

【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：

本基準適用於針對捐贈者與接受者間輸血、移植配對之人類白血球抗原(Human leukocyte antigen, 簡稱 HLA) 核酸檢驗套組，檢測標的包括單一或多個基因座 (locus)。

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：B.0001 人類白血球抗原分型試驗系統（Human leukocyte antigen typing system）

鑑別：人類白血球抗原試驗系統是用於鑑別及分型人類白血球抗原的器材。

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（如：基因座），是否為自動化，定性檢測，用於輸血及移植配對檢測，分型之解析度，檢體種類，受檢族群等。
2. 預期的使用者（專業使用者）。
3. 器材的功能（如：輸血及移植配對）。
4. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術原理特徵。
5. 檢驗平台（如：流式細胞儀、應用於多重分析檢驗系統的儀器）之特徵描述。
6. 器材所有組成及主成分之濃度或含量百分比。
7. 寡核苷酸、引子、探針或其他捕捉要素的序列特異性或特性。必要時，應說明捕捉物或探針接上固態表面的方法。
8. 可偵測的樣本濃度範圍。
9. 檢體採集與分離核酸的材料與方法以及評估確保核酸品質的方法。
10. 操作步驟，包括雜合反應條件、清洗程序、及乾燥條件（如：溫度及處理時間）。
11. 所使用軟體之敘述。
12. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單（如：緩衝液、酵素、螢光或冷光染劑、訊號放大或加強試劑、終止反應試劑等）。
13. 配件及使用上所需之相關產品（如：核酸萃取套組、校正液、品管液）。
14. 檢驗結果判讀之說明，包括針對模擬兩可序列的判讀原則。
15. 器材的性能規格及使用限制。

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. 準確度 (Accuracy)	<p>使用國內或國際認可、確認分型的去氧核糖核酸檢體，包含族群分布頻率最高的人類白血球抗原等位基因 (alleles)，可能的話還應納入罕見的等位基因。</p> <p>各基因座 (locus) 的檢體數量應符合下列條件：以足夠的確認分型去氧核糖核酸檢體之數量，建議使用器材整體一致性相關係數為0.95的單尾95%信賴區間下限檢定。</p> <p>一致性的判定：若報告的一對等位基因與確認分型的去氧核糖核酸檢體分型結果相同，即表示器材所得到的人類白血球抗原分型結果，與確認分型的去氧核糖核酸檢體一致。</p> <p>前述「確認分型的去氧核糖核酸檢體」係指以不同人類白血球抗原檢驗方法 (包括去氧核糖核酸序列分型) 充分測試過的去氧核糖核酸檢體。</p>	US FDA Guidance (2015) ²
2. 精密度 / 再現性 (Precision / Reproducibility)	<p>包括同次操作 (within-run)、不同次操作 (between-run)、操作者間、儀器間、檢驗單位間與批次試劑間的變異分析。</p> <p>使用的檢體應包含器材可檢測的每一種基因型，但由於檢驗套組可能檢測出的人類白血球抗原等位基因眾多，用來證明精密度的檢體建議應符合下列條件：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 使用確認分型的去氧核糖核酸檢體。 	US FDA Guidance (2015) ² CLSI EP5-A2 (2004) ³ CLSI EP12-A2 (2008) ⁴

	<ul style="list-style-type: none"> ● 能代表器材可檢出等位基因之顯著多樣性的檢體。 ● 應包含器材建議使用的最低去氧核糖核酸濃度。 <p>一致性的判定：若報告的一對等位基因與確認分型的去氧核糖核酸檢體分型結果相同，即表示精密度研究的結果與確認分型的去氧核糖核酸檢體一致。此外，報告中應提到分型結果的不確定性，例如模稜兩可無法判定結果的清單，並比較不同操作人員、檢驗地點、檢驗批次、檢驗日以及重複試驗之間的差異。</p>	
3. 特異性/交互反應性 (Specificity / Cross reactivity)	<p>評估探針對待測基因座的特異性。</p> <p>若是待測目標物會接觸到多種不同探針的多重分析檢驗，則必須說明用以降低探針交叉雜合 (cross-hybridization) 風險的方法。</p> <p>另應提供用以避免探針彼此間發生交叉汙染 (cross-contamination) 可能性的方法。</p>	US FDA Guidance (2015) ²
4. 校正及品管材料 (Calibrators and control Material)	<p>參照本署「體外診斷醫療器材校正品技術基準」提供校正品及品管材料之技術文件。</p>	<p>體外診斷醫療器材校正品技術基準⁵</p> <p>US FDA Guidance (2015)²</p>
5. 檢體採集及處理 (Specimen collection and handling conditions)	<p>提供建議使用者採用的去氧核糖核酸萃取方法，以及其他適用於檢體分析前處理的說明。若器材未提供檢體準備試劑，則應提供評估分析檢體所需的品質規格，包括採取這些規格的理由（如：去氧核糖核酸濃度及純度範圍）。</p>	US FDA Guidance (2015) ²
6. 方法比較	<p>以確認且包含國內常見分型的檢體進行。</p>	US FDA Guidance (2015) ²

<p>(Method comparison)</p>	<p>檢體數量應足以證明，建議使用器材整體一致性相關係數為0.95的單尾95%信賴區間下限檢定。</p> <p>使用兩個不同批號的擬申請器材，與已上市器材、或雙向定序結果進行比較。雙向定序必須對擴增後的兩股基因組去氧核糖核酸進行定序。</p> <p>一致性的判定：兩器材在特定基因座至少有一對等位基因相同者，不論等位基因群或完整的等位基因名稱，即表示人類白血球抗原分型結果與對照組的結果一致。但若分析的結果並非常見且有充分證據的等位基因（common and well documented, 簡稱CWD），則須說明選擇該等位基因的理由。若結果與預期不符時，應提出說明。</p>	<p>CLSI EP12-A2 (2008)⁴</p> <p>CLSI EP9-A2 (2002)⁶</p>
<p>7. 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>US FDA Guidance (2015)²</p> <p>CLSI EP25-A (2009)⁷</p> <p>ISO 23640 (2011)⁸</p>
<p>8. 軟體驗證文件 (Software validation documentation)</p>	<p>依器材影響等級(Level of Concern)檢附軟體驗證文件。</p>	<p>US FDA Guidance (2015)²</p> <p>US FDA Guidance (2005)⁹</p>
<p>9. 標示 (Labeling)</p>	<p>參照本署「體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則」。</p> <p>考量器材特性，仿單應加註：檢驗結果不得單獨作為臨床決定之依據。</p>	<p>體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則¹⁰</p> <p>US FDA Guidance (2015)²</p>

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. Recommendations for Premarket Notification (510(k)) Submissions for Nucleic Acid-Based Human Leukocyte Antigen (HLA) Test Kits Used for Matching of Donors and Recipients in Transfusion and Transplantation. (US FDA guidance 2015)
3. CLSI document EP5-A2 “Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline” (2004)
4. CLSI document EP12-A2 “User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline,” (2008)
5. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)
6. CLSI document EP9-A2 “Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline.” (2002)
7. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)
8. ISO 23640:2011, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents
9. Guidance for Industry and FDA staff: Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (US FDA Guidance 2005)
10. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)