



# 亞法貝德生技電子報

## 公司新聞

### ◆ 賀！亞法貝德生技創立滿周年！

新春愉快！亞法貝德生技感謝各位先進和同業的支持和鼓勵。2019 年為國內外醫療法規與產業劇烈變動起伏的一年，眾所矚目之英國脫歐帶來的影響，以及中美貿易戰對全球造成經濟浪潮，東南亞經濟強勢崛起。各國國際產官學研聯盟對於 Big Data、AI 人工智慧、物聯網、穿戴式醫材、再生醫學與基因治療等，不斷投入討論與建立溝通平台。本公司期望能繼續秉持“創新、誠信、穩健、精實”之價值理念，以“快、省、穩、準”四大準則，提供精緻化的臨床試驗與醫材查驗登記服務，藉此電子報創刊號發行，希望未來能有機會與更多醫材開發先進結緣合作，提升台灣於亞洲與全球之醫療器材產業能見度，也同時為各位闔家金豬年添祝平安喜樂！

### ◆ 近期演講公告

台灣工程科技與應用醫學學會將於 3 月 28 日(週四上午 9:30-12:00)，邀請亞法貝德生技執行長張琬琦博士主講「醫療器材研究開發-臨床研究與試驗規劃」課程。歡迎有興趣先進報名參加。  
報名網址：<https://goo.gl/forms/2jHVgLvSqEJvqXvd2>

### 亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教！

電話: 03-5503288 傳真: 03-5503600

地址: 30261 新竹縣竹北市生醫路二段 8 號 R103

電子信箱: [afbaserice@gmail.com](mailto:afbaserice@gmail.com)

官網: [alfabetacro.com](http://alfabetacro.com)

FB: <https://www.facebook.com/亞法貝德生技-738944789826955/>



## ■ 中國

中國國家藥監局 NMPA 於 2019 年 1 月 17 日同意福建省藥品監督管理局《承接台灣地區生產且經平潭口岸進口第一類醫療器械備案工作方案》的批覆。

## ■ 歐盟

歐洲藥物管理局 EMA 於 2019 年 2 月 13 日以「HMA-EMA Joint Big Data Taskforce」Summary Report，發表醫藥界之大數據定義與審核監測範疇。指出在藥品與醫療器材的審核監測中，日後應把六項大數據範疇納入考量，此六項領域包括：基因體醫學、生物分析學(如：蛋白質分析等)、臨床試驗、觀察型資料、自發性呈報不良藥品反應數據以及社群與行動裝置健康數據。

## ■ 日本

PMDA 於 2019 年 2 月 20 日公告於去年底核准兩項再生醫療產品，包含人體（自體）表皮細胞層片 JACE (2018 年新適應症：營養障礙型表皮水解性水皰)，及人體（自體）軟骨組織 (2018 年新適應症：創傷性脊髓損傷)。

## ■ 美國

FDA 於 2019 年 2 月 21 日發布「拒絕接受 510(K)審查申請之政策」(Refuse to Accept (RTA) policy for 510(k)s)，及「接受 PMA 審查申請與填表」(Acceptance and Filing Reviews for Premarket Approval Applications (PMAs))，兩份指導文件分別取代原有 2018 年 1 月 31 日版文件。廠商必須依照指導文件內含的核對表(Checklist) 提交 510(k)或 PMA 審查文件，FDA 有 15 日曆天的時間回應廠商是否完成，或要求 15 天之內補件，始進行實質審查。

## ■ 英國

MHRA 為因應 2019 年 3 月 29 日在無協議脫歐之變數，於 2019 年 1 月 4 日公告「無協議下脫歐之藥品、醫材與臨床試驗進階指引」(Further guidance note on the regulation of medicines, medical devices and clinical trials if there's no Brexit deal)。若無協議脫歐，英國驗證機構將在 2019 年 3 月 29 日之後不再被歐盟認可，其認證的產品將不再符合歐盟指令，將無法進入歐盟市場。2019 年 3 月 29 日之後，所有醫材都需要在進入英國市場之前在 MHRA 註冊。



