

衛生福利部食品藥物管理署 公告

108

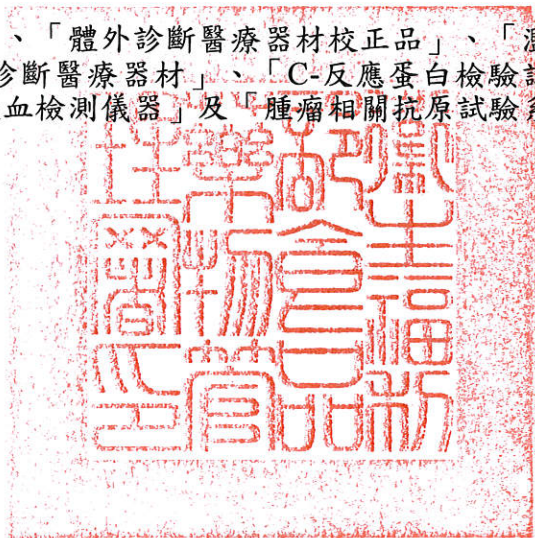
台北市萬華區長沙街2段73號3F

受文者：臺北市儀器商業同業公會

發文日期：中華民國103年5月20日

發文字號：FDA器字第1031603504號

附件：「家用血糖監測系統」、「驗孕試劑」、「體外診斷醫療器材校正品」、「濫用藥物體外診斷試劑」、「醣化血色素體外診斷醫療器材」、「C-反應蛋白檢驗試劑」、「類風濕性因子試驗系統」、「體外凝血檢測儀器」及「腫瘤相關抗原試驗系統」等9項醫療器材技術基準各1份



主旨：公告訂定「家用血糖監測系統」等9項體外診斷醫療器材技術基準。

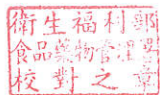
依據：行政程序法第165條。

公告事項：

- 一、為加強體外診斷醫療器材之安全及功效，公告訂定「家用血糖監測系統」、「驗孕試劑」、「體外診斷醫療器材校正品」、「濫用藥物體外診斷試劑」、「醣化血色素體外診斷醫療器材」、「C-反應蛋白檢驗試劑」、「類風濕性因子試驗系統」、「體外凝血檢測儀器」及「腫瘤相關抗原試驗系統」等9項醫療器材技術基準如附件，以提供廠商作為產品研發及申請查驗登記資料準備之參考。
- 二、本案另載於本署全球資訊網站（www.fda.gov.tw）之公告區及醫療器材法規專區。

副本：新竹科學工業園區管理局、台灣醫療暨生技器材工業同業公會、中華民國醫療器材商業同業公會全國聯合會、臺北市醫療器材商業同業公會、新北市醫療器材商業同業公會、臺中市醫療器材商業同業公會、彰化縣醫療器材商業同業公

會、嘉義市醫療器材商業同業公會、臺南市醫療器材商業同業公會、高雄市醫療器材商業同業公會、高雄縣醫療器材商業同業公會、台北市歐洲商務協會、台北市日僑工商會、德國經濟辦事處、台灣省進出口商業同業公會聯合會、台北市進出口商業同業公會、新北市進出口商業同業公會、桃園縣進出口商業同業公會、台中市進出口商業同業公會、台中縣進出口商業同業公會、台南市進出口商業同業公會、台南縣進出口商業同業公會、高雄縣進出口商業同業公會、高雄市進出口商業同業公會、財團法人金屬工業研究發展中心、財團法人塑膠工業技術發展中心、財團法人台灣電子檢驗中心、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人工業技術研究院量測技術發展中心、社團法人中華無菌製劑協會、台灣口腔生物科技暨醫療器材產業發展促進協會、台北市生物技術服務商業同業公會、臺北市儀器商業同業公會、桃園縣儀器商業同業公會、臺中市儀器商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、南港軟體工業園區二期管理委員會、南部科學工業園區管理局、台灣科學工業園區科學工業同業公會、經濟部工業局、中華民國生物產業發展協會、台灣橡膠暨彈性體工業同業公會、中華民國全國商業總會、中華民國全國工業總會、台灣醫院協會、台灣臨床檢驗標準協會、台灣藥物臨床研究協會、台灣區電機電子工業同業公會、台灣先進醫療科技發展協會、台灣省醫療器材商業同業公會、台北市美國商會政府及公共事務部(美國商會醫療器材委員會)、台北市國際工商協會



署長葉頌功

出國

副署長 吳秀英 代行

家用血糖監測系統技術基準

103.05.20

【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，臨床前測試及臨床評估應檢附資料及所須進行項目之建議，廠商須依個案產品結構、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，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
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. 臨床評估資料應包括試驗計畫書、試驗數據、結果分析及結論。
5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. 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：

本基準適用於由居家使用者（非專業人員）用來定量測量血中葡萄糖濃度以管理糖尿病的血糖監測系統。本基準所述的器材類型通常是採集指尖的微血管全血，或其他除指尖之外的替代部位微血管全血。本基準不適用於篩檢或診斷糖尿病的器材（如：血糖半定量試片、或用以執行血漿、血清、尿液及腦脊液等

例行或緊急測試的大型生化分析儀或具複雜功能的血糖儀)、植入式或連續量測之血糖感應器、非侵入式血糖儀、或新生兒血糖量測器材。

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：A.1345 葡萄糖試驗系統 (Glucose test system)

鑑別：葡萄糖試驗系統是測量血液及其他體液中葡萄糖（定量）之器材。此量的測定是用來診斷及治療各種碳水化合物代謝疾病，包括糖尿病（Diabetes mellitus）、低血糖症（Hypoglycemia）及高血糖症（Hyperglycemia），以及胰島細胞癌（Pancreatic islet cell carcinoma）。

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、功能敘述（如：監控）、適用的血糖儀/試劑系統、定量檢測、檢體的種類（如：指尖微血管全血）、預期的使用者（非專業使用者）。
2. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術特徵。
3. 器材之所有組成，以及主成分（如：試劑之反應酵素、電子傳遞媒介物；品管液之葡萄糖）之濃度或含量百分比。
4. 可用的檢體類型及其採集方式。
5. 器材的性能規格。
6. 試驗可能的干擾物質。
7. 使用的軟體，包括：血糖儀的軟體、其他附加軟體程式等。
8. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
9. 配件及使用上所需之相關產品（如：校正系統配件、品管液、採血針、採血筆）。
10. 血糖儀的爆炸圖及電路圖或方塊圖。
11. 血糖儀的保養需求（如：清潔方式、電池的更換）。
12. 使用者得以檢查系統正確運作及程序步驟已正確執行的設計特徵。

