

《医疗器械临床前动物研究 第 1 部分：通用要求》标准编制说明

一、工作简况

1. 任务来源

根据《国家药监局综合司关于印发 2019 年医疗器械行业标准制修订项目计划的通知》（药监综械注〔2019〕23 号），由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会（SAC/TC248）归口，山东省医疗器械产品质量检验中心等负责制定《医疗器械临床前动物研究 第 1 部分：通用要求》（项目编号：N2019068-JN）。

2. 工作过程

在接到起草任务后，秘书处及时成立标准起草小组并建立微信群。通过对国内外医疗器械临床前动物试验的现状进行深入研究和讨论，形成了标准草案稿。秘书处于 2019 年 1 月 9 日制定工作计划并发送至工作组成员，于 2019 年 6 月 3 日召开工作组会议，对标准草案稿的框架及重点技术内容进行了深入探讨，根据工作组会议讨论结果对标准草案稿进行修改形成了征求意见稿。

二、标准编制原则和确定标准主要内容的论据。

1. 制定本部分的主要参考文件

- ◆ FDA General Considerations for Animal 1 Studies for Medical Devices 215.4
- ◆ ISO 5910:2018 Cardiovascular implants and extracorporeal systems- Cardiac valve repair devices
- ◆ Guidance for Industry and FDA Staff General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices. July 29, 2010
- ◆ YY/T1449.3-2016 《心血管植入物 人工心脏瓣膜 第3部分：经导管植入式人工心脏瓣膜》
- ◆ 《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则》（2018 年）

2. 标准编制意义

医疗器械动物试验是医疗器械安全性和有效性评价的重要环节之一。包括有啮齿类动物的生物相容性动物试验，例如按照 GB/T16886 系列标准进行的动物试验研究。还包括临床前大动物试验，即在模拟临床使用的情况下进行安全性和有效性评价。其中，选择动物试验，特别是临床前大动物试验主要的优势包括：大动物脏器比例、解剖结构更接近人类；器械原位植入的可能性大，更能模拟器械的实际临床使用情况；另外，大动物试验还能弥补部分临床试验不能实现的观察终点，如疝补片产品的粘连情况。

国外医疗器械动物试验，包括大动物临床前试验起步较早，多数器械大企业和 CRO 都拥有该项能力。我国从上世纪 80 年代开始逐步引入医疗器械动物试验体系，特别是近些年来，随着国家对医疗器械安全性评价的要求不断提高，国家药监局也陆续发布了一些医疗器械技术审评指导原则，逐步加大对医疗器械临床前动物试验要求，包括：疝气修补片、止血材料、防粘连材料、医用粘合剂以及支架产品等指导原则。目前，除了生物相容性相关的动物试验有标准可依据，对大动物临床前试验，还缺乏统一的标准要求。因此，制定我国医疗器械临床前动物试验要求的行业标准，一方面可以指导试验机构更加科学、合理、有效地开展器械的安全性和有效性试验，另一方面也有利于帮助试验机构结合 3R 原则（替

代、减少和优化), 最大限度避免过量进行动物实验。

2018年, 国家药监局发布了《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分: 决策原则》, 指导使用者判定是否开展医疗器械动物实验。本指南的目的是为采用最佳操作方法进行动物研究提供参考, 提出用于支持医疗器械的安全性和性能的动物研究方案、方法和报告。同时加入当前动物保护和使用要求。本指南为医疗器械动物试验的通用要求, 陆续还会制定相应的医疗器械临床前动物试验方法学标准。

3. 标准体系构建

YY/T XXXX《医疗器械临床前动物研究》分为以下部分:

—第1部分: 通用要求;

—第2部分: 诱导糖尿病大鼠皮肤缺损模型。

.....

