**II类特殊管理、行业指南和FDA工作人员指导：骨内牙科植入物和骨内牙矫基**

文件发布日期：2004年5月12日

此文件的草稿发布日期：2002年5月14日

**本文件取代的是：**

* II类特殊控制指导意见：根型骨内牙科植入物和牙矫基；2002年5月14日发布的行业和FDA指导意见草案
* 骨内植入物上市前通告申报资料必需信息的概述；最终版，04/21/1999
* 螺旋型骨内植入物上市前通告申报资料的必需信息，12/09/1996
* 用于假体连接的骨内植入物上市前审批（PMA）申请的格式和内容的指导意见，5/16/89
* （部分）磷酸钙（Ca-P）涂层骨科和齿科骨内植入物FDA申报资料撰写指导意见，2/21/97

关于本文件的问题，请通过301-796-6284 联系Andrew Steen或发email 到andrew.steen@fda.hhs.gov。

**美国卫生与人类服务部**

**食品药品管理局**

**器械和放射健康中心**

**齿科器械科**

**麻醉部，感染控制，
综合医院，和齿科服务部
器械评估办公室**

**目录**

[1. 引言](#_Toc480624057)

[2 背景](#_Toc480624058)

[3. 缩减510(k)申报资料的内容和格式](#_Toc480624059)

[4. 适用范围](#_Toc480624060)

[5. 器械描述](#_Toc480624061)

[6. 健康风险](#_Toc480624062)

[7. 材料组成](#_Toc480624063)

[8. 机械性质](#_Toc480624064)

[9. 植入物与牙矫基的相容性](#_Toc480624065)

[10. 腐蚀测试](#_Toc480624066)

[11. 改进表面信息](#_Toc480624067)

[12. 临床研究](#_Toc480624068)

[13. 标签](#_Toc480624069)

[附录I 测试报告的推荐格式](#_Toc480624070)

**前言**

**公众意见**

您可以随时向食品药品管理局（地址5630 Fishers Lane, rm. 1061, (HFA-305), Rockville, MD 20852）的文件管理部门提交您对该机构的书面意见和建议。或者，电子评论可以提交到Regulations.gov。递交评论意见时，请参考案卷号02D-0113。在该机构修订或更新之前，评论可能无效。

**额外副本**

额外副本可从互联网获取:您还可以向CDRH-Guidance@fda.hhs.gov发送电子邮件,索取本指南的电子版｡请使用文件编号(1389)来确定您所需的指南｡

**II类特殊管理、行业指南和FDA工作人员指导：骨内牙科植入物和骨内牙矫基**

**1. 引言**

制定这份指导意见作为特殊控制指导意见的目的是支持将根型骨内牙科植入物重新归类为II类，将骨内牙科植入物牙矫基重新归类为II类。FDA发布本指导意见的同时，还会发布一份联邦公报公告，宣布这些器械类型重新分类的最终规则。叶型骨内牙科植入物仍然属于III类，不属于本指导意见的适用范围。

根型骨内牙科植入物包括四种几何学性质各异的类型：篮型、螺旋型、实心圆柱型和空心圆柱型。根型骨内牙科植入物指的是以手术方式植入患者骨上的固定件。根型骨内牙科植入物适用于以手术方式置于上颌弓或者下颌弓的骨上，从而为假体器械（例如假牙）提供支持，进而恢复患者的咀嚼功能。

骨内牙科植入物牙矫基适用于与根型骨内牙科植入物联用，从而辅助假体康复。根型骨内牙科植入物以手术方式植入且愈合后，通过第二次手术将骨内牙科植入物牙矫基与其永久相连。骨内牙科植入物牙矫基延伸至牙龈之上，也就是说，牙矫基是一种跨牙龈部件，可为假牙或者其他假体提供支持。然而，如果骨内牙科植入物本身包括一个跨牙龈的部件，则无需使用牙矫基。

宣布将这些器械重新分类的最终规则生效之后，任何企业提交关于根型骨内牙科植入物或者骨内牙科植入物牙矫基的510(k)时需要阐明这份特殊控制指导意见中阐述的问题。企业必须证明其器械可以解决这份指导意见中发现的安全性和有效性问题，可通过遵照本指导意见中的推荐方案或者采用其他具有同等效力来证明产品安全性和有效性的方法来实现这一点。然而，企业只需证明其器械遵循了本指导意见的推荐方案，或者采用其他具有同等效力的方式来确保产品安全性和有效性。

该公司必须说明，它的器械凭借符合本指导的建议或能够提供安全性和有效性等价保证的一些其他方式，解决了本指导中标识出的这一安全性、有效性方面的问题。

**最简便的方法**

本指导意见指出的问题是我们认为批准器械上市之前必须要解决的问题。制定该指导意见的过程中，我们认真考虑了机构决策时所依据的相关法定标准。我们还考虑了你们在遵守本指导意见以及尝试解决我们发现的这些问题的过程中需承受的负担。我们相信，我们已经考虑到了用来解决本指导意见所述问题的最简便的方法。然而，如果你认为有更加简便的方式来解决这些问题，你应该按照指导意见 [**解决最简便问题的推荐方案**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ucm136685.htm)所述程序进行操作。

