亞法貝德生技電子報

醫材新聞

食藥署於本月公告「數位化醫療器材臨床試驗平台」(112 年 3 月 15 日 FDA 器字第 1121601869 號函)，除可讓申請者透過本平台向 TFDA 申請國內臨床試驗案，以及食藥署審查核准後之臨床試驗相關資訊揭露。平台功能亦包含醫療器材臨床試驗文件技術性評估申請，國內業者須先自行評估是否屬於規範下之無顯著風險醫療器材，可免報部審查。此外，因應自 110 年 5 月 1 日起醫療器材管理法正式實施，第一等級醫療器材製造廠現需應依據法規建立品質管理系統(QMS)，並須準備 TFDA 之不定期檢查。

FDA 日前已公告在本年度 2023/10/01 之前，可併用線上 Portal 系統投遞 eCopy 或 eSTAR 格式的 510K 或 DeNovo 申請案，而 2023/10/01 後將要求以 eSTAR 驗證後格式進行送件，而 eSTAR 也設計以 Non-IVD 醫材(v2.2)及 IVD (v1.5)兩種格式，以三頁簡潔方式匯入檔案顯示是否格式符合，用於投遞 FDA 與 Health Canada 醫療器材申請案，相信對申請者送審 PDF 格式確認與官方審查便利性上，將會是一大躍進。

本期電子報提供資訊包含國際醫療器械監管機構（IMDRF）發布一醫療器械監管審核報告：應包括的信息指南，以及報導美國 FDA 核准可偵測計算疼痛指數的新醫材 PMD-200 上市，歡迎各界參考!

法規要聞

■ IMDRF

國際醫療器械監管機構（IMDRF）在 2 月發布了一份最終指南“醫療器械監管審核報告：應包括的信息指南”。目的是簡化跨境監管報告要求，使醫療器械審查過程在監管機構之間協調一致，減輕企業在不同市場推出產品的負擔。該文件僅適用於醫療器械，而不適用於體外診斷產品。

IMDRF 表示，其指南《監管審查員的能力、培訓和行為要求》和《醫療器械符合性評估機構的監管當局認可要求》是互補的指南，並列出了其他可能適用的文件。

該指南聲明：“本指南文件的範圍僅限於參與 IMDRF 監管當局在醫療器械監管審查報告中所需的信息、報告格式以及參與 IMDRF 監管當局根據其法律法規有效使用監管審查報告所需的信息。本文件旨在確定符合醫材評估機構（CAB）在評估監管提交時預期審查的信息類型。”

雖然 IMDRF 表示該文件不適用於任何特定的監管當局，但一些監管當局可能會在其他監管提交時，參考該文件。

根據 IMDRF 的內容，審查報告有兩大重點：

- 第一個重點是記錄 CAB 的評估，評估應包括提交給 CAB 審查的相關內容，記錄 CAB 在每一階段的最終意見，並提供為什麼所提供的信息足夠或不足的理由。
- 第二個重點是記錄符合性評估機構的評估，評估應包括：提交給贊助商進行審查的相關內容，逐步記錄符合性評估機構的最終意見，以及提供的內容是否足夠審查人員提供意見。

指南的核心列出了來自不同管轄區監管機構已同意需要包含在審查報告中的內容。內容包含有關 CAB、贊助商產品的監管審查範圍、地區行政詳細信息、支持非臨床和臨床證據以及標籤和促銷材料的詳細信息。

更詳細的資訊請參閱下方原文連結：

✓ https://www.imdrf.org/documents/medical-device-regulatory-review-report-guidance-regarding-information-be-included

✓ https://www.imdrf.org/sites/default/files/2023-02/IMDRFGRRP%20WGN71%20Guidance%20Regarding%20Information%20to%20be%20Included%20_%20GRRP%20_%20Final%20%281%29_0.pdf

