

體外診斷醫療器材之分級現況

黃莉萍^{1,2}、張寧瑀^{1,2}

¹國泰綜合醫院分子醫學科，台北，台灣

²社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

體外診斷醫療器材對受檢者提供有用的醫療資訊，但也同時伴有潛在的危險性。各國依其潛在之傷害風險而加以分類，對不同等級之體外診斷醫療器材作不同的管理。然而，各國對風險之認定並不完全一致，因而有不同的分級制度。本文介紹世界三大系統及台灣的現況。（生醫2011;4(2):77-79）

前言

體外診斷醫療器材（in vitro diagnostic device; IVD）係指蒐集、準備及檢查取自於人體之檢體，作為診斷疾病或其他狀況（含健康狀態之決定）而使用之診斷試劑、儀器或系統等醫療器材。這些器材可以單獨使用或組合成一個系統。而「體外診斷試劑」指的是前述之任何試劑、校正物質或對照物質。IVD醫療器材提供的結果可以用於疾病的診斷或其他狀況，包括，對健康狀況進行判斷；以治癒、減輕或是預防疾病；以及對治療用藥物進行監測和對捐贈的血液或器官之安全性進行評估。

由於錯誤的檢驗結果對病患有不同程度的影響，因此有必要將IVD依風險高低作分類

（classification），以方便管理。依據IVD的生命週期（研發、製造、運輸、使用），在不同階段各有其管理要求。在設計產品時，常須執行一些臨床前的試驗，以證明其安全與功效；至於製造階段，則有優良製造規範（good manufacturing practice; GMP）設廠標準及製造業者檢查辦法以管控制造品質；產品在台灣上市需要向衛生署申請查驗登記取得許可證；而上市後廠商或使用者則需負責「不良反應」與「不良品」的通報。

各國對IVD的管理

美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration; FDA）對醫材的管制很嚴格，再加上受到立法時間點（如1976年之修正案、1997年現代化法案）的影響甚鉅，因此美國的IVD分類頗為複雜。

通訊作者：黃莉萍 醫檢師

電話：886-2-2690-7965 ext 2519

傳真：886-2-2691-9800

地址：221 新北市汐止區建成路160巷32號3樓 國泰綜合醫院 分子醫學科

電子郵件：ally0779@gmail.com

簡單地說，美國國會在1938年訂定「聯邦食品藥物及化妝品法」(The Federal Food, Drug & Cosmetic Act of 1938; FD&C Act)，禁止販售粗製濫造(adulteration)及不實標示(misbranding)的IVD。此法案在1976年修正過，稱為「1976年醫療器材修正案」(The Medical Device Amendments of 1976；或稱為the 1976 Amendmends)。此修正案授權FDA把關，要求將IVD依等級管理，視情況要求上市前通知(premarket notification)、上市前許可(premarket approval)、試驗用醫材管制(investigational device exemption)、GMP及上市後監督(postmarket surveillance)。美國IVD的分級原則，見於FD&C Act第513節。第一等級(class I)的IVD受一般管制(general control)即可，包括禁止粗製濫造和不實標示，要求廠商將產品註冊(registration)和列名(listing)，以及申請上市前通知等。若IVD還需受到強制性的性能標準(mandatory performance standards)、病患登記及上市後監督等等之特別管制(special control)，那麼就屬於第二等級了(class II)。假如IVD具潛在危險必須取得上市前許可者，則屬於第三級(class III)。

東南亞國協(包含汶萊、柬埔寨、印度尼西亞、寮國、馬來西亞、緬甸、菲律賓、新加坡、泰國和越南)、拉丁美洲地區(如巴西、玻利維亞、厄瓜多、哥倫比亞和秘魯等國家)採用全球醫療器材法規協和會(Global Harmonization Task Force; GHTF)之分級標準。GHTF是跨國際倡議醫療器材法規整合的平台，主要成員由美國、歐盟、日本、加拿大與澳洲等國所組成，其目的是透過發展及執行協合化之規範及基準，以促進醫材研發與查驗登記的一致化。GHTF將IVD分為四級：對個人與公共衛生造成低度風險者為A等級，如臨床化學分析物(clinical