**返回顶部**

**2 背景**

FDA相信，特殊控制与一般控制联用足以合理保证根型骨内牙科植入物或者骨内牙科植入物牙矫基的安全性和有效性。因此，计划上市这些类型器械的生产商应该（1）遵守联邦食品药品和化妆品法案（法案）中的一般控制，包括21 CFR 807 子部分E描述的上市前通告要求、（2）解决本指导意见确认的与根型骨内牙科植入物或者骨内牙科植入物牙矫基有关的具体的健康风险和（3）获得FDA的实质等同性认定，才可以上市其器械。

这份特殊控制指导意见指明了根型骨内牙科植入物和骨内牙科植入物牙矫基的分类法规和产品代码（请参考[第4节适用范围](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#4)）。另外，这份特殊控制指导意见的其他章节还列出了FDA发现的健康风险以及相关的措施，生产商采取这些措施连同一般控制基本上可以解决与这些器械相关的风险，从而使上市前通告申报资料（510(k)）获得及时的审评和许可。本文件在510(k)申报资料的具体内容要求方面为FDA的其他文件提供了补充。读者还可以参考[21 CFR 807.87](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?FR=807.87)，以及[CDRH器械建议](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm)网页上的如何撰写510(k)申报资料。

按照指导意见[**新510(k)范式 – 上市前通告中阐明实质等同性的替代方法；最终指导意见**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm)所述，生产商可以递交传统510(k)，也可以递交缩减510(k)或者特殊510(k)。FDA相信，对于一种新器械而言，缩减510(k)是阐明实质等同性的最简便的方法，尤其是针对该器械的II类特殊控制指导意见发布之后。另外，生产商如果考虑对其已获许可的器械进行改进，可以递交特殊510(k)，从而减轻注册负担。

返回顶部

**3. 缩减510(k)申报资料的内容和格式**

一份缩减510(k)申报资料必须包括[21 CFR 807.87](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/showCFR.cfm?FR=807.87)中指明的必需元素，包括拟定的可充分描述该器械、预期用途和使用方法的标签。在一份缩减510(k)中，FDA也许会将一份总结报告的内容视为满足[21 CFR 807.87](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/showCFR.cfm?FR=807.87)(f)或(g)要求的恰当的支持数据；因此，我们建议你包括一份总结报告。报告应该描述在器械开发和测试过程中如何应用了这份特殊控制指导意见，并指明采用的方法或者测试。该报告还应该总结测试数据或者描述解决本指导意见指明的风险时采用的合格标准，并阐述与你申报的器械相关的其他具体风险。本节内容给出了一些关于如何满足21 CFR 807.87部分要求的建议，以及你应该在缩减510(k)申报资料中包括的一些其他条目。

**封面**

封面应该主要把该申请标识为简略510(k) ，并引用本特殊控制指导文件的标题。

**拟定的标签**

拟定的标签应该可以充分描述申报器械、其预期用途和使用方法。（关于本指导文件涵盖的器械类型的标签中应该包括的具体信息，请参考[第15节](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072714.htm#_Toc32397784)）。

**总结报告**

我们建议总结报告[1](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#f1)中包括下述内容。

**关于器械及其预期用途的描述**

我们建议，描述应该包括关于性能规格的全面讨论，恰当的情况下，给出带标记的关于申报器械的图样。（关于本指导意见涵盖的器械类型的器械描述中应该包括的具体信息，请参考[5. 器械描述](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#5)）。你还应该递交一份“预期用途”附件[2](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#f2)。

**关于器械设计要求的描述**

我们建议您的总结报告中应该包含一份关于本器械设计要求的简要说明。

**风险分析方法确定**

我们建议您的总结报告中应该确定用来评估一般风险状态以及专用器械设计和本次分析结果的风险分析方法。（对于FDA标识的使用本器械通常引起的健康风险，请参考**第6部分-健康风险**）

**器械特征论述**

我们建议您的总结报告应该论述本器械能够消除此II类特殊控制指导文件中所标识风险和您风险分析中所标识的其他风险的特征。

**性能特征说明**

我们建议您的总结报告中应该包含一份关于您用来或拟定用来阐述此II类特殊控制指导文件中第7-12部分所标识的本器械各性能特征方面的简要说明。如果您使用的是一项建议试验方法，您可能需要说明该方法的出处，而不仅仅是说明如何操作。如果你对一种推荐测试方法进行了修改，那么你可以引用该方法，但是应该提供充分的信息来解释进行了怎样的修改以及为什么修改。对于每项测试，你应该（1）以简洁明了的形式（例如表格）来简要描述测试获得的数据，***或者***（2）描述你将采用什么样的合格标准来解读测试结果[3](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072714.htm#footnote_3)。（还可参见21 CFR 820.30第C部分-质量体系规章下的设计控制。）

