

出國報告（出國類別：參加國際會議）

參加國際標準化組織技術委員會 194
「優良醫療器材臨床試驗基準會議」
報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：錢嘉宏簡任技正、陳德軒審查員

派赴國家：美國

出國期間：103 年 10 月 28-29 日

報告日期：103 年 12 月 30 日

摘要

為建構國內醫療器材優良臨床試驗環境，本計畫派員赴美國阿靈頓，參加由國際標準化組織技術委員會 194 於 103 年 10 月 28 日至 29 日舉辦之「優良醫療器材臨床試驗基準會議」。本次會議，由本署醫療器材及化粧品組，錢簡任技正嘉宏及陳審查員德軒出席與會。

本次會議主題，除更新各國醫療器材臨床試驗管理法規最近進度，並針對目前國際標準醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)內容，進行相關的議題探討。與會者大部分為產業界而官方代表只有美國 FDA 及台灣 TFDA，相關與會者進行專題介紹(前次工作小組會議決議事項)，官方法規主管機關及業者分述各自論點，並進行討論。而本署報告內容著重在我國醫療器材優良臨床試驗基準改革與國際標準醫療器材臨床試驗規範修訂議題做說明。

本次工作小組會議邀請美國、歐盟、日本等醫療器材產業界與官方權責單位共同參與，希望藉此研議修訂醫療器材優良臨床試驗規範內容，調和各國衛生主管機關醫療器材臨床試驗法規共識，逐漸採行相同的要求來執行醫療器材臨床試驗的管理措施，以奠定未來相互承認之基礎。本署希望藉由派員參加此次國際會議，了解國際間醫療器材臨床試驗管理之發展趨勢，以作為後續修訂相關法規之參考，並對於未來可能產生之執行面問題，及早防範，同時，希望藉由參加國際會議，加強審查人員與其他國家專家人員之間的聯繫及醫療器材臨床試驗管理面之經驗交流，藉此與國際標準規範接軌並希望增加影響力，以建置國內優良醫療器材臨床試驗環境，並提升國內新興高階醫療器材研發產業競爭力。

關鍵詞：醫療器材優良臨床試驗規範、臨床試驗

目 次

壹、目的.....	3
貳、議程摘要.....	4
參、心得.....	6
肆、建議事項.....	12

壹、目的

為建構國內優良醫療器材臨床試驗環境的需求，以蓄積我國高階創新醫療器材研發量能，並持續與國際醫療器材法規協會進行交流，達成推動我國醫療器材臨床試驗基準草案(ISO 14155:2011)之國際調和，並強化本署日後管理與建構優質醫療器材臨床試驗之政策。派員赴美國阿靈頓參加 AAMI(Advancing Safety in Healthcare Technology)召開之 TC194-WG4-ISO14155 會議。除進行人才培訓，研究醫療器材臨床試驗國際管理制度及未來發展，並加強與其他國家專業人員之經驗交流。

本次會議由美國、日本及歐盟等國家之醫療器材官方單位及產業界代表，進行醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)內容說明，可作為推動國內醫療器材臨床試驗管理方向修訂之參考，並有利我國醫療器材臨床試驗管理制度與國際接軌，希望藉由參加國際性法規技術規範工作小組會議，了解醫療器材臨床試驗管理與國際法規發展趨勢，對於未來我國推動醫療器材優良臨床試驗基準改革及可能於實務面遭遇之問題，及早防範。

貳、行程安排及議程摘要

本次會議10月28、29日，於AAMI(Advancing Safety in Healthcare Technology)會議室召開TC194-WG4-ISO14155會議，AAMI是非營利性組織成立於1967年，總部位於美國阿靈頓郡，該組織成立目的為促進醫療界管理、研發及使用安全及有效的醫療科技技術。本次工作會議召集人為歐盟代表Danielle Giroud女士，會議出席人員合計共21名人員，名單如表1。進入會議實質討論前主席請出席的成員簡單的自我介紹後，依大會擬定的議程進行報告與討論。

