

人工颈椎间盘假体注册技术审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行人工颈椎间盘假体的注册申报提供技术指导，同时也为食品药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则系对人工颈椎间盘假体注册申报资料的一般要求，申请人应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，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件，但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，如果有能够满足相关法规要求的其他方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应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定的，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

本指导原则涉及的产品适用于人工颈椎间盘假体置换，包括上终板、髓核假体、下终板，由金属及其合金、涂层材料、超高分子量聚乙烯或陶瓷等材料制成。本指导原则不适用于弹性人工髓核、个性化定制等的产品。

二、注册单元划分原则

人工颈椎间盘假体临床预期用途较为单一，各组件互相配套用于临床，且不同尺寸规格间配合关系较为确定，故单一组件不作为独立单元进行申报。作为单一整体组配或组合使用的组件可以按同一注册单元申报，如：作为同一系统组件配合使用的、材质已确定且唯一的上终板、髓核假体、下终板，虽组件间材质不同，可作为同一注册单元申报。不同结构设计型式的产品，如运动保留型式、运动限制型式、固定结构型式、其关节面材料组配不同，均作为不同的注册单元进行申报；材质不同的同类组件应划分为不同的注册单元。

三、注册申报资料要求

（一）综述资料

1.管理类别、分类编码及规范性命名

根据《医疗器械分类规则》、《医疗器械通用名称命名规则》等相关文件，按照申报产品的设计特征和适用范围，确定其管理类别、分类编码及规范性命名，并论述其确定依据。

2.产品的基本信息

主要包括：

（1）产品组成、编号以及每个组件的名称、编号；提供产品各型号规格的划分原则。

（2）产品各组件及涂层材料牌号及其符合的国家标准、国际标准、行业标准，材料牌号的描述应与符合的标准一致。进

口产品材料牌号的描述及其符合的标准应与原产国上市证明文件/说明书一致，且不低于相关国家标准、行业标准的要求。

(3) 产品的表面改性处理情况，例如表面涂层及其相关的制备工艺等；产品表面包括但不限于上下终板与椎体结合面以及产品内部的运动关节面，涂层包括但不限于生物活性涂层、耐磨改性涂层等，需要给出改性层或涂层的元素成分、组织结构、理化性能、力学性能、结合强度等信息及其相关的制备工艺。

(4) 提供体现产品结构特征及技术特点的结构图，以及各组件的几何结构和每项设计特征的功能说明；产品典型结构示意图中明确重要尺寸的起止点以及可用尺寸范围的整体说明；明确产品的几何尺寸、公差及表面粗糙度，如产品高度、宽度、深度、终板接触面的弧度、倾角等外形尺寸，以及产品旋转中心高度、关节面直径等识别产品规格特征、结构和配伍的重要尺寸，结构图应以产品CAD设计工程图为蓝本，从整体外观、各维度剖面及侧面、局部细节明确产品的设计特征。

(5) 提供产品的适用范围、禁忌证，并提供相应的文献资料等科学依据以论证其范围的合理性。

(二) 研究资料

1. 产品性能研究

对于拟上市产品，申请人应在预期用途、部件材料、产品结

构、尺寸范围、静/动态力学性能和磨损试验等方面与已上市同类产品进行对比，以证明其具有相同的安全有效性。

(1) 人工颈椎间盘假体及其组件静态和动态力学性能试验资料

为了证明产品可以长期安全有效地应用于预期患者，申请人应根据产品的情况选择相应的试验项目进行验证，在申报的产品中针对每种测试选择最差情况的产品实施相应力学性能试验，最差情况的选择应说明理由，必要时采用有限元分析方法并给出分析报告。

