

精準醫療分子檢測實驗室認證 相關注意事項

食品藥物管理署 品質監督管理組
111年8月22日

精準醫療分子檢測實驗室認證查核說明會



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

精準醫療分子檢測實驗室認證

■ 相關規定

- 精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引
- 精準醫療分子檢測實驗室認證申請須知(111.2.23)
- 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
- 精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務列冊審議小組設置要點
- 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、次世代定序應用於腫瘤檢測-草案)

■ 主要流程：書面審查、實地查核、審議小組審議。

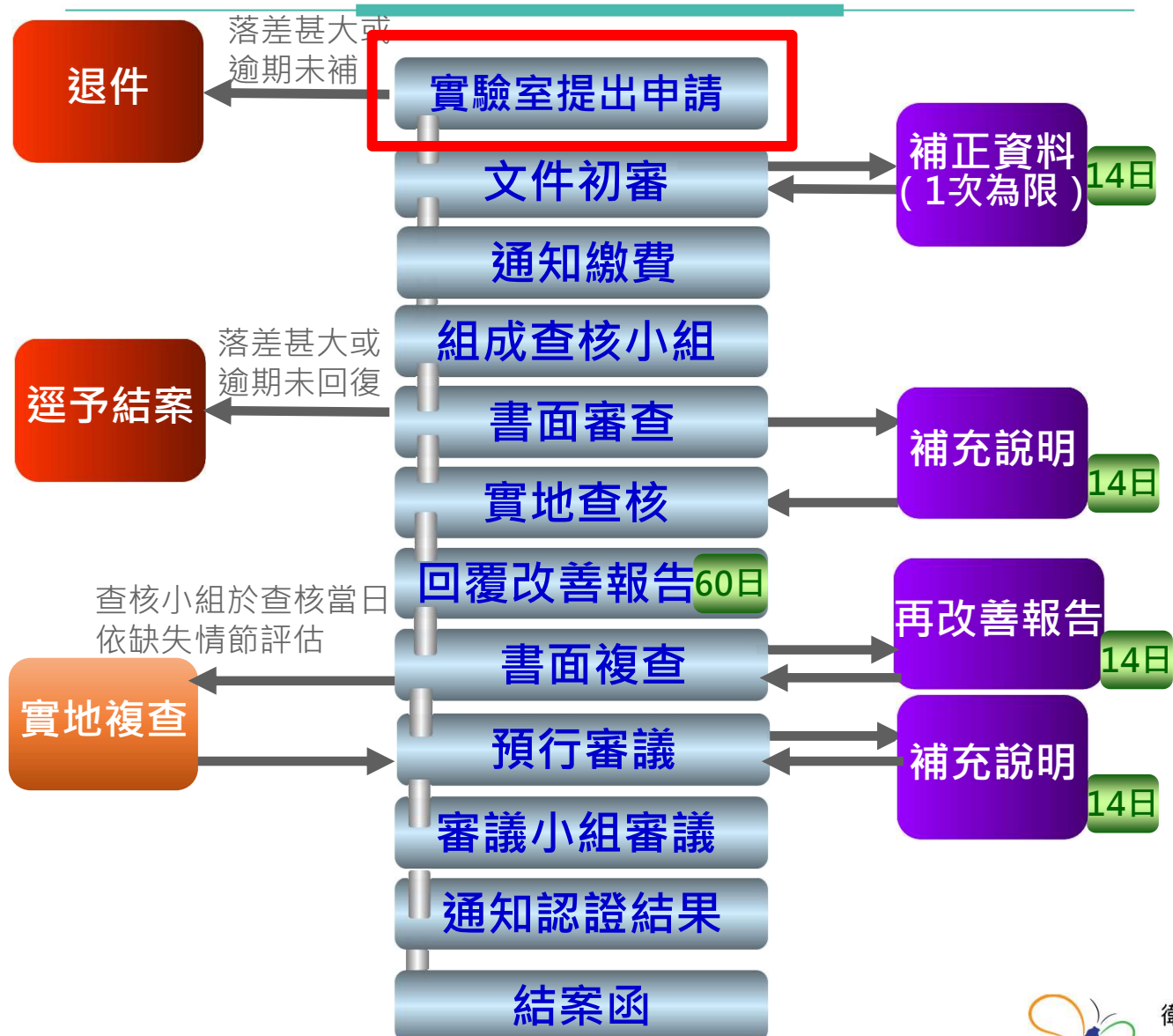
認證申請



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>

認證審查流程圖



1.申請公文及認證申請書

111.2.23 訂定			
附件一、精準醫療分子檢測實驗室認證申請書			
實驗室名稱			
實驗室地址			
申請類型	☐ 初次認證 ☐ 展延 ☐ 變更：(請勾選) ☐ 作業場所樓地板面積擴充，或分析標的、關鍵儀器設備變更 ☐ 機構/實驗室之名稱、地址、負責人、品質主管或檢測名稱變更 ☐ 認證事項新增		
申請項目 (超過一項請分別填列相關資訊)	檢測名稱： 分析標的：(1)檢體型態：_____ (2)基因數：_____ 檢測技術分類： 檢測項目分類： 用途：		
申請案聯絡人		電子信箱	
聯絡電話		傳真	
檢附資料清單	☐1.申請公文 ☐2.實驗室基本資料表(表一) ☐3.單位組織圖 ☐4.實驗室地理位置簡圖 ☐5.檢測設施配置圖 ☐6.申請認證範圍表(表二) ☐7.儀器設備清單(表三) ☐8.實驗室人員資料總表(表四) ☐9.人員資格表(表五) ☐10.委外檢測範圍表(表六) ☐11.品質手冊(補充說明一) ☐12.標準作業程序(補充說明二) ☐13.檢測結果單樣本(補充說明三) ☐14.檢測能力評估計畫書及證明文件(補充說明四) ☐15.檢測項目分析確效報告(補充說明五) ☐16.參考技術文件 ☐17.其他：		
申請機構	機構印鑑		負責人印章

