**人工视网膜研究器械豁免（IDE）指南**

**行业和FDA员工指南**

**文件发布时间：2013年3月6日**

**本文件草案发布于2009年4月17日。**

有关本文件的问题，请联系Ethan Cohen博士，电话301-796-2485，ethan.cohen@fda.hhs.gov（OSEL）或者Bernard Lepri，OD，MS，M.Ed. 电话 301-796-6501，bernard.lepri@fda.hhs.gov（ODE）。

**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**

**科学与工程实验室办公室**

**器械评估办公室**

**序言**

**公众评论**

贵公司可以随时提交书面评论和建议，提交到食品药品监督管理局的文档管理部，5630 Fishers Lane，rm。1061，（HFA-305），Rockville，MD，20852，供部门审议。电子评论提交到http://www.regulations.gov。使用在联邦公报的可用性通知中列出的文档编号来标识所有评论。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**

可从互联网获得其他副本。贵公司还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件请求，以获得该指南的电子副本或发送传真请求到301-847-8149来接收复印件。请使用文档编号1809来确定贵公司要求的指南。

目录

[**1.** **前言** 2](#_Toc484191211)

[**2.** **范围** 3](#_Toc484191212)

[**3.** **器械描述** 3](#_Toc484191213)

[**a.** **摄像机/传感器和附件** 4](#_Toc484191214)

[**b.** **器械附件** 5](#_Toc484191215)

[**c.** **制造过程** 5](#_Toc484191216)

[**4.** **风险分析** 5](#_Toc484191217)

[**5.** **测试数据的内容和格式** 6](#_Toc484191218)

[**a.** **目录** 6](#_Toc484191219)

[**b.** **执行的测试，数据总结和结论** 6](#_Toc484191220)

[**6.** **临床前试验** 6](#_Toc484191221)

[**a.** **材料和生物相容性** 6](#_Toc484191222)

[**b.** **动物试验** 7](#_Toc484191223)

[**c.** **电极刺激试验** 8](#_Toc484191224)

[**d.** **耐用性测试** 9](#_Toc484191225)

[**e.** **电子学** 11](#_Toc484191226)

[**f.** **软件** 12](#_Toc484191227)

[**g.** **可见的电磁辐射和磁共振成像（MRI）兼容性** 13](#_Toc484191228)

[**h.** **灭菌和包装** 14](#_Toc484191229)

[**7.** **临床试验** 15](#_Toc484191230)

[**a.** **临床方案** 15](#_Toc484191231)

[**b.** **非预期的不良器械反应** 16](#_Toc484191232)

[**c.** **安全性结果** 17](#_Toc484191233)

[**d.** **有效结果** 17](#_Toc484191234)

[**e.** **统计分析方案** 20](#_Toc484191235)

[**8.** **知情同意书** 20](#_Toc484191236)

[**9.** **患者信息和标签** 21](#_Toc484191237)

[**附件 A** 24](#_Toc484191238)

**人工视网膜研究器械豁免（IDE）指南
行业和FDA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。*

1. **前言**

本指南旨在为FDA审查员和打算向FDA提交研究器械豁免（IDE）的行业成员提供指导，在美国对人工视网膜进行可行性和/或关键人体临床试验，以支持上市前批准（PMA））或人道主义器械豁免（HDE）。

本文件为开发人工视网膜的临床前和临床试验提供指南。本指南介绍了贵公司应该在开始任何临床试验之前进行的临床前试验，表征器械的安全性。

除了关于营销或IDE应用程序的其他FDA出版物之外，还应考虑该器械特定的指导性文件，指导性文件并不能代替这些文档。CDRH器械咨询网站（http://www.fda.gov/http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/default.htm）有关PMA（21 CFR 814），HDE（21 CFR Part 814 Subpart H）和IDE（21 CFR Part 812）提交材料的其他信息。我们建议贵公司在开发数据来支持IDE应用时使用此文档。该指南中提到的临床前和临床试验代表FDA基于目前可用信息的最新见解。鉴于该领域的器械历史有限，其他信息可能会在稍后提供，建议进行替代的试验方法或功能评估，这更适合评估人工视网膜的安全性和有效性。因此，我们强烈建议此类器械的申办方提交预提交材料，以便于临床试验设计、临床前试验方案以及用于任何特定人工视网膜的拟定适应症的讨论。

本指南列举了大量FDA认可的推荐共识标准。贵公司可以从CDRH网站<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>进入FDA认可标准的列表。有关本指南中引用的推荐标准列表请参阅附录A。贵公司还可以参考FDA的指南《共识标准的识别和使用》（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm077274.htm>）。

对于本指南，“贵公司”是指IDE研究的申办方，“我们”是指FDA。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成具有法律强制性的责任。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。

1. **范围**

本文件仅限于人工视网膜（即植入视网膜上或下面的视觉假体器械，以及眼球外表面上或下面的视觉假体器械），其使用电刺激来为患有退行性视网膜疾病的人提供一定程度的视觉感知。

该文件不适用于刺激视神经或其他较高脑区域如视皮质或外侧膝状核的假体。此外，合并药物或生物制品的假体可以是组合产品。责任组合产品管理的FDA中心由该产品的主要作用模式决定，在某些情况下可能不是CDRH。有关组合产品管辖权或提交指定请求的更多信息，请参阅FDA组合产品办公室（参见<http://www.fda.gov/oc/combination>）。

