

(以下附錄節錄自中華人民共和國國家藥品監督管理局的網站，全文可參閱
<http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/377515.html>)

附錄

国家药监局关于发布无源医疗器械产品原材料变化评价指南的通告
(2020年第33号)

为加强医疗器械产品注册工作的监督和指导，进一步提高注册审查质量，国家药品监督管理局组织制定了《无源医疗器械产品原材料变化评价指南》，现予发布。
特此通告。

附件：无源医疗器械产品原材料变化评价指南

国家药监局
2020年5月13日

无源医疗器械产品原材料变化评价指南

医疗器械产品获批上市后，注册人为进一步提高产品质量、满足法规及标准要求，或完善供应链等原因常需要对产品的生产设备、原材料、生产工艺、检验方法、质量控制标准等进行改变。根据医疗器械生产质量管理体系要求，当选用的材料、零件或者产品功能的改变可能影响到医疗器械产品安全性、有效性时，应当评价因改动可能带来的风险，必要时采取措施将风险降低到可接受水平，同时应当符合相关法规的要求。

注册人建立有效的变更控制程序是确保生产管理体系持续改进以实现生产高质量产品的关键，也是医疗器械生产质量管理体系中的重要环节。一般来说，变更控制程序包括变更的识别、发起、分析、评审、验证、确认、批准、实施等环节。其中，对变化内容进行分析、验证和/或确认、评审是企业应着重完成的工作。

原材料是医疗器械产品实现其预期功能的重要载体，也是其安全性和有效性的保障，使得医疗器械原材料变化的变更控制在各项变更事项中显得尤为重要。因此，当生产产品所用的原材料发生变化时，注册人应充分评估原材料变化对最终医疗器械产品可能带来的影响，以将变化引起的风险降低至可接受范围，并根据法规要求评估是否需要进行注册审批。

本指南旨在给出系统的、具有指导意义的无源医疗器械产品原材料变化进行风险分析的指南性文件，用于指导注册人规范相关产品的设计开发、注册申报及质量控制，同时也用于指导监管部门对相关无源医疗器械原材料变化引起的注册申请的技术审评。

本指南是对无源医疗器械产品原材料变化的一般评价流程，注册人应依据具体产品的特性对评价的内容进行充实和细化，还应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，需详细阐述其理由及相应的科学依据。

本指南是对注册人和审查人员的指导性文件，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它方法，也可以采用，但是需要提供详细的研究资料和验证资料。应在遵循相关法规的前提下使用本指南。

本指南是在现行法规和标准体系以及当前认知水平下制订的，随着法规和标准的不断完善，以及科学技术的不断发展，本指南相关内容也将进行适当的调整。

一、适用范围

本指南仅适用于无源医疗器械产品原材料变化评价的一般程序，不适用于无源医疗器械产品的适用范围、规格型号等的其他变化。

无源医疗器械初包装材料改变、有源医疗器械中的无源组件原材料改变，以及无源医疗器械因生产工艺的改变而带来最终产品的生物相容性和/或物理化学特性等的改变，也可以参考本指南执行，比如骨科器械用金属材料喷砂工艺的改变、牙种植体的表面酸蚀处理工艺的改变等。

本指南不对材料变更是否需要进行注册审评审批以及具体注册形式（如首次注册、注册变更）进行规定，企业可参考《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）、《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）

等相关法规及指南要求并根据企业产品变化情形进行判定。

由于医疗器械产品种类多样、不同产品的风险差异较大等原因，本指南亦不可能将所有产品的所有原材料变化的事项进行穷举，仅对因原材料变化而应进行的评价思路进行阐述并给出了可参考的评价流程（见附录 1）及变更事项举例（见附录 2）。对未列举到的材料变化情形，注册人可按照评价流程图要求、参考相关案例并根据企业产品特点参考进行评估。

二、基本原则

风险管理贯穿于医疗器械生产质量管理体系全过程，变更控制也应符合医疗器械生产质量管理体系中风险管理的要求，特别是风险分析、风险评价、风险控制以及再评价等。

针对原材料变化的评价，注册人应首先遵循风险管理的原则，制定有效的风险控制方案并对控制措施的有效性进行分析验证（包括确认活动）。在采取风险控制措施后，对于任何剩余风险，都应使用风险管理计划中规定的准则进行评价。如果剩余风险判断为不可接受，则应采取进一步的风险控制措施或进行风险受益分析，直至接受或拒绝原材料变化。

