



亞法貝德生技電子報

醫材新聞

FDA 近期公告 De Novo 送審指南，通常有兩種情況會向 FDA 提交 De Novo: (1) 在收到 FDA 針對 510(k) 提交的高風險等級非實質等效 (NSE) 確定後; (2) 申請者確定無已上市的醫材可作為實質性等同性判定基礎。本次 FDA 公告 De Novo 新醫材送審指南，主要提供以電子格式提交申請的標準、制定這些標準的時間表，以及滿足法定要求的豁免和免除的標準。該指南還旨在代表滿足 FDA 開發電子提交模板承諾的幾個步驟之一，該模板可作為行業指導提交準備工具，以提高提交一致性並提高審查過程的效率。自 2025 年 10 月 1 日起，FDA 將要求 De Novo 申請者依照本指南所述請求電子提交。任何人都可以自願使用 eSTAR 提交 De Novo。eSTAR 是目前唯一可用於啟用 De Novo 電子提交的電子提交範本，FDA 收到提交後後 15 個日曆天內進行技術篩選程序，若提交時不完整，FDA 將透過電子郵件通知提交者並識別不完整的訊息，De Novo 將被暫停。如果在技術篩選補件通知之日起 180 天內未收到替換件，FDA 將考慮撤回 De Novo，本申請案將在系統中關閉。對於通過技術篩選的提交資料，審核時間將從 FDA 收到提交資料之日開始計算，目前 De Novo 送審電子版本為 V5.3 (2024/06/26)。

本期電子報提供資訊：包含上述 FDA 發布之 De Novo 新醫材送審指南介紹，以及報導 FDA 核准 Genius 數位診斷系統及 Genius 子宮頸 AI 演算法上市，歡迎各界參考！



■ FDA

◇ 2024 年 8 月 FDA 近期公告 De Novo 送審指南，電子提交範本 eSTAR 是目前可用的唯一電子提交模板，以方便準備 De Novo 電子提交。eSTAR 在範本中包含一系列問題、文字、邏輯和提示，指導使用者建立完整的 De Novo 申請。eSTAR 高度自動化，包括整合資料庫（例如 FDA 產品代碼、FDA 認可的自願共識標準），旨在從提交者收集特定數據和資訊的特定問題。eSTAR 還包括適用的法規、相關指南和其他資源的鏈接等，供提交者參考。

◇ 下面的表是 De Novo 目前電子提交範本結構的概述

要求提供的訊息	描述
提交類型 Submission Type	識別在 De Novo 請求的初始處理和審查中可能對 FDA 有用的關鍵訊息
封面信/參考信件 Cover Letter / Letters of Reference	附上封面信和任何涉及其他提交內容的文件
申請者資訊 Applicant Information	有關申請人和聯繫者的資訊
提交前的通信及之前與監管機構的互動資訊 Pre-Submission Correspondence & Previous Regulator Interaction	目前提交中包含的同一器材之前或正在進行的提交信息，例如先前非實質等效 (NSE) 確定的提交編號、先前刪除或撤回的 510(k)、Q 提交、研究器械豁免 (IDE) 申請、上市前批准(PMA) 申請、人道主義器械豁免(HDE) 申請、De Novo 分類請求、FD&C 法案第 513(g) 條規定的資訊請求或緊急使用授權(EUA) 申請
共識標準 Consensus Standards	確定所使用的自願共識標準（如果適用）。包括 FDA 認可和未認可的共識標準
設備描述 Device Description	<ul style="list-style-type: none"> - 如果已在 FDA 列出，則列出編號的識別分類 - 設備的描述訊息 - 用於診斷、治療、預防、治癒或減輕該裝置所針對的疾病或病症或類似地影響身體的結構和功能的疾病或病症的現有替代實踐或程序的描述。如果沒有已知或合



