

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：參加會議及研習)

赴美參加 FDA 舉辦「SARS Diagnostics:  
Scientific and Regulatory Challenges」之會議

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局  
出國人職稱：薦任技士  
姓名：王德原、邱秀蘭

出國地區：美國  
出國期間：中華民國九十二年七月十二日至七月十七日  
報告日期：中華民國九十二年十月十六日

J4/CO9202362

系統識別號:C09202362

公 務 出 國 報 告 提 要

頁數: 18 含附件: 否

報告名稱:

赴美參加FDA 舉辦「SARS Diagnostics: Scientific and Regulatory Challenges」  
之會議

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

王德原 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第二組 技士  
邱秀蘭 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第二組 技士

出國類別: 其他

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 07 月 12 日 -民國 92 年 07 月 17 日

報告日期: 民國 92 年 10 月 16 日

分類號/目: J4/公共衛生、檢疫 J4/公共衛生、檢疫

關鍵詞: SARS體外診斷試劑,FDA,管理,標準品

內容摘要: 本次會議由美國藥物食品管理局 (Food and Drug Administration、FDA) 之醫療器材與輻射健康評估中心 (Center for Device and Radiological Health、CDRH) 於2003年7月14日在Rockville市舉辦的「SARS Diagnostics: Scientific and Regulatory Challenges」會議，與會人士有美國、英國、台灣、中國等多個國家的產、官、學界以及世界衛生組織的代表共同參加，會中討論的議題涵蓋美國政府對於SARS診斷試劑管理方向、業界向美國FDA提出關於SARS體外診斷試劑的管理模式建議、中國大陸SARS發展情形、世界衛生組織於SARS發生期間所進行相關事務，及後SARS時代各與會單位於建立SARS診斷試劑評估用標準品之發展現況等。本報告內容係針對與我衛生署藥物食品檢驗局業務相關部份，分為(一)SARS體外診斷試劑目前發展現況、(二)SARS體外診斷試劑的管理議題、(三)SARS體外診斷試劑評估用標準品等三個方向；同時，藉由此次與會之經驗汲取國際間之管理經驗，達相互交流之目的。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

## 摘 要

本次會議由美國藥物食品管理局（Food and Drug Administration, FDA）之醫療器材與輻射健康評估中心（Center for Device and Radiological Health, CDRH）於 2003 年 7 月 14 日在 Rockville 市舉辦的「SARS Diagnostics: Scientific and Regulatory Challenges」會議，與會人士有美國、英國、台灣、中國等多個國家的產、官、學界以及世界衛生組織的代表共同參加，會中討論的議題涵蓋美國政府對於 SARS 診斷試劑管理方向、業界向美國 FDA 提出關於 SARS 體外診斷試劑的管理模式建議、中國大陸 SARS 發展情形、世界衛生組織於 SARS 發生期間所進行相關事務，及後 SARS 時代各與會單位於建立 SARS 診斷試劑評估用標準品之發展現況等。本報告內容係針對與我衛生署藥物食品檢驗局業務相關部份，分為（一）SARS 體外診斷試劑目前發展現況、（二）SARS 體外診斷試劑的管理議題、（三）SARS 體外診斷試劑評估用標準品等三個方向；同時，藉由此次與會之經驗汲取國際間之管理經驗，達相互交流之目的。

## 目 次

一、目的-----	4
二、行程與工作紀要-----	5
三、會議內容重點	
(一)、SARS 體外診斷試劑目前發展現況-----	6
(二)、SARS 體外診斷試劑的管理議題-----	9
(三)、SARS 體外診斷試劑評估用標準品-----	11
四、心得-----	15
五、建議-----	18

## 一、目的

本次出國之目的，在於藉由參加 FDA/CDRH 舉辦的「SARS Diagnostics: Scientific and Regulatory Challenges」會議，對目前各先進國家 SARS 體外診斷試劑的最新研發狀況與趨勢有所瞭解，並透過美國 FDA/CDRH 對於 SARS 體外診斷試劑的管理模式與觀點，來評估我國在將 SARS 體外診斷試劑列入第三級體外診斷試劑後，可能採行的查驗登記檢驗與規範。此外，更希望能在建立 SARS 體外診斷試劑評估用標準品的議題上，以建立國際共同標定的合作模式，達到積極參與國際事務的目的。

