**治疗或改善真菌感染指甲的用医疗器械及临床试验设计**

**行业和食品药品监督管理局员工指南**

**文件发布日期：2016年3月7日。**

**本文件草案于2015年1月27日发布。**

有关本文件的问题，请联系通用手术器械分部1，电话301-796-6970以及Neil Ogden先生，电话：301-796-6397，电子邮件：neil.ogden@fda.hhs.gov。

**美国卫生与公众服务部**

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**器械评估办公室**

**手术器械部**

**前言**

**公共评论**

贵公司可以随时提交书面评论和建议至[http：//www.regulations.gov](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FDA-2014-D-1849标识所有评论。文件下次修订或更新时，机构才会受理评论。

**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，以接受本指南的副本。请使用文件编号1400009来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc481500032)

[II. 背景 3](#_Toc481500033)

[III. 暂时增加清洁指甲 5](#_Toc481500034)

[A. 法规考虑因素 5](#_Toc481500035)

[1. 定义“暂时增加清洁指甲” 5](#_Toc481500036)

[2. 结合使用抗真菌药物进行的治疗或清理术 5](#_Toc481500037)

[3. 区分外观适应症与医疗适应症 6](#_Toc481500038)

[4. 特殊人群 6](#_Toc481500039)

[B. 临床试验考虑因素 7](#_Toc481500040)

[1. 特殊人群 7](#_Toc481500041)

[2. 入选/排除标准：建议 7](#_Toc481500042)

[3. 辅助治疗 10](#_Toc481500043)

[4. 终点 11](#_Toc481500044)

[5. 随访 14](#_Toc481500045)

[6. 对照 14](#_Toc481500046)

[7. 设盲 14](#_Toc481500047)

[8. 剂量考虑因素 15](#_Toc481500048)

[9. 数据分析 15](#_Toc481500049)

[10. 不良事件监测 16](#_Toc481500050)

[C. 统计考虑因素 16](#_Toc481500051)

[D. 标签考虑因素 19](#_Toc481500052)

[IV. 治疗甲真菌病 20](#_Toc481500053)

[A. 法规考虑因素 20](#_Toc481500054)

[1. 定义“治疗甲真菌病” 20](#_Toc481500055)

[2. 结合使用抗真菌药物进行的治疗或清理术 21](#_Toc481500056)

[3. 菌种依赖性结果 21](#_Toc481500057)

[4. 特殊人群 21](#_Toc481500058)

[B. 临床试验考虑因素 21](#_Toc481500059)

[1. 特殊人群 21](#_Toc481500060)

[2. 入选/排除标准：建议 22](#_Toc481500061)

[3. 辅助疗法 23](#_Toc481500062)

[4. 终点 23](#_Toc481500063)

[5. 随访 25](#_Toc481500064)

[6. 对照 25](#_Toc481500065)

[7. 设盲 25](#_Toc481500066)

[8. 剂量考虑因素 26](#_Toc481500067)

[9. 数据分析 26](#_Toc481500068)

[10. 不良事件监测 26](#_Toc481500069)

[C. 统计考虑因素 26](#_Toc481500070)

[D. 标签考虑因素 26](#_Toc481500071)

**治疗或改善真菌感染指甲的用医疗器械及临床试验设计**

**行业和食品药品监督管理局员工指南**

***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标题页上列出的FDA工作人员。***

### 引言

包括真菌感染在内的多种疾病都会影响指甲的外观。本指南旨在提供有关具有以下用途的医疗器械的临床实验设计的建议：（1）改善受甲真菌病影响的指甲外观，即影响指甲的结构/功能，或（2）治疗甲真菌病（真菌指甲感染）。迄今为止所有上市器械已获得有关外观改善的510（k）许可，且具有“暂时增加甲真菌病患者的清洁指甲（例如，皮肤癣菌：红色毛癣菌和须毛癣菌和/或酵母菌：白色念珠菌）”1等适应症声明。本指南的一些内容将主要适用于非消融能量型器械，尽管基本原则可能广泛适用于所有器械。

1为简洁起见，本指南可以使用简短短语“暂时增加清洁指甲”或“清洁指甲的暂时增加”来指代适应症“暂时增加甲真菌病患者的清洁指甲（例如，皮肤癣菌：红色毛癣菌和须毛癣菌和/或酵母菌：白色念珠菌等）。

食品药品监督管理局（FDA）根据目标结果对两个条件进行了区分。有关治疗甲真菌病（传染病）的适应症需要证明真菌生物的稳定清除（其为医学终点）。这种结果与限于真菌感染指甲中的“清洁指甲的暂时增加”（其被视为外观终点）的结果不同，且并不一定意味着成功根除真菌感染，而是可对指甲的结构/功能产生一定影响。本审查机构认识到，该终点可能具有功能收益，其中，如果外观或功能的改善具有临床显著性，并且如果此类收益超过治疗的潜在风险，那则其对于患者可能具有某些价值。尽管如此，与外观有关的声明与消除真菌感染的声明截然不同。

本指南将美国患者人群作为干预的预期人群。关于临床实验设计的建议可能适用于旨在暂时增加清洁指甲或治疗甲真菌病（真菌指甲感染）的任何医疗器械类型。这些建议将适用于在上市前通告（510（k））提交材料中提供的临床性能数据、对自动III类命名（从头提交）的评价和上市前批准（PMA）申请以及器械临床研究豁免（IDE）。2

是否需要临床性能数据将取决于器械的设计和使用。3我们鼓励申办方与本审查机构进行讨论。此外，我们建议贵公司在开始对这些指甲适应症进行临床研究之前，通过提交前流程与本审查机构联系。有关提交前流程的信息，请参阅FDA指南“关于医疗器械提交材料的反馈要求：提交前计划以及与食品药品监督管理局员工的会面”（网址为：http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf）。

本指南并不适用于代替其他指导性文件中所述的政策。如果出现问题，请直接咨询相应的FDA审查部门或器械与放射卫生中心（CDRH）行业和消费者援助司（DICE）。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制力的责任。相反，指南表明了本审查机构对某一主题的最新见解，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。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，并非强制要求。

2目前已上市且适用于暂时增加清洁指甲的器械已通过510（k）途径获得许可。因此，本指南引用了“许可”和“许可器械”。但是，如果本文件中使用了此类术语，建议和考虑因素可能适用于所有上市前提交类型（例如PMA，重新）。

3 已许可用于有关“暂时增加清洁指甲”适应症的器械类型的一个示例是光基器械。请参阅附录，了解FDA建议在此器械类别的法规申请中提交的信息示例。

### 背景

甲营养不良通常源于真菌感染（甲真菌病），但约40％的异常指甲可能源于其他临床症状。4各种各样的疾病，包括炎症、代谢、遗传和非真菌感染性疾病，以及对指甲的物理创伤，可能会使指甲结构异常。这些变化，包括远端指甲与甲床的分离、指甲增厚和指甲内的颜色变化，可以在视觉上与甲真菌病无法区分。5然而，不可认定可改变指甲外观的治疗必然可有效于消除甲真菌病。相反，不可认定如果异常指甲生长或外观（营养不良）由甲真菌病以外的病症引起，可有效治疗甲真菌病的治疗必然会改变指甲的外观。因此，重要的是区分“暂时增加甲真菌病患者的清洁指甲”以及“甲真菌病治疗”的适应症，以便区分治疗目标。

该器械应用于具有确诊为真菌感染的指甲时，本指南旨在提供与两种适应症相关的信息。本指南中的考虑因素可能并不适用于外观因非真菌原因而改变的指甲。因此，在对结构异常或营养不良的指甲进行治疗之前，诊断潜在原因以及基于确定病因的已验证治疗做出治疗决定至关重要。

