

3D 打印人工椎体注册技术审查指导原则

本指导原则旨在帮助和指导注册申请人对 3D 打印人工椎体产品注册申报资料进行准备，以满足技术审评的基本要求。同时有助于审评机构对该类产品进行科学规范的审评，提高审评工作的质量和效率。

本指导原则系对 3D 打印人工椎体注册申报资料的一般要求，注册申请人/生产企业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具体内容是否适用，若不适用，需具体阐述其理由及相应的科学依据。

本指导原则是对注册申请人/生产企业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。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

本指导原则适用于因椎体病变或者损伤进行椎体切除后，与其上下方正常椎体行融合固定为目的的 3D 打印钛合金人工椎体产品。

本指导原则包含的产品为采用激光或者电子束熔融等 3D 打印增材制造手段生产的，配合脊柱内固定系统使用的，并采用植骨填充的，标准化规格的 TC4、TC4 ELI 钛合金人工椎体产品。

本指导原则不适用于定制式、主体为减材制造的产品，不适用于可撑开型、自稳型、动态或者非融合的人工椎体产品。

对于本指导原则不包含的 3D 打印人工椎体，可根据产品的具体设计原理、结构特征、生物力学特性及临床使用要求，参考本指导原则中的相关内容。

二、注册申报资料要求

注册申报资料按照注册申报资料在按照《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》（国家食品药品监督管理总局公告 2014 年第 43 号）、《医疗器械注册申请电子提交技术指南（试行）》（国家药品监督管理局公告 2019 年第 5 号）进行提供，应包括但不限于以下几方面内容：

（一）综述资料

1.注册单元

该产品一般由激光或者电子束熔融等技术进行制备，不同的增材制造方式、不同性能的原材料粉末应划分为不同的注册单元。

2.产品描述

产品描述应包括申报产品名称、管理类别、分类编码、制备工艺、产品原材料、预期用途、技术性能指标及其制定依据。应提供详细的产品结构图和关键几何尺寸参数，例如终板接触面的弧度、主体部位的长宽高度、植骨窗尺寸等，并提供其设计依据。

3.规格型号

对于存在多种型号规格的产品，提供产品的规格型号的划分

依据，建议根据人体脊柱节段的生理解剖结构、临床实际需求和手术入路方式进行科学的归并和分档，体现出不同几何参数与脊柱节段的匹配性。

4.产品包装

明确产品的包装规格、包装材料、灭菌方式和有效期限。

5.参考的同类产品或前代产品

注册申请人应综述该类产品国内外研究、临床使用现状及发展趋势。应提供国内外已上市同类产品或前代产品的信息，阐述申请注册产品的研发背景和目的。并与申报产品作用原理、结构组成、制造工艺、原材料、性能指标、适用范围等情况的对比。

6.产品适用范围和禁忌症

提供产品适用范围（包括节段）、预期使用环境、预期与其配合使用的器械、使用方法、手术方式、适用人群及禁忌症信息。

（二）研究资料

产品的研究资料应当从技术层面论述所申报产品的设计依据、技术特征、原材料选择及控制、生产工艺控制及验证、产品性能指标及制定依据、生物相容性验证、产品包装验证、产品灭菌验证、产品有效期验证等，应当包括但不限于产品技术要求中的相关性能指标，应涵盖有效性、安全性指标以及与质量控制相关指标的确定依据、所采用的标准/方法以及采用的理由等。至少应包含但不局限于如下内容：

1.原材料控制

对于钛合金粉末材料应该提供详细的材质单，包括粉末成分、粒度、粒径分布、球形度、松装密度、振实密度、流动性等，并应明确其所符合的标准。若原材料外购，需明确原材料供应商

并附其资质证明文件、供销关系证明文件（供销协议）、质量标准及验证报告。注册申请人应对粉末可回收次数、新旧粉末混合比例（如适用）等进行规定，并提供其对打印过程和产品性能影响的验证资料。

2.产品成分和显微组织要求

明确 3D 打印的终产品化学成分以及所符合的相关标准。明确显微组织与打印方向、打印位置、新旧粉末比例等之间的关系。

3.产品微观结构和缺陷

应提供产品打印最小单元格的选择设定依据，提供孔隙率、孔径、丝径、内部连通性、多孔结构的厚度、孔隙梯度的选择确定依据，包含对力学性能的影响、对骨生成的作用。对内部多孔结构的丝径断裂、闭孔等缺陷以及实体结构的分层、气孔等应采用合适的手段进行检测，并制定可接受的指标和提供相关依据。

4.产品力学性能研究

（1）标准试验：可参考标准 YY/T 0959、YY/T0960 等相关标准进行人工椎体动静态压缩试验、压缩剪切、扭转试验、沉陷试验。除此之外还应该考虑人工椎体脱出、植入过程中的抗冲击性等试验，详述所有性能指标及检验方法的确定依据，提供采用的原因及理论基础，提供涉及到的研究性资料、文献资料和/或标准文本，并提供结果的临床可接受依据。

