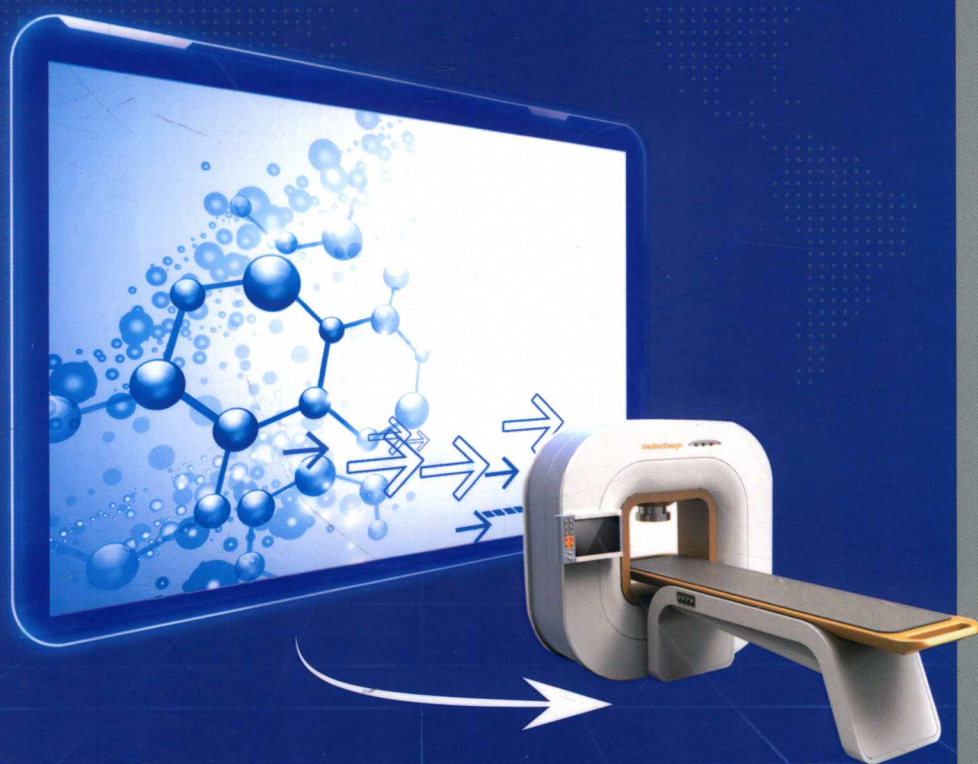


生物材料

的

医疗器械转化

崔福斋 刘 斌 谭荣伟 © 著



科学出版社

生物材料的医疗器械转化

崔福斋 刘 斌 谭荣伟 著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书描述了生物材料转化为医疗器械过程中方方面面的要点和注意事项,也描述了植入性医疗器械临床试验研究、技术要求等内容,包括生物材料转化为医疗器械的选题、步骤和主要的环节。其中,步骤主要包括产品的分类、风险分析、送检过程及临床试验报告;主要环节包括办注册证、生产过程、销售过程和融资过程。在美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟认证(CE)注册证办理过程中,豁免临床试验的规定较明确,我国的相关规定还在发展中。

本书适用于从事生物材料研究开发的广大师生和医疗企业的技术人员等参考学习,读者群较广。

图书在版编目(CIP)数据

生物材料的医疗器械转化 / 崔福斋, 刘斌, 谭荣伟著. —北京: 科学出版社, 2019.5

ISBN 978-7-03-060647-1

I. ①生… II. ①崔… ②刘… ③谭… III. ①生物材料—应用—医疗器械 IV. ①TH77

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 037130 号

责任编辑: 翁靖一 付林林 / 责任校对: 杜子昂

责任印制: 师艳茹 / 封面设计: 东方人华

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

天津市新科印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 5 月第 一 版 开本: 720 × 1000 1/16

2019 年 5 月第一次印刷 印张: 9 1/2

字数: 189 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

序

欣闻崔福斋教授所著《生物材料的医疗器械转化》一书即将由科学出版社出版，深感欣慰。谨此恭表祝贺！

生物材料是用于生理系统疾病的诊断、治疗、修复或替换生物体组织或器官，增进或恢复其功能的特种功能材料。其研究成果可以拯救数百万患者的生命或使其恢复健康，属于重大民生问题。生物材料要在临床上使用，需要转化为医疗器械产品。这不仅是科学技术问题，还必须通过国家药品监督管理局的审批，是一件非常不容易的事情，是一项复杂的系统工程。既要解决一系列具体技术问题，又须遵从国家药品监督管理局审批的系列法规、规则，以保证产品对人体的安全有效。

