



中华人民共和国医药行业标准

YY/T 0522—2009/ISO/TS 22911: 2005

牙科学 牙种植体系统临床前评价 动物试验方法

Dentistry

Preclinical evaluation of dental implant systems

Animal test methods

(ISO/TS 22911: 2005, IDT)

2009-12-30 发布

2011-06-01 实施



国家食品药品监督管理局 发布

前 言

本标准等同采用 ISO/TS 22911:2005《牙科学 牙种植体系统临床前评价 动物试验方法》。

本标准由国家食品药品监督管理局提出。

本标准由全国口腔材料和器械设备标准化技术委员会(SAC/TC99)归口。

本标准起草单位:北京大学口腔医学院口腔医疗器械检验中心。

本标准主要起草人:林红、郝鹏、张金。

引 言

本标准规定了与在功能状态下评估牙种植体系统有关的动物试验。

目前大多数牙种植体是由一个主要结构,牙种植体体部,通常位于骨内,以及一个或多个穿过口腔黏膜进入口腔的其他结构组成。

这些穿过口腔黏膜进入口腔的结构应为其上的口腔修复体提供支持。当进行咀嚼或其他口腔活动时,产生的功能性应力可以通过口腔修复体传递到牙种植体。此功能性应力会影响宿主对牙种植体的反应。

按照 GB/T 16886 系列标准和 YY/T 0268 标准中描述的指南和方法,可对牙种植体系统及其组成材料的生物相容性进行广泛的评价。但是动物应用试验对于评价功能性应力对于宿主对牙种植体系统反应的影响更有帮助。

牙科学 牙种植体系统临床前评价 动物试验方法

1 范围

本标准规定了应用宏观和微观参数在功能状态下评估牙种植体系统的相关动物试验方法。

本标准仅适用于当风险分析显示所需附加信息只能通过动物试验提供的情况。

2 规范性引用文件

下列文件中的条款通过本标准的引用而成为本标准的条款。凡是注日期的引用文件，其随后所有的修改单(不包括勘误的内容)或修订版均不适用于本标准，然而，鼓励根据本标准达成协议的各方研究是否可使用这些文件的最新版本。凡是不注日期的引用文件，其最新版本适用于本标准。

GB/T 9937.5 口腔词汇 第5部分：与测试有关的术语(GB/T 9937.5—2008,ISO 1942-5:1989, IDT)

GB/T 16886.2 医疗器械生物学评价 第2部分：动物保护要求(GB/T 16886.2—2000,ISO 10993.2:1992, IDT)

3 术语和定义

GB/T 9937.5 中的术语和定义适用于本标准。

4 试验方法

4.1 试验方案

在开始对特定牙种植体系统进行试验前，制造商或代理商有责任准备一份详细的试验方案，方案中应至少包括如下内容的详细信息：

- a) 试验目的；
- b) 进行体内动物试验的原理和正当理由以及其他需要符合 GB/T 16886.2 的信息；
- c) 拟进行试验的牙种植体系统，包括化学成分和物理结构，推荐的临床植入方式和用法，所用对照材料；
- d) 选择的实验动物、饲养条件以及选择的理由；
- e) 试验方案，包括动物数量和试样数量，试验周期的选择以及选择的理由；
- f) 评价方法，包括临床评价和实验室评价以及选择的理由；
- g) 判断试验结果所用的临床和实验室数据的分析方法和评价指标；
- h) 试验报告应包括的信息。

注：由于不同牙种植体系统的设计和临床应用存在很大差异，不能设计一套唯一的详细的试验方法。本标准对一些试验方法的基本原则提供指南，这些基本原则是所有试验方案的共性。参考文献中列出了非人类物种试验方法的清单。

4.2 动物及动物福利

4.2.1 动物福利

动物福利应符合 GB/T 16886.2 和适用的有关实验动物的法规要求。

试验人员还应注意符合动物福利方面的国家法律法规的规定。

4.2.2 试验动物

对于牙种植体的应用试验,尚未证实有特定的动物模型与人类情况相关联。因此,推荐选择符合下列标准要求的动物:

- a) 可以通过自然或人工的方法保持口腔卫生;
- b) 具有足够大小的颌骨以满足常规外科手术,并且适应按人类应用设计的牙种植体系统的形态;
- c) 牙种植体系统拟植入的部位应有对颌牙;
- d) 如将选用,动物骨骼应发育成熟;
- e) 最好选择具有非食草动物颌骨咀嚼运动特征的动物。

