**行业指南**

**冠状动脉药物-洗脱支架-
非临床和临床研究**

***相关文件***

***指南草案***

**本指导性文件仅供征求意见。**

应在声明本草案指导性文件有效性的联邦公告通知发布的120天内提交与本草案指导性文件相关的评论和建议。评论提交至食品药品监督管理局，案卷管理科（HFA-305），5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD, 20852。所有评论应注明案卷编号，该编号在联邦公报上公布的可用性通知中列出。

与本草案指导性文件相关的问题，请联系（CDRH）Ashley Boam，电话：240-276-4222，或（CDER）Devi Kozeli，电话：301-796-2240。

**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（CDRH）**

**药品评价与研究中心（CDER）**

**2008年3月**

**组合产品**

**行业指南**

**冠状动脉药物-洗脱支架-
非临床和临床研究**

*相关文件*

*可通过下述获得其它副本：*

*交流、教育及放射项目办公室（OCER）*

*小制造商、国际及消费者协助处（DSMICA）*

*器械和放射健康中心*

*食品药品监督管理局*

*1350 Piccard Drive (HFZ-220)*

*Rockville, MD 20850-4307 U.S.A.*

*http://www.fda.gov/cdrh/ggpmain.html*

*电子邮箱：dsmica@cdrh.fda.gov*

*传真：301.443.8818*

*（电话）制造商协助：800.638.2041或301.443.6597*

*（电话）国际人员电话：301.827.3993*

*或*

*培训和交流办公室*

*交流管理部*

*药品信息部，HFD-210*

*5600 Fishers Lane*

*Rockville, MD 20857*

*（电话）301-827-4573*

*（互联网）http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm*

**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（CDRH）**

**药品评价和研究中心（CDER）**

**2008年3月**

**组合产品**

**目录**

[背景 2](#_Toc495916911)

[IDE申请的建议元素 3](#_Toc495916912)

[PMA申请的建议元素 5](#_Toc495916913)

[主表 6](#_Toc495916914)

[示例：DES临床研究汇总 8](#_Toc495916915)

[承诺表格示例 10](#_Toc495916916)

[一般生物相容性思考 11](#_Toc495916917)

[供试品认证示例 15](#_Toc495916918)

[关于良好动物饲养的一般准则 17](#_Toc495916919)

[影响美国和美国境外（OUS）研究之间可合并性的因素 21](#_Toc495916920)

[DES标签指南 22](#_Toc495916921)

**行业指南[[1]](#footnote-1)**

**冠状动脉药物-洗脱支架-相关文件**

|  |
| --- |
| 本草案指南代表食品药品监督管理局（FDA）目前关于该主题的看法。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、法规的要求，则可以使用该方法。如果贵公司想讨论替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的相应号码。 |

# 背景

本指南旨在作为指导*冠状动脉药物-洗脱支架-非临床和临床研究*的相关文件，该指南在申办方或申请者[[2]](#footnote-2)制定用于开发或向FDA提交冠状动脉药物洗脱支架（DES）上市申请计划方面提供了建议。该相关文件为冠状动脉药物洗脱指南中的一些建议提供了其它更详细的指导，包括关于上市前批准（PMA）、试验用器械豁免（IDE）、可能提交的各种表格的示例以及DES标签信息的详细信息。

包括本指南在内的FDA指导性文件不构成具有法律效力的责任。反之，指南描述了机构目前对主题的看法，并且，除非引用特定法规或法定要求，否则，仅应被视为建议。机构指导性文件中的术语“应”表示推荐或建议，而不是要求。

# IDE申请的建议元素

应在针对DES的初始器械临床研究豁免（IDE）申请中提供下述元素：

* 提交信息的执行摘要
* 总体概述
* 产品名称（明确指出临床构造和用于非临床研究的产品之间的差异）
* 产品说明，（识别所有部件）
* 适用于临床研究和进一步上市申请的支架尺寸矩阵（长度和直径，包括用药剂量/规格）
* 支架周围和支架长度的药物分布说明
* 拟定预期用途
* 其它法规提交的参考文献（包括“正确引用”或其它信函）
* 预先与FDA进行的沟通（例如，预提交会议或电话会议）
* 预先调查报告，包括在美国境外（OUS）进行的任何研究（21 CFR 812.27）
* 主表格，与提交文件交互参照
* 如有必要，为预调查对当前拟定研究的可接受性提供原理/理由的合理“桥接”文件
* 支持的安全性（和有效性）信息
* 原料药
	+ 非临床全身药理学和毒理学
	+ 全身临床暴露
	+ 化学、制造和控制（CMC）
* 最终DES
	+ 非临床物理、化学和机械试验
	+ 生物相容性
	+ 针对安全性和初步有效性的动物实验
	+ 药代动力学/药效动力学
	+ 化学、制造和控制
* 拟定的临床研究方案（在21 CFR 812.25中对所需元素进行了说明。遵循推荐列表，包括所需元素和其它重要信息）
* 研究目的和目标
* 方案概要
* 对照组的识别
* 入选/排除标准（患者群）
* 临床评估（包括评价区间和待进行试验）
* 研究终点和假设
* 研究成功标准
* 预期定义的统计学分析方案，包括样本量理由和随机化方案（如果适用）
* 风险/收益分析
* 监控程序
* 病例报告表
* 知情同意书
* 研究标签，包括产品处理和储存信息
* 研究者信息
* 机构审查委员会（IRB）信息
* 销售信息
* 标签草稿（使用说明、患者指南、和/或植入物卡）

*关于总体IDE要求，申办方应引用CDRH的器械建议[[3]](#footnote-3)和21 CFR 812。同样，提醒申办方，如21 CFR 812所述，也应使用与21 CFR 820.30中设计管理相关的法规。*

*备注：*提交纸质文件时，应一同提交与完整IDE申请文件相同的电子版文件。[[4]](#footnote-4)

