檔　　號：
保存年限：

正本

衛生福利部食品藥物管理署　函

機關地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2號
傳　　真：02-27877588
聯絡人及電話：劉方穎02-27878000#7582
電子郵件信箱：fanyin@fda.gov.tw

241
新北市三重區重新路五段609巷6號3樓之3

受文者：台灣醫療暨生技器材工業同業公會

台灣醫療暨生技器材工業同業公會
收 110. 05. 03 文
檔號： 110339

發文日期：中華民國110年4月29日
發文字號：FDA器字第1101602324號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：

主旨：有關本署公告訂定「體外診斷醫療器材查驗登記須知」及「家用體外診斷醫療器材查驗登記須知」，惠請貴會轉知所屬會員，請查照。

說明：

一、為強化體外診斷醫療器材之安全及效能，公告訂定「體外診斷醫療器材查驗登記須知」及「家用體外診斷醫療器材查驗登記須知」，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、相關公告登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。

正本：新北市醫療器材商業同業公會、台灣醫療器材門市發展協會、新北市生技產業發展聯盟、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、桃園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、台南市直轄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、台灣省醫療器材商業同業公會聯合會、屏東縣醫療器材商業同業公會、高雄市直轄市醫療器材商業同業公會、台灣口腔生物科技暨醫療器材產業發展促進協會、台灣牙科器材同業交流與公益協會、台北市生物技術服務商業同業公會、社團法人中華民國助聽器同業聯合協進會、中華民國助聽器商業同業公會全國聯合會、台北市助聽器商業同業公會、桃園縣助聽器商業公會、台中市助聽器商業同業公會、彰化縣助聽器商業同業公會、高雄市助聽器商業同業公會、中華民國眼鏡發展協會、台灣區眼鏡工業同業公會、台北市眼鏡商業同業公會、台灣省鐘錶眼鏡商業同業公

會聯合會、高雄市鐘錶眼鏡商業同業公會、台灣生技醫療照護輔具協會、台灣輔具產業發展協會、中華民國儀器商業同業公會全國聯合會、臺北市儀器商業同業公會、桃園市儀器商業同業公會、臺中市儀器商業同業公會、台南市儀器商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、新竹市儀器商業同業公會、台灣橡膠暨彈性體工業同業公會、台灣省橡膠製品商業同業公會聯合會、台北市國際工商協會、台灣生物產業發展協會、台灣先進醫療科技發展協會、台北市美國商會政府及公共事務部、歐洲在台商務協會、台北市日本工商會、南港軟體工業園區二期管理委員會、社團法人中華無菌製劑協會、台灣省進出口商業同業公會聯合會、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、台灣臨床檢驗標準協會、台灣製藥工業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台灣省西藥商業同業公會聯合會、中華生物醫學工程協進會、中華民國金屬家具商業同業公會全國聯合會、中華民國生物醫學工程學會、台灣顯示器產業聯合總會、財團法人台灣商品檢測驗證中心、台灣醫藥品法規學會、中華民國全國商業總會、中華民國全國工業總會、台灣研發型生技新藥發展協會、經濟部工業局、科技部新竹科學園區管理局、台灣科學工業園區科學工業同業公會、科技部南部科學園區管理局、科技部中部科學園區管理局、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、財團法人生物技術開發中心、台北市進出口商業同業公會、台灣區電機電子工業同業公會、台灣藥物臨床研究協會、台北市西藥商業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會

副本：

署長 吳秀梅

體外診斷醫療器材查驗登記須知

110.5.1

壹、前言

體外診斷醫療器材查驗登記應依醫療器材許可證核發與登錄及年度申報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、處理或檢查取自人體之檢體，作為診斷疾病、決定健康狀態或其他狀況，而使用之診斷試劑、儀器、軟體或系統。體外診斷試劑係指前述之任何試劑、校正物質或對照物質。

為了強化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及效能，特訂定本須知，作為第二等級及第三等級體外診斷醫療器材查驗登記審查之補充規定。本須知係提供醫療器材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。

貳、適用範圍

本須知適用於列屬醫療器材分類分級管理辦法附表之 A 臨床化學及臨床毒理學、B 血液學、病理學及基因學、C 免疫學及微生物學大類，及其他相關規定之體外診斷醫療器材。

叁、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　標籤、說明書或包裝擬稿及產品實際外觀彩色圖片應提供下列資料：

