附件

增材制造口腔修复用激光选区熔化

金属材料注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对增材制造口腔修复用激光选区熔化金属材料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参考。

本指导原则是对增材制造口腔修复用激光选区熔化金属材料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参考的指导性文件，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

本指导原则适用于口腔修复体制作用激光选区熔化（Selective laser melting）金属材料，如钴铬合金、纯钛及钛合金金属粉。采用其他增材制造工艺技术制作的口腔修复用金属材料不属于本指导原则的范围，注册申请人可根据产品的具体设计原理、结构组成特征及应用技术，参照本指导原则中适用的内容。

二、注册审查要点

（一）监管信息

1.产品名称的要求

产品名称需根据《医疗器械通用名称命名规则》《医疗器械通用名称命名指导原则》相关要求，采用国家标准或行业标准中的通用名称，以产品的技术原理、结构组成或预期用途为依据命名，至少包括产品的主要化学成分和适用的加工工艺（激光选区熔化）。

例如：牙科用激光选区熔化钴铬合金粉、增材制造口腔修复用激光选区熔化纯钛金属材料、牙科用激光选区熔化钛合金粉、牙科用激光选区熔化钴铬钼钨烤瓷合金粉。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》及有关的分类界定文件，产品属于口腔义齿制造材料中的义齿用金属材料及制品。管理类别为Ⅲ类，分类编码为17-06-00。

3.注册单元划分原则

产品注册单元划分需符合《医疗器械注册单元划分指导原则》的要求，原则上以技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据，建议遵循以下原则：

（1）材质不同的产品需划分为不同的注册单元（如：钴铬合金粉、纯钛粉、钛合金粉等）。

（2）金属粉末制备工艺不同的产品需划分为不同的注册单元（如：气雾化法、等离子体旋转电极雾化法、射频等离子体球化法等）。

（二）综述资料

1.结构组成

需明确母合金或各元素金属原材料（以下简称“母材”）、材料的组成成分及百分含量、金属粉末的粒径、粉末制备工艺、修复体成型工艺、交付状态等。

2.型号规格

对于存在多种型号规格的产品，需明确各型号规格的区别，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、产品特征、性能指标、功能等方面加以描述。

3.器械及操作原理描述

（1）粉末性能描述

粉末材料的性能描述需描述器械特征、性能参数、竞争优势等，至少包括粉末的基本形貌、粉末的化学成分、粉末纯度、氧含量、粉末粒径及粒径分布、粉末球形度、流动性及松装密度等信息。

（2）制粉工艺原理

增材制造口腔修复用激光选区熔化金属材料为球形金属粉末，通过不同的制备工艺将母材加工成适用于激光选区熔化的金属粉末（以下简称“金属粉末”），粉末制备工艺主要有气雾化法、等离子旋转电极雾化法，射频等离子体球化法等。

需根据金属粉末的制备工艺阐述制粉原理，并针对不同工艺的优缺点，阐明申报产品在制备工艺过程中的优化过程。如气雾化法作为最常用的球形粉末生产工艺之一，由于需坩埚融化，易引入杂质，同时雾化过程中易产生空心粉和卫星球等缺陷，且喷嘴的设计、雾化的工艺参数对粉末性能影响较大，需调整喷嘴直径、熔炼温度和雾化压力等雾化参数对产品性能优化时，注册申请人需对优化思路及结果进行阐述。

（3）打印工作原理和打印参数

需明确与产品兼容的打印设备，各设备系统的打印参数，包括激光功率/激光能量密度、光斑直径、扫描间距、铺粉厚度、扫描速度、器械或组件在打印空间中的放置位置、打印方向、器械间距、打印支撑物的位置、类型和数量等。

需明确产品打印后的后处理工艺，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。

（4）打印制件性能描述

需描述各方向打印制件的机械强度，如硬度、拉伸性能和弯曲性能。还需尽量模拟口腔修复体在临床应用中的实际使用情况，描述其疲劳和抗反复弯折的能力，并明确打印制件的金相组织、耐腐蚀性、孔隙度和翘曲性能。

4.适用范围

依据产品打印制件的机械性能，将口腔修复用金属材料分为6种类型，6种类型金属材料的适用范围如下:

0型：用于承受低应力的单牙固定修复体，如小贴面单面嵌体、饰面冠；

1型：用于承受低应力的单牙固定修复体，如有贴面或无贴面的单面嵌体、饰面冠；

2型：用于单牙固定修复体，如冠或嵌体(不限制表面数量)；

3型：用于多单位固定修复体，如桥；

4型：用于承受极高应力的附有薄型部件的修复体，如可摘局部义齿、卡环、薄饰面冠、跨度大或横截面小的固定修复体、杆、附着体以及种植体的上部结构；

5型：用于需要高硬度和高强度的修复体，如薄的可摘局部义齿、横截面小的部位、卡环。

适用范围的表述需客观、清晰，使用有明确定义或行业公认的术语或名词，需描述产品适用于制作的修复体类型。

5.包装说明

需以图片和文字相结合的方式明示申报产品的包装信息，以列表形式说明所有包装内容物。提供包装材料的信息，评价包装材料对材料储存过程的影响。标明产品包装装量。

6.与同类产品或前代产品的比较信息

需提供同类产品（国内外已上市）或前代产品（如有）的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。对于同类产品，应当说明选择其作为研发参考的原因。

