

高風險體外診斷醫材的品管標準

曾嶽元^{1,2}

¹國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

²輔仁大學醫學系，台北，台灣

摘要

定性用之體外診斷醫療器材 (in vitro diagnostic device; IVD) 在上市前應要確保其品管，讓產品不良率所造成的檢驗錯誤機率，能低到可接受的程度。以目前合法上市的IVD產品來看，若生產品管達到4至5個標準差，其不良率導致的檢驗錯誤機率，幾乎都可低於因IVD性能之不足所造成的錯誤機率。當然對少數性能特徵較優之IVD，我們應採取更高的品管標準。由於IVD性能不足所造成的檢驗錯誤，並非可藉由降低IVD的產品不良率來彌補，因此設定太高的品質標準無濟於事。不論如何，IVD的產品在上市前不管是由主管單位抽驗，或是業者自行把關，產品不良率總需低於所設定之標準，才准予放行上市販售。(生醫2012;5(1):43-46)

關鍵字：體外診斷醫療器材 (in vitro diagnostic device; IVD)、醫學檢驗、IVD之上市監管、品管、六標準差

前言

「零缺點 (zero defect)」是品質大師Philip Crosby於1957至1965年任職於Martin-Marietta公司期間所提出的概念。這是產品消費者的期望，也是製造者的夢想。因此，品管是生產過程中必要的手段。然而，由於產品的品管錯誤，可出現在設計、開發、製造、包裝、標籤、發貨或服務等各種層面，甚至於是料想不到的環節，所以量產者一般都認為，「零缺點」是不切實際的期望。

diagnostic device; IVD)，因為其檢驗結果經常是非黑即白（陽性或陰性），對臨床的處置決策影響很大，所以「定性用之IVD」更是要求製造過程有高度的品管。問題是，如果「零缺點」是不切實際的期望，那麼品管必須要求多高才夠？我們必須對此有個共識，製造業才有標準可依循，而審查者的要求也不會失之嚴苛。本文就此探討「定性用之IVD」的品管標準。

品管的六標準差

用於定性檢驗的體外診斷醫療器材 (in vitro

如果在一箱食材中發現一隻蟑螂，那麼其他箱的

通訊作者：曾嶽元 教授

電話：886-2-2690-7965 ext 2519

傳真：886-2-2691-9800

地址：106 台北市仁愛路四段280號 病理暨檢驗醫學部

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

食材也一定可以找到蟑螂。同樣地，發現生產線上有一個不良產品，就意味著會有其他瑕疵品流入市面。這些瑕疵品會影響到使用者，而造成不同程度的後果。如果產品是「定性用之IVD」的話，那麼檢驗的後果就會影響到臨床決策（clinical decision）。至於病人受到無妄之災的程度，就端視IVD的風險等級而定了。因此，主管機關如何監管合法上市之IVD產品，以防止品質不良的產品危害民眾之健康，就是一件非常重要的任務了。然而，除非是「零缺點」的生產線，否則就一定會出現瑕疵品。雖然「零缺點」是不切實際的期望，但是Motorola公司於1980年代提出的六個標準差（six sigma）品管¹，則幾乎接近了「零缺點」的概念。因為如果品管能達到六個標準差的話，那麼每百萬個產品中就只有3.4個是不良品（defects）了。對於用百分比為衡量錯誤率（error rate）的品質管理而言，「六標準差」採用每百萬不良率（defects per million; DPM）來度量產品，的確是觀念上的一大突破（表一）。

自從Motorola公司於1988年以「六標準差」的品管贏得Malcolm Baldrige品質獎後，各大企業如德州儀器（Texas Instruments; TI）、奇異（General Electric; GE）、國際商業機器公司（International Business Machines Corporation; IBM）等也都成功地採用了此方法。有了名人如奇異公司前執行長Jack Welch的背書後，六標準差的品管觀念就逐漸地影響了各個行業²。甚至醫學檢驗也從2000年開始受到六標準差品管的影響³。

此高標準的品管增加了管理成本，但也同時減少了因不良品所造成的成本支出。就大多數的製造商而言，後者之金額常遠大於前者之金額，因此「六標準差」的品管就成為當代品管的顯學了。然而，醫學檢驗本身有其內在的不確定性，這是「六標準差」的品管概念沒有涵蓋的。從這觀點而言，IVD的製造有必要追求六個標準差的品管嗎？

