

含動物來源物質之牙槽修復材料及可吸收鈣鹽骨洞填充裝置臨床前測試基準
Guidance for Pre-clinical Testing of Dental Bone Grafting Material / Resorbable Calcium Salt
Bone Void Filler Device Containing Materials Derived from Animal Sources

109.06

【說明】

1. 本基準係提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記時，技術性資料及臨床前測試應檢附資料及進行項目之建議，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)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，要求廠商進行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)；另本檢測基準將不定期更新。
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. 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，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。
5. 製造廠使用之測試方法如與本基準所列參考方法不同，但(1)具等同性者，應檢附製造廠測試方法供審核；(2)如不具等同性，則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。
6. 如製造廠未進行表列測試項目，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。
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、本基準適用範圍(Scope)

本基準係適用於用以填充、補充、重建牙周或口腔顎面區域骨缺損之氫氧基磷灰石/磷酸三鈣牙槽骨修復材料，及植入在非應力負荷區域之骨缺損或空隙中，用以填充因外傷、治療外科手術或創傷性損傷所致骨缺損或空隙之可吸收鈣鹽骨洞填充裝置，且上述產品組成材質係由動物來源組織製成，或添加由動物來源組織萃取/純化之物質。

本基準不適用於使用人體組織、去礦化骨(Demineralized Bone)、去細胞組織或由細胞株生成成分做為原料來源，以及含有藥品之產品。

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：F.3930 牙槽修復材料(Bone Grafting Material)

鑑別：牙槽修復材料包含氫氧基磷灰石(Hydroxyapatite)、磷酸三鈣(Tricalcium Phosphate)、聚乳酸(Polylactic)、聚乙醴酸(Polyglycolic Acids)、膠原蛋白基材(Collagen)等。此器材用以填充(Fill)、補充(Augment)、重建(Reconstruct)牙周或口腔顎面區域骨缺損。分級：(1)第二級：不含藥品之材料；(2)第三級：包含藥品之材料。

公告品項：N.3045 再吸收鈣鹽骨洞填充裝置(Resorbable Calcium Salt Bone Void Filler Device)

鑑別：再吸收鈣鹽骨洞填充裝置，是用來填充四肢、脊椎及骨盆中，因外傷或手術所造成的骨洞或裂縫，非用來恢復骨結構的穩定性的再吸收植入物。

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. 依食品藥物管理署公告《醫療器材中文仿單編寫原則》所載內容，刊載許可證字號、產品名稱、產品敘

述、用途或效能(或適應症)、副作用或併發症、禁忌症、警告及注意事項、型號及規格、儲存與使用或運送環境條件、使用前的準備、滅菌方式、製造廠及藥商資訊等內容。

2. 應敘明產品選用動物來源之組成材質及其物種名稱。

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

1. 產品敘述、作用機制、吸收時間。
2. 成分、構造、賦形。產品使用原料相關資料應包括：各部分組成及所有添加物之完整化學組成名稱、各成分之含量或百分比，並逐項檢附各原料之化學摘要索引(Chemical Abstracts Service)編號。
3. 滅菌說明、包裝、保存條件、有效期間等。
4. 操作方法、固定說明。
5. 於體內進行固化反應之產品，應說明產品工作時間、固化反應時間，與固化干擾(時間、範圍)之預防措施。
6. 多餘產品從缺陷部位移除的時機與方法說明(如適用)。

(三)、產品內含動物來源之物質建議檢附相關資料，包括：

1. 動物原料來源說明：應檢附原廠之動物原料來源管制之作業說明，及判斷組織通過放行標準與否之檢疫程序；且應檢附其原料來源證明，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。經中央衛生主管機關參考國際對含牛羊組織之管理規範，依據牛、羊組織受牛海綿狀腦病病原污染之危險程度高低而公告無須檢附前項資料者，不在此限。
2. 應檢附動物來源原料萃取/純化流程、製造流程與原料管制作業說明(含加工、保存、試驗與處理等)，以及製造過程利用經確效之消除或去活化方法以處理病毒及其它傳染原的說明。
3. 製造廠避免交叉污染而採行的除污/滅菌方法。
4. 使用動物來源物質之風險分析與控制報告，應說明原料萃取/純化流程其執行風險分析過程中所鑑別之風險、及如何將各項風險控制到可接受的程度。

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. 生物相容性測試 (Biocompatibility)	(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) 新材質應另檢附以下測試： (1) 慢性毒性試驗(Chronic toxicity)。 (2) 致癌性試驗(Carcinogenicity)。 (3) 免疫毒理學試驗(Immunotoxicology)。	• ISO 10993-1 (2009) • ISO 10993-3 (2014) • ISO 10993-5 (2009) • ISO 10993-6 (2016) • ISO 10993-10 (2010) • ISO 10993-11 (2018) • ISO 10993-12 (2012) • FDA Guidance (2016) • MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007).

