

精準醫療分子檢測實驗室列冊登錄現況調查

陳臻 吳姿錚 邱文鏘 呂在綸 陳映樺 遲蘭慧

食品藥物管理署品質監督管理組

摘 要

隨著醫學科技進步，民眾對醫療服務的需求，不再侷限於傳統的疾病治療方式，已拓展至個人化精準醫療，並走向精準健康，而個人化檢測服務需求亦隨之蓬勃發展，更甚發展至臨床服務；相較於傳統檢驗，精準醫療分子檢測相對複雜、分析範圍更廣，且高度精密儀器經常需要透過複雜的統計模型運算數據，伴隨而來的風險也相對提高，因此，檢測品質管理也必須與時俱進。為提升臺灣精準醫療分子檢測實驗室開發檢測與服務的品質，衛生福利部食品藥物管理署於107年12月17日公告制訂「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引」，並辦理精準醫療分子檢測實驗室列冊登錄作業。本研究調查108年至110年度精準醫療分子檢測實驗室列冊登錄相關案件，探討實驗室所提供之檢測項目，其技術項目分類以次世代定序為大宗(佔49.5%)，其服務範圍分類以體細胞突變或生殖細胞突變為主(各佔37.5%)，並分析實地查核觀察事項所載之缺失態樣，其中「技術要求」相關缺失最常見，其次是「品質要求」及「人員及設備要求」，顯示相關實驗室的品質管理系統逐漸成型。

關鍵詞：精準醫療分子檢測實驗室、實驗室開發檢測、特定實驗室

前 言

隨著醫學科技進步，民眾對醫療服務的需求，已開始拓展至個人化精準醫療，個人化檢測服務需求亦隨之蓬勃發展，實驗室使用自行建立供其使用之檢測方法應運而生，並逐步發展至臨床服務，例如透過次世代基因定序(Next Generation Sequencing, NGS)針對特定基因變異進行檢測，提供醫師評估用藥或治療之參考⁽¹⁾。有別於傳統檢驗，精準醫療分子檢測相對複雜，且高度精密儀器經常需要透過複雜的統計模型運算數據，伴隨而來的風險也相對提高，因此，實驗室品質管理也必須與時俱進。然而，各國對於精準醫療分子檢測的

管理，目前仍是持續討論的議題，大致分為以檢測服務管理的實驗室開發檢測(Laboratory Developed Tests, LDTs)或是以產品管理的體外診斷醫療器材(In-Vitro Diagnostic Device, IVD)等二種趨勢。美國目前對於LDTs的管理是依據CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments)修正案，符合CLIA規範並獲得醫療保健和醫療服務中心(Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)認證之臨床實驗室⁽²⁾，方可執行LDTs。美國FDA在2014年發布「實驗室開發檢測監督管理架構草案」⁽³⁾，並在2017年發布「實驗室自行研發檢驗方法討論文件」(Discussion Paper on Laboratory Developed Tests)⁽⁴⁾，歷經多次討論修正，迄今

未轉化為實際管理規範⁽⁵⁾。

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)規定，自2022年5月起，所有的IVD必須符合其要求。IVDR與過去體外診斷醫療器材指令(In-Vitro Diagnostic Device Directive, IVDD 98/79/EC)相比，涵蓋的範圍更全面，包括用於分析患者罹患特定疾病傾向、或評估藥物治療敏感性等資訊的檢驗、基因檢測等。由此可看出LDTs相關檢測服務在歐盟地區受IVDR規範，實驗室或醫療機構須提出檢測產品符合安全性與性能基本要求之證明，且需符合特定條件，例如僅限開發實驗室使用，不得移轉至其他醫療機構、實驗室須符合ISO 15189認證或其他當地國家適用法規及認證等相關要求；且未來若有符合法規許可的IVD上市，則需轉換使用之⁽⁶⁾，且須證明其使用LDTs提供檢測服務，優於市場上具有CE(Conformité Européenne)標誌的等效測試。

