附件2

牙科粘接剂产品注册审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对牙科粘接剂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。

本指导原则是对牙科粘接剂注册申报资料的一般要求，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使用的指导性文件，但不包括审评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

本指导原则适用于牙体充填修复、修复体修复过程中粘接的牙科粘接剂产品。本指导原则不适用特殊设计及创新设计的产品。

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，或以产品临床预期用途、固化方式、适用部位为依据命名，需符合《医疗器械通用名称命名规则》、《口腔科器械通用名称命名指导原则》等相关法规的要求。如牙科粘接剂、牙本质粘接剂、化学固化粘接剂等。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为17-05-02，管理类别为Ⅲ类。

3.注册单元划分的原则

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。医疗器械产品的注册单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。主要化学成分不同的产品原则上需划分为不同的注册单元，如发挥粘接作用的树脂基质和填料成分不同，建议划分注册单元；固化原理不同的产品原则上需划分为不同的注册单元，如光固化粘接剂、化学固化粘接剂、双固化树脂粘接剂。

（二）综述资料

1.产品描述

需全面描述产品各组成成分及含量，一般需涵盖基质体系、催化体系、填料组分及粒径、助剂等；列明各组分的化学名称、结构式、CAS编号和分子量、各组分的作用；需根据固化方式描述产品的固化分类（如化学固化、光固化、双重固化）；需根据临床粘接部位描述产品分类（如牙釉质粘接剂、牙本质粘接剂、通用型粘接剂）；需描述产品的临床粘接技术（如自酸蚀、选择性酸蚀、全酸蚀）；需对产品的工作原理进行描述。

2.产品的适用范围和禁忌证

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。

2.1适用范围：牙科粘接剂一般用于牙体充填修复、修复体修复过程中粘接。在适用范围描述时需明确预期粘接的修复方式及修复体类型、与其组合使用的粘接系统。

2.2预期使用环境

明确预期使用的地点（如医疗机构），说明可能影响其安全性和有效性的环境条件。

2.3适用人群

明确目标患者人群信息、患者选择标准信息以及明确使用过程中需要考虑的因素。

2.4禁忌证：如适用，通过风险/受益评估后，针对某些疾病、情况或特定的人群，认为不推荐使用该产品，应当明确说明，如成分过敏人群。

3.产品型号规格

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、规格的组成成分及百分含量、调和比例、混合方式、产品特征等方面加以描述。

4.与同类产品或前代产品的比较信息

应当提供同类产品（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。

申请人需综述同类产品国内外研究及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）在材料工作原理、结构组成、制造材料、性能指标、适用范围、作用方式、应用技术等方面的异同，性能指标的对比应重点关注粘接效果相关性能的对比，如粘接强度、粘接耐久性等。明确产品有无使用新材料、新的活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能。

5.包装说明

提供产品的包装信息，包括包装形式、包装材料、包装工艺。对于具有微生物限度要求的医疗器械，应当说明保持其微生物限度的包装信息。说明如何确保最终使用者可清晰地辨识包装的完整性。

（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》），充分识别产品的设计、原材料、制造过程、产品包装、灭菌、运输、贮存、使用等产品生命周期内各个环节的安全特征，从生物学危险（源）、环境危险（源）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。

风险管理报告需包括生产和生产后信息，具体内容参考YY/T 0316第9章和《医疗器械安全和性能的基本原则》的2.1.2e)f)。产品变更注册和已在境外上市产品注册时，申报资料中的风险管理报告需包括上述内容，将风险管理贯穿于产品的全生命周期。

2.医疗器械安全和性能基本原则清单

说明产品符合《医疗器械安全和性能基本原则清单》各项适用要求所采用的方法，以及证明其符合性的文件。

3.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，制定确保产品安全、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。粘接剂产品可参考YY/T 0518《牙科修复体用聚合物基粘接剂》、YY/T 0519《牙科材料 与牙齿结构粘接的测试》相关标准制定相应性能要求。

