

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

機關地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號

傳 真：

聯絡人及電話：廖祥足02-27877537

電子郵件信箱：

235

新北市中和區建一路186號7樓

受文者：中華民國儀器商業同業公會全國聯合會

發文日期：中華民國109年11月3日

發文字號：FDA器字第1091610266號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

主旨：有關本署公告訂定「腸病毒核酸增幅檢驗試劑技術基準」等2項醫療器材技術基準，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。

說明：

- 一、為加強體外診斷醫療器材之安全及效能，公告訂定「腸病毒核酸增幅檢驗試劑技術基準」、「弓漿蟲、德國麻疹病毒、巨細胞病毒血清分析試劑技術基準」等2項醫療器材技術基準如附件，提供廠商作為產品研發及申請查驗登記資料準備之參考。
- 二、相關公告載於本署全球資訊網站（www.fda.gov.tw）之公告區及醫療器材法規專區。

正本：中華民國生物醫學工程學會、台南市儀器商業同業公會、台北市國際工商協會、台灣醫療暨生技器材工業同業公會、中華民國醫療器材商業同業公會全國聯合會、臺北市醫療器材商業同業公會、新北市醫療器材商業同業公會、臺中市醫療器材商業同業公會、彰化縣醫療器材商業同業公會、嘉義市醫療器材商業同業公會、臺南市醫療器材商業同業公會、高雄市醫療器材商業同業公會、高雄市直轄市醫療器材商業同業公會、歐洲在台商務協會、台北市日本工商會、台灣省進出口商業同業公會聯合會、新北市進出口商業同業公會、桃園市進出口商業同業公會、台中市進出口商業同業公會、台中縣進出口商業同業公會、台南市進出口商業同業公會、台南縣進出口商業同業公會、高雄縣進出口商業同業公會、高雄市進出口商業同業公會、社團法人中華無菌製劑協會、台灣口腔生物科技暨醫療器材產業發展促進協會、台北市生物技術服務商業同業公會、臺北市儀器商業同業公會、桃園市儀器商業同業公會、臺中市儀器商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、南港軟體工業園區二期管理委員會、台灣科學工業園區科學工業同業公會、台灣生物產業發展協會、台灣橡膠暨彈性體工業同業公會、台灣臨床檢驗標準協會、台灣藥物臨床研究協會、台灣區電機電子工業同業公會、台灣先進醫療科技發展協會、桃園市醫療器材商業同業

公會、臺南市直轄市醫療器材商業同業公會、科技部南部科學工業園區管理局、台北市進出口商業同業公會、財團法人金屬工業研究發展中心、財團法人塑膠工業技術發展中心、財團法人台灣電子檢驗中心、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人工業技術研究院量測技術發展中心、經濟部工業局、中華民國全國商業總會、中華民國全國工業總會、台灣研發型生技新藥發展協會、科技部竹科管理局、台灣省醫療器材商業同業公會、台北市美國商會政府及公共事務部(美國商會醫療器材委員會)、中華民國儀器商業同業公會全國聯合會、新竹市儀器商業同業公會、台灣省鐘錶眼鏡商業同業公會聯合會、高雄市鐘錶眼鏡商業同業公會、台灣生技醫療照護輔具協會、台灣輔具產業發展協會、台灣省橡膠製品商業同業公會聯合會、台灣醫療器材門市發展協會、台灣醫藥品法規學會、科技部中部科學園區管理局、財團法人生物技術開發中心、台北市西藥商業同業公會、台灣製藥工業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台灣省西藥商業同業公會聯合會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會、中華生物醫學工程協進會、中華民國金屬家具商業同業公會全國聯合會

