

醫療器材國際標準

International Standards For Medical Devices

(第一版)

選擇標準

生物評估

風險管理

臨床試驗

張炎林 博士 編著



力大圖書有限公司 發行

醫療器材國際標準

International Standards for Medical Devices

(第一版)

選擇標準

生物評估

風險管理

臨床試驗

張炎林 博士 編著

國家圖書館出版品預行編目資料

醫療器材國際標準 = International standards for
medical devices / 張炎林編著. -- 臺北市：
力大圖書，民94
面； 公分

ISBN 986-7364-04-X (精裝)

1. 醫學工程 - 標準 2. 醫療器材業

410.35

94016924

醫療器材國際標準

編 著：張 炎 林

財團法人台灣血液淨化基金會授權發行

地 址：台北市中正區八德路一段50號3樓

電 話：02-2396-7359

出版發行：力大圖書有限公司

排版編輯：陳淑玲

美術設計：西羅亞廣告

總 經 銷：力大圖書有限公司

地 址：台北市和平東路2段90巷2號4F-2

電 話：02-2733-2592-3 (總機)

網 址：<http://www.leaderbook.com.tw>

印 刷：瑞明彩色印刷有限公司

電 話：02-2991-7945 • 2991-7529

定 價：

中 華 民 國 94 年 8 月 出 版



版權所有・翻印必究

本書任何文字及圖片，如未經本出版社書面
同意不得以任何方式抄襲節錄及翻印。

(本書如有缺頁、破損、裝訂錯誤，請寄回本會更換)



力大圖書

ISBN：986-7364-04-X (精裝)

編著者簡介

張炎林 編著

國立清華大學化學工程研究所博士，中原大學醫學工程學系前系主任兼所長。現任中原大學醫工系副教授、衛生署醫療器材審議委員、衛生署醫療器材優良製造規範(GMP)推動小組委員。

序 言

本書是專為醫療器材從研發、製造至上市過程的參與人員所編寫，期使開發器材產品的安全與功效符合國際標準；也可做為「醫療器材國際標準」課程、專業訓練之教材或自修之用。

醫療器材種類繁多、技術廣泛與多層次，聲、光、電、磁、熱、壓力與材料的應用都有。醫療器材使用於人體，無可避免地存在著某種程度的風險，但有的很低，有的卻很高。為保障病人權益，增進國民健康，世界各國管理醫療器材大都採用上市審查許可制；而且各先進國家皆採用醫療器材標準，做為器材上市審查與器材製造品質系統查驗的依據。

醫療器材能否使用於人體的基本要求條件是「確保器材的安全與功效」，國際組織如 ISO、IEC 等，訂定出系列的醫療器材國際標準，提供各國採用，目的是促進醫療器材法規管理系統能夠趨於全球一致。我國醫療器材之管理，也採認國際標準。因此，國內研發醫療器材，從製造品質、實驗室檢驗/分析、動物試驗，甚至人體臨床試驗，都需要符合國際標準之要求，才能夠在國內上市與國外銷售。

醫療器材涉及技術領域廣泛，國際標準的文件數量龐大，常使有心學習人士，感到無從著手，本書之編寫，源起於此。

本書分成四篇共 15 章。第一篇選擇標準，指引如何選擇哪些國際標準，以從事製造與設計，進行評估和測試，使醫療器材符合安全與療效之必備原則，達到國際標準之水準。

第二篇生物評估。國際標準規定，直接或間接接觸人體的器材與材料，皆需經過生物學評估，以確保生物安全性。本篇敘述全部生物學評估的架構，包括評估通則、如何選擇評估與試驗項目，以及各種評估試驗項目實質內容。

第三篇風險管理。使用醫療器材，必然存在相當風險；國際標準規定，器材只有在「風險極低可以忽略」或者「病人受益大於風險」兩種情況下，才能夠使用於人體。本篇指引器材如何從設計、製造與改良的循環過程中，降低器材使用於人體的風險，以符合高水準的安全與療效

必備原則。

第四篇臨床試驗。指引如何依據國際標準規定進行醫療器材臨床試驗，包括臨床試驗一般要求條件、如何撰寫醫療器材臨床試驗計畫、計畫書檢具內容格式與主要載明事項，以及最後報告格式與內容基準。

