

甲狀腺刺激素及總甲狀腺素檢驗試劑技術基準

Guidance for Thyroid Stimulating Hormone and Total Thyroxine Test Reagents

111.11.28

【說明】

1. 本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充說明，提供醫療器材業者辦理產品查驗登記，臨床前測試應檢附資料及所須進行項目之建議。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訂定，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. 如製造業者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效能。
5. 各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造業者自行訂定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造業者另訂不同規格者，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. 製造業者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，應檢附製造業者測試方法供審核；（2）如不具等同性，應檢附製造業者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訂定之依據。
7. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造業者得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍：

本基準適用以免疫學方法，用於體外定量檢測人類血清或血漿中之甲狀腺刺激素（Thyroid stimulating hormone, TSH）或總甲狀腺素（Total thyroxine, Total T4）之檢驗試劑。本基準不適用於新生兒血片檢體之 TSH 檢驗試劑，以及使用側向流體免疫層析法（Lateral flow immunochromatographic assay）、放射免疫分析

(Radioimmunoassay, RIA) 或免疫放射分析 (Immunoradiometricassay, IRMA) 之檢驗試劑等。

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
A.1690 甲狀腺刺激素試驗系統 (Thyroid stimulating hormone test system)	甲狀腺刺激荷爾蒙試驗系統是測量血清和血漿中的甲狀腺刺激荷爾蒙，(又稱為親甲狀腺素(thyrotrophin)及親甲狀腺荷爾蒙(thyrotrophic Hormone))之器材。此種由腦下腺前葉所產生的激素是用來診斷甲狀腺或腦下腺之異常。	2
A.1700 總甲狀腺素試驗系統 (Total thyroxine test system)	總甲狀腺素試驗系統是測量血清和血漿中甲狀腺素總量(游離及與蛋白質結合者)之器材。此量之測定是用來診斷及治療甲狀腺的疾病。	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，器材是否使用自動化儀器，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：診斷或協助診斷）。
4. 試驗方法之原理。
5. 器材所有組成及主成分（如：抗體、抗原）之濃度或含量百分比，並提供抗體的特性分析及純化方法等資訊。
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性之敘述。
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、標準液）。

11. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。
12. 器材的性能規格。
13. 器材之儲存條件及保存期限。
14. 檢驗方法之限制。

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
1. 方法比較 (Method Comparison)	<p>與已核准上市的器材進行此項研究，來確認產品的檢測能力。儘量選擇方法學相同、線性範圍及精密度等性能接近的同類產品作為比對試劑。</p> <p>建議提供至少100例比對研究結果，其濃度應盡量平均分佈在檢測範圍中。建議以迴歸分析法（如：Deming regression 或 Passing-Bablok regression）驗證擬申請器材與比對方法結果之一致性，提供斜率、截距、95%信賴區間與相關係數等資料。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)¹</p> <p>CLSI EP09c (2018)⁴</p>
2. 分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)	<p>利用空白檢體和低濃度檢體，以評估及計算器材的空白極限 (Limit of Blank, LoB)、偵測極限 (Limit of Detection, LoD) 和定量極限 (Limit of Quantitation, LoQ)。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)¹</p> <p>CLSI EP17-A2 (2012)⁵</p>
3. 線性 (Linearity)	<p>評估器材的線性範圍濃度時，應涵蓋所宣稱的量測濃度範圍，建議使用至少7個濃度進行評估。所用檢體應盡可能與臨床檢體相似，製備低濃度檢體時，應考慮稀釋對檢體的基質效應 (matrix effect)。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)¹</p> <p>CLSI EP06-A (2003)⁶</p>
4. 精密度/ 再現性	<p>評估及計算器材同次操作 (within-run)、不同次操作</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知</p>

