亞法貝德生技股份有限公司
AlfaBeta Clinical Research Co., Ltd.
2024 年 02 期

亞法貝德生技電子報

醫材新聞

FDA 近期發布臨床研究人種(Race)與族群(Ethnicity)相關收案指引修正草案 ”Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials and Clinical Studies for FDA-Regulated Medical Products”，其中以兩題結構詢問，「是否為西班牙裔或拉丁裔?」及「請問您所屬的人種? 」其中人種為複選回答:選項包含美洲印地安人(或阿拉斯加原住民)、亞洲裔、黑人或非裔、夏威夷原住民或其他太平洋島民、白人。而較繁複的人種與族群之次類別，FDA 建議參考 OMB 指令(美國預算管理辦公室發布的統計指令 22 No. 15 (OMB Policy Directive 15)。FDA 建議試驗申請者提出的產品標籤中包含人種與族群資訊，臨床研究部分應包括研究人群的基線人口統計資料（包括種族和民族特徵），不良反應部分與有效性族群皆應包含基本人口統計資料。 OMB 指令 15 規定，聯邦政府官方資料或公開資料呈現時，不可使用「非白人」術語做描述。FDA 也在指引中說明，建議的類別是為美國制訂的，這些類別可能不足以描述其他國家的人種與族群。另外因應歐盟 MDR，本司建議試驗申請者規劃試驗時，另加入國籍問項，以便回答歐盟試驗受試者是否具有歐盟國協身分，以及產品是否具有臨床驗證資料說明適合在歐盟上市。

本期電子報提供資訊: 包含歐盟醫療器材協調小組 MDCG 發布 MDCG 2024-1 CE 標誌器材警戒系統指南 DSVG 00 器材特定警戒指南，以及報導美國 FDA 核准治療肝癌的醫療設備 Edison System 上市，歡迎各界參考!

法規要聞

■ MDCG

✧ 歐盟委員會在歐盟 MDCG 小組於 2024 年 1 月底發布了 MDCG 2024-1 CE 標誌器材警戒系統指南 DSVG 00 器材特定警戒指南。新發布的指導文件涵蓋了曾經適用，但現已過時的 MEDDEV DSVG 的原始五種特定器材中的四種：心臟消融術、冠狀動脈支架、心臟植入電子器材和乳房植入物。DSVG 旨在協調這些特定器材製造商的警戒報告。每個指南都包括個別嚴重事件的器材相關問題範例、定期總結報告或在確定趨勢時報告的事件。

所有新 DSVG 文件中都有部分的變更。這些現在參考的是《Regulations and MDCG 2023-3》，而不再是《Directives (MDD or AIMD) 以及之前的警戒指南 (MEDDEV 2.12/1 修訂版 8)》。它們現在還包括了與每個 DSVG 文件中所包含的事故範例相的國際醫療器械監管機構（IMDRF）代碼。製造商應該了解，DSVG 中提供的事故僅供參考，不應視為一個全面性的清單。

下方提供了舊版和新版 DSVG 的對照表，並簡要概述了相應醫材製造商可能感興趣的事件範例的更改。

MEDDEV DSVGs	**MDCG DSVGs**	修改
DSVG 模板	MDCG 2024-1: 特定器材警戒指南（DSVG）模板	• 將介紹和模板合併 • 刪除使用錯誤的參考
DSVG 00 特定器材警戒指南簡介		
DSVG 01 心臟消融術警戒報告指南	MDCG 2024-1-1: 關於心臟消融術的 DSVG 01	在確定趨勢時，將”消融術突然發生”從事故報告範例中移除
DSVG 04 乳房植入物	MDCG 2024-1-4: 關於乳房植入物的 DSVG 04	• 將淋巴瘤添加到個別報告的嚴重事件範例中 • 對於安裝時間少於 10 年的植入物，導致乳房變形和/或疼痛和/或硬性乳房的膠囊收縮可

		能通過定期摘要報告報告，並在確定趨勢時報告安裝時間超過 10 年的植入物 • 對於安裝時間少於 10 年的植入物，植入物破裂可能通過定期摘要報告報告，並在確定趨勢時報告安裝時間超過 10 年的植入物
DSVG 05 胰島素輸注泵和集成計量系統	無	無

*須經協調主管機關同意

對於更詳細資訊，請參閱以下網址：

- ✓ https://health.ec.europa.eu/medical-devices-sector/new-regulations/guidance-mdcg-endorsed-documents-and-other-guidance_en#sec8
- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/dbd0d748-d646-4274-afaa-399952809389_en?filename=mdcg_2024-1_en.pdf
- ✓ https://www.imdrf.org/documents/terminologies-categorized-adverse-event-reporting-aer-terms-terminology-and-codes
- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/e170bdf5-1684-4e24-bfbc-ec34b1ea1b4f_en?filename=mdcg_2024-1-1_en.pdf
- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/6bfe418c-b72e-4e8a-b7e3-7aa1d0060da8_en?filename=mdcg_2024-1-2_en.pdf
- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/c1e34b32-4faf-4ea5-af66-959642148b3a_en?filename=mdcg_2024-1-3_en.pdf
- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/07c958e3-c2c7-4a22-82f1-86ab2debf40e_en?filename=mdcg_2024-1-4_en.pdf
- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/af1433fd-ed64-4c53-abc7-612a7f16f976_en?filename=mdcg_2023-3_en_0.pdf

