**可吸收防粘连产品用于腹部和／或骨盆手术的指南；行业指南**

**文件发布日期：2002年6月18日**

本文件取代1999年12月16日发布的“可吸收防粘连产品用于腹部和／或骨盆手术的指南”。

美国卫生和人类服务署

**食品药品监督管理局**

**器械和放射卫生中心**

**器械评价办公室**

**整形修复外科器械科**

**通用、恢复性和神经学器械司**

**和**

**产科和妇科学器械科**

**生殖、腹部和放射学器械司**

**前言**

**公共评论**

为便于本机构收集评论和建议，评论和建议可以随时提交至食品药品监督管理局，人力资源和管理服务办公室，管理系统和政策司，案卷管理科（5630 Fishers Lane，Room 1061（HFA-305），Rockville，MD，20852）。当提交评论时，请参阅案卷编号99D-5199和本指导性文件的确切标题。再次进行文件修订或更新之前，本机构可能不会针对评论采取行动。

有关本指导性文件的使用或解释问题，联系Elaine Blyskun，电话301-796-6533或邮箱elaine.blyskun@fda.hhs.gov。

**其他副本**

从网络上可获得其他副本：<http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1356.pdf>或CDRH资源索取自动回传系统。为通过传真机接收本文件，您可用按键电话拨打CDRH资源索取自动回传系统800-899-0381或301-827-0111。按1进入系统。在第二个语音提示时，按1指定文件。输入文件编号（1356），以#键结束。按照剩余的语音提示完成请求。

**目录**

[背景](#_bookmark0) 1

[防粘连产品的通用IDE要求（21 CFR 812）](#_bookmark1) 2

[防粘连产品的通用PMA要求（21 CFR 814）](#_bookmark2) 3

[临床前数据](#_bookmark3) 4

1. [器械说明](#_bookmark3) 4
2. [化学](#_bookmark3) 4
3. [动物测试](#_bookmark4) 5
	1. [毒理学／生物相容性研究 5](#_TOC_250026)
	2. [药代动力学研究 7](#_TOC_250025)
	3. [有效性研究 7](#_TOC_250024)
4. [物理和力学测试](#_bookmark5) 8
5. [制造](#_bookmark5) 8
	1. [产品表征 8](#_TOC_250023)
	2. [最终产品规格 8](#_TOC_250022)
	3. [产品到期日 9](#_TOC_250021)
	4. [器械涂药器 9](#_TOC_250020)
	5. [灭菌 9](#_TOC_250019)
	6. [产热原性测试 11](#_TOC_250018)

[临床试验计划](#_bookmark6) 11

1. [引言](#_bookmark6) 11
2. [预期用途](#_bookmark7) 12
3. [可行性研究](#_bookmark7) 12
4. [关键研究](#_bookmark8) 13
	1. [研究目的 13](#_TOC_250017)
	2. [研究假设 13](#_TOC_250016)
	3. [指标 14](#_TOC_250015)
	4. [评估工具 15](#_TOC_250014)
	5. [重要评估考虑 16](#_TOC_250013)
	6. [研究设计 17](#_TOC_250012)
	7. [统计方法 18](#_TOC_250011)
	8. [病例报告表 21](#_TOC_250010)
	9. [器械涂药器 21](#_TOC_250009)
	10. [知情同意 22](#_TOC_250008)
	11. [批准后研究 22](#_TOC_250007)
	12. [特殊考虑 22](#_TOC_250006)
5. [风险／获益分析](#_bookmark9) 23
6. [标签](#_bookmark9) 23
	1. [使用适应症 24](#_TOC_250005)
	2. [禁忌症 24](#_TOC_250004)
	3. [警告／注意事项 24](#_TOC_250003)
	4. [不良事件 24](#_TOC_250002)
	5. [临床研究 25](#_TOC_250001)
	6. [使用说明书 25](#_TOC_250000)

[参考文献](#_bookmark10) 25

可吸收防粘连产品用于腹部和／或骨盆手术指南；行业指南

***本文件旨在提供指南。其代表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。***

背景

本指南文件讨论如何制定用于腹部和／或骨盆腔的可吸收防粘连产品产品研究器械豁免（IDE），上市前批准（PMA）或产品开发方案（PDP）申请的临床前和临床信息。本文件为准备IDE申请和开发有效科学证据提供指导，以支持PMA申请的防粘连产品可在置入腹膜／骨盆腔后的30天内吸收。

FDA已确定可吸收防粘连产品是21 CFR 812.3 (m)（4）中定义的重大风险器械。根据联邦食品、药品和化妆品（FD&C）法案第515节可吸收防粘连产品是III类器械，需经上市前批准。

本指南文件基于FDA对已发表科学信息的分析，与制造商的互动和来自FDA医疗器械咨询委员会（通用和整形外科器械专家小组与产科和妇科器械专家小组）的输入。其是通用、恢复性和神经学器械司（DGRND）的整形修复外科器械科（PRSB）与生殖、腹部和放射学器械司（DRARD）的产科和妇科学器械科（OGDB）协同努力的产品。我们鼓励您在任何时间提交评论。提交评论说明见本文件的前言。

主要为妇科适应症的申请将主要由OGDB审核。一般腹部适应症的申请将主要由PRSB审核。无论哪科起主要作用，两科之间都会有合作和咨询。来自器械评价办公室（ODE）、科学技术办公室（OST）、监督和生物统计学办公室（OSB）和合规办公室（OC）的适当评审员将参与审核。根据产品、适应症、使用条件和手术模式的不同，可能有必要咨询药品评价和研究中心（CDER）和／或生物制剂评价和研究中心（CBER）和适当的器械顾问专家小组成员。

本指南文件提供这些器械临床前和临床信息制定的框架。该文件预期与其他关于IDE、PMA和PDP申请的FDA出版物共同使用。我们不能在单个指南文件中预料与个别产品相关的所有问题。因此，我们鼓励您在计划产品开发时尽早咨询FDA。

