

正本

檔 號：  
保存年限：

## 財團法人醫藥品查驗中心 書函

機關地址：11557 台北市南港區忠孝東路六段 465 號 3 樓  
傳 真：(02)81706001  
聯絡人及電話：李曜珊 (02)81706001#915  
電子郵件信箱：yslee307@cde.org.tw

108 台北市萬華區長沙街二段 73 號 3 樓

受文者：台北市儀器商業同業公會

發文日期：中華民國 102 年 10 月 15 日

發文字號：藥查器字第 102413 號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：三項醫療器材臨床前技術基準草案

主旨：本中心執行衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱 TFDA)委辦計畫「委託專業機構協助醫療器材技術審查暨基準研擬」，研擬三項醫療器材臨床前技術基準草案，敬請 貴單位/公司針對基準草案內容惠賜卓見。

說明：

- 一、本中心執行 TFDA 委辦計畫「委託專業機構協助醫療器材技術審查暨基準研擬」，研擬三項醫療器材臨床前技術基準草案，品項包含血液透析用之植入式未含藥血液通路裝置、腹腔或骨盆腔手術用可吸收性防沾黏阻隔醫材、組織粘著劑，草案稿件如附件。
- 二、為使基準草案符合國內實際需求，期望產業先進能針對三項基準草案，提供寶貴意見及建議。
- 三、如有任何建議，請於 10 月 25 日前以傳真或 Email 方式回覆該案聯絡人：李曜珊專案經理，電話：(02)81706000 分機 915，傳真：(02)81706001，E-mail：yslee307@cde.org.tw。

正本：台灣區醫療暨生技器材工業同業公會、台中市醫療器材商業同業公會、台南市醫療器材商業同業公會、台灣省醫療器材商業同業公會、嘉義市醫療器材商業同業公會、中華民國醫療器材商業同業公會全國聯合會、台北市醫療器材商業同業公會、高雄市醫療器材商業同業公會、台北市儀器商業同業公會、桃園縣儀器商業同業公會、台中市儀器商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、中華民國生物產業發展協會、台北市生物技術服務商業同業公會、富強醫材股份有限公司、科

舉顧問股份有限公司、台灣曲克股份有限公司、六霖企業有限公司、潔昇興業股份有限公司、美敦力醫療產品股份有限公司、景年國際有限公司、永勝生醫股份有限公司、巴德股份有限公司、春菖貿易有限公司、雅基利股份有限公司、歐強國際有限公司、臺灣泰科醫藥股份有限公司、意欣國際有限公司、賽諾菲股份有限公司、互誌有限公司、安盛實業有限公司

副本：本中心醫療器材組

法醫藥品查驗中心

裝

訂

線

**「血液透析用之植入式未含藥血液通路裝置」臨床前技術基準草案(稿)**  
**Guidance For Preclinical Testing Of Implanted Blood Access Devices For**  
**Hemodialysis (draft)**

**【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，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。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。
2. 本檢測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，要求廠商提供本檢測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。
4. 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，以證實產品在相同應用上仍具有相等之安全及功能。
5. 各項測試如本檢測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；如本檢測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檢測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，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)：**

本基準適用範圍包括：(1)列管於代碼 H.5540 鑑別「提供血液透析用之植入式血液通路裝置(implanted blood access devices for hemodialysis)」常置于身體三十天以上之品項以及(2)動靜脈套管(arteriovenous shunt cannula)、血管梢(vessel tip)、鎖骨下導管(subclavian catheter)、植入式血液透析導管(implanted hemodialysis catheter)、植入式三腔血液透析導管(implanted triple-lumen hemodialysis catheter)，植入式塗佈血液透析導管(implanted coated hemodialysis catheter)等風險等級為第三級之醫療器材品項。前述品項如產品之材質組成或產品表面塗層具有藥品成分(如抗生素等)者，則非本基準適用範圍。

## 二、本基準適用醫療器材之衛生署公告分類分級品項(regulation number)及其鑑別(identification)

公告品項：血液通路裝置及其附件(Blood access device and accessories)

代碼：H.5540

(a)鑑別：血液通路器材及其附件是提供管道以取得患者血液作血液透析或其他慢性用途者。用于血液透析時，是人工腎系統的一部份，用來治療患者之腎衰竭或腎中毒，提供患者血液以作血液透析之用。此器材包括植入性血液取得器材，非植入性血液取得器材及上述之者之附件。(1)植入式血液通路裝置包括各種伸縮或固定的管子，以手術方法經由皮膚植入適當的血管內，常置于身體三十天以上。一般型包括各種特製的分流及連接器以供取得血液，如動脈靜脈(AD)分流套管及血管尖端。(b)分級：(1)第三級：植入式血液通路裝置。

