**盐水、硅凝胶及其他乳房植入体**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2020年9月29日**

**文件初始发布日期：2006年11月17日**

如对本文件有任何疑问，请联系OHT4：外科和感染控制器械办公室/DHT4B：感染控制和整形外科器械部，电话：301-796-6970。

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

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至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，地址为5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2004-D-0124。下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。也可通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中注明文件编号1239和指南的完整标题。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc95489746)

[II. 背景 2](#_Toc95489747)

[A. 盐水填充型乳房植入体 2](#_Toc95489748)

[B. 硅凝胶填充型乳房植入体 3](#_Toc95489749)

[C. 其他乳房植入体 3](#_Toc95489750)

[III. 器械描述 4](#_Toc95489751)

[IV. 化学数据 5](#_Toc95489752)

[A. 一般信息 5](#_Toc95489753)

[B. 交联程度 5](#_Toc95489754)

[C. 可浸提物 6](#_Toc95489755)

[D. 挥发物 7](#_Toc95489756)

[E. 重金属 7](#_Toc95489757)

[F. 盐水填充物 7](#_Toc95489758)

[G. 硅凝胶填充物 8](#_Toc95489759)

[H. 其他填充物 - 聚合物 8](#_Toc95489760)

[I. 其他填充物 - 非聚合物 8](#_Toc95489761)

[V. 毒理学数据 9](#_Toc95489762)

[A. 一般信息 9](#_Toc95489763)

[B. 药代动力学研究 9](#_Toc95489764)

[C. 毒理学试验 10](#_Toc95489765)

[VI. 机械数据 11](#_Toc95489766)

[A. 一般信息 11](#_Toc95489767)

[B. 整体器械的疲劳断裂试验 12](#_Toc95489768)

[C. 瓣膜能力试验 13](#_Toc95489769)

[D. 粘聚性试验 13](#_Toc95489770)

[E. 渗出试验 14](#_Toc95489771)

[F. 其他乳房植入体的稳定性试验 15](#_Toc95489772)

[G. 货架有效期试验 15](#_Toc95489773)

[VII. 器械外植体分析 17](#_Toc95489774)

[A. 检索研究 17](#_Toc95489775)

[B. 表征器械失效的补充信息 18](#_Toc95489776)

[VIII. 核心研究临床数据 19](#_Toc95489777)

[A. 一般信息 19](#_Toc95489778)

[B. 患者统计 22](#_Toc95489779)

[C. 人口统计学和基线特征 23](#_Toc95489780)

[D. 安全性评估 - 并发症 24](#_Toc95489781)

[E. 安全性评估 - 破裂 27](#_Toc95489782)

[F. 安全性评估 - 结缔组织疾病（CTDs） 29](#_Toc95489783)

[G. 安全性评估 - 乳腺X射线摄影数据 32](#_Toc95489784)

[H. 有效性评估 32](#_Toc95489785)

[I. 其他统计学分析 34](#_Toc95489786)

[IX. 其他临床数据 35](#_Toc95489787)

[A. 说明破裂的补充临床资料 35](#_Toc95489788)

[B. 补充文献资料 36](#_Toc95489789)

[X. 标签 37](#_Toc95489790)

[A. 一般信息 37](#_Toc95489791)

[B. 医师标签 37](#_Toc95489792)

[C. 患者标签 39](#_Toc95489793)

[XI. 批准后要求 40](#_Toc95489794)

**盐水、硅凝胶及其他乳房植入体**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南的定稿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。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

本指南文件确定了FDA建议在乳房植入体上市前批准申请（PMA）中提出的器械描述、非临床、临床和标签信息。本指南文件对准备试验用器械豁免（IDE）申请也可能有用。本文件涉及用盐水、硅凝胶或其他填充物填充的隆乳或乳房再造用乳房植入体。本指南文件不涉及在上市前通知（510(k)）过程下接受审查的组织扩张器。

本指南文件是对FDA有关PMA和IDE申请的其他出版物的补充，不应理解为对这些文件的替代文件。有关申请的一般信息，请参见以下资源：

* PMA（CFR第21篇第814部分），<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-submissions/premarket-approval-pma>
* IDE（CFR第21篇第812部分），<https://www.fda.gov/medical-devices/how-study-and-market-your-device/investigational-device-exemption-ide>。

申请人负责制定临床方案并为其器械的安全性和有效性提供合理保证。

有关本文件中引用的现行版FDA认可标准，请参见[FDA认可共识标准数据库](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)。1有关在监管申请中使用共识标准的更多信息，请参见FDA指南《[在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)》。2

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

II. 背景

盐水填充型、硅凝胶填充型和其他乳房植入体可用于隆乳和/或乳房再造，其定义如下所示：

* 隆乳。隆乳包括增大乳房尺寸的初次隆乳手术，以及矫正或改善初始初次隆乳手术结果的修复手术（即修复性隆乳）。
* 乳房再造。乳房再造包括替代由于癌症或创伤而被移除的乳房组织，或由于严重的乳房异常而未能正常发育的乳房组织的初次再造。乳房再造也包括矫正或改善初始初次乳房再造手术结果的修复手术（即修复性再造）。

然而，正如本文以下所讨论的内容，本机构建议为初次隆乳、修复性隆乳、初次再造和修复性再造等各适应症亚组收集临床数据。

A. 盐水填充型乳房植入体

盐水填充型乳房植入体是由聚硅氧烷（如：聚二甲基硅氧烷与聚苯基硅氧烷）制作的硅橡胶外壳。它可在植入之前或之后用无菌等渗盐水将其充涨至预期大小。盐水填充型乳房植入体在外壳表面、形状、特征、体积和外壳厚度方面可能有所不同。用作填充材料的无菌盐水应遵循《美国药典》（USP）有关正常生理盐水（注射级）的标准，其浓度为0.15 M，pH值为7.2-7.4。

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

1 可登录以下网址获取：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>。

2可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices>。

目前，已获批准的盐水填充型乳房植入体设计包括：

* 具有单腔的固定容量植入体，术中通过瓣膜向单腔内注入全部盐水。
* 具有多腔的可调节容量植入体，术中通过瓣膜向多腔内注入全部盐水。

在1988年6月24日发布的《联邦公报》（53 FR 23856）中，FDA发布了一项最终规则，将硅胶可膨胀型（盐水填充型）乳房植入体归入III类（21 CFR § 878.3530）。1989年1月6日（54 FR 550），FDA公布了一份意向通知，要求提交这些器械的PMA。1993年1月8日（58 FR 3436），FDA发布了一项拟议规则，要求提交PMA或完成产品开发方案（PDP）。1999年8月19日（64 FR 45155），FDA发布一项最终规则，要求在90天内将这些器械的PMA提交给FDA或者完成PDP。因此，现在要求已获批准的PMA或PDP，以上市盐水填充型乳房植入体。

B. 硅凝胶填充型乳房植入体

硅凝胶填充型乳房植入体外壳由聚硅氧烷（如聚二甲基硅氧烷和聚二苯基硅氧烷）制成的硅橡胶，里面填充了固定容量的硅凝胶。硅凝胶填充型乳房植入体在外壳表面、形状、特征、体积和外壳厚度方面可能有所不同。

目前，已获批准的硅凝胶填充型乳房植入体采用一个固定容量的植入体设计，其单腔内含有固定容量的硅凝胶，成可塑形或圆形，可有皮肤纹理或光滑，并填充有粘度或高或低的硅凝胶。

在1988年6月24日发布的《联邦公报》（53 FR 23856）中，FDA发布了一项最终规则，将硅凝胶填充型乳房植入体归入III类（21 CFR § 878.3540）。1989年1月6日（54 FR 550），FDA公布了一份意向通知，要求提交这些器械的PMA。1990年5月17日（55 FR 20568），FDA发布了一项拟议规则，要求提交PMA或完成PDP。1991年4月10日（56 FR 14620），FDA发布了一项最终规则，要求在90天内将这些器械的PMA提交给FDA或者完成PDP。因此，现在要求硅凝胶填充型乳房植入体需要已获批PMA或PDP才能上市。

C. 其他乳房植入体

其他乳房植入体并非上述定义的盐水填充型乳房植入体或硅凝胶填充型乳房植入体。相反，其他乳房植入体通常有一个硅橡胶外壳，里面有除盐水或硅凝胶以外的填充物。填充材料可以是凝胶，也可以不是凝胶。然而，其他乳房植入体也可以有一个由硅橡胶以外的材料制成的其他外壳。本机构可建议对其他乳房植入体进行不同评价或其他评价，这取决于其设计、材料和性能特征。

所有其他乳房植入体均属修正后III类器械，需要已获批PMA或PDP才能上市（《联邦食品、药品和化妆品法案》（FDCA）§§513(f)和515(a) (21 U.S.C. §§ 360c(f)和360e(a)))（。

III. 器械描述

以上**背景**部分（第II节）为三种类型的乳房植入体分别提供了非常基础的器械描述。本节推荐了在申请中应包括的器械描述信息类型。然而，根据器械的特殊设计，可能适用其他信息。