4.2.3 动物数量

动物数量应合理,且是为能够达到预期试验目的所需的最少数量。

4.3 试验步骤

4.3.1 试验样品

采用为人类临床使用提供的牙种植体系统进行试验。如果试验采用的牙种植体与临床使用的牙种植体有任何区别,则应注明采用的原因。

4.3.2 对照样品

应使用合适的对照样品,除非有可比研究的数据可采用。如果两个试验的试验条件严格可比,则之前发表的研究数据也可以接受。如果需要牙种植体系统对照,则可选用能够获得同行评议的临床数据的牙种植体系统或者与试验样品相似,但不承受载荷的牙种植体系统。

4.3.3 牙种植体和对照样品植入部位的外科准备

如需要,在牙种植体植入之前,创建一个无牙颌区域。

如需要上述操作,则在进行任何手术操作之前,应在合适的实验室操作条件下,对试验动物选用公认的麻醉技术实施麻醉。所有手术操作须在无菌条件下进行。为提供牙种植体植入空间,采用合适的方法拔除所需数量的牙。在最大限度模拟人体环境的临床条件下,试验动物应获得合适的医疗处置以防止感染。此外,在术后的一段时间内,应给予试验动物合适的较软食物,以减少对愈合中的组织造成损害的风险。

4.3.4 牙种植体系统的放置

严格无菌操作,完全按照试验方案进行牙种植体的外科植入和相关上部结构的装配。操作需在适当麻醉下进行。牙科修复体应根据试验方案完成。术后护理程序应反映试验目的并且是公认的护理程序。

4.3.5 试验周期

根据研究的目的,在适当的试验周期后评价牙种植体系统及宿主对种植体系统的反应。当研究的目的是评价牙种植体系统临床应用的适用性时,应至少设计3个试验周期,包括基线以及负载后的适当的随访试验周期。这些随访试验周期的起点反映了术后的一个期间,在此期间动物无法正常饮食。除非另有需要,强调仅在最后一个试验周期外科取出和微观分析。

4.3.6 牙菌斑控制

如必要,应给予动物常规牙菌斑控制,并在试验方案中描述全部细节。

4.3.7 临床和影像学检查

在适宜的试验周期记录牙龈和牙周组织的健康情况。除了肉眼观察牙龈组织情况外,还建议只要

有可能,使用公认的临床指标记录口腔健康状况,牙菌斑和牙龈炎症情况。重点记录牙种植体的稳定性或活动程度,周围组织的炎症情况以及任何局部感染的征象。按预先制定的计划,将动物麻醉后拍摄牙种植体植入部位,邻牙和对颌牙以及支持骨组织的标准化放射影像,在试验结束时可以有术前和术后的系列影像。

4.3.8 试验结束

若需要处死动物,则根据 GB/T 16886.2,在试验结束时,对动物实施安乐死。

4.4 结果评价

采用临床检查、影像学检查、组织病理学检查、统计学分析以及可能需要的其他可行的方法对组织反应进行评价。除非试验特殊要求,否则对于牙种植体的取出和周围组织反应的组织病理学评价应仅限于在最长试验周期或最后一个随访周期结束时。

4.4.1 临床评价

提供试验中动物包括体重在内的大体健康的详细情况。评价试验及对照牙种植体系统及周围的软组织、邻牙和对颌牙周围的软组织、整个上下颌骨以及相关肌肉组织的健康状况,以判断在试验过程中这些组织结构是否发生变化。

4.4.2 影像学评价

评价试验及对照牙种植体系统的放射影像,包括周围骨组织、邻牙和对颌牙,以判断在试验过程中这些骨组织结构是否发生变化。

4.4.3 试样回收

如需要,在试验结束时选取能代表整个颌骨和相关肌肉组织的组织块以及特别是包括试验及对照牙种植体系统及其邻牙、骨组织和口腔软组织在内的组织块,用于组织病理学和/或其他检查。根据研究的具体目的,也许有必要选取其他组织块和/或应用其他技术进行检查。

4.4.4 组织病理学检查标本制备

组织块选取后,应按照组织病理学检查的要求进行标本制备。根据所要进行的组织病理学检查的特殊参数要求,脱矿及非脱矿的组织切片有可能都需要。推荐对使用硬塑料包埋的非脱矿样品进行显微镜观察,评价种植体/组织和种植体/口腔组织界面。

