**行业及FDA工作人员指南草案**

**包含抗菌剂的医疗器械上市前通知【510（k）】申请**

***指南草案***

**本指导性文件公布的目的仅用于征询意见、建议用途。**

**文件发布时间：2007年7月19日**

关于本草案文件的任何评论及建议，请于联邦公报刊载草案文件发布通知的90天内提交。评论请提交至食品药品监督管理局案卷管理科（HFA-305）（5630 Fishers Lane，rm. 1061，Rockville，MD 20852）。您也可以通过网址http://www.fda.gov/dockets/ecomments提交电子版评论。所有评论应注明案卷编号，该编号在联邦公报上公布的可用性通知中列出。

关于草案文件的任何问题，请联系（CBER）Sheila Murphey，MD或Mechelle Rios，电话240-276-3747；或通过邮件联系，邮箱分别为sheila.murphey@fda.hhs.gov和michelle.rios@fda.hhs.gov。



**美国卫生和人类服务署**

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**器械评价办公室**

**前言**

**其他副本**

其他副本可从互联网获得：http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1557.pdf。您还可以向dsmica@fda.hhs.gov 发送电子邮件请求以接收本指南的电子副本，或向240-276-3151发送传真请求以接收副本。请使用文件编号（1557）来注明您所要求获得的指南。

