



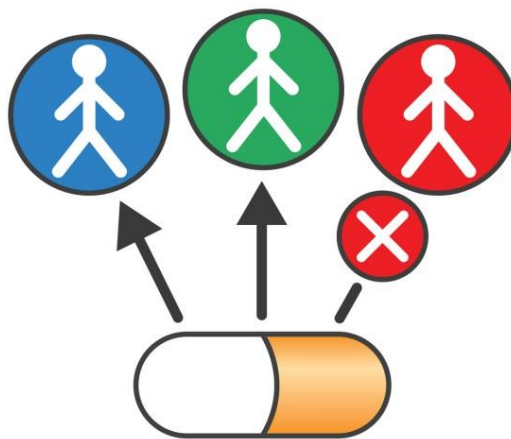
致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

伴同式體外診斷醫療器材之法規管理現況及趨勢

曾子玲¹

前言

隨著生物科技的精進以及全球生醫產業的蓬勃發展，個人化醫療(personalized medicine)已於近年成為耳熟能詳的名詞。依據美國FDA(U.S. Food and Drug Administration)之看法¹，個人化醫療是針對病人個人量身訂製的，須仰賴不同檢測方法(基因突變、蛋白表現等)來了解哪些病人可以從特定的藥品治療中受益，亦或是，哪些病人不應該接受某些藥品。由此可見，伴同式體外診斷醫療器材^{註1}的發展與個人化醫療的進展可謂是息息相關的。美國FDA於2014年起便積極與藥商及醫療器材廠合作，共同研擬伴同式體外診斷醫療器材(In Vitro Companion Diagnostic Device, CDx)的管理模式，以保障病患的用藥安全。



圖一、示意圖說明 CDx 可辨識適用特定藥品的族群以及會因特定藥品而產生副作用的族群^{註2}

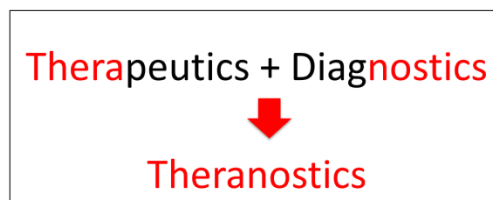
¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組

^{註1} 雖美國與歐盟通用之原文用字有所不同，本文統一以 CDx 來代表「伴同式體外診斷醫療器材」，但個別章節的原文用字將因地域特性而有所不同 (美國: in vitro companion diagnostic device, CDx ; 歐盟: companion diagnostics)。

^{註2} Photo credit to the U.S. Food and Drug Administration.



伴同式體外診斷醫療器材「CDx」一詞源始於1998年，美國FDA同時核准單株抗體癌症藥物Herceptin[®] (賀癌平)以及DAKO公司所生產的HercepTest。Herceptin[®]是第一支可用於治療實體腫瘤(solid tumor)的DNA重組(DNA recombination)人源(humanized)單株抗體，其作用機轉(mechanism of action, MOA)係藉由與人類上皮因子第二型接受器(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的專一接合，阻斷因HER2過度表現(overexpression)所產生的細胞內訊息傳遞(intracellular signaling)以及利用引發抗體依賴型細胞毒性 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)，進而阻止癌細胞的過度增生及毒殺癌細胞。然而，臨床結果顯示並非於所有乳癌病人的HER2都會過度表現，僅約1/4臨床病人族群有此情形，因此當時開發Herceptin 的藥廠Genentech(現為羅氏藥廠Roche)^{註3}為達精準用藥，讓病人可免於不必要的藥品副作用，且為了避免因臨床實驗室與實驗室之間的檢測差異而增加用藥風險，與DAKO公司聯合開發可準確檢測HER2表現量的CDx檢測試劑，用以評估病人是否受益於賀癌平治療^[2]。而自當時FDA同時核准藥品及其對應搭配用以偵測生物標記的檢測試劑之作為開始，正式宣告治療診斷(Theranostics)時代的來臨^[2]。



圖二、治療診斷(Theranostics)

