

脊柱植入物临床评价质量控制注册技术 审查指导原则

本指导原则是对注册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技术论证方法,也可以采用,但是需要提供详细的研究资料和论证资料。企业应在遵循相关法规和技术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科学认知水平下制定的,是对脊柱植入物临床评价内容和分析原理的进一步阐释,所列举产品有限,尚不能涵盖所有脊柱植入物产品细节,对于某些专项问题的处理方法,尚需针对性的指导原则进行深入论述,例如临床数据汇总分析的技术和决策。随着法规和标准的不断完善,以及技术审评科学的不断发展,本指导原则相关内容也将进行适时的调整、补充和更新。

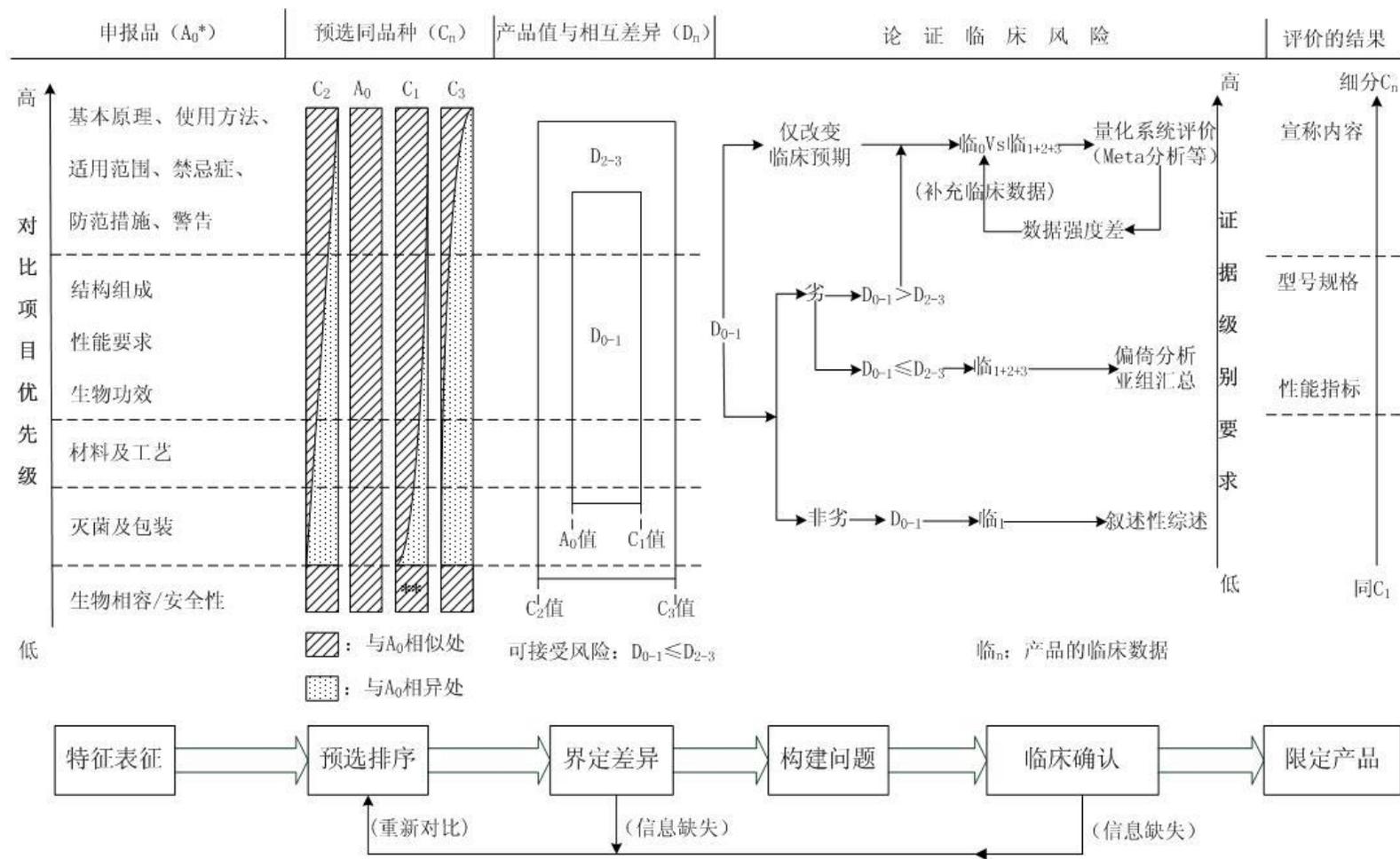
一、适用范围

本指导原则适用于椎体融合植入物、椎体非融合假体、刚性内固定系统、动态非融合内固定系统及骨填充物等脊柱植入物注册申报时的临床评价工作,旨在为注册申请人/生产企业按照《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)要求进行相关产品的注册申报提供技术指导,同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则系对脊柱植入物临床评价分析方法的通用指导，以确保临床评价内容的质量，并非临床评价资料的内容格式，其它无源骨植入物的临床评价也可参考借鉴其中适用和合理的部分。注册申请人应依据具体产品的特性对临床评价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所适用的详细内容。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据。

二、脊柱植入物临床评价基本思路

脊柱植入物临床评价基于设计开发的基本过程，临床数据的评价是完成设计开发确认的主体部分，非临床研究是设计开发验证的主体，其结果决定了设计开发确认时对临床证据的需求，以及临床数据处理的工作量，临床数据的评价是完成设计开发确认的重要组成部分。无论申报产品列入《免于进行临床试验的医疗器械目录》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 94 号）、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，还是在中国境内进行了临床试验，在按照《医疗器械临床评价技术指导原则》附 1、2、3 中的对比内容要求或附 8 分析评价报告的格式要求准备临床评价资料时，临床评价都应遵循产品设计开发的共性思路，确保以“临床”为导向，以“病患”为中心做出决策。以同品种评价路径及其设计开发思路为基础，图 1 列举了较完整和通用的一种分析思路。免于进行临床试验的产品或在境内进行了临床试验的产品，通常是该思路中的一部分分支，此时图中的“同品种”将替换为“同类产品”，在具体型号规格、性能指标或宣称内容的设定中，会借鉴该图中的分析思路。



*注：图中角标0、1、2、3均分别对应 A_0 、 C_1 、 C_2 、 C_3 产品

**注：生物相容/安全性属安全性评价，若有差异，将影响临床预期，需量化系统评价

图1 同品种途径分析思路举例（同类产品可借鉴）

图 1 所列举的脊柱植入物临床评价分析思路，按照由上到下，由左到右的顺序进行阅读。整体分为“特征表征”、“预选排序”、“界定差异”、“构建问题”、“临床确认”和“限定产品”六个分析阶段，图的顶端明确了各阶段所对应的分析对象：申报品、同品种、数值差异、临床风险、评价结果。

