## C-反應蛋白檢驗試劑技術基準(草案)

103.02.

### 【說明】

- 1. 本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充規定,提供醫療器材 廠商辦理產品查驗登記,臨床前測試應檢附資料及所須進行項目之建議。 本基準未包含臨床評估等其他資料之要求,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制定,惟科技發展日新月異,致法規更新恐有未速處,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. 如製造廠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,由各製造廠自行制定規格;如本基準或表列參考方法已訂有規格,惟製造廠另訂不同規格者,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. 製造廠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, 應檢附製造廠測試方法供審核;(2)如不具等同性,應檢附製造廠測試方法 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。
- 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代,製造廠得參照新版標準 進行測試。

#### 一、本基準適用之醫療器材範圍:

本基準所述的器材為專業使用,其適用之 C-反應蛋白分析法包括以下類型:

C-反應蛋白分析法之類型	說明
傳統 C-反應蛋白 (CRP)	傳統C-反應蛋白分析法包括用來 <b>評估感</b> 染、組織受損與發炎疾病的定性、半定
	量與定量分析法。這些分析法可提供診

斷、治療與監視發炎疾病的資訊。C-反 應蛋白是種由細胞激素誘發的「急性反 應 | 蛋白質,其血液中的濃度會因體內 對感染及非感染性發炎過程產生的非特 異性反應而升高。於傳統的C-反應蛋白 分析法中,當檢驗值高於10 mg/L時,通 常可認定具臨床意義。健康者血液中C-反應蛋白的濃度低於5 mg/L,但在急性 發炎後四至八小時內,此值常會升至約 20至500 mg/L。 高敏感度 C-反應蛋白 (hsCRP) 高敏感度 C-反應蛋白分析法的測量範 圍,超過大多數傳統 C-反應蛋白分析法 的典型測量範圍的下限。由於此類分析 法具更低的測量範圍,可使適用範圍擴 大至評估外表健康者與發炎有關的狀 况。因 C-反應蛋白濃度的升高不具特異 性,所以在無完整的臨床評估時,不可 用來解釋病症。高敏感度 C-反應蛋白分 析法適用於評估一般疾病,而不可用來 評估特定疾病,或特定疾病的風險。 心臟 C-反應蛋白 (cCRP) 心臟 C-反應蛋白適用於協助日後罹患心 血管疾病之高風險病人的鑑定與分級。 當心臟 C-反應蛋白與傳統的臨床實驗合 併評估急性冠狀動脈症候群時,可作為 穩定的冠狀動脈疾病或急性冠狀動脈症 候群患者預後的獨立指標。心臟 C-反應 蛋白分析法,同高敏感度 C-反應蛋白分 析法,測量範圍超過大多數傳統 C-反應 蛋白分析法典型測量範圍的下限。這兩 類分析法的差異並非分析物本身,而是 心臟 C-反應蛋白分析法需有額外的性能 確效數據,來佐證其對於冠狀疾病評估 之預期用途。 此類器材應在標示上強調 C-反應蛋白值 的上升並不具特異性,在無完整的臨床 評估時,不可用來解釋病症。

# 下表所列為此三類分析法差異性比較:

	傳統C-反應蛋白	高敏感度C-反應蛋白	心臟C-反應蛋白
預期用途	用來評估感染、組 織受損、及發炎疾 病	用來評估身體大致健 康者與發炎有關的狀 況	協助日後罹患心血 管疾病高風險者之 鑑定與分級
	提供發炎疾病的診 斷、治療與監測資 料		當心臟C-反應蛋白 配合傳統的臨床檢 驗評估急性冠狀動 脈症候群時,可作為 穩定冠狀動脈 穩定冠狀動脈 或急性冠狀動脈 或急性 受難患者 質 質 質 質 質 質 質 質 質 形 。
典型的臨床判別點	判別點(cutoff):約 為10 mg/L	判別點:≤1.0 mg/L	判別點:≤1.0 mg/L
濃度	外表健康者:≤5 mg/L		
	急性階段:20至500 mg/L		
適當的分析測量範圍	≥5 mg/L至分析上 限	<1.0 mg/L至≤10.0 mg/L	<1.0 mg/L 至≤10.0 mg/L
分析靈敏度	所聲稱分析範圍下 限	計算偵測極限(功能 靈敏度)	計算偵測極限(功能 靈敏度)
器材的標準化	描述分析法的標準化或追溯性	描述分析法的標準化 或追溯性。至少需追 溯至IFCC/BCR/CAP CRM470	描述分析法的標準 化。應以 IFCC/BCR/CAP CRM470進行標準 化

