**IDE政策和程序指南**

本文档旨在提供指导。其代表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。

IDE工作人员

器械评价办公室

器械与放射卫生中心

发布日期：1998年1月20日

为便于本机构收集评论和建议，评论和建议可以随时提交给器械评价办公室，HFZ-403，IDE工作人员（10903 New Hampshire Ave.，Silver Spring，MD 20993）。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。针对使用和解释本指南的问题，请致电联系IDE工作人员，电话：301- 796-5550。本指南将替代指南“IDE政策和程序说明”（1991年9月13日）。

其他副本可从万维网/CDRH主页获得：[http://www.fda.gov/medicaldevice。](http://www.fda.gov/medicaldevice)您还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件请求以接收本指南的电子副本，或向301-847-8149发送传真请求以接收副本。请使用文档编号（882）来注明您所要求获得的指南。

美国卫生与人类服务署

食品药品监督管理局

器械与放射卫生中心

Rockville，MD 20850

***IDE政策和程序***

***目录：***

[第I章 IDE政策概述 1](#_Toc501388845)

[IDE前过程 1](#_Toc501388846)

[IDE前会议 1](#_Toc501388847)

[“非正式指导”会议 1](#_Toc501388848)

[“正式指导”会议 2](#_Toc501388849)

[IDE前提交 2](#_Toc501388850)

[交互式IDE审查 3](#_Toc501388851)

[知情同意书 3](#_Toc501388852)

[延迟提交IDE的附加信息 3](#_Toc501388853)

[监督临床研究 4](#_Toc501388854)

[在IDE中计数研究中心 5](#_Toc501388855)

[美国境外的临床研究中心 6](#_Toc501388856)

[转让IDE申办方身份 6](#_Toc501388857)

[国外申办方的美国代理 7](#_Toc501388858)

[关闭IDE 7](#_Toc501388859)

[撤销IDE批准 8](#_Toc501388860)

[BIMO和IDE工作人员交流的SOP 9](#_Toc501388861)

[出口未批准医疗器械 10](#_Toc501388862)

[出口用于临床研究 10](#_Toc501388863)

[出口用于上市或期望获得外国上市批准 10](#_Toc501388864)

[第II章 影响IDE项目的法规 11](#_Toc501388865)

[医疗保险项目；将涵盖范围扩大至某些器械和相关服务的标准和程序 11](#_Toc501388866)

[紧急研究；豁免知情同意 12](#_Toc501388867)

[法规规定 12](#_Toc501388868)

[ODE程序 14](#_Toc501388869)

[注明知情同意书签署日期 14](#_Toc501388870)

[取消临床研究者的资格 15](#_Toc501388871)

[研究器械豁免；治疗使用 15](#_Toc501388872)

[FDA现代化法案第201条 16](#_Toc501388873)

[第III章 扩大未批准器械的使用范围 17](#_Toc501388874)

[未批准医疗器械的紧急使用 17](#_Toc501388875)

[个体患者获取用于严重疾病的研究器械 19](#_Toc501388876)

[研究器械的治疗使用 20](#_Toc501388877)

[法规规定 20](#_Toc501388878)

[程序 21](#_Toc501388879)

[继续使用研究器械 22](#_Toc501388880)

[未批准器械的扩大访问机制-表 25](#_Toc501388881)

# 

# *第I章 IDE政策概述*

本文档旨在为器械评价办公室（ODE）审查员提供指导[[1]](#footnote-1)，帮助其解决审查研究器械豁免（IDE）授权时经常遇到的问题。本文档的第I章将介绍有关IDE申请审查的一般问题。随后，第II章将讨论若干可能影响IDE项目的新法规。最后，第III章将介绍对面临致命性或严重病症的患者的提供未经批准器械的四种主要机制。

在某些情况下，由于有些信息先前已在ODE蓝皮书备忘录或其他指南中提供，本文仅提供总结信息。但如果可能，本文会详细说明需遵循的具体程序，包括引用适当的ODE蓝皮书备忘录和IDE样板信函。

## IDE前过程

为了促进根据IDE法规开展临床试验，食品药品监督管理局（FDA）鼓励申办方在提交原始IDE申请前，与ODE审查部门进行沟通。这种沟通可以采取“IDE前”会议和/或“IDE前”提交的形式。

### IDE前会议

IDE前会议分为两种：FDA提供“非正式指导”的会议和FDA根据1997年《FDA现代化法案》第201条规定提供“正式指导”的会议。

**“非正式指导”会议**

鼓励申办方在将IDE申请提交审查前与ODE审查部门会面，以便审查部门提供建议/指导，帮助申办方制定可纳入IDE申请的支持性临床前数据或研究计划。这些会议可以采取电话会议、视频会议或当面讨论等形式。无论IDE前会议的形式如何，所有会议均应由ODE审查部门记录，且每个季度均应向ODE高级管理层报告。会议记录应包括会议召开日期、与会者、是否已在会议之前将材料提交给ODE工作人员讨论/审查、讨论总结以及FDA提供的任何建议或指导。

**“正式指导”会议**

申办方或申请人可以书面申请召开会议，与FDA商定研究计划审查（包括临床方案）。根据法律要求，会议应该在收到申请后30天内举行。书面申请应提供器械的详细说明、拟定器械使用条件的详细说明、拟定计划（包括临床方案）（用于确定有效性是否得到合理保证）以及有关器械预期性能的信息（如果可用）。

如果FDA与申办方或申请人就研究计划（包括临床方案）的参数达成协议，协议的条款应以书面形式规定，并由FDA录入行政记录。

实施该新要求的详细程序即将发布。

### IDE前提交

申办方在编制正式IDE提交时，如果需要FDA关于IDE申请的某些棘手部分提供正式指导，例如临床方案设计、临床前试验方案、临床前试验结果、国外研究方案（如果此类研究用于支持未来将提交给FDA的上市申请）或其他信息，可随时向ODE审查部门提交IDE前提交。

