

全瓷义齿用氧化锆瓷块注册技术审查指导原则

(2018 年修订)

本指导原则旨在为申请人进行全瓷义齿用氧化锆瓷块注册申报提供技术指导,同时也为药品监督管理部门对注册申报资料的审评提供技术参考。本指导原则是对全瓷义齿用氧化锆瓷块的一般要求,申请人应依据具体产品的特性对注册申报资料的内容进行充实和细化。并依据具体产品的特性确定其中的内容是否适用,若不适用,需详细阐述理由及相应的科学依据。

本指导原则是对申请人和审查人员的指导性文件,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,如果有能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。应在遵循相关法规和标准的前提下使用本指导原则。

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

本指导原则适用于全瓷义齿用氧化锆瓷块产品(以下简称氧化锆瓷块)。该产品以氧化锆为主要材料,用于制作牙科固定义齿,如冠、桥、嵌体、贴面。

本指导原则所称的氧化锆瓷块属于《医疗器械分类目录》中按照第二类医疗器械管理的陶瓷类义齿材料。

本指导原则不适用于以粉状形式提供及 3D 打印工艺的全瓷义齿用氧化锆材料，不适用于义齿加工生产企业生产的定制式全瓷义齿，也不适用于种植体及基台用氧化锆瓷块。

二、技术审查要点

（一）产品名称要求

氧化锆瓷块的命名应符合《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）的要求，可采用相关国家标准、行业标准上的通用名称，或以产品结构和适用范围为依据命名。例如：全瓷义齿用氧化锆瓷块。

（二）产品的结构和组成

氧化锆瓷块主要成分为氧化锆，一般含有氧化钇、氧化钨、氧化铝及其他氧化物。

如图 1 所示，氧化锆瓷块按照形状一般分为圆柱体、长方体及定制几何体。

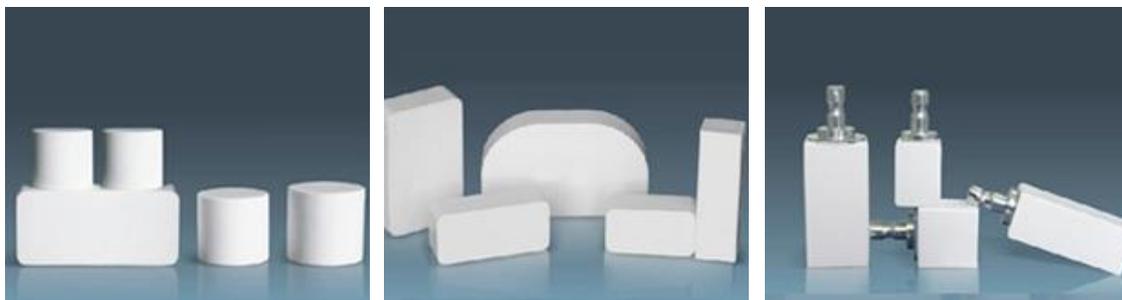


图 1 氧化锆瓷块示例

（三）产品工作原理/作用机理

1.氧化锆瓷块是制作全瓷义齿的材料

氧化锆瓷块是制作全瓷义齿的材料，相当于制作金属烤瓷修复体或金属修复体的合金材料，如钴铬合金。氧化锆瓷块通常采用 CAD/CAM（计算机辅助设计/计算机辅助制造）制作全瓷义齿，制作流程举例如下：

（1）对模型、蜡型或口腔预备体进行数字扫描，获得三维数据集；

（2）对三维数据集进行软件处理，设计修复体；

（3）计算机控制的机械加工工具完成制作（修复体）过程。

2.氧化锆瓷块的成型工艺

氧化锆瓷块的成型工艺目前主要有两种。

国内外生产企业主要采用“干法成型”。干法成型按照加压方式不同又分为“等静压成型”和“干压成型”。流程见图 2。优点是工艺简单，适合大工业生产；缺点是透光性稍差，整体性能略低。目前，大部分国内生产企业采用双向压制成型与冷等静压结合的方式。大部分国外生产企业采用双向压制成型的方式（一次成型），优点是无需后续机械加工，降低生产成本；缺点是对原材料和工艺要求较高。