副本：

署長吳秀梅

正本

檔 號：

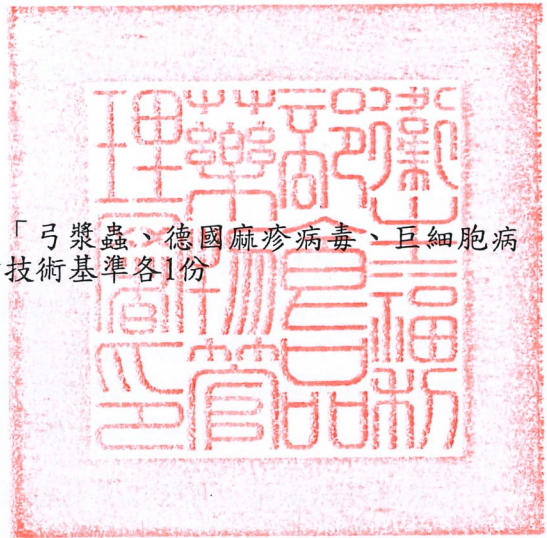
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 公告

發文日期：中華民國109年11月3日

發文字號：FDA器字第1091610265號

附件：「腸病毒核酸增幅檢驗試劑技術基準」、「弓漿蟲、德國麻疹病毒、巨細胞病毒血清分析試劑技術基準」等2項醫療器材技術基準各1份



主旨：公告訂定「腸病毒核酸增幅檢驗試劑技術基準」等2項醫療器材技術基準。

依據：行政程序法第165條。

公告事項：

一、為加強體外診斷醫療器材之安全及效能，公告訂定「腸病毒核酸增幅檢驗試劑技術基準」、「弓漿蟲、德國麻疹病毒、巨細胞病毒血清分析試劑技術基準」等2項醫療器材技術基準如附件，提供廠商作為產品研發及申請查驗登記資料準備之參考。

二、本案另載於本署全球資訊網站（www.fda.gov.tw）之公告區及醫療器材法規專區。

署長吳秀梅

腸病毒核酸增幅檢驗試劑技術基準

Guidance For Enterovirus RNA Nucleic Acid Amplification Test Reagents

109.10.30

【說明】

1. 本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充規定，提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記，臨床前測試應檢附資料及所須進行項目之建議。本基準未包含臨床評估等其他資料之要求，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規之規定。廠商亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估等）之資料。
2. 本基準依據現行之參考資料制定，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，要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估）資料；另本基準將不定期更新。
3. 臨床前測試資料應包括檢驗規格（含各測試項目之合格範圍及其制定依據）、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。
4. 如製造廠未進行表列測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告，以證實產品仍具有相等之安全及功能。
5. 各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造廠自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定該規格之依據。
6. 製造廠使用之測試方法如與本基準所列參考方法不同，但(1)具等同性者，應檢附製造廠測試方法供審核；(2)如不具等同性，應檢附製造廠測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。
7. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造廠得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍：

本基準適用於利用螢光探針聚合酶鏈式反應（Real-time PCR）或其他分子生物學方法，以特定的腸病毒基因序列為檢測目標，對人體腦脊髓液（CSF）檢體中的腸病毒核酸進行體外定性檢測。

本基準不適用於篩檢無臨床症狀患者的器材，該等器材需依其預期用途設計不同的實驗，以評估其性能。

二、本基準適用醫療器材之衛生福利部公告分類分級品項及其鑑別

公告品項：C.3225 腸病毒核酸增幅試劑 (Enterovirus nucleic acid assay)

鑑別：腸病毒 (enterovirus) 核酸增幅試劑用於具有腦膜炎 (meningitis) 或腦膜腦炎 (meningoencephalitis) 病徵之患者，用以放大及檢測患者腦脊髓液 (CSF) 檢體之腸病毒核糖核酸 (enterovirus RNA)。此器材包含引子 (primers)、探針 (probes)、酶 (enzymes)、及控制液 (controls)。本器材配合其他臨床檢驗工具用以輔助診斷由腸病毒所引起之病毒性腦膜炎 (viral meningitis)。

