且安全有效的器械应用于患者。FDA提供了各种工具帮助本机构实施上述原则，例如针对最小负担原则定期开展内部培训。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

7 《FD&C法案》第515(c)(5)(c)节。

8 《FD&C法案》第513(a)(3)(D)（iii）、513(i)(1)(D)(ii)和515(c)(5)(b)节。

9 《FD&C法案》第513(a)(3)(D)（iv）、513(i)(1)(D)（iii）和515(c)(5)(D)节。

10 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM073680.

因此，本指南反映出了FDA的观点：应将最小负担原则应用于医疗器械的整个产品生命周期。最小负担概念仍然相同：基于坚实可靠的科学以及法律意图，使用替代方法，高效利用资源来有效解决监管问题。本机构提供了关于上市前和上市后的最新示例，以展示说明FDA和行业可以采取的方法，确保将最小负担原则用于所有器械相关申请以及与FDA的互动。

**III. 范围**

最小负担概念和本指南适用于所有符合器械法定定义的产品，11包括组合产品的器械组成部分。本指南中的政策适用于与医疗器械监管相关的所有活动（包括上市前和上市后行动）。本指南中的政策适用于（但不限于）以下条件：

* 上市前申请，包括上市前批准（PMA）申请、上市前通知（510(k)申请）、重新分类(De Novo)申请、人道主义器械豁免（HDE）申请和试验用器械豁免（IDE）申请
* 临床实验室改进修正案（CLIA）申请豁免
* 额外信息或重大发补函
* Q-申请（包括预申请）
* 关于医疗器械开发的非正式或互动质询
* 小组审评和建议
* 上市后监督（包括医疗器械报告（MDR）和批准后研究）
* 重新分类和510(k)豁免
* 指南文件及其应用
* 合规相关的互动

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11《FD&C法案》第201(h)节。

* 监管开发

**IV. 指导原则**

FDA将最小负担定义为：在适当的时间以最有效的方式充分解决相关监管问题或事项所需的最少量信息（例如必须知晓相较于知道也可）。FDA的最小负担定义和原则未改变适用的法律和监管标准（例如器械批准或许可标准），也未改变适用的要求（包括上市前申请内容要求和有效科学证据要求）。12

尽管提到了行业应开展的工作，但本机构的指导原则解释了FDA对最小负担器械审查的承诺。在整个产品生命周期中的任何时候对特定问题或事项采取最小负担方法时，FDA计划（并且行业应）采用下列指导原则：

1. FDA计划仅要求解决手头的监管问题或事项所需的最少必要信息。

2. 行业应按照FDA审评最小负担原则向FDA提交资料（包括上市前申请）。

* 行业应提交有条理、清晰、简洁的信息。
* 行业不应向FDA提交与监管决策无关的信息。
* 考虑FDA建议时，行业应参考适用的FDA指南文件。

3. FDA计划使用最高效的方式解决监管问题。

* FDA计划使用一切合理措施来简化流程和政策，并在适当时限内（如MDUFA绩效目标）做出监管决策。
* FDA计划在可能的情况下常规使用正式和非正式的互动方法来解决问题和事项。
* FDA计划（并且行业应）使用适应于具体情况和需求的合理、定制方法来解决监管问题和事项。
* FDA计划适当考虑满足其要求信息所需的时间和资源。

4. 应在正确的时间提供正确的信息（例如及时收集数据）来解决正确的问题。

* FDA计划（并且行业应）在适当且可行的情况下，考虑使用上市后数据收集来减少上市前的数据收集。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

12 《FD&C法案》第513(i)和515节；以及《美国联邦法规》第21篇第807部分第E子部分，第812和814部分，以及第860.7(c)节。

5. 监管方法应在技术上可行，考虑到独特的创新周期、证据生成需求和及时的患者可及性。

6. FDA计划在适当且可行的情况下，利用来自其他国家的数据，以及其他国家的医疗器械监管机构（或其代表）做出的决策。

7. FDA计划在实现国际医疗器械监管趋同和协调统一的工作中应用最小负担原则。

* FDA有意积极参与由国际和其他标准开发组织发布的自愿共识标准的开发、认可和使用。

成功应用最小负担原则的关键在于提供优质的客户服务。FDA致力于清楚、简明地传达其要求、预期、流程、政策、决定及其理由。行业可以通过为FDA提供清晰、简洁的申请、上市前申请、回复及其理由，来协助本机构实施最小负担原则。卓越的客户服务和FDA与客户之间的开放沟通渠道将有助于提供最有益于患者的监管结局。

**V. 最小负担原则的应用**

本节提供了旨在代表适用于医疗器械监管的最小负担概念和最小负担指导原则实施的示例。13示例包括：使用负担较小的临床数据来源、使用非临床数据、接受替代方法、减轻传统临床研究的负担、使用受益-风险评估、简化流程并减轻行政管理负担、引入智能监管、参与全球协调统一、平衡上市前与上市后信息需求以及使用适时试验。

一些示例可能仅适用于作为监管机构的FDA。即使在此类情况下，FDA仍将继续与行业就制定和实施最小负担原则进行接洽。FDA工作人员与行业应尽早就讨论可能适用于计划提交的最小负担原则和方法进行接洽。接洽范围包括应用本指南文件、其他FDA指南和其他相关资源中所述的最小负担原则和方法的策略。