需综述同类产品国内外研究、临床使用现状及发展趋势。同时列表比较说明申报产品与参考产品（同类产品或前代产品）在材料成分及含量、制粉工艺、成型工艺、粉末粒径及球形度、打印件性能指标、适用范围、应用技术等方面的异同。明确产品有无使用了新材料、活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

建议按照YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》的要求，对母材采购、生产加工过程、产品包装、运输、贮存、使用等产品生命周期全过程实施风险管理。风险管理报告需包括风险分析、风险评价、风险控制等产品风险管理的相关资料，需至少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。提供的风险管理资料需至少包括以下信息：

1.1可能影响产品安全性的特征问题清单

需参考YY/T 0316附录C的要求判定医疗器械与安全性有关特征的问题，但识别风险的来源并不局限于此。需对该类产品进行充分的风险识别，风险识别的信息来源需要具体列出，可包括但不局限于以下途径：类似产品的投诉/抱怨数据、医学文献、实验室检测、产品标签标识等。对于风险识别信息的来源注册申请人需具体说明，并提交有关支持文件或文献。

1.2产品有关危害的清单

需详细列出与产品有关的已知和可预见危害的清单，以及对每个危害如何造成损害的分析（包括可预见的事件序列、危害处境和可能发生的损害）。

需明确拟申报产品所特有的任何额外风险，说明风险分析的方法。已识别的风险应至少包括但不局限于以下方面：

1.2.1材料的生物学和化学危害：

材料的化学组成及来源；

材料的生物相容性。

1.2.2生产加工过程可能产生的危害：

污染；

添加剂（助剂）的残留；

生产环境洁净度；

生产工艺配方或关键工艺参数的改变。

1.2.3产品使用风险因素：

修复体打印过程中生产人员防护粉末吸入、金属粉末氧化、燃爆；

临床应用过程中对患者的刺激性、致敏性，以及修复体机械失效、功能失效。

1.2.4使用信息不充分产生的危害:

说明书警示信息不明确；

使用操作说明不规范。

1.2.5不正确使用产生的危害：

使用产品时未按照说明书中操作方法操作；

忽视说明书中适用范围及禁忌症、警示信息内容。

1.2.6产品包装可能产生的危害：

包装破损；

标识不清；

与贮存和运输过程不适宜。

需在产品生命全周期中对风险进行管理控制，以使剩余风险在可接受范围内。可通过产品设计控制、母材选择、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，但不局限于以上所述。

2.产品技术要求

需按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》进行编写。同时结合YY/T 1702《牙科学增材制造口腔固定和活动修复用激光选区熔化金属材料》以及产品特点，明确保证产品安全、有效的各项性能指标和检验方法。建议考虑但不限于以下内容：

2.1金属粉末的物理性能：粉末外观、球形度、粉末粒度及分布、粉末流动性、粉末的松装密度、粉末的振实密度、固相线和液相线温度（合金）或熔点（商业用纯金属）。

2.2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（可参考本指导原则参考文献中引用的相关标准）；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。

2.3附录

金属粉末的化学成分。主要元素：标明大于1.0%（质量分数）的成分含量，精确至0.1%，明确对氧、氢、氮等影响产品性能的成分含量要求。0.1%～1.0%之间的成分需标出名称或符号；允许成分偏差；有害元素：需要指出含量。

2.4其他

如有不适用的项目，应予以说明。本章仅提供了常规产品的基本性能要求，给予参考。

对于使用新材料、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能的产品所具有其他性能及注册申请人声称的其他性能要求，应在技术要求中明确。

3.研究资料

3.1理化和机械性能研究

需提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究和编制说明，包括功能性、安全性指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。研究资料包括但不限于如下内容：

3.1.1金属粉末性能研究

金属粉末性能研究需至少包括化学成分（氧、氢及杂质元素）、粉末形貌和球形度、粉末粒径及其分布、流动性、松装密度、振实密度等。

对于部分可回收、再利用的金属粉末，需明确打印环境（热、氧气、湿度、紫外线等）对粉末的化学成分和物理性能（粉末流动性、粒径等）的影响，论证工艺稳定性和临床可接受性，确定重复使用的次数以及新粉和旧粉（非回收料）的混合比例，并提交相关研究验证资料。