颈椎间盘假体及其组件静态和动态力学测试项目包括但不限于：

静态轴向压缩测试；

静态剪切压缩测试；

静态全器械推出；

静态嵌件推出；

静态沉陷测试；

轴向压缩蠕变试验；

碰撞试验；

半脱位试验；

终板弯曲试验；

扭转试验；

动态轴向压缩测试；

动态剪切压缩测试；

申请人应根据产品特点选择相关试验，如不适用应说明不适用的理由。

(2) 人工颈椎间盘假体磨损试验

申请人应对产品关节面的匹配合理性予以论证，如摩擦面选择依据、关节面尺寸对磨损量的影响等，并选取预期配合使用关节面的最差情形提供磨损试验，提供其结果可接受的依据。

磨损试验应依据ISO 18192-1-2011（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）或ASTMF2423-2011标准进行。

申请人应依据ISO 17853-2011或ASTM F1877-2016或ASTM F561-2013标准对产品的磨损颗粒分析评估，如颗粒形状、粒径分布等；

如磨损颗粒未经全面评价，还应进行如下实验：

注射磨损试验所得不同粒径的磨损颗粒至家兔硬脊膜外腔试验，应评价磨损碎屑的局部反应和全身反应，如生物相容性、神经反应、组织反应和毒性。组织学观察应关注动物脊髓、硬脑膜和局部淋巴结，同时建议对其他的组织和器官进行评价，如心脏、肺、肝、脾、肾和胰腺等器官的变化，观察时间点应包含植入后3个月和6个月，但根据材料或器械的不同，必要时可能需要更长的时间进行观察。

(3) 产品涂层力学测试研究资料

磷酸钙涂层应符合ASTM F1609-2014标准的规定。

羟基磷灰石涂层应符合GB 23101.2-2008的规定。

对于热喷涂于上、下终板表面的涂层，应规定涂层厚度、孔隙率和平均孔隙率截距的要求，可参考ASTM F1854-2015标准进行，提供测试方法和评价标准，并按照ASTM F1044-2011、F1147-2011、F1160-2014分别进行剪切试验、拉伸试验、剪切和弯曲疲劳试验。一般情况下，剪切强度应不低于20MPa，拉伸强度应不低于22MPa，疲劳试验应经历 10^7 正应力循环或持续到样件失效。还应按照ASTM F1978-2012进行耐磨性能试验，涂层的磨损满足100个周期后，质量损耗总值小于65mg。如果涂层不是永久性的，应通过动物实验及适当的组织学分析，说明其在体内的降解产物，并详述其降解机制、化学反应的类型、涂层或降解产物是否会引起周围组织的损伤。

(4) 针对高交联超高分子量聚乙烯部件，应按YY/T 0811-2010要求列出材料各参数接受限及其确定的依据。

(5) 市场未出现的新设计型式的产品，应选择相应动物试验模型对临床使用中预期的解剖结构、生理学、生物力学和体内载荷进行评估，建议针对产品选取山羊、绵羊、犬、灵长类动物中的一种进行颈椎间盘假体置换试验。

(6) 陶瓷关节面的性能要求：应提供不同材质部件间结合

强度，关节面的表面粗糙度确定依据。

（7）MRI兼容性测试

申请人应对申报产品进行MRI兼容性的相关验证，需根据ASTM F2052-2015、ASTM F2213-2011、ASTM F2182-2011a、ASTM F2119-2013对产品在内磁环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行评估。应根据研究报告，列出MRI试验设备、磁场强度、比吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，相关信息在说明书中予以明示。

2.产品灭菌确认

对于经辐照灭菌的产品，需明确辐照剂量及相关的验证报告，具体的剂量确定依据可参照GB 18280系列标准。

对于经环氧乙烷灭菌的产品，需提供灭菌结果确认和过程控制报告，具体可参照GB 18279系列标准。

3.产品有效期（货架寿命）的验证资料

灭菌产品应参照《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》提供产品有效期（货架寿命）的验证资料。不同包装的产品应分别提供验证资料。灭菌验证资料中需要明确灭菌产品的包装材料、包装工艺及方法、加速老化试验或/和实时老化试验报告。加速老化试验中应明确试验温度、湿度、加速老化时间的确定依据；老化试验后需要对包装完整性和包装强度的评价试验，如染色液穿透试验、气泡试验、材料密封强度试验、模拟运输等；

