附件

增材制造聚醚醚酮植入物注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对增材制造聚醚醚酮植入物产品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。

本指导原则是对增材制造聚醚醚酮植入物注册申报资料的一般要求，注册申请人需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，需在遵循相关法规和强制性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

本指导原则适用于采用聚醚醚酮材料经增材制造工艺生产，作用于骨、关节及口腔硬组织的无源植入性医疗器械。采用以聚醚醚酮为主体的复合材料增材制造的植入产品可参考本指导原则适用部分。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称

增材制造聚醚醚酮植入物产品的命名需采用《医疗器械分类目录》或国家标准、行业标准中的通用名称，或以产品结构和预期目的为依据命名，需符合《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》等相关规范性文件的要求。本产品特征词可包括“增材制造”“聚醚醚酮”。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为13或17，请结合具体产品预期用途，完善二级和三级分类编码。管理类别为Ⅲ类。

3.注册单元划分的原则和实例

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。

4.型号规格

需提供产品各型号规格的划分原则。对于存在多种型号、规格的产品，需明确各型号、规格的区别。需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成、功能、产品特征、性能指标等方面加以描述。

5.结构组成

需提供所含组件描述、选用材料及符合标准、材料牌号信息、表面处理方式、交付状态及有效期信息。

（二）综述资料

1.器械及操作原理描述

1.1提供产品各型号的几何结构外形图，充分描述产品结构信息。

1.2申报资料中需明确相关材料牌号/商品名及符合的标准。进口产品的材料牌号/商品名及符合标准不应超过原产国上市证明文件/说明书批准的范围。

1.3提供增材制造聚醚醚酮植入物的关键尺寸信息，如长度、宽度、高度、直径等体现产品设计特征的尺寸及公差。

1.4明确各型号产品的划分依据。

1.5提供产品工作原理/作用机理。

1.6提供产品结构及关键尺寸的设计依据。

2.产品的适用范围、适用人群、禁忌证

产品的适用范围、适用人群、禁忌证需与申报产品的性能、功能相符，并需与临床评价资料结论一致。适用范围的描述需清晰准确。

注册申请人需根据申报产品的设计特征，进一步说明其具体的适用人群、预期使用环境等信息。

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。

3.包装说明

提供产品的包装信息，可包括包装形式、包装材料、包装工艺以及无菌屏障系统等信息。

（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YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》）。注册申请人在产品注册上市前，需对风险管理过程进行评审。评审需至少确保：风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的。评审结果需形成风险管理报告。申报资料格式需符合现行有效的《医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式》的要求。

对于增材制造聚醚醚酮植入物，注册申请人还需关注产品设计研发、生产制造环节的相关风险，具体可参考附录《增材制造聚醚醚酮植入物产品风险管理资料要求》。

2.产品技术要求的主要性能指标

产品技术要求需符合相关国家标准、行业标准和有关法律、法规的相应要求。在此基础上，注册申请人需根据产品的特点，制定保证产品安全、有效的技术要求。产品技术要求中试验方法需依据有关国家标准、行业标准、国际标准制订，或经过验证。

2.1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：

2.1.1明示产品的组成、各组成部分的材料牌号/商品名及符合的国家标准、行业标准、国际标准。

2.1.2提供各型号产品的结构图并标识关键尺寸。

2.1.3提供产品关键尺寸信息，如长度、宽度、高度、直径等。

2.2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：

2.2.1产品表面质量，包括外观、表面缺陷和表面粗糙度。

2.2.2产品重要部位尺寸和公差。

2.2.3产品的力学性能，如硬度，强度等。

2.2.4多孔结构形貌，如多孔结构的孔径、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙梯度、孔内部连通性、多孔结构的厚度等。

2.2.5灭菌产品的无菌性能。

2.2.6若灭菌使用的方法涉及出现残留，需对允许的残留量进行规定，如采用环氧乙烷灭菌的产品的环氧乙烷残留量的要求。

2.3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。

2.4附录

如产品结构图示复杂，则注册申请人可以资料性附录形式提供产品的结构图示。

3.同一注册单元内检验典型性产品确定原则

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，并提供典型性检验样品的确定依据。

4.研究资料

4.1物理和机械性能研究

根据产品适用范围，结合产品植入部位承力模式、适用的具体产品技术审查指导原则要求，明确植入物各项动、静态力学性能要求，提供性能验证报告。并提供性能指标的确定依据和临床可接受性论证资料。例如，个性化颅骨修复体需要评价抗冲击性能。