在进行具体的风险管理时，注册人可以参照医疗器械安全有效基本要求清单、医疗器械设计开发相关程序等文件要求进行评估。医疗器械安全有效基本要求清单包括基本要求、采用的方法、客观证据三个方面，企业可对照清单，考虑变更是否对基本要求造成影响，适当时应通过一定的方法评判其带来的风险大小。

三、变更决策评估路径

需要明确的是医疗器械的种类多样，所用材料也各有不同，即便是同一种原材料的改变，其在同一器械的不同结构/部位中所发挥的作用不同，当原材料变化时对产品的临床应用风险影响也各不相同。因此，想通过一个指南给出所有材料改变带来的风险是不太现实的，但可以参考某些相似的路径进行简化。本指南即对常用的路径进行了描述。

评价首先要根据医疗器械自身的特性和预期用途，按照风险管理的要求，对照医疗器械安全有效基本要求清单、设计开发及变更控制程序要求等相关文件，识别所有原材料变化可能带来的危险（源）或伤害，然后对每种风险进行不同的验证和评估，比如通过已有数据及信息的搜集论证、实验室研究等，必要时还应通过动物实验甚至临床评价进行论证。当风险被评价为不能接受时应制定措施降低或控制风险，甚至拒绝原材料变化。需要说明的是，当完成变更后还应继续通过不良事件监测等手段对医疗器械风险信息进行收集、评价、干预、控制等，最大限度地控制医疗器械潜在的风险，才能保证医疗器械安全有效。

一般来说，原材料变化可能对医疗器械的产品性能、生物相容性、生物安全性、灭菌/消毒效果及残留、有效期等产生影响。实验室研究、生物学评价或临床评价等均是验证风险控制措施有效性的手段。注册人宜先通过已有数据及信息对已识别风险所实施控制措施的可行性及有效性进行评审。当证据不足时，需通过实验室研究等前期研究对已识别风险所实施控制措施的有效性进行验证。只有在前述研究不足时，才考虑通过动物实验开展进一步验证，必要时还应进行临床评价，对于动物实验研究和临床评价的决策可参考相关指南规定。

实验室研究一般指针对非活体动物/人体开展的研究，为便于讨论，本指南将非生物学评价、非动物实验的其他临床前研究统一在实验室研究部分进行阐述，比如有效期、灭菌/消毒效果及残留（如适用）、性能研究等。

（一）判断材料变化形式

参考附录 1 决策路径要求，注册人应首先判断产品原材料是否发生变化。一般来说，产品原材料发生改变一般包括以下几种情形：一是原材料类型的改变，如管路类材料由聚氯乙烯变成聚氨酯等；二是材料组分和/或配比发生改变，如聚氯乙烯材料中增塑剂、抗氧化剂的成分和/或比例改变，虽然材料类型仍为聚氯乙烯，但材料的性能已经完全不同；三是材料制备工艺的改变，比如某些橡胶材料的硫化工艺、金属材料的锻造工艺、透明质酸钠的提纯方法等的改变。除此之外，还会存在其他可能涉及前述类型的改变，如原材料制造商、牌号等的变化。具体可参考附录 2 举例。

值得注意的是，医疗器械生产企业有义务通过各种方式获得原材料变化的具体内容。当某些情况下不能获得原材料组成成分信息时，可通过相关标准及文献或者适当的化学分析提供进一步的证据。化学分析的过程、方法及要求等可参考相关标准及相关指南（如相关原材料标准、GB/T 16886 系列标准、可沥滤物相关指南等）。

（二）生物学评价

一般来说，注册人应首先判断变化材料是否与人体发生直接或间接接触。需要说明的是某些器械可通过关联路径（如液体或气体）接触人体组织或人体成分，那么这种材料应被认为与人体间接接触。还有一部分医疗器械，虽然不直接接触人体，但仍需考虑生物学危害（如接触配子、胚胎的体外辅助生殖用器械）。尽管大多数植入物材料与患者接触，也存在例外情况。例如，某些植入式产品会与人体组织或体液直接接触，但植入物内部的某些组件由于被密封不与患者接触，那么这类材料可被认为不与人体接触。

