



生物医用材料进展 及安全性评价

奚廷斐

北京大学前沿交叉学科研究院
生物医用材料与组织工程中心
中国食品药品检定研究院



北京大学



亚洲生物材料学会联合会理事长
中国生物医学工程学会副理事长
中国生物材料学会副理事长

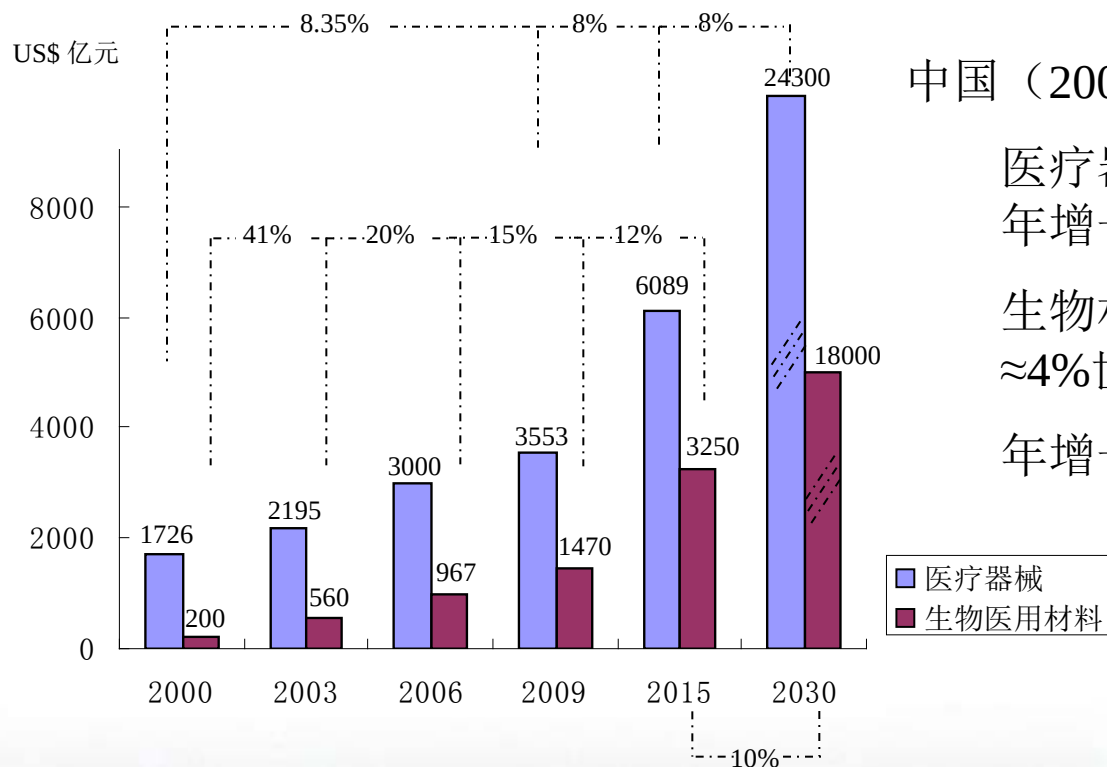


北京大学



■ 快速发展和增长的产业

正在成长为世界经济的一个支柱性产业



中国（2009）：

医疗器械：≈US\$ 500亿，
年增长率≈20%

生物材料：≈US\$200亿，
≈4%世界市场，

年增长率>25%

间接效益增加 = 直接效益 × 3

2015年总效益 = US\$ 3250 + US\$9750 = US\$ 13000

每直接增加1个工作岗位可产生另外的4.5个工作岗位（美）



清华大学



■ 产业技术结构正在发生革命性变革

● 当代医学进展的挑战

形态/力学功能的恢复 $\longrightarrow$ 再生和重建人体组织或器官

适应于群体的治疗 $\longrightarrow$ 个性化治疗

大面积手术创伤 $\longrightarrow$ 微创伤治疗

天然组织及衍生物

自体—来源有限、需开辟第二术野

异体/异种—来源、免疫性、遗传性、病毒.....

常规生物材料

基本上以异物存在体内

性能和寿命难于满足临床需求

- ◆ 人工心瓣膜使用12年内的病人死亡率达：58%
- ◆ 载药血管支架一旦发生晚期血栓形成，死亡率>40%
- ◆ 小口径人工血管至今尚未用于临床
- ◆ 人工髋关节的有效期：老年12-15年、中青年3-5年
- ◆

传统的无生命的生物材料已不能满足临床应用要求，其时代正在过去



清华大学



● 发展趋势和科学重点

- 与生物技术结合，赋予材料生物结构和生物功能，特别是生物功能，以充分调动人体自我康复能力，重建或再生被损坏的组织/器官或恢复和增进其生理功能，实现病变或缺损组织/器官的永久康复

——→ 新一代有生物功能的材料

- 常规材料生物学性能的改进和提高
 - 表面改性材料和植入器械
 - 前沿研究引导下



北京大学



■ 前沿科学和产业现状及未来

现状：正处于取得重大突破的边缘

—— 设计和制造人体组织 $\longrightarrow$ 整个人体器官

组织工程的应用 $\longrightarrow$ 催生出再生医学

再生医学产业市场 $\approx$ US\$ 5000 亿元（2050年）

2050年左右的生物医学材料产业：

具有生物功能的新一代生物医用材料和植入器械为主导

表面改性的植入器械为补充



北京大学



■科学与工程进入分子水平

——生物材料的分子生物相容性

生物相容性：材料引起机体适当反应的能力

——生物材料必备性能

早期：材料不引起对机体的毒副作用



当代：在分子水平上，深入认识材料与机体的相互作用

——揭示生物相容性的本质——分子生物相容性

→ 指导可引起特定生物学反应形成特定组织的材料分子设计
实现重大突破的基础



北京大学



- 在分子水平上了解材料的组成、结构，特别是微/纳米结构、形态、生物力学性质、液流等与机体的相互作用及对特定组织形成的影响
- 深入认识机体中的蛋白、生长因子、基因及其与材料学因素的相互作用，对特定组织形成的影响和规律
- 探索评价材料长期生物相容性和可靠性的分子标记



北京大学



■ 我国现状

➤ 产业规模小

占世界市场份额 $<4\%$

➤ 企业以中小型为主，原创性技术缺乏，市场竞争力弱

≈5400家，平均年销售额≈US\$ 120万， $<14\%$ 美国企业平均销售额（2005）

年销售额 >1 亿元，≈30家

排名前20位的本土企业年销售额≈20%中国市场

➤ 产业外资化日益剧烈

外资企业对销售额的贡献： $>50\%$

销售额1亿元以上企业：120家，外资、合资 $>50\%$

外资不断收购或控股运营良好的中资企业

新建独资企业

远不能满足13亿人口的需求，民族产业发展面临严峻挑战



北京大学



■ 国民经济持续发展

● 提升了医疗保健的消费水平

家庭平均医疗费用（元）

	2004	2008	增幅
中等城镇	466.9	748.7	60.4%
农村	117.4	224.2	91%
占GDP份额%	7.2	17.6	20.3

● 国家医疗改革措施为市场的发展奠定了基础

2001年，新增8500亿元普及医疗保健

2011年前，新建县级医院200所，农村医院30000所

增加2级医院数量：1045（06） 1192⇒

3级医院：5151（06）⇒6780

扩大医疗保险：覆盖90%地区



北京大学



■ 13亿人口的巨大需求

● 几大类生物材料和植入器械的需求

	患者数	实用量（09）	国产率	复合增长率	2015年需求量
人工关节	关节病1.46亿 （65岁以上）	15万套	45%	21%	50万套
脊柱内固定	脊柱病1500万	2万套	20%	24%	75万套
创伤	600万/年	70万套（件）	80%	23%	500万套 （件）
冠脉支架	700万	70万个	75%	24%	180万个
人工心瓣膜	25万	3.6万套	30%	11%	6.5万套
植入式心脏起搏器	40万	3万套	0%	15%	7万套



北京大學



	患者数	实用量	国产率	复合增长率	2015年需求量	备注
牙种植体	牙缺失>3亿	9.4万套（09）	<20%	>100%	300万套	2008：美：500万套；韩：60万套；巴西：200万套
真空采血管		7.92亿支（08，人均0.6支）	60%	20%	21.08亿支	全球：人均2支/人；08：136.26亿支
血液贮存袋		1500万个（09） 国际：1亿个	0%	15%	3500万个	
血液净化材料和设备	慢性肾病：5000万；	设备：18750台（08）	<10%	15%	43125台	
	肾衰：100万	净化剂：≈900万剂	<40%	15-18%	3420万剂	



北京大学

■ 我国科学与工程开始进入国际先进水平

——覆盖几乎全部领域

● 论文

44种SCI国际生物医学工程期刊统计（1999-2008）

➤ 总计：45724篇

中国：2197篇 4.8% } 第七

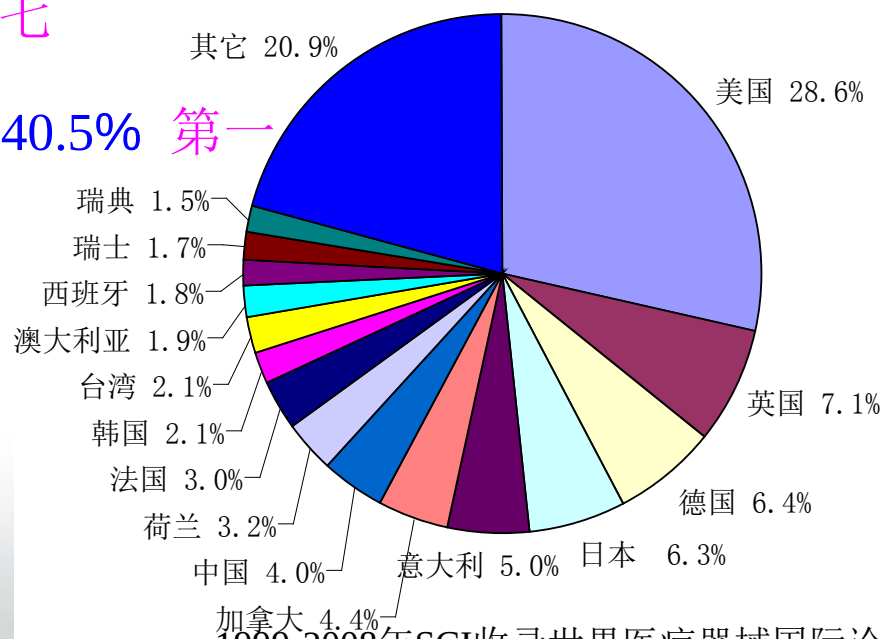
第一作者十年复合增长率：40.5% 第一

➤ 材料、生物材料论文对比

中国：第三

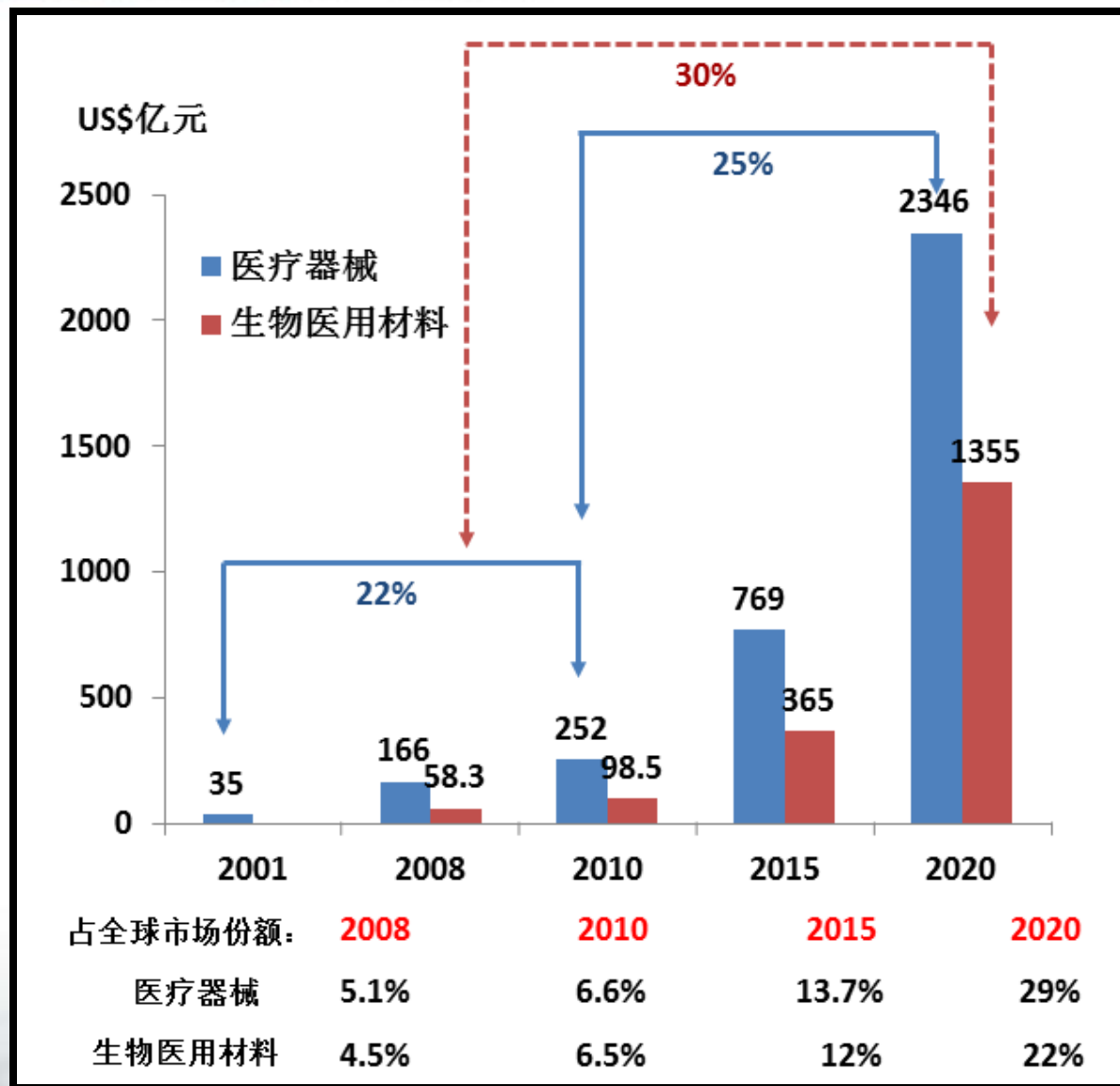
➤ 专利（2003-2007）

中国：第五



1999-2008年SCI收录世界医疗器械国际论文第一作者发文量国家/地区百分比

我国医疗器械和生物医用材料市场及发展预测



- 2008-2010年,我国生物医用材料的复合增长率高达30%;
- 2010年,市场已达US\$98.5亿元;
- 保守估计2015年和2020年,所占世界市场份额可从6.5%快速提升至13.6%和28%,成长为世界第二大生物医用材料市场



