**根据最小负担条款制定和答复补正资料**

**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：2017年9月29日**

**文件最初发布日期：2000年11月2日**

如对本文件有任何关于CDRH监管器械的问题，请致电301-796-5560联系器械评价办公室，项目运营工作人员（POS）。

有关本文件中CBER监管器械的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010联系对外信息、外联与发展办公室（OCOD）。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和放射健康中心****生物制品评价和研究中心** |

**前言**

**公众意见**

您可随时提交电子意见和建议至http://www.regulations.gov，以供FDA考虑。请提交书面意见至美国食品药品监督管理局档案管理工作人员（5630 Fishers Lane, Room 1061, （HFA-305）, Rockville, MD 20852）。

使用案卷编号FDA-2017-D-5711标识所有评注。下次修订或更新文件前，FDA可能不会对评论意见采取行动。

**更多副本**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

可从互联网获取其他副本。同时，也可发送电子邮件请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov接收指南副本。请使用文件编号1195识别您请求的指南。

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

其他副本可通过书面申请从生物制品评价和研究中心（CBER），通信、推广和发展办公室（OCOD）（10903 New Hampshire Ave.,WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903）获取，或致电1-800-835 -4709或240-402-8010，发送电子邮件到以下电子邮箱： ocod@fda.hhs.gov, 或登录以下网站：

<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>。

**目录**

[I. 前言 1](#_Toc97486027)

[II. 背景 2](#_Toc97486028)

[III. 范围 4](#_Toc97486029)

[IV. 上市申请中的发补单 4](#_Toc97486030)

[A. 指导原则 4](#_Toc97486031)

[B. 补正资料的建议内容和格式 5](#_Toc97486032)

[C. 对发补单的审评 6](#_Toc97486033)

[V. 行业对FDA补正资料答复的建议格式 6](#_Toc97486034)

[附录A. 补正资料示例 8](#_Toc97486035)

[附录B. 补正资料答复示例 12](#_Toc97486036)

**根据最小负担条款制定和答复补正资料**

**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. 前言**

本指导文件旨在帮助美国食品药品监督管理局（FDA）工作人员根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）中的最小负担条款，提出对医疗器械上市申请做出决定所需的额外信息的要求。FDA这种对提供额外信息的要求称为“补正”。此外，本指南还描述了FDA工作人员沟通补正资料的建议格式，以及行业答复此类要求所采用的建议格式，以便有效利用行业及FDA的时间。本指南包括精心构建的补正资料和行业答复的示例，以促进有效的审评过程。本指南还详细说明了监督审查、主要/次要缺陷、其他考虑事项以及FDA发补单中补正资料的优先顺序。

有关本文件中引用的FDA认可的标准的最新版本，请参见FDA认可的共识标准数据库，网站：

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>。

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。在本指导文件中，“我们”和“我们的”指参与上市申请审评和决策方面的医疗器械与放射健康中心（CDRH）或生物制品评价和研究中心（CBER）的FDA工作人员。“您”、“您的”或“申请人”指上市前申请的递交人。

# II. 背景

FDA审评人员经常确定需要递交额外信息，以便对安全性和有效性的合理保证（RASE）进行上市前批准（PMA）确定，对安全性和可能的获益进行人道主义器械豁免（HDE）确定，对实质等同性（SE）进行510（k）确定，或对重新申请进行分类确定。在本指导文件中，PMA、510（k）、HDE和De Novo上市前递交将统称为上市申请。此外，在本指导文件中，FDA对这些申请所做的决定将统称为上市许可（例如，PMA批准、510（k）批准、HDE批准和De Novo授权通知单）。FDA要求提供完成审评过程所需的额外信息俗称为“补正资料”。

FDA可以通过交互式审评或通过发补单传达补正资料。一般说来，FDA使用交互式审评尝试通过电话或电子邮件与申请人解决次要缺陷和其他考虑事项，而不会正式搁置递交。发补单通过电子邮件发送，通常至少包括一个主要问题，并将上市申请搁置，等待FDA收到所要求的额外信息。FDA将PMA和HDE发补单称为“主要发补单”，将510（k）和De Novo发补单称为“额外信息单”或“额外信息申请”。有关交互式审评以及医疗器械递交被搁置的更多信息，请参见FDA指导文件“医疗器械递交资料审评期间的沟通类型”，

