

體外診斷醫療器材方法比較評估技術基準

Guidance for Method Comparison of In Vitro Diagnostic Medical Devices

112年8月8日

【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，方法比較評估應檢附資料及所須進行項目之建議，醫療器材查驗登記申請案仍應符合相關法規之規定。廠商亦應依個案產品結構、材質及宣稱效能提出完整驗證評估(含臨床前測試及/或臨床評估等)之資料。
2. 本基準依據現行之參考資料訂定，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，審查人員將視產品宣稱之效能、作用原理與設計之安全性及功能性，要求廠商提供本基準所列項目外之驗證評估(含臨床前測試及/或臨床評估等)資料；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；如基準或所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列參考方法不同，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。
5. 如所列參考資料有修訂、廢止或被其他標準取代，製造業者得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍

本基準適用於定量、半定量及定性檢測的體外診斷醫療器材，採用臨床檢體進行產品方法比較的評估。

二、基本原則

體外診斷醫療器材方法比較是將儀器、試劑、品管液、校正品等作為一個系統進行評估，由擬申請器材與已上市的同類產品或參考方法(本基準所稱參考方法係指臨床診斷之標準)進行比對，證明該器材與已上市的同類產品具實質等同，或與參考方法具有良好的一致性。

進行方法比較之前，應完成擬申請器材的分析性能評估，通常包括適用的檢體類型、分析靈敏度 (Analytical Sensitivity)、分析特異性 (Analytical Specificity)、精密度 (Precision)、干擾 (Interference)、量測範圍 (Measuring range)、閾值 (Cut-off value) 等。

一般來說，進行方法比較評估時，定量檢測以散布圖 (scatter plot) 及差異圖 (difference plot) 進行初步分析，接著依需求以不同迴歸分析方法進行結果分析，以建立不同量測方法間的偏差評估。定性及半定量檢測則依產品特性訂定閾值，進而對測試結果進行判讀，以靈敏度、特異性或陽性一致率、陰性一致率分析測試結果。

三、方法比較研究之考量事項

1. 比對方法的選擇

應與國內已核准上市或美國、日本、加拿大、瑞士、澳洲及歐盟中至少一國核准上市之同類產品或參考方法進行比對測試。同類產品應選擇具相同預期用途者，如相同檢測標的、檢體種類、受檢族群及用途與適應症 (如：用於篩檢、監控、診斷或協助診斷；用於特定疾病、狀況或風險因子之檢測、定義或鑑別等)。除預期用途外，擬申請器材與同類產品之原理、性能、閾值以及量測範圍等差異因素亦應納入考量。

此外，同類產品最好具有下列特性：

- (1) 低不確定度且儘可能不受已知的干擾影響。
- (2) 若為定量檢測，其檢測結果應與擬申請器材使用相同計量單位或二者之間可互相轉換。
- (3) 可追溯至標準物質或參考方法。

若無同類產品或參考方法可供比對測試，可依序擇一使用下列替代方案：

- (1) 符合採認標準或其他國際標準。

(2) 普遍接受的產業測試方法。

2. 影響因素

許多因素會影響方法比較研究，包括同次操作（within-run）、不同次操作（between-run）、異日間（between-day）等隨機誤差，以及操作者、校正液、搭配儀器、試劑批號或校正液批號等造成的系統性偏移。隨機因素通常可利用增加這些變因的重複數（如：檢體重複數、測試天數或操作次數）的實驗設計降低偏差估計的不確定性；系統性誤差則可使用校正程序來加以消除，若某項變數易造成系統性誤差，可藉由增加校正頻率以降低其影響。

3. 試驗檢體

應使用符合預期用途宣稱之受檢群體檢體進行評估，檢體採集、處理方式及檢體安定性應符合說明書之有關要求。原則上，應採用臨床真實檢體進行研究，若為人工製備檢體應充分考慮檢體的特性、基質效應（Matrix effect）等影響因素。

