



亞法貝德生技電子報

公 司 新 聞

◆ 2020 年新年愉快!

2020 年新年愉快! 亞法貝德生技預計今年度上半年將舉辦兩場研討會, 第一場研討會 3 月 20 日將於台北雙連教會舉辦「歐美創新醫材送審法規因應與試驗佈局」, 將以當今熱門的 AIML 醫材介紹品質系統 GMLP, 剛於去年底 12 月改版的 ISO 14971:2019 醫材風險分析與舊版差異為何? 屬於創新且中低風險等級醫材如何以 De novo 途徑申請在美上市? SaMD 醫材軟體如何進行臨床試驗? 將在第一場次研討會作講題闡述, 參與學員將可掌握最新法規資訊!

亞法貝德生技有鑑於醫材產品深具多樣性, 另新增多門教育訓練課程(每單元三小時), 透過實例與講師直接對答, 目標希望能設法解決學員當前碰到問題, 也能讓學員了解同業之間碰到的疑難雜症, 反思己身開發產品可能遇見之設計規劃盲點, 進而避免可能碰到的風險以降低危害。有特殊課程需求也可與我們聯繫!

~~詳細課程與報名連結將於近期官網與二月份電子報公布。敬請期待!~~

新年迎金鼠~入財庫, 添福又添富!

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! alfabetacro.com



■ ISO

- ◇ 國際標準組織於 2019 年 12 月發行 ISO 14971:2019 Medical devices — Application of risk management to medical devices 新版(第三版)，與 ISO 14971: 2007 (第二版)舊版相比，眾多附錄已有刪除或搬移至 ISO/TR 24971。

■ NMPA

- ◇ 中國國家藥監局關於公佈新增和修訂的免於進行臨床試驗醫療器械目錄的通告，新增和修訂的免於進行臨床試驗體外診斷試劑目錄 (2019 年第 91 號)。
- ◇ 醫療器械唯一標識數據庫於 2019 年 12 月 10 日正式上線，面向試點企業開放針對試點品種的唯一標識相關數據申報功能。由醫療器械註冊人/備案人負責數據申報，並對數據的真實性、準確性、唯一性負責。唯一標識數據庫將為生產、流通和使用等各環節提供醫療器械的主數據。

■ PMDA

- ◇ 第 II 等級產品自行更換通報(2020 年 1 月): 飛利浦醫療系統 Nederland BV(荷蘭)在 2010 年至 2014 年間提供 Velara X 射線發生器的設備予日本飛利浦有限公司，其內部轉換器的電容器在受到電壓快速變化影響時會擊穿，早成無法獲取圖像，且操作過程可能會延遲或中斷。影響產品包含
 - (1) Entegris 血管數位 X 射線診斷設備系列: 3 件、
 - (2) 血管造影 X 光診斷系統 Allura Xper CV20 : 2 件、
 - (3) Entegris Alura 平板探測器(主要用於心血管螢光檢查): 403 件。針對該問題，海外組裝公司將全數更換上述設備的轉換器內部板組件。

■ FDA

- ◇ 拜耳公司一款植入型女性避孕器 Essure，因個案發生使用後卻懷孕且造成妊娠流產的嚴重不良事件。FDA 因風險考量要求拜耳自 2018 年 12 月停止販售，且要求拜爾於 2019 年 12 月收回所有已售出但未使用之產品，並下令拜耳公司進行上市後監督研究，以收集更多有關 Essure 的收益和風險的數據。FDA 將發布中期研究結果。



FDA 與 NIH 監管臨床試驗結果出現大漏洞

申請過臨床試驗的贊助者都應知道，在美國國家衛生研究院 NIH 建構的 clinicaltrials.gov 網站登錄註冊以便開展臨床試驗是必要的，台灣有些 IRB 委員會要求招募第一例受試者 FIH (First in Human)，也需要在該網站註冊。最近權威期刊 Science 報導指出，20 年來，美國政府一直督促進行臨床試驗的公司、大學和其他機構將其結果記錄在聯邦數據庫中，以便醫生和患者可以查看新療法是否安全有效。即使在 2007 年法律強制規定已於資料庫登錄註冊的試驗申請者須自行上網公告試驗結果之後，很少有試驗申請者一直遵循此規定。

