



亞法貝德生技電子報

公司新聞

◆ 當月活動

亞法貝德生技將於 3 月 20 日於台北雙連教會舉辦「歐美創新醫材送審法規因應與試驗佈局」研討會，欲報名本場次了解 AI 醫材產品議題請於 3/16 前報名喔！

研討會報名網址：<http://www.alfabetacro.com/activities/>

無獨有偶，FDA 於 2020 年 2 月 25~26 日已舉辦為期兩天的 AI 放射醫學影像論壇「Public Workshop - Evolving role of artificial intelligence in Radiological Imaging」，針對各項 AI 影像管理議題，進行多場次充分的說明與討論，詳情可參閱本期電子報文章第 4 頁提供之 FDA 官網連結。

◆ 近期活動預告

今年度亞法貝德生技舉辦之教育訓練，領域包含風險管理、臨床試驗、品質系統、市場法規、與體外診斷等，4 月 10 日進行「醫療器材風險管理更新與實務 — ISO14971:2019 版」與「醫材臨床試驗設計—醫電與植入物案例討論」訓練，4 月 23 日進行「醫療器材品質管理系統 ISO 13485: 2016 精要」與「醫材優良製造規範 GMP、優良運銷規範 GDP、與 ISO13485 / QMS 綜合實例解析」訓練，詳細課程大綱請參看本司官網「教育訓練」專區。

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教！ alfabetacro.com



亞法貝德生技 2020/3/20 研討會海報



亞法貝德生技股份有限公司
AlfaBeta Clinical Research Co., Ltd.

歐美創新醫材送審法規因應與試驗佈局 2020.03.20 台北場

亞法貝德生技為持續提升國內醫材研發能量，特邀弘亞生技李憲坤總經理，講授創新且中低風險等級醫材在美 De novo 上市途徑；弘亞生技張世明副總經理以當今熱門 AI/ML 醫材介紹品質系統 GMLP；亞法貝德生技邱繼明經理解析新版 ISO 14971:2019 醫材風險分析與舊版差異何在？學員將透過分組演練 SaMD 醫材軟體臨床試驗設計與規劃。本次會議內容精彩可期，參與學員將可掌握最新法規資訊！歡迎戴口罩多洗手，共同做好防疫準備，安心來聽課！

會議地點：雙連教會 9 樓聯誼廳（台北市中山北路二段 111 號 9 樓）

時間	主題與講者
09:00 - 09:30	報到
09:30 - 10:40	AI/ML 醫材品質系統 GMLP 介紹 弘亞生技顧問有限公司/張世明 副總經理
10:40 - 11:00	茶敘
11:00 - 12:10	美國創新且中低風險之醫療器材上市申請程序簡介（De Novo Process） 弘亞生技顧問有限公司/李憲坤 總經理
12:10 - 13:10	午餐與休憩
13:10 - 14:20	ISO14971:2019 風險管理改版因應措施，以 AI 醫材為例 亞法貝德生技股份有限公司/邱繼明 法規專案經理
14:20 - 14:40	茶敘
14:40 - 16:10	SaMD 醫材臨床試驗實例解析—分組演練 亞法貝德生技股份有限公司/張琬琦 執行長
16:10 - 16:30	會後交流與賦歸

報名網址：<https://reurl.cc/Qpr5j0>

匯款銀行：台灣銀行六家分行 004 帳號：248001027016

戶名：亞法貝德生技股份有限公司

費用：2/29 前報名繳費享早鳥價 3000 元(含舊生) · 3/1~3/16 恢復原價 3500 元



研討會報名資訊：電話：03-5503288 傳真：03-5503600 Email: info@alfabetacro.com

注意事項：亞法貝德生技保有隨時修改及終止本活動之權利。



2020 年亞法貝德生技教育訓練課程表 (上半年)



亞法貝德生技股份有限公司
AlfaBeta Clinical Research Co., Ltd.

