广东省定制式矫治器产品

注册技术审查指导原则

（征求意见稿）

本指导原则旨在指导注册申请人对定制式矫治器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。

本指导原则是对定制式矫治器的一般要求，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。

本指导原则是供申请人和审查人员使用的指导文件，不涉及注册审批等行政事项，亦不作为法规强制执行，若有能够满足法规要求的其他方法，也可以采用，但应提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指导原则。

本指导原则是根据现行法规、标准体系及当前认知水平下制定，随着法规、标准体系的不断完善和科学技术的不断发展，本指导原则相关内容也将适时进行调整。

一、适用范围

本指导原则的适用范围为无托槽结构的牙胶片式矫治器，是根据临床矫治方案设计由牙胶片制成可自行摘戴的一系列[正畸](https://baike.baidu.com/item/%E6%AD%A3%E7%95%B8/10704290)装置。参考2017年8月31日发布的《医疗器械分类目录》（国家食品药品监督管理总局公告2017年第104号），新的分类编码参考该目录为17-07-07。

本指导原则不适用于由带环、托槽和弓丝组成的固定矫治器，也不适用于由未取得医疗器械注册证的牙胶片或牙科膜片制成的定制式活动矫治器及具有标准尺寸的非定制式矫治保持器、运动牙套和止鼾器等。

二、技术审查要点

（一）产品名称

产品命名应符合《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）和国家标准、行业标准中的通用名称要求，如：定制式矫治器、定制式正畸矫治器。

（二）产品的结构和组成

产品由经食品药品监督管理部门批准注册的牙科膜片/牙胶片制成。产品示意图见下图。



图1 定制式矫治器

（三）产品工作原理

生产企业依据临床机构提供的矫治方案和患者的口腔模型，在模型上进行牙位重建，生产符合临床矫治方案的矫治器，其通过采用持续的轻柔外力调整牙齿位置使其逐渐恢复正确的咬合关系，实现错畸形的矫治。

（四）注册单元划分的原则和实例

按照《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）第七十四条要求，医疗器械产品的注册或者备案单元原则上以技术原理、结构组成、性能指标和适用范围为划分依据。

（五）产品适用的相关标准

表1相关产品标准

|  |  |
| --- | --- |
| 标准编号 | 标准名称 |
| GB/T 191-2008 | 包装储运图示标志 |
| GB/T 9937.1-2008 | 口腔词汇 第1部分：基本和临床术语 |
| GB/T 9938-2013 | 牙科学 牙位和口腔区域的标示法 |
| 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 |
| GB/T 16886.3-2008 | 医疗器械生物学评价 第3部份：遗传毒性、致癌性和生殖性试验 |
| GB/T 16886.5-2003 | 医疗器械生物学评价 第5部份：体外细胞毒性试验 |
| GB/T 16886.10-2005 | 医疗器械生物学评价 第10部分：刺激与迟发型超敏反应试验 |
| GB/T 16886.11-2011 | 医疗器械生物学评价 第11部分：全身毒性试验 |
| GB/T 16886.12-2005 | 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照样品 |
| GB/T 16886.18-2011 | 医疗器械生物学评价 第18部分：材料化学表征 |
| GB/T 16886.19-2011 | 医疗器械生物学评价 第19部分：材料物理化学、形态学和表面特性表征 |
| 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 |
| YY/T 0127.10-2009 | 口腔材料生物学评价 第2单元：口腔材料生物试验方法 鼠伤寒沙门氏杆菌回复突变试验（Ames试验） |
| YY/T 0127.13-2009 | 口腔医疗器械生物学评价 第2单元：试验方法 口腔粘膜刺激试验 |
| YY/T 0127.14-2009 | 口腔医疗器械生物学评价 第2单元：试验方法 急性经口全身毒性试验 |
| YY/T 0127.15-2009 | 口腔医疗器械生物学评价 第2单元：试验方法 亚急性和亚慢性全身毒性试验：经口途径 |
| YY/T 0127.17-2014 | 口腔医疗器械生物学评价 第17部分：小鼠淋巴瘤细胞（TK）基因突变试验 |
| 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 0316-2016 | 医疗器械 风险管理对医疗器械的应用 |
| 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 |
| YY 0270.1-2011 | 牙科学 基托聚合物 第1部分：义齿基托聚合物 |
| YY/T 0270.2-2011 | 牙科学 基托聚合物 第2部分：正畸基托聚合物 |
| YY/T 0313-2014 | 医用高分子产品包装和制造商提供信息的要求 |
| GB/T 14233.1—2008 | 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—2005 | 医用输液、输血、注射器具检验方法 第2部分：生物试验方法 |
| YY/T 0313—2014 | 医用高分子产品包装和制造商提供信息的要求 |
| WS 506-2016 | 口腔器械消毒灭菌技术操作规范 |
| WS 310.2-2016 | 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 |