一、提供體外診斷醫療器材之產品實際外觀彩色圖片擬稿。

二、中文說明書或外文說明書及其中文譯稿。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說明書。

三、儘可能以符合國際標準（如 EN 980、ISO 15223）或衛生福利部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、具危險性成分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，警示須置於標籤或說明書上。

五、標籤或包裝應載明之資訊請參考附錄。

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與效能要求所需之化學、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。

（十）須檢附製造過程之流程圖及其描述。

（十一）須檢附主成分（Active Ingredient）、人及動物來源原料、及最終成品之檢驗規格、方法及成績書。

二、臨床前測試應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。若無同類產品可供比對測試，可依序擇一使用下列替代方案：

（一）與參考方法(reference method)進行比對測試。

（二）符合採認標準或其他國際標準。

（三）普遍接受的產業測試方法。

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）衛生福利部審查時，原則得以含上述四項內容之文件作為審查依據，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。另應參照家用體外診斷醫療器材查驗登記須知。

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、新檢驗項目、新方法、新原理、新臨床應用之無類似品體外診斷醫療器材，除上

述資料外，應一併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，臨床評估得參考第肆章第十二條規定辦理。

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：(申請查驗登記之醫療器材如係儀器類者，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)

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、主成分（Active Ingredient）與半製（成）品之規格與分析方法。(如適用)

二、成品之規格與技術性資料。

三、成品製造及純化過程。(如適用)

四、製程管制或批次製造紀錄。

五、安定性資料。(如適用)

六、臨床評估報告。

第五條 主成分與半製（成）品之規格與分析方法：

一、主成分與半製（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主成分與半製（成）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、(1)胺基酸分析(2)氮端與碳端之胺基酸序列(3)完整胺基酸序列(4)核酸序列(5)胜肽圖譜/酵素水解圖譜(6)雙硫鍵鍵結的測定(7)SDS-PAGE（Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis，包括還原及非還原條件）(8)等電點聚焦電泳(9)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(10)質譜儀圖譜(11)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）、併接（adducts）/衍生物(12)測定非專一性宿主蛋白、DNA 與試劑之殘餘量(13)免疫化學分析(14)負荷菌與內毒素之定量(15)抗體中和反應(16)凝血反應(17)抑制凝血反應試驗(18)蛋白質之氮含量。

2、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、前述資料得以允收標準、測試步驟及測試結果輔助審查。

（三）規格與分析方法：

1、主成分與半製（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、運送條件及主成分與半製（成）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主成分與半製（成）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 成品之規格資料：

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，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、須包括所有主成分、半製（成）品及成品之檢驗成績書。

三、須依規格逐項檢驗。

四、主成分檢驗成績書須為所附成品批次使用之主成分檢驗成績書。

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。

第七條 基本技術規格：

用於檢測、確認、定量HIV-1、HIV-2、HTLV- I、HTLV- II及肝炎病毒（HAV、HBV、HCV、HDV、HEV）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、家用體外診斷醫療器材，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 HIV 體外診斷試劑須檢附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，且建議包含 HIV-1 Group O 六例以上之檢體測試結果，或檢附製程設計包含 Group O 抗原之相關資料。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，衛生福利部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，建議仍須包含 HIV-1 Group O 六例以上之檢體測試結果，或須加入 Group 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 或可追溯至前述標準品之 WHO 國際標準品為標準，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 或可追溯至前述標準品之 WHO 國際標準品為標準，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 或可追溯至前述標準品之 WHO 國際標準品為標準，須「小

於 10 mIU/mL」。

第八條 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，於高信賴度研究（robustness study）中須包含未陽轉前之檢體（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、應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。弱陽性檢體應相當於偵測極限三倍之病毒濃度。

七、必要時，需證實能偵測突變株或各種基因多型性。

八、申請查驗登記之檢測套組若未包含檢體前處理試劑（例如：核酸純化、DNA重亞硫酸鹽轉化等），應提供有關檢體前處理之確效方法和允收條件，並建議使用已經查驗登記之試劑為宜。申請查驗登記之檢測套組應使用前述建議之檢體前處理方法或試劑進行臨床前和臨床評估。

第九條 成品製造及純化過程：

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：應有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。

第十條 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。

第十一條 安定性資料：

一、檢附三批成品及半成品之安定性試驗結果。應提供即時（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。