CDx 可視為體外診斷醫療器材 (In Vitro Diagnostics, IVD) 的一種類型，依據美國 FDA 於 2014 年 8 月所發表的「In vitro Companion Diagnostic Devices」指引之定義，此類醫療器材可用來協助特定治療用產品(therapeutic products)^[3] 達到：

- 辨識最有可能因接受該治療而受益的病人。
- 辨識可能因接受該治療而產生嚴重副作用(serious adverse effect)風險增加的病人。
- 監測病人於接受該治療後的反應(treatment response)，提供醫護人員即時的使用藥評估 (如用藥頻率、劑量、斷藥等)，以確保藥品的安全性及有效性。

註³ 羅氏藥廠(Roche)已於 2009 年併購 Genentech 藥廠。



- 辨識經充分臨床研究證實、可安全及有效地使用該治療產品的特定病人族群。

由於不同種族、環境等因素均會影響腫瘤細胞的基因變異性(variability)與多樣性(heterogeneity)，不同病人族群用相同的標靶藥品治療，所產生的有效性及抗藥性均可能不同。而這些不確定性，使臨床醫師對病人進行診斷(diagnosis)、治療方式(treatment)、用藥預測(prognosis)、監視(monitored)等評估添加更多的挑戰。

有鑒於此，各國近年已積極投入精準醫療的推動。英國政府於2014年推動「十萬基因體計畫」(100,000 Genomes Project)，希望藉由癌症病人定期接受DNA定序檢查，以建置完整精準醫療資料庫。美國亦於2015年由歐巴馬前總統宣布推動「精準醫療計畫」(Precision Medicine Initiative)，且於隔年簽署通過「21世紀醫療法案」(21st Century Cures Act)，提供相關單位(如National Institute of Health及FDA等)法源依據及資源，加速醫療藥品與醫療器材之研究、創新、及審議。此外，中國也於2017年將精準醫療領域納為第13個5年規劃綱要(簡稱「十三五」)的重點，預計將於2030年前投入人民幣600億元，以推動精準醫療技術發展，包含建立基因組數據庫、推動疾病生物標記研究與應用、實現基因組信息與電子病歷的有效連接、打造精準醫療專科及精準醫療試點醫院等^[4]。

由此可見，精準個人化醫療的趨勢已然成形，而伴同式診斷醫療器材更是精準醫療中重要的一環，以及未來醫療發展的重要方向。本文將介紹美國、歐盟及亞洲現有之CDx相關管理法規，以及國際當前最新的法規管理趨勢。

美國伴同式診斷醫療器材規範

FDA於2014年公告的指引^[3]中以Herceptin (trastuzumab) 為例，探討藥品與CDx搭配使用的有效性及重要性。臨床資料顯示，當病人腫瘤細胞沒有過度表現HER-2 (HER-2 negative)時，Herceptin treatment 是沒有顯著效果的。由於CDx屬IVD的一類，其分析效能試驗(analytical performance)需達到與一般IVD相同的臨床前測試要求(如敏感度(sensitivity)、特異性(specificity)、精確度(accuracy)、安定性(stability)等)，另需建立該試劑與藥品搭配使用的臨床效能評估(clinical performance)，以及臨床意義(clinical significance)。



FDA建議並鼓勵廠商同時開發治療用產品及與其對應之CDx，於2016年公告共同開發(codevelopment)指引，提供藥品商及醫療器材廠參考^[5]。然而，因CDx的多樣性，會有無法同時開發的情形，例如，擬申請CDx可能為：新醫療器材 [如檢測項目為新分析物(new analyte)]、有類似品醫療器材但與已上市產品為不同製造廠生產，亦或該CDx為已上市產品，擬申請擴增適應症等多種情況，故，FDA於2014年所公告的指引中述明，CDx及其對應搭配使用的藥品須要分別依據原有的法源，確認審核該產品的權責歸屬及標準制定。FDA各部門單位將合作審查，以治療用產品的背景為前提，進行產品核定的綜合評估。以下列舉FDA公告之3種CDx可能核准上市情境以及仿單標籤刊載原則：

