

出國報告（出國類別：參加國際會議）

赴美國參訪美國藥物食品管理局（FDA），及參加第
11 屆醫療器材國際法規協會（GHTF）報告書

服務機關：行政院衛生署

出國人職稱及姓名：廖處長繼洲、黃高級研究員

小文、林薦任技士欣慧

出國地區：美國

出國期間：95 年 9 月 27 日至 10 月 7 日

報告日期：95 年 12 月

目錄

摘要.....	3
壹、背景說明.....	5
貳、行程安排.....	7
參、會議紀要.....	8
一、參訪行程重點記錄.....	8
二、GHTF 會議內容及重要事項.....	12
三、CDER Forum 會議內容及重要事項.....	17
肆、建議事項.....	20

摘要

本次參訪美國藥物食品管理局（FDA）之醫療器材及輻射安全中心（Center for Devices and Radiological Health, CDRH）之相關行程，在本署科技顧問林秋雄博士及駐美衛生代表阮娟娟協助安排下順利完成。分別於10月2日及10月5日偕同本署藥物食品檢驗局同仁及財團法人醫藥品查驗中心（CDE）協助醫療器材評估相關人員，一同會晤 John F. Stigi 處長等多位醫療器材管理官員，以增進與美國 FDA 相互技術合作情誼，並深入瞭解美國 FDA 對新興醫療器材上市前審查及醫療器材臨床試驗管理之機制及程序，以作為我國醫療器材管理政策規劃之參考。代表團同時趁便邀請美國 FDA 官員 Dr. Sousan Altaie 來台參加本（96）年 11 月由我國舉行之 APEC 藥政法規協合會。

醫療器材國際法規協合會議(Global Harmonization Task Force, GHTF) 為一促進全球醫療器材法規調和之組織，基本組成會員國為美國、歐盟、日本、澳洲及加拿大等 5 大會員，設立之目的在於調和世界各國醫療器材之管理制度。本次參與於美國華盛頓特區舉辦之第 11 屆 GHTF 大會，與先進國家之衛生主管機關進行醫療器材管理經驗之交流，趁此機會多了解他國規定，以達成我國醫療器材管理法規國際化調和之願景。

由於藥品與醫療器材均著重安全性及有效性之管理，且目前複合式產品（Combination products；如塗藥冠狀動脈支架）等新興醫療器材發展快

速，因此亦參與由美國 FDA 藥品評估研究中心（Center For Drug Evaluation and Research, CDER）舉辦之國際藥品主管機關論壇會議（CDER Forum for International Drug Regulatory Authorities），與該會議與各國代表交換新藥、生物製劑及兒童用法用量等審查經驗，藉此學習美國藥物審議諮詢委員會（Advisory Committee）的運作情形，及審查新藥之程序環節。

藉轉機之便，參訪位於美國紐澤西州 Bridgewater 之 Ethicon 公司，實地了解國際級醫療器材製造廠對於品質管制、上市後監控及對跨國子廠之管理等運作模式，作為日後政策擬定及推行之參考。

壹、背景說明

為達成我國科技顧問會議（BTC）決議醫療器材國際管理調和化之目標，本署參酌先進國家之管理模式，首先於 88 年公告實施「醫療器材優良製造規範」，以提昇我國醫療器材製造水平。89 年間依據醫療器材產品風險等級，公告醫療器材分類分級管理模式，並於 93 年依此管理模式訂定「醫療器材管理辦法」及「醫療器材查驗登記審查準則」，以架構醫療器材全面列管之管理制度，保障民眾健康。

近年來由於政府推行兩兆雙星計畫，醫療器材產業如雨後春筍，發展一日千里，因此如何加速新興醫療器材之管理審查機制，並確保新醫療器材臨床試驗之執行確實遵守研究倫理且試驗所得數據正確可信，為當今醫療器材管理之重要課題。

