**医疗器械的生物相容性试验-符合性评估认证计划（ASCA）试点计划的具体标准信息**

**行业、认证机构、检测实验室和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2020年9月25日。**

**文件草案发布日期：2019年9月23日。**

如对本文件中有关CDRH监管器械有任何疑问，请发送电子邮件至ASCA@fda.hhs.gov联系ASCA试点计划。如对本文件中有关CBER监管器械的任何问题，请致电1-800-835-4709或240-402-8010，或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov联系对外交流、外联与发展办公室（OCOD）。

该信息收集的OMB控制编号是0910-0889（2023年6月30日到期）。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公众服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和放射健康中心**  **生物制品评价和研究中心** |

**前言**

**公众意见**

电子版意见和建议可随时提交至https://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-2019-D-3805。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**

**医疗器械和放射健康中心（CDRH）**

更多副本可通过获取。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。请在申请中提供文件编号20012和完整的指南标题。

**生物制品评价和研究中心（CBER）**

更多副本可通过以下途径获取：寄送信函至生物制品评价和研究中心（CBER）、对外交流、外联与发展办公室（OCOD）（10903 New Hampshire Ave., WO71, Room 3128, Silver Spring, MD 20903）；或致电1-800-835-4709或240-402-8010；或发送电子邮件至ocod@fda.hhs.gov或登陆网址：  
https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances。

**目录**

[I. 前言 1](#_Toc98778554)

[II. 范围 2](#_Toc98778555)

[III. 医疗器械生物相容性试验ASCA试点中的FDA公认共识标准和试验方法的列表 2](#_Toc98778556)

[IV. ASCA认可的认证机构对检测实验室的认证和评估 4](#_Toc98778557)

[A. 评估的范围 4](#_Toc98778558)

[B. ASCA医疗器械生物相容性试验计划规范 4](#_Toc98778559)

[V. 医疗器械生物相容性试验ASCA试点中FDA公认共识标准和试验方法的上市前申请内容 16](#_Toc98778560)

[A. 附信 16](#_Toc98778561)

[B. 符合性声明 16](#_Toc98778562)

[C. 补充文件 17](#_Toc98778563)

[VI. 1995年《文书削减法》 20](#_Toc98778564)

[附录A：ASCA试点中的医疗器械生物学评价标准的ASCA符合性声明（DOC）示例 21](#_Toc98778565)

[附录B：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：刺激性-皮肤反应性（ISO 10993-10） 24](#_Toc98778566)

[附录C：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：细胞毒性 - MEM洗脱法（ISO 10993-5） 28](#_Toc98778567)

[附录D：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：皮肤刺激性（ISO 10993-10） 31](#_Toc98778568)

[附录E：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：豚鼠最大剂量致敏性（ISO 10993-10） 35](#_Toc98778569)

[附录F：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：闭合斑贴致敏性（ISO 10993-10） 40](#_Toc98778570)

[附录G：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：急性全身毒性（ISO 10993-11） 44](#_Toc98778571)

[附录H：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：材料介导的致热性（ISO 10993-11和USP 151） 48](#_Toc98778572)

[附录I：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：直接和间接溶血（ISO 10993-4和ASTM F756） 52](#_Toc98778573)

[附录J：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：补体激活（ISO 10993-4） 58](#_Toc98778574)

**医疗器械的生物相容性试验-符合性评估认证计划（ASCA）试点计划的具体标准信息**

**行业、认证机构、检测实验室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. 前言

本指南提供了关于如何将《医疗器械生物学评价》标准纳入《符合性评估认证计划试点计划》（以下简称ASCA试点）的信息。ASCA试点在FDA的指南中描述符合性评估认证计划（ASCA）试点计划。[[1]](#footnote-0)

关于ASCA试点中包括的FDA公认共识标准的版本，请参见FDA公认共识标准数据库。[[2]](#footnote-1)关于在监管申请中使用共识标准的更多信息，请参考FDA指南《在医疗器械上市前申请中适当使用自愿共识标准》[[3]](#footnote-2)和《在生物制品评估和研究中心审评的标准制定和监管申请中的标准使用》。[[4]](#footnote-3)

FDA指南文件，包括本指南，并未规定具有法律强制力的责任。相反，指南描述了FDA对该主题的当前看法，除非引用了具体监管或法定要求，否则应仅视为建议。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. 范围

该指南包括以下内容：

* 医疗器械生物相容性试验ASCA试点中的FDA公认共识标准和试验方法的列表；
* 医疗器械生物相容性试验ASCA试点中的FDA公认共识标准和试验方法的程序规范；以及
* 当试验由ASCA认证的检测实验室进行时，推荐的上市前申请内容具体到医疗器械生物相容性试验ASCA试点中的FDA公认共识标准和试验方法。

FDA的指南《符合性评估认证计划（ASCA）试点计划》描述了认证机构、检测实验室、器械制造商和FDA工作人员如何参与ASCA试点，以及如何选择FDA公认共识标准和试验方法以及如何制定计划规范。

关于支持上市前申请的生物相容性试验的建议，请参见FDA指南使用国际标准ISO 10993-1，《医疗器械的生物学评价--第1部分：风险管理过程中的评价和试验》[[5]](#footnote-4)。ASCA试点的医疗器械生物相容性试验不包括某些需要定制样品制备和/或试验方法的器械类型，或可吸收和原位聚合器械、液体器械、乳霜、凝胶、水凝胶器械和含有纳米材料的器械。

# III. 医疗器械生物相容性试验ASCA试点中的FDA公认共识标准和试验方法的列表

生物学评价评估了与人体组织直接和/或间接接触的医疗器械的生物相容性相关风险。当需要将生物相容性试验作为向FDA申请的上市前文件的一部分，以解决与生物相容性有关的风险时，下面列出的选定的、交叉的生物学评价标准与许多制造商有关，并且这些器械类型对公共卫生具有重要意义。

* ASTM F756：*评估材料溶血性能的标准实施规程*
* ASTM F720：*豚鼠接触性过敏原试验的标准做法：豚鼠最大剂量试验*
* ISO 10993-4：*医疗器械生物学评价-第4部分：与血液相互作用试验选择*
* ISO 10993-5：*医疗器械生物学评价-第5部分：体外细胞毒性试验*
* ISO 10993-10：*医疗器械生物学评价-第10部分：刺激与皮肤致敏试验*
* ISO 10993-11：*医疗器械生物学评价-第11部分：全身毒性试验*
* USP <151>：*热原测试*
* ISO 10993-12：*医疗器械生物学评价-第12部分：样品制备和标准物质*

纳入ASCA试点的医疗器械生物相容性试验的合格试验方法有：

|  |  |
| --- | --- |
| FDA公认共识标准 | 试验方法 |
| ISO 10993-4\* | 使用美国上市的ELISA试剂盒进行补体激活 |
| ISO 10993-4和ASTM F756 | 直接和间接溶血 |
| ISO 10993-5 | MEM洗脱细胞毒性 |
| ISO 10993-10[[6]](#footnote-5) | 皮肤刺激性、皮内反应性刺激和闭合斑贴致敏性 |
| ISO 10993-10和ASTM F720 [[7]](#footnote-6) | 豚鼠最大剂量致敏性 |
| ISO 10993-11 | 急性全身毒性 |
| ISO 10993-11和USP 151 | 材料介导的致热原性 |
| ISO 10993-12 | 所有试验类型的样品制备 |

\*关于何时应考虑补体激活用于过敏性休克的信息，另请参见ISO/TS 10993-20（表2，超敏反应栏）。

FDA认可的程度（完全或部分）在补充信息表（SIS）中提供，每个标准列在FDA公认共识标准数据库中。[[8]](#footnote-7)在使用FDA公认共识标准时，SIS提供了更多需要考虑的信息，如相关的指导文件，明确了FDA对试验的建议，以支持上市前申请。

# IV. ASCA认可的认证机构对检测实验室的认证和评估

## A. 评估的范围

ISO/IEC 17011第7节：*符合性评估-对认证机构认证符合性评估机构的要求*（以下简称“ISO/IEC 17011”）描述了认证机构评估检测实验室的过程。为了保持与ISO/IEC 17011的一致性，认证机构至少两年一次对其认证的检测实验室的认证范围进行一次抽样评估。 [[9]](#footnote-8)在根据ASCA试点评估一个检测实验室时，认证机构应评估所有（而不是抽样）的生物学评价标准和试验方法。也就是说，在ASCA试点中，ASCA认证的认证机构要对医疗器械的生物学评价标准和试验方法进行全部（而不是抽样）的评估，以确保整个检测实验室在*ASCA认证*范围内的能力。

## B. ASCA医疗器械生物相容性试验计划规范

本节中的ASCA计划规范为ASCA试点下的医疗器械生物相容性试验的检测实验室的认证提供了期望。ASCA认证的认证机构，按照ISO/IEC 17011的过程，对检测实验室进行ISO/IEC 17025:2017：*测试和校准实验室能力的一般要求*（以下简称“ISO/IEC 17025”）以及本节中确定的ASCA计划规范中所有相关元素的认证。此外，所有试验都应考虑CDRH生物相容性政策中的建议，如FDA的指南中所述，使用国际标准ISO 10993-1，《医疗器械的生物学评价-第1部分：风险管理过程中的评价和试验》。为了便于阅读和参考，下面的编号和术语（包括“要求”一词）[[10]](#footnote-9)与ISO/IEC 17025中条款/子条款的编号和术语相对应。

**ISO/IEC 17025第4节“一般要求”**

4.1 公正性

如果检测实验室提供任何服务，如咨询、设计或研究，则它同意制定政策和程序，通过将这些服务与试验活动分开来保持公正性。

器械制造商的内部检测实验室同意制定政策和程序，专门确保和保护实验室的公正性，以试验或以其他方式评估实验室的母体组织以及（如果适用）其他制造商制造的器械，而不考虑试验结果对母体组织的商业利益的影响。

