

包含非约束性推荐意见

治疗或改善真菌感染指甲外观的 医疗器械及临床试验设计

行业和食品药品监督管理局 工作人员指南

文件发布于：2016年3月7日。

本文件草案发布于2015年1月27日。

有关本文档的疑问，请联系普外科器械1部（联系方式为301-796-6970）及 Neil Ogden 先生（联系方式为301-796-6397，neil.ogden@fda.hhs.gov）。



美国卫生与公众服务部
食品药品监督管理局
器械和辐射健康中心
器械评价办公室
手术器械分部

前言

公众意见征询

您可随时针对机构观点提交电子版意见和建议，地址 <http://www.regulations.gov>。书面意见提交至食品药品监督管理局待审问题管理部（5630 Fishers Lane, Room 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）。请用待审问题编号 FDA-2014-D-1849 标识所有意见。在对本文件进行下一次修订或更新之前，机构可能不会针对意见采取行动。

额外副本

可从互联网上获取额外副本。您也可以发送电子邮件请求至 CDRH-Guidance@fda.hhs.gov，接收本指南的副本。请利用文档编号 1400009 识别您所请求的本指南。

目录

I. 前言.....	1
II. 背景.....	3
III. 透明指甲暂时性增长.....	5
A. 监管考量.....	5
1. 定义“透明指甲暂时性增长”.....	5
2. 与抗真菌药或清创术的联合治疗.....	5
3. 区分美容适应症与医学适应症.....	6
4. 特殊人群.....	6
B. 临床试验考量.....	7
1. 特殊人群.....	7
2. 选择/排除标准：推荐意见.....	7
3. 辅助治疗.....	10
4. 终点.....	11
5. 随访.....	14
6. 对照.....	14
7. 设盲.....	14
8. 剂量考量.....	15
9. 数据分析.....	15
10. 不良事件监测.....	16
C. 统计学考量.....	16
D. 标签考量.....	19
IV. 甲真菌病的治疗.....	20
A. 监管考量.....	20
1. 定义“甲真菌病的治疗”.....	20
2. 与抗真菌药或清创术的联合治疗.....	22
3. 菌种依赖性结局.....	22
4. 特殊人群.....	22
B. 临床试验考量.....	22
1. 特殊人群.....	22
2. 选择/排除标准：推荐意见.....	23
3. 辅助治疗.....	24
4. 终点.....	24
5. 随访.....	26
6. 对照.....	26
7. 设盲.....	26
8. 剂量考量.....	27
9. 数据分析.....	27
10. 不良事件监测.....	27
C. 统计学考量.....	27
D. 标签考量.....	27

治疗或改善真菌感染指甲外观的 医疗器械及临床试验设计

行业和食品药品监督管理局 工作人员指南

本指南代表食品药品监督管理局（FDA 或机构）关于该议题的当前观点。其没有确立任何个人的任何权利，对 FDA 及公众也不具有约束力。您可采用其他意见，只要其符合适用法规及条例的要求即可。如需讨论其他意见，请按照标题页所列联系方式，联系负责本指南的 FDA 工作人员。

I. 前言

有多种疾病可影响指甲的外观，其中就包括真菌感染。本指南旨在为拟用于（1）改善受甲真菌病影响的指甲的外观，即影响指甲的结构/功能或（2）治疗甲真菌病（指甲真菌感染）的医疗器械提供关于临床试验设计的推荐意见。到目前为止，所有已上市的器械均已在视觉改善方面通过了 510（k）批准，用药适应症阐述为“甲真菌病（例如，皮肤真菌红色毛癣菌及须毛癣菌和/或酵母菌白色念珠菌）患者的透明指甲暂时性增长”等。¹虽然基本原理可广泛适用于所有器械，但本指南的一些要素将主要适用于非烧蚀性的以能量为基础的器械。

食品药品监督管理局（FDA）按照目标结局，对上述两种情况进行了区分。适应症甲真菌病（感染性疾病）的治疗需要稳定消除真菌生物体的证据，此为医学终点。这种结局不同于限定为真菌感染指甲中“透明指甲暂时性增长”的结局，将后者视为美容结局，并不一定表示真菌感染成功根除，而是对指甲的结构/功能的影响。机构认识到，这种结局可能存在功能性获益，与此同时，如果外观或功能的改善具有临床意义并且如果治疗的获益超过潜在风险，其对患者可能也是具有一定价值的。然而，与外观相关的阐述仍然与消除真菌感染的阐述有所不同。

¹ 为简洁，本指南可能采用缩略短语“透明指甲暂时性增长”或“透明指甲暂时性增长”来指代用药适应症“甲真菌病（例如，皮肤真菌红色毛癣菌及须毛癣菌和/或酵母菌白色念珠菌等）患者的透明指甲暂时性增长”。

包含非约束性推荐意见

本指南将美国的患者人群定位为预期的具有人口统计学特征的干预人群。涉及临床试验设计的推荐意见可能适用于拟用于透明指甲暂时性增长或治疗甲真菌病（指甲真菌感染）的任何医疗器械类型。这些推荐意见可能适用于在上市前通告（510(k)）申请、自动 III 类指定产品评价（重新申请）、上市前批准（PMA）申请以及研究用器械豁免（IDEs）申请中所提交的临床表现数据。²

临床表现数据的需求将取决于器械的设计及使用。³我们鼓励申办方与机构展开讨论。此外，我们建议您于开始实施任何治疗上述甲病适应症的临床研究之前，通过预提交程序与机构进行沟通。有关提交前程序的信息，参见 FDA 指南“[关于医疗器械资料提交的反馈要求：预提交程序和与食品药品监督管理局工作人员的会议](#)”

（<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM311176.pdf>）。

本指南并未打算取代其他指南文件中所阐述的政策。如果存有疑问，可直接咨询相应的 FDA 审评部门或行业和消费者协会（DICE）的器械和辐射健康中心（CDRH）。

FDA 的指南文件，包括本指南，不具有法律强制性责任。而指南将阐述机构对某一议题的当前观点，应仅将其视为推荐意见，除非其中引用了具体的监管或法定要求。监管指南中的用词“应该”是指建议或推荐某事，而非要求。

² 当前已上市的用于透明指甲暂时性增长的器械已经通过 510(k) 途径获得批准。由此，本指南述及“批准”及“已获批器械”。但无论本文件中在何处使用此类术语，推荐意见和建议均可能适用于所有上市前申请类型（如 PMA、重新申请）。

³ 已获批用于适应症“透明指甲暂时性增长”的器械类型的一个示例为以光为基础的器械。关于 FDA 推荐在该器械分类监管申请中提交的信息的示例，请详见附件。

II. 背景

指甲营养不良通常是由真菌感染（甲真菌病）所致，但大约 40% 的表现出异常的指甲可能是由其他临床症状所引起。⁴各种各样的疾病，包括炎症性、代谢性、遗传性及非真菌感染性疾病以及指甲的物理创伤，均能够产生异常的指甲结构。这些变化，其中包括远端指甲与甲床的分离、指甲增厚及指甲内颜色的变化，在视觉上可能无法与甲真菌病进行区分。⁵然而，并不能假定可改变指甲外观的治疗一定能够有效根除甲真菌病。反之，如果异常指甲生长或外观（营养不良）由甲真菌病之外的症状所引起，则同样不能假定可有效治疗甲真菌病的治疗一定能够改变指甲外观。因此，为划分治疗目标，区分适应症“甲真菌病患者中的透明指甲暂时性增长”与“甲真菌病的治疗”至关重要。

本指南旨在为器械适用于治疗被确诊为真菌感染的指甲时，提供与这两种适应症相关的信息。本指南中的观点可能并不同样适用于因非真菌原因而外观改变的指甲。因此，在对结构异常的或营养不良的指甲进行治疗之前，关键是诊断出基础病因以及针对确定的病因而以经过确认的疗法为基础制定治疗决策。

透明指甲暂时性增长

过去，器械已获批准用于“甲真菌病（例如，皮肤真菌红色毛癣菌及须毛癣菌和/或酵母菌白色念珠菌等）患者的透明指甲暂时性增长”的用药适应症（IFU）。已利用该适应症强调，器械为其结局所提供的支持仅限于视觉改善，即一种美容终点，而不是构成医学终点的真菌学治愈。该 IFU 的几个方面值得注意：

- 1) 该 IFU 不意味着该治疗可根除真菌感染。然而，其确实表明，支持该 IFU 而实施的临床研究包含被确诊为真菌感染的指甲。
- 2) 已主要对器械用于普通真菌生物体感染指甲的有效性进行了评估；用于罕见菌种感染指甲的有效性可能不具有可比性。
- 3) 如上所述，不应假定该适应症可证明治疗其他原因所致指甲营养不良的有效性。因此，在启动临床试验或采用获批用于该 IFU 的器械进行治疗之前，应确认营养不良指甲为真菌感染。

⁴ Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Wateel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada-- a multicenter survey of 2001 patients. *International Journal of Dermatol ogy*. 1997;36(10):783 -7.

