亞法貝德生技股份有限公司
AlfaBeta Clinical Research Co., Ltd.
2024 年 01 期

亞法貝德生技電子報

醫材新聞

FDA 近期發布 2024 年啟動醫療器材出口證明改以電子化方式核發，這足以讓醫材業者雀躍的好消息，從紙本文件到電子 PDF 的轉變，不單單提高了出口文件的簽發效率，減少了製造商接收出口文件的時間，並減輕了環境負擔。FDA 以電子方式簽發的文件包括：製造銷售證明書(CFG)、出口證明 (COE)、非臨床研究專用證書(NCR)、向外國政府發出的非美國出口設備證明 (CFG-NE)和出口許可證書。放射健康中心 CDRH 從 2024 年 1 月 2 日起簽發的所有出口文件，都將透過 CDRH 出口認證申請和追蹤系統 (CECATS) 以可下載的 PDF 形式透過電子郵件通知，申請者於 45 天內擁有可列印或下載權限。此外，無需帳戶申請，外國政府和其他機構就可以在文件有效期間 2 年內，透過 FDA 統一註冊和列名系統 (FURLS) 出口證書驗證程序 (FECV) 驗證出口證書的真實性，藉由掃描出口文件上唯一的快速回應 QR Code，並將唯一的證書編號輸入 FECV 來存取 FECV，從而實現更快的身份驗證。FDA 串聯已有的製造出口業者資料庫，不僅讓醫材業者減少 3~4 個月的申請等待時程，也大幅簡化 FDA 自家單位人力及後續證書寄送，及聯邦州政府認證用印的時間與人力成本，值得官方單位學習!

本期電子報提供資訊：包含歐盟醫療器材協調小組 MDCG 發布監測歐盟市場醫療器材可取得性的支持性研究，以及報導美國 FDA 更新無菌器材 510k 送審之滅菌資訊指引，歡迎各界參考!

法規要聞

■ MDCG

歐盟醫療器材協調小組 MDCG 小組於 2024 年 01 月份發布監測歐盟市場醫療器材（MD Availability）可取得性的支持性研究，主要針對醫療器材可取得性方面做整體的數據收集並有效的呈現方式，望有助於各利益相關者了解市場上醫療器材的可取得性情況，並確保相應的採取行動以維護公共健康。

醫療器材（MD）和體外診斷醫療器材（IVD）對於運作良好的醫療系統至關重要，在預防、診斷、監控、預測、預後以及急慢性疾病的治療和康復中發揮著至關重要的作用。醫療器材規定（EU）2017/745（MDR）和體外診斷醫療器材規定（EU）2017/746（IVDR）分別於 2021 年 5 月 26 日和 2023 年 5 月 26 日完全生效。這些規定旨在提高醫療器材的品質、安全性和可靠性，加強為患者提供透明度和資訊，並強化警覺性和市場監管。

這兩個法規均提供了過渡期，在此期間，符合先前指令的器材仍可投放歐盟市場。就醫療器材而言，還受到特定條件的約束。為確保平穩過渡，定期了解實際情況，收集相關利益相關者目前執行的具體數據至關重要。

歐洲委員會（通過其歐洲衛生和數字執行機構/ HaDEA）委託奧地利國家公共衛生研究所（Gesundheit Österreich GmbH）、Civic Consulting 和 Areté 以及醫療器材行業的專家，支持監測歐盟市場上醫療器材的可取得性的研究。該研究於 2022 年 12 月開始，為期 36 個月，檢視醫療器材法規實施的背景，有助於確定需要解決的潛在挑戰以及可能的解決方案。

這些方面在確保醫療器材可取得性方面發揮著至關重要的作用，其中包括：

- 指定的通報機構（根據舊有和新的歐盟監管框架）：這些機構的角色在確保醫療器材的合法性和符合標準方面至關重要。通報機構的指定是根據歐盟的新監管框架，它們負責評估和認證器材的符合性。
- 製造商和其他經濟運營者：包括經授權的代表、進口商和分銷商等。這些實體參與醫療器材的生產、進口和分銷，確保它們符合歐盟的法規標準，並能夠在市場上提供。
- 在後期還包括：
  - ➢ 醫療服務提供者：包括醫院、診所等，這些機構使用和提供醫療器材，對其可取得性有直接影響。
  - ➢ 患者代表：他們代表患者的利益，參與確保合適的醫療器材可取得性的過程。

