

推荐性医疗器械行业标准计划项目建议书

项目名称 (中文)	组织工程医疗器械产品 周围神经植入物 周围神经损伤修复的动物试验评价通则		
项目名称 (英文)	Tissue-engineered medical products ?Peripheral nerve implants - General recommendation of animal experimental evaluation for repairing peripheral nerve injury		
起草单位	四川大学	技委会或归口单位国内代号及名称	SAC/TC110/SC3 全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会
制定或修订	制定	被修订标准编号	/
拟采用国际标准名称 (中文)	/		
拟采用国际标准名称 (英文)	/		
国际标准号		ICS分类号	11.040.40
标准类别(注1)	方法标准	一致性程度标识	
计划起始时间	2025年1月	计划完成时间	2025年12月
目的、意义	目的:周围神经植入物的安全性和有效性必须通过临床前的体内试验来进行验证和评价,建立有效的周围神经损伤修复动物模型和普适性的统一评价体系是保证体内试验可靠和可比较的关键,因此,本项目提案给出了周围神经损伤修复的动物试验评价通则。 临床前动物模型对于周围神经再生植入		

	<p>物的测试至关重要,一个有效的神经再生动物模型需要能复制人类周围神经损伤后再生中发生的特定过程。没有一种动物物种能满足理想动物模型的所有要求。某些模型非常适合理解再生神经生物学,而其他模型更适合临床前疗效评估。但系统回顾数百篇文献发现,对于数十种周围神经再生植入物,使用了8种动物,17个不同解剖部位的周围神经,神经缺损间隙从1 mm到90 mm不等,使用了20多种评估方法,而这些评估方法都没有标准化。这显示了对研究周围神经修复再生而言,动物模型和评估方法的标准化或合理化的迫切需要。由于每一种动物模型都各有其优势和不足,并没有某个确切的动物种属能完全复制人体周围神经损伤后再生的特征性生物学过程,因此,需要综合考量动物种属的神经生物学特性、遗传稳定性、寿命、可用实验动物数量、动物的经济及管理成本,以及社会伦理和管理法规的相关要求等诸多因素,遵循相似性、再现性、可靠性、适用性、可控性、易行性等实验动物模型复制的一般原则,将周围神经植入物临床前体内评价的动物模型及其试验和评价方法合理化、标准化。通过标准的制定和实施,可推动周围神经损伤修复产品的临床转化。</p>
<p>范围和主要技术内容</p>	<p>本文件规定了大鼠坐骨神经、兔坐骨神经/腓总神经及面神经和犬坐骨神经/腓总神经损伤动物模型的制备方法和相应试验操作示例,以及形态学、组织学、电生理、行为学分析等测定和评价方法。本文件适用于周围神经植入物的临床前体内试验评价。主要技术内容见标准草案。</p>
<p>主要强制的内容和强制的理由</p>	<p>/</p>
<p>与有关法律、法规和强制性标准的关系</p>	<p>与有关法律、法规和强制性标准无冲突,是对现有标准体系的完善。有利于周围神经植入物医疗器械产品的质量控制和监管。</p>
<p>标准所涉及的产品清单</p>	<p>迄今为止,美国FDA共批准了27项周围神经植入物制品(神经导管、套管及包覆膜)应用于临床,材料构成以生物源性周围神经植入物产品为主,达20项,不同来源的I型胶原蛋白制品占比70%;不可降解的合成材料产品3项,可降解吸收的合成材料制品4项;产品主要来自美国、德国、荷兰、瑞士以及日本等国。目前国内已上市的进口周围神经植入物主要为合成高分子材料类,即:Neurotube尤乐普(美国),主要成分是PGA聚乙醇酸;Neurolac纽莱克(荷兰),主要成分是DL-丙交酯-co-ε-己内酯共聚物。国内已上市的周围神经植入物有7种:合成高分子材料类:Neurotube尤乐普(美国),主要成分是PGA聚乙醇酸;Neurolac纽莱克(荷兰,(DL-丙交酯-co-ε-己内酯)共聚物。其中,用于神经再生的生物源性周围神经植入物有5种:同种异</p>

	<p>体材料：神桥（广州中大），经脱细胞处理后的人体神经组织。脱细胞动物组织：人工神经鞘管（天义福，北京天新福），脱细胞牛肌腱；脱细胞周围神经修复膜（山东隽秀，脱细胞猪周围神经。壳聚糖基神经套管：周围神经修复移植物（江苏益通），壳聚糖、甲壳素、药用明胶，内置纤维为聚乙交酯丙交酯（PGLA）纤维；周围神经套接管（北京汇福康）。</p>
<p>国内外有关情况及发展趋势</p>	<p>有关周围神经植入物相关的临床前动物试验评价标准，在国际国内都还是空白。相关标准体系的建立将有助于促进神经再生植入物产品的基础研究、临床转化及质量监管，引领和指导国内相关产业高质量快速发展，有助于抢占国际制高点。</p>
<p>制定标准拟采用的方法和技术依据</p>	<p>周围神经损伤修复按手术范式的不同，可分为直接缝合、移植物桥接和吻合口包裹三种类型，其中，直接缝合适用于无缺损或无明显张力的微小神经缺损的修复，移植物桥接适用于不能直接缝合或缝合后产生较大张力的神经缺损修复，吻合口包裹则用于防止神经端端吻合后吻合口与周围组织粘连，以及非完全离断性神经损伤的辅助治疗。常用的周围神经损伤修复动物模型按实验动物分类，包括大鼠、兔等小动物和狗、猪、羊以及猴等大动物试验模型，不同动物基于其神经直径、长度、类型等解剖形态特征，适用于不同的研究目的。小动物模型易于管理，成本较低，其中，大鼠坐骨神经是其周围神经中最大的神经，周围软组织条件良好，易于显微手术操作，不易感染，遗传稳定性好，能够便利地进行神经修复的功能性评价，利于在更短的时间内高通量产出研究结果以进行统计分析和评估，可参考比较的研究数据丰富，相较于其他动物模型具有显著优势，故大鼠坐骨神经损伤模型是周围神经修复研究中最普遍应用的小动物模型；但啮齿类动物的神经再生能力过强，限制了其试验结果预示临床疗效的可靠程度；此外，大鼠周围神经长度有限，通常<15 mm，不适于作为长段神经缺损修复的研究模型。实验兔的体型、体重和神经结构均较大鼠更大，易于造模、取材及对神经微结构进行观察与研究，是周围神经损伤修复研究的常见选择；其坐骨神经长度较长，易于制作3-4厘米的缺损，常用作较大神经缺损的非啮齿动物模型；其咀嚼肌运动活跃，下颌发育充分，适用于面神经修复模型，是头颈周围神经修复的代表模型。大动物模型的优势在于其神经组织修复及功能重建行为更接近于人，寿命更长，可以实现更长时间内对周围神经再生行为的评价。其中，比格犬则是世界卫生组织推荐的标准化动物，是大动物模型中最常使用的动物；狗的神经纤维数量和神经大小接近人，其腓总神经常用于周围神经损伤修复模型。猴在物种上与人高度相似，且能够进行远端的精细运动，主要用于建立桡神经、尺神经等上肢神经模型；羊的正中神经与人尺神经和正中神经的尺寸相当，股神经与人尺神经长度相近，再生行为也与人相似，羊正中神经模型有望成为周围神经修复研究的大动物代表模型。但大动物体积更大，导致神经再支配的距离增加；大动物模型，尤其是灵长类动物的神经再生研究，普遍受限于周期较长、成本过高、实验动物数量有限、伦理审核难于通过、可参考比较的数据较少等问题。遵循《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则》、结合产品用途选择适宜的动物模型、获得充分的临床前体内评价基础数据，是符合减少（Reduction）、替代（Replacement）和优化（Refinement）的3R原则、科学客观评价周围神经修复材料安全性和有效性的优化模式。本项目提案收集了国内外相关研究文献，并按循证医学研究的原则对文献进行分析汇总，形成了目前的标准草案。周围神经损伤修复</p>

