

出國報告（出國類別：參加國際會議）

第八屆中國醫療器械監督管理國際
論壇
參會報告

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、張瑋廷技士、陳德軒審查員

派赴地區：中國大陸杭州市

出國期間：106年8月14-19日

報告日期：106年9月13日

摘要

第八屆中國醫療器械監督管理國際論壇（China International Medical Device Regulatory Forum , CIMDR）係由中國大陸國家食品藥品監督管理總局（CFDA）核准，中國食品藥品國際交流中心（China Center for Food and Drug International Exchange , CCFDIE）主辦之年度國際會議，主要目的為促進國際醫療器材管理法規和技術規範之交流，說明中國醫療器械監督管理政策和國際合作情形，藉以深化醫療器材管理之安全性及有效性。

本次論壇主題涵蓋醫療器材全生命週期管理共 16 個子論壇，為能達到出席本次論壇之參會效益吸取廣泛完整的知識與訊息，事前依據出席人員之業務範疇，規劃參與相關子論壇，包括「醫療器械創新技術與產品論壇」、「醫療器械風險管理與不良事件監測論壇」、「體外診斷器械論壇」、「醫療器材臨床試驗論壇」、「醫療器械網路安全論壇」，藉由參與此次國際論壇，可實際瞭解中國大陸現行法規之施行現況及醫療器材技術審查要求，有助於兩岸醫療器材法規調和。

另本次會議除大陸醫療器械審批人員外，更邀請包含美國、日本、新加坡、南韓、沙烏地阿拉伯等國家之醫療器材監管部門相關代表，闡述其國內醫療器材法規進展及政策趨勢，藉由與各國參會人員進行法規交流，掌握與會各國醫療器材發展趨勢，有助於本署日後研議醫材產品管理及審查，以建構國內完善醫療器材管理政策。

目 次

壹、目的.....	3
貳、會議議程	4
參、論壇重點	6
肆、心得及建議	20

壹、目的

為能持續精進我國醫療器材法規制度，強化上市後安全監視及流通管理，完善醫療器材臨床試驗環境，本署積極參與國際會議汲取先進國家管理經驗。本次派員赴陸參加「第八屆中國醫療器械監督管理國際論壇」，係由中國食品藥品國際交流中心舉辦，目的為促進國際醫療器材管理法規和技術規範之交流，說明中國醫療器械監督管理政策和國際合作情形，藉以深化醫療器材管理之安全性及有效性。

此次赴陸參會人員將蒐集研究中國大陸、美國、歐盟創新醫療器材、臨床試驗及體外診斷試劑等法規趨勢，以及中國大陸醫療器材法規之施行現況，藉由與參會代表進行交流，以促進兩岸醫材法規之鍵結。另本次會議更邀請包含美國、歐洲、日本、新加坡、南韓、沙烏地阿拉伯等國家之醫療器材監管部門相關代表，闡述其國內醫療器材法規進展及政策趨勢，可作為推動國內醫療器材管理方向修訂之參考，有利於我國醫材法規與國際接軌。

貳、會議議程

中國大陸醫療器材產業近年來快速發展，中國醫療器材出口產值日與俱增，為使醫療器材相關法規能與國際調和，近年來大陸醫療器材主管機關(國家食品藥物監督管理局醫療器械司)積極參與國際醫療器材法規調和化事務，並出席國際醫療器材法規調和組織如全球醫療器材法規調和會(International Medical Device Regulators Forum, IMDRF)、亞洲醫療器材法規調和會(AHWP)、及國際醫療器材命名組織(GMDN Agency)相關會議。

本次由中國食品藥品國際交流中心舉辦「第八屆中國醫療器械監督管理國際論壇」，主要目的除向各國審查部門及業界代表宣傳中國大陸醫療器材法規之近期重點規劃及未來變革方向外，另一方面廣邀國際醫療器材法規專家進行各國技術審查交流，本次會議來自中國大陸、美國、歐洲、日本、新加坡、南韓、沙烏地阿拉伯等國家之醫療器材監管部門及技術機構共三百多名代表及產業界七百多名人員共同與會，除各國監管部門代表進行相關管理制度及審查基準之介紹與說明，如：中國大陸針對豁免提交臨床試驗資料之醫療器材、歐盟新醫材法規之推行進度等，也可從產業面瞭解現今醫療器材產品發展趨勢，如：創新醫療器材技術、複合式醫材產品及產業界對於醫療法規之疑義等，藉由此會議能使與會者瞭解各國醫療器材法規管理趨勢，對於我國推動國際法規調和及建構醫療器材管理趨勢有所幫助。

「第八屆中國醫療器械監督管理國際論壇」論壇會議日程表

「第八屆中國醫療器械監督管理國際論壇」(8th China International Medical Device Regulatory Forum, CIMDR)的議程，安排8月15日全天為報到日，8月16日全天及8月18日下午為共同主題演講，由全體與會人員參與，8月17日全天及8月18日上午分為16大主題同時進行，與會人員可依需求自行選擇。會議日程表如下：

時間	項目
2017.08.15, 08:30-20:00	報到
2017.08.16, 08:30-18:10	開幕、大會
2017.08.17, 08:30-12:00	醫療器械臨床試驗論壇(1)