2. 無菌(Sterility)	進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保無菌保證度SAL (Sterility Assurance Level)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) • ISO11135-1 (2014) • ISO11137-1 (2015) • ISO11137-2 (2015) • ISO11137-3 (2006) • ISO17665-1 (2006) • ISO17665-2 (2009) • USP <71> 										
3. 病毒確效測試 (Virus validation)	<p>(1) 用以評估消除/去活化確效之病毒，應選用類似於可能污染動物來源物質之病毒，倘前述病毒無法或不適用於消除/去活化確效評估時，應使用與其具相似物理和化學特性特定之模型病毒替代，並包含如無鞘膜病毒(non-enveloped viruses)、含鞘膜病毒(enveloped viruses)、RNA病毒或DNA病毒等類型。</p> <p>(2) 病毒去活化動力學測試： 以作圖的形式報告去活化動力學驗證結果。</p> <p>(3) 利用經確效之消除或去活化方法其總降低係數： 消除/去活化病毒的總降低係數宜達到6個數量級(log)以上(即病毒數量下降到進行消除/去活化前數量的百萬分之一以下)。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 22442-3 (2007) • ISO 22442-4 (2010) • ICH Topic Q5A (R1) 										
4. 化學安全性評估 (Chemical requirement)	<p>(1) 主成分定性及定量。</p> <p>(2) 微量不純物元素分析，含量不得超過下表所列：</p> <table border="1" data-bbox="523 1128 1037 1370" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>微量元素</th> <th>含量極限 (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pb</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Hg</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>As</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Cd</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 重金屬不純物總含量不可超過50 ppm。</p> <p>(4) 製程中殘餘試劑之不純物分析。</p> <p>(5) 產品溶解過程(Dissolution)或於20°C之水溶性(Water solubility, $\mu\text{g}/\text{mm}^3$)，以及溶解過程中之pH值變化。</p> <p>(6) 動物來源原料之不純物分析(如核酸殘留、特定蛋白質殘留等)。</p>	微量元素	含量極限 (ppm)	Pb	30	Hg	5	As	3	Cd	5	<ul style="list-style-type: none"> • FDA Guidance (2005) • ASTM 1088-04a (2010)
微量元素	含量極限 (ppm)											
Pb	30											
Hg	5											
As	3											
Cd	5											
5. 物理性質評估 (Physical properties)	<p>(1) 形態、造型及其尺寸規格(Form, shape and dimensional specifications)。</p> <p>(2) 放大拍照，例如用SEM影像顯示出顆粒大小、形狀。</p> <p>(3) 孔隙度(% void space / porosity)。</p> <p>(4) 結晶相定性和定量測定(Qualitative and quantitative determination of crystalline phases)，如相純度(Phase purity)、元素分析(Elemental analysis)及繞射圖譜分析(Diffraction patterns)等。</p> <p>(5) 鈣磷比(Ca/P)。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FDA Guidance (2005) 										

	(6) 顆粒大小及分佈(Particle size distribution plot, μ)。 (7) 燒結溫度(Sintering temperature, °C)。 (8) 抗壓強度(Compressive strength, MPa)。 (9) 彈性模數(Elastic modulus, GPa)。 (10) 剪模數(Shear modulus, GPa)。	
6. 功能性試驗 (Performance test)	(1) 產品於動物體內之降解/吸收(Resorption)評估，或產品於模擬環境下隨時間之降解/吸收曲線，並應顯示完全廓清或結合時間。 (2) 癒合時間(Healing time)。 (3) 於體內進行固化反應之產品，應評估下列項目： (i) 工作時間(Working time)。 (ii) 固化時間(Setting time)。 (iii) 尺寸穩定性(Dimensional stability)。 (iv) 固化反應溫度(Setting reaction temperature)。 (4) 可注射器材(Injectable devices)，應提供可注射性測試(Injection capability testing)或注射壓力測試(Injection pressure testing)。 (5) 其它依產品特性或依仿單宣稱效能之相關測試。	• FDA Guidance (2005) • ISO 13175-3 (2012)
7. 熱原性(Pyrogen)	(1) 細菌內毒素(Bacterial Endotoxins)試驗 (如< 0.5 EU/mL或< 20 EU/device)。 (2) 如製造廠宣稱產品為無熱原(non-pyrogenic)，應另進行熱原試驗並符合其宣稱。	• FDA Guidance (2012) • USP <151>
7. 架儲期(Shelf life)	以最終產品為測試標的，進行真實時間老化試驗(Real-time aging)或加速老化試驗(Accelerated aging)以驗證產品於有效期間之功能性及安全性。	• 依各製造廠規定 • ASTM F1980 (2007) • ISO 11607 (2000) • ISO 11607-1 (2009) • FDA Guidance (2005)