其次，注册人应对任何材料变化进行评估以判断是否引发任何新的生物学危害。风险评估过程中应根据材料变化的类型、材料在器械中发挥的作用等特点，并充分考虑申报器械的临床应用、接触时间、接触性质等进行，某些情况下还应考虑因材料变化造成的某些物理特性（几何构造、颗粒等）改变，进而带来的潜在生物相容性风险，具体可参考 ISO/TR 15499-2016《医疗器械的生物学评价在风险管理过程中进行生物评价的指导》、GB/T 16886 系列标准等文件中的生物相容性的风险评估要求。

在进行危害识别过程中应注意文献资料的收集评估，以识别出与使用器械相关的特殊风险或可能的风险消减措施。例如，如果注册人拟新引入一种原材料，而参考文献指示该材料中的某种成分具有潜在的致癌性风险，则应对特殊风险开展评价，必要时拒绝变化。

在进行生物学评价过程中，注册人应判断是否使用了与已上市类似器械相同的材料（包括接触时间及接触性质等）。如果注册人使用的材料与已上市的类似器械相同，并且，该类似器械不存在上市后引发生物相容性问题的证据，那么注册人可以认为原材料改变带来的生物学风险已得到了控制。在与已获批相似器械进行比较时宜考虑已在中国境内获得医疗器械注册证的器械材料的相关数据和信息，因为可能无法获取其他制造商或供应商完整的制造和加工工艺，注册人利用本企业生产产品的数据和信息将更加有意义。

值得注意的是，前述与已获批类似器械相同指的是应具有相同的配方或化学成分，并且应使用相同工艺（包括灭菌工艺）的器械（应与含有该材料的最终器械进行比较，而不是在原料之间进行比较），或通过充分的化学表征及毒理学等评价手段获得其与已进行评价的器械材料具有等同性，或具有更低的风险。此外，发生材料变更的器械或组件的物理特性、聚合物固化时间等物理特性也应属于评价的因素。

如无法与已获批相似器械进行有效对比时，注册人应针对已识别出的生物学危害并参考相关标准及指南进行生物学评价（如 GB/T 16886 系列标准、YY/T 0268 系列标准等）。

（三）实验室研究

医疗器械原材料变化除通过生物学评价评估其可能的生物学危害之外，还宜对照产品安全有效性清单要求、设计开发程序等文件，通过实验室研究评估变化对产品性能、灭菌、有效期等的影响。

首先，注册人应考虑原材料改变是否影响相关组件或最终产品的理化性能、使用性能等。

其次，还应参考安全有效性清单、设计开发程序要求等文件规定，考虑前述性能风险之外的其他风险，比如消毒/灭菌效果及残留、有效期等均应在考虑范围之内。比如某些管路类产品由聚氨酯变更为聚氯乙烯（PVC），鉴于不同材料的老化性能有所不同，应对此类变更后产品的有效期影响进行评估。

不仅是材料类型的改变需要考虑前述影响，材料组分或者牌号的改变时也应考虑，比如不同配方 PVC 制品中的增塑剂含量有所不同，体现在最终医疗器械成品的增塑剂溶出量也有所不同，因此，改变牌号或材料的组分还应考虑可沥滤物的影响。

（四）动物实验及临床评价

当生物学评价和实验室研究结束后，应评价其风险是否可接受。只有当前述研究不足时，才考虑通过动物实验开展进一步的验证，具体原则和要求可参考医疗器械动物实验研究相关技术审查指导原则。

而某些材料的改变可能产生临床的影响，这种影响又无法通过前述实验室研究和/或生物相容性和/或动物实验评价进行充分评价时，则应考虑进行临床评价。

如果材料变更后产品仍属于豁免临床试验目录产品，则可以不进行临床试验验证，但注册人应根据《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）进行评价。

