**上市前申请中非临床台架性能测试信息的建议内容和格式**

**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：2019年12月20日**

**本文件初始发布日期：2019年4月26日**

如对本文件有关CDRH监管器械的内容有任何疑问，请发送电子邮件至RPG@fda.hhs.gov联系监管顾问。对于有关本文件与CBER监管器械相关的问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010或发送电邮至ocod@fda.hhs.gov联系CBER的交流、外联和发展办公室（OCOD）。

|  |  |
| --- | --- |
| Food and Drug Administration logo | **美国卫生与公共服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和辐射健康中心**  **生物制品评价与研究中心** |

**前言**

**公众意见**

您可随时将电子版意见和建议提交至http://www.regulations.gov，供FDA审议。您亦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（HFA-305）, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见或建议均应注明备案文件编号FDA-2018-D-1329。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获得。您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。请在申请中注明文件编号18011和指南的完整标题。

**CBER**

您可以提交书面申请至如下地址获得本指南的副本：生物制品评价与研究中心（CBER），交流、外联和发展办公室（OCOD），地址：10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128, Silver Spring, MD 20993-0002，或致电1-800-835-4709或240-402-8010，或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov，或登录网址https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics。

**上市前申请中非临床台架性能测试信息的建议内容和格式**

**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（以下简称“FDA”或“本机构”）目前关于该主题的观点。本指南并不对任何人赋予任何法律权利，也不对FDA或公众产生约束力。如有其他适用方法可以满足适用法令和法规的要求，则亦可使用其他替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的FDA负责实施本指南的工作人员或办公室。***

# I. 引言和范围

美国食品药品监督管理局（FDA）制定本文件旨在描述在上市前申请文件（即上市前批准（PMA）申请、人道主义器械豁免（HDE）申请、上市前通知（510(k)）申请、试验用器械豁免（IDE）申请和重新分类申请（De Novo申请））中提供的非临床台架性能测试的测试报告总结、测试方案和完整测试报告中应包含的相关信息。

就本文件撰写的目的而言，将非临床台架性能测试定义​​为由器械制造商或第三方测试机构（例如测试实验室）进行的性能测试，包括所有台架试验，并将取决于实际器械具体情况或器械类型。非临床台架性能测试包括但不限于：机械和生物工程性能（如疲劳、磨损、抗拉强度、压缩和爆破压力）；使用离体、体外和原位动物1或人体组织进行的台架试验；以及动物尸体或人体尸体试验。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1  FDA支持“3R”原则，即在可行情况下减少（Reduce）、改进（Refine）和取代（Replace）试验中的动物使用。如果申办方希望使用其认为合适、充分、经确认和可行的非动物试验方法，本机构鼓励申办方与本机构协商。本机构将考虑这种备选方法是否可被评价为等同于动物试验方法。

非临床台架性能测试不包括生物相容性评价、返工处理或灭菌确认、人为因素、软件验证和确认以及计算机建模，因为相关指南文件中详细介绍了此类评估的相关信息。本文件也不包括临床研究、动物研究和评价体外诊断器械性能特征的研究相关的测试报告。

下列信息旨在协助确保上市前申请中包含清晰一致的非临床台架性能测试信息。2本指南中的信息旨在与其他FDA指南文件（包括器械相关指南），以及与FDA认可标准中的特定测试报告建议联合使用。有关在监管提交资料中使用共识标准的更多信息，请参见标题为《在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》3和《生物制品评价与研究中心审查的监管提交资料中的标准制定和标准使用》的FDA指南。”4

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了该机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本机构指南中使用词语“应该”是指建议或推荐，并非强制要求。

# II. 非临床台架性能测试信息的报告

为便于FDA审查，本机构建议所有包含非临床台架性能测试信息的上市前申请均应包括“测试报告总结”（即上市前申请的提交者所述的已进行测试的概述）和“完整测试报告”（如适用）。您应在上市前申请的执行摘要章节中提供测试报告总结，或作为上市前申请中的单独文件提供（有关更多详细信息，请参见第II.A节）。必要时，应提供完整的测试报告，作为上市前申请的单独附件（有关更多详细信息，请参见第II.B节）。您可以提供测试方案，作为上市前申请的单独附件，或作为完整测试报告的一部分（更多详细信息，请参见第II.B和C节）。提交的概述、测试方案和测试报告应清晰、易读，并用英文书写或配有英文翻译件。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

