

医疗器械临床前动物试验研究的考虑要点

李天任, 邵安良, 魏利娜, 陈亮*, 徐丽明* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

摘要 目的: 医疗器械安全性和有效性评价中动物试验是重要手段之一, 医疗器械临床前动物试验研究是许多Ⅲ类医疗器械, 特别是创新型医疗器械进行临床试验研究之前需要开展的重要项目。本综述为规范开展医疗器械临床前动物试验研究提供参考。**方法:** 本文在归纳国内外医疗器械临床前动物试验研究领域的法规、标准的基础上, 参考了《药物非临床研究质量管理规范》的框架对医疗器械临床前动物试验研究的考虑要点进行了归纳整理。**结果:** 本文从人员、设施、仪器设备和实验材料、试验系统、标准操作规程、研究工作的实施、总结报告以及质量保证和资料档案等几个方面, 归纳总结了医疗器械临床前动物试验研究的考虑要点。**结论:** 本文为医疗器械临床前动物试验研究提供更全面的理解, 为开展动物试验研究提供参考。

关键词: 医疗器械; 临床前动物试验研究; 规范; 标准; 考虑要点

中图分类号: R-332; R955 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7777(2019)10-1121-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2019.10.007

Essential Considerations on Preclinical Animal Study for Medical Devices

Li Tianren, Shao Anliang, Wei Lina, Chen Liang*, Xu Liming* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: Animal study is one of the important strategies for evaluating the safety and efficacy of medical devices. Preclinical animal study for many class III medical devices, especially those innovative ones, is critical item before clinical studies. This review is to provide references and support for preclinical animal study for medical devices. **Methods:** Based on domestic and international laws, regulations and standards for preclinical study of medical devices, the essential considerations on preclinical animal studies were summarized. **Results:** The essential considerations on the animal study for medical devices were summarized from the following aspects, such as personnel, facility, instrument and equipment, experimental materials, test system, standard operating procedures, implementation of the studies, summary report, quality assurance, as well as documents and archives according to Good Laboratory Practice. **Conclusion:** This paper provides a more comprehensive understanding for the pre-clinical animal study of medical devices and provide references for conducting animal studies.

Keywords: medical device; preclinical animal study; regulation; standard; essential consideration

根据现行的《医疗器械监督管理条例》要求, 医疗器械的注册申报资料包括产品技术要求、证明产品安全性和有效性的资料和临床试验研究资

料(适用时)。其中, 证明产品安全性和有效性的资料包括按照医疗器械生物学评价系列标准开展的生物学评价和临床前动物试验研究。

基金项目: 科技重点研发计划(编号 2016YFC1103200, 编号 2016YFC1103203)

作者简介: 李天任; Tel: (010) 53852554; E-mail: litianren@nifdc.org.cn

通信作者: 徐丽明; Tel: (010) 53852556; E-mail: xuliming@nifdc.org.cn

陈亮; Tel: (010) 53852583; E-mail: chenliang@nifdc.org.cn

生物学评价试验内容需要根据“医疗器械生物学评价 第1部分：风险管理过程中的评价与试验（GB/T 16886.1-2011）”，针对预期申报产品的生产所用材料、添加剂、加工过程污染物和残留物、可沥滤物质、降解产物、其他成分以及它们在最终产品上的相互作用、最终产品的性能与特点等进行风险分析，确定需要证明产品安全和有效的研究项目。在医疗器械生物学评价的系列标准中，涉及动物试验的标准：GB/T16886.3-2008“医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验”、GB/T16886.10-2017“医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验”、GB/T16886.11-2011“医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验”、GB/T16886.20-2015“医疗器械生物学评价 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法”等。这些标准给出了一般毒理学评价所涉及的动物试验指南，以保证动物试验的规范实施。这些标准中，主要涉及一些中型动物（如兔子）、小型动物（如大鼠及小鼠）的试验。仅在GB/T16886.6-2015“医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验”的标准中，涉及根据植入部位、器械预期用途和产品特征可能会用到大型动物进行试验或者原位植入试验，并给出了相应的要求。以上这些标准属于医疗器械的生物学评价试验。

