

實驗室自行研發 檢驗方法的監管架構

Framework for Regulatory Oversight
of Laboratory Developed Tests

蔡雅雯 Ya-Wen Tsai* 黃品欽 Pin-Chin Huang**



摘要

世界各國近年來在精準醫療領域傾注大量資源，而新興技術的進步無論在疾病篩檢、癌症的治療策略等領域均被寄予深厚期望，期待能依個體化差異為精準診斷及治療，減少副作用與醫療支出上的浪費。然而，此類檢驗技術門檻高，檢驗操作、報告判讀須仰賴專業人員純熟的技術經驗和品質優良的醫學實驗室。本文將介紹美國、歐盟之規範，並探討臺灣目前所面臨之法律議題，以病人安全為首要考量，研擬完善之監管政策，促進國人的健康，並豐厚精準醫療的利基。

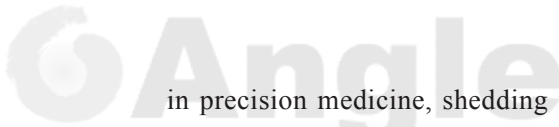
Laboratory developed test (LDT) is a term used to refer to a certain type of in vitro diagnostics and medical professionals have used LDTs to diagnose diseases. LDTs nowadays have evolved and proliferated significantly

*奇美醫院醫檢師 (Medical Technologist, Chi Mei Medical Center)

**大願法律事務所律師 (Attorney at Law, DHARMA)

關鍵詞：品質管理 (quality management)、實驗室自行研發檢驗方法 (laboratory developed test, LDT)、檢驗醫學 (laboratory medicine)、體外診斷醫療器材 (in vitro diagnostic device, IVD)

DOI : 10.3966/241553062018110025002



in precision medicine, shedding further light on disease management and leading to actionable interventions. However, besides a highly-sophisticated laboratory, LDTs require well-trained professionals with considerable expertise, knowledge, and experience. With advances in technology and business models, the LDT oversights are being discussed. LDTs have direct effect on the care that patients receive; therefore, patient safety must always be the top priority. The article not only aims to review the regulatory oversights and governance in the U.S. and the European Union but also addresses the current legal concerns in Taiwan.

壹、前言

直至今日，大約有60%~70%之臨床醫療決策須仰賴醫學實驗室出具之報告，亦即多數臨床醫療診療須以檢驗報告作為輔助判斷，因此嚴謹的檢驗醫學服務是確保高品質醫療的重要環節。根據美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）定義，實驗室自行研發檢驗方法（in-house manufacture, laboratory developed tests, LDTs）係指由實驗室自行設計、開發，且僅限於該實驗室自行使用之檢驗方法。換言之，若一檢驗方法非在實驗室內部自行開發或使用則不屬LDTs之範疇¹。

1 FDA, Laboratory Developed Tests, <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/laboratorydevelopedtests/default.htm> (last visited Oct. 11, 2018).

貳、各國實驗室自行研發檢驗方法監管現況

一、美國

有鑑於LDT的複雜性逐漸增加，檢測疾病應用範圍更廣，FDA已於2014年公告「LDT監督管理架構草案」²，供開發LDT之臨床實驗室參考並回饋意見，該份文件傾向未來將以風險等級分類LDT，並據此作為主要監管架構，風險等級越高者，受監管之範圍亦越全面。

隨後，「LDT監督管理架構草案」引起各相關利益團體討論，其中包含指標性專業團體如美國癌症研究協會（American Association for Cancer Research, AACR）、美國臨床生化學會（American Association for Clinical Chemistry, AACC）、分子病理學協會（Association for Molecular Pathology, AMP）等醫事團體皆對該份草案發表聲明提出見解。其中主要爭議點為「風險等級之定義不明確」（應依照對病人造成的危害嚴重程度分類而非LDT之複雜程度）、「各風險等級應採取之監管範圍」、「後續審查機程序」等。

