

## CBER 的医疗器械审评

### 幻灯片 1

本演示文稿将对生物制品评价与研究中心（CBER）开展的“医疗器械审评”进行讨论。

### 幻灯片 2

本演示文稿将涉及一些医疗器械术语、CBER 医疗器械审评、医疗器械的监管法律及其审评简介、医疗器械分类以及批准后问题的报告。

### 幻灯片 3

“医疗器械”这一术语源自于《食品、药品和化妆品法》（FD&C 法案）第 201 (h) 条。幻灯片 3、4 和 5 列出了相关文字，以供参考。

### 幻灯片 4

除了幻灯片 3 中列出的条目之外，医疗器械还必须符合本幻灯片中给出的定义。

### 幻灯片 5

幻灯片 5 继续介绍了这一定义。

### 幻灯片 6

我们在此对该法的条款进行解读，作为器械的简单英语定义。器械可以是仪器、仪表、工具、机器、装置、植入物、体外试剂或其他类似或相关的物件。器械包括任何组件、零件或配件。

### 幻灯片 7

然而更重要的是，器械必须旨在用于诊断疾病或其他病症，或者用于治愈、减轻、治疗或预防人类疾病或其他动物疾病。

### 幻灯片 8

体外试剂是医疗器械定义中的特殊部分，因为其为 CBER 医疗器械审评范围内的最大产品类别之一。体外诊断产品是用于诊断疾病或其他病症的试剂、仪器和系统。但请注意，这一定义还有或者包括确定健康状况的意思。其不一定是诊断疾病，而仅仅是确认你的健康状况。或是其可用于减轻、治疗或预防疾病或其后遗症。

任何用于采集、制备和检验人体样本的物品也被视为体外诊断产品。如前所述，根据《FD&C法》，这些产品应作为医疗器械进行监管，而且它们还可能是《公共卫生服务法》(PHS法)第351条涵盖的生物制品。标题为“美国食品药品监督管理局的血液和血液成分监管”演示文稿谈及了《公共卫生服务法》的产品许可。实际上某些医疗器械也属于生物制品，故而也需要取得许可证。

### 幻灯片 9

以下给出了体外试剂的简单英语定义。体外试剂是指用于收集、制备或检验人体样本的产品。同样地，它们也可能属于生物制品。

### 幻灯片 10

另一可能有用的定义则是生产商的定义。关于医疗器械制造的适用法规，请参见《联邦法规》第800部分。该章节列出了一长串的定义，其中之一便是生产商的定义。

生产商是指通过化学、物理、生物或其他程序制造、制备、增殖、复合、组装或加工器械的任何人。你会注意到生产商的定义相当宽泛。其可以包括涉及某一特定器械制造过程的多个人。

### 幻灯片 11

生产商也可以是为促成从原产地分销器械，重新包装或以其他方式改变器械的容器、包装材料或标签的人。这经常会出现于下述情况中：生产商生产一种产品，并且清楚他们会将产品提供给一家或多家经销商，让这些经销商在产品贴上标签，或者为他们贴上标签，然后再进行分销。

该定义还包括为另一方制造的器械制定标准以便随后由自己进行分销的人。关于这一定义，其中一种最常见的适用领域就是作为医疗器械的软件的监管。在许多情况下，标准制定者也被视为生产商，因为标准制定者会告诉软件专家他所需要的软件功能。

生产商也可以是制造下述部件或配件的人：这些部件或配件为随时可以使用的器械，并且旨在按原状进行商业销售和使用，或者由持有执照的从业者或其他具有相关资质的人员进行处理以满足特定患者的需求。一种常见的情况是那些已包装完毕，并准备分销给其他人进行灭菌和重新贴标，或进行灭菌并使用的外科手术器械。即使其制造并未完成，在技术上仍具备可供使用的能力。这一定义包括了以生产商身份生产器械的人。生产商定义还包括外国生产商在美国的代理人或组织。