本机构建议提供以下器械描述信息（如适用）：

* 植入体的类型，如**背景**部分所述（例如，固定容量、单腔硅凝胶填充型乳房植入体）
* 对构成该器械的各组件的书面描述（例如，外壳、凝胶、补片、皮肤纹理、瓣膜）
* 用于制造各组件的具体材料（包括供应商）
* 对任何连接系统、填充管和注射壶的描述，包括材料和描述其位置/使用的放大草图
* 如果并非预充式器械，则说明外科医生何时填充器械（即术中和/或术后）
* 对填充材料的任何过度膨胀/过度填充描述，即使是临时性（例如，特定尺寸植入体允许的盐水填充范围）
* 对器械灭菌方法的描述
* 申请中受审查的所有器械样式汇总表，每种样式所确定的信息如下所示：
* 外壳表面
* 形状
* 特征
* 体积
* 宽度
* 高度
* 隆起度
* 外壳厚度

根据器械的具体设计特点，本机构可能建议在汇总表中包括其他信息和/或列。

IV. 化学数据

A. 一般信息

对于用于制造乳房植入体的化学品和材料，本机构建议提供以下内容：

* 每种化学品/材料的通用名和商品名（包括添加剂、增塑剂和抗氧化剂）
* 每种化学品和材料在制造过程和/或最终器械中的具体作用
* 材料在器械中的位置（如外壳、填充物、瓣膜、粘合剂）
* 每种聚合物成分的化学名称、平均分子量和多分散性衡量标准
* 每种化学品的材料安全数据表
* 每种材料的主文件（MAF）编号，包括具体卷号和页码参考，以及MAF所有者允许使用其数据的签名函（如适用）。

本机构还建议说明弹性体外壳分散体中使用的二氧化硅属于无定形还是结晶型。

本文件第IV.B节至第IV.E节描述了对弹性体外壳（包括补片和瓣膜）的化学分析，本机构建议在申请中包括这些分析。第IV.F至IV.I节描述了填充材料的化学分析。其他分析可能适用，这取决于器械的设计特点，如皮肤纹理、器械组件的变化（如补片或瓣膜），或所用的无菌方法。

B. 交联程度

外壳的制造涉及通过化学交联固化有机硅的聚合成分。本机构建议提供至少三个不同生产批次的交联程度，以确认各批次交联程度的统一性。确定交联程度的建议方法包括：

* 测量低应变时的杨氏模量（大约与交联密度成正比）
* 用适当溶剂测量聚合成分的平衡膨胀，该溶剂与用于可浸提物分析的溶剂相似
* 从总可浸提物中确定未反应的交联剂数量。

本机构建议也对固化聚合物进行分析，以确认是否存在硅官能团。建议采用傅里叶变换红外光谱法（FTIR）。

C. 可浸提物

本机构建议对通过极限溶剂浸提得到的可浸提物或可释放化学品进行分析，以确定潜在有毒化学品，并预估可能释放到患者体内的化学品上限。建议采用索氏浸提法。以下是对可浸提或可释放化学品的极限浸提方案的一般描述。

使用至少一种极性溶剂（如乙醇或乙醇-水混合物）和两种非极性溶剂（如二氯甲烷和正己烷）在37℃下浸提外壳，以进行化学分析。为了确定极限浸提的持续时间，应进行一系列连续浸提，先将样品暴露在溶剂中一段时间，然后分析溶剂中的可浸提物，再用新鲜溶剂代替，将样品再暴露一段时间，然后进行分析，并重复这一过程。

当浸提的分析物水平是上一次浸提的十分之一（0.1）时，可认为完全浸提，以便对总可浸提物质进行10%的修正。在有些情况下，由于高分子量物质的迁移速度极慢，可能不会出现这种状况，应对浸提液中分子量≤ 1500道尔顿的内容物进行试验，因为这些是临床上最关注的化合物。应将所有单独分析物含量相加，以计算出累计值，并通过样品/溶剂比率计算出样品和器械水平。应使用从极性溶剂中浸提的总量和从非极性溶剂中浸提的总量进行定量和定性分析，以获得更多可浸提物。对于可能含有低聚物或高聚物的浸提物，应提供分子量分布，以及平均分子量和多分散性的数量和重量。应对可浸提物的残留物进行FTIR分析。

本机构建议提供对可浸提物分析的以下信息：

* 对最终灭菌外壳进行极限浸提后，所有分子量的化合物的识别和定量情况≤ 1500道尔顿。这些应包括但不限于：
* 残留的单体、环状和线状低聚硅氧烷
* 多氯联苯（PCB）等已知有毒残留物（如果涉及过氧化物固化过程）
* 芳香胺类（如果使用聚氨酯）
* 残留率，特别是聚二甲基硅氧烷的残留率（最高为D20）
* 表明已用其中一种溶剂进行彻底浸提的证据
* 所有实验方法的确定3
* 原始数据（包括仪器报告），包括所有色谱图、光谱图等。还应提供在未检测到相关分析物时的实际定量限。4

D. 挥发物

本机构建议使用顶空检测器分析弹性体外壳中的挥发成分。

E. 重金属

本机构建议对最终成品外壳进行重金属定性和定量分析。重金属分析应包括但不限于以下金属的分析：锑、砷、钡、铍、镉、铬、钴、铜、铅、镁、汞、钼、镍、铂、硒、银、锡、钛、钒、锌。此外，对于在固化反应中用作催化剂的金属，本机构建议提供催化剂的价态和残留物数量。

在不提供成品壳的完整重金属分析的情况下，可以提供原壳材料中使用的催化剂纯度（含微量元素），同时提供成品壳分析以供所用催化剂金属分析。

F. 盐水填充物

正常无菌生理盐水在乳房植入体中的使用历史悠久，并由USP制定标准。如上所述，与器械联合使用的无菌盐水应遵循USP有关正常生理盐水（注射级）的标准，其浓度为0.15 M，pH值为7.2-7.4。如果乳房植入体需要使用任何其他盐水填充，本机构建议提供该盐水的完整化学分析。

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

3 例如：凝胶渗透色谱法（GPC）、气相色谱法（GLC）、质谱法（MS）、原子发射检测器（AED）和FTIR。

4 Keith, L. Compilation of EPA's Sampling and Analysis Methods.Lewis Publishers, 1992.

G. 硅凝胶填充物

硅凝胶分析应与弹性体外壳分析非常相似。对于最终灭菌凝胶，本机构建议提供以下内容：

* 可浸提物（如环状聚硅氧烷）的定性和定量分析，包括：
* 聚合物表征
* 聚合物的平均分子量和多分散性
* 所有分子量≤ 1500道尔顿的化合物的识别和定量
  + 挥发物的定性和定量分析
  + 重金属含量的定性和定量分析
  + 凝胶的物理特性，包括粘度、凝聚性和近似交联密度（如可能）
  + 硅油百分比及其化学和物理特性（如分子量、粘度）。

H. 其他填充物 - 聚合物

对于最终灭菌的其他聚合物填充物，本机构建议提供以下内容：

* 使用其他特定填充材料的依据
* 用于制备填充物的任何聚合物（如果是合成聚合物）的合成成分和合成方法清单，或聚合物（如果是天然聚合物）的来源和分离程序
* 单体的定量分析（如果是合成聚合物）及其安全特征
* 聚合物的提纯方法
* 聚合物的完整物理和化学特性（例如，粘度、分子量）
* 聚合物的配方（如果填充材料是一种以上成分的混合物，应说明聚合物比例）
* 聚合物的结构分析，包括分子量分布
* 所有分子量≤ 1500道尔顿的化学品的定量和识别及其表征
* 微量金属/重金属分析及其价态（如果在聚合反应中使用了金属作为催化剂）
* 交联密度（如果是合成和固化材料）。

I. 其他填充物 - 非聚合物

对于最终灭菌的其他非聚合物填充物，本机构建议提供以下内容：

* 使用其他特定填充材料的依据
* 非聚合物的组成，包括较小分子量成分的表征
* 非聚合物的提纯方法
* 非聚合物的完整物理和化学特性（例如，粘度、分子量）
* 非聚合物的来源和分离程序
* 非聚合物的结构分析，包括分子量分布。

V. 毒理学数据

A. 一般信息

本机构建议提供毒理学评估，因为乳房植入体不仅含有主要聚合材料（如聚合态聚二甲基硅氧烷），还含有制造或灭菌过程中产生的低分子量成分（例如D4），这些成分可能会渗入患者体内。除了化学成分信息（上文第IV.A节），毒理学安全性评估应包括药代动力学研究和毒理学试验的信息，如下所述。

B. 药代动力学研究

对潜在有毒化学品的药代动力学行为的了解是指对化学品在体内积累至导致人类健康风险的浓度的潜力进行科学评估。药代动力学研究设计应说明最坏情况假设（即器械中所有材料均被一次性吸收到体内）。如果该假设加上安全因素会导致有毒暴露水平，证明物质从器械中缓慢扩散至体内，或者物质被患者快速代谢或排泄，就可以否定最坏情况假设。有关毒物的药代动力学试验应确定其在血液中的吸收率和清除率、体内分布情况以及代谢和/或排泄率。如果使用放射性标签，本机构建议在器械上贴上标签，以反映所有相关成分的结局。有关药代动力学的其他信息，请参见ISO 10993-16。5