精準醫療分子檢測實驗室為我國「五加二產業創新研發計畫」中「生醫產業創新推動方案」重點推動項目之一，為提升其檢測與服務的品質，衛生福利部食品藥物管理署(下稱食藥署)於107年12月17日公告訂定「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引(以下稱LDTs指引)」⁽⁷⁾，提供業者參考運用，該指引所稱之實驗室開發檢測與服務(Laboratory Developed Tests and Services, LDTS)係指實驗室使用自行建立且僅供該實驗室使用之檢測方法，並利用該方法給予檢測結果，作為服務之用，其結果直接或間接使用於臨床用途。食藥署於108年4月開始辦理精準醫療分子檢測實驗室列冊登錄(以下稱LDTs列冊登錄)，透過書面資料審查及實地查核等程序，確認實驗室落實品質管理相關規定。另，為確保實驗室提供的檢測結果具有確效與驗證相關技術佐證資料，食藥署於109年8月公告「精準醫療分子檢測實驗室檢

測技術指引-次世代定序應用於遺傳類疾病檢測」⁽⁸⁾，並於110年3月公告「精準醫療分子檢測實驗室檢測技術指引-次世代定序應用於腫瘤檢測(草案)」⁽⁹⁾，主要內容為檢測設計的建議、檢體類別、檢測步驟的執行建議、效能及確效內容的建議、檢測品質監控、生物資訊分析確效、資料庫的建議及檢測報告等，協助實驗室建立技術佐證資料。

因應實驗室自行開發的檢測技術與方法逐步發展並應用至臨床服務，為確保其檢測與服務的品質，衛生福利部(下稱衛福部)於110年2月9日發布修正「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法(下稱特管辦法)」⁽¹⁰⁾，將LDTs納入管理，明文定義LDTs係指為診察、診斷或治療特定病人或疾病之目的，由認證實驗室自行建立及使用之檢測；並規定醫療機構施行LDTs，須擬定施行計畫申請核准，且應由經中央主管機關認證，或取得經中央主管機關公告相關認證資格之實驗室(以下稱認證實驗室)為之。衛福部並於111年1月7日公告相關認證資格，包括食藥署LDTS列冊登錄、美國病理學會(College of American Pathologists, CAP)實驗室認證、ISO 15189醫學實驗室認證、台灣病理學會分子病理實驗室認證。其中，CAP實驗室認證，申請認證項目須參加CAP能力試驗，ISO 15189認證僅限醫學實驗室參加，為醫學領域共通國際標準，台灣病理學會分子病理實驗室認證，規定實驗室必須參加學會辦理的能力測試，且以台灣病理學會會員為優先對象。

本研究彙整我國LDTS列冊登錄相關沿革與執行方式，並分析列冊登錄案件所收集相關資料，探討LDTS列冊登錄辦理現況、潛在風險及可改善空間。

材料與方法

本研究彙整108年至110年度辦理LDTS列

冊登錄相關資料，分析相關案件使用的檢測技術，如基因擴增、即時偵測基因擴增、桑格氏定序、微陣列晶片、次世代定序、生物資訊或其他經中央主管機關發布之分類，及分析其服務範圍類別，如體細胞突變、生殖細胞突變、非侵入性胎兒染色體基因檢測、病原體基因檢測、健康風險基因檢測、藥物基因體學檢測、溯源基因檢測、基因表達量檢測、表觀遺傳學檢測、再生醫療相關基因檢測或其他經中央主管機關發布之分類。另，探討實驗室相關檢測能力現況，如參加國內外能力試驗活動或實驗室間比對情形；並彙整實地查核所見缺失事項，參照「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引符合性查核基準(以下稱LDTs查核基準)」加以分類後，探討其常見缺失類別；最後探討列冊登錄作業在書面審查與實地查核等階段，相關作業流程與案件管理事宜。

結果與討論

一、精準醫療分子檢測實驗室列冊登錄

食藥署辦理LDTs列冊登錄，主要依據LDTs指引及LDTs查核基準，所規劃建置的LDTs符合性查核體系，以風險管理為基礎，主要遵循醫學實驗室之品質與能力要求相關管理規範，包括檢驗的申請、檢體來源識別、樣本的收集、樣本的運送與儲存、檢體的處理與檢驗，以及後續結果的確認、解釋及報告提出等事項。依據LDTs查核基準，實驗室設置時需建立相關規範，包括人員及設備要求、管理要求、品質要求、服務要求、技術要求等，並進行對可能影響客戶安全的工作流程與檢驗結果之錯誤矯正或是潛在失效因子的自我管理，同時規範檢測項目確效與驗證，此外還需考慮醫學實驗室工作上的安全性與倫理問題。實驗室建立LDTs，包含設計、開發、確效、初步評估、驗收、投入臨床、維護到廢止等事項，實驗室申請LDTs列冊登錄，自檢體收受至整

