行业和FDA审查员指南

**液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的上市前通知[510(k)]提交的内容和格式**

**文件发布日期：2000年1月3日**

本文件取代1997年12月18日发布的“液态化学杀菌剂和高水平消毒剂的上市前通知[510(k)]提交的内容和格式指南”

|  |  |
| --- | --- |
|  | 美国卫生与公共服务部美国食品药品管理局器械和放射卫生中心传染控制器械分部口腔、传染控制和综合医院器械部器械评价办公室 |

**前言**

**公众意见**

您任何时候都可以提交意见和建议供本机构审议，联系人：Chiu S. Lin, Ph.D., CDRH，地址：HFZ-480, 9200 Corporate Boulevard, Rockville, MD 20850。本机构不会立即使这些意见生效，而是将其纳入到本文件的下次修订或更新。有关本指南的使用或解释的疑问，请联系Chiu S. Lin，Ph.D. ，电话：（301）443-8913，电子邮件：cxl@cdrh.fda.gov。

**额外副本**

万维网/CDRH主页：http://www.fda.gov/cdrh/ode/397.pdf，或致电CDRH（1-800-899-0381或301-827-0111）获取，提示文件货架号的指定编号397。

**液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的上市前通知[510(k)]提交的内容和格式1**

**背景**

本指南由美国食品药品管理局美国食品药品管理局（FDA）器械和放射卫生中心（CDRH）器械评价办公室（ODE）口腔、传染控制和综合医院器械部传染控制器械分部制定。

FDA监管进入州际贸易的医疗器械。拟销售用于可重复使用的热敏高度危险性和中度危险性医疗器械的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的人员必须在引入州际贸易之前向FDA提交上市前通知[510(k)]。关于510(k)提交的一般内容和格式的规定编纂在第21部联邦法规第807部分。本指南文件（可向CDRH小型企业援助部（DSMA）获取）讨论了关于新医疗器械销售的这些和其它监管要求。本指南文件向510(k)申请人提供关于向FDA提交液态化学杀菌剂/高水平消毒剂510(k)所需的信息和数据的具体建议。

有效使用液态化学杀菌剂/高水平消毒剂对于预防医院传染非常重要。使用液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的全面、科学合理的评价标准对于帮助确保这些试剂对其预期用途的安全性和有效性至关重要。FDA认可向申请人和其它相关团体提供液态化学杀菌剂/高水平消毒剂510(k)提交标准的重要性。本文件有助于组织必要的数据，保持审查的一致性，并提供更有效的监管流程。

本指南基于510(k)过程的法律原则。它还借鉴了其它联邦机构对杀菌剂进行评价的长期监管和科学依据。它是与行业、政府和学术界内感兴趣的各机构以及传染控制和其他保健专业人员互动的结果。

1996年的“食品质量保护法”（FQPA）根据“联邦杀虫剂、杀真菌剂和杀鼠剂法”（FIFRA）对农药的定义，免除了用于处理可重复使用的高度危险性和中度危险性医疗器械的液态化学杀菌剂（和下一级高水平消毒剂）。

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

1本文件旨在提供指导。它代表本机构目前在上述方面的想法。它不会创建或赋予任何人任何权利，也不会对FDA或公众产生约束力。也可以使用其它方法，只要它符合适用的法令、法规或两者的要求。

环境保护局（EPA）不再管制这类杀菌剂/高水平消毒剂。FDA现在对用于处理可重复使用的高度危险性和中度危险性热敏医疗器械的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂具有唯一的监管管辖权。因此，本文件仅适用于用于处理可重复使用的高度危险性和中度危险性热敏医疗器械的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂。本指南文件包含了FQPA的规定和FDA与EPA之间的协议。

FDA将行业提交的关于本文件内容的意见并入到本文件的最终版本中。本最终文件替代FDA于1992年1月31日发布的指南文件“关于液态化学杀菌剂的上市前通知[510(k)]提交内容和格式的指南”以及本指南文件的其它草案版本。关于杀菌剂评价过程的方法开发、研究和讨论仍在进行。因此，本文件不是静态的，将会定期进行修订，以使其与传染控制领域的最新技术发展保持同步。

目录

页码

[I. 引言 7](#_Toc496876066)

[I.A. 适用范围 7](#_Toc496876067)

[I.B. 不适用范围 7](#_Toc496876068)

[I.C. 定义 7](#_Toc496876069)

[I.D. 液态化学杀菌剂的监管机构和分类 10](#_Toc496876070)

[I.E. 器械变更 11](#_Toc496876071)

[I.F. 510(k)范例：证明实质等同的替代方法 12](#_Toc496876072)

[II. 关于数据呈现的一般原则 13](#_Toc496876073)

[II.A. 编辑注意事项 13](#_Toc496876074)

[II.B. 缩略语 13](#_Toc496876075)

[II.C. 数据可用性 13](#_Toc496876076)

[II.D. 表格和图形 13](#_Toc496876077)

[II.E. 出版文献 13](#_Toc496876078)

[II.F. 研究方案和数据分析 13](#_Toc496876079)

[II.G. 提交510(k) 14](#_Toc496876080)

[II.H. 回应FDA要求的其它信息 14](#_Toc496876081)

[III. 格式和内容 16](#_Toc496876082)

[III.A. 附函和导言 16](#_Toc496876083)

[III.B. 目录 16](#_Toc496876084)

[III.C. 1990年“安全医疗器械法”要求的信息 16](#_Toc496876085)

[III.D. 新杀菌剂与实质等同杀菌剂的比较 17](#_Toc496876086)

[III.E. 数据访问的授权 17](#_Toc496876087)

[III.F. 物理和化学特性 17](#_Toc496876088)

[III.G. 标签 21](#_Toc496876093)

[III.H. 有效性数据 28](#_Toc496876113)

[III.I. 生物相容性 37](#_Toc496876124)

[III.J. 器械和材料相容性条件 39](#_Toc496876127)

[III.K. 液态化学杀菌剂的化学指示剂 41](#_Toc496876131)

[IV. 联系人和地址 45](#_Toc496876136)

[V. 510(K) 检查项目列表 46](#_Toc496876137)

[VI. 附录A特殊510(k) 47](#_Toc496876139)

[VII. 附录B简易510(k) 49](#_Toc496876140)

[VIII. 附录C真实性和准确性声明 50](#_Toc496876141)

[IX. 附录D510(k) 声明 51](#_Toc496876142)

[X. 附录E适用范围声明 52](#_Toc496876143)

[XI. 附录F符合设计对照的声明 53](#_Toc496876144)

[XII. 附录G](#_Toc496876147)[符合共识标准的声明 54](#_Toc496876148)

[XIII. 附录H](#_Toc496876149)[附加的是EPA制剂保密声明。 55](#_Toc496876150)

[XIV. 参考文献 57](#_Toc496876151)

I. 引言

**I.A. 适用范围**

本文件提供有关用于可重复使用的高度危险性和中度危险性热敏医疗器械的灭菌和/或高水平消毒的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的510(k)提交的内容和格式的指南。

美国食品药品管理局美国食品药品管理局（FDA）鼓励申办方在提交液态化学杀菌剂/高水平消毒剂510(k)之前与FDA代表会面，以讨论杀菌剂特异性试验方案和初步数据。

I.B. 不适用范围

本文件不包括以下产品：

1. 使用时为气体或化学蒸汽形式的抗微生物剂（如：环氧乙烷）；这类试剂与灭菌系统一起使用，并在单独的指南文件中讨论（参见“旨在用于医疗保健机构的消毒器械的上市前通知[510(k)]提交指南”）。

2. 仅在生产环境中使用的化学杀菌技术

3. 用于消毒隐形眼镜和血液透析机的化学杀菌剂（正在制定用于再处理血液透析机的杀菌剂的指南文件）

4. 用于身体的抗微生物剂（防腐剂）

5. 根据1993年6月4日FDA和环境保护局（EPA）之间的谅解备忘录（MOU）定义的一般用途消毒剂；该MOU被作为1993年10月的草案文件“一般用途消毒剂的上市前通知[510(k)]提交的内容和格式指南”的附件，该文件可从FDA的小型企业援助部获得（DSMA，1-800-538-2041）。

I.C. 定义

1. *生物负荷（微生物负载）*：原料、组分、成品和/或包装物上的活微生物群体（ANSI/AAMI/ISO 11134-1993）；也称为“生物负载”或“微生物负载”。

2. *液态化学杀菌剂的化学指示剂*：旨在反映对活性成分浓度的特征化学反应的监测装置。化学指示剂旨在当存在最小设定浓度时向使用者指示可见变化（“通过”响应）。液态化学杀菌剂的化学指示剂不反映其它关键参数，如：实现灭菌或消毒所需的接触时间和温度。

3. *清洁（或预清洁）*：通常用洗涤剂和水，通过人工或机械过程（准备安全处理和/或进一步去污的物品）从仪器、设备和装置的表面、缝隙、锯齿、接头和空腔中去除粘附其上的可见灰尘、血液、蛋白质物质和其它碎屑（AAMI，1995）。

4. *死亡率曲线（或存活曲线）*：特定杀微生物剂对微生物群体的微生物死亡率动力学的图示（AAMI，1995）。

5. *去污染*：感染物品的消毒或灭菌，使其适合使用（Block，1991）。

6. *消毒剂*：通过化学或物理方式杀灭病原体和其它微生物的试剂。消毒剂杀灭大多数公认的致病微生物，但不一定是所有形式的微生物，如细菌孢子。

7. *消毒*：通过物理或化学方式杀灭致病菌和其它微生物。消毒是比灭菌更不致死的过程，因为它杀灭大多数公认的致病微生物，但不一定是所有的微生物形式，如细菌孢子。消毒工艺不能确保与灭菌工艺相同的安全边界（AAMI，1995）。

8. *杀菌剂*：杀灭微生物，特别是致病微生物的试剂。带有后缀-cide的其它术语（例如：virucide，fungicide，bactericide，sporicide，tuberculocide）杀灭由前缀确定的微生物（Block，1991）。

9. *高水平消毒剂*：按照标签使用时，能够灭活除了大量细菌内生孢子外的所有微生物病原体的杀菌剂（Rutala，1990；Spaulding，1970）。FDA进一步将高水平消毒剂定义为在相同接触条件下使用但接触时间较短的灭菌剂。

10. *无机和有机负载*：在暴露于杀微生物过程之前，存在于医疗器械上的天然存在或人为放置的无机（例如，金属盐）或有机（例如，蛋白质）污染物。

11. *医疗器械（根据“食品、药品和化妆品法案”的定义）：*仪器、器械、器具、机器、发明物、植入物、体外试剂或其它相似或相关的物品，包括任何组分、部件或附件，其（1）被收录到官方的国家处方集或美国药典或其增补版中，（2）旨在用于诊断疾病或其它病症，或用于治愈、缓解、治疗或预防人或动物疾病，或（3）旨在影响人或其它动物的身体结构或任何功能，并且不是通过在人或其它动物体内或身体上的化学作用而达到其主要预期目的，也不依赖于为实现其主要预期目的而被代谢。

12. *最低有效浓度（MEC）*：达到所要求的杀微生物活性所需的液态化学杀菌剂的最低浓度。 MEC通过剂量反应试验来确定。

13. *最低建议浓度（MRC）*：被证明有效的液态化学杀菌剂的最低浓度。MRC不一定是通过剂量反应试验确定的MEC。

14. *工艺残留物*：经过去污、消毒或最终灭菌工艺后，残留在医疗器械上的物质。

15. *孢子（或内生孢子）*：微生物（通常为细菌或真菌）的休眠体，表现出缺乏生物合成活性、呼吸活性降低，并且可耐受高温、辐射、干燥和各种化学试剂。

16. *杀菌剂*：杀灭所有存活形态的微生物的试剂。

17. *无菌*：不存在活微生物的一种状态（ANSI/AAMI/ISO 11134-1993）。

18. *无菌保证水平*（SAL）：经过终端灭菌工艺后微生物存活的概率，并且是该工艺的效果的预测指标（AAMI，1995）。

19. *灭菌*：用于使产品不含所有形式的活微生物的经验证的工艺（ANSI/AAMI/ISO 11134-1993）。

20. *整体杀灭终点分析*：在确定的终点之下或之上的点进行的测试，以确定杀菌接触时间终点。

21. *单元*：接种了特定数量的测试微生物的特定底物或载体。一个单元可以是指定的体积、重量或表面积。例如，可以将一个单元指定为一个试管或培养皿、一整个装置、一个装置的某个部件（如果该装置在灭菌或消毒前必须拆卸）或装置的一部分。