临床前动物试验研究，作为在临床试验之前初步验证医疗器械安全性及有效性的手段，对于尚没有大量临床应用历史的高风险医疗器械以及创新型医疗器械来说是必要的试验。我国在2016年3月23日发布了《医疗器械临床试验质量管理规范》，在该管理规范中，明确要求在临床试验研究之前申请者应当完成必要的动物试验研究以及风险分析。关于是否需要做临床前动物试验研究应根据产品的风险分析进行判断。2019年4月19日，国家药品监督管理局（NMPA）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》，对如何决策是否有必要进行临床前动物实验研究给出了指导性建议。同日，NMPA发布了《腹腔内置疝修补补片动物实验技术审查指导原则》，给出了针对该类开展动物实验研究的具体要求。另外，全国外科植入物与矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会（SAC/TC110/SC3）组织制定了几项动物实验研究相关的

标准，即YY/T 0606.10-2008“组织工程医疗产品 第10部分：修复或再生关节软骨的植入物体内评价指南”、YY/T 1575-2017“组织工程医疗器械产品修复和替代骨组织植入物骨形成活性的评价指南”、YY/T 1598-2018“组织工程医疗器械产品骨用于脊柱融合的外科植入物骨修复或再生评价试验指南”、YY/T 1636-2018“组织工程医疗器械产品体内临界尺寸骨缺损的临床前评价指南”。这些标准针对软骨和骨植入物的临床前动物实验研究，给出了实验动物的选择、观察周期及观察终点指标的确定等具体要求和指导。

在临床前动物试验研究中，试验结果的真实、可靠、准确、科学是实验质量保障的基础。而如何进行动物试验的质量管理是保障动物试验质量的根本。目前国际上，例如美国食品药品监督管理局（FDA）已经出台了相关的指导原则，即“医疗器械动物试验研究的一般考量”^[1]，指导医疗器械在良好实验室规范（GLP）框架内进行医疗器械的非临床动物试验研究。我国药品领域早就发布了《药物非临床研究质量管理规范》^[2]，并开始对药品非临床研究实施了GLP管理，为从源头上提高药物研究水平，保证药物研究质量发挥了重要作用。然而，医疗器械生物学试验还没有实施GLP。GLP管理是保障临床前动物试验研究质量的有力措施，但是，由于医疗器械非临床研究在实施GLP管理中，在各个层面存在着许多挑战，我国在该领域的规范制订方面尚在不断完善过程中。

保障医疗器械临床前动物试验的质量，是科学评价医疗器械安全有效性的基础。本文参考美国关于医疗器械动物试验研究的指南，并参考我国药品领域《药物非临床研究质量管理规范》的要求，就如何在尽可能满足GLP管理要求之下开展医疗器械动物试验研究的考虑要点做一概述，以供相关研究人员参考。

1 人员

药品非临床研究的GLP管理中，对组织机构和人员的配置、职位要求和职能做出了基本的规定^[2]，可供医疗器械的非临床研究参考。然而，由于医疗器械动物试验研究可能涉及的大动物种类较多，如犬、猪、羊等，因此，动物试验研究小组应包括熟悉这些大动物生理学及病理学的兽医参加试验，其职责是负责动物的饲养管理、发现并解决不

不良反应,并决定是否作出干预、如何做出相应的干预以及是否出于人道的考虑终止试验流程。另外,医疗器械的动物试验研究以植入试验为主,因此,兽医的职责还包括保存有价值的组织(特别是局部组织)以及协助确定器械与不良作用的相关性。动物模型经常会需要特殊的手术方式,解剖学限制和创伤闭合的重要特征,研究团队最需要具有这一部分专业知识的兽医。同时,由于医疗器械植入或介入试验操作的特殊性,有经验的临床外科医生参与植入或介入试验就显得十分重要。

动物试验研究相关研究人员应包括不同技术人员,如临床医生、兽医和兽医病理学及影像学专业领域的研究者。应保存所有从事动物试验研究或监督动物试验研究人员的培训经历和从业经验以及工作描述的档案。建议应基于此人是否适合本研究评估关键人员能力^[1]。

建议除了组建一支主力人员队伍(包括专题负责人、质量保证部门、相关主要研究者)之外,筛选确定一定数量的专业人员进行监测、处理和取样,并在此期间主动监测以前的动物试验或实验室检测中出现的风险。

