



亞法貝德生技電子報

公 司 新 聞

《黃帝內經》談到：「上醫治未病、中醫治欲病、下醫治已病」，真正高明的醫師是在個體未發病前就能偵測治療，而非等到病入膏肓才作急救。然而上醫難找，與其發病後遍尋名醫(下醫)，不如自我預防勝於治療。此波新冠病毒疫情更反映出，仰賴專業人力的醫療體系一旦出現感染破口、人力失衡，將會導致系統崩壞，反而會是疾病的溫床。在新冠疫苗與治療藥物產品尚在催生之際，也突顯出現代人對醫材的依賴性，包含對遠距醫療需求，非接觸式快速篩檢的必要性，及配戴自我防護器具，與體溫感測監控等預防性醫材之緊急政策要求。

本期電子報提供大陸國家藥監局發布需進行臨床試驗審批的第三類醫療器械目錄(2020年修訂版)通告。PMDA 於 11 月發布關於再生產品 Kimria 滴注靜脈注射治療 B 細胞急性淋巴細胞白血病之促進指南。歐盟 MDCC 小組發布 MDR 對於體外診斷之醫材指南建議。本期也報導 FDA 提醒新冠抗原檢測可能會產生假陽性結果；針對 FDA 最新核准產品做詳細探討分析，包含獲得 De Novo 上市許可之 Nightware 導入 Apple 智慧手錶，及 FDA 核准首款新冠病毒中和抗體檢測試劑，歡迎各界參考。

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! alfabetacro.com



■ NMPA

◇ NMPA 在 9 月份宣布加強醫療器材臨床試驗的管理，維護醫療器材臨床試驗過程中受試者權益，修訂需進行臨床試驗的第三類醫療器材項目，包括植入式心臟節律管理設備、植入式心室輔助系統、植入式藥物輸注設備、人工心臟瓣膜與血管內支架、含活細胞的組織工程醫療產品及可吸收四肢長骨內固定植入醫材。

✓ <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzchfg/20200918103742111.html>

■ PMDA

◇ 厚生勞動省發佈再生醫學產品相關的最佳使用促進指南，針對 Kimria 滴注靜脈注射，治療復發或難治型的 B 細胞急性淋巴細胞白血病，及復發或難治性 CD19 陽性瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤。指南描述該產品的功能和作用機理、兩種適應症分別進行的試驗族群與臨床結果、關於產品描述、待治療患者適用與使用條件，及產品管理條件。該技術為收集病人 T 細胞單一核後，並在 T 細胞內通過引入識別抗原的嵌合抗原受體（CAR）培養後，大量複製插入 CAR 的 T 細胞，俗稱 CAR-T，通過滴注方式靜脈內予病人治療。本品需在液氮狀態下以冷凍狀態接收運輸，或直到使用前冷凍保存在 -120°C 以下。

✓ <https://www.pmda.go.jp/files/000237411.pdf>

■ EU

◇ 歐盟 MDCG 小組發佈 MDR 法規下 IVD 體外診斷醫材之分類指引: MDCG 2020-16 「Guidance on Classification Rules for in vitro Diagnostic Medical Devices under Regulation (EU) 2017/746」，本指南與體外診斷醫療器材（IVDR）法規（EU）2017/746 的應用有關，涉及體外診斷的分類並提供附件 VIII 說明分類規則。

✓ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020_guidance_classification_ivd-md_en.pdf



FDA 警示 SARS-CoV-2 快篩抗原測試恐導致偽陽結果

FDA提醒臨床實驗室工作人員和衛生保健提供者，抗原檢測可能會產生假陽性結果，包括當用戶不遵循抗原檢測說明快速檢測SARS-CoV-時。通常，指示抗原測試用於定性檢測症狀發作後幾天內從其醫療保健提供者懷疑來自COVID-19的個體收集的授權樣本中的SARS-CoV-2抗原。FDA知道與療養院和其他場所使用的抗原測試相關的假陽性結果的報告，並繼續監視和評估這些報告以及其他有關設備安全性和性能的可用信息。

FDA提醒所有實驗室檢測均存在假陽性結果的風險。即使使用非常準確的檢測方法來篩檢感染率低的大量人群，實驗室也應該預期會出現假陽性結果。衛生保健提供者和臨床實驗室工作人員可以按照疾病管制與預防中心（CDC）的建議，按照授權使用測試的說明和測試過程中的關鍵步驟，幫助確保測試報告的結果準確，並在解釋其患者群體的測試結果時，考慮假陽性結果的預期發生。需特別留意下列事項：

