亞法貝德生技電子報

醫材新聞

醫療器材法規與時俱進，而各國官方與業界及民眾資訊互流的頻率越發密集，日本厚生省 PMDA 根據新醫療器械申請審查信息公開發布程序，以近期獲得上市許可的新醫療器械審查報告中，綜合考慮新穎性、優先級等相關因素，擇優翻譯英文版。如 2022 年上市的產品: 細胞治療試劑盒 SUI、ENROUTE 經頸動脈神經保護系統(用於中央循環系統中栓塞捕獲的導管)、或用於高血壓輔助治療的 CureApp HT (數字治療應用程序)等。

PMDA 公告審查報告內容亦有屏蔽(Mask)功能，當公告後可用於識別特定個人身份、或可能造成損害的個人訊息，或廠商認為損害公司權利、競爭地位和其他合法權利時，以最低屏蔽作為基準。同時也規範不得屏蔽的資訊如:已批准醫療器械的申請日期或批准日期、非臨床測試、進行測量或進行臨床研究的國家/地區的名稱、進行研究的地點的數量、已經通過媒體發布的訊息，亦要求勿掩蓋測量方法或分析方法，除非它們具有獨創性。相對於非英語系國家的日本，費心公告英文版審查譯文，是否對新醫材技術渴望引入與國際接軌，或要宣告日本已核准創新產品的強烈訊號?

本期電子報提供資訊: 包含歐盟醫療器材協調小組 MDCG 修訂有關特定醫療器械和體外診斷醫療器材的過渡性規定的實際執行相關問題的問答、美國食品藥品監督管理局（FDA）在七月發布指南「過氧化氫為基礎的隱形眼鏡護理產品：消費者標籤建議－上市前通知（510(k)）申請文件」，以及報導美國 FDA 更新臨床試驗知情同意指引，歡迎各界參考!

法規要聞

■ MDCG

✧ 《歐洲議會和理事會 2023/607 號法規》修訂有關特定醫療器械和體外診斷醫療器材的過渡性規定的實際執行相關問題的問答（Q&A）。

通過《歐洲議會和理事會 2023/607 號法規》修訂 MDR 和 IVDR 的目的是確保高水平的公共健康保護，包括患者安全和避免醫療保健服務的順利運行所需的醫療器材短缺，同時不降低目前的品質或安全要求。為此，製造商和通知機構被賦予足夠的時間，依照 MDR 的規定，對根據 90/385/EEC 指令或 93/42/EEC 指令發出的證書或符合性聲明所涵蓋的醫材進行合格評估。此外，刪除 MDR 和 IVDR 中的“賣出”日期旨在防止對安全醫材的不必要丟棄。

問題集分成 5 個部分：

1. PART A – MDR 過渡期延長的範圍 (SCOPE OF THE EXTENSION OF THE MDR TRANSITIONAL PERIOD)
2. PART B – 延長過渡期的證明 (EVIDENCE OF EXTENDED TRANSITIONAL PERIOD)
3. PART C - 達到延長 MDR 過渡期所需的條件 (CONDITIONS TO BE FULFILLED TO BENEFIT FROM THE EXTENDED MDR TRANSITION PERIOD)
4. PART D – 通知機構執行的適當監視 (APPROPRIATE SURVEILLANCE TO BE PERFORMED BY NOTIFIED BODIES)
5. PART E – 刪除「賣出」日期 (DELETION OF THE ‘SELL-OFF’ DATE)。

而問題回答是根據修訂所追求的目標而制定的，以充分利用 MDR 過渡期延長所提供的額外時間。
有關詳細的問答內容請參閱以下連結：

✓ https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-07/mdr_proposal_extension-q-n-a.pdf

法規要聞

■ FDA

✧ 美國食品藥品監督管理局（FDA）在七月發布指南「過氧化氫為基礎的隱形眼鏡護理產品：消費者標籤建議－上市前通知（510(k)）申請文件」。

過氧化氫基（HPCPs）的隱形眼鏡護理產品溶液，以及其他多功能溶液，通過分解和幫助去除陷入其中的碎片、蛋白質、脂肪沉積物和微生物來清潔和消毒隱形眼鏡。與其他多功能溶液不同，過氧化氫基的隱形眼鏡護理產品溶液通常不含防腐劑，這使其成為對多功能溶液中的防腐劑過敏或敏感的人的最佳選擇。然而，它們並不是無風險的，應根據適當的標示使用。消費者在選擇和使用這類醫療器材之前，應先了解這些注意事項。

