

伴同性體外診斷醫療器材

曾嶽元^{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

過去幾年來，診斷方法的進展顯著地改善了藥品在臨床上的使用，因為診斷的結果會決定病患的治療方針，如應使用或不該使用某一藥物，或者須改變藥物的劑量。理想上，這種「伴同性體外診斷醫療器材（in vitro companion diagnostic device）」須和藥物一起共同研發（co-development）。在這種情況下，藥物的有效性及安全性就會和體外診斷醫療器材的有效性及安全性緊緊結合在一起。而如果兩者皆符合有效性及安全性的要求，那麼IVD應和藥物應該一起被核准，而且使用同一標示（labeling）。審查的基本原則是，對於分析確效我們著重於評估該IVD是否能正確而可靠地檢測欲檢測之分析物；在評估臨床確效時著重於檢測結果是否與預期的臨床表現有關，以及相關性之可靠程度。但有時候，藥物與IVD並無法同時共同研發。在這種情況下，審查過程會困難些，然而，對於有效性及安全性的評估原則是不會改變的。（生醫2013;6(2):98-102）

關鍵字：伴同性體外診斷醫療器材（in vitro companion diagnostic device）、共同研發（co-development）、標示（labeling）

前言

傳統的治療著重在「大多數的病人適用」。只要某種藥品對大部份的病人安全，且對特定的疾病有效，則所有罹患該病的患者一律以相同的療法給予該藥品。至於有些病人無療效，甚至少數病人出現不良作用，那也沒辦法。相反地，個人化醫療

生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL

（personalized medicine）則強調，要達到最好的結果（the best possible outcome）必須針對每一位病人在最佳的時機（at the right time），以使用適當的劑量（an appropriate dose），給予有利的藥品（an optimum drug）。要能做到這個要求，靠的是「挑選的方法」，亦即治療前先做檢驗，符合最有利條件再用藥。這個和「用藥」搭配的「檢驗」就是「伴同

通訊作者：曾嶽元 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 病理暨檢驗醫學部室

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

性體外診斷醫療器材 (in vitro companion diagnostic device) 」的目的。

伴同性體外診斷醫療器材

所謂「伴同性體外診斷醫療器材」就是在使用特定藥品時，提供較安全及有效使用該藥品所需之資訊的體外診斷醫療器材。例如透過某項伴同性診斷醫療器材之檢驗，醫師可篩選出適合某種藥品的病人族群，或者可鑒定出哪些人因為有較高的風險出現嚴重的不良反應而不建議使用該種藥品。此外，醫療專業相關人員也可使用伴同性診斷醫療器材的檢驗，來選擇最佳的藥品劑量。然而，並非所有能提供「醫師用藥資訊」之體外診斷醫療器材都稱為「伴同性體外診斷醫療器材」，必須能提供「用藥安全之有效決定因子」的體外診斷醫療器材才符合定義。例如，檢驗血清肌酐酸的體外診斷醫療器材就不能稱為伴同性診斷醫療器材。

目前已有好幾種藥物及其伴同性體外診斷醫療器材問世。目前美國食品藥物管理局通過的伴同性體外診斷醫療器材有15項 (表一)。技術平台為「免疫組織化學法 (immunohistochemistry)」者有6項；技術平台為「原位雜交法 (in situ hybridization)」者有7項；技術平台為「聚合酶鏈鎖反應法 (polymerase chain reaction; PCR)」者有2項。國內目前已核准之自製的伴同性體外診斷醫療器材有：適用於Carbamazepine之HLA-B*1502基因檢驗，以及適用於Wafarin之VKORC1-1639 G>A SNP、CYP2C9*3 c.1075 A>C SNP、CYP2C9*2 c.430 C>T SNP之基因檢驗。

研發與審查

由於個人化醫療可大大地改善用藥的安全性與有效性，我們應鼓勵廠商在有適當的科學理論基礎支持這種策略時，研發需要這種檢驗的藥物。這些伴同性體外診斷醫療器材可以是新研發出來的，也可以由既有的醫材改良而成，當然也可以將現有的醫材改變用途而得到。伴同性體外診斷醫療器材在藥品的研發過程中的重要性在於，檢驗方法常被用來獲得佐證數據以證明新藥的有效性和安全性。伴同性體外診斷醫療器材的錯誤結果可能會延誤病人的治療，或者是讓病人使用不當的治療。錯誤可發生在分析層面，例如診斷器材無法準確的測量某項蛋白質的濃度；錯誤也可發生在臨床上，例如未能辨識出某些易出現不良反應的病人。因此，對於藥品及其對應的伴同性體外診斷醫療器材，在有效性和安全性上應慎重地評估。

診斷醫材與藥品同時開發

如果「診斷醫材」與其相對應的「藥品」一起研究以彼此證明其功效，亦即兩者是「共同研發 (co-development)」，那麼兩者可在同一臨床試驗中進行，但必須分別遵守其應有的規範。也就是說，診斷器材應遵守「研究用醫材免除管制 (investigational device exemption; IDE)」規範；而藥品應遵守「研究用新藥 (investigational new drug; INE) 規範」。美國食品藥物管理局傾向將兩種產品同時核准上市。因此，研發廠商必須考量其研發時程以加速其同步核准 (concurrent approval)。申請臨床試驗時，必須包括新醫材與新藥的資訊，以便審核者能全盤了解整個案子，而分別審核醫材與藥品。新藥研發者藉此新診

