ICS 11.040.01
C 30

YY

中华人民共和国医药行业标准

YY/T 1754.1—2020

医疗器械临床前动物研究 第1部分:通用要求

Preclinical animal study of medical devices—Part 1:General considerations

2020-09-27 发布　　2021-09-01 实施

国家药品监督管理局　发布

前　言

YY/T 1754《医疗器械临床前动物研究》分为以下部分：

——第1部分：通用要求；

——第2部分：诱导糖尿病大鼠皮肤缺损模型；

……

本部分为YY/T 1754的第1部分。

本部分按照GB/T 1.1—2009给出的规则起草。

请注意本文件的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别这些专利的责任。

本部分由国家药品监督管理局提出。

本部分由全国医疗器械生物学评价标准化技术委员会(SAC/TC 248)归口。

本部分起草单位：山东省医疗器械产品质量检验中心、国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心。

本部分主要起草人：刘成虎、程茂波、李春令、刘文博、史新立、高冉冉、魏振西。

医疗器械临床前动物研究
第1部分:通用要求

1 范围

YY/T 1754的本部分规定了医疗器械临床前动物研究的通用要求。

本部分适用于临床前医疗器械动物实验的设计与数据的采集。

注:本部分不替代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,参见GB/T 16886系列标准等生物学评价相关技术文件。

2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB/T 16886.1 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 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分:动物福利要求

3 术语和定义

GB/T 16886.1和GB/T 16886.2界定的术语和定义适用于本文件。

4 总则

4.1 医疗器械临床前动物研究的目的是提供医疗器械安全性的证据,包括与安全性相关的性能和操控,以及评价该医疗器械的有效性和可行性。宜选择经过科学论证的动物模型,对于某些特定类型的医疗器械可能不具有已确立的或可接受的动物模型,可以使用替代的动物模型并经过适宜的论证。

4.2 动物研究通常为医疗器械对生物系统的作用提供初步证据,同时也评定生物系统对医疗器械的影响,如医疗器械腐蚀和结构变形等。

4.3 当设计动物研究方案时,宜考虑对照的充分性、干预的时机和途径以及减小偏倚的方法,如盲法、随机法、对照的使用、基于预期生物学反应程度的样本量、丢失数据的报告和统计方面的考虑。

4.4 医疗器械临床前动物研究应在有效的实验室质量管理体系下进行。

5 研究策划和方案

5.1 医疗器械临床前动物研究宜由具有适宜资质或经验丰富的人员进行策划并指导进行。

5.2 宜通过前期的实验室研究和其他相关信息,如科学报告、文献评审等识别出的医疗器械相关风险,包括按GB/T 16886.1识别出的风险。设计研究目的以能够对所有识别出的医疗器械风险有关内容进行研究。

5.3 动物试验研究应有一个前期的研究方案来指导,该方案经委托方的批准并且由实验负责人签署姓名和日期。对最终批准方案的任何改动或修订以及改动或修订的原因必须形成文件,注明日期并由实

验负责人签名。宜在前期小规模试验和实验室研究的基础上进行动物数量和试验组数量的设计。宜使用最少数量的实验动物，同时考虑适宜的试验对照、潜在试验干扰因素以及最佳的观察周期等。

6 动物研究的要素

6.1 选择动物模型的原则

医疗器械临床前动物模型的选择宜尽可能模拟医疗器械的临床使用情况。宜对所选择的动物模型进行分析，内容包括但不仅限于：

a) 动物模型与人体在医疗器械使用上存在的异同点。药械组合产品还宜考虑动物模型与人体在药物代谢上存在的差异性。

b) 将试验医疗器械和/或输送系统的尺寸与预期在人体使用的终产品进行比较，考虑医疗器械尺寸大小与动物模型间匹配的潜在局限性。

c) 试验医疗器械放置的部位和途径以及手术放置时，动物和人在手术入口的解剖结构和所使用的手术操作技术间的比较。

6.2 研究目标

6.2.1 医疗器械安全性

6.2.1.1 生理学反应

医疗器械可以产生机械或生物应力，因此宜识别出在医疗器械使用区域的关键生物反应变量，包括与植入部位毗连的部位(如适用)以及沿所有植入路径或使用路径的区域，从而制定出用于研究医疗器械对机体作用影响的有效方法。

6.2.1.2 非预期发病和死亡

宜充分描述所有观察到的动物疾病和死亡例数并解释这些病例是否与医疗器械相关并保存相应的证据、记录和报告。若该医疗器械可能间接导致动物死亡或疾病，宜对病因进行分析。宜制定医疗器械使用时全身作用的关键评定方法。这些评定方法包括术后即刻、研究中期和研究终点的临床病理学检查，包含但不仅限于：具有实验室参考范围值的血生化、血液学和凝血指标；影像学报告；用于特定评价的病例报告表，如电生理学、行为学和神经学评定。

