医疗器械动物研究总则

行业及食品药品监督管理局工作人员指南草案

指南草案

**本指南文件的发布目的仅为征求意见。**

**文件发布日期：2015年10月14日。**

关于该指南草案的意见建议应当在《联邦公报》发布通知，宣称该指南草案可用后的90日内提交。可将电子意见提交至 http://www.regulations.gov。书面意见提交至食品药品监督管理局文档管理部（HFA-305）（5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852）。确认所有意见的编号均为《联邦公报》公布的可用性通知内所列出的文档编号。

如对本文件有疑问，可联系器械评价办公室Judith A. Davis，电话：301-796-6636，网址：judith.davis@fda.hhs.gov。

**定稿后，本指南将取代2010年7月29日发布的《行业及FDA工作人员指南：心血管器械动物研究总则》。**

美国卫生和人类服务署

美国食品药品监督管理局

器械和放射卫生中心

器械评价办公室

**合规办公室**

**前言**

**其他副本**

可通过网络获取其他副本。您可以向[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](file:///%5C%5C%5C%5Cshundajiayi%5C%5C%E7%BF%BB%E8%AF%91%E5%AE%A2%E6%88%B7%5C%5C%E7%BF%BB%E8%AF%91%E5%AE%A2%E6%88%B7%5C%5C%E4%BA%A4%E6%B5%81%E4%B8%AD%E5%BF%83%5C%5C2017%5C%5C9%E6%9C%88%5C%5C0928%E7%9F%B3%E6%85%A7%5C%5C%E9%9C%80%E8%A6%81%E7%BF%BB%E8%AF%91%E7%9A%84%E6%8C%87%E5%AF%BC%E5%8E%9F%E5%88%99%EF%BC%88%E4%B8%89%EF%BC%89%5C%5C%E9%9C%80%E8%A6%81%E7%BF%BB%E8%AF%91%E7%9A%84%E6%8C%87%E5%AF%BC%E5%8E%9F%E5%88%99%EF%BC%88%E4%B8%89%EF%BC%89%5C%5C%E9%82%AE%E7%AE%B1%EF%BC%9ACDRH-Guidance%40fda.hhs.gov) 发送e-mail，申请获取该指南的电子副本。请使用文档编号1802来注明您所要求获得的指南。**目录**

[I. 简介 1](#_Toc496541624)

[II. 范围 2](#_Toc496541625)

[III. 概述 2](#_Toc496541626)

[IV. 研究计划和方案 3](#_Toc496541627)

[V. 动物研究的要素 4](#_Toc496541628)

[A. 选择动物模型的依据 5](#_Toc496541629)

[B. 研究保证 5](#_Toc496541630)

[C. 研究目的 6](#_Toc496541631)

[1. 性能和操作 6](#_Toc496541632)

[2. 器械安全性 6](#_Toc496541633)

[a. 生物反应 6](#_Toc496541634)

[b. 非预期发病率和死亡率 7](#_Toc496541635)

[c. 下游和全身性反应 7](#_Toc496541636)

[D. 研究时间表 7](#_Toc496541637)

[E. 供试品和对照品 8](#_Toc496541638)

[F. 辅助器械和设备 8](#_Toc496541639)

[G. 试验系统 9](#_Toc496541640)

[VI. 人员 9](#_Toc496541641)

[VII. 设施 10](#_Toc496541642)

[A. 环境](#_Toc496541643) [10](#_Toc496541643)

[B. 动物分组 10](#_Toc496541644)

[C. 主要和次要笼舍 10](#_Toc496541645)

[D. 运输系统 11](#_Toc496541646)

[VIII. 研究方法和实施 11](#_Toc496541647)

[A. 研究对照 11](#_Toc496541648)

[B. 研究设备 11](#_Toc496541649)

[C. 动物标识 12](#_Toc496541650)

[D. 动物隔离和调节 12](#_Toc496541651)

[E. 动物的实验分组 12](#_Toc496541652)

[F. 食物、饮水和基本饲养条件 13](#_Toc496541653)

[G. 观察期 14](#_Toc496541654)

[1. 术中监测 14](#_Toc496541655)

[2. 急性研究 15](#_Toc496541656)

[3. 慢性研究 15](#_Toc496541657)

[a. 术后阶段 15](#_Toc496541658)

[b. 中期观察 15](#_Toc496541659)

[c. 终末研究阶段 15](#_Toc496541660)

[d. 尸检和死后评价 16](#_Toc496541661)

[H. 死后成像和评估方法 16](#_Toc496541662)

[1. 外植体成像（即放射线照相术、显微CT） 16](#_Toc496541663)

[2. 扫描电子显微镜（SEM） 16](#_Toc496541664)

[3. 组织形态分析 16](#_Toc496541665)

[4. 局部和下游组织评估 17](#_Toc496541666)

[IX. 记录和报告 17](#_Toc496541667)

[X. 注册提交资料的准备 18](#_Toc496541668)

[附录A：与动物研究有关的常见缩写 20](#_Toc496541669)

[附录B：医疗器械动物研究的样本决策树 21](#_Toc496541670)

[附录C：考虑推荐的动物研究对照 23](#_Toc496541671)

[附录D：提供动物研究试验报告各部分【包括原始数据（定义见21 CFR 58.3（k））】的组织结构样图以方便审核 26](#_Toc496541672)

[附录E：相关联邦法规和指南的表格摘要 30](#_Toc496541673)

[（下表无意面面俱到） 30](#_Toc496541674)

[附录F：动物护理和研究方面的其他资源 31](#_Toc496541675)

医疗器械动物研究总则

行业及食品药品监督管理局工作人员指南草案

定稿后，本指南草案将代表食品药品监督管理局（FDA或监管部门）目前关于该主题的思考。该草案不会为任何人创造或不赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束力。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，请联系标题页所列的负责本指南的FDA工作人员。

1. 简介

FDA制定该指导性文件的目的是为行业设计医疗器械动物研究评价策略及报告结果提供帮助。用于评估这些器械的动物研究通常用于为器械的安全性、用于活体系统时的潜在性能及指向该器械的活体系统生物反应提供初步证据。该指南旨在为进行医疗器械动物研究的行业人员和审核医疗器械动物研究评估的FDA工作人员提供建议。本文件中的“您”和“您的”均指行业成员，也称为“申办方”或者“申请人”。“我们”、“我方”、“我们的”和“监管部门”均指FDA。

本指南（结合现代动物护理和使用策略）旨在为动物研究方法、实施过程以及动物研究数据的表述提供最佳参考方案，用以证明研究器械对于早期人类的经验足够安全【例如支持研究器械豁免（IDE）申请】，或者用于证明器械安全性以支持上市申请。我们建议您在制定和表述动物研究方案、方法和报告以支持医疗器械的安全性和性能[[1]](#footnote-0)时使用本指南。考虑到可以支持医疗器械的安全性和性能所需的动物数量和数据量，FDA建议在减少/替代/优化的伦理学原则和法律规定的最小负荷原则，以及使用必要的最少量动物生成有效的科学数据以证明其具有适当的安全性和性能之间取得平衡。

尽管本文件并未有意阐述其他监管部门的规定和政策，或者其他实验动物准则，但我们注意到本指南引用了部分由其他部门管理、涉及动物护理和使用的其他相关法规和政策。1-4 相关联邦法规概述见附录E，与动物护理和研究有关的其他资料来源见附录F。需要注意的是，FDA存有与美国农业部（USDA）和美国国立卫生研究院（NIH）达成的解决动物护理和使用方面共同监管领域相关问题的谅解备忘录（MOU）5。

本指南草案定稿后，将替代2010年7月的《行业及FDA工作人员指南：心血管器械动物研究总则》。

FDA指导性文件，包括本指南在内，均不构成具有法律强制力的责任。相反，本指南描述的是机构目前对某主题的考虑，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。本FDA指南中使用的词语“应”表示“建议”或“推荐”意见，并不是强制性的。

