

## 血型及抗球蛋白體外診斷檢驗試劑技術基準

### Guidance for Blood Grouping and Anti-Human Globulin Test Reagents

107.11.12

#### 【說明】

1. 本指引係「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：

本指引所述的器材為專業使用，其適用之血型試劑包括 Rh 系統、MNS 系統、Lewis 系統、Kell 系統、Duffy 系統、Kidd 系統、Diego 系統、P 系統、其他次要血型系統等免疫血清學血型試劑以及抗球蛋白試劑。本指引不適用於血型基因分型檢測試劑及 ABO 血型試劑。

## 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	鑑別	等級
B.4020 分析特定試劑 (Analyte specific reagents)	(a)分析特定試劑 (ASR's)為多株與單株的抗體、特定感應蛋白質、ligands、核酸序列以及類似成分所組成之試劑。此試劑藉由樣本內某些物質與特殊之黏合劑或化學反應，用來測量某特定化學物質之存在與否、數量多寡，或偵測生物樣本內是否有ligand 之存在。分析特定試劑(ASR's)若用於下列實驗室，則不屬此規定管制。(1) 供體外檢驗試劑廠商使用時 (2) 用於非提供開業醫生或病患診斷資訊之機構使用時，例如法庭,學術,研究以及其他非臨床實驗室 (b)產品分級:若此器材使用於血庫測試，則歸類於產品分級第二級。(例如：某些細胞巨大型病毒測試、血清學測試 以及梅毒螺旋體非螺旋體測試)。	2
B.9175 自動血液分類及抗體試驗系統 (Automated blood grouping and antibody test system)	自動血液分類及抗體試驗系統是用於將紅血球分類並偵測人血抗原的抗體的器材。	2

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、檢體種類等。
2. 預期的使用者：專業使用者。
3. 相關血型系統之說明。
4. 檢測方法之原理。
5. 器材所有組成及主成分之濃度或含量百分比。

6. 檢體採集、運送及保存的材料與方法。
7. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
8. 檢驗結果判讀之說明及相關注意事項。

#### 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. 標準品製備 (Reference Preparation)	提供產品測試用紅血球或血清對照品之製備/特性、規格與分析成績書	US FDA Draft Guidance (1992) <sup>2,3</sup>
2. 方法比較 (Method Comparison)	<p>使用已核准上市的同類產品進行比對測試。</p> <p>在足以代表產品最終檢驗環境的地點（如：捐血中心或醫院的臨床血庫實驗室）進行測試。</p> <p>檢體數應具統計意義，通常有10%的檢體數含有對檢測抗體之抗原呈陰性反應，或對檢測抗體之非常稀有抗原呈陽性反應之檢體。</p> <p>使用可代表檢測族群之檢體，例如正常捐贈者陽性、弱陽性、陰性檢體，以及產品宣稱適用之不同收集與儲存方法的檢體（如：經抗凝的檢體、冷凍檢體等），以列於仿單之方法（如：玻片法、試管法、微柱凝膠法等）進行檢測。記錄比對測試結果，針對結果不一致之檢體做進一步確認檢驗。</p>	<p>US FDA Draft Guidance (1992)<sup>2,3</sup></p> <p>CLSI EP12-A2 (2008)<sup>4</sup></p> <p>CLSI EP09-A3 (2013)<sup>5</sup></p>
3. 效價 (Potency)	<p><b>(1) 血型試劑</b></p> <p>使用已知檢測標的抗原之紅血球細胞，如果可行，至少取自 2 位具有弱效或雜合性 (heterozygous) 抗原表現之捐贈者紅血球，以列於仿單的方法（如：試管法、微柱凝膠法</p>	US FDA Draft Guidance (1992) <sup>2,3</sup>

	<p>等) 進行產品之效價評估。</p> <p>稀釋2倍之檢測結果應與未稀釋之結果相同。</p> <p><b>(2) 抗球蛋白試劑</b></p> <p>使用表面包覆補體或免疫球蛋白之紅血球細胞，以列於仿單之方法進行抗IgG抗體、抗C3d抗體及其他宣稱之補體或免疫球蛋白抗體產品之效價評估。</p> <p>進行補體或免疫球蛋白抗體效價評估時，未稀釋產品至少要有2+結果反應結果，4倍稀釋產品至少要有1+結果反應。</p>	
<p>4. 特異性 (Specificity)</p>	<p><b>(1) 血型試劑</b></p> <p><b>a. 確認與抗原陽性細胞反應性</b></p> <p>使用至少來自4位捐贈者，具有弱效或雜合性 (heterozygous) 抗原表現之紅血球細胞，用列於仿單之方法進行檢測，以確認產品與抗原陽性細胞之反應性，並使用至少一種未表現抗原之紅血球細胞，作為陰性對照。</p> <p>檢測含多重抗體之產品時，應分別以4種不同紅血球細胞確認各特異性之反應力，且該紅血球細胞僅可表現其中一種特異性之抗原。(當檢測之產品含有多重抗體成份時，應使用 4 種不同抗原表現型組合之紅血球細胞，每一種組合之紅血球細胞僅可表現其中一個待檢測的抗原，以確認產品中各種抗體與相對應抗原之特異性反應。)</p> <p><b>b. 確認是否不含干擾抗體</b></p> <p>任何一個抗體試劑不能含有其他血型的抗體，建議使用至少4位捐贈者</p>	<p>US FDA Draft Guidance (1992)<sup>2,3</sup></p>