北京大学

几大类骨科材料和植入器械的世界和国内市场及其增长预测

US\$亿元

产品名称	手术数 (2010)	市场 (2010)		市场份额 (%)		年复合增长率 (2010-15) (%)		市场 (2015)		年复合增长率 (2011-20) (%)		市场 (2020)	
	全球	全球	中国	全球	中国	全球	中国	全球	中国	全球	中国	全球	中国
人工关节	290万人	138	3.9	≈35	24.6	10	18	214	8.9	9.1	18	331	20.3
创伤及断裂固定	800万人	55	6.9	≈14	43	8.0	19	81.4	16	8.0	19	120	28.3
软组织修复	1500万人	37	0.8	≈10	5	12	15	65.0	1.6	≈9.0	15	100	3.36
脊柱植入器械	300万人	73	2.6	≈19	16.4	8.3	18	111	5.9	8.7	18	168	14
骨移植及生化产品	超过1000万人	40	0.3	≈10	2	10	30	64.0	1.1	9.1	30	99	4.1
其他		57	1.5	≈15	9	10	30	91.8	5.5	10		148	8.86
总计		400	16			9.4		628	39	9.0		966	88.9

全球和中国心脑血管介（植）入器械市场及增长预测

US\$亿元

类别	2010		CAGR (2010-2015)		2015		CAGR (2015-2020)		2020	
	全球	中国	全球	中国	全球	中国	全球	中国	全球	中国
心血管支架及介入 配套器械	91.5	16.1	12%	24%	161	47.5	11%		270.5	116
支架	64 (500万只)	11.3 (54万只)	8%	24%	96.6	33 (160万套)	8%	20%	142	81 (390万套)
配套器械	27.5	4.8	8%	24%	64.4	14.5	8%	20%	94.67	35
心律管理器械	129	3.9	11%		187.4	10	10%		301.7	23.2
其中：电生理器械	22.4	0.8	12%	30%	39.4	2.96	11%	20%	69.2	7.4
心脏起搏器	32.7 (160万套)	1.9 (6万套)	11%	15%	51	3.8 (12万套)	11%	15%	85.7	7 (20万套)
植入式消颤器	29.16	1.2	11%	22%	49	3.25	11%	22%	82.3	8.8
心脏植入器械	22	1.2	12%		39.5	3.33	12%		102.1	7.8
心瓣膜	19 (40万套)	0.7 (4.5万套)	11%	25%	32	2.1	8%	25%	47	6.3
封堵器	3	0.5 (3.7万套)	15%	20%	7.47	1.23 (8万套)	4%	15%	9	1.5 (10万套)
血管成形术辅助	27	4	11%	20%	45.3	10	11%	20%	76.1	25
其 他	30	5	11%	15%	48.3	8.4	12%	12%	85	14.7
总 计	≈300	30.2	11%		481.5	79.23	11%		835.4	164.2

我国几类医用耗材市场及其预测

US\$亿元

产品名称	2010		2015	2020	复合增长率	备注
	市场	国产率	市场	市场		
医用敷料	73.73	90%	184.7	341	≈20%	占全球市场≈60%
低值	59	95%	86	94.6	5-8%	
高值（功能性）	14.7	30%	99	246	20-40%	
一次性器械	18.5		30.1	47		全球：US\$800亿元
无菌注射器						欧、美：70%
真空采血管	15（90亿只）		20.1	26.9	6%	全球：200-300亿只
预灌封注射器	1.65（14亿只）	50%	4.45	8.94	15-22%	全球：180亿只
	1.5（2-3亿只）	40%	5.57	11.2	15-30%	全球：20-30亿只
术中耗材（缝线、术后防粘连膜、组织粘接剂、止血材料等）	3.7	15-20%	6.5	13	15-20%	
血液及制品存储及输血（液）器械	12（100余亿）	≈10%*	21.1	42.4	15-20%	全球：200-300亿只
其它	暂未计入					
总计	111.9		241.7	443.4	13-19%	



北京大学

血液净化材料市场及其增长情况

US\$亿元

类别	2010			复合增长率		2015		2020	
	全球	中国	国产率	全球	中国	全球	中国	全球	中国
肾透析系统	105	3.83		10-11%	21-22%	157.5	10.1	236.9	26.9
肾透析器									
透析机	15	2.82 (>800万只)	10%	11%	22%	25.3	7.6	42.6	20.6
	90	1.01	≈0	8%	20%	132.2	2.5	194.3	6.3
血液灌流器（自身免疫系统病）	5	0.8 (10万只)	30%	12%	25%	8.8	2.4	15.5	7.5
其 他	10	1	30%	15%	25%	20.1	3.1	40.5	9.3
总 计	120	5.6		11%	22%	186.4	15.6	292.9	43.7



北京大学

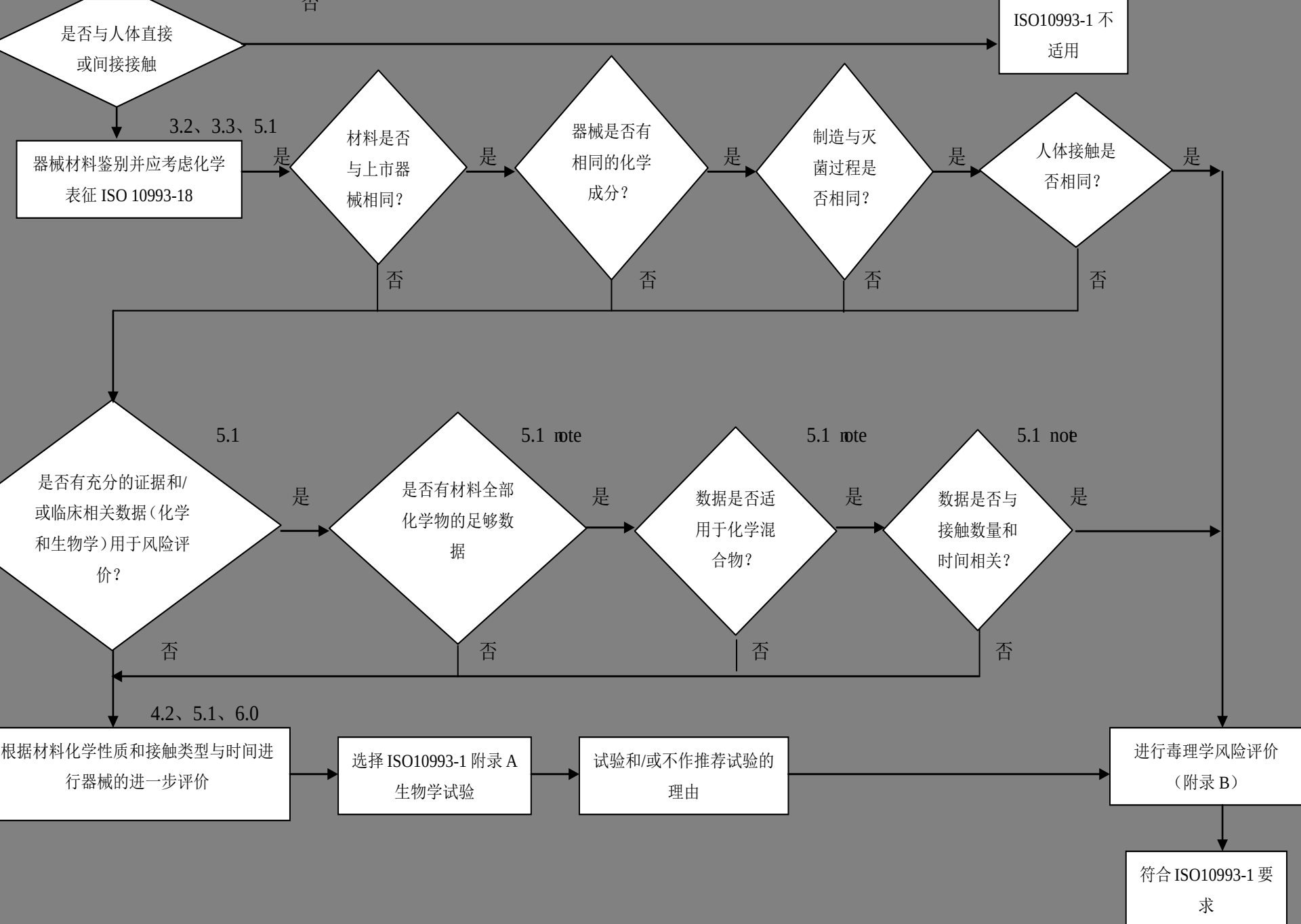
牙科材料的国际市场现状及预测

US\$亿元

名称	市场（US\$亿元）									
	2010		2015		复合增长率 （2010-2015）		2020		复合增长率 （2015-2020）	
	全球	中国	全球	中国	全球	中国	全球	中国	全球	中国
常规牙科材料	72.9	3.3	95.2	6.9	≈5%	11%	124.7	11	5%	11%
牙种植 种植体 配套齿冠和桥	100.2	5.57	186.6	18.61	≈13%	≈23%	301.4	46.3	≈10%	20%
	43.4	2.54	81	9.4			131.4	23.4		
	56.8	3.03	105.6	9.21			170.1	23		
总计	≈173	8.87	≈322	25.5	10%	≈23%	426	92.1	≈9%	20%



北京大学



ISO/DIS 10993-1：2007图1 作为风险管理组成部分的医疗器械生物学评价的系统方法框图

生物学评价试验和选择 (GB/T 16886-1)

器械分类		基本评价的生物学试验									补充评价的生物学试验			
接触部位		接触时间 A: 一时接触 (≤24h) B: 短、中期接触 (>24h-30日) C: 长期接触 (>30日)	细胞 毒性	致 敏	刺激或皮 内反应	全身 急性 毒性	亚 慢性 亚急性 毒性	遗 传 毒 性	植 入	血 液 相 容 性	慢 性 毒 性	致 癌 性	生 殖 与 发 育 毒 性	生 物 降 解
表面 接 触	皮肤	A	X	X	X									
		B	X	X	X									
		C	X	X	X									
	粘膜	A	X	X	X									
		B	X	X	X									
		C	X	X	X		X	X						
	损伤 表面	A	X	X	X									
		B	X	X	X									
		C	X	X	X		X	X						



北京大学

生物学评价试验和选择 (GB/T 16886-1)

器械分类		基本评价的生物学试验									补充评价的生物学试验			
接触部位		接触时间 A: 一时接触 (≤24h) B: 短、中期接触 (>24h-30日) C: 长期接触 (>30日)	细胞毒性	致敏	刺激或皮内反应	全身急性毒性	亚慢性亚急性毒性	遗传毒性	植入	血液相容性	慢性毒性	致癌性	生殖与发育毒性	生物降解
由体外与体内接触	血路间接	A	X	X	X	X				X				
		B	X	X	X	X				X				
		C	X	X		X	X	X		X	X	X		
	组织/骨/牙	A	X	X	X									
		B	X	X	*	*	*	X	X					
		C	X	X	*	*	*	X	X			X		
	循环血液	A	X	X	X	X				X				
		B	X	X	X	X	*	X	*	X				
		C	X	X	X	X	X	X	*	X	X	X		
体内植入	组织/骨	A	X	X	X									
		B	X	X	*	*	*	X	X					
		C	X	X	*	*	*	X	X		X	X		
	血液	A	X	X	X	X	*		X	X				
		B	X	X	X	X	*	X	X	X				
		C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		

注: 应考虑各器械的主要特长



北京大学



技术审评中标准执行情况

生物学评价的豁免:首次注册

- 根据16号令第十二条申请豁免生物学评价的情况，在产品申报首次注册时，注册产品标准中需要明确生物学评价项目及评价方法，并按照更新后的国家标准、行业标准和/或GB/T 16886-ISO 10993的系列标准制定注册产品标准。
- 若申请人提交了本企业同类产品的生物学评价报告，而该报告的生物学评价要求或试验方法不符合更新了的国家标准、行业标准和/或GB/T 16886-ISO 10993系列标准，此种情况下，产品首次注册时需要对变化及缺少的生物学评价项目进行补充评价，另外，对于评价报告中未变化的生物学评价项目可豁免再评价。



北京大學



技术审评中标准执行情况

- 首次注册

- 标准编制说明中需要明确申请豁免生物学评价的相关依据。
- 以技术文件形式提交相关支持性资料。
- 根据具体情况，可要求申请人提供本企业已上市同类产品的质量跟踪报告及产品注册证书复印件。
- 应提交申报产品及用于豁免生物学评价的本企业同类产品中原材料的质控标准、验收报告（包括材质单）、供货协议和供应商资质证明文件。



