



# 亞法貝德生技電子報

- ◆ 亞法貝德生技於 2019 年 10 月 4 日所舉辦的「醫材臨床試驗送審規劃與收案管理」研討會，當天由台北場學員票選—**最期待亞法貝德生技未來主辦的主題(可重複票選)**：

1. 歐盟 CE 送審 (14 票)
2. MDR 法規 (12 票)
3. 臨床試驗與規劃 (10 票)
4. FDA 510(K) (9 票)與 ISO 13485 (9 票)
5. 中國大陸送審 (8 票)

明年度將會以學員意見做研討會主題規劃，再請大家多多支持!

- ◆ 本公司研發桌遊「**收案大亨**」已於 10 月申請台灣發明專利，此款關於醫療器材人體試驗委員會(簡稱 IRB) 的卡牌遊戲。在遊戲中玩家可以體驗完整 IRB 送審查驗過程，以及試驗收案會發生的各式情況模擬。透過遊戲方式玩家將更能掌握 IRB 真實送件情況，並快速了解收案相關流程。預計明年度發行桌遊上市銷售!

**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/>



## ■ 日本

- ◇ 2019 年 11 月 PMDA 發布去年 2018 年年報資料，針對醫材審查時間說明如下(含法規審查與申請者補件時間):
  - ✓ 新醫材: 以標準審查送件審理，平均歷時為 12 個月; 新醫材以優先審查送件審理，平均歷時為 8 個月。
  - ✓ 改革醫材(improved medical devices)，不屬於新醫材或一般醫材，而且也不新穎，不需重新檢查; 在結構上基本上等同於現有的醫材: 含臨床試驗資料審理約 8.8 個月; 不含臨床試驗資料之審理約 5.7 個月。
  - ✓ 一般醫材(generic medical devices) 視為等同於現有批准的醫材的結構，用途，指示和性能: 審理約 3.5 個月。

## ■ 美國

- ◇ 2017 年 11 月 28 日，FDA 發布警告維生素 B7 可能會干擾實驗室測試。在 2019 年 11 月 5 日發布了此更新的《FDA Safety Communication》，因為 FDA 仍然擔心某些實驗室測試未能解決維生素 B7 干擾的風險。FDA 還發布了“Biotin Interference with Troponin Lab Tests - Assays Subject to Biotin Interference”網頁，以向公眾通報尚未解決 B7 干擾風險的肌鈣蛋白測定。
- ◇ 2019 年 11 月 FDA 將 Zimmer Biomet 用於機器人輔助神經外科手術的 Rosa Brain 3.0 設備召回列為 I 級召回。該系統因一項軟體錯誤導致機械臂無法正確定位，軟體故障會對患者造成嚴重風險。位於印度華沙的總公司表示該序列工作流程會觸發「頭骨上的初始皮膚標記與器械軌跡之間的差異」。該公司已收到五起與該問題有關的投訴，包括有一名患者受傷，尚未有報告揭露軟體問題引起的死亡事件。受影響的設備在 2016 年 2 月 23 日至 2018 年 12 月 21 日之間生產。召回的設備涵蓋了美國的 86 個醫療單位。



## 歐盟醫療器材臨床評估報告撰寫技巧

在醫療器材於歐盟上市過程中撰寫臨床評估報告(clinical evaluate report, CER)是不可或缺的一環。臨床評估是在醫療器材生命週期中一個持續性的流程，用於收集、評估和分析與醫療器材有關的數據，來檢視此醫療器材的安全及性能是否符合歐盟法規(MDR/MDD)。在臨床評估報告中也應包含此醫材是否有同類型產品和足夠的已發表文獻能支持其宣稱之安全和效能。

在 2016 版 MEDDEV 2.7.1/rev.4 中將歐盟臨床評估分為 5 項步驟，以下將逐項的解釋其中所需包含的內容，內文所列之附錄(appendix) 資料也在 MEDDEV rev.4 中。

Stage 0 — 目標範圍與規劃(scoping and planning)：在此階段中需依照不同醫材的生命週期對醫材詳細敘述，並列出醫材的使用方式、特性、和目標族群，若有其他特殊性能、可能的臨床危害、未來其使用標準、資料來源以及是否有對等性產品也必須在此階段詳列。

