**行业指南**

**冠状动脉药物-洗脱支架-
非临床和临床研究**

***指南草案***

**本指导性文件公布的目的仅用于征询意见、建议用途。**

应在声明本草案指南有效性的联邦公告通知发布的90天内提交与本草案文件相关的评论和建议。评论提交至案卷管理科（HFA-305)，食品药品监督管理局，5630Fishers 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。

**美国卫生和和人类服务署**

**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**

**行业指南**

**冠状动脉药物-洗脱支架**

*可通过下述获得其他副本：*

*交流、教育及放射项目办公室（OCER）*

*小制造商、国际和消费者协助处（DSMICA）*

*器械和放射卫生中心*

*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*

*药物信息部，HFD-210*

*5600 Fishers Lane*

*Rockville, MD 20857*

*（电话）301-827-4573*

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

**美国卫生和人类服务署**

**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**

[I. 介绍 1](#_Toc497753756)

[II. 背景 2](#_Toc497753757)

[A. 法规基础 2](#_Toc497753758)

[B. 申请要求 3](#_Toc497753759)

[1. 产品分类 3](#_Toc497753760)

[2. IDE申请要求 3](#_Toc497753761)

[3. IND申请要求 4](#_Toc497753762)

[4. PMA申请要求 4](#_Toc497753763)

[5. 主文件 4](#_Toc497753764)

[6. 授权信（LOA） 5](#_Toc497753765)

[C. 最小负担手段原则 6](#_Toc497753766)

[III. 药物洗脱支架的产品开发路径 6](#_Toc497753767)

[A. DES开发路径-概述 6](#_Toc497753768)

[1. 原料药 7](#_Toc497753769)

[2. 最终DES 8](#_Toc497753770)

[B. 影响开发的因素：部件的先前信息 8](#_Toc497753771)

[1. 支架平台 8](#_Toc497753772)

[2. 输送系统 8](#_Toc497753773)

[3. 聚合物/载体 8](#_Toc497753774)

[4. 原料药 9](#_Toc497753775)

[C. 影响开发的因素：局部和全身暴露 9](#_Toc497753776)

[IV. 原料药本身的全身药理学、毒理学和安全性数据 10](#_Toc497753777)

[A. 总则 10](#_Toc497753778)

[B. 非临床药理学和毒理学 12](#_Toc497753779)

[C. 临床药理学和临床耐受性以及安全性信息 13](#_Toc497753780)

[1. 单IV剂量递增研究 15](#_Toc497753781)

[2. 多IV剂量递增研究 15](#_Toc497753782)

[3. 质量平衡研究 15](#_Toc497753783)

[4. 体外和体内代谢研究 16](#_Toc497753784)

[5. 生物分析方法 16](#_Toc497753785)

[V. CMC信息 16](#_Toc497753786)

[A. 原料药成分的CMC 17](#_Toc497753787)

[1. 物理和化学特征 17](#_Toc497753788)

[2. 结构说明 17](#_Toc497753789)

[3. 制造商 17](#_Toc497753790)

[4. 制造和控制 18](#_Toc497753791)

[5. 标准 18](#_Toc497753792)

[6. 参考标准 19](#_Toc497753793)

[7. 容器/密封系统 19](#_Toc497753794)

[8. 稳定性 19](#_Toc497753795)

[B. 成品的CMC 19](#_Toc497753796)

[1. DES描述 20](#_Toc497753797)

[2. 产品开发 20](#_Toc497753798)

[3. 物理和化学特征 22](#_Toc497753799)

[4. 成分和构成 22](#_Toc497753800)

[5. 制造商 25](#_Toc497753801)

[6. 制造工艺和控制 25](#_Toc497753802)

[7. 包装系统 26](#_Toc497753803)

[8. 成品质量标准 27](#_Toc497753804)

[9. 稳定性 30](#_Toc497753805)

[10. 标签 31](#_Toc497753806)

[11. 环境评估 31](#_Toc497753807)

[VI. 最终DES的非临床研究 32](#_Toc497753808)

[A. 汇总表 32](#_Toc497753809)

[B. 工程评估 32](#_Toc497753810)

[1. 涂层特征 33](#_Toc497753811)

[2. 涂层完整性 34](#_Toc497753812)

[3. 微粒物质鉴定 36](#_Toc497753813)

[4. DES的潜在侵蚀性 40](#_Toc497753814)

[5. 可降解涂层 40](#_Toc497753815)

[C. 生物相容性 41](#_Toc497753816)

[D. 动物安全性研究 41](#_Toc497753817)

[1. 合理的验证模型 42](#_Toc497753818)

[2. 评估标准 42](#_Toc497753819)

[3. 研究持续时间 44](#_Toc497753820)

[4. 生物学反应 45](#_Toc497753821)

[5. 药物剂量安全系数 45](#_Toc497753822)

[6. 重叠支架 46](#_Toc497753823)

[7. 较长支架 46](#_Toc497753824)

[E. 临床药理学和药物释放动力学 47](#_Toc497753825)

[1. 临床药理学信息 47](#_Toc497753826)

[2. 药物释放动力学信息 47](#_Toc497753827)

[VII. 成品制造、灭菌、包装完好性和货架寿命 51](#_Toc497753828)

[A. 制造-质量体系（QS）法规和现行生产质量管理规范（CGMP）法规 51](#_Toc497753829)

[B. 灭菌 52](#_Toc497753830)

[C. 包装完好性 52](#_Toc497753831)

[D. 货架寿命试验 52](#_Toc497753832)

[VIII. 药物支架组合的临床评估 53](#_Toc497753833)

[A. 一般思考 53](#_Toc497753834)

[B. 预期用途 54](#_Toc497753835)

[C. DES试验的目的 54](#_Toc497753836)

[D. 研究设计 55](#_Toc497753837)

[1. 优势研究 55](#_Toc497753838)

[2. 非劣效性研究 56](#_Toc497753839)

[3. DES试验终点 57](#_Toc497753840)

[4. 将未研究药物纳入DES的注意事项 59](#_Toc497753841)

[5. DES临床研究中的盲法问题 60](#_Toc497753842)

[6. 药物-洗脱支架试验的独立监督 61](#_Toc497753843)

[E. 统计学分析方案 61](#_Toc497753844)

[1. 分析队列 62](#_Toc497753845)

[2. DES研究可合并性的注意事项 62](#_Toc497753846)

[F. 辅助药物治疗方案 63](#_Toc497753847)

[G. 临床研究随访 64](#_Toc497753848)

[VIII. 批准后的注意事项 65](#_Toc497753849)

[A. 批准后研究 65](#_Toc497753850)

[B. 不良事件报告 68](#_Toc497753851)

[C. 批准期研究 70](#_Toc497753852)

[D. 新一代DES 71](#_Toc497753853)

[IX. 相关文件 72](#_Toc497753854)

[附录A 73](#_Toc497753855)

[术语表 75](#_Toc497753856)

[文献目录 82](#_Toc497753857)

**行业指南[[1]](#footnote-0)**

**冠状动脉药物-洗脱支架-非临床和临床研究**

|  |
| --- |
| 本指南草案代表食品药品监督管理局（FDA）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。如果您想讨论另一种方法，请联系FDA负责实施本指导性文件的人员。如果您无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指导性文件标题页上列出的适当号码。 |

# I. 介绍

本指南旨在在申办方或申请者[[2]](#footnote-1)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建议。本指南讨论了需要支持该申请的数据和临床研究。本指南不讨论非冠状动脉DES（例如，外周药物洗脱、无脉管胆道支架）或含有生物制剂成分的支架（细胞或基因治疗或治疗性生物制剂（如单克隆抗体））。本指南为由金属支架基质制成的支架提供建议，但是，不为可降解支架或其他材料基质制成的支架（例如，聚合物或陶瓷）提供完整信息。

相关文件提供了可能有用的其他信息，包括研究和上市前批准申请的建议内容；不同示例（例如，DES临床研究总结示例、承诺表、供试品认证）；关于良好动物饲养、生物相容性注意事项和与美国和美国境外（OUS）研究相关问题的信息；以及标签建议。相关文件旨在与本指南同时使用。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，指南表明了该机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本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。

# II. 背景

冠状动脉支架是经皮植入到一个或多个冠状动脉中以维持动脉通畅的植入器械。DES包含在支架植入部位输送的药理学活性剂（药物）并旨在降低由于裸金属支架相关动脉内膜增生引起的血管再狭窄发生率。在多种情况下，将药物纳入到足够容量的聚合涂层中，进行调整，并在预期作用部位按所选剂量和预期持续时间进行释放。聚合涂层系统的化学、物理和机械属性对于支架展开、生物相容性和稳定性很重要。为对DES进行法规评估，FDA将审核单独成分（药物、聚合物和支架）和最终药物-器械组合产品综合评估中的数据。

在简要讨论与本药物-器械组合产品相关的一些FDA确定的注意事项后，本指南阐明了许多与开发DES相关的问题，如下所示：

* 如何鉴定原料药，包括化学过程、非临床的全身和局部组织药理学和毒理学，以及如何评价全身临床暴露的可能性和后果
* 如何鉴定药物-器械组合产品，包括DES的化学/物理/机械性能、非临床局部血管和区域性心肌毒理学，以及药物-支架组合的临床表现
* 针对DES组合产品的法规注意事项

我们鼓励申办方和申请人在开发DES过程中密切咨询FDA。

## A. 法规基础

DES是符合《联邦食品、药品和化妆品法案》（法案）（21 U.S.C. 353(g)）中第503（g）部分的组合产品，其原因是其由两种不同类型的规定成分（器械和药物）以物理和/或化学方法进行组合并制成的单一实体（21 CFR 3.2(e)(1)）。将组合产品指定为一种机构的部件（如器械和放射卫生中心（CDRH）或药品评价和研究中心（CDER）），并根据产品主要作用方式决定来进行上市前审核和监管。

为应对21 CFR 3.7指令的几项要求，机构决定对于由器械部件来维持冠状动脉通畅并由药物部件通过预防血管再狭窄来增加无涂层（裸）支架的安全性和/或有效性的现行DES，以器械作用方式作为主要作用方式[[3]](#footnote-2)。因此，对这些冠状动脉DES的上市前审核和监管责任已分配至CDRH，并与CDER进行详细探讨。

## B. 申请要求

### 1. 产品分类

将由器械部件提供主要作用方式的冠状动脉DES作为在美国上市前需要进行申请和获得上市前批准（PMA）申请许可的III类器械。为符合审批标准，PMA申请必须包含（或通过参考文献来纳入）有效的科学证据，当根据标签适应症（21 U.S.C. 360c(a)(1)(C)、360c(a)(2)-(3)）进行使用时，提供DES安全性和有效性的合理保证。这些证据通常将包括非临床、动物和人体临床试验。

### 2. IDE申请要求

FDA已确定DES会构成如21 CFR 812.3(m)中规定的重大风险，因此不豁免于提交器械临床研究豁免（IDE）申请（21 CFR 812.2(b), 812.20(a)(1)）的要求。当需要申请IDE时，直到FDA批准申请之前（21 CFR 812.20(a)(2)、812.42），申办方不得在在美国进行人类临床试验。这些研究的申办方必须符合下述要求：

* IDE条例（21 CFR 812）
* 用于管理机构审查委员会（IRB）的条例（21 CFR 56）
* 知情同意书（21 CFR 50）[[4]](#footnote-3)

相关文件包含纳入到原始IDE申请文件中的FDA建议元素列表。

在提交原始IDE申请[[5]](#footnote-4)之前，FDA强烈建议使用预申请交流来获得与产品开发相关的非正式指南。在预申请过程中向申办方提供的FDA评论是旨在促进申办方和机构之间进行开放性交流的非正式信息。DES的预提交交流可具有广泛基础或可集中在特定领域，如工程学试验、CMC试验或临床方案。申办方应清楚识别出可作为预申请交流部分内容进行解决的问题或特殊事项。在开发过程的不同阶段，与机构人员进行多次会面或进行预申请讨论是合适的。

### 3. IND申请要求

单独对原料药（例如，不通过支架进行传递）进行临床前和临床评估可能适用于完全鉴定潜在毒性（参见下述第IV部分）。在美国，必须按照IND申请要求（21 CFR第312部分）为研究药物进行人类研究。IND申请应规定药物和支架结合后的最终预期用途[[6]](#footnote-5)6。

### 4. PMA申请要求

为符合批准标准，PMA申请必须合理保证最终DES（21 USC 360c(a)(1)(C)）的安全性和有效性。参见相关文件以获得FDA推荐纳入到原始PMA申请中的元素列表。

对于DES而言，由于通常需要将大量非临床信息（特别是当原料药是新的分子实体或尚未作为新药物申请主题的NME时）的相对较长主要终点的时间线进行合并（例如，12个月或更长时间），申请人可能考虑使用模块PMA申请程序。[[7]](#footnote-6) 模块PMA申请是在不同时间点完成和提交的各个部分或模块的汇编。这些模块构成了完整的申请文件。与模块方法相关的潜在优势是如果FDA发现在特定部分中存在任何缺陷，申请人能够在审核阶段的早期解决这些问题，而不会到传统PMA申请（在一次申请时，提交全部申请文件）时进行解决。[[8]](#footnote-7)

### 5. 主文件

药物主文件（DMF）和器械主文件（MAF）允许向FDA提交所有权信息，以便于使各方而不是信息所有者依靠这些信息。在获得主文件持有者允许后，第三方申请人可能依靠主文件中的信息来支持第三方向FDA进行申请（例如，IDE或PMA），即使主文件内容仍归主文件持有者所有（参见21 CFR 314.420、814.3(d)、814.9(a)）。除非第三方申请人在申请过程中提交了DMF或MAF持有者的授权信（LOA）（即，授权FDA参考支持申请的主文件），否则机构将不审核用于支持第三方申请的DMF或MAF。[[9]](#footnote-8)

如药物主文件指南第IV.C部分所述，每个DMF应仅包含一类信息和全部支持数据。如果DMF管理不完善或不充分，应将其退回给提交者并附上药物主文件人员的解释信，并且该文件将不指定DMF编号。如果您打算提交不符合药物主文件指南的DMF，我们建议您在提交前与合理的审核部门或药物主文件负责人员取得联系。

我们建议打算引用（或存档）DMF的申办方可为药物主文件负责人员提供充分时间，以管理方式确实DMF的充分性，并在提交IDE前（IDE申请的审核期为30天），指定DMF编号。此外，引用DMF或MAF作为IDE或PMA支持数据来源的申办方应清楚识别出参考信息的明确卷号和页码，以便于审核。

我们尚未发布关于器械主文件内容的指南。总之，如果MAF性质不真实并且不包含可能被合理视为行业秘密或机密商业信息的信息，我们将不接受作为MAF进行申请。

### 6. 授权信（LOA）

LOA授权FDA在审核诸如IDE或PMA等申请时，参考诸如NDA、IND、ANDA、DMF、MAF、IDE或PMA等其他法规提交文件中所含的信息。作为针对DES的IDE或PMA审核的部分内容，仅当IDE或PMA申请人提交文件持有者的LOA（授权FDA参考支持IDE或PMA申请的文件）时，FDA将审核参考文件中的信息。准许IDE或PMA申请人访问信息的程度是由相关各方之间的商业协议决定。LOA可能为申请人提供依靠法规文件中全部信息的授权，或如果不完全包含引用权利，则仅依靠文件的特定部分。应纳入LOA副本以作为原始IDE和后续PMA申请的部分内容，而将原版LOA提交至DMF。（应参考药物主文件指导性文件中的第V.A部分以获得纳入LOA的明确信息）

LOA应授权FDA参考或参考并讨论一份法规申请文件（例如，NDA、IND、ANDA、DMF、MAF、IDE、PMA）所涵盖的信息，以便于支持另一项法规申请（例如，IDE、PMA）。

利用授权信中的引用权利，FDA将无需与第三方申请人讨论所引用申请文件的内容。一旦FDA在审核引用的申请文件时出现悬而未决的问题时，机构将通知第三方申请人必须由引用申请文件持有者充分解决悬而未决问题的一般性质。或者，如果引用申请文件持有者选择不解决该悬而未决问题，第三方申请人可独立形成申请数据。

引用和讨论授权信将允许FDA引用申请文件作为第三方申请文件的部分内容进行审核，并且允许FDA与第三方申请人讨论引用申请文件中的信息。一旦FDA在审核直接适用于第三方IDE或PMA的引用申请文件时出现悬而未决的问题，该讨论许可允许机构直接与IDE或PMA申请人讨论这些问题，而不需要FDA单独与引用申请文件持有者讨论特定问题。

## C. 最小负担手段原则

在本指导性文件文件中识别出的问题是我们相信应在冠状动脉DES上市前解决的问题。在制定本指南时，我们仔细思考了相关的法定标准，以便于机构决策。我们相信我们已经识别出了用于解决本指南中存在问题的最小负担方法。但是，如果您相信存在解决问题的更简便方法，我们建议您遵循行业指南解决最小负担问题的建议方法中所概述的规程。

# III. 药物洗脱支架的产品开发路径

新DES的开发要求彻底探究旨在进行临床应用产品（例如，支架、聚合物/载体和药物）、复合最终DES和输送系统全部相关成分的安全性。由于成品的作用（如药物释放谱）将影响单独成分的评估，特别是原料药，DES的开发可能存在许多挑战。但是，直到生成的安全性信息足以支持根据IDE将DES引入人类之前，仅限于通过体外试验和动物试验对成品进行试验。

下述直接对潜在开发路径进行了概述。下述部分讨论了可能影响DES开发路径的因素以及之前每种成分范围和了解药物局部和潜在全身作用的需要将如何影响新生成信息的数量。申办方和申请人将仔细考虑本部分中的全部信息，以为特定DES确定合理的开发路径。

## A. DES开发路径-概述

开发过程从选择药物、聚合物或其他载体（如果适用）和支架平台开始。可通过之前演示的性能来选择支架平台，或支架平台可以是为作为DES使用而明确开发的一种新设计。在选择聚合物或其他载体时，注意事项将包括下述：

* 控制药物洗脱的能力
* 聚合物与动脉组织的兼容性
* 聚合物符合支架平台的能力（在支架输送和植入时不引起明显分层）

无论依据之前的研究结果或作为一项新开发的成分，原料药旨在限制动脉内膜因支架术引起损伤后出现的过度增生而不会阻止植入支架动脉最终的再内皮化过程。药物剂量的选择（总剂量和剂量密度）很重要。应仔细评估待输送的药量以保证通过选择最低有效剂量来最小化潜在毒性。鼓励申办方考虑在动物和可能的人类中对DES进行剂量范围研究，以帮助识别最佳剂量。

### 1. 原料药

应通过评估原料药的化学过程、作用机制和安全性来仔细鉴别原料药。体外和动物实验将显示药物可能引起的毒性类型和引起这些毒性的暴露水平。动物毒理学实验应确立无明显损害作用水平（NOAEL）、不出现不良反应的最高暴露水平。

鼓励进行DES的开发性动物实验以便于了解原料药的局部和全身暴露情况。即使全身可获得的药量低于所用试验的检测限，也可能存在潜在毒性。因此，为原料药进行动物毒理学研究对于完全了解植入支架后可能出现的不良反应很重要。如果植入DES会造成明显的全身暴露，应提供人体安全性研究数据，特别是单次和多次IV剂量增加研究的数据（之前进行的或新进行的）。如果在动物体内植入DES不会引起明显的全身暴露，通常不需要人体安全性研究数据（参见第IV.B部分，以获得在认为出现明显全身暴露情况下如何进行判定的信息）。

在需要时，为健康自愿者进行的单次和多次IV剂量增加研究将提供关于药物的关键安全性信息及其对人类的潜在毒性。应使用在上述动物研究中确定的NOAEL来选择起始剂量。除旨在描述药物分布、代谢和排泄特征的代谢研究外，根据IDE，应在开始试验DES进行人类临床研究前，进行这些研究。

IDE或PMA申请人可通过引用第三方IND或NDA的权利来获得与原料药相关的信息。但是，如果引用的申请文件与将使用冠状动脉DES输送药物的静脉内或动脉内给药不相关，FDA可能要求在IDE和PMA申请中纳入与血管内安全性相关的其他信息。在某些情况下，特别是当无法获得引用权利且申办方正依赖公共领域中的信息时，额外进行研究（例如，药物相互作用）可能有助于申办方充分支持DES的药物、聚合物或支架成分的安全性。在该情况下，应咨询FDA是否需要进行额外研究（也参见下述第IV部分）。

### 2. 最终DES

应充分鉴定最终DES及其输送系统。鉴定将包括工程研究、生物相容性评估、动物研究以及完整化学、制造和控制（CMC）信息的开发（包括灭菌、包装和储存期限/稳定性试验）。

人类最终DES评估应包括支架结果相关的有意义临床信息以及全身药物动力学（PK）研究。如果因植入DES而引起显著全身药物暴露（参见下述第IV.B部分），应仔细评估可能影响暴露的因素，如合并用药和共存病（如肾衰竭或肝衰竭）。

