本文件的联系信息于**2007年1月9日**更新如下：

关于本指南文件使用或解读的问题，请通过电话240-276-4080，或电子邮件[mitchell.shein@fda.hhs.gov](mailto:mitchell.shein@fda.hhs.gov)联系Mitchell Shein。

本指南编写于1997年2月27日FDA良好指南规范GGP实施前。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。本指导性文件将在下个版本的更新中纳入GGP的标准要素。

**植入式心脏起搏器检测指南**

编制人：Donald F. Dahms

本指南描述了植入式心脏起搏器安全和有效性验证检测的一般性设计框架。该测试旨在根据书面性能规范，为患者植入式心脏起搏器功能的安全性和有效性提供合理的保障，同时确保植入式心脏起搏器在体内及储存、运输和处理的预期条件下的正常功能。

本指南适用于根据标准生产技术和方法生产的作为商品销售的心动过缓起搏器。其不适用于受到限制的研究用途的器械。某些情况下，如后文所述，需要依照这些指南中的不同规定。一些器械可能会根据与已批准器械的相似情况获得完全或部分批准。任何情况下，对要求的变更必须基于器械的功能以及声称的相似性进行判断。

检测的要求见于21 CFR第814部分关于上市前审批的规定，并且需要按照21 CFR第814部分第814.20（b）（3）（v）和814.2020 （b）（6）条款的规定进行报告。检测要求应包括“医疗器械良好生产规范：一般性要求”（21 CFR第820部分）所有的附加条款。本指南所代表的规范经过了若干年的制定，起搏器行业普遍理解。

检测的分类包括（A）体外组件检测，（B）体外器械检测，（C）动物检测，（D）生物相容性检测，（E）临床研究，和（F）生产。附件提供了起搏器临床前检测的样例方案。

1. 体外组件检测：

植入式心脏起搏器制造商应根据书面性能和检测规范（例如军用标准或同等类型的标准）对部件进行设计验证。

这里提到的部件应包括但不限于：

混合型一体化电路和／或芯片载体

电池

连接器

其他用于确保可靠操作所必须的部件

验证检测应适用于该部件，且应当包含合适的操作环境，以及与整个系统的规范相兼容的容差和限度条件的可靠性检测。

1. 体外成品器械检测：

植入式心脏起搏器：

用于验证检测的植入式心脏起搏器在适用的部件及生产流程等方面应当能够代表销售的产品。完成后（通常为上市前申请批准后），应当通过验证流程对认证部件生产的器械进行检测。适当情况下，测试应当在符合所有适用的后处理技术（例如清洁、消毒和精加工）规范范围内的器械中开展。

应当开展下列检测：

电气特性

该测试旨在确认植入式心脏起搏器在规定的人体容差环境下，器械的预期运行寿命内的功能情况。所有的参数，例如频率、脉搏幅度、脉搏宽度、敏感性、时间周期和区间等；以及所有的特征，例如心内心电图、远程测量、磁滞情况、频率回退、以及可选择替换指标等，必须在预期的温度（30-40度）、负荷（300-2000欧姆）、以及寿命开始（BOL）至结束（EOS）的电池电压情况下保证功能正常。在检测过程中，器械应当设定至每种模式及特征条件下，以及预定参数的最低、中等至最高值状态。必须对负荷、温度和电池电压的最坏情况组合的效应进行分析。

环境

植入式心脏起搏器应当接受一系列的机械和环境检测，确保器械在正常使用、运输、存储或临床应用条件下符合标定的规范参数。检测包括：

温度存储或周期

器械震动

器械撞击

干扰

起搏器应接受外部干扰源对其功能和／或程序影响的评估。干扰源可以来自一般性的环境，或来自于人体解剖结构。器械设计相关的干扰源可能包括温度、声学及化学干扰。应当评估干扰对于感知、器械算法、频率响应传感器的影响。所有的器械均应根据适用的具体器械设计评估下列干扰源的干扰情况：

