附件

高强韧性纯钛骨科内固定植入物

注册审查指导原则

医用高强韧性纯钛是指预期用于制造人体植入物的具有高强度、高韧性特点的金属纯钛，其力学性能指标与GB/T 13810中TC4、TC4ELI相当，在不添加合金元素的情况下，通过调控微观结构和降低杂质元素含量，避免了钛合金材料离子毒性和常规纯钛材料强度低的问题。本指导原则旨在指导注册申请人对高强韧性纯钛骨科内固定植入物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。

本指导原则是对用于骨科内固定植入物的高强韧性纯钛和相关产品的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。

本指导原则是对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

本指导原则适用于高强韧性纯钛替代常规纯钛材料和钛合金(TC4、TC4ELI)材料制备的骨科内固定植入物，并以采用常规机加工工艺制造的高强韧性纯钛的骨针（分类编码为13-01-06）、接骨螺钉（分类编码为13-01-01）、髓内针（分类编码为13-01-04）为例进行评价。其他未举例的骨科内固定植入物产品，在符合相应产品的指导原则同时，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.产品名称的要求

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，或以产品结构及组成、适用范围为依据命名，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》等相关法规的要求。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，本指导原则以采用常规机加工工艺制造的高强韧性纯钛的骨针、接骨螺钉、髓内针为例，分类编码分别为13-01-06、13-01-01、13-01-04，管理类别为Ⅲ类。

3.注册单元划分的原则

申报产品根据其材质、制造工艺、适用范围、关键性能指标的不同需划分为不同的注册单元，并参考《医疗器械注册单元划分指导原则》和相应产品的注册技术审查指导原则的相关要求，如不同牌号的材料（TA1G、TA3G）需划分为不同的注册单元，不同适用范围的产品（如接骨螺钉、骨针）需划分为不同的注册单元。

（二）综述资料

1.产品的结构及组成

需明确产品的组成、各部件所用材料牌号及符合的标准、表面处理方式、产品交付状态（灭菌或非灭菌）、灭菌有效期（如适用）。

2.器械及操作原理描述

2.1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。

2.2产品各组件的材料牌号及其符合的国家标准、行业标准、国际标准，材料牌号的描述需与其符合的标准一致。明确产品的表面处理方式，如是否经过阳极氧化。

2.3提供产品的关键尺寸信息，如长度、直径、螺纹型式等体现产品设计特征的尺寸及公差。

2.4明确各型号产品的划分依据及分型。

2.5提供产品工作原理/作用机理。

2.6提供产品结构及关键尺寸的设计依据。描述产品结构组成、设计特征并论证结构、设计的合理性，提供产品结构示意图进行说明。

3.产品的适用范围和禁忌证

产品适用范围和禁忌证需与临床评价资料结论保持一致。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，如绝对禁忌证和相对禁忌证（如适用），如不适宜使用的人群、疾病等情形。

4.产品型号规格

明确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，明确之间的区别，以及各型号规格产品的具体适用部位。明确各型号产品及其关键部位（如接骨螺钉的头部及螺纹部分等）的结构图，提供产品的关键尺寸参数（范围）和公差。采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对于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.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。对于灭菌包装交付产品，需说明其无菌屏障系统的信息。以包装结构解析图的形式明示申报产品的包装信息，以列表形式明示所有包装内容物和包装材料的信息，提供与灭菌方法相适应的初级包装材料的质量控制标准。

6.与同类和/或前代产品的参考和比较

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

同时列表比较说明申报产品与参考产品（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、作用方式，以及适用范围等方面的异同。

7.其他需说明的内容

对于已获得批准的部件或配合使用的附件，需提供批准文号和批准文件复印件。若申报产品预期需与其他医疗器械组合使用，应当予以说明。

（三）非临床资料

1.产品风险管理资料

根据YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》和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》，说明在高强韧性纯钛骨科内固定植入物设计、原材料、生产加工、包装、灭菌、运输、贮存、使用等生命周期内各个环节的安全特征，从生物学危害、环境危害、有关使用的危害、因功能失效、老化及存储不当引起的危害等方面，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及验证结果，必要时需引用检测和评价性报告。