# PMA申请的建议元素

为充分支持最终DES的安全性和有效性，DES的初始上市前批准申请（PMA）应包含下述元素：（在21 CFR 814.20中对所需元素进行了说明。遵循包括所需元素和其它重要信息在内的建议列表。）

* 申请人姓名和地址
* 目录
* 安全性和有效性数据的摘要（SSED）草稿[[5]](#footnote-5)
* 适应症
* 禁忌症
* 产品说明，包括对关键活性成分和非活性成分的鉴别
* 其它活动
* 警告和预防措施
* 销售史（美国和美国境外）
* 研究总结（非临床和临床）
* 潜在不良事件
* 性别和其它偏差
* 从研究中获得的结论
* 与提交文件交互参照的执行总结（主表格）
* 如果有必要，为预调查对当前拟定研究的可接受性提供原理/理由的合理“桥接”文件
* 完整说明
* 产品及识别所有部件
* 化学结构和工程图纸
* 申请上市许可的支架尺寸矩阵（明确指出在美国和OUS进行临床研究的支架）
* 操作原理（机械和药理学）
* 原料药和成品的化学、制造和控制
* 在质量系统法规（21 CFR 814.20）或当前生产质量管理规范法规（21 CFR 210, 211）背景下的制造方法、设施和控制的完整说明[[6]](#footnote-6)
* 与任何适用标准之间的依从性
* 产品评估（包括执行摘要、方案、报告和每项试验的支持性数据）
* 非临床方面
* 临床方面，包括在OUS进行的任何研究（21 CFR 814.20（b）（8）（iii））
* 文献目录
* 拟定标签（使用说明、患者指南和植入物卡）
* 环境评估（除非产品已通过无条件豁免认证）
* 财务披露
* 批准后研究方案

*关于一般PMA要求，申办方和申请人应参考CDRH的器械建议、上市前批准手册和CFR 814.20。[[7]](#footnote-7)*

*备注：*尽管可能将之前向FDA提交文件中所含的相关信息以参考文献形式整合到PMA申请中以供FDA审核，之前的提交文件与当前申请文件之间应进行正确的交互参照（包括页码）。申办方应明确指出该信息是否与之前提交信息相同。如果发生任何变更，应明确指出这些修改，并提供这些信息适用性的正确理由。FDA也要求在提交纸质文件的同时提交完整PMA申请文件的相同电子版副本。[[8]](#footnote-8)

# 主表

申办方/申请人应以表格形式（指“主表”）提供针对DES进行的非临床和临床试验的总结列表。为便于审核，针对在主表中列出的每项试验报告，申办方/申请人应交互参照IDE或PMA申报中的试验报告位置。

作为供试品列的部分内容，申办方/申请人应披露供试DES与旨在用于拟定临床研究（针对IDE）或上市（针对PMA）的DES之间的差异。这些差异可能包括不同的输送系统、支架基质的改良或制造方法差异（例如，加工助剂、涂层沉淀方法、灭菌参数）。申办方应提供作为临床研究部分内容进行研究的药物含量/支架原理。

申办方应使用这些表格来支持在要求开始暴露DES人类临床试验前收集到充分的非临床安全信息。如果在提交美国IDE申请时，存在美国境外（OUS）进行研究的临床数据，也应将数据纳入到表格中。此外，应更新表格以纳入PMA申请中的最新临床信息。在总结临床信息时，申请人应清楚区分用于PMA申请的可行性研究、支持性研究或关键性研究队列。

主表示例如下页所示。

主表示例

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **试验和/或研究名称** | **供试品** | **支架尺寸（直径和长度）和支架数量（如果适用）** | **支架表面积（mm2）** | **药物/支架总量和载体/支架总量（μg）** | **剂量密度（μg/mm2）和配方** | **血管位置** | **释放：速度、持续时间、含量和/或支架上的残留药物** | **药物系统和组织水平** | **评估时间点** | **试验总结和/或目的** |
| **工程学研究** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **动物研究** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **生物相容性** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **临床研究** |
| **可行性****/首次用于人体临床研究（OUS或US）** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **支持性（OUS或US）** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **拟定或完整的关键试验（US或OUS）** |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

# 示例：DES临床研究汇总

除研究方案和研究总结报告外，根据情况，申办方/申请人应为支持IDE或PMA申请的每项临床研究进行总结。针对执行或拟定的每项研究，应以1页或2页总结的形式提供该信息。PMA申请人应清楚确认PMA申请中的可行性研究组、支持性研究组或关键性研究组。总结应解决下述研究参数问题。下述也提供了建议格式。

* 研究设计，包括任何随机化、盲法和对照或所用的对照组
* 招募的患者人数
* 研究中心的数量，确定是否仅在美国境外进行研究
* 重要的入选/排除标准，包括病变特征
* 安全性和有效性终点和假设
* 目前可获得的随访量和计划的总体随访量
* 将可行性或支持性研究组与拟定关键性研究组进行区分的其它相关问题

拟定的DES名称

研究名称

**产品说明/适应症：**

* 预期用途声明
* 产品简要描述（1句或2句），包括所用的输送系统
* 药物名称和供应商（如果适用，参考IND/NDA/DMF）
* 载体名称和供应商（如果适用，参考MAF）
* 研究中可用的DES支架尺寸矩阵，包括药物和载体剂量/支架尺寸
* 支架的最大数量/患者

**患者群**

应描述重要的入选和排除标准。例如：

* 位于一个或两个自然冠状血管中的新目标病变
* 参考血管直径（RVD）为2.5mm-3.5mm
* 累积目标病变长度为28mm

**研究设计：**

应提供研究设计中的关键元素。例如：

* 研究组的数量：1/2/3
* 对照类型：无/同时/历史/患者本人/性能目标
* 对照组，如果适用
* 随机化？是/否（1:1，2:1等）
* 是否进行随机化分层
* 盲化？仅患者/仅医生/双盲/非盲
* 样本量/中心数量/中心位置（US/OUS）
* 随访持续时间和类型
* 患者同意持续时间
* 是否存在预先规定的中期分析方案？是/否
* 双抗血小板方案
* 围手术期
* 术后