法
規
要
聞

	<p>理已知的替代做法或程序，請提一份聲明</p> <ul style="list-style-type: none"> - 設備是否打算與配件一起銷售 - 如果有指定請求 (RFD) 編號，請提供 RFD 編號，以證明所提交的器械或組合產品已指派給 CDRH 或 CBER
建議使用適應症 Proposed Indications for Use	建議使用該設備的適應症
分類 Classification	最適合主題設備的建議分類(I 類或 II 類)
利益、風險和緩解措施 Benefits, Risks, and Mitigation Measures	已知或應合理了解的與使用設備相關的可能健康風險以及建議的緩解措施的摘要，包括針對每種風險的一般控制措施和特殊控制措施（如果適用）
標籤 Labeling	提交足夠詳細的標籤內容以滿足 21 CFR 860.220(a)(18) 的要求
再處理 Reprocessing	用於評估再處理驗證和標籤的資訊(如果適用)
無菌 Sterility	有關無菌和驗證方法的資訊（如果適用）
保存期限 Shelf Life	用於確定設備性能在整個建議保質期內保持不變的方法摘要（例如，機械性能、塗層完整性、pH 值、滲透壓）
生物相容性 Biocompatibility	有關病患接觸材料的生物相容性評估的資訊（如果適用）
軟體/韌體 Software/Firmware	提交適用的軟體文件（如果適用）
網路安全/互通性 Cybersecurity/Interoperability	提交網路安全評估的適用資訊（如果適用）
電磁相容性包含非約束性建議(EMC)、電氣、機械、無線和熱安全 Electromagnetic Compatibility (EMC), Electrical, Mechanical, Wireless and Thermal Safety	提交設備的 EMC、電氣、機械、無線和熱安全測試，或總結不需要測試的原因



性能測試 Performance Testing	對於非體外診斷器械：提供 De Novo 中提交、引用或依賴的非臨床和臨床測試報告的信息，以證明一般控制或一般和特殊控制足以提供合理的安全性保證和有效性
參考文獻 References	任何參考文獻
行政文件 Administrative Documentation	包含適用於提交內容的附加管理表格
修改/補充訊息 Amendment/Additional Information (AI) response	包含請求附加資訊的回覆

- ✓ https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/electronic-submission-template-medical-device-de-novo-requests?utm_medium=email&utm_source=govdelivery



FDA 核准 Genius 數位診斷系統及 Genius 子宮頸 AI 演算法上市

子宮頸癌為全球女性中第四大常見的癌症，依據 WHO 報導，在 2022 年約有 66 萬名女性被診斷罹患子宮頸癌，且約有 35 萬名女性因子宮頸癌死亡。子宮頸癌的主要原因為感染高風險類型的人類乳突病毒(human papillomaviruses, HPV)。

目前子宮頸癌篩檢的黃金標準為傳統細胞學（如子宮頸抹片(Pap smear)），但可能出現細胞堆疊或樣本厚度不均等問題而導致判讀困難。為了改善傳統抹片的問題，薄層抹片(ThinPrep Pap Test slides)利用液基細胞學(Liquid-based cytology)，收集細胞檢體至固定液保存，提高了疾病檢出率。

美國 Hologic Inc.進一步開發由數位子宮頸細胞學切片影像系統結合人工智慧(Artificial Intelligence, AI)演算法的數位診斷系統，此為處方用體外診斷設備，可以自動化製作數位切片、查看並管理，能協助檢視薄層抹片及傳統子宮頸抹片的數位影像。AI 軟體利用機器學習技術，提供影像中具有臨床意義的區域之有無、位置或特徵的資訊，協助進行細胞學診斷。此系統於今年 1 月獲得美國 FDA 的 De Novo 核准¹。

目前可能發生的健康風險與改善措施如下：

健康風險	改善措施
由於設備錯誤而在數位圖庫呈現異常細胞，導致偽陰性和偽陽性結果	<ul style="list-style-type: none"> • 特定設計驗證和確認，包括特定研究和風險緩解分析 • 特定標籤資訊，包括限制、設備描述、方法和指南，以及性能資訊
由於對數位影像的錯誤解釋或使用者操作設備不當，導致偽陰性和偽陽性結果	<ul style="list-style-type: none"> • 特定設計驗證和確認，包括特定研究和風險緩解分析 • 特定標籤資訊，包括限制、設備描述、方法和指南，以及性能資訊