若申请人提供其他医疗器械产品的灭菌验证资料，则应提供其与本次申报产品在原材料、灭菌方法、灭菌剂量、包装材料、包装工艺、包装方式及其它影响阻菌性能的因素方面具有等同性的证明资料。

4.生物相容性评价

产品的生物学安全性评价应按照GB/T 16886.1-2011《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》中的系统方法框图进行风险评价，在缺乏相关数据时，补充进行必要的生物相容性测试。

（三）生产制造信息

- 1.详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图；
- 2.明确特殊过程和关键工艺（如关节面抛光、上下终板喷涂等），提供特殊过程的确认资料以及关键工艺的验证资料；
- 3.明确表面处理工艺（如等离子喷涂等）；
- 4.明确生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液、粘结剂、抛光剂等）质量控制标准；
- 5.明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。

（四）临床评价资料

人工颈椎间盘假体系统应在满足注册法规要求的前提下，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》进行同品种产品的临床

数据对比、分析、评价，并按照《医疗器械临床评价技术指导原则》要求的项目和格式出具评价报告。

对于需要进行临床试验的，应当按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求进行。提交的临床评价资料应当包括临床试验协议、临床试验方案和临床试验报告。开展临床试验研究时，在临床试验方案制定中建议考虑以下因素，包括但不限于：

1. 临床试验设计类型

考虑产品为永久性替代植入物，属于较高风险医疗器械，应进行符合《医疗器械临床试验质量管理规范》要求的多中心临床试验。对于设计型式和选材在国内市场已出现的产品，申请人可采用非随机平行对照研究，在疗效评价时，有可能由于基线不均衡而导致无法客观的评价试验结果，申请人应提供充分的理由解释结果的客观性和真实性；其他类型的产品，应采用具有良好对照的前瞻性的随机对照临床试验。

2. 入选、排除标准

人工颈椎间盘假体受试者应从脊髓型颈椎病、神经根型颈椎病、颈椎间盘突出症等需要进行前路减压的患者中选出。申请人及临床研究机构应根据申报产品的设计特征及其预期的适应证/禁忌证制定其临床试验的入选/排除/退出标准，不符合所有入选标准或者符合任何一项排除标准的研究对象应被排除。如下为C3-C7中单节段置换的举例：

人工颈椎间盘假体临床试验入选标准：

- (1) 患者年龄 18—60 岁，性别不限；
- (2) 患者骨骼已成熟；
- (3) C3-C7 单一节段症状性颈椎病伴有颈部和（或）上肢疼痛和（或）神经功能缺失；
- (4) 非手术治疗 6 周无效；
- (5) 具有经 CT、MRI 或 X 线平片已经证实的神经根病、脊髓病、脊髓神经根病的临床诊断；
- (6) 伴有神经根症状的患者：颈椎功能障碍指数 NDI 评分 $\geq 15/50$ (30%)；伴有脊髓症状的患者，JOA 评分小于 17 分；
- (7) 术前受试者愿意并且能够签署知情同意书；术后能够并愿意配合坚持完整随访。

排除标准：

- (1) 多于一个节段需要治疗；
- (2) 椎间盘退变严重造成椎间盘高度丢失 $\geq 50\%$ 、该节段屈伸活动范围明显减小，活动度低于 2° ；或已有骨桥形成；
- (3) 后纵韧带骨化症，巨大后骨赘，钩椎关节严重退变；发育性椎管狭窄、退变性椎管狭窄；
- (4) 骨质疏松症（骨密度检查 $T \leq -2.5$ ）；
- (5) 置换节段严重节段性不稳定，尤其是过屈过伸侧位 X 线片显示椎体间前后滑移的总和 > 3 毫米；