4.2化学/材料表征研究

明确终产品材料的物理和化学性能指标，包括但不限于红外光谱、玻璃化转变温度、熔融温度、冷却结晶温度、黏度、重金属总量、结晶度、密度等。同时，提供各项性能指标要求的确定依据及可接受性论述。

同时，需关注聚醚醚酮合成工艺可能产生的单体残留和溶剂残留，以及生产过程中各种加工助剂的残留。必要时，依据《医疗器械已知可沥滤物测定方法验证及确认注册技术审查指导原则》对植入物原材料及加工过程引入的可沥滤物的分析和评价。

4.3生物学特性研究

根据GB/T 16886系列标准要求，结合植入物的物理和化学信息、与人体接触性质和时间等，对终产品满足生物学要求进行评价，生物学评价终点通常可能包括细胞毒性、致敏反应、刺激或皮内反应、材料介导的致热性、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、植入反应、遗传毒性、致癌性。必要时开展生物学试验。

增材制造聚醚醚酮植入物应重点关注可沥滤化学物质的存在及毒性的可接受性。

4.4细菌内毒素

需要针对细菌内毒素进行验证。

4.5清洁、灭菌研究

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）。增材制造聚醚醚酮植入物的无菌保证水平（SAL）需达到10-6。

4.5.1生产企业灭菌

对于灭菌包装交付产品，需提供灭菌工艺验证报告。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（其中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）。

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定依据、验证方案及报告以及接受指标的确定依据。

若使用的灭菌方法涉及残留物，需明确残留物信息、控制指标及应采取的具体处理方法和条件，论述可接受性并提供研究资料。

4.5.2最终使用者灭菌

对于非灭菌包装交付产品，需明确非灭菌产品推荐采用的灭菌方法，并提供非灭菌包装产品推荐灭菌工艺验证报告。

4.6动物试验研究

请根据《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第一部分：决策原则》要求，结合动物试验“替代、减少和优化”原则及医疗器械风险管理原则判定开展动物试验的必要性。如需开展动物试验，请参照《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第二部分：实验设计、实施质量保证》进行研究方案设计和实施质量保证工作。具体产品适用情形还可参考相关医疗器械产品技术审查指导原则。

4.7稳定性研究

4.7.1货架有效期

注册申请人需参照《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。

4.7.2运输稳定性

注册申请人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）不会对医疗器械的特性和性能，包括完整性和清洁度，造成不利影响。

（四）临床评价资料

该产品尚未列入免于进行临床评价的医疗器械目录，注册申请人需按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求，根据产品的适用范围、技术特征、已有临床数据等情形，选择恰当的临床评价路径，包括同品种医疗器械评价路径和/或临床试验路径。

（五）产品说明书和标签样稿

按照《医疗器械说明书和标签管理规定》要求编制产品说明书和标签样稿。

（六）质量管理体系文件

1.详述产品的生产工艺和步骤，提供生产工艺流程图。提交产品生产工艺概述、生产工艺过程中需要进行控制和测试的环节及相关证明性资料。确认关键工艺点，并对生产工艺的可控性、稳定性进行确认。

2.明确特殊过程和关键工序，提供特殊过程的确认资料以及关键工序的验证资料。对于可能影响终产品性能的内容，如打印工艺，后处理工艺，清洗工艺等，需提供详细的工艺验证资料。

3.明确原材料及生产工艺中涉及的各种加工助剂的质量控制标准。

1. 参考文献

[1]《医疗器械监督管理条例》（中华人民共和国国务院令第739号）

[2]《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]《医疗器械生产质量管理规范》(国家食品药品监督管理总局2014年第64号) [Z].

[4]《医疗器械临床试验质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会令第25号）[Z].

