

行政院衛生署 函

機關地址：104台北市中山區林森北路80號
傳 真：(02)25237318
聯絡人及電話：邱巖之(02)85906666轉6889
電子郵件信箱：pacyc@doh.gov.tw

104



台北市建國北路二段87號10樓之一

受文者：中華民國西藥代理商商業同業公會

發文日期：中華民國98年12月29日
發文字號：衛署藥字第0980348387號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：普通
附件：公告影本及體外診斷醫療器材查驗登記須知(草案)

主旨：檢送「體外診斷醫療器材查驗登記須知」修訂草案公告，並檢附修訂草案1份，請查照轉知。

說明：

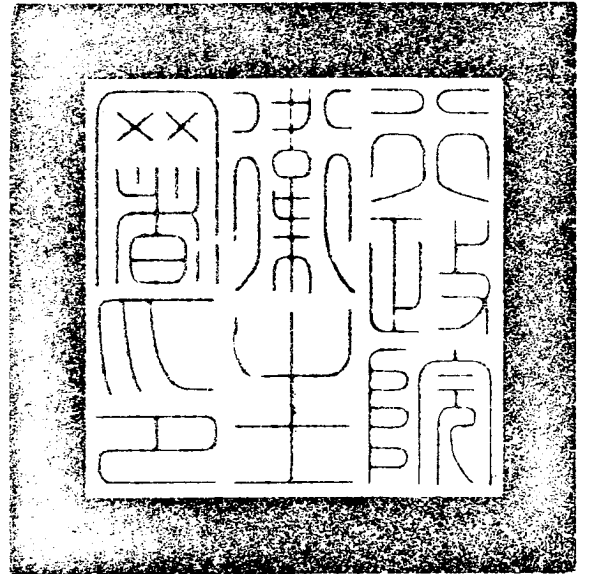
- 一、體外診斷試劑及其相關儀器系統，併稱體外診斷醫療器材(IV D)，列屬醫療器材管理，應符合藥事法暨醫療器材管理辦法、醫療器材查驗登記審查準則及其相關規定辦理。
- 二、為加強體外診斷醫療器材之管理，其於辦理查驗登記時，除應符合醫療器材查驗登記審查準則及相關規定外，尚應依「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之規定，檢附相關資料以作為上市前審查之補充說明。

正本：經濟部國際貿易局、行政院衛生署疾病管制局、台北市美國商會、美僑商會醫療器材組、台北市歐洲商務協會、中華民國全國工業總會、中華民國西藥代理商商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會、中華民國西藥代理商商業同業公會、台北市儀器商業同業公會、台北市西藥商業同業公會、台北市進出口商業同業公會、台北市儀器商業同業公會、台北市醫療器材商業同業公會、台南市醫療器材商業同業公會、台灣省西藥商業同業公會、台灣科學工業園區科學工業同業公會、台灣區電機電子工業同業公會、台灣區製藥工業同業公會、台灣區醫藥暨生技器材工業同業公會、台灣臨床檢驗標準協會、社團法人中華無菌製劑協會、南部科學工業園區管理局、桃園縣儀器商業同業公會、高雄市西藥商業同業公會、高雄市醫療器材商業同業公會、新竹科學工業園區管理局、中華民國生物產業發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、中華生物科技發展協會、財團法人台灣電子檢驗中心、財團法人醫藥品查驗中心

副本：本署法規委員會、本署企劃處、本署藥政處(均含附件)

署長 楊志良

行政院衛生署 公告



發文日期：中華民國98年12月29日
發文字號：衛署藥字第0980333840號
附件：體外診斷醫療器材查驗登記須知（草案）

主旨：公告「體外診斷醫療器材查驗登記須知（草案）」。

依據：行政程序法第一百五十九條第二項。

公告事項：

- 一、修正機關：行政院衛生署。
- 二、草案內容：詳如附件。本案另載於本署全球資訊網站（網址：<http://www.doh.gov.tw>），「衛生署公告」網頁。
- 三、對於本公告內容如有任何意見或修正建議者，請於本公告次日起30日內陳述意見或洽詢：
 - （一）承辦單位：行政院衛生署藥政處
 - （二）地址：台北市中山區林森北路80號
 - （三）電話：（02）85906666分機6889
 - （四）傳真：（02）25237318
 - （五）電子郵件：pacyc@doh.gov.tw

副本：本署藥政處

署長 楊志良

體外診斷醫療器材查驗登記須知 (草案)