⁵ Fletcher CL, Hay RJ, and Smeeton NC. Observer agreement in recording the clinical signs of nail disease and the accuracy of a clinical diagnosis of fungal and non - fungal nail disease. *British Journal of Dermatology*. 2003;148, 558 -62.

包含非约束性推荐意见

- 4) 最后，我们认识到，一些患者希望其指甲完全透明，而非部分透明，应对这种期望进行说明。标签及推广材料应从指甲透明程度及疗效时限两方面，提供在临床试验中所达到的具有代表性结果的透彻描述。

甲真菌病的治疗

与用于透明指甲增长的治疗相比，旨在治疗真菌感染的治疗需要抗菌疗效的证据。尤其是对于已上市的适应症为治疗指甲真菌感染的器械，希望能够提供指甲的真菌感染已得到根除的证据。对于脚趾甲真菌感染的治疗，大多数情况下，该适应症将得到视觉改善与真菌培养物及菌株呈阴性的证据的支持。

真菌菌种：地理和人口统计学考量

由于可能影响指甲的流行真菌生物体不同，在美国之外国家实施的临床研究可能并不适用于美国人群。因此，建议在美国实施研究。在美国之外国家实施的临床研究的数据应包括临床研究中为招募而筛查的人群指甲中检测到的所有真菌菌种的综合分析，并且该分析可揭示真菌菌株的接近菌谱和分布情况。

对于特殊人群，包括患有某些慢性疾病、携带职业风险或存在免疫功能缺陷的个体，可能会在指甲中存在不同的或其他的生物体，在健康成人中实施的临床研究当中所证明的有效性可能并不足以提供关于这些人群的信息。

虽然在先前的批准中，用药适应症阐述已经将念珠菌属纳为一个可能在治疗过程中已存在的生物体的示例，但念珠菌属并不是健康个体中的脚趾甲病原体，并且仅与手指甲感染的大约一半有关。⁶由于建议将非健康个体从上述适应症的临床研究中排除，因此不应在适应症透明指甲暂时性增长或甲真菌病的治疗的脚趾甲临床研究中，对念珠菌属进行评估。对于述及念珠菌属的用药适应症，可利用特别设计的评估器械在念珠菌菌种感染指甲中性能的研究进行考量。今后的上市申请标签应体现这一信息。

接触真菌感染指甲的器械的护理及重复使用

应按照 FDA 指南“[在医疗保健背景下重新处理医疗器械：确认方法和标签](#)”（<http://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm253010.pdf>）所述，对拟用于感染组织的器械进行设计和标签评价。

⁶ Foster KW, Ghannoum MA, and Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. Journal of the American Academy of Dermatology. 2004;50(5):748 -52.

III. 透明指甲暂时性增长

A. 监管考量

1. 定义“透明指甲暂时性增长”

指甲外观正常是外观改善的目标。过去，对于医疗器械，FDA 已允许将指甲不完全透明作为可接受主要终点。虽然透明指甲的评估方法多种多样，但在通过透明指甲增长而在临床上观察到其可改善指甲外观的前提下，若干医疗器械已经获得了 510(k) 批准。为体现透明指甲生长而于末次治疗后的两个时间点（例如，3 个月和 6 个月）进行评估时，上述器械均已证明这种改善作用得到了维持或增加。所有研究均利用脚趾甲实施，主要为第一个脚趾甲。⁷

通过比较的方式，为支持口服抗真菌治疗药而实施的关键性研究已经证明，治疗脚趾甲时整体成功的平均时间为 10 个月，治疗手指甲时为 4 个月。⁸ 这些研究采用了多个终点，其中包括完全视觉透明，或对于部分应答者而言，在完成脚趾甲治疗后 36 周(9 个月)及完成手指甲治疗后 18 周,透明指甲至少增长 5 mm。

结构异常的指甲只能通过营养不良组分的生长而清除，并由新长出的外观正常的指甲所替换。在健康的美国成人中，指甲的平均生长速率为脚趾甲每个月 1.5 mm，手指甲每个月 3-3.5 mm。⁹ 基于这一平均生长速率，理想的有效治疗预计会于启动治疗后大约 6 个月，达到在健康成人中完全替换成透明手指甲，于启动治疗后大约 12 个月，达到完全替换成透明大脚趾甲。然而，鉴于时间长度，在缺乏持续治疗的情况下，在这一时段内指甲可能会再次受到感染。

2. 与抗真菌药或清创术的联合治疗

过去，器械研究已允许伴随实施清创术和/或伴随使用旨在治疗指甲或皮肤的局部用或全身用抗真菌药品。在确定器械对临床结局的相对贡献时，与清创术和/或抗真菌药治疗的联合应用给研究结果的解释说明造成了混淆。

⁷ 参考如 K110370 及 K110375 等

⁸ 参考 NDA 020539

⁹ Yaemsiri S, Hou N, Slining MM, He K. Growth rate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*, 2010; 24(4): 420-23.

包含非约束性推荐意见

机构将继续考虑评价器械与辅助干预治疗（口服抗真菌药除外）的临床表现数据的提交。口服药物的应用将可能给观察到的任何器械结果造成混淆，结果导致 FDA 认为不应将此类数据用于支持重要的等效性测定。如果使用可产生抗真菌作用的局部用产品（非全身用），则应按照护理剂量及给药途径标准进行给药。

关于真实透彻的标签，机构建议器械标签在用药适应症阐述中体现一切辅助治疗。对于使用局部用抗真菌产品和/或清创术而实施了临床试验的器械，建议表述的举例可为：

“适合辅助性用于甲真菌病（例如，皮肤真菌-红色毛癣菌及须毛癣菌）患者的透明指甲暂时性增长。本器械应与人工清创术和/或按照护理剂量及给药途径标准给药的局部用抗真菌产品联合使用，并且由于本器械对于该适应症的独立有效性尚未得到证实，在器械疗程结束后，可能需要继续使用局部用抗真菌产品；”

或

“仅在与用于治疗伴随的足癣和/或甲真菌病的按照护理剂量及给药途径标准给药的局部用抗真菌产品联合使用时，适用于甲真菌病（例如，皮肤真菌-红色毛癣菌及须毛癣菌）患者的透明指甲暂时性增长。”

关于透彻程度，FDA 建议在患者及从业者标签中提示，已作为药物治疗或其他干预治疗的辅助措施，对该器械进行了评估。

3. 区分美容适应症与医学适应症

获批用于指甲外观改善或透明指甲增长的器械可能会被误认为拟用于治疗甲真菌病。为避免误解，FDA 建议在这些器械的标签中纳入澄清语句，包括：

“本器械用于治疗真菌感染的有效性尚未得到证明，仅获准用于指甲外观改善。”

4. 特殊人群

对于需要确定性抗真菌治疗以及推迟确定性治疗可使其仍处于持续的医疗风险当中的脆弱人群，区分指甲的美容性改善与真菌感染的根除具有特殊的临床意义。为保护上述人群，标签应纳入下列阐述：

包含非约束性推荐意见

“警告：本类器械应慎用于患有糖尿病、外周血管疾病或免疫抑制、或是处于任何其他需要确定性抗真菌治疗的医学状态的患者。”