數位子宮頸細胞學切片影像系統與人工智慧演算法須遵守以下特殊控制：

1. 根據 21 CFR 809.10(b)要求，標籤必須包括以下內容：
 - i. 預期用途必須包括標本類型（例如薄層抹片或傳統子宮頸抹片）、設備輸入資訊（例如薄層抹片玻璃切片）和輸出資訊（例如細胞學玻璃切片或



- 細胞視野的全切片影像[Whole slide image]、AI 算法輸出資訊（設備向使用者提供的資訊格式，例如在全切片影像上找到的感興趣對象 [objects of interest, OOI]，以圖庫形式呈現供使用者檢查），以及預期使用者。
- ii. 預期患者群體的詳細描述；
 - iii. 詳細的使用說明，包括設備的預期影像檢閱和判讀指南，以及如何解決與設備相關的問題（例如網絡安全或設備故障問題）；
 - iv. 設備的詳細描述，包括以下內容：
 - (A) 必需的輸入/輸出設備（例如掃描儀、影像儀、管理伺服器、檢閱工作站、查看軟體、軟體演算法）；
 - (B) 必需的基礎設施、平台和/或軟體應用服務及配置（例如儲存、網絡架構、雲端服務等）；
 - (C) 相容的掃描硬體和掃描指南；
 - (D) 與輸入/輸出設備的相互作用及必要的第三方軟體；
 - (E) 建議為預期使用者進行安全使用設備的訓練。
 - v. 詳細總結性能測試按照章節(2)(i)、(2)(ii)、(2)(iv)、(2)(v)(a)，包括測試方法、資料集特徵、結果，以及針對相關干擾因子分層之病例分佈的子分析摘要，即細胞和細胞群在細胞學樣本中的 3D 特徵、患者人口統計、病史、使用者經驗、機構和掃描設備等（如適用）；
 - vi. 由章節(2)(v)(b)中的性能測試確定預期使用者的篩檢時間數據，以提供有關每日切片篩檢工作負荷限制；
 - vii. 限制性聲明，包括以下內容：
 - (A) 描述設備可能失效或無法達到預期性能水平的情況（例如，影像品質不佳或特定亞群體），包括在設備開發期間用於訓練、測試和調整演算法的資料集而產生的任何限制；
 - (B) 在做出診斷之前，使用者應檢閱整個圖庫（即具有臨床意義的 OOIs 等）；
 - (C) 使用者應將設備與標準照顧、患者歷史和其他風險因素的評估，以及專業篩檢和管理指南結合使用，以指導患者護理；
 - (D) 使用者應採取適當的程序和保障措施（例如每日品質控制措施、延期至玻片檢查、網絡安全等），包括在設備用於遠程影像檢查時，以確保使用該設備獲得的影像解釋的有效性。
2. 設計驗證及確認必須包含：
- i. 設備中每個部件的詳細描述和技術性能評估，包括以下內容（如適用）：
 - (A) 切片提供器；
 - (B) 光源；
 - (C) 影像光學；



