



亞法貝德生技電子報

公 司 新 聞

◆ 2021 年新年愉快!

新冠病毒疫情讓全世界陷入封城封國的危急狀態，也反映出醫材 MIT 的重要性。面臨兵臨城下的第二波疫情，除了測試台灣公衛防疫能量外，也同時考驗長期抗疫的防禦能耐！疫情前，台灣醫材廠面臨歐盟醫材法規 MDR 轉版變革，實屬占下風，而此疫情，造成其他國家經濟復甦之路迢迢，反而幫台灣醫材廠爭取了不少應對時間，除持續抗疫外，應藉此時機，將危機化為轉機，為行銷歐盟與全球作積極規劃與鋪路。

本期電子報提供資訊包含台灣食藥署公告修正 104 年「醫用軟體分類分級參考指引」，以九大類型軟體產品類型舉例說明醫材風險判定；以及美國 FDA 公告複合醫材產品尋求 FDA 意見回饋指引「Requesting FDA Feedback on Combination Products」；FDA 也針對 AI/ML 軟體醫材控管最新行動計畫發布「Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan」，本期進一步對此份指引做整理分析，並報導美國核准胰臟炎術中專用清創醫材 EndoRotor System，歡迎各界參考！

牛轉乾坤! 好運犇放~~行大運!

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! alfabetacro.com



TFDA

- ◇ 食藥署公告修訂 104 年「醫用軟體分類分級參考指引」，以九大類型軟體產品釋義，摘要整理如下：
 - 醫院行政管理軟體: 非醫材列管。
 - 用藥紀錄、計算用藥劑量軟體: 非醫材列管。
 - 健康促進軟體(General Wellness Software):
 - 不用於醫療用途: 體重管理(weight management)、運動(肌力、健身訓練)管理(physical fitness)、娛樂與保健目的之運動紀錄、紓壓(放鬆)管理、心靈(心理)管理及睡眠管理等用途, 非醫材列管。
 - 未涉及疾病之診斷、治療: 用於顯示、傳輸、保存個人健康測量值(例如身高、體重、血壓、心跳、血糖值), 或用於紀錄飲食、熱量消耗、步數、動作週期等活動, 或用於計算女性生理週期, 或用於休閒用途之心率、血氧量測軟體, 非醫材列管。
 - 醫學影像處理軟體
 - 僅單純傳輸、儲存醫學影像或將其顯示在一般通用電腦上, 屬於第一等級醫材。
 - 醫用軟體其功能作為醫學影像處理的工具, 對影像診斷儀器產生之影像做加工、處理、編輯、分析, 則屬於第二等級醫材。
 - 電腦輔助偵測/診斷/篩檢軟體
倘若宣稱可取代專業醫事人員決策, 直接進行疾病診斷、治療功能, 屬於第三等級醫材。其餘多屬於第二等級醫材。
 - 手術治療計畫軟體: 多屬於第二等級醫療器材
 - 病患生理參數監控軟體
醫用軟體其功能為連結多項生理量測儀器, 屬於第二等級醫療器材。
 - 遠距醫療、照護軟體
 - 若該類軟體其功能僅單純用於傳遞數據, 非醫材列管。
 - 倘軟體功能可用於解釋病患資料, 或可分析由醫療器材產生的資料協助病患診斷或治療, 屬於第二等級醫療器材。
 - 多項臨床生化指標分析軟體: 若具有輔助診斷功能, 屬於醫療器材。
- ✓ <https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/41af0e77-c4b5-4517-8df-f-5f5f691bc0f4.pdf>



■ FDA

◇ FDA 自 2020 年 12 月公告有關複合醫材產品尋求 FDA 意見回饋指引「Requesting FDA Feedback on Combination Products」，建議廠商尋求諮詢時適當的提交和處理，若為 FDA 已熟知之複合醫材產品其主要作動機制 (Primary mode of action, PMOA)，則可尋求 Combination Product Agreement Meetings (CPAMs) 請求，FDA 將於 75 日曆天內連繫與申請者，並舉行討論會議，與申請者間若有達成任何協議將以書面做行政文檔紀錄。若如果 FDA 認為需要確定主要作動機制 PMOA，則申辦者不能提出 CPAM 請求，直到在負責機構確定 PMOA。

✓ <https://www.fda.gov/media/133768/download>

◇ FDA 自 2021 年 1 月 8 日發布警告函，提醒臨床實驗室人員和醫療保健提供者，FDA 正在監視病毒突變對授權兩種分子檢測 SARS-CoV 的潛在影響，其中包括來自英國的一個新興變種，稱為 B.1.1.7 變種。如果通過該檢測評估的病毒基因組部分發生突變，則任何分子檢測 SARS-CoV-2 的檢測都可能產生假陰性結果。正如 B.1.1.7 變種所示，SARS-CoV-2 病毒會像所有病毒一樣隨時間發生突變，從而導致病毒株群體發生遺傳變異。FDA 正在採取其他措施，通過與測試開發人員合作並進行持續的數據分析以評估所有當前授權的分子測試，以確保授權的測試保持準確。

✓ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-alert-regarding-sars-cov-2-viral-mutation-health-care-providers-and-clinical-laboratory>

◇ FDA 自 2021 年 1 月 12 日發布「Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan」，該行動計劃說明 FDA 進一步加強對 AI/ML 的軟體醫材 SaMD 監督的步驟，基於整個產品生命週期監督的整體方法，以進一步提高這些技術在改善患者護理方面的巨大潛力，同時提供安全有效的軟體功能，從而提高患者接受的照護品質。

- 後續進一步制定建議的監管大綱，包括通過發布有關預定變更控制計劃的指導草案（以用於軟體的長期學習）；
- 支持良好機器學習實踐的發展，以評估和改進機器學習演算法；
- 促進以患者為中心的方法，包括設備對用戶的透明性；
- 開發可評估和改進機器學習算法的方法；和
- 進階現實世界的效能監控試驗點。

✓ <https://www.fda.gov/media/122535/download>



FDA發佈基於AI/ML軟體作為醫材之行動計畫

人工智慧與機器學習技術具有潛力可透過每天醫療保健過程中生成的大量數據得出新的重要見解來改變醫療照護。而醫療器材製造商正使用這些技術來創新其產品，更能協助醫療照護提供者並改善病人照護。AI/ML在軟體中的最大優勢之一在於從現實世界的使用與經驗中學習，以及改善其性能表現的能力。FDA的願景是，透過產品全生命週期適當地調整監管策略，相關AI/ML的軟體醫材SaMD能提供安全有效的軟體功能，進而改善病人所獲得的照護品質。

本份AI/ML行動計畫是源自於2019年4月的討論文件《基於AI/ML的軟體作為醫療器材的擬議監管法規大方向》意見回饋之修正版本。該文件描述FDA為 AI/ML 驅動的軟體的上市前審查提供一個可行的方法。討論文件描述的想法利用目前售前計畫的實踐並依賴於國際醫療器材監管者論壇的風險分類原則、FDA要求的利益/風險架構、軟體修改指引秉持的風險管理原則、以及在數位健康軟體預認證試點計畫中所預見的，基於組織的整體產品生命週期方法。因此本篇將簡要總結從該領域的利益相關者收到的反饋，本行動計畫共分為五個部分，均旨在解決利益相關者的特定反饋。

基於AI/ML的軟體作為醫療器材的行動計畫概述了FDA將採取的五項行動，以規劃研擬未來方向大綱，包括：

- 對2019年4月的討論文件提出的擬議監管法規大方向進行更新，包括透過發布《預定變更控制計畫的指導草案》，以供軟體逐步學習。
- 透過FDA積極參與完成共識標準的制定，加強FDA對機器學習優良規範的開發。
- 提出以病人為中心的方法，提高醫材對用戶的透明性。
- 開發用於評估和改善機器學習演算法的方法，包含識別與消除偏差，以及這些演算法在承受不斷變化的臨床條件下的穩健性與彈性。
- 與利益相關者/計畫合作，推進真實世界的性能表現監控試點。



針對基於 AI/ML 的 SaMD 量身定制的監管大綱

討論文件提出一個基於「預定變更控制計畫」原理的以 AI/ML 的 SaMD 的修改框架，SaMD 預規格 (SaMD Pre-Specifications, SPS) 將描述製造商將透過學習更改的方面，而演算法更改協議 (Algorithm Change Protocol, ACP) 解釋如何在保持安全有效的情况下，演算法將如何學習與改變。許多開發人員都會主動與機構就未來對其軟體演算法進行修改的相關計畫進行討論。利益相關者提供可能包含在 SPS 或 APC 中的項目特定的反饋，以支持 SaMD 及其演算法隨時間變化時的安全性與有效性。

FDA 致力於在討論文件中提出的框架的開發方面取得進一步進展，因此預計將在 2021 年機構將發布將指導意見草案以徵詢公眾意見，該草案中包括應包含在 SPS 與 ACP 中用以支持 AI/ML 的安全性與有效性建議。

機器學習優良規範 Good Machine Learning Practice (GMLP)