崔福斋教授是生物材料领域的国际知名学者，曾担任清华大学材料学院生物材料室首席专家，现任中国生物材料学会骨修复材料与器械分会主任委员，并任 *Regenerative Biomaterials* 执行主编。他在再生医学材料、神经修复材料、生物矿化等基础及应用基础方面开展了具有重要影响的研究工作，作为第一获奖人先后于 2008 年获国家技术发明奖二等奖、2011 年获国家自然科学奖二等奖，以及获得国际生物材料学会联合会会士、美国医学与生物工程院会士等荣誉称号。更可贵的是，他研发出的骨植入材料获得 CFDA、FDA 多项医疗器械注册证，已进入临床应用。崔福斋教授既有深厚的生物材料基础研究功底，又具有丰富的医疗器械临床转化经验积累，这是非常难得的。

《生物材料的医疗器械转化》一书，凝结了崔福斋教授三十余年的研究和产业化心得与认识，顺应了我国生物材料学科飞速发展和产业化的时代需求，具有较高的出版价值和积极的社会意义。该书的内容涵盖了植入性医疗器械的选题开发、生物材料从技术到产品的转化过程、植入性医疗器械的技术要求、植入性医疗器械的临床研究、产品的注册或认证、新产品的市场分析和推广、医疗器械技术与

资本的有机结合等方面，对生物材料转化为医疗器械产品的每个阶段都有阐述，尤其关注生物材料转化为医疗器械过程的瓶颈问题，对推动生物材料的临床转化具有直接的指导作用，对于从事生物材料研究、产品开发、医疗器械生产、经营的人员，以及涉及生物材料的本科生和研究生具有重要参考价值。

刘昌胜

华东理工大学教授

中国科学院院士

2019年4月2日

前言

生物材料是用来对生物体进行诊断、治疗、修复或替换其病损组织、器官或增进其功能的材料。它是研究人工器官和医疗器械的基础，已成为当代材料学科的重要分支，尤其是随着生物技术的蓬勃发展和重大突破，生物医用材料已成为各国科学家竞相进行研究和开发的热点。

第三代生物材料是一类具有促进人体自修复和再生作用的生物医学复合材料，它以对生物体内各种细胞组织、生长因子、生长抑素及生长基质等结构和性能的了解为基础来定义生物医用材料的概念。它们一般是由具有生理“活性”的组元及控制载体的“非活性”组元所构成，具有比较理想的修复再生效果。其基本思想是通过材料之间的复合，材料与活细胞的融合，活体材料和人工材料的杂交等手段，赋予材料特异的靶向修复、治疗和促进作用，从而达到病变组织主要甚至全部由健康的再生组织所取代。

按国际惯例，生物材料管理划属医疗器械范畴，所占医疗器械市场份额在 40% 左右。由于医疗器械作为需要特别审批才能上市的医疗产品，生物材料转化为医疗器械产品需要特别的审批程序，由于创新性医疗器械的快速发展和产业化，原国家食品药品监督管理总局也发布了《创新医疗器械特别审批程序（试行）》，为创新医疗器械审批提供了绿色通道。生物材料是医疗器械的物质基础，医疗器械是生物材料的临床产品形式。加快生物材料的医疗器械转化具有重要的社会意义和经济价值。

本书描述了生物材料转化为医疗器械过程中方方面面的要点和注意事项，也描述了植入性医疗器械临床试验研究、技术要求等。在此我要感谢刘斌部长提供了审批过程的注意事项，谭荣伟总经理提供了具体试验和经验总结，王春仁主任在动物临床试验中提供了有价值的参考资料，以及在本书编写过程中，张兴栋院士及刘昌胜院士给出的宝贵建议。

