



中华人民共和国国家标准

GB/T 16886.2—××××/ISO 10993-2:2022
代替GB/T 16886.2-2011

医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

Biological evaluation of medical devices—Part 2: Animal welfare requirements

(ISO 10993-2:2022, IDT)

(征求意见稿)

××××-××-××发布

××××-××-××实施

国家市场监督管理总局
国家标准化管理委员会

发布

目 次

前言	II
引言	IV
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 要求	3
4.1 总体要求	3
4.2 动物试验的合理性	3
4.3 人员能力	4
4.4 动物试验计划与实施	4
4.4.1 总体要求	4
4.4.2 动物重复使用	4
4.5 试验策略—体外与体内试验的顺序	4
4.6 动物护理与饲养	5
4.6.1 总体要求	5
4.6.2 动物保定	5
4.6.3 外科手术	5
4.7 人道终点	5
4.7.1 总体要求	5
4.7.2 安乐死	6
4.8 研究文件	6
4.9 试验结果有效性与数据互认	6
附录 A（资料性）编写本文件的基本原理	7
附录 B（资料性）替代、减少和优化动物试验的其他建议	10
参考文献	11

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件为GB/T(Z) 16886《医疗器械生物学评价》的第2部分。GB/T(Z) 16886已经发布了以下部分：

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验；
- 第2部分：动物福利要求；
- 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验；
- 第4部分：与血液相互作用试验选择；
- 第5部分：体外细胞毒性试验；
- 第6部分：植入后局部反应试验；
- 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量；
- 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架；
- 第10部分：皮肤致敏试验；
- 第11部分：全身毒性试验；
- 第12部分：样品制备与参照材料；
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量；
- 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量；
- 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量；
- 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计；
- 第17部分：医疗器械成分的毒理学风险评估；
- 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征；
- 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征；
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法；
- 第22部分：纳米材料指南；
- 第23部分：刺激试验。

本文件代替GB/T 16886.2—2011《医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求》，与GB/T 16886.2—2011相比，除结构调整和编辑性改动外，主要技术变化如下：

- a) 增加了实验动物兽医及其职责和权限（见4.1）；
- b) 增加了手术无菌方法、监测和手术用化学品的药品等级的要求（见4.6.3）；
- c) 增加了对接受过培训的兽医护理人员的要求（见4.7.1）。

本文件等同采用ISO 10993-2:2022《医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求》。

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专利的责任。

本文件由国家药品监督管理局提出。

本文件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。

本文件起草单位：山东省医疗器械和药品包装检验研究院、

本文件主要起草人：

本文件及其所代替文件的历次版本发布情况为：

- 2000年首次发布为GB/T 16886.2—2000，2011年第一次修订；
- 本次为第二次修订。

引 言

GB/T(Z) 16886 的目的是在医疗器械使用过程中保护人类。

本文件对GB/T(Z) 16886起支撑作用，通过最大限度利用科学合理的非动物试验，并确保用于评价医疗器械所用材料生物学性能的动物试验符合认可的伦理和科学原则，而促进科学进步。

这种人道的实验技术的应用，包括高标准的动物护理与饲养，既有助于保证安全性试验的科学有效性，也有助于提高所用动物的福利。

《医疗器械生物学评价》拟由二十一个部分构成。

- 第1部分：风险管理过程中的评价与试验。目的是保护人类免于因使用医疗器械所产生的潜在生物学风险，并在风险管理过程中描述医疗器械生物学评价，并将其作为医疗器械总体评价和开发过程的一个组成部分。
- 第2部分：动物福利要求。目的在于最大限度利用科学合理的非动物试验，确保用于评价医疗器械所用材料的生物学性能动物试验符合认可的伦理和科学原则。
- 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验。目的是为已确定具有潜在的遗传毒性、致癌性或生殖毒性的医疗器械提供评价指南和方法。
- 第4部分：与血液相互作用试验选择。目的是为医疗器械与血液相互作用评价提供通用要求。
- 第5部分：体外细胞毒性试验。目的是为评估医疗器械体外细胞毒性提供试验方法。
- 第6部分：植入后局部反应试验。目的是为评估医疗器械所用生物材料植入后局部反应提供试验方法。
- 第7部分：环氧乙烷灭菌残留量。目的是为经环氧乙烷（EO）灭菌的单件医疗器械上EO及2-氯乙醇（ECH）残留物的允许限量、EO及ECH残留量提供检测步骤以及确定器械是否可以出厂提供检测方法。
- 第9部分：潜在降解产物的定性和定量框架。目的是为系统评价医疗器械潜在的和已观察到的降解以及降解研究的设计与实施提供基本使用原则。
- 第10部分：皮肤致敏试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在皮肤致敏提供评价步骤。
- 第11部分：全身毒性试验。目的是为评价医疗器械材料导致潜在不良全身反应时提供试验步骤指南。
- 第12部分：样品制备与参照材料。目的是为医疗器械生物学评价中样品制备方法和参照材料提供选择指南。
- 第13部分：聚合物医疗器械降解产物的定性与定量。目的是为用于临床的成品聚合物医疗器械模拟环境的降解产物定性与定量试验设计提供通用要求。
- 第14部分：陶瓷降解产物的定性与定量。目的是为从陶瓷材料获取降解产物定量用的溶液提供方法。
- 第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量。目的是为金属医疗器械或可供临床使用的相应材料样品的降解产物提供定性与定量试验设计的通用要求。
- 第16部分：降解产物与可沥滤物毒代动力学研究设计。目的是为提供与医疗器械相关的设计和实施毒代动力学研究的原则。
- 第17部分：医疗器械成分的毒理学风险评估。目的是为医疗器械毒理学风险评估以及某一接触成分有无显著危险提供评价方法。
- 第18部分：风险管理过程中医疗器械材料的化学表征。目的是为医疗器械成分的定性和定量（必要时）以识别生物危险以及估计和控制材料成分中的生物学风险提供框架。

