3D打印脊柱融合器产品注册技术审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导申请人对3D打印（下称：增材制造）脊柱融合器产品注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则是对增材制造脊柱融合器产品注册申报资料的一般性的原则要求，申请人/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，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人/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

本指导原则适用于脊柱融合器，通常采用TC4或TC4 ELI钛合金粉末激光或者电子束熔融等增材制造工艺制造。本指导原则不包括对特殊设计的产品如自稳定型、可撑开型、分体组合式等椎间融合器的要求，但适用部分可以参考本指导原则中相应的技术内容。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

符合《医疗器械通用名称命名规则》（总局令第19号）相关要求，可以根据产品实际情况，增加表征具体材料和热源的特征词。

（二）产品的结构和组成

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

产品通常为单一组件，由TC4或TC4 ELI钛合金粉末通过激光或电子束在粉末床中熔融逐层制造，可实现脊柱融合器实体加强结构与上下终板表面三维多孔结构的一体化制造。

型号规格中应描述产品各型号的关键尺寸参数（范围）和公差。明确型号规格的划分原则，例如脊柱融合器的高度、长度、宽度和倾角等尺寸信息。

（三）产品工作原理/作用机理

通过增材制造技术制造的脊柱融合器，提供了椎体间的稳定支撑，维持椎间隙高度，其上下终板表面具有三维多孔结构，可以促进椎体融合。

（四）注册单元划分的原则和实例

该类产品一般由激光或者电子束熔融等技术进行制备，申报产品主要组成部分的增材制造材料、工艺、关键性能指标、适用范围不同的产品应划分为不同的注册单元。还应符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的相关要求。

（五）产品适用的相关标准

包括但不仅限于以下标准：

GB/T 228.1金属材料 拉伸试验 第1部分 室温试验方法

GB/T 10610 产品几何技术规范(GPS) 表面结构 轮廓法 评定表面结构的规则和方法

GB/T 5168 α-β钛合金高低倍组织检验方法

GB/T 4698 (所有部分) 海绵钛、钛及钛合金化学分析方法

GB/T 13810 外科植入物用钛及钛合金加工材

GB/T 33582-2017 机械产品结构有限元力学分析通用原则

GB/T 36984-2018 外科植入物用多孔金属材料X射线CT检测方法

YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

YY/T 1427-2016外科植入物可植入材料及医疗器械静态和动态腐蚀试验的测试溶液和条件

YY/T 1552-2017外科植入物 评价金属植入材料和医疗器械长期腐蚀行为的开路电位测量方法

GB/T 14233.1医用输液、输血、注射器具检验方法 第1部分：化学分析方法

GB/T 14233.2医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物学试验方法

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 35021 增材制造 工艺分类及原材料

GB/T 35351 增材制造 术语

GB/T 36984外科植入物用多孔金属材料X射线CT检测方法

YY/T 1502 脊柱植入物 椎间融合器

YY/T 0343 外科金属植入物液体渗透检验

YY/T 0640 无源外科植入物 通用要求

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1部分：通用要求

YY/T 0959 脊柱植入物 椎间融合器力学性能试验方法

YY/T 0960 脊柱植入物 椎间融合器静态轴向压缩沉陷试验方法

GB 18278系列标准

GB 18279 系列标准

GB 18280 系列标准

WS310.2-2016《医院消毒供应中心第2部分：清洗消毒及灭菌技术操作规范》

ASTM F2077 Test Methods for Intervertebral Body Fusion Devices

ASTM F2267 Standard Test Method for Measuring Load Induced Subsidence of Intervertebral Body Fusion Device Under Static Axial Compression

ASTM F2119 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants

ASTM F2182 Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging

ASTM F2213 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment

ISO 17296-2:2015 Additive manufacturing -- General principles -- Part 2: Overview of process categories and feedstock

ISO 17296-3:2014 Additive manufacturing -- General principles -- Part 3: Main characteristics and corresponding test methods

ISO 17296-4:2014 Additive manufacturing -- General principles -- Part 4: Overview of data processing

ISO 19227：2018 Implants for surgery -- Cleanliness of orthopedic implants -- General requirements

ASTM WK60265 New Guide for Assessing the Removal of Additive Manufacturing Residues in Medical Devices Fabricated by Powder Bed Fusion

ASTM F3122-14 Standard Guide for Evaluating Mechanical Properties of Metal Materials Made via additive manufacturing process

ISO/ASTM 52921:2013 Standard terminology for additive manufacturing -- Coordinate systems and test methodologies

ISO/ASTM52915:2016 Specification for additive manufacturing file format (AMF) Version 1.2