FDA认为本指导性文件所述的器械是21 CFR 812.3（m）中定义的重大风险器械。因此，打算在美国进行临床调查时使用这些器械的申办方必须向FDA提交IDE申请，并在开始调查之前获得FDA和IRB批准的申请（21 CFR 812.20（a））。除了获得FDA批准的IDE（21 CFR 第812部分）的要求外，此类研究的申办方必须符合有关机构审查委员会（IRB）（21 CFR 第56部分）和知情同意书（21 CFR 第50部分）的法规。

1. **器械描述**

贵公司的IDE申请必须包括完整的调查计划，在适当情况下，包括调查计划的总结（21 CFR 812.20（b）（2））。在调查计划中，贵公司应该包括假肢装置及其功能部件的描述（21 CFR 812.25（d））。贵公司的描述应该包括：

* 图形表示，
* 工程图，
* 电路框图，以及
* 软件界面框图。

电路的框图应该在系统级别和电路级别上适当跟踪信号流、处理过程和逻辑运算。

贵公司对每个功能部件的描述应包括：

* 一套完整的电气原理图，
* 一套完整的机械图纸，
* 所有部件的详细图纸和描述，包括材料成分和涂料，
* 电气质量标准，并在适当情况下参考确定这些质量标准的实验室测试，
* 机械质量标准，并在适当情况下参考确定这些质量标准的实验室测试，
* 关于植入物设计如何适应人眼和头部大小变化的解释，
* 刺激阵列中电极的详细工程图，包括电极的数量、尺寸、间距、材料组成、绝缘性、柔性和任何涂层的表面积/厚度，以及
* 任何布线的详细描述，包括：从电极到专用集成电路（ASIC），电缆导体和电缆绝缘层或相关涂层的互连。
1. **摄像机/传感器和附件**

如果贵公司的器械利用部件捕获图像的图片，我们建议贵公司对以下内容进行描述：

* 与视网膜植入物一起使用的光传感器或视频输入和处理器的类型，
* 其传感器的分辨率和配置，传感器位置，低光灵锐度，视野和对视觉场景对比度的编码能力，
* 任何眼睛跟踪能力，以及
* 连接任何外部连接器、信号传送器、遥测线圈、视觉处理器和眼镜的方法。

我们还建议贵公司描述线圈距离和眼睛运动对使用过程中遥测数据传输的影响。

1. **器械附件**

我们建议贵公司对用于器械编程、临床装配、测试或家庭使用的所有器械附件进行描述。贵公司应该包括用户控件，眼睛跟踪器，编程接口，软件，摄像机，眼镜，视频处理器，电缆，连接器和投影器械等附件的图形表示，工程图，框图电路和软件接口的框图。另外，我们建议贵公司描述器械中使用的电池类型。

1. **制造过程**

贵公司应该提供与实现器械关键质量标准相关的制造和检查步骤的描述，包括最终的器械验收标准。

1. **风险分析**

贵公司必须在调查计划中包括对调查对象受到的所有增加风险的描述和分析，以及最大程度降低这些风险的方式（21 CFR 812.25（c））。贵公司应该在IDE申请中描述用于进行此风险分析的方法，并在此过程中包括足够的详细内容来支持所选择的方法。

为了实现此风险分析要求，我们建议贵公司对电子元件和电路进行故障模式和风险分析总结。贵公司的故障模式和风险分析总结应识别和评估由于任何潜在的电子危害/故障引起的风险，这些风险的潜在严重程度以及如何消除或降低风险。我们建议贵公司提供可追踪矩阵，显示如何确认视觉假体器械中电子器械的风险缓解功能。

1. **测试数据的内容和格式**
2. **目录**

我们建议贵公司在提交材料开始时包含列出执行特定测试的目录。

1. **执行的测试，数据总结和结论**

对于进行的每项测试，贵公司应该说明研究目的、使用的方法（方案）、结果和结论。适用于贵公司的器械时，该报告应包含：

* 最小测量值（min），
* 最大测量值（max），
* 均值，以及
* 测试数据的标准偏差（std. dev.）。

我们还建议贵公司提供每项测试结论的叙述性总结，并说明结果是否支持贵公司器械的安全性和性能。

1. **临床前试验**

如果贵公司在IDE申请中提供有关非临床实验室研究的信息，则必须说明这些研究是否符合21 CFR第58部分，非临床实验室研究的良好实验室规范（21 CFR 812.27（b）（3））。如果这些研究没有符合本法规进行，则必须说明不符合的原因（21 CFR 812.27（b）（3））。

我们建议贵公司在申请中包含以下测试信息。如果贵公司选择不包括以下任何信息，贵公司应该解释为什么认为这些信息与贵公司的器械无关。

1. **材料和生物相容性**

贵公司应该完整描述人工视网膜中使用的材料成分。对于所有植入材料或接触受试者的材料，应提供配方或化学成分的详细质量标准，特别是对于没有眼内或植入物使用历史的材料。我们建议贵公司使用通用名称来描述所有器械材料的构成。

贵公司应该为所有受试者接触的器械部件提供材料生物相容性配置文件，如FDA指南使用国际标准ISO-10993，医疗器械的生物学评估第1部分：评估和测试所述。

（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080735.htm>）。我们建议贵公司对成品器械或经过类似制造处理（包括灭菌）的类似器械进行适当测试，记录器械及其相关插入工具的生物相容性。对于经过相同制造过程的相同材料的参考文献和/或试验通常是可以接受的。在适用情况下，贵公司还应包括组织学评估。