2017 年，NIH 與 FDA 頒布了期待已久的“Final rule”，以闡明法律對未披露試驗結果的期望和處罰。該規則於 2 年前，即 2018 年 1 月 18 日全面生效，為試驗申請者提供了充足的時間來遵守該規則。根據規定，FDA 可在必要時可對違規行為處以每日 10,000 美元的罰款，經通貨膨脹因素調整後，該數字最近升至 12,000 美元以上。試驗申請者仍然不理會這項要求，而聯邦官員幾乎沒有採取任何行動來執行法律。Science 期刊調查顯示，產業界申請者所發起試驗完成結果登錄比率，明顯較學術界所揭露的試驗結果，要多上許多。當然有些試驗申請者，因為試驗初次註冊的主要指標或資訊過於粗劣，導致無發通過 NIH 審核，也未能在試驗資料庫完成試驗註冊，有些甚至要到七次註冊才能通過審核，延宕了註冊時間。上述延宕註冊的申請案，包含未能完整考量試驗品質設立試驗指標的研究用試驗申請者，以及有心逃避規定以避開揭露資料的產業界試驗申請者。

英國牛津大學實證醫學研究實驗室(Evidence-Based Medicine DataLab) 為此嘲諷 FDA，並戲謔性的建立了一個網站(<http://fdaaa.trialstracker.net/>)，網站



產
業
新
知

上將資料庫中每個逾期未揭露試驗資訊的試驗數，逐一計算延宕或預期天數，以及相關罰金，”FDAAA 2007 is a law that requires certain clinical trials to report results. After a long wait, it effectively came into force for all trials due after January 2018. The FDA are not publicly tracking compliance. **So we are, here.**”此外，該網站也深具大數據資料庫整合運算能力，算已繳交報告與應繳報告數，並列出繳交比率，以及 FDA 應收的天價罰金。最後再以紅色欄位特別標註 FDA 累積已收罰金為零。

去年 12 月耶魯大學法學院的媒體針對 NIH 和 FDA 的負責人提起訴訟，要求他們解釋和實施 FDA 修正案中的試驗報告規定。2007 年法案（FDAAA 2007）。該訴訟是代表記者和紐約大學教授 Charles Seife 以及公共利益科學中心主席 Peter Lurie 博士提出的。

面對大眾有知曉的試驗資訊的權利，聯邦規定與天價罰金，知名期刊 Science、英國牛津大學、美國新聞與學術界等多方輿論壓力，FDA 與 NIH 遲早會需要重新調整其監管能力。

參考資料：

<https://www.sciencemag.org/news/2020/01/fda-and-nih-let-clinical-trial-sponsors-keep-results-secret-and-break-law>

<http://fdaaa.trialstracker.net/>



結直腸內視鏡之息肉檢測試驗剖析

鋸齒狀息肉症 (serrated polyposis syndrome, SPS) 是最常見的結直腸息肉症候群，其特徵是在整個結腸出現大量的鋸齒息肉病變 (serrated lesions, SLs)。鋸齒病變可分別歸類為有或沒有發育不良之無蒂鋸齒狀息肉 (sessile serrated polyps, SSPs)、增生性息肉 (hyperplastic polyps, HPs) 和傳統鋸齒狀腺瘤。本文簡介全色內視鏡檢查作結直腸息肉檢測之臨床試驗 (NCT03476434)。

本試驗在西班牙進行，包含七個試驗點，完整招募 86 位 SPS 患者，分為 43 位對照組 HD-WLE 與 43 位對照組 HD-CE，每位受試者第一次均接受 HD 高畫質內視鏡觀測結直腸，包含下列醫療器材型號：

- (1) Olympus 180/190 series 結合 EVIS EXERA II-III processors; 或
- (2) Pentax EC 390 LI scope 結合 a Pentax processor; 或
- (3) Fujifilm Medical Systems 590 WL and 580 ZW endoscopes 結合 Fujinon 4400/4450 processors

第一次觀測後，所有受試者均接受結直腸息肉清除手術。對照組 HD-WLE 為術後接受高解析度白光內視鏡觀測，實驗組 HD-CE 為術後接受全色內窺鏡檢查 (high-definition carmine panchromoendoscopy, HD-CE)，在此過程中，使用 0.4% 靛藍胭脂紅染色劑分段噴塗內腔，該染色劑是通過專門設計的染料噴塗導管 (Olympus PW-5V1) 或通過附帶通道以 50 毫升裝有靛藍胭脂紅和空氣的注射器輸送。透過染料停留在粘膜表面幾秒鐘後，吸出過多的靛藍胭脂紅污漬，然後仔細檢查粘膜。

本試驗兩組在第一次均接受 HD，檢測時間無統計上顯著差異 (12.03 ± 4.06 分 vs. 12.79 ± 3.16 分); 術後對照組 HD-WLE 花費 10.23 ± 3.83 分鐘，實驗組



