



實驗室自行研發檢驗技術(LDTs)的發展與法規管理現況

呂雅情¹

前言

實驗室自行研發檢驗技術(Laboratory Developed Tests, LDTs)是指在醫學實驗室中自行研究發展、製造、驗證且僅供該實驗室使用的檢測方法。LDTs 並非近年才出現的新名詞，然而過去醫學檢驗實驗室發展之 LDTs，多數使用手工檢測方式搭配人為判讀來進行各項診斷，多為檢驗需求量小、測試簡單、非商業用途之性質，因此各國過去皆未將 LDTs 納入強制管理。近年來，隨著檢驗技術的日新月異，人類基因體學研究與分子檢測技術快速地發展，許多新醫學檢驗項目在實驗室中研發，且迅速轉譯至臨床應用，LDTs 成為快速成長的服務項目，更被認為是實現預防醫學、精準醫療與個人化醫療的重要推手。因為使用 LDTs 檢測作為輔助診斷與治療決策的臨床需求劇增，為確保於臨床實驗室進行之自行研發檢驗技術，具有充分的風險管控，且能達到所宣稱的功效，各國衛生主管單位傾向建立適度的規範，對 LDTs 進行監管。本文以美國與台灣為例，提供 LDT 研發的現況，並介紹美國 FDA(U.S. Food and Drug Administration)對 LDTs 的管理概念及台灣相關管理單位的初步構想，提供相關業者 LDTs 法規未來發展的方向。

