

附件 1:

医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第二部分：实验设计、实施质量保证
(征求意见稿)

一、前言 2

二、适用范围 3

三、动物实验研究设计 4

 (一) 实验目的 5

 1. 可行性研究 5

 2. 安全性研究 6

 3. 有效性研究 6

 (二) 受试器械和对照品 6

 1. 受试器械 6

 2. 对照品 7

 (三) 实验动物模型 8

 1. 符合动物实验目的 8

 2. 宜选用符合国家标准的实验动物 8

3. 与人体的相似性和评价指标敏感性	9
4. 实验动物基本因素	10
5. 疾病模型的建立	10
6. 其他	10
（四）实验动物数量	11
（五）观察时间	12
（六）评价指标	13
四、动物实验的实施与质量保证	14
（一）动物实验的实施	14
（二）动物实验的质量保证	18
五、术语	19
六、参考文献	20
七、编写单位:	21

一、前言

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，其属于产品设计开发中的重要研究，可为产品设计定型提供相应的证据支持；若需开展临床试验，可为医疗器械能否用于人体研究提供支持信息，降低临床试验受试者及使用者的风险以及为临床试

验设计提供参考。

本原则为医疗器械动物实验研究技术审查指导原则系列中的第二部分，将进一步指导申请人在适当负担下更高质量地开展医疗器械动物实验研究。申请人参照《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》中动物福利伦理原则及风险管理原则确定需开展动物实验后，可参照本指导原则开展动物实验设计、实施与质量保证相关工作。

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，但应提供充分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原则。

本原则系在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订，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适时地进行调整。

二、适用范围

本原则适用于医疗器械动物实验设计与实施，不适用于在非活体动物、离体组织或器官上进行的研究。

本原则不替代GB/T 16886系列标准等医疗器械生物学评价相关的技术文件。如通过动物实验方式评价医疗器械的生物相容性，亦应符合GB/T 16886系列标准等生物学评价相关技术文件。

如有针对特定产品的指导原则发布，则遵循相应产品的指导原则。

本原则不适用于按照医疗器械管理的体外诊断试剂。

三、动物实验研究设计

医疗器械动物实验是根据实验目的，恰当地选用符合实验要求的实验动物，在预先设计方案规定下，进行产品可行性、安全性和有效性研究，观察、记录动物的反应过程及结果，以确认医疗器械对生命活动的作用与影响。动物实验获得的可行性、安全性和有效性数据应具有重复性（Repeatability）及重现性（Reproducibility）。

动物实验方案设计时，宜遵循“替代、减少、优化”原则，综合对科学、伦理、经济等方面因素进行考虑。在动物实验设计之前宜结合医疗器械预期受益及风险汇总并分析已有的动物实验资料，包括文献资料、同类产品的动物实验证据等信息。申请人宜结合产品的作用机理、工作原理、设计特征等方面进行动物实验设计。适宜的动物实验预实验有助于优化实验设计。良好的动物实验设计既能够保证采用尽可能少的动物数量开展科学的数据分析，又能够科学、合理地评价医疗器械产品可行性、安全性和有效性。

申请人宜提出明确的实验目的（即拟解决的问题），并根据实验目的由具有相应的专业知识和实践经验的人员制定科学、合理的研究方案。

动物实验方案中所有实验方法或操作步骤均宜通过相关操作规范等文件进行详细规定，如出现方案的偏离，应详细说明并分析对研究结果的影响。

若产品采用新的作用机理、工作原理、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，动物实验宜针对产品创新点引入的相关风险及受益确定实验目的。

（一）实验目的

动物实验研究根据目的一般划分为可行性研究、安全性研究和有效性研究。

1. 可行性研究

可行性研究是指产品设计开发阶段进行的，对产品工作原理、作用机理、设计、可操作性、功能性、安全性等方面进行验证/确认，或识别新的非预期风险的研究。

可行性研究可用于评估动物实验中不同研究指标的结果变异性，为安全性和有效性研究的实验设计要素如实验动物数量等提供设计依据。

对于部分产品如创新性医疗器械，申请人可通过可行性实验识别产品设计方面引入的所有新风险，实施相应的风险管理活动如对产品进行完善和改进。如已有证据表明存在显著影响研究结果的学习曲线效应，在安全性和有效性研究前宜进行可行性研究。

申请人可提供可行性动物实验研究证据，作为产品设计依据的支持性资料。可行性实验并不是必须开展的实验，如对于某些具有较多研究背景信息支持的医疗器械，也可直接开展安全性和有效性研究。

