



新型冠狀病毒檢驗試劑之國內外法規管理現況及上市要求

李曜珊¹

前言

2019 年 12 月起，中國湖北武漢市發現多起不明原因的肺炎病例群聚，初期個案多與武漢華南海鮮城活動史有關，隨後疫情迅速在中國其他省市與世界各地擴散。世界衛生組織(World Health Organization, WHO)於 2020 年 1 月 30 日正式宣布此次疫情構成國際公共衛生緊急事件(Public Health Emergency of International Concern, PHEIC)，並於同年 2 月 11 日將此新型冠狀病毒所造成的疾病稱為 COVID-19 (Coronavirus Disease-2019)^[1]，同日國際病毒學分類學會則將此病毒學名定為嚴重急性呼吸症候群冠狀病毒 2(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)^[2]。截至 2020 年 7 月 2 日，依據 WHO 報告顯示，於 216 個國家或地區，共累積了超過 10,533,779 例病例^[3]。有鑑於目前缺乏有效的疫苗或治療方法^[4]，若欲減少 SARS-CoV-2 傳播之可能性，應有效識別並隔離具有傳染力的人，因此，各國對於防疫的重大措施之一，即為快速發展新型冠狀病毒檢驗試劑。而為達到緊急使用之目的且確保檢驗試劑之可用性，各國皆有因應之相關措施，本文介紹美國、中國、歐盟及我國之新型冠狀病毒檢驗試劑之法規管理現況及上市要求，期望使有意進入上述國家市場之醫療器材業者，得以一窺各國現行法規之相關規定。

美國新型冠狀病毒檢驗試劑之法規要求

2020 年 2 月 4 日，因應 COVID-19 公共衛生突發事件，美國 FDA 依據聯邦食品、藥品和化妝品法案第 564 節 (Section 564, Federal Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act)正式啟動緊急使用授權(Emergency Use Authorizations, EUA)，授權品項包含新型冠狀病毒之體外診斷試劑(In Vitro Diagnostics)。EUA 係於重大緊急事件發生時，美國 FDA 允許產品上市的另外一種途徑，有別於一般上市途徑循 EUA 上市之產品得簡化所需申請資料及審查流程，以緩解緊急狀態。然；須特別注意的是，EUA 係因應疫情所採取之緊急途徑，FDA 將視疫情狀況，修改或撤銷醫療器材緊急使用授權的有效期限；意即緊急情況終止後，EUA 將得不再生效，如產品擬繼續於市場上銷售，須遵循一般上

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組



市途徑申請上市許可，如上市前通知(Premarket notification, 簡稱 510(k))及上市前審查(Pre-Market Approval, 簡稱 PMA)^[5,6]。

美國境內因 COVID-19 確診病例不斷攀升，急迫需要擴大對 SARS-CoV-2 之檢測能力，故美國 FDA 隨即公告一份適用臨床實驗室、商業製造商及 FDA 工作人員之指引「於公共衛生突發事件期間之新型冠狀病毒疾病之檢驗政策(Policy for Coronavirus Disease-2019 Tests During the Public Health Emergency)」^[7]，且於公告當日立即生效。該指引主要描述在公共衛生緊急情況下，執行新型冠狀病毒(SARS-CoV-2)診斷檢驗之程序及要求，期望加速 SARS-CoV-2 檢驗之開發及確效，並確保檢測之可用性及準確性，以達到快速擴展檢驗能力。該指引最初於 2020 年 2 月 29 日公告，一開始僅敘明有關經 CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)認證之高度複雜實驗室所應遵循之 EUA 政策，後續於 3 月 16 日修訂，新增適用商業製造商、無須申請 EUA 之範圍及血清學檢測要求，該指引於 5 月 4 日再次更新，並於 5 月 11 日發布最終版本。

該指引分別描述實驗室及商業製造商所應遵循的要求，而依據申請人及檢驗原理的不同，可選擇 4 種不同路徑，包含政策 A、B、C、D，不同政策路徑之適用性及差異性整理如後述章節「EUA 的提交」之表一所示。總體來說，FDA 建議在臨床使用新型冠狀病毒檢驗前，應先完成確效(Validation)並通知 FDA (Notification)，且應於特定期間內向 FDA 提交 EUA 申請(依循政策 B 及政策 D 之實驗室除外)，FDA 允許申請人在完成確效通知、但尚未獲得 EUA 核准之期間，即可於臨床使用所開發的檢測，以擴大檢測能力。下列將概述各政策路徑之申請程序^[7-8]：

確效(Validation)