## 台灣醫材商新契機！中國大改革，接受境外臨床試驗數據

中國官方於2017年10月公告之《關於深化審評審批制度改革鼓勵藥品醫療器械創新的意見》（以下簡稱：《意見》）針對醫藥品臨床試驗審評審批制度有諸多改革建議，主要方向以下列六項為主：改革臨床試驗管理、加快上市審評審批、促進藥品創新和仿製藥發展、加強藥品醫療器械全生命週期管理、提升技術支撐能力、加強組織實施。《意見》其內容所建議對應之措施多達36條，亞法貝德生技特別摘錄第六點「接受境外臨床試驗數據」，給台灣廠商先進做為參考。

**“（六）接受境外臨床試驗數據。在境外多中心取得的臨床試驗數據，符合中國藥品醫療器械註冊相關要求的，可用於在中國申報註冊申請。對在中國首次申請上市的藥品醫療器械，註冊申請人應提供是否存在人種差異的臨床試驗數據。”**

此要點對於台灣廠商相當重要，官方後續在隔年（2018年1月）再發佈《接受醫療器械境外臨床試驗數據技術指導原則》，以下簡稱：《指導原則》，詳情請見本官網於2018年8月31日所發表之「中國醫療器械境外臨床試驗數據技術指導原則總覽」一文。《指導原則》中針對受試人群差異做出說明：因各國種族差異，受試人群對臨床試驗數據可能產生影響的因素包括：

- 內在因素：指基於人類遺傳學，包括人種、種族、年齡、性別等方面。
- 外在因素：指基於社會環境、自然環境、文化的影響因素，包括飲食習慣、宗教信仰、所暴露環境、吸煙、飲酒、疾病發生率、罕見或地域性共病、肥胖、治療理念、社會經濟情況、教育程度等方面。

此份《指導原則》呼應《意見》所要求註冊申請人應提供是否存在人種差異的臨床試驗數據。本公司建議因應作法如下：

1. 最佳作法：註冊申請人在臨床試驗規劃階段納入此部分收案資料，執行第一手資料進行分析比較說明。
2. 次要作法：註冊申請人在臨床試驗規劃未納入此部分收案資料，僅能透過第二手資料、參考文獻與結果收集，進行分析比較說明。

最能被廣泛接受是使用上述最佳作法，闡明送審產品是否存在人種差異，而若是醫材產品屬於基因檢測套組，次要作法的第二手資料(如指標或變數)不足或不佳，無法忠實呈現境內境外人種差異與否，可能會被審查員證據認為不夠充分，該產品使用境外臨床試驗數據恐不易被中國接受。



## 醫材臨床試驗剖析—上肢復健用外骨骼機器人

近年來醫療用機器人產品，在醫療院所微創手術與醫療復健，有相當大的演進與變化。醫療院所微創手術使用者為專業訓練之醫師，而復健用外骨骼機器人之使用者通常為病人，復建醫療專業人員可根據病人當次體況，挑選適合使用之復健用外骨骼機器人，做參數設定與居家使用建議。若以身體復健部位作分類，復健用外骨骼機器人可簡單區分為上肢與下肢兩種。上肢復健用外骨骼機器人如音樂手套 (Music Glove)，用來治療常規手部訓練。下肢復健用外骨骼機器人，多設計以讓行動不良患者下肢穿戴來改善行走能力，這些產品亦完成上市前之臨床試驗，證明該產品安全與效益。本文說明上肢復健用外骨骼機器人之產品功能，並剖析臨床試驗，提供研發者與醫療人員作參考。

Music Glove 是一種手部治療設備，臨床證明它可在一個月內通過音樂治療和遊戲改善手部功能。Music Glove 被 FDA 列為第一等級的醫療器材，在加州大學爾灣分校 UCI 醫院進行介入型臨床試驗，招募 12 名中度中風病人參與隨機指派之交叉試驗，透過 Music Glove 進行每週鍛煉 3 次，持續 2 週，每週最少 1 小時穿戴；並與 IsoTrainer(等距的抓握設備)、常規手部鍛鍊計劃作比較。每位病人都須完成 18 個一小時的訓練。本試驗並採用評估者盲性評估每種訓練類型之前和之後的手部損傷以及一個月的隨訪，包括 Box& Block (B&B) 測試作為主要結果測量。其原理是經過多首難易不同之音樂，進行數百次治療性手部和手指練習。要使用該設備，只需將 Music Glove 放在手上，將其插入個人筆記型電腦或 Flint 平板電腦，然後按播放即可。當每個音符在屏幕出現跳耀時，手指跟隨並進行適當的捏動。大多數市售輔助手部裝置有助於訓練病人的手，但無法重新訓練病人的大腦。Music Glove 是大腦在受傷後用於重新連接的過程，病人玩遊戲越多，其大腦控制手部肌肉活動就越佳。Music Glove 可以提供復健病人一項居家復健新的選擇，不但免除回院治療不便，同時也提升大腦與手部聯繫之治療。透過臨床試驗的數據，也驗證 Music Glove 在內在動機量表 (IMI) 表現，比其他兩種療法更具激勵性。