4.4.5 组织病理学检查

通过对足够数量的切片的检查,评价牙种植体系统或对照材料与其周围的硬组织及软组织之间的相互作用的本质。应在质量和数量上对至少以下方面进行重点评价:

- a) 骨/种植体直接接触的面积;
- b) 新生的骨组织和/或纤维组织;
- c) 骨吸收;
- d) 炎症、感染、脓肿形成及坏死;
- e) 任何颌骨及相关肌肉组织块的变化。

应通过对包括邻牙和对颌牙的组织块的足量切片检查,评价邻牙和对颌牙以及周围组织情况。

4.4.6 统计学分析

可采用有关统计学的相关标准。若使用了国际标准,应列出出处。若未引用国际标准,应详细说明所采用的分析技术。

5 试验报告

试验报告应至少包括：

- a) 4.1 条中所要求的试验方案的全部细节以及对试验方案的任何偏离；
- b) 4.4 条中所要求的临床和实验室观察和测量以及相关分析的全部细节；
- c) 对试验获得的数据进行全面分析，做出是否达到试验目的以及达到的程度的结论，尤其是有关被试牙种植体系统的生物相容性的结论。

参 考 文 献

- [1] YY/T 0268 牙科学 口腔医疗器械生物学评价 第1单元:评价与试验
- [2] GB/T 16886(全系列) 医疗器械生物学评价
- [3] GOLUB, L. M. and KLEINBERG, I. Gingival crevicular fluid: A new diagnostic aid in managing the periodontal patient. *Oral. Sci. Rev.*, 1976, no. 8, pp. 49~61
- [4] HASHIMOTO, M., AKAGAWA, Y., NIKAI, H. and TSURU, H. Single-crystal sapphire endosseous dental implant loaded with functional stress: Clinical and histological evaluation of peri-implant tissues. *J. Oral Rehabil.*, Jan. 1988, vol. 15, pp. 65~76
- [5] LUM, L. B., BEIRNE, O. R., DILLINGES, M. and CURTIS, T. A. Osseointegration of two types of implants in nonhuman primates. *J. Prosthet. Dent.*, Dec. 1988, vol. 60, no. 6, pp. 700~705
- [6] STEFLIK, D. E., MCKINNEY, R. V., SISK, A. L., PARR, G. R. and MARSHALL, B. L. Dental implants retrieved from humans: A diagnostic light microscopic review of the findings in seven cases of failure. *Int. J. Oral Maxillofac. Impt.*, Summer 1991, vol. 6, no. 2, pp. 147~153
- [7] PARR, G. R., GARDNER, L. K., STEFLIK, D. E., SISK, A. L. and HANES, P. J. Comparative implant research in dogs: Prosthodontic protocol using two-stage ceramic endosseous dental implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Impt.*, Winter 1992, vol. 7, no. 4, pp. 508~512
- [8] PARR, G. R., GARDNER, L. K., STEFLIK, D. E. and SISK, A. L. Comparative implant research in dogs: A prosthodontic model. *J. Prosthet. Dent.*, Sep. 1992, vol. 68, no. 3, pp. 509~514
- [9] SISK, A. L., STEFLIK, D. E., PARR, G. R., HANES, P. J. and MCKINNEY, R. V. A light and electron microscopic comparison of osseointegration of six implant types. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, Jul. 1992, vol. 50, no. 7, pp. 709~716
- [10] DE LANGE, G. V. and DE PUTTER, C. Structure of the bone interface to dental implants in vivo. *J. Oral Implantol.*, 1993, vol. 19, no. 2, pp. 123~135
- [11] SAGARA, M., AKAGAWA, Y., NIKAI, H. and TSURU, H. The effects of early occlusal loading on one-stage titanium alloy implants in beagle dogs: A pilot study. *J. Prosthet. Dent.*, Mar. 1993, vol. 69, no. 3, pp. 281~288
- [12] PIATTELLI, A., RUGGERI, A., FRANCHI, M., ROMASCO, N. and TRISI, P. A histologic and histomorphometric study of bone reactions to unloaded and loaded non-submerged single implants in monkeys: A pilot study. *J. Oral Implantol.*, 1993, vol. 19, no. 4, pp. 314~320
- [13] STEFLIK, D. E., WHITE, S. L., PARR, G. R., SISK, A. L., SCHOEN, S. P., LAKE, F. T. and HANES, P. J. Clinical evaluation data from a comparative dental implant investigation in dogs. *J. Oral Implantol.*, 1993, vol. 19, no. 3, pp. 199~208
- [14] AKAGAWA, Y., ICHIKAWA, Y., NIKAI, N. and TSURU, H. Interface histology of unloaded and early loaded partially stabilized zirconia endosseous implants in initial bone healing. *J. Prosthet. Dent.*, Jun. 1993, vol. 69, no. 6, pp. 599~604
- [15] STEFLIK, D. E., PARR, G. R., SISK, A. L., HANES, P. J., BERKERY, D. J. and BREWER, P. Osteoblast activity at the dental implant-bone interface: Transmission electron microscopic and high voltage electron microscopic observations. *J. Periodontol.*, May 1994, vol. 65, no. 5, pp. 404~413

