

我国临床实验室自建检测方法管理优化及对策建议*

施一然, 梁毅[△]

(中国药科大学国际医药商学院, 江苏 南京 211198)

摘要:目的 为我国进一步完善实验室自建检测方法(LDT)的监管提供参考。方法 梳理当前我国关于LDT的政策, 借鉴欧美等发达国家对于LDT管理的经验及制度, 结合我国发展现状及面临的问题提出对策与建议。结果与结论 我国对LDT的监管缺失, 亟须明确国内LDT的定义和范围, 对纳入LDT范畴进行监管的实验室实行准入管理, 制订并实施相应的质量管理规范。

关键词:实验室自建检测方法; 体外诊断产品; 基因检测; 医学检验; 管理优化

中图分类号: R95

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)12-0092-04

Optimization and Suggestions on Regulation of Laboratory Developed Tests in China

SHI Yiran, LIANG Yi

(School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 211198)

Abstract: Objective To provide reference for improving regulation of laboratory developed tests(LDT) in China. **Methods** The current policy of LDT in China was reviewed, and the countermeasures and suggestions were put forward based on the experience and system of LDT management in developed countries such as Europe and America and the current situation and problems in China. **Results and Conclusion** Lack of regulation on LDT in China urgently needs to clarify the definition and scope of LDT in China, conduct access administration on laboratories in the scope of LDT, and formulate corresponding quality management standards.

Key words: laboratory developed test; *in vitro* diagnostic products; gene test; medical test; management optimization

实验室自建检测方法(LDT)是指实验室自行研发、验证和使用的体外诊断(IVD)检测方法, 仅在实验室内部使用, 不作为商品出售给其他实验室、医院及个人。LDT的开展不需要通过药品监管部门的批准。近年来, 随着检测技术水平的快速发展, 在基于分子和基因层面的个体化医疗和精准医疗兴起的背景下, 下一代测序、液质联用技术、流式细胞技术等已在临床广泛应用^[1]。这些检验项目特异性较高, 不适合使用经药品监管机构批准的标准化、商品化的IVD检测试剂盒, 故以LDT的形式由检验机构内部验证、生产和使用。如果监管缺失, 市场上将充斥质量良莠不齐的检验产品及项目, 对患者的权益造成潜在的风险; 如果监管措施不当, 又很可能阻碍创新性检验项目的开展。为此, 借鉴发达国家LDT的指导原则并结合我国国情制订合适的管理规定, 将大大推进国内基因检测等临床检验新技术的发展。

1 LDT发展现状与面临的问题

1.1 发展LDT的意义

目前, 体外诊断产品主要有2种途径服务于患者, 即将经过药品监管部门审批注册的医疗器械和试剂盒产品提供给医疗机构, 并由后者服务于终端消费者的IVD模式, 以及由经过认证的实验室自行研发、验证、生产并只在实验室内部使用的LDT模式(见图1)^[2]。

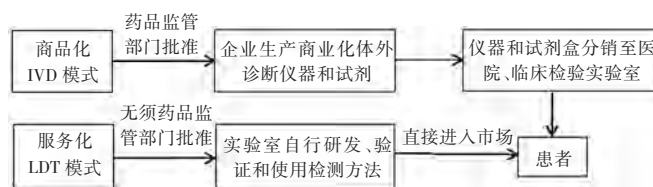


图1 IVD模式与LDT模式的比较

首先, 当前已完成的人类基因组计划使基因组学和分子生物学领域有了巨大进步, 将人们带入“精准医疗”时代。新的检测方法层出不穷, 适应精准医疗和个体化医疗的目的, 它们的共有特点为特异性较强, 检测仪器设备复杂, 检测试剂通常需要根据不同需求配制, 难以使用标准化固定配方的商品化检测试剂盒。LDT模式由经过认证的实验室按需求自行研发及使用检测方法, 具有更大的灵活性, 能完成从实验室到临床的快速转化, 从而更好地满足患者的需求。

其次, 这些新的检测项目临床应用数量相对较少, 实验对象较为局限, 难达到临床性能验证要求而无法按照传统的上市监管得到批准, 或是体外诊断厂商出于自身的经济利益考虑不愿投入资金使之商业化, IVD模式无法实施。即使个别资金雄厚的商业化医学检验实验室达到监管机构上市前审批的要求, 也会垄断该领域的检测项目, 使得临床医师与患者失去更多选择机会, 长远