暂时增加清洁指甲

历史上，具有适应症：“暂时增加甲真菌病患者的清洁指甲（例如，皮肤癣菌：红色毛癣菌和须毛癣菌和/或酵母菌：白色念珠菌）”的器械已获得许可。该适应症已被用于突出显示器械提供支持的结果仅限于外观改善、外观终点，而不是用于可构成医疗终点的真菌学治疗。该IFU的几个方面值得注意：

* 1. 该IFU并不意味着治疗可消除真菌感染。然而，其确实表明，支持IFU的临床研究涵盖确诊为真菌感染的指甲。
	2. 对这些器械进行评估的主要目的在于确定其治疗感染常见真菌生物的指甲的有效性；但在感染稀有菌种的指甲中，无法提供类似有效性。
	3. 如上所述，不应假设该适应症可用于证明治疗甲营养不良其他原因的有效性。因此，在开始临床试验或使用具有该IFU且已许可器械的治疗之前，应确认营养不良的指甲是否已被真菌感染。

4 Gupta AK、Jain HC、Lynde CW、Watteel GN、Summerbell RC。访问加拿大，安大略省皮肤科医生办公室的患者中的未知甲真菌病的流行率和流行病学 – 2001例患者的多中心调查。国际皮肤科杂志。1997年；36（10）：783-7。

5Fletcher CL、Hay RJ和Smeeton NC。记录指甲疾病的临床症状的观察人员一致性以及真菌和非真菌性指甲疾病的临床诊断的准确性。英国皮肤科杂志。2003年；148,558-62。

* 1. 最后，我们认识到有些患者想要使其指甲全部而不是部分透明，且应该明确这个期望。标签和宣传材料应明确说明在临床试验中取得的代表性结果，无论是在指甲透明程度和效果持续时间方面。

治疗甲真菌病

与增加清洁指甲的治疗相反，旨在治疗真菌感染的治疗需要提供有关抗真菌作用的证据。具体来说，已上市且具有治疗指甲真菌感染的适应症的器械预期将提供证据证明指甲中的真菌感染已被消除。对于脚趾甲真菌感染的治疗，在大多数情况下，应通过提供有关外观改善的证据以及阴性真菌培养物和染色剂来支持这种适应症。

真菌种类：地理和人口统计考虑因素

在美国境外进行的临床研究可能不适用于美国人群，因为可能影响指甲的流行真菌生物可能不同。因此，推荐使用在美国进行的研究。来自在美国境外进行的临床研究的数据应提供对筛选以用于临床研究招募的人群的指甲中检测到的所有真菌种类的综合分析，且分析应显示真菌种类的相似谱和分布情况。

特定人群（包括患有某些慢性疾病、职业风险或免疫受损的个人）的指甲可能具有不同的或其他微生物感染，而在健康成人上进行的临床研究中证明的有效性可能不足以适用于这些人群。

尽管先前许可材料中的适应症声明将念珠菌作为可能在治疗过程中存在微生物的一个示例，但念珠菌并不是健康个体中的脚趾甲病原体，并且仅涉及约一半的手指甲感染。6由于建议不得因这些适应症而将非健康个体排除在临床研究之外，不应针对暂时增加清洁指甲或治疗甲真菌病的适应症在脚趾甲的临床研究中评估念珠菌。可以考虑涉及念珠菌的适应症，并进行特别设计的研究以评估器械在感染念珠菌属的指甲中的性能。未来的上市申请标签应反映此信息。

护理和重新使用接触真菌感染指甲的器械

应针对设计和标签评价适用于感染组织的器械，如FDA指南“再加工医疗机构中的医疗器械：确认方法和标识”（[http：//www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocumen ts/ucm253010.pdf](http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm253010.pdf)）中所述。

6Foster KW、Ghannoum MA和Elewski BE。1999年至2002年美国皮肤真菌感染的流行病学监测。美国皮肤病学杂志。2004年；50（5）：748-52。

### 暂时增加清洁指甲

### 法规考虑因素

#### 定义“暂时增加清洁指甲”

外观改善是为了恢复指甲的正常外观。历史上，对于医疗器械，FDA允许将指甲并未完全透明视为可接受的主要终点。虽然有关清洁指甲的评估方法各种各样，几种医疗器械已经获得510（k）许可，但前提是，通过临床观察，其已通过增加指甲来改善指甲外观。这些器械已证明，在最后一次治疗后的两个时间点（例如3个月和6个月）进行评估时，这种改善得以维持或增加，以反映清洁指甲的变多。所有研究均应在脚趾甲上进行，且主要是在第一只脚趾甲上。[7](#_bookmark7)

通过比较，支持口服抗真菌治疗的关键性研究表明，在脚趾甲中，整体成功的平均时间为10个月，但在指甲中为4个月。8这些研究采用了多个终点，包括完全视觉透明或对于部分反应者，在完成脚趾甲治疗后36周（9个月）以及完成手指甲治疗后18周时清洁指甲增加至少5mm。

结构异常的指甲只能通过营养不良组分的生长和新生的、正常出现的指甲替代来清除。对于脚趾甲，健康美国成人的指甲平均生长率为每月1.5mm，而对于手指甲，每月为3-3.5mm。根据这一平均生长率，预期理想的有效治疗将在约6个月后于健康成人中产生一个已被完全替代且透明的手指甲，以及治疗开始后约12个月时产生一个已被完全替代的且透明的大脚趾指甲。然而，考虑到治疗开始后的时间长短，在此期间，如果未继续进行治疗，指甲可能会被再次感染。

#### 结合使用抗真菌药物进行的治疗或清理术

历史上，器械研究允许进行伴随清理术和/或使用局部或全身性抗真菌药物，以治疗指甲或皮肤。清理术和/或抗真菌药物治疗的组合会在确定该器械对临床结果的相对贡献时混淆对研究结果的解释。

7请参见，例如，K110370和K110375

8 请参阅NDA 020539

9 Yaemsiri S、Hou N、Slining MM、He K。健康美国年轻成人中人类手指甲和脚趾甲的生长率。年欧洲皮肤病与病理学杂志，2010；24（4）：420-23。

本审查机构将继续考虑提交有关评价使用辅助干预的器械的临床性能数据，但口服抗真菌药除外。使用口服药物可能会混淆所观察到的任何器械结果，因此FDA不认为应将此类数据用于支持实质等同性测定。如果使用了可具有抗真菌活性的局部产品（不是全身性产品），则应根据护理剂量标准和给药计划施用。

对于真实和明确的标签，本审查机构建议，器械标签应反映“适应症和使用情况”声明中的任何辅助治疗。对于使用局部抗真菌剂和/或清理术进行临床试验的器械，推荐措辞是：

“旨在辅助用于暂时增加甲真菌病患者的清洁指甲（例如，皮肤癣菌：红色毛癣菌和须毛癣菌）。该器械应与手动清理术和/或局部抗真菌产品结合使用，并根据护理剂量标准和给药计划施用，且因为该器械对于该适应症的独立有效性尚未被证明，因此在器械治疗过程完成后，可能需要继续使用；”

或

 “旨在暂时增加甲真菌病患者的清洁指甲（例如，皮肤癣菌：红色毛癣菌和须毛癣菌），但仅与局部抗真菌产品一起使用、根据护理剂量标准和给药计划施用以治疗伴随性足癣和/或甲真菌病”。

为了清晰明了，FDA建议患者和执业医师的标签应说明已将该器械作为药物治疗或其他干预的辅助手段来进行评估。

#### 区分外观适应症与医疗适应症

经许可用于改善指甲外观或增加清洁指甲的器械可能被误解为适用于治疗甲真菌病。为了防止误解，FDA建议这些器械的标签包含澄清语言，包括：

“该器械在治疗真菌感染方面尚未证明有效。其只能用于改善指甲外观。”

#### 特殊人群

对于需要进行确定性抗真菌治疗以及因推迟确定性治疗而可能持续处于持续医疗风险下的弱势人群来说，指甲的外观改善与真菌感染的消除之间的区别具有特殊临床意义。为了保护这些人群，标签应提供以下声明：

