

出國報告（出國類別：參加國際會議）

**Informa 生命科學第九屆藥品/醫療器材複合式產品年會
參會報告**

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：林賢一高級審查員、周珉如審查員、康惠珍副審查員

派赴國家：德國

出國期間：103 年 11 月 17-22 日

報告日期：103 年 12 月 15 日

摘要：

複合式產品結合藥品及醫療器材等二不同屬性於單一產品，係醫療產品創新發展之重要趨勢，其產品技術層次及管理較為複雜。為提升我國複合式產品法規環境及審查能力，並建立該領域之國際交流網絡，本項出國計畫共派遣本署醫粧組林賢一高級審查員、周珉如審查員及康惠珍副審查員等三員赴德國柏林，參加 103 年 11 月 19 至 20 日召開的 Informa 生命科學第九屆藥品/醫療器材複合式產品年會。

本次會議邀集歐盟及美國衛生主管機關、認證機構及業界代表與會，會議以經驗分享及討論等方式進行，議題包括醫療器材指引及複合式產品、各主管機關的複合式產品管理現況、業界的複合式產品法規及發展策略、複合式產品及交界性產品的屬性分類、主管機關對認證機構的審核及認證機構的查廠、複合式產品的全球規範、溶出物、複合式產品的滅菌及人因工程等重要主題。其中，值得後續關注的資訊包括：

- 一、歐盟醫療器材修法相關發展，修法對認證機構及複合式產品管理的影響；
- 二、複合式產品屬性判定原則及案例；
- 三、美國 FDA 的複合式產品現行優良製造規範；
- 四、英國 MHRA、比利時 FAMHP 及美國 FDA 等衛生主管機關皆設有諮詢機制，協助業者了解創新產品上市相關問題及法規要求；業界普遍認為儘早及頻繁與衛生主管機關溝通是開發創新複合性產品的重要關鍵。
- 五、從業界的案例分享了解歐盟、美國及其他地區複合式產品管理現況差異；
- 六、複合式產品滅菌的特殊考量；及
- 七、如何執行人因工程測試及相關國際標準。

藉由本次會議的參與，期望能夠促進本署於複合式產品管理的國際交流、管理規範研擬及審查能力提升，以提供國人更好的醫療產品及提升國內產業競爭力。

關鍵詞：

藥品、醫療器材、複合式產品、法規、人因工程

目次

壹、目的.....	3
貳、議程及會議內容	4
參、心得與建議事項	25
附件、會議議程.....	28

壹、目的

本會議係由瑞士公司 **informa plc** 主辦，邀集歐盟(英國、愛爾蘭及比利時)衛生主管機關代表、美國 **FDA** 複合式產品辦公室代表及歐美業界專家，就複合式產品之歐美的法規更新、管理屬性判定、產品法規及開發策略案例分享、查廠、各國法規現況、滅菌及人因工程等主題進行經驗分享及討論。

本計畫派員赴德國柏林參加「藥品/醫療器材複合式產品」會議，目的是希望借助各國複合式醫療器材管理現況及法規制定經驗，提升我國於複合式醫療產品之管理、上市前審查及產業諮詢輔導能力。

貳、議程及會議內容

本計畫派員赴德國柏林，參加 informa plc 於 103 年 11 月 19 至 20 日舉辦之第九屆藥品/醫療器材複合式產品年會，會議議程如下：

第一天 103 年 11 月 19 日	議程-講題
上午 9:10~9:45	1. 醫療器材指令及複合式產品(Medical Device Directives and Combination Products) – 醫療器材指令修訂及對複合式產品的影響 (Revision to the Medical Device Directives and Implications for Combination Products)
上午 9:45~13:05	2. 主管權責機關對複合式產品於法規管理之展望 (Competent Authority/ Regulatory Agency Updates and Expectations) – 複合式產品之分類分級 (Definition/ Classification) 及複合式產品製造廠符合優良製造規範之要求
下午 14:20~17:40	3. 複合式產品之法規及產品開發策略 (Regulatory and Development Strategies for Combination Products) – 複合式產品於全球申請相關認證之法規發展策略 (The Development of Global Regulatory Strategies for the Approval of a Combination Products)
下午 18:10~19:40	4. 複合式產品、交界性產品和新技術分類理由討論 (Gaining Key Insight on the Rationale Behind the Classification of Combination Products, Borderline Products and New Technologies)
第二天 103 年 11 月 20 日	議程-講題
上午 9:00~10:15	1. 主管機關審核及認證機構查廠(Competent Authority and Notified Body Audits)-檢視聯合主管機關審核及成立認

	證機構協會的結果及影響(Examining the Results and Implications of Joint Competent Authority Audits and the Formation of Team NB)
下午 13:30~14:05	2. 複合式產品之滅菌 (Sterilisation of Combination Products)-發展複合式產品有效的滅菌策略(Developing effective strategies for overcoming combination product sterilization challenges)
下午 14:05~16:40	3. 人因工程與可用性 (Human Factor/ Usability Engineering)- 歐盟主管機關對人因工程管理規範之進展及複合式產品導入人因工程概念說明(Essential Insight of Human Factor Testing, EU Requirement, Authority Expectations, and Conducting Human Factor Testing for Regulatory Approval of a Combination Product)

會議內容：

第一天 2014 年 11 月 19 日星期三

議程一、醫療器材指令及複合式產品 (Medical Device Directives and Combination Products)

講題：醫療器材指令修訂及對複合式產品的影響(Revision to the Medical Device Directives and Implications for Combination Products)

講員：Amanda Maxwell, Medtech Regulatory Affairs Editor, Clinica Medtech Intelligence, IBI Life Sciences - Scrip Group, UK

演講內容：

本講題共討論五個重點，包括一、醫療器材法規對複合式產品的重要性，二、主要的修法方向及最新發展，三、如何因應法規改變及因應時程，四、新醫療器材法規預期對藥品/醫療器材複合式產品分類所產生的改變及五、評估新法規對認證機構及衛生主管機關的影響。

一、醫療器材法規對複合式產品的重要性：目前歐盟所有複合式產品的管理規範規定於醫療器材指令(93/42/EEC)，未規定於藥品指令，未來可能於 2018 年實施的新醫療器材法規也將會包含複合式產品的管理規範。歐盟依產品主要作用模式決定管理屬性，在目前的複合式產品型態中，若產品為給予獨立藥品的獨立醫療器材(如獨立針筒)，醫療器材/藥品複合之單一個體且藥品作用為輔助(如類固醇尖端起搏導線)，或醫療器材/藥品複合之單一個體且輔助作用的藥品源自人類血液或血漿(如含人類白蛋白的手術密封膠)，產品以醫療器材列管；若藥品/醫療器材複合成單一個體時，藥品為主要作用模式且不可重複使用(如經皮給藥貼劑)，或複合的先進治療藥品(如自骨髓分離骨母細胞，培養於可吸收性骨架上)，產品以藥品列管；若產品屬伴同性診斷試劑(如測抗凝血劑 warfarin 適當劑量的診斷試劑)，則以體外診斷醫療器材(IVD)列管。

