

流感病毒核酸體外診斷醫療器材技術基準

106.07.12 公告

112.10.30 修正

【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，臨床前測試及臨床評估應檢附資料及所須進行項目之建議。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. 臨床評估資料應包含試驗計畫書、試驗數據、結果分析及結論。
5. 如製造業者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。
6. 各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造業者自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造業者另訂不同規格者，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。
7. 製造業者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，應檢附製造業者測試方法供審核；(2)如不具等同性，應檢附製造業者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。
8. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造業者得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍：

本基準適用於利用聚合酶連鎖反應或其他分子生物學方法，以特定的流感病毒基因序列為檢測目標，對鼻咽拭子、呼吸道沖洗液、抽取液或其他呼吸道分泌物檢體進行流感病毒核酸檢驗之體外診斷醫療器材。本基準不適用於流感病毒血清學體外診斷醫療器材。

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.3980 呼吸道病毒多標的核酸檢驗試劑 (Respiratory viral panel multiplex nucleic acid assay)

鑑別：呼吸道病毒多標的核酸檢驗試劑為定性體外診斷醫療器材，用以同時檢測和識別自人類呼吸道取樣或病毒培養之多種病毒核酸。此器材配合使用其他臨床和實驗室研究結果，用以檢測與識別特定病毒核酸。此器材適用於檢測和鑑定以下病毒：(1) A型及B型流感 (Influenza A and Influenza B)；(2) A型流感H1亞型、和A型流感H3亞型 (Influenza A subtype H1 and Influenza A subtype H3)；(3) 呼吸道融合病毒 (RSV) A亞型、和呼吸道融合病毒(RSV)B亞型 (Respiratory syncytial virus subtype A and Respiratory syncytial virus subtype B)；(4) 副流感1型，副流感2型、和副流感3型病毒 (Parainfluenza 1, Parainfluenza 2 and Parainfluenza 3 virus)；(5) 人類間質肺炎病毒 (Human metapneumovirus)；(6) 鼻病毒 (Rhinovirus)；(7) 腺病毒 (Adenovirus)。

風險等級：第二等級。

公告品項：C.3332 特定新型A型流感病毒檢驗試劑 (Reagents for detection of specific novel influenza A viruses)

鑑別：特定新型A型流感病毒檢驗試劑，是利用核酸增幅法檢測人類呼吸道檢體，或病毒培養物中之特定病毒核糖核酸的器材。特定病毒的核糖核酸檢測，可用於輔助診斷臨床上易受新型A型流感病毒感染的患者，是否因這些病毒而罹患流行性感冒，也可用於輔助實驗室鑑定特定的新型A型流感病毒，以提供流行性感冒的流行病學資訊。這些試劑包括引子、探針、及特定A型流感病毒對照試劑。

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：鑑定流感病毒型別，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）及主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、品管措施及物質（如：常見口、鼻咽治療藥物、食物、清潔用品）。

四、性能測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 核酸萃取/純化 (Nucleic Acid Extraction/Purification)	<p>針對選擇的萃取/純化方法對於宣稱流感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>	US FDA Guidance (2011) ²
2. 品管 (Quality Control)	<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)。</p>	US FDA Guidance (2011) ²
3. 分析反應性 (Analytical Reactivity)	<p>至少可偵測10株A型流感病毒株、5株B型流感病毒株，其A型應包括H1、H3、H5、H7等亞型，B型應包括 Victoria、Yamagata 基因群 (lineage)，病毒株來源可為疫苗株或臨床分離株。如A型H5、H7等亞型病毒株因取得困難而未檢測時，應於產品說明書敘明未曾測試是否適用於A型H5、H7亞型之鑑定。</p> <p>此外，根據案件送審時的臨床及流行</p>	US FDA Guidance (2011) ²

	<p>病學趨勢，可能還有其他流感病毒株也需納入測試。</p>	
<p>4. 偵測極限 (Limit of Detection, LoD)</p>	<p>以產品宣稱可檢測之流感病毒型別及亞型別進行測試，如欲以代表性病毒株進行，應敘明選擇依據，且不同型別應至少包含2株病毒株。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>病毒應以最常使用或最具挑戰之基質進行稀釋。基質可以病毒檢測陰性之人類同一類型之呼吸道檢體之集合檢體 (pooled specimens) 製備。若選用病毒運送培養基或其他模擬基質，需證實其分析性能等同於臨床檢體。</p>	<p>US FDA Guidance (2011)²</p> <p>CLSI EP17-A2 (2012)⁷</p>
<p>5. 分析特異性-交叉反應 (Analytical Specificity-Cross-Reactivity)</p>	<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：Adenovirus type 1、7，Cytomegalovirus，Enterovirus，Epstein Barr Virus，Human parainfluenza type 1、2、3，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 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>以具有醫學意義的病毒濃度(通常為10⁵ pfu/mL或更高)、細菌濃度(10⁶</p>	<p>US FDA Guidance (2011)²</p>

