

# 103年B型肝炎表面抗原及表面抗體診斷試劑之效能評估

林佳蓓 陳瓏元 王盈清 楊依珍 陳惠芳

食品藥物管理署研究檢驗組

## 摘要

為因應我國102年修正公告之體外診斷醫療器材查驗登記審查準則修訂靈敏度(B型肝炎表面抗原試劑檢測靈敏度至 $\leq 0.13$  IU/mL, B型肝炎表面抗體試劑檢測靈敏度至 $< 10$  mIU/mL), 以及食藥署於歷年後市場效能評估調查結果發現部分產品之外觀標示及靈敏度未能達到我國體外診斷醫療器材查驗登記審查準則之要求, 本次監測研究將針對手動操作產品及之前發現效能不符準則要求之產品加強抽測。本計畫以源頭與隨機抽樣方式, 商請各地衛生局協同本計畫研究人員直接向轄區內之許可證持有廠商、代理商及產品使用單位(各縣市醫學中心、地區醫院及檢驗所)抽樣產品, 並以食藥署製備之「B型肝炎表面抗原 *ad* 亞型之標準品」及WHO國際標準品進行效能評估分析。本計畫預計抽樣產品中, 除2件手動操作產品停產、2件手動操作產品未進貨無法抽樣外, 總計源頭抽得2件手動操作產品(2張許可證, 皆是抗原產品)及1件自動化操作產品(1張許可證, 抗體產品), 市售隨機抽樣抽得19件自動化操作產品(5張許可證, 包含2件抗原及3件抗體產品)。研究結果顯示, 同時該產品之靈敏度效能皆符合標準, B型肝炎表面抗體診斷試劑抽樣產品之靈敏度試驗於 $10$  mIU/mL稀釋結果皆為陽性。外觀標示部分, 有1件產品外包裝標示之中文品名及許可證字號與許可證登錄不符; 上述標示不符產品已交轄區衛生局及食藥署醫粧組進行後續行政作業。本計畫係系統性針對第三等級B型肝炎表面抗原及抗體之體外診斷試劑進行之全面性效能評估, 除有效篩選出不良產品, 透過行政程序確保市售診斷試劑品質外, 更建立食藥署製備生物性國家標準品之最佳運用範例, 並作為日後進行其他市售診斷試劑效能評估之模式。

**關鍵詞：**後市場調查、靈敏度、B型肝炎表面抗原及表面抗體診斷試劑

## 前言

B型肝炎病毒是造成人類肝臟疾病的重要致病原, 全世界約有3.5億人為慢性帶原者, 帶原者除本身肝臟將受到病毒破壞之外, 其體內帶有之病毒, 也可能造成他人的感染, 傳染途徑主要為輸血及母子垂直感染<sup>(1-3)</sup>。台灣地區B型肝炎帶原率約15-20%, 為世界上B型肝炎帶原率高的流行區之一, 且80%以上肝硬化與肝癌與B型肝炎病毒感染有關, 影響國人健

康甚巨<sup>(4-6)</sup>。目前已知B型肝炎病毒共有8種基因型(A-H)及4種主要的血清亞型(*adw*、*ayw*、*adr*及*ayr*)<sup>(7-10)</sup>, 台灣地區主要以B、C兩種基因型及*adw*、*adr*兩種血清亞型為主<sup>(11,12)</sup>。

目前B型肝炎的診斷標誌有: 表面抗原(HBsAg)、核心抗原(HBcAg)、e抗原(HBeAg)、表面抗體(anti-HBs)、核心抗體(anti-HBc)、e抗體(anti-HBe)及病毒DNA<sup>(13,14)</sup>。其中, B型肝炎表面抗原為感染後最早出現的病毒抗原標誌, 在急性感染和慢性帶原者中均