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相关、出厂后流通和临床应用的信息。

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，至少需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。

2.产品技术要求的主要性能指标

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。以下给出了高强韧性纯钛骨科内固定植入物需要考虑的基本性能指标，注册申请人可参考相应的标准，根据注册申请人自身产品技术特点和用途制定相应的性能指标。如标准中有不适用条款，注册申请人需说明理由。

例如：对于高强韧性纯钛骨针，需参考YY 0341.1《无源外科植入物骨接合与脊柱植入物第1部分：骨接合植入物特殊要求》、YY/T 0345.1《外科植入物金属骨针第1部分：通用要求》的相关要求编写产品技术要求，至少需包括力学性能（硬度、抗拉强度、断裂伸长率）、电化学腐蚀性能（开路电位、腐蚀电位、腐蚀电流密度）、表面质量（外观、表面缺陷、表面粗糙度）、重要部位尺寸和公差、配合性能（如适用）、无菌、环氧乙烷残留量（如适用）等。

对于高强韧性纯钛接骨螺钉，需同时参考《金属接骨板内固定系统产品注册技术审查指导原则》和YY 0018《骨结合植入物 金属接骨螺钉》的相关要求编写产品技术要求，至少需包括硬度、力学性能（最大扭矩和断裂扭转角、旋入扭矩和旋出扭矩、轴向拔出力、自攻力（如适用））、电化学性能（开路电位、腐蚀电位、腐蚀电流密度）、表面质量（外观、表面缺陷、表面粗糙度）、重要部位尺寸和公差、配合性能（如适用）、无菌、环氧乙烷残留量（如适用）等。

对于高强韧性纯钛髓内针，需参考YY 0341.1《无源外科植入物 骨接合与脊柱植入物 第1部分：骨接合植入物特殊要求》、YY/T 0019.2《外科植入物 髓内钉系统 第2部分：髓内针》的相关要求编写产品技术要求，至少需包括硬度、力学性能（弯曲性能、扭转性能）、电化学性能（开路电位、腐蚀电位、腐蚀电流密度）、表面质量（外观、表面缺陷、表面粗糙度）、重要部位尺寸和公差、配合性能（如适用）、无菌、环氧乙烷残留量（如适用）等。

产品技术要求中指标需针对终产品制定（终产品上不能进行测试的，可提供同种工艺下的样块进行检测），且性能指标不应低于产品适用的强制性国家标准和强制性行业标准，检验方法需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，需注明相应标准的编号和年代号。

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。

如产品型号规格繁多，结构图示复杂，则建议医疗器械注册申请人以资料性附录形式提供产品的结构图示及型号规格列表。

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测的产品需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。原则上需选择结构最复杂、性能指标覆盖最多的型号作为典型型号进行检验。若性能指标不能互相覆盖，则同时选择不同型号进行检测。

4.研究资料

4.1物理和机械性能研究

结合申报产品的临床使用以及预期失效模式，进行产品机械性能研究，提供最差情况的确定依据和测试结果的可接受依据，机械性能指标的可接受性建议与TC4或TC4ELI产品的数据进行对比，对于有针对性的国内外行业标准或学术团体官方共识中的指标也可以接受。若有相对应的常规产品的技术审查指导原则或产品标准需参照执行。

4.1.1高强韧性纯钛接骨螺钉：对于单独使用的螺钉，建议至少研究扭转性能（最大扭矩和断裂扭转角）、旋动扭矩（旋入扭矩和旋出扭矩）、轴向拔出力、自攻性能（如适用）；对于与纯钛接骨板配合使用的螺钉，除上述性能外，还需按照《金属接骨板内固定系统产品注册技术审查指导原则》进行钉板系统的相关性能的研究；此外，对于由高强韧性纯钛与其它材料（不包括普通纯钛）制成的金属接骨板与金属接骨螺钉的组合使用形式还需提供其微动、电偶腐蚀的研究资料。

4.1.2高强韧性纯钛骨针：对于完全植入型骨针，建议至少研究拉伸性能，螺纹骨针建议针对螺纹部分研究其扭转性能、旋动扭矩、轴向拔出力及自攻性能（如适用）等；对于与外固定支架配合使用的骨针建议参考《骨科外固定支架注册技术审查指导原则》或ASTM F1541提供产品的力学性能研究资料。

4.1.3高强韧性纯钛髓内针：建议至少研究产品的拉伸性能（如抗拉强度、断裂伸长率等）、动静态弯曲性能、静态扭转性能等。

4.2化学/材料表征研究

4.2.1提供材料化学成分要求和符合性证据，规定材料中各元素的含量、可接受的允差范围并提供可确定依据。对于高强韧性纯钛，需明确其化学成分，需符合GB/T 3620.1《钛及钛合金牌号和化学成分》和GB/T 13810《外科植入物用钛及钛合金加工材》中对TA1GELI、TA1G、TA2G、TA3G、TA4G牌号的相应规定，或符合ISO 5832-2中对Grade1 ELI、Grade1、Grade2、Grade3、Grade4A、Grade4B牌号的成分规定。

4.2.2提供材料显微组织研究资料，需测试晶粒尺寸、分布及形态，确定非金属夹杂物的级别，研究热处理、塑性加工后的织构、孪晶等组织特征，评估组织稳定性，研究不同方向上的组织各向异性，确定是否存在显微孔洞及微裂纹等组织缺陷，提供微观组织调控及优选相关资料。

晶粒度测定方法参考GB/T 6394《金属平均晶粒度测定方法》和GB/T 24177《双重晶粒度表征与测定方法》，显微平均晶粒度需不粗于GB/T 6394中的10级。对于细晶或超细晶组织，如金相方法无法评判晶粒等级，可采用扫描电镜的背散射模式（SEM-EBSD）获得显微组织图像（放大1000倍），并参考GB/T 6394和GB/T 24177标准中的相关规定评定晶粒度。

4.2.3提供材料制备过程中缺陷控制及检验研究资料，表面缺陷可采用目视检查或显微镜检查，材料内部缺陷可采用超声或射线等手段进行无损检测。

4.2.4提供材料力学性能研究资料，研究材料的拉伸（弹性模量、屈服强度、抗拉强度、断裂延伸率、断面收缩率）、压缩（弹性模量、屈服强度、抗压强度、压缩变形量）、弯曲（抗弯强度、挠度）、各向异性、疲劳强度和硬度等特性，提供性能指标接受限值及其确定依据，并提供材料性能稳定性研究资料。

材料力学性能：高于GB/T 13810和ISO 5832-2中纯钛的标准，主要参照GB/T 13810中TC4加工材力学性能的标准，具体室温力学性能须达到表1的性能指标要求：

表1 高强韧性纯钛参考力学性能

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 硬度HV10 | 屈服强度(MPa) | 抗拉强度  Rm/MPa | 断后伸长率  A/% | 断面收缩率  Z/% | 疲劳强度  -1  (MPa) | 断裂韧性K1C  MPa∙m1/2 |
| ≥250 | ≥760 | ≥900 | ≥10 | ≥30 | ≥450 | ≥90 |

硬度测试方法可参照GB/T 4340.1《金属材料 维氏硬度试验 第1部分：试验方法》中的相关规定进行。

拉伸力学性能测试方法可参照GB/T 228.1《金属材料 拉伸试验 第1部分：室温试验方法》和GB/T 13810中的相关规定进行。

疲劳强度测试可参照GB/T 3075《金属材料 疲劳实验 轴向力控制方法》中的相关规定进行。

断裂韧性KIC可参照GB/T 4161《金属材料 平面应变断裂韧度KIC试验方法》和ASTM E1820中的相关规定进行。

4.2.5材料磨损性能：

磨损试验可参照GB/T 12444《金属材料 磨损试验方法 试环-试块滑动磨损试验》规定方法进行。综合评价高强韧性纯钛材料的磨损性能与钛合金材料相当。

4.2.6耐腐蚀性能研究资料：

研究材料在生理盐水、Hank’s溶液或DMEM等模拟体液中的静态和动态腐蚀性能（腐蚀疲劳强度）、钝化膜（组分和化学态、电化学阻抗谱）、电化学腐蚀性能（开路电位、腐蚀电位和腐蚀电流密度、击穿电位），提供材料的耐腐蚀性能及其确定依据等相关材料。

腐蚀试验可参照YY/T 1552《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》。综合评价高强韧性纯钛材料的耐腐蚀性能与常规纯钛和钛合金材料相当。

4.2.7材料耐受后续加工过程的评估，如后续矫形、热处理等对材料及产品性能的影响。

4.3生物学特性研究

根据GB/T 16886系列标准或《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）选择生物学评价路径并实施生物学评价，生物学评价终点至少包括细胞毒性、皮内刺激、迟发型超敏反应、急性全身毒性、亚慢性全身毒性、遗传毒性、植入、热原等。生物学评价资料需包括：生物相容性评价的依据和方法，产品所用材料的描述及与人体接触的性质，实施或豁免生物学试验的理由和论证，对于现有数据或试验结果的评价。根据评价结果，如需开展生物学试验，建议参考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》进行。

4.4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）。产品的无菌保证水平（SAL）需达到10-6。

4.4.1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。

4.4.2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）。

4.5动物试验研究

参照《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）》确定是否需要在活体动物上进行动物试验。一般对于工作机理明确、设计及尺寸未发生改变，生产工艺成熟，且不改变常规用途的产品不需要进行动物试验研究。

对于设计及尺寸发生改变的情形，如有充分的证据证明申报产品的关键性能指标（如力学性能、理化性能、腐蚀性能、台架试验等）、适用范围与境内已上市产品具有一致性，可不考虑开展动物试验，否则，为观察该类产品的体内力学性能变化、耐腐蚀性能和骨结合效果等，建议参照《医疗器械动物试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》，推荐使用适当的动物模型对产品性能进行临床前评价。

4.6稳定性研究

4.6.1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。医疗器械货架有效期的验证试验通常可包括加速稳定性试验、实时稳定性试验等，需根据医疗器械产品特性选择验证方式。无论加速稳定性试验还是实时稳定性试验，注册申请人均需在试验方案中设定测试项目、测试方法及判定标准。鉴于本指导原则涵盖的产品为金属惰性材料制成，在已充分评价其制造材料物理和机械性能随时间变化具有稳定性的前提下，测试项目仅需评估产品包装随时间老化的相关性能，进行包装系统性能验证，包括包装完整性、包装强度和微生物屏障性能等检测项目，其中，包装完整性检测项目一般包括染色液穿透法测定透气包装的密封泄漏试验、目力检测和气泡法测定软性包装泄漏试验等；包装强度测试项目一般包括软性屏障材料密封强度试验、无约束包装抗内压破坏试验等。不同包装、不同灭菌方式的产品需分别提供验证资料。

4.6.2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。

4.7磁共振兼容性研究

产品植入后，当在MR环境中对体内软组织及脏器进行检查时，产品材料（存在磁性）及结构形式（如尖端、尺寸）可能受MR环境影响，产生不利结果（如对植入物周边组织产生损伤或对诊断结果产生影响），因此，建议开展MR环境下的行为属性的相关验证，可参照YY/T 0987系列标准对产品在MR环境下的磁致位移力、磁致扭矩、射频致热、伪影等项目进行测试，并提供完整测试报告。需根据研究报告，列出MR试验设备、磁场强度、特定吸收率（SAR）等试验参数及温升、位移力、扭矩及伪影评估结果，将相关信息在说明书中予以明示。

如注册申请人未对申报产品进行MR环境下行为属性的相关评价，需重点明确该产品尚未在MR环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。需在说明书的警示中注明相关内容，提示其存在的风险，由临床医生与医疗机构综合判断临床使用风险的可控性。

