可降解镁金属骨科植入物注册技术审查指导原则（征求意见稿）

# 一、前言

本指导原则旨在为注册申请人进行可降解镁金属骨科植入物的注册申报提供技术指导，同时也为审评机构对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则系对可降解镁金属骨科植入物注册申报资料的一般要求，注册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评人员的指导性文件，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。如果有其他科学合理的替代方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。需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，随着监管科学的不断完善，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更新、修订。

# 二、适用范围

根据现阶段可降解镁金属骨科植入物市场研发情况，本指导原则主要以镁金属接骨螺钉产品为例，其他临床用途的镁金属骨科植入物产品、其他可降解金属材料、含有涂层的相关产品结合使用情况参考本指导原则适用部分。

# 三、注册单元的划分

申报产品主要组成部分的材质、制造工艺、适用范围、关键性能指标不同的产品应划分为不同的注册单元。其他情形可参考《医疗器械注册单元划分指导原则》和其他技术审查指导原则的相关要求。

# 四、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。

1. 产品描述

描述产品各组成部分材料的化学成分及比例。如适用，应明确产品化学名称、牌号及符合标准。

描述产品结构组成、结构特征并论证结构、形态设计的合理性。提供图示说明。

描述产品与人体接触部位的界面结构和连接方式。

描述产品降解机理、降解产物及代谢途径，预期降解时间。

3.型号规格

描述产品各型号的关键尺寸参数（范围）和允差。明确型号规格的划分原则。对于存在多种型号规格的产品，明确各型号规格的区别。采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于各种型号规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

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。根据镁金属易腐蚀的特性，提供与镁金属防腐以及灭菌方法相适应的初级包装材料的质量控制标准。

1. 适用范围和禁忌症

产品适用范围和禁忌症应与临床评价资料结论保持一致。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、预期使用环境等信息。

描述产品的禁忌症，包括绝对禁忌症、相对禁忌症，如不适宜使用的人群、疾病等情形，明确体内有其他金属植入物（金属假牙、心脏起搏器等）是否有影响。

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）产品材料表征

①提供材料成分测试结果或材质单，规定材料中各元素的含量、可接受的公差范围并提供可确定依据。对于镁合金，需阐明合金元素的种类、添加的质量百分数，提供合金元素的标称含量并确定接受限值。对镁金属中有害杂质元素，应严格控制其浓度低于腐蚀耐受极限。推荐使用电感耦合等离子体发射光谱（ICP-OES）或电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)测试低浓度元素含量。 对于已有的商用镁金属牌号应提供其符合的标准和相关性能要求。

②提供材料显微组织研究资料，需测试晶粒尺寸，第二相、金属间化合物等特性（形状、尺寸、晶体类型、分布及比例），确定有无非金属夹杂，研究热处理、塑性加工后的织构、孪晶、堆垛层错等组织特征，评估组织均匀性及稳定性，研究不同方向上的组织各向异性，确定是否存在显微孔洞及微裂纹等组织缺陷，提供微观组织调控及优选相关资料。

③提供材料制备过程中缺陷控制及检验研究资料，表面缺陷可采用目视检查及显微镜检查，材料内部缺陷可采用超声和射线进行无损检查。

④提供材料力学性能研究资料，研究材料的拉伸（弹性模量、拉伸屈服强度、抗拉强度、断裂延伸率）、压缩（弹性模量、压缩屈服强度、抗压强度、压缩变形量）、弯曲（抗弯强度、挠度）和硬度特性，提供性能指标接受限值及其确定依据，并提供材料性能稳定性研究资料。

（2）体外降解性能

提供体外降解性能研究资料，可参照GB/T 16886.15《医疗器械生物学评价第15部分：金属与合金降解产物的定性与定量》和ASTM F3268《Standard Guide for in vitro Degradation Testing of Absorbable Metals》进行镁金属植入物降解性能的体外研究。应考量降解实验方法选择，降解产物成分、浓度、pH、氢气释放量，第二相降解状态，降解速率，降解均匀性，应力作用，产品力学维持等随降解时间的变化趋势内容，体外降解实验应反映出产品在整个降解过程中（至完全降解或者降解稳定状态）的降解性能参数特征。提供降解速率的接受限值以及其确定依据等。

体外测试了解腐蚀行为重要的第一步，但是不能替代体内实验。浸泡和电化学测试方法都适合于比较不同金属成分或批次间的变化，但不能提供体内腐蚀速率的准确估计，建议在动物实验中设定降解的观察指标。

1. 产品机械性能

结合申报产品的临床使用以及预期失效模式，进行产品机械性能研究，提供最差情况的确定依据和测试结果的可接受依据。若有相对应的常规产品的技术审查指导原则或产品标准可参照执行。如镁骨内固定螺钉，需考虑螺钉的断裂扭转性能、旋动扭矩、轴向拔出、自攻（如适用）等性能等。

