

附件 6

钙磷/硅类骨填充材料注册审查指导原则 (2026 年修订版)

本指导原则旨在指导注册申请人对钙磷/硅类骨填充材料注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门对注册申报资料的审评提供技术参考。

本指导原则是对钙磷/硅类骨填充材料注册申报资料的一般要求，注册申请人应依据产品的具体特性确定其内容是否适用。若不适用，需具体阐述理由及相应的科学依据，并依据产品的具体特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。

本指导原则是供注册申请人和技术审评人员使用的指导性文件，但不包括审评审批所涉及的行政事项，亦不作为法规强制执行，应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。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。

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和玻璃陶瓷、磷酸钙类骨水泥。这类产品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。

含生长因子（如骨形成蛋白）、含纳米级材料、与胶原复合、与可降解高分子材料（如聚乳酸类）复合、纳米工艺或增材制造工艺制成的钙磷/硅类骨填充材料，以及其他新型钙磷/硅类骨填充材料，可根据产品材料属性、结构特征、生物力学特性及临床使用要求，参考本指导原则适用部分。

二、注册审查要点

注册申报资料应符合国家药品监督管理局《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》中对注册申报资料的要求，并在其基础上重点考虑以下内容：

（一）监管信息

1. 产品名称

描述产品名称的确定依据。参照《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》等相关文件规范产品核心词和特征词，如以骨填充材料、骨修复材料等为核心词，材料成分等为特征词。

2. 分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为 13-05-02，管理类别为Ⅲ类。

3. 注册单元划分

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。主要组成材料、关键制备工艺原理（如造孔工艺、烧结工艺等）、关键性能指标（如主要组分含量、固相液相配比等）不同的产品应划分为不同的注册单元。与申报产品配套使用的工具可作为同一注册单元进行申报。

（二）综述资料

综述资料应详细论述产品的设计开发、生产控制、货架寿命，以及相关验证内容，所提交的资料应完整、标题明确、目录清晰并具有系统性，至少应包括以下内容：

1.产品描述

描述申报产品通用名称及其确定依据、管理类别、分类编码和适用范围等。产品应符合《医疗器械分类目录》中 13-05-02，为第三类医疗器械。

需明确产品材料的成分、性状、配比、交付状态、灭菌方式及货架有效期等信息。明确申报产品所用原材料通用名称、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，需明确质量控制标准。

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、宏孔和微孔尺寸（如平均孔径、孔径分布）、内连接（如开孔孔隙率和/或孔连通率）。对于块状、柱状、楔形等具有一定形状的产品，描述其关键尺寸参数，如长度、宽度、高度（或厚度）、直径、角度（如适用）等。可以对结构示意图和/或实物图进行说明，明确区别于其他同类产品的特征内容。

2.器械及操作原理描述

描述申报产品的设计原理（如各组分作用机理、水化反应原理、降解原理、实现骨传导的原理等）、制造原理（如合成原理、造孔原理等）。

3.型号规格

明确产品结构及关键尺寸信息、各组成成分、装量、包装

型式（如推注型、瓶装型、袋装型等）。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别。

4.包装说明

说明所有产品组成的包装信息。明示申报产品的包装信息（如推注器和安瓿瓶的材料、尺寸、容量等），以列表形式明示所有包装内容物的信息。对于多组分组成的产品，如包含固相和液相部分的产品，需明示各组分的包装信息。

5.研发历程

阐述申请注册产品的研发背景和目的。综述同类产品国内外研究及临床使用现状及发展趋势。参考的同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有），应当提供同类产品或前代产品的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。

6.与同类和/或前代产品的参考和比较

列表比较说明申报产品与参考产品（同类产品或前代产品）在工作原理和/或作用机理、结构组成、制造材料、制造工艺、性能指标，以及适用范围（如适用部位、适应证）等方面的异同。性能指标的对比应重点关注产品降解前后的理化表征、机械性能变化。

