



亞法貝德生技電子報

公司新聞

中秋佳節愉快! 新冠病毒疫情當下, 近日已衍生疫苗黃卡與新冠病毒快篩試劑測試結果成為醫院進出與活動參與之通行證之一。臨床與實驗室標準協會(CLSI)近期於8月底一口氣發布五份實驗室測試精度、測量程序的偏差(正確性)所需的最低程序等新標準, 歐盟MDCG 小組發布MDCG 2021-21 針對 SARS-CoV-2 抗體抗原或核酸檢測標準, 體外診斷產品製造商或相關實驗室所應符合的檢測過程與效能在此波疫情中, 突顯其設備建置、人力維護與品質精進之重要性。以 CLSI 標準內容來說, 為實驗室驗證效能而專門設計之統計方法, 實驗室團隊需融會貫通其深奧之解釋說明, 規劃實際可行之測試步驟, 完整執行效能測試與詳實紀錄, 最後靈活運用軟體計算, 得到高品質之數據, 整個過程實屬不易! 實務上能理解 CLSI 內容與重要性之菁英極為稀少, 這也正是矽谷有名的 Theranos 弊案, 宣稱產品只要一滴血就能做兩百種測試, 實際上拿不出真實資料, 募資過程利用政客背書而大行詐騙的原因。

本期電子報收錄 CLSI、ISO、MDCG 最新發行指引標準訊息, 及兩種 FDA 核准 Denovo 產品之臨床試驗介紹, 包含西門子 ADVIA Centaur 增強型肝纖維化檢測有關肝臟相關疾病進展的預後測試 (DEN190056), 以及 OsteoProbe (DEN210013) 量測脛骨衝擊顯微壓痕測試, 歡迎各界參考!

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! alfabetacro.com



■ CLSI

臨床與實驗室標準協會(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 制定許多臨床微生物實驗室全球通用標準，近期於 8 月底發布五份新標準：

1. EP15IG1:2021 User Verification of Precision Implementation Guide, 1st Edition
本指南描述了醫學實驗室驗證製造商或實驗室開發的測試精度聲明所需的最低程序。它還包括指向 CLSI EP15-Ed3-WB、用戶驗證精度和估計偏差工作簿的連接。
✓ <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep15ig1/>
2. EP15IG2:2021 User Verification of Bias (Trueness) Implementation Guide, 1st Edition
本實施指南描述了醫學實驗室估計實驗室測量程序的偏差（正確性）所需的最低程序。它還包括指向 CLSI EP15-Ed3-WB、用戶驗證精度和估計偏差工作簿的連接。
✓ <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep15ig2/>
3. EP17IG:2021 Evaluation of Detection Capability Implementation Guide, 1st Edition
本實施指南描述了醫學實驗室驗證測量程序的檢測能力與開發人員建立的聲明一致所需的最低程序。它還包括指向 CLSI EP17-Ed2-WB、檢測能力數據輸入和分析工作簿的連接。
✓ <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep17ig/>
4. EP18IG:2021 Risk Management Techniques to Identify and Control Laboratory Error Sources Implementation Guide, 1st Edition
本實施指南描述了醫學實驗室使用風險管理技術識別和控制實驗室錯誤源所需的最低程序。
✓ <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep18ig/>
5. EP21IG:2021 Evaluation of Total Analytical Error for Quantitative Medical Laboratory Measurement Procedures Implementation Guide, 1st Edition
本實施指南描述了醫學實驗室確定定量測量程序的總分析誤差所需的最低程序。它還包括指向 CLSI 工作簿 EP21-Ed2-WB，總分析誤差評估工作簿的連接。
✓ <https://clsi.org/standards/products/method-evaluation/documents/ep21ig/>



■ ISO

ISO 發布新的 ISO 6717:2021 In vitro diagnostic medical devices — Single-use containers for the collection of specimens from humans other than blood，本文件規定了製造商預期的專用一次性真空和非真空容器的要求和測試方法，用於主要容納和保存來自人體的樣本，血液樣本除外，用於體外試驗診斷檢查。它不包括用於法醫調查的標本容器。本文件沒有規定與標本容器一起使用的輔助裝置的要求。(注：抽真空和非抽真空一次性人體靜脈血標本採集容器的要求和測試方法在 ISO 6710 中規定。)

