



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

醫療器材軟體之臨床評估

曾育婕¹

前言

隨著數位技術不斷推進，「數位健康」產品如雨後春筍般蓬勃發展。因應數位健康產品的變化多樣及產品週期短暫，且基於 2016 年美國國會通過的《21 世紀醫療法案》(21st Century Cures Act)，美國 FDA 提出《數位健康創新行動方案》(Digital Health Innovation Action Plan)^[1]，致力於推行新的數位健康政策，建立適合數位健康產品的管理架構，並提出相關指引文件，以供業者及法規單位了解數位健康產品之管理方式。數位健康的範圍廣泛，包括了無線傳輸、健康資訊科技、遠距醫療、醫療器材數據系統、一般健康管理產品，及具醫療用途之軟體等。其中，軟體本身即是一個醫療器材的醫療器材軟體^{註 1} (Software as Medical Device, SaMD) 更是近幾年發展迅速產品之一。

國際醫療器材法規管理論壇(International Medical Device Regulators Forum，IMDRF)將 SaMD 定義為「無須為醫療器材硬體之一部分，可執行一個以上的醫療用途之軟體」^[2]，並接續公告了 SaMD 之風險分類^[3]、品質管理系統^[4]等文件。隨著 SaMD 所提供的資訊對於臨床處置和病人照護的影響日益增加，而部分 SaMD 的效能需藉由臨床資料研析獲得證實，因此如何進行 SaMD 之臨床評估為各界關注議題之一。在 2017 年底，美國 FDA 正式將 IMDRF 商定之 SaMD 臨床評估文件公告為指引文件^[5, 6]，並預期以此為初始架構，進一步制定具體法規管理模式。

在此篇文章中，除了整理過去 IMDRF 所公告關於 SaMD 的文件指引，主要以 IMDRF 與美國 FDA 皆予以公告的「醫療器材軟體(SaMD)：臨床評估」指引文件為主軸，探討現階段國際醫材法規單位對於 SaMD 臨床評估之原則，以期讓台灣醫療器材軟體業者於研發創新產品時有所參考、依循。

SaMD 的風險分類及品質管理

SaMD 為不須透過醫療器材硬體，即能達到預期的醫療用途之軟體，屬醫療器材之

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組

^{註 1} 參考衛服部食藥署 FDA 器字第 1041601658 號函公告之「醫用軟體分級分類參考指引」，本文將 SaMD 稱為醫療器材軟體。



範疇，且包含體外診斷醫療器材(In-vitro diagnostic, IVD) SaMD 可在一般運算平台(非醫療用)上使用，像是智慧型手機、桌上型電腦和筆電，以及可以與其他醫療器材(包含醫療器材硬體、其他 SaMD 和通用軟體介面)結合或互通使用。若僅作為驅動醫療器材硬體之驅動程式，則不屬於 SaMD 之範圍。

IMDRF 依據 SaMD 所提供資訊在醫療照護決策中的重要性(如用於治療或診斷(treat or diagnose)、驅動(drive)臨床管理和告知(inform)臨床資訊)，及適用之醫療照護情況(如危急、嚴重和非嚴重情況)，將 SaMD 對患者個人或大眾健康的影響程度，分為四個類別 (I、II、III 和 IV，表一)。影響最大為第 IV 類，如用於治療或診斷危急病症之產品；反之，影響最低為第 I 類，如告知非危急情況之臨床管理資訊，以及推動非嚴重情況之臨床管理^[3]。

表一、IMDRF 對於 SaMD 依對個人或大眾健康影響程度所作分類建議

SaMD 適用之 醫療照護情況	SaMD 提供的資訊對於醫療照護決策之重要性		
	治療或診斷	驅動臨床管理	告知臨床管理資訊
危急情況	IV	III	II
嚴重情況	III	II	I
非嚴重情況	II	I	I

IMDRF 接續公告了 SaMD N23 「醫療器材軟體：品質管理系統」文件^[4]，概述製造廠應如何依循醫療器材的品質管理系統 (Quality Management System, QMS)，架構良好之軟體工程。文件中說明 SaMD 的品質管理原則包含：