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 重新注册

- 根据16号令第十二条申请豁免生物学评价，或根据国食药监械[2007]345号《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》申请豁免生物学评价的情况，在产品申报重新注册时，注册产品标准中需要明确生物学评价项目及评价方法，并按照更新后的国家标准、行业标准和/或GB/T 16886-ISO 10993系列标准制定注册产品标准。
- 若产品的生物学评价符合相应的豁免条件，一般情况下不再要求补充进行生物学评价。（注：乳房植入体和宫内节育器除外）
- 标准编制说明中需要明确申请豁免生物学评价的相关依据，并详述相对于原标准的修订对比情况。
- 以技术文件形式提交相关支持性资料。



清华大学



技术审评中标准执行情况

- 为充分贯彻GB/T 16886.6-1997《医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验》，现明确：
 - 皮下组织、肌肉短期植入试验周期至少为12周；
 - 骨植入试验周期至少为26周；
 - 可吸收/可降解材料试验周期的确定应考虑材料的降解时间；
 - 试验过程中应选择多个观察期，以观察植入物周围组织随时间的变化，对于可吸收/可降解材料，还应观察植入物随时间的变化；
 - 若因特殊原因不能满足上述试验周期和/或观察期的要求，应进行合理论证。



清华大学



技术审评中标准执行情况

- GB/T 16886.3- 2008 《医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》于2008年9月1日实施。该标准规定：
 - 当应对医疗器械的遗传毒性进行试验评价时，应采用体外系列试验
 - 遗传毒性体外试验应包括细菌基因突变试验（OECD471）、哺乳动物细胞基因突变试验（OECD476）和哺乳动物细胞诱裂性试验（OECD473）
 - 或者应包括细菌基因突变试验（OECD471）和哺乳动物细胞基因突变试（OECD476，采用小鼠淋巴瘤细胞，测定集落数和尺寸，可覆盖基因突变和诱裂性两个终点）
- 为充分贯彻新版标准，合理进行产品审评，现要求申请人严格按照GB/T16886.3- 2008的规定进行遗传毒性试验



北京大學



技术审评中标准执行情况

- 鉴于GB/T16886.5-2003《医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验》中给出了3种试验方式，并且未明确细胞毒性的具体判定标准。现推荐使用**直接接触法、浸提液法**用于终产品细胞毒性的评价。
- 申请人在注册产品标准试验方法中应明确体外细胞毒性试验的具体试验方法和判定指标。
- 申请人所规定的评价方法和判定标准应依据有关国际、国家、行业标准



北京大學



技术审评中标准执行情况

- 采用高分子材料制造的介入类医疗器械产品在申请注册时，所提交的注册产品标准中应对产品的化学性能要求进行规定，并在具有相应检测资质的检测机构进行检测
- 鉴于目前尚无适当的标准或指导性文件用于指导评价介入类医疗器械产品的化学性能，建议制造商根据产品原材料特性和加工工艺特点，参考相关国家标准/行业标准（如医用输液、输血、注射器具的国家标准）制定申请注册产品的具体技术要求、试验方法及判定标准
- 如存在不适用或化学性能要求与参考的国家标准/行业标准中相关规定不符的情形，需申请人/制造商在申请注册时同时提交详细的说明文件，并一次性提供涉及的该产品化学性能要求的安全性评价资料。



清华大学



技术审评中标准执行情况

介入医疗器械：

- 对于含有输送系统或配件的无源介入性医疗器械（如预装在输送系统上的植入性支架、封堵器等），由于产品医疗器械中预计长期留置于人体的部件与其输送系统或配件在与人体接触性质和/或接触时间方面存在明显不同，该类产品在申请注册时，应在注册产品标准中对预期长期留置于人体的部件和输送系统或配件的化学性能要求及生物相容性要求（致热原性能要求可暂不分开）分别进行规定，并分别进行注册检测。
- 如存在不适用或可豁免的技术性能要求，申请者应在注册产品编制说明中予以详细解释，并以技术文件的形式提交相关支持性资料。



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 采用金属材料制造的介入类医疗器械产品组件的化学性能要求可参考以下原则制定：

对于仅使用国家标准/行业标准或ISO标准中规定的金属材料制造的介入类医疗器械产品组件（如裸金属支架），若注册产品标准中已对该组件的金属化学成分及显微组织进行了规定，并经具有相应资质的检测机构检测符合要求，且在制造商保证产品生产加工过程中其化学性能和生物性能不受影响的情况下，该组件在注册时可不需在注册产品标准中对其他化学性能要求进行规定。

对于采用非国家标准/行业标准或国际标准化组织（ISO）发布的标准中规定的金属材料制造的介入类医疗器械产品组件，除在注册产品标准中对该组件的所有组成金属材料的化学成分及显微组织进行规定以外，还应考虑制定有害金属离子析出量的控制指标，如镍、钴、钒、铅等





技术审评中标准执行情况

骨科医疗器械

- 骨科医疗器械中符合YY0341-2002附录B中所列标准（如：ISO5832系列标准）的金属材料，在进行化学成份和金相结构检测的基础上，不要求进行生物学评价
- 对于由德国赛琅泰克有限公司（CeramTec GmbH）供应的高纯氧化铝陶瓷或氧化铝/氧化锆复合陶瓷材料生产的人工关节产品，由于该公司提供了关于以上材料的生物学评价主文档资料，因此对于以上材料不要求进行生物学评价



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 对于首次注册的金属表面阳极化产品，应根据GB/T 16886.1的要求在注册产品标准中规定生物学评价指标，并提供注册检测报告。
- 对于重新注册的金属表面阳极化产品，如其提供了详细的质量跟踪报告，无产品质量本身引起的不良事件，根据国食药监械[2007]345号，不再要求进行生物学评价，须按要求提交产品无变化的声明。
- 同一生产企业已有纯钛、Ti6Al4V钛合金阳极化产品通过生物学评价，申请注册其他同材质阳极化产品，如果能够提供相关支持性资料证明生产工艺（电解液成分、电解液温度、氧化电压、氧化时间等）保持不变，且提供了已上市产品详细的质量跟踪报告，无产品质量本身引起的不良事件。此种情况，不再进行生物学评价。





技术审评中标准执行情况

乳房植入物：

- 按GB/716886.1及YY 0647-2008《无源外科植入物 乳房植入物的专用要求》，需考虑以下评价/试验项目：
 - 细胞毒性
 - 致敏
 - 刺激
 - 遗传毒性
 - 植入（需考虑不同表面结构对组织产生的作用）。
 - 全身毒性
 - 血液相容性
 - 生殖毒性
 - 免疫毒性
 - 致癌
 - 毒代动力学
 - 热原



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 内容物为硅凝胶的乳房植入体产品，应提供包括硅凝胶充填材料在内的检测报告，如：生物相容性评价资料或检测报告，以及小分子、低分子物质的限定。
- 重新注册的乳房植入体产品，应提交产品上市以来大样本量的（200例以上）、详细的、具有统计学意义的临床随访资料；若临床随访资料缺乏充分的统计数据，则需补充生殖毒性、遗传毒性（染色体畸变、微核）、慢性毒性与免疫原性的生物学评价资料或检测报告。





技术审评中标准执行情况

- 对于使用Nusil公司硅橡胶/硅凝胶原材料的医疗器械产品（如乳房植入体），申请人可使用Nusil公司主文档作为申报的技术资料（仅限于技术资料，不包括型式检测报告等16号令规定的其它申报资料）。

目前已提交主文档的硅橡胶/硅凝胶牌号：

MED-4735、MED-4750、MED3-6300、
MED-4805、

MED-1511、MED-2000、MED-4720、MED-
6601



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 申请人在使用Nusil公司主文档时，应提交：
 - 申请人与Nusil公司签订的原材料供货协议及发票，协议应明确具体的硅橡胶/硅凝胶牌号。若申请人通过Nusil国内经销商购买，则提供Nusil与经销商的协议、申请人与经销商的原材料供货协议及发票（明确材料牌号）。
 - Nusil向申请人出具的授权我中心在此次医疗器械注册申报过程中使用其硅橡胶/硅凝胶材料主文档的信函，信件中应包含硅橡胶/硅凝胶原材料牌号、医疗器械生产商信息、申报器械名称及注册受理号等信息。



北京大學



技术审评中标准执行情况

- 鉴于硅橡胶/硅凝胶原材料需经过硫化、成型加工等一系列生产工艺最终被制成医疗器械产品，所以需要考虑以上工艺对原材料的影响，提供以下资料：
 - 详述从原材料到医疗器械成品的各项工艺过程及主要参数，详述硫化剂等各种助剂的使用情况及残留小分子物质的控制情况等。
 - 申请人应分析成品生产工艺是否对原材料的安全性产生影响，如与原材料相比，器械中D4、D5等小分子物质的残留量是否有所增加。
- 对于硅橡胶/硅凝胶整形假体类医疗器械，申请人还需参照《乳房植入体技术审评指导原则》中对于原材料的有关规定，提交主文档未涵盖的其他资料。



清华大学



技术审评中标准执行情况

宫内节育器

- 与人体接触类型

- 粘膜接触，持久（>30天）

细胞毒性、致敏、刺激、亚慢性毒性、遗传毒性

- 植入组织，持久（>30天）

细胞毒性、致敏、遗传毒性、植入

- 鉴于带器妊娠的风险和取器后妊娠的需要，需考虑进行**生殖毒性**的评价/试验。



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 含铜宫内节育器的细胞毒性试验
 - 首先按照标准的细胞毒性试验方法对含铜的终产品进行试验
 - 若试验结果显示终产品细胞毒性较高，则同时开展以下试验
 - 采用梯度稀释法对浸提液进行稀释后进行细胞毒性试验，直至出现阴性结果。记录达到阴性结果的稀释倍数，通过稀释倍数评价终产品的细胞毒性。
 - 对于终产品除铜以外的材料进行细胞毒性试验，其结果应符合一般的评价原则。
- 对于细胞毒性较高的终产品，申请人需提交综合的风险/受益评价报告，结合产品的临床安全和有效性进行风险/受益评价。



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 对于重新注册的宫内节育器产品：

若申请人提供了充分的该产品临床安全性使用资料，或提供由国家权威主管机构出具的临床安全性使用的证明性文件，可以豁免生物学评价相关要求。但是，申请人在未来四年的销售中，对产品要定期进行严格随访，并形成文件，积累相应的生物学评价数据，在再次重新注册时，按要求提交上述资料。



北京大學



技术审评中标准执行情况

手术器械

- 产品选用原材料为手术器械/外科植入物国际、国家或行业标准确定豁免生物学评价的，应在产品标准技术性能要求中明确材料牌号和/或组分，Ⅱ类产品提供检测报告；
- 产品选用原材料非国际、国家或行业标准规定的材料或非手术工具/外科植入物国际、国家或行业标准规定的材料，应在产品标准中明确材料牌号和/或组分，在产品标准技术性能要求中需对生物学评价做出要求，Ⅱ类产品提供检测报告。



北京大学



技术审评中标准执行情况

与生物学评价有关的材料表征

- 无国标行标参照的情况下，对于植入体内的可吸收/降解的高分子材料，要求申请人在产品注册标准的要求项中列出定性分析要求项目并检测，并在标准编制说明中或技术资料中给出具体指标制定的依据。
- 若个别项目存在检测困难（如无法分离检测样品）的情况，则需做出相应的说明和解释，并提供原材料相应项目的指标及测试资料：
 - 鉴别试验
 - 平均分子量或特性粘度
 - 分子量分布
 - 旋光度（仅对PLA等具有立体异构体的高分子材料



北京大学



技术审评中标准执行情况

- 液体类产品，应提供配方并要求检测
- 对于无源植入物中的金属部件，要求在所提交的注册产品标准中明确金属材料名称、牌号、具体化学成份及金相结构，并提交由检测中心出具的检测报告。



北京大學



技术审评中标准执行情况

- 对于由陶瓷材料制成的体内植入物或植入物含有陶瓷组件/涂层的医疗器械（如人工髋关节陶瓷球头、股骨柄羟基磷灰石涂层、羟基磷灰石人工骨、 β -磷酸三钙人工骨等），建议在注册申报资料中增加陶瓷材料表征的相关资料。
- 表1为陶瓷材料常见的分析参数和检测方法举例（不仅限于此），可参考此表对陶瓷材料进行表征：



北京大學



陶瓷材料分析参数和检测方法

分析参数举例	方法举例	定性	定量
化学成分、痕量物质	X射线荧光法、电感耦合等离子体 (ICP)	是	是
阴离子	离子色谱法	是	是
价态	比色分析法	是	否
相态	X射线衍射法	是	否
显微结构	显微镜	否	是
可沥滤物表征	电感耦合等离子体 (ICP)	是	是