4.2 保密性

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无其他规范。

**ISO/IEC 17025第5节“结构要求”**

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无其他规范。

**ISO/IEC 17025第6节“资源要求”**

6.1 总则

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无其他规范。

6.2 人员

1. 检测实验室同意保持有能力的技术人员，他们对所请求的认证范围内的适当试验方法有一定的了解：

* 对于进行体内试验的技术人员，要有1年的相关试验经验，包括技术人员被分配到的ASCA计划中包含的每一项标准试验，或通过完成至少25项试验来证明其熟练程度，或每项研究特定培训中列出的25个阶段，并且：
* 拥有与ASCA试点中的体外/体内生物相容性试验相关的科学领域的学士学位或副学士学位，或
* 具有高中学历，并至少具有以下实验室技术人员资格认证之一。实验动物技术人员（LAT），助理实验动物技术人员（ALAT），和/或实验动物技术专家（LATG）。
* 对于进行体外试验的技术人员，要有1年的相关试验经验，包括技术人员被分配到的ASCA计划中的每一项标准试验，或通过完成至少25项试验来证明其熟练程度，或在每项研究的具体培训中列出25个阶段，并且：
* 拥有与ASCA试点中的体外/体内生物相容性试验相关的科学领域的学士学位或副学士学位。
* 对于执行任何特定试验（例如，补体激活）样品制备的技术人员，需要有1年的样品制备经验，包括在技术人员被分配到的ASCA计划中的相关标准试验，或者通过完成每个研究特定培训中列出的至少25项试验的样品制备来证明其熟练程度，并且：
* 科学学士学位或副学士学位。
* 对于执行适用于各种试验的样品制备的技术人员（例如，在普通样品制备实验室为各种试验制备样品/浸提液的技术人员），有1年的样品制备经验，包括ASCA计划中的任何标准试验，或通过完成至少25项ASCA计划中的任何标准试验的样品制备证明其熟练程度，并且：
* 科学学士学位或副学士学位。
* 针对研究负责人：
* 科学学科的学士或更高学位；以及
* 2年每项标准试验的相关试验经验；以及
* 在每个相关试验中指导至少25项研究，或与在每个相关试验中指导过至少25项研究的人一起管理25项研究。

1. 检测实验室的管理层同意了解《FD&C法案》和21 CFR法规中与医疗器械监督有关的适用内容以及ISO/IEC 17025和ASCA计划规范中规定的标准。检测实验室还同意保留一份实验室管理人员的名单和联系信息。
2. 检测实验室同意：

* 为新的和以前接受过培训的技术人员记录并维持一个培训计划，其中将包括应用新的/更新的试验程序和进行所需试验的正确程序。
* 每隔6-12个月，或当试验标准或程序更新或制定时，以及当职责发生变化时，向新的和以前受过培训的技术人员提供相关的特定试验重新认证培训（例如，细胞毒性主观评分）。
* 通过应用培训方法，如在职培训和正式的课堂培训，酌情定期进行培训。
* 记录并保持培训记录，证明参与进行ASCA试验的技术人员已经接受了培训和评估，能够胜任每项ASCA试验。培训包括遵循与试验有关的标准操作规程（SOP）和文件的能力，以及亲自实践培训的能力。培训还可能包括课堂（或在线）培训。检测实验室还同意有预定义的标准，以确定技术人员（技术人员和研究负责人）能够执行与*ASCA认证*范围内的试验有关的指定任务，以及何时需要重新培训。
* 建立定期对技术人员进行内部检测实验室能力检查的程序（例如，对MEM洗脱试验的阴性和阳性对照进行盲评），以进行ASCA试点下的主观分析，包括工作人员何时需要重新培训（例如，方案不符合要求，指定活动的改变）。
* 保持记录，证明培训人员有资格和至少2年的经验（例行执行每项相关的ASCA试验），以培训将进行ASCA试验的技术人员。

1. 检测实验室同意制定程序，以确定如何准备试验和对照样品，并进行培训，其中至少包括以下内容：

* 器械准备的程序，包括：
* 切割样品（如果合适）和浸提前任何颗粒生成的文件（例如，照片），
* 确定浸提率的器械表面积，以及完成研究所需的体积，
* 使用非标准的表面积方法（例如，多孔器械），
* 将非接触成分排除在浸提之外，
* 选择有代表性的部分进行直接接触血液相容性研究（即溶血，补体激活），
* 浸提条件的选择（即时间、温度和浸提介质），
* 评估和记录浸提后样品的变化（例如照片）（例如颜色变化、完整性、肿胀）或浸提条件（例如pH值、颗粒/沉淀物、颜色变化或浊度），
* 当注意到变化时，一般和/或特定试验的后续程序（例如，浸提沉淀技术以允许无颗粒的静脉注射），
* 使用非标准的浸提方法（例如，液体路径方法、用于极其大型器械的方法、与浸提介质保持接触的程序），以及
* 试验前对浸提液的处理（例如，过滤、离心、储存时间和温度）。

1. 此外，对于体外试验，检测实验室同意培训将至少包括以下内容：

* MEM洗脱细胞毒性。
* 细胞系维护
* 细胞计数
* 细胞接种
* 向细胞培养物中添加试验样品和对照品
* 试验样品和对照品评分
* 模拟研究，以评估技术人员在试验性能、数据记录和结果解释方面的能力（包括对边界结果的特定试验评估）。
* 最低限度，一年两次定期检查技术人员对阴性和阳性对照的评分能力，如需要，还要对技术人员进行再培训
* 溶血：
* 从采血到用于试验的时间
* 血红蛋白吸光度标准曲线
* 稀释程序和稀释因子的计算
* 样品和对照品的制备和记录
* 有代表性的样品选择（可适用于直接和间接接触试验）
* 如有，记录上清液的颜色和分散的颗粒碎片的存在
* 如果与阴性对照不同，记录离心后是否有颗粒、颗粒大小和颜色
* 去除上清液以保存颗粒
* 空白样品校正（包括如果浸提液是彩色的）
* 溶血指数计算
* 模拟研究，评估技术人员在试验性能、数据记录和结果解释方面的能力
* 如需要，技术人员再培训
* 补体激活：
* 血清/血液/血浆处理，以尽量减少补体激活
* 样品和对照的制备和记录
* 代表性的样品选择
* 小容量移液
* 补体吸光度标准曲线
* 稀释程序和稀释因子的计算
* 暴露时间
* 补体浓度计算
* 试验确认标准
* 如有必要，数据分析和使用历史对照数据
* 模拟研究，评估技术人员在试验性能、数据记录和结果解释方面的能力
* 如需要，技术人员再培训

1. 对于体内研究，作为一般动物处理培训的一部分，检测实验室同意培训将至少包括以下内容：

* 特定试验的动物选择标准
* 研究内部和跨研究的动物识别和可追溯性（例如，热原性）
* 针对物种和试验的动物饲养技术
* 特定试验的适应性技术
* 体重测量
* 特定物种的生活观察（例如，笼子事故、健康状况下降、癫痫发作、体重减轻、呼吸困难）以及何时应请求兽医监督
* 特定试验的数据记录、计算和结果解释（包括对边界结果的特定试验评估，以及适用时的再激发或再试验标准）
* 如需要，技术人员再培训

1. 对于以下特定的体内试验，申请组织同意培训至少包括以下内容：

* 豚鼠最大剂量（GPMT）和闭合斑贴致敏性
* 剃毛技术（例如，避免剃刀烧伤）
* 如适用，浸提液和佐剂的混合
* 皮内注射（GPMT），包括确认避免皮下注射的标准
* 应用样品（GPMT和闭合斑块）
* 动物包装
* 区分红肿的来源（例如，真正的致敏与机械/粘附性刺激）
* 至少每季度定期对阳性对照评分的技术人员进行能力检查（在活体动物中每年至少一次）
* 如需要，技术人员再培训
* 皮内反应性和皮肤刺激性：
* 剃毛技术（例如，避免剃刀烧伤）
* 试验样品的应用
* 注射技术和标志，以确认适当的注射位置
* 区分红肿的来源（例如，真正的刺激与剃毛后可能产生的刺激）
* 至少一年两次定期对技术人员进行阳性反应评分的能力检查（在活体动物中每年至少一次）
* 如需要，技术人员再培训
* 急性全身毒性：
* 天平的使用和校准以确保适当的灵敏度
* 腹腔注射（IP）和静脉注射（IV）技术和标志，以确认适当的注射位置
* 如果技术人员进行一项研究的间隔时间超过一个月，则在进行下一次试验之前，至少要对对技术人员的注射技术进行能力检查
* 如需要，技术人员再培训
* 材料介导的致热原性：
* 使用无热原/去热原的玻璃器皿和无热原的盐水进行浸提
* 温度探头的使用和校准以确保适当的灵敏度
* 静脉注射（IV）技术和标志，以确认适当的注射位置
* 如需要，技术人员再培训

6.3 设施和环境条件

实验室人员应了解适用于医疗器械制造商的《FD&C法案》和法规。根据21 CFR 820.50“采购对照”，医疗器械制造商必须作为合同工作的一部分，通报任何必要的环境条件，以便正确进行认证范围内的试验。此外，检测实验室应制定政策和程序，以执行CFR第21篇第58部分《非临床研究质量管理规范》。

