



亞法貝德生技電子報

醫 材 新 聞

2022 年 1 月 31 日起，歐盟和歐洲經濟區的臨床試驗受到臨床試驗法規（法規 (EU) No 536/2014）管轄。歐盟自 2023 年 1 月 31 日起要求所有歐盟及歐洲經濟區 EU/EEA 申請臨床試驗新案必須透過臨床試驗資訊系統 (Clinical Trials Information System, CTIS) 提交申請，而已進行中的臨床試驗必須在 2025 年 1 月 31 日之前過渡到 CTIS，試驗申請者預計在 2025 年 1 月 30 日之後繼續進行的臨床試驗的申辦者必須考慮歐盟成員國完成授權程序所需的時間，該程序最多可能需要三個月。為了幫助簡化流程，歐盟成員國將在可能的情況下實施將試驗過渡到 CTR (Clinical Trial Register) 的快速程序。在先前的法律制度《臨床試驗指令》公告後之過渡期間，正在進行的臨床試驗不需要暫停或結束。修訂後的 CTIS 透明度規則將於 2024 年 6 月 18 日生效，並推出新版 CTIS 網站 V.4。CTIS 優點在於試驗申請者可以透過一次線上進行多達 30 個歐洲國家臨床試驗申請授權；CTIS 系統允許國家監管機構在多個國家協作處理臨床試驗申請、索取更多資訊、授權或拒絕試驗以及監督授權試驗；CTIS 促進試驗擴展到其他歐洲經濟區國家；透過可搜尋的公共網站，CTIS 為在歐洲經濟區進行的臨床試驗感興趣的任何一方提供透明度和獲取資訊。

本期電子報提供資訊：包含 FDA 設備和放射健康中心發布之「用於治療類鴉片藥物使用疾患 (OUD) 的設備研究」指南，以及報導 Apple AF 功能獲得 FDA MDDT 資格可作為試驗次要有效性指標，歡迎各界參考！



■ FDA

◇ 美國 FDA 於 2024 年公布「用於治療類鴉片藥物使用疾患 (OUD) 的設備研究(Clinical Considerations for Studies of Devices Intended to Treat Opioid Use Disorder)」的內容和結構指南。

《精神障礙診斷與統計手冊》第五版 (DSM-5-TR) 將類鴉片藥物使用疾患 (OUD) 定義為「類鴉片藥物異常使用導致臨床顯著損害或痛苦」，在 12 個月內表現為至少兩個 DSM-5-TR 中列出的因素。OUD 會對身體、情緒、社交或認知功能造成顯著的長期損害。該疾患可能是誤用處方類鴉片止痛藥或使用非法藥物的非預期後果。

◇ 類鴉片藥物流行病是美國嚴重而複雜的突發公共衛生事件。目前已採取重大措施來減少公眾接觸類鴉片藥物、預防新的類鴉片藥物使用疾患 (OUD) 病例並支持對類鴉片藥物使用疾患患者的治療。

本指南為治療類鴉片藥物使用疾患的設備 (以下簡稱「OUD 設備研究」) 的關鍵臨床研究設計提供了建議。這些建議適用於臨床研究的設計和開發，為治療 OUD 設備安全性和有效性提供合理的保證。

I. 研究設計的挑戰

由於 OUD 的複雜性，設計 OUD 設備研究面臨許多挑戰，包括：

1. 不準確的參與者報告：參與者可能對其藥物使用情況報告不準確，影響研究數據的真實性。
2. 高缺失數據率：由於多種原因 (如參與者失訪)，研究中常出現大量缺失數據。
3. 伴隨藥物治療的混雜效應：研究參與者可能同時接受其他藥物治療，這會影響研究結果的解釋。
4. 治療效果的持久性證明：需要長期觀察以證明設備治療效果的持久性，這增加了研究的複雜性和成本。

II. 指南目標

為了幫助推動創新方案應對類鴉片藥物過量危機並治療 OUD，FDA 發布本指南，旨在：

1. 提供關於設計關鍵性 OUD 設備研究的建議。
2. 幫助研究贊助者開發 OUD 設備研究。
3. 提供科學證據來確定治療 OUD 的安全性和有效性是否有合理的保證。



III. 研究設計建議

1. 明確的研究人群：

(1)患者群體以及治療組和對照組的分配。任何參與者、治療研究者或評估者都不應了解參與者的治療分配。合理保證有效性的證明通常依賴於治療組與對照組進行比較，以便研究結果可以得出有效的結論，即治療和對照之間的任何差異都是由設備引起的。

(2)提供參與者培訓，以提高報告的準確性和依從性。

2. 記錄藥物使用情況：

(1)關鍵 OUD 設備研究應記錄所有基線藥物，包括在使用研究設備開始治療介入之前用於治療 OUD 的藥物。研究人員應記錄每種藥物、劑量、使用持續時間、劑量變化以及參與研究開始後開始或停止藥物。除其他方法外，可以透過參與者日記、藥丸計數、隨機或定期安排的處方藥和非處方藥使用毒理學藥物篩檢等來評估對 OUD 和其他物質使用治療藥物的依從性。

(2)減少數據缺失：

高比例的資料缺失是導致 OUD 研究失敗的主要原因，在設計關鍵 OUD 設備研究期間，應付出相當大的努力，透過確保遵守治療計劃和追蹤時間表，最大限度地保留參與者並減少丟失的數據。

