亞法貝德生技股份有限公司
AlfaBeta Clinical Research Co., Ltd.
2024 年 03 期

亞法貝德生技電子報

醫材新聞

本刊曾報導商業首富馬斯克投資的 Neuralink 試驗，於 2023 年 9 月宣佈進行展開人腦植入互動式晶片，受試者人數不超過五位。近期首位受試者於媒體揭露腦機介面試驗進展，引起熱議。臨床試驗揭露與資料透明度(Data Transparency)一向是歐盟與 FDA 難以掌握的監管難題，本刊也曾披漏 FDA 疏於監管試驗結果揭露的問題。在臺灣，IRB 對整體試驗要求，除了經人體試驗委員會同意之試驗招募海報，用以張貼招募訊息外，各家試驗醫院對於試驗過程廣告或曝光媒體皆有約法三章，委託者需經醫院同意才能公開媒體，除公開上市公司因金管局要求揭露，已預訂於計畫書載明的期中分析，需披露於媒體外，其餘委託者因 IRB 限制或醫院端規範，鮮少於試驗尚未完成前公開揭露結果。而國內藥品 GCP 規範(第 11 條)，”受試者之身分及其臨床試驗相關紀錄，應予保密。” 以藥品而言，因為試驗結果牽涉到試驗隨機解盲，的確無法且不適合在試驗結束前直接公開做療效與身分揭露。而國內醫材 GCP 並無藥品 GCP 上述第 11 條規定。日後是否官方、IRB、醫院方與民眾能接受有如 Neuralink 這種實屬開放性試驗，由受試者露臉媒體分享，此類試驗透明度仍會是相當富有挑戰性與爭議的議題。

本期電子報提供資訊：包含歐盟醫療器材協調小組 MDCG 發布有關醫療器械臨床研究計畫（CIPs）內容的指導方針，以及報導美國 FDA 發布選擇 510(k)類似品最佳實務指引草案，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 3 月發布了有關醫療器械臨床研究計畫（CIPs）內容的指導方針。根據歐盟醫療器械法規（MDR），臨床研究應“根據反映最新科學技術知識的適當研究計畫進行”，MDCG 在指導方針中寫道。MDR 描述了申請者在 CIP 中必須詳列包括的內容，以及這些文件應詳列研究的理由、目標和其他資訊。

CIP 的主要目的在於規定臨床研究的理由、目標、設計方法、監測、實施、記錄保存和分析方法。它應詳盡到足以成為研究人員在不同地點和時間內一致進行臨床研究的指南。此外，CIP 必須讓主管機關和倫理委員會評估臨床研究設計是否使得受試者或第三方在最小化風險的前提下，合理地平衡了潛在風險與預期的臨床效益。CIP 還應允許評估臨床研究中產生的數據的可靠性和穩健性是否足以證明受試者暴露於 CIP 中描述的研究設備和程序的合理性。

當臨床研究的申請者向計劃進行臨床研究的國家提交申請時，必須檢附 MDR 附件 XVII 中提及的文件。根據 MDR 附件 XV，臨床研究應在最新科學技術知識的基礎上進行，並以能夠確認或反駁製造商的方式進行定義，涉及設備的安全性、性能以及與效益風險決定相關的方面的聲明。臨床研究應包括足夠數量的觀察，以確保結論的科學價值和有效性，並且所使用的程序和方法應適合所研究的醫療器材。

MDR 附件 XV 第二章第 3 節描述 CIP 的法律要求內容。此外，附件 XV 的其他節點表明，臨床研究應遵照 GCP 進行。國國際標準 ISO14155:2020 人體醫療器材臨床研究 - GCP 涉及臨床研究設計、實施、記錄和報告的良好臨床實踐，強烈建議遵守該標準，雖然不是強制性的，但要注意標準會定期更新。

在準備 CIP 時，建議發起人審查法規和標準的完整細節，以法規的法律要求為主。本指導文件的製定參考了 MDR 和 ISO14155:2020 的要求以及主管機關的經驗。

本指導文件不具法律約束力。它是在國家主管機關、產業和相關利益攸關方的貢獻下制定的，因此應被視為最佳實踐。目的是支持申請者制定 CIP，以在臨床研究申請評估期間預防主管機關提出的問題。CIP 的內容應根據臨床研究的類型和醫療器材的類型和開發階段進行調整。 MDR 附件 XV 第二章第 3 節的法律要求必須予以處理或註明為「不適用」

並提供理由。

本指導文件以 MDR 附件 XV 第二章第 3 節為起點，並遵循法規編號，以便於與法律要求的交叉引用。它並非 CIP 的模板，也不強制按照 MDR 或本指南中提到的順序在 CIP 中呈現資訊。在醫療器材和藥品的聯合研究中，需要適應多個法規的法律要求，因此 CIP 的結構和內容可能需要調整，但申請者需要確保 MDR 要求的要素出現在 CIP 研究方案中。

關於更詳細的資訊請參閱下列網址：

- ✓ https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52023XC0508(01)
- ✓ 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/690de85a-ac17-45ea-bb32-7839540c25c4_en?filename=mdcg_2024-3_en_0.pdf
- ✓ https://health.ec.europa.eu/document/download/b9c7bdc8-261f-4e9b-a39f-6ebc20a0e6be_en?filename=mdcg_2024-3-appendix-a_en.docx