*基金项目: 江苏省教育厅人文社会科学基金[2013SJD630129]。

第一作者: 施一然, 男, 硕士研究生, 研究方向为药品注册与质量管理, (电子信箱)719562376@qq.com。

[△]通信作者: 梁毅, 男, 教授, 研究方向为国内外药品注册及质量管理与监督, (电话)025-86185183(电子信箱)ly606@sohu.com。

来看对患者反而可能有害。

因此,这些新的检测项目以 LDT 模式开始得到应用是发展过程中的必经阶段。如果适度放开 LDT,将可促进我国医学检验新方法、新技术的应用及发展,进而推动个体化医学和精准医学的临床应用和发展。

1.2 我国 LDT 发展现状

尽管国内法规层面仍无对 LDT 的准确定义、范围界定及管理规定,但已小范围展开了试点。早在 2013 年 9 月,原国家卫生计生委医政管理局就批准成立“国家卫生计生委个体化医学检测试点单位”(也称为“LDT 试点单位”),首批试点单位包括中国医科大学第一附属医院、中南大学湘雅医学检验所、北京博奥医学检验所 3 家医疗机构。试点单位承担国家卫生计生委个体化医学检测相关管理办法及技术指南验证;对实验室开发的个体化医学检测项目进行验证、评价及先期试行;在项目、技术或产品的准入、审批、收费、物价审批及推广应用方面与相关部门沟通,为制订相关政策提供依据。

除了试点单位开发的检测项目外,其余医疗机构事实上也在进行 LDT 的开发。目前国内进行的 LDT 主要包括 3 类:1)实验室通过购买试剂盒原材料如引物、探针、扩增缓冲液、酶等配制自用试剂;2)实验室购买经过批准的商品试剂,但对试剂盒组分或操作过程进行了变更;3)实验室购买未经批准的无证商品试剂。几乎所有的 PCR-Sanger 测序、PCR-限制性长度片段多态性分析、PCR-质谱和 PCR-高通量测序等均应纳入 LDT 范畴进行管理。

1.3 我国 LDT 发展面临的问题

国内开展的 LDT,无论是数量还是种类都与欧美有很大差距。由于国内对临床检验项目采取了较为严格的国家监管和产品审批等限制政策,也无针对 LDT 的明确法规政策,很多医院实验室、第三方实验室引进或自行研发和开展的高端技术临床检测项目,如质谱、色谱、流式细胞仪、荧光显微镜、数字 PCR 仪等,由于采用了国家药品监督管理局(NMPA)无认证资质的仪器设备和试剂,或是检验项目不在国家医疗机构临床检验项目目录中,因此处于监管的灰色地带,很多有实力开展 LDT 的医疗机构更是因合规问题并未真正开展大规模的检测工作。一些没有资格出具临床报告的机构反而以科研的形式绕开监管开展服务。可见,缺失明确的管理规定已导致市场混乱,LDT 服务的供给无法满足临床诊疗日趋增长的个体化与精准化需求,在一定程度上由于合规问题扼杀了创新检验项目的发展,监管已落后于现实的发展。

2 国内 LDT 监管法规政策

国务院 2000 年发布的行政法规《医疗器械监督管理条例》(以下简称“条例”)第十条规定,医疗机构根据

本单位的临床需要,可以研制医疗器械,在执业医师指导下在本单位使用,事实上已在产品层面允许 LDT 的存在。而 2014 年修订及 2017 年发布的现行版本又删去了该条,但并未规定不允许自制医疗器械。可见,在法律法规层面上我国的规定仍不清晰,LDT 处于“灰色地带”,亟须进一步修正完善法规。

2016 年 3 月 3 日,原国家卫生计生委办公厅《关于临床检验项目管理有关问题的通知》要求医疗机构建立和完善临床检验项目管理制度,对于未列入《医疗机构临床检验项目目录(2013 年版)》,但临床意义明确、特异性和敏感性较好、价格效益合理的临床检验项目,应当及时论证,以满足临床需求;要求医疗机构在引入新的临床检验项目过程中,合理设置审核程序,优化流程,提高效率,便于符合临床需求的检验项目及时得到应用。

尽管目前仍无更具体的说明及更细化的规定,但此通知已释放了积极的信号,为更多具有明确临床有效性但目前还未经 NMPA 批准的新型试剂盒、高端临床检验项目进入临床开启绿色通道,标志着我国临床检验行业开始从“产品监管”时代正式步入“服务监管”时代,对有能力进行自建检验项目的大中型医院和第三方医学实验室开展 LDT 有良好的促进作用。