風險等級：第二等級。

三、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣

1. 預期用途，其內容得包含：預期檢測之腸病毒血清型，適用之檢體種類 (CSF)，適用之病患族群、臨床症候與檢測結果於臨床診斷之應用。
2. 預期的使用者 (如：專業使用者)。
3. 測試原理及方法、待測標的及序列特徵。
4. 器材之所有組成成分，以及主成分 (如：引子、探針、酵素、品管物) 之濃度或含量百分比。
5. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
6. 配件及使用上所需之相關產品。
7. 搭配使用的儀器及其規格特徵與醫療器材許可證影本。
8. 適用的檢體種類及其採集、儲存與運送方式。
9. 測試步驟，包含器材詳細操作原理，測試環境、步驟的整體設計，設計用於防止造成偽陽性與偽陰性的品管措施。
10. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。
11. 器材的性能特性、侷限性及使用限制。

12. 盛裝檢體之容器、包裝、運送與操作之生物安全注意事項請依國內相關規定辦理。

四、臨床前測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考基準或採認標準
<p>1. 方法比較 (Method Comparison)</p>	<p>在足以代表產品最終使用環境的3處地點（如：臨床實驗室）進行方法比較研究，並由該地點的專業人員進行試驗。</p> <p>與國內核准上市或美國、日本、加拿大、瑞士及歐盟至少一國核准上市的類似品，或是直接與適當的參考方法，進行此項研究。參考方法應充分分析與確認，其可為一項以上檢驗的結果組合而成（如：病毒分離培養、病毒核酸定序）。若以病毒核酸定序作為參考方法，需對amplicons進行雙向定序。</p> <p>選擇具有腦膜炎或腦膜腦炎前兆與症狀之病患檢體，與產品預期用途中適用病患族群一致，並考量各年齡層的差異。所有檢體均應以參考方法進行檢測，以確認結果的正確性。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)²</p>
<p>2. 核酸萃取／純化 (Nucleic Acid Extraction/ Purification)</p>	<p>針對選擇的萃取/純化方法對於宣稱病毒核酸的偵測極限及再現性進行評估。</p> <p>如宣稱多種萃取方法，應分別執行臨床前測試（偵測極限及再現性），以確認所建議的核酸萃取步驟用於宣稱檢體種類之適用性。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)²</p>

	<p>若不同的萃取方法具統計上顯著的差異，則使用不同核酸萃取方法的臨床測試數據應分別分析其結果。</p>	
<p>3. 偵測極限 (Limit of Detection, LoD)</p>	<p>使用混合的 (pooled) 腸病毒陰性人類檢體或類似的基質做為稀釋液，將各宣稱之腸病毒型別的病毒液個別系列稀釋，每一個系列稀釋需重複進行3至5次測試。</p> <p>偵測極限應在該濃度至少重複20次後確認，並證實其中95%機率可偵測得到病毒。</p> <p>決定病毒濃度的參考方法建議可用Cell Culture Infectious Dose50 (CCID50) 及病毒溶斑試驗 (Plaque Assay)，以決定其LoD濃度，也可以定量病毒RNA核酸量之方法為參考方法，如：相對基因套數 (genome copy equivalent) 或 $\mu\text{g/mL}$。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)²</p> <p>CLSI EP17-A2 (2012)³</p>
<p>4. 分析反應性 (Analytical Reactivity)</p>	<p>證明產品設計的引子及探針可偵測到所宣稱的腸病毒血清型，並確認測試之腸病毒的基因亞型及測試檢體中之病毒量。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)²</p>
<p>5. 分析特異性-交叉反應 (Analytical Specificity-Cross-reactivity)</p>	<p>建議以其他相關微生物測試可能的交叉反應，包括細菌、病毒及寄生蟲。特別是針對那些可能造成相似的臨床症狀且可能誤判為腸病毒感染的微生物，例如：EBV、HSV-1、HSV-2、HHV-6、HHV-7, Adenovirus-2、Measles、Mumps、Parainfluenza 1-4、Influenza A、Influenza B、VZV、CMV、Group B <i>Streptococcus</i>、<i>Haemophilus</i></p>	<p>US FDA Guidance (2009)²</p>