- (6) 屈曲位或仰伸位角度 $>11^{\circ}$;
- (7) 创伤、急性骨折、肿瘤、感染等;
- (8) 艾滋病、肝炎等系统性疾病;
- (9) 胰岛素依赖型糖尿病;
- (10) 强直性脊柱炎、风湿性关节炎、弥漫性骨肥厚症;
- (11) 病变节段曾接受手术治疗;
- (12) 服用已知可能影响骨或软组织愈合的药物(例如:类固醇、破骨细胞抑制剂等);
- (13) 存在小关节病变而导致颈痛;
- (14) 病理性肥胖, $BMI > 40$;
- (15) 骨代谢性疾病, 如痛风、帕金森病, 骨发育不良或软骨发育不良;
- (16) 患者精神上无能力或者不能理解参与研究的要求;
- (17) 酗酒者或吸毒者;
- (18) 预计无依从性, 或难以完成随访;
- (19) 已知患者对一种或多种植入的材料有过敏史;
- (20) 妊娠或3年内可能妊娠, 哺乳期妇女;
- (21) 体质虚弱或因全身其他疾病不能耐受手术者;
- (22) 神经肌肉性疾病;
- (23) 病因不明的颈肩痛, 如单纯颈痛的患者;
- (24) 受试者合并的其他疾病限制其参加研究, 不能依从随

访或影响研究的科学性完整性；

(25) 受试者正在参加其他临床试验。

以上为单一节段颈椎间盘置换的入选和排除标准，对于适用于两个节段的产品，申请人可根据产品特点及适应证自行制定，并说明理由。

3.受试者退出标准及退出受试者的处理

退出标准：

- (1) 受试者撤回知情同意书；
- (2) 严重违反试验方案；
- (3) 研究者认为不再适合继续进行临床试验者；
- (4) 在临床试验期间妊娠的妇女；
- (5) 受试者死亡；
- (6) 受试者失访；
- (7) 申请人要求终止试验。

退出受试者的处理：

(1) 记录最后一次生命体征、术后情况和局部体征检查，拍摄颈椎相关影像学资料，记录合并用药和不良事件、相关评分、肌力感觉、活动度等指标；

(2) 将终止验证的时间和原因详细记录在病例报告表上；

(3) 对因不良事件而终止试验的病人必须随访至不良事件得到解决或稳定；

(4)《医疗器械临床试验质量管理规范》规定的其他相关事宜。

4.临床试验持续时间与窗口期

临床试验的持续时间取决于所有安全性和有效性数据的获得，研究病例至少随访至 12 个月以上。应在手术前、术后即刻、6 周、3 个月、6 个月、12 个月的人工颈椎间盘假体系统的临床研究数据都应该收集。如术后即刻的 X 射线平片，每次随访包括患者主诉、体格检查、X 线平片、颈椎功能评分、以及指导患者功能康复等内容。应详细介绍患者术后注意事项（如 6 周内避免颈椎过度屈伸侧弯等）及康复计划。

5.临床试验评价指标及判定标准

(1) 主要评价指标：术后 12 个月的治疗成功率，治疗成功
的标准如下：

无器械移位；

无器械故障引起的二次手术；

神经功能得以保持或提高；

置换节段颈椎活动度 $>2^{\circ}$ ，且无骨桥形成；

置换节段的 FSU 高度与术前相比丢失不超过 5%；

无严重不良事件。

(2) 次要评价指标

①临床疗效评估：推荐使用 JOA 评分评价患者脊髓神经功

能恢复情况，采用颈椎功能残障指数量表 NDI 和视觉模拟 VAS 评分评价患者手术前后生活质量的变化，应分别记录术前和末次随访时的 JOA 评分、NDI 评分和 VAS 评分，并计算 JOA 改善率。