22. *验证*：通过检查确认并提供符合规定要求的客观证据（1996年的“FDA质量体系规定”第820.3节）。

23. *营养状态*：微生物的主动生长期。

I.D. 液态化学杀菌剂的监管机构和分类

FDA根据《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD＆C法案）的授权监管医疗器械。在1976年修订FD＆C法案的医疗器械（或所谓的预修正器械）部分之前，FDA将市售的医疗器械分为三个监管类别：I类，II类或III类。该类别确定了对器械的安全性和有效性提供合理保证所必需的监督管控措施。I类器械受到一般管控措施的约束。II类器械受到一般控制措施和任何FDA确定的特殊管控措施的约束（经1990年“安全医疗器械法”修订）。III类器械须经过上市前批准程序。请致电FDA小型企业援助部（DSMA），电话：1-800-538-2041，了解一般管控措施指南。

FDA在分类一般医院和个人使用器械时（45 FR 69678-69737，1980年10月21日），未纳入液态杀菌剂。在那时，FDA仅对标示在特定器械（如血液透析机）上的液态化学杀菌剂进行管制。由于FDA认为液态化学杀菌剂是其所处理的器械的附属品，故FDA将其按照与主要器械相同的类别进行管理。因此，相同的液态化学杀菌剂可能会被按照I类、II类和III类器械进行管理。

在20世纪90年代初，FDA开始主动监管所有具有健康护理适应症的液态化学杀菌剂。为了避免将同一个产品按照多个类别进行监管的潜在问题，FDA决定将液态化学杀菌剂作为一种单独的医疗器械进行监管，并将它们确定为未分类器械。此外，FDA还采纳了Spaulding（1970）描述的器械术语和分类方案（即：高度危险性，中度危险性和低度危险性），以及疾病预防控制中心（CDC）提出的四级处理（即：灭菌，高水平消毒，中水平消毒和低水平消毒）（Favero和Bond，1993），以对医疗器械进行分类。

此外，FDA还制定了支持处理水平的有效性声明的标准。FDA将高水平消毒剂定义为，根据官方分析化学家协会（AOAC）官方方法966.04“消毒剂杀孢子活性”（AOAC杀孢子试验）的结果，显示出杀菌效果，但所需的接触时间比高水平消毒更长的杀菌剂。（本文件后文第III.H节详细讨论了这些标准）。因此，FDA定义了用于处理医疗器械的三种类型的液态杀菌剂：杀菌剂/高水平消毒剂、中水平消毒剂和低水平消毒剂。从监管的角度来看，FDA将这些产品分为两类：

(1) 液态化学杀菌剂/高水平消毒剂，用于处理高度风险性和中度风险性器械

(2) 一般用途消毒剂，包括中水平消毒剂和低水平消毒剂，用于处理低风险性器械和医疗器械表面

EPA根据《联邦杀虫剂、杀真菌剂和灭鼠剂法》（FIFRA）将液态杀菌剂作为杀虫剂监管。为了缓解这种双重监管的负担，FDA和EPA签署了谅解备忘录（MOU）（FDA，1993；FDA，1994），FDA主要负责液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的上市前有效性和安全性数据审查，EPA主要负责一般用途消毒剂的上市前有效性和安全性数据审查。MOU还提供了过渡期管理办法，以消除双重有效性和安全性数据审查，直到EPA完成法规制定过程以免除液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的FIFRA监管，以及FDA完成分类过程以免除一般用途消毒剂的510(k)要求。

1996年，“食品质量保护法”（FQPA）根据FIFRA对农药的定义，豁免用于处理高度风险性和中度风险性医疗器械的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂，不再对其进行监管。FDA现在对用于处理可重复使用的高度风险性和中度风险性医疗器械的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂具有唯一的监督管辖权。FQPA不影响一般用途消毒剂的管理权限；因此，MOU对这些产品仍然有效，双重监管要求将继续下去，直到FDA进行分类并免除其510(k)要求。

为了完成分类规则制定过程，FDA于1995年7月召开一般医院和个人用器械小组（小组）会议，对液态化学杀菌剂/高水平消毒剂和一般用途消毒剂进行分类。FDA小组建议将液态化学杀菌剂/高水平消毒剂分类为II类器械（一般和特殊管制），并将一般用途消毒剂分类为I类器械（一般管制），并免除其510(k)要求。FDA接受了该小组的建议，于1998年11月6日在联邦公报上公布了该分类计划作为建议规则（第63卷，第215期，第59917-59921页）。当FDA发布最终分类规则时，该规则将免除一般用途消毒剂的FDA 510(k)要求。FDA目前以与II类器械相同的方式监管液态化学杀菌剂/高水平消毒剂；因此，这个最终的分类规则将只编纂现行的监管流程。

本指南文件仅适用于用于处理可重复使用的高度风险性和中度风险性医疗器械的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂，本文件取代1992年的液态杀菌剂指南文件。1993年10月的草案文件“一般用途消毒剂的上市前通知[510(k)]提交的内容和格式指南”可以为一般用途消毒剂的510(k)提交具体指导，直到它们获得豁免。

I.E. 器械变更

21 CFR 807.81规定，当对510(k)批准器械进行重大变更时，需要提交上市前通知。拟销售变更的医疗器械的人员应参考FDA文件“决定何时提交现有器械变更的510(k)” ([www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.pdf) 或[www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.pdf](http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.html)l)。

以下为变更已获得510(k)批准的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂但不需要提交新510(k)的示例：

1. 根据FDA认可的原始510(k)稳定性方案的数据，变更容器/封闭件

2. 根据FDA认可的原始510(k)中描述的测试方案的数据，在标签中添加相容材料列表

3. 仅变更已批准使用说明书中的使用说明

4. 增加新的预防措施、警告、禁忌症或不良反应

5. 减少（或缩小）成分标准值的公差

6. 变更原料来源

7. 根据FDA认可的原始510(k)中研究方案的数据，延长失效日期。

注意：根据21 CFR 807.85（b），以自己的名义销售杀菌剂的特定杀菌剂分销商，以及将自己的名字放在杀菌剂包装上但未改变任何其它标签信息也未影响该器械（例如，变更标准值或配方）的再包装商，如果已针对该特定杀菌剂提交了上市前通知，并且之前发现其实质等同，或杀菌剂是1976年以前上市销售的杀菌剂，则应免除510(k)要求。

I.F. 510(k)范例：证明实质等同的替代方法

FD&C法案的510(k)部分要求拟销售器械的人员在销售前至少90天向FDA提交上市前通知（510(k)）。该法案的513（i）部分规定，FDA只有在确定将被引入商业分销的器械与已合法销售的器械一样安全有效的情况下，方可作出实质等同的决定。在文件“新510(k)范例”（http://www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html）中，FDA描述了证明实质等同性的传统方法的替代方法。这些替代方法均在现有的法规框架内，预计将保持本机构的审查资源，同时促进将安全有效的器械引入州际贸易。第一种替代方案“特殊510(k)：器械变更”利用质量体系法规的某些方面，而第二种替代方案“简易510(k)”依赖于使用特殊管控措施和共识标准，以方便510(k)审查。有关特殊510(k)和简易510(k)的信息概要，请分别参阅附录A和B。

II. 关于数据呈现的一般原则

良好编写和组织的提交文件有利于审查过程。FDA建议申办方在准备申请时纳入以下原则。

II.A. 编辑注意事项

1. 仔细编辑并科学审查510(k)提交资料。

2. 校对文档以确保所有页面都正确显示、连续、准确复制和可读。

II.B. 缩略语

1. 尽可能使用同行评议期刊可接受的标准缩略语。

2. 在每部分开头或在表格和图形的脚注中标示所使用的所有缩略语。

II.C. 数据可用性

1. 以对照和良好组织的格式保留在510(k)提交的准备过程中收集的数据，以便随时可用。有时需要额外的信息或分析来完成审查。

2. 发现错误立即告知FDA。

II.D. 表格和图形

1. 制作同行评议的科学杂志可接受的质量的表格和图形。

2. 用清楚说明数据性质的标题标示每个表格和图形。

3. 用脚注或参考页面解释所有符号。

4. 提供图形时，应提供解释数据表。

II.E. 出版文献

1. 总结所有引用的报告和数据，并解释这些信息与510(k)提交的相关性。

2. 纳入在提交资料中引用的已发表的方法或数据的参考文献，并重新打印其它已发表的报告或数据，以加速审查过程。

II.F. 研究方案和数据分析

1. 提供真实的测试报告，包括研究方案（目的，准确描述材料、试验方法、对照品）、观测结果和统计分析，以及对测试结果的结论和评论。本指南文件后续章节中阐述研究方案的其它具体说明。

2. 明确描述分析方法并采用公认的分析和统计方法。关于统计学等效性，请参考Blackwelder（1982，1995）。

3. 在每份研究报告中，说明该研究是否遵循药物非临床研究质量管理规范（GLP）规定（21 CFR第58部分），并解释任何偏差。

II.G. 提交510(k)

1. 相同的产品系列（例如，相同的活性成分和声明，但不同尺寸的容器）提交一份510(k)申请。其它差异可能需要各自提交510(k)，并根据具体情况予以考虑。

2. 回应以下第III部分中的所有要素，或者说明为什么未提供数据或信息，或为什么提供替代信息是足够的。如果经过粗略的审查，FDA发现510(k)提交资料不完整，FDA将拒绝接受该文件并立即将其删除，然后通知申请人。

II.H. 回应FDA要求的其它信息

根据21 CFR第807.87(l)部分，510(k)申办方可以修改其文件，以纳入FDA要求的判断该器械是否与合法销售的器械实质等同所需的额外信息。审查期间，FDA可以通过电话和/或书面方式通知申办方所需的任何其它信息。FDA通常会打电话给申办方，让申办方解释微小缺陷。一旦FDA通知申请人存在缺陷，FDA将暂停510(k)审查。FDA将根据补充510(k)申请资料的FDA要求，审议所提交的附加信息。FDA鼓励申办方在回复缺陷函前联系传染控制器械分部的FDA审查员，以解释或讨论缺陷问题。

1. 在要求提供更多信息的30天内，选择执行以下操作之一：

a. 以书面形式向文件邮寄中心提供所需的额外信息

b. 以书面形式向文件邮寄中心申请正式撤回510(k)提交

c. 不作出回应，允许FDA从系统中删除该提交资料

2. 向文件邮寄中心提交书面申请，请求有限延长30天回应期，应清楚地说明所分配的510(k)编号和所需的额外时间。延长的时间段并不是无限度的，将根据具体情况确定。如果是FDA认为企业在30天内完全无法做出回应的缺陷，FDA将通知申办方并立即删除510(k)文件。

3. 在您的回复资料中，应明确说明补充信息上分配的510(k)编号，并重述缺陷项（或附上缺陷函的副本）并作出完整的回复。FDA期望回复资料能够解决缺陷函中指出的每一个问题，FDA将不会评价严重不完整的回复资料。如果您提交的回复资料不全面，FDA可以在通知申办方之后再次将文件搁置，或者也可能提出必须解决的新问题。因此，为了尽量缩短审查时间，请全面回复补充资料要求。

III. 格式和内容

**III.A. 附函和导言**

在开始编写510(k)文件之前，请参阅上市前通知510(k)的指南文件（可向小型企业援助部（DSMA）索取）。液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的本指南文件是510(k)指南文件的补充。附上附函，在标题中清楚地说明它是一份上市前通知[510(k)]提交资料。纳入以下信息作为附函的一部分或单独部分：