✓ <https://www.iso.org/standard/80907.html>

■ MDCG

歐盟 MDCG 小組發布 MDCG 2021-21: Guidance on performance evaluation of SARS-CoV-2 in vitro diagnostic medical devices，本文件它涵蓋了用於檢測或 SARS-CoV-2 核酸、抗原的定量以及檢測或定量 SARS-CoV-2 抗體。這些醫材試劑統稱為 SARS-CoV2 IVD，包含 IgG-only 相關抗體之一線檢測(First-line assay); SARS-CoV-2 抗體檢測（包括快速檢測）：IgM 和/或 IgA 檢測；其他抗原檢測；RNA 核酸檢驗法(nucleic acid testing, NAT)。各對應之測試樣本數、診斷敏感度、分析敏感度、精確度、穩定性，其他如自我測試的非監督性診斷敏感度、診斷精確度指標效能要求。

✓ https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/mdcg_2021-21_en.pdf

■ TFDA

TFDA 委託工研院量測中心，訂於 110 年 9 月 28 日及 9 月 29 日，舉辦「體外診斷醫療器材查驗登記及技術指引草案說明會」，旨在說明準備體外診斷醫療器材查驗登記申請資料之重要參考指引，以及「呼吸道病毒多標的核酸檢驗試劑技術指引」、「甲狀腺刺激素及總甲狀腺素檢驗試劑技術指引」等二份草案。

✓ <https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=310&id=37575>



FDA 核准西門子 ADVIA Centaur 增強型肝纖維化檢測

全世界約有 25% 人群為非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD) 所困擾¹。NAFLD 包含一系列的肝臟疾病，舉凡單純的肝臟脂肪浸潤到發展為非酒精性脂肪肝炎 (NASH)¹。其中僅有約 5% 的 NAFLD 患者會發展為臨床顯著的肝臟疾病²，因此如何找出可能發展至肝硬化等肝臟相關事件的群體是有效 NAFLD 患者管理的關鍵。肝臟的纖維化 (liver fibrosis) 程度已經證實為決定 NAFLD 患者存活率的最主要因素¹。近年來的研究嘗試運用體外檢測試劑，以非侵入性肝臟纖維化程度評估，不須經由肝臟組織切片，即可作為患者預後評估的參考³⁻⁵。

FDA 在今年 8 月通過 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. 研發的 ADVIA Centaur Enhanced Liver Fibrosis (ELF) 經由 De Novo 途徑的上市申請 (DEN190056)。該器材的用途是從血液樣品中量測玻尿酸 (HA)、第三型原膠原 N' 端胜肽 (PIIINP)、和 TIMP1，以得出 ELF (Enhanced Liver Fibrosis) 分數。該 ELF 分數則作為預後指標，和其他實驗室和臨床結果一起對於非酒精性脂肪肝炎 NASH 所導致的中後期纖維化 (F3/4) 病人，評估其發展為肝硬化和其他肝臟相關臨床事件的可能性。

在一項包含 161 位經組織切片確認為 NASH 患者的試驗 (NCT02462967) 中，ELF 分數 ≥ 11.3 的患者在 52 週內發生肝臟相關事件的機率顯著高於 ELF 分數 < 9.8 的患者 (Hazard ratio = 4.81, 95% CI = 1.54-15.05, $p < 0.01$)，但 ELF 分數介於 9.8-11.2 的患者則發生肝臟相關事件的機率則沒有顯著上升 (Hazard ratio = 1.46, 95% CI = 0.45-4.65, $p = 0.08$)⁶。使用 ELF 分數 ≥ 9.8 作為閾值預測肝臟相關事件的敏感度為 87.9%，特異性為 26.6%，而使用 ELF 分數 ≥ 11.3 作為閾值的敏感度 51.5%，特異性 72.7%⁶。顯示出 ELF 分數確實和肝臟相關事件的發生有關連，但單獨作為評估標準的效能未盡理想。



另一項前瞻長期世代試驗則包含了 3012 位 NAFLD 患者(18 歲以上)²。其中 1452 位患者，對於其發展至中後期纖維化(\geq Kleiner F3)的風險使用 FIB-4 分數(基於年齡、血小板數量、AST 和 ALT 濃度計算所得，並已經證實和 NAFLD 患者死亡率有關⁷)以及 ELF 分數組成的兩階段機制進行分組：

