



# 亞法貝德生技電子報

## 公 司 新 聞

### ◆ 己亥豬年歲末愉快!

己亥豬年歲末愉快! 亞法貝德生技感謝各位先進和同業的支持和鼓勵。如同三月開春電子報所言, 英國堅定脫歐立場, 中美貿易戰對全球造成經濟浪潮, 以及未預期的反送中效應, 相信您也能感受到今年為產業劇烈變動起伏的一年。放眼明年, 歐盟醫療器材法規 (MDR) 轉版過渡期即將於 2020 年 5 月 26 日結束, MDR 已對醫材廠商在品質管理、安全與臨床效能評估, 各層面均產生不小衝擊, 各界先進已摩拳擦掌等待接招。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, 也同時為各位闔家歲末添祝平安喜樂!

~冬節圓仔食落加一歲~



《台灣府志》記載:「冬至, 人家作米丸祀眾神及祖先, 舉家團圍而食之, 謂之『添歲』」

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! [alfabetacro.com](http://alfabetacro.com)



## ■ EU

- ◇ 歐盟委員會決議只有在整個 EUDAMED(European database on medical devices)系統及其不同模塊都實現了全部功能，並接受獨立審核之後，才能使 EUDAMED 投入運行。因此，EUDAMED 的發布將與醫療和體外醫療設備一起完成，預計最早的日期為 2022 年 5 月。
- ◇ MDR 的施行日期仍為 2020 年 5 月。

## ■ FDA

- ◇ 2019 年 9 月批准 iDesign Refractive Studio (iDesign) 和 STAR S4 IR 準分子激光系統 (Laser System) (P930016 / S057) 的新適應症，擴展到波陣面引導的光折光性角膜切除術 (PRK)，以減少或消除有或沒有散光的近視。
- ◇ 2019 年 10 月批准 LIAISON XL MUREX HCV Ab (P190011)，該試劑用於檢測患者血液中的 C 型肝炎病毒 (HCV) 抗體。抗 HCV 抗體的存在可以幫助確定患者是否已暴露於 HCV，但無法判斷患者是否患有近期或慢性 HCV 感染，或者患者是否已從 HCV 感染中康復。
- ◇ 2019 年 11 月批准兒童用日拋隱形眼鏡 MiSight (P180035)，該產品適用於 8~12 歲孩童，這些兒童在治療開始時的屈光度為 -0.75 至 -4.00，而散光需  $\leq 0.75$  屈光度 (低至中度近視)。
- ◇ 2019 年 11 月批准卵巢癌患者 Zeluja® 用藥之伴同性診斷產品 myChoice CDx (P190014)，該產品可檢測同源重組缺陷 (HRD)，若為陽性 HRD 狀態，表示卵巢癌患者 BRAC1 和 BRCA2 基因存在突變或基因組不穩定性評分 (GIS) 高。如果 HRD 狀態為陽性，則患者的 DNA 無法修復，表明卵巢癌患者符合使用 Zeluja® 的治療條件。
- ◇ 2019 年 11 月批准植入型泌尿控制系統 Axonics Sacral Neuromodulation (SNM) (P180046)，該泌尿控制系統用於治療尿滯留和膀胱功能亢進的症狀，特別是這些患者無法忍受其他治療方法 (例如生活方式改變，骨盆底運動或藥物治療) 或其他治療方法失敗的情況下。



## 膝關節注射玻尿酸 (Hyaluronic Acid, HA) 之臨床試驗

上一期電子報提到了以玻尿酸為真皮填充注射劑，討論注射到面部組織的安全與療效之臨床試驗；而在另一項 IRB 批准的前瞻性、隨機、雙盲、比較性的臨床試驗 (NCT02588872) 中，則探討了對治療膝骨關節炎的臨床療效和關節內生物學的影響。在這項試驗中篩查了 18 至 80 歲之間所有診斷為輕度至中度的膝骨關節炎的患者進行治療和評估，將符合入選標準的患者通過隨機過程分為兩組：一組接受關節內自體血小板 (platelet-rich plasma, PRP)，另一組接受關節內玻尿酸 (Hyaluronic Acid, HA) 注射之比較。

在超音波的引導下，共有 111 例有症狀的單側膝關節炎的患者接受了每周一次 PRP 或 HA 注射，共計三次。在治療前和治療中一年內的四個時間點收集臨床數據。在治療前以及治療後 12 和 24 週，還收集了滑液以分析促炎和抗炎標記。並用下列幾種方法用於評估結果：

