

## 含抗生素 PMMA 骨水泥醫療器材臨床前測試基準

### Guidance for Pre-Clinical Testing of Antibiotic-loaded Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement

109.06

#### 【說明】

1. 本基準係提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記時，技術性資料及臨床前測試應檢附資料及進行項目之建議，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）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，要求廠商進行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）；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。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. 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，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。
5. 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，則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。
6. 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。
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、本基準適用範圍(Scope)

本基準適用於可自我聚合，且具有液體狀及粉末狀成分兩種組成系統之含抗生素PMMA骨水泥；液體狀成分大多含有單體、催化劑及抑制劑，粉狀成分則含有寡聚合物、放射線顯影劑、起始劑及預添加抗生素。其傳輸所攜帶之抗生素成分並作用於植入部位，針對含抗生素PMMA骨水泥之抗生素成分，須依據藥品查驗登記審查準則檢附藥品相關技術資料。

#### 二、本基準適用醫療器材之衛生福利部公告之醫療器材分類分級(Classification)：

公告品項：N. 3027 PMMA 骨水泥(Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement)

鑑別：PMMA 骨水泥是由甲基甲丙烯，聚甲基甲丙烯，甲基丙烯酸之酯類，或是由包括聚甲基甲丙烯及聚苯乙烯而成的聚分子材料製成的植入物。此器材用在髖部、膝部或其他關節處的關節整形過程中，將聚合物或金屬修補植入物植入活骨中，之後將其固定的器材。

#### 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. 依食品藥物管理署公告《醫療器材中文仿單編寫原則》所載內容，刊載許可證字號、產品名稱、產品

敘述、用途或效能(或適應症)、副作用或併發症、禁忌症、警告及注意事項、型號及規格、儲存與使用或運送環境條件、使用前的準備、滅菌方式、製造廠及藥商資訊等內容。

2. 產品選用抗生素種類及其濃度、可適用之菌種類別、效價等內容。

(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. 產品之原料相關資料，應列出各部分組成及所有添加物之完整化學組成成分，並逐項檢附各原料之化學摘要索引(Chemical Abstracts Service)編號。

2. 產品之規格、性能、用途相關資料，包括：

(1) 產品敘述(device description)。

(2) 詳細包裝內容物。

(3) 產品之全成分名稱、含量(或百分比)及各成分之作用。

(4) 產品添加抗生素成分之名稱(通用名及英文名稱)、化學式、含量(濃度與劑量)，及抗生素在粉劑中分散的方式。

(5) 產品效能與用途(Indications for Use)。

(6) 申請產品與國內已核准上市類似品所含抗生素種類、劑量、釋放速率等方面之比較資料。

(7) 產品抗生素添加量選擇依據之測試與相關研究資料或文獻資料。

3. 藥品(抗生素)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)。

#### 四、臨床前測試-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. 生物相容性測試 (Biocompatibility)	(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)。	• ISO 10993-1 (2009) • ISO 10993-3 (2014) • ISO 10993-5 (2009) • ISO 10993-6 (2016) • ISO 10993-10 (2010)