目录

**[I.](#_Toc497150750)****[引言](#_Toc497150750)** [1](#_Toc497150750)

**[最小负担手段原则](#_Toc497150751)** [1](#_Toc497150751)

**[II.](#_Toc497150752)****[背景](#_Toc497150752)** [2](#_Toc497150752)

**[III.](#_Toc497150753)****[范围](#_Toc497150753)** [3](#_Toc497150753)

**[A.](#_Toc497150754)****[除外条款](#_Toc497150754)** [3](#_Toc497150754)

**[B.](#_Toc497150755)****[其他信息](#_Toc497150755)** [3](#_Toc497150755)

**[IV.](#_Toc497150756)****[对包含抗菌剂医疗器械的建议](#_Toc497150756)** [4](#_Toc497150756)

**[V.](#_Toc497150757)****[器械描述](#_Toc497150757)** [7](#_Toc497150757)

**[A.](#_Toc497150758)****[适应症](#_Toc497150758)** [7](#_Toc497150758)

**[B.](#_Toc497150759)****[医疗器械添加抗菌剂的原因](#_Toc497150759)** [7](#_Toc497150759)

**[C.](#_Toc497150760)****[含抗菌剂医疗器械的详细描述](#_Toc497150760)** [7](#_Toc497150760)

**[VI.](#_Toc497150761)****[抗菌剂的特性](#_Toc497150761)** [8](#_Toc497150761)

**[A.](#_Toc497150762)****[特性和配方](#_Toc497150762)** [8](#_Toc497150762)

**[B.](#_Toc497150763)****[浓度](#_Toc497150763)** [9](#_Toc497150763)

**[C.](#_Toc497150764)****[应用于器械的方法](#_Toc497150764)** [9](#_Toc497150764)

**[D.](#_Toc497150765)****[作用机制](#_Toc497150765)** [9](#_Toc497150765)

**[E.](#_Toc497150766)****[抗菌活性谱（简介）](#_Toc497150766)** [9](#_Toc497150766)

**[F.](#_Toc497150767)****[抗菌剂的释放动力学](#_Toc497150767)** [9](#_Toc497150767)

**[G.](#_Toc497150768)****[最低有效浓度（MEC）](#_Toc497150768)** [10](#_Toc497150768)

**[H.](#_Toc497150769)****[毒性](#_Toc497150769)** [10](#_Toc497150769)

**[VII.](#_Toc497150770)****[含抗菌剂医疗器械的特征](#_Toc497150770)** [10](#_Toc497150770)

**[A.](#_Toc497150771)****[描述性比较](#_Toc497150771)** [11](#_Toc497150771)

**[B.](#_Toc497150772)****[最终成品的无菌性](#_Toc497150772)** [11](#_Toc497150772)

**[C.](#_Toc497150773)****[最终成品的生物相容性测试](#_Toc497150773)** [11](#_Toc497150773)

**[D.](#_Toc497150774)****[性能测试](#_Toc497150774)** [11](#_Toc497150774)

**[1.](#_Toc497150775)****[台架测试](#_Toc497150775)** [12](#_Toc497150775)

**[2.](#_Toc497150776)****[动物研究](#_Toc497150776)** [13](#_Toc497150776)

**[3.](#_Toc497150777)****[临床研究](#_Toc497150777)** [13](#_Toc497150777)

**[VIII.](#_Toc497150778)****[标签](#_Toc497150778)** [14](#_Toc497150778)

**行业及FDA工作人员指南草案**

**包含抗菌剂的医疗器械上市前通知【510（k）】申请**

|  |
| --- |
| *本指南草案代表FDA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。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指南的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的适当号码。* |

1. **引言**

近年来，针对特定的或具体的适应症，在医疗器械内添加抗菌剂的情况越来越多，例如减少或预防与器械有关的感染，或减少或抑制医疗器械的定植等。FDA接收的包含抗菌剂的医疗器械510（k）申请也越来越多。因此FDA制定了本指导性文件，以协助行业准备包含抗菌剂的医疗器械的上市前通知（510（k））[[1]](#footnote-0)。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本审查机构目前关于某一主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应当”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

**最小负担手段原则**

本指南反映了我们对与含抗菌剂的医疗器械相关问题的仔细审查，以及我们认为解决这些问题的最小负担手段。但如果您对于是否有更小负担手段有任何评论，请根据本指南封面中列出的联系方式提交评论。

1. **背景**

抗菌剂是可以杀死或抑制微生物生长的物质。在某些情况下，当抗菌剂用于器械时，将其视为药物[[2]](#footnote-1)，并且根据21 CFR 3.2（e）中的定义，包含抗菌剂的医疗器械将认为是组合产品。在许多情况下，抗菌剂在人体外部发挥作用，例如患者手术中使用的抗菌性无菌铺巾和手套等，在这类器械中FDA不将抗菌剂视为药物。FDA已经将这些产品作为医疗器械进行管理，而非组合产品。

在主要作用模式为器械[[3]](#footnote-2)的情况下，包含抗菌剂的医疗器械和组合产品应接受器械和放射卫生中心（CDRH）的管理。该类器械和组合产品由CDRH根据联邦食品药品和化妆品法案[[4]](#footnote-3)中关于医疗器械的规定进行管理。在以下指导性文件中，术语“抗菌剂”是指任意形式的抗菌剂，包括认为是药物的抗菌剂。本指南中的术语“器械”是指含有抗菌剂的器械和含有抗菌剂的复合性器械/药物产品。

FDA意识到，使用任何抗菌剂，包括在器械中或器械表面的使用均会产生暴露，这可能会导致暴露下的微生物群体中出现对抗菌剂的耐药性。抗菌剂耐药性是一个越来越严重的临床问题。此外，抗菌剂的灵敏度抗菌谱也会随时间而变化。FDA认为，使用抗菌剂（包括其在医疗器械中的使用）的潜在临床收益应超过相关风险。在进行实质等同性评价时，FDA会比较含抗菌剂的医疗器械和不含抗菌剂器械的风险和收益情况[[5]](#footnote-4)。

1. **范围**

本指南适用于含有抗菌剂的医疗器械，以及含有抗菌剂、且主要作用模式为医疗器械的组合产品。本文件提供了FDA对含有抗菌剂或多种抗菌剂的医疗器械或组合产品510（k）申请中应提交信息的建议。

