**瘫痪或截肢患者用植入式脑机接口（BCI）器械 - 非临床试验和临床考虑**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2021年5月20日。**

**文件草案发布日期：2019年2月22日。**

如对本文件有任何疑问，请致电（301）796-6610联系OHT5：神经和物理学医疗器械办公室/DHT5B：神经调节和物理学医疗器械部门/急性损伤器械团队。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械与放射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（5630 Fishers Lane，Room 1061，（HFA-305），Rockville，MD 20852）。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2014-N-1130。下次修订或更新本文件前，FDA可能不会对意见采取行动。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。贵司也可以通过电子邮件发送请求至CDRH-Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在申请中提供文件编号1500045和完整的指南标题。

**目录**

[I. 引言 1](#_Toc97494934)

[II. 适用范围 2](#_Toc97494935)

[III. 预申报和IDE建议 3](#_Toc97494936)

[A. 器械描述 3](#_Toc97494937)

[B. 风险管理 7](#_Toc97494938)

[C. 软件 7](#_Toc97494939)

[D. 人为因素 9](#_Toc97494940)

[E. 生物相容性 10](#_Toc97494941)

[F. 无菌性 12](#_Toc97494942)

[G. 热原性 13](#_Toc97494943)

[H. 储存寿命和包装 13](#_Toc97494944)

[I. 电气安全和电磁兼容性（EMC） 14](#_Toc97494945)

[J. 无线技术 15](#_Toc97494946)

[K. 磁共振（MR）兼容性 16](#_Toc97494947)

[L. 非临床实验室试验 16](#_Toc97494948)

[(1) 电极 17](#_Toc97494949)

[(2) 电极导线和连接器 18](#_Toc97494950)

[(3) 植入外壳和电子器械 20](#_Toc97494951)

[(4) 刺激输出测量结果 21](#_Toc97494952)

[(5) 刺激输出安全性 22](#_Toc97494953)

[(6) 程控仪/控制单元 22](#_Toc97494954)

[(7) 射频（RF）发射器和接收器 22](#_Toc97494955)

[(8) 系统级试验 23](#_Toc97494956)

[M. 参考主文件（MAF）和其他FDA上市前申请的文件 24](#_Toc97494957)

[N. 非临床动物试验 24](#_Toc97494958)

[(1) 动物研究的一般考虑 25](#_Toc97494959)

[(2) 临床研究方案 26](#_Toc97494960)

[O. 临床性能试验 28](#_Toc97494961)

[(1) 既往研究报告 28](#_Toc97494962)

[(2) 临床研究考虑因素 29](#_Toc97494963)

[附录A 刺激输出规范 38](#_Toc97494964)

**瘫痪或截肢患者用植入式脑机接口（BCI）器械 - 非临床试验和临床考虑**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

***本指南代表美国食品药品监督管理局（FDA）对该主题的当前看法。本文件不赋予任何人任何权利，对FDA或公众不具有约束力。如果替代方法满足适用的情形和法规的要求，则贵司可使用替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页所列负责本指南的FDA工作人员或办公室。***

# I. 引言

本指南文件为瘫痪或截肢患者植入脑机接口（BCI）器械的Q申请和临床试验用器械豁免（IDE）提供了建议。植入式BCI器械正从基础神经科学发现领域快速发展到转化应用领域和市场准入领域。植入式BCI器械有可能通过提高与其环境相互作用的能力为重度残疾患者带来获益，从而在日常生活中提供新的独立性。在本指南文件中，植入BCI器械是与中枢或周围神经系统连接的神经假体，用于恢复瘫痪或截肢患者失去的运动和/或感觉能力。

美国食品药品监督管理局（FDA）医疗器械与放射健康中心（CDRH）认为，帮助利益相关者（如制造商、医疗保健专业人员、患者、患者权益倡导者、学术界和其他政府机构）引领医疗器械的监管环境非常重要。为实现该目标，2014年11月21日，CDRH在其马里兰州园区White Oak举办了公开研讨会，旨在促进对BCI器械开发相关科学和临床考虑展开公开讨论。[[1]](#footnote-0) FDA考虑了本研讨会期间提供的信息，以制定本指南文件中关于植入BCI器械的建议。

本指南文件提供了与植入BCI器械相关的非临床试验和临床研究设计建议。可使用非临床器械试验证明，在开始临床研究前已缓解潜在风险。正确设计临床试验对合理保证支持注册申报和将BCI器械从概念转化为辅助器械用户所需的安全性和有效性至关重要。

本指南是跨越式指南，也是FDA在产品开发利用早期可能具有公共卫生重要性的新兴技术分享初步想法的一种机制。本跨越式指南代表FDA的初步想法，随着更多信息的获得，FDA的建议可能发生变化。

FDA强烈鼓励制造商通过Q申请流程与CDRH接洽，以获得BCI器械更详细的反馈。有关预申请的更多信息，请参见“医疗器械提交反馈请求：Q申请项目。”[[2]](#footnote-1)

关于本文件引用的当前版本FDA公认共识标准，请见FDA公认共识标准数据库。[[3]](#footnote-2)有关在监管提交文件中使用共识标准的更多信息，请参阅FDA指南，标题为“医疗器械上市前申请文件中自愿共识标准的适当使用-行业和美国食品药品管理局工作人员指南。”[[4]](#footnote-3)

本文件的内容不具有法律效力，除非明确纳入合同，否则不以任何方式约束公众。本文件仅用于向公众说明法律规定的现有要求。除非引用了具体的法规或法令要求，否则FDA指南文件（包括本指南）仅应该视为建议。FDA指南中使用的“应该（should）”一词指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

# II. 适用范围

本文件的适用范围仅限于与神经系统相连以恢复瘫痪或截肢患者的运动和/或感觉能力的植入式BCI器械。本指南为IDE可行性和关键临床研究的非临床试验和研究设计考虑提供了一般性建议。

非临床试验方法可能不可用，或可能无法充分提供推进到正在开发的植入式BCI器械最终版本所需的信息。因此，如果贵司的器械仍在开发中，我们建议贵司考虑通过IDE进行早期可行性研究，以收集贵司的器械的早期临床评价，以提供原理和初始临床安全数据的证明。与所有临床研究一样，开始早期可行性研究必须通过适当的获益-风险分析和充分的人类受试者保护措施进行论证。有关贵司风险分析过程中执行的器械评价策略信息，请参考FDA指南文件“早期可行性医疗器械临床研究临床试验用器械豁免，包括某些首次用于人类（FIH）研究的器械” [[5]](#footnote-4)。

非植入BCI器械不在本指南范围内，因为非植入BCI器械的监管考虑可能与本指南文件中建议的有所不同，这取决于各个方面，例如但不限于技术特征和适应证/患者人群。对于非植入BCI器械的监管考虑，我们建议遵循Q申请流程。

如果贵司的植入BCI器械包含本文件中未描述或引用的技术特征、组件或适应证/患者人群，我们还建议贵司提交预申请，以寻求FDA反馈。

# III. 预申报和IDE建议

## A. 器械描述

我局建议贵司包括下列器械描述性信息。

1. 器械每个模块的完整描述。例如，BCI系统通常由各种模块组成，包括但不限于以下模块：

a. 信号采集（例如电极导线和记录电极）；

b. 信号处理，包括解码和编码信号以及提供刺激（在某些情况下）的软件和相关硬件；

c. 刺激输送（内部/外部刺激器和刺激电极）；

d. 辅助受动器组件（例如，假肢、轮椅、应用于完整肢体、外骨骼或机器人系统的功能性电刺激器，或通信器械和计算机）；

e. 用于神经反馈的传感器组件（例如，用于恢复触摸或报告其他信息的传感器），如适用；以及

f. 由控制功能的操作方案组成的编程模块，如打开和关闭器械以及在各种输出和程序之间切换。

2. BCI器械作为整体系统，总体概述包括不同模块如何配置成整体系统的描述，以及（如适用）不同系统配置的描述（例如程控、校准或测试配置）。

3. 器械关键组件的完整描述，包括其功能、相关型号、材料、位置（植入式或外部组件）和尺寸，或用户需要知道正确使用器械的尺寸。如果之前已获得批准或许可上市，则应提供上市前申请编号（即510（k），PMA编号）以及对已批准或许可上市器械的修改说明。建议提高特定关键组件的以下信息：

a. 电极导线和连接电缆：电极导线和连接电缆应提供以下描述性信息：

(i) 电极导线和电缆数量；

(ii) 绝缘和导体材料；

(iii) 长度；

(iv) 直径；

(v) 阻抗；

(vi) 连接器；

(vii) 电极导线/电缆中的导体数量和方向（例如与电极导线本体平行，盘绕在电极导线本体内）；

(viii) 固定方法和应力释放件。

b. 电极：电极应提供以下描述性信息：

(i) 材料（包括所有涂层或表面处理）；

(ii) 长度；

(iii) 直径；

(iv) 电极几何结构（例如卷边、平面、深度）和电极接触表面积；

(v) 电极/电极触点数量；

(vi) 电极间距；

(vii) 电极跨距（从近端电极最近端边缘到远端电极远端边缘）；

(viii) 植入物位置（脑区、特定周围神经、肌群、脊髓、外部）；和

(ix) 传感器和/或刺激位置（皮质内、硬膜下、皮肤）。

c. 连接器：用于将导联连接到 其他组件（如辅助受动器组件、信号处理硬件或编程模块）的 连接器说明。描述应包括材料、直径、触点数量和类型以及如何固定连接（例如公-母连接、夹子）。

