**根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第522节进行的上市后监督**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见**

**文件发布日期：2021年5月27日**

关于本草案的建议和意见请在《联邦公报》刊登关于指导原则草案有效性的通知后60天内提交，以电子形式提交至下述网站[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)。此外，公众可以将纸质版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：5630 Fishers Lane,Rm. 1061,Rockville, MD 20852。所有建议均应标明《联邦公报》刊登的有效性通知中列出的备案编号。

如对本文件有任何疑问，请发送电子邮件至[MandatedStudiesPrograms@fda.hhs.gov](mailto:MandatedStudiesPrograms@fda.hhs.gov)联系产品评价与质量办公室（OPEQ）、临床证据和分析办公室（OCEA）或临床科学和质量部。

**本指南最终定稿后将取代2016年5月16日发布的“根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第522节进行的上市后监督”。**

|  |  |
| --- | --- |
|  | **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** |

**前言**

**其他副本**

其他副本可通过互联网获取，也可通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)以获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号19042和本指南的完整标题。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc97546980)

[II. 522前的上市后监督程序 5](#_Toc97546981)

[A. 法律背景 5](#_Toc97546982)

[B. 问题确定 6](#_Toc97546983)

[C. 问题团队评审 6](#_Toc97546984)

[D. 关于儿科人群规定的考虑 7](#_Toc97546985)

[E. 发布522指令 8](#_Toc97546986)

[III. 上市后监督计划 9](#_Toc97546987)

[A. 一般信息 9](#_Toc97546988)

[B. 上市后监督计划中包含的要素 9](#_Toc97546989)

[C. FDA和制造商关于监督计划的协议 11](#_Toc97546990)

[D. 经批准上市后监督计划的变更 13](#_Toc97546991)

[E. 上市后监督类别 14](#_Toc97546992)

[IV. 提交上市后监督报告的时间和方式 16](#_Toc97546993)

[V. 上市后监督报告的内容及格式 17](#_Toc97546994)

[A. 一般信息 17](#_Toc97546995)

[B. 上市后监督入组报告 18](#_Toc97546996)

[C. 中期上市后监督情况报告 19](#_Toc97546997)

[D. 最终上市后监督报告 19](#_Toc97546998)

[VI. 中期上市后监督报告的评价 20](#_Toc97546999)

[VII. 评价522指令完成后的上市后监督最终报告和FDA可能采取的行动 20](#_Toc97547000)

[VIII. 制造商的报告状态 21](#_Toc97547001)

[IX. 上市后监督状态 22](#_Toc97547002)

[X. 未能遵守《FD&C法案》第522节规定的上市后监督要求 24](#_Toc97547003)

[XI. 上市后监督计划信息和报告的公开披露 25](#_Toc97547004)

[A. FDA网站 25](#_Toc97547005)

[附录1：第522节管理核对表审查（根据《美国联邦法规》第21篇第822.9和822.10节） 27](#_Toc97547006)

**根据《联邦食品、药品和化妆品法案》第522节进行的上市后监督**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

***本指南代表美国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要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。***

# 引言

《联邦食品、药品和化妆品法案》《FD&C法案》第522节规定，美国食品药品监督管理局（FDA）有权要求制造商在批准或许可之时或之后的任何时间，对某些II类或III类器械进行上市后监督。上市后监督是以主动、系统、科学有效的方式采集、分析并解读有关已上市医疗器械的数据和其他信息的过程。[[1]](#footnote-0)根据监督指令收集的数据有助于解决有关器械安全性和有效性的重要公共卫生问题。

本指南草案定稿后，将通过提供以下内容，协助受第522节《上市后监督指令》（522指令）约束的医疗器械制造商：

* 《FD&C法案》第522节概述；
* 有关如何履行第522节义务[[2]](#footnote-1)的信息，包括：
* 应考虑开展上市后监督的时间；
* 及时完成已批准上市后监督计划的建议；以及
* 关于帮助及时完成上市后监督的入组时间表的建议；
* 关于上市后监督计划和报告提交的格式、内容和审查的建议，包括修订后的FDA对上市后监督相关提交资料的审查时间；和
* 更新监督状态类别，以更好地反映进展情况。

该指南草案还旨在提高利益相关者对下列问题的透明度：FDA发布和跟踪第522节上市后监督指令的方法，以及对及时完成研究的期望。本机构提高透明度的举措包括在FDA网站上公布制造商在处理第522节指令方面的进展。[[3]](#footnote-2)

本文件内容除非明确并入合同，否则不具有法律效力，不以任何方式约束公众。本文件仅用于向公众说明法律规定的现有要求。一般来说，FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了本机构关于这一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。FDA指南中出现的“应（当）”的词义是指建议或推荐，而非要求。

# 522前的上市后监督程序

## A. 法律背景

如果FDA发现可能需要上市后监督的器械存在潜在问题（如下文第II.B节所述），相关审查小组会评估522指令是否适用，是否符合法定标准。

《FD&C法案》522节和《美国法典》第21篇第3601条授权FDA在下列情况要求进行上市后监督：

* 因器械故障而可能产生严重不良健康后果的II类或III类器械（《FD&C法案》第522(a)(1)(A)(i)节）；
* 预期在儿科人群中大量使用的II类或III类器械（《FD&C法案》第522(a)(1)(A)(ii)节）；
* 拟在人体内植入一年以上的II类或III类器械（《FD&C法案》第522(a)(1)(A)(iii)(I)）；或
* 拟作为在器械使用者设施外使用的生命维持或生命支持器械的II类或III类器械（《FD&C法案》第522(a)(1)(A)(iii)(II)节）。

## B. 问题确定

FDA可在符合《FD&C法案》第522(a)(1)(A)节规定的法定标准的II类或III类器械的寿命期内的任何时间点，确定适用于上市后监督的器械问题。此类问题可通过各种来源确定，包括不良事件报告分析、召回或纠正措施、批准后数据、上市前数据审评、其他政府机构的报告或科学文献审评。

