

INTERNATIONAL STANDARD

NORME INTERNATIONALE

**Semiconductor devices –
Part 14-10: Semiconductor sensors – Performance evaluation methods for
wearable glucose sensors**

**Dispositifs à semiconducteurs –
Partie 14-10: Capteurs à semiconducteurs – Méthodes d'évaluation
des performances des capteurs de glucose implantables**



THIS PUBLICATION IS COPYRIGHT PROTECTED

Copyright © 2019 IEC, Geneva, Switzerland

All rights reserved. Unless otherwise specified, no part of this publication may be reproduced or utilized in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying and microfilm, without permission in writing from either IEC or IEC's member National Committee in the country of the requester. If you have any questions about IEC copyright or have an enquiry about obtaining additional rights to this publication, please contact the address below or your local IEC member National Committee for further information.

Droits de reproduction réservés. Sauf indication contraire, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite ni utilisée sous quelque forme que ce soit et par aucun procédé, électronique ou mécanique, y compris la photocopie et les microfilms, sans l'accord écrit de l'IEC ou du Comité national de l'IEC du pays du demandeur. Si vous avez des questions sur le copyright de l'IEC ou si vous désirez obtenir des droits supplémentaires sur cette publication, utilisez les coordonnées ci-après ou contactez le Comité national de l'IEC de votre pays de résidence.

IEC Central Office
3, rue de Varembe
CH-1211 Geneva 20
Switzerland

Tel.: +41 22 919 02 11
info@iec.ch
www.iec.ch

About the IEC

The International Electrotechnical Commission (IEC) is the leading global organization that prepares and publishes International Standards for all electrical, electronic and related technologies.

About IEC publications

The technical content of IEC publications is kept under constant review by the IEC. Please make sure that you have the latest edition, a corrigendum or an amendment might have been published.

IEC publications search - webstore.iec.ch/advsearchform

The advanced search enables to find IEC publications by a variety of criteria (reference number, text, technical committee,...). It also gives information on projects, replaced and withdrawn publications.

IEC Just Published - webstore.iec.ch/justpublished

Stay up to date on all new IEC publications. Just Published details all new publications released. Available online and once a month by email.

IEC Customer Service Centre - webstore.iec.ch/csc

If you wish to give us your feedback on this publication or need further assistance, please contact the Customer Service Centre: sales@iec.ch.

Electropedia - www.electropedia.org

The world's leading online dictionary on electrotechnology, containing more than 22 000 terminological entries in English and French, with equivalent terms in 16 additional languages. Also known as the International Electrotechnical Vocabulary (IEV) online.

IEC Glossary - std.iec.ch/glossary

67 000 electrotechnical terminology entries in English and French extracted from the Terms and Definitions clause of IEC publications issued since 2002. Some entries have been collected from earlier publications of IEC TC 37, 77, 86 and CISPR.

A propos de l'IEC

La Commission Electrotechnique Internationale (IEC) est la première organisation mondiale qui élabore et publie des Normes internationales pour tout ce qui a trait à l'électricité, à l'électronique et aux technologies apparentées.

A propos des publications IEC

Le contenu technique des publications IEC est constamment revu. Veuillez vous assurer que vous possédez l'édition la plus récente, un corrigendum ou amendement peut avoir été publié.

Recherche de publications IEC -

webstore.iec.ch/advsearchform

La recherche avancée permet de trouver des publications IEC en utilisant différents critères (numéro de référence, texte, comité d'études,...). Elle donne aussi des informations sur les projets et les publications remplacées ou retirées.

IEC Just Published - webstore.iec.ch/justpublished

Restez informé sur les nouvelles publications IEC. Just Published détaille les nouvelles publications parues. Disponible en ligne et une fois par mois par email.

Service Clients - webstore.iec.ch/csc

Si vous désirez nous donner des commentaires sur cette publication ou si vous avez des questions contactez-nous: sales@iec.ch.

Electropedia - www.electropedia.org

Le premier dictionnaire d'électrotechnologie en ligne au monde, avec plus de 22 000 articles terminologiques en anglais et en français, ainsi que les termes équivalents dans 16 langues additionnelles. Egalement appelé Vocabulaire Electrotechnique International (IEV) en ligne.

Glossaire IEC - std.iec.ch/glossary

67 000 entrées terminologiques électrotechniques, en anglais et en français, extraites des articles Termes et Définitions des publications IEC parues depuis 2002. Plus certaines entrées antérieures extraites des publications des CE 37, 77, 86 et CISPR de l'IEC.

INTERNATIONAL STANDARD

NORME INTERNATIONALE

Semiconductor devices –

**Part 14-10: Semiconductor sensors – Performance evaluation methods for
wearable glucose sensors**

Dispositifs à semiconducteurs –

**Partie 14-10: Capteurs à semiconducteurs – Méthodes d'évaluation
des performances des capteurs de glucose implantables**

INTERNATIONAL
ELECTROTECHNICAL
COMMISSION

COMMISSION
ELECTROTECHNIQUE
INTERNATIONALE

ICS 31.080.01

ISBN 978-2-8322-7564-1

Warning! Make sure that you obtained this publication from an authorized distributor.
Attention! Veuillez vous assurer que vous avez obtenu cette publication via un distributeur agréé.

CONTENTS

FOREWORD.....	4
1 Scope.....	6
2 Normative references	6
3 Terms and definitions	6
3.1 General terms	6
3.2 Characteristic parameters	11
4 Essential ratings and characteristic parameters	13
4.1 Identification and type	13
4.2 Limiting values and operating conditions	13
4.3 Additional information	13
5 Test method	13
5.1 General.....	13
5.2 <i>In vitro</i> evaluation	15
5.2.1 Test procedure	15
5.2.2 Sensitivity	16
5.2.3 Selectivity	16
5.2.4 Response time.....	17
5.2.5 Linearity	17
5.2.6 Repeatability	18
5.2.7 Reliability.....	18
5.2.8 Limit of detection	19
5.2.9 Regression equation between output value and concentration	19
5.2.10 Matching data between output value and concentration	20
5.3 Preclinical investigation	21
5.3.1 Test protocol	21
5.3.2 Effectiveness of evaluation procedure	21
5.3.3 Analytical performance evaluation	22
5.4 Clinical evaluation.....	24
5.4.1 Test protocol	24
5.4.2 Clinical investigation procedure	24
5.4.3 Analytical performance evaluation	25
Annex A (informative) Possible interfering substances	26
A.1 Purpose	26
A.2 List of the possible interfering substances.....	26
Annex B (informative) Consensus error grid.....	27
B.1 Purpose	27
B.2 Graphs.....	27
B.3 Table	28
Annex C (informative) ISO 15197:2013 error grid.....	29
C.1 Purpose	29
C.2 Graphs.....	29
Bibliography.....	32
Figure 1 – Schematic of the electrochemical reaction of glucose.....	7
Figure 2 – Schematic of the wearable and wireless glucose sensor system	8
Figure 3 – Configuration of the three-electrode system	9

Figure 4 – Configuration of the two-electrode system.....	10
Figure 5 – Possible insertion location of the wearable glucose sensor	10
Figure 6 – <i>In vitro</i> test and evaluation set-up for the wearable electrochemical-glucose sensor	14
Figure 7 – Preclinical test and evaluation set-up for the wearable electrochemical-glucose sensor	14
Figure 8 – Clinical test and evaluation set-up for the wearable electrochemical-glucose sensor	15
Figure 9 – <i>In vitro</i> measurement procedure of the glucose sensor.....	15
Figure 10 – Sensitivity of the glucose sensor	16
Figure 11 – Selectivity of the glucose sensor	16
Figure 12 – Response time of the glucose sensor	17
Figure 13 – Linearity of the glucose sensor.....	18
Figure 14 – Repeatability of the glucose sensor.....	18
Figure 15 – Reliability of the glucose sensor.....	19
Figure 16 – Limit of detection of the glucose sensor	19
Figure 17 – Regression analysis between output value and reference glucose value	20
Figure 18 – Preclinical test procedure of glucose	21
Figure 19 – Glucose clinical test procedure.....	24
Figure B.1 – Consensus error grid (mmol/l).....	27
Figure B.2 – Consensus error grid (mg/dl)	28
Figure C.1 – Error grid adapted from ISO 15197:2013: Measured glucose value-concentration plot (mg/dl)	29
Figure C.2 – Error grid adapted from ISO 15197:2013: Measured glucose value-concentration plot (mmol/l).....	30
Figure C.3 – Error grid adapted from ISO 15197:2013: Difference-concentration plot (mg/dl)	30
Figure C.4 – Error grid adapted from ISO 15197:2013: Difference-concentration plot (mmol/l)	31
Table 1 – Table of specifications for the wearable electrochemical-glucose sensor	13
Table 2 – Matching table between output value and reference glucose value	20
Table 3 – Glucose concentration intervals for the measurement of repeatability, reliability, and accuracy	22
Table 4 – Glucose concentration of samples for accuracy evaluation	23
Table B.1 – Risk categories	28

INTERNATIONAL ELECTROTECHNICAL COMMISSION

SEMICONDUCTOR DEVICES –

**Part 14-10: Semiconductor sensors –
Performance evaluation methods for wearable glucose sensors**

FOREWORD

- 1) The International Electrotechnical Commission (IEC) is a worldwide organization for standardization comprising all national electrotechnical committees (IEC National Committees). The object of IEC is to promote international co-operation on all questions concerning standardization in the electrical and electronic fields. To this end and in addition to other activities, IEC publishes International Standards, Technical Specifications, Technical Reports, Publicly Available Specifications (PAS) and Guides (hereafter referred to as "IEC Publication(s)"). Their preparation is entrusted to technical committees; any IEC National Committee interested in the subject dealt with may participate in this preparatory work. International, governmental and non-governmental organizations liaising with the IEC also participate in this preparation. IEC collaborates closely with the International Organization for Standardization (ISO) in accordance with conditions determined by agreement between the two organizations.
- 2) The formal decisions or agreements of IEC on technical matters express, as nearly as possible, an international consensus of opinion on the relevant subjects since each technical committee has representation from all interested IEC National Committees.
- 3) IEC Publications have the form of recommendations for international use and are accepted by IEC National Committees in that sense. While all reasonable efforts are made to ensure that the technical content of IEC Publications is accurate, IEC cannot be held responsible for the way in which they are used or for any misinterpretation by any end user.
- 4) In order to promote international uniformity, IEC National Committees undertake to apply IEC Publications transparently to the maximum extent possible in their national and regional publications. Any divergence between any IEC Publication and the corresponding national or regional publication shall be clearly indicated in the latter.
- 5) IEC itself does not provide any attestation of conformity. Independent certification bodies provide conformity assessment services and, in some areas, access to IEC marks of conformity. IEC is not responsible for any services carried out by independent certification bodies.
- 6) All users should ensure that they have the latest edition of this publication.
- 7) No liability shall attach to IEC or its directors, employees, servants or agents including individual experts and members of its technical committees and IEC National Committees for any personal injury, property damage or other damage of any nature whatsoever, whether direct or indirect, or for costs (including legal fees) and expenses arising out of the publication, use of, or reliance upon, this IEC Publication or any other IEC Publications.
- 8) Attention is drawn to the Normative references cited in this publication. Use of the referenced publications is indispensable for the correct application of this publication.
- 9) Attention is drawn to the possibility that some of the elements of this IEC Publication may be the subject of patent rights. IEC shall not be held responsible for identifying any or all such patent rights.

International Standard IEC 60747-14-10 has been prepared by subcommittee 47E: Discrete semiconductor devices, of IEC technical committee 47: Semiconductor devices.

The text of this International Standard is based on the following documents:

FDIS	Report on voting
47E/679/FDIS	47E/686/RVD

Full information on the voting for the approval of this International Standard can be found in the report on voting indicated in the above table.

This document has been drafted in accordance with the ISO/IEC Directives, Part 2.

A list of all parts of the IEC 60747 series, published under the general title *Semiconductor devices*, can be found on the IEC website.

The committee has decided that the contents of this document will remain unchanged until the stability date indicated on the IEC website under "<http://webstore.iec.ch>" in the data related to the specific document. At this date, the document will be

- reconfirmed,
- withdrawn,
- replaced by a revised edition, or
- amended.

IMPORTANT – The 'colour inside' logo on the cover page of this publication indicates that it contains colours which are considered to be useful for the correct understanding of its contents. Users should therefore print this document using a colour printer.

IECNORM.COM : Click to view the full PDF of IEC 60747-14-10:2019

SEMICONDUCTOR DEVICES –

Part 14-10: Semiconductor sensors – Performance evaluation methods for wearable glucose sensors

1 Scope

This part of IEC 60747-14 specifies the terms, definitions, symbols, tests, and performance evaluation methods used to determine the performance characteristics of wearable electrochemical-glucose sensors for practical use. This document is applicable to all wearable electrochemical-glucose sensors for consumers and manufacturers, without any limitations on device technology and size.

2 Normative references

The following documents are referred to in the text in such a way that some or all of their content constitutes requirements of this document. For dated references, only the edition cited applies. For undated references, the latest edition of the referenced document (including any amendments) applies.

ISO 15197:2013, *In vitro diagnostic test systems – Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*

3 Terms and definitions

For the purposes of this document, the following terms and definitions apply.

ISO and IEC maintain terminological databases for use in standardization at the following addresses:

- IEC Electropedia: available at <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online browsing platform: available at <http://www.iso.org/obp>

3.1 General terms

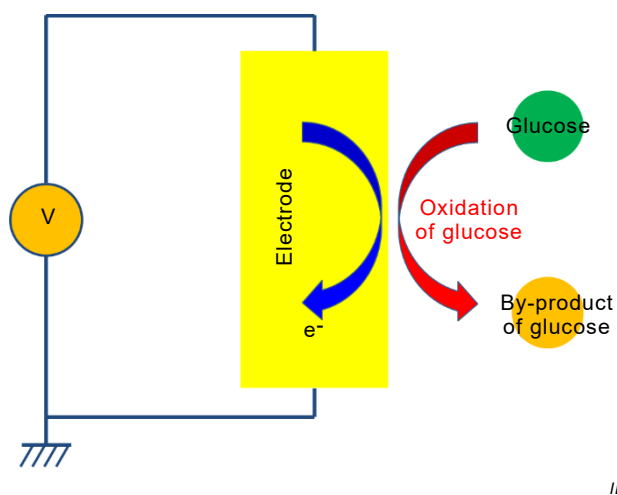
3.1.1

electrochemical-glucose sensor

sensor with which the glucose level is measured electrochemically using the redox of glucose through a three- or two-electrode system

Note 1 to entry: Figure 1 shows the basic principle of electrochemical reaction of glucose.

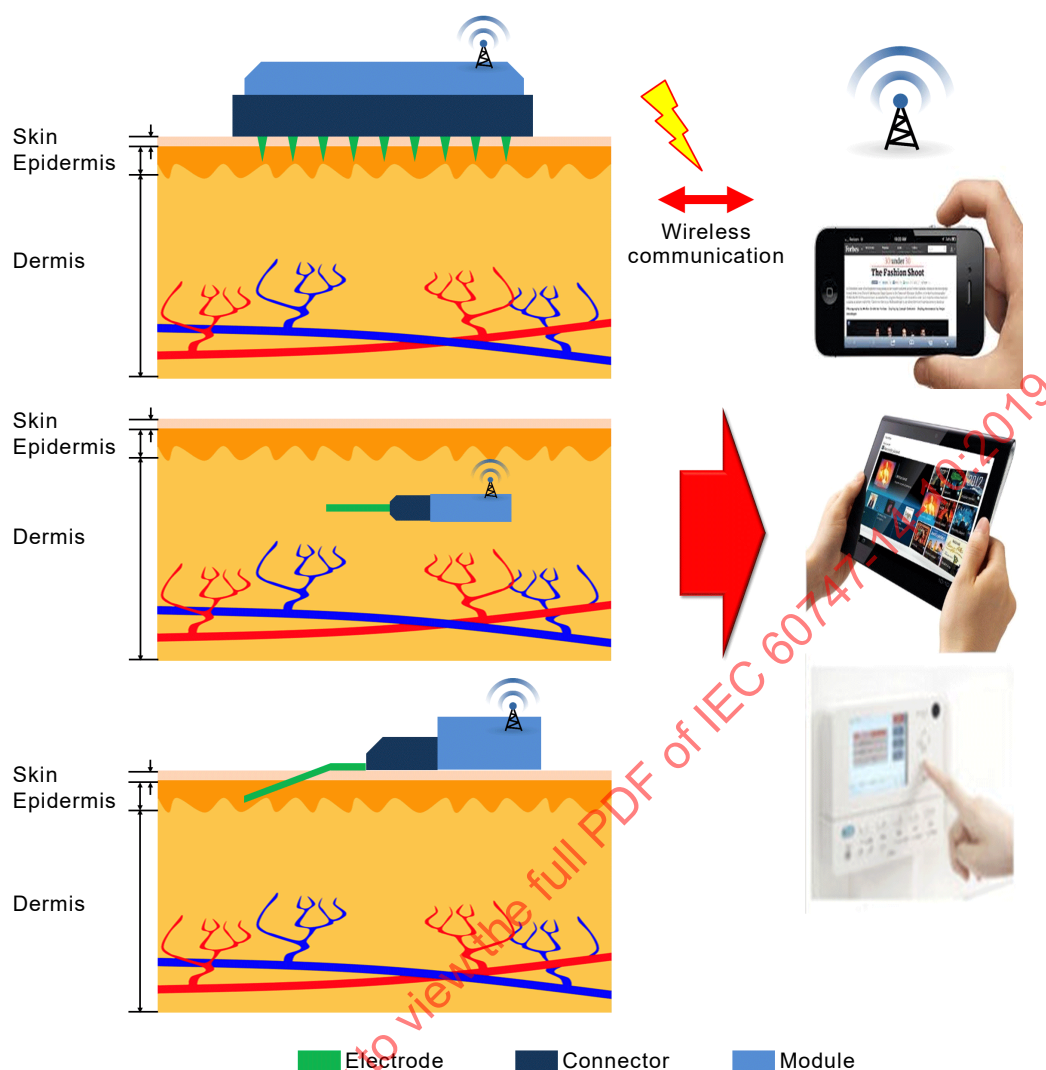
Note 2 to entry: Figure 2 shows several examples of the wearable glucose sensors and systems.



