**选择更新外周血管斑块旋切器械 -上市前通知[510(k)]申请**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见。**

**本文件发布时间：2020年7月13日**

请在《联邦公报》刊登本指南草案的发布通知后60天之内提交对本文件指南草案的意见和建议。请将电子版意见或建议提交至：[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)。书面意见提交至美国食品药品监督管理局备案文件管理部（HFA-305），5630 Fishers Lane, Room. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见均应注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案文件编号。如对本文件有任何疑问，请联系OHT2：心血管器械办公室/C部门：冠状动脉和外周介入器械部门/斑块修饰团队，电话：（301）796-2520。

本指南在最终定稿时将更新并取代2020年2月13日发布的《外周血管斑块旋切器械-上市前通知[510(k)]申请》的适用章节。

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

更多副本

更多副本可通过互联网获得。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在申请中注明18008号文件和指南的完整标题。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc91869502)

[II. 非临床试验建议 2](#_Toc91869503)

[C. 软件 2](#_Toc91869504)

[F. 致热原性 3](#_Toc91869505)

[J. 非临床性能试验 4](#_Toc91869506)

[（5）工程部 4](#_Toc91869507)

**选择更新外周血管斑块旋切器械 -上市前通知[510(k)]申请**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案最终定稿后，将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。本指南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，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

I. 引言

FDA制定本指南草案旨在选择更新FDA指南文件“外周血管斑块旋切器械-上市前通知[510(k )]申请”。1外周血管斑块旋切器械的现有指南以其现行形式保持有效，直至选择更新草案最终定稿。FDA预期在获取并考虑了这些选择更新的公开意见后，将本草案选择更新指南与现有指南合并到一份最终指南文件中。下面提到的拟议章节是在FDA考虑到公众对这个选择更新草案的意见后，为替代现有斑块旋切术指南的适用章节或在其中添加新章节。FDA并不打算实质性变更现有斑块旋切术指南中不受此次选择更新影响的部分。

如需了解本文件中引用的FDA认可标准的现行版本，请参见FDA认可的共识标准数据库。2关于监管申报资料中共识标准的使用的更多信息，请参见标题为《医疗器械上市前申报资料中自愿性共识标准的适当使用》3的FDA指南。

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

1<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/peripheral-vascular-atherectomy-> [devices-premarket-notification-510k-submissions](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/peripheral-vascular-atherectomy-devices-premarket-notification-510k-submissions)

2 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>.

3<https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntarv-consensus-> [standards-premarket-submissions-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices).

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了该机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本机构指南中使用词语“应该”是指建议或推荐，并非强制要求。

II. 非临床试验建议

FDA建议仅更新现有斑块旋切术[指南文件](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)第IV节中包含的建议子集。

C. 软件

意义：粥样斑块旋切术器械中的软件可能包括多种功能，包括确保不会发生可能造成危险的故障（例如，造成伤害、错误诊断或延迟递送）至直接控制器械切割/激光输出。充分的软件性能试验可确保器械对用户、操作员和患者的安全性。

建议：请参阅FDA软件指南《医疗器械软件上市前提交内容》4，以讨论您应在提交资料中提供的软件文档。该软件指南概述了应根据与器械相关的“风险等级”（LOC）提供的文件类型。通常认为粥样斑块旋切术器械的软件应具有中等的LOC。然而，新的或罕见的适应症、应用或技术特征（例如，具有控制器械切割/激光功能的软件粥样斑块旋切术器械）可能导致更高的关切水平。如果您认为您器械中的软件呈现软件指南中定义的“轻微”或“中等”LOC，您应根据软件故障的可能后果，提供支持LOC依据的科学理由。

建议按照《软件指南》提供与适当的风险等级相称的支持目标器械操作的软件/固件的完整描述。此建议适用于原始器械/系统以及对已上市器械进行的任何软件/固件变更。软件变更必须根据设计控制（21 CFR 820.30(g)(i)）进行重新验证和再验证，并记录在设计历史文件（21 CFR 820.30(j)）中。某些软件变更可能需要提交新的510(k)。关于这一主题的更多信息，请参阅“决定何时提交针对现有器械中软件变更的510(k)文件。”5

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

4 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices) [submissions-software-contained-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions-software-contained-medical-devices)

5 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device) [software-change-existing-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/deciding-when-submit-510k-software-change-existing-device)