3.1.2打印设备参数研究

根据产品的性能要求和预期用途，明确打印舱室环境以及材料成型关键参数，并论证合理性。同时，需验证设备的稳定性。需针对激光选区熔化工艺及工艺参数进行验证，关键工艺参数包括激光功率/激光能量密度、扫描速度、光斑直径、扫描间距、扫描策略、铺粉厚度、气氛保护、支撑结构、打印方向、成型室温度等，明确金属粉末性能最差情形和打印工艺的参数设置区间，关于最差情形的选择需提交合理性支持依据，证明满足预期性能。如工艺参数发生变化，需论证其性能不低于原有要求。需开展金属粉末与打印设备关键工艺参数的匹配性研究。

3.1.3热处理工艺验证研究

需评估热处理工艺对材料和终产品的安全、有效性的影响。验证资料包括热处理方法适宜性验证和评估、热处理参数确定的依据、热处理后结果的可接受性准则。

关于热处理工艺验证，需考虑该工艺对打印制件理化性能、机械性能等的影响，提交包括升温时间、保温温度、保温时间等热处理参数的确定依据，明确产品推荐的热处理工艺。

3.1.4打印制件理化性能研究

打印制件性能反应了金属粉末与打印工艺匹配性能，是评价产品临床使用性能的重要指标。需按照口腔修复体的临床加工需要，按申报产品加工修复体类型分别与同品种产品进行性能研究和对比。

对打印制件的理化性能进行研究，包括化学成分（打印前后变化情况）、表面粗糙度、尺寸、翘曲变形、硬度、拉伸性能、弯曲性能、夹杂物和孔隙率、密度、耐腐蚀性、抗晦暗、显微组织、密合性、线胀系数（如适用）、金属-陶瓷体系性能—剥离/萌生裂纹强度（如适用）等，需对不同打印方向对性能的影响进行研究。

打印制件试样选取需覆盖打印方向，试样长轴平行于打印生长方向(Z轴方向)和试样长轴垂直于打印生长方向(X轴或Y轴方向)需分别进行研究验证。

3.1.5打印制件功能性研究

需根据注册产品的适用范围，结合产品口腔修复体在临床中的实际使用情况，考虑试件断裂、磨损、对对合牙损伤等风险，进行疲劳、抗反复弯折、抗翘曲变形和耐摩擦磨损等能力的研究。若产品适用于制作固定义齿，建议开展牙冠牙合面摩擦磨损试验，对于多单位牙桥建议考虑桥体疲劳性能；若产品适用于制作活动支架，建议开展卡环及大连接体的疲劳试验。可根据产品适用的标准要求确定需要的功能试验项目、试验方法。性能研究需进行合理分组，可设置同品种产品作为对照组，进行性能比对，产品性能应不差于对照组产品。

研究资料中需明确各项性能指标的确定依据，提交研究资料说明性能指标的稳定性和合理性。各修复体类型产品最差情况的选择应当根据产品的临床应用特点、修复体结构设计、加工工艺等方面确定，提交验证资料。

3.2生物学特性研究

按照预期与人体接触方式、接触时间，根据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》、YY/T0268《牙科学口腔医疗器械生物学评价第1单元：评价与试验》及《医疗器械生物学评价和审查指南》相关要求，生物相容性评价资料可考虑（包括但不限于）以下方面：

3.2.1医疗器械生物学评价的策略和所含程序

3.2.2医疗器械所用材料选择的描述

3.2.3材料表征

－医疗器械材料的定性与定量的说明或分析

－医疗器械材料与市售产品的等同性比较

3.2.4选择或放弃生物学试验的理由和论证

3.2.5已有数据和试验结果的汇总

3.2.6完成生物学评价所需的其他数据

生物学评价终点一般包括细胞毒性、迟发型超敏反应、口腔粘膜刺激或皮内反应、遗传毒性、亚慢性全身毒性。必要时参照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》进行生物学试验。

3.3稳定性研究

3.3.1产品货架有效期

金属粉末比表面积大，需考虑密封、避潮贮存条件，货架有效期验证可依据适用的国内、国际标准和验证方案进行，提交产品的有效期验证报告。产品有效期可采用实时老化研究、加速老化研究验证。

在有效期研究中，需监测整个有效期内确保产品安全性和有效性的关键参数如在产品技术要求中所描述的参数（如化学成分、粉末粒度及分布、流动性等），并提交所选择测试方法的验证资料。若选择实时老化有效期验证试验，产品选择的老化环境条件应不低于产品说明书宣称的贮存、运输环境条件。若选择加速老化有效期验证试验，需说明所用加速条件的合理性。

需提交在宣称的货架有效期内及包装完整性验证资料。包装材料的选择建议考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学保护；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。包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。对于不适用的因素应阐述不适用的依据。对于包装的货架有效期验证，建议注册申请人提交终产品初包装的初始完整性和维持完整性的验证资料。

