

因應新型冠狀病毒（COVID-19）疫情緊急使用

核酸檢驗試劑申請專案製造參考文件

110.11.16

一、法規依據：

醫療器材管理法第35條第1項第2款及特定醫療器材專案核准製造及輸入辦法第9條。

二、說明：

本參考文件依據現行之參考資料制定，提供廠商作為申請此類產品專案製造之參考，惟科技發展日新月異，致法規更新恐有未逮處，為確保國人健康安全，審查人員將視產品宣稱之效能、作用原理與設計之安全性及功能性，要求廠商提供本參考文件所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估）資料；另本參考文件將依全球對新型冠狀病毒特性之科學研究與發現，視情況隨時調整。

三、本參考文件適用之醫療器材範圍：

本參考文件適用於利用聚合酶連鎖反應或其他分子生物學方法，以特定的新型冠狀病毒基因序列為檢測目標，對鼻咽拭子、呼吸道沖洗液、抽取液、其他呼吸道分泌物檢體、血液或其他相關臨床檢體中的新型冠狀病毒進行體外檢驗試劑。本參考文件不適用於新型冠狀病毒的血清學檢驗分析。

四、申請者應檢附下列文件資料：

(一)因應緊急公共衛生情事之說明文件(來函說明)

(二)申請數量及計算依據

(三)醫療器材使用說明書

(四)醫療器材結構、規格、性能、用途、圖樣

1. 預期用途，其內容得包含：檢測標的，檢體種類，特定疾病、狀況或風險因子的檢測，受檢族群，預期的使用者(專業使用者)等。
2. 測試原理及方法、平台、手工操作或需搭配儀器使用、待測標的及序列特徵。
3. 檢體採集部位、類型與其運送、處理及保存的材料、方法與保存時間。
4. 器材所有組成(如：引子、探針、品管物)及完整成分濃度或含量百分比。
5. 搭配使用之檢驗系統儀器、型號及其特徵。
6. 所使用軟體之敘述。

7. 器材的組件，各種組合或包裝的完整清單。
8. 配件及其他配合使用之相關產品(如：緩衝液、酵素、螢光染料)。
9. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。
10. 檢驗方法的侷限性，防止可能造成偽陽性或偽陰性結果的檢驗條件、程序、品管措施及干擾物質。(如:常見口、鼻咽治療藥物、食物、清潔用品)

(五)製造品質資料

1. 原料、製程中及成品品質管制之檢驗規格、檢驗測試程序書及其相關紀錄。
2. 產品製造包裝出貨程序書(含製程流程圖)及其相關紀錄。另廠內倘有下列文件，亦請一併提供：
 - (1) 全廠配置圖及製造作業區域圖。
 - (2) 主要生產製造及檢驗設備。
 - (3) 廠內品質文件一覽表。

(六)性能評估報告，應符合以下(但不限於)要求：

項目	常規執行內容	專案製造替代內容
1. 核酸萃取/純化	<p>針對選擇的萃取/純化方法對於宣稱新型冠狀病毒核酸的偵測極限及再現性進行評估。</p> <p>若檢驗試劑中，不包含核酸萃取/純化的組成，應針對所配合使用核酸萃取/純化試劑組共同進行評估。</p>	<p>限定僅供原已有操作呼吸道檢體檢驗之實驗室，或由主管機關（CDC）指定之實驗室使用。</p> <p>如搭配實驗室常規使用之核酸萃取方式進行，且實驗室切結可確保核酸萃取之品質，可免除此項評估資料*。</p>
2. 品管物質	<p>為確認產品性能過程，應適當執行品管包含：空白品管物 (Blank control)、陰性品管物 (Negative control)、陽性品管物 (Positive control)、內部品管物 (Internal control)、human specimen control。</p>	<p>應符合常規要求。</p>
3. 分析反應性	<p>應至少驗證包括具有時間和區域特徵的10個不同來源病</p>	<p>如未能符合常規要求，應進行合理評估與敘明理由，並</p>

