

衛生福利部食品藥物管理署 公告

108

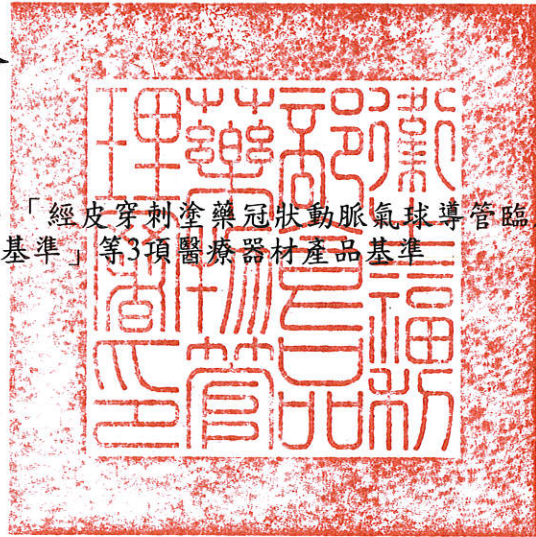
台北市萬華區長沙街2段73號3F

受文者：臺北市儀器商業同業公會

發文日期：中華民國105年1月18日

發文字號：FDA器字第1041612894號

附件：「含藥玻尿酸皮下植入物技術基準」、「經皮穿刺塗藥冠狀動脈氣球導管臨床前測試基準」及「含藥創傷覆蓋材臨床前測試基準」等3項醫療器材產品基準



主旨：公告訂定「含藥玻尿酸皮下植入物技術基準」等3項醫療器材產品基準。

依據：行政程序法第165條。

公告事項：

一、公告訂定「含藥玻尿酸皮下植入物技術基準」、「經皮穿刺塗藥冠狀動脈氣球導管臨床前測試基準」及「含藥創傷覆蓋材臨床前測試基準」等3項醫療器材產品基準如附件，以提供廠商作為產品研發及申請查驗登記資料準備之參考。

二、本案另載於本署全球資訊網站（網址：<http://www.fda.gov.tw>）之公告區及醫療器材法規專區。

副本：台灣醫療暨生技器材工業同業公會、中華民國醫療器材商業同業公會全國聯合會、臺北市醫療器材商業同業公會、新北市醫療器材商業同業公會、臺中市醫療器材商業同業公會、台灣省醫療器材商業同業公會、彰化縣醫療器材商業同業公會、嘉義市醫療器材商業同業公會、臺南市醫療器材商業同業公會、高雄

市醫療器材商業同業公會、高雄直轄市醫療器材商業同業公會、台北市美國商會政府及公共事務部(美國商會醫療器材委員會)、台北市歐洲商務協會、台北市日僑工商會、德國經濟辦事處、社團法人中華民國助聽器同業聯合協進會、台灣省進出口商業同業公會聯合會、台北市進出口商業同業公會、新北市進出口商業同業公會、桃園市進出口商業同業公會、台中市進出口商業同業公會、台中縣進出口商業同業公會、台南市進出口商業同業公會、台南縣進出口商業同業公會、高雄縣進出口商業同業公會、高雄市進出口商業同業公會、台北市國際工商協會、台北市生物技術服務商業同業公會、台灣區自行車輸出業同業公會、臺北市儀器商業同業公會、桃園縣儀器商業同業公會、臺中市儀器商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、科學工業園區管理局、南部科學工業園區管理局、台灣科學工業園區科學工業同業公會、台灣先進醫療科技發展協會、中華民國生物產業發展協會、台灣橡膠暨彈性體工業同業公會、中華民國全國商業總會、中華民國全國工業總會、桃園縣醫療器材商業同業公會、中華生物醫學工程商業協進會、台南縣醫療器材商業同業公會



署長 姜郁美

含藥玻尿酸皮下植入物技術基準
Guidance for Hyaluronic Acid Dermal Implant With Drug

105.01.14

【說明】

1. 本基準係提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記時，臨床前測試應檢附資料、進行項目及臨床試驗、相關研究報告等其他資料之建議，廠商亦可依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗等）之資料，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
2. 本基準依據現行之參考資料制定，惟科技發展日新月異，法規更新未逮處，為確保國人健康安全，審查人員將視產品宣稱效能、結構與設計之安全性及功能性，要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗）資料；另本基準將不定期更新。
3. 臨床前測試資料應包括檢驗規格(含各測試項目之合格範圍及其制定依據)、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。測試樣品必須採用完整且已滅菌之最終產品(finished product)或具等同性(equivalent)樣品進行測試，等同性樣品包括(但不限於)最終產品的代表樣品或與最終產品相同處理方式取得的樣品，如非已滅菌之最終產品或具等同性(equivalent)樣品，應檢附科學性評估報告(scientific rationale)，以說明其適用性(applicability)。
4. 如製造廠未進行表列臨床前測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告，以證實產品仍具有相等之安全及功能。
5. 臨床資料依試驗品質可分為良好控制研究(well-controlled investigations)、部分控制研究(partially controlled studies)、無平行對照組研究(studies and objective trials without matched controls)、回溯性研究(well-documented case histories)、個案報告(case report)、過去人體使用經驗(reports of significant human experience)等。
6. 若個案產品相關臨床資料不足，得提供前一代或相似產品之相關臨床研究報告供參考。
7. 各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造廠自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定規格之依據。
8. 製造廠使用之測試方法如與本基準所列參考方法不同，應檢附製造廠測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。
9. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造廠得參照新版標準進行測試。

一、 本基準適用之醫療器材範圍(Scope)：

本基準適用於含藥之玻尿酸皮下(含皮內)填充用植入物，其傳輸所攜帶之藥品成分並作用於植入部位。針對含藥玻尿酸皮下(含皮內)填充用植入物之藥品成分，須依據藥品查驗登記審查準則檢附藥品相關技術資料。

若含藥醫材產品含有生物藥品原料藥，則不適用本基準。

二、 本基準適用醫療器材之衛生福利部公告之醫療器材分類分級(Classification):

公告品項： I.0007

鑑別： 玻尿酸植入物(Hyaluronic Acid Implants)

風險等級： 3

三、 產品敘述及規格(Product description and specification)：

(一)、 中文仿單建議包括下列項目建議包括下列項目

1. 產品名稱、型號(Product Name and Model Numbers)
2. 組成成分、玻尿酸含量、交聯玻尿酸含量及交聯度(未含交聯劑者免)、含藥成分與含量、每支容量

(mL/支)

3. 產品敘述(Device Description)
4. 滅菌方式
5. 適應症或效能(Indications for Use)
6. 禁忌症(Contraindications)
7. 警語(Warnings)
8. 注意事項(Precautions)
9. 使用方法：包括醫師專業要求、注射深度、部位、注射方式、單一部位建議注射劑量及單一療程最大總注射量、頻率、總次數等
10. 不良反應(Adverse Events)
11. 注射針規格
12. 保存條件：包括溫度、光線、撞擊、保存期限等
13. 有效期間：說明植入後可維持效能之時間，並提供足以佐證之數據。
14. 製造廠名稱、地址
15. 藥商名稱、地址

(二)、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等有關資料建議包括下列項目

1. 建議檢附產品之原料相關資料，包括：

- (1) 製程中使用之所有材料表列，逐項檢附各原料供應商及性質分析證明(可參考各國藥典)
- (2) 玻尿酸分子純化製程說明:含原料來源(菌種或動物名稱)及萃取/純化、病毒去活化及滅菌處理過程，動物來源應檢附原廠之動物原料來源管制之作業說明及其原料來源證明，確保醫療器材相關製程與最終成品均未使用行政院農業委員會公告牛海綿狀腦病(Bovine Spongiform Encephalopathy)發生之國家(地區)之牛、羊來源產品，且未受牛海綿狀腦病病原污染。非動物源製程需說明製程中涉及諸如醱酵程序，未使用動物源之醱酵用原料。
- (3) 玻尿酸原料分析檢測項目、檢測方法等之規格要求(可參考各國藥典)、送審產品使用原料規格。

2. 建議檢附產品之規格、性能、用途相關資料，包括：

- (1) 產品敘述(Device Description)
- (2) 詳細包裝內容物
- (3) 成品之全成分名稱、含量(或百分比)及各成分之作用
- (4) 玻尿酸濃度、玻尿酸原料分子量、交鏈玻尿酸含量及交聯度(未含交聯劑者免附)、顆粒大小及粒徑分布
- (5) 藥品成分之名稱、化學式，與含量(濃度與劑量)
- (6) 單一針筒之充填體積
- (7) 適用針頭規格
- (8) 產品效能與用途(Indications for Use)
- (9) 單一療程建議注射之劑量、頻率與總次數、及植入後效能維持期限等
- (10) 保存方式，包括溫度、其他建議之環境管控、及有效保存期間
- (11) 申請產品型號與國內已核准上市之類似品比較表(可參考99.8.18 衛生福利部公告之醫療器材類似品判定流程製作比較表)

3. 針筒相關技術資料，包括：

(1) 供應商、型號、規格，應包括材質、尺寸、噴嘴型式、刻度標示、潤滑劑名稱及含量，針筒之內外面檢查、氣密性試驗、鹼度試驗(適用玻璃針筒)、物理化學/水溶出物試驗(適用塑膠針筒)，包含規格、方法及成績書，或供應商出具符合產品相關標準之檢驗成績書(certificate of analysis, CoA)，或業經衛生福利部核准之許可證字號(品名、商標、型號及規格應與本產品相符)。

(2) 圖樣

4. 針頭相關技術資料(附針頭者須提供)，包括：

(1) 供應商、型號、規格，應包括材質、尺寸，針頭相關試驗(如 Appearance、Dimensions、Stiffness、Resistance to breakage、Resistance to corrosion、Tensile strength、Bond between hub and needle tube、Patency of lumen 及無菌確認等)之規格、方法及成績書，或供應商出具符合相關標準之產品檢驗報告書(Certificate of analysis, CoA)，或業經衛生福利部核准之許可證字號(品名、商標、型號及規格應與本產品相符)。

(2) 圖樣

(3) 滅菌方式及確效說明

5. 藥品有效成分(Drug Substance)，包括：

(1) 如醫療器材使用之有效成分與國內已核准上市藥品同主成分者(廠商應負舉證責任)，該案相關檢附資料經與已核准藥品資料比對顯示，其來源、製程及檢驗規格等均相同，則無需再檢送原料藥之其他化學、製造與管制(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)資料。

(2) 如醫療器材使用之有效成分與已領有效期內我國之原料藥主檔案(Drug Master File, DMF)核備函之藥品成分相同者，申請時可出具我國之 DMF 核備函及相關說明，無需再檢送有效成分之 CMC 資料。