d. 处理/刺激硬件：处理/刺激硬件应提供以下描述性信息：

(i) 描述硬件为植入式或外部硬件；

(ii) 电源/方法（如电池、感应耦合和射频）；

(iii) 描述信号滤器（处理硬件）；

(iv) 输出和记录通道数量；和

(v) 描述输出规范（见附录A关于输出模式的更多信息）。

e. 辅助受动器和/或传感器组件：辅助受动器和/或传感器组件（例如，假肢、计算机、传感器）的说明，包括以下内容：

(i) 型号；

（ii） 对经批准或许可上市的器械进行修改的说明（例如，增加传感器）；

(iii) 自由度（即独立位移或运动方面的总次数）；和

（iv） 描述如何控制辅助受动器或传感器组件（例如，顺序或同时控制手臂关节）。

f. 程控仪/控制单元：应提供医生和患者系统（如可用）的以下信息进行程控和控制：

(i) 描述器械和用户界面，包括所有按钮和切换等；

(ii) 描述受控的所有输出；

（iii） 数据读出说明（如果相关，包括通道数量、数字化速率、位大小和记录持续时间等细节）和/或刺激器输出（例如频率、脉冲宽度、强度、电极、极性）；

(iv) 描述所有特定程控功能；

(v) 描述硬件和软件平台；

(vi) 与其他组件的通信方法（例如有线、无线）；

(vii) 电源；

(viii) 所有附加设置；和

(ix) 向用户传达的所有警报和情况。

g. 算法：我局建议贵司提供器械中使用的所有算法描述。我们建议使用流程图（和/或其他视觉或组织辅助工具）突出显示输入参数及其来源和输出参数及其实现（例如，用于离线数据分析的末端受动器控制）。

h. 无线功能：我们建议贵司描述无线医疗器械（如适用）在可能存在其他射频无线技术的预期使用环境中正常工作的能力。在无线医疗器械的设计、测试和使用中，医疗数据和信息的正确、及时和安全传输对于安全有效地使用有线和无线医疗器械及器械系统至关重要。

i. 电池：应提供系统各组件中所使用的所有电池的完整描述，包括化学和性能特征（例如可用电池安培小时容量、货架有效期和最差使用情况下的寿命试验）。

4. 各种组件、用户和患者以及环境之间交互作用的完整描述（如图示、流程图）。

5. 对于必须组装或使用前可进行调整的器械，描述单个组件相对彼此的“分解”视图。应明确标记各组件。

6. 对于包括软件的器械，简要描述软件，包括各功能、提示、用户输入等。

7. 对于包括射频（RF）无线技术的器械，完整描述所用的确切无线技术、其特征、性能、风险管理、功能，包括报警条件。参见FDA指南文件“医疗器械中的射频无线技术-行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南”[[6]](#footnote-5) ，了解关于在上市前提交材料中评估和记录无线技术的其他建议。

8. 描述器械中内置的所有安全特征。

9. 对于向肌肉或神经施加电流的器械，应提供附录A中提供的刺激输出特征。

10. 预期与植入式BCI器械联合使用的所有器械（例如植入工具、佩戴式组件的夹子或带子），应描述器械是否与植入式BCI器械联合包装或销售。我局建议贵司提供与植入式BCI器械联合包装的所有器械的详细描述，

(i) 型号；

(ii) 设计图纸；

(iii) 材料；和

(iv) 与预期与植入式BCI器械（可能已获准/许可与其他电极导线或电极联合使用）联合使用的所有器械的相似性。

## B. 风险管理

我们建议贵司采用公认的风险管理原则，如目前公认的ISO 14971版本中所述的原则。*医疗器械–对医疗器械申请风险管理*，同时在器械开发过程中，将风险分析作为21 CFR 820要求的设计控制的一部分。我们建议贵司提交风险管理信息，以识别危险情况，估计风险（例如，器械故障、不良组织反应、感染、使用错误、外渗的风险），并描述风险控制措施和器械特有的总体剩余风险。应提供因这些活动而进行的某些验证和确认测试（如下文D至L节所述）。

我们建议风险分析从用户的角度对器械的潜在危险（如硬件、软件、非临床相关和临床相关危险）进行详细的定性检查。我们还建议识别由单一故障条件引起的危险，以确保植入BCI器械的任何单一部件的故障不会在使用过程中造成不可接受的风险。

风险分析应以表格形式提供，并应分析已识别风险的所有潜在原因。此外，还应确定所有缓解策略或纠正措施，并详细分析纠正措施使临床风险降低到可接受水平的方法。贵司应提供风险等级可接受的基本原理。

## C. 软件

意义：植入BCI器械中的软件可确保植入BCI系统的各种组件（如信号处理模块、控制器、刺激硬件和辅助器械）按预期运行，并在适当时提供软件缓解措施。充分的软件性能测试可确保器械在安全参数范围内运行。

建议：有关贵司申报资料中应提供的软件文件讨论，请参考FDA软件指南《医疗器械中所含软件的上市前申报资料内容指南》 [[7]](#footnote-6)。该软件指南概述了拟定基于器械相关“关注等级”提供的文件类型。我局通常认为植入式BCI器械的软件呈现“严重”关注等级。如果贵司认为器械中的软件存在软件指南中定义的“轻微”或“中度”问题，则应根据软件故障的可能后果，提供科学的理由，支持贵司对问题级别的理由。

我们建议贵司提供软件/固件（包括编程语言、硬件平台、操作系统和现成软件的使用，如适用）的完整说明，以支持遵循软件指南的受试者器械的操作，并与适当的关注级别相称。本建议适用于原始器械/系统以及已上市器械的任何软件/固件变更。必须按照《美国联邦法规》第21篇第820.30（g）（i）条“设计控制”重新确认并重新验证软件变更，并记录在“设计历史文档”《美国联邦法规》第21篇第820.30（j）条中。

对于早期可行性研究，我们建议贵司提供足够的软件性能测试，以确保系统在安全参数范围内运行。总体而言，软件相关文档应提供充分的证据，以描述器械所含软件的作用、器械相关风险和性能测试，从而证明软件功能符合预期。对于控制各种辅助受动器组件（即电动轮椅、计算机软件、上肢假肢）的软件，我们建议贵司在风险分析计划中考虑任何与软件相关的危险以及由于算法更新而产生的相关变化。

必要时，贵司还应提供贵司器械的网络安全相关信息。有关本主题的更多信息，请见FDA指南《医疗器械网络安全管理的上市前申报资料内容》。 [[8]](#footnote-7)

如果器械包括现成软件，贵司应提供关于使用现成软件的医疗器械的附加信息的FDA题为“现成软件在医疗器械中的使用”[[9]](#footnote-8)和“包含现货（OTS）软件的网络医疗器械的网络安全”[[10]](#footnote-9)的文件中的建议，提供有关使用现成软件的医疗器械的附加信息。

总体而言，医疗器械软件相关文件应提供充分的证据，以描述软件在器械中的作用并展开性能测试证明软件按设计运行。

## D. 人为因素

重要性：与使用相关的危害是由最终用户（如患者、外科医生、修复师、护理人员）使用植入BCI器械的故障模式导致的危害。它们是一种独特的危险形式，即使器械按照规范运行，也可能存在与使用相关的危险。它们通常不涉及与先前已知或合理预期的机械、电气和软件组件相关的特定故障模式。这些危险可能是由于用户界面设计的某些方面导致用户无法充分或正确地感知、阅读、解释、理解或处理来自器械的信息造成的。与使用相关的危害可能对用户造成不同程度的潜在危害，从导致用户烦恼的危害到导致死亡的危害。无论使用相关危险的潜在危害的严重程度如何，了解和识别这些危险对于确保贵司设计了一个安全和可用的器械是很重要的。

建议：为了理解和识别与使用植入BCI器械相关的使用相关危险，必须准确、完整地了解用户在使用器械时所需的特定行为、器械将使用的环境、器械的预期用户，以及环境条件和预期用户特征如何影响器械使用。有了这些信息，贵司应该能够将与使用相关的危险纳入风险管理流程的早期阶段，以确保将用户安全和满意度纳入器械设计和开发中。关于风险管理的其他建议，见本指南文件第III.B节。

许多植入BCI器械可能会进行早期可行性研究。通常不需要人为因素验证和评价来支持可行性研究批准；但是，可能需要人为因素数据来支持贵司将来向FDA提交的上市申请。如果贵司的器械仍在开发中，并且贵司打算通过IDE进行早期可行性研究，则可以进行早期可行性研究，以获得对人为因素的初步了解（例如，理解程序步骤的困难、培训不足）。[[11]](#footnote-10) 在实施植入BCI器械的早期可行性研究之前，我们建议遵循FDA指南第6节，“将人为因素和可及性工程应用于医疗器械，”[[12]](#footnote-11)以考虑人为因素。

我们建议在贵司的研究方案中确定一个计划，以便在早期可行性研究过程中获取可及性信息。此信息可用于根据需要修改程序或器械。为了解决和减轻最终器械设计中与使用相关的危害，我们建议在器械设计过程的早期以及器械开发和评价过程中反复进行可及性评价（例如，认知演练、模拟使用测试、满意度调查）。

## E. 生物相容性

意义：植入式BCI器械含有患者接触材料，当用于其预期目的（即接触类型和持续时间）时，可能引起有害的生物反应。

建议：贵司应确定器械中存在所有患者接触材料的生物相容性。如果贵司BCI器械组件的组成和处理方法与在相同或相似解剖位置成功使用的组件完全相同，则贵司可参考既往试验经验或文献。对于某些器械材料，可适当引用公认的共识标准或器械主文件（MAF）授权书（LOA）。有关使用器械MAFs的更多信息，请参阅本指南文件的M节和以下FDA网页： https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/master-files.

