



# 亞法貝德生技電子報

## 公 司 新 聞

### ◆ 近期活動

亞法貝德生技於3月20日假台北雙連教會舉辦「歐美創新醫材送審法規因應與試驗佈局」研討會已圓滿結束! 首先感謝與會講師與學員在武漢疫情嚴峻的情況下出席本次活動, 因應武漢疫情影響與授課講師臨時因素造成本次活動瑕疵, 本司正籌備將後續實體課程轉成線上學習課程, 讓學員不受限地點與時間皆可觀賞, 學員若有課程建議也歡迎不吝提供寶貴意見供本司改進。疫情當頭, 感謝有您陪伴! 疫情過後, 我們會更茁壯, 加油!

#### 2020/03/20 台北場研討會活動花絮剪影(一)



亞法貝德生技張琬琦執行長與講師合影留念: 弘亞生技李憲坤總經理(左圖)及邱繼明博士(圖中)。

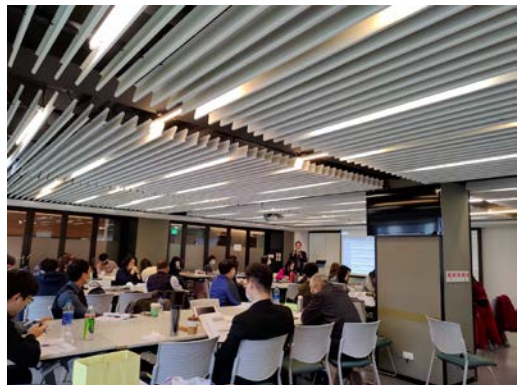
亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! [alfabetacro.com](http://alfabetacro.com)



2020/03/20 台北場研討會活動花絮剪影(二)



弘亞生技李憲坤總經理台北講課實況。



亞法貝德生技邱繼明博士台北講課實況。



亞法貝德生技張琬琦執行長台北講課實況。

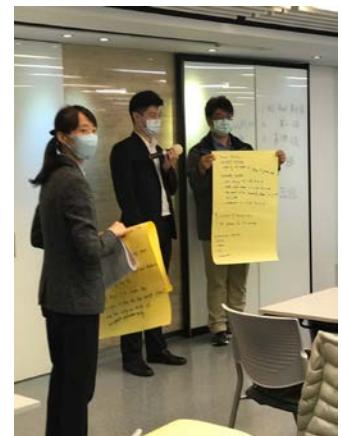
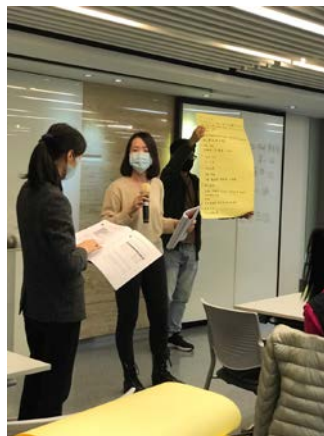
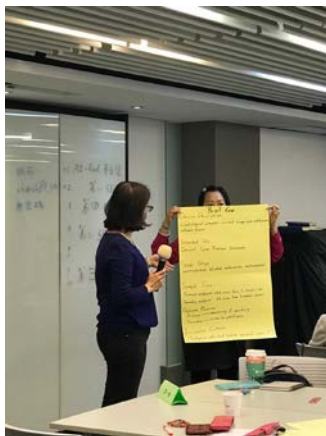




2020/03/20 台北場研討會活動花絮剪影(三)



各組學員分組討論。



各組學員上台演練實例。



各組學員上台演練實例(左圖)與學員發問(右圖)。



◆ 活動預告

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 提供醫藥品臨床試驗指引—因應新冠病毒肺炎疫情

FDA 針對本波新冠病毒肺炎疫情 (COVID-19) 導致醫院成為隔離區、試驗點暫停、旅行限制、研究產品的供應鏈中斷，或其他現場人員或試驗對象感染 COVID-19 的注意事項應滿足試驗計畫書程序，包括管理或使用研究產品或遵守計畫書規劃的面訪、回診和實驗室/診斷測試，因此及時公佈本份試驗指引說明作因應。

