

副本

檔 號：

保存年限：

中華無菌製劑協會

文 第104080 號

發文日期：104年7月3日

衛生福利部食品藥物管理署 公告

10354

台北市承德路一段35號3樓

受文者：社團法人中華無菌製劑協會

發文日期：中華民國104年7月21日

發文字號：FDA器字第1041605683號

附件：「人類乳突瘤病毒體外診斷醫療器材」、「糞便潛血體外診斷醫療器材」、「抗核抗體免疫試驗系統」及「單次使用之靜脈血液檢體收集設備」等4項醫療器材技術基準各1份



裝

訂

線

主旨：公告訂定「人類乳突瘤病毒體外診斷醫療器材」等4項醫療器材技術基準。

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「人類乳突瘤病毒體外診斷醫療器材」、「糞便潛血體外診斷醫療器材」、「抗核抗體免疫試驗系統」及「單次使用之靜脈血液檢體收集設備」等4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](http://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、台北市日本工商會、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、桃園市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 姜郁美

# 人類乳突瘤病毒體外診斷醫療器材技術基準

104.7.17

## 【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時，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。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. 臨床評估資料應包含試驗計畫書、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：

本基準適用於偵測人類乳突瘤病毒或是偵測且辨別人類乳突瘤病毒之定性體外診斷醫療器材。此器材需與子宮頸細胞學搭配使用於篩檢子宮頸癌，不能獨立於子宮頸細胞學外使用。

本基準僅適用於從子宮頸檢體中偵測人類乳突瘤病毒核酸之體外診斷醫療器材，不適用於使用非子宮頸檢體之醫療器材，例如：來自陰道或陰莖的檢體，或是檢測人類乳突瘤病毒感染的易受性。本基準亦不適用於定量或半定量的人類乳突瘤病毒檢測。

## 二、本基準適用醫療器材之衛生署公告分類分級品項及其鑑別

公告品項：C.0004 人類乳突瘤病毒血清試劑 (Human papillomavirus serological reagents)

鑑別：人類乳突瘤病毒(Human papillomavirus)血清試劑含抗原及抗血清，用於血清試驗中鑑定對血清中人類乳突瘤病毒的抗體。此鑑定有助於診斷子宮頸癌或確定患者的免疫狀態，並提供有子宮頸癌的流行病學資料。

風險等級：第三等級。

## 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、適用的儀器系統、定性檢測、檢體的種類。
2. 檢驗方法之原理。
3. 器材之所有組成，以及主成分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. 檢驗可能的干擾物質。
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。

## 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. 偵測極限 (Limit of Detection)	建議使用經序列稀釋之HPV基因體DNA或RNA轉錄物 (transcript) 定出產品之偵測極限，如適用，以樣	US FDA guidance (2011) <sup>2</sup> 第V.A節

	<p>本收集緩衝液進行序列稀釋。基因體DNA及/或RNA轉錄物可來自轉殖或合成物質。應包含每一種宣稱的HPV基因型別、細胞株及檢體類型之序列稀釋，可使用概率單位 (Probit) 做為統計分析方法。</p> <p>若產品宣稱適用液相細胞學 (Liquid-Based Cytology, 以下簡稱 LBC) 檢體，並且操作步驟包括離心及丟棄LBC收集液，則應使用與回溶 (re-suspend) 細胞沉澱物 (pellet) 相同的液體來評估偵測極限。</p> <p>若使用LBC泡製的仿檢體 (內含 HPV感染的細胞株進行分析研究 (如『2. 實驗室內部精密度/重覆性』所述)，則也需要以此樣本評估偵測極限。</p> <p>建議參考CLSI EP17-A, 或是藉由檢出率 (hit rate)，即能被偵測到的病毒百分比，來推估偵測極限。以檢出率進行檢測之檢體濃度，應涵蓋大部分檢出率 (0~100%) 偵測範圍。上述二種推估偵測極限的實驗方法，均應使用2至3個不同批號的產品，在3至5天中檢測3至5個檢體。</p> <p>推估的偵測極限應藉由下列方法進行確認：準備至少20個偵測極限濃度的重覆檢體，以證實是否在此濃度時有95%的結果為陽性。</p>	CLSI EP17-A(2004) <sup>3</sup>
<p>2. 實驗室內部精密度/重覆性 (Within-Laboratory Precision/ Repeatability)</p>	<p>此項研究應評估變異性的來源 (如操作者、工作日、儀器、檢測批次等)，至少監測 12 個工作天 (無需為連續日)，每天執行 2 次檢測，每次每個檢體需進行 2 重覆之檢測。這些測試天內應包括至少 2 次儀器校正循環，且應評估 3 台儀器及 3</p>	<p>US FDA guidance (2011)<sup>2</sup> 第V.A節 CLSI EP5-A2(2004)<sup>4</sup> CLSI EP12-A2(2002)<sup>5</sup></p>

批試劑的精密度。應於報告呈現各檢體所得檢測訊號之平均值、標準差與變異係數，以及各檢體所測得之高於與低於閾值之比例。

應使用下述檢體以建立產品的精密度：

- ✓ 應建立 10 至 20 個檢體之精密度測試檢體組 (panel)，此檢體組中，各檢體含有一定量的待測物及特定的 HPV 基因型，且須包含含量較低的待測物 (接近臨床決策值 (medical decision points) 的待測物濃度) 及含量中等 (詳見本段最末點之說明) 的檢體。
- ✓ 為取得足夠量的檢體可以使用仿造的臨床檢體 [將 HPV 感染的細胞株與無 HPV 感染的「背景」細胞株 (如 Jurkat 細胞) 混合配製而得]。
- ✓ 若產品宣稱可偵測的某個 HPV 基因型別尚未有細胞株可使用，可用 HPV DNA 質體 (plasmid) 或 RNA 轉錄物來製造此測試用的檢體。
- ✓ 除了上述的人為製造檢體，尚需至少一例陰性的臨床檢體及至少四例陽性的臨床檢體。這些陽性臨床檢體應含有適當量的待測物，以便測試臨床閾值。臨床檢體可製備成混合檢體 (sample pool)，以便取得足夠量的檢體及配成想要的濃度。
- ✓ 若產品使用 LBC 檢體，則由細胞株及/或真實的臨床檢體所製備的測試檢體組，應使用實際操作上使用液相細胞學處理之檢體。
- ✓ 仿造的測試檢體組須包含至少 6

	<p>種檢體，由 2 種 HPV 基因型，各配製成 3 種不同的病毒量所組成。所謂 3 種不同的病毒量之說明如下：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 個 0 濃度 (zero concentration) 檢體，即不含待測物的檢體。</li> <li>• 1 個高陰性 (high negative) 檢體，即所含待測物含量低於臨床閾值，因而在重覆測試中，有 95% 結果為陰性，5% 結果為陽性，也就是所謂的 C<sub>5</sub> 濃度 (如：在即時 PCR 檢測中，檢體所含待測物濃度不高於臨床閾值的十分之一)。</li> <li>• 1 個低陽性 (low positive) 檢體，即所含待測物濃度僅略高於臨床閾值，因而在重覆測試中，有 95% 結果為陽性，也就是所謂的 C<sub>95</sub> 濃度。</li> <li>• 1 個中等陽性 (moderate positive) 檢體，即在重覆測試中幾乎 100% 結果為陽性 (如：待測物濃度約為臨床閾值的 2 至 3 倍)。</li> </ul> <p>若此項研究同時於 2 個外部測試地點及 1 個內部測試地點進行，則無需再進行『3. 再現性』研究。</p>	
<p>3. 再現性 (Reproducibility)</p>	<p>宜參考以下實驗設計：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 在 3 個不同測試地點 (如：2 個外部測試地點，及 1 個內部測試地點) 進行再現性研究。</li> <li>✓ 進行 5 天的研究，每天至少執行 2 次檢測 (除非在設計實驗時不允許一天作多次檢測)，每次每個檢體執行 3 重覆之檢測。</li> </ul>	<p>US FDA guidance (2011)<sup>2</sup> 第 V.A 節 CLSI EP5-A2(2004)<sup>4</sup> CLSI EP15-A2(2006)<sup>6</sup></p>

