附件1

牙科树脂类充填材料产品注册技术审查指导原则

一、前言

本指导原则旨在指导生产企业研究开发牙科树脂类充填材料和撰写该类产品注册申报资料，以及规范该类产品的技术审评要求。

本指导原则是对牙科树脂类充填材料的一般要求，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分说明和细化。生产企业还应依据具体产品的特性确定其中的具体内容是否适用，若不适用，需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对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

本指导原则适用于充填和修复牙体各种缺损的牙科树脂类充填材料。

（一）牙科树脂类充填材料可分为以下几型：

Ⅰ型：生产厂家声称适合用于涉及到牙合面 修复的树脂类充填材料。

Ⅱ型：除Ⅰ型外的其他树脂类充填材料。

（二）牙科树脂类充填材料可分为以下几类：

Ⅰ类：通过调和引发剂和催化剂，使其固化的材料（化学固化材料）。

Ⅱ类：通过外部能源如光和加热，使其固化的材料（外部能量激活材料）。

Ⅱ类牙科树脂类充填材料又可分为以下两组：

1 组：需要在口腔内完成外部能量激活的材料。

2组：需要在口腔外完成外部能量激活的材料，固化完成后再粘固到待修复部位。

Ⅲ类：通过外部能源可使其固化，同时又具有化学固化机制的材料（双重固化材料）。

本指导原则不适用于粘固、涂层、固定、垫底或临时修复等用途的牙科树脂材料产品，如牙科树脂粘接剂、牙科水门汀、表面封闭剂及上光剂、树脂型托槽粘接剂及处理剂、临时冠桥树脂、流动树脂、窝沟封闭剂等。

三、注册申报资料要求

（一）产品的技术报告

技术报告应包括以下内容：

1.产品描述

包括：

（1）产品的性能结构组成、规格型号、成分组成、所属类别、色度范围、有效期、储存方式，是否属于本指导原则适用的范围等。

（2）工作原理（即产品如何实现其预期用途的原理）及产品设计等。

（3）产品的性能描述。

（4）产品临床应用的适应证。

（5）推荐的临床操作方法以及建议使用的粘接系统。

2.材料

列出产品所有成分的化学名称及其含量，包括所含的填料、有机树脂、偶联剂、引发剂/催化剂、促进剂、着色剂、添加剂等。应注明各成分的化学文摘登记号（CAS号），着色剂注明化学文摘登记号或颜色索引号，并描述产品的加工过程。

3.产品性能

根据产品的性能特点，建议描述产品适用的指标：

·工作时间（秒）——对于化学固化或双重固化材料

·固化时间（分钟）——对于化学固化或双重固化材料

·对环境光线的敏感性——对于光固化材料

·固化条件：如光固化材料，应明确固化光照强度（mW/cm2）、波长（nm）及时间；如加热固化材料，应明确加热固化的方式、温度及时间

·固化深度（mm）——对于外部能量激活材料

·固化放热

·抗压强度（MPa）

·挠曲强度（MPa）

·拉伸强度

·热胀系数

·弹性模量

·表面硬度（KHN）

·表面粗糙度

·耐磨耗性能

·聚合收缩特性

·色调、色稳定性

·X射线阻射性（mm/Al）

·吸水值（μg/mm3）

·溶解值（μg/mm3）

·残余单体的溶出量

·重金属含量

·物质释放（μg/mm3）：如含有可释放的物质（如氟离子），建议做出由典型性样品在37℃的蒸馏水中最初7天以上每天所释放出离子的蓄积浓度对应时间变化的曲线或根据YY 0623《牙科材料可溶出氟》的测定方法

·填料性能：明确填料颗粒的化学名称、粒径范围、纯度、添加量、粒径及粒径分布、颗粒表面处理方法等。使用纳米级颗粒的产品，应明确比表面积等纳米颗粒的表征参数，并提交与纳米颗粒安全性相关的技术评价资料。

·生物学性能

·其他

如有不适用的项目，请予以说明。

（二）产品的风险管理报告

产品的风险管理报告应包括以下内容：

1.风险分析方法的描述

在产品的风险管理报告中应描述所采用的评估产品风险的分析方法，若选用某一替代法来解决本指导原则中指出的风险，应提供足够详细的资料来支持采用这种解决风险的替代方法。

2.风险分析报告

应进行风险分析，指出拟申报产品的相关风险以及风险分析结果，并给出降低风险的建议措施及产生的效果与评估。

（三）产品的标准

1.注册产品标准应根据产品的特性，确定产品安全有效、质量可控的技术要求。制定注册产品标准的技术指标应不低于相关行业标准、国家标准或国际标准的适用条款。若对公认标准中的试验方法有所修改，应说明修改的内容及原因，并提交验证资料。对于相关行业标准、国家标准或国际标准中不适用的推荐要求条款，建议在注册产品标准编制说明中根据产品特性说明不适用的原因。