如果贵司无法确定接触位置/持续时间和预期用途相似且使用与贵司器械相同材料的实质等同器械，我局建议贵司执行并提供生物相容性风险评估。评估应解释已识别生物相容性风险、可用于缓解已识别风险的信息和任何剩余知识缺口之间的关系。然后，贵司应确定为缓解任何剩余风险而进行的任何生物相容性试验或其他评价。

我们建议贵司遵循FDA指南“使用国际标准ISO-10993-1，'医疗器械的生物评价-第1部分：风险管理过程中的评价和测试” [[13]](#footnote-12)，该过程确定了应考虑的生物相容性评价类型，以及关于如何进行相关测试的建议。

适用于贵司的器械的测试类型可能取决于电极是否与中枢或外周神经系统连接。此外，预期与植入式BCI器械联合使用的器械（例如组件、手术工具）可能以不同方式和持续时间接触患者。采用 ISO 10993-1：*医疗器械生物学评价 - 第1部分：*在《风险管理流程中的评价和测试》和FDA关于 ISO-10993-1的指南附件 A中，以下生物相容性类别可能适用于植入的BCI器械系统：

**第1类：植入物与神经组织/骨、脑脊液（CSF）和血液永久性接触（> 30天）（通过CSF间接接触血液，因为CSF被重新吸收到静脉系统中）**

皮质内电极（即植入大脑皮层的电极）或其他硬膜下电极是此类植入式BCI器械组件的示例。贵司的生物相容性评价中应解决以下终点：

• 细胞毒性

• 致敏性

• 刺激或皮内反应

• 急性全身毒性

• 材料介导的致热原性

• 亚急性/亚慢性毒性

• 遗传毒性

• 植入

• 神经毒性

• 血液相容性（浸提物溶血试验）

• 慢性毒性

• 致癌性试验

**第2类：植入物与神经和非神经组织/骨（即肌肉，预期不直接或间接接触CSF或血液）长期接触（> 30天）**

植入周围神经或肌肉组织内植入的电极或颅骨上的经皮连接器（即基座）是此类植入式BCI器械组件的示例。贵司的生物相容性评价中应解决以下终点：

• 细胞毒性

• 致敏性

• 刺激或皮内反应

• 急性全身毒性

• 材料介导的致热原性

• 亚急性/亚慢性毒性

• 遗传毒性

• 植入

• 神经毒性

• 慢性毒性

• 致癌性试验

**第3类：与组织/骨短期接触（≤ 24小时）的外部接入器械**

用于在体内创建电极导线通路的通道工具是此类植入式BCI器械工具的示例。贵司的生物相容性评价中应解决以下终点：

• 细胞毒性

• 致敏性

• 刺激或皮内反应

• 急性全身毒性

• 材料介导的致热原性

**第4类：与完好皮肤短期接触（≤ 24小时）/长期接触（> 24小时 - 30天）/永久性接触（> 30天）的表面器械**

用作编程器/控制单元和辅助受动器组件（即假肢）的外部发射器是此类植入BCI器械系统组件的示例。贵司的生物相容性评价中应解决以下终点：

• 细胞毒性

• 致敏性

• 刺激或皮内反应

## F. 无菌性

意义：应对植入式BCI器械进行充分灭菌，以最大程度减少感染和相关并发症。

建议：对于标记为无菌的植入式BCI组件和手术工具，我局建议贵司提供下述信息。

1. 对于灭菌方法，申办者应提供以下信息：

a. 综合描述灭菌方法/过程；

b. 如果不是硬性或固定组件（如软袋），请描述灭菌柜室；

c. 灭菌场所；

d. 如果是辐射灭菌，请描述辐射剂量；

e. 对于化学灭菌剂（例如环氧乙烷（EO）、H2O2），说明器械上残留的最大灭菌剂残留量，解释这些残留量对器械类型和预期患者接触持续时间可接受的原因。

在EO灭菌的情况下，CDRH已根据当前公认标准版本ANSI/AAMI/ISO 10993-7接受EO残留信息：*医疗器械生物学评价 - 第7部分：*环氧乙烷灭菌残留物。

2. 对于灭菌方法，贵司应提供用于确认灭菌周期的方法描述（例如半周期方法）以及灭菌确认数据。同时，申报资料还应确定使用的所有相关共识标准并确定未满足标准的任何方面。如果无公认标准，则应提交并审评灭菌过程的全面描述和完整的确认方案。

3. 对于标示为无菌的器械，除非器械预期仅与完好皮肤接触，否则贵司应声明无菌保证水平（SAL）为10-6。对于预期仅与完好皮肤接触的器械，FDA建议SAL为10-3。

我们建议贵司描述针对每个无菌配置验证的灭菌过程。如果贵司仅计划对有限数量的器械使用环氧乙烷灭菌以达到IDE目的，则贵司可能需要考虑单批次灭菌过程。关于单批灭菌过程的规范，见附录E：ISO-11135中的单批放行：2014:《医疗保健产品灭菌 - 环氧乙烷：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》中的附录E“单批次放行”。

## G. 热原性

意义：使用致热原性试验帮助患者免受由于革兰氏阴性细菌内毒素和/或可能从医疗器械中沥滤出的化学物质（例如材料介导的热原性）导致的发热反应风险。

建议：为解决存在细菌内毒素相关的风险，植入式BCI器械应符合热原限值质量标准。贵司还应遵循“热原和内毒素检测中的建议：问答。”[[14]](#footnote-13)为了解决与物质介导的内毒素相关的风险，请遵循FDA指南“使用国际标准ISO-10993-1，医疗器械的生物评价-第1部分：风险管理过程内的评价和测试。” [[15]](#footnote-14)

此外，我局建议贵司提供常规批次放行鲎试剂（LAL）监测程序。有关指南，请参考FDA行业指南“热原和内毒素检测：问题和回答”和《美国药典 - 内毒素参考标准》（USP第<161>章医疗器械 - 细菌内毒素和热原试验）。贵司也可以参考ANSI AAMI ST72：*细菌内毒素 - 测试方法、常规监测以及在器械上进行内毒素测试的批量测试的替代方案。*

对于拟贴标为“非热原”的器械，我们建议同时说明细菌内毒素和材料介导的热原。

## H. 储存寿命和包装

意义：进行货架有效期试验来支持拟定的有效期，通过评价包装完整性以保持器械无菌性和/或评价器械性能或功能的任何变更。

建议：关于维持器械无菌性的包装完整性，贵司应该提供包装描述，包括如何维持器械无菌性、包装完整性试验使用的方案、试验结果以及根据贵司结果得出的结论。我们建议包装验证研究包括模拟分布和相关包装完整性测试，以及老化过程（加速和/或实时）和相关密封强度测试，以验证包装完整性和储存寿命声明。我们建议贵司遵循当前版本的FDA认可共识标准ANSI/AAMI/ISO 11607-1中描述的方法：*最终灭菌医疗器械包装 - 第1部分：*《材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》以及ANSI/AAMI/ISO 11607-2：*最终灭菌医疗器械包装 - 第2部分：成型、密封和装配过程的验证要求。*

关于评价老化对器械性能或功能的影响，货架有效期研究应评价关键器械性能，以确保其在整个拟定货架有效期内充分一致地发挥功能。为了评价器械功能，我们建议贵司评价第L（1）（a）、L（1）（b）、L（2）（a-g）、L（3）（a-d）节中所述的每个实验室试验，并重复使用老化器械评价可能受老化影响的设计部件或特性的所有试验。

我们建议贵司提供用于货架有效期测试的方案、测试结果以及从结果中得出的结论。如果贵司打算在IDE研究获得初始批准后延长植入式BCI器械的货架有效期，我局建议贵司在IDE补充资料中提供支持延长的方案和结果。我局建议对所有试验样品进行实时老化，以明确确定老化对维持无菌性和器械性能的影响。如果贵司使用经过加速老化的器械，则我局建议贵司指明老化器械的方式并解释基于加速老化的货架有效期试验结果如何能够代表器械经过实时老化的试验结果的原因。我们建议贵司按照目前FDA认可的ASTM F1980版本：*医疗器械无菌屏障系统加速老化标准指南*对贵司的器械进行老化，并规定为达到失效日期而设立的环境参数。我局建议加速老化货架有效期试验方案包括同期实时老化研究方案，以确认从老化样本货架有效期研究获得的结果。

## I. 电气安全和电磁兼容性（EMC）

意义：植入式BCI设备是医用电气设备，因此可能使操作员和患者暴露于使用电能相关危害，或者可能在存在电磁干扰的情况下无法正常运行。

建议：应对植入式BCI器械进行测试，以证明其按预期使用环境的预期运行。我局建议按照以下FDA公认的现行版医用电气设备安全性和电磁兼容性标准所述进行本次试验：

• ANSI/AAMI ES60601-1:*医用电气设备 - 第1部分：基本安全和基本性能的通用要求。*

• ANSI/AAMI/IEC 60601-1-2:*医用电气设备 - 第1-2部分：基本安全和基本性能的通用要求 - 并列标准：电磁干扰 - 要求和测试。*

• ISO 14708-1：*手术植入物 - 有源植入式医疗器械 - 第1部分：制造商提供的安全性、标记和信息一般要求*

• ISO 14708-3：*手术植入物 - 有源植入式医疗器械 - 第3部分：植入式神经刺激器。*

有关在上市前申请的材料中提供电磁兼容性信息的其他信息，请参见FDA指南，“支持电动医疗器械电磁兼容性（EMC）声明的信息。” [[16]](#footnote-15)

## J. 无线技术

意义：在设计、测试和使用无线医疗器械时，正确、及时、安全传输医疗数据和信息对安全有效使用医疗器械和系统至关重要。BCI系统可使用无线连接来传输神经信号、控制辅助技术或驱动电刺激。

建议：如果贵司植入的BCI器械采用了射频无线技术，如蓝牙、IEEE 802.11（Wi-Fi™), RFID（射频识别）技术或执行器械临床功能所需的其他无线功能，我们建议按照FDA认可版本的AAMI TIR69评估风险：*技术信息报告医疗器械和系统射频无线共存的风险管理*。

射频无线工作频率和调制的选择应考虑到无线医疗器械系统附近可能存在的其他射频无线技术和用户。这些其他无线系统可能带来风险，可能导致医疗器械信号丢失或延迟，应在风险管理过程中予以考虑。如果发现无线功能的风险管理评价对器械的临床功能至关重要，FDA建议贵司按照当前FDA认可版本的ANSI/IEEE C63.27中所述，解决器械的环境规范和需求。*美国国家无线共存评价标准。*