	<p>✓ 每天在每個測試地點至少有兩名操作者在執行檢測。</p> <p>✓ 使用『2. 實驗室內部精密度/重覆性』所述的測試檢體組來進行再現性研究。</p> <p>報告應呈現個別測試地點及結合所有測試地點之結果，計算平均值、標準差與變異係數，以及高於與低於閾值之比例。</p>					
<p>4. 交叉反應 (Cross-Reactivity)</p>	<p>應測試除 HPV 外可在生殖道群聚之微生物（包含經由性行為而傳染的病原體），來評估可能的交叉反應。應使用臨床相關濃度（通常病毒使用量為 <math>\geq 10^5</math> pfu/ml，細菌則為 <math>\geq 10^6</math> cfu/ml）來進行評估且要確定病原體的種類及效價（titers）。如有其他可能造成交叉反應的病原體也應予以納入研究，例如：有臨床證據顯示會造成交叉反應，或是與所設計的探針（probe）/引子（primer）的序列相似等情形。</p> <p>若產品宣稱可偵測（但不可辨別）多種 HPV 基因型別，應測試那些不能偵測出、但與其檢測標的最為相近或是臨床上重要的基因型別，是否會產生交叉反應；對於宣稱可偵測及辨別不只一種 HPV 基因型別的檢驗試劑，應測試這些宣稱可偵測的型別之間，是否會產生交叉反應。</p> <p>建議用於評估交叉反應的微生物如下：</p> <table border="1" data-bbox="539 1720 1023 1951"> <tr> <td data-bbox="539 1720 1023 1756">人類乳突瘤病毒：</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1756 1023 1883">產品不能偵測出的 alpha-HPV 基因型別，包括：HPV 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1883 1023 1919">HPV 6, 11</td> </tr> <tr> <td data-bbox="539 1919 1023 1951">產品不能偵測出卻可能有交叉反應〔依據探</td> </tr> </table>	人類乳突瘤病毒：	產品不能偵測出的 alpha-HPV 基因型別，包括：HPV 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85	HPV 6, 11	產品不能偵測出卻可能有交叉反應〔依據探	<p>US FDA guidance (2011)<sup>2</sup> 第 V.A 節</p>
人類乳突瘤病毒：						
產品不能偵測出的 alpha-HPV 基因型別，包括：HPV 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85						
HPV 6, 11						
產品不能偵測出卻可能有交叉反應〔依據探						



針相似度(probe-homology)分析，如：blast資料庫搜尋配對結果)的生殖道HPV基因型別。	
其他病毒類：	
腺病毒 (Adenovirus)	單純疱疹病毒第一型 (Herpes simplex virus 1)
巨細胞病毒 (Cytomegalovirus)	單純疱疹病毒第二型 (Herpes simplex virus 2)
人類疱疹病毒第四型 (Epstein Barr virus)	
細菌類：	
類桿菌 (Bacteroides spp.)	嗜酸乳桿菌 (Lactobacillus acidophilus)
比菲德氏菌屬 (Bifidobacterium spp.)	淋病雙球菌 (Neisseria gonorrhoeae)
砂眼披衣菌 (Chlamydia trachomatis)	消化鏈球菌屬 (Peptostreptococcus spp.)
梭狀桿菌屬 (Clostridium spp.)	變形桿菌屬 (Proteus spp.)
棒狀桿菌屬 (Corynebacterium spp.)	假單胞菌屬 (Pseudomonas spp.)
大腸桿菌 (Escherichia coli)	表皮葡萄球菌 (Staphylococcus epidermidis)
腸桿菌屬 (Enterobacter spp.)	金黃色葡萄球菌 (Staphylococcus aureus)
腸球菌屬 (Enterococcus spp.)	糞鏈球菌 (Streptococcus faecalis)
梭桿菌屬 (Fusobacterium spp.)	化膿性鏈球菌 (Streptococcus pyogenes)
克雷伯氏菌屬 (Klebsiella spp.)	無乳鏈球菌 (Streptococcus agalactiae)
其他：	
白色念珠菌 (Candida albicans)	陰道鞭毛滴蟲 (Trichomonas vaginalis)

<p>5. 干擾 (Interference)</p>	<p>應使用具臨床相關性之干擾物濃度，且需使用至少一種最具臨床意義的 HPV 基因型（如：HPV 16 與 HPV 18），以執行干擾評估研究。</p> <p>建議使用待測物含量接近臨床決測值（即低陽性 C<sub>95</sub> 濃度）的檢體來進行干擾評估，並評估各干擾物於其可能的最高濃度（即最差的情況）。</p> <p>測試可依下述方法進行：將檢體採集器材浸泡在干擾物內，然後將它放入事先分裝（aliquot）的測試檢體中，相同測試檢體的另一個分裝則不加干擾物。有或沒有干擾物的分裝檢體均進行重覆檢測至少 4 至 7 次，以兩個檢體的平均值差異及呈現其雙側的 95% 信賴區間，來評估干擾物之影響程度。若無顯著的臨床影響，則無需作進一步的測試。</p> <p>建議用於干擾評估的物質包括：人類全血、白血球(1x10<sup>6</sup> cells/mL)、避孕凝膠、陰道沖洗液、抗黴菌藥膏、殺精蟲劑、陰道潤滑劑、女性私處噴霧劑、陰道內使用之荷爾蒙、黏液等。</p>	<p>US FDA guidance (2011)<sup>2</sup> 第 V.A 節 CLSI EP7-A2(2005)<sup>7</sup></p>
<p>6. 沾染及交叉污染研究（用於自動化液體處理系統之醫材） (Carry-Over and Cross- Contamination Studies)</p>	<p>此項研究應視產品之操作方式將高陽性檢體與陰性檢體進行交替系列測試至少 5 次。此項研究中所使用的高陽性檢體濃度須得以使得陽性結果比例超過 95%，且應取自於預期使用族群的病患檢體。</p> <p>沾染及交叉污染的效應可藉由比較兩組結果，一組是鄰接陽性檢體的陰性檢體所得結果為陰性之比例，另一組是未鄰接陽性檢體的陰性檢體所得結果為陰性之比例加以估算。若產品是使用細胞學的剩餘檢體，則應針對檢體處理流程上游的</p>	<p>US FDA guidance (2011)<sup>2</sup> 第 V.A 節 Haeckel(1991)<sup>8</sup></p>

	自動細胞學處理系統進行此項研究。	
8. 試劑儲存及運送條件 (Reagent Storage and Shipping Conditions)	三批產品於宣稱之儲存條件下的開封前、後的安定性評估資料。建議以產品宣稱適用的檢體類型，且檢體內含待測物濃度接近臨床決策值，來建立試劑儲存及運送條件。	US FDA guidance (2011) <sup>2</sup> 第V.A節 CLSI EP25-A(2009) <sup>9</sup>
7. 檢體保存及運送條件 (Specimen Storage and Shipping Conditions)	有關仿單檢體保存條件的宣稱，應提供文件證明在所宣稱的檢體保存期間內，產品在不同時間點的檢測結果與檢體剛採集時所測得結果相同。測試的溫度應為所宣稱保存溫度之最高及最低溫。檢體的待測物濃度應接近臨床決策值。	US FDA guidance (2011) <sup>2</sup> 第V.A節
9. 品管 (Controls)	<p>產品性能研究的整個過程中，每日應以適當的外部品管檢體來測試。</p> <p>『適當的外部品管檢體』是指：將內含有HPV基因體DNA之質體或合成的HPV RNA轉錄物（視檢測標的為DNA或RNA而定）加入與臨床檢體相近的基質內配製而成。品管檢體應比照臨床檢體的操作方法來進行測試。</p> <p>一般而言，品管檢體應包含：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 外部品管檢體 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 陰性品管檢體：內含適當的緩衝液或是運送檢體的媒介物質。</li> <li>• 陽性品管檢體：在適當的緩衝液或是運送檢體的媒介物質中，加入約2倍 C<sub>95</sub>濃度的標的核酸所配製而成。</li> </ul> </li> <li>✓ 內部品管檢體：內含與標的物不同的核酸序列。在實驗進行過程中，與標的核酸用同樣的方式被萃取及擴增。</li> </ul>	US FDA guidance (2011) <sup>2</sup> 第V.C節

## 五、臨床評估研究

### (一) 需要列入考量的其他參考指引

在設計臨床評估計畫時，應同時參考最新的子宮頸癌篩檢共識指引，例如：美國 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors，執行審查時也會將這些專業參考指引的建議予以適時納入。