最小负担手段原则

本指南文件中确定的问题代表我们认为在您的器械可以上市前需解决的问题。研发本指南时，我们仔细考虑了机构决策时采用的相关法律标准。我们也考虑了在您尝试遵守指南和解决我们确定的问题时可能招致的负担。我们认为我们考虑了解决指南文件中呈现问题的最小负担手段原则。然而，如果您认为有负担更小的手段原则可以解决问题，那么您应该遵守“最小负担问题的建议解决手段原则”文件中概述的程序。在我们中心的网页可获得该文件：<http://www.fda.gov/cdrh/modact/leastburdensome.html>。您可以把书面评论发送至本指南前言中所列联系人或发送至CDRH监察专员。关于CDRH监察专员的综合信息，包括其联系方式，见网址[http://www.fda.gov/cdrh/resolvin gdisputes/ombudsman.html](http://www.fda.gov/cdrh/resolvin%20gdisputes/ombudsman.html)。

防粘连产品的一般IDE要求（21 CFR 812）

FDA已确定该器械为21 CFR 812.3 (m)（4）中定义的重大风险器械，因此涉及这些器械的研究不具备遵守21 CFR 812.2（b）中简化IDE要求的资格。除需拥有FDA批准的IDE外，这类试验的申办方还必须遵守管理机构审查委员会（21CFR 56）和知情同意（21CFR 50）的条例。

除IRB批准外，重大风险器械的临床评价还要求一份已获批的试验用器械豁免（IDE）申请。FD&C法案授权FDA豁免这些器械遵守法案中适用于上市器械的的某些要求。该豁免允许运输仅供试验用的器械供临床研究受试者使用。

IDE申请必须至少包含以下要素：

* 器械名称
* 器械说明
* 预期用途
* 之前调查的报告
* 临床前安全性和有效性信息
	+ 化学
	+ 动物安全性和有效性试验
	+ 物理、力学和可靠性试验
	+ 制造
* 临床计划
	+ 目的和目标
	+ 研究假设
	+ 方案
	+ 患者人群
	+ 统计考虑
	+ 风险／获益分析
	+ 产品搬运和储存信息
* 研究者信息
* 机构审查委员会（IRB）信息
* 销售信息
* 知情同意
* 环境影响
* 其他，例如，病例报告表
* 标签。

这些要求和其他IDE要求见21 CFR 812。

防粘连产品的一般PMA要求（21 CFR 814）

PMA申请必须包含以下基本要素：

* 申请人的姓名和地址
* 目录
* 安全性和有效性总结：
	+ 适应症
	+ 器械说明
	+ 替代性操作
	+ 上市历史
	+ 研究总结（非临床和临床）
	+ 研究结论
* 以下内容的完整描述：
	+ 器械
	+ 部件
	+ 与预防粘连相关的属性
	+ 工作原理
	+ 制造
* 与任何适用标准的一致性
* 数据
	+ 非临床
	+ 临床
* 参考书目
* 标签
* 环境评估，除非器械具备豁免资格
* 财务披露。

关于这些要素的其他信息及其他PMA要求也见CFR 814.20。

临床前数据

1. 器械说明

本部分应指出试验器械，例如膜、凝胶、溶液等的基本物理特征。您应提供器械所有特性的详细说明，包括器械名称；外形尺寸（描述所有尺寸（如果适用））；所有部件；物理、化学和生物性质；作用机制；以及有关再吸收和／或新陈代谢的信息。您也应包含支持开发该产品用于该适应症的科学依据（物理／生物合理性）讨论及相关的科学文献。

1. 化学
	1. 您应描述器械的**所有**材料组成。这类信息应指出每个部件的来源和纯度。如果您包含适当的相互参照信，可用参考主文件的形式提供该信息。提交分析证书和／或材料安全数据表（MSDS）也能大大简化医疗器械不常用部件的审核。
	2. 如果胶原或其他动物材料是一种器械部件，申请应指出动物材料衍生自哪些种类和组织及胶原或其他材料的具体类型。动物源材料也见下文的灭菌部分和指南文件“含动物源衍生材料的医疗器械（不包括体外诊断器械）”，见[http: //www.fda.gov/cdrh/ode/88.html。](http://www.fda.gov/cdrh/ode/88.html%E3%80%82)
	3. 您应提交器械每种材料／每个部件的以下信息：
		* 化学名，化学文摘登记号
		* 商品名
		* 结构式和分子量
		* 如果材料是聚合物，您应提供分子式，测量的平均分子量和分子量分布。FDA建议用凝胶渗透色谱法进行测量，但可以使用其他技术。
		* 如果产品是固体，您应提供每个产品单位的重量和尺寸
		* 如果产品是液体，您应提供重量、粘度、颜色和pH值。
	4. 您应对每种材料实施化学表征以评估来料特性。应酌情监测材料的外观、粘度、平均分子量、H值、有机挥发杂质和颗粒物确保其质量。您应列出原材料规格及试验方法和合适的验收范围。

* 1. 您应按部就班地提供从原材料至最终产品的化学表示和制造信息。这应包含所有器械部件的所有非反应物和反应物（包括催化剂、固化剂和中间体前体）。适用时，您应包含共聚物内容分析以确定产品一致性。
	2. 您应描述成品灭菌器械包括其部件和成分。您应记录分析性试验和验收规范并比较和报告来自至少三个小批次的数据以证明对制造工艺的控制。
	3. 无论是作为原料或是原料的加工产品存在，或在制造工艺中通过任何方式引入，残留化学物都是一个问题。为解决这个问题，您应提取极性和非极性溶剂中的最终配方灭菌产品。您应利用一种足够敏感的方法（比如高效液相色谱法）测量可能的有毒污染物。您也应测量挥发性和非挥发性残留物。
	4. 您应利用客观（定量）衡量标准充分详细地描述器械的任何独特特点以使审查者清楚了解这些特点。
1. 动物试验
2. 毒理学／生物相容性研究

