



亞法貝德生技電子報

公 司 新 聞

疫情過後，本月陸續傳出 GE、日本東芝、嬌生三家大公司將拆分成多家企業體營運，其中 GE 的醫材事業與能源、航空分家;而嬌生特別把醫藥業務與健康消費性產品分家，主要原因是消費者長期使用之滑石爽身粉，疑似導致卵巢癌或間皮瘤，此類事件在美訴訟與賠償件數與金額過高，以致於嬌生策略性將該產品官司與原告進行和解，藉由子公司創立擔負該產品責任關係，另聲請破產保護，再陸續分割消費性產品與醫藥部門，以劃清界線方式保全公司資產。目前在嬌生官網均將成分揭露以訴求消費者信賴，並宣稱沐浴露、乳液和洗髮露產品所含成分依據 ISO 16128-1 的標準設計。以此事件檢視目前醫材產業對使用者皮膚接觸安全測試，2018 年 10 月發行的 ISO 10993-1 最新版本對於生物性評估原則有確切的規範，在附錄 A 新增物理化學資訊、慢性毒性、致癌性、生殖/發育毒性、降解性。其實產品在評估成分原料與供應商時，就應從物理化學資訊檢索潛在的毒理特性，而非到生物相容性測試未通過後，才回溯成分與供應商原料，其實已經浪費了測試的費用及時間，甚至賠上了整個研發與生產階段。

本期電子報收錄 TFDA 公告「110 年度醫療器材標準採認清單」訊息，NMPA 制定《體外診斷試劑分類規則》消息，及 FDA 針對軟體產品發布之指南草案徵求建議書要聞，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



➤ TFDA

TFDA 公告 110 年 11 月 9 日 FDA 器字第 1101612598 公告訂定「110 年度醫療器材標準採認清單」，及「歷年廢除或改版之原採認醫療器材標準清單」，並呼籲醫材廠商請儘早採用相關替代標準。

✓ <https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent.aspx?cid=3&id=27442>

➤ NMPA

中國國家藥品監督管理局為規範體外診斷試劑分類管理，根據《醫療器械監督管理條例》（國務院令第 739 號），國家藥品監督管理局組織制定了《體外診斷試劑分類規則》，詳述風險等級由第一等級至第三等級分類。摘錄第三等級體外診斷試劑範圍如下：

1. 與致病性病原體抗原、抗體以及核酸等檢測相關的試劑；
2. 與血型、組織配型相關的試劑；
3. 與人類基因檢測相關的試劑；
4. 與遺傳性疾病檢測相關的試劑；
5. 與麻醉藥品、精神藥品、醫療用毒性藥品檢測相關的試劑；
6. 與治療藥物作用靶點檢測相關的試劑和伴隨診斷用試劑；
7. 與腫瘤篩查、診斷、輔助診斷、分期等相關的試劑。

✓ <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/20211029152805184.html>

➤ FDA

FDA 徵求各界對 2021/11/04 剛發布的 ” Content of Premarket Submissions for Device Software Functions”指南草案提供軟體文件準備與送審的建議，適用於醫療設備中的軟體 (Software in Medical Device, SiMD) 和單純的軟體醫材 (Software as Medical Device, SaMD)。除皆須準備基本文件(Basic Documentation)外，某些屬性的軟體驗證需準備強化文件(Enhanced Documentation)，如(1)屬於複合性醫材產品組成之一；(2) (a) 用於測試輸血傳播的捐血感染；(b) 用於確定捐贈者和接受者的兼容性；或 (c) 捐血站所用建立血庫及血液成分之軟體；(3) 屬於第三等級風險產品；(4) 無論是對患者、設備用戶還是其他人使用環境，軟體功能的故障或潛在缺陷可能會導致死亡或嚴重傷害的風險，應在風險控制措施實施之前評估這些風險。您應該在產品預期用途之說明字句詳加斟酌；對安全、治療和/或診斷的直接和間接影響；及其他相關進行考慮。