* 传导或辐射的电磁干扰
* 电手术装置
* 除颤

必须对结果进行分析，确保植入式心脏起搏器符合规范和器械标签。

可靠性

器械必须从可靠性的观点进行检测和分析。器械或在合适的情况下其部件的检测必须包含加速生命周期检测，该检测可以证明器械预期的真实寿命性能和故障率。该检测结果和／或来自于文献的数据的分析应当给出预期的器械故障率。

程序

用于验证检测的程序应当可以代表已上市的产品，并且以功能、环境、干扰、软件和可靠性检测为准。该检测必须能够确保该器械在书面规范以及所有预期使用的植入式心脏起搏器在预期环境条件下可以正常运行；确保在使用、储存、运输及处理过程中正常。

1. 动物检测：

在确认器械的功能、特征或其他特性时，如果合适应当使用动物检测。

1. 生物相容性检测：

对于已经在直接血液接触器械中检测或使用的材料，申办方应当提交文献中或其他合法来源可以证明该材料在与下列检测相同或等价的检测中被证明无毒性的相关信息。

植入式心脏起搏器非密封部分的所有新材料必须符合以下测试来保证永久性植入内的安全使用。

应当考虑器械材料灭菌的影响及可能的泄漏情况，以及由灭菌产生的毒性副产物。因此，应当针对灭菌后的最终产品或具有代表性的样本进行检测。在进行毒性检测前，必须针对灭菌后的最终产品及灭菌后的最终产品的所有泄漏物进行特定的化学分析。化学分析应当与毒性数据一同交给FDA供审查。在进行泄漏物的分析和检测时，必须选择合适的可以进行泄漏物的有效提取的溶液系统来进行。提取的温度应当为50℃，为U.S.P. XXI推荐的三个温度之一。可植入器械要求的毒性检测如下：

1.美国药典：

（U.S.P.）XXI（V类）塑料制品的生物学检测，和U.S.P. XXI肌肉内植入物检测，和U.S.P. XXI致热原检测。

2.灭菌阵列：

通过动物最大化检测等方式评估材料灭菌的潜在致敏性。

3.细胞毒性检测：

使用细胞培养技术确定由于材料和材料提取物引起的细胞溶解（细胞死亡）、细胞生长抑制及其他细胞毒性作用。

4.溶血：

确定由于体外材料引起的红细胞溶解和血红蛋白分离。描述检测方法。

1. 临床研究：

目标

研究的目标必须确定为证明器械安全性和有效性的合理保证。研究必须针对器械的使用建立一系列的适应症和禁忌症，以及可能的警告和注意事项。一般来说，起搏器必须证明在联邦食品药品与化妆品法案（1980年修订）的范围内，其不同的模式、参数、特征和上述指标的合理组合条件下起搏和感知功能的安全性和有效性具有合理的保证。

患者选择

临床研究必须选择预期可以从器械的功能获得收益，且其疾病情况可以证明器械有效性的患者。患者的精神状态应当稳定，愿意合作和接受随访，并且有合理的预期寿命，这样才可以开展器械的临床评估。

研究者

起搏器研究的研究者应当选择至少接受了心血管疾病的培训或具有相关经验的具有资质的人员。如果器械具有特殊的功能，则研究者的代表性样本应当包含具有特定技能的经过培训的医生。

研究设计

1. 研究方案应当清晰、简单，应当包含所有的植入前和植入后的检测，应当包含随访流程。方案必须可以显示研究的数据如何进行组织，以及以何种方式满足具体研究目标的要求，包括合理的安全性和有效性保障。
2. 传感器驱动的起搏器必须证明起搏心率会根据传感器信号进行适当的改变。研究设计必须包含潜在患者确认流程，确定在此类患者中使用特定的传感器和／或心率起搏器是禁止的，这类信息可以纳入产品标签中。应当包含平板检测和传感器开关检测。
3. 常用的或在比较器械过程中效果已经评估过的模式或特性可能仅需要有限的评估，或只需要简单证明其有效性。新传感器或治疗模式和技术更新需要更为深入的研究来证明其安全性和有效性。

