附件1：

**指导原则编号：□□□□□□□□**

金属接骨板内固定系统产品

注册技术审查指导原则

（征求意见稿）

二〇一三年十一月

目 录

[一、前言 1](#_Toc372719229)

[二、适用范围 1](#_Toc372719230)

[三、基本要求 2](#_Toc372719231)

[（一）注册单元的划分 2](#_Toc372719232)

[（二）产品的技术资料 3](#_Toc372719233)

[（三）产品的风险管理资料 5](#_Toc372719234)

[（四）注册产品标准 6](#_Toc372719236)

[（五）产品的注册检验 9](#_Toc372719237)

[（六）产品的临床试验资料 9](#_Toc372719238)

[（七）产品质量跟踪报告 14](#_Toc372719239)

[（八）产品说明书、标签和包装标识 15](#_Toc372719240)

[四、参考文献 15](#_Toc372719241)

[附录 17](#_Toc372719242)

# 一、前言

金属接骨板内固定系统作为骨科植入性医疗器械，是治疗骨折的主要手段之一，其安全性和有效性直接影响骨折的治疗效果。本指导原则旨在为申请人/生产企业进行金属接骨板内固定系统产品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。

本指导原则系对金属接骨板内固定系统产品注册申报资料的一般要求，申请人/生产企业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/生产企业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。

# 二、适用范围

本指导原则涉及的金属接骨板内固定系统产品适用于四肢骨（包括上肢带骨：锁骨、肩胛骨，自由上肢骨：肱骨、桡骨、尺骨、腕骨、掌骨、指骨，下肢带骨：髋骨、坐骨、耻骨；自由下肢骨：股骨、髌骨、胫骨、腓骨、跗骨、跖骨、趾骨）骨折内固定；由非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉、锁定金属接骨板、锁定金属接骨螺钉和空心螺钉组成；由外科植入物用金属材料制成，涵盖纯钛、Ti6Al4V钛合金、Ti6Al7Nb钛合金、00Cr18Ni14Mo3不锈钢、00Cr18Ni15Mo3N不锈钢、高氮不锈钢、锻造钴铬钼合金。本指导原则不包含特殊设计及创新设计的产品。

# 三、基本要求

## （一）注册单元的划分

金属接骨板内固定系统可按照实现某种临床预期用途的产品组合划分注册单元，亦可以组件作为注册单元进行申报：

1、若按照实现某种临床预期用途的产品组合进行申报，金属接骨板内固定系统包括如下注册单元：

（1）直型非锁定金属接骨板系统：由直型非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉组成；

（2）解剖型非锁定金属接骨板系统：由解剖型非锁定金属接骨板、非锁定金属接骨螺钉组成；

（3）角度型非锁定金属接骨板系统：由非锁定金属角度固定器、非锁定金属接骨螺钉组成；

（4）锁定型金属接骨板系统：一般由锁定金属接骨板、锁定金属接骨螺钉组成。若锁定金属接骨板包含非锁定孔型设计，该系统亦可包括与锁定金属接骨板的非锁定孔配合使用的非锁定金属接骨螺钉。锁定金属接骨螺钉包含一体式和组合式两种结构。

注：上述条款中非锁定金属接骨螺钉包括与金属接骨板配合使用的深螺纹螺钉、浅螺纹螺钉、空心螺钉，锁定金属接骨螺钉包括实心螺钉、空心螺钉、杆状螺钉、螺塞三种型式。

2、若以组件为注册单元进行申报，该类产品主要包括如下注册单元：

（1）直型非锁定金属接骨板；

（2）解剖型非锁定金属接骨板；

（3）非锁定金属角度固定器；

（4）锁定金属接骨板；

（5）非锁定金属接骨螺钉：

（6）锁定金属接骨螺钉；

（7）空心螺钉。

## （二）产品的技术资料

1、提供产品的基本信息，包括：

（1）产品各型号、各组件、各关键部位（如接骨板各种孔型、接骨螺钉的头部及螺纹部分等）的结构图；

（2）产品各组件的材料牌号及其符合的国家标准、行业标准、国际标准，材料牌号的描述应与其符合的标准一致。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，且同时应符合国家标准、行业标准；

（3）接骨板螺钉孔孔径的具体标称值及公差，接骨板长度、宽度、厚度、角度的具体标称值，接骨板的孔数；

（4）接骨螺钉直径和长度的具体标称值及公差；

（5）各型号产品的具体适用部位（如股骨近端、胫骨平台、股骨干等）。

2、提供产品各型号规格的划分原则。

3、对于改进型产品，应在设计原理、结构型式、特征尺寸、力学性能和预期用途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。