(3) 如醫療器材使用之有效成分非屬上述兩項者，須檢附化學、製造與管制 CMC 相關資料以供審查。相關技術性資料請參考現行公告之「原料藥主檔案技術資料查檢表」(如署授食字第 1021401257 號)。

(4) 如醫療器材使用之有效成分可符合署授食字第 1001403285 號公告精實案件者，且該有效成分已於國內核准上市，相關應檢附技術性資料請參考現行公告之「原料藥主檔案技術資料查檢表」(如署授食字第 1021401257 號)。

(5) 必要時，應檢附主管機關所要求之技術資料(例如：當申請產品之有效成分每日最大劑量高於已上市產品者，其不純物允收標準可能需要再評估)。

6. 製程相關技術資料，包括：

(1) 檢驗含藥玻尿酸皮下植入物產品製造流程圖，包含原料管控、配方、摻混、交聯、純化、過篩、充填、包裝、滅菌、品管等。

(2) 產品主要製程步驟說明。

(3) 藥物成分製造流程圖，含原料管控、主要製程步驟與管制、包裝、滅菌、品管等。

(4) 藥物成分主要製程步驟說明、最終產品規格與最終產品檢驗成績書。

(5) 藥物成分化學、製造與管制之項目。

四、 臨床前測試-安全性及功能性測試資料(Pre-clinical Safety and performance data)

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考方法
1. 生物相容性試驗 (Biocompatibility test)	(1)細胞毒性試驗(Cytotoxicity) (2)過敏試驗(Sensitization) (3)刺激或皮內刺激試驗(Irritation / Intracutaneous reactivity) (4)急性毒性試驗(Acute systemic toxicity) (5)亞急性及亞慢性毒性試驗(Subacute and subchronic toxicity) (6)基因毒性試驗(Genotoxicity) (7)植入試驗(Implantation) 新材質者應另檢附以下測試: (8)慢性毒性試驗(Chronic toxicity) (9)致癌性試驗(Carcinogenicity)	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 10993-1(2009) • ISO 10993-3(2009) • ISO 10993-5(2009) • ISO 10993-6(2007) • ISO 10993-10(2010) • ISO 10993-11(2009) • ISO 10993-12(2009) • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
2. 無菌性 (Sterility)	進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保無菌保證度 SAL(sterility assurance level, SAL)小於 10^{-6} 。	<ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • ISO 10993-7 (2008) • ISO 11135-1 (2014) • ISO 11137-1 (2006) • ISO 17665-1(2006) • ISO 17665-2(2009) • USP <71>
3. 熱原性 (Pyrogen)	細菌內毒素(Bacterial Endotoxins) (如<0.5 EU/mL或<20 EU/device)或熱原試驗	<ul style="list-style-type: none"> • USP<85> • USP<151>
4. 化學性質評估 (Chemical Properties)	(1)玻尿酸鑑別及含量測定(交聯產品包括交聯性質評估) (2)不純物分析如蛋白質、核酸、重金屬、殘留溶劑、殘留交聯劑等 (3)體內或體外降解試驗	<ul style="list-style-type: none"> • 依各國藥典或國際標準或原廠規定
5. 物理性質評估 (Physical Properties)	(1)滲透壓 (2)本質黏稠度(intrinsic viscosity)或分子量(molecular weight) (3)交聯玻尿酸之動態黏度/黏彈性分析 (4)粒徑大小及分佈(particle size distribution) (5)pH值	<ul style="list-style-type: none"> • 依各國藥典或國際標準或原廠規定
6. 功能性試驗 (Performance test)	(1)外觀 (2)注射液實際重量或容量 (3)推力 (extrusion force)、flow characteristic 或handling test (4)藥品/藥物與針筒相容性試驗 (5)微粒子評估	<ul style="list-style-type: none"> • 依各國藥典或各製造廠規定
7. 最終產品之藥品有效成分分析 (Analysis of Active	(1)藥物鑑別及含量試驗，包含(但不限於) <ul style="list-style-type: none"> • 藥物鑑別 (Drug Identity) • 藥物含量(Drug Content) 	<ul style="list-style-type: none"> • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug

<p>Ingredient in Final Product)</p>	<p>(2)原則上需提供體外動態藥物釋放測試資料(In-Vitro Dynamic Drug Release)</p>	<p>Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative.</p> <ul style="list-style-type: none"> • USP<724> • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
<p>8.動物試驗 (Animal Studies)</p>	<p>(1)應選擇適合的動物模型，依據產品宣稱植入體內有效時間，選擇合適時點，進行產品(包含器材與藥品)之安全與有效評估。</p> <p>(2)針對產品添加新成分新藥建議評估「動物測試(Animal Studies)」；具上市經驗之藥品成分，然藥品成分之添加濃度超出已核准範圍或使用途徑與已核准範圍不一致，建議評估「動物測試(Animal Studies)」</p> <p>(3)測試報告內容應包含但不限於：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 適合的動物模型 ● 試驗設計 ● 報告時點：應依仿單建議患者單次使用期限及體外藥物釋放評估報告，檢附相對應時間點之動物試驗資料 ● 評估標準： <ul style="list-style-type: none"> - 動物屍體分析報告 - 藥品成分的耐受性及適用性 - 組織病理與組織型態分析報告 	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 10993-6 (2009) • ISO 10993-12 (2009) • 藥物非臨床試驗操作規範(GLP) • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
<p>9.藥品成分藥理與毒性 (Pharmacology and Toxicity for Drug Substance)</p>	<p>(1)針對未上市之新成分新藥，應參考藥品非臨床試驗安全性規範，進行標準非臨床藥理與毒理試驗，以建立藥品之相關安全性資料，藥品進行相關活體安全性試驗時，應考量全身性暴露和局部暴露，並選擇適當的藥品投予途徑。一般非臨床試驗所需執行項目如下，包括(但不限於)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ●藥理試驗：評估藥品成分在預期治療標的藥理作用與作用機轉。 ●安全性藥理試驗：評估藥品成分對主要生理功能(例如，心血管、呼吸、中樞神經、腎臟等)的潛在不良影響，可以在單獨的試驗進行，或在進行毒性試驗時加以觀察。 ●一般毒性試驗：通常以兩種哺乳類動物(其一為非啮齒類)進行評估，試驗執行週期應至少涵蓋藥品成分在臨床人體之暴露時間。 ●毒理/藥物動力學：描述實驗動物的暴露量與給藥劑量、暴露時間和毒理學結果之間的關係，並估算藥品成分的安全界限。 ●基因毒性試驗：應包含體外與活體基因毒性試驗。 ●生殖與發育毒性試驗：通常應執行生殖與發育毒性之第一、二與三期試驗，以提供藥品成分於生殖與發育 	<ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • 藥品非臨床試驗安全性規範 第五版 • 藥物非臨床試驗優良操作規範(GLP) • 相關之ICH Guidance Documents

	<p>各階段產生毒性能力的有用資訊。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 致癌性試驗：視藥品成分暴露期間長短或任何特殊疑慮，提供致癌性試驗評估資料。 ● 特殊毒性試驗，如免疫毒性試驗、局部耐受性試驗等。 <p>有關上述各試驗之執行原則與要求，請參酌本署公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。</p> <p>(2) 針對具上市經驗之藥品成分，可能已有足夠的資料支持該成分之風險利益評估，無需進行標準的非臨床安全性測試；然而在特殊情況下，須提供額外之非臨床試驗資料以銜接現有之安全性數據，其考量重點包括(但不限於)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 藥理試驗：評估藥品成分預期治療新適應症之藥理作用與作用機轉。 ● 如原開發藥品屬非皮下注射給藥之製劑時，應進一步評估藥品成分之經皮局部耐受性，可以進行單獨試驗，或在進行本表列「動物測試 (Animal Studies)」時加以觀察。 ● 當藥品成分之全身性暴露超過過去人體使用經驗時，應提供可建立數倍臨床暴露劑量下之動物毒性資料。 ● 當藥品成分之使用週期超過人體使用經驗時，應依「藥品非臨床試驗安全性規範」提供不低於臨床使用的長期使用之相關安全性評估。 <p>藥品成分之非臨床試驗執行項目，將依產品特性、過去人體使用經驗與藥品特性等逐案判定，建議及早向相關法規單位提出諮詢。</p> <p>(3) 法規的考量：上述有關作為支持藥品安全性的非臨床安全性藥理與毒理試驗，應遵循「藥物非臨床試驗優良操作規範」(GLP)進行之。</p>	
<p>10. 人體耐受性與適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)</p>	<p>產品添加新成分新藥建議評估「人體耐受性和適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)」；具上市經驗之藥品成分，然藥品成分之添加濃度超出已核准範圍或使用途徑與已核准範圍不一致，應評估「人體耐受性和適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)」</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
<p>11. 藥品成分藥動與藥效 (Pharmacokinetic and Pharmacodynamic for Drug Substance)</p>	<p>(1) 針對未上市之新成分新藥，必須執行試驗研究藥品在人體之吸收、分佈、代謝及排泄特性，並評估可能影響人體曝露量之內因及外因性因素。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 以申請產品執行人體藥動試驗，其體內血中濃度證明具全身性吸收者，可能需執行單劑量或多劑量提升試驗、質量平衡試驗、體外及體內之代謝試驗。是否要額外執行健康受試者經由靜脈注射的方式給予之單劑量及多劑量提升試驗，須視動物試驗之不造成任何不良反應 	<ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed

	<p>(No observed adverse effect level, NOAEL) 的暴露量 (AUC或Cmax)相較於預期人體使用含藥玻尿酸皮下植入物後之全身性暴露量而定，一般而言，以此所定出之安全劑量範圍 (NOAEL safety margin) >100倍時，不須執行額外的健康人經由靜脈注射的方式給予之單劑量及多劑量提升試驗。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 以申請產品執行人體藥動試驗，其體內血中濃度證明具全身極低吸收或不具全身性吸收者，請提供文獻統整資料說明新成分新藥之分佈、代謝及排除特性。 <p>(2) 針對具上市經驗之藥品成分，若使用量未超過原核准用量，且藥品載體(Drug Carrier)相同，可能已有足夠的臨床藥理學資料，無須進行額外的臨床藥理學試驗。若使用途徑不同或藥品載體(Drug Carrier)不同，體外動態藥物釋放測試顯示藥物釋放劑量超過國內核准產品，可能需要額外之臨床藥理學試驗，以支持較高劑量下之安全性。</p> <p>(3) 分析方法確效資料。</p> <p>(4) 法規的考量：上述臨床藥理學試驗所使用之分析方法應合乎生體含量分析方法確效(Bioanalytical method validation)之規定。</p>	<p>Combinations of Medicinal Products (2008)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 針對未上市之新成分新藥，需執行之試驗項目之考量重點，可參考塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 5. 藥品成分藥動與藥效資料。
12. 產品藥物釋放動力 (Drug Release Kinetic Information)	<p>針對產品添加新成分新藥、給藥劑量超過已核准範圍或涉及新使用途徑，建議執行動物體內產品藥物釋放動力評估 (Evaluation of In-Vivo Drug Release)。</p> <p>體內藥物動力評估可由測量在含藥玻尿酸產品中的藥品殘留量相對於時間之關係，而得到完整的藥品釋放相，此種測量方式代表藥品由產品釋放到周圍組織及全身循環之藥物釋放動力學；另一種測量方式為測量血液及/或組織中之藥品濃度，此種方式代表藥品由產品本身及周圍組織釋放到全身循環之藥物釋放動力學。關於此試驗之可能需執行之試驗項目之考量重點如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 產品釋放藥物動力評估時間必須完整描述藥品釋放相。 ● 原則上應測量血液、植入部位周邊組織，若有明顯吸收，應了解藥品經產品釋放之末相排除半衰期，並測量主要分佈器官之濃度。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 ● Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
13. 包裝 (Packaging)	<p>(1) 整體包裝之物理完整性測試(Whole package physical integrity test)</p> <p>(2) 運輸及分裝之應力測試(Force testing during shipping and distribution)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ISO 11607 (2000) ● ISO 11607-1(2006) ● ISO 2248 (1985) ● ISO 8318 (2000)
14. 架儲期 (Shelf-life)	<p>(1) 最終產品的含藥玻尿酸產品本身及包裝真實時間之老化試驗 (real-time aging) 或經確效之加速老化試驗 (accelerated aging)。</p> <p>(2) 最終產品檢測項目建議參考最終產品之化學性質、物理性質、功能性、無菌與包裝測試項目，選擇足以反應產品安定性項目進行監控。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ASTM F1980 – 07 ● ISO 11607-1 (2006) ● 依各製造廠規定

註：若產品為含利多卡因(lidocaine)玻尿酸皮下植入物臨床前試驗-安全性及功能性測試資料請參考附錄A。

五、學術理論依據與有關研究報告及資料

- (一)、支持本產品安全性及有效性的原廠臨床評估報告
- (二)、針對本產品交聯劑致癌風險的原廠評估報告
- (三)、與本產品原料、製程及材質特性對等之臉部填充用含藥玻尿酸植入物產品的回顧文獻
- (四)、如有國內核准上市類似品且提供產品規格比較表者，(一)-(三)項資料免附

六、臨床試驗 (Clinical Trial)

(一)、應提供足以支持本產品宣稱適應症之安全及有效性臨床試驗或已發表於期刊論文之本產品臨床研究報告：

1. 試驗設計應為 within-subject controlled，每位受試者同時於試驗側及對照側分別接受試驗產品與控制產品的注射，個案數之最小值應為可達臨床統計學意義之研究樣本數。
2. 主要效能(primary effectiveness)評估應由評估人員(evaluating investigator)依國際通用評分方法評估，以注射前為baseline，比較baseline 及注射後受試驗產品與對照產品，追蹤時間平均值不得短於宣稱療效持續時間。
3. 安全性評估應包括短期及長期追蹤，其時間平均值不應短於最終治療後6個月，且不得短於宣稱療效持續之時間。

(二)、若本品臨床資訊不足，得提供前一代或相似產品之相關臨床評估報告說明可替代性。

(三)、如有國內核准上市類似品且提供產品規格比較表者，(一)-(二)項資料免附

七、參考文獻 (References)

(一)、衛生福利部法規(MOH Documents)

1. 醫療器材查驗登記審查準則
2. 藥品查驗登記審查準則
3. 藥品非臨床試驗安全性規範第五版
4. 藥物非臨床試驗操作規範(GLP)
5. 藥品安定性試驗基準
6. 現行藥品優良製造規範
7. 前行政院衛生署公告署授食字第 0991608423 號「醫療器材類似品判定流程及函詢申請說明」
8. 未含藥玻尿酸皮下植入物技術基準
9. 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準

(二)、歐盟執行委員會(EC)與歐盟藥品管理局(EMA)法規(Documents)

1. Council Directive 93/42/EEC Concerning Medical Devices, Last Amended by Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council.
2. EMA/CHMP/EWP/110540/2007: Guideline on the Clinical and Non Clinical Evaluation During the Consultation Procedure on Medicinal Substances Contained in Drug-Eluting (Medicinal Substance-Eluting) Coronary Stents.
3. MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).

(三)、美國食品藥物管理局法規 (FDA Guidance Documents)

1. Supplement Definitions, Bundling Multiple Devices in a Single Application, and Fees for Combination Products.

2. Combination Products: Submission and Resolution of Formal Disputes Regarding the Timeliness of Premarket Review of a Combination Product (Dispute Resolution Guidance).
3. Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products.
4. Current Good Manufacturing Practice for Combination Products.
5. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.
6. Drug Master Files.
7. Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies *In Vitro*.
8. Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications.
9. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.
10. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of *In Vitro/In Vivo* Correlations.
11. Format and Content of the Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section of an Application.
12. Format and Content of the Nonclinical Pharmacology/Toxicology Section of an Application.
13. How to Write a Request for Designation.
14. Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information.
15. Master Files: Part III – Guidance on Scientific and Technical Information.
16. Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients.
17. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
18. Premarket Approval Application Modular Review.
19. Single Dose Acute Toxicology Testing for Pharmaceuticals.
20. Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances.
21. Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products.
22. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies (draft). 2008/03/26.
23. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft). 2008/04/07
24. Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems.

(四)、美國材料試驗協會標準(ASTM Standards)

1. ASTM F1980 (2007) Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices

(五)、國際藥品協和化會議法規(ICH Guidance Documents)

1. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products.
2. Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
3. Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products.
4. Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology.
5. Q3A(R) Impurities in New Drug Substances.
6. Q3B(R) Impurities in New Drug Products.
7. Q3C Impurities: Residual Solvents, December.

8. Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
9. S2B Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals.
10. S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.
11. S2A Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals.

(六)、國際標準化組織標準(ISO Standards)

1. ISO 10993-1 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and Testing within A Risk Management System.
2. ISO 10993-3 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 3: Test for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity.
3. ISO 10993-5 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for *In Vitro* Cytotoxicity.
4. ISO 10993-6 (2007) Biological Evaluation of Medical Devices -- Part 6: Tests for Local Effects after Implantation.
5. ISO 10993-7 (2008) Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.
6. ISO 10993-10 (2010) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 10: Tests for Irritation and Skin Sensitization.
7. ISO 10993-11 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 11: Tests for Systemic Toxicity.
8. ISO 10993-12 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 12: Sample Preparation and Reference.
9. ISO 11607 (2000) Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices.
10. ISO 11607-1 (2006) Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices – Part 1 : Requirements for Materials, Sterile Barrier Systems and Packaging System.
11. ISO11135-1 (2014) Sterilization of Health Care Products - Ethylene Oxide - Part 1: Requirement for Development, Validation.
12. ISO11137-1 (2006) Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 1: Requirements for m
13. ISO 2248 (1985) Packaging – Complete, filled transport packages – Vertical impact test by dropping.
14. ISO 8318 (2000) Packaging – Complete, filled transport packages and unit loads – Sinusoidal vibration tests using a variable frequency.
15. ISO 17665-1(2006) Sterilization of health care products - Moist heat - Part 1: Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices
16. ISO 17665-2(2009) Sterilization of health care products - Moist heat - Part 2: Guidance on the application of ISO 17665-1

(六)、美國藥典(USP)

1. <788> Particulate Matter in Injections (Small Volume)
2. <85> Bacterial Endotoxins
3. <71> Sterility
4. <151> Rabbit Pyrogen Test
5. <724> Drug Release

附錄A 含利多卡因(lidocaine)玻尿酸皮下植入物臨床前試-安全性及功能性測試資料

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考方法
1.生物相容性試驗 (Biocompatibility test)	(1)細胞毒性試驗(Cytotoxicity) (2)過敏試驗(Sensitization) (3)刺激或皮內刺激試驗(Irritation / Intracutaneous reactivity) (4)急性毒性試驗(Acute systemic toxicity) (5)亞急性及亞慢性毒性試驗(Subacute and subchronic toxicity) (6)基因毒性試驗(Genotoxicity) (7)植入試驗(Implantation) 新材質者應另檢附以下測試: (8)慢性毒性試驗(Chronic toxicity) (9)致癌性試驗(Carcinogenicity)	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 10993-1(2009) • ISO 10993-3(2009) • ISO 10993-5(2009) • ISO 10993-6(2007) • ISO 10993-10(2010) • ISO 10993-11(2006) • ISO 10993-12 (2009) • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
2.無菌性 (Sterility)	進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保無菌保證度 SAL(sterility assurance level, SAL)小於 10^{-6} 。	<ul style="list-style-type: none"> • ISO10993-7 (2008) • ISO11135-1 (2007) • ISO11137-1 (2006) • ISO 17665-1(2006) • ISO 17665-2(2009) • USP <71>
3.熱原性 (Pyrogen)	細菌內毒素(Bacterial Endotoxins) (如<0.5 EU/mL或<20 EU/device)或熱原試驗	<ul style="list-style-type: none"> • USP<85> • USP<151>
4.化學性質評估 (Chemical Properties)	(1) 玻尿酸鑑別及含量測定(交聯產品包括交聯性質評估) (2) 不純物分析如蛋白質、核酸、重金屬、殘留溶劑、殘留交聯劑等 (3) 體內或體外降解試驗	• 依各國藥典或國際標準或原廠規定
5.物理性質評估 (Physical Properties)	(1)滲透壓 (2)本質黏稠度(intrinsic viscosity)或分子量(molecular weight) (3)交聯玻尿酸之動態黏度/黏彈性分析 (4)粒徑大小及分佈(particle size distribution) (5) pH值	• 依各國藥典或國際標準或原廠規定
6.功能性試驗 (Performance test)	(1)外觀 (2)注射液實際重量或容量 (3)推力 (extrusion force)、flow characteristic 或handling test (4)藥品/藥物與針筒相容性試驗 (5)微粒子評估	• 依各國藥典或國際標準或原廠規定
7.最終產品之藥品有效成分分析 (Analysis of Active Ingredient in Final Product)	(1) 藥物鑑別及含量試驗，包含(但不限於) ● 藥物鑑別 (Drug Identity) ● 藥物含量(Drug Content) (2) 原則上無需提供體外動態藥物釋放測試資料(<i>In-Vitro</i> Dynamic Drug Release)。必要時，應檢附主管機關所要求	• MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices

	之技術資料。	Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. <ul style="list-style-type: none"> • USP<724> • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
8.動物試驗 (Animal Studies)	應選擇適合的動物模型，依據產品宣稱植入體內有效時間，選擇合適時點，進行產品(包含器材與藥品)之安全與有效評估。	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 10993-6 (2007) • ISO 10993-12 (2009) • 藥物非臨床試驗操作規範(GLP) • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
9.藥品成分藥理與毒性 (Pharmacology and Toxicity for Drug Substance)	針對具上市經驗之lidocaine藥品成分，已有足夠的資料支持該成分之風險利益評估，無需進行標準的非臨床安全性測試。然而，在特殊情況下，使用其他藥品成分須提供額外之非臨床試驗資料以銜接現有之安全性數據。 藥品成分之非臨床試驗執行項目將依產品特性、過去人體使用經驗與藥品特性等逐案判定，建議及早向相關法規單位提出諮詢。	<ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • 藥品非臨床試驗安全性規範 • 藥物非臨床試驗優良操作規範(GLP) • 相關之ICH Guidance Documents
10.藥品成分藥動與藥效 (Pharmacokinetic and Pharmacodynamic for Drug Substance)	針對具上市經驗之lidocaine藥品成分，國內已核准高劑量之靜脈及經皮注射給藥途徑，已有足夠的臨床藥理學資料，原則上無須進行額外的臨床藥理學試驗。	藥品查驗登記審查準則
11.包裝 (Packaging)	(1) 整體包裝之物理完整性測試(Whole package physical integrity test) (2) 運輸及分裝之應力測試(Force testing during shipping and distribution)	<ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • ISO 11607 (2000) • ISO 11607-1(2006) • ISO 2248 (1985) • ISO 8318 (2000)
12.架儲期 (Shelf-life)	(1)最終產品的含藥玻尿酸產品本身及包裝真實時間之老化試驗 (real-time aging) 或經確效之加速老化試驗 (accelerated aging)。 (2)最終產品檢測項目建議參考最終產品之化學性質、物理性質、功能性、無菌與包裝測試項目，選擇足以反應產品安定性項目進行監控。	<ul style="list-style-type: none"> • ASTM F1980 – 07 • ISO 11607-1 (2006) • 依各製造廠規定

含藥創傷覆蓋材臨床前測試基準

Pre-clinical Testing Guidance for Wound Dressing with Drug

105.01.14

【說明】

- 1.本基準係提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記時，臨床前測試應檢附資料及進行項目之建議，未包含臨床試驗等其他資料之要求。廠商亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗等）之資料，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
- 2.本基準依據現行之參考資料訂定，惟科技發展日新月異，法規更新未逮處，為確保國人健康安全，審查人員將視產品宣稱效能、結構與設計之安全性及功能性，要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗）資料；另本基準將不定期更新。
- 3.臨床前測試資料應包括檢驗規格(含各測試項目之合格範圍及其訂定依據)、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。測試樣品必須採用完整且已滅菌之最終產品(finished product)或具等同性(equivalent)樣品進行測試，等同性樣品包括(但不限於)最終產品的代表樣品或與最終產品相同處理方式取得的樣品，如非已滅菌之最終產品或具等同性(equivalent)樣品，應檢附科學性評估報告(scientific rationale)，以說明其適用性(applicability)。
- 4.如製造廠未進行表列臨床前測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告(scientific rationale)，以證實產品在相同應用上仍具有相等之安全及功能。
- 5.各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造廠自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定規格之依據。
- 6.製造廠使用之測試方法如與本基準所列參考方法不同，應檢附製造廠測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。
- 7.如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造廠得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍(Scope)：

本基準適用於以傷口敷料為基礎，且於本身攜帶藥品的含藥創傷覆蓋材(Wound Dressing with Drug)。針對創傷覆蓋材攜帶藥品之藥品成分，須依據藥品查驗登記審查準則檢附藥品相關技術資料。若含藥醫材產品含有生物藥品原料藥，則不適用本基準。

二、本基準適用醫療器材之衛福部公告分類分級(Classification)：

- (一)公告品項：I.4018
鑑別：親水性創傷覆蓋材 (Hydrophilic Wound Dressing)
風險等級：2
- (二)公告品項：I.4020
鑑別：閉合用傷口/燒燙傷敷料(Occlusive Wound/Burn Dressing)
風險等級：2
- (三)公告品項：I.4022
鑑別：水性創傷與燒傷覆蓋材 (Hydrogel Wound Dressing and Burn Dressing)
風險等級：2

三、產品敘述及規格(Product Description and Specification)：

(一)、中文仿單建議包括下列項目：

1. 產品名稱、型號(Product Name and Model Numbers)

2. 產品敘述(Device Description)，包括但不限於：組成成分、添加藥品名稱、藥品濃度及物理規格(例如，厚度、尺寸)等
 - 如添加藥品為抗菌劑或抑菌劑類，則應於仿單加以說明可抗微生物之菌種名稱
3. 適應症(Indications for Use)
4. 禁忌症(Contraindications)
5. 警語(Warnings)
 - 如添加藥品與其他種類藥品或產品不相容，則應於仿單加註警語
6. 注意事項(Precautions)
7. 不良反應(Adverse Events)
8. 滅菌方式
9. 保存條件：包括溫度、濕度、光線、保存期限等
10. 製造廠名稱、地址
11. 藥商名稱、地址

(二)、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等有關資料建議包括下列項目：

1. 建議檢附產品之原料相關資料，包括：
 - (1) 製程中使用之所有材料表列，逐項檢附各原料供應商及性質分析證明
 - (2) 材質製程說明：含原料來源、萃取/純化、病毒去活化及滅菌處理過程，如原料涉及動物來源應檢附動物原料來源證明及管制作業說明，且須為非農委會公告不得進口之疫區
2. 建議檢附產品之規格、性能、用途相關資料，包括：
 - (1) 產品敘述
 - (2) 成品之各材料組成之完整化學名稱、用途及添加含量百分比
 - 使用藥品之化學式、藥品劑型及單位面積濃度說明
 - 藥品之用途及該用途之作用機轉說明
 - (3) 產品規格
 - (4) 產品效能與用途
 - (5) 建議單次使用期限
 - (6) 保存方式，包括溫度、濕度及其他建議之環境管控、及有效保存期間
3. 藥品有效成分(Drug Substance)，包括：
 - (1) 如醫療器材使用之有效成分與國內已核准上市藥品同主成分者(廠商應負舉證責任)，該案相關檢附資料經與已核准藥品資料比對顯示，其來源、製程及檢驗規格等均相同，則無需再檢送原料藥之其他化學、製造與管制(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)資料。
 - (2) 如醫療器材使用之有效成分與已領有效期內我國之原料藥主檔案(Drug Master File, DMF)核備函之藥品成分相同者，申請時可出具我國之DMF核備函及相關說明，無需再檢送有效成分之CMC資料。
 - (3) 如醫療器材使用之有效成分非屬上述兩項者，須檢附化學、製造與管制CMC相關資料以供審查。相關技術性資料請參考現行公告之「原料藥主檔案技術資料查檢表」(如署授食字第1021401257號)。

- (4) 如醫療器材使用之有效成分可符合署授食字第 1001403285 號公告精實案件者，且該有效成分已於國內核准上市，相關應檢附技術性資料請參考現行公告之「原料藥主檔案技術資料查檢表」(如署授食字第 1021401257 號)。
- (5) 必要時，應檢附主管機關所要求之技術資料(例如：當申請產品之有效成分每日最大劑量高於已上市產品者，其不純物允收標準可能需要再評估)。
4. 含藥創傷覆蓋材製程相關技術資料，包括：
- (1) 製程流程圖，如原料管控、配方、交聯、純化、摻混、乾燥、包裝、滅菌、品管等
 - (2) 主要製程步驟說明
 - (3) 藥物成分製造流程圖，含原料管控、主要製程步驟與管制、包裝、滅菌、品管等。
 - (4) 藥物成分主要製程步驟說明、最終產品規格與最終產品檢驗成績書。
 - (5) 藥物成分化學、製造與管制之項目。

四、安全性及功能性測試資料(Safety and Performance Data)

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考方法
1.生物相容性試驗 (Biocompatibility test)	(1)細胞毒性試驗(Cytotoxicity)：如成品之細胞毒性結果高於 Grade 2，應進行該產品的動物傷口癒合研究，以佐證該產品不會抑制傷口的癒合。 (2)過敏試驗(Sensitization) (3)刺激或皮內反應試驗(Irritation / Intracutaneous Reactivity) 新材質者，應另行檢附以下測試或評估報告： (4)急性毒性試驗(Acute Systemic Toxicity) (5)亞急性及亞慢性毒性試驗(Subacute and Subchronic Toxicity) (6)基因毒性試驗(Genotoxicity) (7)植入試驗(Implantation) (8)慢性毒性試驗(Chronic Toxicity) (9)致癌性試驗(Carcinogenicity)	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 10993-1 (2009) • ISO 10993-3 (2009) • ISO 10993-5 (2009) • ISO 10993-6 (2007) • ISO 10993-10 (2010) • ISO 10993-11 (2009) • ISO 10993-12 (2009) • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
2.無菌性 (Sterility)	進行滅菌確效(Sterilization Validation)應確保SAL (Sterility Assurance Level)小於 10^{-6}	<ul style="list-style-type: none"> • ISO10993-7 (2008) • ISO11135-1 (2014) • ISO11137-1 (2006) • USP <71>
3.熱原性 (Pyrogen)	仿單如擬宣稱無內毒素熱或無熱原，則應另行檢附細菌內毒素(Bacterial Endotoxins) (如<0.5 EU/mL或<20 EU/device)或熱原試驗	<ul style="list-style-type: none"> • USP<85> • USP<151>
4.化學性質評估 (Chemical Analyses)	(1)主成分鑑別及含量試驗 (2)不純物分析(如重金屬、殘留交聯劑或製程中產生之不純物等)	• 依各國藥典或國際標準或原廠規定
5.功能性試驗	(1)厚度、尺寸 (Thickness、Size)	• EN 13726-1 (2002)