**主要终点和样本量**

* 主要安全性终点
* 主要有效性终点
* 是否通过多个终点来定义研究是否成功？如果是，请进行说明。
* 无效假设-请指定α，权重（1-β）并利用标准数学符号声明无效假设

应提供主要研究终点中规定的结果定义。

**次要终点**

应概述已预先规定假设的或可能提供关于研究治疗的重要附加信息的终点。

**状态/其它评论：**

应提供与研究相关的其它重要信息。例如：

* 招募或开始招募的日期或目前招募的患者人数
* 重大不良事件的更新情况及临床描述

# 承诺表格示例

审核DES提交文件之后，致临床申办方的信函可包括缺陷或问题的实际数量，即使已提供了用于启动临床研究的充分初步安全性证据。考虑到可能发现各种问题，认为可能需要花费更长时间来开发一些试验或信息，并且，这些试验或信息会对该信函作出反馈。为及时开展临床研究并鼓励实时提交FDA所需信息，建议采用表格形式来总结全部缺陷项以及针对这些缺陷的相应状态。

下述样本表格包括参考FDA缺陷信日期之外的提交编号。FDA建议纳入概述“当前补充信息”列，以便于指出正在特别提交中解决的问题。应在表格的同一行中跟踪因对之前提交文件中缺陷作出反馈而引起的缺陷。申办方可能也打算纳入用于提供延期回复特定缺陷理由的列。申办方应从最初提交开始跟踪缺陷，并参考后续提交的资料以跟踪未解决的缺陷或仅在反馈时得到部分解决。应在每次提交时纳入并提供该缺陷跟踪文件。

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **原始IDE（信函日期）** | **S1（信函日期）****S0反馈** | **S2（信函日期）****S1和新问题反馈（例如，材料变更）** | **当前补充****Sxx反馈** | **任何延期提交的理由（纳入原因和预期提交日期）** |
| Q1 |  |  |  |  |
| Q2 | Q1 | Q1 | 延期 | 预期提交日期：x/xx/xx例如：直到x/xx/xx之前，无法获得的动物数据 |
| Q3 |  |  |  |  |
| Q4 | Q2 | Q2a-c | 解决 |  |
| Q5 | Q3 | Q2d | 解决 |  |
|  |  | 新Q3 | 解决 |  |
|  |  | 新Q4 | 延期 | 将在上市申请中解决PMA关注的问题 |
|  | 对于已完全解决的缺陷并在机构不存在问题的情况下，涂暗特定行中的后续框有助于明确该缺陷不再开放。 |

