

C-反應蛋白檢驗試劑技術基準（草案）

103.02.○

【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：

本基準所述的器材為專業使用，其適用之 C-反應蛋白分析法包括以下類型：

C-反應蛋白分析法之類型	說明
傳統 C-反應蛋白（CRP）	傳統C-反應蛋白分析法包括用來評估感染、組織受損與發炎疾病的定性、半定量與定量分析法。這些分析法可提供診

	斷、治療與監視發炎疾病的資訊。C-反應蛋白是種由細胞激素誘發的「急性反應」蛋白質，其血液中的濃度會因體內對感染及非感染性發炎過程產生的非特异性反應而升高。於傳統的C-反應蛋白分析法中，當檢驗值高於10 mg/L時，通常可認定具臨床意義。健康者血液中C-反應蛋白的濃度低於5 mg/L，但在急性發炎後四至八小時內，此值常會升至約20至500 mg/L。
高敏感度 C-反應蛋白 (hsCRP)	高敏感度 C-反應蛋白分析法的測量範圍，超過大多數傳統 C-反應蛋白分析法的典型測量範圍的下限。由於此類分析法具更低的測量範圍，可使適用範圍擴大至評估外表健康者與發炎有關的狀況。因 C-反應蛋白濃度的升高不具特异性，所以在無完整的臨床評估時，不可用來解釋病症。高敏感度 C-反應蛋白分析法適用於評估一般疾病，而不可用來評估特定疾病，或特定疾病的風險。
心臟 C-反應蛋白 (cCRP)	心臟 C-反應蛋白適用於協助日後罹患心血管疾病之高風險病人的鑑定與分級。當心臟 C-反應蛋白與傳統的臨床實驗合併評估急性冠狀動脈症候群時，可作為穩定的冠狀動脈疾病或急性冠狀動脈症候群患者預後的獨立指標。心臟 C-反應蛋白分析法，同高敏感度 C-反應蛋白分析法，測量範圍超過大多數傳統 C-反應蛋白分析法典型測量範圍的下限。這兩類分析法的差異並非分析物本身，而是心臟 C-反應蛋白分析法需有額外的性能確效數據，來佐證其對於冠狀疾病評估之預期用途。 此類器材應在標示上強調 C-反應蛋白值的上升並不具特异性，在無完整的臨床評估時，不可用來解釋病症。

下表所列為此三類分析法差異性比較：

	傳統C-反應蛋白	高敏感度C-反應蛋白	心臟C-反應蛋白
預期用途	用來評估感染、組織受損、及發炎疾病 提供發炎疾病的診斷、治療與監測資料	用來評估身體大致健康者與發炎有關的狀況	協助日後罹患心血管疾病高風險者之鑑定與分級 當心臟C-反應蛋白配合傳統的臨床檢驗評估急性冠狀動脈症候群時，可作為穩定冠狀動脈疾病或急性冠狀動脈症候群患者預後的獨立指標
典型的臨床判別點濃度	判別點(cutoff)：約為10 mg/L 外表健康者：≤ 5 mg/L 急性階段：20至500 mg/L	判別點： ≤ 1.0 mg/L	判別點： ≤ 1.0 mg/L
適當的分析測量範圍	≥ 5 mg/L至分析上限	< 1.0 mg/L至 ≤ 10.0 mg/L	< 1.0 mg/L至 ≤ 10.0 mg/L
分析靈敏度	所聲稱分析範圍下限	計算偵測極限（功能靈敏度）	計算偵測極限（功能靈敏度）
器材的標準化	描述分析法的標準化或追溯性	描述分析法的標準化或追溯性。至少需追溯至IFCC/BCR/CAP CRM470	描述分析法的標準化。應以IFCC/BCR/CAP CRM470進行標準化

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.5270 C 反應蛋白免疫試驗系統 (C-reactive protein immunological test system)