如材料变更后产品不在豁免目录，则应考虑其是否和已获准上市产品在基本原理、结构组成、制造材料、生产工艺、性能要求、安全性评价等方面基本相同，或者差异性不对产品的安全有效性产生不利影响。具体可参考《医疗器械临床评价技术指导原则》规定。

如上述评价路径均无法充分验证因材料变化所带来的风险，则还应进行临床试验验证。

（五）风险评价及控制

需要说明的是，当风险评价认为存在风险时，应根据 YY/T 0316《医疗器械风险管理对医疗器械的应用》等标准要求继续通过风险控制措施、风险受益分析等手段进行评价，直至拒绝变化或降低风险至可接受水平。

我国已实施医疗器械主文档制度，不管原材料制造商是否已进行主文档登记，医疗器械注册人作为医疗器械产品质量的责任方，均应与原材料制造商签署责任义务协议，并对任何可能对最终医疗器械产生影响的原材料改变进行充分评估。建议注册人充分利用医疗器械主文档中关于原材料的相关技术资料开展评价工作。

最后，风险管理应贯穿于医疗器械产品整个生命周期，变更后产品上市后也应继续通过不良事件监测等手段对医疗器械风险信息进行收集、评价、干预、控制、预防，最大限度地控制医疗器械的潜在风险，确保医疗器械产品的安全有效。

四、参考文献

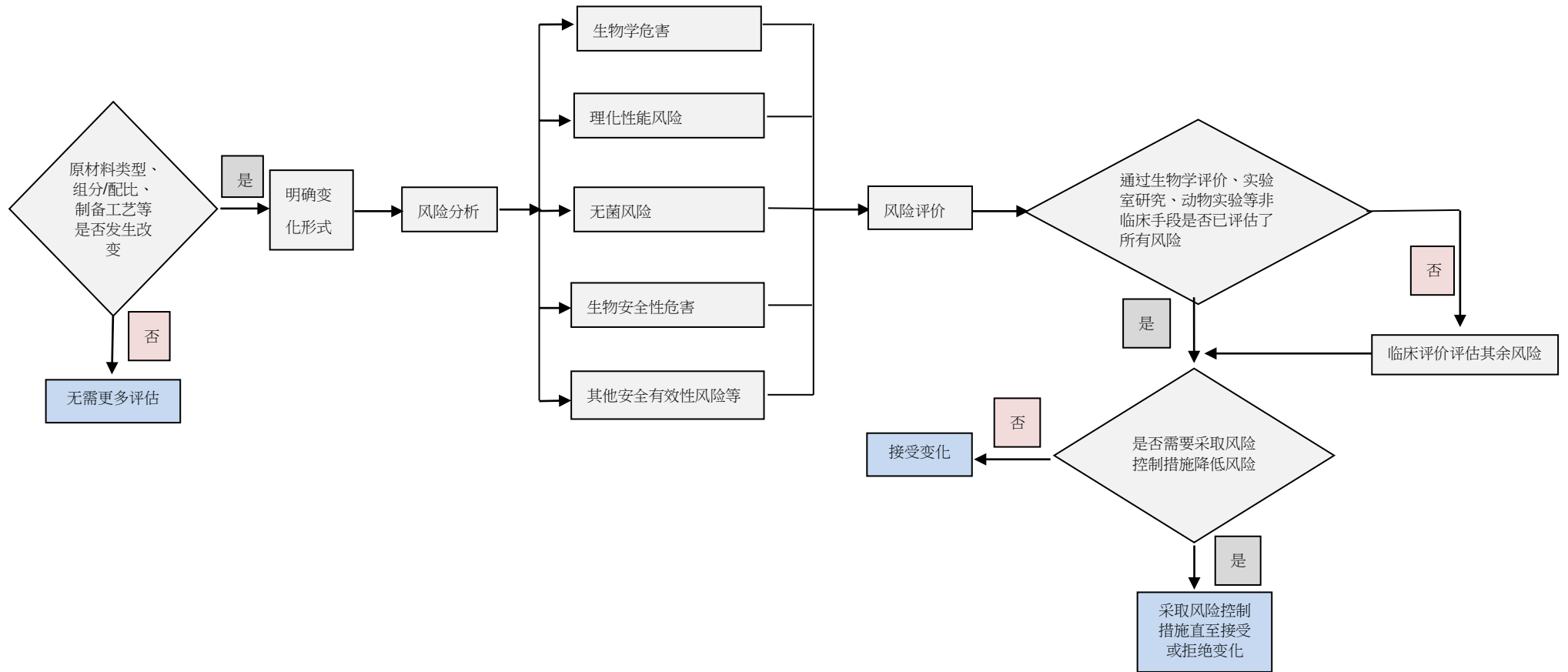
- 1.FDA.Deciding When to Submit a 510 (k) for a Change to an Existing Device[EB/OL].
- 2.医疗器械动物实验研究技术审查指导原则 第一部分：决策原则（国家药品监督管理局通告 2019 年第 18 号）
- 3.FDA.Deciding When to Submit a 510 (k) for a Software Change to an Existing Device[EB/OL].
- 4.FDA:30-Day Notices, 135-Day Premarket Approval (PMA) Supplements and 75-Day Humanitarian Device Exemption (HDE) Supplements for Manufacturing Method or Process Changes[EB/OL].
- 5.YY/T 0316-2016 医疗器械风险管理对医疗器械的应用
- 6.GB/T16886.1-2011 医疗器械的生物学评价-第 1 部分：风险管理过程中的评价与试验中的相关生物相容性的风险评估要求
- 7.ISO 14971,Medical Devices -- Application of Risk Management to Medical Devices.
- 8.ISO/TR 15499-2016,Biological evaluation of medical devices — Guidance on the conduct of biological evaluation within a risk management process.
- 9.FDA:Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management process"[EB/OL].