無論申請人擬申請之政策路徑為何，所開發的新型冠狀病毒檢驗應在臨床使用前先完成確效，有關 FDA 建議應進行的確效項目，請參見後述章節「EUA 的提交」之表二(A)及(B)。

通知(Notification)

完成確效後，申請人應以電子郵件通知 FDA(如依循政策 B，則由各州/地區主管機關通知 FDA)，如為實驗室，該通知應包括實驗室名稱、實驗室負責人名稱、實驗室地



址及電子郵件聯繫；如為商業製造商，該通知應提供製造商的名稱、地址、聯繫人、網站連結及使用說明文件(包含性能檢驗摘要)。FDA 將以自動回覆方式確認收到此通知，並將實驗室或製造商名單公布於 FDA 官網^[9]。

申請人完成通知後即可進行臨床檢測或銷售，但須於檢驗報告中加註「該檢驗已經確效完成，然 FDA 尚未完成獨立審查」之聲明，若為血清抗體檢驗，應另於檢驗報告加註 FDA 建議的聲明，如「陰性結果並不排除急性 SARS-CoV-2 感染的可能性」、「抗體檢驗結果不得用於診斷」、「陽性結果可能是由於過去或現在感染了非 SARS-CoV-2 冠狀病毒(HKU1，NL63，OC43 或 229E)」等。

EUA 的提交

如下表一所示，依據申請人之身份及產品之檢測原理，申請人可選擇不同的 EUA 路徑政策，其中：

政策 A、政策 C、政策 D (申請人為製造商)：

若依循政策 A 及政策 C 路徑，則申請人應於確效測試完成及通知 FDA 後的 15 個工作天內(另依循政策 D 之製造商則須於 10 個工作天內)，向 FDA 提交 EUA 申請，準備文件及格式應參照 FDA 公告之範本^[11-15]。如申請人未於 FDA 建議的期限內提交 EUA 申請，FDA 將從官網列表中刪除該申請人的通知。而 FDA 在接獲 EUA 申請後將儘速進行初步審查，以確認性能數據的可靠性。倘審查通過，將於 FDA 官網上公布核准名單^[9]；倘審查評估有重大疑慮且無法即時解決，FDA 期望實驗室應停止檢驗並發布報告更正，製造商應暫停銷售並召回，且 FDA 將從官網列表中刪除該申請人的通知。

政策 B、政策 D (申請人為實驗室)：

若依循政策 B 路徑，FDA 允許各州/地區政府自行授權轄區內實驗室執行 SARS-CoV-2 檢測，毋須向 FDA 提交 EUA，且 FDA 並不會審查各州/地區所採用的審查程序。如採取政策 D 之實驗室，FDA 原則上不強制要求實驗室提交 EUA。



表一、美國 FDA 新型冠狀病毒疾病之檢驗政策路徑整理

路徑政策	適用申請單位	適用檢測原理	臨床使用前，是否應完成確效	確效完成時，是否需要通知 FDA	是否需要向 FDA 提交 EUA	檢驗地點限制
A	高度複雜檢驗實驗室	分子診斷(核酸)檢驗、抗原檢驗	是	是	是	經 CLIA 認證之高度複雜檢驗實驗室
B	各州/地區授權實驗室	分子診斷(核酸)檢驗、抗原檢驗、血清抗體檢驗	是	是由各州/地區主管機關通知 FDA	不要求	部分州別/地區規定僅須於經 CLIA 認證之高度複雜檢驗實驗室進行檢驗
C	商業製造商	分子診斷(核酸)檢驗、抗原檢驗	是	是	是	經 CLIA 認證之高度或中度複雜檢驗實驗室或定點照護檢驗(POCT)。不包含居家使用。
D	實驗室	血清抗體檢驗	是	是	不強制要求(鼓勵性質)	經 CLIA 認證之高度複雜檢驗實驗室
	商業製造商	血清抗體檢驗	是	是	是	經 CLIA 認證之高度或中度複雜檢驗實驗室或定點照護檢驗(POCT)。不包含居家使用。

定點照護檢驗(POCT)可能包括醫院、醫師辦公室、緊急護理中心、診所、藥局及臨時病患護理設置點等處。

此外，FDA 於公告指引及 EUA 申請範本中^[7, 10-14]，亦建議應完成之分析性能及臨床性能確效項目，依據檢測原理的不同，表二(A)、(B)整理 FDA 所建議之確效項目及要求。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表二(A)、FDA 建議之分析性能確效項目及要求^[7, 10-14]