此类示例仅为说明性示例，并非详尽无遗。按最小负担定义要素对示例进行了分组，但有些示例可能属于多个分类。

**A. 最少必要信息**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

13 上述示例仅用于说明目的，不表示FDA对任何特定产品的认可。

**（1）** **负担较小的临床数据来源**

可基于有效的科学证据判断医疗器械的安全性和有效性的合理保证。14FDA基于多个因素判定安全性和有效性，其中包括预期用途、使用条件、可能获益与任何可能风险的权衡以及器械的可靠性。15根据器械特征、使用条件、使用经验程度和其他因素，所需的证据各不相同。16在适当情况下，应考虑其他的临床数据来源，并且在很多情况下，可作为评估器械安全性和有效性以及其他监管决策的最小负担方法。其他数据来源可能包括经过同行评审的文献、美国境外（OUS）数据、真实世界证据（RWE）和记录详尽的病历。此类来源可利用整合到常规医疗保健服务中的医疗器械唯一标识（UDI）系统进行数据收集和分析的方法。在确定关于监管要求或决策的最小负担方法时，FDA工作人员和行业应考虑此类其他替代数据来源。孤立的病例报告、随机经验、缺乏足够细节来实施科学评价的报告以及未经证实的观点不应被视为有效科学证据。17但是，如果相关，在识别对安全性和有效性存在疑问的器械时，可考虑提供此类信息，包括不构成有效科学证据的不良事件报告。18

**利用现有数据**

将现有数据用于做出监管决策也是科学有效应用最小负担原则的方法之一。在手头有此类数据可用、适用且与具体器械或监管问题相关的情况下，可以使用同行评审文献、登记数据和美国之外的数据来替代其他数据或作为补充材料。举例来讲，基于已发表的文献和详细记录的同情使用病例，FDA批准了用于治疗儿科食管闭锁的一项人道主义器械豁免（HDE）申请。19同样，FDA广泛依赖经过同行评审的文献批准了直接面向消费者基因组的重新分类申请，以对包括帕金森病和晚发型阿尔茨海默病在内的遗传疾病进行风险评定。20最后，经过同行评审的文献已用于支持许多器械类型的510(k)申请中的扩展适用范围或其他标签变更。21

在适当情况下，FDA和申请者也可以利用既往备案的PMA中包含的信息（包括来自临床或临床前试验或研究的信息），此类信息证明了可以合理保证器械的安全性和有效性，但不包括关于生产方法、产品组分和其他商业秘密的说明。按照“六年规则”22（不包括商业秘密），FDA可在PMA批准6年后使用来自临床或临床前试验或研究的安全性和有效性数据，以批准另一申请者的器械，建立性能标准或特殊控制，或者依据《FD&C法案》第513节对其他器械进行分类或重新分类。FDA决定此项“六年规则”仅适用于1990年11月28日《医疗器械安全法案》（公法101-629）（SMDA）颁布之后批准的PMA中的数据。举例来讲，FDA根据本机构的倡议使用了“六年规则”，以支持将爬楼轮椅和锐器针头销毁器械从III类器械重新分类为II类器械，并建立特殊控制。23有关“六年规则”的更多信息，请参见FDA指南文件《关于1997年美国食品药品监督管理局现代化法案第216节的指南》。24

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

14 21 CFR 860.7(c)(1).

15 21 CFR 860.7(b).

16 21 CFR 860.7(c)(2).

17 *Id*.

18 *Id*.

19 有关安全性和可能获益的总结，可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf15/H150003B.pdf。

20有关重新分类决策的总结，可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/reviews/DEN160026.pdf。

21 例如，510(k)总结可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf16/K161949.pdf、https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf16/K163245.pdf、https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf14/K142973.pdf和https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf17/K172903.pdf。

如果现有数据来源中的终点具有相关性；成人和儿科使用之间未见可影响到安全性和有效性的差异；并且数据质量高，则可以考虑将来自已研究的患者人群的现有临床数据外推至新的儿科患者人群。有关将成人数据外推至儿科人群的时间和方式的更多信息，请参见FDA指南文件《利用现有临床数据外推医疗器械的儿科用途》。25

**真实世界证据（RWE）**

真实世界数据（RWD）是指从各种来源常规收集的与患者健康状况和/或医疗服务相关的数据。真实世界证据（RWE）是指通过分析RWD得出的关于药物产品的使用以及潜在获益或风险的临床证据。RWD可能来源于电子健康记录（EHR）、登记研究和医疗索赔数据。有关RWE的更多信息，请参见FDA指南文件《使用真实世界证据支持医疗器械监管决策》。26

FDA和行业正在使用RWD来源来解决上市前和上市后问题。通过使用前瞻性登记研究中的远程监测系统收集到的临床数据，FDA批准了一项永久性心脏起搏器电极的PMA。27此外，包括囊性纤维化变体患者登记数据的公开数据库用于支持510(k)中报告的变体的临床有效性，经批准，该510(k)可用于囊性纤维化跨膜电导调节因子（CFTR）测定。28精心策划的精准肿瘤学知识库用于支持被批准用于下一代测序肿瘤分析测试的重新分类申请的突变报告。29最初设计用于上市后监测的几项登记研究已被用于支持多个器械（包括心室支持器械和经导管瓣膜）的适应症扩展。30最后，FDA和行业已利用来自登记研究的RWE来支持用于良性和恶性病灶消融的冷冻手术工具的适用范围扩展。31

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

22 《FD&C法案》第520(h)(4)节。

23 最终重新分类命令分别于2014年4月14日（79 FR 20779）和2018年5月4日（83 FR 19626）发布。

24 https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073709.pdf.