可以将IDE前提交录入文档邮件中心（DMC）的IDE前跟踪系统。录入文档后，DMC将提交放入白色文件夹内，附上追踪表，并打印IDE前申办方的确认函，然后将提交和确认函转寄给适当的审查部门。审查部门应核实提交是否由其审查，并在签署确认函后将其副本放入IDE前，将确认信函原件邮寄给申办方。

完成审查IDE前提交后，该部门应及时回复申办方，通常在收到提交后60天内。回复可以为信函，或在会议或电话会议期间提供的评论。如果FDA通过在会议或电话会议期间提供评论来进行回复，则应事先备好会议或电话会议备忘录。该部门将负责确保所有备忘录、评论、信函等都包含在夹套存档原件中，以供证明。审查完成后，应将文档退回DMC归档。

有关更多指导，请参见蓝皮书备忘录＃D95-1《IDE项目的目标和方案》。

## 交互式IDE审查

通过在IDE审查过程中与受监管行业频繁沟通，而不仅仅是在审核完成之后进行沟通，可以在较少审查循环内解决信息不充分的问题。这可为行业和ODE工作人员提供巨大收益。因此，征得主管人员同意后，ODE审查员可以使用电话或电传来协助交互式审查过程。此类通信的证明文件应纳入IDE记录，通过电传传输的信息副本应录入IDE数据库中。

有关交互式审查过程和IDE电传政策的更多指南，请参见蓝皮书备忘录＃D95-1。

## 知情同意书

在IDE过程中，ODE工作人员将审查并批准知情同意书（ICD）样本。ICD样本应符合21 CFR 50并与核准方案一致。审查ICD时，审查员应确保，其涵盖第50.25（a）条规定的八个基本要素，此外，审查员还应了解，各审查IRB都会定期修改ICD的语言和格式，以符合其机构的政策和要求。FDA批准ICD样本后，申办方有责任确保，各参与机构使用的ICD均包含规定的知情同意要素。如果IRB要求对任何规定要素进行重大更改，则IDE申办方应在将修改后的知情同意书应用于其机构前，提交给FDA审查和批准。申办方有责任确定此类更改是否需要FDA审查。

有时，在批准ICD样本后，本机构会收到该ICD样本的修改版本，以及IRB批准的证明。FDA应审查ICD，确保其仍然符合第50部分。如果知情同意书不再符合法规规定，则FDA应发出信函，承认IRB授予的批准，并说明该ICD不符合FDA已批准的ICD样本的原因。信函还应提醒申办方，其有义务确保每份ICD均符合FDA已批准的ICD样本。

## 延迟提交IDE的附加信息

在某些情况下，FDA可能会要求IDE申办方在规定时间内提交附加信息。例如，IDE申办方需要在收到条件性批准函后45天内，向FDA提供某些附加信息。

IDE申办方还需要在收到进度报告不足的通知后45天内，回复FDA。

如果申办方不能在规定时间内提供所要求的信息，申办方可以申请延长时间。此类申请应该作为IDE的补充文件，以书面形式提交给FDA。FDA可以以口头或书面形式批准延期申请，具体取决于要求延长的时间长度。FDA可以以口头形式批准多达60天的申请，即通过电话交谈处理。如果FDA授予口头批准，则批准申请的谈话备忘录应纳入IDE文件中。但是，如果申请延长的时间长度超过60天，FDA必须以书面形式授予批准。通常仅在合理情况下准许延期60天以上，例如在规定时限内无法完成的临床前使用，或者美国（US）申办方无法在规定时限内从外国机构获得所需信息。

## 监督临床研究

IDE法规要求申办方确定监督员的项目和地址，并提供书面监督程序。尽管IDE法规并未具体规定书面监督程序的内容，但本机构已经发布指南（53 FR 4723，1988年2月17日），提供可用于监督涉及FDA监管产品的临床研究的方法。器械与放射卫生中心（CDRH）已经确定以下程序，供申办方在监督临床研究时遵循：

1. 如果研究仅有一名研究者，则申办方和研究者申办的研究无需提供书面监督程序。除非另有规定，否则假定该唯一的研究者将作为研究监督者。对于此类研究，申办方和研究者应遵守法规责任，以便确保符合IDE法规、受试者权利和安全得到保证以及数据完整。
2. 所有涉及多名研究者的研究均需提供书面监测程序。如果申办方不能确定监督员的姓名和地址，则应在IDE回函中注明缺少此类信息。如果IDE申请未提供书面监督程序或不符合指南，则FDA应在回信函中纳入以下段落供申办方参考：

“您的申请【未提供/仅提供接受度最低的】监督程序。本机构已附上了FDA指南（53 FR 4723，1988年2月17日），指南中提供的方法可用于监督临床研究。您的程序可能有所不同，但应足以确保参与临床研究的受试者权利和安全得到保证，以及所得数据具有合理质量且完整。”

当FDA收到IDE补充文件，且要求扩展研究（即从单个中心单个研究者扩展至多个中心多个研究者）时，审查员应确保监督程序的充分性。在任何情况下，如果IDE补充文件未提供书面监督程序或者程序不够充分，审查员应该发出缺陷信函。

## 在IDE中计数研究中心

ODE关于计数研究中心的政策如下：

* 各机构审查委员会（IRB）应视为一个中心。对于大多数IDE研究，每个参与机构均设有自己的IRB。在此类研究中，各IRB应视为一个中心。

但对于某些IDE研究，参与机构可能未建立自己的IRB。相反，一个IRB可能对一个以上的参与机构负有监督责任。如果同一研究者在每个机构进行研究，且机构位于该IRB附近，则此类机构应视为一个中心。但是，如果其他医师正在进行研究，且其未在研究者的指导下使用器械，则此类医师也应视为研究者，此类机构应视为其他中心，即使此类中心由同一IRB监督。

备注：如果一个IRB对多个机构负有责任，且此类机构的地理位置不同，则各机构应视为一个中心。例如，如果加利福尼亚州IRB负责监督在加利福尼亚州和新泽西州机构进行的一项研究，则其将视为两个研究中心。

