



亞法貝德生技電子報

公司新聞

- ◆ 賀！亞法貝德生技於2019年5月23日所舉辦的歐美醫材法規與臨床驗證策略研討會完美落幕，各位講師以及感謝各場講師與各位先進熱情參與讓這場活動圓滿順利。來自各方的讚美與建議我們都會虛心接受與改進，這些都將成為我們未來舉辦其他場次研討會動力的來源！本期電子報提供研討會當天四場演講精彩紀錄，也期望學員日後繼續支持亞法貝德生技！



亞法貝德生技張琬琦執行長與講師合影:SGS 張世明經理(左上圖);
UL 李姿嫻經理(右上圖); TÜV 徐文達驗證師(左下圖); 會場實況。



醫材軟體驗證與美國 SaMD 臨床評估指引—演講紀錄

本場次邀請任職於 SGS 驗證與企業優化事業群醫療器材部張世明經理主講「醫材軟體驗證與美國 SaMD 臨床評估指引」。張世明經理首先介紹了醫療器材軟體科技的發展趨勢，醫材軟體科技從單純影像處理演進到可執行回饋控制，某些可攜式醫材搭配無線傳輸技術，使資訊安全成為重大議題，因此法規管理也需隨科技演進而更迭，但基本要求不變—安全性與臨床效益應大於風險。

依據 2017 年美國 FDA 醫療器材軟體 (SaMD, Software as a Medical Device)：臨床評估指引文件^[1]，SaMD 基本模型分三大塊：inputs、algorithm、outputs。舉例來說，SaMD inputs 可視為搭配血壓計、血糖機獲得的病人數據；SaMD Algorithm 則為主要核心，如各廠家作疾病預測，但開發演算法不同，需要有臨床證據支持；SaMD outputs 需考慮 usability，最終須考慮適合使用者操作之介面。美國針對醫材軟體風險分級，首以 2005 年於 Pre market submission Guidance^[2]，依照臨床是否用在血液或藥物併用等用途分三等級：major、moderate、minor，此分類與 EN 62304 的 ABC 軟體安全分級等級有異曲同工之妙，但後者條件比較不嚴苛。而國際醫療器材法規論壇(International Medical Device Regulators Forum, 簡稱 IMDRF) 於 2014 年 SaMD N12 文件提出 SaMD 依個人或大眾健康之影響程度作 I~IV 四分級^[3]，而後 FDA 在 2017 年醫療器材軟體 SaMD 臨床評估指引文件也沿用 IMDRF 對 SaMD 四等級分類。

張經理先以歐盟 MDR (Medical Device Regulation) 說明對 SaMD 產品相關驗證要求，主要包含軟體生命週期管理、風險管理、人因工程、臨床評估、資訊安全、及個資保密等六大塊相關驗證要求，現今 MDR 比 MDD (Medical Device



產
業
新
知

Directives) 對軟體要求更多，而臨床評估的實質比對面臨轉版期實務上的挑戰。相較於歐盟 MDR 驗證要求，FDA 上市前審查軟體技術文件基本要求，送審亦須提供風險分析、軟體設計、開發、測試、驗證等多種相關文件，其中針對不同風險等級 major、moderate、minor，有不同程度的軟體技術文件內容要求。若以 SaMD 臨床評估做全景規劃，軟體前端開發要符合品質管理系統要求(ISO 13485:2016+IEC 62304)，包含 SaMD Lifecycle support process，與 SaMD Lifecycle support process 與 SaMD Realization and Use。ISO 13485 與 IEC 62304 為軟體品質管理系統的核心，2016 年 IEC 62304 軟體生命週期管理導入 ISO 13485，把一般醫療器材之設計過程轉換成 V MODE 之架構展現，在適當階段完成 FDA 的文件要求。FDA 提到這類產品，利用 REAL WORLD DATA SaMD PERFORMANCE DATA 進行持續性 SaMD 臨床評估(循環過程):