限于时间和精力，书中疏漏和不足之处在所难免，敬请同行专家和广大读者批评指正！

崔福斋

2018 年 12 月

目 录

序

前言

第 1 章	植入性医疗器械的选题开发	1
1.1	引言	1
1.2	市场需求	2
1.3	技术先进性和技术诀窍	3
1.4	注册风险	6
1.5	市场推广难度	6
第 2 章	生物材料从技术到产品的转化过程	7
2.1	临床对产品需求的准确定义	7
2.1.1	如何发现需求	7
2.1.2	如何确定需求	8
2.2	从技术到产品	9
2.2.1	制定研发战略	9
2.2.2	依靠国家政策	10
2.3	医疗器械 GMP 车间的建设	11
2.3.1	GMP 的基本概念	11
2.3.2	中国 GMP 的发展与历史	12
2.3.3	医疗器械 GMP 车间	12
2.3.4	医疗器械 GMP 车间的洁净度要求	13
2.3.5	医疗器械 GMP 车间的生产厂房建设	14
2.3.6	医疗器械 GMP 车间的净化空调系统建设	15
2.3.7	医疗器械 GMP 车间的水系统建设	17
2.4	产品的文件输出及验证	19
2.4.1	参考法规及标准	19
2.4.2	产品的设计开发程序	19
2.4.3	设计开发的策划	20
2.4.4	设计输入	21

2.4.5	设计开发阶段	21
2.4.6	设计转换	22
2.4.7	设计验证	22
2.4.8	设计输出	23
2.4.9	设计确认	23
2.4.10	产品注册	23
2.4.11	项目结题	24
2.4.12	设计开发变更	24
2.4.13	结语	25
2.5	产品生物学评价	25
2.5.1	医疗器械产品生物学评价的目的与意义	25
2.5.2	医疗器械生物学评价程序	26
2.5.3	医疗器械生物学评价原则	28
2.5.4	医疗器械生物学评价内容	30
2.5.5	医疗器械生物学评价结果的表现形式	30
2.6	动物试验研究	31
2.6.1	动物试验研究在医疗器械安全性评价中的意义	31
2.6.2	动物福利	32
2.6.3	动物试验	33
2.6.4	动物试验替代发展趋势	35
2.7	产品质量体系的建立	36
2.7.1	建立医疗器械质量管理体系的原因	36
2.7.2	质量管理体系简介	37
2.7.3	建立医疗器械质量管理体系的要点	38
2.7.4	企业如何建立医疗器械质量管理体系	39
2.7.5	结语	41
2.7.6	国内医疗器械质量管理体系相关的法规及标准	42
第3章	植入性医疗器械的技术要求	43
3.1	引言	43
3.2	产品技术要求制定的意义	44
3.3	产品技术指标的科学设定	46
3.3.1	相关医疗器械注册技术指导原则	47
3.3.2	相关产品标准	49
3.3.3	国内外药典	50
3.3.4	参考同类产品的相关技术指标	51

3.3.5	存在的问题	52
3.4	产品技术指标的验证	52
3.4.1	检验人员	53
3.4.2	检测仪器及辅助通用设备	53
3.4.3	检验样品	54
3.4.4	检测方法	54
第4章	植入性医疗器械的临床研究	56
4.1	临床试验基础	56
4.1.1	做临床试验的原因	56
4.1.2	需要做临床试验的医疗器械	57
4.1.3	临床试验的流程	57
4.2	临床试验设计	61
4.2.1	临床试验设计的方法	61
4.2.2	临床试验设计中的注意事项	67
4.3	临床试验的质量控制	68
4.3.1	始于试验设计	68
4.3.2	重在过程控制	69
4.3.3	终于契合临床的结果分析报告	71
4.4	临床试验策略	71
4.4.1	临床试验的开始	71
4.4.2	关注法规动态	72
4.4.3	从试验中获取更多	72
第5章	产品的注册或认证	73
5.1	国家药品监督管理局对植入器械的注册要求	73
5.1.1	国家药品监督管理局的历史沿革及简介	73
5.1.2	我国的医疗器械法规体系	74
5.1.3	上市许可持有人简介	87
5.1.4	上市前注册申报流程简介(国产三类器械)	90
5.1.5	上市前注册申报资料要求	91
5.1.6	第三类高风险医疗器械临床试验审批申报资料要求	105
5.1.7	创新医疗器械特别审批/医疗器械优先审批程序简介	106
5.1.8	创新医疗器械申报资料要求	108
5.2	国内植入器械创新产品的案例分析	111
5.2.1	案例1:仿生矿化胶原人工骨(骼金)	111
5.2.2	案例2:首个国产人工真皮(Lando®)	115