1. 組織架構之建立應包含領導、責任及資源管理，以確保 SaMD 的安全性、有效性及產品性能。
2. 支持 SaMD 生命週期管理之作業流程，應包含規劃、風險管理、文件、配置、量測及委外開發，且該流程可因應組織大小進行調整。此外，SaMD 生命週期與產品實現及使用流程之規劃應一致。
3. 產品實現和使用流程是可隨 SaMD 的形式及組織規模擴展，並應同時考量能確保 SaMD 安全性、有效性和性能之相關要素。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

SaMD 的品質建立和管理應圍繞在支持軟體生命週期的管理流程中，並基於風險管理，應考慮危害識別、風險評估、風險控制以及有效率的風險監控等要點。透過將 SaMD 之風險分類，再加上合適的風險管理，能提升 SaMD 的安全性、有效性和效能。

SaMD 臨床評估的一般性原則

SaMD 的基本架構為將輸入的數據資料(data input)經由演算法(algorithm，如邏輯運算、規則運算或模型建構等)，產生具醫療用途之輸出資訊(output) (圖 1)。SaMD 輸出資訊之精準性及正確性，將影響醫療人員對病人後續之臨床處置，不僅為 SaMD 帶來效益，亦為其風險所在。因此，SaMD 的製造廠應開展一系列持續的流程，以評估與分析 SaMD 的臨床安全性、有效性及其宣稱之效能，此系列流程稱之為「SaMD 臨床評估」^[7]。

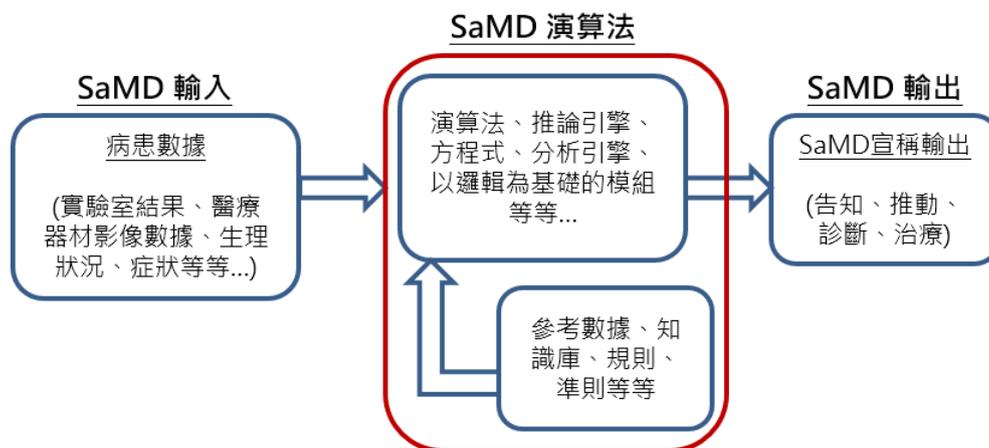


圖 1、SaMD 的基本架構^[5, 6]

SaMD 臨床評估屬於產品生命週期管理流程中的一環，故而製造廠在透過產品生命週期管理流程的同時，亦應全面評估 SaMD 在市場中的表現。臨床評估亦包括：於產品上市前及產品上市後。產品上市前，製造廠應針對 SaMD 進行相關測試驗證，以確認 SaMD 輸出數據的準確性、特異性、靈敏度、可靠性及其限制，足以支持產品宣稱效能、預期使用對象及使用環境；產品上市後，製造廠應持續收集真實世界的效能表現數據 (real world performance data)，包含客訴與安全性資料，進一步了解使用者需求，確保 SaMD 滿足臨床需求，同時監控實際使用上的安全性、有效性和效能(圖 2)。因此，製造廠可透過真實世界的效能表現數據辨別和修正產品問題，支持未來擴展產品功能，