6.4 设备

1. 检测实验室同意确保用于试验和评估器械的所有设备在请求的认证范围内可以使用并处于正常工作状态。
2. 检测实验室同意确保其程序涉及准确和及时地添加、删除、修改或维护设备记录中的信息，并明确负责这些工作的人员。
3. 检测实验室同意确保其程序规定了为每一类型或每一计划的设备确定校准间隔的步骤，并规定了延长仪器校准间隔的标准、步骤和批准。
4. 检测实验室同意制定程序，检查设备操作超出设备公差或研究规定的限制（例如，温度偏移）对试验结果的影响。该程序确定了负责此类设备检查（如技术人员）和确定试验有效性方面的可接受性的人员（如研究负责人/毒理学家），明确了他们的责任，并提供了确定设备变化是否会影响研究结果的步骤，包括：

* 确定影响是否不可接受（包括接受/拒绝标准）；
* 确定受影响的已进行的试验；
* 分析对这些特定试验产生影响的结果；以及
* 确定是否需要进行再试验。

6.5 计量学的可追溯性

1. 检测实验室同意使用明确描述以下内容的指定方法和/或标准：

* 对溶血和补体激活的分光光度计吸光度读数进行小数点后三位的校准，以及
* 用于校准用于细胞计数的犁刀式计数器的颗粒范围。

1. 如果试验指定的阳性、阴性和/或参考对照品不再能够区分阳性和阴性反应，检测实验室同意制定程序来鉴定新对照品。
2. 检测实验室同意对照品（阳性/阴性/试剂，如适用）将满足特定试验的接受标准。
3. 检测实验室同意，当不与试验样品同时进行阳性对照（即致敏性试验）时，将每半年进行一次试验（即在试验样品的3个月内），以确认试验系统试验阳性致敏性反应的能力。如果确定定期阳性对照不再有效，在最后一次验证的阳性对照运行后进行的所有试验均不能作为ASCA试点的一部分提交。

6.6 外部提供的产品和服务

1. 检测实验室同意确保在ASCA认证范围内进行试验的任何分包商都是*ASCA认证*的用于选定的试验的检测实验室。

**ISO/IEC 17025第7节（“过程要求”）**

7.1 审评请求、投标和合同

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无其他规范。

7.2 方法的选择、验证和确认

1. 检测实验室同意其管理体系将包括管理试验程序（包括相关文件，如试验数据表和检查表）的开发、维护和使用的程序。这些管理系统程序包括以下步骤：

* 确定负责开发、审评和维护这些文件的人员
* 规定技术人员和管理层的审评频率
* 确保与适用标准一致
* 确保试验修改由能够胜任适用标准的人员审评
* 确定并记录对试验程序的修改类型，如果包括在检测实验室的申请中，这些修改不需要在实施前由FDA审评确认。检测实验室还同意，对有关以下内容的任何程序的改变（应根据研究申办方的请求或由检测实验室发起）以及任何意料之外的改变将在实施前得到FDA及其认证机构确认：
* 为达到“合格”的结果而对再试验的样品进行修改
* pH值调节
* 样品过滤或其他浸提操作
* 删除或修改与试验浸提液中的颜色、浊度或颗粒有关的文件，或试验样品的肿胀/降解
* 非并发对照试验的频率
* 验收标准在经过验证/合格的实验室特定限度之外的变化（例如，对于标准方法没有规定可接受限度的补体激活）。
* 如适用，对数据计算和表述的改变（例如，溶血指数、刺激指数、补体激活图）
* 再激发或再试验的标准的变化
* 应报告的不良临床观察或动物死亡标准的变化

1. 检测实验室同意，试验程序将包括或酌情规定以下内容：

* 独特的标识，包括标题、文件编号、修订和生效日期；
* 要使用的特定试验设备及其所需的等级；
* 警告/注意事项声明，提醒操作者注意潜在的危险；
* 试验的正常和任何不寻常的环境条件（包括公差）；
* 要获得和记录的试验数据；
* 结果的客观验收标准，包括需要保持的基本性能；
* 为确保结果一致所需的试验技术（即试验方法）；
* 关于试验行为的说明，包括设备操作、试剂制备、细胞系和动物处理、技术、试验样品的制备（如果适用，包括试验期间样品的可追溯性说明）、试验的每个步骤的实施、数据记录以及评分评估程序；
* 偏离SOP的情况，以及任何设备的偏离，关于偏离不会影响研究结果有效性的讨论。

1. 检测实验室同意确保在试验程序中反映器械预期用途的相关背景信息，以确保根据组织类型和与器械的接触时间考虑FDA建议的生物学评价评估类型。此外，来自制造商基本性能规范的相关信息，包括任何计量学上的稳定性，也反映在每个试验程序中，以确保试验程序（如浸提温度和时间）与器械兼容。
2. 检测实验室同意确保每个试验程序都能充分满足被测器械的所有适用标准规范。

7.3 采样

1. 检测实验室同意样品制备的程序将符合ISO 10993-12和FDA指南的规范使用国际标准ISO 10993-1，《医疗器械生物学评价 - 第1部分：风险管理过程中的评价和试验》，并包括以下内容：

* 使用表面积/浸提体积比（除非质量/浸提体积比导致试验样品的数量相等或更高）
* 不对浸提液或试验溶液进行稀释，除非需要进行剂量依赖性的细胞毒性研究
* 无过滤/离心作用
* 不调节pH值/溶氧量
* 记录浸提液中的任何颜色变化、浊度或颗粒
* 如果试验系统不能容纳所有直接和间接接触组织的器械组件，如何选择有代表性的部分进行试验，包括记录排除的内容
* 对于吸收性器械（例如，海绵状器械），如何确定浸提介质的体积并加以记录
* 对于具有不同厚度的多个组件的器械，将如何选择样品浸提比率
* 如何将具有不同类型和持续时间的组件分开，以便进行样品制备和试验
* 将允许汇集组件样品（具有相同或不同的组织接触类型或持续时间）的情况
* 只包括与组织接触的组件（除非程序说明在确定浸提比率时如何处理与组织不接触的组件）
* 将大型器械完全浸没在浸提介质中
* 对含有液体路径组件的器械将如何进行浸提
* 以下类型的器械不在ASCA试点范围内：可吸收和原位聚合器械，液体器械，乳霜，凝胶，水凝胶器械，以及含有纳米材料的器械。

7.4 试验或校准计划的处理

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无其他规范。

7.5 技术记录

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无其他规范。

7.6 测量不确定度的评估

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无其他规范。

7.7 确保结果的有效性

为了确认试验方法的有效性，任何试验指定的阳性、阴性和/或参考对照品都可以区分出阳性和阴性反应。检测实验室同意对阳性/阴性/参考对照值的预设标准如下：

* 用于细胞毒性试验（根据ISO 10993-5）：
* 每个阳性对照品重复样≥3级
* 每个阴性对照品重复样为0级
* 每个介质对照品重复样为0级
* 用于皮肤内反应性刺激试验：
* 每只动物在所有时间点的五个氯化钠对照部位都是0级
* 每只动物在所有时间点的五个油类对照部位都≤1级
* 对于初级皮肤（皮肤）刺激性试验，每个氯化钠和油类对照部位为0级
* 对于豚鼠最大剂量致敏性试验（根据ASTM F720）：[[11]](#footnote-10)
* 所有氯化钠和油类介质对照动物在所有地点的结果均为0级
* 阳性对照品至少一年两次运行（针对每只动物来源），并且每只动物在10只阳性对照动物中至少有8只比同时运行的氯化钠和油类介质对照品高一个等级（对于强致敏剂，如诱导时0.1-0.5%二硝基氯苯（DNCB）和激发时0.05-0.1%二硝基氯苯）
* 用于闭合斑贴致敏性试验：
* 所有阴性对照动物（如氯化钠或油类介质或阴性对照品）均为0级。
* 阳性对照品至少一年两次运行（针对每只动物来源），每只动物在10只阳性对照动物中至少有8只比同时运行的氯化钠和油类介质对照品高一个等级（对于强致敏剂，如诱导时0.1-0.5%的DNCB，激发时0.05-0.1%的DNCB）
* 对于急性全身毒性试验，所有氯化钠和油类对照动物均无不良的临床发现，每只动物的体重下降没有>10%，且无死亡
* 对于材料介导的热原性试验，没有预定义的标准
* 用于溶血试验（根据ASTM F756）：
* 阳性对照品的平均溶血指数≥5%
* 阴性对照品的平均溶血指数<2%
* 用于使用SC5b-9（补体激活终端途径的产物）进行补体激活试验，
* 阳性对照品符合以下标准之一：
* 眼镜蛇毒液因子阳性对照品（如适用）的平均值比阴性对照品和活化的正常人体血清、血浆或全血的平均值都至少大10倍，或
* 阳性对照品（如适用）在统计学上明显高于阴性对照品和活性正常人体血清、血浆或全血，
* 任何特定试剂盒的高、低对照符合试剂盒的规格。

