

體外診斷醫療器材安定性評估技術基準

Guidance for Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Medical Devices

110.10

【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，安定性評估應檢附資料及所須進行項目之建議。
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，審查人員得要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估資料；如參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造業者得參照新版標準。另本基準將不定期更新。
3. 各項測試如本基準未訂有規格者，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。
4. 製造業者使用之測試方法如與本基準所述方法不同，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。

一、本基準適用之醫療器材範圍

本基準適用於定量、半定量及定性體外診斷醫療器材（如：試劑、校正液、品管液、檢體稀釋液等）建立、查證開封前與開封後之安定性宣稱。本基準不適用於儀器、實驗室設備、軟體或檢體安定性之建立與查證。

產品若為第三等級體外診斷醫療器材，尚須依本署「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之第三等級體外診斷醫療器材查驗登記之特殊要求辦理。

二、名詞定義

1. 安定性（stability）：產品隨著時間推演得以維持其性能特性一致的能力。
2. 即時安定性試驗（real-time stability testing）：產品實際暴露於所建議的儲存及使用條件，評估該條件下產品之穩健性（robustness）及安定性。

3. 架儲期 (shelf-life)：當產品製造完成後保存於最終成品包裝型態下，置放在建議的儲存條件，仍可使用之有效期間。
4. 開封後安定性 (in-use stability)：產品從業者提供之容器開封並於標準作業條件（如：存放於儀器）使用後，能於保存期限維持其性能落於指定範圍內的期間。
5. 運輸安定性試驗 (transport stability testing)：評估自業者運送至顧客接收的運銷過程中，產品可能暴露的極端環境因子（最壞情境）的影響。
6. 加速安定性試驗 (accelerated stability testing)：利用較嚴苛的環境條件（如：照光、高溫、高濕等），以加速產品物理性或化學性降解的一種試驗設計。
7. 保存期限 (expiration date)：產品於標示之儲存條件下，利用實驗數據推估維持其性能特性的期間之上限日期。
8. 有效期間（亦即架儲期【shelf life】）：產品以最終包裝型態於標示之儲存條件下，維持其性能特性至保存期限之期間。

三、基本規範

1. 安定性試驗概述

欲建立產品安定性宣稱，可依循以下四步驟：(1) 提供產品之安定性操作定義、(2) 訂定安定性試驗計畫、(3) 執行試驗計畫、(4) 分析試驗結果以推導安定性宣稱。

執行安定性試驗時，產品安定性宣稱通常是依據即時安定性試驗之測試結果而定。加速安定性試驗則有助於建立初步的安定性宣稱，或評估產品配方或容器密封系統變更所造成的影響。

2. 安定性之操作定義

業者首先應選擇安定性測試指標，該指標可反應產品本身在物理、化學、生物或微生物上的特性（如：產品顏色、pH值、顆粒大小、沉澱物、生物負荷量【bioburden】、同一性【identity】、純度等），或是產品的分析性能（如：分析物的偏移、偵測極限、在某一濃度的精密度、回收率及干擾物造成的偏差等）。

依據產品的特性或對類似品過往有關的安定性認知，選擇上述適當的測試指標，定義定量或定性體外診斷試劑的安定性。開封後安定性 (in-use stability) 研究可採用架儲期 (shelf life) 研究時所使用的全部、部份或不同的測試指標，以反應產品經開封後產生變化的潛在不同挑戰。

定量產品常以分析物的偏移作為典型的安定性測試指標，該指標能直接反應在特定時間、溫度等情況下分析物之變化，藉由迴歸分析 (regression analysis) 方式評估測得的分析物 (y軸) 對時間 (x軸) 的相關變化，由迴歸線之單尾95%信賴區間上限與預先決定的允收標準之交叉點來決定效期。另外，效期亦可以評估符合允收標準之測量值與起始值 (對照值) 之偏差結果而訂定。

分析物偏移可以下列方式來表示：絕對濃度、與儲存在安定狀況下的分析物比較的相對或百分數濃度、或與起始點測量值比較的相對或百分數濃度。後者可採用多次測量的平均值。原則上，試劑產品的安定性試驗要與未來將使用的儀器系統搭配使用；校正液或品管液產品則可與其他適宜的系統搭配使用。評估分析物偏移的檢體須包括相關的校正液，以及至少3件的品管液、混合 (pooled) 人類檢體或其他含有分析物的安定性樣本。其中一濃度須是低值，一須是高值，而另一則接近臨床決策值。此外，選擇檢體種類時應考量是否會因檢體基質 (matrix) 而影響產品安定性結果之判定 (如：產品對人類的檢體產生顯著的偏移，反之對品管液則僅有些微偏移，在此情況下，此兩類檢體皆須納入)。