表一、美國上市之伴同性體外診斷醫療器材

技術平台	IVD產品名	製造商	上市許可時間 相對應之藥品	主要證據
免疫組織化學	HERCEPTEST	Dako Denmark, A/S	1998年 Trastuzumab	—*
	PATHWAY ANTI-HER-2/NEU(4B5) Rabbit Monoclonal PrimaryAntibody	Ventana Medical Systems, Inc.	2000年 Trastuzumab	比對研究
	DAKO EGFR PharmDx Kit	Dako North America, Inc.	2004年 Cetuximab	投藥之臨床試驗
	InSite Her-2/neu Kit	Biogenex Laboratories, Inc.	2004年 Trastuzumab	比對研究
	DAKO C-KIT PharmDx	Dako North America, Inc.	2005年 imatinib mesylate	比對研究
	Bond Oracle Her2 IHC System	Leica Biosystems	2012年 Trastuzumab	比對研究
原位雜交	INFORM HER-2/NEU	Ventana Medical Systems, Inc.	1997年 Trastuzumab	—*
	PATHVYSION HER-2 DNA Probe Kit	Abbott Molecular Inc.	1998年 Trastuzumab	—*
	HER2 FISH PharmDx Kit	Dako Denmark, A/S	2005年 Trastuzumab	比對研究
	SPOT-LIGHT HER2 CISH Kit	Life Technologies, Inc.	2008年 Trastuzumab	比對研究
	HER2 CISH PharmDx Kit	Dako Denmark, A/S	2011年 Trastuzumab	比對研究
	INFORM HER2 DUAL ISH DNA Probe Cocktail	Ventana Medical Systems, Inc.	2011年 Trastuzumab	比對研究
	VYSIS ALK Break Apart FISH Probe Kit	Abbott Molecular Inc.	2011年 Crizotinib	投藥之臨床試驗
聚合酶鏈鎖反應	COBAS 4800 BRAF V600 Mutation Test	Roche Molecular Systems, Inc.	2011年 Vemurafenib	投藥之臨床試驗
	therascreen KRAS RGQ PCR Kit	Qiagen Manchester, Ltd	2012年 Cetuximab	投藥之臨床試驗

*：已過時，無參考價值。

斷醫材證實新藥的安全性和有效性。也只有同時使用伴同性診斷醫療器材的時候，此新藥才是安全和有效的。廠商研發「伴同性診斷器材」時常需要做臨床研究，一般原則建議如下：

- 如果檢驗器材及搭配藥品於同一臨床試驗進行研究，臨床試驗應符合「醫療器材臨床試驗」及「藥品臨床試驗」法規。
- 如果診斷器材於臨床試驗中作為決定治療的依據，除非使用已核准上市的體外診斷醫療器材，

否則在臨床試驗中使用的診斷器材都屬於研究用醫材（investigational device）。由於牽涉到病人的挑選和治療的分配，因此診斷器材對受試者具有一定的風險。是故，臨床試驗研究者必須遵守「研究用醫材免除管制」規範。

- 於試驗計畫中說明如何利用這一類體外診斷醫材招募受試者。
- 由於牽涉兩產品共同開發的複雜性，建議廠商向相關單位諮詢，接受「研究用醫材免除管制諮詢輔導（pre-IDE）」，以符合法規及驗證相關要求。

與新藥共同開發之伴同性診斷器材在辦理查驗登記時，建議檢附完整之器材臨床前及臨床驗證資料，以支持該器材在預期使用的族群中有足夠的性能特徵。新藥仿單應規範用藥前所搭配之伴同性診斷器材檢測，以確保用藥之安全性和有效性能。IVD產品製造應符合醫療器材優良製造規範（GMP）。台灣食品藥物管理局一旦受理此申請，則會請局內專家（或外聘委員）審查。在評估分析確效時著重於該IVD是否能正確而可靠地檢測欲檢測之分析物；而在評估臨床確效時著重於檢測結果是否與預期的臨床表現有關及相關性之可靠程度。核准後，廠商則可於仿單上加註藥品治療之相關字句。

藥品之開發晚於診斷醫材

如果藥物的安全及有效使用必須依賴某種伴同性體外診斷醫療器材，那麼該體外診斷醫療器材必須在該藥物通過核准前已可取得。所以，在核准新藥之前，其伴同性體外診斷醫療器材必須先通過驗證，並符合其宣稱的安全性和有效性。但有兩個例外，第一、當嚴重或致命的疾病沒有適當的治療方法時，那麼針對此病研發的新藥可在未通過其伴同性體外診斷醫療器材前核准其上市，但條件是和其配合使用之未核准的醫療器材具有顯著的功效。第二、當已核准上市的藥品必須強調其嚴重的安全性考量，即使這時沒有相關的伴同性體外診斷醫療器材可用時，美國食品藥物管理局還是可准予修改標示，但條件是和其配合使用之未核准的醫療器材具有顯著的功效。