美國 FDA 之醫療器材及輻射安全中心（CDRH）為國際醫療器材管理先趨，對複合式產品（combination products；如塗藥冠狀動脈支架）及組織工程產品（如人工肝臟）等新興醫療器材之研究、上市前審查及醫療器材臨床試驗規範等各方面，均有完整嚴謹之管理機制，且自八十七年一月與本署完成醫療器材技術合作簽署以來，持續對我國醫療器材管理提供寶貴之建議。

目前全球醫療器材法規協會（GHTF）成立 5 個工作小組，分別就醫療器材之上市前法規制度、醫療器材不良反應報告系統、上市後監督系統、

醫療器材品質系統管理規範、醫療器材品質系統稽核指引文件及醫療器材臨床上確認其安全及功效性法規等部分進行調和化，可供醫療器材管理單位參考。

本次出國計畫前往美國 FDA 之醫療器材及輻射安全中心(CDRH)參訪，一方面增進與 FDA 相互技術合作情誼，一方面深入瞭解美國 FDA 對新興醫療器材上市前審查及醫療器材臨床試驗管理之機制及程序，以作為我國醫療器材管理政策規劃之參考。並積極參與 GHTF 會員大會，與先進國家之衛生主管機關進行醫療器材管理經驗之交流。

貳、行程安排

日期	行程內容
9月27日(四)	搭機前往美國
9月28日(五)	參訪 Ethicon 製造廠
9月29日(六)-30日(日)	準備資料
10月1日(一)	參加藥品管理國際會議 (CDER Forum for International Drug Regulatory Authorities)
10月2日(二)	
10月3日(三)	參加第11屆醫療器材國際法規協合會議 (GHTF)
10月4日(四)	
10月5日(五)-10月7日(日)	1.前往 CDRH 會談參訪 2.由 LA 轉機返回台灣

參、會議紀要

一、參訪行程重點紀錄

(一) 參訪美國 FDA 之醫療器材及輻射安全中心 (CDRH)

本次參訪美國 FDA 之醫療器材及輻射安全中心 (CDRH) 之相關行程，在本署科技顧問林秋雄博士及駐美衛生代表阮娟娟協助安排下順利完成。

於 10 月 2 日偕同本署藥物食品檢驗局吳薦任技士正寧及財團法人醫藥品查驗中心 (CDE) 協助醫療器材評估相關人員，會晤 John F. Stigi 處長、Carole C. Carey、Stephen P. Rhodes 以及 Julia Ho 等多位醫療器材管理官員。會談中除報告與美方交換查廠報告之進展，增進與美國 FDA 相互技術合作情誼之外，並針對美國醫療器材臨床試驗 (Investigational Device Exemptions, IDE) 之管理、複合式產品 (combination products) 等新興醫療器材之審查、醫療器材產品標示管理，以及醫療器材相關上市前管理審查案件提高收費標準之最新訊息等相關議題，進行廣泛而深入之討論，重點歸納如下。

1. 與 Mr. Stephen Rhodes (Director, Division of Small Manufacturers, International and Consumer Assistance) 就美國 IDE (Investigational Device Exemptions) 管理模式及醫療器材臨床試驗審查交換經驗及建議。

2. 由 Ms. Carole Carey (Director, International Relations and External Affairs Staff)就美國醫療器材的管理法規，上市前後管制、CDRH 組織及任務等主題進行簡介。
3. 由 Ms. Carole Carey 簡報美國 FDA 對複合式產品 (Combinational product) 管理原則。FDA 依據產品達成效用的主要途徑 (Primary mode of action) 來判定屬於醫療器材或是藥品，如 Drug-eluting stent 的主要用途為以支架將血管撐開，塗布之藥品抗發炎為其次要作用，故以醫療器材列管；Drug eluting disk 主要的作用是對腦部腫瘤進行化學治療，Disk 提供釋放藥品的平台，故該項產品是以藥品列管。無論列屬藥品或醫療器材，FDA 在審查複合式產品時，會採用多個單位一起合作審查的模式，查廠時也會視產品的性質，同時審核醫療器材及藥品部分的 GMP。
4. 與 Mr. John Stigi(Director, Division of Small Manufacturers, International, and Consumer Assistance)及 Ms. Carole Carey 就建立多國多中心醫療器材臨床試驗 (Investigational Device Exemption, IDE)，人工視網膜晶片產品跨國臨床試驗之規格、審核標準，及牙科植體等進行經驗交換。
5. Mr. John Stigi 說明美國 FDA 於 10 月 1 日起提高收費標準之最新訊息，以及使用者付費以提高審查效率之經驗。