檢測原理	分析性能
分子診斷 (核酸)檢驗 ^[7,10-11]	<p>(1)偵測極限(Limit of Detection, LoD) 可用臨床樣本或模擬樣本(病毒基因組 RNA 或去活病毒摻入人工或真實臨床樣本基質)進行 LoD 評估，建議序列稀釋，每個濃度重複 3-5 次，找出最低濃度，最終 LoD 濃度需進行 20 次重複，且陽性比率達 95%(即 19/20)以上。</p> <p>(2)包容性(Inclusivity) 進行資料庫(in silico)比對分析，採用之引子(primer)及探針(probe)序列須與 SARS-CoV-2 序列具 100%匹配率。</p> <p>(3)交叉反應(Cross-reactivity) 應對常見的呼吸道菌群及相關病毒病原體進行交叉反應檢驗，除了 FDA 建議之特定人類冠狀病毒外，其它病原體可以資料庫比對結果替代，若使用的引子及探針序列與 FDA 建議清單之病原體基因序列相似度高過 80%，即認定具有交叉反應。</p>
抗原檢驗 [7, 12]	<p>(1)偵測極限(Limit of Detection/Analytical Sensitivity) 建議將去活病毒(不建議使用重組抗原)摻入臨床檢體基質進行 LoD 測定，建議進行 2-3 倍之序列稀釋，每個濃度重複 3-5 次，找出最低濃度，最終 LoD 濃度需進行 20 次重複，且陽性比率達 95%(即 19/20)以上。</p> <p>(2)交叉反應 (Cross-reactivity/Analytical Specificity) 應對 EUA 申請範本建議之病原體進行交叉反應檢驗。</p> <p>(3)微生物干擾/內源性干擾物質研究 (Microbial Interference Studies / Endogenous Interference Substances Studies) 應證明當樣本中同時存在 SARS-CoV-2 與其他微生物時，不會出現偽陰性結果。另應針對潛在干擾物質進行研究(EUA 申請範本尚未列出建議干擾物之檢驗清單)。</p> <p>(4)高劑量鉤狀效應(High-dose Hook Effect) 此確效係指在檢驗樣本中存在非常高的標的物(抗原)濃度而導致偽陰性結果，應藉由增加抗原濃度以評估是否發生高劑量鉤狀效應。</p> <p>(5)基質等效性(Matrix Equivalency)(如適用) 若宣稱可適用於不同基質檢體，應證明於各檢體基質間具有相同的臨床性能。</p> <p>(6)檢體穩定性(Specimen Stability) 提供文件或參考依據證明檢體保存及運送條件。</p> <p>(7)定點照護檢驗(POCT)之研究(如適用)</p>



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

	製造商若宣稱可於定點照護檢驗(POCT)·應提供數據證明非實驗室人員於預期使用環境執行檢驗之準確性及可靠性。
血清抗體 檢驗 [7,13-14]	<p>(1)交叉反應(Cross-reactivity/Analytical Specificity) 如已檢測超過 75 例之陰性樣本(源自 FDA 建議病原體之高疫苗接種率和/或高感染率之特定人群)且特异性大於 98%·則可替代交叉反應檢驗。 如尚未評估大量已知陰性樣本·或特异性低於 95%·應針對 FDA 建議的病原體進行實驗室之交叉反應檢驗(檢驗樣本可為真實檢體或摻假檢體)。</p> <p>(2)分類特异性(Class specificity) 如係用於檢測總抗體·毋須提供該檢驗;如檢驗目的為區分不同種類之免疫球蛋白(如 IgG、IgM)·應提供該檢驗·以證明每個抗體種類之檢測準確性。</p> <p>(3)基質等效性(Matrix Equivalency) 若宣稱可適用於不同基質(如血清、EDTA 血漿、全血、不同抗凝劑等)檢體·應證明於各檢體間皆有相同的檢驗結果·FDA 建議不同基質檢體間之一致性應達 95%。</p> <p>(4)定點照護檢驗(POCT)之研究(如適用)</p>

表二(B)、美國 FDA 建議之臨床性能確效要求^[7, 10-14]

