本指南编写于1997年2月27日实施FDA的良好指导规范（GGP）之前。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。本指南将在下一版本中更新，以纳入GGP的标准部分。

**会议纪要**

**第二次会议**

**神经学器械小组**

**在临床研究设计中对于缓解疼痛设备的一般考虑**

# 1988年5月12日

（于1997年12月18日重新编排）

# 本指导性文件可能包含对现在已经弃用的地址和电话号码的引用。贵公司应使用以下联系信息：

* **尽管本指导性文件是最终文件，但贵公司可随时提交评论和建议至修复器械科（地址为：9200 Corporate Blvd.，HFZ-410，Rockville，MD 20850），供部门审议。**
* **有关使用或解释本指南的问题，请致电301-594-1296与修复器械科联系。**
* **如要联系小型制造商协助司（DSMA），请致电800-638-2041或301-443-6597；发送传真至301-443-8818；发送电子邮件至dsmo@cdrh.fda.gov；或写信给DSMA（HFZ-200），食品药品监督管理局，1350 Piccard Drive，Rockville，Maryland 20850-4307。资源索取自动回传系统（800-899-0381或301-827-0111）和万维网（CDRH主页：http;//www.fda.gov/cdrh/index.html）也可轻松访问最新信息和管理政策和程序。**

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

Rockville, MD 20850

Room 416

Twinbrook Building #4

Twinbrook Parkway

Rockville, Maryland

小组成员

Harold Stevens, M.D., Ph.D.,

Chair Wen H. Ko, Ph.D.

Howard H. Kaufman, M.D.

Raj K. Narayan, M.D.

Mary K. Gumerlock, M.D.

Edith Irby Jones, M.D.（消费者代表）

Marvin L. Sussman, Ph.D. （行业代表）

小组顾问

Ruth B. Loewenson, Ph.D.

Wilbert Fordyce, Ph.D.

Michael H. Weisman, M.D.

Mitchell Max, M.D., 国立卫生研究院 （NIH）

Lawrence Friedman, M.D. （NIH）

FDA 代表

George C. Murray, Ph.D., 主任，麻醉学部门，神经学和放射学设备 （DANRD）,

器械评估办公室 （ODE）, 器械与放射健康中心（CDRH）.

Carolyn Deffer, 副主任， DANRD, ODE, CDRH

Richard Chiacchierini, Ph.D., 主任，计量生物学部门, 科学与技术办公室, CDRH

Robert F. Munzner, Ph.D., 行政秘书, 神经学器械小组, DANRD, ODE, CDRH

John G. Harter, M.D., 药物评价与研究中心

John Dawson, DANRD, ODE, CDRH

Doyle Gantt, DANRD, ODE, CDRH

Julie Hollander, DANRD, ODE, CDRH

听众

Kelvyn H. Cullimore, Dynatronics William Beaver, M.D.,   
Dynatronics Kenneth Nudleman, M.D., Dynatronics John Burkart, Ph.D., Dynatronics

Kelvyn W. Cullimore, Jr., Dynatronics

Kay Cullimore, Dynatronics

Steve Woodhead, Dynatronics

Lawrence Altshuller, M.D., Dynatronics

Edward Loeser, M.D., Dynatronics Jeffrey Basford, M.D.,   
Dynatronics David Harris, Ph.D., Dynatronics

J. William Dirksen, Ph.D., Dynatronics David Conger, M.D., Dynatronics

Jeff Booth ' Dynatronics Duane Hall, Dynatronics

Keith Hansen, M.D., Dynatronics

Jess Stribling, Esq., King & Spalding Lenore L. Stribling

Nancy Taylor, Senator Hatch's Office Kent R. 14offman, Murray

Thome Gould, Murray

Glenn Rahmoeller, Biometric Research Institute, Inc. Peggy Kearney,   
Biometric Research Institute, Inc.

Bruce Johnson, Nontoxic & Drug Research, Inc.

Naser Salman, BMP

T.Q. Garvey 111, M.D., Garvey Assoc. Inc.