- 第 19 部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征。目的是为识别与评价最终医疗器械材料的物理特性，如物理化学、形态学和表面特性（PMT）的各种参数和试验方法。
- 第20部分：医疗器械免疫毒理学试验原则和方法。目的是为医疗器械潜在免疫毒性方面提供免疫毒理学综述以及为检验不同类型医疗器械的免疫毒性提供方法指南。
- 第22部分：纳米材料指南。目的是为包含、产生或由纳米材料组成的医疗器械生物学评价提供指南。
- 第 23 部分：刺激试验。目的是为医疗器械及其组成材料潜在刺激提供评价步骤。

征求意见稿

医疗器械生物学评价 第2部分：动物福利要求

1 范围

本文件规定了为确保和证明评估医疗器械所用材料生物相容性的动物试验满足动物福利而采取适当措施的最基本要求。本文件适用于对医疗器械或拟用于医疗器械的材料进行生物相容性评估的动物试验委托、设计、实施或评价数据的人员。

本文件提供了旨在促进未来进一步减少所用动物的总体数量、优化试验方法以减轻或消除动物的疼痛或不适，以及采用其他不需要动物试验的科学有效的方法来替代动物试验的建议和指导。

本文件适用于除人类以外的活体脊椎动物试验，该类试验用于确定材料或医疗器械的生物相容性。

本文件不适用于在无脊椎动物以及其他分化程度较低的动物体上进行的试验，也不适用于在实施安乐死的脊椎动物分离的组织和器官上进行的试验（除动物种属、来源、健康状况、护理和饲养规定方面外）。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；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。

ISO 10993-1 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（Biological evaluation of medical devices—Part 1: Evaluation and testing within a risk management process）

注：GB/T 16886.1—2022 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（ISO 10993-1:2018，IDT）

3 术语和定义

ISO 10993-1界定的以及下列术语和定义适用于本文件。

ISO 和 IEC 维护的用于标准化的术语数据库，地址如下：

——ISO 在线浏览平台：<http://www.iso.org/obp>；

——IEC 电子百科：<http://www.electropedia.org/>。

3.1

替代方法 alternative method

可替代动物试验（3.3）、减少使用的动物（3.2）数量或优化操作步骤的试验方法。

3.2

动物 animal

活体的非人类脊椎动物，不包括妊娠或孵化前半期未成熟的形态。

3.3

动物试验 animal test

为了科学目标对动物（3.2）的应用。

注1：动物试验定义不包括为了动物或其所属动物群体福利所实施的认可的兽医规范、为了动物或其所属动物群体的管理或保护所实施的认可的管理规范以及采用只引起短暂痛苦或不适的方法给动物标记和安乐死（3.5）。

注2：通过有效地应用麻醉术或镇痛剂以及其他消除动物痛觉的方法（如大脑切除术）预防疼痛、痛苦、不适或持续伤害，未超出“动物试验”这一术语范畴。麻醉术、镇痛剂或其他消除动物痛觉的方法被认为是动物试验的一个组成部分。

