

腫瘤相關抗原試驗系統技術基準（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，臨床前測試及臨床評估應檢附資料及所須進行項目之建議，廠商須依個案產品結構、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，惟醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規。
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. 臨床評估資料應包括試驗計畫書、試驗數據、結果分析及結論。
5. 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。
6. 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。
7. 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。
8. 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：

腫瘤相關抗原免疫試驗系統係指供臨床實驗室使用，運用免疫化學的原理，以定量的方法，測量人體血清、血漿、或其他體液內各種腫瘤相關抗原含量之體外診斷醫療器材。此類器材並不包括組織接受器（tissue receptor）分析法、免疫組織染色法（immunohistochemical stains）、或對某種癌症有關的致癌基因作直接檢驗的器材。測量腫瘤相關抗原的含量，將有助於監控病患病情的進展、

療後的反應、或偵測疾病復發或殘留的可能性。而預期作為一般大眾或高危險群之癌症早期偵測或診斷之篩檢，或疾病分期的腫瘤相關抗原免疫試驗系統則不在上述器材之定義內。

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

本基準適用之腫瘤相關抗原試驗系統，依屬性之不同，概分為下列數大類：

- ◆ 出現於癌組織及胎兒形成期的蛋白質(oncofetal protein)，例如：癌胚抗原(CEA)與 α 胎兒蛋白(AFP)。
- ◆ 激素(Hormones)，例如：促腎上腺皮質激素(ACTH)、抑鈣激素(calcitonin)、及人類絨毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)。
- ◆ 特定器官抗原，例如：前列腺特定抗原(prostate specific antigen, PSA)。
- ◆ 單株抗體所定義的抗原(monoclonal antibody-defined antigens)，例如：CA 125、CA 19-9、CA 72-4、及CA 15-3等與腫瘤相關的醣蛋白(glycoproteins)。
- ◆ 酵素(enzymes)，例如：前列腺酸性磷酸酶(prostatic acid phosphatase)。

測量人體各種體液內的腫瘤相關抗原的含量，將有助於某些特定癌症的監控。所謂監控(Monitoring)一詞的定義為：評估腫瘤成長的速度或評估腫瘤對治療的反應。此定義包括對正在接受疾病殘餘或復發治療的病患，所進行的一系列檢查；也可進一步定義為：幫助病患在初期治療後，偵測疾病是否復發或殘餘情況的一系列檢查。

本基準適用公告品項包括但不限於下表所述：

公告品項	鑑別	等級
C.6010腫瘤相關抗原免疫試驗系統	腫瘤相關抗原免疫試驗系統含試劑，其應用免疫化學技術以定性或定量測量血清、血漿、尿液或其他體液的腫瘤相關抗原。此試劑預期用途可用於協助監控病程或預後或疾病復發或後遺症。	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，是否為自動化，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. 臨床指標及重要性。
3. 疾病的背景資訊，包括受該疾病影響的群體特性(例如：性別、年齡層等)
4. 偵測腫瘤相關抗原含量的相關檢驗方法。
5. 器材的功能敘述（監控、偵測疾病復發或殘留）。
6. 試驗方法之原理或（與）儀器量測之技術特徵。
7. 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。
8. 檢體採集方式及所使用的器材。
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. 決定統計顯著性的法則，及檢驗結果的臨床顯著性的使用法則（解釋計算結果來進行適當之追蹤檢查，例如：檢驗數值於連續期間內持續上升，或檢驗值超過 cut-off 值）。
12. 偽陽性與偽陰性檢驗結果對於醫療影響的重要性（Medical Significance）。
13. 新腫瘤標記應對其監控的特定癌症的分析物相關的醫學或科學文獻，予以摘要說明與討論。

四、臨床前及臨床評估測試：

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 分析方法的特異性與干擾物質 (Specificity and Interfering substances)	在特定檢體類型或條件下，任何可能會影響結果的物質均應加以測試，例如：溶血、脂血、微生物污染、其他的分析物、抗體、或其他的自體抗體。 應對常伴隨標的分析物出現的物質，產生交互反應的可能性加以評	US FDA Guidance(1996) ² 第 VI.A.2 節 CLSI EP7-A2(2005) ³