	<p><i>influenzae B</i>、<i>H. Influenzae non-B</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Neisseria meningitidis</i>、<i>Citrobacter freundii</i> 及 <i>Citrobacter koseri</i> 等。</p> <p>以具有疾病相關性濃度的病毒及細菌來測試（如：細菌為10^6 cfu/ml或更高濃度，病毒為10^5 pfu/ml或更高濃度）。</p> <p>如適用，應評估高濃度的完整白血球細胞及其分離所得之總RNA是否會造成交叉反應。</p>	
<p>6. 分析特異性—干擾 (Analytical Specificity-Interference)</p>	<p>使用具醫學相關性之可能濃度的干擾物來執行完整的干擾研究，以評估人類檢體中是否有存在的物質會對檢測產生抑制作用。</p> <p>潛在的干擾物質包括但不限於下述：可能同時感染病患的病毒或細菌，檢體中之其他組成物（如：白血球、蛋白質、全血、血紅素），添加至檢體之試劑或品管物。</p> <p>評估干擾時應於該分析方法對於使用之腸病毒血清型的閾值進行測試，並對每一個干擾物質以其可能之最高濃度進行評估。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)²</p> <p>CLSI EP07-A2 (2005)⁴</p>
<p>7. 精密度 (Precision)</p>	<p>(1) 重複性 (Repeatability)</p> <p>以兩位操作者、每位每天執行兩次分析，及每個檢體二重複試驗執行至少12天（無需連續）。若校正週期短於兩個月，則這些試驗日應橫跨至少兩個校正週期。</p> <p>測試檢體套組應由3至6個檢體（含1至2個病毒株）組成，其病</p>	<p>US FDA Guidance (2009)²</p> <p>CLSI EP05-A3 (2014)⁵</p> <p>CLSI EP15-A3 (2014)⁶</p>

	<p>毒量應包括以下三種：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 高陰性檢體 (C₅濃度)：待測物濃度略低於臨床閾值，高陰性檢體重複測試結果至少有95%為陰性。 ● 低陽性檢體 (C₉₅濃度)：待測物濃度略高於臨床閾值，檢體重複測試結果約有95%為陽性。 ● 中度陽性檢體：檢體幾乎可預期為100%陽性結果（高於2至3倍臨床閾值濃度或大於一個log的臨床閾值濃度）。 <p>(2) 再現性 (Reproducibility)</p> <p>於3個試驗地點使用與重複性試驗之相同檢體組，以5天的試驗計畫進行，包括至少每天執行2次，及每個測試檢體進行3重複，於每個試驗地點，每天至少2位操作者執行試驗。</p>	
<p>8. 殘留汙染及交叉汙染 (Carry-Over and Cross-Contamination)</p>	<p>連續交替使用高陽性及高陰性檢體至少執行5次。結果得以高陰性檢體於試驗中所得陰性結果的百分比來做估算，結果不可以有交叉汙染現象發生。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 「高陰性 (high negative)」檢體：檢體的分析物濃度低於閾值且重複檢驗的結果約有95%的機率為陰性。 ● 「高陽性 (high positive)」檢體：檢體的分析物濃度超過預期使用族群之患者檢體檢測結果的95%或以上。 	<p>US FDA Guidance (2009)²</p>
<p>9. 檢體採集、處置、保存及</p>	<p>提供仿單建議的檢體採集、運送</p>	<p>US FDA</p>