3.1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。明示产品的组成成分及百分含量。

3.2性能指标

根据粘接剂产品特性，选择适用的项目进行规定，如：

3.2.1外观。

2.2.2薄膜厚度。

3.2.3粘接强度及粘接耐久性。粘接强度及粘接耐久性包括剪切粘接强度、拉伸粘接强度，申请人需根据产品特点选择剪切粘接强度或拉伸粘接强度其中之一进行测试。

3.2.4对环境光线的敏感性（光固化、双固化粘接剂适用）。

3.2.5工作时间（化学固化、双固化粘接剂适用）。

3.2.6固化时间（化学固化、双固化粘接剂适用）。

3.2.7其他。含氟化物粘接剂的氟离子释放性能、自酸蚀粘接剂pH值等。

3.3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（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。

3.4附录

产品组成组分及百分含量、X射线阻射性（如有），以资料性附录形式体现。

4.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。典型性产品的选择需考虑产品的组成成分及含量、技术性能、配合使用产品等。如不同型号的组份含量差异对产品的有效性指标（如粘接强度）产生一定影响，建议进行差异性检验。

5.研究资料

5.1物理和机械性能研究

5.1.1 原材料控制

明确产品的起始物质，列明产品生产过程中由起始物质至终产品加工过程中所需全部材料（包括：基质成分、填料成分及其引发剂、交联剂、光敏剂、着色剂等全部辅料）的化学名称、CAS号、化学结构式/分子式、分子量及其分布、来源和纯度（如适用）、使用量或组成比例、符合的标准和申请人的验收标准及相关的安全性评价报告，建议以列表的形式提供。并说明原材料的选择依据及来源。

5.1.2 产品性能研究

根据产品特性及临床预期风险，开展物理和机械性能验证，可参考YY/T 0518、YY/T 0519相关标准，选择适用的项目进行研究验证，包括但不限于如下研究项目：

5.1.2.1产品外观及包装形式，必要时可提供图示说明。

5.1.2.2薄膜厚度：薄膜厚度主要影响修复体的就位和固位，申请人需提供申报产品薄膜厚度研究数据，结合申报产品适用范围、临床操作明确薄膜厚度的确定依据。

5.1.2.3对环境光线敏感性研究：对于光固化粘接剂、双固化粘接剂产品，需提交对环境光线敏感性研究，产品应保持物理均匀性。

5.1.2.4工作时间研究：对于化学固化粘接剂、双固化粘接剂，需提交产品工作时间研究资料，明确申报产品具体工作时间。

5.1.2.5固化时间研究：对于化学固化粘接剂、双固化粘接剂，需提交产品固化时间研究资料，明确申报产品具体固化时间。

5.1.2.6粘接强度及粘接耐久性研究：需描述粘接系统的粘接界面状况，粘接是在粘接界面处发生的复杂的物理、化学过程，通常粘接界面分为两种情形，一种是牙齿缺损直接充填修复，主要涉及粘接剂与牙齿硬组织及充填材料的粘接，另一种是固定修复体与牙齿的粘接，主要涉及粘接剂与牙齿硬组织及修复体的粘接。申请人需结合申报产品预期用途，对粘接剂与不同牙齿硬组织（牙釉质、牙本质）及不同属性材料（金属、树脂、陶瓷等）的充填材料/修复体间的粘接性能及粘接耐久性进行研究验证。申请人需考虑粘接面积较小的情形或经牙体预备后粘接界面较小的固位形，如贴面的粘接性能研究。

5.1.2.7与牙本质粘接的间隙测量研究：间隙测量是用来评价粘接剂将充填物粘接到牙本质有效性研究，用来评价粘接剂对于充填材料聚合收缩的抵抗力，小间隙代表较好的粘接效果。申请人需结合申报产品预期用途，设计相关间隙测量评价研究。

5.1.2.8微渗漏研究：微渗漏是用来评价粘接剂对牙本质/牙釉质与修复材料粘接效果的研究。申请人需结合申报产品预期用途，对微渗漏进行评级研究。

5.1.2.9释氟性能研究：对于含有氟化物的粘接剂，氟离子在口腔环境中缓慢释放，申请人需提供氟离子释放相关研究，明确防龋效果。

对于申报产品的各项物理和机械性能研究，均应提供研究验证报告，验证报告需至少包括验证目的、验证样品的规格型号及选择依据、验证样本数量及其确定依据、验证项目及其接受标准、试验方法的合理性及其确定依据、验证结果及数据分析、偏差分析（如有）及验证结论，各试验结果应明确临床使用的可接受性，特别地，对于粘接效果评价指标，如粘接强度及粘接耐久性研究、间隙研究、微渗漏研究，可在同一试验条件下与同类上市产品进行对比，论述结果的可接受性。