2 设施

药品非临床研究的GLP管理中,规定了动物设施、与受试品和对照品相关的设施以及档案保管设施的基本要求^[2],可供医疗器械的非临床研究参考。动物实验设施设计的主要原则有两点:一是根据动物保护的原则,给予实验动物以合理的动物福利;二是保证动物以较自然的生活方式生活,尽可能减少除实验本身之外的变量,以保证实验结果的可靠性。具体不同设施环境的要求见如下逐条的详述。

2.1 动物设施

参考药品非临床研究的GLP管理中,除了对能够满足研究需要的动物设施的基本要求^[2]之外,动物的基本生存条件,包括最小饲养空间、饲养标准、照明与环境温湿度控制等参数根据物种及动物等级的区别有所不同,可参考GB 14925-2010“实验动物环境及设施”。动物设施应该足够大,有满足实验要求的动物房间或区域,以确保物种或试验系统的适当分离。然而,在除术后监测期需要单独饲养之外,推荐群居饲养动物。建议提供的环境条件包括玩具、干净的休息平台和适当的玩耍与运动

场地。为保持护理标准,建议动物饲养场所(笼具)的地板、墙壁和天花板应无孔,以便于表面清洁^[3-7]。

由于许多Ⅲ类医疗器械及与外科手术相关的植入物需要在亚急性试验期间频繁观察,建议研究设施中修建有进入小型康复室或可提供重症监护治疗(氧气、用于静脉给药的体循环系统、远程ECG监测以及温度和/或湿度调整)的封闭设施通道。另外,建议考虑在封闭的实验设施中进行一段时间的动物饲养,随后在稳定期后运输到更开放和能够沐浴阳光的设施^[1]。

2.2 与受试物 and 对照品相关的设施

《药物非临床研究质量管理规范》第十二条对与受试物 and 对照品相关设施的要求^[2]可供医疗器械非临床研究参考。

2.3 档案保管设施

除了《药物非临床研究质量管理规范》第十三条对档案保管设施的基本要求^[2]之外,由于医疗器械植入或介入手术操作的复杂性和风险观测的需要,重要手术操作的实时录像监控电子档案的保管对数据溯源和完整性、真实性和手术不良结局与器械本身的关联性评估很重要。计算机化的档案设施具备阻止未经授权访问和病毒防护等安全措施^[2]。

3 仪器设备和实验材料

3.1 研究设备

除了《药物非临床研究质量管理规范》第十五至十七条对研究设备的基本要求^[2]之外,鉴于医疗器械动物实验研究通常非常复杂,其所用特殊设备可能会从委托方向合同研究机构转移,因此,建议委托方与顾问和专题负责人仔细研究实验中使用的合同设备保养、维护的相关知识。参与动物实验研究计划的人员应与将实际实施研究的人员尽早进行频繁的交流,以确保研究设施拥有用于研究的适当辅助设备和资源。特殊设备的转移流程及认证、培训、使用应制定相应的SOP,做好设备使用记录^[1]。

3.2 受试物 and 对照品

除了《药物非临床研究质量管理规范》第十八条对受试物 and 对照品的使用和管理的基本要求^[2]之外,鉴于医疗器械的受试物多为固体材料或器械,建议全面表征研究中使用的所有受试物 and 对照品。由于不断的工艺改进和优化,委托方可能在开

始临床研究之前研发多次重复的受试物,因此建议在关键的动物实验研究使用代表最终临床设计的受试物。如果没有使用最终设计的受试物,应确定最终的临床设计样品与动物实验研究的设计相比,对患者没有新的风险。建议将受试物和对照品包装、消毒,并以与临床产品相同的方式运送到研究现场。应开发一种从采购到使用过程中全程跟踪试验器械和对照器械的方法^[1]。

4 实验系统

实验系统,指用于非临床安全性评价研究的动物、植物、微生物以及器官、组织、细胞、基因等^[2]。《药物非临床研究质量管理规范》第二十条^[2]对实验动物的管理同样适用于医疗器械非临床研究质量管理。建议对以下可能会影响实验系统的因素进行评估,以便可以评估其对研究结果的影响,如(1)环境因素,包括温度、光照和物理结构;(2)营养状况;(3)稳态控制,包括电解质、血糖、无菌维持和出血控制、辅助诊断工具,以及用于定义或描述受试品或对照品与动物之间的相互作用的材料和方法^[1]。