下文列出了在上市前和上市后期间可能引发上市后问题的情况示例。FDA可命令进行上市后监督，以：

* 更好地了解不良事件报告或已发表文献中报告的可疑问题的性质、严重性或频率。
* 获取与真实世界临床实践相关的器械性能的详细信息。
* 解决植入式和其他器械长期或不常见的安全性和有效性问题（上市前试验所提供信息的有限）。例如，器械的上市前评价可能基于替代标记。在该器械实际上市后，上市后监督可能适合于评估该器械（而不是替代品）在检测或治疗疾病或护理方面的有效性。上市后监督收集的数据可能包括长期使用的器械的故障率或失效率，或器械使用导致的潜在后遗症事件。
* 当器械上市后发生意外或无法解释的严重不良事件，如果严重不良事件的性质发生变化（如严重程度），或者如果严重不良事件的频率增加，最好确定问题与器械之间的关联。

## C. 问题团队评审

在评估发布522指令的适当性时，考虑了多个因素，如下所示，目的是确定是否应下达对II类或III类器械的上市后监督指令。此外，FDA还可以选择在发布522指令之前与外部利益相关者进行接触。

522之前FDA团队考虑的一些因素包括：

* 是否符合法定标准？
* 公共卫生问题的定义？公共卫生问题的界定是小组讨论的最重要的内容。
* 公共卫生问题遵循的依据？它应基于FDA对当前可用数据的评价。示例包括但不限于：审评上市前提交的科学/医学问题和/或上市前数据中观察到的问题、召回、医疗器械报告（MDR）、案例研究、文献或其他来源。
* 公共卫生问题是特定于器械还是特定于器械类型？
* 对于正在考虑许可或批准条件的器械，是否可以且应该在上市前（而不是作为522指令的一部分）解决公共卫生问题？
* 是否有任何其他数据来源（如MDR审评、已发表文献、真实世界数据来源）或行动（如修订标签、公共卫生通知、召回）或其组合，可用于解决公共卫生问题，而不是522指令？
* 另一项正在进行的研究（如《美国联邦法规》第21篇第814.82(a)(2)节和第814.82(a)(9)节中所述的上市前批准申请（PMA）后批准研究）是否解决了公共卫生问题？
* 应建议何种类型的522上市后监督设计？应考虑不同类型的上市后监督的可行性和及时性。
* 为解决公共卫生问题，应考虑采取何种组合措施？此外，在适用的情况下，对上市前审查进行了何种变更（如有）？

## D. 关于儿科人群规定的考虑

如上所述，法规授权对“预期在儿科人群中有重要用途”的II类和III类器械进行上市后监督，并授权本机构下达上市后监督的指令，作为对预期在儿科人群中有重要用途的器械进行许可或批准的条件。[[4]](#footnote-3),[[5]](#footnote-4)这些规定不限于标记为儿科用途的器械。因此，对预期用于儿科用途的器械给予了特殊考虑。

注意，《公共卫生服务法案》《PHS法案》（《美国法典》第42编第282(j)(1)(A)(ii)节）第402(j)(1)(A)(ii)节还规定，任何“第522节要求的儿科上市后监督”均视为“适用的器械临床试验。”因此，儿科上市后监督必须符合《PHS法案》（《美国法典》第42编第282(j)节）第402(j)节的注册和结果提交要求。有关这些要求的信息，请访问<https://clinicaltrials.gov/>。

FDA计划与制造商合作，帮助确定儿科522上市后监督研究的适当时间范围。

## E. 发布522指令

522指令将详细说明受监督指令约束的器械，以及FDA要求进行上市后监督的原因（即公共卫生问题）。[[6]](#footnote-5)该指令通常还包括可用于协助制造商根据522指令编制上市后监督计划的任何一般或特定指南。[[7]](#footnote-6)FDA计划确定522指令中涉及的上市前提交（即上市前通知[510(k)]、PMA、人道主义器械豁免（HDE）申请或重新申请）。522指令还可能包括某些监督计划时间节点的时间表，如受试者入组、数据累积和最终报告提交，具体取决于指令的计划和时间安排。如果制造商不同意《FD&C法案》第522节要求进行上市后监督的任何指令或条件，制造商可根据《FD&C法案》第562节（见《FD&C法案》第522(c)节）要求审查，其他选项在《美国联邦法规》第21篇第822.7节中进一步说明。

《FD&C法案》第522(a)(1)(A)节规定，FDA可在器械批准或许可之时或之后的任何时间发布上市后监督指令。当考虑在上市授权时发布522指令，FDA可将潜在的522指令和监督计划表告知制造商。根据第522(b)(1)节，每个制造商必须在收到指令后30天内，制定并提交一份上市后监督计划供FDA批准（另见《美国联邦法规》第21编第822.9节和第822.10节）。《FD&C法案》第522(b)(1)节规定，制造商必须在指令发布之日起15个月内开始上市后监督。FDA通常认为，当根据经批准监督计划入组第一例受试者时，即视为上市后监督开始进行。对于不涉及受试者入组的计划（例如，非临床研究），FDA认为，当根据经批准监督计划开始数据累积时，即视为上市后监督开始进行。[[8]](#footnote-7)根据FDA的经验，从522指令发布之日起，按照以下建议的时间表以前瞻性针对性方式要求入组受试者的监督计划更有可能及时完成。

* 15个月内，启动研究
* 18个月内，入组20%的受试者
* 21个月内，入组50%的受试者
* 24个月内，入组100%的受试者

# 上市后监督计划

FDA将为每个522指令指定一个上市后监督（PS）指令编号（即PS######）。制造商在提交拟议的上市后监督计划时，应引用指定的上市后监督编号。监督计划将作为上市后监督指令编号的补充资料进行审查。如果一个522指令中存在多个上市后监督问题，而每个问题需以不同方法解决，则应为每个问题提交单独的上市后监督计划，并将该计划作为上市后监督指令编号下的单个要求进行跟踪。FDA将通过唯一的文件编号确认收到并识别每份提交计划。[[9]](#footnote-8)

制造商必须在收到522指令后30个日历日内，提交上市后监督计划。[[10]](#footnote-9)根据《FD&C法案》第522(b)(1)节《美国联邦法规》第21篇第822.17节，FDA将在收到计划后60个日历日内，审查上市后监督计划并作出答复。FDA将及时审查上市后监督计划，并与制造商互动，以便在收到计划后30个日历日内做出决定。制造商应优先解决本机构确定的任何监督计划问题，并与FDA互相协作，以便与FDA在522指令发布日期后60个日历日内完成全面监督计划审查。