注意：在任何的分析中都应考虑一些典型的添加剂：
如烧结剂、脱模剂、粘合剂、色素、涂层等，但不仅限于此。



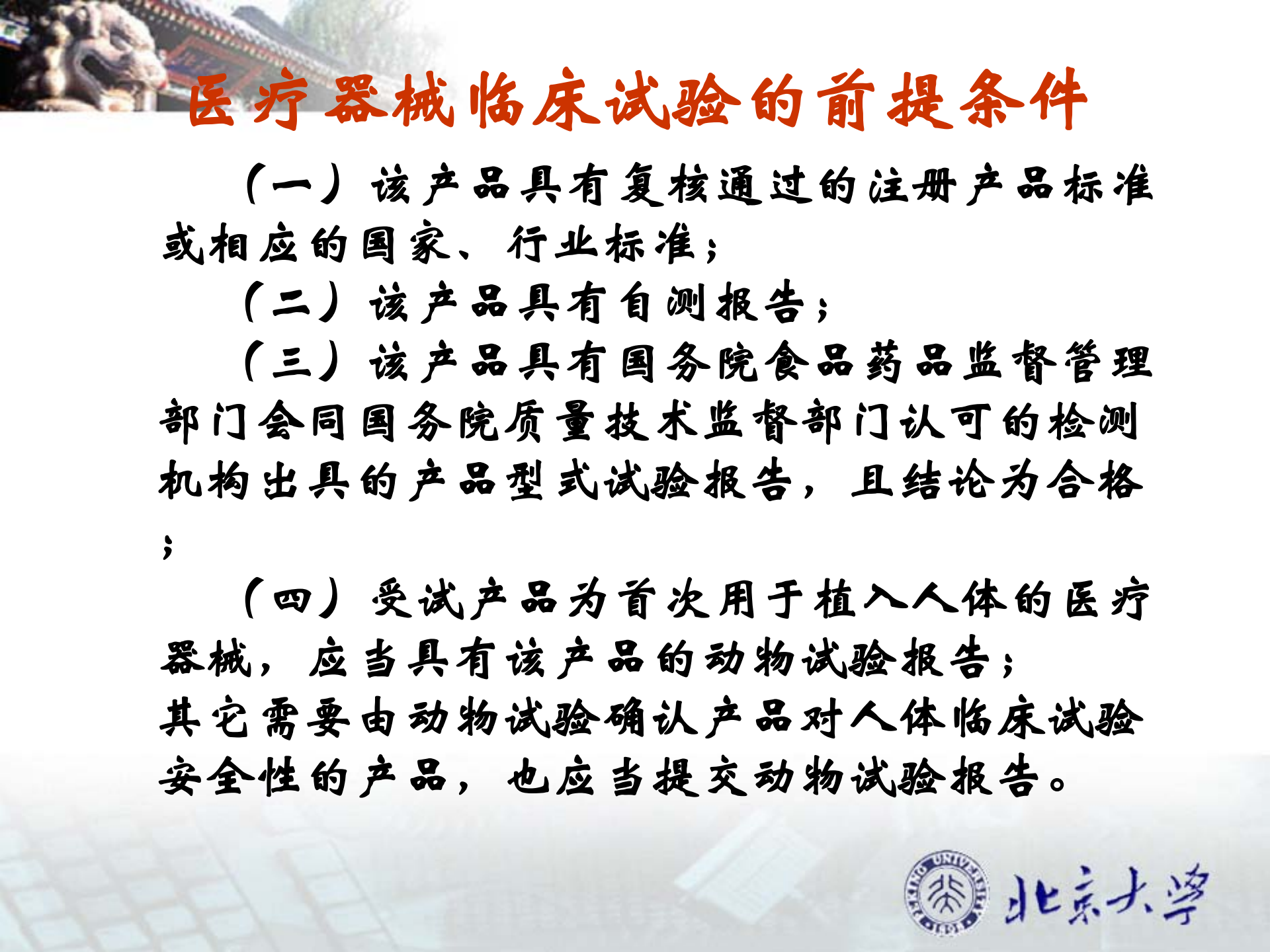
医疗器械临床试验

医疗器械临床试用是指通过临床使用来验证该医疗器械理论原理、基本结构、性能等要素能否保证安全性有效性。医疗器械临床试用的范围：市场上尚未出现过，安全性、有效性有待确认的医疗器械。

医疗器械临床验证是指通过临床使用来验证该医疗器械与已上市产品的主要结构、性能等要素是否实质性等同，是否具有同样的安全性、有效性。医疗器械临床验证的范围：同类产品已上市，其安全性、有效性需要进一步确认的医疗器械。



北京大学



医疗器械临床试验的前提条件

(一) 该产品具有复核通过的注册产品标准或相应的国家、行业标准；

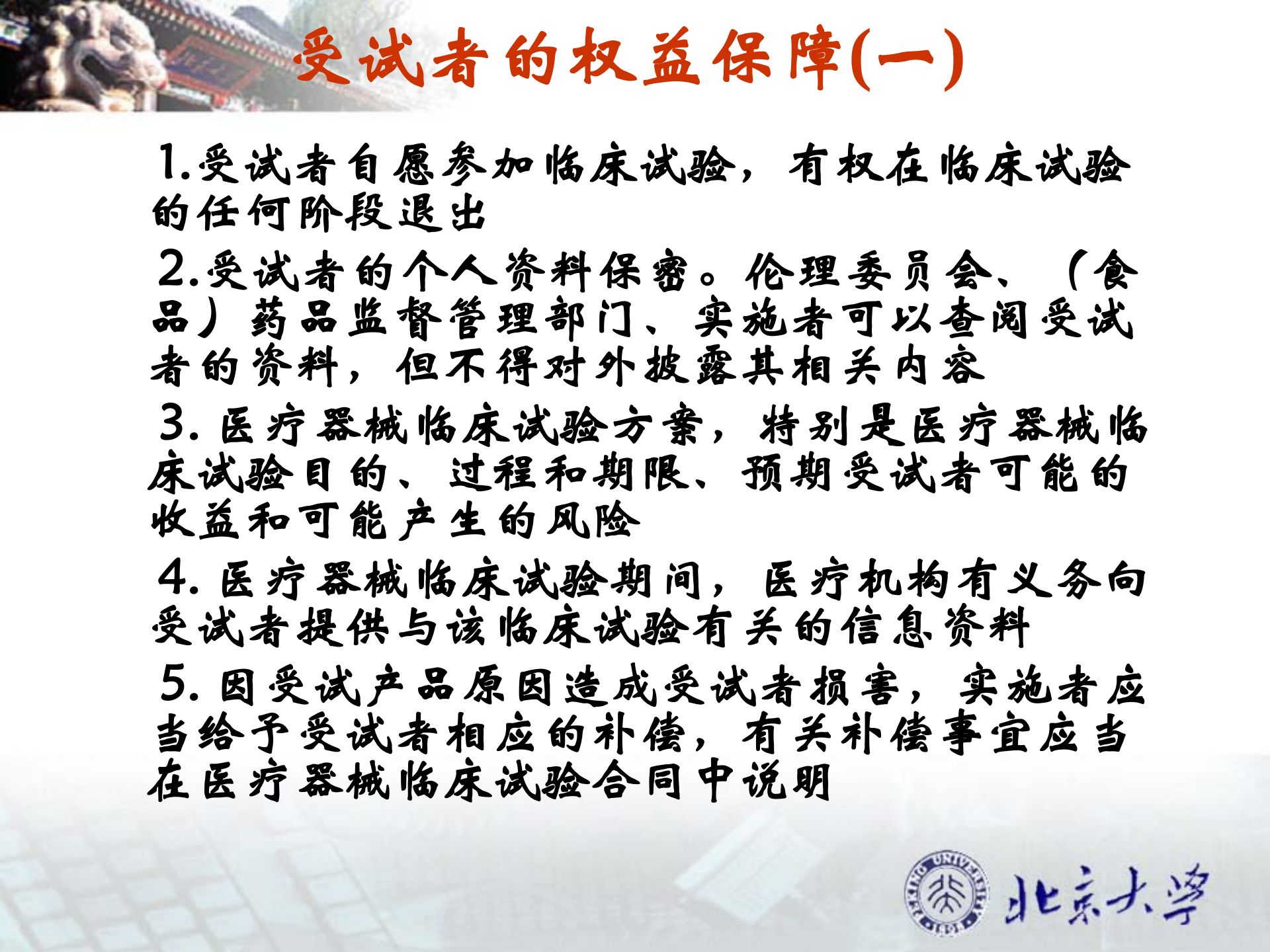
(二) 该产品具有自测报告；

(三) 该产品具有国务院食品药品监督管理部门会同国务院质量技术监督部门认可的检测机构出具的产品型式试验报告，且结论为合格；

(四) 受试产品为首次用于植入人体的医疗器械，应当具有该产品的动物试验报告；其它需要由动物试验确认产品对人体临床试验安全性的产品，也应当提交动物试验报告。



北京大學

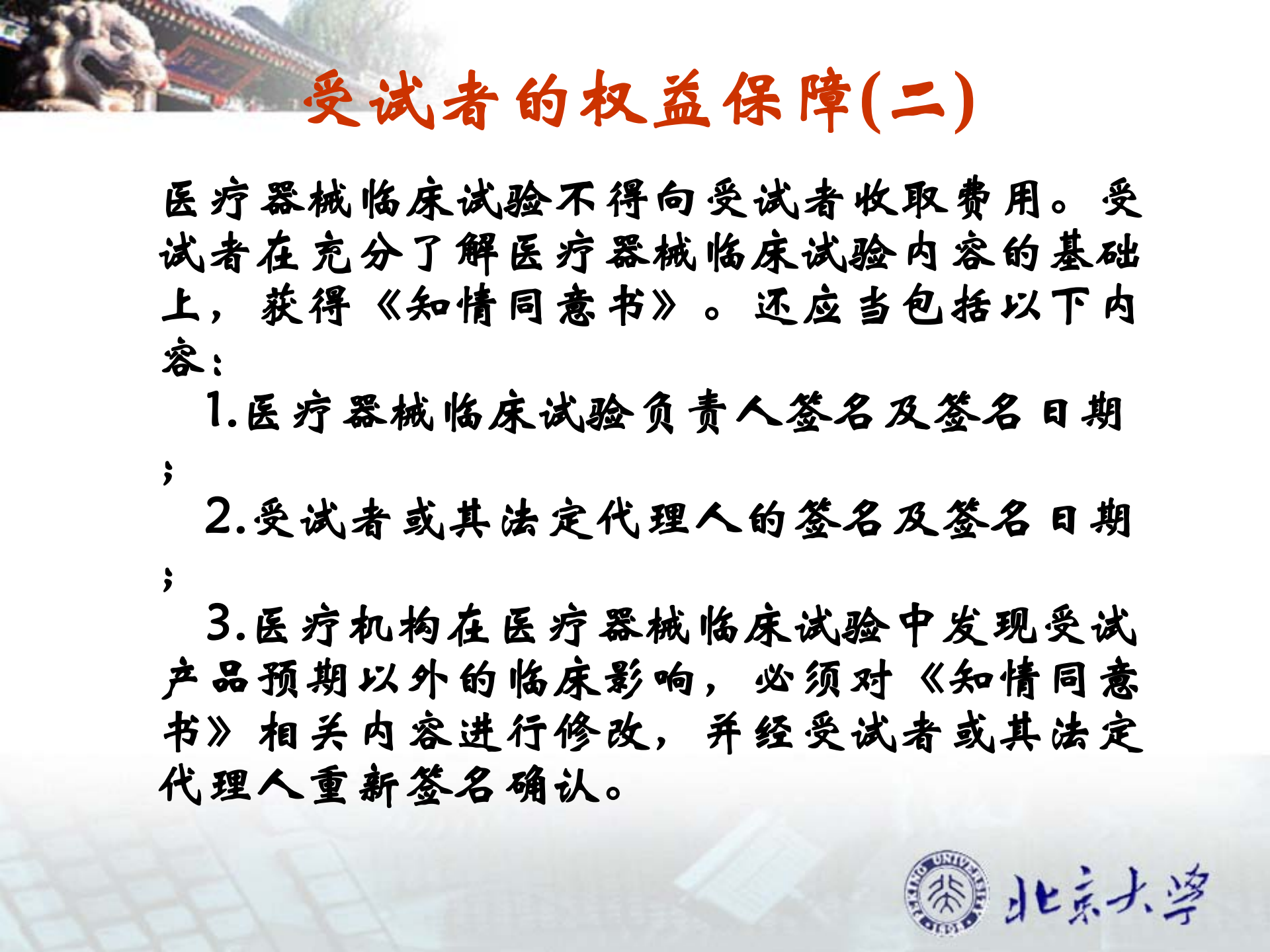


受试者的权益保障(一)

1. 受试者自愿参加临床试验，有权在临床试验的任何阶段退出
2. 受试者的个人资料保密。伦理委员会、（食品）药品监督管理部门、实施者可以查阅受试者的资料，但不得对外披露其相关内容
3. 医疗器械临床试验方案，特别是医疗器械临床试验目的、过程和期限、预期受试者可能的收益和可能产生的风险
4. 医疗器械临床试验期间，医疗机构有义务向受试者提供与该临床试验有关的信息资料
5. 因受试产品原因造成受试者损害，实施者应当给予受试者相应的补偿，有关补偿事宜应当在医疗器械临床试验合同中说明



北京大学



受试者的权益保障(二)

医疗器械临床试验不得向受试者收取费用。受试者在充分了解医疗器械临床试验内容的基础上，获得《知情同意书》。还应当包括以下内容：

1. 医疗器械临床试验负责人签名及签名日期；
2. 受试者或其法定代理人的签名及签名日期；
3. 医疗机构在医疗器械临床试验中发现受试产品预期以外的临床影响，必须对《知情同意书》相关内容进行修改，并经受试者或其法定代理人重新签名确认。