Stage 1 — 相關資料之定義(identification of pertinent data)：此階段主要為已發表文獻的檢索。在此階段中必須依照歐盟搜尋指引(search protocol, Appendix A5)詳列出文獻搜尋策略，包含使用何種資料庫(至少兩個)、關鍵字為何、和包含或去除哪些資料類型，最後須把蒐集到的文獻全文附於臨床評估報告之後。

Stage 2 — 相關資料之評價(appraisal of data)：此階段須把上一階段搜尋到之文獻做重要性評估，藉以對產品的功能性安全性設定指標。在指引中(Appraisal plan) 有一系列對每份文獻的標準化評估方式，有興趣的先進可以參考。

Stage 3 — 臨床資料分析(analysis of clinical data)：在此階段中須利用資料分析來證明醫材在預期使用目的和正常操作下其臨床效能及安全是否符合歐盟法規，而這樣的評估須利用完善的實驗方法(sound method)和全面的分析方式(comprehensive analysis)，並在最後決定是否需要設計更多的臨床研究或測



量來達成最終評估。在章節最後也須決定產品上市後追蹤(post marketing follow-up)是否需要，如不需要也須註明原因。

Stage 4 — 完成臨床評估報告(clinical evaluation report)：最終的報告中須把 stage 0-3 的臨床評估以條列的方式呈現詳述，評估者須逐一檢查各項數據以及提供對每項分析的驗證和建議，最後在報告後方簽名。評估者的簡歷和製造商的利益聲明(declaration of interests)也必須附於報告最後。在 Appendix A9 中有清楚地把臨床報告評估繳交形式陳列出，提供給每位評估者參考方向。

亞法貝德生技有多位博士級的專業評估員資格，如有臨床評估方面問題歡迎與我們聯繫！

參考資料：

<https://www.fda.gov/medical-devices/premarket-approval-pma/pma-clinical-studies#data>



## 乳房病變分類 AI 軟體—Koios DS Breast 2.0

美國超音波診斷軟體開發商 Koios Medical，於 2019 年 7 月獲得 510 (k) 許可(K190442)，該醫材軟體 Koios DS Breast 2.0 旨在幫助醫師分析乳房超音波圖像，並產生惡性腫瘤判斷預測機率與分類，期望與 BI-RADS 乳房超音波分類一致，讓醫師能提高診斷準確性。該軟體使用多種演算法來輔助疾病的早期檢測，同時減少良性組織檢體的誤檢率。

### 臨床表現研究

Koios DS Breast 2.0 對乳房病灶形狀（橢圓、圓形、不規則）和方向（與皮膚平行、非平行）進行判別，其分類輸出分為四個類別（良性、可能良性、可疑的、疑似惡性）。在臨床表現研究中，包含 15 位在診斷醫學與婦科具有不同學經歷與訓練的醫師擔任評估者，每人分別以單一乳房超音波(USE)，另以 Koios DS Breast 2.0 結合乳房超音波做評估(USE+DS)，隨機分析了 900 例病例的乳房影像，兩筆資料間隔了一個月的清洗期。不同評估者判讀結果之外部變異來看，以單一乳房超音波做評估，評估者間之相關程度(Kendall tau-B) 達到 0.54 (95% CI: 0.53, 0.55); 以 Koios DS Breast 2.0 結合乳房超音波做評估，評估者對成對資料評估之相關程度可達到 0.67 (95% CI: 0.66, 0.69)。另以評估者在不同評估工具下評估之內部變異，評估者在兩個評估工具有不一致的結果比率分別達到(USE )13.6%與(USE+DS)10.8%，驗證 USE+DS 可顯著減少評估者內部變異 (p-value=0.042)。

非臨床表現研究中，以惡性腫瘤風險分類與 BI-RADS 分類分別驗證。



### 惡性腫瘤風險分類

本醫材軟體透過 900 位病患兩筆乳房影像分析，包含輻射狀(radial)與非輻射狀(anti-radial)掃描影像，另以病理切片學結果與未做切片者之一年後追蹤結果作為惡性腫瘤風險分類試行驗證黃金標準。報告顯示收方操作特徵曲線面積(AUC)可達 88.2%。