7.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，即四肢、脊柱的非结构性植骨。

注册申请人需根据申报产品的设计特征，必要时进一步对适用范围内容进行完善，如适用人群、适用部位、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

或血液等配合使用等信息。

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。

8.申报产品上市历史

应当提交申报产品上市情况，包括销售数量、不良事件、召回情况等相关资料。如不适用请予以说明。

9.配合使用器械

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。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。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

注册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 GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》），充分识别产品的设计、原材料、制造过程、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，从生物学危险（源）、环境危险（源）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。

风险管理报告需包括生产和生产后信息（具体内容参考 GB/T 42062《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》第 10 章和《医疗器械安全和性能的基本原则》的 2.1.2 e)和 f)部分）。产品变更注册和已在境外上市产品注册时，申报资料中的风险管理报告需包括上述内容，将风险管理贯穿于产品的全生命周期。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

明确产品符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各适

用项要求所采用的方法及证明其符合性的文件。对于不适用的各项要求，应当说明理由。

3.产品技术要求

产品技术要求的制定需符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求，同时结合产品具体适用的通用指导原则或相关国家标准、行业标准以及产品的特点，选择适用项制定各项性能指标和检验方法，保证产品安全、有效、质量可控。

3.1 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：明确各组成成分、含量及符合的标准、包装形式和包装材料（如适用）。提供产品关键尺寸信息及结构图并标识关键尺寸。

3.2 性能指标

产品技术要求的主要性能指标需包括以下适用内容：

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、密度、晶相定性及定量（如晶相分析、结晶度、晶相含量）、总孔隙率、宏孔和微孔尺寸（孔径范围和分布）、内连接（开孔孔隙率和/或孔连通率）、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（如颗粒型产品的粒度分布、块状产品的尺寸及公差）、容重、力学性能（如抗压强度、各向异性等）、pH值（考虑不同时间点）、无菌等。

对于钙硅类生物活性玻璃和玻璃陶瓷，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、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)、结晶度、比表面积、硬度、密度、力学性能(抗弯强度、杨氏模量)、pH值(考虑不同时间点)、无菌、容重(如适用)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、固相钙磷比;磷酸钙类骨水泥工作时间和凝固时间、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)、pH值(考虑不同时间点)、可注射性(推注型适用)、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。

除上述性能指标,注册申请人可根据产品的设计特征和适用范围视情况规定产品的性能指标和试验方法。对于不适用的性能指标,应提供合理说明。

3.3 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。

3.4 附录

在附录中应载明产品各原材料符合的质控标准,原材料的部分理化性能特征,如红外光谱等。

3.5 其他

对于配套使用的工具,如推注器推注性能等,请根据相关

工具的使用要求和结构特征等，制定相应的性能指标。

4. 产品检验

需提供符合医疗器械注册申报法规文件要求的检验报告。若申报的产品包括多个型号，选取检验的典型性型号需能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。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。

5. 研究资料

所提交研究资料需详细列明具体试验方法、试验结果及结果接受依据等。

5.1 化学/材料表征研究

5.1.1 原材料表征

明确产品原材料成分，说明产品生产过程中由起始物质至终产品过程中所需全部材料的化学名称、材料通用名称、CAS号（如适用）、化学结构式/分子式、纯度或等级、含量和组成比例、供应商、符合的标准等基本信息，建议以列表的形式提供。应保证产品质量，明确所用原材料的质控标准及生产过程中的检验指标和控制要求，提交材料符合相应标准的研究资料。对于外购的原材料，需提供原材料质控协议/要求、材质单、材料检验报告等支持性资料。

提供各原材料成分、配比的确定依据和研究资料。以磷酸钙类生物陶瓷为例，提供磷酸钙粉体质量控制的研究资料，重点关注钙磷比、结晶度、纯度和粒径分布等；以磷酸钙类骨水泥为例，除关注磷酸钙粉体的质量控制标准外，还需关注液相成分质量控制标准，如外购粉体，则需提供质量控制标准和相