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

5 ISO 10993-16：《医疗器械生物学评价 - 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计》。

C. 毒理学试验

毒理学试验用于检测不明毒物和定量已知有毒化合物的暴露量。本机构建议对最终灭菌的外壳和填充物分别进行以下毒理学试验：

* 细胞毒性
* 急性全身毒性
* 血液相容性
* 免疫毒性
* 生殖毒性
* 致畸性
* 遗传毒性
* 致癌性
* 植入试验。

有关上述毒理学试验的更多细节，请参见ISO 10993-16和CDRH指南文件《[使用国际标准ISO 10993-1，医疗器械生物学评价 - 第1部分：风险管理过程中的评价与试验](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)》7。本机构在下文中介绍了其中一些试验的其他特定考虑因素。

#### 急性全身毒性

对于急性全身毒性试验的热原性要素，本机构建议同时进行兔热原和鲎变形细胞溶解物（LAL）试验。LAL试验应足以应对常规批次监测。

#### 免疫毒性试验

对于免疫毒性试验，本机构建议评估外壳的免疫毒性水平以及外壳和凝胶的任何可沥滤化合物（如适用）。有关更多信息，请参见CDRH《[免疫毒性试验指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/immunotoxicity-testing-guidance)》。8

#### 生殖毒性和致畸性试验

对于生殖毒性和致畸性试验，应测量受孕率、成熟度和循环异常，以及胎儿死亡数和畸形数。明显畸形比较罕见；因此，本机构建议进行广泛检查以充分评估畸形率。研究应包括至少两代人。应在不产生非生殖系统毒性的最高可能暴露量下试验单个化合物。

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

6 ISO 10993-1：《医疗器械生物学评价 - 第1部分：风险管理过程中的评价与试验》。

7 [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)

8 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/immunotoxicity-testing-guidance.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/immunotoxicity-testing-guidance)

#### 遗传毒性试验

对于遗传毒性试验，应说明器械的可沥滤化合物和/或降解产物导致癌症的可能性。短期遗传毒性试验应包括：

* 细菌致突变性试验（包括点突变和移码突变）
* 哺乳动物正向突变试验（例如小鼠淋巴瘤试验）
* 体内啮齿动物微核试验。

如果所有短期基因毒性试验均呈阴性，则遗传毒性试验可能足以取代2年致癌性试验。然而，如果器械由聚二甲基硅氧烷乳房植入体中常见材料之外的材料组成，或材料化合物（如D4）的含量高于预期水平，即使短期遗传毒性试验呈阴性，FDA仍可能建议进行2年致癌性试验。

#### 植入试验

本机构建议提供急性、亚慢性和慢性植入试验，因为一些植入体成分可能立即引起组织反应，而其他成分可能缓慢地从器械中扩散出来并且/或者在植入后很长时间内发生化学变化，从而影响周围组织。应将外壳和凝胶样品以及标准对照品（如聚乙烯）植入皮下或肌肉下。本机构不建议使用浸提物。应报告对植入效果的大体和组织学观察结果。本机构建议将慢性植入试验延长至2年，大约相当于大鼠的寿命。

如果短期遗传毒理学试验呈阴性并且材料的临床致癌经验继续支持其安全性，在进行临床研究的同时完成致癌性试验和/或慢性植入试验可能适用。

VI. 机械数据

A. 一般信息

本机构建议对最终成品或其单个组件（如外壳、瓣膜）进行机械试验。这些试验将在下文第VI.B至VI.G节中予以描述。在可能（及适用）的情况下，试验应模仿体内条件。如果器械采用不同方法（如环氧乙烷、伽马射线）进行灭菌，应对采用不同方法灭菌的样品进行试验，或者提供充分理由说明灭菌方法变更不会对机械特征产生负面影响。还应提供所有试验的完整报告，包括受试器械的标识和试验装置及方法的描述，包括草图或照片。

B. 整体器械的疲劳断裂试验

大多数材料在体内反复受力时，其疲劳寿命是有限的。器械的反复受力最终可能削弱外壳并导致器械失效。虽然FDA建议采用模拟体内条件的试验方法，但FDA认识到，在对循环疲劳造成的体内破裂进行分析和定性之前，试验方法不能得到充分确认。目前，有关植入约10年的回收器械的现有数据表明，这些器械可能因褶皱缺陷、局部外壳应力和仪器损坏等原因而失效，而不是由于单纯周期性载荷导致外壳破裂。然而，FDA认为循环试验提供了有关器械疲劳特征的有用信息。

因此，本机构建议提供一份最坏情况下的完整疲劳试验报告，即最终灭菌的器械具有设计放行标准所允许的最薄外壳，所使用的试验装置侧重于器械上的加载方向、接触器械的加载装置形状以及试验培养基等，以最好地模拟预期体内加载。常用试验方法（即平板压迫器械）可能会也可能不会预测器械的临床失效情况。

本机构建议在恒定载荷或恒定位移模式下进行疲劳试验。然而，仅在试验过程中连续测量或在常见测量点测量实际施加的载荷，并且实际施加的载荷变化很小的情况下，才应进行恒定位移试验。应使用恒定位移试验中施加的最小载荷来建立耐久性载荷水平。

应在不同载荷或位移下对样品进行循环加载，以生成每个受试器械样式的施加力与失效循环数（AF/N）曲线。应在给定载荷或位移下，从一个典型生产运行中试验至少3个样品，因为弹性体试验中呈现一般差异。本机构建议耐久性载荷（或样品在循环加载下不失效的载荷）建立在至少650万次循环运行下。可通过最佳拟合方法或通过对每个载荷下试验的样品数取平均值来生成AF/N曲线。对于疲劳强度的最佳预估，在耐久性载荷水平周围和在耐久性载荷水平上应该有一个严格的点范围（如10%）。

本机构建议为每一种受试器械提供以下结果：

* 产生的耐久性载荷水平
* 产生的耐久性载荷水平的临床相关性
* AF/N曲线
* 原始数据（例如，施加的载荷、位移控制试验的施加位移、失效循环数、样品厚度）。

除了上述疲劳试验外，本机构建议对循环原始数据进行分析，以预估器械的纯循环疲劳寿命。然而，FDA认为，除非在分析并复制了台架试验中纯循环疲劳的临床失效，否则这一结果将无法验证。

C. 瓣膜能力试验

这项试验仅涉及带瓣膜的乳房植入体。瓣膜能力试验旨在证明瓣膜在体内载荷下得以保持完整性。植入体可能会受到静水压力的影响，迫使液体流出植入体，从而导致萎缩以及尺寸和形状改变。最有可能导致器械内部压力增加的来源是患者躺下时身体各部位（如头部、手臂、躯干）对器械的压迫。

ASTM标准F20519规定，正常关闭的瓣膜经受相当于30 cm水的逆压5分钟后，再经受相当于3 cm水的逆压5分钟后，不应出现泄漏。FDA认为ASTM F2051方法在载荷水平方面不具有临床显著性。然而，这种方法可以提供有关瓣膜对压力变化的反应的有用信息。因此，本机构建议提供一份完整瓣膜能力试验报告（如ASTM F2051或等同方法中所述），并提供泄漏的通过/未通过结果。

除了上述试验外，应提供一份完整破坏试验报告，以说明体内加载条件。应逐步加载样品直至瓣膜失效，以确定器械的最大压力。本机构建议提供以下内容：

* 爆破压
* 失效模式（包括失效受试瓣膜是否在消除过量失效诱导压后重新密封）
* 所产生的爆破压与临床相关的依据。

D. 粘聚性试验

该试验仅适用于硅凝胶填充的乳房植入体，也可能适用于其他乳房植入体。

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

9 ASTM F2051：《可植入盐水填充型乳房植入体的标准规范》。

#### 硅凝胶填充的乳房植入体的凝聚性

本机构建议对硅凝胶的凝聚性进行定量。尽管ASTM F70310中所述两种方法并非为解决高内聚力的凝胶而开发，但本机构认为其结果提供了有用器械表征信息。本机构建议提供以下试验的完整报告，以说明凝胶凝聚性问题：

* 按照ASTM F703中的锥体/挂件方法对最终凝胶进行凝胶凝聚试验，并提供通过/未通过结果
* 对过程中凝胶进行渗透试验（凝胶凝聚性间接测量），并提供渗透试验方法、验收标准和结果的完整描述。

#### 其他乳房植入体的凝聚性

根据其他乳房植入体中使用的填充物，FDA可能会建议采用与上述硅凝胶填充型乳房植入体不同的方法评估凝聚性。

E. 渗出试验

该试验仅适用于硅凝胶填充型乳房植入体和其他乳房植入体。

#### 硅凝胶填充型乳房植入体的渗出情况

硅凝胶渗出是指凝胶成分通过完整外壳进行扩散。必须评估硅凝胶填充型乳房植入体的凝胶渗出量，以便准确地描述产品的凝胶渗出量并将其列入标签中。

ASTM F703试验是评价凝胶渗出程度的一种方法。然而，这种试验结果与临床的相关性有限，因为ASTM F703试验方法是为了在器械模型之间进行比较，而不是对体内凝胶渗出进行定量。此外，ASTM F703试验方法并非为了识别和定量凝胶渗出成分而建立。因此，FDA认为这种试验方法未提供充足数据说明PMA的凝胶渗出问题。

因此，本机构建议根据模拟体内条件的方案，提供一份完整凝胶渗出台架试验报告。即应将乳房植入体置于模拟人类间质液已知成分的培养基中进行培养（浸泡）。11接近这种成分的动物血清或任何与间质液成分相似的人工培养基均可接受。因为体内环境呈动态，应允许转移新培养基以防止饱和。试验应继续进行，直至可检出凝胶成分的凝胶渗出率变化趋于平稳。本机构建议确定凝胶渗出成分（包括有机硅和铂类（或其他催化剂））、凝胶成分渗出率以及该比率随时间的变化。

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

10 ASTM F703：《植入式乳房植入体的标准规范》。

11 Fogh-Andersen, N, BM Altura, BT Altura, and OS Siggaard-Andersen: Composition of Interstitial Fluid, Clin Chem (41/10), 1522-1525 (1995).