- (1) 安大略西部和麥克馬斯特大學骨關節炎指數 (WOMAC) 疼痛分量表：評分 1~100 分，愈高代表愈高功能；
- (2) 視覺疼痛模擬量表 (VAS)：1~100 分，愈高代表愈疼痛；國際膝蓋文獻委員會 (IKDC) 主觀膝蓋評估表：1~100 分，愈高代表功能愈好；和 Lysholm 膝蓋評分；1~100 分，愈高代表功能愈好；
- (3) 關節內生化標記物濃度的差異：生物學標記物進行 ELISA 分析 IL-1 $\beta$ ，IL-1ra，IL-6，IL-8，TNF $\alpha$  等發炎指標。

該試驗共有 49 例患者隨機接受 PRP 治療，另外 50 例患者隨機接受 HA 治療。在主要指標 (WOMAC 疼痛評分) 上，兩組之間沒有差異。



以次要指標分項來看，PRP 組與 HA 組相比，VAS 疼痛分數評分在 24 週時與 52 週時均較低，（平均值±標準誤差） $34.6 \pm 3.24$  和  $48.6 \pm 3.7$ （ $P = 0.0096$ ）和 52 週分別為  $44 \pm 4.6$  與  $57.3 \pm 3.8$ （ $P = 0.0039$ ），顯示 PRP 組在 VAS 量表回應較不疼痛。在 24 週與 52 週追蹤時，發現 PRP 組在 IKDC 評分明顯高於 HA 組（平均值±標準誤差），24 週為  $65.5 \pm 3.6$  和  $55.8 \pm 3.8$ （ $P = .013$ ），及 52 週  $57.6 \pm 3.37$  和  $46.6 \pm 3.76$ （ $P = .003$ ），顯示 PRP 組在 IKDC 量表評估功能較高。固定效果發現輕度膝關節炎和較低 BMI 的患者在上述量表預後具有統計學上的顯著改善。在生化分析中，在 12 週的回診：兩組在對 interleukin- $1\beta$ （ $P = .06$ ）和 TNF $\alpha$ （ $P = 0.0680$ ）未達統計上顯著差異。

在主要指標的患者報告的 WOMAC 疼痛評分中任何時間點都發現 HA 和 PRP 之間沒有差異。在 VAS 與 IKDC 的結果則是 PRP 優於 HA 之顯著改善。在 PRP 的主觀結果出現顯著差異之前，有兩種促炎細胞因子減少的趨勢，這表明 PRP 的抗炎特性可能有助於改善症狀。

如您有臨床試驗統計上的疑問，歡迎與我們聯繫、討論。

參考資料：

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28146403?dopt=Abstract>



## 茲卡病毒診斷測試—ZIKV Detect 2.0 IgM Capture ELISA

2019 年 5 月 FDA 批准了總部位於華盛頓州西雅圖的 InBios International 公司的 ZIKV Direct 2.0 IgM Capture ELISA (以下簡稱 ZIKV Direct 2.0)，這是第一個在美國上市的茲卡病毒診斷測試(DEV180069)。

ZIKV Direct 2.0 用於定性檢測人血清中的茲卡病毒 IgM 抗體，用於推定臨床實驗室診斷茲卡病毒感染。該測定法僅適用於臨床症狀和病徵與茲卡病毒感染和/或 CDC 茲卡病毒流行病學標準一致的患者，(如旅行時在茲卡病毒傳播活躍的居住地區)，或可能其他流病需要針對茲卡病毒進行測試的標準。分析結果用於推定檢測茲卡病毒的 IgM 抗體，且必須遵循最新的 CDC 指南診斷茲卡病毒感染，以確認陽性結果。

該研究在流行地區（假定陽性和假定陰性樣品）和非流行地區（假定陰性樣品）收集測試樣品。在 609 名受試者中，有 31 名在確認茲卡病毒感染後提供了連續抽血檢體，這些陽性受試者於感染發病後 0-84 天進行血清收集，最多五次。來自茲卡流行地區的另外 50 名受試者提供了成對的急性或恢復期抽血樣本。從 609 個受試者中總共收集了 807 個樣本，所有樣品均被運送到 InBio International 進行等分和隨機化，然後分送到美國的三個地點，以使用 ZIKV Detect 2.0 進行測試。將 ZIKV Detect 2.0 的測試結果與包含經過驗證的 Zika RT-PCR 和 CDC Zika MAC ELISA 的複合參考方法進行了比較，因尚無黃金標準，該測試列出陽性百分比一致性(PPA)與陰性百分比一致性(NPA)值作為結果。

透過流行地區收集之 353 份檢體，ZIKV Detect 2.0 達到 PPA 為 89.4%(84/94) 與 NPA 為 99.2%(257/259); ZIKV Detect 2.0 在非流行地區有 256 份檢體，達到