上述标准包括了注册产品中经常涉及到的标准。注册申请人可以根据产品的特点引用一些行业外的标准、欧盟的标准以及一些较为特殊的标准。

对产品适用及引用标准的审查可以分两步来进行。

首先对引用标准的齐全性和适宜性进行审查，也就是在编写注册产品技术要求时与产品相关的国家、行业标准是否进行了引用，以及引用是否准确。可以通过对研究资料中的产品性能研究是否引用了相关标准，以及所引用的标准是否适宜来进行审查。

其次对引用标准的采纳情况进行审查。即所引用的标准中的条款要求，是否在注册产品技术要求中进行了实质性的条款引用。这种引用通常采用两种方式，文字表述繁多内容复杂的可以直接引用标准及条文号，比较简单的也可以直接引述具体要求。

如有新版强制性国家标准、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、禁忌证

适用于恒牙期非骨性牙列错畸形的矫治。

（七）产品的研究要求

根据所申报的产品，提供适用的研究资料。

1.产品性能研究

1.1应当提供产品性能研究资料以及产品技术要求的研究说明，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。

1.2应描述所采用的国家标准、行业标准中不适用条款及理由。

1.3如有新增功能、附件及试验方法，应提供性能指标制定的相关依据。

2.生物相容性评价研究

生物相容性评价研究资料应当包括：生物相容性评价的依据和方法，产品所用材料的描述及与人体接触的性质，实施或豁免生物学试验的理由和论证，对于现有数据或试验结果的评价。研究资料可参考《医疗器械生物学评价和审查指南》（国食药监械〔2007〕345号）出具，在缺乏相关数据时，应进行必要的生物相容性试验。

参照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》及YY/T 0268《牙科学 用于口腔的医疗器械生物相容性临床前评价 第1单元:评价与试验项目选择》，产品接触时间应考虑潜在的累计作用，按接触的总时间进行评价，考虑如下项目：细胞毒性、迟发型超敏反应、刺激或皮内反应、亚慢性（亚急性）全身毒性、遗传毒性项目。

3.生物安全性研究

本产品一般不含动物源或生物活性物质，本条不适用。

4.灭菌/消毒工艺研究

定制式矫治器一般为非无菌产品，由申请人制定终端用户消毒工艺（方法和参数）。建议参照WS 506-2016《口腔器械消毒灭菌技术操作规范》，采用其他灭菌方法的应提供方法合理性论证和工艺确认的过程控制报告并提供所推荐消毒方法确定的依据。

5.产品包装

产品包装验证可依据有关标准进行（如GB/T 19633、YY/T 0681.1等），提交产品的包装验证报告。包装材料的选择应至少考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料的毒理学特性；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料与灭菌过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学和微生物屏障保护；包装材料与使用者使用时的要求（如无菌开启）的适应性；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性。

6.产品有效期

产品有效期是指产品在一定的温度、湿度、光线等条件的影响下保持其物理、化学、生物学性质的期限。有效期的研究应贯穿于产品研究与开发的全过程，在产品上市后还应继续进行有效期的研究。