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

1. 本基準所述的植入式血液透析血液通路裝置(implanted blood access device for hemodialysis)係指提供流通管道以取得患者血液作為血液透析或其他慢性用途，並持續30天以上、置於人體內部之裝置。當用於血液透析時，此類裝置是用於治療腎功能衰竭或毒血症病患治療之人工腎臟系統的一部分。
2. 植入式血液透析血液通路裝置(implanted blood access device for hemodialysis)由各種可撓曲或剛性管狀物所組成，例如導管(catheter)或套管(cannula)，其係以外科手術方式植入適當血管中、可能穿透皮膚，並且預期停留人體內30天或以上之期間。
3. 有關產品敘述(device description)，建議內容包括：
  - (1) 通用名稱(common name)(例如雙腔血液透析導管)
  - (2) 銷售品名(trade or proprietary name)(例如表列所有型號(list of all model numbers))
  - (3) 預期用途(intended use)
  - (4) 含有標記說明之圖示以及每個型號的規格（例如，長度，內徑和外徑，管口徑的大小(French size)，套件(cuff)的位置，連結器(connectors)延伸的長度，孔的直徑和位置等)
  - (5) 實體性的描述應包括：a. 整體系統的相關資訊，包括附件，圖片，樣品（如可行），以及工程圖。 b. 導管系統各個組成元件(component)的功能性描述（包括規格(如適用)）。 c. 用於置放該導管或分流裝置的配件/工具(accessories)之相關說明。(此類配件須為衛生福利部已經核准之醫療器材或將其相關技術性資料合併於此導管系統之查驗登記申請資料中提交評估。)
4. 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年8月18日前衛生署公告(署授食字第0991608423號)之醫療器材類似品判定流程

製作比較表)，宜包括下列資訊：

- (1) 預期用途(intended use)、適應症(indications for use)，需包括:器材使用目的、作用機制、人體植入部位、使用期間，以及使用條件等
- (2) 材質，需包括所有個別產品組成(component)之材質名稱、材質編號；
- (3) 前述之產品組成(component)，例如：
  - 1). 導管腔與延伸管路 (Catheter lumens and extensions);
  - 2). 接合夾(Clamps);
  - 3). 套件(Cuffs);
  - 4). Luer鎖緊接口(Luer adapters) (bloodline connectors);
  - 5). 接口承座(Hub);
  - 6). 縫合翼(Suture wing);
  - 7). 外帽(Caps);
  - 8). 塗層(Coatings);
  - 9). 黏合劑(Adhesives); and
  - 10). 著色劑或油墨 (Colorants or inks).
- (4) 效能規格 (Performance specifications)
- (5) 設計參數 (Design parameters)，例如：
  - 1). 導管類型 (Catheter type )
  - 2). 套件數量 (Number of cuffs )
  - 3). 內外直徑 (Inner and outer diameter)
  - 4). 長度 (Length )
  - 5). 管腔導引器械資訊 (Tunneler information)

#### 四、非臨床安全性及功能性試驗資料(Non-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<br>(Biocompatibility test) | (1) 細胞毒性試驗 (Cytotoxicity)<br>(2) 過敏試驗 (Sensitization)<br>(3) 刺激或皮內刺激試驗 (Irritation / Intracutaneous reactivity)<br>(4) 急性全身性毒性試驗 (Acute systemic toxicity)<br>(5) 亞慢性毒性試驗 (Subchronic toxicity)<br>(6) 基因毒性試驗 (Genotoxicity)<br>(7) 植入試驗 (Implantation)<br>(8) 血液相容性 (Hemocompatibility)<br>(9) 細菌內毒素(Bacterial endotoxins)含量符合安全範圍 | • 行政院衛生署 101 年 7 月 20 日 FDA 器字第 1011602755 號<br>• ISO 10993-1(2009)<br>• ISO 10993-3(2003)<br>• ISO 10993-4(2002)<br>• ISO 10993-5(2009)<br>• ISO 10993-6(2007)<br>• ISO 10993-10(2002)<br>• ISO 10993-11(2006)<br>• USP <85> |
| 2. 功能性試驗                              | (1) 壓力對流速(Pressure versus flow rates)                                                                                                                                                                                                                                                                                               | • ISO10555-1 (2004)(2013)<br>• ASTM F1830-97 (2013)                                                                                                                                                                           |

