人工韧带注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在为医疗器械注册申请人（以下简称“申请人”）进行人工韧带产品的注册申报提供技术指导，同时也为医疗器械监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则系对人工韧带产品注册申报资料的一般要求，申请人需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注册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。需在遵循相关法规和强制性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

本指导原则适用于采用不可吸收高分子材料编织的人工韧带类产品。根据《医疗器械分类目录》，分类编码为13-02-02。管理类别为Ⅲ类。

本指导原则未涵盖同种异体韧带类产品，但相关产品可参考本指导原则适用部分。

二、技术审查要点

（一）监管信息

1.产品名称的要求

人工韧带产品的命名需采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，或以产品结构和预期目的为依据命名，需符合《医疗器械通用名称命名规则》、《无源植入器械通用名称命名指导原则》等相关规范性文件的要求。本产品核心词即为人工韧带。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为13-02-02，管理类别为Ⅲ类。

3.注册单元划分的原则和实例

产品注册单元的划分需符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求。不同材质或不同表面处理方式的人工韧带产品需划分为不同的注册单元。

4.产品型号规格

需提供产品各型号规格的划分原则。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别。需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

5.产品的结构和组成

人工韧带通常由不可吸收高分子材料编织而成，表面可经改性处理。申报资料中需明确相关材质/CAS号、材料牌号/商品名及符合的标准。产品通常以灭菌状态交付。

（二）综述资料

1.器械及操作原理描述

（1）提供产品各型号的几何结构外形图，充分描述产品结构信息。

（2）申报资料中需明确相关材质/CAS号、材料牌号/商品名及符合的标准。进口产品的材料牌号/商品名及符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书批准的范围。

（3）提供人工韧带的关键尺寸信息，如长度、直径、宽度等体现产品设计特征的尺寸及公差。

（4）明确各型号产品的划分依据及分型。提供人工韧带各型号产品的编织结构、编织方式以及表面改性方式等信息。

（5）提供产品工作原理/作用机理。人工韧带作为韧带损伤后重建的重要植入物，在关节受到相应负荷时引导关节，使其维持在正常的活动范围内，实现关节的稳定活动。

（6）提供产品结构及关键尺寸的设计依据。

2.产品的适用范围、适用人群、禁忌证

产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符，并需与临床评价资料结论一致。适用范围的描述需清晰准确，如描述为：适用于补偿或加强损伤的韧带。

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。如该产品的适用人群可描述为：（1）急/慢性期损伤，希望尽快恢复运动能力者/延长运动生涯者；（2）不愿接受自体或异体组织移植但又希望恢复功能者。

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。

3.包装说明

提供产品的包装信息，可包括包装形式、包装材料、包装工艺以及无菌屏障系统等信息。

（三）研究资料

1.产品风险管理资料

申请人需对产品全生命周期实施风险管理，提交风险管理资料（参照YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》）。申请人在产品注册上市前，需对风险管理过程进行评审。评审需至少确保：风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的。评审结果需形成风险管理报告。申报资料格式需符合现行有效的《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》的要求。

除骨科植入性医疗器械已识别的共性风险外，对于人工韧带产品，申请人至少还需关注以下方面的风险：

（1）材料

材料选择不当、原材料质控不当等导致的产品生物不相容，老化后力学性能失效等风险。

（2）物理机械性能

物理机械性能研究不充分、产品使用不当导致的产品功能失效风险。

（3）清洁与灭菌

由清洁和灭菌方式方法选择不当、验证不充分导致的产品有菌、细菌内毒素超标等风险。

（4）稳定性验证

由于稳定性验证（包括有效期和包装性能验证），验证不充分，导致的包装破损、包装不合格等风险。

（5）产品说明书及标签

产品或包装上标识不明确、不清晰，说明书编辑不当、未警示全部使用风险及注意事项所导致的使用风险。

上述风险可通过合理的原材料控制、充分的性能研究以及适当的说明书警示等方式进行有效控制，确保产品剩余风险可接受。

2.物理和机械性能研究

申请人需评价产品的力学性能（如断裂拉伸力、残余延长量、断裂延长量、装配耐久性等）以及耐疲劳性能（扭转强度和磨损强度）。申请人需设计合理的评价方法并提供确定依据（可参考YY/T 0965《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

