**行业指南和FDA人员指导：II类特殊管理指导性文件：牙骨移植材料**

**文件发布日期：2005年4月28日**

**此文件的草稿发布日期：2004年6月30日**

关于本文件的问题，请通过301-796-6277 联系Bob Betz或发email 到robert.betz@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/)。递交评论意见时，请参考案卷号2004D-0178。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(1512)来确定您所需的指南｡

**目录**

[1. 引言](#_Toc480622162)

[2. 背景](#_Toc480622163)

[3. 缩减510(k)申报资料的内容和格式](#_Toc480622164)

[4. 范围](#_Toc480622165)

[5. 器械说明](#_Toc480622166)

[6. 健康风险](#_Toc480622167)

[7. 材料特征说明](#_Toc480622168)

[8. 生物相容性](#_Toc480622169)

[9. 灭菌](#_Toc480622170)

[10. 标签](#_Toc480622171)

**行业指南和FDA工作人员指导：II类特殊管理指导性文件：牙骨移植材料**

1. **引言**

编制本指导文件的目的是为了作为用于支持特定牙骨移植材料分类和重新分类为II类器械的特殊控制指导。本器械是一种用于充填、修补或重建口腔颌面部牙周或骨缺损的材料。FDA正在发行本指导和联邦注册（FR）公告，宣布最终规定。

指定本文件为特殊控制文件意味着任何递交骨移植物材料器械510(k)文件的公司都需要解决本指导中提及的问题。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。

**返回顶部**

**2. 背景**

FDA认为，结合一般控制，特殊控制足以能够为骨移植材料器械的安全性和有效性提供合理保证。因此，意欲上市这种类属型器械的制造商应该（1）确认《联邦食品、药品和化妆品法案》（《法案》）的一般控制，包括其中描述的上市前通告要求；（2）消除本指导中已标识的骨移植材料引起的特定健康风险和（3）上市销售该器械上市之前获得FDA的实质等同判定。

本特殊控制指导文件针对骨移植材料器械标识出相关法规和产品代码（参考第4部分-范围）。此外，本特殊控制指导文件的其他章节列出了FDA标识的健康风险，并描述了相关措施，即如果制造商遵守这些措施，再结合一般控制，他们通常能够消除这些器械所引起的风险，及时推进510(k) 审查和批准。本文件了补充了其他510(k)申请内容相关的FDA文件。您还应该参考21 CFR 807.87和FDA器械建议中的“如何准备**510(k)申请**”。

在 “新**510(k)范例-上市前通告中证明实质等同的替代方法；最终指导**"[1](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f1)制造商可能递交传统510(k)或简略510(k)。FDA 认为，简略510(k)提供了证明一种新器械实质等同的最简单方法，尤其是II类特殊控制指导文件签发以后。此外，考虑改良他们自己的已授权器械的制造商通过递交特殊510(k)，可能会减轻其管理负担。

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。该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、简要描述采用的方法或者测试、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[807.87](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/showCFR.cfm?FR=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10节](http://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm072714.htm%22%20%5Cl%20%22_Toc32397784)）。

**总结报告**

我们建议总结报告中含有以下内容：

* 关于器械设计要求的描述。

从一般意义上以及根据器械的具体设计评估其风险特征时采用的风险分析方法以及这项分析的结果。

（对于我们建议您应该包含到器械说明中本指导文件所提及器械类型的特殊信息，请参见**第5部分-器械说明**）您还应该递交一份“使用适应证”附件。[2](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f2)

* **器械设计说明**

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7-10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%22%20%5Cl%20%22footnote_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。）

**标准依赖**

如果您选择依靠公认标准来完成所有部分的器械设计或试验，则您的总结报告中可能需要包含以下之一：

* 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；或
* 符合标准声明。[4](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f4)

由于符合标准声明以试验结果为基础，故我们认为您在完成此标准所述试验之前将无法正确提交符合标准声明。更多信息，请参考《法案》的514(c)(1)(B)部分和FDA指导文件《实质等同判定使用标准》、行业指南和FDA最终指导。[5](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f5)