4.1 实验动物的福利和伦理

实验动物的使用应当关注动物福利,遵循“减少、替代和优化”的原则,具体可参照GB/T 35892-2018“实验动物 福利伦理审查指南”的要求进行。试验方案实施前应当获得动物伦理委员会批准。

应排除环境条件对研究评估的影响,让所有动物都可以获得充足的资源,例如食物、水和玩具,以防止欺凌和领地压力。与操作者的熟悉可以减少动物的背景压力,从而可以最大限度地减少导致实验偏离因素,以防对研究结果的解释造成不利影响。此外,应制定标准操作规程以提供及时恰当的动物医疗护理^[1]。

4.2 动物模型选择的合理性

动物模型选择的思路应遵循以下原则:一是要最大程度地模拟预期临床应用的实验系统,包括动物及其相关环境和生理特性。二是动物实验研究实施的合理性,风险分析要素应涉及为什么选择该动物模型。如果动物模型有局限性,器械的一些相关风险最好通过实验室或者尸体实验进行评价,并确定其相关性。除此之外,还应确定实验系统的遗传学差异(动物和人的差异)。如实验系统和人的

不同、器械的尺寸和输送系统差异、器械植入的部位和追踪方式差异,等等^[1]。

4.3 动物标识

实验设施应有一张有关动物标识、实验分组、所执行程序的类型以及每只动物的命运或处置的信息表,以便使任何试验个体和对照动物都受到监管。

4.4 动物隔离、检疫与环境适应

实验动物到达实验设施后,应记录实验动物来源、到达日期、数量并进行隔离检疫。动物检疫可按照GB 14922.1-2001“实验动物 寄生虫学等级及监测”及GB 14922.2-2011“实验动物 微生物学等级及监测”进行。建议建立标准操作规程,给予动物足够的隔离和适应期以及社会化/群体化程序^[8]。应尽可能控制疾病和心理压力的背景水平。农场饲养的动物特别容易产生肠道寄生虫,这些寄生虫通常在亚临床水平存在,但是在手术期和压力恢复期可能会引起临床综合症状。为了尽量减少这种偏离因素,建议与主治兽医进行频繁的沟通,探讨检测和消除临床和亚临床疾病的方法,以确保动物健康。

4.5 动物运输

为了尽量减少动物在运输过程中的压力,建议考虑使用带有高架地板、软缓冲休息装置、碳纤维、干草网或其他舒适设施以及食物/水装置的运输笼。运输车辆应当为动物提供暖气和空调以尽可能减小运输压力^[8-9]。

5 标准操作规程

医疗器械的安全性评估通常基于所提供有效科学证据的动物实验研究,应具有适当的标准操作规程,以确保数据的质量和完整性。研究机构应当制定与其业务相适应的标准操作规程。关于需要制定的标准操作规程可参考《药物非临床研究质量管理规范》第七章的合计15项条款。建议动物实验研究包括适当的控制措施以尽量减少实验的变异性和差错。这样的措施包括但不限于在试验过程中尽量减少影响实验动物的因素。

6 研究工作的实施

6.1 实验计划和实验方案制定

首先,动物实验研究必须经过周密计划。为此,实验计划需要有一定资质的机构或者个人提出,由有适当资质和经验的指定的专题负责人进行

指导。专题负责人宜在实验场所办公,便于指导和监督实验技术的实施。专题负责人负责研究结果的解释、分析、形成文件和报告。

实验方案应包括《药物非临床研究质量管理规范》第八章第二十九条中所要求的适用于一般 GLP 方案的十五项要素,并宜包含如特殊环境下的研究规范(操作指南)。任何最终已通过的实验方案的改变和修改以及修改原因都必须经由专题负责人签字并签署日期。实验方案 and 任何修改必须提供给质量保证部门检查。研究开始前需要先通过动物伦理委员会对已确定的实验方案进行审批。

