

行政院及所屬各機關出國報告

(出國類別：參加會議及研習)

赴美研習對體外診斷試劑 (IVD) 之製造、
確效、品質檢驗與管理

服務機關：行政院衛生署藥物食品檢驗局

出國人職稱：薦任技士

姓名：邱秀蘭

出國地區：美國

出國期間：中華民國九十二年十二月七日至十二月二十日

報告日期：中華民國九十三年三月二十日

J0/c09300674

系統識別號:C09300674

公務出國報告提要

頁數: 15 含附件: 否

報告名稱:

赴美研習[體外診斷試劑(IVD)之製造、確效、品質、檢驗與管理]

主辦機關:

行政院衛生署藥物食品檢驗局

聯絡人/電話:

陳婉麗/02-26531300

出國人員:

邱秀蘭 行政院衛生署藥物食品檢驗局 第二組 荐任技士

出國類別: 研究 實習

出國地區: 美國

出國期間: 民國 92 年 12 月 07 日 -民國 92 年 12 月 20 日

報告日期: 民國 93 年 03 月 20 日

分類號/目: J0/綜合(醫藥類) J0/綜合(醫藥類)

關鍵詞: 體外診斷試劑, IVD, 管理

內容摘要: 體外診斷試劑(In Vitro Diagnostic Device, IVD)在生物技術的快速發展下,持續不斷的迅速開發當中。爲了落實推動加強生物技術產業政策及因應國際趨勢,衛生署於九十一年十二月二十日衛署藥字第0910079179號公告正式將體外診斷試劑納入醫療器材分類分級管理模式。本次研習內容主要包括三個方面:(一)針對分子生物學原理之體外診斷試劑,如HCV、HBV及WNV等產品,實地赴製造廠了解產品之製程、品質管理、確效作業及研發過程(二)了解美國政府管理單位與製造商對於體外診斷試劑之相關管理制度及對血源篩檢相關產品逐批放行之規範(三)了解新興分子診斷試劑發展之現況。除了赴羅氏醫學儀器股份有限公司美國紐約地區之Belleville原廠,實地對分子體外診斷試劑之製程進行了解外;另一方面,也透過產業界之觀點,了解目前分子診斷試劑在全球市場所佔有比例以及未來發展之方向;同時,亦赴該公司位於舊金山總部,對於體外診斷試劑美國與歐盟之管理規範作更深入之探討與比較,以便有助於相關產品日後之審查及建立嚴格把關之機制。

本文電子檔已上傳至出國報告資訊網

摘 要

體外診斷試劑（*In Vitro* Diagnostic Device, IVD）在生物技術的快速發展下，持續不斷的迅速開發當中。為了落實推動加強生物技術產業政策及因應國際趨勢，衛生署於九十一年十二月二十日衛署藥字第 0910079179 號公告正式將體外診斷試劑納入醫療器材分類分級管理模式。本次研習內容主要包括三個方面：（一）針對分子生物學原理之體外診斷試劑，如 HCV、HBV 及 WNV 等產品，實地赴製造廠了解產品之製程、品質管理、確效作業及研發過程（二）了解美國政府管理單位與製造商對於體外診斷試劑之相關管理制度及對血源篩檢相關產品逐批放行之規範（三）了解新興分子診斷試劑發展之現況。除了赴羅氏醫學儀器股份有限公司美國紐約地區之 Belleville 原廠，實地對分子體外診斷試劑之製程進行了解外；另一方面，也透過產業界之觀點，了解目前分子診斷試劑在全球市場所佔有比例以及未來發展之方向；同時，亦赴該公司位於舊金山總部，對於體外診斷試劑美國與歐盟之管理規範作更深入之探討與比較，以便有助於相關產品日後之審查及建立嚴格把關之機制。

目 次

一、目的-----	4
二、行程與工作紀要-----	5
三、研習內容重點	
(一)、分子生物學原理之體外診斷試劑之製程、品質 管理、確效作業及研發-----	6
(二)、體外診斷試劑管理制度之探討-----	8
(三)、新興分子診斷試劑發展與挑戰-----	11
四、心得-----	13
五、建議-----	14