（一）“特征表征”阶段：

依据与作为设计开发确认的临床研究数据的关联度，将同品种途径临床评价对比项目，进行了优先级的重排，并根据对比项目之间的相关性划分为 5 组。该 5 组划分将贯穿六个思考阶段的始终，用于临床评价结局时限定申报产品的最终特征。该特征表征重在将申报品表征清晰，在下一步预选同品种的阶段，也将按照对比项目对同品种进行表征。所有特征均属于非临床研究的范畴，“临床研究”特指来自医疗机构的临床数据。

（二）“预选排序”阶段：

当申报品 (A_0) 与最接近的同品种 (C_1) 进行各项目的对比后，正如接下来“界定差异”阶段的线框下部所标示的，需要找出低限产品和高限产品，即 C_2 及 C_3 ，以试图论证 A_0 与 C_1 之间的差异 (D_{0-1}) 处于高限与低限产品差异 (D_{2-3}) 之间，不会增加安全有效的新风险。这是预选同品种 C_n 和界定差异的共同逻辑基础，在设计开发中对比各项目的过程中，可能会筛选众多同品种，进行对比并设定各项指标的高低限，但注册申请人在提交的临床评价资料中应综合地选定 C_1 、 C_2 及 C_3 ，以尽量减少相关临床数据汇总时的异质性。若有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识等公认标准，已经判定所对比项目的值非劣于 C_1 ，则不需要设置低限和高限产品。通常情况下，为避免 A_0 或 C_1 成

为所分析产品中的“最差”情况，或企业自行论证可接受的上下限值时，仍然需要找到 C_2 及 C_3 进行对比分析。

从此阶段柱状图中的阴影部分可看出，较 C_1 而言， C_2 及 C_3 同 A_0 的相似度更低。而所有对比项目中，优先级越高越应维持较高的相似度，因为优先级高的项目，与临床应用的预期相关性强，论证其差异的可接受性时，对临床数据的质量要求高。

（三）“界定差异”阶段：

理想情况下，各项对比项目的 D_{0-1} 处于 D_{2-3} 范围内时，最利于判定申报品与同品种之间的差异是“可接受的”，当不设置 C_3 （“高优”时的较高值）或 C_2 （“低优”时的较低值）， D_{2-3} 相应变化为 D_{2-1} 或 D_{0-3} 。“产品值”包括临床与非临床的特征赋值，包括定性描述与定量参数。此阶段为非临床研究资料结果的汇总，对产品的特征进行表征，并不仅限于性能参数。视对比项目的特点，所界定出的差异，可能是定量的表征，也可能是定性的描述。

（四）“构建问题”阶段：

D_{0-1} 及其结果的“劣”与“非劣”，主要指 A_0 与 C_1 相比时非临床的特征差异（比如疲劳极限下降为“劣”），但也可以指仅涉及临床特征的差异（图中“仅改变临床预期”分支），比如临床适用范围扩大为“劣”。“劣”与“非劣”是对所对比项目“高优”或“低优”的论证。若对比出的差异仅限于对临床预期的影响，则论证思路将并入“仅临床预期”的逻辑分支。“临床预期”与产品的基本原理、使用方法、适用范围、禁忌证、防范措施、警告直接相关，也与产品结构组成、性能要求、生物效能等产品属性间接相关，但相对而言，与材料及工艺、灭菌及包装等产品实现方式没有明确的相关性。“临床预期”的风险，不仅仅由产品主动宣称的新内

容触发，即使宣称内容与同品种相同时，若产品的实现能力/性能下降，也会触发新的风险。此阶段为非临床研究资料做出结论，并开始过渡到临床确认的关键环节。“构建问题”是过滤出适于临床数据探讨的风险点，提出针对性的、合理的“假设”，后续“设计开发确认”阶段则专注于临床研究资料，以最终检验并论证临床风险。

（五）“临床确认”阶段：

“临₀”指申报品 A₀ 植入人体后产生的临床数据，其对照组的产品常常是预选的同品种之一。“临₁₊₂₊₃”泛指所有同品种 C₁、C₂、C₃ 产品的临床数据汇总形成的临床证据。此部分是临床评价技术分析的难点，也是论证临床风险的重点。尤其是将申报品和同品种临床数据进行整合的系统评价，以及仅仅根据同品种临床数据对临床风险进行论证的程度。详见后述“四、论证临床风险”的讨论。优先级越高的对比项目发生差异，越可能影响产品的临床预期，从而需要越高级别的临床证据来论证临床风险。

（六）“限定产品”阶段：

临床评价的结局，可以将 A₀ 各项对比项目的特征保持与 C₁ 一致，可以细分各个同品种的特征以确定 A₀ 各对比项目的最终特征（尤其临床预期方面，如细化适应证、禁忌证、注意事项、警告等），最终主要表现为在性能指标、型号规格和宣称内容方面的细化明确。

临床评价分析思路关系到临床评价内容的有效性和论证的严谨性，是临床评价质量控制的前提。本指导原则将着重讨论临床评价资料中非临床研究的内容、如何通过构建问题和临床确认来论证临床风险。

三、脊柱植入物非临床研究资料

脊柱植入物非临床研究资料应与已上市同类产品（或同品种）进行对比，按照与临床数据的关联度的权重，主要应注意以下几个方面对比，并着重明确结果的差异部分，以构建待临床风险论证的问题：

（一）基本原理、使用方法及适用范围

明确产品的基本原理（如植入物作用于脊柱的方式和脊柱对植入物的适应性调整）、使用方法（如植入术式和植入过程）及适用范围（包括各型号的具体使用部位、植入节段、适用疾病的分级分段分期等），并与已上市同类产品进行对比，原则上应保证此部分的一致性。例如：明确脊柱内固定系统中一些特殊设计的螺钉（如分步锁定螺钉、动态非融合固定钉、带涂层螺钉等）的作用机理并与已上市同类产品对比；明确自稳定型椎间融合器和与刚性内固定系统配合使用的融合器的作用机理的区别；明确动态非融合内固定与刚性内固定系统在治疗失稳椎体时的原理区别等。

（二）禁忌证、防范措施和警告

此三类内容属于产品宣称内容中的限制性内容，其相较于已上市同类产品的内容缩减或措辞改动，都影响着后续论证临床风险时所论证问题的构建。应着重注意在产品结构或性能的变化如力学性能下降时，需额外增加的禁忌证或警示语言。例如：动态非融合内固定应禁忌的脊柱失稳级别及必需的术后制动措施和时限等。

（三）结构组成

产品的结构组成应与已上市同类产品进行对比，包括植入物

组件间配合方式、产品结构特征和关键尺寸的详细对比，明确规格划分、基本尺寸、公差的不同，应针对每一种型号逐一论证，如表 1 所示，并针对差异性明确设计依据，以备后续论证其临床可接受性。例如：自稳定型椎间融合器，申报产品与已上市同类产品产品在固定螺钉的数量及空间位置上有差异，可从固定螺钉的差异对应力分布的影响角度进行对比；骨填充产品，可从化学成分与微观结构差异性对骨长入的影响方面进行对比等等。

表 1 申报产品与已上市同类产品结构对比表

申报产品结构图示	已上市同类产品结构图示	结构及尺寸/成分差异	设计依据	已上市同类产品信息来源
型号 a1	型号 c1	结构： 参数/成分：		
型号 a2	型号 c2	结构： 参数/成分：		
型号 a3	型号 c3	结构： 参数/成分：		
.....	