7.8 报告结果

1. 检测实验室同意，它将制定程序，对所进行的每项试验记录ISO/IEC 17025中要求的所有信息，包括以下内容：

* 使用的试验程序和试验标准
* 试验的产品或组件
* 用于试验、测量或审评的试验设备（包括设备的等级和精密度，除非另有现成的资料可用）
* 试验的日期。例如，定期对照可能有不同的试验日期
* 试验报告编号，包括修订号和修正日期（如适用），以及任何相关的分包试验报告编号
* 进行试验的人员姓名和参与研究和生物研究的所有监督人员姓名，研究负责人和质量保证部门人员的签名（即根据CFR第21篇第58部分《良好实验室规范》，用于非临床实验室研究）
* 试验标准规定的试验条件（如适用），（例如，试验所需的电压、功率、温度或湿度）
* 样品制备：
* 样品制备前和制备后的器械（或代表部分，如果没有使用整个器械）的图像
* 使用分割/切割的方式
* 浸提条件（如适用）：
* 浸提介质、时间、温度和试验样品/介质比例
* 应用于试验系统前的储存时间和温度
* 浸提后的介质图像（颜色、浑浊度、是否有颗粒物）
* 样品操作：
* 过滤、离心、稀释、调节pH值、调节渗透压或其他偏离采样程序的行为
* 任何偏离实验室ASCA认证程序的情况，以及对试验报告的任何修正
* 试验结果要包括：
* 试验报告中包含的意见和解释
* 实验室的程序所要求的所有适用数据；以及
* 一份说明试验是根据CFR第21篇第58部分《非临床研究质量管理规范》规定进行的声明[[12]](#footnote-11)

b） 检测实验室同意，由分包商进行的试验也将酌情遵守上述试验报告规范。

c） 检测实验室同意在试验活动结束后向客户提交完整的试验报告和ASCA汇总试验报告。

7.9. 投诉

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无有其他规范。

7.10 不符合要求的工作

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无有其他规范。

7.11 对数据和信息管理的控制

除ISO/IEC 17025中规定的规范外，无有其他规范。

**ISO/IEC 17025第8节（“管理系统要求”）**

8.1 方案

无论选择哪种方案（即方案A或方案B），检测实验室均同意维护适用于任何医疗器械标准或试验方法的生物学评价的SOP和任何相关的ASCA试验相关文件（例如，SOP、工作指南、主方案、试验特定方案、数据收集工作表、培训信息）的索引。

# V. 医疗器械生物相容性试验ASCA试点中FDA公认共识标准和试验方法的上市前申请内容

FDA建议，在任何包含由ASCA认证的检测实验室进行的生物相容性试验的监管申请中，应包括以下内容：

## A. 附信

FDA指南文件《符合性评估认证计划（ASCA）试点计划》中提供了FDA就包含ASCA认证的检测实验室的试验结果的上市前申请的附信的建议。

## B. 符合性声明

FDA指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准[[13]](#footnote-12)第IV.A节建议了符合FDA公认共识标准的符合性声明（DOC）的内容。对于来自ASCA认证的检测实验室的生物相容性试验，FDA建议器械制造商在DOC中包括以下附加计划：

* 进行试验的日期
* 进行试验的地点
* 确认试验期间使用的FDA公认共识标准（和特定的试验方法）在实验室的*ASCA认证*范围内，并且在试验时没有因为*ASCA认证*的中止而受到任何临时标签的限制。如果相关标准（和特定的试验方法）受到*ASCA认证*中止的影响，则DOC应包括对这种中止可能会或可能不会影响试验结果的解释。
* 对DOC有效性的限制：
* 试验样品与本上市前申请中提供的器械的比较情况（包括选择“代表性”器械/部分）[[14]](#footnote-13)
* 如何解决检测实验室通报的任何问题
* 如何解决试验期间的任何观察和/或降解问题
* 是否发生了第V.C节列表中描述的任何不利或异常结果，如是，注明可接受的理由

本指南的附录A提供了一份DOC示例。本示例提供了一种方法，说明单个DOC如何包含对FDA公认共识标准的试验，包括和不包括在检测实验室的*ASCA认证*范围内。

## C. 补充文件

建议在ASCA试点下进行的所有试验都需提供一份ASCA汇总试验报告。本指南的附录B-J中提供了ASCA汇总试验报告的示例。请注意，ASCA认证的检测实验室将ASCA汇总试验报告提供给器械制造商，然后制造商将其与自己的DOC一起列入提交给FDA的上市前申请。根据DOC或ASCA汇总试验报告中提供的信息，FDA可能需要也可能不需要审评生物相容性试验的完整试验报告，[[15]](#footnote-14)试验实验室/器械制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。

在ASCA试点期间，如果标准和试验方法在试验时属于检测实验室的*ASCA认证*范围，FDA一般会接受来自ASCA认证的检测实验室的认定（即试验结果）。FDA可能要求和审评与ASCA认证的检测实验室的试验有关的额外信息的情况，在题为《符合性评估认证计划（ASCA）试点计划》的指南第XIIIA节的要点中有所描述。

只有在使用特定的试验方法和验收标准时，ASCA试点过程和政策才能增强对试验结果的信心。例如，FDA审评界定*ASCA认证*范围包括生物相容性试验的检测实验室的SOP索引和任何相关的ASCA试验相关文件（例如，SOP、工作指南、主方案、试验特定方案、数据收集工作表、培训信息）的副本。这种审评使FDA了解到试验是如何进行的，从而增强了对ASCA认证的检测实验室的能力的信心。根据特定的器械或预期用途，在*ASCA认证*申请过程中提交给FDA的试验文件的偏离或修正案[[16]](#footnote-15)可能是适当的。在这种情况下，FDA建议在上市前申请的文件中包括一份完整的试验报告。FDA还建议在上市前申请的特定情况下（根据FDA的审评经验），将完整的试验报告包括在其中，这些情况在下面和每个ASCA汇总试验报告的示例中都有说明（*参考附录B-J*）。

为了让FDA确定是否需要任何额外的信息，以及ASCA汇总试验报告是否不足以进行评估，建议在下列情况下对医疗器械进行生物相容性试验时提供完整的试验报告（除ASCA汇总试验报告外）。

* 如果试验样品是按照ASCA汇总试验报告上规定的ASCA试验样品制备SOP制备的（*参考本指南附录B-J*），并有偏离/修正案（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）
* 如果使用的浸提溶剂、比率或条件不是ASCA汇总试验报告示例中特别指出的那些（*参考本指南附录B-J）*
* 如果试验样品和/或浸提液中的颜色/浊度或颗粒有任何变化，或试验样品有肿胀/降解现象
* 如果试验是按照ASCA汇总试验报告上指定的ASCA试验方法SOP进行的（*参考本指南附录B-J*），并按照CFR第21篇第58部分的规定与偏离/修正案进行。
* 用于刺激性-皮内反应性（ISO 10993-10）试验：
* 如果试验样品和对照品的总评分差大于1（即根据ISO 10993-10:2010，第6.4.7条），或者在任何时间点，任何动物的任何氯化钠对照部位的结果为非零，或者任何动物的任何油类对照部位的结果大于1。
* 如果出现不良临床发现或动物死亡。
* 对于细胞毒性-MEM洗脱法（ISO 10993-5）试验：如果试验样品、介质对照或阴性对照的结果为非零，或阳性对照在任何时间点的结果小于3。
* 对皮肤的刺激（ISO 10993-10）。
* 如果使用了直接接触，并且试验样品不是整个最终完成的器械或根据ASCA试验样品制备SOP选择的代表性样品
* 如果除24小时、48小时和72小时外，使用不同的时间点计算主要刺激性评分，如果在任何时间点有任何非零的试验或对照（例如，直接接触对照：纱布；浸提试验对照：氯化钠或油）结果。
* 如果出现不良临床发现或动物死亡。
* 用于豚鼠最大剂量致敏性（ISO 10993-10和ASTM F720）：
* 如果试验组中观察到Magnusson和Kligman等级为1或更高，但在相应的氯化钠或油类对照动物中看到的等级低于1（即，根据ISO 10993-10:2010，第7.5.6条）。
* 如果阳性对照品的来源、菌种、处理方法或时间发生差异
* 如果出现不良临床发现或动物死亡。
* 用于闭合斑贴致敏性（ISO 10993-10）：
* 如果使用了直接接触，并且试验样品不是整个最终完成的器械或根据ASCA试验样品制备SOP选择的代表性样品
* 如果在试验组中观察到Magnusson和Kligman等级为1或更高，在阴性对照动物中看到的等级低于1（即根据ISO 10993-10:2010，第7.5.6条），或者氯化钠和油类介质对照品>0级
* 如果阳性对照品的来源、菌种、处理方法或时间发生差异
* 如果出现不良临床发现或动物死亡。
* 用于急性全身性毒性（ISO 10993-11）：
* 如果任何试验或对照动物死亡或有任何不良临床发现
* 如果任何试验动物的体重下降超过10%。
* 对于材料介导的热原性（ISO 10993-11和USP 151）：
* 如果任何兔子的基线温度超过39.8°C，或任何兔子的温度上升≥0.5°C
* 如果出现不良临床发现或动物死亡。
* 用于直接和间接溶血（ISO 10993-4和ASTM F756）：
* 如果使用了直接接触，并且试验样品不是整个最终完成的器械或根据ASCA试验样品制备SOP选择的代表性样品
* 如果使用了直接接触，并且使用了不含镁和钙的PBS以外的稀释剂（即，根据ASTM F756-17，第3.1.10节）
* 如果使用了直接接触，并且使用了除ASCA汇总试验报告*（参考本指南的附录I）*中特别指出的暴露率（即，根据ASTM F756-17，第9.2.1节）
* 如果阴性对照和阳性对照没有达到预期的效果，则阴性对照、试验样品和空白在所有重复中的吸光度值为0.000，或试验样品的溶血指数评分≥2%。
* 用于补体激活（ISO 10993-4）：
* 如果试验样品不是整个最终完成的器械，或根据ASCA试验样品制备SOP选择的代表性样品
* 如果使用了除ASCA汇总试验报告示例中特别指出的试验介质以外的试验介质*（参考本指南的附录J）*
* 如果使用了ASCA汇总试验报告示例中特别指出的暴露率或条件*（参考本指南的附录J）*以外的条件
* 如果试验介质、阴性、阳性和比较对照的表现没有达到预期的效果，或者与阴性或比较对照相比，试验样品的SC5b-9的增加有统计学意义。

# VI. 1995年《文书削减法》

本指南包含信息收集条款，这些条款须经管理和预算办公室（OMB）根据1995年《文书削减法》（44 U.S.C. 3501-3521）进行审评。

据估计，完成这一项信息收集工作所需的时间为[[17]](#footnote-16)，认证机构每次回应平均95小时，检测实验室47小时。将有关此工作估计的意见或减轻此工作的建议发送至：