2.生物学评价

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。

（1）申请人如通过生物学试验进行生物学评价，根据GB/T 16886.1《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》，可降解镁金属骨科植入物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、急性全身毒性试验、（亚）慢性全身毒性试验、遗传毒性试验、骨植入、降解试验、毒代动力学（适用时）。

对于可降解镁金属植入物产品，在生物相容性试验中，需要考虑镁金属降解产物对试验系统的影响。请对浸提液成分、浓度、pH等进行分析测定，浸提液中降解产物浓度应能够代表临床使用时的最差情况（产品最大用量及积累降解产物浓度最大等），并提供最差情形的确定依据。注意浸提液的外观、颜色、透明度或颗粒物的存在。如浸提后出现颗粒物，建议分析上清液是否能反映镁金属的元素组成（例如，ICP-MS），如果浸提液不能反映元素组成，则考虑使用其他样品制备方法。

镁金属的快速降解可能会改变试验系统的特性，如pH值、渗透压等。对于体外细胞毒性试验，pH值变化可能导致培养基中蛋白质的变性，渗透压变化导致的假阳性结果。可以考虑对试验系统的pH值、渗透压进行调节，并在生物相容性风险评定中进行论证。在进行镁金属植入物细胞毒性检测时，可考虑选用特定的骨组织细胞类型、细胞培养基进行试验。如浸提原液具有细胞毒性，可以考虑对浸提液的系列稀释液进行试验，并作为整个生物学风险评定计划的一部分。还需要考虑金属离子与四甲基偶氮唑蓝（MTT）发生反应导致的假阴性结果。在进行镁金属植入物体外溶血检测时，浸提液pH值、渗透压的变化可能会导致假阳性结果，可以考虑选择适宜的浸提介质，对pH值、渗透压的调节应在生物相容性风险评定中进行论证。

在体内生物相容性试验中，如骨植入试验，应考虑镁金属降解过程中镁离子及氢气短时间大量释放或积聚对局部细胞活性的影响，以及对局部骨组织炎症反应的影响。对于全身毒性等需要静脉注射浸提液的体内生物相容性试验，应注意浸提液的外观，颜色，透明度或颗粒物的存在。浸提后出现颗粒悬浮物，如采用离心、过滤等方式去除应进行论证。

（2）需提供申报产品热原试验、细菌内毒素试验

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，特别是腐蚀性能，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有效期申报资料指导原则》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、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、代谢转归和骨长入效果等，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首先考虑动物福利伦理原则和风险管理原则。在无法通过体外实验、已发表文献数据或同类产品的分析比对证明产品可行性、安全性及有效性的前提下，才考虑进行动物实验，同时需考虑3R原则。在镁金属骨科植入物设计开发的不同阶段，需要进行的动物实验有不同的目的。在产品定型前，建议进行论证可行性的动物实验研究，即，进行对产品工作原理、作用机理、设计、可操作性、功能性、安全性等方面进行验证/确认，或识别新的非预期风险的研究。此阶段的动物实验研究考虑动物福利及节省成本，可采用小动物模型进行。产品设计基本定型后，应采用大动物模型进行安全性和有效性的研究，申请资料可以只提交大动物实验研究资料。

此外，需明确拟开展的动物实验确实能够验证常规的实验室研究所不能验证的风险控制措施的有效性。

具体地，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/适应症、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。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。除非适应症中包括骨骼发育中的儿童，通常动物模型应选择骨骼成熟的动物。动物模型使用遵循预期用途的近似原则。手术过程应尽量采用和预期用于人体时相近的配套器械和术式，以评价产品的可用性。

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、对照组。

③实验样品的选择：实验组的受试器械应当具有代表性，能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。一般可采用体外模拟或实验中性能最差的规格型号，或风险最高的规格型号。特殊情况下，植入样品可由试验材料的最终成品按动物试验的特定规格制备，需考虑植入的实验样品重量和动物体重的比例，与拟植入人体的产品重量和体重的比例，通常前者应高于后者。

④对照样品的选择：根据实验样品的适用范围，可选用临床通用手术方式或境内已上市同类产品作为对照组，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围与实验样品一致。

⑤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，其观察期通常设置四个时间点（可根据小动物实验结合体外情况进行预估）：没有或仅有少量降解、降解过程中（建议包括降解达到或超过50%质量损失的时间点）、组织反应达到稳定状态或产品几乎完全降解。体内完全降解持续时间较长，结合已有的阶段性动物实验结果能够充分说明产品的安全性和初步可行性的前提下，可开展首次人体试验，但在开展临床试验的同时需继续完成动物实验。