②影像学指标

在术前和术后一年随访时进行放射学评估，包括颈椎正侧位 X 光片和过屈过伸位 X 光片；

测量手术节段和相邻节段椎间活动度 ROM 和椎间隙高度、脊柱功能单元（FSU）的角度、颈椎整体曲度；

上下终板与椎体间是否有透亮线存在；

相邻节段是否发生退变；

是否存在异位骨化。

③假体生存率：根据取出或者包括取出假体的任何一部分的病例来计算假体的生存率。发生 1 例与上述产品质量相关的严重不良事件，判定临床试验失败。

④不良事件发生率

⑤并发症发生率

须对并发症发生的类型、数量、比例进行统计分析，并论证其与植入人工颈椎间盘假体的相关性。并发症类型：植入物松动或下沉、假体破裂、假体磨损、假体对合欠佳、持续吞咽困难、浅表感染、深度感染、呼吸和发音障碍、新发的一过性症状如放射痛、麻木和主观感觉无力、脑脊液漏、喉上/喉返神经损伤、

异位骨化、假体移位/半脱位等。

6.对照产品的选择

对照产品应选择目前临床正广泛使用的、对相应适应证的疗效已被证实并得到公认的产品。申请人应提供对照产品的选择依据。

7.样本量的估算

申请人应提供样本量足以评价所申报产品安全性和有效性的统计学证据，包括以下内容：对照组与试验组主要评价指标相同试验条件（同样的适应证人群、治疗时间、随访时间等）下的预期疗效、预期的组间差异、显著性水平（ α ）、把握度（ β ）、预期失访率、所用到的样本量计算公式、所有的计算过程及使用的统计学软件、引用的参考文献等。

申请人应根据产品的性能指标选择对照品，并采用经典的统计学方法及国内外公认的统计学软件计算样本量。

例如：

假设某随机对照非劣效临床试验，根据文献报道：同类产品的治疗成功率为 95%、临床认可的非劣效界值为 10%，则在双侧显著性水平 0.05、把握度 80%、须每组完成有效病例 74 例，考虑脱落率 20%时，每组需要 89 例。

决定样本量的关键因素有：研究类型、主要评价指标、对照组与试验组主要评价指标的预期疗效、非劣效界值、显著性水平

(α)、把握度 (β)、预期失访率等。

若进行随机对照非劣效试验，则需明确对照产品预期疗效和临床认可的非劣效界值。

8.人口统计学和基线特征

(1) 人口统计学资料：如性别、年龄、民族、身高、体重等；

(2) 临床疗效相关的基线数据：考虑因素包括疾病的诊断、分期、分级及影像学参数、血尿常规、肝肾功能、血沉、CRP等；

(3) 合并症：是否有骨质疏松、营养不良（钙、磷、蛋白质、铁）、贫血、激素缺乏（生长激素、甲状旁腺素等）、放射治疗、手术史、糖尿病史、高血压、冠心病、肺功能情况、免疫学疾病等。

9.统计分析方法

应明示具体的统计分析方法以及统计分析软件及版本。

数据分析时应考虑数据的完整性，所有签署知情同意并使用了受试产品的受试者必须纳入分析。数据的剔除或偏移数据的处理必须有科学依据和详细说明。

临床试验的数据分析应基于不同的分析集，通常包括全分析集 (Full Analysis Set, FAS)、符合方案集 (Per Protocol Set, PPS) 和安全集 (Safety Set, SS)，研究方案中应明确各分析集的定义。全分析集中脱落病例，其主要研究终点的缺失值的填补方法等应

在方案中事先予以说明，并进行不同分析策略的灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。

主要研究终点指标的分析应同时在全分析集和符合方案集上进行；安全性指标的分析应基于安全集。

临床试验数据的分析应采用国内外公认的经典统计分析方法。临床试验方案应该明确统计检验的类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值（非劣效界值）等，界值的确定应有依据。

对于主要研究终点，统计结果需采用点估计及相应的95%可信区间进行评价。不能仅将p值作为对主要研究终点进行评价的依据。

对验证期间发生的所有有害事件的种类、严重程度、发生频率及与验证产品的关系将列表描述。

申请人应提供基于所有临床试验数据的统计分析报告，以便临床试验组长单位根据此报告撰写临床试验总结报告。

结论应：成功率方面不劣于对照产品。

（五）产品风险分析资料

根据YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别人工颈椎间盘假体的设计、原材料采购、生产加工过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期内各个环节的安全特征，从生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效、能量危害（若涉及）、老化及存储不当引起的

