

「塗藥冠狀動脈血管支架」技術基準(草案)
Guidance for Drug-Eluting Coronary Stents (Draft)

100.6.30

【說明】

- 1.本基準係提供醫療器材廠商研究發展參考，及辦理產品查驗登記時，臨床前測試及臨床研究應檢附資料、進行項目及相關參考標準與資料之建議，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(含測試樣品之規格、批號與數量)。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.臨床資料係指個案產品之臨床試驗報告，應以該查驗登記案所申請產品之型號/規格為主，若相關臨床資料不足，得提供前一代或類似產品之相關臨床研究報告供參考，惟應檢附科學性評估報告(scientific rationale)，以說明其適用性(applicability)。
- 6.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。
- 7.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，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。
- 8.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)：

本基準適用於以金屬支架為基礎，且於支架表面攜帶藥物塗層的塗藥冠狀動脈血管支架(Drug-Eluting Coronary Stents)。塗藥冠狀動脈血管支架，包含球囊擴張式支架(Balloon Expandable Stent)及自我擴張式支架(Self-expanding Stent)，其藉由經皮輸送(percutaneous delivery)置於人體冠狀動脈血管內作為支撐，以維持血管暢通之永久性植入物；支架表面攜帶藥物塗層之藥品成分被輸送並作用於支架置放區域，以減少因與裸金屬支架有關聯性之血管內膜增生(neointimal hyperplasia)而導致的再狹窄發生率(incidence of restenosis)。塗藥冠狀動脈支架須仰賴支架輸送系統(stent delivery system)將支架運送並置放於目標區域，其中球囊擴張式支架的輸送系統的結構會包括一氣球擴張導管(balloon catheter)，而自我擴張式支架的輸送系統則不一定會包括氣球擴張導管。

針對支架表面攜帶藥物塗層之藥品成分，須依據藥品查驗登記審查準則檢附藥品相關技術資料。

本基準之塗藥冠狀動脈支架與支架輸送系統，以下簡稱為支架與輸送系統，例外者將加註特別說明。

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

公告品項： E.0001

鑑別： 心血管支架 (Cardiovascular stent)

風險等級： 3

列入安全監視：是 (監視期3年)

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)：支架直徑與長度 (available stent diameter and lengths)、導管與外套之相容性 (guiding catheter/sheath compatibility)、置放與額定爆裂壓力(deployment and RBPs)與非支架覆蓋率(percent stent free area)等。
3. 適應症 (Indications for Use)
4. 禁忌症 (Contraindications)
5. 警語 (Warnings)
6. 注意事項 (Precautions)
7. 核磁安全性或相容性(MR Safety or MR Compatibility)
8. 不良反應 (Adverse Events)
9. 臨床試驗研究 (Clinical Studies)，應包括(但不限於)：目的、結論、設計、人口統計、方法，與結果。
10. 主要安全與有效性摘要表 (Principal Safety and Effectiveness Table)
11. 病人選擇與治療 (Patient selection and Treatment)
12. 使用指導 (Directions for Use)
13. 病人參考資料 (Patient Materials)
14. 滅菌方式
15. 保存條件:包括溫度、光線、撞擊、保存期限等
16. 製造廠名稱、地址
17. 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

| 項目 | 規格、需求及/或應進行測試 | 參考方法 |
|---------------------------|--|--|
| 1. 摘要性報告(Summary Reports) | 建議檢附摘要報告內容包括： (1) 產品敘述 (2) 詳細包裝內容物 (3) 產品效能與預定用途、適應症、禁忌症、使用說明、警語(警告)、注意事項及副作用。 (4) 產品型號規格：支架及輸送系統尺寸(包括有效長度、直徑、遠端/近端外徑)、支架及輸送系統使用材料、支架表面覆蓋率與孔隙區面積百分比、徑向支撐力、順應性、額定爆裂壓、指引導管/導引鞘相容性等。 (5) 支架圖樣及輸送系統尺寸圖樣。 (6) 滅菌說明、包裝(含材質結構細節)、保存條件，與有效期限等。 (7) 申請器材試驗報告摘要表(含試驗器材之規格與型號、試驗方法、結果與結論)，器材試驗報告如 Engineering studies, Pharmacokinetics and Pharmacology/toxicity studies for drug substance, Animal studies, and Clinical studies。 (8) 文獻回顧與評估摘要整理等 (9) 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) | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft) • Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems |

| | | |
|---------------------------------------|---|--|
| <p>2. 材料組成 (Material Composition)</p> | <p>建議檢附產品(支架與輸送系統)之原料相關資料, 包括(但不限於):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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)、支架塗層、金屬支架、輸送系統(含塗層及標示部份)等 ● 分析檢測項目、檢測方法 ● 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。 | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • 依廠內標準或各國藥典或國際標準規定 • 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 |
| <p>3. 藥品有效成分(Drug Substance)</p> | <p>(1) 未取得效期內我國原料藥主檔案核備函之成分, 需檢附化學製造與管制(Chemistry Manufacturing and Controls, CMC)相關資料, 應參考「原料藥主檔案(DMF)技術資料審查表」, 建議(但不限於)檢送資料如下:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 一般資料: 結構式、命名、CAS 編碼、分子量、分子式及溶解度。 ● 生產製造: 製造廠、廠名、廠址及國別、生產批量、詳細合成步驟與管控、製造流程圖、起始物與中間產物之規格與分析方法、批次製造記錄/製程確效。 ● 結構鑑定: ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, UV/VIS, IR, HPLC, X-ray等, 不純物結構式及結構鑑定圖譜(必要時)。 ● 有效成分管制: 檢驗規格、方法及成績書、分析方法確效。 ● 有效成分標準品: 應註明為 primary standard 或 working standard, 如係 primary standard 者, 應註明來源(生產批號、廠名、廠址及國別), 如係 working standard 者, 應註明來源、檢驗規格、檢驗成績書、標定含量與標定程序。 ● 包裝材質: 規格及檢驗成績書。 ● 安定性試驗: 長期與加速試驗數據。 <p>(2) 已領有效期內我國之原料藥主檔案核備函之藥品成分, 申請時可出具我國之 DMF 核備函, 無需再檢送有效成分之 CMC 資料。</p> <p>(3) 此有效成分之其它劑型已於國內上市, 無需再檢送有效成分之 CMC 資料。</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • ICH 基準、藥典或國際標準 • 現行藥品優良製造規範-藥品優良製造規範原料藥作業基準 • 藥品安定性試驗基準 • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft) |
| <p>4. 製程相關技術資料</p> | <p>建議包括:</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 化學製造與管制(Chemistry Manufacturing and Controls (CMC))之檢驗項目, 例如 (但不限於):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Appearance ● Material Analysis_Polymer ● 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 | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • 依廠內標準或各國藥典或國際標準規定 • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft) |

四、非臨床安全性及功能性測試資料(Non-clinical safety and performance data)

