

糖化血色素體外診斷醫療器材（免疫分析法）技術基準

Guidance for Glycosylated Hemoglobin (Immunoassay Principle) In Vitro Diagnostic Devices

108.10.28

【說明】

1. 本指引係「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。本指引未包含臨床評估等其他資料之要求，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規之規定。廠商亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估等）之資料。
2. 本指引依據現行之參考資料制定，惟科技發展日新月異，致法規更新恐有未逮處，為確保國人健康安全，審查人員將視產品宣稱之效能、作用原理與設計之安全性及功能性，要求廠商提供本指引所列項目外之驗證評估（含臨床前測試及/或臨床評估）資料；另本指引將不定期更新。
3. 臨床前測試資料應包括檢驗規格（含各測試項目之合格範圍及其制定依據）、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。
4. 如製造廠未進行表列測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告，以證實產品仍具有相等之安全及功能。
5. 各項測試如本指引或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造廠自行制定規格；如本指引或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，應檢附相關文獻或科學性評估報告以說明訂定該規格之依據。
6. 製造廠使用之測試方法如與本指引所列參考方法不同，但(1)具等同性者，應檢附製造廠測試方法供審核；(2)如不具等同性，應檢附製造廠測試方法及相關文獻或科學性評估報告以說明該測試方法制定之依據。
7. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造廠得參照新版標準進行測試。

一、本指引適用之醫療器材範圍：

本指引適用於以免疫分析法定量檢測人類血液檢體中糖化血紅素（HbA1c）之體外診斷醫療器材。

二、本指引適用醫療器材之衛生福利部公告分類分級品項及其鑑別

公告品項：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：檢測標的、是否為自動化、定量檢測、用於特定疾病或狀況的診斷、檢體種類（如：全血、溶血液）、受檢族群等。
2. 預期的使用者（如：專業使用者）。
3. 器材的功能（如：用於評估糖尿病的控制程度及確定適當的胰島素用量或協助診斷糖尿病等）。
4. 檢驗原理，以及明確說明是否需要測試總血紅素（Hb）、是否需要經計算得出結果等。
5. 器材之所有組成，以及主成分（如：反應物、酶）之濃度或含量百分比。
6. 檢體採集、運送及保存所使用的材料與方法。
7. 所使用的全自動、半自動生化分析儀或分光光度計及其規格、特性。
8. 所使用軟體之敘述。
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：校正品、品管材料）。
11. 檢驗結果判讀之說明及注意事項，包括參考區間。
12. 器材的性能規格及相關的干擾因素。

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. 方法比較 (Method Comparison)</p>	<p>使用已核准上市的器材或參考方法（如：HPLC-mass spectrometry或HPLC-capillary electrophoresis）來進行此項研究。執行時應注意檢體種類及其濃度分佈範圍等，並針對結果進行合理的統計分析。應提供至少40支全血檢體比對研究結果，如為協助診斷之器材，應提供至少120支全血檢體比對研究結果，其濃度應涵蓋整個分析範圍並盡可能平均分佈。</p> <p>器材與已核准上市器材或參考方法間如有線性相關，可使用線性迴歸分析，並提供斜率、截距、95%信賴區間與相關係數、與標準或比較方法之偏差（Bias）及標準差（SD）等資料。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2017)¹</p> <p>CLSI EP09-A3(2013)²</p> <p>US FDA CFR Title 21 Part 862(2017)¹⁴</p>
<p>2. 精密度 (Precision)</p>	<p>評估及計算器材在同日（within-day）、日間（between-day）及批次間（between-lot）等的精密度。</p> <p>此項評估至少應包括兩個濃度的檢體，且濃度均應在擬申請器材的測量範圍內並具有一定的臨床意義，例如選用該檢驗項目的參考區間內或臨床決策值的濃度的檢體。</p> <p>批次間（between-lot）精密度使用至少3批次試劑進行評估，每件檢體重覆檢驗3次。</p> <p>如為協助診斷之器材，檢體濃度應包括接近5.0%、6.5%、8.0%、12.0%的檢體，且使用至少3批號試劑與3台儀器，分別進行至少20天之分析。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2017)¹</p> <p>CLSI EP05-A2(2006)³</p> <p>US FDA CFR Title 21 Part 862(2017)¹⁴</p>
<p>3. 線性 (Linearity)</p>	<p>使用涵蓋所宣稱的量測濃度範圍之不同濃度的檢體（建議至少7個）來進行此項評估。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知</p>