**细菌内毒素检测**

我们建议贵公司使用经过验证的试验方法，包括抑制和增强试验的方法，提供植入器械部件的细菌内毒素测试结果，例如USP 34：2011，<85>细菌内毒素测试或AAMI ST72：2002/（R）2010，细菌内毒素-试验方法，常规监测和批次测试的替代方法。

**可浸出物检测**

我们建议贵公司通过检测和定量盐水环境中可能的降解产物和物理外观的变化，确定人工视网膜材料组分的稳定性。测试器械应包括植入物，包括成品器械构造中使用的所有外部材料部件（例如，聚合物、金属、陶瓷、涂层等）。贵公司的浸提试验研究应设计为在35°C的盐水环境中评估这些材料在至少五年的时间内或在升高温度下对类似等效暴露的稳定性。在浸提结束时，盐溶液应进行定性和定量分析，检测材料可能提取的组分。应对结果进行评估，以评估可提取组分潜在有害影响的风险，并将其记录在器械风险评估中。

**热原检测**

除非可以给出理由，否则应使用兔热原试验（USP <151>）对植入物及其插入器械进行材料介导的致热性试验。对于器械材料，企业应评估非内毒素热原存在的风险。请参阅FDA的行业指南：热原和内毒素测试：问题与回答（可在网址http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm314718.htm获得）。

1. **动物试验**

我们建议贵公司在开始进行实质性人体试验之前，在有源成品器械上进行动物试验（可以关闭的器械），确定充分的安全性。我们还建议贵公司设计阶段式试验方法，包括对长期植入的几种动物进行评估。

由于植入可能会诱发器械台架测试未预测的故障模式，因此我们建议动物研究评估已植入的假体器械及其相关部件和刺激阵列的眼组织的生物相容性。未植入的眼睛可用于比较。动物研究测试报告应包括以下内容：

* 研究方案和目的，
* 研究设计包括动物的种类、品种和数量，
* 刺激水平和使用率（如果存在），
* 视觉诱发反应测试（如果存在）如视网膜电图或视觉或电诱发电位，以及
* 眼睛和视网膜的组织学，特别注意器械植入或连接的区域。

我们还建议贵公司提供动物试验数据的分析，以及对器械进行任何修改（作为测试结果）的描述。

**急性试验**

贵公司应该在动物模型中在最大极限附近刺激视网膜来测试假体电极，时间为24小时。动物可以服用镇静剂。测试后，贵公司应对眼睛及其分层进行严格的病理学和详细的组织学检查。

**长期试验**

贵公司应该将完整功能的人工视网膜的最终形式植入动物模型的眼睛中至少6个月。该器械不必在整个植入时间内被激活并刺激以验证器械功能。仅在植入后的前2周内和在移植前再一次测试该器械（激活和刺激）来表征器械功能可能是合适的。

移出后，贵公司应该检查眼睛及其分层的组织学结构上与植入物相关的任何病理状态。我们还建议贵公司用足以检测任何故障机制如腐蚀或绝缘退化的放大倍数评估外植体器械。

1. **电极刺激试验**

贵公司应该报告阵列中电极的刺激测试范围和极限。对于每个测试的电极，我们建议贵公司描述以下项目：

* 计划在受试者中测试的刺激值的范围，
* 脉冲是电流还是电压调节，
* 刺激是双极还是单极，
* 要测试的脉冲电荷密度，以每相mC/cm2为单位，
* 充电/输送的相，
* 脉冲序列和极性，例如单相或双相，
* 贵公司计划测试的脉冲/串刺激频率，
* 贵公司计划测试的脉冲/脉冲串的相位/波形和持续时间，
* 电极的电阻，
* 每脉冲输送的最大电压，
* 脉冲是电容耦合的，电荷平衡的还是不对称的，电荷恢复方法，以及
* 如果适用，电极对刺激器外壳的泄漏电阻。

我们还建议贵公司简要描述上述刺激参数的最大值如何在单个电极的受试者测试中重叠。

例如，应该描述测试的最大脉冲电荷密度，脉冲频率和刺激持续时间。

1. **耐用性测试**

我们建议贵公司计划并开始进行下述耐用性测试。在开始人类研究之前，贵公司应该能够提供以下参数的估计：

**设计寿命和性能耐用性测试**

我们建议贵公司描述植入和外部器械部件的设计寿命。我们建议贵公司将器械的植入部件设计为经受至少5年的模拟使用，或提供较短持续时间的理由。我们还建议贵公司通过进行一系列加速寿命试验来评估刺激电极的耐用性，以评估电极/电极阵列对假体设计寿命的电刺激的耐用性。此外，我们建议贵公司在37℃或更高温度的盐水浴中以最大刺激速率进行这些测试。

贵公司还应该通过进行一系列加速寿命测试来评估植入物的耐用性。这些测试应该评估对于最大速率刺激、功率接收和遥测技术的完整植入物、载体、频带和遥测线圈（如果存在）的耐用性。此外，我们建议贵公司通过对外部可视处理器电子元件、光学传感器和遥测线圈（如果存在）执行一系列寿命测试来评估外部器械部件的耐用性。