1. 该器械的商品名称或专有名称

2. 该器械的通用、常用或分类名称（例如，液态化学杀菌剂/高水平消毒剂）

3. 提交510(k)的所有者或经营者的机构设立登记号（如适用）

4. FDA产品编号：MED

5. FDA审​​查小组编号：INCB

6. 分类说明（例如：未分类或II类；请参阅将液态化学杀菌剂/高水平消毒剂分类为II类器械的拟议规则）

7. 对于仅用于特定可重复使用的器械（例如，内窥镜）的化学杀菌剂，应提供可重复使用的器械的名称及其FDA产品编号（如果已知）

8. 声明该器械与之实质等同的合法销售的实质等同杀菌剂的名称

9. 该提交资料的联系人的姓名、地址和电话号码；FDA仅与该企业指定的510(k)提交的官方联系人讨论该510(k)。

III.B. 目录

包含一个注释章节标题和页码的目录。

III.C. 1990年“安全医疗器械法”要求的信息

根据1990年“安全医疗器械法”，510(k)必须包括（1）510(k)中确定等同性所依据的安全性和有效性资料的概述[510(k)概述]，或（2）声明将按照要求向相关人员提供安全性和有效性信息[510(k)声明]。此外，510(k)提交人必须证明，据他们所知，所有信息是真实和准确的，没有隐瞒任何重要事实（真实性和准确性声明）。

FDA在21 CFR 807.92、807.93和807.87（k）中分别规定了510(k)概述、510(k)声明以及真实性和准确性声明的要求。此外，根据器械和放射卫生中心（CDRH）制度，510(k)提交资料必须包括单页纸张声明该器械的适用范围。提供以下文件：

1. 510(k)概述（见21 CFR 807.92）或声明（见附录D）

2. 真实性和准确性声明（见附录C）

3. 适用范围声明（见附录E）

III.D. 新杀菌剂与实质等同杀菌剂的比较

提供一个比较新杀菌剂与实质等同杀菌剂的物理化学性质、微生物学、毒理学、残留物、与可重复使用器械的相容性、化学指示剂和预期用途的详细汇总表（见21 CFR 807.87(f)）。

III.E. 数据访问的授权

1. 如果您引用其它机构存档的数据和/或信息，应提供该机构授权FDA访问该数据和/或信息的文件。

2. 如果您引用另一家公司持有的器械主文件中的数据和/或信息，应提供持有人授权使用该文档的文件。

III.F. 物理和化学特性

**III.F.1. 杀菌剂的描述**

提供以下信息：

a. 产品的生产配方及公差的声明（例如，可以使用环境保护局（EPA）提供的农药配方保密声明（CSF）的格式[见附录H]；也可以使用含有相同信息的其它格式）

b. 最终成品中每种成分的上限、下限和理论浓度；上限是在销售期间的任何时间（即，在其保质期内）产品中该成分的最大含量（下限为最小含量）

c. 每种活性成分、有意添加的非活性成分以及产品中可能存在的任意杂质的化学名称和化学文摘服务（CAS）号

d. 所有成分的商品名称或专有名称

e. 每种组分或成分的物料安全数据表（MSDS）

f. 每种成分的使用目的或作用

g. 产品的完整描述（例如，单容器杀菌剂或含有在使用前混合的单独缓冲液容器和单独活化剂容器的杀菌剂）

h. 该杀菌剂的最终产品配方的杀微生物作用模式（如果已知），参考文献

i. 详细讨论如何制定配方、以及如何确定标准值/上限和下限 - 该讨论应包括每种成分存在及浓度的依据。例如，根据衡量以下因素的体外模拟使用和临床使用试验（主要是稳定性、微生物学和化学试验）解释该依据：

1) 所有成分在预期的储存和使用期间的固有降解

2) 重复使用期间的潜在稀释

3) 有机物、活性成分氧化还原、暴露于重金属等引起的失活。

4) 增加的安全性因素

5) pH缓冲要求和组分的缓冲能力

6) 从剂量反应研究获得的最小有效浓度终点和/或基于模拟使用和实际使用试验证实有效的最低建议浓度（有关模拟使用和实际使用试验，请参阅下文第III.H.4节。）

III.F.2. 附属器械或容器/密封系统

a. 说明标签中规定的与该灭菌剂/高水平消毒剂一起用于加热、充气等的任何附属器械或容器。

b. 描述与在可重复使用医疗器械的灭菌或消毒过程中可能用于盛放杀菌剂的容器的相容材料。

c. 为了阐述容器/密封系统对杀菌剂稳定性的影响，请提供杀菌剂容器/密封系统的完整说明，包含容器尺寸、材料特性和标准值。

d. 提交一个单独的指南文件阐述内窥镜再处理器。（请致电DSMA获取指南文件“自动内窥镜洗涤机、洗涤机/消毒剂和旨在用于医疗保健机构的消毒剂的上市前通知[510(k)]提交指南”的副本）。

III.F.3. 稳定性数据

提交根据标签中规定的储存条件和建议使用模式获得的稳定性数据，以适当地支持以下声明：

 未开封的市售储备产品的到期日（保质期）

 开封和/或活化产品的使用期限

 声明可重复使用的产品的重复使用期限

注意：由于本指南涉及根据有效性和毒性数据要求的杀菌活性和产品毒性的稳定性数据，因此这些数据不必在此重复。

a. 稳定性试验的一般考虑

因为大多数液态化学杀菌剂/高水平消毒剂在高温下不稳定，所以加速稳定性试验可能不合适。因此，稳定性研究应从分析化学角度阐述在标签规定的条件下在储存期间以及产品使用期间，该制剂的实时稳定性和动力学（即，基于分析数据，杀菌剂中的预期或已知的任何化学/物理变化）。

1) 评价该杀菌剂的化学成分和物理性质，如颜色、气味和澄清度，并评估容器的适用性。

2) 将每个时间点产品和活化溶液中存在的每种活性和非活性成分的pH值和百分比含量与该产品的初始标准值进行比较。

3) 评估储备液或活化产品中初始存在以及在储存期间产生的任何杂质的量。

4) 阐述所有可能的中和或干扰物理化学因素（如：温度波动，湿度和光照）对产品的稳定性的影响，以及适用于这些因素的控制方法（如适用）。

5) 对于支持未开封容器的失效日期限（保质期）的稳定性研究，在标签标示的条件下储存容器，并在整个测试期间分析未活化和活化产品的样本。

6) 对于支持产品开封后的使用期限的稳定性研究，将未开封的容器在标签标示的条件下存放至失效日期结束。初步分析后，按照标签标示的条件将已未开封的容器存放至建议的使用期限结束，并以反映该产品的实际使用条件的方式进行处理。例如，储存条件应反映在使用期间反复打开容器以取出溶液时，产品的敏感性和对环境的暴露。

7) 对于支持无重复使用声明的活化产品的使用期限的稳定性研究，在标签标示的条件下将未开封的容器存放至失效日期结束。如果适用的话，接着在标签标示的条件下将已开封的容器存放至建议的使用期限结束，并以反映该产品的实际使用条件的方式进行处理。在对未活化产品和活性产品进行分析后，在标签标示的条件下将活化产品存放至拟议的使用期限结束，并以反映该产品的实际使用条件的方式进行处理，然后对该溶液进行再分析。

8) 对于支持重复使用期限的研究，在标签标示的条件下将未开封的容器存放到失效日期结束。在对未活化和活化的产品进行分析之后，使用模拟的重复使用方案（例如，EPA重复使用方案）在使用期限内在加速条件下存放活化产品。然后在标签标示的条件下对活化产品进行存放和处理，然后对该溶液进行再分析。

9) 获取拟上市销售的各类型容器和密封系统的稳定性数据。对于每种类型的容器和密封系统，研究中应包括最大和最小的容器。确定该产品与每个容器和密封系统的相容性。评估在储存期间容器的可浸出物与产品的相互作用的可能性。对每个容器和密封系统进行评价，以确定在所述储存条件下在保质期内，所存在的化学物质是否始终保持完整和惰性。

10) 如果杀菌剂的某个组分含有微生物防腐剂，则通过微生物激发试验（例如，USP抗微生物防腐效果试验）或通过对防腐剂进行化学测定来提供抗微生物效价数据。至少在保质期、使用期限和重复使用期限的开始和结束时进行此项检测。如果您持续使用化学测定而不是有效性试验，则应提供在保质期结束时关联有效性与浓度的数据。

b. 稳定性试验的抽样计划和时间点

1) 制定抽样计划，包括样本量的依据和抽样的随机选择方法。为显示批次间的变异性，每个时间点从至少三个不同批次中选择容器，并从不同的生产运行中选择每个批次。测试样本应代表整个批次。例如，从某个随机点开始，选择每第n个容器；抽样次数以及根据该批次大小确定的n值。从每个样本容器中分析至少两个等分试样。

2) 频繁抽样，以便充分表征任何降解，以及合理确定降解特征的性质。例如，为确定保质期，第一年每三个月、第二年每六个月，然后每年对样本进行分析。如果您预期该产品会快速降解，或者如果几乎没有可用信息可支持该产品的稳定性，则可能需要更频繁地抽样。

3) 对于目前尚未销售的新杀菌剂，提供支持标签标示的保质期的所有可用的稳定性数据。对于正在进行的稳定性研究，FDA接受如下所述的详细方案和抽样计划并在批准后继续进行研究，以代替支持所提出的声明的完整稳定性数据。根据21 CFR第820部分“质量体系规定”保存所有稳定性数据。

4) 提供关于抽样计划、试验方案、验证方法和分析方法的以下详细信息：

i) 列出用作稳定性试验依据的任何标准、指南或规定

ii) 该杀菌剂的初始、中期和最终组成和物理性质

iii) 任何其它分析数据，如pH值

iv) 储存条件（与标签一致）

v) 每批次的识别号和生产日期

vi) 每批次的大小

vii) 每批次的抽样数量

viii) 用于选择样本的方法

ix) 每个样本分析的等分试样数

x) 用于取等分试样的方法

xi) 分析的时间点

xii) 抽样和分析的日期

xiii) 研究持续时间

xiv) 计算和统计分析

xv) 图表

xvi) 在产品开发期间从先前制剂获得的任何稳定性信息或从公开的科学文献中获得的任何稳定性信息。

III.G. 标签

**III.G.1. 引言**

提交附于杀菌剂内包装容器上的标签样稿（瓶标签）以及任何其它标签样稿，如可能伴随该杀菌剂的含有更多信息的包装说明书样稿。

可重复使用的器械的制造商有责任在其器械标签中纳入经过验证的再处理说明，包括使用相容的液态化学杀菌剂（适用时）。有关验证器械再处理说明的信息，请参阅1996年4月的指南文件“可重复使用医疗器械在医疗保健机构内再处理的标签：FDA审查员指南”，该文件可向DSMA索取。

FDA正在积极探索改进和协调器械标签。目前的现实是，许多可重复使用器械的标签未包含再处理说明或使用液态化学杀菌剂的详细信息。因此，杀菌剂标签本身应向使用者提供足够详细的使用说明。尽管目前情况如此，所有杀菌剂标签都应引导使用者查阅可重复使用器械的标签，以获取更详细的使用说明。

III.G.2. 背景

FQPA根据“联邦杀虫剂、杀真菌剂和杀鼠剂法”（FIFRA）对农药的定义，免除了用于处理可重复使用的高度危险性和中度危险性医疗器械的液态化学杀菌剂。EPA不再监管这些产品；FDA是唯一的监管机构。EPA发布了“农药监管通知”（PR 98-2），告知注册人关于预期用于高度危险性和中度危险性医疗器械的液态化学杀菌剂产品的FIFRA规定。该PR通知指出，FDA监管的液态化学杀菌剂的标签中不得出现EPA参考信息。请参阅该PR通知，了解EPA根据FQPA规定的标签修改的更多指导。因此，以前用于液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的EPA瓶标签已不再适用。用于其它用途的液态化学杀菌剂和一般用途消毒剂仍然由EPA监管。

由于EPA和FDA根据不同的法规进行操作，因此每个机构都采用不同的方法来规范标签声明。根据40 CFR第156.10部分制定的FIFRA（第2(q)(2)(A)）下的EPA标签规定，规定了农药产品瓶标签的内容和格式。因此，在FDA于1991年开始主动监管液态杀菌剂时，该机构选择不更改EPA瓶标签，以尽量减少监管混乱。FDA建议制造商制作一个包装说明书，为使用者提供关于使用液态化学杀菌剂再处理医疗器械的更多信息。FDA在1992年1月的液态化学杀菌剂指南文件草案中描述了包装说明书的建议内容。因此，FDA建议的包装说明书包含与EPA监管的瓶标签不同的信息。虽然两个标签都包含简要的使用说明、适用范围、预防措施和警告，但只有FDA建议的包装说明书内含有禁忌症、关于杀菌剂选择的信息、详细的使用说明、关于重复使用和监测该产品的微生物活性的信息以及材料相容性。

