**II 类特殊管理指导意见：齿科填充材料银汞合金、水银、汞合金-行业指南及FDA工作人员指导**

**文件发布日期：2009年7月28日**

本指导意见涉及的是之前已批准的FDA法规中发现的信息合集。21 CFR Part 801中的信息合集已获批准，OMB控制编号为09 10-0485，失效期2011年8月31日。读者无需对不存在有效OMB编号的合集做出回应。

关于本文件的问题，请通过301-796-6276联系Michael E. Adjodha或发email 到(michael.adjodha@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**

**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，也可以提交电子评论至[http://www.regulations.gov](http://www.regulations.gov/)。提交意见时，请注明本指导文件的确切标题。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(1637)来确定您所需的指南｡

**目录**

[1. 引言](#_Toc480621157)

[最简便的方法](#_Toc480621158)

[2. 背景](#_Toc480621159)

[3. 适用范围](#_Toc480621161)

[4. 在510(k)上市前通告中描述你的器械](#_Toc480621163)

[5. 健康风险](#_Toc480621164)[6](#_Toc480621164)

[6. 组成和性能数据](#_Toc480621165)

[7. 生物相容性](#_Toc480621166)

[8. 针对齿科专业人员的标签](#_Toc480621167)[13](#_Toc480621167)

**行业指南及FDA工作人员指导**

**II 类特殊管理指导意见：齿科填充材料银汞合金、水银、汞合金**

**1. 引言**

食品药品管理局（FDA）制定本指导意见作为特殊控制文件是为了支持将齿科银汞合金归为II类（特殊控制）、将齿科水银[1](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft1)由I类重新归为II类以及目前汞合金属于II类。这三类器械目前被归至同一项法规，即齿科银汞合金、水银和汞合金21 CFR 872.3070。水银是元素态的汞，以散装液体、袋装形式供应，或者以预充胶囊形式供应，适用于与汞合金联用来直接填补龋齿病变或者牙齿的结构缺陷。汞合金主要由银、锡和铜构成，以散装粉末、片剂或者预充胶囊形式供应，适用于与水银联用来直接填补龋齿病变或者牙齿的结构缺陷。齿科银汞合金由水银和汞合金组成，适用于直接填补龋齿病变或者牙齿的结构缺陷。FDA发布本指导意见的同时，还会发布一份联邦公报（FR）公告，宣布一项最终规则，也就是将齿科银汞合金、水银和汞合金归为II类（特殊控制）。分类法规将本指导意见指定为这三种器械的特殊控制文件。

本文件被指定为特殊控制文件意味着，目前正在上市或者计划上市齿科银汞合金、水银或者汞合金的任何企业将有必要阐明这份特殊控制指导意见中指出的问题。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。

**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。我们还考虑到您遵照本指南，并解决我们确定的问题可能产生的负担。我们认为，已经为解决指导性文件中提出的问题，提供了最简便的方法。但是，如果您有更简洁的方法来解决问题，则应遵循“解决简洁问题的建议方法”中所述的程序。您可以从我中心网站上浏览: [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/Overview /MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ ucm136685.htm](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/MedicalDeviceProvisionsofFDAModernizationAct/ucm136685.htm)

[返回顶部](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "top)

**2. 背景**

计划上市这种类型器械的生产商必须

* 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 Subpart E描述的上市前通告要求；
* 遵守针对该类器械制定的特殊控制，即解决本指导意见确认的与齿科银汞合金器械有关的具体的健康风险；以及
* 获得FDA的实质等同性认定，才可以上市其器械（还可参阅21 CFR 807.81和807.87）。

FDA相信，特殊控制与法案所述的一般控制联用足以合理保证这些器械的安全性和有效性。

这份特殊控制指导意见指明了齿科银汞合金、水银和汞合金的分类法规和产品代码（请参考第3节适用范围）。本指导意见的其他章节向生产商提供了关于如何解决这些器械相关风险的推荐方案。