## A. 一般信息

《美国联邦法规》第21篇第822.9节概述了上市后监督提交文件的一般内容和格式。请参见附录1 CDRH内部核对表以确定提交文件是否按照《美国联邦法规》第21编第822.9节的规定在行政管理上完整。

## B. 上市后监督计划中包含的要素

如《美国联邦法规》第21篇第822.10节所述，上市后监督计划必须包括以下部分：

* 解决监管问题[[11]](#footnote-10)的上市后监督计划目标
* 待使用的上市后监督方法[[12]](#footnote-11)（即设计）或方式（见本指南第III.E节），本机构建议包括假设和成功标准
* 研究对象，[[13]](#footnote-12)例如患者群体（可能包括受试者纳入和排除标准以及对照组的定义和来源）
* 评估监督问题的变量和终点，[[14]](#footnote-13)如主要和次要终点；本机构建议包括终点定义、预期不良事件/并发症列表、收集意外不良事件的协议以及评估终点与器械和/或程序相关性的计划
* 样本量；[[15]](#footnote-14)本机构建议在适用的情况下，包括统计上合理且基于研究假设的样本量计算
* 数据源描述（例如，医院记录、登记数据）；[[16]](#footnote-15)本机构建议包括对数据源相关性（例如，是否捕获信息以解决指令中的监督问题）及其可靠性（例如，数据质量）的描述
* 数据收集计划[[17]](#footnote-16)的描述（如程序，包括适用的数据管理和质量控制[[18]](#footnote-17)）
* 数据收集表[[19]](#footnote-18)、知情同意书[[20]](#footnote-19)和机构审查委员会（IRB）批准或IRB豁免表[[21]](#footnote-20)（如适用）
* 患者随访计划或时间表；[[22]](#footnote-21)本机构建议包括随访时间、减少失访评估的计划、随访率目标以及基线和随访评估说明
* 计划的所有数据分析和统计检验[[23]](#footnote-22)（如统计分析计划，包括中期数据发布计划（如适用）和最终数据分析）
* 研究员协议，如适用[[24]](#footnote-23)
* 监控执行和监督[[25]](#footnote-24)进度的计划，以及监督的估计持续时间[[26]](#footnote-25)，如计划时间节点/时间表要素，包括下列内容（如适用）：
* 研究/监督启动的预期日期
* IRB每月批准的临床试验机构预期数量
* 受试者入组的预期开始日期
* 实现20%入组和50%入组的预期日期
* 受试者入组完成的预期日期
* 所有研究参与者完成随访的日期
* 如适用，与中间时间节点相关的信息（例如，对同样衡量临床益处的
* 研究中的替代终点的评价）
* 上市后监督报告的内容和时间[[27]](#footnote-26)

本机构建议监督计划中同样纳入一个背景部分（例如，器械简要描述、监管历史、适用范围）以及入组和招募计划（包括入组目标）。

通常是在制造商和FDA同意延长该期限，或在没有协议的情况下完成《FD&C法案》第562节所述的争议解决后，《FD&C法案》第522(b)(1)节授权FDA下令进行为期36个月的前瞻性上市后监督。此外，根据《FD&C法案》第522(b)(2)节，如果有必要来评估器械对生长和发育的影响或生长、发育、活动水平或其他因素对器械安全性或有效性的影响，FDA可通过指令要求对预期在儿科人群中有重要用途的器械进行超过36个月的前瞻性监督。FDA可与制造商互动，帮助FDA确定儿科522上市后监督研究的适当时间范围。

## C. FDA和制造商关于监督计划的协议

FDA将对拟议的监督计划进行评价，以确定其是否在行政管理上完整，指定进行监督的人员是否具有进行此类监督的适当资格和经验，该计划是否会收集有用的数据，以揭示不可预见的不良事件或保护公众健康所需的其他信息，并回答监督问题。[[28]](#footnote-27)因此，FDA可发布以下其中一个信函：[[29]](#footnote-28)

* **不可接受信函**-当发现提交文件因为不包括《美国联邦法规》第21篇第822.9和822.10节要求的便于进行实质性审查项目而在行政管理上不完整时，将发出此信函。请参见附录1 CDRH内部核对表，以确定提交文件是否在行政管理上完整。
* **批准函**-此函表示FDA批准提交的拟议监督计划，以及与监督计划相关的任何具体要求或建议。
* **重大缺陷函**–此函列举了与该计划是否会导致收集有用数据以回答监督问题有关的严重缺陷。在批准监督计划之前，制造商必须在规定的时间范围内解决这些缺陷和/或特定信息的要求。[[30]](#footnote-29)
* **不批准函**–此函表示FDA不批准提交的计划，因为FDA已确定该计划不太可能导致收集有用数据，以解决522指令中的上市后监督问题。该信函指示制造商修改其监督计划，在规定的时间范围内提交一份全新的提交文件，提出新的监督计划，以解决522指令中的上市后监督问题。

如果制造商不同意FDA有关监督计划的内容，或者如果监督计划不被批准，可按照《美国联邦法规》第21篇第822.22节中所述追索选项请求原因审查。其中包括根据《美国联邦法规》第21篇第10.75节要求对FDA的决定进行内部审查；根据《美国联邦法规》第21篇第16节要求举行非正式听证会；或要求医疗器械咨询委员会医疗器械争议解决小组进行审查。制造商也可以要求与签署522指令的FDA员工召开会议。在该审查待定期间，FDA将不采取强制措施，除非第X节另有说明。

FDA制定本指南的部分目的是帮助及时与制造商讨论，上市后监督计划、问题和挑战。与FDA的早期和持续互动应是确保522监督计划充分性和解决任何问题的主要方法。FDA计划与制造商合作制定其监督计划，包括上市后监督开始和进展的时间表和预期。但是，如果由于制造商需要解决典型缺陷而导致FDA无法在522指令发布后60个日历日内完成对上市后监督计划的审查，则本机构将在FDA网站上将上市后监督归类为“计划逾期”。此外，部长根据第522节发布指令，要求制造商进行市场后监督，如果制造商未能在522指令发布后的30个日历日内提交计划，未能获得批准的计划，或未能在522指令发布后的15个月内开始市场后监督，这将构成未遵守第522节规定的行为。未遵守《FD&C法案》第522节的要求可能导致FDA采取强制措施（视情况而定）。