这两个机构的标签还使用不同的术语。FDA采用疾病预防控制中心（CDC）使用的术语，其使用斯波尔丁分类方案来描述杀菌效果（即：低水平消毒剂，中水平消毒剂，高水平消毒剂和灭菌剂），如下所示：

 高度风险性器械在使用期间直接进入血管中或接触正常无菌的组织或身体空间；在两次使用之间必须对这些器械进行灭菌。

 中度风险性器械接触完整的粘膜，不穿透血液屏障或进入正常无菌的身体部位；在可行的情况下在两次使用之间对这些器械进行灭菌，但可接受的最低限度是高水平消毒。

 低度风险性器械或仪器表面仅局部接触，不穿透完整的皮肤；对于这些器械采取中水平或低水平消毒。

EPA使用其它术语，如医院消毒剂，其相当于低水平消毒声明，以及具有杀结核菌活性的医院消毒剂，其相当于中水平消毒声明。EPA没有相当于高水平消毒的术语。此外，EPA允许在产品标签上列出该产品有效的特定类型的微生物（例如：杀病毒，杀真菌等），而FDA采用斯波尔丁定义的更广泛的消毒术语来说明产品的有效性。例如，FDA术语“高水平消毒剂”表示该产品能够杀灭病毒、真菌、结核菌、细菌以及一些孢子。

本机构认为，产品和产品之间的标签信息和格式应保持一致，并应与FDA、CDC和传染控制团体使用的概念和术语一致。由于FDA对这些产品具有唯一的监管权，因此本机构现在建议瓶标签包含使用者所需的所有必要信息，以便安全有效地使用本产品，并且应在包装说明书中包含提供给使用者的补充信息。

**III.G.3. 标签内容**

液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的标签必须符合21 CFR第801.5部分的要求，提供详细的使用说明。在制作产品标签前，请咨询标签规定。制造商应向医疗保健机构提供清晰、详实的标签。因此，除了21 CFR 801.1、801.4、801.5、801.61和801.15中描述的信息外，FDA还建议瓶标签和包装说明书中包含下述信息。在杀菌剂标签中，引导使用者阅读可重复使用器械的标签，以获取有关如何正确再处理器械的详细信息。

在20世纪90年代初，当这些产品从EPA监管转换时，FDA允许在产品标签上列出产品有效的特定类型的微生物（如：杀病毒，杀真菌等）。这些术语（杀病毒，杀真菌等）应被逐步淘汰，不应出现在目前仅由FDA监管的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂产品的标签中。应在包装说明书中向使用者提供关于微生物致死率的信息。

此外，除非临床试验证明有效，否则FDA标签规定一直不允许在器械的广告、标签或支持性文件中提及特定疾病（例如艾滋病）。

**III.G.4. 瓶标签**

瓶标签中应包含对使用者必不可少的信息。明确说明使用说明和接触条件。瓶标签上应包含以下信息：

a. **产品名称**

b. **含量，成分以及活性和非活性成分的理论浓度**

c. **制造商和/或分销商的名称和地址**

d. **预期用途**

在标签中描述每个声明水平的杀菌活性所依据的支持性效价、模拟使用和实际使用试验数据。使使用者了解液态化学杀菌剂的器械杀菌声明的局限性。

预期用途的声明示例

1) 对于由效价、模拟使用和实际使用试验数据支持的声明高水平消毒的器械：

“**商品名称**是一种高水平消毒剂，旨在对使用时接触粘膜的可重复使用的热敏医疗器械进行消毒（说明最低建议浓度或最低有效浓度、接触时间、温度等）。”

2) 对于由效价、模拟使用和实际使用试验数据支持的声明杀菌的器械：

“**商品名称**是一种液体化学杀菌剂，旨在对使用时接触人体的正常无菌区域的可重复使用的热敏医疗器械进行灭菌（说明最低建议浓度或最低有效浓度、接触时间、温度等）。”

e. 警告

描述使用杀菌产品时产生的任何严重的不良反应和潜在的安全隐患或局限性。包括在接触杀菌剂或出现危害时应采取的措施。

f. 注意事项

应说明必须佩戴的任何个人防护装备，必须使用的设施以及使用者安全使用该产品应采取的任何其它预防措施。包括与该杀菌剂不相容的所有材料、器械和其它试剂，如清洁剂。应包括类似于以下所示的说明：

1) “在消毒或灭菌前彻底清洁器械，以清除可能使活性物质失活的所有血液和患者物质。如果没有清除所有的物质，那么杀菌剂可能不会有效，并可能导致下一位患者的感染。”

2) “消毒或灭菌后彻底冲洗器械，以除去有毒残留物。”

3) “**请勿**用于以下热敏器械：[列出任何已被证明与该产品不相容的热敏器械。]测试结果显示，**商品名称**与这些器械不相容。”

4) “**请勿**用于以下材料：[列出任何已被证明与该产品不相容的材料。]测试结果显示，**商品名称**与这些材料不相容。”

5) “**请勿**用于任何热稳定的器械。由于使用液体化学物质对医疗器械进行灭菌的固有局限性，**商品名称**仅限于用于处理对热敏感并且与其它灭菌方法不相容的高度风险性器械。

6) “**请勿**在XX日后使用，即使活性物质的浓度仍高于建议的监测系统所指示的最低建议（或有效，如适用）浓度。不要仅仅依赖于使用期限。多种使用模式可能会降低液态化学杀菌剂的重复使用寿命。应在每次使用前用适当的化学指示剂评价活性成分的浓度。

g. 禁忌症

说明任何禁忌症。禁忌症是由于使用风险明显超过任何可能的获益而不应使用杀菌剂的条件。

h. 不良反应

应指出暴露于该产品后可能出现的不良反应。

i. 详细的使用说明

1) 详细说明杀菌剂的制备和使用，包括可接受的稀释剂的类型、活化或稀释的方法、以及使用该杀菌剂的可接受的回收容器（例如：不锈钢，塑料，热浴等。）。

2) 提供在准备灭菌或高水平消毒时清洁器械的一般说明。引导使用者参阅可重复使用器械的标签，以了解制造商提供的器械去污建议。

3) 提供使用所制备的溶液对经清洗的器械进行杀菌和/或高水平消毒的说明。告知使用者杀菌剂/高水平消毒剂有效的要素：

 彻底清洁器械

 将器械浸入溶液中

 使用等于或高于活性成分的最低建议或有效浓度的溶液

 使用根据使用说明配制的溶液

4) 根据需要，提供详细的洗涤和中和说明，包括洗涤的类型、持续时间和/或根据试验确定的清除残留物所需的洗涤体积。在标签中规定洗涤用水的质量，如pH、溶解有机物的存在、水硬度、微生物含量和温度。说明洗涤用水中可能干扰从器械上充分去除杀菌剂残留物的任何因素。

5) 提供溶液重复使用的说明（如适用）。指示使用者在每次使用之前监测溶液中活性成分的最小建议或有效浓度、时间、pH值和温度（如适用）。强调在每次使用之前监测杀菌剂制剂中活性成分的浓度的必要性，以及应基于活性成分的浓度而不是使用期限来决定是否使用杀菌剂产品。使用说明书中应包括一句类似于以下所示的语句：

“基于用化学指示剂、pH测试试剂盒、计时器和温度计进行监测，只要符合所要求的使用条件（活性剂浓度、pH、时间和温度），**商品名称**可以重复使用XX天。”

j. 化学指示剂

提供与可重复使用产品一起使用，用于在重复使用期间监测产品活性成分的MEC或MRC的化学指示剂的相关信息。

k. 储存条件和到期日

1) 说明储备液的到期日。

2) 说明产品在到期日后不可再使用。对于反复打开以（从已开封或未开封的瓶子中）取出溶液的产品，应说明在到期日后不可再使用该产品。对于声明可重复使用的产品，应说明在到期日后不应再使用已活化或未活化的产品。

3) 说明储备溶液、已开封容器、活化溶液和所使用稀释液的储存条件（如适用）。

4) 说明已开封容器、活化溶液和所使用稀释液的使用期限（如适用）。

l. 经过培训的人员

提供一个说明，提醒使用者应经过充分的培训后才能再处理（去污和灭菌或消毒）医疗器械以及处理有毒物质（如，液态杀菌剂）。

m. 应急措施和附加信息

提供应急电话或其它信息。

n. 处置

说明杀菌剂和任何中和剂的处置方法。指导使用者查阅当地和州有关危险废物处置方法的规定。

III.G.5. 包装说明书

除了上面描述的瓶标签信息之外，还应在包装说明书中提供以下信息：

a. 标签用途的灭菌剂的分类方案

简要描述FDA采纳的斯波尔丁分类方案。因为液态化学杀菌剂/高水平消毒剂仅用于高度风险性和中度风险性器械，故将分类方案的讨论限于高度风险性和中度风险性的可重复使用器械。例如，使用以下语句：

 “高度风险性可重复使用器械在两次使用之间必须灭菌”。

 “中度风险性可重复使用器械在两次使用之间也应尽可能灭菌，可接受的最低限度是高水平消毒。”

 “灭菌剂是根据标签使用时，可以杀灭所有存活形式的微生物的试剂”。

 “高水平消毒剂是根据标签使用时，可以杀灭除大量的细菌内生孢子外的所有微生物病原体的杀菌剂。”

b. 关于医疗器械再处理的杀菌剂的选择和使用的一般信息

提供如下通用语句：

“选择具有适用于可重复使用医疗器械的杀菌活性水平的杀菌剂。请参阅可重复使用器械的标签或联系可重复使用器械制造商以获取进一步的说明。”

c. 材料和器械相容性

1) 说明根据文献和/或测试确定的与杀菌剂相容和不相容的材料。

2) 描述材料样本测试的条件。

3) 包括一个语句，表明材料样本测试可能不能反映杀菌剂与成品医疗器械的相容性。

4) 如果医疗器械的类型被列为与杀菌剂相容，则描述测试该器械的条件，并引导使用者参阅可重复使用器械的标签以获得更多说明。

d. 杀菌活性的作用模式

简要描述杀菌剂最终产品配方的已知微生物作用模式。

e. 预清洁剂相容性

说明根据文献和/或测试确定的与杀菌剂相容或不相容的任何清洁剂或清洁方法。

f. 毒理学和不良反应

提供该杀菌剂和/或活性成分的最终产品配方的简要毒理学性质，并说明暴露于此产品后的可能不良反应。

**III.H.有效性数据**

**除非另有说明，否则本部分所述的所有测试都应能解决下列定义的最坏情况组合条件。**

**III.H.1. 微生物鉴定试验简介**

使用510(k)中的数据和信息，确定受试杀菌剂基本上等同于实质等同杀菌剂（即，它具有相同的预期用途，并且按照标签使用时与合法销售的实质等同杀菌剂一样安全有效）。FDA认可使用全面、科学合理的性能检查标准的价值，以帮助确保这些产品对其预期用途的安全性和有效性。为了支持高水平消毒和杀菌有效性声明，FDA建议采用三级测试方案，包括效价测试、模拟使用试验（测试接种的仪器）和实际使用试验（测试临床使用的仪器）。

**III.H.2. 研究报告内容**

FDA期望所提交的用于支持液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的有效性的研究方案和数据都符合有效科学研究的最高标准，即至少与同行评议的科学期刊中发表的研究一样严格。一般来说，研究报告中应包括以下信息：

a. 明确的研究目的

b. 研究方案，包括试剂、仪器和操作技术的详细信息，如下所示：

1) 按照美国典型培养物保藏中心（ATCC）编码或其它能够精确规定其分类鉴定和来源的方法鉴定测试微生物，并简要描述每种微生物的培养史。

2) 保存并制备微生物测试微生物并进行抗性试验

3) 描述杀菌剂溶液，如，制备时间、批号、是否经受“加速条件”、活性成分浓度等。

4) 完整的接种方案，包括以下信息：

 悬浮液中微生物的浓度

 应用于器械上的理论微生物数量

 可从器械上回收的微生物数量

 接种位置

 悬浮液试验中接种物与杀菌剂的体积比

5) 微生物回收方案，及方法验证数据

6) 定量洗脱因子的方案，及方法验证数据

7) 中和杀菌剂的方案，及方法验证数据

8) 培养/传代培养基等溶液

9) 玻璃器皿，培养皿，瓶子等器具

10) 培养装置，条件和方法

11) 生物转运装置

12) 暴露条件（持续时间，温度，pH）

13) 任何载体的描述

14) 所有对照品

c. 彻底分析的详细结果以及图表

d. 测试结果支持的结论的概述

证明每种测试方法或参考标准测试的再现性。解释相对于参考测试的所有差异。对数据进行全面分析，并尽可能纳入统计学评价。FDA建议将研究方案设计为具有足够的样本和平行试样，以确保在5％统计把握度下，统计学显著性至少为90％。