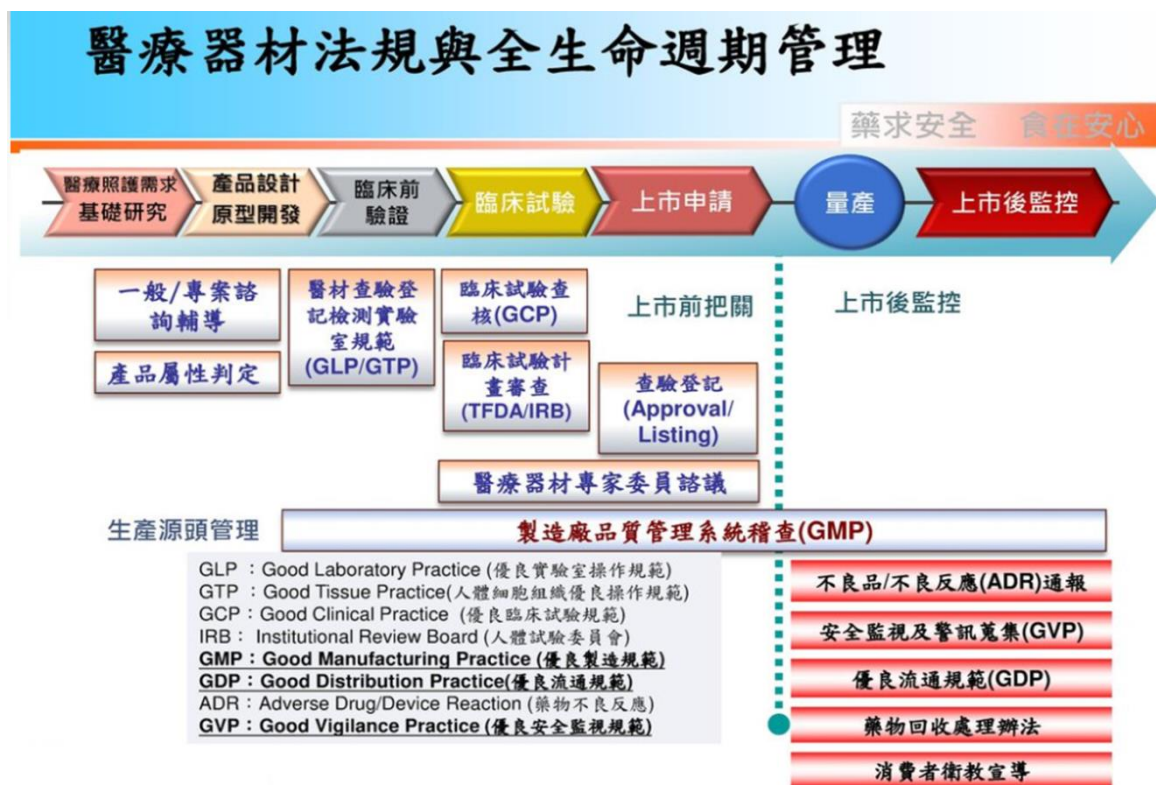
常規體外診斷醫療器材與實驗室自行研發檢驗技術之開發

圖一為台灣醫療器材管理的架構。在美國與台灣，體外診斷醫療器材(*In vitro* diagnostic device, IVD)均隸屬於醫療器材(Medical Device)，主要以產品之全生命週期作為管理的架構，且產品生命週期的各個階段，均有對應的管理要求。其最終目的，在確保上市時產品之安全性與有效性已受驗證，並持續接受風險管理。醫療器材之產品生命週期包含七大階段：首先依據醫療照護需求而進行之基礎研究，並針對需求及研究成果設計並開發產品原型，產品經過臨床前驗證與臨床試驗後提出上市申請，取得許可證後則可將產品量產上市，並持續接受上市後監控。而體外診斷醫療器材產品，則於研究階段發現具有臨床意義，且有潛力作為疾病篩選、診斷或病程監視的生物標記後，逐步進行產品的設計開發，訂定產品之臨床規格、技術規格與場域規格(specification)。產品經過設計驗證並完成最佳化調整後，須執行臨床前的分析確效，確認其方法之靈敏度、特异性、準確性、精密度等，並進行臨床驗證，以進一步認定此醫療器材不僅具分析效度，

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組



且達臨床有效性。IVD 惟有獲准取得醫療器材許可證後，始得上市並量產自由販售。在 IVD 產業的市場供需分析上，臨床實驗室選擇發展 LDTs 的原因，一方面是因為市場上沒有針對某項特定疾病的體外診斷醫療器材產品，提供購買使用；另一方面則因應產品上市時效的急迫性。對於前者，無商品化之檢驗試劑提供通常非因其檢測結果不具臨床意義，而因此類疾病的標對象較為侷限，不僅研究不易，加上市場規模之考量，造成試劑廠商投入開發生產的意願不高。對於後者則是臨床應用的急迫性，通常為具高風險商品，或無類似品之新體外診斷醫療器材。由於開發期程從產品構想、設計開發、驗證確效、臨床評估到實際上市，須要歷經相對冗長的時間，而為了可以在新興檢驗技術急速發展的今日，將研究開發的成果儘快應用於臨床，亦成為現今各相關單位積極投入 LDTs 開發的主因。



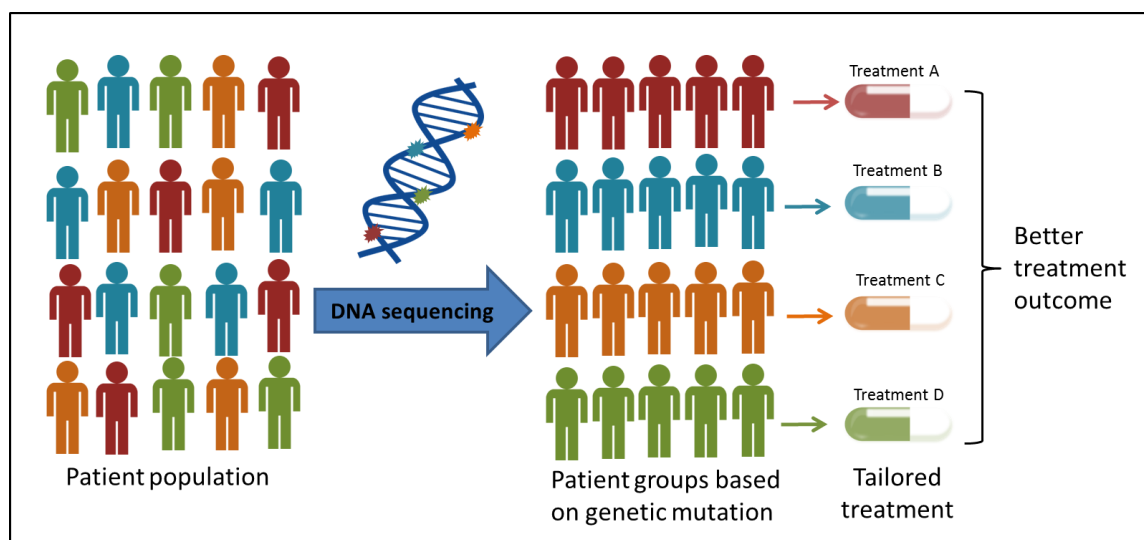
圖一、我國醫療器材產品全生命週期管理^[1]

實驗室自行研發檢驗技術的市場規模與台灣現狀

由於人口逐漸老化的現況，以及群眾意識到早期診斷對疾病治療與控制的重要性，全球臨床實驗室服務的市場持續地增長。而老年人口比例的增加，使得感染性疾病檢測的需求增加，此外也看到與退化性疾病如心血管與腦神經科相關的市場顯著地成長。而