四、臨床前及臨床評估測試：

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 精密度 (Precision)	應遵照ISO 15197第7.2節執行重複性 (Repeatability) 與中間精密度 (Intermediate precision) 評估	ISO 15197(2003) ³ CLSI EP5-A2(2004) ⁴
2. 準確度 (方法比較) (Accuracy (Method Comparison))	應遵照ISO 15197第7.3節進行研究，將申請器材在符合其預期用途下所試得的結果，與經確認精密度與準確度的合法上市器材使用相同的檢體所測得的參考葡萄糖濃度值進行比較。 測試結果的分析應至少包含： - 以葡萄糖濃度值 (參考值) 為x軸，參考方法或比較器材與申請器材所得之結果的差為y軸來作圖。 - 以參考方法或比較器材所得的值為x軸，申請器材所得的值為y軸來作圖。 - 迴歸方程式與信賴區間。 - 申請器材之準確度。(應符合ISO 15197第7.4節可接受的最低要求，若有新標準公告時，應合乎新標準的要求)	ISO 15197(2003) ³ CLSI EP9-A2(2002) ⁵
3. 線性 (Linearity)	應進行器材的線性範圍評估，其評估濃度須涵蓋所宣稱的量測濃度範圍。	CLSI EP6-A(2003) ⁶
4. 干擾 (Interference)	應評估各種可能的干擾情況對器材性能的影響，包括：不同的血球容積比、海拔高度、溶血、黃疸、脂血，以及常見的藥物與糖尿病患者經常服用的藥物。若申請器材亦可使用靜脈檢體，則抗凝劑的影響也應予以評估。 一般認為會引起干擾的內源與外	CLSI EP7-A2(2005) ⁷ US FDA Guidance(1997) ⁸

	源物質包括：血紅素、膽紅素、膽固醇、肌酸酐、三酸甘油脂、尿酸、Galactose、Maltose、Xylose、Acetaminophen、Ascorbic acid、Dopamine、Ibuprofen、L-dopa、Methyldopa、Salicylate、Tolbutamide、Tolazamide等。	
5. 系統追溯性 (System Traceability)	應說明血糖監測系統對國際認可參考物質或方法的可追溯性，其內容得以表格或圖式表達。	ISO 15197(2003) ³ ISO 17511(2003) ⁹
6. 安定性資料 (Stability Data)	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。若試劑系統為單一鋁箔包裝，且仿單有說明開封後須立即使用並且不可再次使用，則可無需檢附試劑系統開封後之安定性資料。	EN 13640(2002) ¹⁰ CLSI EP25-A(2009) ¹¹
7. 安全性與可靠度測試 (Safety and Reliability Testing)	應遵照 ISO 15197第6章進行下列安全性與可靠度測試： (1) 電擊的防護 (Protection against electric shock) (2) 機械危害的防護 (Protection against mechanical hazards) (3) 電磁相容性 (Electromagnetic compatibility) (4) 抗熱性 (Resistance to heat) (5) 防濕與防水性 (Resistance to moisture and liquids) (6) 排放氣體、爆炸與向內破裂的防護 (Protection against liberated gases, explosion and implosion) (7) 血糖機零組件 (Meter components) (8) 機體之抗摔、抗震與抗撞 (Mechanical resistance to shock, vibration and impact) (9) 設備所處的溫度限制 (Equipment temperature)	ISO 15197(2003) ³ IEC 60601-1(2005) ¹² IEC 61010-1(2010) ¹³ IEC 61010-2-101(2002) ¹⁴ IEC 60601-1-2(2007) ¹⁵ IEC 61326-1(2005) ¹⁶ IEC 61326-2-6(2005) ¹⁷ IEC 60068-2-64(2008) ¹⁸

	exposure limits) (10) 設備所處的濕度測試 (Equipment humidity exposure test)	
8.軟體驗證文件 (Software Validation Documentation)	應依血糖監測系統影響等級(Level of Concern) 檢附軟體驗證文件。 若血糖監測系統具有資料傳輸功能，遠端主機或家用電腦上安裝之軟體亦屬於醫療器材軟體的涵蓋範圍，應額外檢附該軟體之驗證文件。 若血糖監測系統具有無線資料傳輸功能，應檢附資料傳輸完整性(Integrity) 與安全性(Safety) 的評估結果。	US FDA Guidance(2005)¹⁹ IEC 62304(2006)²⁰ US FDA Guidance(2007)²¹
9.使用者操作評估 (User Performance Evaluation)	應遵照ISO 15197第8章執行。參與研究的使用者，須符合人體試驗相關法規之要求(相關文件需留廠備查)，報告中亦須提供其年齡範圍、性別、教育程度等資料。 測試結果的分析應依ISO 15197第7.3.3節進行，並符合ISO 15197第7.4節的準確度可接受的最低要求。 此項研究報告應包含預期使用者對廠商所提供的使用說明是否清楚易懂的評估，使用者之相關意見可以問卷調查的方式收集。	ISO 15197(2003)³ US FDA Guidance(1997)⁸

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. 家用體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2010)
3. ISO15197, In vitro diagnostic test systems-Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (2003)

4. CLSI EP5-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition (2004)
5. CLSI EP9-A2, Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition (2002)
6. CLSI EP6-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline (2003)
7. CLSI EP7-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition (2005)
8. US FDA Review Criteria Assessment of Portable Blood Glucose Monitoring In Vitro Diagnostic Devices Using Glucose Oxidase, Dehydrogenase or Hexokinase Methodology (1997)
9. ISO17511, In vitro diagnostic medical devices -- Measurement of quantities in biological samples -- Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials (2003)
10. EN 13640, Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
11. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)
12. IEC 60601-1:2005 Ed.3 Medical electrical equipment. General requirements for basic safety and essential performance
13. IEC 61010-1:2010 Ed.3 Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 1: General requirements
14. IEC 61010-2-101:2002 Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 2-101: Particular requirements for in vitro diagnostic (IVD) medical equipment
15. IEC 60601-1-2:2007 Ed.3 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
16. IEC 61326-1:2005 Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 1: General requirements
17. IEC 61326-2-6:2005 Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 2-6: Particular requirements - In vitro diagnostic (IVD) medical equipment
18. IEC 60068-2-64:2008 Ed.2 Environmental testing - Part 2-64: Tests - Test Fh: Vibration, broadband random and guidance
19. US FDA Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (2005)