	醫療器械臨床試驗論壇(2)
	唯一器械標識與全球醫療器械命名法論壇
	醫療器械上市後監管與核查論壇
	醫用影像類器械論壇
	心腦系統器械論壇
	光學及眼科器械論壇
	體外診斷器械論壇
	骨科及手術器械論壇
2017.08.17, 08:30-12:05	醫療器械創新技術與產品論壇
2017.08.17, 13:30-18:00	醫療器械臨床試驗論壇(1)
	唯一器械標識與全球醫療器械命名法論壇
	醫療器械上市後監管與核查論壇
	醫用影像類器械論壇
	醫療器械創新技術與產品論壇
	醫療器械生物學評價論壇
	心腦系統器械論壇
	光學及眼科器械論壇
	醫療器械標準論壇
	體外診斷器械論壇
	骨科、齒科及手術器械論壇
2017.08.17, 13:30-18:05	醫療器械臨床統計學論壇
2017.08.18, 08:30-12:00	醫療器械臨床試驗論壇(1)
	唯一器械標識與全球醫療器械命名法論壇
	醫療器械風險管理與不良事件監測論壇
	醫療器械網路安全論壇
	醫用高分子產品、耗材及其他相關器械產品論壇
	藥械組合產品論壇
	體外診斷器械論壇
2017.08.18, 13:30-17:40	大會、論壇閉幕

叁、論壇重點

CIMDR 大會共同主題

大會首先由中國大陸國家食品藥品監督管理總局(CFDA)焦紅副局長致詞，會中提到該局依其國務院 13-5 國家藥品安全規劃，落實醫療器械監管業務、昇華審評審批改革、強化上市後監管機制、針對創新產品進行優先審評程序、提高審查品質質量、加大審查能量、建立溝通諮詢管道、加強臨床機構臨床試驗的監管、加大免臨床試驗範圍、有條件審批、更新醫療器械分類目錄、擴大採認標準、強化註冊人管理制度、加強業者醫療器械全生命週期的法律責任、資訊化管理建設、規劃符合國際法規調和之電子化送件機制、增加國內製造業者的飛行檢查與國外業者的現場檢查、修訂醫療器械召回管理辦法及提升檢查員的水平等措施。自 2017.7 起 CFDA 對高風險醫療器械的臨床試驗審批及國產第三類與進口產品之展延變更，下放到其附屬的技術機構來辦理，並於 2018.1.1 起，所有醫療器械生產企業應符合大陸 GMP 規範之要求其中包含流通管理。另外 CFDA 也積極參與國際合作與交流、參與國際組織(如 IMDRF、AHWP、國際標準組織 ISO、IEC)，2018 年將擔任 IMDRF 輪值主席。

CFDA 針對醫療器材產品要求及品質檢驗，已於 2017 年 2 月 21 日審議通過《醫療器械標準管理辦法》，並於 2017 年 7 月 1 日起施行。該辦法係為加強醫療器械標準管理、保障醫療器械安全有效性，相關辦法條文從原先的 24 條增修至 36 條，主要內容歸納為五點：

- 定義醫療器材標準
- 明確醫療器材標準修訂程序
- 建立標準的複審制度，並對醫療器材的有效性、適用性提出複審結論
- 強化醫療器材標準的實施和監督
- 鼓勵行業公協會、社會團體和個人等社會各方參與標準化工作

另外，CFDA 醫療器械註冊司王者雄司長亦於本次論壇講述中國大陸現行醫材產品註冊概況。為貫徹實施國務院 44 號文件，中國大陸推動醫療器材審查改革，其內容包含提高審查品質，建立科學高效的醫療器材審查體系，解決醫材產品註冊申請積壓問題，鼓勵創新及提高審查透明度等，並提出增聘審查人員以

解決醫材產品註冊申請量、加強教育訓練及改善薪酬待遇、建立審查工作小組及訂定審查標準等解決方案。除《醫療器械標準管理辦法》外，CFDA 於本次論壇說明仍有數項法規公開徵求意見稿，為完善中國醫療器材管理制度，持續制定多項醫療器材國家標準及行業標準，以提供醫療器材製造商遵循，有助於提升審查一致性及透明性，並透過增加審批人員數目，以因應大量的醫材產品註冊案件數及加速產品上市時效，以助於醫療器材產業的發展，並藉由改善審批人員的薪酬待遇及陞遷管道透明化等留才機制，以避免人才外流。

與會貴賓美國 FDA 駐華辦公室助理主任薩盾(Sutton)先生介紹美國醫療器材查驗登記現況，會中報告美國 FDA 於 2016 年通過 510K 案件共 3553 件、72 件 PMA、1450 次國內查廠及 725 件海外查廠(中國 179 次最高，在美註冊的海外製造廠數量也是最高)。2017 年美國 FDA 將進行第四階段規費調整(MDUFA IV) 並於 2018-2022 執行，其規費調整目的是為增加雇用審查人員、持續對小企業之優惠、改進審查程序更透明化、強化非規費事項的執行力、外部單位補助(如 NEST 機構)及相關議題的研究(如數位醫療)。另也說明第三階段(MDUFA III)規費調整成效，其 PMA 審查案件從 427 天(2009)降至 276 天(2015)，510K 從 150 天(2010) 降至 133 天(2015)。而業界關切的 UDI 政策將持續推動與執行，最終全面實施期限(含第一等級產品)至 2022.9.24。目前美國 FDA 參與國際法規調和組織 IMDRF 的 MDSAP 醫療器材單一審查程序計畫，並自 2017.1 開始施行，目前參與之國家包含澳大利亞、巴西、加拿大、日本及美國。另美國國會 2016 年 12 月 13 通過，將近 1000 頁之 21 世紀治療法案(21st Century Cures Act)，給予了 FDA 許多新的權力和資源，來達成前述法案所訂之目標。同時，FDA 內部已成立對應該法案之指導委員會，詳細分析該法案內容，列出所有與 FDA 相關的工作清單(21st Century Cures Act Deliverables)。薩盾表示為達成前述目標，2018 年的審查規費 (FY 2018 MDUFA User Fees) 勢必看漲，且預計應於 8 月底能夠完成醫療器材規費及公告相關創新措施規範，果然於 8 月 30 日及 31 日，FDA 陸續公告最新收費標準及使用真實世界證據支持醫療器材法規決策規範(Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Device)。盤點因應 21 世紀治療法案，FDA 將提出相對應之創新作法如下：

