

# 钙磷/硅类骨填充材料注册技术 审查指导原则

本指导原则旨在为申请人进行钙磷/硅类骨填充材料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。

本指导原则系对钙磷/硅类骨填充材料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。

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

本指导原则中的钙磷/硅类骨填充材料包括人工合成的磷酸钙类生物陶瓷、钙硅类生物活性玻璃、磷酸钙类骨水泥,适用于

骨科创伤以及手术引起的不影响骨结构稳定性的骨缺损的填充，即四肢和脊柱的非结构性植骨。本指导原则中的钙磷/硅类骨填充材料涵盖植入后部分降解、植入材料长期原位留存的钙磷/硅类骨填充材料，以及植入后可完全降解、缺损部位实现自体骨修复的钙磷/硅类骨修复材料两种情形。该指导原则未涵盖含生长因子（如骨形成蛋白）的钙磷/硅类骨填充材料、与胶原复合的钙磷/硅类骨填充材料、含有纳米级材料和/或纳米工艺制成的钙磷/硅类骨填充材料、复合可降解高分子材料（如聚乳酸类）的钙磷/硅类骨填充材料、新型钙磷/硅类骨填充材料等的全部申报要求。

## 二、注册单元划分原则

主要组成材料、制备工艺原理、关键性能指标（如主要组分含量、固相液相配比、结晶度、孔径分布、孔隙率、颗粒度等）不同的产品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.产品描述

描述申报产品的设计原理(如实现骨传导的原理、各组分的作用原理、磷酸钙类骨水泥水化反应的原理等)、制造原理(如合成原理、造孔原理等)、降解原理和性能(如适用),明确申报产品与已在中国上市的钙磷/硅类骨填充材料相比,其属于仿制型产品、改进型产品或新设计产品。

描述申报产品各组成成分、含量、初级包装的形式和材料。明确申报产品所有原材料通用名称、材料牌号(如有)、分子式、符合的相关标准(包括国家标准、行业标准、国际标准等)。对于尚无相应标准的原材料,需提供其质量控制标准和验收报告,并明示原材料供应商和供应商牌号。建议上述信息以列表形式提供,原材料质量控制标准和验收报告以附件形式提供。

以照片、结构图和文字说明相结合的形式描述不同型号产品的外形结构特征,定义并标示关键尺寸。

对于多孔结构的产品或者固化后为多孔结构的产品,描述产品内部多孔结构几何特征,包括总孔隙率、开孔孔隙率和/或孔连通率、平均孔径、孔径分布等。对于块状、柱状等具有一定形状的产品,描述其基本力学性能,如抗压强度、各向异性等。

## 3.型号规格

在同一注册单元内,建议将外形结构、灭菌方法和包装材料不同的产品划分为不同型号,外形结构、灭菌方法和包装材料相

同而尺寸和装量不同的产品划分为不同规格。对于申报产品存在多种型号规格的情形，以列表形式描述各型号规格产品的所有特征性区分信息。

#### 4.包装说明

以包装结构解析图的形式明示申报产品的包装信息，以列表形式明示所有包装内容物和包装材料的信息。对于多组件组成的产品，如磷酸钙类骨水泥的固相和液相部分，需明示各组件的包装信息。提供与灭菌方法相适应的初级包装（无菌屏障）材料的质量控制标准。

#### 5.适用范围和禁忌证

钙磷/硅类骨填充材料适用于骨科创伤以及手术引起的不影响骨结构稳定性的骨缺损的填充。申请人需根据申报产品的设计特征，进一步说明其具体的适用人群、使用部位、最大可填充的缺损体积、配合使用的内固定和/或外固定器械、是否与骨髓、血液等配合使用、使用注意事项等信息。

描述产品的禁忌证，包括绝对禁忌证、相对禁忌证，如不适宜使用的人群、疾病等情形。

#### 6.参考的同类产品或前代产品

申请人应当提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申报产品的研发背景和目的。对于同类产品，

应当说明选择其作为研发参考的原因。

同时列表比较说明申报产品与参考产品(同类产品或前代产品)在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、作用方式,以及适用范围等方面的异同。