一、目的

IVD 所涵蓋之種類與項目眾多，然由於以往該類製品並未納入管理規範，其產品品質恐良莠不齊；另一方面，本局對於新興分子原理相關產品之製程及品質管控了解亦相當有限。為因應國內積極推動之體外診斷試劑分類分級之管理模式，本次出國研習之目的，在於藉由實地赴分子診斷試劑製造廠，對於製程中之品質管控、確效作業及研發之過程作進一步了解，有助於制定相關管理規範之依據及提昇日後相關產品之審核及檢驗品質。同時，可藉此機會了解美國政府管理單位與製造商對於診斷試劑標準品之製造及評估，提升本局對血源篩檢相關之體外診斷試劑安全性之評估與審核管理，以保障消費者之安全，並作為本國日後製造、管理規劃之參考。

二、行程與工作紀要

日期	工作記要
十二月七日	啟程（台北→紐華克）
十二月八日	啟程（紐華克→紐約）
十二月九日~十三日	赴製造廠研習
十二月十四日	啟程（紐華克→舊金山）
十二月十五日~十九日	赴製造廠研習
十二月二十日~二十二日	等待班機（自行休假）
十二月二十三日	返程（舊金山→台北）
十二月二十四日	抵台

三、研習內容重點

(一)、分子生物學原理之體外診斷試劑之製程、品質管理、確效作業及研發

羅氏醫學儀器股份有限公司主要發展之分子診斷試劑之平台可分為六大類：病毒學原理試劑 (Virology)、血液篩檢相關試劑 (Blood Screening)、女性健康相關產品 (woman's Health)、微生物學原理試劑 (Microbiology)、腫瘤相關試劑 (Oncology) 及基因學相關試劑 (genomics) 等。目前該公司在全球血源篩檢相關分子診斷試劑之市場約佔有 52%，共包括 30 個國家，其中日本、加拿大及荷蘭有 100% 佔有率，而法國、英國及義大利亦分別佔有 70%、66% 及 51%；而在美國本地則僅次於美國當地之 Chiron 公司，可見該公司在此方面的投資與經驗是值得參考的。

本次研習主要是針對與血源篩檢相關之試劑為主，包括 HCV、HBV 及 WNV 等產品。事實上，在分子診斷學原理之發展，各產品最主要之差異在於引子 (primer)、探針 (probe) 及反應試劑 (master mix) 之設計，同時這也是製程品質管控與確效作業著重之重點。該公司產品發展之方

向，由 1992 年開始以 ELISA 原理為主之半自動 96 孔盤，至 1996 年 Cobas Amplicor PCR 自動儀器，1998~1999 年間則推出同係列之檢體自動萃取儀，將檢體之萃取因人為操作所造成之差異降至最低。而目前的發展現況來看，最主要應用之技術則為 Cobas Taqman Technology，其原理為以 real-time PCR 之技術，利用特定設計之引子將目的物放大，再偵測標示有兩種螢光物質之探針在被核酸酵素 (nuclease) 切除後，所放出之螢光量以反應欲偵測病毒於檢體中之含量，整個過程於各次反應皆放置內部定量標準品，以作控制比較。

另一方面，製程中最主要包括了下列各項單品之合成：引子的合成、探針的合成、結合液之純化、內部標準品製造、陽性對照液製造、陰性對照液製造、主要反應試劑混合液 (master mix)、鎂離子液體濃度控制及受質等各項試劑品質控制。其中引子與探針的合成，其序列之正確性影響偵測之結果，除了以 HPLC 方法進行測試外，亦將合成後之引子與探針送往內部及廠外合作單位進行序列分析，以作為品質管之控制。同時，各項單品亦進行功能性測試 (Performance Test) 以進行確效作業，各項產品之功能性測試項目則依各產品制定之 SOP 為進行之依據。以 HBV 定量產品為例，其

功能性測試項目包括了：靈敏度 (Sensitivity)、定量偵測限度 (Limit of Quantitation, LOD)、線性範圍 (Linear Range)、特異性 (Specificity) 及基因型測試 (Genotype, A~G) 等。