滿足使用者的需求和提高產品的有效性。

SaMD N41 臨床評估

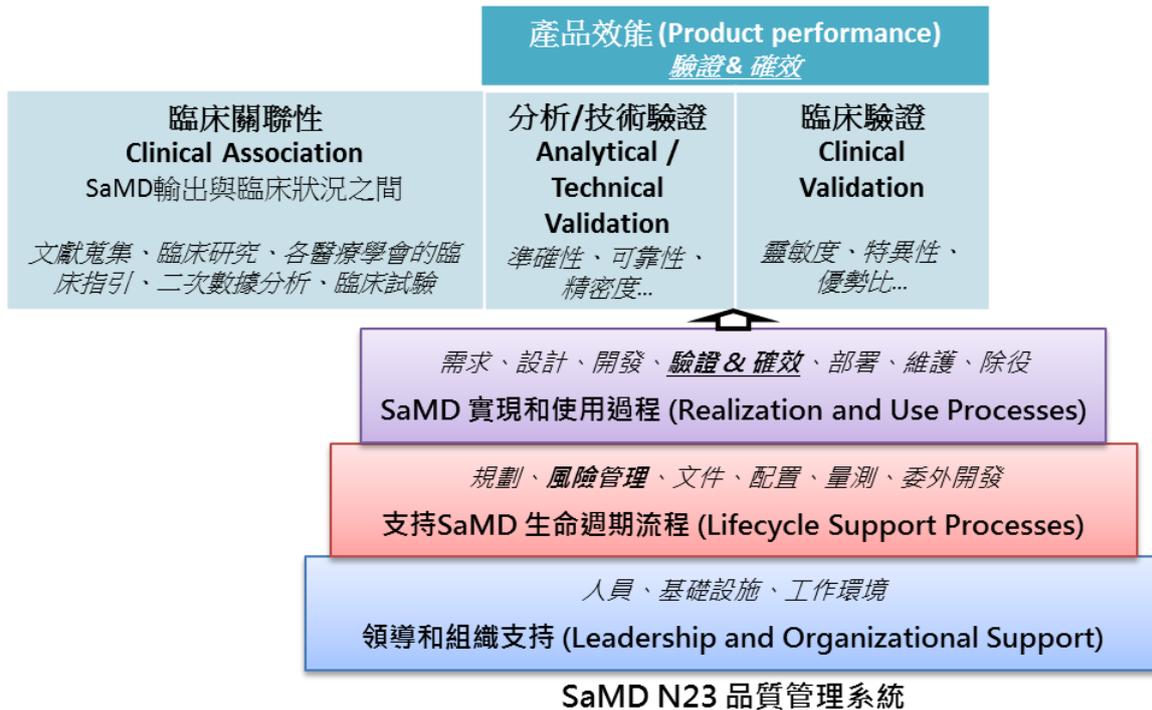


圖 2、SaMD 臨床評估的架構^[5, 6]

SaMD 臨床評估的目標及執行流程

SaMD 臨床評估是一個系統性且計劃性的流程。此流程藉由持續地產生、蒐集、分析及評估臨床資料，進而產生臨床證據，以驗證 SaMD 的輸出性能與其臨床情況具有關聯性。臨床評估的品質及廣度將視 SaMD 之預期臨床用途而定。為使 SaMD 製造廠獲得合適的臨床評估資料，IMDRF 提出了三個步驟供製造廠依循、參考。

- 有效的臨床關聯性(Valid Clinical Association)

有效的臨床關聯性亦被稱為科學有效性(scientific validity)，為 SaMD 輸出資訊在臨床上的可接受性或相關理論依據，並可精確地對應至該 SaMD 所宣稱適用的醫療情況。因此，有效的臨床關聯性可視為臨床接受度的指標，且代表該 SaMD 在所宣稱的預期臨床用途上，輸出資訊可具有多少臨床意義及信心。



SaMD 臨床關聯性之建立，可藉由蒐集既有的證據，如文獻搜尋(literature searches)、臨床研究(original clinical research)、各醫療學會的臨床指引(professional society guidelines)等，或產生新的證據，如進行二次數據分析(secondary data analysis)、執行臨床試驗(perform clinical trials)等。

- 分析/技術確效(Analytical / Technical Validation)

分析/技術確效的目的，乃為證明 SaMD 可正確、穩定與精確地產出預期的輸出資訊。換言之，須確認 SaMD 可正確且穩定地處理輸入資料，產出精確的輸出資訊，並具可重複性(repeatability)及再現性(reproducibility)。此外，分析/技術確效須確認 SaMD 符合所設計的規格以及符合使用者的需求和預期用途。製造廠通常在軟體開發生命週期的驗證及確效(verification and validation)階段，透過品質管理系統來進行分析/技術確效。