IEC

Figure 1 – Schematic of the electrochemical reaction of glucose

IECNORM.COM : Click to view the full PDF of IEC 60747-14-10:2019



IEC

Key

Components of the wearable and wireless glucose system

Electrode	Three electrodes of the glucose sensor that can measure and record glucose concentration from interstitial fluid or blood.	Connector	Intermediate between the sensor electrode and module.
Module	Includes a system with a convertor, signal processing circuit, wireless communication circuit, and bias circuit.		
Epidermis	Composed of the outermost layers of cells in the skin.	Dermis	The layer of skin between the epidermis (with which it makes up the cutis) and subcutaneous tissues that consists of connective tissue and cushions the body from stress and strain.

Figure 2 – Schematic of the wearable and wireless glucose sensor system

3.1.2**working electrode****WE**

electrode where the reaction of interest occurs in an electrochemical system

3.1.3**counter electrode****CE**

electrode, also called auxiliary electrode, used in a three-electrode electrochemical cell for voltammetric analysis or other reactions in which an electrical current is expected to flow

3.1.4**reference electrode****RE**

electrode that acts as a reference to measure and control the required working potential, regardless of current flow

3.1.5**three-electrode system**

electrochemical system comprising a working electrode, counter electrode, and reference electrode

Note 1 to entry: Figure 3 describes the configuration of the three-electrode system in the electrochemical glucose measurement system.

Note 2 to entry: In the three-electrode system, the reference electrode is typically close to the working electrode so that it can accurately adjust its potential. Current does not flow into the reference electrode, but does flow into the counter electrode. The three-electrode system applies potential between the working and counter electrodes, and measures amperometric current flowing from the working electrode to the counter electrode. As the three-electrode system is able to apply stable and accurate potential through the reference electrode, it is used for the investigation of the mechanism of electrochemical reactions, electrochemical analysis, and to obtain various parameters.

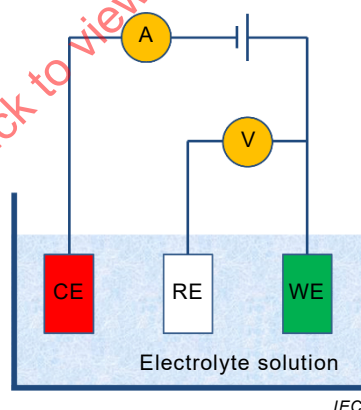


Figure 3 – Configuration of the three-electrode system

3.1.6**two-electrode system**

electrochemical system comprising a working electrode and counter/reference electrode

Note 1 to entry: Figure 4 describes the configuration of the two-electrode system in the electrochemical glucose measurement system.

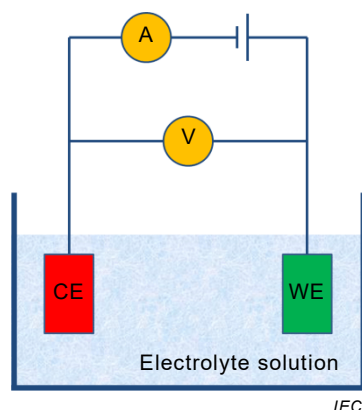


Figure 4 – Configuration of the two-electrode system

3.1.7

wearable glucose sensor

glucose sensor that is intended to be totally or partially introduced, surgically or medically, into the human body to measure glucose levels through the blood or interstitial fluid, and which is intended to remain in place following the procedure or mounted on human skin

Note 1 to entry: Figure 5 describes three types of wearable glucose sensors. Implant-type glucose sensors are located under the skin either in the epidermis, dermis, or other tissue. Patch-type glucose sensors are located on the skin, and are partially inserted and exposed.

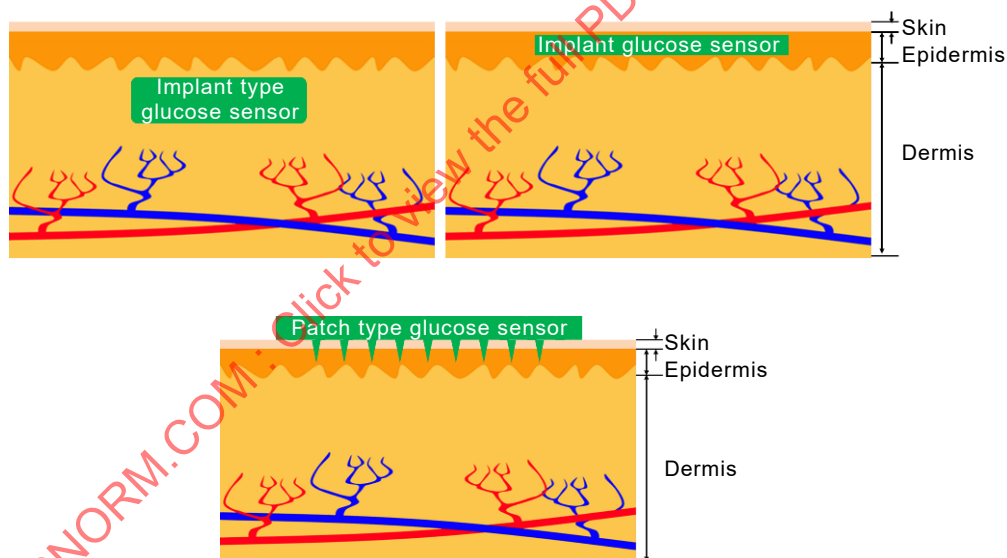


Figure 5 – Possible insertion location of the wearable glucose sensor

3.1.8

amperometric response

current response of the glucose sensor caused by a change in the glucose concentration under the working potential

3.1.9

working potential

optimal potential of the working electrode that maximizes the amperometric response of glucose and minimizes the amperometric response of interference

3.1.10**interference**

bio-reagents present in bio-fluids such as blood and interstitial fluid, which can indicate a larger amperometric response than that of glucose in the glucose sensor and can interfere with the measurement of glucose levels

Note 1 to entry: All interferences that affect the electrochemical response to glucose during measurement are listed in Annex A.

3.1.11***in vitro* evaluation**

evaluation of glucose and other bio-reagents performed outside the animal or human body

3.1.12**preclinical evaluation**

stage of research that begins before clinical evaluation (testing in humans), and during which important feasibility, iterative testing, and drug safety data are collected through safety and effectiveness evaluation

Note 1 to entry: "Preclinical investigation", "preclinical test", "preclinical development", or "preclinical study" are synonymous with "preclinical evaluation".

3.1.13**clinical evaluation**

systematic investigation in one or more human subjects, undertaken to assess the safety or performance of a medical device

Note 1 to entry: "Clinical investigation", "clinical test", "clinical development", or "clinical study" are synonymous with "clinical evaluation".

[SOURCE: ISO 14155:2011, 3.6]

3.2 Characteristic parameters**3.2.1****sensitivity**

quotient of the change in the glucose concentration of a measurement system and the corresponding change in the current being measured, which can be

$$\text{sensitivity} = \frac{\Delta I}{\Delta C} \quad [\text{A}/\text{mmol/l}] \quad (1)$$

where

I is current

C is concentration

Note 1 to entry: The sensitivity of a measurement system can depend on the value of the quantity being measured.

Note 2 to entry: The change in the value of the quantity being measured is larger compared with the resolution.

3.2.2**selectivity**

parameter that can detect a certain analyte and not react with admixtures and contaminants such as interference from acetaminophen and ascorbic acid

Note 1 to entry: All interferences that affect the electrochemical response of glucose during measurement are listed in Annex A.

3.2.3

response time

duration between the instant when the prior amperometric response is stable before the glucose concentration changes and the instant when the amperometric response reaches a final value following the change in glucose concentration

3.2.4

linearity

mathematical relationship or function that can be graphically represented as a straight line, as in the glucose concentration and electrochemical response that are directly proportional to each other

3.2.5

repeatability

measurement precision under a set of repeatability conditions that include the same measurement procedure, operators, measurement system, operating conditions, and location, and replicate measurements on the same or similar objects over a short period of time

Note 1 to entry: A condition of measurement is a repeatability condition only with respect to a specified set of repeatability conditions.

3.2.6

reliability

measurement precision under a set of reliability conditions that include the same measurement procedure, operators, measurement system, operating conditions, and location, and replicate measurements on the same or similar objects over a long period time

3.2.7

limit of detection

LOD

smallest reliable measurable quantity value, called resolution, that the glucose sensor is able to make

Note 1 to entry: This note applies to the French language only.

3.2.8

reproducibility

measurement precision under reproducibility conditions that include different locations, operators, measurement systems, and replicate measurements on the same or similar objects

Note 1 to entry: The different measurement systems use different measurement procedures.

Note 2 to entry: Specification gives the conditions changed and unchanged.

3.2.9

life-time

statistical measurement of how long the glucose sensor may work

3.2.10

accuracy

closeness of agreement between a measured quantity value of glucose concentration and a true quantity value of reference glucose concentration

Note 1 to entry: Accuracy is analyzed through error grid analysis.

4 Essential ratings and characteristic parameters

4.1 Identification and type

The wearable electrochemical-glucose sensors shall be clearly and durably marked in the order given below:

- a) year and week (or month) of manufacture;
- b) manufacturer name or trade mark;
- c) terminal identification (optional);
- d) serial number;
- e) factory identification code (optional).

4.2 Limiting values and operating conditions

The manufacturer shall clearly indicate the operating conditions and limitations for the use of the wearable glucose sensor. Table 1 shows a list of specifications for operating conditions and limitations.

Table 1 – Table of specifications for the wearable electrochemical-glucose sensor

Parameter ^a	Symbol ^b	Min. ^c	Max. ^d	Unit ^e	Measuring condition ^f
^a Name of characteristic parameters ^b Symbol of parameters ^c Minimum value of parameters ^d Maximum value of parameters ^e Specified condition for evaluation ^f Specified condition for evaluation					

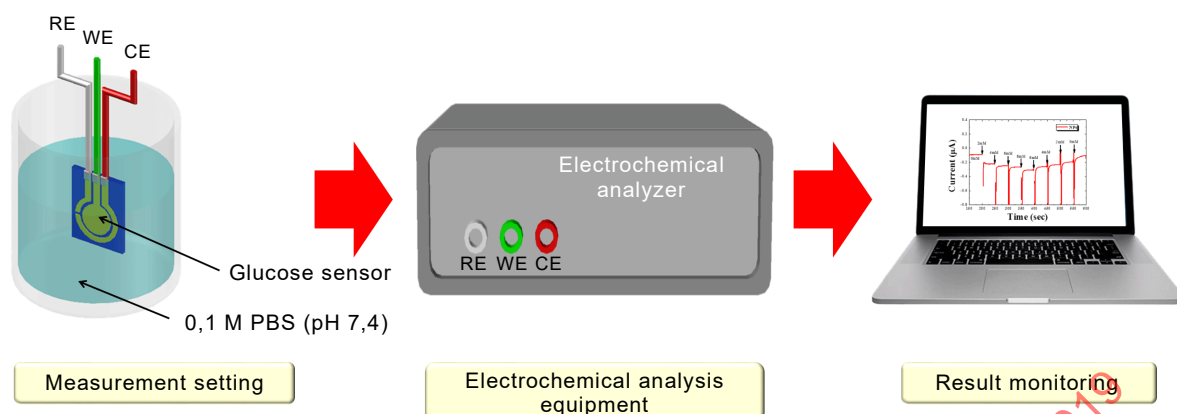
4.3 Additional information

Some additional information should be given, such as operating conditions (e.g. operating temperature, storage temperature, input voltage, equivalent circuit, and power consumption, etc.), handling precautions, physical information (e.g. outline dimensions, terminals, etc.), accessories, installation guide, package information, PCB interface and mounting information, and any other relevant information.

5 Test method

5.1 General

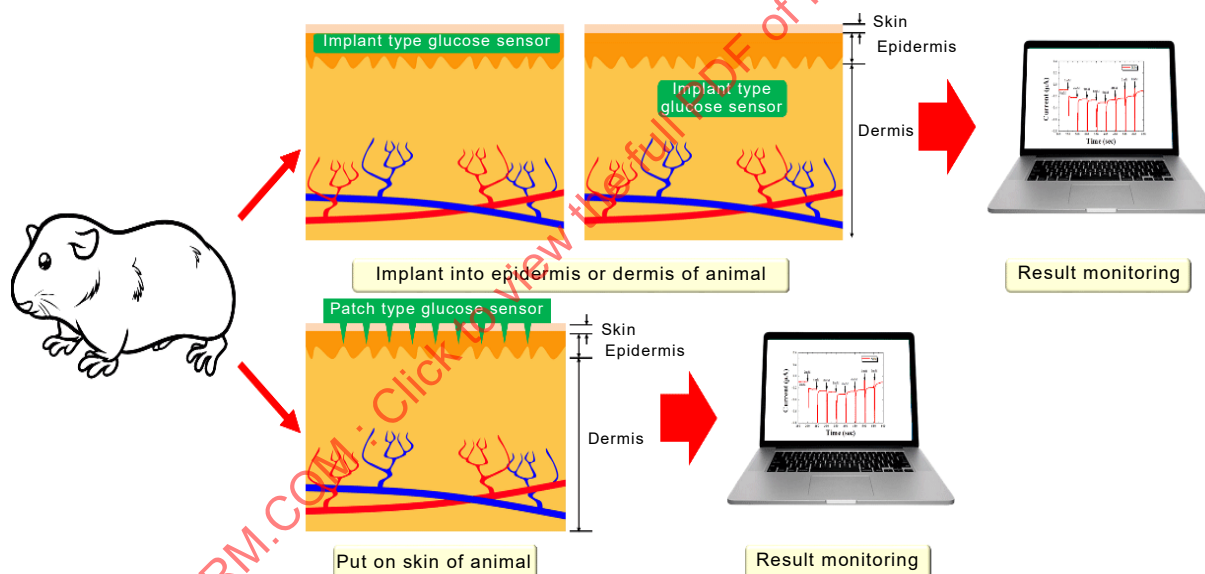
The sequence of general test procedures for the wearable electrochemical-glucose sensors is shown in Figure 6, Figure 7, and Figure 8. After the glucose sensor has been mounted on the test module, the level of glucose is measured by applying potential with an electrochemical analyzer. The wearable electrochemical-glucose sensor is evaluated in the sequence of *in vitro*, preclinical, and clinical tests. For the preclinical and clinical tests, the wearable sensor is usually integrated and assembled with signal analysis circuitry and a communication module for wireless and continuous monitoring.