* FDA对美国境外机构没有管辖权。因此，此类中心不计入IDE批准函中指定的中心限制。
* 如果在临床试验期间，某一研究中心被终止，而且未在该地点招募任何受试者，则该中心不计入整个中心限制。但是，如果在终止前招募了受试者，则该中心将计入研究中心限制。

## 美国境外的临床研究中心

如上所述，FDA对美国境外的临床研究中心没有管辖权。因此，申办方可以自行决定是否在这些中心进行研究。但是，FDA鼓励申办方在国内和国外研究中心遵循统一方案。

尽管FDA对美国境外的临床研究中心没有管辖权，FDA可以接受此类中心生成的数据（如果数据用于支持上市前批准申请（PMA））。PMA法规规定，如果国外临床研究未遵循IDE法规，PMA申请人应在上市申请中证实，国外研究中心生成的数据有效，且国外中心的研究者根据《赫尔辛基宣言》或国外法律和法规进行研究，从而保证人类受试者受到更多保护。如果使用国家标准，PMA申请人应详细说明国家标准与《赫尔辛基宣言》之间的任何差异，并解释国家标准更能保护人类受试者的原因。（请参见21 CFR 814.15）

## 转让IDE申办方身份

如需FDA承认IDE申办方身份转让，以前的申办方应至少在IDE补充文件中提交以下信息：

1. 新申办方的信息，包括申办方的姓名和地址、联系人员和电话号码；
2. 转让生效日期；
3. 转让生效之前，所有相关IDE记录已移交给新申办方的证明；以及
4. 新申办方需要提交的信息（如下所述）。

新申办方应该至少向原申办方提供以下信息，供其纳入IDE补充文件中：

1. 新申办方将承担研究的所有申办方责任；以及
2. 约定新申办方将遵守研究批准的任何条款或未决条件的协议。

如果新申办方已正确确定，且所需信息已完整提供，FDA将发布IDE样板G-41，承认申办方身份变更。

如果尚未提交上述最小信息，FDA将发布IDE样板G-42，表明FDA不能承认申办方身份变更。

为使申办方身份转让有效，新申办方需要提交以下信息。这些信息可以在原始申办方身份转让申请中提交，也可以在FDA承认转让后提交：

1. 转让未使研究发生变化，或者在对研究计划进行可能影响研究科学性或者受试者的权利、安全和福利的特定更改后（例如在制造、方案、监督、知情同意或标签等方面），申办方已将更改提交批准的声明；
2. 在生效之前，所有研究者和参与IRB已知晓或将知晓转让事件的确认函；以及
3. 申办方不允许研究者在签署研究者协议之前参与研究的证明。

请注意，IDE法规不允许国外机构在美国申办临床研究（21 CFR 812.18（a））。因此，如果将非美国申办方确定为研究的新申办方，则补充文件将被驳回。在此类情况下，如需驳回补充文件，应使用样板信函G-42A。

## 国外申办方的美国代理

如上所述，根据21 CFR 812.18（a），国外机构不得在美国申办临床研究。因此，如果没有美国申办方，IDE申请将无法获得批准。如果原始IDE申请由美国境外机构提交，则在确定美国申办方之前，申请将视为不完整。同样，如果因拟将申办方身份转让给国外机构而提交IDE补充文件，则补充文件将被驳回。请参见样板信函G-42A。

## 关闭IDE

关闭IDE的程序取决于该过程中决定关闭IDE的时间。如果FDA尚未批准IDE，则申办方可以简单地要求从FDA审查中撤回IDE。如果申办方提交了材料申请，FDA将发布样板G-39来确认请求，然后IDE将视为已关闭。在此之后，如果申办方决定对器械进行研究，则需要提交新的IDE；但是，新申请中可以引用已关闭的IDE。

如果FDA已经批准了IDE，但尚未招募受试者，则申办方仍然可以要求撤回IDE。但是，在这种情况下，申办方应声明尚未招募任何受试者并针对所有器械作出说明（即，声明尚未放行任何器械，或者已放行的所有器械已退回、销毁或以其他方式禁用）。

受试者参与研究后，在所有入选受试者根据核准研究计划完成随访之前，申办方不得随意终止IDE。申办方可以停止招募受试者，但对于已入选研究的所有受试者，必须完成随访。样板G-35可用于确认停止招募受试者。此信函将提醒申办方需要按照研究计划对所有受试者进行随访。

成功随访所有入选受试者后，申办方应在六个月内向FDA，以及所有审查IRB提交最终报告。ODE指南《IDE最终报告的建议格式》中概述了最终报告应提供的信息。样板G-33可用于确认终止研究和提交最终报告以及关闭IDE。如果最终报告不充分且需要附加信息，则使用样板G-34。在最终报告完成之前，IDE尚未正式关闭。请注意，申办方可以参考PMA或510（k）申请来满足提交最终报告的IDE要求。如果PMA或510（k）申请中包含器械研究的进度总结，则申办方可以向FDA提交信函，声明其已经提交上市申请，并说明上市申请中含有进度报告的位置（即PMA或510（k）编号、提交日期、卷和页码）。

## 撤销IDE批准

撤销IDE批准的依据见21 CFR 812.30（b）。鉴于此监管措施的严肃性，ODE高层管理人员和IDE工作人员应尽早考虑该措施。如果认为应该撤消IDE批准，则应该确保在实际发布撤销IDE申请批准提议之前采取以下措施：

* 1. 审查部门应该已经向申办方发出信函，告知本机构关注的问题。在此类信函中，该部门应引用或提供用于支持FDA立场的任何检查或其他信息的副本。
  2. 如果需要，应要求合规办公室参与（请参见《关于BIMO和IDE工作人员互动的SOP》一节）。OC将根据其程序向申办方发出警告函，说明需要解决的问题。
  3. ODE应考虑与申办方会面是否有助于解决本机构的担忧。

如果执行上述程序后，申办方仍未提供满意回复，并确定其他监管机制均无法使申办方遵守法规，审查部门应起草提案，以便撤销IDE申请批准。备注：由审查部门、IDE工作人员和ODE高级管理人员作出此决定。发布此类提案时，应该使用样板G-30样本《拟撤销IDE申请批准》。如21 CFR 812.30（c）（2）所述，提案应此措施原因进行全面讨论。根据本节，IDE申办方有权根据第16部分要求申请进行监管听证会，但应在收到FDA的信函后10个工作日内提交申请。如果未申请召开听证会，申办方有30天的时间来回复信函，即制定纠正措施计划。