### 幻灯片 12

这是一份协助FDA发布法规的原始资料长串清单。首先是1912年的《公共卫生服务法》。这在医疗器械演示文稿中有所提及，因为这就是CBER对体外诊断(IVD)产品进行许可的原因。这些产品出现在20世纪40年代初，而《公共卫生服务法》是于1912年颁布的。因此，《公共卫生服务法》的确涵盖了那些于20世纪40年代初生产的体外诊断试剂。

《食品、药品和化妆品法》于1938年出台，但当时并未将医疗器械列为监管产品。1976年5月28日的《医疗器械修正案》是对《食品、药品和化妆品法》的修订，从而实际上将医疗器械纳入了FDA的监管范围。

1990年的《安全医疗器械法》进一步阐释了该修正案，并要求器械必须安全。

1992年的医疗器械修正案对此进行了进一步修订。

1996年颁布了《美国食品药品监督管理局出口改革及促进法》。《1997年美国食品药品监督管理局现代化法》带来了一些变化，旨在让审评过程对行业更加顺畅和透明。

《2002年医疗器械用户收费与现代化法》允许FDA向用户收取费用，以便为聘用和培训审评人员提供支持，并促进医疗器械的审评。

“FDA对美国血液和血液成分的监管”演示文稿提到了《2007年食品药品监督管理局修正案》(也称为FDAAA)。与该修正案对药物和生物制品带来的影响相比，医疗器械受到的影响较小，但在某些方面也影响了FDA的工作开展方式。

### 幻灯片 13

其他的演示文稿指出，法律或法案与法规之间存在差异。关于已颁布的允许 FDA 开展医疗器械监管的法规，请参见《美国联邦法规》第 800 部分。取得许可的体外诊断产品属于生物制品，第 600 部分还有其他的规定。幻灯片上给出了这些法规的网站链接。

### 幻灯片 14

现在，让我们来看看 CBER 为何需要审查器械。如上所述，用于血液分型的试剂很早就已广泛投入使用。在 20 世纪 40 年代，许多这样的产品作为生物制品得到许可，其原因有二。

首先，因为它们是一种含有抗体的产品，因此它们符合生物制品的定义。

其次，它们还被用来检测另一种获得许可的产品，即血液和血液成分。因此，从历史上来看，自上个世纪 40 年代初起，就已经开始对需要获得许可的体外诊断产品进行审评。

### 幻灯片 15

但是，随着情况愈发复杂，越来越多的产品被划归为器械，并且人们也越来越关注这些产品的使用场所以及使用目的。

1991 年，CBER 与医疗器械和辐射健康中心（CDRH）达成了一项名为“跨中心协议”的协议。

您可以通过上一张幻灯片中的链接在 FDA 网站上找到该文件。

该文件称，FDA 已选定 CBER 为领导中心，负责监管某些用于或适用于采集、加工、测试、储存或管理生物制品的医疗器械以确保其安全性和有效性。

CBER 将行使《公共卫生服务法》和《食品、药品和化妆品法》赋予的权力以及任何其他授予给 CBER 的权力，其中《公共卫生服务法》允许 FDA 对器械采取许可制度。

### 幻灯片 16

《跨中心协议》以不同的方式在不同的时间重申了这一概念，力图说明他们当时认为可能会出现问题的领域。因此，该协议接着表明，CBER 对那些与血液和血液成分相关的医疗器械负有主要责任。这也是 CBER 有权监管那些用于检测血液和血液成分的任何产品的由来。您将会注意到，该协议详细说明了与血库操作规范和其他过程检测程序相关的筛查或确证性临床实验室检测。

### 幻灯片 17

该协议涉及了依据《公共卫生服务法》特许的两种不同试剂组：免疫血液学试剂（包括血型试剂、试剂红细胞和抗人球蛋白），以及血源性病原体检测试剂。

血源性病原体检测试剂名单并不完整，在签署该协议时，该名单包含了 HIV 1 和 HIV 2、艾滋病病毒抗原、乙肝病毒表面抗原、乙型肝炎病毒核心抗原、丙型肝炎病毒以及人类嗜 T 细胞病毒 I 型和 II 型。随着新的血源性病原体被发现，CBER 还要按照需要批准的生物制品来审评这些病原体检测试剂。