(四) 性能要求

明确产品的力学性能，并与已上市同类产品的数据进行对比，对于有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。性能指标的对比不仅包括产品技术要求中性能指标，还必须包括评价性力学试验的对比。表 2 为常见脊柱植入物主要力学性能项目举例，表 3 为申报产品与已上市同类产品力学

性能对比内容。注意,并非必须对所有的力学性能项目进行对比,应根据具体产品的设计变更特征和设计开发风险点选择和添加相应的性能指标进行对比,但相应的选择理由应明确进行论述。进行机械性能试验时,一般根据有限元分析或数值计算选取受力最差情况进行试验。根据申报产品处于最差情况的型号规格,再选择已上市同类产品中最接近的型号规格的性能数据进行对比。

在进行力学性能对比时,应根据申报产品与已上市同类产品的结构差异进行重点对比。以脊柱内固定系统为例,若申报产品与已上市同类产品的组件结构有差异,除了对二者的系统性能进行对比之外,还需关注组件连接处的力学性能差异。另外,在进行性能对比时,优先选取材料相同的已上市同类产品进行对比,若无相同材料的已上市同类产品,可选取不同材料的产品进行性能对比。在力学性能对比结果的可接受性方面,若申报产品力学性能优于或等于相同材料、结构一致的已上市 C_1 产品,则结果可以接受;若申报产品力学性能比相同材料、结构一致的已上市同类产品(所能获取的)差,则可另选取不同材料、但结构和临床预期用途一致的已上市同类产品 C_2 或 C_3 进行性能对比,若申报产品的力学性能优于或等于 C_2 或 C_3 产品,则结果亦可以接受;若申报产品力学性能劣于已上市同类产品,则需提供力学性能结果可接受的依据,且需要依靠自身临床数据(主要指临床试验)进行设计开发确认,具体请参考本指导原则“四、论证临床风险”章节。

表 2 常见脊柱植入物主要力学性能项目举例

产品类别	产品举例	力学性能项目举例
脊柱椎体融合植入物	颈椎椎间融合器 胸腰椎椎间融合器	①颈椎椎间融合器：动静态轴向压缩试验、动静态压缩剪切试验、动静态扭转试验、沉陷试验 ②胸腰椎椎间融合器：动静态轴向压缩试验、动静态压缩剪切试验、沉陷试验
	人工椎体 钛笼	动静态压缩试验、扭转试验（中心、偏心），棘轮的锁定性能试验、抗脱出试验、沉陷试验、撑开椎体的抗压缩性能试验、螺钉固定终板性能等组件或系统的研究资料；微动磨损
脊柱椎体非融合假体	人工颈椎间盘 人工腰椎间盘	动静态轴向压缩试验、动静态压缩剪切试验、动静态扭转试验、静态全器械推出试验、静态嵌件推出试验、沉陷试验、轴向压缩蠕变试验、碰撞试验、半脱位试验、终板弯曲试验、磨损试验。
脊柱刚性内固定系统	颈椎后路板夹系统/钉板系统、颈椎前路钉板内固定系统、胸腰椎后路钉板内固定系统/钉棒系统、胸腰椎前路钉板系统/钉棒系统、枕颈/枕颈胸后路棒板系统	①颈椎刚性内固定系统：系统的动静态压缩弯曲试验、动静态扭转试验、静态拉伸弯曲试验；组件屈伸力矩试验、横向力矩试验、轴向夹紧能力试验、轴向扭矩夹紧能力试验。 ②胸腰椎刚性内固定系统：系统的动静态压缩弯曲试验、静态扭转试验、静态拉伸弯曲试验；组件屈伸力矩试验、横向力矩试验、轴向夹紧能力试验、轴向扭矩夹紧能力试验。

产品类别	产品举例	力学性能项目举例
脊柱动态非融合内固定系统	脊柱后路动态非融合固定系统	参考脊柱刚性内固定系统,结合动态非融合特性制定相应力学指标,并进行人尸体或者动物脊柱节段生物力学性能台架测试(见后述“生物效能”部分)。
骨填充物	钙磷/硅类人工骨、同种异体骨、动物源骨	对于块状、柱状等具有一定形状的结构植骨产品,提供力学性能(如抗压强度、弹性模量等)的研究资料

表 3 申报产品与已上市产品力学性能对比内容

	申报产品力学测试结果	已上市产品力学测试结果	申报产品与已上市产品测试数据差异
对比内容	表 2 中力学性能实验结果	与申报产品保持试验项目及数值量纲的一致	判定差异劣/非劣

(五) 生物功效

不同于生物相容实验,生物功效实验是产品有效性验证的一类方式,例如骨填充物骨长入和骨生成的动物体内实验,动态非融合内固定系统的活动度台架试验等。申报产品的有效性指标与已上市同类产品的差异性对比(对比产品应至少选择表 1 内对比产品中的一种),可以根据产品适用性考虑但不限于体外细胞实验、生物力学台架试验和动物实验数据的对比。

1. 体外细胞实验

综合考量申报产品与对照产品对新骨生成的作用和原理,包

括对成骨细胞、破骨细胞以及间充质干细胞的增殖、分化的影响，并提出差异部分对临床风险论证时所构建问题的影响。

2.生物力学台架试验

脊柱类植入物如动态非融合固定系统可以采用人尸体脊柱、动物脊柱或者病理模型进行体外生物力学试验，以验证申报产品的预期性能。

生物力学对比应考虑从以下几个方面进行（见表4）：

（1）选择的人尸体或者动物脊柱节段应能代表该产品的适用范围/适应证、临床使用中预期的解剖部位、生理学、生物力学和体内载荷、与内固定和/或外固定器械配合使用、产品特有的使用方法等。应选择适用范围相符的脊柱标本，并提供选择的依据。

（2）对照样品的选择：可选用境内已上市同类产品作为对照组的样品，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围与实验样品近似。必要时也可以跟正常脊柱的生物力学对比，对于有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。

（3）生物力学模型的建立：生物力学模型测试主要是正确模拟人体脊柱运动的规律性能及脊柱力学性质的变化，载荷及力学重心的确定，并提供模型参数选择的依据。

（4）观察指标的选择：根据实验目的和产品设计特征，选择合理的观察指标对产品植入后脊柱相关生物力学指标变化进行评价，如植入部位邻近节段前屈、后伸和左右侧屈关节活动度差异等。

表 4 生物力学台架试验结果对比

	申报产 品	对 照 已 上 市 产 品	差 异	论 证 差 异 性 对 临 床 风 险 的 影 响
预期目的				
试验原理				
生物模型（如人尸体或动物尸体的脊柱节段部位、骨骼成熟度、骨质疏松度等）				
实验条件（如载荷大小、加载方式等）				
试验模型的考察指标（如植入物上下邻近节段的位移、位移、压缩性能等）				
.....				