## 7.其他需说明的内容

对于已获得批准的部件或配合使用的附件,应当提供批准文号和批准文件复印件。若申报产品预期需与其他医疗器械组合使用,应当予以说明。

### (二) 研究资料

#### 1.产品性能研究

##### (1) 磷酸钙类生物陶瓷

磷酸钙类生物陶瓷主要包括羟基磷灰石、 $\beta$ -磷酸三钙及其组成的双相磷酸钙陶瓷。该产品一般由磷酸钙粉体和粘结剂混合制成浆料,经不同的造孔方法(如造孔剂法、气体造孔法、化学发泡法等)制造出多孔结构,成型后经高温烧制而成。

申请人需提交的研究资料包括但不限于下列内容:

①由于粉体的性能(如钙磷比、结晶度等)和粒度分布对于生物陶瓷的性能有较大影响,需提交粉体制备和质量控制的研究资料;

②需明确选择的造孔剂及其选择依据,提供造孔剂的质量控

制标准和用量，描述造孔剂去除的原理和过程，提交造孔剂及其反应产物（如碳化物）残留的控制和验证资料；

③提供生物陶瓷多孔结构（如孔隙率、开孔孔隙率和/或孔连通率、平均孔径、孔径分布等）相成分、结晶度的研究资料；

④提供生物陶瓷显微结构的电子显微镜图，表征其形貌；

⑤对于预期可降解的产品，提供降解性能的研究资料，可参照 GB/T 16886.14-2003 《医疗器械生物学评价第 14 部分：陶瓷降解产物的定性与定量》（注：本指导原则中标准适用最新版本，下同）进行降解性能的体外研究；

⑥对于块状、柱状等具有一定形状的产品，提供力学性能（如抗压强度、各向异性等）的研究资料；

⑦对于双相磷酸钙陶瓷，提供两相配比优选的研究资料（配比的确定依据）；

⑧提供列入产品技术要求的性能指标及其接受标准和试验方法的确定依据。

## （2）钙硅类生物活性玻璃

常见的生物活性玻璃有  $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$  四元系统，包括网络形成体  $\text{SiO}_2$ 、玻璃网络外体  $\text{Na}_2\text{O}$ 、 $\text{CaO}$  和磷氧四面体，如 45S5 系列等，是由高温熔制而成的无规则网络结构的非晶态固体物质，一般为粉体或颗粒状，在体内其表面通过与体液离子

交换而沉积为低结晶度的碳酸羟基磷灰石层。

申请人需提交的研究资料包括但不限于下列内容：

①明示各原材料的配比并提供其优选的研究资料( 配比的确  
定依据 )；

②提供终产品中各成分含量的研究资料；

③提交生物活性玻璃显微结构的电子显微镜图，表征其形貌；

④提供表明其处于玻璃态的研究资料；

⑤提供产品粒度大小和分布的研究资料；

⑥对于预期可降解的产品，提供降解性能的研究资料，可参  
照 GB/T 16886.14 进行降解性能的体外研究；

⑦提供列入产品技术要求的性能指标及其接受标准和试验  
方法的确定依据。

### ( 3 ) 磷酸钙类骨水泥

磷酸钙类骨水泥一般由固相成分、液相成分和添加剂组成，  
固相成分一般由两种及以上的粉末状磷酸钙盐( 含偏酸性的磷酸  
钙盐和偏碱性的磷酸钙盐 ) 混合而成；液相成分可为生理盐水、  
稀磷酸等；添加剂为促进凝固、提高强度、改善抗溃散性能、调  
节降解性能等目的而添加。固相和液相按照规定比例混合均匀后，  
得到可塑形的糊状物，通过一系列水化反应生成弱结晶的羟基磷  
灰石晶体，在体内环境下逐渐固化。水化反应副产物之间的酸碱