本書係編著者利用課餘之暇，根據教學經驗及參與專業政策之歷練編寫而成，雖經悉心校訂，錯誤及不足之處在所難免，敬請專家及先進批評指正，不勝感激。

張 炎 林

於中原大學醫學工程學系

目 錄

第一章	綜論	1
一、醫療器材法規國際調和化		2
二、醫療器材研發製造至核准上市過程		3
三、內容題綱與效益評估		4

第一篇 選擇標準

第二章	選擇標準以符合醫療器材安全與療效必備原則之指引 (ISO /TR16142 : 1999)	5
一、範圍		9
二、名詞定義		9
三、醫療器材安全與療效必備原則		10
四、採用標準與指引使符合管理要求條件		10
五、必備原則與其參考的相關標準或指引		11
六、如何尋找相關標準		12

第二篇 生物評估

第三章	醫療器材生物學評估系列(ISO 10993 series)	27
一、簡介		28
二、文件性質		29
第四章	評估與試驗(ISO 10993-1 : 2003)	33
一、範圍		35

	二、名詞定義	35
	三、醫療器材生物學評估通則	36
	四、生物學評估醫療器材之分類	38
	五、試驗通則／項目	40
	六、生物學評估試驗之選擇與流程	43
	七、試驗方法之保證	44
第五章	體外細胞毒性試驗(ISO 10993-5 : 1999)	51
	一、對照材料	53
	二、細胞株	53
	三、樣品製備	54
	四、試驗方法	54
	五、細胞毒性判定	55
	六、試驗報告	56
	七、結果評估	57
第六章	刺激性與遲發性過敏試驗(ISO 10993-10 : 2002)	59
	一、簡介	60
	二、逐步評估原則	60
	三、試驗前考慮事項	61
	四、刺激性試驗	61
	五、遲發性過敏試驗	68
	六、試驗結果解釋要點	75
第七章	系統毒性試驗(ISO 10993-11 : 1993)	77
	一、試驗種類	79
	二、投與部位	79
	三、樣品物理狀態	79
	四、材料的萃取方法	80
	五、試驗項目與試驗步驟之選擇	82

	六、結果評估	87
	七、試驗報告	87
第八章	基因毒性、致癌性與生殖毒性試驗(ISO 10993-3 : 1992)	89
	一、基因毒性試驗	91
	二、致癌性試驗	93
	三、生殖毒性試驗	94
第九章	植入後局部反應試驗(ISO 10993-6 : 1994)	97
	一、生物學反應檢查	99
	二、試驗周期	99
	三、植入樣品	100
	四、對照材料	100
	五、植入部位、動物選擇與觀察期選擇	100
	六、動物飼養、手術、術後評估與安樂死	101
	七、試驗報告內容	102
	八、植入試驗方法/細節	102
第十章	血液交互作用試驗之選擇(ISO 10993-4 : 2002)	103
	一、範圍	104
	二、規範性引用文件	104
	三、名詞定義	104
	四、縮寫詞	106
	五、接觸血液器材之種類	108
	六、血液交互作用之特性描述	110

第三篇 風險管理

第十一章	風險管理應用於醫療器材 (ISO14971:2000/Amd.1:2003)	127
------	---	-----

一、範圍	129
二、名詞定義	129
三、風險管理通用要求	130
四、風險管理過程與步驟	132

第四篇 臨床試驗

第十二章 醫療器材人體臨床試驗：一般要求條件 (ISO 14155-1 : 2003)	171
一、範圍	174
二、引用資料	174
三、名詞定義	175
四、臨床試驗正當性	179
五、倫理考量	180
六、通用要求條件	180
七、文件	185
八、試驗委託者	186
九、監測者	188
十、試驗主持人	188
十一、最後報告	191
第十三章 醫療器材人體臨床試驗：臨床試驗計畫 (ISO 14155-2 : 2003)	201
一、範圍	203
二、引用資料	203
三、名詞定義	203
四、要求條件	204
第十四章 醫療器材臨床試驗申請案檢具資料格式與主要載明事項	215