25 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM444591.

26 <https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM513027>。

27有关安全性和有效性数据的总结，可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf12/P120017b.pdf。

28 510(k)和FDA决策摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf12/K124006.pdf https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=K124006。

29重新分类决策摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/reviews/DEN170058.pdf。

**（2）** **使用非临床数据**

通常作为产品开发过程的一部分定期收集非临床数据。在某些情况下，可能包括试验台模型、非临床文献、使用组织模型、或基于公认标准的计算建模和模拟。尤其是在检测方式可以证明或预测临床性能的情况下，FDA往往会依赖于非临床检测，用于代替或补充临床数据。举例来讲，在部分程度上基于已确认的计算建模，FDA已批准用于起搏器、心脏再同步治疗器械和植入式心脏转复除颤器的磁共振（MR）有条件安全标签。对于某些成像指标（肢体成像），FDA还接受使用尸体图像来代替活体受试者成像。

虽然有时候可能必须提供临床数据来达到监管要求，但在适当情况下，应考虑将非临床数据用于替代临床数据。在索取临床数据之前，如可行，应考虑使用说明性信息、体外研究、计算建模和模拟和/或动物性能数据来解决监管问题。32

**数据索取的自下而上方法**

通常由FDA确定就上市申请作出决策是否需要提供附加信息。此类对附加信息的申请（通俗地称为“缺陷”）可包括对附加描述性信息、非临床或临床性能数据的申请。FDA的数据索取要求应遵循逐步分析流程，以确保每项索取要求反映出了最小负担方法。与缺陷指南一致，所有缺陷均应确认提交的信息，解释其不足以解决问题的原因，解释请求与上市申请决策的相关性，并明确请求信息。

为确保应用最小负担原则，这一逻辑已被用于510(k)申请。FDA应首先考虑说明性信息是否能够满足要求。虽然仅有少量510(k)申请是完全依赖于说明性信息，但FDA和行业应考虑采用这一方法。例如，对采用相同或相似材料制造的器械的尺寸分析用于支持一些骨科接骨板和螺钉510(k)申请的实质等同性能的依据。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

30 例如，安全性和有效性数据摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf14/P140003S018B.pdf和https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf13/p130009s034b.pdf。

31 510(k)摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf17/K171626.pdf。

32FDA支持“3R”原则，即在可行的情况下减少、优化和替代试验中的动物使用。如果申请方希望使用其认为合适、充分、经确认和可行的非动物试验方法，本机构鼓励申请方与FDA协商。本机构将考虑这种备选方法是否可被评价为等同于动物试验方法。

如果说明性信息不够用，FDA和行业应考虑非临床性能检测或使用临床样本的分析研究能否解决这一问题。如果其他形式的非临床试验台性能测试不足以证明实质等同性，则通常会要求提供非临床动物研究和/或生物相容性研究。如果分析研究或非临床台架试验、非临床动物研究和/或生物相容性研究不足，则FDA可以要求临床性能数据。如需了解更多关于FDA如何在510(k)申请中使用这一流程的信息，请参阅FDA指南文件《510(k)项目：在上市前通知[510(k)]中评价实质等同性》。33

**使用非临床试验台性能测试**

在适当情况下，应考虑使用试验台性能测试来说明非临床或临床终点。其中可能包括用于解剖的试验台模型，例如诸多临床应用中使用的导管迂曲路径评价。还越来越多地使用组织模型来评价植入物的磁共振成像兼容性和高强度治疗超声产生的组织效应。如果方法不符合临床相关情境，则无法将试验台性能测试作为适当的替代方法。

**计算建模与模拟（CM&S）**

在适当情况下，应使用CM&S来支持医疗器械的安全性和有效性，用于替代或补充传统的台架试验或动物性能试验。CM&S的使用可缩短设计验证时间或降低成本，并可作为设计确认的工具。举例来讲，CM&S已被用于在模拟负载条件下预测心血管和骨科器械的机械特性。此外，CM&S已被用于估算接受磁共振成像（MRI）患者吸收的射频能量来评估医疗器械的安全性。FDA提出的有关在申请中使用CM&S的建议包含在FDA指南文件《医疗器械申请中的计算建模研究报告》中。34

**（3）** **接受替代方法**

为了优化利用FDA和行业的时间和资源，在适当情况下，应考虑采用替代方法。FDA和行业均应了解，通常有多种方法足以令人满意地解决某一特定监管问题。应针对以下方面进行讨论来解决监管问题：哪种方法是最小负担方法，同时仍然可以令人满意地解决监管问题。

**解决科学问题**

在创新医疗器械的上市前审评过程中采用替代方法评价科学问题是一种常见的最小负担原则的应用情况。FDA和行业应保持灵活和开放的态度，以确定解决某一特定问题所需的最有效机制和最少必要信息。在某些情况下，可以提供合理依据（替代额外的数据）来解决问题。讨论替代方法时，FDA有意适当考虑本机构额外信息请求的时间和资源影响。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

33 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM284443.