3.4

主管部门 competent authority

受国家政府部门指派或认可，负责监督、管理或规范性文件范围内的动物试验（3.3）或为该类试验繁殖和提供专育动物（3.10）的机构。

3.5

安乐死 euthanasia

采用使动物身心遭受最小痛苦的方法人道地处死动物（3.2）。

3.6

人道终点 humane endpoints

为减少或终止动物试验（3.3）造成的疼痛、痛苦或不适而预先确定的具体的标准和措施，当出现以下情况时尽快实施：

- 科学目标已经实现，或者
- 当科学目标无法实现时，或者
- 当遇到的动物（3.2）福利问题较之研究的重要性、预期收益、目标和性质更为严重时。

3.7

实验动物兽医 laboratory animal veterinarian

具备资质的实验动物兽医 qualified laboratory animal veterinarian

实验机构中负责使用的所有实验动物（3.2）的健康和福利的人。

注1：在实验动物科学和医学方面获得认证资格、接受过培训或有经验，或在其他方面有资格护理所使用的物种的人员，通常被称为“主治兽医”。

注2：建议使用具备相关主管部门相应资质的实验动物兽医作为主治兽医。

注3：国际实验动物医学院协会（IACLAM）是一个特定的实验动物医学院联合会。每个学院成员除了精通实验动物医学外，还拥有与实验动物的护理、使用和福利直接相关的各分支领域的专业知识。

3.8

程序性训练 procedural training

预先对动物（3.2）进行训练，使其适应在动物试验期间进行的干预措施，以便在动物试验时最大限度地减少动物的压力。

3.9

方案 protocol

在进行动物试验（3.3）之前制定的文件，阐明动物试验的理由、原理和试验方法[包括科学性和人道终点（3.6）]。

3.10

专育动物 purpose-bred animal

为预期用于动物试验（3.3）或其他试验或科学目标而培育的动物（3.2）。

3.11

减少 reduction

将动物试验（3.3）中使用的动物（3.2）数量减少到满足既定科学目标的最小量。

3.12

优化 refinement

通过最大限度地减少对所用动物（3.2）造成的疼痛、痛苦、不适或持续伤害，用以保障试验动物（3.14）福利所采取的所有措施。

3.13

替代 replacement

完全或部分替代活体脊椎动物（3.2）试验并不会导致动物疼痛或不适的科学有效、合理并实际可行的试验方法。

3.14

试验动物 test animal

用于体内动物试验（3.3）或提供组织用于离体或体外试验的动物（3.2）。

3.15

确认 validation

为特定目标建立试验方法可靠性和适宜性的规范性程序。

3.16

兽医护理 veterinary care

负责在动物术前、术中和术后促进动物（3.2）健康和福利，并根据最优方案提供建议和指导。

注1：兽医护理包括关注动物的身体和行为状态。

注2：实验动物兽医（3.7）有权利和责任对动物福利作出判断。

注3：随时提供兽医建议和护理。

4 要求

4.1 总体要求

本文件规定了在考虑、设计或实施动物试验对医疗器械所用材料进行生物学评价时的基本要求。

本文件用于保护在医疗器械所用材料生物学评价中使用动物的福利，不损害并有助于确保试验结果以及随后应进行的风险评估的科学有效性。

本文件着重阐述了当必须对医疗器械材料生物学评价进行专家判断时，动物福利得到适当的考虑，以及人道实验技术的原则确实应用于动物试验的设计与实施。

本文件要求进行动物试验的必要性是经过论证的，并将在必要的动物试验期间造成动物的任何疼痛、痛苦、不适或持续伤害降至最低程度。

本文件规定了保障动物福利的基本要求，在考虑或进行动物试验时采取下列措施将动物的疼痛和不适降至最低程度：

- 建立一个框架，用于反映在一些司法管辖区与为试验或其他科学目标使用动物有关的伦理和法律考虑；
- 通过适当采用文献检索、数据共享、确认的替代方法、适当的试验策略和研究设计来最大限度地减少动物试验数量；
- 要求采用适当地减少和优化替代，最大限度地减少用于评价医疗器械所用材料生物相容性试验的动物的任何疼痛、痛苦、不适或持续伤害；
- 促进一致的高标准的动物饲养及护理，以保障所用动物的福利以及试验数据的科学有效性和重现性。
- 由具备资质的实验动物兽医执行适当的兽医护理计划的监督。

出于上述目的，评价医疗器械所用材料生物相容性的动物试验的设计与实施应形成并包括动物试验的替代、减少和优化的相关策略。

在未研究并获得本文件规定的信息、行使这些判断和实施这些措施的情况下进行动物试验，不符合本文件的基本要求。本文件的基本原理见附录 A。

注：本文件的这些原则与基本要求也可能与医疗器械培训与开发中的动物使用相关。

4.2 动物试验的合理性

在需要采取适当的措施来保证人类安全时，确保医疗器械所用材料具有适当生物特性的动物试验是可接受的。

鉴于 GB/T(Z) 16886 的目标，仅在下列情况下认为动物试验具有合理性：

- 试验数据无法通过其他方式获得，但对于在使用环境下正确表征试验材料是必不可少的；
- 当没有经科学确认过的、适宜合理并实际可行的不涉及活体动物使用的试验方法时；
- 已确定并实施相应的减少和优化策略，包括（如适用）从制造商和供应商处获取试验数据以及查阅文献以了解毒性和生物相容性数据。