資訊系統110年正式上線

1. 公文檢送申請書(含附表一至六)紙本申請
2. 其他申請資料電子檔上傳至系統

- | | |
|-----------------|--------------------------|
| 1.申請公文 | 11.品質手冊 |
| 2.實驗室基本資料表(表一) | 12.標準作業程序 |
| 3.單位組織圖 | 13.檢測結果單樣本 |
| 4.實驗室地理位置簡圖 | 14.檢測能力評估計畫書及證明文件 |
| 5.檢測設施配置圖 | 15.檢測項目分析確效評估報告 |
| 6.申請列冊範圍表(表二) | 16.檢測項目、技術項目及服務範圍之參考技術文件 |
| 7.儀器設備清單(表三) | 17.其他 |
| 8.實驗室人員資料總表(表四) | |
| 9.人員資格表(表五) | |
| 10.委外檢測範圍表(表六) | |



認證申請書

➤ **申請項目：**(超過一項請分別填列相關資訊)

1. **檢測名稱：**避免使用易生混淆誤解之詞彙，且應有中文名稱。

2. **分析標的：**

1) **檢體型態：**應敘明來源。

2) **基因數：**應檢附基因表(以附表方式、Excel檔)；若為病原體請界定名稱。

3. **檢測技術分類：**依LDTS服務指引及實驗室開發檢測項目分類表。

4. **檢測項目分類：**依特管辦法附表四之檢測項目。



111.2.23訂定			
附件一、精準醫療分子檢測實驗室認證申請書			
實驗室名稱			
實驗室地址			
申請類型	☐ 初次認證 ☐ 展延 ☐ 變更：(請勾選) ☐ 作業場所樓地板面積擴充，或分析標的、關鍵儀器設備變更 ☐ 機構/實驗室之名稱、地址、負責人、品質主管或檢測名稱變更 ☐ 認證事項新增		
申請項目 (超過一項請分別填列相關資訊)	檢測名稱： 分析標的：(1)檢體型態：_____ (2)基因數：_____ 檢測技術分類： 檢測項目分類： 用途：		
申請聯絡人	電子信箱		
聯絡電話	傳真		
檢附資料清單	☐ 1.申請公文 ☐ 2.實驗室基本資料表(表一) ☐ 3.單位組織圖 ☐ 4.實驗室地理位置圖 ☐ 5.檢測設施配置圖 ☐ 6.申請認證範圍表(表二) ☐ 7.儀器設備清單(表三) ☐ 8.實驗室人員資料總表(表四) ☐ 9.人員資格表(表五) ☐ 10.委外檢測範圍表(表六) ☐ 11.品質手冊(補充說明一) ☐ 12.標準作業程序(補充說明二) ☐ 13.檢測結果單樣本(補充說明三) ☐ 14.檢測能力評估計畫書及證明文件(補充說明四) ☐ 15.檢測項目分析確效報告(補充說明五) ☐ 16.參考技術文件 ☐ 17.其他：		
申請機構	機構印鑑	負責人印章	

利部
理署
Administration

申請項目

檢測技術分類

- 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
- 生物資訊分析
- 質譜分析
- 其他經中央主管機關發布之分類

- 抗腫瘤藥物之伴隨檢測。
- 癌症篩檢、診斷、治療及預後之基因檢測。
- 產前及新生兒染色體與基因變異檢測。
- 藥物不良反應或藥物代謝之基因檢測。
- 遺傳代謝與罕見疾病之基因檢測。
- 病原體鑑定、毒力及抗藥性基因檢測。
- 其他藥物伴隨基因檢測(於藥物仿單中，明載於用藥前應執行檢測)。