有关使用无线技术的家用器械的其他建议，请参考FDA的指南《家用器械的设计注意事项》。 [[17]](#footnote-16)

我们建议贵司参考FDA的指南“医疗器械中的射频无线技术”[[18]](#footnote-17)，以了解有关此主题的其他建议。

## K. 磁共振（MR）兼容性

意义：对植入BCI器械的患者进行磁共振成像可能导致以下潜在危害：

• 梯度场和射频场导致的植入器械附近组织发热；

• 梯度场产生的器械振动导致组织损伤；

• 静磁场的位移力导致器械移动造成组织损伤；

• 静磁场对器械产生的扭矩导致组织损伤；

• 由于梯度场致电极导线电压而产生的外部电势导致非预期刺激和组织损伤；

• 由于射频场致电极导线电压而产生的整流导致组织损伤；和/或

• B0、RF和梯度场引起的MR环境特定器械故障。

建议：我们建议贵司按照FDA指南《在磁共振（MR）环境中对医疗器械进行安全性测试和标记》所述，解决影响贵司的植入BCI器械在MR环境中的安全性和兼容性的问题。[[19]](#footnote-18)

## L. 非临床实验室试验

我局建议在IDE中说明下述非临床台架试验。一般而言，在确定表征组件耐久性（例如机械和电气）的适当测试方法时，应考虑典型的植入持续时间。试验应确保器械符合适当规范，代表器械植入期间临床相关的最差情况体内条件和器械的预期寿命。必要时，我局建议试验模拟任何体液对接触这些体液的器械组件的影响（例如在盐水中浸泡后和干燥前）。同时，我局建议贵司规定临床上合理的试验验收标准。

我们建议贵司按照指南文件《上市前申请中非临床实验室性能测试信息的建议内容和格式》所述以试验报告摘要、试验方案和完整试验报告形式提供非临床实验室测试的相关信息。” [[20]](#footnote-19)

### (1) 电极

电极可用于测量生理信号或刺激大脑、脊髓和/或周围神经或肌肉，以激发运动和/或感觉。如果植入式BCI器械包括电极，我局建议测试以下特征：

#### a. 尺寸验证和目视检查

意义：准确尺寸对确保电极符合与器械预期用途相关的规范并提供依据非常重要。此外，如果贵司的器械预期用于提供刺激，则电极尺寸可能影响电荷和电流密度，从而可能影响刺激参数的安全性和有效性。

建议：我局建议贵司提供电极制造时的尺寸规格和公差。我局建议规定的公差应基于贵司风险分析和电极的预期用途（即刺激或记录）。为提供准确和一致的测量结果，我局建议使用经校准的工具。

#### b. 阻抗

意义：阻抗测量结果对确保电极具有适合器械预期用途的导电性非常重要。

建议：我局建议贵司记录并提供生产电极的阻抗规范和公差。我们建议指定的公差应基于贵司的风险分析和电极的预期用途（例如，恢复感觉或运动功能或记录生理信号的刺激）。

#### c. 加速寿命试验

意义：为确保器械的长期性能，电极材料应稳定，并在预期持续时间内抵抗预期植入位置物理和化学分解。

建议：我局建议贵司在暴露于老化方案后，在模拟生理环境和一系列环境条件下，在记录和刺激的背景下评估器械功能（例如阻抗频谱、循环伏安、电压瞬变）或器械成像完整性（例如扫描电子显微镜）。

### (2) 电极导线和连接器

电极导线用于将电极连接到植入BCI系统中的多个组件，例如但不限于处理硬件和电源模块。重要的是，它们在植入的BCI器械系统中正常工作。我局建议进行测试，以表征以下属性：

#### a. 尺寸验证和目视检查

意义：准确的器械尺寸对确保电极导线和连接器符合规范非常重要。

建议：我局建议贵司提供电极导线和连接器制造时的尺寸规格和公差。非临床试验后应进行目视检验和电气评估。我局建议规定的公差应基于贵司风险分析和电极导线连接的预期用途（即刺激或记录）。为提供准确和一致的测量结果，我局建议使用经校准的工具。

#### b. 泄漏电流

意义：使用植入式BCI器械系统期间，各种植入式BCI器械组件外壳的泄露电流可能导致意外电击和潜在组织损伤或记录的神经信号丢失。

建议：我局建议在浸泡后和干燥前测量泄露电流，以模拟任何体液对电极导线本体的影响。我们还建议贵司在全运行（即电压应用）期间以及器械通电和处于待机状态时测量泄漏电流。施加电压期间的泄漏电流应在可接受范围内（见ISO 14708-3:2017神经外科植入物 - 有源植入医疗器械 - 第3部分：植入式神经刺激器，第16条）。

#### c. 电极导线主体和连接器弯曲疲劳试验

意义：挠曲疲劳导致的电极导线故障可导致意外电击和潜在组织损伤或记录的神经信号丢失。

建议：我局建议对电极导线本体和连接器进行挠曲疲劳试验。我们还建议，疲劳试验方案应包括在疲劳试验期间，使导联的不同区域承受不同的应力（例如，连接器接头和导联锚固点附近或处）。

#### d. 电极导线的抗拉强度

意义：拉力导致的电极导线故障可导致意外电击和潜在组织损伤或记录的神经信号丢失。

建议：我局建议贵司进行拉力测试，模拟植入术中以及植入后电极导线或延长线可能承受的最差情况的力。

#### e. 连接器插入和拔出力

意义：电极导线连接器应与器械顶盖腔适当匹配，形成必要的电触点，并确保密封处于正确位置，并且按设计发挥功能。连接器应能够承受插入和拔出相关的力。

建议：我局建议贵司确保电极导线和延长线连接器符合代表器械所经历生理条件的适当规范，包括适当的最小和最大拔出力。在测试过程中，贵司应评估电极导线或延长线是否完全插入，电气连接是否完成，并且在反复插入和拔出后，发生器与电极导线/延长线之间的密封是否完好无损。如果预计会重复连接和断开，我们建议贵司评价发生器和导线/延长线之间的密封件在重复插入和拔出后是否完好。

#### f、 颗粒物危害

意义：在正常使用过程中，预期与体液接触的植入系统的任何部件释放颗粒物质均很危险。

建议：我局建议贵司使用标准ISO 14708-3：*手术植入物 - 有源植入式医疗器械 - 第3部分：植入式神经刺激器。*

#### g、 耐腐蚀性

意义：电极导线材料应稳定，并且能抵抗物理和化学分解，以证明电极导线能承受人体的环境并保证长期性能。

建议：我局建议对成品电极导线和连接器进行耐腐蚀性评价。暴露于模拟器械生理环境的腐蚀环境后，应选择适当的信号和刺激参数（例如信噪比、脉冲频率、振幅和脉度）来评价电极导线和器械系统的功能。应包括使用最小的电极表面积，在生理盐水中对电极导线进行测试。

#### h、 符合21 CFR 898.12

意义：来自与患者接触的经皮电极导线或其他电缆的可触及连接器可能错误连接至不正确组件或网电源，导致意外电击和患者伤害。

要求：与患者导电连接的经皮电极导线或其他电缆必须符合《美国联邦法规》第21篇第898.12部分中的性能标准，其中规定，电缆或电极导线中与患者导电连接的任何连接器构造方式均应符合以下标准的分条款56.3（c）：国际电工委员会（IEC）601-1：*《医用电气设备 - 第1部分：安全通用要求》（1988年，修订号1，1991年，修订号2，1995年）*然而，FDA认为符合FDA公认的现行版IEC 60601-1：《医用电气设备 - 第1部分：基本安全和基本性能的通用要求》*（2005，修改件）*标准*的适用分条款，*可提供与《美国联邦法规》第21篇第898.12部分中FDA性能标准相同的或非预期电击水平或改善公共健康和安全保护，符合FDA公认的现行标准足以符合《美国联邦法规》第21篇第898.12部分中的性能标准。因此，公司可提交符合FDA公认现行标准的符合性声明。 [[21]](#footnote-20)

### (3) 植入外壳和电子器件

电子通常被植入，覆盖在塑料容器或类似外壳中，用于处理从导线接收到的信号和/或向导线提供电刺激信号。我局建议贵司提供以下试验：

#### a. 气密性测试

意义：密封外壳内的高湿度可能导致器械故障。

建议：我局建议对所有接头、粘合处等组件完整性进行密封性试验，以验证植入式外壳可防漏。

#### b. 环境测试

意义：应对植入式外壳和电子器械执行一系列机械和环境测试，以确保器械在经受充分捕捉器械在最差情况处理、装运、储存、手术和临床使用条件下可能遇到的应力后符合其规范。

建议：我局建议进行以下评价试验：

a. 温度变化（包括温度循环）；

b. 大气压力变化；和

c. 机械力。

我局建议贵司使用标准ISO 14708-3：《手术植入物 - 有源植入式医疗器械 - 第3部分：*植入式神经刺激器或同等方法》。*

#### c. 顶盖附着力测试

意义：如果为将电极导线连接到外壳而将顶盖连接到外壳上，则应进行顶盖粘连试验，以确保顶盖未与外壳分离并确保刺激、记录或加电用电流路径的连续性。

建议：顶盖腔应与电极导线和延长线连接器适当配合，以形成必要的电触点，确保密封件处于正确位置并按照设计发挥功能。我局建议对电极导线端和顶盖的连接进行测试，以确保电极导线能够承受适当的力，而不会被拉出连接器插头块。

#### d. 电池

意义：如果电池是植入外壳和电子器械的一部分，应进行测试以评价植入器械中使用的电池的适用性和性能，以确保其按预期运行，并适当降低与电池故障（如短路）相关的风险（如过热），以尽量减少对患者的伤害。

建议：测试应评估电池在正常使用和临床相关最坏情况下承受预期应力时的特性和一般可靠性。同时，测试还应证明如何防止电池过度放电和过度充电，并测量电池短路时电池和器械的表面温度。

