

正本

檔 號：  
保存年限：

衛生福利部食品藥物管理署 函

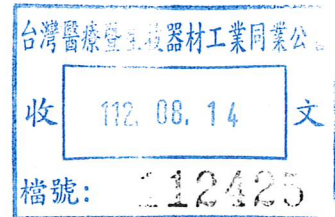
地址：115209 臺北市南港區昆陽街161-2號  
聯絡人：劉方穎  
聯絡電話：02-27878000 分機：7536  
傳真：02-27877588  
電子郵件：fanyin@fda.gov.tw

241



新北市三重區重新路五段609巷6號3樓之3

受文者：台灣醫療暨生技器材工業同業公會



發文日期：中華民國112年8月10日  
發文字號：FDA器字第1121605917A號  
速別：普通件  
密等及解密條件或保密期限：  
附件：

主旨：有關本署公告訂定「體外診斷醫療器材方法比較評估技術基準」等2項醫療器材技術基準，惠請轉知所屬會員，請查照。

說明：

- 一、為加強體外診斷醫療器材之安全及效能，本署公告訂定「體外診斷醫療器材方法比較評估技術基準」及「凝血功能體外診斷試劑技術基準」2項醫療器材技術基準，提供廠商作為產品研發及申請查驗登記資料準備之參考。
- 二、相關公告載於本署全球資訊網站（[www.fda.gov.tw](http://www.fda.gov.tw)）之醫療器材法規專區。

正本：台灣醫療暨生技器材工業同業公會、中華民國醫療器材商業同業公會全國聯合會、台北市醫療器材商業同業公會、新北市醫療器材商業同業公會、桃園市醫療器材商業同業公會、台中市醫療器材商業同業公會、彰化縣醫療器材商業同業公會、嘉義市醫療器材商業同業公會、台南市直轄市醫療器材商業同業公會、台南市醫療器材商業同業公會、高雄市醫療器材商業同業公會、台灣省醫療器材商業同業公會聯合會、屏東縣醫療器材商業同業公會、高雄市直轄市醫療器材商業同業公會、台灣口腔生物科技暨醫療器材產業發展促進協會、台灣牙科器材同業交流與公益協會、台北市生物技術服務商業同業公會、中華民國儀器商業同業公會全國聯合會、台北市儀器商業同業公會、桃園市儀器商業同業公會、台中市儀器商業同業公會、臺南市儀器商業同業公會、高雄市儀器商業同業公會、新竹市儀器商業同業公會、台灣醫療器材門市發展協會、台灣生物產業發展協會、中華民國全國商業總會、中華民國全國工業總會、台灣先進醫療科技發展協會、臺灣美國商會、歐洲在臺商務協會、台北市日本工商會、台灣研發型生技新藥發展協會、台灣醫藥品法規學會、經濟部工業局、南港軟體工業園區二期管理委員會、國家科學及技術委員會新竹科學園區管理局、台灣科學工業園區科學工業同業公

會、國家科學及技術委員會南部科學園區管理局、國家科學及技術委員會中部科學園區管理局、財團法人金屬工業研究發展中心(高雄)、財團法人塑膠工業技術發展中心、財團法人台灣商品檢驗驗證中心、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人醫藥工業技術發展中心、財團法人工業技術研究院量測技術發展中心、社團法人中華無菌製劑協會、財團法人生物技術開發中心、台灣省進出口商業同業公會聯合會、台北市進出口商業同業公會、新北市進出口商業同業公會、桃園市進出口商業同業公會、台中市進出口商業同業公會、台中縣進出口商業同業公會、台南市進出口商業同業公會、台南縣進出口商業同業公會、高雄縣進出口商業同業公會、高雄市進出口商業同業公會、台灣區電機電子工業同業公會、台灣臨床檢驗標準協會、台灣藥物臨床研究協會、台北市西藥商業同業公會、台灣製藥工業同業公會、中華民國西藥代理商業同業公會、中華民國西藥商業同業公會全國聯合會、台灣省西藥商業同業公會聯合會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國製藥發展協會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協會、中華民國生物醫學工程協進會、中華民國金屬家具商業同業公會全國聯合會、中華民國生物醫學工程學會、台灣顯示器產業聯合總會、新北市生技產業發展聯盟、台灣健康資訊產業整合協會、台北市電腦商業同業公會、中華民國資訊軟體協會、財團法人資訊工業策進會、台灣健康資訊交換標準第七層協定協會、台灣數位安全聯盟、財團法人中華民國國家資訊基本建設產業發展協進會、社團法人台灣生技產業聯盟

副本：

署長吳秀梅

## 凝血功能體外診斷試劑技術基準

### Guidance for In Vitro Diagnostic Coagulation Tests

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，提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記，性能測試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）資料；另本基準將不定期更新。
3. 性能測試資料應包括檢驗規格（含各測試項目之合格範圍及其制定依據）、方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書。
4. 如製造業者未進行表列測試項目，應檢附相關文獻或科學性評估報告，以證實產品仍具有相等之安全及功能。
5. 各項測試如本基準或表列之參考方法未訂有規格者，由各製造業者自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造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。
6. 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制定之依據。
7. 如表列參考資料有修訂、廢止或被其它標準取代，製造業者得參照新版標準進行測試。