產  
業  
新  
知

PPA 為 81.3% (13/16)與 NPA 為 95.8% (230/240)。該研究也列出 ZIKV Detect 2.0 在抽血時間為感染發病後 0-84 天內七種時間區域的 PPA 與 NPA 結果，當在 7 天之後收集樣本，PPA 值可達到九成以上，NPA 值可達九成七；而在 0-2 天採檢樣本，PPA 僅有 3.8% (2/52)，3-6 天採檢樣本 PPA 僅有 41.2% (14/34)。

FDA 平台另提供 ZIKV Detect 2.0 檢測樣本作效能驗證，包含茲卡、登革熱、西尼羅病毒等病媒蚊感染人體疾病之血液樣本，其中有 24 份為茲卡陽性樣本，12 份為茲卡陰性樣本。ZIKV Detect 2.0 可完全與 FDA 平台提供樣本分類一致。而干擾測試中，登革熱 10 份有 6 份被判為茲卡陰性，4 份被判為其他黃病毒屬陽性；西尼羅病毒 10 份有 1 份被判為茲卡陽性，1 份被判為茲卡陰性，8 份被判為其他黃病毒屬陽性。

ZIKV Detect 2.0 反映多數免疫抗體檢測試劑效能現狀，在患者感染發病七天後之已能達到良好效能，而感染兩天內之檢測瓶頸仍有待突破。對體外診斷試劑廠商而言，開發單一快速檢測試劑迅速上市獲利是最佳目標捷徑，但實務上，面對多重同屬疾病檢測，仍有一段漫漫長路要走。





### 3D 乳房斷層掃描診斷軟體—PowerLook

上期電子報提到美國超音波診斷軟體 Koios DS Breast 2.0，本期以乳房診斷 X 光設備軟體做試驗剖析。美國 X 光診斷軟體開發商 iCAD Inc.，於 2018 年 12 月獲得 510 (k) 許可(K182373)，iCAD 推出 PowerLook Tomo Detection V2 Software (以下簡稱 PLTD V2)，該醫材為 3D 檢測數位乳房斷層掃描影像軟體，主要功能為偵測惡性軟組織的緻密性和鈣化，當患者乳房影像顯示 PLTD V2 多層斷層合成影像標記時，可讓一位解釋病情的醫生快速識別可疑影像上軟組織密度和鈣化的區域。

每位病患被檢測到疑似病灶區域將有相對信心分數標示，以 0 到 100 的百分比比例表示，較高的分數表示較高信心程度發現病例是惡性腫瘤;較低的分數表示較低信心程度發現病例是惡性腫瘤。相對信心分數並非代表惡性腫瘤絕對機率，僅是代表群體癌症盛行率五成狀況下相對情況，醫師仍需判斷是否將病患做必要處置。除了相對信心分數外，不論其疑似病灶個數多寡，每位病患另外會有一個癌病患者評比分數。

一個回溯性樞紐研究，透過多位評估者在經歷前後兩次讀片，中間至少四周清洗期，使用或未使用 PLTD V2 軟體輔助交叉設計試驗下，評估醫學影像科醫師讀取乳房斷層掃描影像的臨床表現，以及發現病例評分的準確性。一共有 24 位醫學影像科醫師參與本研究，判讀 260 例數位乳房影像病例，包括 65 例腫瘤和 66 例惡性病灶。主要療效指標包含放射科醫生有無 PLTD V2 軟體輔助判斷腫瘤之收方操作特徵曲線面積(AUC)，另外比較有無 PLTD V2 軟體輔助下之醫師判斷時間。



產  
業  
新  
知

結果發現，醫學影像科醫師結合使用 PLTD V2 軟體輔助判讀乳房斷層掃描影像，其臨床表現不但不亞於不使用之臨床表現，統計檢定結果顯示使用 PLTD V2 之 AUC 顯著優於未使用之 AUC (0.852 vs. 0.795)，在虛無假設 AUC 差量設定為 0.05，顯著水準設為 0.01，AUC 的平均差異為 0.057，95% 信賴區間(0.028, 0.087)，P 值<0.01。透過 PLTD V2 軟體輔助，醫學影像科醫師的判讀時間優於（短於）未使用 PLTD V2 時的判讀時間。使用 PLTD V2 軟體輔助，可以使閱讀時間優化 52%，95% 信賴區間：(41.8%, 61.5%)，P 值<0.01。其他次指標包含腫瘤患者的敏感度可提升 8%，腫瘤區域敏感度有 8.4% 提升，醫學影像科醫師判讀精確度可提升 6.9%，非腫瘤患者復診率可降低 7.2%。

AI 軟體可輔助原有影像設備，增加醫師判斷準確度，並減少病人被誤判與非必要的復診率。當然，最後還需醫師自身不斷研習與訓練，具備影像解讀能力與解釋技巧，才能提供病人最佳的醫療診斷服務。