（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM341948.pdf），“关于上市前通知（510（k））递交的FDA及行业行动：对FDA审评时钟和目标的影响，”

（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089738.pdf），“关于上市前批准申请（PMA）的FDA及行业行动：对FDA审评时钟和目标的影响，”

（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089734.pdf），以及“关于重新申请的FDA及行业行动：对FDA审评时钟和目标的影响”

(https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM576305.pdf)。

在有关实质性问题解决方案时（例如，修改拟议的适应症可能导致对标签和行政项目的修订），或者在交互式审评尝试后仍未解决的问题，仍可能在发补单中包含次要缺陷。如果在交互式审评尝试后仍未解决，额外考虑事项也可能包含在发补单中，但不需要申请人答复。

1997年，将美国食品药品监督管理局《现代化法案》（FDAMA）的最小负担条款添加到《联邦食品、药品和化妆品法案》中。根据《美国食品药品监督管理局安全与创新法案》（FDASIA）和《21世纪治愈法案》对最小负担条款进行了修正，并规定：

• “每当秘书要求提供信息证明具有不同技术特征的器械具有实质等同性时，秘书只应要求提供做出实质等同性决定所必需的信息。在提出这种要求时，秘书应考虑证明实质等同性的最小负担法，并据此要求提供信息。”[[1]](#footnote-0)

• “应根据这些数据对于建立器械有效性是必要的这一秘书决定来明确秘书书面规定用于证明器械有效性的合理保证的任何临床数据，包括一项或多项对照良好的研究。秘书应与申请人协商，考虑评价器械有效性的适当最小负担法，这种方法有合理的可能性获得批准。” [[2]](#footnote-1)

• 在要求提供有关PMA申请的更多信息时，“秘书应考虑为证明器械安全性和有效性的合理保证所需的适当最小负担法。” [[3]](#footnote-2)

• “秘书应考虑上市后信息在确定证明器械安全性和有效性的合理保证的最小负担法方面的作用。” [[4]](#footnote-3)

• 秘书只应要求提供必要的“最低必要信息”，以支持确定该器械的实质等同性或安全性和有效性的合理保证。 [[5]](#footnote-4)

• 最小负担条款不会变更上市前批准或实质等同性的标准。 [[6]](#footnote-5)

关于最小负担条款的具体方法的信息详见FDA指导文件“《1997年FDA现代化法案》中的最小负担条款：概念和原理”（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085999.pdf）。此外，FDA指导文件《510（k）计划：上市前通知中的实质等同性评价[510（k）]》（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM284443.pdf）讨论了510（k）递交资料中FDA的最小负担原则的方法。

在美国卫生和公众服务部部长递交给国会的《2017年医疗器械申请人付费法案修正案》（MDUFA IV）承诺书中， [[7]](#footnote-6) FDA承诺更新本指导文件，以表明所有“发补单都将包括补正资料依据的声明（例如，对条例适用部分、最终指南、认可标准的具体引用，除非整个或大部分文件适用）。如果不能以上述方式追踪补正资料并涉及与决定相关的科学或法规问题，FDA将引用具体的科学问题和信息来支持其立场。所有发补单在发布前都将经过监督审查，确保所引用的补正资料与上市许可决定相关（例如，510（k）批准、PMA批准和De Novo分类）。

# III. 范围

本指南旨在帮助FDA审评人员和监督员制定补正资料，将其纳入医疗器械上市申请的发补单中。虽然FDA审评人员可以使用类似的补正资料格式进行交互式审评、临床试验用器械豁免申请（IDE）、513（g）信息申请和Q-递交，但本指导文件仅适用于在审评上市申请期间发出的发补单。本指南还将帮助行业准备对发补单的答复。附录A包括不同类型的FDA补正资料的示例以及支持此类信息申请的依据。附录B包括答复FDA补正资料的不同方法的示例。

# IV. 上市申请中的发补单

## A. 指导原则

在使用本指导文件时，FDA审评人员应遵循以下有关制定发补单的指导原则：

1. 与监管决策无关的信息不应成为决策过程的一部分。

2. 应考虑解决监管问题的替代方法，以优化制定应答复所需的时间、工作和资源。

3. 补正资料应要求提供最少量（即最小负担）的必要信息，以便在正确的时间以最有效的方式充分解决已识别出的问题。应考虑上市前和上市后之间的平衡，以确定何时应提供信息来解决已识别出的问题。

