**附件1**

**腹腔内置疝修补补片动物实验技术审查指导原则**

**(第二次征求意见稿)**

一、前言

本指导原则旨在为食品药品监管部门对注册申报资料的技术审评提供技术指导，同时也为申请人/生产企业进行产品的注册申报提供参考。

本指导原则系对腹腔内置疝修补补片的一般要求，申请人/生产企业需依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化，并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对申请人/生产企业和审查人员的指导性文件，但不包括注册审批所涉及的行政事项，亦不强制执行，如果申请人/生产企业有能够满足相关法规要求且更为科学的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。需在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制定的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

二、适用范围

任何异物置入腹腔都有可能与腔内组织器官发生粘连[1]，进而引起严重的并发症，因此，考察疝修补补片置入腹腔后发生粘连的可能性及程度是评价产品安全性的重要因素。考虑到临床试验中很难直接观察到补片在人体内的粘连情况，所以必须开展相关动物实验，对补片与腔内组织器官的粘连情况、新生腹膜的情况进行评价，以减少产品上市后肠瘘、肠梗阻、肠粘连等相关并发症的发生率。

本指导原则主要适用于不可吸收合成材料层与预期可降低粘连的可吸收材料层复合制备而成的补片。其它类型的腹腔内置补片产品，可根据产品具体情况参考执行本指导原则。

本指导原则主要是对补片与腔内组织间粘连情况动物实验研究的基本要求。对于新材料、新设计的腹腔内置疝补片，申请人宜根据产品特性开展更深入的动物实验研究，如需选择多个种属的实验动物、增加观察时间点、选择相应的统计学方法等。另外需注意，当注册人考虑同时对产品有效性和安全性相关的多个项目进行综合性评价时，例如对修补组织的机械性能测试、腹壁的组织学评价、补片皱缩情况、移位情况、生物相容性等项目，这种情况下的动物实验设计要素可能会与本指导原则存在差异。

三、开展动物实验时，宜考虑以下因素

**（一）动物模型的选择**

选择适用的实验动物进行补片粘连情况的动物实验研究。申请人需对动物实验中所采用模型的适用性进行分析，提供所使用动物模型的选择依据。

考虑到实验动物与人体在腹壁解剖结构、新生腹膜化程度等方面的可比性，需选择一定数量的大型动物（如小型猪、比格犬）进行动物实验研究。动物实验一般采用解剖方式进行观察。若实验过程中采用腹腔镜方法进行连续观察，则不应对粘连位置进行操作，避免对后续结果的评价造成影响。实验中使用的补片尺寸建议至少为5\*5cm。

动物实验中宜对补片进行固定，并保证补片完全贴合腹壁。

在实验设计中可根据产品特性考虑是否创建腹壁缺损/腹膜损伤并提供依据，如创建腹壁缺损/腹膜损伤，需考虑选择适当的补片尺寸。

**（二）对照组的选择**

宜选择同类材质、类似结构设计并已在境内上市的产品作为动物实验的平行对照组。建议再设定空白对照以进行新生腹膜与自然腹膜的组织学观察结果比较。

**（三）评价指标的选择**

**1．主要评价指标**

评价补片与腹腔内组织器官的粘连情况时建议对粘连强度、粘连面积分别评价，并对两个量化指标进行综合评价。

**表1 补片与腹腔内组织器官的粘连情况评价表**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **评分** | **粘连强度[2，3]** | **粘连面积[4，5]** |
| 0分 | 补片与组织接触位置无粘连发生 | |
| 1分 | 有1～2处轻微粘连，一拉即开 | 粘连面积占补片与组织接触总面积25%以下 |
| 2分 | 2处以上粘连，尚能分离，分离后无痕迹 | 粘连面积占补片与组织接触总面积25%～49% |
| 3分 | 多处粘连，较难分离；或粘连不多但需要锐性器械或电热分离 | 粘连面积占补片与组织接触总面积50%～74% |
| 4分 | 粘连成团，需要锐性器械或电热分离 | 粘连面积占补片与组织接触总面积75%以上 |

综合评价的复合指标为粘连情况的优良率，粘连情况优良即为临床可接受的粘连情况，公式如下：

粘连情况优良率=

**表2 粘连情况综合评价表**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 粘连面积评分 | | | | |
| 粘连强度评分 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 0 | 优 | NA | NA | NA | NA |
| 1 | NA | 优 | 优 | 良 | NA |
| 2 | NA | 优 | 良 | 良 | 中 |
| 3 | NA | 中 | 中 | 差 | 差 |
| 4 | NA | 差 | 差 | 差 | 差 |

**2．评价新生腹膜情况的评价指标**

以组织学分析手段进行新生腹膜情况的评价，推荐的评价方法如下：取材范围包括整个植入区连同周围1cm正常腹壁，取材深度包括整个植入区连同其覆盖的腹膜，将取材标本沿对角线切开后做连续的病理检查[6，7]。通过鉴定间皮细胞膜形成评价新生腹膜的情况，需对连续切片中的“修复区表面间皮细胞层长度/修复区长度”比值进行统计分析。

**3．动物实验中与产品有效性及安全性相关的其它指标**

**如并发症及不良反应情况、生物组织学反应等。**

**（四）观察时间点的选择**

制定动物实验观察点时需考虑选择的动物模型种类、产品的降解/吸收周期、粘连及新生腹膜形成的关键时期[8]等因素，并提供合理的确定依据。

对于产品腹腔一侧为不可吸收材料的产品，观察时间点宜选择28～35天[9]。对于产品腹腔侧为可吸收材料的产品，根据产品预期完全降解的时间确定观察时间点[10,11]。