6.2.1.3 下游和全身作用

宜评价医疗器械是否会对远离放置或使用部位的其他部位产生作用。若认为医疗器械具有这种风险，那么宜在研究方案中包含评价该部位组织的内容，如血液接触医疗器械的下游组织或其他相关末端组织器官，以期获得该医疗器械和输送系统潜在全身作用的部分证据。如发现这些证据，宜制定一个计划，用于评定受影响组织的数量以及是否会导致功能性紊乱。

6.2.2 医疗器械有效性

设计合理的动物实验可支持产品的有效性(包括性能和操控)，如可吸收防粘连医疗器械的防粘连性能评价，组织修复材料引导组织重塑的有效性评价，多孔涂层关节类产品或 3D 打印多孔结构产品的骨结合效果评价等。在医疗器械性能与操控方面，研究者宜识别出医疗器械输送、放置或使用的所有步骤并为每一步骤制定可接受性准则。如果该医疗器械需要使用辅助医疗器械进行输送或使用，那么宜在可接受准则中包括评价该医疗器械系统兼容性的内容。宜描述包括从该医疗器械的准备到放置或使用以及撤除和适当时重新放置的全过程。

6.2.3 医疗器械可行性

合理的动物研究可用于医疗器械可行性评价。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、安全性等方面进行确认/验证，或识别新的非预期风险的研究，如生物可吸收支架材料的筛选、经导管瓣膜置换装置的设计可行性、迭代设计更新的验证等。

6.3 研究计划表

宜制定一个包含关键干预手段和时间点的计划表，该计划表是建立在已知风险知识和使用该医疗器械可预测结果的基础之上。这些时间点通常包括：

a) 医疗器械性能和/或动物反应的充分表征、放置和中期检查时间点；
b) 医疗器械植入物的取出；
c) 所有取出组织的分析；
d) 组织的制备；
e) 最终书面报告的制定和签发。

6.4 试验样品和对照样品

宜对研究中使用的所有试验样品和对照样品进行充分表征。建议使用能代表最终临床设计的试验样品进行动物研究。如果没有使用最终设计产品，宜提供理由说明，与动物研究中的设计样品相比，最终临床设计产品为何不会产生新的风险。试验和对照样品宜与临床使用产品采用相同的包装、灭菌和运输方式送达研究地点。研究者宜制定和遵循对全过程进行追溯的方法。

6.5 医疗器械和医疗器械附件

某些试验样品通常与特定的医疗器械附件联合使用。当这些附件在试验样品的使用中必不可少时，则宜将其描述为该试验模型系统的一部分。研究者宜声明：动物研究中使用的所有医疗器械附件是否与该试验样品完全分开提供，或者医疗器械附件是否与该试验样品一起购买；以及该医疗器械的最终标签是否包含医疗器械附件的选择或使用说明。

6.6 动物实验系统

最终研究报告应包含动物实验系统的描述。适用时，宜提供一份可能影响动物实验系统的因素说明，以便于能够合理评定这些因素对研究结果的影响。主要包括：环境因素，如温度、光照和设施构造；动物营养状况；动物机体稳态控制，包括电解质、血糖、无菌的保持和出血的控制；辅助诊断工具；以及用于规定或描述试验样品或对照样品与动物间相互作用的材料和方法。

7 人员

宜在每一份试验报告中列出关键研究人员。人员中宜包含有资质的兽医，以能够检测和处理不良的结果以及确保动物福利要求。

8 机构

8.1 环境

动物饲养环境应符合国家相关标准和指南的要求，从而降低不利于试验结果解释的干扰因素。

8.2 动物分组饲养

实验机构应具备足够数量的相应种类的动物饲养区域。除了在术后监测的时间外，建议将群居动物以同种群分组方式饲养。

8.3 动物初级和次级饲养区

实验机构中宜包含动物术后护理和恢复区域。宜在研究方案中考虑将大型实验动物在实验机构中护理一段时间后，待恢复稳定后运送到相应环境设施中饲养。

8.4 动物运输系统

宜考虑使用良好的运输系统以减少在运输过程对动物产生的影响，如使用高质量的运输笼具等。

9 研究方法和实施

9.1 研究对照

宜在动物研究中包含充分的对照以减少试验研究结果的变异和误差，将在试验过程中对试验组和对照组间的干扰因素最小化。这样有助于不良作用或阳性结果的分析和解释。

9.2 研究设备

研究机构宜配备适当的研究设备、供给和资源。例如，进行动物介入手术时，为了合理模拟临床情况，配备与医疗机构介入手术室相似的影像设备和人员。

9.3 动物识别

宜建立用于动物识别、分组的程序以及研究动物的处理或配置信息表，以便于能够对所有试验组或对照组所用动物形成完整的追溯链。

9.4 动物检疫和条件

动物的检疫应符合相应的国家标准和指南，并制定相应的标准操作程序。

9.5 动物组别和数量

宜在动物研究设计中包含一个对照组或者给出不设立对照组的说明。宜在科学论证的基础之上确定动物数量和动物性别并遵循替代、减少和优化(3R)原则，充分考虑 GB/T 16886.2 中动物福利要求。对于高风险医疗器械，因为需要高水平的复杂操作技术和存在一些预期的动物死亡率，可能需要适当增加一定数量的动物以确保动物实验研究的科学性。动物数量宜根据产品的特性进行合理确定。同时考虑是否可能在一只动物中合理研究一个或多个试验样品和/或对照样品。