尚未在此类人群中进行过研究的器械应接收类似的警告。

B. 临床试验考量

透明指甲暂时性改善的阐述是一种美容方向的阐述，但将对感染真菌的指甲实施治疗。因此，虽然阐述是美容方向的，但临床试验设计仍应将拟定方案的医学意义纳入考量范围。

1. 特殊人群

临床研究的伦理学设计要求将特殊人群的风险降至最低。可将特殊人群视为特别脆弱的人群，可能不是评估透明指甲暂时性增长的临床研究的合适受试者。例如，患有糖尿病、外周血管疾病、复发性蜂窝织炎、淋巴功能不全或免疫功能缺陷（无论是否由基础医学疾病或免疫抑制治疗所引起）的患者可表现出细菌感染的风险升高。在此类患者中，真菌所引起的皮肤溃疡可能导致肝门细菌感染，由此可引发重大的健康风险。在以器械为基础的治疗过程中，还可在不良事件所导致的皮肤溃疡部位形成入侵门户。此外，指甲可能表现为透明区域已增长，但仍隐匿有真菌生物体；这就是适应症“透明指甲”与适应症治疗甲真菌病之间的区别。出于上述原因，建议将患有糖尿病、免疫抑制、外周血管疾病、淋巴功能不全、复发性蜂窝织炎或处于其他健康受损状态的患者从参加旨在证明指甲外观改善作用的临床试验中排除。

强烈建议申办方及研究者设计招募可体现美国人口统计学特征的多样化受试者的临床研究。其中可能包括不同的年龄、性别及 Fitzpatrick 皮肤分型（如果需要）。

利用其波长可被黑色素吸收的光源进行的治疗可使较深色皮肤分型个体的风险升高。此外，任何可引起皮肤损伤的方式均可导致较深色皮肤受试者的炎症后色素沉着过度风险升高。由于指甲和周围皮肤的色素沉着可能会影响应答及治疗耐受性，建议将研究设计成允许在目标人群中实施安全性及有效性评估。如果治疗的性质要求在临床研究中限制 Fitzpatrick 皮肤感光分型，则应将这一信息体现在器械标签当中。

2. 选择/排除标准：推荐意见

临床参与

包含非约束性推荐意见

由于指甲基底（“根基”）的永久性损伤，100%营养不良或甲弧影受累的指甲可能会对治疗产生抵抗；这可能会降低在一组受试者中评估得到的平均有效性。¹⁰反之，具有最小限度远端变化的指甲可能并不代表该治疗程序的目标人群的指甲。因此，建议研究人群纳入其指甲的累及指甲面积至少为 25% 且至多不超过 75% 的受试者。

甲真菌病的临床表现

按照其外观区分，存在多种临床类型的甲真菌病。一些适合纳入到器械临床试验当中，而另一些则可能不太适合纳入到旨在证明指甲外观改善作用的临床研究中。

- **远端甲下甲真菌病 (DSO)**: 这种类型的甲真菌病为最常见的临床表现，这种情况下，远端甲板与甲床分离。这种感染在直观上为指甲表面纹理和厚度正常，但从远端指甲尖端向近端延伸到甲床区域的白指甲呈各种“分层”。这种类型一直是抗真菌药研究的基石。由于其通常不会累及指甲基底，因此与一些其他类型相比，其更适合于临床外观改善的处理。
- **近端甲下甲真菌病 (PSO)**: PSO 是一种不常见的甲真菌病类型，其表现为在指甲基底部靠近甲弧影的部位，指甲板下变成白色。远端指甲保持正常外观及纹理。PSO 涉及接近指甲基底、深部的感染。其可能与指甲创伤或免疫功能缺陷有关。因此，PSO 的临床存在可暗示患有基础医学疾病。此外，PSO 可反映不同种类的真菌。而且，如果未刺穿或去除指甲，是不可能招募之前获得真菌学研究样本的。因此不建议将这种类型的甲真菌病纳入到器械临床研究当中。
- **白色浅表性甲真菌病 (SWO)**: 这种类型的甲真菌病通过指甲表面上的白色覆盖层来定义。可通过对受累指甲部分的表面进行锉削或抛光处理，而根除这种临床类型。由于受试者可能会在研究过程中抛光或锉削指甲，造成结果混淆，也由于这种类型通常不需要任何其他治疗，SWO 并不是可用于器械试验或上市后治疗研究的甲真菌病的理想临床类型。
- **完全营养不良**: 可通过整个指甲单元的黄化和加厚来证明指甲 100% 营养不良。由于指甲基底的不可逆损伤，可能难以对这些指甲进行治疗。在这种情况下，即使真菌完全根除，也达不到正常的指甲生长速率及外观。这种指甲可提供与后续临床用药相关的数据，但这些病例也可能为更难

¹⁰ Gupta A and Daniel III C. Factors that may affect the response of onychomycosis to oral antifungal therapy. Australasian Journal of Dermatology. Nov98, Vol. 39 Issue 4, p222-224

包含非约束性推荐意见

治疗的目标。如果招募，建议与外观更容易因治疗而得到改善的其他临床类型分开，单独对此种临床类型的甲真菌病进行外观改善的评价。

- **其他指甲变化：**指甲变化表现为平行线、小针点凹陷、棕色斑点、黑色或棕色线性条纹、所有指甲完全黄化而无结构变化、指甲下绿色碎片或指甲边缘缺口可能提示指甲营养不良所致，而非真菌。因此建议，在器械临床试验或上市后治疗研究中，招募此类受试者之前，先由指甲疾病专家对所有指甲进行评价。

指甲外观下真菌感染的确认

为支持用药适应症“甲真菌病中透明指甲暂时性增长”，需要对招募到的所有受试者是否存在患有常见真菌生物体所致甲真菌病的指甲进行确认。在美国，红色毛癣菌大致占脚趾甲甲真菌病致病因的 80%，其余感染由须毛癣菌或絮状表皮癣菌所引起；其他观察到的但不常见的脚趾甲真菌感染包括近平滑念珠菌及镰刀菌菌种感染。¹¹在手指甲甲真菌病中，白色念珠菌占病例致病菌的 50% 以上，另有 25% 为红色毛癣菌；大多数剩余病例的致病菌为其他念珠菌属。¹⁰通过招募已经证明其指甲隐匿有上述生物体的受试者，研究更可能产生具有临床意义的数据。建议将受罕见真菌菌种或非真菌生物体（如霉菌或细菌等）感染的指甲排除，因其数据不可能提供广泛适用的信息。

识别指甲中是否存在真菌以及存在真菌类型的常用方法包括染色法（例如，过碘酸-希夫试剂（PAS）；银染色；氢氧化钾（KOH））及真菌培养。染色法、尤其是 PAS 及银染色结果呈阴性，可提供具有说服力的、证明指甲的取样部分不存在真菌生物体的证据。然而，当利用真菌染色法发现指甲板内部存在真菌生物体时，可提供具有说服力的、证明真菌存在的证据，但不会述及生物体的活性，也不会识别出真菌的类型。对于均为关键性治疗前数据的生物体识别与其活性测定，可通过培养法完成。

指甲适用于临床研究的最佳证据可能为呈现出有隔膜菌丝的染色法结果与证明红色毛癣菌或其他常见皮肤癣菌生长的培养法结果同时呈阳性。因此，建议在招募之前，先获得染色法及培养法的结果。

已知培养法可能产生假阴性结果。如果染色法出现有隔膜菌丝但培养法未能长出真菌，则可重复实施培养法。如果先后两次培养的结果均呈阴性，则不建议

¹¹ Foster KW, Ghannoum MA, and Elewski BE. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(5):748 -52.