癌症醫學領域除了促成更多早期疾病診斷技術的開發，精準醫療(precision medicine)發展的成果也呈現於癌症病人用藥決策上。根據「全球市場眼光(Global Market Insight)」的報告，至 2015 年，全球臨床實驗室服務的市場規模已達 1969 億美元，預估 2016 至 2024 年仍以每年 6.4% 的速度成長^[2]，這其中很大部分是屬於精準醫療。Research and Market 在 2016 年所發布的報告更指出，全球精準醫療的市場以 11.2% 的年成長率增加，到 2025 年預估可達 1126 億美元^[3]。實驗室自行研發檢驗技術 LDTs 提供了另一個管道，使得體外診斷試劑廠商與臨床實驗室服務，在這龐大的商機中佔有一片天地。



圖二、精準醫療的流程示意圖^[4]。

美國國會在 2016 年底通過了「21 世紀醫療法案 (21st Century Cures Act)」，鼓勵美國在生物醫學研究的創新研發。政策重點包括精準醫學計畫(precision medicine initiatives, PMI)^[5]，以基因體學為基礎，結合資訊科學與醫療技術，達到個人化醫療(personalized medicine)的最終目的，希望用藥可以發揮最大療效並降低副作用產生，進而得到較佳的臨床結果，並減少醫療資源的浪費。從 1990s 年代啟動的人類基因體計畫(human genome project)開始，人類基因資料庫資料的建構已趨完整。次世代定序技術(next generation sequencing, NGS)的發展，使得基因分析可以高通量快速且經濟地得到結果。透過蒐集各族群、各年齡層的基因資訊，研究遺傳變異與人類健康或疾病形成的關聯性，以提供治療選擇等有價值的醫療資訊。以癌症治療為例，過去傳統的癌症藥品治療後，高達 75% 病患沒有良好的反應。而如圖二所示，以定序的方式將病人依基因型分類，並識別為特定藥品的適用族群，提升治療的有效性，亦可降低無謂的醫療支出。如此將患者分群後提供特定藥品的治療模式，美國已核准臨床上使用的體外診斷試劑包括 Life Technologies 公司的 OncoPrintTM Dx Target Test，偵測 23 個基因 DNA 序列上的單核苷酸變

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

異(single nucleotide variants, SNVs)或缺失(deletion)，以及 ROS1 基因融合的情況，作為非小細胞肺癌(NSCLC)的用藥指導^[6]：依據 BRAF V600E 選擇 dabrafenib 合併 trametinib；ROS1 fusions 使用 crizotinib；EGFR L858R/Exon 19 deletion 使用 gefitinib。另外，PraxisTM Extended RAS Panel 則是 Illumina 公司所開發，用於大腸直腸癌藥物的選擇：以檢測 RAS 基因[KRAS (exons 2, 3 and 4)與 NRAS(exons 2, 3 and 4)]中 56 個特定變異進行判斷，若腫瘤檢體中未顯示有變異時使用 panitumumab 治療^[7]。精準醫療除了用於指導癌症病人的用藥外，另一個重要功能則是應用於癌症疾病的篩檢與預防，其中最為一般人所熟知的例子，即為美國著名女星安潔莉娜裘莉，因為家中多名女性長輩深受乳癌疾病所苦，經過檢測之後發現自身也帶有家族性遺傳的乳癌 BRCA1 基因突變，於是經專業醫師審慎考量風險與利益之後，進行預防性的醫療措施-切除乳腺。