根据需要，您还应提供有关贵公司器械网络安全方面的信息。有关这一主题的更多信息，请参见FDA的指南《医疗器械网络安全管理上市前提交内容》。6

如果器械包含现成软件，您应提供FDA文件建议的附加信息，标题为“[医疗器械中使用的现成的软件](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical-devices)”7和“[含现成（OTS）软件联网医疗器械的网络安全](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices-containing-shelf-ots-software)”8，这些文档提供了关于采用现成软件的医疗器械附加信息。

FDA已经认可了各种支持医疗器械互操作性的自愿共识标准，这是确保这些器械的适当功能、性能和接口要求的一种方式。如果贵公司器械能够通过电子接口与其他医疗/非医疗产品、系统或器械交换和使用信息，您应提供FDA指南中建议的附加信息，《交互操作医疗器械的设计和上市前提交的建议》。9

总的来说，与医疗器械中包含的软件相关的文件应提供足够的证据来描述器械中包含的软件的作用，以及证明软件功能符合设计要求的性能试验。

F. 致热原性

意义：热原试验用于帮助保护患者免受由革兰氏阴性细菌内毒素和可从医疗器械中渗出的化学物质（例如，材料介导的热原）引起的发热反应风险。

建议：为了解决与存在细菌内毒素相关的风险，粥样斑块旋切术器械应遵循FDA指南“无菌器械上市前通知（510(k)）申请中无菌信息的申请和审核”中的建议，满足热原限值标准。您还应遵循"行业指南 - 热原和内毒素试验：问答。”10中的建议。为了解决与材料介导的内毒素相关的风险，应遵循FDA指南“国际标准ISO-10993-1的使用，’医疗器械生物学评价第1部分：评价和试验。"11中的建议。

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

6<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions->[management-cvbersecurity-medical-devices-0](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions-management-cybersecurity-medical-devices-0)

7 [https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical- devices](https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical-%20devices)

8<https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/cvbersecurity-networked-medical-> [devices-containing-shelf-ots-software](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices-containing-shelf-ots-software)

9<https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-and-pre->[market-submission-recommendations-interoperable-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-and-pre-market-submission-recommendations-interoperable-medical-devices)

10 [https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industrv-pvrogen- and-endotoxins-testing-questions-and-answers](https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industrv-pvrogen-%20and-endotoxins-testing-questions-and-answers)

11<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso->[10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)

外周动脉粥样斑块旋切术器械应标记为“非热原”，因为它们与循环血液直接接触。建议说明细菌内毒素和物质介导的热原性。与心血管系统接触的器械应符合FDA指南《无菌器械上市前通知（510(k)）申请中无菌信息的申请和审核》12中讨论的热原限值标准。

J. 非临床性能试验

（5）工程部

b.模拟使用试验

意义：在模拟使用模型中使用该器械，结合其他介入器械（视情况而定），可以提供比单独的实验室性能试验更多的关于其性能的临床相关信息。此外，当按照预期或根据推荐使用说明（包括准备、递送、使用、收回和拆卸技术）使用时，器械应安全可靠地运行。未能按预期运行可能会导致手术时间延长、器械损坏或患者受伤。

建议：在模拟使用试验期间，应评价以下属性：

* 当与适用的辅助器械（如导管、引导导管、栓塞保护器械）结合使用时，器械的完整性和性能不受影响。
* 该器械可通过预定穿刺点（如股动脉穿刺点）递送，而不会造成血管损伤。
* 该器械与预期和贵公司器械一起使用的材料和附件（例如，导丝、鞘管）兼容。
* 该器械在使用前可适当准备。
* 该器械能够顺利跟踪迂回路径和病变，以证明其易用性。该器械应具有适当的灵活性，以在不扭结或损坏的情况下穿过模拟使用模型（带斑块）。
* 该器械（例如，远端组件、导管管体、切割组件）能够在递送前、使用期间（通过预期转速和功能模式所实现的标识转速下）以及撤回期间保持结构完整性。
* 导管远端组件（如导管尖端）可在预期的临床周期数下承受对斑块的持续冲击，这可以通过适当的视觉评估来证明。如果您的远端组件也用作冲洗工具，则应确定远端组件可承受的组织切除周期数。还应评估导管是否存在可能的远端组件脱离。

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

12<https://www.fda.gov/regulatorv-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility->[information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled)

