

出國報告（出國類別：參加國際會議及考察）

赴日本參加國際標準組織 ISO/TC212 技術委員會會議及參訪高階醫療器材製造廠
出國報告

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署
姓名職稱：王淑慧審查員、劉方穎審查員
派赴國家：日本
出國期間：105 年 11 月 3-11 日
報告日期：106 年 1 月 10 日

摘要

國際標準組織（International Standard Organization, ISO）於 1994 年成立 TC212 技術委員會（ISO/TC212 Clinical laboratory testing and in vitro diagnostic test systems，以下簡稱 ISO/TC212），該委員會主要負責與臨床實驗室及體外診斷醫療器材有關之品質管理、實驗室安全、產品分析性能等相關標準發展。本署自 103 年起，以亞洲醫療器材調和會（Asian Harmonization Working Party, AHWP）代表身分，陸續派員參加 ISO/TC212 技術委員會年度會議，除進行人才培訓，並希望藉由派員參加會議，了解國際標準之發展趨勢。

本計畫派員赴日本參加本(105)年度 ISO/TC212 年度會議，會議為期 3 天半，銜接會議時間，同時安排參訪泰爾茂公司愛鷹工廠之塗藥心血管支架及氣球擴張導管，及台富製藥八王子廠之肝炎體外診斷試劑等高階醫療器材生產流程。

本次出席會議及參訪高階醫療器材製造廠成果豐富，除藉由參與國際標準制定討論會議，了解標準制定過程，提升審查人員知能及國際觀；同時藉由參訪高階醫療器材製造廠，讓審查人員深入了解此類產品研發製造及關鍵性製程作業程序，有助於提升審查品質。

目 次

壹、目的.....	4
貳、過程.....	4
參、心得及建議.....	8
肆、附件.....	11

壹、目的

體外診斷醫療器材為國內醫療器材重點發展項目之一，為了替國人把關，本署依據目前國內醫療器材法規為基礎，並參考國際管理規定，陸續採認多項國際標準，提供廠商作為產品研發及本署產品上市前審查之參考。近年並積極參與國際標準制定會議，希望藉此了解國際標準發展方向及產業需求，有利我國體外診斷醫療器材管理制度與國際接軌。

本計畫派員赴日本參加 ISO/TC212 技術委員會 2016 年度會議，除進行人才培訓，研究醫療器材國際管理制度及未來發展，並加強與其他國家審查人員之經驗交流。本次會議由各國法規主管機關、實驗室認證單位及廠商代表進行有關臨床醫學實驗室及體外診斷醫療器材標準提案及內容討論，會議為期 3 天半，其中對於國內外產業熱切關注之體外診斷醫療器材臨床評估標準有諸多討論，藉由參與此次會議，可實際了解產業需求及標準發展方向，對於未來可能產生之爭議及安全性問題，及早防範。

貳、過程

本計畫派員赴日本參加本(105)年度國際標準組織舉辦之 ISO/TC212 技術委員會 2016 年度會議，會議為期 3 天半，銜接會議時間，同時安排參訪泰爾茂公司愛鷹工廠之塗藥心血管支架及氣球擴張導管，及台富製藥八王子廠之肝炎體外診斷試劑等高階醫療器材生產流程，行程安排及議程摘要如下：

一、105 年 11 月 4 日（週五）

時間	行程安排
105 年 11 月 4 日（五）	1. 泰爾茂公司愛鷹工廠簡介業務 2. 參觀塗藥心血管支架、氣球擴張導管生產流程 3. 問答及討論

本次銜接 ISO/TC212 技術委員會會議，特別安排參訪泰爾茂公司之塗藥心血管支架生產流程，該公司愛鷹工廠位於富士山附近，主要負責生產心臟血管類產品，包含心血管支架、心導管及血壓計等。本次特別安排本署人員參觀塗藥支架、氣球擴張導管之生產過程，就塗藥支架產品而言，該工廠具有完整製程，由射出成型、原始材料裁切、塗藥、組裝、滅菌及檢驗，均在該工廠完成，無外包情形。該工廠將塗藥製程列為商業機密，不開放參觀實際製程，僅播放影片搭配專人解說，其塗藥過程係由機器精準定量定位塗布於支架，目前生產塗藥支架均使用 Sirolimus 藥品，向其他藥廠購買，現行並無研發其他藥品。另安排參觀冠狀動脈氣球擴張導管，主要觀看製程影片，並有專人解說及示範實際產品組裝，該製造廠所生產心血管支架、氣球擴張導管，