壹、前言

體外診斷醫療器材查驗登記應依醫療器材查驗登記審查準則及相關規定辦理。本須知所稱體外診斷醫療器材 (In Vitro Diagnostic Device, IVD)，係指蒐集、準備及檢查取自於人體之檢體，作為診斷疾病或其他狀況 (含健康狀態之決定) 而使用之診斷試劑、儀器或系統等醫療器材。體外診斷試劑係指前述之任何試劑、校正物質或對照物質。

為了加強對於體外診斷醫療器材之管理，確保體外診斷醫療器材之安全性及功效性，本署特制定本須知，作為體外診斷醫療器材查驗登記審查之補充規定。

體外診斷醫療器材須依『醫療器材查驗登記審查準則』第二章第十五條及第十七條要求檢附以下資料，以證明器材之安全性與功效性：

- 一、黏貼或裝釘於標籤黏貼表上之中文仿單目錄、使用說明書、包裝及標籤。
- 二、臨床前測試及原廠品質管制之檢驗規格與方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。
- 三、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等有關資料。但申請查驗登記之醫療器材如係儀器類產品者，得以涵蓋本款資料之操作手冊及維修手冊替代之。
- 四、學術理論依據與有關研究報告及資料。
- 五、臨床試驗報告。
- 六、發生游離輻射線器材之輻射線防護安全資料。

貳、適用範圍

本須知適用於列屬本署『醫療器材管理辦法』附件一 A 臨床化學及臨床毒理學、B 血液學及病理學、C 免疫學及微生物學，及其他相關規定公告之體外診斷醫療器材。

參、第二等級體外診斷醫療器材查驗登記申請資料 (不含行政資料)

第一條、中文仿單目錄、使用說明書、包裝及標籤應提供下列資料：

- 一、提供體外診斷醫療器材之實體相片或任何可說明實體之目錄。
- 二、中文仿單或外文仿單及其中文譯稿。所有體外診斷醫療器材均須考慮使用者所具備的訓練與知識而提供適當的仿單，並將其附著或黏貼於銷售的包裝上。
- 三、儘可能以符合國際標準 (如 EN 980、ISO 15223) 或本署公告之符號及顏色標示相關資訊。若無相關標準時，製造業者須提供符號與顏色的說明。
- 四、具危險性之體外診斷醫療器材要根據其成分與形式的特性，遵循相關公告之規定

標示。假如體外診斷醫療器材無足夠空間可供黏貼，警示須置於標示或仿單上。

五、標籤或包裝所應載明之資訊請參考附錄一。

六、仿單所應載明之資訊請參考附錄二。

第二條、臨床前測試及原廠品質管制之檢驗規格與方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書應依據體外診斷醫療器材之特徵提供下列資料：

一、前項資訊通常包括、但不限於以下項目：

(一)、靈敏度 (Sensitivity)。

(二)、特異性 (Specificity)。

(三)、干擾性研究 (Interference study)。

(四)、準確性 (Accuracy)。

(五)、精密度/再現性 (Precision/Reproducibility)。

(六)、閾值確認 (Cut-off Value)。

(七)、安定性 (Stability)。

(八)、追溯性 (Traceability)。

(九)、其他為了證明符合相關安全性與功效性要求所需之化學、物理、電力、機械、生物性、電性安全、電磁相容性、軟體驗證、無菌或微生物限量等內容的說明資料。

二、臨床前測試應擇一符合下列基本要求，並建議於器材設計時採用本署公告之採認標準或其他國際標準。若因正當理由無法符合時，必須提供相當之替代方案。

(一)、得與國內已核准上市或美國、日本、加拿大、瑞士、澳洲及歐盟中至少一國核准上市之同類產品進行比對測試。

(二)、符合 GHTF Essential Principle for IVD。

三、臨床前測試之表述方式包含：

(一)、實驗設計描述，至少包括：材料、方法、允收基準。

(二)、資料分析方法。

(三)、實驗報告 (得以圖表表示)。

(四)、實驗結論。

(五)、本署審查時，原則上得以含上述四項內容之文件作為審查的依據，惟必要時得要求檢附原始測試紀錄 (Raw data)。

四、若為供使用者自我測試之家用體外診斷醫療器材，應檢附非專業使用者自我測試之評估報告。

五、若為無菌製品，須檢附滅菌確效資料。

六、若為具輻射性的體外診斷醫療器材，須提供詳細的資訊，說明輻射的性質、防護措施、防止誤用、及防止裝設時產生危害的方法。

七、無同類產品可供比對測試及新檢驗項目、新方法、新原理之體外診斷醫療器材，則以新體外診斷醫療器材管理。應檢附學術理論依據與有關研究報告及資料，並檢附臨床評估報告，前述臨床評估得參考第肆章第十條規定辦理。

