

因應新型冠狀病毒（COVID-19）疫情緊急使用 抗原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：

本參考文件適用於對於有疑似新型冠狀病毒感染或症狀之患者鼻咽拭子、呼吸道沖洗液、抽取液或其他呼吸道分泌物、血液及其他相關臨床檢體中，進行新型冠狀病毒抗原定性檢測之體外檢驗試劑。

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，其內容應包含：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、手工式或需搭配儀器使用、待測標的抗原特徵。
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：抗體、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. 搭配使用軟體之敘述。
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)。
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. 分析反應性	至少驗證包括具有時間和區域特徵的10個不同的新型冠狀病毒樣本(陽性臨床樣本或分離培養病毒)。	(1) 至少驗證1個病毒樣本(陽性臨床樣本或分離培養病毒)，說明書並應敘明執行測試之病毒株種類。 本項可由偵測極限替代。 (2) 應評估所有有意義的變異株所產生的胺基酸變異是否影響產品性能,如變異點發生於產品設計之決定性辨識位,應使用臨床檢體進行評估測試,總體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(陽性一致率應80%以上)。
2. 偵測極限	應選擇不同來源之3個陽性樣本,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。	(1)應至少驗證1個病毒樣本(陽性臨床樣本或分離培養病毒),進行2-3倍序列稀釋,每個濃度重複3-5次,找出最低濃度,並製備混入臨床基質(clinical matrix)之20個最終濃度的檢體進行檢驗,證實於此濃度時,有95%以

		<p>上的陽性結果。</p> <p>(2)其中分離病毒株可使用不活化病毒(irradiated virus、加熱、或其他去活化等方式，並應確認抗原之完整性)混入臨床基質進行。</p> <p>*有關陰性臨床基質，可藉由評估檢體取得時間或受採檢病患之接觸史、旅遊史或臨床症狀等條件推估其適用性，必要時使用已核准之RT-PCR檢測確認。</p>
<p>3. 分析特異性-交叉反應</p>	<p>針對具同源性或可能有相似抗原、易引起相似臨床症狀的病原體評估可能的交叉反應，例如：HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV, MERS-CoV, Influenza virus(type A, include H1、H3、H5、H7 etc.、type B influenza virus, include Victoria、Yamagata)、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、Rhinovirus、<i>Bordetella pertussis</i>、<i>Chlamydia pneumoniae</i>、<i>Corynebacterium sp.</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Hemophilus influenzae</i>、<i>Lactobacillus</i></p>	<p>如未能符合常規要求，應進行合理評估與敘明理由，惟至少仍應執行 HCoV-OC43, HCoV-229E, Influenza A/B 病原體評估，執行交叉反應檢測應以具有醫學意義之病毒濃度 (medically relevant level) 混入臨床基質進行測試，或以實際臨床檢體進行測試。</p>

	<p><i>sp.</i> , <i>Legionella spp</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>(avirulent)</i> , <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i> , <i>Neisseria</i> <i>meningitidis</i> , <i>Neisseria sp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> <i>(Protein A producer)</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus</i> <i>salivarius</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10^5pfu/mL或更高)、細菌濃度(10^6cfu/mL或更高)進行測試。</p>	
4. 分析特異性-干擾	<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，鼻腔糖皮質激素，鼻用凝膠，緩解過敏性症狀藥物，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個病毒樣本，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>	<p>至少以1個病毒樣本，濃度近偵測極限的檢體來進行干擾評估，廠商可視情況提供干擾物質評估報告(不限常規要求應進行之測試品項)，說明書並應加註相關內容。</p>
5. 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</p>	<p>本項暫不要求。</p>

	<p>若有不確定區段(Equivocal Zone)應加以說明定義。</p>	
<p>6. 精密度/再現性</p>	<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，至少包括下列3種濃度檢體，其中並應包含臨床檢體：</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下10倍的濃度。 ● 「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。 	<p>本項目得免檢附。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● 「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) 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>	
7. 檢體保存及運送	<p>(1) 檢體類別 提供器材宣稱之各項檢體種類評估報告。</p> <p>(2) 檢體保存 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 如建議使用檢體運送培養基，應針對該培養基進行評估。</p>	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。
8. 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</p>	應檢附至少30例陽性及30例陰性檢體驗證報告，應與已核准之RT-PCR進行比對測試，陽性一致率至少80%。

	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。	
9. 安定性	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。	如未能符合常規要求，應進行合理評估與敘明理由。
10. 軟體驗證文件	依搭配系統軟體風險等級 (Level of Concern)，檢附軟體驗證文件。	應符合常規要求。
11. 原廠品質管制之檢驗規格、方法及成績書	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。	應符合常規要求。
12. 標示	參考本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」。	應有產品效能、操作方法及使用限制等內容。包裝並應刊載「防疫專案核准製造第XXXXXXXX號」字樣。

(七)風險利益評估報告。