为了避免不必要的重复试验，在进行医疗器械所用材料生物相容性评价的动物试验前，应对试验材料可用的性能相关的信息进行审查，并形成文件。应采取合理的措施以实现数据共享。

仅在下列情况下认为动物试验是合理的：

- 试验已被证明与其开展的目标具有相关性和可靠性；
- 试验数据对于在使用环境下正确表征并评价医疗器械使用的试验材料是必不可少的；
- 没有经科学确认过的、合理并实际可行的、不需要使用活体动物的试验方法；
- 已确定并实施了其他相关和适当的策略，以最大限度减少对所用动物造成的疼痛、痛苦、不适和持续伤害。

4.3 人员能力

动物试验应由有能力履行其指定职责的人员进行设计、实施和解释。

动物试验应由具有兽医学、实验动物科学和医学、动物饲养和护理专业知识的人员参与设计和实施。

对人员如何通过实习、资格认定与培训（包括专业继续教育）来满足这些要求的细节应形成文件。

注1：本文件虽然未给出客观规范，但重要的是参与动物试验的人员要对所用动物持爱护并尊重的态度，即对动物采用适宜的“关爱文化”。

注2：有关培训和能力保证的更多信息，见参考文献[1]的7.8.5。

4.4 动物试验计划与实施

4.4.1 总体要求

动物试验的选择与设计应适当，以符合研究的特定科学目标，同时将最大限度地减少可能对试验动物造成的疼痛、痛苦、不适和持续伤害。

如4.2中所述，只有在无法通过其他方式获得描述试验材料所必需的信息，而且没有经科学确认过的适宜、合理并实际可行的、不涉及使用活体动物的试验方法时，才应进行动物试验。

考虑了相关且合理可用的潜在替代、减少和优化策略的情况下，在进行动物试验之前，主要研究者和/或委托者应证明并记录不需要采用其他替代、减少和优化策略来最大限度降低研究的动物福利成本。

注：在某些情况下，在设计和实施最终研究之前，可能需要进行预试验以优化研究设计。

GB/T(Z) 16886 中规定，要求或允许动物试验在种属范围、发育阶段或动物数量中做出优化的选择，所做决策应既保障试验的科学有效性，又最大限度地减少所用动物的任何疼痛、痛苦、不适和持续伤害。决策的选择原则应形成文件。

4.4.2 动物重复使用

为避免对所用个体动物不恰当的累加福利成本的需要，应与尽量减少所用动物数量的需要相平衡。一般情况下，动物不宜用于一次以上的试验。

在动物试验过程中经受过疼痛和不适或之前的使用会影响进一步试验结果的动物，不得重复使用。重复使用应符合科学目标，并不应对个体动物带来不合理的累加福利成本。

任何重复使用应形成文件，提供之前使用的摘要说明，并确定已考虑并满足本条列出的要求。

4.5 试验策略—体外与体内试验的顺序

在适当的情况下，试验策略应采用一种梯度或分级的方式，以最大限度地减少所需动物试验的数量，以及证明合理并实施的动物试验所导致的任何疼痛或不适。尤其是在进行适宜的、科学有效的、合理并实际可行的初步体外试验及结果评价之前，不应进行不必要的动物试验。

如现有数据（例如：从文献和/或数据库检索数据、之前的筛选试验结果、经过确认的体外试验和

之前的动物试验或任何其他可用的相关证据)提供了试验材料生物相容性的充分信息,以便进行合理的、相关的风险评估,则不应进行动物试验。

试验策略原则应形成文件。

4.6 动物护理与饲养

4.6.1 总体要求

应尽可能使用专育动物,使用非专育动物需要具体的理由。

如不使用专育动物,对所使用动物的理由和来源的详细信息应形成文件。

高标准的护理和饲养提高所用动物的福利,并促进动物试验的科学有效性。动物护理和饲养至少应确认符合相关的国家或地方规章、已发布的国家或国际性的动物护理、饲养和管理导则。

应按照相关导则或要求,对提供的符合性证据(或不符合相关导则或要求的详细信息,以及对其可能对所用动物福利造成的影响和所得数据有效性的评估)进行说明、论证并形成文件。