**III.H.3. 效价试验**

进行效价试验，以通过建立测试杀菌剂的广谱杀菌活性来证明产品对医疗器械进行高水平消毒或灭菌的潜在用途。本文件中建议的效价试验是标准化的基准试验，允许产品相互比较。对于所有效价试验，证明在最坏情况下，按照标示的使用、重复使用等建议的产品性能，如下所述：

a. 验证在最坏情况条件下的杀菌效果，包括极端温度和适当的其它因素（如，光照），这些可能会影响杀菌剂的有效性。

1) 对于单次使用杀菌剂（每次生产运行使用一份杀菌剂），最坏情况条件是储存到保质期结束并处于最低标准值（必要时进行稀释）。

2) 对于重复使用的杀菌剂（每次生产运行使用一份杀菌剂），最坏情况条件是保存至失效日期结束，在加速条件下存放至其所声明的重复使用期限结束，必要时，将其稀释至最低建议浓度或有效浓度。将可能影响杀菌剂性能的所有因素（如：有机物负载，稀释，水质，温度变化和pH变化）纳入到模拟重复使用方案中。注意：

 EPA重复使用试验方案是模拟重复使用方案的一个例子。

 如果没有储存到其失效日期结束的可用产品，请联系FDA讨论使用可用于测试的最旧产品。

III.H.4. 模拟使用和实际使用试验

a. **引言**

如果化学杀菌剂与被污染器械的表面接触并且符合所需接触条件（时间、pH、温度和任何其它关键变量等），则该化学杀菌剂与高水平消毒剂或灭菌剂同样有效。效价试验证实了杀菌剂用于医疗器械的灭菌或高水平消毒的潜在用途。另一方面，模拟使用试验有助于确定杀菌剂的穿透能力以及妨碍或限制杀菌剂接触和有效性的其它因素，即，该试验有助于确定杀菌剂失效的条件。模拟使用试验为**对照试验，允许将特定和定量的接种物精确应用于所选器械表面。**

模拟使用试验旨在为在实际医疗器械内/上使用该产品建立足够的安全边界。一些器械设计难以充分清洁，一些器械设计和材料容易在器械上形成生物膜，使清洁变得复杂（Kaczmarek等人，1992；Costerton，1997）。该测试有助于创建更精细的接触条件，用于器械的高水平消毒或灭菌。

由于医疗器械性能的模拟使用试验是一种实验室方法，因此无法预测在临床使用过程中的所有结果。因此，FDA建议开展实际使用试验以确认模拟使用试验的结果。FDA认为，环境生物负载（如：生物膜，包括野生微生物菌株）和其它不可预见的因素的持久性和抗性可能会影响杀菌剂的有效性，并限制了模拟使用试验与实际使用条件的相关性。

b. **内容提示**

1) 报告所有可用和相关的模拟使用或实际使用的性能数据（包括阳性和阴性数据），如：申请人进行的研究，科学文献中公布的数据，以及可重复使用医疗器械制造商进行的研究。

2) 对数据进行总结并证明数据如何支持实质等同性的结果。

3) 证明该杀菌剂按照标签标示的接触条件使用时，在模拟使用和实际使用条件下均符合标签标示的灭菌和/或高水平消毒声明。

4) 可能不需要使用实质等同器械进行对比试验。如果出现特殊情况，FDA可能会要求使用实质等同器械进行额外测试。

5) 记录所有失败并分析每个失败的原因。

6) 标签应反映模拟使用和实际使用试验的结果（例如：使用限制，使用条件的调整，预防措施等）。

7) 如果有经验证的再处理仪器可用，请提供可重复使用器械的标签，以确认标签适用于受试杀菌剂（按商品名称或类型列出），并确认存在综合说明（如何倒出杀菌剂以及如何按照器械标签使用）。如果可重复使用器械的标签含有经过验证的再处理说明，则这些可重复使用器械的杀菌剂的制造商不需要再进行模拟使用和实际使用试验。在这种情况下，杀菌剂标签可以引导使用者阅读可重复使用器械的标签，以获取更多的具体说明。请参阅1996年4月的指南文件“可重复使用医疗器械在医疗保健机构内再处理的标签”，以获取更多指导（可从DSMA获得）。

c. **测试的一般考虑**

在模拟和实际使用研究的一系列测试中应包含以下要素：

1) 包含带有妨碍杀菌剂的清洁和渗透的构造（例如：小空腔，配合面和铰链）的器械。对于具有这类特征的器械，在灭菌或消毒失败的情况下，标签应排除将杀菌剂用于具有这些特征的器械。

2) 包含具有标签中标示为可相容的材料类型的器械。

3) 平行检测器械，以获得可靠的结果。如果没有使用统计学检验方法，则应使用足够数量的样本和平行试样以确保结果的可靠性。提交所选择的可重复使用器械的数量和类型的依据。

4) 描述经验证的微生物回收方法。

 确定可通过该回收方法检测到的最小微生物数量。

 证明培养基在接种少量测试微生物时，无论是正常微生物（10 cfu或更少）还是受损伤的微生物（100 cfu或更少），都能支持其大量生长。

 验证孵育时间足够微生物生长。

 验证中和方法对杀菌作用无影响，也不会干扰杀菌剂的杀菌活性。

 在整个测试过程中使用相同的培养基。如果使用了新的培养基批次，应重新验证测试方法。

 证明用该培养基的受损伤微生物的回收率至少为90％

5) 提交测试报告，证明杀菌剂与可重复使用医疗器械的标签上标示的任何清洁剂和消泡剂的相容性。

6) 包括适当的并行对照。

FDA建议您使用AOAC杀孢子试验中使用的杀菌剂批次进行模拟和实际使用研究。

d. **模拟使用试验**

在计划和进行模拟使用试验时，应考虑以下附加要素：

1) 测试中度危险性器械（如：可弯曲内窥镜），以支持高水平消毒或灭菌的声明。如果标签标示该杀菌剂使用于某些特定器械，则测试这些器械。

2) 在试验中纳入妨碍清洁和杀菌活性的其它因素（例如，将代表性的无机和有机挑战因素添加到接种物中）。包括在实际使用中器械暴露的最坏情况下的有机负载类型，并且可能在清洁后仍与该器械相关的代表性有机挑战因素（如：血清，血液和分泌物）。尽管5％BSA和硬水通常分别被作为有机和无机挑战因素的例子，但仍因提供在模拟使用试验中使用的理由。有关在模拟使用试验中使用什么类型的挑战因素的更多信息，请咨询FDA。

3) 详细描述微生物挑战和器械接种方法。接种在杀菌剂最难渗透和接触的区域，然后使接种的器械干燥。定量器械上的接种物和洗脱因子，以确定对杀菌剂的实际挑战。

4) 在加速条件下老化杀菌剂溶液，必要时将溶液稀释至其MRC或MEC。在按照标签中标示的接触时间暴露于该溶液中以进行灭菌或高水平消毒后，按照经验证的微生物回收方法取出测试器械并冲洗，刷洗，然后再冲洗。用已被证实可支持少量微生物生长的生长培养基培养所有的冲洗和刷洗液。

e. **实际使用试验**

在临床环境下与医院工作人员（已接受按照可重复使用器械的标签或医院方案（当该器械更具特异性时）清洗器械的培训）协力，使用多个器械进行实际使用试验。指导工作人员按照杀菌剂标签说明再处理和冲洗测试器械。在暴露于杀菌剂之前，不要采用特别的器械准备方法，并使用新鲜溶液或在最坏情况下进行测试。使用标签中所述的杀菌剂溶液。在清洁对照器械之前和之后，定量代表性对照器械上的微生物挑战。

如果在重新使用前用合法市售的杀菌剂再处理已处理过的可重复使用器械，那么，根据21 CFR第56部分，在医疗保健机构进行的杀菌剂实际使用试验可以被认为是非重大风险研究，根据研究性器械豁免（IDE）规定，不需要FDA的前置批准。

III.H.5. 高水平消毒声明

用来自如下所述的有效性试验的有效性数据以及模拟使用试验和实际使用试验的数据来支持高水平消毒声明。

a. 有效性试验

1) FDA将高水平消毒剂定义为在相同接触条件下使用，但接触时间较短的灭菌剂。因此，声明高水平消毒的产品应首先作为杀菌剂通过官方分析化学家协会（AOAC）杀孢子试验（消毒剂杀孢子活性，AOAC 6.3.05:1995，官方方法966.04），即，当按照标签使用时，3个独立批次的产品在最坏的杀菌剂组合情况（根据第III.H.3.a节定义）下全部通过试验。请注意，FDA将不会接受部分AOAC杀孢子活性试验。

 提交一份显示完整测试结果的研究报告。试验中应包括60个载体，代表两种类型的表面（磁管和丝线缝合线圈）。每个产品样本共测试720个载体或240个载体。测试该杀菌剂对代表三个不同批次的三个产品样本上枯草芽孢杆菌ATCC 19659和产孢梭菌ATCC 3584的孢子杀灭能力。测试中使用与实质等同杀菌剂相当的灭菌接触时间。

 由独立实验室使用最初的AOAC杀孢子试验中使用的三个批次之一进行确认测试，获得测试结果。当FDA在20世纪90年代初期开始主动监管液态化学杀菌剂时，我们建议了与消毒或杀孢子剂的EPA有效性数据要求（EPA DIS/TSS-9，1985年7月11日）一致的有效性试验。由于已经确定了优先级，FDA继续建议用如上所述的720个载体进行AOAC杀孢子试验。

 比较所测试的杀菌剂与具有类似活性成分组成的合法销售杀菌剂的AOAC杀孢子试验接触时间。如果所提出的实质等同杀菌剂与新杀菌剂的接触时间有显著差异，则提供科学依据，如存活曲线分析以及支持性数据。通过杀菌剂的实用性、物质相容性和杀菌活性来解释接触时间差异的原因。

 按照FDA认可的标准测试方法的最新版本进行AOAC杀孢子试验。在一些特殊情况下，如果有科学依据，申办方可以考虑与AOAC不一样的测试。在开始这类测试之前，请咨询FDA。

2) 产品符合杀菌剂的要求后，按照标签的建议，使用与AOAC杀孢子试验相同的接触条件但较短接触时间进行额外的效价试验，以确定杀灭适当的分枝杆菌属菌种（即牛分枝杆菌或地分枝杆菌）的106种微生物所需的时间。如果您可以用测试数据或参考文献证明其它代表性分枝杆菌属菌种对化学物质的耐药性与结核分枝杆菌牛变种相似，则使用替代的代表性分枝杆菌菌种。FDA建议进行改进的（定量）杀结核菌活性试验（AOAC 6.3.06:1995，官方方法965.12）或定量悬浮试验（Ascenzi等人，1987）。

 在悬浮液或载体上用分枝杆菌进行测试，但应定量载体上的微生物数量。

 与测试组同时运行对照载体。

 用AOAC杀孢子试验的三批产品中的两批进行测试。

3) 提交研究报告，描述杀菌剂在最坏的杀菌剂组合情况（见III.H.3.a）下的微生物杀伤力特征。在如下所述的每个试验中使用与实质等同杀菌剂相当的的接触时间。所提出的高水平消毒剂应在以下方法规定的试验条件下通过以下附加试验：

 消毒剂对须毛癣菌的杀真菌活性（AOAC 6.3.02:1995，官方方法955.17） - 使用AOAC杀孢子试验的三批产品之一进行测试。

 使用稀释方法（AOAC 6.2.01:1995，官方方法955.14\95.15和964.02）测试消毒剂对霍乱沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的杀菌活性 -使用AOAC杀孢子试验的三批产品之一进行测试。