<p>運送 (Specimen Collection, Handling, Storage and Shipping)</p>	<p>及儲存條件之相對應的佐證資料。</p> <p>如建議以病毒運送培養液 (viral transport medium) 用來儲存或運送檢體，需執行測試以證明其適用性。</p>	<p>Guidance (2009)²</p>
<p>10. 安定性 (Stability)</p>	<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>CLSI EP25-A (2009)⁸ ISO 23640 (2011)⁹</p>
<p>11. 品管 (Quality Control)</p>	<p>執行適當品管包含：</p> <p>(1) 陰性品管：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 空白品管：含緩衝液或檢體運送培養基，以及除核酸外之所有試劑組成成分。其用以排除標的核酸污染，或增幅反應之背景增加。 ● 陰性檢體品管：含有非標的核酸，或若是用以評估萃取步驟，則含有整個有機體。其表示在沒有標的序列 (sequence) 存在的情況下，不會出現訊號。 <p>(2) 陽性品管：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 完整分析程序之陽性品管：含有標的核酸，用於管控RNA萃取、增幅及偵測等整個分析程序。其模擬患者檢體，應與患者檢體同時進行檢測。 	<p>US FDA Guidance (2009)²</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ● 增幅／偵測之陽性品管：含純化的標的核酸，其濃度為定性分析法之偵測極限或接近偵測極限。用以表示若檢體內含標的分析物質，可偵測到該物質。 <p>(3) 內部品管物：含有非標的之核酸序列，與標的核酸共同萃取及增幅反應。其用以管控試劑（如：聚合酶、引子等）完整性、所用設備功能以及檢體內是否含有增幅抑制物。</p>	
<p>12. 標示 (Labeling)</p>	<p>參照本署「體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則」。</p> <p>考量器材特性，建議加註相關警語，例如：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 檢測結果應結合患者臨床症狀及其他相關醫學檢查結果進行綜合分析，不得單獨作為患者管理之依據。 ● 檢測標的（病毒序列）可能持續存在於體內，不論是否具有活性。偵測標的物不表示相對應的病毒為具感染性的或是引起臨床症狀之病原。 ● 不當的檢體採集、轉運送、處理，及不當的實驗操作和實驗環境等，均有可能導致偽陰性或偽陽性結果。 ● 試驗有產生偽陰性數值的風險，其原因可能與以下因素有關：病毒標的序列存在 	<p>體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)¹⁰</p>

	<p>變異、測試步驟錯誤、檢體中有增幅反應抑制物、或待測物病毒量太少等。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 判讀檢驗結果時，應參考其他實驗室檢查結果及患者整體臨床症狀。偵測標的物陽性不能排除有其他病原體引起類似的臨床症狀。 ● 新的腸病毒血清型可能無法被偵測得到。 	
--	--	--

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. US FDA. Class II Special Controls Guidance Document: Nucleic Acid Amplification Assay for the Detection of Enterovirus RNA. (2009)
3. CLSI EP17-A2, Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - Second Edition. (2012)
4. CLSI EP07-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline. (2005)
5. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline. (2014)
6. CLSI EP15-A3, User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline. (2014)
7. CLSI EP24-A2, Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic Curves; Approved Guideline - Second Edition. (2011)
8. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents. (2009)
9. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
10. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)

弓漿蟲、德國麻疹病毒、巨細胞病毒血清分析試劑技術基準

Guidance For Toxoplasma gondii、Rubella virus、Cytomegalovirus Serological Reagents

109.10.30

【說明】

1. 本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充規定，提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記，臨床前測試應檢附資料及所須進行項目之建議。本基準未包含臨床評估等其他資料之要求，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規之規定。廠商亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估等）之資料。
2. 本基準依據現行之參考資料制定，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，要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估）資料；另本基準將不定期更新。
3. 臨床前測試資料應包括檢驗規格（含各測試項目之合格範圍及其制定依據）、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。
4. 如製造廠未進行表列測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告，以證實產品仍具有相等之安全及功能。
5. 各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造廠自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定該規格之依據。
6. 製造廠使用之測試方法如與本基準所列參考方法不同，但（1）具等同性者，應檢附製造廠測試方法供審核；（2）如不具等同性，應檢附製造廠測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。
7. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造廠得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍：