I.M. Brandt, Lilly

Milton Allen, Temple University

G. Killeen, Arter Hadden

S.K. Davi, Physiotechnology, Inc. Matthew Weasky, WCG

M.S. Wenley, WCG

C. Harrington, The Gray Sheet Walter Solomon, Litechnica

Paul Taylor

Kshitij Mohan, Ph.D., ODE, CDRH

Stephen Hinckley, DANRD, ODE, CDRH Kathleen Frost, DANRD, ODE,   
CDRH Levering Keely, DANRD, ODE, CDRH

Robert Eccleston, CDRH

Richard Chamberlin, FDA

Sharon Findley, DANRD, ODE, CDRH

Marcia Withiam-Wilson, DANRD, ODE, CDRH James Dillard, DANRD, ODE, CDRH

Louis Hlavinka, PMA, ODE, CDRH Donald Watchko, DCO, OC, CDRH Judith Kalson, DPS, OC, CDRH

Sheila Hemeon-Heyer, OST, CDRH Anita Rayner, OST, CDRH

Barbara Loyd, OLA, FDA

Nirmal Mishra, DSRD, CDRH Peggy Hamilton, OST, CDRH

Jerome Dennis, DRP, OC, CDRH Marie Schroeder, DSRD, CDRH

Mary K. Barrick, DBS, OST, CDRH

Richard P. Felten, DLS, OST, CDRH   
Carolyn Neuland, DGGD, CDRH

Michael J. Blackwell, DSRD, ODE, CDRH

A. Torres-Cabassa, DSRD, ODE,   
CDRH Robert H. James, DPS, OST,   
CDRH Steve Babcock, MDR, OC,   
CDRH Gideon Kantor, DPS, OST,   
CDRH George Koustenis, OC, CDRH

Tim Wells, 行政秘书办公室, FDA   
Joyce Rollings, DCP, OC, CDRH

Carol Lee, DCA, OTA, CDRH

# 开放式小组讨论

疼痛研究设计。FDA要求该小组就制定有关用于获取数据以确保缓解疼痛设备的安全性和有效性的临床研究的指南提供建议。Max医生和Friedman医生与NIH进行了讨论。FDA员工介绍了其认为可代表旨在衡量疼痛疗法的临床试验设计中所涉及共识的设计摘要。（请参见附件A和B）。

方案。该小组鼓励FDA在允许临床研究开始之前检查每项研究的设计。他们还建议FDA在批准之前考虑打算进行临床疼痛研究的人员的资格。他们指出，一般来说，疼痛在使人类免受疾病和伤害方面发挥必要作用。

研究人群。小组成员建议应特别注意就疼痛的严重程度和疾病的病因获得同质人群。

评估方法。在笼统地讨论疼痛测量的方法后，该小组达成的共识是，有效测量难以构建，因为疼痛是一种主观的情感体验。他们指出，急性疼痛与慢性疼痛的区别在构建评估方法中至关重要；即有必要了解潜在疾病过程的自然时间进程，并在设计研究中考虑时间进程。

样本量。他们建议，受试者的数量应足以确保否决任何零假设的错误概率小于0.05。

随机化。他们指出，在一些研究中可能无法实现随机化，因为不存在适当的替代疗法，例如对深部脑刺激物的研究。尽管随机化是有助于减少主观反应不确定性的有用技术，但其无法减少由不确定的先前经验因素引起的不确定性。

安慰剂。该小组建议应将这个主题推广来涵盖各种对照方法。该小组建议应考虑以下事项：

1. 安慰剂不可用时可以使用阳性对照；然而，使用阳性对照获得的适当数据分析不同于用于采用安慰剂的研究的分析。支持将“Phyler's Theorem”用于有阳性对照的研究。
2. 有必要区分依赖于对疾病过程的影响的疼痛疗法以及具有严格止痛效果的疼痛疗法。这两种治疗方式的时间进程的差异很大；因此，用于对照和分析数据的方法也不同。
3. 使用主观措施时，安慰剂对照至关重要，因为人们感知和报告疼痛的方式有很大的差异。这些差异与各种因素有关，如文化差异、先前经验和次要收益。使用MMPI筛选可用于限制患者可变性。

设盲。该小组的共识是，应在最大程度上对患者、医师、研究者、护理该受试者的其他人员和评价人员进行设盲，然而，他们认识到，尝试可能会意外失败。此外，他们还认识到，有时无法实施良好设盲。