## D. 经批准上市后监督计划的变更

如果制造商希望对已批准上市后监督计划提出变更，这将影响所收集数据的性质或有效性，则制造商必须在做出此类变更之前获得FDA的书面批准。[[31]](#footnote-30)

此外，如果制造商希望对监督计划完成日期提出变更，制造商应将该计划修订作为补充文件的一部分提交审查和批准。

制造商不应将监督计划变更请求（包括时间表变更）与任何522指令报告合并，而是应将该请求和经修订的上市后监督计划作为上市后监督指令编号（PS######）的单独补充文件提交给FDA审查和批准。任何涉及更改已批准上市后监督计划的提交文件，都由FDA作为上市后监督指令的补充文件进行跟踪，并应通过指定的上市后监督编号进行标识。

根据FDA将审查资源集中于完整提交文件的惯例，将首先对已批准的上市后监督计划的变更请求进行验收审查，以评估补充文件在行政管理上是否完整以便FDA进行实质性审查。[[32]](#footnote-31)如果补充文件不包括附录1中列出的项目，则可能会发出一封不可接受信函，以确定缺失的项目，制造商需要提供该信函，以便FDA对补充文件进行实质性审查。

在接受实质性审查后，FDA也可以通过补充文件发现其他缺陷并发布一份轻微或严重缺陷函，确定制造商需要解决的问题，以获得批准。此外，如果FDA确定对批准计划的拟议修改不太可能导致收集有用的数据来解决上市后监督问题，FDA将发布一封不批准函，说明不批准的原因。[[33]](#footnote-32)

除非FDA批准修订后的监督计划，否则制造商仍有责任按照先前批准的监督计划完成上市后监督。未能达到批准的监督计划中概述的时间节点和时间表，可能导致FDA采取强制措施（参见第X节）。

## E. 上市后监督类别

FDA可能会下达上市后监督指令以解决各种与器械相关的公共卫生问题。当制定监督计划时，FDA和制造商应该考虑采用最不繁琐且在科学上适用于解决监督问题的方法。[[34]](#footnote-33)每项522指令可能包括多个公共卫生问题。如果需要一项以上的上市后监督研究来解决上市后问题，则根据522指令，每项研究都作为一项独特要求进行跟踪。FDA还注意到，在适当的情况下，通过对真实数据源（如器械注册和电子健康记录）的数据进行前瞻性或回顾性分析，可以满足522指令要求。[[35]](#footnote-34)此外，如果已经存在具有足够相关性和可靠性的真实世界数据，并且医疗器械制造商将及时进行前瞻性分析，则FDA可能决定不发布522指令。

下表1描述了根据特定公共卫生问题可使用的不同类型的上市后监督设计。

**表1.上市后监督设计类型**

| **类型** | | **设计** | |
| --- | --- | --- | --- |
| **随机临床试验** | | 比较一个或多个干预措施与对照组效果的前瞻性研究。将受试者随机分配到其中一个研究组。 | |
| **前瞻性队列研究** | | 对特定人群中的受试者进行及时前瞻性跟踪的一项研究，以评估相关结果的发生。此类研究可包括一个或多个根据器械暴露情况确定的群体。治疗分配未随机化。 | |
| **回顾性队列研究** | | 对特定人群中的受试者进行及时向前追溯的研究；然而，与前瞻性队列研究不同，记录器械接触和结果的数据记录是在相对于研究开始时的过去时间点收集的。此类研究可包括一个或多个根据器械接触情况确定的群体。治疗分配未随机化。 | |
| **交叉研究** | | 在同一时间点评估是否存在暴露和健康结果的研究。 | |
| **加强监督** | | 通过持续、*被动*但系统地收集、分析和解释数据，持续监测不良事件发生率的分布和趋势。被动监督方法意味着进行监督的组织不联系潜在的报告者，而将首次报告留给其他人。监督的目的是可能是收集MDR可报告和MDR不可报告不良事件或器械投诉的事件信息。 | |
| **主动监督** | | 通过持续、*积极*、系统地收集、分析和解释数据，持续监督不良事件发生率的分布和趋势。主动方法是指进行监督的组织启动程序以获取报告。监督的目的可能旨在收集MDR可报告和MDR不可报告不良事件或器械投诉的事件信息。 | |
| **荟萃分析** | | 综合了多项研究结果的系统回顾解决了一系列相关的研究假设。这通常通过确定效应大小的通用度量单位实现，该度量使用已发表或未发表研究数据的荟萃回归形式进行建模。 | |
| **前瞻性和回顾性研究** | | 一项回顾性和前瞻性收集数据的混合队列研究。治疗任务未随机化。 | |
| **病例对照研究** | | 根据结果（病例）确定受试者并与适当对照组（非病例）进行比较的研究。比较相关暴露的比例，并计算利益结果的比值比。 | |
| **非临床研究** | | 涉及在试验台或实验室环境下进行试验的研究（例如，磨损试验、疲劳试验）。 | |
| **动物研究**[[36]](#footnote-35) | | 涉及动物试验的研究（例如，植入动物体内的器械或材料）。 | |
| **其他设计** | | 不适合其他类别的监督方法。 | |

# 提交上市后监督报告的时间和方式

根据《美国联邦法规》第21篇第822.38节，制造商必须按照经批准上市后监督计划的规定提交中期和最终报告。522指令可以包括报告的时间安排。FDA建议提交两类中期报告，即，“入组报告”和“中期上市后监督状态报告”。入组报告提供实现监督计划中概述的入组时间节点的进展情况。对于入组报告，时间安排可以基于入组时间节点的预期完成日期。中期上市后监督状态报告包括受试者人数和器械性能数据。在某些情况下，提交入组报告的时间可能与中期市场后监督状态报告的时间一致。在此种情况下，制造商可以提交一份报告，标记为“入组和中期上市后监督状态报告”。

最终上市后监督报告是已完成或终止的上市后监督要求的书面报告。

除非522指令中另有规定，对于每项上市后监督要求，制造商应在上市后监督的前2年内每6个月提交一份中期上市后监督状态报告，此后每年提交一份。自522上市后监督计划批准之日或其他约定的开始日期起，针对每项独特要求单独进行。制造商应针对每项独特要求继续执行该报告计划，直到提交最终的上市后监督报告。根据522指令，针对特定的上市后监督要求，最终的上市后监督报告必须在研究/监督完成后三个月内提交，FDA认为这在监督期间收集最后一个数据点时发生（例如，当最后一例受试者完成最后一次随访时）。[[37]](#footnote-36)