表1：出席人員名單及國別

姓名	國別	類別(單位)
Chia-Hung Chien	台灣	官方(TFDA)
Te-Hsuen Chen	台灣	官方(TFDA)
Kazuo Yano	日本	產業界(ASAHIKASEI MEDICAL CO., LTD)
Yoji Jokura	日本	產業界(COOK JAPAN INC.)
Danielle Giroud	瑞士	產業界(WMDO)
Klaus Dermann	德國	產業界
Anneke Hurkens	荷蘭	產業界
Klaas van' t Klooster	荷蘭	產業界
Ann-Cartin Petersson	瑞典	產業界
Maja Skytte	丹麥	產業界
Bigritte Berg	丹麥	產業界
Monica Tocchi	義大利	產業界
Jennifer Kerr	美國	產業界(COOK MEDICAL)
Kimberly Oleson	美國	產業界(SUNSHINE)
Karen Footit	美國	產業界(Boston Scientific)
Soma Kalb	美國	產業界
Nancy Stark	美國	產業界(Clinical Device Group A Medical Device Consultancy)
Owen Faries	美國	官方(FDA)

Fabienne Santel	美國	官方(FDA)
Karen Ullisney	美國	官方(FDA)
Nathan Durkes	美國	官方(FDA)

ISO 14155:2011(Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects - Good Clinical Practice)是依據 2003 年版的 ISO 14155-1(Part 1: General Requirements)與 ISO 14155-2(Part 2:Clinical Investigation Plans)2份標準規範的內容整合，本次會議有關醫療器材臨床試驗基準(ISO 14155:2011)相關議題摘要如下：

醫療器材臨床試驗基準美國觀點：

美國官員 Fabienne Santel，簡介美國食品藥物管理局(FDA)對於醫療臨床試驗之管理架構。儘管 FDA 現已針對醫療器材臨床試驗訂定良好的管理規範，然而 FDA 仍持續進行優化醫療器材臨床試驗基準並公布相關草案。目前國際間普遍認定之醫療器材優良臨床試驗規範，亦是被 FDA 所認可之國際標準，惟 FDA 仍需要時間進行差異分析(gap analysis)，以確保該醫療器材優良臨床試驗規範與美國現行法律規章無相抵觸，或未超出原本的要求。近期 FDA 已研擬一些新的指導性文件；如基於風險考量的監測活動、電子化文件管理政策(如電子病歷系統要求、電子病歷等)、知情同意程序及人體試驗委員會(Institutional Review Board, IRB)監督權移轉管理機制，此機制有助於監督管理權的轉移並針對複雜的試驗研究可以由特殊專長的 IRB 監督及避免商業性的 IRB(commercial IRB)發生歇業或停業所引發後續案件問題。

兩年前(2012 年)，FDA 亦改變臨床研究用醫療器材豁免案(Investigational Device Exemption, IDE)之審查方式及修正審查臨床試驗計畫案著重在受試者保護的內容。但 FDA 仍然可要求對特定醫療器材臨床試驗必要之試驗流程設計。另 FDA 審查員會與試驗贊助者(sponsor)電話溝通，促進雙方審查意見之交流，得以提升審查時效，其成效由 2011 年的 400 多天縮短到目前 100 多天，大幅度改善臨床試驗計畫案審查效率。

各國臨床試驗相關法規訊息更新或現況：

大會主持人 Danielle Giroud 首先說明歐盟及東南亞國家協會(Association of Southeast Asian Nations, ASEAN, 簡稱東協)有那些法規上的變革。歐盟部分，幾個 MEDDEV 文件進行修正改版中，如臨床評估(clinical evaluation)與臨床試驗(clinical investigation)。其中臨床試驗部分更進一步的對照國際標準 ISO 14155，並受到當地法規單位重視。東協是由柬埔寨、馬來西亞、越南、緬甸、新加坡、泰國、汶萊、菲律賓、印度尼西亞及寮國等十個國家組成，其中馬來西亞正致力於訂定醫療器材臨床試驗之規範，而柬埔寨和越南正推動施行東協醫療器材指引(ASEAN Medical Device Directive, AMDD)。