2  本指南中的建议符合《联邦食品、药品和化妆品法案》第513(a)、513(i)和515(c)节中最小负担原则和指南《最小负担规范：概念和原则》中所述的指导原则，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/least-burdensome-provisions-concept-and-principles。

3  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices。

4  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development- and-use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation。

特殊510(k)和简化510(k)中提供的某些测试通常不需要完整测试报告。对于提供FDA认可共识标准的符合性声明（DOC）的上市前申请，支持DOC的信息（即补充文件）将根据共识标准所涉及的要素而有所不同，但可能包括测试报告总结、测试方案和/或完整测试报告。有关使用共识标准和DOC的更多信息，请参见标题为《在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》5和《生物制品评价与研究中心审查的监管申请中的标准制定和标准使用》的FDA指南。”6

您的上市前申请还应讨论非临床台架性能测试结果支持整体申请文件（例如510(k)的实质等同性，PMA安全性和有效性的合理保证）的情形。测试结论应讨论，例如，测试证明您的器械与已确定的510(k)7主要等价器械的实质等同性，或证明器械对PMA8或重新分类申请（De Novo申请）的安全性和有效性的合理保证的相关情形。9可在测试报告总结（参见下文第II.A节）或上市前申请的其他位置提供此信息，并且应适当引用该信息，以便在申请文件中识别。

## A. 测试报告总结

本机构建议您在上市前申请的正文中提供测试报告总结，简要描述和总结为支持申请文件而执行的测试。测试报告总结可包含在上市前申请文件的执行摘要中。或者，测试报告总结可作为上市前申请中的单独文件提供（例如作为完整测试报告的前言）。测试报告总结应包括以下要素：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

5 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices。

6  可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development- and-use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation。

7  参见FDA指南《510(k)项目：评价上市前通知[510(k)]中的实质等同性-面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket- notifications-510k。

8  参见21 CFR 814.20。

9  参见FDA指南《重新分类过程（III类器械自动认定评价）；面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory- information/search-fda-guidance-documents/de-novo-classification-process-evaluation-automatic-class-iii- designation。

**1.** **执行的测试**

您应确定已经执行的测试。如果按照FDA指南文件或FDA认可的共识标准的建议进行了测试，本机构建议您在测试报告总结中予以说明。

**2.** **测试目的**

如果在上市前申请中未提供完整测试报告，您应在测试报告总结中提供测试目的。

**3.** **简要描述测试方法，包括样本量、供试器械和使用的任何共识标准**

在测试报告总结中，您应简要描述用于所开展的台架试验的测试方法，或参考遵循的既定方法，例如用于所开展的试验的任何FDA认可的共识标准。您还应描述已测试的供试品（是否为最终成品器械），该样品是整个器械、还是一个部件或组件，以及器械的属性（例如器械的材料成分/特性或包装）。除了供试品的描述之外，您还应简要讨论样本选择（例如样本量或配置）以及样本如何代表临床相关的最坏情况。

**4.** **预设的通过/未通过标准（适用时）**

本机构建议测试报告总结包括对相应验收标准的确认（适用时），且该验收标准是预设的并在测试期间采用。当出于表征目的开展的非临床台架性能测试没有验收标准时，应描述用于解释数据的评估标准，例如，评估空隙或裂纹时采用的涂层完整性测试的目视检查标准。

**5.** **结果总结**

a. 提供适当的数据汇总（以表格和/或文本格式），包括所进行的任何分析的汇总。例如：

* 对于定量评估，请提供适当的汇总参数（例如正常数据的平均值、标准差、最小值和最大值；或每个数据分析计划的汇总参数）。
* 对于属性或定性数据，请按类别适当汇总观察到特征的数量（例如特征存在/总观察数量，特征缺失/总观察数量）。包括置信度/可靠性水平等统计学信息（如适用）。