檢測原理	臨床性能
分子診斷 (核酸)檢驗 [3,11-12]	<p>臨床評估(Clinical Evaluation) EUA 申請範本建議·若宣稱用於疑似 COVID-19 患者之檢測·至少應以 30 個臨床陽性樣本和 30 個陰性樣本·評估本檢驗與已取得 EUA 之 RT-PCR 檢測結果之一致性·FDA 建議至少應達 95%之陽性一致率及陰性一致率。 另指引描述如無法獲得臨床樣本·可使用模擬樣本替代·模擬樣本中之 20 個陽性樣本的濃度必須介於 1-2 倍之 LoD·且所得陽性一致性應達 95%·其它濃度之陽性樣本及陰性樣本須達到 100%一致性。 若採用模擬樣本·仍應提供 5 個陽性及 5 個陰性臨床檢體之確效報告。</p>
抗原檢驗 [7, 12]	<p>臨床一致性研究(Clinical Agreement Study) 應使用臨床檢體進行檢驗·EUA 申請範本建議以 30 個臨床陽性樣本和 30 個陰性樣本·與已取得 EUA 之 RT-PCR 檢測進行比對檢驗·建議靈敏度至少應達 80%。</p>
血清抗體 檢驗 [7,13-14]	<p>臨床一致性研究 (Clinical Agreement Study) 建議檢驗至少包含 30 例之陽性臨床檢體及 75 例陰性檢體(如採檢部位為指尖·則至少包含 30 例陰性樣本)·FDA 建議評估血清抗體檢驗與現行檢體確診採用方</p>



法(如 RT-PCR)結果之 PPA(Positive Percent Agreement)及 NPA(Negative Percent Agreement)·建議 overall PPA 應達 90.0%、overall NPA 應達 95.0%·如抗體檢驗可區分 IgG 及 IgM·則兩者之 PPA 及 NPA 應分別計算。

中國新型冠狀病毒檢驗試劑之法規要求

中國依照醫療器械風險程度由低至高，分為第一類、第二類及第三類醫療器械(編按：中國慣稱「醫療器材」為「醫療器械」，為使本段落內容與相關專有名詞具一致性，易於讀者理解，故本段落皆以「醫療器械」進行編寫)。新型冠狀病毒檢驗劑屬於第三類醫療器械，應向中國國家藥品監督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)申請取得「醫療器械註冊證」後始得上市。參考「體外診斷試劑註冊申報資料要求和批准證明檔案格式」^[15]，第三類醫療器械註冊提交資料包含：1) 申請表；2) 證明性文件；3) 綜述資料；4) 主要原材料的研究資料；5) 主要生產工藝及反應體系的研究資料；6) 分析性能評估資料；7) 陽性判斷值或參考區間確定資料；8) 穩定性研究資料；9) 生產及自檢紀錄；10) 臨床評價資料；11) 產品風險分析資料；12) 產品技術要求；13) 產品註冊檢驗報告；14) 產品說明書；15) 標籤及 16) 符合性聲明。

因應 COVID-19 緊急情況，為有效預防及控制疫情所造成的危害，確保應急所需醫療器械能儘快完成註冊審查程序，NMPA 於 2020 年 1 月 26 日啟動「醫療器械應急審批程序」。新型冠狀病毒檢測試劑因符合「醫療器械應急審批程序」之第四條規定，屬於突發公共衛生事件應急所需，且於中國境內尚無同類產品上市，故得以適用該程序。醫療器械應急審批程序相較於一般產品上市程序的差異，主要係可縮短下列階段所需之審查時間，包含：1) 註冊申請受理：申請人提交註冊申請後，NMPA 應於 3 日內，確認產品是否符合應急審批程序並將結果通知申請人；2) 註冊檢驗階段：醫療器械檢測機構應於接收樣本後 24 小時內進行註冊檢測，並即時出具檢測報告；3) 品質管理系統查核階段：NMPA 應於 2 日內開啟現場查核，並即時出具品質管理系統查核報告及 4) 技術審查及行政審查階段：第三類應急審批醫療器械註冊申請受理後，NMPA 應於 10 日內完成技術審查，技術審查結束後，於 3 日內完成行政審核^[16]。醫療器械應急審批程序除可縮短審查時間外，對於申請時研究資料尚未充分的情況下，只要產品品質安全、有效性達到一定標準，NMPA 仍得有條件核准或備案。目前 NMPA 已給予部份新型冠狀



病毒檢驗試劑有條件核准(如國械注准 20203400367· 新型冠狀病毒(2019-nCoV)抗體檢測試劑盒)· 其註冊證有效期為一年· 相關有條件核准資訊可參考表三^[17]。

表三、中國新型冠狀病毒檢驗試劑(如國械注准 20203400367· 新型冠狀病毒(2019-nCoV)抗體檢測試劑盒)之有條件核准資訊^[17]

上市後進一步完成以下工作：
1. 本產品僅為新型冠狀病毒 (2019-nCoV) 感染的肺炎的輔助診斷及應急儲備· 註冊證有效期為一年。
2. 延續註冊時應按照如下要求提交臨床應用資料的總結報告：應在三家以上臨床醫療機構 (包括各級疾病預防控制中心) 收集該產品連續臨床應用資料。臨床應用資料應具有完善的資訊· 樣本量符合統計學要求· 簽字蓋章符合要求。
3. 企業應當延續註冊時按照體外診斷試劑註冊管理辦法的要求完善所有註冊申報資料。