临床研究应包括用于支持上市许可的关键试验、患者在关键研究中进行主要终点评估后的延长随访以及适当的上市后研究。

可在本文件下述部分中查找与每个开发步骤相关的更明确建议。

## B. 影响开发的因素：部件的先前信息

### 1. 支架平台

根据之前使用的金属裸支架，可在DES中选择支架平台或可开发明确用于DES的支架平台。如果已对金属裸支架平台进行非临床试验，可通过引用来合并大部分此类信息。同样，也应为最终DES进行某些额外试验，如涂层完整性和微粒评估。此外，申办方/申请人应考虑涂层工艺或其他制造步骤是否将影响支架完整性或耐腐蚀性，并将在必要时重复合理的台架试验（参见第VI.B部分）。

### 2. 输送系统

应按下述第VI.B部分所述来进行输送系统试验。当与裸金属或其他之前批准的支架一同进行研究时，可通过引用来合并诸如输送和处理特征等方面的评估；但是，应使用预期DES和输送系统组合执行组合药物-洗脱支架（例如，分布、球囊爆裂）的输送系统试验。

### 3. 聚合物/载体

如下述第V部分所述，应在初次申请中或通过向DMF、MAF或其他来源中引用来提供作为药物载体的任何聚合物的完整物理化学描述。应对在聚合物中引入原料药或在支架中使用聚合物而造成的聚合物性质改变进行评估。

### 4. 原料药

了解原料药全身药理学[[10]](#footnote-9)和毒理学及其在体内的代谢对于在监测不良反应方面直到设计DES的临床研究是很重要。鉴于该目的，应在为DES启动IDE之前进行试验。

将通过目前与每种成分（特别是原料药）相关的信息量来确定需要用于支持DES安全性和有效性的新证据的数量。对于使用研究药物的DES（即之前已根据IND批准或研究的分子实体（即，具有获批的NDA或ANDA，或已在活性IND下进行人类临床研究）），DES制造商可通过引用来合并下述与全身使用相关的信息。作为尚未批准用于人类或未获得研究信息的分子实体的未经研究药物应进行下述第IV部分中所述的试验，以在进行DES人类试验前开发该信息。

## C. 影响开发的因素：局部和全身暴露

对于任何DES，在支架对面的冠状动脉壁处和植入支架血管和心肌下游处将主要暴露于原料药。身体其他部位的暴露程度将更低。初步认为，这可能表明应不必单独评估原料药的全身毒性，并且最终DES的动物试验和临床试验应足够证明DES的初步安全性。但是，几个因素对该结论提出挑战。

首先，尽管DES中的药物总剂量始终显著低于全身给药剂量（例如，经口或注射），冠状动脉血管壁的暴露程度可能比经口给药或注射给药后的血管壁的暴露水平高出许多倍。因此，应对DSE植入部位处冠状动脉壁、冠状动脉床中和DES植入部位远部心肌的潜在毒性进行研究。为最终DES进行动物研究对于理解潜在毒性将是重要的，但是，鉴于动物毒理学研究的特点，评估暴露高于最终DES剂量的潜在毒性同样是重要的。应完成使用高于DES预期剂量的局部剂量进行的动物研究以检验超出将用于人类DES植入物剂量的安全限度。

其次，根据我们的经验，在某些情况下（即，多个支架、主要活性代谢物），由一个支架或多个支架引起的全身药物暴露可能引起全身毒性。因此，在进行临床研究前，在急性和慢性条件下收集在DES系统所用药物的全身安全性和毒性特征信息至关重要。

并且，鉴于DES的耐久性，在开始DES的临床研究前，更需要获得关于原料药安全性的信息。此外，计划的DES临床试验可能不会探究在获得上市批准后可能发生的全部临床使用范围，并且，需要考虑永久性植入物的这种范围更广的应用是否会对患者构成风险。因此，应在为DES进行临床研究，充分了解药物成分的安全性。

总之，新DES制造商应在启动人类临床试验前（在申请IDE时，或在申请IND时（如果仅需为原料药进行静脉内临床研究））初步确立DES的安全性。应在PMA申请中提交DES安全性和有效性的完整评估。通过遵循推荐试验来解决与原料药的全身药理学、毒理学和安全性相关的问题。FDA始终对其他用于获得本信息的方法且作出其他考虑的情况持开放态度，如当纳入到DES中的药物存在已知有可能需要修改下述建议的毒性时。

# IV. 原料药本身的全身药理学、毒理学和安全性数据

FDA相信需要通过纳入到支架中的原料药的全身药理学、毒理学和安全性数据来充分了解最终DES的安全特性。为努力证明DES的安全性，通常应进行非临床研究和临床研究。

## A. 总则

鉴定药物的第一步涉及使用体外（细胞培养）或体内（动物）模型为原料药进行非临床药理学和毒理学研究。进行这些非临床研究有助于了解药物的代谢、分布和富集（例如，在心肌局部或其他重要器官中）以及某些酶的存在是否显著影响药物效果。动物实验也将有助于评估无法通过临床试验识别出的潜在毒性并将定义用于决定人类安全性研究起始剂量的无明显损害作用水平（NOAEL）（参见第IV.B部分）。在某些情况下，可建立动物实验，即充分的安全性因素存在于人类获得的药物暴露水平和在动物研究中观察到毒性的暴露水平之间。在某些情况下，当存在足够的安全系数时，该试验可能支持不必通过人体静脉内安全性研究来保证临床全身暴露的安全性的结论。除确定在动物体内观察到的毒性的严重程度和仔细定义动物的局部、局限性和全身不良反应外，定义毒性和在大剂量范围（预计为人类使用的过剂量水平）中进行暴露之间的相关性斜率是重要的。

* 确定何时需要进行人类安全性研究-PK参数和NOAEL

在确定是否也将需要进行人体静脉内安全性研究时，首先应考虑在某个特定时间，应将哪个药代动力学参数-Cmax（最大浓度）或AUC（描述浓度vs时间的曲线下面积）作为安全系数的基础。如果对毒性作出最佳预测的参数是AUC（这是最可能发生的情况），基于相同或接近相同时间过程中的任何AUCs比较是重要的。

第二个重要注意事项是识别确立NOAEL的临床前毒性。其通常基于对最高敏感度物种进行的试验以及在最低剂量水平观察到的不良反应。

当思考静脉内给药与临床前模型的相关性时，理想情况下的暴露应与DES的暴露相似。预计通常由DES释放的药物会遵循二阶段动力学-以小时数量级为时间常数的一阶（或相对较快）过程和零阶（极长的时间常数）过程。旨在与此匹配的临床前静脉内暴露可能包括持续数小时的输注（一阶阶段），随后为缩短时间的延迟输注或重复输注（如果血浆中的半衰期显著低于DES的释放速度）。[[11]](#footnote-10)但是，我们发现模拟支架释放的时间过程会显著提高动物研究的复杂程度。此外，当毒性最可能与前几小时内的Cmax和AUC相关时，应不必匹配DES释放情况，并且与该时间段相关的安全系数是最令人担心的问题。在这些情况下，在通过单次注射给药后进行临床前评估应是可接受的。

临床前模型相关性的其他考虑因素是存在物种特异性代谢的概率。如果在人类体内而不是动物体内存在明显代谢物，所获得的NOAEL可能与人类暴露不相关。如果可使用具有充分灵敏度的试验，通过对人类进行微小剂量研究[[12]](#footnote-11)来确认相似代谢活动是合适的。

如果对毒性作出最佳预测的参数是AUC，则基于在相同或几乎相同时间过程中未对AUC进行任何比较是重要的。根据经验，我们建议以AUC0-24h为基础进行比较。

* 决定何时进行人类安全性研究-计算安全系数

由于通常对人类使用多个支架，应调整通过在动物模型中植入DES所测定的暴露参数（通常是AUC0-24h）以反映将120mm植入支架长度作为在常规临床使用中可能出现的最大长度。在绝大多数情况下，如果安全系数（动物体内NOAEL AUC0-24h水平与人类体内相应暴露的AUC0-24h水平之间的比值）不低于100，可在不进行先验性静脉给药人类安全性研究的前提下进行DES临床研究。本结论基于观察结果，即对于药物而言，人类毒性作用敏感性比动物高出>100倍的情况下是极其少见的。参见下述示例。

|  |
| --- |
| 在产生的AUC0-24h = 4500 ng-h/mL的剂量下存在针对最敏感相关毒性（在猴体内）。如果小型猪体内的单一40mm支架产生的AUC0-24h = 3 ng-h/mL；预计120mm支架所产生的AUC0-24h将为9 ng-h/ml，仍仅为NOAEL的1/500。由于缺少其他因素，因此，可以合理推断将DES植入人体之前，无需在人类中进行静脉内研究。 |

* 已研究药物

对于已研究药物，可通过引用权或其他方法将下述讨论的许多信息并入到IDE或PMA申请中。但是，在某些情况下，之前安全新数据可能存在缺口。例如，对于口服药，之前可能尚未进行与静脉内途径相关的其他非临床试验（如超敏反应、血液相容性），但是，本次应进行这些试验。

在无法获得引用权的情况下，申办方或许能够使用公共信息来支持申请（例如，公布的参考文献）。当DES根据之前获批的原料药申请（申办方已获得LOA）中的数据或公共文献来获得批准，申办方或申请人应证明DES的活性成分与参考药物的活性成分相同。

## B. 非临床药理学和毒理学

对于尚未开展人类研究的非研究药物，应执行临床前安全性试验和药理学研究以充分鉴定经静脉内（IV）给药的药物相关作用、代谢物和毒性。应设计用于描述期望和脱靶药理学以及潜在药物毒性的研究；应采用这些研究的数据来选择临床试验的安全起始剂量。[[13]](#footnote-12)

在国际协调会议（ICH）M3，相对于临床试验的临床前研究的时间选择中所描述了应实施研究的时间和类型。应设计包括一种非啮齿类动物在内的两种物种的毒理学研究以描述最大耐受剂量（MTD）并确定NOAEL。这些研究的持续时间应至少跨越估计DES在体内释放药物的持续时间。对于不含聚合物或其他药物载体的DES（可认为是单一IV剂量药物研究），最低持续时间应为2周。IV研究中NOAEL的安全性应明显高出多个DES植入物的临床全身暴露安全性数倍。

设计其他建议的毒理学研究来评估无法在临床研究中进行监测的潜在毒性。例如，潜在遗传毒性试验（ICH S2A和S2B）、生殖毒性试验（ICH S5）和安全性药理学研究（ICH S7A和S7B）。也在ICH指南（S1A和S1B）中对潜在致癌性评估试验进行了描述。但是，如果局部组织的药物暴露持续时间不超过6个月，则通常将无需进行致癌性研究。注意，即使对成品进行生物相容性试验，也需要对原料药单独进行安全性和药理学试验。

## C. 临床药理学和临床耐受性以及安全性信息

本部分中的决策树描述了应考虑在开发DES过程中评估原料药的临床药理学（CP）研究。决策树的关键因素是初步确定药物是知之甚少的未研究药物还是已研究药物（已被彻底了解，并且在申请文件中充分引用了具有合理安全特性的信息）。

仅对健康自愿者进行的人类药物安全性研究能够提供与耐受性、安全性和原料药药代动力学相关的关键信息。是否需要这些研究将取决于源于支架的全身暴露以及如何将此与在动物研究中观察到的暴露情况（特别是最敏感物种的NOAEL）进行比较。

总之，对于容易了解的药物，由于从全身角度来看，已将充分鉴定了影响药物安全性和有效性的全部因素，因此，无需额外的临床药理学研究。如果之前已对药物进行研究并获得信息，无需重复这些研究。但是，DES中所含药物的总量高于之前单独药物研究中用药量或者产生更高的持续水平，将必须通过提供其他信息来解决更高剂量的安全性问题。

对于未研究药物，应仔细评估是否需要通过研究来阐明药物的分布、代谢和排泄以及任何可能影响暴露的内在因素或外在因素。一些代谢信息可以基于体外方法，尤其是CYP450酶在新陈代谢中的作用；可从DES研究中获得一些信息。如已提到的，在某些情况下，涉及微剂量的人类研究可促进药代动力学的评估。



**人类数据（或动物数据，若缺少人类数据）
显示多种DES的全身水平**

**-首次DES临床试验**

**-多IV剂量安全性/耐受性/PK研究**

***\*可平行进行这些研究***

**否**

**是**

**是**

**否**

**>100倍**

**<100倍**

**未研究药**

**已研究药**

**多IV剂量安全性/耐受性/PK研究**

**无需额外CP研究**

**无需其他CP研究**

**将CP并入到DES开发中**

**原料药**

**临床研究**

**-单一IV剂量耐受性研究**

**-体外代谢研究**

**是**

**否**

**安全性问题**

**安全性问题**

**NOAEL安全系数**

可能尚未在DES的动物研究中观察到显著全身暴露，部分原因是可植入到动物体内的支架数量有限。在确定是否需要通过进行单一IV剂量递增人类研究来了解首次观察到毒性的全身水平时，应考虑在日常临床实践中进行多支架应用的可能性。由于缺少其他增加关注点的因素，将使用最敏感动物物种建立的NOAEL与通过2阶数量级实现的全身暴露彼此分离能够降低使用人类进行全身药物安全性研究的需求。

如果可通过之前在美国境外进行的研究来获得人类PK数据（使用DES），这些数据可直接测定全身暴露程度（而不是根据DES的动物数据进行间接测定）并进一步决定数据是否与引起毒性浓度存在区别。另一方面，对于可合理预计可评估全身药物浓度的DES和对于尽在略高于预期人体暴露水平的情况下产生动物或人类毒性的药物，将批准用于评估药物全身暴露影响的全范围研究。也将使用动物毒理学研究来确定人类全身药物安全性研究的初步安全剂量。

开发结合未研究药物的DES的下一步通常涉及单次递增和多次递增剂量研究。如果源于DES药物（或源于多个DES）的全身暴露水平足够低（即，在NOAEL和基于DES动物研究的预期人类全身暴露水平之间存在一个合理的安全系数），进行这些研究可能不会提供信息。[[14]](#footnote-13)但是，应注意的是，如果已充分鉴定了药物的释放特征并且发现支架之间的药物释放特征差异极低，可仅使用动物模型对源于DES的全身暴露进行充分评估。

对于未经研究药物，通过试验来阐明药物分布、代谢和排泄特性对于了解这种新实体的安全性和有效性是至关重要的。

### 1. 单IV剂量递增研究

如果指定单IV剂量递增研究，选择的初始剂量应基于通过动物非临床研究获得的NOAEL信息。应进行静脉内给药（如果可行）。应设计研究，在单剂量和递增到最大耐受剂量给药的情况下，收集原料药的耐受性、安全性和药代动力学信息。设计的暴露情况应与DES类似。

### 2. 多IV剂量递增研究

如果通过DES释放药物的时间过程较长，应提供多IV剂量或连续输注剂量递增研究中的数据来模拟支架暴露情况。

### 3. 质量平衡研究

我们建议通过质量平衡研究来定义和评估全身暴露情况、处理和清除路径（包括代谢和排泄）、以及静脉内给予原料药的药代动力学测定或参数。

质量平衡研究应基于进行放射性标记的原料药（即，14C、3H）以便于在静脉给药后，对供试药的分布形式进行敏感性监测。应采集血液（血浆或适用的血清）、尿和排泄物样品并根据放射性标记进行测试。应根据情况来检测其他清除路径。应识别原型原料药和任何代谢物。

### 4. 体外和体内代谢研究

由于了解未研究药物安全性的不可分割部分是确定其代谢路径和是否形成任何活性/毒性代谢物，机构建议在DES开发过程中相对较早的时候对药物代谢和代谢路径以及主要代谢物的活性进行评估。

应执行体外代谢研究以评估药物的P450代谢酶并鉴定被药物抑制或诱导的P450同工酶，因此，可在DES临床研究中进一步评估相互作用的临床意义。

通常可将体外代谢研究作为一种充分的筛查机制，以评估细胞色素P450在药物代谢中的作用，因此，后续不必进行体内试验。相比而言，当体外代谢研究产生活性或毒性代谢物的阳性调查结果时，我们建议使用药物相互作用人群PK方法，通过临床上试验来获得药物相互作用信息。

可在“体内药物代谢/药物相互作用研究和药物开发过程中的药物代谢/药物相互作用研究：体外研究”指南中查找关于代谢研究的设计和数据分析的信息。

### 5. 生物分析方法

当在临床药理学和代谢研究中评估药物及其代谢物的浓度时，应使用经验证的生物分析方法。可在“生物分析方法验证”指南中查找试验验证的信息。

# V. CMC信息

本部分提供了关于待提交、（1）原料药和（2）成品化学、制造和控制（CMC）方面的信息以及要求进行（3）工程评估的信息的指南。可在申请文件中提供信息或通过引用包含IDE或PMA申请的相关部分中提供LOA副本的监管提交（例如，DMF、NDA、ANDA、PMA、MAF）。所有关于原料药和成品描述的主题均应包括在IDE和PMA提交中。

由于将在最初IDE申请描述的产品永久植入到可能患有危及生命的冠状动脉疾病的患者体内，因此，CMC部分应解决可在PMA申请中提供的所有项目。但是，由于IDE信息将更强调患者安全性和产品开发，而较少强调产品和工艺控制，因此，细节水平和证明文件程度将存在差异。

总之，预计IDE和PMA提交中的原料药成分信息相似。但是，人们发现，在最初的IDE提交时，成品仍处于开发状态。因此，只要已充分鉴定出与安全性相关的全部参数，即使制造工艺尚未全面优化、分析方法验证不完整以及成品试验的验收标准仍处于尝试性阶段，仍允许继续进行临床试验。在最初的IDE提交、开发过程中和提交PMA申请时，应积极鼓励申办方/申请人与机构会面，以讨论关键的药物相关问题和需要在开发不同阶段获得的信息。

## A. 原料药成分的CMC[[15]](#footnote-14)

应在IDE和PMA提交中纳入下述关于原料药的事项。在提交IND时（例如，当原料药是未研究药物并且将在美国进行人类安全性研究时），应仔细查阅1期（CMC部分）指南。[[16]](#footnote-15)

### 1. 物理和化学特征

应提供原料药的化学结构（包括立体化学）、分子式和分子量。应列出原料药的全部适当名称或命名（例如，USAN、化学文摘、IUPAC、代码）。应描述原料药的物理化学性质，并且，其性质包括但不限于下述适用信息：

* 一般说明（例如，外观、颜色、物理状态）
* 熔点或沸点
* 旋光度
* 溶解度（含水和无水，如果适用）
* 溶液pH值
* 分配系数
* 离解常数
* 将用于制造成品的物质形态（例如，固体形态、溶剂合物和水合物）鉴别

### 2. 结构说明

应使用诸如元素分析、质谱法（MS）、核磁共振（NMR）光谱学、紫外（UV光谱学）、红外（IR）光谱学、X射线晶体学和其他试验（例如，官能团分析、衍生化、络合物形成）等物理和化学方法来确认原料药的化学结构。

### 3. 制造商

应提供原料药的制造或试验中将涉及的每个机构（包括委托制造商和检验实验室）的名称、地址和责任。地址应为将进行相关制造或试验操作的位置。应提供注册号（即，CFN、FEI编号）以便于CGMP检查。

### 4. 制造和控制

制造过程描述应包括将用于制造原料的工艺和工艺控制药流程图及描述。流程图应包括每个制造步骤以及相关化学结构、溶剂、试剂、辅助材料、关键操作参数和预期收率。所提供的制造步骤顺序和生产规模描述应比流程图更详细。

应提供用于监测和调整制造工艺的工艺控制，并工艺控制应包括过程内试验和验收标准。这些控制应保证介质和原料药将符合已确立的标准。

应提供将用于制造原料药（包括生物源衍生物）的原材料、试剂、溶剂和辅助材料的质量标准、分析证明书和质量或等级。在适当情况下，应将用于控制生物源材料中微生物污染的特殊试验和验收标准纳入到质量标准中。

### 5. 标准

确立用于控制原料药质量的质量标准，并应强调必须保证成品安全性和效果的特征。该质量标准应包括全部试验、分析规程和每批原料药将在其再试验/货架寿命期内符合的验收标准。[[17]](#footnote-16)验收标准具有数值限度、范围或针对所述试验的其他测量值。我们建议以表格形式提供信息。

应详细描述质量标准中拟定的每项试验的分析规程，包括验证信息。如果分析规程符合现行版美国药典（USP）或其他经FDA认可的参考标准（例如，AOAC国际方法书），无需提供详细信息。应通过验证分析规程来证明方法适用于预期用途。验证应包括试验数据（例如，具有谱峰鉴别的典型色谱图）。[[18]](#footnote-17)

验收标准应主要基于对安全性、有效性、可制造性和稳定性的思考。可使用所有相关批次（如非临床、临床和初期稳定性批次）的批分析数据来证明验收标准的依据。批分析报告应包括：

* 批次标识（即，批号）和批量
* 制造日期
* 制造地点
* 制造工艺（例如，合成路径A）
* 预期用途（例如，临床、非临床、稳定性）
* 每项检验参数的结果；建议使用表格体现