IEC

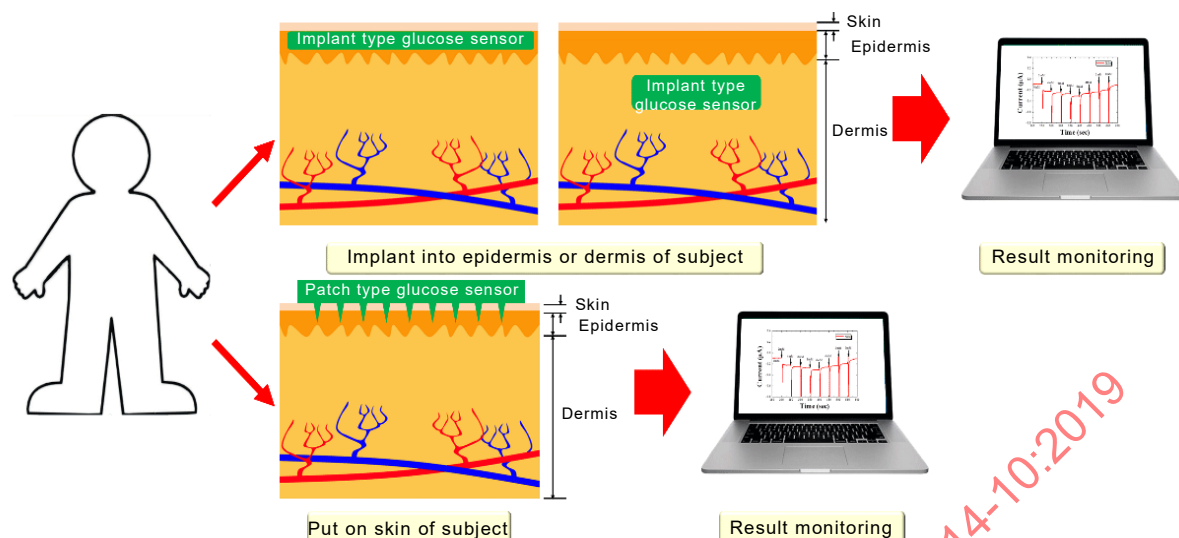
NOTE In order to characterize the patch- and implant-type glucose sensors, each sensor is dipped into 0,1 M phosphate buffered saline (PBS) (pH 7,4), and potential, such as a constant or specific waveform, is applied to the glucose sensor. The investigator measures the change in the current response as the glucose concentration varies, and analyzes the parameters of sensitivity, selectivity, response time, repeatability, reproducibility, limit of detection, and life-time.

Figure 6 – *In vitro* test and evaluation set-up for the wearable electrochemical-glucose sensor



IEC

Figure 7 – Preclinical test and evaluation set-up for the wearable electrochemical-glucose sensor



IEC

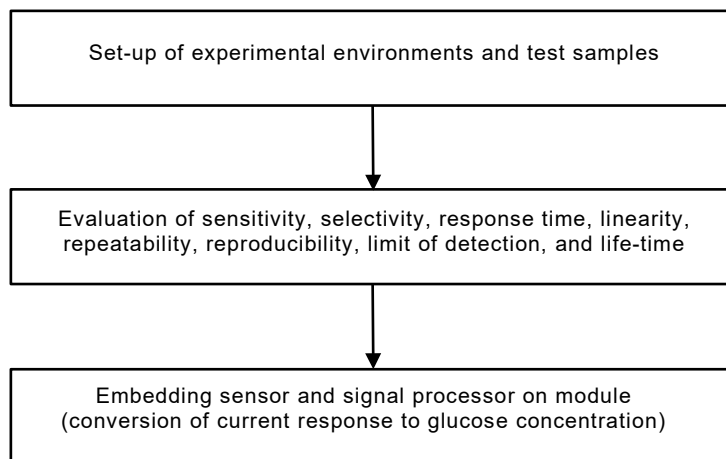
Figure 8 – Clinical test and evaluation set-up for the wearable electrochemical-glucose sensor

5.2 *In vitro* evaluation

5.2.1 Test procedure

In vitro evaluation shall be conducted as shown in Figure 9. The following test procedure is performed:

- as shown in Figure 9, all the implements and reagents for evaluation of the glucose sensor are set up;
- reagents for *in vitro* evaluation include 0,1 M PBS, glucose solution, interferences, electrochemical analyzer, and monitoring system. The 0,1 M PBS solution is the background solution for all *in vitro* evaluations;
- sensitivity, selectivity, response time, linearity, repeatability, and reliability analyses are implemented;
- evaluation of the glucose sensor is analyzed statistically or through the methods specified below.



IEC

Figure 9 – *In vitro* measurement procedure of the glucose sensor

5.2.2 Sensitivity

The current response of the glucose sensor during measurement, and the parameter that indicates how much current flows according to glucose concentration.

In order to investigate the sensitivity of the glucose sensor, the glucose concentration is progressively and gradually changed into specific values for a wide range of tests. Figure 10 shows a typical plotting of current versus glucose concentration. Sensitivity is defined as the quantity of current according to glucose concentration.

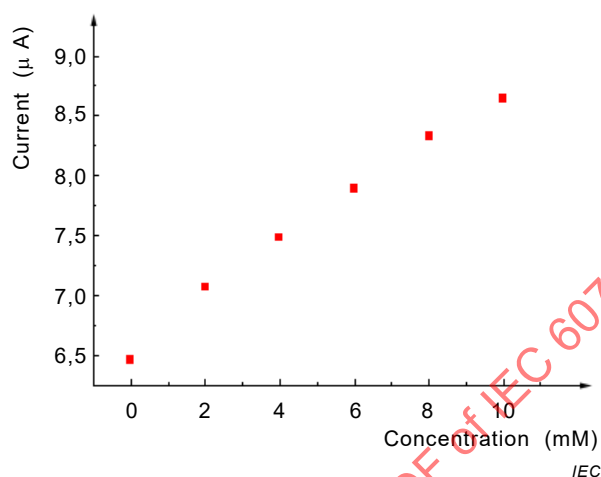


Figure 10 – Sensitivity of the glucose sensor

5.2.3 Selectivity

A parameter that reacts to one reagent with good selectivity means that the glucose sensor indicates a high current response to glucose only and a low current response to other substances.

Figure 11 shows the results of a selectivity test. In order to evaluate the selectivity of the glucose sensor, interferences such as ascorbic acid and acetaminophen are added to the 0,1 M PBS solution along with glucose at two specific concentrations.

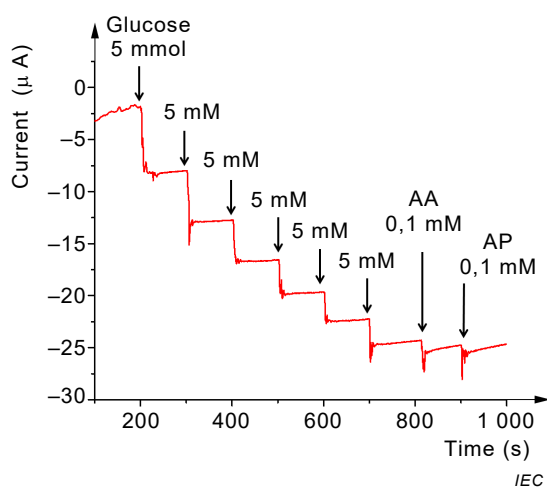


Figure 11 – Selectivity of the glucose sensor

NOTE 1 All the interferences are listed in Annex A.

NOTE 2 The recommended concentrations of interferences are determined from the CLSI document EP07-A2: Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition, see Bibliography.

NOTE 3 The concentrations of glucose in the 0,1 M PBS solution are intervals of 2,8 mmol/l to 5,5 mmol/l (50 mg/dl to 100 mg/dl) and intervals of 13,9 mmol/l to 19,4 mmol/l (250 mg/dl to 350 mg/dl).

5.2.4 Response time

This refers to the time taken for the amperometric response to reach a final value following a change in glucose concentration. Figure 12 shows an example of how to calculate the response time. The final value is defined as 90 % of the quantity of the current that reaches a stable value.

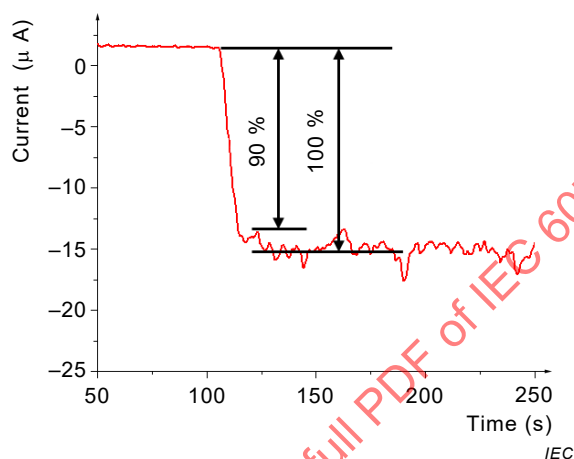
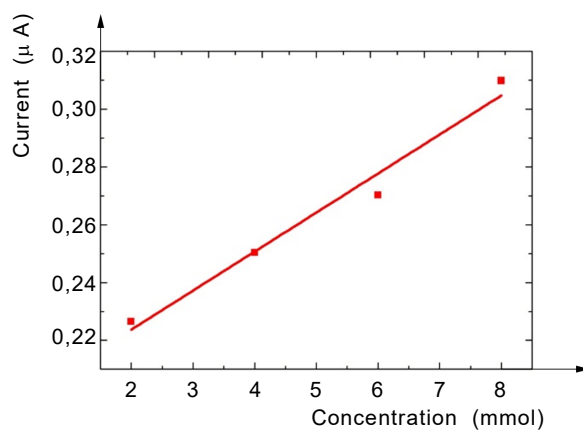


Figure 12 – Response time of the glucose sensor

5.2.5 Linearity

The parameter that indicates how much of the current response to the glucose level is linear, and how wide its range is. Figure 13 shows a plotting of current versus glucose concentration. The scattered dots are plotted on the graph and fitted through a linear function.



Equation	$y = a + b * x$		
Adj. R-squ	0,964		
		Value	Standard Er
Current	Intercept	1,967E-3	8,199 39E-9
Current	Slope	1,35E-2	1,497E-9

Figure 13 – Linearity of the glucose sensor

5.2.6 Repeatability

The parameter that determines how stable the glucose sensor is in the short-term.

Figure 14 shows a graph to evaluate repeatability. In order to evaluate the repeatability of the glucose sensor, the amperometric response changed by repetition of the same test is measured and recorded using the same method and conditions over a period of time less than 24 h.

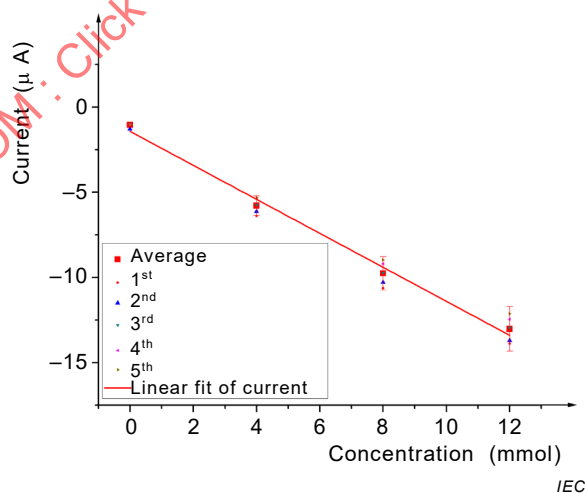


Figure 14 – Repeatability of the glucose sensor

5.2.7 Reliability

The parameter that determines how stable the glucose sensor is in the long-term (over a few days).

Figure 15 shows a graph to evaluate the reliability. In order to evaluate the reliability of the glucose sensor, the amperometric response changed by repetition of the same test is measured and recorded using the same method conditions over a few days or longer.

During long-term measurement (over a few days), the investigators measure and compare the deviation in the current response of the glucose sensor.

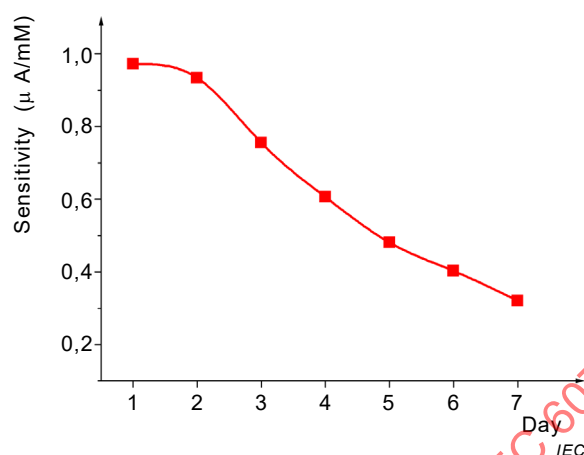


Figure 15 – Reliability of the glucose sensor

5.2.8 Limit of detection

This is the parameter that determines how low a concentration of glucose the glucose sensor can measure. The limit of detection test is performed by adding a small amount of glucose. Figure 16 shows the result of a limit of detection measurement as a small amount of the glucose is injected. Signal-to-noise ratio (SNR) shall be more than 3 where the glucose concentration is at the minimum limit of detection.

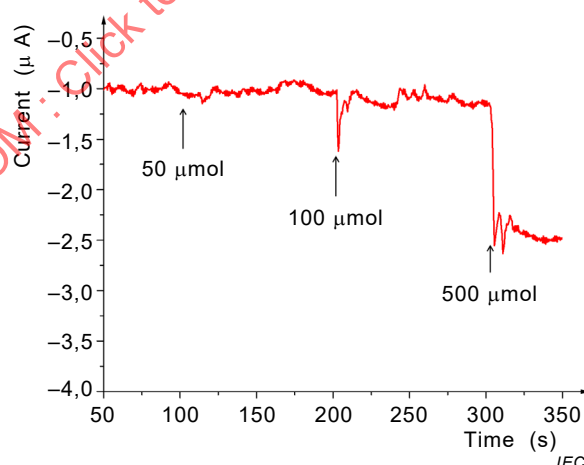
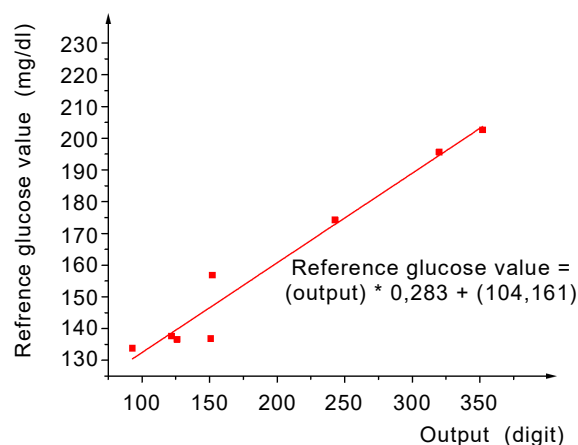


Figure 16 – Limit of detection of the glucose sensor

5.2.9 Regression equation between output value and concentration

This equation determines the specific relation between the output value (or any output value, such as current response, output voltage, and digit value) and the glucose value by regression analysis so that the unknown glucose value is able to be determined by comparing the glucose value (from the test device) to the reference. Figure 17 shows a graph to obtain the correlation between the reference glucose values and the output of the glucose sensor.

The curve-fitting equation between the reference glucose values and the output of the glucose sensor can be expressed in many kinds of functions.



Equation	$y = a + b * x$		
Adj. R-squ	0,9537		
		Value	Standard Er
Current	Intercep	104,1611	5,04998
Current	Slope	0,28269	0,02346

IEC

NOTE The regression equation or matching data is selected in order to carry out the comparison.

Figure 17 – Regression analysis between output value and reference glucose value

5.2.10 Matching data between output value and concentration

Table 2 determines the specific relationship between the output value (or any output value, such as the current response, output voltage, and digit value) and the glucose value by listing the current response so that the unknown glucose value is able to be determined by comparing the glucose value (from the test device) to the reference. Table 2 is a matching table between the output values of the glucose sensor and the reference glucose values. The matching data is presented as the average value of output in the same reference glucose value.

NOTE The regression equation or matching data is selected.

Table 2 – Matching table between output value and reference glucose value

Output value (either in V or A)	Reference glucose concentration mmol/l (mg/dl)
93	1 (18)
126	2 (36)
151	3 (54)
182	4 (72)
216	5 (90)
etc.	-

5.3 Preclinical investigation

5.3.1 Test protocol

Figure 18 shows a preclinical evaluation procedure. In order to test preclinical investigation, the following test procedure is performed:

- a) two kinds of evaluation are performed in parallel: effectiveness and safety evaluations;
- b) the effectiveness evaluation is performed using surgical procedures with the glucose sensor on animals such as guinea pigs or rabbits, after the investigator is approved by Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC);
- c) the glucose levels of the animal are measured and recorded;
- d) the safety evaluation is performed using seven tests;
- e) following the completion of both the effectiveness and safety evaluations, reports are written.