北京大學

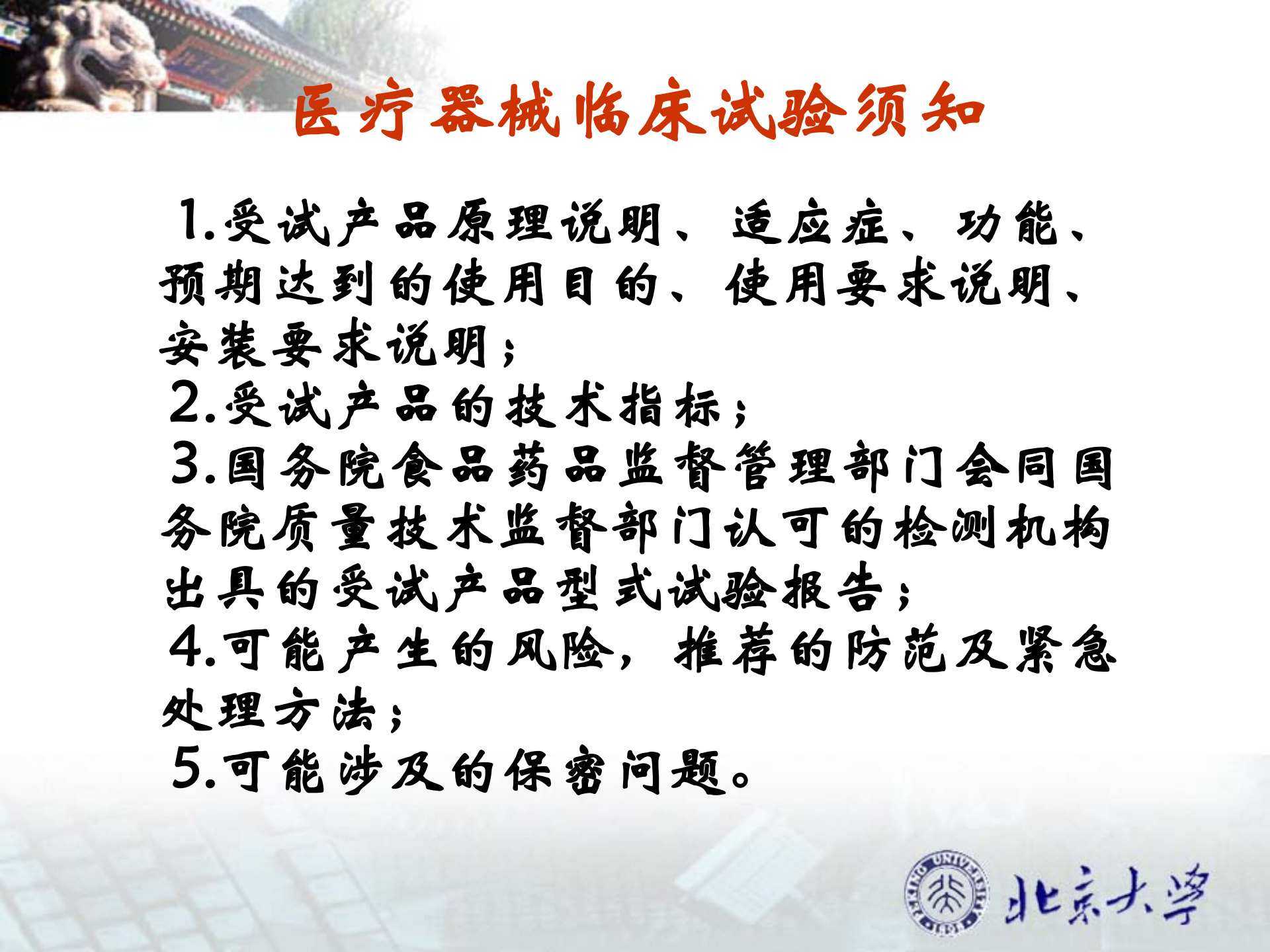


实施者职责

- 1.依法选择医疗机构；
- 2.向医疗机构提供《医疗器械临床试验须知》；
- 3.与医疗机构共同设计、制定医疗器械临床试验方案，签署双方同意的医疗器械临床试验方案及合同；
- 4.向医疗机构免费提供受试产品；
- 5.对医疗器械临床试验人员进行培训；
- 6.向医疗机构提供担保；
- 7.发生严重副作用应当如实、及时分别向受理该医疗器械注册申请的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理局和国家食品药品监督管理局报告，同时向进行该医疗器械临床试验的其他医疗机构通报；
- 8.实施者中止医疗器械临床试验前，应当通知医疗机构、伦理委员会和受理该医疗器械注册申请的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理局和国家食品药品监督管理局，并说明理由；
- 9.受试产品对受试者造成损害的，实施者应当按医疗器械临床试验合同给予受试者补偿。



北京大学

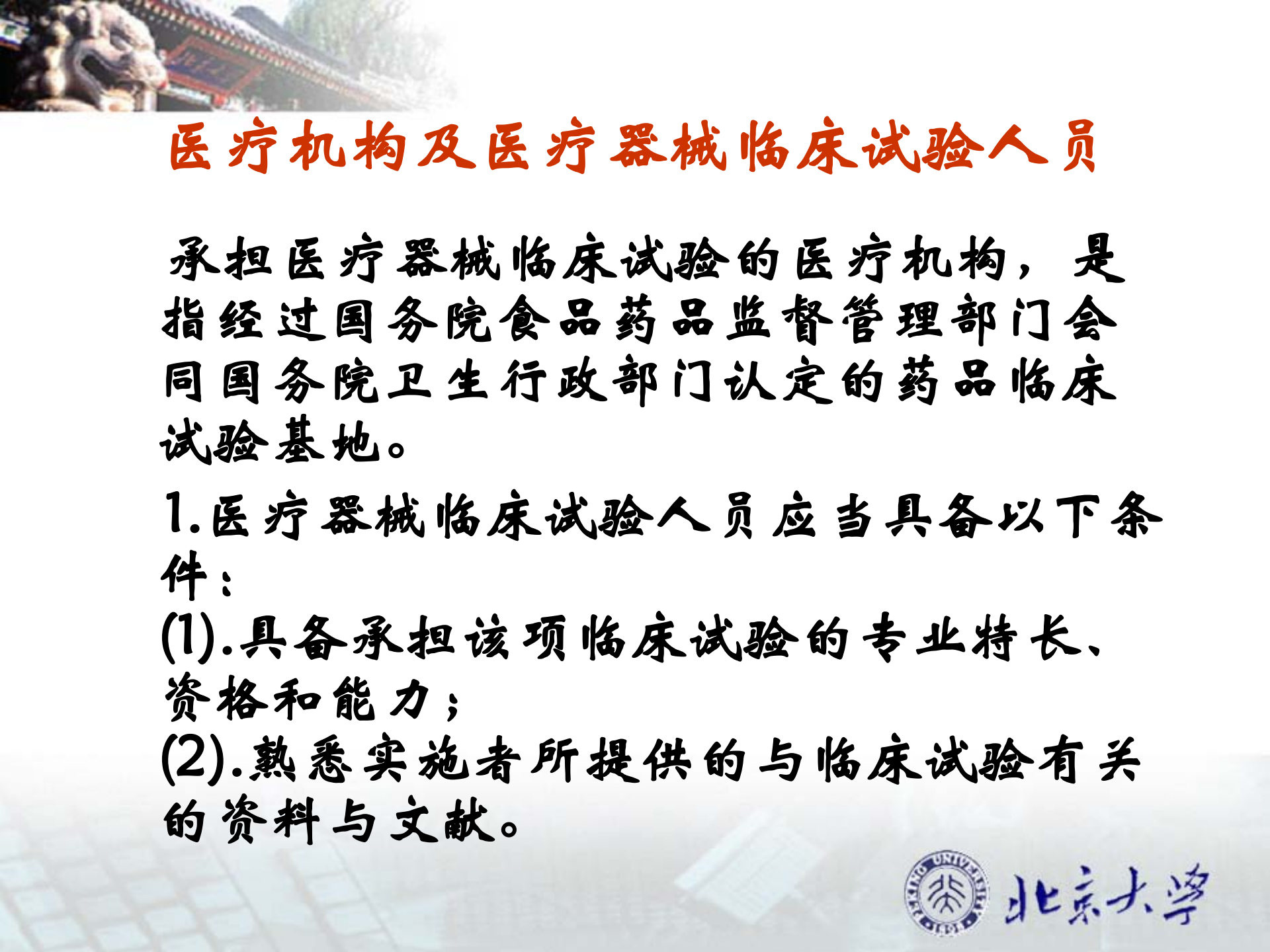


医疗器械临床试验须知

1. 受试产品原理说明、适应症、功能、预期达到的使用目的、使用要求说明、安装要求说明；
2. 受试产品的技术指标；
3. 国务院食品药品监督管理部门会同国务院质量技术监督部门认可的检测机构出具的受试产品型式试验报告；
4. 可能产生的风险，推荐的防范及紧急处理方法；
5. 可能涉及的保密问题。



北京大学



医疗机构及医疗器械临床试验人员

承担医疗器械临床试验的医疗机构，是指经过国务院食品药品监督管理部门会同国务院卫生行政部门认定的药品临床试验基地。

1. 医疗器械临床试验人员应当具备以下条件：

(1). 具备承担该项临床试验的专业特长、资格和能力；

(2). 熟悉实施者所提供的与临床试验有关的资料与文献。



北京大学



医疗机构及医疗器械临床试验人员

2. 负责医疗器械临床试验的医疗机构及临床试验人员职责：

- (1). 应熟悉实施者提供的有关资料，并熟悉受试产品的使用
- (2). 与实施者共同设计、制定临床试验方案，双方签署临床试验方案及合同
- (3). 如实向受试者说明受试产品的详细情况，临床试验实施前，必须给受试者充分的时间考虑是否参见临床试验
- (4). 如实记录受试产品的副作用及不良事件，并分析原因；发生不良事件及严重副作用的，应当如实、及时分别向受理该产品注册的省、自治区、直辖市（食品药品监督管理局）药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局报告；发生严重副作用，应当在24小时内报告



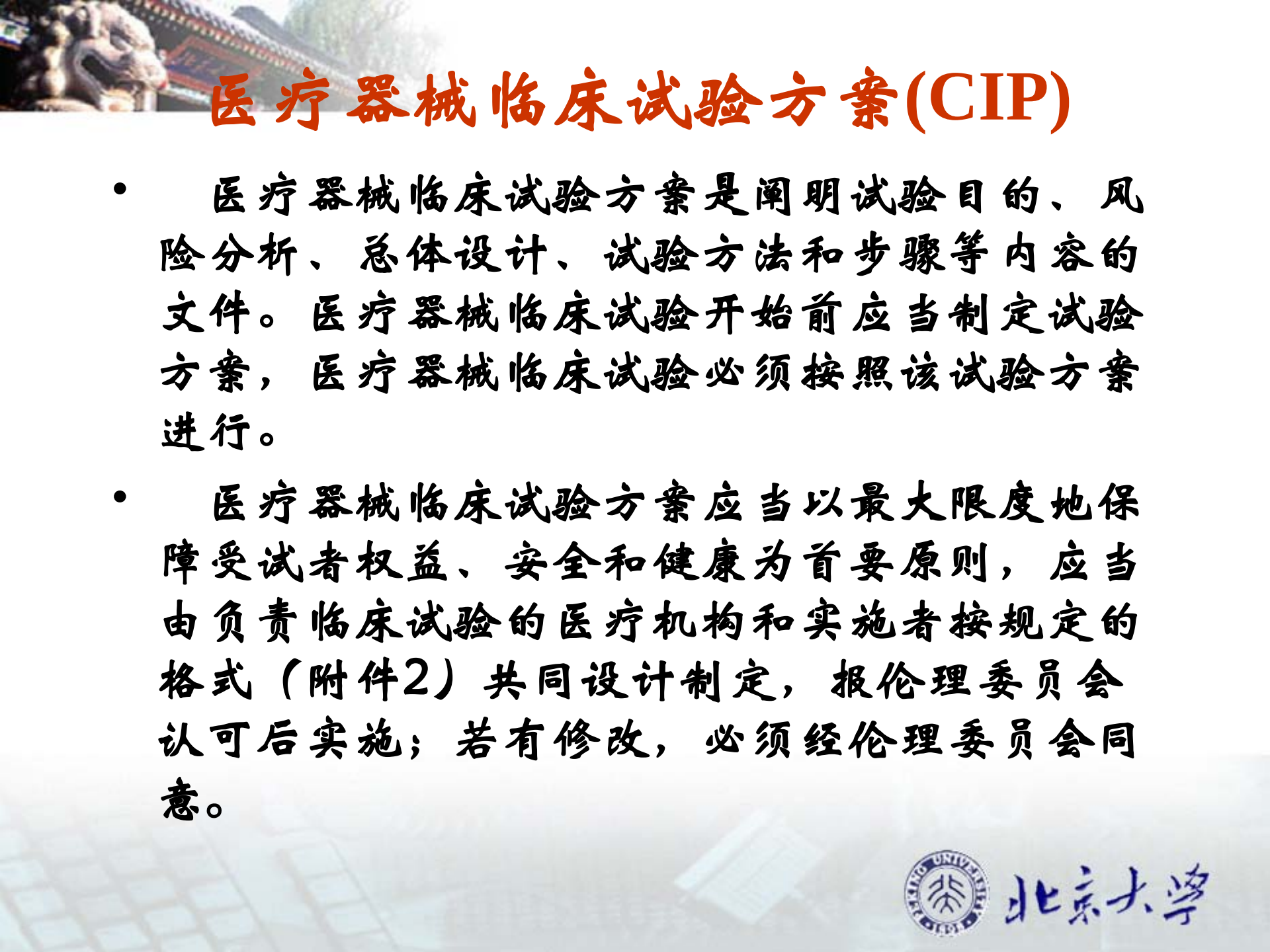
北京大学



医疗机构及医疗器械临床试验人员

- (5). 在发生副作用时，临床试验人员应当及时做出临床判断，采取措施，保护受试者利益，必要时，伦理委员会有权立即终止试验
- (6). 临床试验中止的，应当通知受试者、实施者、伦理委员会和受理该医疗器械注册申请的省、自治区、直辖市（食品）药品监督管理部门和国家食品药品监督管理局，并说明理由
- (7). 提出临床试验报告，并对报告的正确性及可靠性负责
- (8). 对实施者提供的资料负有保密义务





医疗器械临床试验方案(CIP)

- 医疗器械临床试验方案是阐明试验目的、风险分析、总体设计、试验方法和步骤等内容的文件。医疗器械临床试验开始前应当制定试验方案，医疗器械临床试验必须按照该试验方案进行。
- 医疗器械临床试验方案应当以最大限度地保障受试者权益、安全和健康为首要原则，应当由负责临床试验的医疗机构和实施者按规定的格式（附件2）共同设计制定，报伦理委员会认可后实施；若有修改，必须经伦理委员会同意。



北京大學



医疗器械临床试验方案(CIP)

1. 临床试验的题目；
2. 临床试验的目的、背景和内容；
3. 临床评价标准；
4. 临床试验的风险与受益分析；
5. 临床试验人员姓名、职务、职称和任职部门；
6. 总体设计，包括成功或失败的可能性分析；
7. 临床试验持续时间及其确定理由；
8. 每病种临床试验例数及其确定理由；
9. 选择对象范围、对象数量及选择的理由，必要时对对照组的设置；
10. 治疗性产品应当有明确的适应症或适用范围；
11. 临床性能的评价方法和统计处理方法；
12. 副作用预测及应当采取的措施；
13. 受试者《知情同意书》；
14. 各方职责。