個服務流程，其檢測設計及軟硬體配置，皆須符合LDTs指引，並具有確效與驗證相關技術佐證資料。

二、LDTs列冊登錄審查程序

食藥署辦理LDTs列冊登錄，包括書面審查、實地查核及案件審議等程序：

(一)書面審查：申請資料(或文件)經食藥署收件後，邀請具專業學識與經驗的外部學者(或專家)組成查核小組，進行申請資料(或文件)書面審查並提供書審意見，必要時召開查核前會議進行討論；申請機構依書審意見提供補充說明(含資料或文件)，經查核小組確認資料(或文件)齊備後，擇期實地查核。

(二)實地查核：食藥署(或其指定者)擬訂「實地查核預定行程表」，並函知申請機構，通知訪查日期、行程、查核範圍及查核小組成員。查核時，包括起始會議、現場查核及總結會議，查核小組並於總結會議說明查核結果，並經雙方確認後，提供實地查核觀察報告。若實地查核結果有缺失時，缺失改善複查包括「書面複查」或「書面合併實地複查」等模式。

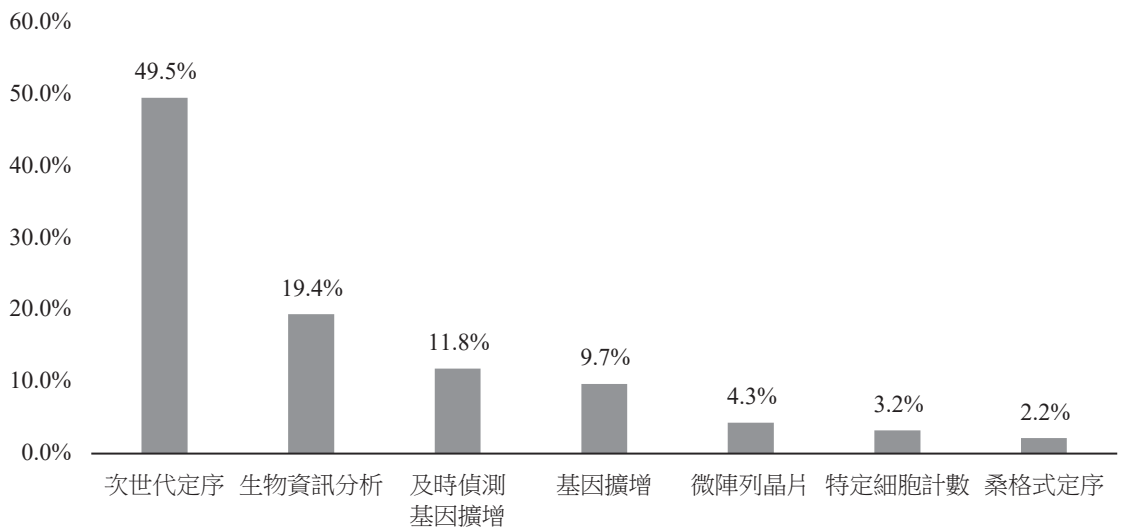
(三)案件審議：完成缺失改善複查相關案件，食藥署召開「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務列冊審議小組會議」進行案件審議，審議通過相關案件予以列冊登錄，包括機構(或實驗室)名稱、地址、負責人、品質主管、檢測名稱、分析標的(含檢體型態及基因數、基因名稱)、檢測技術、服務範圍等。