产品物理机械性能研究需考虑人工韧带的材质、编织方式、有无表面处理、规格尺寸、使用方法、适用部位的生物力学环境等因素的影响。对于经过疲劳性能试验验证后未发生疲劳断裂的样品，需测试疲劳之后样品的断裂拉伸力、残余延长量、断裂延长量。

考虑到人工韧带在体内长期受力可能会发生蠕变，需根据产品在适用部位的生物力学载荷大小、方向和频次等因素，评价人工韧带产品的抗蠕变性能。此外，申请人可根据产品特点及预期用途，开展必要的物理机械性能研究。

对于上述研究资料，需提供试验样品的选择依据及合理性，详述包括试验操作步骤、试验设备、试验工装、固定方法、验收标准、产品型号规格、样品数量、加载方向、载荷水平、循环次数、各个样品载荷-位移曲线和测试结果等内容，提供上述试验条件的确定依据。论述试验结果的临床可接受性，并提供相应的支持性资料。

3.化学/材料表征

（1）材料

需明确产品材质/CAS号、材料牌号/商品名及符合的标准，提供红外谱图、分子量及分子量分布、理化性能（如微量元素限值、特性粘度、密度等）研究资料。如有相关国家标准、行业标准、国际标准，可参照标准推荐方法进行表征。未按照标准推荐方法进行表征或无相关标准，需提供方法确定依据及相关验证资料。对于外购原材料，需提供质量控制要求等信息，包括与供方签订的质量控制协议，入厂检验标准、材质单等文件。人工韧带目前主要采用高分子材料，如聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）进行编织。

对于经表面改性处理的人工韧带，需明确表面处理工艺及质控要求，重点关注该工艺对产品性能的影响，如红外光谱、表面形貌、力学性能、亲水性能等。

（2）可萃取重金属

需对重金属（如砷、汞、镉、铅、铜、钴、铬和镍等）进行表征，并控制其含量（参考YY/T 0965 《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

（3）乙醚提取物

表征乙醚提取物（参考YY/T 0965 《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

（4）其他可沥滤物

建立人工韧带中可沥滤物的许可限量。可沥滤物包括但不限于酸碱度、易氧化物、紫外吸光度、蒸发残渣、重金属、环氧乙烷残留量等。

4.生物相容性和毒理学评价

人工韧带需根据GB/T 16886.1标准进行生物学评价，评价项目至少包括细胞毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性、植入、溶血、热原等，在进行生物学评价时需考虑产品可沥滤物、残留单体及人工韧带磨损颗粒所导致的相应生物学风险。必要时根据GB/T 16886系列标准对终产品进行生物学试验。

对于经表面改性处理的人工韧带，需考虑表面改性处理工艺对产品生物相容性的影响。

需提供相关材料（包括表面改性材料）的人体植入史，确保所使用材料的安全性。若人工韧带的制造材料未在同类已上市的长期植入性医疗器械中使用，则需明确该材料是否存在潜在毒性、致癌性，并需对该材料的长期生物相容性进行评价，如远期植入反应、慢性毒性、致癌性、基于可沥滤物分析基础上的毒代动力学研究等。

5.细菌内毒素

需要针对细菌内毒素进行验证。

6.清洁、灭菌研究

描述用于保证产品无菌的质量保证体系，明确灭菌工艺（方法和参数）和无菌保证水平（SAL）。人工韧带的无菌保证水平（SAL）需达到10-6。

对于经辐照灭菌的产品，需明确射线种类、辐照剂量及相关的验证报告（其中具体的剂量确定依据可参照GB 18280系列标准）。对于经环氧乙烷灭菌的产品，需提供灭菌结果确认和过程控制报告（具体可参照GB 18279系列标准）。

需评价灭菌方法（包括不同辐照源）对于产品性能的影响，并提供验证性能的确定依据、验证方案及报告以及接受指标的确定依据。

若使用的灭菌方法涉及残留物，需明确残留物信息、控制指标及应采取的具体处理方法和条件，论述可接受性并提供研究资料。

7.稳定性研究

（1）货架有效期

有效期的研究可按照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》的要求开展。在稳定性研究中需监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数，如在产品技术要求中所描述的参数，并提交所选择测试方法的验证资料。