4. 标准相关技术内容的说明

(1) 试验对照的选择

与常规的毒理学试验不同, 医疗器械临床前动物试验研究一般采用的对照有: 已上市产品对照、假手术对照。

(2) 动物模型的局限性

在选择动物模型时需要考虑到相应的局限性。包括: 器械和输送系统的尺寸, 器械植入的部位等, 有的时候可能需要为特定的动物试验制备相应的试验样品; 动物与人类在解剖结构和所使用的手术技术的差异, 例如采用羊进行主动脉瓣膜植入试验时, 应考虑羊冠脉开口解剖结构与人类之间的不同; 术后护理程序上存在的相似性和不同点; 骨水泥椎间盘填充试验应考虑动物与人椎间盘存在的不同受力情况; 含药器械动物与人类在药物代谢上存在的差异等。

(3) 动物数量的选择

宜在科学论证的基础之上确定动物数量和动物性别。动物数量宜根据产品的特性进行合理确定。2015年, FDA发布《医疗器械动物研究总则》中提及典型的大动物研究(如绵羊、山羊、非人灵长类)通常每组或每个时间点需要3-9只动物。我国的医疗器械指导原则中也有针对具体产品的研究动物数量的要求, 如腹腔内置疝修补补片建议完成有效实验的植入试验器械及对照器械的动物样本量均不少于10只。一般动物研究选用两种性别的试验动物, 但是如果明确医疗器械在临床使用过程中只用于一种性别的患者, 那么也可考虑在研究时只选择一种性别的试验动物。

(4) 评价项目的选择

评价项目的选择一般包括活体检查和动物尸检以及处死后评价, 如影像学检查、SEM检查、组织学检查等。项目的选择与器械使用部位、使用目的、试验类型以及器械自身特点密切相关。例如YY/T1449.3-2016《心血管植入物 人工心脏瓣膜 第3部分: 经导管植入式人工心脏瓣膜》的附录Q中表Q.1给出了人工心脏瓣膜植入后的评价项目实例

表 Q.1 评价示例

评价项目	急性	慢性
血流动力学性能	×	×
易用性	×	×
器械移动/脱落	×	×
邻近解剖结构干扰	×	×
溶血		×
血栓栓子并发症		×
钙化/矿化		×
血管翳形成/组织生长/异物		×
结构性瓣膜功能障碍和非结构性功能障碍		×

(5) 动物研究中推荐考虑的研究质量控制措施

1) 根据标准操作程序进行的试验设备的校准和维护和试验（动物）系统、试验样品、对照样品和所有从试验（动物）系统中收集的样本的正确识别以排除数据记录和存储错误。

2) 尽可能使用预实验研究来帮助选择最合理的时间点、动物数量和减少干扰背景的干预以及优化动物使用。宜使用清晰的理由来说明研究中使用的动物数量。

3) 制定一份基于临床相关风险（通常在风险评定方案中说明）的成功的先验接受标准。宜规定分析这些标准的方案并包含适宜的统计学方法。如果使用了半定量分级标准，宜规定形成“成功/通过”所需要的记分并且提供科学原则。

4) 确保在研究开始前，选择正常健康的动物。周期性分析动物饮食中已知污染物。在动物饲养方面的措施还包括：

- ✧ 设定动物正常的中期体重测量；
- ✧ 为圈养动物配备足够数量的饲养员；
- ✧ 为动物在特殊时期，如围手术期，提供特别膳食或添加特别营养；
- ✧ 考虑动物抵达试验机构后，在研究开始前的适应期，如7-10天；
- ✧ 在研究开始前，建立适宜的动物健康和行为评定基线，包括及时的兽医学解释（如粪便细菌检查、血象和血生化检查并随附实验室参考值）；
- ✧ 在研究开始前，动物必须没有罹患任何疾病或者存在可能干扰研究目的或研究实施的情况；
- ✧ 确保合适的无菌手术技术并进行监测和干预以控制非预期的感染；
- ✧ 建立规范和程序以确保动物设施的职员能够持续提供充分的卫生和环境控制，用于预防非预期的伤害和感染；
- ✧ 必须有足够数量的人员来及时和正确的根据方案进行研究并保证动物在整个研究期间都能被适宜地监测；
- ✧ 确保方案中包含适宜的监测和及时的术后监测以及检测干预、控制和报告常规的身体上和生理学结果，如血管痉挛，心律失常，呼吸困难，抽搐，步态紊乱、认知障碍、疼痛和抑郁；
- ✧ 建立规范以确保将围手术期动物转移至远处饲养点时，运输和运送对动物产生的压力最小；
- ✧ 建立能够进行动物分组的规范和程序，使动物能够消耗足量的水和食物并使得动物族群间的伤害最低；
- ✧ 建立规范鼓励当动物发生意外死亡时，充分并及时干预以获取全部尸检资料