不僅美國，全球其他主要國家均陸續規劃投入精準醫療領域，發展基因資訊相關計畫，台灣政府亦積極推動具利基的精準醫療，發展本土特色的精準醫學。目前已協助整合不同的單位，成立台灣癌症精準醫療智識庫暨搜尋平台^[8]。另外中研院也建置了「臺灣人體生物資料庫 (Taiwan Biobank)」，預計 10 年內收集 30 萬筆國人生物基因數據，針對肺癌、肝炎、大腸直腸癌、乳癌、心血管疾病、糖尿病、腦中風、阿茲海默氏症、腎臟病、子宮內膜異位症、氣喘與頭頸癌等 12 種國人常見疾病進行研究。台灣各大醫學中心亦紛紛成立精準醫學中心/基因體專門單位，著力於基因定序及分子檢驗技術的精進，並結合各項疾病的研究成果開發 LDTs。目前此類檢驗主要以產前基因檢測、遺傳疾病基因檢測為大宗，亦包括遺傳性癌症症候群相關的基因檢驗。以台大醫院基因醫學部基因分子診斷實驗室所提供的臨床檢驗項目為例^[9]：在產前基因檢測部分，有染色體晶片分析(Array CGH)、脊髓性肌肉萎縮症(spinal muscular atrophy, SMA)檢查、非侵入性胎兒染色體基因檢測(non-invasive prenatal testing, NIPT)及胚胎著床前基因診斷(preimplantation genetic diagnosis, PGD)，目的為檢查胎兒先天異常或降低懷孕過程的風險，具有重要的臨床意義。但目前此等項目仍屬於自費檢驗，在與醫師討論後，評估父母的狀況與其他臨床資料後，決定是否進行檢查。在遺傳性疾病基因檢測方面，有檢驗結節硬化症(tuberous sclerosis complex)的致病基因 TSC1、TSC2；偽副甲狀腺功能低下症(pseudohypoparathyroidism)的 GNAS1 基因，與偵測甲狀腺髓質癌 (medullary thyroid cancer) 的致癌基因 RET 等。此外，也執行神經退化性疾病的基因檢測，包括巴金森氏症暨相關協調運動障礙症候群、失智症及運動神經元疾病相關的基因群。在癌症預防方面，提供人類已知的癌症相關基因之檢驗，並依據 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline 之建議與其他文獻報告，總共檢查 66 個與遺傳性癌症有關的基因。惟目前提供之分子遺傳診斷檢驗項目，為醫療院所自行開發之檢測系統與服務，是非商品化之 LDTs。依照我國衛生福利部的規定，僅能作輔助診斷或研究性質的宣稱，檢驗結果僅提供醫療專業人員臨床之參考，且須要配合其他臨床資料進行最佳的綜合判

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊FDA
TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

斷。

美國法規管理概述

美國 FDA 定義之實驗室自行研發檢驗技術，是指在單一醫學實驗室中自行研究發展、驗證和使用的檢測方法，僅在研發的實驗室內使用，而未商品化出售予其他醫學檢驗實驗室。臨床實驗室發展之 LDTs，提供病人健康檢測與疾病診斷的選擇，無庸置疑地可為病人帶來許多臨床效益。然而，這些日趨複雜的檢測內容與漸增的受檢人數，所伴隨而來的風險及對病人可能造成的潛在危害不容忽視。有關對病人潛在危害之議題，已於美國 FDA 2015 年之一項針對實驗室自行研發檢驗技術的 20 項研究案例報告中予以揭露，研究結果顯示，有疑慮的 LDTs 試驗的確對公眾健康造成影響^[10]。下文以美國卵巢癌檢測服務為例加以說明。目前在美國，由於卵巢癌尚未有可靠的篩檢方法，使得卵巢癌病人多在癌症已擴散後才被診斷，導致預後不佳，每年約造成 14,000 位病人死亡，因此許多學者以其研究成果為基礎，發展 LDTs 檢驗，提供卵巢癌的偵測。例如 OvaCheck 之「血液測試伴隨演算法建立癌細胞基因圖譜標記」、OvaSure Screening Test 之「卵巢癌四項血液生物標記測試」及 PreOvar KRAS-Variant Test 之「血液或唾液檢體中檢測 KRAS 基因變異」。上述三項檢驗宣稱可以篩檢、偵測卵巢癌或鑑定罹患卵巢癌的風險，惟皆沒有經過嚴謹的驗證，且製造單位過度宣稱其疾病診斷的能力，甚至以錯誤的數據分析，以至於假陽性結果的病人，可能遭受不必要的手術處置，移除健康的卵巢^[11-13]。

為了保護病人的權益，並確保 LDTs 檢測符合其宣稱，美國 FDA 所採取的行動包括提出完整的 LDTs 管理政策，以清楚揭示對 LDTs 產品監督的細節，並希望在保護病人權益前提下，可同時促進醫療產品的創新研發，其詳細內容公布於 2014 年 10 月之兩項指導文件：「實驗室自行研發檢驗技術監控管理架構草案^[14]」以及「實驗室自行研發檢驗技術須執行通知上市與不良事件通報之草案^[15]」。草案公告後，各臨床實驗室、醫療單位、病人與傳統體外診斷試劑(IVD)製造商、政府行政部門與議會等各界廣泛地討論與評議。另外，美國 FDA 亦在實驗室自行研發檢驗技術的討論文件中，綜合整理 LDT 的管理重點，並回應前述之各利益相關者的疑問^[16]。由文件內容可知各方已有共識，皆認為對 LDTs 額外的監督是必要的，然而臨床實驗室組織代表與體外診斷試劑製造業仍提出不同面向的建議，其中下列幾點則普遍被認同：

- 以風險為基礎的方法來監督
- 對特定的檢測，須做獨立的上市前審查
- 以檢測之分析效能與臨床有效性，作為核准基礎
- 以風險等級作分類



- 不良反應通報
- 免除特定類型檢測之上市前審查
- 健全實驗室之品質系統
- 「祖父條款(Grandfathering)」：在明確的日期前已可使用的檢測，將不追溯其是否符合後續建立之監督要求
- 公開檢測性能資訊供大眾取得

