

附件 2

腹腔内置疝修补补片动物实验 技术审查指导原则

为了进一步规范腹腔内置疝修补补片动物实验，并指导该类
产品申请人在申请产品注册时动物实验资料的准备，制定本指导
原则。

本指导原则系对腹腔内置疝修补补片动物实验的一般要求，
注册申请人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，并确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的指导性文件，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，
本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

一、适用范围

任何异物置入人体腹腔都有可能与腔内组织器官发生粘连^[1]，
进而可能引起严重的并发症，因此，考察疝修补补片置入腹腔后

发生粘连的可能性及粘连程度是评价产品安全性的重要因素。在产品进行临床研究前，一方面需要开展动物实验以保护临床受试者的安全，另一方面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，以控制产品上市后肠痿、肠梗阻、肠粘连等相关并发症的风险。

本指导原则主要适用于腹腔内置的不可吸收补片、不可吸收材料与预期可降低粘连的材料层复合制备而成的补片。其他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有关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、腹壁的组织学、补片皱缩情况、移位情况、生物相容性等项目进行评价，动物实验设计要素可能会与本指导原则存在差异。

二、动物实验的考虑因素

（一）动物种类及模型

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动物的适用性进行分析，提供动物种类选择及模型建立的确定依据，如参考文献或前期探索性动物实验资料等。

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，建议选择一定数量的某种成年大型动物（如小型猪、比格犬）进行动物实验研究。动物实验最终采用病理解剖的方式进行评价。若实验过程中采用腹腔镜方法进行连续观察，则不应粘连位置进行操作，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 5cm×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。

（二）对照的选择

宜选择材质、结构设计方面最相似的境内已上市产品作为动物实验的对照器械。在开展新生腹膜的组织学观察结果评价时建议与自然腹膜进行比较。考虑随机化的设计并予以描述。

（三）评价指标的选择

1. 评价粘连情况的指标

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]	评分	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	1 分	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	2 分	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	3 分	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	4 分	粘连面积占补片与组织接触总面积 75% 以上

表 2 粘连情况综合评价表

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

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=错误!未找到引用源。

2. 评价新生腹膜情况的指标

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组织连同其覆盖的腹膜，将取材标本沿同一对角线方向切开后取连续组织块依次分别切片后做病理检查[6,7]。通过鉴定间皮细胞层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。

注：对于膨体聚四氟乙烯等合成材料制备的致密补片，该项指标不适用。

3. 动物实验中与产品安全性及有效性相关的其他指标

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，观察时间点宜选择至少 28 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）实验样本量及结果分析

1. 样本量

一般情况下，动物实验样本量需结合实验目的、设计类型、评价指标及评价方法的准确性、试验器械及对照器械的情况、实验用动物的变异性、外科手术操作的一致性、实验中动物的预期损耗率、分析数据所用的统计学方法等因素来综合确定，并需有统计学考虑。可将现有的实验数据作为确定样本量的参考，包括文献报道的动物实验或申报产品的预实验情况。申请人应在注册资料中提交动物实验样本量的确定依据，鉴于实验动物的变异性较小，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。

2. 结果分析

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。

动物实验若采用单只动物双侧分别植入实验产品及对照产品的设计,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。提供实验组与对照组的优良率差值及其可信区间并考虑组间相关性。

动物实验若采用单只动物分别植入实验产品或对照产品的设计,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。提供实验组与对照组的优良率差值及其可信区间。

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。

三、其他应注意的问题

为保证动物实验结果真实、可靠,应使用质量合格的实验动物或检疫合格的实验用动物。建议在具备动物实验资质(如: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,应尽量避免不同术者手术操作差异、动物麻醉死亡、手术死亡、术后感染及其他意外情况对产品评价产生影响。建议申请人邀请有经验的经过培训的专业人员进行评价。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:所有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管理体系文件存档。

四、参考文献:

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

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

[3] Novotny T, Jerabek J, Vesely K, et al. 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, et al. 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*, 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, et al. Preparation and characterization of branched polymers as postoperative anti-adhesion barriers[J]. Appl Surf Sci. 2010,256 (10) :3330-3336.

五、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