與一般醫療器材生產最大的差異為，因產品特性，有關導管導線置入，以及支架蝕刻及表面塗層確認等步驟皆需由人力完成，因此生產量並不大。

二、105 年 11 月 7-10 日（週一至週四）

時間	行程安排
105 年 11 月 7 日（一）	參加 ISO/TC212 WG3 小組工作會議 議題： 體外診斷醫療器材優良臨床評估規範「ISO/NP 20916：In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies involving specimens from human subjects — Good study practice」草案內容討論
105 年 11 月 8 日（二） 09:00-12:00 13:00-17:00	ISO/TC212 2016 年會開幕會議 ISO/TC212 WG1/WG2/WG3/WG4/WG5 各小組工作會議 本署派員參加 WG3 小組會議，議題接續體外診斷醫療器材優良臨床評估規範「ISO/NP 20916：In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies involving specimens from human subjects — Good study practice」草案內容討論
105 年 11 月 9 日（三）	ISO/TC212 WG1/WG2/WG3/WG4/WG5 各小組工作會議 本署派員參加 WG3 小組會議，議題接續體外診斷醫療器材優良臨床評估規範「ISO/NP 20916：In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies involving specimens from human subjects — Good study practice」草案內容討論
105 年 11 月 10 日（四）	ISO/TC212 2016 年會閉幕會議

ISO/TC212 技術委員會主要發展臨床實驗室及體外診斷試劑相關標準，該委員會轄下有 5 個工作小組，其中 WG1 是負責臨床醫學實驗室品質與能力的相關標準發展；WG2 負責醫學量測參考系統相關標準發展；WG3 負責體外診斷試劑的相關標準發展；WG4 負責微生物學及分子生物學的相關標準發展；WG5 則是負責臨床實驗室之生物危害管理相關標準發展。

ISO/TC212 固定於每年召開年度會議，討論各工作小組之工作進度及未來工作項目。本次會議有來自 21 個會員國及 11 個聯繫單位之代表參加，粗估仍以產業界為主。本

次本署係以 AHWP 代表之身分參加會議，會議內容摘要如下：

(一)大會首先說明有關標準制定之新規定，主要包括目前因 ISO 專家人數過多，秘書處請各委員會應重新檢視專家名單並適當修訂，另為更清楚掌握標準產出之時程，有關標準制定時程之時間計算，將由原先以月為單位，改為以週為單位計算，且以後不再使用「Internal Standard」名稱，改以「Document」替代（本報告後續將以「標準文件」稱之），另標準文件之格式已修正，秘書處也請各撰寫者務必依新版格式撰寫標準文件。

(二)各工作小組進度摘要說明：

1. WG1（負責臨床實驗室相關標準）：已發布「ISO 22870 Point of Care Testing (POCT) - Requirements for quality and competence」標準文件，並持續進行「ISO 15190 Medical laboratories - Requirements for safety」等實驗室相關標準文件內容修訂。
2. WG2（負責醫學量測參考系統相關標準）：持續進行「ISO 17511 Traceability of Assigned Values - Calibrators, Controls, Patient Samples」、「ISO TS 20914 Measurement Uncertainty (MU)」等多項量測追溯或量測不確定性等標準文件修訂。
3. WG3（負責體外診斷醫療器材相關標準）：持續進行「ISO/NP 20916：In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies involving specimens from human subjects — Good study practice」標準文件草案內容討論。
4. WG4（負責微生物學及分子生物學相關標準）：持續進行「ISO20186 Molecular in vitro diagnostic examinations -- Specifications for pre-examination processes」及「ISO/NP 21474：In vitro diagnostic medical devices -- General requirements and terminology for multiplex molecular testing」等多項微生物分子檢驗標準文件討論及修訂。
5. WG5（負責臨床實驗室之生物危害相關標準）：持續進行「ISO/NP 35001, Biorisk management for laboratories and other related organizations」標準文件制定工作。