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (Performance)      | <p>之關係。</p> <p>(2) 重覆循環速率(recirculation rates for both forward and reverse flow configurations)。</p> <p>(3) 前置體積(priming volumes)。</p> <p>(4) 拉伸測試(tensile testing)。polyurethane 材質之導管的斷裂強度需至少為10磅(pounds)。</p> <p>(5) 氣體洩漏試驗( air leakage test)。</p> <p>(6) 液體洩漏試驗(liquid leakage test)。</p> <p>(7) 導管之延伸管路的重覆夾合測試(repeated clamping)。</p> <p>(8) 機械性溶血測試(mechanical hemolysis)。如產品採用新設計或改良設計而可能牽涉或改變血流狀態時執行。</p> <p>(9) 通路裝置產品材質可容許常見化學消毒劑(如:漂白劑、乙醇, 碘液等)之重覆暴露耐受性。</p> <p>(10) 皮下植入導管(Subcutaneous catheters) 產品者, 需提供下列項目之科學性證據: 感染率(infection rates)、適當透析效能(adequacy of dialysis)、血流之持續性 (maintenance of blood flow)、長期管腔暢通性( long-term patency)、建議使用針頭(如蝶型彎針 (non-coring needle), 以及任何輸液口之重覆使用結果(Test results on repeated use of any ports); 此外, 此類產品必要時需提供已核准上市之實質對等產品之臨床資料, 以支持其臨床應用之安全有效性。</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASTM F1841-97 (2013)</li> <li>• US FDA guidance: Class II Special Controls Guidance Document: Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis DRAFT GUIDANCE Document issued on: June 28, 2013</li> </ul> |
| 3. 塗層<br>(Coating) | <p>如產品表面具有塗層如潤滑劑等, 需提供下列資料:</p> <p>(1) 塗層材質資料(檢附內容應參考上文之「材質 (materials)」乙節)</p> <p>(2) 塗層宣稱效能之有效期限(如潤滑劑等)</p> <p>(3) 塗層之應用(原理)說明</p> <p>(4) 塗層宣稱效能之測試結果</p> <p>(5) 如產品擬宣稱塗層之臨床利益(clinical</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• US FDA guidance: Class II Special Controls Guidance Document: Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis DRAFT GUIDANCE Document issued on: June 28, 2013</li> </ul>                                 |

|                      |                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      | benefit),則需提供可支持其宣稱之臨床報告(科學性證據)。<br>(6) 如產品表面具有塗層如抗生素等藥品成分,非本技術基準適用範圍。           |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 4. 無菌<br>(Sterility) | 應進行滅菌確效(Sterilization validation),確保SAL(Sterility assurance level)小於 $10^{-6}$ 。 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 醫療器材查驗登記審查準則</li> <li>• ISO11135-1 (2007)</li> <li>• ISO11137-1(2007)</li> <li>• ISO11137-2(2006)</li> <li>• ISO11137-3(2006)</li> <li>• ISO17665-1(2006)</li> <li>• ISO 11607-1 (2006)</li> <li>• USP &lt;71&gt;</li> </ul> |

## 五、參考文獻 (References)

### 1. 行政院衛生署法規(DOH 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) 行政院衛生署公告 99 年 8 月 18 日署授食字第 0991608423 號「醫療器材類似品判定流程及函詢申請說明」
- (4) 行政院衛生署公告 101 年 7 月 20 日 FDA 器字第 1011602755 號「本局擬推動「醫療器材查驗登記檢測實驗室認證制度」行政院衛生署

### 2. 美國食品藥物管理局法規 (US FDA Guidance Documents)

- (1) Class II Special Controls Guidance Document: Implanted Blood Access Devices for Hemodialysis DRAFT GUIDANCE Document issued on: June 28, 2013