* 1. **除外条款**

以下列出的产品不在本指南的范围内：

* 药物输送器械，且其主要用途是输送抗菌剂；
* 用于再处理可再次使用的关键和半关键性医疗器械的杀菌剂或灭菌剂[[6]](#footnote-5)；
* 根据标签说明，在终端灭菌或消毒前使用，用于对关键或半关键性器械表面进行预清洁或去污的杀菌剂或灭菌剂；
* 药物成分是新化学品（NCE）的组合产品[[7]](#footnote-6)。
	1. **其他信息**

FDA建议使用本指导性文件作为其他CDRH指南的补充，特别是与您的器械相关的特定器械指南。

关于准备510（k）的更多信息，制造商还应参考21 CFR 807.87，指南“**传统和简化510（k）的格式**”[[8]](#footnote-7)和CDRH医疗器械建议的“**如何准备510（k）申请**”[[9]](#footnote-8)一节。制造商也可以通过致电（301）427-1934或通过网站http://www.fda.gov/oc/combination/向FDA组合产品办公室获取关于组合产品的更多信息。

1. **对包含抗菌剂医疗器械的建议**

FDA认为，向合法销售的医疗器械添加抗菌剂一般为重大修改，并且根据21 CFR 807.87（g）的要求需要提交新的510（k）申请[[10]](#footnote-9)。我们也认为，向合法销售且豁免510（k）的I类或II类器械中添加抗菌剂，通常超过了适用部分一般规定中所述的豁免范围（见第21 C.F.R.第862-892部分第9条款）。当修改超出豁免范围时，修改后的器械不能免除510（k）要求。

我们对包含抗菌剂的医疗器械的建议部分取决于市场上是否有与该器械具有相同的器械设计和使用相同的抗菌剂的合法等效产品（21 CFR 807.92（a）（3））。

在本指南中，如果出现以下情况，FDA认为含抗菌剂的医疗器械具有“相同性”：

1. 与等同产品相比，抗菌剂具有相同的：
* 特性，配方和浓度
* 应用于器械的方法（如附加，结合或涂层）
* 抗菌剂从器械释放的机制；和
1. 含抗菌剂的器械与等同器械相比具有相同的适应症，包括产品应用解剖部位应保持一致；和
2. 器械具有与等同器械相同的设计特征（如材料，几何，功能）。

在本指导性文件中，FDA将包含抗菌剂但不符合上述标准的医疗器械认定为“修改”。在这种情况下，“修改”的器械是指，例如，具有不同的聚合物配方、不同的抗菌剂结合于器械表面或内部的方式、或不同类型的抗菌剂的器械。

在本指导性文件中，若医疗器械被确定为“相同”，则支持实质等同性所需的信息通常要少于“修改”器械所需的信息。当器械确定为“修改”（如本指南中所述）时，FDA建议制造商提供有关抗菌剂特性、医疗器械和附加抗菌剂的医疗器械的更多信息。表1总结了FDA建议您为含抗菌剂的器械提交的信息和测试结果。

**表1. 针对含抗菌剂医疗器械的建议**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **“相同”** | **“修改”** |
| 产品描述 | 适应症（与等同器械相同——包括解剖部位）医疗器械添加抗菌剂的原因器械的详细描述 | 适应症（与等同器械相同或不同）医疗器械添加抗菌剂的原因器械的详细描述 |
| 抗菌剂的描述性表征 | 与含有相同抗菌剂的等同器械的描述性比较，通过比较申请器械和等同器械的以下方面证明抗菌剂相同：* 特性，配方和浓度
* 应用于器械的方法
* 抗菌剂从器械释放的机制
 | 抗菌剂的详细说明和预临床试验结果：* 特性和配方
* 浓度
* 应用于器械的方法
* 作用机制
* 抗菌活性谱（分布）
* 释放动力学
* 最低有效浓度（MEC）
* 抗菌剂毒性
 |
| 产品特性† | 与等同器械的描述性比较††无菌性（如无菌）生物相容性器械的性能测试†† | 与等同器械的描述性比较无菌性（如无菌）生物相容性性能测试表明该产品与等同器械一样安全有效，包括：* 体外测试
* 动物实验
* 临床研究\*\*\*
 |