临床前毒理学／生物相容性研究应遵守ISO 10993-1: 1992指导原则，“医疗器械的生物评价-第1部分：评价和测试”，其建议对接触组织和血液24小时至30天的植入式器械实施以下列出的六项标准试验。

1. 细胞毒性
2. 致敏作用
3. 刺激或皮内反应
4. 全身性毒性
5. 遗传毒性（艾姆斯回复突变、染色体畸变和小鼠淋巴瘤正向突变）
6. 亚慢性植入和毒性

亚慢性植入研究持续时间应模仿材料的建议用途。设计研究时应考虑到产品特征；即研究实施时间应超过产品在体内达到检测浓度所需时间。植入的试验材料应处于或接近提议使用位置且应在身体完全将其再吸收后对其进行评估。您应监测动物是否有全身性毒性，及植入位置的局部影响。也应包含宏观病理学和组织病理学。

如果接触时间多于30天，我们也建议实施慢性毒性和致癌性研究（即2年大鼠植入）。

防粘连产品的一般考虑

**安全边际**--在所有生物相容性和毒性测试中，所用产品剂量应反映相比于提议人类用量的合理安全边际。通常，您应测试一系列的剂量，最高剂量应达到最大人类用量的10倍，如果安全边际比这更小，提供理由。如果人类用量多于动物中观察到的无不良影响浓度的1/10，提供理由。

**评估防粘连产品的生物相容性**--评估防粘连产品生物相容性所需的试验不统一。对于一些材料，如果您提供充分理由，可能无需进行某些试验。对于其他材料，由于材料本质可能需要进行额外的试验。

**临床前测试**--在您提交IDE且产品用于临床前，应完成所有临床前测试，致癌性和生殖发育毒性测试可能例外。例外将取决于基因毒性测试结果；可能的生殖或发育影响；以及器械的预期用途。知情同意书应披露任何待定的安全性研究。如果预期用途是为提高生育能力，应在对患者使用防粘连产品前完成生殖毒理学测试。与本指南文件的其他方面一样，您应向适当的部门和分部咨询具体问题。

防粘连产品的特殊考虑

**愈合延迟或受阻测试**--发炎和由纤维组织替换软组织是正常愈合过程的预期结果。减少粘连的形成也可能延迟或阻止愈合。应在动物研究中测试这一点。放在缝合线或吻合口的防粘连产品在缝线取出后不应减少组织维持强度。

**感染性测试**—您应测试用细菌接种体挑战后脓毒症的恶化。可能导致这种恶化的原因有：细菌生长刺激，抑制抗生素扩散至感染部位，由器械导致的从手术部位进入体循环的感染生物体增长，或未知机制。您应在有或无防粘连产品情况下分别用混合肠道微生物挑战动物，并对死亡率和脓肿形成进行评分。

您实施的研究应采用适当样本量和设计以便在统计学上有效。

**生殖／毒理学研究**–您应对两个物种实施生殖／发育（畸形学）毒理学研究并评价器械对排卵／精子形成、怀孕的可能影响、胚胎毒性和畸形学影响。您设计的生殖／发育毒性研究应使基于产品ADME的最大用量（见下文的药代动力学）发生在利益相关时间（排卵／怀孕，妊娠早期和晚期）。

**致癌作用／转移影响--**器械材料可能对恶性肿瘤增长和／或转移有局部或全身影响。FDA认为如果防粘连产品的部件没有经证实的腹部和骨盆植入史，或如果有理由怀疑其中一种材料组成可能引起恶性细胞生长或转移，则需进行特殊测试。如果器械预期用于癌症患者，则完成临床前测试后应进行肿瘤学试验。否则，应禁止器械用于已知或疑似患有恶性肿瘤的患者。

1. 药代动力学研究

您应实施药代动力学研究以确定产品的吸收、分布、代谢与排泄（ADME）途径、机制和排泄时间线。如果产品被代谢为或通过其他方式转化为可能导致毒性的分子实体，则药代动力学研究应解决每个有毒成分随时间的命运。研究应持续至不能检测到产品的时间点。研究应明确解决在化学部分确定的任何毒性成分的结果。在对人类进行器械测试前，药代动力学或其他数据应证明任何潜在毒素不会造成安全问题。

1. 有效性研究

您应在适当的动物模型内实施有效性研究以提供“概念验证”，即这些研究应表明在人类体内发挥功效是有合理前提的。动物研究也可能暗示供临床研究遵守的更好设计。只要可能，这些研究应代表人类研究中将使用的手术入路（开腹手术对比腹腔镜手术），具体的手术部位（例如在内脏和体壁之间，围绕直肠）、粘连类型（例如新粘连形成对比现有粘连重新形成）、粘连评价方法（例如分数、发生率、范围、严重性）和施加方法。

也应精心设计这些研究并进行对照以显示产品治疗组和对照组的统计显著差异。您应将产品剂量与提议人类用量进行比较。您也应包含所用动物模型原理的简要讨论和局限性。

1. 物理和机械试验

您应实施产品的物理／力学性质台架试验并在IDE申请中提交该信息。应描绘器械的关键物理性质。实际试验将取决于器械本质。可分别用撕裂强度、粘聚性或粘度描绘固体、凝胶和液体防粘连产品。应至少使用一种物理参数作为产品发行规格。

1. 制造
	1. 产品表征

关于产品构成和结构的信息对于精确定义器械是否受临床前和临床测试约束很关键。因此，您应包含器械的完整描述，包括产品的外形尺寸、材料和性质。类似上面**化学**部分所讨论信息的信息（即试剂来源、纯度、分析证书和／或MSDS）可能有助于确定最终产品规格。

