**儿科用医疗器械的上市前评估**

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2014年3月24日**

**本文件将取代2004年5月14日发布的《行业和FDA工作人员指南：儿科用医疗器械的上市前评估》。**

有关本文件的问题，请联系Hina Pinto，电话：301-796-6351或电子邮箱：hina.pinto@fda.hhs.gov或联系上市前批准部门工作人员，电话：301-796-5640。

有关本文件中关于CBER管制产品的问题，请致电1-800-835-4709或301-827-1800与交流、外联与开发办公室（OCOD）联络。



#### 美国卫生与公众服务部

**食品药品监督管理局**

**器械与放射健康中心**

**器械评估办公室**

**生物制品评价和研究中心**

**前言**

**公共评论**

电子评论和建议可随时提交至http://www.regulations.gov，供部门审议。书面评论请提交至食品药品监督管理局，文档管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852）。请使用文档编号2003D-0319标识所有评论。可能直到文件下次修订或更新时，评论才会被机构受理。

**其他副本**

其他副本可从互联网获得。贵公司还可以向CDRH- Guidance@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，接受电子副本。请使用文件编号1220来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[1.引言 1](#_Toc484697432)

[II. 利益相关者意见 2](#_Toc484697433)

[III. 目的 3](#_Toc484697434)

[IV. 儿科人群与用途 3](#_Toc484697435)

[A. 儿科人群亚组的定义 3](#_Toc484697436)

[B. 儿科用途的定义 4](#_Toc484697437)

[V. 医疗器械评估总则 5](#_Toc484697438)

[VI. 临床前研究 5](#_Toc484697439)

[VII. 临床研究 6](#_Toc484697440)

[VIII. 特定宿主特性 8](#_Toc484697441)

[IX. 标签 11](#_Toc484697444)

[A. 标签的基本要素 11](#_Toc484697445)

[B. 儿科信息 13](#_Toc484697446)

[C. 特别考虑因素 13](#_Toc484697447)

[X. 临床试验中儿科人群的保护措施 13](#_Toc484697449)

[A. 相关定义 14](#_Toc484697450)

[B. 研究设计考虑因素 15](#_Toc484697451)

[C. 机构审查委员会（IRB）的作用 16](#_Toc484697452)

[D. 同意和赞成 17](#_Toc484697453)

[XI. 其他资源 18](#_Toc484697454)

**儿科用医疗器械的上市前评估**

**行业和食品药品监督管理局工作人员指南**

*本指南代表食品药品监督管理局（FDA）对此主题的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA员工。如果贵公司无法确定适当的FDA员工，请拨打本指南标题页上列出的适当的电话号码。*

## 引言

FDA通过所有上市前操作规程审查儿科器械，包括上市前通告（510（k））、上市前批准（PMA）、生物许可证申请（BLA）和人道主义器械豁免（HDE）。制造商可能会证明与比较器械的实质等同性，或者可以通过提供合理保证来证明器械可安全有效地用于其预期用途以寻求上市前批准。可能需要进行临床评估，以支持适用于儿科用途的器械的上市申请。如果需要进行此类研究，则应按照器械临床研究豁免（IDE）法规（21 CFR第812部分）进行。FDA对重大风险研究具有管辖权，而机构审查委员会（IRB）对非重大风险研究负有监督责任。

2002年10月26日，《2002年医疗器械使用费和现代化法》（MDUFMA）被收录进法律内容。除其他事项外，MDUFMA通过增加若干新条款对《联邦食品、药品和化妆品法案》（法案）进行修订，该条款的目的是在涉及此类产品的临床试验期间促进儿科器械在安全性和有效性方面的发展，并保护弱势患者人群。如果适用，本指南以及有关用于确保FDA咨询小组可获得儿科专业知识程序的附带指南1将有助于本审查机构实现MDUFMA儿科条款的意图。

本指南应配合其他特定器械指南一起使用，确保旨在用于儿童患者人群的医疗器械可提供合理的安全性和有效性保证。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成法律强制性责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用了具体的法规或法律要求，否则只应将其视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，但非强制要求。

## 利益相关者意见

在制定本指南草案和最终版本期间，FDA考虑了其利益相关方的意见。2003年2月4日，FDA发布了一份名为《2003年医疗器械使用费和现代化法案，建立公共案卷》（68 FR 5643）（以下简称MDUFMA案卷）的联邦公报（FR）通告。在该FR通告中，本审查机构确定了若干法定条款，其中，FDA对收到的利益相关者的意见特别重视，本儿科条款2正是其中之一。虽然并没有公司就这一主题向MDUFMA案卷提交任何评论，但我们收到了三条关于本指南草案的评论。