4. 主要缺陷是那些基于最小负担原则的缺陷，如果不解决，将妨碍对上市申请的有利决定。只有在需要解决主要缺陷才能最终决定上市许可时，才应包括主要缺陷。

5. 如果FDA在发补单中包括审评期间识别出的次要缺陷，则FDA应将这些申请与主要问题分开，并尽可能尝试以交互方式解决次要问题。次要缺陷是FDA的要求，这些要求可以直接解决，但需要解决，以满足监管要求或防止潜在的标识错误或掺假。一般来说，如果只存在次要缺陷，则FDA不应发出正式的发补单，而应尝试以交互方式解决这些问题。

6. FDA还可能包括其他考虑事项，这些考虑事项可以是建议、推荐或要求，而且预期不会妨碍对上市申请的有利决定。由于其他考虑事项预期不会妨碍有利决定，因此其无需申请人答复。

## B. 补正资料的建议内容和格式

有效补正资料应简明扼要地包括以下四个要素：

1. 确认申请人递交的信息，包括章节、页码或表格的引用（视情况而定）。

2. 解释为何当前信息不能充分解决问题（即，缺少什么资料）。

3. 解释申请与PMA RASE决定、510（k） SE决定、HDE安全性和可能的受益决定或De Novo分类决定的相关性，包括对最终条例适用部分、最终指南、和/或FDA认可标准的引用（除非整个或大部分文件适用）（视情况而定）。如果不能以上述方式追踪补正资料并涉及与决定相关的科学或法规问题，FDA将引用具体的科学问题和信息来支持其立场。

4. 明确要求提供解决该问题所需的额外信息以及满足该问题的潜在替代方法（如适用）。

FDA审评人员可能会改变上面所列要素的顺序，以代表逻辑思维流程，或者因为这些概念可能错综复杂。此外，FDA审评人员可能会在发补单中加入一段介绍性段落，或在同一主题上为多处补正资料做一个前言，以提高清晰度并减少多余的措辞。附录A中包括不同结构的补正资料示例，以供参考。

## C. 对发补单的审评

如MDUFA IV承诺函中所述，发补单在发布前都将经过监督审查，以确保所引用的补正资料与上市许可决定相关，并包括本指南第IV.B部分所述的四个要素。FDA工作人员和管理人员应确保根据FDA对补正资料重要性的看法来确定补正资料的优先顺序。最重要的补正资料应列在发补单的第一位。在审评期间，FDA管理人员还应考虑所有补正资料的总体情况，以确定每个单独的申请是否仍然适合。

# V. 行业对FDA补正资料答复的建议格式

申请人应在FDA的发补单中规定的时间范围内对所有补正资料做出完整答复。有关发补单答复及其对FDA审评时限的影响的更多信息，请参见“关于上市前通知（510（k））递交的FDA及行业行动：对FDA审评时限和目标的影响，”（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089738.pdf），“关于上市前批准申请（PMA）的FDA及行业行动：对FDA审评时限和目标的影响，”（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089734.pdf），以及“关于De Novo申请的FDA及行业行动：对FDA审评时限和目标的影响”（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM576305.pdf）。

FDA建议申请人在答复补正资料时使用以下格式：

1. 重申识别出的FDA问题；和

2. 提供以下选项之一：

a. 所要求的信息或数据；

b. 解释为何该问题与上市许可决定无关；或

c. 替代信息和描述信息为何充分解决问题的解释。

FDA建议申请人在答复特定补正资料时提供补正资料编号和FDA问题的相同重申。如果您答复之前补正资料的后续问题，FDA建议您在回答此类补正资料之前先加入原始补正资料和后续问题。如果您的答复涉及面较广，我们建议您根据需要使用目录、图目录和/或表目录组织信息，以便于审评。在答复补正资料时，您应描述或合理说明信息如何充分解决FDA关注的问题。在提供FDA认可的标准符合性声明来代替数据时，您应识别标准、其修订日期、适用部分以及与标准的任何偏离。有关共识标准的更多信息，请参考FDA指导文件“共识标准的认可和使用”（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077295.pdf）。

