生物醫學2015年第8卷第3期：146-149

實驗室研發之檢測的分類

曾嶔元[1,2]

[1]國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部，台北，台灣

[2]輔仁大學醫學系，台北，台灣

摘要

無論病人使用的是藥品還是醫材，病人所得的醫療利益必須超過承受的醫源傷害。以這個觀念套用在「實驗室研發之檢測（Laboratory developed test; LDT）」，就可以得到和「體外診斷醫療器材（in vitro diagnostics; IVD）」相同的分類分級系統。美國「食品藥物管理局（Food and Drug Administration; FDA）」以此系統將一般的 LDT 分成三級，最低風險的 LDT 屬於第一等級；最高風險的 LDT 屬於第三等級；風險介於兩者之間的屬於第二等級。此外，FDA 對於「傳統的」 LDT、移植醫學檢驗用的 LDT、檢驗罕見疾病用的 LDT、應付「尚待滿足之醫療需求」用的 LDT、變更自原本已被許可或核准用的 LDT、作為臨床研究用的 LDT，會給予特殊的管理考量。（生醫2015;8(3):146-149）

關鍵字：實驗室研發之檢測（Laboratory developed test; LDT）、風險、分類分級、體外診斷醫療器材（in vitro diagnostics; IVD）

前言

長久以來，實驗室為了因應臨床的要求而自行研發了各種檢驗方法，這些「實驗室研發之檢測（Laboratory developed test; LDT）」有時會供應給所隸屬之醫療機構外的醫院和診所使用，現在有些 LDT 甚至開放給民眾直接點選。這些 LDT 雖然並沒有以套組的方式販賣，但是其所販售的產品（亦即檢驗服務）基本上已經和「體外診斷醫療器材（in vitro diagnostics; IVD）」沒有什麼兩樣了。也因此，美國「食品藥物管理局（Food and Drug Administration; FDA）」以 IVD 的分類分級方法套用在 LDT。FDA 對 IVD 的基本態度是產品的安全性和有效性，以免 IVD 給予病人的傷害風險超過其療效。這個基本原則一樣的適用於 LDT。譬如，僅限法醫學檢驗使用的 LDT，FDA 就不加以管理。因此，本文在此所指的

通訊作者：曾嶔元 教授
電話：886-2-2690-7965 ext 2518
傳真：886-2-2691-9800
地址：106 台北市仁愛路四段280號 病理暨檢驗醫學部
電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

2015年7月5日來稿；2015年7月7日修改；2015年7月10日同意刊登

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

LDT 自然也不包括僅限法醫學檢驗使用的 LDT。

醫學實驗室一向所關注的是「國際標準化組織（International Organization for Standardization; ISO）」以及美國「臨床實驗室改進修正案（Clinical Laboratory Improvement Amendments; CLIA）」所注重的品質管理。至於 FDA 之 IVD 的分類分級系統，絕大多數的實驗室對此就不甚瞭解了。本文特別在此介紹美國 FDA 對 LDT 的分類分級。

風險分級系統

根據醫材的安全性和有效性，美國 FDA 將醫療器材分為三個等級。第一等級的醫材為最低風險的類別，只需受到一般的管制即可；相反地，第三等級醫材為最高風險的類別，除了接受一般的管制還需要通過上市前核准。基本上，FDA 會根據既有的醫療器材分級系統來評估 LDT 的風險分類。也會在收集和分析申報的數據之後，會根據所得知的風險資訊來對其它的醫材作分級。醫材分級考量的因素包括：預期的用途、技術特徵和醫材失效時病人所承受的風險。在此考量中，FDA 會參考下面幾個因素。

- 此醫材的預期用途是否針對高風險的疾病或病人族群？
- 此醫材是否用於篩檢或診斷？檢測結果是否會用來制訂臨床決策？
- 除了目前使用的 LDT 外，臨床醫師或者病理醫師是否還有其它的臨床資訊來協助制訂治療決策？
- 病人是否有其它的診斷和治療選項？
- 檢驗結果的錯誤所產生的潛在衝擊有多大？
- 與此醫材有關的不良事件曾經出現過多少次？以及其種類為何？