美国食品药品监督管理局，

运营办公室，

FDA PRA工作人员，

PRAStaff@fda.hhs.gov

除非显示当前有效的OMB控制编号，否则FDA不得进行或发起信息收集，并且个人无需回应。该信息收集的OMB控制号是0910-0889（2023年6月30日到期）。

# 附录A：ASCA试点中的医疗器械生物学评价标准的ASCA符合性声明（DOC）示例

*注：本示例旨在说明根据FDA指南的符合性声明的内容。*在医疗器械的上市前申请中适当使用自愿性共识标准*，器械制造商可以提交作为其上市前申请的一部分。*

**责任方**

负责DOC的实体名称：

负责DOC的实体的地址：

**产品/器械识别**

|  |
| --- |
|  |
| *产品/器械的所有识别信息，包括（例如，产品代码、器械营销名称、型号等）。* |

**符合性声明**

□ 试验结果表明，该器械符合以下所列的标准：[[18]](#footnote-17)

1. 标准名称：（例如：*ISO 10993-10 第三版 2010-08-01《医疗器械的生物学评价-第10部分：刺激与皮肤致敏试验》）-*

* FDA认可*#：（例如：2-174）*
* 选择的选项

□ 标准未包括选项

□ 标准包括选项

|  |
| --- |
|  |
| *标准中选择的选项清单（例如：第7.3条用于试验皮肤过敏性的豚鼠试验）。如果试验是由ASCA认证的检测实验室进行的，则不需要在这部分提供信息；相反，这部分可以参考作为补充文件提供的ASCA汇总试验报告。* |

* 检测实验室名称：（*例如：检测实验室ABC）*
* ASCA检测实验室识别号（如适用）（*例如：ASCA001）*
* 试验地点：（*例如：1234 Example Road, Silver Spring, MD 20993）*
* 试验日期：*（例如：2020年9月1日-2020年9月15日）*
* 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）不在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内；

□ *ASCA认证*没有中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响，包括中止的日期的描述。* |

* 补充文件*（具体建议请参见本指南第V.C.节）：*

□ 不包括补充文件

□ 补充文件包括在申请中的以下位置，我已经检查了完整的试验报告和补充文件之间在方案和数据方面没有差异：（*例如，本上市前申请的附录A）*

<重复DOC中的每个标准>

**对DOC有效性的限制**

|  |
| --- |
|  |
| *说明对DOC有效性的任何限制（例如，声明的有效期，试验的内容，或对试验结果作出的让步）。对于来自ASCA认证的检测实验室的试验，至少应包括以下内容：*   * *关于试验样品与本上市前申请中提供的器械的比较信息[[19]](#footnote-18)（包括，“代表”器械/部分的选择）可以在本上市前申请的以下位置找到：（例如，第V节，第45-50页）* * *关于检测实验室通报的任何问题是如何解决的信息，可以在本上市前申请的以下位置找到：（例如，本上市前申请的附录D）* * *关于如何解决试验期间的任何观察和/或降解的信息，可在本上市前申请的以下位置找到：（例如，本上市前申请的附录D）* * *器械/试验样品不需要定制的样品制备和/或试验方法的声明，或任何可吸收或原位聚合器械、液体器械、乳霜、凝胶、水凝胶器械和含有纳米材料的器械，因为这些类型的材料不符合ASCA试点的生物相容性试验条件* |

**签名**

印刷体名称：

实体内部负责DOC的职能：

签名 日期

# 附录B：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：刺激性-皮肤反应性（ISO 10993-10）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前申请的文件中中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商：*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[20]](#footnote-19)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[21]](#footnote-20)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

□对于只包含液体通道的器械，试验品的制备只使用液体通道进行浸提

**浸提溶剂：**

□ 0.9%氯化钠（SC）

□ 棉籽油（CSO）/芝麻油（SO）

□ 其他：[[22]](#footnote-21)*[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0 mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[23]](#footnote-22)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[24]](#footnote-23)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[25]](#footnote-24)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[26]](#footnote-25)

**ASCA试验方法SOP#：***[ASCAntracut（日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[27]](#footnote-26)

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[28]](#footnote-27)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **试验样品** | **24小时结果** | **48小时结果** | **72小时结果** | **结论** |
| 动物1 | SC试验 | ER^: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
|  | SC对照 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
| 动物2 | SC试验 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
|  | SC对照 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
| 动物3 | SC试验 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
|  | SC对照 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 0/0/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
| 动物1 | SO试验 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/0/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/0/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
|  | SO对照 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/1/0/0/1  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
| 动物2 | SO试验 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/1/0/0 | ER: 1/1/1/1/0  ED: 0/0/1/0/0 | ER: 1/1/1/1/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
|  | SO对照 | ER: 1/1/1/1/0  ED: 0/0/1/0/0 | ER: 1/1/1/0/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/1/0/0/0  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
| 动物3 | SO试验 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |
|  | SO对照 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | ER: 1/1/1/1/1  ED: 0/0/0/0/0 | 按预期执行 |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

^ER=红斑等级；ED=水肿等级

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **浸提液** | **试验组总平均值** | **对照组总平均值** | **总平均差**  **（试验-对照）** | **结论** |
| SC | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 非刺激物 |
| SO | 1.0 | 0.9 | 0.1 | 非刺激物 |

□ 无不良临床发现或动物死亡；或

□ 出现以下不良临床发现或动物死亡：[[29]](#footnote-28)

|  |
| --- |
|  |
| *不良临床发现或动物死亡的描述* |

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 我已检查，完整的试验报告和此ASCA汇总试验报告之间没有差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录C：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：细胞毒性 - MEM洗脱法（ISO 10993-5）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[30]](#footnote-29)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[31]](#footnote-30)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**浸提溶剂：**

□ MEM中加入5-10%的动物血清

□ 其他：*[[32]](#footnote-31)[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[33]](#footnote-32)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37 °C, 24小时

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[34]](#footnote-33)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[35]](#footnote-34)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[36]](#footnote-35)

**ASCA试验方法SOP#：***[######-ASCACytox（日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[37]](#footnote-36)

|  |
| --- |
|  |
|  |

|  |
| --- |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[38]](#footnote-37)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **24小时**  **结果**  **（可选）** | **48小时**  **结果** | **72小时**  **结果**  **（植入物）** | **结论** |
| 介质对照 | 等级0/0/0 | 等级0/0/0 | 等级0/0/0 | 按预期执行 |
| 阴性对照HDPE | 等级0/0/0 | 等级0/0/0 | 等级0/0/0 | 按预期执行 |
| 阳性对照乳胶 | 3/3/3级 | 4/4/4\*级 | 4/4/4级 | 按预期执行 |
| 试验样品浸提液（100%纯品） | 等级0/0/0 | 等级0/0/0 | 等级0/0/0 | 无细胞毒性 |
| *[插入任何额外的试验样品稀释/重测数据的行数]* |  |  |  |  |

\*基于先前的结果（一旦观察到4级结果，便不需对细胞毒性进行后续评估）

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 本人已检查，完整的试验报告和本ASCA汇总试验报告无差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录D：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：皮肤刺激性（ISO 10993-10）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前提交中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[39]](#footnote-38)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*没有中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCA TAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[40]](#footnote-39)：（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

***直接接触***

**试验样品：**

□ 整个最终完成的器械

□ 根据SOP选择有代表性的样品

□ 其他：[[41]](#footnote-40)*[描述]*

***浸提试验***

**浸提溶剂：**

□ 0.9%氯化钠（SC）

□ 棉籽油（CSO）/芝麻油（SO）

□ 其他：[[42]](#footnote-41)*[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0 mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[43]](#footnote-42)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[44]](#footnote-43)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[45]](#footnote-44)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 用搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[46]](#footnote-45)

**ASCA试验方法SOP #：***[ASCADermalIrri（日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[47]](#footnote-46)

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[48]](#footnote-47)**

**表1皮肤刺激性的评分汇总\***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **动物编号** | **试验样品/对照品部位** | **评分1小时时** | | **评分24小时时** | | **评分48小时时** | | **评分72小时时** | |
| **ER** | **ED** | **ER** | **ED** | **ER** | **ED** | **ER** | **ED** |
| **1** | **试验样品部位-1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **试验样品部位-2** | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **对照品部位-1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **对照品地点-2** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **2** | **试验样品部位-1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **试验样品部位-2** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **对照品部位-1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **对照品部位-2** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **3** | **试验样品部位-1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **试验样品部位-2** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **对照品部位-1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
|  | **对照品部位-2** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

*\*对于基于浸提液的试验：应报告极性和非极性试验浸提液和相应的介质对照的动物数据[[49]](#footnote-48)。*

^ER = 红斑等级；ED = 水肿等级

**表2原发性刺激指数汇总\***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **动物编号** | **试验**  **平均评分** | - | **对照**  **平均评分** | **个体**  **原发性**  **刺激**  **评分** | **综合**  **原发性**  **刺激**  **评分（CPIS）** | **原发性**  **刺激指数（CPIS÷3）** | **反应类别** | **结论** |
| **1** | 0.0 | - | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 可忽略 | 非刺激物 |
| **2** | 0.0 | - | 0.0 | 0.0 |  |  |  |  |
| **3** | 0.0 | - | 0.0 | 0.0 |  |  |  |  |

*\*对于基于浸提液的试验：应报告极性和非极性试验浸提液和相应的介质对照的动物数据。*

□ 无不良临床发现或动物死亡；或

□ 出现以下不良临床发现或动物死亡：[[50]](#footnote-49)

|  |
| --- |
|  |
| *不良临床发现或动物死亡的描述* |

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 本人已检查，完整的试验报告和本ASCA汇总试验报告无差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录E：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：豚鼠最大剂量致敏性（ISO 10993-10）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前提交中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[51]](#footnote-50)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[52]](#footnote-51)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**浸提溶剂：**