⑥观察指标的选择：可将观察指标分为常规安全有效性指标和降解行为相关指标。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、大体解剖、组织病理学、组织形态学指标以及新生骨生物力学性能指标等进行研究；以此对产品植入后降解性能（质量损失、体积损失、气囊形成、支撑力等）、植入后部位的骨整合情况进行评价。同时应关注动物实验手术过程中植入物及配套器械的可用性。如适用，也可纳入全身毒性及毒代动力学等生物相容性评价实验的指标。

⑦实验动物数量的选择：产品设计定型后开展的安全性和有效性研究，一般可结合明确的研究目的、相应的研究假设（如适用）、文献信息、同类产品经验、可行性研究或预实验结果等方面估计动物实验数量。同时由于一般实验动物为标准化动物，个体之间变异性较小，因此建议实验动物数量宜充分保证实验结果具有可靠性且不违背“替代、减少、优化”原则，不强制要求完全采用统计学方法估算动物数量。通常大动物实验保证每个观察节点关键观察指标有至少3只动物。建议预估动物数量时，考虑因各种原因导致实验动物过早死亡的情况。

⑧结果评价

对实验样品和对照样品植入后全身反应、局部组织反应、植入物降解、新骨形成及植入物预期性能综合评价及比较。应详述镁金属植入物在体内的代谢和转归。实验动物中对任何临床相关的安全性事件进行观察，并分析与器械的相关性。

5.可参考的标准举例

GB/T 16886 《医疗器械生物学评价》系列标准

YY 0018 骨结合植入物 金属接骨螺钉

GB/T 13748《镁及镁合金化学分析方法》

ASTM F3268《Standard Guide for in vitro Degradation Testing of Absorbable Metals》

ISO/TS 20721《Implants for surgery — General guidelines and requirements for assessment of absorbable metallic implants》

## （三）生产制造信息

描述工艺原理和过程，提供切削液、清洗验证等资料，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。如材料为外购，请提供供货协议和验收标准等资料。

## （四）临床评价资料

注册申请人应在满足注册法规要求的前提下，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号附件）的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

选择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，需首先将申报产品与同品种医疗器械进行对比，详述二者的等同性和差异性，对差异性是否对产品的安全有效性产生不利影响，证明二者之间的等同性。

应通过申报产品自身的数据进行验证和/或确认，如申报产品的非临床研究数据、临床文献数据、临床经验数据，应针对差异性在中国境内开展的临床试验的数据，或采用符合要求的海外临床数据，并论证人种差异可能对评价造成的影响

对于需要进行临床试验的，应严格按照《医疗器械临床试验质量管理规范》进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。临床试验的设计可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。

境外注册申请人如有境外临床试验数据，可参照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交相关临床试验资料。

## （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》，充分识别可降解镁金属骨植入物的设计、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。

## （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。同时结合产品具体适用的指导原则或相关国家标准、行业标准以及产品的特点，明确保证产品安全、有效、质量可控的各项性能指标和检验方法。如对于镁金属接骨螺钉，应同时参考《金属接骨板内固定系统产品注册技术审查指导原则》和YY 0018的相关要求编写产品技术要求，至少应包括材料化学成分、晶粒尺寸及均匀性、力学性能（硬度、抗拉强度、屈服强度、断裂伸长率）、最大扭矩、最大断裂扭转角、旋入扭矩、旋出扭矩、轴向拔出力、自攻力（如适用）、外观、表面缺陷、表面粗糙度、尺寸允差、无菌、细菌内毒素含量、电化学性能（开路电位、腐蚀电位、腐蚀电流）等。

产品技术要求中指标应针对终产品制定（终产品上不能进行测试的，可提供同种工艺下的样块进行检测），且性能指标不应低于产品适用的强制性国家标准和/或强制性行业标准，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，应注明相应标准的编号和年代号。

## （七）产品注册检验报告

同一注册单元内所检测的产品应当是能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的典型产品。原则上应选择结构最复杂、性能指标覆盖最多的型号作为典型型号进行检验。若性能指标不能互相覆盖，则同时选择不同型号进行检测。

## （八）说明书和标签样稿

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》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《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第1部分：通用要求》。

产品说明书中适用范围、适应症、禁忌症、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。

镁金属与其他金属配合使用可能会产生电偶腐蚀，改变产品临床预期的降解速率，因此说明书中应在说明书予以明确是否能与其他材料配合使用并提交支持性资料。对于体内含有其他金属植入物的患者，应进行警示。

# 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. 《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）
7. 《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）
8. 《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）
9. 《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则（2017年修订版）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）
10. 《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则》（国家药品监督管理局通告2019年第18号）

# 六、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。