定制式个性化骨植入物等效性模型注册资料

技术审查指导原则（征求意见稿）

定制式个性化骨植入物等效性模型是用于对定制式个性化骨植入物产品的解剖匹配性、生物力学性能和临床预期使用功能等方面评价，通过对植入物产品材料属性、结构设计、几何尺寸、预期用途、使用方法，以及植入物产品应用部位、人体力学环境、生物学效应等方面风险要素的识别，结合植入物产品的材料、结构设计等在临床应用数据，将识别的风险作为等效性模型构建要素的输入，构建的具有临床预期生物等效的模型。定制式个性化骨植入物的解剖形态特征和受力环境复杂，产品性能和功能的系统评价难度较大，为指导注册申请人或备案人进行定制式个性化骨植入物产品性能评价，进一步推进医疗器械监管科学体系建设，更好地推动和规范个性化骨植入物医疗器械产品的创新发展，推进建立风险精准控制体系，特制定本指导原则。本指导原则是对定制式个性化骨植入物产品注册申报时所构建的等效性模型的方法及模型验证的一般要求，不对相关产品的等效性模型应用具有约束性，注册申请人或备案人应根据产品的特性确定本指导原则各项要求的适用性，并依据产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对注册申请人或备案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

本指导原则适用于可以实行注册管理的无源植入性骨、关节、口腔硬组织定制式个性化骨植入物医疗器械的等效性模型。其他适用产品或情形可参照本指导原则的要求。

二、基本要求

等效性模型是为评价定制式个性化骨植入物临床使用性能而构建，将临床预期使用情况的几何结构、形貌、材料属性、固定方式、力学环境和生物整合机理相等效的数值和物理模型。等效性模型应具有替代同等体内生理条件下物理模型的合理性，可用于评价定制式个性化骨植入物的安全性和有效性，包括植入物替代或修复患者损伤骨组织的匹配性、稳定性和功能恢复等临床预期效果。等效性模型构建过程中对相关要素的简化应不影响对骨植入物临床使用安全性和有效性的评价。

(一) 等效性模型的结构特征

等效性模型的构建应以临床实际需求为基础，明确等效性模型的结构、尺寸、形貌、固定方式、力学性能、运动学性能、生物学性能等特征，并配以图示说明。包括但不限于以下情况：

1.对骨植入物的功能及适用性、如替代部位、患者特征、使用情形、预期使用环境及局限等进行说明;

2.对骨植入物的整体结构组成，如几何形状、尺寸、结构、材料、组配情况等细节进行说明；

3.含有多孔结构的植入物，对其孔隙特征如孔隙率、孔径、孔径分布、开/闭孔率，及过渡结构变化特征、梯度结构变化特征等设计及其依据进行阐述；

4.对植入物与骨和/或软组织界面连接固定方式进行描述，包括初始固定和长期固定的考虑。

（二）等效性模型的功能评价目标

建立等效性模型的目的是为了评价定制式个性化骨植入物产品的性能和功能对临床预期的满足性，应针对不同病区部位、不同使用预期和个性化的患者病症，明确等效性模型的功能评价目标和性能参数，如植入物的力学性能和稳定性、植入物周围的骨重建、重建关节的关节运动特征评价等，但不限于所述情况。

1.植入物的力学性能：

骨植入物的力学性能应满足承载的要求，如人工椎体、关节背衬、填充块或替代骨的静态力学强度应当满足临床应用标准，应对最大力学承载或极值条件下的力学强度进行研究评价，避免断裂失效风险。骨植入物的长期力学性能应满足疲劳寿命的要求，应对疲劳强度进行研究评价。