“警告：在患有糖尿病、外周血管疾病或免疫抑制或任何其他需要确定性抗真菌治疗的医疗状态的患者中，应谨慎使用这些器械。”

尚未在这些人群中研究的器械应该会收到类似的警告。

### 临床试验考虑因素

有关暂时改善清洁指甲的声明主要涉及美观因素，但治疗将在感染真菌的指甲中进行。因此，虽然声明主要涉及美观因素，临床实验设计应考虑到拟定方案的医学意义。

#### 特殊人群

临床研究的伦理设计要求将特殊人群的风险降至最低。我们认为，特殊人群可能特别容易感染，可能不是用于评估清洁指甲暂时增加的临床研究的适当受试者。例如，患有糖尿病、外周血管疾病、复发性蜂窝织炎、淋巴功能不全或免疫受损的患者（无论是由于潜在的医学疾病还是免疫抑制治疗）可能具有增加的细菌感染风险。在这些患者中，由真菌引起的皮肤破裂可能为细菌感染提供一个突破口，从而构成重大的健康风险。进入突破口也可以在进行基于器械的治疗过程中因出现不良事件而造成的皮肤破裂的部位上形成。此外，指甲的透明区域可能看上去有所增加，但其中仍然存在真菌生物；这是“清除指甲”的适应症与治疗甲真菌病的适应症之间的区别。出于这些原因，建议将患有糖尿病、免疫抑制、外周血管疾病、淋巴管不全、复发性蜂窝组织炎或其他受损健康状态的患者排除在证明指甲外观得到改善的临床试验之外。

我们要求申办方和研究者设计临床研究，以横向招募可反映美国人口统计特性的受试者。这可能包括不同年龄、性别和Fitzpatrick皮肤类型（如果需要）。

使用波长可被黑色素吸收的光源进行治疗会对皮肤较黑的个体造成更大的风险。此外，在皮肤较黑的受试者中，任何可能诱发皮肤损伤的方式会增加炎症后色素沉着过度的风险。由于指甲和周围皮肤的色素沉着可能会影响反应和治疗耐受性，所以建议研究应设计用于评估在目标人群中的安全性和有效性。如果治疗性质要求在临床研究中限制使用Fitzpatrick皮肤光型，则应将其反映在器械标签上。

#### 入选/排除标准：建议

临床损害

具有100％营养不良或涉及甲半月的指甲可因指甲基质（“根”）的永久性损伤而对治疗非常有抵抗力；这可能会降低在一组受试者中评估的平均有效性。10相反，具有最小远端变化的指甲可能无法代表该手术的目标人群。因此，建议研究人群应包括指甲区域至少为25％但不超过75％的指甲。

甲真菌病的临床表现

甲真菌病有几种临床形式，这可通过其外观进行区分。某一些可适用于纳入器械临床试验，而其他可能不太适合适用于纳入旨在证明清洁指甲外观得到改善的临床研究中。

* *远端甲下甲真菌病（DSO）*：这种类型的甲真菌病是最常见的临床表现，其中远端甲板与甲床分离。这种感染的视觉表现为指甲具有正常表面纹理和厚度，但指甲可能发白，且从远端指甲尖端延伸到近端甲床区域。这种形式可为抗真菌药物研究提供良好基础。由于其一般不涉及指甲基质，所以与一些其他形式相比，改善临床外观更为适用。
* *近端甲下甲真菌病（PSO）*：PSO是一种罕见形式的甲真菌病，其表现形式为指甲底部的甲板下方出现白色污点且接近甲半月。但远端指甲的外观和质感保持正常。PSO涉及基质附近且深人指甲的感染。其可能与指甲的创伤或免疫受损有关。因此，PSO的临床存在可能暗示存在潜在的医疗疾病。此外，PSO可能反映不同种类的真菌。此外，如果未刺穿或去除指甲，不可能在招募之前获得用于真菌学研究的样本。因此，建议不将这种形式的甲真菌病纳入器械临床研究中。
* *浅表性白色真菌病（SWO）*：这种形式的甲真菌病可通过指甲表面上白色涂层的外观界定。可以通过对指甲的受影响部分的表面进行锉削或抛光来消除该临床形式。由于受试者在研究过程中可能需要抛光或锉削指甲，并且混淆结果，并且由于该形式通常不需要任何其他治疗，因此SWO并不是用于器械试验或上市后治疗的甲真菌病的理想临床形式。
* *完全营养不良*：100％营养不良的指甲表现形式为整个指甲单元泛黄且增厚。由于指甲基质已出现不可逆损伤，这些指甲可能难以治疗。在这种情况下，即时完全根除真菌可能无法使正常指甲生长速度或外观。此类指甲可以提供与后续临床使用相关的数据，但是这些案例也可能是更难治疗的目标。如果已招募，建议将这种临床形式的甲真菌病与外观可以随着治疗而改善的其他临床形式分开以对其进行评价，从而确定外观是否得到改善。

10 Gupta A和Daniel III C。可能影响甲真菌病对口服抗真菌治疗反应的因素。澳大利亚皮肤科杂志。1998年11月，卷39 ，第4期，p222-224

* *其他指甲变化*：表现为平行线、小针尖凹陷、棕色斑点、黑色或棕色线状条纹、所有指甲完全泛黄但无纹理变化、指甲下方出现绿色杂物或指甲边缘出现缺口的指甲变化可能表示甲营养不良的原因并非真菌。因此，建议在将此类受试者招入器械临床试验或上市后治疗之前由指甲疾病专家对所有指甲进行评价。

确认指甲表面下的真菌感染

为了支持适应症：“暂时增加甲真菌病状态中的清洁指甲”，应对所有入选受试者进行诊断以确定其拥有因有关甲真菌病的常见真菌生物而感染的指甲。在美国，红色毛癣菌约占脚趾甲甲真菌病成因的80％，而其他感染则由须毛癣菌或絮状表皮癣菌引起；其他已观察到但较罕见的脚趾甲真菌感染包括近平滑念珠菌和镰孢菌菌种。11在手指甲甲真菌病中，白色念珠菌设计50％以上的案例，另外25％则由红色毛癣菌引起；其他念珠菌菌种涉及剩余病例的大部分。10通过招募指甲已被证明能携带这些生物的受试者，研究更有可能产生具有临床意义的数据。建议将罕见真菌菌种或霉菌或细菌等非真菌生物感染的指甲排除在外，因为其数据不太可能提供广泛适用的信息。

用于鉴定指甲中是否存在真菌以及所存在的真菌类型的常见方法包括染色（例如碘酸雪夫氏（PAS）；银染；氢氧化钾（KOH）和真菌培养物）。负染色法，特别是PAS和银染，可提供令人信服的证据证明所取样的指甲部分不含真菌微生物。然而，虽然使用真菌染色来搜寻甲板内的真菌生物可提供令人信服的证据以证明真菌存在，其并未证明微生物的活性，也没有确定真菌的类型。作为关键的治疗前数据，微生物的鉴定及其活性的确定可通过培养来实现。

证明指甲适用于临床研究的最佳证据是并发正染色（用于显现隔膜菌丝）以及阳性培养物（用于证明红色毛癣菌或其他常见皮肤癣菌的生长）。因此，建议在招募之前，应获得染色剂和培养物。

已知培养可能会产生假阴性结果。如果染色剂可显现隔膜菌丝，但是培养无法使真菌生长，则可以重复进行培养。如果两个连续的培养均为阴性，建议将该指甲排除在研究之外，因为真菌可能仅被部分治疗、难以治疗或以其他方式无法代表目标菌株。申办方可同时染色和培养来自从受影响的脚或手取得的两块指甲的材料以加速此过程。来自两块指甲的结果如果为正染色以及阴性培养，则将表明该受试者不适用于该研究。