**预估的寿命计算**

我们建议贵公司将器械寿命的评估与进行的测试结果相关联，这可能包括应力、气密性、腐蚀性、疲劳试验分析以及评估潜在器械故障模式所需的任何其他测试。贵公司应该包括有关从所进行的测试得出预估器械寿命的文档。我们建议贵公司描述器械测试中发现的所有故障模式和效果，以及发现的任何故障的危险程度。

**气密性测试**

确定假体器械的寿命耐用性的关键因素是保持器械的气密性。我们建议贵公司使用加速寿命测试时提供临床研究中使用的设计数据。贵公司应该测试器械直到发生故障。我们还建议贵公司在37℃或更高温度的盐水溶液中进行产品寿命浸没试验，评估整个器械的气密性。评估下列项目的测试可以同时进行。

**涂层耐用性评估**

对于涂有防水膜的器械和相关电缆部件，我们建议贵公司提供证明涂层在浸没测试后保持有效的研究。涂层对器械的功能至关重要，测试应具有足够的温度和持续时间来检测涂层失效。我们还建议报告任何裂纹、分层或刮痕及观察到的尺寸。贵公司应该根据导致器械故障的缺陷大小来证实在检查方法中使用的放大倍率。

**腐蚀可能性**

我们建议贵公司评估允许部件间微动作用设计中的腐蚀可能性，例如电缆互连或可能破坏相关绝缘涂层或钝化膜的缝合孔。

**焊接和粘接通畅测试**

我们建议贵公司验证器械制造中使用的任何焊接或粘接工艺的充分性和可靠性及其检测方法。我们还建议描述如何验证和确定器械气密性（如果存在）和布线的检查过程。最后，我们建议描述执行的任何确认测试，如氦泄漏测试或阻抗谱测试。

**屈曲试验**

我们建议贵公司对人工视网膜进行测试，模拟当其植入眼睛上或眼中的预期位置屈曲时所经受的实际作用力。我们建议贵公司在37℃或更高温度的盐水中进行测试。

* 为了评估手术插入应力，我们建议贵公司证明器械及其电缆将承受手术植入、缝合和折叠的过程。
* 我们还建议贵公司解释用于加速屈曲试验的负荷条件的临床相关性。
* 还应评估正常眼睛运动期间施加的屈曲应力。我们建议贵公司进行长期耐用性测试，模拟人工视网膜及其电缆在正常的视觉功能和日常眼球运动可能在其预期的眼部位置经受的生理负荷和边界条件。
1. **电子学**

我们建议贵公司提供准确的质量标准和制造数据，以支持植入物的设计、散热、电子电路、ASIC、互连、布线和传输线圈。

**眼睛定位和射频连接安全性**

如果该器械使用外部电源和信号，则应提供证明植入物通过全范围的眼睛旋转角度接收到电源的文件。我们还建议贵公司提供安全数据，记录器械如何响应于眼睛过度旋转而对功率或信号的损失。

**眼球运动**

如果贵公司器械包含没有直接安装在眼睛本身的摄像机或光学传感器，则应证明器械响应受试者眼睛运动的方式。

**保障措施**

贵公司应该描述器械内置的安全功能，如电磁干扰（EMI）抑制滤波器、直流泄漏检测、功率损失恢复、电极刺激极限、错误日志、硬件监测器和复位来验证器械的正确功能。

**电池**

我们建议贵公司描述器械中使用的电池类型、组成、位置、并提示电池寿命。贵公司应该指出电池是一次性的还是可充电的，以及如何更换电池。此外，应该描述任何防止错误插入电池极性或短路的保护电路措施。

**移动器械控件**

我们建议贵公司描述如何解决人工视网膜便携式受试者控制器的适用性，如适用（即人为因素）：

* 听觉机器状态指示器或警告，
* 触觉辨别仪器控制，
* 抗冲击性，
* 存在可接触的安全或电源切断开关，
* 耐水和耐汗，以及
* 易于更换电池。

我们建议贵公司审查在仪器控制的人为因素设计中的FDA指南，医疗器械使用安全：将人为因素工程合并到风险管理-识别、理解和应对与使用相关的危害（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm094460.htm>）。

1. **软件**

我们建议贵公司详细描述医师附件软件，器械编程，患者软件控件和防止过度刺激水平的保护。我们还建议描述软件如何配置为家庭使用和用户调整。为适用于贵公司的器械我们建议解决以下问题：

* 任何故障保险，
* 重置和预设，
* 软件确认测试，
* 断电/恢复，
* 低功率情况，
* 正常功能的器械反馈，
* 器械输出的软件限制，以及
* 任何防止用户或临床医生编程错误的保护。

此外，我们建议贵公司确认如医疗器械中包含软件的上市前提交内容指南中所述所有患者和临床医师软件

（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm089543.htm>）。我们建议贵公司提交的信息类型由与软件故障风险相关的“关切程度”决定。器械的关切程度可能是轻度，中等或严重。软件指南介绍了如何评估单个器械的关切程度。贵公司还应参考《软件确认的一般原则》的指南

**（**http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm085281.htm）。

1. **可见的电磁辐射和磁共振成像（MRI）兼容性**

我们建议贵公司证明使用该器械不会导致严重的人身伤害或由于电磁辐射或干扰而导致的器械故障或失效。我们建议贵公司还描述该器械及其相关植入部件的辐射不透性。

**可见或红外辐射**

如果器械或其任何部件向眼睛发出可见光或红外线（IR）辐射，我们建议评估辐射水平，并将其与ISO 15004-1,2：2007眼科仪器-基本要求和试验方法或ISO 10939：2007眼科仪器-裂隙灯显微镜或等效物中所述的水平进行比较。

