

## 可吸收鈣鹽骨洞填充裝置臨床前測試基準

### Pre-clinical Testing Guidance for Resorbable Calcium Salt Bone Void Filler Device

107.02

#### 【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)：

本基準適用於由再吸收鈣鹽材料所組成的骨洞填充器材，用來植入在骨缺損或空隙之中，非用於恢復骨結構穩定性。此器材用在填充外傷、治療外科手術造成的骨缺損或空隙、或創傷性損傷所致之骨缺損或空隙，如：填補四肢骨骼、骨盆腔、脊椎的骨缺損或空隙等的骨洞。

#### 二、本基準適用醫療器材之衛生福利部食品藥物管理署公告分類分級品項(Regulation number)及鑑別(Identification)：

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)：

1. 產品敘述、作用機制、吸收時間。
2. 成分、構造、賦形。

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. 器材工作時間、固化反應時間，與固化干擾(時間、範圍)的預防措施。
6. 多餘器材從缺陷部位移除的時機與方法說明。

#### 四、安全性及功能性試驗資料(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(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(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)。	ISO 10993-1(2009) <sup>(2)</sup> ISO 10993-3(2014) <sup>(4)</sup> ISO 10993-5(2009) <sup>(5)</sup> ISO10993-6(2016) <sup>(6)</sup> ISO 10993-10(2010) <sup>(7)</sup> ISO10993-11(2017) <sup>(8)</sup>										
2.無菌 (Sterility)	進行滅菌確效(Sterilization validation)確保SAL(Sterility assurance level)小於 $10^{-6}$ 。	ISO 17665-1(2006) <sup>(9)</sup> ISO11135-1(2014) <sup>(10)</sup> ISO11137-1(2006) <sup>(11)</sup> ISO 11137-2(2013) <sup>(12)</sup> ISO 11137-3(2017) <sup>(13)</sup>										
3.熱原(Pyrogen)	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										
4.化學性質評估 (Chemical Properties)	(1)主成分定性及定量 (2)微量不純物分析(Trace element analysis) 含量不得超過下表所列：(The concentration of trace elements shall be limited as follows) <table border="1" 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> (3)重金屬總含量不可超過50ppm。	微量元素	含量極限 (ppm)	Pb	30	Hg	5	As	3	Cd	5	FDA Guidance (2002) <sup>(1)</sup> ISO 13175-3(2012) <sup>(3)</sup>
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)	(1)結晶相的定性和定量測定(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。 (2)形態、造型及其尺寸規格(Form, shape and dimensional specifications)。	FDA Guidance (2002) <sup>(1)</sup> ISO 13175-3(2012) <sup>(3)</sup>										

	(3)孔隙度(Porosity)。 (4)溶解過程和 pH 變化(Dissolution and pH change)。	
6.功能性試驗 (Performance test)	於體內進行固化反應之產品，應評估下列項目： (1)工作時間(Working time)。 (2)固化時間(Setting time)。 (3)尺寸穩定性(Dimensional stability)。 (4)固化反應溫度(Setting reaction temperature)。 (5)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)。	FDA Guidance (2002) <sup>(1)</sup> ISO 13175-3(2012) <sup>(3)</sup>
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. FDA Guidance-Class II Special Controls Guidance Document: Resorbable Calcium Salt Bone Void Filler Device. (2002)
2. ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management process. (2009)
3. ISO 13175-3 Implants for surgery -- Calcium phosphates -- Part 3: Hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate bone substitutes. (2012)
4. ISO 10993-3 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 3: Test for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity. (2014)
5. ISO 10993-5 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for *In Vitro* Cytotoxicity. (2009)
6. ISO 10993-6 Biological Evaluation of Medical Devices -- Part 6: Tests for Local Effects after Implantation. (2016)
7. ISO 10993-10 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 10: Tests for Irritation and Skin Sensitization. (2010)
8. ISO 10993-11 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 11: Tests for Systemic Toxicity. (2017)
9. 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)
10. ISO 11135-1 Sterilization of health care products - Ethylene oxide - Part 1: Requirements for development, validation and routine control of a sterilization process for medical devices. (2014)
11. 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. (2006)
12. ISO 11137-2 Sterilization of health care products - Radiation - Part 2: Establishing the sterilization dose. (2013)
13. ISO 11137-3 Sterilization of health care products — Radiation -Part 3: Guidance on dosimetric aspects of development, validation and routine control (2017)