

附件 5

3D 打印患者匹配下颌骨假体注册 技术审查指导原则

为了更好地推动和规范 3D 打印患者匹配下颌骨假体的创新发展，指导注册申请人进行 3D 打印患者匹配下颌骨假体产品的注册申报，同时也为医疗器械监督管理部门对该类产品注册申报资料的审评提供技术参考，特制定本指导原则。

本指导原则是按照《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》（国家药品监督管理局通告 2019 年第 70 号）的内容，对 3D 打印患者匹配下颌骨假体产品注册申报材料的一般性的原则要求，注册申请人应根据产品的特性确定本指导原则各项要求的适用性，并依据产品的特性对注册申报材料的内容进行充实和细化。

本指导原则是对注册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。

本指导原则是在对现行法规、标准体系，以及当前 3D 打印患者匹配下颌骨假体研制技术和管理科学认知水平下制定。随着法规和标准的不断完善，以及技术和监管科学的不断发展，监管部门将对本指导原则的内容进行更新和修订。

一、适用范围

本指导原则适用于可以实行注册管理的3D打印患者匹配下颌骨假体，全部或部分通过增材制造加工工艺实现，不包括颞下颌关节假体。实行备案管理的定制下颌骨假体也可以参考本指导原则中适用的技术内容。

3D打印患者匹配下颌骨假体用于治疗创伤、良性肿瘤和畸形等多种原因导致的骨骼成熟患者的下颌骨缺损与畸形等。根据假体在体内应力承载方式不同，可分为三类：（1）适用下颌骨节段性缺损并行骨移植修复时，辅助恢复下颌骨连续性、精确固位移植骨段并恢复下颌骨外形，术后早期主要由假体承担应力；或用于在下颌骨骨折或正颌外科术中精确控制并固定各骨段位置（简称“固位假体”）；（2）适用下颌骨节段性缺损且未行骨移植修复时，替代缺损区下颌骨组织及功能，完全由假体承担应力，并为最终的功能恢复奠定基础（简称“替代假体”）；（3）适用修复下颌骨体积缺陷或轮廓畸形，填充缺损区域（简称“填充假体”）。

由于未涵盖所有病理生理学风险，预期用于恶性肿瘤、溶骨病等代谢性疾病的3D打印患者匹配下颌骨假体，含有药物成分、细胞、组织工程材料、生物制品等生物活性物质的生物3D打印患者匹配下颌骨假体，仅可部分参考本指导原则的要求。

二、技术审查要点

（一）产品名称的要求

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）相关要求，可以根据产品实际情况，增加表征具体材料、3D打印具体工艺、患者匹配类型的特征词。

（二）产品的结构与组成

描述产品各组成部分材料的化学成分及比例。如适用，应明确材料的化学名称、牌号及符合标准。

描述产品结构组成、结构特征并论证结构、形态设计的合理性。若下颌骨假体包含多孔结构，应对其多孔特征、宏微结构变化等情况进行描述。提供图示说明下颌骨假体的使用情形，描述产品与人体接触部位的界面结构和连接方式，并明确所匹配使用的螺钉。

（三）型号规格

描述产品各型号的关键尺寸参数（范围）和允差。明确型号规格的划分原则，例如以是否涉及单/双侧的髁突、冠突、下颌升支、下颌角、下颌体、颞结节等关键解剖结构进行划分。精确描述各型号规格所匹配使用的螺钉产品。

（四）产品工作原理/作用机理

应将固位、填充、替代型假体的型号规格分别阐述作用机理。简要说明下颌骨假体应用的病症情况，如骨肿瘤、骨缺损或骨折，明确下颌骨假体的适用部位、适应证、人群、预期使用环境等。针对下颌骨假体的使用部位和使用情形，明确下颌骨假体的不同使用功能，包括固位、填充、替代型。根据下颌骨假体的使用功能分别阐述下颌骨假体作用机理。

（五）注册单元划分的原则

主要组成部分的增材制造材料、工艺、关键性能指标、适用范围不同的产品应划分为不同的注册单元。固位、填充、替代型假体可作为同一注册单元进行申报，其他情形可参考《医疗器械注册单元划分指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2017

年第 187 号) 的相关要求。

(六) 产品适用的相关标准

包括但不限于以下标准:

GB/T 33582-2017 机械产品结构有限元力学分析通用原则

GB/T 36984-2018 外科植入物用多孔金属材料 X 射线 CT 检测方法

YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

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试验的测试溶液和条件

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

YY/T 1655—2019 骨接合植入物 接骨板和接骨螺钉微动腐蚀试验方法

YY/T 0640—2016 无源外科植入物通用要求

ISO 17296-2:2015 Additive manufacturing -- General principles -- Part 2: Overview of process categories and feedstock

ISO 17296-3:2014 Additive manufacturing -- General principles -- Part 3: Main characteristics and corresponding test methods

ISO 17296-4:2014 Additive manufacturing -- General principles -- Part 4: Overview of data processing

ISO19227: 2018 Implants for surgery -- Cleanliness of orthopedic implants -- General requirements

ISO/ASTM 52921:2013 Standard terminology for additive manufacturing -- Coordinate systems and test methodologies

ISO/ASTM52915:2016 Specification for additive manufacturing file format (AMF) Version 1.2

ISO/ASTM 52901:2017 Additive manufacturing -- General principles -- Requirements for purchased AM parts