	<p>毒樣本(陽性臨床樣本或分離培養物)。</p>	<p>得先以資料庫比對之評估報告提出申請。</p> <p>廠商每月應根據病毒突變和變異株的發生率，評估產品檢測新出現的突變和變異株性能，評估方式得以資料庫進行分析，且該變異對於器材性能的總體影響不應使測試的臨床性能降低 5% 或導致產品臨床評估結果低於要求(PPA及NPA仍需為95%以上)。</p>
4. 偵測極限	<p>選擇不同來源的3個病毒樣本，以20個偵測極限濃度的檢體檢驗，證實於此濃度時有95%的陽性結果。</p>	<p>如未能符合常規要求，應進行合理評估與敘明理由，並得先以目前已取得之病毒樣本或模擬檢體驗證報告提出申請。</p> <p>應以20個偵測極限濃度的檢體檢驗，證實於此濃度時有95%的陽性結果。</p> <p>模擬檢體可以 inactivated virus 加入陰性臨床檢體製備。</p>
5. 分析特异性-交叉反應	<p>針對核酸序列具同源性、易引起相似臨床症狀的病原體評估可能的交叉反應，例如：</p> <p>HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV, MERS-CoV、Influenza A/B, Adenovirus type 1、7, Cytomegalovirus, Enterovirus, Epstein Barr Virus, Human parainfluenza type 1、2、3、4, Measles, Human metapneumovirus, Mumps Virus, Respiratory syncytial virus type B,</p>	<p>以下方式2擇1：</p> <p>1. 應至少執行 HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, Influenza A/B, Adenovirus, Respiratory syncytial virus, Rhinovirus, parainfluenza病原體評估，其餘得先以資料庫比對結果替代。</p> <p>執行交叉反應檢測應以具有醫學意義之病毒濃度 (medically relevant level) 進行測試，可以實際臨床檢體進行測試，或以萃取之定量病原體基因執行，應適當說明</p>

	<p>Rhinovirus , <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Corynebacterium sp.</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Lactobacillus sp.</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis (avirulent)</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus (Protein A producer)</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus salivarius</i> .</p> <p>如為唾液檢體，應額外評估以下病原體可能引起的交叉反應：<i>Herpes simplex virus type 1 (HSV-1)</i>, <i>Porphyromonas gingivalis</i>, <i>Bacteroides oralis</i>, <i>Nocardia sp.</i>, <i>Streptococcus mutans</i>, <i>Streptococcus mitis or other Strep viridans</i>, <i>Eikenella sp.</i>, <i>Candida albicans</i>, <i>Lactobacillus sp.</i> .</p> <p>對於交叉反應濃度，以具有醫學意義的病毒濃度(通常為10^5 pfu/mL或更高)、細菌濃度(10^6 cfu/mL或更高)進行測試。</p>	<p>檢體所含病毒濃度與臨床之相關性。</p> <p>2.應提供常規執行之各項病原體資料庫比對結果，若使用的primer/probe的序列與清單上病原體基因序列相似度高過80%，則下列方式擇一進行：</p> <p>(1)實際測試序列同源性高過80%的病原體對SARS-CoV-2的干擾。</p> <p>(2)提供替代試驗說明，為何產品不會受到臨床上該微生物與SARS-CoV-2共同感染的影響(例如Master mix中primer/probe的量)。</p> <p>(3)說明資料庫比對分析高同源性的結果與臨床實務相關性(例如MERS在全球的低發生率等)。</p>
<p>6. 分析特異性-干擾</p>	<p>針對潛在干擾物質研究。物質包括、但不限於：純化粘蛋白，人類血液，鼻腔噴霧劑或滴劑，鼻腔醣皮質激素，鼻用凝膠，緩解過敏性</p>	<p>如搭配實驗室常規使用之核酸萃取方式進行，且實驗室切結可確保核酸萃取之品質，可免除此項評估資料*。</p>

	<p>症狀藥物，潤喉片、口服麻醉劑和鎮痛劑，抗病毒藥物，抗生素、鼻用軟膏，全身抗菌藥等。</p> <p>應使用至少2病毒樣本，使用濃度近臨床閾值的檢體來進行干擾評估，並評估各干擾物質於其不受明顯干擾可能的最高濃度。</p>	
7. 閾值	<p>詳述如何決定閾值及如何被驗證。</p> <p>適當的閾值決定可利用臨床檢體為先導研究配合 Receiver Operating Curve (ROC)分析其敏感性及特異性數值。器材若有不確定區段(Equivocal Zone)應加以說明定義。</p>	<p>如產品限定搭配特定之核酸檢測儀器使用，可免除此項評估資料。</p>
8. 精密度/再現性	<p>(1) 實驗室間精密度 (Site-to-Site Reproducibility)</p> <p>代表預期使用者的3處地點(如：2個外部測試地點，及1個內部測試地點)進行測試，包括至少5天(無需為連續)，每天至少進行2次操作，每次操作每件檢體3次重複檢驗，及至少由2名操作者進行重複檢驗。</p> <p>進行測試時，至少包括使用3種濃度(接近分析的閾值)：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 「高陰性(high negative)」檢體：檢體的分析物濃度低於臨床閾值，且該檢體重複檢驗的結果約有95%的機率為陰性，5%的機率為陽性。例如，不低於臨床判別點往 	<p>本項目得免檢附。</p>