<p>(Performance Test)</p>	<p>(2)液體吸收性(Aspects of Absorbency) (3)防水性(Waterproofness) (4)順應性(Conformability) (5)物理特性或參數(Physical Parameters)，例如： <ul style="list-style-type: none"> ● 延展性(Elongation) ● 剝離強度(Peeling Strength) ● 拉伸強度(Tensile Strength) (6)依仿單宣稱可抗菌或抑菌，則應另行檢附抗菌試驗 (Anti-Bacterial Test)或抑菌試驗(Bacteriostasis Test)，抗菌試驗例如(但不限於)： <ul style="list-style-type: none"> ● 屏障測試 (Barrier Testing)：針對多種的微生物進行 (Broad Spectrum of Microorganisms)，包括 1×10^6 cfu/mL 的最初感染源濃度(Initial Inoculum Concentrations of 1×10^6 cfu/mL)以及至少 48 小時的暴露時間。允收標準應為敷料本身以及作為載體用的玻片均可抑制細菌的增加，且敷料的屏障功能可在不同時間加以評估 ● 定量測試 (Quantitative Testing)：在特定的採樣時間或期間內，將產品與陰性對照組相比，以確定敷料的生化特性。建議依據美國標準 ASTM E2315-03 Standard Guide for Assessment of Antimicrobial Activity Using a Time-Kill Procedure 或等效的方法執行定量測試，測試結果應證明細菌至少減少 99.99% (4 Log Reduction) (7)如仿單宣稱可阻隔氣味，且可有效防止滲出液外露，應檢附氣味控制(Odor Control)試驗 (8)如產品涵蓋透氣薄膜，應檢附水蒸氣穿透率(Moisture Vapor Transmission Rate of Permeable Film Dressing)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EN 13726-3 (2003) • EN 13726-4 (2003) • EN 13726-6 (2003) • EN 13726-5 (2000) • EN 13726-2 (2002) • USP <85> • US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Wound Dressing with Poly(diallyl dimethyl ammonium chloride) (pDADMAC) Additive (Document issued on: October 16, 2009)
<p>6.最終產品之藥品有效成分分析 (Analysis of Active Ingredient in Final Product)</p>	<p>(1)藥品鑑別及含量試驗，包含(但不限於) <ul style="list-style-type: none"> ● 藥品鑑別 (Drug Identity) ● 藥品含量(Drug Content) ● 劑量密度(Dose Density)<即單位面積劑量> (2)體外動態藥物釋放測試(<i>In-Vitro</i> Dynamic Drug Release)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Wound Dressing with Poly(diallyl dimethyl ammonium chloride) (pDADMAC) Additive (Document issued on: October 16, 2009) • USP<724> • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products

<p>7. 動物測試 (Animal Studies)</p>	<p>(1) 應選擇適合的動物模型，依據產品宣稱接觸人體時間，選擇合適時點，進行產品(包含器材與藥品)之安全與有效評估。</p> <p>(2) 針對產品添加新成分新藥建議評估「動物測試(Animal Studies)」；具上市經驗之藥品成分，然藥品成分之添加濃度超出已核准範圍或使用途徑與已核准範圍不一致，建議評估「動物測試(Animal Studies)」</p> <p>(3) 測試報告內容應包含但不限於：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 適合的動物模型 ● 試驗設計 ● 報告時點：應依仿單建議患者單次使用期限及體外藥物釋放評估報告，檢附相對應時間點之動物試驗資料 ● 評估標準： <ul style="list-style-type: none"> - 動物屍體分析報告 - 藥品成分的耐受性及適用性 - 組織病理與組織型態分析報告 	<p>(2008).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ISO 10993-6 (2007) • ISO 10993-12 (2009) • 藥物非臨床試驗操作規範(GLP) • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
<p>8. 藥品成分藥理與毒性 (Pharmacology and Toxicity for Drug Substance)</p>	<p>(1) 針對未上市之新成分新藥，應參考藥品非臨床試驗安全性規範，進行標準非臨床藥理與毒理試驗，以建立藥品之相關安全性資料，藥品進行相關活體安全性試驗時，應考量全身性暴露和局部暴露，並選擇適當的藥品投與途徑。一般非臨床試驗所需執行項目如下，包括(但不限於)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 藥理試驗：評估藥品成分在預期治療標的藥理作用與作用機轉。 ● 安全性藥理試驗：評估藥品成分對主要生理功能(例如，心血管、呼吸、中樞神經、腎臟等)的潛在不良影響，可以在單獨的試驗進行，或在進行毒性試驗時加以觀察。 ● 一般毒性試驗：通常以兩種哺乳類動物(其一為非啮齒類)進行評估，試驗執行週期應至少涵蓋藥品成分在臨床人體之暴露時間。 ● 毒理/藥物動力學：描述實驗動物的暴露量與給藥劑量、暴露時間和毒理學結果之間的關係並估算藥品成分的安全界限。 ● 基因毒性試驗：應包含體外與活體基因毒性試驗。 ● 生殖與發育毒性試驗：通常應執行生殖與發育毒性之第一、二與三期試驗，以提供藥品成分於生殖與發育各階段產生毒性能力的有用資訊。 ● 致癌性試驗：視藥品成分暴露期間長短或任何特殊疑慮，提供致癌性試驗評估資料。 ● 特殊毒性試驗，如免疫毒性試驗、局部耐受性試驗等。 <p>有關上述各試驗之執行原則與要求，請參酌本署公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」。</p> <p>(2) 針對具上市經驗之藥品成分，可能已有足夠的資料支持該成分之風險利益評估，無需進行標準的非臨床安全性測試；然而在特殊情況下，須提供額外之非臨床試驗資料以銜接現有之安全性數據，其考量重點包括(但不限於)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 藥理試驗：評估藥品成分預期治療新適應症之藥理作用與作用機轉。 ● 如原開發藥品屬非經皮給藥之製劑時，應進一步評估藥品成分之經皮局部耐受性和局部毒性，局部耐受性可以進行單獨試驗，或在進行本表列「動物測試 (Animal Studies)」時加以觀察。 	<ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • 藥品非臨床試驗安全性規範 第五版 • 藥物非臨床試驗優良操作規範(GLP) • 相關之 ICH Guidance Documents

	<ul style="list-style-type: none"> ●當藥品成分之全身性暴露超過過去人體使用經驗時，應提供可建立數倍臨床暴露劑量下之動物毒性資料。 ●當藥品成分之使用週期超過人體使用經驗時，應依「藥品非臨床試驗安全性規範」提供不低於臨床使用的長期使用之相關安全性評估。 <p>藥品成分之非臨床試驗執行項目，將依產品特性、過去人體使用經驗與藥品特性等逐案判定，建議及早向相關法規單位提出諮詢。</p> <p>(3)法規的考量：上述有關作為支持藥品安全性的非臨床安全性藥理與毒理試驗，應遵循「藥物非臨床試驗優良操作規範」(GLP)進行之。</p>	
<p>9. 人體耐受性與適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)</p>	<p>產品添加新成分新藥建議評估「人體耐受性和適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)」；具上市經驗之藥品成分，然藥品成分之添加濃度超出已核准範圍或使用途徑與已核准範圍不一致，應評估「人體耐受性和適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)」</p>	<ul style="list-style-type: none"> • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007). Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
<p>10. 藥品成分藥動與藥效 (Pharmacokinetic and Pharmacodynamic for Drug Substance)</p>	<p>(1) 針對未上市之新成分新藥，必須執行試驗研究藥品在人體之吸收、分佈、代謝及排泄特性，並評估可能影響人體曝露量之內因及外因性因素。</p> <ul style="list-style-type: none"> ●以申請產品執行人體藥動試驗，其體內血中濃度證明具全身性吸收者，可能需執行單劑量或多劑量提升試驗、質量平衡試驗、體外及體內之代謝試驗。是否要額外執行健康受試者經由靜脈注射的方式給予之單劑量及多劑量提升試驗，須視動物試驗之不造成任何不良反應 (No observed adverse effect level, NOAEL) 的曝露量(AUC 或 C_{max})相較於預期人體使用含藥創傷覆蓋材後之全身性曝露量而定，一般而言，以此所定出之安全劑量範圍 (NOAEL safety margin) >100 倍時，不須執行額外的健康人經由靜脈注射的方式給予之單劑量及多劑量提升試驗。 ●以申請產品執行人體藥動試驗，其體內血中濃度證明具全身極低吸收或不具全身性吸收者，請提供文獻統整資料說明新成分新藥之分佈、代謝及排除特性。 <p>(2) 針對具上市經驗之藥品成分，若使用量未超過原核准用量，且藥品載體 (Drug Carrier) 相同，可能已有足夠的臨床藥理學資料，無須進行額外的臨床藥理學試驗。若使用途徑不同或藥品載體 (Drug Carrier) 不同，體外動態藥物釋放測試顯示藥物釋放劑量超過國內核准產品，可能需要額外之臨床藥理學試驗，以支持較高劑量下之安全性。</p> <p>(3) 分析方法確效資料。</p> <p>(4) 法規的考量：上述臨床藥理學試驗所使用之分析方法應合</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008) • 針對未上市之新成分新藥，需執行之試驗項目之考量重點，可參考塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 5. 藥品成分藥動與藥效資料。

	乎生體含量分析方法確效(Bioanalytical method validation)之規定。	
11. 產品藥物釋放動力 (Drug Release Kinetic Information)	<p>針對產品添加新成分新藥、給藥劑量超過已核准範圍或涉及新使用途徑，建議執行動物體內產品藥物釋放動力評估 (Evaluation of In-Vivo Drug Release)。</p> <p>體內藥物動力評估可由測量在創傷覆蓋材中的藥品殘留量相對於時間之關係，而得到完整的藥品釋放相，此種測量方式代表藥品由敷料釋放到周圍組織及全身循環之藥物釋放動力學；另一種測量方式為測量血液及/或組織中之藥品濃度，此種方式代表藥品由敷料本身及周圍組織釋放到全身循環之藥物釋放動力學。關於此試驗之可能需執行之試驗項目之考量重點如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 產品釋放藥物動力評估時間必須完整描述藥品釋放相。 ● 原則上應測量血液、植入部位周邊組織，若有明顯吸收，應了解藥品經產品釋放之末相排除半衰期，並測量主要分佈器官之濃度。 	<ul style="list-style-type: none"> • 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
12. 包裝 (Packaging)	<p>(1) 整體包裝之完整性測試 (Whole Package Integrity Test)。</p> <p>(2) 如最終產品可能因運輸因素造成藥品或有效成分之Release Profile改變，應進行運輸及分裝之應力測試 (Force testing during shipping and distribution)，確保測試後之含藥覆蓋材的Release Profile與廠內規格一致。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 11607(2000) • ISO 11607-1 (2006) • ISO 2248 (1985) • ISO 8318 (2000)
13. 架儲期 (Shelf Life)	<p>(1) 以最終產品為測試對象之真實時間老化試驗 (Real-Time Aging) 或“經確效之”加速老化試驗 (Accelerated Aging)。如擬以加速老化進行架儲期測試，應考量產品測試之環境 (例如，光線、溫度、濕度等) 是否會影響藥物活性。</p> <p>(2) 檢測項目包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 外觀，包含但不限於：顏色、包裝外觀、產品完整性 ● 物理規格，包含但不限於：重量、尺寸、厚度 ● 藥物鑑別及含量試驗 ● 主成分之鑑別及含量試驗 ● 體外動態藥物釋放試驗 (In-Vitro Dynamic Drug Release Test) ● 無菌試驗 ● 包裝完整性試驗 ● 功能性試驗：剝離強度 (Peeling Strength)、延展性 (Elongation)、拉伸強度 (Tensile Strength) ● 依據產品特性之其他相關測試，如仿單宣稱可抗菌或抑菌，則應另行檢附抗菌試驗 (Anti-Bacterial Test) 或抑菌試驗 (Bacteriostasis Test) 	<ul style="list-style-type: none"> • 依各製造廠規定 • ASTM F1980 (2007) • ISO 11607-1 (2006)