关于上市前通告申报资料的具体内容要求，本文件补充了其他FDA文件。你还应该参考21 CFR 807.87、题为“传统和缩减510(k)格式”的指导意见[2](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft2)以及CDRH的器械建议网页上的上市前通告510(k)章节[3](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft3)。

根据"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"[4](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft4)，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，尤其是关于该器械的II类特殊控制指导意见发布之后。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。关于可以向FDA递交的上市前通告510(k)的类型的更多信息，请参考CDRH器械建议网页上的上市前通告510(k)[5](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft5)。

[返回顶部](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "top)

**3. 适用范围**

本指导意见的适用范围仅限于在21 CFR 872.3070归类的下述器械，包括表格中列出的产品代码。

**§ 872.3070 齿科银汞合金、水银和汞合金**

(a) 名称。齿科银汞合金是一种由元素态汞（以散装液体、袋装形式供应，或者以预充胶囊形式供应）和汞合金（主要由银、锡和铜构成，以散装粉末、片剂或者预充胶囊形式供应）构成的器械，用于直接填补龋齿病变或者牙齿的结构缺陷。这种器械还包括了各项独立的成分构成的器械，即水银和汞合金，两者混合形成齿科银汞合金。

(b) *分类。*II类（特殊控制）。这种器械的特殊控制文件是FDA发布的“II类特殊控制指导意见：齿科银汞合金、水银和汞合金”。请参考§ 872.1(e)以获取本指导意见。

此类器械包括有胶囊包裹的齿科银汞合金以及各项独立的成分（即水银和汞合金），可以通过散装、袋装或者片剂形式上市。

计划分别上市水银或者汞合金的企业将有必要阐明本指导意见指出的与这些器械有关的具体健康风险。

该类别下的相关FDA产品代码见下文：

| **产品代码** | **描述** |
| --- | --- |
| OIV | 齿科银汞合金 |
| ELY | 水银 |
| EJJ | 汞合金 |

此类器械不包括：

* 归类至21 CFR.872.3110的齿科银汞合金胶囊
* 归类至21 CFR 872.3080的水银和合金分配器
* 归类至21 CFR 872.3100的齿科银汞合金搅拌器
* 归类至21 CFR 872.3710的基底金属合金以及
* 归类至21 CFR 872.3060的贵金属合金。

[返回顶部](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "top)

**4. 在510(k)上市前通告中描述你的器械**

FDA建议，递交510(k)上市前通告时，你应该按照第3节所述指明器械相关的法规和产品代码，并包括下文讨论的信息。

FDA建议你将申报器械与一种已合法上市的实质等同器械进行比较，并提供相关信息证明你的申报器械与实质等同器械的相似之处以及不同之处。如有可能，最好进行并排比较；举例来讲，采用下文所述的表格形式进行阐述。我们还建议你描述这些不同之处对你的申报器械的安全性或有效性的影响。

**表1：你的申报器械与实质等同器械的比较**

| **描述性信息** | **你的器械** | **实质等同器械** |
| --- | --- | --- |
| **预期用途** – 包括所有具体的预期用途 |  |  |
| **材料组成** – 器械的化学组成 |  |  |
| **物理性质** – 例如：抗压强度、蠕变、尺寸变化 |  |  |
| **差异** – 申报器械不同于实质等同器械的方面 |  |  |

返回顶部

**5. 健康风险[6](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft6)**

下表列出了FDA发现的、与本文件阐述的齿科银汞合金器械的使用有关的一般健康风险。本指导意见给出了缓解这些风险的推荐措施，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)中应该描述采用的风险分析方法以及分析结果。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。

**表2：齿科银汞合金风险和推荐的缓解措施**

| **风险** | **推荐的缓解措施** |
| --- | --- |
| 水银暴露 | 第8节标签 第6节性能数据（水银蒸气释放） |
| 过敏反应，包括不良组织反应 | 第7节生物相容性 第8节标签 |
| 污染 | 第6节组成和性能数据 |
| 机械故障 | 第6节性能数据（水银蒸气释放）  第8节标签 |
| 腐蚀 | 第6节性能数据（水银蒸气释放）  第8节标签 |
| 不恰当的使用 | 第8节标签 |

