

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

生物晶片之專利保護 授權 侵權及上市前程序之研究(III)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-3112-H-009-001-

執行期間：93年05月01日至94年04月30日

執行單位：國立交通大學科技法律研究所

計畫主持人：劉尚志

共同主持人：倪貴榮

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 8 月 1 日

生物晶片之專利保護、授權、侵權 及上市前程序之研究(III)

第一章、前言

第二章、生物晶片的應用與產業現況

第三章、美國醫藥器材管制法規介紹

第四章、歐盟對醫療器材的管制規範模式

第五章、我國現行相關管制法規

第六章、從管制理論出發看生物晶片上市前審查之制度

第七章、結論

生物晶片之專利保護、授權、侵權 及上市前程序之研究(III)

第一章、前言

本計劃的第一階段(第一年)以研究基因晶片專利為主要目標，以美國專利資料庫 QPAT-US 為檢索資料來源，經軟體分析及人工解讀方式共篩選出 533 案與微陣列基因晶片製作和應用有關的專利案，並進行其專利管理地圖與專利技術地圖的分析。重要競爭公司以 Affymetrix 和 Nanogen 生技公司為首，而 Agilent Technologies、Incyte Pharmaceuticals、Affymax 與 MicroFab Technologies 等公司亦佔有一席之地，而前十大重要專利案皆為 Affymetrix 和 Nanogen 公司所有。在專利技術分析方面，Affymetrix 公司在光罩蝕刻法、Nanogen 公司在電磁式晶片、MicroFab Technologies 與 PE Corporation 在印刷法各擁有重要關鍵技術。在其他各項重要關鍵技術上，Affymetrix 公司仍居重要角色，除此之外 Affymax 與 Agilent Technologies 於晶片的表面處理、Amersham Pharmacia Biotech 於核酸標定物質、Molecular Dynamics 於影像訊號處理、Incyte Pharmaceuticals 於核酸探針性質中皆有其重要的影響力。

第二年則以 LexisNexis 及 Westlaw 二資料庫，搜尋相關公司所涉之專利侵權訴訟新聞、判決等。以有關微陣列晶片製造及微流體生物晶片相關專利侵權訴訟為重心。Affymetrix 擁有許多的微陣列晶片製造相關專利，亦是相關專利侵權訴訟之中心。不過，自 2001/1/22，北加州地院對判決其 5,800,992 號專利無效、Incyte 不侵害第 5,445,934 號專利任何一項專利權利範圍等等敗訴、及資金壓力等。Affymetrix 於是先後與多家公司達成和解，並進行專利交互授權，尋求未來商業合作的機會。Caliper Technologies Corp.與 Aclara Biosciences, Inc.則是有關微流體生物晶片專利之侵權訴訟值得關注的另一議題。目前尚不知雙方是否上訴或已達成和解。

本年度目標為上市前程序之研究。應用於臨床檢驗的生物晶片係屬醫療檢驗器材，而醫療器材的安全及效能攸關人命與健康，各國政府無不定立嚴謹的法規加以管理。雖然生物晶片的發展已有十年，然(於本計畫開始時)世界各國尚無專門法規加以管理。因此，本計畫先比較美國、歐盟與我國對於醫療器材的管制法規(第三章 - 第五章)，並對各國醫療器材的相關上市前審查管制法規進行探討，並各作簡單的評論與討論；其後並針對率先在歐美通過上市前審查的 AmpliChip 晶片進行個案研究。第六章由經濟分析理論層面出發，試圖逐段理出最適當的管制脈絡，使生物晶片的科技能持續發展應用，並能保障公共健康，同時讓政府的管制資源更有效率。

第二章、生物晶片的應用與產業現況分析

第一節、概述

生物晶片工業是一個極為年輕的產業，從第一個產品問世到現在，還不到 10 年的光景¹。十幾年前，美國史丹福大學在美國國家衛生研究院的資助下，著手研究將不同的 DNA 點在一小塊濾紙上，利用濾紙上已知序列或已知功能的 DNA，來偵測檢體中未知的 DNA。這種技術啓發了日後生物晶片研發的風潮，配合著微電子工業中微小化技術，而產生了今天日益蓬勃的生物晶片工業。