六、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。

附录 1

无源医疗器械产品原材料改变评价流程



附录 2

常见无源医疗器械产品原材料变化评价举例

医疗器械种类繁多，按照其与人体接触时间的不同，可分为短期、长期及持久接触类产品，按照与人体接触性质分类，可分为表面接触器械、外部接入器械和植入器械。所用材料更是多种多样，按照器械所用材料种类可分为高分子材料、金属材料、无机非金属材料等，高分子材料包括聚氯乙烯、聚氨酯、苯乙烯类热塑性弹性体等，金属材料包括不锈钢、钛合金等，无机非金属材料包括羟基磷灰石、 β -磷酸三钙等。

一方面，相同类型原材料其组成、配比及加工方法的不同可能会对最终医疗器械产品产生不同程度的影响。比如改变聚氨酯聚合物合成所用单体组分及分子量都会对最终聚氨酯材料的性能产生影响，进而对最终医疗器械产品的物理化学性能和生物相容性产生不同的影响。再比如聚氯乙烯材料，一般由聚氯乙烯聚合物和一定比例的添加剂组成，常见的添加剂包括增塑剂、抗氧化剂、稳定剂等。所以，同是聚氯乙烯材料，其组成组分及含量可能完全不同。

另一方面，医疗器械产品通常包括多种组件，每种组件在器械中所发挥的作用各不相同，且每种组件的材料可能有所不同。所以不同组件的相同材料的变更对产品的安全性、有效性产生的影响也有所差异。

所以，在进行因产品原材料变化引起的风险评估过程中，注册人可根据产品原材料变化的具体情形、材料在医疗器械中发挥的作用以及医疗器械产品预期用途、接触方式、接触时间等风险因素进行综合分析评判，合理利用各种手段进行风险评估，最大限度降低变化带来的可能风险。

（一）原材料类型的改变

一般来说，原材料类型的改变需要结合原材料变化情况、原材料所在组件在器械中发挥的作用、材料变化对产品性能产生的影响程度等情况进行综合判断。具体示例如下：

1. 中空纤维血液透析器

中空纤维透析器一般由外壳、透析膜、封装胶、端盖、密封圈等组成，用于肾衰竭患者的血液透析治疗。

中空纤维膜与人体循环血液发生直接接触，是透析器产品发挥作用的基本载体，因此膜材料发生改变，按照附录中评价流程，则需要进行生物学评价以确保不会产生生物学风险。除此之外，由于新材料的使用，其对产品的物理、化学和生物学性能均产生影响，还应进行其他实验室研究，特别是对产品有效期、可沥滤物等都需要重新评估。但充分的实验室研究和生物学评价并不足以消除其所有潜在的风险。比如，由于该类产品与循环血液接触，材料与血液的相互影响以及临床清除性能等无法通过实验室研究及生物学评价完全验证，因此还需要通过临床评价的方式评价其安全有效性。

