

凝血功能體外診斷試劑技術基準

Guidance for In Vitro Diagnostic Coagulation Tests

112 年 8 月 8 日

【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，提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記，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. 性能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，由各製造業者自行制定規格；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：

本基準適用以血液凝固法體外定量檢測人類血漿之凝血酶原時間（prothrombin time, PT）、活化部份凝血活酶時間（activated partial thromboplastin time, APTT）、凝血酶時間（thrombin time, TT）或纖維蛋白原（fibrinogen）等檢驗試劑。本基準不適用於直接口服抗凝劑（Direct oral anticoagulant, DOAC）治療之自我檢測體外診斷檢驗試劑。

二、本基準適用醫療器材分類分級管理辦法附表所列之品項及其鑑別

公告品項	鑑別	等級
B.7750 凝血酶原時間試驗 (Prothrombin time test)	凝血酶原時間試驗是用於一般的篩檢程序，偵測主要是凝血因子III和VII所參與的外源性凝血路徑中，可能的凝血因子缺乏的檢驗器材，並可用來追蹤監控接受香豆素治療之患者的情況（此類患者是用香豆素類抗凝血劑來治療靜脈栓塞和肺栓塞）。	2
B.7925 活化部分凝血活酶時間試驗 (activated Partial thromboplastin time tests)	活化部分凝血活酶時間試驗是凝血異常的初步篩檢器材，是用來評估使用前凝血藥的治療效果，並作為參與內源性凝血路徑凝血因子缺乏之分析。	2
B.7875 凝血酶時間試驗 (Thrombin time test)	凝血酶時間試驗是用來測量纖維蛋白原濃度及偵測纖維蛋白或纖維蛋白原分裂產物之檢驗器材，以評估出血之異常。	2
B.7340 纖維蛋白原測定系統 (Fibrinogen determination system)	纖維蛋白原測定系統包含儀器、試劑、標準品及品管物，用來測定發生瀰漫性血管內凝血病（血管內的非局部性凝血）和原發性纖維蛋白溶解症（血塊中纖維蛋白溶解）情形時之纖維蛋白原的濃度。	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之濃度或含量百分比。
6. 檢體採集與運送的材料與方法以及檢體保存條件與期限說明。
7. 自動化試驗所使用的儀器及其特性之敘述。

8. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
9. 配件及使用上所需之相關產品（如：校正液或品管液）。
10. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。
11. 器材的性能規格（包括儲存條件、溫度、保存期限等）。
12. 檢驗方法之限制及可能誤差來源。

四、性能測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考基準或採認標準
<p>1. 方法比較 (Method Comparison)</p>	<p>採用參考方法或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。建議選擇方法學相同、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>PT、APTT及TT應包含正常檢體及不同程度之異常檢體，Fibrinogen之檢體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>PT、APTT試劑尚需符合下列要求：</p> <p>(1) PT</p> <p>PT試劑預期用於口服抗凝劑的治療監測時，該試劑的評估應納入至少40例接受維生素K拮抗劑（如Warfarin）治療的患者檢體，其中結果以國際標準化比值(International Normalized Ratio, INR)呈現時，INR2.0~4.5為30例，INR<2.0為5例，INR>4.5為5例，與已上市試劑或參考方法相比，位於治療區間</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)¹</p> <p>CLSI EP09c(2018)²</p>

	<p>(2.0~4.0)內的85%檢體需滿足不超過±0.5INR單位的要求。</p> <p>(2) APTT</p> <p>APTT試劑預期用於普通肝素治療的監測時，該試劑的評估應納入至少20例接受普通肝素治療的患者檢體進行評估，檢體的選擇應能覆蓋肝素的治療範圍。</p>	
2. 國際敏感度指數ISI值 (PT試劑適用)	對於PT試劑應提供國際敏感度指數 (International Sensitivity Index, ISI) 值的資料。ISI應與WHO凝血活酶 (Thromboplastin) 國際參考品 (International Reference Preparation, IRP) 比較，並按照WHO基準進行校正。	WHO Guidelines (2013) ³
3. 分析靈敏度(Fibrinogen試劑適用) (Analytical Sensitivity)	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)。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021) ¹ CLSI EP17-A2 (2012) ⁴
4. 線性(Fibrinogen試劑適用) (Linearity)	以涵蓋所宣稱的量測濃度範圍，建議使用至少5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)。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021) ¹ CLSI EP06-A (2003) ⁵
5. 精密度/ 再現性 (Precision/ Reproducibility)	<p>評估及計算器材同次操作 (within-run)、不同次操作 (between-run)、批次間 (between-lot)、同日間 (within-day)、異日間 (between-day) 等的精密度。</p> <p>以包含正常值和異常值至少2個血漿檢體進行精密度評估，異日間 (between-day) 的精密度評估時間至少5日。</p> <p>分析法若使用自動化儀器來判定試</p>	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021) ¹ CLSI EP05-A3 (2014) ⁶

	驗結果時，應評估同款機台（between instrument）間差異對於精密度之影響。	
6. 分析特異性- 干擾 (Analytical Specificity - Interference)	<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，且分析物濃度應包含正常濃度與異常濃度。</p> <p>一般檢體常見的內源性干擾物質包括：血色素、膽紅素、三酸甘油脂等，內源性干擾物質對器材不產生干擾之濃度須高於正常生理濃度。外源性干擾物質通常包括常用藥物及其代謝物、患者使用的藥物及其代謝物等。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)¹</p> <p>CLSI EP07 (2018)⁷</p>
7. 檢體採集及處理 (Specimen collection and handling conditions)	<p>使用3.2% sodium citrate抗凝劑的血漿檢體進行分析，不能使用其他抗凝劑。如使用冷凍血漿，應注意儲存溫度與儲存時期的相關性，以確保凝血因子仍維持活性。</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>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)¹</p> <p>CLSI EP09c (2018)²</p> <p>CLSI H21-A5 (2018)⁸</p>
8. 安定性 (Stability)	<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>

9. 參考區間	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。	CLSI EP28-A3C (2010) ¹² CLSI H47-A2 (2008) ¹³
10. 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症狀、病史等整體評估。不可使用溶血檢體，因為可能引起凝血反應進而以致干擾測試結果。血球容積比 (Hct) $\geq 55\%$ 時，需調整血液與抗凝劑的比例。	體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則 (2021) ¹⁴

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. CLSI EP09c, Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples - Third Edition. (2018)
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 6 Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. WHO Technical Report Series. No. 979. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
4. CLSI EP17-A2, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline - Second Edition. (2012)
5. CLSI EP06-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline. (2003)
6. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline - Third Edition. (2014)
7. CLSI EP07, Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. (2018)
8. CLSI H21-A5, Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline - Fifth Edition. (2008)

9. 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)
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. CLSI H47-A2, One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline - Second Edition. (2008)
14. 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)
15. 中國國家藥品監督管理局。凝血酶原時間/活化部分凝血活酶時間/凝血酶時間/纖維蛋白原檢測試劑註冊審查指導原則 (2021)