为了确定实验动物的数量和实验分组,宜先进行实验室预试研究,同时从中可以确定适当的实验对照、预期实验干扰因素和最适当的观察间隔等条件。

由于研究的最初目的是评价医疗器械的安全性和性能,因此,医疗器械动物实验研究的设计应带有风险研究的目的,这些风险可以通过已知的一些因素进行预测,这些因素包括器械本身的设计、任何器械型号的已知风险和在此前的研究例如动物可行性试验/台架试验、实验室实验/测试中可能出现的新风险等,并通过动物实验进一步验证和评价。建议充分考虑器械的风险分析,设计研究项目应能够评价器械的所有风险,考虑已知的器械型号相关的任何风险。

以下是评估特定风险类型的建议:

1) 性能与使用风险

动物实验方案尽可能模拟临床设计和使用。应当确认在输送、植入或使用器械中的所有步骤,并制定每一个步骤的可接受标准。建议对每个验收标准应用半客观的评定量化表(例如李克特量表, Likert scale)。如果器械与辅助设备一同输送或使用,则可接受标准应包含评估系统相容性的要素。评级标准应当囊括从器械准备到放置或使用乃至取回和重新放置过程中的所有步骤。如果器械通过手术放置,则应描述器械从进入体壁到最终器械操作期间的所有步骤。

2) 器械安全性风险

评价医疗器械的安全性风险,包括(1)生理反应:医疗器械进入机体可能会导致机械或生物负荷甚至创伤。建议在局部区域、植入位点相邻部位,乃至往返于植入位点的所有路径中确定关键的

生物反应变量。强烈建议与病理学专家合作制订实验方案。(2)无法预测的发病与死亡:应全面解释所有观察到的动物疾病和死亡案例。应获得关于这些事件是否与器械有关的完整的支持依据。兽医临床结果的陈述必须有适当的证据、记录和报告的支持。如果死亡或疾病可能间接归因于该器械,则应讨论这种情况的病因。评估包括术后、中期和终期临床病理学,包括血化学、血液学和附有实验室参考范围值的凝血概况、影像报告和用于特定评估的病例报告(例如电生理学、行为学和神经学评估)等等。(3)下游的和全身反应:建议评估该器械是否对远离放置/植入或使用的部位有影响。如果认为所评价器械有这类潜在风险,那么研究目的应包含评估其他组织(如血液接触器械的下游组织,或其它相关的终端器官组织)。这些可能会成为证明器械及其输送系统潜在全身影响的一部分证据。如果这些问题可能存在,应制定计划来评估受影响的组织数量、程度以及是否会导致功能性障碍。

3) 附属器械和设备风险

某些受试品常常与某些特定的附属装置或部件结合使用。当试验器械必须与附件一同使用时,这些附件有时被描述为实验系统的一部分。在这种情况下,应考虑动物实验研究中使用的任何附属器械是否与试验器械完全分离,或者附属器械是否将与受试品一起上市销售;以及器械的最终标签是否包含附属器械选择或使用的说明。

建议在实验动物中评价/测试医疗器械的方法和材料应与使用在现代兽医和医院中的方法类似。监测和干预策略应基于兽医和专业人员以往的经验。一旦确定动物实验研究中可以解决的失败模式和影响因素,则应制定动物实验方案以解决每项已识别的风险,并规定监测、干预措施和结果评估的频次和类型。

实验方案应经过项目委托方认可同意,并由专题负责人签名并签署日期。实验方案一旦确定,参加研究的工作人员应当严格执行实验方案和相应的标准操作规程,参照《药物非临床研究质量管理规范》第三十条的要求实施^[2]。

6.2 研究日程(进度表)制定

建议根据已知风险和器械使用的预计结果来制订针对研究项目的关键干涉和时间点的日程。这些时间点通常包括(1)对器械性能和/或动物反应

进行全面表征、植入和中间检查检测；（2）器械的取出（如果是植入物）；（3）全面分析任何取出的组织；（4）组织制备；（5）起草和签署最终书面报告。

建议质量保证部门或者团队了解这些关键项目日程，以便安排中期实验监测和检查。由于医疗器械可能的侵袭性和动物存活时间上的差异，研究期间可能需要根据临时数据调整这些参数。例如，如果早于预期时间点检测到不良结果，则应考虑改进观察和器械取出的时间表，以避免丢失有用的数据。