	<p>cfu/mL或更高)進行測試。</p> <p>若宣稱可檢測多重分析物(如:A型及B型流感病毒,以及不同亞型的A型流感病毒),應提供交叉反應測試結果,以確認所宣稱可檢測之分析物之間無交叉反應性。</p>	
<p>6. 分析特異性-干擾 (Analytical Specificity-Interference)</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>各型別病毒應使用至少2株病毒株,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>	<p>US FDA Guidance (2011)²</p> <p>CLSI EP07 (2018)⁴</p>
<p>7. 閾值 (Cut-off)</p>	<p>詳述如何決定閾值及如何被驗證。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>US FDA Guidance (2011)²</p>
<p>8. 精密度/再現性 (Precision/Reproducibility)</p>	<p>(1) 實驗室間精密度 (Site-to-Site Reproducibility)</p> <p>在可代表預期使用者的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,至少5天(無需為連續),每天至少進行2次操作,每次操作每件檢體重複檢驗3次,及每天至少由2名操作者進行重複檢驗。</p> <p>應以產品宣稱可檢測之不同型別病毒株進行測試,至少包括以下3種濃度(高濃度、低濃度及接近分析的閾值):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 「高陰性(high negative)」檢體:檢體的分析物濃度略低於臨床 	<p>US FDA Guidance (2011)²</p> <p>CLSI EP15-A3 (2014)⁶</p> <p>CLSI EP05-A3 (2014)⁶</p>

	<p>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。</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：檢體的分析物濃度約為臨床判別點，且該檢體重複檢驗的結果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>	
<p>9. 殘留汙染及交叉汙染 (Carry-Over and Cross-Contamination)</p>	<p>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。</p>	<p>US FDA Guidance (2011)²</p>
<p>10. 檢體保存及運送 (Specimen Storage and Shipping)</p>	<p>(1) 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>(2) 檢體運送</p> <p>如建議使用檢體運送培養基，應針對</p>	<p>US FDA Guidance (2011)²</p>

	該培養基進行評估。	
11. 方法比較 (Method Comparison)	<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>選擇與已核准上市之同類器材，或是適當的聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)檢驗法，來進行此項研究。若以PCR檢驗法為參考方法，應利用hemagglutinin(HA)之目標擴增子(amplicons)完成雙向定序，並提供偵測極限(LoD)及分析反應性相關驗證資料。</p> <p>應使用產品宣稱之適用受檢族群或出現類流感症狀3天內採集的患者檢體並包含所有宣稱適用之檢體採集器材。若使用冷凍檢體，應評估可重複冷凍解凍之次數。</p>	US FDA Guidance (2011) ²
12. 安定性 (Stability)	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。	CLSI EP25-A (2009) ⁸ ISO 23640 (2011) ⁹
13. 軟體驗證文件 (Software Validation Documentation)	參照本署「醫療器材軟體確效指引」。依搭配系統軟體影響等級 (Level of Concern)，檢附其軟體驗證文件。	US FDA Guidance (2005) ³ 醫療器材軟體確效指引 (2017) ¹⁰ IEC 62304 (2015) ¹¹
14. 標示 (Labeling)	參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」。	體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則 (2021) ¹²

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)
2. US FDA. Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses - Guidance for Industry and FDA Staff (2011)
3. US FDA. Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices - Guidance for Industry and FDA Staff (2005)
4. CLSI EP07, Interference Testing in Clinical Chemistry (2018)
5. CLSI EP15-A3, User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline — Third Edition (2014)
6. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline — Third Edition (2014)
7. CLSI EP17-A2, Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline — Second Edition (2012)
8. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline (2009)
9. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices — Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents (2011)
10. 醫療器材軟體確效指引 (2017)
11. IEC 62304:2006/AMD 1:2015, Medical device software — Software life cycle processes (2006)
12. 體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則 (2021)