**（五）实验统计学要求**

**1.样本量**

需按照实验目的、设计类型、主要有效性评价指标、对照组的情况等来确定，并需有统计学考虑。

动物实验若采用配对设计，腹壁两侧分别植入实验产品及对照产品，左右侧选择采用随机的方式。动物样本量可基于提前设定的可信度（如95%）和配对实验中实验组比对照组结果更好或相当的比率估计值（参考表3）的精确度来估算。该精确度可设定为可信区间的一半距离或者下限到上限的距离。举例来说，预计实验组比对照组结果更好或者结果相当的百分数是95%， 如果假定95%可信区间下限到上限的距离即精确度是25%， 则动物实验样本需要20例。

**表3 配对分析评价终点**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 动物编号 | 实验组\* | 对照组\* | 实验组和对照组比较 |
| 1 | 1 | 0 | 更好 |
| 2 | 1 | 1 | 相当 |
| 3 | 0 | 1 | 更差 |
| 4 | 0 | 0 | 相当 |
| …… | …… | …… | …… |

\*注释: 1 = 表1中粘连情况优或良, 0 = 其它

**2．统计分析**

定量指标的统计描述将计算均值、标准差、中位数、最小值、最大值，下四分位数（Q1），上四分位数（Q3）；分类指标的统计描述各类的例数、发生率及构成比。

动物试验若采用配对设计，要分析实验组比对照组结果更好或者相当的比率和可信区间（可用精确概率法得出），另外可分别报告实验组比对照组结果更好的比率及两组结果相当的比率。考虑到组间的相关性，也可用GEE的方法分析实验组与对照组的优良率差值及其可信区间。

动物试验若采用独立设计，对两组一般情况的比较将根据指标的类型采用适当的方法进行分析，定量资料的组间比较采用成组t检验或Wilcoxon秩和检验，分类数据采用卡方检验或精确概率法；等级资料采用Wilcoxon秩和检验。

动物实验结果可采用差异性分析方法。统计检验可采用双侧检验，P值小于或等于0.05将被认为所检验的差别有统计学意义。

动物实验结论需包括统计学分析与生物学数据分析的综合评价结果。

四、其它应注意的问题

为保证动物实验结果真实、可靠，建议选择具备动物实验资质（如：国家或省市有关部门颁发的动物实验资格证明文件）的机构开展动物实验。申请人需与动物实验实施单位签订合同并共同设计、制订动物实验方案，上述资料作为产品质量体系管理文件存档。注册时提交申请人与动物实验实施单位共同确认并签章的动物实验报告，另外建议提供动物实验实施单位的资质文件。

为保证动物实验的研究质量，避免动物麻醉死亡、手术死亡、术后感染及其它意外情况对产品评价的影响，申请人需保存详细的实验情况记录及分析资料，包括以下适用的内容：受试品及对照品信息、动物饲养记录、镇痛麻醉记录、手术过程记录、原始病理照片、手术切片、手术录像等实验原始资料、对动物麻醉死亡等非预期事件的有关证据及分析资料等。为了保证数据的溯源性，上述资料需作为产品质量体系管理文件存档。

五、参考文献

[1] Divilio LT. Surgical Adhesion Developmentand Prevention[J]. Int Surg, 2005, 90(90):6–9.

[2] Vlahos A, Yu PY, Lucas CE, etal. Effect of a composite membrane of chitosan and poloxamer gel on postoperative adhesive interactions[J]. Am Surg, 2001,67(1):15-21.

[3] NovotnyT, JerabekJ, Vesely K, etal.Evaluation of a knitted polytetrafluoroethylene mesh placed intraperitoneally in a New Zealand white rabbit model[J]. Surg Endosc, 2012,26 (7): 1884-1891.

[4] Diamond MP, Linsky CB, CUNNINGHAM T, etal. A model for sidewall adhesions in the rabbit: reduction by an absorbable barrier[J]. Microsurg,1987,8:197-200

[5] HollinskyC, Kolbe T, Walter I, etal. Tensile strength and adhesion formation of mesh fixation systems used in laparoscopic incisional hernia repair[J]. Surg Endosc,2010,24:1318-1324

[6] Valentin JE, Turner NJ, Gilbert TW, etla. Functional skeletal muscle formation with a biologic scaffold[J]. Biomaterials, 2010,31(29):7475-84

[7] Zhang J, Hu ZQ, Turner NJ, etal. Perfusion-decellularized skeletal muscle as a three-dimensional scaffold with a vascular network template[J]. Biomaterials, 2016,89:114-126

[8] S.diZeregaG, Campeau JD. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation[J]. [Hum Reprod Update](http://www.medsci.cn/sci/submit.do?id=957c2766" \t "_blank), 2001,7(6):547-555

[9] Emans PJ, Schreinemacher MH, Gijbels MJ, etal. Polypropylene meshes to prevent abdominal herniation. Can stable coatings prevent adhesions in the long term?[J]. Ann Biomed Eng. 2009,37(2):410-8

[10] Hsieh SR, Chang CJ, Way TD, etal. Preparation and non-invasive in-vivo imaging of anti-adhesion barriers with fluorescent polymeric marks[J]. J Fluoresc. 2009 ,19(4):733-40

[11] Way TD, Hsieh SR, Chang CJ, etal. Preparation and characterization of branched polymers as postoperative anti-adhesion barriers[J]. Appl Surf Sci. 2010,256(10):3330-3336