	<p>下10倍的濃度。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 「低陽性(low positive)」檢體：檢體的分析物濃度略高於臨床閾值，且該檢體重複檢驗的結果約有95%的機率為陽性，5%的機率為陰性。 ● 「中等陽性(moderate positive)」檢體：檢體的分析物濃度高於臨床判別點，且該檢體重複檢驗的結果幾乎100%的機率均為陽性。例如，大約為臨床閾值濃度的2至3倍。 <p>(2) 實驗室內部精密度/再現性 (Within-Laboratory Precision/Reproducibility)</p> <p>進行分析內(intra-assay)、分析間(inter-assay)及批次間(inter-lot)的精密度研究。</p> <p>針對不同變異，例如：不同操作者、不同天及不同次操作(runs)進行測試。測試至少12天(無需為連續)，每天以2名操作者進行兩次操作，每次操作每件檢體重複檢驗2次。</p>	
9. 殘留汙染及交叉汙染	視產品之操作方式將高陽性檢體與陰性檢體進行交替測試至少5次。	本項目得免檢附。
10. 檢體保存及運送	(1) 檢體類別 提供器材宣稱之各項檢體種類評估報告，包含採檢器材	如產品宣稱之適用檢體與CDC建議之檢體類別相同，得免附本項資料。

	<p>之適用性評估。</p> <p>(2) 檢體保存</p> <p>提供評估文件或參考依據以證明所宣稱檢體保存條件。</p> <p>(3) 檢體運送</p> <p>如建議使用檢體運送培養基，應針對該培養基進行評估。</p>	
11. 方法比較	<p>在代表預期使用者的至少3處地點(其中1處可為內部測試地點)進行測試。</p> <p>應與適當的參考方法進行比對測試。</p> <p>臨床檢體應為產品宣稱之適用受檢族群及宣稱所有適用檢體採集器材的患者檢體。每個年齡層應取得具代表性的陽性檢體，並包含不同臨床嚴重程度、不同病程階段之檢體，均應利用參考方法檢測結果的正確性。若使用冷凍檢體，應評估可重複冷凍解凍之次數。</p>	<p>應提供至少30例陰性及30例陽性檢體(應包含低陽性檢體)測試報告，與經核准之RT-PCR比對，陽性及陰性一致率皆應達95%。</p>
12. 安定性	<p>提供器材於宣稱之儲存條件下的開封前、後的安定性評估資料。</p>	<p>如未能符合常規要求，應進行合理評估與敘明理由。</p>
13. 軟體驗證文件	<p>依搭配系統軟體風險等級(Level of Concern)，檢附其軟體驗證文件。</p>	<p>應符合常規要求。</p>
14. 原廠品質管制之檢驗規格、方法及成績書	<p>應詳述主成分之製備過程及特性，並提供原料、半製(成)品及成品檢驗規格、方法及成績書。</p>	<p>應符合常規要求。</p>
15. 標示	<p>參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」</p>	<p>參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」，</p>

		仍應有產品效能、操作方法及使用限制等內容。 包裝刊載「防疫專案核准製造第XXXXXXXX號」字樣。
--	--	--

*切結書範本如附件

(七) 風險利益評估報告。

切結書(範本)

立切結書人同意使用_____公司製造之_____
(產品名稱)，並瞭解食品藥物管理署係因應嚴重特殊傳染性肺炎(COVID-19)之緊急公共衛生情事，依據醫療器材管理法第35條第1項第2款及特定醫療器材專案核准製造及輸入辦法第9條規定受理_____公司之專案製造申請，該公司並未提供執行產品檢驗所需之_____ (核酸萃取/純化步驟或干擾物驗證報告)，切結人同意依據使用經驗，自行評估核酸萃取方法之適用性，並可確保核酸萃取之品質。

此致

食品藥物管理署

使用單位簽章：(蓋章)

負責人：(蓋章)

中華民國 年 月 日