北京大學

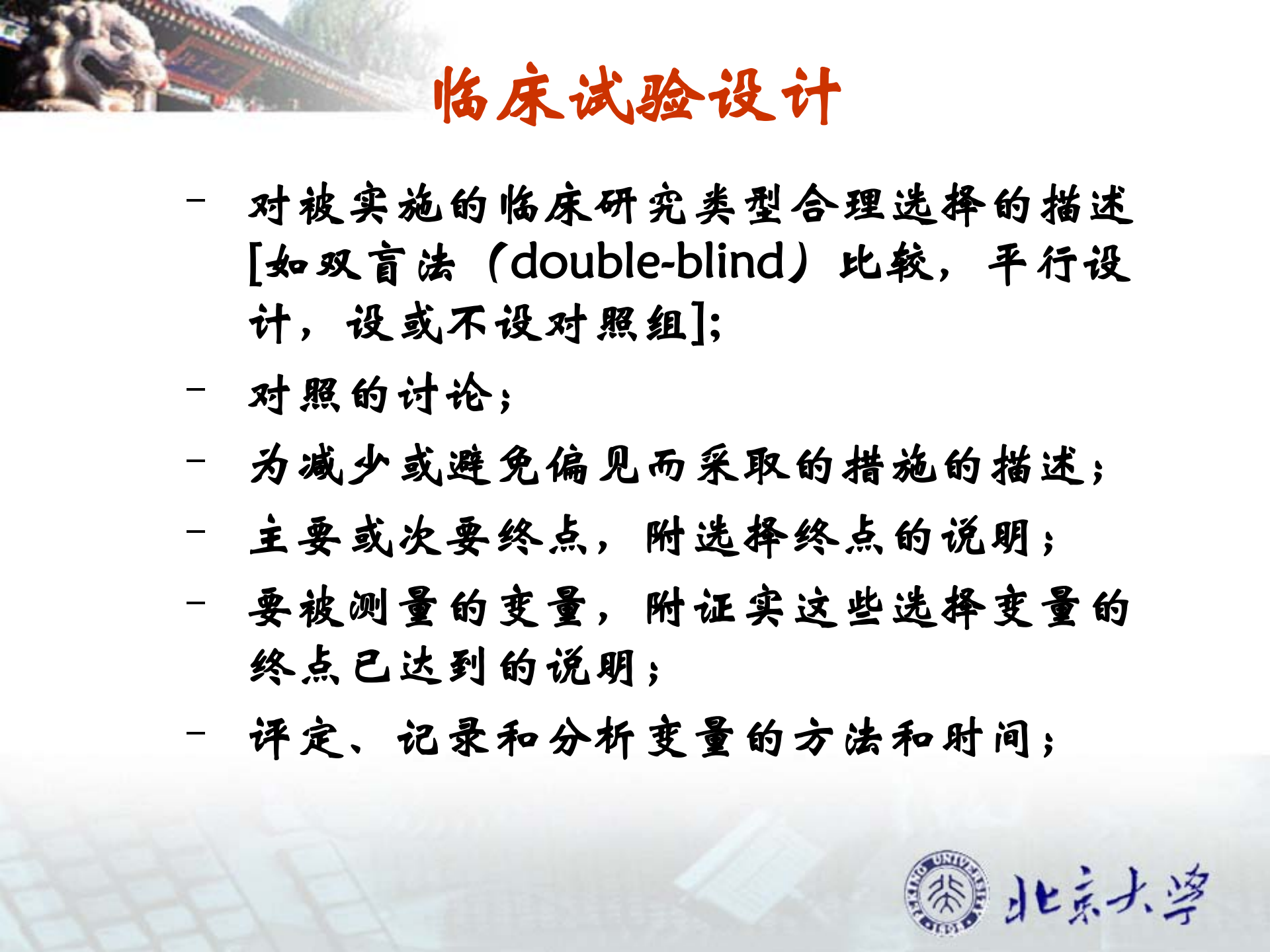


医疗器械临床试验报告

1. 试验的病种、病例总数和病例的性别、年龄、分组分析，对照组的设置（必要时）；
2. 临床试验方法；
3. 所采用的统计方法及评价方法；
4. 临床评价标准；
5. 临床试验结果；
6. 临床试验结论；
7. 临床试验中发现的不良事件和副作用及其处理情况；
8. 临床试验效果分析；
9. 适应症、适用范围、禁忌症和注意事项；
10. 存在问题及改进建议。



北京大学



临床试验设计

- 对被实施的临床研究类型合理选择的描述
[如双盲法 (double-blind) 比较, 平行设计, 设或不设对照组];
- 对照的讨论;
- 为减少或避免偏见而采取的措施的描述;
- 主要或次要终点, 附选择终点的说明;
- 要被测量的变量, 附证实这些选择变量的终点已达到的说明;
- 评定、记录和分析变量的方法和时间;

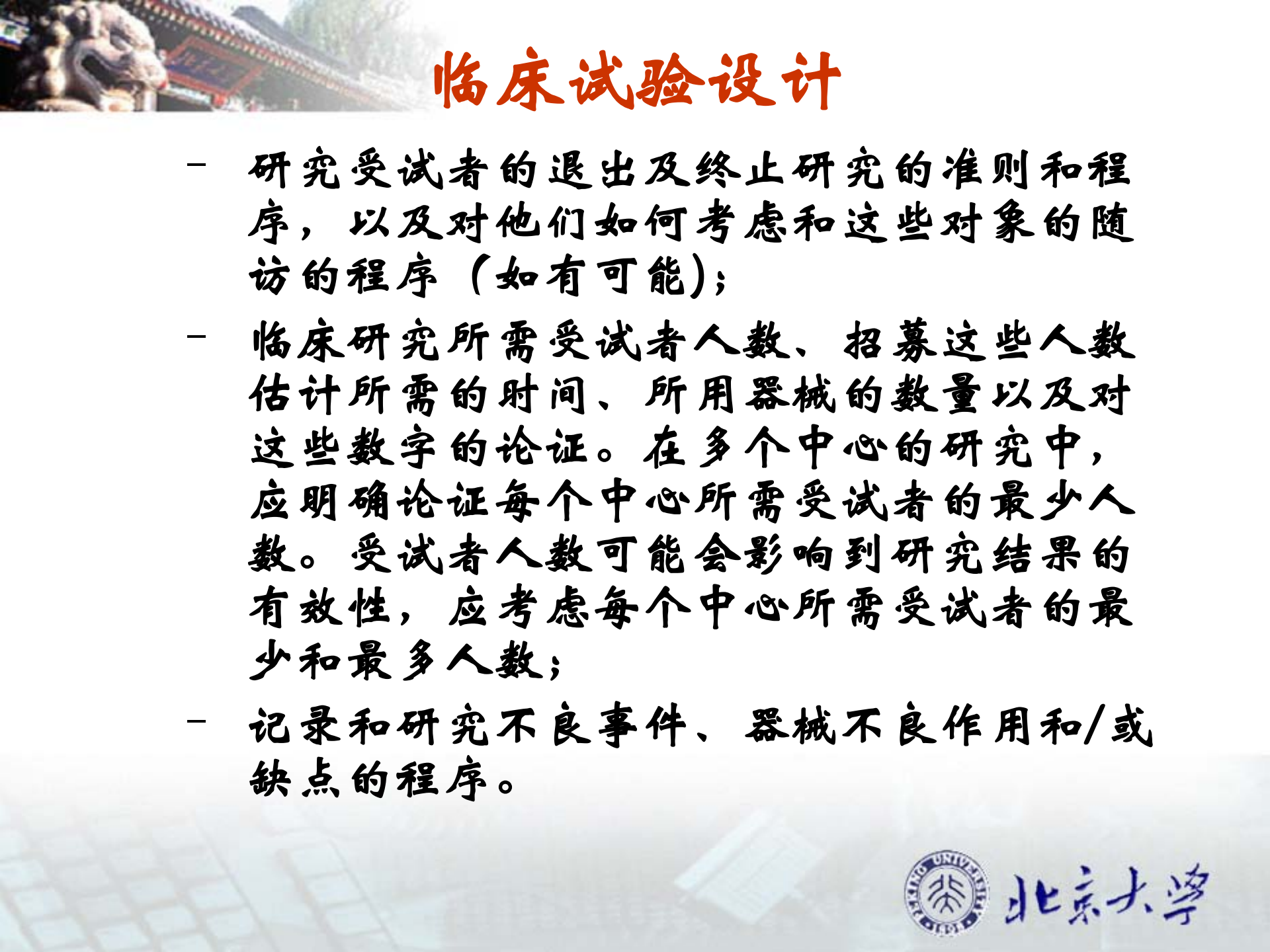




临床试验设计

- 用于评定研究变量的试验仪器，以及对保养和校准的监视的安排；
- 选择受试者的适合标准；
- 选择受试者的不适合标准；
- 受试注册时间（即随着募集，一个受试者签署了知情同意表并成为研究群体的一部分的时间。）；
- 研究过程中受试者的经历的详细描述，以及在器械运用期间或随访期内其它器械或药物的使用清单；





临床试验设计

- 研究受试者的退出及终止研究的准则和程序，以及对他们如何考虑和这些对象的随访的程序（如有可能）；
- 临床研究所需受试者人数、招募这些人数估计所需的时间、所用器械的数量以及对这些数字的论证。在多个中心的研究中，应明确论证每个中心所需受试者的最少人数。受试者人数可能会影响到研究结果的有效性，应考虑每个中心所需受试者的最少和最多人数；
- 记录和研究不良事件、器械不良作用和/或缺点的程序。



北京大学



临床试验设计

在临床研究中某一特定受试者的器械的使用期、对照、随访期,及相应的论证;已知的或可预见的可能影响结果或结果解释的因素。这可能包括如受试者的基本特征、伴随的药物治疗、其它器械的使用、或受试者的相关因素(如年龄、性别或生活方式)。应描述在研究中对待这些因素的方法,如受试者的选择、研究设计(如分层随机选择)或统计分析



北京大学

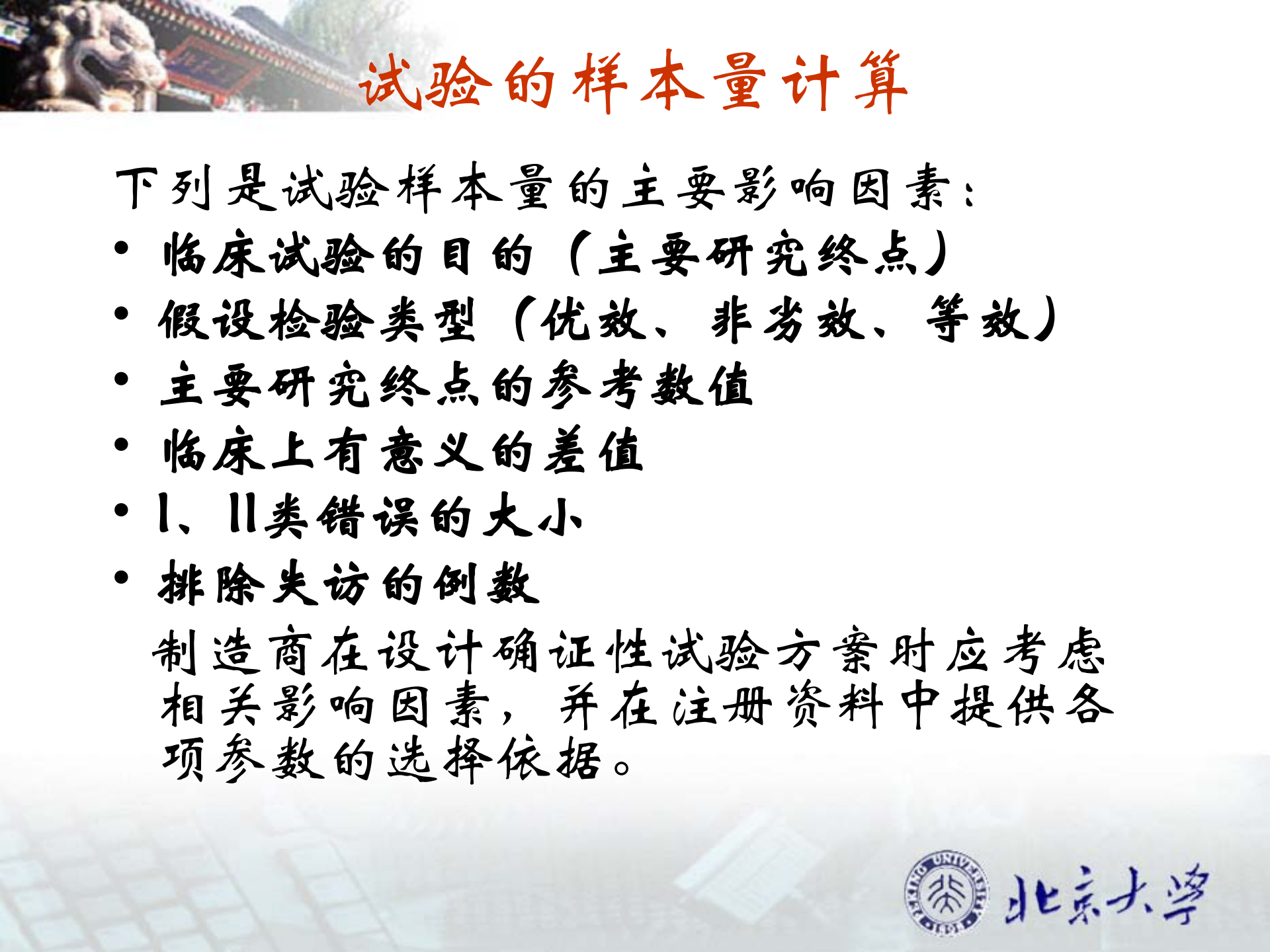


生物统计学

- 生物统计学原则应贯穿在医疗器械临床试验的全过程（包括研究方案设计、试验实施、数据管理及数据统计分析）中。应由具有生物统计学资质的、专业的生物统计学人员，采用国内外公认的标准统计分析方法和统计分析软件对医疗器械临床试验中数据进行统计分析。