### (二) 預期用途

HPV 檢驗器材宣稱之預期用途，主要仍需要靠製造廠所提供之數據佐證，因此臨床性能研究應著重於，藉由 HPV 器材檢測之結果，將特定的病人族群分級，進而建立女性罹患子宮頸疾病之風險。HPV 檢驗器材之預期用途可用較為概括的敘述方式（如下述之「附屬物」預期用途），讓臨床醫師在使用產品時保有適度的彈性。以下為此類產品預期用途宣稱的範例：

[商品名] HPV 檢驗試劑是一種[技術或分析種類]為基礎的檢測，它是用來定性偵測子宮頸檢體中之高風險人類乳突瘤病毒的[DNA、或 RNA 轉錄物]。此方法可檢驗出高風險的人類乳突瘤病毒型別[請指出所能鑑定出特定的基因型別]。適用於此檢驗試劑的子宮頸檢體包括[指出檢體種類及檢體採集器材的種類]。

本檢驗試劑的適應症（Indication for Use）為：

1. 篩檢子宮頸細胞學檢查結果為 ASC-US（不確定意義之非典型鱗狀細胞）（Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance，以下簡稱 ASC-US）之婦女，以決定是否需要進一步作陰道鏡檢查。
2. 對於 30 歲以上之婦女，[商品名]檢驗試劑可與子宮頸細胞學搭配使用，用於輔助篩檢以評估是否有高風險的人類乳突瘤病毒型別存在。此資訊搭配醫師對細胞學病史的判斷、其他風險因子及專業指引，可作為病人處置的方向。

上述第 1 點指的是「ASC-US 分流」的預期用途，第 2 點即為「附屬物」之預期用途。不同的預期用途所應考量之研究設計將分述於後。

### (三) 「ASC-US 分流」、「附屬物」或其他預期用途之研究設計的共通性考量事項

#### • 試驗地點

試驗地點的選擇應考量是否符合所宣稱的適用族群，以及是否為國內可接受的醫療行為來加以判定，並以符合倫理及科學有效性為主要根據。若提供國外臨床資料，考量重點包括：特定高風險人類乳突瘤病毒基因型別的盛行率、病人

篩檢的間隔時間、首次篩檢及性行為的平均年齡、子宮頸癌風險、子宮頸檢體採樣方法及種族等。

- **組織學檢查**

陰道鏡檢查及切片（必要時）是臨床研究中疾病診斷的黃金標準。所有參與臨床研究的醫院之病理切片報告可予以納入，但建議應集中由三位病理專家來複閱，以得到更一致且正確的疾病診斷。報告應區分子宮頸上皮內贅瘤（cervical intraepithelial neoplasia，以下簡稱 CIN）之 CIN2 與 3，不宜將兩者混在一起報告為 CIN2/3。

- **細胞學報告用語**

細胞學的報告用語應依照 The 2001 Bethesda System for Reporting Cervical Cytology（2001 Bethesda 系統<sup>10</sup>）或新版的 Bethesda 系統（如有新版）。

- **HPV 基因型別**

產品如宣稱可偵測高風險之 HPV，應能偵測下列被 World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC) 分類為「具致癌性的 (carcinogenic)」之基因型別：16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 與 59。若產品未能偵測上述任一高風險之基因型別，應解釋其原因。其他基因型別，例如：台灣地區本土流行的基因型別（如：53 及 70 型<sup>11,12,13,14,15</sup>）及被 IARC 列為「大概具致癌性的 (probably carcinogenic)」及「可能具致癌性的 (possibly carcinogenic)」之 66, 68 及 73 型別也可考慮列入。

- **檢體採集液**

建議使用所有仿單宣稱適用之檢體採集液，例如：特定品牌的液相細胞學 (liquid-based-cytology) 採集液，進行本基準所述之臨床前測試及臨床性能研究，並個別呈現以不同的檢體採集液所得之結果。

- **檢體採集器材**

應於仿單載明所有適用於檢體採集的器材（如：刷子、壓板 (spatula)、掃毛 (broom)），且該項器材需經確認可適用於仿單宣稱的細胞學方法。臨床前測試無需納入每一項宣稱的檢體採集器材，臨床性能研究則均應納入。報告應個別呈現以不同的檢體採集器材所得之結果。

- **切片方法**

所有收案的病人的切片原則須一致。同一標準化的切片方法可伴隨一些變化，但這些變項應視陰道鏡檢查中子宮頸的外觀而定，例如：有無肉眼可見的病變或是鱗狀柱狀交接處 (squamocolumnar junction) 的可見度如何。如需增加其他的變項，在送交的報告中應分別標示來自病變區與非病變區的切片。

- **細胞學檢體分裝**

產品如宣稱可用於細胞學檢體，則需在設計其臨床性能研究前確定，所測試的樣本是分裝前的細胞學檢體（即在玻片製作前所分裝的檢體）或剩餘的細胞學檢體（即在玻片製作後所分裝的檢體）。只有當細胞學採集系統被核准用在細胞學玻片前之分裝，細胞學檢體才能事先分裝。

另一方面，若使用剩餘的細胞學檢體，則需評估在製備細胞學玻片時所造成的沾染（carryover）（詳見本基準第四節之『6. 沾染及交叉污染研究』）。若檢驗試劑的原理是核酸擴增法，則需同時以其他的檢體採集系統或其他被核准用於分裝前之採集系統來採集檢體，並比對結果以說明是否有污染問題。

- **HPV 疫苗接種及研究族群**

由於越來越多民眾接種 HPV 疫苗，因此數年之後，臨床上常見之 HPV 基因型別可能會改變。有鑑於此，第四節臨床前測試除了用已核准疫苗的基因型別外，應再納入非疫苗標的之基因型別（如：HPV45 或 31）。

在估算樣本數時，應考量疫苗接種率與疾病盛行率。建議把未接種疫苗之比例較高的試驗地點納入臨床研究，而疫苗接種率在平均值左右的試驗地點也應納入評估。

- **由臨床數據庫評估 HPV 偵測**

應提供資料說明產品具有偵測其宣稱可標的之 HPV 基因型的能力。方法一是使用已核准的 HPV 檢驗試劑，且此試劑可偵測產品宣稱可偵測的基因型別；方法二是以聚合酶連鎖反應（Polymerase Chain Reaction）續以 DNA 定序，來比對臨床檢體之檢測結果。上述兩種方法也可一起使用。若使用方法二，則 PCR 產物的雙股都要定序，且其產生的序列須符合下列所有的允收基準：

- ✓ 序列至少包含 100 個連續的鹼基。
- ✓ 藉由 PHRED、Applied Biosystems KB Basecaller 或其他類似的軟體得到的定序品質分數必須大於等於 20（這代表錯誤率是 1%或更低）。
- ✓ 序列經 GenBank 資料庫之 BLAST 配對分析 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank/>)，與參考序列或共同序列配對所得期望值（Expected Value, E-Value）需小於 10-30。

針對不一致的檢體所進行額外測試的結果不可用於改變估算出的一致性，但可呈現在性能評估資料中，做為註腳說明。

當比較您的 HPV 檢驗與 PCR/定序時或是上述的其他比較方法，請說明當 HPV 檢驗為陰性時，究竟待測物有無被偵測到，舉例來說，當器材設定之臨床閾值高於空白極限(Limit of Blank, LoB)時，陰性的檢驗結果代表 2 種情況：器材可偵測到待測物(待測物濃度高於 LoB)，但此含量仍低於臨床閾值；或器材真的

沒有偵測到待測物。應以表格方式個別呈現 ASC-US 及 ≥30 歲 NILM (Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy) 族群之比對結果。表 1 為結果呈現範例：

表 1

		PCR/定序			總計
		高風險 陽性	高風險 陰性	不確定	
HPV 陽性					
HPV 陰 性	有偵測到 訊號				
	未偵測到 訊號				
其他 (無效/不確定)					
總計					

若產品為可辨別 HPV 基因型別的檢驗試劑，則應以表格方式說明 PCR/定序結果與您的檢驗結果之比較，並且分別呈現 ASC-US 及 ≥30 歲 NILM 族群之比對結果。建議可參考 CLSI MM17-A<sup>16</sup> 以獲取更多資訊。