HD-CE 花費 14.31 ± 4.51 分鐘，兩組檢測時間明顯具有統計上差異 ($P < 0.0001$)。

良性息肉將被排除在下列病理息肉分析之外：第一次檢查為 123 個 (HD-WLE 組為 38 個，HD-CE 組為 85 個)，第二次檢查為 84 個 (HD-WLE 組為 15 個[28.3%]，HD-CE 為 69 個[44.8%])。第一次 HD 檢查兩組共有息肉檢出 774 個，HD-WLE 對照組檢測到 362 個息肉：術前檢測有 282 個，術後檢測有 80 個；HD-CE 實驗組檢測到 412 個：術前檢測有 251 個，術後檢測有 161 個。

術後檢測新發現的息肉整體比率為 0.31，HD-CE 實驗組中新發現的息肉檢測率高於 HD-WLE 對照組：0.39 vs 0.22 ($P < 0.001$)。與對照組相比，HD-CE 實驗組對於鋸齒息肉病變的檢測率更高，特別是鋸齒狀息肉病變位於乙狀結腸之近端，以及鋸齒狀息肉大於 5 毫米。兩組在腺瘤與無蒂鋸齒狀息肉檢測，則尚未達到統計上顯著差異。

透過多元邏輯迴歸分析兩組檢出新發現的息肉比率，透過調整干擾因子，包含息肉大小 ($< 10 \text{ mm}$ vs. $\geq 10 \text{ mm}$)、息肉型態 (扁平 vs. 無蒂)、位置 (乙狀結腸近端 vs. 遠端)、SPS criteria (I or I+III vs. III)，最後發現 HD-CE 實驗組明顯比對照組 HD-WLE 能發現多一倍的新生息肉勝算比 2.49 (1.79–3.47)。全色內窺鏡檢查除能看到更多的新生鋸齒息肉，特別是更小的鋸齒息肉病變，不過這些發現的臨床意義可能會受到挑戰，因為更小的鋸齒息肉病變在大腸癌發生中的作用尚不確定，未來對術後小息肉增生的監測跟蹤照護仍需更多討論。

參考資料：

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22318063?dopt=Abstract>

[https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(18\)31151-0/pdf](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(18)31151-0/pdf)



亞培脊髓刺激裝置—AXIUM™ 臨床試驗解析

AXIUM Neurostimulator System 是一種脊髓刺激裝置(P150004d)，旨在刺激位於神經後部的脊椎背面的脊柱背根神經節（Dorsal root ganglion，DRG）。該設備有 2 個部分通過外科手術植入放置一個脈衝發生器，該脈衝發生器放置在臀部或腹部皮膚下，以及四根導線，其一端連接到該脈衝發生器，另一端固定在目標治療區域附近的組織上。

在一項前瞻性、隨機、多中心、對照之臨床試驗，評估 AXIUM 脊髓刺激裝置在診斷患有「複雜性局部疼痛症候群」（Complex Regional Pain Syndrome，CRPS），其慢性下肢疼痛的安全性和有效性。這個隨機對照試驗比較了 152 例由第 I 型或第 II 型 CRPS 所引起的慢性下肢疼痛的背根神經節刺激 (DRG)，與對照組強直性脊髓刺激裝置（Spinal cord stimulation，SCS）。

該研究旨在評估在 12 個月內與對照組 SCS 相比，DRG 的刺激是否引起治療習慣化 (therapy habituation)，以修正意向治療分析(MITT analysis) 評估所有受試者在術後五次門診追蹤(1、3、6、9、12 個月)的疼痛緩解率 (Percentage pain relief, PPR) 和回應率(Responder Rates)。

本研究主要指標為術後三個月疼痛評分降低 $\geq 50\%$ ，並且沒有刺激相關的神經功能缺損。實際完成試驗刺激總數為 145 例(DRG:N = 73, SCS:N = 72)，兩組的平均 PPR 在試驗結束時均顯著高於其他所有追蹤點(DRG = 82.2%，SCS = 77.0%)。在永久性 DRG 系統植入後的 PPR 中，所有時間點均無顯著差異(範圍= 69.3~73.9%)。對於 SCS 組，在 9 個月 (58.3%) 和 12 個月 (57.9%) 的 PPR 顯著低於 1 個月 (66.9%) 的 PPR。SCS 組的回應率也從 68.1% 降為 61.1% (術後 1 個月 vs. 術後 12 個月)。通過診斷分層後，發現只有第 I 型 CRPS



產

業

新

知

的 SCS 疼痛緩解減弱。DRG 刺激可在 12 個月內更穩定地緩解疼痛，而 SCS 在 9 個月和 12 個月時出現治療習慣化的表現。

參考資料:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31494275?dopt=Abstract>