北京大学



试验的样本量计算

下列是试验样本量的主要影响因素：

- 临床试验的目的（主要研究终点）
- 假设检验类型（优效、非劣效、等效）
- 主要研究终点的参考数值
- 临床上有意义的差值
- I、II类错误的大小
- 排除失访的例数

制造商在设计确证性试验方案时应考虑相关影响因素，并在注册资料中提供各项参数的选择依据。



北京大学

- [例] 在心脏换瓣临床试验中，假设对照瓣膜3个月血栓栓塞发生率为10%，希望被试瓣膜3个月血栓栓塞发生率降至2%，设计一个检验水平 α 为0.05；检验效能 $1-\beta=0.90$ 。需要多少样本，可正确检测出两组差别？

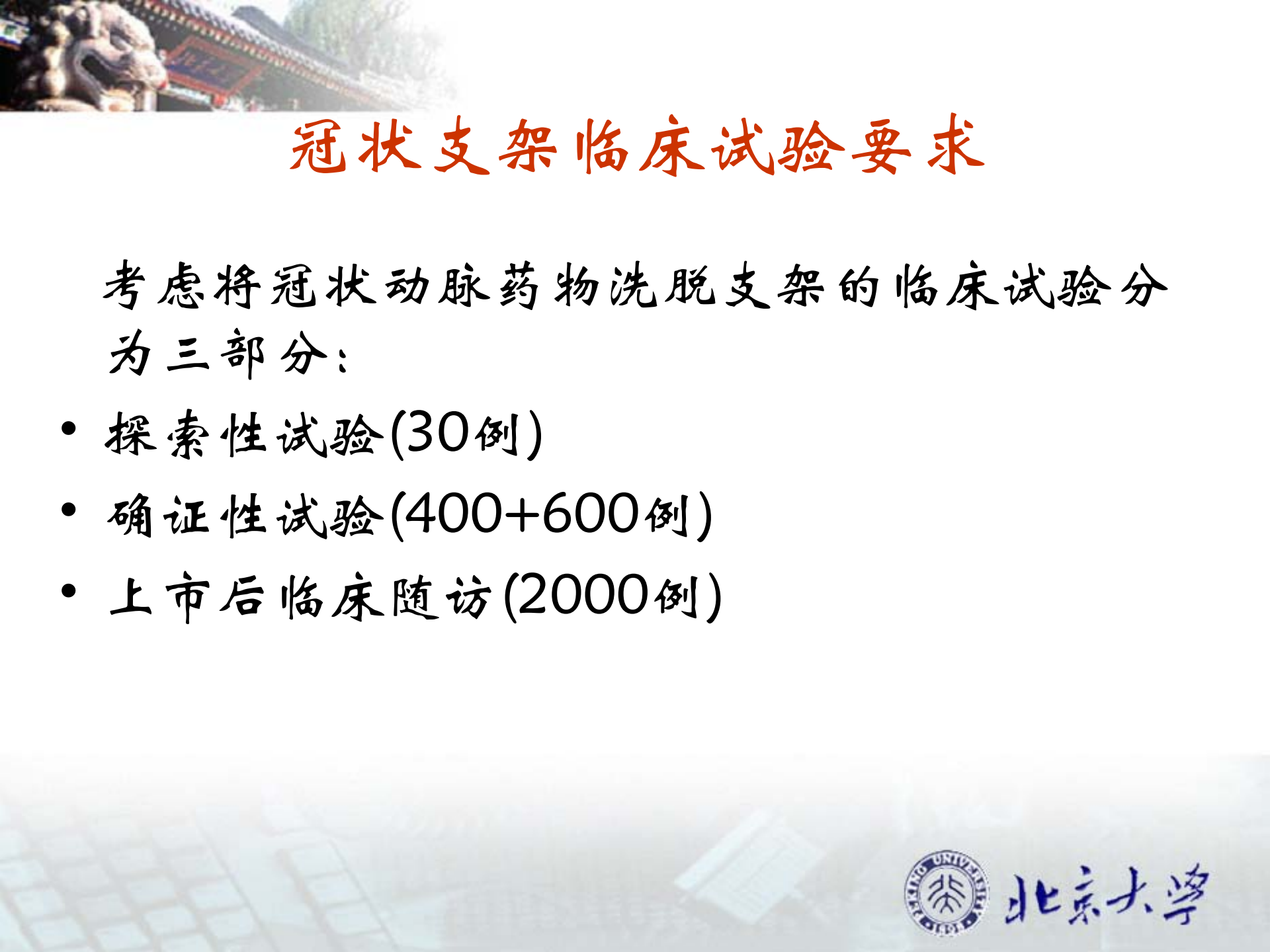


- [解]: 两组事件发生率之差为: $\Delta = 0.10 - 0.02 = 0.08$,
- $0.02(1-0.02) + [0.10(1-0.10)]$ 8.6
- 用查表的方法, $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.10$ 时, 可查表中 $\alpha = 0.1$, $\beta = 0.10$ 所对应的 $f(\alpha, \beta)$ 值, 得 $f(\alpha, \beta) = 8.6$, 因此:

$$n = \frac{[0.02(1-0.02) + 0.10(1-0.10)] \times 8.6}{0.08^2} = 147$$

- 则: 每组需要例数为147例, 两组共需要294例。





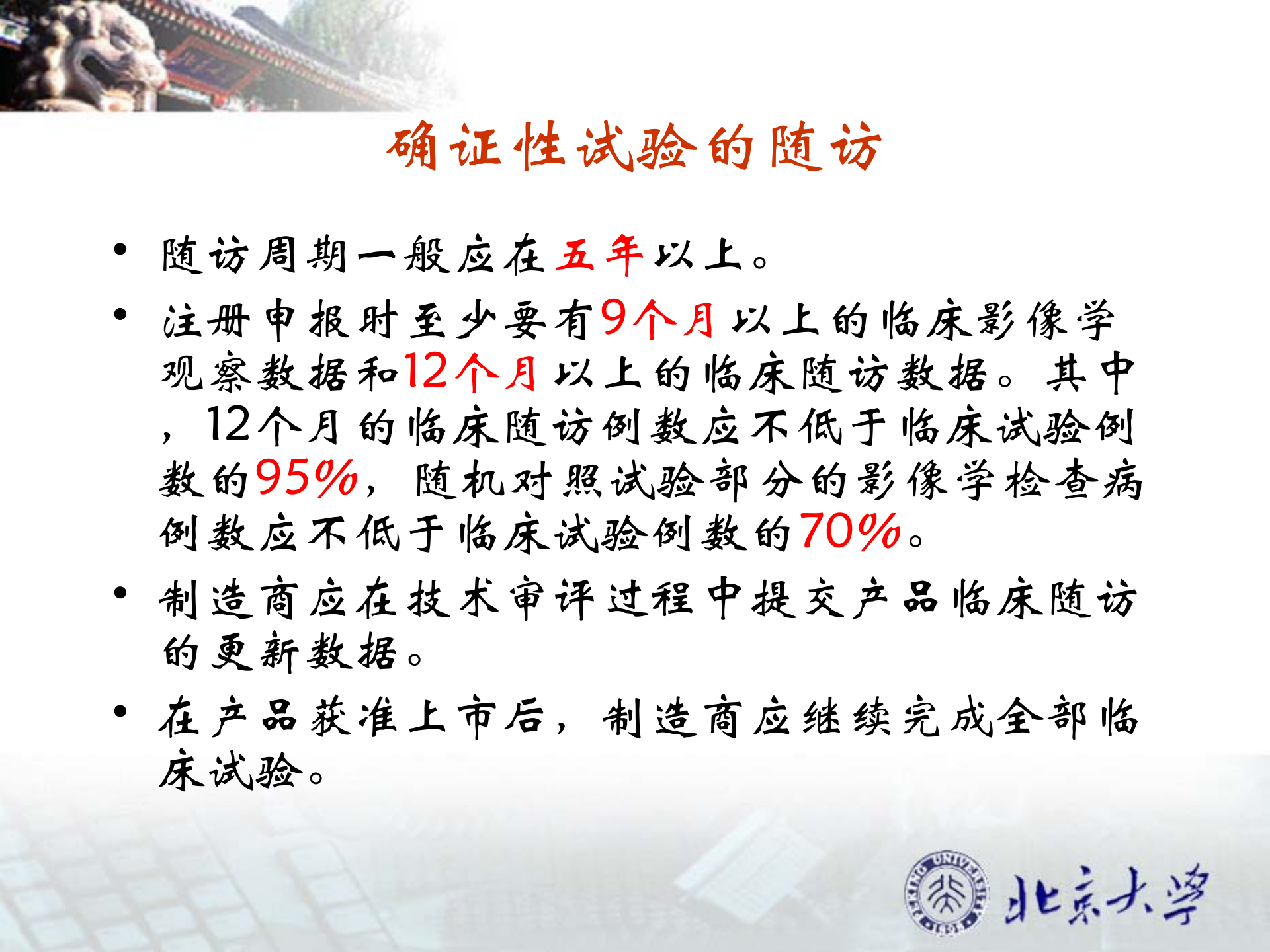
冠状支架临床试验要求

考虑将冠状动脉药物洗脱支架的临床试验分为三部分：

- 探索性试验(30例)
- 确证性试验(400+600例)
- 上市后临床随访(2000例)



北京大學



确证性试验的随访

- 随访周期一般应在**五年**以上。
- 注册申报时至少要有**9个月**以上的临床影像学观察数据和**12个月**以上的临床随访数据。其中，12个月的临床随访例数应不低于临床试验例数的**95%**，随机对照试验部分的影像学检查病例数应不低于临床试验例数的**70%**。
- 制造商应在技术审评过程中提交产品临床随访的更新数据。
- 在产品获准上市后，制造商应继续完成全部临床试验。

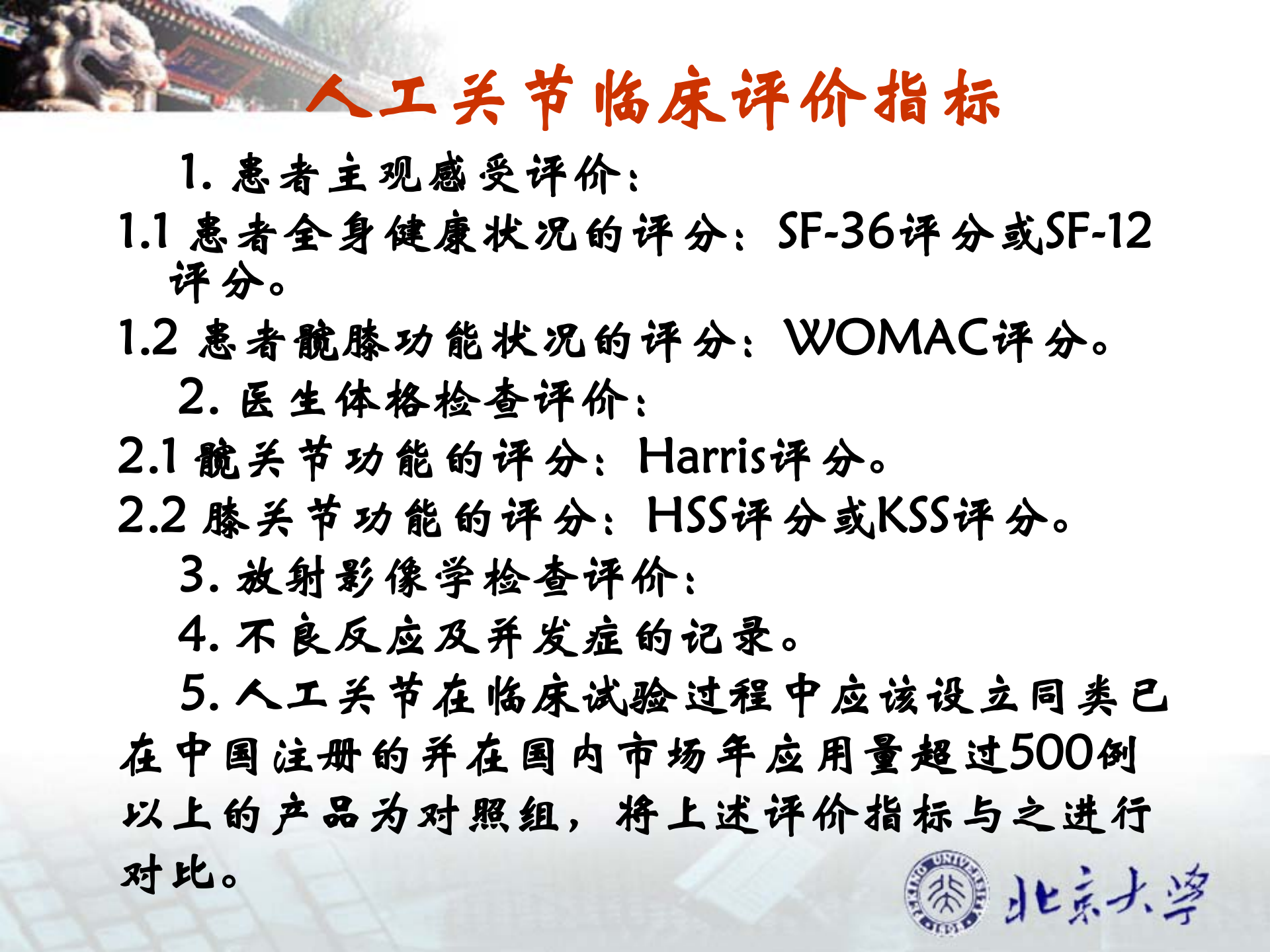


北京大學

人工心脏瓣膜临床试验基本要求

- 对于新型瓣膜，应进行临床试验。对改进型瓣膜，应考虑是否进行临床评价；不论是否进行评价都应说明原理并备案。
- 临床评价机构应不少于5个。每个机构用于植入的一种类型人工心脏瓣膜数量应不少于20个。注：每种类型(例如，主动脉瓣，二尖瓣)
- 进行单独的主动脉人工心脏瓣膜或二尖瓣人工心脏瓣膜评价的病人至少分别达到150例，如果某种人工心脏瓣膜只用在一個部位，则在此位置进行评价的人工心脏瓣膜应不少于150例。从植入最后一个人工心脏瓣膜开始至少持续一年时间