应验证资料；使用造孔成型工艺加工的产品，若使用造孔剂，需明确造孔剂选择依据，提供造孔剂的质量控制标准和用量。

5.1.2 产品表征

磷酸钙类生物陶瓷主要包括羟基磷灰石、 β -磷酸三钙以及二者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。

钙硅类生物活性玻璃通常为 $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ 四元系统，包括网络形成体 SiO_2 、玻璃网络外体 Na_2O 、 CaO 和磷氧四面体，如 45S5 系列等。该产品为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。

磷酸钙类骨水泥一般由固相、液相和添加剂组成，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。

针对不同的骨填充材料，注册申请人需提交的研究资料包括但不限于下列内容：

5.1.2.1 磷酸钙类生物陶瓷

提供生物陶瓷多孔结构（如总孔隙率、宏孔和微孔尺寸、内连接等）、相成分、结晶度、显微结构及 pH 值（考虑不同时间点）的研究资料；对于双相磷酸钙陶瓷，还需提供两相配比的确定依据和研究资料。

5.1.2.2 钙硅类生物活性玻璃和玻璃陶瓷

提供终产品中各成分含量、密度、显微结构、体外沉积羟基磷灰石及 pH 值（考虑不同时间点）的研究资料；颗粒状产品需提供粒度大小、分布及比表面积的研究资料；生物活性玻璃需开展其处于玻璃态的研究资料；玻璃陶瓷产品还需开展晶相和结晶度的研究资料。

5.1.2.3 磷酸钙类骨水泥

明确固相和液相部分成分、配比及各组分发挥的作用、固相部分颗粒大小和分布、液相部分添加剂的添加目的、种类和剂量，提供上述配比和剂量的确定依据和材料化学性能表征研究资料；对于含有添加剂的液体组分，提供液体组分稳定性研究资料；提供物质混合均匀性验证资料；提供固化过程中工作时间和凝固时间、pH 值（考虑不同时间点）和温度变化的研究资料；提供固相和液相混合后糊状物的抗溃散性能（为避免材料流失导致植入区域塌陷，可使用血液或模拟体液验证术中体液环境下材料成团性）、流变性能（黏度与流动性）和可注射性能（推挤力）的研究资料等；提供固化后产物化学成分、pH 值（考虑不同时间点）、钙磷比和晶相分析（相成分、含量、结晶度）等研究资料；提供固化后产物结构形貌特征研究资料，包括产品宏观、微观形貌特征和孔隙结构尺寸（如孔径大小、孔径分布、孔隙率、内部连通性等）。

对于列入产品技术要求的化学/材料性能指标，需提供接受标准和试验方法的确定依据。

对于配套使用的工具，请根据实际情况，提供相应的材料化学性能研究资料，包括材料化学性能表征以及与填充材料的适配性研究。

5.2 物理和机械性能研究

对于块状、柱状、楔形等具有一定形状的产品，结合预期适用部位和临床使用需求，提供相应力学性能研究资料，如抗压/抗弯强度、各向异性、杨氏模量、硬度等。

对于预装载于推注器中的骨填充材料，注册申请人需提交模拟使用性能研究资料，包括推注性能、吸收液体（生理盐水和/或血液）性能、推挤密度与结构完整性、缺损部位填充性能等。

对于磷酸钙类骨水泥填充材料，提供固化后力学性能（如抗压强度、各向异性等）的研究资料。建议明确测试所用固化体的固化时间和状态，充分考虑固化体的代表性。

对于配套使用的工具，请根据相关工具的使用要求和结构特征等，提供相应的物理机械性能研究资料。

对于列入产品技术要求的物理/机械性能指标，需提供接受标准和试验方法的确定依据。

5.3 体外降解性能研究

提供降解性能的研究资料，可参照 GB/T 16886.14《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》开展体外实时或加速降解试验，或根据产品特性确定体外降解评价方法，明确其确定依据。建议模拟产品临床预期植入环境，评