鑑別：C 反應蛋白 (C-reactive protein) 免疫試驗系統含試劑，在免疫化學技術中用來測量血清及其他體液中的 C 反應蛋白。此測量有助於評估對體內組織傷害的程度。

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，定性、半定量或定量，用於特定疾病、狀況或風險因子的檢測、定義或判別，檢體種類（如：血清、血漿、全血），受檢族群等。
2. 預期的使用者（專業使用者）。
3. 器材的功能（如：篩檢、監控、診斷或協助診斷、疾病的分期）。
4. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術原理特徵。
5. 器材所有組成及主成分（如：：抗原、抗體、受質）之濃度或含量百分比。
6. 檢體採集方式及所使用的器材。
7. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
8. 配件及使用上所需之相關產品（如：校正液、品管液）。
9. 若器材採用新技術或方法，應對該器材與比較分析法間的相關性詳加描述，敘明兩者有相同的用途。

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. 定量C-反應蛋白 分析法之精密度 (Precision of Quantitative	對於定量的分析法，應描述使用病患檢體或混合的檢體在同次操作的精密度及總精密度。	US FDA Guidance (2005) ² 第8章 CLSI EP5-A2(2004) ³

C-Reactive Protein Assays)	應在合適的C-反應蛋白濃度進行精密度的評估，包括鄰近判定點，及鄰近報告範圍限值。當分析法屬高敏感度C-反應蛋白與心臟C-反應蛋白分析時，建議應包括(1)美國心臟協會/疾病管制局(AHA/CDC)所訂的低風險群的臨床判別點濃度(1.0 mg/L)進行精密度評估，且其變異係數(C.V.)應$\leq 10\%$；(2)在分析範圍的中點，及鄰近上限值處進行精密度評估。 提交資料應敘明： • 樣本類型(如：血清、血漿或全血)、製備方式與來源 • 實驗地點 • 操作天數、操作次數與觀察數 • 標的濃度 • 同次操作與總精密度的平均值與標準偏差	
2. 定性/半定量C-反應蛋白分析法之精密度 (Precision of Qualitative/Semi Quantitative CRP Assays)	對於定性分析法，應對判別點(cutoff)濃度20%內的陽性與陰性檢體進行檢驗。每一檢體應測試20次，計算陽性檢體與陰性檢體符合結果的百分比。 提交資料應敘明研究設計，包括檢體類型、研究地點及變化因素(如：天數、操作人員)。	US FDA Guidance (2005)² 第8章 CLSI EP12-A2 (2008)⁴
3. 干擾 (Interference)	提交資料應敘明： • 測試干擾物的種類與含量 • 測試樣本的敘述(如：基質、製備方式與來源) • 樣本中C-反應蛋白的濃度 • 計算干擾的定義或方法	US FDA Guidance (2005)² 第8章 CLSI EP7-A2(2005)⁵

	(包含重複測試) 判定無干擾的標準 在特定干擾物存在時，觀察到的任何偏差趨勢(亦即正偏差或負偏差)及其回收率範圍應予以指出。	
4. 靈敏度 (Sensitivity)	對宣稱高靈敏度(高敏感度C-反應蛋白或心臟C-反應蛋白)的C-反應蛋白分析法，應計算其定量極限(limit of quantitation, LOQ，又稱“功能靈敏度”)。 定量極限為分析偏差與精密度在允收標準內可測得的最低濃度。其精密度變異係數(C.V)百分比之允收標準應$\leq 20\%$。該值應明顯低於分析的臨床判別點(如：就心血管風險評估而言，心臟C-反應蛋白之臨床判別點為1.0 mg/L)。 提交資料應對研究設計、計算、及靈敏度的定義加以描述；此外，也應提供結果、允收標準，並說明若測定值低於靈敏度，報告應如何表示。	US FDA Guidance (2005)² 第8章 CLSI EP17-A (2004)⁶
5. 線性 (Linearity)	若為定量或半定量分析法時，應藉由已知濃度的樣本，進行分析法的線性範圍評估。 提交資料應對樣本的類型與製備方法、濃度、統計方法或計算方式、重複次數加以描述。在描述允收標準或摘要數據時，應包括斜率、截距與信賴區間、計算的迴歸線、線性範圍、觀察到與估算線的偏差程度、或各濃度可接受的值與估算線的偏差程度。	US FDA Guidance (2005)² 第8章 CLSI EP6-A(2003)⁷
6. 檢體採集與處理 條件 (Specimen)	應藉由評估器材在檢體超過儲存期限與溫度時，能否保持可接受的性能的方式，具體陳述有關檢體的	US FDA Guidance (2005)² 第8章

