

新型冠狀病毒及流感病毒多標的核酸檢驗試劑專案製造性能評估報告，應符合以下(但不限於)要求： 110.11.16

項目	常規應執行內容	專案製造替代內容
1. 核酸萃取/純化	<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>	<p>限定僅供原已有操作呼吸道檢體檢驗之實驗室，或由主管機關（CDC）指定之實驗室使用。</p> <p>如搭配實驗室常規使用之核酸萃取方式進行，且實驗室切結可確保核酸萃取之品質，可免除此項評估資料。</p>
2. 品管	<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>	<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>
3. 分析反應性	<p>新型冠狀病毒：應至少驗證包括具有時間和區域特徵的10個不同來源之新型冠狀病毒樣本(陽性臨床樣本或分離培養物)。</p> <p>流感病毒：至少可偵測10株A型別流感病毒株、5株B型別流感病毒株，其A型應包括H1、H3、H5、H7等亞型，B型應包括Victoria、Yamagata基因群。</p>	<p>新型冠狀病毒：得先以資料庫比對之評估報告提出申請。廠商每月應根據病毒突變和變異株的發生率，評估產品檢測新出現的突變和變異株性能，評估方式得以資料庫進行分析，且確認該變異不影響產品臨床性能。</p> <p>流感病毒：至少可偵測10株A型別流感病毒株、5株B型別流感病毒株，其A型應包括H1、H3、H7等亞型，B型應包括Victoria、Yamagata基因群，其餘得先以資料庫比對之評估報告提出申請。</p>
4. 偵測極限	<p>新型冠狀病毒：選擇不同來源的3個病毒樣本，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。</p> <p>流感病毒：針對每一宣稱流感病毒型別及亞型別至少2株病毒株，以20個偵測極限濃度的檢體重覆檢驗，證實於此濃度時有95%的陽性結果。</p>	<p>1. 新型冠狀病毒：如未能符合常規要求，應進行合理評估與敘明理由，並得先以目前已取得之病毒樣本或模擬檢體驗證報告提出申請。應以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。模擬檢體可以inactivated virus加入陰性臨床檢體製備。</p> <p>流感病毒：針對A型及B型流感各1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>

項目	常規應執行內容	專案製造替代內容
		2. 提供Co-infection之偵測極限評估報告。
5. 分析特异性-交叉反應	<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：HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV, SARS-CoV2, MERS-CoV、Influenza A/B, 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, HSV1, HSV2, VZV, Cytomegalovirus, bocavirus, parvovirus, HpeV, <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>對於交叉反應濃度，以具有醫學意義的病毒濃度(通常為<math>10^5</math>pfu/mL或更高)、細菌濃度(<math>10^6</math>pfu/mL或更高)進行測試。</p> <p>若宣稱可偵測多型別的檢驗試劑，應測試宣稱可偵測的型別間，不會產生交叉反應。</p>	<p>以下方式2擇1：</p> <p>1. 應執行SARS-CoV2, Influenza A/B, Adenovirus, Respiratory syncytial virus, HCoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-229E, SARS-CoV, MERS-CoV, Human metapneumovirus, Human parainfluenza type1-4, HSV1, HSV2, VZV, Cytomegalovirus, bocavirus, parvovirus, Enterovirus, Rhinovirus, HpeV, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>等病原體評估，其餘得先以資料庫比對結果替代。</p> <p>執行交叉反應檢測應以具有醫學意義之病毒濃度( medically relevant level)進行測試，可以實際臨床檢體進行測試，或以萃取之定量病原體基因執行，應適當說明檢體所含病毒濃度與臨床之相關性。</p> <p>2. 應提供常規執行之各項病原體資料庫比對結果，若使用的 primer/probe 的序列與清單上病原體基因序列相似度高過80%，則下列方式擇一進行：</p> <p>(1) 實際測試序列同源性高過80%的病原體對檢測分析物的干擾。</p> <p>(2) 提供替代試驗說明，為何產品不會受到臨床上該微生物與檢測分析物的影響(例如Master mix 中 primer/probe 的量)。</p> <p>(3) 說明資料庫比對分析高同源性的結果與臨床實務相關性(例如MERS在全球的低發生率等)。</p>

項目	常規應執行內容	專案製造替代內容
6. 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，鼻腔醣皮質激素，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>每分型病毒應使用至少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>針對A型及B型流感病毒各1株進行干擾物質研究。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，鼻腔醣皮質激素，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>
7. 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。器材若有不確定區段(Equivocal Zone)應加以說明定義。</p>	<p>本項目得免檢附。</p>
8. 精密度/再現性	<p>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，至少包括使用3種濃度(接近分析的閾值)：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 「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。</li> <li>● 「低陽性(low positive)」檢體：檢體的分析物濃度略高於臨床閾值，且該檢體重複檢陽性，5%的機率為陰性。</li> </ul> <p>實驗室內部精密度/再現性 (Within-Laboratory Precision/Reproducibility)</p>	<p>本項目得免檢附。</p>

項目	常規應執行內容	專案製造替代內容
	<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>	
9. 殘留污染及交叉污染	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。	本項目得免檢附。
10. 檢體保存及運送	<p>1.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>2.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>	<p>1.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>2.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>
11. 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>選擇已合法上市器材，或是直接與適當的參考方法，來進行此項研究。參考方法可為一項以上檢驗的結果組合而成(如：直接螢光抗體檢測(direct fluorescent antibody, DFA)及酵素連結免疫吸附分析法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)及聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction, PCR)。</p> <p>若以PCR檢驗法為參考方法，則應利用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>可於1個地點執行，應檢附新型冠狀病毒、A型流感病毒及B型流感病毒陽性檢體至少各30例，以及陰性檢體測試報告。</p> <p>陰性檢體得以具前述單一陽性(A型流感、B型流感或新型冠狀病毒)之檢體作為其他病毒陰性檢體執行相關測試，惟仍應納入3者皆呈陰性之檢體至少10例進行測試。</p>

項目	常規應執行內容	專案製造替代內容
	臨床檢體應為3天內出現類流感或新冠肺炎症狀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，均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。	
12. 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。
13. 軟體驗證文件	依搭配系統軟體風險等級 (Level of Concern)，檢附其軟體驗證文件。	應能符合常規要求。
14. 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。
15. 標示	參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書原則」。	參考本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」，仍應有產品效能、操作方法及使用限制等內容。包裝刊載「防疫專案核准製造第XXXXXXXX號」字樣。