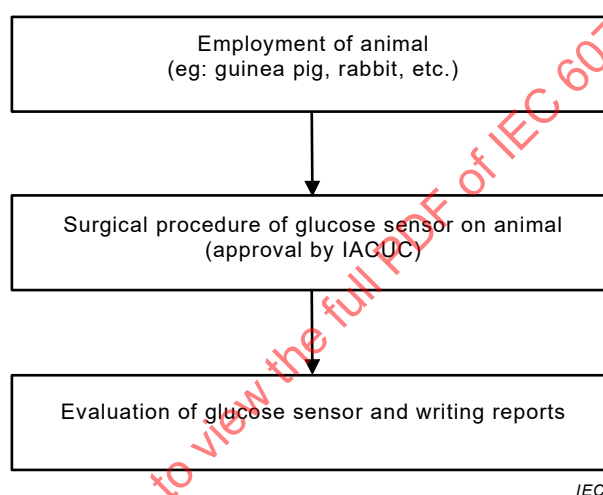


Figure 18 – Preclinical test procedure of glucose

5.3.2 Effectiveness of evaluation procedure

To evaluate the effectiveness of the wearable electrochemical-glucose sensors, the following test procedure is performed.

- a) An animal is prepared, along with the glucose sensor and blood analyzer for glucose levels.
- b) A surgical procedure to place the wearable electrochemical-glucose sensor on the skin/epidermis/dermis is performed.
- c) The glucose level is measured through the glucose sensor, and venous blood is sampled as a reference value.
- d) The glucose level of the animal is controlled by injecting glucose and insulin, and by adjusting of the rate of injection.
- e) The accuracy of the glucose sensor is analyzed through statistical regression and error grid analyses.

NOTE 1 Sampling of the glucose concentration from the measurement instruments or system is limited for *in vivo* testing, since the evaluator is not able to accurately control the glucose level in order to measure and compare with the actual glucose level. Accordingly, the evaluator collects samples of a wide range of glucose concentrations as far as possible.

NOTE 2 The glucose level criteria are divided into seven sections, shown in Table 3, due to the limited sampling of blood glucose for reference. The evaluator estimates the accuracy of the glucose sensor for each section, such as normal, low, and high glucose concentrations.

Table 3 – Glucose concentration intervals for the measurement of repeatability, reliability, and accuracy

Section	Glucose concentration mmol/l (mg/dl)
1	0 to 3,3 (0 to 60)
2	3,4 to 4,4 (61 to 80)
3	4,5 to 10 (81 to 180)
4	10,1 to 16,6 (181 to 300)
5	16,7 to 19,4 (301 to 350)
6	19,5 to 22,2 (351 to 400)
7	Greater than 22,2 (> 400)

5.3.3 Analytical performance evaluation

5.3.3.1 Minimum system accuracy performance criteria

The glucose monitoring system should meet both the following minimum criteria for acceptable system accuracy. The system accuracy performance criteria shall apply to system accuracy studies performed by trained operators using blood-glucose monitoring devices that have been properly maintained, adjusted, and controlled in accordance with the instructions for use. Annexes B and C contain a graphical figure of the error grid for 5.3.3.1 a) and 5.3.3.1 b).

- 95 % of the measured glucose values shall fall within either $\pm 0,83$ mmol/l (± 15 mg/dl) of the average measured values of the reference measurement procedure at glucose concentrations $< 5,55$ mmol/l (< 100 mg/dl) or within ± 15 % at glucose concentrations $\geq 5,55$ mmol/l (≥ 100 mg/dl).
- 99 % of individual glucose measured values shall fall within zones A and B of the consensus error grid (CEG) for type 1 diabetes.

See ISO 15197:2013.

5.3.3.2 Reference glucose value

In order to compare the glucose value from the glucose sensor with actual blood glucose values, the collection of venous blood is implemented simultaneously as the wearable electrochemical-glucose sensors measure the glucose value. The collected blood shall be centrifuged immediately, and the glucose value contained in the obtained plasma shall be analyzed using *in vitro* diagnostic (IVD) medical equipment.

NOTE The trueness and precision of IVD medical equipment are verified before measuring the blood glucose value.

5.3.3.3 Sampling and recording

To evaluate the accuracy of the wearable electrochemical-glucose sensors, fresh blood samples as a reference shall be obtained every 15 min on each test day. The obtained glucose values shall be classified into seven sections with specific ranges of glucose concentration, as shown in Table 4. In addition, the glucose values obtained from the glucose sensor and reference method shall be dependent on time. This is due to the fact that the sequences of glucose change $6 \rightarrow 5 \rightarrow 4$ mmol/l and $4 \rightarrow 5 \rightarrow 6$ mmol/l, and increases and decreases in glucose concentration have different clinical significance. Typical accuracy, such as the absolute mean value obtained through statistical methods, does not take into account

time-dependent values. Although the percentage of glucose concentration is likely to change, the percentage of the obtained glucose concentration shall be taken into account in the given percentage range.

Table 4 – Glucose concentration of samples for accuracy evaluation

Section	Percentage of samples %	Glucose concentration mmol/l (mg/dl)
1	5	0 to 3,3 (0 to 60)
2	18	3,4 to 4,4 (61 to 80)
3	40	4,5 to 10 (81 to 180)
4	25	10,1 to 16,6 (181 to 300)
5	6	16,7 to 19,4 (301 to 350)
6	4	19,5 to 22,2 (351 to 400)
7	2	Greater than 22,2 (> 400)

5.3.3.4 Time intervals between reference blood glucose values

In the event that the wearable electrochemical-glucose sensors measure the glucose values from interstitial fluid, the preclinical and clinical tests shall be conducted by recording a time series of the sensor readings, and a parallel time series of actual blood glucose concentrations. Intervals of about 15 min shall be set, as a balance between capturing a sufficiently detailed picture of blood glucose fluctuations and the burden on study subjects, in order to carry out more accurate analyses.

NOTE 1 This is not a recommendation for the sampling rate of CGM.

NOTE 2 Time intervals can be determined from the CLSI document POCT05-A: Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring; Approved Guideline, see Bibliography.

5.4 Clinical evaluation

5.4.1 Test protocol

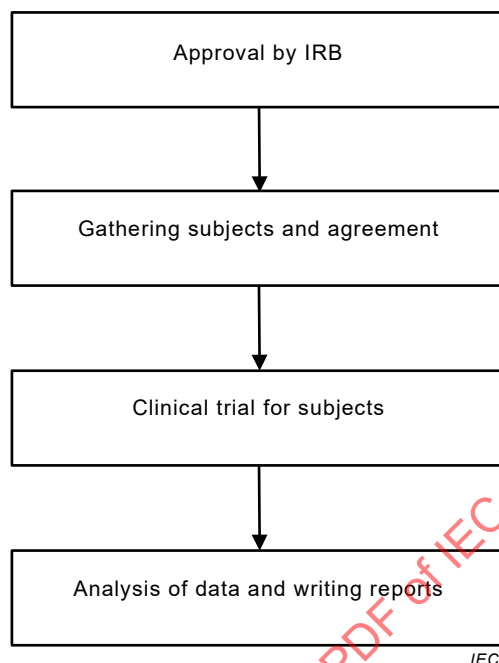


Figure 19 – Glucose clinical test procedure

Figure 19 shows a clinical trial procedure. To test the clinical investigation, the following test procedure is performed:

- a) after approval by Institutional Review Board (IRB), subjects with diabetes type 1 and type 2 are gathered and they sign a consent form;
- b) surgical procedure for subjects is performed and glucose levels are monitored;
- c) blood from venous blood vessels is acquired simultaneously to monitoring the glucose level;
- d) after finishing the clinical investigation, reports are written with respect to safety and effectiveness.

5.4.2 Clinical investigation procedure

To test the clinical investigation, the following test protocol is performed:

- a) a subject, the glucose sensor and blood analyzer for glucose levels are prepared;
- b) a surgical procedure to place the patch- and implant-type glucose sensor on the skin/epidermis/dermis is performed;
- c) the glucose level is measured through the glucose sensor, and venous blood is sampled as a reference value;
- d) the accuracy of the glucose sensor is analyzed by statistical regression and error grid analyses.

NOTE 1 Sampling of the glucose concentration from measurement instruments or systems is limited for *in vivo* testing, since the evaluator is not able to accurately control the glucose level in order to measure and compare with actual glucose levels.

NOTE 2 The glucose level criteria are divided into 3 sections due to the limited sampling of blood glucose for reference. The evaluator estimates the accuracy of the glucose sensor for each section, such as normal, low, and high glucose concentrations.

5.4.3 Analytical performance evaluation

5.4.3.1 Minimum system accuracy performance criteria

The glucose monitoring system shall meet both the following minimum criteria for acceptable system accuracy. The system accuracy performance criteria shall apply to system accuracy studies performed by trained operators using blood-glucose monitoring devices that have been properly maintained, adjusted, and controlled in accordance with the instructions for use. Annexes B and C contain a graphical figure of the error grids for 5.3.3.1 a) and 5.3.3.1 b).

- a) 95 % of the measured glucose values shall fall within either $\pm 0,83$ mmol/l (± 15 mg/dl) of the average measured values of the reference measurement procedure at glucose concentrations $< 5,55$ mmol/l (< 100 mg/dl) or within ± 15 % at glucose concentrations $\geq 5,55$ mmol/l (≥ 100 mg/dl).
- b) 99 % of individual glucose measured values shall fall within zones A and B of the consensus error grid (CEG) for type 1 diabetes.

See ISO 15197:2013.

5.4.3.2 Reference glucose value

In order to compare the glucose value from the glucose sensor with actual blood glucose values, the collection of venous blood is implemented simultaneously as the wearable electrochemical-glucose sensors measure the glucose value. The collected blood shall be centrifuged immediately, and the glucose value contained in the obtained plasma shall be analyzed using *in vitro* diagnostic (IVD) medical equipment. The trueness and precision of IVD medical equipment shall be verified before measuring the blood glucose value.

IECNORM.COM : Click to view the full PDF of IEC 60747-14-10:2019

Annex A (informative)

Possible interfering substances

A.1 Purpose

The purpose of Annex A is to clarify the interfering substances that can cause unintended electrochemical responses during *in vitro* glucose monitoring procedures.

NOTE The list of interfering substances is taken from ISO 15197:2013.

A.2 List of the possible interfering substances

- a) Acetaminophen
- b) Ascorbic acid
- c) Bilirubin
- d) Cholesterol
- e) Creatinine
- f) Dopamine
- g) EDTA
- h) Galactose
- i) Gentisic acid
- j) Glutathione
- k) Haemoglobin
- l) Heparin
- m) Ibuprofen
- n) Icodextrin
- o) L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine)
- p) Maltose
- q) Methyl-DOPA
- r) Pralidoxime iodide (PAM)
- s) Salicylate
- t) Tolbutamide
- u) Tolazamide
- v) Triglycerides
- w) Uric acid
- x) Xylose

Annex B (informative)

Consensus error grid

B.1 Purpose

The purpose of Annex B is to clarify the representation of the clinical importance of wearable glucose sensors, and the broad usage for patients with diabetes mellitus. A table of coordinates and graph are presented below.

Unit transfer: $[\text{mg/dl}] = 18,016 \times [\text{mmol/l}]$.

NOTE These boundaries are taken from the article, PARKES, J.L. et al., see Bibliography.

B.2 Graphs

Figures B.1 and B.2 show examples of consensus error grids.

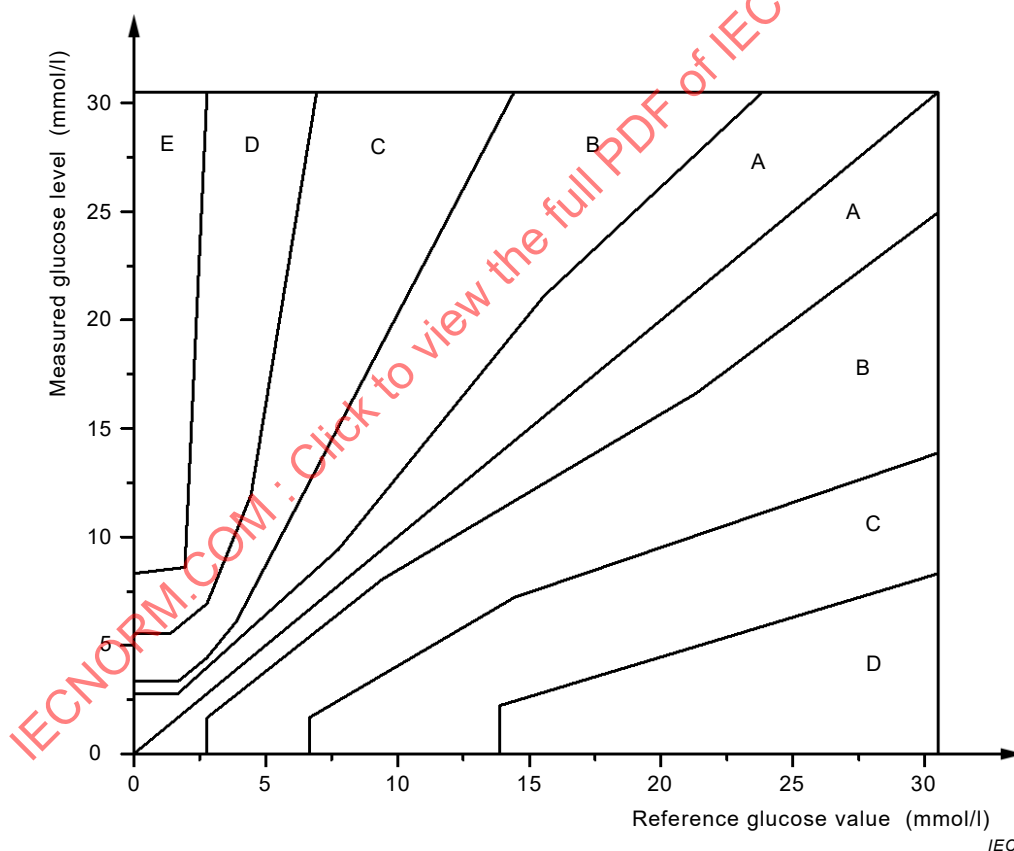


Figure B.1 – Consensus error grid (mmol/l)

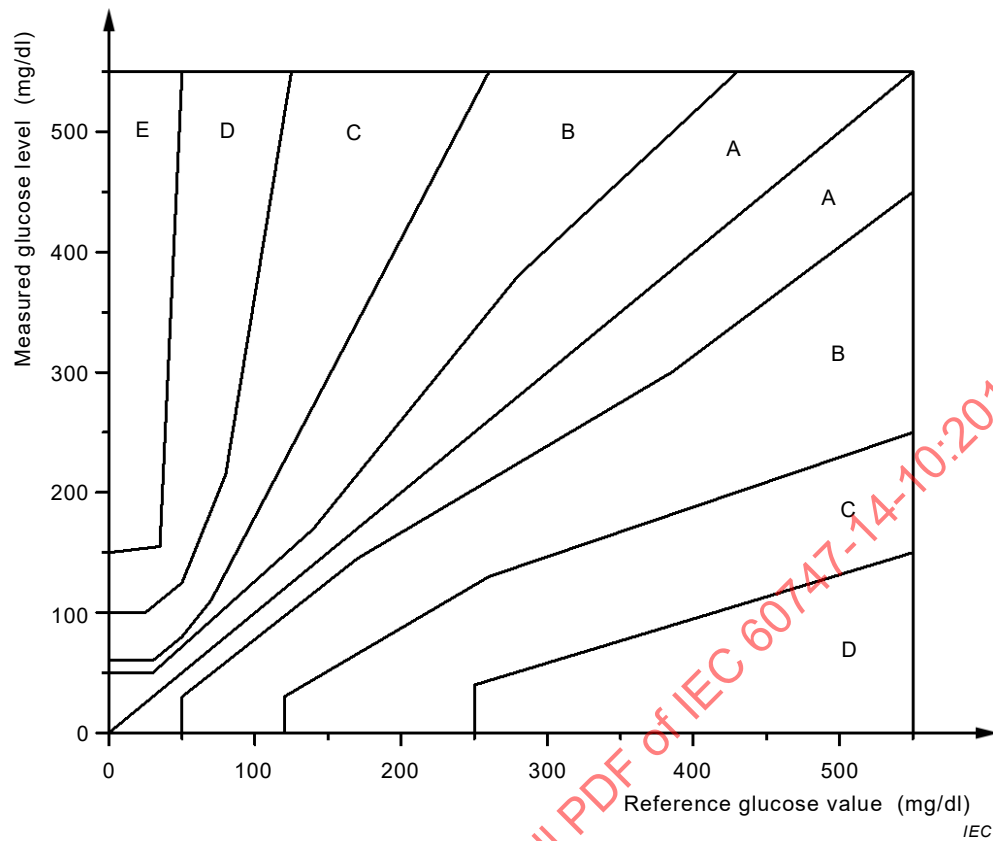


Figure B.2 – Consensus error grid (mg/dl)

B.3 Table

Table B.1 shows the risk categories in the consensus error grid.