FDA 發布選擇 510(k)類似品最佳實務指引草案

當廠商依循 FD&C Section 510(k)為新器材向 FDA[1] 提出上市前通知，FDA 需要確認新器材與所選擇的類似品(predicate)有相同的預期用途; 此外，兩者須有相同的技術特性，或是技術特性的差異沒有產生關於安全與有效性的新問題，以及新器材與類似品同樣安全有效。但並無規定限制使用上市較久的器材作為類似品。在 FDA 嘗試現代化 510(k)的工作中，FDA 曾經考慮要聚焦在已上市 10 年以上產品作為類似品的新器材 [2]，但是在後續意見中指出，上市較久的器材可能累積了長期的安全與性能資料; 另一方面，較為新近的含軟體醫材可能包含了現代安全特性，並涉及網絡安全、交互操作以及現代軟體架構等。因此，FDA 認為與其聚焦在上市器材的年份，不如在選擇類似品時考慮最佳實務作法。在本文報導之指引草案 [3] 中，FDA 建議除了 510(k)指引 [4] 以外，在選擇類似品時先列出潛在的類似品(valid predicate devices)，再基於各器材的 510(k) Summary 以及 IFU 評估是否符合最佳實務(4 個項目)，以從中選出最終的類似品(predicate(s) chosen)。在指引草案中建議在送審文件裡說明如何運用最佳實務以選出最終的類似品，包含當找不到完全符合最佳實務的器材時，如何在新器材中緩解潛在類似品已知的問題(例如設計與性能測試方面)。以下分別對指引草案中的 4 項最佳實務進行總結。

1. 上市器材是否使用良好確立(well-established)的方法

FDA 建議選擇的類似品應該在上市文件中使用良好確立(well-established)的方法(特別是對於臨床前測試)，包含:

- 當前 FDA 認可的自願性共識標準(voluntary consensus standards)。
- FDA 指引。
- 合格的醫材開發工具(MDDT)[5]。
- 基於相同目的之公開發表或科學文獻中所描述的方法，可公開取得並獲得廣泛認可。
- 送審者在前案中獲得認可的方法。

FDA 建議優先選擇的類似品應使用在共識環境下發展的方法，以及經由公開評論或同儕審查的方法。因此，送審者應該考量潛在類似品的上市文件中是

否有充分描述使用的方法，以及這些描述的方法是否仍然適合用於評估新器材，例如自願性共識標準可能已經發生週期性改版。

2. 上市器材是否符合或超出預期之安全與性能

FDA 建議對於潛在類似品從以下資料庫中搜尋相關之傷害、死亡、故障等通報:

- MAUDE 資料庫[6]。
- MDR 資料庫[7]。
- MedSun Reports 資料庫[8]。

FDA 建議從搜尋所得的通報中，評估是否有牽涉器材的安全有效問題，並選擇能夠在預期環境中持續安全運行的器材作為類似品。如果沒有潛在類似品可以符合本項，FDA 建議在送審文件中說明如何緩解類似品中的已知問題。

3. 上市器材是否和使用或設計相關的未緩解問題

FDA 建議選擇的類似品應該沒有和使用或設計相關的未緩解問題，包含安全通訊以及上市後器材的公開通知中浮現的資訊(Emerging Signals[9]。因此，FDA 建議搜尋醫材安全通訊[10]以及 Safety & Availability (Biologics)[11]，以確認潛在類似品是否有和使用或設計相關的未緩解問題。

4. 上市器材是否有與設計相關之召回

FDA 建議對潛在類似品搜尋醫材召回資料庫[12]，以確認是否有與設計相關的召回。FDA 建議選擇沒有設計相關召回的上市器材作為類似品，因為設計相關的召回可能表示器材的設計存在根本缺陷。

參考文獻

1. OLRC, 21 USC 360: Registration of producers of drugs or devices (2024), (available at https://uscode.house.gov/view.xhtml?req=(title:21%20section:360%20edition:prelim)%20OR%20(granuleid:USC-prelim-title21-section360)&f=treesort#=0&edition=prelim).
2. Center for Devices and Radiological Health, CDRH Statement: FDA Continues to Take Steps to Strengthen the Premarket Notification [510(k)]

Program. *FDA* (2023) (available at https://www.fda.gov/medical-devices/medical-devices-news-and-events/cdrh-statement-fda-continues-take-steps-strengthen-premarket-notification-510k-program).

3. Center for Devices and Radiological Health, Best Practices for Selecting a Predicate Device to Support a Premarket Notification [510(k)] Submission (2023), (available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/best-practices-selecting-predicate-device-support-premarket-notification-510k-submission).
4. Center for Devices and Radiological Health, The 510(k) Program: Evaluating Substantial Equivalence in Premarket Notifications [510(k)] (2019), (available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/510k-program-evaluating-substantial-equivalence-premarket-notifications-510k).
5. Center for Devices and Radiological Health, Medical Device Development Tools (MDDT). *FDA* (2023), (available at https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-development-tools-mddt).
6. FDA, MAUDE - Manufacturer and User Facility Device Experience, (available at https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm).
7. FDA, MDR Database Search, (available at https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmdr/search.cfm).
8. FDA, Medsun Reports, (available at https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/medsun/searchReport.cfm).

9. Center for Devices and Radiological Health, Public Notification of Emerging Postmarket Medical Device Signals ("Emerging Signals") (2019), (available at https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/public-notification-emerging-postmarket-medical-device-signals-emerging-signals).

10. Center for Devices and Radiological Health, Medical Device Safety. *FDA* (2023), (available at https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-safety).

11. Center for Biologics Evaluation and Research, Safety & Availability (Biologics). *FDA* (2024), (available at https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics).

12. FDA, Medical Device Recalls, (available at https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfres/res.cfm).