collection and handling conditions)	儲存與運送條件。	
7. 校正 (Calibration)	應參照本署「體外診斷醫療器材校正品技術基準(草案)」提供校正品技術文件。 除此之外，心臟C-反應蛋白分析法應以IFCC/BCR/CAP CRM470進行標準化，而高敏感度C-反應蛋白分析法至少也要能追溯至此標準品。	體外診斷醫療器材校正品技術基準草案⁸ US FDA Guidance (2005)² 第8章
8. 方法比較 (Method Comparison)	應評估涵括分析範圍內的C-反應蛋白濃度的患者檢體。無論是採用前瞻性或回溯性的方式來收集樣本，業者均應對如何選擇樣本，包括排除的理由作清楚的敘述。 於照護點所進行的方法比較研究，應由預期使用者（如：護士、醫檢師與醫生等）在三個地點進行。每個地點至少應有40個樣本進行測試，且至少要有25%的樣本是鄰近判別點濃度。 對於心臟C-反應蛋白分析法，應將擬申請器材，與相同且已經證實臨床用途的器材進行比較。研究結果要能證明兩者間的可轉移性。 為了能對高敏感度C-反應蛋白分析法臨床上準確的重要範圍作充分的評估，對比較器材或參考分析法進行方法比較時，應包含從低於1.0 mg/L開始的整個分析範圍。此評估應延伸至5.0 mg/L或更高的濃度，但無需超過10.0 mg/L。 傳統C-反應蛋白定性分析法的臨床判別點通常是5.0至10.0 mg/L。對於此類試驗，可依據CLSI出版的EP12-A2指引進行，該指引有實驗導引與性能特性的陳述。	US FDA Guidance (2005)² 第9章 CLSI EP9-A2 (2002)⁹ CLSI EP12-A2 (2008)⁴

	對於高敏感度C-反應蛋白分析法，最好將健康者及已知有風險或已罹患發炎疾病者的數據分開分析。對於傳統定性C-反應蛋白分析法，應對非發炎的患者與發炎的患者分別進行分析。提交資料應敘明： • 定量或半定量檢驗：以擬申請器材所得的值為y軸，參考方法或比較器材所得的值為x軸來作圖，並納入所有的數據點、計算的迴歸線以及相等線（line of identity）。應描述迴歸線分析結果，包括斜率與截距及其95%信賴區間、標準估計誤差（Sy/x）、在醫學判定點系統偏差之計算與判定係數（r^2）。 • 定性檢驗：以2×2 表來表示擬申請器材（橫向）對參考方法或比較器材（縱向）間的一致性，並計算各方法間的陽性百分比、陰性百分比以及整體一致性。	
9. 安定性 (Stability)	應提供試劑系統於宣稱之儲存條件下的開封前、後的長期安定性評估資料。	EN 13640(2002) ¹⁰ CLSI EP25-A(2009) ¹¹

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. US FDA Guidance Document for Review Criteria for Assessment of C-Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays (2005)

3. CLSI EP5-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition (2004)
4. CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition (2008)
5. CLSI EP7-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition (2005)
6. CLSI EP17-A, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline (2004)
7. CLSI EP6-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline (2003)
8. 體外診斷醫療器材校正品技術基準（草案）
9. CLSI EP9-A2, Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition (2002)
10. EN 13640, Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
11. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)