### 幻灯片 18

该协议还规定，CBER 还需要负责监管所有用于艾滋病病毒和所有其他逆转录病毒的体外检测试剂，其中包括那些与血库操作不相关的诊断检测试剂。这一部分有些不同于寻常，因为通常情况下，如果一种器械用于诊断检测或与血库无关的用途，则通常会由 CDRH 进行审评。然而这是一种例外情况，所有用于艾滋病病毒和其他逆转录病毒的医疗器械都需要在 CBER 进行审评。这就是为何一些用于预测哪些药物对特定的艾滋病病毒变种病毒、特定的患者有效的医疗器械需要由 CBER 监管的原因。

标题为“血液筛查体外诊断”的演示文稿提及了这些器械。

这些器械包括但不限于采集装置、样本容器、检测试剂盒组件或支护材料，以及用于或适用于灭活这些病毒的设备。迄今为止，这些病毒灭活产品还不是很多，但是，如果开发出任何新产品，则会由 CBER 进行监管。

## 幻灯片 19

尽管该协议中并没有专门提及，但生物制品一词的确包括细胞、组织与基因疗法办公室（OCTGT）以及疫苗研究与审评办公室（OVRP）监管的产品。

其中有些作为器械进行审评，要么由 OCTGT 单独审评，要么同血液研究与审评办公室（OBRR）联合审评。这些包括用于检测尸体样本的 IVD 产品，用于采集干细胞的袋子，用于处理外周血造血干细胞的器械，这只是其中的几个例子。

## 幻灯片 20

CBER 审评的一些具体器械包括用于采集和处理输血用血液或进一步制造用血液的单采机、某些血液过滤器、血液冷藏箱（尽管实际上可免于向 FDA 提交材料却仍需接受监管）、骨髓采集和输送包、血液加热器、血浆解冻器和干细胞浓缩器。

有意思的是，输血器并不由 CBER 审评，这很可能是因为其被认为是用于患者的物件。因此，CDRH 负责对输血器进行审评。此外，CDRH 还负责审查治疗器械，例如，透析机和术中回收式自体输血设备则是由 CDRH 而非 CBER 进行审查。

## 幻灯片 21

CBER 还负责审评其他一些试剂。这些试剂用于加工需要许可的生物制品和类似产品。包括凝集素、保护素、牛血清白蛋白和增效剂。

OBRR 负责审评用于测定组织类型的白细胞分型血清或其他类型的 HLA 试剂盒，其主要原因是它们曾一度被用于测定血小板和白细胞输注物的相容性。

CBER 还负责审评与需要许可的生物试剂或体外检测试剂结合使用的质量保证试剂。

## 幻灯片 22

CBER 参与审评的其他试剂包括附有单独血库声明的临床实验室器械。通常，生产商会开发出一种用于诊断领域的产品，但当该病原体成为输血的关注问题时，他们会研究该产品，以确定其是否能够在献血检测方面发挥作用。因此，有时某一产品在某一时间内会声称用于诊断，而之后生产商会希望增加一份该产品能够用于献血检测的声明。

采供血机构的数据管理软件程序“采供血机构计算机软件”（简称 BECS），由 CBER 负责进行审评，其原因是其在防止放行不合适的血液单位方面具有不可或缺的作用。在许多国家，这种类型的软件并不属于医疗产品，但在美国，人们认为其符合器械的定义。所以，CBER 按此对其进行监管。

剂量计和热指示器通常首先用于临床实践。随着血液照射逐渐流行，CBER 开始监管用于血液处理的剂量计和热指示器。

CDRH 还负责审查微波炉，因为它们会产生辐射。然而，如果微波炉是为解冻血液制品而上市销售的，那么 CBER 也会参与审评。

### 幻灯片 23

由于 CBER 同时监管治疗产品以及那些对其进行检测的器械,这就造成了一些独特的情况。在许多情况下,体外检测的结果对于确保生物治疗产品的安全性和有效性至关重要,例如血液成分和衍生物,通过临时延期和随后的重新登记或永久延期以及问询来管理献血者(如有必要)。FDA 还面临着必须对新发传染性病原体快速作出响应的问题,其中一些最近才进入 FDA 关注名单的病原体包括 TSE(可传染性海绵状脑病)、西尼罗病毒、传染性非典型肺炎、大流行性流感、猴痘和南美锥虫病。这一名单一直都在变化。