| 項 目 | 規格、需求及/或應進行測試 | 參 考 方 法 |
|---|---|---|
| 1. 支架特性 (Stent Dimensional and Functional Attributes) | (1) 形狀記憶及超彈性 (支架材料) Shape Memory and Superelasticity (stent material) (2) 耐腐蝕性Corrosion Resistance (stent material) (3) 尺寸驗證 (Dimensional Verification) (4) 支架表面積百分比 (Percent Surface Area) 表面積百分比=100 x (支架與血管直接接觸之面積÷ 支架之總表面積) (5) 縮短量 (Foreshortening) (縮短量百分比=100 x (長度變化÷ 植入的長度)) (6) 球囊擴張支架回縮量 (Recoil for Balloon Expandable Stents) (7) 支架完整性 (Stent Integrity) (8) 徑向剛度及徑向強度 (Radial Stiffness and Radial Strength) (9) 徑向支撐力 (Radial Outward Force) (10)機械性質 (Mechanical Properties) <ul style="list-style-type: none"> ● 極限拉伸強度 (ultimate tensile strength (UTS)) ● 降伏強度 (yield strength (YS)) ● 形變 (elongation) ● Poisson ratio ● 疲勞限度 endurance limit ● 鈦鎳合金材料之穩定應力 (plateau stresses, for nitinol.) ● 鈦鎳合金材料之彈性應變限度 (elastic strain limits, for nitinol) (11)應力/應變分析 (Stress /Strain Analysis) (12)疲勞分析 (Fatigue Analysis) (13)加速耐久性測試 (Accelerated Durability Testing) (14)微粒子評估 (Particulate Evaluation) (15)磁振造影安全性及相容性評估 (MRI Safety and Compatibility) (16)輻射不透性(Radiopacity) | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems • ASTM F2004 • ASTM F2082 • ASTM F2129 • ASTM G71 • ASTM F2081 • ASTM F2079 • ASTM F2394 • FDA Guidance Establishing Safety and Compatibility of Passive Implants in the MR (Magnetic Resonance) Environment • ASTM F2052 • ASTM F2213 • ASTM F2182 • ASTM F2119 • IEC 60601-2-33 |
| 2. 支架塗層特性 (Coating Characterization) | (1) 化學性質 Chemistry <ul style="list-style-type: none"> ● Materials Analysis_polymer ● Chemical Analysis_Polymer ● Chemical Analysis_Drug ● Drug Content ● Dose Density ● Drug Content Along Stent Length 有關化學分析方法可參考上述之項(二)、「3.藥品有效成分(Drug Substance) 」乙節。 (2) 塗層的一致性/再現性及厚度 (Coating uniformity/Reproducibility, Coating thickness) (3) 塗層完整性 Coating Integrity <ul style="list-style-type: none"> ● 急性塗層完整性測試 (擴張至展開之塗層完整性) (Acute coating integrity_ time through expansion and deployment) ● 加速塗層疲勞測試 / 慢性塗層完整性(Accelerated coating fatigue Testing) / Chronic coating integrity_ time after first assessment throughout the lifetime integrity of coating) (4) 體外溶離測試(In-vitro eluting) (5) 微粒子評估 (Particulate Evaluation) (6) 腐蝕性評估 corrosion Potential (7) 不純物及降解產物 (Impurities/Degradation products) | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • 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 • ASTM F746 • ASTM F2129 |