### 6. 参考标准

应提供用于检验原料药的参考标准或参考材料的信息。应识别出具有正式来源的参考标准。应对非正式来源的参考标准进行合理鉴别。应提列出任何可用的杂质参考标准。

### 7. 容器/密封系统

应提供原料药容器密封系统的描述，包括每种初级包装成分构成材料的识别和标准。

### 8. 稳定性

应根据ICH指南来生成稳定性数据。[[19]](#footnote-18)应对所进行的研究、所使用的方案和研究结果进行总结。讨论应包括（1）检验的稳定性批次、所用储存条件、测试属性、验收标准、试验进度和全部可用数据的分析摘要（包括所进行的统计学分析的摘要）和（2）与储存条件和再测试或使用期限（如果适用）相关的结论。也应提供与应力（例如，pH极限、氧化、受热、光照）条件下的稳定性相关的数据。我们建议以表格形式提供稳定性研究结果。

## B. 成品的CMC

在本部分中，“成品”一词指包含用于或并入到裸金属支架基质和支架输送系统中的所有材料（例如，药物和聚合物涂层材料）的经包装和灭菌的DES。下述部分讨论了应提交以便于支持IDE或PMA申请的成品的信息。[[20]](#footnote-19)第V.B部分从药物方面为成品的化学、制造和控制信息提供了建议。第VI.B部分（工程评估）提供了与涂层完整性评估相关的建议，第VII.A部分（制造-质量系统（QS）法规和现行生产质量管理规范（CGMP）法规）从QS法规/CGMP法规方面为成品所需的额外制造和质量控制信息提供了建议。您可能打算在PMA的一个部分中提供与组合产品药物和器械组成成分相关的所有信息或根据实际情况，通过单独提供这些信息并在各部分之间进行交互引用。

### 1. DES描述

应纳入最终DES的详细描述，并详细描述应包括专利商品名、型号、支架尺寸、产品代码和预期用途。也应提供详细的工程设计图。除详细的书面描述外，也应提供支架平台、涂层（例如，底漆层、聚合物/药物层、无药物聚合物面漆层）和支架输送系统的横截面示意图，以通过图示来描述支架几何结构中的涂层和药物分布（例如，长度、周长、支柱侧面、近腔、来自管腔的）。示意图也应包含对药物释放机制的描述。同样，应为每种支架质量标准提供总药量（μg/支架）和支架剂量密度（μg/mm2）。

### 2. 产品开发

本部分应包含为确立最终DES成分、剂型、制造工艺和对照以及包装系统适用于申请中所规定目的而进行的开发研究的信息。可将本部分中所包含的研究与日常批放行所用的控制进行区分。此外，本部分应识别和描述剂型和工艺属性，包括影响批量再现性、产品性能和质量的关键参数。开发报告允许机构了解关键变量并专注于产品和工艺的高风险部分。

a. 最终DES产品的成分

* 原料药

应讨论原料药的关键物理化学特性（例如，溶解度、疏水性、稳定性），并应评估可能影响成品性能和可制造性的特征。同样，应解决成品中原料药与赋形剂之间的相容性问题，以及如果存在任何物理或化学不相容证据，则应提供使用该成分的理由。

* 赋形剂

应讨论赋形剂的选择（例如，聚合物载体）、其浓度和可影响成品性能或可制造性的特性。申请人应证明了解赋形剂差异对成品关键质量属性的影响。由于通常使用有机溶剂来溶解原料药和聚合物载体，以形成涂层溶液，应提供选择溶剂的原理。也应讨论赋形剂（抗氧化剂）在DES预期储存期限中发挥功能的能力。

* 支架基质和输送系统

应讨论支架基质的设计和选择能够影响最终DES的性能和可制造性的支架基质[[21]](#footnote-20)关键元素（例如，材料、表面特征和面积、细胞结构、工程性能）的原理。申请人也应描述用于在冠状动脉系统中植入支架的支架输送系统的成分和设计元素。

a. 剂型开发

由于通过配制DES来缓释原料药，应提供药物释放机制（例如，易侵蚀聚合物基质、扩散）的说明。应讨论从聚合物基质中释放药物的目标释放速度的开发情况。申请人应通过评估药物释放的合理模型为最终剂型的选择提供科学原理。申请人应结合现代制药开发实践活动、质量系统法规和/或适用的设计管理要求来体现如何选择剂型和产品构型。[[22]](#footnote-21), [[23]](#footnote-22), [[24]](#footnote-23)

b. 制造工艺开发

应描述着重于理解关键方面的制造工艺的选择。制造工艺的开发通常从鉴定成品的关键质量属性（对于实现期望性能是必要的）开始。应考虑确实能够形成具有符合验收范围的关键质量属性的成品的制造工艺和适用控制策略组合。也应讨论通过控制或监测来保证批间可变性并最小化批内差异的关键工艺参数。该方法证明了对产品和相关工艺的认知和理解，从而为产品质量更好的提供保证。拥有有效和可靠过程并降低对最成品检验依赖程度的优势包括提高生产效率并降低制造质量不良产品的风险。这些概念的实施将为主要制造小批量的支架制造商提供明显优势。使用工艺分析技术（PAT）[[25]](#footnote-24)来测定指示受控制造工艺（例如，涂层）终点的操作比测定典型样品的质量属性更好。通常，这允许通过调整工艺参数来削减原料、设备、环境或其他条件中的预期变化。

d. 包装系统开发

申请人应描述如何选择和设计包装系统，以提供在成品的货架寿命期内提供保护并维持无菌性。应从防潮、抗氧化和防光照以及材料与成品全部成分之间的相容性方面证明包装系统的适应性。

### 3. 物理和化学特征

应描述成品中固体药物-聚合物载体系统的形态学（即，分散的药物阶段、连续分离的药物阶段、储液器）。应提供涂层表面和横截面完整厚度的显微图。显微图将有助于了解药物释放过程，其可能暗示涂层耐久性和微粒形成情况。

应提供为鉴定成品特征所进行的物理和化学试验的详细描述。DES的物理、化学和机械特性对于保证成品质量和性能是至关重要的。DES的物理和化学鉴定应包括对表面涂层成分、涂层/载体厚度和均匀性、以及涂层/载体可侵蚀性（如果适用）的检测。这些试验有助于进行特征描述并可作为单次试验来提供，不会与日常控制和释放试验混淆。

备注：这些试验是在本指南第VI.C部分中提供的针对最终DES的机械/工程性能试验的测试建议子集。

### 4. 成分和构成

应提供组成成品的原料药和赋形剂的定性和定量列表。我们建议按每种待上市的支架配置的装置和批次来提供详细的成分和构成表格。应识别用于制造成品的成分（无论这些成分是否存在与成品中），如溶剂。也应识别人源或动物源成分及其用途，以及合理安全性的支持性信息。

a. 成分功能

应描述剂型中每个成分的功能（即，作用）。应将用于制造但不旨在作为成品的一部分的成分（例如，溶剂）视为加工助剂。

b. 成分控制

申请人应识别成品制造商将日常进行的全部成分试验以及赋形剂和原料药制造商（分析证明书，COA）接受的试验结果。成品制造商至少必须进行合理的成分鉴别试验（21 CFR 211.84(d)(2)）。

（i）原料药

参见第V.A部分。

（ii）赋形剂

药典赋形剂应至少符合官方药典中的专章标准并按此标准进行鉴别。专题试验可能不足以或不适用于DES并可能需要进行其他试验，特别对于聚合物/载体（参见下述）。当使用官方药典或其他FDA认可的参考标准（例如，AOAC国际方法书、可与USP总章互换的EP或JP中的分析规程）时，应根据实际使用情况确认其是适用的。应为每个药典赋形剂提供下述信息：

* 供应商的名称和地址
* 供应商的COA
* 任何其他试验的结果

对于任何非药典赋形剂，应在提交或MAF/DMF中提供详细信息，并应纳入下述内容：

* 供应商的名称和地址
* 制造方法（例如，流程图、制造中所用的全部成分）
* 分析规程的标准和验证
* 由供应商提供的COA
* 适用的其他信息（例如，新赋形剂的安全性数据）

由于大多数DES以聚合物基质作为药物释放的载体或屏障，因此，应特别注意该成分。除上述所列物品外，应为聚合物纳入下述信息：

* 聚合物的描述和功能（包括每种成分的原理，如果是共聚体）
* 聚合物的特征和特性
* 化学结构（单体片段，如果是共聚体）
* 鉴别试验（与红外或NMR参考光谱匹配）和任何其他使用相关分析方法的验收试验
* 平均MW、MW范围和MW分布（包括MW方法学验证）
* 玻璃化温度（Tg）（和熔解温度、Tm，如果适用）
* 密度
* 催化剂、溶剂、杂质和单体残留量
* 重量百分数构成（如果混合了聚合物载体）
* 抽样和储存条件
* 稳定性（例如，聚合物分子量的测定、抗氧化性、光照、加热、电离辐射）

作为聚合物标准的部分内容，应对其中许多项目进行常规检测，并应为任何例外情况提供充分理由。

值得注意的是，尽管可为聚合物引用MAF/DMF，但是MAF/DMF所包含的信息可能不足和/或不适用于支持省略对成品的检测。例如，MAF/DMF可仅提供关于未加工聚合物化学特性的分析证明书（COA）信息，但是，应提供进行预期加工/制造（包括灭菌）后聚合物的其他数据。

（iii）支架基质和输送系统

应提供下述用于制造支架基质及其输送导管系统的每种成分的详细信息：

* 供应商的名称和地址
* 制造方法（例如，支架的激光切割）
* 分析规程的标准和验证
* 供应商提供的COA或进料接收标准（如果不提供COA）

### 5. 制造商

应提供成品的制造或试验中将涉及的每个机构（包括委托制造商和检验实验室）的名称、地址和制造责任。[[26]](#footnote-25)应提供相关制造或检验操作位置的地址。应提供注册号（即，CFN、FEI编号）以便于GMP检查。可在制造-质量系统（QS）法规和现行生产质量管理规范（CGMP）法规部分（参见下述第VII.A部分）中提供该信息，并可通过引用或转载于此以便于审核。

### 6. 制造工艺和控制

应在申请的本部分中提供制造工艺和控制的完整描述（或本信息的引用）以便于充分了解应在成品放行时进行评估的关键属性并评估产品开发过程中所用的制造规程变更所引起的潜在影响。应在PMA申请中讨论市售产品将使用的制造工艺与制造临床有效性和/或初期稳定性研究中批次所用的制造工艺之间的任何差异。这将包括差异如何不会对产品性能产生不良影响的评估。（同样参见下述第VII.A部分）

a. 流程图

应提供包含最终DES所用制造工艺中全部步骤的流程图（或系列流程图）。流程图应包括下述内容：

* 将材料引入工艺的步骤（例如，导管、支架、聚合物）
* 可能对支架、聚合物或药物的化学或物理特性造成影响的关键工艺步骤（例如，使用涂层，包括任何底漆或耦合剂、使用除氧剂或抗氧化剂、将支架卷到导管上、热定型、鞘保护器的使用）
* 过程内试验（鉴别方法）和所实施的制造步骤
* 灭菌（鉴别方法）和包装步骤
* 在产品放行前进行的任何终端工艺（可靠性）试验
* 手动与自动工艺之间的差异
* 导管制造工艺差异的描述（例如，整体交换型vs. 快速交换型）

我们建议为流程图进行颜色编码（和/或形状编码）以区分材料、工艺和检查步骤。

b. 制造工艺描述

应提供完整制造工艺的描述，包括包装步骤（应阐明所执行的步骤顺序和生产规模）。描述应包括设备类型（例如，涂层处理舱）和容量确认。应详细描述任何新工艺或技术（例如，涂层方法学）。

c. 工艺控制

应描述用于监控制造工艺的控制情况，包括操作参数、环境控制和工艺/工艺内试验。关键工艺控制的描述（如在第V.B.2.c.部分-制造工艺开发中所证明的）应包括试验、分析规程、限度（范围）或其他验收标准。

在某些情况下，应使用过程中控制结果代替成品试验。但是，应使用证明过程中试验和成品关键质量属性之间明确关系的数据来支持该方法。

d. 灭菌工艺

申办方应识别灭菌方法（例如，环氧乙烷、电子束辐照、伽马）和特殊参数（例如，浓度、湿度、时间和温度）并对其对成品的影响进行评估。评估应解决对诸如涂层完整性、原料药和聚合物载体稳定性等的影响。

参见第VI.C部分，以获得使用工程试验方法评估灭菌对涂层特征影响的信息。

### 7. 包装系统

应提供关于成品初级包装系统每个部件的描述以及下述信息：

* 供应商/制造商
* 构成
* 质量/材料等级
* 包括尺寸、公差等的示意图
* 标准

也应为具有功能的二级包装部件提供同类信息。对于无功能的二级包装部件（例如，不提供额外保护的部件），仅必须进行简要说明。

### 8. 成品质量标准

应为成品提供法规质量标准；这些质量标准适用于每个批次（放行时和整个货架寿命期内）。质量标准由试验列表、分析方法参考文献和作为数值限度、范围的适用验收标准或所述试验的其他标准组成。在附件A中提供了法规质量标准表格的示例。成品质量标准应着重强调已知有助于保证与安全性和效果相关的产品质量的特征。进行包装和灭菌后，应为每批成品进行试验。除非存在其他理由，否则，应对扩张支架进行所有试验。为保证在货架寿命期内符合法规质量标准，可为产品放行建立更严格的验收标准。

当已在申请中证明了产品知识和对工艺的理解并且正以常规方式执行过程内控制策略时，可使用过程内试验代替传统的离线成品试验。此外，所申请的PAT可作为成品实时放行的基础，以证明每批产品符合已确立的法规属性。应强调的是，在开发过程中以及在实施前获得法规批准时，应与机构讨论成品试验的任何替代建议。

应详细描述标准中所列的每项试验的分析规程及其验证[[27]](#footnote-26)。验收标准应主要依据对安全性、有效性、制造和稳定性的考虑。验收标准的证明理由可基于所有相关批次的批分析数据（例如，非临床、临床和初期稳定性批次）。在理想情况下，数据应代表使用不同原料药批次、聚合物和涂层溶液生产的成品批次。应描述取样方案。批分析报告应包括：

* 批标识（即批号）和批量
* 制造日期
* 制造地点
* 制造工艺
* 预期用途（例如，临床、稳定性）
* 每个试验参数的结果（表格形式）

将一批定义为在相同制造周期中按单一制造订单生产的一定量的DES。应仅使用一批涂层溶液制造一个批次。仅当源于相同直径管路的支架具有相同的设计/平台并且仅使用的球囊直径存在差异时，一批中存在不同扩张直径的组合支架是合理的。不鼓励同一批中存在不同长度的组合支架。

由于DES批量明显较小并且最成品试验假设的供试品数量较大，申请人可考虑使用下述任何替代方法：

* 使用过程内试验来替代一些放行试验（例如，残留溶剂）。在这些情况下，应在成品标准中列出这些试验并进行合理注释。
* 为一些放行试验使用相同供试品（例如，鉴别、含量试验和含量均匀度）。
* 针对某些试验（例如，含量均匀度），所用样本量比USP推荐样本量更少，并且验收标准更严格。
* 使用质量设计原理（较少依靠成品试验并较多依靠产品和工艺设计构造质量）

下述列出了预计纳入到最终DES质量标准中的一般试验。建议使用与附件A中所示示例相似的表格形式来提供标准。

a. 外观

应提供最终DES的定量描述。应纳入任何足够保证DES符合其质量标准的可视化或成像方法。

b. 鉴别

用于对成品中原料药进行识别的鉴别试验应有针对性（例如，红外光谱法或色谱法与诸如UV二极管矩阵或MS等附加试验的组合），并能够区分可能存在的密切相关结构化合物。例如，不认为仅通过单一色谱保留时间进行鉴别是有针对性的。但是，使用根据不同原理进行分离或将试验组合合并到单一程序中的两个色谱分析程序（如HPLC/UV二极管矩阵、HPLC/MS或GC/MS）通常是合理的。

c. 含量测定

对成品中的所有原料药均应包含一种特定的稳定性指示测定以确定含量。在许多情况下，可使用相同程序（例如，HPLC）来分析原料药含量并为杂质进行定量。

当为非特异性含量测定进行证明时，应使用其他支持性分析规程来实现整体特异性。当含量测定不预示稳定性时，应单独进行杂质含量测定。当存在干扰非特异性含量测定的无活性成分时，应使用特异性规程。

d. 杂质和降解产物

在该分类中纳入任何杂质、降解产物和/或残留溶剂。我们建议引用涵盖成品杂质的ICH Q3B指南。应使用合理的稳定性指标分析方法学来监控降解产物，并且应为个体规定的降解产物（已识别或未识别）、不明确的降解产物和全部降解产物定义验收限值。

e. 含量均匀度

本试验评估了批次内支架间的药物含量差异，并将与沿单一支架全长的均匀性进行区分。后者通常是用于建立涂层均匀度的单次试验。在适当情况下，应考虑使用USP<905>含量均匀度中确定的方法和限制来确定DES批次中的含量均匀度。

f. 药物释放

该质量标准应包括用于体外药物释放的试验。应在充足时间内进行试验，并且试验应包括数量充分的时间点，以与体内释放相关联。通常使用本试验作为质量控制工具，并且该试验应具有鉴别性。理想情况下，应将结果报告为释放的标示量百分数/单位时间。参见第VI.E部分，以获得关于体外洗脱试验的其他详细信息。

g. 包装完好性和无菌性

应纳入评估无菌试验和包装完好性的试验规程和验收标准。当试验方法与药典试验方法之间存在显著差异时，应提供与药典方法之间的等同性证明。当在开发和验证过程中获得合理数据时，应拟定参数放行标准。

应明确定义证明包装系统微生物屏障的试验和方法并提供科学依据。具有充分敏感度的包装完好性试验可减少进行成品无菌试验的需求。

h. 内毒素

应在质量标准中纳入使用诸如鲎变形细胞溶解（LAL）试验等程序检测内毒素的试验程序和验收标准。

备注：无论标签是否声明无热原状态，所有与血液接触的心血管器械和组合产品应无热原。热原性试验用于辅助定义为患者避免发热反应风险的限度。可使用诸如LAL的USP细菌内毒素试验（<85>）等标准方法来检验由革兰氏阴性菌内毒素引起的热原反应。可使用材料介导的热原反应来检测浸提物在植入物寿命周期中的热原反应。参见相关文件（标题为“一般生物相容性注意事项”的部分）以获得关于材料介导热原性试验的其他细节。

i. 微粒物质-批放行

本试验评估了是否存在仅显微镜下可见的微粒物质。微粒物质可包括从剂型成分上脱落的颗粒以及源于支架平台、支架输送系统、包装和环境因素的外缘颗粒。应为微粒物质确立合理的试验和验收标准。参见第VI.B部分以获得鉴别微粒物质的分析规程。

j. 补充试验

可能必须为最终DES进行补充试验以解决单一DES的独有特性问题。示例包括为聚合物分子量、残留单体、催化剂或其他添加剂进行的试验。

### 9. 稳定性

通过进行稳定性试验来支持DES货架寿命或有效期的建立（也参见下述第VII.C部分）。也应在研究阶段进行稳定性研究以支持临床试验期间的产品稳定性。

应提供的稳定性方案包括储存条件、时间点、试验参数、分析方法和验收标准。正式稳定性方案可包括合理的矩阵和归类设计。至少，方案设计应包括极端条件（关于支架尺寸和总载药量）和中等尺寸，为待上市的全部拟定DES尺寸矩阵提供稳定行为保证。[[28]](#footnote-27)如果在拟定DES矩阵中存在设计差异（例如，多支架平台），申办方应为每种设计进行归类或通过提供科学原理来支持为整体产品矩阵进行试验的尺寸适用性。我们建议稳定性试验包括每个试验尺寸的至少3个成品批次的样品。

应在ICH建议的室温条件下（25°C/60% RH或30°C/65% RH）和加速条件下（40°C/75% RH）进行稳定性试验。[[29]](#footnote-28)如果在25°C/60% RH条件下进行长期试验，在加速条件下对DES进行试验所获得的结果中观察ICH Q1A(R2)所述的明显改变，应使用中间条件（30°C/65% RH）进行额外试验并根据显著变化标准进行评估。

对于所提供的每一组稳定性数据，申办方应识别包装系统、批号和批量、制造日期和制造地点、制造工艺和剂型。为便于审核，机构建议以表格形式提供全部稳定性信息。参见附件A，以获得稳定性表格的示例。

总之，应在每个预选时间点至少为3批成品进行下述试验，以形成用于支持有效期的初期稳定性数据：

* 外观
* 含量测定/药物含量
* 杂质/降解产物
* 体外药物释放
* 微粒物质[[30]](#footnote-29)

此外，应在放行、每年和到期时进行诸如无菌和包装完好性等试验。

如果将使用不同成品制造地点，应生成用于支持成品一致性和等同性的合理放行/稳定性数据。通常，应使用实时的室温数据来确立DES货架寿命。但是，根据申请人所提供的数据质量（例如，加速、长期试验），可考虑使用数据的合理推断来指定货架寿命。同样，推荐进行单次运输/装运研究来支持DES分配过程中可能出现的情况。