產業新知

美國 FDA 核准可偵測計算疼痛指數的新醫材 PMD-200 上市

在麻醉過程中會進行最先進的監測，但目前傷害感受監測不屬於標準臨床護理的範圍，傷害感受被定義是編碼與處理傷害性刺激的神經過程（傷害性刺激是實際或潛在發生組織傷害的情況），會在有意識或無意識的患者中引發行為、自主神經或激素反應，然而當患者使用肌肉鬆弛劑後就無法在麻醉期間偵測行為反應，因此通常會依靠自主反應偵測患者的疼痛狀況，通常醫護人員會以心率與血壓變化作為急性傷害事件發生的徵兆，但在輕度或中度刺激的情況下，通常無法偵測或太慢偵測出心率與血壓變化。

以色列的 Medasense Biometrics Ltd. 開發出 PMD-200，適用於評估成年患者在全身麻醉下接受類鴉片止痛劑或減量類鴉片止痛劑進行治療時，PMD-200 作為輔助臨床判斷使用[1]。PMD-200 的非侵入式探頭中具有 4 個感測器能記錄多種與疼痛相關的生理訊號，並從訊號中提取及計算數十種與疼痛相關的生理參數，如心率、心率變異性、手指光電體積描記圖振幅、皮膚電導、皮膚電導波動等變項，以演算法分析計算得到傷害感受指數（Nociception level index, NoL index），並在螢幕上以視覺化呈現 NoL index，以 0 至 100 表示，0 表示完全沒有疼痛，100 代表極度疼痛[2]。此外 PMD-200 還可依患者的基線資料進行校正，並提供連續及即時的偵測，有望比傳統使用的生命體徵，如血壓或心率，能更準確地反應疼痛刺激。

2016 年初步以 58 名受試者進行的臨床試驗中驗證 NoL index 會依刺激強度而有所增加，但對於非傷害性刺激並沒有反應，因此認為 NoL index 相較於其他參數能更好的分辨傷害性與非傷害性刺激，其敏感度及特異度分別為 87%及 84%，而 AUC 為 0.93（95%信賴區間 0.89-0.97），NoL index 會因為刺激強度而上升，若給予止痛劑則 NoL index 將會降低，因此被認為似乎可以準確描述在全身麻醉期間的傷害感受[3]。

在 2019 年一篇單盲隨機分派臨床試驗中，共納入 80 名進行腹部手術的個案，結果顯示相較於標準治療的患者，以 NoL index 決定止痛藥物劑量的患者可減少約 30%的瑞吩坦尼用量，而發生不良事件，如使用血管收縮作用劑的風險顯著較低（相對風險=0.64，95%信賴區間 0.40-0.99，P 值=0.044），而低血壓的風險也顯著較低（相對風險=0.27，95%信賴區間 0.08-0.77，P 值=0.006）[4]。在 2020 年的多中心隨機分派研究除了監測手術期間的疼痛情況外，還進行術後的疼痛追蹤評估，結果發現儘管兩組個案在手術期間與術後的吩坦尼及嗎啡使用劑量沒有顯著差異，但相較於標準治療組，以 NoL index

決定止痛藥物劑量的患者組別其 NoL index 顯著較低，這也代表患者經歷的疼痛較少[5]。

PMD-200 在今年 2 月獲得美國 FDA 的 De Novo 核准，將包含生理感測器的監測硬體與演算法軟體，作為患者對疼痛刺激的實際反應調整止痛藥物劑量的輔助性醫材，而非在獨立決策中使用[1]。

目前 PMD-200 可能發生的健康風險與改善措施如下：

健康風險	改善措施
因軟體故障或演算法出錯導致醫材輸出錯誤資訊，造成治療延遲或進行不正確的治療	• 臨床性能測試 • 非臨床的性能測試 • 軟體確效及驗證、危害分析 • 標籤
因使用者誤解或過度依賴指標，導致治療延遲或進行不正確的治療	• 可用性評估 • 標籤
不良組織反應	• 生物相容性評估
與硬體相關的電擊/電磁干擾	• 電性安規測試 • 電磁相容性測試