研究规模

临床研究规模包括器械数量、研究者、周期时长和批准要求，见下表。选择常规的或“NASPE”类型的研究，或其他选择必须在方案中声明。

起搏器批准申请的临床研究在规模方面的最低要求如下。

常规：

提交100例植入器械，每例至少植入120天的数据和性能评估结果；

修改的NASPE：

提交30例深入研究30天、至少植入90天的器械数据，以及70例至少植入30天的器械数据。至少应有10例研究者参与至少3例器械的研究。

临床规模表：

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 常规 | I期 | II期 | III期 | IV期 |
| 器械数量 | 50 | 250 | 500 | 1000 |
| 研究者数量 | 10 | 50 | 100 | 200 |

注：  
在研究的I期，需要每月定期向FDA报告。

对于常规研究，必须通过提交包含30例平均周期为30天的器械性能评估的IDE补充申请，并获得FDA批准后再启动II期研究。

对于修改的NASPE研究——在30例器械植入并深入研究至少30天后，研究者必须提供所有植入物的数据，并同意根据数据安全性和有效性的评估，可以进入到下一个阶段。该会议的结果必须在IDE补充申请中向FDA报告。

FDA必须根据上市前申请满足最低要求的情况颁发许可，继续III期实验。

FDA必须根据心血管器械评审小组的结果颁发许可，继续IV期实验。

程序设定人员

程序设定人员必须具有足够的能力可以成功、准确地更改植入式心脏起搏器参数，以及保证医学人员在临床环境下使用其他设计特征，如获取遥测数据。

随访

在出院前、1月、3月、6月、12个月及之后的每6个月均应当安排随访，直到FDA批准了PMA申请。任何的安全性或有效性问题均应进行研究。在研究随访阶段收集随访数据。应使用患者日志记录症状或对研究目标有价值的其他事件。应使用外植体表格记录有关外植体的数据，包括任何情况和原因。

记录要求：

至少应记录和报告以下数据。这些数据中许多应当纳入植入、随访和外植体表格。适当情况下，应当使用统计分析方法对器械、分组或对照、或任何治疗成功与故障数据进行比较分析。

描述：

患者人群应使用年龄、性别、适应症、相关疾病、症状、同时使用的药物治疗以及植入物持续时间等因素进行描述。应当包含研究者、机构及上述人员所植入数量的清单。

植入：

需要提供下列数据：

* 所用电极——描述和型号
* 初始的或替换的发生器
* 技术数据——阈值、振幅、谐振阻抗
* 编定的参数
* 遥测数据
* 特殊检测结果，例如快速性心律失常的诱发和终止。

随访：

* 参数的重新编程
* 对所有不良事件、投诉和观察的解释总结
* 患者状态的所有改变，如症状、药物治疗、心律失常，以及运动时间
* 所有植入物的解释，包括器械故障和纠正措施，死亡等——对于所有的死亡案例，应当对其情况进行尽可能完整地描述，并应确定与器械的相关性
* 随访时间表的执行情况，应包含每例研究者的随访率
* 抗快速性心律失常类器械的成功和故障率统计，并根据年龄、性别、适应症等分别统计
* 特殊研究的结果，例如逆行性传导、体位效应、心律失常控制、动态心电图监测、运动测试或特殊程序等。

1. 生产

根据21 CFR 814.20（b）4（v）的要求，在PMA申请中必须包含生产流程中所使用的检测描述。该检测应补充设计验证检测，确保每个生产装置尽可以在容差、环境条件和干扰下按照设计规范运行。应包含以下检测的描述总结：

检测

组件

屏幕

老化

部件

最终产品

特殊质量控制

再次认证

质量控制检测必须包含植入式心脏起搏器的规范控制图像，用于确保注明的选择参数的检测。

**更多信息请联系：**

**小型制造商援助司。**

**主线：301-443-6597**

**800-638-2041**

**传真：301-443-0018**