动物管理系统的任何组成部分如不能为试验动物提供最好的福利,有可能影响试验的科学有效性,或对试验结果的性质或解释产生不恰当的影响,对此应形成文件。

群居物种应以稳定、和睦的成对或群体方式饲养,除非出于兽医、管理、动物福利或科学原因需要单独饲养。

群居动物种属如不可能成对饲养或群养,对单独饲养及饲养时间涉及的兽医、管理、动物福利或科学依据方面的要求应形成文件。宜以评价所做决策对科学结果方面的影响并形成文件。

习惯和惯例本身不应被认为是可接受的理由。

注:参考文献[8]作为一个导则,详细描述了动物的护理和饲养。

4.6.2 动物保定

当动物试验中要求动物保定时,其程度、持续时间和性质应是能达到科学目标的最低限度,对此应形成文件。

4.6.3 外科手术

所有外科手术应在动物麻醉情况下进行,将手术原则和规范与无菌方法相结合,最大限度降低术中脓毒症的发生率。手术脓毒症发生率应形成文件。

应制定术前、术中和术后动物护理规定并进行监测,包括按照良好的现代兽医临床管理规范可靠并有效地使用镇痛剂。不应使用非药品级的化学品。实施方案应形成文件。

4.7 人道终点

4.7.1 总体要求

人道终点应满足几种可能的情况,不应仅为濒死动物或有其他迹象表明存在严重福利问题的动物。

应由专业人员,如实验动物兽医和接受过兽医护理培训的人员,每天至少检查一次所有试验动物的福利及其饲养条件,对检查发现的情况和采取的行动应形成文件。

当预期对动物福利产生重大不良影响时,应加强对动物的观察计划。

应对试验动物进行适当的支持性、对症性和针对性的处置,以最大限度减少动物试验过程中出现的动物福利问题,并应在具备资质的实验动物兽医同意或指导下进行。对处置的规定和/或终止处置的理由应形成文件。

经具备资质的实验动物兽医诊断为正经受剧烈疼痛或不适的动物,如果疼痛得不到缓解或不是伦理审查委员会先前认可的,应立即实施安乐死。

动物死亡(安乐死除外)不需要符合 GB/T(Z) 16886 的要求,不应将其作为测试医疗器械材料生

物相容性动物试验的所需的终点。

为满足 GB/T(Z) 16886 的要求而进行动物试验时，应保留文件，提供试验过程中发现动物死亡的详细信息。在某些情况下，这种动物死亡事件可能说明，确定并实施的全部相关优化策略是失败的。

4.7.2 安乐死

在动物试验结束时采用的安乐死方法应使动物迅速不可逆转地丧失意识后死亡，且不会对动物造成疼痛或不适的迹象以及副作用。

选择并实施的安乐死方法应在声称符合本文件要求的文件中详细规定并说明理由。

应具备适当的设备并进行适当的维护，相关工作人员应进行充分培训并具备技术能力。

4.8 研究文件

研究文件应描述如何确定动物试验要求，以及如何实施动物试验。当声明符合本文件要求时，应提交给相关机构。

动物试验的设计应预先在研究方案中进行规定并形成文件，详细说明将要进行的动物试验并形成文件，如适用和相关时，包含以下内容：

- a) GB/T(Z) 16886 中规定的试验的具体要求以及要达到的科学目标；
- b) 关于被研究材料的成分和已知特性及其用途或预期用途的可用相关信息；
- c) 对所用动物的说明和理由（见 4.2）；
- d) 研究文件应包括：
 - 1) 试验策略（见 4.5）；
 - 2) 对所用动物种属、发育阶段、品系和数量的科学论证，包括动物组数目和阳性、阴性对照组的必要性（见 4.2 和 4.4.1）；
 - 3) 所用动物的来源与健康状况；采用非专育动物宜给出具体理由（见 4.6.1）；
 - 4) 动物护理与饲养系统详细情况（见 4.6.1）；
 - 5) 所采用程序的详细描述以及所收集到的资料（见 4.4.1、4.4.2、4.6.2 和 4.6.3）；
 - 6) 观察日程表和采用的人道终点，以及关键人员联系方式（见 4.7）；
 - 7) 所选择采用的安乐死方法和理由（见 4.7.2）；
 - 8) 所采用的分析和统计学方法的详细信息。

4.9 试验结果有效性与数据互认

试验数据互认能有效减少对动物试验的需求，并有利于及时和合乎道德的监管决策。只要可能，试验方法应基于国际认可的方案，并按照认可的质量保证体系进行，例如按照良好实验室质量管理规范准则。

