

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)