依其產品應用的市場區隔，生物晶片可分為「研究用晶片」及「臨床檢驗用晶片」。研究用晶片主要供應研究單位或新藥研發公司，目前生物晶片多供應此一市場。據統計，2000 年全球生物晶片的市場規模大約為 1.9 億美元，若加上掃描器、微流體晶片、及晶片生產設備，則達 3.97 億美元的規模，產出 20.6 萬片，在 2001 年有 34 萬片需求，產值近 2.5 億美元，預計將以每年約 18.9% 的速率快速成長，今年(2005)將達 5.36 億美元。整體市場成長的關鍵點在於生物晶片本身的價格能否大幅降低。如高雄醫學大學於 2004 年發展出 K-ras oncogene 診斷晶片²，此類晶片要價頗高，每片要 2 萬 4 千元³。

據 1999 年我國工研院生醫中心之預測，至 2008 年，醫療檢驗用晶片之平均價格將降至 10 美元，銷售量將至 8,200 萬片，遠超過研究用晶片，銷售額亦超越研究用晶片之水準。一旦晶片能取代目前的檢驗試劑被醫院或診所大量使用於篩檢和臨床檢驗，成為可丟棄式的健康檢查或疾病檢測儀器，甚至當生物晶片被應用於消費市場時，將如同電腦普及至一般家庭，市場潛力無可限量⁴。

然經歷了自 2001 年以來的全球經濟衰退及數件生技公司併購案，再加上 Affymetrix 等大公司的訴訟纏身，生技產業無可避免地亦正處於非常困難及挑戰的時期⁵。所幸近年來，在醫療技術持續進步與人口結構高齡化的驅動下，儘管經濟環境波動不已，美國醫療器材產業卻是充滿生氣與進步⁶。另一方面，我國

¹ 請參閱，〈21 世紀生物晶片將獨領風騷 成為生物產業明星〉，資料來源：

http://www.bioweb.com.tw/feature_content.asp?ISSID=634&chkey1=生物晶片&chkey2=基因晶片&chkey3=微陣列晶片&chkey4=&chkey5=，2004/12/6 拜訪。

² 請參閱，林系秀茹、陳怡芳，〈以微矩陣列分析技術探討 K-ras 致癌基因在腎上腺腫瘤之作用機轉〉。資料來源：http://www.genome-kmu.com/genomeweb/diagram_12.htm，2005/7/22 拜訪。

³ 請參閱，楊欣怡，〈癌症晶片靈敏度 93% 抓得住 0.2 公分腫瘤〉，2004.07.14，中時晚報。資料來源：<http://news.chinatimes.com/Chinatimes/newslist/newslist-content/0,3546,130503+132004071400701,00.html>，2005/7/14 拜訪。