可檢測到，是診斷之重要指標。B型肝炎表面抗體為人體對B型肝炎病毒具有免疫能力之標誌，一般來說於曾經感染或接種過疫苗的人體內可檢測到，是疫苗於人體內是否達到保護力價之重要指標。各醫療院所皆依據該項診斷試劑之檢驗結果來評估B型肝炎疫苗接種者之保護力價。若保護力不足則需再次補接種B型肝炎疫苗，以減少民眾感染風險，故B型肝炎疫苗之預防接種為「加強肝炎防治計畫」中很重要之一環。自75年7月成功推動「B型肝炎預防注射計畫」後，經過多年防治計畫之努力，94年全國學齡前六歲兒童抽樣調查研究顯示，幼兒B型肝炎帶原率已由未實施B型肝炎預防注射前之10.5%下降至0.84%<sup>(15)</sup>。「B型肝炎預防注射計畫」之成功推動並得到顯著之防治結果，除了國家積極推動疫苗注射之外，B型肝炎表面抗體體外診斷檢驗試劑(Anti-HBs IVD)之監控亦扮演著相當重要之角色。

本實驗室曾於82年及90年執行市售B型肝炎表面抗原體外診斷試劑效能調查，以直線迴歸方式評估試劑靈敏度，研究結果顯示各廠牌試劑效能尚合乎當時法規要求<sup>(16,17)</sup>。隨著研發技術日益純熟發展，陸續新增多張B型肝炎表面抗原診斷試劑許可證品項，國內雖依優良製造標準Good Manufacturing Practice, GMP評鑑及上市前查驗登記審查檢驗，但往年皆未進行過上市後之產品效能評估，因此於100年及101年分別進行相關研究計畫。100年的研究計畫以陰性血清將國家標準品及世界衛生組織(World Health Organization, WHO)標準品進行序列稀釋，針對市售B型肝炎表面抗原體外診斷試劑，評估其檢驗效能是否符合前行政院衛生署99年4月23日署授食字第0991602811號公告，B型肝炎表面抗原體外診斷試劑檢驗靈敏度需達到「酵素免疫分析法(Enzyme Immunoassay, EIA)、放射免疫分析法(Radioimmunoassay, RIA)及其他任何方法之產品其檢驗靈敏度應 $\leq 0.130$  IU/mL」之要求，以期將結果作為製造廠品質管理之參考依據。101年度持續執行第三等級體外診斷試劑之效

能評估調查研究，執行項目為「B型肝炎表面抗體體外診斷試劑」，以陰性血清或診斷試劑原廠所附之稀釋液將WHO國際標準品進行序列稀釋，評估其檢驗效能是否符合前行政院衛生署99年4月23日署授食字第0991602811號公告，B型肝炎表面抗體體外診斷試劑其檢驗靈敏度需符合「EIA、RIA及其他任何方法之產品其檢驗靈敏度應 $< 10$  mIU/mL」之要求<sup>(18-20)</sup>。

為因應我國102年公告修正「體外診斷醫療器材查驗登記須知」第七條條文(B型肝炎表面抗原體外診斷試劑之檢測靈敏度，以國際標準品NIBSC code: 00/588或可追溯至前述標準品之WHO國際標準品為標準，需 $\leq 0.13$  IU/mL，B型肝炎表面抗體體外診斷試劑檢測靈敏度，以WHO 1<sup>st</sup> International Reference Preparation 1977; NIBSC, United Kingdom或可追溯至前述標準品之WHO國際標準品為標準需 $< 10$  mIU/mL)，以及歷年(100年及101年)後市場效能評估調查結果發現部分產品之外觀標示及靈敏度未能達到我國體外診斷醫療器材查驗登記審查準則之要求，因此本次監測研究將針對手動操作產品及之前發現效能不符準則要求之產品加強抽測，並以本實驗室製備之「B型肝炎表面抗原ad亞型之標準品」及WHO國際標準品進行效能評估分析。

