**骨科非脊柱用金属接骨螺钉和垫圈–基于安全性和性能途径的性能标准**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

***指南草案***

**本指南草案仅供征求意见**

**文件发布日期：2019年9月20日**

应在《联邦公报》发布通知向公众宣布已发布本指南草案后的90天之内提出针对本文件草案的意见和建议。可将电子版意见提交至[https://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。可将书面意见提交至美国食品药品监督管理局文档管理工作人员，地址为5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所提交的意见中必须注明《联邦公报》发布的通知中列示的备案编号。

如对本文件有任何疑问，请联系立体定位、外伤和康复器械部（DHT6C），电话：301-796-5650，[或者发送电子邮件至Christopher.Ferreira@fda.hhs.gov](mailto:或者发送电子邮件至Christopher.Ferreira@fda.hhs.gov)联系Christopher Ferreira。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部**  **美国食品药品监督管理局**  **医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**更多副本**

更多副本可通过互联网获取。也可以通过电子邮件发送请求至[CDRH-Guidance@fda.hhs.gov](mailto:CDRH-Guidance@fda.hhs.gov)获取本指南的副本。请在申请中注明备案文件编号19009和指南的完整标题。

**骨科非脊柱用金属接骨螺钉和垫圈 – 基于安全性和性能途径的性能标准**

**面向行业和美国食品药品监督管理局工作人员的指南草案**

|  |
| --- |
| ***本指南草案最终定稿后，将代表美国食品药品监督管理局（FDA或本机构）目前关于该主题的思考。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不会对FDA或公众产生约束。如果替代方法满足适用的法律法规的要求，则可以使用该替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的负责实施本指南文件的FDA工作人员或办公室。*** |

**I. 引言**

本指南草案提供了非脊柱用金属接骨螺钉及其相关垫圈的性能标准，以支持[基于安全性和性能的途径](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-based-pathway)。1依据该框架，计划通过基于安全性和性能的途径提交510(k)非脊柱用金属接骨螺钉和垫圈的注册申请者，将可以选择使用本指南草案中提出的性能标准来支持其实质等同性，而无需直接比较申报器械与同品种器械的性能。

关于本文件内引用FDA认可标准的当前版本，请参见[FDA认可共识标准数据库](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm)。2关于在监管申请中使用共识标准的更多信息，请参见标题为《[医疗器械上市前提交资料中适当使用自愿性共识标准](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)》的FDA指南。[3](#_bookmark2)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-based-pathway) [based-pathway](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-based-pathway)
  2. 可登录以下网址获取：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>
  3. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use- voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/appropriate-use-voluntary-consensus-standards-premarket-submissions-medical-devices)

FDA指南文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，本指南表明了本机构目前关于该主题的思考，除非引用具体的法规或法律要求，否则只应视为建议。在本机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，并非强制要求。

1. **范围/器械描述**

本指南中的这类器械是受21 CFR 888.3040监管的II类非脊柱用金属接骨螺钉和垫圈医疗器械，其产品代码分别为HWC（螺钉、固定装置、骨）和HTN（垫圈、螺母）。

**预期用途/适用范围：**本指南文件范围内的接骨螺钉预期用于骨科非脊柱骨折固定手术、截骨术、小关节融合或固定术。本指南文件范围内的垫圈仅可与接骨螺钉结合预期用于辅助螺钉头部/骨界面的应力分布。预期用于下颌、上颌、颅骨和眼眶骨折固定或用于脊柱的接骨螺钉或垫圈不在本指南的范围内。预期与缝合线或弦状结构（例如，骨锚、韧带联合紧绳）一起使用（作为植入系统的一部分）的器械，也不在本指南的范围内。

**器械设计特征：**多种不同设计的接骨螺钉（例如松质骨螺钉、皮质骨螺钉、空心螺钉、全螺纹螺钉、部分螺纹螺钉）均包含在本指南的范围内。本指南文件范围内的器械由接骨螺钉和垫圈组成，其仅由符合相关FDA认可共识标准的以下一种材料制成：

* + 美国材料与试验协会（ASTM）《F136-外科植入物用锻造钛-6铝-4钒ELI（超低间隙）锻造合金标准规范（UNS R56401）》
  + ASTM F1295《外科植入物用锻造钛-6铝-7铌锻造合金标准规范（UNS R56700）》
  + ASTM F67《非合金钛植入物手术的标准规范（UNS R50250，UNS R50400，UNS R50550，UNS R50700）》
  + ASTM F138《外科植入物用锻造18铬-14镍-2.5钼不锈钢棒材和丝材的标准规范（UNS S31673）》
  + ASTM F1537《外科植入物用锻造钴-28铬-6钼合金的标准规范（UNS R31537，UNS R31538和UNS R31539）》

