

## 人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥注册 技术审查指导原则

本指导原则旨在为注册申请人进行人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥产品注册申报提供参考,同时也为审评机构对注册申报资料的技术审评提供技术指导。

本指导原则系对人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥产品的一般要求,注册申请人需依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化,并依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用。

本指导原则是对注册申请人和审评人员的技术指导性文件,不包括注册审批所涉及的行政事项,亦不作为法规强制执行。如果有其他科学合理的替代方法,也可以采用,但是需要提供详细的研究资料和验证资料。需在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

本指导原则是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的,随着法规和标准的不断完善,以及科学技术的不断发展,本指导原则相关内容也将进行适时的调整。

### 一、适用范围

本指导原则适用于按照医疗器械管理的人工关节置换术用丙烯酸树脂骨水泥产品,其他临床用途的骨水泥可结合使用情况

参考本指导原则适用部分。

## 二、注册单元划分

该产品由一般由粉体与液体两部分组成，粉体中包含聚甲基丙烯酸甲酯均聚物或含有聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物或者两者的混合物构成的聚合物粉体、过氧化二苯甲酰引发剂、二氧化锆或者硫酸钡显影剂等；液体中含有甲基丙烯酸甲酯（MMA）单体、N,N-二甲基对甲苯胺活化剂、对苯二酚阻聚剂等。

丙烯酸树脂骨水泥粉体和液体的组分和配比不同，引起产品性能及工作特性差异，原则上将产品划分为不同的注册单元。

## 三、注册申报资料要求

注册申报资料在按照《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》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号）、《关于药械组合产品注册有关事宜的通告》（国家食品药品监督管理局通告2009年16号）进行提供的基础上，还需包括但不限于以下几方面内容：

### （一）综述资料

1.描述产品工作原理、作用机理（如适用），以及区别于其他同类产品的特征等内容。

2.注册申请人需明确骨水泥粉体和液体的主要成分及各自的含量（或比例）、粉体组分的形态、粒径分布等；提供产品原材料相关资料，包括各原材料来源、双方采购协议、质量控制标准等。注册申请人需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、相关临床应用史等支持资料。

3.说明组成材料中是否含有药品成分；若有，需提供药物名称（通用名及英文名称）、化学结构式、分子式、商品名称、含量、作用、药物在粉体中分散的方式。

4.明确产品包装规格，描述产品具体采用的包装容器的材料和规格，需说明与灭菌方法相适应的最初包装的信息。

5.适用范围和禁忌症：提供产品适用范围、预期使用环境、使用方法、适用人群及禁忌症信息。

6.提供参考的同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，需说明选择其作为研发参考的原因。同时列表比较说明产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理、组成成分、制造材料、性能指标、适用范围等方面的对比情况。

## （二）研究资料

### 1.产品理化性能研究

建议注册申请人依据下表对骨水泥的化学成分、物理性质等规定并表征，如不适用，须说明理由。

表一 建议产品理化性能测试项目及相关测试方法

	项目	测试方法
混合和 应用	混合液体和粉体组分	YY0459，ASTM F451
	面团时间	YY0459，ASTM F451
	固化时间	YY0459，ASTM F451
	黏度：面团阶段之前挤出 面团阶段挤入	YY0459，ASTM F451

	项目	测试方法
产品化学组成 (成分)	液体的成分和粉体的成分	YY0459, ASTM F451
	成分: 化学分子式, 结构, 添加剂等。	液态-核磁共振、傅里叶红外光谱法、高效液相色谱法/质谱分析
	显影剂	热重分析法/高温分解法
	纯度或微量元素	电感耦合等离子体质谱法、气相色谱法/傅里叶红外光谱法/质谱分析、滴定法
	残留的低分子量物质	气相色谱法、高效液相色谱法/凝胶渗透色谱、液相核磁共振
	可沥滤物 (如低分子量分子)	气相色谱法、高效液相色谱法/凝胶渗透色谱
分子量和聚合物结构	黏均分子量	黏度测量 (例如, 溶液)
	数均分子量 $M_n$ , 重均分子量 $M_w$	凝胶渗透色谱 (带有以聚苯乙烯为标准材料的折射率检测器)
	接枝, 线性或共聚	溶解度、溶胀、液相核磁共振
	结晶度 (%) (若适用)	X射线衍射法、差示扫描量热法
	结晶温度 (若适用)	差示扫描量热法、动态机械分析
	玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) (若适用)	差示扫描量热法、动态机械分析