表一、「品管標準差」與「錯誤率百分比」之對照簡表

品管標準差	錯誤率百分比
3 σ	6.68%
3.15 σ	5%
3.6 σ	1.8%
3.85 σ	1%
4 σ	0.621%
4.15 σ	0.38%
4.6 σ	0.1%
4.8 σ	0.0477%
4.9 σ	0.033%
5 σ	0.0233%
5.2 σ	0.01%
5.8 σ	0.001%
6 σ	0.00034%

影響最高品管標準的關鍵

檢驗錯誤，除了因為使用IVD不良品外，還可因IVD本身的性能不足所致。因為每種IVD的正確性多少都會受到靈敏度（sensitivity）、特異性（specificity）、陽性預測值（positive predictive value）、陰性預測值（negative predictive value）及疾病盛行率（prevalence）各項參數的限制，所以當檢驗需求超出此性能上之限制時，就會出現錯誤的結果。如果我們把「檢驗是否正確」相當於「餐點是否衛生」，而「IVD的性能限制」則相當於「廚房有幾隻蟑螂」，那麼我們從大型的中央廚房有多少蟑螂，就大概知道中央廚房所供應的餐點有多不衛生了。我們罕見完美的IVD，就如同很少看到沒有蟑螂的中央廚房一樣。

IVD的仿單上會清楚地標示該IVD的各種性能參數，所以醫療人員在使用該IVD時已心裡有數。對於靈敏度、特異性、陽性預測值、陰性預測值不佳的IVD，醫師在判讀檢驗結果時會持較保守的態度。因此，性能不足的IVD即便會影響檢驗結果的可信度（reliability），但是在判讀者的把關下並不會影響臨床決策。由於合格的醫療人員在判讀檢驗結果時，會將IVD性能的限制考慮進去，以避免因為IVD的性能限制而造成臨床處置的錯誤。因此，只要IVD的不良率夠低，醫師在判讀檢驗結果時，所採取的保留態度也通常可解決瑕疵品可能造成的影響。從這角度來看，如果「產品的不良率所造成的錯誤機率」已經遠低於「IVD的性能限制所造成的錯誤機率」，那麼還斤斤計較產品的不良率就顯得沒什麼意義了。這就好像是，中央廚房已有不少蟑螂時，是否還有必要嚴格要求進貨的食材不可有蟑螂？

從以上的觀點來看，我們要考慮的是，「因產品不良所致之檢驗錯誤機率」是否會明顯地增加「因性能不足所造成的檢驗錯誤機率」？當然在此我們得先定義何謂「明顯地」增加。這個主觀的問題很難回答，但是我們想想看，如果中央廚房每天可發現100隻蟑螂橫行，那麼我們考慮餐點衛生時會在乎每天進貨的食材中有幾隻蟑螂？雖然這個主觀的問題沒有客觀的答案，但一般常認為，當第二個因子的重要性佔不到5%時，我們專注於第一個因子就夠了。若以此來界定「產品不良率之高標」的話，我們可以作如下之要求：

- 當性能不足所造成的錯誤機率 $\geq 12.42\%$ 時，IVD不良率應不得高於 0.621% （ $12.42\% \times 5\%$ ）。因此，品管起碼要達到4個標準差才可以。
- 當性能不足所造成的錯誤機率 $\geq 0.466\%$ 時，品管需達到5個標準差。

- 當性能不足所造成的錯誤機率 $\geq 0.0068\%$ 時，品管需達到6個標準差。

為更實際地呈現以上的計算，在此試舉數例說明如下（表二）：

- 如果檢驗某疾病的IVD靈敏度為99.93%、特異性為99.99%、陽性預測值為99.93%、陰性預測值為99.99%，那麼此IVD之性能所造成的檢驗錯誤率為0.0068%。對於這種IVD，其製造品管需達到6個標準差，否則「因產品不良所致之錯誤」會導致5%以上的檢驗錯誤。
- 如果檢驗此病的IVD靈敏度為99.66%、特異性為99.53%、陽性預測值為86.91%、陰性預測值為99.99%，那麼此IVD之性能所造成的檢驗錯誤率