**采用的标准**

如果你的器械设计的任何部分或者测试依赖于一种公认的标准，我们建议你包括：

* 一份关于产品上市之前将会完成试验，并达到预定验收标准的说明；
* 符合标准声明。[4](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm#f4)

(法案章节514(c)(1)(B))。这意味着该测试必须在递交关于产品已满足公认标准的声明之前完成。更多信息，请参考FDA指导意见，[**标准在实质等同性决议中的应用；行业指南和FDA最终指导**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073752.htm)。

如果不清楚您如何消除FDA已知风险或您风险分析中已知的其他风险，我们可能要求提供关于该器械性能特征方面的其他信息。我们可能还会要求你提供更多信息，如果我们需要这些信息来评估你采用的合格标准的充分性的话（根据[21 CFR 807.87(l)](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?FR=807.87)，我们可以索取其他必需的信息才能做出关于实质等同性的决议）。

作为递交缩减510(k)的替代方法，你可以递交一份传统510(k)，提供[21 CFR 807.87](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?FR=807.87)要求的以及本指导意见描述的所有信息和数据。一份传统的510(k)应该包括所有的方法、数据、合格标准和结论；也可参阅[**附录I. 测试报告的推荐格式**](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#a1)。生产商如果考虑对自己已获许可的器械进行改进，则应该递交特殊510(k)。

上述一般论述适用于任何受制于特定控制指导文件的器械。接下来具体讨论你应该如何将这份特殊控制指导意见应用于根型骨内牙科植入物或者骨内牙科植入物牙矫基的上市前通告中。

返回顶部

**4. 适用范围**

本文件的适用范围仅限于下述器械。

FDA在21 CFR 872.3640定义了骨内牙科植入物，产品代码DZE，具体如下：

21 CFR 872.3640 骨内植入物。

骨内植入物指的是一种由钛之类的材料制成的器械，适用于以手术方式置于上颌弓或者下颌弓的骨上，从而为假体器械（例如假牙）提供支持，进而恢复患者的咀嚼功能。

根型骨内牙科植入物包括四种几何学性质各异的类型：篮型、螺旋型、实心圆柱型和空心圆柱型。与根型骨内植入物相反，叶型骨内牙科植入物是平的，具有不同的外科要求。本指导意见不适用于叶型骨内牙科植入物，此类植入物仍属于III类。

与本指导意见一同发布的联邦公报中的最终规则宣布将这些器械重新分类，与此一致的是，FDA在21 CFR 872.3630中定义了骨内牙科植入物牙矫基，产品代码NHA，具体如下：

21 CFR 872.3630 骨内牙科植入物牙矫基。

骨内牙科植入物牙矫基是一种与骨内牙科植入物直接相连的预制假体部件，用来辅助假体康复。

FDA认为，任何与骨内牙科植入物相连的、以牙矫基形式置于口腔中超过1小时的附件均属于21 CFR 872.3630规定的类别。然而，与骨内牙科植入物相关的短暂性附件，即组织接触时间不足1小时的部件，可豁免510(k)要求。21 CFR 872.3980.

返回顶部

**5. 器械描述**

我们建议你包括关于性能规格的全面讨论，恰当的情况下，给出带标记的关于申报器械的详细图样。我们还建议你包括一份关于器械特征的描述，包括尺寸和公差。特征实例包括抗旋转性，例如内部或外部六角形特征、植入物上的平轴面特征、鳍状物、线状物或者垂直抗旋转槽。

我们建议你的图样中给出所有的尺寸和公差。如果你的图样标签为非英文，或者图样是从生产印刷品复制过来的，请在必要的情况下进行翻译并重新标记，提交图样之前确保字体大小是足够的。

在关于根型骨内牙科植入物的申报资料中，我们建议你提供申报资料中提及的每种类型和尺寸植入物的牙矫基连接件的特征。关于骨内牙科植入物牙矫基的申报资料中，我们建议你提供该申报资料中提及的每种类型和尺寸牙矫基对应的牙矫基连接件的特征。在所有的申报资料中，这些特征应该包括平台大小和形状以及连接类型。