†FDA建议您在所有测试中使用最终成品。

††在本指南中FDA建议，一般情况下，应为确定为“相同”的医疗器械提交与等同器械相同的描述性比较和性能测试。但是，FDA可能会根据器械的功能和特性来推荐更多信息。

\*\*\*是否需要临床数据，以及具体的临床研究设计的建议取决于申请的适应症、器械设计、抗菌剂的特性、以及任何其他潜在的安全性和有效性考虑。

以下三个章节分别解释了表1中使用的术语，并详细介绍了我们建议您提交的信息。

1. **器械描述**

FDA认为，在医疗器械中添加抗菌剂有潜在增加抗菌剂耐药性的风险。因此，FDA不鼓励在器械上不加选择地使用抗菌剂，并建议与等同器械相比，添加的抗菌剂的临床收益应超过相关风险。在包含抗菌剂的所有器械的510（k）中，制造商应说明适应症和添加抗菌剂的理由，如下所述。

* 1. **适应症**

510（k）应说明含抗菌剂医疗器械的适应症。FDA认为以下适应症可能适用于含抗菌剂的医疗器械：

* 减少或防止与器械相关的感染
* 减少或抑制医疗器械上的微生物定植。

含抗菌剂医疗器械的适应症说明还应包括种属靶标病原菌的标识。用于支持含抗菌剂器械特定适应症的研究方案，例如清除或防止生物膜积聚，应该提前与FDA进行讨论。

* 1. **医疗器械添加抗菌剂的原因**

510（k）应包括针对医疗器械添加特定抗菌剂背后的科学或临床理由（或两者都适用）的讨论。其中应该包括目标细菌种类（属和亚型）的确定。此外，理由应该对抗菌剂对耐药性菌株出现的潜在影响与抗菌剂在器械上的预期益处进行比较。

* 1. **含抗菌剂医疗器械的详细描述**

对含抗菌剂医疗器械的描述应尽量详细，包括：

* 含抗菌剂医疗器械制造材料和质量标准的信息，包括任何添加剂，增塑剂或其他化合物；
* 所有器械材料的清单，并确定含有抗菌剂涂层、与抗菌剂组合、或与患者接触的材料；和
* 与添加抗菌剂相关的器械的质量标准或性能的任何影响。可能包括材料或表面变化、器械完整性、稳定性和机械耐久性的变化。
1. **抗菌剂的特性**

对于为本指导性文件中确定为“相同”的器械，FDA建议制造商提供该器械与使用相同的抗菌剂的等同器械的描述性比较。制造商应该通过比较下列内容证明抗菌剂是相同的：

* 抗菌剂的特性和配方
* 抗菌剂在器械上的浓度
* 抗菌剂应用于该器械的方法
* 抗菌剂释放的机制。

对于为本指导性文件中确定为“修改”的器械，FDA建议制造商提供详细信息和临床前测试，以证明其实质等同性。此类信息和测试应包括：

* 抗菌剂的特性和配方
* 抗菌剂在器械上的浓度
* 抗菌剂应用于该器械的方法
* 抗菌剂的作用机制
* 抗菌剂的抗菌活性谱
* 抗菌剂随时间从医疗器械释放的动力学
* 最低有效浓度（MEC）
* 抗菌剂毒性

上述主题会在下文中进行讨论。

对于已经通过了新药申请（NDA）或属于非处方药（OTC）的抗菌剂，通过参考NDA或OTC，制造商简化证明该类含抗菌剂医疗器械实质等同性所需的信息量。如果制造商从持有人处获取了参考权，则制造商可以只依赖专有数据。这些参考文献可以简化制造商需要获取的用于描述抗菌剂特征的信息量。制造商应确定已批准的药物产品（NDA或OTC）与添加到医疗器械中的抗菌剂之间的差异。上述差异可能包含预期用途、剂量、使用药物的解剖部位、配方和浓度的差异等。