2. 安全性研究

医疗器械安全性研究一般是动物实验的主要研究目的，评价设计基本定型产品在实现功能时对机体的影响，可包括短期、中期及长期的安全性实验。

申请人可提供安全性动物实验研究资料，作为评价产品安全性的支持性资料。

3. 有效性研究

尽管动物与人体之间在有效性评价方面可能存在一定差异，但设计合理的动物实验可支持产品的有效性（包括性能和操作）。采用动物实验评估产品的有效性时，需预先进行动物有效性与人体有效性的相关性分析，如利用已有文献信息、数据库信息等。

申请人可提供有效性动物实验研究资料，作为评价产品有效性的支持性资料。

（二）受试器械和对照品

1. 受试器械

申请人应在动物实验研究方案中对使用的受试器械进行详细的描述，包括产品名称、结构及组成（含配合使

用的附件)、型号规格、使用数量、是否重复使用等信息。

动物实验研究过程中,如发生产品设计更改情况,申请人应详细的描述变化内容,同时分析变化情况对于动物实验过程、实验结果及结论的影响。

在可行性动物实验研究中,可以采用尚未设计定型的产品作为受试器械,但最终评价产品安全性、有效性动物实验研究中受试器械一般应为设计定型的终产品,如未使用终产品,应提供合理理由。

动物实验中受试器械应当能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

2. 对照品

对照品一般包括对照器械和对照材料,可根据动物实验研究评价指标特点来进行选择,宜优先选择已上市的同类器械作为对照品,如实验设计需要,也可选择对照材料,如冠状动脉药物洗脱支架的安全性研究中,可选择申报产品的中间品即未涂药裸支架和未涂层裸支架作为对照品,以评估冠状动脉药物洗脱支架中所含药物、涂层材料对安全性的影响。

医疗器械动物实验中,一般应设立阳性对照组,即同类已上市医疗器械,且宜为境内已上市产品,如非境内已上市产品,应提供其可作为对照器械的合理理由和证据。

适当时,动物实验中可设立阴性对照组。

（三）实验动物模型

实验动物的选择对于医疗器械可行性、安全性和有效性评价至关重要。在实验动物模型选择时，建议综合以下因素考虑：

1. 符合动物实验目的

实验动物模型具有多样性，通常包括常规实验动物、自发突变实验动物和基因工程实验动物等；实验动物种类繁多，可包括啮齿类动物如大鼠和小鼠、非人类灵长类动物如猕猴，其他哺乳动物如兔、犬、小型猪等，申请人宜根据不同的实验目的选择适宜的实验动物模型。

如钙磷硅类骨填充材料，在研究其在缺损处的成骨效果时，需考虑动物骨骼自身修复能力对实验结果的影响，为了更好地完成该动物实验的研究目的，实验动物模型应选择骨骼成熟的动物。

如对于生物可吸收冠状动脉药物洗脱支架产品，在研发早期的产品降解周期、机械性能、降解产物同组织的相容性及组织反应研究中，可选择小型实验动物模型（如兔、大鼠）来开展研究。产品设计定型后的动物实验研究建议优先采用猪作为实验动物。

2. 宜选用符合国家标准的实验动物

标准化实验动物主要是指遗传背景明确，具有已知菌丛和模型性状显著且稳定的动物。在医疗器械动物实验研

究中，宜尽量选用符合相关国家/行业标准的实验动物，如使用尚无国家标准的实验动物如绵羊，应说明合理性选择理由，并分析对实验结果的影响。

3. 与人体的相似性和评价指标敏感性

在实验动物模型选择时，宜优先考虑结构（如解剖结构、尺寸）、功能、代谢及疾病特点、生物应答等方面与人体的相似性及其对实验结果的影响，动物模型与人体相似性越高，则动物实验可行性、安全性和有效性分析结果外推至人体水平时，支持的证据水平越高。

不同的动物的种属及品系可能具有不同的解剖结构和生理特点，导致生物应答等方面各不相同，因此申请人应根据实验目的选择适宜的种属和品系动物进行动物实验。

如对于腹腔内置疝修补补片，考虑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因素，宜选择小型猪、比格犬进行动物实验研究。

如对于体外除颤动物实验，因考虑到猪的心脏在解剖学、组织病理学、血流动力学和心肌侧枝循环分布等方面与人类最为相似，并且如果体重和年龄相似，无论何种饲养方法，猪胸腔、心脏与大脑的大小和形状比较一致，宜选择健康的猪进行动物实验研究。