# 封闭式会议

开展封闭式会议，以讨论批准申请文件P860013的实验室试验部分所包含的商业秘密数据；然而，在对功率输出测量准确性进行简要讨论之后，确定无需讨论任何商业秘密数据。于是，会议立即重新开放。

# 开放式小组讨论

FDA员工总结了用于低功率氦氖激光器的上市前批准申请P860013，此类激光器旨在缓解手指关节因关节炎引起的疼痛，并简要审查了上市前批准申请中提供的临床前和临床试验。

实验室试验。简要讨论了用于确定适当制造控制的实验室测试。其中，所指出的一个问题涉及激光器的所述输出的差异。

临床前研究。简要讨论了该公司委托、用于支持器械安全性的动物研究。尽管在这些研究中未报道有不良反应，但FDA员工指出，所有研究均未提供确保因与类风湿性关节炎有关疼痛而接受治疗人员的长期安全性的数据。既未提供科学数据来解释激光器可能有效治疗与类风湿关节炎相关的手部疼痛的方法，也没有任何生理过程显示与激光器的疼痛缓解性质相关。FDA员工表示，其并不认为有必要解释作用机制；但是，提供有关有效性的有效科学证据的负担必须完全由申请人进行的临床研究的结果支持。

临床研究。FDA审查员指出，几项已发表的激光疼痛治疗临床研究已被纳入申请；然而，很难将这些研究与申请人的器械联系起来，因为其采用了具有不同波长和不同剂量的激光器。此外，其中一些研究涉及除类风湿性关节炎以外的病因的疼痛治疗，且其他研究没有提供足够的细节，以便从中得出任何结论。审查员的结论是，PMA中提供的所有已发表研究报告均无法用于确定该公司的有效性声明。纳入由Judith Walker医生进行的初步研究的数据，并将结果用于制定主要研究方案。

主要研究为平行的随机双盲研究。所有受试者被确诊为典型或确定性类风湿关节炎，如美国风湿病协会（ARA）所进行的分类。必须满足11个ARA标准中的7个才能进入该研究。

该方案要求每周进行三次治疗，持续进行三周，其中，治疗施用于惯用手的掌骨和近端指间关节上，在0.95 mW下暴露60秒。使用Steinbroker的功能分类后，只能选择二类或三类中的受试者。所有受试者均具有活动性疾病，这可以通过活动性滑膜炎、手部中至少有一些关节出现疼痛和压痛来测量。在整个治疗期间，所有受试者应保持稳定的用药剂量，包括阿司匹林、非类固醇、金、口服皮质类固醇和细胞毒素。

五名研究者在总共152例患者中进行了七次临床试验。其中两名研究者还研究了第二系列患者。FDA审查员对获得的临床数据关注以下问题：

1. 研究者获得的结果有着显著差异。
2. 设盲易受到破坏。
3. 参与研究的许多受试者可能没有活动性类风湿性关节炎。（根据申请人的说法，152名受试者中有38人未服用药物。）
4. 伴随药物治疗并未受到方案要求的良好控制。受试者使用了50多种不同的药物，且许多受试者并未以相同的方法服用药物，或者根据“需要”服用药物。未提供任何文档证明各受试者的服药情况在进入研究之前的六个月内已经稳定下来。
5. 不足三分之二的受试者的随访信息可用。未提供有关丢失受试者的理由或解释。
6. 在对结果作出的各种客观测量中，申请人可以总结认为，只有一项，即握力，得到改善。该公司未提供任何数据来支持他们的假设，即系统效应导致治疗手部和未治疗手部中出现所观察到的改善。
7. 疼痛评估方法没有明确定义手指疼痛或广泛疼痛是否进行评估。
8. 在分析疼痛缓解数据时，申请人将改善定义为：在五个类别量表上，感知疼痛缓解方面至少出现一个类别的有利变化。如果使用更严格定义来界定改善，即在感知疼痛缓解方面至少有两个类别的改善，则所有收益并不具统计显著性。FDA顾问担心，单一类别标准的改善不足以确定这些受试者中的显著收益。
9. 申请人提供的数据表明，治疗效果发生在三周治疗期结束时，但未提供数据证明持续治疗具有安全性或有效性。有人担心，数据表明需要三周才能产生效果，但未获得任何可证明其持续时间的数据。FDA员工还担心，未提供数据来支持重复治疗的安全性。
10. FDA审​​查员估计，申请人进行了250次以上的统计试验，但只有相对很少的试验可支持激光治疗。在所研究的15个评价标准中，申请人从对结果的分析中得出结论，其发现这些标准中有6个标准具有统计显著性且可支持激光治疗，其中，置信区间基于p = 0.05或更低的可接受误差。这些措施包括：现有疼痛、长达24小时的疼痛、握力、研究者对治疗反应的总体看法以及受试者对疼痛缓解和活动变化的总体看法。该小组的统计审查员认为，当进行多次试验时，应设置更高的置信水平。