二、主要的修法方向及最新發展：歐盟現今的主動植入式醫療器材指令(90/385/EEC)及醫療器材指令(93/42/EEC)預定合併成新的醫療器材法規(可能於 2018 年實施)，而 IVD 醫療器材指令(98/79/EC)將演變成新的 IVD 醫療器材法規(可能於 2018 或 2020 年實施)。歐盟決定修法的原因有三點：1.醫療器材指令實

施已超過 20 年，期間有大量的醫療及技術發展，現已於 33 國實施；2.對近期 PIP 乳房植入物醜聞事件作出回應，媒體及政界要求立即行動以避免劣質醫療器材事件再次發生，促使歐盟訂定更嚴格的法規，並立即採取新措施；3.高風險醫療器材及第三等級醫療器材複合式產品的管理模式須改變，對認證機構需要更嚴格的管理規範。有關歐盟提出的新醫療器材法規，必須留意下列七點：1.所有器材製造廠都會受影響；2.認證機構及衛生主管機關將更嚴格；3.製造業者可能須於 2018 年前遵循新法規；4.就高風險醫療器材會有相對更嚴格的規定；5.對第三等級醫療器材/藥品的複合式產品有很大影響；6.很多細節將留待授權法(delegated acts)及執行法(implementation acts)中訂定；7.透明化是未來的一個主要特點。目前，醫療器材法規於歐盟委員會(The Commission)提出草案(2012 年 9 月 26 日採納草案)，歐盟議會(Parliament)一讀通過，歐盟理事會(The Council)一讀同意修法內容(2013 年 10 月 22 日)。此外，歐盟委員會於 2012 年 2 月通過的緊急措施已開始影響所有的醫療器材，主要行動有三方面：1.認證機構必須接受主管機關的聯合審核及對製造廠進行未經通知的查廠(unannounced visits)；2.市場監督(market surveillance)；3.安全監視(vigilance)。

三、如何因應法規改變及因應時程：1.歐盟採納醫療器材法規的時間點預估落在 2015/2016 年間，屆時將成立一個新的醫療器材協調小組(Medical Device Coordination Group, MDCG)；2.預估將於 2018 年全面實施醫療器材法規，現存認證機構須接受重新認證；3.於 2019/2020 年間，新許可證相關的製造業者註冊及認證機構通知等資訊可傳送至新建立的歐盟醫療器材資料庫(EUDAMED)。歐盟委員會 2012 年 9 月公告的主要醫療器材修訂提案包括下列七點：1.擴充醫療器材範圍，將納入一些美容用器材；2.高風險器材上市前流程將包含 MDCG 的參與；3.較高風險器材必須符合通用技術規格(Common Technical Specifications)；4.對認證機構的資格認證將採新規定，認證機構必須執行對製造廠的未經通知查廠；5.新的臨床試驗規定；6.一次性使用器材的再處理；7.提升法規透明度。針對業者如何為新法規做準備，講者提出下列六點：1.執行內部文件稽核；2.嚴格檢查產品的臨床評估及臨床證據；3.確保擁有紮實的產品風險管理程序；4.確實檢查包括耗材在內的上下產品線，未來將會有更深度的稽查；5.聯繫認證機構，以了解認證機構將如何落實新規定；6.公司內部法規人員應做好適當的內部溝通，

讓各層級了解法規將調整，法規面的要求比以前更高。業者應保有最新的上市前及上市後臨床評估報告，醫療器材業者將接受衛生主管機關更緊密的市場監控及要求提出臨床評估報告，若發生警訊，衛生主管機關有可能要求公司產品從歐盟市場下架。

四、新醫療器材法規預期對藥品/醫療器材複合式產品分類所產生的改變：
講者針對四類複合式產品之現況、預期及改變說明新法規對複合式產品的影響，整理如下：

類別 1	給予獨立藥品的獨立醫療器材
現況	目前以醫療器材列管，適用法規取決於風險程度。藥品部分依藥品法規列管。
預期	將複合式產品相關文字增列於藥品法規，使製藥業了解器材並非只是藥品的容器。
改變	風險分級及符合性評估步驟預期不會改變。

類別 2	藥品/醫療器材複合成單一個體，藥品為主要作用模式，且不可重複使用。
現況	適用藥品法規，也適用醫療器材指令的安全及性能基本要求，但是衛生主管機關不參與醫療器材部分的審查。
預期	將會在藥品指令闡明規定及利益相關者的責任，新法規將規範藥品及醫療器材機關間較正式的合作。
改變	製造廠很可能需要檢附醫療器材部分相關證據，即歐盟符合性宣告或認證機構所核發的證書，以證明產品符合新的安全性及性能要求。

類別 3	醫療器材/藥品複合成單一個體，藥品作用為輔助。
現況	以第三等級醫療器材列管，由認證機構審查設計文檔，認證機構必須就附屬性藥品部分諮詢藥品主管機關。
預期	對第三等級醫療器材將會有更嚴格的規定及監督管理，可能對某些產品要求共通性技術規格，並要求更高的透明度及更加公開臨床數

	據。
改變	尚未確定未來會由特殊認證機構(Special Notified Bodies)、歐洲藥物管理局(European Medicines Agency)或醫療器材評估委員會負責審查，應該會更加強審查上市前及上市後臨床證據，審查可能比現況更耗費時間及金錢。

類別 4	醫療器材及先進治療藥品的複合式產品。
現況	目前以先進治療藥品法規列管，必須檢附認證單位評估報告向歐洲藥物管理局提出申請。自先進治療藥品法規生效六年以來，只有一件此類產品向歐洲藥物管理局提出申請。
預期	基於外界的負面反應，歐盟委員會將提出一份先進治療藥品法規檢討報告。因規定及實際風險不成比例，器材公會呼籲將組織工程產品排除於先進治療藥品法規之外。此外，醫療器材部分不分開於他廠製造的業者將提出單一評估要求。
改變	歐盟或許會公告一份複合式先進治療藥品製造及開發的指引文件，或許會有特別訓練的器材評估員參與上市許可審查。

此外，歐盟委員會建議將由攝入物質、吸入物質或經直腸或陰道給予物質構成或組合成，且為人體吸收或遍布人體的醫療器材列為第三等級，若屬低風險或非人體系統性吸收，則不在此限。