反应保证水化反应的持续进行。常规的磷酸钙类骨水泥固化后仅形成微孔，吸收过程由表及里逐层进行。

申请人需提交的研究资料包括但不限于下列内容：

①明确固相、液相配比、固相部分各组分配比、固相部分颗粒大小和分布、添加剂的添加目的、种类、剂量，提供上述配比和剂量优化的研究资料（上述参数的确定依据）；

②提供磷酸钙类骨水泥固化过程中凝固时间（包括初凝时间和终凝时间）、pH 值变化和温度变化的研究资料；

③提供磷酸钙类骨水泥固化后产物显微结构的电子显微镜图，表征其微观形貌；

④提供固相和液相混合后，糊状物抗溃散性能、流变性能和可注射性能的研究资料；

⑤提供磷酸钙类骨水泥固化后反应产物、固化后产物钙磷比、结晶度、力学性能（如抗压强度、各向异性等）、固化后孔隙率的研究资料；

⑥对于预期可降解的产品，提供降解性能的研究资料，可参照 GB/T 16886.14 进行降解性能的体外研究；

⑦提供列入产品技术要求的性能指标及其接受标准和试验方法的确定依据。

## 2.生物相容性研究

根据 GB/T 16886 系列标准选择生物学评价路径并实施生物学评价。生物学评价资料应当包括：生物相容性评价的依据和方法，产品所用材料的描述及与人体接触的性质，实施或豁免生物学试验的理由和论证，对于现有数据或试验结果的评价。

申请人如通过生物学试验进行生物学评价，根据 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》，钙磷/硅类骨填充材料通常需选择的生物学试验项目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、骨植入试验（观察时间至少为 26 周，多时间点观察，参照 GB/T 16886.6-2015《医疗器械生物学评价第 6 部分：植入后局部反应试验》进行）等。采用浸提液法进行生物学试验时，对于刺激或皮内反应试验、致敏试验、全身毒性试验、Ames 试验等，应同时考虑极性浸提和非极性浸提两种情形。生物学试验应在化学表征的基础上进行。

对于磷酸钙类骨水泥，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。

### 3.产品的灭菌、包装和有效期研究

论述申报产品灭菌方式的选择依据，包括灭菌方式对产品性能的影响及其控制，灭菌方式与包装材料的相适应性。明确产品的无菌保障水平并提供相应的确认资料。

提供产品有效期的研究资料,包括老化试验后产品性能和包装性能的研究资料,可参照《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》的要求提交。

#### 4.临床前动物实验

##### (1) 实验设计原则

除非有充分的证据证明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,否则,为观察该类产品的体内降解性能和骨长入效果等,推荐使用适当的动物模型对产品性能进行临床前评价。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、推荐使用的解剖部位、与内固定和/或外固定器械配合使用、产品特有的使用方法(如需与血液混合使用等)、可填充的最大缺损尺寸。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。动物模型应选择骨骼成熟的动物。

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。建议至少包括实验组、同类产品对照组、假手术组。

③对照样品的选择:可选用境内已上市同类产品做为同类产品对照组的样品,建议对照样品的形状、尺寸、适用范围与实验

样品一致。假手术组动物模型的骨缺损部位不进行处理。

④观察期的选择：观察期或者长于产品的降解时间，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，其观察期通常设置三个时间点：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情况进行评价。

## （2）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。对于可降解产品，证明材料降解与新骨形成的速率基本匹配。对于非降解产品，证明骨缺损部位填充的产品可与周围骨形成骨整合。

### 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，论述对照样品的选择理由。

### ③实验动物

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动物模型

提供建模方法和过程，动物模型需涵盖疾病模型、解剖部位、缺损尺寸、产品使用方法等信息。论述动物模型的选择理由。

#### ⑤观察时间点

以列表的形式描述各观察时间点的观察指标。

#### ⑥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。

#### ⑦实验结果

包括肉眼和显微镜观察。肉眼观察主要是植入物及其周围组织的大体外观。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。