有效期包括产品有效期和包装有效期。产品有效期验证可采用加速老化或实时老化的研究，实时老化的研究是唯一能够反映产品在规定储存条件下实际稳定性要求的方法，应遵循极限试验等原则，加速老化研究试验的具体要求可参考YY/T 0681.1。在进行加速老化试验研究时应注意：产品选择的环境条件的老化机制应与宣称的贮存、运输环境条件下产品老化的机制相匹配。

对于包装的有效期验证，申请人可依据有关适用的国内、国际标准和验证方案进行，提交产品的包装验证报告。包装材料的选择建议考虑以下因素：包装材料的物理化学性能；包装材料与产品的适应性；包装材料与成型和密封过程的适应性；包装材料所能提供的物理、化学保护；包装材料与标签系统的适应性；包装材料与贮存运输过程的适合性。其包装验证的资料内容应与包装说明中给出的信息相符。对于不适用的因素应阐述不适用的依据。对于包装的有效期验证，建议申请者提交最终成品初包装的初始完整性和维持完整性的检测结果。

7.临床前动物实验

本条款不适用。

8.软件研究

本指导原则讨论的定制式矫治器不包含软件，可声明此部分不适用。

9.其他资料

证明产品安全性、有效性的其他研究资料，由申请人根据申报产品情况选择提交资料。

（八）产品的主要风险

定制式矫治器应按照YY/T 0316-2016《医疗器械 风险管理对医疗器械的应用》进行风险分析。企业在进行风险分析时，至少应考虑下表中的主要危害，企业还应根据自身产品特点确定其他危害。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，并明确告之剩余风险。

1.与产品有关的安全性特征判定可参考YY/T 0316—2016的附录C。

2.危害、可预见的事件序列和危害处境判断可参考YY/T 0316—2016附录E。

3.风险控制的方案与实施、综合剩余风险的可接受性评价及生产和生产后监视相关方法可参考YY/T 0316—2016附录F、G、J。

4.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。

表2 矫治器产品的主要危害

| 危害分类 | | 危害形成的因素 | 可能的后果 |
| --- | --- | --- | --- |
| 生物学危害 | 生物相容性不符合要求 | 原材料或加工过程影响，产品不具有良好的生物相容性 | 患者口腔黏膜、牙龈受刺激破溃充血等牙龈刺激、出现红肿 |
| 生物  污染 | 包装破损或产品未进行有效的清洁消毒 | 引起患者不适或其他副作用 |
| 信息  危害 | 标记 | 不完整的产品使用说明书  对产品性能特征不恰当地描述  不恰当地对产品预期的使用规范  对产品注意事项的限制未充分公示 | 产生无效治疗或发生副作用 |
| 操作说明书 | 产品过于复杂的操作说明  警告不明确  副作用的警告不明显或叙述不清 | 对人体产生副作用或引发其他伤害 |
| 不完整的要求产生的危害 | 对参数的不恰当规范 | 产品的设计参数不恰当  产品性能的要求不全面  未提及产品的货架有效期或不规范 | 产生无效治疗或发生副作用 |
| 人为因素产生的危害 | 显示信息与实际状态不对应 | 由缺乏技术的/未经培训的人员使用 | 对操作者和患者均产生不必要的危害 |
| 操作  危害 | 功能 | 不正确的矫治方案设计 | 产生无效治疗或发生副作用 |
| 使用  错误 | 产品的异常使用、不适合的摘戴。不遵守产品的使用规则，违反常规操作 | 产生无效治疗或发生副作用 |
| 失效产生的危害 | 功能  退化 | 材料老化引起产品机械性能退化，使用过程中产品破裂、降解、腐蚀而导致功能退化造成割伤、部分残片吞噬 | 产生无效治疗、引发其他伤害或副作用 |
| 环境  危害 | 储存或运行偏离预订的环境条件 | 储运条件（如温度、湿度、酸碱度）不符合要求导致产品变色、降解等 | 产品使用性能无法得到保证或者无法保证正常使用 |
| 意外的机械破坏 | 储运、使用过程中发生意外的机械性破坏 | 产品使用性能无法得到保证或者无法保证正常使用 |