五、評估新法規對認證機構及衛生主管機關的影響：歐盟委員會提議透過由各會員國衛生主管機關代表組成的醫療器材協調小組(MDCG)審查第三等級醫療器材，這項提議遭業者反對，認為無助於提升醫療器材的安全性，歐盟會員國則部分支持、部分持反對意見，歐盟委員會表明這一項提議的目的在於監督認證機構的表現，不在於監督產品。歐盟委員會的提議包括下述流程：1.認證機構(NB)應將廠商申請第三等級器材所檢附的產品使用說明書草案、安全及臨床性能摘要草案通知歐盟委員會，2. MDCG 可於 NB 發證前向 NB 索取初步符合性評估摘要，3. 60 天內 MDCG 可以向 NB 提出意見，NB 將回應意見提報歐盟委員會，4. NB 將符合性評估的最終決定通知歐盟委員會，再由歐盟委員會將訊息轉知 MDCG，5. 歐盟委員會公告意見摘要及符合性評估結果。歐盟議會則提議透過特殊認證機

構(Special Notified Bodies, SNB)評估植入式器材、第3等級給藥器材(複合式產品)、第2b等級給藥或除藥器材(複合式產品)、以人類或動物來源非活組織或細胞製備成的器材及所有其他第3等級器材。這些經SNB審查的器材由SNB將結果通知歐盟委員會。

總結：1.歐盟醫療器材法規是管理器材/藥品複合式產品的媒介；2.歐盟醫療器材法規正在修訂；3.法規修訂將影響不同型態的器材/藥品複合式產品；4.第三等級醫療器材的複合式產品將特別嚴格；5.最終規則尚未定案；6.業界極有可能必須於2018年前完全遵循新醫療器材法規。

議程二、主管權責機關對複合式產品於法規管理之展望(Competent Authority/ Regulatory Agency Updates and Expectations)

講題：複合式產品之分類分級(Definition/Classification)及複合式產品製造廠符合優良製造規範之要求

講者：

- **Janine Jamieson**, *Pharmaceutical Assessor PLAT 1, Notified Body Consultations, Drug-Device Borderline and Combination Products, Licensing Division, MHRA, UK*
- **Christophe Lahorte**, *Head of Unit “National Scientific –Technical Advice & Knowledge Management”- DG Pre-Authorisation, Federal Agency for Medicines and Healthcare Products (FAMHP), Belgium*
- **John Barlow Weiner**, *Associate Director for Policy, Office of Combination Products, FDA, USA*

演講內容：

美國及歐盟現行之複合式產品管理屬性判定主要依據產品之主要作用模式(Primary Mode of Action, PMOA)來判定該產品應以藥品或醫療器材列管，產品的用途宣稱也會影響判定結果，美國、歐盟委員會及英國MHRA已公告相關指引文件。

然而依 PMOA 判定產品之列管模式目前尚有許多問題待討論及解決，如相同產品宣稱不同預期用途，或是無法判斷產品之主要作用模式為何(即不同作用模式之貢獻比重相同)，都可能造成複合式產品屬性判定及審查的挑戰。例如骨替代物(bone substitute)混合生長因子(growth factor)之複合式產品之預期用途可以骨替代物之效能為主，生長因子則為輔助骨生長用，相反地，該產品之預期用途若宣稱為促進骨生長，骨替代物作為暫時支撐之支架，則針對該產品之屬性判定及管理模式將會完全不同。與會講者(如 MHRA 代表及 FDA 代表)皆表示目前複合式產品之屬性判定仍以製造廠宣稱之適應症或預期用途作為判定依據，未來是否能整合一明確之定義方式或指引可能尚須詳盡的討論。

實際製造複合式產品前，複合式產品之研發必須符合製造及設計流程相關法令規範，製造廠首先面臨如何申請製造廠之優良製造規範的問題。以歐盟為例，以往歐盟對藥品之管理依據 2001/83/EC，其內容未含對醫療器材之要求；對醫療器材之管理則依據 93/42/EEC，規範藥品及醫療器材為兩獨立指令。未來歐盟管理複合式醫療產品擬為同時要求符合相關規範，例如若該複合式產品以藥品(Medicinal product)列管，則醫療器材部分仍須符合 Essential requirements (ERs)，而製造廠可以認證機構(Notified Body)出具的 Declaration of Conformity 或 Certificate 辦理。美國對於複合式產品之優良製造規範則是依據 21 CFR Part 4 “Subpart A – Current Good Manufacturing Practice Requirements for Combination Products”，內容載明若為 cross-labeled 產品，則僅針對其內容組成要求符合規範(例如產品實際組成為藥品則須符合藥品 cGMP)；若為 co-packaged 及 single-entity 之複合式產品，製造廠則須同時符合各組成之標準(例如含藥之醫療器材，則必須同時符合 drug CGMPs 及 Quality Systems (QS) regulation，而複合式產品 CGMPs 的最終規則提供業者一個簡化方法，製造廠可符合 drug CGMPs 或 QS regulation 其中之一，並額外符合 QS regulation (若製造廠已符合 drug CGMPs)或 drug CGMPs (若製造廠已符合 QS regulation)的特殊規定要求(如下表)，該方法可

減少複合式產品製造廠必須同時符合 drug CGMPs 及 QS regulation 的法規負擔，FDA 預定於近期內公告相關指引文件。

QS regulation 的特殊規定要求	drug CGMPs 的特殊規定要求
<ul style="list-style-type: none"> • 21 CFR 820.20 - Management Responsibility. • 21 CFR 820.30 - Design Controls. • 21 CFR 820.50 - Purchasing Controls. • 21 CFR 820.100 - Corrective and preventive action. • 21 CFR 820.170 - Installation. • 21 CFR 820.200 - Servicing. 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 CFR 211.84 - Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures. • 21 CFR 211.103 - Calculation of yield. • 21 CFR 211.132 - Tamper-evident packaging requirements for over-the-counter (OTC) human drug products. • 21 CFR 211.137 - Expiration dating. • 21 CFR 211.165 - Testing and release for distribution. • 21 CFR 211.166 - Stability testing. • 21 CFR 211.167 - Special testing requirements. • 21 CFR 211.170 - Reserve samples.

為協助業者了解創新產品上市相關問題及法規要求，英國主管權責機關 MHRA 設有創新辦公室(Innovation Office)，比利時主管權責機關 FAMHP 設有國家科學技術諮詢(National Scientific-Technical Advice)，美國 FDA 設有複合式產品辦公室(Office of Combination Products)，這些機制值得本署參考。

總結：複合式產品之研發過程必須先擬定產品之實際用途，其主要作用模式 (PMOA)決定未來該產品之列管方式，並應於設計開發階段確認製程及成品須符合相關優良製造規範，針對產品之各階段驗證導入相關法規，有助於產品於各國之上市申請。

議程三、複合式產品之法規發展策略(Regulatory and Development Strategies for Combination Products)

講題：複合式醫療產品於全球申請相關認證之法規發展策略(The Development of Global Regulatory Strategies for the Approval of a Combination Products)

講者：

- **Nathalie Yanze**, *Senior Regulatory Program Director, Genentech, USA*
- **Sanjay Jain**, *Principal Engineer, Janssen R&D, Johnson & Johnson, USA*
- **Barry Sands**, *President & Founder, RQMIS Inc., USA*