请提供人工韧带产品老化稳定性的研究资料，分析论证老化前后各项性能测试结果的差异性及差异的可接受性，并提交相应的支持性资料。

（2）运输稳定性（环境试验）（包含运输包装的验证）

需提供在宣称的有效期内以及运输储存条件下，保持包装完整性及模拟运输研究的依据及相关验证资料。

8.动物试验研究

对于动物试验研究，建议按照《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则》（第一部分：决策原则和第二部分：实验设计、实施质量保证）进行，并遵循3R原则。需关注动物模型建立的科学性和合理性，以及对临床的借鉴意义，重点关注关节的功能恢复、重建韧带的生物力学特性以及组织修复效果，观察时间不低于12个月。同时建议在动物试验研究中观察因磨损产生的颗粒物引发的组织学反应，尝试了解颗粒释放的特征。如果申请人能通过体外模拟试验方式评价磨损颗粒的释放情况，如磨损颗粒大小分布、磨损量、诱发反应的类型等，也可以尝试豁免通过动物试验对磨损颗粒的研究。

（四）产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求需符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上, 申请人需根据产品的特点，制定保证产品安全、有效、质量可控的技术要求。产品技术要求中试验方法需依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或经过验证。

1.产品型号/规格及其划分的说明

列表说明产品的型号、规格，明确产品型号、规格的划分说明。需包含以下产品相关信息：

（1）明示产品的组成、各组成部分的材质/CAS号、材料牌号/商品名及符合的国家标准、行业标准、国际标准。

（2）提供各型号产品的结构图并标识关键尺寸。

（3）提供产品关键尺寸信息，如长度、直径、宽度等。

2.性能指标

产品技术要求的主要性能指标需包括：

（1） 理化性能

①建议采用红外光谱法进行表征；

②可萃取重金属：至少包括砷、汞、镉、铅、铜、钴、铬和镍等；

③乙醚提取物；

④其他可沥滤物：建立可沥滤物的许可限量，可沥滤物包括但不限于酸碱度、易氧化物、紫外吸光度、蒸发残渣、重金属、环氧乙烷残留量等。

（2）力学强度

需明确人工韧带直线断裂拉伸力和断裂延长量限度数值，还需给出残余延长量和限度数值（检测方法可参考YY/T 0965《无源外科植入物 人工韧带专用要求》）。

（3）尺寸要求

至少包括长度、直径、宽度等参数要求。

（4）表面质量

至少包括外观、颜色等要求。

（5）无菌要求

灭菌交付的植入物应无菌。

（6）细菌内毒素

3.检验方法

产品的检验方法需根据技术性能指标设定，检验方法需优先采用公认的或已颁布的标准检验方法；自建检验方法需提供相应的方法学依据及理论基础，同时保证检验方法具有可操作性和可重现性，必要时可附相应图示进行说明，文本较大的可以附录形式提供。

4.附录

如产品结构图示复杂，则申请人可以资料性附录形式提供产品的结构图示。

（五）同一注册单元内检验典型性产品确定原则和实例

人工韧带同一注册单元内所检验的产品需为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。

（六）临床评价资料

该产品不属于《医疗器械监督管理条例》中规定的免于进行临床评价的产品情形，申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。临床评价可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效。鉴于不同部位的韧带损伤重建技术差异较大，因此申请人若申请不同适用部位的重建，需分别进行疗效评价。

1. 同品种医疗器械评价路径

详见《医疗器械临床评价技术指导原则》中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的要求。

2.临床试验评价路径

选择进行临床试验，则需严格按照《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》。

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。

（七）产品说明书和标签样稿

按照《医疗器械说明书和标签管理规定》要求编制产品说明书和标签样稿。

（八）质量管理体系文件

1.详述产品的生产工艺和步骤，提供生产工艺流程图。提交产品生产工艺概述、生产工艺过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。确认关键工艺点，并对生产工艺的可控性、稳定性进行确认。

2.明确特殊过程和关键工序，提供特殊过程的确认资料以及关键工序的验证资料。对于可能影响终产品性能的内容，如原材料质量控制要求（如纤维的材料及直径的选择、纤维表面特性等）、编织工艺、表面改性工艺等，需提供详细的工艺验证资料。