附录 A
(资料性)
编写本文件的基本原理

A.1 总则

理想的情况是不使用动物试验即满足 GB/T(Z) 16886 的基本要求。

在开发、确认与监管可接受的适宜替代试验方法尚无定论的情况，本文件重点要解决的问题是尽量减少合理的动物试验所造成的任何疼痛和不适。

A.2 人道的动物护理与使用原则

计划进行的动物试验宜采用适当的关爱文化，并符合科学与动物福利最佳结合的原则。

具体而言，宜尽最大的努力将动物试验过程中可能无法避免产生的动物的疼痛和不适降至最低，确定并消除动物试验中与动物生产、护理和使用有关的福利成本。

在许多情况下，为了确定最优化和最科学有效的试验策略，需要专家判断来权衡有分歧的考虑因素。为了最大限度地降低动物福利成本，宜同时考虑减少和优化策略，而不是分开考虑。

有时需要在科学可接受策略的范围内考虑选择适当的试验方法和试验方案，而在有些情况下，最好的优化方式可能是采用更多的动物但更人道的终点，或采用较少数量的高敏感性种属动物。在解释关于 GB/T(Z) 16886 中有关减少和优化的规定时，要考虑到需要根据可靠的信息和专家判断确认并权衡潜在分歧。最终的决定可能根据专家判断，但重要的是要在确保科学有效性的同时最大限度降低动物福利方面的成本。

因此，对考虑的方案、权衡的因素和作出的判断宜公开透明，以证实做出了适当的决定。在进行专业判断时，研究人员宜准备好在证明文件中说明做什么、为什么做以及如何做。

A.3 替代

一种被普遍接受的替代方法是采用任何无生命的替代物替代使用活体脊椎动物的试验方法。在医疗器械所用材料生物学评价的得很多方面，目前尚没有确认的替代试验方法。

A.4 减少

减少的定义是将所用动物数量减少到能满足既定科学目标的最小量，包括消除不必要试验需求的策略（仅选择适当的动物试验和数据共享，以消除重复的试验需求）。如实际可行，宜同时考虑试验策略（进行试验和评价的顺序）和单项试验的设计。

试验策略宜采取梯度或分级方式。体外筛选试验有时可用于确认材料不适宜用于某些形式的医疗器械，并且这种体外筛选试验能够排除对验证性动物试验的需求。在其他情况下，一种生物学性能的评价能够预测其他生物学性能（例如强烈的皮肤刺激物也可能是眼刺激物），或者预试验结果能排除使用其他动物的需求（例如一只家兔出现明显的眼刺激迹象能充分表征试验材料）。

与历史对照组不同，设置平行对照组的必要性可能会被质疑。如认为设置平行对照组合理，在检验若干试验材料时宜考虑采用一个共同的平行对照组以减少所用动物数量。

在计划和实施具体研究时，包括数据组获取和所采用的统计学分析方法在内的试验设计是针对减少的一个关键考虑因素。

动物数量的减少不宜以牺牲科学目标为代价（这样可能有得出错误结论的风险或不得不使用更多的动物重复进行试验）。如果试验设计相应的改变（例如侵入程度更高的方案和不太人道的终点）可能导致所用动物的疼痛和不适不成比例增加时，也不宜减少动物数量。

此外，不宜为了提供不适当的最高统计学精确度而设置动物数量。

A.5 优化

优化是指为了最大限度地降低动物试验所用动物的疼痛、痛苦、不适或持续伤害所采取的所有措施，也能认为是为改善所用动物福利所采取的措施。

出于某些目的，从一系列科学有效的试验方法中选择最适宜的试验方法时要进行专家判断。面对能够产生科学上令人满意的结果的合理和实际可用的试验方法的选择时，宜基于哪些是最优化的方法来作出选择。习惯和惯例本身不被认为是充分的理由。

出于某些目的，在选择最适宜的动物种属和发育阶段时要进行专家判断。面对能够产生科学上令人满意的结果的种属或发育阶段的选择时，宜选择神经生理学敏感性最低的种属和发育阶段（出于疼痛与不适敏感性方面的考虑）。习惯和惯例本身不被认为是充分的理由。

宜尽最大的努力预测，尽可能消除、识别和管理动物试验过程中可能出现的负面福利后果和不良影响（例如干预的直接结果、后期后果或可预见的并发症）。

程序性训练可最大限度地降低随后进行的动物试验造成的任何不适。外科手术程序性训练是必不可少的。良好的外科手术技术包括无菌操作、温和的组织处理、最低程度的组织解剖、器械的适当使用、有效止血以及正确使用缝合材料和缝合方式。实验动物兽医的内在职责包括提供有关外科技术的建议。