ISO/ASTM 52901:2017 Additive manufacturing -- General principles -- Requirements for purchased AM parts

ISO/ASTM 52900:2015 Additive manufacturing -- General principles – Terminology

ISO/ASTM 52910:2018 Additive manufacturing -- Design -- Requirements, guidelines and recommendations

ASTM F2924-12 Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion

ASTM F3001-14 Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) with Powder Bed Fusion

ASTM F3091/F3091M-14 Standard Specification for Powder Bed Fusion of Plastic Materials

ASTM F3049-14 Standard Guide for Characterizing Properties of Metal Powders Used for Additive Manufacturing Processes

FDA-2016-D-1210 Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

（六）产品的适用范围/预期用途

该产品与脊柱内固定系统配合使用，用于颈椎、胸腰椎融合手术时提供椎体间的稳定支撑，维持椎间隙高度，促进椎体融合。

（七）产品的主要风险

根据YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别产品的设计、原材料采购、增材制造生产加工过程、后处理、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）、有关植入过程的危险（源）、由功能失效、疲劳所引起的危险（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。

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设计、制造、出厂后流通和临床应用的相关信息。

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。

（八）产品的研究要求

1.原材料质控要求

对于合金粉末材料应该提供详细的材质单，包括粉末成分、粒度、粒径分布、球形度、松装密度、振实密度、流动性等，并应明确其所符合的标准。若原材料外购，需明确原材料供应商并附其资质证明文件、供销关系证明文件（供销协议）、质量标准及验证报告。

企业应对粉末可回收次数、筛分方法、新旧粉末混合比例（如适合）等进行规定，并提供粉末回收情况对打印过程和产品相关性能影响的验证资料。

2．关于多孔部分最小结构单元

应提供产品打印最小结构单元的选择和设定依据，如孔单元形态、孔径大小及其分布、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙梯度、内部连通性、多孔结构的厚度等的质控范围和确定依据。

3. 理化性能研究及缺陷控制

明确增材制造的终产品化学成分、显微组织及符合标准，说明其与打印方向、打印位置等之间的关系。

产品多孔结构、实体结构的力学性能可分别通过同工艺样块或试棒进行研究，应考虑增材制造后不同结构的拉伸、压缩、弯曲、剪切、冲击、硬度和疲劳性能等。不同结构的静态强度、疲劳强度、弹性模量、弹塑性应力应变关系等，可为产品结构设计和有限元分析过程提供依据。

采用合适的手段对内部结构的缺陷进行监测，如丝径断裂、闭孔等，并制定可接受依据。

4. 产品的金属离子析出研究

增材制造过程中，粉体经逐层堆叠、高能束加热、快速凝固等过程，如工艺参数及后处理不当，产品较塑形加工材存在组织不均匀性及残余应力等不利因素，可能引起产品的耐腐蚀性能下降，加之多孔结构表面积的增大，可能导致析出的合金元素离子浓度增高。建议针对产品的耐腐蚀性能及离子析出行为进行研究，应明确引用的标准、试验方法、试验介质、温度等，并对其可接受性进行论证，应考量表面积大小、孔隙率、打印方向、位置、新旧粉末混合等因素对结果的影响，选取最差情况进行试验。

5. 产品的机械性能

最差情况的选择应结合产品材料属性测试、产品设计特征和有限元模拟等生物力学分析。如必要时，可通过对抗压能力、抗拉能力、抗扭转能力、抗侧弯能力的测试，获得有限元分析所需的材料属性参数。

（1）3D打印脊柱融合器的动静态力学试验

建议按照YY/T 0959标准实施的动静态力学性能试验，颈椎融合器提供包括压缩、剪切和扭转的动静态力学和沉陷测试报告，胸腰椎融合器提供包括压缩、剪切的动静态力学和沉陷测试报告。测试报告应包含测试样品信息、设备型号、工装材质、加载方式、椎间盘高度、实际试验图片、各个样品动静态测试载荷位移曲线、数据处理、样品失效模式等相应信息。请考虑不同型号规格融合器的植骨区尺寸、侧孔尺寸、倾角、长度、宽度和高度等因素，分别选取颈椎和胸腰椎融合器的最差情况进行上述试验，并提供选择依据。如果采用有限元分析法，请提供有限元分析报告，包含模拟力学试验加载条件，提供网格划分、边界条件、收敛性、应力应变云图等信息，根据结果分析论证产品型号规格最差情况选择的合理性。请分别提供颈椎和腰椎融合器产品的力学性能试验结果在临床应用中可接受的依据，对申报产品与同品种产品的力学性能差异，需分析论证可接受性。

（2）3D打印脊柱融合器的静态轴向压缩沉陷试验

建议按照YY/T 0960规定的试验方法评价3D打印脊柱融合器在静态轴向压缩载荷下的沉陷倾向。通过测试获得的融合器刚度Kd和系统刚度Ks用以计算聚氨酯泡沫块Kp，反映椎间融合器沉陷或嵌入到椎体终板的倾向，Kp值小，说明融合器发生沉陷的倾向大，反之，说明融合器发生沉陷的倾向小。

（3）3D打印脊柱融合器的抗冲击性能

考虑3D打印脊柱融合器在打入椎体间隙时可能由于冲击载荷而发生断裂的风险，建议结合椎间融合器结构设计（多孔结构和实体结构）、持取器与融合器的机械配合设计、不同植入椎间隙的阻力等因素，提供3D打印脊柱融合器的抗冲击性能研究资料。

6.生物相容性

申报产品的生物相容性评价，应结合产品耐腐蚀性和金属离子析出行为研究，按照GB/T 16886.1-2011《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》（国食药监械〔2007〕345号）中的审查要点进行风险评价，在缺乏相关数据时，应进行必要的生物相容性试验。

7.热原和细菌内毒素

考虑增材制造工艺中多孔结构可能涉及粉末的脱落以及细菌尸体的残留，需要针对热原和细菌内毒素进行验证。

8．MRI相容性测试

如申请人对申报产品进行了MRI相容性的相关验证，应根据研究报告，列出MRI试验设备、磁场强度、比吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力及伪影评估结果。如申请人未对申报产品进行MRI相容性的相关验证，应重点明确该产品尚未在磁共振(MRI)环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。并在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险。

9. 清洗和灭菌

清洗工艺验证和灭菌工艺验证应根据产品特点选择最差情况，如清洗工艺验证中考虑材料残留，灭菌工艺验证中考虑表面积、孔隙率、孔径等影响微生物负载的因素。论证清洗验证方法的有效性，必要时应采用破坏性试验对其清洗方法进行验证。考虑到增材制造工艺的复杂性，其多孔结构的清洗工艺验证应由申请人完成。

对于经辐照灭菌的产品，需明确辐照剂量及相关的验证报告，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。对于经湿热灭菌的产品，需提供灭菌工艺参数及验证报告，具体可参考GB 18278系列标准。

对于非灭菌包装的终产品，应明确推荐采用的灭菌方法并提供确定依据，建议根据WS310.2-2016《医院消毒供应中心第2部分：清洗消毒及灭菌技术操作规范》。采用其他灭菌方法的应提供方法合理性论证和工艺确认及过程控制报告。

10. 产品有效期和包装

申报产品应参照现行有效的《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》提供产品货架有效期的验证资料。货架有效期验证资料中需要明确灭菌产品的包装材料、包装工艺及方法、加速老化试验或/和实时老化试验报告。加速老化试验中应明确试验温度、湿度、加速老化时间的确定依据。老化试验后需要对包装完整性和包装强度的评价试验，如染色液穿透试验、气泡试验、材料密封强度试验、模拟运输等。若申请人提供其他医疗器械产品的货架有效期验证资料，则应提供其与本次申报产品在原材料、灭菌方法、灭菌剂量、包装材料、包装工艺、包装方式及其它影响阻菌性能的因素方面具有等同性的证明资料。不同包装、不同灭菌方式的产品应分别提供验证资料。

对于非灭菌产品，货架有效期的确定应该建立在科学试验的基础上，如稳定性试验，其目的是考察产品在温度、湿度、光线的影响下随时间变化的规律，为产品的生产、包装、贮存、运输条件提供科学依据，同时通过试验建立产品的有效期。因此，申请人在申报产品注册时应提供产品有效期的验证报告及内包装材料信息。

11.动物实验：

产品多孔结构特征对骨长入效果的影响，可参照《决策是否开展医疗器械临床前动物实验研究的技术审查指导原则》，如无法通过与已上市产品的多孔结构特征进行等同性论证，应通过动物实验证明该多孔结构对骨生长的效果，应关注植入后新骨形成、界面结合情况、骨长入深度、骨长入时间、局部组织反应的评价等。

（九）产品技术要求的主要性能指标

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。3D打印脊柱融合器产品应同时参考《椎间融合器注册技术审查指导原则》和YY/T 1502的相关要求编写产品技术要求。

产品技术要求中指标应针对终产品制定（限于产品尺寸无法取样检测的情形，可考虑同工艺样块或试棒），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。