ISO/ASTM 52900:2015 Additive manufacturing -- General principles – Terminology

ISO/ASTM 52910:2018 Additive manufacturing -- Design -- Requirements, guidelines and recommendations

ASTM F2924-12 Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium with Powder Bed Fusion

ASTM F3001-14 Standard Specification for Additive Manufacturing Titanium-6 Aluminum-4 Vanadium ELI (Extra Low Interstitial) with Powder Bed Fusion

ASTM F3091/F3091M-14 Standard Specification for Powder Bed Fusion of Plastic Materials

ASTM F3049-14 Standard Guide for Characterizing Properties of Metal Powders Used for Additive Manufacturing Processes

FDA-2016-D-1210 Technical Considerations for Additive Manufactured Medical Devices - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff

T/CAMDI 025-2019 定制式医疗器械力学等效模型

T/CAMDI 027-2019 匹配式人工颞下颌关节

(七) 产品的预期使用范围/方法

应重点描述产品具体使用的解剖部位,明确植入该产品应当

具备的技能/知识/培训，说明预期与申报产品配合使用的专用手术工具或其他植入物的型号规格。

（八）产品的主要风险

根据 YY/T 0316-2016《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》，充分识别产品的个性化设计、原材料采购、增材制造生产加工过程、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）、有关植入过程的危险（源）、由功能失效、疲劳所引起的危险（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。注意考虑假体的自重对生理关节的疲劳负重影响。

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设计开发、制造、出厂后流通和临床应用的相关信息。参与人员的分工与专业技能情况应进行说明，包括 CT 数据获取、设计开发、制造、测试和包装等多个关键环节。

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。

（九）产品的研究要求

1.设计开发“输入”的医工交互

3D 打印患者匹配下颌骨假体设计开发的医工交互，应参考相关指导原则中具体要求。在同一医疗机构内可以采用“讨论-审

核”的过程控制方法，在影像建模、组织切除方案、假体曲面形态、螺孔位置、螺钉方向、螺纹部分的几何参数设计等关键步骤，均由富有经验的临床医生确认，形成产品设计方案。对于骨移植病例，建议临床医生在完成同类 10 例以上已上市标准化接骨板固定的病例，且成功率达到 90% 以上时，方可进行个性化 3D 打印下颌骨假体设计开发及手术规划。对于正颌外科手术病例，建议临床医生在完成同类 20 例以上已上市标准化接骨板固定的病例，且成功率达到 95% 以上时，方可进行个性化 3D 打印下颌骨假体设计开发及手术规划。在不同医疗机构间可以采用同一病例“交叉复验”，使假体设计呈现稳定性和重现性，尤其是控制骨缺损边界匹配和软组织附着点设计的“变异度”。患者影像数据应包括颌面部薄层 CT 影像及用于自体骨移植的供骨区 CT 影像。

在设计开发的“输入”阶段，3D 打印患者匹配下颌骨假体应注意如下内容。

下颌骨为不规则骨，在生理条件下存在力学薄弱区（下颌角、颞部正中联合、下颌骨体部、髁突颈部），假体的设计要充分考虑模拟生理条件下的应力分布，避免应力过度集中。下颌骨假体形态与固定位置的确定，应由临床医生根据患者的病情决定，例如颊舌侧软组织受累情况、余留牙牙周及咬合关系、残余骨舌侧偏斜等等，尽量避免假体植入后出现软组织穿通、伤及神经、假体外露、损害欲保留牙齿牙根、固定失稳等情况。3D 打印下颌骨假体的设计应考虑到对健侧颞下颌关节的影响，以及患者后期下颌种植牙修复的需要，固位假体应尽量避免拟种植区域，或制定详细的对策与计划。

1.1 固位假体的设计开发

固位假体主要用于在自体骨移植重建下颌骨病例中，精确恢复下颌骨的复杂解剖结构、外形和生理功能；还可用于下颌骨骨折或正颌外科手术中精确控制并固定各骨段位置。固位假体的设计应考虑到“应力遮挡”效应，对于萎缩性下颌骨等存在明显力学薄弱区的病例，应当适当增加假体的弹性模量，促进下颌骨生长整合。对于正颌外科等下颌骨无明显力学薄弱区的病例，应当尽可能使假体的弹性模量与下颌骨弹性模量接近，达到“应力共享”，促进下颌骨改建。对于“应力遮挡”式假体，为避免长期应力遮挡引起骨吸收，可以建议患者及术者在术后根据临床情况对假体进行拆除，一般为 6-12 个月内拆除。对于“应力共享”式假体，可以终身留置体内。

1.2 替代假体的设计开发

3D 打印下颌骨替代假体主要用于下颌骨节段性缺损未行骨移植修复的病例，假体代替下颌骨缺损区域，并承担全部应力。与常规下颌骨重建术一致，设计时应关注体部四段式与支体成形的角度。鉴于在目前的技术手段下，此类假体常常出现假体断裂、外露等术后并发症，建议临床警示其仅用于临时（一般为 1-2 年）修复下颌骨节段性缺损。

1.3 填充假体的设计开发

3D 打印下颌骨填充假体主要用于下颌骨连续性存在的下颌骨畸形整复，假体填充下颌骨体积缺陷区域，改善下颌骨外形。此类假体几乎不承担应力，终身留置体内。假体的设计应充分考虑体积、质量、材料惰性以及材料固位方式等。如需使用接骨板、接骨钉固定，还需考虑不同材料接触界面的腐蚀等理化特征。