有关其他电池相关安全性信息，请见以下自愿共识标准：

• UL 2054：《家用和商用电池》；

• UL 1642：《锂电池》；

• IEC 60086-4：*原电池 - 第4部分：锂电池的安全性；和*

• IEC 60086-5：*原电池 - 第5部分：含水电解质电池的安全性。*

### (4) 刺激输出测量结果

重要性：对于输送电刺激的器械，适当表征器械提供的输出刺激和刺激输出限制非常重要。

建议：我局建议使用标准ISO 14708-3：《手术植入物 - 有源植入式医疗器械 - 第3部分：植入式神经刺激器》。对于每种输出模式，我局建议贵司提供示波器描迹，描述在生理负载下可能遇到的单个脉冲输出波形的电输出波形。此外，应提供一个描记，显示在500Ω负载下的一系列脉冲。我局建议贵司为每个描迹提供以下信息：

• 输出模式名称；

• 明确标记的振幅和时间轴；

• 鉴定振幅基线；和

• 列出所有输出参数设置（例如振幅、脉宽和频率）。

迹线应证明能够在每条迹线中实现最大刺激设置，并保持在规定范围内。可采用附录A中推荐的格式记录结果。

### (5) 刺激输出安全性

意义：对于向神经系统和肌肉输送电刺激的器械，重要的是，输送到组织的输出刺激在预期用途和刺激持续时间内安全。过度刺激会产生组织损伤，可能导致严重损伤或死亡（取决于刺激位置）。

建议：我们建议贵司提供科学依据（例如，根据第III（N）（1）节和第III（N）（2）节中概述的文献和/或动物研究），以支持刺激输出参数的安全性（例如，最大电流、电荷密度、电流密度、每相电荷、频率和持续时间）。刺激输出参数的安全性分析可保证，器械使用期间最大程度降低组织损伤的风险。

### (6) 程控仪/控制单元

意义：为程控刺激参数或选择不同器械模式所使用的硬件通常称为程控仪/控制单元，如果其不按预期运行，则可能给患者带来风险。

建议：我局建议对程控仪/控制单元进行验证试验，以便评估电气安全、功能、环境、EMC、软件和可靠性性能。该试验的设计应确保按照规范验证系统级操作。同时，试验还应验证，在规定预期环境条件下以及在储存、运输和处理过程中能够维持系统性能。对于与植入式电子器械通信的程控仪/控制单元，应提供试验证明程控仪/控制单元能够与植入式电子器械通信并进行程控。如适用，应对发射和接收天线、发射距离、磁簧开关和磁体进行测试，以确保其按预期发挥作用。

### (7) 射频（RF）发射器和接收器

意义：通过发射器和接收器（例如，感应耦合）的射频（RF）通信有时用于编程/控制植入组件或为植入电池充电。如果射频发射器和接收器不按预期运行，则可能给患者带来风险。例如，感应耦合可能导致组织发热或组织损伤。

建议：射频发射机的测试应包括上文第L（6）节中所述的编程器/控制单元的信息。此外，我局建议贵司为射频发射器提供以下信息：

1. 机械试验；

2. 电气试验；和

3. 外部发射天线和接收器内部天线之间的传输距离和方向。

对于发射机和接收机而言，测试应该考虑在上面的第J节中概述的无线技术的测试建议。为了充分证明射频能量传输期间的加热和电离辐射防护，我们建议参考当前认可版本的ISO 14708-3：《手术植入物 - 有源植入式医疗器械 - 第3部分：植入式神经刺激器》。

### (8) 系统级试验

许多BCI器械技术具有多个组件，可以互换，以实现不同和可配置的临床用途（即模块化方法）。例如，系统可能包括可采集神经信号的植入电极。这些信号随后被发送到另一个系统组件，在那里它们被处理（即，解码和编码）并用于控制辅助受动器组件。此外，可使用单独的程控仪控制功能，如打开和关闭器械以及在各种输出和程序之间切换。

鉴于个体患者需求的多样性，制造商可以选择使用不同制造商制造的单个组件开发BCI系统，从而允许多个制造商之间的“混合匹配”兼容性。这些单独组件可由不同制造商生产，随后组合形成完整的系统。例如，可由A公司开发制造皮层电极，用于记录待采集、处理的神经信号，并通过B公司开发的采集系统和软件进行传输。然后使用B公司采集系统传输的数据控制C公司开发的辅助技术。

意义：全面了解各种组件如何相互影响、如何与用户和患者以及如何与环境相互作用，对证明植入式BCI系统的安全性和有效性至关重要。虽然系统的每个组件都具有可能单独引入风险的特征，但当组件相互作用作为系统运行时，可能产生新的风险。

建议：为验证所有系统组件是否按照系统规范的规定一起运行，FDA计划对系统的整个系统和相关性能测试进行评价。电气安全、EMC和无线共存试验应在整个系统上进行，用于拟定预期用途。此外，贵司应确定证明组件与其他器械组件兼容性的具体标准，并且提供该标准的科学或临床依据。但是，如果系统级测试不可行，则应提供排除系统级测试的理由，并说明如何降低风险。在这种情况下，我局还建议贵司提供理由，说明如何将系统运行中的故障追溯到发生故障的模块化组件，以及如何解决和缓解故障。预期与植入式BCI器械联合使用的所有器械（例如植入工具、佩戴式组件的夹子或带子、来自另一上市医疗器械的组件）均应兼容。不兼容可能导致器械损坏或其他临床不良事件。因此，我局建议贵司确定并提供确保方案中系统所有模块化组件与提供给操作员/研究者的任何标签之间兼容性所需的规范。

## M. 参考主文件（MAF）和其他FDA上市前申请的文件

当提交IDE的申办者需要使用另一方的产品（例如，材料、组件或组件）来自另一上市医疗器械（即模块化组件，见第III（L）（8）节或使用另一方的设施制造该器械时。在这种情况下，如果申办者选择在其申报资料中使用另一方的产品、生产设施或生产程序相关信息，则可在提交至FDA的授权证书（LOA）中引用器械主文件（MAF）。有关使用器械MAF的更多信息，请参阅以下FDA网页：https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/master-files。

## N. 非临床动物试验

意义：通常建议展开非临床动物试验，评价植入式BCI器械的体内安全性，尤其是对新设计、重大器械改良和新适应证。

建议：植入式BCI器械的动物试验应解决台架试验或临床研究中无法评价的因素。研究设计和终点应基于器械的作用机制和风险缓解。

FDA支持“3R”原则，以在可行时减少、改善并替代使用动物进行试验。贵司应考虑开发、实施和展示这些动物研究的最佳实践，同时结合现代动物护理和使用策略。此外，如果贵司希望使用贵司认为合适、充分、经过验证且可行的非动物试验方法，我局鼓励贵司咨询FDA。我局将考虑是否可评估这种替代方法与动物试验方法的实质等效性。有关Q申请项目的详细信息，请参阅指南“医疗器械提交反馈请求：Q申请项目。”[[22]](#footnote-21)

我局鼓励制造商利用Q-申报计划，确保动物研究方案解决了安全性问题，并且包含适当的要素（例如，应按照《美国联邦法规》第21篇第58部分规定的《非临床研究质量管理规范》（GLP）法规在具有适当许可证和认证的动物研究机构开展研究）。

在大多数情况下，我们建议贵司在最终成品器械上进行动物试验，以支持评价，即在人类临床试验中，受试者面临的风险不会超过受试者预期的获益以及获得的知识的重要性。对于早期可行性研究中评价的器械，如果提供了充分依据，可能不需要使用最终成品器械开展动物研究。有关器械评估策略和所用信息如何支持贵司理由的更多信息，请见FDA指南《早期可行性医疗器械临床研究临床试验用器械豁免（IDE），包括某些首次用于人类（FIH）研究的器械》 [[23]](#footnote-22)。

### (1) 动物研究的一般考虑

植入式BCI器械包括各种器械设计、神经靶点和作用机制。例如，它们可以包括记录或刺激动作、穿透电极或表面电极，或来自另一种上市医疗器械的组件（即模块化设计，见第III（L）（8）节），以及中枢或外周神经系统目标。同时，还为患者提供各种治疗和康复效益。其中每个变量都可能影响对患者造成的风险和获益类型，从而影响支持在人类受试者中使用所需的非临床信息。因此，贵司可能需要定制动物方案，以确定支持未来临床研究所需的数据。在开始动物研究前，我司强烈建议贵司提交上市前申报资料，以获得FDA对贵司动物模型和研究设计的反馈。下文提供了动物研究方案需要考虑的一般因素。

1. 动物研究目的 - 进行动物研究的主要目的是提供器械安全性的证据。同时，动物研究也可提供无法从台架试验中充分获得的器械性能的证据，包括随时间推移的*体内*可靠性。但是，在动物研究可能不适当情况下，可能需要替代方法，例如认知评估。

2. 研究方案和报告结果 - 设计研究方案时，研究变量的具体确定（如研究动物的数量、研究持续时间、动物模型的类型、对照品的选择）取决于器械的风险和可用于降低预期风险的现有科学信息。器械风险的理解包括器械属性和作用机制、解剖靶标和手术实施。示例包括器械与靶组织接触的方式（例如穿透与非穿透）、器械位置以及对器械造成的相应生物和机械应力、器械作用机制的稳健性（例如，与神经记录相比，神经刺激可能对组织反应更稳健）和预期器械寿命。可使用具有充分依据的现有科学信息降低进行动物研究相关的负担（例如，动物数量较少、动物研究持续时间较短）或证明可能不需要进行额外动物研究的理由。这类科学信息包括在临床研究中使用器械或器械组件、使用器械或器械原型在动物中开展的既往研究、器械性能台架试验和与器械属性具有直接相关性的已发表文献。