LDTs 產品監督單位可由 FDA、醫療保健與醫療補助中心(Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS)之臨床實驗室改進修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA)計畫^{註1}或者結合兩個單位，對 LDTs 產品進行完整但不重複的監督管理。預期監督的架構會著重於新興檢測及顯著調整之中高風險的檢測方法。此外，即使是新興或顯著調整之檢測，除非是特別需要保護的公眾健康議題，若為以下類型的檢測，預期也不會被要求上市前審查、符合品質系統及註冊登記。

- 低風險之 LDTs。
- 罕見疾病使用的 LDTs。
- 傳統的 LDTs (即本檢驗使用之成分組件均是合法於臨床使用且檢驗結果由合格之實驗室專業人員手動進行判斷闡釋，而非由自動化儀器或軟體作中間或最終判斷^[17])。
- 僅作為公眾健康監視用之 LDTs (即檢測僅作為系統性收集檢體並分析公眾數據用於後續計畫、履行及評估公眾健康政策施行)。
- 在 CLIA 認證之執行高度複雜的組織相容性檢測實驗室執行之對偶基因分型、抗體篩選偵測或交叉比對器官及組織或幹細胞之移植相符性。
- 法庭用之 LDTs。

當然主管單位為保護病人免受檢測傷害，仍保留強制要求任一 LDTs 檢測須執行上市前審查、符合品質系統及遵循其他適用規範的權利。當發現缺乏足夠數據佐證分析效率及臨床有效性的 LDTs 檢測、LDTs 製造單位從事欺騙性的促銷或者此 LDTs 可能造成死亡或嚴重健康危害等情況，即可強制執行監管。而在上述豁免之外之 LDTs，則分四年以風險為管理基礎，階段性的進行監督，完成 LDTs 上市前審查的要求。首年要求發生嚴重不良反應與有錯誤報告發布的 LDTs 檢測進行審查；第二年加入用途與「需要取

^{註1} CLIA 是美國政府所制定之臨床實驗室改進修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments)，法案中規定在美國以人類檢體(如，血液、體液或組織)進行試驗作為診斷、預防、治療疾病或用做健康評估的實驗室均須遵守 CLIA 所建立之試驗品質標準規範並取得認證。因此 IVD 試驗進行上市前申請時(510(k) or PMA)，FDA 同時也會判別申請試驗之 CLIA 類別^[18]，另外 2017 年 11 月也公告 510(k)與 CLIA 免除試驗同步申請建議的指引草案^[19]。

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊FDA
TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

得 PMA 許可之 IVD」相同的新發展/調整 LDTs (即已被美國 FDA 認為是高風險的類型)；第三年則把用途與第二等級 IVD 相同之新發展/調整 LDTs 納入；第四年則要求將其他不屬於上述三種類型的 LDTs 也納入審查。另外，LDTs 檢測的分析效度和臨床有效性等資訊必須公開於實驗室網頁或發表於期刊，讓公眾可以取得並了解檢測效能，使健康照護單位和病人，能在獲得充分資訊情況下，決定是否使用 LDTs 檢測。

目前美國已有單位對特定檢測建立健全的驗證標準，例如 National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 與 Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN)。因此美國 FDA 將加強與健康照護專門單位、臨床實驗室、體外診斷試劑廠的合作，商討上述驗證標準是否可用於減輕 LDTs 檢測審查的負擔。若 FDA 認可這些參考標準，相信可以顯著加速 LDTs 的上市前審查。此外，FDA 也預計將第三方審查機制拓展到 LDTs 試驗，例如目前要在紐約州操作的 LDTs 檢測，若未取得 FDA 核准，則需要通過州內健康部門(New York State Department of Health's, NYSDOH) 的臨床實驗室評估計畫(Clinical Laboratory Evaluation Program, CLEP) 審查。未來像 NYSDOH 這樣的第三方評審單位，與 FDA 並不會執行重複性的審查，且其對於 LDTs 檢測審查的結果，將適用於全美而非僅限於紐約州。