* 1. **特性和配方**

制造商应确定抗菌剂，并描述其成分，包括：

* 任何伴随的聚合物基质或添加剂
* 伴随物质的目的
* 在施加到器械之前和之后的所有成分的配方和浓度。
	1. **浓度**

制造商应描述在任何适用的终端处理步骤之后，每个型号和尺寸的器械中或器械上的抗菌剂的起始浓度，以及用于计算浓度的方法。

* 1. **应用于器械的方法**

制造商应描述将抗菌剂添加到医疗器械的制造过程。描述应包括质量标准，如浓度，（涂层）厚度，以及抗菌剂如何结合或附着到器械上。

* 1. **作用机制**

制造商应描述作用机制，并提供证明抗菌剂如何发挥其作用的支持数据。例如，制造商应该指出抗菌剂的作用是在器械附着的位置实现，还是由于试剂从器械释放而在局部发挥作用。

* 1. **抗菌活性谱（简介）**

制造商应提供所添加抗菌剂的抗菌活性谱（即抗菌活性简介）的信息。如果引用的文献与抗菌剂和目标病原体明显相关，则近期的参考文献就可以达到上述要求。或者，如果在NDA、药品清单或药品主文件中提供了抗菌剂活动谱的信息，则制造商可以参考这些文件，替代建议提供的信息，但前提是制造商已经获得了所有专有信息的有效参考权。

抗菌剂的活性谱可以通过标准化方法来确定，例如由美国临床实验室标准化协会开发的标准方法【CLSI（1,2）】。[[11]](#footnote-10)[[12]](#footnote-11)

* 1. **抗菌剂的释放动力学**

应详细描述抗菌剂的释放机制，并且应该使用具有足够检测水平的方法来证明该器械的释放动力学。应对洗脱方法进行验证，并提供检测限度。释放动力学信息应包括抗菌剂在器械上的初始浓度以及随着时间的推移在器械上的浓度的全部变化情况。

如果抗菌剂不能从器械中洗脱出来，制造商应该证明抗菌剂永久地结合到医疗器械上。如果抗菌剂从植入式医疗器械中洗脱出来，那么制造商应提供有关抗菌剂在组织或身体部位的积聚分布和速率的信息。如果可以从NDA、药品清单或药品主文件中获取抗菌剂的分布动力学信息，则制造商可以参考这些文件，替代提供抗菌剂的动力学信息。

* 1. **最低有效浓度（MEC）**

制造商应确定可以实现所述功能的情况下，医疗器械中或表面的抗菌剂的最低有效浓度。最低有效浓度应当使用单位表面积的浓度和单个器械的总浓度来表示。制造商应在与该器械临床使用条件一致的情况下进行测试来测量MEC。510（k）应包括对这些方法和条件的描述。

* 1. **毒性**

制造商应评估体内抗菌剂、活性代谢物和降解产物的毒性。制造商还应包括研究抗菌剂及其活性代谢物和降解产物的毒性的所有文献。此外，制造商应提供关于可从医疗器械中浸出的残留物或物质的信息，并描述如何减轻这些残留物对用户造成的任何风险。

可以使用临床前研究或临床研究的数据描述抗菌剂的毒性。毒性测试应确定添加的抗菌剂的全部副作用，如药剂引起的不良反应（过敏/免疫应答或其他毒性）或抗菌剂与器械材料的相互作用。510（k）应包括所有研究方案和使用的测试方法的描述。

1. **含抗菌剂医疗器械的特征**

在本指导性文件中，描述医疗器械特征所需的信息和测试取决于器械抗菌剂是否被确定为“相同”还是“修改”。FDA对本指南中涉及的产品的建议详细描述如下。有关器械特征描述的其他信息，制造商应参考该类器械特定的指南（如果器械类型有可用指南）或联系器械审查分部。

