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：陳韋靜2787-8260
電子郵件信箱：

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 110. 10. 29 文 檔號: 110762

發文日期：中華民國110年10月27日
發文字號：FDA器字第1101611877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「流感病毒抗原快篩檢測系統技術基準」及「體外診斷醫療器材安定性評估技術基準」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「流感病毒抗原快篩檢測系統技術基準」、「體外診斷醫療器材安定性評估技術基準」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：財團法人中華民國國家資訊基本建設產業發展協進會、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、台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、桃園市醫療器材商業同業公會、台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、台南市直轄市醫療器材商業同業公會、台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、台灣省醫療器材商業同業公會聯合會、屏東縣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、台灣口腔生物科技暨醫療器材產業發展促進協會、台灣牙科器材同業交流與公益協會、台北市生物技術服務商業同業公會、社團法人中華民國助聽器同業聯合協進會、中華民國助聽器商業同業公會全國聯合會、台北市助聽器商業同業公會、桃園縣助聽器商業公會、台中市助聽器商業同業公會、彰化縣助聽器商業同業公會、高雄市助聽器商業同業公會、中華民國眼鏡發展協會、台灣區眼鏡工業同業公會、台北市眼鏡商業同業公會、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、社團法人臺灣輔具產業發展協會、中華民國儀器商業同業公會全國聯合會、台北市儀器商業同業公會、桃園市儀器商業同業公會、台中市儀器商業同業公會、臺南市儀器商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、新竹市儀器商業同業公會、台灣橡膠暨彈性體工業同業公會、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、台灣生物產業發展協會、中華民國全國商業總會、中華民國全國工業總會、台灣先進醫療科技發展協會、臺灣美國商會、歐洲在臺商務協會、台北市日本工商會、台灣研發型生技新藥發展協會、台灣醫藥品法規學會、經濟部工業局、南港軟體工業園區二期管理委員會、科技部新竹科學園區

管理局、台灣科學工業園區科學工業同業公會、科技部南部科學園區管理局、科技部中部科學園區管理局、財團法人金屬工業研究發展中心(高雄)、財團法人塑膠工業技術發展中心、財團法人台灣商品檢測驗證中心、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、社團法人中華無菌製劑協會、財團法人生物技術開發中心、台灣省進出口商業同業公會聯合會、台北市進出口商業同業公會、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、台灣區電機電子工業同業公會、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、中華民國生物醫學工程學會、台灣顯示器產業聯合總會、新北市生技產業發展聯盟、台灣健康資訊產業整合協會、台北市電腦商業同業公會、中華民國資訊軟體協會、財團法人資訊工業策進會、台灣健康資訊交換標準第七層協定協會、台灣數位安全聯盟

副本：

署長 吳秀梅

裝 訂 線
1101618797

流感病毒抗原快篩檢測系統技術基準

Guidance for Influenza Virus Antigen Detection Test System

110.10

【說明】

1. 本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充說明，提供醫療器材業者辦理產品查驗登記，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訂定，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訂定依據）、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。

4. 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。

5. 各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造業者自行訂定規格；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。

6. 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訂定之依據。

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：

本基準適用於利用免疫層析法（immunochromatography），以特定的流感病毒抗原為檢測目標，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中的流感病毒進行體外定性檢測的快速篩檢試劑。本基準不適用於流感病毒的核酸擴增檢驗。

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：C.3328 流感病毒抗原快篩檢測系統（Influenza virus antigen detection test system）

鑑別：流感病毒抗原快篩檢測系統，係直接以具有呼吸道感染症狀和體徵患者之臨床檢體定性檢測（快速篩檢）流感病毒抗原的醫療器材。該檢測有助於診斷流感病毒感染，並提供相關流行病學信息。流感病毒具有容易突變之特性，新病毒株隨著時間的推移不斷變異，可能潛在影響是類檢測醫療器材的性能。由於流感病毒具有高度傳染性，可能導致急性呼吸道感染，導致嚴重疾病甚至死亡，因此是類檢測醫療器材的準確性具有嚴重公共衛生影響。