2.植入物的稳定性：

植入物的稳定性应考虑骨和/或软组织生物系统的力学环境，研究植入物短期固定位置的变化与长期下沉松动的相关性，设计的产品应满足植入物长期稳定性的要求。

针对骨植入物的固定情况，对植入物与骨结合部位的固定方式和整体系统的稳定性进行评价；骨植入物周围支撑骨的力学强度应当得以满足，避免骨折导致的失稳风险。

针对骨长入多孔结构设计的骨植入物固定情况，植入物的初始稳定性应考虑评价骨植入物多孔结构与骨结合面的相对微位移范围是否满足骨长入的需求。

3.骨重建：

在体内力学环境下，骨植入物的使用应考虑生物整合机理的需求，应结合植入物周围支撑骨的骨质条件等要素，评估植入物在骨和/或软组织生物系统的整体力学环境下的预期骨重建性能。

4.关节运动与磨损：

针对骨植入物中的关节重建情况，应对患者关节的运动功能恢复、运动范围和关节承载面的滑动及磨损性能等方面的满足性进行评价。

（三）模型构建的方法和要求

模型构建应明确各要素获取要求以及确定的依据，并对产品风险进行识别。对相关材料在人体中使用历史、已上市同类/前代产品数据（包括与相关产品在材料、结构、性能等方面对比，相关产品临床应用数据、发生的不良事件信息等）进行充分的识别、输入和应用。

等效性模型的构建需要满足功能等效的目的，应从结构尺寸、材料属性、固定方式和力学环境等方面实现与植入物临床应用的等效，包括：1.几何结构特征、尺寸满足临床使用要求；2.材料属性赋值应包括模量、各向异性、梯度变化等情形应符合临床使用情形要求；3.固定方式包括固定位置、方式应符合临床使用情形；4.力学环境包括所设定的力学、运动学加载条件应符合临床使用情形。各项参数可根据实际需求进行选择，论述等效性模型在结构、材料、固定方式、力学环境等方面与植入物及人体环境的本构关系，并阐明选择依据。

等效性模型的构建可采用物理试验、计算机模拟数值分析、大数据分析、临床使用数据等，等效性模型构建的方法应规范，满足可重复性要求。为明确等效性模型的一致性和合理性，试验和数值模拟分析方法应结合使用，通过相关结果的对比验证构建方法的合理性。注册申请人或备案人需提供完整的研究资料，详细说明模型的可靠性、合理性和针对性。

注册申请人或备案人应从等效性模型几何模型、材料属性、加载条件等方面对模型的正常、极端情况进行明确界定，说明骨植入物性能、功能评价的前提条件。如多孔植入物强度大满足安全要求，但不利于骨长入，高强度在评价骨长入时成了最差情况。注册申请人或备案人应根据相关产品临床使用和骨植入物的应用风险，明确骨植入物在极端情况下的运动、力学强度等性能。

1.几何模型构建

几何模型是等效性模型的基础，几何模型的构建应包含植入物、固定系统及产生影响的全部组织结构和力学环境等要素，注册申请人或备案人应对几何结构模型的获取过程及模型结构、主要特征、几何尺寸进行描述。所构建几何模型与临床预期使用情况须在形态上相符，尺寸精度上满足要求、并说明合理性（例如不超过±5%的误差范围）。构建的几何模型尽可能的完整、准确、有代表性，与临床应用条件相一致，以保证构建模型的生物等效性。如针对人工椎体构建等效性模型时考虑相邻宿主椎段、固定和韧带肌肉组织结构；骨植入物替换区域包括关节时，几何模型还应考虑将关节所有相关体节的几何结构考虑在内，当针对大段II区盆骨修复的个性化植入物构建等效性模型，应考虑股骨与人工髋关节的重建结构。

针对数值模型构建中常面临的几何特征简化，非功能设计的结构小特征可以考虑简化，如便于加工的小倒圆或小倒边特征；与功能评价不相关的模型细节可以考虑简化，如一些情况下的螺钉螺纹；所有模型的简化需对其合理性进行评价说明。

针对数值模型和物理模型构建中面临的组件简化，在不影响骨植入物功能评价的前提下可以考虑简化模型，降低等效性模型的复杂性，如在评价关节周围填充块或单个关节翻修部件的力学性能时可考虑简化关节接触承载、部件配合等情况，所有模型的简化需对其合理性进行评价说明。