- 抗原緊急使用授權中的授權條件規定，執行測試和讀取測試結果時，授權實驗室應遵循製造商的使用說明（通常在包裝仿單中可以找到）。如果您不再擁有要使用的測試的包裝仿單，則可以聯繫製造商。每種測試的授權使用說明也可以在FDA的COVID-19 IVD EUA網頁上找到。
 - ✓ 用於測試的包裝仿單包括用於處理測試盒/卡的說明，例如確保在使用前未將其打開存放。如果測試組件未正確儲存，則可能會影響測試性能。
 - ✓ 用於測試的包裝仿單中還包含有關讀取測試結果的說明，包括讀取結果的適當時間。在指定時間過早或延遲讀取，可能會導致假陽性或假陰性結果。
- 以多批次處理模式處理多個樣本可能會使確保每個樣本的正確孵育時間更具挑戰性。在測試設備中處理樣品並讀取結果時，請參考包裝仿單並確保每個樣品的正確時機。



產
業
新
知

- 測試患者標本時，請小心交叉污染的風險，並使其最小化，因為交叉污染這可能導致假陽性結果。如工作空間清潔不足，儀器消毒不足或使用防護設備不當（例如，處理患者之間沒有更換手套）會增加標本之間交叉污染的風險，並隨後產生假陽性結果。考慮CDC指導，以便在樣品處理和處理之間更換手套和清潔工作區域。
- 在療養院和其他場所使用抗原測試時，請考慮CDC的建議。對於陽性結果，尤其是在低發病率縣，請考慮在48小時內進行驗證性RT-PCR測試。
- 解釋診斷測試的結果時，陽性預測值（PPV）隨疾病患病率而變化。PPV是陽性測試結果為真實陽性的百分比。隨著疾病患病率的降低，假陽性的檢測結果百分比會增加。
 - ✓ 例如，在患病率為10%的人群中，特異性為98%的測試的PPV剛好超過80%，這意味著100個陽性結果中有20個為假陽性。
 - ✓ 若同一測試在1%患病率人群中的PPV大約只有30%，這意味著100個陽性結果中有70個為假陽性。這意味著，在患病率為1%的人群中，只有30%呈陽性檢測結果的個體實際患有該疾病。
 - ✓ 如果患病率為0.1%，則PPV僅為4%，這意味著100個陽性結果中有96個為假陽性。建議醫護人員在解釋診斷測試結果時應考慮當地患病盛行率。

FDA 鼓勵利益相關者報告抗原檢測中遇到的任何不良事件或疑似不良事件，以快速檢測 SARS-CoV-2。自願報告可以通過 MedWatch，提交 FDA 安全信息和不良事件報告計劃。

參考文獻:

<https://www.fda.gov/medical-devices/letters-health-care-providers/potential-false-positive-results-antigen-tests-rapid-detection-sars-cov-2-letter-clinical-laboratory>



Nightware 為創傷後壓力症候群患者減輕症狀

FDA 於 11 月 6 日允許銷售一款新醫材 Nightware，(DEN200033 Product Code: QMZ)，該醫材於 2019 年 5 月被 FDA 核准為指定突破性醫材 (Breakthrough Devices Designation)。Nightware 用於治療創傷後壓力症候群 PTSD 患者的噩夢 (Post-traumatic stress disorder，簡稱 PTSD)。美國 FDA 的指定突破性醫材方案旨在加快設備開發和審查速度的過程，可以提供更有效的治療方法或診斷方法，以解除或減緩生命威脅或使身體無法逆轉的疾病或狀況。Nightware 旨在暫時減輕 22 歲以上成年人患有噩夢症，或患有創傷後壓力症候群 PTSD 引起的睡眠障礙，該醫材根據對睡眠期間心率和運動的分析，通過觸控提供輕微的振動以減輕睡眠障礙。

研究人員使用 Apple 智能手錶和 Apple iPhone，讓 NightWare 應用程序透過智能手錶獲得生理訊號，經過專有演算法來確定參與者是否處於噩夢的早期，但尚未陷入夢境。智能手錶隨後在可變的時間長度內向腕部施加不同程度的振動刺激，以喚醒參與者睡眠而不會引起喚醒。幾秒鐘後，參與者沒有經歷噩夢就重新入睡。這種方法避免了藥物治療的風險，及避免了影像治療導致的症狀加重，並且與現有治療相比，它提供了一種易於獲得病人順從性的簡單治療方法。

Nightware 在 30 天的隨機對照試驗中對 70 例患者進行了分組介入性研究，包含偽治療組和真實治療組。偽治療組是一種無效的療法或程序，旨在臨床試驗中盡可能地模仿另一種療法。參與偽治療組的患者佩戴該裝置，但未提供振動刺激。本研究使用對自殺和嗜睡的經過驗證的測量來評估安全性，並且在整個研究過程中，兩組在安全性的任何項目都沒有變化。另外，本研究使用兩種版本的匹茲堡睡眠質量指數量表(Pittsburgh Sleep Quality



Index)對睡眠進行評估，這是一種用於評估睡眠質量的自評問卷，其中包括針對 PTSD 患者的量表。偽治療組和真實治療組的睡眠量表均得到改善，其中真實治療組比偽治療組改善幅度更大。證據顯示使用本醫材的利益遠大於風險。

