**预期治疗性改善2型糖尿病患者血糖控制的特定医疗器械的可行性和早期可行性临床研究**

**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***

**本指南草案文件仅供征求意见使用。**

**文件发布日期：2021年5月20日。**

应在《联邦公报》发布指南草案有效性通知后60天内提交关于本文件草案的意见和建议。电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852）。所有意见均应注明《联邦公报》发布的可及性通知中列出的备案文件编号。

如对本文件有任何疑问，请联系OHT3:胃肠、妇产科、综合医院和泌尿外科器械办公室/DHT3A：肾脏、胃肠道、肥胖和移植器械部，电话为（301）796-7030。

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

**前言**

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。贵司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。请在申请中提供文件编号19045和完整的指南标题。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97322429)

[II. 背景 1](#_Toc97322430)

[III. 范围 2](#_Toc97322431)

[IV. 临床研究建议 3](#_Toc97322432)

[A. 目的/目标 4](#_Toc97322433)

[B. 研究设计和样本量 4](#_Toc97322434)

[C. 研究持续时间和随访计划 5](#_Toc97322435)

[D. 纳入/排除标准 6](#_Toc97322436)

[E. 患者人口统计学 8](#_Toc97322437)

[F. 治疗参数/方案（包括术后方案） 9](#_Toc97322438)

[G．安全终点和数据 10](#_Toc97322439)

[H．有效性终点和数据 11](#_Toc97322440)

[I. 统计分析注意事项 12](#_Toc97322441)

**预期治疗性改善2型糖尿病患者血糖控制的特定医疗器械的可行性和早期可行性临床研究**

**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. 引言**

本指南文件草案旨在为某些治疗改善2型糖尿病（T2DM）患者血糖控制的医疗器械的可行性和早期可行性临床研究提供建议。该医疗器械旨在治疗性地降低T2DM患者的糖化血红蛋白（HbA1c），而与药物（例如胰岛素）的输送无关。

除非合同中明确规定，否则本文件的内容不具有法律效力，不以任何方式约束公众。本文件仅用于向公众说明法律规定的现有要求。除非引用了具体的法规或法令要求，否则FDA指南文件（包括本指南）仅应该视为建议。FDA指南中使用的“*应该（should）*”一词是指建议或推荐，但不做要求。

**II. 背景**

2型糖尿病（T2DM）是一种以高血糖、胰岛素抵抗和胰岛素相对缺乏为特征的代谢疾病。2020年，据估计美国10.5%的人口（约3420万美国人）患有糖尿病，而T2DM占所有糖尿病病例的90%至95%。[[1]](#footnote-1)

由于T2DM在美国流行，许多医疗器械制造商和研究人员寻求开发旨在改善T2DM患者血糖控制的治疗性医疗器械。虽然存在几种合法销售的医疗器械可以帮助患者管理T2DM，包括旨在测量或监测血糖（例如血糖监测仪、持续葡萄糖监测仪）或胰岛素给药和输注（例如胰岛素笔、泵、注射器）的医疗器械，但目前在美国没有合法销售的旨在通过治疗改善T2DM患者血糖控制的医疗器械。

近年来，旨在改善T2DM患者血糖控制的医疗器械已成为越来越受关注的领域，制造商已请求FDA对于该类医疗器械的可行性和早期可行性临床研究[[2]](#footnote-2)提供反馈。本指南代表了FDA关于该医疗器械的可行性和早期可行性临床研究的初步想法。随着更多信息的出现，FDA的建议可能会发生变化。

在启动关键临床研究或收到有关可行性研究设计的更多反馈之前，FDA鼓励制造商提交预申报资料，以获得有关本指南范围内旨在治疗性改善T2DM患者血糖控制的医疗器械临床研究的详细反馈。有关预申报资料的更多信息，请参见指南“医疗器械申报资料的反馈和会议请求：Q-SUBMISSION方案。”[[3]](#footnote-3)

**III. 范围**

本指南文件的范围仅限于旨在治疗性改善T2DM患者血糖控制的医疗器械的可行性和早期可行性临床研究的设计。此类医疗器械包括但不限于神经刺激器，以及模拟或导致类似于腹腔镜胃绕道外科手术的解剖学变化、改变小肠的解剖学和/或生理学或操纵交感神经系统的器械。

