

11.06.2021

ฉบับแปลไทย (Thai Translation)

Minimum Criteria for Rapid SARS-CoV-2 Antigen Tests Pursuant to Section 1 para 1  
Sentence 1 TestVO (Statutory Test Regulation): Rapid Antigen Tests

[https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/minimum-criteria-for-rapid-sars-cov2-antigen-tests-01-12-2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=6](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/EN/newsroom-en/dossiers/minimum-criteria-for-rapid-sars-cov2-antigen-tests-01-12-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=6)

## เกณฑ์ขั้นต่ำสำหรับการตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็ว ตามมาตรา 1 วรรค 1 ประโยคที่ 1 แห่งระเบียบข้อบังคับการตรวจสอบตามกฎหมาย

การตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็ว หรือที่บางครั้งเรียกว่า **point-of-care tests (POCTs)** นั้น สามารถดำเนินการนอกห้องปฏิบัติการได้ โดยที่ผู้ป่วยมีความรู้สึกไม่สะดวกน้อยที่สุด และเป็นวิธีการตรวจที่รวดเร็วกว่าการตรวจโดยวิธี **PCR (polymerase chain reaction)** อย่างมากคือใช้เวลา **15-30 นาที** ด้วยเหตุนี้การตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วที่เหมาะสมจึงอาจจะมีบทบาทสำคัญในสถานการณ์ต่าง ๆ ที่ต้องการทราบผลการตรวจอย่างรวดเร็ว และในกรณีที่มีการติดเชื้อจำเป็นต้องได้รับการประเมินอย่างรวดเร็วในพื้นที่

เนื่องจากความไว (**sensitivity**) ของวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วในปัจจุบันต่ำกว่าความไวของวิธีการตรวจโดยวิธี **PCR (polymerase chain reaction) / NAT (Nucleic Acid Amplification Testing)** อย่างมาก ดังนั้นวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจึงมีความเหมาะสมสำหรับผู้ที่มีปริมาณไวรัสสูง (ไวรัสจีโนมมีค่า **range 10<sup>6</sup> ต่อ 1 mL** ของตัวอย่างส่งตรวจจากระบบทางเดินหายใจ) ซึ่งเป็นสิ่งที่เกิดขึ้นในระยะก่อนที่ผู้ป่วยจะปรากฏอาการ (ประมาณ **1-3 วัน** ก่อนเริ่มมีอาการ) และในช่วงแรก ๆ ที่เริ่มมีอาการของโรคภายใน 5-7 วันแรก ก่อนที่จะเริ่มมีการสร้างแอนติบอดีขึ้น ดังนั้นการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจึงสามารถมีส่วนในการหยุดการแพร่กระจาย โดยการแยกกักตัวผู้ที่ติดเชื้อและบุคคลที่สัมผัสใกล้ชิด ในผู้ที่ติดเชื้อมานานกว่า 7 วันแล้ว ปริมาณไวรัสในระดับต่ำและผลการตรวจเป็นลบแบบสูง ๆ ที่เกิดจากสาเหตุนี้มีแนวโน้มที่จะเกิดขึ้นได้มากในการตรวจหาแอนติเจน <sup>1</sup>

นอกเหนือจากวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วแล้ว ยังมีวิธีการตรวจหาแอนติเจนในห้องปฏิบัติการ ซึ่งจำเป็นจะต้องมีโครงสร้างพื้นฐานสำหรับห้องปฏิบัติการและอุปกรณ์เครื่องมือที่เหมาะสม โดยทั่วไปแล้วการตรวจหาแอนติเจนในห้องปฏิบัติการมีความไวในการตรวจหาเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 สูงกว่าวิธีการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วโดยพื้นฐานของเทคโนโลยี อีกทั้งยังใช้เวลาในห้องปฏิบัติการน้อยกว่าการตรวจแบบ **PCR** วิธีต่าง ๆ มากมาย ดังนั้นการตรวจหาแอนติเจนในห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมจึงควรได้รับการพิจารณาเช่นกัน ในฐานะที่เป็นทางเลือกหนึ่งนอกเหนือจากการตรวจแบบ **PCR** โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่ขาดแคลนน้ำยาสารเคมีสำหรับใช้ในการตรวจทางชีวโมเลกุล

การตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจะต้องเป็นไปตามข้อกำหนด (ข้อกำหนดขั้นต่ำ) ที่กำหนดไว้ข้างล่างนี้:

เกณฑ์ขั้นต่ำต่อไปนี้ใช้กับการใช้งานภายใน **TestVO**:

### (a) ตัวชี้วัดสมรรถนะ (Performance indicators)

ข้อกำหนดในด้านสมรรถนะสำหรับการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็ว ซึ่งมีการอ้างสิทธิ์ตามมาตรา 1

**(1) ประโยค 1 ของ TestVO** สะท้อนถึง "วิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี" ในปัจจุบัน (กลางเดือนตุลาคม พ.ศ. 2563)

ข้อกำหนดเหล่านี้จะต้องได้รับการจัดปรับให้เข้ากับการเปลี่ยนแปลง

ใด ๆ ของวิทยาการและเทคโนโลยีในอนาคต การจัดปรับเหล่านี้จะต้องมีการประกาศอย่างทันทั่วถึง ณ ปัจจุบันเกณฑ์ขั้นต่ำสำหรับความไว

(**sensitivity**) และความจำเพาะเจาะจง (**specificity**) (ดูข้างล่าง) ได้รับการปฏิบัติตามจากการตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2

ข้อกำหนดเบื้องต้นในการประมาณความไว (**Prerequisites for estimating sensitivity**)

## ข้อจำกัด

- (1) สำหรับในการกำหนดตัดสินความไวเชิงวิเคราะห์ มีมาตรฐานระหว่างประเทศขององค์การอนามัยโลกสำหรับอาร์เอ็นเอเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส (20/146, NIBSC, UK) แต่มาตรฐานการอ้างอิงระหว่างประเทศสำหรับแอนติเจนเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 ยังอยู่ระหว่างการเตรียมการจัดทำ ยังไม่มีการประกาศใช้โดยองค์การอนามัยโลก
- (2) ถึงแม้ว่าค่า Ct ของระบบ PCR จะมี points of orientation สำหรับความเข้มข้นของไวรัสพื้นฐาน แต่ค่า CT ก็แค่เพียงเปรียบเทียบได้กับขอบเขตอันจำกัดระหว่างการตรวจแบบ PCR วิธีต่าง ๆ กัน เนื่องจากว่าปริมาณของตัวอย่างที่ใช้ในการสกัด (extraction) สัดส่วนของปริมาตรอีลูชัน (elution volume) ในการตรวจแบบ PCR รวมทั้งประสิทธิภาพในการ extraction การ elution และการ amplification อาจมีความแตกต่างกันระหว่างโปรโตคอลของการตรวจแบบ PCR วิธีต่าง ๆ กัน มาตรฐานระหว่างประเทศขององค์การอนามัยโลก ในฐานะที่เป็นแหล่งอ้างอิงที่ใช้ร่วมกันสำหรับการตรวจโดยวิธีต่าง ๆ กันทำให้สามารถรายงานผลการตรวจในหน่วย IU ต่อ ml

## การกำหนดความไวในการตรวจวินิจฉัย (Determination of the diagnostic sensitivity)

**วิธีการ:** การตรวจสอบแบบคู่ขนานในการตรวจวินิจฉัยแบบ PCR และการตรวจหาแอนติเจนในผู้ป่วยจำนวนอย่างน้อย 100 ราย ที่มีอาการของโรคโควิด 19 ภายใน 7 วันหลังจากเริ่มมีอาการ

เกณฑ์ในการตรวจหาแอนติเจน: มากกว่า 80% ของตัวอย่างที่มีผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นบวกที่ไม่ถูกเลือกจำนวนอย่างน้อย 100 ตัวอย่าง มีผลการตรวจหาแอนติเจนเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วเป็นบวก