### 3. 國際標準化組織標準(ISO Standards)

- (2) ISO 10993-1 (2003) Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management system.
- (3) ISO 10993-1 (2009) Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management system.
- (4) ISO 10993-2 (2006) Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements.
- (5) ISO 10993-3 (2003) Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.
- (6) ISO 10993-4 (2002) Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood.
- (7) ISO 10993-5 (2009) Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity.
- (8) ISO 10993-6 (2007) Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation.
- (9) ISO 10993-7 (2008) Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals.
- (10) ISO 10993-10 (2010) Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization.
- (11) ISO 10993-11 (2006) Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity.
- (12) ISO 11607-1 (2006) Packaging for terminally sterilized medical devices.
- (13) ISO11135-1 (2007) Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation.
- (14) 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.
- (15) ISO 11137-2 (2013) Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 2: Establishing the sterilization dose
- (16) ISO 11137-3 (2006) Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 3: Guidance on dosimetric aspects
- (17) ISO 10555-1 (2004) Sterile, Single-use intravascular catheters - Part 1: General requirements

(except for minimum force at break recommendation should be 10 pounds for polyurethane catheters due to the more frequent handling of hemodialysis catheters compared to general catheters, the great prevalence of polyurethane as the main material, and that polyurethane typically can support 50 lbs or more.)

- (18) ISO 10555-1 (2013) Intravascular catheters -- Sterile and single-use catheters -- Part 1: General requirements
- (19) 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
- 4. 美國藥典(USP)
  - (1) <85> Bacterial Endotoxins
  - (2) <71> Sterility
- 5. 美國材料試驗協會標準(ASTM Standards)
  - (1) ASTM F1830-97 (2013) Standard Practice for Selection of Blood for In Vitro Evaluation of Blood Pumps
  - (2) ASTM F1841-97(2013) Standard Practice for Assessment of Hemolysis in Continuous Flow Blood Pumps

**「腹腔或骨盆腔手術用可吸收性防沾黏阻隔醫材」臨床前技術基準草案(稿)**  
**Guidance for Pre-clinical Testing of Resorbable Adhesion Barrier Devices for Use in**  
**Abdominal and/or Pelvic Surgery(draft)**

**【說明】**

- 1.本檢測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，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。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。
- 2.本檢測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，要求廠商提供本檢測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。
- 4.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。
- 5.各項測試如本檢測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；如本檢測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檢測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，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)：**

本基準適用於一般腹腔或骨盆腔手術，使用於手術部位以降低手術後組織沾黏的發生率及程度之可吸收性防沾黏醫材。

本基準適用範圍不包含使用於心臟或腦部手術之組織修補或抗沾黏之可吸收性薄膜。

**二、本基準適用醫療器材之衛生署公告分類分級(Classification)：**

公告分類：L婦產科用裝置 或 I一般及整型外科手術裝置

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

**(一)、 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(包含起始劑(initiator)、催化劑(catalyst)、交聯劑(crosslinker)、改質劑(modifier)、單體(monomer)等)，逐項檢附各原料之供應商、原料名稱與規格(包括化學成分、組成、物理及化學性質)、材質證明或分析報告書[material certificate or certificate of analysis (COA)]
  - (2) 動物來源之原料須加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. 建議檢附產品之敘述、規格、性能、用途相關資料，包括：
  - (1) 物理狀態(essential physical characteristic)(如產品為呈薄膜、凝膠或溶液態)
  - (2) 產品結構(如尺寸(physical dimensions)、厚度(thickness)、孔隙大小(pore size)及孔隙度(porosity)等(如

為多孔性材料))

(3) 所含之詳細成分名稱及含量(或百分比)

(4) 化學、物理及生物性質

(5) 效能、用途與適用部位

(6) 防沾黏之作用機制

(7) 吸收及/或代謝特性之相關資訊

(8) 滅菌方式

(9) 熱原

(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 衛生署公告之醫療器材類似品判定流程製作比較表)

3. 製程相關技術資料，包括：

(1) 產品主要製程所需之原料、反應試劑及步驟說明

(2) 最終產品規格(包含製程試劑殘留量(residual levels of manufacturing reagents)、重金屬殘留量(residual levels of heavy metals))與最終產品檢驗成績書

