亞法貝德生技電子報

醫材新聞

FDA 近期(2023 年 11 月)宣布退出自 2021 年 12 起的全球協調工作小組(GHWP) 會員身份，退出後 FDA 將繼續與全球合作夥伴進行聯繫，並努力透過國際醫療器材監管機構論壇 (IMDRF)合作來確保醫療器材國際協調一致。而明年 2024 年，FDA 將擔任 IMDRF 主席，就共同目標達成共識，促進全球監管趨於同調，並利用資源在全球提供安全有效的醫療器材。IMDRF 自係 2011 年成立之國際性組織，目前有 11 個會員，包括澳洲、巴西、加拿大、中國、歐盟、日本、俄羅斯、新加坡、南韓、英國及美國之主管機關。TFDA 也在今年以 AMDF（非洲醫療器材論壇）成員之一，作為新的區域協調方式，申請加入 IMDRF 附屬會員，經 IMDRF 管理委員會審議，已取得 IMDRF 函復通過，極少數機會能在中國同時與會的方式下，正式參與國際會員論壇。

醫療器材的安全標準和法規因國家而異，有效透過國際協調是減少醫療器材障礙的重要一步，對台灣公共衛生與產業體系勢必將產生重大影響。

本期電子報提供資訊: 包含美國食品和藥物管理局（FDA）已認可三項與醫療設備軟體安全相關的新標準，以及報導美國 FDA 通過 Hemanext ONE 紅血球低氧處理以及儲存裝置，歡迎各界參考!

法規要聞

■ FDA

美國食品和藥物管理局（FDA）已認可三項與醫療設備軟體安全相關的新標準，包括由美國國家標準協會 (ANSI) 發佈的 ANSI/AAMI 2700-2-1 和 ANSI/AAMI SW96:2023，以及由醫療儀器促進協會 (AAMI) 發佈的 ISO IEC IEEE 29119-1。這些標準涉及對醫療設備的總體產品生命周期（TPLC）方法、數據記錄軟體使用以及合理的軟體測試進行規範。醫材製造業者可透過遵循這些認可標準通過產品審查。

放射學和醫療器材中心（CDRH）於 11 月 6 日宣布，過去一個月內該機構已認可三項共識標準，這些標準可供數字健康產品的廠商使用，以提升審查者對產品安全性的信心。在過去的幾年中，FDA 已經發布並更新了許多有關醫療設備軟體安全性的指南，並推動使用國際公認的標準。FDA 在過去一個月也認可了兩個來自美國國家標準協會（ANSI）和美國醫療儀器促進協會（AAMI）的標準。

第一個標準是 ANSI/AAMI 2700-2-1，它是一系列標準的一部分，旨在追踪醫療設備軟體在整合臨床環境（ICE）中的安全使用，根據 ANSI 的說法。該標準更具體地用於確保在 ICE 系統中使用的數據記錄器能夠正確收集可用於改進和更新系統的信息。“它旨在供醫療設備和平台製造商以及系統整合商使用”，該標準組織表示。“它提供了用於支持醫療設備、應用程序和平台的安全性、品質保證和法證分析的記錄、存儲和播放數據的要求。”FDA 重申了 ANSI 的評論，並表示該標準涵蓋了在 ICE 環境中使用的數據記錄系統中使用的一般功能、性能、安全性和互操作性要求。機構補充說，通過允許利益相關方進行法證分析，數據記錄器對於在 ICE 系統中維護和改進基本安全性和性能至關重要。

第二個標準是 ANSI AAMI SW96:2023，是建立對醫療設備進行安全風險管理的要求。該標準詳細說明了廠商應該如何採取 TPLC 方法來管理可能存在安全風險的軟體的醫療設備，根據 FDA 的說法。更具體地，該機構列舉了該標準可能有助於確保醫療設備安全的幾個方面，包括識別威脅和漏洞，確定可以採取的適當控制措施以降低這些風險。FDA 表示“該標準適用於醫療設備的整個生命周期，包括設計、生產和生產後階段”。“生產後階段的支援結束（EOS）和支援保證結束（EOGS）是醫療設備的生產後階段的里程碑，可能根據不同的市場和司法因素而有所不同。”

法規要聞

第三個標準是 ISO IEC IEEE 29119-1，來自國際標準化組織（ISO）、國際電工委員會（IEC）和電機和電子工程師標準協會（IEEE）。ISO 指出，這是一套可用於包括軟體在內的廣泛產品範疇的國際公認標準。更具體地，該組織指出，在許多情況下進行詳盡的軟體測試是不切實際的，該標準詳細說明了如何進行正確的軟體測試。它建議根據設備的潛在風險使用基於潛在風險的採樣方法，以了解潛在風險。ISO 表示“測試計劃和測試策略是在基於風險的測試的背景下進行描述的，這是 ISO/IEC/IEEE 29119 系列的底層測試策略和管理測試的推薦方法，為測試的優先順序和焦點提供基礎”。“在測試策略的一部分的情況下，描述了測試水平、測試類型和測試設計技術（以及相應的措施）。”

FDA 表示，對於其目的而言，該標準與醫療設備相關，並支持其現有的監管政策。

- ✓ https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/detail.cfm?standard__identification_no=44689
- ✓ https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/detail.cfm?standard__identification_no=44691
- ✓ https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfstandards/detail.cfm?standard__identification_no=44690