6.3 动物实验实施

1) 动物实验分组

建议在动物实验设计中设置一个对照组，或解释为什么不设置对照组。此外，应使用足够数量的动物来支持医疗器械安全性和性能的验证结果。动物数量的确定最好在台架测试和器械的迭代研究完成之后。研究中动物的数量应基于合理的科学依据，并考虑到模型的难度，以及是否可在一只动物中合理研究一种或多种受试物和对照品。根据经验，较高级物种（例如，绵羊、山羊、非人灵长类动物）的典型动物实验研究通常每组/时间点有 3~9 只动物。但是，在任何情况下，方案中都应提供所用动物数量的科学依据。

2) 饲料、水和基础资源管理

建议动物实验研究的实施人员预先确定饲料类型和数量，指定笼子的尺寸，且在圈养状态下饲料容器的位置和数量应该充足。还应考虑遵循饲养限制特殊规定的其他研究标准。

动物体重的下降有时很难解释，这使得很难确定体重的下降是否与器械相关。因此，应确保对动物个体特别是圈养动物进行连续监测，记录食欲、进食量和饮水量、排尿和排便的具体情况。欺凌和资源独占造成的热量摄入量或液体摄入量降低通常会导致体重减轻。

在慢性（长周期）研究中，入组的动物（如反刍动物）通常被转移到更典型的农业饲养环境中，允许动物在开放牧场放牧和/或喂食干草作为其饮食的组成部分。动物实验研究机构应确保牧场没有潜在的有毒植物、寄生虫卵和其他潜在污染物，并且牧场的条件（土壤、草地）符合动物的营养需求，包括矿物质。一些物种可能对土壤中有机

矿物质不平衡很敏感（例如，羊对铜和钼不平衡敏感），这可能会不经意地导致中毒（铜对羊的毒性）。生长促进剂，如莫能菌素是另一种常见的无意的毒性来源，这是由于定量配制中的错误或给一个物种喂养另一个物种的配比造成的。必须定期检查饲料和水，以确保已知可能干扰研究的污染物不会超出方案规定的水平。动物实验研究机构应认识到这些潜在问题，并在编写标准操作规程时处理这些问题，这些程序涉及定期测试水和饲料中潜在的污染物、牧场土壤和植物的营养平衡、培训员工阅读配给标签及喂特定物种相应的配比等。

3) 观察期

建议遵循兽医护理标准^[9,11-17]。例如，实验动物监控频率和强度应保证能对由器械造成的已知风险进行充分分析，这些监控参数应当与研究机构的兽医一起确定。这种监测不仅出于人道的原因，它也可以帮助我们根据可能归因于该器械的因素分类常见的自发症状。要评估的重要特性指标包括但不限于（1）呼吸频率、模式和深度；（2）血压；（3）心率和脉搏特征；（4）静息和运动时黏膜颜色；（5）姿态；（6）精神状态；（7）步态；（8）是否存在腹部、膀胱或肠膨胀。

下面提供了关于动物实验研究监测的具体建议：（1）术中监测：术中和术后对心率、心电图、血压和血气的监测有助于获得积极结果。（2）急性（短期）研究：建议跟踪记录生命体征，如手术时记录的心律、呼吸频率、脉搏和血压。这些信息应与植入、放置或使用装置、造影剂或其他装置相关材料的时间相关联，并在麻醉和手术记录中注明。（3）慢性（长期）研究：慢性研究包括如下不同时期：①术后护理：建议遵循目前的实验室实验动物护理标准，保持动物体温正常，尽量减少疼痛和感染，并提供充足的液体和电解质^[10, 16-20]。获取动物生理信息的质量应与人类护理和康复中所获得的信息相类似。此外，还应建立一个标准评估模式来控制压力变量，以监测疼痛和体温，并根据中期结果指导额外的保温和止痛药使用。②中期观察：在动物从初始手术过程中恢复，监测器械相关风险期间，建议每天至少在喂食时间监测两次，以便在活动观察它们。同时，建议咨询兽医并制定体重监测计划。应考虑将体重评分作为定期观察动物的辅助手段^[13, 21-24]。如果研究

涉及收集临床生化检测数据或更先进的诊断,建议制定标准操作规程以便在需要时指定一种不干扰器械的化学干预方法。③终期研究期:建议实验方案应包括终期研究的细节,并包括检查、采集和组织处理的所有方法。具体方案应包括终点检验的方法、完成活体放射线分析和成像分析的陈述(如果适用)、确定最终体重和机体评分的方法。④尸体解剖和评估:不良事件可能会出现在临床或亚临床期。因此,建议在研究中纳入全面的系统性尸检,包括组织收集和保存,以进行组织病理学检查。所得信息可协助确定不良事件与器械的相关性。