- 臨床確效(Clinical Validation)

臨床確效為確認 SaMD 輸出資料是否具臨床意義(clinical meaningful)，可達到預期的臨床用途。具臨床意義代表該 SaMD 輸出資料可對應至目標患者相關之臨床處置，如診斷、治療、風險預測、治療效果預測等。換言之，SaMD 臨床驗證可視為建立 SaMD 中演算法之確效結果與臨床預期用途之間的關係。而驗證方式可引用相同預期用途 SaMD 之既有臨床資料；如引用不同預期用途 SaMD 之既有臨床資料，則須有合理說明解釋；或針對 SaMD 特定預期用途，蒐集新的臨床資料，加以驗證。常見用於臨床驗證的評估指標，包括：靈敏度(sensitivity)、特異性(specificity)、陽性預測值(positive predictive value)、陰性預測值(negative predictive value)、優勢比(odds ratio)、信賴區間(confidence interval)等。

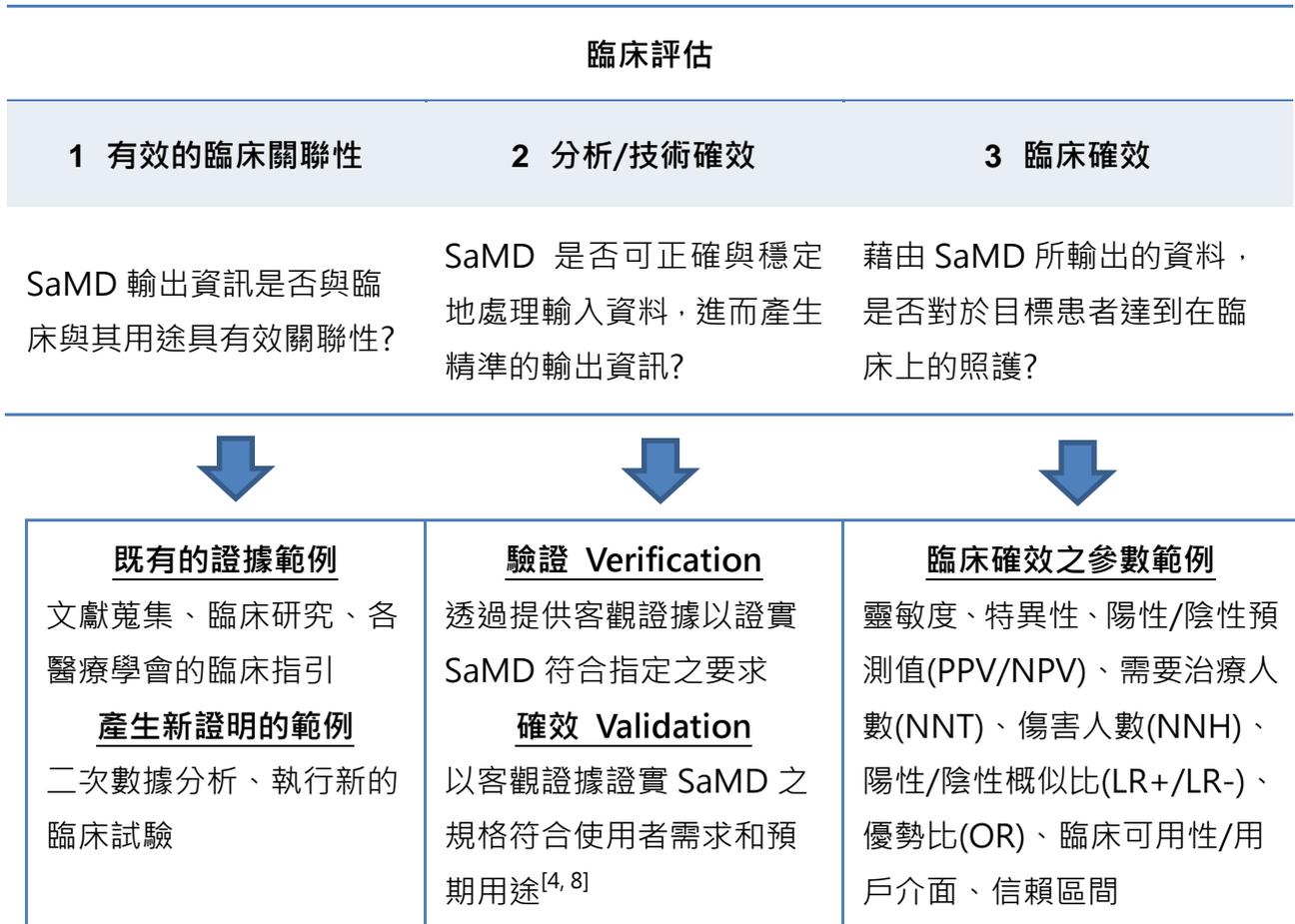
透過上述的三個步驟(表 2)，可幫助 SaMD 製造廠產生、蒐集合適的數據資料，進一步顯示 SaMD 有效的臨床關聯性、分析/技術確效及臨床確效。若製造廠無法依據上述步驟進行臨床評估，則建議：依現有的數據資料進行分析、依現有可佐證的資料修正 SaMD 的預期用途、修正 SaMD 之臨床關聯性，或進行軟體變更等，進而達到臨床評估的目標。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表 2、SaMD 臨床評估流程^[5, 6]