返回顶部

**6. 健康风险**

下表列出了FDA发现的、与本文件阐述的根型骨内牙科植入物和骨内牙科植入物牙矫基的使用有关的一般健康风险。本指导意见的相应章节给出了缓解这些已确认风险的推荐措施，见下表。递交510(k)之前，你还应该进行一项风险分析，从而找出申报器械特有的所有其他风险。510(k)中应该描述风险分析方法。如果你选择采用一种替代方法来解决这份指导意见中指明的某种风险，或者发现了本指导意见没有提及的其他风险，你应该提供充分的细节数据来支持你用来解决该风险的方法。

| **根型骨内牙科植入物的风险和缓解措施** |  |
| --- | --- |
| **已知风险** | **推荐的缓解措施（指导意见章节编号）** |
| 功能不充分或者器械故障（移动、完整性丧失） | 7、 8、 9、 10 |
| 对现有齿系造成损伤 | 8、 11、 12 |
| 感染（局部和全身性，包括细菌性心内膜炎） | 10、 11、 12、 13 |
| 手术过程中的损伤、穿孔（窦、牙槽板）、术后感觉异常 | 11、 12、 13 |

下表列出了与骨内牙科植入物牙矫基的使用有关的一般健康风险。

|  |
| --- |
| **骨内牙科植入物牙矫基的风险和缓解措施** |
| **已知风险** | **推荐的缓解措施（指导意见章节编号）** |
| 功能不充分（不相容性） | 9 |
| 器械故障（移动、完整性丧失） | 7、 8、 9、 10 |
| 对现有齿系造成损伤 | 8、 9、 11、 12 |

根型骨内牙科植入物和骨内牙科植入物牙矫基含有与组织/骨以及血液永久接触的部件。我们建议你按照**国际标准化组织（ISO）标准ISO-10993 医疗器械的生物学评估第1部分：测试和评估**所述评估这些部件所含材料的生物相容性。一般而言，如果硫化后测试修复材料和水泥更加恰当的话，那么我们建议你根据**ISO 7405:1997 牙医学 – 牙医学中使用的医疗器械的临床前生物相容性评估 – 牙科材料的测试方法**所述来评估这些材料。我们还建议你在设计历史文件中记录下这些结果，这是质量体系要求的组成部分（21 CFR 820.30）[5](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#f5)。你应该根据申报器械的接触时间长短和接触水平来选择恰当的测试方法。如果某种类似的等价器械中采用了相同的材料，且患者接触类型和接触时间长短也相同，那么你可以指明该等价器械，而不必进行生物相容性测试。

返回顶部

**7. 材料组成**

我们建议你包括关于所有部件的下述信息：

* 材料成分
* 主要部件的化学组成和预期杂质，除非声明其满足某种材料标准。

本指导意见引用的标准涉及的材料是骨内牙科植入物的常用材料。

返回顶部

**8. 机械性质**

如果风险分析发现了相关指征，我们建议你添加关于成品器械的下述信息：

* 关于机械性质的描述
* 如果未采用测试标准，需指明测定机械性质的方法。

我们建议你对符合下列描述的器械进行疲劳测试：

* 包括带角度的牙矫基；
* 植入物或者牙矫基设计显著不同于等价器械；或者
* 引入了之前尚未获得许可的设计特征或者技术特征。

我们建议你对成品器械或者和生产流程与成品器械相同的部件进行测试。你应该解释清楚，为什么说你申报的器械的性质可以证明器械的性能是充分的。我们建议你按照美国测试和材料协会（ASTM）F86-91“金属手术植入物表面制作和标记的标准操作规程”所述在生产过程中对你的器械表面进行标记。我们建议你按照ASTM F601-98“手术外科植入物荧光渗透剂检查的标准操作规程”检查是否出现了荧光渗透剂，这应该是你的质量保证的组成部分。

有些植入物不采用独立的牙矫基部件。然而，如果采用，我们建议你对组装好的植入物/牙矫基系统进行测试。如果植入物或者牙矫基已由另一个生产商推向市场，你应该遵循该生产商提供的组装说明。

我们建议你合理设置测试，从而确保植入物或者植入物/牙矫基系统可以受到压缩和剪切（侧向）力，同时不发生侧向约束。测试条件应该尽可能模拟口腔内应用时的实际情况。

对于有角度的牙矫基，我们建议在最大预期角度下（即最坏情形下）进行测试。角度大于30°的牙矫基应该有临床数据的支持。测试设置应该钳住植入物，使其长轴与测试机器的负荷方向呈30°角，除非你测试的牙矫基的角度大于20°。对于有角度的牙矫基，测试设置应该至少留出10°的未矫正角（也就是说，对于30°牙矫基，测试时植入物长轴应为40°；对于25°牙矫基，测试时植入物长轴应为35°）。植入物应该支撑在预期牙槽骨水平下方3mm处，模拟3mm的骨吸收。

如果骨内牙科植入物包含已知会发生或者预期会发生腐蚀疲劳的材料，或者系统中含有聚合物组分，那么我们建议你在水中、生理盐水中或者生理基质中37ºC条件下按照2 Hz的频率进行疲劳测试。你应该确定器械可以耐受2× 106个循环的最大负荷（疲劳极限）。对于所有其他系统，可以在空气中20°C条件下按照3-15Hz的频率测试5×106个循环。