Danielle Giroud也針對MEDDEV 2.7.2修訂版對ISO 14155的衝擊，做一說明。現階段MEDDEV 2.7.2修訂版仍在起草階段並持續的審議當中，其適用範圍，只作為法規主管單位或倫理委會評估臨床試驗指引參考。某些重要的建議如臨床證據(Clinical Evidence)的定義、試驗資料保護等等仍在研議中。

另針對資料保護(data protection)和透明性(transparency)相關議題，主席請Jennifer、Maja 和 Monica 提供相關建言及簡報。相關報告提到在歐盟已有新的法規政策控管資料保護，後續持續比對國際標準，並同時比較分析美國 FDA 在資料保護和透明性的法規要求，如美國 FDA 電子化文件指引文件可做為參考依據。而 ISO 14155 其資料保護和透明性要求，如下表 2：

表 2：ISO 14155 中資料保護和透明性要求

ISO 14155 章節內容涉及資料保護	ISO 14155 章節內容涉及透明性
4 Good Clinical Practices (GCP) principles	5.4 Registration in public accessible data base
5.8.4 e Information to be provided to the subject - confidentiality	5.6.4 Continuing communication with the EC
5.8.5 f Informed consent signature	5.8.4 k&l Information to be provided to the subject
7.7 Subject privacy and confidentiality of data	8.3 f&g Clinical investigation report
	9.2.1 d Selection of clinical personnel
	9.2.2 i Preparation of documents and materials
	9.2.3 f Conduct of clinical investigation
	9.4 Communication with regulatory authorities
	10.4 Communication with EC
	A.12 d Statement of compliance

有關台灣醫療器材臨床試驗法規進行之相關變革，出席人員於會中報告提到TFDA預計將在2014年12月公布醫療器材臨床試驗基準草案(現階段僅提供繁體中文版)，前述草案是依據國際標準醫療器材臨床試驗規範 ISO 14155:2011 酌修，並考量我國法律條文規章，以貼近我國醫療器材管理架構。

美國庫克(Cook)代表 Jennifer Kerr，簡介大陸方面的醫療器材法規更新狀況，中國食品藥品監督管理局(以下簡稱CFDA)，更新原本於2000年實行的《醫療器械監

督管理條例》(國務院令 276 號)，於 2014 年 6 月 1 日開始施行最新《醫療器械監督管理條例》(國務院令第 650 號)，其中要求醫療器械商提交註冊申報資料時，應提供更完整的當地臨床評價(Clinical evidence)及臨床研究(Clinical Study)資料。CFDA 並公告那些醫療器械品項必須進行國內臨床試驗，同時也表列不須臨床試驗的品項條件。CFDA 要求在大陸境內執行的醫療器械臨床試驗案，案內的研究用醫療器械必須在原產國上市並經相關單位檢驗合格後，方可提供用於臨床試驗用。此外 CFDA 亦要求必須在經認證授權的臨床試驗基地，執行醫療器械臨床試驗。CFDA 現階段尚未採認醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155)之國際標準，且本技術規範之工作小組成員中未有大陸會員參與，工作小組尚在積極邀請大陸會員參與，以利獲得 CFDA 相關見解。

Kazuo Yano 介紹日本的醫療器材管理法規-藥事法(Pharmaceutical Affairs Law, PAL)修訂進展，並於 2013 年 11 月 27 日，公告更名後的藥事法為 Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Pharmaceuticals, Medical Devices, Regenerative and Cellular Therapy Products, Gene Therapy Products, and Cosmetics, PMD Act。報告內容僅針對幾個法規修訂項目做簡介，共有第三方認證體系、品質管理系統、醫療器材及再生醫學、細胞治療和基因治療產品。實際上，此次藥事法法規修訂內容中，在醫療器材臨床試驗規範這方面未有異動。另外在該藥事法的修訂中考量因應科學的進步及產品類別之特殊性，進行合宜的法規管理，如細胞、組織治療產品或相關複合式醫療器材。而考量醫療器材具有下述特點，故進行醫療器材法規的變革。由於醫療器材的研發是依據使用者(通常為醫護人員)的需求被設計出來而醫療器材產品的特性是持續性的推陳出新且其生命週期短，另新舊產品開發時程不長且具少量多樣性特點。另外針對醫療用軟體(Software as Medical Device, SaMD)將其納入醫療器材管理範疇中，即單一軟體或程式亦將受法規控管。