本基準適用以免疫學方法，用於體外定性、半定量或定量檢測血清或血漿中之弓漿蟲、德國麻疹病毒、巨細胞病毒抗體或特異性免疫球蛋白 G 抗體親合力。本基準不適用於上述分析物之核酸擴增檢驗。

二、本基準適用醫療器材之衛生福利部公告分類分級品項及其鑑別

公告品項	鑑別	等級
C.3780 嚙齒動物弓漿蟲血清試劑 (Toxoplasma gondii serological reagents)	嚙齒動物弓漿蟲(<i>Toxoplasma gondii</i>)血清試劑含抗原及抗血清，用於血清試驗中鑑定對血清中嚙齒動物弓漿蟲的抗體。另外，這些試劑有些含抗血清結合螢光染料(免疫螢光試劑)，可直接由臨床樣本中鑑定此原蟲或其培養基中將嚙齒動物弓漿蟲分離出來。有助於診斷此寄生原蟲引起的疾病並提供此病的流行病學資料。此種寄生原蟲所致的疾病是先天性弓漿蟲病，此病主要侵犯中樞神經系統，若未檢查出來或未治療會導致腦部缺陷、失明及死胎。兒童罹患此病主要為腦和脊柱發炎。	2
C.3510 德國麻疹病毒血清試劑 (Rubella virus serological reagents)	德國麻疹(<i>Rubella</i>)病毒血清試劑含抗原及抗血清，用於血清試驗中鑑定對血清中德國麻疹病毒的抗體。此鑑定有助於診斷德國麻疹或確定患者的免疫狀態，並提供有關德國麻疹的流行病學資料。新生兒在子宮內感染此症會有多重先天性缺陷(德國麻疹症候群)。	2
C.3175 巨細胞病毒血清試劑 (Cytomegalovirus serological reagents)	巨細胞病毒(<i>cytomegalovirus</i>)血清試劑含抗原及抗血清，用於血清試驗中鑑定對血清中巨細胞病毒的抗體。有助於診斷此病毒引起的疾病並提供此病的流行病學資料。(主要為包含巨細胞的疾病)。含巨細胞的疾病是嬰兒的一般感染，是由子宮內或產後早期病毒感染所造成。此症可能會造成嚴重的先天性異常，例如小頭畸形(頭不正常的小)，運動失能及精神遲緩。巨細胞病毒感染也與後天性溶血性貧血、急慢性肝炎及感染性單核細胞症似的症候群等疾病有關。	2

三、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣

1. 預期用途，其內容得包含：檢測標的（如：用以檢測弓漿蟲、德國麻疹病毒或巨細胞病毒之IgM或IgG抗體、特異性免疫球蛋白G抗體親合力），器材是否為自動化，定性、半定量或定量，用於特定疾病、狀況或風險因子的檢測、定義或判別，檢體種類（如：血清、血漿），受檢族群等。
2. 預期的使用者（專業使用者）。

3. 器材的功能（如：篩檢、診斷或協助診斷）。
4. 試驗方法之原理。
5. 器材所有組成及主成分（如：抗原、抗體、受質）之濃度或含量百分比，並提供抗原或單株抗體的特性分析及純化方法等資訊。
6. 檢體採集與運送的材料與方法。
7. 自動化試驗所使用的儀器及其特徵之敘述。
8. 所使用軟體之敘述。（如器材包含儀器）
9. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
10. 配件及使用上所需之相關產品（如：校正液、品管液）。
11. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。
12. 器材的性能規格。