其中一个评论提出疑问，为什么本指南没有提及该法案（第513（a）（1）（D）节和第513（a）（3）（D）（ii）节）中的最小负担条款，或鼓励使用早期协作会议来帮助确保在确定儿科器械的安全性和有效性方面遵守了最小负担法。有关更多关于该法案最小负担条款的信息，请参阅FDA指南《1997年FDA现代化法案的最小负担条款：概念与原则；FDA和行业最终指南》（网址为：http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm0 85994.htm）。有关提交前计划和与FDA工作人员会面相关的更多信息，请参阅FDA指南《有关医疗器械提交材料的反馈要求：提交前计划和与食品药品监督管理局工作人员的会面》（网址为：[http：//www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm3](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm310375.htm) [10375.htm](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm310375.htm)）。

1请参阅有关《咨询小组的儿科专业知识》的FDA指南，其可在以下网站获得：http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm082185.htm。

2 MDUFMA第213节。

另一评论提出疑问，由于本文件将年龄规定更改至21岁，则该指南将如何影响已用于18岁以下的合法上市的儿科器械。如本指南所述，本审查机构认识到，这里介绍的年龄说明有些随意，其他因素（如受试者的体重、体型、生理和神经系统发育）可能为比实际年龄更为合适的指标。本指南的目的在于确定进行儿童临床试验时申办方应考虑的那些问题，以保证该研究设计得当，并采取措施保护弱势患者人群。同样，本审查机构希望本指南将有助于制造商为其产品制定清楚的标签，并考虑到上述生理和神经因素（如果适用）。

最后，有两条评论要求说明与合法年龄有关的国家和联邦法律如何与本指南中提出的儿科人群的临床定义有关。我们将对本指南草案进行修订来说明这一区别。

## 目的

* 1. 帮助定义医疗器械的儿科人群和儿科用途。
  2. 帮助确定为适用于儿科人群的医疗器械的安全性和有效性提供合理保证所需的信息类型。
  3. 帮助定义申办方应在器械临床试验中为儿科受试者考虑的指导原则和保护措施。

## 儿科人群与用途

### 儿科人群亚组的定义

就本指南而言，我们提出以下范围的儿科亚群，以作为制造商制定医疗器械的指南：

#### 表 1.儿科亚组的年龄范围

|  |  |
| --- | --- |
| 儿科亚组 | **大概年龄范围** |
| 新生儿（初生儿童） | 出生到1个月之间 |
| 婴儿 | 1个月至2岁之间 |
| 儿童 | 2岁至12岁之间 |
| 青少年 | 12至21岁之间 |

虽然用于定义儿科人群的年龄上限因专家而异，但是纳入21岁以下的青少年与多个来源中的定义一致。3、4 FDA将儿科定义为21岁及以下的个体（ 也就是说，从出生到生命的第21个年头，直到但不包括第22个生日）。5鉴于医疗器械的使用范围和器械对成长中青少年的影响以及成长可能对器械产生的影响，我们认为，纳入上述年龄上限可能对一些器械和器械临床试验有用。然而，本审查机构认识到这些说明稍微有点随意，事实上，受试者的体重、体型、生理发育、神经系统发育和神经肌肉协调往往是比实际年龄更为合适的指标。

其他儿科亚群包括：

* 低出生体重为小于2.5公斤的新生儿
* 极低出生体重为小于1.5公斤的新生儿
* 青春期前年龄组通常在11至13岁之间。

尽管这些儿科亚群并未包括在表1中，但器械标签和临床研究应处理与这些或其他儿科亚群相关的任何问题（如果适用），如低出生体重的新生儿。

重要的是要注意本指南中所述21岁的临床年龄限制与法定年龄之间的区别。就知情同意而言，制造商必须遵守有关年龄和智力的所有联邦和州法规。6关于与儿科人群有关的知情同意问题的详细讨论见第X节。

### 儿科用途的定义

就本指南而言，FDA将儿科用途视为医疗器械在儿科人群中的任何使用，如上所述，其中存在主要儿科适应症。该定义也涵盖一般适应症，其中，预计儿科应用较多。

3 21 U.S.C. § 360j（m）（6）（E）（i）和（ii）（FD＆C法案第520m（6）E节）将儿童患者定义为诊断或治疗时为21岁及以下以及特定类别的儿科亚群。