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，定性檢測，用於特定疾病、狀況或風險因子的檢測，檢體種類（如：鼻咽拭子、呼吸道沖洗液），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：篩檢或協助診斷）。
4. 試驗方法之原理。
5. 選擇特定抗原標的之理論依據。
6. 單株抗體對待測流感病毒型別的專一性。
7. 器材所有組成及主成分（如：抗體）濃度或含量百分比，並提供單株抗體的特性分析及純化方法等資訊。
8. 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。
9. 器材的組件，各種組合或包裝的完整清單及其功能敘述。
10. 配件及其他配合使用之相關產品。
11. 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。
12. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。

四、臨床前測試

<table>
<tr><th>項目</th><th>規格、需求及/或應進行測試</th><th>參考基準或採認標準</th></tr>
<tr><td>1. 方法比較
（Method Comparison）</td><td>選擇適當的參考方法來進行此項研究，如：病毒培養法（virus culture）及聚合酶連鎖反應（polymerase chain reaction, PCR）。

若以PCR檢測法為參考方法，應選擇已合法上市之醫療器材進行此項研究。

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。檢測A型流感病毒抗原之器材應使用至少50份陽性檢體、檢測B型流感病毒抗原之器材則應使用至少30份陽性檢體，每個年齡層應取得具代表性的陽性檢體，並均利用參考方法檢測結果的正確性。

進行研究時，各檢體類型之靈敏度與特異性，或陽性與陰性一致率應符合下述要求：

(1) 選擇以PCR做為參考方法者，對A型及B型流感之陽性一致率應≧80%，其95%信賴區間下限應≧70%。陰性一致率≧95%，其95%信賴區間下限應≧90%。

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">A型流感</th><th colspan="2">B型流感</th></tr>
<tr><th></th><th>%</th><th>95%信賴區間下限</th><th>%</th><th>95%信賴區間下限</th></tr>
<tr><td>陽性一致率</td><td>80</td><td>70</td><td>80</td><td>70</td></tr>
<tr><td>陰性一致率</td><td>95</td><td>90</td><td>95</td><td>90</td></tr>
</table>

(2) 選擇以病毒培養法為參考方法者，A型流感之靈敏度應≧90%，其95%信賴區間下限應≧80%；B型流感之靈敏度應≧80%，其95%信賴區間下限應≧70%。A型及B型流感之特異性</td><td>US FDA Guidance (2011)[2]

US FDA CFR Title 21 Part 866 (2019)[3]</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td>應≧95%，其95%信賴區間下限應≧90%。
<table><tr><td></td><td colspan="2">A型流感</td><td colspan="2">B型流感</td></tr><tr><td></td><td>%</td><td>95% 信賴區間下限</td><td>%</td><td>95% 信賴區間下限</td></tr><tr><td>靈敏度</td><td>90</td><td>80</td><td>80</td><td>70</td></tr><tr><td>特異性</td><td>95</td><td>90</td><td>95</td><td>90</td></tr></table></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2. 偵測極限
（Limit of Detection, LoD）</td>
<td>針對每一宣稱流感病毒型別及亞型別至少2株病毒株進行系列稀釋，每個病毒稀釋液重複3-5份，並以製備20個稀釋後仍可偵測到病毒之最低濃度的稀釋液進行檢驗，證實於此偵測極限濃度時，會有95%以上的陽性結果。

病毒在稀釋時，應以最常使用或最難檢測之臨床檢體做為基質。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，如NP pools）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。</td>
<td>US FDA Guidance (2011)[2]

CLSI EP17-A2 (2012)[4]</td>
</tr>
<tr>
<td>3. 分析反應性
（Analytical Reactivity）</td>
<td>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型建議應包括H1、H3、H5、H7等亞型，B型應包括Victoria、Yamagata基因群，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，應於產品效能敘明未曾測試是否適用於A型H5、H7亞型之鑑定。