演講內容：

複合式產品於全球之發展進程快速，各國衛生主管機關亦著手制定相關法令規範以因應該類產品於上市前/上市後之審查及管理，其中以美國及歐盟為相關法令指引之前導國家。

美國食品藥物管理局(FDA)針對多樣化之醫療產品設立以下 medical product center，分別為藥物評估暨研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER)、醫療器材暨輻射衛生中心 (Center for Devices and Radiological Health, CDRH) 以及生物製劑評估暨研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)，依各中心之專長分別負責藥品、醫療器材及生物製劑之審查。為因應複合式產品之發展及後續上市前/上市後審查事宜，FDA 設立複合式產品辦公室 (Office of Combination Products, OCP)，負責處理複合式醫療產品管轄與屬性判定。

歐盟對於醫療器材之管理主要依據以下三大指令，即主動植入醫療器材指令 (90/385/EEC on Active Implantable Medical Devices, AIMDD)、醫療器材指令 (Directive 93/42/EEC on Medical Device, MDD) 及體外診斷醫療器材指令 (Directive 98/79/EC on In Vitro Diagnostic Medical Devices, IVDD)。除基本指令

外，歐盟另外公布一系列之評估指引(MEDDEV)，使歐盟之認證機構及製造廠在依指令之細則進行符合性評估時能有明確的原則性依據。因應含藥之複合式器材發展情形，歐盟也於 2001 年公布指引文件(MEDDEV 2.1/3 rev.2)，內容載明區分複合式產品為藥品或醫療器材之相關定義及指引，而 2009 年公布之新版指引「Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative (MEDDEV 2.1/3 rev.3)」納入含人類血液相關產品之醫療器材定義，並取代舊版指引。除該指引與複合式產品相關之外，歐盟將不定期會公布相關文件發表對於類別及歸屬不明確之產品的觀點。目前美歐權責機關單位對複合式醫療產品之相關定義如下：

區域	複合式產品的法規定義	複合式產品的指引文件定義
美國	有 (21 CFR 3.2(e))	有 (21 CFR 3.2(e))
歐盟	無專屬定義 (Combined Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)係指組織/細胞產品與醫療器材的複合使用)	無專屬定義 (MEDDV 2. 1/3 rev.3 敘述應如何審查複合式產品，以判定該產品為醫療器材或藥品)

因歐盟目前尚無特定機構單位專職處理複合式產品之審查作業，故於受理製造廠申請複合式產品查驗登記時之處理方式與美國差異甚大，以下為美歐權責機關管理複合式產品之比較：

區域	受理方式	審查原則概述
美國	由 OCP 統整	1. Request for Designation (RFD) 2. OCP 集合各中心(CDER、CDRH 及 CBER)之代表

		<ol style="list-style-type: none"> 3. 產生共識後判定產品屬性(drug、device、biologic 或 combination product) 4. 若為 combination product，則指定審查主要負責中心(lead center)
歐盟	無統一窗口 (由認證機構(Notified Bodies, NB)及主管機關(competent authority, CA) 介入)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 目前三大指令(MDD、AIMDD 及 IVDD)未訂定流程 2. 依產品主要作用模式(primary mode of action, PMOA)規範以醫療器材或藥品列管 3. MEDDEV 2.1/3 提供相關指引 4. NB 及 CA 於產品屬性判定(classification) 解讀及臨床前/臨床資料之要求不一致

因複合式產品之發展日新月異，故管理相關產品之法規或指引必須與時俱進，未來美歐權責機關單位針對複合式醫療產品之定義及管理模式將朝以下方向改進：

區域	未來改進方針
美國	<ol style="list-style-type: none"> 1. 適度調整目前處理流程(消除偏向判定為藥品)。 2. 因 OCP 設立前流程不一致，過去的審查結果可重新審查 3. 持續改進指引文件。 4. 與科技接軌。
歐洲	<ol style="list-style-type: none"> 1. 更新 MDD/IVDD 指令，在流程方面提供較明確的方向。 2. 因前後審查流程不一致，過去的審查結果可重新審查。 3. 改善 NB 及 CA 於產品屬性判定(classification)解讀及臨床前/臨床資料要求不一致之情形。

除美國及歐盟外，不同國家針對複合式產品之審查模式存在許多差異性，如日本目前提議複合式產品採藥品與醫療器材分開申請的模式，與藥品共同包裝之

醫療器材必須有許可證。許多國家亦開始針對複合式產品擬定特定之管理規範，加拿大已公布針對複合式產品之指引，日本、韓國及亞太國家針對複合式產品有特定要求，但未公開相關規範指引，拉丁美洲(如巴西)則在 *pre-submission conference* 指出相關要求，至於中國及其他國家則傾向參考美國或歐盟的規範制定該國對複合式產品之要求。

就業界的觀點，普遍認為儘早及頻繁與衛生主管機關溝通是成功開發創新複合性產品的重要關鍵。

總結：複合式產品之管理模式及審查流程各國差異甚大，目前各國衛生主管機關致力於擬定明確之法規或指引，並改善產品屬性判定及審查模式之差異性，並隨著跟進科技發展更新指引內容，以提供製造廠針對不同複合式產品之法規參考依據。

議程四、複合式產品、交界性產品及新技術的屬性分類討論(**Gaining key insight on the rationale behind the classification of combination products, borderline products and new technologies**)

主席：**Mika Reinikainen**, *Managing Director, Abnovo Ltd*, UK

專家小組成員：

- **Janine Jamieson**, *Pharmaceutical Assessor PLAT 1, Notified Body Consultations, Drug-Device Borderline and Combination Products, Licensing Division, MHRA*, UK
- **Christophe Lahorte**, *Head of Unit “National Scientific –Technical Advice & Knowledge Management”- DG Pre-Authorisation, Federal Agency for Medicines and Healthcare Products (FAMHP)*, Belgium
- **Sophie Tabutin**, *Certification Manager and Technical Expert, BSI*, UK
- **Bianca Lutters**, *Technical expert and scheme manager, BSI Group Deutschland GmbH*, Germany
- **Bassil Akra**, *Director Clinical Affairs, TÜ V SÜ D Product Service GmbH*, Germany

- **Jörg Plessl**, *Director EU Affiliates, Regulatory Affairs, Norgine & Regulatory affairs expert at EUCOPE (European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs)*, Germany
- **Nick Lee**, *Pharmaceutical Assessor, HPRA*, Ireland

在這一議程中，首先由主席引言簡介歐盟的交界性產品判定原則，接著進入六件個案討論。歐盟的交界性產品判定包括以下步驟：一、確認產品的預期用途，二、了解產品的所有組成及這些組成的作用模式如何貢獻達成預期用途，三、確認產品中何作用模式為主及何作用模式為輔助。醫療器材作用模式的判定應參照歐盟醫療器材指令(MDD Article 1.2.a)，而藥品作用模式的判定應參照歐盟藥品指令(MPD Article 1.2)，藥品作用模式包括藥理、免疫及代謝等途徑。MDD 規定含藥醫療器材(藥品作用為輔助醫療器材)應依 MDD 評估及核准，該醫療器材列屬第三等級。

