檔　　號：
保存年限：

正本

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：林瑞祥02-27877505
電子郵件信箱：gonilin@fda.gov.tw

241
新北市三重區重新路五段609巷6號3樓之3

受文者：台灣醫療暨生技器材工業同業公會

台灣醫療暨生技器材工業同業公會
收 108. 11. 13
檔號：108701

發文日期：中華民國108年11月8日
發文字號：FDA器字第1081609357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「糖化血色素體外診斷醫療器材（免疫分析法）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「糖化血色素體外診斷醫療器材（免疫分析法）技術基準」及「糞便檢體之胃腸道微生物或毒性基因多標核酸檢測試劑技術基準」等2項醫療器材技術基準，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：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、中華民國生物產業發展協會、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、台灣醫院協會、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、屏東縣醫療器材商業同業公會、台灣牙科器材同業交流與公益協會、台灣醫療器材門市發展協會、台灣生物產業發展協會、台北市美國商會政府及公共事務部、台灣醫藥品法規學會、科技部新竹科學工業園區管理局、科技部中部科學工業園區管理局、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、中華生物醫學工程商業協進會、中華民國金屬家具商業同業公會全國聯合會

副本：

署長吳秀梅出國

副署長 陳惠芳 代行

檔　　號：
保存年限：

正本

衛生福利部食品藥物管理署　公告

發文日期：中華民國108年11月8日
發文字號：FDA器字第1081609356號
附件：「糖化血色素體外診斷醫療器材（免疫分析法）技術基準」及「糞便檢體之胃腸道微生物或毒性基因多標核酸檢測試劑技術基準」等2項醫療器材技術基準各1份

主旨：公告訂定「糖化血色素體外診斷醫療器材（免疫分析法）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「糖化血色素體外診斷醫療器材（免疫分析法）技術基準」及「糞便檢體之胃腸道微生物或毒性基因多標核酸檢測試劑技術基準」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。

署長吳秀梅出國

副署長 陳惠芳 代行

糖化血色素體外診斷醫療器材（免疫分析法）技術基準

Guidance for Glycosylated Hemoglobin (Immunoassay Principle) In Vitro Diagnostic Devices

108.10.28

【說明】

1. 本指引係「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。本指引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. 本指引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，要求廠商提供本指引所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估）資料；另本指引將不定期更新。

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. 各項測試如本指引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；如本指引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指引所列參考方法不同，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、本指引適用之醫療器材範圍：

本指引適用於以免疫分析法定量檢測人類血液檢體中糖化血紅素（HbA1c）之體外診斷醫療器材。

二、本指引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：B.7470 糖（基）化血紅素分析（glycosylated hemoglobin assay）

鑑別： 糖（基）化血紅素 （glycosylated hemoglobin assay）分析是利用柱狀色層分析法來測量患者血液內糖（基）化血紅素（A1a，A1b及A1c）的器材。此測量是用來評估患者糖尿病的控制程度及確定適當的胰島素用量。此量升高表示患者的糖尿病未控制好。

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：檢測標的、是否為自動化、定量檢測、用於特定疾病或狀況的診斷、檢體種類（如：全血、溶血液）、受檢族群等。
2. 預期的使用者（如：專業使用者）。
3. 器材的功能（如：用於評估糖尿病的控制程度及確定適當的胰島素用量或協助診斷糖尿病等）。
4. 檢驗原理，以及明確說明是否需要測試總血紅素（Hb）、是否需要經計算得出結果等。
5. 器材之所有組成，以及主成分（如：反應物、酶）之濃度或含量百分比。
6. 檢體採集、運送及保存所使用的材料與方法。
7. 所使用的全自動、半自動生化分析儀或分光光度計及其規格、特性。
8. 所使用軟體之敘述。
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：校正品、品管材料）。
11. 檢驗結果判讀之說明及注意事項，包括參考區間。
12. 器材的性能規格及相關的干擾因素。