1.4 应急方案

注册申请人应当制定完善的安全防范措施和风险控制计划，发生严重不良事件等紧急情况时，立即启动应急预案，采取防范控制措施，及时处置。如术中发现定制式假体不能满足临床需求，可采用已上市的标准产品代替，如重建板、小型钛板等。

1.5 明确影像数据提取、处理与建模的细节，明确对组织固位、螺钉固定、曲面设计、实体设计、植骨槽设计、实体与非实体部分的过渡、髁突处理（确保处于关节窝内）、颌间关系控制、预期牙列缺损/缺失整复、咬合关系的设计原则。

2. 设计开发的验证

方法可以包括制作试样、设计评价、三维计算机模拟（有限元分析等）、临床信息对比等，设计评价和临床信息对比内容应明确检测设备的评估方案 and 对比分析，比如设计数据和缺损区域数据的对比分析、设计数据和生产产品的结构检测数据对比分析、生产产品的结构检测数据和缺损区域数据对比分析、生产产品的结构检测数据和临床手术前缺损区域数据对比。

3. 材料表征

结合材料属性和工艺流程，分别表征打印前、打印后和终产品材料的化学成分和组成、微观结构、力学性能（粉末除外）等，明确各项性能指标及其接受限值。

3.1 材料表征过程的规范性。不同的材料属性的表征方法不同，应明确针对哪些材料属性采用了什么表征方法。针对相应的表征方法和设备，应当明确测定或分析的标准流程、经过培训的专业测试人员、所采用设备的名称、型号及参数设定、测定或分析的条件。测定或分析后应对结果进行解释说明，并形成规范的

材料表征报告，并由测试人员和审核人员签章存档。材料表征报告应当完备，细节陈述充分。

3.2 材料表征的针对性。当前市场有多种生物材料用于植入性骨的增材制造，如 **PEEK** 和钛合金，针对不同材料属性应有相应的表征方法。针对增材制造工艺的不同，应明确工艺条件并提供相应完备的材料表征报告。

3.3 材料的力学性能表征。材料的力学性能表征包括 **3D** 打印后经后处理的材料的拉伸、压缩、弯曲、剪切、冲击、硬度和疲劳等。在此基础上需要明确材料的弹性模量、泊松比、弹塑性应力应变关系等。材料力学性能的测定应当明确温度、湿度、测定装置及条件、试样数量等，试样的数量不能少于 **5** 个。材料力学性能表征应采用符合下颌骨的力学载荷条件，并明确测定边界，考虑最差情况的材料力学性能表征。力学试样的设计规范应参考国家金属材料力学试样相关标准。

3.4 多孔结构的材料力学性能表征。由于患者匹配下颌骨假体多孔结构设计的差异性，导致了产品材料力学性能的改变，应针对不同多孔结构的设计单元进行材料力学性能的测定。若能界定最差情况的多孔结构，可以仅对其进行测定。

4. 产品结构和机械性能

4.1 产品的结构表征

产品的结构表征须对产品的表面质量、尺寸精度进行检测。对于多孔结构，需要采用体视学方法、**Micro-CT** 等方法表征 **3D** 打印多孔结构，明确关键特征参数，如孔单元形态、孔径大小及其分布、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙渐变梯度、内部连通性、多孔结构的厚度等。

产品的结构表征也应当有规范的方法、操作流程和完备的表征报告控制结果的可靠性。以 **Micro-CT** 表征多孔结构为例，表征过程需要专业人员，并明确采集设备的名称、型号以及扫描方向、层厚、分辨率、视野、电压电流、能量等参数符合要求。专业人员须对采集的数据准确性进行验证评估，明确结构表征的精度范围。

4.2 产品的机械性能

4.2.1 性能测试

根据医疗器械的材料属性和预期用途，应进行产品动静态力学性能测试，如刚度、屈服强度、极限强度、弹性模量、压缩强度、蠕变/粘弹性、疲劳和磨损等。**3D** 打印下颌骨假体可以采用与传统制造工艺产品相同的测试方法，可根据产品适用的相关指导原则、标准要求确定需要的功能试验项目、试验方法，与连接人体与假体的组件（如螺钉）共同进行测试。机械测试性能试验采用满足治疗预期的模型进行测试，测试条件应与产品预期使用部位和预期用途相适宜。根据下颌骨假体固位、替代和填充功能的不同，对假体进行针对性的性能测试，并分别明确接受标准或范围。所有检测项目应建立规范的方法、操作流程和完备的检测报告。

应使用等效模型进行机械试验。等效模型应为与申报产品经过所有相同的打印、打印后处理、清洗、灭菌等工艺步骤，且满足临床预期的结构和尺寸。提供等效模型确定的合理性论证，如使用 **3D** 计算机模拟（例如有有限元分析）等方法。详细内容可参考相关指导原则。

