

正本

檔 號：
保存年限：

行政院衛生署 函

機關地址：10341 臺北市塔城街36號

傳 真：02-27877588

聯絡人及電話：陳怡如 02-27878000#7570

電子郵件信箱：NARA-BAXIAL0523@FDA.GOV.TW

100070433-
50006

彰化市南校街135號

受文者：財團法人彰化基督教醫院

發文日期：中華民國100年7月15日

發文字號：署授食字第1001607121號

速別：

密等及解密條件或保密期限：

附件：「冠狀動脈支架及其輸送系統技術基準(草案)」預告公告1份

主旨：檢送「冠狀動脈支架及其輸送系統技術基準（草案）」
公告1份，請 查照。

正本：經濟部國際貿易局、台北市美國商會醫療器材委員會、台北市歐洲商務協會、
中華民國全國工業總會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國西藥商業
同業公會全國聯合會、台中市醫療器材商業同業公會、台北市西藥代理商業同
業公會、台北市進出口商業同業公會、台北市儀器商業同業公會、台北市醫療
器材商業同業公會、台南市醫療器材商業同業公會、台灣省西藥商業同業公會
製藥工業同業公會、台灣區醫療暨生技器材工業同業公會、社團法人中華無菌
製劑協會、南部科學工業園區管理局、桃園縣儀器商業同業公會、高雄市西藥
商業同業公會、高雄市醫療器材商業同業公會、新竹科學工業園區管理局、中
華民國生物產業發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展
協會、中華生物科技發展協會、財團法人工業技術研究院、財團法人台灣電子
檢驗中心、財團法人金屬工業研究發展中心、財團法人塑膠工業技術發展中
心、財團法人醫藥品查驗中心、經濟部工業局、經濟部標準檢驗局、台灣醫院
協會、台灣臨床檢驗標準協會、國立臺灣大學醫學院附設醫院、行政院國軍退
除役官兵輔導委員會臺北榮民總醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會臺中
榮民總醫院、行政院國軍退除役官兵輔導委員會高雄榮民總醫院、三軍總醫
院、財團法人馬偕紀念醫院、財團法人新光吳火獅紀念醫院、財團法人國泰綜
合醫院、財團法人長庚紀念醫院、中國醫藥大學附設醫院、中山醫學大學附設
醫院、財團法人彰化基督教醫院、財團法人奇美醫院、財團法人佛教慈濟綜合
醫院、私立高雄醫學院附設中和紀念醫院、國立成功大學醫學院附設醫院、財
團法人醫藥工業技術發展中心、中華民國生物醫學工程學會

副本：



署長 邱文達

本案依分層負責規定授權局長決行

裝

訂

線

「冠狀動脈支架及輸送系統」技術基準(草案)

Guidance of Coronary Stents and Associated Delivery System- Nonclinical and Clinical Studies (Draft)

100.6.22

【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、進行項目及相關參考標準與資料，及臨床試驗/臨床評估報告內容之建議，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，惟科技發展日新月异，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；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。
- 4.臨床評估/試驗報告所使用之試驗器材應和查驗登記擬申請核准產品型號(規格)相符，如以對等(Equivalent)之類似產品替代(類似品請參照行政院衛生署99年9月18日署授食字第0991608423號公告之流程進行判定)，應檢附相關評估報告以證實二者具實質對等。
- 5.各項臨床前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，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)：

本基準適用於以金屬製成之冠狀動脈血管支架(Coronary stents)，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。冠狀動脈支架須藉支架輸送系統(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包括一氣球擴張導管

本基準適用範圍不包含攜帶藥物塗層的塗藥冠狀動脈血管支架(Drug-Eluting Coronary Stents)。

本基準內所提及冠狀動脈血管支架與支架輸送系統，以下分別簡稱為支架與輸送系統。

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

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. 產品型號(Model numbers)、包裝及其內容物。
2. 產品規格：支架直徑與長度 (Available stent diameter and lengths)、輸送系統尺寸 (包括有效長度、直徑、遠端/近端外徑)、導管與外套之相容性 (Guiding catheter/sheath compatibility)、置放與額定爆裂壓力