法規要聞

為了有效呈現這些資訊，將創建一個儀表板(dashboard)，顯示從數據收集中得出的相關指標。這些研究的發現預計將在儀表板上以季度為周期，在 2023 年 7 月開始公開。這樣的透明度有助於各利益相關者了解市場上醫療器材的可取得性情況，並確保相應的採取行動以維護公共健康。

該研究將採用綜合方法（文獻回顧、數據分析和利益相關參與者）來建立儀表板和年度報告。除了年度分析外，研究還將提供一份總結所有研究活動以及研究所得結果和結論的最終報告。

- 文獻回顧：通過對相關文獻的綜合檢討，研究可以確保在儀表板和報告中包括最新的行業趨勢、法規要求和相關研究發現。
- 數據分析：利用數據分析，研究可以從不同利益相關者和相關實體獲取具體的資訊，這些資訊將用於衡量醫療器材的可取得性。這包括生產、進口、分銷的相關指標，以及通報機構的評估和認證資訊。
- 利益相關者參與：與通報機構、製造商、代表等相關方進行積極的合作，收集他們的看法和反饋。這有助於理解實際操作中可能出現的挑戰，並確保研究的全面性。
- 儀表板和年度報告：利用綜合方法得出的資訊，建立一個能夠清晰顯示重要指標的儀表板。年度報告將包括對整體市場情況的年度分析，提供趨勢、變化和可能的問題。這有助於利益相關者全面了解醫療器材可取得性的現狀。
- 最終報告：總結整個研究過程，包括活動、發現和結論。這份報告將提供一個全面的視圖，並可以成為未來改進和調整的基礎。

若需要更詳細資訊，請參考以下連結：

✓ https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en#sec

✓ https://health.ec.europa.eu/study-supporting-monitoring-availability-medical-devices-eu-market_en

✓ https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiNGYyMDU3NmQtYjY3Yy00YzMxLThkYmEtNTUyNDQ0ZGYwNWY5IiwidCI6ImIyNGM4YjA2LTUyMmMtNDZmZS05MDgwLTcwOTI2ZjhkZGRiMSIsImMiOjh9%20

FDA 更新無菌器材 510k 送審之滅菌資訊指引

環氧乙烷(EO)滅菌廣泛使用於無菌醫材的滅菌程序，但近年來 EO 滅菌設施對於周圍環境以及公衛之影響逐漸受到關注，因此 FDA 鼓勵廠商採用其他方式[1]。在去年年中 FDA 認可了以低溫過氧化氫蒸氣滅菌之標準 ISO 22441:2022[2]；對於 510k 送審時無菌器材應提供的滅菌資訊，FDA 於本月推出更新之指引，其內容主要是將蒸氣過氧化氫滅菌(VHP)納入'Established Category A'之滅菌方式，以鼓勵其作為 EO 滅菌的替代方式[3]。在指引中提到近年來有越來越多醫療器材使用有別於傳統方式(例如蒸氣、乾熱、EO、輻射等)之方法進行滅菌，因此美國 FDA 對於這些不同的滅菌方式進行分類，並依類別在 510k 送件之滅菌資訊有不同要求。

●滅菌程序之分類

對於不同的滅菌方式，FDA 目前分類為'Established'與'Novel'，並再將'Established'細分為'Category A'與'Category B':

- Established Category A：這類滅菌方法已經有長期來自多種管道的資訊證明其安全有效，並且已經有 FDA 認可之標準，可用於開發、確效與常規管控。本類程序例如乾熱滅菌、於固定(fixed)固形(rigid)腔室(chamber)進行之 EO 滅菌、溼熱或蒸氣滅菌、輻射(gamma 或電子束)滅菌以及過氧化氫蒸氣(VHP)滅菌。對於使用 VHP 滅菌器材之廠商，FDA 建議先聯繫審查部門討論關於該器材基於特定參數放行時(parametric release)應監控之適當參數。