# 开放式公众听证会

Dynatronics Inc.的代表介绍了该公司的简史，并概述了该PMA申请的历史。制造商口头叙述了PMA中提供的大部分数据，包括对器械、研究方案以及临床结果的描述。

他们指出，该产品的标签表明，其适用于辅助治疗，暂时缓解在接受类风湿关节炎治疗人员手部的关节疼痛。

该公司总体概述了目前的疼痛治疗方法，其中包括非类固醇、药物、抗抑郁药、麻醉剂阻断剂、使用加热和制冷、TENS器械和用热蜡进行的物理治疗。也提到了其他治疗方式，如咨询、生物反馈、催眠和消融程序，即神经根切开术和脊髓前侧住切断术。他们认为，这些治疗方式的作用机制比激光器更不为人所知。期间还讨论了关于类风湿关节炎患者的激光器可疑作用机制。

他们强调，这种激光治疗旨在作为其他治疗的辅助手段，如果发现其可有益于特定患者，则治疗的频率可能会被削减、停止或重复以用于使用药物干预进行的另一疗程。

# 开放式委员会讨论 - 建议

小组成员和顾问就批准该申请表达了以下意见：

主要研究中使用的测量，如运动范围、手寸和握力等似乎是对骨关节炎的测量，而不是对类风湿性关节炎的测量。未纳入更适当的测量，如运动疼痛、手指关节的压痛和肿胀。未提供对类风湿关节炎活动的测量，如血沉速度或关节检查，以表明该疾病具有活动性。

虽然方案规定不得对药物进行更改，但在研究过程中使用伴随镇痛药与之相矛盾。通过使用未经FDA批准用于类风湿性关节炎的药物，如甲氨蝶呤和柳氮磺胺吡啶，也已违反该方案。

关节炎疼痛的药物治疗临床试验包括实验剂量调整，为试验的一部分。在研究难以设盲的治疗时，需要提供剂量反应关系。

这项研究的主要缺陷是招入了不具有实质性疾病表现的患者。方案要求患者稳定使用药物6个月。他们怀疑，满足这一标准的患者可能没有活动性类风湿性关节炎。经验表明，由于疾病活动的波动，难以获取符合方案中保持稳定药物剂量一个月以上要求的类风湿关节炎患者。