(三)體外診斷醫療器材優良臨床評估規範「ISO/NP 20916：In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies involving specimens from human subjects — Good study practice」草案內容討論：

1. 本提案於 103 年由 WG3 工作小組提出，並交由前澳洲 TGA 官員 Shelly Tang 女士負責，目前尚於工作小組草案討論階段，依據 ISO 對於標準文件產出之時程要求，工作小組就技術議題達成協議後，會將工作草案提供給 ISO/TC212 技術委員會（目前規劃於 106 年 11 月送技術委員會），標準草案建立共識後，技術委員會會將草

案送給各會員國徵求意見，最後提會員國成員表決，本提案預計於 107 年 11 月公告。

2. 本次 WG3 工作小組會議約有 16 人出席討論草案內容，成員包含美國 FDA 及 WHO 代表，主要仍以產業界為主。
3. 有關體外診斷醫療器材之臨床評估一直是國內外產業熱切關注的議題，前全球醫療器材法規調和會（Global Harmonization Working Party, GHTF）發布之「Clinical Evidence for IVD Medical Devices- Key Definitions and Concepts」、「Clinical Evidence for IVD Medical Devices - Scientific Validity Determination and Performance Evaluation」、及「Clinical Performance Studies for In Vitro Diagnostic Medical Devices」等 3 篇文件，為目前國際間對於體外診斷醫療器材臨床評估設計考量之主要參考資料，此 3 篇文件對於體外診斷醫療器材臨床評估用詞有詳細定義（例如臨床證據、科學驗證、臨床性能、性能評估、臨床用途等），另外主要是針對體外診斷醫療器材臨床評估資料之收集及文件化的方式是否符合 GHTF 符合性評鑑(conformity assessment)的要求，以及計畫書設計應考量的重點予以說明，例如臨床評估設計應考量試驗結果是否會影響病人後續的醫療處置、分析物之臨床應用為已知或新的應用、適用的族群及疾病/或健康狀態、以及對於操作者的要求等不同，而有介入/觀察性試驗之分別、或前瞻性或回溯性試驗等設計考量。本次 ISO/TC212 之「ISO/NP 20916」草案內容，則比較類似醫療器材臨床試驗標準「ISO 14155: Clinical investigation of medical devices for human subjects -- Good clinical practice」之架構，對於試驗之倫理考量、試驗機構、試驗主持人、試驗計畫書、文件保存及試驗終止等內容予以規範。
4. 依 ISO/TC212 之「ISO/NP 20916」草案內容，相關名詞定義主要依據前述 GHTF 之文件摘錄，架構則是以基本要求為主，對於不同試驗設計，例如為介入或非介入試驗，及檢體取得方式為殘餘檢體或檢體取得風險之不同，再另以附錄補充說明。有關前述文件架構在第 1 天的小組會議討論了非常久的時間，小組成員對於是否將附錄內容直接加入內文，或依現行草案架構，對於不同試驗需求另以附錄方式編寫，有不同意見，最後結論同意以現行方式編列，而在試驗計畫書的部分，則是將附錄內容加入主文。另外小組對於草案內容所述，本文件係考量體外診斷醫療器材不直接與病人接觸，與醫療器材不同，故另擬定體外診斷醫療器材臨床評估規範文件之說明內容，亦提出討論，因為小組成員認為，部分民眾自行使用之產品，例如血糖監測系統，因需採取微血管全血，已直接與病人接觸，對於是否抵觸前述說明內容仍有疑慮，後經討論取得共識，草案內容已說明本文件適用於體外診斷醫療器材，有關此類產品之臨床評估相對於病人之風險考量，主要在