## 材料與方法

### 一、抽樣方法

本計畫以源頭與隨機抽樣方式，商請各地衛生局協同本計畫研究人員向轄區內之許可證持有廠商、代理商及產品使用單位(各縣市醫學中心、地區醫院及檢驗所)抽樣產品進行試驗分析，抽得之試劑套組由本計畫研究人員以備有冰寶之抽樣箱(恆溫2-8°C)運送回TFDA以進行檢驗。依據經驗，地區醫院及檢驗所之保存運送冷鏈條件設備可能較不完善，爰本研究以地區醫院、檢驗所為首要抽樣目標，若該轄區內無地區醫院或檢驗所，則隨機抽取醫學中心之檢體。

(一)源頭抽樣：不分區域，依製造廠或代理商所在地，請當地衛生局協同本計畫研究人員逕至源頭抽樣，各品項抽樣地點涵蓋各製造廠、代理商等。

(二)隨機抽樣(分第一及第二區抽樣)

1. 第一區包含基隆市、台北市、新北市、桃園縣、新竹縣、新竹市、苗栗縣、大台中市、南投縣等9個縣市。
2. 第二區包含彰化縣、雲林縣、嘉義縣、嘉義市、宜蘭縣、花蓮縣、台東縣、屏東縣及大台南市、大高雄市等10縣市。
3. 抽樣件數：各縣市1件。
4. 抽樣地點：涵蓋各級醫療院所及檢驗所等。

## 二、材料與設備

(一)材料

### 1. B型肝炎表面抗原及抗體診斷試劑

本計畫調查包含3件市售B型肝炎表面抗原診斷試劑產品(此3件產品皆為國外輸入產品)及4件市售B型肝炎表面抗體診斷試劑產品(包含1件國產及3件輸入產品)，總計7品項(7張許可證)，預計共抽25件產品。以操作方式區分，可以分為自動化機台檢驗及手動操作檢驗，產

品許可證清單如表一所示。

### 2. 標準品

(1)「B型肝炎表面抗原 *ad* 亞型國家標準品」，1<sup>st</sup> National STD Hepatitis B Surface Antigen (subtype *ad*) (NLFD lot 89-06)，經國內外單位共同標定，訂定濃度為10<sup>6</sup> IU/mL。

(2)NIBSC WHO International Standard, subtype *adw2*, genotype A (NIBSC code: 03/262)，此標準品為一系列稀釋的血清套組，經標定訂定濃度分別為8.25、2.063、0.516、0.129及0 IU/mL。

(3)WHO International Standard Second International Standard for anti-hepatitis B surface antigen (anti-HBs) immunoglobulin, human (NIBSC code: 07/164)，經標定訂定濃度為100 IU/ampoule。

### 3. 陰性血清

(1)外購之陰性血清(普生公司)，經核酸擴增技術檢測HAV、HBV、HCV及parvoB19等病毒，其結果皆為陰性。又以EIA檢驗anti-HBs、anti-HCV及anti-HIV，其結果亦皆為陰性。