Table B.1 – Risk categories

Category	Definition
A	No effect on clinical action
B	Altered clinical action or little/no effect on clinical outcome
C	Altered clinical action – likely to affect clinical outcome
D	Altered clinical action – could have significant medical risk
E	Altered clinical action – could have dangerous consequences

Annex C (informative)

ISO 15197:2013 error grid

C.1 Purpose

The purpose of Annex C is to clarify the representation of the clinical importance of wearable glucose sensors, and the broad usage for patients with diabetes mellitus. Graphs are presented below (see Figures C.1 to C.4).

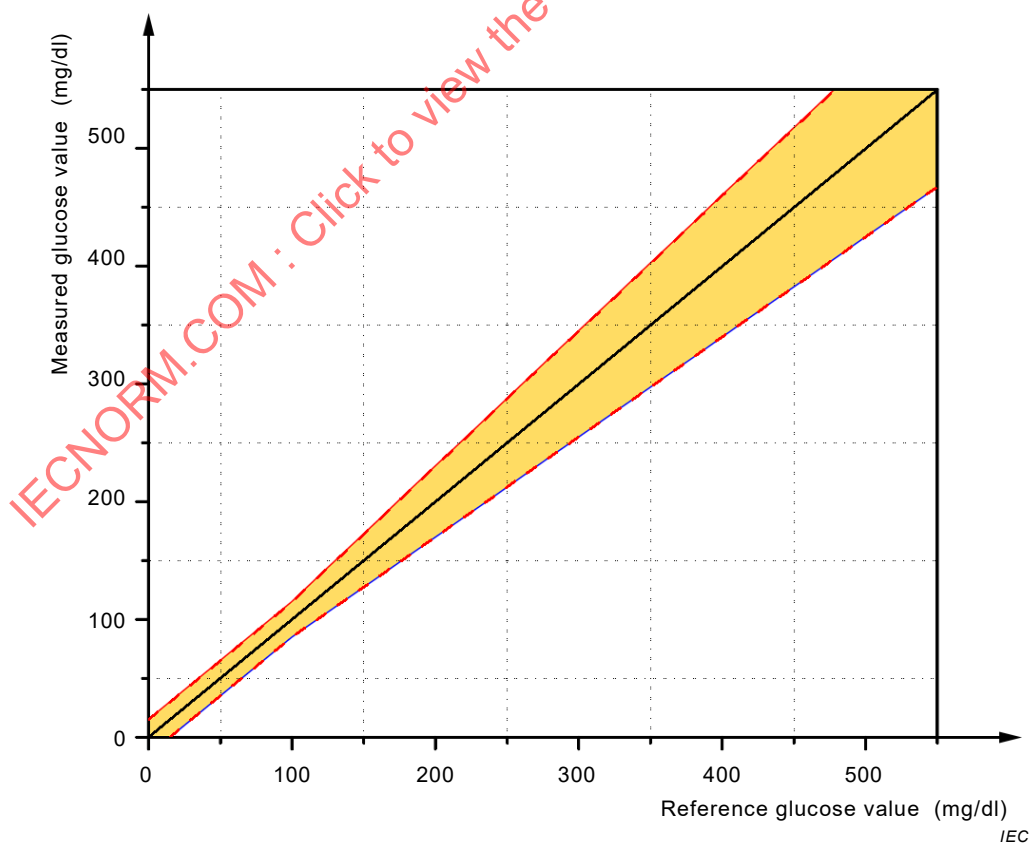
95 % of the measured glucose values shall fall within either $\pm 0,83$ mmol/l (± 15 mg/dl) of the average measured values of the reference measurement procedure at glucose concentrations $< 5,55$ mmol/l (< 100 mg/dl), or within ± 15 % at glucose concentrations $\geq 5,55$ mmol/l (≥ 100 mg/dl).

Unit transfer: [mg/dl] = 18,016 x [mmol/l].

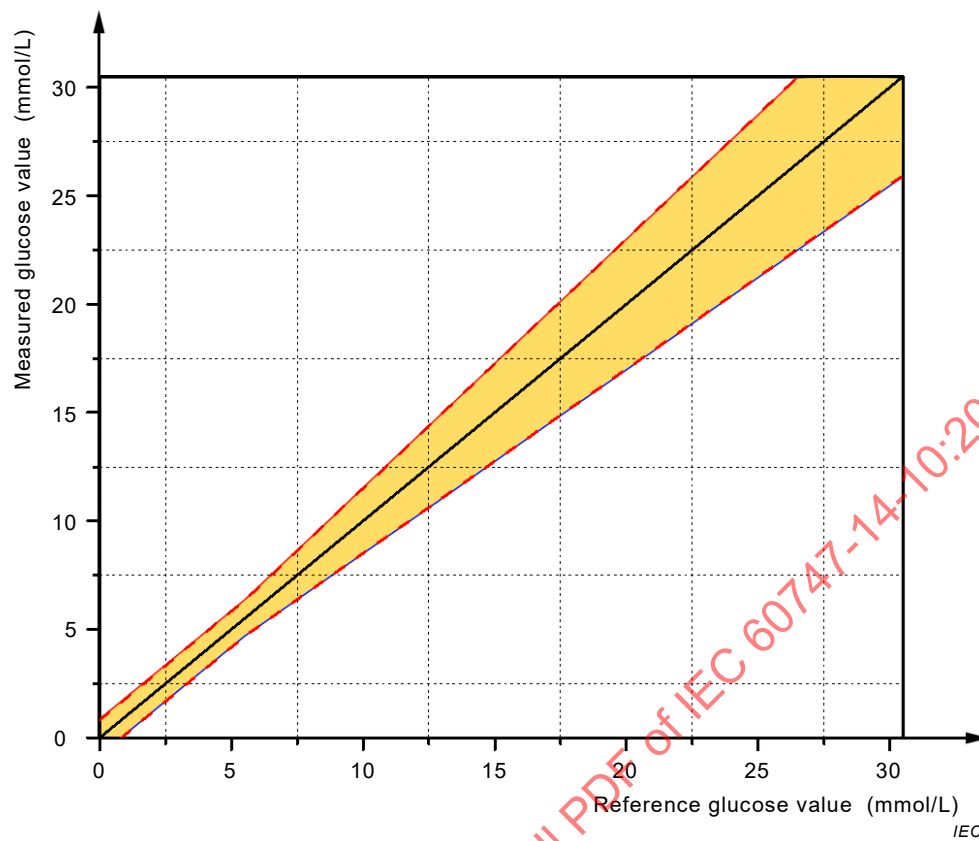
NOTE These boundaries are taken from ISO 15197:2013.

C.2 Graphs

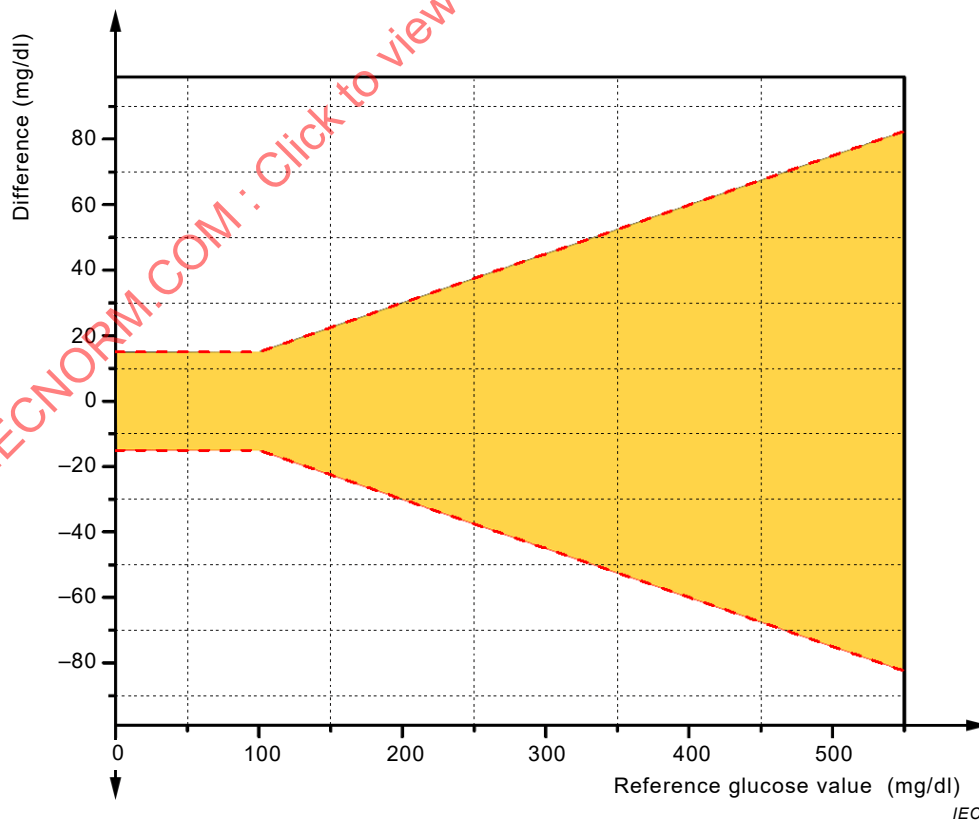
Figures C.1 and C.2 show the measured glucose value-concentration plot of error grids in ISO 15197:2013. Figures C.3 and C.4 show the difference-concentration plot of error grids in ISO 15197:2013.



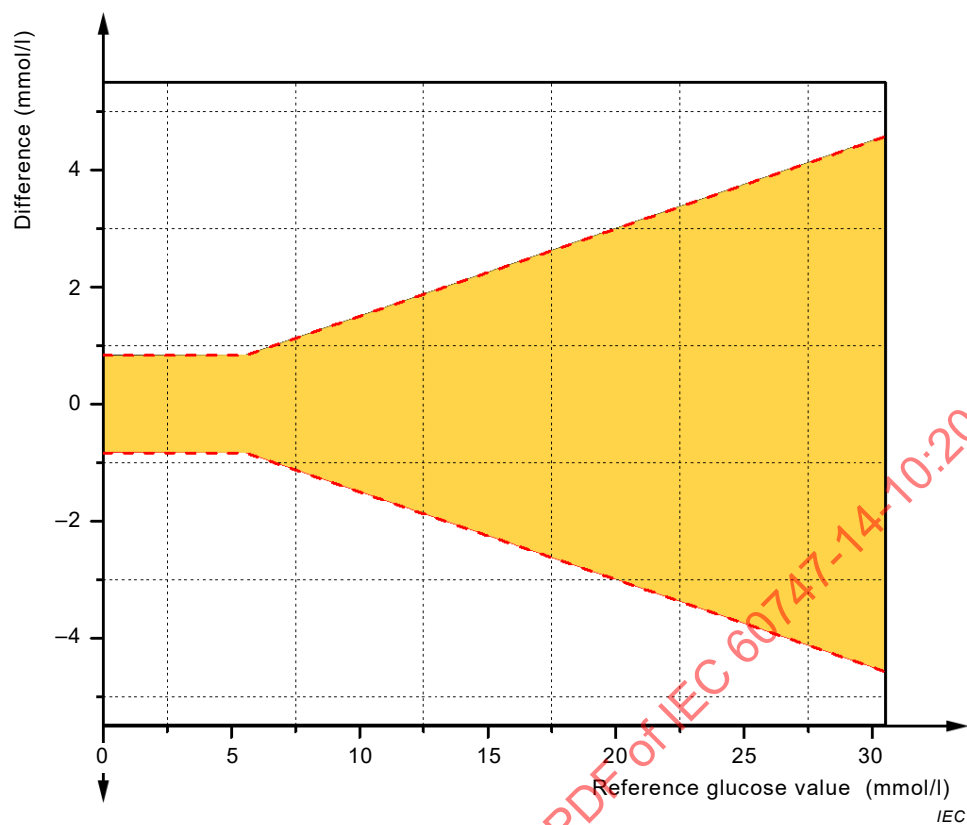
**Figure C.1 – Error grid adapted from ISO 15197:2013:
Measured glucose value-concentration plot (mg/dl)**



**Figure C.2 – Error grid adapted from ISO 15197:2013:
Measured glucose value-concentration plot (mmol/l)**



**Figure C.3 – Error grid adapted from ISO 15197:2013:
Difference-concentration plot (mg/dl)**



**Figure C.4 – Error grid adapted from ISO 15197:2013:
Difference-concentration plot (mmol/l)**

Bibliography

ISO/IEC Guide 99, *International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM)*

ISO 14155:2011, *Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice*

KLONOFF, D. et al. Performance Metrics for Continuous Interstitial Glucose Monitoring; Approved Guideline. *CLSI document POCT05-A*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008

KOVATCHEV, BP. et al. Evaluating the accuracy of continuous glucose monitoring sensors: continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator Data. In *Diabetes Care*, 2004, 27(8), p.1922-1928

McENROE, RJ. et al. Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition. In *CLSI document EP07-A2*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005, 22(27)

PARKES, JL. et al. A New Consensus Error Grid to Evaluate the Clinical Significance of Inaccuracies in the Measurement of Blood Glucose. In *Diabetes Care*, 2000, 23, p. 1143-1148

Summary of safety and effectiveness data (SSED) – Dexcom G4 PLATINUM Continuous Glucose Monitoring system, FDA

Summary of safety and effectiveness data (SSED) – MiniMed Guardian RT, FDA

Summary of safety and effectiveness data (SSED) – Freestyle Navigator, FDA

IECNORM.COM : Click to view the full PDF of IEC 60747-14-10:2019

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	36
1 Domaine d'application	38
2 Références normatives	38
3 Termes et définitions	38
3.1 Termes généraux	38
3.2 Paramètres caractéristiques	43
4 Valeurs assignées et paramètres caractéristiques essentiels	45
4.1 Identification et type	45
4.2 Valeurs limites et conditions d'utilisation	45
4.3 Informations supplémentaires	45
5 Méthode d'essai	45
5.1 Généralités	45
5.2 Évaluation <i>in vitro</i>	47
5.2.1 Mode opératoire d'essai	47
5.2.2 Sensibilité	48
5.2.3 Sélectivité	48
5.2.4 Temps de réponse	49
5.2.5 Linéarité	49
5.2.6 Répétabilité	50
5.2.7 Fiabilité	50
5.2.8 Limite de détection	51
5.2.9 Équation de régression entre valeur de sortie et concentration	51
5.2.10 Appariement de données entre valeur de sortie et concentration	52
5.3 Investigation préclinique	53
5.3.1 Protocole d'essai	53
5.3.2 Procédure d'évaluation de l'efficacité	53
5.3.3 Évaluation des performances analytiques	54
5.4 Évaluation clinique	56
5.4.1 Protocole d'essai	56
5.4.2 Procédure d'investigation clinique	56
5.4.3 Évaluation des performances analytiques	57
Annexe A (informative) Substances potentiellement interférentes	58
A.1 Objectif	58
A.2 Liste des substances potentiellement interférentes	58
Annexe B (informative) Grille d'erreur consensuelle	59
B.1 Objectif	59
B.2 Graphiques	59
B.3 Tableau	60
Annexe C (informative) Grille d'erreur de l'ISO 15197:2013	61
C.1 Objectif	61
C.2 Graphiques	61
Bibliographie	64
Figure 1 – Représentation schématique de la réaction électrochimique du glucose	39
Figure 2 – Représentation schématique du système capteur de glucose, implantable et sans fil	40

