

人类体外辅助生殖用耗材类产品技术审评要点

许耘^{1*}, 邹艳果¹, 许欣²

作者单位:1. 100081 北京,国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心;2. 510260 广东 广州,广州医科大学第二附属医院药剂科

作者简介:许耘,毕业于国家纳米科学中心,博士,讲师,研究方向为高分子医用材料

* 通讯作者, E-mail: xuyun@cmde.org.cn

【摘要】目的 探讨辅助生殖医用耗材如取卵针、显微注射针、胚胎移植导管、培养皿等产品的技术审评要点。**方法** 从该产品的分类管理、一般要求、原材料控制、生物学评价、设计特点及临床评价等方面进行阐述。**结果** 原材料控制及生产制造信息的完善、生物相容性评价及某些限值的特殊性考量、产品设计特点等内容对于人类体外辅助生殖用耗材类产品的风险控制尤为重要。**结论** 作为人类辅助生殖技术的关键因素之一,人类体外辅助生殖用耗材类产品的风险控制亟待完善。

【关键词】 人类辅助生殖技术;风险控制;医用耗材;技术审评要点

【中图分类号】R 318 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2018)07-006-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.07.02

随着社会压力增大以及现代生活多种亚健康因素的影响,不孕症的发病率也呈增长趋势。近两年随着我国二孩政策的实施,孕产妇年龄也呈偏高的趋势。不孕症的疗法中,包括手术治疗、药物治疗等,现公认最有效的是人类体外辅助生殖技术(artificial reproductive technique, ART)。

ART 是 20 世纪 70 年代兴起的针对不孕不育症患者的新兴诊疗技术,是指运用医学技术和方法对配子、合子、胚胎进行人工操作,使不育夫妇妊娠的技术,包括人工授精(artificial insemination, AI)和体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)技术,以及在此基础上的各种衍生技术^[1]。

近年来,ART 作为人类生殖健康服务的重要组成部分,其相关技术和医疗器械产业在全球范围内迅速发展并不断完善。据统计,许多国家通过 ART 出生的子代已占年度总出生人口数的 1% 以上。随着 ART 的应用范围越来越广,所涉及的相关医疗产

品内容也越来越丰富。

ART 产业链的上游是医疗器械、耗材及生物医药类产品。就 ART 所用相关医疗器械产品而言,所涉及的品种多而杂,包括有源和无源及试剂类等医疗器械。比如:相关手术器械如取卵针、显微注射针、胚胎移植导管、培养皿等器具耗材类产品;与配子、合子、胚胎接触的培养液、保存液、冷冻液等液体类产品;显微注射显微镜、胚胎培养箱、负压泵等专用设备;以及诊断及检测试剂类产品。本文主要探讨相关手术器械如取卵针、显微注射针、胚胎移植导管、培养皿等器具耗材类产品的技术审评要点。

ART 医用耗材的作用对象是配子、合子及不同细胞阶段的胚胎,这些细胞对微环境的变化十分敏感,ART 过程中微小的环境因素都会对胚胎的生理学、遗传学产生影响。比如有研究表明甲醛残留、葡萄糖含量、血清浓度等均有可能影响卵裂率^[2],影响 DNA 甲基化及基因印记过程^[3],从而使子代出

现印记异常并可能导致出生缺陷的发生^[4]。这些因素对未来个体发育影响深远,作用难以磨灭。

1 人类体外辅助生殖用耗材类产品的分类管理

最早有关人类体外辅助生殖用医疗器械类产品分类管理的文件是国家食品药品监督管理总局 2012 年第 241 号公告。该公告指出,体外辅助生育过程中使用的工具及器械,如采集器、操作管、辅助生育针、辅助生育显微工具等,按Ⅱ类医疗器械管理。辅助生育针的分类编码:6815;其他工具及器械的分类编码:6813。有关精子、卵子、胚胎等的培养液、冲洗液、缓冲液、冷冻液等,按Ⅲ类医疗器械管理,分类编码:6854^[5]。

新版《医疗器械分类目录》将 6812、6813 以及与妇产科专科有关的器械,合并形成了“18 妇产科、辅助生殖和避孕器械”,其中辅助生殖器械归入 18.7 部分,该目录将于 2018 年 8 月 1 日起实施^[6]。