### 10. 标签

可在单独的相关文件中纳入标签的详细指南和可使用的文本示例。CMC信息应在标签的描述部分中。

### 11. 环境评估

应提交环境评估或豁免申请（和理由）（21 CFR 814.20(b)(11)）。

# VI. 最终DES的非临床研究

## A. 汇总表

FDA建议通过整理主表来汇总已进行的、用于支持在美国待进行临床试验（根据IDE）或预上市（针对PMA申请）的DES的全部机械性能、动物和临床试验。已在本指南的相关文件中纳入了作为主表部分内容的参数表示例。应为IDE和PMA申请提供主表并在必要时进行升级。为能够将主表纳入法规提交中，申办方/申请人可决定将表格分成更多单元（例如，原料药进行工程、PK、药理学/毒性研究的单独表格、以及用于支持DES的动物研究）。该表格或一组表格将在很大程度上辅助申办方和机构评估已为作为IDE和PMA审核部分内容的拟定DES提供了充分的急性和慢性安全性和/或有效性数据。

同样，为便于审核，FDA建议提供为用于支持IDE和/或PMA申请的每项临床研究提供一页重要试验设计参数总结。相关文件包括关于本建议的更详细信息。

如果在非临床或临床研究中评估的DES与预计上市的DES不同，申办方/申请人应为所提供试验的适用性提供合理证明。可将包括其他限制试验的证明视为桥接文件。当确定是否已通过提供充分信息来支持启动临床试验（IDE）或是否通过提交有效的科学证据来为PMA申请提供合理的安全性和有效性保证时，FDA将评估任何此类差异的意义。

## B. 工程评估

关于裸金属血管内支架及其相关输送系统[[31]](#footnote-30)的FDA指导性文件中概述的一组试验和试验数据内容和格式均与本指南和DES开发相关。FDA建议申办方完成该指南中概述的关于预上市的成品DES的全部试验。此外，对于这些评估可能受新增药物和/或药物涂层影响的特征的试验，申办方应以并行方式将这些结果与裸金属支架系统的性能特征进行比较。如果使用非最终灭菌的DES的供试品（例如，裸金属支架、原型、试片）进行特定试验，应为供试品的适用性提供科学原理。

FDA建议对最终DES进行评估，以决定DES的初始性能特征。但是如果进行初始鉴定测试的DES、临床构型（用于人体试验的DES）和预上市的DES（放大生产工艺）之间存在任何差异，应清楚证明这些变化，并且作为PMA申请的部分内容，应进行合理的额外试验或提供科学原理来证明这些改良将不影响DES的安全性和有效性。

应提供完整制造工艺的完整描述以便于审核。本描述应清楚指出是否为初始支架平台进行了任何变更（例如，支架表面纹理化、使用耦合剂、抛光）以便于在支架表面上沉淀/固定涂层。应评估额外加工步骤对支架表面和涂层持久性的影响。

由于DES涂层的意外分层或早期分解可能影响其临床性能和/或机械完整性，对于DES，应考虑为上述引用文件中概述的一系列传统工程试验进行额外评估和推荐改良。

* 试验方案

除试验数据（总结可能不充分）外，应提供包括装载参数、试验条件、样品试验、验收标准和为最终灭菌产品进行的每项试验所作的结论的详细试验方案，以供FDA审核。应纳入释放方法的变更或开发或之前已使用该方法的其他申请识别的简要描述。

试验方案应评估DES在临床实践中可能经历的最差条件。器械配置和生理学条件可能影响DES性能。

应评估极端器械尺寸、公差、质量标准和其他重要器械参数。我们也建议对诸如血压、血管顺应性和解剖学类型等生理学变量的外部界限进行检验。应在试验方案中明确声明全部试验条件，并通过引用适用文献、标准或两者以提供支持。或者，在相关变量的中间范围存在器械配置和生理条件的最差器械性能组合。在准备方案时应考虑该情况，以便于保证对最差的性能组合进行评估。

涂层一词可指药物载体（通常为聚合物，但不限于此）、药物本身（如果单独在支架平台进行涂层）、任何其他涂层或药物载体（即其将其纳入到支架几何结构中而不是涂层中）。

### 1. 涂层特征

作为最终DES整体涂层特征的一部分，申办方应在产品评估中，额外进行一次性研究，以了解其DES系统和合理的基线数据。FDA相信获得DES的充分基线特征可辅助申办方在开发过程早期而不是晚期识别出潜在的涂层完整性问题。应注意的是，通常不认为推荐用于鉴别涂层特征并评估急性和慢性涂层完整性的试验是质量控制（QC）试验；但是，建议将第VI.B.3.iii部分中推荐的微粒物质试验作为所述的QC评估的部分内容。

特别是，应提供试验来解决下述作为表征研究部分内容进行解决的问题：

* 涂层厚度和沿支架全长（管腔和管腔表面，如果相关）、圆周和沿支架侧面的均匀性。
* 涂层与支架基质的粘附程度。我们推荐对粘附强度进行定量表征。如果涂层由多层组成（例如，底漆），我们建议通过进行定量试验来决定各层之间的粘合强度。
* 在微粒物质试验中回收的颗粒的化学特征鉴别（参见下述第VI.D.3部分）

### 2. 涂层完整性

应评估支架基质涂层的急性和慢性完整性，以合理保证涂层能够根据其设计标准来维持完整性。机构要求申办方以定性和定量方式确定DES在临床环境中经历的扩张、展开和重复循环形态将影响涂层与支架基质之间发生合理相互作用的能力。本评估也必须确定是否存在涂层无法充分沉淀到基质上的区域（例如，诸如由制造引起的裸点或厚边等缺损），以及是否存在因机械力而从基质中排除涂层的区域（例如，分层）。

作为本试验的一部分，建议执行抽样方案，以检验多批DES以及将高应力/张力区域与低应力/张力区域进行比较，以进行批内-批间差异比较。应提供足量图片，以便于FDA能够做出一致性评估。

并且，FDA建议在老化前后的特定条件下（至少应将产品老化到所要求的货架寿命）通过试验来评估涂层完整性。无需对这些样品进行实时老化，但是需要进行加速老化。

关于本指南的该部分，急性指在DES扩张和展开中所达到的任何时间，而慢性指在植入物寿命内，对模拟血管中植入的初支架进行评估后的任何时间。

* 急性涂层完整性

应使用一些可视化方法（例如，扫描电子显微镜）来评估DES的急性涂层完整性。用该表征的支架应代表完成全部制造工艺（包括灭菌）的成品。强烈建议对在空气中扩张到标称直径并对特征进行合理确认（例如，连续性、孔隙率）之后的DES的全部适当表面的涂层完整性进行视觉评估，以确立与在其他条件下进行试验后的涂层特征进行比较的基线。

应在植入具有使用说明中所描述的最大直径的DES之后，进一步对涂层进行可视化特征鉴定。如果允许DES过度扩张（扩张后），应在本试验中考虑本操作。建议在旨在模拟体内生理学和解剖学条件的体外模型中模拟展开（例如，迂回路径、水环境）。支架应直接接触模拟血管，而不需要在支架和模拟血管之间使用其他涂层、润滑剂、套管或保护膜。应提供所选最终模型的原理。

理想情况下，进行扩张或植入时，涂层结构不应发生显著变化或者不应与支架基质发生早期分层。

* 慢性涂层完整性

可通过在模拟体内环境中进行加速耐久性试验来评估慢性涂层完整性或涂层完整性随时间的损失情况（对于可降解的聚合物系统）。强力推荐以平行方式将DES经历3000万和4亿个循环的疲劳试验（代表约1年和10年的等同植入时间）之后的视觉完整性与基线数据进行比较。对于可降解的聚合物系统，评估时间点应针对预期降解特征。应提供清楚说明试验设备、水环境、频率、载荷参数和固定样品的详细疲劳试验方案，以及这些试验的结果。

设计试验时候，申办方应考虑下述情况，以合理证明DES的慢性涂层完整性：

1. 申办方应清楚指出样品是单一支架或多支架组合以及支持对多个样品进行测试的试验方法依据。由于可合理预计一些临床研究程序中的支架将发生重叠，应在重叠布局中对多个支架进行加速耐久性试验。

2. 我们建议在具有临床相关曲率半径的弯曲构型中使用支架进行试验。

3. 如果在相对较短时间内（相对于产品预期寿命而言）完成了产品药物洗脱，应对涂层完整的供试品进行预洗脱，以便于进行最坏情况评估。这对于因药物洗脱而逐渐形成孔隙的涂层而言是特别重要的注意事项。

4. 至少我们建议对每种支架设计的最坏产品尺寸的最终DES进行这些额外试验，以证明涂层的急性和慢性完整性不会对DES系统特征造成不良影响。

5. 如果装置能够能够进行两项试验，本试验可结合旨在评估支架平台完整性的疲劳试验。

参考下述部分以解决与DES涂层完整性表征相关的额外问题。

### 3. 微粒物质鉴定

FDA建议测定放行时和老化后因涂层分解产生的微粒物质或源于支架平台、支架输送系统和产品包装的微粒系统。微粒物质测试存在多个目的：（1）为成品的涂层完整性提供间接评估，并（2）确定使用支架系统可能引入到全身的微粒数量。FDA相信DES微粒物质测试的主要目的是为引入到血流中的总体微粒物质提供患者安全性保证水平。因此，由于关注引入到血流中的微粒总数，应为整个支架输送系统而不仅针对支架进行试验。

a. 试验考虑

当设计用于适当确定DES系统在下述b-d中描述条件下的微粒数量、尺寸和/或类型时，申办方应考虑下述各项。

1. 应描述并验证微粒计数和筛选方法。建议在进行方法验证时，应将已知数量的不同微粒尺寸引入到试验环境中，并对回收的微粒数量进行确认。回收的微粒数量应近似于人工引入到系统汇总的数量。

2. 应实施合理的预防措施以保证在通过采样进行微粒计数和筛选过程中悬浮微粒，以最小化检测系统中的伪影。根据我们的经验，在各次微粒计数之间，> 50 μm的微粒趋向于沉淀并/或粘附在储存池中。我们建议进行空白检测（不存在支架），并捕获和计数系统中存在的任何微粒物质。这些计数代表试验伪影，并且当将支架（许多支架）引入到系统中时，应从结果中减去这些计数值。

3. 应规定每项试验中所用的样本量（支架，不是支柱或部分支架）、支架尺寸和支架批号。样本选择应具有科学依据。

4. 对于直接在下述第b、c和d部分中描述的基线、过度扩张和模拟使用条件，我们建议针对拟定的整个支架基质的极端条件（四角尺寸基质-参见下述示例表）以及合理的中间支架尺寸。

**四角尺寸矩阵示例**

|  |
| --- |
| **长度（mm）** |
| **直径****（mm）** |  | 8 | 11 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 |
| 2.5 | X |  |  |  |  |  | X |
| 3.0 |  |  |  | X |  |  |  |
| 3.5 |  |  |  |  |  |  |  |
| 4.0 | X |  |  |  |  |  | X |

5. 评估疲劳测试中产生的微粒物质，应对每种支架设计的最坏条件的尺寸进行试验。应提供为试验所选尺寸的理由；原理可包括通过有限元分析获得的信息。

6. 对进行的每项试验，应从多个支架批次（至少3批）中选择稳定数量的支架。

7. 为≥ 10 μm和≥ 25μm的微粒拟定合理的验收标准。申办方应提供有效的科学证据，包括为支持拟定标准所收获微粒的化学鉴别。

8. 我们建议应以并行方式提供微粒物质结果（例如，将基线与追踪后展开进行比较）。

*备注：*一旦旨在将辅助器械（例如，血栓保护、粥样斑块切除术）与DES一起使用，申办方应提供支持性的工程性能试验数据，以确保维持涂层的完整性。我们建议申办方与适当的FDA工作人员联系以讨论工程试验建议。

b. 表征

为表征最终灭菌的DES，应进行微粒物质试验，并为几种不同试验情况来收集并合理测定微粒：

* 基线（扩张到标称直径）

这些试验将涉及在装有溶液的烧杯中将支架扩张到标称直径。如果支架不是球囊展开式支架，该条件和下述过度扩张条件可等同并合并到统一试验条件中。

* 过度扩张（最大展开直径，包括在IFU中规定的扩张后限制）

本试验应涉及将支架扩张到所涉及的最大直径（如IFU中规定的溶液烧杯中的扩张后限度所述）。

* 模拟使用（例如，跟踪和展开过程中）

应使用上述第B.2部分（急性涂层完整性）中所述的体外模型来进行试验。注意，应使用与生理学相关的最坏条件。为保证测定可能引入到血流中的微粒总数，应在测试夹具中将支架输送系统插入到能够进行临床使用的位置。

* 疲劳/耐久性试验

应利用上述第B.2部分（慢性涂层完整性）中所描述的测试夹具来进行试验。注意，应使用与生理学相关的最坏条件。这应包括在一个重叠、弯曲的结构中放置多个支架。建议在多个时间点而不是在t=0和在进行4亿次循环时测定微粒物质产生情况。该方法的一个优势是可描述微粒物质产生的模式/趋势（例如，稳定阶段、单调增加）。根据该趋势，申办方可确定证明涂层将不会意外裂开或确定聚合物降解相关的微粒物质生成情况（对于可降解聚合物系统）所必须的合理疲劳循环次数（可显著低于4亿次循环）。

c. 质量控制

如果从过度扩张试验中回收的微粒物质数量与从模拟使用试验中收集到的微粒物质数量实质相似，可利用其中任一一项试验作为质量控制检验。但是如果这两种试验条件会产生不同数量的微粒物质，应在模拟使用条件下进行具有挑战性的试验，以到达质量控制目的。在任一情况下，应对获得批放行的每批产品进行检验（参见上述第V.B.8部分，以获得其他将用于批放行检验的参数）。

d. 稳定性

为进行稳定性试验，我们建议利用模拟使用检测条件为老化样品进行评估。如果使用过度扩张条件进行质量控制，将在t=0时，利用模拟使用条件为稳定性批次进行额外试验。高度建议在稳定性方案（而不仅是t=0和t=拟定到期日）中的每个时间点对微粒物质的逐渐形成情况进行评估。一旦微粒数随老化继续增加或到拟定有效期时不符合验收标准，将使用其他数据来支持为DES缩短有效期。

### 4. DES的潜在侵蚀性

如果DES的下层支架基质是金属，FDA建议申办方评估碎裂或分层涂层对耐侵蚀性的影响。我们建议在涂层中故意创建缺损（暴露支架基质）后进行侵蚀性试验。我们推荐根据ASTM F746[[32]](#footnote-31)中描述的方法或等同方法进行试验。申办方应通过引入ASTM F2129中描述的试验设置来改良方法。[[33]](#footnote-32)

此外，由于在临床程序中对支架重叠存在合理预期，同样应解决DES之间可能存在的摩擦侵蚀。申办方应保证支柱成分之间实际正在进行微移动。我们建议申办方在疲劳/耐久性试验中为样品进行摩擦侵蚀测试。应提供摩擦侵蚀测试所需样本量的科学原理。

如果支架包含多种类型的金属（如压层板），我们建议证明支架的耐电偶侵蚀性。如果不同材料的支架将在临床程序中重叠，并且可能使用不同材料制成接触或重叠支架，我们建议解决支架之间可能发生的电偶侵蚀。我们建议根据ASTM G71中描述的方法[[34]](#footnote-33)或等同方法进行试验。申办方应通过引入ASTM F2129中所描述的试验设置来改良方法。

### 5. 可降解涂层

如果DES存在可降解的聚合物载体，应仔细思考上述试验检验的环境，这些环境可能影响对试验结果的解读。因此，我们建议对可生物降解聚合物载体的降解特征（体外和体内）进行全面表征。应使用所获得的信息来设计上述评估的试验环境，以及评估其他非临床研究的合理时间轴（例如，支持性动物研究、洗脱特征）。

在涂层接近寿命周期且降解已削弱涂层的情况下，可降解涂层的耐久性变得重要。因此，我们建议在涂层寿命周期内，为微粒物质进行疲劳试验。应描述随着涂层降解所形成微粒物质的趋势或模式。在接近涂层寿命周期时，通过视觉/显微镜方法来观察涂层，对于鉴定降解模式以便于了解微粒物质的潜在增加情况是有益的（例如，一旦暴露一些接触面时，降解是否优先发生在表面或支架接触面？降解是否分布不均？）。

对于可降解/可吸收聚合物而言，货架寿命/稳定性表征非常重要。例如，暴露于潮湿环境可能启动降解过程，从而不仅降低货架寿命也在增加产品早期阶段洗脱的同时降低了涂层的有效寿命。

描述灭菌工艺对涂层的影响也非常重要，其原因是许多工艺（例如，辐照）降低了聚合物的分子量（其可能增加产品早期阶段的洗脱并降低涂层的有效寿命）。

## C. 生物相容性

应根据ISO 10993进行生物相容性试验。[[35]](#footnote-34)对于特定试验，应在输送系统之外，单独对支架进行评估。关于与生物相容性试验相关的其他注意事项，参见相关文件。

## D. 动物安全性研究

在进行GLP动物安全性研究之前，应进行试点DES动物研究以评估支架药物成分的全身暴露程度、局部血管和局部心肌暴露水平。可与FDA讨论本信息，并将告知进行单独研究或获得全身临床药理学数据的需求和程度。

在经合理验证的健康动物模型中进行DES非临床体内安全性研究旨在评估操作特征（输送和展开）、DES的生物学反应、药物作用、以及支架相关病理学。此外，这些研究用于识别应在开始人类临床试验前思考或可能影响临床研究设计的潜在临床相关的重大不良事件。这些研究设计还应评估在安全系数优于最高药物剂量和最大聚合物浓度的支架，以便在IDE临床研究中以及DES的所有合理预期临床应用进行评估。

动物研究应在非重叠和重叠结构中对支架部件组合（即，裸支架和支架+聚合物+药物）进行比较。申办方应明确识别非临床研究和拟定IDE研究中所用DES之间存在的任何差异（例如，支架设计差异、聚合物厚度、药量）。

如果观察到与最终DES产品相关的安全性问题，应进行支架+聚合物（不含药物）研究，以便于辅助识别药物或涂层是否更可能引起病理性改变。支架+聚合物样品应包含可生物降解和不可生物降解的聚合物载体和底漆层。

如果相信所观察到的病理学变化是次要物种特异性动脉反应，将已批准的DES视为额外对照治疗组。此外，申办方可考虑将已获批的DES作为对照治疗组以证明试验DES在维持新生内膜生长抑制方面存在优越性，能过使支架更快速的内皮化，降低纤维素沉积、改善血管活动性、降低炎症、并降低阳性重构/支架支柱异位。

目前认为证明产品的潜在安全性是非临床动物研究的主要目的。证明产品的潜在有效性（即，动脉内膜增生）也是重要的次要终点。但是，对于任何规定的药物-器械组合，在动物研究中观察到的潜在有效性应适用于平衡相同研究中观察到的任何潜在安全性问题。同样，有理由相信，如果多个DES获得临床应用批准，则在动物模型证明新DES的潜在有效性可假设其价值随时间逐渐增加。

参见相关文件以获得与良好动物饲养相关的一般建议。

### 1. 合理的验证模型

由于人体冠状动脉内支架的尺寸、解剖学分布和时间依赖性进展新生内膜生长的相似性，通常使用猪模型进行冠状动脉内器械测试。但是，由于动物和人类血管对支架植入的反应存在固有差异，动物试验主要集中于对安全性而不是长期持续的有效性进行评估。较小的动物模型（例如，家兔髂动脉）可为最佳剂量调查结果和DES作用机制提供有效数据。

目前，尚无动物模型能够（1）复制冠状动脉粥样硬化疾病的异质性且（2）容纳人类使用的插管和支架尺寸。由于试验可能较为复杂且缺少证明预测能力的研究，通常不要求使用动脉粥样硬化动物模型来测试这些产品的安全性和性能。但是，可能无法在动物体内获得晚期狭窄动脉粥样硬化病变，申办方可考虑对正常血管进行改良后植入DES（例如，内膜脂质/炎症细胞富集或纤维化病变）以便于在可能与人类使用相关的血管环境中测试器械性能。

### 2. 评估标准

除非存在特殊原因，否则，应在无损伤血管中植入支架。应根据目前的临床护理标准以及在临床研究中所使用的护理标准来提供抗血小板治疗。

机构建议应至少应采用一般动物研究指南、验尸和动脉组织病理学方法，包括下述方法。应比较每种支架的研究调查结果（即，裸支架、支架+聚合物+药物，以及所示的支架+聚合物）。我们推荐下述情况。

* 应进行完整的一般验尸（总体和详细的组织病理学）并对植入支架血管和心脏进行总体和影像学评估，包括评估血管壁和支架结构完整性（例如，支柱碎裂、聚合物碎片）、评估支架异位、以及由植入支架动脉所灌注器官中的多个解剖学节段。
* 我们推荐为植入支架动脉进行压力灌注固定和塑料植入。
* 对于长度≤30 mm的支架，我们建议至少为每个支架的3个节段进行评估（近端、中间和远端）以及超出支架每个末端5mm外的节段。
* 对于长度>30mm的支架，参见本指南第VI.F.7部分。
* 关于动脉组织病理学部分，建议提供描述性组织病理学报告（包括阐明调查结果的显微照片）和组织形态学分析以及数据解释。我们建议对DES的动脉生理学反应进行充分评估，并描述下述各点。