FDA了解这种凝胶渗出台架试验在模仿体内环境方面的局限性以及这些数据与临床使用的相关性的局限性。然而，本机构认为该试验比现有ASTM F703试验方法更能准确地描述凝胶渗出的特征。如果申请人认为有识别和定量凝胶渗出成分的其他方法（如动物研究）或临床数据，本机构建议联系FDA。

#### 其他乳房植入体的渗出

对于使用其他填充物的器械，FDA担心长期慢性渗出会导致其他填充物成分发生潜在变化。因此，除了对硅凝胶填充型乳房植入体进行上述试验外，当在模拟体内条件的试验中进行评价时，本机构建议随着时间推移提供器械中剩余材料的化学分析结果。

F. 其他乳房植入体的稳定性试验

尽管硅酮聚合物（如硅凝胶）视为高度稳定物质，但其他聚合物或非聚合物填充物的稳定性特征可能未知。因此，对于使用其他聚合物或非聚合物填充物的乳房植入体，本机构建议提供一份完整稳定性/老化试验报告，以证明时间和温度（生理温度（37℃）和高温（≈ 60℃））对器械整体和填充物的物理特性和化学成分的影响。应在每个时间点测量填充物的关键物理参数（如粘度和凝聚性）。如果发生机械变化，应进行完整化学分析，以解释物理变化。

G. 货架有效期试验

本机构建议同时提供实时机械试验和包装试验，以确定该器械的货架有效期（即失效日期）。如果通过实时数据进行确认，加速货架有效期试验可能适用。

#### 机械试验

本机构建议在零点和整个有效期内的不同时间段对代表性老化样品进行机械试验。机械试验应包括但不限于：

* 极限延伸率
* 关节
* 拉伸形变
* 断裂力
* 瓣膜能力（如适用）
* 凝胶凝聚性（如适用）。

#### 包装试验

有关包装试验，本机构建议在选择适当材料和限定包装配置后，试验最终成品包装的初始完整性和完整性保持。应使用经过确认或标准化的试验方法。以下是本机构建议提供的更详细描述，以解决初始包装完整性和包装完整性保持。

初始包装完整性

本机构建议在零点试验密封和全包装的完整性。包括密封和全包装试验。应测试包装密封的密封完整性和密封强度。可通过证明密封的不渗透性和连续性来确定密封完整性。有多种标准化方法可用于确定密封完整性。例如，ASTM F192912是一种用于检测密封泄漏的染料渗透法。密封强度应证明包装的纤维脱落、分裂和撕裂均符合规范。

对于全包装试验，可以使用物理或微生物试验法。全包装完整性试验示例包括内部压力试验、染料渗透、气体感应试验或真空泄漏试验。目前，仅有少数标准化物理全包装试验方法。例如，ASTM D307813是一种通过气泡发射进行试验的试验方法。另外，微生物激发试验也可能适用。

包装完整性保持

本机构建议通过用于完整性试验的相同功能试验来评价包装在一段时间内保持其完整性的能力。应将包装和其中的器械暴露在制造、灭菌过程、分销、搬运、振动和储存环境所带来的环境应力下。应在应力过后以及在包装的整个有效期内不同时间段进行密封完整性和全包装试验。在这段时间内获得的数据应保持在性能规范的确认限度内。

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

12 ASTM F1929：《采用染料渗透检测多孔医疗包装密封泄漏的标准试验方法》。

13 ASTM D3078：《气泡检漏法测定软包装泄漏的标准试验方法》。

VII. 器械外植体分析

应提供器械外植体分析，以确定器械失效的模式和原因，并可能将确定的失效降至最低。为了提供尽可能多的样品，本机构建议分析包括任何可用移植器械（如来自欧洲市场的器械），只要它们与申请人正在寻求PMA批准的器械相同。

A. 检索研究

本机构建议进行检索研究，作为评价所有可用外植体器械的主要手段。标准检索研究应包括：

* 由外科医生或适当医疗服务提供者在移植时收集数据
* 由申请人或第三方对外植体器械进行实验室分析/试验。

如果检索研究涉及核心研究（即用于支持PMA批准的主要IDE研究）中的外植体，FDA还可能要求申请人提供一些核心研究的临床数据，比如并发症和MRI数据，这些数据与外植体患者相对应，以便更好地理解实验室分析结果。

#### 移植时的数据

本机构建议进行移植手术的外科医生或适当医疗服务提供者在移植部位的现场报告表上记录以下观察结果：

* 器械移植的原因
* 移植时的相关器械观察，例如：
* 是否存在任何外壳缺陷，比如孔或撕裂
* 植入体是否破裂以及破裂程度（囊内凝胶、囊外凝胶或迁移凝胶）
* 瓣膜和/或补片状况
* 填充物的任何变色情况
* 外壳或填充物内部真菌或细菌污染情况
* 如适用，是否认为植入体破裂在移植之前或期间发生。

应对移植器械实施标准化灭菌方法，以减少可能影响器械机械性能的因素。

#### 实验室分析/试验

本机构建议对所有可用移植器械进行实验室分析/试验（无论移植方是否将移植器械确定为破裂），以确定可用移植器械的失效模式和原因。虽然破裂（或外壳打开）属于一种失效，但器械的任何不良变化也应定性为失效（例如，粘性更强的硅凝胶填充型乳房植入体的凝胶断裂）。

作为实验室分析/试验的一部分，FDA建议提供所有可用移植器械的彻底视觉和显微镜检查结果和物理性能试验，以评估趋势，从而说明检索研究结果等。

FDA建议考虑Brandon, et al14的文章中可能适合检索研究的分析/试验类型的描述（例如，未植入器械的对照组、材料化学分析详情、机械试验详情、扫描电子显微镜以及局部组织/胶囊分析）。

在描述器械失效模式和原因时，还应考虑以下因素的影响：

* 器械类型/型号、批号、尺寸、外壳厚度、表面类型（光滑或有纹理）
* 植入持续时间
* 植入前的器械处理
* 器械位置（腺体下或肌肉下）
* 切口尺寸
* 移植时所记录的观察结果（以上部分）
* 植入过程中的外科损伤（手术刀划伤、缝合线刺伤、外科医生的手指印、夹具夹痕）
* 体内创伤（事故、乳腺X射线摄影）
* 器械在原位时进行的手术（活检、囊肿抽吸）
* 移植技术
* 体内材料特性和化学变化或降解。

B. 表征器械失效的补充信息

为了进一步确定器械失效模式和原因，本机构建议提供以下内容：

* 放行外壳规范相关制造工艺的评估，以确定是否有任何可能与器械失效有关的不完善之处（如气泡和污染物）

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

14 Brandon, et. al, “Protocol for Retrieval and Analysis of Breast Implants,” Journal of Long-Term Effects of Medical Implants, 13(1): 49-61.2003.

* 可能增加破裂风险的外科技术的评估
* 基于移植器械的耐久性研究的全面文献回顾
* 评估器械失效模式和原因任何其他适当研究。

FDA认为这些信息可用于设计对长期破裂率更有预测性的非临床试验。本机构建议也使用这些结果来设计改良器械和建立新的制造验收标准。

VIII. 核心研究临床数据

A. 一般信息

#### 适应症

本机构建议核心研究（即用于支持PMA批准的主要IDE研究）包括单独患者分组：

* 初次隆乳
* 初次再造
* 修复型隆乳
* 修复型再造。

因为这些研究很复杂，一名患者可能出于两个不同原因而接受两个器械（例如，一名女性可能接受一个再造用器械和另一个隆乳用器械），本机构建议记录和分析每名患者和每个器械的数据。

本机构建议在*入组*研究时按初始适应症对患者和器械进行分类，具体如下：

* 如果再造患者接受对侧隆乳，应将该*患者*归为再造。该*器械*应归为一个再造和一个隆乳。
* 如果修复型隆乳患者（即患者因更换现有器械而入组研究，无论现有器械类型或制造商如何）接受对侧隆乳，应将该*患者*归为修复型隆乳患者。该*器械*应归为一个修复型隆乳和一个隆乳。
* 即使在研究期间（即初始植入后）拆除和更换器械，也应在初始适应症（即初次隆乳、初次再造，或修复型隆乳或修复型再造）项下对*患者*和*器械*进行分类。

#### 核心研究持续时间

FDA建议核心研究涉及10年或以上前瞻性患者随访，包括一些上市前和一些上市后随访。核心研究的上市前时间将取决于器械设计和所有可用安全性和有效性数据，包括但不限于核心研究数据。上市前数据（临床和非临床）作为一个整体应足以描述随时间推移的并发症发生率、这些并发症的潜在健康后果以及器械的任何其他具体安全性问题，无论这些器械是盐水填充型、硅凝胶填充型还是其他乳房植入体。