- (D) Z-焦平面獲取，包括確保捕捉細胞材料完整深度的方法詳細描述（例如 Z-平面合併、Z-堆疊）；
 - (E) 機械性掃描動態；
 - (F) 數位影像感應器；
 - (G) 影像處理軟體；
 - (H) 影像合成技術；
 - (I) 影像文件格式；
 - (J) 影像檢閱操作軟體；
 - (K) 電腦環境；
 - (L) 顯示系統。
- ii. 系統層級的詳細技術性能評估，包括以下內容（如適用）：
- (A) Z-深度的覆蓋範圍，以代表細胞和細胞群在細胞學樣本中的 3D 特徵；
 - (B) 顏色再現性；
 - (C) 空間解析度；
 - (D) 聚焦準確度；
 - (E) 全切片細胞視野或標本材料的覆蓋範圍；
 - (F) 拼接錯誤；
 - (G) 迴轉時間。
- iii. 設備軟體的詳細描述，包括其演算法及其開發內容，包括用於訓練、調整或測試軟體演算法的資料集描述。這些詳細描述必須包括：
- (A) 研究計畫書（例如 OOI 再現性研究、影像再現性研究、細胞計數驗證研究等）及評估設備輸出的結果（例如影像疊加、影像熱圖、影像位置、細胞總數等）；
 - (B) 訓練資料集，包括在預期用途下可能遇到的條件（例如固定類型和時間、細胞學切片處理器、挑戰性診斷案例、多機構、患者人口統計等）；
 - (C) 在獨立驗證資料集中，顯示設備在掃描細胞學影像上檢測 OOI 的準確性，這些資料集必須包括與設備臨床預期用途相關的子集；
 - (D) 系統層級架構圖，內含矩陣以描繪設備及其支持系統的通訊端點、通訊協定和安全保護，包括任何包含在通訊路徑中的產品或服務。
- iv. 詳細文檔顯示使用代表整個具有挑戰性的病例範圍的樣本來展示分析設備性能的研究結果，這些結果必須經 FDA 確定為可接受。對於每個分析研究，必須記錄相關細節（例如切片和影像的來源、判讀者/註解者資格、註解方法、研究機構位置、挑戰性的診斷等）。分析研究必須包括：
- (A) 測試設備輸出（例如 OOI 再現性研究、細胞計數驗證研究等）；



(B) 精確性和再現性研究，展示設備在使用多個輸入設備（例如數位細胞學掃描儀）時的性能，評估影像、操作人員、掃描器內部、掃描器之間和機構之間的總變異性，使用一組全面的代表性臨床樣本，具有定義的、臨床相關的特徵和挑戰性特徵。精確性和再現性必須通過重複間的一致性來評估。

v. 數據證明達到 FDA 可接受的臨床驗證標準，通過使用臨床樣本進行研究，證明在設備軟體演算法的協助下，對子宮頸細胞學切片數位影像的篩檢和診斷的效果不劣於 FDA 認為適當的比較方法（例如光學顯微鏡）。對於每個臨床研究，必須記錄相關細節（例如切片和影像的來源、判讀者/註解者資格、註解方法、研究機構位置（現場/遠程）、挑戰性的診斷等）。研究必須包括：

(A) 一項研究展示預期使用者在有無 AI 演算法的情況下的性能 [即無協助（手動顯微鏡讀取）和設備協助下的掃描數位影像的子宮頸細胞學切片判讀]。研究資料集必須包含足夠數量的每個診斷類別之細胞學切片，並由具有代表性的處理設備處理，以便能夠適當地描述這些個別子集的性能評估和信賴區間。性能評估必須基於適當的診斷準確性測量（例如敏感性、特異性、預測值、診斷似然比等）；

(B) 從臨床研究中獲得的預期使用者篩檢時間數據，以描述和設置預期使用者的每日最大工作負荷篩檢限制。研究資料集必須包含來自相關群體的足夠病例，這些群體代表了根據設備預期用途可能遇到的患者範圍（例如由臨床相關的干擾因子定義的子集、挑戰性的診斷、具有潛在活體組織檢查外觀交互作用的子集、共病以及影像掃描特徵的子集等）。判讀者必須在臨床培訓、證書、經驗年限等方面與預期使用者人群相符。

vi. 人因研究數據，以評估設備的可用性和使用者體驗，並包括代表性使用者。

美國 FDA 認定 Genius 數位診斷系統及 Genius 子宮頸 AI 演算法與之後等效類似產品均屬 Class II 的醫療器材，且根據聯邦法 21 CFR 864.3900，定義通用名稱為數位子宮頸細胞學切片影像系統與人工智慧演算法 (Digital cervical cytology slide imaging system with artificial intelligence algorithm)，Product code 為 QYV。

參考文獻

1. DEN210035：https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf21/DEN210035.pdf