# 一般生物相容性思考

下述是在为DES和输送系统进行生物相容性试验时通常应考虑的生物相容性问题。

* 重要的是了解如何将供试品与最终灭菌产品（包括原料药）进行比较。可采用供试品证明（独立文件）来详细描述任何差异可能影响或不影响最终产品的生物相容性。如果使用带涂层的试样作为供试品，应提供数据以证明药物、载体和基质材料可使用全面的浸提技术洗脱相同类型和数量的药物和化学浸出剂（从载体和基质材料上）。例如，FDA不接受使用试样为由镍钛诺合金制成的药物洗脱支架进行生物相容性试验。其原因是镍钛诺合金生产工艺的变更可能改变镍钛诺基质材料的最终表面特性，因此，可能影响从支架中释放出的镍的含量（一种已知的敏化剂）。
* 申办方应考虑是否应为仅含载体的样本进行试验（例如，如果药物可能掩盖药物洗脱载体系统的毒性反应）。
* 对于生物可吸收材料，应考虑使用开始降解产物、中间降解产物和最终降解产物制备供试品，以便于评估全部毒性。
* 申办方应在浸提试验中考虑下述情况。
* 分别对支架和输送系统进行短期浸提试验很重要。如果将输送系统和支架组合成单个供试品，应稀释用于测试系统的植入支架材料的含量，如果将支架和输送系统分开进行测试时，则可能无法识别可能会发现的潜在毒性因子。由于DES是明确结合新型聚合物/药物组合（应仔细评估生物相容性）的永久性植入物，因此，认为考虑上述情况尤为重要。对这类产品进行广泛的血管植入试验既无法确定通过这些浸提筛选试验评估的一些毒性问题也不像一些浸提筛选试验一样灵敏。如果适用，应使用下述试验分别为支架和输送系统进行评估：
	+ 细胞毒性
	+ 致敏
	+ 皮内刺激
	+ 急性全身毒性
	+ 材料介导的产热原性
	+ 溶血反应（仅进行浸提试验；可单独为支架进行直接接触试验）
	+ 补体激活
	+ 亚慢性和慢性毒性（仅支架）
	+ 传统肌肉植入物（仅支架）
	+ 遗传毒性（仅支架；如果纳入之前未在血液接触器械或植入物中使用的新材料，则应单独对输送系统进行试验）
	+ 致癌性（仅支架）
* 最后，应使用包含任何涂层和/或载体材料以及药物的灭菌支架进行浸提试验。
* 根据ISO 10993-12，应使用浸提体积表面积来计算抽样产物的含量。应仅在无法计算表面积的情况下，计算重量/浸提体积（支架可能不存在该情况）。当存在需要浸提样本量的关注问题时，可考虑使用浓缩浸提技术来满足表面积建议。
* 应使用极性和非极性浸提物。
* 对于不立即使用的浸提样品，应根据ISO 10993-12进行储存。
* 试验报告应纳入关于浸提溶媒条件（例如，颜色、是否存在任何颗粒）的信息，并且应解释预浸提后的溶媒改变。如果在使用前对样品进行储存，申办方应讨论储存是否影响试验结果。
* 对于细胞毒性试验，浸提溶媒应包括MEM和5%血清，这些材料将允许对供试品中的极性和非极性成分进行浸提。
* 对于材料介导的产热原性试验，除应使用传统生物相容性浸提方法（例如，50°C浸提72小时；70°C浸提24小时；或120°C浸提2小时）或等同方法外，可使用诸如在现行版USP<15>家兔热原试验中概述的方法。
* 如果可在临床上使用重叠支架，应解释生物相容性试验将提供重叠支架节段毒性信息的理由。
* 对于细胞毒性试验，应考虑使用直接接触和洗脱方法。
* 对于豚鼠最大化致敏试验，既往进行的阳性对照试验不足以决定动物模型是否能够继续检测阳性致敏反应。建议同时使用多个对照动物进行试验或在评估供试品的3个月内，定期进行实验室对照试验。应在申请时提供至少5只动物的阳性对照试验的方案和结果，以确认用于阳性对照试验和试验样品的相同方法。
* 对于豚鼠最大化致敏试验，试验报告应确认试验所用的全部雌性动物均未受孕（受孕可能降低雌性动物检出致敏反应的能力）。
* 对于致敏试验，在方法正确的情况下，FDA也将接受使用局部淋巴结分析法替代豚鼠最大化致敏试验法。
* 对于血液相容性试验，应考虑溶血反应、补体激活和体内血栓阻力。应通过使用C3a和SC5b-9进行测试或为排除试验提供科学理由来解决补体激活问题。申办方也应使用血管动物植入试验替代单独的犬体内凝血活性试验，以评估体内凝血活性。
* 即使在进行血管植入物试验时，也应进行肌肉植入物研究。当在医疗器械中使用新材料/化学物质时，FDA通常要求提供肌肉植入物研究和在拟定解剖学部位植入器械的研究数据。使用肌肉植入物研究作为观察局部毒性的筛查试验。由于肌肉植入物趋向于在植入物周围形成纤维囊，任何从供试品上逐渐洗脱的材料将保存在囊肿，因此，所引起的方法反应可能不会在血管植入物研究中观察到。我们相信两项试验有助于为在预期解剖学位置使用的产品和最终产品的材料成分进行整体毒性评估方面提供信息。
* 对于包含生物可降解材料的产品的植入试验，应通过进行试验来确定降解和/或吸收持续时间（即，直到材料完全消失）并评估材料消失时，组织是否愈合。
* 对于之前未作为植入物材料（例如，新的基质材料和/或改良配方的材料）使用的材料，通常不会对与心血管组织接触的产品进行其它毒性试验（例如，生殖毒性、额外免疫毒性），这些试验可能需要循环血液。
* 应通过进行风险评估以确定进行致癌性试验的必要性。该评估应包括下述内容：
* DES（药物、涂层材料、金属、添加剂和加工助剂）全部成分的完整化学配方。申办方应识别单独支架中化学成分的理论含量（假设最坏情况，即含量最多的支架）和针对每例患者的最大含量（假设患者可能获得多个支架的最坏情况）。
* 应对潜在分解产物以及分解产物、药物和/或在降解过程中形成的其它关注化合物的机制进行评估。由于降解产生的某些成分不存在于原始材料或加工助剂中，因此，也应对这些成分进行评估。评估也应包含与支架接触的全部加工助剂（例如，粘合剂、模具清洗剂、脱模剂）和加工过程中的输送系统（包括与最终产品其它材料成分接触）的影响。
* 应提供完整的文献综述以包含检索术语和材料及降解产物毒性的分析。如果材料和/或中间产物或降解产物中存在潜在致癌物，申办方应识别和为这些成分定量，并确定单一产物中潜在致癌物质的含量（即，假设将全部降解产物前体转换成关注的潜在化学物质，并且可将全部这些材料用于组织环境）。同样，应为风险评估提供文献证据，以证明从一件支架中获得的潜在致癌物质含量不会构成致癌风险。若假设可能植入单个患者体内的最大量支架（最坏情况分析），也应提供本分析。应结合最终产品的遗传毒性试验来考虑总体致癌性风险评估。

# 供试品认证示例

在某些情况下，基于当前产品与之前试验产品相同的事实，申办方可选择不进行某些试验。如果制备这类器械，下述示例声明可能有助于证明供试品与最终灭菌产品相同。

**成分认证**

对于每种成分和任何连接工艺/材料（例如，粘合剂、烧结工艺等），可提供下述声明：

“供试品的**[聚合物/金属/陶瓷/复合物名称][成分名称]**与最终灭菌产品的**[成分名称]**的配方、工艺。灭菌和几何构型相同，并且尚未新增其它化学物质（例如，增塑剂、填料、着色剂、清洁剂、脱模剂等）”。

**产品认证**

对于全部构造材料配方、工艺和灭菌方法而言，如果上述声明是真实的，则应提供下述一般声明：

“本供试品与灭菌终产品的配方、工艺、灭菌和几何构型相同，并且，未新增其它化学物质（例如，增塑剂、填料、着色剂、清洁剂、脱模剂等）”。

**新工艺/灭菌变更**

如果存在申办方认为将不会改变灭菌终产品性能的任何工艺或灭菌变更，申办方应使用成分认证并包含下述限定词：

“…除**[识别出的变更]**以外。显示[#]、页码[#]（在**[日期]**进行提交）提供科学有效信息以证明**[工艺/灭菌]**变更不会改变灭菌终产品的化学或物理特性，因此，供试品结果适用于灭菌终产品”。

备注：应向FDA提供足以支持工艺和灭菌变更将不影响灭菌终产品的化学或物理性能的详细信息，以便于进行独立评估并获得相同结论。

备注：因纳米技术工艺获得的表面改变可能对表面造成“纳米几何结构”改变或化学改变，并产生毒性反应（即使基质材料进行类似应用时具有长期安全使用历史）。

**新配方变更**

如果存在申办方认为将不会改变灭菌终产品性能的任何配方变更，申办方应使用成分认证并包含下述限定词：

“…除**[识别出的变更]**以外。显示[#]、页码[#]（在**[日期]**进行提交）提供科学有效信息以证明配方变更不会改变灭菌终产品的化学或物理特性，因此，供试品试验可能适用于灭菌终产品”。