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要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。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。下面具体讨论了您应该如何把此特殊控制指导文件应用于骨移植材料器械的510(k)申请。

**返回顶部**

**4. 范围**

本指导的范围仅限于产品代码LYC和NPM下描述的器械类型：

**第872.3930部分骨移植材料。**

(a) 标识. 骨移植材料是一种材料，如羟磷灰石、磷酸三钙、聚乳酸和对羟基乙酸或胶原等，它旨在用于充填、修补或重建口腔颌面部的牙周或骨缺损。

(b)分类. (1) 不含生物制剂药物的II类（特殊控制）骨移植材料。此处的特殊控制为FDA的“II类特殊控制指导文件：牙骨移植材料器械。”

本指导的范围不包含以下内容：

* 产品代码NPZ和NQA下含有骨形态发生蛋白（BMP）和其他生物反应调节剂等治疗性生物制剂药物的骨移植材料。这些产品的管辖权由FDA组合产品办公室确定。[6](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f6). 由CDRH管辖的这类产品被规定为III类器械，需要进行上市前批准申请（PMA）（参见21 CFR 872.3930(b)(2)）。
* 人脱钙骨，不管是最低限度处理的人脱钙骨[7](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f7)，还是利用添加剂改良的人脱钙骨。根据公共卫生服务法（21 CFR 1271.10）的第361部分，最低限度处理的脱钙骨被定为人细胞、组织和基于细胞和组织的产品（HCT/P）。添加剂改良的人脱钙骨被定为医疗器械，受上市前通告（510(k)）程序制约。[8](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f8). FDA 打算针对添加剂人脱钙骨公布一项独立规则，以把该器械分类为II类器械，并建立特殊控制。
* 非口腔/颌面部适应证的骨移植材料，如适用于脊柱和其他骨科应用的骨移植材料。这些器械的制造商应该参考21 CFR 888.3045 和标题为“II类特殊控制指导文件：可吸收性钙盐骨空隙填充物器械[9](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f9)”的指导文件内提供的建议。

**放回顶部**

**5. 器械说明**

我们建议您应该根据第4部分-范围中标识的条款号和产品代码来标识您的器械，并包含以下信息：

* 操作原理说明（即，该器械如何实现其预期用途的科学原理）
* 将以何种形式销售该器械的说明，如无菌、组装、一次性、粉末等。

我们建议您应该提供信息说明此种新器械与已合法上市器械之间的相似和不同之处。如果可能，最好利用如下列表对二者进行并列比较。我们还建议，您应该说明所有不同之处可能会对新器械相当的安全性和有效性产生怎样的影响。

| **新器械与已获批准实质等同器械比较表** |
| --- |
| **描述信息** | **新器械** | **已获批准实质等同器械** |
| **预期用途**-包括使用适应证，如可行 |   |   |
| **器械设计**– 即组件、尺寸或形式 |   |   |
| **材料成分**- 您的器械和患者接触附件的化学成分 |   |   |
| **物理性质，**如吸收时间、相纯度、粒度范围、孔隙率、强度 |   |   |
| **您遵循的那些FDA认可标准的列表，**如材料特征说明、生物相容性、灭菌标准[10](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f10) |   |   |

**返回顶部**

**6. 健康风险**

在下表中，FDA已标识出了使用本文件中所述骨移植材料通常会引起的健康风险。本指导文件中也列出了减轻这些已知风险的建议措施，如下表所示。递交510(k)申请之前，您还应该执行风险分析，以标识您器械特定的所有其他风险。510(k)申请应该说明风险分析方法。如果您选择使用另一替代方法来消除本文件中标识的某一特定风险或本文件之外标识的风险，则您应该提供充分详细的信息，以支持您用来消除这些风险所使用的方法。

| **已知风险** | **推荐的缓解措施** |
| --- | --- |
| 无效骨形成 | [第 7 部分- 材料特征描述](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%227) |
| 不良组织反应 | 第8部分生物相容性 |
| 感染 | [第 9 部分- 灭菌](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%229) |
| 不恰当的使用 | 第10部分标签 |