- 臨床試驗調整設計(adaptive clinical trials design)。

- 生物標誌物(Biomarkers)作為替代指標 (surrogate endpoints)
- 於臨床試驗中強化電腦工具之利用，以縮短藥物研發過程
- 醫療器材開發工具 Medical Device Development Tools ，MDDT)
- 修正人道豁免醫療器材定義(Humanitarian Use Device ，HUD)

與會貴賓愛爾蘭健康管理局(HPRA)官員 Macaleenan，介紹歐盟最新通過的醫療器材法規現況。歐盟醫療器材法規 (MDR) 的過渡期從生效日 2017 年 5 月 25 日起算 3 年至 2020 年 5 月 26 日止，將取代醫療器材指令(MDD, 93/42/EEC) 和主動植入式醫療器材指令(AIMD, 90/385/EEC)。體外診斷醫療器材法規(IVDR) 的過渡期則是 5 年，至 2022 年 5 月 26 日止，將取代體外診斷醫療器材指令(IVDD, 98/79/EC)，且日後僅認可公告單位(Notified Body)所核發 MDR 及 IVDR 證書。同時，新法規也提升有關醫療器材認證的規範與限制，例如：增加醫材可追溯性 (Unique Device Identification)、臨床試驗規範嚴謹度、上市後的產品安全性及效能監督 (post-market surveillance) 等，在適用日後持 MDD、AIMD 和 IVDD 證書的醫療器材也需遵守。除加強上市前審查機制外，歐盟醫材新法要求醫療器材製造業者的上市後監督系統，必須包括上市後臨床追蹤 (Post market clinical follow-up, PMCF)。明定歐洲醫療器材資料庫 (European Database on Medical Devices, Eudamed) 其建立之目的和應包含資訊，並針對資訊的公開性要求第三等級醫療器材和植入式醫療器材，安全和臨床性能資訊通過 Eudamed 向公眾開放。故醫療器械的臨床評估、不良反應事件及安全相關資訊，並不再以商業機密為由，而不得揭露於公眾。此外，在歐盟經銷代理商對有缺陷的醫療設備需承擔連帶責任，這也將促使經銷代理商們在合作前必須更謹慎地審核非歐盟製造商。

醫療器材臨床試驗論壇

本次大會針對醫療器材臨床試驗部分共設有三個子論壇，分別為醫療器械臨床試驗論壇(一)與(二)，以及醫療器械臨床統計學論壇。分別就臨床試驗的設計、執行及國際法規趨勢進行相關的說明。因子論壇時間多有重疊，故為獲得最大效益，已於事前先行分析論壇所列講題及講者，挑選關注議題進行現場聆聽，並適時與講者進行交流。

一、 醫療器材臨床試驗法規趨勢：

1. 中國大陸臨床試驗法規：

2016 年至今，中國大陸發布醫療器械政策法規相當多，特別是著重醫療器械臨床試驗管理及監督抽查。2016 年，中國大陸針對醫療器械臨床試驗監督抽查邁出了重要的第一步，造成醫療器械廠家及醫院哀鴻遍野。為加強臨床數據及資料的真實性，今年制定醫療器械臨床試驗監督管理辦法，建立醫療器械臨床試驗之試驗機構備案管理系統，擴增臨床試驗機構基地的數量和範圍，以推動醫療器械研發生產。擴建 GCP(good clinical practice)檢查(inspection)人力，持續提升檢查員的專業能力，提高醫療器械臨床試驗監督抽查頻率(飛行檢查次數提升，包含體外診斷醫療器材之飛行檢查，未來亦規劃海外 GCP 檢查)，以確保臨床試驗執行品質。

CFDA 講者並針對 CFDA 臨床試驗資料管理指南、臨床試驗現場檢查中發現的關鍵問題、早期試驗統計方法及安全性問題等進行了深入解讀，並依照 CFDA 所公告之規範，一一說明註冊審評時，臨床前及臨床之關注點。另針對於 2016 年 3 月 1 日公告之中國版 GCP《醫療器械臨床試驗質量管理規範》提出政策選導與問題解讀，以下是摘要 CFDA 對於臨床試驗常見問題之釐清。

➤ 有關臨床試驗用醫療器械註冊檢驗報告一年有效期議題：

在多中心執行之臨床試驗，是以檢驗報告出具時間至臨床試驗機構之臨床審查委員會，審查通過時間計算一年有效期。非多中心執行之臨床試驗，是以檢驗報告出具時間至每家臨床試驗機構之倫理審查委員會，審查通過