目前已开发和推广了几个干扰指数和严重度记分系统，有助于识别、记录并解释动物试验过程中出现的福利问题迹象。宜考虑在进行动物试验时使用这些系统，来协助评价医疗器械所用材料。附录B中给出了示例。

适当的观察时间表，以及经培训的、有能力迅速发现问题、并被实验动物兽医授权采取恰当及时的补救措施的人员，均是关键的考虑因素。

A.6 人道终点

人道终点是一个术语，用于描述通过确保最早期适宜终点的应用来最大限度地降低动物的痛苦。亚临床终点应优先于出现显著发病率的终点。

人道终点需符合几种可能发生的情况，例如：

- 科学目标已经实现；
- 科学目标明显不能实现（例如某些并发问题使数据流无效）；
- 证实动物福利成本高于进行动物试验的必要性。

因此，在很多情况下，人道终点并不仅用于濒死动物或有其他临床迹象表明存在严重福利问题的动物。制定提供紧急兽医护理的程序。实验动物兽医或经培训的兽医护理人员能迅速评估动物状况、治疗动物、发现意外死亡或就安乐死提供建议。在健康问题比较紧迫时，如果研究人员和兽医护理人员不能就治疗或安乐死达成一致意见，实验动物兽医有决定权。

宜预先确定并实施适当的支持性、对症性和针对性的处置，来管理动物试验过程中出现的福利问题。

无需将死亡（安乐死除外）作为动物试验的终点来测定医疗器械材料生物相容性。这些试验过程中的动物死亡清楚记录于声称符合 GB/T(Z) 16886 的文件中，在某些情况下，这种动物死亡可能说明实施的所有合理并适当的优化策略是失败的。

A.7 动物饲养

A.7.1 饲养与护理

理想的情况下，实验室内动物的饲养与护理符合动物的生理需要并满足动物的活动需求。

一些动物饲养与护理的相关因素可能会损害试验动物福利和/或影响动物试验数据的有效性。总之，动物饲养与护理的标准是，宜最大限度地降低因不符合动物生理需要或不满足动物活动需求而产生的

任何不适。

对当前最优方案的任何偏离需要作出说明，解释这种偏离（例如群居种属单独饲养、未提供丰富的环境）如何影响动物试验的科学有效性。

目前已制定了一些关于动物饲养与护理方面的国家和国际认可的导则，参考文献[1]、[6]、[8]、[19]中给出了一些示例。

A.7.2 环境条件

一些环境因素可能会损害试验动物福利和/或影响动物试验数据的有效性。

在计划动物试验时，宜考虑可能影响采集数据有效性的环境因素（如温度、湿度、空气质量）或如何解释这些因素。在进行试验时宜监控并记录环境数据，并在评价结果时予以确认和考虑。

一般情况下，为了确保试验的有效性和重现性，宜在温度稳定、提供适宜垫料以便调节和控制微环境的条件下饲养动物。宜避免出现极端的湿度环境。

无论换气率多少，宜保持良好的空气质量。参考文献[8]给出了资料性参考材料。

A.8 伦理评审

医疗器械的生物学评价中使用动物的决定需要批判性地思考、判断和分析。虽然伦理关怀和动物使用的主要责任由研究人员承担，但伦理审查委员会（或同等的机构委员会）确保动物使用的伦理行为。伦理审查委员会的成员包括一名具备资质的实验动物兽医、至少一名具有医疗器械动物试验经验的研究人员、一名具有非科学背景的人员和一名公众代表。所有委员会成员都在进行医疗器械生物学评价方面接受过适当的伦理关怀和动物使用的培训和教育。

附录 B

(资料性)

替代、减少和优化动物试验的其他建议

B.1 总则

B.2~B.6 列出了关于减少动物的使用数量、优化试验方法以减轻或消除动物的疼痛或不适，以及用其他不需要动物试验的科学有效的方法替代动物试验的建议。

本附录意在强调并阐述当前在动物试验中应用人道实验技术原则的一些限制和阻碍。

参考文献[1]、[6]、[8]、[19]提供了一些本文件中所涵盖问题的其他信息。

B.2 替代方法

主管部门、基金会和科学家宜优先开发、确认替代、减少或优化动物试验的适宜的替代方法，并将其纳入试验规范。

B.3 数据共享以避免不必要的重复试验

鼓励管理或进行动物试验的机构充分利用现有机制，以及为促进或实现数据共享建立更多的方法，以避免不必要的重复试验，确保适宜的材料能够尽快并尽可能合乎伦理地应用于医疗器械。