如果在这些产品放行分销后,召回了用于检测的体外试剂,CBER 则必须评估是否还应当召回那些采用了此类体外试剂进行检测的产品。CBER 还必须根据体外检测的结果来决定是否或者何时应当拒绝献血者献血,以保护血液供应。

随着新发传染性病原体的出现,CBER 需要快速做出反应,以确定这些病原体是否能够通过血液传播。

### 幻灯片 24

有人会问,CBER 与 CDRH 在器械审评上是否有差异。其关键的区别在于,从体外诊断而言,CDRH 审评的大多数产品都是用于检测或诊断表现出疾病迹象和体征的患者身体内的疾病,而那些由 CBER 审评的器械则用于检测那些想要献血的正常健康成年人。他们可能并没有疾病的迹象或症状,但他们可能携带某种疾病。因此在这些情况下,检测的人群有所不同。

一般来说,当你对健康的人进行检测,寻找那些可能患病但处于初期阶段的个体时,你通常需要更多的临床试验样本来确保研究的统计学意义。

### 幻灯片 25

让我们简单讲一下关于进入市场的途径:一些器械可以免于 FDA 的上市前审评。那些非豁免器械,则通过一些途径向 FDA 申请上市。一种是上市前通告,即 510(k)。另一种是上市前批准(即 PMA)

重大风险器械(II类或 III类),在分销前需要得到研究器械豁免。

产品可以通过产品开发协议(PDP)进入市场。同时还有人道主义器械豁免(HDE),其类似于孤儿药的情况。其他还有分析物特异性试剂(ASR)。这些是实验室用于开发自己内部检测的单一实体。在这种情况下,CBER 将会要求申请生物制品许可证(BLA)。

CBER 负责审查两类器械。其中一些可免于提交研究型新药申请(IND),还有一些为免疫血液学试剂。其主要原因是即使在临床试验中出现不一致的结果,也不会对提供血样的人造成重大影响。而对于病毒标志物检测,如果一次检测得出了阴性结果,而另一次检测却给出了阳性结果,那么就必须采用一套有意义的决策过程来确定这个人究竟发生了什么(如果需要告知他们是否患有疾病)。这些产品在提交 BLA 之前需要进行 IND 申请。

### 幻灯片 26

我们的流程是基于风险的。因此,我们采用了一套器械分类流程。该流程适用于那些既属于生物制品又按照风险被划归为三类(I类、II类和 III类)的器械。在这种情况下,I类风险最低。III类风险最高。

### 幻灯片 27

《食品、药品和化妆品法》以及《美国联邦法规》均对 I 类器械进行了说明。这些法规规定,对于 I 类器械,仅需一般控制就足以确保安全性和有效性。或者尚不清楚仅凭一般控制是否足够,但该器械不能支持生命、维持生命或者在防止损害人类健康方面具有重要意义。

这两个定义都提及了一般控制。因此,我们需要知道的是,一般控制包括场地注册,即生产商简单说明自己是谁、所在地址、产品登记(生产商向我们告知的其生产的所有产品)。生产商必须遵守质量体系法规,而该法规以前被称为良好生产制造规范。他们必须符合器械标签要求,如果适用,还必须提交 510(k)。该法案中还有其他控制规定。

### 幻灯片 28

大多数 I 类器械目前都豁免了上市前通告或 510 (k) 通告要求，除非其被指定为保留器械。保留器械仍然需要提交 510 (k)。大多数 I 类器械不受质量体系法规 (QSR) 的设计控制条款约束，但 QSR 的其他条款对其仍具约束力。幻灯片 29