- 新生内膜的形态学特征和新生内膜覆盖支架支柱的程度

- 内皮化程度（应考虑使用扫描电子显微镜）

- 更换介质（例如，坏死、介质稀释或细胞结构丢失）和动脉外膜

- 纤维蛋白的位置和数量

- 营养不良性钙化的位置和严重程度

- 血管壁结构完整性丢失的证据

- 新生内膜、介质和动脉外模中的炎症反应和纤维化的表征

* 我们建议您明确评估并报告是否存在附壁血栓形成并评估被植入支架血管灌注器官所选区域中与支架相关栓塞材料是否可能引起血栓栓塞和意义。应报告支架支柱相对于动脉壁的异位情况。对于猪的冠状动脉模型，应特别注意是否存在肉芽肿。
* 我们建议由检验病例学家或临床医生来起草全部病理学和组织病理学报告，并作为最终GLP研究报告附件。
* 我们建议在最终病理学报告中纳入广泛选择具有代表性，且充分描述的初步照片、X光片（评估支架完整性、结构、以及支架重叠程度）、以及植入支架血管动脉横截面处的显微照片。我们鼓励提交用于描述组织病理学终点严重程度的组织病理学评分系统的典型显微照片。此外，应纳入全部动脉切片的微放大倍数、低倍放大和更高倍放大的显微照片，以作为最终病理学报告的附件。为便于审核，我们建议以电子形式提供全部整体照片、X光片和显微照片。
* 切片的形态计量学评估对于评估DES生物反应和安全性至关重要。这些测定至少应包括下述内容：新生内膜面积、每个支柱部位的新生内膜厚度、内侧面积、内部和外部薄片面积、腔体面积和狭窄面积百分数。应在每个支架节段进行测定（近端、中间和远端），并因该报告整个支架每个参数的平均测量值。这些数据可用于计算因新生内膜组织造成狭窄的支架百分数（支架狭窄百分数）。应确定每个支架的平均损伤评分。

应为无支架植入的相邻动脉截面（距离近端和远端5mm）进行全面组织学评估，包括对动脉损伤、新生内膜增厚、炎症和血栓沉积进行的评估。

建议为植入正确直径的支架（支架、动脉比值）进行定量冠状动脉造影（QCA），以避免因支架尺寸过大而造成过度血管损伤。建议在一系列动物研究中进行血管内超声（IVUS）评估，以证明术后和在对一系列动物进行随访中，支柱与动脉壁并置。

应积极调查植入DES后突然或意外死亡动物的原因。在这些情况下，应进行彻底尸检，包括评估全部植入支架的血管并明确死亡原因。也应记录任何临床问题（例如，发热、过敏、肾功能损害或肝功能损害的证据）。我们建议收集血栓、心肌梗死、动脉瘤和穿孔的完整数据并将其纳入到用于IDE申请的病理学报告中。

### 3. 研究持续时间

应在首次用于人类前，进行旨在评估DES最终临床版本的生物学反应和安全性的动物研究。建议至少进行1个月和6个月的研究；根据结果，选择3个月动物数据可能足够进行临床可行性试验。

鉴于大多数DES的作用机制，可能必须通过进行更长期的随访研究（例如，超过6个月）来评估（1）长期炎症反应、（2）内皮化延迟或不完全、（3）晚期支架血栓和再狭窄、以及（4）完成药物洗脱后以及在使用完全降解时间超过6个月的可生物降解聚合物时，由表面聚合物引起的长期生物学反应。

备注：由于动物模型和人体之间的损伤和愈合反应存在差异，除不同DES系统设计之间的固有差异外，不明确建议动物模型研究中用于评估迟发影响的长期随访时间点。

### 4. 生物学反应

我们建议可在至少包括1个月和6个月的正确时间点为裸金属支架、仅含聚合物支架（如果指示）和聚合物-药物支架组合的组织病理学调查结果进行三方比较。我们建议，在每个时间点，至少利用3-4只动物对每种支架类型中至少6-8个样品进行评估。为应对预期可能发生的早期动物死亡，我们建议额外招募动物。

a. 评估药物作用的组织病理学终点

研究终点应强调对植入支架的血管壁和植入支架血管节段近端和远端血管壁内中的局部药物作用（即，观察任何潜在边缘作用）。DES相关药物作用和病理学证据包括诸如附壁血栓形成、纤维蛋白沉积、炎症（相关支柱；新生内膜、介质、动脉外膜）、肉芽肿、新生内膜平滑肌密度、内侧坏死和变薄、营养不良性钙化、血管内皮化、血管壁出血、以及血管生成等因素。我们建议利用评分系统来记录支架节段区域所报告的发生率和严重程度（即，近端、中间、远端）。

b. 下游和边缘药物作用

评估药物是否在支架组织下游引起病理学影响是重要的。使用旨在进行临床应用的最高药物剂量，应对由植入支架动脉灌注的心肌的多个解剖学截面充分进行总体和组织病理学评估，以便于识别与支架相关的心肌病理学（例如，梗塞、血栓栓塞物质、心肌坏死和纤维化）。

此外，应评估直接位于植入支架血管近端和远端（指边缘作用）的药物作用。应使用与上述相似的组织病理学和形态计量学终点（VI.C.2和4a），将调查结果与血管支架节段进行比较。

如果单独对较长支架进行评估（参考第VI.F.7部分），将对标准长度支架和较长支架进行本评估。

### 5. 药物剂量安全系数

利用比将进行临床试验或将进行市售支架的药物和聚合物剂量更高的支架进行研究的目的是确立超出旨在进行临床应用剂量的安全系数。这些研究可显示在更高剂量下是否观察到不良反应以及观察到效果的剂量。应使用下述药物剂型特征来描述DES。

* 剂量密度
* 总装载剂量
* 涂层厚度
* 向组织输送的药量
* 支架上的残留药量
* 释放速度

在旨在确立安全系数的动物研究中，应设计剂量密度、装载的药物或聚合物量以及支架数量以证明安全系数超出预期临床试验剂量。此外，应在局部组织药物浓度、血管生物学反应和局部毒性方面分析药物释放特征。由于释放速度与局部血管毒性直接相关，因此，释放速度很重要。应进行额外动物研究，以评估含有更高药物和聚合物剂量的支架的安全性（即，超出成品预期药物剂量密度边缘3-10倍），从而评价DES是否存在与药物剂量密度相关的、合理局部、区域和（可能的）全身安全系数。如果在支架上加载更高浓度的药物存在技术难度或会显著改变可降解载体的降解特性，机构建议评估支架的重叠区域以便于为安全系数提供理论支持。对过剂量支架的评估应包括更长、更大直径的支架，并且，如果通常使用多个支架，则允许在人类研究中使用最大数量的最长支架的组合药物密度。

### 6. 重叠支架

由于在当前的临床实践中通常植入重叠支架，因此应通过动物研究来评估重叠DES的安全性并作为IDE提交的一部分提供。应在每种支架类型中至少选择6个支架，在1个月和6个月（可选择3个月）对至少重叠4mm的支架进行评估。应获得重叠和非重叠区域的组织病理学切片。应报告组织病理学和形态计量学终点，并通过支架节段进行比较（即，近端、重叠部分、远端支架）。

由于可能使用多个重叠支架，FDA建议提供重叠支架的动物试验以作为PMA提交的一部分，无论测试是否包括在临床研究中，用于提供初期安全性的保证。

### 7. 较长支架

如果较长DES（即，>30mm）预上市，应为最长支架型号完成单独评估。血管造影术和组织病理学评估对于表征支架全长的生物学和药物反应尤为重要。应以约10mm为间隔，切割组织病理学切片，同时，在超出支架每端的近端和远端5mm的位置，截取一段。机构通常不会要求与较长支架对照进行比较。可将较长支架结果与标准长度对照支架和DES结果进行比较。

## E. 临床药理学和药物释放动力学

本部分为在评估DES临床药代动力学和评价DES药物的体内和体外释放特征中所考虑的原理提供了建议。

### 1. 临床药理学信息

a. 评估DES的全身药代动力学

DES的药代动力学（PK）评估可在植入DES的患者一项试验中完成。申办方应提供描述PK研究的详细方案。在动物研究中生成的体内药物释放动力学信息可用于设计人类PK研究（即，适当的PK取样时间、PK研究持续时间）。

为获得最大可能暴露药物情况下的PK信息，建议在一项试验中进行PK评估，包括植入多个和重叠支架的患者。药物测量值或参数应包括血浆浓度-时间曲线下面积（AUC）、血浆峰浓度（Cmax）、血浆浓度到达峰值时间（Tmax）、清除半衰期（T1/2）和总清除率（Clt）。如果存在与药物治疗或毒性效果相关的主要代谢产物，也应进行测定。

b. 人群-PK

也可使用人群PK-稀疏采样方法从临床试验中招募的患者中采集DES的临床PK数据。参见关于行业人群药代动力学的CDER指南。

c. 生物分析方法

应在PK研究中采集样品，并使用适当的验证方法评估药量。可在CDER行业指南-生物分析方法验证中查找与方法验证相关的其他信息。

### 2. 药物释放动力学信息

a. 体内药物释放评估

使用动物研究中产生的体内药物释放信息可能有助于（1）在作为临床项目（即，适当的PK取样时间、PK研究时间）的一部分进行的人群PK评估的设计，（2）开发模拟体内药物释放的体外释放方法学，并（3）开发体内-体外相关性（IVIVC）。

药物的体内释放可分为两类。首先，当获得完整药物稀释特性后，可通过取出的支架上的剩余药量来直接测定释放情况。也可使用血液和/或组织浓度数据来测定释放情况。使用第一种方法形成的体内释放特性代表了从支架向周围组织和全身血液循环中释放的药物，而使用第二种方法形成的体内释放特性代表了从支架和周围组织向全身血液循环中释放的药物。

* 药物组织水平和全身分布

应在正确的动物模型中，对用于IDE临床研究以及在为获得上市许可而进行的PMA申请（如果有修改）中提交的DES的体内局部和全身药物动力学进行全面表征。应在涵盖完整的药物稀释特性（植入后，直到从支架中完全洗脱药物时）的特定时间段内对支架的药物释放情况进行评估。应在支架近端和远端的血液中、动脉组织和心肌中，以及诸如肝脏、肺脏和肾脏等远部组织中评估药物浓度。在支架周围组织中，应对药物进行评估，直到不再有可检出药物水平。

评估应包括沿支架全长的药物浓度是否一致或药物浓度是否优先在支架各端分布。评估应将支架中药物的终端清除率t1/2与静脉给药后的真实清除率t1/2进行比较。如果从支架中的药物释放速度慢于清除过程（反转现象），限速步骤是支架中的药物释放。

b. 体外药物释放动力学评估

体外释放试验是用于获得与产品质量和潜在临床表现相关数据的强大而有用工具。机构认为开发可接受且显著的体外洗脱方法学和标准对于临床试验DES产品的充分表征以及验证商业制造产品的一致性至关重要。由于该试验存在多项重要目的，包括用于DES表征、批释放和稳定性试验，应尽可能在开发早期以及在提交PMA申请之前，开发和验证用于检测DES中药物释放的体外洗脱方法。

应根据药物释放机制在合理条件下评估体外药物释放/洗脱动力学并模拟支架展开的流体动力学注意事项。体外药物释放动力学表征应为药物释放的时间过程和支架上的药物残留提供有价值的见解。药物的相对溶解度也决定了相对动力学，因此，更具亲脂性的药物具有更长的洗脱时间。我们建议使用通过所选方法生成的体外释放特征来模拟DES药物的体内洗脱行为。如果无法实现（例如，体外释放存在局限性），应优化使用体外方法检测在临床试验中所确立范围以外的制造批次。

应在IDE中向机构提交用于将本方法视为最适方法的最佳体外洗脱方法学和开发参数（即，设备/装置、体外释放介质、搅拌/速度、温度、pH、含量测定）的详细说明。同样，应提交显示所选方法能够检测出已对药物释放造成影响的制造变更（通过有意义检测）的方法验证信息。验证研究对于识别开发、确立相关制造控制和开发针对成品检测的相关稳定性指示检验方法过程中识别关键剂型和制造变量是重要的。同样，基于药物释放机制的体外试验方法是用于保证制造批次性能不发生变化的有价值工具。

应完成洗脱曲线，并且洗脱曲线应覆盖标示量中药物释放量的80%或所达到的稳定水平。我们建议为每个试验变量至少使用6个样品。应将洗脱数据（个体、平均值、曲线）报告为逐渐洗脱药物的累积百分数（百分数基于产品标签声明）。

同批内的支架之间和各制造批次之间的体外药物释放动力学应具有可重复性，并且该动力学应预示稳定性。所选方法的显著性和灵敏度，以排除具有低于可接受的临床表现的批次。

在设定药物释放/洗脱验收标准时，应考虑下述几点：

* 体外洗脱标准应包括至少洗脱80%药物的时间线或药物洗脱达到平台期的时间线（如果未完成洗脱）。
* 应提供临床试验和稳定性试验以及预上市批次中所用批次的数据。
* 应选择确立至少3个覆盖完整洗脱曲线数据的初期、中期和末期的取样时间。验收标准范围应基于在这些时间点生成的整个洗脱数据。
* 应设定保证批次间性能一致性的验收标准。
* 所选标准应不允许对任何洗脱曲线超出临床检验洗脱曲线的批次进行放行。

申请人应注意体外洗脱试验的一致性（即，标准和验收标准）是稳定性项目和DES货架寿命确立过程中的关键治疗控制（QC）工具，并且是一项针对DES批放行的QC试验。

c. 体外-体内相关性

体外-体内相关性（IVIVC）的最终目的是在DES产品的体外行为和相同产品的体内性能之间确立关联性，其允许使用体外释放数据替代体内性能行为。因此，主要开发和评价IVIVC的主要目的是批准将体外释放试验作为体内生物利用度的替代标志。确立IVIVC的另一项主要目的是最小化用于批准制造工艺的放大和上市后变更的人类研究数量（例如，不改变释放机制的变更）。我们建议在确立IVIVC时考虑下述因素：

* 支架中的药物释放机制
* 影响释放动力学的剂型和制造工艺因素
* 体外方法条件（例如，流体动力学、培养基组分）
* 体外支架展开因素

为获得体内-体外相关性，应收集两组数据。第一组数据包含体外数据（通常从洗脱试验中获得的药物释放数据）并最常以药物释放-时间百分数表示。第二组数据包括体内数据。对于DES，可通过确定血液-药物浓度数据并通过测定从回收支架上释放的残留药量测量值来评估药物的体内释放情况。尽管可利使用其中一种或两种方法的数据来开发IVIVC，对于DES，全身药物浓度可能极低或低于定量限。因此，通过构建IVIVC模型来使用源于取出支架的体内释放数据更可行。结合两者的模型（即，药物释放机制和全身药物浓度）可为开发基于生理学的PK模型提供平均值，以便于预测药物处置并确立基于相关机制的IVIVC。

一旦可获得体外和体内数据集，应开发描述体外和体内数据集之间关系的数学模型。用于确定体外释放动力学和体内组织摄取之间相关性的一种机制是绘制体外药物释放量-相同时间点的体内释放量曲线，以观察是否存在点对点关系（A级相关性）。在尝试开发这种关系时，确定体内数据集。一旦生成该信息，其确立了DES产品的相关性能。另一方面，通过变更释放试验条件来改良体外释放曲线，以获得药物体外释放与药物体内释放百分数之间的一致关系。

可在CDER行业指南-体内/体外相关性中查找关于开发和验证IVIVC的其他信息。

# VII. 成品制造、灭菌、包装完好性和货架寿命

## A. 制造-质量体系（QS）法规和现行生产质量管理规范（CGMP）法规

PMA必须包含方法、设施和充分详细控制的完整描述，以便于FDA能够了解并评估用于制造最终DES的质量控制（参见21 CFR 814.50）。尽管在第V.B.部分-化学、制造和控制中解决了最终DES制造的特殊方面，在申请PMA时，必须提供制造方法、设施和控制的完整说明（参见21 U.S.C.515(c)(1)(C)）。

药物-器械组合产品必须符合现行生产质量管理规范针对组合产品的药物和器械成分部件的要求（例如，针对药物的21 CFR 210/211和针对器械的21 CFR 820）。在讨论机构目前如何考虑为组合产品应用这些制造要求时，您可能打算引用机构在2004年9月发布的行业指南草案-组合产品的现行生产质量管理规范。[[36]](#footnote-35)草案指南描述了组合产品的质量管理框架，即只要制造商目前的生产质量管理规范操作系统包含与其组合产品其他部分相关的关键明确规定，如果合理实施，将使制造商灵活选择将CGMP法规（21 CFR 210/211）或质量体系法规（21 CFR820）作为其伞形质量操作系统。[[37]](#footnote-36)使用该方法，如果选择将质量体系（QS）法规（21 CFR820）作为DES产品制造操作系统的伞形法规集，则将根据包含药物CGMP法规（21 CFR 211）的关键、特定条款的QS法规（参见21 CFR 814.20（4））[[38]](#footnote-37)为DES产品提供完整制造和质量控制信息。同样，如果选择CGMP法规作为伞形制造操作系统，则应根据包含器械QS法规（21CFR 820）的关键、特定条款的CGMP法规（21 CFR第210部分和第211部分）为DES产品提供完整制造和质量控制信息。

## B. 灭菌

PMA申请应识别灭菌方法并纳入灭菌方法验证和所获得的无菌保证水平（SAL）。总之，除非为无法达到该水平以及为何不会对患者构成风险提供实质科学理由，否则，无菌器械应符合SAL=10-6。应根据公认标准或等同方法进行灭菌验证。[[39]](#footnote-38)39

## C. 包装完好性

应进行包装完好性检测以证明包装能够维持其中产品的无菌性。包装完好性试验通常由整个包装物理完整性和密封完整性试验组成。可在ISO 11607中查找用于包装完好性试验的一些方法。

此外，应进行正确试验以评估包装在从制造商处装运并向最终用户的运输过程中承受受力的能力。诸如在ISO 2248和ISO 8318[[40]](#footnote-39)中描述的试验方法可能是合理的。

## D. 货架寿命试验

除推荐用于证明上述讨论的DES稳定性的试验外（参见第V.B.9部分），也应通过试验以证明支架和输送系统的功能性（即，机械性能）、涂层完整性、以及包装完好性不会在申请的货架寿命内逐渐降解。应对按旨在市售方式进行制造和包装的灭菌成品DES进行试验。由于存在聚合物和药物成分，加速老化不适用于上述第V.B.9部分中所述的稳定性试验；但是，可使用加速老化样本进行试验，以确定支架和输送系统的持续功能性。对于如涂层完整性等特定试验，加速老化条件可能对DES造成明显不利影响，因此，应考虑进行实时老化。

# VIII. 药物支架组合的临床评估

## A. 一般思考

在申办方证明有理由相信受试者的预期优势超过其风险并获得重要信息之前，不应为新DES开展临床试验。根据可使用信息量，可推荐进行可行性研究以便于收集人类受试者的初始数据。如果可通过在美国境外（OUS）进行的研究来获得可行性（有时指“人类首次”）数据，在美国进行的可行性研究中无需额外采集数据。但是，这些OUS可行性研究的质量、适用性和持续时间对于评估这些数据是否可直接或间接用于旨在在美国进行临床应用是重要的。应在IDE的预调查报告部分中报告这些信息。相关文件包含对一页总结（便于审核）的示例。

FDA鼓励研究申办方使用预提交程序[[41]](#footnote-40)来获得关于DES拟定临床方案的非正式反馈，包括可靠性或关键研究。此外，尽管FDA通常不为在美国境外进行的器械临床研究作出规定，我们愿意为旨在支持IDE或PMA申请的OUS研究的临床方案提供非正式反馈。

FDA相信冠状动脉DES的临床方案应包括下述元素：

* 预期用途的清楚声明
* 旨在开发需要支持预期用途的数据的临床开发方案
* 研究假设
* 安全性和有效性的主要和次要研究终点
* 研究成功标准（即，对于将声明成功的研究，必须符合哪种假设）
* 主要和次要假设的I类错误（α）的分配（如果适用）
* 安全性评估方案（可对所有不良事件进行识别和分析）
* 基于意向治疗人群和可评估人群的安全性和有效性评估方案
* 包含入选/排除标准的研究方案
* 病理报告表
* 统计学分析方案
* 风险/收益分析
* 知情同意书[[42]](#footnote-41)
* 数据和安全性监督委员会（DSMB）批准权
* 上市前和上市后数据开发的平衡
* 正确代表之前收集的任何研究数据的标签

