

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公告
113.3.14修正

【說明】

1. 本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充說明，提供醫療器材業者辦理產品查驗登記，性能測試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. 性能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、本基準適用之醫療器材分類分級管理辦法附表品項及其鑑別

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、性能測試

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>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）。</p> <p>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。</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。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。</p> <p>進行研究時，各檢體類型之靈敏度與特异性，或陽性與陰性一致率應符合下述要求：</p> <p>(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%。</p> <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>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> <p>(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型流感之特异性</p>		A型流感		B型流感			%	95% 信賴區間 下限	%	95% 信賴區間 下限	陽性一致率	80	70	80	70	陰性一致率	95	90	95	90	<p>US FDA Guidance (2011)²</p> <p>US FDA CFR Title 21 Part 866 (2019)³</p>
	A型流感		B型流感																			
	%	95% 信賴區間 下限	%	95% 信賴區間 下限																		
陽性一致率	80	70	80	70																		
陰性一致率	95	90	95	90																		

	<p>應≥95%，其95%信賴區間下限應≥90%。</p> <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>		A型流感		B型流感			%	95% 信賴區間 下限	%	95% 信賴區間 下限	靈敏度	90	80	80	70	特異性	95	90	95	90	
	A型流感		B型流感																			
	%	95% 信賴區間 下限	%	95% 信賴區間 下限																		
靈敏度	90	80	80	70																		
特異性	95	90	95	90																		
2. 偵測極限 (Limit of Detection, LoD)	<p>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。</p> <p>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。</p>	US FDA Guidance (2011) ² CLSI EP17-A2 (2012) ⁴																				
3. 分析反應性 (Analytical Reactivity)	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>應制定風險評估計畫，至少每年評估產</p>	US FDA Guidance (2011) ²																				

	<p>品檢驗當時流感病毒株之性能是否受影響；另如具公信力之國際單位發布對公共衛生可能有重大影響之病毒株時，即應啟動不定期評估。評估方式原則得先以in silico方式比對病毒株上抗體辨識位點區域是否改變，如有改變，應以重組蛋白、臨床檢體或培養後病毒進行評估。相關評估結果留廠備查，如發現產品性能可能受影響，應立即主動通報主管機關。</p>	
<p>4. 分析特異性－交叉反應</p> <p>(Analytical Specificity-Cross-Reactivity)</p>	<p>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，<i>Chlamydia pneumoniae</i>，<i>Escherichia coli</i>，<i>Hemophilus influenzae</i>，<i>Mycobacterium tuberculosis</i>，<i>Mycoplasma pneumoniae</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。</p> <p>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。</p>	<p>US FDA Guidance (2011)²</p>
<p>5. 分析特異性－干擾</p> <p>(Analytical Specificity-Interference)</p>	<p>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</p>	<p>US FDA Guidance (2011)²</p> <p>CLSI EP7-A2</p>

	<p>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>	(2005) ⁵
6. 閾 值 (Cut-off)	<p>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。</p>	US FDA Guidance (2011) ²
7. 精密度 (Precision)	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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）：</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 	<p>US FDA Guidance (2011)²</p> <p>CLSI EP5-A3 (2014)⁶</p>

	<p>機率為陽性，5%的機率為陰性。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「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。 	
<p>8. 檢體保存及 運送 (Specimen Storage and Shipping)</p>	<p>(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。</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>US FDA Guidance (2011)²</p>
<p>9. 安定性 (Stability)</p>	<p>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。</p>	<p>CLSI EP25-A (2009)⁷</p> <p>ISO 23640 (2011)⁸</p>
<p>10. 標示 (Labeling)</p>	<p>參照本署「體外診斷醫療器材中文說明 書編寫原則」。</p> <p>考量器材特性，建議加註相關警語，例 如：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>體外診斷醫療 器材中文說明 書編寫原則⁹</p> <p>US FDA Guidance (2011)²</p> <p>US FDA Guidance (2006)¹⁰</p> <p>US FDA Guidance (2009)¹¹</p>

	<p>毒抗原數量可能減少，可能呈現偽陰性結果。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 	
--	--	--

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)