Figure 3 – Configuration du système à trois électrodes	41
Figure 4 – Configuration du système à deux électrodes	42
Figure 5 – Zone d'insertion possible du capteur de glucose implantable	42
Figure 6 – Configuration pour l'essai et l'évaluation <i>in vitro</i> du capteur électrochimique de glucose implantable	46
Figure 7 – Configuration pour l'essai et l'évaluation précliniques du capteur électrochimique de glucose implantable	46
Figure 8 – Configuration pour l'essai et l'évaluation cliniques du capteur électrochimique de glucose implantable	47
Figure 9 – Procédure de mesure <i>in vitro</i> du capteur de glucose	48
Figure 10 – Sensibilité du capteur de glucose	48
Figure 11 – Sélectivité du capteur de glucose	49
Figure 12 – Temps de réponse du capteur de glucose	49
Figure 13 – Linéarité du capteur de glucose	50
Figure 14 – Répétabilité du capteur de glucose	50
Figure 15 – Fiabilité du capteur de glucose	51
Figure 16 – Limite de détection du capteur de glucose	51
Figure 17 – Analyse de régression entre la valeur de sortie et la valeur de glycémie de référence	52
Figure 18 – Procédure d'essai préclinique d'un capteur de glucose	53
Figure 19 – Procédure d'essai clinique d'un capteur de glucose	56
Figure B.1 – Grille d'erreur consensuelle (mmol/l)	59
Figure B.2 – Grille d'erreur consensuelle (mg/dl)	60
Figure C.1 – Grille d'erreur adaptée de l'ISO 15197:2013: Courbe valeur de glycémie mesurée-concentration (mg/dl)	61
Figure C.2 – Grille d'erreur adaptée de l'ISO 15197:2013: Courbe valeur de glycémie mesurée-concentration (mmol/l)	62
Figure C.3 – Grille d'erreur adaptée de l'ISO 15197:2013: Courbe différence-concentration (mg/dl)	62
Figure C.4 – Grille d'erreur adaptée de l'ISO 15197:2013: Courbe différence-concentration (mmol/l)	63
Tableau 1 – Tableau de spécifications pour le capteur électrochimique de glucose implantable	45
Tableau 2 – Tableau de correspondance entre la valeur de sortie et la valeur de glycémie de référence	52
Tableau 3 – Plages de concentration en glucose pour le mesurage de la répétabilité, de la fiabilité et de l'exactitude	54
Tableau 4 – Concentration en glucose des échantillons pour évaluation de l'exactitude	55
Tableau B.1 – Catégories de risque	60

COMMISSION ÉLECTROTECHNIQUE INTERNATIONALE

DISPOSITIFS À SEMICONDUCTEURS –

Partie 14-10: Capteurs à semiconducteurs – Méthodes d'évaluation des performances des capteurs de glucose implantables

AVANT-PROPOS

- 1) La Commission Électrotechnique Internationale (IEC) est une organisation mondiale de normalisation composée de l'ensemble des comités électrotechniques nationaux (Comités nationaux de l'IEC). L'IEC a pour objet de favoriser la coopération internationale pour toutes les questions de normalisation dans les domaines de l'électricité et de l'électronique. À cet effet, l'IEC – entre autres activités – publie des Normes internationales, des Spécifications techniques, des Rapports techniques, des Spécifications accessibles au public (PAS) et des Guides (ci-après dénommés "Publication(s) de l'IEC"). Leur élaboration est confiée à des comités d'études, aux travaux desquels tout Comité national intéressé par le sujet traité peut participer. Les organisations internationales, gouvernementales et non gouvernementales, en liaison avec l'IEC, participent également aux travaux. L'IEC collabore étroitement avec l'Organisation Internationale de Normalisation (ISO), selon des conditions fixées par accord entre les deux organisations.
- 2) Les décisions ou accords officiels de l'IEC concernant les questions techniques représentent, dans la mesure du possible, un accord international sur les sujets étudiés, étant donné que les Comités nationaux de l'IEC intéressés sont représentés dans chaque comité d'études.
- 3) Les Publications de l'IEC se présentent sous la forme de recommandations internationales et sont agréées comme telles par les Comités nationaux de l'IEC. Tous les efforts raisonnables sont entrepris afin que l'IEC s'assure de l'exactitude du contenu technique de ses publications; l'IEC ne peut pas être tenue responsable de l'éventuelle mauvaise utilisation ou interprétation qui en est faite par un quelconque utilisateur final.
- 4) Dans le but d'encourager l'uniformité internationale, les Comités nationaux de l'IEC s'engagent, dans toute la mesure possible, à appliquer de façon transparente les Publications de l'IEC dans leurs publications nationales et régionales. Toutes divergences entre toutes Publications de l'IEC et toutes publications nationales ou régionales correspondantes doivent être indiquées en termes clairs dans ces dernières.
- 5) L'IEC elle-même ne fournit aucune attestation de conformité. Des organismes de certification indépendants fournissent des services d'évaluation de conformité et, dans certains secteurs, accèdent aux marques de conformité de l'IEC. L'IEC n'est responsable d'aucun des services effectués par les organismes de certification indépendants.
- 6) Tous les utilisateurs doivent s'assurer qu'ils sont en possession de la dernière édition de cette publication.
- 7) Aucune responsabilité ne doit être imputée à l'IEC, à ses administrateurs, employés, auxiliaires ou mandataires, y compris ses experts particuliers et les membres de ses comités d'études et des Comités nationaux de l'IEC, pour tout préjudice causé en cas de dommages corporels et matériels, ou de tout autre dommage de quelque nature que ce soit, directe ou indirecte, ou pour supporter les coûts (y compris les frais de justice) et les dépenses découlant de la publication ou de l'utilisation de cette Publication de l'IEC ou de toute autre Publication de l'IEC, ou au crédit qui lui est accordé.
- 8) L'attention est attirée sur les références normatives citées dans cette publication. L'utilisation de publications référencées est obligatoire pour une application correcte de la présente publication.
- 9) L'attention est attirée sur le fait que certains des éléments de la présente Publication de l'IEC peuvent faire l'objet de droits de brevet. L'IEC ne saurait être tenue pour responsable de ne pas avoir identifié de tels droits de brevets et de ne pas avoir signalé leur existence.

La Norme internationale IEC 60747-14-10 a été établie par le sous-comité 47E: Dispositifs discrets à semiconducteurs, du comité d'études 47 de l'IEC: Dispositifs à semiconducteurs.

Le texte de cette Norme internationale est issu des documents suivants:

FDIS	Rapport de vote
47E/679/FDIS	47E/686/RVD

Le rapport de vote indiqué dans le tableau ci-dessus donne toute information sur le vote ayant abouti à l'approbation de cette Norme internationale.

Ce document a été rédigé selon les Directives ISO/IEC, Partie 2.

Une liste de toutes les parties de la série IEC 60747, publiées sous le titre général *Dispositif à semiconducteurs*, peut être consultée sur le site web de l'IEC.

Le comité a décidé que le contenu de ce document ne sera pas modifié avant la date de stabilité indiquée sur le site web de l'IEC sous "<http://webstore.iec.ch>" dans les données relatives au document recherché. À cette date, le document sera

- reconduit,
- supprimé,
- remplacé par une édition révisée, ou
- amendé.

IMPORTANT – Le logo "*colour inside*" qui se trouve sur la page de couverture de cette publication indique qu'elle contient des couleurs qui sont considérées comme utiles à une bonne compréhension de son contenu. Les utilisateurs devraient, par conséquent, imprimer cette publication en utilisant une imprimante couleur.

IECNORM.COM : Click to view the full PDF of IEC 60747-14-10:2019

DISPOSITIFS À SEMICONDUCTEURS –

Partie 14-10: Capteurs à semiconducteurs – Méthodes d'évaluation des performances des capteurs de glucose implantables

1 Domaine d'application

La présente partie de l'IEC 60747-14 spécifie les termes, les définitions, les symboles, les essais et les méthodes d'évaluation des performances utilisées pour déterminer les caractéristiques de performance des capteurs électrochimiques de glucose implantables à des fins pratiques. Le présent document est applicable à tous les capteurs électrochimiques de glucose implantables destinés aux consommateurs et aux fabricants, sans limitation concernant la technologie et les dimensions du dispositif.

2 Références normatives

Les documents suivants cités dans le texte constituent, pour tout ou partie de leur contenu, des exigences du présent document. Pour les références datées, seule l'édition citée s'applique. Pour les références non datées, la dernière édition du document de référence s'applique (y compris les éventuels amendements).

ISO 15197:2013, *Systèmes d'essais de diagnostic in vitro – Exigences relatives aux systèmes d'autosurveillance de la glycémie destinés à la prise en charge du diabète sucré*

3 Termes et définitions

Pour les besoins du présent document, les termes et définitions suivants s'appliquent.

L'ISO et l'IEC tiennent à jour des bases de données terminologiques destinées à être utilisées en normalisation, consultables aux adresses suivantes:

- IEC Electropedia: disponible à l'adresse <http://www.electropedia.org/>
- ISO Online browsing platform: disponible à l'adresse <http://www.iso.org/obp>

3.1 Termes généraux

3.1.1

capteur électrochimique de glucose

capteur permettant de mesurer le taux de glucose, par électrochimie, en utilisant l'oxydoréduction du glucose dans un système à deux ou trois électrodes

Note 1 à l'article: La Figure 1 représente le principe de base de la réaction électrochimique du glucose.

Note 2 à l'article: La Figure 2 représente plusieurs exemples de systèmes et de capteurs de glucose implantables.

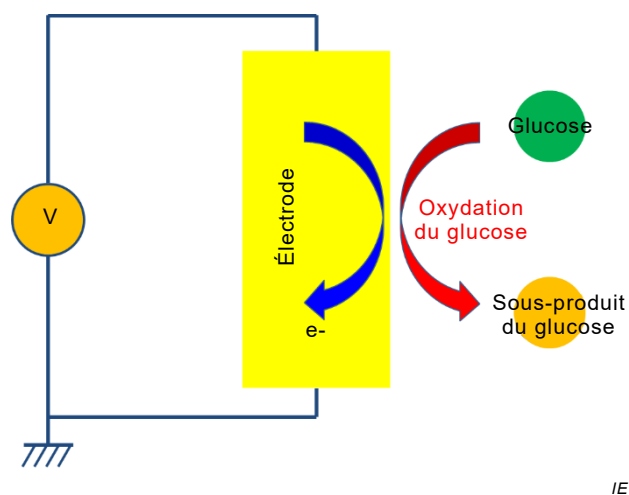
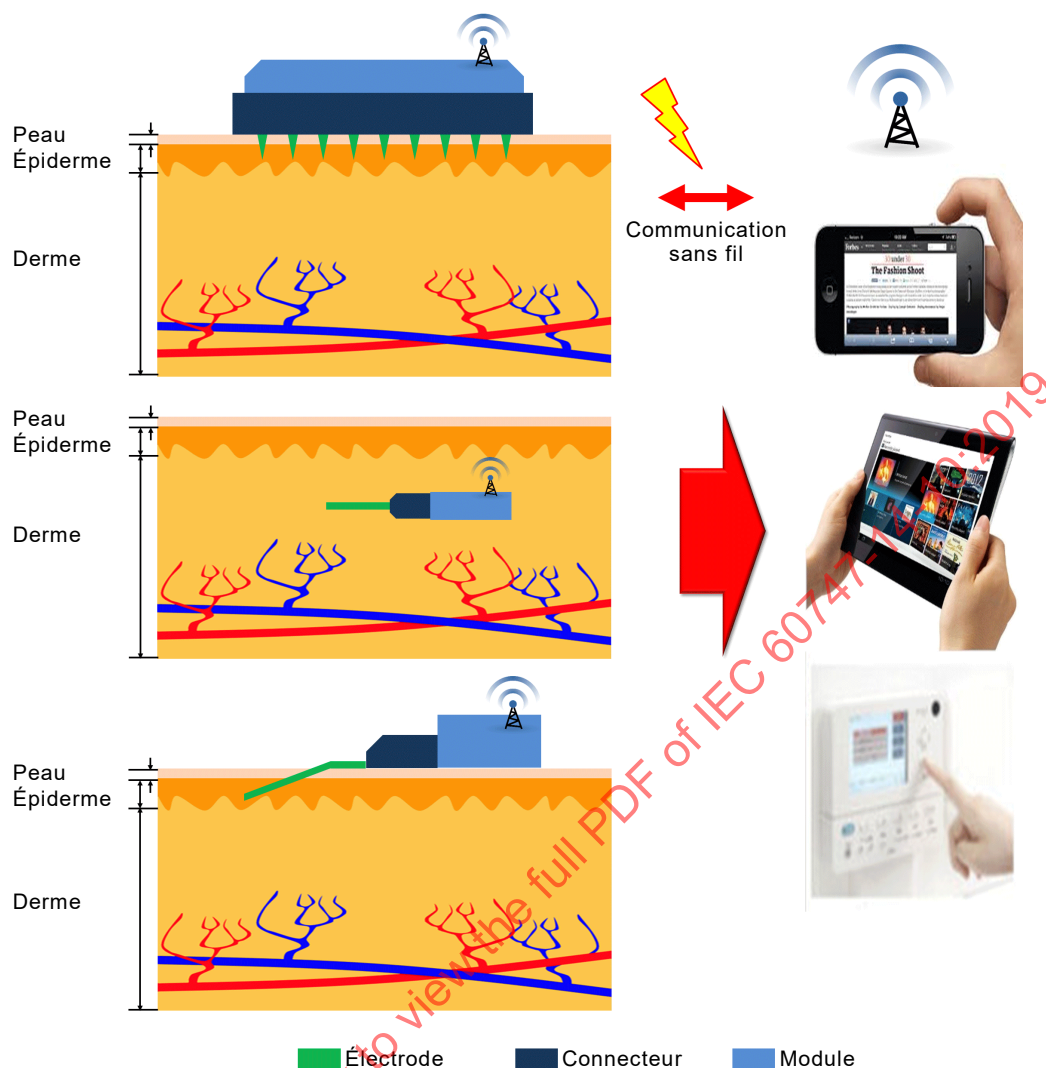


Figure 1 – Représentation schématique de la réaction électrochimique du glucose



IEC

Légende

Composants du système capteur de glucose, implantable et sans fil

Électrode	Trois électrodes du capteur de glucose pouvant mesurer et enregistrer la concentration en glucose dans le sang ou le liquide interstitiel.	Connecteur	Intermédiaire entre l'électrode du capteur et le module.
Module	Contient un système composé d'un convertisseur, d'un circuit de traitement de signal, d'un circuit de communication sans fil et d'un circuit de polarisation.		
Épiderme	Composé des couches de cellules les plus externes de la peau.	Derme	Couche de la peau située entre l'épiderme (avec lequel il forme la peau) et les tissus sous-cutanés; elle est composée de tissu conjonctif et protège le corps du stress et des contraintes.

Figure 2 – Représentation schématique du système capteur de glucose, implantable et sans fil

3.1.2**électrode de travail****WE**

électrode au niveau de laquelle se produit la réaction d'intérêt dans un système électrochimique

3.1.3**contre-électrode****CE**

électrode, également appelée électrode auxiliaire, utilisée dans une cellule électrochimique à trois électrodes pour l'analyse voltamétrique ou d'autres réactions dans lesquelles la circulation d'un courant électrique est attendue

3.1.4**électrode de référence****RE**

électrode servant de référence pour mesurer et contrôler le potentiel de travail exigé, indépendamment de la circulation de courant

3.1.5**système à trois électrodes**

système électrochimique comprenant une électrode de travail, une contre-électrode et une électrode de référence

Note 1 à l'article: La Figure 3 représente la configuration du système à trois électrodes dans le système de mesure électrochimique du glucose.

Note 2 à l'article: Dans le système à trois électrodes, l'électrode de référence est généralement proche de l'électrode de travail afin de pouvoir ajuster avec précision son potentiel. Le courant ne circule pas dans l'électrode de référence, mais circule dans la contre-électrode. Le système à trois électrodes applique un potentiel entre l'électrode de travail et la contre-électrode, et mesure le courant ampérométrique circulant de l'électrode de travail vers la contre-électrode. Le système à trois électrodes étant capable d'appliquer un potentiel stable et précis par le biais de l'électrode de référence, il est utilisé pour étudier le mécanisme de réactions électrochimiques, l'analyse électrochimique et pour obtenir divers paramètres.

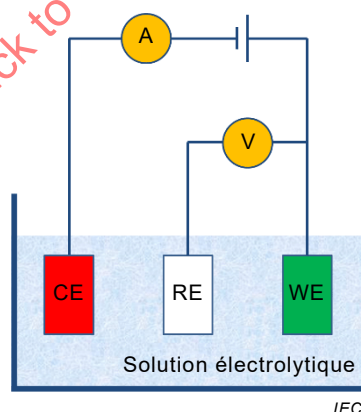


Figure 3 – Configuration du système à trois électrodes

3.1.6**système à deux électrodes**

système électrochimique comprenant une électrode de travail et une contre-électrode/électrode de référence

Note 1 à l'article: La Figure 4 représente la configuration du système à deux électrodes dans le système de mesure électrochimique du glucose.