第一件個案討論由本署林賢一高級審查員提出，討論產品為含肝素導管沖洗器(heparin catheter luck-flush solution)，由於該產品的主要作用模式為物理性沖洗，於美國及加拿大以醫療器材核准途徑准予上市，但在英國等四個歐洲國家、澳洲及日本卻以藥品核准途徑准予上市，因此向在場歐洲專家小組成員提問該產品歸屬藥品列管的理由。歐洲專家小組成員一致認為該產品就現行判定原則應歸屬醫療器材列管，英國 MHRA 代表 Janine Jamieson 則提出該類產品於歐盟醫療器材指令實施前即有產品核准上市，因此未將這些先前以藥品核准的產品改為醫療器材。

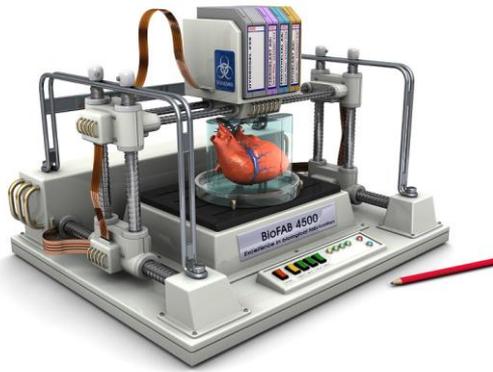
第二件個案討論由 Bassil Akra (TÜ V SÜ D Product Service GmbH, Germany) 提出，討論產品為傷口沖洗液(wound irrigation solution)，這一類產品宣稱用於處理輕微割傷、擦傷、撕裂傷和輕微燒傷時的傷口清潔及濕潤吸水性傷口敷料。這一類產品含有 0.02%、0.04%、0.10% 或 20.00% 防腐劑(polyhexanide)，同時具有抑制微生物生長的藥理作用模式及傷口沖洗的物理模式，因此屬複合式產品。提出討論的原因是這一類產品於歐盟某些國家依歐盟分類規則第 13 條以醫療器材列管，某些國家則以藥品列管，令業者無所適從。屬性判定上的差異於歐盟不同國家之間仍存在，雖然專家小組多認為這一類產品就主要作用模式而言屬醫療器

材，目前只能建議業者結合認證機構向所在國衛生主管機關確認產品管理屬性，同時建議業者應留意用途宣稱的差異也可能影響產品被判為醫療器材或藥品。

第三件個案討論由 Sophie Tabutin (BSI, UK)提出，討論產品為含酵素偵測系統的傷口敷料，敷料上含固定化酵素受質，可偵測宿主傷口感染時三種嗜中性粒細胞釋出酵素的上升。因這些染劑具醫療診斷作用，可視為藥品，希望與會者討論這樣的產品是否適用歐盟分類規則第 13 條，判定為第三等級醫療器材(含藥，且藥品作用為輔助)。經討論，專家小組認為該產品主要作用模式為傷口敷料，而染料的診斷作用發生於人體表面，不符合 MDP Article 1.2(b)所規定於體內或給藥於人體進行醫療診斷之定義，該染料依歐盟定義不屬於藥品，因此這一類具診斷功能的傷口敷料僅屬一般醫療器材，不適用以歐盟分類規則第 13 條判定為第三等級含藥醫療器材。

第四件個案討論由 Janine Jamieson (MHRA, UK)提出，Dr. Jamieson 引用一份歐盟執委會的新興及新鑑定健康風險科技委員會(Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks, SCENIHR) 2014 年 7 月 17 日採認的醫療器材中使用奈米材料對潛在健康作用的判定指引(Guidance on the Determination of Potential Health Effects of Nanomaterials Used in Medical Devices, http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_045.pdf)所述案例，研究報告顯示將氧化鐵奈米粒子注射入癌細胞中，利用輻射或外加磁場加熱奈米粒子，以殺死癌細胞。此一類型的應用尚未歸屬於藥品或醫療器材，使癌細胞立即爆裂的作用是機械性，而爆裂細胞隨後被代謝可被視為藥品作用模式。經討論，專家小組認為依主要作用模式應將此奈米粒子視為醫療器材，爆裂細胞隨後被代謝為結果，並非主要作用模式，依歐盟分類屬於第三等級醫療器材。類似奈米粒子有些涉及藥理作用，則被當作藥品管理，建議各國一起討論如何調和管理模式。目前歐盟對奈米粒子上市前要求並無特別規定，未來歐盟委員會應該會公告針對奈米粒子產品上市要求的通用技術規格。

第五件個案討論由本議程主席 Mika Reinikainen (Abnovo Ltd, UK)提出，討論的產品是 3D 生物列印機(Bioprinting)，其用途為列印人體組織或器官，如下圖。(資料來源 <http://www.explainingthefuture.com/bioprinting.html>)



生物列印機的組件包括(一)無菌溫濕環境控制槽，(二)外部附件，包括血液泵浦、氧合器及診斷儀器(如心電圖等)，(三)生物墨水，即病患自體細胞、合成生物產品、非活體支架生物材料、電路及微器材(如起搏器、除顫器等)，(四)溶液：如合成血液、營養液等。經討論，專家小組認為列印機本身可能屬醫療器材，最終產品屬先進治療藥品，而列印機系統則有討論空間，可能屬先進治療藥品。目前這一類產品還在初期研究階段，建議與會人員參與歐洲藥物管理局(EMA)創新工作小組(Innovation Task Force)的相關討論。

第六件個案討論產品為搭載藥物的癌症治療用奈米容器(nanocontainer)，經討論，專家小組認為該產品應視為藥物遞送系統，依主要作用模式判定其管理屬性。相對於藥物載體，由於這一類產品通常以治療用藥品為主要作用模式，因此通常以藥品列管。

第二天 2014 年 11 月 20 日星期四

議程一、主管機關審核認證機構及認證機構查廠(Competent Authority and Notified Body Audits)

**講題：檢視聯合主管機關審核認證機構及成立認證機構協會的結果及影響
(Examining the Results and Implications of Joint Competent Authority Audits and the Formation of Team NB)**

**講員：Bianca Lutters, Technical Expert and Scheme Manager, BSI Group
Deutschland GmbH, Germany**

演講內容：

歐盟自爆發 PIP 劣質矽膠隆胸事件後，決定檢討現行醫療器材認證機構制度及修訂醫療器材法規，自 2014 年起加強認證機構管理及審核，預定於 2016-2018 年間開始實施新的醫療器材法規及體外診斷醫療器材法規，使規範更明確，管理更透明。本講題共討論四個重點，包括一、2014 年的管理制度變更，二、聯合稽查，三、認證機構行為守則，及四、管理制度變更對複合式產品的影響。