* 1. **描述性比较**

通常，对于包含抗菌剂的器械，无论是“相同”还是“修改”，FDA建议您提交与不含抗菌剂的同类器械相同的描述性比较。

在本指导性文件中，如果器械确定为“相同”，则一般需要适当提供与该器械类型实质等同性相关的描述性比较，包括特点、功能和特性等。但是，如果仅提供描述性特性是不足的，则FDA可能建议根据具体器械的设计、技术、适应症或其他方面的内容提交附加信息或测试。

* 1. **最终成品的无菌性**

对于以无菌形式销售的器械，我们建议您遵循指南，更新版510（k）无菌检查指南K90-1[[13]](#footnote-12)。

我们还建议您提供数据，证明灭菌过程不会对抗菌剂的活性产生不利影响。

如果申请文件中确定了器械的保质期，则应通过适当的台架测试来支持该保质期。我们建议您在任何适用的终端加工步骤（如灭菌）后，提供有关抗菌剂在器械保质期内的稳定性的信息。我们还建议您使用释放测试来评估抗菌剂的溶出度，从而确定稳定性和保质期。

* 1. **最终成品的生物相容性测试**

如果您的器械包含与患者直接或间接接触的成分，则应评估患者接触材料的生物相容性。所有测试应使用含抗菌剂的最终成品进行。请参考指导性文件“**使用国际标准ISO-10993和医疗器械生物学评估第1部分：评估与测试**”[[14]](#footnote-13)。应该选择适合您的器械设计的接触持续时间和类型的生物相容性测试，并提交通过/失败标准，或在某些情况下，提交结果的总结。

如果等同器械使用了与含抗菌剂相同类型的材料，且与患者的接触类型和持续时间相同，则应确定该等同器械而不是进行生物相容性测试，并声明该器械由相同的制造方法处理的相同材料组成。如果您是该等同器械的制造商，并且所使用的制造方法和材料都有完整的文档，那么这种方式是最合适的。

* 1. **性能测试**

与器械相关的抗菌剂的适应症决定了制造商需要进行的附加测试的范围。对于本指导性文件中确定为“修改”的器械，FDA建议制造商按照实际情况提交体外测试、动物实验和临床数据，以证明含抗菌剂的器械与等同器械具有同样的安全性和有效性[[15]](#footnote-14)。我们对这些研究的建议详细描述如下。

在本指导性文件中，对于确定为“相同”的医疗器械，一般而言FDA认为不含抗菌剂的该类型器械的性能测试即可满足要求。但FDA可能建议根据具体器械的设计、技术、适应症或其他方面的内容提交附加信息或测试。

有关性能测试的其他信息，制造商应参考该类器械特定的指南（如果器械类型有可用指南）或联系器械审查分部。对于本指南中涉及的器械，FDA建议制造商在成品器械上进行所有测试，即完成包装和任何适用的终端加工步骤（如灭菌）后的含抗菌剂器械。510（k）应包括最终成品器械的性能质量标准。

* 1. **台架测试**

对于含抗菌剂的“修改”器械，FDA建议制造商进行体外研究，以证明该器械上的抗菌剂在声称的适应症下具有有效性。体外研究应使用模拟器械临床使用的暴露条件。根据具体的器械类型，这些条件可能包括：

* 温度
* 器械在体液中预处理
* 动态（而非静态）环境
* 与身体接触的时间
* 与微生物的接触时间。

制造商应使用正常菌群和相关临床分离株的代表性样本评估抗菌效果，以证明抗菌剂在医疗器械上的抗菌谱和活性。FDA建议研究中使用的临床分离物在原始分离物的1-2代内。该研究应包括“修改”后的器械与对照组器械的比较。对照组器械应与不含抗菌剂的“修改”后器械相同。

该研究还应确定抗菌剂有效性与器械中或器械表面的抗菌剂的有效浓度之间的关系。如果抗菌剂随时间从器械中洗脱出来，则应设计研究以测试这种洗脱随时间的变化对抗菌效力的影响。