另為指導新型冠狀病毒檢測試劑之註冊申報資料準備及撰寫· NMPA 之醫療器械技術審評中心分別於 2020 年 2 月 12 日及 2 月 25 日公告「2019 新型冠狀病毒核酸檢測試劑註冊技術審評要點」^[18]及「2019 新型冠狀病毒抗原抗體檢測試劑註冊技術審評要點(試行)」^[19]· 表四摘要整理 NMPA 所建議之分析性能驗證項目及要求· 表五則另針對 NMPA 建議之臨床性能驗證要求進行說明。

表四、中國 NMPA 建議之分析性能驗證項目及要求^[18,19]

檢測原理	分析性能
核酸檢測試劑	<p>(1) 核酸(RNA)提取/純化性能</p> <p>(2) 偵測極限 可用臨床樣本或模擬樣本(含有該病毒 RNA 片段之假病毒顆粒稀釋於宣稱基質)· 且應至少包含 3 個不同來源之病毒樣本進行 LoD 評估· 每個濃度至少重複 3 次· 以 100%可檢出的最低濃度作為檢測極限估計值· 最終 LoD 濃度需進行 20 次重複· 陽性比率應達 90%~95%以上。</p> <p>(3) 不同區域病毒樣本之包容性驗證 至少驗證包括具有時間和區域特徵性的 10 個不同來源的病毒樣本 (陽性臨床樣本或分離培養物)· 應包括最低偵測極限、重複性等性能驗證。</p> <p>(4) 分析特異性:交叉反應</p>



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

	<p>應對公告建議的清單進行交叉反應測試檢驗及資料庫比對。</p> <p>(5) 分析特異性:干擾性 應對公告建議的清單進行干擾性檢驗。</p> <p>(6) 精密度 不可僅採用模擬樣本，應包含臨床樣本進行檢驗，且應包含核酸分離/純化步驟之精密度評估。</p> <p>(7) 陽性判斷值確定資料 應提供閾值的確定方法及研究資料。</p> <p>(8) 穩定性研究資料 包含試劑及適用樣本之安定性研究。</p>
<p>抗原抗 體檢測 試劑</p>	<p>(1) 樣本採集和處理</p> <p>(2) 偵測極限 應分別選擇不同來源具有代表性的 3 個臨床樣本或培養後病毒原液進行最低偵測極限的確認，最終 LoD 濃度需進行 20 次重複，且陽性比率達 95%(即 19/20)以上。</p> <p>(3) 不同區域病毒樣本之包容性驗證 至少驗證包括具有時間和區域特徵性的 10 個不同來源患者之真實臨床樣本，應包括最低偵測極限、重複性等性能驗證。</p> <p>(4) 分析特異性:交叉反應 應對公告建議的清單進行交叉反應測試檢驗，驗證應至少包含 20 份正常人樣本。</p> <p>(5) 分析特異性:干擾性 應對公告建議的清單進行干擾性檢驗。</p> <p>(6) 精密度 不可僅採用模擬樣本，應包含臨床樣本進行檢驗。</p> <p>(7) 陽性判斷值確定資料 應提供閾值的確定方法及研究資料。</p> <p>(8) 穩定性研究資料 包含試劑及適用樣本之安定性研究。</p> <p>(9) 參考品驗證</p> <p>(10) IgM 破壞實驗研究(如適用) 針對 IgM 抗體檢驗劑，應對至少 5 份含有病原體特異性 IgM 抗體的樣本進行 IgM 破壞實驗研究。</p>



	<p>(11) 鉤狀 (HOOK) 效應研究(如適用)</p> <p>(12) 適用的樣本類型(如適用)</p> <p>如產品適用於血清和血漿，可採用同源比對驗證樣本的可比性。如產品適用於全血，可採用該樣本類型進行全性能評估，亦可至少進行最低檢測限、不同區域病毒樣本的包容性和精密度研究，同時進行同源比對試驗。</p>
--	---

表五、中國 NMPA 建議之臨床性能驗證要求^[18, 19]

檢測原理	臨床性能
核酸檢測試劑	<p>臨床證據</p> <p>建議以臨床樣本(確診病例至少 200 例，排除病例至少 300 例)，評估申請產品與已上市的同類產品之一致性，如難以獲得臨床樣本，可使用已經執行核酸萃取步驟之萃取液替代。</p> <p>須於三家以上臨床試驗機構進行臨床試驗。</p>
抗原抗體檢測試劑	<p>臨床證據</p> <p>評估申請產品與臨床參考標準的一致性，須於三家以上臨床試驗機構進行臨床試驗。</p> <p>建議根據預設的臨床評價指標(如臨床靈敏度、臨床特異度)及相關的統計學參數採用合理的統計模型對最低樣本量進行估算，例如，預期臨床靈敏度為 85%，按照抽樣精度公式估算確診病例應至少 200 例；預期特異度為 95%，根據臨床對此類檢測試劑的特異度要求，設定特異度目標值 90%，按照目標值法公式估算，排除病例建議不少於 300 例。</p>