臨床評估(臨床相關性、分析確認、臨床確認) =>

獲取新的臨床證據(建立新功能、移除現有功能) =>

SaMD 定義宣告 => 上市後監視 => 再回饋至臨床評估。

張經理也介紹了 FDA 針對人工智慧(AI/ML)醫療產品開發過程管理重點，包括演算法開發、資料選擇與管理、模型訓練與調整、監控與確認。醫療器材風險管理的流程化描述，包含風險分析、風險評估、風險控制到產品上市後資訊，並利用 FMEA 表格進行評估，最後仍須依循 ISO 14971:2007 標準要求。

張經理演講後回應學員發問，補充說明軟體構型管理就是把軟體當系統架構，從軟體風險管理回饋到軟體開發活動，開發流程從因應客戶需求的軟體開發



產
業
新
知

計劃開始，軟體需求分析、軟體架構設計、軟體細節設計、軟體單元執行與查證、軟體整體執行與整體測試，最後軟體系統測試、軟體釋出以滿足客戶需求。另外，FDA 目前著手草擬 2019 年 AI/ML proposal，可以想像 AI 介入醫療後，醫療體系會有很大的改變。

本場次參考文獻：

- [1] FDA Guidance, 2017, Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation - Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff.
- [2] FDA Guidance, 2005, Guidance for the Content of the Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices
- [3] Software as Medical Device Working Group, 2014, "Software as a Medical Device": Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations



醫材人因工程與可用性分析指引介紹—演講紀錄

本場次邀請任職於瑞士商優利安全認證股份有限公司台灣分公司 UL 李姿嫻經理主講「醫材人因工程與可用性分析指引介紹」。李經理說明人因工程與可用性分析這兩者在醫療器材審查中，主要差異在於美國 FDA 審查面對人因工程 (Human Factor Engineering, HFE) 要求與日俱增，而歐盟則要求可用性分析 (Usability; ISO 62366)。

李經理以日常生活的產品設計作開場，說明人因工程目的在於利用分析風險以減少因產品不當設計，造成產品的操作者產生誤用情況，因此人因工程是一個連續驗證分析的過程，例如若氣管管路與鼻胃管為通用性的介面設計，即可能導致誤用而產生嚴重的後果。人因工程考量的範圍不只有人體五感的部分，也包含了使用者的身材與認知(記憶力) 等因素，因此人因工程的重點在於確保人和醫療器材間的互動品質。以法規面來討論，美國 FDA 的人因工程報告要求中(可參考 2016 年發布的 HFE guidance^[1])列出了 16 項風險較高的醫療器材產品為優先審查項目，製造商必須完成風險分析，但即使是未出現在優先審查項目的產品，若是具有高度使用風險，FDA 仍會要求廠商提供人因工程報告。

FDA 建議人因工程報告可從使用者、使用環境、醫療器材使用介面三個面向分析，其中使用者介面為最主要的分析方向，其設計需要考慮不同情境下的使用者需求，例如在直升機這類吵雜震動環境中急救用的器材，介面應設計越簡單越好。為完成這三大方向的考量，廠商初步應開始作形成性測試 (formative test)，此為產品設計前期找一般受試者(不一定要產品目標使用者) 作測試。完成形成性測試後，則須依照法規提交總結性測試 (summative test)。FDA 規定每個特定使用族群(user group)一般需要最少 15 位樣本，且所有受試者須為 US resident；而



產
業
新
知

歐盟則規定 6-8 位受試者(不限人種)。(編者按: 請參考[1] 8.1.1 Test Participants (Subjects), 一般來說, 各分組最低參與人數應為 15, 特定設備類型的參與者數量可能更高。)

整體而言, 人因工程報告需涵蓋前期評估、試驗計畫、進行試驗、以及試驗報告。歐盟要求的報告形式和文字使用則與美國略有不同, 因此可能無法直接將美國的報告拿去歐洲申請。李經理也說明 Usability 主要是對使用者作操作感受度回答, 而非考專業度, 建議錄音與開放式問卷皆須要進行記錄, 可對測試使用時的流暢度做一完整記錄^[2]。此外, ISO 62366 中已附有風險評估問卷, 是一個對於產品初期評估很重要的依據。近期歐盟法規由 MDD 修改為 MDR, MDR 加大要求產品可用性力道, 更注重人因工程的品質。總結而言, 建議盡早在整個設計過程中應用 HFE, 並可在進行測試前利用 Pre-submission(Q-submission)尋求 FDA 回覆。

本場次參考文獻:

[1] FDA Guidance, 2016, Applying Human Factors and Usability Engineering to Medical Devices.