在 LDTs 的品質系統要求(Quality System Requirement)方面，因為 CLIA 的認證與 FDA 品質系統要求的條件並非完全一致，故當 LDTs 由 CLIA 認證實驗室製造，並擬申請美國醫療器材許可證時，FDA 不僅會充分認可已經符合 CLIA 的認證，且會著重於評估三個未被涵蓋於 CLIA 認證範圍中的 FDA 品質系統要求，包括：設計管制(design control)、驗收活動(acceptance activities)及履行矯正預防措施的步驟(procedures for implementation corrective and preventive action, CAPA)。因此現行提供 LDTs 服務的醫學實驗室如擬商業化，可能於 LDTs 檢測的設計研發階段，須將矯正預防措施(CAPA)納入考量，如此將有助於實驗室可以持續提供改善後的檢測。另外，為持續監視市面上的檢測是否確實達成其宣稱，LDTs 檢測仍有上市後監控，即使實驗室調整之檢測步驟，未經過 FDA 或第三方驗證單位審查，仍可經由這樣的監督，持續收集了解檢測的效能。上市後監控可由第三方驗證單位執行，此項監督可以鑑別出效能不佳或有其他安全疑慮的檢測，並可正確地得知其檢測效能。

有關前述兩項美國 FDA 對於 LDTs 之指導文件，其最終版公布與實施的期程，也在 2017 年 1 月發表之實驗室自行研發檢驗技術的討論報告中說明^[16]。美國 FDA 認為在通過公眾討論以取得適切的監督模式，並且於國會授權委員會立法制定出解決的方式之前，不會將 2014 年發布的草案做最終的定案。概括而言，美國 FDA 與其他利益相關者，均認為實驗室自行研發檢驗技術，是須要進一步被監督。醫療保健與醫療補助中心也期望 FDA 可以在決定臨床適用性範圍之前，審查 LDTs 檢測的分析效度與臨床有效性。此



外，在 LDTs 的特殊性與檢測分析效度和臨床有效性之間，合理取得平衡也很重要。而在監督方面亦應以有效率的方法進行，宜有效運用 CLIA 的驗證要求，避免作重複審查；然而也須考量 CLIA 認證僅針對檢測的實驗室，而 LDTs 管理的重點則希望在保護病人的前提下，同時保有 LDTs 檢測技術的使用與創新。

台灣法規管理現況

我國衛生福利部食品藥物管理署(TFDA)已陸續核准多項基因檢測產品之體外診斷醫療器材許可證，惟實驗室自行研發之檢測服務，則因未商品化，皆屬於暫時不予列管(enforcement discretion)的醫療器材。為因應精準醫療的快速發展，落實精準醫療的管理政策，並促進相關產業的發展，TFDA 目前正進行 LDTs 管理機制之研究，並研擬相關規範，惟截至目前為止，草案尚未公告。以下依據現有蒐集的資料，預測未來法規發展的方向，作為關切我國 LDT 法規進程的單位及相關業者的參考。

LDT 檢測的管理與分級分類

衛福部食藥署針對 LDT 檢測，將進行適度的管控，管理機制主要參考國際及美國規範。目前醫療器材乃依據風險的高低加以分級，LDTs 亦可能參考 CLIA 分類規範(CLIA Categorizations)，將檢測類型依複雜程度(complexity)進行分類管理。

CLIA 對於檢測的分類，是依據七大項目得分來判定，此七大項目分別為：1) 進行檢測所需具備的知識；2) 執行檢測者的訓練與經驗；3) 檢測材料的穩定程度和製備難易度；4) 檢測步驟是否須人員嚴密監控；5) 校正品/品管品與能力測試用之材料是否穩定容易取得；6) 檢測發生錯誤的排除與設備維持的能力需求；以及 7) 對於檢測結果是否需要獨立的闡釋和判斷(表一)。分數總和在 12 分(含)以下的為中度複雜性(moderate complexity)試驗，分數在 12 分以上的為高度複雜性(high complexity)檢測，另外低複雜度的則為免除管制的檢測(waiver tests)^{註2}。依據 CLIA 的分類規範，豁免管制的測試必須是易於操作、結果顯而易知，且在不當操作的情況下，也不會對人體造成傷害，此等檢測僅須依循產品說明書，就可在實驗室操作，無須額外的品質管理。

^{註2} 在美國，免除管制的檢測(waiver tests)如 42CFR493.15(c)條文所列，此外 FDA 核准為家用或 OTC 用的檢測自動分類為免除管制的檢測(waiver tests)，其餘皆由 CLIA 分類規範分為中度或高度複雜度檢測。