2 人类体外辅助生殖用医疗器械类产品的相关标准

如同许多新兴技术一样,ART 技术发展迅猛,走在了前面,而配套的产品标准及指导原则却呈现相对滞后的现象。这对于监管及产品进一步的发展都带来了一定的困难和制约。

目前,中国食品药品检定研究院暂作为 ART 类产品标准化工作的技术归口管理单位,组织拟定了标准体系系列草案。草拟的标准体系由基础通用标准,产品标准,检测与评价方法标准几部分构成。其中基础通用部分包括术语、定义和风险管理^[7];辅助生殖用器材、辅助生殖培养液和保存液部分属于产品标准,包括通用技术要求和专用技术要求两部分^[8];检测与评价部分包括指南、规范和方法类标准,主要制定 ART 用医疗器械专属标准^[9]。该技术领域标准制定修订的重点拟首先规范此领域的术语和定义,再制定辅助生殖医疗器械专属的检测与评价方法标准,为产品标准中的技术要求和检测方法提供可溯源的标准依据。

相关标准的制定修订对辅助生殖类医疗器械产品的研发、生产、技术审评和监管带来了检测方法和标准依据。

3 人类体外辅助生殖用耗材类产品的申报要求

由于胚胎细胞对环境因素的敏感性及其深远影响,在对辅助生殖用耗材类产品进行申报时建议参照无源植入性医疗器械产品注册申报资料的有关要求提交资料。注册申报资料按照国家食品药品监督管理局 2014 年第 43 号公告《医疗器械注册申报资料要求及说明》提供^[10],尤其注意以下几方面内容。

3.1 一般要求

在综述资料部分,应详述产品作用原理,提供在取卵、取精、授精、体外培养、胚胎移植等过程中产品预期与人体、配子、合子/胚胎接触的情况,包括接触部位、接触方式、接触时间(包括多量次产品的积累时间),提供预期最长接触时间的确定依据及相关研究资料。建议以表格形式提供国内外同类产品动态分析情况,包括国内外同类产品的上市情况及与申报产品在工作原理、组成成分及含量、性能指标、适用范围等方面的对比情况。

在产品适用范围一项,建议明确产品适用的体外辅助生殖阶段及其具体作用。如适用,应当说明产品不适宜应用的某些情况或特定的人群。在产品性能结构组成项,对于存在多种型号规格的产品,应当明确各型号规格的区别,对于各型号规格的结构组成、功能及性能指标等方面加以描述。比如取卵针是单腔/双腔,胚胎移植导管有鞘/无鞘,培养皿有无涂层等信息。

在研究资料部分,应提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和说明,包括功能性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据,所采用的标准或方法,采用的原因及理论基础(如:药典、国家标准、行业标准等),产品技术指标的验证资料和试验数据。例如:表面处理、涂层选择依据和稳定性研究、取卵针直径设计及其对术中影响的评估、培养皿产品与培养液合用后对胚胎形成的整体性研究资料等。

3.2 原材料及生产制造信息

由于人类体外辅助生殖用耗材类产品比如培养皿等,其接触途径难以与 GB 16886 系列标准给出的接触途径相对应,目前申报时的常规生物学评价项目不足以保证无潜在的生物学毒性。例如,塑料耗材中残留的双酚 A 对体外培养的卵母细胞生存

质量的影响以及影响发育重要转录物的基因表达;耗材中释放的有机物、静态培养积累的毒素等都使胚胎体外发育持续处于应激状态^[11-12]。

鉴于此,申请人应提交相关资料以说明各组分的安全性、有效性,如材料安全性数据表、相关毒理学数据、临床应用史等支持资料。应对产品原材料(包括包装容器)的应用进行详细的分析说明,包括各原材料来源、质量控制标准及验证数据等,并提供产品致癌性、致突变性及生殖毒性的生物相容性评价资料。应提交详细的生产制造信息,加工工艺中的小分子有害物质、溶剂的残留及其限量的确定依据。基于同样的原因,环氧乙烷残留、内毒素含量、金属含量等指标的限量值也应该有进一步的考虑。

3.3 生物相容性评价

对于人类体外辅助生殖用耗材类产品,其生物相容性评价除了考虑细胞毒性试验、致敏试验和刺激试验之外,对于可能接触卵子、合子或胚胎的产品,还需考虑进行体外鼠胚试验和遗传毒性试验;对于可能接触精子的产品,应考虑进行人精子存活试验和遗传毒性试验。