b. 说明是否满足验收标准（如适用）。

c. 简要说明不符合验收标准的研究结果，和/或可能影响研究结果、结论或数据完整性的方案偏离，并描述如何解决由此产生的问题。

**6.** **讨论/结论**

您的测试报告总结应对由测试结果得出的结论进行讨论。测试报告总结的章节可用于提供有关所开展的测试和/或观察到的测试结果的附加信息（例如采用测试方法的依据、验收标准的临床/科学/工程依据、离群和异常结果）。请注意，如果方法和/或验收标准是直接从FDA认可的共识标准或指南文件中获得，则通常不需要提供方法和/或验收标准的依据。如需要，对测试方法或验收标准的讨论可以包括测试与临床实践中或文献中描述的器械使用之间的相关性。例如，跟踪试验通常使用模拟目标解剖结构的夹具。所使用的跟踪试验夹具的讨论或依据将表明试验与指定解剖位置的预期最坏情况临床使用之间的相关性。对于出于表征目的进行的非临床台架性能测试，结论应表明结果与器械预期性能之间的相关性。如上所述，有关测试结果如何支持整体申请文件的简要讨论可以包含在测试报告总结或申请文件的其他位置。

**7.** **完整测试报告的位置**

本机构建议您标明每份完整测试报告的位置（例如附录和/或页码），并提供概述（如适用）。

**8.** **汇总表（可选）**

作为每个非临床台架性能测试的书面叙述的一个替代方案，可提供表格摘要来表述测试报告总结中推荐的信息（参见下文示例）。如果使用汇总表，仍建议提供对结果/结论的叙述性讨论，如上文第II.A.6节所述（如需要）。

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **执行的测试** | **器械描述/样本量** | **测试方法/适用标准** | **验收标准** | **意外结果/显著偏离** | **结果** |
| 测试名称、文件编号、文件中的位置 | 供试品/对照品识别、样本量 | 测试方法、预处理、所用标准的简要概述 | 包括临床/科学/工程依据 | 报告任何意外结果或显著偏离，并说明它们不影响总体结论的原因 | 通过/未通过  或  最小值、最大值、平均值 |

## B. 完整测试报告

本机构建议上市前申请包括完整测试报告，并随附于申请文件的正文中（例如附录）。完整测试报告是指为研究提交的整套测试文件，一些提交者或测试实验室可能包含在一份单独文件中，而其他可能包含在多份单独文件中（例如测试方案和测试报告；参见第II.C节）。本机构建议尽力确保扫描的测试报告清晰易读，以减少额外需要更清晰副本的可能性。10

完整测试报告应包括下述信息。

**1.** **执行的测试**

测试报告应清楚地说明已执行的测试。

**2.** **测试目的**

测试报告应说明已开展测试的目标。请注意，此信息也可以在测试方案中提供。

**3.** **测试方法描述**

您应对测试方法进行详细描述，以便熟悉器械类型测试的个人能够解释测试目的、测试方法以及测试设置和数据分析是否适合评估器械类型的性能。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

10 参见FDA指南《针对医疗器械申请文件的电子副本（eCopy）计划 - 面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南》，可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance- documents/ecopy-program-medical-device-submissions。

如果在测试过程中使用了FDA认可的共识标准，包含测试方法，则通常不需要提供详细的测试方法或测试方案，即使*没有*提供DOC标准（即共识标准的一般使用）。相反，您应提供标准的完整引用，包括版本，以及有关标准遵循程度的信息，包括与标准的偏离。同样，如果您向DOC提供FDA认可的共识标准，包括测试方法，则通常不需要提供详细的测试方法或测试方案。当FDA认可的共识标准包括下列选项内容：例如测试项目、使用的测试方法或评估符合性的性能限值，您应解释选项和所做的选择。当测试方法偏离所使用的FDA认可的共识标准时，本机构建议您向DOC提交时提供此信息，如果未向DOC提交，则在完整测试报告中提供。有关共识标准的使用、DOC和支持DOC的补充文件的更多信息，请参见标题为《在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》11和《生物制品评价与研究中心审查的监管申请中的标准制定和标准使用》的FDA指南。”12

**a. 测试样品信息**

测试报告应提供已测试的供试品的描述（是否为最终成品器械），该样品是整个器械、还是一个部件或组件，以及器械的属性（例如器械的材料成分/特性或包装）。

通常，供试器械应代表已经过“待上市”器械所有制造工艺（包括灭菌、环境调节、模拟运输等）的最终成品器械。如果您对非最终成品（例如已灭菌）产品或部件或组件的样品进行了任何测试，本机构建议您在测试报告总结和测试报告中表明这一点，如果已知的话（例如，如果测试实验室意识到供试品不是最终的成品器械），并解释为什么这种方法是合适的，因为与待上市的最终成品器械相比，任何差异均可能影响供试器械的性能。您应说明样品在测试前已经暴露的灭菌周期或其他调节（例如模拟使用、环境调节、配送模拟、老化）的次数。如果供试品的调节或灭菌方式与已上市产品的预期方式不同，本机构建议您提供依据。

**b. 测试样本量/选择**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

11 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices.