另一方面，选择实验动物模型时，宜充分考虑实验动

物同评价指标之间的敏感性关系。如生物型人工心脏瓣膜产品，在钙化水平研究的动物实验中，绵羊模型较小型猪模型，对于钙化水平分析的敏感性更高，因此更宜选择绵羊作为钙化水平研究的实验动物。

4. 实验动物基本要素

实验动物性别、年龄、体重、健康和疾病状态、病原体感染情况等均会对动物实验结论造成影响，因此实验动物模型选择时宜充分考虑上述因素。

如对于体外除颤动物实验，成人用医疗器械动物实验研究中猪的体重应在 30~80kg 之间，小儿用医疗器械动物实验研究中猪的体重应在 4~25kg 之间。

5. 疾病模型的建立

动物实验中宜建立合适的动物疾病模型用于研究，如未建立疾病模型应提供合理的论证。

如当通过动物实验评价软组织修补材料的修补效果时，需根据预期用途建立软组织缺损模型。

如对于体外除颤动物实验，由于临床上心脏骤停大部分是室颤造成的，所以诱发动室颤是最理想的模型，应建立实验用猪的诱发心室颤动模型，常见诱发室颤的方法有：电击法、窒息法、阻塞血管法以及药物诱发等。

6. 其他

实验动物选择时还需考虑环境、营养因素、季节、时

辰、麻醉方法、手术技巧方法、模型制备方法等因素对动物实验结论造成的影响。

如对于体外除颤动物实验，动物术前状态、麻醉诱导及维持、生理参数监护、通气等方面需要实验前妥善完成，才能保证实验的顺利进行和实验结果的可靠性。术中一般采用右心室起搏电极或导管交流致颤法建立实验用猪的诱发心室颤动模型，此方法判断心跳骤停发生的时刻直观，便于实验操作。

（四）实验动物数量

在产品设计研发早期的可行性研究中，由于缺乏较成熟的经验，实验动物数量可能是推测的，但获得的数据可以为安全性和有效性研究的动物实验设计要素如实验动物数量提供设计依据。

产品设计定型后开展的安全性和有效性研究，一般可结合明确的研究目的、相应的研究假设（如适用）、文献信息、同类产品经验、可行性研究或预实验结果等方面估计动物实验数量。虽然可直接采用统计学原则估计样本量，如精确度相关的统计方法，但也可能使动物实验所需的动物数量较大，同时由于一般实验动物的变异性较小，因此建议实验动物数量宜充分保证实验结果具有可靠性且不违背“替代、减少、优化”原则，不强制要求完全采用统计学方法估算动物数量。如在相同实验条件下动物个体之

间呈现出的评价结果具有较大的变异性,适当时宜增加实验动物数量来获得更加科学和客观的结论。

动物实验如有多个观察时间点,每一观察点的实验动物数量均应保证实验结果具有科学性和可靠性,如采用猪、羊等大型动物实验时,受试器械组关键观察点通常包括至少 6 只可评价的实验动物。另一方面,建议预估动物实验数量时,考虑因各种原因导致实验动物过早死亡的情况。

(五) 观察时间

动物实验的观察时间宜根据评价指标来进行设定,同时宜参考同类产品的研究情况。动物实验可按照观察时间长短划分为急性动物实验和慢性动物实验,急性动物实验一般是术后即刻或短期观察的研究;慢性动物实验一般是中长期器械观察的研究,申请人宜根据医疗器械产品的作用机理、已有的背景信息等资料确定开展哪种类型的动物实验研究。

在动物实验中宜设置足够的、不同的观察时间点,观察不同时间点的评价指标,评估产品对实验动物的影响。在动物实验方案中宜充分说明不同观察时间点设置的合理性,一般宜包括术前、术中、术后即刻、术后短期、术后中长期等。

观察时间点的设置宜考虑医疗器械产品工作原理、预期与人体接触方式和时间、达到生物应答稳态所需时间等

方面因素影响。如对于产品腹腔一侧为不可吸收材料的腹腔内置疝修补补片产品，观察时间点宜选择 28~35 天；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。

不同评价指标的观察频次可能不同，如实验动物术后至恢复期间，需要观察与医疗器械产品相关的风险时，建议每日至少在动物活动时观察 2 次，术后体重变化的观察可能每周观察 1 次即可。

