

第一型、第二型單純皰疹病毒血清分析試劑技術基準

105.04.07

【說明】

1. 本基準係「體外診斷醫療器材查驗登記須知」之補充規定，提供醫療器材廠商辦理產品查驗登記，臨床前測試應檢附資料及所須進行項目之建議。本基準未包含臨床評估等其他資料之要求，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制定，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. 臨床前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. 如製造廠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，由各製造廠自行制定規格；如本基準或表列參考方法已訂有規格，惟製造廠另訂不同規格者，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. 製造廠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，應檢附製造廠測試方法供審核；(2)如不具等同性，應檢附製造廠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，製造廠得參照新版標準進行測試。

一、本基準適用之醫療器材範圍：

本基準適用於單純皰疹病毒（herpes simplex virus）血清學分析，用於鑑定血清中單純皰疹病毒的抗體或抗原，適用於第一型、第二型單純皰疹病毒或是兩者的檢驗。不包含單純皰疹病毒的核酸擴增檢驗。

二、本基準適用醫療器材之衛生福利部公告分類分級品項及其鑑別

公告品項：C.3305 單純皰疹病毒血清分析（Herpes simplex virus serological

reagents)

鑑別：單純皰疹病毒(herpes simplex virus)血清分析含抗原及抗血清，用於血清試驗中鑑定對血清中單純皰疹病毒的抗體。另外，這些分析有些含抗血清結合螢光染料(免疫螢光試劑)，可直接由臨床樣本中鑑定此病毒或其培養基中將單純皰疹病毒分離出來。有助於診斷此病毒引起的疾病並提供此病的流行病學資料。單純皰疹病毒感染的範圍由感冒、輕微皮膚及黏膜損害到嚴重的腦膜炎(腦部發炎)。新生兒單純皰疹病毒感染則由輕微的感染到嚴重的廣泛性致死疾病均有。

風險等級：第二等級。

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(如：用以檢測第一型及第二型單純皰疹病毒之IgM或IgG抗體、或第一型或第二型單純皰疹病毒特异性之IgM或IgG抗體、或直接檢測單純皰疹病毒抗原)，器材是否為自動化，定性、半定量或定量，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：血清、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：篩檢、診斷或協助診斷感染期別)。
4. 試驗方法之原理。
5. 器材所有組成及主成分(如：抗原、抗體、受質)之濃度或含量百分比，並提供抗原或單株抗體的特性分析及純化方法等資訊。
6. 檢體採集與運送的材料與方法。
7. 自動化試驗所使用的儀器及其特徵之敘述。
8. 所使用軟體之敘述。
9. 器材的組件，包含各種組合或包裝的完整清單。
10. 配件及使用上所需之相關產品(如：校正液、品管液)。
11. 檢驗結果判讀之說明及其注意事項。
12. 器材的性能規格。

四、臨床前測試

項目	規格、需求及/或應進行測試	參考指引或採認標準
1. 精密度/ 再現性 (Precision / Reproducibility)	使用病患檢體、該檢驗的校正品以及提供或建議產品使用的品管材料來建立器材在同次操作 (within-run) 、不同次操作 (between-run) 、不同執行地點、不同批次的精密度及總精密度。 在合適的濃度進行精密度的評估，包含鄰近可報告區間極限與鄰近臨床判別點等濃度。 提交資料應敘明： ● 第一型及/或第二型單純皰疹病毒抗體之標的濃度。 ● 執行地點。 ● 各地點之操作人員數。 ● 實驗設計 (如：不同地點、操作天數、操作次數及所得結果數目) 。 ● 同次操作、不同次操作及總精密度的平均值、標準偏差 (SD) 、變異係數 (% CV) 、及95%信賴區間。 ● 分析法若使用自動化儀器來判定試驗結果時，應以三台不同機台執行前述精密度測試。	US FDA Guidance (2011)² 第7章 CLSI EP5-A2 (2006)³ CLSI EP12-A2 (2008)⁴
2. 分析特異性- 干擾 (Analytical Specificity - Interference)	針對分析方法的特性，提出可能的干擾物質，一般血清中常見的干擾物質可包括：三酸甘油脂、血紅素、膽紅素和白蛋白等。 若產品可使用血漿檢體 (如：EDTA或肝素鈉血漿) ，則應提供測試結果證明這些抗凝劑對檢驗	US FDA Guidance (2011)² 第7章 CLSI EP7-A2 (2005)⁵