如上文2b所述，如果您认为FDA的要求与上市许可无关，您应在答复FDA的发补单时提供理由。如果有上市同品种器械可用于支持您510（k）递交资料的论点，您还应引用相关的510（k）编号。

如上文2c所述，在制定答复时，您可以考虑建议替代方法，以在适用的上市许可法定和监管标准范围内优化解决问题的时间、工作和成本。这种替代方法可以包括不同类型的台架试验，建议用非临床试验代替临床试验，或者符合FDA认可的共识标准。如果采取替代方法，您应讨论所包括的信息如何满足用于上市许可的法定和监管标准。

# 附录A. 补正资料示例

以下示例仅用于说明本指导文件中讨论的原则和建议。为了说明起见，我们在括号中引用了以下每个部分的补正资料，以证明每个示例如何满足四部分补正资料格式方法。FDA预期并不在发补单中引用四部分补正资料格式的每一部分。

**1. 510（k） - 科学问题**

（1）您为您的体外试验提供了前瞻性研究的行数据。从样品采集和接种的行数据中列出的日期来看，发现新鲜冷冻的样品都进行了试验。（2）但是，您没有在行数据中识别新鲜冷冻样品，也没有根据新鲜冷冻状态对临床性能进行分层。（4）请更新行数据以说明新鲜冷冻状态，并根据此参数对临床性能进行分层（3）以便我们可以更好地了解在您的标签草案中识别的拟议使用条件下您的测试的性能。

**2. 510（k） - 对FDA认可的共识标准的引用**

（1） 您在您的皮下注射器递交资料中引用了目前FDA认可的ISO 7886-1版本，并且没有包含符合性声明。

（2） 虽然您已根据ISO 7886-1递交了多项测试，但您并未包含有关酸碱度限值或可浸提金属限值的测试总结（第6条和第7条）。（3）您应证明符合第6条和第7条（或另外证明具有实质等同性），因为您所识别出的实质等同器械已通过符合ISO 7886-1而被确定为具有实质等同性。（4）因此，请提供这两项测试的测试结果或提供符合ISO 7886-1第6条和第7条中确定的方法和验收标准的声明，以便FDA可以评估您的性能数据是否支持您的器械与实质等同器械的实质等同性。

**3. 510（k） - 对最终指导文件的引用**

（1）您建议您的电动肌肉刺激器适用于供非专业使用者在家庭环境中使用。（2）但是，您仅包含了适用于医护人员的专业标签。（3）FDA在我们的“医疗器械患者标识指南”(https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationand Guidance/GuidanceDocuments/ucm070801.pdf）中建议，由于您打算让患者操作器械，您应该为您的器械提供患者标识。（4）因此，请递交患者标识，说明您的器械，包括使用说明、研究设计和结果，以及其他相关信息。请使用非专业人员能够理解的清晰措辞和术语。还请包括所有相关医学术语的词汇表，并确保专业标签中所有适当的禁忌症、警告和注意事项在概念上相同，但修改表述以便于非专业人员理解。

**4.**

**De Novo**

 **- 对最终指导文件的引用**

（1）您已经提供了您的器械中使用的充气导管的技术描述；（2）但是，您尚未描述用于操纵压力超出您预期范围时警报亮起的软件。（4）因此，请提交在指导文件“医疗器械软件上市前递交资料内容指南”中FDA推荐的软件文档（http://www. fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089593.pdf）。（3）本证明文件对于验证您的器械是否在安全参数范围内运行，以及是否已有效缓解健康风险以支持De Novo分类非常重要。根据我们的中期审评，我们认为您的器械有一个主要等级关注问题。

**5. De Novo - 科学问题**

（1）您已为您的眼科手术器械添加了器械描述。（2）但是，您的描述没有完全说明您的器械的设计和功能模块。您没有描述器械如何控制和操作，以及您的器械如何与其他器械通信。（4）请提供一个框图，说明器械的主要功能电子模块、这些模块之间的互连以及每个功能模块的详细描述。请确保您的描述还包括与其他器械的通信接口。请同时提供硬件和软件接口的信息。（3）此信息对于了解您器械的功能以及评价您为证明器械安全性和性能而进行的测试的充分性是必要的。