下述对上述元素进行了更详细讨论。

## B. 预期用途

制造商应尽可能清楚和精确识别DES的预期用途。明确适应症应纳入下述内容：

* 病变类型（例如，重新、支架内再狭窄）
* 目标人群（例如，稳定型心绞痛、急性冠脉综合征（ST段抬高心肌梗死、非ST段抬高心肌梗死）、不稳定型心绞痛）
* 使用条件
* DES应用的解剖部位（自体冠状动脉、隐静脉或动脉移植、左冠状动脉主干、心门、慢性完全闭塞、分叉点）以及病变长度和血管直径范围
* 预期结局

预期用途定义了临床试验的目的，即通常用于证明在明确使用条件下的目标人群确定临床收益的产品安全性（即，相关发病率和死亡率）和有效性（即，相关患者收益）。[[43]](#footnote-42)

## C. DES试验的目的

在前两个冠状动脉DES获得批准后，所采集的数据表明，与植入1年的裸金属支架相比，与DES相关的支架血栓发生率略小但显著增加。FDA在2006年12月7日和8日召开了顾问小组会议，以便充分表征DES血栓的风险、发生时间和发生率。小组专家、DES制造商和临床研究者对3个主题进行了讨论：（1）根据标签适应症使用DES时所造成的支架血栓形成和相关临床后遗症的发生率（死亡和MI）；（2）当在更广泛、复杂的患者病变群中使用DES时所造成的支架血栓形成和相关临床后遗症（死亡和MI）的发生率；以及（3）植入DES的患者的双抗血小板疗法的最佳持续时间。可在FDA网站上获得关于会议的更详细信息和所获得的结论。[[44]](#footnote-43)

在小组会议结束时，FDA建议全部DES临床项目解决下述问题，作为证明安全性和有效性的合理保证而提供的信息的一部分：

1. 应确定与安全性和有效性相关的关键临床终点的比例（如死亡、心肌梗死）以及血管再生的需求。

2. 应确定死亡和心肌梗死（MI）的比例。除获得这些关键安全性终点外，也需要通过获得死亡和MI比例的充分精确度来了解支架血栓形成对DES整体安全性和有效性曲线的影响。

3. 应解决逐渐发生支架血栓形成的比例。例如，应确定到1年时和1年后的支架血栓形成发生率，包括发生率是否增加、降低或逐渐达到平台期。应为按标签适应症植入DES的患者和更广泛使用产品的患者进行分析。

4. 应解决辅助抗血小板疗法（APT）的下述方面。

* 描述患者依从推荐抗血小板疗法的特征
* 确定双APT延长超过推荐持续时间的频率
* 描述APT干预的频率和持续时间
* 识别在干预过程中是否使用任何桥接策略
* 收集因需要继续进行APT而延迟的任何和所有侵入性或外科手术程序
* 定义与APT相关的明显出血并发症的发生率

抗血小板疗法的临床耐药性（阿司匹林耐药、氯吡格雷耐药或两者耐药）可能成为支架血栓形成的重要风险因素。抗血小板疗法的反应耐受性评估未来可能成为一项推荐试验。FDA对于旨在解决这些关键问题的不同方法和试验设计持开放态度。在下述部分中讨论建议的方法。

## D. 研究设计

尽管对于某些超出最初批准的其他适应症（例如，额外支架直径、长度或某些病变类型），其他试验设计也适用，但是，随机对照试验（RCTs）仍是新DES最适用的试验设计。可使用优势和非劣效性RCT来支持DES的安全性和有效性。

### 1. 优势研究

对于DES，RCT研究能够将作为研究器械的DES与作为对照组的裸金属支架进行比较。但是，优势设计的对照选择不限于裸金属支架。申办方可选择评估研究DES相对于活性DES对照（即，经FDA批准的DES）的优势。临床共同体和FDA应就将具有临床意义的边界方面达成一致，以显示研究DES优于预选对照。在裸金属对照试验中，这也可能有助于纳入另一件DES作为第三组；这能保证与其他DES之间的可比性。

### 2. 非劣效性研究

已在因后勤或伦理原因无法获得安慰剂或对照（之前护理标准）的临床试验环境中逐渐采用研究设计的非劣效性或等同性方法。在本设计中，将患者随机分到研究DES组或上述的有效DES对照组中，但是，研究假设无劣效性而不是存在优势。

非劣效性临床试验通常指旨在通过显示研究器械与已获批准的器械或标准护理（有效对照）同样有效或几乎一样有效来推测研究器械是有效的研究。事实上，该研究通过超出预先设定的非劣性界值delta实际证明了研究器械不次于对照。所用的界值delta是使用研究器械最可能引起的治疗反应降低值（即，仍能认为新器械充分有效的最大限度治疗差异）。在可选择非劣效性界值前，与之前标准护理（BSM，针对DES）相比，应根据临床对照试验的安全性和有效性历史证据来确立有效对照器械的治疗作用量。随后，可根据与应在新比较中维持的初始作用量比例相关的临床判断来选择新试验的非劣效性界值。同样，考虑是否有理由相信之前的安全性和有效性示例仍适用于当前研究（恒定假设）是重要的。当正在设计临床研究时，我们建议申办方与FDA讨论如何选择合理的非劣效性界值。

为调查研究器械是否不次于对照，合理的零假设是对照至少在非劣性界值处优于研究器械。对立假设是在非劣性界值处，研究器械不次于对照。这两个假设是FDA如何审核非劣效性试验的基础。

当无法进行安慰剂对照试验时，尽管非劣效性试验设计是一种策略，应在采取该方法前，思考非劣效性研究设计的一些局限性。当非劣效性研究将无法与BMS直接比较的DES作为对照时，研究DES和BMS之间的安全性和有效性真实差异可能向下漂移。在进行一系列非劣效性研究后，这种所谓的结果漂移可能引起的情况是发现研究DES可能不次于最新的非劣效性DES，但是，不再优于BMS（如果直接进行比较）。

Delta定量应具有临床相关性并从统计学角度具有可行性，并应通过申办方和机构之间进行充分讨论及达成一致后建立。所需数量够小，因此，从临床角度，只要对照相对于研究器械的优势小于delta，仍可认为器械不次于对照。此外，在直接与之前护理标准进行比较时（在该情况下为裸金属支架），delta不应过大，新治疗能够不次于有效对照，但是不再优于裸金属支架（所谓的结果漂移[[45]](#footnote-44)）。为调查研究器械是否不次于对照，合理的零假设是至少通过delta判定对照优于研究器械，而备择假设是通过delta判定研究器械不次于对照。这两个假设是FDA如何审核非劣效性试验的基础。

当无法进行安慰剂对照试验时，尽管非劣效性试验设计是一种策略，应在采取该方法前，思考非劣效性研究设计的一些局限性。例如，理想情况下，在基于先验数据和性能期望值的同时，应通过就delta的具有临床意义的定义方面与临床共同体和FDA达成一致，从而决定如何选择合理的delta数值。此外，试验设计和分析方案应考虑结局漂移的可能性。

### 3. DES试验终点

根据有效性定义（21 CFR 860.7），为有效性提供有效科学证据的最直接方法是选择合理的临床结果并设计用于评估具有统计学显著意义和临床意义治疗效果的研究。

FDA建议在方案中对收益结果（死亡、MI、靶病变血运重建（TLR）、靶血管血运重建（TVR）、支架血栓形成）进行定义。尽管正使用临床证明拟定备选定义，Cutlip等已提供了一组潜在定义。[[46]](#footnote-45)

a. 主要终点-临床终点

传统冠状动脉器械研究终点具有一个典型的联合终点（例如，靶血管失败（TVF），其是进行指标支架术后发生的死亡、非致死性心肌梗塞（MI）和靶血管血运重建（TVR）等联合事件）。上述引用的Cutlip等的文章推荐使用以患者为中心联合终点（包括全部死亡、MI和TVR）以及以器械为中心的联合终点（包括心脏死亡、目标血管MI和TLR）。我们建议使用以器械为中心的联合终点作为主要临床终点。其他终点可能适用于特定研究；应为所选终点提供临床证明。

由于联合终点具有不同的权重，尽管这些终点可能不是理想的主要终点，但是，能够使用这种复合材料进行合理样本量的试验。例如，一项旨在评估死亡率的试验可能需要招募数以万计的患者，以便于使假设检验具备充分的权重。尽管试验权重将不足以评估个体成分，FDA在为我们评估新DES的风险-优势特征时，将仔细思考联合终点中每个成分的结果。

DES的初步批准基于植入后9个月的主要终点评估。FDA通常相信12个月的主要终点在提交上市申请时获得了大多数患者的2年数据对于评估诸如支架血栓形成（和相关死亡及MIs）等重大不良事件在植入9个月后发生的概率是至关重要的。用于支持PMA申请批准的全部试验中的患者在招募时应统一进行5年随访。

b. 主要终点-非临床成像终点

针对再狭窄（如狭窄直径百分数和晚期管腔丢失）所进行的成像测定可能是强大的有效性终点。这些结果措施在提供用于比较支架性能的明确参数（如动脉内膜增生抑制）方面存在优势。并且，即使对于未进展为重大临床不良事件的患者，他们也能提供额外有效性数据，并随后可能在各次治疗之间提高结果措施的敏感性。通常将成像终点作为连续变量进行测定，并且，当样本量明显小于临床终点所需的典型样本量时，将存在显著优势。但是，将这些潜在成像措施作为主要终点时，不排除通过评估临床终点，如死亡、MI和/或TLR（无论是个体或作为复合材料）来证明安全性的必要性。

FDA相信将成像终点作为关键DES试验中的唯一主要效果终点目前仅适用于特定的第二代DES，如已获批DES的迭代改良和/或针对特殊患者群或针对特定血管或病变类型的适应症扩展。对于新型DES，用于支持法规批准所进行的临床研究因更包括至少一项具有充分样本量且将主要终点作为临床终点的研究，该研究应具备适当权重，以便于从统计学角度证明优于或不次于适当的对照。参见第VIII.D部分以获得新一代DES的详细讨论信息。

应注意的是，方案规定的血管造影术对临床血管重建率存在显而易见的影响。鉴于此，我们建议在独立于关键试验的研究中采集血管造影术和IVUS数据，或如果在关键试验中进行血管造影术，应安排在12个月临床随访时进行方案规定的血管造影术。

c. 主要终点-多个终点的使用

替代策略是使用适当的复合或共主要临床和成像终点作为结果的措施。例如，开发共主要终点是一种潜在方法。如果为试验拟定共主要终点，临床终点的非劣性界值选择与作为独立终点的非劣性界值选择相比，可能不太保守，表明正对源于其他参数（如血管造影照）的其他信息进行评估。使用共主要终点时，FDA建议仔细考虑终点和保留I类错误之间相关性所作出的充分调整情况。将使用共主要终点获得的研究成功标准明确定义为同时符合两个标准。当计划使用多个终点时，应与机构讨论针对优势和选择非劣效性界值的合理定义。

d. 次要终点

与为有效性选择的主要终点不同的是，我们建议通过收集其他血管成像信息来评估动脉壁的愈合和重建，包括支架并置、动脉瘤形成、边缘作用和内膜扩增定量等（特别是在植入DES的近端和远端边缘处）。定量冠状动脉血管造影术（QCA）分析应报告支架、病变和分析节段参数以评估药物引起的任何边缘作用的重要性。血管造影术分析也应包括支架故障的审核和分析；使用诸如Rocha-Singh等[[47]](#footnote-46)描述的分级系统可能有助于报告所观察到故障的发生率和类型。也应报告所观察到的侧支闭塞。

大多数情况下，将不会描述和探讨未引起其他声明的次要终点。如果期望针对次要终点而对治疗组进行正式比较，应开发正式的无效假设和对立假设，并在方案中预先作出规定。如果未在方案中纳入预先规定的假设，这些比较的p值将不适用，并且不应体现在标签中。如果计划为次要终点进行超出描述性统计以外的分析时，应采取合理步骤针对多次比较进行调整并保留I类错误。在公布本指南之前开始研究的申办方应与FDA讨论在标签中提出这些分析的合理方法。

### 4. 将未研究药物纳入DES的注意事项

当DES纳入了未研究药物时，应收集暴露于新DES的足量患者数据以便于PMA提交。患者量应足够多，以便能够精确检测出可能与未研究药物相关的低频率不良事件（即，这些发生率不超过1%的不良事件）。可为该人群进行单项研究或多项研究（随机化研究和单组注册研究）。

同样，应获得并在PMA中提供超出在支架试验中明确采集的额外安全性数据，以允许对潜在药物相关不良事件进行分析。通常，待收集的特定安全性数据通常是特定纳入支架上的药物；但是，下述是明确要求信息的示例：

* 手术前后以及恰当的随访期内的肝酶数值
* 超敏反应（应预先规定定义），包括症状、体征和相关实验室数值、治疗和临床过程
* 使用白细胞计数来证明白血球减少症的发生率
* EKG参数
* EKG改变，特别是QT区间
* 合并用药

在开始临床试验前，鼓励这些DES的申办方与FDA会面，以保证病例报告表能够采集恰当的心脏和非心脏安全性信息。

### 5. DES临床研究中的盲法问题

在随机对照试验中，研究盲法或掩蔽的使用进一步加强了患者随机分配的完整性和治疗效果的评估。由于DES和裸金属支架的外观相似，在一项使用DES及其相应裸金属支架的优势PCT研究中，采用三盲（即，患者、医师和监控委员会全部不知情）研究设计在理论上是可行的。但是，对于某些医疗器械，鉴于产品的物理特征和/或作用机制（例如，DES与冠状动脉旁路移植术（CABG）），设计双盲（即，患者和医师对治疗分配不知情）或三盲RCT可能不切实际，并且理论上不可行。对于正使用不同平台对DES进行评估的非劣效性研究设计，DES可能存在不同物理特征（例如，外观存在影像学和/或可视差异），逻辑上，难以在这些研究中使用盲法。其原因是进行基线手术时，支架操作/植入中所涉及的个体将清楚治疗分组。

尽管如此，由于了解治疗分配可能引起相当程度的研究者和/或患者偏倚，可能混淆研究结果并降低研究的科学有效性，研究设计应尽可能包含盲法，保持患者（单盲）、随访研究者和研究人员不知情，以最小化发生偏倚和混淆的概率。此外，尽可能提高研究参数的客观性并纳入特殊分析方法以评估偏倚对研究结果的潜在影响是最大化研究设计科学有效性的潜在方法。

### 6. 药物-洗脱支架试验的独立监督

在DES中使用的许多新技术可能之前从未在相同组合或人类的相同解剖学位置中使用过。这一事实为研究DES试验中参与者的安全性提出了新的问题。由于大多数在开发的DES旨在作为永久性植入物，并且，通常不可能以安全和可靠的方法取出展开的支架，必须在执行DES的过程中持续保持高度警戒。处于这种考虑，FDA强烈建议在DES研究中由数据监测委员会（DMC，也称为数据安全监察委员会或DSMB）来持续追踪并评估不良事件，包括实时支架血栓形成（即，随着研究招募的开展）[[48]](#footnote-47)。由申办方负责保证适当监督研究（21 CFR 812.40），并必须选择经培训且具有经验的合格监督者来监督研究（21 CFR812.43(d)）。研究开始前，DMC/DSMB许可应必须充分的监控方案（例如，预先确定的会议数量、报告时间选择、适当的停止规则、与FDA之间的适当沟通）以充分保证不会为患者构成不合理风险。对于使用相同研究DES进行多项试验的申办方，FDA建议由申办方负责监督研究，为两项研究使用相同DMC/DSMB或具有针对每项考虑进行的研究与DMC沟通的上一级DMC/DSMB。如果不可行，则申办方应保证每项研究的DMC/DSMB进行频繁沟通并定期交换安全信息，以及保证委员会的全部成员了解研究DES的全球安全性数据。

FDA强烈建议，通过独立的核心实验室分析中心对血栓照影、IVUS和ECG等试验的数据进行解释以及由临床事件委员会（CEC临床审判委员会）进行临床事件的盲法裁决，应独立于核心实验室分析中心，以避免潜在的偏倚。

## E. 统计学分析方案

拟定方案应包含具有前瞻性定义方法的全面统计学分析方案：

* 研究假设
* 样本量计算
* 盲法
* 拟定研究中心数量
* 研究成功标准
* 有效性患者人群（例如，意向治疗、可评估的）
* 数据合并
* 协方差调整
* 分层
* 方案偏差
* 用于操作漏失和解决丢失数据的方法
* 分析方案和统计学方法
* 数据审计

### 1. 分析队列

意向治疗人群，其定义为在RCT设计中随机分配至治疗组的所有患者，通常是优势研究的优先选择人群。意向治疗人群分析允许为全部招募到本研究中的患者进行评估，即使一些患者可能未完成研究（例如，因任何原因而失访、放弃治疗或由研究者终止治疗的患者）。在RCT设计中，意向性治疗原则指基于随机分配到治疗组中的所有患者的结果比较的任何治疗比较。在该方案中，申办方应以前瞻性方式规定将为无法完成研究的患者做出解释的分析方案。申办方也应根据方案对依据方案的患者群（即，进入研究并根据方案完成研究的患者）和实际治疗人群（认识到这些分析可能造成偏差）。

根据意向性治疗、符合方案和实际治疗患者对结果进行比较，可对结果稳健性进行评估。申办方和FDA有望在分析详细信息方面达成一致。

### 2. DES研究可合并性的注意事项

应在多个研究中心进行关于DES的关键研究。此外，为相同DES进行多项临床研究可能存在优势。合并源于不用研究的优势包括能够评估并研究人群更广泛人群的DES性能，并能够增加研究结果的普遍性（由于从更广泛地域中纳入了更大人群）。此外，在不同的研究地点和研究之间展示DES性能具有可比性可能使产品安全性和有效性获得更加强有力的结论。但是，在计划多个研究中心或美国境外（OUS）中心进行临床研究时，应在前瞻性分析方案中纳入可合并性分析数据。

当FDA考虑将国外数据作为U.S.产品批准的支持性证据时，评估用于支持产品安全性和有效性的OUS研究适用性的关键注意事项是评估OUS研究对患者人群和美国医疗实践的普遍适用性。例如，FDA考虑的因素包括：

* 患者人口统计学和临床特征
* 医疗实践的地理学差异
* 研究方案中的差异

这些因素可能影响DES在安全性和有效性方面的性能。可在独立相关文件中查找考虑结果和外推研究结果与美国研究进行合并的可能性时应解决关键因素的示例。[[49]](#footnote-48)

无论仅在美国或在美国和美国境外进行研究，统计学分析应检验贯穿中心和地理区域的人口统计学和程序协变量的同质性。推荐为治疗和地区之间的相互作用进行评估。并且，在调整协变量差异后，使用多变量回归模型和倾向评分方法学来检验结局相似性。此外，应通过进行敏感度分析来确认任何使用合并数据的统计学模型的稳健性。

在预提交过程中，FDA愿意以非正式方式对OUS研究方案进行评论。一些评论可能提高使用这些数据支持PMA申请的概率。

## F. 辅助药物治疗方案

目前尚不清楚为DES患者实施抗血小板治疗和糖蛋白IIb/IIIa抑制剂以及直接凝血酶抑制体治疗的最佳持续时间，最佳持续时间可能会显著影响临床结果。因此，为了最小化研究结果时存在混杂变量的解释，应使用统一的术中和术后合并用药方案。在植入DES后，与裸金属支架相比，由于DES中的内皮化过程延迟和后续关于抗血小板疗法早期中止引起支架血栓形成的注意事项，应仔细考虑抗血小板治疗的最佳剂量和持续时间。

2006年12月召开了关于DES血栓形成的循环系统器械顾问小组会议，小组建议在两件获批的DES标签中纳入AHA/ACC/SCAI实践指南的参考文献。FDA同意该建议，并在两份获批的DES使用说明中纳入了该信息。鉴于此，对于使用CYPHER支架或TAXUS支架作为对照DES的试验，我们目前建议处方抗血小板疗法遵循AHA/ACC/SCAI指南[[50]](#footnote-49)；即应给予患者阿司匹林和至少3个月（CYPHER）或6个月（TAXUS）的氯吡格雷，在出血风险较低的患者，可将治疗延长至12个月。尽管渴望进行治疗并使用双抗血小板疗法，一些情况将导致患者使用不同的治疗方案，并且FDA尤其对治疗持续时间的差异如何影响患者结果感兴趣。因此，应仔细监测患者，并应通过设计病例报告表来明确收集处方抗血小板疗法的依从性信息和试验过程中的显著出血并发症。

最成品标签应包括处方抗血小板疗法和患者与在临床试验中经历疗法的依从性，并且，应明确规定提前终止抗血小板药物治疗的风险。

## G. 临床研究随访

尽管DES的非临床和临床试验为这些产品在所选患者人群（比如在临床试验环境中发现的典型人群）中的短期安全性和有效性提供了非常宝贵的信息，仅当产品上市后，其目标定位在更大量且更多元化的人群时，可获得更多关于DES性能和安全性特性的信息。