⁴ 請參閱，〈基因時代產業新主流——生物晶片簡介（下）〉，資料來源：

http://www.sinphar.com/medical/no30/product_01.html，2004/12/04 拜訪。

⁵ 請參閱，林珮慈，〈生物資訊及生物晶片產業發展現況〉，資料來源：

http://www.bionet.org.tw/innovation/new_21.html，2004/12/04 拜訪。

⁶ 根據 Espicom 的估計，1994 年至 2004 年間，美國醫療器材市場規模由 411.4 億美元，上升為

的醫療器材產業也在成長中⁷，未來生物晶片市場乘此之勢，其市場未來應可期待有更多發展空間。

第二節、美國生物晶片產業

自 2003 年至今，美國多出 122 家新上市或上櫃的生技公司⁸。以下茲就美國五家與基因或生物晶片相關的大型生物晶片廠商的利基與困境，作一簡單的介紹⁹：

(一)、Affymetrix 公司：

位於加州 Santa Clara，是全美第一家發展 DNA 晶片技術的公司，起源於 1980 年代以 Stephen P.A. Fodor 為首的科學家團隊，並於 1991 年成立 Affymetrix 公司，為 Affymax N.V. 的分支¹⁰。擁有多項 DNA 晶片製造技術的專利權，而在 DNA 晶片製造和銷售的市場上佔有不容忽視的競爭潛力。其全力推行多種行銷策略，期使其 DNA 晶片 Gene Chip oligonucleotide arrays 能領先其他公司，成為顧客使用 DNA 晶片的最佳選擇。其中的“Easy Access”行銷策略，襲自”Gillette”可換式安全刮鬍刀的策略，故其部分營利也是來自出售大量的可丟棄式的 DNA 晶片。Affymetrix 公司與美國國家癌症中心(National Cancer Institute)簽約，提供其較優惠的價格享用服務和設備，亦為該公司行銷策略之一，除可吸引學術界專業研究人員的使用，並可建立該公司權威形象。除前述產品及技術之外，該公司擁有其他 DNA 晶片的專利權，包括具有超過 400 種不同的 DNA 探針的”spotted cDNA arrays”。其他 DNA 晶片的生技公司若要採用類似的技術，必須付專利授權費用給。

Affymetrix 公司一直是以高密度基因晶片專利及微影光罩(Light-directed *in situ* synthesis)之特殊晶片製程，維持基因晶片市場領導者的地位。該公司的晶片

812.0 億美元，期間年複合成長率為 7.04%，呈現穩定成長的態勢。請參閱，李維欽，〈持續看好的美國醫療器材市場〉，工研院經資中心生醫組。資料來源：

<http://mdm.bionet.org.tw/Usr/DBDetail.asp?rid={1BCE7CE7-B130-4C9B-AA81-42B782DEC71A}>，2005/7/29 拜訪。

⁷ 請參閱，馮晉嘉，〈我國醫療器材產業 2004 年回顧與展望〉，工研院經資中心生醫組。資料來源：

<http://mdm.bionet.org.tw/Usr/DBDetail.asp?rid={835FB56A-2165-4F6E-8721-6EDAD9A770F8}>，2005/7/29 拜訪。

⁸ 請參閱，李慧瑜，〈只要一滴血－談生物晶片產業〉，華南金控，16 期，2004 年 4 月，頁 38-43。

⁹ 請參閱，〈生物晶片是台灣生物科技的明星產業，然而台灣的發展契機究竟在哪裡呢？〉。資料來源：<http://www.ncku.edu.tw/~cbst/biochip.htm>，2004/12/04 拜訪。

¹⁰ 請參考，Affymetrix 公司網站。資料來源：

<http://www.affymetrix.com/corporate/history/index.affx>，2005/7/15 拜訪。

售價曾高達 US\$2,000，但隨著各項專利訴訟紛紛落幕，Affymetrix 並未取得明顯勝利，甚至部分訴訟如與 Oxford Gene Technology 之訴訟，還屈居下風。再加上其產品問題連連，製程成本居高不下，導致晶片售價居高不下，其應用面也無法隨時間擴大。所以該公司雖然長期佔有領導產業發展的戰略地位，卻因為製程技術無法更上層樓，造成整體產業停滯不前。

Affymetrix 從 1990 年提出第一項專利申請開始計算，技術研發已超過十年，若改以 1993 年公司從 Affymax 衍生成立開始計算，研發投入也馬上要滿十週年，所以投資人對於公司的期望，已不是偶而來點「取得某項專利」、「技術突破」等消息而已，而是更希望看到銷售額成長，公司財務達到損益平衡及出現盈餘。但是，如前所述，該公司投入十餘年研發的製程技術，無法達到預期目標，若是放棄微影光罩的製程，另外發展其他技術，不但該公司先前之投入回收無望，同時也喪失技術領先的利基。

在此背景之下，Affymetrix 改變營運方針，首先於 2000 年 10 月宣布轉投資成立 Perlegen Sciences 公司，篩選 50 個選定個體在基因上的差異，並將以產生的資料庫為基礎，探討基因變異與疾病之間的關係，作為開發新藥的基礎¹¹。隨後又在 2001 年 10 月底宣布與纏訟多年的對手 Hyseq 和解，並共同投資成立一家名為 N-MER 的公司，負責基因晶片後續技術研發。至今已有 230 個美國專利，更有 420 個專利正在申請中¹²，個人醫療檢測應用為該公司今後主要發展重點所在。