5.3	欧盟医疗器械法规/CE 认证	117
5.3.1	欧盟医疗器械法规	117
5.3.2	欧盟医疗器械市场准入	119
5.3.3	欧盟新的医疗器械法规	120
5.4	美国医疗器械法规	121
5.4.1	FDA 简介	121
5.4.2	美国医疗器械的监管	122
第 6 章	新产品的市场分析和推广	128
6.1	新产品的市场分析	128
6.1.1	医疗器械市场的概念	128
6.1.2	医疗器械市场的选择	128
6.1.3	市场需求的影响因素	129
6.2	产品学术推广	129
6.2.1	学术推广的四要素	130
6.2.2	学术推广的形式	131
6.2.3	学术推广的意义	132
第 7 章	医疗器械技术与资本的有机结合	134
7.1	技术转化对资金需求的预测	134
7.2	融资攻略	135
7.2.1	商业计划书	135
7.2.2	融资渠道	136
参考文献		138

第1章

植人性医疗器械的选题开发

1.1

引言



宏观来说，本书讨论的问题属于《中华人民共和国促进科技成果转化法》^[1]所规定的法律范围内的问题。首先应该认真学习这项全国人民代表大会常务委员会通过的法律文件。该文件对科技成果转化的组织实施，保障措施，技术权益，以及相关的法律责任都有详尽规定。例如，此处所讲科技成果（生物材料成果）是指通过科学研究与技术开发所产生的具有实用价值的成果。具有实用价值（生物材料要求安全有效）是其特征，这个前提特征必须具备。

具体而言，生物材料学^[2]涉及材料与细胞、组织相互作用，是随着人类为发展医疗器械治疗或修复组织缺损而发展起来的学科。尽管生物材料学目前仍有大量科学问题需要研究、需要发展，更有大量医学需求，如临床上组织缺损问题需要解决，还有大量传统医疗器械需要改进，这些需求都与人民身体健康和国民经济有重要影响，但是生物材料转化为医疗器械必须证明该成果是实用的。一种好的生物材料成果转化为医疗器械的发明，可以拯救数百万患者的生命或使其恢复健康。例如，1977年9月，德国医生 Gruentzig 在苏黎世成功地完成了世界上第一例经皮腔内冠状动脉成型术，震惊整个医学界，开创了支架置入心脏病治疗学。血管支架经过不断改进，约20年前美国一家公司获得FDA许可在全球推广，发展至今可以通过安装冠状动脉支架挽救数百万冠心病患者的生命（过去只能做心脏搭桥手术，价格昂贵，许多付不起医疗费的患者因得不到治疗而死亡）。血管支架已形成产业，全球年营业额已达千亿美元。因此，当评价生物材料专家或生物医学工程学者的贡献时，不能只看其论文的价值，更应对他们在生物材料转化为医疗器械方面的贡献给予崇高的敬意。

应该说，发明或改进一种基于生物材料的医疗器械不是一件容易的事情。这实际是一项复杂的系统工程。例如，上面提到的心血管支架的发展，在获得FDA许可临

床使用之前, 这家美国公司已投入超过 10 亿美元做大量生物材料等科学研究, 如研究能长期安全有效且可装在血管里的材料 (不锈钢管), 不锈钢管的机械设计与血管匹配, 包括在管壁上制备合适的孔尺寸, 不锈钢管上合适的表面处理以防止植入后血栓形成再堵塞, 支架的装配技术和手术后伤口的愈合等一系列具体问题都要解决。

另外, 获得 FDA 许可上市本身是另一个复杂的系统工程。有百余年运行经验的 FDA 有系列规则、法律程序必须遵从, 以保证产品对人体安全有效。每一种医疗器械产品除了必须符合编号为 ISO16886^[3] 的生物学规范外, 还必须有一套技术要求以保证其功能实现。每项要求都必须有相关资质的机关所出具的检验合格证明。

