

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。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>(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(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. 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

(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

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