表一、B肝表面抗原或抗體檢驗試劑抽樣目標之許可證清單

| 序號 | 許可證字號          | 有效日期      | 中文品名                    | 英文品名                        | 申請商             |
|----|----------------|-----------|-------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 1  | 衛署醫器輸字第011740號 | 106/08/06 | 亞培“妙芮絲”B型肝炎表面抗原第三代檢驗試劑  | Murex HBsAg Version 3       | 美商亞培股份有限公司台灣分公司 |
| 2  | 衛署醫器輸字第023808號 | 106/08/06 | “新科化”妙芮絲B型肝炎表面抗原第三代檢驗試劑 | "NSE" Murex HBsAg Version 3 | 新科化實業有限公司       |
| 3  | 衛署醫器輸字第016162號 | 105/01/08 | “恩奈格斯特”B型肝炎表面抗原檢驗試劑組6.0 | "Enzygnost" HBsAg 6.0       | 西門子股份有限公司       |
| 4  | 衛署醫器製字第001268號 | 103/08/26 | “臺富”速樂定ANTI-HBS檢驗試劑     | SERODIA-ANTI HBS            | 臺富製藥股份有限公司      |
| 5  | 衛署醫器輸字第010730號 | 103/06/23 | 亞培“妙芮絲”B型肝炎表面抗體檢驗試劑     | MUREX ANTI-HBS              | 美商亞培股份有限公司台灣分公司 |
| 6  | 衛署醫器輸字第011035號 | 108/06/24 | “恩奈格斯特”B型肝炎表面抗體檢驗試劑組-II | "Enzygnost" ANTI-HBS II     | 西門子股份有限公司       |
| 7  | 衛署醫器輸字第013146號 | 104/10/05 | 亞培設計師B型肝炎表面抗原之抗體檢驗試劑    | ABBOTT ARCHITECT Anti-HBs   | 美商亞培股份有限公司台灣分公司 |

(2) “西門子” B型肝炎表面抗體檢驗試劑組(ADVIA Centaur anti-HBs)內之陰性血清。

(3) “亞培” ARCHITECT專用稀釋液。

#### (二)儀器設備

1. Architect i2000 全自動免疫分析儀 (Architect i2000, Abbott, 美國)
2. Cobas e 411全自動免疫分析儀(Cobas e 411, Roche, 德國)
3. ADVIA Centaur XP全自動免疫分析儀 (ADVIA Centaur XP, 西門子, 美國)
4. ELISA分光光度計讀機(SYNERGY Mx, Thermo, 美國)
5. 96孔盤微量洗滌機(Wellwash AC/Bio-Tek, ELx50, Thermo, 美國)
6. 96孔盤控溫振盪器(Biosan PST-60HL-4, Thermo, 美國)
7. 電動八爪微量分注器及微量分注器 (RAININ)

### 三、檢驗方法

B型肝炎表面抗原及表面抗體診斷試劑效能評估

1. B型肝炎表面抗原標準品稀釋：取B型肝炎表面抗原 $ad$ 亞型之國家標準品( $10^6$  IU/mL/vial)，依仿單以稀釋液或陰性血清進行序列稀釋，得到5個稀釋濃度(分別為1.060、0.530、0.265、0.133及0.066 IU/mL)。取B型肝炎表面抗原 $adw$ 亞型之WHO標準品，分別以去離子水1 mL復溶，濃度分別為A：8.25 IU/mL、B：2.063、C：0.516、D：0.129及E：0 IU/mL。
2. B型肝炎表面抗體標準品稀釋：取B型肝炎表面抗體之WHO標準品，以去離子水1 mL復溶(100 IU/mL/vial)，以陰性血清進行序列稀釋，得到5個濃度之稀釋階(分別為100、50、12.5、10、5及2.5 mIU/mL)
3. 操作步驟依據各廠牌內附之試劑仿單來進行。

4. 於每件產品的試驗中，以國家標準品和WHO標準品各5個稀釋濃度，每個濃度各進行3次重複試驗。

5. 檢測數據分析：判定篩檢值(Cut-off value)及判定各標準品濃度下的各次重複試驗為陽性或陰性

6. 產品判定方式：每件產品於稀釋標準品濃度在公告靈敏度以上之3重複試驗結果皆必須為陽性，產品才符合法定靈敏度要求。若稀釋標準品濃度在公告靈敏度以下，則不要求試驗結果為陰性或陽性。

### 結 果

本計畫源頭和隨機抽樣總共抽得22件產品，含3家廠商(亞培、羅氏及西門子)，7張許可證，如表二所示，效能評估結果敘述如下：

#### 一、B型肝炎表面抗原之診斷試劑的綜合分析—試劑套組A、D、F、G(表三)

本計畫分別於新北市及高雄市抽得2件不同的批次的試劑套組A，於苗栗縣、雲林縣及台南市分別抽得3件不同批次的試劑套組D，於亞培代理商抽得試劑套組F及於西門子代理商抽得試劑套組G，檢驗結果顯示所有批次產品在WHO國際標準品及食藥署製備之國家標準品濃度為0.13 IU/mL及0.06 IU/ml皆為陽性反應，尚能符合目前查驗登記之準則。