<p>(Precision/ Reproducibility)</p>	<p>(between-run) 、 同 日 間 (within-day) 、 異 日 間 (between-day) 等的精密度。</p> <p>在參考區間範圍內濃度進行精密度評估，至少應包含低濃度、鄰近臨床判別點及中高濃度等。</p> <p>分析法若使用自動化儀器來判定試驗結果時，應評估同款機台 (between instrument) 間差異對於精密度之影響。</p>	<p>(2021)¹ CLSI EP05-A3 (2014)⁷</p>
<p>5. 分析特異性- 干擾 (Analytical Specificity - Interference)</p>	<p>針對分析方法的特性，提出可能的干擾物質，並提供各種物質超過某濃度會干擾或低於某濃度不會產生干擾之相關說明。一般檢體常見的干擾物質可包括：血紅素、膽紅素、三酸甘油脂、類風濕因子、嗜異性抗體、人類抗動物抗體（如：HAMA）等。</p> <p>上述各干擾物質對器材不產生干擾之濃度須高於正常生理濃度。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)¹ CLSI EP07 (2018)⁸</p>
<p>6. 分析特異性- 交叉反應 (Analytical Specificity - Cross-reactivity)</p>	<p>針對結構相近的類似物進行研究。甲狀腺刺激素 (TSH) 試劑應至少評估濾泡刺激素 (FSH)、黃體激素 (LH)、人類絨毛膜促性腺激素 (hCG) 之交叉反應；總甲狀腺素試劑 (Total T4) 應至少評估三碘甲狀腺素 (T3) 之交叉反應。</p> <p>上述各交叉反應物對器材不產生交叉反應之濃度除需高於正常生理濃度外，FSH、LH 與 hCG 等尚需考量婦女於懷孕、月經週期或更年期之濃度變化，並適時於說明書加註相關警語。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)¹ CLSI EP07 (2018)⁸</p>

<p>7. 鈎狀效應 (Hook Effect)</p>	<p>如適用，針對高濃度檢體，經連續稀釋進行測試。</p> <p>說明書應說明不會產生鈎狀效應的最高濃度，及使用者應採取何種步驟以解決問題。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)¹</p>
<p>8. 檢體採集及處理 (Specimen collection and handling conditions)</p>	<p>提供文件或參考依據以證明說明書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）與保存期限等。</p> <p>器材若宣稱可使用血漿檢體，應針對其所適用之抗凝劑（如：EDTA、肝素）與血清檢體進行比對評估研究，以證明這些抗凝劑對檢驗結果沒有顯著影響。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)¹</p> <p>CLSI EP09c (2018)⁴</p>
<p>9. 安定性 (Stability)</p>	<p>參照本署「體外診斷醫療器材安定性評估技術基準」。</p> <p>提供器材的有效期間及其於宣稱之儲存條件下的開封前、後之安定性評估資料。</p>	<p>體外診斷醫療器材安定性評估技術基準(2021)⁹</p> <p>CLSI EP25-A (2009)¹⁰</p> <p>ISO 23640 (2011)¹¹</p>
<p>10. 參考區間 (Reference Intervals)</p>	<p>提供宣稱檢體類型的參考區間之評估資料或參考文獻，應包括適當的參考群體之敘述。該結果應於說明書說明。</p>	<p>CLSI EP28-A3C (2010)¹²</p>
<p>11. 標示 (Labeling)</p>	<p>參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」。</p> <p>考量器材特性，建議加註相關警語，例如：檢驗結果僅供臨床參考，應合併其他臨床測試及病人臨床徵狀、病史等整體評估。由於方法學或抗體特異性等原因，使用不同廠牌的試劑對同一份樣本進行檢驗可能會得到不同的檢測結果，因此，用不同試劑檢驗所得結果不應直接</p>	<p>體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則 (2021)¹³</p>

	<p>相互比較，以免造成錯誤的醫學解釋。由於地理、人種、性別及年齡等差異，建議各實驗室建立自己的參考區間。</p>	
--	---	--

五、參考文獻

1. 食品藥物管理署。體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)
2. 中國國家藥品監督管理局。促甲狀腺素檢測試劑註冊技術審查指導原則 (2016)
3. 中國國家藥品監督管理局。總甲狀腺素檢測試劑註冊技術審查指導原則 (2019)
4. CLSI EP09c, Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples - Third Edition. (2018)
5. CLSI EP17-A2, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline - Second Edition. (2012)
6. CLSI EP06-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline. (2003)
7. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline - Third Edition. (2014)
8. CLSI EP07, Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. (2018)
9. 體外診斷醫療器材安定性評估技術基準 (2021)
10. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. (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. 食品藥物管理署。體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則 (2021)