五、參考文獻 (References)

(一)、衛生福利部法規 (MOHW Documents)

1. 醫療器材查驗登記審查準則
2. 藥品查驗登記審查準則
3. 藥品非臨床試驗安全性規範 第五版
4. 藥物非臨床試驗操作規範 (GLP)
5. 藥品安定性試驗基準
6. 現行藥品優良製造規範
7. 前行政院衛生署公告署授食字第 0991608423 號「醫療器材類似品判定流程及函詢申請說明」
8. 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準

(二)、歐盟執行委員會(EC)與歐盟藥品管理局(EMA)法規(Documents)

1. Council Directive 93/42/EEC Concerning Medical Devices, Last Amended by Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council.
2. EMA/CHMP/EWP/110540/2007: Guideline on the Clinical and Non Clinical Evaluation During the Consultation Procedure on Medicinal Substances Contained in Drug-Eluting (Medicinal Substance-Eluting) Coronary Stents.
3. MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).

(三)、美國食品藥物管理局法規 (FDA Guidance Documents)

1. Supplement Definitions, Bundling Multiple Devices in a Single Application, and Fees for Combination Products.
2. Combination Products: Submission and Resolution of Formal Disputes Regarding the Timeliness of Premarket Review of a Combination Product (Dispute Resolution Guidance).
3. Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products.
4. Current Good Manufacturing Practice for Combination Products.
5. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.
6. Drug Master Files.
7. Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies *In Vitro*.
8. Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications.
9. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.
10. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of *In Vitro/In Vivo* Correlations.
11. Format and Content of the Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section of an Application.
12. Format and Content of the Nonclinical Pharmacology/Toxicology Section of an Application.
13. How to Write a Request for Designation.
14. Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information.
15. Master Files: Part III – Guidance on Scientific and Technical Information.
16. Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients.
17. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
18. Premarket Approval Application Modular Review.
19. Single Dose Acute Toxicology Testing for Pharmaceuticals.
20. Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances.
21. Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products.

22. US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Wound Dressing with Poly(diallyl dimethyl ammonium chloride) (pDADMAC) Additive (Document issued on: October 16, 2009)
23. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies (draft). 2008/03/26.
24. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft). 2008/04/07
25. Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems.

(四)、國際藥品協和化會議法規(ICH Guidance Documents)

1. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products.
2. Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
3. Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products.
4. Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology.
5. Q3A(R) Impurities in New Drug Substances.
6. Q3B(R) Impurities in New Drug Products.
7. Q3C Impurities: Residual Solvents, December.
8. Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
9. S2B Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals.
10. S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.
11. S2A Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals.

(五)、美國材料試驗協會標準(ASTM Standards)

1. ASTM F1980 (2007) Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices

(六)、國際標準化組織標準(ISO Standards)

1. ISO 10993-1 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and Testing within A Risk Management System.
2. ISO 10993-3 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 3: Test for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity.
3. ISO 10993-5 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for *In Vitro* Cytotoxicity.
4. ISO 10993-6 (2007) Biological Evaluation of Medical Devices -- Part 6: Tests for Local Effects after Implantation.
5. ISO 10993-7 (2008) Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.
6. ISO 10993-10 (2010) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 10: Tests for Irritation and Skin Sensitization.
7. ISO 10993-11 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 11: Tests for Systemic Toxicity.
8. ISO 10993-12 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 12: Sample Preparation and Reference.
9. ISO 11607 (2000) Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices.
10. ISO 11607-1 (2006) Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices – Part 1 : Requirements for

Materials, Sterile Barrier Systems and Packaging System.

11. ISO11135-1 (2014) Sterilization of Health Care Products - Ethylene Oxide - Part 1: Requirement for Development, Validation.
12. ISO11137-1 (2006) Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 1: Requirements for m Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices.
13. EN 13726-1 (2002) Test Method for Primary Wound Dressing – Aspects of Absorbency.
14. EN 13726-2 (2002) Test Method for Primary Wound Dressing –Moisture Vapour Transmission Rate of Permeable Film Dressing.
15. EN 13726-3 (2003) Test Method for Primary Wound Dressing –Waterproofness.
16. EN 13726-4 (2003) Test Method for Primary Wound Dressing –Conformability.
17. EN 13726-5 (2000) Test Method for Primary Wound Dressing – Bacterial Barrier Properties.
18. EN 13726-6 (2003) Test Method for Primary Wound Dressing –Odour Control.
19. ISO 2248 (1985) Packaging – Complete, filled transport packages – Vertical impact test by dropping.
20. ISO 8318 (2000) Packaging – Complete, filled transport packages and unit loads – Sinusoidal vibration tests using a variable frequency.

(七)、美國藥典(USP)

1. <788> Particulate Matter in Injections (Small Volume)
2. <85> Bacterial Endotoxins
3. <71> Sterility
4. <151> Rabbit Pyrogen Test
5. <724> Drug Release

經皮穿刺塗藥冠狀動脈氣球導管臨床前測試基準

Pre-clinical Testing Guidance for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Drug-Coated Balloon Catheter

105.01.14

【說明】

- 1.本基準係提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記時，臨床前測試應檢附資料及進行項目之建議，未包含臨床試驗等其他資料之要求。廠商亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗等）之資料，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
- 2.本基準依據現行之參考資料訂定，惟科技發展日新月異，法規更新未遑處，為確保國人健康安全，審查人員將視產品宣稱效能、結構與設計之安全性及功能性，要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床試驗）資料；另本基準將不定期更新。
- 3.臨床前測試資料應包括檢驗規格(含各測試項目之合格範圍及其訂定依據)、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。測試樣品必須採用完整且已滅菌之最終產品(finished product)或具等同性(equivalent)樣品進行測試，等同性樣品包括(但不限於)最終產品的代表樣品或與最終產品相同處理方式取得的樣品，如非已滅菌之最終產品或具等同性(equivalent)樣品，應檢附科學性評估報告(scientific rationale)，以說明其適用性(applicability)。
- 4.如製造廠未進行表列臨床前測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告(scientific rationale)，以證實產品在相同應用上仍具有相等之安全及功能。
- 5.各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造廠自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定規格之依據。
- 6.製造廠使用之測試方法如與本基準所列參考方法不同，應檢附製造廠測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。
- 7.如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造廠得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍(Scope)：

本基準適用於氣球表面攜帶藥品塗層的塗藥冠狀動脈氣球導管(drug-coated coronary balloon catheter)。塗藥冠狀動脈氣球導管藉由經皮穿刺傳輸(percutaneous delivery)至人體冠狀動脈血管內病灶，藉由氣球膨脹擴張血管，且氣球表面所塗佈之藥品成分作用於氣球膨脹區域，以改善血管內徑並減少再狹窄發生率(incidence of restenosis)。

針對氣球表面攜帶藥品塗層之藥品成分，須依據藥品查驗登記審查準則檢附藥品相關技術資料。

若含藥醫材產品含有生物藥品原料藥，則不適用本基準。

二、本基準適用衛生福利部食品藥物管理署公告之醫療器材分類分級(Classification)：

公告品項： E.0005

鑑別： 經皮穿刺冠狀動脈導管(Percutaneous transluminal coronary angioplasty catheter)

風險等級： 3

三、產品敘述及規格(Product Description and Specification)：

(一)、中文仿單建議包括下列項目

1. 產品名稱、型號 (Product name and model numbers)

2. 產品敘述 (Device Description), 包括(但不限於): 氣球導管主要材質、藥品成分及含量、氣球直徑與長度 (Available balloon diameter and lengths)、導管之有效長度(Working length)、氣球之額定爆裂壓力(rated burst pressures, RBPs)等。
3. 可搭配使用之導引線(Guidewire)直徑尺寸。
4. 適應症 (Indications for use)
5. 禁忌症 (Contraindications)
6. 警語 (Warnings)
7. 注意事項 (Precautions)
8. 不良反應 (Adverse events)
9. 滅菌方式
10. 保存條件: 包括溫度、光線、撞擊、保存期限等
11. 製造廠名稱、地址
12. 藥商名稱、地址

(二)、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等有關資料建議包括下列項目

1. 建議檢附摘要報告內容包括:
 - (1) 輸送系統尺寸圖樣。
 - (2) 滅菌說明、包裝、保存條件, 與有效期限等。
 - (3) 申請醫療器材及藥品成分試驗報告摘要表(含試驗器材之規格與型號、試驗方法、結果與結論), 包括(但不限於): 醫療器材性能試驗(如 engineering studies)、藥品成分之藥動及藥毒理試驗 (pharmacokinetics and pharmacology/toxicity studies for drug substance)、動物試驗(animal studies)及臨床試驗(clinical studies)。
 - (4) 文獻回顧與評估摘要整理等。
 - (5) 申請產品型號與國內已核准上市之類似品比較表(可參考 99.8.18 衛生署福利部公告之醫療器材類似品判定流程製作比較表)
2. 建議檢附產品之原料相關資料, 包括(但不限於):
 - (1) 原料供應商、原料名稱與規格(包括化學成分及組成) (Chemical composition and formulation), 如賦形劑(Excipients)、塗層等
 - (2) 分析檢測項目、檢測方法
 - (3) 材質證明或分析報告書[Material certificate or certificate of analysis (COA)]等
建議提供摘要列表, 逐項檢附資料。
3. 藥品有效成分(Drug Substance), 包括:
 - (1) 如醫療器材使用之有效成分與國內已核准上市藥品同主成分者 (廠商應負舉證責任), 該案相關檢附資料經與已核准藥品資料比對顯示, 其來源、製程及檢驗規格等均相同, 則無需再檢送原料藥之其他化學、製造與管制 (Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)資料。
 - (2) 如醫療器材使用之有效成分與已領有效期內我國之原料藥主檔案 (Drug Master File, DMF)核備函之藥品成分相同者, 申請時可出具我國之DMF核備函及相關說明, 無需再檢送有效成分之 CMC 資料。