□ 0.9%氯化钠（SC）

□ 棉籽油（CSO）/芝麻油（SO）

□ 其他：[[53]](#footnote-52)*[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[54]](#footnote-53)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[55]](#footnote-54)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[56]](#footnote-55)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[57]](#footnote-56)

**ASCA试验方法SOP#：***[ASCAMaximizationSensi（日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[58]](#footnote-57)

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[59]](#footnote-58)**

**表1致敏性评分汇总**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组别** | **动物编号** | **24小时** | | **48小时** | | **致敏频率** | **结论** |
|  |  | **对照部位** | **试验部位** | **对照部位** | **试验部位** |  |  |
| **SC试验组** | **1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0% | 非致敏物 |
|  | **2** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **4** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **5** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **6** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **7** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **8** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **9** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **10** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **SC对照组** | **1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0% | 按预期执行 |
|  | **2** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **4** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **5** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **SO试验组** | **1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0% | 非致敏物 |
|  | **2** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **4** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **5** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **6** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **7** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **8** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **9** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **10** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **SO对照组** | **1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0% | 按预期执行 |
|  | **2** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **4** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **5** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **1** | 0 | 2 | 0 | 2 | 100% |  |
|  | **2** | 0 | 2 | 0 | 1 |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **二硝基氯苯（DNCB）阳性对照\*。** | **3** | 0 | 2 | 0 | 3 |  | 按预期执行 |
| **4** | 0 | 2 | 0 | 2 |  |
| **5** | 0 | 2 | 0 | 2 |  |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

**\*周期性/同步的阳性对照研究**

□ 阳性对照的诱导浓度：[说明]

□ 阳性对照激发浓度：[说明]

□ 用于阳性对照试验的相同来源、菌种和处理方法，并在试验样品试验日期的3个月内完成

□ 阳性对照的来源、菌种、处理方法或时间发生了以下差异：[[60]](#footnote-59)

|  |
| --- |
|  |
| *阳性对照的来源、菌种、处理方法或时间上的差异的描述。* |

□ 无不良临床发现或动物死亡；或

□ 出现以下不良临床发现或动物死亡：[[61]](#footnote-60)

|  |
| --- |
|  |
| *不良临床发现或动物死亡的描述。* |

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 本人已检查，完整的试验报告和本ASCA汇总试验报告无差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录F：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：闭合贴片致敏性（ISO 10993-10）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[62]](#footnote-61)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA资格认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[63]](#footnote-62)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

***直接接触***

**试验样品：**

□ 整个最终完成的器械

□ 根据SOP选择有代表性的样品

□ 其他：[[64]](#footnote-63)*[描述]*

***浸提试验***

**浸提溶剂：**

□ 0.9%氯化钠（SC）

□ 棉籽油（CSO）/芝麻油（SO）

□ 其他：[[65]](#footnote-64)*[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[66]](#footnote-65)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[67]](#footnote-66)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[68]](#footnote-67)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[69]](#footnote-68)

**ASCA试验方法SOP #：***[ASCAPatchSensf(日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[70]](#footnote-69)

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[71]](#footnote-70)**

**表1致敏性评分汇总\***

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **组别** | **动物编号** | **24小时** | | **48小时** | | **致敏频率** | **结论** |
|  | **对照部位** | **试验部位** | **对照部位** | **试验部位** |
| **试验组** | **1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0% | 非致敏物 |
|  | **2** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **4** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **5** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **6** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **7** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **8** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **9** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
|  | **10** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **纱布阴性对照组** | **1** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0% | 按预期执行 |
| **2** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **3** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **4** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **5** | 0 | 0 | 0 | 0 |  |
| **二硝基氯苯（DNCB）阳性对照组\*\*** | **1** | 0 | 2 | 0 | 2 | 100% | 按预期执行 |
| **2** | 0 | 2 | 0 | 1 |  |
| **3** | 0 | 2 | 0 | 3 |  |
| **4** | 0 | 2 | 0 | 2 |  |
| **5** | 0 | 2 | 0 | 2 |  |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

*\*对于基于浸提液的试验：应报告极性和非极性试验浸提液和相应的介质对照组的动物数据。*

**\*\*周期性/经常性的阳性对照研究**

□ 阳性对照的诱导浓度：*[说明]*

□ 阳性对照激发浓度：*[说明]*

□ 用于阳性对照试验的相同来源、菌种和处理方法，并在试验样品试验日期的3个月内完成

□ 阳性对照的来源、菌种、处理方法或时间上发生了以下差异：[[72]](#footnote-71)

|  |
| --- |
|  |
| *阳性对照的来源、菌种、处理方法或时间上的差异的描述* |

□ 无不良临床发现或动物死亡；或

□ 出现以下不良临床发现或动物死亡：[[73]](#footnote-72)

|  |
| --- |
|  |
| *不良临床发现或动物死亡的描述* |

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 本人已检查，完整的试验报告和本ASCA汇总试验报告无差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录G：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：急性全身毒性（ISO 10993-11）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[74]](#footnote-73)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验物按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[75]](#footnote-74)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**浸提溶剂：**

□ 0.9%氯化钠（SC）

□ 棉籽油（CSO）/芝麻油（SO）

□ 其他：[[76]](#footnote-75)*[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0 mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[77]](#footnote-76)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[78]](#footnote-77)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[79]](#footnote-78)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[80]](#footnote-79)

**ASCA试验方法SOP #：***[ASCAcuteTox（日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[81]](#footnote-80)

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[82]](#footnote-81)**

**表1试验结果汇总[[83]](#footnote-82)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **浸提液** | **动物编号** | **体重（g）** | | | | **体重变化** | **结论（基于体重和临床发现）** |
|  | **第0天** | **第1天** | **第2天** | **第3天** |
| **SC试验** | **1** | 20.4 | 20.8 | 21.1 | 21.7 | 1.3 | 无急性全身性毒性 |
|  | **2** | 19.6 | 20.4 | 20.3 | 21.7 | 2.1 | 无急性全身性毒性 |
|  | **3** | 19.6 | 19.9 | 20.1 | 20.7 | 1.1 | 无急性全身性毒性 |
|  | **4** | 20.4 | 19.8 | 20.3 | 21.1 | 0.7 | 无急性全身性毒性 |
|  | **5** | 17.9 | 18.6 | 19.0 | 19.7 | 1.8 | 无急性全身性毒性 |
| **SC对照** | **1** | 17.9 | 19.9 | 19.8 | 20.4 | 2.5 | 按预期执行 |
| **2** | 19.8 | 20.0 | 20.9 | 22.3 | 2.5 | 按预期执行 |
| **3** | 19.9 | 20.3 | 20.8 | 21.4 | 1.5 | 按预期执行 |
| **4** | 17.9 | 17.8 | 17.9 | 18.6 | 0.7 | 按预期执行 |
| **5** | 22.1 | 22.9 | 23.1 | 24.3 | 2.2 | 按预期执行 |
| **SO试验** | **1** | 22.2 | 22.9 | 22.8 | 23.4 | 1.2 | 无全身性毒性 |
| **2** | 20.2 | 21.3 | 21.4 | 21.8 | 1.6 | 无全身性毒性 |
| **3** | 19.0 | 19.2 | 19.3 | 20.2 | 1.2 | 无全身性毒性 |
| **4** | 18.5 | 19.8 | 20.5 | 21.6 | 3.1 | 无全身性毒性 |
| **5** | 19.4 | 202.2 | 19.8 | 20.0 | 0.6 | 无全身性毒性 |
| **SO对照** | **1** | 19.7 | 20.2 | 20.5 | 21.9 | 2.2 | 无全身性毒性 |
| **2** | 19.4 | 19.9 | 19.7 | 20.0 | 0.6 | 无全身性毒性 |
| **3** | 21.2 | 21.7 | 22.2 | 23.6 | 2.4 | 无全身性毒性 |
| **4** | 20.9 | 21.7 | 22.0 | 23.1 | 2.2 | 无全身性毒性 |
| **5** | 20.3 | 21.1 | 21.6 | 23.4 | 3.1 | 无全身性毒性 |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

□ 无不良临床发现或动物死亡；

□ 出现以下不良临床发现或动物死亡：[[84]](#footnote-83)

|  |
| --- |
|  |
| *不良临床发现或动物死亡的描述* |

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 本人已检查，完整的试验报告和本ASCA汇总试验报告无差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录H：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：材料介导的致热性（ISO 10993-11和USP 151）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[85]](#footnote-84)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[86]](#footnote-85)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**浸提溶剂：**

□ 0.9%氯化钠（SC）

□ 其他：[[87]](#footnote-86)*[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0 mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[88]](#footnote-87)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[89]](#footnote-88)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[90]](#footnote-89)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品出现肿胀/降解。[[91]](#footnote-90)

**ASCA试验方法SOP #：***[ASCAPyrogenicity（日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[92]](#footnote-91)

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[93]](#footnote-92)**

**表1热原试验数据[[94]](#footnote-93)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **动物编号** | **基线温度**  **（°C）** | **1.0小时**  **体温**  **（°C）** | **1.5小时**  **体温**  **（°C）** | **2.0小时**  **体温**  **（°C）** | **2.5小时**  **体温**  **（°C）** | **3.0小时**  **体温**  **（°C）** | **温度上升**  **（°C）** | 结论 |
| 1（试验） | 39.0 | 39.1 | 39.1 | 38.9 | 38.8 | 39.1 | 0.1 | 无致热原性 |
| 2（试验） | 39.3 | 39.3 | 39.1 | 38.8 | 39.1 | 39.1 | 0.0 | 无致热原性 |
| 3（试验） | 39.0 | 38.7 | 38.8 | 39.1 | 39.4 | 39.4 | 0.4 | 无致热原性 |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