於 10 月 5 日由林秋雄博士引導參訪 FDA 醫療器材及輻射安全中心 (CDRH) 之麻醉學、一般醫院、感染管控及牙科醫材評估組，林博士介紹了 CDRH 收件處理機制、組織編制、及審查員工作環境等情況，並由林博士團隊中資深審查員 Robert Bets 簡介 FDA 醫療器材的審查流程及審查重點。簡介及討論之重點歸納如下。

1. FDA 認可 ASTM 等標準，若廠商之材料生產製程符合 ASTM 等 FDA 認可之標準，可減免一些如生物相容性等測試項目。
2. CDRH 有「down classification」之機制，對於原屬第三等級之醫療器材，當上市使用經驗及審查經驗累積到一定程度，其風險已不若第一個此類產品上市時為高時，FDA 會將其由第三等級降到第二等級。例如，21CFR872.3930 齒槽缺損填補物，FDA 約在三年前將 3930 類別中的 synthetic product 降級為第二等級醫材，3930 類別中其它有 therapeutic effect 之產品仍維持為第三等級。
3. CDRH 經常舉辦審查員訓練，此次參訪正逢 Dr. Joel M. White 介紹「Update on Laser in Dentistry」，雖因行程時間關係未能全程參與，但對 Dr. White 深入淺出的介紹牙科雷射之原理、應用及發展現況，留下極深刻之印象。
4. 有關 CDRH 實施醫療器材審查流程方面(包含高風險醫療器材上市審查 PMA【Premarket Approval】)，乃以一案由一位審查員為

窗口，依產品審查之需要集合各領域專長同仁組成審查小組，合力進行審查，並與申請廠商建立良好溝通管道，以利審查。

（二）參訪 Ethicon 製造廠

藉轉機之便，於 9 月 28 日參訪位於美國紐澤西州 Bridgewater 之 Ethicon 公司，由該公司 Worldwide Vice President Catherine Beath 及該公司相關單位代表進行簡報，並就相關議題進行討論。本次晤談的內容包括：實地了解 Ethicon 國際級醫療器材廠如何監督位於各國子公司產品品質，並了解該製造廠的規模、製造行銷等環節之運作、法律責任，同時了解美國藥物食品管理局（Food and Administration，FDA）對於 Ethicon 醫療器材廠如何進行查核。

接續在下午時間，針對醫療器材上市後的監控，Ethicon 如何執行醫療器材廠 QSR（Quality System Regulation）的矯正預防措施（corrective action and preventative action，CAPA），並就我國藥物製造工廠設廠標準對於醫療器材廠規定，及製造業者應建立並維持各項書面程序，執行矯正與預防措施。雙方就 CAPA 法規、程序及稽核等進行討論及交換經驗，此外，亦針對塗藥支架產品之管理與 Cordis 原廠交換意見。並實地參觀 Ethicon 製造 Micro needle 的工廠生產線及其 R&D 測試實驗室的操作。此次參訪會議涵括法律、管理及實際執行問題等不同面向，全面且深入了解跨國的醫療器材廠對於產品監控、品質管制的先進作法，受益

