

類風濕性因子試驗系統技術基準（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：

本基準適用之器材為利用酵素免疫分析法（EIA）、酵素免疫吸附法（ELISA）、顆粒凝集檢驗法、及雷射與速率比濁法，定性、半定量及(或)定量檢測類風濕性因子（RF）的體外診斷醫療器材。

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.5775 類風濕性因子免疫試驗系統（Rheumatoid factor immunological test system）

鑑別：類風濕性因子（Rheumatoid factor）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及組織中以類風濕性因子（免疫球蛋白的抗體）。此測量有助於診斷風濕性關節炎。

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. 類風濕性因子檢測之臨床意義。
3. 所涉風濕病的背景資訊，包括受該疾病影響的群體特性（如：性別、年齡等）。
4. 器材的功能敘述（如：監控、診斷或協助診斷）。
5. 試驗方法之原理（如：酵素免疫分析法、酵素免疫吸附法、顆粒凝集檢驗法、及雷射與速率比濁法）或（與）儀器量測之技術特徵。
6. 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。
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. 偽陽性與偽陰性檢驗結果之可能原因及其臨床重要性。

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.分析特異性與干擾物質 (Assay Specificity and Interfering substances)	應對特定檢體類型或條件下可能會產生交互反應，或干擾的物質，例如溶血、血脂、微生物污染、存在的其他分析物或自體抗體進行評估。	US FDA Guidance(1997) ² 第 III.A.3節 CLSI EP7-A2(2005) ³

	應對常伴隨標的分析物出現的物質，產生交互反應的可能性加以評估。若器材使用老鼠的單株抗體，人類抗老鼠抗體（HAMA）也應納入評估。 若器材擬測量IgG 類風濕性因子，應對高量的IgM 類風濕性因子，及IgA 類風濕性因子可能產生的干擾加以評估。	
2. 分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)	如適用，應利用Zero Standard（或Zero Diluent），在同次運作中至少測20至25次，計算其平均值與兩個標準差。 如果低濃度的分析值不具臨床意義，建立偵測極限值是不恰當的。	US FDA Guidance(1997)²第III.A.4.a節 CLSI EP17-A (2004)⁴
3. 相對靈敏度與特异性 (Relative Sensitivity and Specificity)	應與已上市的類風濕性因子器材或參考方法分析比較，並於仿單敘明相關測試結果。	US FDA Guidance(1997)²第III.A.4.b節
3. 線性 (Linearity)	應以涵蓋分析法整個分析範圍的檢體，來確認分析法的線性範圍。	US FDA Guidance(1997)²第III.A.4.c節 CLSI EP6-A(2003)⁵
4. 精密度 (Precision)	應對鄰近醫學判定限值的重要臨床濃度（如：正常與偏高）進行測試。可用模擬病患檢體的對照組，或是實際病患的檢體來進行。 精密度試驗持續進行 20 天，分別計算異日、異次、同日及同次間的平均值與標準差。 (1) 定性/半定量檢驗法： 若器材是採滴定方式，例如：乳膠凝集分析法時，建議再現性的值應	US FDA Guidance(1997)²第III.A.4.d節 CLSI EP5-A2(2004)⁶ CLSI EP9-A2(2002)⁷

	落在正負兩倍稀釋量的範圍內。 (2) 定量檢驗法： 應提供總平均值、每天間的平均值、每天內的平均值、每次分析間的平均值、每次分析內平均值，及不精確度的變異係數的值。	
5. 高劑量鉤狀效應 (High-Dose Hook Effect)	應對最高濃度的檢體，經連續稀釋或未經稀釋時進行測試。 仿單需說明偵測到鉤狀效應的濃度，及使用者應採取何種步驟以解決問題。	US FDA Guidance(1997) ² 第 III.A.4.e 節
6. 閾值的確認 (Validation of the Cut-off)	應提供如何決定分析判別點（陽性與陰性結果的區分點，或醫療臨界的限值）的評估資料。 提交資料應敘明： (1) 依性別與年齡層分組之正常族群的檢體數。 (2) 依性別與年齡層分出的各疾病群的檢體數。 (3) 族群的地理區域。 (4) 決定判別點之統計方法。 (5) 不確定區段 (equivocal zone) 的定義。	US FDA Guidance(1997) ² 第 III.A.1 節
7. 方法比較 (Method Comparison)	應將擬申請器材與已合法上市的器材進行比較，此類研究可採直接比較的方式，或與公認的參考方法來作間接的比較。當擬申請器材與比較方法出現不明確的結果或差異時，可用臨床診斷或其他已合法上市的器材來解決。 (1) 定性/半定量檢驗法： 業者應用足夠的陽性反應檢體，及陰性反應檢體進行研究，以證明統計顯著性。器材與已合法上市的評斷器材間的比較數據，可用 2 X 2	US FDA Guidance(1997)² 第 III.A.5 節 CLSI EP9-A2(2002)⁷

	表格來提供。 (2) 定量檢驗法： 應以涵蓋整個分析範圍（從低到高抗體含量）的40個類風濕性因子呈陽性反應，且無干擾物質存在的檢體進行分析。 若器材與已合法上市器材間有線性相關，可使用線性迴歸分析，並提供斜率、截距、與95%信賴區間的資料。	
8. 檢體的採集與處理條件 (Specimen Collection and Handling Conditions)	應提供評估數據或參考文獻資料證明檢體儲存條件。	US FDA Guidance(1997)²第III.A.6節, III.A.3節
9. 校正/品管 (Calibration/Quality Control)	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。 如果器材含有內部品質管制物時，應說明該管制物的功能（如：該管制物決定化學物質是否正確運作，該管制物決定加入的檢體是否足夠，該管制物決定是否遵守適當的決定），以及該管制物的成分。	「體外診斷醫療器材校正品技術基準（草案）」⁸
10. 安定性 (Stability)	應提供試劑系統於宣稱之儲存條件下的開封前、後的安定性評估資料。	EN 13640(2002)⁹ CLSI EP25-A(2009)¹⁰

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 Rheumatoid

Factor (RF) in vitro Diagnostics Devices Using Enzyme-Linked Immunoassay (EIA), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Particle Agglutination Tests, and Laser and Rate Nephelometry (1997)

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