- 高風險組 FIB-4 >3.25
- 低風險組 FIB-4 <1.30
- 對於 FIB-4 在 1.30-3.25 之間的患者，則再進行 ELF 檢測：
 - 高風險組 ELF ≥ 9.5
 - 低風險組 ELF <9.5

之後高風險組則由專家進行評估以及檢查。主要指標為與常規檢查相比，及無效建議的比例，無效建議定義為由專家進一步檢查評估卻未發現中後期纖維化。試驗結果發現相較於常規檢查，使用 FIB-4 與 ELF 兩階段機制可以減少 81% 的無效建議 (OR: 0.193, 95% CI: 0.111-0.337, $p < 0.0001$)。此外，使用 FIB-4 與 ELF 兩階段機制發現中後期纖維化與肝硬化的勝算比是常規檢查的 5 倍 (OR: 5.18, 95% CI: 2.97-9.04, $p < 0.0001$)。顯示出 ELF 測試的確可以和其他結果一起評估 NAFLD 患者進展至肝硬化與中後期纖維化的勝算比，並有效降低無效建議的比例。

FDA 建立的新分類分級為 Prognostic test for assessment of liver related disease progression (21 CFR 862.1622)，用於從人類檢體量測一或多個分析物，以作為評估肝臟相關疾病進程的輔助。該類器材不能用於疾病的診斷、監測治療產品的效果、評估肝癌進程或評估病毒性肝炎患者的疾病進程，亦不能用於偵測病毒、病毒抗原或病毒抗體。



參考資料

1. K. Kabarra, P. Golabi, Z. M. Younossi, *Endocr Connect*, in press, doi:10.1530/EC-21-0048.
2. A. Srivastava, R. Gailer, S. Tanwar, P. Trembling, J. Parkes, A. Rodger, D. Suri, D. Thorburn, K. Sennett, S. Morgan, E. A. Tsochatzis, W. Rosenberg, Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 71, 371 – 378 (2019).
3. R. Lichtinghagen, D. Pietsch, H. Bantel, M. P. Manns, K. Brand, M. J. Bahr, The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: Normal values, influence factors and proposed cut-off values. *J Hepatol.* 59, 236 – 242 (2013).
4. Y. Vali, J. Lee, J. Boursier, R. Spijker, J. Löffler, J. Verheij, M. J. Brosnan, Z. Böcskei, Q. M. Anstee, P. M. Bossuyt, M. H. Zafarmand, M. Pavlides, C. Levick, K. Duffin, C. Hyde, T. Bauer, P. Bedossa, D. Leeming, A. Daly, R. Hanf, P. Ortiz, M. Oresic, D. Schuppan, G. Hanauer, Y. Chen, E. Shumbayawonda, P. N. Bjerring, K. Zwinderman, Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology.* 73, 252 – 262 (2020).
5. I. N. Guha, J. Parkes, P. Roderick, D. Chattopadhyay, R. Cross, S. Harris, P. Kaye, A. D. Burt, S. D. Ryder, G. P. Aithal, C. P. Day, W. M. Rosenberg, Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology.* 47, 455 – 460 (2008).
6. V. S. Are, R. Vuppalanchi, E. Vilar-Gomez, N. Chalasani, Enhanced Liver Fibrosis Score Can Be Used to Predict Liver-Related Events in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Compensated Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 19, 1292 – 1293.e3 (2021).
7. J. Lee, Y. Vali, J. Boursier, R. Spijker, Q. M. Anstee, P. M. Bossuyt, M. H. Zafarmand, Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int.* 41, 261 – 270 (2021).



FDA 核准脛骨衝擊顯微壓痕測試—OsteoProbe

FDA 在 2021 年 8 月 19 日核准一項美國加州 Active Life Scientific Inc. 公司所開發的新型手持式顯微壓痕儀— OsteoProbe (DEN210013)，是一種成人脛骨骨組織對顯微壓痕的抵抗力測量工具，此項產品是經由 De Novo 途徑上市的產品¹。