1. 范围

本指南适用于拟用于人体的医疗器械，定义见《联邦食品、药品和化妆品法案》（FD&C法案）第201（h）部分。本指南的建议适用于支持IDE申请、上市前许可（PMA）申请、上市前通告（510（k））、人道主义器械豁免（HDE）申请或从头分类提交的动物研究。

本指南特别适用于第21 CFR 58.3（d）部分规定的体内非临床实验研究。关于这些研究中常见的首字母缩略词列表见附录A。

1. 概述

FDA建议您在制定医疗器械动物研究方案时考虑下述一般性指导原则：

* 对于准备提交至机构，用以支持某医疗器械安全性的动物研究，适用《良好实验室规范》（GLP）（21 CFR第58部分）。如果您的动物研究未按照第58部分实施，在提交声明解释该研究未按GLP规定实施的原因时，应该详细论述相对于法规的所有偏离。该声明应包括有助于FDA重现该研究、解释所有混淆变量以及证明所采集和报告的试验数据可靠完整的相关信息。

* 选择的动物模型应该是该类器械研究所公认的动物模型。6 -12 应该有相应数量的科学证据证明该动物模型适用于该类器械的研究。在某些情况下，某类特定器械可能没有成熟的或公认的动物模型。我们认为动物试验仅限用于上述情况，如果有科学依据，最合适的做法是进行有限的人体临床评价。在其他情况下，可使用其他动物模型，但需要进行相应论证。
* FDA推荐动物研究的主要目的是帮助申请人提供安全性证据（包括性能和操作）。需要注意的是，在很多情况下，某种特定器械的性能与其安全性之间的关系错综复杂，比如提供循环支持的产品。
* 开展动物研究的另外一个目的可以是评价器械的功效或者进行原理验证。
* 通常在*体内*环境中对器械与生物系统如何作用以及生物系统如何影响器械，比如通过器械腐蚀和结构变形进行初步评价。

作为预提交的一部分，FDA可以审查您的动物研究原理和设计。13除此之外，进行研究设计时考虑下述要点至关重要：充分对照、时间选取和介入途径以及减小偏倚的方法（比如设盲、随机化、使用对照、根据生物反应的预期幅度确定样本量、报告缺失数据和明确统计学考虑等）。如果您对动物研究的要素（对机构至关重要）存在疑问，请主动联系您的评审部门进行澄清。

您应当遵守优化、减少和替代的最佳方案，以及现行的人道兽医护理和使用标准。这可能涉及考虑现有的有效替代方案。14-20

关于动物研究特定要素的建议和其他考虑见下述部分。

1. 研究计划和方案

FDA认为，经过精心设计和执行的动物研究更有可能提供有用的数据，对器械上市前提交更为有利。出于上述考虑，按照21 CFR 58.33，该研究应当由具有相应文凭和经验的人员进行规划，且必须由指定的具有相应文凭和经验的研究负责人进行指导。该研究负责人应当靠近实际研究位置，以便对该研究的技术实施进行监督。该研究负责人还要负责研究结果的解释、分析、记录和报告（21 CFR 58.33）。

在某些情况下，可能需要指定其他研究者或者参与科学家负责该研究的不同方面，比如活体部分和离体成像。

因为研究的主要目的是评价安全性和性能，因此我们建议您考虑风险分析（比如通过台架试验识别出与您的器械相关的风险，以及其他信息，比如科学报告、文献综述，诸如此类），并设定研究目的，力求可以研究您的器械的所有已识别风险以及该类器械的所有已知风险。

研究必须在经过申办方批准，研究负责人签名并注明日期的先验研究方案的指导下进行（21 CFR 58.120）。方案必须包含21 CFR 58.120所列要素，应当包含研究说明（视具体情况而定）。对已经批准的最终方案的任何变更或者修订，以及修改原因必须由研究负责人记录、注明日期并签名（21 CFR 58.120）。必须将方案及所有修订提交评审部门并接受审查（21 CFR 58.15）。

FDA建议，由实验动物护理和使用委员会（IACUC）对论述开始研究之前动物护理和使用的*先验*方案的所有要素，以及影响实施变更之前动物护理和使用的所有主要的方案修订进行审核和批准（某些研究可能需要此类审核和批准1）。IACUC可以对向该委员会提交信息的过程和格式提供指导。

应当在开展初步试验和台架试验，得出部分可靠性意见和结果之后再设计动物和实验分组数量。在深思熟虑后进行尝试，使用最少量的动物得出有意义的解释至关重要，此类措施包括注意进行适当的实验对照、考虑潜在的实验混杂因素以及确定最佳观察间隔等（见附录C）。

1. 动物研究的要素

我们建议，您的注册申请除符合21 CFR 58.185所列规定外，还要对动物研究的下述关键特性逐一进行讨论：

* 简介，包括选择特定动物模型的依据；
* 研究保证（比如USDA注册、AAALACi认证和NIH实验动物福利办公室【OLAW】保证声明编号）；
* 各试验方案的目的；
* 研究时间表；
* 所有*离体*组织表征；以及
* 选择的动物模型存在的所有局限性以及对试验方案原件的所有修订和偏离
1. 选择动物模型的依据

FDA建议提供用于动物研究的特定动物模型的选择依据。该判定的样本决策分析流程图见附录B。动物及其相关环境和生理属性应当能够提供可以模拟临床条件的试验系统。在动物研究的实施依据中应明确指出要解决风险分析中的哪些部分，为什么选择该动物模型。如果该动物模型存在局限性，最好用台架或尸体试验来解决该器械的某些风险时，应描述其关系。您的选择依据也应描述试验系统面临的固有挑战，比如：

* 试验系统和人体在药物代谢或者使用辅助器械（用于器械植入的标准处理方法）方面的相似性和差异；
* 器械和输送系统的尺寸，与拟用于人体的器械版本的同种属性相比；
* 器械插入位置和追踪路径，或者如果是手术植入，则为动物与人体所用的手术入路解剖点和外科手术；以及
* 阻碍使用最合适的体型以及相应解剖学模型的体型限制（费用除外）
1. 研究保证

拟用于支持某种医疗器械安全性的动物研究必须符合21 CFR第58部分所述GLP规定。作为上述规定的一部分，根据21 CFR 58.35规定，质量保证部门（QAU）必须与参与研究指导和实施的人员分开设立。研究总结报告必须包括经过签名的质量保证声明（QAS）（21 CFR 58.35和58.185），还应当注明日期。该声明还必须包括每次检查的日期（21 CFR 58.35）。

FDA认识到，在多数情况下无法使用经GLP认证的机构，比如具备某种高度专业化技能的研究者团队仅存在于某非GLP机构内时。

在这些情况下，FDA建议您提供选择该试验中心以及您遵循了最高水平的监督、记录留存和记录的全部依据。该依据应当包括与GLP的差异，并包括对上述GLP偏离为何不影响数据完整性的解释。如果不遵循GLP的原因是未设置QAU，FDA建议您聘用一名独立的稽查员，以提供公正的质量保证。比如，该质量保证稽查员应当监测研究是否按研究方案和机构标准操作规程实施。该标准操作规程的范围和详细信息应当与GLP研究所用的典型标准操作规程相似。

最后，在研究报告和/或其附录缺失关键数据和信息的情况下，如果该研究中心存在USDA注册、AAALACi认可和/或经NIH批准的动物福利保证声明等保证措施时，该试验机构的标准操作规程的范围和详细程度可以提供足够的证据，证明研究总结报告声明的有效性。

1. 研究目的

FDA建议，根据从器械设计推测出的风险、该类器械的所有已知风险以及既往研究（比如台架试验或动物可行性研究/预试验）中出现的所有新风险的研究目的来设计医疗器械动物研究。