美國官員 Fbienne Santel，根據 2014 年 9 月 16 日的全球醫療科技聯盟(Global Medical Technology Alliance, GMTA)簡報內容，分享國際醫療器材法規主管機關論壇(International Medical Device Regulation Forum, IMDRF)最近法規進展。IMDRF 是由各國法規官員代表組成管理委員會，致力於達成國際間法規調和化。Santel 提到醫療器材優良臨床試驗規範(Good Clinical Practices, GCP)目前正在國際調和中，目前持續收集會員國之回饋訊息，預定下一次召開會議在為 2015 年 3 月。GCP 調和化之目的如下幾點所述：

1. 在於確保臨床試驗是有效率且適當地被執行，
2. 確保臨床試驗無論在任何國家執行時，倘該試驗案依據 ISO 14155 進行，其所得之試驗結果數據將被該國法規主管機關所認可，
3. 減少臨床試驗(clinical trials)的成本，
4. 減免不必要的重複性臨床試驗，

5. 整體執行過程而言，少數的試驗導致更多倫理議題(例如需要較少的實驗或受試者)，
6. 允許更快速地引進安全且有益的科技技術幫助病患。

而具體的調和化策略型行動方案如下：

1. 定義一個“合格”的倫理審查委員會(Independent Ethics Committee, IEC 或 Institutional Review Board, IRB)，
2. 稽核(audits)-備忘錄(MOU)中的法規主管機關，
3. 建立醫療器材臨床試驗分類架構共識，如顯著風險(Significant Risk, SR)/非顯著風險(Non-Significant Risk, NSR)，
4. 假如一個以上的試驗執行不符合優良臨床試驗規範，除非前述試驗係為佐證產品的安全性及有效性，否則認可的批准不應被否認，
5. 體外診斷醫療器材(in vitro Diagnostic Devices, IVDs)的發展關鍵，在於確保使用去連結的檢體利用之適法性，
6. 任何的調和性的協議應具有前瞻性且允許有適當的過渡時期。

在連續兩天的會議，大會主席除總結會議重點外，並預告將依據明年6月在瑞典召開之 TC 194會議決定WG4會議時間。另請各國代表確認後續之工作項目，如下所述：

- 美國FDA相關法規之新修訂版與ISO 14155之差異比較分析
- 針對ISO 14155的條文(7.8.1及7.8.2)提供書面報告：包含病人資料保護及透明要求、文件資料與數據之追溯性(Traceability of documents and data)、數據的記錄(Recording of Data)
- 附錄A：探討美國FDA、歐盟MEDDEV2.7.2臨床試驗設計之要求差別
- 附錄E：更新流程圖並含括公共健康危害
- 試驗登錄提案(新增附錄含括流程圖、名詞定義)
- 更新風險管理過程流程圖(含括在試驗計劃初期)
- 配合ISO 13485條文審視草案內容(會議記錄中黃色標記處)
- 確認是新增稽核(audit)與查核(inspection)內容之附錄
- 邀請ISO TC 212 WG3工作小組一同起草體外診斷醫療器材應遵循的試驗規範

- 彙整歐盟法規主管機關對於嚴重不良事件(Serious Adverse Event)的建言

叁、心得

本次工作小組會議，係針對前次工作小組會議決議事項進行後續討論，並請與會專家人員及官方主管機關分享歐盟、美國、及亞洲各國的醫療器材臨床試驗管理政策變革及更新各國施行或採認國際標準醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)情形。

為符合國際醫療器材臨床試驗法規趨勢，我國擬採認國際標準醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)，並預計於2015年公告新版的醫療器材臨床試驗基準草案。然現階段我國施行之醫療器材優良臨床試驗基準(民國96年5月17日發布)，係作為配合查驗登記所需執行醫療器材臨床試驗之基準，以確保試驗之執行確實遵守研究倫理，且試驗所得數據正確可信。

於推動新版的醫療器材臨床試驗基準草案前，應通盤考量我國現階段人體研究(人體試驗、臨床試驗)管理政策及法規架構，並給予明確的醫療器材臨床試驗界定範圍。其中有關定義部分探討如下：