(Deployment and rated burst pressure) 與非支架覆蓋率(Percent stent free area)等。

3. 產品敘述 (Device description)
4. 適應症 (Indications for use)
5. 禁忌症 (Contraindications)
6. 警語 (Warnings)
7. 注意事項 (Precautions)
8. 核磁共振安全性或相容性(MR safety or MR compatibility)
9. 不良反應 (Adverse events)
10. 臨床試驗研究 (Clinical studies)概述。
11. 主要安全與有效性摘要表 (Principal safety and effectiveness table)
12. 病人選擇與治療 (Patient selection and treatment)
13. 使用指引(Directions for use)
14. 病人參考資料 (Patient materials)
15. 滅菌方式
16. 保存條件，如溫度、光線、撞擊、有效期間等。

(二)產品技術性資料

- 1.產品敘述。
- 2.製造流程圖及主要製程步驟說明。
- 3.支架、輸送系統(含其塗層)及其他配件之圖樣、結構、各部位組成材質及規格說明。
- 4.滅菌方式、滅菌參數及放行條件說明。
- 5.與國內已核准上市之類似品規格比較表。

四、臨床前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)支架部份 a.細胞毒性試驗(Cytotoxicity) b.過敏試驗(Sensitization) c.刺激或皮內刺激試驗(Irritation / Intracutaneous reactivity) d.急性毒性試驗(Acute systemic toxicity) e.亞急性及亞慢性毒性試驗(Subacute and Subchronic toxicity) f.基因毒性試驗(Genotoxicity) g.植入試驗(Implantation) h.血液相容性(Hemocompatibility) i.慢性毒性試驗(Chronic toxicity) j.致癌性試驗(Carcinogenicity) (2)輸送系統 a.細胞毒性試驗(Cytotoxicity) b.過敏試驗(Sensitization) c.刺激或皮內刺激試驗(Irritation / Intracutaneous reactivity) d.急性毒性試驗(Acute systemic toxicity) e.血液相容性(Hemocompatibility)	ISO 10993-1(2009) ⁽³⁾ ISO 10993-3(2003) ISO 10993-4(2002) ISO 10993-5(2009) ISO 10993-6(2007) ISO 10993-10(2002) ISO 10993-11(2006)
2.無菌(Sterility)	進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保 SAL(Sterility assurance level)小於 10 ⁻⁶ 。	ISO17665-1(2006) ISO11135-1(2007) ISO11137-1(2006) ISO11137-2(2006)

		ISO11137-3(2006)
3.熱原試驗(Pyrogen test)	無熱原。	各國藥典規定
4.支架功能性試驗 (Stent performance testing)	(1) 材質特性： a. 具抗腐蝕性(Corrosion resistance)。 b. 具輻射不透性(Radiopacity) (2) 尺寸及功能： a. 尺寸驗證(Dimensional verification) b. 支架表面積百分比 (Percent surface area) c. 縮短量百分比 (Percent foreshortening) d. 球囊擴張支架回縮量 (Recoil for balloon expandable stents) e. 支架完整性 (Stent integrity) f. 徑向刚度及徑向強度 (Radial stiffness and radial strength) g. 徑向支撐力 (Radial outward force) h. 應力/應變分析(Stress /Strain analysis) i. 疲勞分析(Fatigue analysis) j. 微粒子評估(Particulate evaluation) k. 加速耐久性測試(Accelerated durability testing) l. 磁共振造影安全性及相容性評估(MRI safety and compatibility) m. 塗層完整性試驗(Coating integrity)	ASTM F2129(2008) ASTM G71(2009) ASTM F2081(2006) ASTM F2079(2009) ASTM F2394(2007) ASTM F2052(2006) ASTM F2213(2006) ASTM F2182(2011) ASTM F2119(2007) ISO 25539-1(2005) ⁽⁷⁾ ISO 17475(2005) FDA Guidance(2010) ⁽¹¹⁾ FDA Guidance(2008) ⁽²⁾
5. 輸送系統特性 (Delivery system performance testing)	(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) 導管塗層完整性試驗(Coating integrity) (8) 無護套支架牢固性(Stent securement for unsheathed stents) 如為球囊擴張式支架，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/消縮時間(Balloon inflation and deflation time)	ASTM F2081(2006) ASTM F2394(2007) ISO 25539-1(2005) ⁽⁴⁾ ISO 25539-2(2008) ⁽⁵⁾ ISO 10555-1(2004) ISO 10555-4(2002) FDA Guidance(2010) ⁽¹¹⁾
6. 模擬使用 (Simulated use)	應模擬在預期使用之人體生理狀態中，整體產品(含支架與輸送系統)能達成其預期用途和效能。	FDA Guidance(2010) ⁽¹¹⁾ ISO 25539-2(2008) ⁽⁵⁾
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。	FDA Guidance(2010) ⁽¹¹⁾