#### ⑧结果评价

报告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。

## 5.可参考的国家标准、行业标准举例

GB 23101.1-2008 《外科植入物羟基磷灰石第 1 部分：羟基磷灰石陶瓷》

YY 0303-1998 《医用羟基磷灰石粉料》

YY 0305-1998 《羟基磷灰石生物陶瓷》

YY/T 0683-2008 《外科植入物用  $\beta$ -磷酸三钙》

YY/T 0511-2009 《生物陶瓷体内降解和成骨性能评价试验方法》

YY/T 0964-2014 《外科植入物生物玻璃和玻璃陶瓷材料》

GB/T 1966-1996 《多孔陶瓷显气孔率、容重试验方法》

GB/T 16886 《医疗器械生物学评价》系列标准

### （三）生产制造信息

描述生产工艺流程，注明关键工艺和特殊过程，说明过程控制点及控制标准。当某一生产过程的输出不能由后续的监视或测量加以验证时，需对这样的过程实施确认并提供相应的过程确认报告。明确生产过程中使用的各种加工助剂，提供其质量控制标准，详述对加工助剂残留的控制方法和结果。

对于磷酸钙类生物陶瓷，生产工艺流程至少需涵盖磷酸钙粉体的合成、产品成型、干燥、烧成（压力、温度、时间）等过程要素。以磷酸钙粉体的合成为例，需包括合成原理（前体物质、

反应条件、反应原理等)、制备过程、重要影响因素及其控制、磷酸钙粉体的质量控制标准(包括粒径分布)等。

对于钙硅类生物活性玻璃,生产工艺流程至少需涵盖熔制(压力、温度、时间)、成型等过程要素。

对于磷酸钙类骨水泥,生产工艺流程中需明示各固相成分的合成原理(前体物质、反应条件、反应原理等)、制备过程、重要影响因素及其控制、磷酸钙粉体的质量控制标准(包括粒径分布)、液相成分质量控制标准等。

#### (四) 临床评价资料

临床评价需对产品的适用范围(如适用人群、使用部位、适应证)、禁忌证、使用方法(如打压植骨、注射植骨、需与血液配合使用、与内固定和/或外固定器械配合使用等)、使用注意事项(如可填充的最大缺损体积等)、警告等临床使用信息进行确认。钙磷/硅类骨填充材料适用于骨科创伤以及手术引起的不影响骨结构稳定性的骨缺损的填充时,主要包括两种情形,即适用于脊柱椎间及椎体植骨、四肢骨缺损填充两种情形。申请人通过临床试验进行临床评价时,上述两种情形需分别进行临床试验。

##### 1. 临床试验设计类型

申请人根据产品的设计特征和临床试验目的,选择合适的临床试验设计类型,如随机对照试验(包括优效设计、等效设计、

非劣效设计)等。申请人需提交临床试验设计类型的选择依据。

## 2.评价指标和判定标准

(1)适用于脊柱椎间和椎体植骨时:

### ①有效性评价指标

#### a.主要评价指标

一般以影像学终点“融合率”为主要评价指标,建议采用学术界公认的判定标准判断手术部位是否融合成功,如 Brantigan 和 Steffee 提出的脊柱植骨融合影像学分级标准。使用该类影像学分级标准时,需明确定义融合和未融合的对应该级别。可采用 X 线静态平片、X 线动力位片、CT 三维重建观察植骨融合情况,不同的检查手段具有不同的优势和观察侧重点,需根据临床实际情况进行合理选择并提供选择依据。为减小影像学终点评价中的偏倚,可使用独立的中央影像学评价中心。

#### b.次要评价指标

一般需考虑的次要评价指标包括骨缺损愈合时间、骨填充材料吸收率、新骨形成率、骨密度、用于脊柱退行性病变时神经功能评价的 ODI 评分和 JOA 评分、用于脊髓损伤时神经功能评价的 ASIA 标准、用于患者生活质量评价的 SF-36 量表、手术医生对产品术中操作性能的评价等。