良多。

二、GHTF 會議內容及重要事項

醫療器材國際法規協合會議 GHTF (Global Harmonization Task Force) 為一促進全球醫療器材法規調和之組織，基本組成會員國為美國、歐盟、日本、澳洲及加拿大等 5 大會員，設立之目的在於調和世界各國醫療器材之管理制度。該組織包括由 5 個基本會員國醫療器材主管人員組成之指導委員會，以及 5 個研究小組，成員包括政府官員、製造商及認證機構等單位。自 1992 年起藉由不定期舉辦會議，交換彼此的經驗，縮小管理措施的差距，GHTF 透過各項研討，形成在醫療器材管理法規的共識，並推薦各國採納具調和共識的文件，以保障病患與消費者的安全，也減輕製造商在國際行銷面臨不同法規要求的成本負擔，促進醫療器材產品的國際貿易。

本屆（第 11 屆）GHTF 會員大會於美國時間 10 月 3 日至 5 日在美國華盛頓特區舉行，會議第一天(10 月 3 日)舉行的大會演講題目為「創新健康:平衡病患的風險與受益 (Innovation in Health: Balancing Patient Risk and Rewards)」，對於全球醫療器材法規運作之模式及 GHTF 可以發揮的功能作更進一步之討論。並依序由指導委員會(Steering Committee)、5 個研究小組(Study Groups)、專家委員會(Ad Hoc Group)、區域小組及其他 (Regional and others)報告概況。最後為 GHTF 行動計畫及評估演講，並由

GHTF 主席(美國 FDA 局長 Dr. Larry Kessler)做總結。

(一) GHTF 的 5 個研究小組概況

1. 研究小組 SG1 主要在於建立醫療器材上市前法規制度之調和，2007 年工作內容於增加 SG1 之非成立會員國(non-founding members)之其他會員，如亞洲醫療器材調和化工作小組 Asian Harmonization Working Party (AHWP)、東南亞國家協會(Association of South-east Asian Nations (ASEAN)、亞太機械工程聯盟 Pacific Asia Conference on Mechanical Engineering (PACME)及拉丁美洲工商團體 Latin American Industry Groups 等管理機關(Regulatory Authorities)與業者組織(Industry Associates)及平衡各區域及政府與業者間的代表人數等事宜。
2. 研究小組 SG2 主要任務在於建立調和化的醫療器材不良反應報告系統 Adverse Event Reporting(AER)及上市後監督之機制及其他警示訊息(Post market surveillance)，以建立調和化之醫療器材資訊收集與報告系統為目的，以預防傷害、發展標準、調整法令規章及改善產品品質。其中 AER 文件主要為針對製造商之指引：包括通則之指引(SG2 N8R4)及其他須執行之指引如:不良反應報告如何通報權責機關(N21R8)、屬於使用錯誤通報之必要性(N31R8)、如何由產品抱怨之趨勢判斷是否須向權責機關報告(N36R7)、報告內容的

格式(N32R5)、通知之時間(N33R1)、何者須負責通報(N68R3)等。

目前已將前述須執行之指引文件整合為一個完整的不良反應通報指引 (GHTF SG2 N54R8)。另一部份為權責單位之指引(GHTF SG2 N79R8): 包括調和化的不良反應報告格式、訊息交換機制及 GHTF 會員國之不良反應報告交換計畫等。

目前上市後監督之機制(Post market surveillance)包含下列方式

- (1)實驗室測試：確認產品是否符合標準並將結果訊息交換
- (2)市場調查、大眾反應訊息－將結果訊息交換
- (3)稽核(SG4)及技術檔案(SG1)審查
- (4)標示審查-透過網路，廣告
- (5)回收訊息-將內容傳送給適合的接受者
- (6)警戒系統，評估及調查醫療器材的問題及不良反應
- (7)法令的處罰
- (8)產品上市後的臨床評估(SG5)。

SG2 將持續監督(Monitoring)各相關會員執行(Implementation) 與改善研擬上述類別之相關指引。

3. 研究小組 SG3 工作重點在於調和現行醫療器材品質系統管理規範，其和 ISO TC210/WG1 密切合作，以避免重覆性工作。自 1992 以來，致今共發展出標準指引如: ISO 13485:1996、ISO