测量或监测血糖、胰岛素给药或输注、胰岛素剂量计算或可独立作为医疗器械的软件（SaMD）以改善T2DM患者血糖控制的医疗器械的临床研究均不在本指南文件的范围内。

**IV. 临床研究建议**

我们建议贵司进行临床研究，以确定旨在改善T2DM患者血糖控制的任何新型医疗器械的可行性和安全性，以支持启动进一步的临床研究（例如，额外的可行性或关键性）。

在美国进行的研究通常应根据21 CFR 812临床试验用器械豁免（IDE）进行。我们一般认为本指南文件所涉及的医疗器械属于符合21 CFR 812部分所有要求的重大风险医疗器械。参见FDA题为“重大风险和非重大风险医疗器械研究”的指南[[4]](#footnote-4)。除了21 CFR 812的要求外，在美国进行的此类医疗器械试验的申办者必须遵守管理机构审查委员会（21 CFR 56）和知情同意（21 CFR 50）的适用法规。

当此类医疗器械在美国境外进行临床研究的数据提交给FDA时，21 CFR 812.28的要求可能适用。[[5]](#footnote-5)21 CFR 812.28概述了FDA接受在美国境外进行的临床研究数据支持上市前申报的条件。有关更多信息，请参见FDA指南“接受临床数据以支持医疗器械申请和注册递交：常见问题。”[[6]](#footnote-6)

下文总结了旨在改善T2DM患者血糖控制的医疗器械可行性和早期可行性临床研究的具体建议。这些对研究的建议反映了FDA目前关于旨在通过治疗性改善T2DM患者血糖控制的医疗器械的研究设计的想法。

在提供这些建议时，我们经常参考T2DM管理的临床实践指南。就本指南而言，术语“临床实践指南”统称为美国糖尿病协会（ADA）、[[7]](#footnote-7)美国临床内分泌医师协会（AACE）、[[8]](#footnote-8)和美国内分泌学院（ACE）的临床实践指南。[[9]](#footnote-9)FDA认为本指南中提供的建议与该临床实践指南中的建议一致。

**A. 目的/目标**

早期可行性研究的目的是在少数受试者（通常少于十（10）名初始受试者）中评估器械设计概念的初始临床安全性和器械功能，而该信息实际上无法通过额外的非临床评估得出或没有合适的非临床测试。对于很少或没有人的数据或未最终确定器械设计的新型医疗器械技术，我们建议贵司考虑是否适合进行早期临床研究。有关早期可行性研究的更多信息，请参见FDA指南“早期可行性医疗器械临床研究的临床试验用器械豁免（IDEs），包括特定人类首例（FIH）研究。”[[10]](#footnote-10)当与研究目的一致时，在设计早期可行性临床研究时应考虑本文件中提出的建议。

可行性临床研究的目的是收集初始安全性和有效性数据，以支持启动进一步的临床研究。FDA建议，主要终点应体现安全性（收集所有不良事件）和有效性。关于有效性，我们建议评估糖化血红蛋白（HbA1c），因为这是ADA临床实践指南推荐的一种广泛认可的血糖控制客观指标，也是并发症风险的替代指标。[[11]](#footnote-11)研究申办者也可收集其他有效的指标，以帮助进一步的器械研究。

**B. 研究设计和样本量**

贵司研究的样本量应考虑医疗器械研发阶段、基于类似医疗器械和相关疗法的医疗器械风险概况、动物或台架性能数据和/或支持任何预期收益的信息。如上所述，早期可行性研究通常招募少于十（10）名初始受试者。

旨在改善T2DM患者血糖控制的治疗性医疗器械的可行性和早期可行性临床研究应主要设计用于收集医疗器械的安全性数据。尽管该研究通常不足以从统计学上评估器械的有效性，但研究中应包括有效性终点，以获取有关血糖控制的初步临床证据。T2DM患者长期不佳的血糖控制，不仅意味着需要关注有效性不足；还意味着关注患者面临与血糖控制不佳相关并发症的重大安全问题（例如心血管并发症、神经病变、肾病、视网膜病变）的风险。

FDA建议尽可能控制可行性和早期可行性临床研究。FDA承认，早期可行性和一些可行性临床研究的设计不是基于成功标准的正式假设检验；然而，治疗和对照受试者结果的描述性统计有助于支持医疗器械风险相比较预期收益可接受，并为后续和更大规模的临床研究提供理由。此外，对照组和/或导入期可澄清血糖控制的任何改善是由于医疗器械还是由于参与临床研究的影响，在该临床研究中受试者可能会得到更多的临床关注，更好地坚持服药，以及改变其他生活方式。血糖控制受患者饮食、运动和药物使用依从性等行为的影响很大，尤其是在短期内，其影响可能会混淆到临床研究的结果中。