为确保适当审查，制造商应在报告封面上以**粗体**字母标明报告类型和时间跨度（例如，**入组报告、6个月中期上市后监督状态报告、12个月中期上市后监督状态报告、最终上市后监督报告**）。对于最终报告，FDA还建议制造商明确说明提交报告的上市后监督要求（即公共卫生问题）。

第522节不受《FD&C法案》[《美国法典》第21篇第379k-1(b)节]第745A(b)节有关电子副本（eCopy）要求的约束。但是，建议提交所有上市后监督计划的电子副本。如果选择提交电子副本，电子副本应随附已签署的说明信的一份纸质副本，并应发送至网站上显示的当前地址<http://www.fda.gov/cdrhsubmissionaddress>。有关电子副本计划[[38]](#footnote-37)的详细信息，请参阅FDA指南《[医疗器械提交资料的电子副本计划](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions)》。

# 上市后监督报告的内容及格式

FDA充分跟踪和评估上市后监督的能力取决于所提供信息的质量和及时性。本节中的建议旨在帮助确保上市后监督报告包含足够的信息，以便本机构确定正在研究的器械、正在进行的特定上市后监督、上市后监督的状态，以及（如适用）任何延迟或未能完成上市后监督的原因。

FDA建议，上市后监督报告（中期和最终）应包括下列信息，并明确标识，并在单独章节中列出。所有报告均应包含下列数据，并按照上市后监督计划中的时间表提交。

## A. 一般信息

FDA建议所有报告中应纳入一个章节并包含以下基本信息：

* 上市后监督跟踪号（即PS######）
* 制造商名称和联系信息（持有批准的PMA或HDE、批准的510(k)或新指令的个人或实体的名称）：
* 公司名称/机构名称
* 街道地址
* 城市
* 省/直辖市/自治区
* 邮政编码
* 电话（包括区号）
* 联系人姓名/职务
* 联系人的电子邮箱
* 522指令的发布日期
* 上市后监督计划的批准日期、批准任何计划修订的日期（如适用）
* 器械商品名，以522指令为准
* 器械型号，以522指令为准
* 报告信息：
* 报告日期
* 报告所含数据的描述，包括：
  + - * 入组数据
      * 临床研究数据
      * 非临床数据（例如，试验台/实验室）
      * 动物研究数据[[39]](#footnote-38)
      * 其他
    - 提交类型（选择一种）：
* 入组报告
* 中期上市后监督情况报告
* 最终上市后监督报告
* 因缺陷报告或其他原因对FDA信函的回复（具体说明）

## B. 上市后监督入组报告

FDA计划审查入组报告以评估监督计划时间节点的进展情况。如果上市后监督计划涉及新的受试者入组[[40]](#footnote-39)，FDA可要求制造商提交入组报告，直到入组完成。入组报告应包括详细的信息以便FDA和制造商跟踪入组时间节点的进展，包括：

* 监督计划的批准日期
* 临床研究中心招募开始和结束的日期
* IRB批准数量和发起监督的临床研究中心数量
* 受试者入选开始日期和预期的完成日期
* 入组的受试者人数（如适用，这些信息应呈现给整个受试者人群和每个亚组）
* 目标入选日期和实际入选日期的对比（例如，第一例入选受试者、20%入选受试者、50%入选受试者、100%入选受试者）

## C. 中期上市后监督情况报告

FDA建议中期上市后监督状态报告包括（如适用）：

* 上市后监督的目的，包括目标、目的以及主要和次要终点
* 报告涵盖的开始日期和结束日期
* 报告数据库关闭日期（不应超过报告提交截止日期前三个月）
* 如果是临床研究：
* 正在研究的患者群体的描述，包括：
  + - * 特定的疾病或状况
      * 市场后监督是否针对亚群体（如儿童、老年人）
      * 待研究受试者总数
      * 受试者随访时间表
* 按整个人群和每个亚组的每个随访时间点分层的受试者人数。为了限制安全性和有效性数据中的潜在偏差，制造商应尽一切努力减少失访的受试者数量。
* 如适用，说明：
* 随访受试者失访，以及为减少将来此类事件的发生而采取的任何措施
* 受试者和医生发起的中止
* 任何死亡，包括尸检报告
* 对结果的汇总和解释
* 中期安全性/有效性调查结果，如上市后监督计划中所述

## D. 最终上市后监督报告

FDA建议最终上市后监督报告包括（如适用）：

* 上市后监督的目的，包括目标、目的以及主要和次要终点
* 最终报告所涵盖的开始和结束日期
* 最终报告数据库关闭日期（不应超过报告提交截止日期前三个月）
* 如果是临床研究：
* 正在研究的患者群体，包括：
  + - * 特定的疾病或状况
      * 市场后监督是否针对亚群体（如儿童、老年人）
      * 待研究受试者总数
      * 受试者随访时间表
* 与目标相比，最终入组受试者的清点数量
* 根据整个人群和每个亚组的每个随访时间点对跟踪监督的受试者数量进行最终清点。
* 如适用，说明：
  + - * 受试者失访
      * 受试者和医生发起的中止
      * 任何死亡，包括尸检报告
      * 评估因失访而引起的潜在偏差（例如，失访的受试者是否不同于继续接受监督的受试者，研究组是否因失访而存在差异）以及对结果解释的影响
* 对结果的汇总和解释
* 最终安全性/有效性调查结果

# 中期上市后监督报告的评价

FDA在评价中期上市后监督研究报告时需要考虑多种因素，包括下列内容：

* 报告内容的完整性（尤其是在实现主要和次要终点和性能目标方面，或在复合终点的情况下，有足够的单个终点数据推断进展情况）
* 报告时研究的预期与实际状态（特别是招募受试者和研究地点的及时性以及遵守上市后监督计划中的时间表）
* 上市后监督进展延迟的原因及解决方案
* 遵守上市后监督计划中的方法以及偏离方法的原因
* 报告中的信息是否涉及公共卫生问题

