

## 高靈敏心肌鈣蛋白檢驗試劑技術基準

### Guidance for High-sensitivity Cardiac Troponin Assays

113.09

#### 【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，性能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. 各項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：

本基準適用於利用免疫學分析原理，對人類血清、血漿或全血檢體中的心肌鈣蛋白I (cardiac Troponin I, cTnI) 或心肌鈣蛋白T (cardiac Troponin T, cTnT) 進行高靈敏定量檢測之體外診斷試劑。本基準不適用於高靈敏心肌鈣蛋白的定性或半定量檢測試劑。

## 二、本基準適用醫療器材分類分級管理辦法附表品項及其鑑別

公告品項：A.1215 肌酸磷酸激酶/肌酸激酶或同功酶試驗系統 (Creatine phosphokinase/creatinase or isoenzymes test system)

鑑別：肌酸磷酸激酶 (creatinase phosphokinase) /肌酸激酶 (creatinase) 或同功酶試驗系統是測量血清及血漿中的肌酸磷酸激酶或其同功酶 (一群具有相似生物活性的酵素) 活性之器材。此測量是用來診斷及監控治療心肌梗塞和肌肉的疾病如進行性肌肉萎縮 (Duchenne 型)。

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，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、血漿及全血)，受檢族群等。
2. 預期的使用者 (如：專業人員)。
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. 檢體採集及其運送、處理、保存的材料、方法與保存時間。
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）。
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、性能測試

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>與國內核准上市或美國、日本、加拿大、瑞士、澳洲及歐盟至少一國核准上市的類似品，或是直接與適當的參考方法，進行比對測試。</p> <p>檢體濃度應盡量平均分佈在測量範圍中。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)<sup>1</sup></p> <p>定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024)<sup>2</sup></p> <p>CLSI EP09c (2018)<sup>4</sup></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)<sup>1</sup></p> <p>定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024)<sup>2</sup></p> <p>CLSI EP17-A2 (2012)<sup>5</sup></p>
3. 分析特異性 - 交叉	<p>高靈敏心肌鈣蛋白I (hs-cTnI) 試劑應至</p>	<p>體外診斷醫療</p>

<p>反應 (Analytical Specificity-Cross-Reactivity)</p>	<p>少評估心肌鈣蛋白T (cTnT)、心肌鈣蛋白C (cTnC)、骨骼肌鈣蛋白I (sTnI) 和骨骼肌鈣蛋白T (sTnT) 之交叉反應；高靈敏心肌鈣蛋白T (hs-cTnT) 試劑應至少評估心肌鈣蛋白I (cTnI)、心肌鈣蛋白C (cTnC)、骨骼肌鈣蛋白I (sTnI) 和骨骼肌鈣蛋白T (sTnT) 之交叉反應。</p> <p>以涵蓋人體生理及病理狀態下及臨床治療中可能出現之最高濃度進行交叉反應測試。</p>	<p>器材查驗登記須知(2021)<sup>1</sup></p> <p>定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024)<sup>2</sup></p> <p>CLSI EP07-A3 (2018)<sup>6</sup></p>
<p>4. 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包括血紅素、膽紅素、三酸甘油酯、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及器材適用族群於病理狀態下可能出現的最高濃度。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)<sup>1</sup></p> <p>定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024)<sup>2</sup></p> <p>CLSI EP07-A3 (2018)<sup>6</sup></p>
<p>5. 精密度 (Precision)</p>	<p>針對可能影響精密度之因素，包含操作者、分析儀、批次、操作地點等進行驗證。</p> <p>評估及計算器材同次操作 (within-run)、不同次操作 (between-run)、同日間 (within-day)、異日間 (between-day) 等的精密度。</p> <p>應至少以高、中、低及鄰近臨床決策值 (正常人群之參考區間上限第99百分位值) 等不同濃度之檢體，進行精密度評估測試，至少20天 (無需為連續)，以2批號試劑和校正液，每天每件檢體重複檢驗2次。其中鄰近臨床決策值之</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)<sup>1</sup></p> <p>定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024)<sup>2</sup></p> <p>CLSI EP05-A3(2014)<sup>7</sup></p> <p>Clinical Chemistry (Volume 63,</p>