SaMD 臨床評估之獨立審查的重要性

因 SaMD 的輸出資訊將影響患者或大眾健康之治療、診斷或驅動臨床管理及告知，因此，IMDRF 建議 SaMD 之臨床評估資料亦應經過獨立審查(independent review)。而獨立審查人員則建議由未參與開發 SaMD 者、未從 SaMD 中獲得相關利益者、可客觀評估 SaMD 的預期用途和整體臨床證據者擔任。

基於產品風險不同，獨立審查的重要性亦有所不同。對高風險的 SaMD 來說，獨立審查人員可由代表法規單位的第三方機構或是該領域科學期刊之評審編輯委員等外部專家，或無利益衝突且未參與該 SaMD 研發的內部專家擔任。並經由獨立審查臨床評估資料，可讓使用者對 SaMD 的效能指標更有信心，例如(但不限於)：獨立審查較能



辨別設計錯誤或相關限制、測試假設條件的合適性，與管理軟體的偏差等。然而，對於特定低風險的 SaMD 產品而言，臨床評估須獨立審查之重要性較低。IMDRF 亦透過 SaMD 的風險分類圖示(圖 3)，說明「獨立審查」在高風險類別與低風險類別產品中的重要性。圖中以紅色垂直線為界，獨立審查在「用於治療/診斷嚴重和危急病症」以及「推動危急病症之臨床管理」相對重要。