- (3) 如醫療器材使用之有效成分非屬上述兩項者，須檢附化學、製造與管制 CMC 相關資料以供審查。相關技術性資料請參考現行公告之「原料藥主檔案技術資料查檢表」(如署授食字第 1021401257 號)。
- (4) 如醫療器材使用之有效成分可符合署授食字第 1001403285 號公告精實案件者，且有效成分已於國內核准上市者，相關應檢附技術性資料請參考現行公告之「原料藥主檔案技術資料查檢表」(如署授食字第 1021401257 號)。
- (5) 必要時，應檢附主管機關所要求之技術資料(例如：當申請產品之有效成分每日最大劑量高於已上市產品者，其不純物允收標準可能需要再評估)。
4. 製程相關技術資料(Manufacturing Information)，建議包括：
- (1) 製造流程圖，包含原料管控、主要製程步驟與管制、包裝、滅菌、品管等。
 - (2) 主要製程步驟說明、最終產品規格與最終產品檢驗成績書。
 - (3) 化學、製造與管制(Chemistry, Manufacturing and Controls, CMC)之檢驗項目，例如 (但不限於)：
 - Appearance
 - Material analysis Polymer (if any)
 - Drug identity
 - Drug content
 - Impurities and degradation products
 - Drug content uniformity
 - Residual solvent
 - *In vitro* drug eluting/release
 - Particulates
 - 依據產品特性之其他相關測試等

四、安全性及功能性測試資料(Safety and Performance Data)

項 目	規格、需求及/或應進行測試	參 考 方 法
1. 生物相容性試驗 (Biocompatibility test)	(1) 細胞毒性試驗 (Cytotoxicity) (2) 過敏試驗 (Sensitization) (3) 刺激或皮內刺激試驗 (Irritation/ Intracutaneous reactivity) (4) 急性全身性毒性試驗 (Acute systemic toxicity) (5) 血液相容性 (Hemocompatibility) 新材質者應另檢附以下測試或評估報告： (6) 基因毒性試驗(Genotoxicity)	• ISO 10993-1(2009) • ISO 10993-3(2009) • ISO 10993-4(2002) • ISO 10993-5(2009) • ISO 10993-10(2010) • ISO 10993-11(2009) • 血管氣球擴張導管臨床前測試基準 • 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents– Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document(draft) • Class II Special Controls Guidance Document for Certain Percutaneous

		Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheters
2.無菌性 (Sterility)	進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保SAL (Sterility assurance level)小於 10^{-6} 。	<ul style="list-style-type: none"> • ISO10993-7 (2008) • ISO11135-1 (2014) • ISO11137-1 (2006) • 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents– Nonclinical and Clinical Studies (draft) • USP<71>
3.熱原性 (Pyrogen)	無熱原及細菌內毒素(Bacterial endotoxins)含量符合安全範圍。	<ul style="list-style-type: none"> • USP<85> • USP<151>
4.塗藥氣球導管功能性測試 (Drug-Coated Balloon Catheter performance testing)	<ol style="list-style-type: none"> (1) 尺寸驗證 (Dimensional verification) (2) 氣球導管輸送、氣球膨脹及回縮功能測試 (Delivery, deployment, and retraction) (3) 氣球導管接合強度 (Catheter bond strength) (4) 尖端拉回試驗 (Tip pull test) (5) 氣球導管撓曲性及扭結性測試 (Flexibility and kink test) (6) 氣球導管扭力強度測試 (Torque strength test) (7) 氣球額定爆裂壓 (Balloon rated burst pressure, RBP) (8) 氣球疲勞測試 (Balloon fatigue test) (9) 氣球順應性 (Balloon compliance) (10) 氣球膨脹/消縮時間 (Balloon inflation and deflation time) (11) 滲漏試驗 (Freedom from leakage and damage from inflation) (12) 輻射不透性(Radiopacity) 	<ul style="list-style-type: none"> • 血管氣球擴張導管臨床前測試基準 • 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 • Class II Special Controls Guidance Document for Certain Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheters • FDA Guidance Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems • ASTM F2119-07 • ISO 25539-1 (2003)
5.氣球塗層特性 (Coating Characterization)	<ol style="list-style-type: none"> (1) 化學性質 (Chemistry) <ul style="list-style-type: none"> ● 塗層載體成份分析(ex. Polymer) (if any) ● 塗層負載藥品分析(Drug) ● 總載藥量(Total drug content) ● 有效成分塗佈密度(Dose density) (2) 軸向及環繞塗層的均勻性及厚度 (Longitudinal and circumferential coating uniformity/ thickness) (3) 塗層完整性 (Coating integrity) <ul style="list-style-type: none"> ● 急性塗層完整性測試(輸送至膨脹期間之塗層完整性) (Acute coating integrity time through delivery and inflation) (4) 塗層附著耐久性 (Adhesion durability) (5) 體外溶離測試 (<i>In-vitro</i> eluting/ dissolution) (6) 微粒子評估 (Particulate evaluation) (8) 不純物及溶劑殘留 (Impurities and residual solvents) 	<ul style="list-style-type: none"> • 血管氣球擴張導管臨床前測試基準 • 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents – Nonclinical and Clinical Studies (draft). • Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems • Class II Special Controls Guidance Document for Certain Percutaneous

<p>6. 藥品成分藥理與毒性 (Pharmacology and Toxicity for Drug Substance)</p>	<p>(1) 針對未上市之新成分新藥，應參考藥品非臨床試驗安全性規範，進行標準非臨床藥理與毒理試驗，以建立藥品之相關安全性資料，考量動物以塗藥氣球導管手術之藥品全身性暴露，因此建議進行相關活體安全性試驗時，以靜脈注射為優先選擇。一般非臨床試驗所需執行項目之考量重點，包括(但不限於)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 藥理試驗：評估藥品成分在預期治療標的藥理作用與作用機轉。 ● 安全性藥理試驗：評估藥品成分對主要生理功能(例如，心血管、呼吸、中樞神經、腎臟等)的潛在不良影響，可以在單獨的試驗進行，或在進行毒性試驗時加以觀察。 ● 一般毒性試驗：通常以兩種哺乳類動物(其一為非啮齒類)進行評估，試驗執行週期應至少涵蓋藥品成分在臨床人體之暴露時間。 ● 毒理/藥物動力學：描述實驗動物的暴露量與給藥劑量、暴露時間和毒理學結果之間的關係，並估算藥品成分的安全界限。 ● 基因毒性試驗：應包含體外與活體基因毒性試驗。 ● 生殖與發育毒性試驗：通常應執行生殖與發育毒性之第一、二與三期試驗，以提供藥品成分於生殖與發育各階段產生毒性能力的有用資訊。 ● 致癌性試驗：視藥品成分暴露期間長短或任何特殊疑慮，提供致癌性試驗評估資料。 ● 特殊毒性試驗，如免疫毒性試驗、局部耐受性試驗等。 <p>有關上述各試驗之執行原則與要求，請參酌本署公告之「藥品非臨床試驗安全性規範」最新版本。</p> <p>(2) 針對具上市經驗之藥品成分，可能已有足夠的資料支持該成分之風險利益評估，無需進行標準的非臨床安全性測試；然而在特殊情況下，須提供額外之非臨床試驗資料以銜接現有之安全性數據，其考量重點，包括(但不限於)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 藥理試驗：評估藥品成分預期治療新適應症之藥理作用與作用機轉。 ● 如原開發藥品屬非靜脈或動脈注射投予之製劑時，應進一步評估藥品成分之血液相容性與血管局部耐受性，可以進行單獨的試驗，或在進行「動物實驗(Animal studies)」時加以觀察。 ● 當藥品成分之全身性暴露超過過去人體使用經驗時，應提供可建立高於臨床暴露數倍劑量下之動物毒性資料。 ● 當藥品成分之使用週期超過人體使用經驗時，應依「藥品非臨床試驗安全性規範」提供不低於臨床使用的長期使用之相關安全性評估。 <p>(3) 產品添加新成分新藥或添加藥品濃度/途徑超出已核准範圍者，廠商應評估人體耐受性和適用性。藥品成分之非臨床試驗執行項目將依產品特性、過去人體使用經驗與藥品特性等逐案判定，建議及早向相關法規單位提出諮詢。</p>	<p>Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheters</p> <ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • 藥品非臨床試驗安全性規範第五版 • 藥物非臨床試驗優良操作規範(GLP) • 相關之 ICH Guidance Documents
--	---	---