许多BCI器械包括设计长期用于人类患者的植入式多组件系统。对于上述器械，与部分系统的急性研究或慢性研究相比，涉及最终器械系统慢性体内评价的动物研究可提供更大程度的器械安全性理解。充分评价器械风险和可用科学证据便于确定给定BCI系统的适当方案。

在描述所进行的动物研究的结果时，我们建议贵司讨论研究结果如何支持贵方申报临床研究中器械的初步安全性。

3. 非临床研究质量管理规范 - 《美国联邦法规》第21篇第58部分规定的动物护理和研究行为的非临床研究质量管理规范（GLP）确保动物数据的质量和完整性，以支持IDE申请。仅当识别并证明GLP偏离[[24]](#footnote-23)且不影响研究结果的有效性时，方可使用GLP研究数据支持IDE应用。有关使用非GLP动物研究数据支持IDE研究的更多信息，请见FDA指南《早期可行性医疗器械临床研究临床试验用器械豁免，包括某些首次用于人类（FIH）研究的器械》 [[25]](#footnote-24)。

### (2) 动物研究方案

我局建议动物研究评价包括对组织的宏观和微观影响以及取出器械组件评价。动物研究试验方案应包括，但不限于，以下项目：

• 研究目标；

• 研究设计，包括物种、菌株（如果适用于拟定的动物模型）和使用的动物数量、研究持续时间以及设计的基本原理；

• 关于待测试器械的详细信息，以及研究器械与拟用于临床的器械之间任何差异的基本原理；记录和/或刺激位置；刺激强度，包括刺激类型（电压或电流）、振幅、脉冲模式（单相、两相）、持续时间、频率、电荷密度、每相电荷、电极表面积和材料（如适用）；

• 刺激诱发反应试验（如适用）；

• 记录急性和慢性时间点的信号质量（如适用）；和

• 周围组织的组织病理学。

评价BCI器械的动物研究设计的部分建议包括：

1. 动物模型选择：动物模型选择取决于BCI器械且可能因器械类型、适应证和植入部位而异。我局认为，动物及其相关环境和生理属性应提供尽可能模拟临床环境的试验系统。尽管如果提供适当的科学依据，某些情况下可接受使用缩放器械，但仍可能首选可适应人体体格器械的动物模型。

2. 动物数量：我局建议纳入足够数量的动物，并提供依据。

3. 对照：研究方案中应确定适当的对照。在某些研究中，没有被植入的对侧组织是适当的对照。仅用于评价刺激安全性，可使用植入但没有被刺激的对侧组织。

4. 研究持续时间：研究持续时间取决于预期器械风险的情况。我局建议贵司提供动物研究时长的依据。

5. 安全性测试：我局建议对植入组织进行组织病理学或组织形态学评价，包括结构分析和神经组织相关损伤标志物评价。这些标记物可能包括中枢神经系统组织中的坏死神经元、神经突、星形胶质细胞和小胶质细胞/巨噬细胞，或外周神经系统中的轴突、雪旺细胞和髓鞘分析。我局建议贵司证明使用特定组织学标志物的合理性，并提供组织学方案足以捕获主要不良反应的证据。应由对研究组设盲的独立兽医病理学医师对组织病理学结果进行定量（例如坏死组织的体积）。为更好地预测临床不良反应，建议进行行为和功能测定。

对于涉及刺激组件的器械，我局也建议贵司提供实验确定刺激的安全性。确切的刺激方案因器械的应用而异。如果器械设计用于连续激活，建议进行短期和长期试验。如果器械为间歇性有源器械，则应进行长期试验。急性和长期刺激试验建议，见下文。

6. 可靠性测试：对于设计用于长期植入的器械，应在生物环境中建立器械的长期性能，除非已经收集了器械体内性能的科学证据（例如使用相同或相似电极配置的既往动物研究和/或已发表文献）。对于涉及记录组件的器械，应在器械植入寿命期间进行定期记录，并使用定量指标进行评价，如信噪比和尖峰波振幅。可采集电极的*体内*阻抗，以证明器械的功能。对于涉及刺激组件的器械，应进行阻抗测量以表征器械的功能，但应注意确保测量方案不会影响对照动物数据的解释。应使用取出器械的微观评价来识别器械组件的物理损坏或其他失效模式（即电极导线或绝缘体、电极导线和连接器）。

7. 急性刺激试验：为测试刺激安全性，应在最大极限条件下应用电极刺激长达24小时。刺激方案过程中可对动物进行镇静。试验后，应对组织反应进行组织学评价。

8. 长期刺激试验：应在反映临床方案的时间内应用最大限度的周期性刺激或动物福利可接受的最高刺激强度，并说明理由。取出后，应检查植入物周围的组织，以确定任何组织学或病理学反应。此外，我局还建议贵司在足以检测腐蚀或绝缘退化等任何失效机制的放大倍率下对取出的器械进行评价。应包括动物研究和临床IDE研究刺激参数的详细比较。如果动物研究中输送的刺激电荷低于人体研究的最大建议限值，我局建议提供科学依据来讨论为何能准确代表对患者造成的安全性风险。

9. 手术方法 - 应提供植入方法的详细描述及其对人体植入的可译性。本章节应包括解剖器械靶标的基本原理，以及与预期人体植入部位存在任何差异的合理性说明。如可能，设计用于人体植入的手术工具应用于动物手术。如果临床计划涉及器械取出，则在动物研究的手术方法中纳入外科器械取出策略。

## O. 临床性能试验

### (1) 既往研究报告

对于临床试验用器械豁免（IDE），必须在先前调查报告中提供用于拟定预期用途的器械的任何先前临床研究总结[[26]](#footnote-25) 对于早期可行性研究，尽管申报器械可能无法获得其拟定预期用途的临床数据，但也应提供任何相关的临床背景信息。相关信息包括以下项目的数据或出版物：

• 拟定预期用途使用的同品种或相关器械；或

• 用于不同用途的申报器械或同品种器械。

该信息可能来自美国境外（OUS）的临床应用，可用于支持原理证明和/或解决IDE研究中可能观察到的潜在失效模式的可能性。如果具有此类信息，应使用适合信息类型的格式进行总结（例如临床研究报告、带有引文副本的出版物总结、在临床研究外使用器械或原型的个人经验）。

本章节应提供其他临床研究或研究的叙述性描述。叙述应简短，每项研究应包括以下信息：

• 研究目的（例如概念证明、患者视角研究）

• 研究是否为关键、支持性或可行性研究

• 研究设计，包括任何随机化、盲法和使用的对照方法

• 入组患者数量

• 美国（US）和OUS的临床试验机构数量

• 主要研究终点

• 可用随访数量

• 结果/结论总结

### （2） 临床研究考虑因素

关于植入BCI器械临床研究的某些方面的建议可能会随着器械开发阶段和正在进行的IDE研究类型（例如早期可行性、传统可行性、关键性）的不同而有所不同。如果提交早期可行性研究，则在IDE中应明确说明研究类型。以下FDA指南文件描述了FDA对早期可行性研究和关键IDE研究的临床研究设计的当前想法：

• 用于早期可行性医疗器械临床研究的临床试验用器械豁免（IDE），包括某些首次人体（FIH）研究[[27]](#footnote-26)

• 《医疗器械关键临床研究设计考虑》[[28]](#footnote-27)

通常，我局认为本指南文件所述的植入式BCI器械属于重大风险（SR）器械，符合IDE法规《美国联邦法规》第21篇第812部分的所有要求。对于未豁免IDE法规的研究，申办者负责确定初始风险（重大风险或非重大风险（NSR）），并将提交至机构审查委员会（IRB）。有关更多信息，请参见机构审查委员会（IRB）、临床研究者和申办者的信息表指南，“重大风险和非重大风险医疗器械研究。”[[29]](#footnote-28)除《美国联邦法规》第21篇第812部分的要求外，此类试验的申办者必须遵守管理机构审查委员会（《美国联邦法规》第21篇第56部分）和知情同意书（《美国联邦法规》第21篇第50部分）的法规。在设计预期旨在评价BCI系统性能的临床研究时，临床研究设计的某些组成部分尤其重要。对于每个临床研究设计组成部分，科学支持和合理描述对提供澄清和促进理解至关重要。此外，适当实施适应性试验设计时，可降低资源要求和/或增加研究成功的机会。[[30]](#footnote-29) 在制定临床研究方案时，应考虑以下设计要素，并在IDE申报资料中提供依据：

#### a. 患者人群

多种患者人群可能获益于BCI器械，其功能是增强其与环境相互作用并改善交流的能力。这类人群包括截肢或脊髓损伤（SCI）、卒中、瘫痪和神经肌肉疾病等疾病和状况的患者。对于IDE批准，任何器械给患者带来的潜在获益均应超过潜在风险。[[31]](#footnote-30)具有不同医疗状况的患者可能对BCI系统具有不同需求和不同风险耐受性；因此，申办者应考虑器械适当解决需求的受试者人群，以便适当考虑潜在获益和风险。

#### b. 家庭使用

在实际家用环境中研究BCI器械非常重要，因为实验室条件可能无法充分反映患者在使用器械的环境下，在实际使用过程中可能经历的风险和/或获益。此外，家用器械可能需要一名看护人愿意、能够且可执行BCI系统相关基本任务，例如：

• 管理BCI的启动和维护：连接电极，启动系统；

• 监测患者进展（如适用）；以及

• 必要时可联系医生。

因此，重要的是在临床研究指标中纳入护理人员安全及其帮助用户的能力（即时间、注意力和体能）评估。为确保在家中安全使用贵司的器械，我们建议贵司在临床方案中具体说明如何培训受试者和护理人员在家中使用器械。我们还建议贵司描述贵司计划如何评价培训计划的有效性。

参考FDA指南，标题为“家用器械的设计注意事项”[[32]](#footnote-31)，了解有关最小化家用器械相关风险的建议。

#### c. 临床试验计划

以下信息旨在阐明如何为植入式BCI器械的IDE研究制定研究计划。[[33]](#footnote-32)