### ②安全性评价指标

一般需考虑的安全性评价指标包括随访时间内切口愈合情况、排斥反应发生情况、患者主观不适感受、生化指标异常、植骨吸收、椎间隙高度丢失等不良反应。

(2) 适用于四肢骨缺损的填充时：

① 有效性评价指标

a. 主要评价指标

一般以“植骨融合率”为主要评价指标，将“植骨融合”定义为填充区域正侧位 X 线和/或 CT 片上显示有骨融合的证据（如有连续骨痂通过填充边界等）。

b. 次要评价指标

一般需考虑的次要评价指标包括骨缺损愈合时间、骨植入物吸收率、新骨形成率、骨密度、用于患者生活质量评价的 SF-36 量表、手术医生对产品术中操作性能的评价等。

② 安全性评价指标

一般需考虑的安全性指标包括随访时间内观察切口愈合情况、排斥反应发生情况、患者主观不适感受、生化指标异常、植骨吸收等不良反应。

3. 样本量的估算

临床试验采用的样本量需能满足试验目的的要求，申请人需提供样本量确定的统计学依据。以随机对照试验设计为例，需提

供的样本量确定依据包括以下方面：同类产品临床认可的平均融合率、疗效有临床意义的界值、I 型误差  $\alpha$ 、II 型误差  $\beta$ ；所用到的样本量计算公式；失访率的合理估计；使用的统计软件；引用的参考文献等。

#### 4.入选标准和排除标准

通过入选标准和排除标准确定临床试验的目标人群，需同时兼顾目标人群的同质性和代表性。

（1）当适用于脊柱椎间及椎体植骨时：

纳入标准的考虑因素可包括年龄因素（骨骼成熟患者）、性别、脊柱椎间及椎体植骨的手术指征（如术前影像学诊断、临床表现、保守治疗情况等）、自愿参加临床试验并签署知情同意书等。

排除标准的考虑因素可包括全身或手术部位局部感染、神经、肌肉及血管疾病、手术部位没有足够软组织覆盖、系统性或代谢性疾病、使用化疗药物、接受放射治疗、系统性使用皮质类固醇激素、使用生长因子、长期使用镇静催眠药（连续使用 3 个月以上）、长期使用非甾体类消炎药（连续使用 3 个月以上）、脊柱恶性肿瘤、结构性植骨、对产品所用材料过敏、妊娠、精神疾病、药物滥用、酗酒、不能保证在骨折愈合期间戒烟的患者、骨缺损体积较小可实现自身愈合的情形、研究者判断不适合入选的其他情形等。

(2) 当适用于四肢骨缺损的填充时：

入选标准的考虑因素可包括年龄（骨骼成熟患者）、性别、软组织损伤情况、自愿参加临床试验并签署知情同意书等。

排除标准的考虑因素可包括全身或手术部位局部感染、缺损部位骨病、缺损部位恶性肿瘤（包括转移瘤）、缺损部位骨坏死、缺损部位神经损伤、严重的软组织损伤、缺损部位血管损伤、骨筋膜室综合征、大范围骨缺损、结构性植骨、严重多发伤、系统性或代谢性疾病、使用化疗药物、接受放射治疗、系统性使用皮质类固醇激素、使用生长因子、长期使用镇静催眠药（连续使用3个月以上）、长期使用非甾体类消炎药（连续使用3个月以上）、对产品所用材料过敏；妊娠；精神疾病、药物滥用、酗酒、不能保证在骨折愈合期间戒烟患者、骨缺损体积较小可实现自身愈合的情形、研究者判断不适合入选的其他情形等。

#### 5. 临床试验持续时间与随访时间点

为获得钙磷/硅类骨填充材料所有安全性和有效性数据，临床试验的随访持续时间或者长于产品的降解时间，或者直至产品植入后的组织反应达到稳定状态。如随访持续时间为6个月，随访时间点至少包括术后1周内、12周 $\pm$ 2周、24周 $\pm$ 4周。