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。

四、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。

五、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。

六、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。

第十二條 臨床評估（clinical evaluation）：

一、須檢附有關產品臨床評估資料，如靈敏度（sensitivity）、特異性（specificity）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。

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：

體外診斷醫療器材之國內臨床評估應符合相關規定及下列基本要求：

（一）HBV、HCV及無類似品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。

2、比對結果若發生歧異時，應以Western blot、臨床診斷或其他試驗來加以證實。

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。若陽性或陰性檢體於國內取得不易，得以國際檢體組（International panel）取代之。

5、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。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，或以其他方法訂定臨床評估樣本數。臨床評估報告之檢體組成及數量，須足以支持說明書宣稱之測試項目或性能。臨床評估報告經審議後，如具有族群差異性、地區特異性等體外診斷醫療器材，衛生福利部得要求另執行國內臨床評估。

附錄、標籤或包裝須載明下列資訊：

一、　品名。

二、　許可證字號。

三、　試劑須標示最終成品之製造日期及有效期間，或保存期限。並須儘可能標示器材或配件的安全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。

四、　型號、規格或主要成分。

五、　許可證所有人之名稱及地址。

六、　製造業者的名稱與地址。

七、　批號。

八、　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。

九、　若為無菌產品，須標示「無菌」字樣。

十、　「供體外診斷使用 For In Vitro Diagnostic Use」等字樣。

十一、　保存方式、特別的儲存及處理條件。

十二、　特別的操作指示。

十三、　適當的警告及注意事項。

十四、　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。

參考資料：

1. 醫療器材許可證核發與登錄及年度申報準則。
2. Guidance for Industry and FDA Staff: Use of Symbols on Labels and in Labeling of In Vitro Diagnostic Devices Intended for Professional Use, FDA/CDRH/CBER, November 30, 2004
3. Guidance on Medical Device Patient Labeling; Final Guidance for Industry and FDA Reviewers, FDA/CDRH, April 19, 2001
4. 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
5. Guideline for the Manufacture of In Vitro Diagnostic Products, FDA/CDRH, January 10, 1994
6. Requirements for Immunoassay Kits, WHO Technical Report Series, No.658, 1981. p.206-242
7. Commission decision of 7 May 2002 on common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices, European communities 2002/364/EC
8. Directive 98/79/EC of The European Parliament and of The Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices
9. Commission decision of 27 November 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for *in vitro*-diagnostic medical devices, European communities 2009/886/EC
10. Corrigendum to Commission Decision 2009/886/EC of 27 November 2009 amending Decision 2002/364/EC on common technical specifications for in vitro diagnostic medical devices

家用體外診斷醫療器材查驗登記須知

110.5.1

壹、前言

依據醫療器材許可證核發與登錄及年度申報準則第二條規定，體外診斷醫療器材（In Vitro Diagnostic Device, IVD）係指蒐集、處理或檢查取自人體之檢體，作為診斷疾病、決定健康狀態或其他狀況，而使用之診斷試劑、儀器、軟體或系統。

家用體外診斷醫療器材係指由沒有受過專業訓練的人員使用，並判讀其結果之體外診斷醫療器材。

為了強化家用體外診斷醫療器材之管理，確保家用體外診斷醫療器材之安全及效能，特制定本須知，作為家用體外診斷醫療器材產品查驗登記之補充說明。

本須知適用於列屬醫療器材分類分級管理辦法附表之 A.臨床化學及臨床毒理學；B.血液學、病理學及基因學；以及 C.免疫學及微生物學大類之家用體外診斷醫療器材。

貳、家用體外診斷醫療器材查驗登記申請資料

家用體外診斷醫療器材查驗登記，應依據「醫療器材許可證核發與登錄及年度申報準則」及「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之規定辦理。

叁、家用體外診斷醫療器材安全及效能

一、性能考量（Performance Considerations）

（一） 在評估家用體外診斷醫療器材之安全及效能時，該器材之檢驗性能（test performance）是一個重要的考量因素。由於絕大多數的家用體外診斷醫療器材都是從臨床實驗室專業使用的體外診斷醫療器材衍生而來的，因此家用體外診斷醫療器材之分析物與特定的醫學疾病或症狀之間，必定存在著醫學界已經明確認定的相互關係。因為家用體外診斷醫療器材之性能，本質上與專業使用的體外診斷醫療器材相同，因此，其性能仍須以器材的靈敏度（sensitivity）、特異性(specificity)、準確度(accuracy)以及檢驗結果的再現性(reproducibility)等來加以界定。