与所有螺钉直径和类型兼容的钻头应不大于其兼容螺钉的内径，并且应在每种尺寸螺钉的使用说明中规定导孔直径。垫圈的厚度应至少为0.5 mm，并由与兼容螺钉相同的材料制成。此外，垫圈的内径应大于兼容螺钉的螺纹直径，并小于兼容螺钉的头部直径。

本指南规定，具有以下特征的植入物不适用于基于安全性和性能的途径：

* + 组合产品
  + 可吸收器械
  + 增材制造器械
  + 使用不在医疗标准范围内的手术技术或相关仪器的器械
  + 几何形状复杂或模块化的器械（例如，分段的、有孔的器械）
  + 包含其他特有技术特征的器械（例如，特有的螺纹）

在评估该器械是否适用于基于安全性和性能的途径时，FDA可能会根据具体情况确定是否需要其他数据。如果确定需要进行本指南规定以外的其他试验以确定器械是否适用于基于安全性和性能的途径，建议申请者进行预申报4，以便在510(k)申报前与FDA进行讨论。

1. **试验性能标准**

如果您的器械适用于通过基于安全性和性能的途径进行申请，并且您选择使用该方式，则无需与已合法销售的等价器械进行直接比较，以证明器械性能特征与该同品种器械基本等同。为确保本指南中概述的性能标准不断更新并考量了最新许可的相关数据，FDA建议您提供所有评估试验的结果汇总，以及以下每个试验或评估的其他申请信息（例如，符合性声明（DoC））。除非以下申请信息章节另有说明，否则应如FDA指南《[基于安全性和性能的途径](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-based-pathway)》所述，将结果汇总、试验方案或完整的试验报告等试验信息作为510(k)申请的一部分提交。5如需了解关于非临床实验室试验信息提交的更多信息，请参见FDA指南《[上市前提交材料中非临床实验室性能试验信息的建议内容和格式](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format-non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket)》。6

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and- meetings-medical-device-submissions-q-submission-program](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/requests-feedback-and-meetings-medical-device-submissions-q-submission-program)
  2. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-based-pathway) [based-pathway](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/safety-and-performance-based-pathway)
  3. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content- and-format-non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/recommended-content-and-format-non-clinical-bench-performance-testing-information-premarket)

**机械台架试验**

应根据FDA认可的ASTM F543《医用金属接骨螺钉的标准规范和试验方法》的最新版本执行以下机械试验。本机构建议您对代表最差情况（例如，最可能松动或者故障）的螺钉设计的最终设计版本执行所有试验。还应当提供确定最差情况设计的依据。此外，轴向拔出强度应使用下述工程分析方法进行评价。每种试验的验收标准如下所示。7

对于下列每项机械试验，除共识标准的符合性声明（DoC）外，还应提供一份ASTM F543相关报告章节中规定的报告。应充分描述任何方案偏离，并阐明理由；但是，应注意，某些方案偏离可能会使与以下性能标准的比较变为无效，导致需要酌情申请传统、特殊或简化的510(k)。

1. **试验名称**：抗扭强度

**方法：**ASTM F543-17 《医用金属接骨螺钉的标准规范和试验方法》

**性能标准：**机械试验应选择最差情况的接骨螺钉：

|  |  |
| --- | --- |
| **标称外径（mm）** | **扭转屈服强度（Nm）** |
| 1.5 | 0.16 |
| 2 | 0.35 |
| 2.5 | 0.60 |
| 2.7 | 1.0 |
| 3 | 1.0 |
| 3.5 | 2.1 |
| 4 | 2.3 |
| 4.5 | 3.5 |
| 5 | 4.3 |
| 5.5 | 5.9 |
| 6 | 9.5 |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. 应注意，尽管FDA完全认可ASTM F543，但FDA认为，就基于安全性和性能的途径而言，尽管某些试验的公认共识标准中已确定替代方法、其他方法或验收标准，但本章机械台架试验中确定的试验、方法和标准是证明该途径实质等同性最为简便的方法。为了体现此信息，将在本指南定稿的基础上针对ASTM F543的补充信息表进行修订。