#### 6. 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阶段和程度、临床分类、分型、骨缺损体积、临床症状观察和局部体征检查、影像学检查、软组织、血管、神经损伤类型及程度等；

(3) 既往病史：是否有骨质疏松、营养不良（钙、磷、蛋白质、铁等）、贫血、激素缺乏（生长激素、甲状旁腺素等）、放射治疗、吸烟、嗜酒、手术史、糖尿病史等。

## 7. 统计方法

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、符合方案集和安全集，研究方案中需明确各分析集的定义。数据分析时需考虑数据的完整性，所有签署知情同意书并使用了受试产品的受试者必须纳入最终的统计分析。全分析集中脱落病例主要评价指标缺失值的填补方法（如末次随访结果转结等）需在方案中予以说明，并进行灵敏度分析，以评价缺失数据对研究结果稳定性的影响。主要评价指标的分析需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。数据的剔除或偏倚数据的处理必须有科学依据，并在研究方案中预先说明。

需在方案中预先写明具体的统计检验类型、检验假设、判定疗效有临床意义的界值、统计分析方法、统计分析软件及版本。

对于随机对照试验的非劣效设计,主要评价指标达标率的组间差值与非劣效界值( $\delta$ )的差异须有统计学意义,并且其差异的95%可信区间下限须大于 $-\delta$ 。

对于同一受试者存在多处/多节段植骨的情况,需对试验结果进行灵敏度分析,即分别对病例(选择多处/多节段植骨中疗效较差者)及例次(所有植入物)进行统计分析。

建议对试验期间发生的所有不良反应的种类、严重程度、发生频率及与试验产品的关系进行列表描述。

#### (五) 产品风险管理资料

根据 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》,充分识别钙磷/硅类骨填充材料的设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等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、因功能失效、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及验证结果,必要时应引用检测和评价性报告。

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,此报告旨在说明并承诺风险管理计划已被恰当地实施,并经过验证后判定综合剩余风险是可接受的,已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。

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，至少应包括产品安全特征清单、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、风险评价、风险控制措施以及剩余风险评价汇总表。

风险管理报告可参照《钙磷/硅类骨填充材料风险管理资料要求》进行编写。

#### （六）产品技术要求

对于磷酸钙类生物陶瓷，产品技术要求中性能指标至少应考虑各成分含量、钙磷比、晶相分析、红外吸收谱图、结晶度、总孔隙率、开孔孔隙率和/或孔连通率、孔径范围和分布、微量元素极限含量（如以铅计的重金属总量、砷、镉、汞、铅等元素含量）、外观、尺寸（颗粒型产品的粒度分布）、容重、力学性能（如抗压强度、各向异性等）、浸提液pH值（考虑不同时间点）、无菌等。

对于钙硅类生物活性玻璃，产品技术要求中性能指标至少应考虑各成分含量、晶相分析、红外吸收谱图、体外沉积羟基磷灰石的测定、微量元素极限含量（如以铅计的重金属总量、砷、镉、汞、铅等元素含量）、外观、尺寸（颗粒型产品的粒度分布）、浸提液pH值（考虑不同时间点）、无菌等。

对于磷酸钙类骨水泥，产品技术要求中性能指标至少应考虑固相、液相和添加剂各组分的定性、定量指标、磷酸钙类骨水泥初凝时间和终凝时间、固化过程的温度升高、固化后产物的孔隙率、钙磷比、力学性能（如抗压强度、各向异性等）、浸提液 pH 值（考虑不同时间点）、固相和液相微量元素极限含量（如以铅计的重金属总量、砷、镉、汞、铅等元素含量）、无菌等。如组成部分为《中华人民共和国药典》所涵盖的品目，应符合其适用部分。