#### 二、B型肝炎表面抗體之診斷試劑的綜合分析—試劑套組B、C、E(表四)

本研究於新竹縣抽得1件試劑套組B，於花蓮縣抽得1件試劑套組C，於台北市、基隆市、宜蘭縣、桃園縣、新竹市、台中市、彰化縣、南投縣、嘉義縣、嘉義市、屏東縣、台東縣及代理商抽得13件8個不同批次試劑套組E，檢驗結果顯示所有批次產品之靈敏度在標準品濃度為10 mIU/mL皆為陽性反應，尚能符合目前查驗登記之準則。

表二、市售B型肝炎表面抗原及抗體診斷試劑

| 類別   | 廠商  | 種類 | 進口 | 中文品名                  | 英文品名                      | 許可證字號          | 件數 | 來源    | 抽樣地點  | 代號 |
|------|-----|----|----|-----------------------|---------------------------|----------------|----|-------|---|----|
| 自動機台 | 羅氏  | 抗原 | 輸入 | 羅氏電子冷光B型肝炎表面抗原檢驗試劑    | ELECSYS HBsAg II          | 衛署醫器輸字第010985號 | 2  | 市售    | 新北市、高雄市   | A  |
|      |     | 抗體 | 輸入 | 羅氏電子冷光B型肝炎表面抗體檢驗試劑    | ELECSYS ANTI-HBs          | 衛署醫器輸字第011011號 | 1  | 市售    | 新竹縣   | B  |
|      | 西門子 | 抗體 | 輸入 | “西門子”B型肝炎表面抗體檢驗試劑     | ADVIA Centaur anti-HBs    | 衛署醫器輸字第024577號 | 1  | 市售    | 花蓮縣   | C  |
| 亞培   |     | 抗原 | 輸入 | 亞培“設計師”B型肝炎表面抗原檢驗試劑   | Abbott Architect HBsAg    | 衛署醫器輸字第012070號 | 3  | 市售    | 苗栗縣、雲林縣、台南市   | D  |
|      |     | 抗體 | 輸入 | 亞培設計師B型肝炎表面抗原之抗體檢驗試劑  | Abbott Architect Anti-HBs | 衛署醫器輸字第013146號 | 13 | 市售、源頭 | 台北市、台中市、桃園縣、嘉義縣、基隆市、新竹市、宜蘭縣、南投縣、彰化縣、嘉義市、屏東縣、台東縣、代理商 | E  |
| 手動操作 | 亞培  | 抗原 | 輸入 | 亞培妙芮斯B型肝炎表面抗原第三代檢驗試劑  | Murex HBsAg Version 3     | 衛署醫器輸字第011740號 | 1  | 源頭    | 代理商   | F  |
|      | 西門子 | 抗原 | 輸入 | 恩奈格斯特B型肝炎表面抗原檢驗試劑組6.0 | Enzygnost HBsAg 6.0       | 衛署醫器輸字第016162號 | 1  | 源頭    | 代理商   | G  |

## 討 論

一、前行政院衛生署於99年4月23日公告之「體外診斷醫療器材查驗登記須知」明文要求Anti-HBs體外診斷試劑之檢驗靈敏度，以能測出每毫升血清含若干毫國際單位之WHO 1<sup>st</sup> International Reference Preparation 1977; NIBSC, United Kingdom 為標準，須「<10 mIU/mL」。因101年執行本計畫時，WHO第一代之國際標準品業已售罄，故改以追溯至WHO第一代國際標準品之WHO第二代國際標準品(WHO International Standard Second International