除了以上測試項目，PMD-200 與其他的類似產品還需要以下的特殊測試項目：

- 需提供臨床資料驗證演算法，以確認醫材功能足以符合預期用途
  - a. 將本醫材的輸出結果與參考方法進行比較，以證明本醫材的輸出結果之正確性和/或敏感度與特異度。
  - b. 在預期使用族群及預期使用情境下，證明其輸出結果的一致性、資料來源範圍與資料品質的代表性。
  - c. 對指定用途範圍中的不同疼痛類型進行評估，如感覺接受性疼痛、體感性疼痛、內臟性疼痛，與神經性疼痛等。
  - d. 針對機器學習產生的演算法，在臨床驗證中必須使用非訓練用資料及進行確認。
- 需執行軟體描述、確效與驗證。軟體文件必須包含：
  - a. 包含所有演算法，其軟體技術參數的完整特徵。
  - b. 描述在預期使用條件下處理雜訊、缺失值、訊號品質差的機制。

c. 減輕使用者錯誤或任何子系統元件（如訊號偵測與分析、數據顯示及儲存）故障對輸出結果準確性的影響。

d. 演算法有效性的證明，如決策閾值的臨床相關性。

- 非臨床的性能資料必須證明醫材在預期使用條件下可按預期運作。在預期使用條件下進行的性能測試必須證明軟體的演算法具有偵測足夠的輸入訊號品質，並處理雜訊、缺失值及訊號品質差等情況的能力。
- 必須提供可用性評估，以降低誤解醫材輸出結果的風險。
- 必須證明所有硬體通過電性安規與電磁相容性的測試。
- 標籤必須包括：

a. 臨床驗證資料的摘要，包含受試者的人口統計學與其他特徵（如年齡、性別、種族與病況）、麻醉情況（如藥物種類與劑量）與結果報告，若表現可能不同的次族群（如男女性、不同年齡層或種族等），亦須提供分析結果。

b. 說明醫材測量與輸出給使用者的內容。

c. 使用的感測器類型，包括用於收集數據的感測器的規格相容性。

d. 標示可能影響輸出結果的感測器訊號擷取因子之警語。

e. 標示與避免可能掩蓋疼痛或對設備性能有負面影響的特定患者情況或相關使用藥物導致不正確量測之警語。

f. 對本醫材輸出結果的臨床解釋之建議，同時必須有強調輸出結果僅作為在臨床輔助使用之警語。

最後美國 FDA 認定 PMD-200 與之後等效類似產品均屬 Class II 的醫療器材，且根據聯邦法 21 CFR 868.2200，定義通用名稱為麻醉輔助疼痛測量醫材（Adjunctive pain measurement device for anethesiology），Product code 為 QVE。

參考文獻

1. DEN210022 : https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/DEN210022.pdf

2. Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, Dahan A. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during propofol-remifentanil anesthesia. Anesthesiology. 2015 Sep;123(3):524-34.

3. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index: A Noninvasive Nociception Monitor. Anesthesiology. 2016 Jul;125(1):193-203.

4. Meijer FS, Martini CH, Broens S, Boon M, Niesters M, Aarts L, Olofsen E, van Velzen M, Dahan A. Nociception-guided versus Standard Care during Remifentanil-Propofol Anesthesia: A Randomized Controlled Trial. Anesthesiology. 2019 May;130(5):745-755.

5. Meijer F, Honing M, Roor T, Toet S, Calis P, Olofsen E, Martini C, van Velzen M, Aarts L, Niesters M, Boon M, Dahan A. Reduced postoperative pain using Nociception Level-guided fentanyl dosing during sevoflurane anaesthesia: a randomised controlled trial. Br J Anaesth. 2020 Dec;125(6):1070-1078. doi: 10.1016/j.bja.2020.07.057. Epub 2020 Sep 17.