五、臨床評估/臨床試驗報告(Clinical evaluation)

- (一)應提供支持擬申請核准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等)。
- (二)有關前述之臨床評估報告(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術後追蹤(至少9個月)，內容建議應包含(惟不限於)下列項目：

1. 試驗目的(Objective)
2. 主要試驗終點與定義(Primary endpoints and definition)

3. 協同試驗終點、次要試驗終點等(如適用)(Co-endpoints, secondary endpoints, if applicable)
4. 試驗設計(Study design)，是否為隨機(randomized)或非隨機(non-randomized)、是否設有對照組及其型態等。
5. 受試者收納與排除條件(Inclusion criteria and exclusion criteria)，如血管尺寸、型態(*de novo* 或 *restenotic*)、評估方式等。
6. 支架置放程序(Stent deployment procedure)
7. 抗血小板藥品治療(Antiplatelet therapy)
8. 受試者可信賴度(Accountability of subjects)，如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)
11. 結果
 - (1) 試驗族群人口統計與基線參數 (Study population demographics and baseline parameters)
 - (2) 受治療病灶之治療前基線與血管特徵
 - (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)
12. 臨床評估/試驗期間及術後追蹤期間受試者所發生不良反應或不良事件統計、分析。

六、參考文獻 (References)

1. Guidance for Industry and FDA Staff- Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems(2010)
2. Guidance for Industry and FDA Staff- Establishing Safety and Compatibility of Passive Implants in the Magnetic Resonance (MR) Environment(2008)
3. ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices -- Part 1: Evaluation and testing within a risk management system(2003)
4. ISO 25539-1 Cardiovascular implants -- Endovascular devices -- Part 1: Endovascular prostheses(2005)
5. ISO 25539-2 Cardiovascular implants -- Endovascular devices -- Part 2: Vascular stents(2008)
6. ISO 10993-3 Biological evaluation of medical devices - Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and

- reproductive toxicity(2003)
7. ISO 10993-4 Biological evaluation of medical devices - Part 4: Selection of tests for interactions with blood(2002)
 8. ISO 10993-5 Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity (2009)
 9. ISO 10993-6 Biological evaluation of medical devices -- Part 6: Tests for local effects after implantation (2007)
 10. ISO 10993-10 Biological evaluation of medical devices - Part 10: Tests for irritation and skin sensitization(2010)
 11. ISO 10993-11 Biological evaluation of medical devices - Part 11: Tests for systemic toxicity(2006)
 12. ISO 10555-1 Sterile, single-use intravascular catheters -- Part 1: General requirements(2004)
 13. ISO 10555-4 Sterile, single-use intravascular catheters -- Part 4: Balloon dilatation catheters(2002)
 14. ISO 17475 Corrosion of metals and alloys -- Electrochemical test methods -- Guidelines for conducting potentiostatic and potentiodynamic polarization measurements(2006)
 15. ASTM F746 Standard Test Method for Pitting or Crevice Corrosion of Metallic Surgical Implant Materials(2009)
 16. ASTM F2052 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Displacement Force on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment(2006)
 17. ASTM F2079 Standard Test Method for Measuring Intrinsic Elastic Recoil of Balloon-Expandable Stents(2009)
 18. ASTM F2081 Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Testing of Vascular Stents(2006)
 19. ASTM F2119 Standard Test Method for Evaluation of MR Image Artifacts from Passive Implants(2007)
 20. ASTM F2129 Standard Test Method for Conducting Cyclic Potentiodynamic Polarization Measurements to Determine the Corrosion Susceptibility of Small Implant Devices(2008)
 21. ASTM F2182 Standard Test Method for Measurement of Radio Frequency Induced Heating Near Passive Implants During Magnetic Resonance Imaging(2011)
 22. ASTM F2394 Standard Guide for Measuring Securement of Balloon Expandable Vascular Stent Mounted on Delivery System(2007)
 23. ASTM F2213 Standard Test Method for Measurement of Magnetically Induced Torque on Medical Devices in the Magnetic Resonance Environment(2006)
 24. ASTM G71 Standard Guide for Conducting and Evaluating Galvanic Corrosion Tests in Electrolytes Susceptibility of Small Implant Devices(2009)