由於各界對監管方式未有共識，FDA復於2017年1月13日公告之「實驗室自行研發檢驗方法討論文件」（Discussion Paper on Laboratory Developed Tests）³揭示，在各方更進一步討論出合宜的監管方式且在國會形成法規前，FDA短期內將不會以2014年版「LDT監督管理架構草案」進行終定案。

此外，2017年版的討論文件也提及，各界雖然對監管細則仍存有歧見，為病人安全之福祉，異中求同下仍有普遍共識，且皆認為主管機關須提出符合科學證據、經濟效益並兼顧

2 DRAFT GUIDANCE FOR INDUSTRY, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION STAFF, AND CLINICAL LABORATORIES-FRAMEWORK FOR REGULATORY OVERSIGHT OF LABORATORY DEVELOPED TESTS (LDTs) (2014).

3 FDA, DISCUSSION PAPER ON LABORATORY DEVELOPED TESTS (LDTs) (2017).

臨床安全性之管理方案，其中包含：

- (一) 以風險等級為基礎，並分階段實施的監督方法；
- (二) 對特定檢測或經變更過的檢測（modified test）須進行獨立的上市前審查；
- (三) 核准基礎之關鍵為檢測效能確認及臨床有效性確認；
- (四) 不良反應通報系統；
- (五) 免除特定類型檢測之上市前審查；
- (六) 穩健的實驗室品質系統（quality system）；
- (七) 於特定日期前已使用之檢測不溯及既往；
- (八) 檢測性能為公開揭露之資訊。

此外，此份討論文件傾向以第三方機構審查（third party review）的方式來執行LDT之上市前審查。例如，在美國紐約州執行LDT檢測服務或生物樣本來自紐約州時，該項檢測須經紐約州立衛生主管機關轄下之臨床實驗室評估計畫（Clinical Laboratory Evaluation Program）進行上市前評估，因此，過去10年中，將近半數（約11,000件）未經FDA審核過之LDT檢測服務皆經過紐約州衛生主管機關查核。FDA正積極與醫學實驗室領域相關團體共同努力，研擬出可行之LDT檢測審查機制。

二、歐盟

2017年5月25日，歐盟新版「體外診斷醫療器材法規」（In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation, IVDR; Regulation (EU) 2017/746）生效⁴，取代原有的體外診斷醫療器材指令（In-Vitro Diagnostic Device Directive, IVDD 98/79/

4 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.



EC）。就風險分類部分，新公告之「體外診斷醫療器材法規」（下稱IVDR）則將體外診斷醫材依風險分為四類（A～D，風險等級由低至高）。

在IVDR 2017/746中，前言第29項說明：「醫療機構若有自行製造、變更及使用自行研發檢驗試劑之可能時，須述明目前無其他合適該特定疾病需求之符合法規的檢測方式。」並於第5條第5項中提及，實驗室自行研發之診斷試劑須符合該條文附錄一之一般安全性與性能基本要求，且須符合特定條件，本文摘要如下：

- （一）僅限開發實驗室使用，不得移轉至其他醫療機構；
- （二）在完善的品質管理系統下開發和使用；
- （三）實驗室需符合ISO 15189醫學實驗室認證規範，或符合國家適用法規及認證；
- （四）醫療機構需有足夠充分資訊證明特殊族群之病人狀況亟待解決，且市面上無合適或可等同之產品；
- （五）醫療機構在主管機關要求下得提供相關資訊，應包含完整的開發、變更及使用；
- （六）公開一般安全和性能基本要求之訊息，包含風險控管、檢測效能、操作步驟等；
- （七）提供文件載明開發機構、製造流程、預期目的、性能特徵相關數據；
- （八）醫療機構須定期檢視該設備的臨床使用，並進行矯正措施；
- （九）歐盟各成員國可以要求醫療機構提交與設備相關資訊予主管機關；
- （十）各成員國得禁止特定類型產品製造及使用，且得進入醫療機構進行查核。