价产品的降解率、降解各时间点性能变化（如外观形貌、机械性能等）以及降解产物（如溶液中 Si、P 和 Ca 元素含量分析、pH 值变化），绘制降解曲线，分析产品降解率及降解产物对微环境的影响。提供降解周期及各观察时间点的设定依据，需结合产品临床预期使用情形，以及同类已上市产品降解性能论述该产品降解周期的可接受性，建议降解终点需达到稳定状态或产品几乎完全降解。如采用加速降解试验，提供试验条件确定依据以及对实时降解的参考性。

5.4 生物学特性研究

钙磷/硅类骨填充材料预期设计可降解，并将降解产物释放于患者。产品的生物相容性评价需结合产品特性和降解产物研究，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》中的系统方法框图及《国家食品药品监督管理局关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》中的审查要点进行风险评价，生物学评定终点一般包括细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应、材料介导的致热性、急性全身毒性、亚急性毒性、慢性毒性、亚慢性毒性、植入反应、遗传毒性和致癌性，需结合骨填充材料的预期临床使用需求、物理和/或化学表征、降解性能等论证产品在上述各项生物学风险评定终点的安全性，必要时根据 GB/T 16886 系列标准进行生物学试验。

为观察这类产品发挥预期用途时间内骨长入及安全性（如释放产物对骨生成的影响），通常需参照 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》开展骨植入试验，观察时间至少为 26 周并设置多个观察节点。对于刺激或皮

内反应试验、致敏试验、全身毒性试验、Ames 试验等采用浸提液法进行生物学试验时，应同时考虑极性浸提和非极性浸提两种情形。对于骨水泥类填充材料，应按照临床实际操作方法制作成使用状态后再进行生物学试验。

5.5 动物试验研究

参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第一部分：决策原则》确定是否需要开展动物试验。

5.5.1 试验设计原则

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）、材料安全性、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、机械性能变化和骨长入效果等，推荐使用适当的动物模型对产品性能进行临床前评价。参照《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》相关要求开展试验设计。可参考 YY/T 0511《生物陶瓷体内降解和成骨性能评价试验方法》、YY/T 1575《组织工程医疗器械产品 修复和替代骨组织植入物骨形成活性的评价指南》、YY/T 1598《组织工程医疗器械产品 骨 用于脊柱融合的外科植入物的骨修复或再生评价试验指南》等标准开展试验。考虑如下几个方面：

试验目的：注册申请人根据产品的设计特征和预期适用范围，确定试验目的。建议关注降解速率达到峰值时的植入部位生物学反应，同时证明降解与新骨形成的速率基本匹配，及骨缺损部位填充的产品可与周围骨形成骨整合。

试验动物：考虑动物的种属、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。

动物模型的选择：动物模型需涵盖疾病模型、解剖部位、缺损尺寸、样品使用方法等信息，论述动物模型的选择理由，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情况、产品特有的使用方法（如需与血液混合使用等），以及可填充的最大缺损面积/体积。结合临床评价资料，合理选择动物模型。当同时申请四肢、脊柱部位的适用范围时，建议分别选取相应部位（四肢和脊柱）的动物模型开展动物试验。动物模型的设计需考虑动物骨骼自身修复能力对试验结果的影响。动物模型应选择骨骼成熟的动物。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。

试验分组：试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。建议至少包括试验组、同类产品对照组、假手术组。

对照样品的选择：注册申请人需论述对照样品的选择理由，可选用境内已上市同类产品作为对照组。建议从试验样品和对照样品在理化表征、加工过程、灭菌方法等方面进行比较，选择形状、尺寸、适用范围与试验组一致的样品开展试验。假手术组动物模型的骨缺损部位不进行处理。