您应确定每个制造、加工和包装步骤并用流程图呈现这些步骤。附属文本应指出每个步骤的目的，每个步骤所用部件和材料及所用的质量控制程序和设施。

* 1. 最终产品规格

您应提供关于所有中间体和最终产品测试的信息并确定产品发行规格、试验方法、抽样计划（包括大批次或小批次定义）和验收质量标准。

您选择的最终产品发行规格应确保产品将安全有效运行。您应提供所选规格的原理。最终产品发行规格包括：

* 器械尺寸
* 所选部件组分
* 机械性能
* 生产试剂残留量
* 重金属残留量
* 热原质水平
* 无菌性。
	1. 产品有效期

您应提交支持产品有效期的数据。稳定性研究应监测确保器械在其整个有效期内安全有效运行所需的器械关键参数（如上面最终产品规格（V. B.）的描述）。您应提供所选试验的依据。研究也应通过无菌检验或包装完整性测试证明在器械有效期内可保持无菌性。

您应从至少三个连续产品小批次收集用于货架期测试的器械；来自每个产品小批次的器械应均匀分布在用于各种试验的器械小组。数据所支持的到期日应确保所选参数在到期日验收极限内的可能性至少为95%。

当采用加速老化研究支持有效期时，您应提供加速应力条件的依据。例如，分解机理可证明标准温度和高温的等同性，即随着温度变化，阿伦纽斯曲线的斜率是恒定的。在不能证明等同性的情况下例如不同温度时器械故障的机理不同，您应提交额外的依据。

您应该用实时试验数据核实加速研究结果。

* 1. 器械涂药器

如果使用器械涂药器涂抹器械，您应包含涂药器的设计、功能和性能描述。如果涂药器获得510（k）批准，只需提供带有510（k）鉴定的简要说明。

如果涂药器为您的防粘连产品专门提供和设计，但未获得510（k）批准，那么需要更完整的描述。如果涂药器可重复使用，见指导性文件“卫生保健设施内可重复使用医疗器械再处理的标签：FDA评审员指南”（1996年4月），[http://www.fda.gov/cdrh/ode/198.pdf。](http://www.fda.gov/cdrh/ode/198.pdf%E3%80%82)您也可以从国际与消费者协助小型制造商服务组（DSMICA）获得本指南。

* 1. 灭菌

您应包含关于产品灭菌的以下信息：

* 灭菌方法（例如，环氧乙烷、辐照）
* 灭菌周期的确认方法
* 达到的无菌保证水平（SAL）（通常，所有无菌器械需要10-6 SAL，除非提供实质性依据证明无需达到这个水平。）
* 监控每个生产批次无菌性的方法
* 包装的完整描述，包括密封器械的方法。

如果灭菌方法是辐照，您应指定剂量。如果灭菌方法是环氧乙烷（EtO），您应确定器械上残留的环氧乙烷和乙撑氯醇的最高水平。EtO灭菌后器械上的环氧乙烷和乙撑氯醇残留量应符合ANSI/AAMI/ISO 10993-7:1995，医疗器械的生物学评价-第7部分：环氧乙烷灭菌残留（无菌性）（1998年8月20日修订）中建议的残积物最大极限或遵守相当的方法学。ANSI/AAMI/ISO文件应与附属AAMI技术信息报告（TIR）No. 19:1998一同使用。

您应描述使产品达到指定残留量所需的通气条件和时间。您也应包含环氧乙烷和乙撑氯醇残留量的耗散曲线。

文件也应包含分析方法的完整描述，即用于证明一次性涂药器和防粘连产品灭菌周期合格并进行确认的分析方法。您应包含支持灭菌周期确认的所有方案和原始数据，包括关于无菌保证水平的所有计算的副本。

您应确定器械生物负载并提供数据以支持生产器械时对该生物负载的控制。您应包含所有方案和原始数据（包括参与抽样测试器械部分识别）的副本。该申请也应包含生物负载抵抗力测试的结果或提供依据说明为何无需进行该测试。该测试应包含来自至少三个制造小批次的器械。

您应确定常规再确认时间和需要进行灭菌周期再确认的情况（生物负载超过已确定极限，或产品或包装变更）。

动物源材料

对于源自动物材料的器械，FDA认为您需要证明加工方法和灭菌技术足以产生10-6 SAL。申请应指出材料源于的物种和组织。您应查阅CDRH指南，“含动物源材料的医疗器械（*体外*诊断器械除外）：评审员和行业指南”<http://www.fda.gov/cdrh/ode/88.html>获得适用信息。关于这类产品病毒安全性的指南，见“国际协调会议；源于人类或动物源细胞系生物技术产品的病毒安全性评价指南”。

可通过1-888- CBER-传真从生物制剂评价和研究中心（CBER）获得该文件。

* 1. 产热原性试验

产热原性试验将帮助定义保护患者免受发热反应风险的范围。对发热体的发热反应有可能增加粘连率。根据已确定的USP产热原性化验进行的试验比如采用鲎变形细胞溶解物（LAL）的细菌内毒素试验（专著85）或兔热原质试验（专著151）方法确保检测接触患者的防粘连产品器械中存在的革兰氏阴性细菌内毒素水平。

您应指出产热原性试验的方法，及关于如何实施化验的信息和化验结果。由于医学界没有确定防粘连产品可接受内毒素水平上限的“黄金标准”，重要的是，您需要建立规范限制和制造行动水平并对任何植入式器械实施一种已确定的USP内毒素试验比如采用LAL的细菌内毒素试验或兔热原质试验。

临床试验计划

1. 引言

本部分提供设计支持腹膜／骨盆腔可吸收防粘连产品PMA或PDP申请的临床方案时需考虑的点。尽管未达成适用于所有这些器械的标准化临床试验设计，但FDA认为有一些原则对于提供有效科学证据必不可少。这些有效科学证据是指提供合理安全性和有效性保证并将这些产品引入市场所需的证据。防粘连产品的临床方案应包含：

* + 器械预期用途的清晰描述
	+ 为开发支持预期用途所需数据而设计的临床开发计划
	+ 研究假设
	+ 研究的安全性和有效性指标
	+ 鉴定并分析所有不良事件以评估安全性的计划
	+ 基于治疗人群意图和可评价人群的安全性和有效性评估计划
	+ 评估工具（例如粘连评分系统、计划的二次探查程序、录像机、功能试验）
	+ 研究设计，包括入选和排除标准
* 病例报告表
* 统计方法
* 风险／获益分析
* 知情同意
* 上市前和批准后数据开发的平衡
* 精确提供研究数据的标签。