ในการตรวจโดยวิธี PCR เพื่อเปรียบเทียบกัน มีการใช้ตัวอย่างส่งตรวจการการป้ายคอ (จากการป้ายที่หลังโพรงจมูกหรือการป้ายที่คอ) อยู่เสมอ ในขณะที่ตัวอย่างส่งตรวจสำหรับการตรวจหาแอนติเจนมีการจัดเก็บตามที่มีการระบุในคำแนะนำในการใช้ของชุดตรวจนั้น ๆ จึงควรมีการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาแอนติเจนเป็นบวก/ผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นบวก กับตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาแอนติเจนเป็นลบ/ผลการตรวจโดยวิธี PCR เป็นลบ ที่มีค่า Ct หรือ IU ต่อ ml ของการตรวจโดยวิธี PCR นอกจากนี้ควรมีการอธิบายเกี่ยวกับโปรโตคอลในการตรวจด้วยวิธี PCR นั้น ๆ และควรมีการกำหนดค่า Ct หรือค่า IU ต่อ ml เฉลี่ย สำหรับตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาแอนติเจนเป็นบวกนั้นด้วย ในการประเมินอีกครั้งหนึ่ง ควรมีการสังเกตอัตราการตรวจพบเชื้อของวิธีการตรวจหาแอนติเจน (ตัวอย่างเช่น อัตราการตรวจพบเชื้อมากกว่า 90%) ที่สัมพันธ์กันกับค่า Ct หรือ IU ต่อ ml อย่างไรก็ดีตามควรทราบว่าค่า Ct มีการผันแปรระหว่างการตรวจแบบ PCR วิธีการต่าง ๆ ในกรณีของความเข้มข้นของอาร์เอ็นเอเป้าหมาย (target RNA) นั้น ๆ

## **ความจำเพาะ (Specificity)**

### การกำหนดความจำเพาะในการตรวจวินิจฉัย (Determination of the diagnostic specificity)

**วิธีการ:** การตรวจในผู้ที่ไม่มีอาการจำนวนอย่างน้อย 100 ราย ที่ไม่มีความเสี่ยงที่เป็นรูปธรรมต่อการรับสัมผัสเชื้อในการตรวจหาแอนติเจนเชื้อซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็ว การอธิบายให้ความกระจ่างสำหรับตัวอย่างส่งตรวจใด ๆ ที่มีปฏิกิริยาโดยวิธีตรวจแบบ PCR

เกณฑ์ในการตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็ว: ค่าความจำเพาะมากกว่า 97%

## **ปฏิกิริยาข้ามกัน (Cross-reactivity)**

**วิธีการ:** การตรวจจากตัวอย่างส่งตรวจซึ่งรวมทั้งตัวอย่างส่งตรวจที่มีความเข้มข้นของโคโรนาไวรัสในมนุษย์ที่เกี่ยวข้องสูง (เช่น โคโรนาไวรัสในมนุษย์ 229E โคโรนาไวรัสในมนุษย์ OC43 โคโรนาไวรัสในมนุษย์ NL63 และโคโรนาไวรัส MERS)

รายละเอียดเกี่ยวกับ marker ต่าง ๆ และข้อบ่งชี้ของการเกิดปฏิกิริยาข้ามกันใด ๆ ที่มีการค้นพบและระบุไว้แล้ว มีการรวบรวมไว้ในเอกสารใบแทรก (package leaflet)

## **การแทรกแซงรบกวน (Interference)**

**วิธีการ:** ควรมีการตรวจตัวอย่างส่งตรวจที่มีผลการตรวจหาเชื้อเป็นบวกด้วย คือตัวอย่างส่งตรวจที่มีเชื้อที่สามารถก่อให้เกิดอาการที่คล้ายคลึงกัน (เช่น



ใช้หัดใหญ่สายพันธุ์ A หรือ B ไวรัส RSV) หรือที่อาจจะแทรกแซงระบบกลไกการตรวจ (เช่น protein A-positive