**6. PMA - 科学问题**

（1）您已经提供了申请胃内球囊系统一年有效期的方案和测试结果。（2）然而，FDA担心用于此测试的受试品不能代表最终成品器械，因为自此测试完成以来，您已对您的器械进行了几次设计变更。（3）FDA已确定您的设计变更可能会影响您器械的性能。因此，您的有效期性能测试不支持您确定的一年有效期。（4）请提供方案和测试报告，包括老化后对最终成品器械的性能测试，以支持您确定的产品一年有效期。

**7. PMA - 对FDA认可的共识标准的引用**

（1）您提供的标签草案包括21 CFR 809.10中概述的要素。此标签草案显示您的分析测量范围为5-200 µg/mL。（2）您在第4卷中提供的线性研究支持这一标签声明的上限，但没有显示出接近5 µg/mL的可接受的分析精密度。临床使用时，医疗决策点可能接近5 µg/mL。（3）为了正确解释结果，您的试剂的使用者应知晓到它在这个浓度下的精密度。此外，您应证明在您宣称的测量范围的下限的性能可接受，以证明安全性和有效性的合理保证。（4）请修改您的分析测量范围，使其与现有的支持数据一致，或提供其他数据来支持您宣称的测量范围。为了证明5 µg/mL的性能，您可以根据当前FDA认可的CLSI EP17版本：《临床实验室测量程序的检测能力评价》进行定量水平研究，根据CLSI EP05：《定量测量程序的精密度评价》将接近5 µg/mL的样品纳入您的精密度研究，或提供另一种科学有效的方法来解决FDA对您当前标示测量范围下限的担忧。

**8. De Novo - 对最终条例的引用**

（1）您在重新申请中为您的骨外科植入系统提供了标签草案。（2）您的标签不包括制造商、包装商或分销商的名称和营业地点，（3）21 CFR 801.1所要求的内容。（4）在您的答复中，请提供更新的标签，其中包括您器械的制造商、包装商或分销商的名称和营业地点。

**9. 510（k） - 对最终指导文件和FDA认可的共识标准的引用**

（1）根据FDA指导文件“国际标准ISO 10993-1，‘医疗器械生物学评价-第1部分：风险管理过程中的评价与试验’的使用”中的建议，您已经提供了使用最终成品形式的器械进行细胞毒性试验的方案和结果。（2）但是，我们发现您的试验存在以下不足：

a. 目前FDA认可的ISO 10993-12版本建议使用表面积来确定浸提液中包含的器械数量，重量仅用于无法计算表面积的器械或组件。（3）我们担心使用重量而不是表面积可能导致研究中的假阴性结果（即，由于检测系统中样品不足可能导致阴性结果）。（4）请提供信息以证明与使用表面积相比，使用重量来确定浸提比具有相等或更大量的受试品。

b. 您的浸提液被描述为在浸提期后具有颗粒。（4）请合理说明浸提液中颗粒的存在（3）并不表示您的成品器械存在问题，和/或可能使研究结果无效的不适当的浸提条件。

有关产品化学成分的信息可能有助于您的答复。

如果您不能提供充分的依据，那么FDA建议您使用与当前FDA认可的ISO 10993-12版本中的表面积建议一致的样品制备方法来完成新的细胞毒性试验。

# 附录B. 补正资料答复示例

以下示例仅用于说明本指导文件中讨论的原则和建议。其中一些示例包括代替所要求的信息的理由。这些不一定被认为足以支持上市许可，但显示为潜在的替代方法。

**1. 510（k）补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您为您的体外试验提供了前瞻性研究的行数据。从样品采集和接种的行数据中列出的日期来看，发现新鲜冷冻的样品都进行了试验。但是，您没有在行数据中识别新鲜冷冻样品，也没有根据新鲜冷冻状态对临床性能进行分层。请更新行数据以指示新鲜冷冻状态，并根据此参数对临床性能进行分层以便我们可以更好地了解在您的标签草案中确定的拟议使用条件下您的测试的性能。

**申请人答复：**

我们已经纳入了分层结果和更新了标签，以解决FDA对新鲜和冷冻样本相关性能的担忧。我们在附录1中提交了我们的结果，并在我们的答复附录2中更新了标签。

**2. 510（k）补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您在您的皮下注射器递交资料中引用了目前FDA认可的ISO 7886-1版本，并且没有包含符合性声明。虽然您已根据ISO 7886-1递交了多项测试，但您并未包含有关酸碱度限值或可浸提金属限值的测试总结（第6条和第7条）。您应证明符合第6条和第7条（或证明具有实质等效性），因为您识别出的实质等同器械已通过符合ISO 7886-1而被确定为具有实质等效性。因此，请提供这两项测试的测试结果或提供符合ISO 7886-1第6条和第7条中确定的方法和验收标准的声明，以便FDA可以评估您的性能数据是否支持您的器械与实质等同器械的实质等效性。