20. IEC 62304, Medical device software - Software life cycle processes (2006)
21. US FDA Draft Guidance: Radio-Frequency Wireless Technology in Medical Devices (2007)
22. EN 13532, General requirements for in vitro diagnostic medical devices for self-testing (2002)
23. ISO 18113-1, In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labeling) - Part 1: Terms, definitions and general requirements (2009)
24. ISO 18113-4, In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labeling) - Part 4: In vitro diagnostic reagents for self-testing (2009)
25. ISO 18113-5, In vitro diagnostic medical devices - Information supplied by the manufacturer (labeling) - Part 5: In vitro diagnostic instruments for self-testing (2009)

驗孕試劑技術基準

103.05.20

【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，臨床前測試及臨床評估應檢附資料及所須進行項目之建議，廠商須依個案產品結構、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，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
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. 臨床評估資料應包括試驗計畫書、試驗數據、結果分析及結論。
5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. 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：

本基準適用於由居家使用者（非專業人員），以定性方式偵測尿液中人類絨毛膜促性腺激素（Human Chorionic Gonadotropin (hCG)）之體外診斷醫療器材。

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：A.1155 人類絨毛膜促性腺激素試驗系統 (Human Chorionic Gonadotropin (hCG) test system)

鑑別：人類絨毛膜促性腺激素試驗系統是測量 hCG 以早期偵測懷孕。hCG 是在血漿或尿中的一種胎盤激素。(2)分類：第二類。

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、定性檢測、用於懷孕檢測、檢體的種類（如：尿液）、受檢族群等。
2. 預期的使用者。
3. 臨床意義（包括懷孕、妊娠滋養層疾病等）。
4. 器材的功能敘述。
5. 檢測方法原理之敘述。
6. 器材的限制（limitation）、偵測敏感度。
7. 使用方法與結果判讀。
8. 器材所有組成之敘述，以及器材主成分（如：抗體）之濃度或含量百分比。
9. 器材保存方式與保存期限的敘述。
10. 配件及其他配合使用之相關產品（如：品管液、校正液）的敘述。
11. 檢體採集及其儲存與運送方式的敘述。
12. 器材各種組合或包裝的敘述。

四、臨床前及臨床評估測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 特異性 (Specificity)	應對黃體激素 (Lutenizing Hormone, LH)、濾泡刺激激素 (Follicle Stimulating Hormone, FSH)、甲狀腺刺激激素 (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) 進行特異性研究。在理想的狀態下，高濃度的黃體激素不會與器材所使用	FDA Guidance(2000) ³ CLSI EP7-A2(2005) ⁴

	的人類絨毛膜促性腺激素抗體產生顯著的交叉反應。	
2.干擾物質 (Interfering Substances)	應針對醫生常用之處方用藥、成藥、高濃度的化學物質(如:咖啡因、抗壞血酸)及高濃度的生物物質(如:葡萄糖、蛋白質、白蛋白、膽紅素、血紅素)的尿液,以及不同酸鹼度的尿液,進行干擾性研究。	FDA Guidance(2000) ³ CLSI EP7-A2(2005) ⁴
3.閾值確認 (Cut-off Value)	建議使用至少30個未懷孕之正常婦女或男性的尿液檢體進行評估,且其添加之人類絨毛膜促性腺激素應涵蓋低於、等於與高於器材所宣稱的閾值的6種不同濃度。其中低於器材所宣稱的閾值應有一個低於閾值百分之五十的濃度,及一個低於閾值百分之二十五的濃度。舉例來說,對閾值為25 mIU/mL的試驗系統來說,應使用濃度分別為0、12.5、18.75、25、50及100 mIU/mL的檢體進行評估。	FDA Guidance(2000) ³
4.精密度/再現性 (Precision or Reproducibility)	建議採用多批次產品與多位操作人員進行精密度/再現性研究。相關實驗設計可結合閾值確認之研究。	FDA Guidance(2000) ³ CLSI EP12-A2(2008) ⁵
5.期望值 (Expected Values)	如器材仿單說明有能力在月經週期遲來的第一天即可偵測出是否懷孕,或聲稱可更早,則須有臨床數據予以佐證。	
6.校正/品管 (Calibration/Quality Control)	應說明校正擬申請器材的標準物或參考物質(1st IRP、2nd IS或3rd IS)。並參考本署「體外診斷醫療器材校正品技術基準」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	「體外診斷醫療器材校正品技術基準」 ⁶

	運作、該管制物決定加入的檢體是否足夠、或該管制物決定是否遵守適當的程序)，以及該管制物的成分。	
7.安定性數據 (Stability Data)	應提供器材於宣稱儲存條件的開封前、後的安定性試驗評估資料。如器材為單一鋁箔包裝，仿單有說明開封後須立即使用且不可二次使用，則可無需檢附器材開封後之安定性資料。	EN 13640:2002 ⁷ CLSI EP25-A(2009) ⁸
8.所使用抗體之相關資訊 (Antibody Information)	應提供器材所使用之單株抗體的特性及純化資料（如：抗體的分析證明書（Certificate of Analysis））。	
9.比較性研究/使用者操作評估 (OTC Study)	建議使用至少100份新鮮人類尿液檢體進行研究。 應將申請器材在符合其預期用途下所測得之結果，與已上市器材使用相同檢體所測得之結果進行比較。 申請器材應由非專業及專業人員進行測試，並將非專業人員所得檢驗結果，與專業人員所得的檢驗結果進行比較性研究。 建議使用早晨第一次排出的尿液作為檢體，若產品宣稱「可於一天的任何時間使用」，則必須採用一天內三個時間點所收集的檢體進行研究，且須包含陽性及陰性結果之檢體。研究應包含濃度位於閾值附近，例如：濃度高於或低於閾值10-20%的檢體。 器材如可為一種以上檢驗程序（如：urine stream及dip procedure），應提供驗證兩種程序具等同性的研究	FDA Guidance(2000)³ CLSI EP12-A2(2008)⁵ NCCLS EP9-A2(2002)⁹ EN 13532¹⁰

	數據。 參與研究的非專業人員，須符合人體試驗相關法規之要求，並可代表各年齡層、背景及教育程度。使用者在完成檢驗後，應填寫問卷調查，以得到器材在使用之方便性及仿單內容的清楚、易懂性之資料，廠商於查驗登記送審時應提供受試者問卷統計結果與非專業人員測試結果之研究報告的摘要。	
--	--	--

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. 家用體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2010)
3. Guidance for Over-the-Counter(OTC) Human Chorionic Gonadotropin (hCG) 510(k)s (2000)
4. CLSI EP7-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition (2005)
5. CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition (2008)
6. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)
7. EN 13640 Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
8. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)
9. NCCLS EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline (2002)
10. EN 13532 General requirements for in vitro diagnostic medical devices for self-testing (2002)