4、提供该类产品力学性能确定依据的研究资料，如金属接骨板弯曲强度和等效弯曲刚度、金属接骨螺钉最大扭矩和最大断裂扭转角、金属角度固定器压弯性能（压弯刚度和压弯强度）、弯曲性能和弯曲疲劳性能等的确定依据的研究资料。

5、明确产品从人体取出期限及其确定依据。

6、关于产品生产工艺和过程控制：

（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，提供特殊过程的确认资料以及关键工艺的验证资料。如阳极氧化工艺验证资料中，对于经着色阳极氧化处理的产品，可通过表面元素分析法验证其氧化层未引入与基体材料不一致的新元素；对于经Ⅱ型阳极氧化处理的产品，可通过表面元素分析法验证其氧化层元素组成，应对引入的新元素提供质量控制要求；应通过适当的生物学试验方法（至少包括细胞毒性）来评估该工艺下产品的生物安全性。

（3）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；

（4）明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液、冷却液、抛光剂等）的质量控制标准。

7、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。鉴于本指导原则涉及的产品为金属材料产品，仅要求对包装系统的性能稳定性进行验证。对于不同包装、不同灭菌方式的产品应分别提供验证资料。

8、明确非灭菌产品推荐采用的灭菌方法并提供确定依据。

9、对于经辐照灭菌的产品，明确辐照剂量并提供确定依据；对于经环氧乙烷灭菌的产品，提供关键工艺参数的确定依据。

## （三）产品的风险管理资料

根据YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》，充分识别金属接骨板内固定系统的设计、原材料、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,从能量危害（若涉及）、生物学危害、环境危害、有关使用的危害、由功能失效、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。

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和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。

风险管理报告及相关资料的要求可参考附录《金属接骨板内固定系统产品风险管理资料要求》。

## （四）注册产品标准

注册产品标准应符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上, 生产企业应根据产品的特点，制定保证产品安全、有效、质量可控的技术要求。注册产品标准中试验方法应依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或应经过验证。

1、相关国家标准、行业标准、国际标准举例

YY 0340 外科植入物 基本原则；

YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求；

YY 0341 骨结合无源外科金属植入物通用技术条件；

YY 0017 骨接合植入物 金属接骨板；

YY 0018 骨接合植入物 金属接骨螺钉；

YY/T 0856 骨接合植入物 金属角度固定器；

GB/T 13810外科植入物用钛及钛合金加工材；

GB 4234 外科植入物用不锈钢；

ISO 5832-1 外科植入物 金属材料 第1部分：锻造不锈钢；

ISO 5832-2 外科植入物 金属材料 第2部分：纯钛；

ISO 5832-3 外科植入物 金属材料 第3部分：钛-6铝-4钒合金加工材 ；

ISO 5832-11 外科植入物-金属材料-第11部分：钛6铝7铌合金加工材

ISO 5832-12 外科植入物-金属材料-第12部分：锻造钴-铬-钼合金；

GB/T 14233.2 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法

2、产品相关信息

（1）明示产品的组成、各组成部分的材料牌号及符合的国家标准、行业标准、国际标准；

（2）提供各型号产品的结构图并标识特征参数；

（3）提供接骨板螺钉孔孔径的具体标称值及公差、接骨板长度、宽度、厚度、角度的具体标称值、接骨板的孔数，以及接骨螺钉长度的具体标称值及直径的具体标称值和及公差；

（4）提供接骨板孔型的俯视图和剖面图、接骨螺钉头部和螺纹部分的剖面图并标识重要部位尺寸。

3、技术要求

（1）产品的化学成分和显微组织；

（2）不锈钢产品的耐腐蚀性能；

（3）产品的表面质量，包括外观、表面缺陷和表面粗糙度；

（4）产品重要部位尺寸和公差：接骨螺钉顶径和底径，接骨板孔径；

（5）产品的力学性能，如：

①硬度；

②金属接骨板弯曲强度和等效弯曲刚度；

对于符合YY/T 0342《外科植入物 接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》规定的金属接骨板，即接骨板的直型部分长度≥50mm、孔距≥10mm、孔数≥4，当接骨板孔数为4或5孔时，最外孔距离接骨板的边缘距离≥10 mm，其弯曲强度和等效弯曲刚度应符合注册产品标准的规定。对于不符合YY/T 0342标准规定的金属接骨板，应在注册产品标准中明示接骨板的直型部分长度、孔距、孔数，当接骨板为4或5孔时，明示最外孔距离接骨板边缘的距离。