3.动物实验

首次用于人体或者其他需要确定的内容,新材料新工艺新设计形式,无法论证申报产品的关键性能指标(如理化性能、结晶度、多孔结构特征、降解性能等)、适用范围与境内已上市产品具有一致性等情况下,应当进行动物实验,建立与拟申报产品预期用途相对应的解剖部位应用的动物模型进行验证。分析申报产品与对照产品对新骨形成、降解性能、局部组织反应以及新生骨生物力学性能指标(例如椎间融合器动物实验结束后取出融合部

位进行体外生物力学试验评价其活动度以及压缩刚度等)等的差异性，并分析差异性对临床风险的提示（见表5）。该部分临床评价资料应包括对实验样品和对照样品植入后新骨形成、降解性能、局部组织反应的综合评价及比较。

表5 动物实验结果对比

	申报产品	对照已上市产品	假手术组	差异	论证差异性对临床风险的影响
预期目的					
实验原理					
动物模型					
不同时间节点的实验结果对比分析					
影像学、组织学、组织形态学指标					
新生骨生物力学性能指标					
植入物降解率、新骨生成率及新骨成熟度适配关系					
综合评价					
.....					

生物功效实验尤其是动物实验证据，也是临床确认数据的一种类型，属于循证医学证据的范畴。故本指导原则对动物实验设计和报告应考虑的方面进行额外的强调，以控制实验数据的质量。见本指导原则附录 1。

（六）材料及工艺

明确产品的材料及生产工艺，并与已上市产品进行对比。优先选取材料及加工工艺相同的产品进行对比。若材料不一致，应尽量选择材料力学性能比较接近的不同材质产品进行对比，但注意当材料不一致时应提供充分的论述，确保前述几方面的一致性。鉴于同类产品工艺细节的不可获得性，工艺的对比应着重于化学成分、清洗验证结果、可沥滤物等方面与同类已上市产品的对比或针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受，这也是生物相容性对比的基础。

（七）灭菌及包装

明确产品的灭菌方式及包装工艺，建议与已上市产品进行对比。不同材料的灭菌方式及包装工艺可能不同，如金属材料、高分子材料及无机非金属材料等，优先选取灭菌方式及包装工艺相同的产品进行对比。如因为同类产品获取信息不全无法进行对比，可通过提交申报产品自身的灭菌及验证报告，或对比有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。

（八）生物相容/安全性

脊柱植入物的安全性指标应在生物学评价资料中体现，根据 GB/T 16886 系列标准，选择科学合理的路径实施生物学风险评价，并提供申报产品实施或豁免生物学的依据。通常应至少包括细胞毒性试验、致敏试验、刺激或皮内反应试验、全身毒性试验、

亚慢性毒性试验、遗传毒性试验、植入实验等方面的评价，对于可降解或生物可吸收材料还应考虑毒代动力学评价其降解产物的吸收、分布、代谢和排泄。产品应以终产品状态进行生物学评价，尤其是骨填充材料应按照临床实际操作方法制作成使用状态后进行生物学试验，对于产品使用过程中可能产生的物理性能变化，如人工颈椎间盘假体磨损产生的磨损微粒应评价其局部反应和全身反应。

对于含有同种异物材料、动物源性材料或生物活性物质等具有生物安全风险类产品，应当按照《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则（2017年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第224号）、《关于含有牛、羊源性材料医疗器械注册有关事宜的公告》（食药监械〔2006〕407号）、《同种异物植入性医疗器械病毒灭活工艺验证技术审查指导原则》（食药监办械函〔2011〕116号）等相关要求提供相关材料及生物活性物质的生物安全性研究资料。

生物相容性和安全性为安全性评价指标，一般不需要也不宜与同类已上市产品进行对比。如果生物相容性或生物安全性同相关标准要求或已上市产品有所差异，将严重影响临床预期，需要高循证级别的临床证据，如临床人体数据的量化系统评价。

四、论证临床风险

在非临床研究资料比对的基础上所构建的临床风险问题，若产品设定/引发的临床预期变化可能超出了同类产品的范围（图1中“仅临床预期”及 $D_{0-1} > D_{2-3}$ ），则主要依靠自身临床数据（主要来源于各类临床研究）进行设计开发确认；若产品临床预期变化可能未超出同类产品的范围（图1中“非劣”及 $D_{0-1} \leq D_{2-3}$ ），则主

要依靠同类产品临床数据(主要指临床文献)完成临床风险评价。循证医学研究中的 PICO (对象-干预-对照-结果) 分析模式有助于构建正确的问题。

对于申报产品与同类产品在非临床部分的差异无法通过非临床数据或单纯同类产品临床数据论证“产品的风险受益可接受”的情况下 (即图 1 中 $D_{0-1} > D_{2-3}$), 则需通过对比申报产品与已上市同类产品的临床数据, 论证申报产品的安全有效性。

(一) 申报产品有自身临床数据 (临₀) 时的论证

1. 论证任务

用于评价申报产品安全有效的自身临床数据可以是临床试验、临床文献或其他临床数据, 主要包括两方面的工作:

(1) 判定已有临床数据是否可论证申报的所有型号规格的产品, 若不能, 则应补充支持性资料, 或对申报产品的型号规格进行限定。

(2) 判定已有临床数据是否可论证申报产品的适用范围及适应证, 若不能, 则应补充支持性资料, 或对产品适用范围及适应证进行限定。

2. 论证方法

申报产品与同类产品在非临床部分对比的差异, 大致可分为两种情形: 预期临床适应证的差异(包括因型号规格、结构组成、性能要求等方面导致适应证的不同, 预期临床适应证本身的不同) 或仅型号规格、结构组成、性能要求等方面的差异。

(1) 利用申报产品自身临床数据进行临床评价时应考虑以下几个方面:

① 申报产品与同类产品的差异 (如结构组成的差异、适应证

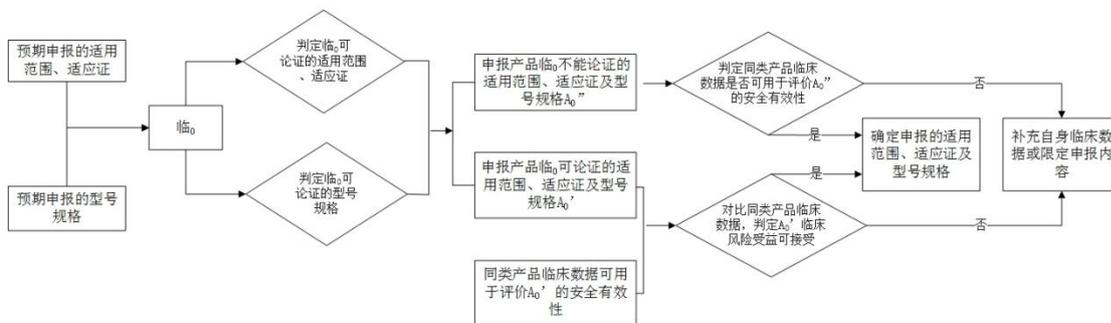
的差异等)引起对产品在未来申报的临床适用范围及适应证的风险受益可接受的评价,对应的自身临床数据和同类产品临床数据是否完整。