国家不仅对产品有一系列严格要求, 对产品生产的厂家、车间、工艺过程都有严格的规定, 对产品的包装、分配, 以及医院使用也有相关的规定。

事实上, 上面涉及的问题在 2017 年 5 月 4 日发布的《国务院关于修改〈医疗器械监督管理条例〉的决定》中有规定^[4], 这都是国家法律, 必须遵守。关于这些法律的详细规定, 由原国家食品药品监督管理总局发布的数十个行业法规^[5], 也是必须遵守的。这些在实际办理医疗器械注册证前, 都必须学习掌握。

本书对生物材料转化为医疗器械产品的一系列问题都有说明, 希望读者能对此问题有全面的了解, 以出现更多更好的基于生物材料成果的医疗器械。

生物材料技术转化为医疗器械产品, 不仅是科学技术问题, 还需要大量资金投入, 这特别需要国家政策的导向作用。在美国, 每年医疗器械行业有巨额的产品消费, 如 2015 年医疗器械消费达 1400 亿美元 (约占全球消费额的一半)。美国用于医疗器械的创新环境和投入, 也是值得借鉴的。例如, 美国强生 (J&J) 公司一个生物材料和组织工程研究所每年有近百个研究课题, 每个课题每年消费平均至少 20 万美元。该研究所一年或许能研发出一个 FDA 批准的产品, 也许一个也研发不出, 但是一直在运行, 一旦研发出一个类似冠脉支架的产品, 不但能解决医疗上的大问题, 而且多年的研究成本能全部收回。

1.2 市场需求

如果企业有一个或多个医疗器械产品需要开发, 首先必须了解该产品开发出来后的市场需求, 也就是医院对该产品的需求。一种医疗器械总有使用范围, 或有其适应病证, 如用于尿毒症的肾透析器。在欧美等技术发达国家, 有医学数据统计公司定量统计某种疾病, 如尿毒症、骨关节病等的年发生数, 以及类似医疗器械的使用数。使用医学数据统计公司的这些数据是要付费的。近年来中国也出现了几个美国的医疗器械医学数据统计公司, 有偿提供这方面的服务。