時間，分別計算一年有效期。

➤ 有關醫療器械臨床試驗備案議題：

依據《關於醫療器械臨床試驗備案有關事宜公告》(2015 年第 87 號)，第一條要求，執行醫療器械臨床試驗申辦者與每家臨床試驗機構簽訂協議或合約後，均可向申辦者/代理人所在地省級食品藥品監督管理部門備案。備案後，即可執行臨床試驗。同一個臨床試驗計畫書多次備案時，申辦者應同時檢具前期已取得的所有備案表。以做到同一試驗計畫書備案號，可互相勾稽，統一可查。

2. 美國臨床試驗法規：

由 FDA 駐華辦公室助理主任，薩盾(Willam M. Sutton)說明，簡介美國 FDA 之臨床研究管理，針對試驗用醫療器材之臨床研究(Investigational Device Exemption, IDE)，若為可豁免者(exempt)，僅由倫理審查委員會(IRB)進行審查；若非可豁免者(not exempt)，擇依據風險分類，若為顯著風險(Significant Risk/SR)者，須由 FDA 審核通過始得執行。而非顯著風險(Non-Significant Risk/NSR)者可由 IRB 審核即可。

另對於試驗發起者(sponsor)的資格認定，須為美國境內之公司，始得擔任 IDE 之發起者。而醫療器材優良臨床試驗規範之國際標準(ISO 14155:2017)草案，亦針對試驗發起者亦有相同的觀點。美國 FDA 為促進創新醫療器材的研發能量，提供事前諮詢機制(Pre-Submission Program)及相關配套措施。

FDA 對國外的臨床試驗數據之接受度提升，臨床試驗數據僅有美國境內者為 20%，美國境內加國外之數據為 72%，僅國外臨床數據者為 8%。由此可知世界各國對於臨床試驗數據的要求，已逐漸接受國外的臨床試驗結果。當然醫療器材具有人種或地區之差異性，則可考量採取多國多區域臨床試驗(Multiregional clinical trial, MRCT)，此種試驗設計可節省試驗時間，快速收納到足夠數量之受試者，達到試驗的主要目標，而且試驗結果較容易推論到不同之病患族群，有利

於醫療器材之全球同步上市，試驗設計可參考美國 2016 年公告之草案(Evaluation and Reporting of Age, Race, and Ethnicity Data in Medical Device Clinical Studies)。在多個國家或地區執行同一個臨床試驗計畫書之前提，係基於對疾病和醫療器材的瞭解及人種差異和其它可能對各試驗地區產生之影響的相關知識，以確保醫療器材所宣稱之效能，對在所有區域之受試者具有臨床意義。

另有關多國多區域臨床試驗設計，日本是最大力推動的國家，並已公告有相關的規範。經與日本 PMDA 講者，城谷真理(國際部國際規制情報調整課)課長交流時，得知 PMDA 將於 2018 年 1 月中於東京召開該類試驗之教育訓練課程。

3. 歐盟臨床試驗法規部分：

已於 2016 年發布最終草案之醫療器材法規 (Medical Devices Regulation, MDR; Regulation) 及體外診斷醫療器材法規 (In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation, IVDR; Regulation)，並於 2017 年 3 月獲得歐盟成員國一致通過。新法規強化臨床評估與臨床證據監管與增加上市後的產品安全與效能監管。

MDR 要求醫療器材製造廠必須進行臨床性能 (performance) 研究，依據醫療器材之風險等級，提供其安全性及有效性相呼應之臨床證據，並持續收集、保存上市後的臨床資料，以持續進行評估產品的潛在安全與風險。針對屬於第三等級(Class III)之醫療器材與植入式醫療器材，若進行實質相等(substantially equivalent) 比對，則僅能與製造廠生產的產品進行比對，若與其他製造廠的產品進行實質比對，雙方必須授權下始得進行比對。

臨床評價(CLINICAL EVALUATION)指引| MedDev 2.7.1 第四版(MEDDEV 2.7 / 1 rev. 4 June 2016)新規定：

- 臨床評價報告 (Clinical Evaluation Report, CER) 的更新頻率：條文 6.2.3 要求(Updating the clinical evaluation)，對具顯著風險或技術發展不成熟之產品，CER 應至少每年更新一次；對於低風險且技術發展較成熟的產品，CER 應每 2 至 5 年更新一次。對於 CER 更新的頻率制訂，需要有合理制定說明依

據。對於所有分類下的產品，當產品上市後監督收集的資料會影響臨床評價或結論時，製造廠必須更新 CER。

- 定義可撰寫 CER 的人員：條文 6.4(Who should perform the clinical evaluation?)，針對撰寫和評價 CER 的人員，應具專業知識和相關經驗並敘明相關要求，包括需要相關專業領域之高等學歷和五年相關實務經驗；若無高等學歷，則應具備 10 年相關的實務經驗。另撰寫及評價人員應聲明，與製造廠之利益關係。

中場休息時，與 Danielle 交換名片，說明台灣將持續參加 ISO/TC194-WG4 針對 ISO 14155:2017 草案之修訂。原定 WG4 會議將與 ISO/TC194 一併於 2017 年 10 月中於韓國召開，然因故不合併召開，將 WG4 會議提前於 2017 年 9 月底於哥本哈根召開，並預計 2018 年 1 月底，再度於美國巴爾的摩召開 WG4 會議。