以可辨別 5 種分型結果 (HPV16 陽性、HPV18 陽性、HPV16 及 HPV18 陽性、陰性、無效/不確定) 之 HPV 檢驗試劑為例，可使用表 2 的方式說明與 PCR/定序結果之比較。

表 2

	PCR/定序								
	無高風 險基因 型別	一個高風險型別			二個高風險型別				更多
		16	18	其他	16 及 18	16 及 其他	18 及 其他	其他	
HPV16 陽性									
HPV18 陽性									
HPV16 及 18 陽性									
陰性									

其他 (無效/不確定)									
總計									

#### (四) ASC-US 分流預期用途：高風險 HPV 檢驗

應執行前瞻性臨床研究，使用的檢體必須符合預定使用的族群（即細胞學檢查為 ASC-US 的病人），以確定標仿單上所宣稱適用的所有檢體及檢體採集器材之臨床性能。定性檢驗試劑的臨床性能是以臨床靈敏度及臨床特異性來表示。這些臨床性能特徵須經前瞻性臨床研究而得，且須在至少三個有代表性的試驗地點執行。

- **檢體採集與處理**

若產品是直接取用液相細胞學（LBC）檢體，則臨床研究中所有使用的檢體應與用於細胞學檢查的檢體相同。招募條件訂為所有門診婦女而不論其細胞學檢查結果為何是比較合適的作法，只招募細胞學檢查結果為 ASC-US 的病人較難避免採樣偏差，因為感染情況可能在細胞學檢查與研究取樣這兩個時間點間消失，或是第一次採樣時已移除了大部分的 HPV 感染細胞等。若只招募細胞學檢查結果為 ASC-US 的病人，則細胞學檢查與研究取樣時間間隔應愈短愈好。

- **臨床參考（黃金）標準**

研究設計應讓所有婦產科門診中有 ASC-US 的婦女都接受陰道鏡檢查，無論其 HPV 的狀況或其他因素。研究者、病人及臨床醫師（包括執行陰道鏡檢查及組織學的人）應須對病人的 HPV 狀況一無所知，直到陰道鏡或組織學檢查完畢為止，以避免研究之偏差。

從子宮頸細胞學採樣到後續的陰道鏡檢查不得超過 12 個星期。若時間拖得太久，有可能導致偏高的自行緩解率及其相關的子宮頸病變。

- **臨床性能評估**

用於定性分析的 HPV 檢驗，其臨床性能包括：臨床靈敏度、臨床特異性、陽性預測值、陰性預測值，以及預期使用族群中特定情況之盛行率。用於偵測及辨別 HPV 基因型別之檢驗，其臨床性能則是以每一檢驗結果得到此特定狀況的機率，以及研究族群每一種檢驗結果的百分比來表示。

對於定性（陽性或陰性）之 HPV 檢驗試劑，建議以下表格式呈現數據：

表 3

	陰道鏡檢查	組織學結果	
--	-------	-------	--



	陰性	陰性	CIN1	CIN2	≥CIN3	
HPV 陽性	A1	A2	A3	A4	A5	A1+A2+A3+A4+A5
HPV 陰性	B1	B2	B3	B4	B5	B1+B2+B3+B4+B5
總計	A1+B1	A2+B2	A3+B3	A4+B4	A5+B5	N

1. 對於≥CIN2 的狀況，產品的臨床性能以下列方法表示：

$$\begin{aligned} \text{臨床靈敏度} &= (A_4+A_5)/(A_4+A_5+B_4+B_5) \\ \text{臨床特異性} &= (B_1+B_2+B_3)/(A_1+A_2+A_3+B_1+B_2+B_3) \\ \text{陽性預測值} &= (A_4+A_5)/(A_1+A_2+A_3+A_4+A_5) \\ \text{陰性預測值} &= (B_1+B_2+B_3)/(B_1+B_2+B_3+B_4+B_5) \\ \geq \text{CIN2 的盛行率} &= (A_4+A_5+B_4+B_5)/N \end{aligned}$$

2. 對於≥CIN3 的狀況，產品的臨床性能以下列方法表示：

$$\begin{aligned} \text{臨床靈敏度} &= A_5/(A_5+B_5) \\ \text{臨床特異性} &= (B_1+B_2+B_3+B_4)/(A_1+A_2+A_3+A_4+B_1+B_2+B_3+B_4) \\ \text{陽性預測值} &= A_5/(A_1+A_2+A_3+A_4+A_5) \\ \text{陰性預測值} &= (B_1+B_2+B_3+B_4)/(B_1+B_2+B_3+B_4+B_5) \\ \geq \text{CIN3 的盛行率} &= (A_5+B_5)/N \end{aligned}$$

計算臨床靈敏度、臨床特異性、陽性預測值及陰性預測值時，須提供 95% 的雙側信賴區間。當盛行率為常數時，預測值的 95% 信賴區間可用相對的概似比 (likelihood ratio) 來計算。

≥CIN2 狀況之臨床性能應以年齡分層為 21 歲以下，21-30 歲，31-39 歲及 39 歲以上等族群。各族群都要計算其 ≥CIN2 之盛行率、臨床靈敏度、臨床特異性、陽性預測值及陰性預測值，並呈現各數值的 95% 信賴區間。

- **樣本數**

預期用途為 ASC-US 分流所需的樣本數，應考量需多少 ASC-US 病人的檢體，才可建立產品的臨床靈敏度、臨床特異性，以及雙側 95% 信賴區間的下限。

- **臨床閾值的選擇**

藉由臨床檢體先導研究之 ROC 分析 (receiver operating characteristic analysis) 可找出不同臨床閾值的靈敏度與特異性數值，再從中挑出適合的臨床閾值。

### (五) ASC-US 族群：HPV 基因型檢驗

用於偵測及辨別 HPV 基因型的檢驗常有多種檢測結果，例如：HPV16+，HPV18+，

HPV16/18+等。『(四)ASC-US 分流預期用途：高風險 HPV 檢驗』所述對於細胞學為 ASC-US 的婦女建立 $\geq$ CIN2 臨床靈敏度及臨床特異性的原則，同時適用於有多種檢測結果的 HPV 基因型檢驗。此外，每一種檢測結果的概似比及受試者於每一種檢測結果的比例也應建立。

以有多種檢測結果 (HPV16+, HPV18+, HPV16/18+等) 的檢驗試劑為例，建議以下表格式呈現數據：

表 4

	陰道鏡檢查陰性	組織學結果				
		陰性	CIN1	CIN2	$\geq$ CIN3	
HPV16 陽性	A11	A12	A13	A14	A15	A11+A12+A13+A14+A15
HPV18 陽性	A21	A22	A23	A24	A25	A21+A22+A23+A24+A25
HPV16 及 18 陽性	A31	A32	A33	A34	A35	A31+A32+A33+A34+A35
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
總計						N

在組織學檢測結果 $\geq$ CIN2 的狀況下，檢測結果的臨床性能應以每一檢測結果(X)的概似比乘以每一種檢測結果佔受試者的比例來評估。檢驗結果 X 的概似比可總結一項訊息，即有病 ( $\geq$ CIN2) 的個案比起沒病的個案，有高 (或低) 幾倍的機率出現檢驗結果 X：

$$LR(T=X) = \Pr(T=X|D+)/\Pr(T=X|D-)$$

- ✓ 每一檢驗結果的概似比都要計算出，連同其 95%信賴區間。
- ✓ 除了概似比，對每一種檢驗結果且組織學結果 $\geq$ CIN2 的機率也要連同其 95%信賴區間一起計算。因此，對於每一種檢驗結果 K 而言，其機率計算方式為： $Probability(\geq CIN2|Outcome_K) = (A_{K4}+A_{K5})/(A_{K1}+A_{K2}+A_{K3}+A_{K4}+A_{K5})$  for each K
- ✓ 此外，也須呈現每一種檢驗結果在整個臨床資料組之中的機率： $Probability(Outcome_K) = (A_{K1}+A_{K2}+A_{K3}+A_{K4}+A_{K5})/N$  for each K

舉例來說，檢測結果為 HPV16/18+ (即 HPV16 或 18 中有一或兩者皆為陽性) 且組織學檢測結果 $\geq$ CIN2 的機率為： $Probability(\geq CIN2|HPV16/18+) = (A_{14}+A_{15}+A_{24}+A_{25}+A_{34}+A_{35})/(A_{11}+A_{12}+A_{13}+A_{14}+A_{15}+A_{21}+A_{22}+A_{23}+A_{24}+A_{25}+A_{31}+A_{32}+A_{33}+A_{34}+A_{35})$  乘以  $Probability(Outcome_K)$ 。