如果IDE申办方未申请召开监管听证会，且申办方对拟定撤销信函的回应无法合理保证纠正措施将纠正这种情况，FDA可以继续发布最终命令，撤销IDE批准。与提案一样，最终命令应提供完整的撤销原因。发布最终命令时，应使用样板G-30A《撤销IDE申请批准的最终命令》。

## BIMO和IDE工作人员交流的SOP

1993年秋，IDE工作人员和生物研究监测处（BIMO）同意，制定标准操作程序（SOP）将有助于两部门工作人员之间进行高效和有效的沟通，并降低两个办公室采取不一致措施的可能性。

ODE审查部门应通过IDE工作人员通知BIMO（以备忘录形式），当该部门：

1. 意识到研究者使用的规范存有问题；
2. 根据BIMO或FDA现场调查员的建议，针对IDE采取行动；或
3. 正考虑撤消IDE申请批准。

有关其他指导，请参见1993年11月12日《关于BIMO和IDE工作人员交流的SOP备忘录》。

## 出口未批准医疗器械

### *出口用于临床研究*

希望出口未批准器械用于临床研究的制造商可根据该法案的第801（e）（2）或802（c）条出口该器械，具体取决于进口器械的国家。例如，根据该法案第801（e）（2）条的规定，用于研究用途的未批准器械可以出口到任何国家，但除需符合该法案801（e）（1）的要求外，出口商还需向FDA提交信息，以便本机构确定出口不会损害公共卫生和安全，且外国批准出口。

该法案第801（e）（1）条规定，出口器械应符合以下要求：（1）符合外国法律；（2）符合外商购买者的质量标准；（3）在运输包装外面标明其仅用于出口；（4）不在国内商业销售或提供销售。

此外，根据该法案第802（c）条，即使未获得FDA批准，用于研究用途的未批准器械仍可以出口到***澳大利亚、加拿大、以色列、日本、新西兰、瑞士、南非或欧洲经济区成员国（EEA）***，但未批准器械必须按照该国法律出口。根据802（c）出口的器械无需满足IDE法规的要求，但必须符合该法案802（f）的基本出口要求和该法案802（g）的记录保存要求。如上所述，如果进口国家未在以上列出，则在出口用于研究用途的未批准器械前，应获得FDA批准。

### *出口用于上市或期望获得外国上市批准*

在出口用于上市或期望获得外国上市批准的未批准医疗器械前，制造商应向合规办公室，进出口工作人员咨询，电话：（301）594-4699。

# *第II章 影响IDE项目的法规*

本章将总结影响IDE项目的若干新法规的规定。指南可用于医疗保险涵盖的某些研究器械（见下文）。对于其他器械，正在制定指南，并将在不久的将来发布。

## 医疗保险项目；将涵盖范围扩大至某些器械和相关服务的标准和程序

在1995年9月19日的联邦公报（60 FR 48417）中，卫生保健财务管理局（HCFA）宣布，机构考虑将FDA已批准IDE，且分类为非实验性/研究性的某些器械纳入医疗保险范围。为根据医疗保险项目提供补偿，FDA将所有FDA批准IDE分类为A类（实验性）或B类（非实验性/研究性）。被FDA列入B类的IDE才有资格纳入医疗保险范围。但是，最终涵盖范围决定将考虑其他因素，因此，将由HCFA作出决定。

如FDA / HCFA机构间协议所述，实验性（A类）器械是指类属于III类，且其“绝对风险”尚未确定的创新器械；即最初的安全性和有效性问题尚未解决，FDA不确定该器械类型是否安全有效。非实验性/研究性（B类）器械是指类属于I类或II类，或者类属于III类，且其增量风险是所研究的主要风险的器械；即该器械类型的潜在安全性和有效性问题已经解决，或者已知该器械类型安全有效，因为其他制造商已经获得该器械类型的FDA批准。

对于已批准或有条件批准的IDE，在发给申办方的IDEA信函中，应提供HCFA的分类决定。在决定核准IDE的正确分类时，审查员应使用IDE样板H-1中的分类清单。当审查员确定IDE应列为A类时，审查员应征得其部门负责人和IDE工作人员的同意。此外，当审查员确定IDE应列为B类时，仅需征得其部门负责人的同意。

卫生保健财务管理局将在所有批准和有条件批准函上加盖印章。文件邮件中心负责确保HCFA已收到所有此类信函的副本。此外，已制定新样板供审查员使用。此类样板为上述HCFA补偿清单（H-1）；重新考虑HCFA分类决定（H-2）；以及变更HCFA补偿分类（H-3）。在回复申办方要求重新考虑HCFA分类决定的申请时，或在分别因获得新信息或类似器械获批而修订原始HCFA分类决定时，应使用后两个样板。

有关其他指导，请参见ODE蓝皮书备忘录＃D95-2《实施FDA / HCFA关于研究器械补偿分类的机构间协议》。

## 紧急研究；豁免知情同意

### 法规规定

在1996年10月2日的联邦公报（61 FR 51498）中，FDA发布了最终规则，宣布其知情同意法规已经修正，以便与卫生与人类服务署（DHHS）的紧急研究政策相一致，并说明可以在未获得个体受试者的知情同意的情况下继续进行此类研究的情况。最终规则旨在允许进行研究来改善现行治疗已无效或无法令人满意的致命性病症的治疗方法，从而改善干预措施和患者结局。最终规则于1996年11月1日生效。

FDA认识到，患有致命性病症，且无法授予知情同意或拒绝参与研究的人员属于弱势群体。由于此类受试者缺乏自主性且无法授予知情同意，需要在紧急护理研究的审查、批准和操作中采取额外的保护措施。因此，最终规则规定的知情同意要求豁免取决于机构审查委员会（IRB）发现的结果。