备注：应向FDA提供足够详细的、用于支持配方变更将不会影响性能声明的信息，以便于进行独立评估并获得相同结论。FDA要求纳入下述信息：

a. 供试品配方

b. 灭菌终产品的配方

以及

c. 无需对差异进行其它试验的讨论

# 关于良好动物饲养的一般准则

**问题：**当组织学样品中存在病变时，FDA必须决定器械与混杂变量的因果关系。进行动物研究时，控制可能引起未知损伤的全部因素很重要。本部分包括可用于排除传染性和非传染性病因学病变影响因素的研究对照。除非最小化对这些病变发展造成影响的概率，否则更难解释病因学。动物饲养过程应良好，并保证无论何时均可获得用于监控传染因子或传染性背景因子对正常组织影响的规程。

**背景：**通常使用家猪进行临床前研究以阐述器械在心血管系统中的安全性。该物种与人类的相似性显而易见，因此代表临床前证据的标准。迄今为止，很少提及我们对与使用家猪从事相关GLP工作的相关期望值。但是，FDA希望减少可能源于感染的研究相关干扰因子的数量，并鼓励详细记录研究中所用的方法，以便于监控并最小化感染。

遗憾的是，国内饲养的家猪通常携带可能干扰对病变形成影响因素做出解释的地方性动物病。这些疾病最常见于成年家猪并且与地方性肺炎相关（*胸膜肺炎放线杆菌、多杀巴斯德氏菌、猪肺炎支原体、副猪嗜血杆菌和支气管败血波氏杆菌*）。通过足部溃疡传播的疾病也常见于国内的家猪，并且，如果不遵循适当的饲养实践活动，可能将这些疾病携带到试验环境中。这些干扰因子可能与来源兽群、饲养实践、技术程序和验尸方法相关。

**来源：**临床前研究所用动物必须无任何疾病或可能干扰研究目的或实施的条件（21 CFR 58.90（c））。可购买家猪作为专门饲养的研究动物；无特定病原体、携带最低程度病原体或人工饲养的家畜。普遍接受的观点是使用传统方法繁殖的家猪可能患有地方性细菌性肺炎。但是，这也是良好试验机构的注意标准，即通过控制来源或积极清洁程序来最小化该发生率。与获得清洁源头相比，后者不太可能获得清洁的结果。由于背景传染性过程可能提高循环纤维蛋白原和其它急性期蛋白质水平，其可能间接促进肉芽肿形成或在极少数情况下可能形成栓子或在植入器械上形成炎性病变，因此，前述很重要。

申办方应考虑通过SPF认证来源购买家猪或通过SPF认证来源来繁殖家猪，以减轻亚临床感染过程。由于SPF或无菌猪源于剖腹产，随后进行日常传统养殖或这些猪可能在起初源于剖腹产但已进行繁殖并作为封闭兽群饲养（不引入源于非SPF兽群中的猪）的二级封闭SPF兽群中饲养，因此，这些SPF或无菌猪可能不携带特定地方性动物病因子。也存在实际上注射已知菌群的无菌猪。后者通常是定制产生，并且不适用于器械研究。可通过国家SPF机构于获得认证的供应商联系，以购买在SPF条件下进行日常饲养的家猪。美国国家科学院动物资源研究所曾讨论过传统饲养和无菌猪之间的差异[[9]](#footnote-9)。美国猪肉生产商可能能够帮助识别SPF猪群（515-223-2600）。

**饲养：**FDA已将下述问题视为不良结果或未知研究事件的影响因素，可认为这些因素与饲养相关。

* 未说明装运方法和动物是否在有空调卡车、单独或成组容器中进行运输，以及是否遵循国家方针或法规来最小化运输刺激
* 外科手术后第一周的装运经历
* 无笼具饲养描述或笼具饲养描述指示拥挤、缺少活动地面、可能存在的脚痛
* 无饮食描述（注意，FDA对供应商和申办方是否已纳入针对不可接受的饲料添加剂（如三聚氰胺和其它近期发现的猪饲料污染物）的筛查感兴趣）
* 无循环周期描述或循环周期描述过短
* 笼具饲养拥挤或在研究设施中进行隔离的描述
* 无垫料和垫料更换描述

装运和笼具刺激会提高内源性甾体释放、降低愈合并可能降低宿主防御能力。同样，垫料不足或对于有蹄类动物来说，地面不舒适与造成细菌侵入的足源性或褥疮溃疡相关。应努力保持猪处于清洁和舒适的环境中。应在研究方案中对这些尝试进行描述，这样FDA会合理排除未知病变的潜在影响因素。如果反复向操作机构运送来源相同的猪，应提供装运的详细信息。同样，如果供应设施中饲料与研究机构不同，也应进行讨论。GLP研究设施中的标准护理方法是至少术后一周，在抬高的聚乙烯化合物涂层地面上设置笼具，以最小化切口与排泄物和尿液的接触。将优先了解地面情况和所审核的猪研究的卫生计划。

**程序干扰因素：**与猪的处理、饲料、和研究相关程序中的应激或污染源包括但不限于：

* 疫苗接种应力；通常疫苗接种时间与研究植入物移植时间过近
* 出血应激：可通过化学性约束和针对预定出血程序的悬带适应方法以最小化程度
* 缺少基线和连续临床化学和血相测定
* 缺少基线和连续纤维蛋白原测定
* 缺少基线和连续体重监控
* 无针对出血程序或外科手术准备的无菌技术。
* 留置导管留置时间超过24小时。应在DES研究中避免此类应用或由于感染风险或需要长期使用抗生素，应提供充分理由来支持此应用。应在研究报告中记录使用留置导管时间超过24小时或未在围手术期使用抗生素的情况。
* 低体温症或缺少描述体内平衡的对照
* 支架尺寸过大（初次植入到血管倾向于引起较高经向应力的猪体内）
* 支架尺寸过小（置于迅速生长的家猪体内或体型已较大的猪体内）
* 研究方案中无关于外科手术恢复监控和对照的描述