34 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM381813.

FDA接受替代方法的一个常见示例是医疗器械的生物相容性。在适当情况下，FDA和行业利用美国之外的临床数据或大规模动物安全性研究来说明某些生物相容性终点。此外，还可以根据材料特性、化学和工艺，将原理用作重复检测的替代方法。举例来讲，制造商往往会改良其血管导管的尖端，在此情况下，无需重复检测，而可以利用对使用相同材料和加工方法的另一血管器械进行的既往检测。

另一常见示例是监管申请中的非临床检测审评。通过索取更多信息，FDA可以确定用于解决某一科学问题的某种特定方法。在适当情况下，FDA应确定什么时候可以采用替代方法或合理依据来解决讨论中的问题。常见示例包括利用现有器械信息，例如机械检测、软件确认和灭菌确认。举例来讲，FDA往往会要求额外的台架试验结果，以了解有多种尺寸或型号的器械的技术特性差异，从而支持实质等同性判定。经与申请者协商，FDA可接受替代测试和科学合理依据来替代先前要求的对某些器械类型的测试，可以根据尺寸来合理确定最坏测试情况。在其他情况下，FDA要求对某些接骨板或螺钉进行力学试验，但认可替代方法，包括详细的工程分析代替试验，以支持实质等同性。

**考虑采用替代标签**

申请者在监管申请中给出拟议的标签，包括使用适用范围（IFU）。如果提交的证据不支持标签声明或拟议的IFU，则可能会导致负面决策（如针对510(k)的非实质等同性判定），FDA工作人员和行业应讨论：（1）已提交至FDA的信息是否可以支持标签声明或IFU（如有）；以及（2）可支持提出的标签声明或IFU的最少必要信息。然后，申请者可在法定期限内和MDUFA截止日期前选择他们希望采用的途径。例如，FDA和行业已采用该方法，将拟议标签中的特定声明限制为支持器械上市许可的声明。

在其他情况下，在器械标签中增加特定警告或预防措施达到的风险缓解足以支持有利的决策。举例来讲，在体外诊断器械（IVD）申请的CLIA豁免审查期间，FDA接受了通过标签而不是器械设计中的故障安全和故障警报机制采取的某些风险缓解措施。

**B. 最有效率的方式**

**（1）** **减轻传统临床研究的负担**

如果必须提供临床数据，FDA和行业应考虑采用最有效的方式获取满足监管需求或标准的必要证据。举例来讲，III类器械的PMA要求包括提供关于安全性和有效性的合理保证。35在许多情况下，采用随机对照研究的替代方案可能即已足够，并可构成有效的科学证据。在适当情况下，FDA可以接受历史对照、使用客观性能标准（OPC）、绩效目标（PG）和替代数据来源，其中包括来自登记研究的证据、保险理赔数据和已发表的文献。如需了解关于临床研究设计考量的更多信息，请参见FDA指南文件《医疗器械关键性临床研究的设计考量》。36

**历史对照组**

在使用历史对照组时，需要对器械使用结果与既往经验进行定量比较，此类既往经验来自在相似患者或人群中（未接受治疗或已接受既定有效方案（治疗、诊断、预防））的详细记录的疾病或病症的自然史。37使用历史对照组可以减少入组临床研究的患者数量，同时还可以保持作为对照临床研究的可靠性。FDA和行业已使用历史对照组来评价普通类型器械（包括但不限于经导管主动脉瓣膜、髋关节表面置换器械、全膝关节和踝关节置换术、神经刺激器和诊断器械），并且使用单组临床研究设计来评估安全性和有效性。

**非比较性临床结局研究**

非比较性临床结局研究可能包括OPC、PG、观察性研究、登记研究、荟萃分析和文献综述。OPC是指从临床研究或登记研究中的历史数据得出的目标值，并且可以通过合格/不合格的方式用于评估安全性和有效性终点。PG是用于安全性和/或有效性终点比较的数值，可被专业协会、标准编制组织或FDA所接受或由其制定。与OPC或PG相比，使用单组研究可以减少支持上市许可所需的样本量。

对于可以利用现有数据来建立OPC的器械类型（如心脏瓣膜）38，可以使用此类OPC来常规实施临床研究。在可用数据较少的另一示例中，经与行业和妇产科器械顾问小组协商，FDA利用具有类似对照数据的5项PMA批准来确立子宫内膜消融器械的OPC，从而使申请者可以选择实施单组研究。39OPC还用于支持远端栓塞保护装置的实质等同性。40尽管认为PG的稳健性不如OPC，但对于具有挑战性的患者人群或在任何控制组均无临床均势的情况下，可考虑采用PG。PG已在PMA中用于支持对外周血管支架安全性和有效性的判定提供合理保证。41性能目标的使用在一定程度上对用于分析生理信号并对睡眠研究结果进行评分的软件器械的实质等同性提供了支持。42

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

35 《FD&C法案》第515节。

36 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM373766.