chemistry analyzer)；對個人造成中度風險或對公共衛生造成低度風險者為B等級；對個人造成高度風險或對公共衛生造成中度風險者為C等級；對個人及公共衛生皆會造成高度風險者為D等級。D等級IVD主要是用來檢測血液中是否存有影響輸送體液或移植細胞、組織與器官之物質；或是用來偵測是否有可能危及性命、通常無法治癒且傳播風險高之疾病傳染媒介。其檢測結果往往能左右是否採用捐贈物或衍生物。歐盟(European Union) 27個國家將IVD分為四類：一般(general)、自我檢測(self-testing)、附錄II(Annex II)的清單A以及清單B(List A and List B)，其中清單A的風險最高。清單A中之IVD是使用於檢測ABO血型、Rh血型(C, c, D, E, e)、Kell血型、確認和量化人類感染HIV、人類嗜T淋巴病毒(human T-lymphotropic virus; HTLV)第1型、第2型以及B、C、D型肝炎等之相關校正物品和標準材料的試劑和試劑成分。

由於醫療器材在各國之分級定義不同，因此同一個IVD產品在美國、GHTF、歐盟三個系統中的分級分類可能會不同。表一比較數種風險程度較高之IVD在這三者中的分類。

台灣對IVD管理之現況

目前台灣的IVD是按風險高低的分類來管理的。分級方法主要是參考美國食品藥物管理局的規範，依照風險程度分為三個等級：第一等級為低風險性；第二等級具中度風險性；第三等級則有高風險性。低風險的醫材只要業者臨櫃辦理並簽署切結書就可以，亦即採用「自我宣告」的方式。第二等級的IVD除了需申請查驗登記外，還需有GMP。第三等級之IVD則還要加上臨床試驗。一個全套的查驗登記，在技術資料方面包含很多項目，例如：物理試驗、化學試驗、安定性試驗、功能性試驗等。但是在某些情形之下，例

如使用「已知技術」或使用國際採認的標準來進行測試，或是主管單位比較了解製造廠的製造能力，或是針對現有產品做修正的「變更案」，都可以少送一些技術資料進行查驗登記。至於新研發的IVD則需要有關臨床報告以茲佐證，國內或國外的臨床數據都可以。臨床報告可以是「學術理論依據與有關研究報告及資

表一、較高風險之IVD在不同系統中的分級比較

	美國	GHTF	歐盟
ABO血型	II	D	A
B、C型肝炎	III	D	A
披衣菌屬 (Chlamydia)	I	C	B
c-KIT (免疫化學染色用)	III	C	-
巨細胞病毒 (Cytomegalovirus)	II	C	B
Duffy血型	II	C/D	B
D型肝炎	-	-	A
表皮生長因子受體 (Epidermal growth factor receptor; EGFR) (免疫化學染色用)	III	C	-
雌激素受體 (Estrogen receptor; ER) (免疫化學染色用)	III	C	-
淋球菌抗體 (Gonococcal antibody)	III	C	-
HIV	III	D	A
人類白血球抗原 (human leukocyte locus A; HLA) DR, A, B	II	C	B
人類嗜T淋巴病毒 (human T-lymphotropic virus; HTLV)	III	D	A
Keil血型	II	D	A
Kidd血型	II	D	B
淋病雙球菌氧化酶檢驗 (Oxidase test for Gonorrhea)	III	C	-
苯酮尿症 (Phenylketonuria; PKU)	I	C	B
黃體激素受體 (Progesterone receptor; PR) (免疫化學染色用)	III	C	-
前列腺特异性抗原 (Prostate specific antigen; PSA)	III	C	B
Rh血型	II	D	A
風疹 (Rubella)	II	C	B
弓形蟲病 (Toxoplasmosis)	II	C	B
三體21 (Trisomy 21)	-	C	B