- (大体和组织病理学)，用于确立死亡的原因是否与器械相关；
- ✧ 采用降低偏倚措施，如公正性声明、盲法操作和采用多个观察者；
 - ✧ 建立提供动物生理学稳态的计划，例如充分的热量调节、电解质、血糖和热量平衡；
 - ✧ 通过提升动物种群特异性、社会充分性与环境质量来最大程度提高动物的健康水平；建立程序来标准化及时收集、处理和运送组织样本的方法。

(6) 动物研究试验报告的结构示例

- 1) 报告编号 (如适用)
 - a. 伦理委员会的方案编号
 - b. 研究负责人方案编号
 - c. 试验机构方案编号，如适用
- 2) 报告的名称
- 3) 动物研究符合实验室管理体系的声明。
- 4) 联系信息
 - a. 委托方
 - b. 委托方代表
 - c. 试验机构名称
 - d. 研究负责人
 - e. 质量保证负责人
- 5) 最终报告签字
 - a. 研究负责人签字
 - b. 质量保证声明和签字
- 6) 经伦理委员会评审的方案的复印件，并由伦理委员会主席和主治兽医签字
- 7) 研究总结
 - a. 动物研究概要
 - i. 研究计划
 - ii. 研究目的
 - iii. 接受准则
 - iv. 动物选择或排除的原则，包括如果不能使用建议的动物模型时的支持性讨论和原则
 - v. 试验和对照样品的表征
 - a) 所使用器械的设计更迭
 - b) 参考的序列号或模型号
 - vi. 所使用方法的简要讨论，包括插入、入路、切口、监测、干预、影像、尸检和组织学，如适宜
 - vii. 结果概要
 - a) 发病率/死亡率
 - (i) 大体尸检信息
 - (ii) 原位照片
 - (iii) 描述性结果
 - b) 针对器械的生物学反应，包括
 - (i) 炎症

- (ii) 吸收（如适用）
- (iii) 损伤
- (iv) 治愈
- (v) 整合
- c) 动物对器械的影响
 - (i) 器械结构的完整性
 - (ii) 器械功能的完整性
- d) 放置/手术、定位和全部操作
- e) 系统兼容性，如果常规需要使用其他辅助器械
- f) 影像学特征
- viii. 结论
 - a) 对照样品符合性
 - b) 成功符合可接受标准
 - c) 设定用于解释突出问题的相关研究的识别
- 8) 附录（原始数据和个体试验报告）
 - a. 供应商报告
 - b. 基线和中期健康检查
 - c. 手术和麻醉报告
 - d. 影像学报告
 - e. 临床病理学结果
 - f. 电子力学结果
 - g. 动物医学记录的复印件
 - h. 参与科学家签名和署日期报告（如干预者、外科医生、影像学家、临床兽医、临床病理学家、病理学家等）。这些报告可能需要：
 - i. 图片（如，取出物的放射影像学图片、原位照片、大体和组织病理学图片、血管造影图片）
 - ii. 手术操作录像
 - iii. 电生理记录
 - iv. 部分原始数据，如适用，考虑提供病历报告格式

二、主要实验（或验证）的分析、综述报告、技术经济论证，预期的经济效果。

本标准对动物研究提供指南，标准内容不涉及性能和操作方法，故不需要进行试验验证。

三、采用国际标准和国外先进标准的程度，以及与国际、国外同类标准水平的对比情况，或与测试的国外样品、样机的有关数据对比情况。

四、与有关的现行法律、法规和强制性国家标准的关系。

本部分与有关的现行法律、法规和强制性国家标准无冲突和交叉。

五、重大分歧意见的处理经过和依据。

无。

六、行业标准作为强制性行业标准或推荐性行业标准的建议。

建议作为推荐性行业标准上报。

七、贯彻行业标准的要求和措施建议（包括组织措施、技术措施、过渡办法等内容）

标准发布后，在济南中心网页上开辟该标准宣贯专栏，向监管部门、技术审评部门、检验机构、生产企业、使用单位等公布标准宣贯资料。同时，在中心《标准化简报》上公布标准宣贯资料。并解答标准中相关技术难点和疑点。

八、废止现行有关标准的建议。

无。

九、其他应予说明的事项。

无。

标准起草小组
2019年7月

征求意见稿