 以前EPA为杀菌剂注册项目建议的病毒试验（DIS/TSS-7，1981年11月12日）- 使用AOAC杀孢子试验的三批产品之一进行测试。

有关FDA认可的自愿性标准方法和这些标准方法的补充信息的清单，请参见http://www.fda.gov/cdrh/modact/steril.html。如果按照这些方案进行测试，企业可以声明符合认可的标准方法，并说明可能适用的相对于标准方法的任何偏差（见附录B中所述的简易510(k)）。

b. 模拟使用试验

有关模拟使用试验的信息，请参阅第III.H.4节。使用最具抗性的分枝杆菌菌种作为测试微生物。为支持高水平消毒声明，在建议的接触时间下，测试杀菌剂应能够杀灭至少106个接种的分枝杆菌。例如，如果测试器械接种106个分枝杆菌，FDA期望没有存活微生物。如果试验失败，应记录和分析每个失败的因果关系，然后重新评价标签上所提出的高水平消毒声明的接触条件。

c. 使用中试验

有关使用中试验的信息，请参阅第III.H.4节。按照标签上标示的器械高水平消毒的接触条件进行检测。FDA期望用于测试的器械上没有存活的微生物。如果测试失败（即，回收到存活的微生物），应记录和分析每个失败的因果关系，然后重新评价标签上所提出的高水平消毒声明的接触条件。

III.H.6. 灭菌声明

热灭菌方法（如蒸汽和干热）的存活动力学已经得到了广泛的研究和表征，而关于液态化学杀菌剂灭菌的动力学却知之甚少。可用的文献信息显示，基于液态化学杀菌剂的灭菌方法通常可能不能达到与使用热或物理方法所能达到的相同的无菌保证水平（SAL）（Spaulding，1971；Favero，1995）。数据显示，液态化学杀菌剂的存活曲线可能不能显示出对数线性动力学，并且存活曲线的形状可能会因液态化学杀菌剂的配方、化学性质和稳定性的不同而有所变化。此外，AOAC杀孢子试验的设计不能提供微生物挑战的定量。**因此，用液态化学杀菌剂进行灭菌可能不能达到与其它杀菌方法相同的无菌保证。**

用于器械灭菌的热和液体化学方法的主要区别之一是微生物对灭菌剂的可及性。热可以穿透屏障（如：生物膜，组织和血液）杀伤微生物，而液体则无法充分穿透这些屏障。此外，一些液态化学杀菌剂的粘度阻碍了它们接近器械的狭小空腔和配合表面内的微生物（Muscarella，1998）。用液态化学杀菌剂进行灭菌的另一个局限性是器械的后处理环境。在液态化学杀菌剂的处理过程中，器械不能被包裹或充分包装，因此无法在处理和储存之后维持无菌。此外，在用液态化学杀菌剂处理之后，通常需要用无菌水进行冲洗。因此，由于使用液态化学杀菌剂对医疗器械进行灭菌的固有局限性，FDA建议液态化学杀菌剂仅限用于对热敏感并且与其它灭菌方法不相容的高度风险性器械进行再处理。

FDA认为，当它开始主动监管液态化学杀菌剂/高水平消毒剂时，这些溶液主要用于器械的高水平消毒，很少用于器械灭菌。因此，FDA接受了如EPA杀菌剂注册所允许的仅基于AOAC杀孢子试验数据的器械灭菌声明。现在似乎越来越多的杀菌剂制造商打算推出用于高度风险性和中度风险性的热敏器械灭菌的产品。因此，FDA现在建议使用悬浮在有机/无机挑战系统的校准细菌孢子接种物进行模拟使用试验，并进行使用中试验，以支持器械的灭菌声明。确定了通过液态化学杀菌剂对器械进行灭菌的如下建议条件：

a. 效价试验

1) 提交一份研究报告，证明声明杀菌剂的杀菌制剂，作为杀菌剂，通过如第III.H.5.a.1节所述的AOAC杀孢子试验。

2) 提交研究报告，描述杀菌剂的微生物杀伤力特征。所提出的杀菌剂在最坏的杀菌剂组合情况下使用，应能在以下方法中规定的条件下通过以下附加试验：

 杀菌剂的改进的（定量）杀结核菌活性试验（AOAC 6.3.06:1995，官方方法965.12）或定量悬浮试验（Ascenzi，1987）-使用AOAC杀孢子试验的三批产品中的两次进行测试。（见第III.H.5.a.2节）

 消毒剂对须毛癣菌的杀真菌活性（AOAC 6.3.02:1995，官方方法955.17） - 使用AOAC杀孢子试验的三批产品之一进行测试。

 使用稀释方法（AOAC 6.2.01:1995，官方方法955.14\95.15和964.02）测试消毒剂对霍乱沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的杀菌活性 - 使用AOAC杀孢子试验的三批产品之一进行测试。

 以前EPA为杀菌剂注册项目建议的病毒试验（DIS/TSS-7，1981年11月12日）- 使用AOAC杀孢子试验的三批产品之一进行测试。

有关FDA认可的自愿性标准方法和这些标准方法的补充信息的清单，请参见http://www.fda.gov/cdrh/modact/steril.html。如果按照这些方案进行测试，企业可以声明符合认可的标准方法，并说明可能适用的相对于标准方法的任何偏差（见附录B中所述的简易510(k)）。

b. 模拟使用试验

有关模拟使用测试的信息，请参见第III.H.4节。使用最具抗性的孢子形成菌种（即：枯草芽孢杆菌）作为模拟使用试验的测试微生物。为支持器械杀菌声明，测试杀菌剂应该能够在建议的接触时间内杀灭至少106个挑战孢子。因此，如果测试器械接种106个孢子，FDA期望没有存活微生物。记录和分析所有试验失败原因。**请注意**：基于此建议的测试方案，**无法**推断出器械灭菌声明的SAL。

c. 使用中试验

有关使用中试验的信息，请参阅第III.H.4节。

**对于仅具有灭菌声明的产品**，应根据标签标示的器械灭菌的接触条件进行使用中测试。FDA期望用于测试的器械上没有存活的微生物。如果测试失败（即，回收到存活的微生物），应记录和分析每个失败的因果关系，然后重新评价标签上所提出的灭菌声明的接触条件。

**对于同时具有器械灭菌和高水平消毒声明的产品，**应根据标签标示的接触条件进行高水平消毒的实际使用测试。FDA期望用于测试的器械上没有存活的微生物。如果未发生测试失败，那么FDA可以宣布免除用于支持器械灭菌声明的更长接触时间的实际使用试验。如果测试失败，应记录和分析每个失败的因果关系，然后重新评价标签上所提出的高水平消毒和灭菌声明的接触条件。

III.H.7. 微生物测试数据的总结

请提供微生物测试部分的汇总表，以及对测试结果的发现和测试如何支持标签声明的全面讨论。

III.I. 生物相容性

**III.I.1. 引言**

器械再处理后的杀菌剂残留物可能是有毒的，可能对患者和使用者构成风险。残留物可能是活性成分、惰性成分、成分的副产物、中和剂或所处理器械的衍生物。残留物的量可能会因杀菌剂的使用条件、再处理器械的特定组分材料以及用于在重复使用前减少残留物的方法的不同而有所变化。因此，分析和定量器械再处理和冲洗后的残留物的量，以及评估这些残留物对患者的潜在健康风险非常重要。此外，使用者在用杀菌剂长时间反复处理器械时，也会暴露于杀菌剂溶液。因此，还应评估杀菌剂溶液对使用者处理该溶液所带来的潜在健康风险。

III.I.2. 残留数据

a. 如果可重复使用器械的标签上包含将器械上的杀菌剂残留物减少到安全水平的经验证的说明，则应在杀菌剂标签引导使用者参阅可重复使用器械的标签中的更多说明。

b. 由于并不是所有可重复使用器械都包含将残留物降低到安全水平的经验证的方法，因此应提供与所处理器械相关的残留物的综合数据。在冲洗前，使代表性器械暴露于标签规定的最大杀菌剂使用浓度和最长接触时间。

c. 虽然患者可能仅在很短的时间内暴露于器械，但是目前还没有可用的信息来描述在使用过程中残留物可能被释放的几率。因此，FDA采取保守的方法，假定器械上的所有残留物在暴露期间都可能接触到患者或使用者。FDA建议在用杀菌剂产品进行再处理（包括所提出的产品标签上标示的暴露和冲洗）后，彻底地从整个器械中提取残留物。

d. 描述残留物提取方法，并体统该方法的科学依据。根据以下讨论的毒理学评价来评价残留物的类型和数量。定量并评价所有杀菌剂成分的残留物，或提供为什么不需要进行成分分析的理由。

e. 所测试材料的清单不需要太详尽，但应包括器械标签中指出的组分材料与该灭菌剂相容的代表性器械。测试一系列不同表面积和构造的器械。标签中指出的可重复使用器械的适用范围越广泛，供试品的包容性就越大。

f. 标签中的信息（如第III.G.部分所述）应基于这些数据。详细描述在标签标示的所有杀菌剂使用条件下减少残留的措施（例如，冲洗）。在此步骤中，不要对经过处理的可重复使用器械造成再污染。

III.I.3. 毒性评估

为确保安全使用杀菌剂产品和经杀菌剂处理的器械，请评估杀菌剂溶液的毒性以及用杀菌剂再处理后可重复使用医疗器械上的所有残留物的毒性。该信息有助于FDA评价暴露于杀菌剂残留物对患者和使用者的潜在健康风险，以及使用者处理杀菌剂溶液的潜在健康风险。

在评价残留物时，应考虑活性成分和惰性成分。确定关注的残留物，并提供排除任何残留物的理由。应提供证据证明器械上每个残留物的量都处于安全无毒的水平。

为评价杀菌剂溶液和残留物的毒性，应查看该杀菌剂溶液和所鉴定出来的残留化学物质的可用毒性数据。数据可以从由活性成分和惰性成分的制造商申办的毒性研究和从科学文献中公开的毒性研究中获得。应提供所有参考文献的副本。如果没有足够多的可用信息，则应对产品的最大使用浓度进行毒性试验；或者，测试杀菌剂产品的各个成分。

FDA了解到，液态化学杀菌剂/高水平消毒剂主要用于在有限时间内接触患者的器械（与植入器械相反）。为评估残留物的毒性，一般来说，FDA会关注使用杀菌剂产品和/或各个成分进行的以下测试：

 皮肤刺激试验

 皮肤过敏试验

 细胞毒性试验

 急性经皮毒性试验

 血液相容性/溶血试验

 亚慢性经皮毒性试验

应使用多个剂量水平的残留组分来构建剂量-反应曲线，在风险评估过程中可用于比较实际残留水平。如果上述试验的数据显示使用浓度无毒，则可以认为与器械相关的残留物也是无毒的。

FDA还使用上述测试（不包括细胞毒性和血液相容性/溶血测试）来评价杀菌剂产品的毒性以及由于处理杀菌剂溶液对使用者造成的潜在健康风险。 FDA建议进行以下额外测试：

 急性经口毒性试验

 原发性眼刺激试验

 急性吸入毒性试验

 遗传毒性试验

 慢性毒性试验

 生殖和发育毒性试验

根据遗传毒性试验的结果，还可能需要进行致癌性试验。所有测试都使用杀菌剂标签规定的最大使用浓度。

有关医疗器械生物相容性试验的更多详细信息，以及进行这些测试的已发布的指南和方法，请参阅ISO 10993-1和器械评价办公室（ODE）蓝皮书备忘录＃G95-1。应在每份研究报告中完整描述毒性试验方法，以及用于进行这些测试所引用的任何指南和方法。

如果测试是按照FDA认可的生物相容性试验共识标准进行的，则声明符合认可的标准方法，并说明可能适用的相对于标准方法的任何偏差。（请在CDRH网站上查看FDA认可的生物相容性共识标准清单及补充信息，http://www.fda.gov/cdrh/modact/recstand.html#Bio。）