[2] Medical Device Usability - Testing inside Hospital

<https://www.youtube.com/watch?v=0dkFyZmoa7g>



歐盟醫療器材條例 MDR 符合性評鑑的臨床評估要求—演講紀錄

本場次邀請台灣德國萊因技術監護顧問股份有限公司 TÜV 徐文達驗證師主講「歐盟醫療器材條例 MDR 符合性評鑑的臨床評估要求」。徐文達驗證師介紹了 MDR 2017/745 的重要內容。醫療器材屬於垂直式指令:製造商應自行參考下列標準規範對醫材的定義: 包含 MDR 2017/745 2(1)、ISO 13485, cl. 3.7、及 GHTF/SG1/ N071:2012, definition 5.1, 再行評估產品是否為醫療器材, 並選擇適當的分類分級。

MDR 將經濟營運者 (Economic Operator) 角色定義劃分為 Manufacturer、Authorised representative、Importer、Distributor, 說明責任與義務, 以進行符合性評鑑和稽核。MDR Chapter I 有關醫療器材定義與範圍, 以及臨床評估(Clinical Evaluation) 與臨床資料(Clinical Data) 介紹; 強調 Intended use (預期使用) 需定義清楚, 臨床評估須具備臨床資料, 查證臨床安全、臨床性能與臨床利益 (臨床性能指的是醫療器材的 Performance: 診斷、治療、監測; 非指錢的利益)。臨床資料則是由自行執行的臨床調查、文獻, 或其組合。臨床評估的流程包含: 先確立評估的範圍/國家, 依各國法規來擬訂臨床調查策略、IRB、與 consistency 一致性。MDR 對醫療器材分類規則, 建議廠商依據附錄 VIII 確認定義與實施規則(rule), 檢視產品屬於非侵入式、侵入式、主動醫材或特殊規範, 找風險最大的做認證, 產品才能獲得最大範圍。市場監督主要對象是主管機關; 後市場監督主要對象是廠商。美國對臨床試驗(Clinical Trial) 著墨與使用較多, 歐盟 MDR 則以臨床研究/臨床調查(Clinical Investigation) 用詞為主, 對資料取得方法不限於臨床試驗 (Clinical Trial)。



產
業
新
知

製造商的共通義務須符合評鑑程序、EU 符合聲明(附錄 IV)、CE 標示為重要文件，缺一不可。依據 MDR 的規範：製造商須擁有醫療器材完整技術文件；PLM 製造商應持有 OEM/ODM 製造商的技術文件（長期客戶的文件需要能立即更新，且不符合事項能負責處理）；歐盟授權代表應持有製造商的技術文件。當器材分級發生爭議，例如當製造商跟公告機構(Notified Body, NB)對分級有爭議，需透過主管機關協調。MDR Chapter V 則是介紹符合評鑑程序：依 I、IIa、IIb、III 類風險等級，遵循不同符合評鑑程序，程序一旦選定程序就不能隨意更換。

MDR Chapter VI 關於臨床資料的臨床評估，須展現器材實質相等，如臨床特性面、生物面、技術面，展現器材的安全性與性能無顯著差異。臨床評估與臨床調查需定期彙總安全報告，風險等級為 III、IIb 級需每年更新，IIa 2~5 年更新一次。MDR Chapter VII 說明關於上市後監督系統 (PMS)、警戒 (Vigilance)、與上市後臨床追蹤 (PMCF) 必須遵循其定義和事項，警戒與後市場監督彙整資料、法規工具、實施前必須完成事項、優先實施事項及時程規劃等。MDR 有三年過渡期至 2020 年 5 月 26 日，將全面取代 MDD (Medical Device Directives)、AIMD (Active Implantable Medical Devices)，廠商要能遵循原則，方能依照時程順利將醫療器材推上市。

本場次參考文獻：

- [1] REGULATION (EU) 2017/745 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.