(1) 定量/半定量檢測額外考量事項

試驗使用檢體應涵蓋量測範圍，並包含臨床決策點（medical decision point）以及盡可能在量測範圍內均勻分佈。當檢體濃度無法涵蓋完整量測範圍時，可混合具有相似檢體特性之不同濃度檢體以獲得無法取得之檢體濃度；當特定臨床檢體無法取得時，可採用稀釋或去除待測物以獲得低濃度檢體，或於臨床檢體中添加待測物以獲得高濃度檢體。經修飾之檢體應於結果中標記，且不超過檢體總數的 20%。

(2) 定性檢測額外考量事項

應考量產品預期用途以及相關疾病的盛行率等，採用合理的方法決定測試檢體數量。研究應納入一定數量的陽性及陰性檢體，並包含接近閾值濃度之檢體。檢體數量將影響信賴區間之結果，測試檢體數量越多，則可獲得更窄的信賴區間。

(3) 不同檢體類別

如擬申請器材宣稱適用不同的檢體類型，應進行檢體適用性研究。對於已經驗證具等同性之檢體種類（如：血清和血漿檢體），可僅選擇一種檢體類型進行比較研究。對於不具等同性之檢體種類（如：血液和尿液檢體），應各依據定量或定性檢測檢體數量要求，針對每種檢體類型分別進行比較研究。

4. 人員

試驗操作人員應為具有相當檢測能力的專業人員，並熟悉擬申請器材與比對方法之檢測流程，包含：

- (1) 測試流程採用之儀器以及操作步驟。
- (2) 儀器出現錯誤警告之處理方式。
- (3) 檢體製備方式。
- (4) 校正及檢測流程之品質監控。

5. 試驗期間

試驗應考慮到臨床實際使用情況及同日間 (within-day)、異日間 (between-day) 等精密度影響，在保證符合檢體穩定性的條件下，設定 3-20 工作天的試驗期間。應對擬申請器材與比對方法分別進行隨機檢測，整個試驗過程應符合實驗室品質管制的要求。

四、方法比較研究之結果分析

方法比較研究之結果分析應綜合考量資料特性，決定統計分析方法。定量及定性檢測之常見統計分析方法說明如下：

1. 定量檢測

擬申請器材與比對方法之比對測試，可以依據產品特性以不同統計方法分析結果，包含目視分析及迴歸分析。

(1) 目視分析 (Visual Data Analysis)

試驗結果分析首先應製作散布圖 (scatter plot) 以及差異圖 (difference plot) 進行初步結果判讀，以評估測試結果是否符合量測範圍以及是否存在離群值或非預期數值檢體，並初步了解兩測試方法之偏差。散布圖以比對方法測試結果為 x 軸，而擬申請器材測試結果為 y 軸繪製，可以用來評估兩方法間之可變性特徵。差異圖的 x 軸表示測量濃度 (如：擬申請器材與比對方法的測量平均值，或比對方法之測量值)，以擬申請器材與比對方法之差值 (如：二者的絕對差值或百分比差值) 為 y 軸。

(2) 迴歸分析 (Regression Analysis)

在方法比較研究中，常見之迴歸分析包含 Linear 迴歸、Deming 迴歸、

Passing-Bablok 迴歸等，主要目的為建立兩種測試方法間之關係式，計算兩測試方法間的線性回歸方程式 $y=a+bx$ ，其中 x 為比對方法之測試結果， y 為擬申請器材之測試結果， a 為截距， b 為斜率。當 $y=x$ 時，斜率為 1 同時截距為 0，兩種方法間具有最佳一致性。並計算斜率及截距的 95%信賴區間 (confidence intervals) 以評估兩測試方法之偏差。

相關係數 (r) 可用於評估兩測試方法間之相關程度，當 $r \geq 0.975$ ($r^2 \geq 0.95$) 時，可認為兩測試方法相關性高，但非一致性，因此不建議採用相關係數做為方法比較試驗結果判定之惟一依據。