	项目	测试方法
物理性能	粉体的形态，粒径分布以及聚合物和显影剂的分散方式	用光学显微镜、扫描电镜的对粉体和固化骨水泥进行检测
	孔隙率表征	用超声波扫描显微镜检测块状水泥(如激光扫描声学显微镜、C模式超声波扫描显微镜)和连续切片的固化骨水泥
	固化过程中的尺寸变化(收缩率)	体积测量
	吸水率%(溶胀)	饱和度测试
	液体吸收和聚合可能导致的材料老化	见表二相关力学性能测试
组分的稳定性	人工老化处理后的单体黏度的变化	YY0459, ASTM F451
	过氧化苯甲酰含量的变化	滴定法、傅里叶红外光谱法、气相色谱法
热性能	最高聚合温度	YY0459, ASTM F451

## 2.丙烯酸树脂骨水泥的工作特性曲线研究

骨水泥粉体与液体按比例混合时会发生聚合反应,开始混合至完全固化,经历混合期、等待期、面团期、固化期,其工作特性直接影响临床使用时的操作时机,申请人在产品开发时需参照YY 0459《外科植入物 丙烯酸类树脂骨水泥》标准的方法对骨水泥的工作特性曲线进行研究,以指导临床骨水泥的操作。需描述骨水泥随温度(考虑临床使用环境的温度及变化区间)、时间

的性质变化特征。

### 3.丙烯酸树脂骨水泥的单体残留评价

注册申请人在产品开发过程中,需通过气相色谱或其他的可行性方法测定骨水泥固化后的单体残留量和单体可洗脱量,制定出单体残留及释放趋势的图,与已上市产品进行文献或试验结果对照。依据有关残留评价研究结果,给出安全性风险评估的合理性结论,以支持对残留单体毒性和产品的安全性评价。

### 4.丙烯酸树脂骨水泥的动静态力学性能项目

建议注册申请人依据下表对骨水泥力学性能进行评价和测试,如不适用,须说明理由。

表二 产品力学性能评价项目及相关测试标准

力学性能		推荐测试方法	测试标准
模量	弯曲模量	4点弯曲	YY0459, ASTM F451
	抗压模量	单轴压缩	YY0459, ASTM F451
	抗张模量	单轴拉伸	ASTM D638
循环疲劳特性	单轴拉伸/压缩或单轴拉伸/拉伸		ASTM D638
	3或4点弯曲		YY/T 1429
断裂韧度, KIC	紧凑拉伸		ASTM E399
	切口弯曲		
疲劳裂纹扩展	紧凑拉伸		ASTM E647

静 止 强 度	弯曲强度	4 点弯曲	YY0459
	抗压强度	单轴压缩	YY0459, ASTM F451
	抗张强度	单轴拉伸	ASTM D638
	剪切强度	单侧剪切 ( 面-面 )	ASTM D732
黏弹性		单轴压缩蠕变	ASTM D2990
		动态力学蠕变 ( 进一 步评价可考虑进行的 力学实验 )	动态机械分析

