附件5

牙胶尖注册审查指导原则

本指导原则旨在指导注册申请人对牙胶尖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技术参考。

本指导原则是对牙胶尖注册申报资料的一般要求，注册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，需在遵循相关法规和强制性标准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

本指导原则适用于根管治疗过程中充填或封闭牙髓腔的牙胶尖产品。牙胶尖一般由古塔胶、氧化锌、硫酸钡等组成，非通常材质的根管充填尖可参考本指导原则适用部分。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

注册申报资料宜符合国家药品监督管理局《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》中的要求，同时宜符合以下要求：

（一）监管信息

1.产品名称

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。如牙胶尖、牙根管充填尖、回填牙胶、热凝牙胶尖、根管填塞尖等。

2.分类编码

根据《医疗器械分类目录》，分类编码为17-05-03，管理类别为Ⅲ类。

3.注册单元划分

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。临床应用技术不同的宜划分注册单元，如冷牙胶、热牙胶棒。

4.结构组成

需明确产品所有组成成分信息，组成成分需采用通用化学名称表述，如牙胶尖主要由古塔胶/反-1,4- 聚异戊二烯、氧化锌、硫酸钡等组成。

（二）综述资料

1.器械及操作原理描述

1.1需明确产品具体组成成分及百分含量，建议列表进行说明。

1.2明确各型号产品的设计依据及划分依据，提供产品各型号的结构示意图，需充分描述产品结构设计特征，包括直径、长度、锥度等尺寸及允差信息。对于尾端非充填部分采用圆柱设计的需进行说明。对于适应特殊根尖结构的牙胶尖，需提交各部分锥度及锥度设计依据。

1.3提供产品工作原理/作用机理，明确使用时机、使用方法及充填方式，明确配合设备及推荐加热温度范围（如适用）。

2.产品的适用范围、适用人群、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：牙胶尖一般用于根管治疗过程中与根管封闭糊剂配合用于充填或封闭牙髓腔和根管内空隙。对于热牙胶/牙胶棒，需明确与充填机配合使用。

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。明确是否可用于乳牙及根管未发育完全的年轻恒牙。

2.4禁忌证：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.型号规格

需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、规格及装量的区别。需采用对比表及带有说明性文字的图片、图表，对各种型号、规格的结构组成及百分含量、锥度及各段尺寸信息、配合使用的加热系统、装量信息、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

需提供同类产品（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。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产品充填方法及充填效果相关性能的对比。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GB/T 42062《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》。注册申请人在产品注册上市前，需对风险管理过程进行评审。评审需至少确保：风险管理计划已被适当地实施，综合剩余风险是可接受的。评审结果需形成风险管理报告，需包括生产和生产后信息，具体内容参考GB/T 42062第9章和《医疗器械安全和性能的基本原则》的2.1.2 e)和2.1.2 f)。

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，制定保证产品安全、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，或经过确认与验证。牙胶尖产品可参考YY/T 0495《牙根管充填尖》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。提供各型号产品的结构图并标识关键尺寸。

3.2性能指标

产品技术要求的主要性能指标需包括以下适用内容：

3.2.1外观。

3.2.2尺寸信息，包括长度、锥度（标准锥度、大锥度、各部分锥度）。

3.2.3物理完整性。

3.2.4颜色标识（如适用）。

3.2.5装量。

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）。

3.4附录

产品组成组分及百分含量、X射线阻射性、微生物限度，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。对于锥度不同、锥度存在梯度设计的建议分别选取典型性产品。

5.研究资料

5.1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 0495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：

5.1.1产品外观及包装形式，必要时可提供图示说明。

5.1.2尺寸信息：（1）长度，需产品全长应不小于28mm。对于其他长度，需提交长度设定依据；（2）锥度，需结合产品应用情景，明确产品尺寸及锥度设定依据，提交尺寸及锥度验证资料。

5.1.3物理完整性，需提交产品无断裂迹象的研究资料。

5.1.4 X射线阻射性，需提交产品X射线阻射性满足至少6mm厚铝板的阻射性的验证资料。

5.1.5颜色标识，考虑产品锥度的辨别，建议采用颜色进行标识，设计颜色需由浅至深以此表明产品锥度的增加，提交产品锥度与颜色标识对应表。

5.1.6充填效果及封闭性能，结合产品临床应用形式及操作步骤，提交充填效果及封闭性能研究资料，可考虑选用根管内应用试验、离体牙或根管模型的根管充填封闭。关于根管内应用试验及评价方式可参考YY/T 0127.3。对于离体牙、根管模型的封闭效果可采用观察根尖3、6、9mm处横截面进行牙胶密度（牙胶充填面积数）、染料渗透情况、葡萄糖微渗漏法等进行评价。需对研究结果进行合理性分析提交试验结果可接受的支持性资料，可与已上市同类产品应用效果对比说明。建议参照临床应用形式配合糊剂/封闭剂进行充填研究。对于拟应用于特殊根管的情形，需一并考虑离体牙根管结构或构建相应模型进行验证。

5.1.7关于热牙胶/牙胶棒，需提交与热牙胶充填机的配合使用性能的研究资料。需对不同温度设定下热牙胶流动性、固化时间、输送顺畅性进行评价，并明确推荐的使用参数信息及确定依据，可结合充填封闭效果一并分析。对于单独使用，不与根管糊剂配合使用的产品，需提交充填封闭效果及根尖周组织情况的研究资料。