[5]《定制式医疗器械监督管理规定（试行）》（国家药品监督管理局国家卫生健康委2019年第53号）[Z].

[6]《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》（国家药监局2021年第121号）[Z].

[7]《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》（2019年第70号）[Z].

[8]《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）[Z].

[9]《医疗器械分类规则》（国家食品药品监督管理总局令第15号）[Z].

[10]《医疗器械通用名称命名规则》（国家食品药品监督管理总局令第19号）[Z].

[11]《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号）[Z].

[12]《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第187号）[Z].

[13]《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号文）[Z].

[14]《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）》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）[Z].

[15]《个性化匹配骨植入物及工具医工交互质控审查指导原则》（2020年第62号）[Z].

[16]《定制式个性化骨植入物等效性模型注册技术审查指导原则》（2020年第48号）[Z].

[17]《骨科金属植入物有限元分析资料注册技术审查指导原则》（2020年第48号）[Z].

[18]《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2021年第75号通告）[Z].

[19]《医疗器械动物实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2021年第75号通告）[Z].

[20]《医疗器械临床评价技术指导原则》（2021年第73号）[Z].

[21]《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》（2021年第73号）[Z].

[22]《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》（2021年第73号）[Z].

[23]《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》（2021年第73号）[Z].

[24] GB/T 12417.1-2008《无源外科植入物骨接合与关节置换植入物第1部分：骨接合植入物特殊要求》[S].

[25] GB/T 35351-2017《增材制造术语》[S].

[26] GB/T 39329-2020《增材制造测试方法标准测试件精度检验》[S].

[27] YY/T 0640-2016《无源外科植入物通用要求》[S].

[28]YY/T 0660-2008《外科植入物用聚醚醚酮（PEEK）聚合物的标准规范》[S].

[29]ISO F2026-17 Standard Specification for Polyetheretherketone (PEEK) Polymers for Surgical Implant Applications[S].

[30]YY/T 1707-2020 《外科植入物植入医疗器械用聚醚醚酮聚合物及其复合物的差式扫描量热法》[S].

[31]GB/T 1033.1-2008《塑料非泡沫塑料密度的测定第1部分：浸渍法、液体比重瓶法和滴定法》[S].

[32]ISO 19227-2018 Implants for surgery—Cleanliness of orthopedic implants—General requirement[S].

附录：增材制造聚醚醚酮植入物风险管理资料要求

附录

增材制造聚醚醚酮植入物风险管理资料要求

注册申请人应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以及相关的产品风险管理资料。该风险管理报告应说明：

－风险管理计划已被适当地实施；

－综合剩余风险是可接受的；

－已有恰当的方法获得与本产品相关的包括出厂后流通与临床应用的信息。

除此之外，风险管理报告还应扼要说明：

－在产品研制的初期阶段，对风险管理活动的策划，和所形成的风险管理计划；

－说明已识别了产品的有关可能的危害，并对其危害产生的风险进行了估计和评价；

－在降低风险措施方面，考虑了相关安全标准和相关产品标准，并有针对性地实施了降低风险的技术和管理方面的措施；

－通过产品性能、成分等测试、生产工艺检验、相关文件的审查、试生产等活动对风险控制措施的有效性实施验证；

注册申请人对设计开发，生产制造等过程中有关可能的危害识别，相关风险控制措施实施举例如下：

1. 设计开发风险与质控
2. 医工交互

设计开发中医工交互过程的风险，例如医学团队不能掌握工程团队的制造能力，或工程团队在设计中难以理解医学需求等。为避免此类的风险，注册申请人需按照《个性化匹配骨植入物及工具医工交互质控审查指导原则》对增材制造聚醚醚酮植入物的设计开发中医工交互全流程进行质量控制，确保设计开发中各个环节的可追溯性，建议注册申请人及企业建立互联网交互平台实现设计开发中的医工交互及其可追溯性；

1. 影像数据采集和重建

注册申请人需根据《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》明确医学影像采集使用的软硬件设备及采集和重建过程的关键要素。例如，CT数据采集需明确切片间距/层数、扫描层厚、单层分辨率/像素数、视野和体位；三维重建需明确阈值分割、图像修正（如降噪、平滑、填充等）、被简化或省略的几何特征及其原因。