## 二、行程與工作紀要

日期	工作記要
七月十二日	啟程（台北→洛杉磯）
七月十三日	啟程（洛杉磯→華盛頓特區）
七月十四日	會前會
七月十五日	出席研討會
七月十六日	返程
七月十七日	抵台

### 三、會議內容重點

#### (一)、SARS 體外診斷試劑目前發展現況

從一新興傳染性疾病 (Emergent Infectious Disease) 的演替循環來看，從指標病例出現、群聚感染發生、鑑定新病源、發展臨床診斷方法至不再有新病例出現，每一環節都與其相關體外診斷試劑的研發到應用息息相關，而今年初在全球多個國家爆發大規模感染的急性嚴重呼吸道症候群 (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) 亦無例外。雖然醫學界迄今對於 SARS 的了解仍相當有限，且對發展相關體外診斷試劑至為重要的 SARS 患者檢體無法廣泛取得，然而在公共衛生安全考量上，SARS 仍有在秋冬季捲土重來的威脅，故儘速開發合適有效的 SARS 體外診斷試劑仍是世界衛生組織與各國防疫單位極為關切的重點。

以目前的發展現況來看，世界衛生組織認可的 SARS 的臨床診斷方法有三：

第一種方法為細胞培養鑑定法：

係直接將 SARS 患者檢體中之病毒，接種在細胞培養中，再以電子顯微鏡觀察病毒顆粒確認病原是否為 SARS

冠狀病毒，但此方法危險性太高，必須在第三級生物安全負壓實驗室（Bio Safety Level-3, BSL-3 Lab）中進行，無法在一般臨床篩檢上使用。

第二種方法為分子生物學試驗法：

係將患者檢體純化出核酸物質後，再以美國疾病管制局（Center for Disease Control, CDC）研發的第一代 Nested RT-PCR 或第二代即時定量 RT-PCR 進行檢測，利用專一性 Primers 與 Probes 分析檢體中是否有 SARS 冠狀病毒的核酸存在，此方法以全球最先研發出 SARS 試劑組的德國 Artus 生技公司為代表。

目前除德國 Artus 公司外、德國羅氏（Roche）公司及其他多家生技公司亦陸續研發出相關產品，但皆以 SARS 冠狀病毒的 Polymerase Gene 為偵測標的。即時定量 RT-PCR 的最大優點在於檢測靈敏度極高，可在患者染病初期的口鼻沖洗液、肺沖洗液、痰、甚至糞便檢體中檢測到 SARS 冠狀病毒的核酸，分析靈敏度可達每毫升 100 copies。但是此方法使用上的限制亦多，檢體採集的部位與方法，往往影響到其檢定的正確性，且即時定量 RT-PCR 的操作過程中亦極易發生污染，導致發生偽陽性檢測結果。故在臨床篩檢上是否

可將 SARS 即時定量 RT-PCR 檢測方法作為單一方法，仍待考量。

第三種方法為免疫學診斷方法：

依據美國 CDC 對 SARS 患者體內 SARS 血清抗體陽性轉換率（Seroconversion）的研究發現，以 SARS 冠狀病毒感染之細胞培養萃取出蛋白質為抗原，設計 SARS 抗體 ELISA 試劑來捕捉 SARS 患者體內 SARS 血清抗體後，發現大約要到患者染病 10 至 14 天後，體內的 SARS 抗體量才開始升高到 ELISA 試劑組可以檢測的濃度。而在香港、新加坡與台灣的研究皆顯示出類似的結果，證實人體免疫系統對 SARS 冠狀病毒未存有任何的記憶，SARS 冠狀病毒應確實是首次出現在人類族群中，也因此造成如此大的影響。

就免疫學檢測方法來說，目前最大的問題係在於病人血液中的抗體，大多要在染病 2 週後才能偵測到，雖然其反應的專一性（Specificity）高於即時定量 RT-PCR 方法，但其偵測靈敏度仍有待改進，故此方法研發出的體外診斷試劑目前僅能將其應用在 SARS 患者的事後確認方面。因此未來有幾個方向，是以免疫學方法為主的 SARS 體外診斷試劑必須考慮的，其一、可能以 SARS 冠狀病毒的各種基因重組蛋