37 21 CFR 860.7（f）（1）（iv）(D).

38 例如，安全性和有效性数据摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf15/p150036b.pdf和https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf13/P130011b.pdf。

39 FDA“致全球子宫内膜消融产品制造商的信函”可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ResourcesforYou/Industry/UCM470246.pdf。

40 510(k)摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf8/K083300.pdf。

**受试者自体对照**

在可能的情况下，FDA和行业应考虑什么情况下可将临床研究受试者作为自体对照，以尽量减少入组患者数量。在涉及多种不同器械（包括肥胖治疗器械、皮肤填充剂和神经刺激器）的临床研究中，已有采用交叉研究设计（每位受试者以随机顺序接受治疗和对照干预）。已将成对设计（将患者作为自身的同期对照）用于半边脸（split-face）研究设计来评估整形手术器械，并且用于单侧膝盖（split-knees）设计来评估骨科器械。举例来讲，IVD研究也会将患者作为自体对照，以评估结直肠癌筛查检测的长期性能。

**自适应研究设计**

使用自适应研究设计可以降低资源需求、缩短研究完成时间和/或提高研究成功机率。更多信息，请参见FDA指南文件《医疗器械临床研究的适应性设计》。43在神经和心血管器械类型的上市前和上市后研究中，已采用自适应研究设计来尽量减少研究受试者数量。

**使用替代方法进行前瞻性样本采集**

在某些情况下，可能无法获得IVD的前瞻性患者样本，例如某一病症的发病率较低或者临床中极少测量的某些浓度水平。在此类情况下，应考虑采用替代方法进行样本采集，例如使用库存样本和回顾性样本、人为样本以及替代样本或生物标志物。

**（2）** **使用受益-风险评估**

最小负担原则与FDA在医疗器械监管决策过程中用于权衡受益-风险的方法一致。所有监管流程均存在关于医疗器械受益-风险的一些不确定性。在某些情况下，如可能的获益概率较高（如突破性器械）或可能的器械风险概率较低时，不确定性会更大。

在判定器械的安全性和有效性时，FDA还会考虑到使用器械的可能健康获益与此类使用可能造成的伤害或疾病风险的权衡。44在考虑受益-风险程度时（例如概率、大小/严重度和持续时间），还考虑到了不确定性、以患者为中心的指标和意见，以及疾病表征。当FDA确定健康获益权重大于任何可能的风险并且器械可提供具有临床意义的结果时，FDA可能会做出肯定决定。45举例来讲，虽然关于二尖瓣修复器械的临床研究和美国之外的登记研究中有严重不良事件和死亡，但是FDA判定认为，对于预期寿命较短且生活质量较低的狭窄患者人群，可能的获益权重大于可能的风险。46对于不适合接受二尖瓣手术的患者，该器械填补了尚未满足的临床需求空缺。考虑到受益-风险评估，FDA判定认为，该器械对这一狭窄患者人群具有合理的安全性和有效性保证。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

41 安全性和有效性数据摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf9/P090006b.pdf和https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf12/P120020b.pdf。

42 510(k)摘要可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf16/K162627.pdf。

43 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM446729.

44 21 CFR 860.7(b)(3).

有关在PMA和重新分类申请决策中使用受益-风险的更多信息，请参见FDA指南文件《医疗器械上市前批准和重新分类中判定受益-风险时应考虑的因素》。47

**（3）** **简化流程与减轻行政管理负担**

为了提高效率，最小负担原则也被用于简化监管流程。FDA已实施了多项政策和做法，以减轻行政管理负担、消除潜在冗余、节约FDA和行业的资源。

**减少冗余**

在捆绑上市申请中包含多个器械或适应症或者使用双重申请可以减少冗余申请以及FDA和行业审评的监管信息。捆绑申请适用于可通过一次审评来高效解决科学和监管问题的普通类型器械。有关捆绑申请的更多信息，请参见FDA指南文件《在单次申请中捆绑提交多个器械或多种适应症》。48

510(k)/CLIA双重豁免允许同时审查510(k)申请和CLIA申请豁免。FDA和行业合作制定了比较性和可重复性研究设计来生成数据集，可降低研究相关成本并缩短审评时间。有关双重510(k)/CLIA豁免的更多信息，请参见FDA指南文件《CLIA分类管理程序》。49

**申请效率**

FDA未根据《FD&C法案》第510(k)节的上市前通知要求接收所有器械的详细申请，而是采用两种可选方法建立了新510(k)范例，以证明实质等同性。特殊510(k)项目采用了质量体系（QS）法规和设计控制，而简化510(k)项目采用了指南文件、FDA认可的自愿共识标准和/或特殊控制。这两个项目的共同目标是在不影响实质等同性决策质量的前提下，通过缩短审查时间或减轻行政负担来简化510(k)审查。有关特殊510(k)项目和简化510(k)项目的更多信息，请参见FDA指南文件《新510(k)范例 – 在上市前通知中论证实质等同性的替代方法》。50

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

45 21 CFR 860.7(D)-（e）。

46 安全性和有效性数据总结可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf10/P100009B.pdf。

47 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM517504.

