决策是否开展医疗器械动物实验研究的技术审查指导原则

医疗器械安全性和有效性评价研究应采用科学、合理的评价方法，其中动物实验是重要手段之一，其主要目的是初步评价医疗器械的安全性、有效性和可行性。

必要的动物实验有以下重要意义：

1）为产品设计定型提供相应的证据支持；

2）为医疗器械能否进入临床研究阶段提供依据，实现对临床受试者的保护；

3）为医疗器械能否免于进行临床试验或临床试验如何设计提供参考。

尽管动物实验具有上述意义，但并不是所有的医疗器械都需要开展动物实验研究。为了对开展动物实验的必要性判定提供指导，特制订本原则。

本原则是供申请人和技术审评人员使用的技术指导性文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本判定原则。

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

一、适用范围：

本原则适用于决策医疗器械是否需在活体动物上进行在体实验研究（不包括在动物尸体、组织、器官上进行的研究）。

以下情况可参考本原则：

（一）医疗器械申请人在设计开发阶段确定是否需要开展动物实验时；

（二）医疗器械监管机构在技术审评环节评价开展动物实验的必要性时。

医疗器械临床试验伦理审查时，可参考本原则中适用部分以评估临床前动物实验研究的必要性。

本原则不适用于GB/T16886系列标准中涉及的生物相容性试验研究。不适用于体外诊断试剂。

如有针对特定产品的指导原则发布，则相应产品的动物实验应遵循指导原则有关要求。

二、基本原则：

（一）动物伦理与保护原则

申请人在决策是否开展动物实验研究前，应特别考虑动物伦理与保护，不宜采用动物实验研究替代台架试验研究。若体外测试（例如经确认的细胞培养实验）、尸体研究、计算机模拟等方法经过确认/验证，则优先采用体外模拟等方法以替代活体动物的使用。

申请人应充分利用已有的信息获取产品安全性、有效性和可行性的相关证据，可包括利用已有的同类产品动物实验数据或通过与同类产品进行性能比对验证产品的安全性、有效性和可行性，实现免于或减少动物实验。

申请人在动物实验设计时，需遵循动物实验学的“替代（Replacement）、减少（Reduction）和优化（Refinement）”原则，即3R原则。

（二）风险管理原则

申请人在医疗器械设计开发时应进行充分的风险管理活动。风险控制作为风险管理的重要部分，是将风险降低并维持在规定水平的过程。每一项风险控制措施实施后应对其有效性予以验证（其中包括确认活动）。台架性能试验研究或动物实验研究等均是一种风险控制措施有效性的验证手段，申请人应尽可能的通过前期研究（如台架性能试验研究等），对已识别风险所实施控制措施的有效性进行验证，只有在台架性能试验研究不足时,才考虑通过动物实验开展进一步验证。

当需通过动物实验研究进行风险控制措施有效性的验证时，结合动物实验目的一般可从安全性、有效性和可行性等方面进行考虑：

1. 安全性

申请人采取风险控制措施后，部分产品安全性能可适当采用动物实验研究进行评价，如药械组合器械中药物安全性范围研究，通过组织病理学等方式的毒理学评价、产品对生物体的损伤评价，动物源性材料的抗钙化性能，外科血管闭合设备的血管热损伤研究，防粘连器械与组织粘连相关并发症的评价等。

2. 有效性

动物实验可将有效性评价（包括性能和操作）作为研究目的之一，如可吸收防粘连医疗器械的防粘连性能评价，生物材料引导组织再生的有效性评价，新型涂层关节类产品或3D打印多孔结构产品的骨长入效果评价等。通常动物与人体之间的有效性存在差异。

3. 可行性

合理的可行性动物实验研究是在产品设计开发阶段对产品工作原理、设计等方面进行确认的一种方式，亦可识别新的非预期风险，如生物可吸收支架平台材料的筛选、药械组合器械中药物剂量筛选，迭代设计更新的验证等。

实验目的有时是不能严格划分界限的，因此同一项动物实验研究可能同时对产品的安全性、有效性、可行性进行评价。

若产品采用新的作用机理、工作原理、结构设计、主要材料/配方、应用方法（如手术操作）、预期用途、增加新的适用范围、改进某方面性能等，申请人应针对创新点相关风险进行评估，并对风险控制措施有效性进行验证或确认，参照风险管理判定原则确认是否开展动物实验。