包含非约束性推荐意见

将该指甲纳入到研究当中，因为该真菌可能是经过部分治疗的、需要复杂营养的或在其他方面无法代表目标菌株的真菌。申办方可能希望对来自于受累脚或手的两种指甲供试品平行实施染色和培养，以加快这一过程。两种指甲的阳性染色结果与阴性培养结果可能提示，该名受试者并非为研究的良好候选者。

合并症

患有牛皮癣、扁平苔癣或其他已知可引起指甲变化的医学症状的受试者也可能出现叠加的指甲真菌感染。鞋子不合脚、奔跑或过度侵袭性的指甲护理所引起的创伤也可能引起无法在视觉上与甲真菌病相区分的变化。这些导致指甲破损的原因可引起继发性真菌感染。然而，当一些指甲变化由其他致病条件所引起时，无法预测旨在使甲真菌病患者透明指甲增长的治疗知否同样能够改善指甲变化外观。因此，合理的做法是避免纳入已知患有此类医学症状的受试者，因其应答可能无法指示器械对受到真菌感染但在其他方面正常的指甲的疗效。

既往的或正在进行的抗真菌药治疗

全身用抗真菌药会沉积在指甲物质中并保留在指甲当中，直至指甲生长和被修剪。基于已知的健康成人中的指甲生长速率，可以预期，对于脚趾甲，哪怕只暴露于一个剂量的抗真菌药，也可能在 1 年内留有该药物，而对于手指甲，可能在 6 个月内留有该药物。招募已在之前 12 个月内（脚趾甲的情形）或之前 6 个月内（手指甲的情形）暴露于抗真菌药的受试者，可能会对研究数据的解释说明造成混淆，因此建议将这些受试者从一切器械研究中排除。

局部用抗真菌药在甲真菌病的临床清除中不太有效。然而，即使仅应用于受累手或脚的皮肤，其存在仍能够降低真菌培养法的灵敏度。因此建议当招募曾接受皮肤或指甲局部治疗的患者时，设置一个重要的洗脱期，并避免在临床试验期间及随访期应用此类治疗药。

人口统计学

建议在招募中纳入充分的在性别、年龄、人种、种族及皮肤感光分型方面具有美国人口统计学代表性的拟定人群。

3. 辅助治疗

不太适合在器械的临床试验中设置辅助治疗，因其可掩盖器械的真正性能。尽管如此，如果临床试验的设计为在试验中与器械治疗平行实施抗真菌药治疗或其他干预治疗，则辅助干预治疗应在所有研究受试者中保持一致，并且应在推荐的治疗方案以及器械标签中纳入完整的治疗方案。申办方可能会为鉴别出器械所带来的增加的获益，而考虑纳入仅应用辅助治疗的对照组。例如，纳入局部用抗

包含非约束性推荐意见

真菌产品的研究或许可通过实施对侧对照研究，即在试验中双脚（或双手）均暴露于局部用抗真菌药，但只有一侧暴露于器械治疗，从而提供用以支持器械有效性的额外数据。如果设盲或设置安慰剂组，可能需要对这样一种研究设计作出特殊的考量。

不建议在比营养不良指甲的最近端边缘更近位置实施清创术，因为其可干扰对器械干预治疗产生的透明指甲区域的评估。如果在为支持器械而实施的临床研究中采用清创术，则应在临床方案中对清创术程序进行充分描述，并一致应用于研究受试者，同时应将其纳入到推荐的治疗方案以及器械标签当中。

4. 终点

基于上述“监管考量”部分所描述的指甲生长速率，为向治疗成功的评估提供公平且翔实的指导，FDA 建议在研究中采用下列有效性终点，以证明透明指甲暂时性增长。虽然这些终点不同于用于该适应症的该器械类型过去曾采用的终点，但我们相信，与治疗已停止之后的指甲评估相比，采用首次治疗后、而非末次治疗后测定时间点数据可提供更具有临床意义的结果。而且，为阐述不同数据中指甲长度的差异性，建议将最长的指甲（拇指或第一个脚趾）作为目标指甲进行评估。

如下所述的观察到的应答率附近的单侧 95% 置信区间（即，仅下限）应 $\geq 50\%$ 。

脚趾甲：（基于第一个脚趾甲的评估）

- 为定义为应答者，指甲需符合下列透明指甲增长的指标之一：
 - 从近端指甲褶皱到指甲营养不良的最近端区域所测量的透明指甲至少增长 6 mm，同时具有首次治疗后 6 个月受累区域远端生长的证据；
 - 或
 - 透明指甲增长 60 mm^2 （基于第一个脚趾甲的宽度），同时具有首次治疗后 6 个月受累区域向外生长的证据；
 - 或
 - 如果在治疗之前，受累的远端指甲小于 6 mm，首次治疗后 6 个月指甲完全透明
- 治疗可能持续进行，因将在治疗启动后 6 个月对透明指甲进行测量。
- 应答应在至少 2 个相隔至少 3 个月的相继时间点上递进，预计每个月透明指甲至少增长 1 mm。

包含非约束性推荐意见

手指甲：（基于拇指指甲的评估）

- 透明指甲增长的测量：
 - 透明指甲至少增长 12 mm, 同时具有首次治疗后 6 个月受累区域远端生长的证据;

或

- 透明指甲增长 90 mm² (基于拇指指甲的宽度), 同时具有首次治疗后 6 个月受累区域向外生长的证据;

或

- 如果在治疗之前, 受累的远端指甲小于 12 mm, 首次治疗后 6 个月指甲完全透明
- 治疗可能持续进行, 因将在治疗启动后 6 个月对透明指甲进行测量。
- 应答应在至少 2 个相隔至少 3 个月的相继时间点上递进, 预计每个月透明指甲至少增长 2 mm。

这些推荐的终点来自于已知老年个体中及某些疾病状态下指甲生长速率较慢的情况下预期的对有效治疗应答（大多数指甲将产生应答）的综合考量。预期将有至少一半的经治指甲将在设计的评估时间框架内产生应答, 而生长较慢的指甲将较晚实现应答。

对于风险非常高或风险非常低的器械, FDA 可能会考虑替代终点和/或应答率。如果考虑替代终点, 则 FDA 建议您通过预提交程序与机构进行沟通, 以对这些终点展开讨论。

利用手指甲实施的研究应仅用于支持手指甲的 IFU。包含脚趾甲的研究可用于支持所有指甲的 IFU。

适应症“透明指甲暂时性增长”属于美容性终点, 此类研究终点将体现透明指甲的视觉改善。为对改善进行评估, 可采用多种方法。在一些试验中, 可采用多种方法, 以提供最准确的评估。

- 透明指甲的毫米数: 评估透明指甲增长的最简单的方法是连续测量从近端指甲褶皱至预定义的远端标记(例如指甲变化的最近端边缘)的距离。有效的治疗将使正常的指甲随其生长而取代受累的指甲, 从而使近端指甲褶皱至指甲变化最近端部分的距离逐渐增大。由于指甲修剪可将伪差引入到测量当中, 因此不建议测量指甲的远端边缘。这种技术的缺点是

包含非约束性推荐意见

指甲营养不良可能不会形成良好界线，也不一定平行于近端指甲边缘。而且，这种技术未考虑到指甲生长速率的变异性。对该方法进行变更可克服这种局限性。例如，可用指甲锉蚀刻出与近端指甲褶皱水平部分相平行的浅水平线；该线将位于营养不良指甲的最近端部分。该线可用作指甲生长速率的标记物，以证实指甲正在生长，也可以用于标记指甲营养不良的最近点。

- **透明指甲区域 (mm²)**：透明指甲区域增长可提供具有临床意义的数据，并且这种方法可克服因营养不良指甲部分的边缘不齐而产生的局限性。该方法具有使用标准化成像器械及专用软件的更复杂的评价方法。在方法能够得到确认的前提下，以平方毫米表示的区域测量结果可产生客观的数据。将相同的数据以百分数的形式表示则不太可取，因为指甲修剪或清创术能够认为地增加透明指甲的百分比。因此，与透明指甲百分比相比，以平方毫米为单位的透明指甲区域的测量可提供更可靠的独立的客观测量结果。
- **影像评估**：改善的视觉证据是所有美容性治疗的基础，包括适应症“透明指甲暂时性增长”，因此其将代表大部分研究数据。FDA 建议提交该适应症的临床研究实施中所产生的所有影像数据，以供视觉变化评估。为确保成像质量满足需要并使比较时间点之间和受试者之间的影响的能力达到最大，应制定标准化的成像方案。影像应具有高质量及高清晰度。应在所有图像中纳入内置标度（例如刻度尺），以使无论图像的放大倍数为多少，均能够对透明指甲的毫米数进行客观的测量。为实施准确的评估，必须是未编辑和未修饰的影像。为方便 FDA 审评，应以有组织的方式汇编和呈现图像，例如并列编排治疗前与治疗后图像。申办方可选择通过数字标度或使用其他分类工具对指甲外观进行评分。当使用此类工具时，以设盲方式评价影像和综合多名独立的盲态观察者的评分是最可靠的。辅助工具的使用，例如每个分数或类别的代表性照片等，可提高准确性并降低观察者之间的变异性，因此应予以考虑。
- **三维改善**：营养不良指甲也可能会加厚。在评估指甲外观改善时，可将使用卡尺或适当角度成像的评估指甲厚度的方式用作附加工具。如果在治疗方案中采用了清创术，则此种评估的意义不大。
- **复合终点**：评估“整体改善”的方法或多轴评分系统可用于一些美容性适应症。然而，应谨慎应用这些终点，因其可能具有主观性或容易受到不可量化因素的影响。而且，此类标度可能缺乏临床确认。如果选择复合终点，我们建议其为次要终点，并且在开始实施研究之前，已与 FDA