3.3.2运输稳定性

需提交运输稳定性验证资料，可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，如：产品包装的跌落试验、振荡试验等，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不会对医疗器械的特性和性能造成不利影响。

（四）产品说明书和标签样稿

产品说明书、标签和包装标识需符合《医疗器械说明书和标签管理规定》和相关国家标准、行业标准的要求，例如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》。除已批准信息外，说明书和标签中应当明确产品的热处理条件，打印设备的重要参数推荐范围如：铺粉层厚、光斑直径、激光功率/激光能量密度、激光功率、扫描速度、打印间距等，金属粉末重复使用次数及使用处理方法，在金属粉末使用过程中预防粉尘吸入的建议及其他需要补充的信息。

（五）质量管理体系文件

需提供金属粉末制备的生产加工工艺，注明关键工序和特殊过程，并阐明其过程控制点及控制参数，提供生产工艺的可控性、稳定性确认文件。

明确制粉母材的材料信息（通用名称、化学名称、符合的标准及牌号、材料供应商、入厂检验标准等）和质控要求，明确生产加工过程中加工助剂的使用情况。

提供金属粉末生产工艺（电极感应熔化气体雾化、等离子惰性气体雾化、真空感应熔化气体雾化、等离子旋转电极雾化等）中气体压力、流速和温度，气雾化喷嘴的内径和喷射角度，气雾化塔里的压力和氧含量，旋转电极雾化工艺的电流和转速等关键工艺参数，明确工艺参数确定依据。

提供金属粉末筛分、混合和分装的工艺流程。阐述各步骤的工艺控制方法，特别针对超细粉末的筛分过程中的去除情况、气氛保护和污染防控、防爆控制进行描述。

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。

三、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）[Z].2021.

[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].2021.

[3]《医疗器械临床试验质量管理规范》（原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].2016.

[4]《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].2014.

[5]《医疗器械通用名称命名规则》（原国家食品药品监督管理总局令第19号）[Z].2015.

[6]《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家药品监督管理局2021年第73号）[Z].2021.

[7]《关于印发医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（原国家食品药品监督管理总局2007年第345号）[Z].2007.

[8]《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》（国家药品监督管理局2021年第121号）[Z].2021.

[9]《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》（原国家食品药品监督管理总局通告2018年第13号）[Z].2018.

[10]《口腔材料学》（人民卫生出版社第5版；北京大学医学出版社第2版；人民军医出版社第3版）[M].2000.

[11]GB 17168-2013，《牙科学固定和活动修复用金属材料》[S].

[12]YY/T 1702-2020，《牙科学增材制造口腔固定和活动修复用激光选区熔化金属材料》[S].

[13]GB/T 228.1-2010，《金属材料拉伸试验第1部分室温试验方法》[S].

[14]GB/T 1482-2010，《金属粉末流动性的测定标准漏斗法（霍尔流速计）》[S].

[15]GB/T 1479.1-2011，《金属粉末松装密度的测定第1部分：漏斗法》[S].

[16]GB/T 5162-2006，《金属粉末振实密度的测定》[S].

[17]GB/T 5314-2011，《粉末冶金用粉末取样方法》[S].

[18]GB/T 13810-2017，《外科植入物用钛及钛合金加工材》[S].

[19]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》[S].

[20]GB/T 19077-2016，《粒度分布激光衍射法》[S].

[21]GB/T 35021-2018，《增材制造工艺分类及原材料》[S].

[22]GB/T 35022-2018，《增材制造主要特性和测试方法零件和粉末原材料》[S].

[23]GB/T 35351-2017，《增材制造术语》[S].

[24]YY 0621.1-2016，《牙科学匹配性试验第1部分：金属-陶瓷体系》[S].

[25]YY/T 0268-2008，《牙科学用于口腔的医疗器械生物学评价第1单元：评价与试验》[S].

[26]YY/T 0287-2017，《医疗器械质量管理体系用于法规的要求》[S].

[27]YY/T 0316-2016，《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》[S].

[28]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》[S].

[29]ISO 13322-1:2014，Particle size analysis — Image analysis methods — Part 1: Static image analysis methods[S].

[30]ISO 13322-2:2006,Particle size analysis — Image analysis methods — Part 2: Dynamic image analysis methods[S].

[31]ISO 4490:2014,Metallic powders-Determination of flow rate by means of a calibrated funnel (Hall flowmeter) [S].

[32]ISO 22674:2016,Dentistry - Metallic materials for fixed and removable restorations and appliances[S].

[33]ASTM E354-14,Standard Test Methods for Chemical Analysis of High-Temperature, Electrical, Magnetic, and Other Similar Iron, Nickel, and Cobalt Alloys[S].

[34]ASTM F1877-16,Standard Practice for Characterization of Particles [S].