提交的内容应包括所有测试方法的描述，包括：

* 测试用微生物的接种和回收技术
* 中和剂使用情况（在回收过程中和抗菌剂的残留）
* 回收媒介
* 培养温度
* 培养时间。

除了研究抗菌效果外，我们建议您进行实验室研究，以评估抗菌剂对器械质量标准或性能的影响（如果有的话）。其中应包括对材料或表面变化的评估，以及器械完整性、稳定性和机械耐久性的变化。

* 1. **动物研究**

动物研究适用于评估含抗菌剂的医疗器械针对其适应症的有效性。我们建议您联系FDA以获取进一步的指导（请参阅标题页的联系信息）。

* 1. **临床研究**

FDA认为应通过临床资料支持适应症可以“减少或预防器械相关感染”。此外，在某些情况下，如果某些问题无法通过体外实验室测试或动物研究得到满意的解决，则FDA可能会建议使用临床资料来确定其安全性或有效性问题。

根据适应症、抗菌剂的性质和研究方案，FDA可能会将该器械视为21 CFR 812.3（m）（4）[[16]](#footnote-15)中定义的重大风险器械。在这种情况下，研究必须在经过批准的研究性器械豁免（IDE）下进行，见21 CFR第812部分。而如果该器械被认定位非重大风险器械，则研究不需要获取FDA的IDE批准，但需要满足21 CFR 812.2（b）简短要求。在上述任意一种情况下，临床研究的发起者必须遵守机构审查委员会（21 CFR第56部分）和有关知情同意书（21 CFR第50部分）的规定。

对于临床研究中使用的任何旨在证明减少或预防抗菌剂感染的临床研究的终点的替代标记物，临床研究者均应提供理由。我们认为，充分的理由通常包括在同行评审的文献中报道的关于使用受试者替代感染标志物的既定共识。

1. **标签**

510（k）应包括足够详细的标签，以满足21 CFR 807.87（e）的要求。以下建议旨在帮助您准备符合21 CFR 第801部分要求的标签[[17]](#footnote-16)。

一般来说，标签应描述器械、器械适应症，并提供使用说明。使用说明应包括适用的警告、禁忌症和限制。对于特定器械类型的标签建议，制造商应参考该类器械特定的指南（如果器械类型有可用指南）或联系医疗器械评价部门。

标签应包括的单独章节：

* 抗菌剂的适应症
* 每种抗菌剂的化学名称
* 目标病原体（属和物种）
* 抗菌剂的活性谱，包括该活性谱与临床应用过程中实际接触的生物体的类型的关联关系
* 器械上抗菌剂的浓度以及在器械使用期间释放到或接触患者的量（如果适用）
* 含抗菌剂的医疗器械的安全性和有效性数据的概述，包括所有临床研究结果（如果适用）。