设计任何类风湿关节炎方案的一个重要方面是确定允许类固醇量的限值。类固醇剂量在一段给定的时间内也必须保持不变。但主要研究未能做到这一点。

类风湿关节炎患者的疾病活动的变异性以及活动的出现和消失，使观察的持续时间极为重要。研究期间必须足够长来允许波动衰减。

有人对一些研究者的医疗凭证表示关切。一名研究者报告称，尽管他已将其患者分入具有重大功能障碍的类别中，但其受试者都没有使用任何抗风湿药物。

仅治疗疼痛而未同时缓解其他疾病症状可引起有关使用激光治疗关节的可能出现的物理过程的担忧，因为已知失神经关节处于极大的风险之中。需要对关节的长程效应进行研究。

使用治疗不同患者不同关节但未进行标准化的初步研究使得无法对数据进行解释。

随机化的结构系统受滥用的影响。有人建议使用其他随机化方法，例如通过代码进行中央在线分配。

该小组一致表决建议不批准激光疼痛治疗器械的PMA，因为其未提供足够的数据来合理确保该器械对于预期患者人群的安全性和有效性。

致申请人关于未来研究获得PMA批准的建议

除了纠正上述问题外，该小组还建议，任何未来研究应包括以下内容：

1. 应使用多重基线评价来评价未接受任何治疗的患者之间的可变性。
2. 研究中的每个受试者应该保留记录疼痛、僵硬和药物的每日日记。
3. 在尝试设计研究之前，必须明确界定研究的目标（即疼痛治疗或类风湿关节炎治疗）。结果测量必须明确说明。
4. 必须明确界定任何允许的辅助治疗。
5. 疾病状况和疼痛状况的记录需要独立建立，以便将其分离。（这可能需要进行初步研究。）
6. 应获得剂量反应曲线，确定最大效果。
7. 进行规划时需要风湿病学家、药理学家和统计学家的建议和审查。
8. 需建立独立的外部同行评审委员会，以客观评价数据。
9. 在整个研究期间，应确定并纳入已知已成功获得同行评审资助的人员。这些顾问包括用于有关特定疾病过程和患者人群背景的人员。
10. 在研究用于缓解类风湿性关节炎相关疼痛的激光器时，研究者应该熟悉使用药物、物理治疗和其他方式进行的类风湿关节炎治疗。
11. 该公司可能考虑研究另一种具有相关疼痛的疾病过程，以使疾病效果与疼痛效应分离。
12. 必须尽全力确保设盲。
13. 这项研究的持续时间应该足够长，以证明效果可与日俱增。
14. 需要提供额外的功能测量。

我同意本摘要记录的会议记录。

Harold Stevens, Ph.D., M.D., （日期）

主席

兹证明，我于1988年5月12日参加了神经学器械小组的会议，这些会议记录准确反映了会议内容。

Robert F. Munzner, Ph.D.（日期）  
执行秘书,

神经学器械小组

# 附件 A

**在临床研究设计中对于缓解疼痛设备的一般考虑**

**方案。**在研究开始之前，应制定研究方案，并且其应在整个研究中保持基本不变。该方案应明确规定并界定研究的总体目标，以及研究中涉及的主要问题和任何附属问题。研究的设计应明确说明研究人群、受试者入选程序、治疗干预、 随访访问时间表以及用于确定反应变量的方法。应说明研究的组织结构，包括预期中心数量和用于数据监测的方法。

**研究人群。**研究人群应该提前界定，并提供明确的入选和排除标准，以便能够获得适当的同质人群。这对于证明医疗器械可有效治疗特定疾病或病症来说尤其重要。应选择研究人群，使疾病具有足够的严重程度，并使得存在通过标准治疗或研究器械证明改善的合理机会。

**评估方法。**必须针对所研究的特定患者人群确认用于监测患者疼痛的评估方法。应详细描述患者评估方案和数据收集程序。

**样本量。**重要的是要在研究规划的早期阶段确定研究规模。该过程并不是一个孤立事件，而是依赖于基础研究设计。必须将用于确定结果及其临床意义的测量类型等因素纳入确定研究规模的过程中。研究者应该确定具有此类临床价值的最小差异，此类价值使得研究者极度想要检测到。因此，方案应该包括某一样本量的计算，该样本量足以提供正确分析数据的足够显著性和能力水平。

**随机化。**在分配治疗期间应随机分配患者。用于随机化过程的方法在结果确认方面很重要。随机化趋向于确保各组之间在已知和未知的风险因素方面的可比性，消除研究者在分配受试者中的偏倚，并保证统计试验具有有效意义。

**安慰剂。**如果可以在伦理上将安慰剂用于研究中，则应该将其纳入。重要的是，应告知患者可能须接受安慰剂。如果目的在于观察新的干预措施与标准治疗是否比安慰剂与标准治疗更好或更差，使用安慰剂可提供一定帮助。使用安慰剂组时，应合理证明该组中人员并不了解其接受的治疗。研究者应该意识到安慰剂治疗有时与标准治疗一样有效。

**伴随治疗。**必须在研究设计的早期阶段考虑患者对伴随治疗的影响。必须尽一切努力确保不会因伴随治疗而将偏倚引入研究结果。伴随治疗可能有多种形式，并不一定局限于伴随药物治疗。例如，患者评价之前的各种物理治疗形式可能会影响患者结果。伴随治疗可能会影响反应变量。如果只有一部分治疗人群接受伴随治疗，则可能需要较大的样本量。当伴随治疗是研究中的一个问题时，接受伴随治疗的患者必须在研究组之间随机分配。