歐盟新型冠狀病毒檢驗試劑之法規要求

2017 年 5 月 25 日歐盟體外診斷醫療器材法規 (In Vitro Diagnostic Devices Regulations, IVDR, 2017/746)正式生效，實施日為 2022 年 5 月 26 日，IVDR 法規從生效到實施期間有 5 年的過渡轉換期，因此現行新型冠狀病毒檢測試劑如欲於歐盟上市，可選擇遵照體外診斷醫療器材指令(In Vitro Diagnostic Medical Device Directive, IVDD, EC-Directive 98/79/EEC)的要求，或者遵從新的 IVDR 法規。

依據 IVDD 指令<98/79/EEC>第 9 條款，醫療器材分類為 5 個類別，分別為高風險器材 Listing A、中度風險器材 Listing B、自我檢測用器材(Devices for self-testing)、性能評估用器材(devices for performance evaluation)及其他類器材，新型冠狀病毒檢



測試劑若係用於專業人員使用，在 IVDD 指令下列屬「其他類器材」，可選擇附錄 III EC 符合性聲明途徑(不含設計審查)，毋須公告機構(Notified Body)進行審核，即可自我宣告(Self-declaration)後自行標示「CE」上市。但檢測試劑若供非專業人員自行使用之「自我檢測用器材」，依其可選擇的符合性途徑，應經由公告機構(Notified Body)審核技術性文件及品質管理系統，且產品通過符合性評鑑始能取得 CE 標誌(CE mark)。

IVDR 法規將產品風險等級由低至高分為 Class A, Class B, Class C, Class D，新型冠狀病毒檢測試劑依據其預期用途在 IVDR 法規將列屬 Class C 或 Class D，依其可選擇的符合性途徑，應經由公告機構(Notified Body)審核技術性文件及品質管理系統。

因 IVDR 的 CE 認證需要公告機構審核，耗時較長，現行新型冠狀病毒檢測試劑幾乎係依循 IVDD 自我聲明途徑於歐盟上市，而歐盟委員會也逐漸意識到後續可能衍生的問題，為確保試劑之可信度，歐盟委員會(EUROPEAN COMMISSION)亦陸續發布 COVID-19 體外診斷試劑之性能標準建議指引，如「Guidelines on COVID-19 in vitro diagnostic tests and their performance」、「Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria」以供相關業者參考^[20, 21]。

我國新型冠狀病毒檢驗試劑之法規要求

我國依據醫療器材管理辦法，新型冠狀病毒檢驗試劑屬第三等級體外診斷醫療器材(IVD)，一般常規應依循藥事法第 40 條，申請查驗登記並取得醫療器材許可證後，始得製造或輸入。而為因應新型冠狀病毒疫情之緊急情事及檢驗需求，衛生福利部食品藥物管理署(以下簡稱食藥署)依據藥事法第 48-2 條第 1 項第 2 款，公告新型冠狀病毒檢驗試劑得申請專案製造或輸入，不受藥事法第 40 條限制。查驗登記與專案製造兩種上市途徑之整理比較詳如表六。

表六、我國查驗登記及專案製造/輸入之上市途徑整理比較

上市途徑	醫療器材查驗登記	醫療器材專案製造/輸入
法源依據	藥事法第 40 條	藥事法 48-2 條第 1 項第 2 款
	製造、輸入醫療器材，應向中央衛生主管機關申請查驗登記並繳納費用，經核准發給醫療器材許	因應緊急公共衛生情事之需要，中央衛生主管機關得專案核准特定藥物之製造或輸入，不受藥事法第 40 條限制。



	可證後，始得製造或輸入。	
核准效期	許可證: 5 年	專案製造得販賣流通至 110 年 12 月 31 日; 專案輸入最多核准期間至中央流行疫情指揮中心解散日止。
上市檢附資料 參照法規	醫療器材查驗登記審查準則 體外診斷醫療器材查驗登記須知	特定藥物專案核准製造及輸入辦法第 4 條