檢測項目分類

特管辦法附表四之檢測項目

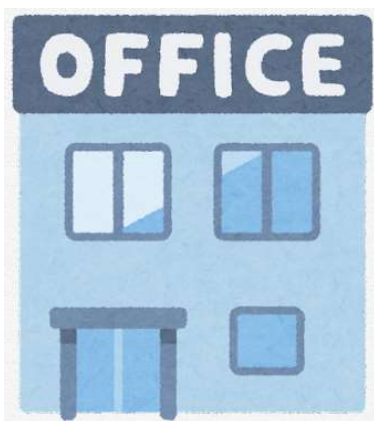
實驗室開發檢測項目分類表

- 其他經中央主管機關發布之分類：
醫療機構施行實驗室開發檢測項目申請須知所列LDTs項目分類表

檢測項目類別	第一類	第二類	第三類
使用之檢測技術名稱	1. 次世代定序(Next generation sequencing, NGS) 2. 微陣列晶片(Microarray) 3. 基因表達譜(Gene expression profiling)	1. 基因擴增(Gene amplification) (1) 聚合酶連鎖反應(Polymerase chain reaction, PCR)+ 膠體電泳(Gel electrophoresis) (2) 反轉錄酶連鎖反應(Reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) (3) 巢式聚合酶連鎖反應(Nested polymerase chain reaction, Nested PCR) (4) 三核苷酸重複序列分析(Triplet repeat primed polymerase chain reaction, TP-PCR) (5) 短串聯重複序列分析(Short-tandem-repeat analysis) (6) 多重聚合酶連鎖反應(Multiplex polymerase chain reaction, Multiplex PCR) (7) 等位基因特異性聚合酶連鎖反應(A allele-specific polymerase chain reaction, ASPCR) (8) 微滴式數字聚合酶連鎖反應(Droplet digital polymerase chain reaction, DD-PCR) (9) 基因甲基化分析(Bisulfite polymerase chain reaction, Bisulfite PCR) (10) 序列特異性聚合酶連鎖反應(Sequence-specific primers PCR, SSP PCR) (11) 多重連接探針擴增技術(Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA) (12) 序列特異性寡核苷酸法(Sequence-specific oligonucleotides probes)/等位基因特異性寡核苷酸雜交(A allele-specific oligonucleotide hybridization) (13) 限制性片段長度多態性(Restriction fragment length polymorphism, RFLP) 2. 即時偵測基因擴增(Real-time polymerase chain reaction, Real-time PCR) 3. 桑格氏定序(Dideoxy chain-termination method/ Sanger method) 4. 焦磷酸定序(Pyrosequencing) 5. 變性高效能液相層析(Denaturing high performance liquid chromatography, DHPLC) 6. 質譜分析(Mass spectrometry analysis)/基質輔助激光解吸電-飛行時間質譜(Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)	1. 螢光原位雜交技術(Fluorescence in situ hybridization, FISH) 2. 染色體核型分析(Karyotype analysis) 3. 南方墨點法(Southern blot)

2.實驗室基本資料表(表一)

- ✓ 機構地址
- ✓ 實驗室地址
- ✓ 檢測設施配置圖

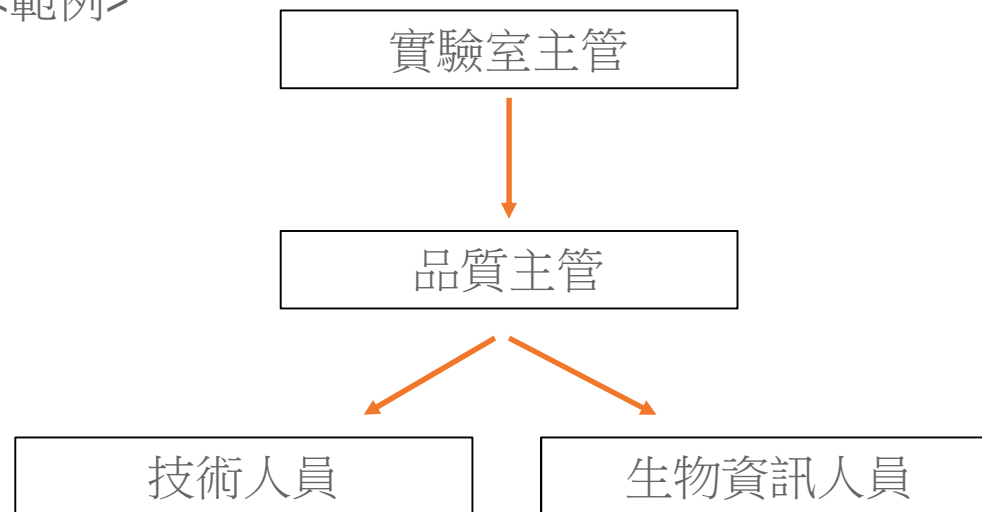


實驗室基本資料	
機構名稱	
<u>機構地址</u>	
機構負責人	
實驗室名稱	
<u>實驗室地址</u>	
實驗室負責人	
聯絡人	
聯絡人電話	
電子信箱	
機構性質	
☐ 公司或公營事業(請附公司登記證明文件影本)	
☐ 財(社)團法人(請附法人登記證書影本)	
☐ 政府機關(構)(請附機關(構)組織條例影本)	
☐ 公立大專學校(請附院校組織規(章)程影本)	

