附件4

3D打印椎间融合器技术审评要点

本审评要点旨在指导注册申请人对3D打印椎间融合器产品注册申报资料的准备及撰写，同时也为技术审评部门审评注册申报资料提供参考。

本审评要点是对3D打印椎间融合器产品的一般要求，注册申请人应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。

一、适用范围

本审评要点适用于3D打印椎间融合器产品注册,3D打印椎间融合器产品通常采用TC4或TC4 ELI钛合金粉末激光或者电子束熔融等增材制造工艺制造。该产品不包括对特殊设计的产品如自稳定型、可撑开型、分体组合式等椎间融合器的要求，但适用部分可以参考本审评基本要求中相应的技术内容。

按现行《医疗器械分类目录》，该类产品分类编码为13-03-04，管理类别为三类。

二、基本要求

3D打印椎间融合器可参照《椎间融合器注册技术审查指导原则》、《3D打印人工椎体注册技术审查指导原则》等相关指导原则的要求提交研究资料。

三、风险管理

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3D打印椎间融合器产品的设计、原材料采购、增材制造生产加工过程、后处理、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。

提供3D打印椎间融合器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、制造、出厂后流通和临床应用的相关信息。

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。

四、产品研究

3D打印椎间融合器研究资料需重点关注以下方面要求：

（一）产品的物理和化学性能

3D打印椎间融合器的原材料质控要求、关于多孔部分最小结构单元、理化性能研究及缺陷控制、产品的金属离子析出研究可参考《3D打印人工椎体注册技术审查指导原则》和《3D打印髋臼杯产品注册技术审查指导原则》的要求提交研究资料。

（二）产品的机械性能

1. 3D打印椎间融合器的动静态力学试验

建议按照YY/T 0959标准实施动静态力学性能试验，颈椎融合器提供包括压缩、剪切和扭转的动静态力学测试报告，胸腰椎融合器提供包括压缩、剪切的动静态力学测试报告。测试报告应包含测试样品信息、设备型号、工装材质、加载方式、椎间盘高度、实际试验图片、各个样品静态测试载荷-位移曲线和动态测试载荷-循坏次数曲线、数据处理、样品失效模式等相应信息。请考虑不同型号规格融合器的植骨区尺寸（如适用）、侧开口窗尺寸（如适用）、倾角、长度、宽度和高度等因素，分别选取颈椎和胸腰椎融合器的最差情况进行上述试验，并提供选择依据。请分别提供颈椎和胸腰椎融合器产品的力学性能试验结果在临床应用中可接受的依据，对申报产品与同品种产品的力学性能差异，以及失效形式的差异，如多孔结构断裂形式、粉末析出等情况进行具体描述，需分析论证可接受性。

2. 3D打印椎间融合器的静态轴向压缩沉陷试验

建议按照YY/T 0960规定的试验方法评价3D打印椎间融合器在静态轴向压缩载荷下的沉陷倾向。

3. 3D打印椎间融合器的抗冲击性能

考虑到3D打印椎间融合器在打入椎体间隙时，敲击可能造成融合器多孔结构、多孔结构与实体结合处发生断裂失效，建议结合椎间融合器结构设计（多孔结构和实体结构）、持取器与融合器的机械配合设计、不同设计的植入椎间隙的阻力等因素，提供产品的抗冲击性能研究资料。

4. 3D打印椎间融合器的防脱出性能

考虑3D打印椎间融合器在植入初期未形成骨长入的情况下存在脱出的风险，建议结合椎间融合器表面防脱出结构设计，提供3D打印椎间融合器的防脱出性能研究资料。

（三）生物学特性研究

产品的生物相容性评价，需结合产品耐腐蚀性和金属离子析出行为研究，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《国家食品药品监督管理局关于印发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）中的审查要点进行风险评价，必要时根据GB/T 16886系列标准进行生物学试验。

（四）热原和细菌内毒素

考虑到3D打印椎间融合器多孔结构可能存在残留粉末和细菌尸体，需要针对热原和细菌内毒素进行验证。

（五）MRI相容性测试

如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。

（六）清洗和灭菌研究

清洗工艺验证和灭菌工艺验证应根据产品特点选择最差情况，如清洗工艺验证中考虑材料残留，灭菌工艺验证中考虑表面积、孔隙率、孔径等影响微生物负载的因素。论证清洗验证方法的有效性，必要时应采用破坏性试验对其清洗方法进行验证。考虑到增材制造工艺的复杂性，其多孔结构的清洗工艺验证应由申请人完成。