12 可登录以下网址获取：https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards-development- and-use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation。

本机构建议您提供测试样本量的科学依据。选择的样本量应基于研究目的并得到您的风险分析和抽样计划的支持。对于根据FDA认可的共识标准或FDA指南文件中的规定进行的测试，选择的样本量应符合标准或指南的适用建议。在适用情况下，您应遵循任何器械相关的指南文件的样本选择建议。

如果使用一个特定的器械模型来代表您申请的器械模型的整个系列（或子集），您应说明为什么供试器械能够代表整个产品系列（或子集）并解释为什么供试器械能够代表相应测试的最坏情况设计。在某些情况下，每个系列可能有多种最坏情况设计，“四角”或括号法可能适用，应提供依据。

最后，您的供试品选择应（适当时）通过检查多个生产批次来考虑批次间和批次内的差异性（例如，当预计此类抽样可能影响测试结果和/或需要充分证明测试结果的差异性）。

**c. 测试方法**

测试报告应包含对所进行测试中使用的测试方法的简明描述。您还应描述使用的材料、方法和测试参数，包括关键测试参数的解释和依据，以及（适当时）任何特定的样品制备步骤。在许多情况下，测试设置和测试夹具的标记图或照片有助于理解测试方法，并且应提供适当的文本，将其包含在测试方法中。

**4.** **通过/未通过标准**

您应在测试报告中描述预先确定的验收标准，包括质量标准或验收和拒绝标准，以及此类标准的临床/科学/工程依据（如适用）。验收标准应基于器械的特定性能需求和器械的预期用途。验收标准的适当临床/科学/工程依据示例包括基于临床使用的器械性能质量标准；例如，“组件的抗拉强度应为预期正常工作负载的10倍，因为组件故障会对患者造成严重伤害。”如适用，您应参考FDA认可的共识标准或FDA指南文件，了解推荐的验收标准。当出于表征目的进行非临床台架性能测试没有验收标准时，您仍应在测试报告总结中描述用于解释数据的评估标准。

**5.** **数据分析计划**

本机构建议测试报告应包括用于分析结果的数据分析计划。您的数据分析计划应包括所有计划的定量和/或定性评估。

**6.** **测试结果**

本机构建议您在测试报告的测试结果章节包含下列信息：

**a. 数据**

本机构建议您在进行测试期间提供所有供试品收集的数据（包括离群和异常结果），以支持上市前申请，可在适当情况下常规提供。结果应显示在数据表或表格中。此类数据应附有数据汇总和适用的统计学信息。此外，在可能产生更多文本的情况下，例如测试失败，应提供失效模式的图像。在整个报告中，您应使用一致的适当计量单位。数值应报告为适当的有效数字，如果数据四舍五入，则应指定使用的四舍五入方法。

**b. 数据分析**

您应使用统计学分析来分析数据（适当时），包括所有离群点和异常结果，并指出是否满足验收标准。如第II.A.5节所述，此类分析可包括定量和/或定性评估。如果数据分析得出的结论是单个样品或整个样品群都不符合验收标准，本机构建议您（在测试报告或测试报告总结中）讨论测试未能通过验收标准的可能原因 ，以及确定是否需要进行重新测试及其原因。

**c. 方案偏离**

本机构建议您对测试方案偏离进行描述，尤其是可能影响研究结果、结论或数据完整性的偏离。测试报告应讨论发生偏离的原因，描述为确定偏离来源而执行的任何方案，并评估它们对测试结果、结论或数据完整性的影响。

**7.** **讨论/结论**

本机构建议测试报告在考虑到规定的研究目的时，也讨论从测试结果中得出的结论。例如，测试报告结论应表明是否满足预先规定的验收标准。

**C. 测试方案**

“测试方案”通常包括进行测试所用的方法（参见第II.B.3节）、测试目的（参见第II.B.2节）、预先规定的验收标准（参见第II.B.4节）和数据分析计划（参见第II.B.5节）。该信息可以在完整测试报告的上市前申请中提供，也可以作为与测试报告一起提交的单独测试方案文件提供。