3.單位組織圖

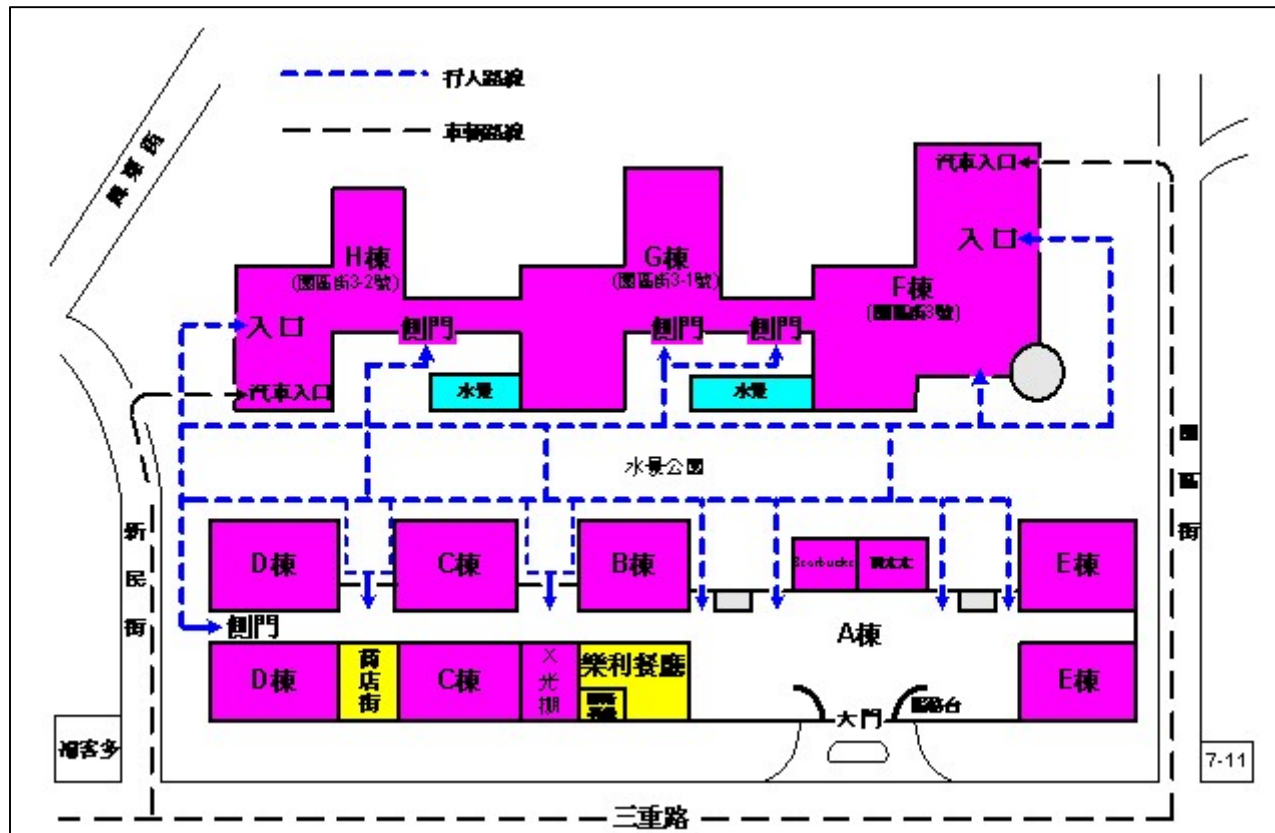
- 病理醫師或顧問在組織架構中的角色？
- 生物資訊部門與執行檢測實驗室是否有委託關係？