此外，根據案件送審時的臨床及流行病學趨勢，可能還有其他流感病毒株也需納入測試。</td>
<td>US FDA Guidance (2011)[2]</td>
</tr>
</table>

4. 分析特異性－交叉反應 （Analytical Specificity-Cross-Reactivity）	針對可能引發類流感症狀的病原體評估可能的交叉反應，例如：Adenovirus，Human coronavirus OC43、229E，Enterovirus，Human parainfluenza type 1、2、3， Human metapneumovirus，Respiratory syncytial virus，Rhinovirus，*Chlamydia pneumoniae*， *Escherichia coli*，*Hemophilus influenzae*，*Mycobacterium tuberculosis*，*Mycoplasma pneumoniae*，*Staphylococcus epidermidis*，*Streptococcus pneumoniae*，*Streptococcus pyogenes*，*Streptococcus salivarius*。 以具有醫學意義的濃度（通常病毒為10^5 pfu/mL、細菌為10^6 cfu/mL或更高）進行測試。 若宣稱可區分A型及B型流感病毒，或不同亞型的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。	US FDA Guidance (2011)[2]
5. 分析特異性－干擾 （Analytical Specificity-Interference）	針對潛在干擾物質進行研究。可能造成干擾的物質包括、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。 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。	US FDA Guidance (2011)[2] CLSI EP7-A2 (2005)[5]
6. 閾 值 （Cut-off）	說明決定閾值的方法。可以臨床檢體先導研究（pilot study）的Receiver Operating Curve（ROC）分析所得到之	US FDA Guidance

	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。	(2011)[2]
7. 精密度 （Precision）	研究設計應視試驗法的類型而定，例如：屬定性、目視判讀、自動、或是否含有分析前的處理步驟。當分析前的處理步驟可能會影響最後的檢驗結果時，需將這些步驟納入精密度的研究計畫內。 在可代表預期使用者的3處地點進行測試至少5天（需為不連續），每天至少進行2次操作，每次操作每份檢體重複檢驗3次，以及每天至少由2名操作者進行重複檢驗。 進行測試時，至少包括使用可檢測的流感病毒各個型別以臨床陰性檢體為基質製備的3種濃度（高濃度、低濃度及接近分析的閾值）： • 「高陰性（high negative）」檢體：檢體的分析物濃度略低於臨床閾值，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。 • 「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閾值濃度的2至3倍，且100%的機率均為陽性。	US FDA Guidance (2011)[2] CLSI EP5-A3 (2014)[6]
8. 檢體保存及運送 （Specimen Storage and	**(1) 檢體保存** 提供評估文件或參考依據以證明說明書所宣稱的檢體保存條件。	US FDA Guidance (2011)[2]

Shipping）	**(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。	
9. 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)[7] ISO 23640 (2011)[8]
10. 標示 （Labeling）	參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」。 考量器材特性，建議加註相關警語，例如： • 受抗原抗體試劑反應原理的限制，其分析靈敏度普遍較核酸擴增檢驗試劑低，故陰性結果需結合其他檢測結果綜合判斷，不可作為治療或其他患者管理決策之唯一依據。 • 不適當的檢體採集、運送及處理，或檢體中病毒濃度過低均有可能導致偽陰性結果。 • 感染盛行率會影響檢測之陽性及陰性預測值。 • 隨著病程天數的增加，檢體中的病毒抗原數量可能減少，可能呈現偽陰性結果。 • 病毒基因變異可能導致抗原決定位的改變，進而造成偽陰性結果。 • 對於突發的新型A型流感病毒，其檢測最適合之檢體類型以及感染後的最佳採檢時間可能尚未確認，因此，同一患者分次、多部位採集檢體可降低偽陰性結果的發生。	體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則[9] US FDA Guidance (2011)[2] US FDA Guidance (2006)[10] US FDA Guidance (2009)[11]