13488:1996、ISO 13485:2003 及 ISO 14969:2004 等。SG3 目前已完成 4 項指引文件。其中品質管理系統及設計管制等 2 項文件(N99-8 及 N99-9)已轉成 ISO 之標準 ISO/TR 14969:2004，另完成其他 2 項文件 SG3/N99-10 製程確效(第 2 版)及 SG3/N15R 風險管理之相關指引，未來主要工作包括提出 2 項新的標準指引：品質管理系統(QMS)之缺失分級(deficiencies significance)及有關製造業者之改善與預防措施(Corrective And Preventative Action, CAPA)要求等。

4. 研究小組 SG4 工作重點在於建立調和性的醫療器材品質系統稽核指引文件，目前已完成基本要求（包含稽核目的、範圍、型式、角色及責任等）、稽核策略（包含各部分品質管理系統之稽核方式）及稽核報告之指引（包含內容及格式-草案）。新的工作項目為“軟體稽核”之稽核指引。

5. 研究小組 SG5 工作重點在於調和醫療器材臨床上確認其安全及功效性法規，包括臨床調查(Investigation)、資料(data)、評估(evaluation)及證明(evidence)之定義、並訂定臨床評估指引中須包含的文件內容及格式，以及臨床評估之方式。該小組於 2005 年成立，為最晚成立之小組，目前已完相關名詞定義及臨床評估 2 份草案(N1R8, N2R8)，臨床證明由資料及評估報告組成而成。未來主要工作為和 ISO TC194 密切合作(ISO14155)，將體外診斷醫療器材加

入評估部分，以及決定何時需進行臨床調查之指引。

美國及日本代表亦於會中報告二國醫療器材管理調和化之現況，該二國醫療器材主管機關乃以塗藥支架之臨床試驗，及人工心臟產品之上市前審查等案例，進行管理調和化之評估，此一調和模式可作為世界各國醫療器材管理機制之參考。

會議第二天(10月4日)舉行分組專題研討會(Workshop)議題包含：

1. 醫療器材管理系統之研發模式:有關於各國實施之需求、阻礙及限制 (*Model for Development of Device Regulatory Systems: Needs, Barriers and Constraints Associated With National Implementation*)
2. 多重目標之品質系統稽核:經驗及提出實際的建議(*Quality Systems Auditing for Multi-purpose Inspections: Experience and Practical Advice-Giving*)
3. 新興之奈米科技及其對於醫療器材管理調和化之衝擊 (*Emergence of Nanotechnology and Its Impact on Device Regulatory Harmonization*)
4. 標準制定共同團體之最新發展近況 (*New Developments in the Standards Community*)
5. 醫療器材軟體在法規管理上之考量 (*Regulatory Considerations of Medical Device Software*)
6. 複合性醫療產品以 ICH 的觀點在管理上之考量 (*Regulation of*

Combination Products With ICH Perspective)

7. 生物標記：在科學、法規管理及一般常識之間關鍵的途徑

(Biomarkers: Critical Path Through Science, Regulation and Common Sense)

8. 在缺乏醫療器材管理系統國家間之臨床試驗：倫理道德及合法性

(Clinical Trials in Countries With No Device Regulatory System: Ethics and Legalities)

9. 最佳化使用產品上市後資料以通報醫療器材管理(*Optimal Utilization*

of Post-Market Data to Inform Device Regulation)

10. 醫療器材產品之鑑別及全球化之命名 (*Device Identification and Global*

Nomenclature)