我们建议你首先在器械静态损坏负荷大约80%的负荷条件下进行测试，然后降低负荷，直至达到疲劳极限。我们建议在每个负荷水平下，测试两份样品（最好是三份）直至其损坏，在疲劳极限条件下测试3份样品。如果有任何一份样品在预期疲劳极限水平下损坏，那么我们建议你降低负荷，重复测试，直至在某个负荷水平下最好有3份样品达到期望的循环数（2×106或者5×106，取决于测试基质）。我们建议你测试4个或者更多的负荷水平，测试12份或更多样品。

我们建议你指明关键的破坏点以及样品损坏时器械部件上的破坏起始位置。损坏定义为材料弯曲、变形或者折断。我们建议你将测试结果与声明的等价器械进行对比。你应该制作一张负荷vs循环次数的图片，并且以表格的形式描述测试结果和数据。

你可以采用其他方法来描述负荷vs循环次数曲线。这种情况下也许可以减少样品数量。一种方法是选择低于器械静态损坏负荷10%的负荷水平。我们建议在选定的负荷水平下测试5份或更多样品。所有样品应该可以支撑5百万个循环。如果有任何一份样品损坏，那么我们建议在略低的负荷水平下再测试5份样品。如果你采用这种替代方法，我们建议你按照上文所述，在模拟的生理溶液中进行测试，除非材料不会发生腐蚀疲劳，并且不含塑料部件。如果你准备开发一种新的方法，我们建议你参考ASTM F1108-97 用于外科植入物的钛-6铝-4钒合金铸件的标准规范(UNS R56406)。

返回顶部

**9. 植入物与牙矫基的相容性**

植入物与牙矫基之间的相容性可通过上文[第8节机械性质](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#8)所述的测试来阐明。如果你指明另一家生产商的已合法上市的牙矫基或者植入物与你的牙矫基或者植入物是相容的，那么我们建议你解释一下你是如何判断这种相容性的，并确保公差数据可以支持你的器械是相容的。如果你仅凭描述性信息无法确定植入物与牙矫基之间的相容性，举例来讲，因为你无法获得另一家生产商的相应平台大小和形状的器械的生产公差，那么我们建议描述你进行的性能测试项目以及可以确立植入物与牙矫基之间相容性的结果[6](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#f6)。

返回顶部

**10. 腐蚀测试**

如果植入物系统中有些部件所用的金属之前并未用于相似用途，那么我们建议你进行腐蚀测试。你应该采用模拟的生理溶液在37ºC条件下进行这项测试。应该评估钝化（即：成品器械条件）和非钝化的金属表面。我们建议这项测试评估：

* 每种金属或者合金的腐蚀电位；
* 组装好的非相似金属植入物系统的耦合电位；以及
* 组装好的非相似金属植入物系统的腐蚀速率。

关于点蚀或者缝隙腐蚀测试方法的实例，请参考ASTM F746-87(1994) 金属外科植入物材料点蚀或者缝隙腐蚀的标准测试方法。

返回顶部

**11. 改进表面信息**

如果对表面进行了改进或者表面具有某些可促进骨沉积的特性，我们建议你描述植入物的表面特征。你应该指明对表面进行了什么样的改进、采用的改进方法，例如涂层、喷砂、蚀刻，或者描述对表面进行的其他处理。

如果改进的表面显著不同于等价器械，那么我们建议你提供下述信息。

**陶瓷涂层信息**

对于带有陶瓷涂层（例如羟基磷灰石或者磷酸钙）的植入物，我们建议你列出下述信息。

* 涂层所用的粉末的粒径和粒径分布
* 涂层的平均孔隙率
* 涂层的总孔隙容积
* 被涂层的植入物部位
* 100倍下关于植入物涂层表面以及器械横断面（显示出涂层界面）的扫描电镜照片
* 涂层厚度和公差的测量
* 涂层前和涂层后粉末的化学分析，包括以原子百分比表示的Ca/P比值，以及元素分析
* 涂层中所有晶相的总百分比以及涂层中晶体羟基磷灰石的总百分比
* 采用的沉积流程的类型以及沉积后处理
* 粉末和涂层的X射线衍射模式，以相对强度vs衍射角来表示
* 涂层的表面粗糙度
* 涂层的磨损特征，包括磨损测试方法。

我们还建议你给出涂层和植入物表面之间的静态抗拉强度和剪切固结强度，测试5份或者更多样品，计算平均值。如果从器械组成的角度而言是恰当的，我们推荐下述标准：

* ASTM F1160-98 磷酸钙和金属医疗涂层剪切和弯曲疲劳测试标准方法
* ASTM F1147-99 磷酸钙和金属涂层拉伸测试标准方法
* ASTM F1501-95 磷酸钙涂层拉伸测试标准方法
* ASTM F1658-95 磷酸钙剪切测试标准方法
* ASTM F1659-95 固体金属基面上磷酸钙涂层的弯曲和剪切测试标准方法