少数国外生产企业采用“注浆成型”工艺，优点是生产出来的氧化锆瓷块透光性好，整体性能如强度、密度等较高；缺点是工艺复杂，生产周期较长。

关键工艺是粉体成型和瓷坯预烧结，对产品的性能指标有直接影响。

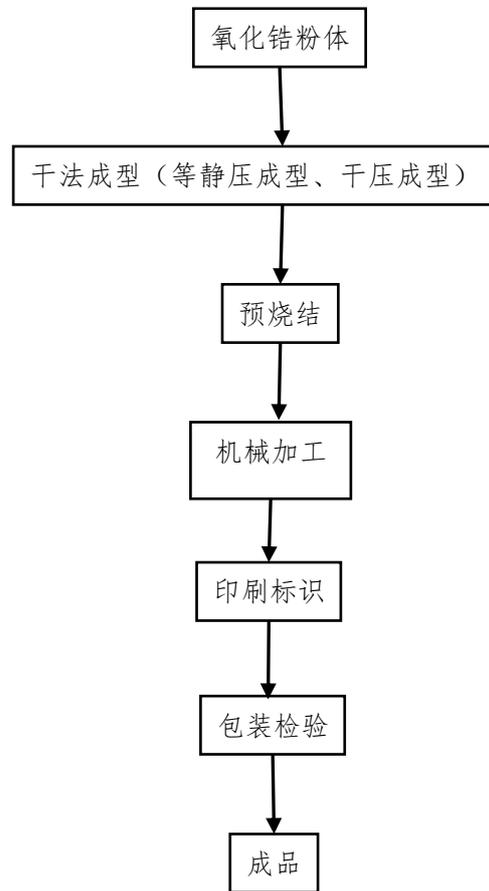


图 2 氧化锆瓷块典型生产工艺流程

本产品作用机理与工作原理基本相同，在工作原理中描述。

（四）注册单元划分的原则和实例

氧化锆瓷块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，应从以下两个方面来考虑。

1.成分：氧化锆瓷块的组成成分不同应划分为不同的注册单元。

2.工艺：氧化锆瓷块成型工艺及流程不同应划为不同的注册

单元。

例 1：“注浆成型”工艺和“干法成形”工艺生产的氧化锆瓷块划为不同的注册单元。

例 2：因组成成分不同，导致挠曲强度和密度烧结等性能不同的瓷块应划为不同的注册单元。

例 3：因组成（主要成分）不同，“白色氧化锆瓷块”和“彩色氧化锆瓷块”，应划为不同的注册单元。

例 4：成分相同，工艺相同，形状或者尺寸不同的氧化锆瓷块可划为同一注册单元。

（五）产品适用的相关标准

表 1 相关标准

标准编号	标准名称
GB/T 191-2008	《包装储运图示标志》
GB/T 9937.2-2008	《口腔词汇 第 2 部分：口腔材料》
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》
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》
GB 30367-2013	《牙科学 陶瓷材料》
YY/T 0127.9-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元：试验方法 细胞毒性试验：琼脂扩散法及滤膜扩散法》
YY/T 0127.10-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 2 单元：试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验》

标准编号	标准名称
	(Ames 试验)》
YY/T 0127.13-2009	《口腔医疗器械生物学评价第 13 部分：口腔粘膜刺激试验》
YY/T 0127.15-2009	《口腔医疗器械生物学评价 第 15 部分：亚急性和亚慢性全身毒性试验：经口途径》
YY/T 0268-2008	《牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第 1 单元：评价与试验》
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》
ISO 13356-2015	《Implants for surgery —Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP) 》

注：本指导原则中标准适用最新版本，下同。

上述标准列举了产品技术要求中经常涉及到的标准。有的企业还会根据产品的特点和用途引用一些行业外的标准和一些较为特殊的标准。

如有新版国家标准、行业标准发布实施，产品性能指标等要求应执行最新版本的国家标准、行业标准。

(六) 产品的适用范围/预期用途/禁忌症

该产品以氧化锆为主要材料,用于制作牙科固定义齿,如冠、桥、嵌体、贴面。

(七) 产品的主要风险

风险管理报告应符合 YY/T 0316-2016 《医疗器械 风险管理

对医疗器械的应用》的有关要求，审查要点包括：

- 1.产品定性定量分析是否准确；
- 2.危害分析是否全面；
- 3.风险可接收准则，降低风险的措施及采取措施后风险的可接收程度，是否有新的风险产生；
- 4.是否确定了风险管理的范围、规定和人员职责分工；
- 5.是否确定了风险反馈的规定及信息收集情况。

以下依据 YY/T 0316 附录 E 列举了氧化锆瓷块的危害分析举例，审查人员还应结合具体产品的情况。针对产品的各项风险，企业应采取应对措施，确保风险降到可接受的程度。

表 2 氧化锆瓷块危害举例

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
能量危害	材料有非电离辐射。	有极微的辐射作用于人体。	患者长期使用受到轻微辐射，影响身体健康。
	材料强度不够。	由于原材料的性能达不到要求，制成的义齿断裂、崩瓷。	患者吞咽碎片，严重时窒息。
生物学危害	不正确的配方。	材料生物相容性存在潜在的危害。	患者口腔黏膜、牙龈受刺激破溃充血等牙龈刺激、出现红肿。
环境危害	储存或运行偏离规定环境条件。	产品变质或质量降低。	产品制作过程中损坏，无法使用。