（二） 由於受過專業訓練之使用者使用器材所展現出來的器材性能，並不能夠詳實地反映出未受過專業訓練之使用者的使用情形，因此家用體外診斷醫療器材之性能評估，必須考量下列因素：

1. 家用體外診斷醫療器材在偵測及(或)測量特定分析物方面，必須與相同用途之臨床專業體外診斷醫療器材具備相同的能力，並得以作良好的比較。

2. 家用體外診斷醫療器材應確保器材性能不會因為使用者的操作技術，而造成測試結果的差異。

3. 應針對家用體外診斷醫療器材的特性，提供一項簡單的程序或方法，讓器材使用者得以在器材有效期間內，合理地驗證器材的性能是否符合其原來的設計規格。每一家用體外診斷醫療器材均應提供使用者器材之品質管制測試程序或將前述程序設計入器材內。如欲省略此測試或驗證器材其他性能是否符合規格之方法或程序，應依據相關之科學文獻或資料加以評估。

二、風險/益處之考量

（一） 家用體外診斷醫療器材與臨床實驗室專業使用之體外診斷醫療器材兩者之間的差異性可分為以下四方面來探討：

1. 操作家用體外診斷醫療器材或接受來自臨床實驗室檢驗結果之使用者，可能缺少必需的醫學訓練，以評估其他相關的醫學資料，例如：適當的個人或家族疾病史、其他分析物質的濃度、以及完整的物理檢驗結果等。

2. 家用體外診斷醫療器材之使用者可能缺乏一般臨床實驗室醫檢技術人員所受的專業訓練，以致於可能無法謹慎的遵照指示進行檢驗。

3. 家用體外診斷醫療器材使用者可能會也可能不會依據檢驗結果，採取必要的後續措施。

4. 由於家用體外診斷醫療器材之使用者可能缺乏一般臨床實驗室醫檢技術人員所受的專業訓練，以致於無法正確地自人體蒐集檢體，以及無法確保檢體在寄送至臨床實驗室過程當中之完整性，因此更加無法保證送達實驗室的檢體狀態是否與當初進行檢體蒐集時相同，且不會因此變質。(例如：未經專業訓練的人員無法保證在經過冗長的運送過程之後，當初蒐集用來檢驗的檢體分析物

不會因為運送的種種問題而因此產生降解作用，或者無法保證檢體在受到太冷或太熱的環境因素暴露情況下，不會因而影響到檢驗結果。）

（二） 根據上述的討論，評估家用體外診斷醫療器材之安全及效能時，必須針對家用體外診斷醫療器材可能衍生的社會利益以及風險加以評估比較。因此，查驗登記審查時，在評估家用體外診斷醫療器材之安全及效能，必須將器材可能的風險與益處同時考量進去。

（三） 如家用體外診斷醫療器材被證明與臨床實驗室之供專業醫檢人員使用器材，在安全及效能上具有實質相等性，同時又符合標示以及相關查驗登記法規管理之要求時，可表示該器材符合法規之要求。然而當器材之安全及效能產生特殊的問題，且其實質相等性又無法被證明時，則需審慎嚴謹地評估該器材的利益與風險特性，以決定該家用體外診斷醫療器材上市的可行性。為了達到評估利益與風險特性的目的，須依下列問題進行考量：

1. 對病患或社會(公共衛生)而言，此項家用體外診斷醫療器材之檢驗性能，在篩檢、診斷或監控某特定疾病、健康情況、或危險因子的臨床效益為何？
2. 相較於僅由專業醫護人員執行此項檢驗情況而言，此項家用體外診斷醫療器材之上市，對病患或社會(公共衛生)會帶來哪些益處？
3. 家用體外診斷醫療器材所得之偽陽性(false-positive)或偽陰性(false-negative)的檢驗結果，對病患或社會可能造成的影響為何？例如，使用者會因此檢驗結果採取何種後續行動？或因此檢驗結果可能產生哪些醫療不良副作用？
4. 如家用體外診斷醫療器材之預期用途為篩檢某項疾病的徵兆，若因該器材所得的檢驗結果為偽陽性、偽陰性或模擬兩可的，而導致使用者或病患延遲獲得專業檢驗的時機的情況下，對病患或社會可能造成的風險為何？