根據上述的原則，美國 FDA 認為屬於高風險的 LDT 包括：（1）與已經獲得許可或核准的伴同性診斷醫材（companion diagnostic）有相同用途的 LDT；（2）與 FDA 核准的第三等級的醫材有相同用途的 LDT；（3）用於偵測血液或血液產品安全性和有效性之特殊的 LDT，這類的產品包括：輸血相容性之 HLA 檢驗、捐血者是否罹患傳染病之補充性或確認性檢驗、紅血球細胞相容性之檢驗（例如捐血和輸血者之間，或者是媽媽和胎兒之間的外表型或基因型）。

必要時 FDA 會採用專家的意見來協助 LDT 的分級分類。此外，FDA 打算對於以風險為基礎的 LDT 分類，提供充份的通知以便增加透明度，如此實驗室就可以提早準備。

非一般之 LDT

以上所述的 LDT 指的是，目前所研發製造用於一般醫學檢驗所需要的方法，不論其複雜度的高低。如果 LDT 是「傳統的」產品、作為移植醫學檢驗之用、用於檢驗罕見疾病、用來應付尚待滿足之醫療需求、變更自原本已被許可或核准的醫材、作為臨床研究用，那麼美國 FDA 會給予特殊的考量。

傳統的 LDT

在美國所謂「傳統的 LDT」指的就是，在1976年之前美國市面上已有的各種 LDT。此外，醫材要符合 LDT 的定義還必須具備下列的特徵：

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

- 該醫材必須是由單一實驗室設計、製造和使用的。
- 由某一醫療機構所製造和使用的 LDT 還必須運用於同一醫療機構或體系裡的病人。
- 該醫材套組中的組件必須是合法上市且能用於臨床的，例如「分析物專用試劑（analyte specific reagents）」、「一般性試劑（general purpose reagents）」、各類等級的儀器設備。
- 該醫材的結果必須是由合格的實驗室專業人員判讀，而不是由儀器或軟體自動產出的。

FDA 認為上述的各項因素可透過下列方式來減低傳統 LDT 所伴隨的風險。首先，藉由 LDT 的定義，可使「發展與確認 LDT 的實驗室」和「要求使用這個檢測結果的人員」來自同一個機構。由於雙方都來自於同一機構，因此，對於照護的病人，雙方都有共同的責任。此外，傳統 LDT 的組件也必須使用合法上市的產品，所以 LDT 的品質會有一定的水準。當這些要素都到位時，而 CLIA 的規範也能確保實驗室的人員為合格且受過訓練的，那麼在這種情況下，傳統 LDT 的操作和判讀所伴隨的風險可得到適當的控制。相反地，自動化的儀器以及使用軟體，則需要在使用前經過適當的儀器和軟體確認。然而，這項評估「儀器和軟體是否獲得確認」並不在 CLIA 的規範之內。FDA 相信，依靠合格的實驗室人員進行人工判讀的 LDT 才是適當的，而且這樣才合乎 FDA 對傳統 LDT 所採取「斟酌處理」的態度。

移植醫學檢驗使用的 LDT

CLIA 驗證過之「高複雜性之組織相容性實驗室」為了器官、幹細胞、組織之移植而使用的 LDT，例如高解析度的對偶基因型別、抗體的篩檢和監控、實體和虛擬的交叉配合檢驗（crossmatch test）的某些關於器官移植的 LDT，這些統稱為「移植醫學檢驗用之 LDT」。這些 LDT 在醫療機構裡常常是個人化的，例如使用的試劑是用來反映當地的 HLA 之多形性和人口統計學。這些醫材的改進也常常是很快的。由於這些特徵，使得強制執行 FDA 的管理規範必然會導致下列用途之醫材發生短缺：器官移植的檢驗、不同地點的捐獻者和接受者所使用之虛擬的交叉配合檢驗、去過敏化以及以移植後監控的檢驗。正因為如此，FDA 對「移植醫學檢驗用之 LDT」採取「斟酌處理」的態度。不過要注意的是，這種「斟酌處理」的態度只適用於器官、幹細胞、組織移植之 LDT，不可以延伸到使用於輸血的 HLA 檢驗。