3 国外 LDT 监管经验

3.1 美国 LDT 监管历史及现状

在美国,LDT 主要由卫生和公众服务部(HHS)下属的医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)和食品药品监督管理局(FDA),分别依据临床实验室改进修正案(CLIA'88)和医疗器械修正案(MDA)共同监管^[3]。即双方分别负责 LDT 的“放”和“管”,各司其职,并协调配合,历经长期探索形成了放管结合的高效管理模式^[4-5]。

CMS 层面,美国早在 1967 年就颁布实施了首部专门管理临床实验室的法案《临床实验室改进法案》(CLIA'67),并于 1988 年重新对 CLIA'67 进行了大范围的修订,形成了新的实验室管理法案,即 CLIA'88 (42 U. S. C. 263a)^[6]。美国长期对传统的 LDT 采用医学检验部门自我管理的模式,只要实验室检测的准确性和可靠性达到 CLIA'88 要求即可。根据该法案,自 1988 年起包括研发 LDT 的实验室在内的临床实验室的认证和检查由 CMS 负责。

FDA 层面,美国国会 1976 年通过了医疗器械修正案(MDA),修正了食品药品化妆品法案(FD&CA),建立了人用医疗器械的全面监管体系与框架。其中对医疗器械的定义进行了修正,明确了医疗器械包含 IVD 试剂。对于医疗器械的定义同等适用于常规医疗器械生产商的 IVD 和实验室自行生产的 IVD,即 LDT。但由于最初 FDA 认为,当时的传统 LDT 作为 IVD 中的一个子

集是简单和低风险的,将其纳入 I 类 IVD 范畴,普遍行使执法自由裁量权,并未对其执行 FD&CA 法案及 FDA 法规中适用于医疗器械的规定。

随着科技与商业模式的发展,FDA 认为,现代 LDT 的内涵相对于传统 LDT 已发生了巨大改变,主要特征包括:使用未合法上市的临床用组分生产;向非当地群体提供服务并大批量生产;广泛用于筛查常见疾病而非罕见病;直接用于关键的治疗决策(如预测药物响应);高度复杂(如自动化解释、多信号装置、使用复杂算法或软件生成结果)等。这些特征决定了现代 LDT 给患者带来的潜在风险远高于传统简单的 LDT,不宜继续行使执法自由裁量权。同时,FDA 认为,CMS 根据 CLIA'88 的监管侧重于评估实验室检测能力,上市前不进行检测方法验证的评估,且上市前后均不评估 LDT 的临床有效性,无法确保 LDT 的安全性和有效性^[7]。为此,FDA 于 2014 年 10 月发布了 LDT 监管框架指南(草案)^[8](见图 2)。

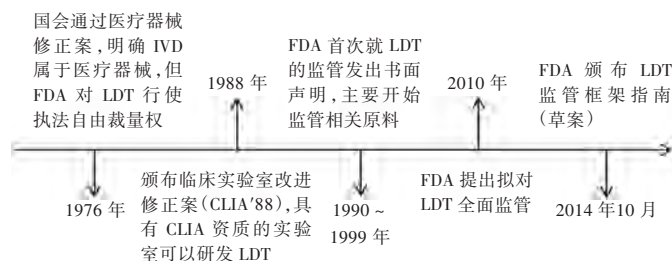


图 2 美国对 LDT 的监管历程

在 FDA 的 LDT 监管框架指南(草案)中,将 LDT 作为 IVD 的一个子集进行监管,其核心是分级与分期,即将 LDT 基于风险进行分级,分阶段逐步推行管理措施,并对特定类型 LDT 的特定监管要求执行执法自由裁量权(见表 1 和表 2)。首先,FDA 认为与 LDT 有关的健康

表 1 FDA 对 LDT 分级与分期管理的要求

类别	分期管理要求			
	A	B	C	D
仅用于法医检测(执法)目的	不需要	不需要	不需要	不需要
CLIA 认证的用于移植的高度复杂组织相容性 LDT	不需要	不需要	不需要	不需要
罕见病 LDT	6 个月后	6 个月后	不需要	不需要
传统 LDT	6 个月后	6 个月后	不需要	不需要
未满足需求 LDT	6 个月后	6 个月后	不需要	不需要
低风险 LDT	6 个月后	6 个月后	不需要	不需要
中等风险 LDT	6 个月后	6 个月后	5 至 9 年内提交	发布 510(k)许可需要
高风险 LDT	6 个月后	6 个月后	1 至 5 年内提交	提交 PMA 需要