②申报产品自身临床数据是否提供足够的论据论证申报的临床适用范围、适应证以及型号规格,分析不同的型号规格是否影响适应证的选择。

③在自身临床数据可论证的适应证及型号规格范围内,申报产品的安全有效性是否可通过对比同类产品的临床数据进行论证,即差异的部分不会影响申报产品临床预期适应证的确定。

④对于自身临床数据及同类产品的临床数据都不能论证的适应证及型号规格,应对申报产品的适用范围、适应证以及型号规格加以限定,或进行针对性的临床试验。

(2) 论证基本流程



注*: $A_0 = A_0' + A_0''$

注**: 同类产品临床数据涵盖临床试验的对照组数据和目标值的情形

图 2 自身临床数据论证产品临床风险的流程

①判定自身临床数据可论证的范围,将申报产品自身临床数据可论证的型号规格及适应证记为 A_0' 。

(i) 同类产品的适应证与 A_0' 所涵盖的适应证无差异,即申报产品与同类产品仅在型号规格、结构组成、性能要求等方面有

差异,但自身临床数据证明差异没有引起预期临床适应证选择的差异,即差异不影响对预期所实现的临床功能的评价。此时,若申报产品自身临床数据为非对照,对比申报产品自身临床数据和同类产品的临床数据,可进一步论证申报产品中 A_0' 的风险受益可接受。

(ii) 同类产品的适应证与 A_0' 所涵盖的适应证有差异,该差异可能是因为产品本身预期使用导致的差异,也可能是因为申报产品与同类产品在型号规格、结构组成、性能要求等方面有差异所导致的,即差异影响对预期所实现的临床功能的评价,使得同类产品不能论证其中一部分适应证或其他内容(例如适用部位有限制)。对于该部分内容的临床安全有效性评价,只能通过提供相应的自身临床数据进行统计分析论证,确定合理的评价指标并提供相应的确定依据,若无法论证,则应针对该部分内容补充自身临床数据,或对其进行限定。

②判定自身临床数据可论证的范围,将申报产品自身临床数据不能论证的型号规格及适应证记为 A_0'' 。

明确无法通过自身临床数据论证的适应证,包括自身临床数据未论证的适应证以及因未涵盖的型号规格导致适应证变化的情况。

判定上述适应证是否可通过同类产品临床数据进行论证时,应分析该适应证及型号规格与非临床差异的相关性,即非临床差异是否与 A_0'' 有关。若无关,则可通过同类产品论证 A_0'' 风险受益可接受;若有关,则先分析并明确非临床差异与 A_0'' 的关联因素,判定该因素是否可通过同类产品的临床数据进行论证,若可以时,再通过同类产品的临床数据论证。该部分内容参照后述通

过同类产品临床数据进行论证的部分。若不能通过同类产品临床数据论证，则针对 A₀'，补充相关临床试验，或对 A₀'的内容加以删减限定。

3.临床数据支持性分析

(1) 临床试验数据论证及分析

①通过临床试验数据论证应注意从以下方面分析对 A₀'与 A₀'的支持性：

(i) 明确申报产品和同类产品每一例病例临床使用前的基本信息，包括患者基线数据。患者的基线数据主要有流行病学资料，临床诊断疾病初始状态、与产品临床疗效评价指标相关的数据，可能影响临床疗效的既往病史及其他因素。

(ii) 明确每例病例对应使用产品的型号规格，结构组成，材料。

(iii) 明确需随访的指标，包括产品有效性及安全性评价指标，产品主要评价指标及次要评价指标，主要评价指标及次要评价指标分别对临床评价结果的影响。量化评价标准，并提供评价指标及评价标准的相关确定依据，注意评价标准的内容应具有确定性，且具有可重复性。

(iv) 提供样本量估算的确定依据，试验组主要评价指标的预期有效率的确定应充分考虑数据来源与申报产品的相关性，包括预期适用范围及适应证、型号规格、结构组成。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录 2。

(v) 提供入排标准的制定依据，充分考虑与产品预期申报的适用范围、适应证、禁忌证的关系。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录 2。

(vi) 明确产品的随访期及随访时间点，并提供确定依据。按照评价指标的内容，提供各随访时间点的随访数据，注意数据的完整性，缺失数据应说明原因，针对数据缺失明确合理的数据处理方法。对随访数据进行汇总，并对每个随访时间点试验组和对照组的情况进行对比，数据中出现异常的部分，应分析原因，如变化趋势不符合预期，分析对试验结果产生的影响，包括明确相应的数据处理方法、确定依据以及对处理结果的分析。

(vii) 分析临床试验设计对临床数据评价造成的偏倚因素，并针对产生的偏倚因素，明确数据处理方法、确定依据，并论证对试验结果产生的影响。

(viii) 分析患者的基线数据，对适应证、严重程度、人口学资料等因素进行分类分级，分别对试验组和对照组进行对比分析，分析结果若导致入选基线不均衡，应考虑该种情况对试验结果的影响，并对其进行相应的数据处理，明确数据处理方法，及其确定依据。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录 2。

(ix) 分析多中心效应对试验结果造成的偏倚影响，明确偏倚的数据处理方法，并提供确定依据。

(x) 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、符合方案集和安全分析集，明确全分析集中脱落病例缺失值的填补方法，并进行灵敏度分析，以评价缺失数据对试验结果稳定性的影响。对于剔除病例，应明确剔除的原因，并分析对试验结果的影响。明确相应的数据处理方法，并提供确定依据。

(xi) 分别对主要评价性指标、次要评价指标、有效性评价指标及安全性评价指标的数据进行对比分析，统计学分析结果不

应以差异无统计学意义作为终点，应以试验组的临床试验结果对评价产品预期的风险受益是否可接受为评价终点。

(xii) 实际试验实施时存在与临床试验方案不一致的部分，应分析该部分对临床试验结果产生的影响，并将该影响纳入到统计学分析中，明确相应的数据处理方法及确定依据。

(xiii) 临床试验中，若采用非劣效检验，提供非劣效界值的确定依据，明确非劣效统计学分析方法，并提供相关参数的确定依据，如假设检验涉及的参数；若采用优效或等效性检验，提供相应界值的确定依据。

(xiv) 对于采用单组目标值设计的临床试验，提供目标值设定的依据。

(xv) 临床试验过程中产生了不良事件，分析不良事件的原因，与产品的相关性，分析对临床试验结果的影响，评价其是否影响产品预期的风险受益。

(xvi) 对于临床试验中存在数据缺失的情况，应针对数据缺失的情况对临床数据支持性的影响进行分析论证。

(xvii) 根据临床试验实际开展的情况，根据临床试验数据，最终确定临床试验结论，结论应明确临床试验可论证内容，包括适用范围、适应证、型号规格等。常见脊柱植入物主要的关注内容见本指导原则附录 2。