六、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. 藥物非臨床試驗操作規範(GLP)
3. 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」
4. 牙槽骨修復用三鈣磷酸鹽臨床前測試基準(106.12修正)
5. 可吸收鈣鹽骨洞填充裝置臨床前測試基準(107.02公告)

(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. MEDDEV 2.1/3 rev 3 Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative (2007).

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

1. FDA Guidance - Class II Special Controls Guidance Document: Dental Bone Grafting Material Devices (2005).
2. Medical Devices Containing Materials Derived from Animal Sources (2019)
3. Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and Testing within A Risk Management Process" (2016)
4. Guidance for Industry: Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers (2012)

(四)、美國材料試驗協會標準(ASTM Standards)

1. ASTM F1088 - 04a Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation (2010).
2. ASTM F1980 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices (2007).

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

1. ICH Q5A (R1) Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin.

(六)、國際標準化組織標準(ISO Standards)

1. ISO 10993-1 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and Testing within A Risk Management System (2009).
2. ISO 10993-3 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 3: Test for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity (2014).
3. ISO 10993-5 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for In Vitro Cytotoxicity (2009).
4. ISO 10993-6 Biological Evaluation of Medical Devices -- Part 6: Tests for Local Effects after Implantation (2016).
5. ISO 10993-7 Biological Evaluation of Medical Devices -- Part 7: Ethylene Oxide Sterilization Residuals (2008).
6. ISO 10993-10 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 10: Tests for Irritation and Skin Sensitization (2010).
7. ISO 10993-11 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 11: Tests for Systemic Toxicity (2018).
8. ISO 10993-12 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 12: Sample Preparation and Reference (2012).
9. ISO 11607 Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices (2000).
10. ISO 11607-1 Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices - Part 1: Requirements for Materials, Sterile Barrier Systems and Packaging System (2009).
11. ISO 11135-1 Sterilization of Health Care Products - Ethylene Oxide - Part 1: Requirement for Development, Validation (2014).
12. ISO 11137-1 Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 1: Requirements for Development, Validation and Routine Control of A Sterilization Process for Medical Devices (2015).
13. ISO11137-2 Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 2: Establishing the Sterilization Dose (2015).
14. ISO11137-3 Sterilization of health Care Products - Radiation - Part 3: Guidance on Dosimetric Aspects of Development, Validation and Routine Control (2006).

15. ISO 17665-1 Sterilization of Health Care Products - Moist Heat - Part 1: Requirements for the Development, Validation and Routine Control of A Sterilization Process for Medical Devices (2006).
16. ISO 17665-2 Sterilization of Health Care Products - Moist heat - Part 2: Guidance on the Application of ISO 17665-1 (2009).
17. ISO 22442-1 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives - Part 1: Application of Risk Management (2015).
18. ISO 22442-2 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives - Part 2: Controls on Sourcing, Collection and Handling (2015).
19. ISO 22442-3 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives - Part 3: Validation of the Elimination and/or Inactivation of Viruses and Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents (2007).
20. ISO 22442-4 Medical Devices Utilizing Animal Tissues and Their Derivatives - Part 4: Principles for Elimination and/or Inactivation of Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents and Validation Assays for Those Processes (2010).
21. ISO 13175-3 Implants for Surgery - Calcium Phosphates - Part 3: Hydroxyapatite and Beta-Tricalcium Phosphate Bone Substitutes (2012).

(七)、美國藥典(USP)

1. <71> Sterility
2. <151 > Pyrogen Test