三、申請LDTs列冊登錄案件分析

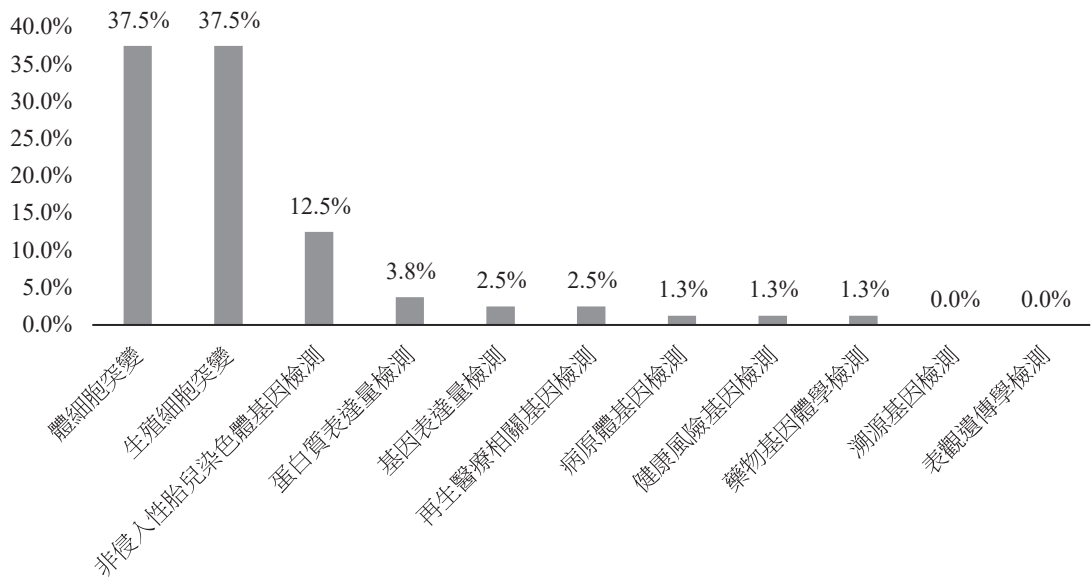
本研究蒐集食藥署108年至110年辦理的19件LDTs列冊登錄申請案相關資料，分析其技術項目分類(圖一)，以次世代定序為大宗，佔49.5%，顯示在技術開發及臨床應用較具效

益與優勢，其次為生物資訊分析，佔19.4%，通常與次世代定序合併提出申請，顯示高度精密儀器常涉及複雜的統計模型運算數據，需共同發展。分析其服務範圍分類(圖二)，主要以體細胞突變或生殖細胞突變為主，各佔37.5%，其次為非侵入性胎兒染色體基因檢測

佔12.5%，顯示精準醫療分子診斷以癌症相關檢測最為關注，而溯源基因檢測及表觀遺傳學檢測目前未有實驗室提出申請。另分析實驗室相關檢測能力現況，有參加國內外能力試驗的情況約有57.1% (圖三)，未參加國內外能力試驗者(僅有實驗室間比對資料)約42.9%，顯