**申请人答复：**

我们未包括这项测试，因为本510（k）的目的是修改我们自己的实质等同器械。我们没有更换注射器里的任何材料。因此，实质等同器械对酸碱度限值和可浸提金属限值的测试结果仍然有效。

**3. 510（k）补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您建议您的电动肌肉刺激器适用于供非专业使用者在家庭环境中使用。但是，您仅包含了适用于医护人员的专业标签。FDA在我们的“医疗器械患者标识指南”

（https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070801.pdf）中建议，由于您打算让患者操作器械，您应该为您的器械提供患者标识。因此，请递交患者标识，说明您的器械，包括使用说明、研究设计和结果，以及其他相关信息。请使用非专业人员能够理解的清晰措辞和术语。还请包括所有相关医学术语的词汇表，并确保专业标签中所有适当的禁忌症、警告和注意事项在概念上相同，但要改写以便于非专业人员理解。

**申请人答复：**

我们在答复的第5部分中包括了患者标识草案。我们的患者标识草案涉及FDA“医疗器械患者标识指南”中概述的建议。

**4. De Novo补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您已经提供了您的器械中使用的充气导管的技术描述；但是，您尚未描述用于操纵压力超出您预期范围时警报亮起的软件。因此，请提交在指导文件“医疗器械软件上市前递交资料内容指南”中FDA推荐的软件文档（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089593.pdf）。本证明文件对于验证您的器械是否在安全参数范围内运行，以及是否已有效缓解健康风险以支持De Novo分类非常重要。根据我们的中期审评，我们认为您的器械有一个主要等级关注问题。

**申请人答复：**

我们的充气导管内的光信号警报没有安装软件。我们的压力表连接到一个基于电阻的系统，该系统为基于光信号的警报供电。因此，FDA的要求与这一上市申请无关。鉴于以上原因，我们没有在答复中包含任何软件信息。我们在答复的第3部分中提供了更详细的器械描述，其中包括报警系统的工程原理图。

**5. De Novo补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您已为您的眼科手术器械添加了器械描述。但是，您的描述没有完全说明您的器械的设计和功能模块。您没有描述器械如何控制和操作，以及您的器械如何与其他器械通信。请提供一个框图，说明器械的主要功能电子模块、这些模块之间的互连以及每个功能模块的详细描述。请确保您的描述还包括与其他器械的通信接口。请同时提供硬件和软件接口的信息。此信息对于了解您的器械的功能以及评价您为证明您的器械的安全性和性能而进行的测试的充分性是必要的。

**申请人答复：**

在我们的答复中，我们包括了更新的器械描述，以满足FDA在第2部分中提出的每一项要求。第2.1部分包括使用者控制和操作我们器械的信息。第2.2部分包括描述与兼容器械、框图、电子模块以及所有电子模块之间连接的通信的图形。我们在第2.1部分中提供了这些图形的描述。我们相信，本信息将便于FDA完成其审评。

**6. PMA补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您已经提供了申请胃内球囊系统一年有效期的方案和测试结果。然而，FDA担心用于此测试的受试品不能代表最终成品器械，因为自此测试完成以来，您已对您的器械进行了几次设计变更。FDA已确定您的设计变更可能会影响您器械的性能。因此，您的有效期性能测试不支持您确定的一年有效期。请提供方案和测试报告，包括老化后对最终成品器械的性能测试，以支持您确定的产品一年有效期。