### 淺談臨床試驗責任保險

近年來，不論是國內外新藥開發蓬勃發展，在新藥的開發過程中，招募受試者進行臨床試驗為藥物上市必需的一環，雖然能夠提供給病患多一項的治療選擇，試驗中之新藥或是新療法其作用在臨床試驗期成果仍然不明確，最重要的是其副作用在每一位的受試身上狀況也無法明確掌控或預期，因此，近年來臨床試驗保險逐漸受到重視且成為保護病人權益的最後一道防線。

臨床試驗保險是為了在發展新藥過程中，保障臨床受試者的權益並衍生因應的保險，主要為進行試驗的人提供經濟保護，並在志願者受到傷害時為其提供適當的補償。臨床試驗保險屬於一種責任保險，由產險公司承接。保險以臨床試驗計劃之委託者為承保對象，並以其為要保人。保險契約之被保險人則可包括臨床試驗計劃之委託者及受委託執行藥物臨床試驗之醫療機構、試驗主持人與其他成員。在保險期間內，受試者若因為被保險藥物產生不良反應而導致其人身傷亡，再由保險公司在保險金額範圍內對被保險人負起賠償責任。而保險期限則視臨床試驗長度而決定，保險期間自研究開展起算，至被保險人為執行藥物臨床試驗計劃所預定完成研究結束日止，包含各參與受試者之使用試驗藥物之臨床試驗與追蹤起訖期間。

在台灣，可投保這一類的保險公司較少，主要為富邦產險、另外尚有第一產物保險、新安東京海上產物保險公司，以及協盛保險經紀人有限公司等。至於中國大陸目前也有越來越多家保險公司提供這類險種，如太平財產保險公司和民安保險公司。以台灣某產險公司推出之生命科學責任保險為例，自臨床試驗開始投保到未來產品上市後，完整涵蓋因產品缺陷所生之風險。包含國內外臨床試驗責任、國內外產品責任、其他責任：公共意外、廣告傷害及人格侵權、錯誤及疏漏責任。不過值得注意的是，無論是台灣或是中國，並非所有的臨床試驗皆被要求投保，因此受試者在參與任何計畫前應充分了解試驗內容以保障自身安全與權益。



## 實驗室開發檢測 (LDTs) 的發展與管理現況

實驗室開發檢測 (Laboratory Developed Tests, LDTs) 是指實驗室使用自行建立之分子檢測方法，並利用該方法給予檢測結果，作為服務之用，其結果直接或間接使用於臨床用途。LDTs 是體外診斷醫療器材 (In vitro diagnosis device, IVD) 的一種類型，換句話說，LDTs 是在特定實驗室研究發展、製造、驗證且僅限該實驗室使用的檢驗方法。在過去，LDTs 在醫學檢驗的需求量小，多為手工檢測方式搭配人為判讀的診斷項目，最著名的就是檢驗子宮頸癌的子宮頸抹片檢查。各國過去都未將 LDTs 納入強制管理，不過從 1990 年代人類基因組定序計劃啟動以來，隨著分子檢驗技術快速發展，得以深入人類基因體學研究、探討基因與疾病的關聯，LDTs 在臨床醫學的應用價值就急遽上升。實驗室研發出許多創新醫學檢驗項目，且迅速轉譯至臨床應用，作為輔助診斷與醫療決策的依據，LDTs 自此變成快速成長的醫學檢驗服務項目，也成為實現預防醫學與個人化精準醫療的重要推手。