如果器械使用眼睛的漫射照明（例如，用于瞳孔跟踪的红外照明），我们建议证明辐照度不超过ANSI RP27.1：2005或-RP27.3：2007标准：灯和灯系统或等效物光生物学安全性的操作规程建议。

**电磁兼容性**

我们建议贵公司评估人工视网膜与各种场强MRI扫描仪，金属探测器，高电压源和发射强磁场的器械的电磁干扰兼容性。如适用则应评估的其他器械包括常见的无线通信器械，电热器械和心脏除颤器。

对于外部器械部件的电磁兼容性测试，我们建议贵公司遵循IEC 60601-1-2医疗电气设备-第2部分：安全性的一般要求；电磁兼容性-要求和测试（通用）或等效方法。另请参阅FDA网站上的《电磁兼容性（EMC）》。

（<http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationSafety/ElectromagneticCompatibilityEMC/default.htm>）

**MRI兼容性**

我们建议贵公司向受试者和配药医师告知与人工视网膜相关的任何MRI或EMC暴露危害以及相关不兼容性，例如金属检测器，射频识别（RFID），无线器械或地铁等。

1. **灭菌和包装**

我们建议贵公司描述人工视网膜的每个部分的灭菌过程，如植入物部件和手术插入工具。植入或接触破损皮肤或组织器械的部分应灭菌至10-6的无菌保证水平（SAL）。只要有可能，该器械应在其最终包装时灭菌。

我们建议贵公司描述每个灭菌过程的确认，参考遵循的任何灭菌标准。贵公司应该描述每个器械或部件的包装并包括完好性测试，以支持包装在生产状态下以及超过规定的保质期保持无菌的能力。该器械还应证明可以承受其无菌包装中的老化。

如果器械使用环氧乙烷灭菌，器械眼内部分的环氧乙烷残留量应符合ANSI/AAMI/ISO 10993-7医疗器械的生物学评估-第7部分：环氧乙烷灭菌残留物中人工晶体的特定水平。

我们建议贵公司根据适用的方法对灭菌的器械使用以下灭菌和包装标准：

* ANSI/AAMI/ISO 17665-1：2006保健品的灭菌-湿热-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。
* ANSI/AAMI/ISO 11135-1：2007保健品的灭菌-环氧乙烷-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。
* ANSI/AAMI/ISO 11137-1：2006/（R）2010保健品的灭菌-辐射-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求。
* ANSI/AAMI/ISO 11607-1-2：2006最终灭菌医疗器械的包装-第1部分和第2部分。
* ASTM F1980-07医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南。
* AAMI/ANSI ST67：2003/（R）2008保健品的灭菌-标记为“无菌”产品的要求第一版ST67：2003/（R）。
1. **临床试验**

我们建议贵公司在IDE申请中提供临床研究所有预期阶段的书面概述，对计划在每个阶段进行的研究进行概述，并描述从多个阶段汇集数据的任何计划。具体来说，贵公司应该提供初步可行性研究的详细说明（即研究以完善临床指标或器械设计），如果这些研究已经在规划阶段，则提供以后阶段研究的概述。我们建议贵公司计划对受试者随访三年或者更长时间。

我们建议手术仅用于植入测试器械，而不是同时纠正其他眼睛状况，以避免损害IDE研究中临床安全性或有效性的演示。如果器械植入将与其他程序同时执行，由于认为患者安全和器械评估是必要的，则应在研究终点分析中提供理由来解释第二个程序引入的潜在混杂。

1. **临床方案**

由于IDE临床试验通常采用分阶段方法，与支持市场应用的最终器械设计的关键研究相比，临床试验和器械标签部分对于可行性研究方案有不同程度的重要性。

对于每个计划的临床研究，我们建议贵公司提供：

* 适应症，应包括目标人群，
* 研究类型 [例如关键性，扩展性（可行性或关键性研究的延续）或可行性试验]，
* 研究的设计，包括目的、盲法、随机化和用于比较的对照或假设，
* 计划进行受试者随访的总时间，
* 计划入选的受试者数量（样本量），
* 在美国境内外的临床研究现场数量，
* 受试者纳入和排除标准包括：
* 确定的参与者年龄范围以及被认为可接受的入选受试者的视锐度的范围和视觉条件。建议进行认知评估，以便考虑心理社会因素，如受试者应对/调整能力、家庭支持、对参与的期望以及交流和参与研究各个方面的能力。
* 混淆研究结果或者可能被拟定程序忌用的其他的健康相关病症、药物等，排除在研究之外。我们建议贵公司记录根据方案筛选的受试者未纳入的原因。
* 将主要安全性和有效性终点描述为特定客观的临床目标，以及其他终点例如在视网膜组织附近电极阵列位置的光学评估。
* 详细的试验和试验方法的研究计划，以及计划在受试者中测试的刺激范围、速率和水平。
* 描述贵公司将如何采样（重复和分析的次数）受试者的视觉功能以充分表征术前视力。术前三天不得少于三次。手术后，该方案还应包括重复测量，以尽可能减少用于评估研究终点的变异性。
* 用器械进行的所有测试应通过非扩张瞳孔进行。
* 所有进行术前和术后评估的临床试验的计划表/时间表。我们建议贵公司在第一年最多间隔三个月和之后间隔至多六个月评估受试者的视觉功能。
* 参与研究者，如果知道。
1. **非预期的不良器械反应**