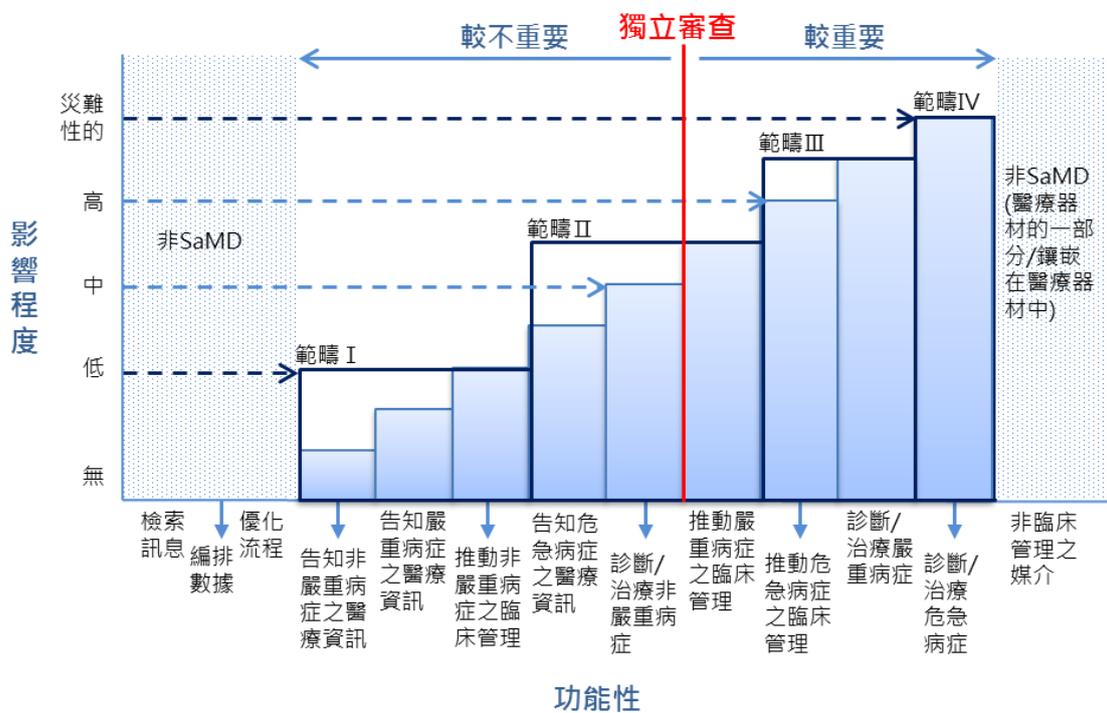


圖 3、IMDRF 指引基於 SaMD 的風險分類方法區分獨立審查的重要性^[3, 5, 6]

利用真實世界數據持續精進 SaMD

SaMD 製造廠可於產品上市後持續蒐集與分析真實世界的數據資料，以精進產品的效能，甚至發展新的產品適應症或預期用途。產品於真實世界的數據包含安全性資料、效能研究結果、臨床證據、用以支持或強化 SaMD 輸出資訊與臨床關聯性的新研究文獻，或是終端使用者的意見回饋等，皆可幫助製造廠了解該 SaMD 於真實世界的效能表現。而透過上述真實世界的效能數據，經由臨床評估所產生的臨床證據，可能發展新的產品預期用途，進而修改 SaMD 之宣稱適應症。例如真實世界的效能數據提供證據證明 SaMD 的分析或臨床有效性優於製造廠最初評估的效能指標，並依據持續蒐集新



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

的臨床證據來確認和支持新的產品預期用途(如圖 4 所示)。

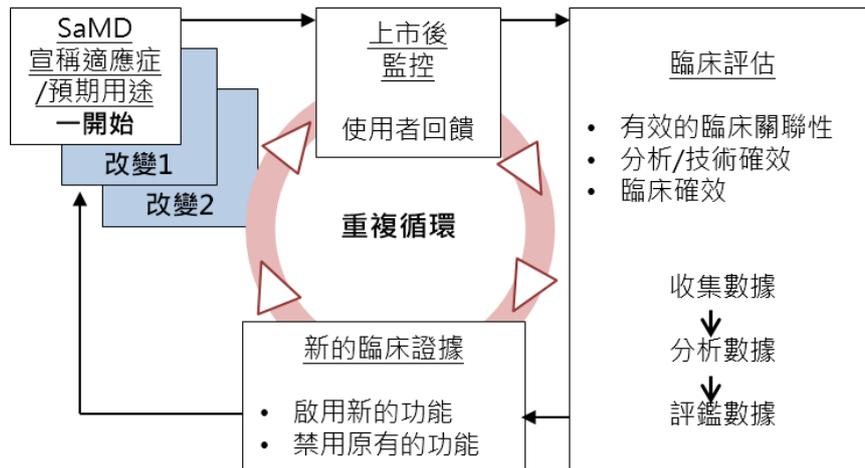


圖 4、持續學習的路徑-利用真實世界性能數據精進 SaMD^[5, 6]

利用真實世界數據持續精進 SaMD 過程中，應注意以下事項：

- 促進 SaMD 上市後的資訊收集，以利於產品功能上的精進與調整。
- SaMD 製造廠不可只依賴於終端使用者(end user)的積極參與來收集真實世界數據。換言之，SaMD 製造廠應避免採取加重終端使用者工作的方法，收集數據，並建議利用 SaMD 本身的能力收集臨床數據。
- 隨著持續進行的臨床評估，SaMD 的宣稱適應症/預期用途可能會有所改變，進而改變其風險分類。
- 真實世界的數據(包含上市後的訊息)可能無法提供完整的臨床證據，來改變 SaMD 的宣稱適應症/預期用途，因此，應考慮其他能支持變更 SaMD 宣稱適應症/預期用途的臨床評估步驟。
- 在 SaMD 藉由真實世界數據進行持續學習的生命週期中，當新的資訊改變 SaMD 的風險類別時，SaMD 製造廠應重新考慮臨床評估獨立審查之相關建議(圖 5)。
- 持續學習指的是蒐集上市後資訊，非指「機器學習的軟體 (machine learning software)」(即軟體上市後持續自動學習)。