关于磷酸钙涂层，请参考ASTM F1609-95用于可植入材料的磷酸钙涂层标准规范。对于其他类型的陶瓷涂层，制定你自己的测试方法时可参考ASTM F1501-95磷酸钙涂层拉伸测试标准方法。

**金属涂层信息**

对于带有金属涂层的植入物，我们建议你给出下列信息：

* 涂层所用粉末以及涂层本身的完整化学组成
* 涂层厚度和孔隙率
* 空隙的平均百分体积
* 涂层的表面粗糙度
* 被涂层的植入物部位
* 100倍下关于植入物涂层表面以及器械横断面（显示出涂层界面）的扫描电镜照片
* 涂层的磨损特征，包括磨损测试方法。

我们还建议你给出涂层和植入物之间的静态抗拉强度和剪切固结强度，测试5份或者更多样品，计算平均值。如果从器械组成的角度而言是恰当的，我们推荐下述标准：

* ASTM F1044-95 多孔金属涂层剪切测试的标准方法
* ASTM F1147-99 磷酸钙和金属涂层拉伸测试标准方法
* ASTM F1160-98 磷酸钙和金属医疗涂层剪切和弯曲疲劳测试标准方法
* ASTM F1580-95 用于外科植入物涂层的钛和钛-6%铝-4%钒合金粉末的标准规范。

**喷砂表面信息**

对于带有喷砂表面的植入物，我们建议你给出下列信息：

* 对植入物进行喷砂的所有表面处理方式
* 颗粒的组成
* 从植入物表面清除颗粒的处理方式
* 颗粒清除过程中使用的试剂
* 表面的化学分析，从而证实用来清除颗粒的所有化学物质已经从表面洗去
* 关于喷砂表面的显微照片，需反映出表面是否还存在残留的颗粒。

返回顶部

**12. 临床研究**

与1997年FDA现代化法案的最简便条例一致的是，对于新器械而言，FDA将依赖良好设计的台架测试和/或动物测试来支持实质等同性的判断，而不是要求进行临床研究来实现这一目的，除非有特别的依据要求提供临床信息。一般情况下，对于大部分植入物或者牙矫基而言，将不需要进行临床研究，但是对于具有下列任何一项特征的器械，FDA可能会建议你采集相关的临床数据：

* 材料配方或者设计不同于之前已通过上市前通告获得许可的材料配方或者设计
* 长度低于7 mm以及/或者植入物直径小于3.25 mm
* 伴随的或者推荐采用的植入物牙矫基的角度大于30°
* 新技术，即不同于已合法上市的植入物或者牙矫基的技术
* 适应证不同于相同类型的器械。

如果提出的临床测试替代方法有充分的科学依据，FDA将一如既往地认真考虑这些替代方法。如果你有任何问题，可以找牙科器械分部进行讨论。

如果需要进行临床研究来阐明实质等同性，即在签发器械510(k)许可之前进行研究，那么必须按照21 CFR Part 812试验性器械豁免（IDE）法规的要求进行。FDA相信，此类器械属于21 CFR 812.3(m)(4)定义的重大风险器械，因此涉及这些器械的研究不满足21 CFR 812.2(b)中关于缩减IDE的要求。除了需获得FDA批准的IDE之外，这些试验的申办方还必须遵守关于机构审查委员会（21 CFR Part 56）和知情同意的法规（21 CFR Part 50）。

一般情况下，临床调查应该包括一项随机、良好对照的临床试验，目的是阐明按照适应证部分所述使用时器械的实质等同性。如果假设相同、研究方案相似，可以采用历史对照。从统计学的角度来讲，研究应该阐明该器械与已合法上市的同类型等价器械的性能存在实质等同性，或者不逊色于等价器械。每个研究组均应该包括统计学意义上有效数量的患者。我们建议你咨询熟悉医疗器械研究的统计师。

FDA建议你使植入物处于负荷条件下，对植入物和牙矫基进行3年的临床评估。结果应该包括的信息有植入物移动、感染、植入物或者牙矫基断裂、不良事件，还应该详细解释所有的失访患者。从这些研究中得出的结果应该满足21 CFR 860.7关于有效科学数据的定义。研究应该由在植入物牙医学、临床研究设计和数据分析方面有经验的研究者进行。

**入选和排除标准**

我们建议你在临床研究方案中清楚阐明入选和排除标准。我们建议你描述并解释相对于入选和排除标准的偏离情况。我们还建议你通过下述变量（如果与研究结局有关）的分布情况来描述研究人群：

* 器械的预期用途
* 实验组和对照组的患者数量
* 实验组和对照组患者的年龄和性别分布
* 齿系状态（有齿vs.缺齿、最小牙齿数量和下颌骨关系）
* 牙齿咬合情况（即：反咬合、牙齿倾斜、牙齿颊向错位/唇向错位）
* 最小牙桥尺寸和骨的质量（Type I-IV7），如果属于研究方案组成部分
* 使用的假体变量，例如修复材料、容许的牙矫基角度以及植入物支撑的牙桥的跨度。