根据21 CFR 812.150（a）（1），研究者必须向申办方报告所有非预期的不良器械反应[[1]](#footnote-1)及其审查IRB。非预期不良器械反应是指由器械引起或与器械相关的对健康、安全、威胁生命的问题或死亡的任何严重不良反应，如果这种反应、问题或死亡非预期的性质上的严重程度或发生程度原先没有在调查计划或申请（包括补充计划或申请）中发现，或涉及受试者权利、安全或福利（21 CFR 812.3（s））的与其器械相关的任何非预期的严重问题。在制定方案书的“预期”不良器械反应清单时，申办方应考虑到，如果通常预期的但发生率非常低的事件超出预期的发病率，那么应被视为非预期。这在少数受试者的研究中特别令人关注。非预期不良器械反应可能包括但不限于以下：假体的位移或挤压，眼内炎和电击。

我们建议申办方在其方案中描述使用的临床活动委员会、数据和安全监控委员会或核心实验室。申办方必须根据21 CFR 812.46（b）立即对任何非预期不良器械反应进行评估。必须在首次收到不良反应通知后的10个工作日内向FDA和所有审查IRB报告此类评估结果。21 CFR 812.150（b）（1）。

1. **安全性结果**

除了通常涉及少于10名受试者的有限入选的初步可行性研究之外，贵公司应该确定方案中的主要安全终点。贵公司还应该掌握手术并发症的发生率和潜在的长期不良反应。安全终点和潜在不良反应列表的选择将取决于器械设计和说明器械的患者人数。风险分析应确定最可能的不良反应类型，并尝试确定最可能和最严重的不良反应的可接受水平。可接受的风险水平将取决于入选受试者的眼睛的可能的收益和视觉功能和健康状况水平。除了根据有效性提供理由之外，统计方案还应基于这些安全考虑来证明样本量。

一种方法是以方案中针对类似外科手术从医学文献中获得的不良事件发生率的主要安全终点为基础，使所有事件都不超过预定的目标发生率。对于某些较少患者人群，例如证明该器械是人道主义使用器械的人群，为了在人道主义器械豁免申请中支持安全性和可能的收益，在方案书中可能不需要确定目标发生率，而在研究结论中进行的风险/收益分析应表征类似外科手术的预期发生率，以提供可以比较的调查器械安全性能的唯一参考框架。

1. **有效结果**

视觉功能的主要有效性终点应提供植入受试者的性能的定量记录，以支持器械有效性。根据患者人数和潜在病症的性质，有效性终点可以从以下评估列表中选出。贵公司的IDE提交应包括有效性终点的选择理由。

我们建议根据贵公司的器械进行以下有效性评估。

**视觉功能评估**

***低视力表锐度***

我们建议研究方案使用验证的低视力字母表测试来评估视力。诸如“手指计数”之类的手动敏感度水平不能提供对视觉功能的适当定量测试。我们建议贵公司的测试对受试者的反应时间进行限制。

***光栅锐度***

我们建议贵公司使用强制选择范例和固定时间间隔来测试受试者的全视场光栅锐度。我们还建议评估在黑暗的房间中使用投射刺激的受试者。可以采用阶梯测试程序来帮助确定光栅分辨率阈值。贵公司应该包括覆盖由研究纳入标准指定的整个锐度范围的光栅空间频率。此外，我们建议贵公司评估受试者检测光栅对比度的能力。

***刺激视觉光幻视区域的空间映射***

我们建议贵公司在刺激单个（或成对）刺激阵列电极时仔细评估受试者的光幻视“视野”图。这应该包括刺激阵列中的中心电极的两点辨别测试。对于具有眼内光感器的人工视网膜，我们建议将测试点直接投影到视网膜植入物上。对于依靠外部头部或镜片安装摄像头进行视觉输入的人工视网膜，我们建议生成光幻视“视野”图，同时监测受试者的植入物眼睛和头部位置，以说明刺激单个电极时的运动。该方案应包括用于补偿绘制受试者光幻视区域的周长测试中的眼睛和头部运动的方法或器械。

***形态视觉评估***

为了评估假体阵列为植入的受试者提供及时的形态或模式视觉的能力，我们建议短时间，定时单字母或符号识别测试，以避免过度使用补偿性头部，眼睛或摄像机运动。

**功能视觉评估和患者报告结果**

受试者功能视觉的评估可以更好地了解用户在现实世界中的视觉功能。实验室和人为环境控制的实际独立变量是视力障碍人群视觉问题的来源。这些独立变量包括但不限于眩光，阴影，深度，环境光的变化性，天气条件等。虽然实验室评估和人为环境对于要评估初步器械有效性的非关键性研究可能是可以接受的，但是应该在关键研究中使用现实世界评估。我们建议贵公司根据器械使用以下所述的测试程序。

**方向和移动性**

我们建议贵公司通过独立，受过训练的方向和移动专业人士来衡量受试者现实表现的方向和移动性评估。独立专业人士不是制造和研究器械的公司员工。方向和移动专业人员应该通过在现实情况下观察受试者独立行走来评估每个植入物体的功能视觉能力。这些信息不能进行统计分析，因为受试者的个人需求变化非常大。存在并需要改进功能的视觉环境也将发生很大的变化。这些信息将用于证实客观的结果，如视力，视野等。