B.4 数据库

试验方法的国际数据库，作为最大限度减少不必要的重复试验的一种辅助工具，宜建立、维护并公告数据库的范围、局限性和医疗器械所用材料的已知生物学特性和临床应用。

B.5 动物使用最少化

为了得到有意义的数据进行合理的风险评估，宜进行最优化及最合理的最少数量的动物试验，不宜坚持不适当的统计学最高精确度。

B.6 出版物

鼓励进行动物试验以确定医疗器械材料生物相容性的研究人员以及持有试验数据的研究人员在国际相关期刊上发表测试方法和结果。

参考文献

- [1] World Organization for Animal Health (OIE), Terrestrial Animal Health Code, Available at: <http://www.oie.int>
- [2] The Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), Test No. 405: Acute Eye Irritation/Corrosion, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. 2 October 2012, DOI:10.1787/9789264185333-en
- [3] The European Parliament and the Council of European Council, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010, on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes. Official Journal of the European Union, 20 October 2010, L276/33-78, Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>
- [4] Animal Welfare and Management Office, Nature Conservation Bureau, Ministry of the Environment. Act on Welfare and Management of Animals and Standards, Available at: <http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=17073>(in Japanese)
- [5] Russell W.M.S., Burch R.L. The Principles of Humane Experimental Technique, Methuen, London, 1959 (1992 Special Edition in print, UFAW, South Mims, Potters Bar. ISBN 0 900767 78 2)
- [6] Council for International Organization of Medical Science (CIOMS) and the International Council for Laboratory Animal Science, (ICLAS). International guiding principles for biomedical research involving animals December 2012 Available at: <https://www.cioms.ch/images/stories/CIOMS/IGP2012.pdf>
- [7] OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, Number 19. Guidance Document on the Recognition, Assessment, and Use of Clinical Signs as Humane Endpoints for Experimental Animals Used in Safety Evaluation, Published by Environment Directorate OECD, Paris, June 2000, p. 43. ENV/JM/MONO(2000)6. Available at: <https://www.oecd.org/ehs/>
- [8] Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research, Division on Earth and Life, Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Eighth Edition 2011, National Research Council. Available at: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>
- [9] Steven Leary B. et al. Members of the Panel on Euthanasia, AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition, Available at: https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020_Euthanasia_Final_1-15-20.pdf
- [10] Guillen J.2012). , FELASA guidelines and recommendations. Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS, 51(3), pp. 311–321.
- [11] FELASA accreditation of education and training courses in laboratory animal science according to the Directive 2010/63/EU. Gyger M, Berdoy M, Dontas I, Kolf-Clauw M, Santos AI, Sjöquist M. Lab Anim. 2019 Apr;53(2):137-147. doi: 10.1177/0023677218788105
- [12] , FELASA recommendations for education of specialists in laboratory animal science (Category D). Reports of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations Working Group on Education of Specialists (Category D) accepted by the FELASA Board of Management, Laboratory Animals, 33, 1999, pp. 1-15
- [13] Flecknell P., Pain Management in Animals, WATERMAN-PEARSON, A., ed., Saunders W. B.,

London, ISBN 0-7020-1767-1, 2000, p. 184

[14] Hendriksen C. Humane Endpoints in Animal Experiments for Biomedical Research, Proceedings of the International Conference, 22-25 November 1998, Zeist (NL), MORTON, D., ed., The Royal Society of Medicine Press, London. ISBN-85315-429-6, 1999, p 150 © ISO 2022 – All rights reserved

[15] Morton D., Griffiths P.H.M., Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment, Veterinary Record, 116, 1985, pp. 431-436

[16] Bayne K., Bayvel D., MacArthur Clark J., Demers G., Joubert C., Kurosawa T.M., Rivera E., Souilem O., Turner P.V., Harmonizing Veterinary Training and Qualifications in Laboratory Animal Medicine: A Global Perspective. ILAR Journal. 52(3), 2011, pp.393-403

[17] Turner P., Hickman D., van Luijk J., Ritskes-Hoitinga M., Sargeant J., Kurosawa T.M., Agui T., Baumans V., Sung Choi W., Choi Y., Flecknell P., Lee B., Otaehui P., Pritchett-Corning K., Shimada K., Welfare Impact of Carbon Dioxide Euthanasia on Laboratory Mice and Rats: A Systematic Review. Front. Vet. Sci., 22 July 2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2020.00411/full>

[18] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Chemical Safety and Animal Welfare Brochure. [Viewed 3 December 2020]. <https://www.oecd.org/env/ehs/testing/46725331.pdf>

[19] UK National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research, (NC3Rs). Information and resources on the use of grimace scales for the recognition of pain in laboratory animals. [Viewed 3 December 2020]. <https://www.nc3rs.org.uk/grimacescales>

[20] European Commission 2010., Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official J Eur Union L 276:34–79. Annex III