应注意，验收标准基于扭矩屈服强度，它是一种比ASTM F543所示最大扭矩强度更为保守的螺钉失效强度指标。

**性能标准来源：**标准基于在510(k)申报中提交至FDA的、骨科接骨螺钉（之前为“实质等同”）的机械试验汇总数据。应注意，上表中的数值基于最终数据进行了四舍五入，以确保数据覆盖最广泛、最准确。

**其他注意事项：**ASTM F543规定，至少需要对5个样品进行试验。此外，对FDA现有器械可用数据的分析表明，基于平均扭矩屈服强度试验结果与每个标称直径标准的对比，5个样品应该足够。成功的试验结果应符合以下条件之一：（1）所有样品都符合或超过上述验收标准；（2）所有样品的平均值都符合或超过上述标准，并且标准差≤ 10%计算的平均值；（3）应符合衍生自从ASTM E122《预估样品量（规定精度）以及批次或过程特性平均值计算规程》的标准，如ASTM F543所述。为验收标准选择的列表值应基于最差情况的螺钉标称外径。如果表中未列出标称外径，则应使用次高的直径抗扭强度值作为验收标准。

**提交信息**：结果汇总和符合性声明

**2.** **试验名称：**驱动扭矩

**方法：**ASTM F543 《医用金属接骨螺钉的标准规范和试验方法》

*医用接骨螺钉*

**性能标准：**应对扭转强度试验中使用的最差情况接骨螺钉进行插入和移除试验。在插入和移除试验（单位：牛顿米；至少20 pcf的骨泡沫）中记录的最大扭矩应为插入扭矩屈服强度的50%或更低。此外，应在移除螺钉后对螺钉进行目视检查，并应提供最终试验样品的图像，以证明螺钉螺纹足以抗损，比如螺纹与螺钉主体分离。

**性能标准来源：**标准基于在510(k)申报中提交至FDA的骨科接骨螺钉（之前为“实质等同产品”）的机械试验汇总数据。

**其他注意事项：**所有样品都符合或超出上述验收标准才视为试验成功。

**提交信息**：结果汇总和符合性声明

**3.** **试验名称：**轴向拔出强度

**方法：**为了使用以下工程分析，对于所有螺钉直径和类型，导孔直径不应大于螺钉的内径。请注意，当使用基于安全性和性能的途径证明实质等同性时，建议使用工程分析代替ASTM F543中描述的台架试验来评估轴向拔出强度，因为所用试样的微小差异会导致试验结果存在显著差异，即使这些试样符合ASTM F1839《将硬质聚氨酯泡沫作为骨科器械与工具试验标准材料的标准规范》。

对所有螺钉提取以下相关尺寸（即螺钉外径、螺钉内径、螺距和轴向螺纹长度）。这些尺寸将用于计算器械系统中最小轴向螺纹加长螺钉的理论拔出强度，计算公式如下（Chapman et al., 1996）8：

*Fs = S\*A = {S \* L \* π \* Dmajor \* TSF}*

Fs =预测剪切失效力（N）

S =材料极限剪切应力（MPa）

A =螺纹剪切面积（mm2）

L =材料中螺纹啮合的长度（mm）

Dmajor =外径（mm）

TSF =螺纹形状因数（无因次）=（0.5 + 0.57735 d/p）

d =螺纹深度（mm）=（外径-内径）/2

Dminor =内径（mm）

p =螺距（mm）

根据最差情况螺钉的标称外径，使用3.395 MPa的材料极限剪切应力值（代表20 pcf骨泡沫）时，该器械中产生的理论拉出强度值应等于或大于以下值。在选择评价最差情况的螺钉时，应提供其为最差情况的支撑理由。界面数量会显著影响轴向拔出性能。外径缩小、轴向螺纹长度缩小等因素可能有助于确定最差情况。

应清晰列出每个理论值计算中使用的尺寸。此计算中使用的尺寸值应与螺钉工程图纸所列值一致。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. Chapman, J.R.(1996).Factors Affecting the Pullout Strength of Cancellous Bone Screws.Journal of Biomechanical Engineering,118(3), 391. doi:10.1115/1.2796022

**性能标准：**

|  |  |
| --- | --- |
| **标称外径（mm）** | **理论拔出强度（N）** |
| 1.5 | 45.6 |
| 2 | 50.5 |
| 2.5 | 55.5 |
| 2.7 | 79.5 |
| 3 | 92.0 |
| 3.5 | 112.5 |
| 4 | 148.4 |
| 4.5 | 152.3 |
| 5 | 230.7 |
| 5.5 | 336.0 |
| 6 | 468.6 |
| 6.5 | 503.5 |