第三條、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣應提供下列資料：(但申請查驗登記之醫療器材如係儀器類產品者，得以涵蓋本款資料之操作手冊及維修手冊替代之。)

一、預期用途，其內容得包含：

(一)、器材的檢測標的。

(二)、器材是否為自動化。

(三)、器材的預期用途。

(四)、器材為定性、半定量或定量。

(五)、用於特定疾病、狀況或風險因子的檢測、定義或判別。

(六)、檢體的種類(例如：血清、血漿、全血、組織切片、尿液)。

(七)、受檢族群。

二、體外診斷醫療器材的功能敘述(篩檢、監控、診斷或協助診斷、疾病的分期)。

三、檢測方法或儀器操作原理之敘述。

四、預期的使用者(專業或非專業使用者)。

五、器材所有組成之敘述，如：抗原、抗體、受質、核酸引子、緩衝液、建議搭配使用的品管材料與校正品等。

六、檢體採集及其運送材料之敘述。

七、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)

八、自動化試驗所使用的儀器及其特徵之敘述。(如適用)

九、所使用軟體之敘述。(如適用)

十、體外診斷醫療器材各種組合或包裝的敘述或完整清單。(如適用)

十一、配件及其他配合使用之相關產品敘述。(如適用)

十二、須檢附一份完整製造過程之流程圖及其描述。

十三、須檢附一份活性原料之檢驗報告。

肆、第三等級體外診斷醫療器材查驗登記之特殊要求

第四條、第三等級體外診斷醫療器材除前章所述資料外，尚應提供下列補充資料：

- 一、原料與半製（成）品之規格與分析方法。（如適用）
- 二、產品製造及純化過程。（如適用）
- 三、產品之規格與技術性資料。
- 四、製程管制或批次製造紀錄。
- 五、安定性資料。（如適用）
- 六、分析方法確效。
- 七、臨床評估報告。

第五條、原料與半製（成）品之規格與分析方法：

一、原料與半製（成）品須檢附原廠規格：

（一）、特性描述：用以製造體外診斷試劑最終成品的任何原料與半製品均須有明確之敘述，如化學結構、一級和次單元結構（primary and subunit structure）、分子量、分子式、名稱、抗體種類/亞型（antibody class / subclass），及針對其特性進行鑑別、效價、特異性、純度、安定性、一致性等之分析測試結果

（二）、物理化學試驗：

依實際需要選擇適當項目分析之，例如：

- 1、
 - i. 基酸分析；
 - ii. 氮端與碳端之胺基酸序列；
 - iii. 完整胺基酸序列；
 - iv. 核酸序列；
 - v. 胜肽圖譜/酵素水解圖譜；
 - vi. 雙硫鍵鍵結的測定；
 - vii. SDS-PAGE（Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis，包括還原及非還原條件）；
 - viii. 等電點聚焦電泳；
 - ix. 傳統與高效液相層析，如逆相（reverse-phase）、分子篩（size exclusion）、離子交換（ion-exchange）等；
 - x. 質譜儀圖譜；
 - xi. 測定蛋白質之去胺基（deaminated）、被氧化（oxidized）、斷裂（clipped）和聚集（aggregated）形式或其他變異物，如胺基酸置換（substitutions）、拼接（adducts）/衍生物；
 - xii. 測定非專一性宿主蛋白、DNA 與試劑之殘餘量；
 - xiii. 免疫化學分析；
 - xiv. 負荷菌與內毒素之定量；
 - xv. 抗體中和反應；
 - xvi. 凝血反應；
 - xvii. 抑制凝血反應試驗；
 - xviii. 蛋白質之氮含量。
- 2、對於修飾作用（modification），如醣化作用，以及與其他物質如蛋白質、酵素、放射性核種或化學藥品等形成衍生物質，其物理化學特性也須予以敘述，包括衍生或結合之程度、未修飾原料之含量、游離物質（例如酵素、蛋白質、放射性核種等）之去除、以及經修飾原料之安定性。
- 3、所有的測試方法須有完整的敘述以及結果，包括色層分析圖、電泳的原始