	<p>之紅血球細胞，來確認產品只與相對應抗原有反應(亦即不會被其他抗原干擾)，例如：A、B、H、Le<sup>a</sup>、Le<sup>b</sup>、I、K、k、Kp<sup>a</sup>、Kp<sup>b</sup>、Js<sup>b</sup>、P<sub>1</sub>、D、C、E、c、e、C<sup>w</sup>、M、N、S、s、U、Lu<sup>a</sup>、Lu<sup>b</sup>、Jk<sup>a</sup>、Jk<sup>b</sup>、Fy<sup>a</sup>、Fy<sup>b</sup>、Xg<sup>a</sup>、Do<sup>a</sup>、Do<sup>b</sup>、Yt<sup>a</sup>、Yt<sup>b</sup>、Lan、Co<sup>a</sup>、Co<sup>b</sup>、M<sup>g</sup>、Wr<sup>a</sup>、Sd<sup>a</sup>、及國人常見之Di<sup>a</sup>、Mi<sup>a</sup>。</p> <p>上述細胞必須不含產品抗體之抗原，並以列於仿單之最敏感的方法進行檢測，或以替代性的吸收法證實。</p> <p><b>(2) 抗球蛋白試劑</b></p> <p>使用包覆免疫球蛋白或補體的紅血球細胞，以直接抗球蛋白法 (direct antiglobulin test, DAT)，評估產品的特異性。</p> <p>並證明產品不含會對未處理之人類紅血球造成凝集或溶血作用之異種特異性抗體 (heterospecific antibodies)，以及不含會對捐贈者正常細胞檢體 (含有核准上市使用之抗凝固劑且經 2-8°C 保存過的檢體) 之人類紅血球細胞造成凝集作用之抗體，並且不與經酵素處理之紅血球細胞產生凝集。</p>	
<p>5. 親合力 (玻片法試劑) (Avidity Test for Slide Method)</p>	<p><b>血型試劑</b></p> <p>使用未稀釋及稀釋2倍後的產品，以列於仿單之方法進行檢測，未稀釋與稀釋後的產品均應可在試劑說明載明之觀察時間內，觀察到明顯的凝集現象。</p>	<p>US FDA Draft Guidance (1992)<sup>2,3</sup></p>
<p>6. 自發性凝集作用 (Spontaneous)</p>	<p><b>低蛋白Rh血型定型試劑</b></p> <p>建議以大量IgG抗c (檢測抗c試劑時，則使用抗D) 包覆c抗原陽性之</p>	<p>US FDA Draft Guidance (1992)<sup>2,3</sup></p>

<p>Agglutination)</p>	<p>紅血球細胞，在直接抗球蛋白檢測 (DAT) 之檢測中，得到3至4+結果。</p> <p>產品不可對上述表面包覆免疫球蛋白之紅血球細胞產生自發性凝集現象。</p> <p>若產品對包覆紅血球細胞產生自發性凝集現象，應提供或建議使用者以對照檢測或對照試劑來驗證該試劑檢測結果，以預防誤判。</p>	
<p>7. Prozone效應 (Prozone Effect)</p>	<p><b>Rh血型定型試劑</b></p> <p>使用至少3種代表不同Rh表現型，且具對應試劑抗體弱效或雜合性 (heterozygous) 抗原表現之紅血球細胞檢體，以列於仿單之方法進行不同時間或稀釋倍數檢測，測試結果不應出現prozone效應。</p>	<p>US FDA Draft Guidance (1992)<sup>2,3</sup></p>
<p>8. 安定性 (Stability)</p>	<p>應提供器材於宣稱之儲存條件下的開封前、後之安定性評估資料。</p>	<p>CLSI EP25-A (2009)<sup>6</sup></p> <p>ISO 23640 (2011)<sup>7</sup></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，建議加註相關警語，例如：操作與處理血液製品時應視為有潛在的傳染性；紅血球抗原強度與儲存有關，建議使用新鮮檢體；經酵素催化的紅血球可能會與試劑形成非特異性反應；經目視檢查不可有沉澱物、顆粒或凝塊產生等。</p>	<p>體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則<sup>8</sup></p>

## 五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)

2. US FDA Draft Guidance : Recommended Methods for Blood Grouping Reagents Evaluation. (1992)
3. US FDA Draft Guidance : Recommended Methods for Anti-Human Globulin Evaluation. (1992)
4. CLSI EP12-A2, User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition. (2008)
5. CLSI EP09-A3, Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Third Edition. (2013)
6. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents. (2009)
7. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
8. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)