③金属接骨螺钉最大扭矩和最大断裂扭转角；

对于不同材料、不同螺纹型式、不同标称直径、不同头部型式（如球形、锥形、锁定型等）螺钉的最大扭矩和最大断裂扭转角应分别规定。

④金属角度固定器压弯性能（压弯刚度和压弯强度）、弯曲性能、弯曲疲劳性能。

（6）锁定型金属接骨板系统中锁定接骨板与锁定接骨螺钉的配合性能；

（7）灭菌产品的无菌性能。

## （五）产品的注册检验

1、典型性产品的选择：在不同材料牌号产品应分别进行检测的前提下，在同一注册单元内，

（1）接骨板及接骨螺钉应分别进行注册检验；

（2）锁定接骨螺钉与非锁定接骨螺钉应分别进行注册检验；

（3）深螺纹螺钉、浅螺纹螺钉应分别进行注册检验。

## （六）产品的临床资料

1、临床试验评价指标及判定标准

除受试产品本身的性能外，金属接骨板内固定系统的临床疗效受多种因素影响，如损伤严重程度、手术操作技术、术后功能锻炼等。因此，该类产品的疗效指标考察骨折的愈合情况，可不考察骨折累及部位的功能评分（如关节活动度、肌力等）和骨密度等指标。

1. 主要评价指标

①主要评价指标：“产品有效率”，定义为同时满足以下要求（a）骨折愈合评价标准：局部无压痛及纵向叩击痛，局部无异常活动；术后24周之内骨折部位正侧位X线片上骨折间隙模糊或消失，或者正侧位X线片上可见连续性骨痂越过骨折线；（b）术后24周之内受试产品无变形或断裂。

（2）次要评价指标

①有效性指标：（a）手术复位内固定后骨折愈合时间；（b）手术医生对产品术中操作性能的评价；

②安全性指标：随访期间观察应接骨板、接骨螺钉的变形、断裂、松动、骨折不愈合及延迟愈合的发生情况等不良事件。

2、临床试验设计类型

鉴于该类产品在实际临床应用中表现良好，且没有发生本质改变,仅在外形设计、产品表面处理等方面进行少许改进或仅仅进行仿制，可在该类产品注册申报临床试验中应用单组目标值法，即该试验设计不设立对照组。

3、临床试验持续时间与随访窗口期

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，至少随访至骨折的临床愈合，应在6个月以上。应在术后7天内、6周、12周、24周进行临床随访评估。

4、样本量的估算

申请人/制造商应提供样本量足以评价该类产品安全性和有效性的统计学依据，包括以下内容：同类产品临床认可的主要评价指标的目标值、受试产品主要评价指标的预期疗效、I型误差α、II型误差β；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。例如：行业认可的该类产品的目标值为80%，当双侧显著性水平α取0.05，β取0.2，按照经典的统计学公式，若申报产品术后六个月的预期疗效假设为95%，纳入临床试验的受试者病例数至少为42例，假设20%的失访率，则受试者病例数至少为53例；若申报产品术后六个月的预期疗效假设为90%，纳入临床试验的受试者病例数至少为108例，假设20%的失访率，则受试者病例数至少为135例。

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、疾病亚组，如骨折原因、骨折后至手术时间、骨折的临床症状观察和局部体征检查、骨折部位正侧位X线检查，软组织损伤类型（开放性/闭合性）、AO分型（组、亚组、限定）等；

（3）既往病史：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、吸烟、嗜酒、手术史、糖尿病史等。

7、病例选择

通过入排标准确定临床验证的目标人群，需同时兼顾目标人群的同质性及代表性。

（1）入选标准的考虑因素

①年龄；②性别；③软组织损伤情况；④受伤原因； ⑤骨折的AO分型；⑥自愿参加临床验证并签署知情同意书。

（2）排除标准的考虑因素

如骨髓炎；病理性骨折（如结核，原发或转移肿瘤，骨纤维异样增殖症等）；骨折伴有严重的软组织损伤、合并血管损伤、合并骨筋膜室综合征者；严重骨缺损；严重多发伤；研究者通过病史与骨折部位X线片判断有骨质疏松者；全身系统性疾病；正在使用化疗药物，或接受放射治疗，系统性使用皮质类固醇激素的患者，或使用生长因子的患者，或长期使用镇静催眠药（连续使用3个月以上），或长期使用非甾体类消炎药（连续使用3个月以上）；一年内有酗酒，或不能保证在骨折愈合期间戒烟者，或药物滥用者；研究者判断患者不适合入选的其他情况（如：代谢性骨病、小儿麻痹后遗症等）等。