體外診斷醫療器材校正品技術基準

103.05.20

【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：

本基準係規範之校正品，包括臨床生化、免疫學、血球計數、微生物及毒物學檢測等均適用之。

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

本基準適用於公告品項「A.臨床化學及臨床毒理學」、「B.血液學及病理學」、及「C.免疫學及微生物學」中之校正品，包括但不限於下表所述：

公告品項	鑑別	等級
A.1150 校 正 品 (Calibrator)	校正品是具可靠濃度的物質，用於試驗系統中建立參考點以決定人類檢體之測量值。	2
A.3200臨床毒物學校正品 (Clinical toxicology calibrator)	臨床毒物學校正品是一種醫用試驗系統，建立參考點以測量人體檢體中特定物質的濃度。臨床毒物學校正品可以是藥的混合物或是特定藥物，如乙醇、利多卡因(Lidocaine)等的特殊物質。	2
B.8150細胞指數校正品 (Calibrator for cell indices)	細胞指數校正品是接近全血或某些血液細胞的物質，用以校正儀器測量平均細胞體積(MCV)、平均細胞血紅素(MCH)及平均細胞血紅素濃度(MCHC)或其他細胞指數的物質。是一種顆粒懸浮液或細胞懸浮液，其大小、形狀、濃度及其他特質均經精確測定。	2
B.8165血紅素及血容比 測量校正品(Calibrator for hemoglobin or hematocrit measurement)	血紅素及血容比測量校正品是一種物質；其以精確測定過之類似全血、紅血球或血紅素衍生物之物質來校正測量血紅素、血球容積或兩者之儀器。	2
B.7340纖維蛋白原確認 系 統 (Fibrinogen determination system)	纖維蛋白原確認系統包含儀器、反應試劑、標準品及品管物質，用來測量散佈性血管內凝血(血管內的非局部性凝血)和原發性纖維蛋白分解(血塊中纖維蛋白溶解)之纖維蛋白原的濃度。	2
B.7500全血血紅素分析 (Whole blood hemoglobin assays)	全血血紅素分析含有反應試劑、校正品、品管物質、光度計或分光光度計的儀器，以測量全血中血紅素的濃度，用來偵測貧血狀態。此器材一般並不包括自動血紅素分析系統。	2
B.8175血小板計數校正品 (Calibrator for platelet counting)	血小板計數校正品是類似血漿或全血中的血小板，用以校正血小板計數儀器。其為懸浮之顆粒或細胞，大小、形狀、濃度及其他特質均經精確測定。	2
B.8185紅血球與白血球 計數校正品(Calibrator for red cell and white cell counting)	紅血球與白血球計數校正品是類似紅血球或白血球的物質，用以校正紅血球和白血球計數儀器。其為懸浮之顆粒或細胞，大小、形狀、濃度與其他特質均經精確測定。	2

三、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣

1. 預期用途，其內容應包含：校正品的檢測標的、檢體種類、建立參考點之濃度範圍等。
2. 校正品所有組成之敘述，如：基質、組成成分、標準化/追溯性，並且載明主成分之濃度或含量百分比。
3. 校正品配製與使用方法，如校正品為冷凍乾燥粉狀，應說明泡製所使用之溶劑及使用量。
4. 自動化試驗所使用的儀器及其特徵之敘述。
5. 校正品各種組合或包裝的敘述或完整清單。
6. 配件及其他配合使用之相關產品敘述。

四、臨床前測試資料

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 設定值與設定之步驟 (Assigned values and value(s) assignment process)	應說明校正品的設定值及如何得出該值之步驟，內容至少包括：使用的儀器、檢驗方法、實驗之次數、建立檢驗法定值與範圍之統計分析方法等。	FDA guidance ¹
2. 設定值 (assigned values) 之臨床相關性	應說明校正品的設定值是否具臨床相關性，如適用，其內容應包括試驗之醫療決定值。對於定性試驗，校正品應設計與試驗cut-off值接近。	FDA guidance ¹
3. 追溯性	如適用，應說明校正品與國內或國際標準參考物質/方法之追溯性與關係，其內容得以表格或圖式表達。	FDA guidance ¹ ISO 17511:2003 ²
4. 儲存之指示/安定性	應提供校正品於宣稱儲存條件的開封前、後的安定性試驗評估資料。 產品如為ready for use，開封前安定性為未開封產品之有效期限評估；產品如為冷凍乾燥粉狀，需經泡製後使用，則開封前安定性係指尚未泡製產品之有效期評估。開封後安定性，通常包含開瓶後 (open vial, 打開使用	EN 13640:2002 ³ CLSI EP25-A(2009) ⁴

	後再密封) 及/或機器上 (on board, 打開置於機器內) 之評估。	
5. 生物安全說明資料	如以人體血液或動物來源成份為基質, 應提供該成份之生物安全項目測試報告。	

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. FDA Guidance for Industry Abbreviated 510(k) Submissions for In Vitro Diagnostic Calibrators (1999)
3. ISO 17511 In vitro diagnostic medical devices -Measurement of quantities in biological samples -Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials (2003)
4. EN 13640 Stability testing of in vitro diagnostic reagents (2002)
5. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)

濫用藥物體外診斷試劑技術基準

103.05.20

【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，臨床前測試及臨床評估應檢附資料及所須進行項目之建議，廠商須依個案產品結構、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，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
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. 臨床評估資料應包括試驗計畫書、試驗數據、結果分析及結論。
5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. 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：

本基準適用於以尿液、毛髮、唾液、或其他基質（matrix）等檢體，以定性及半定量分析方法偵測藥物濫用情形之體外診斷醫療器材，以作為人體是否含有濫用藥物或其代謝物的判斷依據，包括安非他命（amphetamines）、可卡因（古柯鹼）（cocaine）、甲基安非他命（methamphetamine）、鴉片（opiates）、大麻（cannabinoids）、及苯環利定（phencyclidine，俗稱天使塵）等濫用藥物之體外

