

牙槽骨修復用三鈣磷酸鹽臨床前測試基準

Guidance for Pre-clinical Testing of Dental Bone Grafting Material Tricalcium Phosphate (TCP) for Dental Bone Repair

101.01.05 公告

106.12.13 修正

【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)：

本基準適用於填補、擴大或修復口腔、上頷與面部(Maxillofacial)之牙週(periodontal)或骨缺損的三鈣磷酸鹽，不包含以人體去礦化骨(Human Demineralized bone)作為原料來源、含有藥品、或非用於口腔、上頷與面部(如用於脊椎)之骨填補材。

二、本基準適用醫療器材之衛生福利部公告分類分級品項(Regulation number)及其鑑別(Identification)：

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)、聚乙醇酸(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。

三、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： (1)慢性毒性試驗(Chronic toxicity)。 (2)致癌性試驗(Carcinogenicity)。 | ISO 10993-1:2009/Cor 1: 2010 ⁽¹⁾ ISO 10993-3:2014 ⁽²⁾ ISO 10993-5:2009 ⁽³⁾ ISO 10993-6:2016 ⁽⁴⁾ ISO 10993-10:2010 ⁽⁵⁾ ISO 10993-11:2017 ⁽⁶⁾ FDA Guidance(2005) ⁽⁷⁾ |

| 2.滅菌確效 (Sterilization Validation) | 進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保 SAL(Sterility assurance level) 小於 10^{-6} 。 | 依產品滅菌方式選擇適合參照之標準： ISO17665-1:2006 ⁽⁸⁾ ISO11135:2014 ⁽⁹⁾ ISO11137-1:2006/Amd1:2013 ⁽¹⁰⁾ ISO11137-2:2013 ⁽¹¹⁾ ISO11137-3:2017 ⁽¹²⁾ | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--|--|------------|----|----|----|---|----|---|----|---|--|
| 3.化學安全性評估 (Chemical Requirement) | <p>(1) 應列出完整化學組成成分,總重,包括所有添加物, 所有化學成分化學摘要索引(Chemical Abstracts Service)編號。</p> <p>(2) 主成分定性及定量。Tricalcium phosphate 含量不得低於 95%。</p> <p>(3) 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="533 539 1062 719"> <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>(4) 重金屬總含量不可超過 50ppm。</p> | 微量元素 | 含量極限 (ppm) | Pb | 30 | Hg | 5 | As | 3 | Cd | 5 | FDA Guidance(2005) ⁽⁷⁾ ASTM F1088-04a (2010) ⁽¹³⁾ |
| 微量元素 | 含量極限 (ppm) | | | | | | | | | | | |
| Pb | 30 | | | | | | | | | | | |
| Hg | 5 | | | | | | | | | | | |
| As | 3 | | | | | | | | | | | |
| Cd | 5 | | | | | | | | | | | |
| 4.物理性質評估 (Physical Properties) | <p>(1) 放大拍照,例如:用 SEM 影像顯示出顆粒大小,形狀,孔洞性(Porosity)。</p> <p>(2) 在模擬環境下, 產品隨時間之降解/吸收(Resorption)曲線, 並應顯示完全廓清或結合時間。</p> <p>(3) 癒合時間(Healing time)。</p> <p>(4) 相純度(Phase purity)-即結晶和非結晶相之重量百分比。</p> <p>(5) 鈣磷比(Ca/P)。</p> <p>(6) 孔隙度(% Void space)。</p> <p>(7) 顆粒大小及分佈(Particle size distribution plot,μ)。</p> <p>(8) 燒結溫度(Sintering temperature; °C)。</p> <p>(9) 抗壓強度(Compressive strength; MPa)。</p> <p>(10) 彈性模數(Elastic modulus; GPa)。</p> <p>(11) 剪模數(Shear modulus; GPa)。</p> <p>(12) pH 值。</p> <p>(13) 在 20°C 之水溶性(Water solubility; $\mu\text{g}/\text{mm}^3$)。</p> | FDA Guidance(2005) ⁽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)以驗證產品之有效期間。 | 依各製造廠規定 | | | | | | | | | | |

五、參考文獻 (References)

1. ISO 10993-1:2009/Cor 1:2010 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process.
2. ISO 10993-3:2014 Biological evaluation of medical devices -- Part 3: Tests 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 10993-6:2016 Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation.
5. ISO 10993-10:2010 Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and skin sensitization.
6. ISO 10993-11:2017 Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Tests for systemic toxicity.
7. FDA Guidance - Class II Special Controls Guidance Document: Dental Bone Grafting Material Devices (2005).
8. 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.
9. ISO 11135:2014 Sterilization of health-care products -- Ethylene oxide -- Requirements for the development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
10. ISO 11137-1:2006/Amd 1:2013 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices.
11. ISO 11137-2:2013 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 2: Establishing the sterilization dose.
12. ISO 11137-3:2017 Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control.
13. ASTM F1088-04a(2010) Standard Specification for Beta-Tricalcium Phosphate for Surgical Implantation.