由于循环内源性类固醇激素可能造成免疫抑制并引起机会性感染，因此，手术应激和散射污染可能显著影响未知病变的形成。一旦发生远程感染，循环系统中的纤维蛋白原和其它急性期蛋白质可能增加，并且植入器械上可能滋生细菌。应通过日常监控临床化学过程数值、血清纤维蛋白原和血像已排除这些潜在影响因素。同时，在观察过程中应记录体温。此外，申办方应识别用于放血和外科手术技术以及切口护理和外科手术后检查的无菌技术。应详细描述在长期研究阶段中用于减轻感染的任何预防性抗生素和抗生素应用。由于猪体内的出血部位相对局限，将鼓励使用诸如氯胺酮和甲苯噻嗪等针对出血程序的固定剂，以最小化应激处理并便于准确安置静脉穿刺针头。不考虑有意义干扰因素在器械相关研究中通过肌肉途径影响镇定的频率。

与动物死亡后的样品采集相关的研究干扰因素（计划性或非计划性）：

* 未识别出机会菌群或地方性动物病菌群引发源动物感染的发生率（*基线病原体状态如何？*）导管冲洗液（验尸）的细胞学和微生物学评估能够有效排除亚临床呼吸道感染。对于此目的细菌计数和差异细胞学是有效工具。
* 无法识别或鉴别肺部病变
* 无法描述研究器官或组织以外其他器官的正常或异常调查结果

病理学家应评估大体调查结果和组织学调查结果。应在GLP定义条件下进行尸检时拍摄数字照片。应对研究动物彻底进行尸检；该检查特别有助于评估潜在的研究干扰因素。应对病变进行全面描述，并且应说明病变是否与器械相关。基线数据和在生命周期中采集的数据应支持与正常背景下病原体发病率相关的声明，以证明排除干扰因素与感染相关的可能性。鼓励对尸检过程进行描述。也鼓励在收获样品时用于排除与已有过程相反的血源性细菌传播过程的措施。在固定前可使用无菌技术培养病变。

下述标题是辅助最小化猪心血管研究中感染过程的总结性建议：

* 通过SPF认证来源获取猪
* 降低疫苗接种和装运应激的概率
* 为研究猪的笼具使用抬高的地面以最小化接触排泄物的概率。（应定义清洁频率。）
* 笼具饲养的文件更换
* 筛查基线血像、血清纤维蛋白原、基线水平和研究中其它关键时间点的体重检查
* 记录手术和术后情况
* 注意脚或腿部是否出现疼痛或跛行。（请注意，应在动物记录中记录跛行或疼痛。应将针对健康状态改变的治疗计划视为需要合理报告给LACUC的方案变更。）
* 使用化学约束和人道主义猪悬带最小化应激操作（例如，Panepento悬带）
* 采用无菌方法进行尸检：将肉眼可见病变与器械区域培养物一同培养可能有所帮助。如果不破坏表面无法接触器械区域，则可使用左心室培养物来评估心脏组织的感染情况。
* 细菌培养物：金黄色葡萄球菌感染将指示动物源感染；表皮葡萄球菌感染将指示人源感染。
* 外科消毒剂的选择：使用聚维酮碘消毒随后使用优于双氯苯双胍己烷的乙醇。不要浸入同一湿纱布容器中。（双氯苯双胍己烷葡糖酸盐消毒剂偶尔会被污染）。
* 注意尸检技术：采用允许最小化血栓和收集干净血液和组织的镇定、麻醉和终止过程。
* 器械操作：记录任何在外科手术过程中可能因引入污染物或微生物（可能作为干扰因子）而影响研究的器械操作
* 实施安乐死后，收集器械。应明确定义储存条件和组织固定方法。

# 影响美国和美国境外（OUS）研究之间可合并性的因素

**患者人口统计资料/临床特征**

* 种族/种族划分
* 糖尿病
* 吸烟
* 高血脂
* 高血压
* 肥胖
* 年龄
* 性别

**程序/系统相关差异**

* 伴随药物使用/实用性（氯吡格雷、IIb/IIIa抑制剂、直接凝血酶抑制剂）
* 遵守研究方案
* 标准护理中的地区差异
* 患者教育程度、理解知情同意书的能力、随访说明
* 症状表现中的文化差异

**方案因素**

* 入选/排除标准
* 程序特征
* 病变特征
* 供试材料（不同涂层工艺的产品、来源不同的材料、输送系统等）

# DES标签指南

在21 CFR第801部分中对医疗器械的通用标签要求进行了说明。可从“器械建议”中获得额外信息。[[10]](#footnote-10)应在IDE和PMA申请中提供全部拟定标签（例如，使用说明（IFU）、患者指南和支架植入物卡）（21 CFR 814.20（b）（10））。

**研究标签**

FDA承认在IDE提交时，披露DES的某些方面可能不合适（例如，聚合物成分）；但是标签在IDE阶段的目的是为阅读者提供合理水平的信息，以便于根据参与/入选使用研究产品的临床研究作出知情决策。根据21 CFR 812.5，研究产品或其内包装上的标签至少必须包含下述信息：

* 制造商、包装商或分销商的名称和经营地址
* 内容物数量

以及

* 适当情况下的声明“注意-研究产品（药品和器械）。联邦（或美国）法律规定仅限于研究用途”。

标签也必须描述全部相关禁忌症、危害、不良效应、干扰物质或产物、警告事项和预防措施。不应将未经临床证据证实的声明信息纳入到作为IDE提交部分内容的研究DES标签中。例如，标签不应声明研究产品是安全和有效的。FDA强烈推荐与正确的审核部门合作，以便于在启动试验前，在可接受版本的标签方面达成共识。