##### i. 目的/目标

临床方案应以明确规定的目标和假设开始。应具有执行研究目的/目标的总体声明（例如，与对照器械相比，评价BCI器械治疗特定疾病的安全性和有效性）。此外，目的应包括对治疗疾病的精确的、医学上可接受的定义和拟定临床研究的科学合理依据。对于关键临床研究，建议研究的无效和备择假设应说明具体研究终点、结局和用于测量系统成功/失败的参数。然后，应设计研究以检验这些假设。

##### ii. 研究设计

贵司的研究设计说明应包括但不限于以下基本要素：

• 随机分配或非随机分配；

• 对照或非对照，如果为对照研究，请说明对照类型；

• 是否将研究结果与性能目标[[34]](#footnote-33)进行比较，如是，请说明如何推导性能目标；

• 描述研究成功标准（例如，与对照组相比具有优效性或非劣效性）；如果正在使用应答者分析请描述患者水平成功/失败；

研究可能包括一个以上治疗组，如SCI、卒中或其他疾病，并且具有适当理由说明为何可合并不同人群。有关如何有效纳入和分析单一研究中的多个项目人群的更多详细信息，请见FDA行业指南《E9临床试验统计原理》 [[35]](#footnote-34)。

##### iii. 研究持续时间和随访计划

为充分评估所有安全性和主要有效性结局，拟定研究应包括足够数量的安全性和适当水平的有效性数据。由于目前缺乏关于植入电极长期有效性和识别任何长期安全性信号的数据，建议进行至少1年长期随访。长期临床耐久性和可靠性是植入式BCI器械长期有效性的重要因素；例如，随着时间推移，植入电极可能失去检测物理或生物过程信号的能力。尽管可以从动物研究中获得有关电极耐久性和可靠性的一些信息（见第III（N）（2）节中的动物研究方案），但动物研究可能无法准确预测在人类中的长期临床性能。

##### iv. 入选/排除标准

充分的入选标准和排除标准对确定申报器械的适当患者人群以及最终确定上市申报的预期使用人群至关重要。植入式BCI系统的任何临床研究入组标准均根据拟定治疗的目标人群和疾病过程类型（例如SCI、肌萎缩侧索硬化（ALS）、截肢和卒中）而异。

任何植入式BCI系统研究的适应证，均应考虑以下一般入选标准：

• 患者年龄范围（骨骼成熟，如适用）

• 涉及的脊髓损伤程度（如C2-C7、L2-S1，如适用）

• 临床状况类型（即诊断）和瘫痪/功能受损程度（测量取决于神经状况类型）

• 患者入院的临床条件（例如术前功能评分、术前神经评分）

• 描述任何既往、失败、非手术或保守治疗（如物理治疗、药物试验）的建议时间范围

• 患者能够理解并签署知情同意书

• 患者能够口头交流或通过在计算机上键入进行交流

• 患者能够满足拟定随访计划

• 患者能够遵循术后管理计划

• 护理者每天监控患者手术部位合并症和行为变化的意愿和能力

任何BCI系统研究的适应证，均应考虑以下患者从临床研究中排除：

• 发作史

• 智能障碍

• 存在临床相关记忆问题

• 精神疾病或慢性精神疾病，包括未经治疗的重度抑郁症（轴I或轴II诊断）

• 伤口主动愈合或皮肤皲裂问题

• 自主神经反射异常控制不佳病史

• 全身麻醉、开颅手术或外科手术医学禁忌症

• 过去6个月内诊断为急性心肌梗死或心脏骤停

• 通过磁共振成像（MRI）确定的初级运动皮层区域任何类型破坏和/或损伤

• 其他有源植入式器械，如心脏除颤器、起搏器、迷走神经刺激器、脊髓刺激器等。

• 依赖通气支持

• 可能干扰研究活动或治疗反应的合并症，可能包括：

○ 严重慢性肺病

○ 局部或全身急性或慢性传染病

○ 危及生命的心律失常

○ 严重胶原血管疾病

○ 肾衰竭或其他主要器官系统衰竭

• 神经消融手术史

• 标记MRI禁忌症

• 出血性卒中病史

• 人类免疫缺陷病毒（HIV）感染或持续慢性感染病史

• 妊娠或具有生育能力且未采取避孕措施

• 同时参与另一项器械或药物试验

如果贵司认为上述任何纳入/排除标准不适用于贵司提出的临床研究，或打算提出新的或替代的纳入/排除标准，我们建议贵司提供临床证明。

##### v. 患者人口统计资料

应描述可能影响研究结果的计划患者人群的特征，包括：

• 年龄、种族、性别、疾病等特征；[[36]](#footnote-35),[[37]](#footnote-36)

• 如果进行的研究包括美国以外地区（OUS）的非美国研究临床试验机构，根据特定人群特征、疾病进展或治疗方案，可能预期的美国与非美国人群之间的所有差异。

同时，贵司的描述还应解释临床研究设计或结果分析中如何解释预期差异（如有）。

##### vi. 治疗参数/方案（包括术后计划）

临床研究方案应包括植入手术、术后恢复期和方案、治疗持续时间、预期的任何其他外科手术（如器械取出）的充分信息。

##### vii. 终点和其他结局

1. 主要安全性终点：研究安全性终点应包括所有受试者的所有不良事件（AE）特征，包括但不限于治疗组和对照组（如适用）的受试者，以及与植入手术程序、植入器械和辅助受动器组件相关的不良事件。除了确定安全性终点外，我们建议贵司在研究方案中说明不良事件发生时的应对计划，以及研究中需要移除器械或受试者停药的安全标准。

2. 主要有效性终点和次要有效性终点，（如使用）：除确定主要和次要有效性终点外，贵司还应说明如何确认预期用途人群/受试者的主要有效性终点（如适用）、最小临床重要性差值和评估时间安排的适当性和临床意义。尽管推荐使用已确认的终点，但FDA认为可使用可行性研究确认预期临床指标，且可能无需事先确认的临床终点。同样，早期可行性研究可能使用未经验证的临床终点，这是由于器械开发过程中经常采用的数据类型。对于早期可行性研究和其他可行性研究中可能使用的未经验证的终点，应包括类似信息（验证方法除外），以及其临床应用的理由。

3. 患者输入（患者参与、患者偏好信息、患者报告的结局指标）：

临床试验设计期间患者参与可能对植入式BCI研究的设计和实施产生积极影响。患者可提供建议，以改进患者的试验经验和提高研究结果的相关性、质量和影响。

患者偏好信息（PPI）可能是医疗器械（包括植入式BCI器械）设计和获益-风险评价的重要因素。理想情况下，BCI技术应舒适、易于穿戴（即穿脱，如适用）、用户友好、可靠、美观中立或具有吸引力，因此患者愿意接受和使用该器械。日常校准要求、使用疲劳和性能不一致等因素可能影响患者在决定治疗选择方案时愿意做出的获益-风险权衡。此外，风险耐受性可能因残疾严重度而异。例如，四肢瘫痪患者可能比单肢截肢患者更愿意接受脑植入器械相关风险。FDA建议对潜在PPI研究展开早期讨论，以确保其监管相关性；请注意，尽管可将PPI研究整合到综合研究计划中，但PPI研究通常与IDE临床研究分开进行。有关将PPI纳入研究或申报资料的更多信息，请参考GFA指南《患者偏好信息 - 自愿申报，上市前批准申请评审，人道主义器械豁免申请和新请求以及讨论总结和器械标签纳入》[[38]](#footnote-37)。

当关注结局和预期用途最好从患者角度进行衡量时（例如疼痛减轻），可使用患者报告的结局指标（PROM）。这种情况下，重要的是选择适当“使用背景”验证的评分评估。 [[39]](#footnote-38)这种情况下，重要的是选择受试者人群和治疗的疾病和希望的预期用途。因此，在研究设计阶段与FDA进行早期讨论非常重要。这些指标通常与其他临床结局评估（COA）联合使用作为复合终点。多机构试验中使用PROM时，申办者应确保PROM可解释，衡量相同概念且不同文化和语言之间有效。见FDA指南，标题为“患者报告结局测量：在医疗产品开发中用于支持标签声明” [[40]](#footnote-39)，以获取有关将PROM纳入研究或提交的更多信息。

#### d. 知情同意书文件

知情同意书文件（ICD）必须包括所有规定要素并适当措辞。 [[41]](#footnote-40)我局建议应确保文件仅包含普通患者能够理解的词语和术语。ICD不得包含可能导致受试者高估个人获益机会的语言。

#### e. 统计分析计划（SAP）考虑

统计分析计划（SAP）因临床试验类型而异。例如，可行性研究的受试者人数可能较少，临床研究方案的设计可能有助于理解新疗法。因此，统计计划可能仅限于描述性统计量。

对于旨在证明有效性的临床研究（例如关键性研究），研究方案应包括详细、预先规定的SAP，其中包括在研究设计中尽可能评价关键假设的计划（例如，跨临床研究机构或地理区域的汇总分析，交叉研究设计中的延滞效应评估，或生存分析中风险的比例性）。在研究完成时，在分析数据时应遵守预定SAP，以支持研究产生的证据的有用性 [[42]](#footnote-41)同时，也可使用贝叶斯统计等高级分析技术适应适应性试验设计、分析复杂模型或进行敏感性分析。 [[43]](#footnote-42)