Nightware 不是 PTSD 的獨立療法。根據相關指南，該設備應與 PTSD 的處方藥以及與噩夢症的其他推薦療法結合使用，並應在醫療保健提供者的監督下使用。若已呈現噩夢夢遊或暴力的患者不應使用 Nightware。如果出現下列症狀，應與醫療保健提供者聯繫：如白天出現嗜睡；手錶振動是否引起與噩夢無關的覺醒；或惡夢持續存在、惡化或複發。當患者打算入睡時，應每晚使用 Nightware 及智能手錶。在床上閱讀或看電視時，請勿佩戴手錶，因為這可能會觸發錯誤警報。用戶不應將手錶戴得太緊。如果發生皮膚刺激，患者應停止使用手錶並聯繫醫療保健提供者。如果床伴侶在振動時與手錶接觸，則 Nightware 軟體及手錶可能會干擾用戶同床伴侶的睡眠。建議患者避免在晚上讓手錶與床旁伴侶接觸。

如同 Nightware 公司官網標語：「除非這些創傷後壓力症候群病人睡著，否則我們不會輕易罷休。」 Nightware 帶給 PTSD 病人新的治療方法，也喚醒後繼者，不單靠藥物，也可以達到減輕 PTSD 症狀的效果！

參考資料

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-marketing-new-device-designed-reduce-sleep-disturbance-related-nightmares-certain-adults>
2. <https://night-ware.com/>



FDA 通過首款新冠病毒中和抗體檢測試劑

FDA 於 2020/11/06 以 EUA 通過首款新冠病毒中和抗體 (Neutralizing Antibody) 檢測試劑，為 GenScript 所製造之 cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection kit¹。該試劑可檢測血清與 K2-EDTA 血漿樣品，並僅限授權實驗室使用¹。中和抗體指的是該抗體可以結合到病原上並降低其感染能力，相比之下結合抗體 (Binding Antibody) 僅為結合到病原上，並不會降低其感染力²，甚至可能幫助病毒與免疫細胞結合，反而促進感染 (ADE)³。目前除本試劑外，FDA 所通過之其餘 57 款血清測試均為偵測結合抗體⁴。

本試劑試驗原理採用 Blocking ELISA，首先將 SARS-CoV-2 RBD 片段 (模擬病毒，非完整病毒) 與 1:1 稀釋過的待測血清混合，然後一起加入帶有人類 ACE2 (模擬人類 SARS-CoV-2 病毒受體) 的測試盤中，與未加入血清相比，如果有 30% 的訊號下降則表示抗體可以阻止病毒結合到 ACE2 蛋白上，亦即有中和力⁵。在其臨床試驗中，使用病毒溶斑抑制中和試驗法 (PRNT) 來比較臨床一致性 (該類型試驗的黃金標準⁶)，分別測試 PRNT₅₀ (當血清稀釋 20 倍時，可以使 plaque 數量下降 50% 以上則有中和效力) 與 PRNT₉₀ (當血清稀釋 10 倍時，可以使 plaque 數量下降 90% 以上則有中和效力)⁵。試驗使用回溯性收集之 26 個 PRNT 陽性以及 88 個 PRNT 陰性樣品。試驗結果顯示 cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection kit 無論是和 PRNT₅₀ 或是 PRNT₉₀ 對比 NPA 和 PPA 均為 100%⁵。

值得注意的是，FDA 在其新聞稿中強調目前中和抗體對於 SARS-CoV-2 病毒的效應仍有待研究，因此還不能把中和抗體陽性的個人解讀為其對於



SARS-CoV-2免疫，亦還不清楚這樣的抗體可以在體內持續存在多久²。但本測試的問世可望協助進一步釐清上述問題²。

參考資料

1. cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit | Letter of Authorization.
<https://www.fda.gov/media/143584/download>
2. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Test that Detects Neutralizing Antibodies from Recent or Prior SARS-CoV-2 Infection.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-test-detects-neutralizing-antibodies-recent-or>
3. Lee, Wen Shi, Adam K. Wheatley, Stephen J. Kent, and Brandon J. DeKosky. 2020. “Antibody-Dependent Enhancement and SARS-CoV-2 Vaccines and Therapies.” *Nature Microbiology* 5 (10): 1185–91.
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>.
4. Health, Center for Devices and Radiological. 2020. “In Vitro Diagnostics EUAs.” FDA, November.
<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas>.
5. cPass SARS-CoV-2 Neutralization Antibody Detection Kit | IFU
<https://www.fda.gov/media/143583/download>
6. Cohen, B. J., D. Doblas, and N. Andrews. 2008. “Comparison of Plaque Reduction Neutralisation Test (PRNT) and Measles Virus-Specific IgG ELISA for Assessing Immunogenicity of Measles Vaccination.” *Vaccine* 26 (50): 6392–97.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.08.074>.