醫療器材臨床試驗規劃與送審策略—演講紀錄

亞法貝德生技張琬琦執行長介紹了台灣、中國、美國、歐盟的臨床試驗法規與送審策略。台灣的部分，建議大家可先透過 TFDA 函詢或財團法人醫藥品查驗中心 CDE 諮詢，確認是否產品屬新醫療器材或新醫療技術，並自行先估算樣本數。如果只需單一試驗點，臨床試驗執行前需申請人體試驗委員會 (Institutional Review Board, 簡稱 institutional review board) 核可，如需多中心試驗點，則需考量 CIRB 機制或聯合人體試驗委員會 JIRB 送審，另須注意 JIRB 核可函在某些醫院(如台大)是不予追認的; CIRB 主審醫院與副審醫院核可函則須視各家醫院追認規定，如馬偕醫院對於 CIRB 主審單位審核通過，送至該院 IRB 會議進行副審追認，僅追認主審醫院審核通過之最新版本文件，惟與受試者相關者文件(如受試者同意書)仍須使用馬偕 IRB 版本且需經該會審查，因此多中心試驗須事前評估送審的單位與策略。張執行長也實際操作示範 TFDA 法規查詢與醫材資訊檢索資料庫的使用，並介紹一些臨床試驗資料庫^[1]。接著說明台灣醫材臨床試驗與查驗登記流程，包含臨床前試驗與臨床試驗的重要項目，且 CDE 提供醫材免費諮詢以及人類細胞治療產品送件前諮詢，供大家利用。

中國方面，須注意台灣公司送審第三類高風險醫療器械，若要以境外公司申請臨床試驗審批，需要滿足產品已在台灣核准上市，且申請時亦須檢附一年內臨床前測試報告，另須注意應規劃於大陸兩個或兩個以上試驗機構進行臨床試驗。

美國的部分，首先應確認醫材產品是否屬顯著風險 (significant risk)? 若是，需要同時在美國 FDA 申請研究用醫材豁免 (Investigational Device Exemption, IDE)，並申請醫院 IRB 核可; 若屬顯著風險，則只需申請醫院 IRB 核可，並須確認 Class II 以上產品是否為實質相等性 (Substantial Equivalence, SE) 送審，若



產
業
新
知

是，則可依循 510(K)表格內容送審，若否則須以 PMA 或是 de novo 送審。若有需要參考各國官方試驗資料庫網址，請參考亞法貝德官網>試驗新知>臨床試驗資料庫。

歐盟的部分則介紹 MDR 對臨床研究/臨床調查(Clinical Investigation)要求，強調臨床評估(Clinical Evaluation)與安全性監測，基本上皆需要作臨床研究/臨床調查，除非屬於 SE，但即使是 SE，也要合法有原廠技術報告作為證據(自家舊版資料，或合約下之他廠技術報告與臨床評估報告)提交給驗證單位 NB，但若 NB 不認可報告，還是需要自己作臨床研究/臨床調查。另外補充，因澳洲官方對於治療性醫藥品管理與審查與途徑規則，與歐盟極為類似，若歐盟產品許可證號等資料無法由資料庫查詢，建議可以參考澳洲 TGA 網站 ARTG (Australian Register of Therapeutic Goods) 進行類似品比對搜尋^[2]。

綜合以上所述，以老子的《道德經》做最佳註解：「合抱之木，生於毫末；九層之台，起於累土；千里之行，始於足下。」做為台灣醫材商若期望行銷全球，在台在台灣執行臨床試驗且取證已是最快捷徑，不管是日後走中國大陸、或是送審歐盟與美國，皆是最好的出發點!

本場次參考文獻:

[1] 亞法貝德官網>試驗新知>臨床試驗資料庫

<http://www.alfabetacro.com/試驗新知/>

[2] 澳洲 TGA: ARTG search

<https://tga-search.clients.funnelback.com/s/search.html?query=&collection=tga-artg>