(二)、Nanogen 公司:

位於加州 San Diego，自 1993 年設廠以來致力於發展電子 DNA 晶片¹³的技術。該公司產品最大的特色在於其自由度大，顧客可自由選擇他們想要放在晶片上的 DNA 片段，只要幾個小時就可以設計一片自己想要的 DNA 晶片。此外，其可放 25 萬個探針在面積也還比 Affymetrix 公司的產品小、只有一平方公分的晶片上，且利用電子吸引力的原理，其 DNA 晶片只需要 15 秒即可完成雜交 (Hybridization)。由於其可快速又大量的檢測檢體的優點，Nanogen 公司大力推廣將其產品應用在法醫學的犯罪證據檢定上。

(三)、Sequenom 公司:

為一跨國公司，工廠位於美國，而辦公室在德國。其主要產品 MassARRAY[®]

¹¹ 請參閱，同前註⁵。

¹² 請參考，Affymetrix 公司網站。資料來源：

<http://www.affymetrix.com/corporate/history/factsheet.affx>，2005/1/16 拜訪。

¹³ 即該公司的主力產品，the NanoChip[®] Electronic Microarray，每一晶片上有一百個測試點 (test sites)，每一個測試點由電腦控制。請參考，Nanogen 公司網站，資料來源：

http://www.nanogen.com/products/nanochip_micro.htm，2005/1/16 拜訪。

system 的特殊偵測技術能夠檢定一個核甘酸的差別，可應用到作大規模的篩選人類族群中單一核醣核酸的個體差異(single nucleotide polymorphisms, SNPs)，且此系列檢測一個檢品只需 3.5 秒，相當快速。但其產品面積、體積仍然過大，有待改進。

(四)、Illumina 公司：

亦位於加州。該公司的 DNA 晶片為目前面積最小，密度最高者。由於其面積小、製造簡單，價格勢必比 Affymetrix 公司的產品便宜得多，此為它市場競爭的利器。此外，Illumina 公司聲稱其[DNA 片段—beads]技術可應用在各種不同的分析技術上，因此將會有更廣泛的市場。

(五)、Nuvelo 公司：

其前身為 Hyseq 公司，曾經在生物晶片領域中佔有一席之地，但由於與 Affymetrix 之專利侵權訴訟、營運策略、資金等問題，於 2001/10/25 與 Affymetrix 達成和解，雙方同意針對微陣列專利部分進行雙向商業授權，並共組 Callida 及其子公司 N-Mer, Inc.，由 N-Mer 利用 Hyseq 所有之 SBH (sequencing by hybridization)技術及基因晶片技術發展高速晶片。Affymetrix 為 N-Mer 之專屬晶片、系統供應者，並擁有其產品獨家銷售權。Hyseq, Inc. 改名為 Hyseq Pharmaceuticals, Inc.，全力利用其收集之特殊基因開發藥物。之後，Hyseq 又與 Variagenics, Inc. 合併，改名為 Nuvelo, Inc.，專注人體藥物之研發。

第三節、臺灣生物晶片產業

第一項、產業現況概述

政府視生物科技為本世紀的明星產業，至今已投入超過 3000 億元的相關研發經費¹⁴。不過，相較於新加坡或中國，台灣生物科技發展籌資不易、優惠條件不佳等因素居於劣勢，難以吸收外資與生技人才的返台。然而，台灣有足夠優秀的生技研發人才，而且結合台灣既有的電子、電機、化工、資訊產業利基與半導體與電子科技產業所累積的基礎，為我國發展生物晶片產業的優勢。若政府能擬定良好的決策，增加研發經費與輔助設廠的優惠條件，使台灣產、官、學、研的力量能夠分工整合，選定發展策略與目標，整合資源，突破現階段的窘況，台灣生技產業的未來仍可期待頗有發展。