关于体外鼠胚试验,相关标准未具体推荐用1细胞还是2细胞鼠胚试验,一般研究倾向于认为1细胞鼠胚试验更敏感,但是要排除因为本身受精卵质量问题不能发展至囊胚的因素。由于囊胚细胞数是一项评价胚胎发育状况的敏感和定量指标,因此在具备技术条件的情况下,鼓励鼠胚试验兼用囊胚细胞计数法对发育期的胚胎进行分析。

人精子存活试验对低水平的毒性表现出敏感性,能对培养基、各种类型注射器和塑料制品进行检查,可以迅速鉴别出外科手套等器具对胚胎的毒性。但是该试验受不同捐精者的个体差异的影响,使用新鲜精子还是冷冻精子对测试项目也表现出不同的敏感性。因此使用单一评价手段是不够的,应当与其他评价手段联合使用^[13]。

若申报产品中(包括包装容器)所含成分具有致癌、致畸及致突变性潜在风险,应对该成分的应用进行详细的分析说明,说明有无相关替代成分,并提供产品致癌性、致突变性及生殖毒性的生物相容性评价资料。

3.4 设计特点

为达到预期性能的要求,应对产品的设计及特

性进行阐述。人类体外辅助生殖用耗材类产品,其设计属性既要考虑产品对患者的影响如术中疼痛感等,也要兼顾对胚胎细胞的影响以及技术难度因素。比如穿刺取卵针产品,取卵针的构造、直径、表面处理方式、真空吸引装置对术中疼痛和阴道出血、卵细胞质量和胚胎发育及临床结局皆有影响,产品设计要综合评价获卵率和卵母细胞质量、患者术中损伤和术后恢复、医生接受程度以及临床结局等因素。再如胚胎移植导管类产品在产品设计上应考虑胚胎转移过程中机械强度及流体剪切力对胚胎质量的影响,而培养皿产品的设计既应考虑细胞贴壁生长汇合度,也应对表面处理亲水涂层工艺及涂层稳定性进行验证,同时在设计输入时应考虑对残留单体或小分子残留物的控制情况。

3.5 临床评价

在提交临床评价资料时,应参考《医疗器械临床评价技术指导原则》进行申报。对于已列入免于进行临床试验目录中的胚胎转移导管辅助器、辅助生殖显微操作管、辅助生殖导管、卵母细胞采取系统等耗材类产品,若声称产品更安全、简单或具备其他特点,仍应提交相关的临床数据支持^[14]。

4 总结

由于ART的短期严重并发症发生率相对较低,而长期的安全性难以评估,所以ART的负面效应并未得到充分评估。由于影响因素的复杂性和多面性、监测体系的不健全以及追踪周期长等原因,使ART子、母代的远期安全性也一直未得到准确评估及应有的重视。作为ART技术的关键因素之一,人类体外辅助生殖用耗材类产品的风险控制亟待完善。本文从该类产品的分类管理、相关标准、申报要求等方面进行讨论,其中,原材料控制及生产制造信息的完善、生物相容性评价及某些限值的特殊性考量、产品设计特点等内容对于人类体外辅助生殖用耗材类产品的风险控制尤为重要。

【参考文献】

- [1] 丰有吉,沈铿主编. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [2] Hu XL, Feng C, Lin XH, et al. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2014, 99(6): 2217

- 2224.

[3] Eliyahu E, Park JH, Shtraizent N, et al. Acid ceramidase is a novel factor required for early embryo survival [J]. FASEB J, 2007, 21 (7): 1403 - 1409.

[4] Zheng YM, Li L, Zhou LM, et al. Alterations in the frequency of trinucleotide repeat dynamic mutations in offspring conceived through assisted reproductive technology [J]. Human reproduction, 2013, 28(9): 2570 - 2580.

[5] 食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于囊袋扩张环等 158 个产品分类界定的通知 [EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0845/74696.html>.

[6] 食品药品监督管理局. 关于实施《医疗器械分类目录》有关事项的通告 [EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/177087.html>.

[7] 章娜. 人类辅助生殖技术用医疗器械的监管和标准现状 [J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(7): 591 - 596.

[8] YY/T 0995 - 2012 人类辅助生殖技术用医疗器械、术语和定义 [S].

[9] YY/T 1434 - 2016 人类体外辅助生殖技术用医疗器械、体外鼠

胚试验 [S].

[10] 食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于公布医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式的公告 [EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/106095.html>.