本文件第IX节介绍了如何通过核心研究以外的临床数据说明硅凝胶填充型乳房植入体相关问题的其他信息。此外，第IX节还介绍了文献如何提供补充信息以解决特定乳房植入体问题。

目前已提交至少三年的上市前核心研究数据以支持标准硅凝胶乳房植入体的批准，并且已提交至少两年的上市前核心研究数据以支持标准盐水填充型乳房植入体的批准。然而，在仔细考虑所有可用临床和非临床数据后，将针对每种植入体逐一确定上市前核心研究数据收集的适当持续时间。

#### 评价时间点

FDA建议定期对并发症进行评价，随访时间间隔为6-10周、1年以及1-10年。本机构建议每年进行一次评价，以尽量减少失访患者数量。

对于MRI筛查无症状（无声）破裂（参见第VIII.E节）、结缔组织疾病评价（参见第VIII.F节）和患者报告结局评价（第VIII.H节），本机构建议每两年进行一次随访评价。

#### 器械取出后随访

对于使用器械取出或替换器械或者取出但不替换器械的患者，应如方案中所述，应继续收集这些患者的安全性数据。

#### 对照组

如果选择加入同期对照组，本机构建议选择已获批准的乳房植入体。如果选择不加入同期对照组，本机构建议使用历史对照组并提供不使用同期对照组的依据。

#### 样本量

本机构建议根据安全性和有效性结局的精确度，或检测到与基线检查或对照组有临床显著性的差异来预估样本量，同时考虑10年随访预估的失访率临床显著性。如果样本量预估是基于预估并发症发生率的精准度，那么样本量应该足够大，以确保该精度在基于95%置信区间的预先指定的百分比范围内。

例如，为了有足够数量的初次隆乳或初次再造患者（即假设75%为初次隆乳，25%为初次再造）来以确定破裂率，精确度如下，那么则需要有500名患者的植入后10年数据。如果预估10年后的假设脱落率有40%，应招募至少850名患者，以获得500名患者的10年数据。考虑到50%破裂率，该样本量将提供+/- 4%的最坏情况精确度。精确度将随着比率逐渐高于或低于50%而提高，当破裂率为5%或95%时，精确度为+/-1.9%。初次隆乳和初次再造分组数据合并代表了整体最佳情况（即最低）精确度。然而，FDA建议为每个患者分组分别提供精确度（即置信区间）。

因为来自修复患者的安全性和有效性数据均可能与初次植入患者的数据有明显不同，应纳入一定比例的修复患者。例如，如果预估大约20%患者因修复而植入乳房植入体，应增加20%样本量。因此，如果需要850名初次植入患者，应招募大约170名修复患者，其中大部分是修复型隆乳患者。这样总体样本量约为1020名患者。

应支持所有有关与现有植入体或疗法相等或更优的上市主张，并提供统计学上合理的患者数量、临床相关终点，以及与适当对照组进行直接比较。

虽然以上样本量示例基于最坏情况假设，即10年后有40%失访者，但FDA认为应在每个患者分组的每个时间点提供至少80%随访，以获得有意义的数据来评价器械的安全性和有效性。

#### 失访分析

高失访率可能影响FDA评价PMA的能力。因此，本机构建议在有完整数据的受试者和没有数据的受试者之间进行基线特征比较，以确定是否存在任何非应答者偏离。本机构建议在研究结束时联系那些失访患者，以确定这些患者的结局是否与那些符合随访要求的患者结局相同。否则可能推迟PMA备案或批准，因为可能需要其他临床数据。

#### 数据介绍

以下部分描述了本机构建议在乳房植入体PMA中提供的有关核心研究的安全性和有效性数据类型。本机构鼓励提供数据介绍，以及以下所描述的数据介绍。虽然这些介绍大多适用于所有类型的乳房植入体，但有些数据介绍（如无声断裂（即无症状断裂）信息）不适用于盐水填充型乳房植入体。

以下描述的大部分数据应针对**初次隆乳、初次再造、修复型隆乳和修复型再造的单独患者分组**（即*入组*研究时的患者状态/适应症）进行报告。此外，应该为以下大多数项目提供基于每名患者和每个器械的数据。

B. 患者统计

本机构建议为每个分组的每名患者提供完整患者统计。应纳入理论值、因死亡或器械取出而中止、预期随访以及在每个评价时间点上实际评价的患者数量。以下表1是一个累计患者统计示例。

### 表1 - 累计患者统计

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **围手术期** | **1年** | **2年** | **n年** |
| 理论值A | 100 | 85 | 50 |  |
| 死亡 | 0 | 1 | 1 |  |
| 取出所有器械但未更换的患者 | 0 | 2 | 2 |  |
| 取出所有器械并更换为其他制造商器械的患者 | 0 | 1 | 3 |  |
| 取出所有器械并更换为该器械的患者 | 0 | 4 | 6 |  |
| 预期B | 100 | 81 | 44 |  |
| 实际（有完整随访的患者） | 100 | 68 | 39 |  |
| 失访 | 0 | 13 | 5 |  |
| 随访百分比（实际/预期） | 100/100 (100%) | 68/81 (84%) | 39/44 (89%) |  |

A 根据植入日期和随访计划本应接受检查的患者。

B 理论患者数减去死亡人数、取出未更换人数、取出并更换不同制造商器械人数。

本机构还建议包括以下原因：

* 失访患者，以及为尽量减少将来此类事件的发生而采取的任何措施
* 患者和医生发起的停用器械
* 任何死亡，包括尸检报告。

为了限制安全性和有效性数据中的潜在偏差，本机构建议在每个时间点提供至少80%随访。

C. 人口统计学和基线特征

本机构建议提供以下有关每个分组的人口统计学和基线特征的信息。

***患者人口统计学***（按患者划分）

* 患者年龄、身高、体重和种族
* 月经状况（即末次经期（LMP））

***患者基线特征***（按患者划分）

* 适用范围（即隆乳、再造、修复型隆乳或修复型再造）

***器械基线特征***（按器械划分）

* 器械表面类型（例如，光滑、有纹理）
* 器械类型（即单腔或多腔）
* 器械样式和尺寸
* 瓣膜类型（例如，瓣叶、隔膜），如适用

***手术基线特征***（按器械划分）

* 手术切口部位（如乳晕周围、乳房下皱褶、腋下）
* 切口尺寸
* 器械的位置（例如，肌肉内、腺体下）
* 再造时间（即立即或延迟）
* 外科冲洗器的使用和类型
* 腔内药剂的使用和类型，如适用。

D. 安全性评估 - 并发症

#### 并发症

以下所述信息对于确定乳房植入体的安全性至关重要。15无论并发症是否与器械有关，本机构均建议提供以下内容：

* 所有并发症的发生率、时间和解决情况，比如破裂、乳腺包膜挛缩（包括Baker分级）、感染、钙化、位置不当、挤压、皮肤侵蚀、坏死、淋巴腺病、伤口延迟愈合、乳房/胸部/腋下肿块形成、血肿、血清肿、疼痛、起皱、不对称、疤痕形成、器械的可触性/可视性、人为损伤等。
* 乳头或乳房感觉改变的发生率、时间和严重度
* 泌乳干扰和/或困难的发生率、时间和严重度，以及尝试泌乳但不成功的频率
* 怀孕困难的发生率、时间和性质
* 患者死亡的发生率、时间和原因（死亡原因应从尸检中获取）
* 植入后新乳腺癌诊断的发生率、时间和类型，包括任何乳腺X射线摄影困难/器械引起的干扰
* 新结缔组织疾病（CTD）诊断、体征和症状的发生率、时间和程度。

#### 并发症的累计发生率

本机构建议在每个时间点提供每个分组中每名患者和每个器械的每个并发症的累计发生率。该数据集应包括再次手术和取出并更换或取出但不更换的情况。

应提供所使用的分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者或器械数量。

如果同一患者或乳房的同一并发症报告一次以上，如果同一并发症在整个随访期间未痊愈，则应在分子中计算一次。如果某位患者或乳房出现并发症并痊愈，然后在后续时间点在同一患者或乳房中再次出现该并发症，则应在分子中计算两次。

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

15 Safety of Silicone Breast Implants.Institute of Medicine National Academy Press, Washington, D.C.2000. [IOM Report] Safety of Silicone Breast Implants.