危害	可预见的事件序列	危害处境	损害
	意外的机械破坏。	包装损坏或产品损坏。	产品无法使用。
	由不正确的辐射输出所产生的危害。	产生超出标准要求的辐射作用于人体。	患者长期使用受到辐射，超出可接受剂量，身体受到伤害。
与医疗器械使用有关的危害	不适当的操作说明。	义齿制作中未按照规定的工艺流程和要求，制成的义齿存在质量问题。	产品制作过程中损坏，无法使用。
	由不熟练/未经培训的人员使用。	医生取样不准确；牙模采集后的变形，制成的义齿与患者不匹配。	患者口腔黏膜、牙龈受刺激破溃充血等牙龈刺激、出现红肿。
	对副作用的警告不充分。	患者在使用过程中的意外情况：如突然咬到硬物（砂子、铁屑等）。	患者义齿的使用寿命降低或崩瓷。

（八）产品的研究要求

1. 产品性能研究

申报资料中应当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，包括功能性、安全性指标以及与质量控制相关的其他指标的确定依据，所采用的标准或方法、采用的原因及理论基础。

瓷块产品的收缩率/放尺率，是 CAD/CAM 系统的设计参数之一，应与企业声称的一致，并在企业声称的误差范围内。如果厂家有多种颜色和透光率的瓷块，按照说明书烧制后瓷块颜色与透光率应与企业声称的一致。应在研究资料中提供相关内容及验证资料，并在说明书中体现。

2. 生物相容性研究

氧化锆瓷块的生物相容性评价应按照标准 YY/T 0268 的规定，一般要求评价产品的细胞毒性、口腔粘膜刺激性、迟发型超敏反应、亚慢性全身毒性及遗传毒性。

3. 产品有效期和包装研究

3.1 产品有效期的确定：应明确产品寿命信息。例如，对于粘接金属尾柄或粘接塑料边框的氧化锆瓷块应明确其货架寿命。

3.2 包装及包装完整性：应明确产品的包装形式并确保包装在宣称的运输储存条件下，能够对产品起到防护作用并保持产品清洁。

（九）产品技术要求的主要性能指标

本章给出氧化锆瓷块需要考虑的基本技术性能指标，企业可参考相应的标准，根据企业自身产品的技术特点和用途制定相应的性能指标。如国家标准中有不适用条款，企业在研究资料中必须说明理由。

1. 企业针对手动系统和声称兼容的自动加工系统推出的不同形状的氧化锆瓷块都应有尺寸和误差要求。

2. 氧化锆瓷块表面应无可见异物。

3.氧化锆瓷块烧结密度应不小于 6.0 g/cm^3 。

4.收缩率/放尺率应与企业声称的一致，并在企业声称的误差范围内。

5.按 GB 30367-2013 中规定的三点弯曲试验（或双轴弯曲试验）测试，经说明书规定的程序烧结后的样块，根据不同临床用途，挠曲强度应达到相关要求（参照 GB 30367-2013 表 1）。

6.按 GB 30367-2013 中规定的 II 型陶瓷的试验方法进行试验，经说明书规定的程序烧结后的样块，根据不同临床用途，化学溶解性应满足 GB 30367-2013 表 1 的要求。

7.按 GB 30367-2013 中规定的方法进行试验时，氧化锆瓷块中铀-238 的活性浓度不应大于 1.0 Bq.g^{-1} 。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品的确定原则和实例

1.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。氧化锆瓷块的注册检验代表产品应选择能够覆盖注册单元内全部产品工艺的产品。

2.注册检验代表产品，在结构组成相同的情况下，通常选择起着色或透光功能成分的比例最大，性能最差的样品分别进行检测。例如，在申请的全瓷义齿用氧化锆瓷块中，结构组成均为氧化锆、氧化钇、氧化铁、氧化镨、氧化铪，其中对应 VITA 比色系统 5m3 色号的高透光率产品中，氧化钇、氧化铁、氧化铪、氧化镨的成分比例最大，因产品中加入的氧化物会使产品的性能略有降低，因此选择透光率最高、色号为 5m3 的型号作为典型

产品。

（十一）产品生产制造相关要求

应当明确产品生产加工工艺，注明关键工艺和特殊工艺，并说明其过程控制点。明确生产过程中各种加工助剂的使用情况及对杂质（如残留单体、小分子残留物等）的控制情况（若适用）。