	所用檢體應盡可能與臨床檢體相似且線性範圍應至少涵蓋4.0%至12.0%。	(2017) ¹ CLSI EP06-A (2003) ⁴
4. 分析特異性 (Analytical Specificity)	<p>針對檢體常見的干擾物質進行研究。可能造成干擾的物質包括、但不限於：溶血（血紅素）、三酸甘油酯、膽紅素等，或其他可能干擾檢驗反應的外源物質進行評估，並提供各種干擾物質可能造成干擾之濃度。</p> <p>評估血紅素變異型（HbC、HbD、HbE、HbS）、胎兒血紅素F（HbF）、乙醯化血紅素（acetylated Hb）、醯胺化血紅素（carbamylated Hb）、不穩定糖化血紅素（labile HbA1c）等是否干擾檢測結果。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)¹</p> <p>CLSI EP07-A2 (2005)⁵</p> <p>WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 (2011)⁶</p> <p>NGSP Reference (2017)⁷</p>
5. 校正品／品管材料 (Calibrator/ Quality Control Material)	<p>器材內如含搭配使用的校正品、品管材料，應說明相關資訊，並參照本署公告之「體外診斷醫療器材校正品技術基準」、「體外診斷醫療器材品管材料技術基準」提供必要的文件。</p> <p>如果器材含搭配使用的校正品、品管材料時，應說明該產品的功能（如：該產品決定化學物質是否正確運作，該產品決定加入的檢體是否足夠，該產品決定是否遵守適當的決定），以及該產品的成分。</p>	<p>體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)⁸</p> <p>體外診斷醫療器材品管材料技術基準 (2017)⁹</p>
6. 檢體採集及處理 (Specimen Collection and Handling)	<p>(1) 檢體採集</p> <p>說明產品使用的檢體類型。全血檢體應明確說明可使用何種抗凝劑，並提供資訊證明這些抗凝劑對檢驗沒有顯著影響。</p> <p>(2) 檢體保存</p> <p>提供評估資料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>	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017) ¹
7. 安定性 (Stability)	提供器材於所宣稱之儲存條件下的開封前、後的安定性評估資料。	<p>CLSI EP25-A (2009)¹⁰</p> <p>ISO 23640 (2011)¹¹</p>

8. 參考區間 (Reference Interval)	提供常用檢體類型的參考區間評估資料或參考文獻，包括適當的參考群體之敘述。	CLSI EP28-A3C (2010) ¹²
9. 追溯性 (Traceability)	提供NGSP追溯文件。若為IFCC認可之方法，則應提供 NGSP測定結果與IFCC測定結果的換算公式。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017) ¹ US FDA CFR Title 21 Part 862 (2017) ¹⁴
10. 標示 (Labeling)	參照本署「體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則」。 考量器材特性，建議加註相關說明，例如：血紅素病變 (hemoglobinopathy) 可能會干擾糖化血紅素之分析。溶血性疾病、使紅血球存活期縮短之疾病 (如急性失血、缺鐵)，可能會影響糖化血紅素檢測結果。大量胎兒血紅素F (HbF) 或其他變異紅血球 (如適用) 可能影響糖化血紅素檢測結果。檢測結果不可替代每日血糖監控。	體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015) ¹³

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2017)
2. CLSI EP09-A3, Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Third Edition. (2013)
3. CLSI EP05-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline - Second Edition. (2006)
4. CLSI EP06-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline. (2003)
5. CLSI EP07-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Second Edition. (2005)
6. WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of Diabetes Mellitus (2011)
7. NGSP. HbA1c Assay Interferences, HbA1c methods: Effects of Hemoglobin Variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and Elevated Fetal Hemoglobin (HbF)

(2017)

8. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (2014)
9. 體外診斷醫療器材品管材料技術基準 (2017)
10. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents. (2009)
11. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
12. CLSI EP28-A3C, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. (2010)
13. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)
14. US FDA Code of Federal Regulations Title 21 Part 862 Clinical Chemistry and Clinical Toxicology Devices Section 862.1373 Hemoglobin A1c test system (2017)