診斷試劑。其檢驗方法可採用自動分析儀器等設備讀取檢驗結果，或利用簡單的目視方法予以判讀。

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

本基準適用公告品項包括但不限於下表所述：

公告品項	鑑別	等級
A.3100 安非他命試驗系統 (Amphetamine test system)	安非他命試驗系統是測量血漿和尿中安非他命(一種中樞神經系統興奮劑)的器材。此量的測量是用來診斷及治療過量服用安非他命以及監視安非他命的濃度以確定治療是合適的。	2
A.3250 古柯鹼及其代謝物試驗系統 (Cocaine and cocaine metabolite test system)	古柯鹼及其代謝物試驗系統是測量血清、血漿及尿中古柯鹼及其代謝物(苯甲醯可卡終鹼 Benzoylcegonine)的器材。此量的測量是用來診斷及治療古柯鹼的使用或過量。	2
A.3610 甲基安非他命試驗系統 (Methamphetamine test system)	甲基安非他命(methamphetamine)試驗系統是測量血清、血漿和尿中甲基安非他命(一種中樞神經系統興奮劑)的器材。此量的測量是用來診斷及治療甲基安非他命的使用或過量。	2
A.3650 鴉片試驗系統 (Opiate test system)	鴉片試驗系統是測量血液、血清；尿及胃內容及唾液中這種有蓄積性的麻醉止痛劑鴉片的器材。鴉片為天然或合成的藥物，具有類似嗎啡的藥理作用。鴉片類包括了嗎啡、嗎啡尿甘酸化物(morphine glu-coronide)、海洛英、可待因、烯丙嗎啡(Nalorphine)及(呱替定)meperidine。此量的測量是用來診斷及治療鴉片的使用或過量以及監視鴉片之濃度以確定治療是合適的。	2
A.3870 大麻鹼試驗系統 (Cannabinoid test system)	大麻鹼試驗系統是測量血清、血漿、唾液和尿中大麻類，(大麻內生的產生幻覺的化合物)的器材。大麻類化合物包括 delta-9-四氫大麻油醇(delta-9-tetrahydrocannabinol)，大麻二酚(cannabidiol)、大麻油醇(cannabinol)及 annabichromene 此量的測量是用來診斷及治療服用或誤用大麻及臨床研究使用時監視大麻的濃度。	2

A.0001 苯環利定檢驗系統 (Phencyclidine test system)	苯環利定試驗系統是測量血清、尿及胃內容物中的苯環利定(一種麻醉劑)及其類似物的器材。此量的測量是用來診斷及治療的使用或過量及監視苯環利定及其類似物之濃度以確定治療是合適的。	2
--	--	---

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：標的藥物/代謝物、是否為自動化、定性或半定量、閾值濃度、檢體種類、器材使用的地點、僅提供初步的結果、建議的確認方法（如：GC/MS、HPLC）等。
2. 預期的使用者。使用者是否需經訓練，及訓練的程度或性質。
3. 檢驗器材偵測的標的藥物之作用，及該藥物的廓清率（Clearance rates）。
4. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術特徵。
5. 器材所有組成及主成分（如：抗體）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. 檢驗結果的判讀，以及陽性或陰性結果之代表意義。
10. 器材的限制，其內容得包含：所有已知會干擾器材性能的物质、操作技術及程序的錯誤、可能造成偽陰性或偽陽性的原因等。

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. 閾值濃度之特性研究 (Cutoff Characterization)	藥物濫用篩檢試劑的閾值係指判定檢體為陰性或陽性之濫用藥物或其代謝物的特定濃度。 以目視判讀的藥物濫用器	US FDA Guidance(2003) ² 第 III.C.1 節 CLSI EP12-A2(2008) ³

	材，其性能（特別是在其閾值附近濃度下）必須依賴操作人員的視力敏銳度與判讀技術，並與器材的製造批次有關。最少應包括三位操作人員來判讀不同批次的檢驗器材。 閾值濃度的確效研究設計：於下列三種濃度下，對具統計顯著性的檢體數進行分析： • 閾值減 25% 的濃度值 • 閾值濃度 • 閾值加 25% 的濃度值。 當在閾值減 25% 的濃度值下，並非所有的檢驗結果均呈陰性反應，或在閾值加 25% 的濃度值下，並非所有檢驗結果均呈陽性反應時，得建議申請廠商依需要將研究濃度，擴大至閾值濃度上下各 50%、75%、及 100% 的範圍，再加以進行分析。 另外，屬半定量的檢驗方法，其設定之閾值濃度應遠超過檢驗本身可能產生之背景干擾程度，且需建立該檢驗方法的線性範圍。	
2. 特異性與交叉反應性 (Specificity and Cross-reactivity)	應對屬同級藥物且有類似結構，可能產生交互反應的藥物及藥物代謝物進行分析特異性研究。 研究設計可於不含藥物的檢體內加入特定之待測藥物，然後再以該試劑進行檢驗分析。準備各種化合物濃度，且其濃度範圍應與人體可被預期含有的最高濃度相較。若某化合物產生陽性結果時，則對	US FDA Guidance(2003)²第 III.C.2 節

	檢體進行一系列的稀釋，直至觀察到陰性結果為止。	
3. 干擾 (Interference)	研究設計可分別於兩組檢體中，加入相關濃度的各種化合物。第一組檢體加入已知會對標的藥物產生陽性結果的最低濃度；另一組檢體中加入已知會對標的藥物產生陰性結果的最高濃度。若觀察到預期結果產生改變時，則以不含藥物的檢體連續稀釋，直至不再觀察到干擾影響為止。 應對受檢者是否經常服用會影響檢驗結果的藥物或物質，或其不同的生理情況（如：檢體的酸鹼值、比重）是否會影響檢驗結果進行評估。 若器材屬目視判讀者，也應對光變色物質（photochromic substances），例如：血紅素、肌血紅素、人工或天然食品著色劑及藥物的影響進行評估。	US FDA Guidance(2003)²第 III.C.3 節 CLSI EP7-A2(2005)⁴
4. 精密度 (Precision)	研究設計應視試驗法的類型而定，例如：屬定性、半定量、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。 可使用添加藥物的檢體（spiked samples）或對照材料（與預期檢體相同基質（matrix）），來評估精密度。研究材料應足以挑戰閾值濃度。	US FDA Guidance(2003)²第 III.C.4 節 CLSI EP5-A2(2004)⁵
5. 方法比較	應選擇有相同閾值濃度的已	US FDA

(Method Comparison)	合法上市器材，來作為比較之器材；或是選擇與GC/MS、HPLC等公認的參考方法，來進行此項研究。 所使用的臨床檢體應包含適當的檢驗範圍，且足以挑戰閾值。若檢體經過稀釋以接近閾值濃度，應於報告中註記並說明該檢體是如何配製。 所有的陽性檢體及陰性檢體，均應以該試驗的參考方法進行檢測，以確認結果的正確性。	Guidance(2003)²第III.C.5節 CLSI EP9-A2(2002)⁶
6. 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」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」⁷
7. 安定性研究 (Stability)	應提供器材於宣稱之儲存條件下的開封前、後的長期安定性評估資料。	US FDA Guidance(2003)³第III.C.6節 EN 13640:2002⁸ CLSI EP25-A(2009)⁹
8. 檢體的採集、處理與儲存 (Specimen Collection, Handling, and Storage)	此項資料通常無需提供，除非檢體採集器材採用新穎的技術或支援新的檢體基質。 當檢體採集器材為整個檢驗系統的一部分時，則需提供資料以證明產品之使用說明足以確保檢體會被正確的採集及處理。	US FDA Guidance(2003)³第III.C.7節