48 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM089732.

49 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM070889.

可使用PMA年度报告来总结不影响安全性和有效性的设计、标签和生产变更。指南文件《获批上市前批准申请（PMA）的年度报告》51中概述的FDA推荐的设计、制造和标签变更格式是行业提交变更和FDA评估变更的有效方法，包括根据21 CFR 814.39确定须报告变更是否需要PMA补充材料。

向FDA提交电子版资料可减轻制造商的行政负担。例如，可通过eSubmitter工具和电子申请网关52将纠正和删除报告发送给FDA。52此外，可采用统一的基于网络的模板提交对监管不当行为的指控，该模板通过电子邮件而不是邮寄方式发送给FDA。53

**医疗器械开发工具（MDDT）**

MDDT是指用于评估医疗器械的有效性、安全性或性能的方法、材料或测量。MDDT是可用于简化器械开发和监管评价的工具。经鉴定，MDDT被视为支持FDA在规定的使用情境下对器械作出监管决策的有效工具。有效利用经过鉴定的MDDT可降低器械开发成本并缩短FDA审查时间，因为此类方法可在FDA无需每次审查其有效性的情况下使用。例如，FDA对患者报告的两份可用于支持器械监管申请的结局调查问卷进行了审查。54有关MDDT的更多信息，请参见FDA指南文件《医疗器械研发工具的认证》。55

**医疗器械报告（MDR）**

通过改进现有流程，已经减轻了一些MDR负担。已经实施电子MDR（eMDR）系统，可以快速跟踪MDR的生成、申请和审评。使用eMDR可以加快报告处理速度，减轻行业、FDA、医疗机构和进口商的数据输入负担。有关eMDR的更多信息，请参见FDA指南文件《关于电子医疗器械报告（eMDR）的问答》。56

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

50 https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080189.p df.

51 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM089398.

52 更多信息，请登录以下网址获取：https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/PostmarketRequirements/RecallsC orrectionsAndRemovals/UCM573289.pdf。

53更多信息，请登录以下网址获取：https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/reportingallegationsofregulatorymisconduct/default.htm。

54 MDDT鉴定决策摘要可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ScienceandResearch/MedicalDeviceDevelopmentToolsMDDT/UC M604232.pdf和https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ScienceandResearch/MedicalDeviceDevelopmentToolsMDDT/UC M581761.pdf。

55 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM374432.

对于未豁免强制上报的个人和实体，可以申请采用汇总MDR报告的替代方法。FDA可能会批准采用替代方法，或者完全或部分豁免MDR法规要求。57举例来讲，制造商可能会申请每季度、每半年或每年提交一次报告，而不是在获知可报告事件后的30个日历日内提交报告。此外，制造商可以申请在报告中仅包含MDR法规要求的部分数据。通过将登记数据用于上市后监测，制造商可以申请采用汇总报告的替代方法，只须将某些特定不良事件上报至FDA。在某些情况下，FDA已允许制造商每个季度提交基于特定登记研究生成的MDR汇总报告。此类方法可简化行业医疗器械报告的起草和申请流程，也可简化FDA对医疗器械报告的审查流程，同时可通过更全面地了解须报告事件趋势来保持或提高医疗器械报告的质量、实用性和清晰度。有关替代总结和MDR总结报告的更多信息，请参见FDA指南文件《医疗器械报告 – 替代总结报告（ASR）计划》58和《制造商医疗器械报告》。59

**（4）** **智能监管**

在应用最小负担原则时，应定期重新检查医疗器械监管范式，以确保现有监管流程仍然是最有效的，并且只需最少必要信息。根据FDA收到的新信息以及对技术的更好理解，FDA要求的最低信息量和类型可能会随时间推移发生变化。从科学和临床角度来看，随着对特定医疗技术更深入的了解，FDA应定期评估上市前申请中数据请求的适当性，评价上市前和上市后的平衡，确定器械是否是重新分类的待选器械，并视情况实施变更。此类评价可能有助于FDA关注首要的公共卫生问题。FDA可通过指南、书面命令或法规（视情况而定）传达此类变更。

**510(k)豁免**

重新检查监管流程的核心在于：考虑是否必须通过上市前申请来合理保证器械安全性和有效性。按照《FD&C法案》（经《治愈法案》修正）的规定，FDA发布了关于大量II类和I类器械豁免510(k)要求的通知。60该法案还要求FDA定期公布无需提交510(k)申请来合理保证安全性和有效性的器械类型列表。61

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

56 https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm179471.p df.

57 21 CFR 803.19.

58 https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072102.p df.

59 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM359566.