一、新治療用產品(Novel therapeutic products)

當FDA進行新藥品評估時，將同時評估用藥時使用CDx的必要性 (essential)，以確保用藥的安全性及有效性(safe and effective)。當判定CDx檢測為必要時，FDA會先確認CDx已經通過適當驗證(validation)，且符合適用的標準後，同時(contemporaneously)核准藥品及其相對應的CDx。如果CDx的驗證確效未達標準，FDA無法確保該醫療器材的安全性和有效性時，FDA將不會核准該新藥的上市或新適應症的擴增。

二、僅核准藥品但不核准CDx

如FDA基於安全性及有效性因素暫無法核准CDx上市時，FDA將以公眾利益為考量，若藥品上市的益處大於其可能產生副作用之風險，FDA擬斟酌優先核准藥品上市，並預期該藥品相對應的CDx亦應接續依循一般申請上市途徑送件，待此CDx醫療器材核准上市後，再申請藥品適應症的變更。此狀況可能發生在下述兩種情境：

- (一) 用於治療嚴重或危及生命(life-threatening)的新治療用產品
- (二) 已經核准的治療用產品

三、一般性原則

FDA預期藥商於開發藥品時，應自我評估擬開發產品對於CDx的需求，並納入研發計畫中。FDA並不會限制CDx的製造廠須與藥品製造廠相同，可由同藥廠自行開發CDx，亦可與醫療器材廠聯合開發。



- (一) CDx之分級分類以及法規途徑，將採風險管理方式(risk-based approach)，以醫療器材對病人所產生的風險，以及基於醫療器材宣稱的預期用途或效能(intended use)與可合理確保安全性與有效性之必要管制等作為法規途徑之評估依據。FDA將綜合評估CDx的風險性及可採用之風險減輕管制措施，進而決定醫療器材應採取之 510(k)或PMA申請途徑。
- (二) 如申請產品為已上市IVD產品，但擬增加宣稱特定藥品的相關性，成為藥品的伴同式診斷器材CDx，FDA擬依照21CFR807.81(a)(3)(ii) 所述，認定該變更為適應症重大變更(major change or modification in the intended use of the device)，並要求廠商重新提交額外的上市前資料，如21CFR814.39 PMA supplements。
- (三) 如擬申請產品為新CDx，其用途及效能均與已上市CDx產品相同，惟製造廠、技術特點(technological characteristics)不同，則該CDx應遵照適當的上市途徑(如510(k)或PMA)申請上市。

四、CDx 仿單、標籤 (Labeling)

依據IVD仿單標籤刊載原則(21CFR809.10(a)(2))，IVD的預期用途或效能應刊載於標籤及仿單上，故CDx應沿用此原則，將已核准可搭配使用的治療用產品名稱刊載至標籤及仿單上。如擬申請上市產品已提供足夠的證據說明該產品可對應適用於某種特定類型的治療用產品(a class of therapeutic products)(即非單一治療產品)，則應將此類型治療用產品刊載至仿單標籤中。

歐盟伴同式診斷醫療器材規範

歐盟理事會及議會(European Council and Parliament)於2017年5月發布醫療器材的重大法規變更，並於同月開始生效與起算5年的過度期。此次的變更係將原有的醫療器材指令(MDD)、體外診斷醫材指令(IVDD)升級為歐盟醫療器材法(MDR, EU Medical Device Regulation 2017/745)^[6]，及體外診斷醫療器材法(IVDR, EU In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation 2017/746)^[7]，其內容大幅增加對醫療器材製造廠的法規要求，且將於2024年5月26日全面實施。此次IVDR的重大改變除包含醫材申請途徑及技術文件要求外，另包含以下規範：