| | | |
|--|--|---|
| <p>3. 輸送系統特性 (Delivery System Dimensional and Functional Attributes)</p> | <p>(1) 尺寸驗證(Dimensional Verification) (2) 支架輸送、置放及回撤功能測試(Delivery, Deployment, and Retraction) (3) 導管接合強度(Catheter Bond Strength) (4) 尖端拉回試驗(Tip Pull Test) (5) 撓曲性及扭結性測試(Flexibility and Kink Test) (6) 扭力強度測試(Torque Strength) (7) 塗層完整性試驗(Coating Integrity) (8) 無護套支架牢固性(Stent Securement for Unsheathed Stents)</p> <p>球囊擴張式支架，應增加以下測試： (9) 球囊額定爆裂壓(Balloon Rated Burst Pressure, RBP) (10) 球囊疲勞(Balloon Fatigue) (11) 球囊順應性(支架直徑 vs. 球囊壓力) (Balloon Compliance) (12) 球囊膨脹/收縮時間(Balloon Inflation and Deflation Time)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems • ASTM F2081 • ASTM F2394 |
| <p>4. 藥品成分藥理與毒性 (Pharmacology and Toxicity for Drug Substance)</p> | <p>4.1 藥理與毒理資料 (Pharmacology and Toxicology)</p> <p>(1) 針對未上市之新成分新藥，應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，而考量在動物以植入塗藥支架之藥品暴露量有限，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：評估藥品對主要生理功能 (如心血管、呼吸、中樞神經、腎臟等)的潛在不良影響，可以獨立的試驗進行，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 (其一為非齧齒類) 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，並估算試驗藥物的安全界限。 ● 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：視藥品成份暴露期間長短或任何特殊疑慮，提供致癌性試驗資料。 ● 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投與製劑時，應進一步評估藥品成分之血液相容性與血管局部耐受性，可以獨立的試驗進行，或在進行本表列「7. 動物測試 (Animal studies)」以塗藥支架方式進行毒性試驗時加以觀察。 ● 當藥品之全身性暴露超過過去人體使用經驗，應提供 | <ul style="list-style-type: none"> • 藥品查驗登記審查準則 • 醫療器材查驗登記審查準則 • 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) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft). • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft). • ICH Guidance Documents • USP |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>可建立數倍臨床暴露劑量下之動物毒性資料。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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」提供長期使用之相關安全性評估。 ● 藥品成分之非臨床試驗執行項目將依塗藥支架特性、過去人體使用經驗與藥品特性等逐案判定，建議及早與相關法規單位提出諮詢。 <p>(3) 法規的考量：上述有關作為支持藥品安全性的非臨床毒性試驗，應依「藥物非臨床試驗優良操作規範」(GLP)進行之。</p> <p>4.2. 藥品成分藥動與藥效資料(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。是否須額外執行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，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 Cmax)相較於預期人體使用塗藥支架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。針對未上市之新成分新藥，可能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份並逐步提升至最大耐受劑量(Maximum tolerance dose)時之人體耐受性、安全性及藥物動力學。應盡可能使靜脈給予藥品成份後之曝露量與經由使用塗藥支架後之曝露量相似。 ● 多劑量靜脈給予劑量提升試驗 (Multiple dose IV dose escalation study): 若使用塗藥支架之藥品釋放時間長，或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，此試驗資料之曝露量應與經由使用塗藥支架後之曝露量相似。 ● 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份，此試驗為了解藥品在人體之全身性曝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 (In-vitro and in-vivo 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，此後建議以族群藥物動力學 (Population PK approach) 的方式評估塗藥支架臨床試驗之體內藥物交互作用。 <p>(2) 針對具上市經驗之藥品成分，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：塗藥支架所含藥品總量大於先前人體使用經驗之劑量或塗藥支架所釋放藥品曝露量高於先前人體使用經驗下之曝露量，此時須提供額外之臨床藥理學試驗，以支持較高劑量下之安全性。</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|---|---|---|
| | (3) 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。 | |
| 5. 支架之生物相容性試驗 (Biocompatibility for Stents) | <ol style="list-style-type: none"> (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) 材質熱原反應試驗(material-mediated pyrogenicity) (6) 血液相容性(Hemocompatibility), 包括(但不限於): 溶血反應(hemolysis)、活體內之血栓形成(in vivo thrombogenicity), 以及直接接觸之C3a及SC5b-9補體活化反應(direct contact complement activation (C3a and SC5b-9)) (7) 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) (10) 依據產品特性之其他相關測試[如針對Nitinol材質產品須進行鎳離子釋放(Nickel ion release)] | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • ISO 10993-1(2003) • ISO 10993-3(2003) • ISO 10993-4(2002) • ISO 10993-5(1999) • ISO 10993-6(1994、2007) • ISO 10993-10(2002) • ISO 10993-11(1993、2006) • ISO 10993-12(2002) • USP <151> • ASTM F2065-00e1 • ASTM F1984-00 (2003) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft) |
| 6. 輸送系統之生物相容性試驗(Biocompatibility for Stent Delivery System) | <ol style="list-style-type: none"> (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) 熱原試驗material-mediated pyrogenicity (6) 血液相容性(Hemocompatibility), 包括(但不限於): 溶血反應(hemolysis)、活體內之血栓形成(in vivo thrombogenicity), 以及直接接觸之C3a及SC5b-9補體活化反應(direct contact complement activation (C3a and SC5b-9)) (7) 依據產品特性之其他相關測試[如基因毒性試驗(Genotoxicity)] | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • ISO 10993-1(2003) • ISO 10993-3(2003) • ISO 10993-4(2002) • ISO 10993-5(1999) • ISO 10993-6(1994、2007) • ISO 10993-10(2002) • ISO 10993-11(1993、2006) • ISO 10993-12(2002) • USP <151> • ASTM F2065-00e1 • ASTM F1984-00 (2003) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft) • Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems • 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」 |