**表3：水银风险和推荐的缓解措施**

| **风险** | **推荐的缓解措施** |
| --- | --- |
| 水银暴露 | 第8节标签 |
| 污染 | 第6节组成和性能数据 |
| 不恰当的使用 | 第8节标签 |

**表4：汞合金风险和推荐的缓解措施**

| **风险** | **推荐的缓解措施** |
| --- | --- |
| 过敏反应，包括不良组织反应 | 第7节生物相容性 第8节标签 |
| 机械故障 | 第6节性能数据（水银蒸气释放）  第8节标签 |
| 腐蚀 | 第6节性能数据（水银蒸气释放）  第8节标签 |
| 不恰当的使用 | 第8节标签 |

**返回顶部**

**6. 组成和性能数据**

FDA建议你按照下文列出的已获FDA认可的标准中的相关章节或者等效的方法来评估你的齿科银汞合金、水银和汞合金器械：

**ISO 24234:2004(E), 牙医学―用于齿科银汞合金的水银和合金。**

对于汞合金和齿科银汞合金，我们建议针对器械成品进行测试[7](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft7)，即齿科银汞合金（由水银和汞合金组成）。

对于水银和齿科银汞合金，我们建议，如ISO 24234:2004(E)规定的那样，其中应不含污染物。

**A. 化学组成**

FDA建议你提供完整的关于你申报的齿科银汞合金、水银和汞合金器械的化学组成，按照总重量为100%来表示，并给出配方中所有成分的化学文摘[8](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft8)（CAS®）注册号。

**B. 性能数据**

对于你申报的水银[9](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft9)器械，FDA建议你提供下述性能数据：

* 按照ISO 24234:2004(E)的规定，目测评估水银应不含污染物。

对于你申报的齿科银汞合金和汞合金[10](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft10)器械，FDA建议你提供下述物理性质数据：

* 抗压强度(MPa) @ 1小时
* 抗压强度(MPa) @ 24小时
* 最大蠕变(%)
* 固化过程中的尺寸变化(%)
* 粒径分布(μ)和形状，即球形、不规则等
* 腐蚀产物[11](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft11) ，反映的是腐蚀过程中浸出的离子（µg/cm2）和释放的水银蒸气（ng/cm2，4小时内）
* 研碎时间（秒）
* 工作时间（分钟）

**返回顶部**

**7. 生物相容性**

FDA建议你按照下述已获FDA认可的标准或者采用等效的方法针对申报的齿科银汞合金器械成品[12](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft12)（即：水银和汞合金构成的混合物）进行生物相容性测试：

**ISO 7405:1997(E), 牙医学 – 牙科所用的医疗器械的临床前生物相容性评估―齿科材料的测试方法。**

如果你可以通过实质等同器械或者文献数据证明，在相同的适应证和相同类型的组织接触情形下，你申报的齿科银汞合金器械的成分具有生物相容性，那么你可以通过指明实质等同器械或者引用文献数据来支持你的申报器械的生物相容性，而不必进行生物相容性测试。然而，如果你的器械中含有新的化学成分或者添加剂，或者采用了新的技术，你应该按照上文所述进行生物相容性测试。

**返回顶部**

**8. 针对齿科专业人员的标签[13](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft13)**

FDA建议你在齿科银汞合金、水银和汞合金器械的标签中包括充分的信息，将器械性质以及如何正确使用告知齿科专业人员。该信息应该包括对器械组成的描述（包括水银含量）、物理性质、警告、注意事项和使用信息，如下文所述。