- 一、No grandfather clause (沒有祖父條款)，意指，每一個現已於歐盟上市的醫療器材均須重新依照 IVDR 規範進行申請上市審核。
- 二、EUDAMED (European Databank on Medical Devices 歐盟醫療器材資料庫)，醫療器材資訊含 UDI、臨床試驗等均須上傳登錄。
- 三、Person responsible for regulatory compliance (法規人員)，製造廠^{註4}、歐盟授權代表(EU-authorized representative)須指派至少一人，其學經歷符合規範來負責以下合規(regulatory compliance)事務：
 - 產品效能評估(performance studies)
 - 上市後監控(post-market surveillance)
 - 產品安全監視(vigilance)
 - 技術文件/合規宣告 (technical document/ declaration of conformity)
 - 確保醫療器材生產符合品質系統管規範(quality management system)
- 四、定義製造廠、授權代表、進口商(importer)、經銷商(distributor)等各單位的權責範圍及角色。

符合性評估 (Conformity assessment)

不同於原有的 IVDD 正面列舉納管品項，IVDR 採取以風險為基礎之方式 (risk-based approach)，將醫療器材依照不同風險等級由低到高進行分級 (Class A~D)。因此，許多原本未被 IVDD 納管或列為自我宣告(self-declaration)的產品，將被 IVDR 納入需歐盟公告機構 (notified body)上市前審查的管轄範圍內。

如圖三所示，伴同式體外診斷醫療器材(companion diagnostics)將成為 Class C 等級醫療器材，並可經由以下兩種不同送件方式進行上市申請：

- 以提供品質系管理統及技術文件進行符合性評估 (conformity assessment based on a quality management system and on assessment of technical

^{註4} 雖此法不強制要求 Commission Recommendation 2003/361/EC 所定義之微型或小型企業(micro or small enterprises)製造廠須指派特定法規人員，但仍建議該製造廠應有相關、可隨時支配及長期配合的人員。



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

documentation)

- 提供實品檢驗及品質保證文件進行符合性評估 (conformity assessment based on type-examination and on production quality assurance)

Conformity assessment		風險等級 (Classification)					
		A	B	C	C	D	D
EU declaration of conformity	Annex III	●					
quality management system assurance	Annex IX		●	●		●	
assessment of technical document	Annex IX 4.1-4.8		●	●			
	Annex IX 6.1					●	
type examination (includes tech document)	Annex X				●		●
production quality assurance	Annex XI				●		●
companion diagnostics(CDx) (CA consultation)	Annex IX 5.2			●			
	Annex X 3				●		
verification by EU ref lab						●	●

圖三、各風險等級醫療器材須提交之符合性評估文件(其中，高風險產品，Class C 及 Class D 醫療器材僅有兩種方式提交符合性評估文件)

除此之外，歐盟公告機構進行 CDx 產品符合性評估時，另需向歐洲藥品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 或各國的衛生主管機關(competent authority, CA) 提出可對應搭配使用藥品的合理性、安全性、及有效性的正式諮詢。此外，如執行產品效能評估(performance studies)涉及侵入式手術(surgically invasive procedures)或干預式研究(interventional study)，則應送計畫書至當地會員國(member state)相關監管單位，待核准後再予執行。

因 IVDR 將 CDx 定義為 IVD 試劑的一種，除上述文件外，尚應提供以下 IVD 產品應檢附資料：

- 技術文件(Technical document)

技術文件應包含：

- 產品敘述及規格(device description and specification)
- 產品設計及製造(design and manufacturing)
- 產品效益及風險(benefit- risk analysis)



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



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

- 安全性與功效性評估摘要(summary of safety and performance)
- 標籤及使用說明書(labels and instruction for use)
- 一般安全性及效能要求(general safety and performance requirements, GSPR)
- 產品驗證及確效(product verification and validation)
- 上市後監控計畫(post-market surveillance plan)

其中，產品驗證及確效應包含下列資料：

一、分析效能評估報告(Analytical performance evaluation)

IVDR 分析效能所要求項目與國內「體外診斷醫療器材查驗登記須知」所稱之臨床前測試相當，以該醫療器材對宣稱可偵測的分析物(analyte)進行試驗評估。評估項目應包含：