四、臨床前測試：

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 方法比較 （Method Comparison）	使用已核准上市的器材或參考方法（如：HPLC-mass spectrometry或HPLC-capillary electrophoresis）來進行此項研究。執行時應注意檢體種類及其濃度分佈範圍等，並針對結果進行合理的統計分析。應提供至少40支全血檢體比對研究結果，如為協助診斷之器材，應提供至少120支全血檢體比對研究結果，其濃度應涵蓋整個分析範圍並盡可能平均分佈。 器材與已核准上市器材或參考方法間如有線性相關，可使用線性迴歸分析，並提供斜率、截距、95%信賴區間與相關係數、與標準或比較方法之偏差（Bias）及標準差（SD）等資料。	體外診斷醫療器材查驗登記須知(2017)[1] CLSI EP09-A3 (2013)[2] US FDA CFR Title 21 Part 862 (2017)[14]
2. 精密度 （Precision）	評估及計算器材在同日（within-day）、日間（between-day）及批次間（between-lot）等的精密度。 此項評估至少應包括兩個濃度的檢體，且濃度均應在擬申請器材的測量範圍內並具有一定的臨床意義，例如選用該檢驗項目的參考區間內或臨床決策值的濃度的檢體。 批次間（between-lot）精密度使用至少3批次試劑進行評估，每件檢體重覆檢驗3次。 如為協助診斷之器材，檢體濃度應包括接近5.0%、6.5%、8.0%、12.0%的檢體，且使用至少3批號試劑與3台儀器，分別進行至少20天之分析。	體外診斷醫療器材查驗登記須知(2017)[1] CLSI EP05-A2 (2006)[3] US FDA CFR Title 21 Part 862 (2017)[14]
3. 線性 （Linearity）	使用涵蓋所宣稱的量測濃度範圍之不同濃度的檢體（建議至少7個）來進行此項評估。	體外診斷醫療器材查驗登記須知

	所用檢體應盡可能與臨床檢體相似且線性範圍應至少涵蓋4.0%至12.0%。	(2017)[1] CLSI EP06-A (2003)[4]
4. 分析特異性 （Analytical Specificity）	針對檢體常見的干擾物質進行研究。可能造成干擾的物質包括、但不限於：溶血（血紅素）、三酸甘油酯、膽紅素等，或其他可能干擾檢驗反應的外源物質進行評估，並提供各種干擾物質可能造成干擾之濃度。 評估血紅素變異型（HbC、HbD、HbE、HbS）、胎兒血紅素F（HbF）、乙醯化血紅素（acetylated Hb）、醯胺化血紅素（carbamylated Hb）、不穩定糖化血紅素（labile HbA1c）等是否干擾檢測結果。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)[1] CLSI EP07-A2 (2005)[5] WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 (2011)[6] NGSP Reference (2017)[7]
5. 校正品／品管材料 （Calibrator/ Quality Control Material）	器材內如含搭配使用的校正品、品管材料，應說明相關資訊，並參照本署公告之「體外診斷醫療器材校正品技術基準」、「體外診斷醫療器材品管材料技術基準」提供必要的文件。 如果器材含搭配使用的校正品、品管材料時，應說明該產品的功能（如：該產品決定化學物質是否正確運作，該產品決定加入的檢體是否足夠，該產品決定是否遵守適當的決定），以及該產品的成分。	體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)[8] 體外診斷醫療器材品管材料技術基準 (2017)[9]
6. 檢體採集及處理 （Specimen Collection and Handling）	(1) 檢體採集 說明產品使用的檢體類型。全血檢體應明確說明可使用何種抗凝劑，並提供資訊證明這些抗凝劑對檢驗沒有顯著影響。 (2) 檢體保存 提供評估資料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/解凍循環次數等）與保存期間。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)[1]
7. 安定性 （Stability）	提供器材於所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)[10] ISO 23640 (2011)[11]

8. 參考區間 （Reference Interval）	提供常用檢體類型的參考區間評估資料或參考文獻，包括適當的參考群體之敘述。	CLSI EP28-A3C (2010)[12]
9. 追溯性 （Traceability）	提供NGSP追溯文件。若為IFCC認可之方法，則應提供 NGSP測定結果與IFCC測定結果的換算公式。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)[1] US FDA CFR Title 21 Part 862 (2017)[14]
10. 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，建議加註相關說明，例如：血紅素病變（hemoglobinopathy）可能會干擾糖化血紅素之分析。溶血性疾病、使紅血球存活期縮短之疾病（如急性失血、缺鐵），可能會影響糖化血紅素檢測結果。大量胎兒血紅素F（HbF）或其他變異紅血球（如適用）可能影響糖化血紅素檢測結果。檢測結果不可替代每日血糖監控。	體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)[13]

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 EP05-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. (2006)
4. CLSI EP06-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline. (2003)
5. CLSI EP07-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. (2005)
6. WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of Diabetes Mellitus (2011)
7. NGSP. HbA1c Assay Interferences, HbA1c methods: Effects of Hemoglobin Variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and Elevated Fetal Hemoglobin (HbF)

(2017)

8. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)

9. 體外診斷醫療器材品管材料技術基準 (2017)

10. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents. (2009)

11. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)

12. CLSI EP28-A3C, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. (2010)

13. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)