FDA 意識到可能需要修改計畫書，並且由於 COVID-19 疾病可能導致不可避免的計畫書偏差控制措施。儘管 COVID-19 控制措施的必要性和試驗影響將取決於許多因素，包括所研究疾病的性質、試驗設計、以及研究在哪個地區進行，FDA 概述了一般原則考慮因素以協助申辦者確保試驗參與者的安全，維持遵守良好臨床規範 (GCP)，並最大程度地降低審判完整性的風險。附錄提供有關問題的 Q&A 以進一步解釋在進行 COVID-19 大流行期間執行的臨床試驗需注意事項，包括：

### A. 正在進行的試驗的注意事項：(摘錄部分重點)

- 贊助商、臨床研究者和 IRB/IEC 可能會確定對繼續進行研究參與者，可最佳地保護參與者的安全、福利和權利。
- 由於試驗參與者可能無法依原訂規程實地回診，因此試驗研究人員應評估是否有其他可行且安全方法評估可以在必要時實施：例如電話聯繫、遠距視訊訪問、替代評估地點(當地實驗室或影像中心)，足以確保試驗參與者的安全。
- 在某些情況下，無法再使用研究產品或研究地點可能需要進行其他安全監控 (例如撤回積極的研究治療)。





- 研究訪問時間表的更改，回訪的遺失或患者停藥可能會導致缺少訊息。重要的是在案例報告表中如何選取特定訊息，以解釋遺失的原因數據，包括與缺少計劃書指定訊息的 COVID-19 的關係(例如，由於 COVID-19 而錯過了研究訪問或研究中斷)。
- 關於功效評估，FDA 建議諮詢適當審查部門，關於計畫書修改的以收集療效指標，例如使用虛擬評估、評估延遲，若可行應另選研究專用檢體樣本。對於樣本個體若是未被收集其療效指標，則無法獲得療效評估文件(例如，說明由於 COVID-19 限制，導致無法執行計畫書指定的功效評估)。
- 計畫書變更若需修改數據管理和/或統計分析計劃，試驗贊助者應考慮與對應的 FDA 審查部門進行諮詢聯繫。在鎖定數據庫之前，試驗贊助者應說明如何在預先設計的統計分析計劃架構下，處理與 COVID-19 引起的數據變異。

B. 一般尚未制定適用的政策和程序試驗：

試驗發起者、臨床研究者和 IRB 應該考慮建立實施政策和程序，或修訂現有政策和程序，說明採取的措施以保護試驗參與者，並記錄在管理研究行為、研究現場採用 COVID-19 控制措施後導致研究被迫中斷後的結果。所需要強調或描述的政策和程序變更，可不限於對知情同意程序的影響、研究訪問和程序、數據收集、研究監測、不良事件報告，以及因旅行限制而導致的調查人員、現場人員和/或監控人員的變更、隔離措施或人員感染 COVID-19 疾病等因素。基本上，政策和程序應符合該地區或該國對 COVID-19 的管理和控制政策。根據上述更改的性質，可以對計畫書進行修訂，並根據適用法規要求。

C. 對於所有受 COVID-19 大流行影響的試驗：

試驗發起者應在臨床研究報告的適當部分(或在單獨的研究特定文件中)



描述：

1. 採取應急措施，以管理中斷期間的學習行為，並根據 COVID-19 控制措施進行研究。
2. 列出所有受到 COVID-19 影響的參與者，以其單一辨識碼和試驗點，以及說明該位參與者的參與方式發生了何種改變。
3. 分析和進行相應討論，以解決實施中產生的影響應急措施（例如，試驗參與者退出研究產品和/或研究，用於收集關鍵安全性和/或功效數據的替代程序）報告的安全性和有效性結果。贊助者、研究者和 IRB / IEC 做出了強有力的努力，以維護試驗參與者的安全預期研究數據的完整性，並應記錄這些工作。如上所述，FDA 意識到可能需要針對計畫施行方案進行修改，包括由於 COVID-19 疾病和/或 COVID-19 控制措施而導致的不可避免的研究偏差。盡量減少對完整性審查的影響，以及記錄與原訂計劃書差異的原因將很重要。

參考網址：

FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Pandemic

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-guidance-conducting-clinical-trials>