一、2014 年的管理制度變更：歐盟已修訂認證機構執行醫療器材審查的資格認定及委任工作，要求認證機構執行突擊稽查(unannounced audits)，審查更多的臨床資料，並配合歐盟符合性及執法小組(Compliance and Enforcement Group)要求，執行不定期稽查、主管機關稽查、突擊稽查、強制暫停及取消認證。

二、聯合稽查：歐盟已修訂醫療器材認證機構認可及監管法規，2013 年 9 月 24 日公告於 COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 920/2013 of 24 September 2013 on the designation and the supervision of notified bodies under Council Directive 90/385/EEC on active implantable medical devices and Council Directive 93/42/EEC on medical devices，這一項法規於公告後第 20 日起生效。認證機構初次申請、申請擴充範圍及接受續約聯合稽查時，須有該國認定主管機關、其他國認定主管機關及歐盟委員會評估員參與，認定後有效期為 5 年，所有認證機構均須於該法規生效 3 年內提出續約申請。客戶數大於 100 的認證機構應至少每 12 個月接受一次認定主管機關的監督稽查，其他則至少每 18 個月接受一次認定主管機關的監督稽查。聯合稽查所發現的認證機構不符合事項中，大多數與認證機構的組織及總體要求、品質管理系統要求、資源要求及流程要求等基本面相關。依早期資訊回饋，許多發現的問題已成為認證機構的重大不符合事項。

三、認證機構行為守則：針對管理機制的改變，歐洲認證機構協會 Team-NB 已研擬及公告認證機構行為守則，供所有 Team-NB 會員遵行，新版 3.2 內容明定突擊訪視(unannounced visit)的頻率、重點及 Team-NB 稽核員執行符合性稽查的行為守則細節，Team-NB 監督稽查報告發現 63%的缺失歸因於認證機構評估人員的資格及指派。

四、管理制度變更對複合式產品的影響：對認證機構啟動聯合稽查，將導致

認證機構數量的降低及業務範圍的縮減。對製造業者而言，必須關切合作的認證機構是否會被取消認證資格及是否需轉移至其他的認證機構，關注主管機關有關複合式產品相關資訊的正面建議，並且加強臨床評估以因應更嚴格的技术審查要求。

總結：1.認證機構必須因應未來的公平競爭環境；2.未來法規對認證機構有更嚴格要求，將導致認證機構數量降低及業務範圍縮減；3.未來法規對製造業者有更嚴格的要求。

議程二、複合式產品之滅菌(Sterilisation of Combination Products)

講題：發展複合式產品有效的滅菌策略(Developing effective strategies for overcoming combination product sterilization challenges)

講員：Dennis Christensen, *Owner*, Christensen Consulting, LLC, USA

演講內容：

科學技術日新月異，複合式產品的發展越來越快速，為了因應產品之獨特性，傳統滅菌方式已逐漸無法滿足複合式產品的需求，因此製造廠開始嘗試使用新穎性滅菌方式來解決傳統滅菌方式的不足。

在會議資料中介紹美國FDA於2008年12月公告「Submission and Review of Sterility Information in Premarket Notification (510(k)) Submissions for Devices Labeled as Sterile」之指引草案，內容說明將醫療器材在製程中滅菌所使用的方法分為三大類，分別為傳統式(Traditional)、非傳統式(Non-traditional)及新穎性非傳統式(Novel Non-traditional)的滅菌方法，其差異性如下：

定義	傳統滅菌方法 (Traditional)	非傳統式滅菌方法 (Non-traditional)	新穎性非傳統式滅菌方法 (Novel Non-traditional)
是否具有安全及有效的使用歷史	有，較長	有，較短	尚無
是否具有滅菌確效之相關文獻	有	有	少或無
經FDA品質系統查廠認可 (satisfactory FDA	有	有	尚無

QS inspections)			
滅菌方式舉例	<ul style="list-style-type: none"> • Dry Heat • Ethylene Oxide (EtO) with devices in a fixed chamber • Moist Heat or Steam • Radiation (e.g., gamma, electron beam) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hydrogen Peroxide (H₂O₂) Gas Plasma • Ozone (O₃) 	<ul style="list-style-type: none"> • Chlorine Dioxide (ClO₂) • Ethylene Oxide in a Bag • High Intensity Light or Pulse Light • Microwave Radiation • Sound Waves • Ultraviolet Light • Vaporized Chemical Sterilant Systems (e.g., hydrogen peroxide or peracetic acid).

在案例分享中，提及ClearShield產品原於2007年美國核准上市，此產品係由 polymethyl methacrylate (PMMA)所製成，用於患者顱骨處遭受創傷後，以恢復自身骨骼之植入物，以非滅菌方式供應，並且須在使用前先利用環氧乙烷滅菌後方能使用的產品。

因為環氧乙烷滅菌方式的缺點為有毒且易燃，越來越多醫院場所停止使用環氧乙烷滅菌，為了解決現有的問題，所以製造廠使用新穎的方式- peracetic acid/hydrogen peroxide (PAA) vacuum vapor進行產品滅菌後重新申請，並於2014年以第二等級醫療器材取得美國510(k)核准，而且此產品是第一個以peracetic acid/hydrogen peroxide (PAA) vacuum vapor滅菌方式取得美國上市，EO及PAA滅菌方式之特性如下表所示：

EO及PAA滅菌比較表

滅菌方式	EO	PAA
材質相容性	優	優
滅菌溫度	須提升溫度(40°C)	室溫(18°C-30°C)
周轉時間	3天至幾周	24小時

毒性	有	無
易燃性	是	否

總結：新穎的滅菌方式可以彌補及取代傳統滅菌方式的缺點，但在制定滅菌確效過程中有許多部份值得我們關注及進一步驗證，如：需考量滅菌方式與材質之相容性、產品經滅菌後之功能性及安全性驗證、若宣稱無熱原產品，是否因新穎的滅菌方式而影響熱原試驗結果、進行包裝完整性測試以維持產品無菌性、產品安定性測試、氣體殘留量可接受容忍限值之計算與依據等等。

議程三、人因工程與可用性(Human Factor/ Usability Engineering)

講題：歐盟主管機關對人因工程管理規範之進展及複合式醫療產品導入人因工程概念說明(Essential Insight of Human Factor Testing, EU Requirement, Authority Expectations and Conducting Human Factor Testing for Regulatory Approval of a Combination Product)

講員：

- **Jonathan Kendler**, *Design Director- Human Factors Engineering, UL, the Netherlands*
- **Katrin Rapp**, *Usability Leader, Sanofi, Germany*

