

含藥創傷覆蓋材臨床前測試基準

Pre-clinical Testing Guidance for Wound Dressing 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及進行項目之建議，未包含臨床試驗等其他資料之要求。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，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訂定依據)、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(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.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。
- 6.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。
- 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)：

本基準適用於以傷口敷料為基礎，且於本身攜帶藥品的含藥創傷覆蓋材(Wound Dressing with Drug)。針對創傷覆蓋材攜帶藥品之藥品成分，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福部公告分類分級(Classification):

- (一)公告品項：I.4018
鑑別：親水性創傷覆蓋材 (Hydrophilic Wound Dressing)
風險等級：2
- (二)公告品項：I.4020
鑑別：閉合用傷口/燒燙傷敷料(Occlusive Wound/Burn Dressing)
風險等級：2
- (三)公告品項：I.4022
鑑別：水性創傷與燒傷覆蓋材 (Hydrogel Wound Dressing and Burn Dressing)
風險等級：2

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：組成成分、添加藥品名稱、藥品濃度及物理規格(例如，厚度、尺寸)等

- 如添加藥品為抗菌劑或抑菌劑類，則應於仿單加以說明可抗微生物之菌種名稱

3. 適應症(Indications for Use)

4. 禁忌症(Contraindications)

5. 警語(Warnings)

- 如添加藥品與其他種類藥品或產品不相容，則應於仿單加註警語

6. 注意事項(Precautions)

7. 不良反應(Adverse Events)

8. 滅菌方式

9. 保存條件：包括溫度、濕度、光線、保存期限等

10. 製造廠名稱、地址

11. 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
- (2) 材質製程說明:含原料來源、萃取/純化、病毒去活化及滅菌處理過程，如原料涉及動物來源應檢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. 建議檢附產品之規格、性能、用途相關資料，包括：

- (1) 產品敘述
- (2) 成品之各材料組成之完整化學名稱、用途及添加含量百分比
 - 使用藥品之化學式、藥品劑型及單位面積濃度說明
 - 藥品之用途及該用途之作用機轉說明
- (3) 產品規格
- (4) 產品效能與用途
- (5) 建議單次使用期限
- (6) 保存方式，包括溫度、濕度及其他建議之環境管控、及有效保存期間

3. 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)。
4. 含藥創傷覆蓋材製程相關技術資料，包括：
- (1) 製程流程圖，如原料管控、配方、交聯、純化、摻混、乾燥、包裝、滅菌、品管等
 - (2) 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、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)：如成品之細胞毒性結果高於 Grade 2，應進行該產品的動物傷口癒合研究，以佐證該產品不會抑制傷口的癒合。 (2)過敏試驗(Sensitization) (3)刺激或皮內反應試驗(Irritation / Intracutaneous Reactivity) 新材質者，應另行檢附以下測試或評估報告： (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) (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SAL (Sterility Assurance Level)小於 10^{-6}	<ul style="list-style-type: none"> • ISO10993-7 (2008) • ISO11135-1 (2014) • ISO11137-1 (2006) • USP <71>
3.熱原性 (Pyrogen)	仿單如擬宣稱無內毒素熱或無熱原，則應另行檢附細菌內毒素(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 Analyses)	(1)主成分鑑別及含量試驗 (2)不純物分析(如重金屬、殘留交聯劑或製程中產生之不純物等)	• 依各國藥典或國際標準或原廠規定
5.功能性試驗	(1)厚度、尺寸 (Thickness、Size)	• EN 13726-1 (2002)

<p>(Performance Test)</p>	<p>(2)液體吸收性(Aspects of Absorbency) (3)防水性(Waterproofness) (4)順應性(Conformability) (5)物理特性或參數(Physical Parameters)，例如： <ul style="list-style-type: none"> ● 延展性(Elongation) ● 剝離強度(Peeling Strength) ● 拉伸強度(Tensile Strength) (6)依仿單宣稱可抗菌或抑菌，則應另行檢附抗菌試驗 (Anti-Bacterial Test)或抑菌試驗(Bacteriostasis Test)，抗菌試驗例如(但不限於)： <ul style="list-style-type: none"> ● 屏障測試 (Barrier Testing)：針對多種的微生物進行 (Broad Spectrum of Microorganisms)，包括 1×10^6 cfu/mL 的最初感染源濃度(Initial Inoculum Concentrations of 1×10^6 cfu/mL)以及至少 48 小時的暴露時間。允收標準應為敷料本身以及作為載體用的玻片均可抑制細菌的增加，且敷料的屏障功能可在不同時間加以評估 ● 定量測試 (Quantitative Testing)：在特定的採樣時間或期間內，將產品與陰性對照組相比，以確定敷料的生化特性。建議依據美國標準 ASTM E2315-03 Standard Guide for Assessment of Antimicrobial Activity Using a Time-Kill Procedure 或等效的方法執行定量測試，測試結果應證明細菌至少減少 99.99% (4 Log Reduction) (7)如仿單宣稱可阻隔氣味，且可有效防止滲出液外露，應檢附氣味控制(Odor Control)試驗 (8)如產品涵蓋透氣薄膜，應檢附水蒸氣穿透率(Moisture Vapor Transmission Rate of Permeable Film Dressing)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • EN 13726-3 (2003) • EN 13726-4 (2003) • EN 13726-6 (2003) • EN 13726-5 (2000) • EN 13726-2 (2002) • USP <85> • US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Wound Dressing with Poly(diallyl dimethyl ammonium chloride) (pDADMAC) Additive (Document issued on: October 16, 2009)
<p>6.最終產品之藥品有效成分分析 (Analysis of Active Ingredient in Final Product)</p>	<p>(1)藥品鑑別及含量試驗，包含(但不限於) <ul style="list-style-type: none"> ● 藥品鑑別 (Drug Identity) ● 藥品含量(Drug Content) ● 劑量密度(Dose Density)<即單位面積劑量> (2)體外動態藥物釋放測試(<i>In-Vitro</i> Dynamic Drug Release)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Wound Dressing with Poly(diallyl dimethyl ammonium chloride) (pDADMAC) Additive (Document issued on: October 16, 2009) • USP<724> • 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