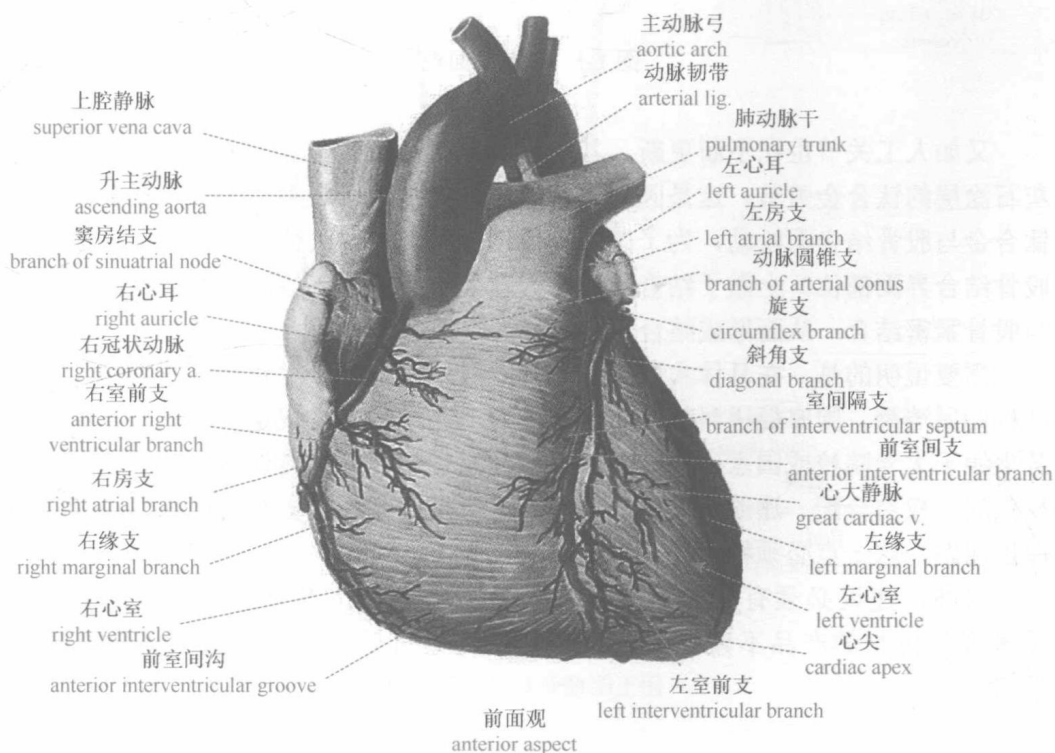
另外, 研发人员还可以访问特定疾病的权威专家, 他们根据自己的经验或积

累的数据,可以提供宝贵的意见。随着大数据科学的发展,这方面的数据会越来越完整,这对于医疗器械的产品选题有巨大的帮助。这项工作的重要性体现在对国家大健康产业的负责精神,对开发产品的经济效益也是最重要的。

1.3 技术先进性和技术诀窍

决定所要开发的医疗器械产品的第二个重要因素是技术先进性,但是治疗冠脉堵塞疾病用冠脉支架代替心脏搭桥,这样根本性革新的手术并不多。研究者应该具备一定的临床医学和生理学知识^[6],如骨骼、心脏,见图 1-1 和图 1-2。

例如,带药冠脉支架是针对原不锈钢冠脉支架植入人体,有较大可能在不锈钢表面发生血凝块,造成血管再堵塞。据统计,再堵塞的概率近 20%,这是个很严重的问题。为了克服这个问题,人们研发出能防止不锈钢表面发生血凝块的带药(紫杉醇或雷帕霉素)冠脉支架。相对于不锈钢冠脉支架,带药冠脉支架价格略贵一些,但患者可以承受,在全球已经普及使用。当然更好的冠脉支架还在研发之中,如全降解冠脉支架,希望能解决血管堵塞后,支架也在体内被安全降解。新一代冠脉支架是很值得研制转化的课题。



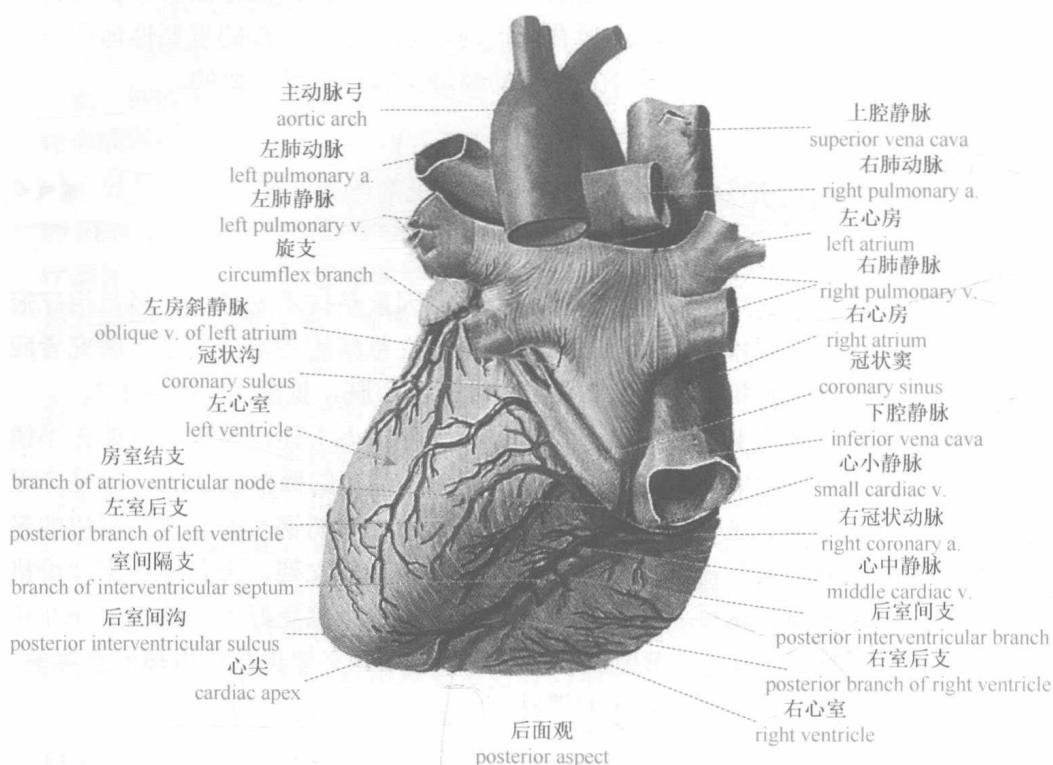


图 1-1 心脏正面观

又如人工关节也在不断更新，其中一代更新是从钛合金关节发展出带羟基磷灰石涂层的钛合金关节。这是因为随访研究发现：钛合金关节失效的重要原因是钛合金与股骨结合面松动。为了改善界面结合强度和耐久性，在钛合金关节（与股骨结合界面部位）上做了结合牢固的羟基磷灰石涂层，该涂层做成粗糙面可以与股骨紧密结合，从而形成结合紧密的界面^[7]。