4) 尸检影像和评估方法

(1) 植入物影像(如放射影像、microCT):在准备器械的组织病理分析之前,宜考虑是否进行植入物结构完整性分析,这将有助于确定器械安全性。

(2) 扫描电子显微镜(SEM):建议使用扫描电子显微镜对取出的植入器械表面进行充分分析。

(3) 组织形态计量分析:由于对急性和慢性生物反应的正确诠释对安全性评估至关重要,尤其是在缺乏临床数据的情况下。建议在确定组织形态计量分析的组织样本准备方法时听取兽医或临床病理学专家的意见。除此之外,建议预先建立客观方法来评估和分析所有组织损伤和炎症。评估应考虑的评价指标,如炎症、血管生成、钙化、蛋白多糖/胶原蛋白和纤维蛋白/血栓等。

(4) 局部和下游组织评价:大多数器械(包括植入物和输送系统组件)都具有从器械的结构元素或涂层中形成栓塞微粒或微血栓的潜在能力,影响观察结果,例如与血液接触的器械导致的压力性坏死和周围组织或上/下游组织炎症的观察。如果存在上游栓塞的风险,应打开颅盖并做大脑切片。如果风险分析中确定了器械的潜在风险,建议病理学研究应包括上/下游和周围组织的系统性评价。

7 总结报告

关于动物实验研究总结报告应当包括的主要内容可参照《药物非临床研究质量管理规范》的第三十三条规定的内容^[2]。

8 质量保证和资料档案

可参照《药物非临床研究质量管理规范》的第九章和第十章规定的内容进行质量保证和资料

档案^[2]。

9 讨论

医疗器械临床前动物实验的目的主要是通过相关动物模型来考察产品的安全性和有效性,以及临床相关参数的确定,预测其在人群中使用时可能出现的不良事件,降低临床试验受试者和临床使用者承担的风险,并为临床试验方案的制定提供依据。动物实验研究作为初步验证医疗器械安全性及有效性的重要手段,动物实验的质量管理对保证动物实验研究数据的真实、可靠、准确、科学和完整至关重要。因此,研究机构需要加强对临床前动物实验的质量管理,监管部门也将不断加强对该领域的规范要求并加强科学监管。本文在充分理解国际关于医疗器械临床前动物实验研究规范管理要求的基础上,参考我国《药物非临床研究质量管理规范》的框架,归纳了开展动物实验研究的考虑要点,以期为医疗器械生产企业、研究机构开展医疗器械动物实验研究提供借鉴和参考。

我国医疗器械临床前安全性评价还没有实施GLP管理,但要求开展医疗器械生物学评价试验机构需要具备中国合格评定国家认可委员会(China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS)及中国计量认证(China Metrology Accreditation, CMA)认可的实验室资质,而对开展临床前动物实验研究还没有明确的资质要求。GLP管理与CNAS认证体系虽然是两个不同的质量管理体系,但基本内容有很多的相同性和相似性。如果参照我国相关医疗器械动物实验研究指导原则和国家或行业标准,在具备CNAS及CMA认可资质的实验室质量管理体系下开展医疗器械临床前动物实验研究,可以基本满足临床前动物实验研究质量管理要求。

鉴于医疗器械创新发展迅猛和全球化发展趋势,实施医疗器械临床前安全性评价GLP管理是大势所趋。国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心已经成立了医疗器械动物实验研究相关指导原则起草制定工作组,正在陆续发布针对具体类别的医疗器械动物实验研究相关指导原则。中国食品药品检定研究院医疗器械检定所初步搭建了医疗器械临床前动物实验研究平台。相信医疗器械动物实验研究领域会很快建立起健全的规范管理体系,为国内医疗器械的创新发展和百姓的用械安全保驾护航。