Standard for anti-HBs, NIBSC code: 07/164) 進行檢驗，而第二代國際標準品在已發表期刊證實其在各國實驗室共同標定結果效價為100 IU/ampoule<sup>(16)</sup>。

二、本研究於B型肝炎表面抗體國際標準品稀釋階設計分別為100、50、12.5、10、5及2.5 mIU/mL，雖然依據前行政院衛生署於99年4月23日公告之「體外診斷醫療器材查驗登記須知」明文要求Anti-HBs體外診斷試劑之檢驗靈敏度須「<10 mIU/mL」，但為了避免爭議(如9.9 mIU/mL或9.99 mIU/mL為陽性之產品符合法規與否

103年B型肝炎表面抗原及表面抗體診斷試劑之效能評估

表三、試劑套組A、D、F、G於國家標準品及WHO標準品各抗原濃度之檢驗結果

| 標準品<br>IU/mL | 羅氏ELECSYS |     |     |     | 亞培Murex |     | 亞培設計師 |     |     |     | 西門子  |     |    |     |
|--------------|-----------|-----|-----|-----|---------|-----|-------|-----|-----|-----|------|-----|----|-----|
|              | 新北市       |     | 高雄市 |     | 倉庫      |     | 苗栗縣   |     | 雲林縣 |     | 大台南市 |     | 倉庫 |     |
|              | 國家        | WHO | 國家  | WHO | 國家      | WHO | 國家    | WHO | 國家  | WHO | 國家   | WHO | 國家 | WHO |
| <b>1.06</b>  | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
|              | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>8.25</b>  | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>0.53</b>  | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
|              | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>2.063</b> | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>0.265</b> | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
|              | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>0.516</b> | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>0.133</b> | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
|              | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>0.129</b> | R         | R   | R   | R   | R       | R   | R     | R   | R   | R   | R    | R   | R  | R   |
| <b>0.066</b> | R         | N   | R   | N   | R       | N   | R     | N   | R   | N   | R    | N   | N  | N   |
|              | R         | N   | R   | N   | R       | N   | R     | N   | R   | N   | R    | N   | N  | N   |
| <b>0</b>     | R         | N   | R   | N   | R       | N   | R     | N   | R   | N   | R    | N   | N  | N   |

備註1：R為Reactive；N為Non-reactive

備註2：食藥署製備之國家標準品稀釋階濃度以藍色字體標示，WHO國際標準品稀釋階濃度以紫色字體標示

表四、試劑套組B、C、E於WHO標準品各抗體濃度之檢驗結果

| 標準品<br>(mIU/<br>mL) | 羅氏  | 西門子 |    | 亞培設計師 |     |     |    |    |    |    |    |     |     |    |    |
|---------------------|-----|-----|----|-------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|-----|----|----|
|                     | 新竹縣 | 花蓮縣 | 倉庫 | 台北市   | 大台中 | 新竹市 | 基隆 | 宜蘭 | 桃園 | 彰化 | 南投 | 嘉義縣 | 嘉義市 | 屏東 | 台東 |
| <b>100</b>          | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
|                     | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
|                     | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
| <b>50</b>           | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
|                     | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
|                     | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
| <b>10</b>           | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
|                     | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
|                     | R   | R   | R  | R     | R   | R   | R  | R  | R  | R  | R  | R   | R   | R  | R  |
| <b>5</b>            | N   | N   | N  | N     | N   | N   | N  | N  | N  | N  | N  | N   | N   | N  | N  |
|                     | N   | N   | N  | N     | N   | N   | N  | N  | N  | N  | N  | N   | N   | N  | N  |
|                     | N   | N   | N  | N     | N   | N   | N  | N  | N  | N  | N  | N   | N   | N  | N  |
| <b>2.5</b>          | N   | N   | N  | N     | N   | N   | N  | N  | N  | N  | N  | N   | N   | N  | N  |
|                     | N   | N   | N  | N     | N   | N   | N  | N  | N  | N  | N  | N   | N   | N  | N  |
|                     | N   | N   | N  | N     | N   | N   | N  | N  | N  | N  | N  | N   | N   | N  | N  |