	CV應 $\leq$ 10%。	Issue 1) <sup>8</sup>
6. 鈎狀效應 (Hook Effect)	如適用，針對高濃度檢體，經連續稀釋進行測試。  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。	體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021) <sup>1</sup>  定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024) <sup>2</sup>
7. 線性區間 (Linearity Interval)	針對定量檢測的器材進行線性範圍評估，建議使用高濃度和低濃度檢體配製一系列至少9個不同濃度檢體，並應涵蓋所宣稱之測量區間。所用檢體應盡可能與臨床檢體相似，製備低濃度檢體時，應考量稀釋對檢體之基質效應(matrix effect)影響。	體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021) <sup>1</sup>  定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024) <sup>2</sup>  CLSI EP06-A2(2020) <sup>9</sup>
8. 測量區間 (Measuring Interval)	應對樣本類型、濃度、統計方法或計算方式、重複次數加以描述，各濃度測試結果的偏差或不精密度，需在可接受的範圍內。	體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021) <sup>1</sup>  定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024) <sup>2</sup>  CLSI EP06-A2(2020) <sup>9</sup>
9. 可報告區間 (Reportable Interval)	如宣稱高濃度檢體可稀釋後檢測，應針對適用的稀釋液及宣稱之稀釋倍數進	體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021) <sup>1</sup>

	行研究，以確定試劑的可報告區間。	定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024) <sup>2</sup>  CLSI EP34 (2018) <sup>10</sup>
10. 參考區間 (Reference Intervals)	依男女性別，分別計算正常人群第99百分位參考值區間上限，作為診斷急性心肌梗塞之參考值。  由於不同篩選標準、人種、性別及年齡等皆會造成差異，說明書應載明參考區間之評估方法，並建議各實驗室建立自己的參考區間。	體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021) <sup>1</sup>  CLSI EP28-A3c(2016) <sup>11</sup>
11. 檢體採集及處理 (Specimen Collection and handling conditions)	(一) 檢體類別：提供器材宣稱之各種檢體種類評估報告。  (二) 檢體保存：提供資料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）、添加劑（如：抗凝劑）和保存期限等。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021) <sup>1</sup>  定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準(2024) <sup>2</sup>
12. 安定性 (Stability)	參照本署「體外診斷醫療器材安定性評估技術基準」。  提供器材的有效期間及其於宣稱之儲存條件下的開封前、後安定性評估資料。	體外診斷醫療器材安定性評估技術基準(2021) <sup>12</sup>  CLSI EP25-A (2009) <sup>13</sup>  ISO 23640 (2011) <sup>14</sup>
13. 標示 (Labeling)	參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」。  考量器材特性，建議加註相關警語，例	體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則

	<p>如：器材的檢測結果僅供參考，不得作為確定診斷或病例排除的單一依據，對病患的臨床治療決策應合併症狀、病史、其他實驗室測試結果及治療反應等整體評估。使用不同廠牌試劑所得結果不應直接相互比較，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>	(2021) <sup>15</sup>
--	---	----------------------

## 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. 食品藥物管理署。定量檢測體外診斷醫療器材分析性能評估技術準 (2024)
3. 中國國家藥品監督管理局。高敏心肌肌鈣蛋白檢測試劑註冊審查指導原則 (2022)
4. CLSI EP09c, Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Sample, 3rd Edition (2018)
5. CLSI EP17-A2, Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline, 2nd Edition (2012)
6. CLSI EP07, Interference Testing in Clinical Chemistry, 3rd Edition (2018)
7. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline, 3rd Edition (2014)
8. Fred S Apple, Yader Sandoval, Allan S Jaffe, Jordi Ordonez-Llanos, for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers, Cardiac Troponin Assays: Guide to Understanding Analytical Characteristics and Their Impact on Clinical Care[J]. Clinical Chemistry, Volume 63, Issue 1, 1 January 2017, Pages 73–81.
9. CLSI EP06, Evaluation of Linearity of Quantitative Measurement Procedures, 2nd Edition (2020)
10. CLSI EP34, Establishing and Verifying an Extended Measuring Interval

Through Specimen Dilution and Spiking, 1st Edition (2018)

11. CLSI EP28-A3c, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, 3rd Edition (2016)
12. 食品藥物管理署。體外診斷醫療器材安定性評估技術基準 (2021)
13. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline (2009)
14. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents (2011)
15. 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)