**日常生活活动**

贵公司的方案应包括由独立受过训练的低视力专业人员测量的日常生活评估。低视力专业人士应根据适用情况，通过观察受试者进行日常自理护理任务如穿衣，梳理，烹饪和饮食等评估植入物的功能视觉能力。

**患者报告结果（PRO）**

应对所有受试者进行PRO问卷，以评估在家庭和诊所以外的其他情况下使用人工视网膜的整体效果。问卷应包括有关植入式人工视网膜适用症状的问题及其对低视力受试者与健康相关的生活质量的整体影响。还建议评估抑郁症，因为抑郁症通常与低视力受试者相关。应根据任何抑郁症的测量结果，适当地参考受试者的进一步评估和管理。

我们建议使用自我管理的问卷来避免偏倚。

以前在同行评议的文献中引用了问卷项目，对可靠性和有效性进行了一定程度的评估。如果制造商希望提出这种要求，特别是评估PRO器械是否足以支持器械要求，应咨询FDA**行业患者报告的测量结果指南：用于医疗产品开发以支持标签要求**（http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf）进行进一步的指导。研究者应该意识到，一些器械将要求受试者进行视力康复训练，以协助他们使用该器械和提供潜在的新视野。在这些情况下，PRO调查问卷将比器械本身更能评估培训计划。为了对器械有效性进行评估，调查问卷应在未康复训练情况下进行。

现有问卷调查表的一些示例用于测量上述参数并可以组合使用，是国家眼科研究所视觉功能调查表（VFQ-25）（影响生活质量），Massof的活动记录，Turano移动性评估，墨尔本低视力指数，VA VFQ-48和患者健康问卷（PHQ-9）（抑郁症）的简易格式。评估抑郁症的其他可能量表包括GDS-15（老年抑郁量表）和贝克抑郁量表（简易格式）。所采用的调查表应适当匹配临床调查纳入受试者的年龄范围，并与所研究的人群相符。例如，MMPI（明尼苏达多项人格检测）不适合作为一个工具，因为其是以精神病监狱人口为基础的。

1. **统计分析方案**

关键临床研究的方案应包括统计分析方案（SAP）。SAP应描述如何分析研究结果，并为器械安全性和有效性的主要和次要终点的分析提供具体的假设检验和/或置信区间。有效性分析应将有源实验器械的结果与控制条件（例如，无源器械）或假手术对照组进行比较。SAP应包括根据评估所有主要有效性和安全性结果以及重要的次要结果所需的受试者数量的样本量大小的理由。当测试多个假设时，该计划应该解决如何保留整体I类错误率。根据贵公司对预期的随访损失的最佳估计，贵公司应该调整要入选的人数，以便在关键时间点有足够的患者数量。贵公司的试验应按照临床试验队列植入后5-10年的持续随访（即FDA根据21 CFR 814.82（a）（2）进行的研究，作为贵公司未来的营销申请批准的条件）。[[2]](#footnote-2)对于包括长期随访的研究，贵公司的IDE必须包括所有受试者进行这种随访的同意（21 CFR 50.25（a）（1））。此外，可能需要入选新受试者的批准后研究。

1. **知情同意书**

贵公司的IDE申请必须包含一份所有信息的副本，提供给受试者获得知情同意书（21 CFR 812.20（b）（11））。在贵公司的申请中，我们建议解释管理知情同意文件（ICD）的方法，以及这种方法如何解释纳入研究的受试者的功能视觉限制。

贵公司的ICD必须包含21 CFR 50.25中规定的要素。

必需要素包括但不限于：

* 对研究中要遵循的程序的描述（21 CFR 50.25（a）（1）），
* 受试者参与研究的预期期限（21 CFR 50.25（a）（1））；其中包括任何长期的随访，
* 对患者任何合理可预见的风险或不适的描述（21 CFR 50.25（a）（2））；这包括外科手术和手术后的风险和并发症以及植入假体器械和任何相关电子器械造成的短期和长期风险和不适，
* 对研究中合理预期的对该受试者或其他人的任何收益的描述（21 CFR 50.25（a）（3）），以及
* 参与研究可能产生的任何其他费用（21 CFR 50.25（b）（3））。

另外，我们建议人工视网膜ICD描述：

* 研究所需的受试者测试频率，
* 受试者不满意植入器械的外植体选择，
* 只要植入物保留在眼睛中，眼科护理专业人员在完成研究之后就需要定期进行眼部健康评估。
1. **患者信息和标签**

贵公司的调查方案必须包含器械所有标签的副本（21 CFR 812.25（f））。研究医疗器械的标签必须符合21 CFR 812.5标准。除了其他要求外，标签还必须包含“注意-由联邦（或美国）法律对调查用途限制的调查器械”，标签或其他标识必须描述所有相关的禁忌症，危害，不良反应和干扰物质或器械，警告和预防措施。有关IDE标签的其他信息，CDRH 器械建议，IDE FAQs