二、臨床試驗設計之臨床統計考量：

除了藉執行臨床試驗時遵循 GCP 及相關臨床試驗法規外，事前良好的試驗設計是確保臨床試驗之科學性和數據真實性的關鍵因素。在臨床試驗設計中，針對兩種產品之效能比較，常見的試驗設計有較優性試驗(superiority trials)、不劣性試驗(non-inferiority trials)、和等效性試驗(equivalence trials)之假說檢定。在試驗設計時，統計學的充分運用可為臨床試驗計畫書的合理制定提供保障。在試驗計畫書中的試驗設計、研究假設、主要療效指標選擇和樣本數估計等要素，均牽涉統計學之考量。並應於試驗設計過程中，必須同時將臨床和統計兩個專業相結合的重要性。

臨床試驗在創新醫療器材研發過程中的重要性不言而喻，而臨床試驗之試驗設計，對臨床試驗的成敗至關重要，首先由李衛(國家心血管病中心醫學統計部主任)老師，從整體上對創新心血管器械臨床試驗設計進行概述，緊接著由同一單位之王楊與孫毅老師，分別就統計相關的問題、臨床療效指標的選擇、試驗進行之數據管理、個案報告表(CRF)的設計、資料管理計畫(DMP)和資料核查計

畫 (DVP) 進行說明。

依據臨床試驗之試驗目的，對應收集相關數據，而數據資料的類型，有可能為字串、數值、日期等等。在進行數據資料收集前，應先制定好完善的數據收集流程，並制定良好的個案報告表內容，並建立好字串字典，定義相關名詞，以求在相同的條件設定下，收集完整的數據，避免後續的遺漏或來源不清。最後結合其餘各位講者對於臨床試驗設計之案例進行詳細分析。

中國大陸 CFDA 為加速審評，但不降低標準下，近期審批之心血管領域之創新醫療器械(心臟瓣膜 TAVI、左心耳封堵器、帶瓣管道及無導線起搏器)，其上市前註冊臨床試驗之安全性及有效性要求。

依據實證醫學證據等級金字塔，第一級為隨機控制試驗(RCT)之系統性文獻回顧研究數據，為最高等級之實證醫學證據，而第二級為世代研究(cohort study)，第三級為病例對照研究及病例個案研究，第四級為臨床經驗與專家共識，最後為動物實驗、體外試驗與細胞實驗。而以上市註冊為目的之創新心血管器械臨床試驗，於符合醫學倫理及臨床可行性，應進行前瞻性隨機對照研究。

由於創新醫療器械具有以下幾點特殊性：1.很難進行隨機對照試驗(進行試驗可行性低、易有醫學倫理議題) 2.產品生命週期很短(產品更迭快，心血管支架產品小於 2 年) 3.多結合最新的科學工藝技術發展。

在隨機對照試驗設計不可行情況下，可採用替代、妥適性試驗設計，單組目標值法(Objective Performance Criterion, OPC)。在一定條件下，同樣可以確保臨床試驗結果的科學性和產品風險的可控性。而單組目標值試驗如何進行設計？首先要找到一合理的目標值(OPC)，一般採用業界公認之產品，其有效性及安全性之主要療效指標應達到的水準或標準(一般設定為可接受的最低值)。

而單組目標值試驗之侷限性，因目標值的設定來自於歷史數據。故本質上，是一種歷史對照的方法(試驗的受試者與外部對照的受試者不是來自於相同總體)。無法利用盲性和隨機控制研究減少試驗偏差(bias)，具有所有歷史對照的不足。

試驗偏差，如人口學特徵、診斷標準、醫療技術、疾病分期定義、疾病嚴重程度、觀察條件或包括重要但未被認知的、或無法量測的癒後因素等。即便使用複雜統計分析技術也無法消除偏差，且其組間不具可比性。故針對創新醫療器械產品，應慎用單組目標值試驗設計。

另美國 FDA 對於單組目標值試驗設計的要求為：1.被試產品具有大量的臨床應用歷史及經驗，無明顯安全性或有效性議題。2.對疾病的自然進程和病情有相當多的了解。3.病患族群可以被良好的定義或相對穩定。4.獲得 FDA、工業界、臨床領域、學研界和病患族群的共識。5.顯著的正面預期性治療效果。

而現階段美國 FDA，已應用目標值法試驗設計方法於心血管領域(心臟射頻消融導管與外科心臟機械瓣膜或生物瓣膜置換，已公布相關的指導規範)及其他領域產品(眼科、髖關節置換系統)。

美國 FDA 對於創新醫療器材的臨床試驗的作法，啟用創新試驗設計方法以改善昂貴的藥物研發過程，以降低成本，吸引醫藥產業開發更多被忽視的全球健康疾病所需的產品。為達成這目標，其策略是藉由鼓勵醫藥製造商使用更多創新的產品研發策略，提高臨床試驗過程的有效性和效率。近年來出現了 2 種方法，包括適應性臨床試驗調整設計(adaptive clinical trials design)，和生物標誌物(Biomarkers)作為替代指標 (surrogate endpoints)。

三、體外診斷醫療器械之臨床試驗設計考量：

IVD 臨床試驗，針對臨床樣本的納入組數，是依據臨床試驗計畫書進行樣本收集，且所有納入之臨床樣本應唯一且具可追溯性。納入之臨床樣本應涵蓋 IVD 預期宣稱之預期用途及干擾因子，並應充分考慮產品於臨床使用過程中聲稱的適應症及可能存在的干擾因素。臨床樣本應盡可能使用前瞻性之臨床樣本，如有必要亦可納入部分回顧性之臨床樣本，但同樣應能夠對臨床樣本進行追溯性，並應於臨床試驗計畫書中，敘明使用回顧性臨床樣本的原由。