同樣地，對於 $\geq$ CIN3 狀況，HPV 檢驗的臨床性能也須估算。

#### (六) 附屬物預期用途：高風險 HPV 檢驗

##### • 共通的研究設計方案

根據子宮頸癌篩檢共識指引，30 歲以上的婦女，當細胞學檢查為正常時，建議將 HPV 檢驗當做是細胞學的附屬檢驗。因為有一小群細胞學正常的婦女帶有未被偵測的子宮頸病變 ( $\geq$ CIN2)，透過 HPV 檢驗可協助找出這些細胞學正常但屬於子宮頸癌高危險群之 30 歲以上的婦女。為了證明產品有能力辨識出這群婦女，應估算這群人以產品檢測區分為陽性或陰性後，分別得到 $\geq$ CIN2 的絕對與相對風險為何。建議可選用下列至少一種前瞻性臨床研究設計：

1. 從一群 30 歲以上且細胞學正常的婦女中以產品區分為陽性或陰性，並且與一個有效的比對產品比較，兩者所得結果必須一致；然後每年追蹤，至少要連續三年。數據應顯示以產品分為陽性與陰性的婦女，在為期至少 3 年的追蹤中，其在 $\geq$ CIN2 的相對風險上有統計學與臨床上的顯著差異。此外，產品檢測結果為陰性的婦女在追蹤 3 年後，其絕對風險須連同 95% 信賴區間一起計算呈現。這個數據須證明絕對風險相當低，以確保產品可安全地使用在輔助篩檢 30 歲以上的婦女。再者，無論初次檢查時的 HPV 檢測結果為何，所有 $\geq$ CIN2 的風險均須呈現。應以年齡分層為 30-39 歲及 40 歲以上等來呈現數據。此研究的垂直追蹤可在產品核准上市後再進行（見下面的「垂直追蹤」章節）。
2. 以送審產品檢驗 30 歲以上且細胞學正常的婦女，並記錄其 HPV 陽性及陰性檢驗結果做為基礎值，並評估與已核准上市產品之一致性。建議對所有 HPV 陽性的婦女（不論是用送審產品或是已核准上市的其他產品檢測）及隨機選取之 HPV 陰性婦女進行陰道鏡檢查。數據應顯示以送審產品分為陽性與陰性的婦女，在 $\geq$ CIN2 的相對風險上有統計學與臨床上的顯著差異，而其 $\geq$ CIN2 的絕對風險應使用多重插補法（multiple imputation）計算。對於用來偵測及辨別 HPV 基因型別的檢驗方法，數據亦須證實，有些陽性結果在初次檢查時其 $\geq$ CIN2 的絕對風險是相當高的，以證實產品在預期使用族群之有效性。

##### • 垂直追蹤

對於被核准做 ASC-US 分流的 HPV 檢驗試劑，其水準應可達目前對 HPV 檢驗的期望。因此，對於 HPV 檢驗的附屬物用途，只要能證明產品在前瞻性收集的 NILM $\geq$ 30 數據庫的檢驗結果，與在 ASC-US 族群中的檢驗結果相當，則此研究的垂直追蹤部分可於上市後完成。在這種情況下，來自於前瞻性收集 NILM $\geq$ 30 數據庫且 HPV 偵測已建立的病人將會被垂直追蹤，建立其對癌症或癌前期累積 3 年的風險，以做為產品上市後研究的一部份。

#### (七) 附屬物預期用途：HPV 基因型檢驗

『(六) 附屬物預期用途：高風險 HPV 檢驗』所述，對於細胞學正常之 30 歲以上的婦女建立 $\geq$ CIN2 相對風險的試驗原則，亦適用於有多種結果（可以偵測及辨別 HPV 基因型別）的 HPV 基因型檢驗。

為了平行測試細胞學與 HPV 檢驗，附屬物用途不限於使用在正常細胞學的婦女（即無需等到細胞學結果才作 HPV 檢驗）。應用於附屬物用途之 HPV 檢驗，仿單應載明對於細胞學檢查為 $>$ ASC-US 的 30 歲以上之婦女，陰性的 HPV 檢驗並不能免除陰道鏡檢查。

## 六、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2010)
2. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff -Establishing the Performance Characteristics of In Vitro Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomaviruses(US FDA guidance 2011)
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2004. Protocol for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline. EP17-A.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2004. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline. EP5-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2002. User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline. EP12-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline. EP15-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2005. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline. EP7-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.
8. Haeckel R. Proposals for the description and measurement of carry-over effects in clinical chemistry. *Pure Applied Chemistry* 1991; 63:302-306.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic method products; Approved Guideline. EP25-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.
10. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. Forum Group Members; Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287:2114-9.
11. Chao A, Jao MS, Huang CC, Huang HJ, Cheng HH, Yang JE, Hsueh S, Chen TC, Qiu JT, Lin CT, Fu CJ, Chou HH, Lai CH. Human papillomavirus genotype in cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 of Taiwanese women. *Int J Cancer*. 2011 Feb 1;128(3):653-9.
12. Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Chao A, Lin CT, Huang SL, Chao FY, Qiu JT, Hong JH, Chou HH, Chang TC, Chang CJ. Human papillomavirus genotype in cervical cancer: a population-based study. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):1999-2006
13. Chao A, Hsu KH, Lai CH, Huang HJ, Hsueh S, Lin SR, Jung SM, Chao FY, Huang SL, Huang CC, Yang JE, Chang TC. Cervical cancer screening program integrating

Pap smear and HPV DNA testing: a population-based study. *Int J Cancer*. 2008 Jun 15;122(12):2835-41.

14. 行政院衛生署國民健康局10年以上未做抹片婦女HPV基因型別檢驗計畫案成果報告
15. Lai CH, Chao A, Chang CJ, Huang CC, Wang LC, Hsueh S, Lin CT, Wu TI, Jao MS, Chou HH. Age factor and implication of human papillomavirus type-specific prevalence in women with normal cervical cytology. *Epidemiol Infect*. 2012 Mar;140(3):466-73.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006 Molecular Diagnostic Methods for Infectious Disease; Proposed Guideline. MM3-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA.

## 糞便潛血體外診斷醫療器材技術基準

104.7.17

### 【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. 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：

本基準適用於免疫試驗法檢測糞便中潛血的糞便潛血檢驗試劑。免疫試驗法利用單株及/或多株抗體來特定偵測人類糞便中的血紅素。這些試驗可能是自動的或手動操作。使用檢體刮杓採集而得的檢體，置放於含有萃取/保存液的檢體瓶中再進行檢驗。

本基準之檢測法是用於偵測糞便檢體中是否出現潛血，而不是檢測糞便中是否出現癌症特定之腫瘤標誌（如：腫瘤抗原、外遺傳學生物標誌或特定基因）。

## 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.6550 潛血試驗（Occult blood test）

鑑別：潛血(occult blood)試驗是測量尿或糞便中潛血的器材（潛血是含有非常少量的血只有經由化學試驗或顯微鏡或分光鏡才能測得）。

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. 預期用途之說明應符合器材宣稱的性能及特徵，包括：器材的檢測標的、糞便潛血試驗的類型（如：糞便潛血免疫試驗法）、器材為定性或定量、檢體的種類、器材為使用於實驗室、診所或居家使用，並明確說明適合使用此器材的病患族群。
2. 糞便潛血試驗的臨床意義。
3. 測試原理的描述，例如：糞便潛血免疫試驗法。
4. 器材成份之敘述，包括其主成分之含量或含量百分比。
5. 適用的檢體類型及其採集、儲存與運送方式之說明。
6. 搭配使用的採便管及其規格特徵之說明，至少包括採便量、萃取/保存液體積，報告單位 ng/mL換算為  $\mu\text{g Hb/gm feces}$ 之換算公式。
7. 搭配使用的儀器及其規格特徵之說明。
8. 器材的檢測步驟之說明。
9. 檢驗結果判讀之說明。
10. 器材的性能規格及使用限制。
11. 器材各種組合或包裝的敘述或完整清單。
12. 配件及其他配合使用之相關產品敘述。