对于评价具体风险类型的建议见下文：

1. 性能和操作

FDA建议，您的动物研究方案应尽可能模拟临床环境。您应当明确该器械的递送、植入或使用所需要的所有步骤，并制定每个步骤的验收标准。FDA建议，您可以为每个验收标准制定半客观评分量表（比如Likert量表）。如果该器械需要与辅助设备一起递送或使用，则验收标准应包括评价系统相容性的因素。评分标准应包括制备器械到器械植入或使用的步骤，如适用，还要包括撤回或重新植入步骤。如果该器械为手术植入，应描述从经体壁入路直到最后的器械操作的所有步骤。

1. 器械安全性
2. 生物反应

医疗器械可以导致机械性或生物性应激反应。FDA建议，您要明确局部、靠近植入部位的位置（如适用）以及沿着所有的路径和从植入点开始的关键生物学反应变量，或者制定研究器械对身体影响的有效方法。FDA强烈建议与病理学专家（比如经美国兽医病理学会认证的兽医）共同开展工作，制定研究方案。

1. 非预期发病率和死亡率

您应当对观察到的所有动物疾病和死亡现象进行全面解释。所作出的关于此类事件是否与器械有关的任何声明，要详细论述其依据。由研究负责人、设计人员或解释兽医学临床结果的顾问作出的回顾性证明或声明应当有合适的证据、记录和报告作为支持。如果死因或发病与器械存在间接关系，您应当对该事件的病因学进行讨论。FDA建议遵循动物健康监测方面的最新方法，由具备资质的兽医用问题式兽医记录（POVMR）21详细论述健康状况和发病情况，包括制定用于器械性全身性反应的重点评估方法。这些评估包括术后、中期和终末临床病理学，包括但不限于：血清化学、血液学和凝血指标以及实验室参考值范围；影像学报告；以及专业评价（如心电图、行为学和神经评估）的病例报告表。

1. 下游和全身性反应

FDA建议评价器械能否对植入或使用部位的远端产生影响。如果您认为您的器械可能存在此类风险，您应当确保您的研究目的包括对其他组织形态（比如血液接触器械的下游组织或其他相关末端器官组织）进行评价，以证明潜在全身性问题可能是该器械和传输系统的固有特点。如出现上述结果，您应当制定计划，评估受影响组织的体量以及是否会因此导致任何功能性异常。

1. 研究时间表

FDA建议，您应当根据自己对已知风险的了解和使用该器械的预期后果，制定采取关键干预措施的时间表和研究时间点。这些时间点一般包括：

* 器械性能和/或动物反应的全面表征、植入以及间歇性检查；
* 取出器械（如果是植入物的话）；
* 对所有外植组织进行全面分析；
* 组织的制备；以及
* 最终书面报告的编制和签发。

我们建议，QAU要特别注意上述重要预定目标，可以安排中期研究监测和检查。因为医疗器械可能具有一定程度的侵入性和可以预测的动物存活率差异，该研究阶段内发生任何预期变化时，均需对上述参数进行调整，视中期数据而定。例如，如果出现不良结果的时间点早于预期时间点，您应当考虑改良观察和器械移除时间表，确保有用的终末数据不会丢失。此外，我们认为，负责任地使用动物时，应对所有动物组织的使用进行优化，因此建议对所有动物的器官和组织进行全面的大体和显微评价，同时还要研究新鲜组织，力求避免可能的错误解释。

1. 供试品和对照品

21 CFR 58.105和58.107规定，要对研究所用的所有供试品和对照品进行全面表征和解释。由于申办方通常会在临床研究开始前对供试品进行若干次迭代，因此我们建议，关键性动物研究要使用能够体现最终临床设计的供试品。如果未使用最终设计，您应当提供最终临床设计未提到患者面临的新风险（相对于动物研究设计而言）的依据。FDA还建议，供试品和对照品的包装、灭菌和运输（至研究中心）方式要与临床用药方式相同。您应当制定供试品和对照品从生产或获取到最终使用的追踪方法并切实遵循。

1. 辅助器械和设备

某些供试品（比如血管支架）一般会与特定或市售辅助器械或部件（比如导引导管或导丝）组合使用。有时这些辅助器械的使用对正确使用供试品是必要的，此时即可作为试验系统的一部分进行描述。我们建议在这种情况下，您要陈述：

* 提供的所有动物研究用辅助器械是否与供试品完全分离（即市售），或者辅助器械是否与供试品一起销售（即一套）；以及
* 器械的最终标签是否包括辅助器械的选择或使用说明。

1. 试验系统

研究总结报告必须包括试验系统描述内容（21 CFR 58.185）。21 CFR 58.3（i） 将“*试验系统*”定义为“给予或添加供试品或对照品的所有研究用动物、植物、微生物或其子部分”。此外，FDA建议对可能涉及或影响试验系统的下述因素（如适用）进行描述，以便我们能够合理地评估其对研究结果的贡献：环境，包括温度、光照和物理结构；营养状态；稳态控制，包括电解质、血糖、维持无菌和出血的控制；辅助诊断工具；以及用于定义或描述供试品或对照品与动物间相互作用的材料和方法。

1. 人员

每份试验报告必须有一节列明关键研究人员（21 CFR 58.185（a）（10））。我们认为，监管部门应审查该信息，因为21 CFR 58.29（a）规定研究人员应当经过适当的培训，具备丰富的经验，能够正确履行其职责。该规定强调了动物研究人员的培训和专业知识的重要性。FDA建议，动物研究团队要包括技术娴熟的临床兽医学人员，以检测和解决不利结果；确定干预、进行相应干预或者因人道护理偏离方案的必要性；保存有价值的组织；辅助确定器械与所有不良结果的关系。动物模型通常需要采取独特的手术方法、存在解剖学限制以及具有重要的伤口闭合特征，因此研究团队中最好包括训练有素的兽医手术专家。

FDA建议，动物研究的研究者要具备多种专业知识，包括人体临床、兽医临床和兽医病理学领域。为了符合21 CFR 58.29（b）的规定，您必须保存一份最新、参与或监督动物研究实施的所有人员的培训、经历和工作简介。FDA建议，对于关键人员竞争力的所有评估都要建立在上述人员适合正在开展的研究类型的依据基础上。

FDA指出，其他相关指南以及其他监管部门的规定和政策中也提到研究人员要经过适当的培训和具备相应经验。1,1,4

除去组建一个能够胜任的监督人员团队（包括研究负责人、QAU、主治兽医和介入人员），FDA建议选择有资质人员及其资源（包括设备、外围和辅助人员、记录和报告以及标准操作规程）的数量，确保在合适的时间点进行监测、治疗和采集试样，同时确保对这些时期内、既往动物试验或台架试验中的已知风险或预测风险，或可能来自类似产品既往经验的风险进行主动监测。最后，我们建议您任用经过适当培训，具备相应经验的兽医学专业人员对有意向签订合同（比如与动物研究或饲养机构签订合同）的上述业务实体的机构、人员和方法学进行动物福利稽查。

1. 设施
2. 环境

我们建议您查阅已公布的、涉及动物研究模型的饲养和福利的指南。22-26 参考的指南提出了关于最低笼舍和饲养标准、社会和环境丰容以及制定标准操作规程，阐述及时充分的兽医学护理方面的建议。FDA认为，遵循这些指南，让动物充分获取食物和供水容器、丰容器械（玩具）、适用于该物物种的干净栖息表面等资源，制定姿势调整规定，以及充分玩耍和运动是至关重要的。操作者操作的舒适度和熟悉度可以减少背景应激，因此会减少可能会对您的研究结果的解释造成不良影响的实验性混杂因素。

为符合护理标准，易于进行表面消毒，我们建议动物饲养设施的地板、侧壁和顶棚为非多孔性结构。我们建议，要有充足的光照并充分进行光照控制，提供正常的白昼和试验机会。我们还建议，在使用上述设施时要对温度和湿度进行适当的环境控制，以避免温度应激，减少呼吸系统感染。4