白來作為 ELISA 等世紀的抗原，來提高反應的靈敏度，其二、可能須研發偵測 SARS IgM 抗體的方法，來縮短可偵測到 SARS 抗體的時間，其三、可能須發展以 SARS 冠狀病毒 Spike、Nucleocapsid 等不同蛋白質為結合標的的單株抗體，來直接檢定患者體內的病毒顆粒，發揮早期篩檢的效用。

## (二)、SARS 體外診斷試劑的管理議題

因此，現階段雖然儘速開發 SARS 體外診斷試劑為世界衛生組織與各國防疫單位的重點，但更重要的是，一旦有生物科技廠商開發出此類產品並提出上市審查時，各國的藥政管理單位該以何種方式評估這些產品的效果與安全性，甚至該採取何種審查模式以加速產品取得上市許可，迄今仍無統一之規範可遵循。但是以此次會議 FDA/CDRH 所報告的資料可確認，目前 FDA/CDRH 與我國一樣，在考慮到目前 SARS 仍有許多未解之迷，且 SARS 冠狀病毒具高傳染性並為潛在致死疾病等因素下，將 SARS 體外診斷試劑歸類為第三級 (Class III) 體外診斷試劑管理。此外，可能須針對 SARS 體外診斷試劑的有效性 (Effectiveness) 與安全性 (Safety) 重新評估審查模式。

意即，FDA/CDRH 目前並無明確的規範與指引供廠

商研發 SARS 體外診斷試劑時參考，而將來廠商在向 FDA/CDRH 提出 SARS 體外診斷試劑的 IDE(Investigation of Device Evaluation) 時，FDA/CDRH 將採取 Case-by-Case 的個案審查原則，視廠商與產品的特殊性予以特別考量，可能可以在某些條件上予以減免，或縮短審查時程。但是在考量到 SARS 體外診斷試劑的規格，仍須就安全性、有效性、有效之科學佐證(Valid Scientific Evidence)、定義之分析(Define Assay)、可行性的研究(Feasibility Studies)、概念驗證(Proof of Concept) 以及臨床試驗數(Numbers) 等方面逐一評估，其中僅有臨床試驗數一項可能可以個案討論，因為目前全球已無 SARS 病例，臨床試驗數目無法以一般通則來考慮。

但是此次 SARS 事件對 FDA 而言，仍是一次非常好的機會，來學習與適應因應新興傳染病衍生來之體外診斷試劑的審查。而此次會議的小插曲則是 CDC 在 SARS 體外診斷試劑開發上的角色定位，基本上在美國政府單位看待此次 SARS 事件的位階，依據 FDA 主席的說法，係已經提升到生物恐怖攻擊的層級，故在 SARS 病毒分離培養等工作已經交由美國陸軍傳染病醫學研究所(US Army Medical Institute of Infectious Disease, USAMIID) 負責，CDC 僅負責分子生物與

與免疫學檢驗工作。然而即便如此，當今年四月初 CDC 研發出 SARS 相關 PCR 檢驗方法後，仍須向 FDA 提出審查申請，且必須在通過 FDA 的審查評估後，才能將相關方法或試劑釋出給各州的聯邦實驗室甚至支援海外（包括我國）的需求，FDA 權力非常大，但是最終目的還是在確保人的安全。

### （三）、SARS 體外診斷試劑評估用標準品

此次會議之另一重點，主要著眼於在 SARS 風暴後，相關 SARS 診斷試劑評估用之標準品是另一項急需發展的方向。WHO 專家認為評估用 panel 其檢體之種類可包括血液/血清、痰液、糞便或尿液等方面；同時，對於 SARS-CoV strain 之選用，亦其涵蓋之種類亦須進一步評估與考量。另外，在考量 panel 之準確性與公信力，則需透過國際間共同標定之模式，共同完成。而與會的業界代表也針對此議題對 FDA 提出建議，主要建議在面對新興傳染疾病時，政府機構與業界需建立緊密之合作管道，方能加速整個診斷試劑之開發，已因應疫情之需求，降低損害至最低。此種合作關係主要建立在各權責單位之分工要明確且勿重疊。FDA 主要負責審核及確保產品之安全性與有效性；CDC 則負責疫情流行病學之分析、相關實驗室檢驗方法之諮詢與指導及檢體收集方法與