備註：R為Reactive；N為Non-reactive

之判定困難)及稀釋過程中可能之操作誤差，靈敏度須「 $<10$  mIU/mL」即表示於10 mIU/mL產品判定結果須為陽性，因此本研究將產品合格與否之依據定為10 mIU/mL。

三、本研究預計源頭抽樣應抽得7件產品，但因部分產品停產及未進貨，所以總共抽得3件產品。隨機抽樣預計抽19件產品。源頭和隨機抽樣共計抽得22件產品，含3家廠商，7張許可證，以亞培廠商的市佔率最高，B型肝炎表面抗體抽到的比率較B型肝炎表面抗原高。

四、本計畫於西門子代理商(開榮公司)抽得「恩格奈斯特」B型肝炎表面抗原檢驗試劑，其產品外包裝未有中文標示及衛署醫器字號，廠商表示產品在出貨前才會貼上中文標示及許可證字號，衛生局以現場勸說方式請廠商改進。另外在花蓮縣衛生福利部花蓮醫院抽得的「西門子」B型肝炎表面抗體檢驗試劑，其外包裝標示之中文品名及許可證字號與許可證登錄不符，違反藥事法規定，已交轄區衛生局及食藥署醫粧組進行後續行政裁處。

五、103年度品質監測調查結果皆合格。歷年(100及101年)監測不合格產品都已改善，100年進行的「B型肝炎表面抗原體外診斷試劑效能評估調查研究」計畫，發現某廠商的HBsAg酵素法檢驗試劑靈敏度不符合法規規範，已撤銷許可證，101年進行的「B型肝炎表面抗體體外診斷試劑效能評估調查研究」計畫，發現該廠商的Anti-HBs酵素法檢驗試劑及另一廠商的B型肝炎表面抗體檢驗試劑靈敏度不符合法規規範部分，廠商均已分別撤銷許可證或辦理產品變更登記。103年度執行計畫時已無靈敏度不符合法規要求之情形，達到食藥署執行後市場品質監測調查計畫提升市面上產品品質之目的。

六、本研究僅亞培設計師B型肝炎表面抗原之抗體檢驗試劑於源頭及市售產品皆有抽

樣，其產品效能之評估除可監控產品出廠之品質，亦可進一步了解產品在冷藏運輸及儲存過程所受到的影響，該項產品評估模式可做為將來體外診斷醫療產品市售評估模式之參考。

七、依現行醫療器材管理法規，肝炎診斷試劑之檢驗靈敏度或安定性試驗資料等技術資料僅於查驗登記時審查並加以檢驗，並未於新公告法規施行或於許可證展延時納入進行後續審查，以致上市產品之檢驗靈敏度可能遵循不同年代之規定。由於產品效能攸關檢驗品質，為因應試劑研發技術、製造品質、儀器設備等條件的發展日益成熟，對此類試劑之品質控管更須與時進步，此部分有賴進一步研議相關配套措施，為民眾健康把關。

## 參考文獻

1. Chen, D.S. 1993. From hepatitis to hepatoma: lessons from type B viral hepatitis. *Science* 262: 369-370.
2. Lee, W.M. 1997. Hepatitis B virus infection. *N. Engl. J. Med.* 337: 1733-1745.
3. Kao, J.H. and Chen, D.S. 2002. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect. Dis.* 2: 395-403.
4. Chen, D.S. and Sung, J.L. 1978. Hepatitis B virus infection and chronic liver disease in Taiwan. *Acta Hepatogastroenterol.* 25: 423-430.
5. Beasley, R.P., Lin, C.C., Hwang, L.Y. and *et al.* 1981. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Lancet* 318: 1129-1133.
6. Edmunds, W.J., Medley, G.F., Nokes, D.J. and *et al.* 1996. Epidemiological patterns of hepatitis B virus (HBV) in highly endemic areas. *Epidemiol. Infect.* 117: 313-325.
7. Okamoto, H., Tsuda, F., Sakugawa, H. and *et al.* 1988. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison

- of surface antigen subtypes. *J. Gen. Virol.* 69: 2575-2583.
8. Magnus, L.O. and Norder, H. 1995. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 38: 24-34.
  9. Stuyver, L., De Gendt, S., Van Geyt, C. and *et al.* 2000. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J. Gen. Virol.* 81: 67-74.
  10. Arauz-Ruiz, P., Norder, H., Robertson, B.H. and *et al.* 2002. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J. Gen. Virol.* 83: 2059-2073.
  11. Liu, C.J., Kao, J.H., Chen, P.J., and *et al.* 2002. Molecular epidemiology of hepatitis B viral serotypes and genotypes in Taiwan. *J. Biomed. Sci.* 9: 166-170.
  12. Kao, J.H. 2003. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirology* 46: 400-407.
  13. Hoofnagle, J.H. 1981. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Ann. Rev. Med.* 32: 1-11.
  14. Custer, B., Sullivan, S.D., Hazlet, T.K. and *et al.* 2004. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J. Clin. Gastroenterol.* 38: S158-S168.
  15. 張美惠、倪衍玄。2005。全民B型肝炎預防注射兒童B型肝炎標記之三年縱向追蹤研究。行政院衛生署疾病管制局九十四年度科技研究發展計畫研究報告。
  16. 邱秀蘭、葉昇炎、杜慧珍、陳惠芳等。2001。肝炎診斷試劑國家標準血清組安定性評估與靈敏度調查。行政院衛生署九十年自行研究計畫。
  17. 柳逸照。1993。B型肝炎表面抗原與B型肝炎表面抗體診斷試劑之評估。藥物食品檢驗局調查研究年報，11: 216-225。
  18. Ferguson, M., Yu, M.W. and Heath, A. 2010. Calibration of the second International Standard for hepatitis B immunoglobulin in an international collaborative study. *Vox Sanguinis* 99: 77-84.
  19. 林佳蓓、方怡雅、陳凱偉、王德原等。2011。100年度B型肝炎表面抗原診斷試劑效能評估調查研究。食品藥物研究年報，3: 298-306。
  20. 林佳蓓、黃玉卉、陳凱偉、王德原、施養志。2012。101年B型肝炎表面抗體診斷試劑效能評估調查研究。食品藥物研究年報，4: 179-186。

## Post-Market Performance Evaluation of HBsAg and Anti-HBs Test Kits

CHIA-PEI LIN, LUNG-YUAN CHEN, IN-CHING WANG,  
YI-CHEN YANG AND HWEI-FANG CHENG

Division of Research and Analysis, TFDA

### ABSTRACT

A new criteria for *in vitro* diagnostic devices (IVDD) was announced in 2013 by the TFDA. In this study, we have conducted quality assessment evaluation for the products that have failed to meet the requirements for *in vitro* diagnostic medical devices in past year. From our results, we established a guideline for sensitivity testing for *in vitro* diagnostic medical devices. With the assistance of local head personnel, a total of 22 kits were collected from manufacturers or their authorized representatives. All of the samples collected satisfied the new performance criteria, although one imported kit was found to be mislabeled. The results of this investigation have been reported to the local Health Bureau and Division of Medical Devices & Cosmetics of the TFDA for further action. In conclusion, this study not only systemically evaluated and detected the performance of class III medical devices for HBsAg and anti-HBs, but also successfully reveal the quality concerns of specific medical devices under standards reinforced by the TFDA.

Key words: post-market performance survey, HBsAg test kits, Anti-HBs test kits