包含非约束性推荐意见

对其展开过讨论。

- 嵌套研究终点：当与恰当的真菌学研究及对照组合时，透明指甲适应症的终点可在后续用于支持适应症甲真菌病的治疗。如下述将讨论的那样，可将一项研究设计成可在第一阶段提供用于支持透明指甲适应症的数据，并在持续的随访和相关追加数据的分析之后，可在研究的第二阶段，将终点进一步用于支持适应症治疗甲真菌病。

5. 随访

在未出现真菌再次感染或复发的情况下，预期成功的治疗将使透明指甲稳定地逐渐地增长。为评估治疗应答的有效性，将对指甲跟踪实施理想的研究，直至且完全被透明指甲所取代。如上述所讨论的那样，基于指甲的平均生长情况，该随访持续时间将转换为手指甲首次治疗后大致 6 个月，脚趾甲首次治疗后大致 12 个月。

FDA 认识到，存在再次感染或复发的固有发生率，并且用以支持透明指甲适应症的的研究的目标在于评估治疗应答中外观的改善，而非预防再次感染的能力。然而，仍提醒申办方，预期的患者和提供者将会关注复发率数据。

6. 对照

如果可行，临床试验可从精心选定的对照中获益。在评估对称身体部位如手和脚等的试验的设计中，在双侧的基线受累程度相似的前提下，使用对侧未处理对照可能是非常有价值的。在其设计中包含伴随应用局部用抗真菌药的研究当中，这种类型的对照具有特殊价值。当双侧的基线严重程度不相似时，交叉的对侧对照可实现对侧作为对照的最大化利用。

采用指甲“之前的”状态或照片作为对照可能并不充分。鼓励申办方在可行的情况下考虑对侧对照设计，因为这种方式可降低受试者之间的变异性。曾被采纳的其他对照包括未经治疗个体或历史对照。这些方式存在多种局限性；使用此类数据可能无法提供充分的数据比较，或可能需要更大数量的受试者，以获得充分的统计学概率。建议申办方及研究者向统计学家及机构咨询。

7. 设盲

在评估视觉改善的临床试验中，当患者报告结局或采用非盲影像分析时，应用盲态可通过消除观察者有意识或无意识的偏差及减小受试者中的安慰剂效应而强化数据。如果可行，可利用假设强化研究设计。这可能仅针对经治受试者无法感知的治疗可行，例如可能为低水平激光治疗的情形。如果阳性干预治疗可导致加热或不适，当受试者能够区分出激光或其他基于能量的治疗时，就难以设盲。

包含非约束性推荐意见

然而，观察者设盲是可行的，并且推荐这种设盲。可通过向独立的观察者提供未作标记的之前的或之后的影像，或通过向其提供未标记的“经治”和“对照”影像而实现这种设盲。FDA 建议采用盲态评估，以提供最大限度的客观数据。

8. 剂量考量

用药适应症“透明指甲暂时性增长”不区分不同的指甲。过去，曾利用具有最大指甲且指甲最常受累的第一个脚趾实施透明指甲的研究。然而，在实践中，该治疗将会应用于较小的脚趾甲以及手指甲。这些指甲的厚度及面积有所不同，并且在基础神经及血管结构的加热方面也存在潜在差异，在应用于第一个脚趾甲与其他脚趾甲以及应用于脚趾甲与手指甲时，可能需要不同剂量的能量。临床试验及标签应对剂量考量进行阐述，以评估和确保在这些不同的身体部位，安全性及有效性实质上相等。

9. 数据分析

为评价一种器械是否如其所宣称的那样安全且有效、确认对特定治疗方案的应答、确定安全性及有效性方面的剂量-应答关系、考察不同的指甲变化是否产生不同的应答以及揭露混淆的来源，可以多种不同的方式对临床试验数据进行分析。对于研究其外观已因真菌感染而改变的指甲应答的试验，几种不同的分析可能具有意义。作为上述每种分析的函数，数据分析可提供将有助于 FDA 评价器械性能的信息。此类分析还可在用于透明指甲适应症的器械的培训、推广及开发方面，为申办方提供有价值的信息。建议的分析包括：

- 末次治疗后各个评价时间点透明指甲的增长
- 作为治疗次数、能量剂量或其他可控变量的函数的透明指甲增长
- 不同临床亚型（例如，远端甲下甲真菌病、完全营养不良）的应答的亚组分析
- 招募之前分离出的不同真菌菌种的亚组分析
- 不同基线严重程度的亚组分析
- 不同应答程度（例如，完全应答或透明，>75%透明，50-75%透明）的亚组分析
- 如有多个指甲受累，脚趾甲 vs. 手指甲或第一个指甲 vs. 较小指甲的亚组分析

包含非约束性推荐意见

- 如有意义，器械单用 vs. 器械与辅助用局部用抗真菌产品或清创术联用
当按照每个指甲对应答者分析进行报告时，应纳入每名受试者的分析。

10. 不良事件监测

获批用于透明指甲暂时性增长的器械的上市后监测已经发现了多件可能与器械有关的不良事件。这些不良事件包括水肿、烧伤/水疱、指甲损形、软组织感染、底层骨感染、深部组织损伤和神经损伤以及伤口愈合延迟。上述事件中的一些与器械输出故障或使用错误有关，而其他则发生于在规范范围内使用器械和治疗程序时。

根据这些报告，要求申办方、研究者及从业者必须密切关注基于能量的治疗所引起的风险。在美容性用药适应症“透明指甲暂时性增长”的背景下，获益-风险分析尤为重要。为建立对这些治疗程序的风险与获益的准确理解，应按照不同的类型、严重程度、持续时间、结局及与器械或治疗程序的因果关系，对与此类治疗程序有关的所有不良事件进行报告。

C. 统计学考量

与其他医疗产品的研究一样，应对旨在治疗或改善真菌感染指甲外观的器械临床研究进行精心设计，纳入有效的统计学分析计划。对于拟通过与其他医疗器械相同的方式治疗指甲的器械，许多通用的统计学原则，如研究设计、目的（例如，优效性或非劣效性）、随机化、分析的预先指定（例如，方法、协变量）、因多种终点或分析而引起的 I 类错误的多重控制、分析人群（例如，ITT、符合方案集）的测定、漏失数据的处理、中期或亚组分析的应用等，会成为需要解决的问题。由此，将在此仅对这些议题作简要讨论。

1. 应按照优效性或是非劣效性，对**研究目的**进行明确阐述。应通过文字及统计学符号，对零假设及备择**假设**进行阐述，如果研究为一项非劣效性试验，其中应包括非劣效性界值（ δ ）以及合理的依据。
2. 只要可行，建议采用随机化、**平行对照**的研究设计。对于预期不具有全身性效应的产品，最有效的设计将是患者内对照设计，在这种设计中，一只脚的指甲接受研究治疗，另一只脚的指甲接受对照治疗。这种“分脚”设计可减小患者与患者之间的变异性，由此使得所需的样本量更小。另一种有力的设计是平行组对照设计，在这种设计中，为独立的两组受试者随机分配治疗（研究治疗或对照治疗）。FDA 认识到历史对照研究存在固有的局限性，从而建议在适用的情况下，采用另一种研究设计。