申请人可参考附录1“开展动物实验决策流程图”进行是否开展动物实验的决策。

三、是否开展动物实验研究的决策案例

（一）生物型髋关节假体

带多孔涂层生物型髋关节假体的主要风险之一是产品骨长入效果欠佳造成的假体固定失败，虽然通过动物实验可评价产品涂层的骨长入效果，但通过涂层的成分表征、形貌及体视学数据（厚度、孔隙率、平均孔隙率截距、涂层界面梯度等）、涂层机械性能评价（静态剪切轻度、剪切和弯曲疲劳强度、耐磨耗性能等）、涂层稳定性及耐腐蚀性能评价、生物相容性评价等研究进行产品安全性及有效性验证，通过与已上市涂层产品进行比对，论证与已上市涂层产品的一致性，可以无需通过动物实验来评估多孔涂层的骨长入效果。

（二）心电图机

静息型心电图机的主要风险之一是工作数据的不准确性，包括心电图自动测量的不准确性和心电图自动诊断的不准确性。可通过心电图标准数据库来验证心电图自动测量的准确性，可通过形态诊断用心电图数据库和节律诊断用心电图数据库来确认公开解释诊断准确性和公开节律诊断准确性，无需开展动物实验。

（三）完全可吸收生物补片

完全可吸收生物补片用于修复腹壁疝及腹壁缺损，一般具有类似细胞外基质的微观结构。产品植入人体后，宿主细胞在材料中生长，最终重塑出的再生腹壁组织对缺损进行修补。

该类产品最主要的风险之一在于疝或腹壁缺损的复发，应采取一系列风险控制措施确保产品引导组织再生的有效性，以降低疝复发的风险。对于该类产品，仅仅依靠常规的台架试验研究并不能验证疝复发风险相关控制措施的有效性，应考虑使用组织病理学等方面的动物实验数据验证组织再生效果。

申请人在开展动物实验前可收集已有同类产品的动物实验资料或文献数据，并分析这些数据能否用于支持申报产品组织再生有效性的评价，如现有资料充分且能够代表申报产品，则无需开展动物实验。

（四）体外除颤产品

体外除颤产品供不同的使用者和操作者在不同的预期使用环境下进行体外异步电复律急救。

对于该类产品，常规的台架试验研究并不能验证体外异步电复律技术风险相关控制措施的有效性，因此应使用活体动物开展实验获得除颤研究数据进行验证。

（五）超声软组织切割止血系统

超声软组织切割止血系统用于软组织切割和血管闭合产品通过摩擦产生的热量导致组织凝固后被切开、封闭血管。（本例子不包含3mm以上血管的切割和闭合功能的特殊要求）。

该产品主要风险之一为产品设计不合理等原因可能造成的血管切割闭合不充分和组织热损伤。仅依靠台架实验无法充分验证这些风险的控制措施是否有效,需要通过急性动物实验观察产品的即刻的血管切割闭合情况和组织热损伤情况，需要通过慢性动物实验观察热损伤愈合情况和继发出血情况，进而验证风险控制措施的有效性。

若申请的产品包含多个类似设计的刀头，可在开展动物试验前通过体外爆破压力实验筛选出性能最差的刀头开展动物实验，以起到减免部分动物实验的目的。对于新增与已有刀头相似（设计类似、性能相近）的刀头，可使用体外爆破压力实验结果证明其与相似刀头的等同性，不再开展动物实验。

（六）植入式心脏起搏器

1.植入式心脏起搏器属于高风险植入器械,开展动物实验可以为产品设计定型提供相应的证据支持。若同一生产商在前代产品基础上进行植入式心脏起搏器的改进或更新，对于前代产品已验证的内容无需开展动物实验，必要时申请人仅针对改进或更新部分开展相应的动物实验。

2.患者在植入心脏起搏器后一般不能进行MRI检查，如果生产商设计开发了MRI兼容的植入式心脏起搏器，需要评估MRI环境对产品安全性及有效性带来的影响，进行MRI兼容性相关研究。MRI兼容性研究通常需要应用动物进行计算机建模验证MRI兼容的安全性与有效性，当验证过计算机建模的准确性后，对于同一企业其它植入式心脏起搏器产品的MRI兼容性研究，可以不再重复进行动物实验。

3.无导线起搏器与传统的植入式心脏起搏器相比，采用了新的结构设计、手术操作方法，不需要植入传统的植入式心脏电极导线，申请人应针对创新点相关风险进行评估，并对风险控制措施有效性进行验证或确认，申请人应对无导线起搏器开展动物试验，验证产品安全性、有效性及可行性。

（七）药物洗脱支架

1.对于涂有可降解涂层的药物洗脱支架产品，其降解性能是载体聚合物材料筛选中一项重要因素。通过动物实验在体研究药物洗脱支架涂层的降解性能十分必要，但如果载体聚合物（例如聚乳酸-羟基乙酸共聚物，PLGA）的降解性能，可通过同类产品信息、文献数据信息、材料数据库信息、监管机构备案信息等获得支持，申请人无需对申报产品重新开展降解性能的动物实验研究。