	沒有顯著影響。 提交資料應敘明： ● 測試干擾物的種類與濃度。 ● 檢體中抗體的濃度（應包含濃度測量方法的說明，及說明那些濃度）。 ● 重複測試的次數。 ● 測試干擾的方法、判定干擾之標準。 ● 實驗結果。應指出特定干擾物存在時，觀察到的任何偏差趨勢（亦即正偏差或負偏差）與其回收率範圍。	
3. 分析特異性- 交叉反應 (Analytical Specificity - Cross-reactivity)	針對臨床表現可能與皰疹病毒混淆的其他病原體進行研究，例如：Cytomegalovirus, (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV)、Varicella-Zoster virus (VZV)、<i>Chlamydia trachomatis</i>、<i>Treponema pallidum</i>、Human papilloma virus (HPV)、Rubella virus、<i>Toxoplasma gondii</i>、<i>Candida albicans</i>、<i>Neisseria gonorrhea</i>，以及與細菌性陰道炎有關之病原體，釐清產品在前述病原體的抗原或抗體存在時的性能特性。 若產品使用重組的抗原或抗血清，應提供與重組載體的交叉反應研究結果。 針對第一型或第二型單純皰疹病毒IgM試驗，應評估當類風濕因子、抗核抗體及人類抗小鼠抗體存在時會不會有交叉反應。	US FDA Guidance (2011)² 第7章
4. 閾值	提供實測依據詳述如何決定分析法的臨床判別點/閾值。	US FDA Guidance

(Cut-off)	應證明產品閾值可適當的區分陽性（感染與先前曾接觸或感染）及陰性（不曾感染）檢體。器材若有不確定區段（equivocal zone）應加以定義，並說明結果介於此區段時之處置方式。	(2011) ² 第7章
5. 線性	若為定量或半定量分析法，應藉由已知濃度之樣本，進行線性評估。	US FDA Guidance (2011) ² 第7章
6. 檢體採集及處理 (Specimen collection and handling conditions)	提供文件或參考依據以證明仿單所宣稱的檢體保存條件（如：保存溫度、可接受的冷凍/解凍循環次數等）與保存期間。	US FDA Guidance (2011) ² 第7章 CLSI EP9-A2 (2002) ⁶
7. 方法比較 (Method comparison)	建議與已核准上市的器材比較檢測之效能、或與可診斷急性及過去感染單純皰疹病毒的臨床指引比較，來確認產品對單純皰疹病毒抗體的檢測能力。為判斷血清抗體轉化現象，應於感染急性階段收集急性期的血清，並在10至14天後收集復原期的血清檢體。 為確定特定分型的第一型或第二型單純皰疹病毒IgG抗體檢驗的效能，應以西方墨點法（western blot）或免疫墨點法（immunoblot）作為參考方法進行比較，提供產品靈敏度（sensitivity）與特異性（specificity）的結果。 針對抗原的檢驗，應與病毒培養分離法進行比較。	US FDA Guidance (2011) ² 第7章 CLSI EP9-A2 (2002) ⁶ CLSI EP12-A2 (2008) ⁴
8. 安定性 (Stability)	提供器材於宣稱之儲存條件下的開封前、後的安定性評估資料。	CLSI EP25-A (2009) ⁷ ISO 23640

		(2011) ⁸
9. 標示 (Labeling)	參照本署「體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則」。 考量器材特性，建議加註相關警語，例如：檢驗結果應合併其他臨床測試及病人臨床徵狀整體評估。檢體採集的時間點是相當重要的，在某些病患體內，抗體濃度可能於顯著升高後，於一個月內再次落至較低甚至檢測不到的濃度；某些病人體內則可能不會有抗體顯著升高的情形發生。	體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 ⁹

五、參考文獻

1. 體外診斷醫療器材查驗登記須知 (2013)
2. Guidance for Industry and FDA Staff Class II Special Controls Guidance Document : Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Serological Assays. (US FDA guidance 2011)
3. CLSI EP5-A2 “Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition” (2006)
4. CLSI EP12-A2 “User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; Approved Guideline - Second Edition” (2008)
5. CLSI EP7-A2 “Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline.” (2005)
6. CLSI EP9-A2 “Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved guideline.” (2002)
7. CLSI EP25-A Evaluation of Stability of In Vitro Diagnostic Reagents (2009)
8. ISO 23640:2011, In vitro diagnostic medical devices -- Evaluation of stability of in vitro diagnostic reagents
9. 體外診斷醫療器材中文仿單編寫原則 (2015)