注:A 为上市前通知/注册和列名(FD&CA510;21CFR807),B 为医疗器械不良事件报告[FD&CA519(a);21CFR803E],C 为上市前审查[FD&CA510(k),515;21CFR807E,814],D 为质量系统法规[FD&CA520(f);21CFR820]。时间以 FDA 指南定稿颁布日期为准,表 2 同。

表 2 FDA 的 LDT 监管指南定稿颁布后的监管推进计划

时间	具体内容
正式发布后	对所有新上市的高风险 LDT 进行上市前审查
6 个月内	已上市 LDT 提交上市前通知/注册和列名并报告不良事件
6 个月后	新上市 LDT 提交上市前通知/注册和列名并报告不良事件
1 年	开始对最高风险 LDT 进行上市前审查
2 年	公布其余高风险 LDT 的审查优先次序列表
3~5 年	所有高风险 LDT 的上市前审查
4 年	FDA 公布中等风险 LDT 的审查优先次序列表
5~9 年	所有中等风险 LDT 的上市前审查(FDA 认证的第三方审查机构参与)

风险和所有 IVD 一样,因每种诊断试剂的不同而异,所以监管活动应相应地基于风险执行;其次,分阶段的执行能缓解立即执行所有适用要求的非预期后果,如潜在的临床检测试剂供应短缺。FDA 将根据风险分类,优先完成高风险 LDT 的上市前审查,再逐步推进中、低风险 LDT 的监管。在进行 LDT 对患者或消费者构成的风险评估时,FDA 考虑的因素包括:1) LDT 是否会用于高风险疾病患者群;2) LDT 用于疾病筛查还是诊断;3) 基于 LDT 结果进行的临床决策性质;4) 医师或病理学家是否会有除 LDT 结果以外的关于患者的信息来帮助进行临床决策;5) 患者可获得备选的诊断和治疗方案;6) 错误结果的潜在影响;7) 与 LDT 相关的不良事件的数量和类型等。

但 FDA 推出的 LDT 监管草案遭到了包括学术团体、行业协会、生物公司、LDT 开发商等的质疑与反对。主要理由:FDA 不具备监管 LDT 的法定资格,应将 LDT 实验室视为医疗服务供应商而非 IVD 生产商,阻碍具有重大价值的新检测项目的开展,并扼杀个体化医疗创新,监管模式不适用于基于下一代测序等技术的基因检测 LDT 等^[9]。而 FDA 也一直未颁布定稿指南,并宣布暂不考虑继续推行原先的 LDT 监管方案^[10]。

3.2 欧盟与日本监管现状

相较于美国,欧盟与日本都仅对 IVD 进行注册批准,而无明确的 LDT 监管定义及规范。在欧盟,欧洲药品管理局只负责药品的集中审评,包括人用药、兽药等,不包括 IVD。对于 IVD,由欧盟制定的体外诊断医疗器械指令 98/79/EC^[11](现已发布体外诊断医疗器械法规 IVDR EU2017/746,将于 2022 年 5 月 4 日起强制实行)作为欧盟成员国 IVD 监管最低要求,设定了最低安全、质量和性能标准。各成员国监管部门根据指令要求进行具体评价审批,一旦通过一个国家的批准,则全欧盟成员国均可通行。但 LDT 不受体外诊断医疗器械指令监管,各成员国对于 LDT 的监管不一,市场比较混乱。而在日本,IVD 由日本药品医疗器械局(PMDA)根据日本

药品与医疗器械法(2014年由原有药事法修订而来)进行监管,也未将LDT纳入管理,许多医学检验部门研发的设备和试剂未经审批已在临床应用^[12]。

4 管理对策思考和建议

4.1 明确LDT的定义及范围

应尽快出台针对LDT的管理规定,厘清LDT的定义、范围,为监管的进一步开展打好基础。建议国内LDT综合参照美国FDA、临床病理学会及临床实验室改进咨询委员会的指南,定义为在单个实验室内设计、生产和使用的,采用生物化学、细胞遗传学、分子生物学等试验方法,以诊断为目的,分析DNA、RNA、线粒体、蛋白组 and 代谢组疾病等生物标志物的体外诊断检验项目。LDT项目中使用的仪器、设备或检测试剂盒未获得食品药品监督管理部门的医疗器械注册证书。LDT项目应有明确的临床适用范围和预期用途,在疾病的预防、诊断、治疗监测、预后观察或健康状态评价,以及遗传性疾病的预测过程中进行体外检测,特异性和敏感性较好,价格效益合理。确定LDT的概念后,目前一些实验室进行的处于灰色地带的检验项目将根据定义被纳入LDT管理范畴,而不具备LDT资质的实验室将无法继续开展相应检测项目。