為了實施聯邦食品、藥物和化妝品法案（FD&C 法案）第 520（1）條的規定，該條包含有關過渡性器械的特定規定（即，在 1976 年醫療器械修正法案成為法律之前作為藥物進行監管的那些器械），FDA 發布了一項規則，建議將過氧化氫基的隱形眼鏡護理產品溶液從 III 類（上市前核准）重新分類為 II 類（特殊控制）。最終的重新分類過氧化氫基的隱形眼鏡護理產品溶液的規則於 1997 年 6 月 6 日發布，將 21 CFR 886.5918 和 21 CFR 886.5928 分別修訂為分別將硬性氣透性隱形眼鏡護理產品和軟性隱形眼鏡護理產品歸類為 II 類。FDA 還發布了一份指南文件，名為“隱形眼鏡護理產品上市前通知（510（k））指南文件”，以及隨後的附錄“隱形眼鏡護理產品標籤”。這些文件包括有關隱形眼鏡護理產品標籤等詳細訊息。

過氧化氫為基礎的隱形眼鏡護理產品提供上市前通知（510(k)）申請文件標籤建議。這些標籤建議是非常重要的，因為這些產品的誤用，已經有導致眼部嚴重傷害的案例發生。FDA 相信，此指南中的標籤建議可以幫助製造商開發標籤，提供關於 HPCPs 的特定風險和相關的使用方法，以配合使用者所配的隱形眼鏡。這些標籤建議旨在促進 HPCPs 的安全有效使用，確保消費者獲得並理解有關使用該產品的利益和風險的資訊。
更多詳細的規範及訊息，請詳見以下連結：

✓ https://www.fda.gov/media/160909/download

FDA 正式更新臨床試驗知情同意指引

FDA 在 8/15 更新了臨床試驗知情同意指引[1,2]，該指引為 2014 年發布之草稿版本後的正式版，並取代 1998 年之舊版。以下就有更新之部份進行整理說明。

在關於脅迫與不當影響(Sec. III.A.2)的章節中提到，FDA 並不認為對於往返試驗地點的合理旅費的報銷(例如機票、油錢與通行費等)以及相關支出(例如停車與住宿)會產生脅迫與不當影響的問題。對於其他支出的報銷則可由 IRB 逐案考慮，並且 IRB 應考慮所提出的報酬是否會有不當影響。參與試驗的報酬應公平公正。總的來說，FDA 認為支付受試者以換取其參與是常見的作法，並且一般來說可以接受。但是 IRB 在基於預期利益評估風險是否對於受試者可接受時，不應將支付給受試者的報酬作為一項利益。IRB 應該檢視支付的數額以及擬定的支付方法和時間，以免其構成脅迫或不當影響。

在財務關係與利益(Sec. IV.B.2)中，則說明雖然主持人須考慮財務關係與利益相關議題，但 IRB 有最終責任決定受試者是否應在知情同意過程中被告知經費來源、經費安排、試驗中各方財務利益等資訊。

同時在指引的最後(Sec. V)包含了 16 個常見問題的問答集，以下就較為泛用的部份進行整理。

1. 知情同意可以如何透過電子方式取得?

FDA 支持透過電子方式取得知情同意。獲取知情同意的電子程序可以使用互動式的界面，以幫助受試者獲取並理解相關資訊。此外，電子程序也可以幫助電子知情同意及時輸入到資料庫中，並協助從遠端獲取受試者的知情同意文件。另外在另一份 FDA 指引中有使用電子方式取得知情同意的更多指引[3]。

2. 受試者可否同時參與多個臨床試驗?

FDA 一般不鼓勵受試者同時參與多個臨床試驗，除非在某些情況下同時參與是適當的，例如從不同層面評估罕見疾病、並且不會互相影響的的不同研究，或是設計良好的新藥臨床試驗中同時使用其必須的伴隨診斷試劑。此外，委託者通常會在計劃書中禁止併用藥物(concomitant medications)，或是在排除條件中排除在特定時間內已經參與另一項臨床試驗的人員加入，其用意即在於

不要讓受試者同時參與多個試驗。主持人應該詢問關於參與多個試驗的問題，並適時在同意文件以及知情同意討論中加以勸阻。主持人可以在同意過程中適時討論同時參與多個試驗的風險，但不必然要寫進 ICF 中。

3. 當受試者決定退出試驗時，如何處理其資料?