（九）产品技术要求应包括的主要性能指标

本条款给出需要考虑的产品基本技术性能指标，给出了推荐要求，注册申请人可参考相应的国家标准、行业标准，根据自身产品的技术特点制定相应的指标，但不得低于相关强制性国家标准、行业标准的有关要求。

根据中华人民共和国标准化法有关规定，鼓励企业采用推荐性标准。申请人如果有其他科学依据证明医疗器械安全有效的，也可采用其他的方法。申请人可以在医疗器械产品技术要求中直接采用推荐性标准，也可以通过其他方法证明产品符合安全有效的要求。如果申请人在产品技术要求中引用了推荐性标准的性能指标和检验方法，即申请人把推荐性标准作为本注册人承诺的技术要求，则其上市的医疗器械应符合产品技术要求及引用的推荐性标准的要求。

如有不适用条款（包括国家标准、行业标准要求），申请人在研究资料的产品性能研究中应说明理由。

产品技术要求中的性能指标是指可进行客观判定的指标，所引用标准中注明申请人规定的指标需给出具体的内容。产品技术要求及试验方法均应经过验证。技术要求应包括但不限于以下内容：

1、物理性能：

外观、容重、吸水值、溶解值、弹性变量、夹持力、颜色、表面特性、成形性、孔隙（度）、极限挠曲强度、挠曲弹性模量、最大应力强度因子、总断裂功、表面粗糙度、色稳定性、密度、设计、咬合关系、厚度、耐疲劳性  
 2、化学性能

酸碱度、重金属含量、还原物质、残余甲基丙烯酸甲酯单体、不挥发物

3、原材料应为具有医疗器械注册证的热塑性高分子材料

4、微生物指标（如适用）

（十）同一注册单元内注册检验典型产品确定原则和实例

同一注册单元中典型产品是指能够代表本注册单元内其他产品安全性和有效性的产品，其材料最多、或结构最复杂、或功能最齐全、或风险最高。

典型产品的确定可以通过比较同一注册单元内所有产品的技术结构、性能指标和预期用途等相应资料，说明能够代表本注册单元内其他产品的安全性和有效性。

必要时，应考虑同一注册单元中产品之间的差异性，进行相关差异性检测。

（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过程，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的控制情况。生产过程中采用的计算机软件（扫描软件、设计软件等）对产品质量有影响的，应当进行验证和确认。

|  |
| --- |
| 硅橡胶印模或  牙颌石膏模型 |

↓

|  |
| --- |
| 原始牙模  数字模型 |
| ↓ |
| 计算机辅助  诊断与设计 |
| ↓ |
| 模拟矫治方案 |
| ↓ |
| 生成牙齿  数字模型 |
| ↓ |
| 打印模型排版 |

↓

|  |
| --- |
| 加工成型 |

↓

|  |
| --- |
| 成品检验 |

↓

|  |
| --- |
| 成品入库 |

图2 定制式矫治器生产工艺流程

（十二）产品的临床评价细化要求

定制式矫治器不属于国家食品药品监督管理总局关于发布的免于进行临床试验的第二类医疗器械目录产品。申请人应按《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械临床评价技术指导原则》选择合理的临床评价方式，提交临床评价资料。