对于安全性最差、有效性存疑最大的极端产品，也应进行相

应的机械性能测试。

下颌骨假体中“固位假体”的测试结果应与传统接骨板钉系统的力学结果做对比。

4.2.2 模拟论证

数值模拟需对建模方法进行合理性论证，应采用规范的方法、操作流程和完备的论证报告。有限元分析是最常用的方法，应明确材料的本构关系、产品的装配关系、网格参数、边界条件、部件间的相互作用关系、输出参数等，确定有限元模型的可靠性。有限元分析应对采用的材料本构关系、力学承载边界条件的合理性进行论证评价。对于多孔结构的植入物，应采用相应的材料属性。有限元分析的建模、分析、结果评估及输出、报告编写须符合 GB/T 33582-2017《机械产品结构有限元力学分析通用原则》。3D 打印下颌骨假体应注意分析螺钉与假体结合界面的应力分布，将三种类型的假体分别进行论证。

基于有限元分析进行功能性评价，有限元建模和分析等均须符合相关标准或指导原则。针对机械性能试验测试情况，建立等效的有限元模型对有限元分析进行论证。有限元分析的优势在于对产品设计多参数的评价和产品植入后长期功能的预测评价，减少试验测试的次数，提高时效性。因此，对产品的一些机械性能的评价，实验手段无法实现或多参数测试的时间及费用成本太高，在有限元方法论证的基础上，应采用有限元模型进行充分分析评价。针对植入物与骨/软组织的连接界面，植入物固定孔的分布、数量、位置和形状应通过有限元分析进行评价。

4.2.3 机械性能的测试评估条件

下颌骨假体机械性能的测试和论证评估应考虑符合下颌骨

体内生理活动的力学环境条件，包括假体使用的环境、肌肉骨骼的力学作用（如咀嚼、磨牙等动作产生的疲劳载荷）和骨质情况，这些条件都对测试评估的结果有影响，产品机械性能的测试应符合临床患者使用的情况，采用满足治疗预期的至少原则模型进行测试评估。同时，产品的机械性能应明确其临床使用的适用条件和容错范围。评估的条件在做不到精确具体的个性化的情况下，机械性能测试结果应满足统计学意义，提供各项力学测试的标准差及极值，并考虑最差使用情况下力学环境条件。

最差情况的测试应考虑产品结构设计的最差情况、制造工艺的最差情况、体内使用力学环境的最差情况，针对不同的情况进行相应的测试评价。

最差情况的选择应结合产品材料属性测试和有限元模拟等生物力学分析。如必要时，可通过对抗压能力、抗拉能力、抗扭转能力、抗侧弯能力的测试，获得有限元分析所需的材料属性参数。

5. 生物相容性

申报产品的生物相容性评价应按照 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》中的系统方法框图及《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345 号）中的审查要点进行风险评价，在缺乏相关数据时，应对 3D 打印后材料进行必要的生物相容性试验。鉴于 3D 打印下颌骨假体常常具有多孔结构和随之而来的金属离子析出风险，应采用表面体积浸提比进行浸提，并采用最长的浸提时间。同时应考虑在模拟体液和体内应力环境下的动静态长期腐蚀（例如组件间微动腐蚀）的影响，建议使用动态机械性能测试后

的样品进行浸提，但应注意排除性能测试引入杂质的干扰。

6.动物试验

6.1 实验设计原则

如无法论证申报产品的关键性能指标（如理化性能、多孔结构特征等）、适用范围与境内已上市产品（包括非患者匹配产品）具有一致性，可以使用适当的动物模型对产品性能进行临床前评价，作为产品设计开发确认的证据之一。临床前动物实验设计应着重注意如下几个方面：

6.1.1 动物模型的选择：三种类型的下颌骨假体应分别选择最容易失效的类型建立大动物模型。动物模型的设计需考虑动物骨骼自身修复能力对实验结果的影响，应选择骨骼成熟的大动物，遵循预期用途的近似原则。应注意性别比的设定，避免过多使用雄性动物。

6.1.2 实验分组：实验设计应进行合理分组，注意设置全面的对照组，以确保结果的科学性。包括实验组、同类产品对照组、假手术组（替代型假体除外），实验组与对照组数量应匹配。

6.1.3 对照样品的选择：可选用境内已上市同类产品（包括非患者匹配产品）作为同类产品对照组的样品，建议对照样品的形状、尺寸、适用范围与实验样品近似，以论述对照组选择是否有可比性和合理性。

6.1.4 观察期的选择：应根据产品预期用途（如骨整合情况）设置观察时间点，通常需设置多个观察时间点。

6.1.5 观察指标的选择：以骨整合实验为例，根据实验目的和产品设计特征，在各观察时间点选择合理的影像学、组织学、组织形态学指标以及新生骨生物力学性能指标等对样品植入后

部位的骨整合情况进行评价。应关注假体植入后期软组织相容性,明确各指标的分级评分标准,对取出后假体应进行力学测试。

6.2 实验报告应包含的项目和内容

6.2.1 实验目的

注册申请人根据产品的设计特征和预期适用范围,确定实验目的。对于多孔结构产品,确认增材制造多孔结构是否可与周围骨形成骨整合。

6.2.2 植入样品

提供实验样品和对照样品在理化表征、加工过程、灭菌方法等方面的比较信息,论述对照样品的选择理由。

6.2.3 实验动物

提供动物的种属、品系、来源、年龄、性别、体重、饲养环境和条件、动物饮食、动物健康状况(包括意外死亡)等信息。综合考虑观察时间点、各时间点观察指标、各观察指标所需样本量,计算所需的实验动物数量,样本量应能满足统计学要求。动物实验场所应具备合格的动物饲养环境和条件,应提供动物实验伦理审查结论及批件。