### BI-RADS 分類

此部分試行測試是為了確定與醫師在形狀與方向判讀之一致性程度。由三名 MQSA 認證的放射科醫師作為比對端，醫師皆具備超過 20 年的經驗，且每年至少閱讀三千張乳房影像。病灶形狀包含橢圓形、圓形、與不規則形，和方向則有長軸平行於皮膚，及非平行於皮膚的分類，一共測試 1300 片乳房影像。在第一個測試中，病灶形狀確診為 1204 例，方向確診為 1227 例。Koios DS Breast 2.0 可達到 85% 以上的總體精確度，皆在放射科醫師表現的 95% 信賴區間內，在統計上具有實質相等性。在第二個測試中，評估者之間在形狀分類一致度為 Kappa 值 0.769 (95% CI: 0.711, 0.826)，方向分類一致為 Kappa 值 0.728 (95% CI: 0.655, 0.801)。本醫材軟體與評估者在形狀分類一致為 Kappa 值 0.738，方向分類一致為 Kappa 值 0.744。Koios DS Breast 2.0 與評估者所呈現分類一致程度，與上述專業醫師評估者在形狀與方向分類一致程度，並無統計上顯著差異。

乳房病變單靠乳房自我檢查、理學檢查，深度病灶篩檢不易，而乳房 X 光與超音波亦有其優缺點，乳房病變分類 AI 軟體在此部分可大幅縮減誤判率。癌病分類驗證項目與臨床試驗設計方式較為繁複，建議須與醫學影像科醫師與臨床專家多方討論，才能達到完備的驗證規劃與試驗結果。





產

業

新

知

## 淺談 FDA 批准的玻尿酸真皮填充注射劑

FDA 批准皮膚填充注射劑上市，主要基於皮膚填充注射劑提供之臨床研究收集的數據，本文將針對玻尿酸真皮填充注射劑，討論該醫材注射到面部組織的安全與療效之臨床試驗。

大多數真皮填充注射劑僅具有暫時性作用，因為它們所包含的物質會隨著時間的推移被人體吸收，此外，僅有一種未被人體吸收的材料製成的產品被 FDA 批准。某些真皮填充注射劑屬於含藥醫材，還含有止痛成分用藥—利多卡因 (lidocaine)，旨在減輕與注射有關的疼痛或不適。

本文以 Juvéderm 玻尿酸真皮填充注射劑為例® (PMA Code: P050047)。玻尿酸是一種透明的天然多醣類膠狀物質，並大量存在於人體的結締組織及真皮層中。其作用機理為通過注射來補充真皮層內的玻尿酸含量，迅速增強真皮層的吸水性與保水性，並使得彈力纖維及膠原蛋白處在充滿水分的環境中，因而達到填充褶皺，撫平皺紋的效果。在一項多中心、雙盲、隨機對照研究中顯示 (NCT00653861)，72 位 18 歲以上受試者接受玻尿酸真皮填充注射劑對鼻唇溝 (即法令紋) 矯正的隨機指派治療，分為利多卡因含藥注射組 36 位與未含藥組 36 位，研究人員確定了合適的製劑以及注射量，但對哪個注射器包含 lidocaine 不知情。

此臨床試驗之主要指標為在左右兩個鼻唇溝中接受治療後 30 分鐘內，受試者使用 11 點量表對主要指標為注射疼痛進行評分；次要指標為使用 5 點量表對左右側注射點的比較疼痛，及治療前和治療後 2 週，研究者對鼻唇溝的嚴重程度進行了評估。



產  
業  
新  
知

注射疼痛量表的平均分數差異為 3.4 分 ( $P < 0.0001$ )，並且 93% 的受試者發現含藥組的疼痛程度低於未含藥組。兩種產品在鼻唇溝嚴重程度的改善均相當。含藥組的常見治療部位反應，包括腫脹、緊緻、腫塊/腫塊、瘀傷、疼痛、壓痛、發紅、變色、瘙癢、刺痛/灼痛和麻木的頻率明顯低於未含藥組，而其他未預期之治療部位反應均未顯示統計學上的顯著差異。該研究顯示含利多卡因藥之玻尿酸真皮填充注射劑可有效減輕臉部皺紋矯正過程中的疼痛，同時保持與不含藥的填充劑相似的安全性和有效性。

臨床試驗涉及層面廣泛，如您有上述試驗的疑問，歡迎與亞法貝德生技詢問洽談。

參考資料:

<https://www.fda.gov/medical-devices/cosmetic-devices/dermal-fillers-approved-center-devices-and-radiological-health#unapproved>