4.2 实施LDT实验室的准入管理

应参照美国的CLIA认证模式,对开展LDT的实验室实行准入管理,获得资质的实验室可自主进行LDT。LDT本质上是实验室提供的检验服务项目而非单一IVD,参照CLIA认证模式对实验室进行严格的认证是较为合适的监管方式。考虑到实验室认证需耗费大量资源,起步阶段建议利用现存的国际通行评价体系进行准入管理,如通过CLIA认证、CAP认证或ISO15189认证的三甲医院检验部门或第三方独立检验实验室可直接开展LDT。监管能力提升后可逐步过渡至国内第三方认证或监管部门直接认证。实验室通过LDT认证意味着不仅是其使用的某个体外诊断试剂的单一产品,而是整个实验室从研制、检测到结果解释的全过程体系都经过充分、严格的性能验证和评估,有能力开展自建检测项目,自行开发生产的检验器材也不需要再通过药品监管机构的注册。同时也应借鉴FDA基于风险管理的分级与分期监管方法,探索LDT实验室检验项目的风险评估与风险控制,根据风险高低采取不同的准入管理及风险防控措施,使监管更加合理。

4.3 建立LDT的质量管理规范

除了将准入管理作为事前管理外,还应加强事中事后管理,避免“一次性监管”。为此,应当建立LDT实验室质量管理规范,内容涵盖实验室环境(完全相互独立且合理的分区、空气流向及压差设计、设备配置标准等)、物料控制(主要原材料如引物、探针、校准品等的选

择与来源、制备过程、质量标准等相关研究资料)、文件控制(从标本采集、核酸扩增、分析检测到结果解释全流程规范的标准操作文件和记录)、分析性能评估(侧重于检测技术的准确性及可靠性,包括准确度、重复性/精密度、线性范围/检测范围、分析灵敏度、分析特异性等指标)、临床性能验证(侧重于检测方法针对临床样品的灵敏度及特异性评价)等。监管部门应制订适当的室间质量评价标准与方法,对室间质量评价不合格的实验室应取消其资格,最终实现对LDT实验室的常态化监管。

参考文献:

- [1] 中华医学会检验医学分会. 我国医学检验部门自建检测方法发展与管理建议[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(3): 162-164.
- [2] THOMPSON BM, SCOTT BI, BOIANI JA. Understanding the Food and Drug Administration's Jurisdiction Over Laboratory - Developed Tests and Divisions Between Food, Drug, and Cosmetic Act - Regulated and Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 - Regulated Activities[J]. Clinics in Laboratory Medicine, 2016, 36(3): 575-585.
- [3] 刘东来, 石大伟, 张春涛. 美国对实验室研发诊断试剂的监管之路[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(3): 244-252.
- [4] WEISS RL. The long and winding regulatory road for laboratory - developed tests[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138(1): 20-26.
- [5] O'LEARY TJ. Regulating laboratory - developed tests[J]. J Mol Diagn, 2014, 16(6): 595-598.
- [6] 42U. S. C. 263a PL100-578, Senate and House of Representatives of the United States of America in Congress: Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988[S].
- [7] 刘维薇, 郑特, 徐科, 等. 国外实验室自建项目管理带给我们的启示[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2014, 2(3): 1-4.
- [8] U. S. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health, et al. Draft guidance for industry, food and drug administration staff, and clinical laboratories: framework for regulatory oversight of laboratory developed tests(LDT). [EB/OL]. (2014-10-03) [2019-02-05]. <http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM416685.pdf>.
- [9] 王蓓丽, 郭玮, 潘柏中. 国外医学检验实验室自建检测方法监管现状[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(1): 55-59.
- [10] RAY T. FDA Holding Off on Finalizing Regulatory Guidance for Lab - Developed Tests[EB/OL]. (2016-11-08) [2019-02-05]. <https://www.genomeweb.com/molecular-diagnostics/fda-holding-finalizing-regulatory-guidance-lab-developed-tests>.
- [11] 秦辉. 欧盟体外诊断医疗器械指令(IVDD)及CE认证[J]. 中国医疗器械杂志, 2008, 32(2): 153.
- [12] TAZAWA Y. Perspective for the development of companion diagnostics and regulatory landscape to encourage personalized medicine in Japan[J]. Breast Cancer, 2016, 23(1): 19-23.

(收稿日期: 2019-03-07)