为获得法规批准，应在植入DES后约12个月内收集关于DES研究的当前主要终点数据。但是，应在整个随访期内（延长至5年随访时间）对DES研究时间进行审核。PMS申请仅接受12个月的植入后终点，除非研究人群完成了方案中所述的长期临床随访，否则，认为研究不完整。至少应包括年度随访电话评估，且对参加关键性、可行性和/或任何以支持产品审批的其他临床研究中招募的显著患者群，在5年内，最好每年进行研究随访。在长期随访阶段，诸如支架贴壁不良、晚期支架血栓形成和聚合物相容性等晚期现象的发生和结果是应进行评估的重要参数。也应采集双抗血小板治疗法和任何干预治疗的实际持续时间（参见上述第C部分，以获得与抗血小板疗法相关的目标）。

在PMA提交时，应提供关键性和补充性临床研究的全部可获得的随访信息以证明DES的长期性能。此外，在审核PMA时，也要求申请者提交全部已公布报告的目录和其他与评估该器械安全性和有效性相关的信息（参见21 CFR 814.20(b)(8)）。

在PMA审核过程中，必须提交任何其他临床数据的三个月更新数据（21 CFR 814.20(e)）。申请人必须提交从可能合理影响产品安全性和有效性评估或可能合理影响标签草稿的正在进行或已完成的研究中新获得的器械信息。注意，当范围存在合理限制时，应将该更新视为对PMA做出最小程度修订。可将其他（即后期）终点评估、可评估患者人数的显著增加或新分析视为要求进行仔细审核的重大修订。此外，作为PMA申请的批准条件，要求申请人向机构提交更新的临床报告（§814.82和814.84）

为最小化患者的失随访情况，在临床研究招募患者时，申办方应要求患者同意进行5年随访。此外，病例报告表应包括申办方或代表将通过电话随访询问患者的具体问题，以保证收集合理问题，并最小化偏倚情况（因在披露主要终点结果时，可能了解到治疗分组情况）。

# VIII. 批准后的注意事项

## A. 批准后研究

上市后监督为评估继发于患者因素的未知风险、产品制造变更或现实生活人群中的罕见发生率提供了框架。

因此，除对预批准临床试验中招募患者的临床结果进行批准后随访外，机构通常将为DES采集其他批准后数据（§ 814.82(a)(2)）。可能仅在批准后阶段中识别出的严重但罕见的DES相关不良事件包括晚期支架血栓形成、药物相互作用、多血管或重叠支架植入的未知并发症以及在批准前研究中无法充分体现的不同患者人口统计学子集中的DES使用检验（即，现实使用）。应将拟定的批准后研究方案纳入到PMS申请中。

批准后研究应具有两个主要目标：评估支架血栓形成的发生率和评估心脏死亡和MI的发生率。如上述所讨论，收集关于目前获批的DES的批准后数据已表明，与裸金属支架相比，一年后晚期支架血栓形成可能增加。但是，不清楚该发生率是否稳定或随时间的推移持续增加，也完全不清楚支架血栓形成对心脏死亡和MI发生率的影响。因此，批准后研究的一个主要终点应是一年后的支架血栓形成率。由于支架血栓形成与心脏死亡和MI密切相关，批准后研究的次要终点应是将新DES与关键研究中所使用的对照支架的心脏死亡和MI发生率进行比较。为更好了解产品实际临床使用环境中的这些风险，FDA建议收集参加连续招募的一系列患者的批准后数据，以避免引入选择偏倚。

应招募一定数量的患者以确认12个月与24个月、24个月与36个月之间等观察到的支架血栓形成率的单侧95%置信区间≤ 1%，并根据标签适应症治疗患者的概率至少为80%。全部研究样本量应足以保证根据标签适应症治疗的患者量足够进行分析。

为评估心脏死亡和MI的发生率，我们建议根据标签适应症治疗的患者群与批准前关键性试验合并，以便于使获得的样本量足够为将新DES和关键性研究中所用的对照支架之间的心脏死亡和目标血管MI比较提供充足权重，并排除增加的风险。该批准后患者群研究可以是单组或随机化研究，并且可通过频率论方法或贝叶斯定理角度实现数据合并。

此外，迄今为止的批准研究后研究已证明，DES的常规临床使用明确包括为标签适应症外的患者提供治疗（包括更高风险的患者和病变子集）。根据之前经验，FDA认为，对连续招募患者进行的批准后研究可能包括代表更广泛产品适用的患者，并建议对此类患者进行单独分析，以更好了解此类患者治疗时是否出现重大安全性问题。

全部患者应同意进行5年随访。如果证明支架血栓形成率在前几年稳定或降低，采用更短的随访时间可能足够。或者如果支架血栓形成率继续增加，则更长期限的随访或明确标签变更可能是适合的。

批准后研究方案应包括下述元素：

* 研究假设-主要和次要终点
* 纳入入选和排除标准的研究设计
* 对收益结果的定义
* 样本量计算
* 统计学分析方案
* 知青同意文件
* DMC/DSMB信息
* 病例报告表
* 参与中心的类型（例如，教学型vs.非教学型、位置、大小、主要中心vs.转诊中心等）
* 数据监控程序，包括是否将使用CEC
* 详细的研究时间线，包括招募目标（中心、医师和研究受试者）和一旦不符合病例招募目标的方案。
* 中期和最终报告计划

统计学方案应包括关于特定收益亚组的计划性描述统计学数据：

*人口统计资料*

* 年龄（年龄<65岁；年龄≥65岁）
* 性别（男性、女性）
* 人种和种族划分

*患者特征*

* 糖尿病患者（进一步鉴定是否需要利用胰岛素进行治疗）
* 肾功能不全患者（利用Cockcroft-Gault方程进一步鉴定肌酐清除率（rCl）（CrCl＞ 60 mL/min、CrCl≥ 30和≤60 mL/min、CrCl＜0mL/min））
* 左室（LV）功能受损程度（射血分数＜30%、30-40%、＞40%）
* 患有3种血管疾病的患者
* 患有包括前降支近端疾病在内的2种血管疾病的患者

*病变特征*

* 急性st段抬高性心肌梗死（STEMI）情况下的病变
* 在非STEMI ACS发生的36小时内进行经皮冠状动脉介入治疗
* 病变长度（≤ 20 mm、21-30 mm、31-40 mm、> 40 mm）
* 血管内径（2.0 - ≤ 2.5 mm；2.6 – 2.9 mm；3.0 - ≤ 3.5 mm和> 3.5 mm）
* 开口处病变
* 分叉病变
* 三根分叉部病变（即，左冠状动脉主干、左冠状动脉回旋支、左冠状动脉前降支和中间支）
* 含血栓病变
* 病变且在剩余解剖学部位植入支架
* 左冠状动脉主干（LMCA）病变
* 包括疾病是否是为心门处的、轻度或最终的，以及是否涉及心门LAD +/- LCFX
* 慢性完全闭塞（CTO）
* 隐静脉桥（SVG）
* 动脉桥（内乳动脉、桡动脉、胃网膜动脉）
* 短距离放射治疗后
* 支架再狭窄（ISR）（BMS）
* 支架再狭窄（ISR）（DES）
* 重叠BMS
* 重叠DES
* 重叠BMS和DES
* 非重叠多支架（在相同血管中或在不同血管中）
* 血管内超声引导最初支架展开

病例报告表应收集患者依从处方抗血小板疗法的信息以及严重出血并发症的信息。

除上述特征外，对于经历支架血栓形成的患者，应报告下述其他信息：

* BMS或DES（支架名称、长度和直径）
* 扩张后（球囊直径和所用长度以及扩张后情况）
* 最初植入支架前的抗血栓形成疗法阐明，包括剂量（阿司匹林、氯吡格雷），包括阐明患者是否获得速效剂量的氯吡格雷以及实际剂量是多少。
* 患者出院时的抗血栓形成疗法（ASA、氯吡格雷）
* 患者对抗血小板疗法的依从性和显著出血并发症
* 氯吡格雷和/或阿司匹林的任何停药情况以及是否提前中止这些药物治疗

产品风险的有效批准后识别依靠制造商、法规机构和医疗保健机构在检测和报告产品相关损伤和其他不良反应方面的积极协作。尽管批准后研究可通过并且应通过批准后报告向FDA提交所采集的数据，申办方应注意的是，为支持适应症拓展，他们应根据获批的IDE进行研究。FDA愿意思考批准后研究中方案根据IDE获得批准的巢式研究的执行情况，以便于支持其他适应症，如长病变和患有双血管冠状动脉疾病的患者。应提供基于假设的前瞻性分析方案，以便于FDA在启动完整批准后研究之前的IDE申请阶段或IDE补充申请阶段中进行审核。或者，申办方应选择根据IDE进行的单独研究中追加其他适应症，以便于评估其在预期患者人群中的使用情况。

申办方应联系CDRH复审部以便于获得更多关于使用这些研究来支持其他适应症的信息。为获得更多关于批准后研究的信息，参见CDRH行业和FDA工作人员指南-按PMA规则实施的批准后研究的操作规程。

## B. 不良事件报告

由于根据器械法案条款进行监管DES，针对器械的不良事件和器械缺陷报告要求是适用的。[[51]](#footnote-50)医疗器械报告（MDR）要求制造商必须向机构报告（1）全部与器械相关的死亡病例和严重损伤病例以及（2）器械或如果发生故障则可能导致死亡或严重损伤的类似器械的全部故障（21 CFR 803.3）。

严重损伤/（严重疾病）（§803.3(aa)(1)）是引起下述情况的损伤或疾病：

* 威胁生命（即使是暂时性的）
* 对身体机能造成永久损伤或对身体机构造成永久破坏

以及

* 必须使用医疗或外科手术干预来避免对机体功能造成的永久性损伤或对身体机构造成的永久性破坏故障（§803.3(m)）指器械不符合其性能标准或性能与预期性能相反。

性能标准包括在器械标签中做出的全部声明。器械的预期性能指如21 CFR 801.4定义的用于对器械进行贴标或销售的预期用途。

MDR可报告事件（§ 803.3）指：

（1）使用者设施意识到合理地表明器械已经或可能导致或引发死亡或严重损伤的事件

或

（2）制造商或进口商意思到合理地表明其中一种市售器械引发下述情况的事件：

（i） 可导致或引发死亡或严重损伤

或

（ii） 已发生故障以及由制造商或进口商销售的器械或类似器械如果再次出现故障可能导致或引发死亡或严重损伤。

并且，如21CFR第803部分-评论12相关的FR通告（1995年12月11日，第0卷，第237期）中所解释的：

如果确实存在下述一种情况时，可报告该故障：

* 复发故障有可能导致死亡或严重损伤
* 故障结果对器械造成严重影响，可能导致死亡或严重损伤
* 故障使器械无法发挥基本功能并干扰器械的治疗、监控或诊断效果，其可能导致或引发死亡或严重损伤，或其他需要管理的重大不良器械事件（器械的基本功能指针对医疗实践中广泛规定的任何用途的标签用途）
* 故障涉及被视为支持或维持生命，并因此在维持人体生命中发挥重要作用的长期植入物或器械。

或

* 若该器械或其他相似器械出现故障，制造商需根据或要求根据法令第518或519（f）部分采取措施。

为获得更多信息，请访问医疗器械报告（MDR）网站：http：//www.fda.gov/cdrh/mdr/，并且您可直接向报告系统监督部门（电话：240-276-3464）咨询与MDR相关的问题。

可通过http：//www.fda.gov/medwatch/report/instruc\_10-13-06.htm获得完成MedWatch表格3500A的说明。可通过http：//www.fda.gov/medwatch/safety/3500a.pdf获得MedWatch表格3500A的说明。

与CDER分享通过MDR报告的不良事件，因此，可对向CDRH报告的批准后不良事件的药物相关方面进行评估。

## C. 批准期研究

FDA已明确要求为DES进行批准后研究。但是，当仅在批准PMA时对批准后研究方案进行批准时，FDA发现由于等待IRB审核和批准的时间延迟，开始研究招募的时间明显延迟。一些IRB关于为获批产品进行其他研究方面的原理也存在混淆。在这种情况下出现的招募和数据采集延迟意味着制造商和FDA在PMA获批后数月无法获得上市后数据的重要来源。

为最小化该时间延迟，FDA鼓励PMA申请人在PMA审核过程早期提交批准后研究方案。如果FDA已获得将批准PMA的结论（例如，仅出现等待标签审批等微小问题），可在PMA获批前批准批准后研究方案。可作为IDE补充文件来提交这种审批期研究方案。在IDE获批时，研究可在IDE审批时招募预先规定的有限数量患者，可在PMA申请获批后招募剩余患者。因此，审批期的研究不违背收集上市后信息的需求。IDE获批确实能使申办方保证获得IRB审核/批准，并且，所选研究中心有资格在PMA申请获批时招募患者。

FDA强烈建议申办方选择广泛的跨机构分布（例如，地理位置、私立vs公共vs.教学医院、程序量）以解决研究调查结果的普遍适用性问题。采取批准期方法能够有效促进患者招募并顺利完成研究，因此，FDA和申办方可在实际情况下评估患者安全性，以支持DES的完整产品寿命周期。

## D. 新一代DES

候选DES可根据产品的明确成分和/或改良情况，采用一系列新旧技术对新一代DES进行分类。与产品线仅限于对支架基质（例如，几何构型，如支柱厚度、槽构型、材料）输送导管进行改良的第二代裸金属支架不同的是，DES的制造商应仔细考虑计划为支架基质或聚合物载体作出的改良可能对其他产品性能参数（例如，药物浓度、总体载药量、洗脱动力学）以及成品的整体安全性和有效性造成未知或意外影响。此外，如果申办方打算为涂层工艺实施生产变更，根据变更情况，如果对药物洗脱速度和/或程度造成实际影响，可能必须通过其他研究来保证改良产品的安全性和/或有效性。

关于申办方或申请人解决与DES设计改良相关的可能影响药物洗脱速度和/或程度的问题示例包括但不限于下述情况：

* 是否是第一代DES、新旧技术组合或本质上是一种设计迭代？

***如果“是否是第一代DES”的回答是否，则应解决的一些其他问题包括：***

* 保留了DES系统的哪种成分和/或变更了哪种成分？确保思考可能发生的预期变更和意外变更。
* 如果已变更了支架基质，作出了哪种明确改变（例如，仅支架基质材料（从316L变更为CoCr）；几何构型成分，如可能引起表面趋于差异的支柱厚度；和/或药物密度和/或药物含量改变）？
* 是否已改变输送导管（例如，远部尖端或其他原理）？
* 药物剂型相同或不同（例如，改变聚合物/药物比例，增加或降低药物含量）？
* 任何这些改良是否会改变释放动力学（例如，含量或重大改良）？
* 是否已改良任何关键制造参数（例如，涂层、新的湿热来源、灭菌方法）？
* 新产品是否仍符合原始产品质量标准？
* 用于评估保证产品质量和一致性的产品变化的体外试验方法和质量控制标准有多稳健？

针对第二代DES的DES系统中的重大变更将直接影响需要用于支持改良DES的安全性和有效性的其他非临床和/或临床试验的数量。关于为DES拟定的变更和用于验证这些变更的合理试验，FDA鼓励申办方和申请人与机构进行讨论。

# IX. 相关文件

为便于使用该指南，可将单独相关文件与该指南一起使用。在FDA网站上已公布了该指南和该相关文件。相关文件包含下述内容：

* IDE申请的推荐原理
* PMA申请的推荐原理
* 主表示例
* 示例1-描述DES临床研究的文件
* 保证表示例
* 一般生物相容性思考
* 供试品认证示例
* 与良好动物饲养相关的一般指南
* 影响US和OUS研究可合并性的因素
* DES标签指南

# 附录A

下述是DES成品的法规标准表。

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 试验 | 验收标准1 | 分析规程 |
| 外观 | 符合目检/镜检描述 | 目检/镜检 |
| 鉴别试验 | 试验制备品色谱图中主峰的保留时间与按UV试验规定获得的标准制品色谱图中的主峰保留时间一致 | 使用带有二极管矩阵的HPLC进行检测 |
| 含量测定（药量） | 标示量的90% - 110% | HPLC |
| 含量均匀度 | USP <905> | HPLC |
| 降解产物/杂质 |  | HPLC |
| 降解产物A | NMT 0.5% |  |
| 杂质B | NMT 0.6% |  |
| 当RRT2 0.8时的降解产物 | NMT 0.3% |  |
| 任何未规定的个体杂质 | NMT Q3B鉴别阈值 |  |
| 总杂质 | NMT 1.2% |  |
| 残留溶剂A | NMT 200 ppm | QC |
| 微粒物质3 | 放行时：NMT 2500个微粒≥10μmNMT 200个微粒≥25μm货架寿命期内：NMT3500个微粒≥10μmNMT 300个微粒≥25μm | 不透光度，依据USP<788> |
| 内毒素 | NMT 0.5 EU/mL | LAL (USP <85>) |
| 无菌或包装完好性 | 合格 | USP <71> |
| 药物释放 | 10% - 20% 2小时20% - 50% 4小时40% - 70% 8小时>80% 24小时 | USP <724> |

1在上表中，药物释放的全部数值限度和时间点仅用于描述。

2相关保留时间。

3为维持安全系数而分配的具有更严格放行限度的属性（使产品的该属性在获批有效期内符合验收标准）示例。

下述是稳定性试验方案的示例。

长期（25°C/60%RH）稳定性试验方案

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | 时间点（月） |
| 试验 | 验收标准\* | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 |
| 外观 |  | X | X | X | X | X |
| 含量测定（药物含量） |  | X | X | X | X | X |
| 杂质 |  |  |  |  |  |  |
| 个体 |  | X | X | X | X | X |
| 整体 |  | X | X | X | X | X |
| 药物释放 |  | X | X | X | X | X |
| 微粒物质\*\* |  | X | X | X | X | X |
| 内毒素 |  | X |  |  |  | X |
| 无菌性 |  | X |  |  |  | X |

\*与法规标准相同

X表示在该时间点进行的试验。

\*\*FDA建议在每个时间点为微粒物质进行试验，但是如果不频繁进行试验，将通过检测微粒物质且获得合格结果的最近时间点来限制到期日。

加速（40/60%RH）稳定性试验方案

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | 时间点（月） |
| 试验 | 验收标准\* | 0 | 1 | 3 | 6 |
| 外观 |  | X | X | X | X |
| 鉴别 |  | X | X | X | X |
| 含量测定（药物含量） |  | X | X | X | X |
| 杂质 |  | X | X | X | X |
| 个体 |  |  |  |  |  |
| 整体 |  |  |  |  |  |
| 药物释放 |  | X | X | X | X |
| 微粒物质 |  | X | X | X | X |

\*与法规标准相同

X表示在该时间点进行的试验。

# 术语表

**验收标准：**针对接受分析程序结果的数值限度、范围或其他适用措施（参见ICH指导性文件Q6A）。

**急性的：**指扩张和展开DES过程中的任何时候

慢性指在植入物整个生命周期中，评估在模拟血管中初始支架展开后的任何时间

**粘附：**诸如涂层或薄膜和基础材料等两个不同表面之间的粘合程度。

**曲线下面积（AUC）：** PK参数，血管浓度-时间曲线下面积

**（AOAC）：**官方分析化学家协会

**球囊扩张支架：**通过球囊扩张的支架。支架直径随着球囊直径的增加而增加。在球囊收缩后，支架仍扩张。

**裸金属支架（BMS）：**不用聚合物或药物涂覆的血管内支架。BMS的传统材料包括316L不锈钢和钴铬合金。

**批次：**旨在具有一致特征和质量，符合规定验收标准且在相同制造周期中，根据单一制造订单制成的具有规定质量的药物或其他材料（21CFR210.3(b)(2)）。也参见“批”。

**偏倚（统计学和操作性）：**任何与估计治疗效果与真实数值偏差的设计、执行、分析和评估临床试验结果相关因素的系统趋势。在执行过程中由偏差引入的偏倚指操作偏倚。上述所列的其他来源指统计学偏倚。[[52]](#footnote-51)

**临床批：**用于支持产品效果、安全性、生物利用度或生物等效性的批次

**Cmax：**PK参数、观察到的最大血药浓度

**涂层：**药物载体（通常为聚合的，但不限于），药物本身（如果单独涂在药物平台上）、任何其他涂层、或即使并入到支架几何构型中而不是涂层上的药物载体。

**结合力：**表面本身的粘性

**组合产品：**由两种或多种不同类型的规定实体（即，药物-器械，药物-生物学、器械-生物学、或药物-器械-生物学产品）组成的产品（在21CFR 3.2(e)中进一步详细定义）。

**成分：**针对药物：预期用于制造产品的任何成分，包括不出现于产品中的成分（21 CFR 210.3(b)(3)）。

**部件：**对于器械：任何原料、物质、块、部件、软件、固件、标签或旨在成为包装、标签的成品一部分的部件（21 CFR 820.3(c)）。

**慢性：**参见急性。

**降解产物：**药物或聚合物分子随着时间和/或因光照、温度、pH、水分作用或通过赋形剂和/或直接容器/封闭或包装系统反应而引起的化学变化所产生的结果（参见ICH指南Q6A）。

**器械历史记录：**（DHR）包含成品器械生产历史记录的汇编（21 CFR 820.3(i)）

**双盲：**一项双盲试验是受试者或为受试者进行治疗或临床评估的任何研究者或申办方工作人员对治疗均不知情的试验。其包括确定受试者合格性、评估终点或评估方案依从性的任何人员；在试验实施过程中保持盲化。[[53]](#footnote-52)

盲化旨在限制在实施和解释临床使用过程中，因对治疗知情可能影响受试者的招募和分配、后续护理、受试者的治疗态度、终点评估、退出操作、分析数据的排除等，从而引起的已知和未知偏倚。[[54]](#footnote-53)