1、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

注册申请人应从基本原理、结构组成、生产工艺、制造材料、性能要求、安全性评价（如生物相容性、生物安全性等）、产品符合的国家/行业标准、适用范围、使用方法、禁忌证、防范措施和警告、交付状态等方面进行对比。与已上市同品种产品的对比，重点在于明确差异部分，存在差异时，应对差异是否影响产品安全、有效性进行分析，并提交支持性资料，如分析结论是无不利影响，可继续进行同品种比对的路径。针对差异的资料应通过申报产品自身的数据进行验证和确认，数据的收集应选择合适的数据来源及收集方法。临床数据分析评价应按照公认的临床证据水平评价标准，建立数据集，进行统计学分析，形成数据评价并完成报告。分析评价路径图、文献搜集方法、评价方式、数据集建立方式均对于评价报告的质量有重要影响。文献的搜集应力求全面、有针对性；评价方式可结合产品技术和临床应用特点选取足够的、合适的方式；数据集的建立应基于搜集到的有效的文献的基础上进行合理的划分，其他要求可参考《医疗器械临床评价技术指导原则》。

2.临床试验基本要求

在中国境内开展临床试验应符合《医疗器械注册管理办法》、《医疗器械临床试验质量管理规范》及本指导原则的要求。提交的临床评价资料应包括伦理委员会意见、临床试验协议、临床试验方案和临床试验报告。临床试验应在国家食品药品监督管理局认定公布的临床试验基地进行。自2019年1月1日起，医疗器械临床试验申办者应当按照《医疗器械临床试验机构条件和备案管理办法》选取已经在备案系统备案的医疗器械临床试验机构，按照《医疗器械临床试验质量管理规范》的有关要求开展临床试验。同时应注意以下要求，供参考：

（1）受试对象

根据矫治器预期使用的目标人群，在临床研究方案中描述受试者口腔状况，确定研究的总体。综合考虑对总体人群的代表性、临床试验的伦理学要求、受试者安全性等因素，制定受试者的选择标准，即入选和排除标准。入选标准主要考虑受试对象对总体人群的代表性，如适应证、病例的分型、病例的程度和阶段、受试者年龄范围等因素。排除标准旨在尽可能规范受试者的同质性，将可能影响试验结果的混杂因素予以排除，以达到评估定制式矫治器效应的目的。所有受试者应知情并同意并签署临床试验知情同意书，受试者相关资料应保密。

受试对象信息应包含但不限于以下描述：口腔卫生状况、牙周组织情况、齿槽的丰满度、牙列的中线情况、牙龈及口腔黏膜情况、牙齿排列情况、咬合关系、错情况（牙列间隙、牙列拥挤、反、深覆等）、牙齿的健康状况、使用附件、辅助材料及邻面去釉情况等。

临床试验受试者的入选标准应当考虑申报产品预期申请的适用范围。入组过程中，应在遵循随机原则的基础上，尽量兼顾组内及组间均衡性。参考纳入标准：患者知情同意（未成年人应经监护人同意）的恒牙期且具备较好的治疗依从性的有要求使用无托槽矫治器正畸治疗需求和愿望的受试者：口腔卫生良好、牙周组织健康；牙龈健康无红肿出血、无探诊出血及牙槽骨吸收、无根尖病变；安氏Ⅰ和Ⅱ类、轻、中度错畸形、上下牙列拥挤程度为轻、中度等。

对不符合纳入标准的入选者应予剔除，如全身有严重的心脑血管疾病、肝、肾脏疾病、血液疾病、内分泌疾病、肺脏疾病、神经科疾病如肿瘤、糖尿病、免疫性疾病、慢性肝炎或艾滋病等；

有相关过敏史、过敏体质或对塑料过敏者；妊娠、哺乳期妇女；使用全身激素或其他免疫调节剂者；进行性牙周炎、重度牙周炎及患牙槽区黏膜病变者；颞下颌关节病；咬合功能异常如夜磨牙、紧咬牙；大量牙齿缺失或大量牙体组织损耗；精神科疾病或对正畸治疗拥有不切实际的要求者；入选前三个月曾经参加其他材料临床试验者；受试者不能依从随访或影响研究的科学性、完整性；临床机构评价的其他不适合入组者。