14. US FDA Code of Federal Regulations Title 21 Part 862 Clinical Chemistry and Clinical Toxicology Devices Section 862.1373 Hemoglobin A1c test system (2017)

糞便檢體之胃腸道微生物或毒性基因多標核酸檢測試劑技術基準

Guidance for Gastrointestinal Microorganism Multiplex Nucleic Acid-Based Assays for Detection and Identification of Microorganisms and Toxin Genes from Human Stool Specimens

108.10.28

【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：

本基準僅適用於利用聚合酶鏈鎖反應或其他分子生物學方法，用於同時偵測與鑑別人類糞便檢體中之多種胃腸道微生物核酸或毒性基因。

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.3990 胃腸道微生物多標的核酸檢驗試劑（Gastrointestinal microorganism multiplex nucleic acid-based assay）

鑑別：胃腸道微生物多標的核酸檢驗試劑為定性體外診斷醫療器材，用於同時偵測與鑑別人類糞便檢體中之胃腸道微生物核酸。本器材用於檢測微生物以及毒性基因之特定核酸序列，本器材結合其他臨床評估或實驗室測試結果，用於診斷胃腸道微生物感染。本器材亦可用於急性胃腸炎爆發之檢測與識別。

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：檢體種類(例如：人類糞便檢體、存於保存劑之糞便檢體)、本器材鑑定之微生物、檢測標的物(RNA、DNA或兩者兼具)、臨床目的及應用、適用之族群(或列出不適用之族群)、定性或定量檢測、檢測結果是否為推測結果、其他特定使用(例如：是否需連結其他檢測實驗)、效能需明確說明此測試結果僅用於輔助診斷胃腸道感染或其他根據臨床研究結果之宣稱等。

2. 測試方法學，需描述器材使用之原理或方法，包括：測試平台(如即時聚合酶鏈鎖反應(real-time PCR)、雜交法(hybridization assay)、磁珠分析(bead assay))、微生物偵測序列之專一性、序列選擇、方法限制、降低交叉汙染的產品設計。

3. 預期的使用者(專業使用者)。

4. 器材所有組成(如：引子、探針、酵素、品管物)及主成分濃度或含量百分比。

5. 檢體採集方式、類型與其運送、處理及保存的材料與方法。

6. 器材的組件，各種組合或包裝的完整清單。

7. 配件及其他配合使用之相關產品。

8. 品管液之描述，包含陰性品管、陽性品管及內部品管。

9. 搭配使用的儀器及其規格特徵。

10. 所使用軟體之敘述。

11. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。

12. 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、程序及品管措施。

13. 採檢容器及其保存溫度和期限。(如適用)

14. 試劑之保存溫度。

四、臨床前測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 方法比較 (Method Comparison)	在足以代表產品最終檢驗環境的地點（如：臨床實驗室）進行方法比較研究，可不同於檢體採體地點。 與已合法上市的類似品，或是直接與適當的參考方法比較，來進行此項研究。參考方法應經過充分分析與確認，舉例如下： 1. 兩種核酸擴增方法搭配雙向定序法分析。 2. 微生物培養或已核准上市之酵素免疫分析法(EIA)方法，與一種核酸擴增方法搭配雙向定序法分析。 若使用核酸擴增方法搭配雙向定序法分析作為參考方法，須評估引子(primer)之偵測限制及分析反應性，此引子所擴增之核酸片段不得為本檢測所偵測之區域，可提供文獻或實驗室報告說明使用的引子。所增幅之片段須符合下列要求： (1) 雙向定序，定序長度至少200 bp。 (2) 使用雙向定序之序列內，屬於不明確之核苷酸(ambiguous nucleotides)的總數不得超過總鹼基的5%（或10 bases /200 bp）。 (3) 雙向定序產生之序列，其序列分析(Blast Analysis)必須具有與參考序列相比至少95%的覆蓋率和至少95%的一致性。 (4) 序列經GenBank 資料庫之BLAST 配對分析	US FDA Guidance (2015)[2] CLSI MM18-A(2008)[6] CLSI MM9-A(2004)[7]