有關國內製造業者之查驗登記及專案製造申請檢附資料之差異性整理如表七，專案製造目的為緊急情況使用，因此於行政文件之要求較為簡化且毋須檢附 GMP 認可登錄函，僅要求製造品質資料；另食藥署為確保新型冠狀病毒檢驗試劑之基本性能，亦公告性能驗證參考文件，包含「核酸檢驗試劑申請專案製造參考文件」^[22]、「抗原檢驗試劑申請專案製造參考文件」^[23]及「抗體檢驗試劑申請專案製造參考文件」^[24]，文件分別敘明查驗登記之常規性能評估與專案製造可替代之性能驗證要求，原則上專案製造之大部分性能驗證，皆有放寬檢驗標準或有條件減免特定項目檢驗，表八整理專案製造可放寬之性能驗證項目，食藥署期望在確保檢驗試劑基本效能之情況下，以較快速的法規途徑，促使檢驗試劑儘早在防疫前線運用。

表七、我國查驗登記及專案製造之上市途徑檢附資料之差異性整理

(√：須提供、√：專案製造時須提供，但要求內容與查驗登記不同、X：無須提供)

	醫療器材查驗登記	醫療器材專案製造
行政文件	√ 申請書、藥商許可執照、切結書等	√ - 因應緊急公共衛生情事之說明文件 (來函說明) - 所需醫療器材數量及計算依據
仿單、使用說明書、包裝、標籤	√	√ 包裝刊載「防疫專案核准製造第 xxxxxxxx 號」字樣。
GMP 認可登錄函	√	X (減免 GMP，僅要求製造品質資料) - 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。 - 產品製造包裝出貨程序書(含製程流程圖)及其相關紀錄。 - 全廠配置圖及製造作業區域圖、主要生產製造及檢驗設備、廠內品質文件一覽表。
技術性資料 (產品之結)	√	√



構、材料、規格、性能、用途、圖樣)	預期用途、檢驗原理及方法、待測標的、檢體採集、器材組成及成分、搭配儀器/軟體/配件、器材組件、檢驗結果判讀之說明及注意事項、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、品管措施及干擾物質等。	
臨床前測試及原廠品質管制檢驗資料	√	✕ - 臨床前之部分檢驗項目得減免或放寬檢驗標準。 - 品管物質、原廠品質管制檢驗資料仍應符合常規要求。
臨床評估報告	√	✕ 僅要求方法比較

表八、專案製造可放寬之性能驗證項目^[22-24]

性能評估項目	核酸檢驗試劑	抗原檢驗試劑	抗體檢驗試劑
分析反應性	放寬檢驗標準(資料庫比對替代)	放寬檢驗標準(樣本數)或有條件減免	放寬檢驗標準(樣本數)
偵測極限	放寬檢驗標準(模擬檢體替代)	放寬檢驗標準(樣本數)	減免
分析特異性：干擾	有條件減免	放寬檢驗標準(樣本數、干擾物質種類)	減免
分析特異性：交叉反應	放寬檢驗標準(病原體種類或以資料庫比對替代)	放寬檢驗標準(病原體種類)	放寬檢驗標準(病原體種類或替代試驗)
閾值	有條件減免	減免	減免
精密度/再現性	減免	減免	減免
安定性	有條件減免	有條件減免	有條件減免
檢體保存及運送	有條件減免	有條件減免	有條件減免
核酸萃取/純化	有條件減免	-	-
殘留汙染及交叉汙染	減免	-	-
方法比較	放寬檢驗標準(模擬檢體及少例臨床檢體驗證)	放寬檢驗標準(少例臨床檢體驗證)	放寬檢驗標準(少例臨床檢體驗證)



結語

由於新型冠狀病毒疫情的突發及擴散，各國衛生主管機關陸續緊急啟動有別於一般產品上市的法規途徑，如我國之專案製造/輸入及美國之緊急使用授權(EUA)；中國雖然仍需遵循一般產品之上市路徑，但也可依據「醫療器械應急審批程序」，縮短各階段所需之審查時間且准予有條件核准或備案；歐盟現行非家用之檢驗試劑，仍得依循 IVDD 指令，毋須公告機構進行審核，即可自我宣告後標示 CE 上市。此外，我國食藥署除針對專案製造/輸入公告相關參考文件外，亦正研擬適用查驗登記之臨床前測試基準，建議讀者可持續關注相關公告。本文介紹美國、中國、歐盟及我國之新型冠狀病毒檢驗試劑之現行管理現況及所需驗證之性能要求，使有意進入相關國家市場之醫療器材業者有所依循，找出適合業者需求之解決模式，並共同為防疫盡一份心力。