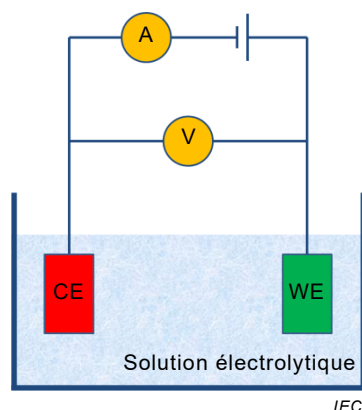


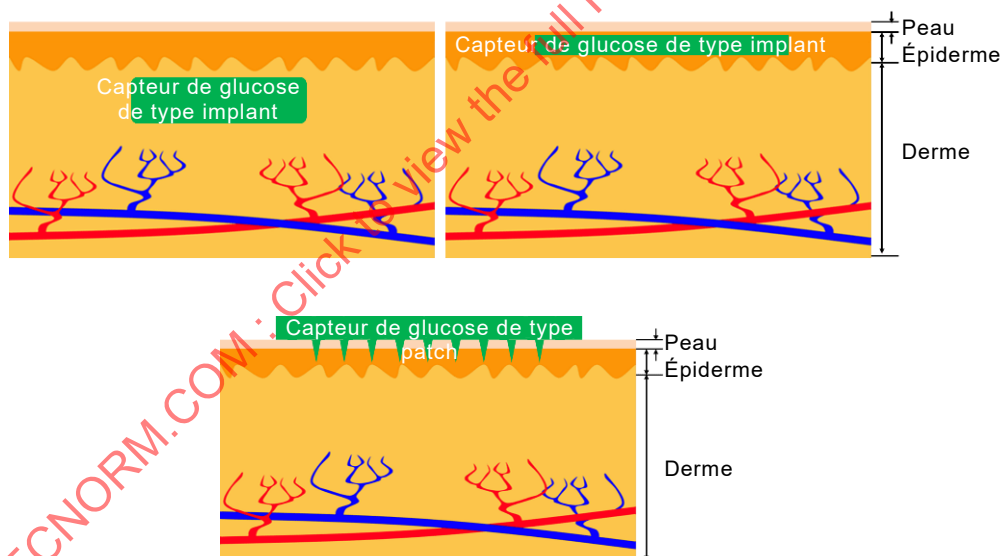
Figure 4 – Configuration du système à deux électrodes

3.1.7

capteur de glucose implantable

capteur de glucose qui est destiné à être entièrement ou partiellement introduit, chirurgicalement ou médicalement, dans le corps humain afin de mesurer les taux de glucose dans le sang ou le liquide interstitiel, et qui est destiné à rester en place après l'intervention chirurgicale ou la pose sur la peau humaine

Note 1 à l'article: La Figure 5 représente trois types de capteurs de glucose implantables. Les capteurs de glucose de type implant sont placés sous la peau dans l'épiderme, le derme ou un autre tissu. Les capteurs de glucose de type patch sont placés sur la peau et sont partiellement insérés et exposés.



IEC

Figure 5 – Zone d'insertion possible du capteur de glucose implantable

3.1.8

réponse ampérométrique

réponse en courant du capteur de glucose, provoquée par une variation de la concentration en glucose sous le potentiel de travail

3.1.9

potentiel de travail

potentiel optimal de l'électrode de travail qui maximise la réponse ampérométrique du glucose et réduit le plus possible la réponse ampérométrique d'une interférence

3.1.10

interférence

bioréactifs présents dans les fluides biologiques tels que le sang et le liquide interstitiel, qui peuvent provoquer une réponse ampérométrique plus élevée que celle du glucose dans le capteur de glucose et interférer avec le mesurage des taux de glucose

Note 1 à l'article: Toutes les interférences ayant une incidence sur la réponse électrochimique au glucose pendant le mesurage sont énumérées dans l'Annexe A.

3.1.11

évaluation *in vitro*

évaluation du glucose et d'autres bioréactifs réalisée à l'extérieur du corps de l'homme ou de l'animal

3.1.12

évaluation préclinique

étape de la recherche qui débute avant l'évaluation clinique (essais sur l'homme) et au cours de laquelle des données importantes sur la faisabilité, les essais itératifs et la sécurité des médicaments sont recueillies par le biais d'une évaluation de la sécurité et de l'efficacité

Note 1 à l'article: "Investigation préclinique", "essai préclinique", "développement préclinique" ou "étude préclinique" sont des synonymes de "évaluation préclinique".

3.1.13

évaluation clinique

investigation systématique portant sur un ou plusieurs sujets humains, entreprise pour vérifier la sécurité ou les performances d'un dispositif médical

Note 1 à l'article: "Investigation clinique", "essai clinique", "développement clinique" ou "étude clinique" sont des synonymes de "évaluation clinique".

[SOURCE: ISO 14155:2011, 3.6]

3.2 Paramètres caractéristiques

3.2.1

sensibilité

quotient de la variation de la concentration en glucose d'un système de mesure par la variation correspondante du courant mesuré, qui peut être

$$\text{sensibilité} = \frac{\Delta I}{\Delta C} \text{ [A/mmol/l]} \quad (1)$$

où

I est le courant

C est la concentration

Note 1 à l'article: La sensibilité d'un système de mesure peut dépendre de la valeur de la grandeur mesurée.

Note 2 à l'article: La variation de la valeur de la grandeur mesurée est supérieure à la résolution.

3.2.2

sélectivité

paramètre qui permet de détecter un analyte donné et de ne pas réagir avec d'autres mélanges et contaminants tels qu'une interférence de l'acétaminophène et de l'acide ascorbique

Note 1 à l'article: Toutes les interférences ayant une incidence sur la réponse électrochimique du glucose pendant le mesurage sont énumérées dans l'Annexe A.

3.2.3

temps de réponse

durée qui s'écoule entre le moment où la réponse ampérométrique précédente est stable avant que la concentration en glucose varie et le moment où la réponse ampérométrique atteint une valeur finale après la variation de la concentration en glucose

3.2.4

linéarité

relation ou fonction mathématique pouvant être représentée graphiquement sous forme d'une droite, comme pour la concentration en glucose et la réponse électrochimique qui sont directement proportionnelles l'une à l'autre

3.2.5

répétabilité

fidélité de mesure dans une série de conditions de répétabilité qui incluent la même procédure de mesure, les mêmes opérateurs, le même système de mesure, les mêmes conditions d'utilisation et le même emplacement, ainsi que des mesurages répétés sur des objets identiques ou similaires sur une courte période de temps

Note 1 à l'article: Une condition de mesurage est une condition de répétabilité uniquement par rapport à une série spécifiée de conditions de répétabilité.

3.2.6

fiabilité

fidélité de mesure dans un ensemble de conditions de fiabilité qui incluent la même procédure de mesure, les mêmes opérateurs, le même système de mesure, les mêmes conditions d'utilisation et le même emplacement, ainsi que des mesurages répétés sur des objets identiques ou similaires sur une longue période de temps

3.2.7

limite de détection

LOD

plus petite valeur fiable d'une grandeur mesurable, appelée résolution, que le capteur de glucose est en mesure de donner

Note 1 à l'article: L'abréviation "LOD" est dérivée du terme anglais développé correspondant "limit of detection".

3.2.8

reproductibilité

fidélité de mesure dans des conditions de reproductibilité qui incluent différents emplacements, opérateurs, systèmes de mesure, ainsi que des mesurages répétés sur des objets identiques ou similaires

Note 1 à l'article: Les différents systèmes de mesure utilisent différentes procédures de mesure.

Note 2 à l'article: Une spécification indique les conditions modifiées et non modifiées.

3.2.9

durée de vie

mesure statistique de la durée pendant laquelle le capteur de glucose peut fonctionner

3.2.10

exactitude

étroitesse de l'accord entre une valeur mesurée de la concentration en glucose et une valeur vraie d'une concentration en glucose de référence

Note 1 à l'article: L'exactitude est analysée à l'aide d'une grille d'erreur.

4 Valeurs assignées et paramètres caractéristiques essentiels

4.1 Identification et type

Les capteurs électrochimiques de glucose implantables doivent porter un marquage clair et durable, en respectant l'ordre indiqué ci-après:

- a) année et semaine (ou mois) de fabrication;
- b) nom ou marque du fabricant;
- c) identification des bornes (facultative);
- d) numéro de série;
- e) code d'identification de l'usine (facultatif).

4.2 Valeurs limites et conditions d'utilisation

Le fabricant doit clairement indiquer les conditions et les limites d'utilisation du capteur de glucose implantable. Le Tableau 1 présente une liste de spécifications pour les conditions et les limites d'utilisation.

Tableau 1 – Tableau de spécifications pour le capteur électrochimique de glucose implantable

Paramètre ^a	Symbole ^b	Min. ^c	Max. ^d	Unité ^e	Condition de mesure ^f
^a Nom des paramètres caractéristiques ^b Symbole des paramètres ^c Valeur minimale des paramètres ^d Valeur maximale des paramètres ^e Condition spécifiée pour l'évaluation ^f Condition spécifiée pour l'évaluation					

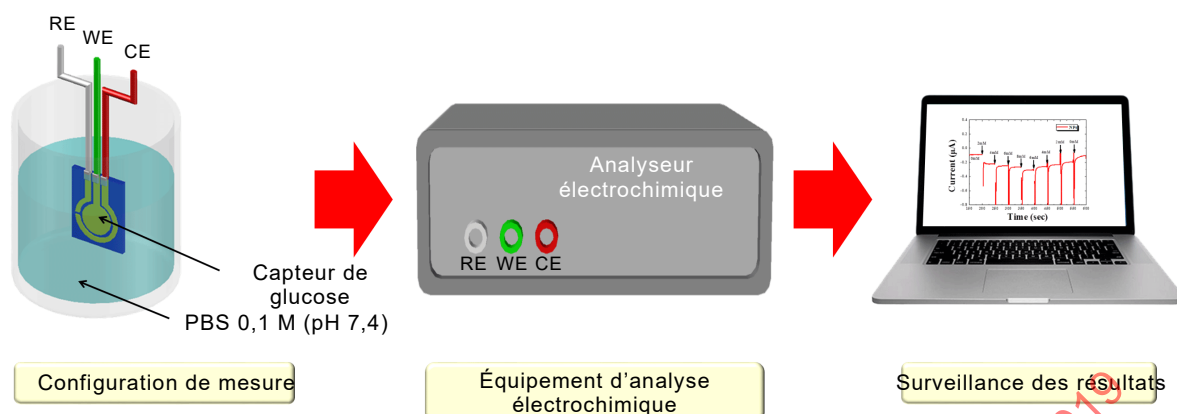
4.3 Informations supplémentaires

Il convient de fournir certaines informations supplémentaires, telles que les conditions de fonctionnement (par exemple température de fonctionnement, température de stockage, tension d'entrée, circuit équivalent et consommation d'énergie, etc.), les précautions de manipulation, les informations physiques (par exemple cotes d'encombrement, bornes, etc.), les accessoires, le guide d'installation, les informations sur l'emballage, l'interface de PCB (*printed circuit board* – carte de circuit imprimé) et les informations de montage, ainsi que toute autre information pertinente.

5 Méthode d'essai

5.1 Généralités

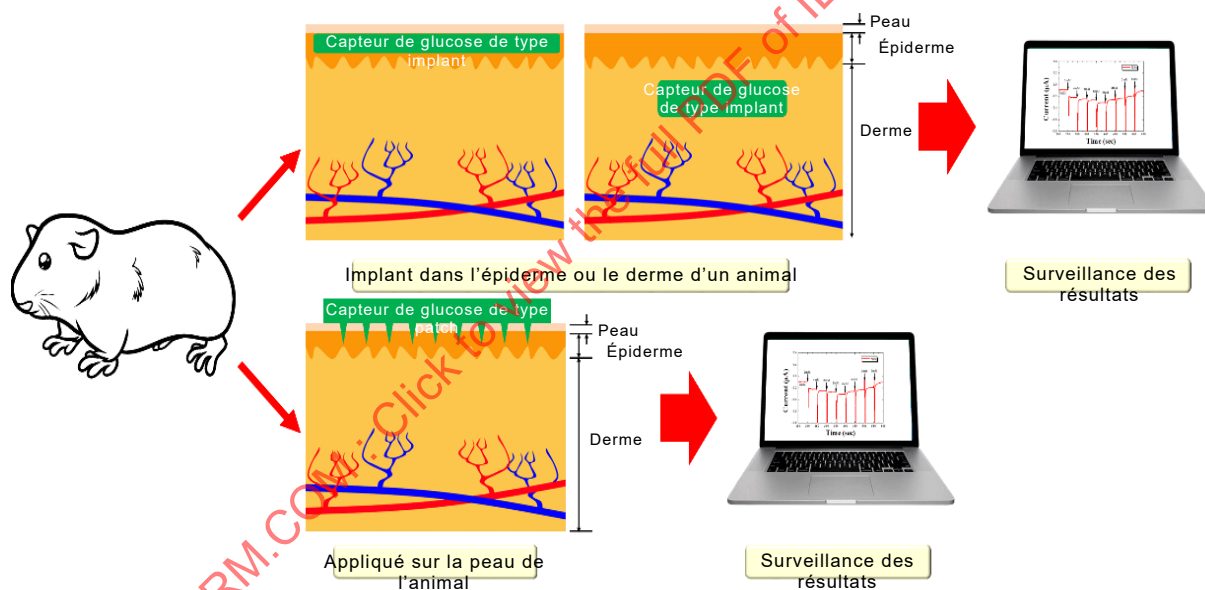
La séquence des modes opératoires d'essais généraux des capteurs électrochimiques de glucose implantables est indiquée à la Figure 6, à la Figure 7 et à la Figure 8. Après avoir monté le capteur de glucose sur le module d'essai, le taux de glucose est mesuré en appliquant un potentiel à l'aide d'un analyseur électrochimique. Le capteur électrochimique de glucose implantable est évalué successivement par un essai *in vitro*, un essai préclinique et un essai clinique. Pour les essais préclinique et clinique, le capteur implantable est généralement intégré et assemblé avec un circuit d'analyse des signaux et un module de communication pour surveillance sans fil et en continu.



IEC

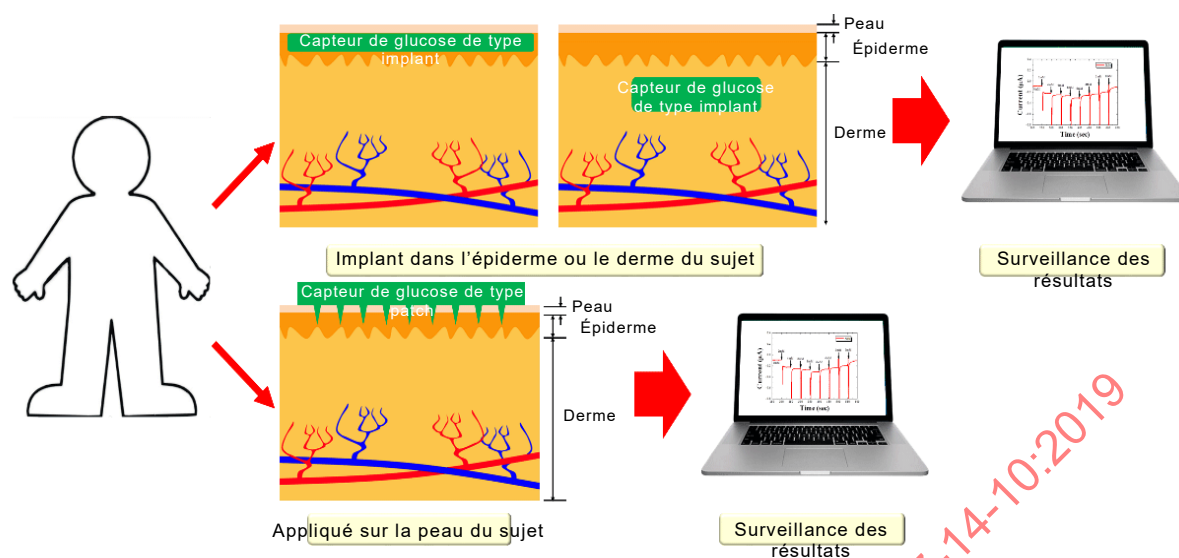
NOTE Pour caractériser les capteurs de glucose de type patch et de type implant, chaque capteur est plongé dans une solution saline tamponnée au phosphate (PBS) 0,1 M (pH 7,4), et un potentiel, tel qu'une forme d'onde constante ou spécifique, est appliqué au capteur de glucose. L'investigateur mesure la variation de la réponse en courant lorsque la concentration en glucose varie, et analyse les paramètres de sensibilité, de sélectivité, de temps de réponse, de répétabilité, de reproductibilité, de limite de détection et de durée de vie.