	(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/)，與參考序列或共同序列配對所得期望值（Expected Value, E-Value）需小於10^{-30}。	
2. 檢體採集及處理 (Specimen collection and handling)	檢體類別可包括新鮮糞便、存於保存劑或培養基之糞便檢體或直腸拭子。 標的物的品質及濃度取決於檢體類別、糞便檢體量、採集方法、檢體處理方式（包括運輸、儲存時間及溫度)。 提供仿單宣稱可使用的保存劑、培養基、檢體保存及運送條件的佐證資料。 如仿單宣稱可使用冷凍檢體，則需評估檢體多次冷凍解凍之影響。每一項代表性標的物需包含至少60個樣本檢體，大部份樣本濃度需接近代表標的物之LoD，其他應分布在標的物的檢測濃度範圍。其結果須在95%信賴區間展現90%以上的陽性結果一致率，並評估冷凍解凍循環次數對核酸萃取及實驗結果的影響。	US FDA Guidance (2015)[2] CLSI MM13-A(2015)[3] CLSI GP44-A4(2006)[4] CLSI M29-A4 (2010)[5]
3. 核酸萃取與純化 (Nucleic Acid Extraction/Purification)	針對選擇的萃取/純化方法對於宣稱標的物的偵測極限及再現性進行評估。 如宣稱多種檢體種類、多種萃取方法，應分別執行臨床前測試（偵測極限及再現性），並應提供萃取效率資訊(如:使用內部品管物)。 使用自動化核酸萃取系統進行檢體前處理，需進行自動核酸萃取系統之各反應槽交叉汙染可能性評估。 可選擇具有代表性的標的物以高濃	US FDA Guidance (2015)[2]

	度檢體、低濃度檢體(或陰性品管物)交錯置放進行萃取。依據仿單宣稱，不同標的物類型(例如：病毒、細菌、寄生蟲)都須至少一種代表標的物進行檢測。	
4. 閾值 (Cut-off Determination)	說明決定各標的物閾值（cut-off）的方法。可以臨床糞便檢體先導研究（pilot study）的Receiver Operating Curve（ROC）分析所得到之相關靈敏度及相關特異性判斷，並以預期受檢族群加以確認。若分析法含不確定區段 (Equivocal Zone)，應定義此區段之上下限值。	US FDA Guidance (2015)[2] CLSI EP24-A2(2011)[8]
5. 偵測極限 (Limit of Detection, LoD)	針對每種微生物及毒性基因，測量偵測極限應確認最具挑戰性的糞便檢體，且每項微生物及毒性基因皆應提供，測試之菌株數視標的物不同而定，一般來說至少各包含2株菌株之偵測極限。 使用序列稀釋培養之分離株(culture isolates)或臨床陽性檢體加入人類陰性糞便檢體，每一個序列稀釋需進行重複測試。 決定微生物濃度可使用下列方法：病毒的$TCID_{50}$、細菌CFU/ml、基因數(copies/ml)、斑點形成(plaque forming units/mL，PFU/mL)、infected cells/mL。 偵測極限應在該濃度進行至少20次重複測試，證明在95%情況下均為陽性結果。 相關舉例之菌株可詳見附表一。	US FDA Guidance (2015)[2] CLSI EP17-A2 (2012)[9]
6. 分析反應性 (Analytical Reactivity)	需佐證胃腸道微生物之不同亞型、菌株、基因型、血清型或種類等具反應性。	US FDA Guidance (2015)[2]

	若檢測微生物，需分析有臨床相關性並包含時間和地域多樣性之菌株或病毒株；若檢測毒性基因標記，需分析已知帶有此毒性基因標記之每種微生物的多個菌株。 每種菌株需進行三重覆之試驗且濃度不可高於預期 LoD的2-3倍。 相關舉例之菌株可詳見附表一。	
7. 分析特異性-交叉反應 (Analytical Specificity-Cross-Reactivity)	需針對非檢測標的物之細菌、病毒、寄生蟲進行特異性分析。應使用包含與標的微生物具生物發育雷同或具有核酸序列同源性之微生物或人類糞便檢體中其他微生物交叉反應驗證，以較高濃度(如10^6-10^9的細菌量CFU/mL或病毒顆粒數/mL)進行測試。 相關胃腸道致病菌株及共生菌株如附表二及附表三。 (如適用)可使用電腦分析來篩選應進行上述試驗之菌株或病毒株。	US FDA Guidance (2015)[2]
8. 競爭抑制研究 (Competitive Inhibition Studies)	針對提出患者混合感染病原之競爭抑制分析，必須證明某一高濃度的目標微生物不會抑制另一在LoD濃度附近的另一目標微生物之檢測，反之亦然。可參考相關文獻，建立相關實驗的生物組合。	US FDA Guidance (2015)[2]
9. 干擾試驗 (Interference Testing)	(1) 干擾物質： 使用相關濃度的干擾物進行干擾研究，以評估人體糞便中是否有存在的物質會對檢測產生抑制作用。 潛在干擾物質包括檢體中可能存在的物質（如血液、粘蛋白、三酸甘油酯、膽固醇、瀉藥、止瀉藥、黴	US FDA Guidance (2015)[2] CLSI EP07-A2(2005)[10]