危害等方面，对产品进行全面的风险分析，并详述所采取的风险控制措施。

提供一份产品决定上市前，对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告并在报告中说明和承诺：

风险管理计划已被适当地实施；

综合剩余风险是可接受的；

已有恰当的方法获得与本产品相关的包括出厂后流通与临床应用的信息。

风险管理报告应包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料。至少应包括：

1.产品安全特征清单；

2.产品可预见的危害及危害分析清单[说明危害、可预见事件序列（即危害成因分析）、危害处境和可能发生的损害之间的关系]；

3.风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

风险管理报告及相关资料的要求可参考附 1《人工颈椎间盘假体系统产品风险管理资料要求》。

（六）产品技术要求

产品技术要求应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》进行编写。

产品技术要求应符合相关国家标准、国际标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上，申请人应根据产品的特点，制定保证产品安全、有效、质量可控的技术要求。人工颈椎间盘假体技术要求中的性能指标及检验方法的确定是技术要求的主要内容，应根据现行有效的相关国家标准、国际标准、行业标准制定，并注明相应标准的编号和年代号。产品技术要求中指标应针对终产品制定，且性能指标不应低于产品适用的强制性国家标准/行业标准，检验方法应优先考虑采用公认的或已颁布的标准检验方法，包括推荐性标准。相关标准列表见附 2。

对同一注册单元中存在多种型号和/或规格的产品，应明确各型号及各规格之间的所有区别，并附相应图示及数据表格对逐型号规格进行说明。技术要求中包括但不限于如下项目：

产品涉及的材料化学成分、显微组织、力学性能、表面质量、产品尺寸和公差、涂层相关性能、关节面粗糙度、关节面的耐磨性能、无菌、高分子材料部件累计辐射剂量。

（七）产品注册检验

典型性产品的选择：产品应按不同材质分别选取典型性产品进行注册检测，在同一注册单元内，上终板、髓核假体、下终板等应分别检测。

（八）产品说明书和标签

1.产品说明书、标签和包装标识应符合《医疗器械说明书和

标签管理规定》的要求，还应符合相关国家标准、行业标准的要求，例如 YY/T 0466.1-2016《用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第 1 部分：通用要求》。

2.产品临床适用范围/适应证、禁忌证、注意事项应依据临床评价的结果进行确定。

3.产品有效期、灭菌产品采用的灭菌方法等信息应与产品技术报告所述一致。

4.说明书的警示中注明 MRI 内容，明确相关的试验结果，提示其存在的风险。

四、参考文献

1.《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令 第 650 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.《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令 第 25 号）

4.《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）

5.《国家食品药品监督管理总局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则的通告》（2015 年第 14 号）

6.《国家食品药品监督管理总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》(2014 年第 43 号)

7.YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

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.《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》(食药监办械函〔2011〕116号)

五、起草单位

国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心

附：1.人工颈椎间盘假体产品风险管理资料要求

2.相关国家标准、行业标准、国际标准举例

附 1

人工颈椎间盘假体产品风险管理资料要求

一、总要求

申请人应提供产品上市前对其风险管理活动进行全面评审所形成的风险管理报告以及相关的产品风险管理资料。该风险管理报告应说明：

- 风险管理计划已被适当地实施；
- 综合剩余风险是可接受的；
- 已有恰当的方法获得与本产品相关的包括出厂后流通与临床应用的信息。

除此之外，风险管理报告还应扼要说明：

- 在产品研制的初期阶段，对风险管理活动的策划，和所形成的风险管理计划；
- 说明已识别了产品的有关可能的危害，并对其危害产生的风险进行了估计和评价；
- 在降低风险措施方面，考虑了相关安全标准和相关产品标准，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施；
- 通过产品性能、成分等测试、生产工艺检验、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性实施验证；
- 申请人应对产品的安全性作出承诺。