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)
2. US FDA Guidance for Industry and FDA Staff. Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Influenza Viruses. (2011)
3. US FDA Code of Federal Regulations Title 21 Part 866 Immunology and Microbiology Devices Section 866.3328 Influenza virus antigen detection test system (2019)
4. CLSI EP17-A2, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline - Second Edition. (2012)
5. CLSI EP07-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. (2005)
6. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Third Edition. (2014)
7. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. (2009)
8. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
9. 體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則 (2021)
10. US FDA Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Class II Special Controls Guidance Document: Reagents for Detection of Specific Novel Influenza A Viruses. (2006)
11. US FDA Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Class II Special Controls Guidance Document: Testing for Detection and Differentiation of Influenza A Virus Subtypes Using Multiplex Assays. (2009)

體外診斷醫療器材安定性評估技術基準

Guidance for Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Medical Devices

110.10

【說明】

1. **本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充說明，提供醫療器材業者辦理產品查驗登記，安定性評估應檢附資料及所須進行項目之建議。**

2. **本基準依據現行之參考資料訂定，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，審查人員得要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估資料；如參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造業者得參照新版標準。另本基準將不定期更新。**

3. **各項測試如本基準未訂有規格者，由各製造業者自行訂定規格；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。**

4. **製造業者使用之測試方法如與本基準所述方法不同，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訂定之依據。**

一、本基準適用之醫療器材範圍

本基準適用於定量、半定量及定性體外診斷醫療器材（如：試劑、校正液、品管液、檢體稀釋液等）建立、查證開封前與開封後之安定性宣稱。本基準不適用於儀器、實驗室設備、軟體或檢體安定性之建立與查證。

產品若為第三等級體外診斷醫療器材，尚須依本署「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之第三等級體外診斷醫療器材查驗登記之特殊要求辦理。

二、名詞定義

1. 安定性（stability）：產品隨著時間推演得以維持其性能特性一致的能力。

2. 即時安定性試驗（real-time stability testing）：產品實際暴露於所建議的儲存及使用條件，評估該條件下產品之穩健性（robustness）及安定性。

3. 架儲期（shelf-life）：當產品製造完成後保存於最終成品包裝型態下，置放在建議的儲存條件，仍可使用之有效期間。

4. 開封後安定性（in-use stability）：產品從業者提供之容器開封並於標準作業條件（如：存放於儀器）使用後，能於保存期限維持其性能落於指定範圍內的期間。

5. 運輸安定性試驗（transport stability testing）：評估自業者運送至顧客接收的運銷過程中，產品可能暴露的極端環境因子（最壞情境）的影響。

6. 加速安定性試驗(accelerated stability testing)：利用較嚴苛的環境條件(如：照光、高溫、高濕等)，以加速產品物理性或化學性降解的一種試驗設計。

7. 保存期限（expiration date）：產品於標示之儲存條件下，利用實驗數據推估維持其性能特性的期間之上限日期。

8. 有效期間（亦即架儲期【shelf life】）：產品以最終包裝型態於標示之儲存條件下，維持其性能特性至保存期限之期間。

三、基本規範

1. 安定性試驗概述

欲建立產品安定性宣稱，可依循以下四步驟：(1) 提供產品之安定性操作定義、(2) 訂定安定性試驗計畫、(3) 執行試驗計畫、(4) 分析試驗結果以推導安定性宣稱。

執行安定性試驗時，產品安定性宣稱通常是依據即時安定性試驗之測試結果而定。加速安定性試驗則有助於建立初步的安定性宣稱，或評估產品配方或容器密封系統變更所造成的影響。