#### 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
<p>1. 對於變異型血紅素免疫測試之靈敏度</p> <p>(Sensitivity of Immunological Tests to Hemoglobin Variants)</p>	<p>針對免疫單株抗體試驗的器材，製造業者應證明單株抗體可專一辨識正常及變異型血紅素的位置，對於臺灣較盛行的變異型血紅素，例如：Hb G-Taichung 及 Hb-J Meinung 等患者的全血檢體可呈陽性反應。否則，製造業者應於仿單的「使用限制」章節中指出，此器材尚未確認可用於測試具有各種變異型血紅素之患者。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知</p>
<p>2. 干擾</p> <p>(Interference)</p>	<p>單株和多株抗體辨識人類蛋白可能與其他物種間相關分子的抗原決定點產生交叉反應。以單株和多株抗體為基礎的免疫試驗器材，製造業者應證明下述物質不會干擾相關的免疫試驗：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 牛、雞、魚、馬、豬、兔、山羊及綿羊的血紅素。</li> <li>◆ 肌蛋白或由牛、雞、魚、馬、豬或火腿、兔、山羊及綿羊製備的肉品。</li> </ul> <p>若特定類型的肉類萃取物於免疫試驗時呈陽性反應，則製造業者應於仿單中加註警語，請受試者在檢驗前或檢驗期間不可食用該類型肉類。或者，可將肉類烹煮後，再次進行測試。如果檢驗呈陰性反應，則應在包裝仿單中說明可食用經烹煮全熟後的某些肉類。若烹煮過的肉類，仍呈偽陽性反應，則可對食用此種肉類人員進行檢驗，以確定此種肉類在經過腸道後，仍會造成偽陽性反應。</p> <p>製造業者應在仿單中明確規範檢體採樣過程應避免接觸馬桶水。若檢體可取自馬桶水中，製造業者應對馬桶水中可能會干擾潛血試驗器材檢驗結果的物質進行分析。例如：馬桶清洗劑、靛青色清潔劑、除臭劑等、氟化物、氯化物、鐵及其他金屬等。</p>	<p>CLSI EP7-A2(2005)<sup>3</sup></p>

	製造業者應對器材評估病患常用藥物的干擾，例如：維生素C、鐵劑等。	
3. 閾值 (Cut-off)	<p>製造業者應證明其糞便潛血檢驗試劑的閾值與類似品相同或相似。若器材的閾值與類似品具顯著的差異，則類似品的臨床靈敏度及特異性不適用於新產品，必須另行評估送審器材之閾值與臨床相關性</p> <p>比對送審器材與類似品的閾值可藉由序列稀釋人類正常血紅素溶液於糞便檢體來完成。建議閾值之比較可與再現性之研究合併進行。</p>	CLSI EP12-A2 (2008) <sup>4</sup>
4. 再現性 (Reproducibility)	<p>根據器材所宣稱之預期用途，於實驗室、診所或居家場所，進行產品再現性之研究。</p> <p>製造業者應製備已知濃度的人類血紅素序列稀釋液於溶液中或糞便中，提供預期使用者進行重覆測試；所測試之血紅素的濃度應盡量接近產品宣稱之閾值。稀釋檢體應重覆進行足夠次數的測試，以適當表現再現性之研究。</p>	<p>CLSI EP12-A2 (2008)<sup>4</sup></p> <p>CLSI EP5-A2 (2004)<sup>5</sup></p>
5. 線性 (Linearity)	<p>對於定量試驗，應藉由已知濃度的樣本，進行分析法的線性範圍評估。</p> <p>適當時，提交資料應敘明：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 檢體的類型與製備方法。</li> <li>● 檢體中血紅素的濃度。</li> <li>● 重覆次數。</li> <li>● 統計方法。</li> <li>● 允收基準。</li> <li>● 實驗數據。包括：線性迴歸線之斜率、截距與95%信賴區間，線性範圍，觀察到與估算線的偏差程度，以及各濃度之觀察值與期望值的偏差程度。</li> </ul>	CLSI EP6-A (2003) <sup>6</sup>

6. 分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)	對於定量試驗，應計算其空白試驗極限 (limit of blank, LoB) 及偵測極限 (limit of detection, LoD)。	CLSI EP17-A (2004) <sup>7</sup>
7. Prozone 效應研究 (Prozone Effect)	<p>對於使用抗體來檢測待測物含量的器材，可能具有Prozone效應。</p> <p>製造業者應使用非常高濃度血紅素的檢體，測試器材的Prozone效應，但無需對已可見為血便的檢體進行測試。</p> <p>若測試結果呈陽性，製造業者應於仿單中註明可得到陽性結果之血紅素的最高濃度，意即於此濃度以下不受Prozone效應之干擾。</p>	
8. 安定性 (Stability)	<p>(1) 器材安定性：應提供器材於宣稱之儲存條件下的開封前、後安定性評估資料。也應評估不同運送過程，例如：提高溫度、數次冷凍/解凍的循環，對器材的安定性是否產生影響。</p> <p>(2) 檢體安定性：應提供資料證明仿單所宣稱的檢體保存條件與保存期間安定性，所使用的檢體濃度應接近器材的閾值。</p>	<p>EN 13640 (2002)<sup>8</sup></p> <p>CLSI EP25-A (2009)<sup>9</sup></p>
9. 品質管制 (Quality Control)	<p>提供器材之品質管制程序或內建品管之說明，確認品質管制可如預期之目的，並如同仿單宣稱可正確的監控各種變異情形。</p> <p>對於家用器材，應提供一項簡單的程序或方法，讓使用者得以合理地驗證器材的性能是否符合其原來的設計規格。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知</p> <p>家用體外診斷醫療器材查驗登記須知</p>
10. 方法比較 (Method Comparison)	<p>製造業者應與具有相同方法學的類似品比較其再現性及閾值 (相關說明詳如『3. 閾值』及『4. 再現性』)。此外，尚需證明器材所獲得的結果與類似品已知的臨床結果為實質等同。</p> <p>兩種試驗方法的測試結果須以陽性、陰性及總合一致率之百分比 (overall percent agreement) 來呈現。</p>	CLSI EP9-A2 (2002) <sup>12</sup>

<p>11. 非專業使用者操作評估 (Over the Counter Tests)</p>	<p>器材預期使用者如為非醫療專業人員，建議以至少50名、50歲以上、不同教育背景之非專業使用者，評估在僅依據器材仿單說明的前提下，即可如同實驗室專業使用者正確採集檢體、使用器材及判讀測試結果，以證明器材仿單內容之適切性。</p> <p>製造業者應取得個別受試者提供的測試結果，並由一位熟悉測試步驟的專業醫療人員評估檢體的採集方式是否正確。</p> <p>建議亦應要求非專業使用者判讀包括介於borderline之陽性檢體，並與專業醫療人員判讀結果相比較，以評估兩者針對此器材之測試結果在判讀上的一致性。</p> <p>建議以問卷調查方式來評估非專業使用者了解仿單資訊的程度。</p>	<p>家用體外診斷醫療器材查驗登記須知</p>
--	--	-------------------------

## 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. CLSI EP7-A2 Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline- Second Edition (2005)
4. CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition (2008)
5. CLSI EP5-A2 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition (2004)
6. CLSI EP6-A Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures:A Statistical Approach; Approved Guideline (2003)
7. CLSI EP17-A Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline (2004)
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. US FDA Guidance for the Content of Premarket Submissions for Software Contained in Medical Devices (2005)

11. IEC 62304, Medical device software - Software life cycle processes (2006)

12. CLSI EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples;  
Approved Guideline (2002)



## 抗核抗體免疫試驗系統技術基準

104.7.17

### 【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：

本基準適用於偵測抗核抗體以協助診斷自體免疫疾病的體外診斷醫療器材。不適用於自體免疫疾病分類診斷試劑。

### 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.5100 抗核抗體免疫試驗系統（Antinuclear antibody immunological test system）

鑑別：抗核 (antinuclear) 抗體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與細胞核成分 (細胞核內的分子，如RNA、DNA或核蛋白) 作用的組織中的自體免疫抗體。此測量有助於診斷全身性紅斑狼瘡 (一種侵犯多種系統的自體免疫疾病，抗體會攻擊患者本身的組織)、肝炎 (肝病的一種)、風濕性關節炎 (rheumatoid arthritis)、Sjogrenis 症候群 (關節炎伴隨眼、眼瞼及唾液腺發炎)，及全身性硬化 (多種身體組織的慢性硬化及收縮) 等疾病。