| | | |
|--------------------------|---|---|
| 7. 動物測試 (Animal Studies) | <p>(1) 適合的動物模型。(例如：驗證器材安全性可選用「豬」做為動物模型、驗證藥物劑量與作用機轉，可選用「兔」做為動物模型)</p> <p>(2) 試驗設計：須包含重疊式(Overlapping)支架、長型支架(>30mm)一併進行試驗。(例如：分為三組進行，(i)裸金屬支架(ii)金屬支架與聚合物(iii)金屬支架、聚合物與藥物；每一種支架型號選取 6~8 個樣本且每一個報告時點至少須有 3~4 隻動物進行分析。)</p> <p>(3) 評估標準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 完整、詳細的動物屍體分析報告 ● 動脈組織病理與組織型態分析報告 ● 冠狀動脈造影分析報告 ● 藥物安全劑量分析報告 <p>(4) 報告時點：須檢附動物試驗進行 1 個月、6 個月與長期(>6 個月)的試驗資料，須包含慢性發炎反應、不完全的內皮細胞化、延遲性的支架引起的血栓、對聚合物的慢性生物性反應)。</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • FDA Guidance Animal Studies for Cardiovascular Devices • 藥物非臨床試驗操作規範(GLP) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft) • 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 |
| 8. 滅菌(Sterilization) | <p>(1) 進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保SAL(Sterility assurance level)小於10^{-6}。</p> <p>(2) 細菌內毒素(Bacterial endotoxins)含量符合安全範圍，測試方法如Limulus Amebocyte Lysate (LAL) test。</p> <p>(3) 依據產品特性之滅菌前後效能相關測試。</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • ISO11135 (1994) • ISO10993-7 (2008) • ISO11137-1(2007) • USP <85> • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft) |
| 9. 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> <p>(3) 依據產品特性之試驗執行前後效能相關測試。</p> | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • ISO 11607 (2000) • ISO 2248 (1985) • ISO 8318 (2000) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft) • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents — Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft) |
| 10. 置架期 (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) 或加速老化試驗 (accelerated aging)</p> <p>(2) 檢測項目包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 包裝(Packaging) ● 支架尺寸驗證(Stent Dimensional Verification) ● 支架縮短量(Stent Foreshortening) ● 徑向支撐力/支架反衝 (Radial Outward Force/ Stent Recoil) ● 微粒子評估(Particulate Evaluation) ● 輸送系統尺寸驗證(Delivery System Dimensional Verification) | <ul style="list-style-type: none"> • 醫療器材查驗登記審查準則 • 依各製造廠規定 • FDA Guidance Coronary Drug-Eluting Stents-Nonclinical and Clinical Studies (draft). • Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery |

| | <ul style="list-style-type: none"> ● 支架輸送、置放及回撤功能測試(Delivery, Deployment, and Retraction) ● 球囊額定爆裂壓(Balloon Rated Burst Pressure) ● 球囊疲勞(Balloon Fatigue) ● 球囊順應性(Balloon Compliance) ● 球囊膨脹/消縮時間(Balloon Inflation and Deflation Time) ● 導管接合強度(Catheter Bond Strength) ● 尖端拉回試驗(Tip Pull Test) ● 撓曲性及扭結性測試(Flexibility and Kink Test) ● 扭力強度(Torque Strength) ● 塗層完整性(Coating Integrity) ● 無護套支架之牢固性(Stent Securement for Unsheathed Stents) ● 依據產品特性之其他相關測試 | Systems | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------|-------------|----|----|----|----|--|--|--|---------------|---|----|----|----|----|----|----|-----|---|--|--|--|--|---|-----|--|--|---|--|--|--|-----|--|--|--|--|--|--|-----|---|--|--|--|--|---|
| 11. 參考資料 | 檢送資料中若非各國藥典或通用國際標準規定，如學術論文、文獻回顧或其他相關資料，應檢附完整資料。 | • 醫療器材查驗登記審查準則 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 備註：樣品選擇(sampling)應具有科學合理性，必要時需檢附採用程序方法(sampling protocol)。樣品選擇方法如 Worst Case Scenario or Four corner sampling (如圖)。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="8">LENGTH (MM)</th> </tr> <tr> <th rowspan="5">Diameter (mm)</th> <th>8</th> <th>11</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.5</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>3.0</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3.5</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.0</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table> | | | LENGTH (MM) | | | | | | | | Diameter (mm) | 8 | 11 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 2.5 | X | | | | | X | 3.0 | | | X | | | | 3.5 | | | | | | | 4.0 | X | | | | | X |
| LENGTH (MM) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diameter (mm) | 8 | 11 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2.5 | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3.0 | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 3.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4.0 | X | | | | | X | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

五、學術理論依據與有關研究報告及資料(含臨床前與臨床部份)

(一)、相關資料，包括(但不限於)：

1. 支持本產品(含藥支架最終產品)宣稱適應症之安全性及有效性的原廠臨床評估報告(或臨床試驗報告、已發表於期刊論文之本產品臨床研究報告)。
2. 支持本產品(含藥支架最終產品)之生物安全性風險的原廠評估報告或文獻回顧
3. 針對本產品藥品部份之藥理與毒理風險的原廠評估報告
4. 若本產品藥品有效成分屬未上市之新成分新藥，則須針對該藥品有效成分提供可合理涵蓋亞洲人種族群的臨床評估報告或文獻回顧，如無足夠證據或有安全性考量則仍須執行銜接性試驗。[相關資料不限於本產品(含藥支架最終產品)之臨床評估報告]
5. 針對本產品裸支架部份之生物安全性風險的原廠評估報告或文獻回顧
6. 與本產品原料、製程及材質特性對等之產品的回顧文獻 (須說明可對等性與提供產品規格比較表)
7. 若提供前一代或相似產品之相關臨床評估報告，須說明可替代性(含提供產品規格比較表)。

(二)、有關上述之臨床評估報告(或臨床試驗報告、已發表於期刊論文之臨床研究報告)，其受試者個案數應為可達臨床統計學意義之研究樣本數、有效性指標應由評估人員(evaluating investigator)依據國際通用評分方法評估、安全性評估應包括短期及長期追蹤(至少 9 個月)，以及內容(Content of a clinical trial report)建議包括(但不限於)下列：

1. 試驗目的 (Objective)
2. 主要試驗評估指標與定義 (Primary endpoints and definition)
3. 協同試驗評估指標、次要試驗評估指標等 (視情況適用)(Co-endpoints, secondary endpoints, etc. if applicable)

4. 試驗設計 (Design)
 - 若本產品藥品有效成分屬未上市之新成分新藥，則須合理涵蓋亞洲人種族群。(視情況適用)
5. 受試者納入與排除條件 (Exclusion criteria and exclusion criteria)
6. 支架置放程序 (Stent procedure)
7. 抗血小板藥品治療(Antiplatelet therapy)
8. 受試者可信賴度(Accountability of subjects)，包括(但不限於)試驗地點與登記日期(Study site and dates of enrollment)以及完成追蹤之人數比例。
9. 後續追蹤時間表(Follow-up schedule)
10. 統計分析 (Statistical analyses)
 - 組合分析(視情況適用，如多處醫學中心執行臨床試驗時。)(Pooled analysis if applicable)
11. 結果
 - (1) 試驗族群人口統計與基線參數 (Study population demographics and baseline parameters)
 - (2) 受治療損傷之治療基線與血管特徵
 - (3) 安全性與有效性結果 (Safety and effectiveness results)
 - a. 主要試驗評估指標 (Primary endpoints)及次要試驗評估指標 (Secondary endpoints)結果
 - b. 建議採用 Kaplan-Meier estimates 分析 target vessel failure (TVF)、target lesion revascularization (TLR)、target vessel revascularization (TVR)等療效指標，及 cardiac events (MACE)、major adverse events (MAE)等安全指標之 free survival。
 - c. 建議結果中包含 Key angiographic results、stent thrombosis、incomplete apposition、intravascular ultrasound (IVUS)等之分析。
 - (4) 試驗結果總結摘要(Summary of results)
 - (5) 試驗限制條件(Limitations of the study)