事實上該公司制定 SOP 之主要依據為 FDA 所公告之指導原則(guidance), 茲提供此部份之參考資料, 可於 FDA 網站尋得：「Guidance for Industry : Content and Format of Chemistry, Manufacture and Controls Information and Establishment Description Information for a Biological *In Vitro* Diagnostic Product」(<http://www.fda.gov/cber/guidance.htm>)

(二)、體外診斷試劑管理制度之探討

藉由此次研習，進一步了解美國對於廠商申請產品之管理方式及該廠向歐盟國申請產品上市之管道與規範。在美國部份：美國早在 1976 年即已將體外診斷試劑納入醫療器材管理。依據美國聯邦法規(21 CFR 864.4020)所載：(1)作為診斷致命傳染性疾病，或是準確診斷結果可減輕對公共衛生所可能造成之影響者；(2)作為保護血液來源之安全，或確保血液與血液產品之安全使用，所建議進行之捐贈者篩檢測試用者，均屬危險性等級較高的 class III 體外診斷試劑。FDA 對 IVD 之管理機構為 CDRH 或 CBER，依據 IVD 產品意圖

使用目的之特性，來決定其主管機關，且不同主管單位其管理依據之法令、管理路徑、方式、廠商應提供之文件內容亦不同。凡是屬於生物性或意圖為確保用血安全以供作血液、血漿、組織捐贈者篩檢用或作為檢測人類免疫缺乏病毒(HIV)用之 IVD 由 CBER 管理。檢測 HIV 用之 IVD 須申請上市前核可 (Premarket Approval, PMA)，如為前述生物性或確保血源安全篩檢用的 IVD 則須申請 IND/BLA (Investigational New Drug Application/Biologics Licensing approval)，CBER 會進行產品檢驗；若非前述性質之 IVD 其製造廠則向 CDRH 提出上市前核可 (Premarket Approval, PMA) 申請。

在歐盟方面，歐盟之 IVD 法規為歐盟體外診斷醫療器材指令 (In Vitro Diagnostic Medical Devices Directive 98/79/EC, IVDD)，歐盟之審查機構為 EU MDD/IVDD、Notified Bodies。自 2003 年 12 月起，所有銷往歐盟會員國之 IVD 均須依照 IVDD 完成符合評鑑程序 (Conformity Assessment Procedures)，貼上 CE 標示，才能准予上市。歐盟將 IVD 分成 Annex II list A、Annex II list B 及其他 IVD 等三類，分別經由不同之符合評鑑程序來取得 CE 標示。列屬 Annex II list A 之 IVD 包括：檢測、確認、定量 HIV 1,2、HTLV

I,II、B, C, D 型肝炎及檢測 ABO 血型、Rh 抗原、anti-Kell 等之試劑、試劑產品、對照物質及相關之校正物質。其符合評鑑程序路徑有：(1)由 Notified Bodies 稽核產品之完整的品質確保系統(full quality system)、審查產品設計檔案及進行產品逐批檢驗確認 (2) 由 Notified Bodies 進行 EC 型式試驗(EC type examination)、稽核產品之完整的品質確保系統及進行產品逐批檢驗確認，等兩種方式取得 CE 標示。屬於 Annex II list B 之 IVD 包括：檢測 anti-Duffy、anti-kidd、HLA DR,A,B typing、PSA tumor marker、異常 anti-erythrocytic 抗體、檢測與定量 rubella、congenital toxoplasmosis、cytomegalovirus、chlamydia 感染、診斷 phenylketonuria 疾病、特定用於評估 trisomy 21 risk 及血糖量測之自我診斷等等之試劑、試劑產品、對照物質及相關之校正物質。Annex II list B IVD 符合評鑑程序路徑則有(1)由 Notified Bodies 稽核產品之完整的品質確保系統(2) 由 Notified Bodies 進行 EC 型式試驗(EC type examination)加上稽核產品之完整的品質確保系統(3)由 Notified Bodies 進行 EC 型式試驗(EC type examination)加上 EC verification，等三種方式取得 CE 標示。因此歐盟對於高危險性之 IVD (列屬 Annex II list A 之 IVD)，強調須經