1. 植入物结构设计验证

建议根据GB/T 12417.1第4.1节所述功能特性，结合产品特性对植入物的结构与功能特性进行描述。包括但不限于以下方面：

1.植入物能否恢复患者植入部位的外形和功能。例如，个性化胸肋骨替代假体用于治疗胸骨肿瘤切除造成的胸肋骨缺损的修复，起到保护脏器、恢复胸壁外观效果的功能。个性化颅骨修复体适用于填补颅骨缺损、恢复外轮廓形态，保护颅脑的功能；

2.植入物是否为自体骨/异体骨或其他填充材料预留了空间；

3.植入物设计是否考虑了与周围骨组织和其他组织结构的连接和固定。例如，颅骨修复体需与颅骨接骨板钉、颅骨锁等部件配合固定；

4.植入物设计是否存在缺陷，例如：引发积液风险。

1. 植入物力学性能验证

注册申请人需对植入物的力学性能进行验证。对于患者匹配产品，植入物的性能验证需涵盖其注册申报的所有尺寸范围。可通过有限元分析、等效模型台架试验或二者结合的形式验证。有限元分析报告中需根据植入物的解剖位置、应用范围、使用条件、预期性能、预期寿命和失效后果，明确植入物的额定安全系数及其评判方式。鉴于植入物种类的多样化，注册申请人需自行提供个性化植入物的安全系数计算报告及额定安全系数的取值依据。对于不同类型植入物，建议安全系数的计算原理如下：对于替代部分骨骼、长期直接承担人体载荷的植入物，需以材料的疲劳极限为破坏应力进行安全系数计算；对于短期承担部分人体载荷或不直接替代承载骨骼的植入物，以材料的屈服极限或强度极限为破坏应力进行安全系数计算。有限元模型的建立和分析方法建议遵照《定制式个性化骨植入物等效性模型注册技术审查指导原则》和《骨科金属植入物有限元分析资料注册技术审查指导原则》。

在植入物力学性能研究资料中，还需明确植入物在人体内与骨或其他组织结构之间的即刻和远期固定方式，并证明连接方式的可靠性。建议在力学分析中对连接部件的安全性予以体现，或单独验证连接部件的可靠性。

此外，由于增材制造产品在性能调控方面的优势和特殊性，需考虑台架试验、有限元模型中各部件材料属性与终产品或模拟体内受力环境中采用各材料的一致性。

1. 个性化设计优化和验证

增材制造聚醚醚酮植入物的设计开发可能需通过有限元分析方法对植入物的结构进行优化设计和强度验证，其风险主要来自于模型与实际情况的差异性以及模型的误差，包括但不限于：

1.有限元模型的几何模型、材料属性、边界条件、载荷、接触属性等要素与植入物在体内的实际力学环境的一致性与差异性；

2.对于增材制造产品，力学性能各向异性不可避免且在设计中难以预知，可能会导致在实际服役过程中沿力学性能薄弱方向破坏或失效；

3.有限元模型的数值误差。

1. 生产制造风险
2. 原材料

需选取与增材制造工艺匹配的聚醚醚酮原材料，可能包括丝材、粒料或粉末，风险包括：

1.原材料需满足植入医疗器械的生物相容性要求；

2.在不同增材制造工艺中，聚醚醚酮原材料的理化性能的稳定性可能带来风险，例如挤出成形工艺中的熔体流动速率、粉末床熔融工艺中的粉末流动性；

3.原材料应在良好生产质量体系下生产，质量可控且批次稳定。

需选用与增材制造工艺匹配的聚醚醚酮原材料，可能为丝材、粒料或粉末。提供原材料物理和化学性能质控要求、确定依据和验证资料，至少包括YY/T 0660标准中红外光谱、重金属总量、黏度和相变温度参数和要求。粉末需至少包括外观、颗粒形貌、堆积密度、流动性。