### 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: C.5270 C 反應蛋白免疫試驗系統 (C-reactive protein immunological test system)

鑑別:C 反應蛋白(C-reactive protein)免疫試驗系統含試劑,在免疫化學技術中用來測量血清及其他體液中的C 反應蛋白。此測量有助於評估對體內組織傷害的程度。

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,是否為自動化,定性、半定量或定量, 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、全血),受檢族群等。
- 2. 預期的使用者(專業使用者)。
- 3. 器材的功能(如:篩檢、監控、診斷或協助診斷、疾病的分期)。
- 4. 試驗方法之原理或(與)儀器量測之技術原理特徵。
- 5. 器材所有組成及主成分(如::抗原、抗體、受質)之濃度或含量百分比。
- 6. 檢體採集方式及所使用的器材。
- 7. 器材的組件,包含各種組合或包裝的完整清單。
- 8. 配件及使用上所需之相關產品(如:校正液、品管液)。

#### 四、臨床前測試:

項目	規格、需求及/或應進行測試	<b>参考指引或採認標準</b>
1. 定量C-反應蛋白 分析法之精密度 (Precision of Quantitative	對於定量的分析法,應描述使用病 患檢體或混合的檢體在同次操作 的精密度及總精密度。	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第8章 CLSI EP5-A2(2004) <sup>3</sup>

		T
C-Reactive Protein Assays)	應在合適的C-反應蛋白濃度進行 精密度的評估,包括鄰近判定點, 及鄰近報告範圍限值。當分析法屬 高敏感度C-反應蛋白與心臟C-反 應蛋白分析時,建議應包括(1)美國 心臟協會/疾病管制局(AHA/CDC) 所訂的低風險群的臨床判別點濃 度(1.0 mg/L)進行精密度評估, 且其變異係數(C.V.)應≤10%;(2) 在分析範圍的中點,及鄰近上限值 處進行精密度評估。	
	提交資料應敘明:  • 樣本類型(如:血清、血漿或全血)、製備方式與來源 • 實驗地點 • 操作天數、操作次數與觀察數 • 標的濃度 • 同次操作與總精密度的平均值與標準偏差	
2. 定性/半定量C-反 應蛋白分析法之精 密度 (Precision of Qualitative/Semi Quantitative CRP Assays)	對於定性分析法,應對判別點 (cutoff)濃度20%內的陽性與陰性 檢體進行檢驗。每一檢體應測試20 次,計算陽性檢體與陰性檢體符合 結果的百分比。 提交資料應敘明研究設計,包括檢 體類型、研究地點及變化因素(如: 天數、操作人員)。	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第8章 CLSI EP12-A2 (2008) <sup>4</sup>
3. 千擾 (Interference)	提交資料應敘明:  • 測試干擾物的種類與含量  • 測試樣本的敘述 (如:基質、製備方式與來源)  • 樣本中C-反應蛋白的濃度  • 計算干擾的定義或方法	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第8章 CLSI EP7-A2(2005) <sup>5</sup>

	(包含重複測試)  • 判定無干擾的標準 在特定干擾物存在時,觀察到的任何偏差趨勢(亦即正偏差或負偏差) 及其回收率範圍應予以指出。	
4. 靈敏度 (Sensitivity)	對宣稱高靈敏度(高敏感度C-反應蛋白或心臟C-反應蛋白)的C-反應蛋白分析法,應計算其定量極限(limit of quantitation, LOQ,又稱"功能靈敏度")。	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第8章 CLSI EP17-A (2004) <sup>6</sup>
	定量極限為分析偏差與精密度在 允收標準內可測得的最低濃度。其 精密度變異係數 (C.V)百分比之 允收標準應≦20%。該值應明顯低 於分析的臨床判別點 (如:就心血 管風險評估而言,心臟C-反應蛋白 之臨床判別點為1.0 mg/L)。	
	提交資料應對研究設計、計算、及 靈敏度的定義加以描述;此外,也 應提供結果、允收標準,並說明若 測定值低於靈敏度,報告應如何表 示。	
5. 線性 (Linearity)	若為定量或半定量分析法時,應藉由已知濃度的樣本,進行分析法的線性範圍評估。 提交資料應對樣本的類型與製備方法、實際數學,進步數別,應到計述。在包內與製備方法。在包內與製作,對於於一次,應到的人類,與其一次,與其一次,與其一。	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第8章 CLSI EP6-A(2003) <sup>7</sup>
6. 檢體採集與處理 條件 (Specimen	應藉由評估器材在檢體超過儲存 期限與溫度時,能否保持可接受的 性能的方式,具體陳述有關檢體的	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第8章