	估，例如：抗癌藥物、成藥、膳食補充劑、及人類抗老鼠抗體（HAMA）等物質。	
2. 分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)	對Zero Standard或Zero Diluent，在同次運轉中至少測20至25次，計算其平均值與兩個標準差。	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.3.a節 CLSI EP17-A (2004) ⁴
3. 線性 (Linearity)	應以涵蓋分析法整個分析範圍的檢體，來確認分析法的線性範圍。	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.3.b節 CLSI EP6-A(2003) ⁵
4. 精密度 (Precision)	應對臨近醫療決定限值（medical decision limits）的兩個臨床顯著值（如：正常與偏高）進行測試。可用模擬病患檢體的對照組，或是實際病患的檢體來進行。 精密度試驗持續進行20天，每天操作二次，於同次操作重複三次；分別計算異日、異次、同日及同次間的平均值與標準差。	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.3.c節 CLSI EP5-A2(2004) ⁶ CLSI EP9-A2(2002) ⁷
5. 高劑量鉤狀效應 (High-Dose Hook Effect)	應對最高濃度的檢體，經連續稀釋或未經稀釋時進行測試。 仿單需說明偵測到鉤狀效應的濃度，及使用者應採取何種步驟以解決問題。	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.3.d節
6. 方法比較 (Method Comparison)	應將器材與已上市的器材進行比較，此類研究可採直接比較的方式，或與公認的參考方法來作間接的比較，以決定兩者間的相關性、相對靈敏度及相對特異性。 若器材與已上市器材間有線性相關，可使用線性迴歸分析，並提供斜率、截距、與95%信賴區間的資料。若兩者間不適用線性迴歸分析法時，可採其他的統計方法評估，	US FDA Guidance(1996) ² 第VI.A.4節 CLSI EP9-A2(2002) ⁷

	<p>例如：量測一致性或 McNemar's Test等。</p> <p>若器材與已上市器材測試結果若有差異，可用其他認定的參考物質，或臨床診斷的方式來解決。</p>	
<p>7. 檢體的採集與處理條件</p> <p>(Specimen Collection and Handling Conditions)</p>	<p>應提供資料證明檢體儲存條件之適切性。</p> <p>若試驗法可使用血漿，應對特定抗凝劑進行研究，以證實其不會對分析結果造成影響。前述研究應以涵蓋整個分析範圍的配對血清與血漿檢體進行測試。</p> <p>若宣稱可使用血清、血漿外的其他基質，則應對其添加物與保存劑進行研究。</p>	<p>US FDA Guidance(1996)²第 VI.A.5 節</p>
<p>8. 校正/品管</p> <p>(Calibration/Quality Control)</p>	<p>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。</p> <p>如果器材含有內部品質管制物時，應說明該管制物的功能(如：該管制物決定化學物質是否正確運作，該管制物決定加入的檢體是否足夠，該管制物決定是否遵守適當的決定)，以及該管制物的成分。</p>	<p>「體外診斷醫療器材校正品技術基準(草案)」⁸</p>
<p>9. 安定性</p> <p>(Stability)</p>	<p>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。</p>	<p>EN 13640(2002)⁹</p> <p>CLSI EP25-A(2009)¹⁰</p>
<p>10. 臨床評估研究</p> <p>(Clinical Evaluation Studies)</p>	<p>新腫瘤標記應對其是否因疾病臨床狀態的改變而具顯著的預測能力執行臨床評估研究，以證實其在臨床上具有監控的功用。此部分可採用對適當的病患檢體進行檢驗的方式進行，或其與各種已知的臨床診斷參數(年齡、性別、疾病階段、減緩、復發或其他情況)結合</p>	<p>US FDA Guidance(1996)²第 VI.B 節</p>

	<p>的預測能力。所得的檢驗結果應進行適切的統計分析，來指出該標記的臨床靈敏度、臨床特異性、及陽性與陰性的預測能力。</p> <p>應敘明臨床評估研究的研究對象、納入與排除研究的選擇基準、及選定的臨床終點（endpoint）。</p> <p>應選擇至少三個研究地點。而檢體之數量須具有足夠的統計檢定力（statistical power），或具有偵測臨床重要性之差異的能力。</p> <p>用來證明器材的預期用途的資料應具有代表性。此資料應來自預定使用該器材的群體。</p> <p>理想情況下，最好進行前瞻性研究。若排除某些合格的病患，或納入某些不合格的病患時，應詳細說明原因與證明其合理性。若只使用合格病患的檢體，則須確保採用適當的統計採樣計劃，以證明標的群體的檢體資料具有代表性，且無偏差存在。</p> <p>應對採用的統計方法加以說明，並提供完整的資料及數據，說明臨床決定點是如何決定。</p> <p>應提供正常人及特定病患群（包括相關的良性疾病及其他惡性腫瘤）分析值參考範圍的資料。器材預定使用的疾病範圍，可包括疾病的階段或狀況，例如：具腫瘤標記的惡性腫瘤復發、手術前及手術後階段、放射線療法、化療、手術、更年期、年齡等資料。</p>	
--	---	--

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. US FDA Guidance Document for the Submission of Tumor Associated Antigen
Premarket Notification (1996)
3. CLSI EP7-A2, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-
Second Edition (2005)
4. CLSI EP17-A, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of
Quantitation; Approved Guideline (2004)
5. CLSI EP6-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A
Statistical Approach; Approved Guideline (2003)
6. CLSI EP5-A2, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement
Methods; Approved Guideline - Second Edition (2004)
7. CLSI EP9-A2, Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples;
Approved Guideline - Second Edition (2002)
8. 體外診斷醫療器材校正品技術基準 (草案)
9. EN 13640, Stability Testing of In Vitro Diagnostic Reagents (2002)
10. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)