（3）不同部位骨折病例的纳入比例

①对于金属直型接骨板系统（非锁定）、金属解剖型接骨板系统（非锁定）、金属角度型接骨板系统（非锁定）临床试验单元：建议下肢骨折病例的比例不低于50%。

②对于金属锁定接骨板系统临床试验单元，建议使用直型、解剖型、角度型接骨板系统的病例各占一定比例，最少病例比例不低于10%。其中建议下肢骨折病例的比例不低于50%。

8、统计方法

数据分析时应考虑数据的完整性。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。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。

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应在方案中予以说明，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，如最差值法等。主要研究终点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。

应在方案中预先写明具体的统计分析方法以及统计分析软件及版本。

对于主要研究终点的评价，需采用主要研究终点点估计及相应的95%置信区间进行评价。对于单组目标值临床试验设计，应计算“有效率”的95%置信区间，当被试产品“有效率”的95%置信区间下限大于目标值，认为该临床验证成功，即：被试产品达到行业认可的疗效目标。

对于同一患者存在两处骨折的情况，应对试验结果进行灵敏度分析，即分别对病例（可以随机选择一处骨折，或选择两处骨折中疗效较差者）及例次（所有植入物）进行统计分析。

为了保证临床试验数据的完整性和病人的安全性，单组目标值临床试验或随机对照临床试验，均应采用中央注册系统或中央随机系统进行病人的入选。

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应列表描述。

## （七）产品质量跟踪报告

参照《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》中对产品质量跟踪报告的要求提交相关资料。

## （八）产品说明书、标签和包装标识

1、产品说明书、标签和包装标识应符合国家食品药品监督管理局发布的《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》要求，还应符合相关国家标准、行业标准的要求。

2、产品临床适用范围/适应证、禁忌症、注意事项应与临床试验所能验证的范围一致。

3、产品有效期、从人体取出的期限、采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌方法等信息应与产品技术报告所述一致。

# 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276号）

2、《医疗器械注册管理办法》（国家食品药品监督管理局令第16号）

3、《医疗器械临床试验规定》（国家食品药品监督管理局令第5号）

4、《医疗器械说明书、标签和包装标识管理规定》（国家食品药品监督管理局令第10号）

5、YY/T 0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》

6、YY/T 0342《外科植入物 接骨板弯曲强度和刚度的测定标准》

7、《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号文）

8、《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号文）

附录**: 金属接骨板内固定系统产品风险管理资料要求**

一、总体要求

制造商/生产企业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：（1）风险管理计划已被适当地实施；（2）综合剩余风险是可接受的；（3）已有恰当的方法获得与本产品相关和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：（1）在产品研制的初期阶段，对风险管理活动的策划及所形成的风险管理计划；（2）说明已识别了产品有关的可能危害，并对其危害产生的风险进行了估计和评价；（3）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；（4）通过产品的成分、性能等测试、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实施验证；（5）制造商应对产品的安全性作出承诺。

风险管理报告应由制造商/生产企业的最高管理者（法人）或其授权的代表签字批准。

二、风险管理报告及风险管理资料内容

1、职责权限

制造商/生产企业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。

2、产品描述

（1）通过照片、结构图、图表和文字描述等形式表征产品的型号规格、组件以及关键部位；

（2）各组件的材料牌号；

（3）各型号产品的具体适用部位（如股骨近端、胫骨平台、股骨干等）；

（4）生产工艺流程；

（5）适用的国家标准、行业标准、国际标准；

3、产品的安全特征判定

制造商/生产企业应按照YY/T0316《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》附录C提示的问题，针对实际情况对产品的安全特征作简明描述。产品如存在附录C提示以外的可能影响安全特征的情况，也应做出说明。最终形成一份《产品安全特征清单》。

4、产品的可能危害判定

制造商/生产企业应在《产品安全特征清单》的基础上，系统地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。

5、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；

制造商/生产企业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，该准则应作为制造商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。制造商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。

6、降低风险的控制措施

制造商/生产企业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。

7、制造商/生产企业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。

8、结论

制造商/生产企业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和出厂后流通与临床应用的信息进行阐述并作出承诺。