5.2化学/材料表征研究

提供产品各组成成分及百分含量的确定依据，提交各填料组分分散均匀的研究资料。

5.3生物学特性研究

牙科粘接剂与牙本质/牙釉质（或口腔软组织）持久接触，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，生物相容性评价资料可以参考《医疗器械生物学评价指南》，必要时，开展生物学试验。生物学评价终点一般包括细胞毒性、致敏性、急性全身毒性、刺激或皮内反应（或口腔粘膜刺激试验）、遗传毒性、亚慢性全身毒性，特别地，对于牙本质粘接剂或通用型粘接剂，应结合其临床使用方法，明确是否近髓使用，评估其牙髓刺激性。对于使用盖髓材料等对牙髓进行保护后再行粘接处理，应予以详细说明，并在说明书中明确，同时结合微渗漏研究对牙髓刺激性进行评价研究，必要时开展牙髓及牙本质应用试验。

5.4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》确定是否需要在活体动物上进行动物试验。如经决策分析需开展动物试验研究，可参照《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》中相关要求进行。一般对于工作机理明确、设计定型，生产工艺成熟，且不改变常规用途的粘接剂产品不需要进行动物试验研究。

5.5稳定性研究

5.5.1货架有效期

注册申请人可参照适用的国内、国际标准或《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则》中适用部分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。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，除对产品基本属性进行验证，如外观等，还需对产品粘接有效性指标进行验证，如粘接强度等。

产品包装验证可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，提交产品的包装验证报告。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。其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。

对于包装的有效期验证，建议申请者提交最终成品初包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。

5.5.2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。

5.6其他

列入《免于临床评价医疗器械目录》（以下简称《目录》）的产品，注册申请人需提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的对比资料以及申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比说明。关于申报产品与已获准境内注册的《目录》中医疗器械的对比项目中结构组成的对比需包括产品组成成分及百分含量的对比；性能要求的对比宜至少包括粘接强度及粘接耐久性的对比。针对对比资料中的差异部分，宜提交申报产品自身的非临床研究资料证明差异性对临床使用的安全性有效性未产生不利影响，证明申报产品与《目录》所述产品具有基本等同性。

使用了新材料、活性成分、新技术、新设计或具有新作用机理、新功能的产品，不属于《目录》描述范围的产品，注册申请人宜选择其他临床评价路径进行评价。

（四）产品说明书和标签样稿

1.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》和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》中的相关要求。

2. 说明书需告知使用者所有使用过程中相关的剩余风险。对产品预期使用者的技术知识、经验、教育背景、培训、身体状况以及产品使用环境（含工作条件）有要求的，在说明书中需予以明确。

（五）质量管理体系文件

按照《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》提交相关文件。

三、参考文献

[1]医疗器械监督管理条例[Z].

[2]医疗器械注册与备案管理办法[Z].

[3]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[Z]

[4]医疗器械说明书和标签管理规定 [Z].

[5]医疗器械分类规则 [Z].

[6]医疗器械通用名称命名规则 [Z].

[7]医疗器械分类目录 [Z].

[8]医疗器械注册单元划分指导原则 [Z].

[9]无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则 [Z].

[10]无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版） [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） [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 [Z].

[13]医疗器械临床评价技术指导原则 [Z].

[14]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[Z].

[15]口腔科器械通用名称命名指导原则[Z].

[16]YY/T 0518，牙科修复体用聚合物基粘接剂 [S].

[17]YY/T 0519，牙科材料 与牙齿结构粘接的测试 [S].

[18]YY 1042，牙科学 聚合物基修复材料 [S].

[19]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 [S].

[20]GB/T 16886.3,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].

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

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

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

[24]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[S].

[25]YY/T 0316,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[26]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].

[27] 林红. 口腔材料学. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013. 155-167. [M].

[28] 赵信义. 口腔材料学.第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2020. 83-98. [M].

四、编写单位

本指导原则由国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心编写并负责解释。