#### 5. 丙烯酸树脂骨水泥的生物相容性评价研究

作为长期植入体内使用的材料,注册申请人需要对丙烯酸树脂骨水泥的生物相容性进行评价。建议根据 GB/T 16886.1 标准中规定的与骨/组织持久接触的植入医疗器械进行评价,同时还需考虑并评估与血液接触或单体/颗粒进入血液循环系统等风险。按照 GB/T 16886.12 的推荐,样品制备时需考虑各组分、聚合时间、预期使用和浸提介质。材料需采用模拟临床使用的方法、以接触临床部位时固化的状态进行样品制备,以评价骨水泥在临床使用中对病人和使用者的危害。

6. 对于含抗生素骨水泥产品,注册申请人还需准备相关申报资料(包括但不限于如下方面):

(1) 提供药物名称(通用名及英文名称)、化学结构式、分子量、分子式、商品名称、组成成份、含量、作用、药物分散的验证资料;

(2) 提供该产品与已获准进入中国市场的含抗生素骨水泥产品在所含药物种类、药物与医疗器械结合方式、所含药物的剂

量、释放速率等方面进行比较资料；

(3) 明确药物的来源；

(4) 若药物为外购，需提供双方供货协议或同类证明性文件，并明确注册申请人对药物的质量要求；

(5) 注册申请人需在技术报告中提供药物的药学、药理毒理研究资料综述；

(6) 提供含抗生素骨水泥产品的生产工艺流程及关键控制点的研究资料，重点关注药物与医疗器械结合工艺的研究资料、药物与医疗器械结合后的产品加工工艺（如灭菌）对药物性能影响的研究资料、医疗器械与药物相互作用的研究性资料；

(7) 提供含抗生素骨水泥产品中药物含量选择依据的相关研究资料或文献资料；

(8) 提交药物释放速率的研究资料或文献资料；

(9) 提供含抗生素骨水泥产品的稳定性研究资料，并根据研究结果确定产品的贮存条件及有效期；

(10) 提供产品设计的立题依据，明确添加药物的目的、作用、工作机理及其必要性；

(11) 结合含抗生素骨水泥释放药物的速率及局部抗生素浓度变化、最低抑菌浓度（MIC）、防耐药变异浓度值（MPC值）明确小剂量局部使用抗生素是否引起耐药性，并提供相关的验证报告；

(12) 结合全国及部分地区的细菌耐药监测报告、中国人群中关节感染分离菌、抗生素的抗菌谱、抗菌活性、抗生素对主要目标细菌的耐药率等。请说明药物对细菌的敏感率在临床治疗时的可接受标准，提交支持文件，并提供含抗生素骨水泥治疗关节

感染有效性的证据。

#### 7. 灭菌/除菌工艺研究

描述用于保证产品无菌的质量保证体系,明确产品灭菌工艺方法和参数(环氧乙烷灭菌、辐照灭菌、超滤除菌)和无菌保证水平(SAL),需充分考量灭菌方式对产品及聚合后骨水泥性能的影响并提供灭菌确认报告。如灭菌使用的方法容易出现残留,需明确残留物信息及采取的处理方法,并提供研究资料。

#### 8. 产品有效期和包装研究

提供产品有效期和包装的验证报告(包括产品物理、化学、功能稳定性和包装密封稳定性的验证资料)。重点关注组分的稳定性,如单体黏度变化,过氧化苯甲酰含量的变化,以及骨水泥力学性能表现。

#### 9. 临床前动物实验

对于产品作用机理、单体释放行为或药代动力学与同类已上市骨水泥显著不同的产品,必要时,需开展动物试验对产品进行评价,建议根据产品预期用途在适合的动物模型中进行器械的性能评价。

#### 10. 其他资料

证明产品安全、有效的其他研究资料。

##### (三) 生产制造信息

1. 详述产品生产加工过程,明确产品生产加工工艺(包括详细配制过程描述,如适用),注明关键工序和特殊过程,并说明其过程控制点。如适用,请明确产品生产过程中各种加工助剂的使用情况及对杂质(如残留单体、小分子残留物等)的控制情况并提交相应的验证资料,依据有关残留评价研究结果,给出安全