参考文献：

- [1] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, Office of Device Evaluation, Office of Compliance. General Considerations for Animal Studies for Medical Device[S]. 2015.
- [2] 国家食品药品监督管理总局. 局34号令 药物非临床研究质量管理规范：第二次修订版[S]. 2017.
- [3] United States Department of Agriculture Animal Welfare Information Center. Comfortable Quarters for Laboratory Animals Ninth Edition[S]. Washington, D C, 2002.
- [4] Fisher TF. Miniature Swine in Biomedical Research: Applications and Husbandry Considerations[J]. Lab Animal, 1993, 22 (5) : 47-50.
- [5] Federation of Animal Science Societies (FASS). Guide for the Care and Use of Agricultural Animals in Research and Teaching, 3rd edition[EB/OL]. [2019-04-20]. <http://www.fass.org/page.asp?pageID=216&autotry=true&ULnotkn=true>.
- [6] Panepinto, L.M. Character and Management of Miniature Swine[J]. Cardiovascular Research, 1986, (1) : 11-24.
- [7] Institute of Laboratory Animal Resources Division on Earth and Life Studies. National Research Council Institute for Laboratory Animal Research Committee on Guidelines for the Humane Transportation of Laboratory Animals[EB/OL]. [2019-04-20]. http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11557&page=R1.
- [8] Institute of Laboratory Animal Resources Division on Earth and Life Studies. National Research Council Institute for Laboratory Animal Research Committee on Guidelines for the Humane Transportation of Laboratory Animals: Nutrient Requirements of Beef Cattle: 7th rev. ed[EB/OL]. [2019-04-20]. <http://www.nap.edu/openbook.php?isbn=0309069343>.
- [9] FDA. Guidance for Industry Good Laboratory Practices—Questions and Answers[S]. 2007.
- [10] Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences. National Research Council Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: 8th ed[EB/OL]. [2019-04-20]. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=12910.
- [11] Hasenfuss G. Animal Models of Human Cardiovascular Disease, Heart Failure and Hypertrophy[J]. Cardiovascular Research, 1998, 39 (1) : 60-76.
- [12] United States Government. Health Research Extension Act of 1985[S]. 1985: 99-158.
- [13] Ma C, J-M Zhang. Modeling Pain in Laboratory Animals: A Collection of Protocols[M]. 1st edition. New York: Humana Press, 2011.
- [14] Fish R E, Brown M B, Danneman P J, et al. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals[M]. 2nd Edition. London: Elsevier, 2008, 219-237.
- [15] Flecknell P A, Waterman-Pearson A. Pain Management in Animals[M]. London: Harcourt Publishers Ltd, 2000.
- [16] Peterson N C. Assessment of Pain Scoring[J]. Contemp Top Lab Anim Sci, 2004, 43 (1) : 74-76.
- [17] Stasiak K L, Maul D, French E, et al. Species-specific Assessment of Pain in Laboratory Animals[J]. Contemp Top Lab Anim Sci, 2003, 42 (4) : 13-20.
- [18] Wingfield WE, Raffe MR. The Veterinary ICU Book[M]. Jackson Hole, WY: Teton NewMedia, 2002.
- [19] Lee L, Leslie K, Kayak E, et al. Intraoperative Patient Warming Using Radiant Warming or Forced-air Warming During Long Operations[J]. Anaesth Intensive Care, 2004, 32 (3) : 358-361.
- [20] Rudloff E, Kirby R. Fluid Therapy: Crystalloids and Colloids [J]. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1998, 28 (2) : 297-328.
- [21] Keown J F. The University of Nebraska Extension—Lincoln Institute of Agriculture and Natural Resources. How to Body Condition Score Dairy Animals[EB/OL]. [2019-04-20]. <http://www.ianrpubs.unl.edu/epublic/live/g1583/build/g1583.pdf>.
- [22] State of Maine. Extension Programs and Resources. Bulletin #1010, Body Condition Scoring for your Horse[EB/OL]. [2019-04-20]. <http://umaine.edu/publications/1010e/>.
- [23] Ohio State University College of Veterinary Medicine on-line Learning System. How to Assess Body Score in Dogs and Cats[EB/OL]. [2019-05-20]. <http://vet.osu.edu/1851.htm>.
- [24] Michel KD, Sorenmo K, Shofer F S. Evaluation of Body Condition and Weight Loss in Dogs Presented to a Veterinary Oncology Service[J]. J Vet Intern Med, 2004, 13 (5) : 692-695.

(收稿日期 2019年5月10日 编辑 范玉明)