3. 監測處方藥和非處方藥的使用：

(1)在研究設計中考慮伴隨藥物治療的影響。使用生物目標物檢測（如尿液、血液或唾液檢測）驗證參與者的藥物使用報告。

4. 適當的研究時間和評估：

(1)臨床研究的持續時間是需要考慮的重要因素。CDRH 建議 OUD 設備研究的長度需具有臨床意義且合理，關鍵 OUD 設備研究建議治療時間至少 6 個月。

5. 臨床結果

(1)FDA 建議的研究結果指標包含吸毒模式的變化、使用 DSM-5-TR 診斷來判斷 OUD 疾病狀態的改變、與 OUD 相關的臨床顯著不良結果的減少、具有明確臨床意義的患者報告結果工具及其他衡量標準。



IV. 總結

通過這些建議，從而為 OUD 治療設備的安全性和有效性提供堅實的科學依據。這將有助於開發新的治療選擇，應對類鴉片藥物過量危機，改善患者的健康和生活品質。

- ✓ <https://www.fda.gov/media/170561/download>
- ✓ [Specific criteria are in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition \(DSM-5-TR\),](#)
- ✓ [F11.10 through F11.21.](#)
- ✓ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-considerations-studies-devices-intended-treat-opioid-use-disorder>



Apple AF 功能獲得 FDA MDDT 資格可作為試驗次要有效性指標

美國 FDA 的 MDDT 計畫(medical device development tools)是為了提供委託者(sponsor)開發與評估醫療器材的工具，例如生物標記測試、臨床結果評估如臨床報告和患者報告、或非臨床之評估模型例如動物測試、模擬運算、數位健康科技包含感測器或穿戴裝置等，目的是加速醫材的開發和及時評估，以及器材開發和法規審查的效率和可預測性¹。一旦一項工具獲得 MDDT 資格(MDDT qualification)，表示該工具在其宣稱的使用情境下所產生的評估結果可以用於器材的評估，並作為法規審查的支持性證據¹。取得 MDDT 資格的過程分為兩階段:(1)送審階段(proposal phase)時須提出完整計畫、使用情境、性能基準、優點與侷限性評估等²。在 FDA 通知可參與本計畫之後，則進入(2)資格審查階段(qualification phase)，須依照計畫提交數據進行審查³。

心房顫動(Atrial fibrillation, AF)目前確診的黃金標準是使用 12 導程心電圖，但是其具有耗時、麻煩以及昂貴等缺點⁴。Apple watch 等智能穿戴裝置使用光學方式量測心臟體積變化，藉此評估使用者的 AF 負擔(穿戴期間有多少時間處於 AF)⁵。Apple watch 藉由 PPG 評估 AF 負擔的功能已經經由 510k 上市(K213971)⁶，並且在 MDDT 資格審查中同樣使用了 510k 的送審資料⁷。該資料為一項前瞻臨床試驗，收錄了永久性 AF 以及非永久性 AF (已知過去兩年內有陣發性或持續性 AF 病史)共 280 名受試者。試驗的主要指標為 AF 週負擔，亦即在連續 7 天量測期間內受試者發生 AF 的時間百分比；並使用 Cardea SOLO Wireless ECG Patch (K123217)作為參照器材。試驗結果顯示其一致性的上下限分別是-11.4%以及 12.8%。對於同一受試者使用試驗器材所得的 AF 負擔與參照器材結果的成對差異(paired difference)而言，有 92.9%的受試者在±5%以內，有 95.7%在±10%以內。對於全體受試者(n=280)而言，成對差異平均值為 0.67%、95%信心區間為-0.05% ~ 1.38%。探索性指標則為次族群分析，其中以 AF 負擔分組時最大的成對差異出現在 AF 負擔介於 33-95% (n=6)時為 2.06% (95%CI: -1.28 ~ 5.40%); 另外在過去有進行過消融術(ablation)的受試者(n=36)中，成對差異的均值為 1.68% (95%CI: -0.64% ~ 4.00%)，LOA 分別是-12.0%以及 15.41%。

基於以上數據，FDA 認為 Apple 的 AF 歷史功能符合 MDDT 資格，可以作為生物標記測試來提供回溯性 AF 週負擔數據。這項功能是第一個獲得 MDDT



資格的數位健康科技，可以在臨床試驗中以非侵入的方式確認 AF 負擔，並將該項數據作為試驗的次要有效性指標，也可以用來比較受試者消融術前後的 AF 負擔⁸。

參考文獻：

1. Center for Devices and Radiological Health, Medical Device Development Tools (MDDT). *FDA* (2024), (<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-development-tools-mddt>).
2. Center for Devices and Radiological Health, Medical Device Development Tool (MDDT) Proposal Submission Content. *FDA* (2023) (<https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-development-tools-mddt/medical-device-development-tool-mddt-proposal-submission-content>).
3. Center for Devices and Radiological Health, Qualification of Medical Device Development Tools (2023), (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/qualification-medical-device-development-tools>).
4. V. Vyas, J. Duran, A. Ansaripour, M. Niedzielko, A. Steel, A. Bakhai, [Does A 12-Lead Ecg More Reliably Detect Atrial Fibrillation Than A Rhythm Strip Only Ecg?](#) *Value in Health*. **17**, A485–A486 (2014).
5. J. M. Raja, C. Elsagr, S. Roman, B. Cave, I. Pour-Ghaz, A. Nanda, M. Maturana, R. N. Khouzam, [Apple Watch, Wearables, and Heart Rhythm: Where do we stand?](#) *Annals of Translational Medicine*. **7**, 417 (2019).
6. Apple Inc., “Atrial fibrillation history feature” (K213971, FDA, 2022), (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K213971>).
7. “Medical device development tool (MDDT) qualification summary of evidence and basis of qualification (SEBQ) for apple atrial fibrillation history feature - U230116-MDDT-SEBQ,” (<https://www.fda.gov/media/178230/download?attachment>).
8. Office of the Commissioner, FDA Roundup: May 3, 2024. *FDA* (2024), (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-may-3-2024>).