#### 一、本基準適用之醫療器材範圍：

本基準適用以血液凝固法體外定量檢測人類血漿之凝血酶原時間（prothrombin time, PT）、活化部份凝血活酶時間（activated partial thromboplastin time, APTT）、凝血酶時間（thrombin time, TT）或纖維蛋白原（fibrinogen）等檢驗試劑。本基準不適用於直接口服抗凝劑（Direct oral anticoagulant, DOAC）治療之自我檢測體外診斷檢驗試劑。

## 二、本基準適用醫療器材分類分級管理辦法附表所列之品項及其鑑別

公告品項	鑑別	等級
B.7750 凝血酶原時間試驗 (Prothrombin time test)	凝血酶原時間試驗是用於一般的篩檢程序，偵測主要是凝血因子III和VII所參與的外源性凝血路徑中，可能的凝血因子缺乏的檢驗器材，並可用來追蹤監控接受香豆素治療之患者的情況（此類患者是用香豆素類抗凝血劑來治療靜脈栓塞和肺栓塞）。	2
B.7925 活化部分凝血活酶時間試驗 (activated Partial thromboplastin time tests)	活化部分凝血活酶時間試驗是凝血異常的初步篩檢器材，是用來評估使用前凝血藥的治療效果，並作為參與內源性凝血路徑凝血因子缺乏之分析。	2
B.7875 凝血酶時間試驗 (Thrombin time test)	凝血酶時間試驗是用來測量纖維蛋白原濃度及偵測纖維蛋白或纖維蛋白原分裂產物之檢驗器材，以評估出血之異常。	2
B.7340 纖維蛋白原測定系統 (Fibrinogen determination system)	纖維蛋白原測定系統包含儀器、試劑、標準品及品管物，用來測定發生瀰漫性血管內凝血病（血管內的非局部性凝血）和原發性纖維蛋白溶解症（血塊中纖維蛋白溶解）情形時之纖維蛋白原的濃度。	2

## 三、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣

1. 預期用途，其內容得包含：檢測標的，器材是否使用自動化儀器，定量，用於特定疾病、狀況或風險因子的檢測、定義或判別，檢體種類（如：血漿），受檢族群等。
2. 預期的使用者（專業使用者）。
3. 器材的功能（如：診斷或協助診斷）。
4. 試驗方法之原理。
5. 器材所有組成及主成分之濃度或含量百分比。
6. 檢體採集與運送的材料與方法以及檢體保存條件與期限說明。
7. 自動化試驗所使用的儀器及其特性之敘述。

8. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
9. 配件及使用上所需之相關產品（如：校正液或品管液）。
10. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。
11. 器材的性能規格（包括儲存條件、溫度、保存期限等）。
12. 檢驗方法之限制及可能誤差來源。

#### 四、性能測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考基準或採認標準
<p>1. 方法比較 (Method Comparison)</p>	<p>採用參考方法或與已核准上市的器材進行此項研究，來確認產品的檢測能力。建議選擇方法學相同、線性範圍及精密度等性能接近的同類產品作為比對試劑。</p> <p>PT、APTT及TT應包含正常檢體及不同程度之異常檢體，Fibrinogen之檢體濃度應盡量平均分佈在檢測範圍中。建議以迴歸分析法（如：Deming regression 或 Passing-Bablok regression）驗證擬申請器材與比對方法結果之一致性，提供斜率、截距、95%信賴區間與相關係數等資料。</p> <p>PT、APTT試劑尚需符合下列要求：</p> <p>(1) PT</p> <p>PT試劑預期用於口服抗凝劑的治療監測時，該試劑的評估應納入至少40例接受維生素K拮抗劑（如Warfarin）治療的患者檢體，其中結果以國際標準化比值(International Normalized Ratio, INR)呈現時，INR2.0~4.5為30例，INR&lt;2.0為5例，INR&gt;4.5為5例，與已上市試劑或參考方法相比，位於治療區間</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知(2021)<sup>1</sup></p> <p>CLSI EP09c(2018)<sup>2</sup></p>