需要说明的是，在具体实施新产品开发时，一定要注意新技术的来源，知识产权归属清楚。国家促进科技成果转化法有明确法律条文规定，产品的专利技术若来源于大专院校或国家研究院所，必须与企业签订技术转让协议，依法规定产权归属、权益分配、违约责任等，避免产品开发出来后发生知识产权纠纷和专利保护问题，这一点必须特别注意。

另外，建议必须有自己的技术保密措施以防止技术或配方被别人模仿。技术容易仿制的产品不建议开发，老牌的可口可乐公司的配方保密做法值得学习。

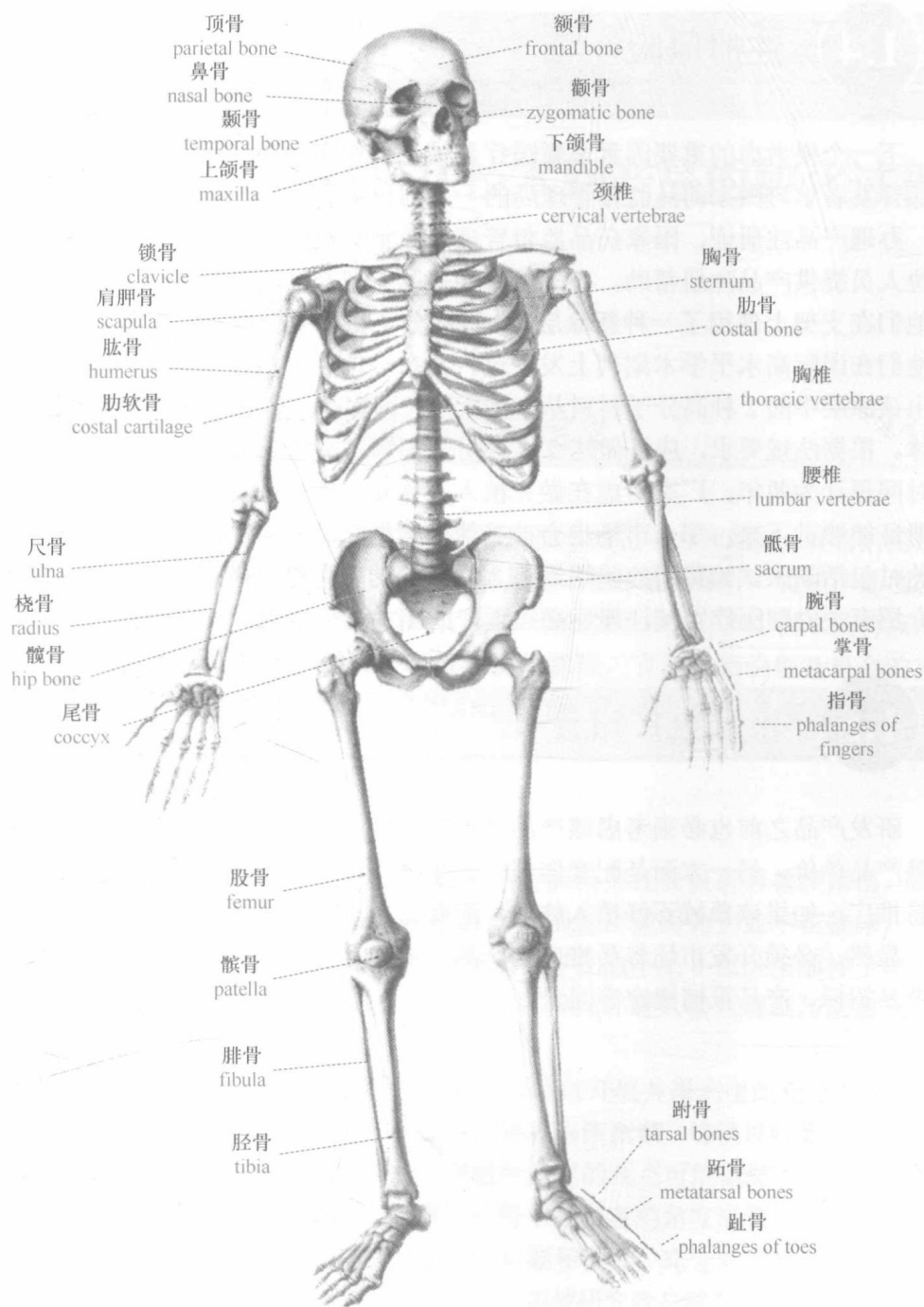


图 1-2 全身骨骼图正面

1.4 注册风险



下一个要考虑的重要因素是新医疗器械是否存在办理注册证的困难。这需要产品开发者学习国家药品监督管理局的一系列相关的法规、规定。下面举例说明。

办理产品注册证，国家药品监督管理局经常会组织专家咨询会，对产品报批单位人员提供产品注册帮助。在一次带药冠脉支架产品的专家咨询会上，厂家介绍他们在支架上使用了一种新涂层（4种高分子材料复合而成）以载药。该涂层是他们在国际高水平学术期刊上发表过，并在一位院士指导下完成。但评审专家指出该涂层中的2种高分子材料从未被批准（国家药品监督管理局和FDA）用于人体。根据法规要求，应补做这2种高分子材料植入人体安全性的验证，验证试验时间预计为两年。厂家考虑在做完植入人体安全性验证试验后再行申报，即使注册证能够批下来，那么市场也会被其他同类型产品占领。这样项目只能停止，而此时包括临床试验费用的前期约计2千万元的费用将付诸东流。本书下面章节会介绍有关办理医疗器械注册证必须遵守的相关法律法规。

1.5 市场推广难度