4 21 U.S.C. §360e-1（a）（FD＆C法案第515A节）要求PMA和HDE申请和补充资料的申办方提交有关儿科亚群和儿童患者的信息，其中使用了与“儿科亚群”相同的定义。

5 21 CFR 814.3（s）定义。

6请参见21 CFR 50.55父母或监护人许可和儿童同意的要求。

## 医疗器械评估总则

一般来说，FDA使用评估所有器械的同一法规基础、科学途径和使用流程来评估器械在儿科人群中的安全性和有效性。与儿科器械密切相关的器械考虑因素包括但不限于以下临床前和临床试验以及其他法规控制：

* 生物相容性，包括毒性和致癌性
* 灭菌和感染控制
* 与使用场所有关的环境因素，如电磁场和辐射
* 设计控制和良好生产规范（GMP）

由于儿童患者人群代表着特定弱势患者人群，因此需要采取具体措施来保护儿科研究受试者的安全。由于种种原因，成人器械可能不适合用于儿科受试者，或者可能需要特定的设计更改和/或特定标签以适应其在儿科受试者中应用。我们建议贵公司在开发器械或计划针对适用于儿科受试者的器械进行临床试验时考虑以下几点：

* 身高
* 体重
* 成长与发育
* 疾病或病症
* 激素影响
* 与成年人群的解剖和生理差异
* 活动和成熟度
* 免疫情况。

## 临床前研究

鉴于器械类型广泛，必要的临床前试验可能会有很大差异。FDA可能会要求提供基于器械类型、适应人群以及有关器械的现有知识程度获得的台架或动物数据。在许多情况下，FDA已经制定了指定器械的指导性文件，将提供有关应完成来支持上市或支持启动临床试验的临床前试验类型的信息。我们建议贵公司联系审查部门或访问CDRH或CBER网站，以获得有关指南的完整列表。

## 临床研究

对于一般的医疗器械来说，FDA认为，无需提供临床数据以证明所有器械对于儿科人群的安全性和有效性。本审查机构认识到，所需证据的数量和类型将取决于许多因素，包括器械的属性、有关成人人群产品的已知信息（如果相关）或有关儿科人群器械的已知或推测信息以及所治疗的潜在疾病或病症。在某些情况下，设计良好的台架和动物试验将足以对器械进行评估。在其他方面，可能需要提供临床数据来评估器械的安全性和有效性。

FDA承诺遵循名为《 1997年FDA现代化法案的最小负担条款：概念与原则》的指导性文件中所述的最小负担法。该承诺同样适用于儿科器械。我们建议儿科器械临床试验的申办方充分利用提交前计划，在开始试验之前获得关于其研究方案的反馈意见，并讨论最小负担监管路径。

如果确定需要提供临床数据，可能是成人和儿童患者的病程和器械效应相似。在这种情况下，儿科适应症可以用成人数据以及儿科人群中有限的其他安全数据支持。在其他情况下，成年人群中疾病的预后、严重程度或症状可能与儿科人群有显著差异，器械效应可能不太清楚，或者可能存在儿科人群特有的风险从而需要提高该人群的临床数据。

在某些情况下，应对已批准用于且适用于成人人群的器械进行改良以用于儿科用途。为了支持修改，制造商应对更改进行风险分析，并制定解决或缓解已确定风险的有效方法。这可能仅需要进行验证试验，或者可能需要在预期儿科人群中进行确认试验。

最后，由于各儿科亚群间的体重、体型以及生理和神经系统发育不同，且将随着儿童成长而发生变化，可能需要提供临床数据来评估在各个亚组中的安全性和有效性。在其他情况下，可以从一组外推到另一组，从而限制或消除对临床数据的需要。当需要在儿科人群中进行临床试验以支持上市申请时，这些试验应遵循现有的科学途径和方法来确保受试者的安全。

总之，当应用任何以下情况时，FDA认为临床数据适用：

* 来自各种来源的支持性信息，如临床前台架或动物试验、文献或成人临床试验，不足以确定儿科适应症的安全性和有效性
* 成人数据不足以预测儿科风险和不良事件
* 需要儿科数据来确认设计改良
* 需要儿科数据来制定适合年龄的治疗方案。