包含非约束性推荐意见

3. 应有通常基于 I 类错误、概率及预期结局考量的**样本量的统计学依据**。在一些情况下，可能还需要推动安全性研究，因为对严重的或麻烦的不良反应的耐受性可能偏低。最终的样本量是一种判断结果，取决于同类产品的既往经验。如果采用性能目标，如 50% 应答率等，则在研究人群中观察到的成功率附近的单侧 95% 置信区间（下限）应 $\geq 50\%$ 。
4. 应对**随机化方案**进行充分描述，其中包括随机化比率以及分层或区组容量的任何应用。还应详细说明是否在各个研究机构，对随机化进行集中控制或管理。
5. 应对**设盲水平**（患者/研究者/评价者）进行谨慎考量。只要可行，应实施双盲研究。然而，在这种方法不可行的情况下，应考虑研究者或评价者设盲。为维持盲态，还可应用影像评价；但影像不太适用于深度评估。由于在评估指甲产品终点方面存在一定程度的主观性，因此需周全考虑尽可能多设盲。
6. 拟用于治疗指甲的器械的研究可能设置有大量的用于定义**主要及次要终点**的研究的评估。评估的数量可能由症状的多方面性质（例如，颜色、面积、厚度、纹理）、评估者的数量（例如，研究者、受试者或设盲的评价者）或评估的时间点而定。如适用，衡量指标应考虑到症状恶化以及改善。研究可对有效性、安全性或患者分层结局进行评价。采用的所有衡量指标应尽可能经过确认。
7. 如果有效性以对治疗产生应答的患者数量为基础（即应答者分析），则应对**患者成功决策规则**进行描述。这可能涉及满足单个标准或满足复合终点的所有组成部分。
8. 应对整体的**研究成功决策规则**进行详细说明。研究成功应取决于临床意义和统计学意义。为控制 I 类错误，在设置有一个以上终点的情况下，方案应纳入调整**多因素**的计划。
9. 应对**随访方案**进行充分描述。为评估疗效的持续时间（即，对于一次性使用或间歇使用产品），可能需要实施长期随访。方案应纳入尽量减少漏失随访的计划，尤其是在受试者于接受治疗之后或仅遵从一部分治疗后访视之后，可能没有动机返回接受随访的情况下。

包含非约束性推荐意见

10. 应对**治疗的持续时间**或治疗的次数及间隔进行详细描述。应采集有关所给予产品剂量或容量的数据。
11. 应在统计学计划中对用于所有终点分析的统计学方法进行详细说明，并且这些方法应适用于所收集的数据类型。如果统计学方法将并入**重要的协变量**，如采用各种回归方法或亚组分析，则应详细列出协变量清单。应在统计学计划中，对将如何应用协变量进行详细阐述。
12. 应对**主要分析队列**（例如，ITT、改良后的 ITT、符合方案集）进行详细说明。如果将采用其他分析队列，则同样应对其进行详细说明。
13. 对于研究者所给予的一些类型的治疗，研究者技术可能会对结果产生影响。应将研究设计成每个中心招募足够数量的受试者，以便能够对研究者与研究之间的变异性以及**中心治疗的干扰**进行充分的评估。应谨慎考量计划的研究中心数量（美国的数量及国外的数量）。
14. 如果研究为**非劣效性**研究，则对照治疗应在主要分析时间点表现出**有效性**。不适合与无效治疗进行非劣效性/等效性评价。
15. 拟用于**标签**的主要及次要终点应具有临床意义，并应得到适当的预先指定的统计学假设的支持。标签应仅体现临床试验中所证明的内容。
16. 应有处理**漏失数据**的计划，其中包括将用于漏失观察的归责类型，并应有灵敏度分析计划。
17. 应预先指定任何计划的**亚组分析**或将其视为探索性分析。在一些情况下，需要多因素调整。
18. 应对任何计划的**中期分析**（即因无效或有效而于早期停止研究）进行详细说明。应明确阐述分析的目的以及用于控制整体 I 类错误的 α 消耗函数。
19. 可根据数据的性质（例如，二分数据、有序分类数据、连续数据），采用 **kappa 统计量、加权 kappa 统计量或类内相关系数（ICC）** 来测量评定者间一致性、评定者内一致性或可靠性。合理的方法是获得一种以上关于透明指甲数量的意见。
20. 一些试验需要利用数据安全监测委员会（DSMB）。如果医疗器械的风险偏高，则可能需要实施中期安全性分析。

D. 标签考量

对于获批用于“甲真菌病患者的透明指甲暂时性增长”的器械，应明确标记用于该适应症。尤其是说明内容应仅限于美容性改善。

由于 IFU 指定用于真菌感染指甲的视觉改善，因此，相应的标签应通过表达 IFU 的两部分内容，纳入对此进行明确阐述的语句：

- 1) 目标指甲为其外观因真菌感染而发生改变的指甲。医生标签应列出所评估的菌种，并应建议医生确认真菌病因学。
- 2) 如在上述“监管考量”章节所讨论的那样，医生标签应提示，器械尚未获批用于治疗真菌。

如在上述“监管考量”章节所讨论的那样，由于在患有糖尿病、外周血管疾病、免疫抑制及处于其他受损医学状态的患者中，上述治疗的风险可能升高，因此应在医生及患者标签中纳入警告，阐明这些器械需慎用于上述人群。

获批用于“透明指甲”适应症的器械的标签应含有关于临床研究数据的详细信息，其中包括：

医生标签：

- 治疗前各种严重程度指甲的具有代表性的之前与之后照片。
- 所用的治疗方案的描述，包括一切辅助干预治疗，如局部用抗真菌产品或清创术
- 潜在的及观察到的不良事件，及频率（如适用）
- 完全应答者、部分应答者（可进一步分层）及无应答者百分比的汇总表。
- 评估的真菌菌种及各个菌种的应答率。
- 评估的甲真菌病的临床表现（例如，DSO）。
- 如果为一项对照研究，则应对所实施的一切统计学比较检验，报告带有 p 值的经治及对照数据。
- 注意，该结果代表美国人群，并且这些数据可能不可外推到其他菌株或其他地理区域。

患者标签：

- 治疗前各种严重程度指甲的具有代表性的之前与之后照片。

包含非约束性推荐意见

- 所用的治疗方案的描述，包括一切辅助干预治疗，如局部用抗真菌产品或清创术
- 完全应答者、部分应答者（可进一步分层）及无应答者百分比的汇总表。
- 潜在的及观察到的不良事件及频率（如适用）
- 如果为一项对照研究，则应对未治疗组的结果进行报告（此处无需包括 p 值）。

IV. 甲真菌病的治疗

A. 监管考量

1. 定义“甲真菌病的治疗”

相比于仅可提供美容性改善支持的适应症“甲真菌病患者的透明指甲暂时性增长”，“甲真菌病的治疗”为一种医学适应症，以按照真菌学检验所评估的真菌生物体的减少或消除为基础。如[第 IIIA.1 节（定义“透明指甲暂时性增长”）](#)所讨论的那样，可采用染色法来评估存在或不存在真菌生物体，而需要培养法来评估生物体是否具有活性或鉴别菌种。因此，应真菌治愈定义为染色法及培养法的结果同时呈阴性。然而，在生长速度较慢的指甲中，可能会残留通过染色法可检测到的不具有活性的真菌形态。在这种情况下，如果先后两次针对同一指甲的培养法结果均呈阴性，则可证明真菌学治愈。

可对真菌学治愈进行与透明指甲平行的评估。抗真菌药研究也已采用以真菌学治愈+0%指甲受累或预定义的未受累指甲生长最小距离而定义的终点“有效治疗”来评估整体应答率，以便纳入在真菌学上已治愈、但其缓慢生长妨碍在预期时间框架内指甲完全替换的指甲。

如上述所讨论的那样，结构异常的指甲只能通过营养不良组分的生长而清除，并由新长出的外观正常的指甲所替换。基于健康美国成人的平均指甲生长速率，理想的有效治疗预计会于启动治疗后大约 6 个月，产生完全透明的手指甲，于启动治疗后大约 12 个月，产生完全透明的大脚趾甲。¹²与 IFU “透明指甲暂时性增长”相比，预期真菌潜伏的甲真菌病的有效治疗将分别于 6 个月及 12 个月后，引起持久的指甲变化。任何倒退均可能表明真菌或复发性真菌感染的消除不完全或不成功。

¹² Yaemsiri S, Hou N, Slining MM, He K. Growth rate of human fingernails and toenails in healthy American young adults. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology, 2010; 24(4): 420-23.