（<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/ucm051480.htm>）。

以下是对研究性人工视网膜标签的具体信息。

**适应症**

标签应与预期确定的患者人群的使用说明一致。对于这些假体器械，目标人群应该是视力受损的患病群体，其可能受益于该器械的使用。

**禁忌症**

标签必须包括所有相关禁忌症的信息（21 CFR 812.5（a））。禁忌症是不能使用该器械的条件，因为使用风险明显超过任何可能的收益。禁忌症可能包括共存的视网膜病变或对视觉路径些许的先前损伤，如视神经。

**警告和注意事项**

标签必须描述所有相关的危害、不利反应、干扰物质或器械，警告和注意事项（21 CFR 812.5（a））。例如，贵公司的标签必须提醒用户与使用或滥用器械相关的可能有害结果，并且必须描述用户应采取的行动以避免潜在的有害事件。标签中的注意事项应提醒用户特别注意正确使用器械。

根据器械设计或部件组成，适用的警告或预防措施可能包括有关器械与各种场强MRI扫描仪，无线器械，金属探测器，高压电源和发射强磁场的器械的兼容性信息。该信息应包括与金属检测器，透热电疗机或心脏除颤器可能的相互作用。在特定环境中的步行，跑步和游泳等具体活动中的器械使用警告或注意事项也适用于某些器械。这些警告也应反映在患者植入卡上。

**一般使用说明**

我们建议贵公司包括器械的准备和使用说明以及存储器械，电池和任何附件的环境条件信息。

**外科手术**

标签应描述在植入前准备或验证器械功能的步骤。我们建议贵公司包括所有器械部件，插入器，观察器械，电子器械，附件和用于植入的外科手术工具的清晰描述。

标签也应描述植入程序本身。应该指出手术应在手术室的无菌条件下进行。应当详细说明例如在外科手术中使用的进入路径，切口，缝线和敷料，所有药物和所有器械（例如玻璃体切割术套管的类型和/或尺寸）。还应描述可能在手术期间发生的任何不良事件，以及预防，管理和/或缓解这些事件的方法。

标签应进一步建议在适当和可行的情况下，在手术过程中和整个研究过程中使用一致的药物治疗方案，包括麻醉方案。最后，应该描述术后测试程序，以验证植入物的完好性和正确的放置。

除了术后恢复期临床方案中规定的那些药物外，我们建议在临床试验之前和期间尽可能不改变受试者的药物。应记录用于治疗意外的眼睛状况/并发症的其他手术或药物。

**附件器械**

此外，任何附件器械没有可用的单独标签时，我们建议标签描述与器械一起包装的附件器械。例如，标签应包括与器械一起包装的外科手术插入或定位器械的描述。

**器械材料**

在IDE申请中，作为调查计划的一部分，贵公司应该包括向受试者提供的器械用户指南和植入卡等项目。

**附件 A**

**参考标准列表**

有关本文件中引用标准的更多信息，请联系CDRH的标准程序（http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Standards/default.htm） 或拨打电话301-796-6574。

ISO 15004-1 2006，眼科仪器-基本要求和试验方法-第1部分：适用于所有眼科仪器的一般要求。

ISO 15004-2：2007，眼科仪器-基本要求和试验方法-第2部分：轻度危害保护。

ISO 10939：2007眼科仪器-裂隙灯显微镜。

ANSI RP27.1：2005，灯和灯系统的光生物安全操作规程建议-一般要求。

ANSI RP27.3：2007灯和灯系统的光生物安全操作规程建议-风险群体分类和标签。

IEC 60601-1-2：2001医疗电气设备-第1-2部分：安全的一般要求–并行标准：电磁兼容性-要求和测试”。

ANSI/AAMI/ISO 10993-7医疗器械的生物学评估-第7部分：环氧乙烷灭菌残留电磁兼容性-要求和测试（一般）。

ANSI/AAMI/ISO 17665-1：2006-保健品的灭菌-湿热-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。

ANSI/AAMI/ISO 11135-1：2007保健品的灭菌-环氧乙烷-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求。

ANSI/AAMI/ISO 11137 -1：2006/（R）2010保健品的灭菌-辐射-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制要求。

ANSI/AAMI/ISO 11607-1：2006/（R）2010最终灭菌医疗器械的包装-第1部分：材料，无菌屏障系统和包装系统的要求，第3版。

ANSI/AAMI/ISO 11607-2：2006/（R）2010最终灭菌医疗器械的包装-第2部分：成型，密封和组装过程的确认要求，第1版。

ASTM F1980-07“医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南”。

ISO-10993，医疗器械的生物学评估第1部分：评估和测试。

USP 34：2011，<85>生物测试和试验，细菌内毒素测试（LAL）。USP 34：2011，<151>热原测试（USP兔试验）。

AAMI ST72：2002/（R）2010，细菌内毒素-试验方法，常规监测和批次测试的替代方法。

ASTM F1980-07医疗器械无菌屏障系统加速老化的标准指南。

AAMI/ANSI ST67：2003/（R）2008保健品的灭菌-标记为“无菌”的产品的要求第一版ST67：2003/（R）。

1. 虽然通常使用术语“不良事件”而不是“不良反应”，但后一个术语是在整个IDE法规中定义和使用的。参见21 CFR 812.3（s），21 CFR 812.5（a），21 CFR 812.38（c），21 CFR 812.46（b），21 CFR 812.140（a）（3），21 CFR 812.140（b）（5） 21 CFR 812.150（a）（1）＆（b）（1）。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 另见http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070974.htm的《PMA要求执行审批后研究的处理程序》的指南。 [↑](#footnote-ref-2)