目前測量骨密度的方法很多，但 WHO 制定診斷骨質疏鬆症與預測骨折風險的黃金標準是使用雙能量 X 光吸光式測定儀 (dual energy x-ray absorptiometry, DXA) 進行檢查測量骨礦物質密度，可在身體任何部位測量，但通常使用於腰椎與腕骨處，具有低輻射暴露的優點。但骨礦物質密度並非唯一決定骨強度的因素，尤其是在繼發性骨質疏鬆症或代謝性骨骼疾病，可能會影響骨礦物質密度以外的部分，因此 DXA 可能會低估真正的骨折風險。

衝擊顯微壓痕 (Impact microindentation, IMI) 是一種評估人體內骨骼強度指數 (bone material strength index, BMSi) 的新技術。OsteoProbe 的測量方式是在指定位置消毒並注射麻藥後，插入皮膚及骨膜直到到達脛骨表面，第一次壓痕是確認探針充分穿透骨膜，及 10 次重複測量，共進行 11 次壓痕測量，以計算脛骨強度，在一項開放性單組的臨床試驗中顯示在試驗基期、1 天、7 天及 30 天的追蹤，並沒有回報與 OsteoProbe 相關的嚴重不良事件²。

根據研究³顯示 OsteoProbe 的測量指標 BMSi 與傳統材料測量的維氏及洛氏硬度測量值具有高度顯著相關，BMSi 與洛氏硬度值的相關性 $r=0.93$ ($p<0.01$)，BMSi 與維氏硬度值的相關性 $r=0.94$ ($p<0.01$)，維氏硬度值與洛氏硬度值相關性 $r=0.87$ ，表示 OsteoProbe 執行的硬度測量與目前廣泛使用的傳統方法相媲美，而 OsteoProbe 具有便攜式且窄型的產品優勢。



在男性族群中運用 OsteoProbe 測量骨強度，並評估其不適程度與重複測量的意願，結果表示其中部分個案有針頭恐懼、第一次壓痕後不適、皮膚感染及測量部位（脛骨中部）區域周圍軟組織過多等，在實際 252 名實際測量的男性中，預期在測量時的疼痛分數僅 1.54 分，而實際測量時的疼痛分數為 0.38 分，所有受測者皆表示願意再次進行測量，具有男性接受 OsteoProbe 測量的可行性⁴。儘管有系統性文獻回顧指出衝擊顯微壓痕可以辨識出原發性骨質疏鬆症、骨折與繼發性骨質疏鬆症患者，也確認了可能影響 BMSi 的因子，如年齡、地理區域、技術與操作者等，但要將衝擊顯微壓痕技術應用在臨床實踐上，仍需前瞻性的多中心試驗，以確認在預測未來骨折風險的價值⁵。

最後，經由 FDA 將 OsteoProbe 歸屬於 Class II 醫療器材，通用名稱為骨壓痕醫療器材（bone indentation device），Product Code 為 QGQ，這類產品預期不會應用在任何診斷或治療的臨床情況。而產品送審將必須通過人體臨床性能測試（證明在預期使用條件下可按預期正常進行，測試必須評估包括骨折、軟組織損傷、疼痛、不適、瘀傷或出血的風險）、非臨床性能測試（證明在預期使用條件下可按預期正常進行，以及評估在測量衝擊顯微壓痕方面的正確性與精確度）、生物相容性測試、無菌測試、軟體驗證/確認/危害分析、電性安規與電磁相容性測試等項目。

參考資料

1. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/denovo.cfm?id=DEN210013>
2. NCT04628221:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04628221?term=OsteoProbe&draw=2&rank=1>
3. Ly FS, Proctor A, Hoffseth K, Yang HT, Hansma PK. Significant correlation of bone material strength index as measured by the OsteoProbe with Vickers



and Rockwell hardness. *Rev Sci Instrum.* 2020 Aug 1;91(8):084102. doi: 10.1063/5.0006133. PMID: 32872917.

4. Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Diez-Perez A, Kotowicz MA, Pasco JA. Feasibility and tolerability of bone impact microindentation testing: a cross-sectional, population-based study in Australia. *BMJ Open.* 2018 Dec 22;8(12):e023959. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023959. PMID: 30580271; PMCID: PMC6318509.
5. Schoeb M, Hamdy NAT, Malgo F, Winter EM, Appelman-Dijkstra NM. Added Value of Impact Microindentation in the Evaluation of Bone Fragility: A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Feb 7;11:15. doi: 10.3389/fendo.2020.00015. PMID: 32117052; PMCID: PMC7020781.