圖一、LDTs列冊登錄案件技術項目分類

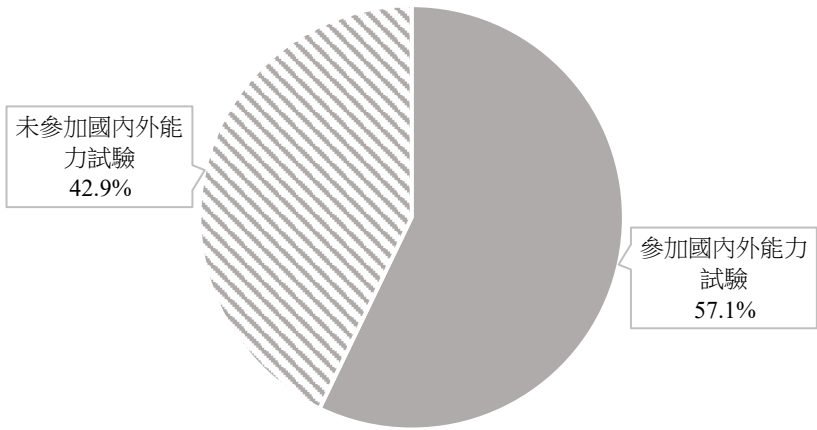


圖二、LDTs列冊登錄案件服務範圍分析

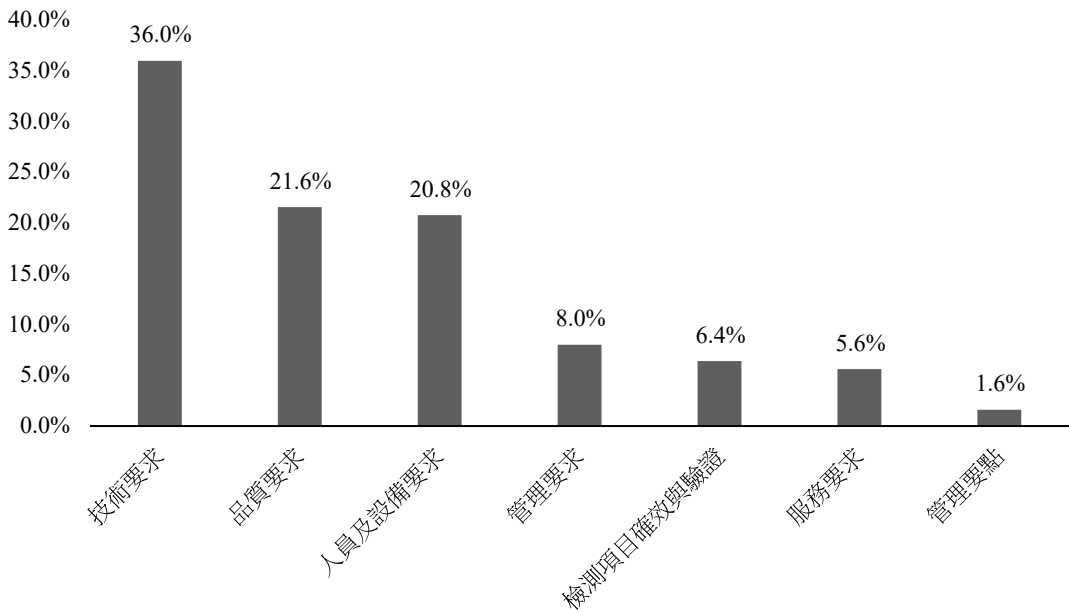
示因LDTs項目的特異性，技術新穎且高度複雜，部分檢測項目經評估後無合適能力試驗可參加，其外部品管大多選擇與不同實驗室間之比對試驗。

四、實地查核常見缺失分析

本研究彙整LDTs列冊登錄實地查核案所見缺失(共16案)，參照LDTs查核基準加以分類後，各類別缺失所占百分比之結果如圖四，「技術要求」相關缺失占比最高(36%)，「品質要求」相關缺失次之(21.6%)，「人員及設備要求」相關缺失再次之(20.8%)。進一步分



圖三、LDTs列冊登錄案件檢測能力證明方式



圖四、LDTs列冊登錄實地查核缺失統計

析，「技術要求」類別常見缺失態樣為「檢驗前流程、檢驗結果品管、檢驗後結果確認未有相關審核程序」及「實驗室未能參與或評估適用其檢測項目與檢測結果解釋的外部能力試驗或實驗室間比對方案」，顯示部分實驗室在評估並監控其持續表現績效尚待強化。「品質要求」類別常見缺失態樣為「實驗室未規劃與實施所需之風險評估，內部稽核流程未定期執行」或「實驗室未確實執行定期管理審查」，顯示部分實驗室無法對檢測流程進行有效的監控，以確保與鑑別任何與品質管理系統相關的不符合事件並制定與採行矯正或預防措施。

「人員及設備要求」類別常見缺失態樣為「實驗室對其採購之設備/試劑及耗材未確實執行確效程序」及「實驗室設施與環境條件未能確保是否交叉污染」，顯示部分實驗室難以確保檢測結果的品質穩定。

另一方面，依據統計結果，實驗室申請LDTs列冊登錄，檢測技術類別超過半數為次世代定序，其檢測結果高度仰賴資訊系統，而部分實驗室在資訊安全方面易有疏漏，如電腦化與未電腦化的數據、使用資訊系統人員的職權與職責、機密資料管制、數據是否可被竄改、資料庫版次聲明、資料遺失毀損防護設計等，顯示實驗室資訊管理安全亦需持續關注。除檢測結果外，實驗室也利用資訊系統進行大量的檢測分析與整合實驗室設備內運行系統作業，因此紀錄的完整性是維持實驗室運作的關鍵，而建立合理的備援機制及採用一般軟體的獨立系統(例如產生、校對、呈現結果及歸檔資訊與檢測結果單之文書處理、試算表及資料庫應用程式)，在個資法對於敏感性資料的保護原則之下，確保檢驗資訊機密性可隨時予以維護，也是實地查核時的重點項目。