注意：我们鼓励您制定这些器械的研究计划和方案时与FDA密切合作。

1. 预期用途

您应尽可能清晰和精确地指出防粘连产品的预期用途。具体的适应症应包含以下内容：

* 粘连类型，即新型、重新形成、手术部位、非手术部位
* 目标人群
* 使用条件
* 应用的解剖部位
* 预期结果。

分析完来自可行性研究的临床经验后，通常会改进这些适应症。在产品开发的关键试验阶段，预期用途和适应症应适当成为重点。

预期用途决定临床试验目标，这些目标通常是为证明在具体使用条件下器械在目标人群中为达到规定临床获益时的安全性（即相关的发病率和死亡率）和有效性（即相关患者获益）。

预期用途应得到明确的数据支持且应呈现在提议标签中。临床方案中的标签应精确呈现从器械收集的数据。防粘连产品器械的其中一个最困难问题是适应症范围应为多宽或多窄，即临床试验的数据在多大程度上能推广至更广泛或相关用途。这个问题的部分答案取决于试验中所选手术模式和申办方或申请者提供合理科学依据，即证明在更广泛应用中数据支持临床获益和安全性的能力。

1. 可行性研究

可行性（关键试验前）研究的目的是检验研究方法学并获得器械安全性和有效性的初步临床评估。这些小型，通常非随机化，一个或两个中心研究是为了评估您在关键研究中将使用的程序、改进器械设计、改进使用说明书并为可能的研究者提供初步经验。来自可行性研究的数据用于设计关键试验，估计关键安全性和有效性研究的治疗效果和样本量。

您在关键试验前研究中应解决与防粘连产品器械相关具体问题包括：

* 输送和放置方法
* 人类的再吸收和排泄（如果适用）
* 在人类不同位置的变化性（如果适用）
* 对各类型粘连的有效性
* 器械的处理特性
* 目标人群
* 使用条件
* 初步安全：发病率和死亡率影响；感染性增加和伤口愈合改变的迹象
* 研究指标和临床获益评估工具的敏感性与特异性。

在开始关键试验前，您应在IDE申请补充文件中分析可行性研究结果。我们鼓励您安排与FDA的关键试验前会面以提供和讨论这些可行性研究的结果。

1. 关键研究
2. 研究目的

关键研究的目的是开发支持预期用途的安全性和有效性数据，从而证明适应症合理。研究目的应明确指出预期用途的要素：目标、目标人群和使用条件。应在各自的明确声明中解决复合（多种）预期用途。研究越广泛，最终标注的适应症可能越宽。

1. 研究假设

尽管目标提供试验重点，但假设是统计分析的基础。一个有效和高效的临床试验将有一个或多个目标和对应的非常具体和明确的假设。这些目标将回答关于为何实施试验的许多详细问题，包括：

* 试验是否是为证明新器械与另一种介入或治疗同样有效或更有效？换句话说，试验是否是为支持*等同性*（非劣效性）或*优效性*声称？
* 如何判断有效性?
* 关于安全性，试验是否是为证明新器械与另一种治疗同样安全或更安全；如何评价安全性？
* 器械将用于哪些患者和病症?

回答这些问题通常将为整个试验以及之后的标签提供基础。将临床有意义的差异作为任何统计假设测试的基础很重要。

1. 指标

基于有效性定义（21 CFR 860.7），提供有效性有效科学证据的最直接方法是选择适当的临床结果并设计一项研究以评价对公认粘连相关发病率的统计显著和临床有意义影响。然而，在上市前阶段想要评价一些由粘连导致的临床结果可能很难或不现实，原因是例如临床结果（比如活产或术后疼痛）的多因素本质，或由术后粘连导致的肠梗阻发生率总体较低且与时间相关。可通过更能直接测量和不太容易混淆的参数合理评估与粘连相关的临床结果。

无论如何，临床研究结果指标应：

* 客观
* 可再生
* 是目标人群临床获益的临床合理／生物学可信衡量标准。

临床合理／生物学可信衡量标准有：

* 经确认的多因素评分系统
* 具有临床意义的发生率
* 治疗后患者体内粘连范围和严重性（基线处无粘连）
* 具有临床意义的粘连数量减少
* 治疗后患者体内粘连范围和／或严重性（基线部位有粘连）。

您可采用多种方式报告观察到粘连的发生率，例如无粘连患者的百分比，或有粘连的预先指定手术位置的数量。也采用各种不同术语以各种方式对范围和严重性进行评分和报告。正在制定预先确定部位预先确定级别粘连的标准化综合评分，其使用频率在增加并将导致研究内和研究间的更大再现性。1,2,3,6,7,9对于任何评分系统，您应明确规定对哪些解剖部位进行评分。如果您的评分系统采用以下方法，也应对其进行规定：

* 评价粘连范围的方法，即直接用厘米标度尺测量对比估计覆盖器官百分比；
* 评价粘连严重性的方法；和
* 将发生率、严重性和范围分数结合成为有意义综合评分的方法。

关于具有临床意义的粘连减少水平，目前没有达成共识。此外，关于具体解剖部位粘连减少，或粘连范围或严重性减少临床意义的信息很少。4,5,11,12,14设计临床试验时您应仔细考虑所有这些参数（粘连减少的水平和部位）。您应讨论您的指标所显示粘连减少程度的临床相关性。

批准后研究是进一步理解所选指标临床相关性的合理方法。下文的K部分讨论了批准后研究。

1. 评估工具

以下评估粘连减少的工具，有的正在使用，有的通过进一步开发和测试，将来可能投入使用。我们认识到各种工具均有优缺点。当选择评估方法时，申办方应讨论为何所选工具适合于研究。