② 临床试验的局限性

对于经临床试验数据评价不能论证的预期临床适用范围、适应证以及型号规格 (A₀)，应补充提供其他临床评价资料，如补充相关临床试验，与同类产品临床数据的对比分析，或对预期申报的适用范围、适应证以及型号规格加以限定。

(2) 自身临床文献数据分析

临床文献源于各种类型的临床研究,相较于前述的具有完整数据的前瞻性临床试验,其证据强度和循证级别相对较低。对于数据质量和对比的要求,参照后述通过同类产品临床数据进行论证中临床文献数据相关内容。

(3) 其他自身临床数据分析

① 境外临床试验数据

对于已在境外上市使用的产品,可以提供包括产品上市后临床研究。应明确所使用的产品型号、结构组成、适应证、不良事件等,对数据分析质量与内容的要求,与 3.(1) 内容相同。境外临床试验数据应符合《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)的要求。

② 其他自身临床数据

对于已在境外上市使用的产品,若无境外临床试验数据,则提交该产品的境外上市后的监控数据,产品上市后的临床数据,监管部门的产品临床应用登记、临床使用领域的召回/备案/警告等风险纠正措施、不良事件报告等。若企业监控数据中发生投诉,应分析事件发生原因、与产品相关性、采取的风险防控措施及效果等,对投诉或不良事件发生率的可接受性进行相应的评价。

(二) 利用同类产品临床数据进行论证

同类产品临床数据是构建临床风险问题和风险论证的背景信息,如图 1“临床确认”阶段所示,各证据级别的临床风险论证都用到了同类产品临床数据。论证过程虽然用到了系统评价的技术和方法学,但以设计开发确认为目的的上市前临床评价,不应混淆于产品全生命周期的循证医学研究范畴的系统评价,否则将

偏离上市前临床风险评价的初衷，带来过高的研发负担。

1. 量化系统评价中对同类产品临床数据的处理

量化系统评价预期能产生高证据级别的临床证据，常运用各类型的 Meta 分析技术，可用于图 2 中对 A₀”的论证。

(1) 数据分析要求

量化系统评价的基础是高质量文献数据的收集和提取。数据提取之前，应以表格方式描述所纳入文献中各研究的研究对象、干预措施、研究结果、质量及设计方法等特征，用以观察各研究情况、研究方法的严格性和研究间差异，至少包括一般资料（题目、作者、来源、日期等）、研究特征（研究对象、设计方案和质量、研究措施、偏倚防控措施等）。

数据提取表应在数据提取之前根据所构建的结构化问题而预先设定，并最终将提取结果呈现在临床数据分析评价报告中。提取的数据包括病患观察变量的测量（包括随访时期、失访率、分类资料的入组人数及事件发生率）、每个研究结果的统计量（即“效应大小”，例如 P 值、例数、死亡率、有效率、均数、标准差等）、影响研究的基线因素（如样本量、性别、年龄、合并用药、手术条件、骨代谢情况、围手术期护理及随访时期的理疗条件等），以及最大程度地提取“四、（一）、3、（1）、①”中各个方面的信息。应注意，二分类型、连续型、有序型、计数型及时间事件型等不同类型数据分别有不同的提取方法。

异质性检验是对数据进行荟萃分析的基础，是选择相应数据分析技术的原因，例如具体的 Meta 分析技术。异质性检验包括对纳入研究的临床及方法学变异程度进行分析，更包括对研究间的统计学变异程度的分析。一般通过 Q 检验或 Chi-square 检验得

出异质系数,并且通过森林图等目测图形法观察效应值与可信区间的重叠程度。异质性过大(如 $I^2 > 75\%$)可能导致该临床评价过程最终无法进行量化的系统分析,Meta 回归分析(如 logistic 回归模型、COX 比例风险回归模型等)及对亚组的分层分析(如倾向性评分等)将有助于对异质性和混杂因素的控制。

Meta 分析需要对收集的文献数据中的统计量进行齐性检验,可进一步剔除明显与其他研究结果不一致的研究,例如失访率较高者。对偏倚小异质性小的研究结果运用固定效应模型($I^2 \leq 25\%$)进行加权合并计算出合并效应量的可信区间下限;若各研究结果间齐性较差($P \leq 0.05$),可运用随机效应模型($25\% \leq I^2 \leq 75\%$)。值得注意的是,在使用随机效应模型前应分析和剔除不合格的资料,明确导致失去齐性的具体原因,如入排标准的差异等。

Meta 分析技术包括 RCTs/NRSs Meta 分析、网络 Meta 分析、生存率 Meta 分析、累积 Meta 分析、稀有事件数据 Meta 分析、缺失数据 Meta 分析、单组数据 Meta 分析、个体数据 Meta 分析、贝叶斯 Meta 分析等多种分析技术,应综合利用,尤其在纳入较多非随机研究数据进行评价时。不能轻易判定所获得的文献不能进行量化分析,应从不同变量维度进行分层分组等数据分析工作。

(2) 安全数据集的要求

安全性数据集中所有不良事件均应全部提取,并对不良事件发生率做出整体统计,应按照与器械的相关度进行分层分析,例如:从神经/功能/疼痛等并发症的术前/术中/术后与器械/手术部位/全身系统的关系进行分层。同时有多项不良事件发生的病例

应着重描述。其中，与产品操作使用（而非产品失效）相关的不良事件会较多，且不同医疗地区所上报的情况会有所不同。要注意产品及植入操作本身对人体的作用模式本身会否产生数据评价中的不良事件，例如由于植入物存在而引起的疼痛、不适或感觉异常，由于手术操作引起的软组织或血管损伤，因神经根或硬膜的过度撑开牵引或损伤而导致的神经并发症（Horner 综合征、迷走神经损伤等）、脑脊液漏、术后颈肩痛、腰背肌损伤所致的术后难治性腰背痛、吞咽或呼吸困难、临近节段退变等。这些不良事件应与由于植入物安全性较差而产生的不良事件相区别，如下沉、松动、移位、脱落、碎裂，椎体骨折、骨裂、骨吸收、骨不连以及由之引发的神经压迫症状（包括疼痛、麻痹等）和病理体征，另外也应明示植入后诱发的过敏反应、局部肿瘤等不良反应。

继发的外科干预要独立进行数据集分析，包括其发生率、发生时点和结果转归等参数。这些外科干预包含翻修（例如去除、替换和重置器械或组件）、移除骨植入物但不替换新产品而选择其他治疗方式、再手术（如进一步解压操作）和补充植入其它固定物，等等。

（3）数据强度的局限性

量化系统评价的目标是获得高质量的临床证据，以检验临床预期相关的“假设”的确立，该证据需要兼具统计学显著性和临床显著性。若统计学显著性缺乏时，需要扩大样本量继续评价，直至开展必要的临床试验以补充数据用于系统评价，做出客观可重现的肯定或否定决策。