（2）临床试验设计类型

定制式矫治器的有效性不仅取决于产品本身属性，还与受试者的治疗依从性、矫治方案设计、生产加工工艺及临床操作水平等诸多因素有关，因此，定制式矫治器产品的临床试验应满足合理的矫治设计和规范的临床操作的要求。

定制式矫治器产品的临床试验建议尽可能采用随机对照试验，不建议采用历史对照或非平行对照。可设置境内已上市的产品作为对照组，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等价产品。对照产品的材料、设计、适应证与试验产品具有可比性，应提供对照产品的选择依据。尽可能采用随机对照试验，并明确比较类型（优效检验、等效或非劣效检验等）。如属于非劣效性检验、等效性检验或优效性检验的比较类型，应事先规定具有临床意义的界值并采用盲法以避免主观影响因素，如对受试者设盲及对第三方评价者设盲，如果可行，还可对研究者设盲。如采用不完整设盲或者不设盲试验设计，申请人需要对采用的理由进行论述，详述控制偏倚的具体措施。

如有证据表明同类定制式矫治器在实际临床使用中表现良好，且本次申报产品在设计及生产工艺未发生实质变化，可在临床试验设计中应用单组目标值法，即临床试验不设立对照组。如考虑采用单组目标值法，应事先明确目标值及其确定依据。单组试验的实质是将主要评价指标的试验结果与已有临床数据进行比较，以评价试验器械的有效性/安全性。与平行对照试验相比，单组试验的固有偏倚是非同期对照偏倚，由于时间上的不同步，可能引起选择偏倚、混杂偏倚、测量偏倚和评价偏倚等。在开展单组试验时，需要对可能存在的偏倚进行全面分析和有效控制。由于没有设置对照组，单组目标值设计的临床试验无法确证试验器械的优效、等效或非劣效，仅能确证试验器械的有效性/安全性达到专业领域内公认的最低标准。

（3）评价指标

应明确临床试验的有效性评价指标及安全性评价指标。由于定制式矫治器产品的特殊性，如果采用单一观察指标可能不足以作为主要评价指标时，可采用复合指标作为主要评价指标。复合指标可将客观测量指标和主观评价指标进行结合，形成综合评价指标。临床上采用的量表也为复合指标的一种形式。需在试验方案中详细说明复合指标中各组成指标的定义、测定方法、计算公式、判定标准、权重等。当采用量表作为复合指标时，尽可能采取专业领域普遍认可的量表并考虑对复合指标中有临床意义的单个指标进行单独分析。

有效性评价指标设定举例：X线头影测量分析、咬合关系、牙弓特征、牙列中线情况、颌骨前后向位置、颌骨水平向位置关系、颌骨垂直向位置关系、颏部突度、牙列排列整齐程度、邻牙边缘嵴高度差值、颊舌向倾斜度差值、矢状向咬合关系差值、咬合接触紧密度、邻面接触紧密度及牙根成角测量参数、矫治所用时间、矫治效果满意度、复诊频率、精细调整等。

安全评价指标设定举例：不良反应、不良事件及并发症、牙科检查、生命体征等。

对于新型材料，还应根据其宣称的适应证和性能等增加相应的评价项目。

（4）评价标准

评价标准需采用国际公认的评价标准，如果无公认的标准，需采用临床常规疗效评价标准。如：Angle理想正常牙合、美国正畸专家认证委员会（American board of orthodontics，ABO）建立的客观评分系统（objective grading system，OGS）、同行评估等级（peer assessment rating，PAR）指数、ICON指数、Andrews口颌面协调6要素。

（5）样本量估计

样本量一般以临床试验的主要评价指标进行估算也可根据对照用产品的相应指标的循证医学相关资料做出检验假设并计算样本量。需在临床试验方案中说明样本量估算的相关要素及其确定依据、样本量的具体计算方法。确定样本量的相关要素一般包括临床试验的设计类型和比较类型（优效性检验、等效性检验、非劣效性检验）、主要评价指标的类型和定义、主要评价指标有临床实际意义的界值、主要评价指标的相关参数（如预期有效率、均值、标准差等）、Ⅰ类和Ⅱ类错误率以及预期的受试者脱落和方案违背的比例等。主要评价指标的相关参数根据已有临床数据和小样本可行性试验（如有）的结果来估算，需要在临床试验方案中明确这些估计值的确定依据。申请人可根据产品特征和试验设计的具体情形采用不同的取值，需充分论证其合理性。