表一、CLIA 之檢測分類評分表

分類依據 Categorization Criteria	分數 Score	依據內容
知識	1	(A) 執行試驗僅需最少的科學知識；(B) 執行試驗所需知識可經由在職訓練獲得
	3	須具備特定科學與技術知識已執行試驗之分析前、中、後步驟
訓練與經驗	1	(A) 分析前、中、後期試驗步驟僅需最少的訓練；(B) 僅需有限的操作試驗經驗
	3	執行分析前、中、後期試驗步驟具備專業的訓練或執行分析需有豐富經驗
試劑與材料 準備	1	(A) 試劑/材料穩定且可信賴；(B) 試劑與材料為預先包裝或不需要事先劑量、不需特別處理、無須執行預防措施與儲存
	3	(A) 試劑/材料不穩定或需特別處理以確保其可靠度；(B) 試劑/材料準備含手動步驟，如重量或體積測量
操作步驟特性	1	步驟執行為自動化操作(如:定量取液、溫度控制或定時)或容易管制
	3	操作步驟須密切監控、樣本需特殊處理、精準控制溫度與時間、精確取量或額外的計算
校正、品管與 能力試驗材料	1	(A) 校正物穩定易取得；(B) 品管品穩定易取得；(C) 外部能力試驗材料穩定(若可取得)
	3	(A) 校正物若可取得，可能不穩定；(B) 品管品無法取得或不穩定；(C) 外部能力試驗材料若可取得，可能不穩定
錯誤排除與 設備維持	1	(A) 試驗自動排除錯誤、自動校正或清楚描述僅需最少的判斷；(B) 很少需要設備維護且容易執行並由製造商提供維護
	3	(A) 試驗無法自動排除錯誤、需要直接介入並決定如何解決多數問題；(B) 設備維護需要專業知識、技術與能力
結果闡釋與判 斷	1	(A) 分析前、中、後期試驗步驟僅需要最少的闡釋與判斷；(B) 解決問題僅需有限的獨立闡釋與判斷
	3	(A) 分析前、中、後期試驗步驟需要大規模的獨立闡釋與判斷；(B) 解決問題需大規模的獨立闡釋與判斷

依據上述原則與現有產官學研界共識，在台灣預期可能屬於免除上市前審查之 LDT 項目包括：

- 低風險之 LDTs
- 罕見疾病使用的 LDTs
- 傳統的 LDTs
- 僅作為公眾健康監視用之 LDTs
- 對偶基因分型、抗體篩選偵測或交叉比對器官及組織或幹細胞之移植相符性
- 法庭用之 LDTs



- 新興傳染病之 LDT
- 非疾病篩檢、診斷或追蹤用 LDT

品質管理系統

台灣目前臨床實驗室主要依循 CLIA 或者 ISO 15189 之品質管理系統要求，此乃符合國際產業的趨勢，因此仍建議 LDT 檢測之研發單位參考 CLIA/ISO15189，並建立品質管理系統。

CLIA 品質管理系統 (CLIA Quality System) 如美國法規 (Code of Federal Regulations) 42 CFR 493.1200 條文內容所述，主要是要求操作非免除管制 (nonwaived) 檢測的實驗室，須符合一定的規範^[20]。首先對於檢測的完整步驟 (分析前、中、後)，須建立品質系統程序，並執行與監控檢測的每個階段；實驗室的品質系統須含品質評定單元，不斷地監測其鑑別、評估與問題解決的情形，確保實驗室性能可持續地改善；最後針對不同專科 (specialties) 與次專科 (subspecialties) 的檢測，則另須符合條文 493.1201~493.1227 內容之要求。

ISO 15189 則是針對醫學實驗室的品質與能力要求，所建立的國際標準^[21]。其引言中指出醫學實驗室服務內容包含檢測申請、病人準備、病人鑑別、檢體採集/運送/儲存/測試、數據的驗證/分析/判讀、報告的形成和解釋以及疾病的診斷和通知，另外還須考量醫學實驗室工作內容的安全與倫理。此標準可適用於目前常規的醫學實驗室服務，及其他特定學科的檢查。內容包含管理要求 (management requirements) 與技術要求 (technical requirements) 兩大部分，當醫學實驗室達到 ISO 15189 標準，即表示此實驗室有能力可以提供經技術驗證過的一致性結果。

上市後管理

LDTs 產品上市如符合醫療器材之定義^{註3}，上市後管理可以參考現行醫療器材不良事件的通報要求。現行醫療器材在國內上市後，當懷疑有醫療器材引起的嚴重不良反應，醫療機構、藥局、藥商應在期限內進行通報，民眾亦可主動通報^[22]。

結語

發展實驗室自行研發檢驗技術 (LDTs) 是現今醫學檢驗的新趨勢，因為 LDTs 具有快速提供使用，容許大幅度創新的優點，然而如何在創新應用與病人權益保護之間取得平衡，一直是目前管理上討論的重點。配合精準醫療計畫的推動，實驗室發展的新技术大