2. 安定性之操作定義

業者首先應選擇安定性測試指標，該指標可反應產品本身在物理、化學、生物或微生物上的特性（如：產品顏色、pH值、顆粒大小、沉澱物、生物負荷量【bioburden】、同一性【identity】、純度等），或是產品的分析性能（如：分析物的偏移、偵測極限、在某一濃度的精密度、回收率及干擾物造成的偏差等）。

依據產品的特性或對類似品過往有關的安定性認知，選擇上述適當的測試指標，定義定量或定性體外診斷試劑的安定性。開封後安定性（in-use stability）研究可採用架儲期（shelf life）研究時所使用的全部、部份或不同的測試指標，以反應產品經開封後產生變化的潛在不同挑戰。

定量產品常以分析物的偏移作為典型的安定性測試指標，該指標能直接反應在特定時間、溫度等情況下分析物之變化，藉由迴歸分析（regression analysis）方式評估測得的分析物（y軸）對時間（x軸）的相關變化，由迴歸線之單尾95%信賴區間上限與預先決定的允收標準之交叉點來決定效期。另外，效期亦可以評估符合允收標準之測量值與起始值（對照值）之偏差結果而訂定。

分析物偏移可以下列方式來表示：絕對濃度、與儲存在安定狀況下的分析物比較的相對或百分數濃度、或與起始點測量值比較的相對或百分數濃度。後者可採用多次測量的平均值。原則上，試劑產品的安定性試驗要與未來將使用的儀器系統搭配使用；校正液或品管液產品則可與其他適宜的系統搭配使用。評估分析物偏移的檢體須包括相關的校正液，以及至少3件的品管液、混合（pooled）人類檢體或其他含有分析物的安定性樣本。其中一濃度須是低值，一須是高值，而另一則接近臨床決策值。此外，選擇檢體種類時應考量是否會因檢體基質（matrix）而影響產品安定性結果之判定（如：產品對人類的檢體產生顯著的偏移，反之對品管液則僅有些微偏移，在此情況下，此兩類檢體皆須納入）。

進行安定性試驗前需依測試指標隨時間變化之最大可接受差異來訂定允收標準。允收標準通常可參考產品設計輸入要求、品質規格、類似品過往的數據或既有產品的典型性能表現。若以多種濃度的檢體組評估安定性，取最短期間當做產品的有效期間。校正液組與品管液組等可分別標示不同濃度的有效期間，亦或取最短期間作為其套組的有效期間。

定性產品亦適用於前述的安定性試驗原則，惟可選用的安定性測試指標有所不同，例如：在效期內根據閾值濃度可正確分辨已知陽性或陰性檢體結果的能力、混濁度、微生物含量及pH值的變化等。

3. 安定性試驗之種類

(1) 即時安定性試驗（real-time stability testing）：

i. 架儲期安定性（shelf-life stability）試驗

當產品製造完成後保存於最終成品包裝型態下，置放在建議的儲存條件，直至保存期限仍可使用之評估。

ii. 開封後安定性（in-use stability）試驗

當產品經開封後，測試特定時間區段仍可維持其性能特性之評估。同一產品可能有不同的開封後安定性宣稱，例如：產品開封後放置於儀器上，及開封後再關蓋放置於預期儲存條件等。另一種使用安定性的宣稱是體外診斷試劑的校正週期（calibration interval）。

iii. 運輸安定性（transport stability）試驗

可利用壓力試驗（stress study）來模擬產品在使用者儲存前於運送過程中遭遇最壞情況之評估。在產品正常儲存之前，先經溫度、濕度、光線照射或其他環境因素等壓力測試後，再放置於正常儲存條件下，進行架儲期及開封後安定性試驗。比較給予運輸模擬條件與正常存放條件之測試結果，以鑑別產品是否因壓力測試後影響其安定性。

(2) 加速安定性試驗（accelerated stability testing）：利用較嚴苛的環境條件（如：照光、高溫、高濕等），以加速產品物理性或化學性降解的一種試驗設計。