**植入前评估**

研究方案中描述的植入前评估应该包括：

* 关于患者整体健康状况的描述，指明有可能影响研究结局的所有疾病
* 关于患者齿系状态的描述，这有可能影响研究的结局
* 预期植入部位
* 关于植入物用来治疗的特殊疾病的描述（例如：IV类骨，用于上颌窦区）
* 关于病理学状况的描述（例如：感染、出血、炎症）
* 相对牙齿的状况和咬合类型
* 磨牙或者咬牙患者的识别
* 根据标签说明打算在植入物部位采取的口腔卫生方案
* 植入部位的骨密度（即：I至IV类骨）。

研究方案中描述的植入前评估还应该包括用来量化牙桥高度以及支持骨宽度的标准化射线照片，并标出重大解剖学结构的位置。研究期间拍摄的射线照片应该是易于比较的。在植入后评估中你也应该采用这一程序。恰当的射线照片的实例包括：

* 根尖周或者全景射线照片
* 口外射线照片
* 头部测量学射线照片
* 计算机轴向体层扫描（CAT）。

**植入后评估**

研究方案中描述的植入后评估应该包括下文讨论的这些信息。

*临床和影像学评估频率*

我们建议你指明将要进行临床和影像学评估的频率。牙科文献中报道的术后时间区间一般是可以接受的。区间实例包括第1个月每周一次以及3个月后、6个月后、12个月后、两年后和三年后。相对于这一顺序的细微差别应该不会与研究方案冲突。如果缩短了评估时间区间或者相对于这些参数而言出现了重大偏差，则应该从伤口愈合参数的角度来进行说明。

*不同植入期之间的时间间隔*

我们建议你指明每个植入期之间的时间间隔（即：放置植入物和剥离以放置牙矫基之间的时间间隔、放置植入物和咬合负荷之间的时间间隔）。三年随访期应该从植入物受到咬合力开始算起。你应该在方案中描述咬合负荷参数以及容许的偏差。

*研究期间服用的药物*

我们建议你指明临床研究期间患者服用的有可能影响研究结局的所有药物和剂量。你应该记录的药物实例包括抗生素、镇痛药和外用清洗剂。抗生素、镇痛药和外用清洗剂的使用应该尽可能标准化。

*射线照片*

我们建议你采集研究方案中描述的射线照片。射线照片可能并不需要在每次植入后评估中均进行采集。你应该根据射线照片对牙槽骨吸收进行定量分析。你还应该记录所有的影像学根尖周射线透射迹象。

研究方案中描述的植入后评估还应该在每次评估中记录下列临床参数和观察结果（如果合适的话）。

*牙龈健康*

我们建议你指明采用的牙龈和炎症参数。

*牙齿和植入物松动*

我们建议你指明采用的评估方法和分类法。

*牙周袋探诊深度*

我们建议你每次评估时采用相同类型的探针和探诊技术。应该根据施加的力以及探针角度对临床医生的技术进行标准化。如有可能，采用定位板有可能改善同一名检查员不同日期以及不同检查员的可靠性。

*临床附着水平*

我们建议你采用标准化的技术以及检查员标准化来测定临床附着水平。

*术后并发症*

我们建议你记录下发生的所有术后并发症以及发生时间。这应该包括但不限于下述术后并发症：

* 短暂性或者永久性的麻木或者感觉异常
* 下颌骨折
* 按照方案所述，评估牙槽嵴高度的显著下降
* 脊髓炎、口腔-窦或者口腔-鼻腔瘘
* 植入物对附近牙齿造成的不良影响
* 如方案所述，评估植入后出现的异常疼痛或者长时间疼痛
* 与植入物放置有关的感染
* 未能维持充分的口腔卫生。

随访过程中，如果有必要取回任何的植入物，我们建议你遵循ASTM F561-97 已植入医疗器械和相关组织的取回和分析操作规范。

**不良反应和并发症**

我们建议你描述并制作表格来阐述每种不良反应和并发症。这应该包括下文列出的事件：

* 感染
* 负荷之前的植入物丢失
* 植入物断裂
* 已负荷植入物的丢失
* 疼痛
* 知觉改变
* 颞颌关节问题

我们建议你给出退出的患者人数、退出原因以及退出时间。在不良事件部分，对于每种器械故障，你应该提供详尽的、完整的故障分析包括。

**数据制表**

我们建议你制表描述所有独立受试者报告表的数据。如有可能，你应该提供未完成这项研究的每名受试者的受试者报告表副本。你还应该提供一张总结表，给出参与研究的每名受试者的随访持续时间。