包含非约束性推荐意见

包含非约束性推荐意见

2. 与抗真菌药或清创术的联合治疗

由于适应症的性质，在为支持“甲真菌病的治疗”而实施的研究中使用任何类型的抗真菌药治疗均可能影响对器械有效性的评估，因此不推荐联用。可以提供清创术以实现功能性改善，但这种干预治疗应在严重程度特定的研究受试者中统一使用，并应在标签中公开。

3. 菌种依赖性结局

临床研究可能提示，不同的生物体对治疗程序的应答不同，或是可能需要不同的剂量或治疗方案。然而，用药适应症“甲真菌病的治疗”为广义的表述。申办方可以选择在 IFU 中对哪些菌种可被有效治疗进行详细描述，也可在标签中提供这一信息。这两种情况的目标均为确保器械仅用于治疗可能对治疗方案产生应答的指甲。

4. 特殊人群

如[第 III.A.4 节（特殊人群）](#)所讨论的那样，对于可能仍然处于甲真菌病部分治疗或不成功治疗的持续医疗风险当中的脆弱人群，真菌感染的有效治疗具有特殊的临床意义。此外，在这些人群中，因治疗程序过程中的潜在不良事件而造成的指甲创伤可能会导致伤口愈合延迟或可能诱发严重的或危及生命的感染。为保护上述人群，标签应纳入下列阐述：

“警告：本类器械应慎用于患有糖尿病、外周血管疾病或免疫抑制、或是使足部处于感染或伤口愈合延迟风险的任何其他医学状态的患者。”

对于标签中纳入拟定用途或用药适应症治疗甲真菌病且尚未在此类脆弱人群中进行过研究的器械，应以相似的警告进行标记。

B. 临床试验考量

1. 特殊人群

如上述[（第 III.B.1 节（特殊人群）](#)）所讨论的那样，应将特殊人群的风险降至最低。可将特殊人群视为特别脆弱的人群，可能不是替代明确的治疗而评估甲真菌病治疗的临床研究的合适受试者，直至经证明这种治疗程序是安全且有效的。建议将患有糖尿病、外周血管疾病、复发性蜂窝织炎、淋巴功能不全或免疫功能缺陷（无论是否由基础医学疾病或免疫抑制治疗所引起）或处于其他健康受损状态的患者从旨在治疗甲真菌病的临床试验中排除。

包含非约束性推荐意见

强烈建议研究者设计通过纳入预期将使用器械的不同年龄、性别、种族及 Fitzpatrick 皮肤分型（如果适用）的受试者，而招募可体现美国人群的多样化受试者的临床研究。

2. 选择/排除标准：推荐意见

临床参与

上述（[第 III.B.2 节（临床参与）](#)）所讨论的推荐意见还将适用于为支持甲真菌病的治疗而实施的研究。

甲真菌病的临床表现

在[第 III.B.2 节（甲真菌病的临床表现）](#)中，对通过其外观进行分型的不同临床类型的甲真菌病进行了讨论。某些临床类型与特殊的真菌菌种有关。因此，由于解剖学因素和多样的敏感菌，一些临床类型可能对治疗更具有抵抗性。因此，这可能对单独评价不同的临床类型或单独分析及报告不同临床类型甲真菌病的治疗中所得到的结局具有一定价值。

真菌感染的确认

如[第 III.B.2 节（指甲外观下真菌感染的确认）](#)所述，少数真菌菌株为脚趾甲及手指甲甲真菌病的主要原因。为使试验结果的临床意义达到最大，并提供最能够预测甲真菌病患者人群中治疗应答的数据，建议在研究中仅纳入经证明其指甲隐匿常见致病生物体的受试者，并将指甲受罕见真菌菌种或非真菌生物体（如霉菌或细菌等）感染的受试者排除。

为支持 IFU “甲真菌病的治疗”，合理的做法是招募到的所有受试者已确认在治疗之前指甲感染其中一种上述真菌生物体，并且在治疗后的相应时间点，对指甲进行真菌生物体治愈的确定性评估。将真菌学治愈定义为染色法（例如，过碘酸-希夫试剂（PAS）；银染色；氢氧化钾（KOH））结果与真菌培养法结果同时呈阴性。可认为来自同一指甲的染色法结果与培养法结果同时呈阴性具有决定性。在染色法与培养法所提供的结果相矛盾的情况下，即一种结果呈阳性，另一种呈阴性，可通过多种途径得到解决。染色法表明存在真菌生物体的指甲可能得到阴性的培养法结果。已知在高达 30% 的病例中，培养法可能会因经过部分治疗的生物体、需要复杂营养的生物体、实验室方法学的细微差别或最近与局部用杀微生物剂（包括在采集样本之前应用于指甲的酒精或丙酮）接触而产生假阴性结果。¹³相反，在生长缓慢的指甲中，远端指甲边缘可能含有无活性的生物体，导

¹³ Fletcher CL, Hay RJ, and Smeeton NC. Onychomycosis: the development of a clinical diagnostic aid for toenail disease. Part I. Establishing discriminating historical and clinical features. Br J Dermatol. 2004 Apr;150(4):701 -5.

包含非约束性推荐意见

致真正的阴性培养法结果和阳性染色法结果。在这种情况下，如果来自同一指甲的先后两次培养的结果均呈阴性，则可证明真菌学治愈。

合并症

许多非真菌性症状可影响指甲外观，包括牛皮癣、扁平苔癣、鞋子不合脚引起的创伤、奔跑或过度侵袭性的指甲护理。这些症状可能是指甲营养不良的主要原因，但也可能使受试者易患继发性真菌感染。虽然这些受试者可能从能够治疗继发性甲真菌病的治疗程序中获益，仍不建议将其纳入到临床研究当中，因为尽管真菌成功根除，但指甲外观可能仍然异常。

既往的或正在进行的抗真菌药治疗

由于全身用抗真菌药会沉积在指甲物质中并保留在指甲当中，直至指甲生长和被修剪，因此招募已在之前 12 个月内（脚趾甲的情形）或之前 6 个月内（手指甲的情形）暴露于抗真菌药的受试者，可能会对研究数据的解释说明造成混淆，因此不推荐这种做法。

虽然局部用抗真菌药在甲真菌病的临床清除中不太有效，但即使仅应用于皮肤，其应用仍能够对真菌培养造成干扰。因此建议于筛选和招募之前以及临床试验期间及随访期，停止此类治疗。

3. 辅助治疗

辅助医学治疗可能会掩盖器械的真正性能。局部用或全身用抗真菌治疗的应用可能会影响对用于治疗甲真菌病的器械的安全性及有效性进行评估的能力，因此不推荐这种做法。如果申办方或研究者希望对辅助干预治疗（例如，一种可增加激光吸收的局部用产品）与器械协同工作的能力进行评估，可通过提供单用该产品的、单用器械的以及二者联用的严格对照的比较数据，建立支持联用的合理的研究设计。强烈建议申办方事先与机构对此种研究设计进行讨论，并阐述这种联用是否为药物-器械组合产品。¹⁴

4. 终点

基于上述所讨论的平均指甲生长速率，为向治疗成功的评估提供公平且翔实的指导，FDA 建议在达到透明指甲及真菌学两种终点的基础上，采用下列甲真菌病的治疗的有效性终点。

¹⁴ 参见 CFR 第 21 章 3.2 (e)。

包含非约束性推荐意见

透明指甲：以下将对透明指甲的具体说明进行描述。如下所述的观察到的应答率附近的单侧 95% 置信区间（即，仅下限）应 $\geq 50\%$ 。

真菌学：在根据“透明指甲”标准，而将其视为应答者的脚趾甲和手指甲当中，应至少有 80% 表现出阴性的真菌学研究结果（来自于同一指甲的染色法与培养法结果同时呈阴性，或两次培养法结果均呈阴性）。

脚趾甲：（基于第一个脚趾甲的评估）

- 透明指甲增长的测量：
 - 透明指甲至少增长 12 mm，同时具有首次治疗后 12 个月受累区域远端生长的证据；

或

 - 透明指甲增长 120 mm^2 （基于第一个脚趾甲的平均宽度），同时具有首次治疗后 12 个月受累区域远端生长的证据；

或

 - 如果在治疗之前，受累的远端指甲小于 12 mm，首次治疗后 12 个月指甲完全透明
- 应答应在至少 2 个相隔至少 3 个月的相继时间点上递进，预计每个月至少增长 1 mm。