4. 安定性試驗之設計

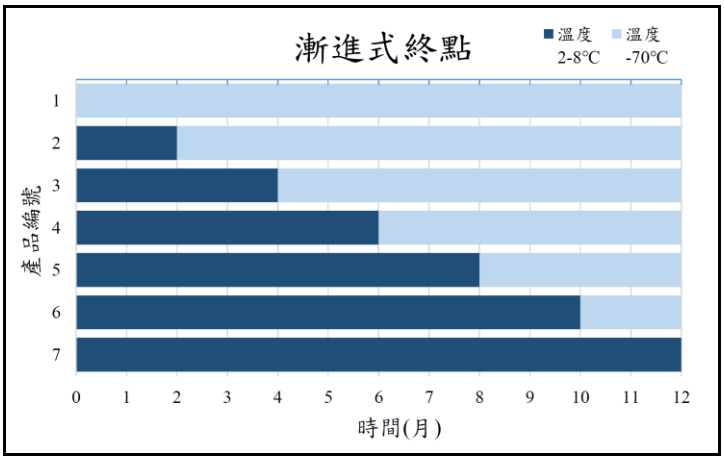
(1) 傳統的設計（classical design）

此類設計於試驗起始時，依選擇的儲存條件放置多量成品，於所規劃的時間點將產品取出測試直到最終時間點。此設計的優點為可於每一時間點測試結束即可得到結果，缺點為安定性試驗為長期試驗，可能因檢體安定性、儀器系統維修保養、實驗室環境、校正週期、操作人員等因素，而產生偏差或變異。

(2) 同步的設計（isochronous design）

此類設計可分為漸進式起點（staggered start）及漸進式終點（staggered end）等兩種模式。在**漸進式終點**模式下，儲存在預訂條件下的產品（如：2-8℃），在所規劃的時間點取出之後再儲存於認定為穩定狀態（如：-70℃）中，直到最終時間點再一起測試（參考下圖）。**漸進式起點**模式則為產品一開始就放在穩定狀態，於所規劃的時間點取出後再儲存於預訂條件，直到最後時間點再一起測試。

此類設計的優點為所有產品最終統一測試，可大幅地減少測量過程的變化，因而降低安定性評估的不確定度。然而此設計的先決條件及缺點為產品需耐至少一次的冷凍與解凍過程，以及無法早期得知產品的不穩定結果。



5. 安定性試驗計畫

應建立產品的安定性試驗測試計畫。計畫書內容應包括：產品名稱或其他鑑別代號、試驗目的（如：架儲期、開封後或運輸）、試驗設計（如：傳統或同步、即時或加速）、允收標準、產品批號、成品儲存地點與環境條件、測試檢體的來源、數量與儲存條件、儀器系統、測試時間排程、測試量（如：測試時間點數目、每時間點測試的檢體數、每檢體的重複【replicate】數）、如何由製造批次中抽樣的計畫、試驗細部計畫（包括資料分析）、判定離群值或不合規格數據之基準等內容。

一般來說,最初建立安定性宣稱建議使用至少3批次產品於架儲期安定性試驗、1批次產品於開封後安定性試驗、1批次產品於運輸安定性試驗；後續安定性展期建議使用至少3批次產品於架儲期安定性試驗、1批次產品於開封後用安定性試驗；產品成分變更的安定性研究則建議使用至少1批次產品進行。若測試批次數量小於上述建議，應進行風險評估考量減少試驗批次數量之可行性。

測試時間排程應至少包含起始、中間、終點等三個時間點，且須符合或超過宣稱的有效期間（如：產品欲宣稱架儲期達365天，測試時間應至少達365天或更長時間）。開封後安定性試驗最好在產品架儲期開始至最終皆執行，如只在架儲期開始時執行，應提供說明資料以佐證已經充分的風險評估。