（四） 基於評估的目的，上述問題的回答或說明，將會因產品的類型不同而有所差異。

三、上市前評估的考量

（一） 除了上述的評估考量外，尚應依下列各項進行性能研究。

（二） 家用體外診斷醫療器材須進行的性能研究，如下列所示：

1. 實驗室評估：係針對器材的分析性能，例如：分析靈敏度、特異性、準確度及再現性，在實驗室使用適當的參考方法(reference test)，執行實驗室標準量測（standard laboratory measurement）來完成此項評估。而實驗室評估的目的在於：在良好管控的實驗室情況下，決定該器材的「真實」（True）性能特徵為何。
2. 使用者實地評估：係由未經專業訓練之人員在無任何協助的情況下，僅依據器材標示上的說明操作器材，藉此決定器材的性能表現為何。
3. 得參考衛生福利部食品藥物管理署公告之醫療器材採認標準及體外診斷醫療器材相關公告事項進行評估。

（三） 在評估家用體外診斷醫療器材之安全及效能時，實地使用者評估的結果佔有相當重要的地位。對此類研究之目標、實施、及分析，得依下列各項進行：

1. 使用者實地評估的主要目標應在未經專業訓練之人員及受過訓練之實驗室專業人員之間，比較某特定家用體外診斷醫療器材所展現之檢驗性能程度為何。應將臨床之檢體分配給未經專業訓練之人員及受過訓練之實驗室專業人員，以執行檢驗。該檢驗將同時驗證器材的技術性能特徵以及器材之標示。
2. 為了評估未經專業訓練之人員是否具備正確執行檢驗及解讀檢驗結果的能力，在實施使用者實地評估時，應對研究之參與者作一簡單的問卷調查，以決定未經專業訓練之人員是否能閱讀並瞭解標示上的內容。例如可藉由問卷調查內容的設計，來判定使用者是否瞭解檢驗的目的、使用的情況、檢驗的限制條件、檢驗結果所代表的意義以及應採取的適當後續行動。應將此類問卷調查的樣本以及所有參與研究的使用者回答問卷問題的統計圖表納入查驗登記申請資料當中，以作為審查之用。
3. 被挑選參與研究的未經專業訓練之人員要能代表該檢驗預期的標的使用對象。此具代表性的使用者必需來自不同背景、不同教育程度以及不同的年齡族群。應依據審慎制定的選用標準，來進行受試者的選擇。而受試者選用標準的制訂基礎，應連同研究計劃及檢驗結果送交審查。
4. 進行檢驗之受試者人數必須足夠，以證明其具備器材標的使用對象的代表性，並需證明使用對象將能順利執行檢驗，並解讀該檢驗結果。在決定進行研究的受試者人數時，應依據未經訓練之人員的有效統計採樣方法，且將適當的人口統計學的因素

考量進去。此外，檢驗結果應用適當的統計方法進行分析，以說明未經專業訓練之人員與經過良好訓練之醫檢人員在執行該檢驗時的相關性（correlation）為何。

5. 為了避免在數據收集及使用者實地評估時，出現因為偏差可能造成的問題，原則上最好採取雙盲設計(double blind design)。然而，若研究不可能採用雙盲設計，或雙盲設計不適用時，可採用單盲設計(single blind approach)或其他措施以降低可能偏差。應謹慎地選用適當的實驗設計，以確保該研究可以提供適當的資訊。

（四） 應依實際需要評估其器材是否符合醫療器材安全之要求，如：電磁相容性、電擊防護、機械危害防護、撞擊震動防護、溫度、熱、防潮、防火、防爆等。器材若含有軟體時，應提供軟體驗證相關資料以供審查。

（五） 家用體外診斷醫療器材之設計變更，若涉及以下情況者，應視為重大變更，應執行風險分析與評估：

1. 規格變更
2. 性能變更
3. 可能導致使用者誤判結果之標籤或說明書變更
4. 使用者或其他人士之安全考量

應依據家用體外診斷醫療器材之特性，參考衛生福利部食品藥物管理署公告之醫療器材採認標準及體外診斷醫療器材相關公告事項，完成上述之安全及效能評估。

家用體外診斷醫療器材若能依據此份須知的要求，提交相關的查驗登記技術資料，將能更有效的評估器材的安全以及效能。

四、標籤、中文說明書或包裝擬稿（Labeling Consideration）

（一） 家用體外診斷醫療器材的標籤、中文說明書或包裝必須簡單（simple）、簡明(concise)、易懂(easy to understand)、大量使用說明及圖解的方式作說明(make liberal use of illustration and drawings)。應詳實刊載警語及注意事項，並使用紅字、加印紅框或粗黑異體字顯著印刷強調。中文說明書之字體大小規格不得小於電腦字體 7 號字。試劑的容器儘可能以顏色的方式編碼，以達到清楚識別的目的。