关键工艺一般是粉体成型和瓷坯预烧结，对产品的性能指标有直接影响。成型工序应对设备、压力、时间进行控制；预烧结工序应对温度、时间进行控制。

（十二）产品的临床评价要求

依据《关于公布新修订免于进行临床试验医疗器械目录的通告》（国家药品监督管理局通告 2018 年第 94 号，下称《目录》）文件，全瓷义齿用氧化锆瓷块可以豁免临床试验。依据《医疗器械临床评价技术指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2015 年第 14 号），注册申请时提交临床评价资料要求：

（1）提交申报产品相关信息与《目录》所述内容的比对资料；

（2）提交申报产品与《目录》中已获准境内注册医疗器械的对比说明，对比说明应当包括《申报产品与目录中已获准境内注册医疗器械对比表》和相应支持性资料。

提交的上述资料应能证明申报产品与《目录》所述的产品具有等同性。若无法证明申报产品与《目录》产品具有等同性，则应按照《医疗器械临床评价技术指导原则》其他要求开展相应工作。

（十三）产品的不良事件历史记录

暂未发现不良事件。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签要求的编写要求应符合《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）和相关标准的要求。

1.使用说明书

- （1）产品名称、型号、规格；
- （2）注册人的名称、住所、联系方式及售后服务单位；
- （3）生产企业的名称、住所、生产地址、联系方式及生产许可证编号；
- （4）医疗器械注册证编号；
- （5）产品技术要求的编号；
- （6）产品的主要结构组成或者成分、适用范围；
- （7）性能参数；主要成分、物理性能、化学性能、生物性能等；
- （8）禁忌症、注意事项、警示以及提示的内容。注意事项一般应有以下内容：未经烧结成瓷不可直接用于人体义齿或口腔修复；本产品需由专业技工制作，由专业医生装镶、调整和佩戴；应警示根据临床用途的不同，选择不同挠曲强度的瓷块；
- （9）使用说明：应包括制作全瓷义齿的程序和烧结温度等重要信息；
- （10）产品维护和保养方法，特殊储存、运输条件、方法；

包括：避免与硬物发生碰撞，搬运中避免剧烈挤压、受力和震动等；

(11) 生产日期，使用期限或者失效日期；

(12) 其他应当标注的内容。

2. 标签

(1) 产品名称；

(2) 生产厂的名称（或经销商的名称）；

(3) 独立单位的数量，比如预成的瓷片或瓷块；

(4) 对于潜在健康危害应有基本的警示，如吸入瓷粉尘引起的危害；

(5) 生产批号或生产厂记录陶瓷批次；

(6) 产品的收缩率/放尺率（若适用）；

(7) 可供齿科加工设备识别的条形码或射频编码（若适用）。

三、审查关注点

（一）产品的原材料和工艺是影响氧化锆瓷块质量的主要因素，因此应重点审查原材料的组成。应在研究资料中提供原材料成分的说明及相关验证资料，氧化锆瓷块的成分应符合企业声称的产品成分。可采用的适宜方法，如原子吸收光谱分析、X 射线荧光光谱分析测试氧化锆瓷块的成分，同时评价其生产工艺是否成熟可控。

（二）产品的安全有效性主要取决于其技术性能是否达到了要求，因此应重点审查产品技术要求是否规定了合理的要求，尤其是表面质量、密度、挠曲强度。

(三) 产品的风险主要取决于其预期用途, 氧化锆瓷块用于制作全瓷义齿和植入性医疗器械的风险不同, 如植入物的氧化锆材料应执行 ISO 13356 标准, 因此应审查其预期用途是否为制作全瓷义齿。

(四) 产品的风险还取决于说明书中告知用户的信息是否充分, 因此应重点审查说明书的内容, 如用氧化锆瓷块制作全瓷义齿的程序和烧结温度及注意事项等。

(五) 瓷块产品的收缩率/放尺率, 是 CAD/CAM 系统的设计参数之一, 应与企业声称的一致, 并在企业声称的误差范围内。

(六) 在研究资料中, 增加关于瓷块颜色、透光率的要求(若适用)。如果厂家有多种颜色和透光率的瓷块, 按照说明书烧制后瓷块颜色与透光率应与企业声称的一致。应在研究资料中提供相关内容及验证资料, 并在说明书中体现。

四、编写单位

辽宁省药械审评与监测中心。



医课汇
公众号
专业医疗器械资讯平台
WECHAT OF
HLONGMED



hlongmed.com
医疗器械咨询服务
MEDICAL DEVICE
CONSULTING
SERVICES



医课培训平台
医疗器械任职培训
WEB TRAINING
CENTER



医械宝
医疗器械知识平台
KNOWLEDG
ECENTEROF
MEDICAL DEVICE



MDCPP.COM
医械云专业平台
KNOWLEDG
ECENTEROF MEDICAL
DEVICE