11Foster KW、Ghannoum MA和Elewski BE。1999年至2002年美国皮肤真菌感染的流行病学监测。美国皮肤病学杂志。2004年；50（5）：748-52。

共病

患有牛皮癣、扁平苔癣或已知可诱发指甲变化的其他医学病症的受试者也可能具有并发的真菌指甲感染。因鞋子不合脚、跑步或指甲护理过度而造成的创伤也可能导致视觉上与甲真菌病无法区分的变化。这些指甲破裂的原因可能会导致继发性真菌感染。然而，无法预测当指甲变化源于某一其他致病条件时，在甲真菌病患者中旨在增加清洁指甲的治疗是否也会改善指甲变化的外观。因此，建议避免纳入已知具有这种医疗病症的受试者，因为其反应可能无法表示器械对被真菌感染但其他正常指甲的影响。

先前或进行中的抗真菌药物治疗

全身性抗真菌药物沉积在指甲物质中并驻留在指甲中，直到指甲生长并被修剪。根据健康成人中的已知指甲生长率，预计对于脚趾甲，即使仅暴露于一个剂量的抗真菌药物，指甲也可能含有该药物1年，但对于手指甲，则可能含有该药物6个月。在12个月之前（如果为脚趾甲）或6个月之前（如果为手指甲）接触过抗真菌药物的受试者可能会使研究数据的解释混淆，因此建议将这些受试者排除在任何器械研究之外。

局部抗真菌药物在临床清除甲真菌病方面效果较差。然而，它们的存在可以降低真菌培养的敏感性，即使只适用于受影响的手或脚的皮肤。因此，建议在招募已接受皮肤或指甲的局部治疗的患者时应用显著的清洗期，并且在临床试验和随访期间避免进行这种治疗。

人口统计特性

建议招募应涵盖目标人群在性别、年龄、种族、种族和皮肤光型方面的美国人口统计表现。

#### 辅助治疗

器械临床试验中的辅助治疗方法不太适合，因为其可能掩盖了器械的真实性能。尽管如此，如果设计了一项临床试验，其中抗真菌药物治疗或其他干预的施用与器械治疗平行进行，辅助干预应在所有研究对象中保持一致，并且应在推荐的治疗方案中提供完整治疗方案以及器械标签。申办方可能会考虑纳入仅使用辅助治疗的控制，以便确定器械提供的增量收益。例如，涉及局部抗真菌产品的研究可能能够通过进行对侧对照研究来提供额外的数据以支持器械有效性，其中，在对侧对照研究中，应使两只脚（或手）暴露于局部抗真菌剂，但仅一侧为暴露于器械治疗。如果引入盲法或安慰剂，则这种研究设计需要通过特殊考虑因素。

建议不应在较营养不良指甲的最近侧边缘更近的区域进行清理术，因为这可能会干扰对因器械干预而产生的清洁指甲区域的评估。如果在用于支持器械的临床研究中使用了清理术，则清理术应在临床方案中得到充分说明、在研究对象中保持一致且并入推荐的治疗方案以及器械标签中。

#### 终点

根据上述“法规考虑因素”部分中所述的指甲生长率，并为评估治疗是否成功提供公正且翔实的指南，FDA建议在研究中使用以下有效性终点来证明清洁指甲的暂时增加。虽然这些终点与以前为用于此适应症的这种器械类型提供的终点不同，但我们认为，与在终止治疗后对指甲进行评估相比，在首次治疗后（而不是最终治疗后）测量的时间点使用数据可提供更具临床相关性的结果。此外，为了解决不同足趾间指甲长度的变异性，推荐将最长的指甲（拇指或第一趾）作为测量的目标指甲。

如下所述，有关所观察到的反应率的95％单侧置信区间（即，仅下限）应≥50％。

脚趾甲：（基于在大脚趾指甲上进行的评估）

* + - 要定义为反应者，指甲需要满足下列其中一项清洁指甲增加的测量：
			* 从近端甲襞到甲营养不良的最近区域测量的清洁指甲至少增加6mm，且在首次治疗后6个月内受影响区域有远端生长的迹象；

或者

* + - * 清洁指甲面积扩展了额外的60mm2（基于大脚趾指甲的宽度），且在首次治疗后6个月内受影响区域有向外生长的迹象；

或者

* + - * 如果在治疗前有远端指甲小于6mm，则应在首次治疗后6个月内完成清除。
		- 治疗可以继续进行，因为治疗开始后6个月将对清洁指甲进行测量。
		- 反应应至少在2个连续时间点内渐进，其中，这些时间点至少要相隔3个月，且预计清洁指甲每月至少增加1mm。

手指甲：（基于在拇指指甲上进行的评估）

* + - 清洁指甲增加的测量：
			* 清洁指甲至少增加12mm，且在首次治疗后6个月内受影响区域有远端生长的迹象；

或者

* + - * 清洁指甲面积扩展了额外的90mm2（基于拇指指甲的宽度），且在首次治疗后6个月内受影响区域有向外生长的迹象。

或者

* + - * 如果在治疗前有远端指甲小于12mm，则应在首次治疗后6个月内完成清除。
		- 治疗可以继续进行，因为治疗开始后6个月将对清洁指甲进行测量。
		- 反应应至少在2个连续时间点内渐进，其中，这两个时间点至少要相隔3个月，预计清洁指甲每月至少增2mm。

这些建议终点源于对有效治疗（大多数指甲会作出反应）的预期反应以及老年人以及某些疾病状态下已知较慢的指甲生长速率的综合考虑。预计至少有一半的治疗指甲会在指定的时间范围内出现反应以用于评估，而较慢生长的指甲将在稍后实现反应。

FDA可能会为可非常高或非常低的风险的器械考虑替代终点和/或反应速率。如果正在考虑替代终点，FDA建议贵公司通过提交前流程与本审查机构联系，以讨论这些终点。

仅在指甲上进行的研究只能用于支持指甲中的IFU。涵盖脚趾甲的研究可用于支持所有指甲的IFU。

适应症：“暂时增加清洁指甲”是外观终点，因此研究终点将反映清洁指甲的外观改善。可以采用多种方法来评估改善。在一些试验中，可采用多种方法提供来最准确的评估。

* 每毫米清洁指甲：评估清洁指甲增加的最简单的方法是对从近端甲襞到预定远端标记（例如指甲变化的最近侧边缘）的距离进行连续测量。有效的治疗将允许正常的指甲随着生长而取代受影响的指甲，从而导致从近端甲襞到指甲变化的最近部分的距离逐渐增加。不建议对指甲的远侧边缘进行测量，因为指甲修整可以将伪影引入测量。这种技术的缺点是甲营养不良可能无法形成界限清楚的直线，且其不一定平行于近端指甲边缘。此外，此类技术不能解释指甲生长的可变速率。对这种方法进行修改可以克服这个限制。例如，可以使用指甲锉蚀刻平行于近端甲襞的水平部分的浅水平线；该直线将被置于营养不良指甲的最近部分。该直线可以用作指甲生长速度的标记物，以确认指甲正在生长，以及用于标记甲营养不良的最近点。
* 清除指甲面积（mm2）：清洁指甲面积的增加可以提供具有临床意义的数据，且该方法克服了因营养不良的指甲节段具有不均匀边缘而产生的限制。该方法将经受使用标准化影像设备和专用软件进行的更复杂评价方法。假如该方法可以被确认，面积的测量（以mm为单位）可以产生客观数据。但不应以百分比表示相同的数据，因为指甲修整或清理术可以人为增加清洁指甲的百分比。因此，与百分比清洁指甲相比，以平方毫米计的清洁指甲面积测量可提供更可靠的、更独立的客观测量。
* 影像评估：改善的视觉证据是所有外观治疗的基础，包括适应症：“暂时增加清洁指甲”，因此将代表大部分研究数据。FDA建议提交为该适应症进行临床研究时收集的所有影像数据，以评估视觉变化。为了确保影像质量具有充分性并最大化比较不同时间点和不同对象之间的照片的能力，应该制定标准化的影像方案。照片应具有高质量和高分辨率。所有图像中都应包含内部标尺（例如直尺），以便客观测量每毫米清洁指甲，无论图像的放大倍数如何。为了执行准确的评估，需要提供未经编辑的和未经过修改的照片。图像应以有组织的方式进行汇集和呈现，例如并排治疗前和治疗后图像，以方便FDA审查。申办方可以选择以数值量表或使用其他分类工具对指甲外观进行评分。当使用此类工具时，以设盲方式评价照片时，并且结合多个独立且不知情的观察者的评分时，其最具可靠性。使用培训辅助工具，例如每个评分或类别的代表性照片，可增加准确性并减少观察者之间的变异性，因此应予以考虑。
* 3维改善：营养不良指甲也可能增厚。评估指甲厚度，使用卡尺或从适当角度进行拍摄的手段可用作评估指甲外观改善的附加工具。如果在治疗方案中使用了清理术，则此类评估的相关性较小。
* 复合终点：评估“整体改善”或多轴评分系统的方法可用于某些外观适应症。然而，应谨慎使用这些终点，因为其可能具有主观性或容易受到非可量化因素的影响。此外，这种量表可能缺乏临床确认。如果选择了复合终点，建议将其作为次要终点，并在研究开始前与FDA进行讨论。
* 嵌套研究终点：与适当的真菌学研究和控制组合使用时，可以使用用于清洁指甲的适应症终点来支持治疗甲真菌病的适应症。如下面将要讨论的，可以设计一项研究以提供可在第一阶段支持清除指甲适应症的数据，并且在对相关附加数据进行持续跟踪和分析之后，可以在研究的第二阶段使用另外的终点来支持治疗甲真菌病的适应症。