当存在上述情况时，来自儿科受试者的临床数据有助于确保制造商：

* 为适应人群正确设计器械
* 执行准确的风险评定
* 提供明确的使用说明书。

与药物相比，由于器械所包含的技术范围及其不同的应用，器械将呈现更多挑战。难以概述一种适用于评估所有器械的规定性方法。例如，一些器械在设计和使用方面相对简单，例如血压袖带和胆红素计。FDA通常建议仅进行临床前试验，以支持这些产品类型的成人和儿科用途。其他器械可能呈现其他风险，例如骨内接入器械。对于这种器械，支持性信息包括动物和尸体的性能研究、成人人群中的临床经验以及儿科人群中的临床试验。研究设计涉及与不同年龄段儿童以及儿童与成人之间的骨密度和穿透要求深度差异的问题。该研究还涉及与儿童生长板和骨骺闭合有关的问题。

如果需要提供临床数据，其他数据来源，如已发表的研究和报告以及实际使用信息，可能有助于减轻负担。FDA建议申办方在设计临床试验时考虑这些替代信息来源。申办方还应考虑是否可提供将儿童患者和成人患者纳入在器械上进行的原始研究来收集足够的数据。最后，所需研究的类型和范围，特别是在不同年龄组中，最好是根据具体情况决定。FDA鼓励贵公司与审查部门讨论临床试验计划。

FDA建议在开发用于儿科的医疗器械时，贵公司应考虑以下事项：

#### 风险评定与缓解

由于器械造成的风险可能因特定的儿科亚组而异，贵公司应该通过进行风险评定来确定每个目标儿科亚组的风险类型。评定风险时，贵公司应考虑以下关键因素：

* + 儿童的年龄和生理成熟程度
  + 待治疗的临床症状性质和自然史
  + 出现复杂的临床症状
  + 可能已在老年患者中得到证明的器械安全性和有效性，或基于其他临床或临床前研究所预期的器械安全性和有效性
  + 器械使用的可能持续时间及其对儿童成长和发育的影响。

使用风险分析的结果，贵公司应该制定用于解决或缓解所确定风险的方法。在许多情况下，设计良好的台架和动物研究可能会实现这一点。在其他方面，将必须提供临床数据。

#### 儿科亚组

如果需要提供临床数据来支持儿科适应症，那么贵公司应该尽力收集可充分涉及各个目标儿科亚组的数据。在某些情况下，可以确定预期收益和安全性，而无需在每个亚组中进行单独研究。也就是说，其可以从一个年龄组外推至另一个年龄组。在其他情况下，如新生儿，可能需要专门收集该亚组的临床数据。贵公司应该准备为每个目标亚群提供数据，或者提供有关其为何无需提供或可被外推出来的理由。

## 特定宿主特性

我们建议贵公司在预期用途和适应症中明确儿科人群的相关子集，而不是将其全部纳入单个儿科人群。贵公司应该解决以下有关器械设计、临床研究设计和每个人群标签的因素。我们建议贵公司在儿科专用器械和具有儿科适应症的通用器械中处理这些因素，其中，在儿科人群中使用时可能会出现特定问题。

#### 年龄

如第IV部分所述，关于儿科亚群特定年龄限制的确定稍显随意。当确定器械的适当亚群时，受试者的体重、体型、生理和神经系统发育以及神经肌肉协调之类的特性可能更合适。例如，由于植入物的尺寸可能不建议在某些儿科亚组使用耳蜗植入物或由于儿童的神经系统发育阶段可能不应在某些儿科亚组使用耳蜗植入物。因此，在设计临床试验或器械标签时，可以将年龄作为初步近似值，但应考虑其他因素来进一步界定适当的人群。

#### 大小

我们建议贵公司确定是否需要根据受试者大小（如重量、身高、体重或体型）进行设计修改。

#### 成长与发育

我们建议贵公司考虑以下几点：

* 存在成长对器械的影响，反之亦然
* 儿童的成长速度是否超过了器械，如果是，成长速度为多少
* 是否需要对器械进行调整
* 是否需要进一步干预
* 器械技术进步的影响（例如，器械能否简单进行升级？）

#### 身体素质

我们建议贵公司考虑以下几点：

* 目标儿科组中的正常以及异常变化
* 每个亚组的正常解剖标志和基于适应人群的预期偏差
* 异常影响，特别是先天性异常。

#### 发育标志

我们建议贵公司考虑以下几点：

* 器械对儿童的影响
* 儿童的活动水平
* 儿童的行走状态
* 儿童的成熟度
* 青春期阶段（例如，在青春期前和青春期，乳房发育可能会影响器械放置）。

#### 病理生理学

我们建议贵公司确定疾病/病症对儿童患者的影响，并考虑以下因素：

* 各种器官系统的发育成熟或不成熟程度，包括免疫系统
* 材料、化学物质、电磁辐射、电刺激等物质的影响
* 激素影响，例如青春期在青春期前和青春期人群中的影响
* 器械使用的短期和长期影响。