4.8钛及钛合金阳极氧化膜的相关性能研究

对于高强韧性纯钛产品表面经阳极氧化处理的产品，需对阳极氧化膜的相关性能进行研究（可参照YY/T 1615《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》），例如经黑灰色阳极氧化处理的产品对其黑灰色氧化膜相关性能包括膜厚、开路电位、抗划痕性、硬度、表面元素定性分析、细胞毒性等进行研究，并结合氧化电解液成分提供表面残留元素的确定依据。

（四）临床评价资料

注册申请人需在满足注册法规要求的前提下，按照《医疗器械临床评价技术指导原则》的要求选择合适的临床评价路径提交临床评价资料。

对于列入《免于临床评价医疗器械目录》（以下简称“目录”）的常规纯钛产品，当采用高韧性纯钛替代原产品所用的常规纯钛材料，产品结构设计和尺寸均不发生变化，性能指标优于原产品，满足临床操作及使用需求（如术中塑形），可通过非临床评价能够证明该医疗器械安全、有效，属于《目录》内产品，仍可按照目录中的路径进行申报。

对于未列入《目录》，高韧性纯钛申报产品与同品种产品仅材料不同的情形，如申报产品各项性能指标（含动静态测试等）非劣于同结构设计同尺寸常规纯钛或钛合金产品的各项性能，可选择通过同品种医疗器械临床试验或临床使用获得的数据进行分析评价，需首先将申报产品与同品种医疗器械进行对比，详述二者的等同性和差异性，对差异性是否对产品的安全有效性产生不利影响，证明二者之间的等同性。

对于采用高韧性纯钛替代常规纯钛或钛合金制造的产品，且产品结构设计或尺寸发生变化（如尺寸减小等可能降低产品性能的或出现新的结构设计等情形），或适用范围发生变化的情形，如通过非临床试验无法论证差异性可接受的，需按照《医疗器械临床试验质量管理规范》进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。临床试验的设计可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。

境外注册申请人如有境外临床试验数据，可参照《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》的要求提交相关临床试验资料。

（五）产品说明书和标签样稿

产品说明书和标签需符合《医疗器械说明书和标签管理规定》要求，还需符合相关国家标准、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》。

产品说明书中适用范围、适应证、禁忌证、警告、注意事项等信息需与临床评价资料中确认的相关内容一致。若通过临床试验路径进行临床评价，上述信息需综合考虑临床试验的入选标准、排除标准、试验结果和不良反应等因素后制定。产品说明书中产品组成、结构、性能、使用期限等信息需与研究资料一致。产品有效期、灭菌包装产品采用的灭菌方法、非灭菌包装产品推荐采用的灭菌方法等信息需与非临床研究资料所述一致。说明书的警示中注明磁共振兼容性相关内容，明确相关的试验结果或提示其存在的风险。

高强韧性纯钛骨科内固定植入物与其他金属植入物配合使用可能会产生电偶腐蚀，因此说明书中需在说明书予以明确是否能与其他金属植入物配合使用并提交支持性资料。

（六）质量管理体系文件

详述产品的生产过程，提供生产工艺流程图。明确高强韧性纯钛材料制造的工艺原理和过程，以及各关键工艺的控制点，提供各批次间的性能稳定性验证数据，以及同批次间的性能均匀性验证数据（一般应取加工材的头、尾和中间部位）。同批次间的主要力学性能指标差异不大于5%。提供产品显微组织的热稳定性验证数据, 说明稳定性控制标准。提供显微组织图像，如金相方法无法观察晶粒，可采用扫描电镜的背散射模式（SEM-EBSD）获得显微组织图像，说明显微组织特征及热稳定性。提供产品机加工切削液、清洗验证等资料，注明关键工艺和特殊过程，说明过程控制点及控制标准。当某一生产过程的输出不能由后续的监视或测量加以验证时，需对这样的过程实施确认并提供相应的过程确认报告。明确生产过程中使用的各种加工助剂，提供其质量控制标准，详述对加工助剂残留的控制方法和结果。

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].

[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].

[4]《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].

[5]《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].

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

[7]《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].