進行安定性試驗前需依測試指標隨時間變化之最大可接受差異來訂定允收標準。允收標準通常可參考產品設計輸入要求、品質規格、類似品過往的數據或既有產品的典型性能表現。若以多種濃度的檢體組評估安定性，取最短期間當做產品的有效期間。校正液組與品管液組等可分別標示不同濃度的有效期間，亦或取最短期間作為其套組的有效期間。

定性產品亦適用於前述的安定性試驗原則，惟可選用的安定性測試指標有所不同，例如：在效期內根據閾值濃度可正確分辨已知陽性或陰性檢體結果的能力、混濁度、微生物含量及pH值的變化等。

3. 安定性試驗之種類

(1) 即時安定性試驗 (real-time stability testing)：

i. 架儲期安定性 (shelf-life stability) 試驗

當產品製造完成後保存於最終成品包裝型態下，置放在建議的儲存條件，直至保存期限仍可使用之評估。

ii. 開封後安定性 (in-use stability) 試驗

當產品經開封後，測試特定時間區段仍可維持其性能特性之評估。同一產品可能有不同的開封後安定性宣稱，例如：產品開封後放置於儀器上，及開封後再關蓋放置於預期儲存條件等。另一種使用安定性的宣稱是體外診斷試劑的校正週期 (calibration interval)。

iii. 運輸安定性 (transport stability) 試驗

可利用壓力試驗 (stress study) 來模擬產品在使用者儲存前於運送過程中遭遇最壞情況之評估。在產品正常儲存之前，先經溫度、濕度、光線照射或其他環境因素等壓力測試後，再放置於正常儲存條件下，進行架儲期及開封後安定性試驗。比較給予運輸模擬條件與正常存放條件之測試結果，以鑑別產品是否因壓力測試後影響其安定性。

- (2) 加速安定性試驗 (accelerated stability testing)：利用較嚴苛的環境條件 (如：照光、高溫、高濕等)，以加速產品物理性或化學性降解的一種試驗設計。

4. 安定性試驗之設計

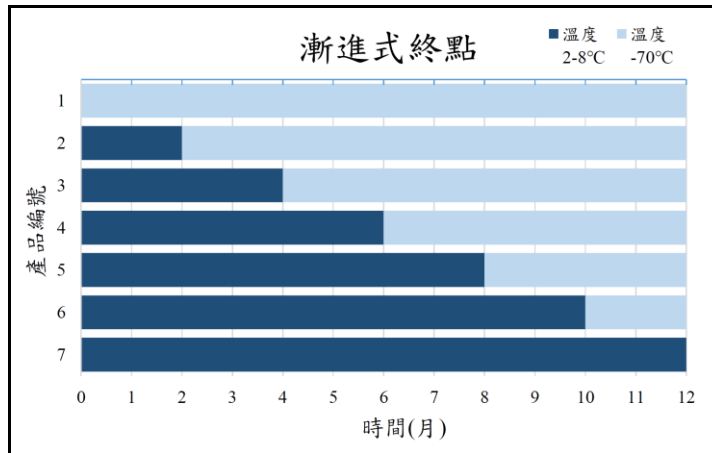
(1) 傳統的設計 (classical design)

此類設計於試驗起始時，依選擇的儲存條件放置多量成品，於所規劃的時間點將產品取出測試直到最終時間點。此設計的優點為可於每一時間點測試結束即可得到結果，缺點為安定性試驗為長期試驗，可能因檢體安定性、儀器系統維修保養、實驗室環境、校正週期、操作人員等因素，而產生偏差或變異。

(2) 同步的設計 (isochronous design)

此類設計可分為漸進式起點 (staggered start) 及漸進式終點 (staggered end) 等兩種模式。在漸進式終點模式下，儲存在預訂條件下的產品 (如：2-8°C)，在所規劃的時間點取出之後再儲存於認定為穩定狀態 (如：-70°C) 中，直到最終時間點再一起測試 (參考下圖)。漸進式起點模式則為產品一開始就放在穩定狀態，於所規劃的時間點取出後再儲存於預訂條件，直到最後時間點再一起測試。

此類設計的優點為所有產品最終統一測試，可大幅地減少測量過程的變化，因而降低安定性評估的不確定度。然而此設計的先決條件及缺點為產品需耐至少一次的冷凍與解凍過程，以及無法早期得知產品的不穩定結果。



5. 安定性試驗計畫

應建立產品的安定性試驗測試計畫。計畫書內容應包括：產品名稱或其他鑑別代號、試驗目的（如：架儲期、開封後或運輸）、試驗設計（如：傳統或同步、即時或加速）、允收標準、產品批號、成品儲存地點與環境條件、測試檢體的來源、數量與儲存條件、儀器系統、測試時間排程、測試量（如：測試時間點數目、每時間點測試的檢體數、每檢體的重複【replicate】數）、如何由製造批次中抽樣的計畫、試驗細部計畫（包括資料分析）、判定離群值或不合規格數據之基準等內容。