等效模型中包含的骨植入物具有多孔结构，注册申请人或备案人应在构建等效性数值模型时对多孔结构的简化等效进行说明，并论述可以简化情形的合理性。对于植入物多孔结构的孔径梯度变化或随机排布的情况，应明确多孔结构的等效简化对不能精确实现材料属性赋值的影响程度，对多孔结构简化等效的依据进行充分论证和说明。对于植入物表层占比非常小的骨整合界面的多孔结构设计，在其对植入物整体的力学性能无影响的情况下可以考虑简化。

2.网格模型：

针对数值模型，如有限元模型，几何模型还需转换为网格模型，注册申请人或备案人应对网格划分的方法、单元尺寸及分布变化、单元类型、网格数量等情况进行说明。注册申请人或备案人应对模型网格划分的合理性进行网格质量评估，满足敏感性要求，差异阈值定为5%以内。

有限元网格模型可优先考虑具有高计算精度的六面体网格，其次考虑四面体网格。对于形状不规则、变形和应力分布复杂以及计算精度要求高的区域考虑选用高阶单元。

针对存在局部网格细化的情况，需指出其具体位置和局部网格尺寸。建议对关注区域的网格进行细化，同时确保单元尺寸平缓过渡，避免因相邻单元的质量和刚度差异造成错误的应力集中。一般对重要评估区域的细小特征、孔结构、接触面等应对网格尺寸做细化处理。

3.等效性模型材料及其属性

等效性模型的材料属性是评价骨植入物功能的重要基础，材料属性赋值的合理性决定了等效性模型的准确性，因此在等效模型构建的这一环节应阐明材料性能的获取方法及依据。

注册申请人或备案人应对等效性模型中的骨组织、植入物（包括涂层）、骨水泥、螺钉部件、韧带、肌肉的材料属性进行明确，描述材料属性的获取来源、方式和过程。

注册申请人或备案人应对材料的线性或非线性属性进行图表说明，提供完整的材料力学性能曲线，明确材料的本构关系。还应对材料的各向同性或各向异性属性进行明确，当存在各向异性材料属性时，说明材料属性的来源、测定过程等情况。

人体骨骼各部位因受力环境和功能的不同，材料力学性能差异性较大，因此构建的等效性模型应注意阐明材料性能的获取方法及依据。数值模型赋值时，骨结构模型划分为皮质骨和松质骨，可分别对其赋予均一的材料属性，或根据CT图像中灰度值与材料弹性模量的数学关系采用各向异性材料属性。可根据实际需求进行选择，并阐明选择符合等效的依据。

利用增材制造技术制备的多孔结构植入物，具有复杂的多孔单元机构，其等效的材料力学性能取决于材料、工艺、单元结构形貌等诸多要素，获取此类产品局部材料力学性能时应注意采用科学的评价体系和可重复性的评价方法。对不同多孔结构设计的植入物获取相应的材料参数，并明确获取方法及依据。

3.固定约束

注册申请人或备案人应对植入物的固定位置、方式进行描述，明确骨和/或软组织与植入物、植入物部件之间界面的实际约束条件，模型的固定约束应符合骨植入物体内的运动功能和力学性能要求。

针对数值模拟，还应对模型中组件间的接触设置、界面摩擦系数、绑定设置进行说明，模型应根据螺钉固定和生物固定等情形明确各部分直接的约束关系及其合理性。

根据骨植入物的临床预期使用情况，数值模型和物理试验都应对骨与植入物连接部分的不同骨质进行区分，对其差异的影响和结合部位的贴合程度进行阐述，对固定约束中的极端情况进行描述。

针对物理试验，还应对试验中测量应力应变和位移的仪器固定位置和方式等细节进行说明。

具有对称性结构的等效性模型，可考虑施加合理的对称性约束条件简化模型。

4.加载条件

等效的力学和运动学加载条件应尽可能代表植入物在植入体内后所处的真实力学环境，注册申请人或备案人应对模型加载的力学和运动学条件的获取或选用依据及其合理性进行说明。

等效性模型的加载条件应与临床预期使用情况相符，优先选取典型生理活动下植入物的力学和运动学加载条件，注册申请人或备案人应对加载条件的大小、方向、加载位置和加载方式进行描述。典型的生理活动例如站立、步行、上下楼梯、下蹲、坐起、摆臂、下颌咀嚼、躯体前屈/后伸等。同时，注册申请人或备案人应当考虑不同生理活动下的体内力学环境差异或者最差情况，综合考虑日常主要生理活动下不同加载条件，进行植入物评价。