照片、光譜及質譜等之資料。

4、所述資料可以允收標準、測試步驟及測試結果輔助審查。

(三)、活性原料之測試：

須敘述並提供每一種原料以體外（必要時以活體）測試效價、特異性、活性結果及相關規格。所使用之每一種分析須予敘述，包括所用的方法與標準品、試驗過程、組間與組內分析的變異性、線性分析及可接受之範圍。

(四)、規格與分析方法：

1、原料與半製（成）品之規格及測試：

須詳述放行測試（release testing）之規格及分析方法、有效期限之制定、運送條件及原料與半製品之鑑別、純度、強度及/或效價、特異性、批次間一致性等規格與檢驗方法。若為非學術理論公認之檢驗方法，須予確效以證實其合適性。

2、不純物：

必要時須提供不純物包括原料與半製品蛋白質是否變異（如斷裂、聚集、去胺與氧化）與其他不純物（如製程中試劑和細胞培養成分等）之分析資料。

二、對照標準品/血清組：

(一)、對照標準品：如使用國際對照標準品，須檢附該標準品之規格與分析成績書。

若無對照標準品，可自行建立廠內一級對照標準品（in-house, primary reference standards），但須檢附該標準品之特性、規格與分析成績書。

(二)、廠內工作標準品：廠內工作對照標準品（working reference standards）須檢附其製備、特性、規格、測試、更新與分析成績書。

第六條、產品製造及純化過程：

對於第三等級體外診斷試劑製程中之管制須有完整之敘述，並檢附書面作業程序。

一、製造流程圖：須檢附一份完整製造過程之流程圖及其描述。

二、原料：

(一)、須表列所有使用於製造過程中之原料與半製（成）品成份之名稱、測試方法與規格，或其參考文獻。對於購買之原料，須有供應商之分析證明或廠內檢測結果。

(二)、須表列所有使用於製造原料與半製品之特殊試劑與材料，如培養基、稀釋液、染劑、試劑、緩衝液、血清、抗生素、單株抗體、保藏劑之測試方法、測試

結果與其相關之規格。某些情況下（如使用胜肽或單株抗體為製造原料與半製（成）品時）則須詳述其製備過程及特性。

- (三)、動物性原料、試劑及成分的管制：若於製造過程中有使用由動物來源取得之原料時，需證明其不含外來物質，如牛海綿狀腦病變（Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE）物質，或其他動物病毒。

三、製造過程：依其原料來源之不同，須有其安全性相關之資料，例如：

(一)、動物來源：

對於在製造過程中所使用的動物，如用來製造腹水的老鼠、產生血清抗體的兔子、或是基因轉殖動物，須依實際需要載明：

- 1、所使用之動物來源和種類（若為基因轉殖動物，則須包含其製備原理及基因安定性）。
- 2、外來物質的篩選與檢疫步驟。
- 3、對於牛製品須註明其來源地區及地點。
- 4、所使用免疫原之
 - (1)、免疫原性。
 - (2)、特異性。
 - (3)、純度。
 - (4)、無菌性。
 - (5)、安定性。
 - (6)、免疫接種方式、劑量及時程。
 - (7)、佐劑。
- 5、所收集原料之重要物質的敘述：
 - (1)、收集方法、體積、容器與時程。
 - (2)、製程步驟與組成之敘述。
 - (3)、試驗項目之力價（titer）/效價（potency）、親和性、特異性、靈敏度、負荷菌、安定性。
 - (4)、貯藏條件。
 - (5)、其他對於原料、製程或用途之特別敘述。

(二)、人來源：

對於在製造過程中所使用材料為人來源時，須依實際需要載明：

- 1、供應者之合適性/接受允收標準。
- 2、收集方法、體積和容器。
- 3、使用之抗凝血劑。
- 4、重要組成之敘述。
- 5、成分之處理。
- 6、測試項目：
 - (1)、感染性疾病標記試驗。
 - (2)、力價（效價）。
 - (3)、親和性。
 - (4)、特異性。
 - (5)、靈敏度。
 - (6)、負荷菌。
 - (7)、安定性。
- 7、純化與去活化步驟。
- 8、貯藏條件。
- 9、病毒去活化步驟。
- 10、免疫注射劑量與時程。
- 11、其他對於原料、製程或用途之特別敘述。