观察期的选择：观察期长短取决于动物种属、缺损大小以及植入物的组成和设计。观察期宜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。可根据体外降解试验评估的降解时间确定观察期，其观察

期至少设置三个时间点：没有或仅有少量降解时、降解过程中、组织反应达到稳定状态或植入部位产品几乎完全降解时。

观察指标的选择：根据试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（如 X 射线、micro-CT、核磁等）、血液、尿液（如适用）、大体解剖、组织学（如 HE 染色、Masson 染色等）、组织形态学指标以及新生骨生物力学（如适用）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。

5.5.2 研究总结报告

动物试验研究应包括研究方案和研究总结报告，具体内容参考《医疗器械动物试验研究注册审查指导原则 第二部分：试验设计、实施质量保证》，涵盖试验目的、试验动物、动物模型、观察时间点和观察指标、取样与样品制备、试验结果和结果评价等。报告需关注以下内容：

动物模型：提供建模方法和过程。

观察时间点和观察指标：以列表形式描述各观察时间点的定性/定量观察指标，并描述指标设置与试验目的之间的对应性。

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。详细描述采用的组织学切片制备技术和定性/定量的分析方法。

试验结果：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试验样品和对照样品的植入物降解率、局部生物学反应、新骨生成率及新骨成熟度。

结果评价：报告应包括对试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，如可通过大体解剖、组织病理学等方式评价降解产物对植入部位周围组织的炎症反应；通过动物手术部位步态评分评价初期骨愈合情况。对试验过程中异常情形须进行记录和分析，如果发生动物死亡，应详细分析死亡的原因及与植入样品和申报产品的关联性。

5.6 清洁、灭菌研究

5.6.1 清洁要求

明确产品清洁要求，如细菌内毒素质控等，提供相应的研究验证资料。

5.6.2 灭菌研究

该产品一般为灭菌包装交付，无菌保证水平（SAL）需达到 10^{-6} 。需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），提供灭菌工艺验证报告。需提供灭菌方法对相关产品的适用性研究论证。

常见的灭菌方法包括环氧乙烷灭菌和辐照灭菌。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。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。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切依据、验证方案及报告，以及接受指标的确定依据，具体可参照 GB 18280 系列标准。

对于采用其他方法，如干热灭菌，过滤除菌等，注册申请人需详细论述选择相关方法的理由和依据，并提供相应的研究验证资料。如采用干热灭菌，可参考 YY/T 1276《医疗器械干

热灭菌过程的开发、确认和常规控制要求》开展验证，参考 YY/T 1263 《适用于干热灭菌的医疗器械的材料评价》开展材料的灭菌适用性研究。

5.6.3 环氧乙烷残留研究

若灭菌方法涉及残留产生，需明确残留物信息及采取的具体处理方法和条件，并提供研究资料。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。对于环氧乙烷灭菌残留量的可耐受接触限量，建议参考 GB/T 16886.7 《医疗器械生物学评价 第 7 部分：环氧乙烷灭菌残留量》中的相关要求。

5.7 稳定性研究

注册申请人需参照《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则》提供产品稳定性研究资料。

5.7.1 货架有效期

货架有效期的验证试验通常包括加速稳定性试验、实时稳定性试验，需根据医疗器械产品特性选择验证方式。无论是加速稳定性试验还是实时稳定性试验，注册申请人均需在试验方案中设定测试项目、测试方法及判定标准。实时稳定性试验结果是验证产品货架有效期的直接证据。当加速稳定性试验结果与其不一致时，应以实时稳定性试验结果为准。如采用加速老化，需要论证老化温度对产品性能的影响。

器械本身性能稳定性需关注老化前后产品关键物理性能（如抗压强度、可注射性能、平均推挤力等）和材料化学性能（如粒径分布、晶相分析、凝固时间等）等。

5.7.2 运输稳定性

需提交运输稳定性验证资料，证明在规定的运输条件下，运输过程中环境条件（例如：震动、振动、温度和湿度的波动）不会对医疗器械和包装的特性和性能造成不利影响，如：产品包装的跌落试验、振荡试验等，验证完整性、清洁度和无菌性等。包装完整性检测项目包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验、目力检测和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验等。