相較於大型國際企業耗費巨資投入生物晶片產業，國內的中小型生物晶片公司要具有競爭力，可以切入一些特定的晶片項目上，特別是部份研究機構所需要的基因晶片，或投入歐美研究比較少的亞洲型疾病的技術或資訊，或鎖定中草藥科學化的分析平台建立，作為未來與國際基因晶片大廠進行交互授權的基礎，都

¹⁴ 請參閱，同前註⁹。

是將來可能的發展方向¹⁵。

第二項、現有廠商簡介

國內的生物晶片產業，自 1998 年起陸續有國內廠商投入研發與製造，形成新竹、台南二個生物技術產業聚落，以下作簡要介紹¹⁶：

1. 晶宇生物科技實業：

正式於 1998 年 10 月底成立的晶宇生技(DR.CHIP)，是臺灣第一個以研發製造為導向的生物晶片公司，主要研發核醣核酸檢驗晶片，包括 DNA 及 RNA 等生物晶片及相關生物科技技術儀器與設備。投資 1.8 億元在竹科竹南基地興建國內第一座生物晶片 GMP 標準廠房，單日最大產能可達五萬片生物晶片。

主要產品有腸病毒檢驗晶片、乳房炎晶片、食品病原菌晶片。目前在開發 lab-on-a-chip 式「高通量生物晶片自動操作系統」。在國際上，晶宇在歐、澳、義大利、日本與中國均有所發展，目前與英國 Microzone 公司合作開發樣本前處理試劑，另與德、法國及義大利等公司合作，著重於開發量產設備及動物臨床檢斷晶片。在日本，合作的伙伴為關東化學。晶宇採取集中發展低密度生物晶片的經營策略，使其與國際生物晶片大廠做出了市場區隔，並不斷在技術研發或產品行銷上尋求合作夥伴，期使晶宇的技術水準與產業實力能在最短的時間內發揮最大的效益¹⁷。

2. 達灣生化科技公司：

2001 年 12 月獲核准進駐竹科，投資金額約 2.5 億。其技轉中研院生醫所所開發的生物晶片，產品以基因晶片、蛋白質晶片與檢驗試劑為主。目前與晶宇進行產銷聯盟¹⁸。

¹⁵ 請參閱，同前註⁴。

¹⁶ 請參閱，陳婉如，〈萌芽中的我國生物晶片〉，光連雙月刊，45 期，2003 年 5 月，頁 31-33。

¹⁷ 請參閱，〈晶宇生技計劃於明年第一季掛牌上市 王獻煌：生物晶片產業唯一不變就是「變」〉，資料來源：<http://www.2300.com.tw/investment/ShowContent.asp?contentid=12707>，2004/12/4 拜訪。

¹⁸ 請參閱，〈達灣「羊乳快速檢驗試劑」應市，摻假羊乳無所遁形〉，資料來源：2004/12/6 拜訪。

3. 聿新生物科技公司：

聿新生物科技股份有限公司創立於 1999 年，總公司設於新竹科學園區，擁有檢驗試劑處、生物醫材處、生物晶片處三個研發生產部門，以及新竹及台北兩個營運中心。針對肺癌早期檢驗用生物晶片作研發¹⁹。

4. 國朕生物科技公司：

該公司自 1993 年起投入生物科技產業，除了研發有關基因工程、病理、生化等技術外，並針對水產養殖業進行技術再造的工程，整合魚蝦養殖的上、中、下游技術，導入免疫技術及病理檢驗技術，並運用基因工程中相關技術篩檢病毒毒性疾病，以去除在育成各階段可能造成的感染，並輔以環境工程控制及營養調配等相關技術²⁰。

於 2002 年 6 月獲核准進駐竹科，投資金額約 4.95 億。其開發目標為水產養殖科技化解決方案，目前有蝦生物晶片。

5. 聯華生物科技公司：

聯華生技股份有限公司為一家專精於製造體外免疫診斷試劑系列的公司，所生產製造的產品線包括傳染性疾病測試劑及成癮性藥物濫用測試劑，產品普及於一般使用者及專業人員使用。之後擴大領域至基因晶片、生物晶片之研發與製造，為工研院「生物晶片研發計畫」之技轉公司，以高密度基因晶片、生物晶片讀取機、微型電泳分析儀為開發重點²¹。