9. 使用者操作評估 (User Performance Evaluation)	若器材宣稱可由非醫療照護專業人員使用，則需檢附此項研究資料。 此項研究應由預定執行檢驗的人員，於具代表性的三個地點實施。研究報告應說明研究地點、操作人員的學經歷、及對研究參與者給予的文字及口頭指示與訓練，並對下列濃度進行研究： • 低陰性濃度 • 低於閾值濃度 50%的濃度 • 低於閾值濃度 25%的濃度 • 高於閾值濃度 25%的濃度 • 高於閾值濃度 50%的濃度 • 高陽性濃度 此項研究報告應包含預期使用者對廠商所提供的使用說明是否清楚易懂的評估，使用者之相關意見可以問卷調查的方式收集。	US FDA Guidance(2003)³第 III.C.9, III.C.10 節
---	---	---

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. Premarket Submissions and Labeling Recommendations for Drugs of Abuse Screening Tests - Draft Guidance for Industry and FDA Staff (2003)
3. CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition (2008)
4. CLSI EP7-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition (2005)
5. CLSI EP5-A2 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition (2004)
6. NCCLS EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline (2002)

7. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)
8. EN 13640 Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
9. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)

糖化血色素體外診斷醫療器材技術基準

103.05.20

【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：

本基準適用於定量檢測血液檢體中糖化血色素（GHb%）之體外診斷醫療器材。

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：B.7470 糖(基)化血紅素分析（Glycosylated hemoglobin assay）

鑑別：糖(基)化血紅素(glycosylated hemoglobin assay)分析是利用柱狀色層分析法來測量患者血液內糖(基)化血紅素(A1a, A1b 及 A1c)的器材。此測量是用來評估患者糖尿病的控制程度及確定適當的胰島素用量。此量升高表示患者的糖尿病未控制好。

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：預定使用之試驗（檢測標的）、是否為自動化、定量、用於特定疾病或狀況的診斷、檢體種類（如：全血、紅血球濃厚液、洗滌紅血球濃厚液）、受檢族群等。
2. 預期的使用者。
3. 器材的功能（如：監控、診斷或協助診斷）。
4. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術原理特徵。
5. 器材之所有組成，以及主成分之濃度或含量百分比。
6. 檢體採集所使用與運送之材料，以及檢體採集注意事項（如：空腹、收集時間、收集期間等）。
7. 自動化分析儀器的分析特徵及其預定使用試驗之敘述。（如適用）
8. 自動化試驗所使用的儀器及其特徵之敘述。（如適用）
9. 所使用軟體之敘述。（如適用）
10. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
11. 配件及使用上所需之相關產品（如：校正系統配件、品管液）。

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. 線性	應用各種濃度的血色素，來確定能得到準確的醣化血色素	US FDA Guidance (1997) ² 第3.A.2節

(Linearity)	(GHb%) 結果的血色素範圍	CLSI EP6-A(2003) ³
2. 特異性/交互反應性/干擾研究 (Specificity/ Cross-reactivity/ Interference study)	若器材使用陽離子交換法、高效能液相色層分析法(HPLC)及電泳法，應提供氣相—液相及液相色層分析的色層圖，或電泳技術的電泳圖。並應指出溫度條件，並對使用的溶劑或載體，及其使用順序加以描述。 應提供含血色素 F 的檢體的色層分析圖或電泳圖，以判定檢測是否會受到干擾。 應提供患有各種血紅素病變（如：HbS、HbG、HbH、Hb Wayne、HbC、地中海型貧血等）的患者檢體之色層分析圖或電泳圖，以判定檢測是否會受到干擾。應提供管柱及裝填材料的來源及其處理方式，及各種溶劑來源及溶劑成分之相關說明資料。 應提供資料以證明當檢體溶血、含有特定量的血脂、或含有特定量的膽紅素時，不會對檢測造成干擾。 應提供資料以證明『不穩定醅化血色素 (labile GHb)』存在時，不會造成醅化血色素(GHb%)假性升高。	US FDA Guidance (1997)² 第3.A.3節 CLSI EP7-A2(2005)⁴
3. 精密度 (Precision)	應用模擬患者檢體的對照組，及濃度為患者檢體實際濃度 2 倍的對照組，每天於同次運轉及不同次運轉中分別進行分析 20 天，以評估每天之間、每次運轉間、一日內、一次運轉內的精密度及總精密度。	US FDA Guidance (1997)² 第3.A.4節 CLSI EP5-A2(2004)⁵
4. 方法比較	建議以高效能液相色層分析法	US FDA Guidance

(Method Comparison)	(HPLC)或親和性色層分析法來作為檢測醣化血色素 A1c 的參考方法。在整個研究過程中，必須使用相同之選定參考方法來進行各種比較。 應將涵蓋整個分析範圍的 40 至 100 個不含干擾物質的臨床檢體，與已上市的檢驗法或參考方法，實施檢測進行比較，並以線性迴歸法來分析數據。	(1997) ² 第3.A.5節 CLSI EP9-A2(2002) ⁶
5. 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」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」 ⁷
6. 安定性資料 (Stability Data)	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) ⁸ CLSI EP25-A(2009) ⁹
7. 軟體驗證文件(如適用) (Software Validation Documentation)	應檢附包含風險等級判斷說明、軟體描述、危害分析、軟體需求規格、軟體設計架構圖、軟體設計規格、軟體追溯性分析、軟體開發流程說明、軟體開發V&V測試文件、軟體修訂紀錄、軟體未解決錯誤等軟體驗證文件資料。	IEC 62304(2006) ¹⁰

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. U.S. Food and Drug Administration : Review Criteria for Assessment of Glycohemoglobin (Glycated or Glycosylated) Hemoglobin In Vitro Diagnostic

Devices (1997)

3. CLSI EP6-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline (2003)
4. CLSI EP7-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition (2005)
5. CLSI EP5-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition (2004)
6. CLSI EP9-A2, Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Second Edition (2002)
7. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)
8. EN 13640, Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
9. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)
10. IEC 62304, Medical device software-Software life cycle process(2006)

C-反應蛋白檢驗試劑技術基準

103.05.20

【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」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。無論是採用前溯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 (2014)
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)

類風濕性因子試驗系統技術基準

103.05.20

【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」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」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 (2014)
9. EN 13640, Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
10. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)