一般來說，最初建立安定性宣稱建議使用至少3批次產品於架儲期安定性試驗、1批次產品於開封後安定性試驗、1批次產品於運輸安定性試驗；後續安定性展期建議使用至少3批次產品於架儲期安定性試驗、1批次產品於開封後用安定性試驗；產品成分變更的安定性研究則建議使用至少1批次產品進行。若測試批次數量小於上述建議，應進行風險評估考量減少試驗批次數量之可行性。

測試時間排程應至少包含起始、中間、終點等三個時間點，且須符合或超過宣稱的有效期間（如：產品欲宣稱架儲期達365天，測試時間應至少達365天或更長時間）。開封後安定性試驗最好在產品架儲期開始至最終皆執行，如只在架儲期開始時執行，應提供說明資料以佐證已經充分的風險評估。

四、即時安定性試驗之計畫重點

1. 試驗規劃

- (1) 建立安定性試驗計畫並確認執行計畫所需之資訊、材料、儀器及資源。
- (2) 準備足夠量的產品、校正液及外部檢體以進行試驗。一般來說，要多準備20%的數量以利進行額外之試驗。

- (3) 試驗所需儀器需經過適當之校正與品管，且試驗期間最好採用同一儀器，以減少測量變異性。
- (4) 提供操作者鑑別離群值之方式與處理步驟。
- (5) 一般來說，連續兩筆數據超出允收標準視為失效 (failure)。針對失效應進行原因調查，若釐清後為產品不安定所造成，則產品安定性之宣稱可根據符合允收標準的最後時間點來建立。

2. 實驗步驟

- (1) 於起始時間點 (T0) 將產品依不同計畫儲存條件放置 (如：建議的溫度、壓力條件等)。
- (2) 於每一規劃測試的時間點隨機選擇產品進行測試。測試前先以目視檢查產品，並記錄可能與安定性相關之變化 (如：變色、有沉澱物或不易回溶等)。
- (3) 若以相對回收率進行研究，例如：產品儲存於建議條件 (如2~8°C) 與儲存於預知穩定條件 (如-70°C) 之比較，所有需測試之產品需盡可能同次 (run) 進行處理。
- (4) 若因離群值、品管問題或操作錯誤導致測試結果不符允收標準，需進行調查以釐清原因並矯正，記錄調查結果，再進行取代測試。

3. 數據分析

- (1) 以分析物偏移來評估安定性：

以分析物的平均值為y軸、時間為x軸繪圖，並進行線性迴歸分析。若迴歸斜率在統計上無顯著差異 ($p \geq 0.05$)，則最長測試時間點視為該產品的安定性效期；若迴歸斜率在統計上有顯著差異 ($p < 0.05$)，其安定性效期則是以迴歸線的95%信賴區間上側 (如為負斜率則為下側) 與允收標準之交叉點的時間。

- (2) 以其他測試指標來評估安定性：

依據所設定的測試指標 (相關舉例請見三、2 安定性之操作定義) 來評估，以符合所有允收標準的最長時間點作為該產品的安定性效期。

- (3) 若測試多批產品，以安定性效期最短的批號作為該產品之安定性宣稱。
- (4) 若運輸試驗所得的結果低於儲存在正常條件下的安定性效期，則表示某特定順序的運輸條件有高度可能會影響產品的安定性，因此應縮短成品安定性宣稱或改變運輸條件。

五、加速安定性試驗

加速安定性試驗是利用壓力環境條件以加快產品降解速度，溫度、濕度、壓力或光線照射都是可考慮的環境因子。以下為加速安定性試驗的常見用途：

1. 建立最初的安定性宣稱

由既有已知安定性產品衍生出的新產品，可能可以用加速性安定性試驗結果來宣稱其安定性，惟其計算公式及參數選擇應具科學上的合理性，例如：利用 Arrhenius equation 或其他適當資料分析，以提供產品初步安定性的估計。若以此方法建立新產品的宣稱，其要求與即時安定性試驗相同，建議使用至少3批次產品進行試驗。若測試批次數量小於上述建議，應進行風險評估考量減少試驗批次數量之可行性。

2. 評估設計變更

加速安定性試驗常用來評估配方或包裝容器變更對於現有產品安定性宣稱之影響。可將原始設計產品與變更後的產品一起放置於加速試驗儲存條件，比較兩者外觀與性能之差異，若差異不具統計意義，則變更後產品的安定性可沿用原始產品的宣稱惟其試驗設計及推論方式應具科學合理性，必要時，仍需以即時安定性試驗確認該宣稱。

六、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)
2. 藥品安定性試驗基準 (2016)
3. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2021)
4. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. (2009)
5. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
6. WHO. Technical Guidance Series (TGS) for WHO Prequalification - Establishing stability of in vitro diagnostic medical devices (TGS-2, 2017)
7. 體外診斷試劑優良製造規範指導手冊 (2003)