(三)、細胞來源：

對於所使用材料為細胞來源如單株抗體或重組DNA技術時，須依實際需要載明：

- 1、細胞來源與種類。
- 2、細胞之基因型與表現型。
- 3、母細胞株之特性。
- 4、單株選殖步驟。
- 5、不朽化（immortalization）之步驟。
- 6、監控與測試步驟。
- 7、基因構築之特性。
- 8、載體之特性。
- 9、細胞庫之建立、特性、維持、與安定性。
- 10、細胞培養步驟。

- 11、收集步驟。
- 12、純化與去活化步驟。
- 13、下游製程步驟。
- 14、其他對於原料、製程或用途之特別敘述。

(四)、合成來源：

對於所使用的材料為合成來源如人工合成胜肽、核苷酸等，須依實際需要載明：

- 1、名稱。
- 2、分子式。
- 3、化學結構。
- 4、序列。
- 5、純化步驟。
- 6、純度。
- 7、安定性。
- 8、特異性。
- 9、其他對於原料、製程或用途之特別敘述。

第七條、製程管制或批次製造紀錄：

須有製程管制標準書或與成品同批之完整批次製造與測試之完整紀錄。

一、製程中之管制：

為確保最終成品符合效能規格 (functional requirement)，須有製程中管制之監控與測試等，例如固相被覆 (solid-phase coating) 之完整性、標示於抗體/抗原結合物上酵素之純度與效價。

二、製程確效：

須有製程確效之研究與其結果。如製程變更或生產規模放大以及製造步驟中有所改變，則須重新評估其製程。為確保例行之製造，須於製程中指出關鍵性參數，作為其管制點。

三、須進行確效研究之製程，例如：

- (一)、細胞生長與收集過程。
- (二)、純化過程。
- (三)、去活化或去除感染性病原之製程。
- (四)、對於標示須無菌或使用保藏劑之原料，須證明在其易受微生物污染的製程具

有適當之管制措施。

- (五)、固相被覆過程。
- (六)、結合 (conjugation) 或衍生 (derive) 過程。
- (七)、效價之調整。
- (八)、其他。

第八條、產品之規格資料：

除前章第二條所述之資料外，原廠品質管制之檢驗規格與方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書，包括最終成品品管檢驗之程序與檢驗測試報告，尚須敘述所有用於成品製造之組成說明，包括數量、比率或配方等。檢驗成績書包括以下事項：

- 一、須註明批號、檢驗日期、檢驗人員及負責人簽名。
- 二、須包括所有原料及成品之檢驗成績書。
- 三、須依規格逐項檢驗。
- 四、原料檢驗成績書須為所附成品批次使用之原料檢驗成績書。
- 五、檢驗結果為數值者須以數據表示，檢驗方法為比對標準品者可以「Pass」表示。

第九條、安定性資料：

- 一、檢附三批成品及半成品之安定性試驗結果。可提供長期 (Real Time) 安定性試驗資料，並得以加速性安定性試驗之相關文獻與試驗報告補充安定性試驗資料之審查。安定性試驗計畫建議參考本署公告之藥品安定性試驗基準進行之。
- 二、須提供安定性試驗計畫書及安定性試驗結果，以訂定其儲存條件與有效期限。如需經稀釋或再配製後使用之組成，尚須檢附稀釋或再配製後，在特定儲存或運送條件下之安定性試驗資料。
- 三、須提供相關之資料，以確保試劑之設計、製造與包裝，在儲存與運送之溫度、溼度等情形下，其用途之特徵與性能不會受到不良影響。
- 四、須列出該產品適當的保存程序以保持其安定性，如：溫度、光線、潮濕度和其他相關的因素。
- 五、適用時，須使用對成品具合適性之容器與封蓋，並提供合適性和生物測試資料，以及容器與封蓋於成品有效期限內完整性之證明。