I 类风险最低，因此也是监管最为宽松的类别。血库领域方面的一个常见例子是血型鉴定观察盒，这是一种用于在载玻片上观察血清学试验的盒子。

#### 幻灯片 30

该法案和《美国联邦法规》还对 II 类器械进行了描述。具体而言，仅凭一般控制不足以合理确保安全性和有效性，但有足够的信息来制定一些特殊控制措施。

#### 幻灯片 31

特殊控制可以包括性能标准。在某些情况下，FDA 已颁布了某些器械性能标准，并将其纳入联邦法规之中。特殊标签要求就是特殊控制的一种形式。最近，FDA 利用指南文件来传达那些应被视为特殊控制的措施。此外，其他可作为特殊控制采用的措施包括要求生产商进行患者登记、上市后监测以及 FDA 认为适当的其他措施。

在决定采取哪些其他措施来确保安全性和有效性时，还有一些自由选择的余地。你需要了解这一点，这些措施是对一般控制的补充，而不是予以替代。

#### 幻灯片 32

II 类器械通常为中等风险器械。它们可以是维持生命或支持生命的器材，有些可免于提交 510 (k) 申请。其中一种最常见的 II 类器械就是自动血型分析和抗体检测系统。这些器械并不属于豁免器械，因此仍需提交 510 (k) 申请。

#### 幻灯片 33

对于用户和生产商而言，510 (k) 流程可能是最难以完全掌握的流程。《食品、药品和化妆品法》第 510 (k) 节对其进行了描述，该流程旨在证明实质性等同或该器械在实质上的等效性。这意味着其与合法销售的同类型设备一样安全有效，并且考虑了预期用途、技术特性以及这些差异是否会引发安全性和有效性方面的新问题。

510 (k) 有一个 90 天的审评期，并且在审评方面有一些限制。这是一种文件评审。FDA 并没有见到这种产品。既无检查，也没有实际动手操作的检验。

#### 幻灯片 34

在 510 (k) 申请材料中，主要内容包括预期用途和使用说明、性能特点描述和标签，特别是药品说明书。法规并未要求对 510 (k) 中的医疗器械进行临床试验，但是如果 CBER 认为有此必要，则可以提出此要求。对于那些由 CBER 进行审评的器械，在大多数情况下，应当包含一些现场测试以及数据提交给 CBER。

#### 幻灯片 35

实质性等同是一种新的器械与一种已合法上市的器械的比较，后者被称为 predicate device (参考器械)。然而重要的是我们需要知道实质性等同不代表什么。这并不是说一种新器械与现已或曾经合法上市销售的器械完全相同，或代表 FDA 的认可。这仅仅是确定这些器械在其预期用途和性能上彼此非常相似。

#### 幻灯片 36

对于 III 类器械，没有足够的信息表明一般或特殊控制措施能够合理确保其安全性和有效性，并且该器械可用于维持生命、支持生命或在防止损害人类健康方面具有重要意义，或者其可能存在潜在的不合理的疾病或伤害风险。

#### 幻灯片 37

在这种情况下，递交的材料为上市前许可申请。这是一项为确保器械的安全性和有效性而进行科学监管审评的申请。

#### 幻灯片 38

如前所述，III 类器械属于高风险器械。这一类别的管制最为严格，而且一般控制措施仍适用于这些器械。III 类器械的一个例子是电磁血液和血浆加温装置。

#### 幻灯片 39

《食品、药品和化妆品法》第 515 条规定了 PMA 流程。只有在安全性和有效性得到合理保证以及基于有效科学证据的情况下，PMA 才会得到批准。

该流程有一个 180 天的审评期，而 510 (k) 有一个 90 天的审评期。审查的局限性在于，在大多数情况下，这些都是新设备，因此并没有太多的历史资料。同样地，CBER 也没有实际见到这一器械。