	动物模型及其试验方法的研究仍处于持续发展中,本文件提供了具有代表性的大鼠坐骨神经、兔坐骨神经/腓总神经及面神经、犬坐骨神经及腓总神经损伤模型和方案以及手术操作示例,但并不排除其他可用的动物模型及试验方法应用于临床前评价。
拟开展的主要工作(注2)	收集国内外相关研究文献,并按循证医学研究的原则对文献进行分析汇总,有关专家意见咨询,试验验证。
与标准制修订相关的工作基础条件	标准提案单位从事周围神经修复基础研究和应用研究,发表了高水平的研究论文,具备提案所涉及的技术方法能力、试验设备。现在拟定的标准参与单位正在承担国家重点研发计划《神经及血管组织工程医疗器械产品评价技术研究》2022YFC2409802,开展了周围神经修复植入物标准化体系方面的研究。
合作单位与任务分工	四川大学作为项目提案单位及第一起草人单位,负责标准的制定工作。中国食品药品检定研究院作为分技委秘书单位,负责协调组织,并参与标准制定。征集的其他标准起草单位负责参与标准制定。

项目预算

序号	列支项目	参考标准	数量	预算金额
1	出版印刷费	1	1	1
2.1	资料费			
2.1.1	标准资料和相关资料的查询、检索费	0.1	1	0.1
2.1.2	资料购买费	0.2	1	0.2
2.1.5	市场调研费	0.2	0	0
2.2	起草费			
2.2.1	标准初稿、征求意见稿、送审稿、报批稿及相关附件（编制说明等文本）的编写、文字打印	0.9	1	0.9
2.2.2	校对费	0.7	0	0
2.2.3	印刷	0.2	1	0.2
2.3	试验费	0	0	0
2.4	差旅费			
2.4.1	标准调研工作差旅费	0.2	0	0
2.4.2	标准审定会专家差旅费（交通）	0.3	0	0
2.4.3	工作组专家差旅费（交通）	0.3	4	1.2
2.5	咨询费	0.3	10	3
2.6	验证费			
2.6.1	标准验证装置研制、标准验证试验用品用具费用	4	4	16
2.6.2	验证人员劳务费	0.3	10	3
2.7	会议费			
2.7.1	标准审定会会议费	0.055	30	1.65
2.7.2	标准工作组研讨会	0.055	6	0.33
2.8	审查费	0.08	0	0

工作进度(注明时间)	2025.1-3月：成立标准起草工作组，完成工作组草案； 2025.4-8月：开展验证工作，完善工作组草案； 2025.9-11月：形成标准征求意见稿，公开征求意见； 2025.12：完成标准审定、报批。				
起草审查	2025.1-3月：成立标准起草工作组，完成工作组草案； 2025.4-8月：开展验证工作，完善工作组草案； 2025.9-11月：形成标准征求意见稿，公开审定	征求意见 报	批	征求意见稿，公开征求意见； 2025.12：完成标报批。	
备注	全国外科植入物和矫形器械标准化技术委员会组织工程医疗器械产品分技术委员会（SAC/C110/SC3）表决，赞成票超过 2/3，反对票不超过 1/4。				
与相关的国际标准、国外区域或国家标准(如欧美日等)技术水平的对比情况	有关周围神经植入物相关的临床前动物试验评价标准，在国际国内都还是空白。本标准为自行制定。				
起草单位 意见	(签字、盖章) 年 月 日	技委会或归口单位意见	(签字、盖章) 年 月 日	主管部门意见	(签字、盖章) 年 月 日

注 1：“标准类别”分为产品、基础、方法、管理、安全、其他。

注 2：“拟开展的主要工作”应包括调查、收集文献资料、试验、测试、方法标准验证、样品标准研制与定值、标准及编制说明的编写等项工作。

注 3：无标准草案或技术大纲的计划项目原则上不予批准。