（6）临床实施过程

① 试验人员培训

临床试验开始前应对试验人员进行培训，熟悉产品性能、使用方法，统一试验方法和要求。

②正畸治疗

符合入选标准的受试者,签署知情同意书并按常规制定个体治疗方案和计划，实施正畸治疗。

③矫治前评估

修复前评估应包含：受试者的全身状况，可能影响试验结果的任何疾病情况，受试者口腔状况。

④临床操作步骤

应详细记录临床的操作步骤。试验过程中，还应记录各组患者的就诊次数和操作时间，记录在临床研究期间任何可能影响试验结果的药物治疗及服用/使用剂量，如抗生素、镇痛剂、漱口水等的用药情况等。

⑤终止试验标准

申办者（临床试验的发起、管理和提供财务支持的机构或者组织）、临床试验机构、研究者（临床试验机构中负责实施临床试验的人）、受试者违反临床试验方案，应终止试验；重度不良反应大于5%，且该反应不能排除正畸矫治器因素时，应终止试验；终止试验应通知受试者、实施者、伦理委员会和相关部门。

⑥临床观察时间

根据矫治器产品特点确定合适的临床观察及随访时间。建议临床试验观察时间点为正畸治疗开始后即刻、１周、3个月、6个月、1年、两年等对相应观察项目进行观察记录。属于下列情形的建议适当延长临床试验观察时间，如：A.矫治器原材料缺乏临床应用的安全数据。B.缺乏申报产品临床观察期内（6个月）各性能趋于稳定的数据。

⑦矫治后评估

依据临床评价标准中有关的项目对定制式矫治器进行评价，并记录评价的结果。若选择主观评价指标作为主要评价指标，建议成立独立的评价小组，由不参与临床试验的第三者/第三方进行指标评价，需在试验方案中明确第三者/第三方评价的评价规范。

（7）统计分析

应根据试验设计类型、比较类型、资料性质和统计分析目的，合理选择统计分析方法，明确交代统计分析数据集定义及统计分析软件。选用恰当的统计方法、选择恰当的病例例数。

统计分析内容应至少包括如下四部分：

①临床试验完成情况描述：包括临床试验概况（筛选人数、入组人数、完成人数、失访/退出/剔除人数等）；

②基线描述：应对全分析集的基线人口统计学指标及其他相关病史指标等进行统计描述；如果基线变量存在组间差异，需要分析基线的不均衡可能对结果造成的影响；

③疗效/效果评价：应同时包含全分析集（Full Analysis Set，FAS）、符合方案集（Per Protocol Set，PPS）。疗效分析时，除点估计外，还应给出点估计的95%的置信区间估计，不能仅将p值作为主要评价指标的评价依据。

④安全性评价时，应对所有入选的受试者进行分析（SS分析集），不能遗漏所有发生的任何不良事件，对所有发生的不良事件应评价其是否与所研究产品有关。应包括所有入组且接受过一次治疗并进行过安全性评价的受试者。

（8）临床试验报告

临床试验报告应与临床试验方案保持一致，具体内容包括试验矫治器名称、生产厂家、承担临床试验的医疗机构、试验人员情况、受试者情况、对照设置情况、试验方法、过程、评价方法、结果、结论以及结果分析、存在问题及改进意见等。临床试验报告中需明确所有病例是否全部完成随访，完成随访病例是否均纳入统计，失访病例需明确失访原因。临床试验报告中需提交参与疗效评价与安全性评价的统计过程中所涉及到的原始数据并妥善保存。为了保证受试者的安全性和数据的完整性，建议有条件的采用基于互联网的中央随机系统或中央注册登记系统，以备监管部门临床核查全部参与试验病例。临床试验报告中需报告所有不良反应和不良事件发生的时间、发生的原因、结果及与试验用产品的关系，对于所采取的措施需予以明确。临床试验报告应由研究单位根据统计分析报告，出具明确的临床试验结论，对产品是否满足使用要求及适用范围进行确认。