^{註3} 藥事法第 13 條、醫療器材管理法草案第 3 條



量地湧現，協助臨床醫師提供病患適當的治療選擇。而我國政府長久以來一直致力於生醫領域的研究，希望將大量轉譯醫學研究成果應用於臨床檢測、診斷、治療與監控等。如何將精準醫療扎根茁壯是台灣生技產業當前重要的課題，而完整的政策與法規的配套措施，更是扶植整個健康醫療產業發展的重要環節。本文針對實驗室自行研發檢驗技術，整理當前美國的管理模式與國內管理規範可能研擬的方向，希望提供 LDTs 的研發單位對國內法規發展有所了解，也期望我國可以儘快完成相關管理規範，以提供產業界依循，達到促進產業發展與增進病人福祉之目的。

目前產官學研各界對於 LDTs 檢測管理多持正面的態度，認為是可以提升民眾醫療保健水準，也對生技產業發展有所助益。惟仍希望在保障病人得到安全、有效的檢測之餘，亦能保有產品的創新性。並期許未來能有完備的機制，將醫事機構或產業界所研發之符合醫療器材定義的 LDTs 檢測及執行檢測的實驗室，均導入相同的管理模式，且能與國際法規協和(harmonization)及接軌，以達到國際間的相互認證。

參考文獻

1. 我國醫療器材管理制度(投影片),衛生福利部食品藥物管理署醫療器材及化妝品組,黃育文博士/科長。
2. Clinical Laboratory Services Market Size By Test (Human & Tumor Genetics, Clinical Chemistry, Medical Microbiology & Cytology, Other Esoteric Test), By Service Provider (Hospitals, Stand-Alone Laboratories, Clinics), Industry Analysis Report, Regional Outlook (U.S., Canada, Germany, UK, Japan, China, Brazil, Mexico, South Africa), Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share & Forecast, 2016 – 2024. Global Market Insight, 2016.
3. Precision Medicine Market Analysis & Trend - Therapeutics, Application- Forecast to 2025. Research and Market, 2016.
4. Lee YT and Oon CE. Cancer and Precision Medicine. Scientific Malaysian. 2017. <http://magazine.scientificmalaysian.com/web-exclusive/cancer-precision-medicine/>
5. NCI and the Precision Medicine Initiative®, <https://www.cancer.gov/research/areas/treatment/pmi-oncology>
6. (P160045) Oncomine Dx Target Test, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 06/22/2017)
7. (P160038) Praxis Extended RAS Panel, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 06/29/2017)



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

8. 精準醫療藥品/醫材(試劑)發展趨勢與應用研討會：精準醫學下的醫療器材發展策略，2017年5月18日。
9. 台大醫院基因醫學部基因分子診斷實驗室 <http://www.genetics-core-ntuh.tw/index.php>
10. The Public Health Evidence for FDA Oversight of Laboratory Developed Tests: 20 case studies, Nov 16, 2015.
11. Baggerly K, Morris J, Coombs K. Reproducibility of SELDI-TOF protein patterns in serum: comparing data sets from different experiments. *Bioinformatics*. 2004;20(5):777-85.
12. Buchen L. Missing the mark: Why is it so hard to find a test to predict cancer? *Nature*. 2011;471:428-32.
13. Pharaoh PD, Palmeiri RT, Ramus SJ, et al. Ovarian Cancer Association Consortium. The role of KRAS rs61764370 in invasive epithelial ovarian cancer: implications for clinical testing. *Clin Cancer Res*. 2011;17(11):3742-50.
14. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories- Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs), document issued on Oct 3, 2014.
15. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories- FDA Notification and Medical Device Reporting for Laboratory Developed Tests (LDTs), document issued on Oct 3, 2014.
16. Discussion Paper on Laboratory Developed Tests (LDTs), January 13, 2017.
17. Component that are legally marketed for clinical use refer to general purpose reagents, immunohistochemical stains, and other components marketed in compliance with applicable FDA regulatory requirements, e.g., properly labeled for *in vitro* diagnostic use (21 CFR 809.10(a)(4)) and manufactured in compliance with quality system requirements (21 CFR part 820).
18. Administrative Procedures for CLIA Categorization, Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, document issued on Oct 2, 2017.
19. Recommendations for Dual 510(k) and CLIA Waiver by Application Studies, Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, document issued on Nov 29, 2017.
20. 42 CFR 493 - LABORATORY REQUIREMENTS
<https://www.gpo.gov/fdsys/granule/CFR-2011-title42-vol15/CFR-2011-title42-vol15-part493/content-detail.html>



21. ISO 15189:2012(en) Medical laboratories — Requirements for quality and competence,
<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15189:ed-3:v2:en>
22. 醫療器材不良事件通報
<http://www.fda.gov.tw:8080/TC/siteContent.aspx?sid=4243#.WjC9q1WWapo>
23. 臨床實驗室品質與能力特定要求工作坊：臨床實驗室自行研發檢驗技術經驗分享，
2017年8月31日。