此外，我们还要说明的是，我们已经制定了实验动物指南，其他机构也已经制定了动物人道护理方面的法规和准则，包括向州郡、国家和国际权威机构保证，作为一个控制良好的试验系统，研究期间始终保持动物福利状态。1-3

1. 动物分组

FDA的21 CFR 58.43规定，试验机构应具有符合需求的足够的动物房间或面积，以确保物种或试验系统间可以适当隔离。然而，除术后监测期外，我们建议将社会性动物置于特定群体内。FDA告诫称，环境条件不得对研究评估造成干扰，所有动物均可充分获取食物、饮水和玩具等资源，以避免欺凌和领土应激。

1. 主要和次要笼舍

因为与手术过程有关的很多3类器械和植入物需要在在某些亚急性期内进行频繁观察，FDA建议您的实验设施要与小型恢复室或笼舍相通，可以提供集中监护，比如氧气、静脉给药用旋转系统、远程ECG监测以及温度和/或湿度调控等。

我们还建议您考虑您的方案是否应当包括将动物安置在高水平实验设施内，待完成术后稳定后将其转运至更加偏农用的设施内的时间段。

1. 运输系统

为减少运输过程中的动物应激，FDA建议您考虑使用带架空活动底板、软式减震装置、大瓶、草网或其他丰容及食物/饮水盛放装置的运输笼。26,27 运输车辆应为动物提供环境受控的加热和空气调节装置以进一步减轻运输应激。1,4 FDA指出，其他机构的规定中也提到要在动物运输过程中进行适当护理。1

1. 研究方法和实施

FDA建议，医疗器械动物研究评价所用的方法和材料应与现代人兽医院所用的方法和材料相似。应当根据关键兽医和科学人员的既往经验制定监测和干预方案。一旦发现动物研究中可能出现的失效模式和影响，您应当制定一份动物研究方案，解决已识别的所有风险，确定监测、干预和结果评价频率和类型。

1. 研究对照

器械安全性评价通常基于提供有效的科学证据（21 CFR 860.7（d））的动物研究，以及该机构是否制定了足够的标准操作规程来确保数据的质量和完整性（21 CFR 58.81）。FDA建议，动物研究应包括足够的对照以减小实验变异性和误差。此类研究对照包括但不限于在可能影响试验动物（即给与供试品的动物）和对照动物（即给予对照品的动物）比较的实验过程中，将给予或影响试验动物的所有因素最小化。造成试验动物变化的变量可能是器械，而不是供试品，或者可能是环境因素、伴随给药或共患病等背景因素。因为这些混杂因素会妨碍研究者和FDA明确有害或阳性结果与器械和/或其效应的关系，因此您应当减少这些因素。

有鉴于此，我们建议使用能够充分了解的人员、耗材设备和方法。推荐用于动物研究的重要对照品见附录C。

1. 研究设备

鉴于医疗器械动物研究所涉及的部件，以及认可从使用申办方的器械到与研究机构签订合同这一转变过程的复杂性，FDA建议，研究的申办方及其顾问和研究负责人要对研究所用合同设备的护理、保养以及知识进行详细评估。我们鼓励参与制定动物研究计划的人员与实际执行该研究的人员及早、经常沟通。我们认为，对话对于确保研究机构拥有正确的研究用辅助设备、用品和资源尤其重要。比如，影像设备和人员可能需要尽早进入人体介入房间或操作间内以适当模拟临床环境。

1. 动物标识

您应当提供关于动物标识、研究分组、手术类型以及每只动物的结果或处置方式的一张信息表。比如，如果动物在购入时带有1个DSDA标识号，但随后标记了1个机构标识号，然后又分配了1个组号，应充分了解这些信息，并尽量原样提交给FDA，形成每只试验动物或对照动物的监管链。

1. 动物隔离和调节

FDA建议您执行标准操作规程，留出足够的隔离和适应阶段，并实施社会化程序。4 应尽可能控制疾病和心理应激的背景水平。农场动物易感染肠道寄生虫，一般表现为亚临床症状，但在手术应激条件下和恢复过程中可能会导致临床症状。为减少混杂因素，我们建议您及早、经常与主治兽医进行对话，探讨检测和消除临床及亚临床疾病的方法，确保动物处于最佳健康状态。我们需要说明的是，其他机构的法律法规，比如《动物福利法》（7 U.S.C. §§ 2131-2159页）和公共卫生署（PHS）的《实验动物的人道护理和使用政策》已经使控制背景应激的环境和社会化方案的使用发生了重大变化。1-2我们相信，遵循上述法律和政策能够改善观察时机，提高观察强度，研究者也可能会因此得出更多有用的结果。

1. 动物的实验分组

FDA建议在动物研究设计中设置对照组，或者解释为什么不设置对照组。此外，计算生成能够保证医疗器械的安全性和性能的足量数据所需要的动物数量时，很重要的一点是使用足够的动物来得出预测结果。我们认为，该决定最好在完成台架试验和器械迭代后进行。我们强烈建议您用市售器械开展确定性动物研究，除非需要扩大规模，如果需要，则将其植入动物模型体内。应当在可靠的科学依据基础上，结合考虑模型存在的困难以及能否用一种动物合理研究一种或多种供试品和/或对照品后确定研究所用的动物数量。例如，FDA认为，运用和操作研究通常可以在同一试验对象身上多次进行，或者与长期安全性研究结合进行。与之相比，涉及高风险植入物（如人工关节）的研究可能需要高度专业化的知识，预计会导致某些疾病，因此需要使用相对较多的动物来评价器械的安全性。根据我们的经验，典型的高级动物研究（如绵羊、山羊和非人灵长类）一般为每个时间点每组3-9只动物。然而，在所有情况下均需在方案中提供所用数量的科学依据。我们鼓励您在通过提交前的程序实施前，对拟定的动物研究，包括涉及的动物数量进行讨论。13

1. 食物、饮水和基本饲养条件

FDA建议申办方与下属及合同人员明确沟通提供食品的类型和数量，同时预先确定笼舍尺寸，在大栏饲养环境中要保证食物容器的位置和数量充足。您还应考虑遵循其他对笼舍提出更具体的限制的研究标准。4

我们发现体重减轻问题很难解释，无法确定体重减轻是否与器械有关。有鉴于此，您应当保证动物监测人员详细记录食欲、食物和饮水摄入、排尿和排便情况，尤其是动物为大栏饲养时。欺凌和资源觊觎一般与无意中减少热量和液体摄入造成的体重减轻有关。

纳入长期研究的动物（即小型反刍动物）一般会转移至更传统的农业环境中，允许动物在开放牧场上放牧和/或喂食干草作为饲料的一部分。申办方/试验机构应当保证该牧场不存在可能有毒的植物、寄生虫和其他潜在污染物，且牧场的条件（土壤、牧草）符合动物的营养（包括矿物质）需求。某些物种对土壤中有机金属的不平衡敏感（比如绵羊对铜和钼不平衡敏感），可能会导致毒性（绵羊的铜毒性）。促生长添加剂（比如莫能菌素）是另外一种常见的意外中毒的来源，中毒原因为饲料配给错误或者误将一种动物的饲料喂给另一种动物。必须对动物使用的食物和饮水进行定期分析，确保此类食物和饮水中预计会出现、可干扰研究的已知污染物水平不存在高于方案规定水平（21 CFR 58.90（g））。申办方/试验机构应当认识到这些潜在的问题，制定书面的标准操作规程，规定对饮水和饲料中的潜在污染物、牧场土壤和农作物的营养平衡、对员工进行培训让其认识到阅读饲料标签的重要性、喂食动物专用饲料等情况进行定期检查。本地农场扩展服务可提供有价值的帮助。