**A. 组成**

FDA建议你在齿科银汞合金、水银和汞合金器械的标签中指明器械中含量高于0.5%的每种元素（包括水银）以及相应的重量分数。对于含量低于或者等于0.5%的其他元素，可以指明其名称，但不给出百分含量。应该在器械包装上清楚注明其水银含量。建议采用下述表达方式：

* 含[ ]%水银，以重量计

**B. 物理性质**

FDA建议你在齿科银汞合金和汞合金器械的标签中描述下列物理性质：

* 抗压强度(MPa) @ 24小时
* 固化过程中的尺寸变化(%)
* 研碎时间（秒）
* 工作时间（分钟）

**C. 警告**

FDA建议你在齿科银汞合金和水银器械的标签中包括下述警告，向专业医护人员告知可能发生的水银暴露风险：

* **警告 –含水银**
* 吸入水银蒸气有可能造成伤害

**D. 禁忌证**

FDA建议你在齿科银汞合金和水银器械的标签中包括下述适应证：

* 已知对水银过敏者不可使用本品

**E. 注意事项**

FDA建议你在齿科银汞合金、水银和汞合金器械的标签中包括下述关于器械使用的注意事项：

* 本品不可与其他类型金属直接接触
* 使用时充分通风
* 一次性使用
* 贮存于通风良好的阴凉处

**F. 使用信息**

齿科银汞合金曾经是、目前仍然是牙医学中最常用的修复材料之一。尽管银汞合金已被成功应用多年，但与这种器械有关的风险仍然存在争议。为了确保眼科医生可以针对其患者做出恰当的治疗决策，重要的一点是提供相关的信息帮助牙科医生了解与齿科银汞合金（及其水银含量）有关的科学知识的复杂性。

FDA建议你在齿科银汞合金、水银和汞合金器械的标签中添加下列关于器械使用方法的声明，并指出齿科专业人员在制定个体化的治疗推荐方案时应该考虑这一信息：

“研究表明，从强度、边缘完整性、对大咬合面的适用性和耐久性的角度来讲，齿科银汞合金是一种有效的修复材料，能够使患者获益[14](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft14)。齿科银汞合金还会释放出低水平的水银蒸气；有研究表明，在较高的暴露水平下，齿科银汞合金可以产生不良的神经学和肾脏效应[15](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft15)。植入后以及移除齿科银汞合金的即刻，水银蒸气的浓度是最高的，随后逐渐下降。

对于成年人以及年龄在6岁及以上的儿童，临床研究并未证明齿科银汞合金和不良的健康效应之间存在因果关系。另外，在6岁及以上儿童中开展的两项临床研究中并未观察到与银汞合金使用有关的神经学或者肾脏损伤[16](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft11)。

胎儿和年幼儿童的正处于发育中的神经系统可能对水银蒸气的神经毒性效应更加敏感。关于妊娠女性及其发育中的婴儿、年龄低于6岁的儿童（包括接受母乳喂养的幼儿）的长期健康结局，相关的临床信息非常有限，或者没有。

有毒物质和疾病注册部（ATSDR）以及环境保护署（EPA）已经从有效保护人们免遭不良健康效应的角度出发确定了水银蒸气的暴露限值，包括针对敏感亚群（例如妊娠女性及其发育中的胎儿、正在接受母乳喂养的幼儿和年龄低于6岁的儿童）的数值[17](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm073311.htm" \l "ft17)。超过这些水平并不意味着一定会出现不良效应。

FDA发现，采用最可靠方法进行的科学研究已经阐明，成年人对齿科银汞合金的暴露量低于或者接近于ATSDR和EPA确定的保护性暴露水平。根据这些发现和临床数据，FDA得出结论：对于年龄为6岁及以上的人群，暴露于齿科银汞合金产生的水银蒸气并不会引发水银相关的不良健康效应。

考虑到诸如牙齿数量和大小以及呼吸量和速率之类的因素，FDA估计，应用齿科银汞合金的6岁以下儿童的估计日均水银暴露量低于估算的成年人日均暴露量。因此，儿童的暴露水平应该低于ATSDR和EPA确定的保护性暴露水平。