**C. 研究持续时间和随访计划**

可行性研究和早期可行性研究均应设计为包含随访期，适应医疗器械使用带来的风险和预期收益。如果医疗器械在使用过程中需要进行外科手术、内窥镜检查或放射手术，和/或改变解剖结构，或对受试者带来高风险，FDA建议进行可行性研究，包括至少12个月的随访期，以评估医疗器械的安全性和有效性以及器械对血糖控制影响的持久性。

对于可行性研究和早期可行性研究，FDA建议如下：

• 如果医疗器械可能与T2DM或其他医疗状况（例如，改变药物的吸收）的并发治疗相互作用，评估和随访应监测此类相互作用。

• 临床研究方案应前瞻性地规定定期收集所有不良事件信息，并对已知的可能的医疗器械和治疗相关的不良事件进行额外的具体评估。

• 基线和随访评估应包括糖尿病学家或内分泌学家的评估。

• 临床研究方案应说明，受试者将被随访，直至与医疗器械和/或治疗相关的任何不良事件得到解决或稳定。

• 临床研究方案应包括“计划外”预约的说明和安排以应对不良事件的处置。

**D. 纳入/排除标准**

一般来说，对于疾病状态、健康状况和潜在合并症，上市前研究的人群应代表产品所针对的患者人群。然而，对于尚不清楚医疗器械安全性和治疗效果的可行性和早期可行性研究，根据医疗器械和/或医疗器械相关治疗带来的预期风险，如下所述的狭义患者群体可能更合适。

可行性和早期可行性临床研究考察改善2型糖尿病患者血糖控制潜力的共同考虑是满足患者治疗目标。本指南中引用的临床实践指南推荐目标HbA1c为<7%或8%，具体取决于患者的需要。基于复杂的病史、额外的低血糖风险和/或预期寿命缩短，一些患者可能具有更高的HbA1c目标；但根据器械和研究设计，这些患者可能不适合纳入可行性研究。申办者应证明其为可行性或早期可行性临床研究提出的纳入和排除标准的合理性。

我们建议，贵司考虑以下建议制订可行性和/或早期可行性临床研究方案的纳入/排除标准：

• 我们建议，该研究招募预期从护理升级中受益的受试者。治疗升级的阈值应与临床实践指南一致，并在临床上是合适的。如果考虑潜在的医疗器械和/或治疗相关风险后认为临床上合适，并结合研究的目标，我们建议纳入HbA1c>7%至8%的患者。

同样，招募时的最高HbA1c应达到进一步延迟非实验性护理水平时，给研究对象带来的风险大于其预期收益。我们建议可行性临床研究的上限以风险为基础，HbA1c不超过10%，因为这些患者在临床上通常被认为血糖失控，而非实验性治疗升级可能是对患者最有利的。[[12]](#footnote-12)

• 在评估临床研究的患者群体时，应仔细考虑医疗器械和/或医疗器械相关治疗对患者的预期收益和风险的平衡。例如，对于血糖控制良好的患者，尤其是那些服用最少药物的患者，参与研究可能没有预期益处；然而，患者却将面临研究增加的所有风险。此外，血糖控制良好的患者可能不能代表最终受益于医疗器械的患者。这可能会限制这些患者数据用以支持未来的临床研究时的效用。

因此，我们建议贵司在考虑基线糖尿病治疗制订临床研究纳入/排除标准时考虑以下建议：

o 如果医疗器械和/或医疗器械相关治疗导致解剖结构的改变和/或涉及植入物，或对受试者构成高风险，我们建议贵司限制招募那些服用至少两种非胰岛素糖尿病药物（一种是最大耐受剂量，另一种是最大剂量的一半）时未能达到治疗目标的患者。考虑到研究相关风险和之前收集的有效性数据，贵司应在IDE申请中提供可接受的基线药物管理的基本原理。

o 如果医疗器械和/或医疗器械相关程序不会导致解剖结构的改变或涉及植入物，则受试者在研究招募前未能使用其他糖尿病疗法达到治疗目标可能并不重要。贵司的IDE申请应清楚阐明与潜在研究风险相关的可接受基线药物管理的基本原理。

o 本指南文件中引用的临床实践指南建议对所有T2DM患者进行医学营养治疗。研究受试者在露在临床研究中的医疗器械相关风险之前，应该尝试通过生活方式的治疗性改变来达到血糖控制目标。