	<p>(2.0~4.0)內的85%檢體需滿足不超過±0.5INR單位的要求。</p> <p>(2) APTT</p> <p>APTT試劑預期用於普通肝素治療的監測時，該試劑的評估應納入至少20例接受普通肝素治療的患者檢體進行評估，檢體的選擇應能覆蓋肝素的治療範圍。</p>	
2. 國際敏感度指數ISI值 (PT試劑適用)	對於PT試劑應提供國際敏感度指數 (International Sensitivity Index, ISI) 值的資料。ISI應與WHO凝血活酶 (Thromboplastin) 國際參考品 (International Reference Preparation, IRP) 比較，並按照WHO基準進行校正。	WHO Guidelines (2013) <sup>3</sup>
3. 分析靈敏度(Fibrinogen試劑適用) (Analytical Sensitivity)	利用空白檢體和低濃度檢體，以評估及計算器材的空白極限 (Limit of Blank, LoB)、偵測極限 (Limit of Detection, LoD)和定量極限 (Limit of Quantitation, LoQ)。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021) <sup>1</sup> CLSI EP17-A2 (2012) <sup>4</sup>
4. 線性(Fibrinogen試劑適用) (Linearity)	以涵蓋所宣稱的量測濃度範圍，建議使用至少5個濃度進行評估。所用檢體應盡可能與臨床檢體相似，製備低濃度檢體時，應考慮稀釋對檢體的基質效應 (matrix effect)。	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021) <sup>1</sup> CLSI EP06-A (2003) <sup>5</sup>
5. 精密度/ 再現性 (Precision/ Reproducibility)	<p>評估及計算器材同次操作 (within-run)、不同次操作 (between-run)、批次間 (between-lot)、同日間 (within-day)、異日間 (between-day) 等的精密度。</p> <p>以包含正常值和異常值至少2個血漿檢體進行精密度評估，異日間 (between-day) 的精密度評估時間至少5日。</p> <p>分析法若使用自動化儀器來判定試</p>	體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021) <sup>1</sup> CLSI EP05-A3 (2014) <sup>6</sup>

	驗結果時，應評估同款機台（between instrument）間差異對於精密度之影響。	
6. 分析特異性- 干擾 (Analytical Specificity - Interference)	<p>針對分析方法的特性，提出可能的干擾物質，並提供各種物質超過某濃度會干擾或低於某濃度不會產生干擾之相關說明，且分析物濃度應包含正常濃度與異常濃度。</p> <p>一般檢體常見的內源性干擾物質包括：血色素、膽紅素、三酸甘油脂等，內源性干擾物質對器材不產生干擾之濃度須高於正常生理濃度。外源性干擾物質通常包括常用藥物及其代謝物、患者使用的藥物及其代謝物等。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)<sup>1</sup></p> <p>CLSI EP07 (2018)<sup>7</sup></p>
7. 檢體採集及處理 (Specimen collection and handling conditions)	<p>使用3.2% sodium citrate抗凝劑的血漿檢體進行分析，不能使用其他抗凝劑。如使用冷凍血漿，應注意儲存溫度與儲存時期的相關性，以確保凝血因子仍維持活性。</p> <p>提供文件或參考依據以證明說明書所宣稱的檢體保存條件（如：保存溫度、可接受的冷凍/解凍循環次數）與保存期限等。</p>	<p>體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2021)<sup>1</sup></p> <p>CLSI EP09c (2018)<sup>2</sup></p> <p>CLSI H21-A5 (2018)<sup>8</sup></p>
8. 安定性 (Stability)	<p>參照本署「體外診斷醫療器材安定性評估技術基準」。</p> <p>提供器材的有效期間及其於宣稱之儲存條件下的開封前、後之安定性評估資料。</p>	<p>體外診斷醫療器材安定性評估技術基準 (2021)<sup>9</sup></p> <p>CLSI EP25-A (2009)<sup>10</sup></p> <p>ISO 23640 (2011)<sup>11</sup></p>

9. 參考區間	提供宣稱檢體類型的參考區間之評估資料或參考文獻，應包括適當的參考群體之敘述。該結果應於說明書說明。	CLSI EP28-A3C (2010) <sup>12</sup> CLSI H47-A2 (2008) <sup>13</sup>
10. 標示 (Labeling)	參照本署「體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則」。  考量器材特性，建議加註相關警語，例如：檢驗結果僅供臨床參考，應合併其他臨床測試及病人臨床症狀、病史等整體評估。不可使用溶血檢體，因為可能引起凝血反應進而以致干擾測試結果。血球容積比(Hct) ≥ 55%時，需調整血液與抗凝劑的比例。	體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則 (2021) <sup>14</sup>

## 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 - Third Edition. (2018)
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Annex 6 Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. WHO Technical Report Series. No. 979. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.
4. CLSI EP17-A2, Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline - Second Edition. (2012)
5. CLSI EP06-A, Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures, A Statistical Approach; Approved Guideline. (2003)
6. CLSI EP05-A3, Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Procedures; Approved Guideline - Third Edition. (2014)
7. CLSI EP07, Interference Testing in Clinical Chemistry - Third Edition. (2018)
8. CLSI H21-A5, Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline - Fifth Edition. (2008)



9. 食品藥物管理署。體外診斷醫療器材安定性評估技術基準（2021）
10. CLSI EP25-A, Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents; Approved Guideline. (2009)
11. ISO 23640, In vitro diagnostic medical devices - Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents. (2011)
12. CLSI EP28-A3C, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline - Third Edition. (2010)
13. CLSI H47-A2, One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline - Second Edition. (2008)
14. 食品藥物管理署。體外診斷醫療器材中文說明書編寫原則（2021）
15. 中國國家藥品監督管理局。凝血酶原時間/活化部分凝血活酶時間/凝血酶時間/纖維蛋白原檢測試劑註冊審查指導原則（2021）

## 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  $2 \times 2$  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  $2 \times 2$  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)