III.J. 器械和材料相容性条件

**III.J.1. 引言**

用于再处理器械的液态化学杀菌剂可能会损坏器械或导致材料的劣化，从而不利地影响再处理器械的安全性和有效性。例如，表面开裂或点蚀使得器械更难以清洁，并可能在使用过程中造成伤害（Fuselier和Mason，1997）。此外，内窥镜镜片的模糊降低了可视性，从而降低了器械的有效性（Babb和Bradley，1995）。由于这些原因，应包括确认杀菌剂与杀菌剂标签上标示的相容医疗器械和组件材料的相容性的数据。这些数据应阐述杀菌剂对所声明的相容医疗器械和材料的功能性、材料相容性和标准值的影响。

为评价标签中描述的器械/材料或一般器械和材料类的相容性声明，应查看器械或材料制造商已发表的文献或信息，获得支持您的相容性声明的数据。如果这些来源的可用数据不足，则应进行相容性试验以支持杀菌剂标签声明。应提供反映杀菌剂和器械的标签声明的信息和/或测试数据。杀菌剂的标签可以包含与一般类别的材料（例如：金属，聚合物）、一般类型的器械（例如：内窥镜）、特定材料（例如：聚丙烯，不锈钢）、特定器械（特定品牌名称）相容的声明，或上述声明的任何组合。

对于任一特定可重复使用器械的声明，杀菌剂标签不能取代可重复使用器械的标签。应在杀菌剂标签中引导使用者联系可重复使用器械制造商以获得特定的再处理说明。如果可重复使用器械的标签特别禁止使用杀菌剂，则不要在杀菌剂标签中标示与该特定可重复使用医疗器械相容。例如，牙科手机的标签禁止使用液态化学杀菌剂来再处理该器械。因此，在杀菌剂标签中应指出该杀菌剂不适用于牙科手机。

III.J.2. 器械/材料相容性的测试

**a. 待测试的器械和材料**

应测试反映杀菌剂和可重复使用器械标签的声明的器械和材料的类型。如果可重复使用器械的标签指出与杀菌剂相容，则不需要在该器械上进行多余的测试，但是应在杀菌剂标签中引导使用者阅读可重复使用器械的标签。另外，应指导使用者联系杀菌剂或可重复使用器械的制造商以获取更多信息。

如果杀菌剂的标签指出与特定材料相容，则应对每种材料进行测试。如果杀菌剂标签指出与特定类别的物品（器械和/或材料）相容，则应选择代表该类别的供试品，并说明选择依据。

标签定义了应测试的器械和材料。因此，标签中声明的器械和材料的范围越广泛，应进行的潜在测试就越多。例如，提及“金属”仪器或简称“金属”意味着一系列材料的可能性。同样，提及“聚合物”或“弹性体”，而不是特定材料（如：聚乙烯）也是如此。

b. 使用期限或暴露时间

所有相容性试验中的一个因素是相容性的持续时间（即，可重复使用器械和材料在其失效或不可用之前可暴露于某种杀菌剂的次数）。与杀菌剂相容的器械和材料是在指定数量的再处理循环后对其预期用途仍然安全有效的器械和材料。可接受的周期数取决于许多因素，如使用要求。

在下面的c部分评估与杀菌剂相容的器械和材料的使用期限。为每个器械和材料规定一个可接受的使用期限并提供理由。器械和材料应符合使用期限要求。在某些情况下，器械和材料在经过多次再处理循环之后可能不会显示出显著的、可定量的退化。为尽量减少测试，应提供基于外推的供试品的预估相容性的理由。

对于相容性试验，应使测试器械在标签中规定的最大使用浓度和最长接触时间下，重复暴露于杀菌剂溶液中。

c. 可重复使用器械分析

应表征重复处理对重复测试器械的功能的影响。FDA了解，杀菌剂制造商不一定了解每个可重复使用器械的正常功能，并且无法获得这些器械及其组件材料的标准值。因此，FDA鼓励杀虫剂510(k)申办方与可重复使用器械的制造商合作，共同评价重复使用杀菌剂对器械功能的影响。

虽然可以设想单独对材料进行功能测试，但应提交验证数据以证明该测试与实际器械使用的相关性。功能参数主要基于可重复使用器械的标准值或功能要求来确定。功能评价的方法应尽可能定量（例如：拉伸性能，弯曲性能，耐冲击性，硬度，抗压强度，颜色，尺寸，渗透性，光传导，爆裂强度，撕裂强度，电阻等）。测试过程中应纳入供试品的两次处理间的模拟使用条件。目视检查表征每种材料的材料劣化的证据。例如，检查金属是否变色、腐蚀、开裂、龟裂和脆化。

已有人发表了大量关于所观察的每个参数的测试方法。设计测试方案时应参考文献。应在报告中描述测试器械/材料的准备方法以及每个参数分析的方法和标准。

III.K. 液态化学杀菌剂的化学指示剂

液态化学杀菌剂的化学指示剂是一种监测装置，旨在通过特殊化学反应对杀菌活性成分的浓度作出响应。对于标签上标示可重复使用的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂，只有当使用者具有可用于测量活性成分水平的化学指示剂时，才能安全有效地使用。如果杀菌剂需要使用指示剂，但没有合法销售的指示剂可用，FDA将不会将该杀菌剂视为等效杀菌剂。与杀菌剂分开销售的杀菌剂化学指示剂需要提交单独的510(k)。

III.K.1. 化学指示剂系统的描述

应包括化学指示剂的物理和化学性质的完整信息。应提供以下信息：

a. 指示剂系统的配方，包括每个反应性和非反应性成分的名称以及每种活性成分的数量、比例或浓度

b. 每个组分的使用目的或功能

c. 测试系统的化学原理，包括反应图

d. 干扰该测试系统有效性的物质

e. 包装的完整描述

f. 测试的总结和解释，包括临床效用、适用范围和测试的意义

III.K.2. 化学指示剂的标签

应在包装说明书中提供以下信息：

a. 预期用途 - 确定分析物或测试目标和方法类型，即，定性、半定量或定量。

b. 测试的总结和解释 -包括临床效用、适用范围和测试的意义。

c. 测试方法的化学原理 - 包括反应图。

d. 储存和稳定性（如适用） - 包括以下信息：

1) 对光、热、水分、强酸、碱、重金属等暴露的任何限制

2) 已开封和未开封容器的建议储存条件（例如：温度，湿度等），并提醒使用者关于储存条件的变化

3) 已开封和未开封容器的失效日期

4) 声明在到期日后不应再使用指示条（来自已开封或未开封的瓶子）

5) 在容器上留一个空间，用于记录容器打开日期

6) 试剂不稳定性的可见指示

e. 样本收集和制备

f. 测定方法 - 包括所需样本量。

g. 所需材料 - 确定提供的材料和未提供的材料。

h. 质量控制方法 - 提供以下信息：

1) 如果试剂盒中没有提供材料，则应使用市售产品作为阳性和阴性对照

2) 质量控制的频率和程度

3) 质量控制材料的结果解释的说明（符合要求的性能限值）

i. 测试结果解释 - 指导使用者如何通过与颜色的书面描述或（优选）颜色图进行比较来确定测定值。

j. 局限性 - 提供以下信息：

1) 列出任何干扰物质

2) 适当时，对于色盲使用者的警告

k. 性能特征 -按照下文第4部分所述提供对比测试的结果。

l. 警告和注意事项 - 提供以下信息：

1) 潜在安全危害，例如“警告，条带有毒。含有以下化学物质：...”以及摄入，以及关于吸入和眼睛接触等的注意事项。

2) 声明化学指示剂不能被作为或被促成为验证灭菌或消毒过程的手段；化学指示剂只能在其指定性能范围内确定是否存在特定因子。

m. 所选择的参考书目

III.J.3. 性能测试

应提供性能测试数据以支持标签上关于化学指示剂可以准确和可再现地测量液态化学杀菌剂/高水平消毒剂中活性成分的MEC或MRC的声明。应包括以下信息：

a. 比较化学指示剂与实质等同器械的性能所获得的结果，或使用分离样本在模拟使用条件下进行测试来检测杀菌剂活性成分的科学有效的方法的详细总结 - 重要的是，通过测试显示化学指示剂的失效点，以确定安全边界。

b. 对于在比读取结果所指定的时间段更短或更长的时间段内的颜色变化的描述或为什么不需要对这个时间点进行描述的理由。

c. 在标签标示的最差储存和使用条件下，未开封和已开封容器内的指示器的保质期（失效日期）的确定方法

III.J.4. 性能测试的一般考虑

a. 测试平行指示剂以获得可靠的结果。使用足够数量的样本和平行试样以确保结果的可靠性。提交所选择的指示剂的数量和类型的依据的理由。FDA建议，如果没有使用统计学检验方法，则应至少测试3个批次，每个估计值测试50-100个样本，以确保结果的可靠性。

b. 根据以下特性分析对比测试的结果：

1) 比较灵敏度 - 真阳性数（TP）数量与真阳性和假阴性（FN）之和的比例

2) 分析灵敏度 - 测试条相对于标准定量分析测试的检测水平

3) 比较特异性 - 真阴性（TN）数量与真阴性和假阳性（FP）之和的比例

4) 分析特异性 - 测试条与一种或多种物质反应的程度；识别可能导致假阳性结果的物质

5) 准确性 - 试验测定值与接受的参考值之间的一致性

6) 精确度 - 一个数的测定值在其平均值附近分布的相对致密度，以标准偏差表示

注意：有关灵敏度和特异性的更多信息，请参阅Gail（1990）。有关准确度和精确度的更多信息，请参阅Mandel（1964）。

c. 提供测试的标准值，使得“通过”的准确度和足够量活性成分的颜色指示完全落在活性成分的有效范围内。

d. 通过测试证明在杀菌剂溶液可能存在污染物（如，洗涤剂、有机和无机物质）的情况下，测试系统的性能。例如，使用第III.H.3.a节所述的最差情况的杀菌剂组合进行测试。

e. 使用测试读取器进行颜色和/或色调变化分析的实际使用试验（如适用）。

IV. 联系人和地址

关于提交上市前通知的一般问题，直接咨询小型企业援助部，电话：（800）638-2041或（301）443-6597，或网上咨询：http://www.fda.gov/cdrh/dsma/dsmamain.html。

有关本指南文件的问题，直接邮寄至以下地址。

主任，传染控制器械部（HFZ-480）

美国食品药品管理局美国食品药品管理局

器械和放射卫生中心

口腔、传染控制和综合医院器械部

器械评价办公室

9200 Corporate Blvd.

Rockville, MD 20850

电话： (301) 443-8913

V. 510(K) 检查项目列表

1. \_\_\_\_\_ 封面函（签名及日期）

2. \_\_\_\_\_ 目录

3. \_\_\_\_\_ 适用范围表

4. \_\_\_\_\_ 真实性和准确性声明（签名及日期）

5. \_\_\_\_\_ 510(k)声明或

6. \_\_\_\_\_510(k)概述

7. \_\_\_\_\_杀菌剂与实质等同杀菌剂的比较

8. \_\_\_\_\_ 物理化学性质

9. \_\_\_\_\_ 稳定性数据

10. \_\_\_\_\_ 标签

11. \_\_\_\_\_ 效价试验数据 \_\_\_\_\_ 高水平消毒\_\_\_\_\_ 灭菌

12. \_\_\_\_\_ 模拟使用试验数据 \_\_\_\_ 高水平消毒 \_\_\_\_\_ 灭菌

13. \_\_\_\_\_ 实际使用试验数据 \_\_\_\_\_\_ 高水平消毒 \_\_\_\_\_\_ 灭菌

14. \_\_\_\_\_ 残留数据

15. \_\_\_\_\_ 毒性数据

16. \_\_\_\_\_ 材料/器械相容性数据

17. \_\_\_\_\_ 化学指示剂标签

18. \_\_\_\_\_ 化学指示剂性能数据

VI. 附录A

**特殊510(k)：器械变更**

特殊510(k)适用于拟变更自己现有经510(k)批准的合法销售的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂的制造商。制造商已经确定该变更需要提交新510(k)，并且变更不影响器械的预期用途或该器械的基本的基础科学技术。范例文件（http://www.fda.gov/cdrh/ode/parad510.html）包含有关资格标准的更多详细信息。以下是FDA认为对已经510(k)批准的液态化学杀菌剂/高水平消毒剂进行的变更，可提交特殊510(k)的变更类型示例。如果测试数据证实接触条件、稳定性、残留物保留、或材料相容性没有显著变化，并且没有与变更相关的新声明，则这些变更符合特殊510(k)的条件。