• 受试者应患有T2DM，但在最佳医疗管理下身体健康。对于T2DM相关的合并症，我们建议制订纳入/排除标准时考虑以下建议：

o 如果医疗器械和/或医疗器械相关治疗的并发症可能需要手术，身体状况可能不适合手术或全身麻醉的受试者应被排除在外。

o T2DM相关合并症一般应得到控制和处于稳定（如心血管疾病、高血压、血脂异常、肾病、视网膜病变、神经病变），纳入/排除标准应反映这一点。例如，我们建议受试者没有肾功能受损；因此，建议估算肾小球滤过率（eGFR）>60mL/min/1.73m2，因为这个数字是定义慢性肾脏疾病（CKD）的阈值，并与CKD并发症的较高风险相关。[[13]](#footnote-13)

o 甲状腺疾病和其他内分泌疾病会影响降低体重的能力并可能影响血糖控制。我们建议仅纳入内分泌疾病得到控制且稳定的患者。对于原发性甲状腺功能减退症患者，我们建议进行甲状腺功能测试以证明其得到充分控制，并且贵司提供可接受的促甲状腺激素（TSH）值范围作为研究纳入标准。

• 影响红细胞更新的因素可能导致HbA1c错误地变低或变高，并对临床研究有效性衡量的解释产生不利影响。方案中应考虑这一点。我们建议，贵司排除具有影响红细胞更新因素的受试者（例如，贫血、近期输血、预计在研究期间接受输血）。

• 纳入/排除标准应考虑到研究过程中可能提供预先确定的救援药物时相关的风险。

• 膳食补充剂或草药制剂可能对血糖控制、出血风险、引起不良事件和/或干扰实验室检测（如生物素）产生未知影响。因此，膳食补充剂的使用可能会影响研究结果的解释，临床研究方案应考虑这一点。理想情况下，这些物质不应该在研究过程中使用。

• 育龄女性受试者的尿液或血清妊娠试验应呈阴性（筛查来访和指数程序时），并同意在研究期间使用可靠的工具或激素避孕。

• 研究招募的受试者可能需要进行血糖监测，记录所有药物，并在随访时提供研究期间发生的任何症状或不良事件的详细信息。此外，与医疗器械相关的治疗可能涉及前期准备、疼痛和/或识别可能的不良事件，这些应传达给研究人员。因此，无论是独立还是在父母/监护人/护理伙伴的帮助下，研究受试者均应能够完成研究的要求。

• 纳入/排除标准应考虑到与此类药物使用相关的风险。

**E. 患者人口统计学**

贵司应描述可能影响研究结果的患者群体的特征，包括：

• 年龄、种族、民族；

• 性与性别；[[14]](#footnote-14)

• 体重指数（BMI）；以及

• T2DM疾病的状态（例如，HbA1c水平）。

有关医疗器械临床研究中年龄、种族、民族和性别特定数据的评估和报告的更多信息，请参见FDA指南“医疗器械临床研究中性别特定数据的评估”[[15]](#footnote-15)和“医疗器械临床研究中年龄、种族和民族特定数据的评估和报告”。[[16]](#footnote-16)

**F. 治疗参数/方案（包括术后方案）**

临床研究方案中应包括安全监测计划，以检测和管理低血糖或持续不受控制的高血糖和严重不良事件。该管理应是研究方案的组成部分，而不是委托给患者的初级护理提供者、内分泌提供者或紧急服务。制定安全监测计划时应考虑以下列表。根据贵司的医疗器械研究的具体情况，此列表可能并不详尽。

• 对于具有新技术和/或未定义风险特征的医疗器械，在临床研究方案中定义退出规则和/或限制患者入组率可能是合适的，以留出足够的时间明确并上报严重不良事件。退出规则应考虑临床前研究的结果以及与类似医疗器械和/或医疗器械相关治疗相关的不良事件。对于具有初始临床安全性信息的医疗器械，进一步研究的退出规则应基于当前数据。

o 研究退出规则应基于不良事件的类型和数量，这些不良事件将停止进一步的患者招募以保证安全性，直至可实施额外的改善措施。

o 临床研究方案应包括基于个体安全性的个体患者退出规则。制定计划，以暂停或停止治疗并移除所有或部分植入的医疗器械，这对患者的短期和长期安全是适合的。出现研究相关不良事件的患者应随访至研究结束、不良事件缓解或不良事件稳定（以时间较长的为准）。