部分动物实验持续时间较长，申请人结合已有动物实验结果能够充分说明产品的安全性和初步可行性时，可开展首次人体试验，但在开展临床试验的同时需继续完成动物实验。

（六）评价指标

动物实验方案中应预设评价指标，并在预设的观察时间点对评价指标进行评估。

动物实验方案中应明确评价指标的具体评价方法如影像学、大体解剖、组织病理学、性能测试方法等；应明确具体评价指标的观察时间点和频次。评价指标宜建立科学、客观的评价标准。

动物实验研究中，宜对任何临床相关的安全性事件进行记录。如发生动物死亡，应详细分析死亡的原因，分析同器械相关性。

四、动物实验的实施与质量保证

申请人负责发起、申请、组织、监查动物实验，并对动物实验的动物福利伦理、真实性和科学性负责，申请人应保证实验结果可靠。开展动物实验单位或机构应建立相应的质量管理体系，并维护体系保持有效运行。

动物实验通用要求可参考 **GB/T 35823-2018** 等标准。

本原则对动物实验实施与质量保证基本要素进行了考量。

（一）动物实验的实施

医疗器械动物实验应制定实验题目或代号，并在相关的质量管理体系文件及实验记录中统一地使用该实验题目或代号。实验中所采集的各种样本均应标注题目或代号、样本编号和采集日期。

动物实验实施机构应确保动物实验实施全过程中的动物福利保护，动物在实验期间出现健康、疾病等问题时应及时处理并评估对实验结果的影响。动物实验方案和开展动物实验的理由需经动物实验伦理审查委员会批准，动物实验方案需在批准后实施。

动物实验方案的主要内容宜包括：

1. 动物实验题目或代号；
2. 所有参与研究的研究机构和申请人的名称、地址和联系方式；提供生产和/或使用许可证号（如适用）；

3. 动物实验专题负责人和参加实验的主要人员姓名和职责；如存在多场所研究的情况下，应当明确负责各部分实验工作的研究场所、主要研究者姓名及其所承担的工作内容；

4. 动物实验研究依据的实验标准、技术指南或者文献；

5. 动物实验目的和背景信息（包括产品更改信息）；

6. 受试器械和对照品描述，如名称、缩写名、代号、型号规格、批号等；对照品如为境内已上市医疗器械，应明确医疗器械注册证号；

7. 实验用药物和配用器械的相关信息，如药物名称和剂量、配用器械名称和型号规格等；

8. 实验动物的种属和品系、年龄、性别、体重范围、来源、动物合格证、动物等级、分组方法和识别方法、健康状况等信息；

9. 受试器械和对照品的使用方法、剂量（如适用）和频次；

10. 动物实验评价指标以及检测方法、频次及持续时间；

11. 数据统计处理方法；

12. 方案偏离处理方法；

13. 档案的保存时间和地点。

动物实验研究实施机构应严格按照动物实验研究方案和相应的操作规范文件，记录实验产生的所有数据，并保证数据记录及时、直接、准确、清晰和不易消除。实验记录需注明记录日期并由记录者签名。记录的数据需要修改时，应当保持原记录清晰可辨，并注明修改的理由及修改日期，并由修改者签名。电子数据的生成、修改也应当符合以上要求，同时保证电子数据具有完整的稽查轨迹和电子签名。医疗器械动物实验实施机构负责保证动物实验记录、数据完整性和可追溯性。

宜建立受试器械和对照品接收、保管、使用记录、处理文件，保证样品使用具有可追溯性。

动物实验实施过程中发生的任何偏离实验方案和操作规程的情况，都应当及时记录并报告专题负责人，在多场所研究的情况下还应当报告给负责相关实验的主要研究者。专题负责人或者主要研究者应当评估对研究数据的可靠性造成的影响，必要时采取纠正措施。