6.2.4 动物模型

提供建模方法和过程,动物模型需涵盖疾病模型、解剖部位、植入尺寸、产品使用方法等信息。论述动物模型的选择理由。

6.2.5 观察时间点

以列表的形式描述各观察时间点的观察指标。

6.2.6 取样与样品制备

描述取样方法,记录每一观察时间点的取样动物数量、取出植入物数量。说明采用的放射影像检查技术、组织学切片制备技

术，图像分析软件的名称和版本号。

6.2.7 实验结果

以骨整合实验为例，包括肉眼和显微镜观察结果。明确影像学、组织学、组织形态学指标以及新生骨生物力学性能指标等对样品植入后部位的骨整合情况。明确取出后假体的力学测试结果。须提供定量信息的组间对比，对各时间点每组实验动物的各观察指标进行具体分析，判定实验组与对照组在各项指标中的异同。

6.2.8 结果评价

以骨整合实验为例，报告应包括对实验样品和对照样品植入后新骨形成、局部组织反应的综合评价及比较。固位假体应当重点评价骨断端愈合及新骨形成情况、下颌骨/软组织形态与术前设计吻合度等；替代假体应当重点评价假体-下颌骨/软组织界面结合情况、假体应力疲劳等；填充假体应当重点评价固位情况、局部组织反应等。同时应评价取出后假体力学性能与植入前的差异。

（十）同一注册单元内注册检验典型性产品确定原则

同一注册单元内所检测的产品应当是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。原则上不应选择等效模型产品进行注册检验，而应是各类型及型号规格中的典型性终产品。

（十一）产品技术要求中的性能要求

基于产品研究结果，3D 打印患者匹配下颌骨假体成品应考虑下列性能要求，必需时可对半成品规定性能要求：

1. 产品材料的化学成分和力学性能应符合申报材料的相

关标准。

针对金属粉末材料，应测定材料的化学成分组成（单一和总和元素限量、氢含量、氧含量等）、纯净度、颗粒形状（圆形度/球形度）、比表面积、粒径及粒度、松装密度、振实密度、流动性等。针对聚合物材料，如 PEEK，应测定材料的化学成分组成、线径、密度、热性能、力学性能（如适用）等。针对非金属无机材料，应测定相应的理化指标，例如化学成分组成、平均相对体积密度、微观结构、材料强度、硬度、杨氏模量、疲劳性能等。

打印后样件的力学性能测试包括拉伸、压缩、弯曲、剪切、冲击、硬度和疲劳等方面，测定的环境、设备、测定条件、试样数量等应符合要求。对于不同的多孔结构设计、不同 3D 打印工艺下的产品，须明确最差情况，并对其进行力学性能的测试。若打印设备及参数（如打印空间中的放置位置、打印方向、打印层厚、间距、打印支撑物的位置、类型和数量等）对力学性能有影响，应分别制定性能指标。

2. 产品表面质量、尺寸及精度

应符合临床使用要求，例如评价产品与所提供的 3D 打印的骨骼模型的匹配性及适用性。

下颌骨假体的表面质量应符合其临床置换要求，满足一定的光洁度与表面粗糙度，以避免刺激软组织。生物涂层的表面质量应考虑与周围骨组织的作用，多孔结构的表面质量应考虑骨长入的性能。

下颌骨假体的尺寸精度应满足假体与周围骨组织的匹配性和适用性要求，替换患者骨缺损或骨肿瘤的部分，同时，下颌骨

假体的尺寸精度应考虑一定的允许误差(平均误差与最大误差),特别固定端面的尺寸精度。必要时可根据病情与手术需要,在误差与精度范围内针对某些的几何参数提供多个备选规格,以便应对临床医师手术规划与术中实际截骨之间的偏差。假体的匹配性和适用性可通过体外试验进行测试,假体满足与 3D 打印的患者骨模型相匹配,植入物固定端面与骨切口匹配贴合。

下颌骨假体的型号规格应包括所有可能的几何尺寸(长、宽、高、弧度)范围边界,明确孔(包括固定孔和减重孔)的位置、大小、分布、固定方向及其确立依据。所使用的接骨钉产品及型号规格可参考 YY0018-2016《骨接合植入物 金属接骨螺钉》的表征项目明确结构与尺寸参数。

下颌骨假体的设计要素应综合考虑不同解剖部位的骨性结构,包括颞肌、咬肌、翼内肌、下颌舌骨肌、二腹肌等咀嚼肌的附着固定点、软组织复位孔、螺钉固定孔位置,避免形成死腔。存在涉及到髁突的情况,还应明确规定髁突的缩小比例、髁突中心距与原关节突中心距误差。假体体部与牙根尖的距离、与患者上颌咬合关系的定位、软组织接触面的倒圆半径因素也应在设计时考虑。

3.产品内部结构,例如仿生多孔结构的孔径、丝径、孔隙率等。

针对具有多孔结构的植入物,应对其内部结构进行测定评价,包括孔单元形态、孔径大小及其分布、丝径、孔隙率、平均孔隙截距、孔隙渐变梯度、内部连通性、多孔结构的厚度等,并与设计参数对比分析 3D 打印产品的精度。