二、风险管理报告及风险管理资料内容

（一）职责权限

申请人应明确参与风险管理活动的成员，包括风险分析人员、风险评价人员、风险控制措施制定人员及验证人员、风险管理过程评审人员以及风险管理报告的编制及审批人员，他们可能是同一组人，应列出其姓名、职务及责任范围。其成员应具有与风险管理任务相适应的知识和经验。

（二）产品描述

一通过照片、结构图和文字等形式说明产品的各型号、各组件以及各关键部位；

一产品各组件的材料牌号；

一产品工艺流程。

（三）产品适用标准（见附 2）

（四）产品的安全特征判定

申请人可参照 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》附录 C 提示的问题，对照产品的实际情况简明扼要的描述产品安全特征。产品如存在附录 C 提示以外的可能影响安全性的特征时，也应做出说明。最终形成一份《产品安全特征清单》。

（五）产品的可能危害判定

申请人应在《产品安全特征清单》的基础上，系统地识别产

品在正常和故障两种条件下的可预见的危害，并对危害的成因及后果进行分析，即说明危害、可预见事件序列、危害处境和可能发生的损害之间的关系。形成一份产品可预见的危害及危害分析清单。

下表为人工颈椎间盘假体常见危害举例，申请人应考虑不同型号、不同材料等危害，并补充在危害清单之中：

可预见的危害	危害举例及形成因素
生物相容性方面的危害	人工颈椎间盘假体产品材料（包括如表面涂层处理后）生物不相容，如：毒性、致热源等
化学危害	化学成分不符
	金属腐蚀
	产品清洗后的酸碱性
	加工过程中使用的材料（清洁剂等）未能有效清除
生物学方面的危害	环氧乙烷灭菌后的环氧乙烷残留
	产品未能有效灭菌
	产品包装未能有效阻菌
	交叉感染

机械能方面的危害	疲劳性能
	磨损
	配合尺寸不符，松动、位移、脱位
	产品表面缺陷
产品使用错误的危害	操作者应经过何种培训
	手术时，选择了不适当的规格型号的产品
说明书、标签方面的危害	说明书不完整，不符合要求
	标签内容缺失、错误
	可追溯标记
.....	

(六)对危害清单中每一危害处境下的风险进行风险估计和风险评价

申请人应明确风险可接受准则，并对损害发生的概率和损害的严重程度予以明确定义；产品国家标准、行业标准中如涉及了相关风险的可接受准则，该准则应作为申请人所确定的风险可接受准则之一，除非有证据证实其特定风险的可接受准则不必符合相关标准。申请人应依据风险可接受准则对危害清单中每一危害处境下的风险进行风险估计和风险评价。

风险评价的结果可以记入《风险评价、风险控制措施以及剩

余风险评价汇总表》中。

（七）降低风险的控制措施

申请人应对经风险评价后不可接受的、或考虑可进一步采取措施降低的风险实施降低风险的控制措施。在制定降低风险的控制措施方案时，应充分考虑产品国家标准、行业标准中有关降低风险的措施。应确保降低风险的控制措施在研制初期得到有效的输入，并应对措施的有效性实施验证。

申请人应对采取降低风险的控制措施后的剩余风险以及是否会引发新的风险进行评价。

以上降低风险的控制措施、控制措施的验证、剩余风险评价等信息可以记入《风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表》中。

（八）结论

申请人应对综合剩余风险是否可接受给出结论性意见，并对已有恰当的方法获得与本产品相关的包括出厂后流通与临床应用的信息进行阐述并作出承诺。

风险管理报告应由申请人的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

附 2

相关国家标准、行业标准、国际标准举例

相关国家标准、行业标准、国际标准举例,包含但不限于如下(本指导原则中所列标准适用最新版本):