	<p>(4) 急性毒性試驗(Acute systemic toxicity)。</p> <p>(5) 亞急性及亞慢性毒性試驗(Subacute and subchronic toxicity)。</p> <p>(6) 基因毒性試驗(Genotoxicity)。</p> <p>(7) 植入試驗(Implantation)。</p> <p>如添加新材質者應另檢附以下測試：</p> <p>(1) 慢性毒性試驗(Chronic toxicity)。</p> <p>(2) 致癌性試驗(Carcinogenicity)。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISO 10993-11 (2018)</li> <li>• ISO 10993-12 (2012)</li> <li>• FDA Guidance (2016)</li> <li>• MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007).</li> <li>• Committee for Medicinal Products for Human Use (2008).</li> </ul>
2. 無菌(Sterility)	<p>進行滅菌確效(Sterilization validation)應確保無菌保證度SAL (Sterility Assurance Level)小於<math>10^{-6}</math>。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 醫療器材查驗登記審查準則</li> <li>• ISO 10993-7 (2008)</li> <li>• ISO11135-1 (2014)</li> <li>• ISO11137-1 (2015)</li> <li>• ISO11137-2 (2015)</li> <li>• ISO11137-3 (2006)</li> <li>• ISO17665-1 (2006)</li> <li>• ISO17665-2 (2009)</li> <li>• USP &lt;71&gt;</li> </ul>
3. 物理及化學特性 (Physical and chemical characterization)	<p>(1) 混合物及其應用(Mixing and application)： 如液體狀及粉末狀成分、工作時間(Dough time)、固化反應時間(Setting time)及黏度(Viscosity)等。</p> <p>(2) 化學組成(Chemical composition)： 如成分分析、放射線顯影劑種類(Type of radio-opacifier)、不純物分析(Purity or trace elements)、殘餘低分子量分子(Residual low MW molecules)或可溶出物(Leachables)等。</p> <p>(3) 分子量及聚合物結構(Molecular weight and polymer structure)： 如分子量及其多分散性(Polydispersity)、支鏈/線性或交聯結構(Branched, linear, or crosslinked)、結晶度(Crystallinity)、結晶溫度(Crystallization temperature)或玻璃轉換溫度(Glass transition temperature)等。</p> <p>(4) 物理性質(Physical properties)： 如粉末形態、尺寸特徵、聚合物和添加劑之分散方式、孔隙率(Porosity)、固化反應所致尺寸變化或吸水率等。</p> <p>(5) 成分穩定性(Stability of components)： 如人工時效處理所致單體黏度變化(Change in monomer viscosity due to artificial aging)或過氧化苯甲醯(Benzoyl peroxide)濃度變化等。</p> <p>(6) 熱特性(Thermal properties)：</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASTM F451 (2016)</li> <li>• ISO 5833 (2002)</li> <li>• FDA Guidance (2002)</li> </ul>

	如最高聚合反應溫度(Maximum polymerization temperature)。	
4. 機械性質試驗 (Mechanical test)	應以依據仿單所載使用方法之含抗生素最終產品做為試驗檢體，評估下列試驗項目： (1) 抗彎、抗壓及拉張模數(Flexural, compressive, tension modulus)。 (2) 循環疲勞特性(Cyclic fatigue properties)。 (3) 斷裂韌性試驗(Fracture toughness, KIC)。 (4) 靜態的抗彎強度、抗壓強度、抗張強度及抗剪強度(Flexural, compressive, tension, shear static strength)。 (5) 黏彈性(Viscoelasticity)。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASTM D638 (2010)</li> <li>• ASTM D732 (2017)</li> <li>• ASTM D790 (2017)</li> <li>• ASTM D2990 (2017)</li> <li>• ASTM E399 (2017)</li> <li>• ASTM E647 (2011)</li> <li>• ASTM F451 (2016)</li> <li>• ISO 5833 (2002)</li> <li>• FDA Guidance (2002)</li> </ul>
5. 最終產品之藥品(抗生素)有效成分分析及抗菌/抑菌試驗 (Analysis of active ingredient and anti-bacterial/bacteriostasis test in final product)	應以依據仿單所載使用方法之含抗生素最終產品做為試驗檢體，評估下列試驗項目： (1) 藥品鑑別及含量試驗，包含(但不限於)： (i) 藥品鑑別(Drug identity)。 (ii) 藥品含量(Drug content)。 (2) 依仿單宣稱之抗菌或抑菌效能，進行抗菌試驗(Anti-bacterial test)或抑菌試驗(Bacteriostasis test)。 (3) 結合含抗生素骨水泥體外釋放藥物的速率及局部抗生素濃度變化、最低抑菌濃度(MIC)、防耐藥變異濃度值(MPC)確認小劑量局部使用抗生素是否引起耐藥性，並提供相關驗證報告。	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007).</li> <li>• Committee for Medicinal Products for Human Use (2008).</li> <li>• USP &lt;724&gt;</li> </ul>
6. 動物測試 (Animal studies)	(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(包含醫療器材與藥品)之安全與有效評估。 (2) 針對產品添加新成分新藥建議評估「動物測試」；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」 (3) 測試報告內容應包含但不限於： (i) 適合的動物模型。 (ii) 試驗設計。 (iii) 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。 (iv) 評估標準： - 動物組織病理學分析報告 - 藥品成分的耐受性及適用性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISO 10993-6 (2016)</li> <li>• ISO 10993-12 (2012)</li> <li>• 藥物非臨床試驗操作規範(GLP)</li> <li>• Committee for Medicinal Products for Human Use (2008).</li> </ul>