結 論

自110年2月起，特管辦法將LDTs檢測納

入管理，過去主要由醫療機構(或醫事檢驗所)以臨床使用為目的所執行的實驗室開發檢測服務，在科技的發展與特管辦法LDTs認證實驗室的管理法規架構下，非醫療機構設置之特定實驗室也能共同參與，在取得品質認證後提供穩定可靠的檢測服務。食藥署辦理LDTs列冊登錄，屬於認證實驗室管理其中一環，申請家數有逐年成長的趨勢，顯示特定實驗室正逐步落實品質管理，並依LDTs指引，逐步建構符合醫學實驗室標準的品質系統；然而檢驗前檢體收受、檢驗中品管及檢驗後結果確認等流程之良好管控，依然是精準醫療分子檢測相關實驗室持續確保法規符合性的關鍵，且相關技術佐證資料的準備，仍應審慎與加強，方可順利取得認證。面對產業快速發展，各類檢驗儀器、方法推陳出新，監督管理的方法亦需隨之轉變，食藥署應持續蒐集並分析國際管理法規概況，藉由業者說明會或教育訓練課程等活動，提供業者兼顧LDTs技術面與法規面相關資訊，並應建立充足查核量能及強化案件管理，以提升案件辦理成效。

參考文獻

1. 呂雅情。2018。實驗室自行研發檢驗技術(LDTs)的發展與法規管理現況。當代醫藥法規月刊(Vol.88)。頁13-25。
2. 林奕萱。2021。國內外實驗室自行研發檢驗技術(LDTs)的法規管理現況。當代醫藥法規月刊(Vol.133)。頁18-30。
3. U.S. Food and Drug Administration. 2014. Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories-Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs). [<https://www.fda.gov/media/89841/download>]
4. Arizona State University College of Health Solutions, EDUCATIONAL PAPER. 2022.

- Regulatory Guidance For Laboratories That Design And Implement Diagnostic Tests For Clinical Use. [<https://assets.thermofisher.cn/TFS-Assets/GSD/Reference-Materials/regulatory-guidance-labs-diagnostic-tests.pdf>]
5. U.S. Food and Drug Administration. 2017. Discussion Paper on Laboratory Developed Tests (LDTs). [Available at <https://www.fda.gov/media/102367/download>].
 6. The European Parliament and the Council of the European Union. 2017. Regulation (EC) 2017/746. OJ L117, 176-332. [<https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&from=EN>]
 7. 食品藥物管理署。2021。精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引。110.10.28. FDA品字第1101108308號公告修正。
 8. 食品藥物管理署。2020。精準醫療分子檢測實驗室檢測技術指引--次世代定序應用於遺傳類疾病檢測。109.8.12.FDA研字第109190151 5A號公告。
 9. 食品藥物管理署。2021。精準醫療檢測實驗室檢測技術指引-次世代定序應用於腫瘤檢測（草案）。110.3.8. FDA研字第1101900348號公告。
 10. 衛生福利部。2021。特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法。110.2.9 衛部醫字第1101660674號令。

Survey on the Registration of Laboratory Developed Test and Service for Precision Medicine Molecular Testing

CHEN CEHN, TZU-CHUN WU, WEN-HSIU CHIU, TSAI-LUEN LUE,
YING-HUA CHEN AND LAN-HUI CHIH

Division of Quality Compliance and Management, TFDA

ABSTRACT

With the advancement of medical technology, the public demand for medical services is no longer limited to traditional disease treatment, but has begun to expand to personalized precision medicine and toward precision health, so the demand for personalized testing services has also flourished. Compared with traditional testing, precision medicine molecular testing is relatively complex with a wider range of analytical scopes and highly sophisticated instruments are often needed to process data through complex statistical models. The associated risks thus increased accordingly. Therefore, quality management system of laboratory must also keep pace with the times. In order to improve the quality of Taiwan's precision medicine molecular testing laboratory testing and services, the Food and Drug Administration of the Ministry of Health and Welfare announced the "Guidelines for Registration and Monitoring of Laboratory Developed Test and Service for Precision Medicine Molecular Testing" on December 17, 2017, and conducted the registration of precision medicine molecular testing ever since. This study surveyed the cases related to the registration of precision medicine molecular testing laboratories from 2019 to 2021, and reviewed the testing items provided by the laboratories. The classification of technology is dominated by next-generation sequencing (49.5%), and its service area is mainly classified as somatic mutation or germline mutation, each accounting for 37.5%. It is found via on-site inspections that the most common nonconformity cases were related to "skills requirements", "quality requirements" and "personnel and equipment requirements", indicating that the quality management systems of relevant laboratories are taking shape.

Key words: Precision medicine molecular testing laboratories, Laboratory development testing and services, specific laboratory