如果同一患者或乳房累计发生一种以上的不同并发症或新并发症，则每次均应计入分子，并在总体（整体）数据报告中每名患者和每个器械的分母中计算一次。

每个乳腺包膜挛缩等级应被视为一种新并发症或不同并发症，新（植入后）乳腺癌诊断应被视为一种新并发症。

#### 并发症的Kaplan-Meier分析

本机构建议提供每名患者和每个器械的每个并发症的Kaplan-Meier分析（即1减去无并发症生存率），无论并发症是否与器械有关。Kaplan-Meier分析应包括再次手术和取出并更换或取出但不更换的情况。对于乳腺包膜挛缩，应分别介绍乳腺包膜挛缩II、III和IV级，以及同时介绍乳腺包膜挛缩III和IV级。对于硅凝胶填充型乳房植入体的破裂，详见下文第VIII.E节。

为了避免竞争性风险问题，仍应将出现一种并发症的患者视为可能会出现任何其他潜在并发症。

***再次手术、其他手术程序、患者和植入体总结表*** 本机构建议提供一份表格，总结核心研究中每种适应症的再次手术数量和相应的其他手术程序、患者和植入体数量。参见以下表格样本。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **适应症** | **手术数量** | | | |
| **再次手术** | **其他手术程序** | **患者** | **植入物** |
| 隆乳 |  |  |  |  |
| 重建 |  |  |  |  |
| 修复型隆乳 |  |  |  |  |
| 修复型再造 |  |  |  |  |

#### 再次手术的主要原因

再次手术被定义为在某一时间点对患者进行的一次手术，无论其是否涉及一个或两个植入体。如果患者在之后的时间点上接受了另一次手术，则应算作一次单独的再次手术。外科医生可以报告一次再次手术的一个或多个原因。

如果报告了一个以上的再次手术原因，FDA建议使用以下层次结构来确定主要原因：

* 破裂/缩小
* 感染
* 乳腺包膜挛缩
* 坏死/渗出
* 血肿/血清肿
* 伤口愈合延迟
* 乳房疼痛
* 植入物错误定位
* 起皱纹
* 可触知性/可视性
* 不对称性
* 下垂
* 瘢痕形成
* 乳头并发症
* 器械损伤/医源性
* 乳腺癌包块
* 活检
* 患者要求变更样式/尺寸。

本机构建议在每个时间点为每个分组提供再次手术的累计主要原因。分母应该是自初次植入后到该时间点的再次手术总数。因为提供的是主要原因，分子之和应等于分母。

#### 取出器械的主要原因

本机构建议在每个时间点为每个分组提供取出器械的累计原因。分母应该是自初次植入后到该时间点的器械取出总数。如果外科医生报告了一个以上的取出原因，FDA建议使用上述用于确定再次手术主要原因的同一层次结构来确定主要原因。因为提供的是主要原因，分子之和应等于分母。

#### 其他外科手术的类型

在一次给定再次手术中可以进行多种外科手术。其他手术类型示例包括：乳腺包膜切开术、乳腺包膜切除术、器械取出后更换、器械取出后不更换、盐水容量调整、器械重新定位、脓肿/血肿/血肿引流、植入乳房的同侧腋下或手臂上肿块/淋巴结切除，以及活检/囊肿切除。

本机构建议在每个时间点为每个分组提供其他外科手术的累计类型。分母应该是自初次植入到该时间点的其他手术总数。如果再次手术报告了一种以上的手术类型，应报告所有手术。

***取出研究器械并更换后的累计并发症发生率***

如上所述，本机构建议继续跟踪那些已取出器械并更换研究器械的患者。本机构建议在每个时间点提供每个分组中每名患者和每个器械的单个并发症的累计发生率。应提供所用分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者或器械数量。更多详情，请参见上述***并发症累计发生率***部分。

#### 取出研究器械而不更换后的累计并发症发生率

如上所述，本机构建议继续跟踪那些已取出器械但未更换的患者，以评估取出后可能发生的并发症，特别是那些因破裂而取出器械的患者。本机构建议在每个时间点提供每个分组中每名患者和每个器械的单个并发症的累计发生率。应提供所用分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者或器械数量。更多详情，请参见上述***并发症累计发生率***部分。

E. 安全性评估 - 破裂

#### 硅凝胶填充型乳房植入体破裂

FDA认为器械破裂是凝胶填充型乳房植入体的主要安全问题之一。当硅凝胶填充型乳房植入体破裂时，患者和医生往往未注意到这一问题（即无声破裂或无症状破裂）。破裂可能发生在乳腺包膜内（当凝胶保持在植入体周围瘢痕组织乳腺包膜内）、乳腺包膜外（当凝胶移动至乳腺包膜外但保持在乳房组织内）或涉及凝胶迁移（当凝胶移动至乳房外）。

请注意，以下建议是对接受10年核心研究的患者进行硅凝胶填充型乳房植入体破裂的安全性评估。有关已获批硅凝胶乳房植入体患者的破裂筛查的最新建议，请参见FDA指南《[乳房植入体 - 改善患者沟通的某些标签建议](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》16（《乳房植入体标签指南》）中的“最新破裂筛查建议”部分。

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

16 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)

FDA推荐磁共振成像（MRI）作为目前检测硅凝胶填充型乳房植入体无声破裂的首选方法。事实上，体检检测硅胶乳房植入体破裂的灵敏度为30%17，而磁共振成像的灵敏度为89%。18乳房MRI应使用专用乳房线圈，磁力至少为1.5特斯拉，最好在具有执行和解释这类检查经验的中心进行。MRI图像应由检查中心的本地放射科医生和具有乳房植入体MRI阅片经验的放射科医生（即合格MRI评估者）共同阅片。放射科医生应对研究者对可能破裂的判断进行设盲（如适用），应对每个MRI进行独立评估，并将破裂是否存在评为确定、可疑/不确定、或无/完整。

对于植出的器械，应在植出时进行最终破裂判断。如果不对通过MRI报告为确定或不确定破裂的器械进行植出，则应根据合格MRI评估者或本地放射科医师的最坏情况阅片来确定是否破裂。

FDA建议所有在核心研究中接受硅凝胶填充型乳房植入体的患者在1、2、4、6、8和10年时接受MRI评价，以确保患者得到充分的监测，防止无声破裂，这与已获批硅凝胶填充型乳房植入体标签中的建议方法和频率一致。此外，这一措施可以为每个分组确定一个单一破裂率，用于患者标签。19

如果由于器械的机械或化学特性，不能用MRI来观察破裂，本机构建议开发一种敏感性和特异性与MRI相当的备选确认方法。

为了描述破裂特征，本机构建议提供以下内容：

* 在核心研究期间，通过使用具有相当敏感性和特异性的放射诊断技术或其他技术对研究人群进行前瞻性连续筛查（有些核心研究数据可能是上市前数据，有些可能是批准后数据）而获得的破裂率
* 观察到的乳腺包膜内凝胶、乳腺包膜外凝胶和迁移凝胶频率，以及所有症状性或无声破裂器械患者的迁移凝胶去向

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

17 Hölmich, L.R., et al.2005a.The diagnosis of silicone breast implant rupture.Clinical findings compared to findings at MRI.Ann Plast Surg 54 (6): 583-9.

18 Hölmich, L.R., et al.2005b.The diagnosis of breast implant rupture: MRI findings compared to findings at explantation. 2005.Eur J. Radiol.53: 213-25.

19 这并非涉及MRI和非MRI分组的既往核心研究设计，因为FDA认为不应合并统计这些分组。

* 所有症状性或无声器械破裂患者的局部和全身健康后果的详细描述，包括这些健康后果的严重度和这些患者的临床病程。全身健康后果可以包括结缔组织病（CTD）筛查结果。

此外，本机构建议提供以下每个破裂事件的发生率、患病率和Kaplan-Meier比率：

* 确定或不确定破裂的MRI诊断，无论是否确认取出。如果合格MRI评估者和本地放射科医生的MRI阅片存在分歧，则计算无声破裂率时应采用其中一方的最坏情况阅片
* 取出时发现的破裂，无论MRI诊断如何
* 在检索研究中发现的破裂（如果进行并适用检索研究）
* 基于上述3个要点中任何一个来源的破裂数据的总体破裂率。

对于每个疑似破裂或报告为破裂的器械，本机构建议提供所有与破裂有关的诊断程序的日期和结果总结。本机构还建议提供这些诊断程序的实际报告（例如MRI报告、乳房X光检查报告），并为取出并更换或取出但不更换的器械提供手术植出报告。此外，本机构建议提供每个疑似破裂或确认破裂的器械的最终状况。

#### 其他乳房植入体破裂

根据其他乳房植入体的填充物，FDA可能建议提供与上述硅凝胶填充型乳房植入体类似的破裂信息。

F. 安全性评估 - 结缔组织疾病（CTD）

FDA意识到人们在过去几十年里已了解有关CTD的诸多知识，包括1999年医学研究所（IOM）硅酮乳房植入体安全性报告中的数据和分析。20此外，本机构意识到“核心研究”并非旨在研究乳房植入体与CTD发生之间的潜在联系。然而，本机构确实建议收集CTD信息作为对器械进行整体安全性评估的一部分，并向可能考虑接受乳房植入体的患者提供完整信息。

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

20 Safety of Silicone Breast Implants.Institute of Medicine National Academy Press, Washington, D.C.2000.[IOM Report].

FDA建议在术前时间点和术后1、2、4、6、8和10年时间点对所有患者进行CTD评价。如有必要，患者应由风湿病医生或其他适当专家进行随访评价，并收集血清学信息（如抗核抗体（ANA）、类风湿因子（RF）、红细胞沉降率（ESR）、免疫球蛋白水平、c反应蛋白（CRP）、抗心磷脂抗体（IgG和IgM）、单克隆蛋白评价、补体水平）。

因为应将报告基线时未出现体征和症状的患者转诊给适当专家进行评价，请提供转诊给风湿病专家或其他专家的标准（即应答数量和类型）。还应报告根据这些评价结果转诊至专家处的患者比例。

#### CTD诊断

CTD诊断包括：

* 风湿性疾病 - 如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、盘状狼疮、硬皮病、血管炎、多发性肌炎和皮肌炎
* 风湿综合征 - 如雷诺现象、干燥综合征、CREST综合征、硬斑病、腕管综合征、多发性硬化症样综合征、多发性骨髓瘤样综合征、慢性疲劳综合征和纤维肌痛。