a. 增加、删除或改变非活性成分的标准值

b. 容器/密封系统的变更，如果产品批准时没有完整的稳定性数据，或者如果原始的510(k)未含有可接受的稳定性试验方案

c. 增加（或扩大）活性成分标准值的公差

d. 删除任何警告、注意事项或其它安全相关信息

e. 变更生产方法（相同的原材料），但未改变已批准的最终产品的质量标准

除了510(k)（21 CFR 807.87）的基本内容要求外，特殊510(k)提交还应包括以下附加信息：

a. 清楚地标识该申请为“特殊510(k)：器械变更”的封面

b. 合法销售（未变更）的器械的名称和其批准的510(k)编号

c. 第807.87 (a)-(f)、(h)、(j)和(k)部分所要求的项目，包括变更后的器械的描述以及与已批准器械的比较、器械的预期用途以及拟议的器械标签（见附录C和D）

d. 设计对照活性的总结 - 包括以下信息：

1) 确定用于评估变更对器械及其组分的影响的风险分析方法以及分析结果

2) 基于风险分析，确定所需的验核和/或验证活动（包括所使用的方法或测试），记录这些活动由指定人员进行，并且结果显示符合预定的验收标准

3) 确定由于器械变更所增加/变更的生产过程控制（例如，新操作说明、操作人员再培训、器械重新认证、新辅助检查、附加的抽样等）

4) 确定与器械变更相关的器械主记录（DMR）的变化 - 提供文档编号和修订等级

5) 由指定人员对最终设计进行审查并签发变更器械的记录

6) 符合设计控制的声明（见附录F）

e. 适用范围附件（见附录E）

VII. 附录B

**简易510(k)，共识标准、特别管制和指南的使用。**

简易510(k)适用于拟销售新（非变更）液态化学杀菌剂/高水平消毒剂，并基于本指南文件作为特别控制措施和FDA认可的标准的制造商。范例文件更详细地介绍了此项下建议的简要文档。FDA在CDRH网站www.fda.gov/cdrh/modact/recstand.html上发布了认可标准清单。该清单至少每年更新一次。

简易510(k)应包括以下信息：

a. 清楚地标识该申请为“简易510(k)”的封面

b. 第807.87 (a)-(f)、(h)、(j)和(k)部分所要求的项目，包括器械描述、器械的预期用途以及拟议的器械标签（见附录C和D）

c. 基于指南文件和/或特殊控制措施的总结信息，描述如何使用指南和/或特别控制措施来解决与特定器械类型相关的风险的总结报告 -（如果制造商选择使用替代方法来解决特定风险，应提供详细信息来证明这种做法。）

d. 对于基于认可标准的提交资料，应提交符合标准的声明 - 按照以下要求提交声明（见附录G）：

1) 确定标准中不适用于该器械的任何元素。

2) 说明该标准是否为包含附属和/或特定部分的标准系列的一部分，如果是，则提供关于符合附属和/或特定部分的声明。

3) 确定与所用标准的任何偏差。

4) 确定测试器械与拟上市器械之间存在什么差异（如果有），并解释这些地方的测试结果差异的原因。

5) 提供所涉及的任何检测实验室或认证机构的名称和地址，并说明这些机构所获得的认证证书。

e. 解决本指南文件、特定管制措施和/或认可标准未涵盖的问题的数据/信息

f. 适用范围附件（见附录E）

VIII. 附录C

上市前通知真实性和准确性声明

*[参见第807.85(j)节]*

我以[职称]的身份证明，据我所知，在510(k)上市前通知申请中提交的所有数据和资料都是真实准确的，未隐瞒任何重大事实。

*[签名]*

------------------------------

*[姓名]*

*[职位]*

*[日期]*

*--------------------------------*

日期

IX. 附录D

510(k) 声明

*[参见第807.93节]*

我以（提交上市前通知的人员，最好是公司的官方联络员在公司内担任的职位）的身份证明，如果本上市前通知提交中描述的器械被确定为实质等同，我将在任何人提出请求后的30天内提供本上市前通知中包含的所有安全性和有效性资料。我同意提供的资料将是上市前通知提交的复印件，包含任何不利的安全性和有效性信息，但不包含患者的识别信息以及21 CFR 20.61中定义的商业机密和机密商业信息。

证明人：\_\_\_\_\_*[签名]*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_*[日期]*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**X. 附录E**

适用范围声明

510(k)编号： （如果已知）

器械名称： [*品牌名称*]

适用范围： [*品牌名称*] 适用于...

（请勿在此线以下填写 -如果有需要，另起一页继续）

CDRH、器械评价办公室（ODE）的一致意见

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 处方使用\_\_\_\_\_*（依据21 CFR第801.109部分）* | 或 | 非处方使用\_\_\_\_\_ |

XI. 附录F

符合设计对照的声明

验证活动

据我所知，对于此变更，已由指定人员按照风险分析的要求进行验证活动，结果表明符合预定的验收标准。

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

*[姓名] [日期]*

*[职位]*

*[公司]*

生产机构

生产机构[公司名称]遵循21 CFR 820.30中规定的设计对照要求，并有相关记录备查。

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

*[姓名] [日期]*

*[职位]*

*[公司]*

***[注意：上述两项声明应由负责这些活动的指定人员签名。]***

XII. 附录G

**符合共识标准的声明**

该器械经认证符合[标准名称以及版本日期]所载的自愿性标准的上述规定，除非特别指出与标准规范不一致，在这种情况下，提供不适用的信息、数据和分析或理由，以充分描述差异及其对器械的影响，并证明所述差异。

*[签名]*

------------------------------

*[姓名]*

*[职位]*

*[日期]*

*--------------------------------*

日期

如果有第三方认证实验室或认证机构，应提供其名称和地址，并提供每个实验室的所有认证证书。还应包括认证声明。

XIII. 附录H

附加的是EPA制剂保密声明。

商业机密信息：不包含国家安全信息（EO 12065）批准表QMS编号：2070-0060批准到期日：1995-2-28

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 美国环境保护局华盛顿 DC 20460 | A□基础配方□替代配方 | B第 □页，共 □页 | 见Bock上的说明 |
| **农药项目办公室（7505C） -制剂保密声明** |
| 1. 申请人/注册人的名称和地址（包括邮政编码） | 2. 制表人名称和地址（包括邮政编码） |
| 3. 产品名称 | 4. 注册号/档案号 | 5. EPA产品Mgr/组号 | 6. 配制国家 |
|  | 7. 磅/加仑或体积密度 | 8. pH | 9. 闪点/火焰扩展 |
| 仅供EPA使用 | 10. 制剂中的组分（列出实际引入制剂中的组分。提供普遍接受的化学名称、商品名称和CAS号。） | 11. 供应商名称和地址 | 12. EPA 注册号 | 13. 制剂中的每个组分 | 14. 认证限，重量％ | 16.在制剂中的作用 |
| a. 数量 | b. 重量百分比t | a. 上限 | b. 下限 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 16.官方核准的类型名称 |  | 17. 总重量 | 100% |  |
| 18. 核准官员签名 | 19. 职位 |  | 20 电话号码（包括区号） | 21. 日期 |

EPA表格 8670-4 （修订版8-94） 白色 - EPA文件复制（原始）黄色 - 申请人

XIV. 参考文献

1. ANSI/AAMI/ISO 11134-1993 Sterilization of Healthcare Products – Requirements for Validation and Routine Control – Industrial Moist Heat Sterilization.

2. Ascenzi, JM, Ezell, RJ, and Wendt, TM. A more accurate method for measurement of tuberculocidal activity of disinfectants. Appl. Environ. Microbiol. 1987; 53:2189-2192.

3. Association for Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) Standards and Recommended Practices: Volumes 1 and 2: Sterilization, 1995 Edition.

4. Babb, JR and Bradley, CR. Endoscope decontamination: Where do we go from here? J. Hosp. Infect. Suppl. 1995; 30:543-551.

5. Blackwelder WC. Proving the null hypothesis in clinical trials. In: Controlled Clinical Trials. 1982; 3:345-353

6. Blackwelder WC. Similarity/equivalence trials for combination vaccines, combined vaccines and simultaneous administration. Annals of the New York Academy of Sciences, 754; May 31, 1995.

7. Block SS. Definition of terms. In: Disinfection, sterilization and preservation. Fourth ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991:18-25.

8. Costerton, WJ. Cleaning techniques for medical devices: Biofilms 1997; Biomed. Instru. Technol. May/June:222-249.

9. Favero, MS. Chemical germicides in the health care field: The perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. In: Rutala, WA (Ed.) Chemical Germicides in Health Care International Symposium, May 1994.Washington, DC: Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc., and Morin Heights, P.Q., Canada: Polyscience Publications, Inc. 1995; pp. 33-42.

10. Favero, MS and Bond, WW. The use of liquid chemical germicides. In: Morrissey, RF and Philips, GB (Eds) Sterilization Technology: A Practical Guide for Manufacturers and Users of Health Care Products. New York: Van Nostrand Reinhold. 1993; pp309-334.

11. Favero, MS and Bond, WW. Chemical disinfection of medical and surgical materials. In: Disinfection, sterilization and preservation. Fourth ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991:pp. 517-531.

12. Favero MS and Bond WW. Sterilization, disinfection, and antisepsis in the hospital. In: American Society for Microbiology, Manual of Clinical Microbiology, Washington, DC: 1991:183-200.

13. The Food Quality Protection Act of 1996; Pub. L. No. 104-170, 110 Stat. 1489 (1996).

14. Fuselier, HA and Mason, D. Liquid sterilization versus high level disinfection in the urologic office. Adult Urology. 1997; 50:337-340.

15. Gail MH. Some statistical methods for immunodiagnostic cancer test. Immunol. Ser. 1990; 53:13- 25.

16. Garner JS and Favero MS. CDC guidelines for handwashing and hospital environmental control, 1985. Infect. Control 1986; 7:231-235.

17. General Hospital and Personal Use Devices Panel, Thirtieth Meeting, Transcript, July 18, 1995.

18. ISO 10993-1:1992 Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and Testing.

19. Kaczmarek, R.G., Moore, R.M., McCrohan, J., Goldman, D.A., Reynolds, C., Caquelin, C., and Israel, E. Multi-state investigation of the actual disinfection/sterilization of endoscopes in health care facilities. Am. J. Med. 1992; 92:257-261.

20. Mandel J. The Statistical Analysis of Experimental Data. John Wiley and Sons, Inc. 1964.

21. Memorandum of Understanding Between the Food and Drug Administration, Public Health Service, Department of Health and Human Services and the Environmental Protection Agency, Notice Regarding Matters of Mutual Responsibility - Regulation of Liquid Chemical Germicides Intended for Use on Medical Devices, June 4, 1993.

22. [Interim measures for the registration of antimicrobial products/liquid chemical germicides with medical device use claims under the memorandum of understanding between EPA and FDA. June 30, 1994.](http://www.fda.gov/cdrh/comp/851.pdf)

23. Muscarella, L.F. Are all sterilization processes alike? AORN 1998; 67(5):966-976.

24. [ODE Blue Book General Program Memorandum #G95-1,](http://www.fda.gov/cdrh/g951.html) May1. 1995. Use of International Standard ISO-10993. Biological Evaluation of Medical Devices Part 1: Evaluation and Testing.

25. [ODE Blue Book Memorandum #K97-1](http://www.fda.gov/cdrh/ode/510kmod.html) January 10, 1997. Deciding when to submit a 510(k) for a change to an existing device.

26. Official Methods of Analysis of the Association of the Official Analytical Chemists. Ed: Kenneth Helrich, AOAC Inc. Arlington, VA. 1990; Chapter 6:133-146.

27. Rutala WA. Guideline for selection and use of disinfectants. Am. J. Infect. Control 1990 18:99- 117.

28. Spaulding EH. The role of chemical disinfection in the prevention of nosocomial infections. In: PS Brachman and TC Eickof (ed), Proceedings of International Conference on Nosocomial Infections, 1970. American Hospital Association, Chicago. 1971:254-274.

29. United States General Accounting Office, Report to the Ranking Minority Member Committee on Government Operations, House of Representatives, Hospital Sterilants: Insufficient FDA Regulation May Pose a Public Health Risk, GAO/HRD-93-79, June 1993.