2.虽然药物洗脱支架产品所含药物如紫杉醇、雷帕霉素已作为药品具有较长的临床应用历史，其作为药品使用时的安全性和有效性研究数据充分，但由于药物在器械中应用与其单独作为药品应用时具有较大差异，如药物是在靶血管部位释放、吸收，单纯作为药品使用的药代及毒理学研究资料并不足以支持其安全性，因此建议通过动物实验研究结合已有的文献数据资料来确认药物剂量密度及安全范围的可行性。另一方面，药物洗脱支架植入后靶血管壁中的局部组织药物浓度会远远高于系统使用后的血药浓度，因此建议进一步通过动物实验开展靶血管、远端心肌等局部组织的毒理学安全性研究，获取必要的组织病理学数据等。

（八）骨内固定用可降解金属螺钉

骨内固定用可降解金属螺钉，该类产品应在骨愈合初期提供初始的稳定固定，待骨愈合后逐渐降解，避免二次手术取出。

该类产品主要的风险之一是降解周期与骨愈合周期不匹配造成内固定过早失效，以及降解产物对机体组织和器官带来的安全性问题。对于该类产品，仅仅依靠常规的台架试验研究并不能验证失效风险相关控制措施的有效性，需要通过山羊等大动物的相应部位制备骨折或骨缺损模型，评价可降解金属产品在大动物体内的降解性能和产品的安全性及有效性。具体试验项目可包含X光评价、血液中元素分析、组织病理分析、micro-CT分析、植入生物力学评价、周围骨组织分析等。

（九）腔镜用吻合器

腔镜用吻合器主要风险之一是使用后可能出现吻合口并发症，主要包括吻合口出血、吻合口瘘及吻合口狭窄、吻合口周围瘢痕组织增生情况等。

对于采用了新材料、新作用机理、新功能的产品，仅依靠常规的台架试验研究和现有资料不足以评价其吻合口并发症等产品安全性，应开展动物实验。另外，通过动物实验可确定该产品临床相关参数（如组织厚度），预测产品在人体中使用时可能出现的安全性问题。

（十）腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品

对于腹腔、盆腔外科手术用可吸收防粘连产品，应实现产品预期的防粘连功能。该功能宜在适当的活体动物模型上进行研究。动物实验研究中应尽可能的体现手术方法、特定手术部位、粘连的类型、粘连的评价方式，以及拟在人体临床研究中的产品使用方法，并观察产品是否能有效降低粘连的发生率、广泛程度及严重程度等。另外，通过动物实验也可以更好地设计临床研究方案。

四、宜开展动物实验研究的产品汇总

目前宜开展动物实验的医疗器械产品包括但不限于下表所列种类：

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 产品类别 | 序号 | 产品类别 |
|  | 人工耳蜗 |  | 完全可吸收神经修复材料 |
|  | 植入式心脏起搏器类 |  | 完全可吸收组织修复补片 |
|  | 植入式心脏电极导线类 |  | 脱细胞角膜植片 |
|  | 植入式神经刺激类 |  | 腹腔内置疝修补补片 |
|  | 植入式心室辅助装置类 |  | 含BMP等成骨因子的骨填充物 |
|  | 强脉冲光治疗仪 |  | 可吸收外科锚钉 |
|  | 超声软组织切割止血系统 |  | 带有新型涂层的关节产品 |
|  | 双极高频电外科血管闭合设备 |  | 新型颈椎间盘 |
|  | 人工心脏瓣膜 |  | 软骨修复产品 |
|  | 药物洗脱支架 |  | 钙磷硅类骨填充材料 |
|  | 封堵器 |  | 种植体 |
|  | 药物洗脱球囊 |  | 口腔颌面外用膜 |
|  | 取栓器械 |  | 可吸收吻合钉 |
|  | 血管重建装置 |  | 可吸收外科止血材料 |
|  | 主动脉支架 |  | 可吸收外科防粘连材料 |
|  | 人工血管 |  | 粘合剂 |
|  | 瓣膜成形环 |  | 粘堵剂 |
|  | 血管吻合器 |  | 可吸收结扎夹 |
|  | 组织吻合器 |  | 含银敷料 |
|  | 生物敷料 |  | 新型氧合器 |
|  | 含壳聚糖敷料 |  |  |

注：申请人可根据实际产品情况参照附录1进一步确认。

附录1

**开展动物实验的决策流程图**

是

补充台架性能试验研究

开展

动物实验

不开展

动物实验

是

否

否

否

否

是c

否c

是c

再次分析

否

是

医疗器械台架性能试验研究是否充分？

是否充分验证了产品风险控制措施的有效性？

缺乏的验证资料是否可通过动物实验获得？

是否可通过收集同类产品信息充分验证产品风险控制措施的有效性？

是否有体外实验等其他可替代方法？

可替代方法研究数据是否充分？

否c

是

是

开始

是