(3) 不一致結果

試驗結果以平均數值呈現時，應保留所有重複試驗結果，並應檢查是否存在顯著之離群值 (outlier)。離群值存在時，應評估可能造成差異的原因，如儀器、操作者或操作流程之錯誤，並分別進行包含離群值及不包含離群值之統計分析，當結果不一致時，應有合理分析。

2. 定性檢測

擬申請器材與比對方法之比對測試，可以不同統計方法分析其準確度，包含靈敏度及特異性之評估，以及陽性或陰性一致率。

(1) 與參考方法比對：

與參考方法進行比對，測試結果以靈敏度及特異性表示，常見以 2×2 列聯表呈現 (表一)，並以此計算二者的靈敏度、特異性以及其 95%信賴區間。若可行，並應計算陽性預測值 (Positive Predictive Value, PPV) 及陰性預測值 (Negative Predictive Value, NPV)，陽性預測值及陰性預測值會受到疾病盛行率的影響，有助於測試結果之解釋。

表一、定性檢測和診斷準確度標準的 2×2 列聯表

		參考方法		總計
		陽性	陰性	
擬申請器材	陽性	真陽性 (TP)	偽陽性 (FP)	TP+FP
	陰性	偽陰性 (FN)	真陰性 (TN)	FN+TN
總計		TP+FN	FP+TN	N

$$\text{靈敏度 (Sensitivity)} = 100\% \times [\text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})]$$

$$\text{特異性 (Specificity)} = 100\% \times [\text{TN}/(\text{FP}+\text{TN})]$$

(2) 與同類產品比對：

與同類產品進行比對測試結果以陽性一致率及陰性一致率表示，常見以 2×2 列聯表呈現（表二），並以此計算二者的陽性一致率、陰性一致率、整體一致率以及其 95%信賴區間。

表二 定性檢測和同類產品的 2×2 列聯表

		同類產品		總計
		陽性	陰性	
擬申請 器材	陽性	a	b	a+b
	陰性	c	d	c+d
總計		a+c	b+d	n

$$\text{陽性一致率 (Positive Percent Agreement, PPA)} = 100\% \times a/(a+c)$$

$$\text{陰性一致率 (Negative Percent Agreement, NPA)} = 100\% \times d/(d+b)$$

$$\text{整體一致率 (Overall Percent Agreement)} = 100\% \times (a+d)/n$$

(3) 不一致結果

與同類產品比較不一致結果應透過參考方法或其他合理方法進行確認並分析原因，若源自於可解釋的錯誤（如分析系統或人為錯誤），應註明錯誤情況並且結果不應納入統計分析。

3. 半定量檢測

所採用的統計分析方法應視產品特性而定，常見以 R×C 列聯表呈現與比對方法進行比對測試結果。在 R×C 列聯表中，以相同之結果表示方式（如：陰性，+，++），計算各結果等級之單項一致率、整體一致率以及其 95%信賴區間。

五、參考文獻

1. 食品藥物管理署。體外診斷醫療器材查驗登記須知。(2021)
2. CLSI EP09c, Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline - Third Edition. (2018)
3. CLSI EP12-A2, User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition. (2008)
4. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline - Third Edition. (2014)
5. CLSI EP06, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline - Second Edition. (2020)
6. CLSI EP07, Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline - Third Edition. (2018)
7. CLSI EP14-A3, Evaluation of Commutability of Processed Samples; Approved Guideline - Third Edition. (2014)
8. CLSI I/LA28-A2, Quality Assurance for Design Control and Implementation of Immunohistochemistry Assays; Approved Guideline - Second Edition. (2011)
9. 中國國家藥品監督管理局。免於臨床試驗的體外診斷試劑臨床評價技術指導原則。(2021)
10. 中國國家藥品監督管理局。體外診斷試劑分析性能評估（準確度-方法學比對）技術審查指導原則。(2011)