產業新知

美國 FDA 核准治療肝癌的醫療設備 Edison System 上市

由於癌症發病率上升及預期進行癌症早期篩檢，現今逐漸增加對微創癌症治療的需求，並出現以影像引導消融(ablation)為基礎的治療方式。當前的影像引導消融技術分為熱消融和非熱消融方法，熱消融方法包括射頻消融(radiofrequency ablation, RFA)、微波消融(microwave ablation, MWA)、冷凍消融(cryoablation, CRYO)和高能聚焦超音波(high-intensity focused ultrasound, HIFU)；而非熱消融方法為不可逆電穿孔(irreversible electroporation, IRE)。影像引導熱消融存在一些風險，包含癌組織破壞的不均勻性、熱沉效應以及熱消融損傷的風險。目前的非熱消融技術與不可逆電穿孔存在較高的局部復發風險，且尚未廣泛採用[1]。

近期出現基於空穴效應(cavitation)的聚焦超音波技術(histotripsy)，有潛力克服目前消融技術的局限性。利用高功率和低頻超音波能量，應用機械效應將組織溶解成碎片，此方式無需用針穿刺或進行電極插入，也無輻射或熱效應引起的損傷[1]。美國的 HistoSonics Inc. 所開發的 Edison System 即利用 histotripsy 技術治療肝癌，並於去年 10 月獲得美國 FDA 的 De Novo 核准[2]。

HistoSonics Inc. 於 2018 年進行首個多中心 Phase I 人體試驗，此試驗為期 8 週，使用臨床原型設備治療了 11 例無法以手術切除的晚期多發性肝腫瘤，成功消融計劃中的肝腫瘤，並且沒有發生任何與設備相關的不良事[3]。基於此結果，HistoSonics Inc. 於 2021 年開始進行多國多中心、單臂、非隨機之前瞻性試驗，目標為評估治療肝臟的原發性或轉移性腫瘤的療效和安全性。在肝臟腫瘤經治療後，受試者將在手術後 36 小時內進行影像學檢查，以確定技術成功，並對受試者進行 30 天的追蹤。此外，受試者將在手術後 6 個月接受評估，並在手術後五年進行每年追蹤[4]。

目前 Edison System 可能發生的健康風險與改善措施如下：

健康風險	改善措施
組織或器官功能受損、膿瘍、疼痛或其他與組織消融相關的不良事件	• 臨床效能測試 • 標籤 • 人為因素測試
聲波路徑及非目標組織受損	• 臨床效能測試 • 人為因素測試

	• 動物試驗測試 • 非臨床效能測試
因設備故障或誤用導致的組織損傷	• 臨床效能測試 • 軟體驗證、確效及風險分析 • 非臨床效能測試 • 標籤 • 人為因素測試
不良組織反應	• 生物相容性評估
電擊或電磁干擾	• 電性安規測試 • 電磁相容性測試 • 標籤

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

- 臨床效能測試必須證明醫材在預期使用條件下能夠按照預期運行。測試必須記錄不良事件及組織破壞的特徵。
- 動物試驗測試必須證明醫材在機械性破壞目標組織的同時，闡明其慢性安全性概況，包括對鄰近的非目標組織造成的熱與機械損傷。
- 非臨床性能測試必須證明醫材在預期使用條件下能夠按照預期運行。必須包括以下測試項目：
  - I. 在臨床相關設置下的聲學特性；
  - II. 確定維持目標組織中 bubble cloud 所需的最小驅動電壓；
  - III. 驗證防止導致不良熱效應的能量傳遞機制；
  - IV. 在過程中提供實時監控的可用性；
  - V. 驗證治療區域僅限於界定的目標組織；
  - VI. 驗證在設備故障時防止、暫停和終止消融的機制。
- 效能資料必須支持醫材的電性安規及電磁相容性。
- 所有會接觸患者的醫材組件必須證明具有生物相容性
- 必須進行軟體驗證、確效及風險分析
- 人為因素測試必須證明使用者可以安全且正確地操作醫材
- 標籤必須包括以下內容：
  - I. 聚焦超音波消融僅考慮用於具有足夠功能庫存以承受預定組織體積破壞的患者之警語；
  - II. 醫材尚未評估對任何特定疾病或病症的治療之聲明；

III. 醫材的臨床測試詳細摘要。

美國 FDA 認定 Edison System 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 878.4405，定義通用名稱為用於非熱、機械性組織消融的聚焦超音波系統(Focused ultrasound system for non-thermal, mechanical tissue ablation)，Product code 為 QGM。

參考文獻

1. Wah TM, Pech M, Thormann M, Serres X, Littler P, Stenberg B, Lenton J, Smith J, Wiggermann P, Planert M, Vidal-Jove J, Torzilli G, Solbiati L. A Multi-centre, Single Arm, Non-randomized, Prospective European Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of the HistoSonics System in the Treatment of Primary and Metastatic Liver Cancers (#HOPE4LIVER). Cardiovasc Intervent Radiol. 2023 Feb;46(2):259-267.
2. DEN220087：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf22/DEN220087.pdf
3. Vidal-Jove J, Serres X, Vlaisavljevich E, Cannata J, Duryea A, Miller R, Merino X, Velat M, Kam Y, Bolduan R, Amaral J, Hall T, Xu Z, Lee FT Jr, Ziemlewicz TJ. First-in-man histotripsy of hepatic tumors: the THERESA trial, a feasibility study. Int J Hyperthermia. 2022;39(1):1115-1123.
4. NCT04573881：https://clinicaltrials.gov/study/NCT04573881