貯存之方式等；而產業界則盡速在符合優良製造藥品規範下，以良好品質管控迅速研發合適之產品供疾病之診斷或治療。如此，三方面密切配合，方能造成最大之功效。同時，也對 FDA 提出 SARS 診斷試劑之審核快速審核機制，同時避免快速審查機制之疏失，加強產品上市後之監控作業，更重要的是盡速發展完善之品質評估用之 panel 套組，此套組除可用產品效能評估及確效用外，亦可作為日後產品品質改善之參考。

另一方面示，FDA 亦說明可參考 West Nile Virus 核酸標準品之模式，將病毒於 BSL-3 Lab 培養，經病毒不活化後，在優良製造藥品規範環境下生產，並透過國際共同標定之模式完成。另外，美國 USAMRIID 則認為，美國境內因 SARS 患者之 case 不足，若由陽性檢體來備置標準品，可行性並不高。因此，嘗試用黑猩猩之動物模式來進行，第一階段是將三隻黑猩猩以 Urbani strain 兩隻於鼻腔內及一隻於血管注射等方式，並依計畫採集動物之糞便、尿液、鼻管擦拭、喉頭擦拭、直腸擦拭及血液等進行分析。結果顯示，以鼻腔進行病毒 challenge 的黑猩猩，其血液分析結果並無發現病徵，但第二隻黑猩猩顯現輕微肺炎現象，最後復原。另一隻

以病毒作血液注射 challenge 則出現比較類似 SARS 之症狀，但最後因感染而死亡。PCR 結果顯示，於糞便、直腸擦拭及血液沒有偵測到病毒，尿液、鼻管擦拭、喉頭擦拭則有檢測到病毒。預計進行更大規模之動物測試。

中國大陸亦於會議中發表其 SARS 發展概況並著重於已建立評估用套組之報告。所建立之標準品種類包括 SARS 血清抗體套組及 SARS 核酸套組。其中，SARS 血清抗體套組又分為 IgM 抗體套組：陰性檢體 20 支、陽性檢體 11 支、稀釋後陽性檢體 6 支、評估 CV 用支檢體 1 支及 IgG 抗體套組：陰性檢體 20 支、陽性檢體 18 支、稀釋後陽性檢體 7 支、評估 CV 用支檢體 1 支。另外，SARS 核酸套組則包括 9 支陰性檢體：HCV、 HIV、 Measles virus、 Mumps virus、 Rubella virus、 Respiratory syncytial virus、 Japanese encephalitis virus、 Murines hepatitis virus 與 10 支陽性檢體：其中 P1-P6 samples 用作定量用、P3-P6 samples 用作直線迴歸用、P7-P9 samples 用作零敏度分析用。同時，也將該系列之標準品用作評估 SARS 之核酸萃取試劑之評估、診斷用核酸試劑評估等方面之結果。

最後，會議發言結束以後，安排圓桌會議進行廣泛

地討論，主要討論三個問題，第一：由於目前 SARS 病人的樣本越來越少，而且美國本來就沒有太多的病例，需要具體檢測多少病例才能符合 FDA 的要求，這也是所有企業關心的問題。美國 FDA 的官員認為對一種突發性傳染病如 SARS 診斷試劑的臨床評價沒有要求具體的病例數，但檢測的病例以及樣本的種類應足夠反映試劑的質量，主要依賴於檢測指標的臨床作用、可信限的需求範圍、對偏差進行說明的能力以及實驗設計的限度等。第二：如何儘快開發出一種商業化的 SARS 診斷試劑，這主要是針對 CDC 的產品而言，CDC 雖然已研製出診斷試劑並已上報美國 FDA，但美國 FDA 的要求較嚴，而 CDC 又沒有規範化生產診斷試劑的能力，多數參加者認為 CDC 與企業聯合開發，發揮各自的優勢能夠加速試劑商業化的進程，但 CDC 堅持認為如轉讓給某一生產企業，對其他企業來講有失公正性，因此，CDC 認為目前沒有辦法來解決這一問題。第三：主要是樣品的收集、保存及運輸問題，多數專家認為一種突發性傳染病的樣品收集非常重要，但其樣本也有高度的危險性，臨床醫護人員可能並不熟悉收集何種樣品，何時收集，因此，對每種突發性傳染病應及時制定樣品的收集及管理辦法，並建立樣品庫，為今