# 附录A刺激输出规范

输出模式定义为（出于报告目的）器械产生的波形。例如，双相对称和双相不对称视为不同的输出模式。如果输出模式下的给定参数具有多个可用数值，则制造商应提供范围并确定该范围内可选择的不同步骤（如果不连续）。下表提供了如何组织每种输出模式的信息示例。本表并非参数的详尽列表；确保贵司提供了上述第III（A）节和第III（L）节所述的所有相关器械描述特征。

|  |  |
| --- | --- |
| 输出特征 | 器械输出 |
| 输出通道数量1- 同步、交替- 通道隔离方法 |  |
| 波形2（例如电荷平衡双相对称、双相不对称） |  |
| 脉冲形状（例如矩形、正弦） |  |
| 是否调节电流/电压？是否为恒流输出电压（如果是电流源）？ |  |
| 最大输出电压（规定单位）（+/- \_\_\_\_\_ %）[应在500Ω和涵盖受刺激部位生理阻抗的最小、典型和最大范围的阻抗报告电压] |  |
| 最大输出电流（指定单位）（+/-\_\_\_\_\_ %）[应在500Ω和涵盖受刺激部位生理阻抗的最小、典型和最大范围的阻抗报告电流] |  |
| 对于多相波形2：- 是对称相位或不对称相位？- 相位持续时间3（包括器械）（指明范围，如适用）（两相，如果是不对称相位） |  |
| 脉冲持续时间2, 4 （指定单位） |  |
| 频率（Hz）5 |  |
| 平衡电荷方法6 |  |
| 是否始终完成电荷平衡循环？7 |  |
| 净电荷（µC/相）@ 500 Ω |  |
| 泄露电流8（nA）@ 500 Ω |  |

|  |  |
| --- | --- |
| 输出特征 | 器械输出 |
| 最大脉冲频率下的净直流电流9（µA）@ 500 Ω |  |
| 最大相位电荷（µC）@ 500 Ω |  |
| 最大电荷密度10（µC/cm²/相）@ 500 Ω |  |
| 最大相位功率（W/相）@ 500 Ω |  |
| 最大相位功率密度（W/cm²/相）@ 500 Ω |  |
| 脉冲输送模式（持续/短阵快速（脉冲串）） |  |
| 短阵快速脉冲输送11：a. 每个脉冲串的脉冲数；b. 每秒脉冲数；c. 脉冲持续时间（秒）；和d. 占空比[行a X行b] |  |
| 开启时间12（秒） |  |
| 关闭时间12（秒） |  |
| 电流路径选择13（双极、单极、多极） |  |
| 其他功能（如适用） |  |

注：

变量参数：对于连续变量参数，应规定全频；对于离散设置参数，应规定所有可用选择。

密度测量结果：应使用最小电极的导电表面积和可用的最坏情况电流路径选项计算最大密度值；应提供样本计算。最大功率密度应基于最大占空比，并且应在适当时间范围内取平均值。

输出模式：输出模式定义为器械产生的波形版本（例如双相对称和双相不对称）。

1输出通道：独立控制的电路数量。例如，独立控制的两根电极导线是两个通道，独立控制的8枚电极是8个通道。同步通道均在相同开/关循环上运行。交替通道在开启和关闭状态之间交替。通过门控单通道发生器的输出生成交错通道。如果具有一个以上通道，则应提供通道隔离方法。

2波形：



脉宽

脉宽

时间

相位

时间

相位

双相不对称 双相对称

3相位持续时间：相位是在有限时间内一个方向上的电流流动。相位持续时间是从脉冲或周期的一个相位开始到结束所经过的时间。

4脉宽：从所有相位开始到结束所经过的时间加上一个脉冲内的相间间隔。请注意，对于单相波形，脉冲和相位是同义词。

5频率:脉冲电流的每秒脉冲数。

6电荷平衡方法：可通过电容耦合被动平衡电荷，也可通过输送相等和相反电荷的脉冲相位主动平衡电荷。两种方法也可联合使用。

7电荷平衡阶段完成：如果仅通过平衡脉冲相位平衡电荷，则如果在输送电荷平衡相位前终止脉冲串，则可能无法完成脉冲周期。重复短阵快速脉冲时，可能发生净电荷失衡。应通过设计输出电路设计或通过程控防止这些影响来缓解可导致电荷失衡和局部pH值变化、电极腐蚀和/或组织损伤的操作参数。

8泄漏电流：非功能电流。

9净直流电流：器械输送脉冲时，由于电荷失衡或电荷恢复不完全产生的电流。

10每相的最大电荷密度：请注意，每个相位的最大电荷密度均应安全用于刺激部位。

11脉冲输送模式：如果存在连续重复的脉冲序列，则该模式为连续模式。短阵快速脉冲是在确定持续时间内输送的有限系列脉冲。

12开启/关闭时间：开启时间指输送脉冲串的时间。关闭时间指脉冲串之间的时间。

13电流路径选择：双极包括激活彼此靠近的一个正极（阳极）和一个负极（阴极）。单极包括激活一个或多个负电极，通常IPG外壳为正电极。多极涉及两个以上电极的激活（例如，两个正极和一个负极，两个正极和两个负极）。如果包括一个以上通道，应提供电极导线之间的电流讨论。由于电流密度等输出特征可能受不同电流路径的影响，因此此类计算中应使用最坏情况的可用电流路径。



1. http://wayback.archive-it.org/7993/20170112091055/http://www.fda.gov/MedicalDevices/NewsEvents/ WorkshopsConferences/ucm410261 .htm [↑](#footnote-ref-0)
2. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical -device-submissions-q-submission-program [↑](#footnote-ref-1)
3. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm [↑](#footnote-ref-2)
4. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus- standards-premarket-submissions-medical-devices [↑](#footnote-ref-3)
5. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early -feasibility-medical-device-clinical-studies-including [↑](#footnote-ref-4)
6. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/radio-frequency-wireless-technology -medical-devices-guidance-industry-and-fda-staff [↑](#footnote-ref-5)
7. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-content-premarket-submissions -software-contained-medical-devices [↑](#footnote-ref-6)
8. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/content-premarket-submissions- management-cybersecurity-medical-devices-0 [↑](#footnote-ref-7)
9. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/shelf-software-use-medical-devices [↑](#footnote-ref-8)
10. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cybersecurity-networked-medical-devices -containing-shelf-ots-software [↑](#footnote-ref-9)
11. See FDA guidance, “Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies”, available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides-early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including. [↑](#footnote-ref-10)
12. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/applying-human-factors-and-usability -engineering-medical-devices [↑](#footnote-ref-11)
13. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1 -biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and [↑](#footnote-ref-12)
14. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/pyrogen-and-endotoxins-testing -questions-and-answers [↑](#footnote-ref-13)
15. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1 -biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and [↑](#footnote-ref-14)
16. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/information-support-claim-
电磁兼容性emc电动医疗器械 [↑](#footnote-ref-15)
17. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-devices-intended -home-use [↑](#footnote-ref-16)
18. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/radio-frequency-wireless-technology -medical-devices-guidance-industry-and-fda-staff [↑](#footnote-ref-17)
19. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/establishing-safety-and-compatibility-passive -implants-magnetic-resonance-mr-environment [↑](#footnote-ref-18)
20. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format-non -clinical-bench-performance-testing-information-premarket [↑](#footnote-ref-19)
21. 请见《联邦食品、药品和化妆品法案》第514（c）节。 [↑](#footnote-ref-20)
22. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical -device-submissions-q-submission-program [↑](#footnote-ref-21)
23. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides -early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including [↑](#footnote-ref-22)
24. 请见《美国联邦法规》第21篇第812.27（b）（3）部分。 [↑](#footnote-ref-23)
25. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides -early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including [↑](#footnote-ref-24)
26. 见《美国联邦法规》第21篇812.27部分。 [↑](#footnote-ref-25)
27. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-device-exemptions-ides -early-feasibility-medical-device-clinical-studies-including [↑](#footnote-ref-26)
28. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal-clinical -investigations-medical-devices [↑](#footnote-ref-27)
29. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/significant-risk-and-nonsignificant-risk- medical-device-studies [↑](#footnote-ref-28)
30. 见FDA“关于医疗器械临床研究适应性设计的指南”，获取网址https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/adaptive-designs-medical-device-clinical -studies. [↑](#footnote-ref-29)
31. 见FDA“关于对医疗器械 临床试验用器械豁免可用获益-风险确定时考虑因素的指南”，获取网址：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/factors-consider-when-making-benefit-risk-determinations-medical-device-investigational-device. [↑](#footnote-ref-30)
32. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-devices-intended-home-use [↑](#footnote-ref-31)
33. 请见《美国联邦法规》第21篇第812.25部分 [↑](#footnote-ref-32)
34. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-real-world-evidence-support-regulatory -decision-making-medical-devices [↑](#footnote-ref-33)
35. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e9-statistical-principles-clinical-trials [↑](#footnote-ref-34)
36. 见FDA指南“医疗器械临床研究中的性别特异性数据评价”，获取网址： https://www.fda.gov/regulatory-information/ search-fda-guidance-documents/evaluation-sex-specific-data-medical-device-clinical-studies-guidance-industry-and-food-and-drug. [↑](#footnote-ref-35)
37. 见FDA“关于医疗器械临床研究中年龄、人种和种族特异性数据评价和报告的指南”，获取网址https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/evaluation-and-reporting-age-race-and-ethnicity-specific-data-medical-device-clinical-studies. [↑](#footnote-ref-36)
38. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-preference-information-voluntary -submission-review-premarket-approval-applications [↑](#footnote-ref-37)
39. 使用情境：全面、清晰描述医疗产品开发工具的使用方式以及医疗产品开发相关使用目的声明。 （https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK338448/#IX-C） [↑](#footnote-ref-38)
40. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures -use-medical-product-development-support-labeling-claims [↑](#footnote-ref-39)
41. 见《美国联邦法规》第21篇50.25部分。 [↑](#footnote-ref-40)
42. 见FDA指南，“关于医疗器械关键临床研究设计考虑因素的指南”，获取网址： https://www.fda.gov/regulatory -information/search-fda-guidance-documents/design-considerations-pivotal-clinical-investigations-medical-devices. [↑](#footnote-ref-41)
43. 见FDA指南，标题为“医疗器械临床试验中贝叶斯统计使用指南”， ，获取网址： https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-use-bayesian-statistics-medical-device-clinical-trials-pdf-version. [↑](#footnote-ref-42)