#### 行为因素

我们建议贵公司考虑存在于目标儿科亚组中的预期行为，并预测该器械的潜在影响。例如，具有学习障碍的青少年可能无法与某些器械进行良好交互，并可能需要额外的帮助或替代疗法。

#### 社会心理因素

我们建议贵公司考虑儿科亚组的社会心理因素。对于一些儿科器械或器械试验，家庭结构和环境（包括家庭成员可提供的支持程度以及担任主要护理人员）都是重要的考虑因素。

#### 人为因素

每个儿科亚组都有不同的需求；因此，贵公司应该在器械的设计和使用中考虑这些要求。对于每个目标亚组，我们建议贵公司考虑以下内容：

* 器械的创伤性
* 器械的最佳尺寸
* 动手能力和强度要求
* 耐磨性
* 便携性
* 标签的清晰度
* 易用性
* 正确运行和使用器械所需的交互水平
* 用户界面的适合年龄的适用性
* 安全有效地操作器械所具备的年龄水平和成熟度，特别是对于青少年在器械的安置、依从性和使用方面。

#### 可植入器械的手术因素

对于每个目标儿科亚组，我们建议贵公司评估以下内容：

* 手术部位和解剖标志
* 手术技术和所需的专业水平
* 手术和器械的短期和长期影响
* 免疫状态和更新免疫接种，如有需要
* 与合并产品有关的特殊问题，例如药物/器械交互的可能性
* 抗生素预防的需要。

## 标签

医疗器械的标签要求由法规规定7。一般来说，医疗器械标签的目的是向用户提供以下信息：

* 器械的类型
* 器械的功能
* 器械使用时间
* 使用器械来实现最大收益和最小风险的方式。

为此，我们建议为适用于儿科亚组的器械标签包含以下讨论信息。

### 标签的基本要素

以下列表列出标签的一些基本要素，并讨论用于处理儿科人群中这些要素的方法。

#### 器械说明

许多器械和器械附件具有不同型号、尺寸、形状和材料，以及不同的操作模式和不同级别的复杂性，从而需要程度不同的用户界面。标签应说明推荐用于儿科亚组的各种选项，适当情况下，按照年龄、体重或其他适当标准以表格形式呈现这些选项。

#### 适应症

如果贵公司的器械旨在用于儿科人群，贵公司应该在标签中明确界定适应症以及适应人群。适应症可以是通用型（例如，切割、电凝、消融）或特殊型（例如，治疗膀胱输尿管反流）。适应人群的范围可以较广（例如，儿童和所有年龄段的成人）或较窄（例如6-9个月大的婴儿）。贵公司应该准备说明并在必要时使用适当的数据来支持适应症和适应人群。

#### 禁忌症、警告和注意事项

禁忌症、警告和预防措施应分别警告潜在用户绝对不能使用器械的情况；数据表明与使用器械相关的风险在增加；或缺乏数据以定义特定使用方面或特定亚群的风险/收益。鉴于儿科人群属于弱势患者人群和上述特定宿主问题，特别重要的是，标签中的禁忌症、警告和注意事项应提供明确说明和明确措施以及后果。适用于儿科用途的器械的禁忌症、警告和预防措施应明确处理与儿科受试者的年龄、大小和成熟度相关的风险，并提醒用户与在适应人群中使用该器械相关的具体危害。

7 有关上市前通告提交材料，请参见“21 CFR 807.87（e）”。对于PMA和HDE，请参见21 CFR 814.20（b）（10）和21 CFR 814.104（b）（4）（ii）。

#### 不良事件

标签的另一个关键因素是对临床研究或与使用医疗器械有关文献报告的器械相关不良事件的讨论。器械相关不良事件可以以多种不同的方式获取：通过严重程度、发生频率、适应症、性别等。如果贵公司的器械适用于儿科，贵公司应该努力获取并根据器械适用的不同儿科亚组报告器械相关不良事件。这些信息将帮助医疗服务人员评估年龄特异性风险状况，并可能有助于缓解这些风险。

#### 临床研究

如上所述，可能需要在目标儿科亚组上直接收集临床信息。在标签中总结信息的重要性值得特别注意。贵公司的标签应以清晰、客观和有意义的方式呈现信息。贵公司应该以可允许用户可以轻松识别儿童和成人之间以及不同儿科亚组间性能的实质性差异的格式报告研究结果。标签应使用适当的定性或定量分析来总结这些数据，并认识到亚组可能太小，从而无法使用标准试验来证明统计显著性。