*Staphylococcus aureus* ในกรณีของ ตัวอย่างส่งตรวจจากการป้ายโพรงจมูกที่ใช้เป็น sample matrix)

รายละเอียดเกี่ยวกับ marker ต่าง ๆ และข้อบ่งชี้ของการแทรกแซงระบบกลไกการค้นพบและระบุไว้แล้ว มีการรวบรวมไว้ในเอกสารใบแทรก (package leaflet)

## (b) รายละเอียดรูปแบบการตรวจ (Details on the test design)

ผู้สมัครจะต้องให้รายละเอียดเกี่ยวกับโปรตีนเฉพาะของซาร์โคโรนาไวรัส 2 (แอนติเจน) ที่จะถูกค้นหาและระบุโดยการตรวจนั้น ๆ ข้อมูลที่เหมาะสมเกี่ยวกับวิธีการทำงานของการตรวจจะต้องรวมไว้ในเอกสารใบแทรก (package leaflet) ซึ่งจะต้องสอดคล้องกับรายละเอียด (specifications) ที่อยู่ในคำแนะนำ สำหรับอุปกรณ์ในการตรวจวิเคราะห์นั้น (IVD Directive)

เมื่อการตรวจหาแอนติเจนตรวจพบ surface protein “หรือ spike” ของซาร์โคโรนาไวรัส 2 จะต้องเสนอหลักฐานว่าการกลายพันธุ์ (mutations) ของซาร์โคโรนาไวรัส 2 ซึ่งนำไปสู่รูปแบบต่าง ๆ ของ spike antigen (เช่น “UK variant”) ได้รับการตรวจพบอย่างน่าเชื่อถือได้

## (c) ความพร้อมใช้งานสำหรับการตรวจในเยอรมนี (Availability of tests in Germany)

ผู้สมัครจะต้องยืนยันว่าจะจัดหาชุดตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วที่มีความเหมาะสมต่อสถานการณ์การติดเชื้อให้แก่ผู้ใช้ในเยอรมนีจำนวนหนึ่ง นอกจากนี้ จะต้องจัดหาชุดตรวจหาแอนติเจนอย่างง่ายและรวดเร็วจำนวน 120 ชุด ภายใน 2 สัปดาห์เพื่อใช้ในการประเมินเชิงเปรียบเทียบใด ๆ ตามที่ได้รับการร้องขอ (ดูข้อ d)

## (d) ผลการประเมินเชิงเปรียบเทียบ ถ้าหากใช้ประโยชน์ได้ (Results of comparative evaluations, if applicable)

ข้อมูลเกี่ยวกับสมรรถนะจะได้รับการตรวจสอบในการประเมินเชิงเปรียบเทียบโดยสถาบันต่าง ๆ ในเยอรมนี (เช่น สถาบัน Robert Koch-Institut สถาบัน Paul-Ehrlich-Institut ห้องปฏิบัติการอ้างอิงสำหรับโคโรนาไวรัส (reference lab for coronaviruses) และสถาบันจุลชีววิทยาแห่งกองทัพบกสหพันธ์เยอรมนี (Institute for Microbiology of the German Army (Bundeswehr)) ซึ่งให้ sample panel อย่างเดียวกัน

ถ้าหากสถาบัน Robert Koch-Institut / สถาบัน Paul-Ehrlich-Institut สรุปว่าวิธีการตรวจหาแอนติเจนซาร์โคโรนาไวรัส 2 อย่างง่ายและรวดเร็วไม่เกินไปตามสถานะของเทคโนโลยี โดยอ้างอิงผลการประเมินเชิงเปรียบเทียบนั้น จะถือว่าไม่ผ่านเกณฑ์ขั้นต่ำ

การเรียกร้องถึงสิทธิต่อการเข้าร่วมในการประเมินเชิงเปรียบเทียบนี้ไม่อาจจะกระทำได้

แหล่งข้อมูล (Sources)

<https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2-infection-using-rapid-immunoassays>