• 治疗/干预的主要目标是改善血糖控制，应保护受试者免于长期高血糖。因此，为了患者的安全，临床研究方案中应包含一项针对那些血糖无法得到控制（即HbA1c水平不达标）的药物管理计划。我们建议至少每三个月对患者进行一次评估，以考虑增加剂量和/或添加另一种糖尿病药物。如果在三个月内血糖指数没有改善，应考虑补救治疗。例如，如果HbA1c不小于8%，或间隔改善不大于0.5%，申办者可以考虑补救治疗。至少，如果受试者在六个月内未达到治疗目标或HbA1c<8%，则应再次考虑补救治疗。虽然8%的HbA1c高于大多数患者期望的HbA1c目标，但我们建议启动补救药物是将其限制在8%以内，以使医疗器械/治疗证明其潜在的治疗效果，同时保护受试者在短期内免受上时间高血糖的影响。在方案中应说明药物滴定和用于救援的方法，因为如果不作为研究变量加以控制，这也可能混淆研究结果。维持适当血糖控制的治疗方法也可能有助于防止受试者从研究中脱落。

• 临床研究方案应包括预先确定的受试者首选救援药物清单，以尽量减少研究变量。

我们建议贵司在IDE申请中说明将执行哪些评估以解决与内分泌病相关的风险。

临床实践指南建议对所有T2DM患者维持医学营养治疗。[[17]](#footnote-17),[[18]](#footnote-18)研究受试者应遵循研究规范的标准生活方式调整程序。

**G． 安全终点和数据**

FDA建议收集所有不良事件作为安全终点。在评估可行性研究的成功时，FDA将考虑不良事件的数量、事件的严重程度、医疗器械设计和患者人群。

为确保可靠收集安全性信息，不良事件应：

• 前瞻性收集，不考虑医疗器械或医疗器械治疗相关性；

• 使用预先指定的标准化标准加以界定；

• 根据标准不良事件分级系统（例如，不良事件的通用术语标准[[19]](#footnote-19)或手术并发症的Clavien-Dindo分类[[20]](#footnote-20)）对严重程度进行分级；

• 根据是否符合既定的严重不良事件定义进行分类；[[21]](#footnote-21)

• 评估处理状态；和

• 由独立的临床事件委员会裁定。[[22]](#footnote-22)

如果研究受试者在研究期间使用膳食补充剂或草药制剂，我们建议贵司记录此类使用情况，并且应在研究结果中讨论这些物质的使用情况。

**H． 有效性终点和数据**

FDA建议贵司在早期可行性和可行性临床研究中收集医疗器械有效性[[23]](#footnote-23)数据。我们建议贵司评估HbA1c的变化，因为这是公认的血糖控制客观指标。HbA1c降低表明T2DM治疗改善了血糖控制。

我们建议在临床研究方案中指定使用的HbA1c测定。HbA1c测定方法并不都具有相同的性能特征，有些方法比其他方法更准确。如有可能，我们建议使用国家糖化血红蛋白标准化计划（NGSP）认证的检测方法和/或基于实验室的HbA1c测量方法，该方法已经过准确性和精密度的充分验证。

因为补救药物可用于研究期间的受试者安全，所以也可以考虑将治疗组与平行对照组的受试者数量进行比较以达到目标血糖以支持有效性。FDA认为，达到目标血糖且降低糖尿病基线药物的能力是一项获益。FDA认为，目前持续葡萄糖监测（CGM）数据不够准确，无法测量血糖控制的主要有效性终点。然而，作为次要有效性终点数据，CGM可提供有关医疗器械有效性的有用信息。在考虑CGM系统在临床研究设计中的作用时，贵司应考虑其准确性和可靠性。