	菌藥物、抗生素、抗炎藥等)、預期用於患者之藥物，以及在檢體採集和檢體製備過程中可能加入的物質。潛在干擾物質舉例如下：Whole blood、Mucin、Fecal fat – triglceride、Fecal fat – cholesterol、Hemoglobin (tarry stool)、Pepto-Bismol (Bismuth subsalicylate)、Kaopectate (Attapulgite)、Imodium (Loperamide hydrochloride)、Nystatin (antifungal)、Hydrocortisone、Calcium Carbonate (antacids)、Magnesium Hydroxide, Aluminum Hydroxide (antacids)、Mineral Oil、Sennosides (laxative)、Naproxen Sodium (non-steroid anti-inflammatory)、Benzalkonium Chloride, Ethanol (moist towellets)、Ampicillin sodium salt (152 μmol/L) (antibiotic)、Polymyxin B sulfate, bacitracin zinc (antibiotic, topical)等。檢測微生物含量需靠近閾值濃度。 需評估其他常用處方藥或非處方藥及其代謝物。 由於添加干擾物實驗可能不一定是體內準確模型，因此可能需要考慮替代實驗設計，例如評估所接受的臨床研究中包括的患者的藥物效果。 (2) 微生物干擾： 必須評估目標外的潛在干擾微生物（通常細菌量為10^6 CFU / ml或更高濃度，病毒量為10^5 PFU / ml或更高濃度)。可使用"交叉反應"中相同的微生物，且微生物干擾濃度應在每種標的物的閾值。	
10. 精密度 (Precision)	**(1) 實驗室內重複性** (In-house/Within-laboratory	US FDA Guidance (2015)[2]

	Repeatability） 應針對不同變異，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)。 可使用陰性人類糞便檢體為基質，加入低濃度的目標微生物或毒性基因來製備樣本。每種目標微生物/毒性基因，必須至少測試兩種不同濃度。此外，測試實驗需包含陰性品管。 本試驗至少包含以下檢體： ● 「陰性」檢體：檢體的標的物濃度為零或低於檢測濃度，且該檢體重複檢驗的結果皆為陰性。 ● 「低陽性」檢體（C_{95}）：檢體的標的物濃度略高於閾值，且該檢體重複檢驗的結果約有95%的機率為陽性。 ● 「中度陽性」檢體：檢體的標的物濃度高於閾值，且可預期100%的機率均為陽性(濃度約為2~3倍閾值)。 報告必須包括以下資訊：天數和執行次數，操作者人數及允收標準。通常，對於定性測試，變異的組成參數必須單獨及綜合評估。對於同時提供定量結果的定性測試，必須對變異的組成參數進行數值分析（例如，平均值，標準偏差和變異係數） **(2) 實驗室間再現性** **（Multi-Site Reproducibility Study）** 在3個地點進行測試至少5天，每天	CLSI EP05-A2 (2006)[11] CLSI EP12-A2 (2008)[12]

	至少進行2次操作，每次操作重複檢驗每件檢體3次。每天至少由該地點的2名操作者進行檢驗。必須針對每種標的析物和每種濃度測試至少90個檢體 (核酸萃取物)。 報告必須包括以下資訊：天數和操作次數，操作者數量以及允收標準。通常，對於定性測試，變異的組成參數必須單獨以及綜合評估。對於同時提供定量結果的定性測試，必須對變異的組成參數進行數值分析（例如，平均值，標準偏差和變異係數)。須提供每個測試地點以及總合所有測試地點的無效結果百分比。	
11. 沾染及交叉污染 (Carryover Studies and Cross-contamination Studies (for Multi-sample Assays and Devices that Require Instrumentation))	高陽性檢體與陰性檢體進行交替系列測試至少5次。此項研究中所使用的高陽性檢體濃度須得以使得陽性結果比例超過95%，且應取自於預期使用族群的病患檢體。	US FDA Guidance (2015)[2]
12. 品管 (Quality Control)	執行適當品管包含： (1) 陰性品管： ● 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，則含有非目標微生物。其表示在沒有標的序列（sequence）存在的情況下，不會出現訊	US FDA Guidance (2015)[2]

	號。 (2) 陽性品管： ● 完整分析程序之陽性品管：用以模擬患者檢體。含有標的核酸，用於管控萃取、增幅及偵測等整個分析程序。此類陽性品管包含加入目標微生物之人類陰性糞便檢體或模擬檢體。 ● 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物質，可偵測到該物質。 (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。	
13. 安定性 (Stability)	應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)[13] ISO 23640(2011)[14]
14. 軟體驗證文件 (Software Validation Documentation)	如包含軟體，應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 (2015)[2] IEC 62304(2006)[15]
15. 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： ● 試驗有產生偽陽性數值的	體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則(2015)[10]

