附件1

增材制造金属植入物质量均一性

注册审查指导原则

（征求意见稿）

增材制造（也称三维打印、3D打印）是一个涉及多物理场相互耦合作用的制造过程，其制造产品的质量稳定性受较为复杂且繁多的因素所影响。增材制造金属植入物质量均一性是指经增材工艺（包括热处理、表面处理）制造的金属植入物产品（以下简称“植入物”）打印质量的一致性，主要体现于植入物在成形室的不同位置、不同成形方向、同一工艺参数下产品间，以及产品质量与设计预期间的一致性。为指导注册申请人对增材制造金属植入物的质量均一性更好地进行风险识别和控制，同时为审评机构对注册申报资料的技术审评提供参考，助力该类产品的创新发展，特制定本指导原则。

本指导原则是对增材制造金属植入物注册申报时产品质量均一性的一般要求，不对其具有约束性，申请人需依据具体产品的特性（如实体、多孔、特定结构等）和临床实际使用情况确定本指导原则各项要求的适用性，并针对产品特性充分考虑最差情形而进一步充实和细化注册申报资料的相关内容。

本指导原则是对申请人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。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。

# 适用范围

本指导原则适用于采用粉末床熔融工艺，包括选区激光熔融（SLM）、电子束熔化（EBM）制造的用于患者匹配医疗器械的金属植入物。其他增材制造工艺和定制式医疗器械不属于本指导原则范围，但相关产品或情形可参照本指导原则的适用部分。

# 质量均一性的基本要求

质量均一是为了确保在同一增材制造工艺参数下，植入物产品间及产品与设计预期的质量差异在可接受的偏差范围内。申请人需明确所评价或对比产品的典型性（如不同位置、不同方向、不同批次等），并确定可接受的偏差范围。

在性能研究中，申请人需对产品在化学成分、几何结构、显微组织、力学性能等方面的一致性进行评价或对比。具体包含：化学成分、尺寸、多孔结构、内部质量（缺陷、金属粉末残留等）、显微组织、表面质量（表面缺陷、表面粗糙度）、动静态力学性能（剪切性能、压缩性能、拉伸性能、弯曲性能、扭转性能）、耐腐蚀性和金属离子析出等。

注：增材制造金属植入物在进行质量均一性评价时，成形方向和位置的描述可参考ISO/ASTM 52921中的规定，并在各研究中详细记录试样成形位置、成形方向以及取样方向等信息。

（一）化学成分

提供植入物化学成分信息及符合的国家标准、行业标准、国际标准（如有相关标准），提供由相关标准推荐方法进行的化学成分测试结果。对于无适用标准产品，还需提供化学成分含量接受限制定依据并开展化学成分检测方法学研究和验证。产品间化学成分的波动需在可接受的范围内。

（二）尺寸

明确植入物的尺寸，用通用量具、专用检具或测量仪器检测，不同产品均需符合相应的设计尺寸及公差要求。

（三）多孔结构

评价植入物的多孔结构特征，如孔单元形态、孔径大小及分布、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙梯度、内部连通性等，不同产品均需符合质控要求。

（四）内部质量

采用合适的方法进行内部质量（缺陷、金属粉末残留等）的检测，并记录样品成形方向及摆放位置，不同产品的测试结果均需符合质控要求。

（五）显微组织

明确植入物显微组织特征（适用于含有全致密实体结构的植入物）。需明确样品在热处理等工艺过程与植入物产品实现过程的一致性。取样时，需从相应产品或随炉样上取样，记录试样成形位置、成形方向，以及取样方向，取样观察面需至少包含沿成形方向面和垂直成形方向面，不同观察面的差异需在可接受范围内。

（六）表面质量

需对植入物表面为非机加工还是机加工表面（不包括内表面）进行识别和明确，对有质量不均一风险的表面予以临床可接受性评价，确保差异在可接受范围。

（七）表面粗糙度

需对植入物的表面粗糙度进行检测（适用于含有全致密实体表面的植入物），不同产品的测试结果均需符合设计要求和临床需求。

（八）力学性能

需对植入物的力学性能进行评价，包括动静态力学性能（剪切性能、压缩性能、拉伸性能、弯曲性能等性能、扭转性能），申请人可根据植入物特性选择测试项目开展检测和研究，测试项目需覆盖临床需求。测试结果需符合所制定的数值波动范围，同时需明确该范围的临床可接受性。取样时需注意选取不同方向及位置的测试样品进行测试对比，阐述不同方向及位置力学性能的差异。

上述性能指标测试时可在植入物上直接取样，也可采用同炉批次样块、可代表植入物的打印试样等替代植入物开展检测，阐述选择样块/试样与植入物的一致性，检测样块需可代表植入物化学成分、多孔结构等方面特征。对需经表面处理、热处理等工艺的植入物，需选择与其工艺一致的样块进行检测。

（九）耐腐蚀性和金属离子析出

植入物的表面形貌、物相组成与成形方向相关，从而导致耐腐蚀性存在差异，因此需对植入物的耐腐蚀性和金属离子析出的可能性及行为进行研究，不同情形均需满足临床可接受性。

# 质量均一性的工艺要求

在性能研究中，申请人需对增材制造所使用的软件、设备、粉末原材料、增材制造工艺及后处理工艺、人员等方面可能造成质量不均一的典型要素进行阐述，说明影响因素、可能的风险、质控指标等。申请人需明确经验证的数值可波动范围及临床可接受性。此部分研究需结合本指导原则第二部分的要求开展。

1. 植入物质量均一性工艺要求相关要素

1.软件

增材制造所使用的模型文件需符合GB/T 35352的要求，需对三维设计软件输出的模型文件进行验证，包括不同软件输出模型的一致性以及输出模型文件与增材制造设备之间的兼容性，确保输出模型数据的正确性、完整性和可重复性，需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。

2.设备

需明确增材制造过程及热处理、表面处理所使用的设备，并建立完善的设备安装确认、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地使用。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，避免由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，需及时确认。需阐述不同设备使用同一工艺参数进行制造产品质量之间的差异性，并明确差异的控制方法和临床可接受性。

3.粉末原材料

粉末作为产品成形的原材料，其特性直接影响产品的各项性能。需提供详细的材质单，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，并需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。申请人需对粉末可回收次数、新旧粉末混合比例（如适用）等进行规定，并提供同批次粉末连续使用以及不同批次粉末对打印过程和产品质量均一性影响的验证资料。

1. 植入物质量均一性相关工艺参数要求

1.增材制造工艺参数

根据选用的增材制造工艺并结合植入物性能要求，明确增材制造工艺参数，并对工艺参数进行验证，证明使用该参数制造的产品性能能够满足预期性能要求，并验证增制造工艺的稳定性。如果工艺参数发生变化，需论证相关性能不低于原有要求。

研究下列参数对植入物质量均一性的影响，包括植入物在打印空间中的能量源功率密度、放置位置、成形方向、打印层厚、放置间距、打印支撑物的位置、类型和数量等，并考虑多批次连续/不连续加工对工艺稳定性的影响。

2.后处理工艺参数

因增材制造的成形原理与传统的机加工成形原理不同，导致其生产的产品性能受到一定影响，例如：极高的冷却速度使Ti-6Al-4V中生成了小晶团尺寸的针状α'结构，这延迟了塑性变形的开始，从而造成了Ti-6Al-4V的高强度和较低的延展性，需通过热处理工艺来优化金相结构，使其具备更好的力学性能。热处理工艺作为特殊工艺，申请人需结合自身产品的性能要求，选择合适方法并进行验证。后处理还可能包括机加工、热等静压、支撑物或残留粉末的去除、清洗及表面处理等。需评估后处理工艺对植入物质量均一性的影响，并制定相应的质量控制方法和流程。

1. 参考文献

[1] GB/T 5168, α-β钛合金高低倍组织检验方法[S].

[2] [GB/T 10128, 金属材料 室温扭转试验方法](http://www.baidu.com/link?url=qltU-i1UL4TXTidcmdEKG9LjNK-IeK1-7FqVbZCtAuVztLVX3kyX4bEZyrPrQDqS6stFyBcN9TIQ2BrNyHYIL2D5LfZcylpVOXC0bFmM7dHk1QO96fio1dA7xC6Kgon1" \t "https://www.baidu.com/_blank)[S].

[3] GB/T 13298-2015, 金属显微组织检验方法[S].

[4] GB/T 13810, 外科植入物用钛及钛合金加工材[S].

[5] GB/T 18851.1, 无损检测 渗透检测 第1部分：总则[S].

[6] GB/T 35351-2017, 增材制造 术语[S].

[7] GB/T 35352-2017, 增材制造 文件格式[S].

[8] GB/T 37698-2019,增材制造 设计 要求、指南和建议[S].

[9] GB／T 36984-2018, 外科植入物用多孔金属材料X射线CT检测方法[S].

[10] YY 0117.2, 外科植入物 骨关节假体锻、铸件ZTi6A14V钛合金铸件[S].

[11] YY 0117.3, 外科植入物 骨关节假体锻、铸件 钴铬钼合金铸件[S].

[12] YY 0605.12, 外科植入物 金属材料 第12部分:锻造钴-铬-钼合金[S].

[13] HB 6573-1992, 熔模钢铸件用标准参考射线底片[S].

[14] ISO 5832-3:2016, Implants for surgery–Metallic materials–Part 3: Wrought titanium 6-aluminium 4-vanadium alloy[S].

[15] UNI EN ISO 16371-2:2017, “Non-destructive testing —Industrial computed radiography with storage phosphor imaging plates General principles for testing of metallic materials using X-rays and gamma rays”[S].

[16] ISO17296-4-2014, Additive manufacturing‐general principles–part 4 overview of data processing[S].

[17] ASTME539-11, Standard Test Method for Analysis of Titanium Alloys by X-Ray Fluorescence Spectrometry[S].

[18] ASTME1409, Standard Test Method for Determination of Oxygen and Nitrogen in Titanium and Titanium Alloys by Inert Gas Fusion[S].

[19] ASTME1447-09, Standard Test Method for Determination of Hydrogen in Titanium and Titanium Alloys by Inert Gas Fusion Thermal Conductivity/Infrared Detection Method[S].

[20] ASTM E1941 – 10, Standard Test Method for Determination of Carbon in Refractory and Reactive Metals and Their Alloys by Combustion Analysis[S].

[21] ASTM E2371-13, Standard Test Method for Analysis of Titanium and Titanium Alloys by Direct Current Plasma and Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry (Performance-Based Test Methodology) [S].

[22] ASTMF136-13, Standard Specification for Wrought Titanium-6Aluminum-4Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) Alloy for Surgical Implant Applications (UNS R56401) [S].

[23] ASTMF2924-12, Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion[S].

[24] ASTMF3001-14, Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) with Powder Bed Fusion[S].

# 起草单位

国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心