GB/T 10610-2009 产品几何技术规范(GPS)表面结构轮廓法评定表面结构的规则和方法

GB/T 16886 医疗器械生物学评价系列标准

GB 18278 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求工业湿热灭菌系列标准

GB 18279 医疗器械环氧乙烷灭菌确认和常规控制系列标准

GB 18280 医疗保健产品灭菌确认和常规控制要求辐射灭菌系列标准

GB/T 19701.1-2005 超高分子量聚乙烯第1部分:粉料

GB/T 19701.2-2005 超高分子量聚乙烯第2部分:模塑料

GB 23101.2-2008 外科植入物羟基磷灰石第2部分:羟基磷灰石涂层

YY 0117.1-2005 外科植入物骨关节假体锻、铸件 Ti6Al4V 钛合金锻件

YY 0117.2-2005 外科植入物骨关节假体锻、铸件 ZTi6Al4V
钛合金铸件

YY 0117.3-2005 外科植入物骨关节假体锻、铸件钴铬钼合
金铸件

YY/T 0343-2002 外科金属植入物液体渗透检验

YY/T 0772.3-2009 外科植入物超高分子量聚乙烯第 3 部分：
加速老化方法

YY/T 0772.4-2009 外科植入物超高分子量聚乙烯第 4 部分：
氧化指数测试方法

YY/T 0772.5-2009 外科植入物超高分子量聚乙烯第 5 部分：
形态评价方法

YY/T 0811-2010 外科植入物用大剂量辐射交联超高分子量
聚乙烯制品标准要求

ISO 4287-1997 产品几何技术规范（GPS）表面结构：轮廓
法术语、定义及表面结构参数

ISO 6474-1-2010 外科植入物陶瓷材料第 1 部分：高纯氧化
铝基陶瓷材料

ISO 6474-2-2012 外科植入物陶瓷材料第 2 部分：氧化锆强
化型高纯氧化铝基复合材料

ISO 14630-2012 无源外科植入物通用要求

ISO 21534-2007 无源外科植入物关节置换植入物特殊要求

- ASTM F1044-2011 磷酸钙涂层和金属涂层的剪切试验方法
- ASTM F1147-2011 磷酸钙涂层和金属涂层的拉伸试验方法
- ASTM F1160-2014 磷酸钙涂层、金属涂层和磷酸钙/金属复合涂层的剪切疲劳试验与弯曲疲劳试验方法
- ASTM F1580-2012 外科植入物涂层用钛及钛 6 铝 4 钒合金粉
- ASTM F1854-2015 外科植入物用多孔涂层立体学评价的试验方法
- ASTM F1978-2012 使用 Taber 研磨机测试金属热喷涂涂层耐磨性的试验方法
- ASTM F2346-2011 椎间盘假体静态和动态性能试验方法
- ASTM F2423-2011 全椎间盘假体功能、运动和磨损评价和试验方法
- ASTM F2052-2015 测量磁共振环境中医疗设备磁感应位移力的标准试验方法
- ASTM F2213-2006 (2011) 测量磁共振环境中无源植入物上磁感应扭矩的标准试验方法
- ASTM F2182-2011a 测定磁共振成像中交变磁力线中植入物发热标准试验方法
- ASTM F2119-2013 评定无源植入物磁共振图像伪影的试验方法
- ASTM F2193-2014 脊柱植入物外固定用部件规格与试验方法

ASTM F2267-2011 测量融合器轴向压缩载荷的标准试验方法
ASTMF2077-2014 椎间融合装置的试验方法
ISO18192 全椎间盘假体的磨损系列标准
ASTM F1609-2014 植入性磷酸钙涂层标准规范
ASTM F1877-2016 粒度特征标准实施规程
GB 23101.1-2008 羟基磷灰石第 1 部分：羟基磷灰石陶瓷
GB 23101.2-2008 羟基磷灰石第 2 部分：羟基磷灰石涂层
GB 23101.3-2010 羟基磷灰石第 3 部分：结晶度和相纯度的
化学分析和表征
GB 23101.4-2008 羟基磷灰石第 4 部分：涂层粘结强度的测定



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