靈敏度(sensitivity)、特異性(analytical specificity)、真實性(trueness)、精密度(precision)、再現性(repeatability and reproducibility)、準確性(accuracy) (resulting from trueness and precision)、偵測極限 (limits of detection, LOD)、定量極限(limit of quantification, LOQ)、可測範圍(measuring range)、線性測試(linearity)、閾值(cut-off value)、內生性及外生性干擾(endogenous and exogenous interference)與交叉反應(cross reactions)之控制等。

如分析物為新生物標記(new biomarkers)或該生物標記尚未經驗證，亦無學術理論依據可供參考，且亦無已被公認的分析參考方法(reference methods)，則將不易證實該醫療器材的準確性及效度(validity)。因此，如果無相對的比較方法(comparative methods)可用來檢測該醫療器材的效能，則建議使用已有良好且完整紀錄(well-documented)的試驗方法進行檢測，或以複合參考標準(composite reference standard)的方式進行比較。如上述方式均不可行，則需另外進行臨床效能研究，並將此新醫材效能與臨床現有標準進行比較。

二、臨床效能 Clinical performance

製造廠可提供臨床效能研究(clinical performance studies)、同儕審查科學文獻期



刊(scientific peer-review literature)、或以常態性檢驗數據所整理發表的學術論文作為評估依據，但是，前述之文章內容應包含：診斷靈敏度(diagnostic sensitivity)、診斷特異性(diagnostic specificity)、陽性預測值(positive predictive value)、陰性預測值(negative predictive value)、概似比(likelihood ratio)、以及正常人與病人預期數值(expected values in normal and affected population)。

三、科學效度(Scientific validity)

製造廠可提供以下資料以證實擬偵測的分析物適合該醫療器材所使用之方法學進行檢測：學術理論依據、專家共識意見、觀念證實研究結果(proof of concept)、或臨床效能研究。

亞洲規範

亞洲地區各國對醫療器材納管方法不盡相同，因此，本文主要依據亞洲醫療器材法規協會^{註5} (Asian Harmonization Working Party, AHWP) 工作小組(Work Group, WG)於 2017 年 9 月所公告研擬之調合後 CDx 技術指引草案^{註6} 進行說明。此草案提供了下述臨床效能評估方法指引^[8]。

- 干預式臨床試驗研究應遵守赫爾辛基宣言。
- CDx 臨床試驗應採用隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)。如於試驗隨機分配前，擬將病人依照特定生物標記將受試者排除或納入試驗中，則須提供說明其合理性(justification)。
- 前瞻性-回顧性臨床試驗設計(prospective-retrospective study design)可使用剩餘檢體進行，並應與標準方法(reference method)進行比較性研究(comparative study)或與同類型樣本進行隨機對照試驗。
- 如符合下列情形，則可接受選擇以單臂試驗(single arm study)進行臨床試驗：

^{註5} AHWP 係由我國、中國大陸、香港、南韓、新加坡、馬來西亞、菲律賓、印尼、泰國、及印度等 10 個亞洲經濟體之衛生單位成立之法規協會，並已有 31 會員國參與其法規的調合。

^{註6} 「Guidance for Additional Considerations to Support Conformity Assessment of Companion In Vitro Diagnostic Devices」。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



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

樣本數不足，藥品反應率(response rate) 為試驗的主要變因，且該藥品已有世代研究(cohort study)臨床試驗的藥品反應率數據供參考。

- 應提供說明擬申請 CDx 與現有臨床檢測方法的性能評估，以及使用該檢測方法的藥品反應率。

展望及趨勢

真實世界證據(Real world evidence, RWE)

RWE 係指非由臨床試驗所收集到的臨床使用證據。不同於真實世界數據(real world data, RWD)，RWE 係使用有相關性(relevance)及可靠性(reliability)的 RWD 進行分析、確認後的結果。