簡介	216
附錄一：醫療器材臨床試驗計劃內容摘要表	217
附錄二：計畫書中文摘要	218
附錄三：Protocol Synopsis（英文摘要）	221
附錄四：醫療器材臨床試驗計畫書(CIP)主要載明事項	224
附錄五：受試同意書與主要載明事項	228
附錄六：醫療器材臨床試驗之不良反應通報表	234
附錄七：試驗主持人手冊(Investigator's brochure)主要載明 事項	236
第十五章 最後報告格式與內容基準	237
簡介	238
附錄一：醫療器材臨床試驗報告之格式與內容基準	239
本書相關資料	253

第一章

綜 論

- 一、醫療器材法規國際調和化
- 二、醫療器材研發製造至核准上市過程
- 三、內容題綱與效益評估

→ 醫療器材法規國際調和化

世界各醫藥先進國家，為確保醫療器材的安全與療效，均明文訂定管理制度，為民眾健康及生命安全把關。在國際間，為消除技術性貿易障礙，於1993年，由美國、歐盟、加拿大、日本、澳洲等創始會員成立「全球醫療器材法規調和組織」(Global Harmonization Task Force, GHTF)，並舉辦第一次會議。

GHTF的目標是鼓勵全球醫療器材管理法規系統趨於全球一致，以方便貿易往來。GHTF參加人員，來自世界各國與地區，皆為具備醫療器材法規經驗的管理階層與工業界代表。GHTF達成目標的步驟有：

- 1).調查世界主要貿易國家與地區的醫療器材法規系統
- 2).確認各法規系統之間的相似性與差異性
- 3).確認這些法規系統在具有共同基礎但應用上有差異的特徵
- 4).提出技術上與法規上調和之建議，以達成上述目標
- 5).把上述步驟的產出結果告知所有相關國家與地區

因此，GHTF開發出來的「醫療器材安全與療效必備原則」（參見第二章），許多共同特徵已確認存在於GHTF會員的現行法規與法規草案中，且確認有助於醫療器材法規系統趨於一致。GHTF主張，醫療器材上市前，製造者必須使器材符合適用的安全與療效必備原則，且令人滿意；為確保符合必備原則，製造者可採用一致的標準以對付必備原則，ISO 16142附錄A（表A-1）列出必備原則與符合所需參考的多種重要標準，且皆為ISO與IEC訂定的國際標準，也建議遇到無國際一致的標準時，可接受地區標準、國家標準或產業標準。

「國際標準組織」(the International Organization for Standardization, ISO)是由許多國家的國家標準機構聯合組成的世界性組織。有關醫療器材標準訂定方面，並與「國際電氣技術委員會」(the International Electro technical Commission, IEC)合作有關電性安全性標準之訂定工作。ISO與IEC訂定的醫療器材國際標準，已廣泛受到世界各國採用。

二 醫療器材研發製造至核准上市過程

醫療器材從研發至臨床應用的階段過程，大致可分為：

1. 經由實驗室之研究，設計出具有發展潛力的醫療器材。
2. 篩選出該產品需符合的標準、規定（列出清單），範圍包括水平標準與垂直標準；列出需符合標準、規定之製造、試驗項目與產品出廠檢測項目。製造須符合品質系統要求；試驗項目須具有公信力的試驗單位之試驗報告；出廠檢測項目由廠商自測。
3. 在設計、試驗、改良的循環過程中，進行風險管理，包括風險分析、風險評估與風險控制。最後，完成風險分析報告。
4. 準備與申請進入人體臨床試驗階段。
5. 人體臨床試驗階段。
6. 申請醫療器材查驗登記。
7. 列入醫療器材上市後監督。

上述 7 個階段中，與本書內容有關的有第 2、3、4、5 階段。第 2 階段，須選擇標準（本書第一篇），製造須符合品質系統要求（在國內訂有「醫療器材優良製造規範」，即 GMP），評估試驗須具公信力的試驗單位之報告且符合要求（有關生物學評估方面，參見本書第二篇）。第 3 階段進行風險管理，最後完成風險分析報告（參見本書第三篇）。第 4、5 階段針對有必要進行臨床試驗之器材，準備與申請臨床試驗，核准後執行臨床試驗，最後完成臨床試驗報告（參見本書第四篇）。

因此，本書適用的對象，可包含醫療器材相關的研發人員、製造商、代理商、參與臨床試驗人員、倫理／審查委員會委員、主管業務人員、參加試驗團體（如委託研究機構，CRO）、生技創投人員，以及「醫療器材專業研習」的學習者。