2. 不涉及临床预期扩大时的同类产品临床数据分析

图 1 中“非劣”及“ $D_{0-1} \leq D_{2-3}$ ”的情况下，申报品的临床风险可

能不会超过已上市同类产品,此时通过对临床数据的非量化的系统评价,建立中低级别的循证证据,即可论证并确认产品临床风险。

在非量化的系统评价中,除 Meta 分析之外,对同类产品临床数据的定性表格描述、数据提取及异质性检验的要求同“四、(二)、1、(1)”是相同的,应进行“试探性”的 Meta 分析,明确不能进行量化系统评价的客观局限性,将证据级别最大化。

不进行 Meta 分析的情况下,分层和亚组汇总结论达不到量化分层分析或亚组分析的数据强度。所纳入各研究的病例入排标准、所关注疾病的分级分期分型,都是分层或分亚组的依据。常见脊柱植入物主要的分层角度同样可参见本指导原则附录 2。

对于大量的仿制型或改进型产品,产品性能和生物效能“非劣”于同类产品,则对同类产品的叙述性综述可以论证临床风险,完成临床确认,但仍应完成对临床数据的定性表格描述、数据提取并汇总合并,以对同类产品参与的治疗方法进行横断面的、广泛的界定。

3. 偏倚分析

偏倚分析是量化系统评价和亚组汇总的共同需求,应在文献纳入标准中设定,并在文献筛选中完成,应包括选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚和发表偏倚。

对于从根本上影响 Meta 分析质量的发表偏倚,除了在 Meta 分析中对资料的取舍进行盲法评判,以及获得更多未发表数据之外,建议进行“抽屉文件”分析以估计当前 Meta 分析的假阳性错误概率。漏斗图也可以较为定量地衡量发表偏倚,鼓励进行等高线强化的漏斗图。

Meta 分析之后，需要对数据分析进行敏感性分析，改变某些重要因素(例如干预效果、不良反应率、费用、效用赋值等等)，并做出阈值分析图，观察不同研究的同质性和合成结果是否有变化，从而判断结果的稳定性和强度。

五、评价的结果及同类产品的循环选择

临床评价的结果将确定申报产品最终可获批上市的型号规格、性能指标和可宣称的临床内容。性能指标主要源于“性能要求”与“生物效能”的评价结果，型号规格来源于“结构组成”的评价结果，可宣称的临床内容指经临床评价而确定的基本原理、使用方法、适用范围、禁忌证、防范措施、注意事项、警告的内容。

图 1 所举例的临床评价思路表明，无论信息缺失发生在非临床研究(界定差异)阶段，还是临床确认阶段，都将导致对同类产品的重新选择，并重新对比差异。故此，在产品设计开发的全过程，始终都应保持临床评价的整体观。

六、参考资料

1. 《医疗器械监督管理条例》(中华人民共和国国务院令 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 4 号)
3. 《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)
4. YY/T 0316 《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

七、指导原则编写单位

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。

动物实验设计及报告应考虑的方面

(一) 临床前动物实验的设计应考虑如下几个方面：

1.动物模型的选择：选择的动物模型应能代表该产品的适用范围/适应证、临床使用中预期的解剖部位、生理学、生物力学和人体体内载荷的区别（如非直立位脊柱模型）、与内固定和/或外固定器械配合使用、产品特有的使用方法等。动物模型的设计需考虑动物骨骼自身修复能力对实验结果的影响。动物模型应选择与适用范围相符的动物（如骨骼成熟、未成年、骨质疏松等），并提供动物模型选择的依据。

2.实验分组：实验设计应进行合理分组，注意设置全面的对照组，以确保结果的科学性，尤其阳性对照组与空白对照组。

3.对照样品的选择：应详细论述对照样品的选择理由，可选用境内已上市同类产品作为对照组的样品，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围、使用方法与实验样品近似。

4.观察期的选择：应根据产品预期用途（如骨整合情况）设置观察时间点，观察期或者长于产品或涂层的降解时间，或者直至相应的组织反应达到稳定状态，通常需设置多个观察时间点。对于可降解产品，可根据体外降解试验评估产品的降解时间，以确定观察期，其观察期至少设置三个时间点：没有或仅有少量降解、降解过程中、组织反应达到稳定状态或产品几乎完全降解。

5.观察指标的选择：根据实验目的和产品设计特征，在各观察时间点选择合理的影像学、组织学、组织形态学指标、病理生

理生化指标以及新生骨生物力学性能指标等对产品植入后降解性能、骨缺损部位的骨形成等情况进行评价，应注重过程评价指标。

（二）实验报告应包含的项目和内容

1.实验目的

申请人根据产品的设计特征和预期适用范围，确定实验目的。对于多孔结构产品，证明多孔结构可与周围骨形成骨整合。对于可降解产品，证明材料降解与新骨形成的速率基本匹配。

2.植入样品

提供实验样品和对照样品在理化表征、加工过程、灭菌方法等方面的比较信息。

3.实验动物

实验动物应由取得实验动物许可证的单位提供，并提供动物的种属、品系、来源、年龄、性别、体重、饲养环境和条件、动物饮食、动物健康状况（包括意外死亡）等信息。综合考虑观察时间点、各时间点观察指标、各观察指标所需样本量，计算所需的实验动物数量。

4.动物实验条件

动物实验应在获得实验动物使用许可证的机构进行，并获得相应福利伦理审查和监管。

5.动物模型

提供建模方法和过程，动物模型需涵盖疾病模型、植入部位、植入尺寸、产品使用方法等信息。

6.观察时间点

以列表的形式描述各观察时间点的观察指标。

7. 取样与样品制备

描述取样方法，记录每一观察时间点的取样动物数量、取出植入物数量。说明采用的组织学切片制备技术，图像分析软件的名称和版本号。

8. 实验结果

包括肉眼和显微镜观察。包括影像学、组织学、组织形态学指标（例如多孔产品骨长入的情况等）、生化指标以及新生骨生物力学性能指标（例如椎间融合器动物实验结束后取出融合部位进行体外生物力学试验评价其活动度以及系统力学指标等）等对样品植入后部位的骨整合情况，对于可降解产品（如骨填充材料），通过显微镜观察分别报告实验样品和对照样品的植入物降解率、新骨生成率及新骨成熟度，应提供所有实验动物的组织学扫描全景图，及表格式的统计汇总结果。

附录 2

常见脊柱植入物主要的临床关注内容

(一) 常见脊柱植入物的适用范围及适应证

1. 颈椎后路钉板/钉棒系统

适用于下列情况的颈椎疾病患者进行牢固颈椎融合术时, 颈椎后路临时固定以稳定颈椎。

(1) 脊髓型颈椎病/后纵韧带骨化症伴节段性不稳定行椎板成形术;

(2) 外伤(包括骨折)造成的脱位;

(3) 肿瘤切除后颈椎不稳;

(4) 畸形或弯曲(包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯);

(5) 既往融合术失败而造成假关节形成等颈椎不稳。

(6) 脊髓型颈椎病/后纵韧带骨化症合并神经根型颈椎病需要进行神经根管减压;