使用 RWE 來佐證、支持法規及審查決定(regulatory decision)的構想，源起於美國 FDA 於 2015 年發表的「Optimizing FDA's Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing Diagnostic Test- Preliminary Discussion Paper」^[9]。該文章詳盡探討了 NGS 定序產品的挑戰與機會。其中提到，以過往查驗登記的要求，凡該產品宣稱可辨識到與疾病相關的基因位點變異(gene variant)應該都要提供數據，以證實該位點變異與特定疾病或症狀之臨床意義(clinical meaning)。但由於 NGS 俱有可同時偵測多位點的特殊性能，常可偵測到罕見的位點變異(rare variants)。有鑒於此，FDA 意識到，如比照以往的要求，每個位點皆須執行 RCT 臨床試驗以建立位點變異與疾病之關聯性，是不務實的。因此，文章中指出，FDA 擬尋找幾個一般大眾可免費取得的數據資料庫(如 NIH「National Human Genome Research Institute」所策劃監督(curated)的 The Clinical Genome (ClinGen) Resource 以及 NCBI「National Center for Biotechnology Information」主辦的 ClinVar database)，並由 FDA 參與評估數據的真實性，可靠性，有效性，及完整性等，則當 FDA 發佈認可該資料庫數據時，各單位則可引用該資料庫作為支持部分上市前送審(premarket submission)所需的資料。

爾後，FDA 於 2017 年 8 月正式公告一篇使用真實世界證據支持醫療器材查驗登記指引「Use of Real - World Evidence to Support Regulatory Decision - Making for Medical Devices」^[10]，內文探討定義真實世界證據(evidence)以及真實世界數據(data)，且說明 FDA 對資料來源，資料處理，蒐集等要求。舉例說明，如果製造廠擬使



用真實世界證據佐證擬申請上市產品用於病人的安全性及有效性，FDA 首先會鼓勵該製造廠申請送件前(pre-submission)諮詢，促使製造廠與 FDA 討論擬使用資料庫之完整性、可靠性(reliability)及資料蒐集的偏差(bias)。FDA 同時鼓勵製造廠應於利用及分析真實世界證據之前，提供前瞻性設計計畫(prospective design plan)與 FDA 討論，之後並實際依照該計畫執行，以降低偏差。除此之外，FDA 也提醒，如欲使用真實世界證據支持特定醫療器材，則該電子資料庫須有刊載與此醫療器材明確的連結(如 UDI 等資訊)。

結語

隨著近年分子標靶治療(molecular target therapy)如 PD-L1、PD-1 等抗體藥物的積極開發以及相對應搭配檢測 CDx 的快速發展，各國法規單位已紛紛意識到 CDx 檢測結果的可靠性、有效性及必要性，而對於 CDx 的法規要求也隨之逐漸明朗化。如此，整體環境將有利於推動醫療產業及精準醫療的發展。除此之外，雖然現階段 FDA 僅針對醫療器材提出使用 RWE 的想法，尚未擴及藥品，但因為美國國會已於「21 世紀醫療法案」第 3022 節(section 3022)明確規範 FDA 須於該法案實施的兩年內制定監管架構(regulatory framework)，並於 5 年內提出指引草案，爰此，未來醫療產品可望大幅的縮短上市時程，醫療產業的蓬勃發達指日可待。

參考文獻

1. US FDA 「Personalized Medicine and Companion Diagnostics Go Hand-in-Hand」
<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm407328.htm>
2. Gilham, I. (2002). Theranostics: An emerging tool in drug discovery and commercialisation. Drug Discov. World, 1(3), 17-23.
<http://www.ddw-online.com/personalised-medicine/p148484-theranostics-an-emerging-tool-in-drug-discovery-and-commercialisation-fall-02.html>
3. In vitro Companion Diagnostic Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. FDA. (Document issued on: 06/08/2014)



4. 粵府辦〔2017〕12號《廣東省人民政府辦公廳關於促進和規範健康醫療大資料應用發展的實施意見》。
5. Principles for Codevelopment of an In Vitro Companion Diagnostic Device with a Therapeutic Product. Draft Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. FDA. (Document issued on: 15/07/2016)
6. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.
7. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU.
8. Guidance for additional considerations to support conformity assessment of Companion In Vitro Diagnostic Devices. AHWP TC WG2. (Document issued on: 04/09/2017)
9. Optimizing FDA's Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing Diagnostic Test-Preliminary Discussion Paper. FDA. 2015
10. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. FDA. (Document issued on: 31/08/2017)