#### 随访

在没有真菌再感染或复发的情况下，预期成功的治疗将使清洁指甲稳定且逐渐增加。为了评估治疗反应的有效性，理想的研究应跟进指甲，直到其被清洁指甲完全替代为止。如上所述，根据指甲的平均生长，这种跟进持续时间将转化为（对于手指甲）首次治疗后约6个月以及首次治疗后约12个月（对于脚趾甲）。

FDA认识到，存在固有的再感染率或复发率，为支持清洁指甲适应症而进行的研究的目标在于评估治疗反应中的外观改善，而不是预防再感染的能力。然而，申办方应注意，前瞻性患者和医疗服务人员将对有关复发率的数据感兴趣。

#### 对照

如果可能，临床试验可受益于精心选择的对照的使用。在设计用于评估对称身体部位（如手和脚）的试验中，如果双方在基线处具有相似的损害，则使用对侧未治疗对照可能具有重大价值。这种类型的对照在其设计包括伴随使用局部抗真菌药物的研究中具有特别价值。当双方的基线严重程度不同时，具有交叉的对侧对照可能允许最大限度地使用对侧作为对照。

使用“之前”的状态或指甲的照片作为对照可能不够充分。我们鼓励申办方在可能时考虑对侧对照设计，因为这种方法减少了受试者间的变异性。已采用的附加对照包括未经治疗的个体或历史对照。这些方法受到多重限制；使用此类数据可能无法提供足够的比较数据，或者可能需要较大数量的受试者以获得足够的统计功效。我们建议申办方和研究者与统计学家和本审查机构协商。

#### 设盲

在评估外观改善的临床试验中使用设盲可以通过消除观察者的意识或无意识偏倚，以及在使用患者报告结果或非盲影像分析时降低受试者的安慰剂效应来加强数据。如果可能，假手术的使用可加强研究设计。这可能仅适用于治疗对象无法感知的治疗，例如，低等级激光治疗。如果主动干预导致加热或不适，当激光器或其他基于能量的治疗可以被受试者区分时，设盲可能难以进行。然而，可能且建议对观察者进行设盲。这种设盲可以通过提供未标记的前后照片或通过向独立观察者提供未标记的“治疗”和“对照”照片来实现。FDA建议使用设盲评估来提供最客观的数据。

#### 剂量考虑因素

适应症：“暂时增加清洁指甲”并不区分不同的指甲。历史上，对大脚趾进行清洁指甲研究，其中，其指甲最大且最容易受影响。然而，在实践中，治疗将应用于较小的脚趾甲以及手指甲。这些指甲的不同厚度和面积以及潜在神经和血管结构的加热中的潜在差异可能需要将不同剂量的能量施加到大脚趾指甲和其他脚趾的指甲上以及施加到脚指甲与手趾甲上。临床试验和标签应考虑剂量考虑因素，以评估和确保这些不同身体部位的安全性和有效性。

#### 数据分析

临床试验数据可以以几种不同的方式进行分析，以便评价器械是否像比较器械一样安全且有效、以确认对特定方案的反应、以确定安全性和有效性的剂量 - 反应关系、以测试不同的指甲变化是否有不同的反应，并揭示混淆来源。对于研究其外观已因真菌感染改变的指甲的反应的试验，可能有若干分析具有相关性。根据此类目的对数据进行分析可提供有助于FDA评价器械性能的信息。此类分析还可以向申办方提供关于用于清洁指甲适应症的器械的培训、上市和开发的有用信息。所建议的分析包括：

* + 最终治疗后，分析每次评价时的清洁指甲增加
	+ 根据治疗次数、能量剂量或其他可控变量的变量分析清洁指甲增加
	+ 根据临床亚型对反应进行亚组分析（如远端甲真菌病，总营养不良）
	+ 在招募前使用分离真菌菌种进行亚组分析
	+ 按基线严重程度进行亚组分析
	+ 通过反应程度进行亚组分析（例如，完全反应或清除，> 75％清除，50-75％清除）
	+ 如果多个指甲受到影响，脚趾甲与手指甲或第一个指甲与较小的指甲的亚组分析
	+ 如果相关，仅使用器械与器械以及辅助性局部抗真菌产品或清理术

当以每个指甲为基础报告反应者分析时，应提供每个受试者的分析。

#### 不良事件监测

对许可用于暂时增加清洁指甲的器械进行的上市后监测已确定了可能与器械相关的若干不良事件。这些不良事件包括水肿、烧伤/水泡、指甲变形、软组织感染、底层骨的感染、深层组织损伤和神经损伤以及伤口愈合延迟。其中一些此类事件与器械输出故障或使用错误相关，而其他事件在器械在规范中使用和运行时发生。

根据这些报告，我们建议申办方、研究者和执业医师注意能源治疗确实可造成一定风险。如果外观适应症为“暂时增加清洁指甲”，收益 - 风险分析尤为重要。应按类型、严重程度、持续时间、结果以及与器械或程序的关系来报告与此类程序相关的所有不良事件，以便准确了解这些程序的风险和收益。

### 统计考虑因素

与其他医疗产品的研究一样，旨在治疗或改善真菌感染指甲外观的器械临床研究的设计应配备有效的统计分析计划。研究设计、目标（例如优效性或非劣效性）、随机化、分析的预规格（如方法、协变量）、多重终点或分析引起的I型误差的多样性控制、分析人群的确定（例如，每个方案的ITT）、缺失数据的处理、使用暂时或亚组分析等许多统计学原则是需要针对旨在以与其它医疗器械相同的方式治疗指甲的器械解决的问题。因此，这里将对这些主题进行简要讨论。