**申请人答复：**

我们使用了与首次递交相同的老化方案。我们纳入了测试结果，其中包括加速老化后经修改的器械性能测试。我们认为我们提供的结果支持我们的一年有效期要求。

**7. PMA补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您提供的标签草案包括21 CFR 809.10中概述的要素。此标签草案显示您的分析测量范围为5-200 µg/mL。您在第4卷中提供的线性研究支持这一标签声明的上限，但没有显示出接近5 µg/mL的可接受的分析精密度。临床使用时，医疗决策点可能接近5 µg/mL。为了正确解释结果，您的试剂的使用者应知晓到它在这个浓度下的精密度。此外，您应在您宣称的测量范围的下限证明可接受的性能，以证明安全性和有效性的合理保证。请修改您的分析测量范围，使其与现有的支持数据一致，或提供其他数据来支持您宣称的测量范围。为了证明5 µg/mL的性能，您可以根据当前FDA认可的CLSI EP17版本：《临床实验室测量程序的检测能力评价》进行定量水平研究，根据CLSI EP05：《定量测量程序的精密度评价》将接近5 µg/mL的样品纳入您的精密度研究，或提供另一种科学有效的方法来解决FDA对您当前标示测量范围下限的担忧。

**申请人答复：**

根据CLSI EP17，我们已经提供了定量研究水平的测试结果。我们已将完整的测试报告包含在修正案2-第6卷中。

**8. De Novo补正资料答复**

**FDA补正资料：**

您在重新申请中为您的骨外科植入系统提供了标签草案。您的标签未包括制造商、包装商或分销商的名称和营业地点，而这些内容根据21 CFR 801.1要求应包含在内。在您的答复中，请提供更新后标签，包含您器械的制造商、包装商或分销商的名称和营业地点。

**申请人答复：**

我们在答复的第3部分中包含了更新的标签草案，以包含分销商的名称和营业地点。

**9. 510（k）补正资料答复**

**FDA补正资料：**

根据FDA指导文件“国际标准ISO 10993-1，‘医疗器械生物学评价-第1部分：风险管理过程中的评价与试验’的使用”中的建议，您已经提供了使用最终成品形式的器械进行细胞毒性试验的方案和结果。但是，我们发现您的试验存在以下不足：

a. 目前FDA认可的ISO 10993-12版本建议使用表面积来确定浸提液中包含的器械数量，重量仅用于无法计算表面积的器械或组件。我们担心使用重量而不是表面积可能导致研究中的假阴性结果（即，由于检测系统中样品不足可能导致阴性结果）。请提供信息以证明与使用表面积相比，使用重量来确定浸提比具有相等或更大量的受试品。

b. 您的浸提液被描述为在浸提期后具有颗粒。请说明为什么浸提液中存在颗粒并不代表您的成品器械存在问题，和/或浸提条件并不会使研究结果无效。有关产品化学成分的信息可能有助于您的答复。

如果您不能提供充分的依据，那么FDA建议您使用与当前FDA认可的ISO 10993-12版本中的表面积建议一致的样品制备方法来完成新的细胞毒性试验。

**申请人答复：**

关于FDA的两项问题：

a. 我们已计算出器械的表面积。根据我们在答复第2.1部分中的附件，使用器械重量导致使用的器械比使用表面积用于样品制备的器械多两倍。因此，我们的细胞毒性试验比ISO 10993-12标准要求的更灵敏。

b. 我们浸提液中的颗粒是切割过程中的人工制品。我们的器械由纤维材料制成，在浸提过程中，纤维材料在切割和搅拌后解体。在我们答复的第2.2部分中，我们包含了照片和化学表征信息，以支持我们的声明，即浸提有效。

我们认为，现有的细胞毒性结果足以证明我们的器械对其预期用途具有生物相容性。



1. 见《联邦食品、药品和化妆品法案》，第513（i）（1）（D）（i）条。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 见《联邦食品、药品和化妆品法案》，第513（a）（3）（D）（ii）条。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 见《联邦食品、药品和化妆品法案》，第515（c）（5）（A）。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 见《联邦食品、药品和化妆品法案》，第15（c）（5）（C）。 [↑](#footnote-ref-3)
5. 见《联邦食品、药品和化妆品法案》，第513（i）（1）（D）（ii），513（a）（3）（D）（iii）和515（c）（5）（B）。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 见《联邦食品、药品和化妆品法案》，第513（i）（1）（D）（iii），513（a）（3）（D）（iv）和515（c）（5）（D）。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 见163 CONG.REC。S4729-S4736（每日 ed. 2017年8月2日）（美国食品药品监督管理局申请人付费再授权），另可登录以下网站： https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/MedicalDeviceUserFee/UCM535548.pdf。 [↑](#footnote-ref-6)