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)，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、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. 器材所有組成及主成分 (如：抗原、抗體、受質) 之濃度或含量百分比，並說明抗體取得之源頭。
6. 檢體採集與運送的材料與方法。
7. 自動化試驗所使用的儀器及其特徵之敘述。
8. 所使用軟體之敘述。(如器材包含儀器)
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. 檢驗結果判讀之說明。
12. 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
<p>1. 精密度/ 再現性 (Precision/ Reproducibility)</p>	<p>(1) 定量/半定量試驗</p> <p>若抗核抗體試驗為量化結果，且以公認的參考物質進行標準化，可宣稱為定量試驗；若未以公認的參考物質進行標準化則為半定量試驗。</p> <p>對於定量及半定量試驗，應使用病患檢體或混合的檢體建立器材在同次操作 (within-run)、不同次操作 (between-run) 的精密度、及總精密度。</p> <p>應在合適的濃度進行精密度的評估，包含超出可報告區間與鄰近臨床判別點等濃度。</p> <p>提交資料應敘明：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 檢體類型 (如：血清、血漿等)。</li> <li>● 實驗設計 (如：操作天數、操作次數及每次操作之重複數等)。</li> <li>● 標的濃度。</li> <li>● 含高、中、低三種濃度之同次操作、不同次操作及總精密度的平均值、標準偏差 (SD)、變異係數 (% CV)、及允收基準。</li> <li>● 實驗步驟及所使用之材料。</li> <li>● 分析法若使用新的技術或主觀判讀來判定試驗結果時，應評估三個不同實驗地點間之再現性，並提供這些地點之描述、各地點之操作人員數及執行方法。</li> </ul>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p> <p>CLSI EP5-A2 (2004)<sup>3</sup></p> <p>CLSI EP12-A2 (2008)<sup>4</sup></p>

	<p>(2) 定性試驗</p> <p>對於定性分析法，應使用非常鄰近判別點/ 閾值 (cut-off) 濃度的陽性與陰性檢體進行再現性試驗。提交資料應敘明事項得參照前段。</p>	
<p>2. 分析特異性- 干擾 (Analytical Specificity-Interference)</p>	<p>潛在的干擾物質包含：抗凝劑、保存劑、抗體（如：human anti-mouse antibodies (HAMA)）、血清中常見的物質（如：三酸甘油脂、血紅素、膽紅素等）、或特定病患族群可能常用的治療藥物等。</p> <p>提交資料應敘明：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 檢體類型。</li> <li>● 測試干擾物的種類與濃度。</li> <li>● 檢體中抗核抗體的濃度（應包括鄰近判定點的濃度）。</li> <li>● 測試干擾的方法、判定干擾之允收基準。</li> <li>● 實驗結果。應指出特定干擾物存在時，觀察到的任何偏差趨勢（亦即正偏差或負偏差）與其回收率範圍。</li> </ul>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p> <p>CLSI EP7-A2 (2005)<sup>5</sup></p>
<p>3. 分析特異性- 交叉反應 (Analytical Specificity-Cross-reactivity)</p>	<p>由已知的自體免疫與傳染性疾病之病患取得測試血清，證明器材不會與其他自體抗體及傳染性疾病之抗體產生交叉反應。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p>
<p>4. Prozone效應研 (Prozone Effect)</p>	<p>對高抗體效價的檢體進行檢驗，且指出不會產生Prozone效應的最高抗體效價。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p>

<p>5. 線性 (Linearity)</p>	<p>對於定量及半定量試驗，應藉由已知濃度的樣本，進行分析法的線性範圍評估。</p> <p>提交資料應敘明：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 檢體的類型與製備方法。</li> <li>● 檢體中抗核抗體的濃度。</li> <li>● 重複次數。</li> <li>● 統計方法。</li> <li>● 允收基準。</li> <li>● 實驗數據。包括：線性迴歸線之斜率、截距與95%信賴區間，線性範圍，觀察到與估算線的偏差程度，以及各濃度之觀察值與期望值的偏差程度。</li> </ul>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p>
<p>6. 分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)</p>	<p>對於定量試驗，應計算其空白試驗極限 (limit of blank, LoB) 及偵測極限 (limit of detection, LoD)。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章 CLSI EP17-A (2004)<sup>6</sup></p>
<p>7. 期望值/ 閾值 (Expected values/ Cut-off)</p>	<p>應對決定分析法的臨床判別點/閾值之理論依據加以描述，包含用以決定正常族群及患病族群的樣本數之統計方法，並摘要說明所評估病患之年齡層、性別、族群等人口統計學資料。</p> <p>應證明產品閾值可適當的區分陽性及陰性檢體。器材若有不確定區段 (equivocal range) 應加以定義，並指明結果介於此區段時之處置方式。</p> <p>應定義決定閾值之統計方法，適當時提供 Receiver Operator Curve (ROC) 分析結果。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p>
<p>8. 校正及品管材料 (Calibrators and Control)</p>	<p>參照本署「體外診斷醫療器材校正品技術基準」提供校正品技術文</p>	<p>體外診斷醫療器材校正品技</p>

Material)	<p>件。</p> <p>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。</p> <p>有關anti-DNA分析法之追溯性，應以WHO Wo/80國際標準品，或可追溯至前述標準品進行標準化。</p>	<p>術基準<sup>7</sup></p> <p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p>
9. 安定性 (Stability)	<p>(1) 器材安定性：應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>(2) 檢體安定性：應提供文件或參考依據以證明仿單所宣稱的檢體保存條件（如：保存溫度、可接受的冷凍/解凍循環次數等）與保存期間。</p>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第5章</p> <p>EN 13640 (2002)<sup>8</sup></p> <p>CLSI EP25-A (2009)<sup>9</sup></p>
10. 方法比較 (Method Comparison)	<p>應將申請器材與相同用途之類似品進行比較，或同時與公認的參考方法進行比較，以對器材的性能特徵作公正的評估，特別是當擬申請器材與類似品所使用的方法或技術有很大的差異時。</p> <p>應評估涵蓋在抗核抗體分析範圍濃度內的患者檢體，包含鄰近閾值濃度之檢體。應以具統計意義數量的陽性與陰性檢體進行研究，並敘明如何選擇樣本及排除的理由。</p> <p>提交資料應敘明：</p> <p>(1) 定量/半定量試驗</p> <p>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</p>	<p>US FDA Guidance (2009)<sup>2</sup> 第6章</p> <p>CLSI EP9-A2 (2002)<sup>10</sup></p> <p>CLSI EP12-A2 (2008)<sup>11</sup></p>

identity)。應說明所用的迴歸分析法（如：Deming regression 或 Passing-Bablok regression）、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（ $Sy/x$ ）、及相關係數（correlation coefficient）。

## (2) 定性試驗

以2x2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、陰性百分比及整體一致性，包括95%信賴區間。

如擬申請器材或相比較的器材（方法）有不確定區段，則應註明此類結果如何置入2x2表中分析，並於結果中描述。

特殊考量事項：

### (1) 抗雙股DNA（dsDNA）抗體試驗

下述方法學的變異，可能會導致擬申請器材與類似品於方法比較上的差異：

- 雙股DNA抗原之來源。
- 抗原不純度。
- 捕捉抗原（capture antigen）的呈現方式。

為了解決這些差異，應以已知濃度抗雙股DNA抗體加上參考物質（如：WHO Wo/80）同時評估比較器材與類似品，並以迴歸分析法統計分析結果。

若器材宣稱可測量高親和力抗雙股DNA抗體，應提供資料證明器材僅能測量高親和力抗體，並檢附與Farr assay比對測試的結果。

	<p>(2) 抗單股DNA (ssDNA) 抗體試驗</p> <p>如擬申請器材可測量抗單股DNA抗體，應描述抗原的製造方法及來源。若捕捉抗原亦可捕捉抗雙股DNA抗體，則應於仿單預期用途聲明：抗單股DNA抗體試驗結果須連同抗雙股DNA抗體結果方能判讀，亦即可同時偵測到抗單股DNA抗體與抗雙股DNA抗體。</p>	
--	--	--