**统计学分析**

我们建议你提供通过临床研究得出的统计学分析的结果。这些结果应该包括每项统计学检验的统计学方法和依据。对于每种方法，你应该引用参考文献或者递交相关的公式，并解释相对于该方法的偏离情况。统计学数据分析应该得出成功率、失败率和并发症发生率。应该通过统计学生存率分析计算出各个时间点下的累积失败率和并发症发生率。你应该包括一项生命表分析。

**其他的临床研究信息**

我们建议你给出同行评议杂志发表的、含有与该临床研究有关的510(k)器械相关信息的文章（即：临床研究涉及相同的适应证或者使用了相同的植入物）。

我们建议你在临床研究方案中包括一项关于递交510(k)时研究进度的声明，指出研究是否已经完成、是否正在进行长期随访或者正在招募患者。你还应该包括一项关于510(k)的签发将如何影响研究状态的声明。

我们建议你在研究方案中给出之前未提及的、用来消除受试者或者研究者偏倚的任何方法。

返回顶部

**13. 标签**

上市前通告应该包括非常详细的标签以满足21 CFR 807.87(e)的要求。下述建议旨在协助你制作符合21 CFR 807.87(e)要求的标签[8](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072424.htm#f8)。

**专业人员标签**

作为一种处方器械，根型骨内牙科植入物和骨内牙科植入物牙矫基无需向外行人员提供充分的使用说明。然而，根据21 CFR 807.87(e)，使用说明应该简洁明了，需阐述具体器械的技术特征以及如何在患者中使用该器械。我们建议你向用户提供一份手术手册和使用说明。专业人员标签应该包括详细的说明，尤其是不同于其他骨内牙科植入物系统的手术或者修复程序章节。你应该在专业人员标签中提供所有的相关注意事项和警告。如果有任何关于拆包装或者无菌性的注意事项或者警告，我们建议你在包装标签上重复声明这些注意事项或者警告。

**灭菌说明**

如果有任何部件并不是无菌的，即：需要灭菌后方可使用，我们建议你提供灭菌说明。

**患者标签**

如果有必要提供患者标签，我们建议你在制作患者标签时遵循[**医疗器械患者标签指导意见；行业指南和FDA审评员最终指导**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm070782.htm)。

返回顶部

**附录I 测试报告的推荐格式**

如果你选择提交一份传统510(k)，或者你采用了本指导意见引用的标准中未提及的测试方法，你应该提交测试报告。这些测试报告应该包括下述元素，或者如果缺失的话，给出解释：

* 测试方法或者测试方案总结
* 样品准备方法
* 测试设置的图样
* 损坏报告
* 指明损坏部位，如果损坏部位属于需要手术移除植入物的部位，请论证相关风险
* 每项测试的合格标准，除非相应的质量规范已包括在公认的标准中。

如果按照公认的标准进行测试，则无需详细描述测试方法。

返回顶部

1 含有本指导意见推荐包括的所有信息的阐明医疗器械安全性和性能主要原则合格性的技术文件总结（STED文件）可以代替总结报告。请参考[**器械申报资料试点方案（STED计划）。**](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ssNODELINK/FDAgov/3596)

2推荐格式请参考[预期用途表](http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/forms/ucm360431.pdf) （PDF文件大小：1.03MB）。

3 如果FDA根据合格标准做出了实质等同性决议，则应该对受试器械进行测试，证明其满足这些合格标准才可以将其引入州际贸易。如果器械成品不满足这些合格标准，因此有别于已签发的510(k)中描述的器械，则FDA建议，申报者可采用相同的标准来评估针对已合法上市的器械做出的改进（[21 CFR 807.81](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/showCFR.cfm?FR=807.31)(a)(3)），从而判断该器械成品的上市是否需要签发一份新的510(k)。

4 参考 [公认标准合格性声明的必需元素](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/ucm142706.htm) （所有上市前通告[510(K)]申报资料的审查清单） 。

5 如果你的器械标记为无菌器械，我们建议你遵循[**最新510(k) 无菌性审查指导意见K90-1；行业指南和FDA最终指导**](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072783.htm)中关于与完整皮肤直接接触器械的指导意见。

6 你的器械获得许可后，如果你修订标签从而指明你的器械与更多已上市牙矫基或者植入物是相容的，我们建议你解释一下你是如何判断这种相容性的，并确保公差数据可以支持你的器械是相容的。如果你仅凭描述性信息无法确定植入物与牙矫基之间的相容性，那么我们建议你在设计历史文件中记录下进行的性能测试项目以及可以确立相容性的结果，这是质量体系要求的组成部分（21 CFR 820.30）。

7 Misch, CE. Contemporary Implant Dentistry. St. Louis, Missouri: Mosby, 1999; pp 89-118.

8虽然510（k）批准函不需要最终标签，但在将器械引入州际贸易之前，最终标签必须符合21 CFR 第801部分的要求。此外，处方器械最终标签必须符合21 CFR 801.109要求。本指南中的标签建议符合第801部分的要求。