□ 无不良临床发现或动物死亡；

□ 出现以下不良临床发现或动物死亡：[[95]](#footnote-94)

|  |
| --- |
|  |
| *不良临床发现或动物死亡的描述* |

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 本人已检查，完整的试验报告和本ASCA汇总试验报告无差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录I：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：直接和间接溶血（ISO 10993-4和ASTM F756）

*注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明随附的补充文件。*在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[96]](#footnote-95)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA认证中止*

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[97]](#footnote-96)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

***浸提试验***

**浸提溶剂：**

□ 不含镁和钙的PBS

□ 其他：[[98]](#footnote-97)*[描述]*

**浸提率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0 mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 1.25 cm2/ml（弹性体>1.0 mm厚）

□ 其他：[[99]](#footnote-98)*[描述]*

**浸提条件：**

□ 37°C，72小时

□ 50°C，72小时

□ 70°C，24小时

□ 121°C，1小时

□ 其他：[[100]](#footnote-99)*[描述]*

**液体路径浸提：**

□ 对于液体路径器械或组件（液体接触器械或组件中的通道，然后液体流入人体），采用液体路径特有的方案进行浸提，方法如下：[[101]](#footnote-100)

□ 搅拌下完全填充

□ 搅拌下部分填充（ISO 10993-12表面/体积比）

□ 搅拌下部分填充（其他表面/体积比率）：[描述所用比率]

□ 其他：[总结方法]

□ 试验样品和浸提液颜色无变化，浸提液未出现浑浊或有颗粒。

□ 试验样品和/或浸提液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[102]](#footnote-101)

***直接接触***

**试验样品：**

□ 整个最终完成的器械

□ 根据SOP选择有代表性的样品

□ 其他：[[103]](#footnote-102)*[描述]*

**稀释剂：**

□ 不含镁和钙的PBS

□ 其他：[[104]](#footnote-103)*[描述]*

**暴露率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 其他：[[105]](#footnote-104)*[描述]*

□ 试验样品和上清液颜色无变化，上清液没有出现浑浊或有颗粒。

□ 上清液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[106]](#footnote-105)

**ASCA试验方法SOP #：***[ASCAhemolysisf(日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[107]](#footnote-106)

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[108]](#footnote-107)**

**表1溶血试验结果[[109]](#footnote-108)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **浸提溶血剂** | | | | | | | | | |  | |
| **样品** | **吸收率** | | | **空白校正溶血百分比** | | | **平均空白校正溶血量**  **（%）** | **溶血指数（%）** | | **结论** | |
|  | **重复样#1** | **重复样#2** | **重复样#3** | **重复样#1** | **重复样#2** | **重复样#3** |  | |  | |
| 空白 | 0.0022 | 0.0019 | 0.0026 | -0.01 | -0.08 | 0.09 | 0.00 | - | | 按预期执行 | |
| 阴性对照 | 0.0020 | 0.0018 | 0.0019 | -0.06 | -0.11 | -0.08 | -0.08 | - | | 按预期执行 | |
| 阳性对照 | 0.3233 | 0.3258 | 0.3261 | 79.68 | 80.30 | 80.37 | 80.11 | 80.20 | | 按预期执行 | |
| 试验样品 | 0.0019 | 0.0015 | 0.0015 | -0.08 | -0.18 | -0.18 | -0.15 | -0.07 | | 非溶血 | |
| **直接溶血** | | | | | | | | | | | |
| **样品** | **吸收率** | | | **空白校正溶血百分比** | | | **平均空白校正溶血量**  **（%）** | **溶血指数（%）** | | **结论** | |
|  | **重复样#1** | **重复样#2** | **重复样#3** | **重复样#1** | **重复样#2** | **重复样#3** |  |  | |  | |
| 空白 | 0.0057 | 0.0059 | 0.0051 | 0.03 | 0.08 | -0.12 | 0.00 | | - | | 按预期执行 |
| 阴性对照 | 0.0074 | 0.0084 | 0.0103 | 0.46 | 0.71 | 1.18 | 0.78 | | - | | 按预期执行 |
| 阳性对照 | 0.3732 | 0.3736 | 0.3752 | 91.99 | 92.09 | 92.49 | 92.19 | | 91.41 | | 按预期执行 |
| 试验样品 | 0.0096 | 0.0091 | 0.0089 | 1.01 | 0.88 | 0.83 | 0.91 | | 0.13 | | 非溶血 |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 本人已检查，完整的试验报告和本ASCA汇总试验报告无差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期

# 附录J：医疗器械的生物相容性试验的ASCA汇总试验报告示例：补体激活（ISO 10993-4）

*备注：本示例旨在说明根据FDA的指南，符合性声明将附带的补充文件。*在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准。*ASCA汇总试验报告由检测实验室提供给器械制造商。*

**管理信息**

1. 检测实验室名称：

2. ASCA检测实验室识别号：

3. 试验地点：

4. 试验日期：

5. 试验日期的*ASCA认证*状态：

□ 标准（和特定的试验方法）\*不在检测实验室的*ASCA认证*范围内*[[110]](#footnote-109)*

□ 标准（和特定的试验方法）在检测实验室的*ASCA认证*范围内

□ *ASCA认证*未中止

□ *ASCA认证*中止

|  |
| --- |
|  |
| *中止的原因及其对试验结果的影响的描述。* |

**ASCA试验样品制备SOP#：*[****ASCATAPrep（日期/版本）]*

□ 试验样品按照上述方案制备（无偏离/修正案）；或

□ 试验样品按照上述方案制备，但有以下偏离/修正案[[111]](#footnote-110)（例如，过滤、浸提液处理、pH值调节）：

|  |
| --- |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

|  |
| --- |
|  |
|  |

**试验样品：**

□ 整个最终完成的器械

□ 根据SOP选择有代表性的样品

□ 其他：[[112]](#footnote-111)*[描述]*

**试验介质：**

□ 正常人体血清

□ 人体血浆

□ 全血

□ 其他：[[113]](#footnote-112)*[描述]*

**暴露率：**

□ 6 cm2/ml（<0.5 mm厚）

□ 3 cm2/ml（0.5-1.0mm厚或成型品>1.0 mm）

□ 其他：[[114]](#footnote-113)*[描述]*

**暴露条件：**

□ 37℃，60-90分钟

□ 其他：[[115]](#footnote-114)*[描述]*

□ 试验样品和上清液颜色无变化，上清液没有出现浑浊或有颗粒。

□ 上清液的颜色/浊度或颗粒有变化，或者试验样品有肿胀/降解。[[116]](#footnote-115)

**ASCA试验方法SOP #：***[ASCAComplement（日期/版本）]*

□ 按照上述方案（无偏离/修正案）和CFR第21篇第58部分进行试验；

或

□ 按照上述方案和CFR第21篇第58部分进行试验，但有以下偏离/修正案：[[117]](#footnote-116)

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |
| *偏离/修正案的描述* |

**结果：[[118]](#footnote-117)**

**表1 SC5b-9蛋白质浓度（ng/mL）[[119]](#footnote-118)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **样品** | **稀释** | **浓度（ng/mL）** | | | | |  |
|  |  | **重复样#1** | **重复样#2** | **重复样#3** | **平均值** | **标准** | **结论** |
| **试验样品** | 1:160 | 208 | 216 | 212 | 212 | 3.8 | 不是补体激活剂\* |
| **试验介质对照** | 1:160 | 205 | 207 | 208 | 207 | 1.5 | 按预期执行 |
| **阴性对照** | 1:160 | 206 | 205 | 204 | 205 | 1.1 | 按预期执行 |
| **阳性对照[[120]](#footnote-119)** | 1:160 | 683 | 693 | 688 | 688 | 4.8 | 按预期执行 |
| **眼镜蛇毒液因子阳性对照[[121]](#footnote-120)** | 1:8000 | 10326 | 10567 | 10519 | 10471 | 127 | 按预期执行 |
| **美国上市的****比较品（可选）** | 1:160 | 210 | 215 | 223 | 216 | 6.6 | 按预期执行 |