1. 观察期

FDA建议遵循兽医护理标准。1-3,7,28-31 例如，对试验动物的监测要达到一定频率和强度，要充分评估器械带来的已知风险，您应当与研究机构内的主治兽医一起开展工作，确定上述监测参数。我们认为，此类监测并非只出于人道原因，还因为受到充分监测的动物有助于我们对可能是器械引起的常见自发情况进行分类。为更好地表征器械对动物的影响，FDA建议上述过程应为主动的和具体的，而不是被动的和泛泛的。考虑进行评价的重要属性包括但不限于：

* 呼吸频率、模式和深度；
* 血压；
* 心音和脉搏特点；
* 静息和运动时的粘膜颜色；
* 态度；
* 心理状态；
* 步态；以及
* 有无腹胀、膀胱胀痛或肠胀气。

为更好地帮助FDA评估供试品的安全性，我们建议您遵循现行的兽医记录保存标准，例如主/客观评价和计划（SOAP）格式。此外，所有关键的支持人员均应能够随时获取上述记录以优化数据录入。

关于动物研究监测的具体建议见下文。

1. 术中监测

只有良好的外科手术不足以保证医疗器械植入复杂手术的结果能够成功。对心率、心电图、血压和血气进行术中和术后监测是取得阳性结果不可或缺的因素。

1. 急性研究

如果是急性研究，且与器械有关的趋势在长期观察和采集期间是短暂性的，我们建议您在手术记录中跟踪记录关键体征，比如心率、呼吸频率、血氧饱和度和血压。这些信息应当与插入、植入、安放或使用器械的时间选取，对照品或者其他器械相关材料有关，并在麻醉和/或手术记录中注明。

1. 慢性研究
2. 术后阶段

FDA建议您遵循现行实验动物护理标准，确保研究者管理正常体温，减轻疼痛和感染，提供足量的液体和电解质。4, 30-34您应当采集质量与人道护理和恢复领域相近的生理信息。此外，您应当制定监测疼痛和体温的标准评估模式来控制应激变量，并根据中期结果指导是否额外给予保暖和止痛药。

1. 中期观察

在动物已从初次手术中恢复，但仍需监测有无器械相关风险期间，FDA建议您在喂食期间至少每天监测2次，确保能在活跃时观察到。我们还建议您咨询兽医，制定体重监测计划。您应当考虑在动物定期观察中纳入体况评分作为辅助。7,35-38

如果您的研究涉及采集临床化学数据或更高级的诊断学数据，我们建议您制定标准操作规程，允许在需要时使用对器械无干扰的化学抑制方法。根据我们的经验，某些动物（例如犬和绵羊）可能会通过自身调节来适应这些活动，但猪基本不会。

1. 终末研究阶段

FDA建议研究方案要包括终末研究的详细信息以及组织检查、采集和处理的所有方法学。方案的该部分应包括下述信息：

* 终末检查的方法；
* （如适用）完成活体射线分析和/或成像的声明；以及
* 制定的终末体重和/或体况评分方法。
1. 尸检和死后评价

可能会出现临床或亚临床性不良事件；因此，我们建议您在研究中纳入综合性全身尸检，包括组织采集和保存以备处理后进行组织病理学检查，所得信息有助于FDA判定观察到的不良事件是否与器械有关。FDA通常会建议您描述器官切片的原理和过程，以及解剖者的培训情况和经历，以保证采集显微评价用体组织的过程的客观性。您应当声明不良结果是否与器械有关，并提供来自尸检或组织病理学报告以及活体观察的相应证据。如出现意外死亡，您应当提供支持您的死因声明的证据。

1. 死后成像和评估方法
2. 外植体成像（即放射线照相术、显微CT）

在制备器械供组织形态分析之前，您应当考虑器械的结构完整性分析对器械安全性的判定是否有帮助。

1. 扫描电子显微镜（SEM）

FDA建议将器械从动物体内取出后，使用扫描电子显微镜对植入器械的表面进行全面表征。

1. 组织形态分析

因为恰当的解释急性和慢性生物反应对FDA的安全性评价至关重要，尤其是缺乏临床数据时，我们建议您在制定和执行组织形态学分析用组织的制备方法时，借助经过委员会认证的兽医或者临床病理学家的专业知识。我们还建议您确认是否具备相应的专业知识，能否针对所有组织损伤和炎症预先制定客观的评分和分析观察方法。在评价时要考虑炎症、血管化、钙化、蛋白聚糖/胶原蛋白和纤维蛋白/血栓等具体评价指标。

FDA建议您报告采集组织时使用的所有非标准工具和方法，包括器械以及固定、切割和染色方法。该报告应当包括标注植入位置的图表。应当详细论述剖切方法，包括组织和器械定位方法。讨论研究结果时，您应当纳入清晰的高分辨彩色图像，分别标注动物编号、研究分组、组织切片、放大率、染色剂和其他重要标识符。有些申办方发现使用病理学手段进一步详述分析系统是有用的。其他重要的标识符为实验动物编号和队列以及显微照片的比例。

1. 局部和下游组织评估

FDA认为，多数器械（包括植入和传输系统部件）的结构性成分或涂层均有可能形成栓塞颗粒和微血栓，如果器械与血液接触，则可能导致周围组织或上游/下游组织受压坏死和炎症。如果存在上游栓塞风险，应当打开颅盖，并进行脑切片。如果风险分析确定您的器械存在该潜在风险，我们建议在您的病理学研究中纳入上游/下游和周围组织系统描述性评价。如果观察到异物，您应当对受影响表面积的大小以及计算受影响面积所用的方法进行讨论。

1. 记录和报告

按照21 CFR 58.185，必须撰写总结报告，研究总结报告的所有变化均须以报告修订的形式进行记录。必须留存动物研究产生的所有原始数据、记录、方案、总结报告和样本（有时例外）（21 CFR 58.190）。FDA建议您为自己的动物研究填写记录，撰写报告，以便我们能够高效率地评价器械安全性和性能。您应当考虑数据是否适合统计分析，或者最好“原样”呈现。机构要求有原始数据时，您应当将每只动物的记录和重要研究信息以附录的形式附在研究总结报告中，编辑格式和内容，解释所有研究结果，尽量减少歧义。我们建议，方案中还要包括记录管理和保存、允许接触资料的人员、记录的中期检查时间等相关信息。我们还建议在进行研究观察时盖戳注明时间和日期，这样有助于准确查找事件，也能够辅助评估研究对象间的观测差异。研究总结报告内必须有21 CFR 58.185规定的信息，包括描述可能影响数据质量和完整性的所有情况。

21 CFR 58.190要求按照21 CFR 58.195规定的时长留存非临床实验研究产生的所有原始数据、记录、方案、总结报告和样本。

1. 注册提交资料的准备

准备提交注册资料（包括IDE、510（k）、HDE、PMA提交和重新申请）时，我们建议您收录与您的动物研究有关的所有信息。您的提交资料中的非临床研究概述应当提到动物研究的编号，所有研究均需收录下述信息：

* 选择模型的依据；
* 选定模型与人的相似性；
* 您所使用的动物研究基本方法；
* 是否制定标准操作规程并在研究过程中遵守；以及
* 质量保证部门如何独立公正地检查数据和结果报告。

此外，您应当收录从动物研究的预试验、验证或概念验证转向关键动物研究，或者从一项关键研究转向另一项研究的依据，因为该信息可以帮助我们理解您是如何综合评价器械在多项研究中的安全性、性能以及操作。您还应当描述完成所有动物研究后对器械设计进行的所有改动。