- [16] STEFLIK, D. E. , SISK, A. L. , PARR, G. R. , LAKE, F. T. , HANES, P. J. , BERKERY, D. J. and BREWER, P. Transmission electron and high-voltage electron microscopy of osteocyte cellular processes extending to the dental implant surface. *J. Biomed. Mater. Res.* , Sep. 1994, vol. 28, no. 9, pp. 1095~1107
- [17] STEFLIK, D. E. , CORPE, R. S. , LAKE, F. T. , SISK, A. L. , PARR, G. R. , HANES, P. J. and BUTTLE, K. Composite morphology of the bone and associated support-tissue interfaces to osseo-integrated dental implants. TEM & HVEM analyses. *Int. J. Oral Maxillofac. Impt.* , Jul. — Aug. 1997, vol. 12, no. 4, pp. 443~453
- [18] OVERGAARD, S. , LIND, M. , GLERUP, H. , GRUNDTVIG, S. , BUNGER, C. and SOBALLE, K. Hydroxyapatite and fluorapatite coatings for fixation of weight loaded implants. *Clin. Orthop.* , Mar. 1997, vol. 336, pp. 286~296
- [19] STEFLIK, D. E. , CORPE, R. S. , LAKE, F. T. , YOUNG, T. R. , SISK, A. L. , PARR, G. R. , HANES, P. J. and BERKERY, D. J. Ultrastructural analyses of the attachment (bonding) zone between bone and implanted biomaterials. *J. Biomed. Mater. Res.* , Mar. 1998, vol. 39, no. 4, pp. 611~620
- [20] MIYATA, T. , KOBAYASHI, Y. , ARAKI, H. , OHTO, T. and SHIN, K. The influence of controlled occlusal overload on peri-implant tissue. Part 3: A histologic study in monkeys. *Int. J. Oral Maxillofac. Impt.* , May-Jun. 2000, vol. 15, no. 3, pp. 425~431
- [21] ASSENZA, B. , SCARANO, A. , PETRONE, G. , IEZZI, G. , THAMS, U. , SAN ROMAN, F. and PIATTELLI, A. Osteoclast activity around loaded and unloaded implants: A histological study in the beagle dog. *J. Oral Implantol.* , 2003, vol. 29, No. 1, pp. 1~7
- [22] KO, C. C. , DOUGLAS, W. H. , DELONG, R. , ROHRER, M. D. , SWIFT, J. Q. , HOGES, J. S. , AN, K. N. and RITMAN, E. L. Effects of implant healing time on crestal bone loss of a controlled-load dental implant. *J. Dent. Res.* , Aug. 2003, vol. 82, no. 8, pp. 585~591

中 华 人 民 共 和 国 医 药
行 业 标 准
牙 科 学

牙种植体系统临床前评价
动物试验方法

YY/T 0522—2009/ISO/TS 22911: 2005

*

中国医药科技出版社出版发行
北京市海淀区文慧园北路甲 22 号
邮政编码:100082

网址 www.cmstp.com

电话:发行:010—62227427 邮购:010—62236938

三河市腾飞印务有限公司印刷

各地新华书店经销

*

开本 880×1230 1/16 印张 0.75 字数 18 千字

2011 年 5 月第一版 2011 年 5 月第一次印刷

*

书号:145067·55 定价 15.00 元

如有印装差错 由本社发行部调换

版权专有 侵权必究

举报电话:(010)62214756