Figure 6 – Configuration pour l'essai et l'évaluation *in vitro* du capteur électrochimique de glucose implantable



IEC

Figure 7 – Configuration pour l'essai et l'évaluation précliniques du capteur électrochimique de glucose implantable



IEC

Figure 8 – Configuration pour l'essai et l'évaluation cliniques du capteur électrochimique de glucose implantable

5.2 Évaluation *in vitro*

5.2.1 Mode opératoire d'essai

L'évaluation *in vitro* doit être réalisée comme indiqué à la Figure 9. Le mode opératoire d'essai suivant est effectué:

- comme représenté à la Figure 9, tous les équipements et réactifs pour l'évaluation du capteur de glucose sont mis en place;
- les réactifs pour l'évaluation *in vitro* comprennent une solution de PBS 0,1 M, une solution de glucose, des interférences, un analyseur électrochimique et un système de surveillance. La solution de PBS 0,1 M est la solution de base pour toutes les évaluations *in vitro*;
- des analyses de la sensibilité, de la sélectivité, du temps de réponse, de la linéarité, de la répétabilité et de la fiabilité sont mises en œuvre;
- l'évaluation du capteur de glucose est analysée statistiquement ou par les méthodes spécifiées ci-après.

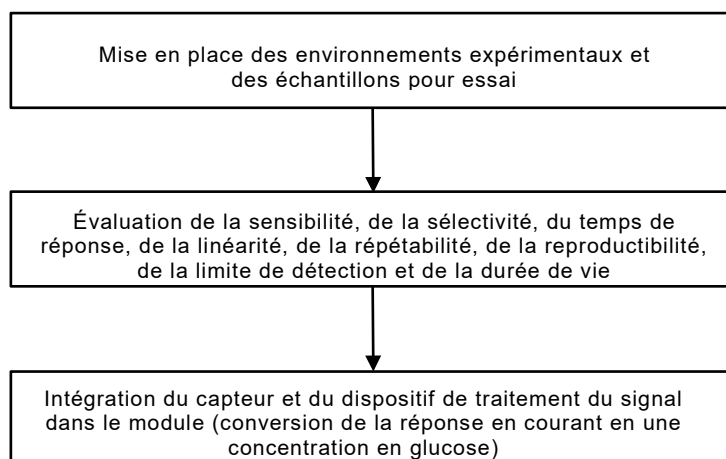


Figure 9 – Procédure de mesure *in vitro* du capteur de glucose

5.2.2 Sensibilité

Réponse en courant du capteur de glucose pendant un mesurage, et paramètre qui indique la quantité de courant qui circule en fonction de la concentration en glucose.

Pour analyser la sensibilité du capteur de glucose, la concentration en glucose est modifiée progressivement et graduellement en valeurs spécifiques pour une large gamme d'essais. La Figure 10 représente une courbe type du courant en fonction de la concentration en glucose. La sensibilité est définie comme la quantité de courant en fonction de la concentration en glucose.

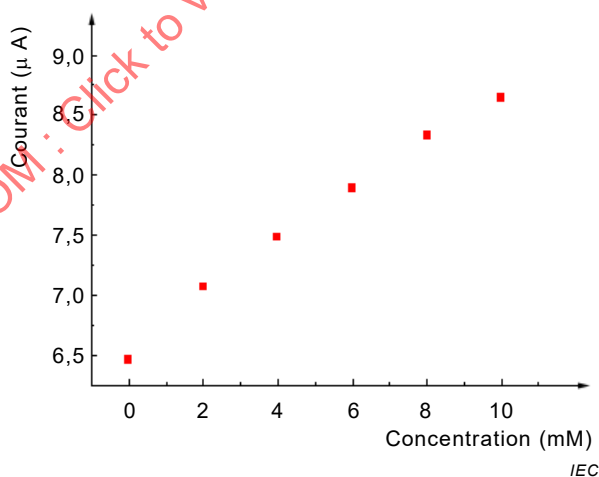


Figure 10 – Sensibilité du capteur de glucose

5.2.3 Sélectivité

Un paramètre qui réagit à un seul réactif avec une bonne sélectivité signifie que le capteur de glucose donne une réponse en courant élevée au glucose uniquement et une faible réponse en courant aux autres substances.

La Figure 11 représente les résultats d'un essai de sélectivité. Pour évaluer la sélectivité du capteur de glucose, des interférences, telles que l'acide ascorbique et l'acétaminophène, sont ajoutées à la solution de PBS 0,1 M avec du glucose à deux concentrations spécifiques.

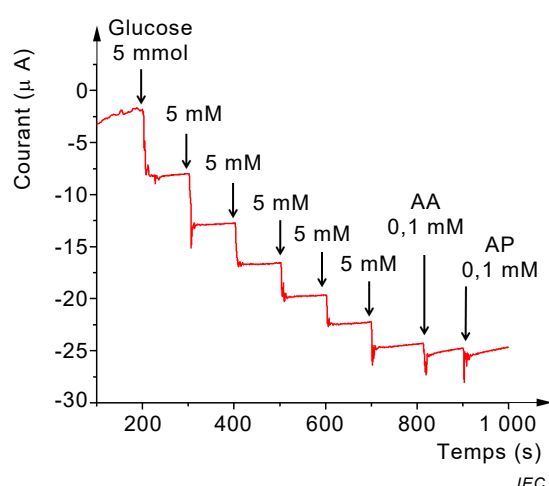


Figure 11 – Sélectivité du capteur de glucose

NOTE 1 Toutes les interférences sont énumérées dans l'Annexe A.

NOTE 2 Les concentrations recommandées d'interférences sont déterminées à partir du document CLSI EP07-A2: Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Deuxième édition, voir la Bibliographie.

NOTE 3 Les concentrations en glucose de la solution de PBS 0,1 M sont des plages de 2,8 mmol/l à 5,5 mmol/l (50 mg/dl à 100 mg/dl) et de 13,9 mmol/l à 19,4 mmol/l (250 mg/dl à 350 mg/dl).

5.2.4 Temps de réponse

Il se rapporte au temps nécessaire pour que la réponse ampérométrique atteigne une valeur finale après une variation de la concentration en glucose. La Figure 12 représente un exemple de méthode de calcul du temps de réponse. La valeur finale est définie comme 90 % de la quantité de courant qui atteint une valeur stable.

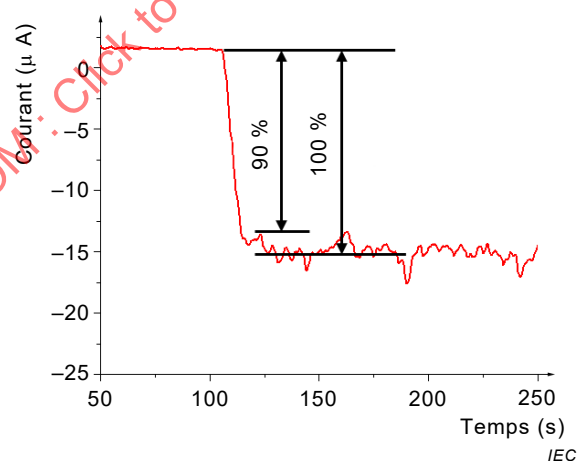


Figure 12 – Temps de réponse du capteur de glucose

5.2.5 Linéarité

Paramètre qui indique dans quelle mesure la réponse en courant au taux de glucose est linéaire ainsi que l'étendue de sa plage. La Figure 13 représente un tracé du courant en fonction de la concentration en glucose. Les points dispersés sont reportés sur le graphique et ajustés par une fonction linéaire.

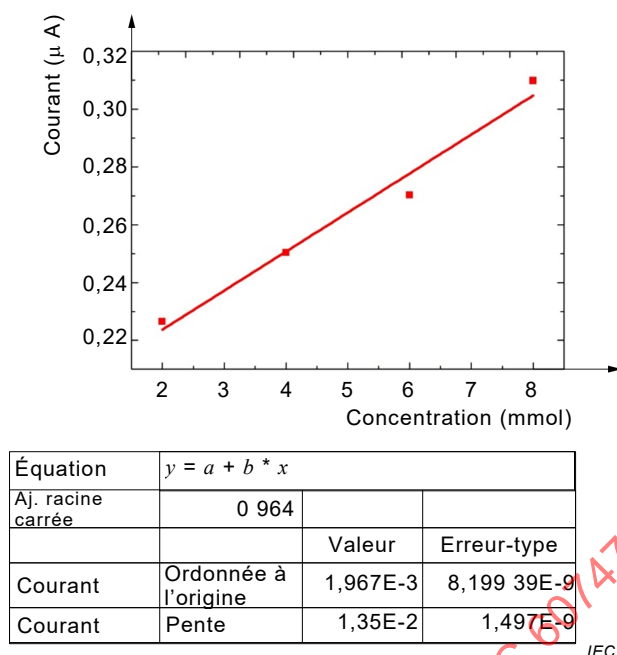


Figure 13 – Linéarité du capteur de glucose

5.2.6 Répétabilité

Paramètre qui détermine la stabilité du capteur de glucose à court terme.

La Figure 14 représente un graphique permettant d'évaluer la répétabilité. Pour évaluer la répétabilité du capteur de glucose, la variation de la réponse ampérométrique lors de répétitions du même essai est mesurée et enregistrée en utilisant la même méthode et les mêmes conditions sur une période inférieure à 24 h.

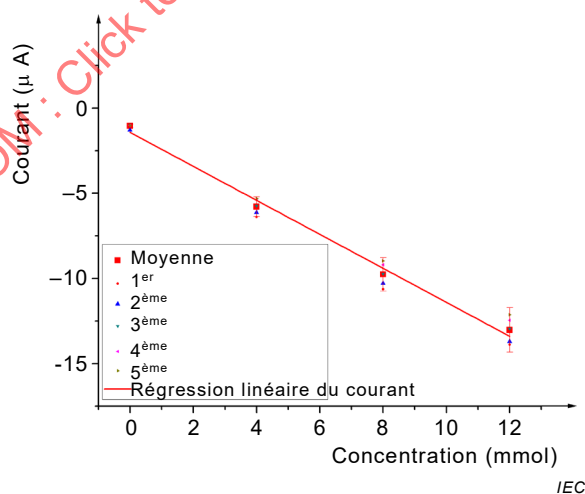


Figure 14 – Répétabilité du capteur de glucose

5.2.7 Fiabilité

Paramètre qui détermine la stabilité du capteur de glucose à long terme (sur quelques jours).

La Figure 15 représente un graphique permettant d'évaluer la fiabilité. Pour évaluer la fiabilité du capteur de glucose, la variation de la réponse ampérométrique lors de répétitions du même essai est mesurée et enregistrée en utilisant la même méthode et les mêmes conditions sur quelques jours ou plus longtemps.

Lors d'un mesurage à long terme (sur quelques jours), les investigateurs mesurent et comparent l'écart de la réponse en courant du capteur de glucose.

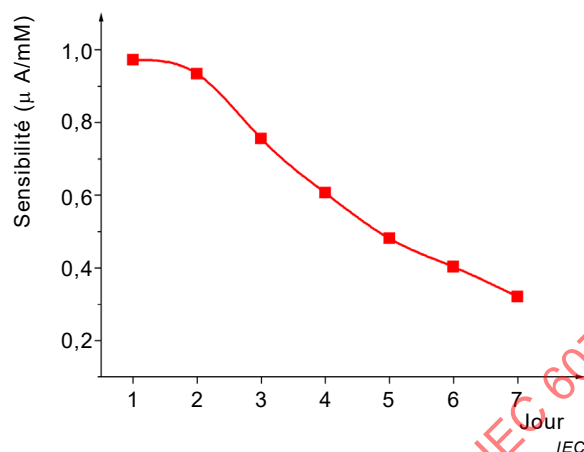


Figure 15 – Fiabilité du capteur de glucose

5.2.8 Limite de détection

Il s'agit du paramètre qui détermine la plus faible concentration en glucose pouvant être mesurée par le capteur de glucose. L'essai de limite de détection est effectué en ajoutant une faible quantité de glucose. La Figure 16 représente le résultat d'un mesurage de la limite de détection lorsqu'une faible quantité de glucose est injectée. Le rapport signal sur bruit (SNR *signal-to-noise ratio*) doit être supérieur à 3 lorsque la concentration en glucose est à la limite minimale de détection.

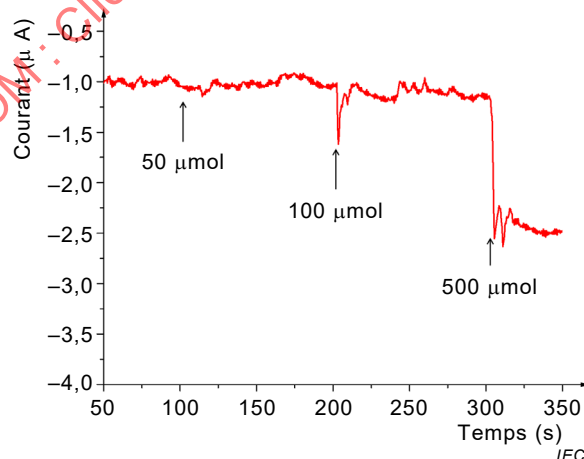
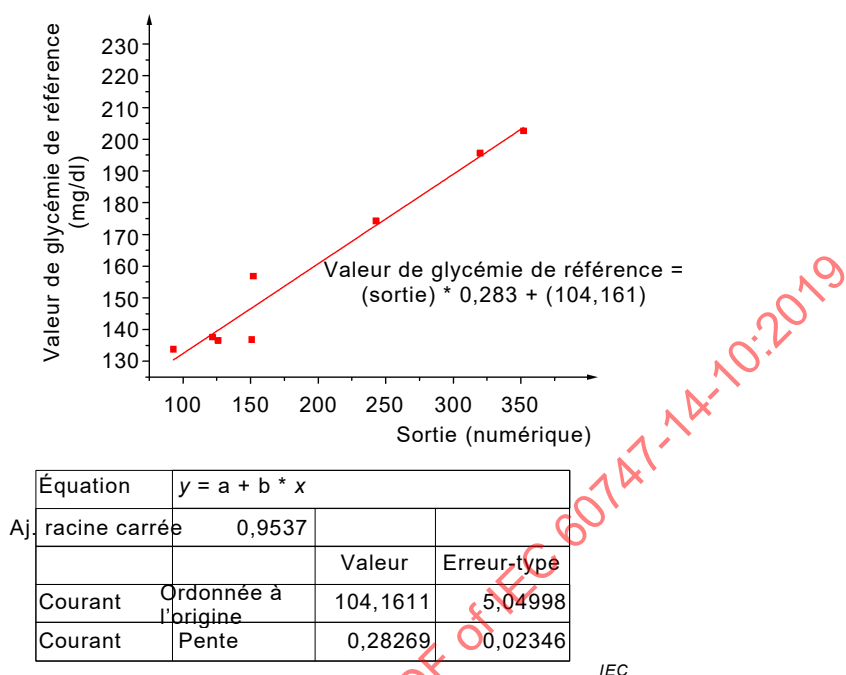


Figure 16 – Limite de détection du capteur de glucose

5.2.9 Équation de régression entre valeur de sortie et concentration

Cette équation détermine la relation spécifique entre la valeur de sortie (ou toute valeur de sortie, telle que la réponse en courant, la tension de sortie et la valeur numérique) et la valeur de glycémie par une analyse de régression de sorte qu'une valeur de glycémie inconnue puisse être déterminée en comparant la valeur de glycémie (donnée par le dispositif en essai) à la valeur de référence. La Figure 17 représente un graphique permettant d'obtenir la

corrélation entre les valeurs de glycémie de référence et la sortie du capteur de glucose. L'équation d'ajustement de la courbe entre les valeurs de glycémie de référence et la sortie du capteur de glucose peut être exprimée par différentes fonctions.



NOTE Soit l'équation de régression soit l'appariement de données est sélectionné pour effectuer la comparaison.

Figure 17 – Analyse de régression entre la valeur de sortie et la valeur de glycémie de référence

5.2.10 Appariement de données entre valeur de sortie et concentration

Le Tableau 2 détermine la relation spécifique entre la valeur de sortie (ou toute valeur de sortie, telle que la réponse en courant, la tension de sortie et la valeur numérique) et la valeur de glycémie en listant la réponse en courant de sorte qu'une concentration en glucose inconnue puisse être déterminée en comparant la valeur de glycémie (donnée par le dispositif en essai) à la valeur de référence. Le Tableau 2 est un tableau de correspondance entre les valeurs de sortie du capteur de glucose et les valeurs de glycémie de référence. Les données appariées sont présentées comme la valeur moyenne de la sortie pour la même valeur de glycémie de référence.

NOTE Soit l'équation de régression soit l'appariement de données est sélectionné.

Tableau 2 – Tableau de correspondance entre la valeur de sortie et la valeur de glycémie de référence

Valeur de sortie (en V ou en A)	Concentration en glucose de référence
	mmol/l (mg/dl)
93	1 (18)
126	2 (36)
151	3 (54)
182	4 (72)
216	5 (90)
etc.	-