如果一種滅菌程序已經有可用於開發、確效與常規管控之資訊，但沒有 FDA 認可之標準，則可能是以下其中之一：

- Established Category B：當 FDA 已經評估其使用特定滅菌裝置(sterilizer)與參數之滅菌開發與確效資料，並認為其適當。上述適當性之評估可以是作為在一項滅菌裝置用於醫療設施之 510k 審查的一部分，或是作為一項無菌器材使用該滅菌程序取得 510k 許可、PMA 核准、HDE (人道醫材豁免)的一部分。本類程序例如臭氧滅菌、柔性袋系統(flexible bag systems)。
- Novel：如果該滅菌程序尚未經過 FDA 評估，包含該程序之確效資料尚未經過評估、或滅菌裝置之參數與 FDA 許可(clear)之參數不同，則屬於本類。對於化學滅菌劑(chemical sterilant)而言，如果 FDA 尚未許可其可作為滅菌劑或尚無文獻報導其可作為滅菌劑，則屬於本類。此外，若一項滅菌程序使用混合之滅菌劑，而該混合尚未獲得 FDA 許可，即便單獨之滅菌劑已經

獲得許可，也屬於本類。本類程序例如過醋酸蒸氣、高強度光或脈衝光、微波輻射、聲波、紫外光。對於使用本類滅菌方法之器材，FDA 預期在 510k 許可前檢查(inspect)製造設施。

●無菌器材 510k 送件時應包含之滅菌資訊

如果器材的滅菌程序屬於'Established'，則應包含以下資訊：

1. 關於滅菌方法：
   - 滅菌方法之描述。
   - 若滅菌腔室(chamber)並非固定(fixed)固形(rigid)則應提供描述。
   - 若為 Established Category B：
     - 若滅菌裝置已經取得 510k 許可，則應提供其 510k 號碼、製造商與型號。此外，應說明使用之參數有無變更。
     - 若滅菌裝置沒有 510k 許可，則應如此描述(沒有許可)。
     - 若滅菌程序在一項無菌器材使用該滅菌程序取得 510k 許可/PMA 核准/HDE 時已經評估過，則應提供其包含該評估之送審號碼或是器材主檔案(DMF)位置，並說明使用之週期有無變更。
   - 滅菌機構(sterilization site)。
   - 若為輻射滅菌，應說明輻射劑量。
   - 若為化學滅菌劑(例如 EO 或過氧化氫)，應說明最大殘留量，以及(基於器材類型與預期與患者接觸期間)說明該殘留量可以接受。
2. 除了滅菌確效資料之外，用於確效滅菌週期的方法(例如半週期法)。此外，應列出所有相關之標準，以及沒有符合的項目。若無認可之標準，則須提供並審查完整之滅菌程序以及確效計畫。
3. 聲明無菌保證水準(SAL)為 10^{-6}，若為僅和完整皮膚接觸之器材則建議為 10^{-3}。若為其他 SAL，則建議和 FDA 直接諮詢或進行 pre-submission 會議。
4. 以下類型之器材應以熱原測試證明符合熱原限量之規格(熱原測試內容與應說明項目詳見指引原文) ：
   - 植入器材。
   - 和心血管系統、淋巴系統、腦脊液直接/間接接觸，包含類似的系統性暴露之器材。
   - 標示為無熱原(non-pyrogenic)。
5. 說明包裝(無菌屏障系統)以及其如何維持器材無菌，並說明包裝測試方法(但不包含包裝測試資料)。

如果器材的滅菌程序屬於'Novel'，則除上述資訊以外，還應包含以下資訊：

1. 滅菌程序完整描述。
2. 確效滅菌週期之方法。
3. 確效計畫。
4. 滅菌確效結果。應說明任何適用之已發表科學文獻，並且 FDA 可能要求提供額外資訊。

參考文獻

1. F. Al-Faruque, FDA updates sterilization category to encourage vaporized hydrogen peroxide use (2024), (available at https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2024/1/fda-updates-sterilization-category-to-encourage-va).

2. Center for Devices and Radiological Health, CDRH Announces New Standards Recognition to Support Innovation in Medical Device Sterilization. *FDA* (2023) (available at https://www.fda.gov/medical-devices/medical-devices-news-and-events/cdrh-announces-new-standards-recognition-support-innovation-medical-device-sterilization).

3. Center for Devices and Radiological Health, Submission and Review of Sterility Information in Premarket Notification (510(k)) Submissions for Devices Labeled as Sterile (2024), (available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/submission-and-review-sterility-information-premarket-notification-510k-submissions-devices-labeled).