5.1.8微生物限度，需参照《中华人民共和国药典》（2020年版）四部1105~1107非无菌产品微生物限度检查法提交微生物限度验证资料。

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。明确产品的起始物质，列明产品生产过程中所需全部材料的化学名称、化学结构式/分子式、分子量及其分布（如适用）、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。

5.3生物学特性研究

牙胶尖的生物学评价需涵盖终产品，按照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》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》中的审查要点进行风险评价，充分考虑电偶腐蚀、表面处理等因素的影响，必要时，根据GB/T 16886系列标准进行生物学试验。生物学评定终点一般包括细胞毒性、致敏、刺激或皮内反应（或口腔粘膜刺激试验）、急性全身毒性、亚急性毒性、慢性毒性、亚慢性毒性、根管内应用、遗传毒性和致癌性。需要说明的是，经评价需开展生物学试验的情形，如植入试验包含并评估了足够的动物数和时间点，且能从综合植入评估获得亚急性毒性、慢性毒性信息的，可不需要单独进行亚急性和慢性毒性试验研究。如果该医疗器械可能含有致癌性，宜在风险评定中考虑该终点。

5.4动物试验研究

请根据《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》要求，结合动物试验“替代、减少和优化”原则及医疗器械风险管理原则判定开展动物试验的必要性。如需开展动物试验，请参照《医疗器械动物试验研究技术审查指导原则第二部分：实验设计、实施质量保证》进行研究方案设计和实施质量保证工作。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牙胶尖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

注册申请人需参照《无菌医疗器械包装试验方法第1部分：加速老化试验指南》或《无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则》中适用的部分提供加速稳定性试验或实时稳定性试验验证资料。牙胶尖中部分成分具有温度敏感性，对于选择加速稳定性研究的需一并提交老化温度选择的依据及合理性支持资料。

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免于临床评价支持资料

列入《免于临床评价医疗器械目录》（以下简称《目录》）的产品，充分考虑豁免情况不包括新材料、新作用机理、新功能的产品，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；物理性能比对 尺寸、锥度；产品操作对比需考虑、充填效果、充填操作性的对比。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，注册申请人宜选择合适的临床评价路径进行评价。

（四）临床评价资料

1.同品种医疗器械临床数据

对于不属于免临床评价目录内的产品，可按照《医疗器械临床评价技术指导原则》中将同品种医疗器械的临床数据用于支持申报产品的安全性、临床性能和/或有效性的要求。

2.申报产品临床试验数据

经评价，确需开展临床试验的，注册申请人可参照《决策是否开展医疗器械临床试验技术指导原则》明确需要开展临床试验的主要考虑因素，若开展申报产品临床试验，则需严格按照《医疗器械临床试验质量管理规范》进行临床试验，并提交完整的临床试验资料。临床试验的设计可参考《医疗器械临床试验设计指导原则》。

注册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》的要求提交相关资料。

（五）产品说明书和标签样稿

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。牙胶尖长期常温贮存脆性增加，需明确贮存条件。明确型号规格与根管锉对应关系（如适用）。对于热牙胶/牙胶棒，需明确配合使用的牙胶充填机及推荐使用参数信息（温度使用范围）。

（六）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] 中华人民共和国国务院.医疗器械监督管理条例:中华人民共和国国务院令第739号[Z].

[2] 国家市场监督管理总局.医疗器械注册与备案管理办法:国家市场监督管理总局令第47号[Z].

[3] 国家药品监督管理局.医疗器械注册申报资料要求和批准证明文件格式: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2021年第121号[Z]

[4] 国家食品药品监督管理总局.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[Z].

[5] 国家食品药品监督管理总局.医疗器械分类规则:国家食品药品监督管理总局令第15号[Z].

[6] 国家食品药品监督管理总局.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[Z].

[7] 国家药品监督管理局.医疗器械分类目录: 总局关于发布医疗器械分类目录的公告2017年第104号[Z].

[8] 国家药品监督管理局.医疗器械注册单元划分指导原则: 总局关于发布医疗器械注册单元划分指导原则的通告2017年第187号[Z].

[9] 国家药监局器审中心.无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）：国家药监局器审中心关于发布无源植入性医疗器械稳定性研究指导原则（2022年修订版）的通告2022年第12号[Z].

[10] 国家药品监督管理局.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）: 国家药监局关于发布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）等2项注册审查指导原则的通告2021年第75号[Z].

[11] 国家药品监督管理局.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: 国家药监局关于发布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）等2项注册审查指导原则的通告2021年第75号[Z].

[12] 国家药品监督管理局.医疗器械临床评价技术指导原则:国家药监局关于发布医疗器械临床评价技术指导原则等5项技术指导原则的通告2021年第73号 [Z].

[13] 国家药品监督管理局.口腔科器械通用名称命名指导原则:国家药监局关于发布医用成像器械通用名称命名指导原则等3项指导原则的通告2020年第41号[Z].

[14] YY/T 0495,牙根管充填尖 [S].

[15] 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].

[16] 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].

[17] 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].

[18] 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].

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

[20] 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].

[21] GB/T 42062,医疗器械 风险管理对医疗器械的应用[S].

[22] 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].

[23] 林红. 口腔材料学. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2013.178-204. [M].

[24] 赵信义. 口腔材料学.第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2020. 99-104. [M].