	- 組織病理與組織型態分析報告	
<p>7. 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予途徑。一般非臨床試驗所需執行項目如下，包括(但不限於)：</p> <p>(i) 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。</p> <p>(ii) 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。</p> <p>(iii) 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。</p> <p>(iv) 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。</p> <p>(v) 基因毒性試驗：應包含體外與活體基因毒性試驗。</p> <p>(vi) 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。</p> <p>(vii) 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。</p> <p>(viii) 特殊毒性試驗，如免疫毒性試驗、局部耐受性試驗等。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> <p>(i) 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。</p> <p>(ii) 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。</p> <p>(iii) 當藥品成分之使用週期超過人體使用經驗時，應依「藥</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 藥品查驗登記審查準則</li> <li>• 藥品非臨床試驗安全性規範第五版</li> <li>• 藥物非臨床試驗優良操作規範(GLP)</li> <li>• 相關之ICH Guidance Documents</li> </ul>

	<p>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> <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>	
8. 人體耐受性與適用性 (Tolerances and suitability for human use)	<p>產品添加新成分新藥建議評估「人體耐受性和適用性」；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」。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEDDEV 2.1/3 rev 3 (2007).</li> <li>• Committee for Medicinal Products for Human Use (2008).</li> </ul>
9. 藥品成分藥動與藥效 (Pharmacokinetic and pharmacodynamic for drug substance)	<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> <p>(i) 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)的暴露量(AUC或Cmax)相較於預期人體使用抗生素之全身性暴露量而定，一般而言，以此所定出之安全劑量範圍(NOAEL safety margin) &gt; 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。</p> <p>(ii) 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> <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乎</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 藥品查驗登記審查準則</li> <li>• Committee for Medicinal Products for Human Use (2008).</li> <li>• 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。</li> </ul>

	生體含量分析方法確效(Bioanalytical method validation)之規定。	
10. 產品藥物釋放動力 (Drug release kinetic information)	<p>(1) 原則上須提供體外動態藥物釋放測試(In-vitro dynamic drug release)。</p> <p>(2) 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血液、組織液及/或組織中之藥品濃度，此種方式代表藥品由產品本身及周圍組織釋放到全身循環之藥物釋放動力學。關於此試驗可能需執行試驗項目之考量重點如下：</p> <p>(i) 產品釋放藥物動力評估時間必須完整描述藥品釋放相。</p> <p>(ii) 原則上應測量血液、植入部位周邊組織或局部回流循環，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。</p>	• Committee for Medicinal Products for Human Use (2008).
11. 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISO 11607 (2000)</li> <li>• ISO 11607-1 (2009)</li> <li>• ISO 2248 (1985)</li> <li>• ISO 8318 (2000)</li> </ul>
12. 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(例如溫度、濕度等)是否會影響藥品(抗生素)活性。</p> <p>(2) 最終產品檢測項目建議參考最終產品之化學性質、物理性質、機械性質、功能性、無菌與包裝等測試項目，選擇足以反應產品安定性項目進行監控。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 依各製造廠規定</li> <li>• ASTM F1980 (2007)</li> <li>• ISO 11607 (2000)</li> <li>• ISO 11607-1 (2009)</li> <li>• FDA Guidance (2002)</li> </ul>

## 六、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. PMMA骨水泥臨床前測試基準
9. 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. MEDDEV 2.1/3 rev 3 Borderline Products, Drug Delivery Products and Medical Devices Incorporating, as An Integral Part, An Ancillary Medicinal Substance or Ancillary Human Blood Derivative (2007).
3. 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. Non-Clinical Engineering Tests and Recommended Labeling for Intravascular Stents and Associated Delivery Systems.