**（5）** **全球协调**

协调和监管融合是不同国家或地区的监管建议或要求通过国际指南文件、共识标准、政策和程序随时间推移趋于一致的过程。应将推动国际协调统一和法规趋同的工作视作通过使用最有效的方法达到监管目标的方式来实施最小负担概念。虽然美国的法律法规与其他国家的法规可能不尽相同，但在实际可行的情况下，FDA应与国际监管机构保持一致。

**依赖于自愿共识标准**

通过自愿共识标准的开发和FDA认可，FDA、行业和其他利益相关方可以就用于支持医疗器械安全有效使用的流程、方法和验收标准达成一致。FDA有意在参与自愿共识标准的开发和认可时考虑采用最小负担原则。标准的认可和适当使用可以简化FDA和行业之间的互动。如果标准获得了多家监管机构的认可和使用，则还可以通过创建一致的医疗器械开发、制造和评价方法来支持全球协调统一。

如果没有公认的共识标准，则需要提交并审评完整的检测方案和数据报告才能评价性能数据。通过提供FDA认可标准的符合性声明（明确有效可靠的试验方法），申请者和FDA可能不需要讨论试验方法是否具有科学有效性，并且可以将资源侧重于审查试验结果。如果共识标准包括明确的试验方法和性能限值和/或验收标准，则符合性声明可能会取代申请并审查上市前申请中的试验方法和完整数据。FDA批准了多项标准的符合性声明，不要求随附用以支持许多通用器械类型的监管申请的试验数据。更多信息，请参见《FD&C法案》第514(c)节和FDA指南文件《自愿共识标准在医疗器械上市前申请中的合理使用》。62

**国际医疗器械监管机构论坛（IMDRF）**

FDA有意在促进开展协调工作（如参与IMDRF）时采用最小负担原则。IMDRF是一家由国际监管机构成立的自愿性质的组织，以全球协调工作组（GHTF）的既往成果为基础。协调符合最小负担原则，因为制造商无需重复开展工作即可满足多个国际监管机构的监管要求。FDA参与IMDRF是为了制定并推进器械监管的基本原则、国际公认的指南文件和审计实践，所有这些工作均支持跨多个监管辖区的融合。例如，包括试行监管申请的目录（ToC）格式。将上市申请所需内容的格式与国际监管机构的格式统一，可以简化申请者解决监管问题的工作。此外，FDA与各个IMDRF工作组的协调工作使上市前和上市后监管要求在临床评价和医疗器械独立软件（SaMD）质量管理体系以及不良事件报告术语等领域实现了国际协调。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

60 《FD&C法案》第510(l)(2)和(m)(1)节。2017年4月13日（82 FR 17841）和2017年7月11日（82 FR 31976）的《联邦公报》分别发布了关于I类和II类器械的最终豁免通知。

61《FD&C法案》第510(l)(2)和(m)(1)节。

62 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM077295.

**医疗器械单一稽查项目（MDSAP）**

MDSAP是通过允许单次稽查来达到多个监管辖区要求而应用最小负担原则的项目。目的是在不同的国际监管机构分别启动稽查时，最大限度减少监管稽查的数量、潜在冗余请求或业务中断，从而减轻行业的监管负担。

**C. 适当时间**

**（1）** **平衡上市前与上市后信息需求**

在上市前与上市后信息需求之间努力寻求平衡是最小负担概念的一项指导原则。这一平衡的目的是在整个产品生命周期中的适当时间获取最少必要信息。正如背景（第II节）所讨论的情况，《FD&C法案》要求FDA考虑到上市后信息在判定证明合理保证器械安全性和有效性的最小负担方法中的作用。63在适当情况下，针对所有医疗器械监管问题，FDA和行业应考虑到上市前与上市后信息需求之间的适当平衡。

**仅审评部分变更**

FDA和行业依赖于质量体系（QS）法规（《美国联邦法规》第21篇第820部分）是应用最小负担原则的另一示例。制造商可对已获许可的器械和标签进行某些设计变更，而无需根据《FD&C法案》第510(k)节进行报告。这种方法平衡了510(k)监管器械的上市前和上市后信息，鼓励FDA和行业采用风险评估确定变更是否会显著影响安全性或有效性。更多信息，请参见FDA指南文件《何时针对现有器械变更提交510(k)的决定》64和《何时针对现有器械软件变更提交510(k)的决定》。65

**整个产品生命周期的方法**

FDA应仅要求做出监管决策所必需的信息。在要求信息时，FDA应评估获取必要信息的恰当时间，并判断是否可以从上市前评价转换为上市后评价，同时仍然可以合理保证医疗器械的安全性和有效性。在判定器械上市销售的适用性时，可以考虑依赖于上市后控制措施，例如QS法规、批准后研究（PAS）、上市后监测和MDR。在一些情况下，FDA已经确定无需通过上市前审评来合理保证器械的安全性和有效性。举例来讲，豁免上市前审评的一些医疗器械可以依赖于QS法规和其他上市后控制措施来合理保证其安全性和有效性。66

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

63 《FD&C法案》第515(c)(5)(c)节。

64 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM514771.

65 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM514737.