FDA 建議在同意文件中告知受試者:截至其退出試驗為止的資料將會保留作為試驗資料庫的一部分而不會被移除。主持人應該詢問退出受試者是否只要退出試驗的干預性程序(interventions)，並且願意持續在試驗中進行相關臨床結果資訊的追蹤。如果受試者退出干預性程序但願意參與追蹤的部份，但這部份不在原始的同意文件中，則主持人需要取得經由 IRB 核准的同意文件。如果受試者退出干預性程序且不願意參與追蹤的部份，則主持人不可以存取受試者的醫療紀錄或其他需要(但沒有)額外同意文件之機密資訊。但是，對於在該受試者退出之前已經收集的資訊，則可以基於原先的同意文件進行存取。此外，在該受試者退出試驗後，主持人可以透過公開來源之資訊來決定受試者的生存狀態以及(若適用)死亡原因而不須受試者同意，因為該資訊為公開。

4. 當試驗暫停(suspended)或中止(terminated)時應如何通知受試者?

當試驗暫停時，IRB、委託者與主持人應考慮是否通知受試者以及(若是)何時通知(因為當試驗暫停時無法獲得完整資訊)。雖然 IRB 有權要求應提供給受試者的資訊以保障受試者權益以及福祉，但各方都應考量應分享哪些資訊以保障受試者的權益及福祉有受保護、不處於危險以及(若適用)有得到適當照護。參與試驗的各方以及受試者的主治醫師(如果和主持人不同)應決定以下哪一個選項符合受試者的最佳利益:

- 持續在當前試驗機構接受本試驗中已經用於受試者的干預
- 轉移到本試驗的其他試驗機構(如果只有部份試驗機構暫停)持續進行
- 轉移到本試驗之外的醫療管理

持續使用試驗物質可能是可行的，例如當試驗物質對於受試者有直接受益的前景或當停用試驗物質會增加受試者的風險時。一般而言上述考量應該和受試者分享以了解會影響其參與的變更，並允許其做出資訊充足的決定。

若試驗中止，受試者應該盡可能充分地獲知關於試驗中止的理由，並在討論中回覆受試者的問題以及有哪些可能或必要的長期追蹤。若試驗中止的理由

牽涉到安全考量並可能影響到受試者的後續醫療照護，則需要和受試者討論適當的追蹤程序以及受試者可能的主要照護提供者。

5. 如何告知受試者可能會影響其繼續參與試驗意願的新資訊?

試驗過程中有意義的新資訊(例如計劃書變更、關於安全性的新發現)可能會影響受試者繼續參與的意願。此時，IRB 應決定目前已經收錄的受試者是否應該被告知，並重新確認其繼續參與的意願。基於新資訊，受試者同意書可能需要改版以包含新資訊，並在取得 IRB 核可後使用。IRB 需要決定主持人是否應對已經收錄的受試者提供新資訊時，一併提供改版的受試者同意書或是其他替代方式，例如同意書附件或是新資訊的資訊卡(information sheet)。

當向已經收錄的受試者提供改版同意書時，主持人可以使用預先準備的變更總結作為輔助以避免困惑。在討論新資訊並確認受試者理解後，若受試者願意繼續參與，則要求其簽署改版同意書(含日期)。若使用其他替代方式，例如同意書附件或是新資訊的資訊卡，也應該在其上請受試者簽名(含日期)。FDA 建議提供同意書附件或是資訊卡的副本給受試者。

一般而言，在受試者完成其主動參與部份的試驗之後，FDA 不認為其有需要得知新資訊，除非是有關於主動參與之後產生的風險。此時則應向已收錄受試者提供諮詢，以回覆關於可能的任何風險。對於正在主動參與之受試者，FDA 也不認為有需要向其告知不太可能影響其持續參與試驗的新資訊，例如增加收案數。然而，IRB 可以建議主持人提供關於上述討論之總結給所有受試者。

參考文獻

1. FDA, Informed Consent Guidance for IRBs, Clinical Investigators, and Sponsors. Informed Consent (2023) (available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/informed-consent).

2. Joanne S. Eglovitch, FDA issues final guidance on obtaining informed consent in drug and device clinical trials (2023), (available at https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2023/8/fda-issues-final-guidance-on-obtaining-informed-co).

3. FDA, Use of Electronic Informed Consent Questions and Answers (2016) (available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-electronic-informed-consent-clinical-investigations-questions-and-answers).