理論上，臨床樣本的總數應依據臨床統計所設定之相關參數，並搭配適宜之

統計方法求得試驗總體樣本數。當然，當為多試驗機構之臨床試驗，各試驗機構所納入的案例數，亦應符合統計要求，以確保陽性樣本數、陰性樣本數及干擾樣本的分佈合理性。另檢測樣本之類型，應與產品之說明書一致，對於產品宣稱可檢測多種樣本型態時，試驗設計應一併考量檢測樣本的不同，酌調樣本數大小。

體外診斷器材論壇

本次體外診斷器械論壇討論重點著重在歐盟於今年(2017)公告的新版體外診斷醫材法規。歐盟高峰會議及議會 (European Council and Parliament) 已表決通過《歐盟醫療器材法規》(Medical Devices Regulation, MDR; Regulation (EU) 2017/745) 及《體外診斷醫療器材法規》(In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation, IVDR; Regulation (EU) 2017/746)，並於 2017 年 5 月 25 日正式生效，在公告後有過渡期讓醫療器材業者瞭解及準備以因應新版法規的要求。本次論壇分別邀請美國 Beckman Coulter 全球品質及法規事務副總裁 Aaron Courins 及 BD 公司生命科學國際法規事務部高級總監 Benny Ons 等業界代表，闡述產業界對歐盟新舊醫材法規之異同。

體外診斷醫療器材法規重新定義醫療器材分類分級規則，依風險等級的高低，將產品分為 Class A (低風險) 至 Class D (高風險) 共四個等級，未來除了 Class A 未滅菌 IVD 產品不需經公告機構驗證，其餘須滅菌的 Class A 及 Class B/C/D 約八成以上的體外診斷器材皆須由公告機構驗證對產品的技術資料進行符合性評估，技術資料必須包含三種類型的臨床依據，包括科學有效性、分析性能及臨床性能。另外，歐盟預計於 2020 年 11 月建立歐盟參考實驗室 (EU reference laboratory)，目的係針對 Class C 及 Class D 等高風險醫療器材在認證過程中，對產品的性能及安全規範進行測試。

強化醫療器材上市前審查機制，明文詳訂公告機構的資格、組織架構、監管機制、人員要求及權利與義務，也是歐盟醫療器材新法的重點之一。公告機構將由協助醫材業者取得符合性資格的「企業合作夥伴」(Industry Partners)變為驗證醫材業者 IVDR 符合性的「監管機構」(Policing Bodies)。依體外診斷醫療器材法

規規定，現行 IVDD 公告機構無法自動升格為 IVDR 公告機構，歐盟自 2017 年 11 月 26 日起開始接受 IVDR 公告機構資格申請，並開始安排第一梯次 IVDR 公告機構資格審查，因此，體外診斷醫療器材法規在五年過渡期中的第一年，預估沒有任何的公告機構可取得 IVDR 審查資格。

為提升體外診斷醫療器材產品對患者的透明度和可追溯性，建立醫療器材單一辨識系統（Unique Device Identification，UDI）及歐盟醫療器材資料庫（EU medical devices database，EUDAMED），亦是這次體外診斷器械論壇的討論重點。體外診斷醫療器材法規明確規範醫療器材上市前除應經由公告機構認證外，也應先在產品標籤上標示單一辨識條碼，才允許在歐盟境內販售，此系統將進口商、代理商及經銷商等醫材業者都納入供應鏈管制，此舉可提高製造商及監管機構對醫材供應鏈追溯的能力，同時，將存在安全風險的醫療器材得到即時、高效率的召回。此外，歐盟醫療器材資料庫的設立將包含歐盟市場上所有產品的安全性和性能報告，並將部分資料向公眾公開以供檢視。

醫療器械創新技術與產品論壇

有關醫療器械創新技術與產品子論壇，共有 18 個報告議題，內容主要包含以主管機關的角度如何來審查創新性產品，參與報告的主管機關包括中國、日本及東協等國家之審查人員分享其對創新產品的審查經驗；及從廠商的角度來探討在發展創新性產品時應考慮的策略與要項，會中邀請強生、歐姆龍、羅氏、必蒂、美敦力等大廠及 VoxelCloud 雲端醫學影像分析新創公司來分享他們實務研發及送審經驗。而目前有關利用大數據及人工智能技術應用在醫療領域相關產品也日益增多，在本論壇也針對這類產品的技術特性及審查要點進行相關的報告與討論。

首先有關目前中國大陸對於鼓勵業者進行醫療器械創新政策包含合理設置臨床試驗要求、接受境外臨床試驗資料、完善倫理委員會機制、提升審查效率、進一步優化高風險臨床試驗審查審批程序及持續完善審評審批制度和要求，減免如罕見疾病醫療器械臨床試驗，透過有條件批准，加速該類產品上市速度。為此，CFDA 於 2016 年 12 月 14 日發布創新醫療器械特別審批申請申報資料編寫指南