[11] Keltz MD, Skorupski JC, Bradley K, et al. Predictors of embryo fragmentation and outcome after fragment removal in vitro fertilization [J]. Fertil Steril, 2006, 86(2): 321 - 324.

[12] Dadvand P, Pankin J, Rushton S, et al. Association between maternal exposure to ambient air pollution and congenital heart disease: a register - based spatiotemporal analysis [J]. AM J Epidemiol, 2011, 173(2): 171 - 182.

[13] 蔡霞, 程祖亨. 人辅助生育技术培养环境的质量控制 [J]. 生殖医学杂志, 2005, 14(3): 159 - 162.

[14] FDA, Devices Used for In Vitro Fertilization and Related Assisted Reproduction Procedures - Guidance for Industry, FDA Reviewers/Staff and Compliance.

(收稿日期: 2017 - 12 - 24 编辑: 向晓莉)

(上接第 5 页) 胎移植 (in vitro fertilization - embryo transfer, IVF - ET) 妊娠可高达 1 % ~ 2 %^[1-2]。HP 的诊治富有挑战性, 其停经、腹痛等症状并不特异, 难以鉴别 HP、先兆流产或卵巢过度刺激综合征^[2-3]。但即便是处理最棘手的宫内活胎合并输卵管间质部妊娠, 如能早期诊断并精细处理输卵管间质部的异位妊娠, 宫内妊娠也可以获得满意的围产结局^[4-5]。对于辅助生育技术获得的珍贵妊娠意义尤其重大, 强调高度警惕、早期诊断、早期治疗。

综合文献报道 45 例 IVF - ET 后宫角/间质部 HP 病例^[5], 30 例因腹腔内出血行手术治疗, 宫角/间质部妊娠发生破裂的平均孕周为 8.6 周 (4 ~ 17 周), 宫内妊娠最终均以剖宫产分娩, 平均孕周 36.2 周 (28 ~ 39 周), 14 例接受局部药物治疗, 平均孕周为 7 周 (4 ~ 13 周), 除 3 例后期发生宫内孕流产外 (失败率 21.4 %), 1 例剖宫产, 10 例均足月阴道分娩 (文献中无明确孕周描述)。

尽管总体结局令人满意, 但从失败病例可见, 仍有术中出血需切除子宫者, 所以应时刻做好相应的准备。就快速、确切的缝合要求而言, 腹腔镜手术的技术要求可能比开腹更高, 最好由有经验的医生完成, 而开腹手术永远不失为稳健的选择。

【参考文献】

[1] Xu Y, Zheng L, Chen H, et al. Heterotopic pregnancy after in vitro fertilization and embryo transfer following bilateral total salpingectomy/tubal ligation: case report and literature review [J].

J Mini Inv Gynecol, 2016, 23(3): 338 - 345.

[2] Wang LL, Chen X, YE DS, et al. Misdiagnosis and delayed diagnosis for ectopic and heterotopic pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2014, 34(1): 103 - 107.

[3] Barrenetxea G, Barinaga - Rementería L, Lopez de Larreuzea A, et al. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review [J]. Fertil Steril, 2007, 87(2): 417. e9 - e15.

[4] Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. A comparison of heterotopic and intrauterine - only pregnancy outcomes after assisted reproductive technologies in the United States from 1999 to 2002 [J]. Fertil Steril, 2007, 87(2): 303 - 309.

[5] 邓姗, 陈蓉, 王瑾晖, 等. IVF - ET 后输卵管间质部合并宫内活胎妊娠诊治结局: 2 例报告并文献复习 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(11): 983 - 986.

总结 (朱兰教授)

宫外孕作为最常见的妇科急腹症, 一线青年医师常常要做临床决策, 通过北京协和医院副教授们对于一些临床困惑问题的讨论, 希望能为青年医师在宫外孕临床处理上提供帮助。对于宫外孕手术输卵管去留, 应该综合输卵管妊娠的情况, 生育要求, 既往不育病史和年龄, 个体化选择开窗还是切除。保守性手术要求在去除妊娠物同时, 尽可能保留输卵管解剖与功能。输卵管吻合术对生育预后的影响结论不一。辅助受孕技术的开展使得宫内宫外同时妊娠的概率增加, 需要临床医师早期诊断和处理。

(收稿日期: 2018 - 04 - 17 编辑: 向晓莉)