1. 二次探查手术

目前通过开腹手术或腹腔镜手术进行二次探查是评估腹部和骨盆内粘连形成／减少的主要形式。其优势是直接目检；是完全探测腹腔并评估严重性（例如薄膜状、牢固、凝结）的手术操作；可同时进行治疗性干预。进行二次探查时需解决的问题包括：

* + 二次手术操作可能的发病率（除非在标准护理中做出规划）；
	+ 关于这类操作对个体受试者的可能获益（或没有获益）的伦理问题；
	+ 盲法问题；和
	+ 与研究者偏差相关的问题。
1. 视频记录

二次探查评估时经常加入视频记录以提供手术操作的永久记录并通过允许独立第三方审核提供盲法机制。与其他技术进步一样，该方法的效用高度依赖于记录的质量和可靠性。记录应完整并有足够的光学质量以允许精确评估粘连数量和质量及评估这些粘连如何受手术探查本身的影响。使用视频记录时一项重要的考虑是对于所有患者评价腹部的方法应一致（例如，以相同的顺序并用相同时间评估手术部位）以减少可能的偏差。

1. 成像研究

随着其他技术的发展，评估防粘连产品时可能会使用成像研究。迄今为止，成像研究不能提供在腹骨盆腔内可有效使用的足够细节。

1. 功能测试

功能测试已显示出评估肌肉骨骼应用内粘连减少影响的巨大潜力；然而，目前其对腹骨盆应用的效用不太明显。将来可能开发出测量肠动力的新方法和其他测试胃肠和妇科器官系统功能的方法以提供一种可替代通过手术进行解剖学评估的有益、非侵入性方法。这些方法需要进一步的研究和确认。

1. 重要评估考虑

由于还未确定评估粘连减少的一致方法，因此您的临床方案应包含关于以下内容的详细信息：

* + 将评价的解剖部位；
	+ 外科手术中完成粘连评分的时间点（在局部或选择性粘连松解情况下开始或结束或两者兼有）；
	+ 将测量的粘连特性（发生率、严重性、范围）和分级或测量每种特性的方法；
	+ 评估每个解剖部位分数的每种组成部分的方法，例如腹腔镜检查、开腹手术，录像；
	+ 计算特定患者体内即将评价但解剖学上不存在或不可评估解剖部位的方法；
	+ 结合每例患者或每个治疗组每个解剖部位粘连特性的方法；和
	+ 证实综合评分（如果使用）是评估粘连或粘连所致发病率的有效和可靠工具的方法。
1. 研究设计
2. **对照**

考虑到没有明确的历史对照或其他适当对照方法，FDA建议实施随机化、并行对照关键试验。您应该用最新可用的同行评议文献证明所选对照合理。

1. 随机化

随机化应发生在评价并发现患者满足术前及术中入选／排除标准后、即将应用器械之前。随机化时间应记录在病例报告表中。

1. 盲法

您应尽可能最大程度地解决研究者可能性，并使患者偏差程度更小。对于使用安慰剂或活性对照的防粘连产品试验，研究者盲法存在问题，原因是试验人员和对照人员的差异通常显而易见且从患者护理角度来看由相同外科医生实施首次和二次探查手术通常更可取。您可采用其中一种控制偏差的替代方法，包括可进行盲法独立审核的视频记录或由不参与粘连评分的助理施加器械／对照品。您应在开发的可行性（关键试验前）阶段评估这些方法或其他方法学。

1. 患者选择标准

目标人群应由在指定使用条件下预期获益于器械使用的患者组成。临床研究的入选和排除标准应指出描述目标人群特性的重要患者变量，比如：

* + 年龄
	+ 性别
	+ 生育状况
	+ 妊娠史
	+ 由粘连导致的腹骨盆疾病史，例如肠梗阻复发、不孕症、疼痛
	+ 基线粘连负担，例如客观上无（粘连）、轻微、中等、严重，并提供轻微、中等、严重的定义
	+ 手术史
	+ 炎性疾病史
	+ 重要器官功能障碍史
	+ 手术创口分类10：清洁、清洁有感染、感染或肮脏。

您应预先确定术中入选／排除标准。一些排除标准（比如活动性盆腔炎、粪便性污染、意外的恶性肿瘤）和粘连范围可能直到手术时才会知晓。您应考虑排除经历某种未预料到手术程序（比如输卵管或卵巢切除）的患者，原因是这类程序可能使粘连计数变得复杂。随机化只应发生在放置器械或对照品时。

1. 程序

在您对使用防粘连产品器械临床程序的描述中应包含关于以下内容的信息：

* + 何时、何地、如何使用器械
	+ 每例患者的最小和最大剂量
	+ 手术时长
	+ 溶解方法
	+ 可能的协变量，例如失血、手套使用。
1. 随访

您应预先确定随访时间和评价的频率／内容。它们均应适合于您正在评价的器械、临床程序和指标。进一步信息请见下文K部分中批准后研究的讨论。

1. 统计方法

您应提供全面的统计计划。其应包括预先确定的解决以下内容的方法：

* + 研究假设
	+ 样本量计算
	+ 研究中心数量
	+ 成功／失败标准
	+ 患者人群有效性（意向治疗、可评价等）
	+ 数据混合
	+ 协变量
	+ 分层
	+ 方案偏差
	+ 漏失
	+ 分析计划和统计方法
	+ 数据审计。
1. 分析队列

“意向治疗”人群，是所有入选和接受治疗患者的队列，是研究结果分析的首选人群。意向治疗分析允许评价所有参与研究的患者，尽管一些人可能不会完成研究，例如因任何理由从随访中丢失、漏失或由研究者终止的患者。您应预先指定将对未完成研究患者做出解释的分析计划。您也应提供“可评价”患者队列（即参与并完成研究患者）的分析，认识到这类分析受偏差影响。基于意向治疗和可评价患者的结果对比允许评估结果稳健性。申办方和FDA应预先商定分析细节。

1. 数据混合性

大多数临床试验在一个以上研究中心实施，但研究样本量假定来自所有研究中心的结果可结合或*混合*。很多时候，这种假定是批准的。然而，有时得不到批准。因此，调查研究结果是否可跨研究中心混合将是分析的关键要素。

