



# 亞法貝德生技電子報

## 公 司 新 聞

報載台積電創辦人張忠謀視韓國三星為台積電可畏的對手。然而，除了半導體產業外，今年 11 月初三星在 AI 領域舉辦第四屆兩天 AI 論壇，緊接著南韓食品藥物安全部一口氣公布三份給醫材產業界的指南文件，包含「數位治療審查與批准指南」、「人工智慧和大數據醫療器材審查和批准指南」，以及「醫療器材網路安全審核和批准指南」。南韓雖位居 AI 起步落後的階段，但當局與產業界傾全力招募 AI 人才與培訓下世代技術，目標 2022 年達到 AI 全球前四名。台灣產業界在半導體製造極為優秀，ICT 逐漸摸索與轉型至醫療器材產業，但人才在 AI 戰力與技術應用，極少數能擁有軟體實力，了解軟體開發，洞悉國際市場與臨床需求，並針對產品定位與軟體認證作全盤規劃。專業與跨領域人才養成是不容易且需適宜環境，並持續長期培養！

本期電子報提供中國國家藥監局發布《真實世界數據用於醫療器械臨床評價技術指導原則（試行）》通告；英國脫歐後對醫療器材監管發布了新的指南。本期也報導 PMDA 於 11 月發佈關於再生產品 Kimria 滴注靜脈注射治療 B 細胞急性淋巴細胞白血病之促進指南相關臨床解析，並針對歐盟 EUDAMED Actor 註冊模組上線試用教學說明各角色與 SRN 取碼，歡迎各界參考！

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



## ■ NMPA

- ◇ 中國國家藥品監督管理局組織制定的《真實世界數據用於醫療器械臨床評價技術指導原則（試行）》（2020 年第 77 號），已於 2020 年 11 月 24 日印發，自印發之日起施行（以下簡稱《指導原則》）。《指導原則》包括五個部分，就真實世界數據用於醫療器械臨床評價提出總領性、原則性、前瞻性要求，主要內容包括真實世界數據與證據、真實世界研究的優勢和局限性、常見真實世界數據來源、品質評價、真實世界研究設計常見類型及統計分析方法、可考慮將真實世界證據用於醫療器械臨床評價的常見情形。真實世界數據在《指導原則》概念為傳統臨床試驗以外的，從多種來源收集的各種與患者健康情況和/或常規診療及保健有關的數據。在當前發展階段，真實世界證據在醫療器械臨床評價中，更多的是作為已有臨床證據的補充，不能取代現有臨床評價路徑。

- ✓ <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhcjd/zhcjdyqlx/20201130144911110.html>

## ■ KFDA

- ◇ 南韓食品藥物安全部於 2020 年 11 月 4 日公布三份給醫材產業界的指引文件，包含「數位治療審查與批准指引」、「人工智慧和大數據醫療器材審查和批准指引」，以及「醫療器材網路安全審核和批准指引」。
  - 「數位治療審查與批准指引」：包括數位治療的製造/進口產品的批准或認證、技術文件的評估與相關臨床試驗計畫的建議。
  - 「人工智慧和大數據醫療器材審查和批准指引」：適用於運用人工智慧和大數據的醫療器材，透過機器學習大數據來識別特定模式，來診斷或預測疾病或為患者提供定製化治療。
  - 「醫療器材網路安全審核和批准指引」：為確保醫療器材其有線和無線通信的網路安全及其網路安全範圍，提供了網路安全威脅的最低建議。

- ✓ [https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m\\_40/list.do](https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_40/list.do)

## ■ MHR

- ◇ 英國發佈自 2021 年 1 月 1 日起，MHRA 為在大不列顛、北愛爾蘭和歐盟（EU）市場放置醫療設備的公司發布了新的指南。MHRA DORS 系統需要註冊所有醫材，該系統要求使用 GMDN 碼。

- ✓ <https://www.gov.uk/guidance/regulating-medical-devices-from-1-january-2021>

- ✓ <https://www.gmdnagency.org/News/Article/2000173>



## EUDAMED Actor 註冊模組上線介紹

EUDAMED目前分為[帳號登入頁面](#)以及[公開頁面](#)，而Actor註冊模組<sup>1</sup>會在註冊登入後出現。依據MDCG 2020-15的立場聲明<sup>2</sup>，Actor註冊模組為將來使用其他模組的前提，因此MDCG強烈建議有關人員註冊，以獲取並使用SRN(單一註冊碼)。依據2020年3月12日的決議，MDCG同意委員會以逐步方式讓各模組上線<sup>2</sup>。委員會藉由問答集(FAQ)以及信息圖(Infograph)提供使用說明<sup>3-6</sup>，重點整理如下。