#### 四、臨床前測試-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<br>(Biocompatibility test)    | (1)細胞毒性試驗(Cytotoxicity)<br>(2)過敏試驗(Sensitization)<br>(3)刺激或皮內刺激試驗(Irritation / Intracutaneous reactivity)<br>(4)急性全身性毒性試驗(Acute systemic toxicity)<br>(5)基因毒性試驗(Genotoxicity)<br>(6)亞慢性毒性試驗(Subchronic toxicity)<br>(7)植入試驗(Implantation)<br><br>新材質者應另檢附以下測試:<br>(8)慢性毒性試驗(Chronic toxicity)<br>(9)致癌性試驗(Carcinogenicity)<br>(10)生殖與發育毒性試驗(Reproductive and developmental toxicity) | ISO 10993-1(2009) <sup>(2)</sup><br>ISO 10993-3(2003)<br>ISO 10993-5(2009)<br>ISO 10993-6(2007)<br>ISO 10993-10(2010)<br>ISO 10993-11(2006)                                 |
| 2. 無菌(Sterility)                         | 進行滅菌確效(Sterilization validation)，一般而言應確保 SAL(Sterility assurance level)小於 $10^{-6}$ 。                                                                                                                                                                                                                                                                                                | ISO17665-1(2006) <sup>(3)</sup><br>ISO11135-1(2007) <sup>(4)</sup><br>ISO11137-1(2006) <sup>(5)</sup><br>ISO11137-2(2006) <sup>(6)</sup><br>ISO11137-3(2006) <sup>(7)</sup> |
| 3. 熱原試驗 (Pyrogen test)                   | 應進行熱原試驗並符合製造廠宣稱之規格。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 依各國藥典規定                                                                                                                                                                     |
| 4. 化學性質驗證<br>(Chemical Characterization) | (1) 產品及成份材料的化學性質鑑別及含量測定<br>(2) 可萃取物質(extractables)或不純物(impurities)分析，如重金屬、殘留溶劑、殘留交鏈劑等<br>(3) 體內或體外降解試驗                                                                                                                                                                                                                                                                               | 依各國藥典、國際標準依國際標準或各製造廠規定                                                                                                                                                      |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                           |              |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 5. 物理及機械性質驗證(Physical and Mechanical Properties) | 應依產品之物理狀態(如薄膜、凝膠或溶液態)進行物理性質與規格測試，例如：<br>(1) 外觀(appearance)<br>(2) 撕裂強度(tear strength)或抗張強度(tensile strength)<br>(3) 黏度(viscosity)或黏聚性(cohesivity)<br>(4) 平均分子量(average molecular weight)<br>(5) 粒徑大小及分佈(particle distribution)<br>(6) pH值 | 依國際標準或各製造廠規定 |
| 6. 穩定性與架儲期試驗 (Stability Study & Shelf-life Tset) | 產品經宣稱之置架期後的規格及無菌性測試，以及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)                                                                                                                                                     | 依各製造廠規定      |

#### 六、參考文獻 (References)

1. US FDA Guidance for Industry : Guidance for Resorbable Adhesion Barrier Devices for Use in Abdominal and/or Pelvic Surgery (2002)
2. ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management system (2009)
3. ISO 17655-1 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)
4. ISO11135-1 Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (2007)
5. ISO11137-1 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices (2006)
6. ISO11137-2 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 2: Establishing the sterilization dose (2006)
7. ISO11137-3 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 3: Guidance on dosimetric aspects (2006)



「組織黏著劑」臨床前技術基準草案(稿)

Guidance for Preclinical Testing of Tissue Adhesive (draft)

【說明】

- 1.本檢測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，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。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。
- 2.本檢測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，要求廠商提供本檢測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。
- 4.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。
- 5.各項測試如本檢測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；如本檢測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檢測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，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)：

本基準為組織黏著劑應用於輔助傷口黏合器材之黏合表皮傷口或手術傷口黏合(包含腹腔鏡手術切口及一般撕裂傷口)。

二、本基準適用醫療器材之衛生署公告分類分級品項(regulation number)及其鑑別(identification)

公告品項：I.4010 組織黏著劑(Tissue adhesive)

鑑別：用於表皮黏合之組織黏著劑，其用途為黏合手術傷口(包含腹腔鏡手術切口及一般撕裂傷口)。

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

(一)、建議檢附產品內所用化學物質相關資料，包括(但不限於)：

1. 化學品名
2. 化學文摘社登記號碼(CAS)
3. 序號
4. 結構化學式
5. 分子式及分子量
6. 來源及純度
7. 敘述產品之聚合化學反應

(二)、建議檢附產品之黏著特性分析，包括(但不限於)：

1. 黏性
2. 分析巨相成形後之殘餘組成，可使用下列方法，例如：氣相層析法、核磁共振光譜、質譜分析
3. 純度
4. 含水量

## 5. 凝固時間

(三)、建議檢附或說明產品其特性分析，包括(但不限於)：

- 1.外觀
- 2.材料敘述(例如化學組成及組成構造及黏著作用機制、使用方法)
- 3.尺寸(若適用，應包括孔洞大小)
- 4.成份汙染
- 5.構造
- 6.滅菌方式