另外，就经口暴露于无机汞而言，估算的可归因于齿科银汞合金的母乳中的水银浓度比EPA确定的保护性参考剂量低一个数量级。FDA得出结论：目前的数据可支持这一说法，即暴露于齿科银汞合金产生的水银蒸气的女性对其幼儿进行母乳喂养并不会对幼儿造成不良的健康影响。”

**返回顶部**

1 FDA已经不再使用术语“齿科水银”，而是使用“水银”来更加准确地反映出齿科银汞合金中使用的水银为元素态的汞。

2 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm084365.htm](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm084365.htm)

3[http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/ PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm)

4 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ ucm080187.htm](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm)

5 [http://www.fda.gov/MedicalDevices/ DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/ PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/PremarketSubmissions/PremarketNotification510k/default.htm)

6 最终规则的序言部分详细描述了FDA已确认的该器械可能带来的风险，并解释了本指导意见中的推荐意见如何来解决这些风险。

7 对成品进行测试，因为水银和汞合金并不会单独使用，而是必须混合起来形成齿科银汞合金。

8 <http://www.cas.org/expertise/cascontent/registry/index.html>

9 这包括以胶囊包裹形式提供的齿科银汞合金。

10 采用齿科银汞合金的成品形式测定汞合金的物理性质。

11 见附件A，齿科银汞合金浸泡腐蚀的测定，ISO 24234:2004(E)

12 成品的临床前评估是一种判断生物相容性的有用指标，而针对器械的各成分（水银或者汞合金）进行临床前测试并不是有用的方法。

13 尽管最终标签并不是签发510(k)的必备条件，但最终标签也必须满足21 CFR Part 801的要求，医疗器械才可以进入州际贸易。另外，处方医疗器械的最终标签必须满足21 CFR 801.109的要求。本指导意见中关于标签的推荐意见与第801部分的要求是一致的。

14 Dental Amalgam: A Scientific Review and Recommended Public Health Service Strategy for Research, Education and Regulation; Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, January 1993.

15 Liu, J. et al., “Toxic effects of metals,” Casarett&Doull’s Toxicology: The Basic Science of Poisons, Chapter 23, pp. 931-979, McGraw-Hill Medical, New York, New York, 2008.  
Clarkson, T.W. et al., “The Toxicology of Mercury and Its Chemical Compounds,” Critical Reviews in Toxicology, Vol. 36, pp. 609-662, 2006.

16 De Rouen, T. et al., “Neurobehavioral Effects of Dental Amalgam in Children, A Randomized Clinical Trial,”Journal of the American Medical Association, Vol. 295, 1784-1792,No. 15, April, 19, 2006.  
Bellinger, D.C. et al., “Neuropsychological and Renal Effects of Dental Amalgam in Children: A Randomized Clinical Trial,” Journal of the American Medical Association, Vol. 295, No. 15, April 19, 2006, 1775-1783, 2006.  
Barregard, L. et al., “Renal Effects of Dental Amalgam in Children: The New England Children’s Amalgam Trial,”Environmental Health Perspectives, Volume 116, 394-399,,No. 3, March 2008.  
Woods, J.S. et al., “Biomarkers of Kidney Integrity in Children and Adolescents with Dental Amalgam Mercury Exposure: Findings from the Casa Pia Children’s Amalgam Trial,” Environmental Research, Vol. 108, pp. 393-399, 2008.  
Lauterbach, M. et al., “Neurological Outcomes in Children with and Without Amalgam-Related Mercury Exposure: Seven Years of Longitudinal Observations in a Randomized Trial,” Journal of the American Dental Association, Vol. 139, 138-145, February 2008.

17 Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) and Research Triangle Institute, Toxicological profile for mercury, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Atlanta, Georgia, 1999.  
United States Environmental Protection Agency (EPA), “Integrated Risk Information System (IRIS) Screening-Level literature Review” – Mercury, elemental, 2002.