因利益相關者強力支持建立機器學習優良規範，並呼籲 FDA 透過共識標準和其他公共倡議的方式鼓勵機器學習優良規範發展的過程協調。本文件使用「機器學習優良規範」來描述一套 AI/ML 的最佳規範，例如資料管理、特徵提取、訓練、可解釋性、評估與文件，類似於優良軟體工程規範或品質系統規範。開發與採用這套做法不僅對於指導行業、產品開發是重要的，對於監督製造商遵守公認的最佳做法和／或標準所製造的產品也很重要。

以病患為中心並兼顧使用者透明度的方法

機構認為基於 AI/ML 的醫材具有的考慮因素，因此有必要採取積極的以病患為中心的方法進行開發與應用，並考慮到可用性、公平性、信任感與責任感等問題，而 FDA 的解決方法之一為提高這些醫材對於使用者乃至於更廣泛的患者對此類醫材功能的透明度。因 AI/ML 的醫材可能會隨時間而學習與變化，並且演算法可能表現出一定程度的不透明性，因此促進透明度對於 AI/ML 的醫材格外重要。

根據機構在 2020 年 10 月召開有關基於 AI/ML 的醫材的患者參與諮詢委員會會議，深入了解會影響患者信任 AI/ML 技術的因素，目前正在彙編



本次會議所收集的意見，預計下一步將會舉辦公開研討會來分享經驗，並徵詢更廣泛的有關醫材標籤如何支持使用者透明度的意見。並考慮以此建議製造商的 AI/ML 醫材的標籤應包含的訊息類型，並增強對於 AI/ML 的醫材的信任。

與演算法偏差與穩健相關的監管科學方法

偏差與類推性不是只有 AI/ML 的醫材特有的問題，但因為 AI/ML 系統是使用歷史資料集做開發與訓練，因此很容易出現偏差。例如醫療照護的提供會因種族或社經地位等因素而有所不同，因此在醫療保健系統中存在的偏差也可能會在無意中引入到演算法中，故機構認知醫材對種族差異的預期患者群體的重要性，並能認知需要識別並消除偏差的方法，以及演算法在承受不斷變化的臨床狀況的穩健性與彈性。

FDA 支持許多監管科學研究，涵蓋的研究單位包括 FDA 的監管科學與創新卓越中心、加州大學舊金山分校、史丹佛大學及約翰霍普金斯大學，主要負責開發可以評估這類基於 AI/ML 的軟體，未來將持續發展與擴大工作範圍。

真實世界表現績效 Real-World Performance (RWP)

利益相關者提出的問題包括：何種類型的參考資料適合在場域測量 AI/ML 軟體的性能？每個利益相關者應執行多少監督？應多久向機構一次資料且每次提供多少資料？如何驗證與測試演算法及模型？最終使用者的反饋意見如何納入到 AI/ML 的 SaMD 的訓練與評估中？總體而言，利益相關者反饋出在這些方面需要明確定義與指導。

由於利益相關者提出對真實世界表現績效的明確要求，因此本文件提出完全採用產品生命週期方法來監督基於 AI/ML 的 SaMD，可以透過收集和監控實際資料來支持對這些 SaMD 軟體進行修改。收集 SaMD 實際使用情況下的真實性能資料可以使製造商了解其產品的使用方式、確定改善的時機、對安全性與可用性等方面的問題做出積極回應。收集與監控真實世界的資料可以減低製造商修改 SaMD 所涉及風險的重要機制，可用以評估特定營銷下的收益風險概況。



作為行動計畫的一部分，機構將與利益相關方合作支持對真實世界性能表現進行監控的試驗，並會與 FDA 其他正在進行且著重在使用真實世界資料的計畫協調，旨在幫助 FDA 開發可在真實世界中無縫收集和驗證以 AI/ML 的 SaMD 的相關參數與指標的框架。此外還可用來確定閾值及這類 SaMD 的真實世界資料最關鍵的指標（包括安全性或可用性等方面）進行性能表現評估，並徵求最終使用者的反饋，因此這些行動須包括公眾的參與。最後，由於基於 AI/ML 的 SaMD 目前正快速發展中，FDA 預期隨著本行動計畫開展，將繼續有新的方面或項目需尋求進一步的討論與釐清，並期待與利益相關者共同努力，在 AI/ML 相關的共同關注領域建立協調一致的方法。

參考文獻：

Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-Based Software as a Medical Device (SaMD) Action Plan.