	(4) 法規的考量：上述有關作為支持藥品安全性的非臨床安全性藥理及毒性試驗，應依「藥物非臨床試驗優良操作規範」(GLP)進行之。	
7. 人體耐受性與適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)	產品添加新成分新藥建議評估「人體耐受性和適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)」；具上市經驗之藥品成分，然藥品成分之添加濃度超出已核准範圍或使用途徑與已核准範圍不一致，應評估「人體耐受性和適用性 (Tolerances and Suitability for Human Use)」	<ul style="list-style-type: none"> • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative. • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
8. 藥品成分藥動與藥效 (Pharmacokinetic and Pharmacodynamic for Drug Substance)	<p>(1) 針對具上市經驗之藥品成分，若使用量未超過原核准用量且醫療器材載體相同，可能已有足夠的臨床藥理學資料，無須進行額外的臨床藥理學試驗；然而在特殊情況下，例如：塗藥氣球所載之藥品成分總量大於先前人體使用經驗之劑量，或塗藥氣球所釋放藥品成分暴露量高於先前人體使用經驗下之暴露量，此時須提供額外之臨床藥理學試驗，以評估全身性暴露量支持較高劑量下之安全性。</p> <p>(2) 針對未上市之新成分新藥，必須執行試驗研究藥品在人體之分佈、代謝及排泄特性，並評估可能影響人體暴露量之內因及外因性因素。</p> <p>是否要額外執行健康受試者經由靜脈注射的方式給予之單劑量及多劑量提升試驗，須視動物試驗之不造成任何不良反應 (No observed adverse effect level, NOAEL) 的暴露量(AUC 或 C_{max})相較於預期人體使用塗藥氣球導管後之全身性暴露量而定，一般而言，以此所定出之安全劑量範圍 (NOAEL safety margin) >100 倍時，不須執行額外的健康人經由靜脈注射的方式給予之單劑量及多劑量提升試驗。</p> <p>針對未上市之新成分新藥，需執行之試驗項目之考量重點如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 單劑量靜脈給予劑量提升試驗 (Single dose IV dose escalation study):藥品應經由靜脈注射的方式給予 (若可行)。此試驗之目的為研究給予單劑量藥品成分並逐步提升至最大耐受劑量(Maximum tolerance dose)時之人體耐受性、安全性及藥動學。應盡可能使靜脈給予藥品成分後之暴露量與經由使用塗藥氣球導管後之暴露量相似。 ● 多劑量靜脈給予劑量提升試驗 (Multiple dose IV dose escalation study):若使用塗藥氣球導管之藥品釋放有其它安全性考量時，應提供經由靜脈注射之多劑量或經由持續靜脈輸注之劑量提升試驗資料，此試驗資料之暴露量應與經由使用塗藥氣球導管後之暴露量相似。 	<ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 • Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008) • 針對未上市之新成分新藥，需執行之試驗項目之考量重點，可參考塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 5. 藥品成分藥動與藥效資料。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 質量平衡試驗 (Mass balance study):建議應由靜脈給予經放射物質標示之藥品成分,此試驗為了解藥品在人體之全身性暴露量及藥品在體內之分佈及排除路徑 (包括代謝及排泄)。 ● 體外及體內之代謝試驗 (<i>In-vitro</i> and <i>in-vivo</i> metabolic studies):體外代謝試驗可大致了解藥品經由何種肝臟酵素代謝及了解藥品是否會抑制或誘導肝臟代謝酵素,另外建議以族群藥動學 (Population PK approach)的方式評估塗藥氣球導管臨床試驗之體內藥品交互作用。 <p>(3) 分析方法確效資料。</p> <p>(4) 法規的考量: 上述臨床藥理學試驗所使用之分析方法應合乎生體含量分析方法確效(Bioanalytical method validation)之規定。</p>	
<p>9.產品藥品釋放動力 (Drug Release Kinetic Information)</p>	<p>動物體內產品藥物釋放動力評估(Evaluation of <i>in-vivo</i> drug release): 體內藥物動力評估可由測量藥品殘留在氣球表面上之量相對於時間之關係,而得到完整的藥品釋放相,此種測量方式代表藥品由氣球表面釋放到周圍組織及全身循環之藥物釋放動力學;另一種測量方式為測量血液及/或組織中之藥品濃度,此種方式代表藥品由氣球表面及周圍組織釋放到全身循環之藥物釋放動力學。</p> <p>關於此試驗之可能需執行之試驗項目之考量重點如下:</p> <p>(1) 產品藥物釋放動力評估時間必須完整描述藥品釋放相。</p> <p>(2) 測量血液、動脈組織、氣球膨脹處離心肌近側及末梢之組織,以及肝、腎、肺等遠端組織之濃度。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 ● Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008).
<p>10.包裝 (Packaging)</p>	<p>(1) 整體包裝之物理完整性測試(Whole package physical integrity test)</p> <p>(2) 運輸及分裝之應力測試(Force testing during shipping and distribution)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ISO 11607-1(2006) ● ISO 2248 (1985) ● ISO 8318 (2000) ● 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 ● FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents– Nonclinical and Clinical Studies (draft) ● FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents – Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft)
<p>11.架儲期 (Shelf life)</p>	<p>以最終產品為測試對象(包括滅菌處理)之真實時間老化試驗(Real-time aging)或經確效之加速老化試驗(Accelerated aging), 檢測項目包括:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 包裝 (Packaging)及無菌性(Sterility) ● 尺寸驗證 (dimensional verification) ● 氣球/導管塗層特性(Coating characterization) <ul style="list-style-type: none"> a. 總載藥量(Total drug content) b. 有效成分塗佈密度(Dose density) c. 軸向及環繞塗層的均勻性及厚度 (Longitudinal and circumferential coating uniformity/ thickness) d. 塗層完整性 (Coating integrity) e. 急性塗層完整性測試(Acute coating integrity) f. 塗層附著耐久性 (Adhesion durability) 	<ul style="list-style-type: none"> ● 依各製造廠規定 ● 血管氣球擴張導管臨床前測試基準 ● 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準 ● FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents– Nonclinical and Clinical Studies (draft). ● FDA Guidance Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents

	<ul style="list-style-type: none"> g. 體外溶離測試 (<i>In-vitro</i> eluting/ dissolution) h. 微粒子評估 (Particulate evaluation) i. 不純物及溶劑殘留 (Impurities and residual solvents) ● 功能性(Performance) <ul style="list-style-type: none"> a. 氣球導管輸送、膨脹、消縮及回撤功能測試 (Delivery, inflation, deflation and retrieval) b. 氣球額定爆裂壓 (Balloon rated burst pressure) c. 氣球疲勞 (Balloon fatigue) d. 氣球順應性 (Balloon compliance) e. 氣球膨脹/消縮時間 (Balloon inflation and deflation time) f. 滲漏試驗(Freedom from leakage and damage from inflation) g. 導管接合強度 (Catheter bond strength) h. 撓曲性及扭結性測試 (Flexibility and kink test) i. 扭力強度 (Torque strength) j. 尖端拉回試驗 (Tip pull test) k. 依據產品特性之其他相關測試 	<ul style="list-style-type: none"> and Associated Delivery Systems • Class II Special Controls Guidance Document for Certain Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheters
--	---	--

備註：採樣(Sampling)應具有科學合理性，必要時需檢附採樣程序(Sampling protocol)。樣品選擇方法如 Worst case scenario或Four corners size matrix。

五、參考文獻 (References)

(一)、衛生福利部法規(MOHW Documents)

1. 醫療器材查驗登記審查準則
2. 藥品查驗登記審查準則
3. 藥品非臨床試驗安全性規範第五版
4. 藥物非臨床試驗操作規範(GLP)
5. 藥品安定性試驗基準
6. 現行藥品優良製造規範
7. 前行政院衛生署公告署授食字第 0991608423 號「醫療器材類似品判定流程及函詢申請說明」
8. 血管氣球擴張導管臨床前測試基準
9. 塗藥冠狀動脈血管支架技術基準

(二)、歐盟執行委員會(EC)與歐盟藥品管理局(EMA)法規(Documents)

1. Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices, last amended by Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council.
2. EMA/CHMP/EWP/110540/2007: Guideline on the clinical and non-clinical evaluation during the consultation procedure on medicinal substances contained in drug-eluting (medicinal substance-eluting) coronary stents.
3. MEDDEV 2.7.1(2008) Evaluation of clinical data: A guide for manufacturers and notified bodies. Appendix 1 : Clinical Evaluation of Coronary Stents.
4. MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007) Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) : Guideline on the Non-Clinical Development of Fixed Combinations of Medicinal Products (2008)

(三)、美國食品藥物管理局法規 (FDA Guidance Documents)

1. Supplement Definitions, Bundling Multiple Devices in a Single Application, and Fees for Combination Products.
2. Combination Products: Submission and Resolution of Formal Disputes Regarding the Timeliness of Premarket Review of a Combination Product (Dispute Resolution Guidance).
3. Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products.
4. Current Good Manufacturing Practice for Combination Products.
5. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms.
6. Drug Master Files.
7. Drug Metabolism/Drug Interaction Studies in the Drug Development Process: Studies *In Vitro*.
8. Environmental Assessment of Human Drug and Biologics Applications.
9. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.
10. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of *In Vitro/In Vivo* Correlations.
11. Format and Content of the Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section of an Application.
12. Format and Content of the Nonclinical Pharmacology/Toxicology Section of an Application.
13. How to Write a Request for Designation.
14. Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs INDs for Phase 2 and Phase 3 Studies: Chemistry, Manufacturing, and Controls Information.
15. Master Files: Part III – Guidance on Scientific and Technical Information.
16. Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients.
17. PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
18. Premarket Approval Application Modular Review.
19. Single Dose Acute Toxicology Testing for Pharmaceuticals.
20. Submitting Supporting Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances.
21. Submitting Documentation for the Manufacturing of and Controls for Drug Products.
22. Class II Special Controls Guidance Document for Certain Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) Catheters
23. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies (draft). 2008/03/26.
24. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft). 2008/04/07
25. Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems.
26. General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices.

(四)、美國材料試驗協會標準 (ASTM Standards)

1. ASTM F1984-99 Whole Complement Activation in Serum by Solid Materials.
2. ASTM F2065-00e1 Alternative Pathway Complement Activation in Serum by Solid Materials.
3. ASTM F2119-07 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants

4. ASTM F1980 (2007) Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices

(五)、國際藥品協和化會議法規(ICH Guidance Documents)

1. Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products.
2. Q1B Photostability Testing of New Drug Substances and Products.
3. Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products.
4. Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology.
5. Q3A(R) Impurities in New Drug Substances.
6. Q3B(R) Impurities in New Drug Products.
7. Q3C Impurities: Residual Solvents, December.
8. Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances.
9. S2B Genotoxicity: A Standard Battery for Genotoxicity Testing of Pharmaceuticals.
10. S7A Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals.
11. S2A Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals.

(六)、國際標準化組織標準(ISO Standards)

1. ISO 10993-1 (2009) Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management system.
2. ISO 10993-2 (2006) Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements.
3. ISO 10993-3 (2009) Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.
4. ISO 10993-4 (2002) Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood.
5. ISO 10993-5 (2009) Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity.
6. ISO 10993-7 (2008) Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.
7. ISO 10993-10 (2010) Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization.
8. ISO 10993-11 (2009) Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity.
9. ISO 10993-12 (2009) Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference.
10. ISO 11607 (2000) Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices.
11. ISO 11607-1 (2006) Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 1: Requirements for materials, sterile barrier systems and packaging systems.
12. ISO 11607-2 (2006) Packaging for terminally sterilized medical devices - Part 2: Validation requirements for forming, sealing and assembly processes.
13. ISO 2248 (1985) Packaging — Complete, filled transport packages — Vertical impact test by dropping.
14. ISO 8318 (2000) Packaging — Complete, filled transport packages and unit loads — Sinusoidal vibration tests using a variable frequency.
15. ISO 11135-1 (2014) Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation.

16. ISO11137-1 (2006) Sterilization of health care products – Radiation- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.

17. ISO 25539-1 (2003) Cardiovascular implants - Endovascular devices -Part 1: Endovascular prostheses.

(七)、美國藥典(USP)

1. <788> Particulate Matter in Injections (Small Volume)
2. <85> Bacterial Endotoxins
3. <71> Sterility
4. <151> Rabbit Pyrogen Test
5. <724> Drug Release
6. <905> Content Uniformity