表二、定性用之IVD依其性能特徵所訂的品管要求範例

靈敏度	特異性	陽性預測值	陰性預測值	品管所需達到之標準差
99.93%	99.99%	99.93%	99.99%	6
99.89%	99.99%	99.88%	99.99%	6
99.66%	99.99%	99.66%	99.99%	6
99.66%	99.53%	86.91%	99.99%	5
98.81%	99.57%	92.59%	99.93%	5
98%	99.58%	88.02%	99.93%	5
95%	99.58%	69.85%	99.94%	5
94.8%	99.78%	95.95%	99.72%	5
90.61%	99.67%	75.76%	99.89%	5
92%	87.36%	27.71%	99.52%	4
90%	87.52%	18.24%	99.64%	4
90%	87.57%	6.81%	99.88%	4
86.67%	87.62%	17.80%	99.53%	4
72%	88.42%	24.65%	98.36%	4

為0.46%。對於這種IVD，其製造品管需達到5個標準差，否則「因產品不良所致之錯誤」會導致5%以上的檢驗錯誤。

- 如果檢驗此病的IVD靈敏度為92%、特異性為87.36%、陽性預測值為27.71%、陰性預測值為99.52%，那麼此IVD之性能所造成的檢驗錯誤率為12.4%。對於這種IVD，其製造品管需達到4個標準差，否則「因產品不良所致之錯誤」會導致5%以上的檢驗錯誤。

以當今合法上市的IVD為例來訂定品管的標準

由以上虛擬之例子我們知道，即便IVD靈敏度和特異性都高達95%，其製造品管也不見得需要達到6個標準差。更何況很多合法上市之IVD的性能並沒有這麼好。如果以美國FDA通過上市的某一人類乳突病毒（human papillomavirus; HPV）分子檢驗套組為例（表三），我們發現其對應的製造品管還略低於3.85個標準差呢！因此，以目前合法上市的IVD產品為例，生產品管只需達到4至5個標準差，其不良率導致的檢驗錯誤機率已遠低於IVD性能之不足所造成的檢驗錯誤機率。總之，對於定性用之IVD，不論是上市前由主管機關抽驗，或是業者自行檢驗再以此通報主管機關，製造品管需視其性能特徵而有不同的要求，但是至少需達到4至5個標準差，才准予放行上市販售。

結語

由於IVD的仿單並沒有揭露產品不良率，所以醫療人員在使用該IVD時，會因為不知情而不知道檢驗結果會受到不良率多大的影響。也因為如此，主管機

表三、某一合法上市的分子檢驗套組之性能特徵

廠商提供之數據				本文作者 估算之數據
靈敏度	特異性	陽性預測值	陰性預測值	檢驗錯誤率
90%	70.49%	14.00%	99.24%	28.52%
93.47%	69.25%	8.36%	99.71%	30.04%
87.17%	71.11%	13.68%	99.06%	28.09%
47.72%	70.00%	8.45%	95.84%	31.21%
83.20%	60.38%	6.25%	99.12%	38.91%
90%	59.98%	4.12%	99.68%	39.46%

關必須監管IVD之上市，以免瑕疵品誤導檢驗人員而危害病人。在當今競爭的社會中，人人在標榜高標準之際，幾乎無暇懷疑六標準差的品管是否適於IVD的生產。然而一味地要求生產品質以減低不良率，並無法改善醫學檢驗的品質。真正要改善醫學檢驗的品質，還是得從IVD的性能著手改善，因為IVD性能之不足所造成的檢驗錯誤，並非可用IVD的產品品質來彌補的。總之，對於IVD產品的不良率，我們只需提出適當的要求即可。

引用文獻

1. Harry M, Schroeder R. Six sigma: The breakthrough management strategy revolutionizing the world's top corporations. New York: Currency, 2000.
2. Revere L, Black K. Integrating Six Sigma with total quality management: a case example for measuring medication errors. J Healthc Manag. 2003;48:377-391.
3. Nevalainen DE. The quality systems approach. Arch Pathol Lab Med 1999;123:566-568.