<p>7.動物測試 (Animal Studies)</p>	<p>(1)應選擇適合的動物模型，依據產品宣稱接觸人體時間，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 	<p>(2008).</p> <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).
<p>8.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與途徑。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各階段產生毒性能力的有用資訊。 ● 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。 <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。 ● 如原開發藥品屬非經皮給藥之製劑時，應進一步評估藥品成分之經皮局部耐受性和局部毒性，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。 	<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

	<ul style="list-style-type: none"> ● 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>9. 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>10. 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 (No observed adverse effect level, NOAEL) 的曝露量(AUC 或 C_{max})相較於預期人體使用含藥創傷覆蓋材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。 ● 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</p>	<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 Combinations of Medicinal Products (2008) • 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。

	乎生體含量分析方法確效(Bioanalytical method validation)之規定。	
11. 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創傷覆蓋材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敷料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敷料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).
12. 包裝 (Packaging)	<p>(1) 整體包裝之完整性測試 (Whole Package Integrity Test)。</p> <p>(2) 如最終產品可能因運輸因素造成藥品或有效成分之Release Profile改變，應進行運輸及分裝之應力測試(Force testing during shipping and distribution)，確保測試後之含藥覆蓋材的Release Profile與廠內規格一致。</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ISO 11607(2000) • ISO 11607-1 (2006) • ISO 2248 (1985) • ISO 8318 (2000)
13. 架儲期 (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”經確效之”加速老化試驗(Accelerated Aging)。如擬以加速老化進行架儲期測試，應考量產品測試之環境(例如，光線、溫度、濕度等)是否會影響藥物活性。</p> <p>(2) 檢測項目包括：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 外觀，包含但不限於：顏色、包裝外觀、產品完整性 ● 物理規格，包含但不限於：重量、尺寸、厚度 ● 藥物鑑別及含量試驗 ● 主成分之鑑別及含量試驗 ● 體外動態藥物釋放試驗 (In-Vitro Dynamic Drug Release Test) ● 無菌試驗 ● 包裝完整性試驗 ● 功能性試驗：剝離強度(Peeling Strength)、延展性(Elongation)、拉伸強度(Tensile Strength) ● 依據產品特性之其他相關測試，如仿單宣稱可抗菌或抑菌，則應另行檢附抗菌試驗(Anti-Bacterial Test)或抑菌試驗(Bacteriostasis Test) 	<ul style="list-style-type: none"> • 依各製造廠規定 • ASTM F1980 (2007) • ISO 11607-1 (2006)

五、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. 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. US Food and Drug Administration (FDA) Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document: Wound Dressing with Poly(diallyl dimethyl ammonium chloride) (pDADMAC) Additive (Document issued on: October 16, 2009)
23. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies (draft). 2008/03/26.
24. Coronary Drug-Eluting Stents - Nonclinical and Clinical Studies -Companion Document (draft). 2008/04/07
25. Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems.

(四)、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.

(五)、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

(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 Development, Validation and Routine Control of a Sterilization Process for Medical Devices.
13. EN 13726-1 (2002) Test Method for Primary Wound Dressing – Aspects of Absorbency.
14. EN 13726-2 (2002) Test Method for Primary Wound Dressing –Moisture Vapour Transmission Rate of Permeable Film Dressing.
15. EN 13726-3 (2003) Test Method for Primary Wound Dressing –Waterproofness.
16. EN 13726-4 (2003) Test Method for Primary Wound Dressing –Conformability.
17. EN 13726-5 (2000) Test Method for Primary Wound Dressing – Bacterial Barrier Properties.
18. EN 13726-6 (2003) Test Method for Primary Wound Dressing –Odour Control.
19. ISO 2248 (1985) Packaging – Complete, filled transport packages – Vertical impact test by dropping.
20. ISO 8318 (2000) Packaging – Complete, filled transport packages and unit loads – Sinusoidal vibration tests using a variable frequency.

(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