



美國監管醫療用基因檢驗之法制與實務趨勢

資訊工業策進會科技法律研究所
2020年03月25日

壹、事件摘要

精準醫療多搭配基因檢驗技術的研發與應用，以幫助醫師針對個體提供精確的診斷及治療服務。以美國現況而言，許多新的醫學檢驗技術在各實驗室中研發，且迅速發展至臨床應用，但必須經過醫療器材上市許可後，始得於實驗室外運用。

美國國會於1976年修正《聯邦食品藥物與化妝法（Federal Food, Drug, and Cosmetic Act）》後，將「體外診斷醫療器材」納入醫療器材的規範，同年美國食品藥物管理署（Food and Drug Administration, FDA）便宣佈對實驗室自行研發之檢驗技術（Laboratory Developed Tests, LDTs）行使「自由裁量權」（Enforcement Discretion），排除於《聯邦食品藥物與化妝法》的管理之外，讓實驗室內LDTs的應用可享較為寬鬆的空間[1]。

換句話說，由於典型之LDTs僅為實驗室內部使用，且測試方式簡易，需求量亦不高，可由「醫療保險與醫療補助服務中心」（The Center for Medicare & Medicaid service, CMS）依據《臨床實驗室改進修正案（Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA）[2]》之規範，施行臨床實驗室的品質管理。臨床實驗室於通過CLIA認證後，即可將開發的LDTs進行臨床應用。

然而，1976年迄今，LDTs的發展已經有許多的變化，運作LDTs的實驗室往往獨立於醫療服務機構（Healthcare Delivery Entity）之外，而依賴於許多高科技的儀器、軟體來產生結果及解釋，增加了許多以往沒有的風險；其商業模式也已經大幅的改變，已經大量製造、用於直接的臨床診斷決策上[3]。因此，美國FDA認為有必要引進一個全面性的監管架構管理LDTs，而非像過去一樣，將其排除於《聯邦食品藥物與化妝法》的管理之外。

貳、重點說明

FDA近年來加強基因檢驗風險監管之具體行動，包括LDTs監管架構之研擬以及加強實務取締，以保障病人的權益。

一、LDTs監管架構指引草案

美國FDA曾於2014年公布兩項指導文件，分別為「實驗室自行研發檢驗方法監管架構指引草案[4]」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[5]」（以下統稱LDTs監管架構指引草案）。LDTs監管架構指引草案希望提升LDTs的規管密度，並規劃將LDTs分為數個不同的類別，依據其風險程度的高低，分別要求其進行包含取得上市前許可、符合品質系統規範等不同程度之要求。

該指引草案公布後，受到各臨床實驗室、醫療單位、病人與傳統體外診斷試劑製造商、政府部門等熱烈討論。特別是業界擔憂監管密度的提高，會扼殺臨床實驗室的創新意願，使得實驗檢驗技術、方法與應用停滯，並耗費大量的人力與金錢成本。

美國FDA最後於2017年1月13日說明，短期內不會執行該指引草案內容，但會尋求更加全面的立法解決方案[6]。歸納各界對指引草案之看法，顯示對LDTs的額外監督是必要的，但對於如何監管則有不同看法，未來主管機關應基於下列原則，提出符合科學證據、經濟效益並兼顧臨床安全性之管理方案，重點摘述如下：

（一）以風險等級為基礎，並分階段實施監督

之後的四年內將分階段要求LDTs逐步進行上市前審查，第一年實驗室必須回報LDTs所有的嚴重不良反應；第二年將要求與第三級高風險醫療器材具有相同用途的新型或改良LDTs，必須經過一致的上市前審查；第三年要求與第二級中風險醫療器材具有相同用途的新型或改良LDTs，必須經過一致的510(k)上市前通知；第四年則完成LDTs全面性的監督，並且原則上與醫療器材採取一致標準。

（二）以檢驗之分析效能與臨床有效性，作為核准基礎

目前CMS已有實驗室檢驗之臨床效用（clinical utility）審查，但與FDA上市前審查所需之分析效能與臨床有效性有所差異。是故，FDA將制定適合的審查標準，以減輕實驗室提交審查的負擔，並加速上市前審查的審核時間。

（三）不良反應通報系統

將參考既有醫療器材上市後監督機制（postmarket surveillance），監控LDTs在真實世界的效能及臨床結果（real-world performance and clinical outcomes）。

（四）健全實驗室之品質系統

FDA將會密切與CMS合作加強實驗室的品質系統要求，但會與既有CLIA等認證制度相互調和、不會重複監督。

（五）公開檢驗性能資訊供大眾取得

實驗室必須將LDTs檢驗的分析效率及臨床有效性等相關資訊，公開讓民眾可取得。

（六）免除特定類型檢驗之上市前審查

對於特定類型的LDTs可免除上市前審查、品質系統及註冊登記之義務，如：對健康影響較低者、罕見疾病使用之LDTs等。

二、加強基因檢驗之執法

（一）23 and Me遺傳健康風險個人基因體服務

雖然在LDTs規範上，美國FDA暫時未有全盤性的改變；但在個案上，開始有逐步的調整。美國FDA在2013年11月時，發函警告生技公司「23 and Me」，認為其銷售的「個人基因體服務」（personal genome service, PGS）應該屬於《聯邦食品藥物與化妝法》所規定的第三級醫療器材（風險程度最高的醫療器材），但由於其未取得美國FDA的上市前許可，因此應該立刻停售；其後，23 and Me將其旗下的「遺傳健康風險個人基因體服務」（PGS Genetic Health Risk）向美國FDA申請並取得第二級醫療器材許可[7]。

（二）Inova藥物反應基因檢驗

2019年另外一起案例，亦顯示美國FDA從嚴限制LDTs在實驗室外應用之決心。美國FDA於2019年4月4日向Inova基因體實驗室（Inova Genomics Laboratory）寄發通知函，表示其自行研發之MediMap Plus基因檢驗產品，用於預測病人對藥品的反應與接收度，必須先完成FDA上市前審查程序，始得進行商業販售[8]。

Inova基因體實驗室雖回覆表示，MediMap Plus基因檢驗產品屬於LDTs的範疇，所以不應該受到FDA上市前審查或任何標示要求之拘束。嗣後，FDA則直接寄發警告函，申明其並未針對LDTs創設任何責任免除條款，且為了促進公眾安全，FDA對於LDTs保留裁量權[9]。對於FDA的警告，Inova決定停止執行MediMap Plus之販售，也不會申請上市前審查[10]。

三、小結

由於基因檢驗之安全及確效涉及面向十分廣泛，美國監管體系主要係以《聯邦食品藥物與化妝法》之醫療器材規範，搭配行之多年的CLIA實驗室品質管理制度，以完備各環節之風險管理。申言之，即便基因檢驗技術僅屬實驗室內應用，並未在外流通，亦屬實驗室品質管理之範疇，必須依據CLIA實驗室分類進行能力測試或實地查核。

其次，美國對於LDTs的監管雖然認為不宜貿然與醫療器材規範一致，但未來仍將參考醫療器材的風險等級基礎，並盡量提高審查的效率，此趨勢與歐盟新的醫療器材法規[11]一致。

參、事件評析

我國近年來政府與民間在基因檢驗的監管上亦有所討論，特別是LDTs之管理方向、管制密度之取捨、實驗室品質標準等[12]。從美國醫療用基因檢驗監管趨勢觀之，建議我國未來或可釐清不同目的之基因檢驗，如商業用、實驗用、醫療用等，進而明確醫療用基因檢驗之監管密度，並依不同風險程度採取分級監理，以在新技術應用與病人權益保護之間取得平衡。

[1]Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration, *Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories: Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests (LDTs)*, Oct. 03, 2014, <https://www.fda.gov/media/89841/download> (last visited Jan. 07, 2020), at 6-7.

[2]42 USC 263a, available at <https://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2011-title42/pdf/USCODE-2011-title42-chap6A-subchapII-partF-subpart2-sec263a.pdf> (last visited Dec. 26, 2019).

[3]呂雅情，〈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，2018/02/09，<https://www.cde.org.tw/Content/Files/Knowledge/cc18e890-c1e3-4e6e-8bbd-45d7afd6cee9.pdf>（最後瀏覽日：2020/01/07），頁17。

[4]Supra note 1, at 7-8.

[5]id. at 30.

[6]Food and Drug Administration, *Discussion Paper on Laboratory Developed Tests (LDTs)*, Jan. 13, 2017, <https://www.fda.gov/media/102367/download> (last visited Jan. 07, 2020), at 1.

[7]何建志，〈精準醫學趨勢下基因檢驗與消費者保護法律問題〉，《月旦醫事法報告》，第25期，頁44-45（2018）。

[8] Food and Drug Administration, *Inova Genomics Laboratory*, Apr. 04, 2019, <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/inova-genomics-laboratory-577422-04042019> (last visited Dec. 19, 2019).

[9] Food and Drug Administration, *Laboratory Developed Tests*, Sep. 27, 2018, <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/laboratory-developed-tests?fbclid=IwAR3gOzax6O0eUx67lpZBNpmvPrW6ynuP0P99DI4AGKZtxwGSoYOx5EmFA> (last visited Dec. 19, 2019).

[10] GenomeWeb, *Inova Decides to End PGx Test Offerings in Response to FDA Warning Letter*, Apr. 15, 2019, <https://www.genomeweb.com/regulatory-news/inova-decides-end-pgx-test-offerings-response-fda-warning-letter#.XNkp0hQzblU> (last visited Dec. 19, 2019).

[11] 歐盟2017年5月25日正式生效新版醫療器材法規（Medical Devices Regulations, MDR； Regulation (EU) 2017/745）以及體外診斷醫療器材法規（In Vitro Diagnostic Devices Regulations, IVDR； Regulation (EU) 2017/746）。

[12] 蔡雅雯、林工凱、黃品欽、謝文祥，〈基因檢驗法規監管方向初探〉，《台灣醫界》，第62卷第12期，2019/12，<https://www.tma.tw/ltk/108621207.pdf>（最後瀏覽日：2020/02/06）。

相關連結

- [Draft Guidance for Industry, Food and Drug Administration Staff, and Clinical Laboratories: Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests \(LDTs\)](#)
- [Discussion Paper on Laboratory Developed Tests \(LDTs\)](#)
- [Inova Genomics Laboratory](#)
- [Laboratory Developed Tests](#)
- [Inova Decides to End PGx Test Offerings in Response to FDA Warning Letter](#)

相關附件

- [42 USC 263a \[pdf\]](#)
- [實驗室自行研發檢驗技術\(LDTs\)的發展與法規管理現況 \[pdf\]](#)
- [基因檢驗法規監管方向初探 \[pdf\]](#)

你可能會想參加

- 創新生物製造產業法遵議題工作坊—全盤掌握資金、控制權、稅務
- 創新生物製造產業法遵議題工作坊—併購的教戰守則
- 創新生物製造產業法遵議題工作坊—專利申請與授權實務
- 創新生物製造產業法遵議題工作坊—核心技術保護與營業秘密管理
- 精準健康法制研討會

吳采薇

法律研究員 編譯整理

上稿時間：2020年03月

文章標籤

醫藥管理

精準醫療

推薦文章