2.产品应按照GB/T 16886和YY/T 0268、YY/T 0127系列标准进行生物学评价。除常规的生物学相容性评价项目外，牙科树脂类充填材料属于近髓接触材料，还建议进行牙髓牙本质应用试验。

3.注册产品标准编制说明应符合《医疗器械标准管理办法》（试行）的要求。

4.标准中应明确产品使用的材料；申报的产品型号划分，应尽量采用国家标准、行业标准的表示方法，应能涵盖产品所有的组件、材料。

（四）产品的检测

检测报告应由国家食品药品监督管理部门认可的检验机构出具，产品在检验机构承检范围内。若申报的产品包括多个型号，应当按材料及组件分类分别选取典型性型号进行检测，选取检测的典型性型号应当能代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。符合豁免生物相容性检测的，应提交符合相关规定的说明和申请。

（五）产品的临床资料

按《医疗器械注册管理办法》的规定提供临床资料。

1.临床试验基本要求

（1）受试对象

①受试者纳入标准及排除标准

应在临床研究方案中规定完善合理的受试者纳入标准及排除标准；对不符合纳入标准及符合排除标准的入选者应予剔除。

②受试者情况描述

应根据下列内容对受试者进行描述：预期用途、试验组人数、性别及年龄分布、预修复的部位、病损类型及程度、受试者口腔状况、使用辅助材料情况等。

（2）临床试验设计类型和比较类型

应明确临床试验设计类型和比较类型。若属于非劣效性检验、等效性检验或优效性检验的比较类型，应事先规定具有临床意义的界值。常规牙科树脂类充填材料的临床试验可考虑采用单组目标值法。

（3）临床试验样本含量

常规牙科树脂类充填材料的临床试验样本含量建议参照《聚合物基牙体修复材料临床试验指南》。

以下3类新型牙科树脂类充填材料，建议进行随机对照的临床研究，根据产品的性能特点，结合确定样本含量的统计学原则确定临床研究的样本量：

①适应证和目前已上市的同类牙科树脂类充填材料不同，如产品的临床适应证与再矿化、龋齿预防或其他治疗作用有关；

②材料体系的设计与已上市的牙科树脂类充填材料不同，如新型聚合物系统；

③临床操作使用了与已上市牙科树脂类充填材料不同的新技术或新方法，如采用了新型固化机制或充填技术。

（4）观测指标

①应明确主要疗效指标与次要疗效指标；

②应明确主要安全性指标与次要安全性指标。

2.临床观察

（1）修复前评估

临床方案中修复前评估应包含：受试者的全身状况，可能影响试验结果的任何疾病情况及受试者口腔状况，预修复的部位，病损类型及程度等。

（2）临床操作步骤

应详细记录临床的操作步骤，如是否去除牙面软垢、牙石、腐质或原充填体等，是否进行局部麻醉，窝洞部位、深度及类型，窝洞预备情况，是否进行窝洞清理及该处理所用的材料，洞底是否近髓或露髓，是否进行盖髓或垫底及该处理所用材料，树脂充填方法，配套使用的粘接剂系统，树脂固化条件，充填体修整和抛光系统等。

（3）修复后评估

依据表 1 牙科树脂类充填材料临床评价标准中有关的项目对充填体进行即刻评价，并记录评价的结果。应对评估人员进行结果判定的一致性检验。

（4）临床观察时间

临床试验观察时间点为１周、12个月。

对于3类新型牙科树脂类充填材料，临床试验观察时间点建议根据产品宣称的性能和用途等，延长观察时间点，以达到其宣称临床效果所需的评价终点。

3.评价标准

依据表 1 牙科树脂类充填材料临床评价标准对充填体进行评价，至少应评价如下几个方面：充填体的外形、充填体折裂、边缘适合性、邻面接触、颜色匹配、表面粗糙度、表面着色、边缘变色、继发龋、牙髓状态等，即刻评价的指标均为A的受试者方可进入后期评价程序。对于3类新型牙科树脂类充填材料，还应根据其宣称的适应证和性能等，增加相应的评价项目。

记录各组患者的就诊次数和操作时间并进行比较；记录在临床研究期间任何可能影响研究结果的药物治疗及服用/使用剂量，如抗生素、镇痛剂、漱口水等的用药情况均需记录。

（1）有效性评价指标及可接受标准

① 1周：依据表 1 评价标准，所有评价指标均为A或B，视为临床可接受。

② 12个月：依据表 1 评价标准，所有充填体固位和折裂评价为A；充填体边缘折裂、充填体的外形和边缘适合性评价指标为C的充填体不超过5%，视为临床可接受。

（2）安全性评价指标

安全性评价指标包括：副反应、不良事件及并发症、牙科检查、生命体征等。应对每例副反应、不良事件及并发症进行描述、制表并提供详细完备的事件分析报告，还应提供失访受试者的数目、原因及失访时间。

表1 牙科树脂类充填材料临床评价标准

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 充填体固位和折裂  （视诊） | 充填体边缘折裂  （视诊） | 外形和边缘适合性  （视诊、探诊） | 邻面接触  （视诊、  牙线检查） | 颜色匹配  （视诊） | 表面粗糙度  （视诊） | 表面着色  （视诊） | 边缘变色和  继发龋  （视诊、探诊及Ｘ线片检查） | 牙髓状态  （活力测试） |
| A.充填体完好 | A.充填体边缘无折裂 | A.充填体外形好，充填体和牙面探诊连续 | A.邻面接触好 | A.充填体和邻近牙齿组织颜色和透明度匹配 | A.充填体吹干后，表面光滑，有光泽，与周围牙体组织相近 | A.充填体表面无着色 | A.充填体-牙齿界面无变色 | A.正常（温度测试） |
|  |  | B.充填体表面有凹陷，充填体和牙面探诊不连续，但无牙本质暴露 | B.邻面接触在临床接受范围内 | B.充填体和邻近牙体组织颜色和透明度略有差异 | B.充填体吹干后，表面光滑，但无光泽 |  | B.充填体-牙齿界面部分变色，但未向髓腔方向进展，抛光可去除 | B.一过性敏感（温度测试） |
| C.充填体折裂，或充填体部分/全部缺失 | C.充填体边缘发生折裂 | C.充填体表面重度磨耗凹陷，牙本质暴露，或充填体边缘卡探针 | C.无邻面接触 | C.充填体和邻近牙体组织颜色和透明度显著差异 | C.充填体吹干后，表面粗糙，有表面缺损 | C.充填体表面有异常着色 | C.充填体-牙齿界面部分变色，已向髓腔方向进展，抛光不可去除，或有继发龋 | C.敏感并持续性疼痛，或迟缓性疼痛（温度测试） |
|  |  |  |  |  |  |  |  | D.无反应（电活力测试） |

4.临床试验报告

（1）概述

临床试验报告内容包括：受试者资料、试验方法、评价方法、评价标准、试验结果、试验结论、副反应、不良事件、并发症及其处理、试验效果分析、适用范围、禁忌证和注意事项、存在问题及改进意见等。

（2）数据集

应对所有受试者报告表中的数据进行制表，包括未完成调查受试者资料的副本；应明确给出各种数据集的定义。

（3）计算方法与软件

应根据试验设计类型、比较类型、资料性质和统计分析目的，合理选择统计分析方法，对所用的统计学方法，必须引用参考目录或列出公式，并对任何变更进行解释。应明确交代采用何种统计分析软件对临床试验数据进行统计分析。

（4）结果报告

统计分析结果的报告，应呈现检验统计量的值和具体的P值，给出总体参数的置信区间；应结合统计学和专业知识，给出明确的统计和专业结论。

（六）产品说明书、标签和包装标识

按照《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)要求提供产品说明书。

说明书中产品通用名称、英文名称、商品名称应和申报名称、标准名称相符合。原则上说明书中介绍的产品应和申报产品（包括规格型号）、标准中规定产品具有唯一的对应性，避免使用涵盖未申报产品或规格型号的所谓大产品说明书备案，只有当说明书中所介绍的产品和申报产品一起配合使用，有利于最终用户正确使用申报产品时才可以使用大产品说明书备案。但应在说明书中出现未注册产品或规格型号的地方标注其是“非本次注册产品”。

说明书应列明产品的组成成分，提示对其组分过敏的患者注意。不应宣称没有依据和夸大了的产品性能指标，应实事求是地介绍产品的特点。凡宣称产品性能和特点的，应有产品标准或提交的注册技术资料依据。不使用“系列”、“等”、“无毒”、“对人体无害”等含混和绝对性用词。明确产品禁忌症、使用注意事项和其他应该说明的问题。

四、参考文献

1.Guidance for Industry and FDA Staff Dental Composite Resin Devices – Premarket Notification [510(k)] Submissions

2.ISO 4049-2009 Dentistry – Polymer-based restorative materials

3.ISO 11405-2003 Dental materials–Testing of adhesion to tooth structure

4.Acceptance Program Guidelines. Resin based composites for posterior restorations

5.复合树脂粘结修复操作规范及评定标准（建议稿）