针对未有孔洞设计的植入物,应对其内部结构是否存在气泡

造成的孔洞、裂纹等缺陷进行检查，不应出现未熔合、层间结合不良等缺陷。

4.产品的功能性性能要求

产品整体的性能要求包括静态轴向压缩刚度、静态轴向压缩最大载荷、静态轴向剪切最大载荷、动态轴向压缩强度、动态轴向剪切强度、静态扭转最大扭矩、动态扭转性能评价、静态轴向压缩沉陷刚度、动态疲劳、翘曲变形性能、表面残余应力等。这些性能应与假体分类相适应，应按照假体结构和机械性能研究资料结果选择适合的项目和指标。

下颌骨假体的功能性评价应考虑两种测试状态：骨-软组织-假体的力学性能测试和假体的力学性能测试。骨-软组织-假体的力学性能测试着重评价植入物在植入状态下的安全性、匹配性和骨/软组织固定方式的可靠性，评估模拟临床受力模型下的假体应力风险。假体的力学性能测试着重评价产品自身结构的失效安全性和力学极值，尤其近关节部位的功能区域。应根据下颌骨假体固位、替代和填充的不同应用情景，建立有针对性的评价标准。

产品的功能性测试条件应考虑模拟人体的力学使用环境，有统计学意义的体内力学数据可作为载荷边界条件的来源，同时产品的性能还应当在静态力学承载数据分布边界的条件下进行风险评价，应评估动态疲劳情况下的假体失效风险。建议接近颞下颌部位的静态力学性能测试的极限压缩载荷应不低于 2500N，替代假体的接近颞下颌部位的压缩疲劳载荷峰值不低于 497N，12Hz 周期下循环 1000 万次后不得有失效、裂隙和不连续缺陷。

产品的功能性评价应以其机械性能处于风险边界范围为依据，因此产品技术要求中需要明确产品机械性能的风险边界范

围，与产品结构几何尺寸相对应，考虑产品有无出现应力集中等引起的失效风险。

产品技术要求中指标应针对终产品制定，性能指标检验方法应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，应注明相应标准的编号和年代号。

5.产品的无菌检测。

应确认灭菌方法和工艺不改变产品的物理性能和化学成份，灭菌工艺应参考相关的标准，例如 WS310.2/2016《医院消毒供应中心第 2 部分：清洗消毒及灭菌技术操作规范》、ISO11737/2:2018《医疗器械的灭菌微生物学方法第 2 部分：用于灭菌过程的定义、确认和维护的无菌试验》等。无菌检测按 GB/T14233.2-2005 和中华人民共和国药典无菌检查法规定进行。

（十二）产品的临床评价要求

患者匹配下颌骨假体应整合临床评价、动物实验和功能试验、数值模拟等方法，进行综合风险评估。临床评价可以依据风险要素进行设定，评估对风险要素的控制程度。

患者匹配下颌骨假体临床评价的目标是在动物实验和功能试验的基础上，获得进一步的安全性和有效性的设计确认证据，并通过真实世界累积设计输入的迭代数据。

如通过上市前临床试验评价产品安全性和有效性，临床试验应符合医疗器械临床试验质量管理规范的相应要求，临床试验单位应为已备案的临床试验机构。

1.关于“无可替代”产品情形

目前颌骨修复可以采用金属重建板或自体骨移植结合金属重建板的方式，故患者匹配下颌骨假体不属于“无可替代产品”

情形，该类产品的临床试验设计应参照随机、平行、对照的前瞻性临床试验原则，鉴于患者匹配造成的组内差异性及风险不确定性，该产品建议进行优效性试验。

若通过同品种评价及实验室和动物实验证据证明为“无可替代”，即当前无其他任何治疗方案，应按照流行病学的规范的观察性研究进行临床试验设计，包括统计学设计。可参考《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》中相关要求。

观察性研究应关注使用过程中发生的不良事件、使用过程中临床医生操作性能、植入假体的初始稳定性与适配性、患者的功能恢复、下颌骨外形恢复及生存质量的早期改善等。

2.上市前临床试验

对患者匹配下颌骨假体应设立阳性对照，对照组可选择现有常规产品（如下颌骨重建接骨板、小型钛板）的阳性疗法，参照随机、平行、对照的前瞻性临床试验原则，进行临床试验设计。不同于常规标准化产品，鉴于“患者匹配”的动态设计原理，并且随患者序贯入组而产生设计开发的病患间“迭代改进”，临床试验应总体设计为优效性检验，可以考虑将上市前及上市后的临床试验进行统一设计。三种类型的下颌骨假体应选择所申报产品中最容易失效的类型进行临床试验，为确保临床试验的基线风险可控，若出现三种类型假体的数据，应分别进行统计。

通用原则可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》（国家食品药品监督管理总局通告 2018 年第 6 号）和《无源植入性骨、关节及口腔硬组织个性化增材制造医疗器械注册技术审查指导原则》。本指导原则仅提示患者匹配下颌骨假体应特别

关注的问题。

2.1 入选、排除标准

应严格遵从患者获益的前提，从必需进行个性化治疗的患者人群中选出受试者，这部分内容是设计开发“策划”阶段的评审结果，可参考相关指导原则。在此基础上，注册申请人及临床研究机构应根据申报产品的设计特征制定其临床试验的入选/排除/退出标准，不符合所有入选标准或者符合任何一项排除标准的研究对象应被排除。本指导原则所涉及患者匹配下颌骨假体，应注意是否将髁突病变纳入排除标准，骨移植情况应进行明确和限定。