混合性既是临床也是统计问题。如果不同中心完成试验的方式有重要临床差异，则就不是多个中心单一试验，而实际上是需要单独评估和呈现的一系列单个中心试验。同样地，各研究中心的结果有统计显著差异表明各研究中心之间存在需调查的重要不一致性，且总体发现中不应丢失该内容。各中心间差异可能是器械性能中关键问题的重要指标。例如，探索所观察到差异的原因可能会揭示培训、学习曲线问题或特殊标签关注点。

调查混合性的简单方法包含三步。

* 1. 对各研究中心完成试验的方式进行临床评估。这里具有临床意义的差异可能阻止混合。
	2. 评价患者特征和基线测量相似性的统计／临床评估。这里的差异可能表明混合性问题。至少，这些差异将表明需要一种更复杂的统计分析。
	3. 检验各研究中心结果一致性的统计分析。再次，这里的差异可能表明混合性问题或需要一种更复杂的统计分析。

检验各中心差异时，没有统计显著差异并不表明数据可以混合，原因是大多数试验选取的样本量均是对所有中心进行评估。因此，不应忽略具有临床意义的差异（甚至统计不显著差异），相反应进行调查。

调查各中心统计起伏的方法是使用一种包含中心及其他因素的统计模型。如果分析证实中心很重要，则应按照中心提供结果。如果中心和治疗之间发生统计显著相互作用，其表明各中心的主要不一致性，应进行调查。

1. 协变量

协变量，或可能的混杂变量，可能显著影响申办方和机构充分分析临床试验数据的能力。只要可能，您应避免程序变量，如使用不同剂量、不同施加方法、不同外科工具、不同手套等。您应准确记录所有变量，如乳酸林格氏液或其他滴注液是否留在腹部或完全或部分消除。

您应解决手术入路的主要差异，比如开腹手术对比腹腔镜手术，并在独立研究中或通过前瞻性设计的分层计划包含粘连形成可能性截然不同的多个手术程序。

您应确定并控制可能混淆器械效果评价的共患病。入选／排除标准应解决疾病存在或不存在（例如活动性盆腔炎）、疾病严重性和历史信息。未入选研究的患者通常也不能入选已获批产品的标签。

您应控制已知或怀疑可产生混淆的其他变量，例如消炎药的使用（用适当的随机化控制）、入选／排除标准（用各研究组的独立评价、分层或前瞻性设计的协变量分析控制）。

1. 其他信息

关于研究设计和统计分析问题的其他信息可从CDRH标题为“非诊断性医疗器械临床试验的统计指南”，[www.fda.gov/cdrh/ode/ot476.html](http://www.fda.gov/cdrh/ode/ot476.html)的指南文件获得。该中心的生物统计学司利用来自ODE、学术界和医疗器械界的输入准备该指南。

1. 病例报告表

您应设计病例报告表以通过患者筛选、患者登记、初始治疗阶段、粘连评估和所有其他患者随访获得研究每个要点的所有相关信息。您应保留前导性和关键研究的筛选记录以允许评估考虑参与试验患者未登记的原因。

对于手术程序，病例报告表应记录可能会混淆指标的变量（协变量），如：

* + 由未洗手套、纱布、或纸巾上的粉末导致的异物
	+ 程序持续时间
	+ 估计的失血
	+ 所松解粘连的数量和位置
	+ 粘连类型，例如新型或重新形成
	+ 手术创口分类10：清洁、清洁有感染、感染、肮脏。
1. 器械涂药器

您应在临床方案中描述与防粘连产品产品一同使用的任何器械涂药器并提供关于研究者和医生所受培训的信息。如果涂药器未获得510（k）批准，并为您的防粘连产品专门提供和设计，则FDA可能认为涂药器是器械的一部分，在评估器械安全性和有效性时也会评估器械涂药器。

1. 知情同意

21 CFR第50、56和812部分规定了对所有患者知情同意，充分监测和必要记录和报告的要求。除其他方面外，还应明确告知患者以下内容：

* + 新器械的安全性和有效性尚未确定
	+ 治疗后粘连实际上可能更严重
	+ 粘连可能导致发病或使发病率更高，如女性不孕症或疼痛
	+ 粘连可能预防或减少发病率，如梗阻性吻合口瘘
	+ 因开腹手术后粘连导致的小肠梗阻发生率约为5%。

应拒绝渴望生育的女性参与可行性研究或警告她们还未确定器械对生育的影响。

1. 批准后研究

有几种原因导致您需要实施批准后研究。在某些情况下，FDA可能要求您实施批准后研究作为PMA批准的条件。FDA可能要求实施批准后研究以随访未解决的安全性问题，如感染率（当发生率太低以致关键研究不能对其进行精确预测时）。或者，当可用数据不能完全解释关键研究中的某一发现时，FDA可能要求实施批准后研究以提供对发现的进一步理解。

当要求实施批准后研究时，FDA通常依赖于来自顾问小组的输入。

而且，您可选择实施关于您的已获批器械的其他研究以解决已获批标签中的局限性，为器械的相关临床使用者或第三方付款人提供其他信息。

1. 特殊考虑
2. **开腹手术对比腹腔镜手术**

通常，您应分别评价开腹手术和腹腔镜手术模式中的防粘连产品。8,13当推广至腹腔镜手术模式时，来自开腹手术研究的数据可能不能精确预测功效，原因是腹腔镜手术和开腹手术中形成的粘连可能存在显著定量和定性差异。

1. 恶性肿瘤

对于当存在已知或新发现恶性肿瘤时使用的防粘连产品器械，您应预期是否需要实施其他临床前和临床测试，即集中讨论加速的肿瘤生长问题和对主要和转移性疾病临床进展影响的测试。在开始其中一项试验前，您应与审核部门讨论具体方案。