根据21 CFR 50.24（a）的规定，如果IRB确定并确认以下事项，其可以批准涉及重症护理研究的临床研究，而无需事先获得研究对象的知情同意（但必须征得作为IRB成员或顾问，但不参与临床研究的执业医师的同意）：

* 1. 潜在受试者的生命受到威胁（疾病或病症造成死亡的可能性极高，除非疾病或病症的病程中断）；可用治疗方法已无效或无法令人满意；以及必须收集有效科学证据来确定特定干预的安全性和有效性；
  2. 由于受试者的医疗状况不允许其授予同意，无法获得知情同意，必须获得受试者合法授权代表的同意之前施用研究干预，以及无法提前确定可能有资格参与临床研究的受试者；
  3. 由于受试者的生命受到威胁并需要干预，参与研究可能直接有益于该受试者；已经进行了适当的动物和其他临床前研究，从此类研究获得的信息和相关证据证实，研究可能会使个体受试者直接获益；以及患者医疗状况和标准治疗相关的风险和获益相比，实验性治疗带来的风险和获益合理；
  4. 如果未豁免知情同意要求，临床研究不能实际执行；（如果科学研究仅可在征得受试者或合法授权代表的同意后才可实际进行，则研究应排除未授予同意的受试者）。
  5. 研究者已尽力在临床以及的治疗窗内尝试联系各受试者的合法授权代表，并在可行时，在该治疗窗口内征得同意，而不是在未经同意的情况下继续进行研究；以及
  6. IRB已经审查并已批准知情同意程序和知情同意书，以便在受试者或其合法授权代表可以授予同意的情况下使用。

额外保护受试者权利和福利的措施包括：

* + 1. 咨询（可能包括IRB本身进行的咨询）临床以及和受试者所在社区的代表。咨询可以通过报纸、机构通讯、广告、当地广播电台、会议等进行。
    2. 在开展研究之前，应向临床研究所在社区公开披露可能风险和预期获益（例如研究者手册、知情同意书和研究方案的相关信息）；
    3. 在完成研究后公开披露充分信息，使社区和研究者了解研究结果；
    4. 建立独立数据监督委员会，负责监督研究；以及
    5. 如果无法获得同意，且合法授权代表不可用，则研究者必须在治疗窗内，找到受试者的家属，询问其是否反对受试者参与研究（如果可行）。

最终规则适用于已豁免知情同意要求的所有临床研究。此类研究应在FDA收到并审查研究器械豁免（IDE）后进行。如果方案包括无法提供知情同意的受试者，则即使已针对该器械提交IDE，必须提交新的IDE申请并附上方案。新申请需要引用现有IDE，提供临床研究方案（其中应说明研究符合本法规条件的原因），并只提供21 CFR 812.20和812.25要求的研究特定信息。

### ODE程序

在审查部门收到要求准许紧急研究豁免知情同意的IDE申请后，审查员应立即通知IDE工作人员，其部门已收到此类申请。IDE工作人员将协助该部门对申请进行审查，以便在批准申请之前，确保所有适用的保障措施已得到满足，且法规规定的所有标准（见上文）均已得到满足。

审查部门应注意，IDE追踪表中有一区域用于指示原始IDE申请是否要求豁免知情同意。如果要求豁免知情同意，则该部门必须在追踪表上标明，以便ODE能够正确追踪此类申请。

最后，法规规定，IDE申办方应向IRB提交某些信息，证明其已向研究所在社区公开披露研究相关信息。此类信息应提交给IDE和案卷管理处（21 CFR 812.47（a））。公众可以根据信息自由法案（21 CFR 812.38（b）（4））提交申请，要求获得此类信息。

本机构正在制定关于此法规的其他指南。

## 注明知情同意书签署日期

在1996年11月5日的联邦公报（61 FR 57277）中，FDA发布了最终规则，宣布其知情同意法规（21 CFR Part 50）已经修订，以便：

* 要求受试者或受试者合法授权代表在签署同意书后，注明授予同意的日期（第50.27（a）节）；以及
* 说明合格病例历史的内容，并说明病例历史应该记载是否已在参与研究之前获得知情同意（第812.140（a）（3））。根据该法规的该新条款，病例历史应包括“病例报告表和支持性数据，其中包括已签署并注明日期的同意书和医疗记录（包括医师的进度记录；个人病历；和护士笔记）”。

## 取消临床研究者的资格

在1997年3月14日的联邦公报（62 FR 12087）中，FDA发布了关于取消临床研究者资格的最终规定。此类规定适用于所有已经许可或批准以及正在审批的器械申请，条件是此类申请包含或依赖于由不合格研究者进行的临床研究。此类申请包括IDE、上市前通知（510（k））和PMA。

根据该最终规则，如果FDA有资料表明研究者涉及以下情况，可以启动临床研究者资格取消程序：（1）反复或故意不遵守21 CFR第812部分第50或56条的要求；（2）反复或故意向研究申办方或在所需报告中提供虚假信息。

取消资格后，FDA应检查所有含有由没有资格接受研究器械（即被取消资格）的研究者报告的数据的核准IDE、许可510（k）或核准PMA。此检查旨在确定该研究者是否提交了不可靠数据，进而决定研究是否可以继续，或者是否许可/批准上市申请。

如果在确定该研究者所提交的数据均可靠后，专员认为，剩余数据仍然不足以证明继续进行研究不会造成风险，则专员将通知申办方，申办方可以根据21 CFR第16部分申请进行监管听证会。此外，如果在确定该研究者所提交的数据均可靠后，专员认为，由于上市申请含有该研究者提交的数据，不应该继续许可或批准该申请，则专员可以着手按照该法案的适用规定和本机构的法规，撤销医疗器械的批准或废除医疗器械的许可。

生物研究监测处（OC）正在制定关于此法规的指导性文件。

## 

## 研究器械豁免；治疗使用

新的治疗IDE法规（21 CFR 812.36）解决了研究器械的治疗使用问题。此法规与治疗IND法规相似，可促进在器械开发过程早期，尽早向重症患者提供更有效果的新型治疗和诊断器械。根据该新法规，对于患有严重或致命性疾病/病症，且没有其他替代器械可用于治疗该疾病/病症的患者，可以提供未经受控临床试验测试的研究器械。