四、臨床前測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考基準或採認標準
1. 方法比較 (Method Comparison)	<p>與已核准上市的器材比較檢測之效能，或與公認的參考方法比較，來確認產品的檢測能力。</p> <p>此外，對於特異性IgM檢測試劑，應使用急性感染期檢體進行與參考方法比較之研究，提供產品靈敏度 (sensitivity) 與特異性 (specificity) 的結果。若無已上市的同類產品，參考方法可採用急性感染期判斷的方法，例如：血清學轉換、核酸檢測或直接抗原檢測等方法。如為 TOXO IgM 檢測試劑，可選擇 Sabin-Feldman 染色試驗方法或間接免疫螢光法作為參考方法。</p> <p>特異性IgG抗體親合力檢測試劑，若無已上市的同類產品，建議以特</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)¹</p> <p>CLSI EP09-A3 (2013)²</p> <p>CLSI EP12-A2 (2008)³</p> <p>CLSI M36-A (2004)⁴</p> <p>Public Health England Guidance (2016)⁵</p> <p>檢測試劑技術審查指導原則 (2014)¹⁶</p>

	<p>異性抗體血清學結果（包括血清學轉換）結合臨床診斷做為比對方法。</p> <p>(1) 定量檢測</p> <p>檢體之濃度應盡量涵蓋檢測範圍。</p> <p>建議以迴歸分析法（如：Deming regression 或 Passing-Bablok regression）驗證擬申請器材與比對方法結果之一致性。</p> <p>(2) 半定量檢測</p> <p>建議依據測試數據分佈特點，採用適當之統計方法，如Pearson相關係數等統計方法，對擬申請器材與比對方法進行分析。</p> <p>(3) 定性檢測</p> <p>建議以2x2表格來表示擬申請器材與比對方法的一致性，並計算方法間的陽性一致性、陰性一致性及整體一致性。適當時，可用X^2檢定或Kappa檢定，以檢定兩種方法比較之一致性。</p>	
2. 分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)	<p>利用空白檢體和低濃度檢體，以評估及計算器材的空白極限 (Limit of Blank, LoB)、偵測極限 (Limit of Detection, LoD) 和定量極限 (Limit of Quantitation, LoQ)。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)¹</p> <p>CLSI EP17-A2 (2012)⁶</p>
3. 精密度/ 再現性 (Precision/ Reproducibility)	<p>評估及計算器材在同次操作 (within-run)、不同次操作 (between-run) 等的精密度。</p> <p>在合適的濃度進行精密度評估，包含陰性、鄰近臨床判別點/閾值、強陽性等濃度。</p> <p>分析法若使用自動化儀器來判定試驗結果時，應評估機台間差異對於</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)¹</p> <p>CLSI EP12-A2 (2008)³</p> <p>CLSI EP05-A3 (2014)⁷</p> <p>檢測試劑技術審</p>

	精密度之影響。	查指導原則 (2014) ¹⁶
4. 分析特異性- 干擾 (Analytical Specificity - Interference)	<p>針對分析方法的特性，提出可能的干擾物質，以陰性、臨床判別點/閾值檢體進行評估，一般常見的干擾物質可包括：總IgG、總IgM、膽紅素、血紅素、三酸甘油脂、抗核抗體、類風濕因子，以及人類抗小鼠抗體（如適用）等。</p> <p>器材若宣稱可使用血漿檢體，應針對其所適用之抗凝劑（如：EDTA、肝素）進行評估研究，以證明這些抗凝劑對檢驗結果沒有顯著影響。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)¹</p> <p>CLSI M36-A (2004)⁴</p> <p>CLSI EP07-A2 (2005)⁸</p> <p>檢測試劑技術審查指導原則 (2014)¹⁶</p>
5. 分析特異性- 交叉反應 (Analytical Specificity - Cross-reactivity)	<p>針對抗原結構相近和臨床症狀相似的其他病原體進行研究，例如：<i>Toxoplasma gondii</i>、<i>Rubella virus</i>、<i>Cytomegalovirus</i> (CMV)、<i>Herpes simplex virus</i> (HSV)、<i>Parvovirus B19</i>、<i>Epstein-Barr virus</i> (EBV)、<i>Varicella-Zoster virus</i> (VZV)、<i>Measles virus</i>、<i>Influenza virus</i> (或 <i>Influenza vaccines</i>)，釐清產品在前述病原體抗體存在時的性能特性。</p> <p>測試之抗體類型（如：IgG抗體）至少與檢測標的之抗體類型（如：IgG抗體）相符。此外，也應評估高濃度病原體特異性IgG抗體與特異性IgM抗體的交叉反應。</p> <p>若產品使用基因重組的抗原，應提供宿主自身蛋白與重組載體蛋白造成之交叉反應研究結果。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)¹</p> <p>CDC Reference⁹</p> <p>CDC Reference¹⁰</p> <p>檢測試劑技術審查指導原則 (2014)¹⁶</p>
6. 閾值 (Cut-off)	<p>提供實測依據詳述如何決定分析法的臨床判別點/閾值。</p> <p>應證明產品閾值可適當的區分陽性及陰性檢體。器材若有不確定區段 (equivocal zone) 應加以定義，並說明結果介於此區段時之處置方</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)¹</p> <p>CLSI EP24-A2 (2011)¹¹</p>