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

[9]《医疗器械生物学评价和审查指南的通知》（国家食品药品监督管理局，2007年第345号）[Z].

[10]《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].

[11]《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）》（国家药品监督管理局通告2021年第75号）[Z].

[12]《医疗器械动物试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》（国家药品监督管理局通告2021年第75号）[Z].

[13]《免于临床评价医疗器械目录》（国家药品监督管理局通告2021年第71号）[Z].

[14]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].

[15]GB/T 16886.3-2019,《医疗器械生物学评价 第3部分：遗传毒性、致癌性和生殖毒性试验》[S].

[16]GB/T 16886.5-2017,《医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验》[S].

[17]GB/T 16886.6-2015,《医疗器械生物学评价 第6部分：植入后局部反应试验》[S].

[18]GB/T 16886.10-2017,《医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与皮肤致敏试验》[S].

[19]GB/T 16886.11-2011,《医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验》[S].

[20]GB/T 16886.19-2011,《医疗器械生物学评价 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征》[S].

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

[22]YY/T 0640-2016,《无源外科植入物通用要求》[S].

[23]YY 0018-2016,《骨接合植入物 金属接骨螺钉》[S].

[24]YY 0341.1-2020,《无源外科植入物 骨接合与脊柱植入物 第1部分：骨接合植入物特殊要求》[S].

[25]YY/T 0019.2-2011,《外科植入物 髓内钉系统 第2部分：髓内针》[S].

[26]YY/T 0345.1-2020,《外科植入物 金属骨针 第1部分：通用要求》[S].

[27]YY/T 0345.2-2014,《外科植入物 金属骨针 第2部分：斯氏针 尺寸》[S].

[28]YY/T 0345.3-2014,《外科植入物 金属骨针 第3部分：克氏针》[S].

[29]YY/T 1615-2018,《外科植入物 钛及钛合金阳极氧化膜通用要求》[S].

[30]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].

[31]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实验的测试溶液和条件》[S].

[32]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》[S].

[33]GB/T 3621-2007，《钛及钛合金板材》[S].

[34]GB/T 2965-2007，《钛及钛合金棒材》[S].

[35]GB/T 3623-2007，《钛及钛合金丝》[S].

[36]GB/T 5193-2020，《钛及钛合金加工产品超声波探伤方法》[S].

[37]GB/T 3620.1-2016，《钛及钛合金牌号和化学成分》[S].

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

[39]GB/T 3620.2-2007，《钛及钛合金加工产品化学成分允许偏差》[S].

[40]GB/T 228.1-2010，《金属材料 拉伸试验 第1部分：室温试验方法》[S].

[41]GB/T 4340.1-2009，《金属材料 维氏硬度试验 第1部分：试验方法》[S].

[42]GB/T 3075-2008，《金属材料 疲劳实验 轴向力控制方法》[S].

[43]GB/T 4161-2007，《金属材料 平面应变断裂韧度KIC试验方法》[S].

[44]GB/T 12444-2006，《金属材料 磨损试验方法 试环-试块滑动磨损试验》[S].

[45]ISO 5832-2:2018，《Implants for surgery—Metallic materials—unalloyed titanium》[S].

[46]M. Niinomi. Mechanical Properties of Biomedical Titanium Alloys[J], Materials Science and Engineering A, 243 (1998) 231-236.

[47]M. Geetha, A. K. Singh, R. Asokamani, A. K. Gogia. Ti Based Biomaterials, the Ultimate Choice for Orthopaedic Implants-A Review[J], Progress in Materials Science, 54 (2009) 397-425.

[48]C. N. Elias, M. A. Meyers, R. Z. Valiev, S. N. Monteiro. Ultrafine Grained Titanium for Biomedical Applications: An Overview of Performance[J]. Journal Materials Research Technology, 2 (2013) 340-350.

[49]H. Mora-Sanchez, I. Sabirov, M. A. Monclus, E. Matykina, J. M. Molina-Aldareguia. Ultra-fine grained pure Titanium for biomedical applications[J]，Materials Technology, 31 (2016) 756-771.