本机构建议为每个分组的每名患者提供以下内容：

* 每个CTD诊断的Kaplan-Meier分析（例如，1-系统性红斑狼疮随时间的病存活率），以及拥有一个或多个CTD诊断的分析
* 分别针对每个CTD诊断在每个时间点的CTD诊断累计发生率，以及拥有一个或多个CTD诊断的分析。应提供所用分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者数量。

#### CTD体征/症状类别

体征/症状类别是指解剖学或身体功能区（如皮肤、肌肉、关节、胃肠道、呼吸道、神经系统、一般）。例如：

* 皮肤类别包括脱发、面部皮疹、瘙痒和瘀斑
* 肌肉类别包括肌痛、肌无力和CRP升高
* 关节类别包括关节痛、关节炎和晨僵
* 神经系统类别包括认知功能障碍、记忆问题、周围神经病变和多发性硬化症样症状
* 一般类别包括疲劳、全身疼痛、发热和抑郁。

本机构建议为每个分组的每名患者提供以下数据：

* 每个症状类别的Kaplan-Meier分析
* 描述无一个或多个阳性症状的患者的Kaplan-Meier分析
* 每个时间点上至少一个CTD体征/症状类别的累计发生率。应提供所用分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者数量。

#### 单独CTD体征和症状

单独CTD体征和症状示例包括脱发、面部皮疹、光敏感、干眼症、口干、关节痛、肌痛、神经痛、吞咽困难、持续30分钟以上的晨僵、眼部炎症/视网膜炎/视神经炎、肌肉无力、关节肿胀超过6周、胸膜炎、呼吸困难、皮疹、淋巴腺病、认知功能障碍、疲劳、麻痹、头晕、异常瘀伤或出血、紫癜、不明原因发热、荨麻疹、毛细血管扩张和瘀斑。

本机构建议为每个分组的每名患者提供以下数据：

* 在每个时间点上每个单独CTD体征和症状的累计发生率。应提供所用分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者数量。
* 报告CTD体征和症状（在乳房植入前未出现过）的患者的器械破裂情况、报告的并发症和患者满意度。
* 将报告的新CTD体征和症状发生率和类型与已发表文献或其他可比来源的信息进行比较（例如，使用其他类型器械的患者数据，寻求其他类型美容手术的患者数据）。

## 

G. 安全性评估 - 乳腺X射线摄影数据

对于在研究期间接受乳腺X射线摄影的患者，本机构建议对经乳腺X射线摄影发现可疑肿瘤的情况进行单独分析：

* 无论活检结果如何
* 恶性肿瘤活检结果呈阳性
* 恶性肿瘤活检结果呈阴性。

对每个事件的分析应包括：

* 在每个时间点上每个分组的每名患者和每个器械的非累计点患病率。应提供所用分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者或器械数量
* 每个分组在每个时间点、每个患者和每个器械上的累计发病率。应提供所用分子和分母，并描述这些数值如何获得。分母应该是该时间点的患者或器械数量
* 与文献中报道的年龄匹配分组的数据进行比较。

H. 有效性评估

#### 患者报告结局（PRO）

本机构建议提供PRO评估结果，以评估该器械的有益影响。这些就是FDA之前所述作为健康相关生活质量评价的相同评估。这些评估应包括但不限于：

* 自尊测量（例如罗森伯格自尊量表21或田纳西自我概念量表22）
* 身体形象测量（例如身体自尊量表23）

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

21 Rosenberg, M.1989.*Society and the Adolescent Self-Image*.Revised edition.Middletown, CT: Wesleyan University Press.

22 Fitts, W.Tennessee Self-Concept Scale: Manual.Western Psychological Services, Los Angeles, CA, July 1989.

23 Franzoi, S and Shields, S.(1984).The Body-Esteem Scale: Multidimensional structure and sex differences in a college population.Journal of Personality Assessment, 48, 173-178.

* 一般健康结局测量（如SF-36状态调查，24医疗结果研究（MOS）20项健康调查25）。

FDA建议在术前时间点和术后1、2、4、6、8和10年时间点对所有患者进行PRO评估。对于再造患者，应说明这些仪器的管理时间（延迟或再造后立即进行）。

本机构建议提供每个有效PRO测量的平均（±标准偏差）变化（术前到每次访视）。应为每个分组的每名患者报告这些结果。分母应该是在每个访视间隔中接受评价的患者数量。FDA还建议将结果与那些存在数据的PRO的已发表规范数据（例如SF-36）进行比较。

#### 满意度

本机构还建议提供有关患者满意度的数据。患者报告满意度指标应包括基于以下方面的满意度：

* 术前预期
* 初次外科手术
* 任何辅助性外科和医疗程序
* 任何并发症
* 器械*取出*，无论器械是否被更换
* 是否已达到器械的预期获益
* 患者是否愿意再次接受手术。

对于那些报告乳房植入术后不满意的患者，本机构建议提供以下信息：

* 不满意的原因
* 任何并发症是否存在、严重度、状态（即痊愈或未痊愈）以及解决方法
* CTD诊断、体征和症状报告。

#### 解剖效果

本机构建议提供器械对隆乳和隆乳修复分组的解剖效果数据。这可以通过比较前后胸罩和罩杯尺寸、胸围、对称性或其他标准化测量的匹配分析来实现。例如，本机构建议为每名患者提供以下资料：

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

24 Ware J, et al.SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide.The Health Institute, New England Medical Center, Boston, MA 1993.

25 Stewart A., et al.The MOS Short-Form General Health Survey: Reliability and validity in a patient population.Medical Care 1988; 26: 724-735.

* 基线、研究结束时胸罩尺寸的频率分布以及相较基线的变化
* 基线、研究结束时的平均（±标准偏差）胸围以及相较基线的变化。

I. 其他统计学分析

#### 样本量确定依据

本机构建议提供统计学理由，说明为什么样本量足以评价器械。应该包括：

* 确定效果标准（即受检测的应答变量的临床显著差异）
* α和β的统计误差公差（如适用）
* 速率预估的预期精确度（例如，定义为置信区间的½宽度）
* 应答变量的预期变异性（如已知）
* 任何假设或统计公式以及所用参考文献清单
* 失访率的合理预估
* 所用的所有计算方法。

#### 汇总分析

本机构建议提供汇总分析的统计依据：

* 研究中心
* 人口统计学和基线特征。

#### 每个安全性和有效性结局的逻辑回归分析

为了确定哪些变量与每个安全性和有效性结果相关，本机构建议在适当情况下，为每个分组的每个器械提供逻辑回归分析，使用但不一定限于以下静态协变量：

* 患者年龄
* 适用范围（即隆乳、再造、修复型隆乳或修复型再造）
* 器械表面类型（即光滑或有纹理）
* 器械类型（即单腔或多腔）
* 器械尺寸
* 瓣膜类型（例如瓣叶、隔膜）
* 手术切口部位（如乳晕周围、乳房下皱褶、腋下）
* 切口尺寸
* 器械的位置（例如，肌肉内、腺体下）
* 再造时间（即立即或延迟）
* 外壳冲洗器的使用和类型
* 腔内药剂的使用和类型。

#### 破裂/萎缩Cox比例危害回归分析

为了确定哪些变量与破裂/萎缩有关，本机构建议使用上述静态协变量以及时间相关协变量（如感染、乳腺包膜挛缩），对每个分组的每名患者进行破裂/萎缩Cox回归分析。系数预估应基于过渡至并发症的破裂/萎缩的相对风险（危险比）。这种方法的优点在于明确定义了破裂/萎缩，而且可以将多种并发症作为每种事件类型的单独时间相关协变量进行简易处理。这也解决了竞争性风险的问题。

#### CTD的广义预估方程（GEE）分析

为了分析CTD症状和体征增加是否由植入体或患者年龄增大造成，本机构建议使用年龄作为协变量，为每个分组的每名患者提供GEE分析。

IX. 其他临床数据

A. 说明破裂的补充临床资料

本节仅涉及硅凝胶填充型和其他乳房植入体。

#### 硅凝胶填充型乳房植入体

由于样本量有限，本机构认为核心研究可能无法完全说明器械破裂的问题。利用其他信息来源（比如其他美国或欧洲回顾性或前瞻性研究或文献），本机构建议提供以下有关器械的补充临床信息：

* 任何可用长期破裂率数据，最好是通过对研究群体进行前瞻性连续筛查，使用具有可比敏感性和特异性的放射诊断技术或其他技术来收集
* 观察到的乳腺包膜内凝胶、乳腺包膜外凝胶和迁移凝胶频率，以及迁移凝胶去向
* 详细描述所有器械破裂患者（包括症状性和无声破裂患者）的局部和全身健康后果，包括局部健康后果的严重度和这些患者的临床病程
* 无声破裂进展为症状性破裂的发生率、患病率和时间。
* 乳腺包膜内破裂进展为乳腺包膜外破裂的发生率、患病率和时间。