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-releases-artificial-intelligencemachine-learning-action-plan>



美核准胰臟炎術中專用清創醫材—EndoRotor System

胰臟炎的發生是由於消化酵素以及發炎造成細胞受損或組織壞死，其中壞死性胰臟炎由發炎或損傷造成部份胰臟組織壞死¹。在重度急性胰臟炎患者中，壞死性胰臟炎的病患可能會在幾週後發生有壁分隔的胰臟壞死組織(walled-off pancreatic necrosis, WOPN)，此時常會採取漸進式治療，先行引流，必要時清創將壞死的組織移除¹⁻²。例如，採用直接內視鏡壞死組織切除術(Direct Endoscopic Necrosectomy, DEN)，在使用內視鏡經胃與胰臟壞死腔體間通道引流無效時，置入內視鏡直接清創²。然而，過去並無清創專用工具，因而使得過程繁複且耗時³。EndoRotor System則可應用於DEN過程中，經由上述通道進入並切除以及移除壞死組織¹。

在一項前瞻、單臂、開放式、多中心臨床試驗(NCT03694210)，共收錄30位受試者⁴。受試者通常需要多次清創，平均每位需要2.1次，並在每次術後由臨床醫師根據其症狀持續與否來決定後續治療。EndoRotor System的有效性則以其清除壞死組織的能力來衡量：受試者在術前先進行電腦斷層掃描(CT Scan)量測壞死組織的大小，然後在最後一次術後14-28天進行電腦斷層掃描、內視鏡檢查或MRI量測，再將兩者對比。平均而言，受試者的壞死組織降低了85%，其中有半數下降98.5%。試驗過程中，有3位受試者發生與程序相關的嚴重不良事件。其中2位發生腸胃道出血；第3位出現腹腔積氣、受感染胰臟壞死組織的大量積聚所引起的敗血症，及多重器官衰竭而死。其他的嚴重不良事件則被認歸因於病人自身的情況而非器材或程序所致，包含吐血(hematemesis)、深部靜脈栓塞(deep vein thrombosis)與胰臟發炎。

此外亦有多篇研究報導使用EndoRotor System之經驗。Wiel *et al.* 首先報導了將兩名過去無法用傳統工具完成DEN的病患成功使用EndoRotor System進行手術的經驗⁵，隨後又報導了12名病患的成功經驗，其中9名為新病患，3名為過去無法用傳統工具完成DEN的病患，平均每名病患須進行2次清創⁶。在Rizzatti *et al.*的case series中，4名過去嘗試DEN失敗的患者成功使用EndoRotor System進行手術，平均每名患者須進行1.25次清創，平均耗時74分鐘³。



關於其 Indications for Use，EndoRotor System 僅應用在內視鏡超音波導引引流之後，切除並移除有症狀 WOPN/WON 中的壞死組織。出現以下情況的 WON 病患則不應使用 EndoRotor System：腔體內發現>1cm 假性動脈瘤、中間存在胃靜脈曲張、通道中有無可避免的血管、確診或疑似胰臟癌者。總結來說，EndoRotor System 在其臨床試驗以及多份研究報導中證實其為安全有效，並能作為 DEN 過程中的專用工具以幫助其快速完成。

參考資料

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-new-device-designed-remove-dead-pancreatic-tissue>
2. 潘之瑩，李嘉龍，and 吳啟華. 2013. “急性胰臟炎的診斷與治療之最新進展.” 內科學誌 24 (3)：162–80. [https://doi.org/10.6314/JIMT.2013.24\(3\).02](https://doi.org/10.6314/JIMT.2013.24(3).02).
3. Rizzatti，Gianenrico，Mihai Rimbas，Michele Impagnatiello，Antonio Gasbarrini，Guido Costamagna，and Alberto Larghi. 2020. “Endorotor-Based Endoscopic Necrosectomy as a Rescue or Primary Treatment of Complicated Walled-off Pancreatic Necrosis. A Case Series.” Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases 29 (4)：681–84. <https://doi.org/10.15403/jgld-2534>.
4. Interscope，Inc. 2019. “Prospective，Trial Evaluating the Safety and Effectiveness of the Interscope Endorotor® System for Direct Endoscopic Necrosectomy of Walled Off Pancreatic Necrosis.” Clinical trial registration NCT03694210. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03694210>.
5. Wiel，Sophia E. van der，Jan-Werner Poley，Marina J. A. L. Grubben，Marco J. Bruno，and Arjun D. Koch. 2018. “The EndoRotor，a Novel Tool for the Endoscopic Management of Pancreatic Necrosis.” Endoscopy 50 (09)：E240–41. <https://doi.org/10.1055/a-0628-6136>.
6. Wiel，S. E. van der，A. May，J. W. Poley，M. J. a. L. Grubben，J. Wetzka，M. J. Bruno，and A. D. Koch. 2020. “Preliminary Report on the Safety and Utility of a Novel Automated Mechanical Endoscopic Tissue Resection Tool for Endoscopic Necrosectomy：A Case Series.” Endoscopy International Open 08 (03)：E274–80. <https://doi.org/10.1055/a-1079-5015>.