六、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) 藥品查驗登記審查準則
- (3) 藥品非臨床試驗安全性規範
- (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) 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」

2. 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) EMEA/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

3. 美國食品衛生管理局法規 (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) Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems 2010/04/18
 - (24) Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft) 2008/04/07
 - (25) General Considerations for Animal Studies for Cardiovascular Devices 2010/07/29
- 4. 美國材料試驗協會標準 (ASTM Standards)**
- (1) ASTM F138 Standard Specification for Wrought 18Chromium-14Nickel-2.5Molybdenum Stainless Steel Bar and Wire ASTM for Surgical Implants
 - (2) ASTM F1984-99 Whole Complement Activation in Serum by Solid Materials.
 - (3) ASTM F2004 Standard Test Method for Transformation Temperature of Nickel-Titanium Alloys by Thermal Analysis
 - (4) ASTM F2052 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment
 - (5) ASTM F2065-00e1 Alternative Pathway Complement Activation in Serum by Solid Materials.
 - (6) ASTM F2079 - 09 Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon-Expandable Stents
 - (7) ASTM F2081 - 06 Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Testing of Vascular Stents
 - (8) ASTM F2082 Standard Test Method for Determination of Transformation Temperature of Nickel- Titanium Shape Memory Alloys by Bend and Free Recovery
 - (9) ASTM F2119 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants
 - (10) ASTM F2129 Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices
 - (11) ASTM F2182 Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging
 - (12) ASTM F2213 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment
 - (13) ASTM F2394 Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System
 - (14) ASTM F2503 Standard Practice for Marking Medical Devices and Other Items for Safety in the Magnetic Resonance Environment
 - (15) ASTM F746 Standard Test Method for Pitting or Crevice Corrosion of Metallic Surgical Implant Materials
 - (16) ASTM G71 -81 Standard Guide for Conducting and Evaluating Galvanic Corrosion Tests in Electrolytes Susceptibility of Small Implant Devices
- 5. 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

6. 國際電工委員會標準(IEC Standard)

(1) IEC 60601 Medical electrical equipment – Part 2-33: Particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis

7. 國際標準化組織標準(ISO Standards)

(1) ISO 10993-1 (2003) Biological evaluation of medical devices - Part 1: Evaluation and testing within a risk management system

(2) ISO 10993-1 (2009) Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management system

(3) ISO 10993-10 (2010) Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization.

(4) ISO 10993-11 (2006) Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity

(5) ISO 10993-12 (2006) Biological evaluation of medical devices — Part 12: Sample preparation and reference

(6) ISO 10993-2 (2006) Biological evaluation of medical devices — Part 2: Animal welfare requirements

(7) ISO 10993-3 (2003) Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity.

(8) ISO 10993-4 (2002) Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood

(9) ISO 10993-5 (2009) Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity

(10) ISO 10993-6 (2007) Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation

(11) ISO 10993-7 (2008) Biological evaluation of medical devices -- Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals

(12) ISO 11607 (1994) Packaging for terminally sterilized medical devices

(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 (2008) Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation

(16) ISO 11137-1 (2006) Sterilization of health care products -- Radiation -- Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices

8. 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