**性能标准来源：**标准基于在510(k)申报中提交至FDA的骨科接骨螺钉（之前为“实质等同产品”）的机械试验汇总数据和器械描述信息。

**提交信息：**结果汇总和工程分析

**灭菌（器械标签显示为无菌）和再处理（最终用户灭菌）确认**

1. **试验名称：**灭菌（器械标签显示为无菌）和再处理（最终用户灭菌）

**方法：**FDA认可的以下共识标准的最新版本（如适用）：

* + 国际标准化组织（ISO）17665-1 《医疗保健产品灭菌-湿热法-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》
  + ISO 11135-1 《医疗保健产品灭菌-环氧乙烷-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》
  + ISO 11137-1 《医疗保健产品灭菌-辐射-第1部分：医疗器械灭菌过程的开发、确认和常规控制的要求》
  + ISO 11607-1 《最终灭菌医疗器械包装-第1部分：材料、无菌屏障系统和包装系统的要求》
  + ISO 11607-2 《最终灭菌医疗器械包装-第2部分：成形、密封和装配过程的确认的要求》

**性能标准：**确认试验应证明器械和器械专用仪器的清洁度和无菌性，或清洁和灭菌达到10-6级无菌保证水平的能力。您应提供包装（无菌屏障系统）的描述、包装维持器械无菌性的方法，以及包装试验方法的描述，而非包装试验数据。

**性能标准来源：**FDA指南：

* + 《[无菌器械上市前通知（510(k)）申请中无菌信息的申请和审评](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled)》9
  + 《[医疗保健机构中的医疗器械再处理：确认方法和标签](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing-medical-devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling)》10

**提交信息**：如果使用既定的A类灭菌方法，应提供FDA指南《[无菌器械上市前通知［510(k)］申请中无菌信息的申请和审评](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled)》第V.A节描述的信息；无需通过确认数据本身证明其实质等同性。

**生物相容性评价：**

作为生物相容性评价的一部分，如需确定生物相容性终点，应使用医疗器械和辐射健康中心（CDRH）指南附件A《[使用国际标准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](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)》，11为简洁起见，本文件其余部分简称为《CDRH生物相容性指南》。FDA认为，本指南范围内的器械被归类为与组织/骨骼“永久”（接触时间> 30天）接触的植入式器械，您应根据《CDRH生物相容性指南》附件A评估以下终点。

* 细胞毒性
* 致敏性
* 刺激性或皮内反应
* 急性全身毒性
* 材料介导的热源性
* 亚急性/亚慢性毒性
* 遗传毒性
* 植入
* 慢性毒性
* 致癌性

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

* 1. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review- sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled)
  2. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing-medical- devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/reprocessing-medical-devices-health-care-settings-validation-methods-and-labeling)
  3. 可登录以下网址获取：[https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international- standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and](https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-international-standard-iso-10993-1-biological-evaluation-medical-devices-part-1-evaluation-and)

**代替试验的基本原理：**如果申报器械使用了与同品种器械相同的原材料和相同的制造过程，并且组织接触类型和接触时间相同，而且其几何形状的任何变化预计都不会影响生物反应，如果还可提供《CDRH生物相容性指南》附件F中概述的文件，则通常足以证明生物相容性实质等同。

**试验：**在极少数情况下，如果您确定需要试验来解决部分或所有已识别的生物相容性终点，除非可根据《CDRH生物相容性指南》附件E适当地提供无补充信息的符合性声明，否则FDA建议您提供所有试验的完整报告。任何特定阳性、阴性和/或试剂对照试验都应按预期执行，还应充分描述任何方案偏离，并阐明理由；但是，应注意，某些方案偏离可能会使与以下性能标准的比较变为无效，从而需要提交传统、特殊或简化的510(k)。

1. **试验名称：**生物相容性终点（根据CDRH生物相容性指南识别）

**方法：**FDA认可的生物相容性共识标准的最新版本

**性能标准：**应确定器械和器械专用仪器中所有直接或间接接触组织的部件具有可接受的生物学反应。

**性能标准来源**：CDRH生物相容性指南

**其他注意事项：**对于任何具有不良生物学反应的生物相容性试样，生物相容性评价应说明所见毒性水平可接受的原因。可能需要与已经合法销售的同品种器械进行一些比较试验（基于安全性和性能的途径认为可接受），以支持《CDRH生物相容性指南》中说明的基本原理。对于标准生物相容性试验方法（包括对比器械对照样品），合法销售的对比器械对照样品应按预期执行，如上文针对申报器械样品的规定所示。

**提交资料信息**：请参见CDRH生物相容性指南