FDA计划在收到提交文件后30个日历日内审查中期上市后监督报告。如果FDA对报告中提供的数据有疑问，或认为数据不完整或不足，FDA通常会以交互方式和/或通过缺陷函要求提供其他信息。如果中期报告中包含的数据不充分，或包含的数据对器械的安全性和/或有效性提出了新的问题，FDA可酌情采取合规性或强制措施。

# 评价522指令完成后的上市后监督最终报告和FDA可能采取的行动

FDA建议最终的上市后监督报告描述方法和结果，并解释其如何满足522指令中确定的公共卫生问题。

FDA将考虑多个因素来评估最终的上市后监督报告，包括：

* 报告内容的完成度；
* 遵循上市后监督计划中的方法以及偏离方法的原因；
* 评价报告中的信息，以评估器械的性能；和
* 对522指令履行情况的评价（即公共卫生问题是否得到解决）。

FDA计划在60个日历日内完成对制造商提交的最终上市后监督报告的审查并作出答复。如果FDA认定制造商已履行522指令中的义务，FDA将向制造商发送一封反映该决定的信函。然而，如果上市后监督的结果提出了新的问题，则可能需要采取其他行动。在此种情况下，FDA可以（例如）：

* 请求更改器械标签，以反映从上市后监督中获得的其他信息；
* 发出新的上市后监督指令，以解决新问题；或
* 考虑保护公众健康的行政或管理措施（例如，请求对器械适用范围进行更新）。

# 制造商的报告状态

在收到中期或最终的上市后监督报告后，FDA将根据上市后监督计划中的时间表确定报告状态。报告状态类别见下表2。每个上市后监督研究的报告状态将发布在522上市后监督计划网页中。[[41]](#footnote-40)

**表2.报告状态类别**

|  |  |
| --- | --- |
| **状态** | **定义** |
| **报告准时** | FDA已在商定时间表中规定的截止日期前收到预定的中期或最终上市后监督报告。 |
| **报告逾期** | 在商定时间表中规定的截止日期之前，FDA尚未收到中期或最终的上市后监督报告。 |
| **报告逾期/已接收** | FDA已经收到了中期或最终的上市后监督报告，但该报告的接收日期发生在商定时间表中规定的截止日期之后。 |

# 上市后监督状态

在审查了补充上市后监督研究计划、中期[[42]](#footnote-41)或最终报告后，FDA将考虑制造商完成后上市后监督的进展。考虑上市后监督状态的因素，包括（如适用）：

1. 评估监督计划批准的状态

2. 监督计划批准后，评估以下各项：

a. 是否满足监督计划时间节点

b. 数据累积的进展

c. 提交最终报告

基于上述情况，FDA将审查潜在的进展类别（见下表3），并考虑将发布在第522节上市后监督计划公共网页上的适当进展状况。[[43]](#footnote-42)有关以何种方式处理监督时间表变更的信息，请参阅第III节D。值得注意的是，在某些情况下，上市后监督要求可能会暂停、重新设计或终止。制造商的进展状态基于本机构可获得的当前信息进行考虑，并可根据新信息的可用性进行相应修改。下表3描述了每一种状态类别。

**表3.上市后监督状态类别1**

| **总体状态** | | **描述** |
| --- | --- | --- |
| **计划待定** | | FDA正在审查制造商提出的上市后监督计划，而522指令自发布以来尚不到60个日历日。 |
| **计划逾期** | | 由于制造商需要解决典型缺陷，FDA无法完成其对拟议的上市后监督计划的审查，而522指令自发布以来已超过60个日历日。 |
| **监督待定** | | 此状态类别自批准上市后监督计划到完成第一份中期上市后监督报告审查的期间使用。 |
| **仍在持续** | | 监督工作正在按照或提前于原计划进行。FDA认为，只要监督活动按照已批准监督计划进行，监督就将一直持续，直至向FDA提交最终报告。 |
| **延迟** | | 监督的进展落后于原定计划。例如，受试者入组（或数据累积）可能已经开始，也可能尚未开始，但该时间节点的预计完成日期已经过去。监督的任何阶段都可能出现延误，包括受试者入组、数据分析或向FDA提交最终报告。虽然最初批准的计划中的时间节点是将监督定义为延迟的基础，但监督的所有阶段都将单独考虑。如果制造商有一个阶段延迟，但在下一个阶段恢复了计划，则延迟状态将不再适用。 | | |
| **不符合** | | 监督不符合第522节的要求，例如，自522指令日期起已超过15个月，监督尚未开始。 | | |
| **完成** | | 制造商已满足上市后监督要求且FDA认为符合522指令下的要求。 | | |
| **终止** | | 制造商未满足或无法满足522指令中确定的上市后监督要求，即上市后监督问题不再相关，数据集无法解决522指令中的公共卫生问题，并且在用尽所有适当的努力满足要求后，FDA已终止上市后监督要求。 | | |
| **重新设计/替换** | | 制造商未达到或无法达到最初设计的522指令中的监督要求。已尽一切努力满足上市后监督要求，FDA已同意允许制造商修改或替换原有的上市后监督计划以解决522指令中的公共卫生问题。新计划将取代先前的计划。 | | |
| **暂停** | | 此状态反映了暂停上市后监督要求的情况。可能暂停上市后监督要求的情况示例包括以下示例：   * 在所有权变更完成的同时，正在进行一项待定的单独研究以解决522令中的公共卫生问题， * 重新设计器械，需要事先获得上市前授权才能在研究中使用， * 该器械已被授权在美国销售，但制造商目前尚未销售， * 已停止器械销售，但收到指令的监管提交尚未撤回。   当支持暂停的情况得到解决时，制造商负责实施监督计划。根据监督计划中的时间节点和修订指令发布后的时间评估进展。 | | |
| **合并** | | 制造商已要求将特定器械类型的多个522指令合并为一个合并的522指令。FDA已同意将多个522指令合并为一份指令。 | | |

1参见第III.C节和第X节

# 未能遵守《FD&C法案》第522节规定的上市后监督要求

未能或拒绝遵守第522节规定的要求，包括未能在522指令发出后15个月内开始监督，是《FD&C法案》第301（q）（1）（C）节和《美国联邦法规》第21篇第331（q）（1）（C）节规定的禁止行为，并且根据《FD&C法案》第502（t）（3）节和《美国联邦法规》第§352（t）（3）节的规定，该器械将视为违标器械。注意，违反第301（q）（1）（C）节和第502（t）（3）节可能导致强制措施，包括扣押产品、禁令、起诉和/或民事罚款（视情况而定）。[[44]](#footnote-43)