6. 台岳生物科技公司：

於 2002 年 6 月於台南科學園區設立。其主要營業項目區隔為兩大事業群，第一事業群為以微陣列生物晶片平台開發免疫相關疾病之快速檢測晶片及中草藥現代化平台；第二事業群為以轉基因動物技術平台開發藥用蛋白質。投資金額約為 4 億元。其主為產品為自體免疫檢測晶片、過敏原檢測晶片。

7. 聯華國際企業公司：

2002 年 3 月獲核准進駐南科。投資金額約為 5 億元。生物基因、蛋白質晶片之診斷試劑為主要產品。

8. 榮睿生物科技公司：

¹⁹ 請參閱，聿新生物科技企業網站，資料來源：<http://www.bioptik.com.tw/about/>，2004/12/6 拜訪。

²⁰ 資料來源：

<http://www.104.com.tw/cfdocs/2000/job2000/introduce.cfm?invoice=70457608000&jobnum=967347>。

²¹ 請參閱，聯華生技股份有限公司網站，資料來源：<http://www.aspire.com.tw/cindex.html>。

成立於 1998 年，已自行開發出多項快速檢測試劑，如腸病毒 71 型快速檢測試劑、性病系列快速檢測試劑、食物中毒系列快速檢測試劑、驗孕快速檢測試劑、排卵快速檢測試劑及各類濫用藥物系列快速檢測試劑等，其中多項產品已進行專利申請中²²。

於 2001 年 11 月獲核准進駐南科。投資金額約為 5 億元。以蛋白質晶片、快速檢驗試劑為主要產製目標。

另外，高雄市政府成立生物科技園區推動委員會，期以 BOT 之方式，在大坪林推動生物園區之設置。在高雄地區有科景生物科技、華肝基因等生物因片廠商。

國內生物晶片市場還很小，且以代工為主。然而生物晶片的研發階段需要投入大量的資源，且目前國內生技公司營收偏低，需要改變傳統的經營模式以提昇競爭力，包括：

1) 產業聯盟：

各公司彼此之間的聯合經營模式。如晶宇藉由與國內生技公司建立的策略聯盟，積極地在臺灣、大陸及歐洲等地建立行銷的通路與管道。在國際上，與數家歐洲公司與機構，亦有相當程度的技術合作。現階段正和英國 Microzone 公司合作樣本前處理試劑的開發。此外，更與德國及法國的公司合作，著重於量產設備及動物臨床檢斷晶片的開發²³。

2) 產業育成：

仰賴科學園區周邊的大學、醫學中心、研究機構所提供的研究資源。如成大於 2002 年整合校內生醫、微積電、材料工程三大領域學者群，著手成立微電泳生物晶片衍生公司。公司初期資金募集額度為新台幣二億元。該衍生公司以微流體晶片製作技術、電泳晶片、PCR 晶片、微流體相關技術、光學（UV、螢光）吸收偵測技術、構裝及整合技術為主要的研發技術。進一步產品化且同時開發整合之技術，近期發展出多樣微生物晶片儀器系統產品，包括 Single channel CE 晶片、Multichannel CE 晶片、PCR 晶片、前處理晶片、整合 PCR/CE 晶片、及晶片儀器系統。中長期產品開發包括新藥篩選晶片、生物資訊晶片和免疫檢測晶片為主的蛋白質晶片，以及以細胞計數和分類晶