#### 使用说明书

了解如何正确使用医疗器械与器械设计、制造和试验一样重要。与许多处方产品一样，应为医疗执业医生提供说明或与许多非处方药产品一样，应为患者提供说明，如或两者均可。向医疗执业医生或监护人员提供的标签应为书面形式，以便为用户提供安全有效使用的说明。这包括在标签部分中解决解剖、发育、教育和其他与年龄有关的因素，以帮助确保器械的使用正确，并防止可避免器械相关不良事件的发生。任何专为儿童患者提供的说明，其书面语言和其他视觉和听觉工具应符合年龄要求。

### 儿科信息

贵公司应该提交适当的信息并对其进行充分总结，以确保标签可令贵公司预期用途所适用的所有儿科亚组或特定儿科亚组（例如除了新生儿以外的所有儿科亚组）满意。

如果贵公司没有纳入特定亚组，或者并未在临床试验中纳入足够数量的亚组，并且有迹象表明亚组在安全性和有效性方面存在差异，则标签应表明该器械并未在特定亚组中进行测试，或者没有足够的信息来确定该亚组的安全性和有效性。

我们建议贵公司说明具体的年龄范围，而不是使用广义的“儿科”。请参阅**表1.儿科亚组的年龄范围**。

### 特别考虑因素

我们建议贵公司确保使用说明书清晰明了、考虑不同的儿科亚组，并解决任何特殊性问题（如适用）。例如，当选择将端口或导管（如适用）放置在胸部某一部位时，应考虑将来女性受试者乳房发育此项因素并将其纳入预防措施。 另一个示例可能包括提供关于儿童适当活动水平建议的预防措施，特别是在参与某些运动方面。

## 临床试验中儿科人群的保护措施

儿科人群为研究受试者中的弱势亚组。因此，重要的是要采取特殊措施来保护儿科研究受试者的权利、安全和福利。应尽一切努力确保在进行临床试验期间已向这些受试者提供充分保护。临床研究者、申办方和机构审查委员会的作用和职责对于保护儿童受试者的权利和福利至关重要。

FDA法规中IRB规定，儿童为被动接受研究的弱势群体。在这种情况下，IRB必须确定有其他保障措施来保护儿童受试者的权利和福利（21 CFR 56.111（b））。FDA的指导性文件《机构审查委员会和临床研究者指南》，[http：//www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/default.htm](http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/default.htm)”涉及有关知情同意和儿童同意的问题。关于知情同意的21 CFR 50.20的基本要求适用于儿童人群。另见题为《儿童人群中医药产品的E11临床研究》的指南，其网址为：http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129477.pdf。我们建议贵公司参考21 CFR第50部分 - 临床研究中儿童的附加保障措施（下文所述）以及涉及知情同意、同意、许可、财务报酬、直接收益和最小风险的其他参考资料。

### 相关定义

以下术语在FDA和卫生与公众服务部的人体受试者保护法规和指南中定义：

同意是指儿童对参与临床研究的肯定性同意。无法拒绝不能视为同意。见21 CFR 50.3（n）。

儿童是指根据临床研究所在管辖区的适用法律，尚未达到法定同意年龄参加相关临床研究的治疗或手术的人群。 见21 CFR 50.3（o）。

脱离父母而独立生活的未成年人：根据法律尚未达到拥有合法权益的法定年龄，但假设承担了成人的义务（如自主生活，结婚或生育）则有权享有法定权力地位的人群。[8](#_bookmark23)

家庭成员指以下任何一个具有法律权利的个人：配偶；父母；儿童（包括领养儿童）；兄弟姐妹、兄弟姐妹的配偶；任何因血缘或姻亲而相关的个人，其与受试者关系密切等同于家庭关系。见21 CFR 50.3（m）。

监护人是指由适用的州或当地法律授权以代表儿童同意进行一般医疗活动（一般医疗活动包括参与临床研究）的个人。就21 CFR第50部分D部分而言，监护人还指有权代表儿童同意参与研究的个人。见21 CFR 50.3（s）。

法定授权代表是指由适用法律授权代表潜在受试者同意该参与研究程序的个人或司法机构或其他机构。21 CFR 50.3（l）。

成熟的未成年人：尚未达到成年期（根据国家法律规定）但可能出于某些目（例如同意接受医疗）被视为成年人的人员。请注意，成熟的未成年人不一定是脱离父母而独立生活的未成年人。11