<範例>

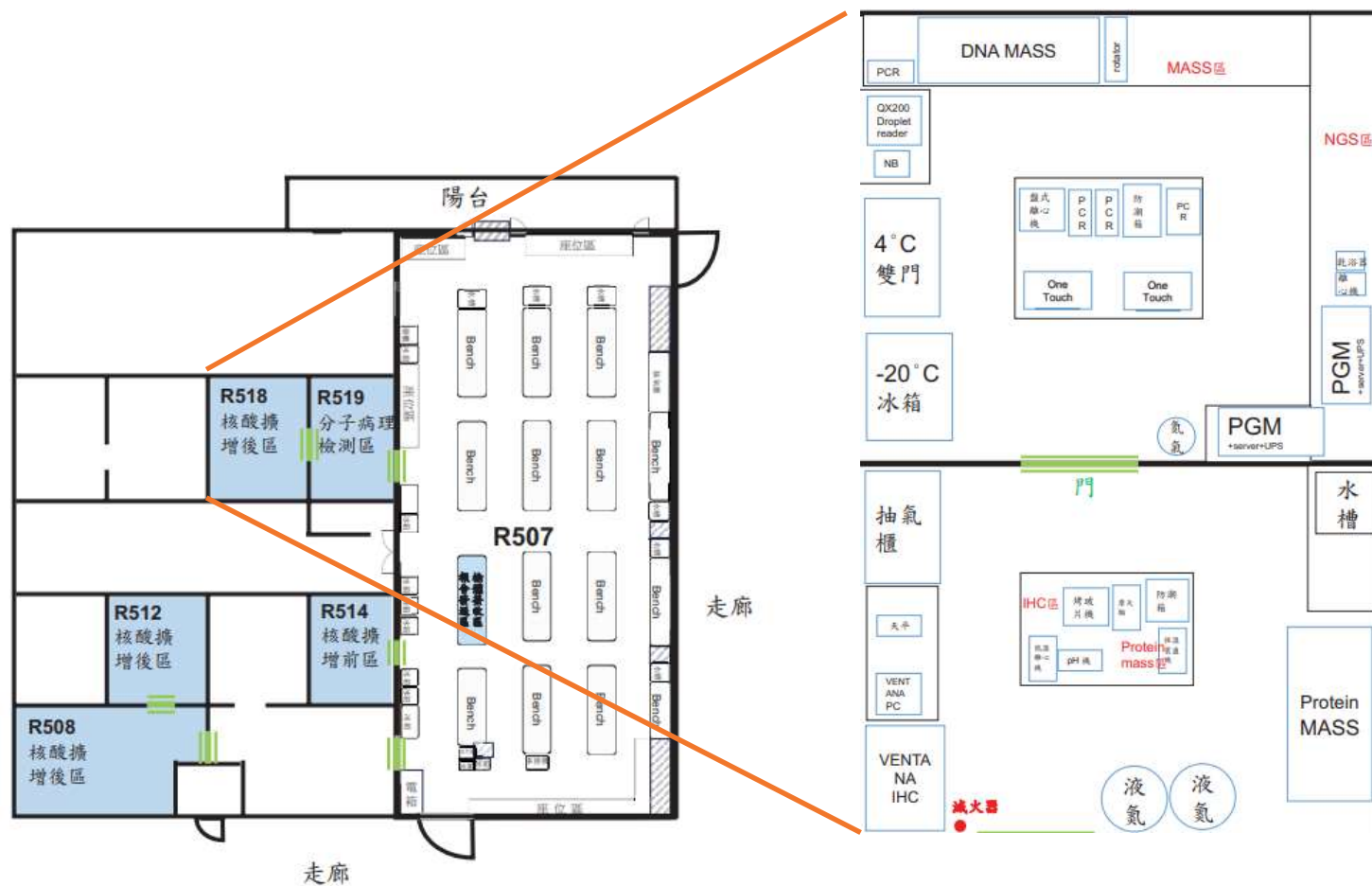


4.實驗室地理位置簡圖

- 詳述地理相對位置



5. 檢測設施配置圖



6.申請列冊範圍表(表二)

- 檢測名稱避免使用易生混淆誤解之詞彙。
- 基因名稱得採附件方式提供；特殊情況時，基因數及名稱得以其他方式載明(例如病原體)。
- **參考技術文件**請註明完整出處、年份期別之期刊文獻、專利、學術報告或其他足資證明之文件(資料)，並上傳電子檔案。

申請認證範圍表							
申請認證項目					參考技術文件	核發檢測報告人員	專任技術人員
檢測名稱	分析標的	檢測技術分類	檢測項目分類	用途			
	(1)檢體型態：						
	(2)基因數(含基因名稱)：						

7.儀器設備清單(表三)

1. 請填列申請認證之**必要**檢測儀器、設備；其所有權若非申請實驗室所屬機構所有，其**租期或授權使用期應自申請日起至少三年**，並應於備註欄敘明並檢附承租或授權且專屬實驗室使用管理之證明文件影本。
2. 所有**關鍵儀器**設備必須列入清單。



儀器設備清單										表三
檢測名稱	分析標的	檢測技術分類	檢測項目分類	儀器設備名稱	廠牌型號	序號	出廠年份	安裝日期	放置地點	備註
	(1) 檢體型態： (2) 基因數：									關鍵儀器設備

8.實驗室人員資料總表(表四)、9.人員資格表(表五)

- 依特管辦法第38條規範。
- **專任品質主管**：具醫事檢驗師或專科醫師資格，臨床檢驗品質管理及相關實驗室開發檢測經驗二年以上。
- **專任技術人員或專任檢測開發、分析、校正、生物資訊處理及其他相關人員**：完成中央主管機關公告之訓練課程及時數，**前者**應具醫事檢驗師資格。
- 核發檢測報告人員：
經相關訓練之醫事檢驗師或專科醫師。

實驗室人員資料總表

表四



類別 職稱	姓名	教育程度	現職開始日期	簽章樣式	專/兼任
實驗室負責人					
<u>專任</u> 品質主管					
<u>專任</u> 技術人員					
專任技術人員					
專任技術人員					
<u>專任</u> 檢測開發、分析、校正、生物資訊處理及其他相關人員					
核發檢測報告人員					

10.委外檢測範圍表(表六)

- 認證項目有部分流程委外時填寫，**關鍵步驟**(流程)不得委外。
- 檢測流程，請詳述申請檢測項目之檢測前、中、後流程；若部分檢測流程(如生物資訊分析)委外，請填寫委外檢測流程。

表六

委外檢測範圍表

檢測名稱	
分析標的	(1)檢體型態： (2)基因數：
檢測技術分類	
檢測項目分類	
檢測流程	
委外檢測流程	
外部實驗室名稱	
外部實驗室所屬機構名稱	



11：品質手冊

- 請依 LDTS 指引之品質管理系統要求逐一填寫品質手冊相關文件資訊(格式如下表)，並檢附一二階文件電子檔案。
- 若二階文件超過一件以上，其**電子檔案編碼**原則為「11-○○-文件名稱」(○○為序號)：例：11-01-人力資源管理程序、11-02-人員能力評鑑管理程序
- 同一文件名稱分為二個電子檔案上傳時，檔案編碼最後以「○○-1」、「○○-2」區別。

<檢附資料清單>

LDTS 指引之 品質管理系統	文件名稱	文件編號	最新 版次	發行 日期	使用表單與 編號
1.1.人員資格					
1.2.能力評鑑					
1.3.教育訓練					
1.4.人力資源紀錄					
1.5.設施與環境條件					
1.6.實驗室設備、試劑及耗材					
2.1.組織與管理階層職責					