罕見疾病檢驗用的 LDT

美國有所謂的「人道主義使用的醫材（Humanitarian Use Devices; HUD）或人道主義醫材豁免（Humanitarian Device Exemption; HDE）」條款（21 U.S.C. 360j(m) 以及 21 CFR 814, Subpart H）。這些法規是用來建立管理途徑，以鼓勵醫材之發展可用於治療或診斷罕見疾病。有關於此，FDA 認為，如果某項檢驗在一年中使用之病人數不到 4000例，那麼該醫材就可歸類為HUD了。這裡指的是病人數而不是使用次數，因此不管同一位病人在一年之中使用該醫材多少次都只能算一次。由此可知，如果某疾病的發生率每年不到4000位病人，但是使用該醫材的人數每年超過4000人，那麼該醫材是不能歸類為HUD的。

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

應付「尚待滿足之醫療需求」的 LDT

醫療的要求相當廣泛，IVD 的研發和核准上市往往緩不濟急。因此，病人的某些醫療需求無法得到滿足。在這種情況下，實驗室的 LDT 就可以用來應急。關於這方面，FDA 會考慮下列幾個因素來決定何種 LDT 是用來應付「尚待滿足之需求」的：

- 該醫材是否符合 LDT 的定義（亦即， LDT 必須是由單一實驗室設計、製造、和使用的）？
- 對於此預期的用途，是否目前尚未有 FDA 核准或通過之醫材可用？
- 製造和使用的 LDT 的實驗室是否發生在同一醫療機構或體系裡？

對於應付「尚待滿足需求」的 LDT，FDA 並不要求該醫材的組件和儀器必須是合法上市的，也不要求 LDT 的檢驗結果必須由合格的實驗室專業人員判讀。FDA 相信，對於應付「尚待滿足之需求」的 LDT，必須保持較大的彈性，因為市面上根本沒有 FDA 核准或通過之醫材可供使用。正如同傳統的 LDT，FDA 相信，「研發『尚待滿足需求』之 LDT 的實驗室」應該和「要求使用這個檢測結果的人員」來自同一個機構，以共同承擔照顧病人的責任。

變更 FDA 已許可或核准的醫材

原先已經被 FDA 許可或核准的醫材，如果臨床實驗室改變它以至於影響該醫材的性能或預期用途，那麼該實驗室就應被認為是醫材的再製者（device remanufacturer）。這類的修改包括改變檢體的型式或樣本的基質（例如唾液換成血液）、分析的型式（例如定性和定量互換）、檢驗的目的（例如篩檢、診斷、預後、監視、監控、確認）、標的族群等等。修改後的醫材必須符合上市前送件要求。FDA 打算對這些修改後的醫材，根據其所屬的等級來決定是否以及如何實施上市前要求。

臨床研究用之 LDT

對於「人體試驗委員會（institutional review board）」核准的 LDT 之臨床研究，FDA 打算以「研究用醫材要求（investigational device requirements）」來管理。臨床實驗室在執行研究前，必須取得「人體試驗委員會」的核准，並且在召募受試者時應取得受試者的知情同意書（informed consent）。目前 IVD 研發計劃所涉及的研究大部份屬於「豁免性研究（exempted investigation）」。然而，如果所研究的 LDT 符合「具有顯著風險的醫材」之定義，那麼該研究就必須在「臨床試驗用醫療器材免除管制（investigational device exemption; IDE）」規範下才能進行。

結語

近年來由於科技的發展，LDT 的研發迅速成長。各式各樣的 LDT 固然可以滿足醫療的需求，但是伴隨而來的也是不同程度的潛在風險。有鑒於此，美國 FDA 擬對 LDT 做適當的管理。因此，美國臨床實驗室必須先了解 FDA 對於 LDT 的分類分級系統，才有辦法了解FDA 對 LDT 的管理概念。科技進步在美國造成的影響也必然發生在台灣。所以國內有能力研發檢驗方法的實驗室，在不久的將來也將會面臨一樣的監督管理。作者期待本文能幫忙有研發能力的實驗室了解 LDT 將面臨的管理規範。

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL