附件8

牙科脱敏剂注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对牙科脱敏剂注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评提供参考。

本指导原则是对牙科脱敏剂的一般要求，注册申请人应依据产品的具体特性确定其中内容是否适用，若不适用，需具体阐述理由并说明相应的科学依据，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文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，如有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应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、标准体系及当前认知水平下制定的，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则适用于缓解因牙本质暴露而引起的牙齿敏感症状的脱敏剂。

根据《医疗器械分类目录》，牙科脱敏剂的管理类别为Ⅱ类，分类编码为17-10-03。

二、技术审查要点

（一）监管信息

1.申请表

1.1产品名称

产品名称应与产品特征一致，由一个核心词和一般不超过三个特征词组成。命名举例有：牙科脱敏剂、脱敏剂、牙本质脱敏剂、脱敏糊剂、脱敏凝胶等。

1.2注册单元划分的原则和实例

脱敏剂注册单元原则上以产品的技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

例如：产品作用机理不同，建议不作为同一注册单元申报；产品主要成分不同，建议不作为同一注册单元申报。

2.产品列表

以表格形式列出拟申报产品的型号规格、结构及组成、附件，以及每个规格型号的标识（如条形码、目录、型号或部件号码，器械唯一标识等）和名称/描述的说明（如尺寸、材质等）。

3.既往沟通记录（如适用）

在产品申报前，如果注册申请人与监管机构针对申报产品以会议形式进行了沟通，或者申报产品与既往注册申报相关，应当提供申报前与监管机构的联系情况和沟通记录；如不适用，应当明确声明申报产品没有既往申报和/或申报前沟通。

4.主文档授权信（如适用）

注册申请人应当对主文档引用的情况进行说明。

5.其它管理信息

5.1按照特殊、应急等特殊注册程序进行申报的，注册申请人应提交通过创新医疗器械审查或医疗器械应急审批的相关说明。

5.2委托其他企业生产的，应当提供受托企业资格文件（营业执照副本复印件）、委托合同和质量协议。

（二）综述资料

1.产品的结构和组成

产品通常为单组份或双组份液剂、糊剂或凝胶。根据不同的作用机理，脱敏剂可以分为以下几种：

1.1无机填料/再矿化型：发挥脱敏作用的主要成分通常为氟化钠、氯化锶或羟基磷灰石等；其余成分可能包含摩擦剂（如碳酸钙、磷酸氢钙、二氧化硅等）、润滑剂（如甘油）、赋形剂、调味剂等。

1.2胶原变性封堵型：例如以戊二醛为主要成分，其余成分可能包含2-羟乙基甲基丙烯酸酯。

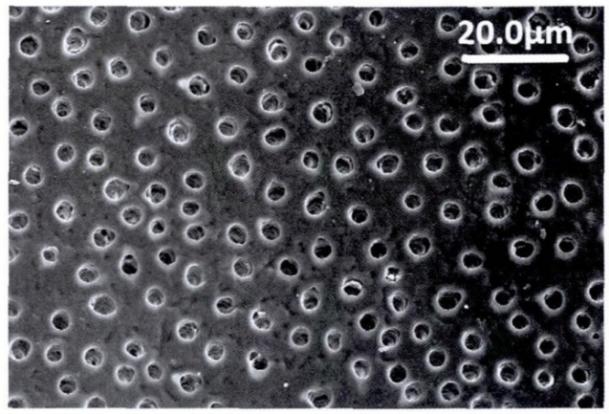
1.3薄膜封闭型：例如涂布后可迅速形成透明薄膜覆盖于牙本质表面。

以上几种类型可能是单一成分发挥脱敏作用，也可能是几种成分协同发挥作用。此外，还可能有其他脱敏成分的产品，如含有硝酸钾、精氨酸或单氟磷酸钠等。

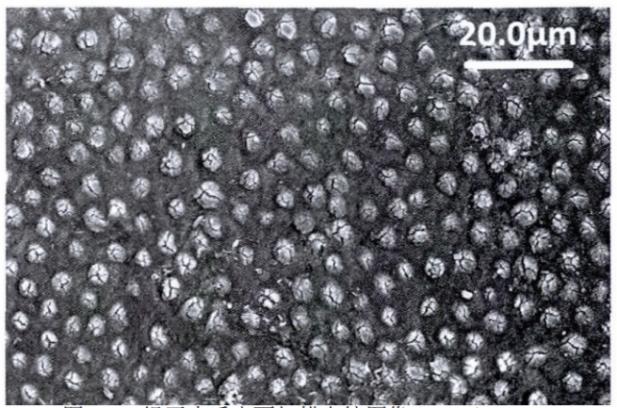
在产品结构组成中应规范完整表述各组分的名称，原则上不能采用“等”字概述；应明确产品所含水质级别，如纯化水。

2.产品工作原理/作用机理

临床使用较为普遍的脱敏剂产品主要通过堵塞牙本质小管，减少液压传导从而脱敏，如下图所示：



**脱敏剂处理前的牙本质表面扫描电镜图（×1000）**

 **脱敏剂处理后的牙本质表面扫描电镜图（×1000）**

根据不同的作用机理，脱敏剂可以分为无机填料/再矿化型、胶原变性封堵型、薄膜封闭型等。①无机填料/再矿化型：例如含氟化钠的脱敏剂，通过氟离子参与到牙齿表面羟基磷灰石的溶解再沉积过程，形成氟化钙、氟磷灰石并沉积封堵，促进牙齿再矿化，同时起到防龋及脱敏的效果；含氯化锶的脱敏剂通过形成难溶性锶盐，如碳酸锶、锶磷灰石沉积在牙本质表面实现封堵；含羟基磷灰石的脱敏剂，羟基磷灰石在形态结构方面和牙釉质中磷灰石晶体结构十分类似，可促进牙齿再矿化，进而堵塞暴露的牙本质小管，起到脱敏的作用；②胶原变性封堵型：如含戊二醛的脱敏剂，戊二醛使牙本质小管中的液体蛋白变性、凝固，封堵牙本质小管，2-羟乙基甲基丙烯酸酯可溶于牙本质小管液，协助戊二醛进入小管内发挥作用，从而达到脱敏目的；③薄膜封闭型：例如产品涂布后可迅速形成透明薄膜覆盖于牙本质表面，起到初期封闭和保护作用。

以上描述来源于已上市产品信息及参考文献，未列举完全，仅供参考。注册申请人应结合申报产品特点论述产品作用机理，明确各组分的作用及构成比例设定的依据，是单一发挥作用还是协同发挥作用。

3.型号规格

对于存在多种型号规格的产品，应当明确各型号规格的区别。应当采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，描述各种型号规格的结构组成、功能、产品特征和性能指标等内容。

4.包装描述

以图示及文字描述的方式说明所有产品组成的包装信息。

5.研发历程

应阐述申请注册产品的研发背景和目的。如有参考的同类产品或前代产品，应当提供同类产品或前代产品（如有）的信息，并说明选择其作为研发参考的原因。应列表比较说明申报产品与同类产品和/或前代产品在工作原理、结构组成、制造材料、性能指标，以及适用范围等方面的异同。

6.适用范围和禁忌证

6.1适用范围：用于缓解因牙本质暴露而引起的牙齿敏感症状。

6.2适用人群：适用于有牙本质敏感症的人群。

6.3预期使用环境：一般在医疗机构、牙科诊所内使用；部分产品可能多次使用或家用，应说明谨遵医嘱或在专业人士指导下使用。

6.4禁忌证：应明确产品可能存在的禁忌证，至少包括已知对脱敏剂成分过敏者禁用。

7.不良事件情况（如适用）

应当提交申报产品的上市、销售、不良事件和召回等相关情况分析资料。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

应对牙科脱敏剂进行风险分析（参照YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》），对产品生命周期全过程实施风险管理。以下依据YY/T 0316附录E列举了牙科脱敏剂的主要危害举例（见表1）。

表1牙科脱敏剂的主要危害举例

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 危险（源） | | 可预见的事件序列 | 危险情况 |
| 生物学和化学危险（源） | 生物污染 | 包装破损或使用时操作不规范造成生物污染；产品微生物指标过高 | 产品带致病菌，引起患者身体不适或感染 |
| 环境污染 | 生产环境污染产品，如外来的粉尘、微生物、其他杂质等 | 引起患者身体不适或感染 |
| 生物相容性 | 采用了不合格原辅材料；生产引入了外来物质 | 产生毒性或刺激 |
| 化学危害 | 生产工艺控制不严  不正确的配方（化学成分）  未按照工艺要求配料  添加剂或助剂使用比例不正确  氟离子含量超出安全范围 | 造成毒性危害 |
| 操作  危险（源） | 由不熟练/未经培训的人员使用 | 操作不熟练、操作失误 | 无法保证使用安全性  导致操作失误，导致无法达到满意的脱敏效果 |
| 使用产品时未按照说明书中操作方法操作 | 错误操作；未采取相应的保护措施 | 无法保证使用安全性  导致操作失误，导致无法达到满意的脱敏效果 |
| 忽视说明书中禁忌证、警示信息等内容 | 患者在使用过程中出现过敏；产品接触到牙龈、皮肤、眼睛等其他部位 | 引起患者过敏，牙龈、皮肤、眼睛等其他部位产生刺激性 |
| 信息  危险（源） | 不正确的标签 | 外部标记不全面、标记不正确或不能够清楚易认 | 错误使用；储存错误；  产品辨别错误 |
| 不正确的说明书；说明书上的注意事项、禁忌证不全 | 缺少详细的使用方法、必要的警告说明 | 错误操作；无法保证使用安全有效性 |
| 对医疗器械寿命终止缺少适当的决定 | 没有标识产品有效期 | 超出有效期的产品被使用，或因材料老化产生而导致产品性能不符合要求 |
| 不适当的产品包装（产品污染和／或变性） | 生产、运输、搬运和储存过程中导致包装破损；包装封口不严密；包装材料选择不适当；使用前未检查产品包装状态 | 产品使用性能无法得到保证 |
| 再次使用和/或不适当的再次使用 | 未说明产品配件（如有）使用方法；产品多次使用，未说明具体操作方法 | 出现细菌感染、交叉感染等现象 |

注册申请人还应根据自身产品特点确定其他危害，可通过产品设计控制、产品原材料选择、产品技术性能指标的制定、正确的标签标识、生产和检验控制、产品说明书等多项措施以降低风险至可接受水平。

2.产品技术要求及检验报告

2.1产品技术要求

产品技术要求的制定应符合《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的法规要求。注册申请人应依据产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术要求和检验方法。建议在产品技术要求型号规格及划分说明中列明各组分的名称、含量，各组分比例之和应为100%。本指导原则给出脱敏剂需要考虑的产品基本技术性能指标，注册申请人根据自身产品的技术特点和用途制定相应的性能指标，且性能指标不得低于强制性国家标准、行业标准。

脱敏剂产品性能指标至少应包括以下几点：

2.1.1外观及性状：制造商根据产品实际进行描述。

2.1.2装量：应明确装量及允差。

2.1.3主要功能成分含量范围：如总氟含量、可溶氟/游离氟含量、钾含量、锶含量或精氨酸含量等。

2.1.4 pH值：制造商应明确pH值范围。

2.1.5重金属总含量（以铅计）、砷含量、镉含量（如适用）：结合产品原材料、生产加工工艺等明确接受限。

2.1.6微生物限度：需氧菌总数、霉菌与酵母菌总数结合产品原材料、生产加工工艺等明确接受限，不得检出大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌。

2.1.7牙本质片相对通透值或牙本质小管堵塞率（如适用）。

2.1.8若产品的作用机理为涂布后成膜以快速封闭敏感区，建议考虑涂膜厚度、均匀性、涂层滞留时间。

2.1.9配套使用部件的相关要求（如适用）。

2.2检验报告

2.2.1检验报告可以是注册申请人出具的自检报告，也可以是委托有资质的医疗器械检验机构出具的检验报告。

2.2.2同一注册单元内所检验的产品应当能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。在产品组成成分相同的情况下，可选取合适装量的产品作为典型产品进行检测；不同性状的产品应分别进行检测。

3.研究资料

根据所申报的产品，提供相应的研究资料。

3.1原材料控制

明确各种原料的化学名称、CAS号、化学结构式/分子式、分子量（如适用）、来源和纯度（如适用）、使用量或组成比例、作用、符合的标准、注册申请人的验收标准及相关的支持性资料，建议以列表的形式提供，并说明原材料的选择依据及来源。

3.2产品性能研究

申报资料中应包括产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括所有指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。重点关注以下几点：

3.2.1牙本质小管封堵效果研究资料。对于通过堵塞牙本质小管发挥脱敏作用的产品，目前主要有两种测试方法来体外评价其封堵效果，可选择其中一种方法进行试验。一是牙本质通透性测试法，通过测量牙本质片经试验样品处理前后的通透值，得到经试验样品处理后的牙本质片相对通透值；二是扫描电镜观察法，通过扫描电镜观察并记录牙本质片经试验样品处理后的未被封堵牙本质小管数，同时记录对照组牙本质片管口开放的牙本质小管数，经计算得到牙本质小管堵塞率。

对于需要较长时间使用的脱敏剂，还应考虑其作用频次。建议注册申请人自定牙本质片相对通透值或牙本质小管堵塞率的接受限值，论述其确定依据，对可接受性进行评价，说明能否达到预期临床效果。对于与已上市产品成分或含量差异较大的牙本质脱敏材料，建议两种试验方法均可考虑。对于需与活体牙牙本质小管液内胶原蛋白产生反应的牙本质脱敏材料（如戊二醛类），以及其他作用机理的牙本质脱敏材料，以上两种测试方法不适用，可考虑其他方法论证产品的脱敏效果。

3.2.2若产品有效成分为氟化物，建议提交产品氟含量确定的依据，并对氟的溶出特性进行研究，同时提交氟含量不导致氟牙症、氟骨症的安全范围内的相关研究资料。

3.2.3若产品有效成分为戊二醛，建议提交戊二醛含量确定依据以及残留戊二醛对人体是否产生影响的研究资料。

3.2.4若产品有效成分为钾盐，建议提交产品钾含量确定的依据。

3.2.5对于矿化机理的产品，注册申请人应结合申报产品原材料组分，提供关于矿化效果、量效关系相关研究资料。

3.2.6对于说明书中宣称的内容提供相应研究资料，如单次/累积用量研究、与有效性有关的指标性能研究。

3.3生物学特性研究

脱敏剂产品接触牙本质，属于表面接触的器械（参照YY/T 0268《牙科学口腔医疗器械生物学评价第1单元：评价与试验》），接触时间结合产品具体的使用方法确定，应考虑累计使用时间，生物相容性评价应遵循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》和YY/T 0268《牙科学口腔医疗器械生物学评价第1单元：评价与试验》相关要求。生物学试验项目（参考YY/T 0268《牙科学口腔医疗器械生物学评价第1单元：评价与试验项目选择》）建议至少考虑：体外细胞毒性试验、皮肤致敏反应试验、口腔黏膜刺激反应（或皮内反应），如不适用，提交相关依据。若产品累计接触时间达到持久接触，需考虑更多的评价项目；若产品拟于近髓深龋使用，建议考虑评价对牙髓的影响。

部分牙科脱敏材料，如含氟化钠或戊二醛，难以直接通过生物学试验来进行评价，应结合生物学试验结果、临床使用技术/部位、同类产品情况综合论述产品在满足预期用途的同时未引入不可接受的生物学风险，建议通过与已上市同类产品对比、提交文献资料等多种方式综合评价产品的生物相容性，考虑临床使用的风险受益比。

3.4产品有效期和包装研究

3.4.1应明确产品有效期，提供产品有效期的验证资料，并结合临床实际使用情况，考虑大装量产品开封后稳定性。可参考YY/T 0681.1《无菌医疗器械包装试验方法第1部分：加速老化试验指南》或《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》中适用的部分提供加速稳定性试验或实时稳定性试验验证资料。

3.4.2包装及包装完整性：该产品根据不同的性状（如粉剂、凝胶、糊剂等），采用不同的包装材料。应明确产品的内包装形式并确保包装在宣称的运输储存条件下，在产品有效期内能够对产品起到防护作用并保持产品清洁。产品包装验证可参考有关国内、国际标准进行（如GB/T 19633.1、YY/T 0681.15等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；是否会引入重金属、微生物等外来物质；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与产品的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性；包装有效期。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。

3.5其他研究

证明产品安全性、有效性的其他研究资料。若产品装在推注器中，或有配套使用的其他部件（如牙托），应考虑产品与这些部件的适宜性，说明对这些部件的要求。

（四）临床评价资料

该产品列入《免于临床评价医疗器械目录》，注册申请人无需提交临床评价资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签要求的编写应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关标准的要求，同时还应注意以下几点（不限于此）：

1.使用方法：产品应在专业医师指导下使用；说明产品的作用时间、作用部位和使用方法，建议明确具体使用周期及疗程间隔时间，以及使用后如何进行清洗；说明产品开封后的使用期限；若产品多次使用，应提示谨遵医嘱。

2.禁忌证至少包括以下内容：已知对脱敏剂成分过敏者禁用。

3.注意事项一般应有以下内容：患者有牙龈溃疡或口腔炎慎用；避免接触皮肤、眼睛；请勿吞食，如被吞咽，请用大量清水漱口，并喝大量清水，就医治疗；重金属含量的警示。

（六）质量管理体系文件

1.生产制造信息应包含器械工作原理和总体生产工艺的简要说明。

2.质量管理体系核查文件应当明确生产工艺主要控制点与项目及主要原材料、采购件的来源及质量控制方法，列明主要生产设备和检验设备（包括进货检验、过程检验、出厂最终检验所需的相关设备；在净化条件下生产的，还应当提供环境监测设备）目录，开展自检的应能满足自检需要。

三、参考文献

[1]赵信义.口腔材料学:第5版[M].北京:人民卫生出版社,2018.

[2]周学东.牙体牙髓病学:第5版[M].北京:人民卫生出版社, 2020.

[3]赵思铭,张清,高学军.极固宁对牙本质小管封闭作用的扫描电镜研究[J].现代口腔医学杂志,2013,27（4）:214-217.

[4]GB/T 8372，牙膏[S].

[5]YY/T 0316，医疗器械风险管理对医疗器械的应用[S].

[6] 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[S].

[7]YY/T 0823，牙科学氟化物防龋材料[S].

四、编制单位

四川省食品药品审查评价及安全监测中心