## 美國 COVID-19 診斷測試之簡化驗證途徑

COVID-19 相關的診斷測試可以分為核酸測試、病毒抗原測試、血清抗體測試三種類型，其中核酸測試與病毒抗原測試都是偵測 SARS-CoV-2 病毒本身物質的存在，而血清抗體測試則是偵測人體內有無產生針對病毒的抗體。雖然核酸測試是比較受到推薦的診斷測試，但其對於人員與設施有較高的要求。<sup>1</sup> 根據文件指出，COVID-19 感染初期患者可能僅有輕微症狀或甚至無症狀。<sup>2,3</sup> 然而，感染者第一周的咽部即出現大量 SARS-CoV-2 病毒，並在肺部以及喉嚨發現具有感染力之病毒。<sup>4</sup> 因此，較為簡易快速的抗原/抗體測試仍有其必要。值得注意的是，患者在感染後 7 天僅有 50% 患者體內可檢驗出抗體，到了 14 天之後才會全部出現抗體，並且在可驗出抗體後患者體內之病毒量即快速下降。<sup>4</sup> 以上發現顯示出血清抗體測試的確不適合作為診斷是否感染 SARS-CoV-2，但可以用來評估患者在體內出現抗體之後的可能進展。

美國 FDA 於 2020/03/16 發布 "Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus Disease-2019 during the Public Health Emergency"<sup>5</sup>，依據申請人 (CLIA 高複雜性實驗室或製造商) 以及測試類型 (核酸測試、病毒抗原測試、血清抗體測試) 提供四種政策路徑 (政策 A-D)，並提供一系列之線上會議<sup>6</sup> 以回答問題並整合到 FAQ 頁面<sup>7</sup>。關於不同政策路徑之選擇建議，請參見 Fig. 1，而在 Table 1 則是對四種政策進行對比。此外，針對三種不同的測試類型，FDA 也列舉了驗證測試的項目以及相關的簡化措施 (Table 2)。目前，已有 32 款 COVID-19 診斷測試以及 6 款 CLIA 高複雜性實驗室之測試取得 EUA 授權。<sup>8</sup>

### EUA 申請結果與後續

對於政策 A 與政策 C 中之 EUA 申請，如果審查過程發現問題，FDA 將會與實驗室或製造商聯繫。若問題無法及時解決，FDA 預期測試將會中止，並對





先前發布之測試報告發布修正，並說明先前測試可能有誤。若是使用政策 C 之製造商則應停止散布器材並應回收已經散布之器材。

### 基於已 EUA 測試之新測試：銜接試驗(bridging study, 僅供政策 A)或 EUA 修正案(政策 C)

對於計畫依循政策 A 進行申請之測試，若該測試為使用已經獲得 EUA 之其他測試進行修改所得，可以進行”銜接試驗”來同時比較使用原本部件以及新部件下的效能，而不需要提出新的 EUA 申請或是修正案。FDA 建議將帶有 SARS-CoV-2 之溶液(可以是混合之呼吸道檢體)稀釋 3 倍之後測試 3 重複。若 FDA 在審閱驗證測試資料時，發現其可以應用於其他廠商作為銜接試驗，則 FDA 會徵詢原廠商同意並將相關資訊放到 FAQ 頁面<sup>7</sup>。另一方面，如果是對製造商已獲得 EUA 的測試之修正，應該以 EUA 修正案提出。

### 政策 D：測試報告額外加註內容

考量到血清抗體測試只是在測人體內有沒有針對 SARS-CoV-2 產生抗體，而不是用來篩檢病毒，程序較為簡單，但須加註以下內容：

- 本測試未經 FDA 審核。
- 陰性結果不代表沒有 SARS-CoV-2 感染，後續應考慮使用核酸測試來加以排除感染。
- 抗體測試結果不應單獨作為診斷、排除感染或是評估感染狀態之依據。
- 陽性結果可能表示現在或過去曾經被其他非 SARS-CoV-2 感染所造成，例如冠狀病毒 HKU1, NL63, OC43 或 229E。