**返回顶部**

**7. 材料特征说明**

我们建议您应该利用下面列出的相关FDA认可标准或等效方法对您的骨移植材料进行评价。

* **美国试验与材料学会（ASTM）F 1185-88(1993) ， “外科植入物羟基磷灰石陶瓷成分标准规范” 1988.**
* **美国试验与材料学会（ASTM）F 1581-99 , “外科植入物无机骨成分标准规范，” 1999.**
* **美国试验与材料学会（ASTM）F 1088 , “外科移植用β-磷酸三钙标准规范，” 1992.**

如果您的器械采用的是天然原料，我们建议您应该遵循下列的FDA指导文件。

* **含动物源性材料的医疗器械（体外诊断器械除外）**[11](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f11).
* **Q5A 来源于人或动物细胞系生物技术产品的病毒安全性评价**[12](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f12).

此外，我们建议您的申请文件中应该包含下述关于成分、物理性质和体内性能方面的描述信息。

**A. 化学成分**

* 完整的化学成分，按质量之和达到100%，包括所有添加剂，以及所有成分的化学文摘服务社[13](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f13)（CAS®）注册号
* 成分说明，包括元素分析、微量杂质标识

**B. 物理性质**

* 该器械的放大照片，如SEM显微照片等，显示出颗粒大小、形状和孔隙率
* 您的器械随时间的吸收曲线，显示出代表性模型下该器械完全清除或集成的时间
* 愈合时间，即可能成功实现植入物负荷的最早时间。
* 相纯度，即结晶相和非晶质相的相对质量比（%）
* 钙磷比（Ca/P）
* 体积孔隙率（%孔隙空间）
* 粒度分布图（μ）
* 烧结温度（°C）
* 抗压强度（MPa）
* 弹性模量（GPa）
* 剪切模量（GPa）
* pH
* 水溶性 @ 20°C（μg/mm3）

**体内性能**

根据《法案》的最小负担条款，管理局将依靠设计良好的试验台和/或动物试验，而不需要对新器械进行临床研究，除非有正当理由要求提供临床信息来支持实质等同判定。一般情况下，虽然大多数骨移植材料不需要进行临床研究，但FDA可能会建议您收集一种骨移植材料的下列临床数据：

* 根据上市前通告，不同于先前已获批准配方或设计的配方或设计
* 不同于其他合法上市骨移植材料器械中应用的技术
* 不同于其他骨移植材料器械的使用适应证。

若拟定替代物获得充分科学依据的支持，FDA将考虑对此替代物进行临床试验。

如果执行动物试验，我们建议您的研究包括以下几方面：

* 代表使用适应证且涉及拟定应用解剖学部位的动物模型
* 使用骨骼成熟动物，且存在临界性骨缺损
* 使用已获批准实质等同器械或自体骨移植作为阳性对照，使用空白缺损作为阴性对照
* 如果可以的话，在愈合期间相关间隔时间后执行X射线摄影、组织学检查和组织形态测定，以评估骨形成、器械吸收和残余物生成
* 进行支持性生物力学试验，以证明新形成骨骼的质量。

如果需要进行临床研究来证明实质等同，即该器械获得510(k)批准之前进行，则必须根据21 CFR 第812部分的试验用器械豁免（IDE）规定来完成此项研究。FDA认为，本指导文件论述的这一骨移植材料器械属于重大风险器械。. [14](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f14) 这类试验的委托方必须遵守管理机构审查委员会的法规（21 CFR Part 56）和知情同意（21 CFR Part 50）。

返回顶部

**8. 生物相容性**

FDA建议，您应该针对您的骨移植材料作为接触组织/骨骼的永久性植入物器械进行生物相容性试验，可参见FDA指导文件中的说明：

* **医疗器械评价所需的生物相容性培训和毒理学信息(G95-1)**[15](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f15) .