此外，我们建议您用表格形式提供各项研究的关键参数，包括下述信息：

* 研究分组；
* 各组动物的数量；
* 对应研究分组的动物标识；
* 研究持续时间；
* 所用的器械设计迭代；以及
* 研究结果概述。

您的提交资料中应包括一份签名并注日期的研究总结报告复印件，并用报告修订的形式记录研究总结报告的变更。您还可以提交研究的总体报告。此外，您应当提供各动物研究每份研究总结报告（内含研究详情）的附件，包括签名并注日期的单个科学报告（比如研究负责人、临床兽医、病理学家和放射科医生），随附试验方案和原始数据。这些附件还应当明确关键研究人员和设施，描述研究的总体结果，讨论结果是否符合研究目的，证明人使用该器械是安全的。

为了辅助表述这些信息，FDA建议您的动物研究概述和单个试验报告以表格形式提供，并在提交的研究总结报告中提供相关附录和附件的位置。

将一项以上的研究编入研究总结报告的一组附件内时，FDA建议您按照研究开展的顺序进行，以便于我们理解器械使用历史，体内性能则从第一项研究到最后一项，采用评价器械安全性和性能的方式进行评价，得出您的最终结论。关于注册提交的动物研究报告相关内容的模板示例见附录D。

除上述考虑外，我们建议您审查现有、针对您的器械类型的所有FDA指南文件，查找更为详细的动物研究建议。

附录A：与动物研究有关的常见缩写

AAALACi：国际实验动物护理评估和认可管理委员会

ACVIM：美国兽医内科学学会

ACVECC：美国兽医急诊和重症护理学会

ACLAM：美国实验动物医学会

APHIS：USDA动植物卫生检验署

CDRH：医疗器械和放射卫生中心

CFR：美国联邦法规

FDA：美国食品药品监督管理局

GLP：良好试验室规范（21 CFR第58部分）

IACUC：实验动物护理和使用委员会

NHP：非人灵长类

PHS：公共卫生署

QAS：质量保证声明

QAU：质量保证部门

SOAP：主/客观评价和计划

USDA：美国农业部

US：美国

附录B：医疗器械动物研究的样本决策树

1. 您是否完成了风险分析，考虑了所有相关信息来源，包括您本人具备的风险和（您认为您的器械存在的）失效模式知识，通常归因于该基本器械类型的风险，以及类似上市器械的上市后信息？上市后信息可以通过已发表的文献以及CDRH生产商和使用机构器械使用经历（MAUDE）数据库查询。

（http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.CFM）。

1. 如果是，进入第2步。
2. 如果不是，我们建议您完成风险分析后再进入第2步。
3. 是否在可行的范围内用**最终设计**迭代法（即推荐的已上市器械）对所有有价值的风险进行了分析？
4. 如果是，进入第3步。
5. 如果不是且可行，我们建议在进入步骤3之前，用最终器械设计完成台架试验。
6. 风险分析结果显示有无必要用动物研究评估潜在的安全性问题？
7. 如果是，进入第4步。
8. 如果不是，考虑提交预提交资料13并要求FDA进行反馈。
9. 是否已有针对您正在测试的该类器械的成熟的动物模型（比如文献中提到或者支持放行或批准某种类似器械用于同一适应症）？
10. 如果是，进入第5步。
11. 如果不是，您是否针对常用实验动物物种（比如小型有蹄家畜、犬和非人灵长类）的体型和手术方法特点进行过解剖学和生理学评估（比如血管造影、发射学照相术和CT扫描）？
12. 如果是，而且您确定适用某种动物模型，进入第5步。
13. 如果是，且您通过风险分析确定存在重大问题，无法为建议进行的全部或部分动物研究找到一种合理的动物模型，FDA建议您联系机构，在临床应用之前，经预提交程序对这些问题以及收集证实器械的安全性和性能令人满意的证据的其他方法进行讨论。请注意，FDA相信此类情况不常见。作为该讨论的一部分，您应当提出动物研究不可行的所有可用证据，提出其他解决方案，包括所有可用的模拟、尸体研究和从美国以外采集的临床信息。还要注意的是，FDA一般不认为费用高是不进行动物研究的充分理由。
14. 如果不是，FDA建议您在进入第5步或第4.b.ii步之前，咨询有经验的实验动物兽医，确定常见实验物种的可用性和效用。
15. 器械的某些特性能否导致研究终点异于之前用于同一拟定适应症的其他同类器械研究，或者是否有需要使用不同的或者其他的评价时间点或方法的新适应症？
16. 如果是，您应当明确新节点、时间点和方法，随后进入第6步。
17. 如果不是，FDA建议您使用已报告的类似器械的节点、时间点和方法，随后进入步骤6。
18. 是否知道由于研究者所接受的培训以及对该器械的熟悉程度，或者器械的放置或耐受性方面的固有问题等因素，该器械的动物反应存在高变异性？
19. 如果您已经进行了组织研究，确定不存在明显的学习曲线或者预测无动物反应变异性，则进入第7步。
20. 如果有来自体内或体外研究的证据表明，存在明显、可显著增大动物反应变异性的学习曲线效应，FDA建议在进行关键动物研究和进入第7步之前，进行动物研究预试验或概念验证以评价该问题。
21. 在考虑所有上述问题之后，如果您期望FDA对您拟定的动物研究策略进行反馈，FDA建议您提交一份预提交资料13，内含您关于关键动物研究的提案。该提案应当详细论述经活体动态观察以及针对大体病理学和组织病理学识别的风险的所有评估方法，包括您期望FDA输入的所有具体问题。

附录C：考虑推荐的动物研究对照

21 CFR第58部分的要求（例如按照标准操作规程、21 CFR 58.63和58.81（b）（11）对实验设备进行充分校准和维护，按照21 CFR 58.105、58.107（c）、58.120（a）（5）和58.130（c）对试验系统、供试品、对照品和从试验系统采集的所有样本进行适当标识，以避免数据纪录和保存错误）旨在确保研究生成数据的质量和完整性。除上述要求外，我们建议您考虑实施下述对照，以帮助紧跟研究重点，明确目标，尽量减少可能影响研究成功的问题。

* 可能时，使用预试验辅助选取最佳的时间点、动物数量和干预措施，减少混杂因素，优化动物应用。应当明确给出研究所用动物数量的理由。
* 除按照21 CFR 58.120（a）的规定明确研究目的外，我们建议您根据临床相关风险（一般出现在您的风险评估计划中）制定成功的先验性验收标准。应当明确这些标准的分析计划，还应当视情况提供将使用的统计方法以及成功和失败的定义。如果使用半定量评分表，则明确“成功/合格”所需要的评分，并给出您的科学依据。
* 确保在纳入研究之前，在及时解释实验工作，进行兽医体检的基础上选择正常健康动物。
* 除21 CFR 58.90（g）要求定期分析饲料和饮水中有无已知污染物外，收录的保证试验物种营养充足的方法还有：
	+ 按计划定期进行中期称重
	+ 为大栏饲养动物提供足够的喂食装置
	+ 当您预计可能出现挑食行为时，比如围手术期内，应咨询主治兽医，考虑提供特殊饲料或者特殊营养补充剂。
* 动物运抵试验机构后，纳入研究之前，考虑使用适应期，比如7-10天。
* 在纳入研究之前，对动物健康和行为进行适当的基线评估，包括兽医及时解释（例如粪便寄生虫检查、血象和血液化学并附实验室参考值）。
* 按照21 CFR 58.90（c），在启动研究时，动物必须无任何疾病或者可能干扰研究目的或者研究操作的情况。因此，对动物进行筛选或治疗，并验证是否已做好进行研究的医学准备，减少不能将临床病理学与器械和既往疾病关联起来的情况。
* 确保正确实施无菌外科手术、监测和干预措施以控制意外感染。
* 除21 CFR第58部分的要求外，视情况纳入确保动物机构人员充分进行卫生和环境控制，避免意外损伤和感染的做法和程序。
* 纳入可确保拟定实验方法内的培训超过器械学习曲线的做法，减少或消除手术间差异。
* 按照21 CFR 58.29（c），必须有足够的人员及时正确地按照方案进行研究。因此，您应当纳入可确保有足够的人员和人员配备，能在整个研究过程中对动物进行适当、强度和持续时间合适的监测，能够合理检测预期失效模式以及常见实验结果的做法。
* 确保方案中提到进行相应监测和及时前瞻性监测与干预，以检测、控制和报告常见的物理和生理结果，比如血管痉挛、心律失常、呼吸困难、惊厥、步态紊乱、认知功能障碍、疼痛和不适等。
* 纳入可确保将围手术期动物转运至偏远安置点时，能够减轻陆运和航运应激的做法。
* 纳入可确保集体环境中的动物能够摄入足量饮水和食物，还可减轻种间损伤的做法。
* 纳入动物意外死亡时，鼓励充分、及时干预，进行全面尸检（大体和组织病理学），以便确定死因是否与器械有关的做法。
* 纳入鼓励正确处理、保存和制备化学分析和组织处理用组织的做法。
* 考虑减小偏差或感觉偏差的步骤包括但不限于：
* 与参与科学家之间没有经济利益冲突，
* 设盲，以及
* 使用多名观察者。
* 纳入可提供生理平衡的方案，比如足够的体温调节、电解质、血糖和热平衡。
* 纳入通过提供物种特异性社会适足和环境丰容，改善动物福利的方案。
* 纳入组织样本采集、处理和运输及时方法的标准化程序。