演講內容：

器材產品除發揮預期的效能外，在使用上亦須確保其具有安全性。以往醫療產品在開發初期未重視使用者對產品可用性之評估，導致產品上市後發生許多不良反應，為降低產品因設計問題造成使用者之危害，促進了人因工程(Human factors engineering, HFE)應用於醫療器材上的發展。人因工程之範疇包含了工程學(Engineering)、設計(Design)及心理學(Psychology)，因使用安全性(Use-safety)與產品設計有關，一個設計良好的產品可降低風險，或是協助使用者能輕易發現錯誤並及時修正，故在醫療產品設計開發初期導入人因工程之概念可避免因設計上的缺陷導致使用者的傷害，甚至死亡。隨著各國衛生主管權責機關對產品可用性(Usability)之重視，人因工程已被廣泛認為可確保產品使用上之安全性。

醫療器材之設計導入人因工程概念藉由下列方法使醫療器材提高其安全性及有效性：

1. 藉由研究人與設備之互動方式產生相關需求及確認解決方案。

2. 使醫療產品能與人體結構相容(如尺寸、強度及活動範圍等)。
3. 使醫療產品能符合人體(感官)使用情形(如反應時間、記憶情形及使用步調節奏等)。

為能確認醫療器材導入人因工程概念後是否能達到預期之成效，可用性試驗(Usability test)成為一個明確的評估方式。可用性試驗依據產品屬性評估其可靠性、節能效率及可製造性，利用可量化之評估方式確認產品實際使用之情形是否因設計特點降低不良反應相關風險。可用性試驗可於產品原型(prototype)或等同性產品之評估，建立一代表性之使用情境，於使用過程中評估產品設定之解決方案是否發揮其功能。

目前歐美各國已採認之可用性標準IEC 62366 “Medical devices - Application of usability engineering to medical devices”載明醫療器材之可用性評估流程從定義需求、開發使用者介面設計概念、建立使用者介面之原型、進行可用性試驗並獲得數據、設計介面再修正、確認使用者介面之功效、以及最終報告之撰寫等皆有相關敘述，可供製造廠作為驗證產品可用性之相關法規依據。此外，美國FDA CDER已要求大多數的藥物輸送器材必須執行正式的人因工程研究，研究計畫(protocol)可於啟動前要求FDA CDRH提供非正式審查，詳情可參考FDA於2011年公告的指引草案(Draft Guidance) Applying Human Factors and Usability Engineering to Optimize Medical Device Design。

總結：複合式醫療產品若於設計初期導入人因工程與可用性之概念具有以下優勢：1.符合相關國際標準及滿足主管機關或權責機關單位之要求；2.產品本身可降低使用之風險以避免上市後不良反應的產生；3.以使用者需求為出發點可促進使用者遵守正確操作方式；4.提高產品品質並促進商業效益。

參、心得與建議事項

1. 不定期追蹤先進國家衛生主管機關對複合式產品之法規制定情形

歐盟醫療器材修法兼顧加強上市前審查、上市後追蹤及法規透明度，其提案內容可供本署研擬醫療器材專法及複合式產品法規參考，最新進展及產業影響等資訊亦可供我國從事外銷歐盟市場的醫療器材業者參考。就歐美業者的觀點，亞洲國家大多比照歐盟及美國的複合式產品管理機制訂定相關規範，但未對外公告，為完善我國的複合式產品管理法規及提升其透明度，建議不定期追蹤先進國家衛生主管機關對複合式產品之法規制定情形，並適時修訂我國的相關法規。

2. 成立複合式產品專案小組，積極推動複合式產品管理之國際調和

目前複合式產品係依產品之主要作用模式(primary mode of action)判定屬藥品或醫療器材列管，惟部分創新產品之主要作用模式不易判定，且業者與衛生主管機關對創新產品之管理屬性也可能有不同的認定。因此，建議我國參考美國管理制度，廠商申請複合式產品之屬性判定或查驗登記時，若於屬性判定有爭議，建議提交本署複合式產品專案小組討論，以期達到一致性審查及有效管理該類產品。此外，也建議聯繫美國及歐盟衛生主管機關的複合式產品窗口，蒐集國外相關意見，作為本署屬性判定之參考，以確保我國複合式產品管理的國際調和。

3. 確保國內委辦單位之審查品質及一致性

歐盟實施醫療器材認證機構認證制度，過去常受外界質疑認證機構品質參差不齊，PIP事件後，歐盟已著手改革醫療器材認證機構管理機制。本署醫療器材查廠及部分查驗登記業務交由委辦單位辦理，應維持對委辦單位執行相關稽核，以確保委辦業務品質及業者對醫療器材管理制度的信心。

4. 加強宣導人因工程概念之重要性

各國重視醫療器材之風險分析，且推動將人因工程/可用性分析納入風險分析中，近年美國FDA也陸續發布多份有關醫療器材人因工程指引文件，宣導廠商在設計開發階段進行人因工程/可用性分析，期將上市產品的使用風險降至最低，並要求在上市前申請審查時提交相關報告。

我國將人因工程概念應用至醫療器材開發的廠商並不多，應加強宣導醫療器材廠商在設計開發初期即導入人因工程並配合風險分析，以降低人為操作錯誤或疏失。建議可參考最新國際標準組織(ISO)、歐盟(EU)與美國(FDA)人因工程相關基準或指引進行評估比較，研訂醫療器材人因工程評估基準草案。

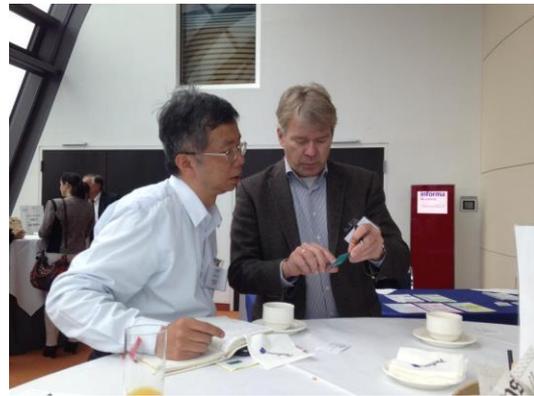
5. 加強人才培養

醫療器材產品種類繁多、涉及類別廣泛、且技術發展日新月異。為配合此類產品之生命週期及技術特性，應積極展開對於審查人員的業務培訓，包括法規及專業技術等知識及技能培養，以維持審查水準。

照片



本署林賢一高級審查員於複合式產品、交界性產品和新技術分類理由討論發表討論議題。



林賢一高級審查員於茶敘時間與與會之產業界代表分享複合式產品發展經驗及交換聯絡資訊。

DAY 1 - Wednesday 19th November 2014

08:00 Conference registration

09:00 **Opening remarks from the Chair**
Lee Leichter, *President, P/L Biomedical, USA*

Medical Device Directives and Combination Products

09:10 **Revision to the Medical Device Directives: latest developments and implications for combination products**
Amanda Maxwell, *Medtech Regulatory Affairs Editor, Clinica Medtech Intelligence, IBI Life Sciences - Scrip Group, UK*