（9）关于辅助支持性临床资料的提供

1. 如适用，建议申请人在申请注册时提交申报产品在其它国家上市后的临床研究资料、临床随访资料/文献以及到目前的销量、抱怨、投诉及不良事件的记录、原因分析、处理方式及处理结果等，作为辅助支持性的临床资料。

（十三）产品的不良事件历史记录

暂未见相关报道。

（十四）产品说明书和标签要求

产品说明书和标签的编写应符合《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。所提交的文本和标签样稿应内容清晰、完整。说明书中所描述的适用范围、禁忌证等应与产品的临床评价资料保持一致。产品的描述、结构组成、有效期等应与综述资料和研究资料中所描述及验证的内容一致。

说明书不应宣称没有依据和夸大了的产品性能指标，应实事求是地介绍产品的特点。不使用“系列”、“等”、“无毒”、“对人体无害”等含混和绝对性用词。

此外，还应包含以下内容的适用项：

（1）定制式矫治器的原材料相关信息；

（2）定制式矫治器的弯曲强度和弯曲弹性模量；

（3）建议每天佩戴时间（一般不少于22小时）；

（4）产品禁忌证、毒副作用和与其他物质的交互作用及其他应该说明的问题等。

警示及注意事项：

（1）矫治器需要由具有专业资质的医师进行装戴。

（2）矫治器戴用前应经过清洁、消毒并根据产品的材料特性明确推荐的清洁或消毒方法。

（3）不能用酸性和碱性清洗剂和消毒剂，不宜用热水浸泡等。

（4）在贮存、运输过程中的要求。

禁忌证至少应有以下内容：

（1）进行性牙周疾病及患牙槽区黏膜病变者、颞下颌关节病、牙龈炎、癫痫病、精神科疾病、昏迷、意识不清、生活不能自理者或对正畸治疗拥有不切实际的要求者。

（2）严重的心脑血管疾病、肝、肾脏疾病、血液疾病、内分泌疾病、肺脏疾病、神经科疾病如肿瘤、糖尿病、免疫性疾病、慢性肝炎或艾滋病等。

（3）有相关过敏史、过敏体质或对塑料等过敏者及对异物感明显又无法克服者。

（4）妊娠、哺乳期妇女。

（5）使用全身激素或其他免疫调节剂者。

（6）咬合功能异常如夜磨牙、紧咬牙。

（7）大量牙齿缺失或大量牙体组织损耗。

三、审查关注点

（一）定制式矫治器使用的原材料应经食品药品监督管理部门注册批准，其技术指标应当符合强制性标准或经注册或备案的产品技术要求并在产品技术要求附录中明确原材料名称、注册证信息及生产厂家信息。原材料应具有稳定的供货渠道以保证产品质量，注册申报资料需提供原材料生产厂家的资质证明及外购协议，明确所用原材料的性能标准和验收标准。

（二）产品技术要求应符合现行的国家标准、行业标准和有关法律、法规的规定，并按国家食品药品监督管理总局发布的《医疗器械产品技术要求编写指导原则》的要求编制。

（三）应关注产品说明书中载明的技术指标应与产品技术要求及注册检测报告一致。

（四）定制式矫治器产品的预期用途，与医疗器械注册申请表、产品综述资料、风险管理报告、产品使用说明书、临床评价资料等方面阐述的是否一致。

（五）产品的主要风险是否已经列举，并通过风险控制措施使产品的安全性在合理可接受的程度之内。

四、编写单位

广东省食品药品监督管理局审评认证中心。