	風險，可能來自目標微生物的交叉汙染及檢測中非特異性信號。 ● 檢測標的（病毒，細菌或寄生蟲核酸序列）可能持續存在於體內，不論是否具有活性。偵測到標的物不表示相對應的有機體為具感染性的或是引起臨床症狀之病原。 ● 不當的檢體採集、處理、運送、保存和萃取，均有可能導致不正確的結果。 ● 試驗有產生偽陰性數值的風險，可能來自不當的收集、運輸或處理的核酸樣本、菌株/物種標的序列存在變異、測試步驟錯誤、檢體中有增幅反應抑制物、或待測物量太少等。	

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)
2. US FDA "Class II Special Controls Guideline: Gastrointestinal Microorganism Multiplex Nucleic Acid-Based Assays for Detection and Identification of Microorganisms and Toxin Genes from Human Stool Specimens". (2015)
3. CLSI MM13-A Collection, Transport, Preparation, and Storage of Specimens for Molecular Methods. (2006)
4. CLSI GP44-A4 Procedures for Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline. (2010)
5. CLSI M29-A4 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections. (2005)
6. CLSI MM18-A "Interpretive Criteria for Identification of Bacteria and Fungi by DNA Target Sequencing." (2008)
7. CLSI MM9-A "Nucleic Acid Sequencing Methods in Diagnostic Laboratory Medicine" (2004)
8. CLSI EP24-A2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of Laboratory Tests

Using Receiver Operating Characteristic Curves. (2011)

9. CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures (2012)

10. CLSI EP07-A2 "Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline."(2005)

11. CLSI EP05-A2 "Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition." (2006)

12. CLSI EP12-A2 "User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance, 2nd Edition."(2008)

13. CLSI EP25-A "User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance, 2nd Edition."(2009)

14. ISO 23640 "In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents."(2011)

15. IEC 62304 "Medical device software - Software life cycle processes."(2006)

附表一、分析反應性評估菌株

Reactivity	
Adenovirus 40	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Serotype Paratyphi B
Adenovirus 41	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, 4:i:-
Campylobacter jejuni	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Agona
Campylobacter jejuni subsp. *jejuni*	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Braenderup
Campylobacter lari	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Brandenburg
Campylobacter lari subsp. *lari*	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Choleraesuis var. Decatur
Campylobacter coli	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Choleraesuis var. Kunzendorf
Campylobacter	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Choleraesuis var. sensu stricto
Clostridium difficile toxin A/B	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Corvallis
Cryptosporidium parvum	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Derby
Cryptosporidium hominis	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Dublin
Entamoeba histolytica	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Enteritidis
Escherichia coli O157	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Hadar
Escherichia coli O91 (Produces shiga-like toxin II)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Heidelberg
Escherichia coli O113 (Produces shiga toxin 2)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Infantis
Escherichia coli O113 (Produces shiga toxin 1 and 2)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Javiana
Escherichia coli O111 (Produces shiga toxin 1 and 2)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Kentucky
Escherichia coli O104 (Produces shiga toxin 2)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Mississippi
Escherichia coli O26	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Montevideo
Escherichia coli O78:H11 (Produces LT and ST)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Muenchen
Escherichia coli O25:K98:NM (Produces LT)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Newport
Escherichia coli	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Oranienburg
Escherichia coli O78:K80:H12 (Produces ST)	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Panama
Giardia intestinalis	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Paratyphi A
Giardia lamblia	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Paratyphi B
Norovirus GI	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Paratyphi C
Norovirus GII	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Saintpaul
Rotavirus Group A	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Stanley
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Choleraesuis	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Tennessee
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Javiana	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Thompson
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Tennessee	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Typhimurium
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Paratyphi A	*Salmonella enterica* subsp. *enterica*, Virchow
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Enteritidis	*Salmonella enterica* subsp. *arizonae*, 53:g,z51:-
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Typhimurium	*Salmonella enterica* subsp. *diarizonae*, 17:z10:e,n,z15
Salmonella enterica subsp. *arizonae*	*Salmonella enterica* subsp. *salamae*, 11:l,z28:e,n,x
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Paratyphi C	*Salmonella enterica* subsp. *houtenae*, 6,7:z4,z24:-
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serovar Typhimurium	*Salmonella enterica* subsp. *indica*, 11:b:1,7
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Dublin	*Salmonella bongori*, 66:z35:-
Salmonella enterica subsp. *enterica*, serotype Typhi	*Shigella dysenteriae* (Subgroup A)
Salmonella bongori type strain	*Shigella dysenteriae* (Subgroup A, serotype 8)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Virchow	*Shigella flexneri* (Subgroup B, serotype 3)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Hadar	*Shigella flexneri* (Subgroup B, serotype 4a)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Agona	*Shigella flexneri* (Subgroup B, serotype 6)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Paratyphi B var. Java	*Shigella boydii* (Subgroup C, serotype 8)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Derby	*Shigella boydii* (Subgroup C, serotype 10)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Newport	*Shigella boydii* (Subgroup C, serotype 11)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Braenderup	*Shigella dysenteriae* (Subgroup A, serotype 9)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Choleraesuis	*Shigella dysenteriae* (Type strain, Subgroup A, serotype 1)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Stanley	*Shigella dysenteriae* (Subgroup A, serotype 11)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Panama	*Shigella dysenteriae* (Subgroup A, serotype 1)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Heidelberg	*Shigella sonnei*
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Montevideo	*Shigella sonnei*, Subgroup D
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Muenchen	*Shigella flexneri*
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Thompson	*Vibrio cholerae* pacini
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Paratyphi B var. L(+) tartrate+	*Vibrio cholerae asiaticae* (Trevisan) Pfeiffer
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Bareilly	*Vibrio cholerae*
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Oranienburg	*Yersinia enterocolitica* subsp. *enterocolitica*, biotype 1 (serotype O:8)