（七）稳定性研究

3D打印椎间融合器的有效期验证可参考《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》。

（八）动物试验

3D打印椎间融合器产品多孔结构特征对骨长入效果的影响，关注植入后新骨形成、界面结合情况、骨长入深度、骨长入时间、局部组织反应的评价等。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，通过动物试验证明该多孔结构对骨生长的效果。如需开展动物试验研究，需按照《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则》（第一部分：决策原则和第二部分：实验设计、实施质量保证）进行，并遵循3R原则；需关注动物模型建立的科学性和合理性，以及对临床的借鉴意义。

五、临床研究

该产品目前尚不属于《医疗器械监督管理条例》中规定的免于进行临床评价的产品情形，申请人需按照《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。临床评价可以根据产品特征、临床风险、已有临床数据等情形，通过开展临床试验，或者通过对同品种医疗器械临床文献资料、临床数据进行分析评价，证明医疗器械安全、有效。

（一）同品种医疗器械评价路径

详见《医疗器械临床评价技术指导原则》中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的要求。

（二）临床试验评价路径

对于选择开展临床试验的情况，可参照《椎间融合器注册技术审查指导原则》、《医疗器械临床评价技术指导原则》、《医疗器械临床试验设计指导原则》等指导原则的相关内容，并提交完整的临床试验资料。

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。

六、说明书

产品说明书应符合《医疗器械说明书和标签管理规定》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》。

七、其他

3D打印椎间融合器产品生产制造相关要求可参考《3D打印人工椎体注册技术审查指导原则》和《3D打印髋臼杯产品注册技术审查指导原则》的要求提交研究资料。详述3D打印椎间融合器产品的生产过程，提供生产工艺流程图。对增材制造医疗器械的生产和验证过程，如设计软件、打印设备、打印工艺、后处理工艺、清洗工艺等方面进行控制。

附录1

产品适用的相关标准

包括但不仅限于以下标准：

GB/T 228.1金属材料拉伸试验第1部分室温试验方法

GB/T 10610 产品几何技术规范(GPS) 表面结构轮廓法评定表面结构的规则和方法

GB/T 5168 α-β钛合金高低倍组织检验方法

GB/T 4698 (所有部分) 海绵钛、钛及钛合金化学分析方法

GB/T 13810 外科植入物用钛及钛合金加工材

GB/T 33582 机械产品结构有限元力学分析通用原则

YY/T 0316 医疗器械风险管理对医疗器械的应用

YY/T 1427 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 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

GB/T 14233.1医用输液、输血、注射器具检验方法第1部分：化学分析方法

GB/T 14233.2医用输液、输血、注射器具检验方法第2部分：生物学试验方法

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

GB/T 35021 增材制造工艺分类及原材料

GB/T 35351 增材制造术语

GB/T 36984外科植入物用多孔金属材料X射线CT检测方法

YY 0341.2 无源外科植入物骨接合与脊柱植入物第2部分：脊柱植入物特殊要求

YY/T 1502 脊柱植入物椎间融合器

YY/T 0343外科金属植入物液体渗透检验

YY/T 0640 无源外科植入物通用要求

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

YY/T 0959 脊柱植入物椎间融合器力学性能试验方法

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

GB 18278系列标准

GB 18279 系列标准

GB 18280 系列标准

WS310.2 《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》

ASTM F2077 Test Methods for Intervertebral Body Fusion Devices

ASTM F2267 Standard Test Method for Measuring Load Induced Subsidence of Intervertebral Body Fusion Device Under Static Axial Compression

ASTM F2119 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants

ASTM F2182 Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging

ASTM F2213 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment

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

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

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

ISO 19227 Implants for surgery -- Cleanliness of orthopedic implants -- General requirements

ASTM F3335 Standard Guide for Assessing the Removal of Additive Manufacturing Residues in Medical Devices Fabricated by Powder Bed Fusion ASTM F3122 Standard Guide for Evaluating Mechanical Properties of Metal Materials Made via additive manufacturing process

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

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

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

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

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

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

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

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

附录2

产品适用的指导原则

《医疗器械注册单元划分指导原则》

《椎间融合器注册技术审查指导原则》

《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）》

《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）》

《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》

《医疗器械临床评价技术指导原则》

《医疗器械临床试验质量管理规范》

《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》