此法规将在第III章—研究器械的治疗使用中详细讨论。

## FDA现代化法案第201条

1997年FDA现代化法案第201条规定，在新法律颁布后一年内，FDA应制定法规，规定程序和条件，以便可以根据现有IDE进行某些器械或方案更改，而无需提交补充文件供FDA批准。未经FDA批准前允许进行的更改是：

1. 器械的开发计划更改（包括制造更改），但此类更改不得使设计或基本操作原则出现重大变化，且基于研究期间收集到的信息；以及
2. 临床方案更改或修改，但此类更改或修改不得影响：
   1. 完成核准方案后获得的数据或信息的有效性，或根据核准方案确定的潜在患者风险与获益间的关系；
   2. 研究计划的科学性；或
   3. 参与研究的人类受试者的权利、安全或福祉。

如果（i）研究申办方根据可靠信息（由FDA界定）确定，上述适用条件得到满足；（ii）申办方在进行更改或修改后5日向FDA提交了更改或修改通知，则可以进行上述更改或修改。

该法案此条款的实施法规目前正在制定当中。

# *第III章 扩大未批准器械的使用范围*

根据法律和FDA法规，未批准医疗器械通常仅可在用于临床研究以及由参与临床试验的研究者使用时才可用于人类受试者。但是，FDA认识到，在某些情况下，卫生保健提供者可能希望使用未批准器械来挽救患者的生命、预防不可逆发病、或者帮助患有严重疾病或病症，且没有其他替代疗法可用于治疗该疾病或病症的患者。以下将讨论FDA允许面临所述情况的患者/医生使用未批准器械的四种主要机制。此类机制符合1997年FDA现代化法案扩展访问规定（请参见联邦食品、药品和化妆品法案第561条）。FDA计划根据需要小幅修改现有指南，以符合新法律。

## 未批准医疗器械的紧急使用

有关研究器械紧急使用的程序见以下两个文档：IDE法规（21 CFR第812部分）和FDA的《未批准医疗器械的紧急使用指南》（以下简称“紧急使用指南”，请参见1985年10月22日的**联邦公报**（50 FR 42866））。

IDE法规认识到，在紧急情况下，需要以不符合核准研究计划的方式或由未参与临床研究的医师使用研究器械。因此，在必要时，法规允许偏离研究计划，以便受试者的生命或身体健康在紧急情况下也可得到保护。（请参见21 CFR 812.35（a））。无需在装运或紧急使用研究器械之前获得批准，但IDE申办方应该在申办方了解相关信息后的5个工作日内向FDA提交补充文件，报告此用途。补充文件应提供紧急情况的总结、所遵循的患者保护措施（如下所述）以及患者结果信息。

除IDE法规外，FDA的指导性文件也涉及紧急使用。由于IDE法规并未全面涵盖紧急使用情况，本机构发布了《紧急使用指南》（例如，未定义术语“紧急使用”，未规定在此类情况下应遵循的患者保护措施，未处理IDE未涵盖的器械紧急使用）。该指南规定，未批准医疗器械是指用于其预期目的、条件或用途，但其上市前批准申请尚未根据联邦食品、药品和化妆品法案第515条获批（21 USC 360e）（该法案）或其IDE尚未根据该法案第520（g）条（21 USC 360j（g））获批的器械。如该指南所述，如果未批准器械已根据IDE批准用于临床使用，并由研究者代替申办方根据申请条款和条件使用，则其可以用于人类受试者。

但是，在以下情况下，也可以紧急使用未批准器械：（i）器械尚未获得IDE，（ii）医师希望以未经IDE批准的方式使用该器械，或者（iii）医师不是IDE涵盖的研究者。

紧急使用指南文档旨在处理此类紧急情况。根据该指南的规定，拟在紧急情况下使用未批准医疗器械治疗患者的医师应证明：

1. 患者有生命危险，需要立即治疗。[[2]](#footnote-2)†
2. 目前没有替代治疗方法可用于治疗该患者；以及
3. 由于需要立即使用该器械，因此，没有时间使用现有程序来获得FDA批准使用。

FDA希望医师能够确定患者情况符合上述标准，评估使用未批准器械可能带来的获益，并拥有证明可提供此类获益的实质证据。如果在满足上述标准的情况下使用器械，医师应该尽可能多地遵循患者保护程序。此类患者保护程序包括获得：

* 1. 患者或法定代表的知情同意；
  2. 政策规定的机构许可；
  3. IRB主席的同意；
  4. 未参与研究医师的独立评估；以及
  5. 如果器械的IDE已获批准，IDE申办方的授权。

虽然该指南中没有相应规定，但面对上述紧急情况的医生通常应联系FDA来讨论其患者的病症。在这种情况下，ODE将提供建议，而不是进行审批。接到电话的ODE员工应与医生讨论紧急使用标准，但应由医师决定情况是否符合紧急使用标准以及是否使用未批准器械。如果医师决定紧急使用该器械，则ODE员工应建议医师在发生紧急情况之前实施上述患者保护程序，并填写紧急使用清单。

此清单有助于确保紧急使用标准得到满足，医师已知晓其应该尽可能多地遵循患者保护程序。在与医生讨论情况并填写完成清单后，应将清单编入程序操作人员的紧急使用报告文件中。

紧急事件发生后，主治医师负责确保进行某些随访程序。如果器械已获得IDE，医师应向IDE申办方提供充分的患者随访信息，以使申办方能够遵守IDE法规的报告要求。如果尚未获得IDE，医师应该向IDE工作人员提交有关器械使用情况的随访报告。报告应包含紧急情况的总结、所遵循的患者保护措施以及患者结果信息。