及 2017 年 2 月 3 日發布醫療器械審評溝通交流管理辦法(試行)。而為加速創新醫材審查效率，CFDA 轄下的審評中心也成立創新醫療器械審查辦公室統一受理是類案件的審查工作。會中審評中心的專家徐亮也針對送審案件常見的問題，其中最多的是專利認定的問題，其次分別為缺乏顯著臨床價值的支持性資料、非中國境內首創、缺乏資料證明該產品為國際技術領先等。

日本則由 PMDA 首席審查員 Yokoyama 先生，以左心室輔助裝置(LVAD)來闡述新醫材的審查方式，一般而言透過與現有產品的實質等同評估，就其差異性部分及風險程度考量，提供相關臨床前驗證資料，必要時，需藉由臨床試驗來提供相關安全效能的佐證資料。新醫材的評估除了上市前風險效益評估審查外，也需搭配上上市後相關的安全措施(如上市後安全性通報、不良事件通報、使用者教育訓練等)。為有效取得上市後使用數據，LVAD 公司建立一個數據通報中心，並與 50 個醫療機構合作，請其註冊相關使用者的資訊並定期回報使用者的使用狀況，透過這些回報資料的分析借以評估器材實際使用的風險及效能。

歐姆龍公司則分享該公司的喘鳴偵測器新醫材申請美國 FDA 的經驗，其提到利用美國 FDA Q-Sub 方案中的 Pre-Submission，在申請前從 FDA 取得對臨床評價的指導意見確認是否須執行臨床試驗。另在日本也有類似諮詢制度，若產品屬於新醫材，業者也可向 PMDA 申請所謂”戰略諮詢”服務。

另有關人工智能產品的審查，因無具體上市產品是以這樣的技術內容作宣稱，以中國大陸審查經驗，他們會把它視為一種軟體技術，利用相關軟體驗證的標準來審查，無特別發展針對人工智能的技術做進一步規範或訂定相關指引，目前常用的國際標準有 IEC 62304、IEC 60601-1-4 及 IEC 25051 可供參考，另臨床驗證可透過與同類產品做比對來呈現其規格效能。

醫療器械風險管理與不良事件監測論壇

有關醫療器械風險管理方式，目前國際法規管理趨勢是以全生命週期管理方式，從上市前相關性能與安全性資料驗證評估、臨床試驗的確效、上市後的安全監控及產品上市使用情形回饋至上市前審查評估。在整個產品生命週期(臨床前測試、臨床試驗、製造、運輸、販售、保存、使用、報廢等歷程)都要需有相關風險評估的管控機制。而不良事件的監測需藉由廣泛的訊息收集管道來達成，完善及友善的通報系統須建立及國際間各國不良事件訊息也要有效交換收集，另廠

商也需建立風險管理機制，有效監控上市後產品的使用情形，若有不良事件發生應啟動內部矯正措施及適時回報主管機關及相關消費者。

CFDA 對市場上不符合強制性標準或已批准的技術要求的醫療器械進行召回動作，為讓業者對召回作業有所依循，其於 2017 年 5 月 1 日實施醫療器械召回管理辦法。另 CFDA 設置國家藥品不良反應監測中心(ADR)執行全國不良事件監控、訊息收集和分析，並與各區域監管單位提供相關監控技術指導與資訊共享，另透過國際組織(如 IMDRF)或與他國雙邊協議建立醫療器械不良事件資訊交換。而美國 FDA 醫療器材監管單位 CDRH 也很早就建立醫療器材的不良事件通報系統，而且其通報資料是公開的，所以也是目前各國收集國外相關監測資訊重要的來源之一。而歐盟新法剛施行，未來所有業者都要定期回報產品相關上市後資訊於其指定的資料庫 EUDAMED，消費者或其他國家監管機關也可透過資料庫取得相關資訊。

在此次論壇有一個特別議題，由沙烏地阿拉伯食品藥品管理局(SFDA)醫療器械司副司長 Alothmany 分享該國對醫療器材假冒品的管理經驗，並提到 WHO 成立國際醫療產品反假冒工作組(IMPACT)提供相關手冊及加強各國間的合作，共同建立相關法規制度，以有效遏止假冒品的流通。而目前在亞太經合會的生命科學創新論壇(APEC LSIF)也正在進行反假冒行動計畫，希望透過各會員國合作建立資訊網絡分享相關假冒產品的訊息，SFDA 也於其官網 www.sfda.gov.sa 建立相關資訊平台，邀請各國參訪其網站並提供相關反假冒產品的建言。

醫療器材網路安全論壇

為確保醫療器材在上市後的網路安全，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 於 2016 年 12 月 28 日公布「醫療器材網路安全之上市後管理指引」，該指引是美國食品藥物管理局醫療器材位有效監控在醫療器材全生命週期的各階段面臨的網路威脅。其中列出了醫療器材製造業者應採取的作為，該指引利用風險管理方式來持續處理網路安全風險。在這份指引草案所提及的網路安全，是指避免未經授權的變更(modification)、誤用(misuse)或拒絕使用(denial of use)，抑或是防止未經授權而透過器材存取或轉移資料到外部連結的過程。醫療

器材製造業者應該建立一套安全控管的方式來確定產品的機密性(confidentiality)、完整性(integrity)、可使用性(availability)。前揭所述的機密性係只有授權的人員或單位可以使用或操作器材的資料、資訊或系統結構；完整性係器材的資料或資訊正確、完整，而且沒有被變更；可使用性係在正確的操作下，能夠適時地使用器材的資料、資訊及其系統。