但如果是透析器外壳材料的改变，其材料的改变不会对透析器最主要的清除及滤过性能产生实质性影响，因此材料改变带来的评价一般可通过常规的实验室研究完成，不需要通过临床评价的方式评价其新增风险。

2.面部植入材料

整形用面部假体由膨体聚四氟乙烯变更为硅橡胶，属于医疗器械主体材料类型发生变更。两类材料制备的面部植入体在理化性能方面存在较大差异，例如膨体聚四氟乙烯材料属于高分子树脂，表面有微孔，具有高强度耐腐蚀等优点，硅橡胶材料属于弹性体，存在较好的弹性，表面往往较光滑。鉴于两者化学组成、生产工艺、高分子结构完全不同，此种变化情况，注册申请人应提交产品理化性能的研究资料、生物学评价资料等。考虑到整形用面部假体材料的变化对于填充整形效果、局部植入异物反应等安全性指标存在较大影响，还需要进行规范的临床评价。

3.球囊扩张导管

球囊扩张导管外管材料由聚氨酯变更为聚醚嵌段聚酰胺，应开展实验室研究评价产品性能的变化情况，重点关注物理性能（模拟使用、推送性能、抗扭转性、追踪性能等）及化学性能，另外应重新开展生物学评价。评价产品是否有新增的临床风险时，注册申请人可重点关注变化前后产品性能的对比分析数据，分析变化情况对产品安全性有效性是否造成不利影响。

4.椎间融合器

椎间融合器作为骨科植入性医疗器械，是实现脊柱相邻椎间隙融合的永久植入物，其安全性和有效性直接影响相邻椎体骨性融合的效果。

由于融合器是属于与人体骨/组织发生直接接触的产品，如材料类型发生改变，如钛制椎间融合器变为 PEEK 椎间融合器，按照附录中评价流程，需要进行生物学评价。除此之外，由于新材料的使用，其对产品的力学和生物学性能均产生影响，还应进行其他实验室研究，如：沉陷试验、动静态压缩、剪切试验等。但实验室研究和生物学评价并不足以证明其有效性，比如，由于新材料选用，融合器植入后的椎体间骨融合效果无法通过实验室研究及生物学评价完全验证，因此还需要通过临床评价的方式评价其安全有效性。

5.骨科手术工具手柄

聚缩醛变成胶木手柄，在满足使用和反复灭菌要求的情况下，可以不进行临床评价。

（二）材料组分/配比发生变化

鉴于材料的复杂性，虽然有些材料名称未发生变化，但其组分或者配比已发生改变，比如聚氯乙烯材料中所用的添加剂的改变等。根据变化发生的部位可分为主要组件材料的改变和次要组件材料的改变，参考附录中的路径基本与前述材料特征的改变相似。

1.一次性使用输液器

一次性使用静脉输液器一般包括静脉针或注射针、针头护帽、输液管路、药液过滤器、流速调节器、滴壶、瓶塞穿刺器、空气过滤器等组成，用于静脉输液。因输液管路为输液器的主要组件，且其与药液直接接触，属于产品风险点，审评时属于关注重点。

聚氯乙烯材料一般包括聚氯乙烯聚合物、增塑剂、抗氧化剂、稳定剂等成分组成，且增塑剂比例一般占比 30%以上，当该类产品的增塑剂发生改变时，需要根据产品风险特点确定评价路径。比如由于输液器中的聚氯乙烯管路和药液直接接触，且管路属于产品的主要部件，