5.8 证明产品安全性、有效性的其他研究资料

描述生产工艺流程，明确关键工艺、特殊过程、加工助剂的使用情况，提供质量控制标准及助剂残留的控制方法和结果。

对于磷酸钙类生物陶瓷，需涵盖磷酸钙粉体的合成、产品成型、干燥、烧成（如压力、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。

对于钙硅类生物活性玻璃，需涵盖熔制（压力、温度、时间）、成型等过程要素。对于呈块状、柱状、楔形等具有一定形状的玻璃陶瓷类产品，还需关注合成及成型（如冷却条件）等工艺过程对结晶度的影响。

对于磷酸钙类骨水泥，需明确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。

提供造孔成型工艺的验证资料。若使用造孔剂，需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。

（四）临床评价资料

按照《医疗器械临床评价技术指导原则》及《医疗器械分类目录相关产品临床评价推荐路径》相关的文件要求，合理选择临床评价路径，按要求提交临床评价资料。

1.同品种临床评价

该产品为《医疗器械分类目录相关产品临床评价推荐路径》中标注“同品种”的产品，根据《医疗器械分类目录相关产品临床评价推荐路径》使用说明要求，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》的相关要求，根据申报产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，选取合适的同品种医疗器械，通过对同品种医疗器械临床数据进行分析评价，证明医疗器械的安全性、有效性。

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面积/体积等）、警告等临床使用信息进行确认。适用于脊柱椎间及椎体植骨、四肢骨缺损填充的两种情形需分别开展相应评价。

2.临床试验

根据《医疗器械分类目录相关产品临床评价推荐路径》使用说明要求，如申报产品与同品种医疗器械相比，适用范围、技术特征和/或生物学特性等方面具有显著差异，属于《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》中提出的“新型医疗器

械”，需提交申报产品的临床试验资料。

对于通过临床试验进行临床评价的，应当按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的要求开展临床试验。注册申请人通过临床试验进行临床评价时，适用于脊柱椎间及椎体植骨、四肢骨缺损填充的两种情形需分别进行临床试验。

注册申请人如提供境外临床试验数据作为临床评价资料，需符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的相关要求。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》要求，还需符合 YY/T 0466.1《医疗器械 用于制造商提供信息的符号 第1部分：通用要求》等相关国家标准、行业标准的要求。说明书、标签的内容应当真实、完整、科学，并与产品特性相一致，文字内容必须使用中文，可以附加其他语种。说明书、标签中的文字、符号、图形、表格、数据等需相互一致，并符合相关标准和规范要求。

说明书中涉及注册证载明内容的，应与注册证及其附件保持一致。同时，需告知使用者所有使用过程中相关的剩余风险。

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，应在说明书中予以明确，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进行切割，以及切割时保护产品多孔结构的方法。对于待混合类骨水泥类填充材料，说明书中需明确产品的工作时间和凝固时间。

（六）质量管理体系文件

按照《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》提交相关文件。

三、参考文献

[1] 中华人民共和国国务院.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].

[2] 国家市场监督管理总局.医疗器械注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第 47 号[Z].

[3] 国家药品监督管理局.医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式: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 2021 年第 121 号[Z].

[4] 国家食品药品监督管理局.医疗器械说明书和标签管理规定:国家食品药品监督管理局令第 6 号[Z].

[5] 国家食品药品监督管理局.医疗器械分类规则:国家食品药品监督管理局令第 15 号[Z].

[6] 国家食品药品监督管理局.医疗器械通用名称命名规则:国家食品药品监督管理局令第 19 号[Z].