8 IRB指南：第VI章特殊受试者类别，  
http://www.hhs.gov/ohrp/archive/irb/irb\_chapter6.htm。

最小风险是指预期存在于研究中的伤害或不适的概率和量级本身并不比通常在日常生活中或执行常规身体或心理检查或试验期间遇到的大。见21 CFR 50.3（k）。

父母是指儿童的生身或收养父母。见21 CFR 50.3（p）。

许可是指父母或监护人同意其子女参与临床研究。必须根据21 CFR第50部分的B部分获得许可，并且必须提供§50.25所述的知情同意要素。见21 CFR 50.3（r）。

### 研究设计考虑因素

如上所述，FDA建议申办方确定评估器械的亚组，除非该器械适用于整个儿童人群。在决定是否需要对特定儿童人群进行临床试验时，以下几点应重要考虑：

* + 研究是否具有可对个体儿童参与者产生直接收益的可确定前景？ 可以通过替代手段实现这一收益吗？
  + 研究是否具有可对个体儿童参与造成风险的可确定前景？ 采取什么保障措施来尽量减少这些风险？当预期进行涉及风险大于可对儿童造成最小风险的程序时，是否给出了令人信服的科学和伦理理由？

在设计研究时，尝试预测和减少可能的研究风险是很重要的。 研究者应了解所有相关的临床前数据，经过适当培训，并对儿童人群以及用于该人群的医疗程序有所了解。

我们建议贵公司确保在整个试验期间可合理获得适当的儿科专业知识。我们还建议所有临床研究中心拥有适用于儿科护理的工作人员和设备。贵公司的临床研究中心也应该有儿科专用的紧急措施，例如尺寸合适的氧气供给、抽吸和复苏器械以及治疗严重过敏反应和不良反应的药物。

因为儿童通常并不了解在临床试验期间使用的多种程序，所以应该尽一切努力确保研究中参与者积极参与，并尽量减少不适和困扰。此外，在进行研究之前，应进行评估，以确定是否可以从弱势人群获得所需信息。当在儿童人群中进行研究时，应尽量纳入代表该地区人口统计特性和所研究的疾病的个体。对残疾或制度化儿童受试者的研究应限于主要在这些人群中发现的疾病或病症。

为了对参与临床研究的人员产生一定收益，应该对研究进行适当设计并实施，以确保获得有效数据。遵循良好临床规范（GCP）对于从研究中获得有效和可靠的数据来说至关重要。

### 机构审查委员会（IRB）的作用

IRB的主要作用是保护公众研究对象的权利和福利；当研究涉及将儿童作为受试者时，这一点尤其如此。为了保护儿童的利益，使儿童免受伤害，提出了特殊的伦理和法规考虑因素，以用于审查涉及儿童的研究。21 CFR第50部分D部：涉及作为研究对象的儿童的附加保护中的法规描述了这些考虑因素。

审查涉及将儿童作为受试者的研究的IRB应考虑到拟定研究中固有的收益、风险和不适，并根据对儿童问题或整个社会的预期收益来评估其理由。IRB应权衡研究对象的情况、研究程序可能产生的风险程度以及研究可能为受试者提供的潜在收益。

这些法规要求IRB将涉及儿童的研究分为四类，并记录其对研究风险和收益的讨论。这四个类别是：

* + 不涉及大于最小风险的临床研究（21 CFR 50.51）
  + 涉及大于最小风险，但呈现了可对个体受试者产生直接收益前景的临床研究。（21 CFR 50.52）
  + 涉及大于最小风险，且不具有可对个体受试者产生直接收益前景，但可能产生关于受试者的疾病或病症的一般性知识的临床研究。（21 CFR 50.53）
  + 无法以其他方式批准，但其提供了解、预防或缓解影响儿童健康或收益的严重问题机会的临床研究。（21 CFR 50.54）

在所有情况下，IRB必须确定已经有足够的规定来征求儿童的同意以及其父母或监护人的许可。（21 CFR 50.55）

### 同意和赞成

我们建议贵公司确保知情同意书明确书写，并对风险和利益进行完整说明。FDA认为，同意取决于许多因素，包括：

* 年龄
* 成熟度
* 受试者的法律地位（脱离父母而独立生活的或成熟的未成年人）
* 关于研究的管辖权反过来又决定法定年龄的适用法律
* 儿科研究参与者、家长、监护人和法定授权代表的理解能力。

我们也建议贵公司考虑：

* 患有某些疾病或病症的患者的预后和预期寿命
* 智力、智商和功能水平
* 不同年龄和成熟度
* 儿科参与者研究参与的直接收益和风险（研究与治疗）
* 伦理道德问题
* 适当的监测（数据和安全监测）。