肆、心得及建議

一、臨床試驗之大數據(Big Data)時代,已成為推進醫療器材審查的重要管理手段,真實世界的臨床證據或數據,給醫療器材創新及研發帶來新的契機。

1. 提高法規科學決策品質：

現今醫療器材查驗登記審查的決策制訂,取決於醫療器材的品質、效能及安全三大面向。為確保決策的制定符合法規科學,除善用上市前所取得的相關臨床前與臨床資料外,亦可針對上市後取得真實世界的證據或數據,如:更多病人或使用者的回饋意見等,進行上市前後的差異分析,可有效增強決策的多樣性。

另一方面,政府機關通過建立的註冊數據資料庫,可藉由臨床回饋或病歷資料收集等醫療器材臨床使用經驗,更趨於真實地反應醫療器材的安全、效能及品質實際狀況,並可納入審查決策參考的範疇,進行滾動式全生命週期醫療器材管理。

2. 審查決策資訊更完善：

資料收集不完整或不完善,是導致審查決策失誤的主因之一。過去,受限於電腦科學發展的技術限制,人們對於巨量數據的收集、分析及處理能力有限,所以在傳統的審查決策制定過程採取「樣本」分析法來推斷總體的狀況,在實際應用上卻存有缺陷,例如,採樣條件易受到主觀因素干擾等。而臨床大數據時代的來臨,可擷取所有感測的數據點(如穿戴式產品擷取人體的生理參數訊號)獲得巨量的相關資料,降低主觀因素干擾,可更完善醫療器材的審查制度。

二、體外診斷醫療器材法規更趨嚴謹化,以保障民眾使用安全性

歐盟此次 MDR 及 IVDR 的法規變革,對產品的安全性、性能評估及上市後的安全性監視更加嚴謹完善,且強化技術審查、要求產品供應鏈的可追溯性等,醫材業者為符合新法規定,須導入相關標準確保產品研發生產

能合乎規範。歐盟新法規的施行將增加醫療器材業者的產品開發成本，但同時也提升了公眾使用醫療器材的保障。我國醫療器材管理法規為持續與國際進行調和，近期亦針對《醫療器材管理辦法》及《醫療器材查驗登記審查準則》進行修訂，如何在不過度增加業者負擔前提下，將民眾使用醫材的安全性達到最大化，建議可持續關注歐盟醫療器材新法施行後業者、公告機構及監管部門的市場反應，作為我國未來醫材管理修法方向之參考資訊。

三、建立完善的數據網絡系統，整合各部門相關資料，以利業者開發創新藥物產品。

1. 積極整合與利用數據資料庫平台：

國內現行鼓吹開放政府，響應資料開放的理念。然臨床試驗資料或病歷資料，需考量牽涉個人資訊保護，並在人體研究法之框架下，整合政府各部門資料，通過網際網路及物聯網，達成針對性地收集相關數據。

2. 強化數據平台管理及網路安全概念：

政府部門應不斷強化對官方網路平台的管理績效，並確保數據資料之完整性及安全性。

四、善用不定期查核手段，強化台灣臨床試驗品質。

鑒於 CFDA 為提升醫療器材臨床品質，除了積極培育相關臨床試驗人才外，針對作為上市前佐證資料之臨床試驗數據，亦展開大規模的核查行動專案，將製造假數據或提供不真實之臨床資料，處以法律責任。為提升我國臨床試驗品質，建議可善用不定期查核手段，抽查臨床資料有無造假之情事，以確保上市前之臨床試驗或臨床評估結果具真實性及可靠性。

綜上，創新醫材的出現、科技化的管理及國際法規的完善雖改善了公眾醫療照護品質，但也讓各國主管機關面臨挑戰，須投入更多的人力及時間與業者進行

溝通，尋求雙邊共識以利法規及政策的施行。目前許多新興技術的發展，如3D列印、人工智能、穿戴式技術、大數據分析應用、醫用機器人等，若其產品用途落入醫材法規範圍，其最終產品擁有者必須提供臨床前安全性測試、功能性能驗證及生產品質管理等資料供主管機關審查，為達採認標準及品質管理系統的一致性，減少新興產品上市障礙，IMDRF、AHWP等醫療器材法規國際調和組織也努力提供各類指引文件供各國主管機關參考，藉以降低各國對醫材審查管理上的落差。另本次論壇所關注的歐盟新法及美國21世紀治療法案，亦是因應前揭產業及管理趨勢而訂定。歐盟醫療器材新法（MDR及IVDR）已於今年5月已生效，其內容包含提高產品安全及性能的標準、更新分類分級、深化臨床評估、加強上市後監督、改變審查程序及建立EUDAMED資料庫等；美國國會於2016年12月13日通過21世紀治療法案(21st Century Cures Act)，其中放寬醫療器材的上市前審查，業者可提供真實世界數據作為效能安全評估資料，以作為醫療器材產品合乎法規規範之依據(Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Device)。前述國際法規變化皆為因應產業發展趨勢而訂定，整合上市前審查及上市後管理的產品資訊，完善醫療器材全生命週期管理，儼然已為各國醫療器材管理的重要發展趨勢。

藉由參與本次論壇，可瞭解國際醫材管理趨勢，可作為推動國內醫療器材管理方向修訂之參考，對現行管理體系擬定適當的措施，有利於我國醫材法規與國際接軌，建構更臻完善的醫療器材管理制度。