體外凝血檢測儀器技術基準

103.05.20

【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：

本基準適用於使用光學、螢光、機械以及電阻方式等技術原理的體外凝血檢測儀器。

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	鑑別	等級
B.5400 凝集儀器 (coagulation instrument)	凝集儀器是自動或半自動儀器，用於體外凝血測試時確定血塊開始形成時間。	2
B.5425 體外凝集研究之多功能系統 (Multipurpose system for in vitro coagulation studies)	體外凝集研究之多功能系統包含有全自動或半自動器材及其相關反應劑和品管液之器材。此系統用於執行一系列的凝血及凝血因子測試。	2

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：預定使用之試驗（檢測標的）、自動或半自動、定性、半定量或定量、檢體種類、受檢族群等。
2. 預期的使用者。
3. 器材的功能（如：篩檢、診斷或協助診斷）。
4. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術原理特徵。
5. 器材所有組成及其相關反應劑和品管液之主成分濃度或含量百分比。
6. 檢體採集及其運送材料之敘述。
7. 儀器使用的軟體。
8. 器材各種組合或包裝。
9. 配件及其他配合使用之相關產品。

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. 精密度 (Precision)	應敘明各次操作間 (within-run) 的精密度及總精密度的評估結果。應於接近醫療判定點 (medical decision points) 及報告範圍限值 (limits of reportable range) 的濃度，進行精確密度之評估。 報告應涵蓋下列項目： ◆ 描述檢體類型 ◆ 各點的濃度評估 ◆ 各次操作間 (within-run) 與總精確度的標準偏差 ◆ 進行精確度分析的地點 ◆ 試驗天數、操作次數與觀察次數 ◆ 使用的試劑批數	US FDA Guidance (2003)² 第6節 CLSI EP5-A2 (2004)³
2. 干擾 (Interference)	應在檢體中加入干擾物，並與對照檢體 (未加入干擾物) 比較測試結果，以判定干擾物是否有造成任何偏差。 報告應涵蓋下列項目： ◆ 測試使用的干擾物的類型與含量。 ◆ 檢體類型。 ◆ 檢體中測試干擾物的濃度。 ◆ 測試使用的重複樣本數。 ◆ 計算干擾的定義或方法。	US FDA Guidance (2003)² 第6節 CLSI EP7-A2 (2005)⁴
3. 線性關係 (Linearity)	分析法為定量或半定量法者須提供此項資料。 應使用已知濃度的檢體來定出分析法之線性範圍。	US FDA Guidance (2003)² 第6節 CLSI EP6-A (2003)⁵
4. 檢體採集與處理 (Specimen	應證明仿單關於檢體儲存與運送的宣稱事項。 應就建議使用者的儲存時間、溫度及容	US FDA Guidance (2003)² 第7節

collection and handling)	許解凍周期之條件下，評估分析儀是否仍能維持其可接受的性能特徵（如：精密度）。	
4. 安全性測試 (Safety Testing)	應執行器材基本安全要求(電性安全)與電磁相容要求之測試。	IEC 60601-1(2005) ⁶ IEC 61010-1(2010) ⁷ IEC 61010-2-101(2002) ⁸ IEC 60601-1-2(2007) ⁹ IEC 61326-1(2005) ¹⁰ IEC 61326-2-6(2005) ¹¹
5. 軟體驗證文件 (Software Validation Documentation)	應依器材影響等級 (Level of Concern) 檢附軟體驗證文件。	US FDA Guidance (2005) ¹² IEC 62304(2006) ¹³
6. 方法比較 (Method Comparison)	應將預期上市之分析儀與具有相同預期用途的合法上市器材或適當的參考方法做比較。 應評估來自預期用途所指定的特定族群，以及該分析法參考值分佈的報告範圍（包括接近臨床判定點）的病患檢體。 定量或半定量分析法：應以新的分析法所得的值為 y 軸，而參考方法所得的值為 x 軸進行迴歸分析，應呈現 95%信賴區間的斜率與截距，估計的標準誤差（根據 y 軸方向的計算）以及相關係數。 定性分析法：使用 2×2 的表格來表示新分析法（橫排）相對於比較測試或參考方法（縱列）的一致性。	US FDA Guidance (2003) ² 第7節 CLSI EP9-A2(2002) ¹⁴

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. U.S. Food and Drug Administration : Guidance Document for 510(k) Submissions for Coagulation Instruments (2003)
3. CLSI EP5-A2 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition (2004)
4. CLSI EP7-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline- Second Edition (2005)
5. CLSI EP6-A Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical Approach; Approved Guideline (2003)
6. IEC 60601-1:2005 Ed.3 Medical electrical equipment. General requirements for basic safety and essential performance
7. IEC 61010-1:2010 Ed.3 Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 1: General requirements
8. IEC 61010-2-101:2002 Safety requirements for electrical equipment for measurement, control, and laboratory use - Part 2-101: Particular requirements for in vitro diagnostic (IVD) medical equipment
9. IEC 60601-1-2:2007 Ed.3 Medical electrical equipment - Part 1-2: General requirements for basic safety and essential performance - Collateral standard: Electromagnetic compatibility - Requirements and tests
10. IEC 61326-1:2005 Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 1: General requirements
11. IEC 61326-2-6:2005 Electrical equipment for measurement, control and laboratory use - EMC requirements - Part 2-6: Particular requirements - In vitro diagnostic (IVD) medical equipment
12. US FDA Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (2005)
13. IEC 62304:2006 Medical device software -- Software life cycle processes
14. CLSI EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline (2002)

腫瘤相關抗原試驗系統技術基準

103.05.20

【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，臨床前測試及臨床評估應檢附資料及所須進行項目之建議，廠商須依個案產品結構、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，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
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. 臨床評估資料應包括試驗計畫書、試驗數據、結果分析及結論。
5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. 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：

腫瘤相關抗原免疫試驗系統係指供臨床實驗室使用，運用免疫化學的原理，以定量的方法，測量人體血清、血漿、或其他體液內各種腫瘤相關抗原含量之體外診斷醫療器材。此類器材並不包括組織接受器（tissue receptor）分析法、免疫組織染色法（immunohistochemical stains）、或對某種癌症有關的致癌基因作直接檢驗的器材。測量腫瘤相關抗原的含量，將有助於監控病患病情的進展、