collection and handling conditions)	儲存與運送條件。	
7. 校正 (Calibration)	應參照本署「體外診斷醫療器材校 正品技術基準(草案)」提供校正品 技術文件。 除此之外,心臟C-反應蛋白分析法	體外診斷醫療器材校 正品技術基準草案 <sup>8</sup>
	應以IFCC/BCR/CAP CRM470進行標準化,而高敏感度C-反應蛋白分析法至少也要能追溯至此標準品。	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第8章
8. 方法比較 (Method Comparison)	應評估涵括分析範圍內的C-反應 蛋白濃度的患者檢體。無論是採用 前溯性或回溯性的方式來收集樣	US FDA Guidance (2005) <sup>2</sup> 第9章
	本,業者均應對如何選擇樣本,包括排除的理由作清楚的敘述。	CLSI EP9-A2 (2002) <sup>9</sup> CLSI EP12-A2 (2008) <sup>4</sup>
	於照護點所進行的方法比較研究,應由預期使用者(如:護士、醫檢師與醫生等)在三個地點進行。每個地點至少應有40個樣本進行測試,且至少要有25%的樣本是鄰近判別點濃度。	
	對於心臟C-反應蛋白分析法,應將 擬申請器材,與相同且已經證實臨 床用途的器材進行比較。研究結果 要能證明兩者間的可轉移性。	
	為了能對高敏感度C-反應蛋白分析法臨床上準確的重要範圍作充分的評估,對比較器材或參考分析法進行方法比較時,應包含從低於1.0 mg/L開始的整個分析範圍。此評估應延伸至5.0 mg/L或更高的濃度,但無需超過10.0 mg/L。	
	傳統C-反應蛋白定性分析法的臨床判別點通常是5.0至10.0 mg/L。對於此類試驗,可依據CLSI出版的EP12-A2指引進行,該指引有實驗導引與性能特性的陳述。	

	對於高敏感度C-反應蛋白分析 法,最好將健康者及已知有風險或 已罹患發炎疾病者的數據分開分 析。對於傳統定性C-反應蛋白分析 法,應對非發炎的患者與發炎的患 者分別進行分析。提交資料應敘 明: • 定量或半定量檢驗:以擬	
	申請器材所得的值為y 軸,參考方法或比較器材 所得的值為x軸來作圖, 並納入所有的數據點、計 算的迴歸線以及相等線 (line of identity)。應描 述迴歸線分析結果,包括 斜率與截距及其95%信賴 區間、標準估計誤差 (Sy/x)、在醫學判定點	
	系統偏差之計算與判定 係數(r²))。 • 定性檢驗:以2×2 表來表 示擬申請器材(橫向)對 參考方法或比較器材(縱 向)間的一致性,並計算 各方法間的陽性百分 比、陰性百分比以及整體 一致性。	
9. 安定性 (Stability)	應提供試劑系統於宣稱之儲存條 件下的開封前、後的長期安定性評 估資料。	EN 13640(2002) <sup>10</sup> CLSI EP25-A(2009) <sup>11</sup>

# 五、参考文獻

- 1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
- 2. US FDA Guidance Document for Review Criteria for Assessment of C-Reactive Protein (CRP), High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays (2005)

- 3. CLSI EP5-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline Second Edition (2004)
- 4. CLSI EP12-A2 User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline Second Edition (2008)
- 5. CLSI EP7-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition (2005)
- 6. CLSI EP17-A, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline (2004)
- 7. CLSI EP6-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline (2003)
- 8. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (草案)
- 9. CLSI EP9-A2, Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline Second Edition (2002)
- 10. EN 13640, Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
- 11. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)