* 器械应在适当的成像制导下可视化。您应在试验前后说明器械的任何变更（例如缺陷、扭结、碎片）。
* 如果贵公司器械包含涂层，本机构建议提供足够放大的图像，以充分表征涂层覆盖范围和潜在缺陷。除了标准目视检查（如2.5X）外，还请在更高的放大倍数（如40-500X）下进行涂层检查，以清楚地识别和表征涂层中的任何缺陷。应分析涂层的任何变化（例如，均匀性降低、分层、裂纹）。请参考**错误**章节！**未找到参考来源**。更多详细信息。
* 如果贵公司器械包含软件，本机构建议在模拟使用试验期间验证软件组件的使用。请参见上文C章节。

l. 清除和收集碎片

意义：碎片清除不充分可能导致碎片堆积，从而导致器械故障和/或碎片栓塞。

建议：如果适用，建议通过定量和/或定性方法评估疾病模型（即台架模型、动物模型或尸体模型）中切除机制的有效性。

o. 轨道试验

意义：对于循轨式斑块旋切术系统，最大循轨式直径取决于斑块硬度、旋转部件直径、转速（rpm）和通过病灶的次数。速度不足可能导致器械故障、治疗时间延长和/或血管损伤。

建议：本机构建议在包含斑块模型的模拟使用模型中以标签中指定的速度进行轨道试验。此外，本机构建议为验收标准提供临床/科学依据，并证明在您指定的器械预期运行时间内以预定速度创建的轨道不会造成血管损伤。此外，建议在器械使用说明书（IFU）中包含轨道性能数据（例如，描述每个器械尺寸和速度的典型轨道直径与运行持续时间（在模拟损伤中测量）的参考图）。

r. 颗粒物评价

重要性：在临床使用期间，器械产生的微粒可能会导致严重的不良事件。如果您的涂层完整性评价发现了可能引起其他临床问题的涂层缺陷，则可能需要进行颗粒评价以解决潜在的安全性问题。

建议：如果器械有涂层，为了准确说明器械使用过程中产生的微粒，应在模拟使用后对微粒进行表征并解释数据。

供试品

建议对经过所有制造过程（包括灭菌）的成品进行所有试验。您应为每个试验的样本量提供科学依据或统计学依据。本机构建议实施抽样计划，以检查多批次产品（≥3）来评估批次间和批次内的可变性。您应对申报的整个产品矩阵的极值和适当的中间尺寸进行试验。

试验方法

建议评估整个粥样斑块旋切术器械产生的微粒，包括预期在临床过程中使用的辅助器械。导管应通过弯曲路径夹具进行跟踪（如上文J(4)模拟使用模型和J(5) b模拟使用试验部分所述）。当递送至相关部位时，器械应与血管模型直接接触，而无需在器械与血管模型之间使用其他涂层、润滑剂、鞘管或保护层。为确保测量可能进入血流的微粒总数，导管插入试验夹具中的程度应和其在临床使用中的插入程度相同。

建议在模拟血液流动的连续流动条件下，使用经验证的方法（例如，光线遮蔽、光线折射）对每次评估时产生的微粒数量进行量化，并通过大小和数量进行表征。具体而言，本机构建议报告以下尺寸范围内的颗粒物总数：≥ 10 μm，≥ 25 μm，并且处于最大尺寸时，确认产生≥ 75%的回收率。至少，最大尺寸应≥ 50 μm。

还应采取适当的预防措施，以确保在微粒计数和尺寸确定过程中使微粒悬浮，从而最大限度地减少聚集和试验系统中的其他假象。建议测量模拟使用器械过程中产生的微粒数全部数量和大小。建议在最坏的使用条件下进行微粒评估。例如，对于预期用于ISR的器械，本机构建议评价颗粒物的数量和尺寸，这些颗粒物产生于跟踪器械通过弯曲路径夹具并将器械放置在模拟血管中的支架内。

方法确认

您应该描述并验证粒子计数和大小测量方法。建议在试验设置中引入已知数量的各种大小的微粒，并量化回收的微粒数量。回收的微粒数应接近人为引入系统的微粒数。对于要验证的系统，应证明≥ 10 μm和≥ 25 μm的尺寸范围具有≥ 90%的回收率。

您应提供临床论述，解释微粒评估结果和相关涂层完整性评估结果不会引起任何安全问题的原因。如果微粒评估呈现出安全问题，则化学表征可能适合于确定微粒来源。