性风险评估的合理性结论。

## 2.生产场地

有多个研制、生产场地，需概述每个研制、生产场地的实际情况。

### （四）风险分析资料

根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，注册申请人需对产品原材料、生产加工过程、包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品寿命周期的各个环节实施风险管理。每一种可能的潜在危险（源），以及风险发生的原因、危险（源）水平、采取的降低风险的措施以及剩余危害可接受性评定。

### （五）产品检验报告

注册申请人需提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的检验报告和预评价意见。此外，还需提供检验样品规格型号的选择依据。

所检验型号产品需是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。

### （六）产品技术要求

提供产品技术要求的研究和编制说明，详述产品技术要求中性能指标及检验方法的确定依据，提供所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础，提供涉及的研究性资料、文献资料和/或标准文本。

性能指标需根据产品特性制定，包括但不限于：

1.理化性能：外观、稳定性、内容物精度、挤入度（如适用）、凝固特性（面团时间、凝固时间、最高温度）、平均抗压强度、抗弯模量、抗弯强度、环氧乙烷残留量；

2.对于所含药品成分（ 抗生素等 ），需制定药物定性、定量指标。对抗生素的含量、抗生素释放量、抗生素维持有效释放量的最长时间、抗菌/抑菌性能试验进行规定并检测；

3. X 射线可见性；

4.热原；

5.无菌。

#### （七）临床评价

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）提交临床评价资料，如通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价时，除《医疗器械临床评价技术指导原则》相关要求项目外，还需充分考虑本指导原则三、（二）研究资料中所列项目，对申报产品与同品种产品进行对比。进口医疗器械还需提供境外政府医疗器械主管部门批准该产品上市时的临床评价资料。注册申请人通过医疗器械境外临床试验数据申报注册的，还需满足《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 13 号）的相关要求。涉及临床试验的需纳入使用骨水泥的髌关节病例或膝关节病例，各类型病例需分别具有统计学意义；临床观察时间不少于 12 个月；评价指标需充分考量假体植入后的稳定性。

#### （八）产品说明书和标签

产品说明书和标签需符合《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令第 6 号）的要求，此外需注意：

1.明确骨水泥的各组分的比例；

2.明确骨水泥的准备事项及与其配合使用的搅拌和注射装置的要求；

3.需列出禁忌症，如对产品原材料或成分有过敏史者禁用。

#### **相关抗生素过敏的提示（如适用）；**

4.警示信息及防范措施：在植入骨水泥过程中和刚完成植入之后，必须谨慎监控血压、脉搏和呼吸，这些生命体征如出现任何重大改变，必须立即采取适当的措施；

5.明确产品的储存条件如温度、湿度等；

6.列出产品建议的操作环境温度，及相应温度下的工作特征。

#### **四、参考法规及标准**

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第680号）

2.《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理总局令 第4号）

3.《医疗器械说明书和标签管理规定》（国家食品药品监督管理总局令 第6号）

4.《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号）

5.《中华人民共和国药典》（2015 年版）

6. YY0459-2003 外科植入物 丙烯酸类树脂骨水泥

7. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

8.《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（食药监办械函〔2009〕519号）

9. 《关于发布无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017年修订版）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）

9. YY/T 1429-2016《外科植入物 丙烯酸树脂骨水泥 矫型外科用丙烯酸类树脂骨水泥弯曲疲劳性能试验方法》

10. Guidance for Industry and FDA- Class II Special Controls  
Guidance Document: Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone  
Cement

## 五、起草单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。



医课汇  
公众号  
专业医疗器械资讯平台  
WECHAT OF  
HLONGMED



hlongmed.com  
医疗器械咨询服务  
MEDICAL DEVICE  
CONSULTING  
SERVICES



医课培训平台  
医疗器械任职培训  
WEB TRAINING  
CENTER



医械宝  
医疗器械知识平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF  
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM  
医械云专业平台  
KNOWLEDG  
ECENTEROF MEDICAL  
DEVICE