**药物-洗脱支架（DES）：**由药物和器械成分组成的组合产品。器械部件由用于径向支撑和作为输送活性药物成分或药物的血管内支架平台组成。通常由通过物理或化学方式粘附到支架基质上的聚合物载体（单独聚合物或聚合物组合）组成并释放药物成分。聚合物载体旨在将药物充分沉淀的凹支架表面上并影响支架表面上药物的释放动力学。将DES安装到支架输送系统上，以便于将支架输送到血管中的预期位置。

**药物产品：**通常包含原料药但是不必与一种或多种其他成分结合的最终剂型，如片剂、胶囊或溶液（21 CFR 314.3(b)）。

**原料药：**在诊断、治愈、缓解、治疗或预防疾病时旨在提供药理活性或其他直接效果或影响机体结构或任何功能的任何活性成分，但是不包括合成这些成分时所用的中间体（21 CFR 314.3(b)）。

**EP：**欧洲药典

**确定的名称：**指定的FDA官方名称、药典名称、USAN委员会名称、或通用名称或常用名（法案第502(e)(3)部分和21 CFR 299.4）。通常，药物的确定名称将为药典名称。但是，在不存在专题时，FDA可指定一个确立的名称（参见CDER数据标准手册）。

**赋形剂：**成品中存在除原料药以外的任何成分。

**缓释：**针对植入后，延长药效而配制的药物。

**配制：**成品的定性和定量成分。通常被称为成分声明。

**四角：**指每个支架设计的最大和最小直径以及长度的2 x 2阶乘。

**功能赋形剂：**在维持产品质量或获得理想体内性能方面发挥作用的赋形剂。

**普遍性、普遍化：**可将参与试验的受试者的临床试验调查结果合理外推至更广泛人群和更广泛临床环境的程度。[[55]](#footnote-54)

**玻璃化转变温度（Tg）：**聚合物从玻璃态变为弹性体的温度。

**独立数据监察委员会（IDMC）（数据和安全监察委员会、监察委员会、数据监察委员会）：**可由申办方建立独立的数据监察委员会，以在各个时间段评估临床试验进展、安全性数据和关键作用终点，并在是否继续、改良或停止试验方面为申办方提供建议[[56]](#footnote-55)

**中间材料：**为制备成品并作为在成品中使用而通过化学反应制造的任何组装、化合、混合或衍生材料。

**意向性治疗原理：**主张通过依据对受试者进行治疗意向（即，计划治疗方案）而不是给予的实际治疗（例如，在治疗组中计数中止治疗患者的结果）进行评价可以最佳方式评估治疗策略效果的原理。其结果是，应对分配到治疗组中的受试者作为该组成员进行随访、评估和分析（不考虑他们是否符合计划的治疗过程）。[[57]](#footnote-56)

**血管支架：**针对本指南，血管内支架是一种旨在在自体冠状动脉血管中永久性植入的合成管状结构。所设计的支架展开后，能够提供机械径向支撑；这种支撑旨在在支架的寿命周期中提高血管通畅性。一旦支架达到预定位置，可通过球囊或自扩张机制进行扩张。

**JP：**日本药典

**授权信（LOA）：**持有者、或指定代理人或代表（申办方或申请人）授权FDA访问法规提交中（例如，IDE、PMA、MAF或DMF）用于支持单独法规提交（例如，IDE或PMA）的信息的书面声明。

**批：**指由基本相同条件下制造并旨在在规定限度（21 CFR 820.3(m)）内具有一致特征和质量的单一类型、型号、类别、尺寸、成分或软件版本组成的一种或多种部件或成品器械。（注意，CGMP中提供了类似定义：一批或一批中明确规定的部分，具备一致的特征和质量，并符合规定的验收标准）。在连续过程中制造的产品的情况下，其是以时间或数量单位制造的规定具体确定的数量，以确保其具有符合验收标准（21 CFR210.3(b)(10))）的一致特征和质量。

**主文件：**向FDA提交的参考信息来源，其可能包括药物主文件（DMF）、器械主文件（MAF）等。主文件可包含关于在药品（21 CFR 314.420）或医疗器械的制造（21 CFR 814）、加工或包装中所用的特定制造设施、工艺、方法学、或成分的详细信息。

**主生产记录：**包含产品制造方法的记录，其在某种程度上包括定义尺寸的主公式、完整的制造和控制说明、过程控制检验和验收标准、设备和操作参数、收率和收率平衡计算以及关于包装和标签的规定（参见21 CFR211.186(b)）。也参见“器械历史记录”。

**分子量（WM）（聚合物）：**聚合物分子的平均重量。聚合物分子量的两个最流行的表达方式是数均分子量（Mn）和重均分子量（Mw）。Mn是将样品中全部聚合物分子总重量除以样品中全部聚合物分子总数。该数量代表按照每种成分i的数量部分进行加权的单链Mi平均重量。Mw是按每种成分i的重量部分进行加权的单链Mi平均分子重量。

**无明显损害作用水平（NOAEL）**：NOAEL指不会显著增加不良作用的最高剂量水平。NOAEL可作为评估新药在健康人类受试者体内的合理安全起始浓度的起点。需要使用至少对2个不同物种进行检验来确定NOAEL的研究以识别人类静脉内研究的起始剂量（参见行业指南-估计成人健康受试者治疗初始临床研究的最大起始剂量）。通过药物从支架上洗脱的持续时间来确定动物研究的持续时间。非聚合药物（视为单剂量）的最低持续时间应为2周。参见行业指南-药物的单剂量急性毒性试验和M3针对人类药物临床试验的非临床安全性研究，以获得更多信息。[[58]](#footnote-57)

**非劣性试验：**一项表明针对研究产品超出规定量（非劣性界值）后所引起的反应次于比较制剂为主要目标的试验。

**新赋形剂：**首次在美国的人类药物或组合产品中使用的或通过新给药途径使用的一种成分。

**OUS：**美国境外

**包装系统：**全部包装成分作为一个整体能够包含并保护产品。这包括初级包装成分和次级包装成分，如果后者旨为DES提供额外保护。

**分配系数：**化学形态在环境中的浓度与其他环境中浓度的比值。

**符合方案集（有效病例、具有疗效的样品、可评估受试者样本）：**由依从方案的受试者子集生成的数据集，以便于充分保证这些数据可能根据潜在科学模型来体现治疗效果。依从性涵盖诸如治疗暴露、测量可靠性、以及不严重违反方案等注意事项。[[59]](#footnote-58)

**药效动力学：**药物（和/或代谢物）对身体产生的生物化学和生理学影响，包括药物暴露和药理学作用（有效的和有毒的）之间关系的鉴定以及影响这些关系的因素。通常，也描述这些影响的时间因素。

**初期稳定性数据：**关于在拟定包装中（为在支持拟定有效期的储存条件下销售）保存的成品的数据

**质量：**DES针对预期用途的适应性。该术语包括如鉴别、含量、纯度和效力等属性。

**质量标准：**申请文件中提供的用于符合原料药、产品、中间产物、原料、试剂和包括包装系统在内的其他成分以及生产中用料的质量标准（即，检验、分析规程和验收标准）。质量标准表包括试验、分析规程参考标准和验收标准的列表。

**规定的降解产物：**选择纳入到产品质量标准中单独列出并存在限制条件（以便于保证产品安全性和有效性）的已鉴别出或未鉴别出的降解产物。

**统计学分析方案：**统计学分析方案是对方案中所描述的分析的主要特征进行更技术性和详细描述的文件，并且包括为主要变量和次要变量及其他数据进行统计学分析的详细程序。[[60]](#footnote-59)

**支架平台：**在血管中展开时能够提供机械结构性支撑，通常为金属并且能够通过球囊扩张或自行扩张的DES成分。

**支架输送系统：**支架输送系统通过脉管系统向其预期目标部位输送支架，并随后展开支架。球囊可扩张支架的支架输送系统由球囊导管组成。自扩张式支架输送系统可能包含或可能不包含球囊。

**研究药物：**之前已获得批准或根据IND进行研究的分子实体（即，具有已获批的NDA或ANDA或已根据IND进行人类临床研究）

**优势试验：**以显示针对研究产品产生的反应优于对比剂为主要目标的试验（活性对照或安慰剂对照）。[[61]](#footnote-60)

**Tmax：**PK参数，达到最大浓度的时间

**美国药典（USP）：**美国药典（USP）是所有处方和非处方药、食品强化剂和其他在美国制造和销售的医疗保健产品的官方标准。

**未明确的降解产物：**尚未纳入到规定降解产物列表中的降解产物。

**未研究药物：**尚未批准用于人类或尚未获得可用人类临床研究信息的分子实体

# 文献目录

下述文件已在本指南中引用或将引起DES申请人和申办方的兴趣。按文件类型对这些文件进行分组，并按照字母顺序列出。

***食品药品监督管理局指南***

组合产品的使用费申请

评估使用费：PMA补充定义、模块PMA费、BLA和效果补充定义、单独申请中的多器械组合以及组合产品费

组合产品：与组合产品（调解纠纷指南）上市前审核时效性相关的正式纠纷的提交和调解

1期药物研究的研究新药申请（INDs）的内容和格式，包括良好特性、治疗性、生物技术产品

组合产品的现行生产质量管理规范

速释型固体口服剂型的溶出度试验

药物主文件

药物开发过程中的药物代谢/药物相互作用研究：人类药物和生物制剂申请的体外环境评估研究

健康成年受试者疗法的初步临床试验中的安全起始剂量的估算

缓释口服剂型：体内/体外相关性的开发、评估和申请

申请非临床药理学/毒理学部分的格式和内容

临床试验申办方指南-临床试验数据监察委员会的建立和运行

如何起草命名申请

研究新药的免疫毒理学评估

2期和3期研究的IND：化学过程、制造和控制信息

主文件：第III部分-科学和技术信息指南

药物赋形剂开发的非临床研究

血管内支架和相关输送系统的非临床试验和推荐标签

PAT-创新药物开发、制造和质量保证的框架

上市前批准申请模块审核

药物的单剂量急性毒理学试验

在药物申请中提交原料药的制造支持性文件

为药物产品的制造和控制提交文件

***国际协调会议（ICH）指南***

Q1A(R2)新原料药和产品的稳定性试验

Q1B新原料药和产品的光稳定性试验

Q1D新原料药和产品稳定性试验的括号法和矩阵设计

Q2B分析规程验证：方法学

Q3A(R)新原料药中的杂质

Q3B(R)新药物产品中的杂质

Q3C杂质：残留溶剂，12月

Q6A标准：新原料药和新药物产品（化学物质）的检验规程和验收标准

S2B基因毒性：药物基因毒性试验的标准组合

S7A人用药品的安全药理学研究

S2A药物控制基因毒性试验的特殊方面

***国际标准化组织（ISO）***

2248包装-完整、填充的运输包装-跌落垂直冲击试验

8318包装-完整、填充的运输包装和单位载荷-不同频率下的正弦振动

10993-1医疗器械的生物学评估-第1部分：评估和试验，

11607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

***美国药典（USP）***

<788>注射剂（小容量）中的悬浮微粒

<85>细菌内毒素

<71>无菌性

<724>药物释放

<905>含量均匀度

***美国材料试验标准（ASTM）***

F746金属外科手术植入物材料凹陷或缝隙侵蚀的标准试验方法

F2129通过环阳极极化测量来判定侵蚀性的标准试验方法

G71执行和评估小植入物器械电解质适应性接触侵蚀试验的标准指南



1. 该指南由工作小组编制，该小组包括器械和放射卫生中心（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-0)
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者；申请人指任何提交申请、修订或补充文件，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）申请，而申请人主要涉及上市前批准（PMA）申请。 [↑](#footnote-ref-1)
3. 参见“判定更新：药物-洗脱心血管支架”，http://www.fda.gov/oc/combination/stents.html。本判定更新对维持血管通畅的主要作用方式是器械作用的DES进行了讨论。但是，应由CDER负责药物部件发挥主要作用方式的DES。 [↑](#footnote-ref-2)
4. 您应回顾适用临床试验的法定定义，以确定是否必须注册您的试验来使其合法化。参见PL 110-85，第801(a)部分，（增加新的42 U.S.C. 282(j)(1)(A)）。http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110\_cong\_public\_laws&docid =f:publ085.110.pdf。可使用方案注册系统（PRS）向ClinicalTrials.gov提交信息。为获得更多信息，访问PRS信息页（http://prsinfo.clinicaltrials.gov）。 [↑](#footnote-ref-3)
5. FDA打算开发针对预提交的指南。 [↑](#footnote-ref-4)
6. 6 参见CDER行业指南-药物1期研究的试验新药申请（IND）的内容和格式。 [↑](#footnote-ref-5)
7. 参见行业和FDA人员指南-上市前批准申请模块审核。 [↑](#footnote-ref-6)
8. 出处同上。 [↑](#footnote-ref-7)
9. 参见FDA的药物主文件指导性文件和器械主文件介绍，以获得更多关于申请DMF和MAF的信息。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 鉴于本指南，将原料药视为活性药剂。 [↑](#footnote-ref-9)
11. 应首先使用动物模型研究DES，以报告动物IV毒理学研究设计。 [↑](#footnote-ref-10)
12. 参见CDER行业指南-药物1期临床研究的试验新药申请的内容和格式。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 也参见行业指南-“健康成人受试者疗法的初步临床试验中的最大安全起始剂量的估算”，http://www.fda.gov/cder/guidance/5541fnl.htm。 [↑](#footnote-ref-12)
14. 我们发现单剂量和多剂量递增研究规模较小并能够很好监控，并且对于深刻理解人类毒性是非常有价值的。 [↑](#footnote-ref-13)
15. 参见CDER指南-提交原料药制造的药物申请支持文件。即将形成另一份原料药指南，该指南一旦形成最终版本，将替代该指南。 [↑](#footnote-ref-14)
16. 参见CDER指南-药物1期研究的试验新药申请（IND）的内容和格式。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 参见ICH指南Q6A标准：新原料药和药物产品的检测规程和验收标准：化学物质。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 参见ICH指南Q2A分析规程验证的正文和Q2B 分析规程的验证：方法学。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 参见ICH指南Q1A(R2)“新原料药和产品的稳定性试验”。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 参见CDER行业指南-提交药物产品的制造和控制文件（1987年）。即将生效的其他药物产品指南将替代1987年的指南。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 参见行业和FDA工作人员指南-血管内支架和相关输送系统的非临床试验和推荐标签。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 也参见CDER行业指南PAT-新药开发、制造和质量保证的框架。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 参见ICH指南Q8-制药开发。 [↑](#footnote-ref-22)
24. 参见21 CFR 820.30以获得更详细的设计控制要求。 [↑](#footnote-ref-23)
25. 参见21 CFR 820.30以获得更详细的设计控制要求。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 应提供声明，即不在相同设施中使用或处理来自由美国农业部（9 CFR 94.11）定义的存在牛绵状脑病（BSE）国家中的反刍动物源材料。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 参见ICH指南-Q2A分析规程验证正文和Q2B分析规程验证；方法学 [↑](#footnote-ref-26)
28. 参见ICH指南-Q1D-新原料药和产品稳定性试验的归类和矩阵设计。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 参见ICH指南-Q1A(R2)-新原料药和产品的稳定性试验。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 参见第VI.B部分，以获得作为稳定性方案部分内容的微粒物质试验的试验方法考虑。 [↑](#footnote-ref-29)
31. 参见行业和FDA工作人员指南-血管内支架和相关输送系统的非临床试验和推荐标签。 [↑](#footnote-ref-30)
32. ASTM F746金属外科植入物材料的点蚀或缝隙侵蚀的标准检测方法 [↑](#footnote-ref-31)
33. ASTM F2129用于决定小植入物器械侵蚀敏感性而进行的循环动电位极化曲线法的标准检测方法 [↑](#footnote-ref-32)
34. ASTM G71执行和评估电解质电偶侵蚀试验的标准指南 [↑](#footnote-ref-33)
35. ISO 10993-1医疗器械的生物学评估-第1部分：评估和测试。 [↑](#footnote-ref-34)
36. 参见http://www.fda.gov/oc/combination/OCLove1dft.html。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 机构已声明打算公布“组合产品现行生产质量管理规范”的拟定规则（72 Fed.Reg.No, 236 (2007)），可通过下述网址获得：www.RegInfo.gov/public/do/eAgendaViewRule?ruleID=279375 [↑](#footnote-ref-36)
38. 例如，参见行业指南-特定上市前申请审核的质量系统信息（www.fda.gov/cdrh/comp/guidance/1140.pdf），以获得详细信息。 [↑](#footnote-ref-37)
39. 39 FDA认可下述针对湿热、环氧乙烷和辐照灭菌的标准，分别为：ISO11134、ISO 11135和ISO 11137（参见行业标准-公认标准的认可和使用，http://www.fda.gov/cdrh/ost/guidance/321.html）。 [↑](#footnote-ref-38)
40. ISO 2248包装-完整、装满的运输包装-跌落垂直冲击测试；ISO 8318包装-完整、装满的运输包装和装置载荷-使用可变频率进行的正弦振动试验 [↑](#footnote-ref-39)
41. 参见关于IDE策略和规程的指南，http://www.fda.gov/cdrh/ode/idepolcy.pdf。 [↑](#footnote-ref-40)
42. 您应回顾关于适用临床试验的法规定义，以确定是否必须注册您的试验以符合法律要求。参见PL 110-85，第801(a)部分，（增加新的42 U.S.C.282(j)(1)(A)）。

http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110\_cong\_public\_laws&docid=f:publ085.110.pdf

可使用方案注册系统（PRS）向ClinicalTrials.gov提交信息。访问PRS信息页（http://prsinfo.clinicaltrials.gov），以获得更详细的信息。 [↑](#footnote-ref-41)
43. 尽管在产品开发的关键试验阶段，通过对可行性研究临床数据的分析来逐渐精炼适应症，应合理专注于预期用途和适应症。 [↑](#footnote-ref-42)
44. 可在http://www.fda.gov/cdrh/news/091406.html和http://www.fda.gov/cdrh/news/010407.html中获得FDA声明。可通过http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/cdrh06.html#circulatory获得小组摘要和手稿。 [↑](#footnote-ref-43)
45. 当发现连续出现的不良器械不次于之前形成的有效对照器械，但是如果针对初始安慰剂治疗进行测试时，可能出现结果漂移。 [↑](#footnote-ref-44)
46. Cutlip等，代表学术研究联合会。版本2007：115;2344-2351。冠状动脉支架试验中的临床终点：标准化定义的病例。 [↑](#footnote-ref-45)
47. Rocha-Singh等，在患有症状性动脉末梢疾病患者中植入股腘裸镍支架的临床研究的性能目标和终点评估。Catheter CardiovascInterv 2007; 69(6):910-919 [↑](#footnote-ref-46)
48. 临床试验申办方指南-“临床数据监控委员会的建立和运行”，2006年3月 [↑](#footnote-ref-47)
49. 参见与本文件一同公布的草案-行业和FDA工作人员指南草案-冠状动脉药物洗脱支架-非临床和临床研究：相关文件。 [↑](#footnote-ref-48)
50. 可在http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/percutaneous/update/index.pdf上获得。 [↑](#footnote-ref-49)
51. 组合产品中的每个成分受不同上市后报告要求（21 CFR 第310和314部分适用于药品，21 CFR第803部分适用于器械）监管。这是针对DES产品的情况。机构已宣布其打算发布拟定条例，组合产品的上市后安全性报告，以阐述组合产品的上市后安全性报告要求（72 Fed. Reg. No. 82,22515 (2007）。拟定条例将为组合产品不良事件的报告提供框架，并说明遵循一套上市后安全性报告法规（例如，21CFR 803）总体上将符合另一套要求的条件以及使用适用于组合产品成分的明确报告条款补充这些要求的情况。 [↑](#footnote-ref-50)
52. [↑](#footnote-ref-51)
53. ICH指南E9临床试验的统计学原理 [↑](#footnote-ref-52)
54. ICH指南E9临床试验的统计学原理 [↑](#footnote-ref-53)
55. ICH指南E9-*临床试验的统计学原理* [↑](#footnote-ref-54)
56. ICH指南E9-*临床试验的统计学原理* [↑](#footnote-ref-55)
57. *ICH指南E9-临床试验的统计学原理* [↑](#footnote-ref-56)
58. 2002年12月，机构公布行业和审核者草案指南-健康成年受试者疗法的初步临床试验中的最大安全起始剂量的估算。最终版本的行业指南将代表机构目前对本主题的思考。 [↑](#footnote-ref-57)
59. ICH指南E9-*临床试验的统计学原理* [↑](#footnote-ref-58)
60. ICH指南E9-*临床试验的统计学原理* [↑](#footnote-ref-59)
61. ICH指南E9-临床试验的统计学原理 [↑](#footnote-ref-60)