有关紧急使用研究器械的更多信息，请参见50 FR 42866和21 CFR 812.35（a）。

## 个体患者获取用于严重疾病的研究器械

如上所述，IDE法规和紧急使用指南分别规定需要使用研究或未批准器械来挽救患者生命或预防不可逆的发病率。但是，FDA认识到，在某些情况下，研究器械是面临严重（尽管不危及生命）病症（以下简称“同情使用”）的患者的唯一选择。在此类情况下，FDA使用其监管自由裁量权来确定是否应该允许使用研究器械。

与紧急使用未批准器械不同，在进行同情使用之前需要获得FDA批准。为获得机构批准，申办方应提交IDE补充文件，要求根据第812.35（a）条批准方案偏差，以便对患者进行治疗。IDE补充文件应包括：

1. 需要治疗的患者病症和情况的描述；
2. 替代疗法无法令人满意，以及使用研究器械的可能风险小于疾病或病症的可能风险的原因讨论；
3. 为治疗患者，可能需要确定批准的临床方案偏离说明；以及
4. 将遵循的患者保护措施。（此类措施先前已在“紧急使用指南”中讨论。）

在FDA批准在拟定情况下使用该器械前，申办方不得治疗补充文件中确定的患者。（已制定IDE样板G-16A，供审查者在处理这种申请时使用。）审查这种申请时，FDA将考虑上述信息以及初步安全性和有效性证据是否证明此类用途合理，以及此类用途是否会干扰旨在支持上市批准的临床试验。

如果申请获得批准，主治医师应根据器械的研究性质和患者的具体需求，制定适当的患者监测时间表。应该对患者进行监测，以发现使用该器械可能引起的任何问题。在同情使用该器械之后，应向FDA提交随访报告作为IDE补充文件，其中应总结患者结果信息。如果因使用器械而出现任何问题，应在补充文件中讨论此类问题，并尽快向审查IRB报告。

如果医师希望治疗若干患者而不是患有严重疾病或病症，且没有其他替代疗法可用于治疗该疾病或病症的个体患者时，上述同情使用标准和程序也适用。在这种情况下，医师应从IDE申办方处获得使用研究器械的权限。申办方应提交包含上述信息的IDE补充文件，并指出待治疗的患者数量。此类补充文件应该包括要遵循的方案或说明与批准临床方案的偏离。与单个患者同情使用一样，应该根据器械的研究性质和患者需求制定监测时间表。在所有同情使用患者均已接受治疗后，应该在IDE补充文件中提交有关使用该器械的随访信息。

## 研究器械的治疗使用

### 法规规定

在1997年9月18日的联邦公报（62 FR 48940）中，FDA规定了将研究器械用于治疗的程序。此类程序可帮助在器械开发过程早期（即在开始一般上市前）为重症患者提供更为有效的新型治疗和诊断器械，并帮助申办方获得有关器械安全性和有效性的更多数据。此类程序适用于患有严重或即刻危及生命的疾病或病症，且无类似或有效替代器械、药品或其他疗法可用于治疗该疾病或病症的患者。

根据最终规则，在下列情况下，可将研究器械用于治疗：

* 1. 该器械旨在治疗或诊断严重或即刻危及生命的疾病或病症；
  2. 无类似或有效替代器械可用于治疗或诊断预期患者群体中的疾病或病症；
  3. 该器械根据经批准的IDE相同用途进行的受控临床试验中接受测试，或者所有临床试验均已完成；以及
  4. 受控临床试验的申办方正尽力为研究器械寻求上市批准/许可。

### 程序

如果申办方考虑提交治疗IDE，则申办方应咨询相应的审查部门，以便确定该器械/适应症是否符合批准标准。请注意，治疗IDE仅限于符合上述标准的器械/适应症。根据21 CFR 812.36，治疗使用申请应作为现有IDE的补充文件提交，并应包括：

1. 治疗IDE申办方的姓名、地址和电话号码；
2. 器械的预期用途、患者选择标准和描述治疗使用的书面方案；
3. 使用该器械的理由说明，包括通常应在使用该器械之前尝试的可用方案列表，或使用该器械优先于使用可用上市治疗的理由说明；
4. 临床程序、实验室试验或用于监测器械影响并尽量减少风险的其他措施的描述；
5. 监督治疗使用情况的书面程序和监督员的姓名/地址；
6. 第812.5（a）及（b）条要求的器械使用说明书和所有标签；
7. 与器械用于预定治疗用途的安全性和有效性有关的信息；
8. 申办方承诺遵守第812和56部分规定的所有适用责任，并确保所有参与研究者遵守第50部分规定的声明；
9. 所有研究者将签署的研究者协议示例，以及在签署协议前，不会将研究者加入治疗IDE的证明；以及
10. 如果器械用于销售，销售价格以及价格仅基于制造和处理成本制定的声明。

与所有IDE一样，如果FDA未在收到申请后30天内通知申办方是否可以开始治疗，则在30天后，可以实施治疗IDE。本机构可以批准整个拟定治疗用途、要求在修改后/有条件批准或驳回。如果确定不再符合上述标准，FDA可以撤销治疗IDE的批准。

为了保护参与临床试验的人类受试者的权利、安全和福祉，同时促进有益器械疗法的开发，FDA在治疗IDE过程中提供一些保障措施。其中一些措施已经成为IDE法规的一部分，而其他保障措施则专门用于治疗用途。此过程的保障措施包括：通过合格专家分销器械；维持足够的生产设施；根据21 CFR 812.150提交报告；以及遵守有关知情同意和机构审查委员会的法规。在编制治疗IDE申请时，申办方应审查法规的此类条款，确保此类问题已妥善解决。

在审查部门收到请求批准治疗用途的IDE补充文件后，审查者应立即通知IDE工作人员。IDE工作人员将协助该部门对申请进行审查，以便在批准申请之前，确保所有适用的保障措施已得到满足，且法规规定的所有标准（见上文）均已得到满足。有三种样板信函可用于回复治疗使用申请：G-46——批准，G-47——有条件批准，G-48——驳回。

ODE审查部门应该注意，IDE跟踪表提供用于治疗IDE补充文件的提交原因代码。该部门必须在跟踪表上标明申请属于治疗IDE，以便可正确跟踪此类申请。

治疗IDE法规于1998年1月16日生效。有关治疗IDE的其他指导，请参见1997年9月18日**联邦公报**（62 FR 48940）或联系IDE工作人员，电话：（301）594-1190。