12.標準作業程序

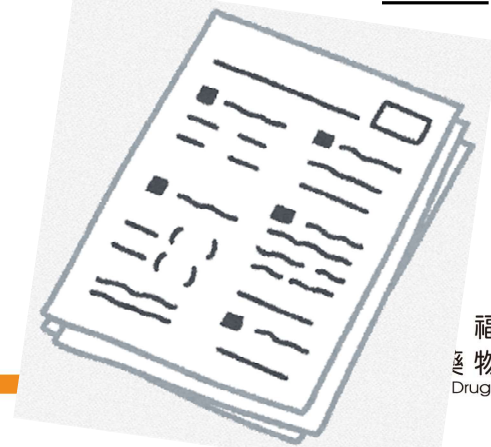
- 請以圖示說明**檢測流程**，包含**收件**(收件/退件標準)、**檢體前處理**與製備(核酸萃取/純化/擴增放大)、**上機**、**檢測結果**資訊分析、結果產出等。
- 若前述文件超過一件以上，檔案編碼原則為「12-○○-文件名稱」(○○為序號)；同一文件名稱分為二個電子檔案上傳時，檔案編碼最後以「○○-1」、「○○-2」區別。
- 標準作業程序應涵蓋品質管理系統、重要檢測流程(儀器、品管)及確效相關文件。
- 請依序填列標準作業程序文件清單(格式如下表)，並檢附相關電子檔案。

文件名稱	文件編號	最新版次	發行日期	使用表單與編號



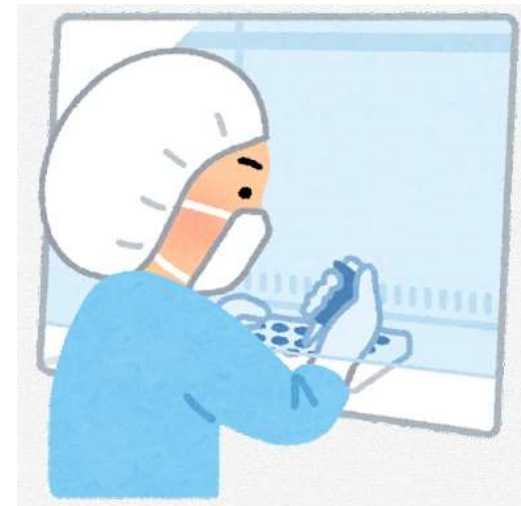
13：檢測結果單樣本

- 申請認證之檢測項目，應分別檢附檢測結果單樣本，至少包含以下內容：
 - － (1)標題(如**檢測結果**)、**檢測機構名稱**、**實驗室名稱**、地址及聯絡電話、**委託者資訊**(委託單位、地址、聯絡人與聯絡電話)。
 - － (2)**檢體資訊**(含檢體編號)、**檢體類型**、**數量**、**包裝**、**檢體保存方式**及結果單編號等。
 - － (3)收件日期、檢測日期、結果單簽署日期、委託檢測項目、檢測技術分類、檢測項目分類、**閾值**、檢測結果與單位、**檢體照片紀錄**，以及檢測結果使用之限制說明等。
 - － (4)不得有受檢者姓名、身分證字號等足以辨識個人之資料。
- 前項檢測結果單若有非認證項目，或認證項目之部分檢測流程委託其他實驗室執行者，應詳實載明。



14：檢測能力評估計畫書及證明文件(1/3)

- 申請者所檢附檢測能力評估計畫書及證明文件，應就**每一申請認證項目自行評估與規劃**可參加之國內外相關能力試驗，據以執行；倘申請認證項目經審查認定具合適國內外相關能力試驗，申請者應於**書審結束前**提供能力試驗結果證明文件。
 1. **已參加最近三年內國內外能力試驗**：檢附參加能力試驗相關**書面評估與規劃資料**，並依下列優先順序擇一提供 能力試驗結果證明文件。
 - A.食藥署委託辦理(或認可)之能力試驗。
 - B.實驗室自行評估可參加之能力試驗。



14：檢測能力評估計畫書及證明文件(2/3)

2. **未參加**最近三年內國內外能力試驗：檢附無適當能力試驗可參加之書面評估資料，並依下列優先順序擇一提供能力證明文件：

A.與不同實驗室間之比對試驗，應提供實驗室間比對計畫，內容包含辦理時機及比對實驗室選擇，同一機構所屬之不同實驗室不適用。

B.不同檢體來源之檢測結果三份及無法執行「與不同實驗室間之比對試驗」相關評估資料；此三份檢測結果應能顯現實驗室該項目之檢測能力(至少過半數檢品檢出或陽性)，應以相同檢測標的，但不同技術(已知檢測結果) 驗證為原則。

C.以標準品所建立的近似人體樣本之檢測結果五份及無法執行「與不同實驗室間之比對試驗」、「不同檢體來源之檢測」相關評估資料；此五份檢測結果應能顯現實驗室該項目之檢測能力(至少過半數檢品檢出或陽性)。

- 試驗應包含檢體製備、測試件支數、測試結果、允收標準及後續處理方式等資料，並需提供實際執行相關紀錄(原始數據、操作人員及檢測結果審查與判定)。



14：檢測能力評估計畫書及證明文件(3/3)