臨床試驗定義：

臨床試驗、臨床研究或臨床調查(Clinical Trial、Clinical Study、Clinical Investigation)，因中文翻譯差別而生多個中文名詞，惟各項名詞實質含義應可視為同義。根據世界衛生組織(World Health Organization)定義：臨床試驗是指對受試者施行與健康相關的介入行為，以評估對健康影響的試驗研究。而我國對於臨床試驗的定義，應可參見醫療法第8條：本法所稱人體試驗，係指醫療機構依醫學倫理於人體施行新醫療技術、新藥品、新醫療器材及學名藥生體可用率、生體相等性之試驗研究。對照現行我國醫療器材優良臨床試驗基準與國際標準ISO 14155:2011，其定義醫療器材臨床試驗範疇如下：

- 醫療器材優良臨床試驗基準：

臨床試驗：為證實某項醫療器材之安全與效能，對受試者所做經設計與計劃之有系統研究。

- ISO 14155:2011：

臨床試驗：為證實某項醫療器材的安全與效能，對一個以上受試者所進行的系統性研究。

另參考我國人體研究法第4條其人體研究定義為：指從事取得、調查、分析、運用人體檢體或個人之生物行為、生理、心理、遺傳、醫學等有關資訊之研究。該法第1條敘明，人體研究實施相關事宜，依本法之規定。但其他法律有特別規定者，從其規定。基於「特別法優於普通法」原則之適用，故醫療器材臨床試驗應遵循醫

療法之相關規定。

特別注意，依據國際標準醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)其開宗明義敘明本規範不適用體外診斷醫療器材的臨床試驗。故針對體外診斷醫療器材是否應另訂定新的標準規範，尚未有最終定論，但國際性法規組織已進行相關草案研議。

針對體外診斷醫療器材臨床研究，於國內已明確函釋非屬醫療法第 8 條所稱之人體試驗，該類研究案係屬臨床評估。又依據民國 100 年 12 月 28 日公布之「人體研究法」而言，該類臨床評估係取自於人體檢體(無論去連結或非去連結)，該法第 4 條明文定義，人體檢體：指人體(包括胎兒及屍體)之器官、組織、細胞、體液或經實驗操作產生之衍生物質。故應受人體研究法所管轄人體研究案，而該法第 3 條，敘明主管機關為衛生福利部。另人體研究之監督、查核、管理、處分及研究對象權益保障等事項，由主持人體研究者(以下簡稱研究主持人)所屬機關(構)、學校、法人或團體(以下簡稱研究機構)之中央目的事業主管機關管轄。故即便國際尚未起草體外診斷醫療器材適用之試驗研究的國際標準規範，於國內仍可依據人體研究法進行相關控管，以維護受試者權益。

另外針對已上市產品或未超出適應症範圍的醫療器材臨床試驗，亦適用國際標準醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)。現階段國內針對未超出原核准仿單內容之上市後臨床試驗案，試驗計畫書無須經食品藥物管理署核准，僅由 IRB 核准後即可執行該類臨床試驗案。下表 3，比較我國新舊版醫療器材優良臨床試驗基準之差異。

表 3: 比較我國新舊版醫療器材優良臨床試驗基準之差異

比較項目	醫療器材優良臨床試驗基準(民國 96 年 5 月 17 日發布)	新版醫療器材優良臨床試驗基準草案(預計 2015 年公告)
參考國際之標準	國際醫藥法規協會(ICH) ICH E6-GCP	ISO 14155:2011
適用範圍	僅適用查驗登記用醫療器材臨床試驗案	適用醫療器材臨床試驗案
體外診斷醫療器材	適用	不適用
上市後或非超出適應症範圍之臨床試驗案	不適用	適用
風險管理概念	不適用(僅敘明要符合 GMP)	適用(導入 ISO 13485 及 ISO 14971 規範)