研发产品之前也必须考虑该产品是否容易推广。这主要涉及两个方面，一方面是产品单价，另一方面是配套器械。如果产品单价太高，患者难以承受，就不容易推广。如果该器械不好植入体内，配套器械没有解决或价格昂贵也不容易推广。显然，必须开发市场容易推广的产品。实际上产品推广有许多因素要考虑，如产品招标、产品报销规定等因素。

第2章

生物材料从技术到产品的转化过程

2.1

临床对产品需求的准确定义



解决未满足的临床需求，是医疗器械研发最根本的驱动力和起点，其目的是提升临床治疗方案的疗效及医疗健康服务的整体能力。临床的需求，一直是产品创新的源头，医疗器械的研发要基于临床需求，以临床终端用户为导向。需求的特点是阐明了一个特定人群的特定问题目前有待解决的状况，有助于指引创新机会的方向。下面阐述如何获得并确定临床需求的过程及在这个过程中需要注意的事项。

2.1.1 如何发现需求

全国政协委员、中华医学会心血管病学分会前任主任委员霍勇教授指出，医疗器械创新主要来源于医生，企业也可能有好的创意，但因为企业不在临床，不可能天天去给患者做手术，所以对器械的需求和存在的不足不像医生那样了解。企业与医院建立良好的合作关系，或者研究者获得允许进入临床观察与医患人员进行沟通交流都是探索需求的好方法。

在探索临床需求时，为使探索过程能够得以有效开展并得到全面充分的信息，探究者需要首先完成背景调查，做好准备后再进入临床观察、访谈以收集详细的第一手资料。因为不同利益相关者对同一个问题所持有的观点可能截然不同，在背景调查中，需要注意这种脱节的情况，要确保从每个参与者的角度进行探索，从多个角度提出问题，充分了解所关注领域中存在的问题和机会。充分的背景调查，将使临床观察和访谈更为高效有质。直接临床观察，可以使研究者与潜在的机会更进一步。

在观察过程中，要警惕反复出现的情况，并对其进行深入了解，仔细评估所观察到的内容，验证测试所有的假设。直接的临床观察对于研发者获得创新的想法非常重要，当获得允许进入观察场所的机会时，应该谨记要观察整个医疗过程，