- 製造廠應適當審視所收集的上市後資料，以確定 SaMD 的安全性，有效性和性能是否改變或影響 SaMD 的效益及風險，如涉及設計變更或標示變更，應需明確標示在禁忌症、警告、注意事項或使用說明中，讓使用者能充分了解。

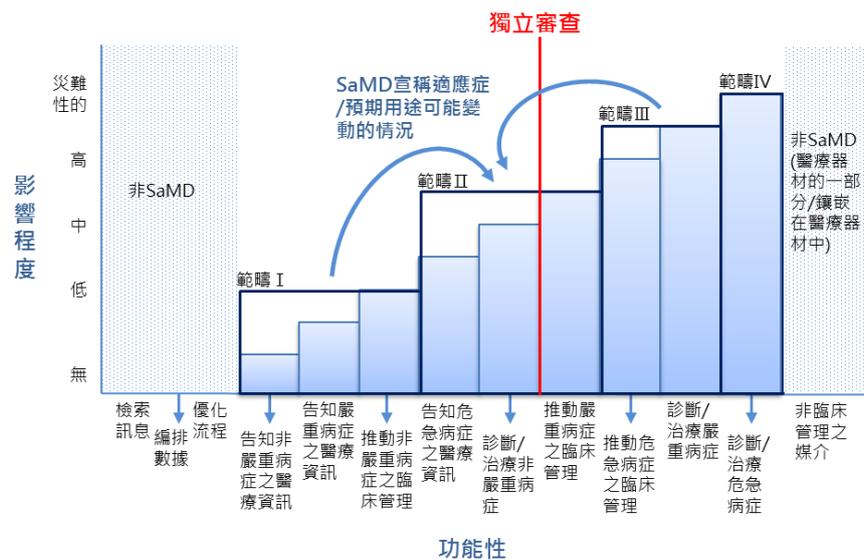


圖 5、透過持續學習的過程改變 SaMD 的範疇^[5, 6]

結語

IMDRF 與美國 FDA 皆予以公告的「醫療器材軟體(SaMD)：臨床評估」指引文件指出，SaMD 臨床評估的過程被視為品質管理系統中醫療器材產品生命週期的一部分，不僅限於產品上市前的臨床資料，更結合上市後蒐集之真實世界數據，透過持續不斷的分析評估，進而確認 SaMD 達到其安全性、有效性和預期用途之目的。本文藉由整理美國 FDA 以及 IMDRF 公告 SaMD 臨床評估相關指引文件，提供台灣醫療器材軟體業者於研發創新產品時，對於 SaMD 之風險分類、品質管理系統及臨床評估有所依循，以期促進國內具創新、安全及有效之醫療器材軟體之開發，早日躋身國際。

參考文獻

- Digital Health Innovation Action Plan
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DigitalHealth/default.htm>
- SaMD N10: Software as a Medical Device (SaMD): Key Definitions (2013)



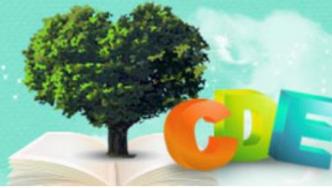
台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

3. SaMD N12: Software as a Medical Device (SaMD): Possible Framework for Risk Categorization and Corresponding Considerations (2014)
4. SaMD N23: Software as a Medical Device (SaMD): Application of Quality Management System (2015)
5. SaMD N41: Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation (2017)
6. Software as a Medical Device (SaMD): Clinical Evaluation. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Document issued on December 8, 2017.
7. GHTF SG5 N2R8:2007: Clinical Evaluation
8. GHTF SG3 N18:2010: Quality management system –Medical Devices – Guidance on corrective action and preventive action and related QMS processes