## 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.化學性質評估<br>(Chemical requirement)   | (1)黏度<br>(2)聚合熱測試及測試方法說明<br>(3)固化時間(Setting time)<br>(4)體外降解試驗，觀察水解過程其添加劑成分、單體不純物及降解產物之釋出量                                                                                                                                         | FDA guidance(2010) <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                |
| 2.物理性質評估<br>(Physical properties)    | (1)機械強度:剝離試驗(peel testing)、潛變試驗(creep testing)、張力試驗(tensile testing)。<br>(2)黏著強度:拉伸強度(tensile strength)、拉伸或重疊剪切強度(tensile or overlap shear strength)、剝離黏結強度(peel adhesion strength)、衝擊強度(impact strength)                          | ASTM D3330(2004) <sup>(2)</sup><br>ASTM D3654(2006) <sup>(3)</sup><br>ASTM D882(2009) <sup>(4)</sup><br>ASTM F2255(2005) <sup>(5)</sup><br>ASTM F2256(2005) <sup>(6)</sup><br>ASTM F2258(2005) <sup>(7)</sup><br>ASTM F2458(2005) <sup>(8)</sup> |
| 3.生物相容性試驗<br>(Biocompatibility test) | (1)細胞毒性試驗(Cytotoxicity)<br>(2)過敏試驗(Sensitization)<br>(3)刺激或皮內刺激試驗(Irritation / Intracutaneous reactivity)<br>(4)急性毒性試驗(Acute systemic toxicity) *<br>(5)亞急性及亞慢性毒性試驗(Subacute and subchronic toxicity) *<br>(6)植入試驗(Implantation) * | ISO 10993-1(2009)<br>ISO 10993-3(2003)<br>ISO 10993-5(2009)<br>ISO 10993-6(2007)<br>ISO 10993-10(2010)<br>ISO 10993-11(2006)<br>FDA guidance(2010) <sup>(1)</sup><br>*此為FDA Guidance內建議增加測試項目                                                    |
| 4.無菌<br>(Sterility)                  | 進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保 SAL(Sterility assurance level)小於 $10^{-6}$ 。                                                                                                                                                   | ISO17665-1(2006)<br>ISO11135-1(2007)<br>ISO11137-1(2006)<br>ISO11137-2(2006)<br>ISO11137-3(2006)                                                                                                                                                 |
| 5.熱原試驗<br>(Pyrogen test)             | 如製造廠宣稱產品為無熱原(non-pyrogenic)，應進行熱原試驗並符合其宣稱。                                                                                                                                                                                         | 依各國藥典規定                                                                                                                                                                                                                                          |
| 6. 架儲期<br>(Shelf-life)               | 以最終產品為測試對象之真實時間之老化試驗(real-time aging) 或加速老化試驗 (accelerated aging)。                                                                                                                                                                 | 依各製造廠規定                                                                                                                                                                                                                                          |
| 7.動物實驗<br>(Animal testing)           | 進行動物測試需進行下列評估:<br>a.粘著劑足以使傷口黏合所需之聚合時間<br>b.是否有傷口癒合時間延長及傷口無法癒合的可能性<br>c.適當動物模型選擇(FDA 一般建議使用豬隻，動物數量及模型選擇可依產品特性及使用方式去決定)                                                                                                              | FDA guidance(2010) <sup>(1)</sup>                                                                                                                                                                                                                |

#### 五、参考文献 (References)

1. Class II Special Controls Guidance Document: Tissue Adhesive with Adjunct Wound Closure Device Intended for the Topical Approximation of Skin; Guidance for Industry and FDA (2010)
2. ASTM D3330 Standard Test Method for Peel Adhesion of Pressure-Sensitive Tape (2004)
3. ASTM D3654 Standard Test Method for Shear Adhesion of Pressure-Sensitive Tape (2006)
4. ASTM D882 Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting (2009)
5. ASTM F2255 Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesive in Lap-Shear by Tension Loading (2005)
6. ASTM F2256 Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesive in T-Peel by Tension Loading (2005)
7. ASTM F2258 Standard Test Method for Strength Properties of Tissue Adhesive in Tension (2005)
8. ASTM F2458 Standard Test Method for Wound Closure Strength in Tissue Adhesive and Sealants (2005)