(7) 脊髓型颈椎病、后纵韧带骨化症行椎板切除术

2. 颈椎前路钉板系统

适用于下列情况的颈椎疾病患者进行牢固颈椎融合术时, 颈椎前路固定以稳定颈椎。

(1) 颈椎病前路椎间盘切除减压术、颈椎病前路椎体次全切除减压术、或者二者混合减压手术(Hybrid Surgery);

(2) 外伤(包括骨折)造成的脱位;

(3) 肿瘤切除后颈椎不稳;

(4) 畸形矫正(包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯);

(5) 既往融合失败而造成假关节形成等颈椎不稳；

(6) 颈椎病后路手术中/后椎体间存在不稳或前方仍有压迫。

3.人工颈椎间盘

适用于下列情况的颈椎椎间盘病变患者进行颈椎椎间盘的置换，保持椎间隙高度和节段活动性。

颈椎间盘病变适合于椎间盘切除减压术，但是椎间关节退变较轻、脊髓和神经根是软性压迫、没有严重不稳定、没有后纵韧带骨化的病例。

4.人工腰椎间盘

适用于如下情况的腰椎椎间盘病变患者进行腰椎椎间盘的置换，维持椎间盘高度和节段活动性。

(1) 退变性或间盘术后盘源性疼痛；

(2) 完整间盘髓核纤维环突出；

(3) 继发或原发融合相邻节段间盘病变。

5.人工椎体

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行脊柱稳定性重建。明确适用部位为颈椎 (Cx-Cx) 或胸腰骶椎 (Tx-Lx/S1)。是否需要内固定装置配合使用。

(1) 脊柱肿瘤；

(2) 椎体缺损；

(3) 椎体切除术；

(4) 脊柱结核；

(5) 脊柱骨折。

6.胸腰后路钉板内固定系统

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行牢固脊椎融合术时胸腰椎后路临时固定。

- (1) 椎间盘突出、退行性病变辅助内固定；
- (2) Tx-Lx 骨折及脱位；
- (3) 肿瘤；
- (4) 脊柱矫形（包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯）；
- (5) 假关节形成；
- (6) 既往融合失败；
- (7) 椎管狭窄行椎板切除减压术；
- (8) 腰椎滑脱。

7. 胸腰后路钉棒系统

适用于如下情况的患者进行牢固的胸腰椎后路固定，维持生理曲度，进行复位固定、融合、矫形。

- (1) 椎间盘突出、退行性病变辅助内固定；
- (2) Tx-Lx 骨折及脱位；
- (3) 肿瘤切除术后重建固定；
- (4) 脊柱矫形（包括脊柱后凸、前凸或脊柱侧弯）；
- (5) 假关节形成；
- (6) 既往融合失败；
- (7) 椎管狭窄行椎板切除减压术；
- (8) 腰椎滑脱。

8. 胸腰前路钉板系统

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行牢固脊椎融合术时胸腰椎前路临时固定。

- (1) 脊柱矫形（包括后凸、前凸和脊柱侧弯）；

- (2) 前柱不稳定；
- (3) 椎体楔形嵌压骨折（如 A.1.2 型）或爆裂骨折（如 A3 压型）；
- (4) 脊髓减压术的椎体全切与次全切；
- (5) 肿瘤。

9.胸腰前路钉棒系统

适用于下列情况的脊柱不稳定性患者进行牢固脊椎融合术时胸腰椎前路临时固定。

- (1) 脊柱矫形（包括后凸、前凸和脊柱侧弯）；
- (2) 前柱不稳定；
- (3) 椎体楔形嵌压骨折（如 A.1.2 型）或爆裂骨折（如 A3 压型）；
- (4) 脊髓减压术的椎体全切与次全切；
- (5) 肿瘤。

10.椎间融合器

适用于下列情况进行脊柱融合术时支撑椎体，提供即刻稳定性，支持正常的骨性融合过程。明确适用部位为颈椎（Cx-Cx）或胸腰骶椎（Tx-Lx/S1）。通常与内固定装置配合使用。

- (1) 脊柱节段退行性失稳；
- (2) 脊柱节段创伤性失稳；
- (3) 脊椎滑脱；
- (4) 椎间减压术后(脊柱节段医源性失稳)；
- (5) 脊柱侧凸、后凸矫正。

(二) 禁忌证

脊柱植入物的禁忌证不仅应包括手术的绝对禁忌证，还应包

括针对产品特点及患者特点的禁忌证,应对产品的禁忌证进行相关的评价,并在说明书中应予以限定。常见的禁忌证有以下内容:

- 1.明显的局部或全身严重感染;
- 2.手术部位没有足够组织覆盖的患者;
- 3.可能导致术后护理期间出现难以接受的固定失败或并发症风险的任何精神或神经肌肉疾患(相对禁忌证);
- 4.妊娠(相对禁忌证);
- 5.明确的或怀疑对产品所用材料过敏或异物敏感;
- 6.骨质疏松症、骨软化症或类似的骨密度降低是手术的相对禁忌证,因为他们可能会降低已达到的校正程度和/或机械固定的效果,尤其是对于高龄严重骨质疏松症患者;
- 7.系统性或代谢性疾病;
- 8.患者的总体健康状况不良,如冠心病、高血压等常规全麻手术禁忌证;
- 9.会导致植入物固定失败或者植入物本身因负荷过重而损坏的肥胖症;
- 10.患者不愿意或无能力遵循术后疗法和/或康复方案的指示;
- 11.精神疾病、药物滥用或酗酒;
- 12.由于疾病、感染或以往的手术操作而影响现存骨量,使之不能给植入装置提供足够的支撑和/或固定,并影响骨性融合。

(三) 不良事件

产品的不良事件是评价产品临床效果的重要部分,针对脊柱植入物的产品特点及患者特点,应对产品不良事件的情况进行相关评价,并在说明书中予以说明。常见的不良事件有以下内容:

- 1.融合失败（假关节形成）或延迟融合；
- 2.感染、无菌性炎症；
- 3.由于植入物存在而引起的疼痛、不适或感觉异常；
- 4.由于手术操作引起的神经、软组织或血管损伤；
- 5.由于应力遮挡导致的骨密度降低及骨吸收；
- 6.骨折及骨裂；
- 7.因神经根或硬膜的过度撑开牵引或损伤而导致的神经并发症；
- 8.对植入物的过敏反应；
- 9.椎体高度的降低；
- 10.植入物松动、脱落或断裂。

（四）注意事项及警告

针对脊柱植入物的产品特点，若存在产品的使用方法、防范措施以及其他警告事项与其他同类产品不同，应对其进行相关评价，并在说明书中予以限定。例如：在临床使用的过程中会存在配合其他内固定植入物使用的情况，从而会导致临床预期效果的不同。临床评价是应注意与脊柱植入物配合使用而导致临床预期不同的情形。

注：上述内容仅为常用脊柱植入物相关内容的举例，不涵盖脊柱植入物的全部内容，注册申请人可根据申报产品的实际情况进行申报。



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