如果有的话，标签还应包括关于器械使用的警告或禁忌症，例如：

* 抗菌剂可能的过敏症或过敏反应
* 有抗菌剂过敏史的患者使用该器械的禁忌症
* 某些药物使用过程中的禁忌症。

标签还应提供抗菌剂特征的信息：

* 化学
* 药理学
* 毒理学
* 代谢和排泄信息，如果适用。

如果适应症是减少或抑制医疗器械上的微生物定植，则标签应包含适当的免责声明。例如：

尚未有研究显示医疗器械上微生物定植或生长的减少与患者感染的减少相关。尚未进行相关临床研究评估感染的减少。



1. 如果抗菌剂成分满足法案第201（g）部分对药品的定义（见21 CFR 3.2（e）），那么在医疗器械中添加抗菌剂形成了新的复合性产品。关于复合性产品管理的更多信息，请咨询FDA复合性产品办公室（http://www.fda.gov/oc/combination）。 [↑](#footnote-ref-0)
2. 在联邦食品药品与化妆品法案（法案）201（g）章节部分中规定，药品是“（A）官方版本的美国药典、美国顺势疗法词典、美国国家处方集、及上述文件的补充文件认可的制品；和（B）用于人类或动物疾病的诊断、治疗、缓解、处理或预防的制品；和（C）用于影响人类或动物身体结构或功能的制品（非食品）；和（D）作为条款（A），（B）或（C）所规定制品中的任何成分的制品。”（21 USC 321（g））。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 复合性产品的主要模式方式是提供该复合性产品最重要治疗功能的单一作用模式（例如药品、医疗器械、生物制剂）。21 C.F.R. 3.2（m）。该作用模式也是复合性产品预期对整体治疗效果产生最大作用效应的模式。根据法案503（g）部分的规定，复合性产品的主要作用模式决定了该产品的上市前评价的责任机构。在本指导性文件中，如果某种抗菌剂符合法案201（g）（1）中对药品的定义，则该抗菌剂包含药品的作用模式，并且其不包含生物制剂或医疗器械的作用模式。另外，在某些情况下，如抗菌棉签，抗菌剂-医疗器械复合性产品的主要作用模式由抗菌剂成分决定，那么在这种情况下应接受CDER的监管。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 见21 C.F.R. §3.4 [↑](#footnote-ref-3)
5. 法案513（a）（2）部分规定医疗器械的安全性和有效性的确定，应基于 “使用该器械所带来的健康收益应大于使用该器械所带来的潜在风险、损伤或疾病。”因此，确定医疗器械的安全性和有效性涉及风险和收益评估。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 属于“关键性器械”和“半关键性器械”一般指的是在使用过程中接触常规消毒组织或身体的医疗器械（关键），以及在使用过程中接触黏膜或非活性皮肤的医疗器械（半关键） [↑](#footnote-ref-5)
7. 新型化学品（NCE）是指成分中含有FDA在其他申请中根据联邦食品药品与化妆品法案505（b）章节批准的活性成分的药品。活性成分指的是分子或原子，不包括药品分子的酯化、盐化（包括含有氢键或配位键的盐）、或其他非共价衍生物（如复合物、螯合物或笼形化合）中添加的分子取代基，且负责产生药品生理或药代动力学作用的物质。见21 C.F.R. § 314.108。 [↑](#footnote-ref-6)
8. http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1567.html [↑](#footnote-ref-7)
9. http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/314.html [↑](#footnote-ref-8)
10. 在某些情况下，我们会发现修改后的医疗器械产生了新的安全性和有效性问题。如果确实如此，那么修改后的器械会不满足实质等同性（NSE）。该器械会被分类为III类器械，并需要接受法案要求的上市前审批（PMA）（法案513（a）部分，21 U.S.C. 360c（a））。 [↑](#footnote-ref-9)
11. CLSI。抗菌药物纸片敏感性测试性能标准；批准的标准第9版。NCCLS文件M2-A9。CLSI，940，West Valley Rd., Ste 1400, Wayne, PA 19087-1898, 2006。 [↑](#footnote-ref-10)
12. CLSI。厌氧菌稀释抗菌敏感性测试方法；批准的标准第7版。NCCLS文件M7-A7 (ISBN 1-56238-394-9)。CLSI，940，West Valley Rd., Ste 1400, Wayne, PA 19087-1898, 2006。 [↑](#footnote-ref-11)
13. www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/361.html [↑](#footnote-ref-12)
14. www.fda.gov/cdrh/g951.html [↑](#footnote-ref-13)
15. 见法案513(i)(1)(A)(ii)(I)部分 [↑](#footnote-ref-14)
16. 见http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/devices.html#risk [↑](#footnote-ref-15)
17. 虽然510（k）批准并不要求最终版标签，但在医疗器械进入市场前，其最终版标签必须符合21 CFR 801的要求。另外，处方用医疗器械的最终标签必须遵守21 CFR 801.109。本指导性文件中的标签建议与第801部分一致。 [↑](#footnote-ref-16)