同样，患者指南能够以平等方式并在正确读者理解的水平收集与植入DES系统相关的潜在风险和/收益很重要。

**市售产品的标签**

作为DES最终标签的一部分，应纳入下述声明：

**警告：联邦（美国）法律规定仅由医生销售或订购该产品。**

如果申请人打算为DES使用电子标签，必须获得最新版本的标签，以便于医生、患者和FDA审核。

**冠状动脉DES标签的建议**

冠状动脉标签DES应包含下述部分。这些建议反映了机构考虑正确纳入的信息并与目前市售冠状动脉DESs的标签一致。由机构中的正确部门来讨论DES及其适应症的明确标签信息。

*1. 产品说明*

应简要描述产品部件，如支架、支架传递导管、原料药和非活性成分（聚合物）。应描述原料药和非活性成分的化学结构和名称。根据情况，应包含具有以下属性的表格：

* 有效的支架直径和长度
* 支架材料和几何结构
* 药物成分
* 导引导管相容性
* 布局和额定爆裂压力

*2. 适应症*

拟定标签应反映作为申请主体的精确适应症声明。“适应症”的一般声明将识别出了目标人群，即在这些人群中，充分有效的科学证据能够证明标签产品将提供有效的临床结果，同时不会构成不合理的疾病或损伤风险。

*3. 禁忌症*

应纳入DES植入和冠状动脉支架术的常见禁忌症。禁忌症描述了因使用风险明显超出可能受益而不应使用产品的情况。例如，应考虑纳入下述禁忌症：

* 无法接受推荐的抗血小板和/或抗凝治疗的患者。

*4. 警告事项*

如果严重危害和DES使用之间存在合理相关性证据，应纳入适合的警告事项。无需证明因果关系。我们相信当DES通常用于缺少有效、科学的效果证据的疾病或条件且DES的使用与严重风险或危害相关时，警告事项同样适用。例如，应考虑下述警告事项：

* “不大可能遵照推荐抗血小板疗法的患者不应接受本产品”。
* “使用前，不应打开或破坏内包装，以便于保持无菌性”。
* “该DES的使用存在与冠状动脉支架术相关的风险，包括支架内血栓、血管并发症、和/或出血事件”。
* “对产品部件存在已知过敏症的患者（支架基质、聚合物、原料药）可能对本植入物存在过敏反应”。

*5. 预防措施*

预防措施信息应包括任何特别护理医生或其他人应为DES的安全和有效使用采取措施。此外，标签应包产品使用的局限性，原因包括但不限于：

* 缺少长期安全性和有效性数据
* 缺少特殊患者群的安全性和有效性数据
* 适当医师培训需求
* DES有效性的解剖学或生理学局限性

应考虑纳入符合下述分类的预防措施。

* 一般预防措施
* 术前和术后抗血小板疗法建议
* 多个支架的使用
* 合并其他程序的使用（例如，短距离放射治疗、粥样斑块切除术）
* 特殊人群中的应用，如：
* 妊娠
* 哺乳
* 性别
* 种族划分
* 儿童
* 老年人
* 病变/血管特征
* 药物相互作用
* MRI（参见下述记录）
* 支架处理
* 支架布局
* 移除支架系统
* 术后预防措施

*备注：*FDA强烈推荐试验本指南-血管内支架和相关输送系统的临床试验和推荐标签[[11]](#footnote-11)中描述的方法为DES进行MRI相容性试验而不是根据文献综述来评估相容性。同样，请参见有关标签中包含的语言的其他建议的指南。

*6. 药物信息*

标签应纳入与整合到DES中原料药的作用和潜在毒性相关的信息。应解决下述事项：

* 作用机制
* 药代动力学
* 药物相互作用
* 突变形成、致癌性和生殖毒性
* 妊娠和哺乳

*7. 临床研究概述*

应提供关键性研究和任何与DES相关的支持性或可行性研究的叙述性描述。叙述应简明扼要并为每项研究的下述信息，并随后以表格形式表示结果：

* 研究是关键性、支持性还是可行性研究
* 研究设计，包括任何随机化、盲法和所用对照或对照组
* 招募患者的人数
* 特定病变标准
* 所用产品
* 主要研究终点
* 在美国和美国境外（OUS）的研究中心数量
* 所用的抗血小板疗法
* 有效随访数量
* 计划的全部随访数量。

*8. 不良事件*

a. 观察到的不良事件

应提供关于不良事件经历来源的简要叙述性声明，随后，以表格形式提供结果。在表格中，应使用完整病例或可评估方法表示不良事件，明确定义如下所示：

在该方法中，分子包括：

* 在分析过程中或分析之前经历不良事件的患者人数

分母包括：

* 分析过程中评估的患者人数，以及
* 未在分析过程中进行评估但在治疗和分析之间出现明确不良事件的任何患者

应纳入在研究的长期有效随访过程中收集数据的不良事件表格。应将不良事件的方案定义作为脚注，纳入到主要安全性和有效性表格中定义的参考文献。

已在下述提供了推荐入选元素的列表。根据研究结果，也可提供额外元素。

应按下述分类将住院事件与出院事件分离（通过x天或月），如：

* 靶病变失败率（TLF），如：
* 心脏死亡
* 目标血管Q波或非Q波心肌梗死（MI）（即，无法归因于非靶血管的Q波MI）
* 急性冠状动脉旁路移植术（CABG）
* 靶病变血运重建（TLR）
* 全部死亡
* 全部MI
* 靶血管失败（TVF）
* 靶血管血运重建（TVR）
* TVR，非TLR
* 支架内血栓（急性、亚急性、晚期、极晚期）
* 脑血管意外（CVA）
* 出血并发症
* 血管并发症