產  
業  
新  
知

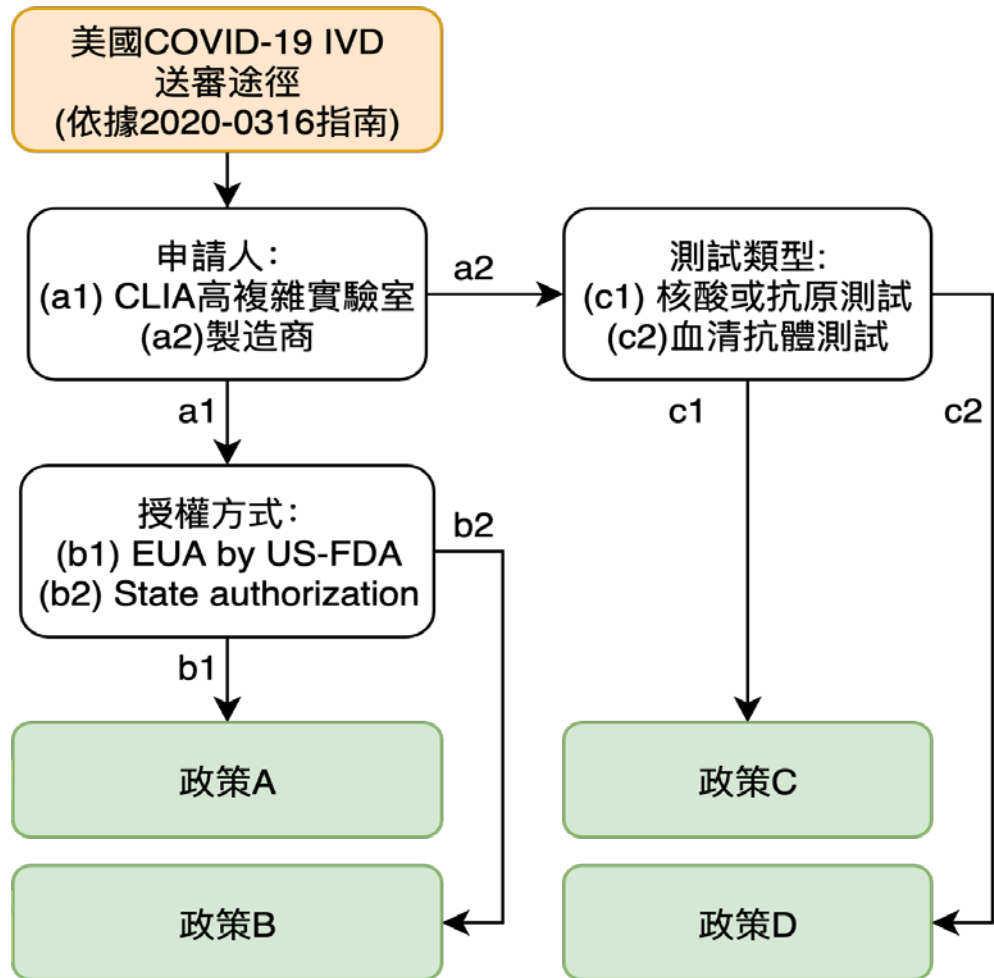


Figure 1. 美國 COVID-19 IVD 法規送審途徑選擇。

Source: 美國 FDA 於 2020/03/16 發布之 "Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus Disease-2019 during the Public Health Emergency"。



Table 1. 美國 FDA 對於 COVID-19 IVD 法規政策比較。

	政策 A	政策 C	政策 D	政策 B
<b>Validation 驗證測試</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 依照測試類型不同，若特殊測試方法應預先通知 FDA</li> <li>◇ 結果以 email 通知 FDA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 依照測試類型不同，若特殊測試方法應預先通知 FDA</li> <li>◇ 結果以 email 通知 FDA</li> </ul>	詳見 Table 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 依循此政策則不需要對 FDA 提出 EUA 而是依循該州之政策</li> <li>◇ FDA 將會要求該州進行通知，但實驗室開始進行臨床測試時 FDA 鼓勵實驗室對其通知，並建議告知測試容量(test capacity)</li> </ul>
<b>FDA notification 通知 FDA</b>	在驗證測試完成後通知 FDA	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 在測試驗證完成後通知 FDA，並聲明其將要開始散佈器材</li> <li>◇ FDA 建議廠商告知其測試容量。</li> </ul>	在測試驗證完成後通知 FDA	
<b>測試報告</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 應註明 ” 本測試已通過驗證，但 FDA 的獨立審查尚待確認”</li> <li>◇ 若為血清抗體測試應該要再參照政策 D</li> </ul>	應註明 ” 本測試已通過驗證，但 FDA 的獨立審查尚待確認。”	須額外加註，參照內文	
<b>EUA 申請</b>	應在測試驗證完成後的 15 個工作天之內提出	<ul style="list-style-type: none"> <li>◇ 應該在測試驗證完成後的 15 個工作天之內送出。</li> <li>◇ 格式應依照 FDA 提供之模板。</li> </ul>	不一定要提出 EUA 申請但是建議提出	
<b>臨床測試</b>	在 EUA 申請得到結果之前，建議將 5 個陽性與 5 個陰性臨床檢體同時用其他已獲得 EUA 之測試確認，若結果不一致應通知 FDA		相關資訊須公開在廠商網站，包含使用說明(IFU)以及效能總結 (Performance Summary)	