產業新知

FDA 通過 Hemanext ONE 紅血球低氧處理以及儲存裝置

紅血球細胞在採集後的儲存期間會發生生化以及型態上的變化，使其釋放氧氣的能力降低。雖然過去有多份研究指出儲存期間不會對於臨床結果有影響，但是一項近年使用真實世界資料的研究顯示儲存 1-2 周以上的紅血球和接受者較高的死亡率有關連[1]。過去有研究報導使用生化製劑可以恢復紅血球細胞的氣體處理能力，但是該方法對於多數臨床場景並不實用。另外一項研究發現將紅血球儲存於缺氧環境下，其氧氣釋放能力相較於標準儲存方式在第 14-35 天均有上升，而到了第 49 天則與標準儲存方法沒有顯著差異[2]。本文報導 Hemanext Inc. 的 Hemanext ONE 是一種處理以及儲存減除白血球之紅血球濃厚液(LR-RBC)器材，能夠將經過標準程序所得之 LR-RBC 儲存於低氧環境下[3]。

在一項隨機、有控制組、交叉(2x2)的試驗中(NCT03301779)，受試者會經過兩次抽血，兩次之間至少間隔 56 天(8 周)，其中一次的樣品會用於試驗器材(使用本文所報導之器材)，另一次則用於對比器材(Haemonetics Leukotrap Whole Blood System)。兩次抽血用於試驗器材或對比器材的順序為隨機。在使用試驗器材時，經由標準程序所得的 LR-RBC 將會在試驗器材的減氧袋中 3 小時後轉移到儲存袋中在 1-6°C 儲存 42 天。試驗的主要指標包含第 42 天的紅血球細胞溶血比率(%)、輸血後 24 小時紅血球細胞平均回復率(%)、以及在第 0 天過濾後紅血球細胞回收率(%)。

一共有 48 名受試者為先使用試驗器材，其中 40 名完成試驗; 另外有 52 名受試者先使用對比器材，並有 45 名完成試驗。所有 100 名受試者年齡平均為 47±15 歲，其中 47 名為女性; 98 名為非西班牙或拉丁裔，另外 2 名為西班牙或拉丁裔; 88 名為白人，另外 1 名亞洲人、1 名夏威夷原住民或其他太平洋島民、10 名黑人或非裔美國人。在第 42 天的紅血球細胞溶血比率(%)中，使用試驗器材時為 0.29±0.168%，使用對比器材時則為 0.29±0.152%。在輸血後 24 小時紅血球細胞平均回復率(%)中，使用試驗器材時為 89.3±5.81%，使用對比器材時為 85.8±6.12%。在第 0 天過濾後紅血球細胞回收率(%)中，使用試驗器材時為 92.3±1.9%，使用對比器材時為 91.1±4.31%。試驗其間並無受試者死亡，並共有 13 起不良事件。其中一起為一名受試者發生側邊疼痛之不良事件，後續該名受

試者由於側邊痛而向其主要照護之醫師就診，因而發現其患有闌尾炎，並將闌尾炎登錄為嚴重不良事件[4]。

FDA 於 09/15/2023 通過 Hemanext Inc.經由 De Novo 途徑的上市申請。其使用手冊上之預期用途為用於處理以及儲存減除白血球之紅血球濃厚液(LR-RBC)，且其須在標準的 8 小時 hold-time 內。樣品必須在採集後的 8 小時內以本器材進行處理，並在採集後 12 小時內完成。處理過程須在室溫(20-26°C)內進行。本器材限制了儲存環境的 O_2 以及 CO_2 含量，並可以在 1-6°C 儲存長達 42 天。器材可用於體積不大於 350ml 之 LR-RBC[5]。

參考文獻

1. P. Bruun-Rasmussen, P. Kragh Andersen, K. Banasik, S. Brunak, P. I. Johansson, Intervening on the storage time of RBC units and its effects on adverse recipient outcomes using real-world data. Blood. 139, 3647–3654 (2022).
2. J. Rabcuka, S. Blonski, A. Meli, S. Sowemimo-Coker, D. Zaremba, D. Stephenson, M. Dzieciatkowska, D. Nerguizian, R. Cardigan, P. M. Korczyk, P. A. Smethurst, A. D'Alessandro, P. Swietach, Metabolic reprogramming under hypoxic storage preserves faster oxygen unloading from stored red blood cells. Blood Advances. 6, 5415–5428 (2022).
3. Hemanext Inc., Hemanext Inc. Announces a Significant Milestone with FDA Marketing Authorization for Hemanext ONE®, Hemanext's Innovative Red Blood Cell (RBC) Processing and Storage System Hemanext One (2023), (available at https://hemanextone.com/hemanext-inc-announces-a-significant-milestone-with-fda-marketing-authorization-for-hemanext-one-hemanexts-innovative-red-blood-cell-rbc-processing-and-storage-system/).
4. Hemanext, "Clinical Investigation to Evaluate the New Health Sciences Hemanext® Oxygen Reduction System for Leukoreduced Red Blood Cells

With CP2D Anticoagulant and AS-3 Additive - Pivotal Trial" (NCT03301779, 2020), (available at https://clinicaltrials.gov/study/NCT03301779).

5. Hemanext Inc., Hemanext US IFU, (available at https://hemanextone.com/wp-content/uploads/2023/10/Hemanext-IFU-US-LBL-US-Rev-FB.pdf).