[7] 国家药品监督管理局.无源植入器械通用名称命名指导原则:国家药品监督管理局通告 2020 年第 79 号[Z].

[8] 国家食品药品监督管理局.医疗器械注册单元划分指导

原则:总局通告 2017 年第 187 号[Z].

[9] 国家药品监督管理局.医疗器械安全和性能的基本原则:国家药品监督管理局通告 2020 年第 18 号[Z].

[10] 国家药品监督管理局.医疗器械产品技术要求编写指导原则:国家药监局关于发布医疗器械产品技术要求编写指导原则的通告 2022 年第 8 号[Z].

[11] 国家食品药品监督管理局.医疗器械生物学评价和审查指南:关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知 2007 年第 345 号[Z].

[12] 国家药品监督管理局.医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分:决策原则(2021 年修订版):国家药监局关于发布医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分:决策原则(2021 年修订版)等 2 项注册审查指导原则的通告 2021 年第 75 号[Z].

[13] 国家药品监督管理局.医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第二部分:试验设计、实施质量保证:国家药监局关于发布医疗器械动物试验研究注册审查指导原则第一部分:决策原则(2021 年修订版)等 2 项注册审查指导原则的通告 2021 年第 75 号[Z].

[14] 国家药监局器审中心.无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则(2022 年修订版):国家药监局器审中心关于发布无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则(2022 年修订版)的通告 2022 年第 12 号[Z].

[15] 国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则:国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等 5 项

技术指导原则的通告 2021 年第 73 号[Z].

[16] 国家药品监督管理局.决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则:国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等 5 项技术指导原则的通告 2021 年第 73 号[Z].

[17] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会.医疗器械临床试验质量管理规范:国家药品监督管理局, 国家卫生健康委员会 2022 年第 28 号[Z].

[18] 国家食品药品监督管理总局.接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则:食品药品监管总局关于发布接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则的通告 2018 年第 13 号[Z].

[19] GB/T 42062-2022, 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[20] GB/T 16886, 《医疗器械生物学评价》系列标准[S].

[21] GB 18279, 《医疗保健产品灭菌 环氧乙烷》系列标准[S].

[22] GB 18280, 《医疗保健产品灭菌 辐射》系列标准[S].

[23] 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[S].

[24] GB/T 23101.3-2023, 外科植入物 羟基磷灰石 第 3 部分: 结晶度和相纯度的化学分析和表征[S].

[25] GB/T 23101.6-2022, 外科植入物 羟基磷灰石 第 6 部分: 粉末[S].

[26] GB/T 41672-2022, 外科植入物 骨诱导磷酸钙生物陶瓷[S].

[27] GB/T 1966-2024, 多孔陶瓷 显气孔率和体积密度的测

定[S].

[28] YY/T 0964-2014, 外科植入物 生物玻璃和玻璃陶瓷材料[S].

[29] YY/T 0683-2008, 外科植入物用 β -磷酸三钙[S].

[30] YY/T 1558.3-2017, 外科植入物 磷酸钙 第3部分: 羟基磷灰石和 β -磷酸三钙骨替代物[S].

[31] YY/T 0511-2009, 生物陶瓷体内降解和成骨性能评价试验方法[S].

[32] YY/T 1447-2016, 外科植入物 植入材料磷灰石形成能力的体外评估[S].

[33] YY/T 1575-2017, 组织工程医疗器械产品 修复和替代骨组织植入物骨形成活性的评价指南[S].

[34] YY/T 1598-2018, 组织工程医疗器械产品 骨 用于脊柱融合的外科植入物的骨修复或再生评价试验指南[S].

[35] YY/T 1263-2015, 适用于干热灭菌的医疗器械的材料评价[S].

[36] YY/T 1276-2016, 医疗器械干热灭菌过程的开发、确认和常规控制要求[S].

[37] YY/T 0466.1-2023, 《医疗器械 用于制造商提供信息的符号 第1部分: 通用要求》[S].