料」，也可以是「臨床試驗報告」。風險愈高，要求檢附的資料也愈多。總之，只要有新的技術、使用了毒性較高的原料、新的預期用途或用途與公共衛生相關、或是主管單位不確定製造廠的能力（例如新的或不良事件多的製造廠），主管機關就會需要比較完整的技術資料。目前第三級的醫材並不多，只佔全部的7%。種類包括（1）愛滋病病毒、結核病、嚴重急性呼吸道症候群、肝炎、血型測試用之分析特定試劑；（2）除單純性疱疹病毒（Herpes simplex virus）1/2以外的疱疹血清分型；（3）淋病的氧化酶篩檢試驗；（4）奈瑟氏淋病雙球菌（Neisseria gonorrhoeae）抗體試驗；（5）決定用藥與否之免疫組織化學（Immunohistochemistry）試劑與套組，如c-KIT。其餘的醫材都是屬於低風險（佔44%）和中等風險（佔49%）。有些IVD可同時列入不同等級，例如Epstein-Barr病毒血清試劑（EB virus serological reagents）可為第一等級和第二等級。

台灣的IVD分類極度模仿美國，因而間接受到美國法規歷史背景的影響。所以有時可看到不合風險邏輯的案例，例如將檢驗淋病的IVD列入第三等級，但卻將同為性病而且還更危險的梅毒所用之IVD列為第二等級。

結語

IVD可以被具有不同教育、培訓水準和經驗的人，在不同條件的環境中使用。例如，有些IVD是由專家在醫療實驗室中進行；有些則是由保健提供者在護理場所進行；而有些是由沒有經驗的使用者在家裏使用。有的IVD必須由醫生解釋結果並用於診斷、治療或監測病情；相反地，有的IVD檢查是由病患進行，而自行將結果用於監測自身的狀況和用藥。再加上檢驗結果對病患的影響很大，因此各國都將IVD依風險高低作分類，以方便管理。

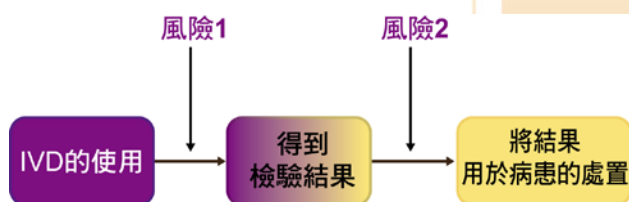
體外診斷醫療器材分級的改善

曾崑元（國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部主任；輔仁大學醫學系教授）

目前世界各國對體外診斷醫療器材（IVD）的分級都是依據其風險高低來分類，然而各國對風險的認知不同而造成IVD分級的不一致。美國、GHTF及歐盟三個系統中以GHTF較具邏輯性，不過仍有缺點，因為GHTF只從檢驗錯誤所造成的後果嚴重度來分類IVD。沒錯，對個人健康或公共衛生影響愈大的IVD，風險就愈高。但是這只評估了「檢驗結果之後」的風險，對於「檢驗結果之前」的風險，GHTF則完全沒有考慮進去。由圖一我們可以知道「使用IVD」到「檢驗結果」之間有一個風險（風險1），「檢驗結果」到「影響病患」之間還有另一個風險（風險2）；而GHTF只考慮到風險2。

新（如藥物基因體學），對判讀者挑戰就愈高，因此就愈易出錯。然而，有時IVD的複雜度不在其技術層面，而是出自於混淆性高而易遭誤用。如果實驗室沒有察覺混淆而發出錯誤的報告，就會誤導臨床醫師。

由上所述可知，風險應從錯誤發生率（風險1）及後果的嚴重度（風險2）來考慮。根據這兩個原則，我們若將「出錯機率」分成低、中、高三種；也將「後果嚴重程度」也分成低、中、高三種；那麼綜合兩者一起評估時就可以得到更理想的IVD分級制度。



圖一、IVD的風險

IVD在使用時有可能失誤（此為風險1），此錯誤的結果可能會傷害到受檢者（此為風險2）。只有當風險1和風險2皆為零時，病患才是安全的。因此IVD的分級制度應同時考慮風險1和風險2。（彩圖詳見本刊網頁）

從IVD出錯的機率來看，操作或判讀愈複雜或困難的IVD，其風險就愈高。例如，IVD的技術層面含新的科技（如分子生物技術）或少用的科技（如使用到昂貴的儀器），操作者所受到的挑戰就愈高，因此就愈容易出錯。此外，IVD所涉及的知識層面愈