廖處長繼洲率同仁參與多個專題討論會，與先進國家之衛生主管機關面對面進行多方醫療器材管理經驗之交流，對我國醫療器材管理國際調和化有莫大之助益。其中，FDA 及歐盟均已就 Nanotechnology medical device 是否需要新的法規指引成立專家小組進行研究，結果一致認為在目前階段沒有立即制定單獨有關 nanotechnology 法規的需要，衛生機關管理應重成品之安全性及功能性，而非製程及奈米技術，目前已公告的法規指引已可涵蓋目前市面上所見 nanotechnology 相關產品，但仍會持續以 case-by-case 的方式注意新產品的發展趨勢。

三、CDER Forum 會議內容及重要事項

國際藥品主管機關論壇會議（CDER Forum for International Drug Regulatory Authorities）由美國藥物食品管理局藥品評估研究中心（Center For Drug Evaluation and Research，CDER）舉辦，由於藥品與醫療器材均著重安全性及有效性之管理，且目前複合式產品（Combination products；如塗藥冠狀動脈支架）等新興醫療器材發展快速，因此參與該會議與各國代表交換新藥、生物製劑及兒童用法用量審查經驗。

此次論壇共計有來自 14 個國家 48 人參加，其中大陸及我國出席代表佔多數。會議主要議題包括 FDA 對於新藥審查程序及架構介紹、新成分新藥（New Molecular Entities）之審查、非處方藥（OTC）及學名藥之審查、藥品優良製造規範及藥品優良臨床試驗規範、藥物上市後的監測，藉此學習美國藥物審議諮詢委員會（Advisory Committee）的運作情形，及審查新藥之程序環節。

由於行程關係僅參與第一天及第二天上午的訓練課程，其中主要課程包括以下項目。

1. FDA CDER in the International Community
2. Introduction of FDA's Office of International Programs
3. Drug Review and Related Activities in the United States
4. Good Guidance Practices and CDER's Manual of Policies and Procedures
5. Good Review Practices
6. Ethics
7. Ombudsman
8. ICH and the Common Technical Document

9. Advisory Committees
10. Drug Review Process Overview
11. Labeling Overview

廖處長並就藥品仿單之審查重點及核定方式，向 FDA 仿單審查專家 William Pierce, Pharm. D. 請教美方作法。基於公眾利益與用藥安全，美國 FDA 會將核定之仿單內容公佈於網站供各界參考，該核定之仿單內容著作權係 FDA 所有，屬公共財（public domain），自該網站轉載仿單內容，不涉及侵犯著作權問題，此點值得我國相關單位作為案例參考。

有關美國藥物審議諮詢委員會（Advisory Committee）之功能及運作部分，FDA 設置諮詢委員會目的係為提供 FDA 外部專家之專業意見，並納入社會大眾及業者之觀感，因此委員會之組成除技術專業委員外，亦有消費者代表、病患代表及產業界代表出席，藉由委員會之公開討論，不僅可使 FDA 之決策更具正確性及透明化，亦可適時將共公議題導入決策中。

肆、建議事項

- 一、美國 FDA 進行醫療器材上市前審查，乃以一案由一位審查員為窗口，依產品審查之需要集合各領域專長同仁組成審查小組，合力進行審查，並與申請廠商建立良好溝通管道之作業模式，可作為我國醫療器材查驗登記審查模式之參考。
- 二、美國 FDA CDRH 的審查人員具有各式教育背景，且分工精細，鑒於醫療器材往往結合跨領域的科技，在聘請審查人員時，得考量延攬多方面專業背景的人才。
- 三、美國 FDA 實施使用者付費以提高審查效率之經驗，將可作為我國醫療器材管理規劃之參考。
- 四、目前對複合式產品（Combinational product）之管理原則，以美國 FDA 為先趨。FDA 依據產品達成效用的主要途徑（Primary mode of action）來判定屬於醫療器材或是藥品，並採用多個單位一起合作審查的模式，可作為複合式產品管理規劃之參考。
- 五、有鑑於醫療器材發展一日千里，審查員之訓練非常重要，應加強審查員訓練課程。
- 六、持續推動與美國、歐盟及瑞士等國醫療器材技術合作，以達成醫療器材管理法規調和化之遠景。