四、即時安定性試驗之計畫重點

1. 試驗規劃

(1) 建立安定性試驗計畫並確認執行計畫所需之資訊、材料、儀器及資源。

(2) 準備足夠量的產品、校正液及外部檢體以進行試驗。一般來說，要多準備20%的數量以利進行額外之試驗。

(3) 試驗所需儀器需經過適當之校正與品管，且試驗期間最好採用同一儀器，以減少量測變異性。

(4) 提供操作者鑑別離群值之方式與處理步驟。

(5) 一般來說，連續兩筆數據超出允收標準視為失效（failure）。針對失效應進行原因調查，若釐清後為產品不安定所造成，則產品安定性之宣稱可根據符合允收標準的最後時間點來建立。

2. 實驗步驟

(1) 於起始時間點（T0）將產品依不同計畫儲存條件放置（如：建議的溫度、壓力條件等）。

(2) 於每一規劃測試的時間點隨機選擇產品進行測試。測試前先以目視檢查產品，並記錄可能與安定性相關之變化（如：變色、有沉澱物或不易回溶等）。

(3) 若以相對回收率進行研究，例如：產品儲存於建議條件（如2~8℃）與儲存於預知穩定條件（如-70℃）之比較，所有需測試之產品需盡可能同次（run）進行處理。

(4) 若因離群值、品管問題或操作錯誤導致測試結果不符允收標準，需進行調查以釐清原因並矯正，記錄調查結果，再進行取代測試。

3. 數據分析

(1) 以分析物偏移來評估安定性：

以分析物的平均值為y軸、時間為x軸繪圖，並進行線性迴歸分析。若迴歸斜率在統計上無顯著差異（$p \geq 0.05$），則最長測試時間點視為該產品的安定性效期；若迴歸斜率在統計上有顯著差異（$p < 0.05$），其安定性效期則是以迴歸線的95%信賴區間上側（如為負斜率則為下側）與允收標準之交叉點的時間。

(2) 以其他測試指標來評估安定性：

依據所設定的測試指標（相關舉例請見三、2 安定性之操作定義）來評估，以符合所有允收標準的最長時間點作為該產品的安定性效期。

(3) 若測試多批產品，以安定性效期最短的批號作為該產品之安定性宣稱。

(4) 若運輸試驗所得的結果低於儲存在正常條件下的安定性效期，則表示某特定順序的運輸條件有高度可能會影響產品的安定性，因此應縮短成品安定性宣稱或改變運輸條件。

五、加速安定性試驗

加速安定性試驗是利用壓力環境條件以加快產品降解速度，溫度、濕度、壓力或光線照射都是可考慮的環境因子。以下為加速安定性試驗的常見用途：

1. 建立最初的安定性宣稱

由既有已知安定性產品衍生出的新產品，可能可以用加速性安定性試驗結果來宣稱其安定性，惟其計算公式及參數選擇應具科學上的合理性，例如：利用 Arrhenius equation或其他適當資料分析，以提供產品初步安定性的估計。若以此方法建立新產品的宣稱，其要求與即時安定性試驗相同，建議使用至少3批次產品進行試驗。若測試批次數量小於上述建議，應進行風險評估考量減少試驗批次數量之可行性。

2. 評估設計變更

加速安定性試驗常用來評估配方或包裝容器變更對於現有產品安定性宣稱之影響。可將原始設計產品與變更後的產品一起放置於加速試驗儲存條件，比較兩者外觀與性能之差異，若差異不具統計意義，則變更後產品的安定性可沿用原始產品的宣稱惟其試驗設計及推論方式應具科學合理性，必要時，仍需以即時安定性試驗確認該宣稱。

六、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)
2. 藥品安定性試驗基準 (2016)
3. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2021)
4. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. (2009)
5. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
6. WHO. Technical Guidance Series (TGS) for WHO Prequalification – Establishing stability of in vitro diagnostic medical devices (TGS-2, 2017)
7. 體外診斷試劑優良製造規範指導手冊 (2003)