2020 年醫材送審法規課程表

教育訓練課程領域包含風險管理、臨床試驗、品質系統、市場法規、與體外診斷，透過實例與講師直接對答，目標希望能設法解決學員當前碰到問題，也能讓學員了解同業之間碰到的疑難雜症，進而避免可能碰到的風險以降低危害。歡迎踴躍報名參加！

上課地點：新竹縣竹北市生醫路二段 8 號 101 會議室(竹北生醫園區研發大樓 1F)

代碼	領域	課程名稱	日期	時數	費用
B092	風險管理	醫療器材風險管理更新與實務 — ISO14971:2019 版	4/10 上午	3	2500
C092	臨床試驗	醫材臨床試驗設計—醫電與植入物案例討論	4/10 下午	3	2500
A091	品質系統	醫療器材品質管理系統 ISO 13485: 2016 精要	4/23 上午	3	2500
A092	品質系統	醫材優良製造規範 GMP、優良運銷規範 GDP、與 ISO13485 / QMS 綜合實例解析	4/23 下午	3	2500
E091	市場法規	東協與紐澳創新醫材市場—新南向契機與布局策略	5/06 上午	3	2500
E092	市場法規	印度與南亞創新醫材市場—行銷契機與布局策略	5/06 下午	3	2500
D092	體外診斷	體外診斷醫療器材臨床評估實務與標準 — ISO 20916:2019 版說明	6/18 上午	3	2500
D093	體外診斷	醫材臨床試驗設計—IVD 案例討論	6/18 下午	3	2500
D091	體外診斷	體外診斷產品 IVD 臨床前規劃標準: CLSI EP05, EP06, EP07, EP09, EP17, EP25	7/24 全天	6	4000

報名網址: <http://www.alfabetacro.com/activities/>

匯款銀行: 台灣銀行六家分行 004 帳號: 248001027016

戶名: 亞法貝德生技股份有限公司

學員需開課前 3 天完成繳費，發票將於課程當天開立。
報名同一天上午與下午兩梯次課程學員，開課當天可享健康午餐一份。



課程報名資訊: 電話: 03-5503288 傳真: 03-5503600 Email: info@alfabetacro.com

注意事項: 亞法貝德生技保有隨時修改及終止本活動之權利。



FDA 對人工智慧與機器學習 AI/ML 醫材法規之研議現況

一般而言，美國 FDA 審查醫療器材的上市是經由申請 510(k) (premarket clearance)、中低風險創新醫材申請(De Novo classification) 及上市前批准(premarket approval)。屬於人工智慧與機器學習(AI/ML) 的醫療器材，與傳統醫療器材相比，申請美國上市的途徑並無差異。

FDA 先前制定發佈的指引文件「評估醫療器材軟體變更是否需重新提交 510(k)申請之判定流程」，若人工智慧醫療器材也按照此指引要求，則將使廠商疲於不斷重新申請 510(k)。FDA 為使人工智慧醫療器材發揮其自我學習持續改進的特性，並能兼顧人工智慧醫療器材的安全性，於是提出使用人工智慧/機器學習演算法之醫療器材軟體變更之管理架構－討論徵詢草案，「Proposed Regulatory Framework for Modifications to Artificial Intelligence/Machine Learning (AI/ML)-based Software as a Medical Device (SaMD)-Discussion Paper and Request for Feedback」，預計於 2020 年的 3 月底會做出決定。文中提及，軟體廠商可選擇於上市前審查階段，一併提交「事先訂定的變更控制計畫」(pre-determined change control plan)，說明該產品上市後規劃進行的軟體變更計畫，包括：

- (A) SaMD 預先規劃規格 (SaMD pre-Specification, SPS): 說明預期的效能變動、輸入變更或使用途徑變更；及
- (B) 演算法變更流程 (Algorithm Change Protocol, ACP): 針對 SPS 載明的變更類型，應具體說明各步驟處理流程、風險管制措施及如何確保軟體變更後仍維持產品之安全及有效性。