医疗器械动物实验应由动物实验实施机构撰写总结报告。总结报告应当经质量保证部门审查，最终由专题负责人批准。

动物实验研究总结报告主要内容宜包括：

1. 动物实验题目或者代号；
2. 所有参与研究的研究机构和申请人的名称、地址

和联系方式；提供生产和/或使用许可证号（如适用）；

3. 动物实验专题负责人和参加实验的主要人员姓名和职责；如存在多场所研究的情况下，应当明确负责各部分实验工作的研究场所、主要研究者姓名及其所承担的工作内容；

4. 动物实验研究依据的实验标准、技术指南或者文献；

5. 动物实验目的和背景信息（包括变更信息）；

6. 受试器械和对照品描述，如名称、缩写名、代号、型号规格、批号等；对照品如为境内已上市医疗器械，应明确医疗器械注册证号；

7. 实验用药物和配用器械的相关信息，如药物名称和剂量、配用器械名称和型号规格等。

8. 实验动物的种属和品系、年龄、性别、体重范围、来源、动物合格证、动物等级、分组方法和识别方法、健康状况等信息；

9. 受试器械和对照品的使用方法、剂量（如适用）和频次；

10. 动物实验评价指标以及检测方法、频次及持续时间；

11. 分析数据所采用的统计方法；

12. 结果和结论；

13. 方案偏离及所有影响研究数据可靠性的情况如剔除数据；对非预期安全性事件进行分析如死亡；

14. 质量保证部门签署的质量保证声明；

15. 专题负责人签署的、陈述研究符合性声明；

16. 档案的保存地点。

（二）动物实验的质量保证

开展医疗器械动物实验的研究机构宜设立质量保证部门，并确保质量保证工作的独立性。质量保证人员不能参与具体实验项目的实施，或者承担可能影响其质量保证工作独立性的其它工作。质量保证部门应当制定书面的质量保证计划，并指定执行人员，以确保研究机构的研究工作符合性。

质量保证部门宜对质量保证活动制定相应的操作规程，包括质量保证部门的运行、质量保证计划及检查计划的制定、实施、记录和报告，以及相关资料的归档保存等。

质量保证部门对动物实验的检查一般可分为以下两种：

1) 基于研究的检查，该类检查一般基于特定动物实验项目的进度和关键阶段进行，包括动物饲养、仪器设备的使用、执行标准操作规范、人员培训、计算机化系统应用等；

2) 基于设施的检查，该类检查一般基于研究机构内某个通用设施和活动（安装、支持服务、计算机系统、培训、环境监测、维护和校准等）进行。

动物实验项目实施过程中，质量保证部门人员应对实验

过程的关键阶段进行检查和记录。对于检查中所发现的问题，应及时向专题负责人和机构负责人报告，并对所应采取的纠正措施提出合理的建议。质量保证检查应当有过程记录和报告，必要时应当提交监管部门检查。

质量保证部门应对动物实验项目进行审核并出具质量保证声明。质量保证声明应当包含完整的研究识别信息、相关质量保证检查活动以及报告的日期和阶段。任何对已完成总结报告的修改或者补充应当重新进行审核并签署质量保证声明。质量保证人员在签署质量保证声明前，应当确认实验符合本指导原则的要求，遵照实验方案和标准操作规程执行，确认总结报告准确、可靠地反映原始数据。

五、术语

1. 多场所研究：在不同研究机构或者同一研究机构中不同场所内共同实施完成的研究项目。该类研究项目只有一个试验方案、专题负责人，形成一个总结报告，专题负责人和动物所处的研究机构或者场所为“主研究场所”，其他负责实施研究工作的研究机构或者场所为“分研究场所”。

2. 机构负责人：全面负责某一研究机构的组织和运行管理的人员。

3. 专题负责人：全面负责组织实施动物实验研究中某项实验的人员。

4. 主要研究者：在多场所研究中，代表专题负责人在分研究场所实施实验的人员。

5. 质量保证部门：研究机构内履行有关动物实验研究工作质量保证职能的部门，负责对每项研究及相关的设施、设备、人员、方法、操作和记录等进行检查，以保证研究工作符合体系的要求。

6. 偏离：非故意的或者由不可预见的因素导致的不符合实验方案或者操作规程要求的情况。

7. 电子数据：任何以电子形式表现的文本、图表、数据、声音、图像等信息，由计算机化系统来完成其建立、修改、备份、维护、归档、检索或者分发。

8. 稽查轨迹：按照时间顺序对系统活动进行连续记录，该记录足以重建、回顾、检查系统活动的过程，以便于掌握可能影响最终结果的活动及操作环境的改变。

六、参考文献

[1] 《实验动物学》第二版，人民卫生出版社

[2] 《体外除颤产品注册技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第6号）

[3] 《钙磷/硅类骨填充材料注册技术审查指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2017年第14号）

[4] 《冠状动脉药物洗脱支架临床前研究指导原则》（国家药品监督管理局通告2018年第21号）

[5] 《超声软组织切割止血系统技术审查指导原则》
(原国家食品药品监督管理总局通告2018年第37号)

[6] 《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》(国家药品监督管理局通告2019年第18号)

[7] 《腹腔内置疝修补补片动物实验技术审查指导原则》(国家药品监督管理局通告2019年第18号)

[8] 《General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices》(美国FDA)

七、编写单位：

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE