腹腔内窥镜手术系统注册审查指导原则第2部分：动物试验决策判定和要求

（征求意见稿）

本指导原则旨在为技术审评部门审评腹腔内窥镜手术系统（也称手术机器人）申报资料提供参考，同时也用于指导注册申请人对申报资料的准备及撰写。

本指导原则是供注册申请人和审评人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于多孔的腹腔内窥镜手术系统的动物试验设计与实施，旨在指导注册申请人科学地开展手术机器人动物试验研究，不适用于在非活体动物、离体组织或器官上进行的研究。

二、决策开展动物试验的原则

注册申请人决策利用动物试验开展内窥镜手术系统的安全性、有效性评价时，可参考《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第一部分：决策原则》（2021年修订版）。

在申报产品的设计开发阶段，注册申请人应当对内窥镜手术系统开展性能和安全评估，且经过适当的风险分析评估后，再决策开展动物试验。对于风险评估后决策需要开展动物试验的情况，若需要开展临床试验，动物试验应在临床试验前完成。

该类产品的结构组成通常包括医生控制台、患者手术平台、影像处理平台及配套使用的手术器械等。因此需要整体考量试验目的，同时根据申报产品的实际情况决策开展动物试验。决策需要开展动物试验用于评估手术机器人安全性、有效性、可操控性的研究至少包括以下情形：

（一）无前代产品或产品迭代的首次注册的手术机器人。

（二）已获证的手术机器人，

1.产品结构组成不发生变化，适用范围中增加新的临床术式应用于不同的组织类型/解剖结构，如在泌尿外科的基础上增加普外科/妇科/胸外科手术等。

2.产品结构组成新增手术器械，且工作原理、手术操作（例：吻合与剪切）与原手术器械相比差异较大，如原结构组成中配套使用的手术器械为无源手术器械，变更注册新增与手术机器人配套使用的高频手术器械/吻合器/超声刀等。

3.患者手术平台机械臂数量的发生变化，应开展动物试验评价变更后的安全性和有效性。

4.适用范围中新增非手术操作系统的功能且无法通过台架试验来验证安全性和有效性，如通过更换成像组件/软件升级实现增加荧光成像功能；

5.已有手术器械适用范围发生变化，如新增超声刀与原型号相比闭合血管尺寸发生变化，应评价该器械在相兼容的原手术机器人工作平台上的安全性和有效性，至少包括实际闭合效果、可处理血管尺寸、术后愈合、术中出血、不良事件（需着重关注侧向热损伤和术后出血）等。

6.通过升级手术机器人主机的软件/机械功能改变了操控性能的设计，如腕部结构、传动方式发生设计变更和力反馈等，可能会影响手术器械的安全性和有效性，应单独评价器械的匹配性和操控性，如外科操作的手术效果。

（三）其他产品设计变更导致操控性能发生变化。

三、动物试验研究方案设计

动物试验可以为临床试验的方案提供依据，预测在临床试验中可能出现的不良事件，降低受试者和使用者承担的风险。动物试验还可作为临床评价的支持性资料。注册申请人在决定利用动物试验开展手术机器人的安全性、有效性评价时，可参考《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第二部分：试验设计、实施质量保证》。

手术机器人的动物试验设计应从安全性、有效性、可操控性等角度考虑明确试验目的、类型、方法、评价指标、手术过程、试验结果及结论分析等，形成完整的研究方案。

由于手术机器人的操作者的学习曲线存在一定的个体差异，建议设置培训课程（如试验动物的解剖要点、操控台控制方式、用户界面介绍、穿刺孔安排、缝合打结训练、术中操作注意事项等），建议设计预试验并完成可行性研究后开展正式试验。

（一）动物种属及术式的选择

 注册申请人应当根据申报产品的适用范围，充分考虑试验的典型性，明确动物种属（猪、犬等）的选择依据。可参考国家卫健委发布的诊疗技术临床应用管理系列规范，从手术难度分级、基本操作、目标组织类型、申报的手术器械等因素确定典型术式，例：

通过实施猪子宫切除术/双侧附件切除术代表妇科手术；通过实施猪一侧肾脏部分或全部切除术代表上尿路外科手术；犬前列腺切除术代表下尿路外科手术；通过实施猪直肠及远端胃切除术代表胃肠外科手术；通过实施猪的肝部分切除（包含胆囊切除）代表肝胆外科手术；通过实施猪一侧的肺叶/肺段切除代表胸外科手术。以胃肠外科和肝胆外科的手术代表普外科手术。申请人可按照上述典型术式开展动物试验，若采取其他术式，需论证其合理性。

动物试验应尽可能涵盖所有外科基本操作，通常包括：抓持、切开、分离、牵拉、剥离、止血、结扎、缝合、剪切、血管闭合、空腔脏器吻合、组织的凝闭等。评价的动物组织（若有）至少涵盖：系膜、网膜、韧带、肌肉、筋膜、脂肪结缔组织、血管、淋巴管（结）、实质脏器（肝脏、肾脏、肺、前列腺等）、空腔脏器（消化道、泌尿道、生殖道）等，组织类型应根据申报产品的拟申报的适用范围选择。

（二）方案设计

可设对照组，注册申请人可以选择已上市手术机器人或选择腹腔内窥镜下的术式比对。若选择已上市手术机器人作为对照组，两组配套使用的操作器械的工作原理、作用机理、性能参数应当相同/相似，且涵盖申报产品结构组成中的手术器械。其他手术器械、试验材料及耗材、试验药品、术前准备、术中监测、手术操作过程、术后护理及处理、再手术（若有）、试验结果统计及分析等也应平行对照。如，两组均同时使用能量类/无源类手术器械，钛夹数量及位置应大致相同等。

若不设对照组，可适当增加每种代表术式的数量。应明确安全性有效性评价指标的确定依据，可以是已有的公开发表的文献、经验数据等。

应描述实验动物种属、性别、年龄、体重、来源，饲养及处理方式。动物数量可按照试验设计需求自行设定，应明确数量的确定理由或依据、分组原则，如选择的动物模型对于产品应用于人体的安全有效性分析具有局限性，应对研究结果的影响进行详细说明。

若产品结构组成包含能量类手术器械，动物试验应能观察到产品作用于动物之前、之后不同时间点的大体组织状态，研究中选择的观察时间点应有合理依据。由于动物模型和人体之间组织损伤与愈合应答存在差异以及不同手术器械能量参数设置存在差异性，因此应合理评估安全性、有效性的最终观察时间点，应充分考虑评估术前、术中、术后的组织状态。

评估试验过程应满足动物试验方法学的需要，若试验组与对照组设备的工作原理相同/相似，评估标准及观察时间点应统一。

试验之前应对操作人员进行充分的培训，使其充分了解配套使用的手术器械各工作模式（设置参数）的选择原则，在试验时，由操作者针对靶器官/组织情况选取适当的工作模式（设置参数）。应对病理评价/阅片者设盲，病理学评价的人员应具有相应的资质。试验组和对照组（若有）试验应由相同操作者进行，且操作者应当进行充分培训。

 手术机器人的动物试验设计，原则上在同一只动物只能完成一种手术方式，若需实施多个脏器切除术，应说明多个脏器切除术的场景与依据，并满足典型术式的完整性、合理性。

（三）手术操作系统的评价

通常应包含安全性、有效性、可操控性等评价指标。

1. 安全性，试验研究中建议尽可能对相关的不良事件进行观察，并统计发生率，评价综合并发症。至少包括：

在不发生术中不良事件的情况下进行手术的能力，是否因产品功能失效对非靶组织、非靶器官造成损伤，是否引起血管损伤导致严重出血、组织修补；是否引起严重大出血危及生命；生存期内（3-4周）生命体征、实验室检查、围手术期并发症发生情况，如术后大出血、吻合口瘘、腹腔感染、胆漏和尿漏等；手术操作系统及手术器械故障发生情况。如果安全性评价指标与本导则不同，应当给出设定依据并评估能否满足安全性观察终点。

手术中安全性评价应注意观察各种与安全性相关的问题或事件，应包含但不限于以下内容：器械弯折或断裂、闭合不严、绝缘层破裂、器械移动旋转偏摆失效、主从控制系统异常断开、能量平台激发失效、内窥镜系统显示故障、机械臂互相碰撞，如皮下气肿、气体栓塞、气胸、高碳酸血症、酸中毒等。

1. 有效性，应当设计主要评价指标和次要评价指标。

主要评价指标可为动物存活状态下顺利完成试验目的的比例。顺利完成全部方案设计中的手术操作且术后动物存活至围手术期视为手术成功，未顺利完成原手术方案设计中机器人系统完成的全部操作，术中因大出血、器械故障、系统故障等意外情况中转成腔镜手术或开腹手术，视为手术失败。