療後的反應、或偵測疾病復發或殘留的可能性。而預期作為一般大眾或高危險群之癌症早期偵測或診斷之篩檢，或疾病分期的腫瘤相關抗原免疫試驗系統則不在上述器材之定義內。

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

本基準適用之腫瘤相關抗原試驗系統，依屬性之不同，概分為下列數大類：

- ◆ 出現於癌組織及胎兒形成期的蛋白質(oncofetal protein)，例如：癌胚抗原(CEA)與 α 胎兒蛋白(AFP)。
- ◆ 激素(Hormones)，例如：促腎上腺皮質激素(ACTH)、抑鈣激素(calcitonin)、及人類絨毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)。
- ◆ 特定器官抗原，例如：前列腺特定抗原(prostate specific antigen, PSA)。
- ◆ 單株抗體所定義的抗原(monoclonal antibody-defined antigens)，例如：CA 125、CA 19-9、CA 72-4、及CA 15-3等與腫瘤相關的糖蛋白(glycoproteins)。
- ◆ 酵素(enzymes)，例如：前列腺酸性磷酸酶(prostatic acid phosphatase)

測量人體各種體液內的腫瘤相關抗原的含量，將有助於某些特定癌症的監控。所謂監控(Monitoring)一詞的定義為：評估腫瘤成長的速度或評估腫瘤對治療的反應。此定義包括對正在接受疾病殘餘或復發治療的病患，所進行的一系列檢查；也可進一步定義為：幫助病患在初期治療後，偵測疾病是否復發或殘餘情況的一系列檢查。

本基準適用公告品項包括但不限於下表所述：

公告品項	鑑別	等級
C.6010腫瘤相關抗原免疫試驗系統	腫瘤相關抗原免疫試驗系統含試劑，其應用免疫化學技術以定性或定量測量血清、血漿、尿液或其他體液的腫瘤相關抗原。此試劑預期用途可用於協助監控病程或預後或疾病復發或後遺症。	2

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. 臨床指標及重要性。
3. 疾病的背景資訊，包括受該疾病影響的群體特性(例如：性別、年齡層等)
4. 偵測腫瘤相關抗原含量的相關檢驗方法。
5. 器材的功能敘述（監控、偵測疾病復發或殘留）。
6. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術特徵。
7. 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。
8. 檢體採集方式及所使用的器材。
9. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
10. 配件及使用上所需之相關產品（如：校正液、品管液）。
11. 決定統計顯著性的法則，及檢驗結果的臨床顯著性的使用法則（解釋計算結果來進行適當之追蹤檢查，例如：檢驗數值於連續期間內持續上升，或檢驗值超過 cut-off 值）。
12. 偽陽性與偽陰性檢驗結果對於醫療影響的重要性（Medical Significance）。
13. 新腫瘤標記應對其監控的特定癌症的分析物相關的醫學或科學文獻，予以摘要說明與討論。

四、臨床前及臨床評估測試：

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 分析方法的特異性與干擾物質 (Specificity and Interfering substances)	在特定檢體類型或條件下，任何可能會影響結果的物質均應加以測試，例如：溶血、脂血、微生物污染、其他的分析物、抗體、或其他的自體抗體。 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	US FDA Guidance(1996) ² 第 VI.A.2節 CLSI EP7-A2(2005) ³

	估，例如：抗癌藥物、成藥、膳食補充劑、及人類抗老鼠抗體（HAMA）等物質。	
2. 分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)	對Zero Standard或Zero Diluent，在同次運轉中至少測20至25次，計算其平均值與兩個標準差。	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.3.a節 CLSI EP17-A (2004) ⁴
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(1996) ² 第VI.A.3.b節 CLSI EP6-A(2003) ⁵
4. 精密度 (Precision)	應對臨近醫療決定限值（medical decision limits）的兩個臨床顯著值（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，每天操作二次，於同次操作重複三次；分別計算異日、異次、同日及同次間的平均值與標準差。	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.3.c節 CLSI EP5-A2(2004) ⁶ CLSI EP9-A2(2002) ⁷
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(1996) ² 第VI.A.3.d節
6. 方法比較 (Method Comparison)	應將器材與已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，以決定兩者間的相關性、相對靈敏度及相對特異性。 若器材與已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。若兩者間不適用線性迴歸分析法時，可採其他的統計方法評估，	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.4節 CLSI EP9-A2(2002) ⁷

	例如：量測一致性或 McNemar's Test等。 若器材與已上市器材測試結果若有差異，可用其他認定的參考物質，或臨床診斷的方式來解決。	
7. 檢體的採集與處理條件 (Specimen Collection and Handling Conditions)	應提供資料證明檢體儲存條件之適切性。 若試驗法可使用血漿，應對特定抗凝劑進行研究，以證實其不會對分析結果造成影響。前述研究應以涵蓋整個分析範圍的配對血清與血漿檢體進行測試。 若宣稱可使用血清、血漿外的其他基質，則應對其添加物與保存劑進行研究。	US FDA Guidance(1996)²第 VI.A.5節
8. 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」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」⁸
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)⁹ CLSI EP25-A(2009)¹⁰
10. 臨床評估研究 (Clinical Evaluation Studies)	新腫瘤標記應對其是否因疾病臨床狀態的改變而具顯著的預測能力執行臨床評估研究，以證實其在臨床上具有監控的功用。此部分可採用對適當的病患檢體進行檢驗的方式進行，或其與各種已知的臨床診斷參數（年齡、性別、疾病階段、減緩、復發或其他情況）結合	US FDA Guidance(1996)²第 VI.B節

	的預測能力。所得的檢驗結果應進行適切的統計分析，來指出該標記的臨床靈敏度、臨床特異性、及陽性與陰性的預測能力。 應敘明臨床評估研究的研究對象、納入與排除研究的選擇基準、及選定的臨床終點（endpoint）。 應選擇至少三個研究地點。而檢體之數量須具有足夠的統計檢定力（statistical power），或具有偵測臨床重要性之差異的能力。 用來證明器材的預期用途的資料應具有代表性。此資料應來自預定使用該器材的群體。 理想情況下，最好進行前瞻性研究。若排除某些合格的病患，或納入某些不合格的病患時，應詳細說明原因與證明其合理性。若只使用合格病患的檢體，則須確保採用適當的統計採樣計劃，以證明標的群體的檢體資料具有代表性，且無偏差存在。 應對採用的統計方法加以說明，並提供完整的資料及數據，說明臨床決定點是如何決定。 應提供正常人及特定病患群（包括相關的良性疾病及其他惡性腫瘤）分析值參考範圍的資料。器材預定使用的疾病範圍，可包括疾病的階段或狀況，例如：具腫瘤標記的惡性腫瘤復發、手術前及手術後階段、放射線療法、化療、手術、更年期、年齡等資料。	
--	---	--

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 the Submission of Tumor Associated Antigen
Premarket Notification (1996)
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 (2014)
9. EN 13640, Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
10. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)