Reactivity	
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Kentucky	*Yersinia enterocolitica* subsp. *enterocolitica*, biotype 1 (serotype 8)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Anatum	*Yersinia enterocolitica* subsp. *enterocolitica* (serotype O:9)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Saintpaul	*Yersinia enterocolitica* subsp. *enterocolitica*, biotype 4 (serotype 3)
Salmonella enterica subsp. *enterica*, Serotype Infantis	*Yersinia enterocolitica* subsp. *enterocolitica*, biotype 2 (serotype 9)
Salmonella enterica subsp. *enterica*	*Yersinia enterocolitica*

附表二、胃腸道致病菌株

Acinetobacter baumannii	*Escherichia coli* (Migula) Castellani and Chalmers serotype O111:H8 strain CDC 1999-3249) (Produces Shiga toxin 1 and 2)
Adenovirus serotype 1	*Escherichia fergusonii*
Adenovirus serotype 3	*Escherichia hermanii*
Adenovirus serotype 4	*Escherichia vulneris*
Adenovirus serotype 5	*Gardnerella vaginalis*
Adenovirus serotype 8	*Helicobacter felis*
Adenovirus serotype 14	*Helicobacter pylori*
Adenovirus serotype 18	Hepatitis A virus
Adenovirus serotype 31	*Klebsiella oxytoca*
Aeromonas hydrophila	*Klebsiella ozaenae (K. pneumonia* subsp. *ozaenae)*
Aichi virus	*Listeria grayi*
Arcobacter butzleri	*Listeria monocytogenes*
Arcobacter cryaerophilus	Norovirus GIV
Astrovirus Type 1	*Plesiomonas shigelloides*
Astrovirus Type 2	*Porphyromonas asaccharolytica*
Bacillus cereus	*Providencia alcalifaciens*
Campylobacter fetus subsp. *fetus*	*Providencia rettgeri*
Campylobacter fetus subsp. *venerealis*	*Providencia stuartii*
Campylobacter hyointestinalis	Rotavirus A (strain WA)
Campylobacter jejuni subsp. *jejuni*	Rotavirus Group B
Campylobacter upsaliensis	Rotavirus Group C
Chlamydia trachomatis	*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Choleraesuis
Clostridium perfringens	*Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Typhimurium (formerly *Salmonella choleraesuis* subsp. *choleraesuis* serotype Typhimurium)
Clostridium septicum	Sapovirus GI
Clostridium sordellii	Sapovirus GII
Clostridium tertium	Sapovirus GIII (porcine)
Clostridium tetani	Sapovirus GIV
Coxsackie virus	*Serratia liquefaciens*
Cronobacter sakazakii	*Serratia marcescens* subsp. *marcescens*
Cryptosporidium meleagridis	*Shigella boydii*
Cryptosporidium muris	*Shigella dysenteriae* serotype 1 strain AMC 43-A-14
Cytomegalovirus	*Shigella sonnei*
Echovirus	*Stenotrophomonas maltophilia*
Edwardsiella tarda	*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*
Enterovirus (Human enterovirus D (Enterovirus Type 70)), strain J670/71	*Streptococcus pyogenes*
Enterovirus (Sabin 3)	*Vibrio parahaemoliticus*
Escherichia blattae	*Yersinia bercovieri*
Escherichia coli (Migula) Castellani and Chalmers strain CDC EDL 1284 [929-78] (serotype O124:NM) (enteroinvasive)	*Yersinia pseudotuberculosis*