手指甲：（基于拇指指甲的评估）

- 透明指甲增长的测量：
 - 从甲上皮到指甲营养不良的最近端区域所测量的透明指甲至少增长 12 mm，同时具有首次治疗后 6 个月受累区域远端生长的证据；

或

 - 透明指甲增长 90 mm^2 （基于拇指指甲的平均宽度），同时具有首次治疗后 6 个月受累区域远端生长的证据；

或

 - 如果在治疗之前，受累的远端指甲小于 12 mm，首次治疗后 6 个月指甲完全透明
- 应答应在至少 2 个相隔至少 3 个月的相继时间点上递进，预计每个月透明指甲至少增长 2 mm。

利用手指甲实施的研究应仅用于支持手指甲的 IFU。包含脚趾甲的研究可用于支持所有指甲的 IFU。

包含非约束性推荐意见

如早期所述,这些推荐的终点来自于已知老年个体中及某些疾病状态下指甲生长速率较慢的情况下预期的对有效治疗应答(大多数指甲将产生应答)的综合考量。预期将有至少一半的经治指甲将在设计的评估时间框架内产生应答,而生长较慢的指甲将较晚实现应答。对于风险非常高或风险非常低的器械,FDA可能会考虑替代终点和/或应答率。如果考虑替代终点,则FDA建议您通过预提交程序与机构进行沟通,以对这些终点展开讨论。

“治疗甲真菌病”的适应症应纳入按照染色法结果与培养法结果同时呈阴性而定义的真菌学治愈的表述。申办方及研究者可选择应用嵌套研究设计,其中在第一个阶段中,应用和讨论早期终点,用于透明指甲适应症([第 II I.A.1 节\(定义“透明指甲暂时性增长”\)](#)),再根据推荐的终点,利用研究的第二阶段中产生的数据,继续实施后续的 IFU“甲真菌病的治疗”的研究([第 III.B.4 节\(终点\)](#))。如果采纳这样一种研究设计,则应将预先确定的统计学考量纳入到研究设计当中,以解释中期数据分析并揭盲。

为对整体应答率进行评价,建议以分层的样式撰写研究报告,引用同时呈现出真菌学治愈与透明指甲的受试者的成功率,其中单独列出呈现出真菌学治愈但残留指甲营养不良的受试者的数据。

5. 随访

甲真菌病的治疗目标是完全根除真菌生物体及指甲完全透明。该适应症的随访应以预期的指甲完全再生的时间为基础,如上述所讨论的那样,手指甲约为 6 个月,脚趾甲约为 12 个月。较长时间的随访将有助于评估复发率。为控制未呈现出理想视觉结局的受试者的损失,建议将脱落或漏失随访的受试者视为该适应症治疗失败。应将这种限制纳入到统计分析计划当中。

6. 对照

上述“透明指甲”章节([第 III.B.6 节\(对照\)](#))中所讨论的对照具有相关性,可应用于支持甲真菌病治疗的研究。可用来自于对照指甲的真菌学研究来补充这些对照。

7. 设盲

上述“透明指甲”章节([第 III.B.7 节\(设盲\)](#))中所讨论的设盲考量具有相关性,可应用于支持甲真菌病治疗的研究。除临床评估外,还应将设盲应用于真菌学样本评估。

8. 剂量考量

在[第 III.B.8 节（剂量考量）](#)中，对用于不同脚趾以及脚趾甲与手指甲的能量的剂量测定法进行了阐述。尚不明确与用于“透明指甲暂时性增长”的能量相比，用以支持 IFU 甲真菌病治疗的真菌生物体根除是否需要相似的或更高剂量的能量，如果需要，更高剂量是否能够耐受也不可知。如果将一种器械用于“透明指甲暂时性增长”和“甲真菌病的治疗”两种 IFU，以及如果将其用于不同的指甲，以便评估和确保用于上述不同身体部位时的充分的安全性及有效性，则临床试验及标签应对剂量考量进行阐述。

9. 数据分析

在[第 III.B.9 节（数据分析）](#)中，对数据分析的一般考量进行了讨论。鉴于 IFU “甲真菌病的治疗”的抗真菌性质，识别剂量-应答关系及菌种特异性应答率具有特殊的重要性。在实施人体研究之前，申办方及研究者可利用小型试验来识别目标参数。然而，在大多数情况下，能量源穿透重叠复杂结构的活体指甲的能力考察要求必须实施临床研究。此类研究还将提供有关治疗后指甲重新开始正常生长的能力的信息。

10. 不良事件监测

如[第 III.B.10 节（不良事件监测）](#)所讨论的那样，获批用于透明指甲暂时性增长的器械的上市后监测已经发现了多件可能与器械有关的不良事件。在不存在关于此类不良事件的剂量-应答数据的情况下，为建立对这些治疗程序的风险与获益的准确理解，要求申办方、研究者及从业者必须对所有不良事件进行监测及报告。FDA 将对不良事件进行审查，并提供获益-风险分析。

C. 统计学考量

与在上述[第 III.C 节（统计学考量）](#)中所讨论的内容相同。

D. 标签考量

对于获批用于“甲真菌病的治疗”的器械，如果已经证明其可有效根除指甲真菌，则应明确标记用于该适应症。截止至本指南发布时，尚无器械获批或获得授权用于该适应症。因此，太多信息尚不可知，其中包括这些研究中的潜在应答率、不良事件等，当前，FDA 无法针对标签提出具体建议。然而，一般标签考

包含非约束性推荐意见

虑将追求最佳实践，并为提供者及患者提供透彻信息。预计建议将与上述[第 III.D 节（标签考量）](#)中所详细阐述的内容相似。

附件：用于指甲适应症的光源

FDA 建议在特别注意适用于 IFU 的参数情况下，将下列信息纳入到含有拟用于指甲适应症的光源的器械的上市申请资料当中。对于其他基于能量的、将对其同等的相关参数进行评价的器械，本示例将成为其范例。

对于 510 (k) 提交，当为确定实质等效性而对所申请的器械与宣传推广的器械进行比较时，将与一切性能数据（非临床或临床）一起，将该信息纳入考量。对于显著不同于已上市器械的器械，为评价这些差异，可能需要更多的信息。

- I. 波长：提交资料应对将通过所申请的器械递送至指甲的光的单一波长或波长范围进行确认。
- II. 激光或光发生器：如果器械为激光，则应提交激光产生方法的详细信息。该描述可包括增益介质、泵源及用于脉冲的方法（Q 开关或其他）。如果激光在无增益介质的情况下产生，例如，通过激光二极管，可能会要求提供二极管或其他激光来源的详细规格及工程图。如果器械为强脉冲光或任何其他类型的光源，将要求对光源及光产生的方法进行描述。
- III. 能量密度：提交资料应对各处光点递送的总能量密度（单位面积能量）进行确认。如果指甲的临床治疗程序包含多个步骤，则提交资料应对各个步骤中递送至一处光点的能量以及递送至一处光点的总能量进行确认。
- IV. 光点直径：提交资料应纳入将用于治疗程序的光点直径。
- V. 输出模式：提交资料应对光输出为脉冲形式还是连续波长（CW）形式进行详细说明。
- VI. 功率：提交资料应对将在治疗程序中递送的功率进行确认。对于脉冲光，应提供平均功率。
- VII. 脉冲激光器及光源：对于脉冲激光机光源，应提交下列参数。
 - 脉冲持续时间
 - 脉冲能量

包含非约束性推荐意见

- 脉冲能量密度
- 工作循环
- 重复速度（每秒脉冲数）

VIII. 使用说明：使用说明应纳入下列信息：

- 在临床治疗程序实施过程中将接受光辐照的指甲区域的大小及形状
- 如果将以离散光点递送光，单位面积光点的空间分布及数量
- 如果将以离散光点、或以堆叠或“画笔”方式递送光，各处光点的停留时间及光点之间的时间间隔，以及为完成光点模式的移动方向
- 如果采纳“画笔”方式，移动速度及移动方向
- 每次治疗的治疗程序使用次数、每周的治疗次数及治疗的总次数
- 每次实施治疗程序及每次治疗将要治疗的指甲
- 患者准备、操作前和操作后评价以及操作后护理说明
- 关于所申请器械的警告或使用禁忌