後的科研及試劑的評價做準備，而且要培訓有關的醫護人員  
提高樣品的收集質量並減少傳播疾病的危險性。

## 四、心得

- (1) 目前對 SARS 的瞭解極為有限，且 SARS 確定病例的定義仍不明確，對於歐美政府管理單位與生技業者而言，SARS 檢體的不易取得是相關體外診斷試劑的研發，以及制定管理辦法上最大的困難與挑戰。
- (2) 因 SARS 的高危險性，FDA 已將 SARS 體外診斷試劑列入第三等級醫療器材中，由 CDRH 負責該試劑的管理與查核。而目前 CDRH 尚未制定相關規範，係以個案審查 (case by case) 原則處理 SARS 體外診斷試劑。
- (3) 儘管 SARS 的危害嚴重危險性高，防疫單位對 SARS 體外診斷試劑需求的迫切性，在 FDA 的立場而言，為了確保民眾的安全與診斷試劑的品質，就算是美國 CDC 與陸軍傳染病醫學研究所 (USAMIID) 研發的 SARS 檢測 protocols，仍須在 FDA/CDRH 審查通過後，才可用於臨床 SARS 患者檢體篩檢。
- (4) FDA 在面對新議題 (如 SARS) 與新產品 (如 SARS

核酸體外診斷試劑)的態度是積極主動，可透過舉辦學術界、政府主管機關與業界三方的國際會議(如此次 SARS 會議)的方式，加強管理單位與學術界、業界的問題溝通與解析，以提供 FDA 制定管理規則的參考，使新產品能在確保安全與品質的條件下，縮短上市前審查的時間。

- (5) SARS 體外診斷試劑的核酸與血清抗體標準品是產品研發與產品品質監控的另一重要議題，因為在美國所有 PCR 鑑定陽性的 SARS 患者僅 8 名，且 SARS 病毒含量最高的檢體為鼻腔沖洗液，因此 SARS 標準品的製備非常困難，目前只能從兩方面進行研發。在 SARS 核酸標準品方面，可依循 West Nile 病毒標準品製備模式，將 SARS 冠狀病毒 Isolate 於 P3 條件下以細胞培養繁殖並經不活化後委由 GMP 廠分裝，再進行共同標定。在血清抗體標準品方面，USAMIID 目前嘗試建立黑猩猩的 SARS 病理模式，若成功則可取得動物血清作為人血清 SARS 抗體替代用標準品。由此印證本組提出「建立國家藥物檢驗實驗室之 SARS 防治醫藥品查驗評估體系計

畫」中建立 SARS 體外診斷試劑核酸與血清抗體標準品的方向是與國際潮流接軌的做法。

## 五、建議

- (1) 國內目前已有台欣公司、國聯公司、晶宇公司等多家生技業者自行研發或與國內醫學中心、大學等學術機構技術合作研發 SARS 核酸與血清抗體體外診斷試劑。而國內目前的相關管理措施僅確定將 SARS 體外診斷試劑列入第三等級醫療器材中，因此為確保安全、品質及有效管理，建議可依循 FDA/CDRH 模式，由衛生署主動邀請學術專家與生技業者，就 SARS 體外診斷試劑的相關問題進行討論，以歸納該類產品的管理方向。
- (2) 因國內擁有相當數量的 SARS 檢體與癒後患者，可透過建立 SARS 核酸與血清抗體標準品，並邀請各國專家實驗室進行標準品共同標定的模式，達成參與國際事務之目的。