於是否為介入性試驗以及檢體採集之方式，如臨床評估之設計有適用其他標準或法規，仍應符合相關規定。

5. 本次小組會議對於草案架構、適用範圍及內容以達成初步共識，但實質內容尚未討論結束，因為 ISO 對於標準文件產出之時程要求非常嚴格，工作小組預計於 106 年 6 月由秘書處負責再次召開會議討論。

(四) 本次 ISO/TC212 技術委員會年度會議於 105 年 11 月 8 日閉幕，下次會議預計於 106 年 11 月於巴西召開。

三、105 年 11 月 11 日（五）

時間	行程安排
105 年 11 月 11 日（五）	1. 台富製藥八王子廠業務簡介 2. 參觀肝炎檢驗試劑生產流程 3. 問答及討論

本次亦安排參訪台富製藥八王子廠之肝炎體外診斷試劑生產過程，依據該公司簡報，台富製藥於日本主要有 4 個製造廠，分別位於八王子、新宿、相模原及北海道，本次參訪之八王子廠，主要負責 Lumipulse 酵素免疫試劑之製造，包含肝炎及梅毒等檢驗試劑，有關產品原液配製、充填、貼標等製程皆為自動化生產。

依台富公司說明，目前日本捐血中心多使用該公司產品進行捐血者篩檢，經進一步詢問日本對於捐血者篩檢試劑之要求，依台富公司表示，在日本此類產品需先於日本獨立感染症研究所(National Institute of Infectious Diseases, NIID)進行產品檢驗，經檢驗合格，並同時取得日本獨立行政法人醫藥品醫療機器總和機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA）PMDA 之核准後，才可上市。主管機關亦未對上市後產品額外要求批次檢驗放行，與目前國內對於捐血者篩檢用之肝炎、HIV、HTLV 及 ABO 血型篩檢試劑大致相同。

叁、心得及建議

一、持續關注體外診斷醫療器材優良臨床評估規範「ISO/NP 20916：In vitro diagnostic medical devices — Clinical performance studies involving specimens from human subjects — Good study practice」標準進程

有關體外診斷醫療器材之臨床評估計畫的設計與執行，一直以來都是國產廠商在準備產品性能驗證資料過程中，遭遇到的最大挑戰。目前國際間僅有前 GHTF 發布

的 3 篇指引可供參考，此 3 篇指引對於不同試驗設計考量之重點有詳細說明，但對於執行方式應注意事項則較少著墨。本次 ISO/TC212 之「ISO/NP 20916」對於試驗執行應遵守之研究倫理及確保試驗數據正確及可信度已有相關規範，雖然此份標準文件產出還需一段時間，但其制定方向及架構，搭配 GHTF 相關文件，應可提供體外診斷醫療器材廠商作為臨床評估設計及執行參考，值得密切注意。

二、因應分子檢測技術之發展，密切注意相關產品標準文件發展方向

在本次 ISO/TC212 的小組報告中，可見 WG4 工作小組刻正研擬多項核酸萃取試劑及以分子檢驗為基礎之微生物體外診斷醫療器材標準文件，因應分子生物技術之蓬勃發展，目前已有愈來愈多分子檢驗體外診斷醫療器材申請上市，國內亦有多家廠商投入產品研發，建議應持續關注此類產品標準文件之發展情形，未來或許可以申請加入 WG4 工作小組，提早了解國際間對於此類器材之技術規格要求及法規調和的最新進度，有利我國管理制度與國際接軌。

三、比較台日雙方醫療器材管理規範，探討雙方可行合作方案

在參訪泰爾茂愛鷹工廠與台富製藥八王子廠過程，也和該兩家製造廠討論日本醫療器材管理審查制度，包含：產品審查、製造廠查核及販售等，由該兩家製造廠分享之經驗可知，就產品審查要件方面，台灣與日本主管機關並無太大差異，惟在製造廠查核部分，我國醫療器材 GMP 查核，現行為每三年一次定期查核，但日本主管機關並非對所有醫療器材製造廠，採取定期查核之強制性規定，而是視產品風險程度，以本次兩家製造廠接受查核經驗，如高風險心血管支架，查廠頻率可能為三年一次，而體外診斷醫療器材產品，可能查廠間隔為五年，如之後我方與日本官方商談醫療器材管理合作事宜，建議可再向日本官方深入了解其對於製造廠查核管理機制，以利規劃合宜之可行合作方案。