綜上，從管理政策角度下，醫療器材臨床試驗的範疇，應不侷限在名詞翻譯差別，應以實質保障研究對象權益為重。

另有關於損害賠償的議題：

國內現階段，若為學術研究用醫療器材臨床試驗案，須由教學醫院提出申請，惟案內無須檢附保險證明文件。倘為配合查驗登記所需執行醫療器材臨床試驗，於賠償與保險部分，除了依照「人體試驗管理辦法」第11條及「全民健康保險法」第51條規定，須於受試者同意書註明本試驗不得向受試者收取有關任何費用，並應檢附相關保險證明文件，以維護受試者的權益。

然依據國際標準醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)，若為證實某項醫療器材的安全與效能，對一個以上受試者所進行的系統性研究，應提供保險證明文件。故未來推動新版臨床試驗草案，則對國內執行醫療器材臨床試驗申請案，必須檢送保險證明文件。

肆、建議

隨著科技日新月異進步，在學術界或產業界，應用創新原理、新穎材料產出高階醫療器材或變革原本已核准適應症範圍的醫療器材，已大大促使國內高階新興醫療器材蓬勃發展，然而創新是一個艱辛的過程，尤其將學術理論概念轉譯成商品化之醫療器材產品，而後續另一個瓶頸為檢附臨床前及臨床資料，佐證醫療器材其安全及效能。其中醫療器材臨床試驗便是一個困難點，為了協助國內醫療器材產業的發展，並引領創新醫療器材研發量能，食品藥物管理署已落實推動三階段醫療器材諮詢輔導機制，其中針對醫療器材臨床試驗輔導，提供試驗設計專案諮詢輔導服務。惟現階段僅針對國內產學研界開發第2、3等級之新興高階醫療器材，或跨國多中心醫療器材臨床試驗方符合納入專案諮詢輔導案件。

經參加本次工作小組會議，有下列幾項建議：

1. **提早應變政策變革：**因推動新版醫療器材優良臨床試驗基準草案，勢必造成國內醫療器材藥商或學、研及醫界的擾動，必須進行相關的法規政令說明會，以減少推動時之阻力。另應考量新基準草案公告後，原先的表單及函釋應一併確認及修正，並考量現行法律條文的適用性。另國內已有某些醫院的 IRB 已採認，並實行國際標準醫療器材臨床試驗規範(ISO 14155:2011)，並要求數據安全監測計畫(Data and Safety Monitoring Plan)，故可知未來亦可尋求已參與跨國性的醫療器臨床試驗之醫院並已施行 ISO 14155:2011 版本的 IRB，分享實務經驗，以有效推廣新版臨床試驗草案。
2. **臨床試驗數據開放平台：**現階段我國民俗風情，針對醫療器材臨床試驗係採用不推廣的管理方式，乃為避免社會大眾觀感認定政府把國人當成白老鼠。然為促進我國新興醫療器材產業發展，並促進我國醫療技術進步，保障及提升國民健康及公共衛生。且由於某些醫療器材存有人種差異或各國

文化不同，須藉由執行醫療器材臨床試驗，獲得我國族群的臨床數據，期更貼近國人病患需求及提升醫師醫療技術。因此透明且公開的試驗數據平台，將有效揭露試驗計畫的相關數據及資訊，並充分告知受試者風險及不便，進而達成全民監督管理。

3. **積極參加國際組織：**藉由參加國際技術規範工作小組的會議，以借鏡他國所遭遇的窒礙難行之處，並提早防範，並促進我國之法規與國際法規調和。
4. **強化上市後臨床試驗監控管理：**推動新版的醫療器材優良臨床試驗基準，針對上市後產品及適應症範圍內臨床試驗，亦須符合「醫療器材優良臨床試驗基準草案規範」。藉由法規明文規定，並搭配「醫療器材優良安全監視規範」，以掌控安全監視訊息，並根據風險管理原則，在必要時採取適當措施或處置，以維護產品安全及消費者權益。

食品藥物管理署站在保護民眾生命安全、健康的立場，對於醫療器材臨床試驗的審查核可及監控皆採取嚴謹的態度管理。目前的管理制度明確的界定了醫療器材臨床試驗管理之範疇，並建立優質醫療器材臨床試驗環境，採認國際標準臨床試驗規範，以提供國人更好的醫療器材並提升國內產業競爭力。