- 符合ISO/IEC 17043 能力試驗執行機構(PTP，Proficiency testing Provider)參考清單：

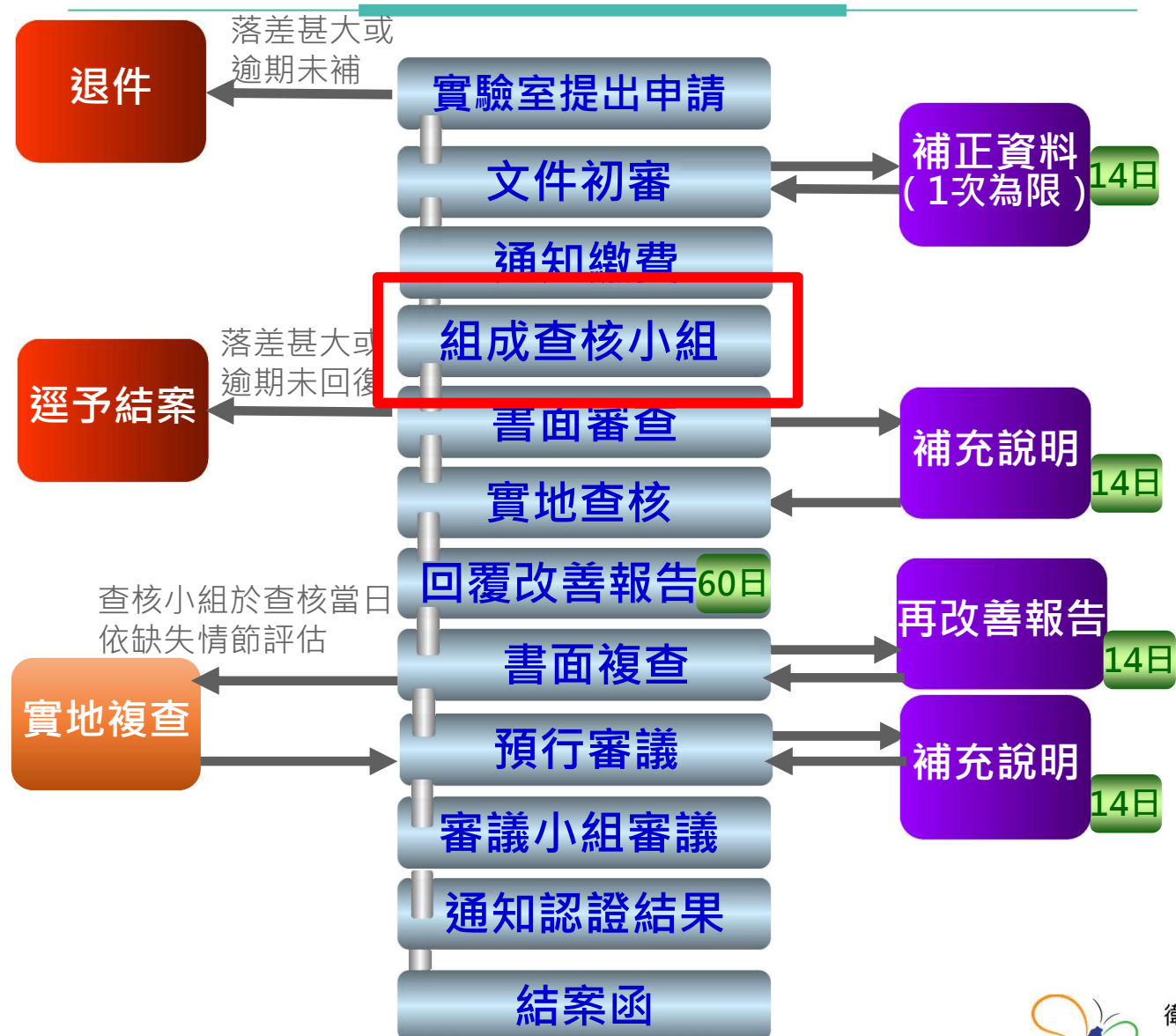
	單位
台灣	台灣病理學會
美國	CAP (College of American Pathologists)
英國	GenQA (Genomic Quality Assessment)
英國	EMQN (European Molecular Genetics Quality Network)
德國	RfB (Reference Institute for Bioanalytics)
德國	INSTAND e. V.
芬蘭	Labquality
韓國	KEQAS (Korean Association of External Quality Assessment Service)
澳洲	RCPAQAP (The Royal College of Pathologists of Australasia Quality Assurance Programs)



15：檢測項目分析確效報告

- 申請者所檢附檢測項目分析確效報告，應遵循「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引」相關要求，制訂確效計畫書：納入作業標準，(如**項目及允收標準**等)、作業流程(如檢測項目流程圖)、規劃(如**檢體型態/數量**)及檢測結果評估機制(如**效能限制**)等。
- 應依確效計畫書**逐項**完成確效作業，並有**詳實確效報告**，**規格、方法、原始檢測紀錄、檢測人員、使用的機台、檢測結果**，且有確效結果摘要彙整報告(簡要說明確效現況與結果)。
- 確效作業，**不得僅以強陽性**檢體執行檢測，並應納入臨床檢體相關檢測。
- 「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引」所列確效項目(**準確性、精密度/再現性、可報告區間、閾值確認、追溯性、靈敏度、特異性、干擾性研究、安定性**)應**逐項**評估，並有相關具體說明或佐證資料。