（2）生物台架试验（可考虑）：可以采用人尸体脊柱进行体外生物力学试验，以确认申报产品的预期性能。选择的人尸体应能代表该产品的适用范围/适应证、临床使用中预期的解剖部位、生理学、生物力学和体内载荷、与内固定器械配合使用、手术入路等方面，并提供选择的依据。

(3) 生物力学模型测试(可考虑):注册申请人可以采用脊柱生物力学模型对产品进行力学性能验证,并提供模型参数选择的依据。该生物力学测试目的主要是正确模拟人体脊柱运动的规律性能及脊柱力学性质的变化,载荷及力学重心的确定。

(4) 最差情况选择:应根据产品适用部位选择不同试验类型中最薄弱、最易失效(包括服役期和植入过程中容易失效的)的型号规格进行。可以采用有限元模拟等方法进行选择,应考虑到实际临床使用中内固定器械、相邻椎体作用力及在体的骨整合过程对弹性模量、应力分布等有限元分析模型参数的影响,需提供有限元模型准确性的验证资料。对3D打印的产品应该明确产品打印方向,并根据各向异性规定材料的力学参数,可采用同工艺制备的样品块进行不同方向的力学性能研究。

力学测试报告中应包含与已上市同品种产品数据的详细对比论证(对比测试或与既有试验数据对比),结合所植入节段的力学特点和周围的辅助保护措施,以明确测试结果可接受性的判定依据。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。

5. 腐蚀性能研究

增材制造过程中,粉体经逐层堆叠、高能束加热、快速凝固等过程,如工艺参数及后处理不当,产品较塑形加工材存在组织不均匀性及残余应力等不利因素,同时多孔结构导致产品比表面积增大,可能引起产品的耐蚀性下降,导致析出的合金元素离子浓度增高。建议针对腐蚀性能包括离子析出进行研究,试验报告应包含详细的试验方法、试验介质、温度等,并对其可接受性进行论证。应注意选择最差情况,如比表面积最大、孔隙率最高、

打印方向、位置、新旧粉末混合导致的腐蚀差异性等。

6.生物相容性评价

由于新工艺和多孔导致的较大的比表面积,且打印过程中粉末成分的改变,可能引入新的生物学风险,注册申请人需要对3D打印人工椎体产品的生物相容性进行评价。建议根据GB/T 16886系列标准结合产品的耐腐蚀性、离子析出对产品的生物相容性进行评价,在缺乏相关数据时,应进行必要的生物相容性试验。

7.热原和细菌内毒素

考虑3D打印工艺中多孔结构可能涉及粉末的脱落以及细菌尸体的残留,需要针对热原和细菌内毒素进行验证。

8.MRI相容性测试

如注册申请人对申报产品进行了MRI相容性的相关验证,应根据研究报告列出MRI试验设备、磁场强度、比吸收率(SAR)等试验参数及温升、位移力及伪影评估结果。如注册申请人未对申报产品进行MRI相容性的相关验证,应重点明确该产品尚未在磁共振(MRI)环境下对该产品的温升、移位状况及伪影进行测试评估。并在说明书的警示中注明相关内容,提示其存在的风险。

9.灭菌工艺研究

产品需经最终灭菌,明确灭菌工艺(方法和参数)和无菌保证水平(SAL),SAL需达到 10^{-6} ,提供灭菌确认报告。应考虑产品的高孔隙率和比表面积对生物负载的影响。如灭菌使用的方法容易出现残留,需明确残留物信息及采取的处理方法,并提供研究资料。

10.产品有效期和包装研究

按照《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原

则(2017年修订版)》(国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号)提供产品有效期的验证报告,不同包装的产品需分别提供验证资料。若注册申请人提供其他医疗器械产品的货架有效期验证资料,则应提供其与本次申报产品在原材料、灭菌方法、灭菌剂量、包装材料、包装工艺、包装方式及其它影响阻菌性能的因素方面具有等同性的证明资料。

11.动物实验

参照《医疗器械动物实验研究技术审查指导原则第一部分:决策原则》(国家药品监督管理局通告2019年第18号),如无法通过与已上市产品的多孔结构特征进行等同性论证,应针对3D打印人工椎体产品独特多孔结构进行动物实验,建立与拟申报产品预期用途相对应的解剖部位的动物模型进行验证,以分析申报产品对新骨形成、骨长入深度以及新生骨生物力学性能指标(例如动物实验结束后取出融合部位进行体外生物力学试验评价其结合强度、活动度以及压缩刚度等)等的影响,同时评价离子析出对周围组织的影响。可通过对骨长入的时间和结合力进行衡量,确定临床试验中预期骨长入的时间和结合力,以更好的确定临床试验观测时间。动物实验应在获得实验动物使用许可证的机构进行,并获得相应福利伦理审查和监管。