附录D：提供动物研究试验报告各部分【包括原始数据（定义见21 CFR 58.3（k））】的组织结构样图以方便审核

下述内容为试验报告建议和要求内容的组织结构示例。该示例不包括21 CFR 58.185要求的所有内容。关于第58部分报告要求规定的必需内容，详见21 CFR 58.120和58.185。

1. 报告编号（适用时）
2. 机构动物护理和使用委员会/伦理委员会方案编号
3. 研究负责人方案编号
4. 试验机构方案编号，如适用
5. 报告标题
6. 关于符合GLP规定的描述。如果不符合，在提交声明解释该研究未按GLP规定实施的原因时，应该详细描述相对于法规的所有偏离。该声明应包括有助于FDA重现该研究、解释所有混淆变量以及证明所采集和报告的试验数据可靠完整的相关信息。
7. 联系方式（比如通讯地址、街道、城市、州郡、国家和每个联系地址的邮编）
8. 申办方
9. 申办方代表
10. 试验机构名称；可能时提供其他信息：
11. USDA注册（是/否）
12. AALACi认可（是/否）
13. PHS保证（是/否）
14. 研究负责人
15. 质量保证负责人
16. 总结报告签名
17. 研究负责人签名
18. 质量保证声明和签名
19. 经实验动物护理和使用委员会（IACUC）审核、IACUC主席和主治兽医签名的方案复印件
20. 执行总结
21. 动物研究概述
22. 研究时间表
23. 研究目的
24. 验收标准
25. 选择或排除动物的依据，包括支持性讨论，以及不能使用推荐动物模型的理由
26. 供试品和对照品的鉴别
27. 所用器械的设计迭代
28. 参考序列号或型号
29. 所用方法的简要讨论，包括插入、途径、切开、监测、介入、成像、尸检和组织学等，视情况而定。
30. 结果概述
31. 发病率/死亡率
32. 大体尸检信息
33. 原位影像
34. 描述性结果
35. 对器械的生物反应，包括
36. 炎症
37. 再吸收（如适用）
38. 损伤
39. 康复
40. 融合
41. 动物对器械的影响
42. 器械的结构完整性
43. 器械的功能完整性
44. 植入/手术成功，定位和整体处理
45. 系统相容性，如果通常与其他辅助器械同时使用
46. 成像特征
47. 结论
48. 与对照品的一致性
49. 是否满足验收标准
50. 已经实施或者计划完成、用于解释突出问题的相关研究的鉴定
51. 有索引的次要附件（原始数据和单个试验报告）
52. 供应商报告
53. 基线和中期体检
54. 手术和麻醉报告
55. 成像报告
56. 临床病理学结果
57. 机电装置结果
58. 动物医疗记录复印件
59. 签名并注日期的参与科学家（例如介入手术医生、外科医生、放射科医生、临床兽医、临床病理学家、病理学家等）报告。这些报告可能需要：
60. 图片（比如外植体放射显影照片、原位影像、大体和组织病理学、血管造影）
61. 摄影
62. 电生理条带
63. 如适用，且有部分原始数据，则考虑提供病例报告表。

附录E：相关联邦法规和指南的表格摘要

（下表无意面面俱到）

|  |  |
| --- | --- |
| 主题 | 执行标准 |
| GLP动物护理 | 21 CFR 58.90 |
| 方案 | 21 CFR 58.120和58.130 |
| 质量保证部门 | 21 CFR 58.35 |
| 供试品和对照品 | 21 CFR 58.105和58.107 |
| 记录和报告 | 21 CFR 58.185、58.190和58.195 |
| 试验系统 | 21 CFR 58.3（i） |
| 联邦动物生物医学研究标准 | 9 CFR第I章第3部分 |
| 犬的饲养条件和福利 | 犬的护理、运动和笼舍见9 CFR第I章第3部分标准的A子部分。笼舍、动物管理和各物种具体空间的建议见美国国家科学研究委员会（NRC）的出版物《实验动物护理和使用指南》4 ，这也是AAALAC和PHS推荐的参考资料。 |
| 卫生和饲养管理 | 9 CFR第I章第3部分标准以及《实验动物护理和使用指南》 4 |
| 运输环境控制 | 9 CFR第I章第3部分标准以及《实验动物护理和使用指南》 4 |
| 动物标识系统 | 温血动物（哺乳啮齿类动物除外）的标识见21 CFR 58.90，用于研究的犬、猫以及所有其他动物的标识见9 CFR第I章第2部分的E子部分。 |
| 动物隔离和调节 | 21 CFR 58.90和NRC《实验动物护理和使用指南》4第110页。用于实验和其他科学用途的脊椎动物保护欧洲公约为欧洲成员国试验机构提供了类似指南。 |
| 社会和环境研究标准 | 9 CFR 3.7和3.8以及NRC《实验动物护理和使用指南》4 52-56页、63-65页以及8284页。 |