三 內容題綱與效益評估

本書共分成「選擇標準」、「生物評估」、「風險管理」與「臨床試驗」四篇課題，其內容題綱與效益評估如下：

內 容 題 綱

課 題	題 綱
選擇標準	■醫療器材國際標準扼要說明。 ■醫療器材安全與療效必備原則之條文內容。 ■針對各項必備原則，列出相對應的重要國際標準，以評估一個醫療器材是否遵從必備原則。
生物評估	■醫療器材生物學評估之通用原則。 ■根據器材接觸人體部位之本質與時間長短之分類。 ■指引如何選擇適當的試驗項目進行評估或試驗。 ■討論各項評估/試驗項目內容細節。
風險管理	■醫療器材風險管理包含的風險分析、風險評估、風險控制與生產後訊息等四階段含 13 個步驟之詳細工作內容與要求條件。 ■推演與說明各階段步驟如何進行與建立風險管理文檔。
臨床試驗	■臨床試驗之一般要求條件。 ■如何準備臨床試驗資料。 ■臨床試驗計劃申請案檢具資料格式與主要載明事項。 ■最後報告格式與內容基準。
效益評估	(1)指引企業如何選擇哪些國際標準進行測試與評估，以符合醫療器材安全與療效必備原則，使醫療器材品質達到國際標準之水準。 (2)指引企業如何改良設計與控制，以降低醫療器材使用於人體之風險，符合高水準的器材安全原則。 (3)指引企業在開發過程中，如何進行實驗室測試與動物試驗以評估潛在的生物學危害。 (4)指引企業依據國際標準規定進行臨床試驗計劃，以有助於臨床試驗之結果，並達到符合科學正確性與再現性之最佳境界。

第二章

選擇標準以符合醫療器材 安全與療效必備原則 之指引

扼要說明

簡介

一、範圍

二、名詞定義

三、醫療器材安全與療效必備原則

四、採用標準與指引使符合管理要求條件

五、必備原則與其參考的相關標準或指引

六、如何尋找相關標準

附錄 A 必備原則之相關標準表

附錄 B 全球醫療器材法規調和組織(GHTF)之訊息

參考資料

扼要說明

醫療器材具有多樣與多層次技術的特性。規範醫療器材的國際標準，依其適用範圍大小，大體可區分為水平標準(horizontal standard)與垂直標準(vertical standard)。

水平標準包含基本的概念、原則與要求條件，適用於廣大範圍所有種類的產品、程序或服務，又稱為基本標準(basic standard)或通用標準。例如：品質系統(ISO 13485)、風險管理(ISO 14971)、醫療器材生物學評估(ISO 10993 series)、醫療電子設備(IEC 60601)、臨床試驗(ISO 14155)、以及本章討論的標準(ISO 16142)。換言之，本章附錄A列出的相關標準，皆為水平標準。

垂直標準係針對某一特定的或具共同特性的一族產品、程序或服務，包含所有必要的安全性觀點，又稱為產品標準(product standard)或專用標準。例如：神經與肌肉刺激器安全特別要求條件(IEC 60601-2-10:1987/Aml Corr. 1:2002)、洗腎醫療電子設備之特別要求條件(IEC 60601-2-16:1998)。

另外，有稱為群組標準(group standard)者，適用範圍介於水平標準與垂直標準之間，係針對幾種或某系列類似的產品、程序或服務，包含所有安全性觀點，又稱為半水平標準(semi-horizontal standard)。

本章討論的標準 ISO 16142:1999，主要內容有二：(1)條列出醫療器材安全與療效的必備原則；(2)列舉出符合這些必備原則所須參考的相關標準或指引。這些對應內容參見附錄A。

醫療器材安全與療效必備原則（以下簡稱必備原則），係指出所有醫療器材在設計上與製造上的通用要求條件，以確保器材的安全與療效。必備原則的概念由全球醫療器材法規調和組織(Global Harmonization Task Force, GHTF)發展出來，目標是促進全球醫療器材管理法規全球一致，以方便貿易往來。

附錄A中列出符合必備原則所需參考採用的標準，全部是水平標準，而且全為ISO或ICE訂定之標準；全部是水平標準的原因是必備原則規定的要求條件具有通用性，水平標準的開發是為了滿足必備原則，適用於所有種類或廣大範圍的醫療器材。因此，本章標準不包含垂直標準（產品標