*[插入任何额外的重复试验数据的行数]*

\*与阴性对照品或比较对照品没有统计学上的差异

我确认：

□ 上述汇总信息包括所有原始数据和任何再试验数据；以及

□ 我已检查，完整的试验报告和这份ASCA汇总试验报告之间没有差异。

姓名：[键入姓名的位置] 日期



1. 访问：符合性评估认证计划（ASCA）试点计划 [↑](#footnote-ref-0)
2. 访问https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm [↑](#footnote-ref-1)
3. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices [↑](#footnote-ref-2)
4. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/standards- development-and-use-standards-regulatory-submissions-reviewed-center-biologics-evaluation [↑](#footnote-ref-3)
5. 访问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-4)
6. 我们支持“3R”原则，即在可行的情况下，减少、改进和取代试验中动物的使用。如果申办方希望使用他们认为合适、充分、经过确认和可行的非动物试验方法，我们鼓励他们与我们协商。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。一般参见：https://www.fda.gov/science- research/advancing-regulatory-science/vi-modernizing-safety-testing [↑](#footnote-ref-5)
7. 同上 [↑](#footnote-ref-6)
8. 访问https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm [↑](#footnote-ref-7)
9. *请参见*ISO/IEC 17011:2017的7.9.3：*符合性评估-对认证机构认证符合性评估机构的要求*。 [↑](#footnote-ref-8)
10. 自愿性共识标准中的一些定义指“要求”。FDA在ASCA试点中对它们的引用并不意味着它们是法律法规要求，除非特别指明。 [↑](#footnote-ref-9)
11. ASTM F720-17：*豚鼠接触性过敏原试验的标准做法：豚鼠最大剂量试验* [↑](#footnote-ref-10)
12. 正如在题为《医疗器械符合性评估对美国食品药品监督管理局认可标准的认证计划》的公共研讨会上所讨论的，在ASCA试点下进行的生物兼容性试验将按照CFR第21篇第58部分《非临床研究质量管理规范》规定进行。 [↑](#footnote-ref-11)
13. 访问https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices [↑](#footnote-ref-12)
14. 请参见FDA的指南使用国际标准ISO 10993-1，《医疗器械的生物学评价--第1部分：风险管理过程中的评价和试验》，用于考虑使用医疗器械的最终成品形式或用于生物相容性试验的代表性试验样品。 [↑](#footnote-ref-13)
15. FDA指南的附件E中描述了生物相容性试验的完整试验报告，使用国际标准ISO 10993-1，《医疗器械的生物学评价--第1部分：风险管理过程中的评价和试验》 [↑](#footnote-ref-14)
16. 包括偏离的试验（并且不适合使用DOC）不符合题为《符合性评定认可计划（ASCA）试点计划》的指南第XII.B节中所述的纳入ASCA试点的标准。 [↑](#footnote-ref-15)
17. 四舍五入至最近的整数。 [↑](#footnote-ref-16)
18. 请参见《FD&C法案》第514（c）（3）（A）（i）节，FDA指南第IV.A.（3）（f）节中引用在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准。 [↑](#footnote-ref-17)
19. 请参见FDA的指南使用国际标准ISO 10993-1，《医疗器械的生物学评价--第1部分：风险管理过程中的评价和试验》以了解使用最终成品形式的医疗器械或用于生物相容性试验的代表性试验品的考虑。 [↑](#footnote-ref-18)
20. 请参见FDA的指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件的信息，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内。 [↑](#footnote-ref-19)
21. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据所提供的信息，FDA可能会或可能不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-20)
22. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-21)
23. 同上 [↑](#footnote-ref-22)
24. 同上 [↑](#footnote-ref-23)
25. 各种方法（例如，部分填充与完全填充）对特定器械的适用性可能会影响到除ASCA汇总试验报告外是否要求提供完整的试验报告。 [↑](#footnote-ref-24)
26. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-25)
27. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能需要或不需要审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-26)
28. 在ASCA试验期间，如果试验和对照之间的总分差大于1（即根据ISO 10993-10:2010，第6.4.7条），或任何动物的任何氯化钠对照部位的结果非零，或任何动物的任何油类对照部位在任何时间点的结果大于1，则应将完整的试验报告与ASCA汇总试验报告一起提交。 [↑](#footnote-ref-27)
29. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-28)
30. 请参见FDA的指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件的信息，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内*。* [↑](#footnote-ref-29)
31. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-30)
32. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-31)
33. 同上 [↑](#footnote-ref-32)
34. 同上 [↑](#footnote-ref-33)
35. 各种方法的适用性（例如，部分填充与完全填充）对于一个特定的器械可能会影响到是否应将完整的试验报告包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-34)
36. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-35)
37. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-36)
38. 在ASCA试点期间，如果试验样品、介质对照或阴性对照出现非零结果，或阳性对照在任何时间点出现小于3的结果，则完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-37)
39. 请参见FDA的指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件的信息，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内*。* [↑](#footnote-ref-38)
40. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可以要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-39)
41. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-40)
42. 同上 [↑](#footnote-ref-41)
43. 同上 [↑](#footnote-ref-42)
44. 同上 [↑](#footnote-ref-43)
45. 各种方法的适用性（例如，部分填充与完全填充）对于一个特定的器械可能会影响到是否应将完整的试验报告包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-44)
46. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-45)
47. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-46)
48. 在ASCA试点期间，如果在24小时、48小时和72小时之外使用不同的时间点计算主要刺激性评分，如果在任何时间点有任何非零试验或对照（例如，直接接触对照：纱布；浸提试验对照：氯化钠或油）结果，完整的试验报告应与ASCA汇总试验报告包括在内。 [↑](#footnote-ref-47)
49. 我们支持“3R”的原则，即在可行的情况下减少、改进和替代试验中的动物使用。如果申办方希望使用他们认为合适、充分、经过确认和可行的非动物试验方法，我们鼓励他们与我们协商。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。但这些替代方法没有资格参加ASCA试点。一般参见：https://www.fda.gov/science-research/advancing-regulatory-science/vi-modernizing-safety- testing [↑](#footnote-ref-48)
50. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-49)
51. 请参见FDA指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内。 [↑](#footnote-ref-50)
52. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-51)
53. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可以要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-52)
54. 同上 [↑](#footnote-ref-53)
55. 同上 [↑](#footnote-ref-54)
56. 各种方法的适用性（例如，部分填充与完全填充）对于一个特定的器械可能会影响到是否应将完整的试验报告包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-55)
57. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-56)
58. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-57)
59. 在ASCA试验期间，如果在试验组中观察到Magnusson和Kligman等级为1或更高，只要在对照动物中看到的等级低于1，则完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（即，根据ISO 10993-10:2010，第7.5.6条）。 [↑](#footnote-ref-58)
60. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-59)
61. 同上 [↑](#footnote-ref-60)
62. 请参见FDA指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内。 [↑](#footnote-ref-61)
63. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-62)
64. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-63)
65. 同上 [↑](#footnote-ref-64)
66. 同上 [↑](#footnote-ref-65)
67. 同上 [↑](#footnote-ref-66)
68. 各种方法的适用性（例如，部分填充与完全填充）对于一个特定的器械可能会影响到是否应将完整的试验报告包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-67)
69. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-68)
70. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-69)
71. 在ASCA试点期间，如果在试验组中观察到Magnusson和Kligman等级为1或更高，只要在阴性对照动物中看到的等级小于1（即根据ISO 10993-10:2010，第7.5.6条），或氯化钠和油类介质对照>等级为0，则应将完整的试验报告与ASCA汇总试验报告包括在内。 [↑](#footnote-ref-70)
72. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-71)
73. 同上 [↑](#footnote-ref-72)
74. 请参见FDA指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内。 [↑](#footnote-ref-73)
75. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-74)
76. [↑](#footnote-ref-75)
77. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-76)
78. 同上 [↑](#footnote-ref-77)
79. 各种方法的适用性（例如，部分填充与完全填充）对于一个特定的器械可能会影响到是否应将完整的试验报告包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-78)
80. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-79)
81. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-80)
82. 在ASCA试点期间，如果对照品表现不符合预期，任何动物被发现死亡或被安乐死，任何动物出现抽搐或瘫痪等行为，或任何动物的体重下降超过10%，则完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-81)
83. 这是关于急性全身毒性试验的数据的示例。 [↑](#footnote-ref-82)
84. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-83)
85. 请参见FDA的指南在医疗器械上市前申请的文件中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件的信息，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内*。* [↑](#footnote-ref-84)
86. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-85)
87. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-86)
88. 同上 [↑](#footnote-ref-87)
89. 同上 [↑](#footnote-ref-88)
90. 各种方法的适用性（例如，部分填充与完全填充）对于一个特定的器械可能会影响到是否应将完整的试验报告包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-89)
91. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-90)
92. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-91)
93. 在ASCA试点期间，如果任何兔子的基线温度超过39.8oC或任何兔子的温度上升≥0.5℃，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-92)
94. 这是关于材料介导的致热性试验的数据如何呈现的示例。 [↑](#footnote-ref-93)
95. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-94)
96. 请参见FDA指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内。 [↑](#footnote-ref-95)
97. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-96)
98. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-97)
99. 同上 [↑](#footnote-ref-98)
100. 同上 [↑](#footnote-ref-99)
101. 各种方法的适用性（例如，部分填充与完全填充）对于一个特定的器械可能会影响到是否应将完整的试验报告包括在ASCA汇总试验报告中。 [↑](#footnote-ref-100)
102. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-101)
103. 同上 [↑](#footnote-ref-102)
104. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-103)
105. 同上 [↑](#footnote-ref-104)
106. 同上 [↑](#footnote-ref-105)
107. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-106)
108. 在ASCA试点期间，如果阴性和阳性对照没有达到预期的效果，阴性对照、试验样品和空白的所有重复的吸光度值为0.000，或试验样品的评分≥2%HI，则应将完整的试验报告与ASCA汇总试验报告一起提交。 [↑](#footnote-ref-107)
109. 这是关于溶血试验的数据如何呈现的示例。 [↑](#footnote-ref-108)
110. 请参见FDA指南在医疗器械上市前申请中适当使用自愿性共识标准，以了解有关支持FDA公认共识标准所需的补充文件，这些标准不在试验实验室的*ASCA认证*范围内。 [↑](#footnote-ref-109)
111. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-110)
112. 在这种情况下，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审查完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-111)
113. 同上 [↑](#footnote-ref-112)
114. 同上 [↑](#footnote-ref-113)
115. 同上 [↑](#footnote-ref-114)
116. 同上 [↑](#footnote-ref-115)
117. 由于注意到偏离/修正案，在ASCA试点期间，完整的试验报告应包括在ASCA汇总试验报告中（根据提供的信息，FDA可能会或不会要求审评完整的试验报告）。试验实验室/制造商也可能被要求提供支持监管决定的理由。 [↑](#footnote-ref-116)
118. 在ASCA试点期间，如果试验介质、阴性、阳性和比较对照品的表现不符合预期，或者与阴性或比较对照相比，试验样品的SC5b-9有统计学意义的增加，则应将完整的试验报告与ASCA汇总试验报告一起提交。 [↑](#footnote-ref-117)
119. 这是关于补体激活试验的数据如何呈现的示例。 [↑](#footnote-ref-118)
120. 取决于所使用的阳性对照品，这一行可能是相关的。 [↑](#footnote-ref-119)
121. 同上 [↑](#footnote-ref-120)