我们建议，您应该针对您的器械的接触时间和水平选择适当的生物相容性试验（ISO-10993第5-10部分）。试验可能包括，但不仅限于细胞毒性、致敏性、遗传毒性、移植性、慢性毒性和致癌性。注意，如果研究已经证实您的骨移植材料器械生物上适合的适应证和接触组织类型与已获批准实质等同器械或文献中所述结果一样，则可能不需要进行生物相容性试验。这种情况下，您应该查找参考文献以支持您的器械的生物相容性。

**返回顶部**

**9. 灭菌**

FDA建议，您应该根据**更新的510(k)灭菌审查指导K90-1工业和FDA最终指导**，提供灭菌信息。[16](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f16) 您应该利用经过QSR验证的灭菌循环对该器械进行灭菌，以达到1 x 10 -6的无菌保证水平（SAL）。

**返回顶部**

**10. 标签**

您的510(k)申请应该包含详细说明的标签内容，以符合 21 CFR 807.87(e)的要求。下面的建议旨在帮助您准备符合21 CFR 第801部分要求的标签文件。[17](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ucm071842.htm%22%20%5Cl%20%22f17)

**使用说明**

根据21 CFR 801.109，该器械作为处方器械，被免除了充分详尽的使用说明。然而，根据21 CFR 807.87(e)，我们建议递交清楚简明的使用说明，说明该专用器械的技术特征以及将如何把该器械应用到患者身上。该说明应该鼓励开展本地/机构培训项目，目的是让用户熟悉该器械的特性，并了解如何以安全有效的方式使用。

我们还建议，应该充分详尽地编写你的骨移植材料器械的使用说明，以能够使得经验不足的执业医师获得理想的结果。这应该包括以下几方面的说明：

* 植入部位准备
* 器械的适当定位和使用量
* 植入部位闭合
* 治疗后的患者护理。

**适应证与禁忌证**

我们建议，您的骨移植材料器械的标签上应该包含该器械的特定适应证和禁忌证。

**预防措施**

我们建议，您的骨移植材料器械的标签上应该包含关于该器械限制方面的预防措施。例如，这类预防措施可能包括以下几方面：

* 尚不明确对儿童患者的作用
* 尚不明确对先存疾病患者（详细说明）的作用。

**警告**

我们建议，您的骨移植材料器械的标签应该包含该器械防误用方面的警告信息。例如，此类警告可能包含以下几方面：

* 仅一次性使用，不要重新灭菌或重复使用
* 不要立即承受负荷（具体说明建议承受负荷的时间）
* 不要过度充填缺损
* 不要留下敞口的缺损
* 不要危害缺损部位的血液供应
* 应该固定该器械，以防其活动或移动，应用于能够充分包裹该植入物的部位。
* 如果包装已打开或损坏或超出了有效期，不用再使用。

**返回顶部**

[1] [新510(k) 范例](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm080187.htm)

[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] [实质等同判定使用标准；工业和FDA最终指导](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073752.htm)

[6] [组合产品](https://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm)

[7]见21 CFR 1271.3（f）

[8] 联邦公报，2001年1月19日(66 FR 5447)

[9] II类特殊控制指导文件：可吸收性钙盐骨空隙填充物器械；行业而指南和FDA指导

[10] 对于FDA认可标准列表，请查看<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfStandards/search.cfm>

[11] 含[动物源性材料的医疗器械（体外诊断器械除外）](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm073810.htm)

[12] [Q5A 来源于人或动物细胞系生物技术产品的病毒安全性评价](https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073454.pdf)

[13] [化学文摘服务社登记](http://www.cas.org/expertise/cascontent/registry/index.html%22%20%5Ct%20%22_blank)

[14] 参见**[重大风险和非重大风险医疗器械研究](https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RunningClinicalTrials/GuidancesInformationSheetsandNotices/ucm113709.htm)**

[15] [医疗器械评价所需的生物相容性培训和毒理学信息，1995年5月1日(G95-1)](https://www.fda.gov/medicaldevices/deviceregulationandguidance/guidancedocuments/ssLINK/ucm080735.htm)

[16] [更新的510(k)灭菌审查指导K90-1](https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm072783.htm)

[17] 虽然510（k）批准函不需要最终标签，但在将医疗器械引入州际贸易之前，最终标签必须符合21 CFR Part 801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。