2.2 个性化医疗器械植入手术操作执行要求

为降低手术植入环节的风险，应针对不同型号规格的下颌骨假体，建立手术操作的文本及图示，以规范手术的实施。根据需要选择计算机导航和辅助导板进行精确手术，以确保个性化医疗器械的精准安装。

2.3 临床试验随访时间

临床试验的随访时间取决于安全性和有效性数据的获取，针对个性化 3D 打印下颌骨假体与下颌骨解剖结构相匹配的特点，临床试验可重点考察假体的适配性与稳定性，以及下颌骨术后的外形对称性。固位假体、填充假体临床试验随访时间至少 3-6 个月，替代假体临床试验随访时间至少 1 年。随访内容包括患者主诉、体格检查、影像评价、功能评估、外形评估、不良事件等各项评价指标。

2.4 临床试验评价指标及判定标准

对于需进行临床试验的个性化医疗器械，根据植入部位不同，参考现有常规产品（下颌骨重建接骨板、小型钛板）或根据

病变部位特点设立主要评价指标和次要评价指标，并明确评估方法。评价指标的设定应与后文中的上市后临床研究的长期随访指标相吻合。

2.4.1 主要评价指标

固位假体的主要评价指标应当考虑下颌骨各骨段间愈合程度、骨吸收率、骨段位置与术前设计的重合度等。替代假体的主要评价指标应当考虑假体稳定性、假体表面软组织厚度变化等。填充假体的主要评价指标应当考虑下颌骨左右对称性、假体表面软组织反应等。

2.4.2 次要评价指标

次要评价指标是与试验目的相关的辅助性指标，如手术持续时间、术后张口度、下颌骨左右对称性、上下颌牙弓匹配度、颌间距离、TMJ 功能（TMD 发生率）与相应的锥型束 CT（必要时联合螺旋 CT）影像检查等，骨移植病例还需观察软组织皮瓣萎缩率，材料松动、感染、外露、断裂等不良事件，若有牙列整复，应关注相应的炎症反应。

2.5 对照产品的选择

对开展临床试验的个性化医疗器械，对照产品应尽可能选择目前临床正广泛使用的、对相应适应证的疗效已被证实并得到公认的产品如下颌骨重建接骨板、小型钛板等。对照产品的材料、设计、适应证与试验产品应具有可比性，应提供对照产品的选择依据，注意临床试验机构历史同期病例数据或临床研究文献中的病情（病因、病情分级、分期、分型）应与临床试验拟入选病情一致。

2.6 统计设计及分析方法

患者匹配产品可预先设计早中期的阶段性指标，控制试验组内个体间的变异度，鼓励成组序贯设计等带有期中分析特点的动态适应性设计或者可变多阶段设计，以进行治疗适应性的随机化入组分配，并在期中分析时判断提前终止试验的可行性。

应预先设定多个期中分析及样本量调整条件，和相应的调整方案，注意数据破盲的程序、程度及偏倚校正方法。一般预先设定数据监察规程，而不能在申报注册前随意中止或终止临床试验，或进行事后分析或数据编辑或挖掘。多阶段设计应注意概率密度的变化，研究各阶段之间的相互关联和相互作用，以及对假设检验把握度和研究偏倚的相互影响。

由于临床变异度较大，建议进行亚组的动态适应性设计，但必须预先设定各亚组的 I 类错误消耗函数以及把握度重估的节点、条件和程序，期中分析应注意多重检验所带来的问题。个性化设计的手术及植入物，实质上造成了临床研究的基线风险，所以，应保守地进行协变量调整，明确各亚组研究效应值与基线风险的相关性。

由于各种非随机化混杂因素造成的偏倚，会有更多协变量并存，需要更高阶的统计概念和工具，包括但不限于贝叶斯方法、IPD Meta 分析、Meta 回归、广义线性多因素回归与相关性分析、倾向性评分、多重性校正等，注意对截尾数据处理方案的预先设定（如运用 COX 比例风险模型）。

（十三）产品的不良事件记录

应按要求收集、记录、提交产品相关的不良事件记录。不良事件报告应参考通用术语标准，及时、准确上报。对于严重不良

事件，如假体断裂、外露等，需要患者住院治疗或延长住院时间的，还应当由医疗机构会同生产方共同检测假体质量，并同时报告给其他使用该类假体的研究机构或医疗机构。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书、标签和包装标识应符合《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）要求，还应符合相关国家标准、行业标准的要求，例如 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》。

除已批准信息外，说明书和标签中应明确产品为个性化医疗器械，补充患者特征标识、临床医生书面确认产品设计方案的信息或文件编号及其他需要补充的信息。

产品说明书中应重点阐述患者匹配植入手术的要求和注意事项，相关细节内容应紧密结合相关指导原则中手术规划的相关内容。

（十五）上市后研究要求

1. 长期随访与康复锻炼规划

鉴于个体化设计的变异性，临床试验结局的把握度和统计学显著性会受到影响，为确保长期统计学稳定性和最终循证医学证据强度，应提供上市后临床研究计划。注册人应当与医疗机构共同进行有计划的长期（1-3年以上）病例随访，并汇总分析临床随访数据，持续改进产品设计参数。随访内容既包括3D打印下颌骨假体的适配性与稳定性评估，又包括下颌骨“应力遮挡”效应评估、假体周围炎症评估等。