3. 明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂的质量控制标准。

4. 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。结合产品生产过程中的洁净间等级要求和污染来源控制等，对细菌内毒素进行控制。

（九）产品的不良事件历史记录

需按要求收集、记录、提交产品相关的不良事件历史记录。不良事件报告需参考通用术语标准，及时、准确上报。人工韧带韧带重建常见的不良事件包括撕裂、非感染性滑膜炎、异物排斥反应等。

（十）产品适用的相关标准

人工韧带可参考的标准如表1所示。

表1 人工韧带可参考的相关标准

|  |  |
| --- | --- |
| 标准编号 | 标准名称 |
| YY/T 0316 | 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 |
| YY/T 0965 | 无源外科植入物 人工韧带专用要求 |
| YY∕T 0640 | 无源外科植入物 通用要求 |
| 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 |
| GB/T 16886.3 | 医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验 |
| GB/T 16886.5 | 医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验 |
| GB/T 16886.6 | 医疗器械生物学评价 第 6 部分：植入后局部反应试验 |
| GB/T 16886.11 | 医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验 |
| GB/T 16886.10 | 医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验 |

上述标准包括了产品技术要求中经常涉及到的标准。不包括根据产品的特点所引用的一些行业外标准或其他标准。

三、参考文献

[1]YY/T 0965，《无源外科植入物 人工韧带专用要求》[S].

[2] 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》[S].

[3]GB/T 16886.3，《医疗器械生物学评价 第 3 部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》[S].

[4] GB/T 16886.5，《医疗器械生物学评价 第 5 部分：体外细胞毒性试验》[S].

[5]GB/T 16886.6，《医疗器械生物学评价第6部分：植入后局部反应试验》[S].

[6] GB/T 16886.10，《医疗器械生物学评价 第 10 部分：刺激与皮肤致敏试验》[S].

[7] GB/T 16886.11，《医疗器械生物学评价 第 11 部分：全身毒性试验》[S].

[8]GB/T 16886.19，《医疗器械生物学评价第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征》[S].

[9]YY/T 0316，《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[10]YY/T 0466.1，《医疗器械用于医疗器械标签、标记和提供信息的符号第一部分：通用要求》[S].

[11] YY∕T 0640，《无源外科植入物 通用要求》[S].

[12]《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第739号）[Z].

[13]《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）[Z].

[14]《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）[Z].

[15]《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令第15号）[Z].

[16]《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）[Z].

[17]《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）[Z].

[18]《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）[Z].

[19]《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）[Z].

[20]《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）[Z].

[21]《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）[Z].

[22] Savio L-Y. Woo, Richard E. Debski, John D. Withrow, et al. Biomechanics of Knee Ligaments[J]. THE AMERICAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE, 27(1999) 533-542.

[23]陈世益，冯华. 现代骨科运动医学[M]. 复旦大学出版社，2020：499-503.

[24]康一凡，李明，林志金. LARS人工韧带重建膝交叉韧带实用手术技巧[M]. 第二军医大学出版社，2010.

[25]汤普森（Jon C. Thompson）著，赵建宁，王瑞译. 奈特简明骨科学彩色图谱[M]. 北京大学医学出版社，2014.

[26]罗伯托·罗西等著，李众利等译. 膝关节韧带损伤：关节外手术[M]. 科学出版社，2018.

[27]黄华扬，郑小飞，张余，等.关节镜下LARS人工韧带重建前交叉韧带42例[J].中国组织工程研究与临床康复, 32 (2008): 6283-6286.

[28]徐又佳，董启榕，周海滨，等. 关节镜下运用LARS人工韧带重建膝前交叉韧带[J]. 中国矫形外科杂志, 16(2008): 1841-1844.

[29]运行，魏钰，李众利，等. 前交叉韧带翻修术中期疗效研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 35(2021): 58-63.

[30]敖英芳，王永健，曲绵域，等. Leeds-Keio人工韧带辅助自体髌腱(中1/3)移植重建前交叉韧带[J]. 中国运动医学杂志, 24(2005): 681-684.

[31]陈世益, 陈天午. 新一代人工韧带重建前十字韧带的手术适应证选择—基于改良Delphi法制订的中国专家共识[J]. 中华骨科杂志, 40(2020): 488-495.

四、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。