1. 增材制造成形

1.工艺类型和步骤

需根据GB/T 35351标准要求明确所使用的增材制造工艺类型。目前常用的工艺方法有材料挤出增材制造工艺和粉末床熔融增材制造工艺，材料挤出工艺的典型代表为熔融沉积成形。同时，明确后处理（热处理、机械处理等）各步骤的工序。

2.增材制造能力匹配

2.1成形尺寸和精度

成形尺寸和精度需要满足产品设计要求。尺寸和精度测试应选取能够代表申报产品规格尺寸范围的最差情形的标准试样进行测试。精度测试可参考GB/T 39329标准所规定内容实施。

2.2成形密度

明确工艺成形实体样件的密度。建议依据GB/T 1033.1《塑料非泡沫塑料密度的测定第1部分：浸渍法、液体比重瓶法和滴定法》进行聚醚醚酮标准试样的密度测试。根据测得密度与YY/T 0660标准所述的聚醚醚酮的最大密度相比，其比值为增材制造聚醚醚酮的相对密度。相对密度测试需选取能够代表申报产品规格尺寸范围的最差情形的标准试样进行测试。

3.工艺稳定性

为避免不同批次的增材制造聚醚醚酮植入物的物理、化学和生物学性能变化的风险，需证明制备聚醚醚酮植入物所使用的所有增材制造设备和工艺的稳定性，确保增材制造过程中的杂质控制。制造装备和工艺的稳定性具体可表现在对于环境、加工精度和性能的控制。

3.1环境

涉及到医疗器械的生产，所使用聚醚醚酮植入物增材制造设备的加工生产区域（包括增材制造设备的外环境和后处理、组装、包装等）的洁净度需满足《医疗器械生产质量管理规范》的要求，增材制造设备内部的洁净度需不低于加工生产区域，设备内部洁净度需保证长期稳定。

3.2精度

需对不同批次增材制造精度稳定性进行评测，依据GB/T 39329标准要求在每个校准周期对样件精度进行测试，用后一次测得的精度数据与前一次测得的精度数据之间的相对误差表征增材制造精度均一性。

3.3性能

需对不同批次的增材制造性能进行验证，依据产品设计的具体性能要求，根据已有标准对每个校准周期样件的力学性能进行测试，用后一次测得的性能数据与前一次测得的性能数据之间的相对误差表征增材制造性能均一性。

4.力学性能评价

增材制造逐层叠加原理使制件存在力学性能各向异性，可能导致植入物在力学性能薄弱方向被破坏，评价增材制造聚醚醚酮样件的力学性能时需考虑各向异性问题，并确保结果在可接受范围内。需结合植入物实际受力情况，选取适用的测试项目验证制件力学性能满足要求。如后处理工艺可能会影响产品力学性能，需在增材制造和后处理工艺后进行力学测试。

表 增材制造聚醚醚酮力学性能测试依据的标准

|  |  |
| --- | --- |
| 测试项目 | 标准 |
| 拉伸 | GB/T 1040.1 |
| 压缩 | GB/T 1041 |
| 弯曲 | GB/T 9341 |
| 扭转 | GB/T 15047 |
| 短梁剪切 | GB/T 30969 |
| 层间剪切 | GB/T 1450.1 |
| 冲击 | GB/T 1843 |
| 拉-拉疲劳 | GB/T 35465.1 |
| 磨损 | ASTM G99 |

1. 清洁和灭菌工艺

增材制造聚醚醚酮植入物的灭菌和包装需使用符合YY/T 0640标准第9章和第10章的相关规定。

在清洗、灭菌过程中，需考虑包括多孔微结构的产品的孔隙率、比表面积对工艺有效性的影响，提供相应的验证资料。对于以聚醚醚酮为主体的复合材料植入物，还需确认所使用的清洗、灭菌方法对复合材料的适用性。

1. 影响安全有效的其他因素
2. 个性化手术

植入物在临床应用前可借助数字模型或实物模型对手术植入物过程进行模拟，确保其可植入性。

临床手术风险主要来自于手术植入过程中定位的准确性，手术定位取决于医生操作和配套的个性化手术导板的使用，因此术前还需考察增材制造聚醚醚酮植入物是否有配套手术工具。