次要评价指标至少包括：成像质量、手术时间、术中出血量、手术失败比例等。

手术机器人成像质量的评价可参考《医用内窥镜临床评价体系专家共识》中的评价指标设定，此外还应对3D成像性能（若有）、荧光成像能力（若有）进行验证。

1. 可操控性的评价可采用主观评价，但指标应量化且具备实操性、适用性。至少应包括：

 （1）医生及患者手术平台的人体工程学设计性能，可参考YY/T 1474、YY/T 9706.106 、FDA指南Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices制订。

 （2）手术操作系统性能：包括主从操作、机械臂运动、用户接口易用特性、各手术器械与手术操作系统联合使用性能、控制平台与影像处理平台的图像移动一致性、器械移动的平顺性和夹持的稳定性等。

4.手术器械的评价

与手术操作系统配合使用的非能量类及能量类的手术器械通常应评价可用性，能量类还应评价安全性、有效性。手术器械灵活性，应验证典型术式的全部基本操作。

可操控性应当侧重于验证手术操作系统对的手术器械控制的评价。除典型术式的全部基本操作外，还应根据各自由度的图示，评价手术器械实现的自由度数量、各自由度的运动方向、运动范围等是否能满足预期临床需求。

能量类手术器械的评价可通过动物试验开展量效关系和热损伤的研究。可参考相关专用指导原则对动物试验的要求，如《超声软组织手术设备注册技术审查指导原则》(2023年修订版）、《高频手术设备注册技术审查指导原则》（2023年修订版）、《腔镜用吻合器产品注册技术审查指导原则》、《手术电极产品注册技术审查指导原则》等。

手术器械的评价可通过分析评估后选取典型性型号进行验证。例1，确定典型术式后，同一非能量类的手术器械有多个不同的设计，可选择结构最复杂、自由度最多、末端执行器位姿空间（角度、距离）最大的型号作为最不利情况进行动物试验。例2，已获证的手术机器人，产品结构组成新增能量类的手术器械的型号，且工作原理、作用机理与原型号相同/相似。如新增双极钳型号与原型号相比头端部尺寸变化，可单独评价头端部大小/形状/轮廓、抓持力、开口角度、运动范围等。

5.试验结果及结论

应对手术操作系统及手术器械的试验结果进行整体评价并提供完整的研究报告。审评主要关注的是各组生存期内各评价指标的试验结果及其分析，试验及对照组设备偏差、管理偏差，评价偏差对试验结果的影响。热损伤报告应提供高质量的彩色图像，并应清楚标明损伤区域边缘及测量方法。根据分析结果汇总结论，系统评价可操控性、安全性、有效性。

四、试验报告

动物试验报告应包括但不限于以下内容：动物模型选择依据简介、试验的质量保证声明及相关证明资料、试验目的、试验计划、试验材料、试验组及对照组（若有）情况、其他试验用设备和机器及药品情况、试验结果及结论。

试验计划中应详述样本量或动物的数量及分组，评价指标及评价标准。应对试验环境、试验步骤进行描述，明确试验组准备、动物准备、手术方法、手术部位、术前准备等。应对手术过程进行详细描述。

试验结果描述应清晰，结论应明确。如，完成了\*\*\*手术，未发生与器械相关的不良事件；这些结果显示，采用\*\*\*手术机器人可以安全有效地完成\*\*\*手术。

注册申请人应当保证手术机器人动物试验数据的真实性和科学性负责，实施与质量保证的具体要求应当符合《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第二部分：试验设计、实施质量保证》中的要求。

五、参考文献

[1]秦川,魏泓.实验动物学第二版[M].北京:人民卫生出版社,2015.

[2]《超声软组织手术设备注册技术审查指导原则》(2023年修订版）（2023年第4号通告）

[3]《腔镜用吻合器产品注册技术审查指导原则》（2017年第44号通告）

[4] General Considerations for Animal Studies for Medical Devices [EB].（Draft Guidance）

[5]《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第一部分：决策原则（2021年修订版）》（2021年第75号通告）

[6]《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第二部分：试验设计、实施质量保证》（2021年第75号通告）

[7]《高频手术设备注册技术审查指导原则》（2016年第21号通告）

[8]YY/T1754.1-2020医疗器械临床前动物研究第1部分：通用要求

[9]GB/T35823-2018实验动物 动物实验通用要求

[10]医用内窥镜临床评价体系专家共识 [J].中国肺癌杂志2020年6月第2 3卷第6期

六、起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心