b. 与支架置入和药物成分相关的潜在不良事件

应纳入与预期冠状动脉血管或血管相关的潜在不良事件以及与原料药相关的潜在不良事件。

*9. 临床研究*

应纳入与在上述名为“临床信息概述”的部分中描述的临床研究相关的其它特殊信息。我们推荐以下格式：

c. 研究名称

应提供研究名称，并且应声明是否是关键性或支持性研究。

d. 目的/目标

应提供研究目的，包括主要终点或全部终点。

e. 结论

应简要声明研究结果或结果。

f. 设计

应描述研究设计。下述是可能适合研究设计的元素的部分列表：

* 研究是随机化还是非随机化
* 使用对照类型
* 是否将研究结果与性能目标进行比较
* 性能目标导出

应描述试验的成功标准（即，是优于还是不次于对照）。

应纳入患者入选标准的简要说明，如：

* 血管位置
* 血管尺寸
* 血管类型（即，新创或再狭窄）
* 评估类型（临床、电话、血管造影术/血管内超声随访）。

g. 人口统计学资料

针对治疗人群，应纳入人口统计学资料信息和可能影响研究结果的重要风险因素比率，包括：

* 年龄
* 种族
* 性别
* 吸烟者
* 血脂异常
* MI病史
* 冠状动脉血运重建病史
* 高血压
* 糖尿病
* 任何其它重要协变量。

h. 方法

应根据情况，纳入临床事件委员会、数据安全监察委员会和/或不良事件判定核心实验室的任何使用情况。

i. 结果

应描述研究结果，包括是否符合主要终点或全部终点，例如：

与对照组相比，X支架证明TLF发生率更低（X% vs. Y%，P<0.001）。

应使用下述主要安全性和有效性表格。

*10. 主要安全性和有效性表格*

应以表格形式，将临床结果单独或合并表示为“有效性测量结果”和“安全性测量结果”。贵公司的数据显示应遵循之前讨论的不良事件报告相同的方法。应纳入表格中所用的术语的方案定义。

应提供安全性和有效性表格中相关终点的Kaplan-Meier估计值。这些应包括但不限于：

* 无TLF生存率
* 无TVF生存率
* 无TVR生存率
* 无TLR生存率

在某些情况下，提供最适合的Kaplan-Meier生存终点图表（参见下述终点示例）和相关死亡率表。我们相信仅在各组之间进行统计学比较对于随机化试验才是合理的。介入性心脏病器械部门能够就该问题为贵公司提供建议。

a. Kaplan-Meier生存终点示例

如果提供生存曲线图表，应包入估计标准误差（SE）±1.5的置信区间。测量应从y轴上从大于零的数值开始-我们建议使用约为50-60%的数值-或指出测量中的转折点以阐述生存曲线中的差异（如果适用）。

b. 更新主要安全性和有效性表格

针对冠状动脉DES，已将通过更新主要安全性和有效性表格以反映超出主要随访区间的额外临床随访区间视为PMA批准条件。一旦获得信息，应提交更新的标签，以作为PMA补充指导性文件。

如果不将更新信息列为批准条件，只要更新信息基于终点和在临床研究方案中进行前瞻性定义的随访计划，可在年度报告中提供更新标签。关于与新适应症相关的更新信息，请参见21 CFR 814.39。

当与贵公司研究的初步结果相比，如果更新信息中的临床结果引起安全性或有效性问题，则应更新标签以反映新信息。

*12. 患者选择和治疗*

本部分应提供与个性化治疗相关的信息。

*13. 患者建议信息*

本部分应包括治疗医师在实施程序前，为患者提出建议时应考虑的任何特定问题。

*14. 使用说明（操作者手册）*

应在标签本部分中纳入合理制备和使用DES的说明。如果多个输送系统可供使用，应清楚指出针对支架输送系统的差异。示例应指出整体交换型（OTW）和快速交换（RX）支架输送系统之间的差异。

*15. 依从性图表（仅适用于球囊扩张支架）*

应提供从工程学试验中获得的不同压力分布中的平均支架内径，显示通过试验确定的数据。但是，如果数据进行四舍五入，应在图表脚注中作出说明。推荐使用名为“血管内支架和相关输送系统的非临床试验和推荐标签”指南中第VII.C.4部分的表5中提供的格式。[[12]](#footnote-12)

*16. 患者材料*

应提供诸如患者指南和植入物卡等患者材料的示例。也参见医疗器械患者标签指南。[[13]](#footnote-13)

1. 已由工作小组编写本指南，该小组包括器械和放射健康中心（CDRH）、药品评价和研究中心（CDER）以及食品药品监督管理局局长办公室中的组合产品办公室（OCP）成员。 [↑](#footnote-ref-1)
2. 为贯彻本指南，申办方指任何发起临床研究并承担相应责任的任何人；申请人指提交申请、修订或补充的任何人，以便于从FDA获得新医疗产品批准的人员或任何已获得申请批准的其他人员。申办方主要涉及器械临床研究豁免（IDE）提交，而申请人主要涉及上市前批准（PMA）提交。 [↑](#footnote-ref-2)
3. 参考CDRH器械建议，http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/ide/index.shtml。 [↑](#footnote-ref-3)
4. 参见http://www.fda.gov/cdrh/elecsub.html，以获得更多关于提交电子副本的信息。 [↑](#footnote-ref-4)
5. 请参考FDA网站上针对预编码NIQ（冠状动脉药物-洗脱支架）的公开可用SSED，以提供更多关于将纳入拟定SSED中的信息的合理水平的见解。 [↑](#footnote-ref-5)
6. 请参见本指南的主体第VIII.A.部分，以供进一步讨论。 [↑](#footnote-ref-6)
7. 参考CDRH器械建议，http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/pma／和CDRH上市前批准手册，http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/pma/printer.html。 [↑](#footnote-ref-7)
8. 参见脚注4。 [↑](#footnote-ref-8)
9. Safron, Joe, Gonder, 1997年1月。“研究中的SPF猪”，ILAR杂志V38 (1) 1997。 [↑](#footnote-ref-9)
10. 参见CDRH器械建议，http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/ide/index.shtml。 [↑](#footnote-ref-10)
11. 可在http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1545.pdf中获得。 [↑](#footnote-ref-11)
12. 可通过http://www.fda.gov/cdrh/ode/guidance/1545.pdf获得。 [↑](#footnote-ref-12)
13. 参见http://www.fda.gov/cdrh/ohip/guidance/1128.pdf。 [↑](#footnote-ref-13)