注册人应按照既定的上市后随访研究方案，对植入人体的所

有产品分别进行长期的上市后随访研究。随访期限至少截止于注册证延续或许可变更前，随访指标至少应包括每一例患者的面部形态（例如中线偏斜、颞部过宽或不称等）、张口度、张口运动、上下颌位咬合关系、生活质量评分、全口曲面断层片、头影测量正侧位片、假体失效（变形、松动、移位、断裂、暴露）、颌面部疼痛、假体翻修情况（翻修原因、频次；个体的假体生存期及群体的假体累积生存率）、并发症（术后感染、漏管、伤口开裂、双侧下颌部疼痛、肿胀、邻近软组织应力损伤、下颌肌肉痉挛、血肿形成；双侧下颌部慢性或反复性疼痛、周围性神经系统疾病；由于软组织粘连、异位骨化、双侧颞下颌关节强直或关节窝周围组织吸收造成关节移动受限、颞下颌关节或髁突移位/脱位；植入物的排异或过敏反应；等等）及相应干预措施和临床转归结局等，并将上述上市后随访研究资料进行统计学分析，形成临床研究报告。注意包含上市前临床研究中的临床效应值（包括安全性评价指标与有效性主要评价指标），以上市前临床试验病例数为群组统计单元，与前序病患在相同“信息日期”下的临床效应值进行统计对比，明确显著水平和把握度的变化；注意依据各型号产品先验信息建立统计亚组，提供分层随访结果的多因素回归分析。在延续或许可变更时，注册人应按照相关法规及文件的要求提供详尽的质量跟踪报告，以及该产品上市后随访研究的统计分析报告与临床研究报告，包括分阶段报告，及累积不同统计单元后的总体统计分析和研究报告。

应针对每一位患者制定个性化的术后康复锻炼规划，指导患者建立新的活动和生活习惯，以配合和保护假体。不同患者的下颌骨假体承担应力的大小不同，应当对术后张口训练时机进行个

性化评估。对于承担下颌骨大部分应力的固位假体，为了避免下颌骨缺乏应力刺激导致骨吸收，需进一步评估其假体拆除时机。牙列修复一般在术后半年后进行，应针对各类修复方法，如种植体固定义齿、覆盖义齿、局部可摘义齿等，研究各类下颌骨假体设计对牙列修复的影响，逆向推导并改进下颌骨假体设计。

定制式假体应按照《定制式医疗器械监督管理规定（试行）》（国家药品监督管理局、中华人民共和国国家卫生健康委员会公告 2019 年第 53 号）完成年度生产和使用报告。

2.设计开发交叉复验研究

注册人应参考临床试验交叉设计中“交叉干预”的理念，由不同临床医师和工程师相互进行盲态交叉设计复验，并与既有植入假体的设计参数进行统计对比，验证细化后的产品设计规范，使假体设计呈现稳定性和重现性，即不同医师针对同一病患所设计出的参数差异局限于毫米级。在取得批量的术后随访数据后，注册人与医疗机构应当共同对 3D 打印定制下颌骨假体的设计方案、手术细节与随访结果进行一致性检验，缩短医工交互设计曲线与临床医师学习曲线。

对植入人体的所有产品的 STL 文件中的变量值，注册人应按型号进行分类统计，明确其统计学分布的统计描述值。所统计的参数包括但不限于注册产品标准设计规范中规定的高度、角度、长度、宽度、厚度、孔径、孔间距、孔边距、髁突直径等几何参数。

对植入人体的所有产品的有限元分析结果中的各变量值及计算结果，注册人应按型号进行统计汇总，明确其统计学分布的统计描述值，包括基于交叉设计验证所提示的各变量值的可能的

置信区间，以及 FEA 结果尤其疲劳应力值的置信区间。所统计的参数包括但不限于产品研究资料中 FEA 的受力点设定、载荷分布方式、载荷及约束等边界条件、模型简化方式、表面加工处理对分析模型和材料力学性能参数的修正、最大主应力、应变和位移等，对已植入假体的有限元分析中的数值进行汇总形成数据集并统计，尤其应力参数，若新假体处于数据集之外，则新假体面临新的应力风险（新的最差情况），该假体应进行植入前的动静态力学测试，并纳入数据集进一步汇总统计。

在延续注册时，注册人应按照相关法规及文件的要求提供详细的统计分析报告，并与临床研究报告共同形成设计风险分析总结报告。

3. 假体取出后研究

如因预期或非预期等各种原因导致再次手术取出 3D 打印下颌骨假体，注册人应负责回收 3D 打印下颌骨假体，并结合患者的个体化情况进行屈服强度、弹性模量、表面结构等进一步研究，积累批量数据，进一步优化设计方案及制造工艺。假体取出分析应符合 GB/T 25440-2010《外科植入物的取出与分析》系列标准的要求。

三、参考资料

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生委员会令 第 25 号）

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）

5. 《医疗器械生产质量管理规范》（国家食品药品监督管理总局公告2014年第64号）

6. 《定制式医疗器械监督管理规定（试行）》（国家药品监督管理局、中华人民共和国国家卫生健康委员会公告2019年第53号）

7. 《无源植入性医疗器械产品注册申报资料指导原则》（食药监办械函〔2009〕519号）

8. 《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）

9. 《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）

10. 《关于发布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）的通告》（国家食品药品监督管理总局通告2017年第75号）

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



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