在其他情况下，可在上市后适当有效回答某些安全性和有效性问题。举例来讲，可以通过PAS解决无导线起搏器的长期安全性和有效性问题。在适当情况下，还可以在上市后完成关于伴随诊断（companion diagnostics）的长期结局的分析研究。

作为FDA 2014-2015年战略重点《在上市前和上市后数据收集之间找到平衡点》的一部分，FDA对200个经过PMA审查的器械的产品代码进行了审查，旨在评估此类器械是否是上市前/上市后数据收集或重新分类转换的待选器械。初步审查已完成并发布在《联邦公报》上，旨在寻求利益相关方的意见。67根据此次审查的结果，在发布征求意见的拟议命令后，FDA根据《FD&C法案》第510(k)节的上市前通知要求，发布了将唾液刺激器、锋利针头销毁器和一次性内置避孕套从III类器械（上市前批准）重新分类为II类器械（特殊控制）的最终命令。68根据FDASIA第608(c)节的规定，FDA维护了一个汇总有自2013年以来重新分类器械的网站。69有关FDA提出的上市前/上市后平衡方法以及实施该方法的器械具体示例的更多信息，请参见指南文件《需要获得上市前批准的器械上市前和上市后数据收集的平衡》。70

**（2）** **适时试验**

早期可行性研究中的器械评价策略可用于促进适时原则在IDE申请中的应用。包括某些人类首次研究在内的早期可行性研究可能以比传统可行性研究或关键研究预期更少的非临床数据为依据。公司继续开展后续临床研究时，制造商可自行决定是否采用器械评价策略以公开透明的方式确立延期或额外非临床试验的时间表。FDA在早期可行性研究IDE方面的政策旨在促进在美国执行的器械开发过程中比以往更早地启动临床研究，同时确保研究针对其参与者采取可接受的人类受试者保护措施。更多信息，请参见指南文件《早期可行性医疗器械临床研究（包括某些人类首次（FIH）研究）的试验用器械豁免（IDE）》。71

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

66关于510(k)豁免器械的更多信息，可登录以下网址获取：https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpcd/315.cfm。

67通知分别于2015年4月29日（80 FR 23798）和2016年8月8日（81 FR 52445）发布。

68 最终重新分类命令分别于2015年11月20日（80 FR 72585）、2018年5月4日（83 FR 19626）和2018年9月27日（83 FR 48711）发布。

69 https://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDRH/CDRHTransparency/ ucm378724.htm.

70 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM393994.

**VI. 支持最小负担概念目标的合规政策**

通过使FDA和行业更高效、更有效利用资源，下列合规政策可有助于支持最小负担概念的目标。

**执行自由裁量权政策**

针对某些情况，FDA已经发布了指南文件，指出FDA无意于检查某些产品是否符合《FD&C法案》及其实施条例规定的器械上市前审评和上市后监管要求，其中包括但不限于：企业注册、产品列名和510(k)要求；标签要求；QS法规中的现行生产质量管理规范要求；以及MDR要求。72虽然此类指南不会改变或影响《FD&C法案》或任何适用法规的任何要求，但FDA已将这一方法用于移动医疗应用程序和一般健康产品等产品，以便FDA可以重点监督功能可对患者造成高风险的医疗器械。更多信息，请参见FDA指南文件《移动医疗应用程序》73和《低风险器械的一般健康政策》。74

**已上市器械的医疗必要性**

FDA已经认识到，即便器械无法达到某些监管要求，也可能会有益处。在对违规器械行使自由裁量权时，FDA会考虑到患者和临床医生的需求。在某些情况下，如果没有其他替代器械可用或更换为替代产品的风险大于违规器械相关风险，则FDA可以判定认为违规器械有医疗必要性。举例来讲，为了满足患者和临床医生的需要，FDA可以行使自由裁量权，而不对违规器械采取强制措施。FDA将基于受益-风险原则来做出这一判断，并在有新信息可用时进行重新分析。

有关在合规性/执行决策中使用受益-风险的更多信息，请参见FDA指南文件《在医疗器械产品可用性、合规性和执行决策中判定受益-风险时应考虑的因素》。75

**关于现场观察报告的反馈**

根据《2017年FDA再授权法案》（公法115-52）修订的《FD&C法案》第704(h)(2)节的规定，器械企业可要求为响应检查期间记录的现场观察报告而采取的拟议措施进行反馈，根据《FD&C法案》第704(b)节提供涉及公共卫生优先事项、牵连系统性或重大行动，或与新出现的安全问题有关的反馈。为响应此类请求，根据《FD&C法案》第704(h)(2)节的规定，FDA会就针对现场观察报告而采取的拟议措施提供非约束性反馈。这可以让企业了解他们是否处于正确的轨道上，并能够解决不妥善处理可能升级为监管行动的问题。如果企业仅提供与现场观察报告相关的信息，并且整理此类信息是为了便于FDA进行审查，则此类相互作用可反映最小负担原则。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

71 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM279103.

72 分别为《美国联邦法规》第21篇第807部分；第801和809.10部分；第820部分和第803部分。

73 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM263366.

74 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM429674.

75 https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM506679。

**VII. 结论**

本指南反映了在整个产品生命周期中医疗器械监管均应遵循最小负担原则。FDA计划要求在适当的时间以最有效的方式充分解决相关监管问题或事项所需的最少量信息。行业应按照FDA审评最小负担原则向FDA提交信息。FDA与行业之间的开放沟通渠道将提供最有益于患者的监管结果。成功实施最小负担原则将确保患者获得高质量、安全、有效的医疗器械。