近期 FDA 於 2020 年 2 月 25~26 日已舉辦為期兩天的 AI 放射醫學影像論壇「Public Workshop - Evolving role of artificial intelligence in Radiological Imaging」，



產
業
新
知

針對各項人工智慧應用於醫學影像的應用與法規管理議題，進行多場次充分的說明與討論，詳情可參閱 FDA 官網。

參考網址：

<https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device>



武漢肺炎 COVID-19 診斷測試現況

由新型冠狀病毒 SARS-CoV-2 引起之肺炎(COVID-19)目前正在國際間至少 50 個地點引起流行¹。冠狀病毒屬於包膜正鏈單股 RNA 病毒，在一般情況下會引起上呼吸道感染，因而使被感染者出現典型的感冒症狀²。然而，由於冠狀病毒具備人畜共通性，在感染人類生活圈周遭動物(作為中間宿主)時可能發生基因重組與突變，因而增強其對於人類的感染力²。其外鞘蛋白 spike glycoprotein (S glycoprotein)負責讓病毒黏附到宿主細胞膜上，因此被認為在冠狀病毒之宿主選擇性上扮演決定性角色²。SARS-CoV 透過宿主之 Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2)進行黏附，而 MERS-CoV 則是透過宿主之 Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP4)進行黏附²。截至目前為止，SARS-CoV-2 之致病機制仍未清楚，但藉由定序結果發現其序列與來自中國菊頭蝠之 SARS 相關病毒類似²，並且研究顯示 ACE2 也是 SARS-CoV-2 的受器^{3,4}。

本文截稿前 (03 月 03 日)，已有多項 COVID-19 之診斷測試取得各地之上市許可：美國 2 項、歐盟 5 項、韓國 4 項、中國 12 項 (Table 1 & 2)，而台灣則採取統一送驗。其中多數測試使用 Real-time RT-PCR 技術來偵測 SARS-CoV-2 本身的基因。然而，一篇採檢 1014 個病例的研究指出以 Real-time RT-PCR 檢測 COVID-19 可能存在偽陰性問題。當 Real-time RT-PCR 結果為陽性時，有 97% 的個案在胸腔 CT 結果中亦為陽性。當 Real-time RT-PCR 結果為陰性時，卻仍有 75% 個案在胸腔 CT 結果中可能為陽性，其中 48%為高度可能個案，33%為疑似個案⁵。因此，當使用 Real-time RT-PCR 進行初步檢測，特別是結果為陰性時，應當有其他方法，例如胸腔 CT 或是 Table 2 中檢測 SARS-CoV-2 抗體之測試等，以進行確認。



目前為止，WHO 建議 COVID-19 之檢測以 Real-time RT-PCR 進行，並建議兩種設計方式：(1) 使用引子 (primer) 放大所有冠狀病毒都有的區域 (pan-coronavirus regions)，然後再進行定序；(2) 使用 COVID-19 特異之引子進行放大。⁶

在美國，FDA 目前已基於緊急使用授權 (Emergency Use Authorization, EUA) 核准使用兩款 COVID-19 診斷測試，並且兩者均使用 Real-time RT-PCR 技術⁷。此外，CDC 也正在準備一款檢測 SARS-CoV-2 抗體的血液測試⁸。然而，當前疫情的嚴重性以及規模所衍生的 COVID-19 診斷需求已經超越了當前所能提供⁹。因此，FDA 已於 2 月 29 日發布指南，允許已獲得「CLIA 高複雜性測試」認證之實驗室，在尚未取得 EUA 之前即可進行最低需求之四項自主驗證，並在達到通過標準之後通知 FDA，即可開始收取檢體進行測試 (Table 3)⁹。通過自主驗證的實驗室在初次通知 FDA 的 15 個工作天之內應提出 EUA 申請，並在收取最初的 5 個陽性檢體以及 5 個陰性檢體時同時使用已獲得 EUA 許可之測試進行確認⁹。