診斷醫材之開發晚於藥品

如果廠商將已合法上市的體外診斷醫療器材，作

為某藥品的伴同性體外診斷醫療器材，這將被視為預期用途的重大改變。因為會衍生安全性和有效性的不同考量，所以此新用途必須通過核准後，才可作為新藥的伴同性體外診斷醫療器材。此外，對於已經通過核准上市的伴同性體外診斷醫療器材，如果有新事證指出可用於不同的藥品，那麼在通過審核後，可將診斷醫療器材的標示擴大範圍以涵蓋此藥品。

總之，若所研發的IVD其檢測之標的已有對應之藥品，而廠商擬在台灣申請該IVD為伴同性體外診斷醫療器材，那麼所研發的IVD需符合下列四項條件之一：（1）該藥品已核有許可證，且其適應症指出此IVD所檢測之標的與用藥有關；（2）該藥品已向衛生署提出新藥查驗登記或新增適應症申請，且其適應症指出此IVD所檢測之標的與用藥有關；（3）有文件證明美國或歐盟已核准該藥品適應症與擬檢測標的之關聯；（4）有學術論文或臨床試驗報告證明該藥品與擬檢測標的之關聯。若IVD符合上述之條件，廠商可依風險程度判定所屬等級及辦理查驗登記。申請時應依「醫療器材查驗登記審查準則」及「體外診斷醫療器材查驗登記須知」檢附相關資料送交台灣食品藥物管理局。

標示

伴同性體外診斷醫療器材的標示中必須指出，被核准之相對應的藥品為何，以及該藥何時和如何使用。如果伴同性體外診斷醫療器材是用於監測治療或毒理反應，那麼此資訊必須記載於警告或注意事項。如果相對應的不是某一個特定藥品，而是某一類的藥品，那麼在標示中指出那一類即可，並不需要將該類藥品一一列名。如果伴同性體外診斷醫療器材是用於

指出哪些病人適用某藥品，那麼此資訊必須記載於效能。簡單地說，伴同性診斷器材之仿單中必須包含的訊息為：

- 應標示搭配核准之藥品；若有足夠證據證明可搭配某一類別藥品，如酪氨酸酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitor），則應於該器材之效能中載明該類別藥品。必要時載明在特定病人中調整劑量的方法。
- 若伴同性診斷器材已核准搭配藥品於一特定適應症（如乳癌），當該藥品獲核准新適應症（如胃癌），並規定搭配該器材已確保藥品的安全有效使用，該伴同性診斷器材應申請新增適應症（如檢附胃癌病患檢測臨床資料），並於通過後更新仿單。
- 當已核准上市伴同性診斷器材申請搭配不同藥品（如不同作用機轉的藥品）的使用，應另案申請查驗登記，以於仿單上擴充可搭配的藥品。

「伴同性診斷器材」與所搭配之「藥品」之標示應一致。亦即，伴同性診斷器材的使用相關資訊應包含於搭配藥品的仿單中；而藥品標示中必須包括與其相對應之伴同性體外診斷醫療器材的資訊。如果藥品在核准上市的時候，還未有相關的伴同性體外診斷醫療器材，那麼在該體外診斷醫療器材通過核准上市後，必須修改該藥品的標示。簡單地說，「伴同性診斷器材」所搭配之藥品的仿單中必須包含的訊息為：

- 判定如何、何時或是否用藥之伴同性診斷檢測相關資訊，以確保用藥之安全與有效。例如篩選或監視用藥病人所需特定檢測、特定病患族群的藥

物劑量調整。

- 當藥物僅適用於特定病患族群才有安全性及有效性時，適應症應標示核准使用的病患族群；當檢測對監視療效或毒性重要時，應於警語及注意事項下標示檢測類別。
- 在其標示中宜說明哪一種被核准的體外診斷醫療器材，而不是指出哪一家廠商製造的體外診斷醫療器材。
- 適用此藥品的病人所需使用的特定檢驗：任何可協助療效追蹤或辨識可能的不良反應所需的檢驗方法。

結語

近年來，愈來愈多的藥品需要依賴相關的檢驗來達到它所標示的有效性和安全性。就此而言，使用某藥品就需特定的「伴同性體外醫療診斷器材」。此類科技使得個人化的醫療要變得愈來愈可行，當然就愈來愈值得我們注意。由於美國食品藥物管理局在「伴同性體外診斷醫療器材」的管制方面領先全世界，因此他們立下的前例會影響各國在此領域的管制方法。因此，國內生技廠商在研發「伴同性體外診斷醫療器材」時要特別注意美國食品藥物管理局的管制方法。

引用文獻

1. FDA (2011) Industry and Food and Drug Administration Staff on In Vitro Companion Diagnostic Devices. Published July 14 2011
2. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/ucm262292.htm>. (accessed February 2012)