### Actor註冊流程

由於Actor的註冊申請是由監管當局(CA)審核，目前(12月1日起)EUDAMED上的CA為來自EU 27成員國、冰島、列支敦士登、挪威等國，至於其他第三國的CA需要等到國際法律協議包含MDR/IVDR已經總結並完整更新後才會加入(英國的CA不會註冊)，因此目前分為以下3種情形：

1. 對於非歐盟製造商以外的其他經營者，其註冊資訊直接由所選的CA審核批准(approve)後核發SRN(由EUDAMED產生)，並以email通知。目前(12月1日起)來自EU 27成員國、冰島、列支敦士登、挪威的經營者可以註冊。
2. 對於非歐盟製造商，其註冊資訊先由歐體代表(AR)驗證(verify)，然後才傳送(pass)給AR的CA審核批准(approve)後核發SRN(由EUDAMED產生)，並以email通知。目前必須要AR位於上述國家的非歐盟製造商才能註冊。
3. 位於英國、瑞士、土耳其的經營者之後才能註冊。

註冊時，填入的製造商名稱應與器材標籤以及官方文件(如證書與技術文件)一致；填入的CA應為經營者所在地CA而非販售地點，但對於非歐盟製造商來說則應填入AR的CA。舉例來說，某比利時製造商若預期在法國



販售，則仍應填入比利時的CA；某台灣製造商，如果找某德國AR並預期在法國販售，則應填入該德國AR的CA。

此外，如果非歐盟製造商有多個AR，則只需要先選擇一個AR（必須已有SRN）來填寫。製造商與AR需要在註冊Actor時宣佈至少一位法規人員（PRRC），其他PRRC可以後續加入。至於其他資訊如EORI number、the national trade registry ID、VAT等對於EUDAMED來說為選填，但CA可能會要求填寫，因此建議填入，或許會加速CA評估（各CA驗證註冊的時間沒有明定的時間表）。部份要求的文件可能會提供模板，並可在註冊時下載；其他沒有模板的文件則可自由編排內容，但至少要含有必要的資訊。經營者需要簽名並上傳”Declaration on information security responsibilities”（簽名者應已獲授權能夠代表經營者），至於非歐盟製造商則應事先和一位已經取得SRN的AR簽定授權，並上傳一份”Mandate Summary”。

註冊成功後，已註冊的Actor資訊12月1日起可以在[EUDAMED](#)公開頁面查詢。

### **Actor、角色（Actor role）、SRN以及避免重複註冊**

一個Actor可能的角色包含：委員會（EC）、監管當局（CA）或指定機構（DA）、Notify Body（NB）、製造商（MF）、歐體代表（AR）、System & Procedure Pack Producer（PR）或進口商（Importer, IM）。另外，經銷商（Distributer）無須註冊且無法註冊EUDAMED；Sponsor不需要註冊Actor，其僅與臨床研究/性能研究（CI/PS）模組有關，等該模組上線後才需要註冊。

SRN是為了識別每一個經營者，1個SRN對應1個Actor role，其結構中包含3個部份，分別是”Country ISO2 Code”、”Actor role Abbreviation”以及”9 digits Code”。

一個Actor包含（法律實體）名稱、地址以及其角色。EUDAMED判斷註冊是否有可能重複的過程包含其角色，因此，如果有兩筆註冊是一樣的法律實體名稱以及地址但是角色不同，則不會被標記為重複（一個經營者



有不同角色若有不同角色必須分開註冊獲取SRNs)。也就是說，同一個法律實體名稱、地址可以用不同的角色申請多個Actor，但是反之不能有兩筆是連角色也一樣。舉例：若比利時A組織僅作為製造商，則需註冊1次得到1個SRN；若比利時B組織作為製造商與進口商，則其需要註冊2次得到2個SRNs。

如果一個法律實體想要申請多個同角色的Actors，則可以用不同的商業名稱（Trade Names，可以是企業名、商品名、商標名等依用途而定，如Company Medical Systems, Company Ultra-Sound等）分別註冊。此時很可能會觸發警告並需要加以說明。重複問題最終由CA而非EUDAMED決定（系統會先警告申請者，然後是AR驗證者以及CA評估員）。