1. 指定用途的說明（Intended use statement）必須貼在家用體外診斷醫療器材之容器外部標籤上，並需界定檢驗程序的型態，如篩檢、監控、診斷等。器材所針對的疾病、病況或健康危害因素亦需一併說明。此外，應於說明書內說明此檢驗之適用對象（指執行檢驗的人員）、使用條件以及使用禁忌等注意事項。
2. 為確保未經專業訓練的人員能正確使用或執行檢驗，必須將檢驗套組內每一會產生反應之成分的數量（quantity）、比例(proportion)、濃度(concentration)或活性(activity)加以明確地說明。

（二） 應遵守下列順序提供資訊：

1. 預期使用用途說明。
2. 檢驗摘要與解釋，本項得與檢驗原理及操作步驟（principles of the procedure）合併陳述。合併陳述時，應對此檢驗在醫學上的益處及限制加以闡述，並對檢驗之操作程序予以簡單的說明與解釋。至於檢驗之化學反應或公式則無須檢附在說明書之中，但應將其列於參考文獻或書目當中。
3. 應以獨立的方式檢附檢驗結果的解釋，並準備相關資料，說明檢驗操作程式的限制條件為何。應從檢驗之預期用途的觀點，說明檢驗結果的重要性，並告知使用者針對檢驗結果應採取的適當後續行動為何等重要資訊。此外，此章節應對偽陽性及偽陰性檢驗結果的意義加以解釋，並指出造成偽性檢驗結果的可能原因及其所代表之含意。
4. 應以獨立的章節段落，說明可能會影響檢驗結果的食物、藥物或其他可能造成干擾的物質。該等資訊應詳細指出使用者在使用器材時必須避免哪些會對檢驗結果造成干擾的物質，以及使用者應在檢驗之前多久時間內即必須加以避免。
5. 得將反應物濃度、活性、安全性及使用時應注意事項；儀器設定、測試原理及操作說明；檢體採集及分析前之準備事項；以及產品操作步驟等相關說明合併於同一章節描述，例如：檢驗流程。除應提供上述指定的資料之外，必要時，尚須提供下列資料：

(1)若非為了確保檢驗之正確執行，可無須在產品標籤、說明書或包裝上提供檢驗套組內各種反應內含物之數量、比例、濃度或活性。然而應於上市前申請文件內檢附這些相關資料，以供審查。

(2)應運用大量的照片及圖解（最好是彩色的），來說明檢體採

集、製備及分析的步驟。

6. 應滿足對檢驗結果的要求（如：對用以計算未知檢測值的程序及其所使用的公式與參數提供解釋說明，內容包括樣本的計算且須依循步驟解釋。未知檢測值的數據亦應以適當樣本數及具顯著意義的圖表表達。若此項檢驗提供非定量的檢驗結果，則另需提供預期結果的適當描述），並提供如何解決故障的相關資料。
7. 可將對期望值、特定性能特徵等資訊合併於同一章節描述，例如：性能特徵。相關要求請見體外診斷試劑查驗登記須知。實驗室評估(laboratory evaluation)及使用者實地評估(Consumer Field Evaluation)所得的數據與資料，應個別作一摘要說明，同時並對用來評估器材檢驗性能的研究方法作一簡要說明。另外，與檢驗之準確度相關之資訊也應一併加以說明，內容並應包括偽陽性及偽陰性的判定準則。該等資訊應包括實驗室評估及使用者實地評估資料。
8. 應提供一諮詢服務的電話或地址，好讓使用者在使用器材發生問題時可以諮詢。
9. 應於器材包裝上特別放入提醒使用者標示已經變更的文字說明，來警告消費者注意標籤、說明書或包裝的變更。

肆、參考文獻

EN13532:2002 General requirements for in vitro diagnostic medical devices for self –testing。