(三)生产制造信息

详述产品的生产过程,提供生产工艺流程图。明确特殊过程和关键工艺,并阐明其过程控制点及控制参数。对生产工艺的可控性、稳定性应进行确认。

1.打印工艺验证

明确3D打印舱室环境以及材料成型关键参数,并对所选的

工艺参数、产品打印方向、位置、支撑结构等进行验证，保证产品性能的一致性。

2.后处理方法验证

明确产品 3D 打印的后处理方式，如热等静压、去支撑、残余粉末清洗等，并应评估后处理工艺对材料和终产品的安全、有效性的影响。可采用相同工艺参数制备的样块进行验证。

3.清洗工艺验证

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。明确产品的清洗过程，提供经清洗过程后加工助剂残留控制的验证资料。

4.研制、生产场地

应概述研制、生产场地的实际情况。如有多个研制、生产场地，应对每个研制、生产场地的实际情况进行概述。

（四）产品的风险分析资料

根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别 3D 打印人工椎体在设计、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。

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产品相关、出厂后流通和临床应用的信息。

风险管理报告应包括风险分析、风险评价、风险控制等产品

风险管理的相关资料，至少应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。

（五）产品的技术要求

产品技术要求应按照《医疗器械产品技术要求编写指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2014 年第 9 号）进行编写。注册申请人应结合产品的技术特征和临床使用情况来确定产品安全有效、质量可控的技术要求与检验方法。产品技术要求中应明确规格型号及其划分的说明、产品性能指标及试验方法、产品描述一般信息（原材料、组成结构等）、产品灭菌方式及货架有效期。产品技术要求中的内容引用国家标准、行业标准或中国药典的，应保证其有效性，并注明相应标准的编号、年号及中国药典的版本号。

具体指标包括但不限于以下内容：

1. 产品型号/规格及划分说明。
2. 化学成分和显微组织。明确人工椎体产品的化学成分。明确 3D 打印人工椎体的显微组织特征，需明确打印方向和热处理与显微组织的关系。
3. 微观结构。明确 3D 打印的孔径、丝径、孔隙率、通孔率、多孔层厚度等。
4. 表面质量。多孔部分表面应无氧化皮，也应无镶嵌物、终加工沉积物和其他污染物。多孔层不得有断丝现象，端面除外。
5. 内部缺陷。应对内部结构的缺陷如丝径断裂、闭孔等进行检测，并制定可接受依据。

6.力学性能。应规定产品的硬度、刚度、静态扭转、压缩、剪切、沉陷、脱出等力学性能指标。

7.应无菌（如适用）。

8.细菌内毒素。

对宣称的所有其他技术参数和功能，均应在产品技术要求中予以规定。

（六）产品的注册检验报告

注册申请人应提供具有医疗器械检验资质的医疗器械检验机构出具的检验报告和预评价意见。此外，还应提供检验样品规格型号的选择依据。

所检验型号产品应当是本注册单元内能够代表申报的其他型号产品安全性和有效性的典型产品。

（七）临床评价

按照《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）、《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）以及《脊柱植入物临床评价质量控制注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2020 年第 31 号）提交临床评价资料。涉及的临床评价应纳入所申请适用范围的各部位，如颈胸椎、胸腰椎等。对与非临床试验以及与同品种对比中存在疑问的，需要进行临床试验进行验证，临床观察时间不少于 6 个月，应至少包括以下内容：对人工椎体植入后患者的疼痛及功能的评估，对椎体融合率、整体曲度、融合段曲度、椎体高度等影像学的测评，以及产品脱出、沉陷、断裂等不良事件的详细分析记录。

(八) 产品说明书和标签

产品说明书和标签应符合《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)的要求。

产品临床适用范围/适应证、禁忌症、注意事项应与临床试验和临床评价所验证的范围一致。

产品有效期、采用的灭菌方法、推荐采用的灭菌方法等信息应与产品技术报告所述一致。

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680号)

2.《医疗器械注册管理办法》(国家食品药品监督管理总局令第4号)

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)

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令第25号)

5.《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)

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》(国家食品药品监督管理总局公告2014年第43号)

7.《医疗器械注册申请电子提交技术指南(试行)》(国家药品监督管理局公告2019年第5号)

8. GB/T 16886《医疗器械生物学评价》系列标准

9. YY/T 0959《脊柱植入物 椎间融合器力学性能试验方法》

10. YY/T 0960《脊柱植入物 椎间融合器静态轴向压缩沉陷

试验方法》

11. ASTM WK60265 New Guide for Assessing the Removal of Additive Manufacturing Residues in Medical Devices Fabricated by Powder Bed Fusion [2019-08-07].

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。