#### Actor內部的用戶權限結構以及管理

Actor內部對於不同用戶的權限存在結構關係（Profile hierarchy），並且有些Actor role內部會有特殊的權限種類，但所有Actor內部都會有以下3種用戶權限：

1. LAA：Actor內部管理員，最高權限，具有管理Actor資料、email地址 以及之下所有權限
2. LUA：僅次於LAA，可批准其以下權限
3. Viewer: 最低權限，僅能觀看資料

另外，關於進口商Actor中獨有的Linker用戶權限，其作用是讓用戶可以管理進口商與製造商的關聯。其他特殊權限類型請參閱經營者用戶指南第六頁Section 1.2.3 "User rights & profiles"<sup>7</sup>。

Actor註冊完成後，會先有SRN以及1名Actor內部管理員（LAA）。後續透過權限的授予，一個Actor內部可以有許多名LAA/LUA，而其他用戶可以向上述LAA/LUA要求存取權限並獲得批准，權限可以賦予給任何用戶（例如承包商或PRRC）沒有限制。反之，LAA/LUA也可以終止用戶存取，以





及停用/重新啟用用戶（目前沒有此功能，之後加入）。另外，每一名用戶可以隸屬於多個經營者，但如果多個Actors（例如同一法律實體的製造商Actor和進口商Actor）同時想要委託同一人負責登錄並維護Actor資訊時，則應為每個Actor分別註冊帳戶並獲取權限。雖然Actor內的用戶權限可以委託並且可以有許多名LAA/LUA，但 EC 建議至少要有2名LAA，以免有1位無法回應，並在任何時刻有1名active LAA；建議至少有一個LAA是公司內部人員，以免發生喪失存取權的問題。

- ✓ Note 1：非歐盟製造商可以指定是否授權AR來提交註冊器材的警戒資料(vigilance data)，但是提交功能將會需要等到Vigilance模組上線後才能啟用。
- ✓ Note 2：一個製造商可以連結到多位進口商（無數量限制），但該連結由進口商建立。該連結目前僅為Actor層次而非器材層次。製造商可以看到有哪些進口商與其連結，但是在連結建立之前，製造商無法對其進行確認。在目前版本的EUDAMED中，當進口商建立連結時，製造商不會被通知；通知功能要等到EUDAMED的MVP（最小可行）版本完成之後才會加入。

#### 參考文獻：

1. [Actor Registration Module](#)
2. [MDCG Position Paper on the use of the EUDAMED actor registration module and of the Single Registration Number \(SRN\) in the Member States](#)
3. [Actor Module FAQs](#)
4. [Actor Registration Request Process Infograph](#)
5. [Actor Roles and SRN Infograph](#)
6. [User Access Requests Infograph](#)
7. [Guide to Using EUDAMED Actor registration module for economic operators , Version 0.2 – November 2020](#)



## 日本公告再生醫學產品 Tisagenlecleucel 使用指南優化版

Tisagenlecleucel在2017年8月為美國FDA首個批准的基因治療方法，主要用於治療B細胞急性淋巴瘤，是一種基因修飾的自體T細胞免疫療法，作法是將從患者中取出T細胞進行基因改造使其包含一個新基因，再輸送回患者體內，該基因包含一種特定蛋白質，會使T細胞靶向並殺死具有特定抗原CD19的癌細胞。此為單劑治療，一個療程為期22天，在美國約需47萬美金（約5000萬日圓），若對患者沒有治療效果則無需付費；而日本是在2019年3月核准使用，在日本花費約需3300萬日圓，相較於美國便宜，但無論患者使用後是否有效，皆須付費。日本PMDA針對創新再生醫學產品制定使用指南，針對Tisagenlecleucel（CTL019，商品名Kimrich）提出使用指引並做部分修正。指引中針對該產品適用族群、治療前後的注意事項、施行該療法所需的人力與環境設備、臨床試驗成效與安全性結果、產品管理注意事項等皆明確說明。

該產品的適用族群大致分為兩類，第一類是復發或難治型的CD19陽性的B細胞急性淋巴瘤（B cell acute lymphoblastic leukemia, B-ALL）患者：

- (1) 在骨髓部位復發 2 次以上；
- (2) 同種異體幹細胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)後在骨髓復發，且移植至治療期間需間隔 6 個月以上；
- (3) 因合併症、禁忌症或沒有合適捐贈者而無法進行同種異體 HSCT；
- (4) 難治性定義為新發個案接受兩次以上標準化療但未完全緩解，復發個案已接受至少一次化療但未完全緩解；
- (5) 對於 Tyrosine kinase inhibitor (TKI) 不耐或使用多種 TKI 也無效的費城染色體陽性患者。