第十條、分析方法確效：

提供必要之方法確效與數據分析，通常係指臨床前性能評估測試報告。

第十一條、基本技術規格：

用於檢測、確認、定量HIV-1、HIV-2、HTLV- I、HTLV- II以及肝炎之體外診斷醫

療器材之基本技術規格如下：

- 一、用於檢測病毒之體外診斷醫療器材，無論用於篩檢或診斷之測試，都須符合相當之靈敏度與特異性要求。
- 二、用以測試非血清或非血漿之體液（例如：尿液或唾液等）之試劑，須符合對血清或血漿之靈敏度與特異性要求。臨床性能評估須自相同個體取得測試檢體進行測試，且分別進行血清或血漿測試。
- 三、用以自我測試之試劑，須符合專業用試劑對靈敏度與特異性之相同要求，並由適當消費者執行（或重複）性能評估，以確保使用者可正確操作並判讀結果。
- 四、在早期感染階段（血清轉換）之測試靈敏度必須以陽轉血清組（sero-conversion panels）進行評估。
- 五、用於臨床評估之陰性檢體，須能反映測試標的之族群，例如：血液捐贈者、醫院病患、孕婦等。
- 六、用於捐血者篩檢用之體外診斷試劑之性能評估，須於測試進行前，至少在二個捐血中心執行血液捐贈族群之調查。
- 七、用於捐血者篩檢用之體外診斷試劑須具備至少 99.5% 之特異性，若無法符合時，須提供合理說明。
- 八、用於可同時檢測血清及血漿之試劑，須證明於血清或血漿其性能評估均相同，且須至少驗證 50 組檢體。
- 九、適用於血漿之試劑，須至少驗證 50 組檢體，查證說明使用於該試劑之抗凝血劑對該試劑之性能評估。
- 十、為分析風險，須進行弱陽性檢體之重複試驗，以進行整體系統失效率（whole system failure rate）導致偽陰性結果之風險評估。
- 十一、輸入之 HIV 體外診斷試劑須檢附前述十大先進國中一國之核准上市證明，並須包括與另一經前述十大先進國中至少一國核准使用之上市產品比對之試驗結果，且須包含 HIV-1 subtype O 六例以上之檢體測試結果。國內開發之 HIV 體外診斷試劑，因國內後天免疫缺乏症候群（AIDS）病例有限，本署將視試劑發展過程及靈敏度測定之方法予以個案審定，必要時得要求廠商於國外進行比對試驗，若為用於捐血者篩檢用之體外診斷試劑，仍須包含 HIV-1 subtype O 六例以上之檢體測試結果，或須加入 subtype O 抗原於試劑製程設計中。
- 十二、無論何種原理與方法，B 型肝炎表面抗原（HBsAg）體外診斷試劑之檢驗靈敏度（analytical sensitivity），以能測出每毫升（mL）血清含若干國際單位（IU）之 Second

International Standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A, NIBSC code: 00/588 為標準，須「小於或等於 0.130 IU/mL」。

十三、B 型肝炎 e 抗原不得以逆向被動血球凝集法 (RPHA) 測試。

十四、HIV-1 抗原體外診斷試劑之檢驗靈敏度 (analytical sensitivity)，以能測出每毫升 (mL) 血清含若干國際單位 (IU) 之 HIV-1 p24 Antigen, 1st International Reference Reagent, NIBSC code: 90/636 為標準，須「小於或等於 2 IU/mL」。

十五、Anti-HBs 體外診斷試劑之檢驗靈敏度 (analytical sensitivity)，以能測出每毫升 (mL) 血清含若干毫國際單位 (mIU) 之 WHO 1st International Reference Preparation 1977; NIBSC, United Kingdom 為標準，須「小於 10 mIU/mL」。

第十二條、核酸擴增技術 (Nucleic acid Amplification Techniques, NAT) 之額外要求：

- (一)、藉由標的序列的放大分析方法，每個測試檢體宜有內部對照組 (internal control)，以反映其分析狀態。
- (二)、基因型檢測須提供適當設計之引子 (primer) 或探針 (probe) 設計確認資料，並須由已知基因型檢體進行確效 (validation)。
- (三)、定量之 NAT 結果須追溯國際標準品或經校正之對照標準品，並儘可能以國際單位 (IU) 表示其數值。
- (四)、因免疫複合體中之病毒與游離病毒之作用機轉可能不同，於再現性試驗中須包含前陽轉血清組檢體 (pre-sero-conversion samples)。
- (五)、為了研究檢體間之交互污染，於再現性試驗時須交互操作強陽性與陰性檢體至少五次以上。強陽性檢體須為自然感染且具高效價之病毒。
- (六)、須測試弱陽性檢體以評估造成偽陰性結果之整體系統失效率。弱陽性檢體須相當於偵測極限三倍之病毒濃度。

第十三條、臨床評估 (clinical evaluation)：

體外診斷醫療器材之臨床評估非屬醫療法第 8 條所稱之人體試驗，符合本署『醫療機構人體試驗委員會得快速審查之案件範圍』。體外診斷醫療器材之國內臨床評估，應符合本署『醫療器材優良臨床試驗基準』、『研究用人體檢體採集與使用注意事項』、『醫療器材臨床試驗相關規定』及下列基本要求：