Escherichia coli (Migula) Castellani and Chalmers strain CFT073 (uropathogenic strain)	*Yersinia rohdei*
Escherichia coli (Migula) Castellani and Chalmers (serotype O16:K1(L):NM)	

附表三、胃腸道共生菌株

Abiotrophia defectiva	*Clostridium difficile* (non-toxigenic)	*Eubacterium rectale*
Acinetobacter haemolyticus	*Clostridium fallax*	*Faecalibacterium prausnitzii* (formerly *Fusobacterium prausnitzii*)
Acinetobacter lwoffii	*Clostridium haemolyticum*	*Fusobacterium varium*
Actinomyces naeslundii	*Clostridium histolyticum*	*Gemella morbillorum*
Akkermansia muciniphila	*Clostridium innocuum*	*Hafnia alvei*
Alcaligenes faecalis subsp. *faecalis*	*Clostridium methylpentosum*	*Helicobacter fennelliae*
Anaerococcus tetradius	*Clostridium nexile*	
Atopobium vaginae	*Clostridium novyi*	*Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumonia*
Bacillus subtilis subsp. *spizizenii*	*Clostridium paraputrificum*	*Lactobacillus acidophilus*
Bacillus subtilis subsp. *subtilis*	*Clostridium ramosum*	*Lactobacillus casei*
Bacteroides caccae	*Clostridium scindens*	*Lactobacillus reuteri*
Bacteroides fragilis	*Clostridium sphenoides*	*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*
Bacteroides stercoris	*Clostridium sporogenes*	*Leminorella grimontii*
Bacteroides thetaiotaomicron	*Clostridium symbiosum*	*Listeria innocua*
Bacteroides vulgatus	*Corynebacterium genitalium*	*Mycoplasma fermentans*
Bifidobacterium adolescentis	*Corynebacterium glutamicum*	*Peptoniphilus asaccharolyticus*
Bifidobacterium bifidum	*Desulfovibrio piger*	*Peptostreptococcus anaerobius*
Bifidobacterium longum subsp. *longum*	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) strain Crooks	*Porphyromonas levii*
Blastocystis hominis	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) serotype O26:K60(B6)	*Prevotella melaninogenica*
Campylobacter concisus	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) O Group 26	*Proteus mirabilis*
Campylobacter curvus	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) serotype O103:K:H8	*Proteus penneri*
Campylobacter gracilis	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) serotype O111:NM	*Proteus vulgaris*
Campylobacter helveticus	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) – feces, human (feces from a healthy human).	*Pseudomonas aeruginosa*

	strain HGH21	
Campylobacter hominis	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) – adult, human NewYork, strain ECOR2	*Pseudomonas putida*
Campylobacter rectus	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) – adult, human Sweden, ECOR 9 (reference strain)	*Ruminococcus bromii*
Campylobacter showae	*E. coli* (strain: (Migula) Castellani and Chalmers) – adult, human Tonga, ECOR 41 (reference strain)	*Salmonella subterranea*
Campylobacter sputorum biovar *sputorum*	*Eggerthella lenta*	*Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* strain FDA 209
Candida albicans	*Entamoeba dispar*	*Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, Cowan's serotype 1 (contains a protein A)
Candida catenulata	*Entamoeba moshkovskii*	*Staphylococcus epidermidis*
Capnocytophaga gingivalis	*Enterobacter aerogenes*	*Streptococus intermedius*
Cedecea davisae	*Enterobacter cloacae* subsp. *cloacae*	*Streptococcus salivarius*
Chryseobacterium gleum	*Enterococcus casseliflavus*	*Streptococcus sp.*
Citrobacter amalonaticus	*Enterococcus cecorum*	*Streptococcus uberis*
Citrobacter freundii	*Enterococcus dispar*	*Trabulsiella guamensis*
Citrobacter koseri	*Enterococcus faecalis*	*Veillonella atypical*
Citrobacter sedlakii	*Enterococcus faecalis* vanB	*Veillonella parvula*
Clostridium beijerinckii	*Enterococcus faecium*	
Clostridium bifermentans	*Enterococcus faecium* vanA	
Clostridium bolteae	*Enterococcus gallinarum*	
Clostridium butyricum	*Enterococcus hirae*	
Clostridium chauvoei	*Enterococcus raffinosus*	