1. 风险／获益分析

合理的安全性和有效性保证是基于对风险／获益的科学分析。为实施这类分析，至关重要的一点是（如上文讨论的）您收集的供FDA审核的安全性和有效性数据应完整、客观且公正。FDA及其顾问小组将实施他们自己的独立风险／获益分析。

我们鼓励您在IDE和PMA中提供风险／获益分析，该分析应精确描述您的产品以允许将来的使用者做出关于产品使用的知情决定。由于PMA的风险／获益分析将包含临床试验结果，因此更具决定性。风险／获益分析应基于您对您的器械、数据及粘连形成和预防科学的深入了解。很重要的一点是该分析应尽可能基于数据和客观。

风险分析应确定与器械使用相关的所有已知和潜在风险。其应包括试验涉及程序的伴随风险及直接归因于产品使用的风险。应单独和合并分析这些风险。您也应描述鉴定、理解风险并将风险降至最低的计划。

获益分析应确定对患者的可能获益。对不同患者人群的获益可能有差异，获益分析应包含关于该内容的任何可用信息。

1. 标签

试验用器械的标签必须符合21 CFR 812.5和21 CFR 812.5，其必须声明：“警告-试验用器械。联邦（或美国）法律规定仅限于试验使用。”

在PMA中，最终上市标签应包含以下基本要素：

* 简要器械说明
* 适应症
* 禁忌症
* 警告／注意事项
* 不良事件
* 临床研究
* 患者信息（根据需要）
* 使用说明书。
1. 适应症

标签应准确代表已收集的关于器械的数据。标签适应症应基于实施的支持该适应症的研究。您应前瞻性地规定预期适应症并尽可能清晰和详尽。适应症将取决于试验中所选手术模式。也见临床试验计划II预期用途部分。

1. 禁忌症

这部分应列出永远不能使用器械的情况。例如，如果基于动物或人类数据，已知防粘连产品会增加感染性，则存在活动性感染或肠内污染时禁止使用该器械。

1. 警告／注意事项

本部分应列出基于可用信息预期风险增加或获益减少或研究设计（入选／排除标准）未能充分评价的因素，包括：

* + 止血不够细致时，预期有效性会降低。
	+ 还未评价该产品在妊娠期间的安全性和有效性。
	+ 还未评价该产品在影响受孕能力方面的安全性和有效性。
1. 不良事件

您应以表格形式清晰呈现临床试验中记录的所有不良事件，包括数量和百分比。您应基于发生率、严重性或其他相关范例按有意义的顺序列出不良事件。您应以文本和表格形式描述死亡和其他重大不良事件。

1. 临床研究

关于的临床研究安全性和有效性应以表格形式总结，表格中应包含以下数据：

* + 患者问责
	+ 人口统计资料
	+ 手术变量
	+ 有效性终点的基线评价
	+ 有效性终点的随访评价
	+ 安全性终点的随访评价

结论与解释应客观。

1. 使用说明书

您应提供反映从临床前和临床研究所获经验的详细说明。这些说明应包括：

* + 器械准备
	+ 患者准备
	+ 器械输送
	+ 器械应用
	+ 推荐剂量
	+ 操作技术
	+ 术后护理
	+ 再治疗（如果适用）。

参考文件

1. 粘连评分组。1994。粘连评分系统观察者间再现性的提高。*生育与不育*62: 984-988。
2. 美国生育学会。1988。美国生育学会附件粘连、继发于输卵管结扎的输卵管远端堵塞、输卵管妊娠、宫颈内膜异常和宫腔粘连分类*生育与不育*49: 944-955。
3. 美国生殖医学学会。1997。ASRM子宫内膜异位分类修订：1996。*生育与不育*67 (5): 817-821。
4. Corson SL，Batzer FR，Gocial B，Kelly M，Gutmann JN和Maislin G。1995。盆腔粘连腹腔镜检查诊断评分的观察者内和观察者间可变性。*人类生殖*19 (1): 161-164。
5. Gomel V和Erenus M。1990。美国生育学会，第16次年会。项目副刊（摘要）P-097，S-106。
6. Hulka JF。1982。附件粘连：基于北卡罗来纳州教堂山生育手术结果五年调查的一种预后分级和分类系统。 *Am. J. Obstet.妇科学。*144 (2): 141-148。
7. Hulka JF，Omran K和Berger GS。1978。附件粘连分类：预后意义建议和评价。*生育与不育*30: 661-665。
8. Lundorff P，Halin M，Kallfelt B，Thorburn J和Lindblom B。1991。输卵管妊娠行腹腔镜手术后粘连形成：一项随机试验对比开腹手术。*生育与不育*55 (5): 911-915。
9. Mage G，Pouly JL，Bouquet de Jolinere J，Chabrand S，Riouallon A，Bruhat MA。1986。预测行远端输卵管显微手术后宫内孕和宫外孕比率的术前分类。*生育与不育*46 (5): 807-810。
10. Mangram AJ，Horan TC，Pearson ML，Silver LC，Jarvis WR。 1999。手术部位感染预防指导原则，1999。*传染控制和医院流行病学*20 (4): 247-278。（第259页）[http: //www.cdc.gov/ncidod/hip/SSI/SSI.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/hip/SSI/SSI.pdf)
11. Nagata Y，Honjo K，Shindio M，Tamura M，Kurashima M，Shirakawa K。1997。卵巢周围粘连对IVF-ET治疗结果的影响。*日本受精着床协会杂志*14: 54-57。
12. Nagata Y，Honjou K，Sonoda M，Makino I，Tamura R和Kawarabayashi T。 1998。卵巢周围粘连干扰促性腺激素向卵泡液的扩散。*人类生殖*13 (8): 2072-2076。
13. 腹腔镜手术研究组。1991。腹腔镜手术术后粘连发展：早期二次探查手术评价。*生育与不育*55 (4): 700-704。
14. Stout AL和Steege JF。1991。行腹腔镜粘连松解术后慢性盆腔疼痛的解决办法。*Am. J. Obstet.妇科学。*165 (2): 278-283。