四、持續觀察複合性藥物發展趨勢

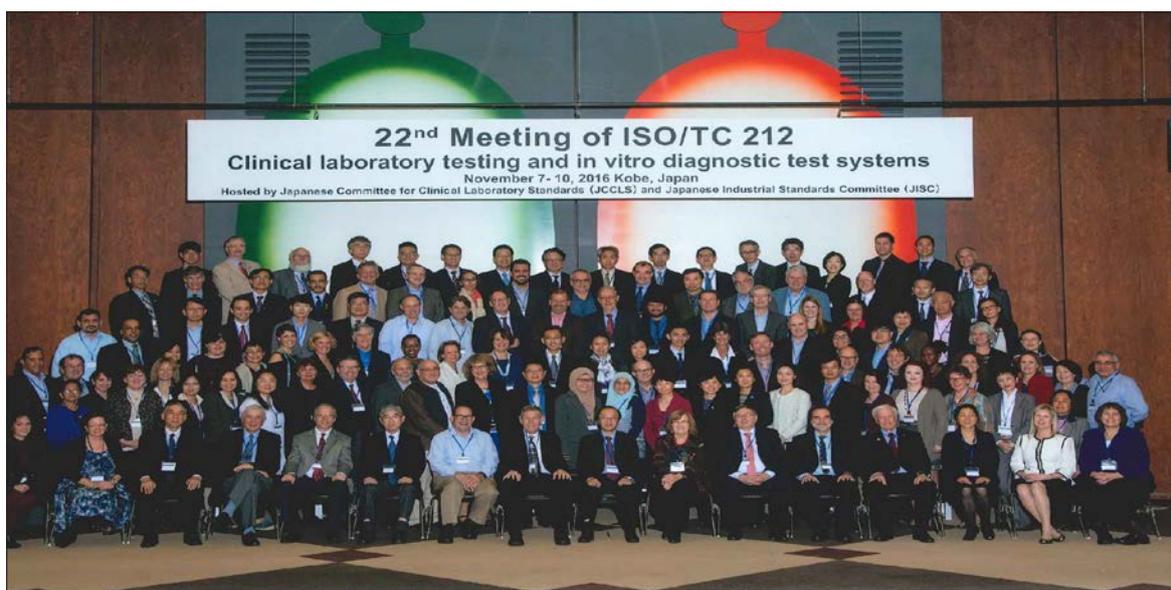
複合性藥物是生技醫藥產業重要發展之產品，以塗藥心血管支架為例，在台灣和日本已經擁有相當高的普及率，台灣目前並無國產塗藥支架產品，均使用進口產品，而目前塗藥支架使用藥品以 Sirolimus 佔大宗，另有廠商開發 Sirolimus 之衍生物。塗藥心血管支架依主要作用模式屬醫療器材管理，本署在該類產品審查已具有深厚經驗，也訂有完整技術規範，而塗藥心血管支架上市時間始於 2000 年初，台灣醫療器材產業如擬發展塗藥心血管支架，等於與其他國外廠商有 10 多年之落差，不得不考量成本及市場競爭等面相，但台灣仍有藥廠能生產品質佳之原料藥（如 Sirolimus 之衍生物），供國際大廠使用於塗藥心血管支架，因此我國生技產業如擬發展複合性藥物，或有利基市場，建議宜鼓勵台灣醫療器材產業與製藥產業緊密合作，協力開發符

合市場需求之複合性藥物，本署也應密切觀察國際間複合性藥物之發展趨勢，積極研思相關管理制度及審查規範。

肆、附件-活動照片



ISO/TC 212 會議現場



ISO/TC 212 與會人員大合照



參訪泰爾茂愛鷹工廠



參訪台富製藥八王子廠