以上列举的性能指标仅针对常规产品举例，申请人应根据产品的设计特征和适用范围规定产品的性能指标和试验方法。

#### （七）产品注册检验报告

申请人需选取能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的典型性产品进行注册检验。典型性产品的考虑因素包括组成材料、结构、制备工艺、主要性能指标的最复杂情形和最差情形等。同一注册单元的典型性产品可以是多个产品。

#### （八）说明书和标签样稿

产品说明书和标签样稿应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》的相关规定，还应符合相关国家标准、行业标准的相关要求。

产品说明书中适用范围、适应证、禁忌证、警告、注意事项等信息应与临床评价资料中确认的相关内容一致。若通过临床试

验路径进行临床评价，上述信息应综合考虑临床试验的入选标准、排除标准、试验结果和不良反应等因素后制定。产品说明书中产品组成、结构、性能、使用期限等信息应与研究资料一致。

说明书中需提供申报产品在各种使用情形下与内固定和/或外固定装置联合使用的指导。当产品在临床使用时需与其他产品配合，应在说明书予以明确，研究资料中需有可配合使用的支持性资料。说明书中需提示，不应过度填充或注射材料，以避免在填充部位产生张力。对于块状填充材料，说明书中需说明手术时是否可以切割，以及切割时保护产品多孔结构的方法。对于磷酸钙类骨水泥，说明书中需明确产品的工作时间和凝固时间。

## 五. 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 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. 《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令 第15号）
5. 《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理

总局令第 19 号 )

6.《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)

7.《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)

8.《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)

9.《无源植入性医疗器械货架寿命申报资料指导原则》(《关于印发接触镜护理产品注册技术审查等 9 项指导原则的通知》食药监办械函〔2011〕116 号)

10.YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》

## 六、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：钙磷/硅类骨填充材料风险管理资料要求

附

## 钙磷/硅类骨填充材料风险管理资料要求

### 一、总体要求

需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。风险管理报告应由生产企业的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

风险管理报告需说明：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产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。风险管理报告还需说明：在产品研发初期阶段形成的风险管理计划；已识别了产品有关的可能危害，并对危害产生的风险进行了估计和评价；在降低风险的控制措施方面，考虑了相关标准，并有针对性地实施了技术和管理方面的措施；通过产品的性能测试、生产工艺的确认及验证、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性进行验证；对产品的安全性作出承诺。

### 二、风险管理报告内容

#### （一）职责权限

需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，列出其姓名、职务及责任范围。上述人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

描述产品的设计原理、制造原理、降解原理和性能(如适用)，各组成成分、含量、初级包装的形式和材料、不同型号产品的外形结构特征、适用范围和禁忌证。对于多孔结构的产品或者固化后为多孔结构的产品，描述产品内部多孔结构几何特征，包括总孔隙率、开孔孔隙率和/或孔连通率、平均孔径、孔径分布等。

## （三）产品的安全特征判定

需按照 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，结合实际情况对产品的安全特征做出描述；产品如存在附录 C 以外的可能影响安全特征的情况，也应作出说明。最终形成《产品安全特征清单》。

## （四）产品的可能危害判定

需在《产品安全特征清单》的基础上，系统判定产品在正常和故障两种条件下的可预见危害。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。

### (五)对危害清单中危害处境下的风险进行风险估计和风险评价

需明确风险可接受准则 ,并对危害发生的概率和危害的严重程度予以明确定义。在确定风险可接受准则时 ,需充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。生产企业需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。

### (六)降低风险的控制措施

需对经风险评价后不可接受的、或可进一步降低的风险实施控制措施。在制定控制措施方案时 ,需充分考虑国家标准、行业标准中的有关规定。需确保降低风险的控制措施在研发初期得到有效输入 ,并应对措施的有效性实施验证。

### (七)对采取控制措施后的剩余风险以及是否引发新的风险进行评价

上述风险评价结果、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

需对综合剩余风险是否可接受做出结论 ,并对已有恰当的方法获得产品相关、出厂后流通和临床应用的信息进行阐述并做出承诺。



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