## 五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. Guidance for Industry and FDA Staff Recommendations for Anti-Nuclear Antibody (ANA) Test System Premarket (510(k)) Submissions. (US FDA guidance 2009)
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. CLSI document EP7-A2 "Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline."(2005)
6. CLSI document EP17-A "Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline." (2004)
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. CLSI document EP9-A2 "Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline." (2002)
11. CLSI EP12-A2 "User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition" (2008)

## 單次使用之靜脈血液檢體收集設備技術基準

104.7.17

### 【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時，臨床前測試應檢附資料及所須進行項目之建議。本基準未包含臨床試驗等其他資料之要求，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/或臨床試驗等）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/或臨床試驗）資料；另本基準將不定期更新。
3. 臨床前測試及臨床評估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：

本基準適用於真空及非真空之單次使用靜脈血液檢體收集設備，不包含採血針及採血針固定器（holder），亦不包含採血器（由有刻度的針筒與可移動的活塞組成，管的一端有可連接空針的接頭之採血設備）。

### 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.1675 血液樣本收集設備 (Blood specimen collection device)

鑑別：血液樣本收集設備是醫學上用來收集並處理血液樣本以及由非血清(細胞)成份中分離血清以作進一步試驗之器材。此種器材的一般型包括血液收集試管、小玻璃瓶、系統、血清分離器、血液收集盤，或真空樣本試管。

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。
2. 器材之所有組成，以及主成分之濃度或含量百分比，包括容器材質、抗凝劑之濃度含量等。

常見採血管及添加物如下表<sup>2</sup>但不限於：

採血管種類	添加物
Serum	Clot activator
Serum	Separation gel/ Clot activator
Plasma/whole blood	EDTA
Plasma/whole blood	Heparin
Plasma separation	Gel/ Heparin; Gel/ EDTA
Plasma/whole blood	Citrate (1:9) (1容積血液需9容積citrate solution)
Plasma/whole blood	Glycolytic inhibitor
Whole blood	Citrate (1:4) (1容積血液需4容積 citrate solution)

3. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
4. 配件及使用上所需之相關產品。
5. 器材儲存及運送之環境溫度。
6. 檢體採集之注意事項，包括：多管採血時採血試管使用的建議順序、採血後之相關處理步驟、置放之環境溫度等。



#### 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. 標稱容量及體積標示測試 (Test for nominal capacity and graduation marks)	非真空之單次使用靜脈血液檢體收集設備應確認其標稱容量及標示體積是否正確，依標準建議，其誤差應小於±10% <sup>2,3</sup> 。	CLSI H01-A6 (2010) <sup>2</sup> EN 14820 (2004) <sup>3</sup>
2. 抽吸體積測試 (Test for negative pressure draw volume)	真空之單次使用靜脈血液檢體收集設備應確認其負壓抽吸體積是否正確，依標準建議，其誤差應小於±10% <sup>2,3</sup> 。	CLSI H01-A6 (2010) <sup>2</sup> EN 14820 (2004) <sup>3</sup>
3. 滲漏試驗 (Test for leakage of container)	以 Sodium fluorescein 試劑注入容器中，混和兩分鐘後，倒置容器於水中並以紫外光檢查，確認該容器未滲漏。	EN 14820 (2004) <sup>3</sup>
4. 離心力試驗 (Test for robustness of container)	提供器材可容許之離心速度及離心時間，依標準建議，需確認離心後之容器未有破壞、爆裂或其他可見的損傷，器材應至少能承受3000 g <sub>n</sub> 、10分鐘之加速度。  器材如需長時間（約30分鐘或以上）離心者，應進行可耐受之離心溫度測試。  註：g <sub>n</sub> = 9.80665 m/s <sup>2</sup>	EN 14820 (2004) <sup>3</sup>
5. 添加劑的容許量 (Additive tolerance)	容器內添加劑的實際含量、體積應符合製造業者宣稱之範圍 <sup>2,3</sup> ，依標準建議，其誤差應小於±10% <sup>3</sup> 。	CLSI H01-A6(2010) <sup>2</sup> EN 14820 (2004) <sup>3</sup>
6. 空白值分析 (Blank analysis)	微量元素測定所使用之試管應提供對該微量元素測定項目之空白值分析資	CLSI GP34-A (2010) <sup>4</sup>

	料。	
7. 精密度 (Precision)	<p>評估器材適用檢驗項目其檢驗數據之精密度，應至少包含批次間 (between-lot) 及同管內 (within-tube) 精密度。</p> <p>批次間 (between-lot) 精密度應測試三批試管，並進行對照試管 (control tube) 之2重覆檢測，即各分析品項之測試應包含同一健康個體的五支試管 (三批次試管及二對照試管)<sup>4</sup>。</p> <p>同管內 (Within-tube) 精密度應進行對照試管及測試管之3重覆檢測<sup>4</sup>。</p> <p>以上檢體應至少取自20位健康個體<sup>4</sup>。</p>	<p>CLSI GP34-A (2010)<sup>4</sup></p> <p>CLSI EP5-A2 (2004)<sup>5</sup></p>
8. 與同類產品之比對測試 (Method comparison)	<p>針對仿單宣稱之效能及器材之預期用途與同類產品進行比對測試<sup>4</sup>。若仿單未清楚載明預期用途，仍應依器材預期使用之檢測項目來進行比對。</p> <p>應提供95%信賴區間下的線性回歸之斜率 (slope) 及截距 (intercept)<sup>6</sup>。</p>	<p>CLSI GP34-A (2010)<sup>4</sup></p> <p>CLSI EP9-A2 (2002)<sup>6</sup></p>
9. 滅菌確效資料 (Sterilization validation)	<p>包括廠內滅菌管制流程、滅菌方法、滅菌參數、滅菌確效計畫、近期滅菌確效報告、滅菌放行報告。</p>	<p>ISO 11137 (1995)<sup>7</sup></p> <p>ISO 11137-1 (2006)<sup>8</sup></p> <p>ISO 11137-2 (2009)<sup>9</sup></p> <p>ISO 11137-3 (2006)<sup>10</sup></p>
10. 安定性 (Stability)	<p>(1) 器材安定性：應提供器材於宣稱之儲存條件下的開封前、後安定性評估資料。也應評估不同運送過程，例如：提高溫度，對器材的安定性是否產生影響。評估項目應包含器材之外觀變化<sup>6</sup>、標稱容量 (非真空試管) / 負壓抽吸體積 (真空試管)<sup>2</sup>、所宣稱之離心力強度評估<sup>2</sup> 及無菌試驗<sup>3</sup>。另應提供添加劑於有效期間內之活性/濃度評估資料，其差異應小於所宣稱之活性/</p>	<p>CLSI H01-A6(2010)<sup>2</sup></p> <p>EN 14820 (2004)<sup>3</sup></p> <p>CLSI GP34-A (2010)<sup>4</sup></p> <p>EN 13640 (2002)<sup>11</sup></p> <p>CLSI EP25-A (2009)<sup>12</sup></p>

	<p>濃度±5%<sup>2</sup>。</p> <p>(2) 檢體安定性：應提供器材採集檢體後，保存於採集容器內之安定性試驗評估資料。檢體數至少為20支<sup>3</sup>。</p>	
--	---	--

## 五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. CLSI H01-A6 Tubes and Additives for Venous and Capillary Blood Specimen Collection (2010)
3. EN 14820 Single-use containers for human venous blood specimen collection. (2004)
4. CLSI GP34-A Validation and Verification of Tubes for Venous and Capillary Blood Specimen Collection (2010)
5. CLSI EP5-A2 Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline.(2004)
6. CLSI EP9-A2 Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline (2002)
7. ISO 11137 Sterilization of Health Care Products - Requirements for Validation and Routine Control-Radiation Sterilization and Amendment 1 (1995 Amendment 2001)
8. ISO 11137-1 Sterilization of medical devices -- Microbiological methods -- Part 1:Determination of a population of microorganisms on products(2006)
9. ISO 11137-2 Sterilization of medical devices -- Microbiological methods -- Part 2:Tests of sterility performed in the definition, validation and maintenance of a sterilization process(2009)
10. ISO 11137-3 Sterilization of health care products —Radiation — Part 3:Guidance on dosimetric aspects (2006)
11. EN 13640 Stability testing of in vitro diagnostic reagents (2002)
12. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)