Notified Bodies 進行產品逐批檢驗確認。凡是非 Annex II list A 或 Annex II list B 者即歸類為其他 IVD。一般性的 IVD 只需廠商自我宣告毋需 Notified Bodies 介入即可取得 CE 標示。因此歐盟也是將 IVD 依產品危險等級之不同作分級，危險等級最高列屬 Annex II list A 之 IVD，須符合歐盟體外診斷醫療器材指令中較嚴格之符合評鑑程序，取得 CE 標示才能上市。

相較於歐美之管理模式，目前國內與之最大差異為歐美對於高風險性與血源篩檢相關之體外診斷試劑，採逐批放行之制度，而國內針對此類產品則採取施行查驗登記。因此，為提升本局對血源篩檢相關之體外診斷試劑安全性之評估與審核管理，以保障消費者之安全之考量下，需確實針對是項國際管理趨勢進行評估與實行之可行性。

(三)、新興分子診斷試劑發展與挑戰

分子診斷試劑在其具有高靈敏度、早期偵測及偵測速度快等優勢下，將會成為日後診斷試劑之主流。除了在技術上朝檢體處理與萃取自動化及同質化反應 (Homogenous assay)，如 Real-Time PCR、Microarray 等發展外，新興之分子技術與產品亦將廣大應用於血液篩檢、基因檢測、腫瘤篩

檢及藥物基因學等各方面。

至於分子診斷試劑之發展，產、官、學各界也需面臨幾項挑戰：(1) 學術方面：疾病本身表徵、治療有效性評估與病原菌本身及其基因之間關聯性，需確實建立，才能真正建立診斷之系統，達到篩檢與治療之目的 (2) 技術方面：需發展可信度高且具關鍵重要前期指示標地項目及符合合理經濟效益之診斷技術平台 (3) 管理方面：對於新興產品之評估與管理，需在嚴格把關與符合時效之間，建立有效之平衡機制 (4) 成本考量：需將眼光著眼於長期所帶給民眾之利益，以作為政策決定之關鍵。

四、心得

- (1) 體外診斷試劑涵蓋眾多種類與品項，以往除了肝炎體外診斷試劑、人類免疫缺乏病毒體外診斷試劑、人類嗜 T 淋巴球病毒體外診斷試劑及血型分類試劑外，其他製品並未納入管理規範，故產品品質無法掌控；另外，本局對於相關產品之製程及品質管控了解亦相當有限，實地赴製造廠了解產品之製程、品質管理、確效作業及研發之過程，有助於制定相關管理規範之依據及提昇日後相關產品之審核及檢驗品質。
- (2) 該公司之製造廠通過過美國 FDA 多次查核，因此對於相關產品確效作業之執行相當徹底及完善，透過此次研習，對於製程中所進行確效作業之原理、方法及所設計方法之合理性與否有更深入的了解，對於目前製程確效及分析確效案件之審核有很大之助益。
- (3) 該公司參與本局執行之「HBV 國家核酸標準品製

備」之國際共同標定計畫，透過此次赴廠實地研習，觀察其對於整個產品之製程管控與人員專業之訓練等方面，對於持續維繫合作之管道，將更具信心。

五、建議

- (1) 目前國內對於列屬高風險性（第三等級）體外診斷試劑查驗登記之規定，除需檢送相關文件外，亦需送驗檢體進行檢驗。而美國 FDA 與歐盟則對於屬於高風險性且與血源篩檢相關之產品實施更嚴格之逐批放行的品質管控。因血源篩檢相關試劑品質與民眾用血安全息息相關，且其影響層面非常廣泛，因此，建議本局若於現有人力之考量下，先以書面審查的方式實行逐批放行的監控，亦即廠商除需於辦理查驗登記與送驗外，日後需逐批檢送相關文件過局審核及備查，以對相關產品進行更嚴格的管控。
- (2) 國內以往分子診斷試劑製造廠家較少，對於相關產品之審核與製造廠之查核經驗較缺乏。針對分子生物診斷試劑訂定確效作業審核之要點，可供同仁作為審核相關產品製程確效之參考及供日後配合 third party

查核分子診斷試劑廠之參考。

- (3) 強化建立診斷試劑標準品製備與供應體系，對於本局除能具有統一評估相關製劑之基準外，更能提供廠商作為自家品質管控所用，由加強控管源頭做起，對於產品品質的提昇將會更大之助益。