**I. 统计分析注意事项**

对于可行性和早期可行性临床研究，应使用意向治疗（ITT）方法分析安全性和有效性终点。应报告并证明缺失数据的程度。

如果贵司的研究包括对照组，则治疗组和对照组之间的安全性和有效性终点应进行描述性比较。

1. 疾病控制中心，《2020年国家糖尿病统计报告》：预计美国糖尿病及其负担，具体请访问网站[www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf](http://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf)。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 有关可行性研究和早期可行性研究之间区别的信息，请参见FDA指南“早期可行性医疗器械临床研究的临床试验用器械豁免（IDEs），包括某些人类首例（FIH）研究”，具体请访问网站<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>。 [↑](#footnote-ref-2)
3. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program> [↑](#footnote-ref-3)
4. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk-medical-device-studies>. [↑](#footnote-ref-4)
5. 这适用于在2019年2月21日或之后开始并提交以支持上市前提交的临床研究数据，包括IDE、上市前批准申请（PMAs）和510（k）。 [↑](#footnote-ref-5)
6. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acceptance-clinical-data-support-medical-device-applications-and-submissions-frequently-asked>. [↑](#footnote-ref-6)
7. 美国糖尿病协会。血糖治疗的药理学方法：糖尿病医疗标准-2020。糖尿病护理2020；43（增刊。1):S98–S110. [↑](#footnote-ref-7)
8. A. J. Garber等。(2019).“美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学院关于2型糖尿病综合管理算法的共识声明-2019年执行摘要。”内分泌实践。25(1):69-100. [↑](#footnote-ref-8)
9. Y. Handelsman等。(2015).“美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学院—制定糖尿病综合护理计划的临床实践指南—2015年。”内分泌实践。增刊第21篇第1条：1-87 [↑](#footnote-ref-9)
10. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including>. [↑](#footnote-ref-10)
11. Agiostratidou，Gina等。“标准化1型糖尿病HbA1c以外的有临床意义的结果指标：美国临床内分泌医师协会、美国糖尿病教育家协会、美国糖尿病协会、内分泌学会、JDRF国际、Leona M.和Harry B. Helmsley慈善信托基金、儿科内分泌学会和T1D Exchange的共识报告。”糖尿病护理40.12（2017）：1622-1630 [↑](#footnote-ref-11)
12. A. J. Garber等。(2019).“美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学院关于2型糖尿病综合管理算法的共识声明-2019年执行摘要。”内分泌实践。25(1):69-100. [↑](#footnote-ref-12)
13. 肾病：改善全球结果（KDIGO）CKD工作组。KDIGO 2012。慢性肾脏病评估和管理的临床实践指南。肾脏国际，增刊2013；3：1–150. [↑](#footnote-ref-13)
14. 由于性别符合疗法可能对胰岛素或其他激素产生影响，因此应注意一个人的性别认同可能与其性别不同的情况。 [↑](#footnote-ref-14)
15. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-sex-specific-data-medical-device-clinical-studies-guidance-industry-and-food-and-drug>. [↑](#footnote-ref-15)
16. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-and-reporting-age-race-and-ethnicity-specific-data-medical-device-clinical-studies>. [↑](#footnote-ref-16)
17. A. J. Garber等。(2019).“美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学院关于2型糖尿病综合管理算法的共识声明-2019年执行摘要。”内分泌实践。25(1):69-100. [↑](#footnote-ref-17)
18. Y. Handelsman等。(2015).“美国临床内分泌医师协会和美国内分泌学院—制定糖尿病综合护理计划的临床实践指南—2015年。”内分泌实践。增刊第21篇第1条：1-87 [↑](#footnote-ref-18)
19. 有关更多信息，请参见<https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm>。 [↑](#footnote-ref-19)
20. Dindo，D.,Demartines N.,Clavien P.A.（2004）。手术并发症的分类：一项在6336名患者队列中进行评估的新提案和调查结果。Ann Surg.240:205–213. [↑](#footnote-ref-20)
21. 就本指南而言，术语“严重不良事件”与FDA指南“确定医疗器械临床试验用器械豁免的利益—风险要考虑的因素”，具体请访问网站[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider -when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider%20-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device)。 [↑](#footnote-ref-21)
22. 有关更多信息，请参见“临床试验数据监测委员会的建立和运作”，具体请访问网站<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishment-and-operation-clinical-trial-data-monitoring-committees>。 [↑](#footnote-ref-22)
23. 对于这些医疗器械，FDA认为该器械在治疗上改善血糖控制的能力是主要的有效性衡量标准，也是其对受试者的预期益处的重要指标。因此，FDA建议可行性研究和早期可行性研究均包括收集有效性数据。 [↑](#footnote-ref-23)