23. Use of International Standard ISO 10993-1, "Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and Testing within A Risk Management Process" (2016)
24. Class II Special Controls Guidance Document: Polymethylmethacrylate (PMMA) Bone Cement; Guidance for Industry and FDA (2002).

(四)、美國材料試驗協會標準(ASTM Standards)

1. ASTM D638 Standard Test Method for Tensile Properties of Plastics (2010).
2. ASTM D732 Standard Test Method for Shear Strength of Plastics by Punch Tool (2017).
3. ASTM D790 Standard Test Method for Flexural Properties of Unreinforced and Reinforced Plastics and Electrical Insulating Materials (2017).
4. ASTM D2990 Standard Tensile, Compressive, and Flexural Creep and Creep Rupture of Plastics (2017).
5. ASTM E399 Standard Test Method for Plane-Strain Fracture Toughness of Metallic Materials (2017).
6. ASTM E647 Standard Test Method for Measurement of Fatigue Crack Growth Rates (2011).
7. ASTM F451 Standard Specification for Acrylic Bone Cement (2016).
8. ASTM F1980 Standard Guide for Accelerated Aging of Sterile Barrier Systems for Medical Devices (2007).

(五)、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.

(六)、國際標準化組織標準(ISO Standards)

1. ISO 10993-1 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 1: Evaluation and Testing within A Risk Management System (2009).
2. ISO 10993-3 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 3: Test for Genotoxicity, Carcinogenicity and Reproductive Toxicity (2014).
3. ISO 10993-5 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests for In Vitro Cytotoxicity (2009).
4. ISO 10993-6 Biological Evaluation of Medical Devices -- Part 6: Tests for Local Effects after Implantation (2016).
5. ISO 10993-7 Biological Evaluation of Medical Devices -- Part 7: Ethylene Oxide Sterilization Residuals (2008).

6. ISO 10993-10 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 10: Tests for Irritation and Skin Sensitization (2010).
7. ISO 10993-11 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 11: Tests for Systemic Toxicity (2018).
8. ISO 10993-12 Biological Evaluation of Medical Devices - Part 12: Sample Preparation and Reference (2012).
9. ISO 11607 Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices (2000).
10. ISO 11607-1 Packaging for Terminally Sterilized Medical Devices - Part 1 : Requirements for Materials, Sterile Barrier Systems and Packaging System (2009).
11. ISO 11135-1 Sterilization of Health Care Products - Ethylene Oxide - Part 1: Requirement for Development, Validation (2014).
12. 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 (2015).
13. ISO 11137-2 Sterilization of Health Care Products - Radiation - Part 2: Establishing the Sterilization Dose (2015).
14. ISO 11137-3 Sterilization of health Care Products - Radiation - Part 3: Guidance on Dosimetric Aspects of Development, Validation and Routine Control (2006).
15. 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).
16. ISO 17665-2 Sterilization of Health Care Products - Moist heat - Part 2: Guidance on the Application of ISO 17665-1 (2009).
17. ISO 2248 Packaging - Complete, Filled Transport Packages - Vertical Impact Test by Dropping (1985).
18. ISO 8318 Packaging - Complete, Filled Transport Packages and Unit Loads - Sinusoidal Vibration Tests Using A Variable Frequency (2000).
19. ISO 5833 Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements (2002).

(七)、美國藥典(USP)

1. <71> Sterility
2. <724> Drug Release