3D打印脊柱融合器产品应考虑下列性能要求，必需时可对半成品规定性能要求：

1）产品材料的化学成分、显微组织和力学性能应符合申报材料的相关标准。

对于不同的多孔结构设计、不同增材制造工艺下的产品，均须对其进行力学性能的测试。若打印设备及参数（如打印空间中的放置位置、打印方向、打印层厚、间距、打印支撑物的位置、类型和数量等）对力学性能有影响，应分别制定性能指标。

2）产品表面质量

产品的表面质量应考虑其临床置换要求满足一定的光洁度与表面粗糙度，以避免刺激软组织。多孔结构的表面质量应考虑骨长入的性能。

外观和表面缺陷应符合相关标准的要求。还应对其内部结构是否存在气泡造成的孔洞、裂纹等缺陷进行检查，不应出现未熔合、层间结合不良等缺陷。

3）尺寸及公差

产品尺寸标注需明确脊柱融合器的长度、宽度、高度和倾角。

4）脊柱融合器外表面多孔结构的孔径、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙渐变梯度、内部连通性、多孔结构厚度等。

5）产品的力学性能要求

产品需明确压缩刚度的性能指标，颈椎和胸腰椎融合器需分别规定。

6）产品的无菌检测。

应确认灭菌方法和工艺不改变产品的物理性能和化学成份。无菌检测按GB/T 14233.2和中华人民共和国药典无菌检查法规定进行。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则和实例

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。

（十一）产品生产制造相关要求

详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。对增材制造医疗器械的生产和验证过程，如设计软件、打印设备、打印工艺、后处理工艺、清洗工艺等方面进行控制。

1. 增材制造软件、设备和材料

1.1设计与软件

论证患者影像数据采集、处理、传输、三维建模、性能预测（如力学分析）相关软件的兼容性、容错及可重复性、数据正确性和完整性，确保实现预期性能。应当明确所使用软件名称和版本号。当软件需要更新及升级时，也必须进行再次确认。

1.2设备

建立完善的设备安全确认、操作确认、性能确认等制度，确保符合要求的设备在合格的环境中被正确的使用。定期对设备的控制程序进行验证，阐述控制程序的验证方法，避免控制程序的错误而引起的不良后果。若设备的控制程序更新或升级，应及时确认。

1.3材料

明确原材料和加工助剂的信息，包括材料或化学信息（通用名称、化学名称、商品名称、材料供应商等），以及材料参数和包含测试方法的材料分析证书，建立对其原材料化学成分的检验方法。

2．打印工艺验证

根据产品的性能要求和预期用途，明确3D打印舱室环境以及材料成型关键参数，并论证合理性。同时，应验证设备的稳定性。应针对选用的增材制造工艺及工艺参数进行验证，，证明满足预期性能。如工艺参数发生变化，应论证其性能不低于原有要求。

研究下列参数对产品或组件的影像，包括器械或组件在打印空间中的放置位置、打印方向、打印层厚、器械间距、打印支撑物的位置、类型和数量等。

3. 后处理方法以及验证

后处理可能包括机加工、热等静压、热处理、支撑物或残留粉末去除、表面处理等。应评估后处理工艺对材料和终产品的安全、有效性的影响。

4. 清洗工艺验证

明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂（如切削液等）的质量控制标准。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。

对生产加工过程使用的所有加工助剂等添加剂均应说明使用剂量、对残留量的控制措施和接受标准以及安全性评价报告。

5. 注册申请人应提交研制、生产场地的相关信息，如：场地平面图。如有多个研制、生产场地，应当概述每个研制、生产场地的实际情况。

（十二）产品的临床评价要求

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）提交临床评价资料。进口医疗器械还应提供境外政府医疗器械主管部门批准该产品上市时的临床评价资料。申请人通过医疗器械境外临床试验数据申报注册的，还应满足《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。临床试验参照《椎间融合器注册技术审查指导原则》, 主要评价指标以影像学终点为主要评价指标，充分考量脊柱融合器植入后的稳定性及骨长入情况。次要评价指标记录治疗前后的功能评分的分值，计算改善率。安全性评价指标中需记录融合器的移位、沉陷、断裂、椎间隙高度丢失等相关不良事件。临床观察时间不少于6个月。

（十三）产品的不良事件历史记录

应按要求收集、记录、提交产品相关的不良事件记录。不良事件报告应参考通用术语标准，及时、准确上报。

（十四）产品说明书和标签要求

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》。

三、参考文件

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）

5. 《中华人民共和国药典》（2015年版）

6. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

7.《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（食药监办械函〔2009〕519号）

8.《关于发布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）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）

9.《决策是否开展医疗器械临床前动物实验研究的技术审查指导原则（征求意见稿）》

四、编写单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心