Competent Authority/ Regulatory Agency Updates and Expectations

09:45 **Examining how the MHRA receives, reviews and interacts for combination product assessments**
Janine Jamieson, *Pharmaceutical Assessor PLAT 1, Notified Body Consultations, Drug-Device Borderline and Combination Products, Licensing Division, MHRA, UK*

10:20 **Module 3 and Drug Device Consultations**
Nick Lee, *Pharmaceutical Assessor, HPRA, Ireland*

10:55 Morning Coffee Break and networking

11:25 **Flash update**
Current views and experiences on regulating combination products: the FAMHP perspective
Christophe Lahorte, *Head of Unit "National Scientific –Technical Advice & Knowledge Management"- DG Pre-Authorisation, Federal Agency for Medicines and Healthcare Products (FAMHP), Belgium*

11:50 **Competent Authority panel: Discussing how to manage unpredictability/disharmonisation in combination product assessments across Europe**

- Janine Jamieson, *Pharmaceutical Assessor PLAT 1, Notified Body Consultations, Drug-Device Borderline and Combination Products, Licensing Division, MHRA, UK*
- Christophe Lahorte, *Head of Unit "National Scientific –Technical Advice & Knowledge Management"- DG Pre-Authorisation, Federal Agency for Medicines and Healthcare Products (FAMHP), Belgium*
- Nick Lee, *Pharmaceutical Assessor, HPRA, Ireland*

12:30 **Flash update**
Implementing US GMP requirements with special considerations for Combination Products
John Barlow Weiner, *Associate Director for Policy, Office of Combination Products, FDA, USA*

13:05 Networking Lunch

Regulatory and Development Strategies for Combination Products

14.20 Case study: Developing regulatory and development strategies for successful approval of a biotechnology drug presented in a delivery system
Nathalie Yanze, Senior Regulatory Program Director, Genentech, USA

14.55 Case study: Examining combination product development and implications for global regulatory strategies at Janssen R&D
Sanjay Jain, Principal Engineer, Janssen R&D, Johnson & Johnson, USA

15.30 Afternoon tea and networking

16.00 Case study: Practical insight into the development of regulatory strategies for the approval of a combination product in the US, EU and key world markets
Barry Sands, President & Founder, RQMIS Inc., USA

16.35 *Interactive Session – Experience Exchange*
Sharing practical experiences of developing regulatory and development strategies for the successful approval of combination products
Chairman: Lee Leichter, President, P/L Biomedical, USA

17.35 Evaluation form completion time

17.40 Networking drinks

18.10 *Extended evening discussion*
Gaining key insight on the rationale behind the classification of combination products, borderline products and new technologies

Panel chair: Mika Reinikainen, Managing Director, Abnovo Ltd, UK

Panel members:

- Janine Jamieson, Pharmaceutical Assessor PLAT 1, Notified Body Consultations, Drug-Device Borderline and Combination Products, Licensing Division, MHRA, UK
- Christophe Lahorte, Head of Unit "National Scientific –Technical Advice & Knowledge Management"- DG Pre-Authorisation, Federal Agency for Medicines and Healthcare Products (FAMHP), Belgium
- Sophie Tabutin, Certification Manager and Technical Expert, BSI, UK
- Bianca Lutters, Technical expert and scheme manager, BSI Group Deutschland GmbH, Germany
- Bassil Akra, Director Clinical Affairs, TÜV SÜD Product Service GmbH, Germany
- Jörg Plessl, Director EU Affiliates, Regulatory Affairs, Norgine & Regulatory affairs expert at EUCOPE (European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs), Germany
- Nick Lee, Pharmaceutical Assessor, HPRA, Ireland

19.40 Evaluation form completion time

19.45 End of conference Day 1

DAY 2 - Thursday 20th November 2014

- 08.50 **Opening remarks from the chairperson**
Lee Leichter, *President, P/L Biomedical, USA*

Competent Authority and Notified Body Audits

- 09:00 **Examining the results and implications of joint Competent Authority audits and the formation of Team NB**
Bianca Lutters, *Technical Expert and Scheme Manager, BSI Group Deutschland GmbH, Germany*

- 09.35 **Interactive Session**
Notified Body panel: Evaluating the processes and findings of unannounced manufacturer audits and testing by Notified Bodies

Panel members include:

- Basil Akra, *Director Clinical Affairs, TÜV SÜD Product Service GmbH, Germany*
- Sophie Tabutin, *Certification Manager and Technical Expert, BSI, UK*

Global Requirements for Combination Products

- 10.15 **Interactive Session**
Combination Products World Cafe'
Join the other attendees as they share experiences about combination product approvals in key emerging market regions, its particulars and the challenges faced. Get your questions answered and learn from the experiences of others before joining another café table concerning another region before the time is up!

- Table 1: China and Japan
Table 2: ASEAN
Table 3: Australia
Table 4: Latin America

- 11.00 Morning coffee and networking
- 11.20 **Case study: Illustrating US regulatory and development strategies for combination products with divergent regulatory paths**
Winifred C Wu, *President and Principal Advisor, Strategic Regulatory Partners, LLC, USA*

Leachables

11.55 Safety Assessment of leachables for combination drug products – approaches and best practices
Stephen A. Barat, *Executive Director, Scientific Affairs, Branded Drug Development, Actavis, USA*

12.30 Networking Lunch

Sterilisation of Combination Products

13.30 Developing effective strategies for overcoming combination product sterilisation challenges
Dennis Christensen, *Owner, Christensen Consulting, LLC, USA*

Extended session: Human Factors/ Usability Engineering

14.05 Understanding human factors/usability testing: Essential insight into the processes, EU requirements and authority expectations
Jonathan Kendler, *Design Director – Human Factors Engineering, UL, The Netherlands*

14.40 Afternoon Tea and networking

15.00 Flash update
 Essential advice for successfully meeting new human factors and usability engineering requirements for US submissions
John Barlow Weiner, *Associate Director for Policy, Office of Combination Products, FDA, USA*

15:35 Case study: Successfully designing, conducting and presenting human factors testing for regulatory approval of a combination product
Katrin Rapp, *Usability Leader, Sanofi, Germany*

16.10 Interactive Session
 Summary Q&A discussion panel: Feedback and insight for ensuring successful human factors/usability testing
 Questions will be saved from the extended session to be put to the panel of speakers.

- **Jonathan Kendler**, *Design Director – Human Factors Engineering, UL, The Netherlands*
- **John Barlow Weiner**, *Associate Director for Policy, Office of Combination Products, FDA, USA*
- **Katrin Rapp**, *Usability Leader, Sanofi, Germany*
- **Sanjay Jain**, *Principal Engineer, Janssen R&D, Johnson & Johnson, USA*

16.40 Evaluation Form completion time

16.45 Closing remarks from the chairperson

16.50 End of the conference