## 继续使用研究器械

如ODE蓝皮书备忘录《在PMA编制和审查期间继续使用研究器械》（以下简称“继续使用政策”）中所述，如果存在以下情况，在申办方编制和/或本机构审查上市申请期间，临床研究申办方可以继续招募受试者：

1. 公共健康需要使用该器械；或
2. 初步证据表明该器械可能有效，且对于尚未针对拟定适应症确定任何重大安全问题。

在申办方编制和/或ODE审查上市申请期间，继续为研究招募受试者也称为“延期研究”。延期研究允许患者和/或医生继续使用器械，同时还允许收集额外的安全性和有效性数据来支持上市申请或解决关于研究器械的新问题。继续使用政策可适用于任何符合上述标准的临床研究；然而，该政策将在器械开发过程后期，即在完成受控临床试验之后应用。

申办方的延期研究申请应作为IDE补充文件提交，并包括以下信息：

1. 延期理由；
2. 根据IDE生成的初步安全性和有效性数据总结；
3. 器械风险的简要讨论；
4. 拟定继续招募率（地点和受试者数量）；
5. 临床方案（如果与用于受控临床试验的方案不同），以及延期研究的拟定目标，以及
6. 申办方在获得器械上市批准/许可方面的进展情况的简要讨论。

在决定是否批准、修改后批准或驳回拟定延期研究申请时，除ODE审查上市申请的进展情况外，审查者还应该考虑所有上述因素。在确定适当的招募率、研究者数量和延期研究的研究中心数量时，也应考虑上述因素。在做出此类决定时，也应该考虑申办方过去对适用FDA法规的遵守情况。例如，疏于监督责任或者有其他未解决的合规问题的申办方不得参与延期研究。

请注意，治疗IDE法规和继续使用政策之间有大量重叠。如治疗IDE最终规则的序言部分所述，在FDA获得初步安全性和有效性证据后，继续使用政策和治疗IDE法规均允许继续使用未批准器械。

但是，由于治疗IDE可能在IDE过程早期提交，即已根据IDE收集有利的安全性和有效性证据，但临床研究仍在进行当中，其可以使更广泛的患者群体在IDE过程早期获得器械。治疗IDE法规的适用范围也较继续使用政策窄，因为治疗使用仅针对患有即刻危及生命或严重疾病或病症的患者，而继续使用政策一般在临床试验完成后应用，可能适用于任何临床研究。

有关更多信息，请参见ODE蓝皮书备忘录＃D96-1《在PMA编制和审查期间继续使用研究器械》。

## 未批准器械的扩大访问机制

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 扩大访问机制 | 法规授权 | 使用标准 | 应用时间 | 待治疗患者数量 | 是否需要FDA批准？ | 如何获得FDA批准？ | 患者保护措施 |
| 紧急使用 | 《未批准医疗器械的紧急使用指南》  50 FR 42866  21 CFR 812.35(a) | 1. 致命性病症‡； 2. 无替代疗法；以及 3. 没有时间获得 FDA批准。 | 开展临床试验之前或之后 | 限于少数患者 | 否；器械使用后，向FDA提交报告 | 不适用 | 1. 未参与研究医生的独立评估 2. IRB主席的同意； 3. 机构许可；以及 4. 知情同意 |
| 同情使用 | 21 CFR 812.35(a) | 1. 严重疾病或病症以及 2. 无替代疗法。 | 临床实验期间 | 个体患者或小型患者群体 | 是 | IDE补充文件以及；   1. 需要使用器械的情况说明； 2. 替代疗法不可接受的   原因；   1. 方案偏离（如果有）；以及 2. 患者保护措施。 | 1. 未参与研究医生的独立评估 2. IRB主席的同意； 3. 机构许可；以及 4. 知情同意。 |
| 治疗IDE | 21 CFR 812.36。 | 1. 致命性或严重疾病； 2. 无替代疗法； 3. 受控临床实验；以及 4. 申办方寻求上市批准。 | 临床实验期间 | 广泛使用；取决于患者/医师需求 | 是 | 治疗IDE补充文件以及；   1. 预期用途、方案和患者选择标准； 2. 治疗使用理由 3. 用于评价器械用途和降低风险的方法； 4. 监督计划； 5. 安全性和有效性数据总结 6. 使用说明书和器械标签； 7. 保护患者的承诺； 8. 研究者协议；以及 | 1. IRB批准以及 2. 知情同意。 |

**未批准器械的扩大访问机制**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 扩大访问机制 | 法规授权 | 使用标准 | 应用时间 | 待治疗患者数量 | FDA  是否需要FDA批准？ | 如何获得FDA批准？ | 患者保护措施 |
|  |  |  |  |  |  | 1. 价格（如果用于销售）。 |  |
| 继续使用 | 《在PMA编制和审查期间继续使用研究器械》  ODE蓝皮书IDE备忘录  #D96-1 | 1. 公共健康需求；或 2. 表明该器械有效，且未发现重大安全问题的初步证据。 | 临床实验完成后 | 招募率与普通研究相同 | 是 | IDE补充文件以及；   1. 预期研究说明； 2. 安全性和有效性数据总结和器械风险； 3. 拟定招募率； 4. 临床方案；以及 5. 上市批准的审批进展。 | 1. IRB批准以及 2. 知情同意。 |

‡实际上，FDA扩大了“致命性病症”标准的范围，使其涵盖危及视觉和危及肢体病症等严重病症以及涉及不可逆发病风险的其他情况。

有关上述表格的问题或其他信息，请致电联系IDE工作人员，电话：（301）594-1190。

1. 本文档旨在提供指导。其代表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。 [↑](#footnote-ref-1)
2. † 实际上，FDA扩大了“致命性病症”标准的范围，使其涵盖危及视觉和危及肢体病症等严重疾病或病症以及涉及不可逆发病风险的其他情况。这符合新法律。 [↑](#footnote-ref-2)