当研究涉及儿童或未成年人时，法规要求获得儿童或未成年人同意以及父母的许可以代替受试者的同意。见21 CFR 50.55。虽然儿童可能在法律上不能给予知情同意，但他们可能具有同意或拒绝参与的权力。法规并不要求从特定年开始的儿童那里获得同意，但是当儿童有能力提供同意决策时，应该寻求同意。因此，应该询问儿童是否希望参加研究，特别是研究具备以下情况：（1）并不涉及可能对受试者有利的干预措施，以及（2）儿童可以了解以及理解成为志愿者以为他人谋收益的意义。

研究人员可能会寻求多个年龄段儿童的同意。年长儿童可能具备签署文件的经验，因为在日常生活中有过测试、许可和其他程序的签署经历。签署表格以表示同意进行研究不会被视为罕见情况且其应较为合理。然而，年少儿童可能从来没有签署文件的经验。对于这些儿童，要求其签名可能并不适用，但可以使用一些可确认同意的方法。例如，第三方可以通过签名来验证是否获得了儿童的同意。

虽然并没有要求规定知情同意书应含有供儿童签署同意的空间，但许多研究者和IRB认为知情同意书是一项标准规范，即在将儿童纳入研究之前要征得了解情况的年长儿童的同意。21 CFR 50.20的基本要求适用于，即在招募前必须获得该受试者或受试者的法定授权代表的合法有效的知情同意。根据进行研究的管辖区的适用国家和当地法律的规定，父母、法定监护人和/或其他人可能有权允许儿童参加研究。（注意：参加研究的许可不同于提供医疗的许可）。IRB通常要求研究者获得父母或监护人中的一方或双方的许可（如适用），以及具备理解所涉及概念的心智和情感能力的儿童的同意。一些IRB要求提供双份文件，其中一份应包含详细说明，以供父母和年长儿童进行阅读和签名，另一份则篇幅较短且内容较简单以供年少儿童进行阅读和签名。

对于一些研究活动，IRB可能要求IRB成员或儿童律师在同意和许可程序中出席，以确认儿童是否理解并支持儿童的选择。IRB也可能要求家长或亲密的家庭成员在研究期间出席，特别是如果该儿童将出现明显不适或不便，或者该儿童将被要求在陌生的地方度过一段时间（即研究中心）。

在所有需要获得同意的情况下，拟定研究应以适合于儿童年龄、经验、成熟度和条件的语言向儿童进行说明。该说明应包括可能会遇到的任何不适和不便的讨论（儿童同意参与的情况下）。此外，还应该随时让受试者知晓他或她有权拒绝参加或退出研究。此外，在涉及受试者的任何研究中，受试者的安全总是高于一切。如果某一受试者希望退出研究，并且研究员和IRB认为，儿童受试者的安全和收益将因他/她从研究中退出而受到损害，可从父母或法定监护人那获得继续同意以允许参与研究。

有关参与研究的儿童的知情同意的有用参考可以在题为《 将儿童作为受试者的研究：有关HHS 45 CFR 46.407（“407”）审查程序的指南》的指南中找到。（网址为http：//www.hhs.gov/ohrp/policy/populations/guidance\_407process.html）。

1. **其他资源**

**FDA法规**

保护人体受试者21 CFR第50部分（特别参见D部分“临床研究中儿童的额外保障措施”）

机构审查委员会21 CFR第56部分

FDA监管产品的临床研究中儿童的其他保障措施；最终规定78 FR 12933，2013年2月26日。

**指南**

医疗器械患者标签指南；行业和FDA审查人员的最终指南http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocume nts / ucm070782.htm

医疗器械使用 - 安全：将人为因素工程纳入风险管理http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm0 94460.htm

承认并使用共识标准；行业和FDA指南，http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm0 77274.htm和CDRH标准数据库“FDA认可的共识标准”，http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/standards /default.htm

国际协调会议（ICH）行业指南：儿童人群中E11医疗药品的临床研究http://www.fda.gov/regulatoryinformation/guidances/ucm129476.htm

机构审查委员会和临床研究者指南，1998年更新http://www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/default.htm

**其他参考**

IRB指南：第VI章特殊受试者类别，http://www.hhs.gov/ohrp/archive/irb/irb\_chapter6.htm

国际标准化组织（ISO）10993-6：2007-医疗器械的生物学评估http://www.iso.org/iso/catalogue\_detail.htm?csnumber=44789

CDRH标准计划网页http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/standards/default.htm