**Table 2.** 驗證測試項目以及相關簡化措施。

	分析性能	臨床性能
核酸測試	<p><b>偵測極限(LoD):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 可用人造樣品*</li> <li>- 建議每個濃度測 3 重複，最終 LoD 需要有 20 重複，並且 LoD 要有 19/20 的陽性比率。</li> <li>- 若使用多種溶液，最後送 EUA 申請只需要送最有挑戰性的那種。</li> </ul> <p><b>包容性(Inclusivity):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 進行 <i>in silico</i> 分析，所用 primer 以及 probe 的序列必須與 SARS-CoV-2 有 100% 吻合。</li> </ul> <p><b>交叉反應(Cross-reactivity)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 進行 <i>in silico</i> 分析，如果找到其他標的有大於 80% 序列相似即認定有交叉反應。</li> </ul>	<p><b>臨床驗證</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 可以用人造樣品，包含陽性與陰性各 30 個。</li> <li>- 其中 20 個陽性檢體的濃度必須介於 1-2 倍 LoD 之間，其他 10 個則橫跨測試範圍。</li> <li>- 最後結果濃度在 1-2 倍的檢體必須要有 95% 一致，其餘均需 100% 一致。</li> </ul>
抗原測試	<p><b>偵測極限(LoD)</b></p> <p><b>交叉反應(Cross-reactivity)</b></p> <p><b>干擾(Microbial Interference)</b></p>	<p><b>臨床一致性試驗(Clinical Agreement Study)</b></p> <p>應該使用人類檢體，最好是剩餘檢體。如果無法取得也可以用人造檢體。</p>
血清抗體測試	<p><b>分析特異性-交叉反應(Cross-reactivity/Analytical Specificity)</b></p> <p><b>分類特異性(Class Specificity)</b></p>	<p><b>臨床一致性試驗(Clinical Agreement Study)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 應該使用人類並且已經確診 COVID-19 的樣品來測試。</li> </ul>

人造樣品：把病毒 RNA 或是病毒屍體放進剩餘的空白臨床溶液製成。



### 參考文獻

1. An overview of the rapid test situation for COVID-19 diagnosis in the EU/EEA. *European Centre for Disease Prevention and Control*  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-rapid-test-situation-covid-19-diagnosis-eueea> (2020).
2. Rothe, C. *et al.* Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* **382**, 970–971 (2020).
3. Holshue, M. L. *et al.* First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* **382**, 929–936 (2020).
4. Wölfel, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* (2020) doi:10.1038/s41586-020-2196-x.
5. Center for Devices & Radiological Health. Policy for Diagnostic Tests for COVID-2019 during Pub Health Emergency. *U.S. Food and Drug Administration*  
<http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-diagnostic-tests-coronavirus-disease-2019-during-public-health-emergency> (2020).
6. Virtual Town Hall Series - Guidance on COVID-19 Diagnostic Tests. *U.S. Food and Drug Administration*  
<https://www.fda.gov/medical-devices/workshops-conferences-medical-devices/virtual-town-hall-series-immediately-effect-guidance-coronavirus-covid-19-diagnostic-tests-04082020> (2020).
7. Center for Devices & Radiological Health. FAQs on Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. *U.S. Food and Drug Administration*  
<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2> (2020).
8. 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).