認證審查流程圖

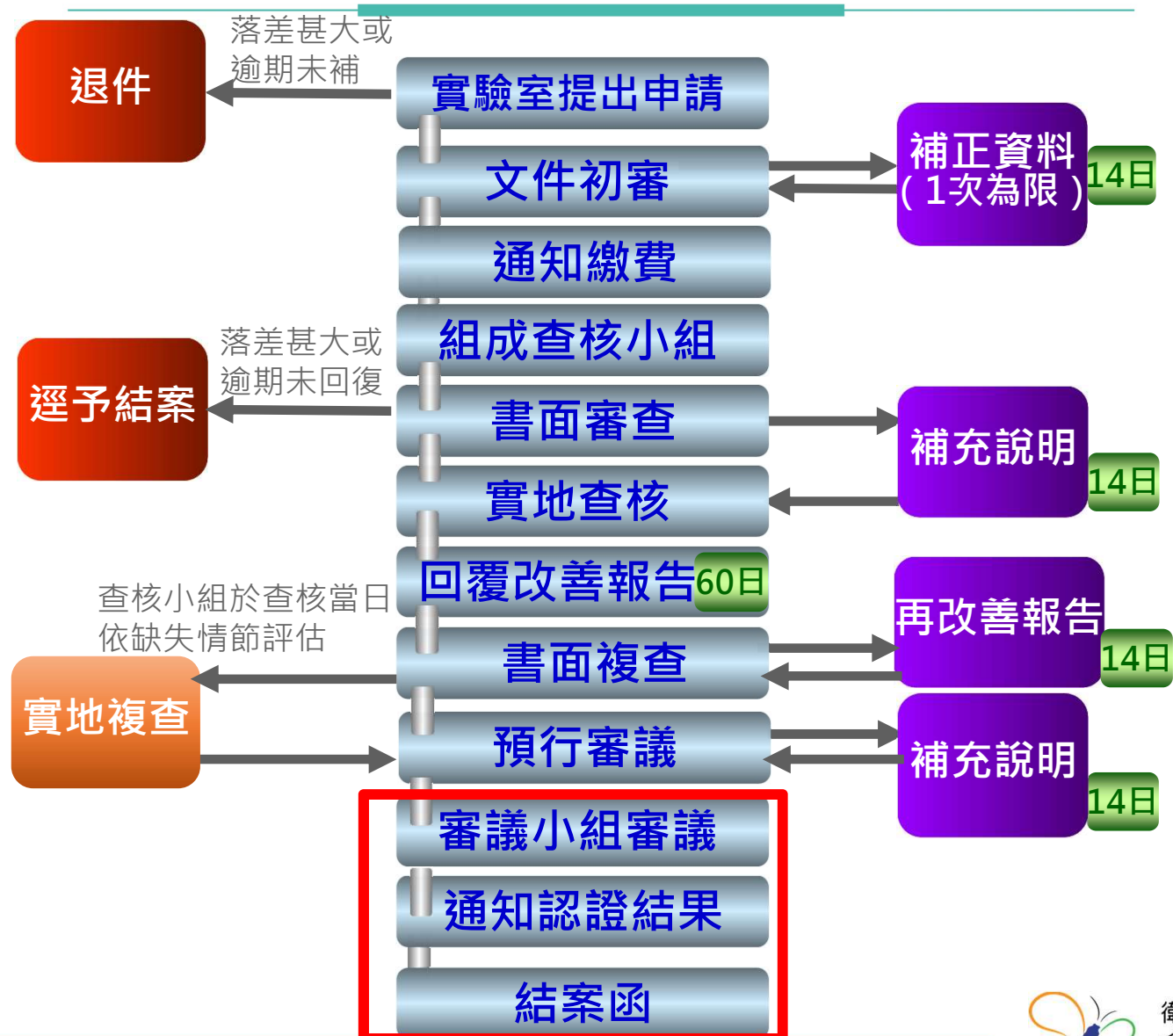


組成查核小組

- 查核委員名單：提請實驗室確認委員名單中有無須迴避擔任本案之查核委員，並以書面敘明具體應迴避事由。
- 實地查核前：
 - － 調查實地查核時間。
 - － 實驗室應於查核前一週提出實作計畫：於書審意見提供實作要求(檢體種類及數量)。



認證審查流程圖



審議小組審議

- 完成實地查核案件，食藥署提請「精準醫療分子檢測實驗室認證審議小組」續行審議程序。
- 預行審議：彙整申請認證相關資料，由二名審議小組成員預行審議；需補充說明事項時，申請者應自食藥署(或其指定者)通知日起十四日內回復補充說明(一次為限)，食藥署將併前述資料提請審議小組審議；申請者未依限回復補充說明時，食藥署逕予續行審議程序。
- 審議結果：審議小組經討論後作成認證**通過**、**有條件通過**、**部分通過**、**不通過**或其他處置之建議。



通知認證結果

- ✓ 經核定通過認證者，認證事項如下：
 1. 機構與實驗室之名稱、地址、負責人、品質主管。
 2. 檢測項目，並界定**檢測名稱**、**分析標的**(含檢體型態、基因數及名稱)、**檢測技術分類**、**檢測項目分類**及關鍵儀器設備等資訊。
 3. 前款分析標的之基因數及名稱於特殊情形得以其他方式載明。

報告完畢
.....
謝謝!



衛生福利部
食品藥物管理署
Taiwan Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov.tw/>