- 一、須檢附有關產品臨床性能評估資料，如再現性 (reproducibility)、靈敏度 (sensitivity)、特異性 (specificity)、交互反應 (cross reaction) 等臨床評估資料以利審查。
- 二、臨床評估得與國內已核准上市或本署認定之十大先進國 (美國、日本、加拿大、英國、比利時、德國、瑞士、法國、澳洲、瑞典) 中至少一國核准使用之同類產品進

行比對測試。

三、若臨床評估發現部分測試結果有差異，須以下列方法再確認測試結果，例如：

- (一)、以另一測試系統評估此不一致之檢體。
- (二)、使用其他替代方法或標的物。
- (三)、檢視病人臨床狀態。
- (四)、後續檢體追蹤。

四、臨床評估所使用之陽性檢體須廣泛選擇，以反映疾病之不同階段、不同抗體型、不同基因型、不同亞型 (subtype) 等。

五、臨床評估須評估潛在干擾物質之影響。潛在干擾物質須被視為體外診斷醫療器材基本要求中，風險分析之一部份，例如：

- (一)、其他相關感染疾病之檢體。
- (二)、取自產婦之檢體，例如：多產婦或是類風濕性因子陽性病患之檢體。
- (三)、基因重組抗原系統產生之不純物質，例如：抗大腸桿菌或抗酵母菌的抗體。

六、國內臨床評估：

(一)、HBV、HCV及新體外診斷試劑用於捐血者篩檢之用者，除須檢附性能評估資料外，需另依下列原則執行國內臨床評估：

- 1、應與國內已核准上市之同類產品比對，若國內尚無已核准上市之同類產品時，得與前述十大先進國中至少一國已核准上市之同類產品進行比對。
- 2、比對結果若發生歧異時，應以Western blot、臨床診斷或其他確認試驗來加以證實。
- 3、臨床評估之設計與結果須能顯示或證明器材之實質相等性。
- 4、得執行國內臨床評估之單位，以台灣血液基金會台北捐血中心、高雄捐血中心及教學醫院，由上列單位擇三單位進行，每單位至少各測試二百份以上之檢體，且須包含陽性及陰性檢體。
- 5、無同類產品可供比對測試之試劑，則以新體外診斷醫療器材管理。除與公共衛生或血液安全相關之新體外診斷醫療器材，必要時本署得要求計畫書送署審查外，其餘計畫書毋須送署審查，惟臨床評估仍須經醫療機構人體試驗委員會核准後始得執行。
- 6、臨床評估之檢體，須依衛生署公告之「研究用人體檢體採集與使用注意事項」進行之。

7、執行臨床評估之場所，須考量操作之生物安全性，並進行適當之防護。

8、肝炎體外診斷試劑與同類產品比對之特異性誤差不得大於百分之二。

(二)、除上述產品外，其他體外診斷醫療器材由廠商依據產品特性，利用各種統計工具及方法，規劃臨床評估所需樣本數，並提供樣本數計算方法及其參考依據。本署建議臨床評估樣本數應至少具有 80%以上之檢定力 (Power) 宣稱的性能。臨床評估報告經審議後，如具有人種差異性、地區特異性等體外診斷醫療器材，本署得要求另執行國內臨床評估。

(三)、臨床評估報告之檢體組成及數量，須足以支持仿單宣稱之測試項目或性能。本署鼓勵醫療院所及臨床評估之實驗室、管理、品保及研究人員遵循本署推動及落實之「藥物非臨床試驗優良操作規範」(GLP)，並辦理「GLP 自願性查核」。

附錄一、標籤或包裝須載明下列資訊：

- 一、製造業者的名稱與地址。輸入醫療器材應註明輸入藥商與製造廠之名稱與地址。
- 二、供使用者鑑別該體外診斷醫療器材以及包裝內容之詳細資訊。
- 三、若為無菌產品，須標示「無菌」字樣。
- 四、批號或產品系列編號。
- 五、試劑須標示最終成品之製造日期及有效期間或保存期限、保存方法，並須儘可能標示器材或配件的安全性及性能完整性的使用期限。期限須儘可能以年份/月份/日期的順序表達。
- 六、「供體外診斷使用 For In Vitro Diagnostic Use」等字樣。
- 七、特別的儲存及處理條件。
- 八、特別的操作指示。
- 九、適當的警告及注意事項。
- 十、明確載明是否為供使用者自我測試之家用體外診斷醫療器材。