#### 其他乳房植入体

根据其他乳房植入体的设计或材料，FDA可能建议提供类似于上述硅凝胶填充型乳房植入体的补充临床资料。

B. 补充文献资料

由于核心研究的样本量有限，本机构建议就以下主题提供一份有关乳房植入体的最新文献回顾。这些主题包括：

* 癌症（包括乳腺癌和非乳腺癌）
* 良性乳腺疾病
* CTD诊断、体征和症状，包括纤维肌痛
* 肿瘤或破裂的乳腺X射线检查对器械的干扰
* 神经系统疾病
* 泌乳能力
* 子女问题（母乳喂养的安全性和子女影响）
* 乳腺包膜外和迁移凝胶破裂的潜在系统性健康后果
* 凝胶渗出的潜在健康后果
* 抑郁、焦虑和自杀。

本机构建议对目前有关乳房植入体的医学文献进行彻底检索，以说明上述每个主题的临床经验范围，因为它们与特定器械类型（即硅凝胶填充型、盐水填充型或其他）有关，以及文献的选择标准和方法。本机构建议提供参考文献副本并制定资料汇总表。

本机构建议提供针对目标乳房植入体类型的文献资料。然而，如果没有特定器械类型资料，应提供文献中的汇集数据（例如，硅凝胶和盐水数据）。

对于其他乳房植入体，如果其他材料用于另一种医疗器械类型，本机构建议提供涉及该材料临床经验的文献摘要。

X. 标签

A. 一般信息

医疗器械的一般标签要求参见CFR第21篇第801部分。IDE申请的其他标签要求参见21 CFR §§ 812.5和812.20(b)(10)。PMA申请的其他标签要求参见21 CFR § 814.20(b)(10)。IDE和PMA法规要求提供器械的所有标签副本。

以下是对医师标签、患者标签和患者器械卡的描述，本机构建议在提交乳房植入体的IDE或PMA时，为器械提供这些标签。以下提供的标签建议基于对盐水填充型和硅凝胶填充型乳房植入体的标签建议。虽然FDA认为这些标签建议也普遍适用于其他乳房植入体，但FDA认为某些建议可能不适用，或者FDA可能根据其他乳房植入体的设计、材料和性能特征，为其建议不同或其他标签。本机构鼓励其他乳房植入体的制造商通过预提交过程与CDRH联系，以获得有关其特定器械的更详细反馈。有关预提交的更多信息，请参见FDA指南医疗器械提交的反馈和会议申请：Q-提交计划》。26

有关盐水填充型和硅凝胶填充型乳房植入体的某些标签信息内容和格式的更多建议，请参见FDA指南《[乳房植入体 - 改善患者沟通的某些标签建议](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》27（《乳房植入体标签指南》），包括在这些器械的标签中加入黑框警告和患者检查表、更新硅凝胶填充型乳房植入体破裂筛查建议、加入易于查找的材料描述以及提供患者器械卡。这些标签建议旨在加强而不是取代医师和患者对仅适用于个别患者的乳房植入体获益和风险的讨论。

B. 医师标签

本机构建议为乳房植入体PMA提供医师标签（即说明书），该标签包括以下类型的信息：

* 器械名称、样式和简要器械描述

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

26 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)

27 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication) [recommendations-improve-patient-communication.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)

* 制造商、包装商或分销商的名称和地址
* “无菌”、“请勿重复灭菌”和“仅限一次性使用”说明（或类似措辞）
* 适用范围
* 任何相关禁忌症（包括因干扰器械完整性或性能而禁止采用的外科手术）
* 黑框警告，如《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》中“黑框警告”部分所述
* 任何其他相关警告，包括但不限于：
* 不得进行闭合式乳腺包膜切开术的警告，因为该手术已获证明可能导致器械破裂
* 不得在填充物中添加非推荐物质（如碘伏、类固醇和抗生素）的警告，因为该物质可能加剧和/或加速外壳分离
* 任何相关预防措施
* 潜在并发症清单
* 术前患者程序（如预防性抗生素）、手术室程序（如应准备哪些用品）和故障排除程序
* 植入说明，包括手术方法和具体器械信息（取决于乳房植入体的类型）
* 确保器械完整性和正确放置的术中试验程序（如有必要）
* 有关术后患者护理的说明，包括如何监测器械完整性和放置
* 根据破裂模式/原因研究，指导如何尽量减少与手术过程有关的失效
* 适当的临床研究安全性和有效性结果
* 适当的非临床研究结果，包括破裂模式/原因和凝胶渗出结果
* 上述第IX.B节所述的文献资料
* 对于硅凝胶填充型乳房植入体，建议采用《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》中“最新破裂筛查建议”部分所述的破裂筛查方法和频率
* 可疑和确认破裂的临床管理
* 如果发现破裂，建议取出植入体。

除涉及具体临床结果的内容外，IDE医师标签应包括上述项目中确定的所有内容。此外，标签必须包括以下声明：“注意 - 研究性器械。联邦（或美国）法律规定仅限研究性使用”。（21 CFR § 812.5）。

应在手术前应要求向患者提供医师标签，无论该要求是直接来自患者还是通过医师或外科医生。

C. 患者标签

患者标签旨在为患者提供足够信息（例如，对获益和风险的现实预期），以便患者可以对乳房植入体的获益和风险做出知情决定。

患者手册/小册子和患者器械卡均属于乳房植入体患者标签的一部分。FDA建议患者手册/小册子包括黑框警告、患者决定检查表、破裂筛查建议和材料/器械说明（如《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》中所述）以及其他患者资料（如本指南中所述）。对于那些决定采用乳房植入体的患者，术后也应向患者提供患者器械卡。

患者标签和IDE知情同意文件不应以超过美国大多数读者易于理解和使用的阅读理解水平编写。有关更多信息，本机构建议参考FDA的《[医疗器械患者标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling)》28和有关通俗易懂语言的信息，登录以下网址获取[http://www.plainlanguage.gov](http://www.plainlanguage.gov/)。

#### 患者信息手册/小册子

本机构建议患者信息手册/小册子包括以下类型的信息：

* 器械名称、样式和简要器械描述
* 适用范围
* 黑框警告，如《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling)》中所述
* 相关禁忌症、警告和预防措施
* 潜在并发症，包括解决这些问题的可能方法
* 术后护理说明（例如，术后注意事项、应立即告知医生的症状、恢复时间、体力限制、乳房监测方法）
* 决定是否采用乳房植入体的因素（例如，可能不是终身器械或一次性手术、植入后乳房发生诸多不可逆变化、乳房植入体可能影响哺乳能力、常规乳腺x射线摄影检查可能更困难、可能面临医疗保险问题）

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

28 [https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling) [patient-labeling.](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-medical-device-patient-labeling)

* 其他需要考虑的因素（例如，选择外科医生、器械尺寸和形状、表面类型、可触性、器械位置、切口部位）
* 有关乳房植入体外壳和填充物结构材料的详细器械描述，如《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》中“材料/器械描述”部分所述
* 保修信息
* 有关问题/信息的免费电话
* 适当的临床研究安全性和有效性结果
* 适当的非临床研究结果，包括凝胶渗出结果
* 上述第IX.B节所述的文献资料
* 对于硅凝胶填充型乳房植入体，建议采用《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》中“最新破裂筛查建议”部分所述的破裂筛查方法和频率
* 可疑和确认破裂的临床管理
* 如果检测到破裂，建议取出植入体
* 患者决定检查表，如《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》中的“患者决定检查表”部分所述。

对于IDE研究，必须记录知情同意（21 CFR § 50.27）。知情同意的基本内容参见21 CFR § 50.25，并且包括上述项目中的一些信息。

请注意，患者参加IDE研究所需的知情同意书不应与医院要求任何手术患者签署的标准手术同意书相混淆。

#### 患者器械卡

本机构建议提供患者器械卡，作为IDE研究的知情同意过程的一部分，并作为PMA批准器械患者标签的一部分。制造商对该标签有不同称呼，如制造商器械卡、患者识别卡或患者信息卡。无论使用何种名称，其目的是为患者提供有关其器械的具体信息。

请参见《[乳房植入体标签指南](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/breast-implants-certain-labeling-recommendations-improve-patient-communication)》中的“患者器械卡”部分，了解患者器械卡中应包含的信息。

XI. 批准后要求

作为批准PMA的条件或与批准有关，FDA可能要求进行批准后研究，以跟踪器械或遵守销售相关限制。（FDCA §§ 515(d)(1)(B)(ii)、519(e)、520(e)和522（21 USC §§ 360e(d)(1)(B)(ii)、360i(e)、360j(e)和360l）以及CFR第21篇第814部分，E子部分）。PMA的具体批准后承诺将在PMA批准时确定；然而，这些要求可能包括：

* 对核心研究患者进行持续随访。决定是否要求每年一次邮寄问卷或每年一次医师随访时，FDA将考虑具体器械和可用上市前数据
* 收集其他批准后数据的患者登记册或其他批准后研究（除上述批准后核心研究外）。
* 说明失效模式和原因的其他研究
* 对医师和外科医生进行培训的教育和认证项目，使其了解正确的手术技术、患者选择、患者监测和并发症管理，以使用器械
* 改善患者标签的重点小组研究
* 确保患者在手术前有足够时间阅读患者标签并且记录患者对器械相关风险和后续建议的正式知情决定程序
* 定期更新标签，以反映批准后研究的任何适当结果。

FDA还预期在批准硅凝胶填充型乳房植入体PMA时要求进行强制性跟踪。根据PMA法规，强制性跟踪并为规定为PMA批准的条件。相反，FDA根据FDCA§ 519(e) (21 U.S.C. § 360i)和21 CFR第821节发出跟踪命令。