1. 研究目标应明确规定为优效性，非劣效性。无效和替代假设应以文本和统计符号表示，包括非劣效性边际（delta），以及适当理由（如果研究是非劣效性试验）。
2. 如果可能，我们推荐进行具有随机化**并发对照**的研究设计。对于预期不具有全身效应的产品，最有效的设计将为患者内对照设计，其中一只脚上的指甲接受研究治疗，而另一只脚上的指甲接受对照治疗。这种“脚分离”设计可将降低患者间的变异性，因此需要较小的样本量。另一种强力设计是对照并行组设计，其中治疗（研究或对照）被随机分配给两个独立组中的受试者。FDA已认识到历史对照研究的固有局限性，并建议在适当时利用其他研究设计。
3. 应为**样本量**提供**统计理由**，其中，其通常基于I型误差、功效和预期结果考虑因素。在某些情况下，也可能需要进行安全性研究，因为对严重或麻烦的不良反应的耐受性可能较低。最终样本量是一种判断，且取决于有关先前产品类别的经验。如果使用了性能目标，例如50％的反应率，则研究人群中有关所观察到的成功率的（下限）95％单侧置信区间应≥50％。
4. 应充分说明**随机化方案**，包括随机化比例以及分层或区块大小的任何使用。还应指定在每个研究中心是否对随机化进行集中控制或管理。
5. 应慎重考虑**设盲**（患者/研究者/评价者）的水平。应尽可能进行双盲研究。但是，如果不可能进行双盲研究，应考虑研究者或评价者-设盲。影像评价的使用也可用于维持设盲；然而，对深度的评估通常会受到照片的影响。由于使用指甲产品评价终点的主观程度，应尽可能多地使用设盲。
6. 有关用于治疗指甲的器械的研究可能须进行多次评估以用于定义**主要和次要终点**。评估的数量可能取决于条件的多面性质（例如，颜色、面积、厚度、质地），评价者（例如研究者、受试者或不知情评价者）的数量或评估的时间点。适当时，量表应允许条件恶化以及改善。研究可以评价有效性、安全性或患者满意度结果。应尽可能确认所使用的所有量表。
7. 如果有效性基于对治疗有反应的患者数量（即反应者分析），则应说明**患者成功决定规则**。这可能涉及满足单个标准或满足复合终点的所有组分。
8. 总体**研究成功决定规则**应预先确定。研究成功取决于临床意义和统计学意义。该方案应包括一个为在具有多个终点的情况下的**多重性**调整的计划，以控制I型错误。
9. 应充分说明**随访计划**。可能需要长期随访来评估效果的持续时间（即一次性使用或间歇使用产品）。方案应提供用于尽量减少随访丢失率的计划，特别是在接受治疗或仅配合一些治疗后访问的情况下，受试者可能没有返回以接受随访的动机。
10. **治疗时间**或治疗次数及间隔应予以规定。应收集有关所施用产品的剂量或体积的数据。
11. 用于分析所有终点的**统计方法**应在统计计划中规定，并应适用于所收集的数据类型。如果统计学方法将纳入**重要协变量**，例如，各种回归方法或亚组分析，协变量列表应预先指定。统计计划中应该说明如何使用协变量。
12. 应预先规定**主要分析队列**（例如，ITT、改良ITT、每个方案）。如果将使用其他分析队列，也应该对其进行预先规定。
13. 对于由研究者执行的某些类型的治疗，研究者技术可能会影响结果。应设计研究，以在每个中心招收足够数量的受试者，使得能够充分评估研究者间的变异性和**中心治疗的相互作用**。预期研究中心的数量（美国数量和外国数量）应谨慎考虑。
14. 如果研究是**非劣效性**研究，则在主要分析时间点，控制治疗应该显示**有效**。不应评价与无效治疗的非劣效性/等同性。
15. 用于**标签**的主要和次要终点应具有临床相关性，并得到适当的预定统计学假设的支持。标签只能反映已在临床试验中证明的内容。
16. 应制定一个用于处理**缺失数据**的计划，其中包括将用于错失观察的设算类型和敏感性分析计划。
17. 任何预期**亚组分析**都应预先指定，否则其将被视为探索性分析。在某些情况下需要进行多重调整。
18. 应预先规定任何预期**中间分析**（即因无效或有效而进行的早期停止）。应明确说明分析的目的以及用于控制整体1型误差的阿尔法消耗函数。
19. 根据数据的性质（例如，二分、有序分类、 连续），可以使用**卡帕统计量、加权卡帕值或类内相关系数（ICC）**来测量评价者间的一致性、评价者内的一致性或可靠性。有可能获得一个以上有关清洁指甲数量的意见。
20. 一些试验要求使用数据安全监测委员会（DSMB）。如果医疗器械的风险较高，则可能需要对安全性进行中间分析。

### 标签考虑因素

许可用于 “暂时增加甲真菌病患者中的清洁指甲”的器械应明确标示该适应症。具体来说，声明应限于外观改善。

由于IFU规定了真菌感染指甲的外观改善，所以适当的标签应提供通过传递IFU的两种组分来清楚说明这一点的语言：

* 1. 目标指甲是由于真菌感染引起外观改变的指甲。医师标签应列出所评估的菌种，并应建议医师应确认真菌病因。
	2. 如上述“法规注意事项”部分所述，医师标签应表明该器械未被许可用于治疗真菌。

如上述“法规注意事项”部分所述，由于在糖尿病、外周血管疾病、免疫抑制和其他受损医疗状态患者中，这些治疗所造成的风险可能增加，标识应包括在医师和患者标签中提供警告，以指出在这些人群中应谨慎使用这些器械。

许可用于“清洁指甲”适应症的器械的标签应包含有关临床研究数据的详细信息，其中包括：

医师标签：

* + 在治疗前有不同严重程度的指甲的代表性之前和之后照片。
	+ 所使用的治疗方案的说明，包括任何辅助性干预措施，如局部抗真菌产品或清理术。
	+ 潜在和所观察到的不良事件和频率（如果可用）。
	+ 总结完整反应者、部分反应者（可能进一步分层）和非反应者百分比的表格。
	+ 所评估的真菌菌种，以及每种菌种的反应率。
	+ 所评估的甲真菌病的临床表现（如DSO）。
	+ 如果进行对照研究，应为治疗和对照数据报告结果以及所进行的任何统计比较试验的p值。
	+ 警告结果仅代表美国人群，并且这些数据可能无法应用于其他菌株或其他地理区域。

患者标签：

* + 在治疗前有不同严重程度的指甲的代表性之前和之后照片。
	+ 所使用的治疗方案的说明，包括任何辅助性干预措施，如局部抗真菌产品或清理术。
	+ 总结完整反应者、部分反应者（可能进一步分层）和非反应者百分比的表格。
	+ 潜在和所观察到的不良事件和频率（如果可用）。
	+ 如果进行对照研究，应报告未治疗组的结果（p值无需包括在内）。

### 治疗甲真菌病

### 法规考虑因素

#### 定义“治疗甲真菌病”

与仅提供外观改善的支持的适应症：“暂时增加甲真菌病患者的清洁指甲”相反，“治疗甲真菌病”的IFU属于医学适应症，其基于通过真菌试验评估的真菌生物减少或消除，。如第III.A.1节（定义“暂时增加清除指甲”）所述，染色可用于评估真菌生物是否存在，而培养可用于评估微生物是否具有活性，并确定菌种。因此，真菌学治愈的定义为负染色法和阴性培养的同时出现。然而，在缓慢生长的指甲中，可能存在可通过染色检测但不具有活性的残留真菌形式。在这种情况下，来自同一指甲的两种连续阴性培养可能提供真菌学治愈的证据。

在清除指甲时可同时评估真菌学治愈。抗真菌药物研究还使用“有效治疗”的终点评估总体反应率，其中，该终点的定义为真菌学治愈加0％的指甲损害或未受影响的指甲生长的预定最小距离，以允许纳入通过真菌学治愈但是其缓慢生长阻止了预期时间内的完整指甲置换的指甲。

如上所述，结构异常的指甲只能通过营养不良组分的生长和新生的、正常出现的指甲替代来清除。根据健康美国成人的指甲平均生长率，预期理想的有效治疗将在约6个月后产生一个已完全透明的手指甲，以及治疗开始后约12个月时产生一个已完全透明的大脚趾指甲。12与 IFU“暂时增加清洁指甲”相反，预计有效治疗真菌引起的甲真菌病将分别在6个月和12个月后使指甲持续改变。任何回归可能表明真菌消除不完全或不成功或真菌感染复发。

12Yaemsiri S、Hou N、Slining MM，He K。健康美国年轻成人中人类手指甲和脚趾甲的生长率。欧洲皮肤病与病理学杂志，2010年。24（4）：420-23。

#### 结合使用抗真菌药物进行的治疗或清理术

由于该适应症的性质，在执行以支持“治疗甲真菌病”的研究中使用任何类型的抗真菌药物治疗可能会损害对器械有效性的评估，因此不推荐此类使用。可以提供清理术以获得功能改善，但是此类干预措施应该在具有给定严重程度的研究对象上统一使用，并应在标签中公开。

#### 菌种依赖性结果

临床研究可能揭示不同的微生物对手术有不同的反应，或者可能需要使用不同剂量或治疗方案。然而，适应症：“治疗甲真菌病”的措词较为概括。申办方可以选择在IFU内指定哪些菌种可以有效治疗，或者可以在标签中提供这些信息。在任何一种情况下，目标均在于确保该器械仅用于治疗可能对治疗方案做出反应的指甲。

#### 特殊人群

如第III.A.4节（特殊人群）所述，真菌感染的有效治疗对弱势人群具有特殊的临床意义，其中，弱势人群可能持续处于甲真菌病得到部分治疗或未成功治疗的医疗风险中。此外，在这些人群中，由于手术期间的潜在不良事件而对指甲造成的创伤可能导致伤口愈合延迟或易患严重或危及生命的感染。为了保护这些人群，标签应提供以下声明：

“警告：如患者患有糖尿病、外周血管疾病或免疫抑制或任何其他使脚处于感染风险或延迟伤口愈合的医疗状态，应谨慎使用这些器械。

其标签包括有关治疗甲真菌病的预期用途或适应症并且尚未在这些弱势人群中进行研究的器械应标有类似的警告。

### 临床试验考虑因素

#### 特殊人群

如上所述（第III.B.1节（特殊人群）），应将对特殊人群的风险降至最低。我们认为，特殊人群可能特别脆弱，并且在此类手术被证明具有安全性和有效性之前，可能不是评估代替确定性治疗的甲真菌治疗临床研究的适当受试者。建议将患有糖尿病、外周血管疾病、复发性蜂窝组织炎、淋巴管不全或免疫受损或其他受损健康状态的患者排除在治疗甲真菌病的临床试验之外。

我们要求申办方和研究者设计临床研究，以通过纳入具有不同年龄、性别、种族和Fitzpatrick皮肤类型且该器械预期适用的受试者（如果适用）来横向招募可反映美国人口统计特性的受试者。

#### 入选/排除标准：建议

临床损害

上述建议（第三.B.2节（临床参与））也适用于支持甲真菌病治疗的研究。

甲真菌病的临床表现

由其外观区分的甲真菌病的不同临床形式在第三部分B.2（甲真菌病的临床表现）中讨论。某些临床表现与特定的真菌菌种有关。因此，由于解剖学因素和可变的敏感菌，一些临床形式可能更能抵抗治疗。因此，分开评价各种临床形式，或分析并报告在不同临床形式的甲真菌病分离治疗中获得的结果可能具有一定价值。

确认真菌感染

如第三.B.2节所述（确认指甲表面下的真菌感染），少数真菌菌株是脚趾甲和手指甲甲真菌病的主要原因。为了最大化试验结果的临床相关性，并提供最准确预测甲真菌病患者中的治疗反应的数据，建议研究仅纳入其指甲已被证明具有常见致病生物的受试者并排除其指甲被罕见的真菌菌种或非真菌生物（如霉菌或细菌）感染。

为了支持“治疗甲真菌病”的IFU，应在治疗之前确认所有入选受试者具有由这些真菌生物中的一种引起的指甲感染，并且在治疗后的相关时间点对直接进行决定性评估以确定真菌生物是否已被治愈。真菌学治愈的定义为负染色法（例如，高碘雪夫氏（PAS）；银黄着色；与阴性真菌培养同时出现氢氧化钾（KOH））。如果负染色法和阴性培养同时出现在同一指甲之上，则将视为其具有确定性。如果染色和培养提供不一致的结果，即一个是阳性，另一个是阴性，则可以通过若干方法实现解决。通过染色显示具有真菌生物的指甲可能产生阴性培养。已知的是，由于部分治疗的微生物、复养微生物、实验室方法的细微差别或与局部杀微生物剂（包括应用于指甲的酒精或丙酮）的最近接触，在高达30％的案例中，培养可能产生假阴性结果。13相反，在缓慢生长的指甲中，远端指甲边缘可能含有非活性微生物，从而致使产生真阴性培养和正染色。在这种情况下，来自同一指甲的两次连续阴性培养也可提供有关真菌学治愈的证据。

13Fletcher CL、Hay RJ和Smeeton NC。甲真菌病：开发脚趾甲疾病的临床诊断辅助工具。第I部分。确定不同历史和临床特征。英国皮肤病学杂志。2004年4月；150（4）：701-5。

共病

许多非真菌病症可以影响指甲外观，包括牛皮癣，扁平苔癣，因鞋子不合脚、跑步或指甲护理过度而产生的外伤。这些病症可能是甲营养不良的主要原因，但也可能使受试者患有继发性真菌感染。虽然这些受试者可以从可治疗继发性甲真菌病的手术中获益，但建议不要将其纳入临床研究，因为即使成功根除真菌，指甲外观可能仍然异常。

先前或进行中的抗真菌药物治疗

全身性抗真菌药物沉积在指甲物质中并驻留在指甲中，直到指甲生长并被修剪。招募在12个月之前（如果为脚趾甲）或6个月之前（如果为手指甲）接触过抗真菌药物的受试者可能会使研究数据的解释混淆，因此不建议将其纳入。

虽然局部抗真菌药物在提供甲真菌病的临床清除方面效果较差，但即使仅应用于皮肤，其应用也可能会干扰真菌培养。因此，建议在筛选和招募之前以及临床试验和随访期间停止这种治疗。

#### 辅助疗法

辅助医疗治疗可能会掩盖器械的真实性能。使用局部或全身抗真菌治疗将妨碍评估器械治疗甲真菌病的真实安全性和有效性的能力，因此不推荐使用。如果申办方或研究者希望评价第二次干预与器械协同工作的能力，例如增加激光吸收的局部产品，则可以确定适当的研究设计以通过提供单独使用产品、单独使用器械和二者结合的情况下的适当控制的比较数据支持组合。我们建议申办方事先与本审查机构进行讨论，并说明这种组合是否是药物-器械组合产品。[14](#_bookmark26)

#### 终点

根据上述讨论的平均指甲生长速度，并为评估治疗是否成功提供公正且详尽的指南，FDA建议将以下有效终点用于甲真菌病治疗，其中，其基于实现清洁指甲和真菌学的终点。

14请参见21 CFR 3.2（e）。

清洁指甲：有关清洁指甲的规格如下所述。如下所述，有关所观察到的反应率的95％单侧置信区间（即，仅下限）应≥50％。

真菌学：在根据“清洁指甲”标准被视为反应者的脚趾甲和手指甲中，至少80％应显示阴性真菌学（负染色法以及并行阴性培养或来自同一指甲的两个阴性培养）。

脚趾甲：（基于在大脚趾指甲上进行的评估）

* + - 清洁指甲增加的测量：
			* 清洁指甲至少增加12mm，且在首次治疗后6个月内受影响区域有远端生长的迹象；

或者

* + - * 清洁指甲面积扩展了额外的120mm2（基于大脚趾指甲的平均宽度），且在首次治疗后12个月内受影响区域有远端生长的迹象。

或者

* + - * 如果在治疗前有远端指甲小于12mm，则应在首次治疗后12个月内完成清除。
		- 反应应至少在2个连续时间点内渐进，其中，这些时间点至少要相隔3个月，且预计每月至少增加1mm。

手指甲：（基于在拇指上进行的评估）

* + - 清洁指甲增加的测量：
			* 从角质层到甲营养不良的最近区域测量的清洁指甲至少增加12mm，且在首次治疗后6个月内受影响区域有远端生长的迹象；

或者

* + - * 清洁指甲面积扩展了额外的90mm2（基于拇指指甲的平均宽度），且在首次治疗后6个月内受影响区域有远端生长的迹象。

或者

* + - * 如果在治疗前有小于12mm的远端指甲，则完全清除。如果在治疗前有远端指甲小于12mm，则应在首次治疗后6个月内完成清除。
		- 反应应至少在2个连续时间点内渐进，其中，这些时间点至少要相隔3个月，且预计每月至少增加2mm。

仅在手指甲上进行的研究只能用于支持手指甲中的IFU。涵盖脚趾甲的研究可用于支持所有指甲的IFU。

如前所述，这些建议终点源于对有效治疗（大多数指甲会作出反应）的预期反应以及老年人中以及某些疾病状态下已知较慢的指甲生长速率的综合考虑。预计至少有一半的治疗指甲会在指定的时间范围内出现反应以用于评估，而较慢生长的指甲将在稍后实现反应。FDA可能会为可造成非常高或非常低的风险的器械考虑替代终点和/或反应速率。如果正在考虑替代终点，FDA建议贵公司通过提交前流程与本审查机构联系，以讨论这些终点。

适应症：“治疗甲真菌病”应包括真菌学治愈的证明，其中，此类治愈由负染色法和阴性培养的同时出现来界定。申办方和研究者可以选择应用嵌套的研究设计，其中在第一阶段应用早期终点并针对清洁指甲适应症对其进行讨论（第III.A.1节（定义“暂时增加清洁指甲”）），然后根据所推荐的终点（第III.B.4节（终点））使用研究的第二阶段中产生的数据实现后续“治疗甲真菌病”的IFU。如果使用了这种研究设计，则应在研究设计中纳入预先规定的统计学考虑因素，以解释中期数据分析和揭盲。

为了评价总体反应率，建议以分层次的方式编写研究报告，引用有关显示出真菌学治愈与清洁指甲的受试者的成功率，单独提交具有有关显示出真菌学治愈以及残留甲营养不良的受试者的数据。

#### 随访

治疗甲真菌病的目标是完全消除真菌生物和完全清除指甲。该适应症的随访应基于指甲完全再生的预期时间，如上所述，对于手指甲，约为6个月，而对于脚趾甲，约为12个月。更长的随访时间将有助于评估复发率。为了控制未显示出所需视觉结果的受试者的丢失率，对于该适应症，建议将终止治疗或失去随访的受试者视为治疗失败。这一限制应纳入统计分析计划中。

#### 对照

上述“清洁指甲”部分（第III.B.6节（对照））中讨论的对照具有相关性，且可用于支持甲真菌病治疗的研究。这些对照可以使用对照指甲的真菌学研究来补充。

#### 设盲

上述“清洁指甲”部分（第III.B.7节（设盲））中讨论的设盲考虑因素具有相关性，且可用于支持甲真菌病治疗的研究。除临床评估外，应将设盲应用于真菌学标本评估。

#### 剂量考虑因素

第III.B.8节（剂量考虑）讨论了不同脚趾以及脚趾甲与指甲的能量剂量测定。是否用于支持治疗甲真菌病的IFU的真菌生物消除需要与用于“暂时增加清洁指甲”类似或更高剂量的能量，以及如果需要，是否可耐受更高的剂量等问题仍然未知。如果器械用于治疗“暂时增加清洁指甲”和“治疗甲真菌病”IFU，临床试验和标签应考虑到剂量考虑因素，以及如果要用于不同的指甲，其可以用评估并确保在这些不同身体部位中的充分安全性和有效性。

#### 数据分析

数据分析的一般考虑因素在第III.B.9节（数据分析）中讨论。鉴于“治疗甲真菌病”的IFU的抗真菌性质，其对于确定剂量 - 反应关系和菌种特异性反应率来说特别重要。申办方和研究者可以在人类研究之前利用台架试验来确定目标参数。

然而，在大多数情况下，能量来源渗透覆盖有复杂结构的活性指甲的能力将需要进行临床研究。此类研究还将提供有关治疗后指甲恢复正常生长的能力的信息。

#### 不良事件监测

如第III.B.10节（不良事件监测）所述，对许可用于暂时增加清洁指甲的器械进行的上市后监测已确定了可能与器械相关的若干不良事件。如果缺乏有关这种不良事件的剂量反应数据，我们建议申办方、研究者和执业医师监测和报告所有不良事件，以便准确了解这些手术的风险和收益。FDA将审查不良事件并提供收益-风险分析。

### 统计考虑因素

这些与上文III.C（统计考虑因素）中讨论的那些相同。

### 标签考虑因素

许可用于“治疗甲真菌病”的器械应清楚标明该适应症，只要其已证明在消除指甲真菌中的有效性。截至本指南的发布之日，没有任何器械被许可或批准用于此适应症。因此，目前尚不清楚这些研究的潜在反应率、不良事件等，且FDA目前还无法提出具体的标签建议。

然而，一般的标签考虑因素将遵循最佳实践，并为提供者和患者提供透明性。预期这些建议与上文第III.D节（标签考虑因素）中的建议相似。

**附录：用于指甲适应症的光源**

FDA建议在包含用于指甲适应症的光源的器械的上市提交材料中提供以下信息，并须特别注意适用于IFU的参数。该示例可以作为其他基于能量的器械的范例，其中将评价类似相关参数。

对于510（k）提交材料，当将拟定器械与比较器械进行比较以确定实质等同性时，将考虑该信息与任何性能数据（非临床或临床）。对于与已上市器械显著不同的器械，可能需要提供额外的信息来评价这些差异。

1. 波长：提交材料应确定由拟定器械输送到指甲的光线的个别波长或波长范围。
2. 激光或光产生：如果器械是激光器，则应提交激光生成方法的详细信息。该说明可以包括增益介质、泵浦源和用于脉冲（q开关或其他）的方法。如果激光器在未使用增益介质的情况下生成，例如通过激光二极管，则可以需要提供二极管或其他激光源的详细规格和工程图。如果该器械是强脉冲光或任何其他类型的光源，则将要求提供对光源和光产生方法的说明。
3. 注量：提交材料应确定每个光点输送的总注量（每面积的能量）。如果用于指甲的临床手术包括多个步骤，则提交材料应确定每个步骤中输送至某个光点的能量以及输送至某个光点的总能量。
4. 光点大小：提交材料应提供将用于该手术的光点大小。
5. 输出模式：提交材料应详细说明光输出是脉冲还是连续波（CW）。
6. 功率：提交材料应确定手术中将输送的功率。对于脉冲光，应提供平均功率。
7. 脉冲激光和光源：应提供脉冲激光和光源的以下参数。
	* 脉冲持续时间
	* 每脉冲能量
	* 每脉冲注量
	* 占空比
	* 重复率（每秒脉冲数）
8. 使用说明：使用说明应包括以下信息：
	* 在临床手术过程中，指甲上由光照射的区域的大小和形状
	* 如果光线将在离散光点处输送，每个单位面积光点的空间分布和数量
	* 如果光线将在离散光点处输送，或以堆叠或“涂覆”方式输送，每个光点的停留时间和光点之间的时间间隔以及完成光点模式的运动方向
	* 如果采用“涂覆”方式，运动速度和运动方向
	* 每个会话的手术次数、每周的会话次数和会话总数
	* 将在每个手术和每个会话中治疗的指甲
	* 患者准备、术前和术后评价和术后护理说明
	* 拟定器械的警告或禁忌症