	式。	
7. 線性 (Linearity)	針對定量及半定量檢測的器材進行線性範圍評估，其濃度應涵蓋所宣稱的量測濃度範圍，建議使用至少7個濃度進行評估。所用檢體應盡可能與臨床檢體相似，製備低濃度檢體時，應考慮稀釋對檢體的基質效應 (matrix effect)。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017) ¹ CLSI EP06-A (2003) ¹²
8. 鉤狀效應 (Hook Effect)	針對高濃度的陽性檢體，經連續稀釋進行測試。 仿單應說明不會產生鉤狀效應的最高濃度，及使用者應採取何種步驟以解決問題。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017) ¹
9. 檢體採集及處理 (Specimen collection and handling conditions)	提供文件或參考依據以證明仿單所宣稱的檢體保存條件 (如：保存溫度、可接受的冷凍/解凍循環次數) 與保存期間等。 若採用加熱去活化之檢體，則應對加熱前後的陽性及陰性檢體進行加熱因素之干擾分析。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017) ¹ CLSI EP09-A3 (2013) ² 檢測試劑技術審查指導原則 (2014) ¹⁶
10. 安定性 (Stability)	提供器材的有效期間及其於宣稱之儲存條件下的開封前、後之安定性評估資料。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017) ¹ CLSI EP25-A (2009) ¹³ ISO 23640 (2011) ¹⁴
11. 標示 (Labeling)	參照本署「體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則」。 考量器材特性，建議加註相關警語，例如：檢驗結果應合併其他臨床測試及病人臨床徵狀整體評估。不得將本產品的檢測結果單獨作為終止妊娠的依據。檢體採集的時間	體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015) ¹⁵

	<p>點是相當重要的，在某些病患體內，抗體濃度可能於顯著升高後，於一個月內再次落至較低甚至檢測不到的濃度；某些病患體內則可能不會有抗體顯著升高的情形發生。</p>	
--	---	--

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)
2. CLSI EP09-A3, Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline - Third Edition. (2013)
3. CLSI EP12-A2, User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition. (2008)
4. CLSI M36-A, Clinical Use and Interpretation of Serologic Tests for *Toxoplasma gondii*; Approved guideline. (2004)
5. Public Health England. Guidance of Toxoplasmosis: diagnosis, epidemiology and prevention. (2016)
6. CLSI EP17-A2, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline - Second Edition. (2012)
7. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Third Edition. (2014)
8. CLSI EP07-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. (2005)
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Serologic Testing for Rubella and CRS in Low Prevalence Setting. (September 28, 2017)
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection- For Healthcare Professionals. (June 6, 2018)
11. CLSI EP24-A2, Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests Using Receiver Operating Characteristic Curves; Approved Guideline - Second Edition. (2011)
12. CLSI EP06-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline. (2003)

13. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. (2009)
14. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
15. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)
16. 弓形蟲、風疹病毒、巨細胞病毒、單純皰疹病毒抗體及G型免疫球蛋白抗體親合力檢測試劑技術審查指導原則 (2014)