人工关节临床评价指标

1. 患者主观感受评价：

1.1 患者全身健康状况的评分：SF-36评分或SF-12评分。

1.2 患者髋膝功能状况的评分：WOMAC评分。

2. 医生体格检查评价：

2.1 髋关节功能的评分：Harris评分。

2.2 膝关节功能的评分：HSS评分或KSS评分。

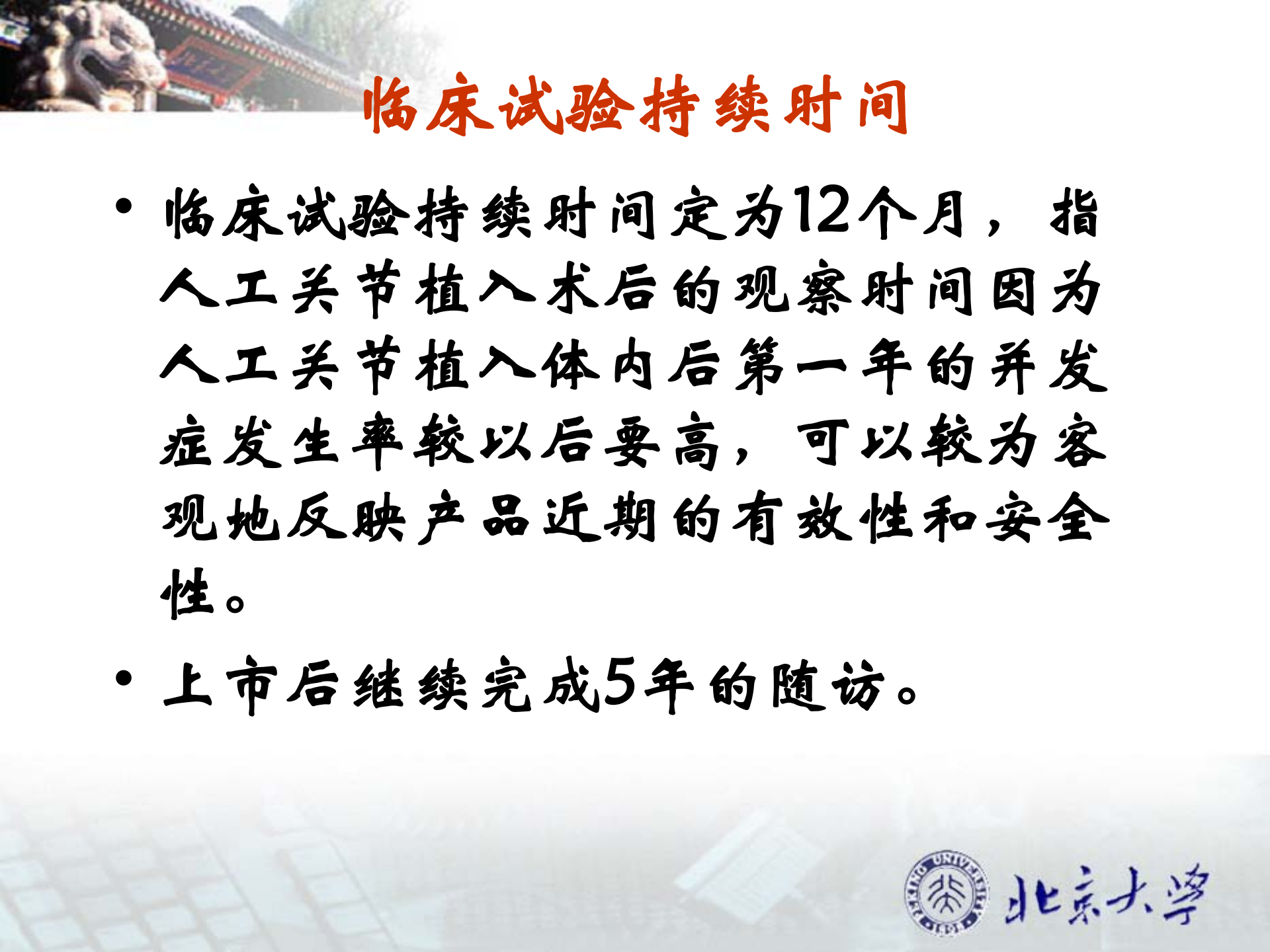
3. 放射影像学检查评价：

4. 不良反应及并发症的记录。

5. 人工关节在临床试验过程中应该设立同类已在中国注册的并在国内市场年应用量超过500例以上的产品为对照组，将上述评价指标与之进行对比。



北京大学

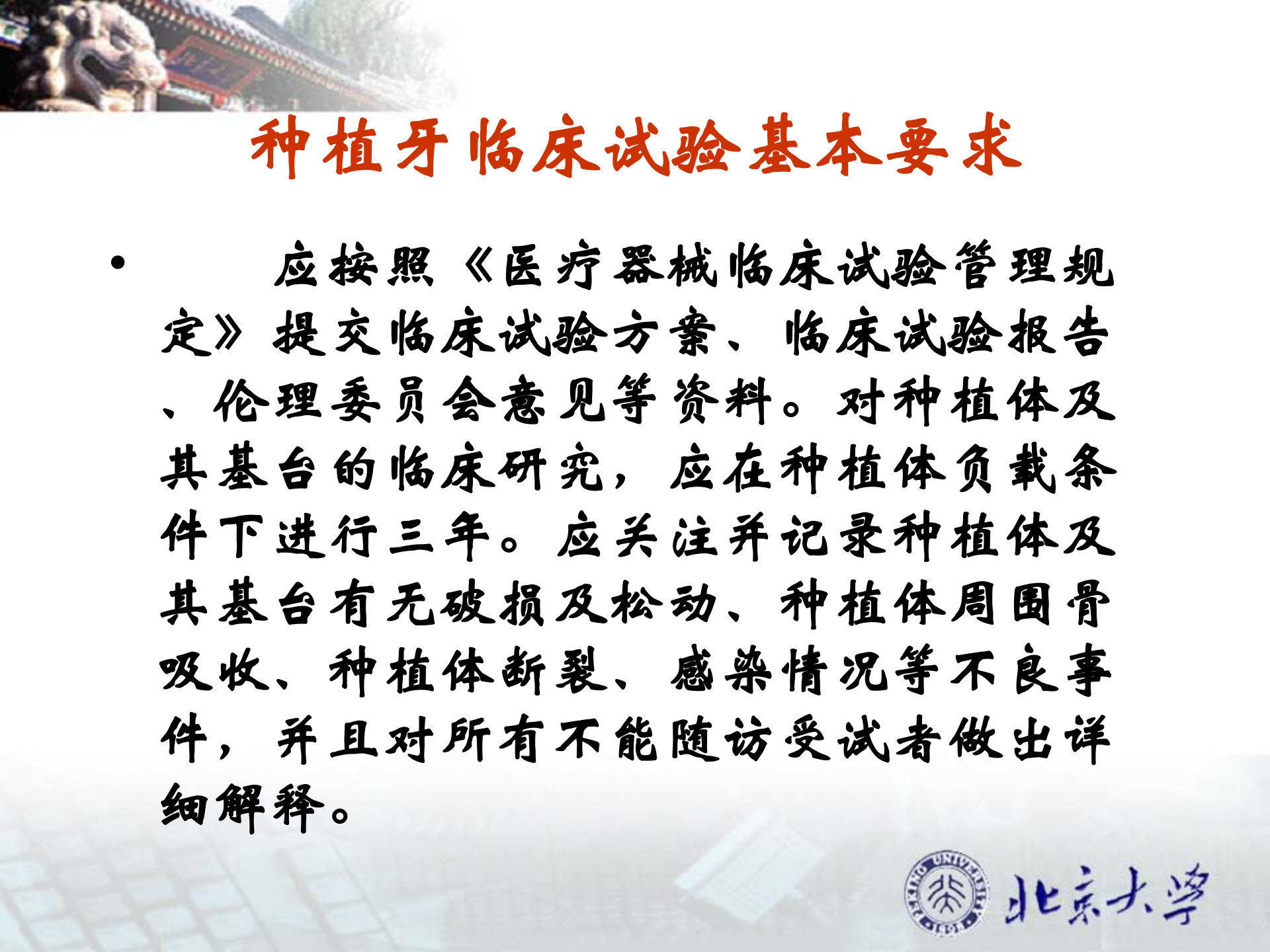


临床试验持续时间

- 临床试验持续时间定为12个月，指人工关节植入术后的观察时间因为人工关节植入体内后第一年的并发症发生率较以后要高，可以较为客观地反映产品近期的有效性和安全性。
- 上市后继续完成5年的随访。



北京大學

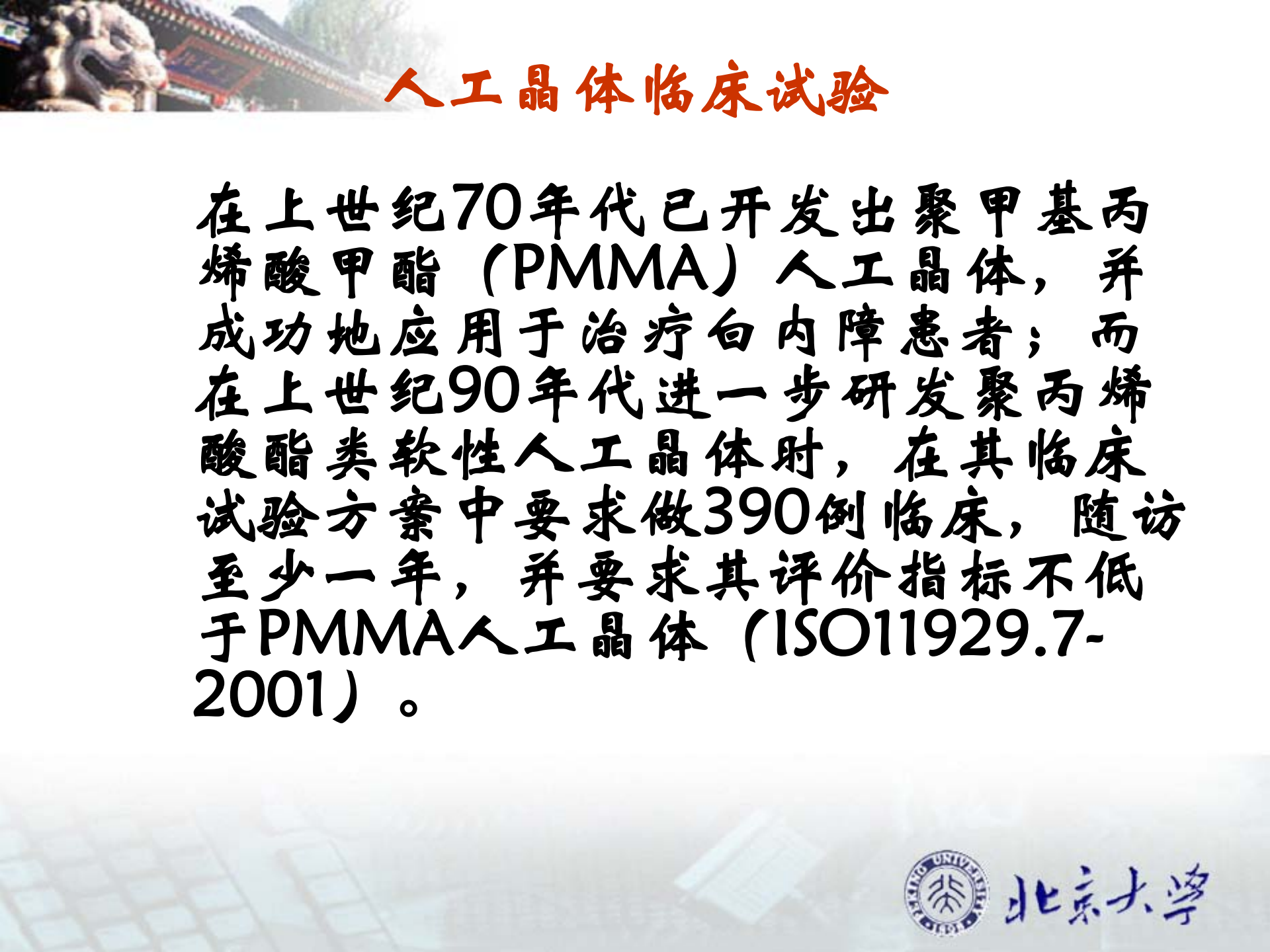


种植牙临床试验基本要求

- 应按照《医疗器械临床试验管理规定》提交临床试验方案、临床试验报告、伦理委员会意见等资料。对种植体及其基台的临床研究，应在种植体负载条件下进行三年。应关注并记录种植体及其基台有无破损及松动、种植体周围骨吸收、种植体断裂、感染情况等不良事件，并且对所有不能随访受试者做出详细解释。



北京大学



人工晶体临床试验

在上世纪70年代已开发出聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 人工晶体，并成功地应用于治疗白内障患者；而在上世纪90年代进一步研发聚丙烯酸酯类软性人工晶体时，在其临床试验方案中要求做390例临床，随访至少一年，并要求其评价指标不低于PMMA人工晶体 (ISO11929.7-2001)。



北京大学



Thank You !