评估的流程与前述相似，值得指出的是，由于绝大部分输液器产品均属于豁免临床试验的产品，因此，即便是管路中材料的组分含量的改变，一般也不需要进行临床验证。

2.可吸收缝合线

可吸收缝合线主要包括羊肠线和合成纤维线两大类，用于手术期间的组织缝合。其中合成纤维线材料品种较多，如 PGLA、PDO 等。

以 PGLA 缝合线为例，PGLA 也就是乙交酯丙交酯共聚物，可通过调整乙交酯丙交酯的比例，获得不同降解性能和力学性能的缝合线。如果企业调整了其中 PLA 和 PGA 的比例，则会导致缝合线降解性能、力学性能等材料学特征的不同，该性能的差异除了进行实验室研究外，还应进行充分生物学评价以及动物实验研究。同时，由于变更配方后的材料性能差异，导致其临床使用部位及其安全有效性的不同，还应进行临床评价，验证其是否满足临床安全有效性的要求。

3.角膜接触镜护理液

角膜接触镜护理液包括氯化钠、磷酸盐等成分。若申请人将护理液中各成分的比例进行调整，属于医疗器械主体材料的组分/配比发生变化。建议开展 pH、渗透压、黏度等理化性能的测试，同时验证与镜片的物理相容性、产品稳定性及清洁率等可能影响的产品功能。鉴于组分/配比的变化对产品功能可能造成影响，建议通过实验室性能研究重点评价申报产品与市售产品在功能方面的差异，必要时开展进一步的临床评价以分析变化情况对产品临床应用时安全性有效性是否带来不利影响。

4.彩色角膜接触镜

彩色角膜接触镜用于矫正近视并改变虹膜颜色，产品分为不同种颜色的镜片，相互之间涉及染料成分及配比的差异。若角膜接触镜中使用的染料成分/配比发生改变，应提供新增染料的安全性数据，包括该染料在医疗器械方面的临床使用史、接触镜萃取试验资料等，对于萃取率限量要求进行重新验证。另外考虑重新进行生物学评价及褪色试验等研究。若上述临床前研究资料充分，可不需要通过临床评价进一步收集产品安全性及有效性证据。

5.人工关节用丙烯酸骨水泥

该产品一般由粉体与液体两部分组成，粉体中包含聚甲基丙烯酸甲酯均聚物或含有聚甲基丙烯酸甲酯的共聚物或者两者的混合物构成的聚合物粉体、引发剂过氧化二苯甲酰、显影剂二氧化锆或者硫酸钡、抗生素、着色剂等；液体中含有甲基丙烯酸甲酯（MMA）单体、活化剂 N，N-二甲基对甲苯胺、阻聚剂对苯二酚、着色剂等。

丙烯酸树脂骨水泥粉体和液体的组分和配比改变，产品性能及工作特性也会产生相应改变，这种改变仅通过实验室研究、生物学评价等无法评估其风险或验证其与改变前的产品等，同时，这种情况下有必要通过临床评价评估其关节固位的有效性。

（三）原材料的制备工艺的改变

医疗器械所用原材料主要包括高分子、金属材料等。以合成高分子材料为例，其材料制备过程一般包括聚合物聚合、混合、造粒等过程，常见聚合物的聚合方式又可分为加聚反应和缩聚反应等方式，聚合方式、引发物的不同等均对聚合物的聚合度等产生影响，进而造成合成高分子材料的性能差异。

在医疗器械注册人获知原材料制备工艺改变的前提下，注册人应按照附录 1 中评估路径并根据产品特点充分评估材料制备工艺差异对产品性能的影响。

例如，硅橡胶植入物材料由双组份加成硫化变更为热硫化，该硫化方式的变化预期将对产品物理性能、化学性能及生物相容性造成影响，企业应提供相关研究资料。例如乳房植入体的壳体材料硫化方式变化，产品应考虑壳体扯断伸长率、壳体拉伸永久形变、壳体抗撕裂性能、壳体耐磨性能、植入体抗冲击性能、静态破裂性能、疲劳性能等。该硫化方式的变化预期影响产品的化学性能，例如干燥失重、微量元素、蒸发残渣、酸碱度、紫外吸收、重金属总量、D4 与 D5 等小分子硅氧烷的残留限量，针对加成硫化方式的硅橡胶需考虑还原物质项目，而针对热硫化的硅橡胶需测试过氧化物项目。鉴于硫化方式的变化对产品理化性能影响较大，建议对产品的安全性及有效性开展规范的临床评价。