Table 1. 已上市許可之 COVID-19 檢驗測試— Real-time PCR 技術 (20200303)

公司/組織	名稱	說明
US-FDA(EUA)		
Wadsworth Center	New York SARS-CoV-2 Real-time Reverse Transcriptase (RT)-PCR Diagnostic Panel	- 用於上/下呼吸道檢體。 - 使用引子(primers)與探針 (Taqman probes)放大核糖基因中 SARS 相關病毒通用部位(set 1) 或是 SARS-CoV2 特異部位(set 2)
CDC	CDC 2019-nCoV Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel	用於鼻咽拭子、口咽拭子或痰液樣本。
CE-IVD		
Co-Diagnostics	Logix Smart COVID-19 Test	用於上/下呼吸道檢體，以及病人血清檢體
Primerdesign/Genesig	Coronavirus (COVID-19) CE IVD	只偵測 SARS-CoV-2，不偵測其他冠狀病毒
ELITechGroup	GeneFinder COVID-19 Plus RealAmp Kit	- 依照 WHO 建議之 protocol 進行 - 偵測 RdRp gene, E gene, 與 N gene
SolGent	DiaPlexQ Novel Coronavirus (2019-nCoV) Detection Kit CE-IVD	- 同時取得 KCDC(EUA)許可 - 只偵測 SARS-CoV-2 - 用於鼻咽拭子、口咽拭子或痰液樣本 - 偵測 Orf1a 與 N gene
Seegene	Allplex 2019-nCoV Assay	- 同時取得 KCDC(EUA)許可 - 偵測 N gene, E gene 與 RdRp gene
KCDC(EUA)		
SD Biosensor	STANDARD M n-CoV Real-Time Detection Kit	偵測 E gene 與 RdRp gene
Kogene Biotech	Powerchek 2019-nCoV Real-time PCR kit	偵測 E gene 與 RdRp gene
CFDA(EUA)		
中山大學達安基因	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(螢光 PCR 法)	- 第三類；國械注准 20203400063 - 用於咽拭子與痰液樣本 - 偵測 Orf1ab gene 與 N gene
聖湘生物科技	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(螢光 PCR 法)	- 第三類；國械注准 20203400064 - 用於咽拭子、痰液與肺泡灌洗樣本 - 偵測 Orf1ab gene 與 N gene
之江生物科技 (Liferiver)	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(螢光 PCR 法)	- 第三類；國械注准 20203400057 - 用於咽拭子、痰液與肺泡灌洗樣本 - 偵測 Orf1ab gene, N gene 與 E gene
華大生物科技(武漢)(BGI)	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(螢光 PCR 法)	- 第三類；國械注准 20203400060 - 用於咽拭子、痰液與肺泡灌洗樣本 - 偵測 Orf1ab gene
捷諾生物科技	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(螢光 PCR 法)	- 第三類；國械注准 20203400058 - 用於鼻咽拭子與痰液樣本 - 偵測 Orf1ab gene 和 N gene
邁克生物	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(螢光 PCR 法)	- 第三類；國械注准 20203400184 - 用於咽拭子與痰液樣本 - 偵測 Orf1ab gene, N gene 和 E gene
伯杰醫療科技	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(螢光 PCR 法)	- 第三類；國械注准 20203400065 - 用於咽拭子與痰液樣本 - 偵測 Orf1ab gene 和 N gene

註：EUA: emergency use authorization



Table 2 已上市許可之 COVID-19 檢驗測試— cPAS 與抗體技術 (20200303)