附录F：动物护理和研究方面的其他资源

* 1. FDA行业指南（2007）《良好实验室规范——问答篇》。（http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/BioresearchMonitoring/ucm 133748.pdf）
	2. Hasenfuss G （1998）。人类心血管疾病、心衰和肥大动物模型。*心血管研究*，39（1） 60-76。
	3. 美国国家研究委员会犬营养农业小组委员会。《犬的营养需要》修订版 （1985）。华盛顿哥伦比亚特区：美国国家学术出版社。（http://www.nap.edu/openbook.php?record\_id=15&page=R1）
	4. 美国国家研究委员会山羊营养农业和可再生资源小组委员会。《山羊的营养需要：温热带国家的安哥拉山羊、奶山羊和肉山羊》（1981）。华盛顿哥伦比亚特区：美国国家学术出版社。
	5. 美国国家研究委员会农业小组委员会。《绵羊的营养需要》第6次修订版（1985）。华盛顿哥伦比亚特区，美国国家学术出版社。（http://www.nap.edu/openbook.php?record\_id=614&page=R1）
	6. 美国国家研究委员会农业小组委员会。《马的营养需要》第6次修订版。（2007）。华盛顿哥伦比亚特区，美国国家学术出版社。（http://www.nap.edu/openbook.php?record\_id=11653&page=R1）
	7. Flecknell P.A.（1996）《*实验动物麻醉*》*，*加利福尼亚州圣地亚哥：美国学术出版社。
	8. Carr, John.1998。《Garth猪场饲养规范》。Iowa, 5M Enterprises, LTD Sheffield, UK。网站及饲养条件图片。（http://www.thepigsite.com/stockstds/23/body-condition-scoring/。访问日期：2008年11月14日）
1. 美国农业部，9 CFR第1、2和3部分（动物福利）。
2. 美国公共卫生署（2002）。《实验动物人道护理和使用政策》。美国国立卫生研究院实验动物福利办公室。Bethesda, MD。（http://grants.nih.gov/grants/olaw/references/PHSPolicyLabAnimals.pdf）
3. 美国政府健康研究扩展法案，1985年发布，第99-158页；以及美国政府关于试验、研究和培训用脊椎动物的使用和护理指导原则。（http://grants.nih.gov/grants/olaw/references/phspol.htm#USGovPrinciples）
4. 美国国家研究委员会实验动物护理和使用指南，第8版。（2011）。生命科学委员会实验动物资源研究所，华盛顿哥伦比亚特区。美国国家科学院出版社。（http://www.nap.edu/catalog.php?record\_id=12910）
5. FDA保留一份NIH、FDA和USDA达成的关于动物护理和使用方面共同监管领域的谅解备忘录（MOU）。（http://grants.nih.gov/grants/olaw/references/finalmou.htm）
6. Tsonis, P.A（编著）。（2008）《眼部研究动物模型》第1版。学术出版社：伯灵顿市。
7. Ma, C和J-M Zhang（编著）（2011）。《实验动物疼痛模型：采样方案》。第1版。人文出版社：纽约。
8. Howells DW，MJ Porritt，SSJ Rewell，V O’Collins等。不同情况不同对待：局灶性脑缺血动物模型的多样性。J Cerebral Blood Flow Metab，2010；30（5月19日）：第1413-1431页。
9. Rink C，G Christoforidis，A Abduljalil，M Kontzialis等。临床前犬大脑中动脉短暂堵塞微创神经放射模型。PNAS，2008年9月16日；105（37）:14100-14105。
10. Potes JC，J ca Costa Reis，F Capela e Silva，C Relvas等。羊作为骨科动物模型的研究。Exper Pathol Health Sciences，2008；2（1）: 29-32。
11. Pearce AI，RG Richards，S Milz，E Schneider和SG Pearce。在骨骼内植入生物材料的动物模型研究：综述。欧洲细胞材料，2007; 13: 1-10。
12. An YH和RJ Friedman（编著）（1999）。《骨科动物模型研究》。CRC出版有限公司，Boca Raton，Fl。
13. 预申报信息详见FDA指南，医疗器械预提交反馈申请：预申报项目及食品药品监督管理局工作人员会议（http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocu ments/UCM311176.pdf）。
14. 替代方法验证跨部门协调委员会（ICCVAM）提供了多个关于动物护理和使用，动物模型和验证模型的优化、减少和替代决策的网站（http://iccvam.niehs.nih.gov/about/accept.htm）。
15. 欧洲替代方法研究中心（ECVAM）是一个关于经过验证的欧洲替代动物模型有用的网络连接。（<http://www.bfr.bund.de/en/european_centre_for_the_validation_of_alternative_methods> ecva m\_-4411.html）
16. 日本替代方法验证公约是日本的一个动物模型和动物福利项目资源库。（http://jacvam.jp/en/）
17. 约翰霍普金斯大学动物实验替代研究中心（CAAT）是一个关于全球动物护理和使用、动物福利以及动物替代品的综合性网站（http://caat.jhsph.edu/）
18. 国家3R中心是一个关于动物护理和使用、动物优化和替代问题的综合性网络链接（http://www.nc3rs.org.uk/）
19. AltTox论坛（由保洁公司和美国人道协会主办）提供经过验证的动物替代品方面的信息。（http:// alttox.org/）
20. Tox Net是NIH主办的一个替代品文献网站。（http://toxnet.nlm.nih.gov/altbib.html）
21. Bassert，Joanna M。医学记录第5章。McCurnin、Dennis M和Joanna M Bassert（编著）2010。《兽医技师临床教材》，第7版。密苏里州圣路易斯市Saunders。
22. Reinhart, V. （2002）。《*实验动物的舒适笼舍*》第9版。华盛顿哥伦比亚特区。美国农业部动物福利信息中心
23. Fisher, T. F. （1993）。生物医学研究中的小型猪：应用与饲养条件考虑。实验动物，22（5），47-50
24. 《研究和教学过程中农业动物的护理和使用指南》，2010年第3版，美国动物科学协会联合会（FASS）。（<http://www.fass.org/page.asp?pageID=216&autotry=true&ULnotkn=true>）
25. Panepinto, L.M.（1986）。《小型猪的特点和管理》。In H. C. Stanton和J. H. Mersmann编著。*猪在心血管研究中的应用，（1）（11-24页）。*Ames, IA：爱荷华州立大学出版社。
26. 美国国家研究委员会实验动物研究所《实验动物人道运输指南》 （2006）。实验动物资源研究所地球和生命研究分所，华盛顿哥伦比亚特区。美国国家科学院出版社。（http://www.nap.edu/openbook.php?record\_id=11557&page=R1）
27. 美国国家研究委员会实验动物研究所《实验动物人道运输指南》 （2006）。《肉牛的营养需要》。第7次修订版。华盛顿哥伦比亚特区：美国国家学术出版社。（<http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309069343>）
28. ampshire, V.A., Davis, J.A. （2008）。《常用实验动物对象的术后护理》。In R.E. Fish, M.B, Brown, P.J. Danneman & A.Z. Karas（编著）。《实验动物的麻醉和镇痛》第2版（219-237页），伦敦：Elsevier
29. Flecknell P.A, Waterman-Pearson A. （2000）。《动物疼痛的管理》。伦敦：Harcourt Publishers Ltd.出版社
30. Peterson N.C。（2004）。疼痛评分的评价。*Contemp Top Lab Anim Sci*,43（1）:74-76
31. Stasiak K.L，Maul D，French E，Hellyer P.W，VandeWoude S. （2003）。实验动物疼痛的物种特异性评价。*Contemp Top Lab Anim* Sci. 42（4）:13-20。
32. Hellyer P.W。（2002）。疼痛管理。In Wingfield W.E和 Raffe,MR（编著）。*兽医重症监护手册。*Jackson Hole, WY: Teton NewMedia.
33. Lee L, Leslie K, Kayak E, Myles PS。（2004）。长时间手术过程中用辐射升温或者充气式升温法进行术中患者升温。*Anaesth Intensive Care,* 32（3）,358- 61
34. Rudloff E, Kirby R。（1998）。输液疗法：晶体与胶体。In Dibaratola, S.P.（编著）。*Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 28（2）,297-328.
35. Keown, J. F。（2005）。如何对产奶动物进行身体状况评分。内布拉斯加大学和林肯农业和自然资源研究所扩展项目。（http://www.ianrpubs.unl.edu/epublic/live/g1583/build/g1583.pdf）
36. 缅因州。扩展项目和资源。1010号公告《马的身体状况评分》 。来自：http://umaine.edu/publications/1010e/
37. 俄亥俄州立大学兽医学院在线学习系统：如何评估犬和猫的身体状况评分。（http://vet.osu.edu/1851.htm）
38. Michel, K.D., Sorenmo, K., Shofer, F.S. （2004）。兽医肿瘤服务部对犬身体状况和体重减轻的评价。*J Vet Intern Med,* 13（5）,692-5.
39. 用于实验和其他科学用途的脊椎动物保护欧洲公约是一个关于几个成员国动物护理和使用欧洲指导原则资源的有用网站。（http://conventions.coe.int/treaty/Commun/QueVoulezVous.asp?NT=123&CM=0&CL=ENG.）



1. 尽管医疗器械的操作/性能可以通过某种动物模型进行演示，但为了证实器械的有效性，仍需要人体模型的其他数据进行结果评估。 [↑](#footnote-ref-0)