✓ <https://www.fda.gov/media/153781/download>



FDA 核准 EaseVRx 以虛擬實境緩解慢性下背痛

慢性下背痛是世界上最流行的慢性疼痛，且其相關的行為療法十分有限。FDA 於 11/16 通過 AppliedVR Inc. 的 EaseVRx 經由 De Novo 途徑的上市申請。其預期用途為處方用的沈浸式虛擬實境系統，預期基於認知行為療法以及其他基於實證的行為方法提供輔助治療，適用患者為 18 歲以上的慢性下背痛確診者(定義為持續超過 3 個月以上的中重度疼痛)。用於居家使用，以減輕慢性下背痛的疼痛以及其所造成的干擾。

在本產品已註冊的雙盲、平行、單一群體、遠端監控、隨機分組之臨床試驗(NCT04415177)中，受試者為自我回報有非惡性下背痛達 6 個月以上，且疼痛指數達 4 分以上(滿分 10 分)，並基於便利以線上方式招募受試者。試驗在 COVID-19 疫情期間進行，共收錄 179 名成人，其中 76.5% 為女性，平均疼痛 5 分，下背痛有 67% 達 5 年以上。受試者經由隨機 1:1 分配，在 56 天期間內每日使用試驗器材 EaseVRx 或是偽 VR 組(以 VR 頭戴顯示器顯示平面自然景象)。收集之資訊包含客觀之器材使用資訊，以及受試者自行使用 VR 程序並自我回報關於慢性下背痛之資訊。試驗的主要指標為兩組之間隨時間的成效對比，以及組內隨時間關於疼痛強度、疼痛導致的干擾(活動、壓力、情緒、睡眠)變化。次要指標則為對於變化的整體印象，以及物理機能的改變、睡眠干擾、疼痛的自我效能感(self-efficacy)、疼痛災難化程度(catastrophizing)、疼痛可接受度、疼痛相關用藥、使用者滿意度等。

試驗結果顯示，EaseVRx 之使用者滿意度顯著優於對比之偽 VR 組。主要指標方面，EaseVRx 均顯著優於對比之偽 VR 組，且其 Cohen's d 效應量(兩組間平均值差值相當於幾個標準差)介於 0.40-0.49 之間;受試者使用 EaseVRx 前後對比在疼痛以及相關干擾的減輕的 Cohen's d 效應量則達到 1.17-1.3。次要指標方面，使用 EaseVRx 在物理機能、睡眠干擾均顯著優於對比之假 VR，其他方面則無顯著差異;另外使用 EaseVRx 之受試者使用 OTC 止痛藥有顯著降低(但使用對比之偽 VR 組則無)。

FDA 通過 EaseVRx 的上市申請，並建立新的分類分級：用於緩解疼痛之虛擬實境行為治療裝置(21 CFR 890.5800)，其鑑別為“預期提供行為療法給疼痛患者。療法的實施是藉由虛擬實境顯示器並使用內含行為治療內容的軟體。”該類器材所需之特殊控管共有五項，其中臨床性能測試必須確效該器材所實施的療法模式並評估所有的不良事件。FDA 官員表示“減輕疼痛是慢性腰痛患者的重要組成部分。此次授權提供了一種減輕疼痛的治療選擇，當與其他慢性腰痛治療方法一起使用時，不包括鴉片類止痛藥。”



參考資料

1. EaseVRx (DEN210014).
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?id=DEN210014>
2. Garcia, Laura M., Brandon J. Birkhead, Parthasarathy Krishnamurthy, Josh Sackman, Ian G. Mackey, Robert G. Louis, Vafi Salmasi, Todd Maddox, and Beth D. Darnall. 2021. “An 8-Week Self-Administered At-Home Behavioral Skills-Based Virtual Reality Program for Chronic Low Back Pain: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Conducted During COVID-19.” *Journal of Medical Internet Research* 23 (2): e26292. <https://doi.org/10.2196/26292>.



FDA 核准 iotaSOFT Insertion System 協助人工耳蝸植入術

人工耳蝸是一種電子裝置，必須藉由手術將電極植入內耳耳蝸來取代耳蝸的原功能，將聲波轉換成電流後，直接刺激聽神經細胞，達到聽力補償的作用。對於使用傳統助聽器治療無效的重度與極重度聽障者，藉由手術植入人工耳蝸進行治療復健，是醫療上普遍接受的治療方式，但並非所有重度與極重度聽障者均適合植入人工耳蝸，必須經由醫療團隊慎重的評估才能確認。

FDA 在 2021 年 10 月 1 日核准 iotaSOFT Insertion System，為一種處方醫材，適用於 12 歲以上的需要進行人工耳蝸植入手術的個案，透過控制植入物插入速度，協助外科醫師將人工耳蝸電子陣列裝置放置到放射學檢查功能正常的耳蝸的電子系統。此項產品是經由 De Novo 途徑上市的产品 (DEN190055)。¹

iotaSOFT Insertion System 产品在 2020 年進行一項臨床驗證性研究，目的是評估 iotaSOFT Insertion System 是否成功使用與可能引起的潛在不良事件，主要指標為使用 iotaSOFT Insertion System 發生不良事件的個案比例；次要指標為評估在手術中成功使用本醫材的個案比例、醫材效用與可用性；其他評估指標包括插入電子耳蝸所需時間、術後人工耳蝸放置在正確位置的受試者比例等。²

本產品可能的健康風險包括：

1. 與患者身體解剖結構相關的健康風險：顱骨組織損傷、硬腦膜損傷、骨骼損傷、腦脊髓液外漏、耳蝸損傷、聽力損失、耳鳴、眩暈
2. 人工耳蝸植入失敗導致的健康風險
 - 耳蝸結構損傷導致剩餘聽力損失或神經退化
 - 使用次優的電子陣列放置導致聽力性能不佳
 - 手術結束未能脫離人工耳蝸，導致人工矯正
3. 植入過程中對人工耳蝸的損壞導致其性能不佳和/或植入物可靠性受損
4. 不良組織反應，包括手術部位的刺激或發炎
5. 電磁干擾、熱損傷或電擊



6. 感染

7. 手術時間過長導致麻醉暴露增加

除了針對上述可能的健康風險均提出相應的風險管控措施。FDA 建議 iotaSOFT Insertion System 醫材須通過以下幾項測試：

- 在臨床性能測試必須證明在預期的使用條件下按預期進行，同時須評估所有不良事件。
- 非臨床性能測試則包括三項：(1)人工耳蝸附著力、釋致力、插入速度的驗證；(2)證明醫材損壞或降低人工耳蝸的性能；(3)與手動插入的比較測試評估。
- 在模擬的醫院環境中進行可用性測試，評估是否成功幫助放置電極陣列至耳蝸中；及觀察到的使用錯誤所造成的危害。
- 人工耳蝸相容性的變化被確定顯著影響醫材的安全性與有效性，並且必須通過性能測試或欲省略的任何測試理由的驗證。
- 必須證明醫材與個案身體接觸部位的組件具有生物相容性。
- 必須證明醫材的電性安全、電磁相容性與熱安全。
- 必須證明醫材與個案身體接觸部位的組件是無菌與無熱原的。
- 必須證明醫材在標籤上保存期限的無菌、包裝完整性與功能。
- 必須對醫材的所有軟體進行驗證、確認與危害分析。
- 標籤必須包括安全使用本醫材的培訓、相關臨床與非臨床的摘要、與醫材的保存期限。

最後經由 FDA 定義 iotaSOFT Insertion System 與之後的等效類似產品均屬於第二等級 (Class II)，通用名稱為 Powered Insertion System For A Cochlear Implant Electrode Array，Product Code 為 QQH。手術過程與術後效果往往有因果關係，透過此機器人輔助插入系統 iotaSOFT Insertion System 可控制植入物插入的速度，來幫助外科醫生放置人工耳蝸電極陣列，以減少電極陣列插入過程的可變性。



參考資料

1. iotaSOFT Insertion System (DEN190055) :
https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/DEN190055.pdf
2. The iotaSOFT Insertion System Safety Study (NCT04577118)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04577118>