公司/組織	名稱	說明
CFDA(EUA) 許可之 cPAS 測試		
華大生物科技(武漢)(BGI)	新型冠狀病毒 2019-nCoV 核酸檢測試劑盒(聯合探針錨定聚合測序法)	- 第三類; 國械注准 20203400059 - 用於咽拭子與肺泡灌洗樣本 - 偵測 SARS-CoV-2 並進行定序
CFDA(EUA) 許可之抗體測試		
萬孚生物技術	新型冠狀病毒(2019-nCoV) 抗體檢測試劑盒(膠體金法)	- 第三類; 國械注准 20203400176 - 用於血清、血漿、靜脈全血樣本 - 偵測 SARS-CoV-2 之抗體
英諾特(唐山)生物技術	新型冠狀病毒(2019-nCoV) 抗體檢測試劑盒(膠體金法)	- 第三類; 國械注准 20203400177 - 用於血清和血漿樣本 - 偵測 SARS-CoV-2 之 IgM/IgG 抗體
博奧賽斯(重慶)生物科技	新型冠狀病毒(2019-nCoV) IgM 抗體檢測試劑盒(磁微粒化學發光法)	- 第三類; 國械注准 20203400182 - 用於血清樣本 - 偵測 SARS-CoV-2 之 IgM 抗體
博奧賽斯(重慶)生物科技	新型冠狀病毒(2019-nCoV) IgM 抗體檢測試劑盒(磁微粒化學發光法)	- 第三類; 國械注准 20203400183 - 用於血清樣本 - 偵測 SARS-CoV-2 之 IgG 抗體

註: EUA: emergency use authorization; cPAS: combinatorial probe-anchor synthesis.



Table 3 US-FDA COVID-19 診斷測試自主驗證項目(20200303)

自主驗證項目	FDA 建議作法	允收基準
檢測下限 Limit of Detection, LoD ^{a, b}	1. 測試不同濃度時，每個濃度三次重複 2. 最終 LoD 須有 20 重複	20 重複中至少 19 次為陽性
臨床驗證 Clinical Evaluation	在缺乏陽性樣品時： 1. 使用 30 個人工陽性與 30 個陰性樣品 2. 人工陽性樣品由剩餘臨床呼吸道檢體中加入 RNA 或失活病毒產生 3. 其中 20 個人工陽性樣品之濃度應該在 1-2 倍 LoD 之間 4. 剩餘人工陽性樣品之濃度則橫跨測試範圍	1-2 倍 LoD 濃度之樣品結果應該有 95%一致；其他樣品應 100%一致
包容性 Inclusivity	使用電腦序列分析說明所用之引子與探針與目前已公佈之 SARS-CoV2 之序列相似度	序列應 100%相似
交叉反應 Cross-reactivity	使用電腦序列分析，將所用之引子與探針之序列與常見之呼吸道菌群及病毒性病原相比較	序列超過 80%相似即認為存在 <i>in silico</i> 交叉反應

註：以上項目僅允許獲得 CLIA 高複雜測試認證實驗室進行



產

業

新

知

參考資料：

1. Office of the Commissioner. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues New Policy to Help Expedite Availability of Diagnostics. *U.S. Food and Drug Administration*
<http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-new-policy-help-expedite-availability-diagnostics> (2020).
2. Habibzadeh, P. & Stoneman, E. K. The Novel Coronavirus: A Bird's Eye View. *Int. J. Occup. Environ. Med.* **11**, 65–71 (2020).
3. Letko, M., Marzi, A. & Munster, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* (2020) doi:10.1038/s41564-020-0688-y.
4. Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* (2020) doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
5. Ai, T. *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 200642 (2020).
6. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>.
7. Center for Devices & Radiological Health. Emergency Use Authorizations. *U.S. Food and Drug Administration*
<http://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations> (2020).
8. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Centers for Disease Control and Prevention*
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/testing.html> (2020).
9. Center for Devices & Radiological Health. CLIA-certified Testing prior to EUA: COVID-2019 Pub Health Emergency. *U.S. Food and Drug Administration*
<http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-diagnostics-testing-laboratories-certified-perform-high-complexity-testing-under-clia-prior> (2020).