#### 幻灯片 40

PMA 申请材料的主要内容包括预期用途和使用说明、性能特征、描述、标签以及临床或现场试验数据。而且在这种情况下，有机会开展批准前检查。

#### 幻灯片 41

“美国食品药品监督管理局对血液和血液成分的监管”演示文稿中已包含了 BLA 流程。如前所述，一些 IVD 在 20 世纪 40 年代初就已获得许可。《公共卫生服务法》对 BLA 进行了描述，人们寻求的是产品安全、纯净和有效。一个标准的 BLA 申请审评期为 10 个月。如果确定该产品足够重要并且应当进行优先评审，则会在 6 个月内完成这些工作。

在所提及的演示文稿中还提到了补充申请，这一工作的大多数是对现有 BLA 的补充。补充申请的类型决定了审查的时间范围；其可能在 4 到 10 个月之间。

#### 幻灯片 42

提交材料的主要内容与 PMA 非常相似：预期用途和使用说明、性能特征、标签、临床或现场试验数据。在这种情况下，如果其为 IVD，CBER 则会获得合规批次。CBER 会得到样品实物以及生产商所做测试的总结。

CBER 有机会对这些试剂进行同样的测试，以观察是否得到与生产商相同的结果。同样地，CBER 可以进行许可前或批准前检查。

### 幻灯片 43

医疗器械的批准要求大体相似，但并非所有医疗器械都相同。对于 510 (k) 和 PMA 产品，主要要求其向 FDA 报告任何纠正和移除行动，并提交医疗器械报告。

对于特许 IVD，可以从生产商那里获得更多资料信息。同样地，他们需要提交纠正和移除报告，以及医疗器械报告。由于它们属于特许产品，因此也可能需要提交生物制品偏差报告。

#### 幻灯片 44

医疗器械报告与医疗器械的使用明确相关，医疗器械失效可能导致不良事件，即死亡或严重伤害。在所有情况下，至少应当将医疗器械失效作为怀疑点。

#### 幻灯片 45

医疗器械报告（MDR）是规定提交的报告。必须尽快向 FDA 报告，但最迟不得超过在获知情况后 10 天。《美国联邦法规》对“获知”一词进行了定义（请参见幻灯片中的引用内容），生产商可以通过多种途径获知他们的器械涉及了需要进行医疗器械报告的失效。

#### 幻灯片 46

医疗器械报告通过 FDA 的 MedWatch 进行。幻灯片中列出了这一网站。MedWatch 是 FDA 的不良事件报告系统。生产商可以通过 MedWatch 提交医疗器械报告。

对于其他人（如医生和使用者）而言，报告属于自愿行为，但生产商必须提交报道。

#### 幻灯片 47

这张幻灯片详细列出了必须报告或可以自愿报告的其他组织。

使用单位必须对此进行报告。卫生专业人员和消费者可以自愿报告。

#### 幻灯片 48

有人可能会问，为什么 FDA 要收集有关这些报告的信息，以及 FDA 如何处理这些信息？

FDA 这样做是为了收集与这些安全报道相关的质量信息，促进信息收集的一致性，以及形成一种收集相似类型信息的常规形式。这有助于加快 FDA 对关键安全信息的审查，并且有助于加强 FDA 对人用药物、器械和生物制品的安全性进行监测的能力，以及让其能够保护和促进公众健康。

利用这些报告，FDA 可以发现特定器械类型或特定器械生产商的相关趋势，并进行干预以防止今后出现问题。

#### 幻灯片 49

在采集献血者血液的过程中用到了许多医疗器械。

如果在采血或输血过程中出现不良事件，FDA 可以进行趋势分析，以确定这些趋势是否能够帮助 FDA 采取适当措施保护血液供应。趋势分析还有助于 FDA 确定科学和监管的政策是否有效，或者是否需要修订。其有助于确保输注患者的血液和血液成分的安全性、纯度和效力，因为被审查的器械与输血相关。此外，还有助于发现采血用产品的缺陷。

## 幻灯片 50

如需更多信息，请参见此幻灯片给出的 CBER 监管范围内的器械信息链接和 CDRH 器械建议网站链接。

## 幻灯片 51

“CBER 的医疗器械审评”演示文稿到此结束。

我们在此感谢那些为此演示文稿的编制工作做出贡献的人。谢谢各位。