TC4 钛合金塑性加工材在骨科植入领域得到广泛应用，随着技术的进步，部分由传统锻造制备工艺制造的产品，如人工髌臼杯、定制型假体等，如采用增材制造技术可实现多孔与实体结构的结合，但制备工艺的改变，会带来产品弯曲疲劳性能的下降和金属离子析出的风险，除进行相关力学性能验证和生物学评价外，还需采用临床评价的方式证明其安全有效性。

（四）其他相关变更

生产医疗器械用原材料除前述材料类型、材料组分的改变、制备工艺外，实际还会存在其他具体涉及原材料的改变形式，这些变化形式可能涉及前述三种变化情况，举例如下：

1. 原材料制造商发生改变

出于生产的需要，对于同一种原材料，注册人常常会采用两个或两个以上的原材料制造商供货，或在产品获批后对其材料制造商进行变更，以确保生产的稳定进行。但对于某些材料特别是对于高分子材料而言，不同制造商的同一种原材料的组分可能差异较大，甚至相同的高分子聚合物和添加剂组成及比例的不同、聚合物的聚合方式、聚合度等的不同，也会对产品的性能产生较大的影响，因此，对医疗器械原材料制造商改变应区别对待。

对制造商进行改变时，注册人首先需对新增制造商按照生产企业采购控制程序要求进行质量控制，如签订外购协议（包括质量协议）、原材料制造商提供原材料质量控制标准、原材料检测报告、原材料制造商资质证明等。如无法确定两个制造商所用原材料的组分、含量、合成方式相同或者新制造商提供原料相关风险低于原制造商提供原料的情况下，一般还应提供的资料包括：对不同来源原材料制成的产品分别进行性能验证/确认和风险评估（包括生物学评价），以确保两种来源原材料制成的产品性能一致，且均符合安全有效性要求。必要时，还应进行临床评价，具体可参照前述材料改变部分论述。

例如，骨科植入类产品所用金属材料，如符合 GB/T13810 标准的 TC4 钛合金塑性加工材，因已有成熟国标行标，生产企业在采购时，在保持符合的标准和原材料牌号不变的情况下，制造商 A 换为制造商 B 时，经过供应商评估，在满足生产质量体系规范的情况下，更换原材料制造商。

骨科植入类产品所用 PEEK 材料，不同制造商提供的原材料虽然符合 YY/T0660《外科植入物用聚醚醚酮 PEEK 聚合物的标准规范》标准，但标准中只规定了此类聚合物的基本要求，不同制造商、不同牌号的 PEEK 材料在理化参数及性能上存在差异，当企业更换制造商

或材料牌号时，除通过实验室研究及生物学评价说明其差异可接受外，还需要通过临床评价的方式证明其安全有效性。

硅橡胶乳房植入体内容物凝胶的制造商发生变更，若变化前后的两个制造商均有硅凝胶材料主文档进行过备案，审评时可分别调取主文档材料对硅凝胶材料的助剂使用情况、理化性能情况进行对比分析，初步掌握因制造商变化而造成的材料实质变化情况，确定风险点，进一步要求注册申请人有针对性的提供研究资料。

2.原材料牌号的改变

对于部分金属材料来说，由于有国际上公认的牌号，所以改变制造商但不改变其牌号，对其产品性能影响不大，一般不需要额外的评估。但如果是牌号的改变，某些情况下是由于标准的升级而带来的牌号改变，但其实际组分与原来完全相同，则可以认为其未发生变化。但如果牌号改变的同时伴随着组分的改变，则需要根据具体的变更情形参考流程图要求进行评价。

对于高分子材料而言，由于国际上没有统一的牌号，都是由企业根据产品特点自定，因此原材料牌号的改变，企业一般需要根据实际的改变，参考前述材料改变的评价路径具体问题具体分析、评价。

其他如原材料制备所用材料的来源改变、材料物理形态的改变、控制标准的改变（包括质量控制项目、控制要求和检验方法等）、涂层改变等涉及制造最终医疗器械所用材料的改变项目，均可参照上述评价过程进行。