有鑑於此，美國國會在 2016 年底通過了《21 世紀醫療法案》(21st Century Cures Act) 最終版本，確定將從立法層面保障並鼓勵生物醫學研究的創新研發。法案要求 FDA 加速進行藥物審批程序，改革內容包括加快對某些藥物與醫療器材的審批通道。不僅美國，臺灣官方也積極推動具利基的精準醫療。中央研究院接受政府委託建置「臺灣人體生物資料庫」(Taiwan Biobank)，具長期追蹤、資料全面等特點。臺灣各大醫院也紛紛成立精準醫學中心或基因體研究單位，著力於基因定序與各項疾病的研究結果開發 LDTs。這類檢驗主要以產前基因檢測、遺傳疾病基因檢測為大宗。以臺大醫院基因分子診斷實驗室所提供臨床檢驗項目為例，在產前基因檢測部分，有脊髓性肌肉萎縮症 (SMA)、非侵入性胎兒染色體基因檢測 (NIPT)、胚胎著床前基因診斷 (PGD) 與染色體晶片分析 (Array CGH) 等服務項目。但是目前所有分子遺傳診斷皆屬研究性質，為醫療院所自行開發的檢驗系統與服務，屬於非商品化的 LDTs，檢驗結果僅供醫療專業人員臨床參考，需配合其他相關臨床資料進行最佳綜合判斷。

在 IVDs 產業的市場供需分析上，臨床實驗室選擇發展 LDTs 的原因，主要是因為 IVD 管制較嚴格，產品經過設計驗證後，須執行臨床前的分析確效，並進行臨床驗證。因此，產品從設計開發、驗證確效、臨床評估到獲准取得醫療器材許可證後，開始上市販賣，要經歷相當冗長的時間。新興檢驗技術在臨床應用的發展很快，往往 IVDs 證通過時產品已過時。因此，為了可以將研究開發的檢驗技術儘快應用在臨床，成為現今各醫事機構或產業界等相關單位積極投入 LDTs 開發的主因。



## 實驗室開發檢測（LDTs）的發展與管理現況(續上頁)

有關臺灣法規管理現況，衛生福利部食品藥物管理署（TFDA）在 2018 年底公告實施「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務（LDTS）指引」，提供精準醫療分子檢測實驗室作為品質管理作業流程之參考，目的為提升檢測與服務的品質，以確保服務對象得到可信賴與精確之檢測結果。指引中將 LDTS 技術項目分為基因擴增（Gene Amplification）、即時偵測基因擴增（Real-time Polymerase Chain Reaction）、桑格氏定序（Dideoxy Chain-termination Method）、微陣列晶片（DNA-microarray）、次世代定序（Next Generation Sequencing, NGS）與生物資訊分析（Bioinformatics Analysis）等六大類別。LDTS 相關業者在開發、申請與服務之完整流程，主要依循 ISO 15189 國際標準制定實驗室品質管理系統，作為管理分子檢測實驗室 LDTS 的人員設備、管理、品質、服務及技術等之品質管理系統要求之參考依據。為確保檢測方法的可信度，實驗室依檢測項目特性，須評估執行之檢測項目的確效內容。評估檢測項目的確效內容，包括：準確性（Accuracy）、精密度/再現性（Precision/Reproducibility）、可報告區間（Reportable Range）、閾值確認（Cut-off Value）、追溯性（Traceability）、靈敏度（Sensitivity）、特異性（Specificity）、干擾性研究（Interference Study）、安定性（Stability）、檢測過程之流程圖及其描述，與檢測結果。最後要將檢測項目確效的規格、方法、原始檢測紀錄及檢測結果文件化。上述實驗室品質管理系統文件化與檢測項目確效之文件化需求，可透過亞法貝德生技為貴公司進行專業化的文件整備工作。

發展 LDTs 是現今醫學檢驗的新趨勢，也是發展精準醫療的重要環節。TFDA 公告實施 LDTS 指引，將醫事機構或產業界研發的 LDTs 檢測及執行檢測的實驗室都導入相同的管理模式，未來醫療產品可望大幅縮短與國際法規接軌、國際間相互認證的時程。研發檢測診斷廠商應對於 LDTS 有快速因應策略，而從事分子檢測實驗室的人員亦應提升對 LDTS 的管理標準認知，早日協助提升台灣實驗室標準至國際標準。