**设盲。**方案应包括确保不将偏倚引入研究结果的充分条例。在进行研究期间，系统性错误可能会在知情或不知情条件下引入到数据中。该错误将导致实际真实值与从收集数据获得的值之间存在差异。这种类型的错误通常通过除采样变异性之外的方式引入，且必须尽可能得到控制。因此，建议在研究设计中尽可能使用设盲。设盲方法（如果可能）必须仔细规划并界定，以确保保持设盲。

**随访。**在患者脱离治疗后，应将适当的随访期纳入研究设计。基础研究设计的许多方面将决定随访期的适当性。

**多中心试验。**一般来说，应进行多中心研究。对于没有对器械通过产生效果的机制确定生理基础的器械研究，且因此临床试验为评估治疗的安全性和有效性提供唯一依据，必须进行确认所报告结果的独立研究。

**亚组分析**是许多研究的一个重要方面。进行亚组分析时，研究者应在研究开始之前确定要使用的统计学技术以及要分析的亚组，以避免在研究结果的后续分析中引入偏倚。研究者可能会基于对数据的事后分析根据治疗结果对患者人群进行分组。这种类型的分析可能由数据本身提出。因此，许多比较在理论上是可行的；然而，有关所得数据或数据疏浚（有时这么称）显著性的试验最好留在生成未来研究假设的领域中。

# 参考文件

1. Friedman, L.M., Furberg, C.D., 和DeMets, D.L.: 临床试验的基础. 第2版., PSG Publishing Company, Inc., Littleton, Massachusetts, 1985.
2. Pocock, S.J.: 临床试验. John Wiley & Sons, New York, 1983.
3. Melzack, R.: 疼痛衡量和评定. Raven Press, New York, 1983.

# 附件 B

**在临床研究设计中对于缓解疼痛设备的考虑**

讨论要点

1. 尽管疼痛具有临床意义，但已证明疼痛难以衡量。因此，其只是某些病理类型的严重程度的近似指标以及治疗有效性的不精确指标。已经开发了许多方法来试图对这一重要症状进行一些定量，其中一些依赖于与疼痛相关的直接可观察病症（即可能与潜在病理相关的客观测量），其他则试图衡量患者对疼痛本身的感知，如视觉模拟量表、数字评分量表、盒子量表、口头评分量表以及更全面的麦吉尔疼痛问卷。
   1. 在你看来，什么可良好衡量疼痛？
   2. 在何种情况下应使用多种评估？
   3. 在什么情况下可以采用客观的测量来衡量疼痛？
2. 许多作者讨论了在研究中遇到的特定潜在偏倚来源，其中，结果必须以主观方式测量，例如安慰剂效应、患者/观察者偏倚以及患者之间和患者中的变异性。
   1. 在什么情况下应使用安慰剂？
   2. 在什么情况下疼痛研究为双盲或三盲研究？
   3. 在何种情况下应使用交叉研究？
   4. 在何种情况下应重复测量？
   5. 何时进行疼痛测量，例如在进入研究之后、在治疗之前和之后、治疗间？
   6. 在何种情况下未进行设盲的研究结果可用于证明疼痛得到缓解？
   7. 在什么情况下无法将未提供随机并行控制的研究结果用于证明疼痛得到缓解？
3. 应确定哪些标准来确定临床收益？
4. 在研究疼痛方面是否还有其他特殊技术需要考虑，例如在选择受试者或控制伴随治疗方面？
5. 至少有一位作者报道说，与单身体部位或部分疼痛的患者相比，在解剖上不同部位出现疼痛的患者更易于说明他们的疼痛程度。他们还指出，数据表明，这些患者的较泛口头报告风格在描述符的类别中一致，且感觉描述也可能被混淆。
   1. 根据你的经验，其是否是在设计和进行疼痛研究时应该考虑的一个现象？
   2. 如果是这样，研究者应采取哪些步骤来确保这些患者疼痛主观评估的可靠性？
6. 在什么情况下，贵公司可以通过证明一个解剖部位的疼痛缓解来预测其他部位的缓解？即如果证明在某一部位出现特定的局部效果，需要什么信息来提供合理保证，即通过对身体另一部分进行类似治疗可能会产生相同效果？
7. 应确定什么标准以供独立研究者确定的结果复现性？当多个研究者获得矛盾结果时应该怎么办？