此外，未获得批准的上市后监督计划也可能是强制措施的依据，因为这构成未遵守《FD&C法案》第522节的规定，而根据《FD&C法案》第301（q）（1）（C）节，这是一项禁止行为，并且根据《FD&C法案》（《美国联邦法规》第21篇第820.20节）第502（t）（3）节，该器械将视为违标器械。

在某些情况下，制造商不可能或不适合于完成特定的上市后监督指令，制造商可要求豁免对其器械进行上市后监督的要求，FDA将根据《美国联邦法规》第21篇第822.30节考虑。除非获得豁免，否则制造商必须遵守522指令。[[45]](#footnote-44)如果制造商停止销售受上市后监督指令约束的器械，其仍必须按照批准的计划继续进行上市后监督，除非本机构另有通知。[[46]](#footnote-45)在此种情况下，对于终止或修改上市后监督的请求，本机构将根据具体情况决定，但对于长期植入的器械，本机构不太可能给予批准。如果制造商打算在履行上市后监督承诺之前终止上市后监督，FDA建议制造商尽早与FDA沟通。

或者，如果FDA确定一项监督计划将不再解答或充分解决522指令中的问题，例如，由于上市后监督设计或数据不足，或由于该器械的营销或制造中断，但522指令目标仍然很重要，则FDA将与制造商讨论制定新的上市后监督计划和时间表。

# 上市后监督计划信息和报告的公开披露

在批准制造商计划后，FDA可根据适用的披露法（如《信息自由法案》）披露原始提交文件和任何修订、补充或报告的内容。当FDA披露此类信息时，FDA将继续保护任何商业秘密或机密商业信息，以及患者的所有个人隐私信息。[[47]](#footnote-46)

根据《PHS法案》第402（j）（1）（A）（ii）节的定义，属于“适用器械临床试验”的任何上市后监督研究，必须符合此类临床试验的登记和结果提交要求。可在[临床试验网页](http://www.clinicaltrials.gov/)上公开获取临床试验的某些信息。[[48]](#footnote-47)有关这些要求的详细信息，请访问<https://clinicaltrials.gov/ct2/manage-recs/background>。

## A. FDA网站

为了提高对FDA利益相关者（包括消费者、医师和行业）的信息透明度，FDA在[FDA 522网页](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pss.cfm)上发布了有关上市后监督的信息。[[49]](#footnote-48)如上所述，本信息的发布符合适用的披露法令和法规。可发布的上市后监督详细信息包括：

一般信息

* 上市后监督申请编号（即PS#######）
* 制造商名称
* 器械名称
* 医学专业（如心血管、骨科）
* 522指令的发布日期
* 研究/监督名称
* 最近的监督计划批准日期
* 研究/监督计划总体状态（参见本指南第IX节表3）

一般监督计划参数

* 上市后监督设计
* 数据源
* 比较组
* 分析类型
* 患者人群

详细监督计划参数（如适用）

* 上市后监督设计详细描述
* 监督时间节点
* 样本量（受试者和研究中心的数量）
* 研究人群详细描述
* 数据收集详细描述
* 随访访问和随访时间

中期上市后监督状态报告信息

FDA计划在其网站上发布或以其他方式公开上市后监督中期摘要数据和/或FDA的分析，以保护公众健康。例如，当中期结果引起安全问题或可能影响治疗时。FDA通常认为此类信息可根据适用的披露法公开发布，如果中期结果引起安全问题或可能影响治疗，FDA通常认为可根据适用的披露法公开发布此类信息，如《信息自由法案》。FDA公开披露的中期报告信息包括：

* 入组受试者人数
* 纳入的研究中心数量
* 中期安全性/有效性结果，如上市后监督计划中所述

最终上市后监督报告结果（如适用）

* 实际入组受试者人数
* 实际纳入的研究中心数量
* 受试者随访率
* 最终安全性/有效性调查发现和结果
* FDA对研究/监督优缺点的阐释和总结

报告信息

* 中期及最终上市后监督报告时间表
* 中期和最终报告的截止日期（基于上市后监督计划）
* FDA收到中期和最终上市后监督报告的日期
* 中期和最终上市后监督报告的接收状态类别

如适用的披露法规允许，可在FDA网站上发布其他内容。

# 附录1：第522节管理核对表审查（根据《美国联邦法规》第21篇第822.9和822.10节）

以下是供FDA工作人员使用的内部核对表，用于确定上市后监督的提交内容是否在行政管理上完整。制造商在准备其上市后监督报告时，可将该核对表用作参考。

| **所需项目** | **圈出是或否或不适用** |
| --- | --- |
| **《美国联邦法规》第21编第822.9节-申报材料必须包括：** | |
| (a) 组织/管理信息 |  |
| (1) 名称和地址 | **是或否或不适用** |
| (2) 器械的通用名和商品名 | **是或否或不适用** |
| (3) 提交文件联系人的姓名和地址 | **是或否或不适用** |
| (4) 器械的上市前申请/提交编号和器械标识符 | **是或否或不适用** |
| (5) 标明各部分页码的提交文件的目录 | **是或否或不适用** |
| (6) 器械描述(可通过参考适当的上市前申请/提交而纳入) | **是或否或不适用** |
| (7) 产品代码和所有相关型号的列表 | **是或否或不适用** |
| (8) 器械的适用范围和要求 | **是或否或不适用** |
| (b) 上市后监督计划 | **是或否或不适用** |
| (c) 指定个人信息 |  |
| (1) 姓名、地址和电话号码 | **是或否或不适用** |
| (2) 经验和资质 | **是或否或不适用** |
| **《美国联邦法规》第21编第822.10节-监督计划必须包括：** | |
| (a) 解决522指令中确定的监督问题的计划目标 | **是或否或不适用** |
| (b) 研究对象，例如患者、器械、动物 | **是或否或不适用** |
| (c) 用于答复监督问题的变量和终点，如临床参数或结果 | **是或否或不适用** |
| (d) 拟采用的监督途径或方法 | **是或否或不适用** |
| (e) 样本量和观察单位 | **是或否或不适用** |
| (f) 研究者协议(如适用) | **是或否或不适用** |
| (g) 数据来源，如医院记录 | **是或否或不适用** |
| (h) 数据收集计划和表格 | **是或否或不适用** |
| (i) 知情同意书(如适用) | **是或否或不适用** |
| (j) 机构审查委员会信息(如适用) | **是或否或不适用** |
| (k) 患者随访计划(如适用) | **是或否或不适用** |
| (l) 监督监控行为和进展的程序 | **是或否或不适用** |
| (m) 对监督持续时间的估计，例如时间节点的时间表 | **是或否或不适用** |
| (n) 计划进行的所有数据分析和统计测试 | **是或否或不适用** |
| (o) 报告的内容和时间安排，如报告时间表 | **是或否或不适用** |