附錄二、仿單須明確說明其效能及用途，並儘可能包括以下事項：

- 一、除了無須載明批號及使用期限外，仿單須依前述標籤須載明之內容刊載相關資訊。
- 二、試劑之成分，包括性質、主成分的量或濃度或套組的敘述。若該試劑含其他可能影響量測結果之成分，亦須加以說明。
- 三、拆封後之儲存條件與有效期限，並附有試劑的儲存條件與安定性資訊。
- 四、所需的特殊設備以及確保該設備正常運作的資訊。
- 五、所使用檢體的形式，蒐集檢體的特殊要求，採檢前的準備。必要時，須包括儲存條件及病患準備的說明。
- 六、須詳細說明試劑方法原理及須遵循的操作程序，包括使用前的必要處理程序，如配製、反應時間、稀釋、儀器檢查等。
- 七、須包括特定的分析性能特徵，例如靈敏度、特異性、準確度、精密度、重複性、再現性、偵測之限制、量測範圍、以及使用者可使用的參考量測程序與參考物質。
- 八、計算分析結果所使用的數學方法。
- 九、須提供校正液的量測追溯性。
- 十、當器材分析效能改變時須採取之措施。
- 十一、所判定的量的參考區間（reference intervals），包括適當的參考群體之敘述。
- 十二、若須與其他器材或設備合併、組裝或連接，須提供詳細的鑑別資料來辨識正確的器材或設備，以便安全與正確的組裝。
- 十三、須提供正確組裝以及確保正確而安全地操作所需的資訊。並包含品管、校正規定的詳細內容，以確保正確及安全的操作及安全棄置的資訊。
- 十四、使用前的加工或處理程序，如滅菌與最終組裝等。
- 十五、保護包裝損壞時的必要指示及重新滅菌或去污染措施。
- 十六、可重複使用的器材，須說明重複使用次數及再處理的程序，包括清潔、消毒、包裝、重新滅菌或淨化，以及重複使用的限制。
- 十七、關於可能暴露於環境中的磁場、外部電氣干擾、靜電、壓力或壓力之變化、加速度、熱源等的注意事項。
- 十八、關於體外診斷醫療器材之使用或棄置之特別、不正常風險（Unusual risk）的注意事項，包括特別保護措施及使用或儲存環境中之不良影響，如熱源等。當器材包括來自人類或動物原料時，須特別注意其潛在傳染性。
- 十九、用於自我測試之家用體外診斷醫療器材，另須遵守以下各項：

（一）測試結果須清楚表示使非專業人士易於了解，必須提供使用者須採取的措施（如在陽性、陰性、或中間值的情形）的資訊，以及產生偽陰性或偽陽性結果

的可能性。

- (二) 若製造業者所提供之相關資訊足以讓使用者了解試劑操作方法與試劑所產出的結果，某些特定事項得省略之。
- (三) 須清楚地告知使用者，不應在諮詢醫師前，採取任何醫療措施。
- (四) 若使用於監控已知疾病時，須說明病患須經過適當訓練，方可以進行治療程序。

二十、仿單的發行日期或最新修正版。

二十一、指明使用者是否需經特殊的訓練。

參考文獻：

- 1、Guidance for Industry and FDA Staff: Use of Symbols on Labels and in Labeling of In Vitro Diagnostic Devices Intended for Professional Use Document issued on: November 30, 2004
The draft of this document was issued on October 28, 2003
- 2、Guidance on Medical Device Patient Labeling; Final Guidance for Industry and FDA Reviewers Document issued on: April 19, 2001
- 3、Guidance for Industry: Content and Format of Chemistry, Manufacturing and Controls Information and Establishment Description Information for a Biological In Vitro Diagnostic Product, FDA / CBER, Mar. 1999
- 4、Guideline for the Manufacture of In Vitro Diagnostic Products, FDA / CDRH, Jan. 1994
- 5、Requirement for Immunoassay Kits, WHO Technical Report Series, No.658, 1981. p.206-242
- 6、Commission decision of 7 May 2002 on common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices, European communities 2002/364/EC
- 7、Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices The Global Harmonization Task Force Date: May 20, 2005
- 8、Essential Principles of Safety and Performance of Medical Devices (including In Vitro Diagnostic Devices) Study Group 1 of the Global Harmonization Task Force October 14, 2002
- 9、Directive 98/79/EC of The European Parliament and of The Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices
- 10、Commission decision of 3 February 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices, European communities 2009/108/EC