第二類適用族群為復發或難治型 CD19 陽性瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphomas, DLBCL) 患者，符合以下條件且因合併症、禁忌症、無法使用自體造血幹細胞移植 HSCT、或接受自體 HSCT 後復發的個案，條件包括：新發個案經兩次以上的標準化療，或復發個案經一次標準化療仍未完全緩解；濾泡型淋巴瘤且已型態轉化的個案接受兩次以上化療或只接受接受一次化療且復發者。其餘的不適用族群可參考該指引。

在患者進行正式接受治療前須注意以下幾件事：

- (1) 周邊血白血球的數量若大於 1000/uL 則需在接受治療前至少 2 天進行淋巴細胞耗竭化療，讓移植細胞植入後可增殖產生效用。
- (2) 是否有感染症發生，若接受治療前發生感染應優先處理感染的問題，待患者情況穩定後再使用，這部分需進行血液檢查進行監測。
- (3) 接受治療可能會導致 B 肝或 C 肝帶原者肝炎病毒陽性及 HIV 病毒陽性，因此在採集白血球前須先檢驗肝炎與 HIV 病毒感染狀況，並在治療之後監測是否有症狀發生。
- (4) 可能發生腫瘤溶解症後群，因此需監測血清電解質濃度與腎功能。
- (5) 治療後可能會有意識下降或協調能力下降等情況，因此在治療後不要進行開車等危險的機械操作。而正式治療劑量須根據患者的淋巴瘤類型、年齡及體重決定。

該指引提出的兩項臨床試驗當中發現，約有 80% 的 B-ALL 患者與 50% 的 DLBCL 患者經過本治療可以達到部分緩解或完全緩解。在安全性方面，所有個案在實驗期間皆有觀察到不良事件的發生，且約有 9 成的個案產生副作用，發生率 5% 以上的副作用遍及人體各大系統或器官，包括血液與淋巴系統、血壓、心臟、消化系統、免疫系統、代謝與營養狀況、肌肉骨骼與結締組織、神經系統、精神、腎臟、呼吸系統等，其中最需要注意的副作用為





產  
業  
新  
知

骨髓功能抑制（包括嗜中性白血球低下、貧血、血小板減少、嗜中性白血球低下合併發燒等）及細胞激素釋放症候群（cytokine release syndrome, CRS），在採集周邊血白血球、淋巴細胞耗竭治療、直到正式治療之後，所有過程都須監測病患狀況，若發現異常狀況應根據事件進行專門檢查並採取適當措施。

由於副作用複雜繁多，因此施行該治療的院所及醫師資格也有相關要求，如醫療院所須符合：日本造血細胞移植學會設定移植機構認證標準的臨床部門；可處理不良事件所需的全身管理的 ICU；醫護人員必須熟悉相關儀器並進行密集監測與檢查，且須建立可隨時聯繫醫師的系統；專門與廠商聯繫的人員，可隨時提供產品的安全性及有效性的最新消息給醫師參考，並在發生副作用時進行報告。在醫師方面，所有照護的醫師必須有 6~7 年以上的臨床經驗，其中需接受過 3 年以上的血液系統惡性腫瘤的訓練或 5 年以上兒童血液系統惡性腫瘤的訓練，對於診斷與治療 B-ALL 或 DLBCL 及處理其副作用有足夠知識與經驗、並且已接受廠商進行該產品的訓練。若為主要照護醫師還須符合以下兩項條件：在造血細胞移植相關的內科或兒科培訓一年以上，並具備必要的經驗與技術；執行過 5 例以上的異體造血移植細胞移植的紀錄。

在產品製備時，需特別注意運送檢體及產品的過程必須保存在液態氮中，溫度須維持在 $-120^{\circ}\text{C}$ ，若發生產品反覆解凍冷凍的情況則該產品不予使用，另外若病人對於產品成分有過敏史，或產品非自該病人周邊血製備也同樣不能使用。日本的再生醫學技術與法規發展獨步全球，最有機會超越歐美，值得國內產學研界及早投入佈局。



### 參考資料

1. 最適使用推進ガイドライン（再生医療等製品）

<https://www.pmda.go.jp/files/000220178.pdf>

2. <https://www.fda.gov/media/106081/download>

3. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approval-brings-first-gene-therapy-united-states>