1. 《美国联邦法规》第21篇第822.3(i)节。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 参见《美国联邦法规》第21篇第822节，了解《FD&C法案》第522节规定下的整套上市后监督程序和要求。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 第522节上市后监督计划网站<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pss.cfm>。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 第522(a)(1)(A)(ii)和522(a)(1)(B)节 [↑](#footnote-ref-3)
5. 由于《FD&C法案》第522节未对“儿科人群”进行定义，出于522指令的目的，FDA将儿科人群定义为诊断或治疗时年龄在21岁或以下的患者，即从出生到21岁但不满22岁的患者。该定义与《FD&C法案》第520(m)(6)(E)(i)节中“儿科患者”的定义一致，并作为第522节的儿科使用标准同时添加至《FD&C法案》。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 《美国联邦法规》第21篇第822.5节。 [↑](#footnote-ref-5)
7. *Ibid* [↑](#footnote-ref-6)
8. 对于非临床监督/研究数据，累积时间节点报告可用于追踪进程。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 见《美国联邦法规》第21篇第822.8节。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 《FD&C法案》第522(b)(1)节和《美国联邦法规》第21篇第822.8节 [↑](#footnote-ref-9)
11. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(a)节 [↑](#footnote-ref-10)
12. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(d)节 [↑](#footnote-ref-11)
13. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(b)节 [↑](#footnote-ref-12)
14. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(c)节 [↑](#footnote-ref-13)
15. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(e)节 [↑](#footnote-ref-14)
16. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(g)节 [↑](#footnote-ref-15)
17. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(h)节 [↑](#footnote-ref-16)
18. FDA指出，在适当的情况下，可以通过对来自真实世界数据源（如器械注册和电子健康记录）的数据进行前瞻性或回顾性分析来满足522指令要求。此外，如果已经存在具有充分相关性和可靠性的真实世界数据，并且医疗器械制造商将及时进行前瞻性分析，FDA可能决定不发布522指令。有关医疗器械使用真实世界证据的详细信息，请参见FDA指南《使用真实世界证据支持医疗器械监管决策》，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices>。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(h)节 [↑](#footnote-ref-18)
20. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(i)节 [↑](#footnote-ref-19)
21. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(j)节 [↑](#footnote-ref-20)
22. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(k)节 [↑](#footnote-ref-21)
23. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(n)节 [↑](#footnote-ref-22)
24. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(f)节 [↑](#footnote-ref-23)
25. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(l)节 [↑](#footnote-ref-24)
26. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(m)节 [↑](#footnote-ref-25)
27. 《美国联邦法规》第21篇第822.10(o)节 [↑](#footnote-ref-26)
28. 参见《FD&C法案》第522(b)(1)节和《美国联邦法规》第21篇第822.16节。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 参见《美国联邦法规》第21篇第822.19节。FDA计划对制造商提交的增补文件使用类似的决定函，建议对批准的监督计划进行更改。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 符合FDA《按照最小负担原则确定并应对缺陷》指南中概述的最小负担原则的方法（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/developing-and-responding-deficiencies-accordance-least-burdensome-provisions>），如果只发现轻微缺陷，FDA将以互动方式解决这些待定问题。 [↑](#footnote-ref-29)
31. 见《美国联邦法规》第21篇第822.21节。 [↑](#footnote-ref-30)
32. 见《美国联邦法规》第21篇第822.16节。 [↑](#footnote-ref-31)
33. 见《美国联邦法规》第21篇第822.19节。 [↑](#footnote-ref-32)
34. 参见FDA指南《最小负担原则：概念和原则》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles。 [↑](#footnote-ref-33)
35. 参见FDA指南《使用真实世界证据支持医疗器械监管决策》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory-decision-making-medical-devices。 [↑](#footnote-ref-34)
36. FDA支持“3R”原则，即在可行情况下减少、改进和取代试验中的动物使用。如果制造商希望使用他们认为合适、充分、有效和可行的非动物试验方法，鼓励制造商向本机构进行咨询。本机构将考虑此种备选方法是否可被评价为等同于动物试验方法。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 对于非临床监督/研究，最终报告的提交预计不迟于最后一个数据点采集之日起三个月。 [↑](#footnote-ref-36)
38. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/ecopy-program-medical-device-submissions> [↑](#footnote-ref-37)
39. FDA支持“3R”原则，即在可行情况下减少、改进和取代试验中的动物使用。如果制造商希望使用他们认为合适、充分、有效和可行的非动物试验方法，鼓励制造商向本机构进行咨询。本机构将考虑此种备选方法是否可被评价为等同于动物试验方法。 [↑](#footnote-ref-38)
40. 对于非临床监督数据，累积时间节点报告可用于跟踪进展。 [↑](#footnote-ref-39)
41. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pss.cfm> [↑](#footnote-ref-40)
42. 有关上市后监督报告的类型，请参见第IV节。 [↑](#footnote-ref-41)
43. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pss.cfm [↑](#footnote-ref-42)
44. 《美国联邦法规》第21篇第822.20节 [↑](#footnote-ref-43)
45. 《美国联邦法规》第21篇第822.30节 [↑](#footnote-ref-44)
46. 《美国联邦法规》第21篇第822.28节 [↑](#footnote-ref-45)
47. 《美国联邦法规》第21篇822.23 [↑](#footnote-ref-46)
48. [http://www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) [↑](#footnote-ref-47)
49. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMA/pss.cfm> [↑](#footnote-ref-48)