若骨植入物的功能评价有相关测试标准，等效性模型的加载条件可参考其标准。若无，可考虑与骨植入物使用患者和生理活动条件相符合的力学载荷进行评价。

等效性模型的加载条件应根据生理活动中骨植入物的工作状态分别进行静态、动态数值模拟分析和物理试验，明确核心关注区域、危险部位的安全性、有效性和稳定性。

5.输出结果

根据等效性模型建立的目的，输出相应的评价参数进行分析，并需指出被选取的评价参数与评价指标之间的关系。评价参数可能包括最大主应力、范式应力、变形、疲劳强度、螺钉与骨组织间的固定失效情况、微位移、骨密度分布等与植入物长期与短期的功能关系等，评价参数的选取应以能够反映植入物强度和植入后服役性能及安全性为目的。注册申请人或备案人应通过图表等形式对模型的输出过程进行呈现，并对结果的进行文字描述、解释和分析总结。通过云图的方式呈现的输出结果，需包含图例、最大值及其位置。

6.其他要求

等效性模型应明确构建方法的局限性，对构建过程中的重要假设进行声明，明确假设条件对结果的影响，说明等效性模型的适用范围。如等效性模型中韧带、肌肉结构的简化等。

等效性模型构建过程中所有几何、材料属性、加载条件和结果呈现等涉及的单位制应相一致或相对应。

相关性能指标接受标准应考虑等效性模型设计的成熟度和临床需求，合理设定接受标准。

（四）构建模型的验证要求

等效性模型的验证包括两个阶段：构建方法的验证和模型输出的验证。构建等效性模型的方法须经过验证和确认，注册申请人或备案人需提供相关方法的论述资料，对方法的可靠性、合理性和针对性进行解释说明。

1.注册申请人或备案人应对整体生物系统的等效性模型中骨植入物、骨和固定物几何形貌的输入误差进行论证说明，并对结构特征简化方法的合理性和可靠性进行验证和确认，还应对材料属性、固定约束和加载条件的合理性和可靠性进行论证说明。如物理模型中的新鲜尸体骨、动物骨或人工骨材料，材料的选取需阐述其合理性。

2.模型中的输入参数需要进行敏感性分析，明确输入参数对模型结果的影响。如对试验的加载时间、频率和计算机有限元模型中的网格尺寸大小、单元类型的进行合理性说明。

3.注册申请人或备案人应对模型等效性的评判标准和可接受程度进行说明，并明确等效性模型与临床预期使用情况的差异程度。

4.等效性模型构建方法的验证须达到三组以上的案例要求。

等效性模型的验证可从物理试验、临床数据、数值仿真分析、文献报道等几个方面入手，或者结合使用、参考相应标准，对等效性模型评价能力进行验证，包括但不限于以下情况。

1.结合物理试验和数值模型，针对同等输入参数在同等安装固定和力学承载条件下对比验证等效性模型输出的可靠性；

2.针对已有临床数据的同类已上市产品，构建其等效性模型论证等效性模型输出的合理性；

3.物理试验或数值模型的输出结果，符合类似情况文献报道的参考范围。

（五）等效性模型的定期回顾和持续改进

应对通过等效性模型评价产品，收集其上市后临床应用数据（如生物学性能等）和同类产品研究数据，并将经临床应用验证的模型等效性数据、出现的因模型构建覆盖不足造成的不良事件和其它可用于模型改进完善的临床应用数据，用于对构建等效性模型的评价、改进和持续完善。

三、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.YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

4．《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2014年第43号）

四、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起草并负责解释。