參考文獻

1. World Health Organization, 2020. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report -22.
<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/2020211-sitrep-22-ncov.pdf> accessed 2020/8/11.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5:536-544.
3. World Health Organization, Novel coronavirus (COVID-19) Situation.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> accessed 2020/8/11
4. Cheng MP, Lee TC, Han DHS, et al. Generating Randomized Trial Evidence to Optimize Rreatment in the COVID-19 Pandemic. CMAJ. 2020. 192 (15) E405-E407
5. U.S. FDA, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Emergency Use Authorizations for Medical Devices.
<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-use-authorizations-medice>



- [al-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorization-medical-devices](#) accessed 2020/8/11
6. U.S. FDA, FAQs on Emergency Use Authorizations (EUAs) for Medical Devices During the COVID-19 Pandemic.
<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-emergency-use-authorizations-euas-medical-devices-during-covid-19-pandemic> accessed 2020/8/11
 7. U.S. FDA, Policy for Coronavirus Disease-2019 Tests During the Public Health Emergency (Revised), Immediately in Effect Guidance for Clinical Laboratories, Commercial Manufacturers, and Food and Drug Administration Staff
<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/policy-coronavirus-disease-2019-tests-during-public-health-emergency-revised> accessed 2020/8/11
 8. U.S. FDA, FAQs on Testing for SARS-CoV-2.
<https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-testing-sars-cov-2#offeringtests> accessed 2020/8/11
 9. U.S. FDA, In Vitro Diagnostics EUAs
<https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-disease-2019-covid-19-emergency-use-authorizations-medical-devices/vitro-diagnostics-euas> accessed 2020/8/11
 10. U.S. FDA, Molecular Diagnostic Template for Laboratories (updated June 16, 2020). <https://www.fda.gov/media/135658/download> accessed 2020/8/11
 11. U.S. FDA, Molecular Diagnostic Template for Commercial Manufacturers (updated June 16, 2020).
<https://www.fda.gov/media/135900/download> accessed 2020/8/11
 12. U.S. FDA, Antigen Template for Manufacturers (May 11, 2020).
<https://www.fda.gov/media/137907/download> accessed 2020/8/11
 13. U.S. FDA, Serology Template for Commercial Manufacturers (updated June 26, 2020).



- <https://www.fda.gov/media/137698/download> accessed 2020/8/11
14. U.S. FDA, Serology Template for Laboratories (updated June 26, 2020).
<https://www.fda.gov/media/137697/download> accessed 2019/8/11
15. 中國國家食品藥品監督管理總局，體外診斷試劑註冊申報資料要求和批准證明檔案格式(2014 年第 44 號公告)。
<http://www.waizi.org.cn/doc/65318.html> accessed 2020/8/11
16. 中國國家藥品監督管理局，一文讀懂醫療器械的應急審批。
<https://www.cmde.org.cn/CL0189/20449.html> accessed 2020/8/11
17. 中國國家藥品監督管理局，國產醫療器械產品（註冊）之資料。
<http://app1.nmpa.gov.cn/datasearchcnda/face3/base.jsp?tableId=26&tableName=TABLE26&title=%B9%FA%B2%FA%D2%BD%C1%C6%C6%F7%D0%B5%B2%FA%C6%B7%A3%A8%D7%A2%B2%E1%A3%A9&bcId=152904417281669781044048234789> accessed 2020/8/11
18. 中國國家藥品監督管理局醫療器械技術審評中心，2019 新型冠狀病毒核酸檢測試劑註冊技術審評要點(2020 年第 4 號公告)。
<https://www.cmde.org.cn/CL0004/20447.html> accessed 2020/8/11
19. 中國國家藥品監督管理局醫療器械技術審評中心，2019 新型冠狀病毒抗原/抗體檢測試劑註冊技術審評要點（試行）(2020 年第 6 號公告)。
<https://www.cmde.org.cn/directory/web/WS01/CL0050/20512.html>
accessed 2020/8/11
20. EUROPEAN COMMISSION, Guidelines on COVID-19 in vitro diagnostic tests and their performance, 2020/C 122 I/01.
[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020XC0415\(04\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52020XC0415(04)) accessed 2020/8/11
21. EUROPEAN COMMISSION, Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria, 16 April 2020.
<https://ec.europa.eu/docsroom/documents/40805> accessed 2020/8/11
22. 衛生福利部食品藥物管理署，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 109.6.5。
<https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=310&id=32908>



accessed 2020/8/11

23. 衛生福利部食品藥物管理署，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 109.6.5。

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=310&id=32908>

accessed 2020/8/11

24. 衛生福利部食品藥物管理署，因應新型冠狀病毒（COVID-19）疫情緊急使用，抗體檢驗試劑申請專案製造參考文件 109.6.5。

<https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=310&id=32908>

accessed 2020/8/11