9.6 食物、水和基本饲养条件

动物的饲养宜符合相应的国家标准和指南，以确保研究人员能够对动物的摄食量和水摄取量以及排尿和排便活动等进行监测。还宜考虑长期研究动物的寄生虫感染等。

9.7 观察周期

9.7.1 总则

宜与兽医共同制定具体的动物监测程序，充分说明医疗器械对动物的作用，需要考虑的重要监测内

容包括但不仅限于：

a) 呼吸频率、类型和深度；
b) 血压；
c) 心音和脉搏特征；
d) 休息和大量活动时的黏膜颜色；
e) 姿势；
f) 精神状态；
g) 步态；
h) 有或无腹、膀胱或肠扩张。

9.7.2 术中监测

宜在手术过程中监测动物的心率、心电图、血压和血气分析等指标。

9.7.3 急性研究

宜在急性研究的手术记录中追溯和记录生命体征，如心率、呼吸频率、脉搏、血氧饱和度和血压。这些信息宜与医疗器械、对照或其他医疗器械相关材料的放置或使用时间相关联，并且在麻醉和/或手术记录中予以注明。

9.7.4 慢性研究

9.7.4.1 术后期

宜制定动物术后护理的标准操作程序来减轻动物痛苦，如止疼、保暖和补充充分的液体和电解质等。

9.7.4.2 中期观察

宜监测动物术后主动进食的时间。适用时，制定标准操作程序来监测动物体重变化和采集标本以监测动物相应的临床生化指标。

9.7.4.3 终止研究期

宜在研究方案中包括终止研究的细节和所有组织检查、收集和处理的方法。研究方案的终止研究期中宜包含下列信息：研究结束期的检查方法；适用时在研究过程中进行放射学分析和/或影像检查的声明；以及确定动物终末体重和/或体重记分的方法。

9.7.4.4 动物尸检及处死后评价

宜在研究方案中包含一个全面系统的动物尸检，包括组织采集和可能的处理保存，以用于组织病理学检查得出结果信息。如动物发生意外死亡，宜能够提供证据来说明意外死亡的原因。

9.8 动物处死后影像检查和评定方法(适用时)

9.8.1 取出物影像

宜在对取出物进行组织形态学分析之前，考虑使用影像学技术，如放射性成像、微型电子计算机断层扫描等分析该医疗器械的结构完整性是否有助于测定医疗器械的安全性。

9.8.2 扫描电子显微镜(SEM)

从动物体内取出医疗器械后使用扫描电子显微镜对医疗器械植入物的表面进行充分表征。

9.8.3 组织形态学分析

建议由动物病理学家或临床病理学家进行组织形态学分析，对观察到的所有损伤和炎症的组织进行评分和分析。宜重点关注炎症、血管化、钙化、蛋白多糖/胶原以及纤维蛋白/血栓形成等。记录任何用于采集包含医疗器械的组织的非标准的工具和方法以及固定、切片和染色的方法。报告中还宜包含用于指示植入物位置的图解说明。详细说明切片方法，包括组织和医疗器械定位。当讨论研究结果时，报告中宜包含高分辨率彩色图像，在每一图像中标明动物编号、研究组别、组织切片、放大倍数、染色和其他重要的识别信息。

9.8.4 局部和下游组织评定

因为大多数与血液系统接触的医疗器械，都具有从医疗器械结构成分或涂层中形成栓塞微粒或微血栓的可能性，在组织周围或上游/下游组织中导致可观察到的不良作用，如压迫性坏死和炎症。如果具有形成上游血栓的风险，那么宜切开颅骨进行脑组织切片。如果在风险分析中识别出医疗器械具有这种潜在的风险，建议在病理学研究中包含针对上游/下游和周围组织系统的描述性评价。如果观察到异物，宜提供受影响表面积的数量以及说明用于计算该受影响区域的方法。

10 记录和报告

应形成一份最终报告并且将对最终研究报告的任何修改以报告修改单的形式形成文件。保存所有原始数据、文件、方案、最终报告和样本。研究报告至少包括：

a) 报告编号；
b) 报告名称；
c) 实验室质量体系保证的描述；
d) 委托方和实验室的联系信息；
e) 报告内容；
f) 最终报告签章；
g) 相关记录附件。

中华人民共和国医药
行业标准
医疗器械临床前动物研究
第1部分:通用要求
YY/T 1754.1—2020
*
中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100029)
北京市西城区三里河北街16号(100045)
网址 www.spc.net.cn
总编室:(010)68533533 发行中心:(010)51780238
读者服务部:(010)68523946
中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销
*
开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 14 千字
2020年11月第一版 2020年11月第一次印刷
*
书号:155066·2-35428 定价 18.00元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107

YY/T 1754.1-2020