²²請參閱，榮睿生物科技有限公司網站，資料來源：

<http://www.oncoprobe.com.tw/company/index.html>，2004/12/6 拜訪。

²³請參照，晶宇生物科技實業的網站。資料來源：<http://www.bio-drchip.com.tw/partner.asp>，2005/1/16 拜訪。

片為主的細胞晶片²⁴。

3) 多元經營模式：

結合生物資訊、代理外國醫療器材進口、諮詢等服務。例如晶宇除生物晶片與相關產品之生產外，亦成立了以生物晶片實驗為基礎之檢驗中心，提供多種分子生物學的檢驗服務²⁵。

第三項、臺灣產業發展優勢與劣勢分析

目前臺灣發展生物晶片的利基與劣勢分析如下²⁶：

劣勢：

- i. 生物晶片相關產業的研發費用比起生產所需成本高出甚多，降低製造成本之重要性相對微小，所以鮮少看見生技業的代工廠。
- ii. 現階段生物晶片的市場還很小，無法與半導體產業相提並論。
- iii. 生物晶片製造上之突破，如何利用科技合成各種探針、如何將探針植於晶片上、晶片表面處理如何做出細小而又佈滿管道的晶片等挑戰，此不僅為台灣的，亦為世界各國生物晶片產業發展的重要課題。

利基：

- i 我國生技及半導體、光學上人才屬亞洲佼佼者之一。
- ii 生物晶片之製造亦需整合性，如晶片設計開發公司、晶片元件製造、系統整合、應用軟體、試劑藥品及電子化學材料。在生技及半導體、光學領域有眾多人才的我國，發展生物晶片產業的潛力無窮，應有機會進入比代工更高層次的領域。

²⁴ 請參閱，〈成功大學衍生公司營運計畫簡介 - 案件二：微電泳生物晶片技術營運計畫簡介〉，資料來源：http://www.tlo.ncku.edu.tw/Html/SubFolder/1news/com_2.htm。

²⁵ 請參照，晶宇生物科技實業的網站。資料來源：<http://www.bio-drchip.com.tw/PRODUCT3.asp>，2005/1/16 拜訪。

²⁶ 請參閱，〈台灣策略性技術領域「生物電子學」之技術地圖〉。資料來源：科技政策智庫網站，http://www.stic.gov.tw/policy/intelligence_1_c_5rs.htm，2004/12/4 拜訪。

展望未來國內生物晶片產業的發展，主要取決於下述三大關鍵點，即晶片價格能否低價化、能否突破美國 Affymetrix 公司的專利、以及能否從眾多不同的競爭技術中脫穎而出。

目前國內以經濟部技術處支持之工研院生醫中心擁有較多之各種資源，其藉由整合 41 項的專利技術，推動廠商成立研發技術聯盟一次承接，希望能藉著專利交互授權與策略結盟的方式，與國際大廠平起平坐。其中包括可降低成本至十分之一的基因探針快速佈放技術。在業界方面，如晶基生技，以半導體雷射光製程所獨創的星雲晶片(Galaxy chip)，將一平方公分大小之生物晶片，切割成數萬點。寬度為頭髮十分之一的微細晶片，不但可望突破上述 Affymetrix 之專利限制，更晉升國際上正激烈競爭中的優勢晶片技術之林²⁷。

²⁷ 請參閱，同前註**錯誤! 尚未定義書籤。**。

第三章、美國醫療器材管制法規介紹

依照美國聯邦食品、藥物、化妝品法案(Federal Food, Drug, and Cosmetics Act, 簡稱 FD&CA)的規定,所有的藥品、生物製劑(biologics)與醫療器材(含試劑),無論是在研發、試驗、生產、銷售與使用等所有階段,均屬於聯邦食品藥物管理局(Food and Drug Administration, 簡稱 FDA)的管轄範圍,以訂定聯邦法規管理之。目前 FDA 下設兩大分支機構,一是藥品評估研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, 簡稱為 CDER),負責藥品與生物製劑的管理,另一為器材與放射性健康中心(Center for Devices and Radiological Health, 簡稱為 CDRH),負責各種醫療器材的管理與查驗登記,其管理的範圍不僅種類繁多,且器材間之性質差異亦甚。一般而言,臨床上所需之儀器及套件,在上市前,製造商或是進口商必須提供足夠的資料,以證明該產品有足夠的安全與有效,經過 FDA 的核准後才能在市場上販售。FDA 在診斷試劑及醫療器材方面,與藥品的上市前審核採用不同的管理模式,其中最大的差異在於前者在一開始就會被 FDA 依照產品的不同性質加以分類;對於不同類別的診斷試劑與器材, FDA 審核的規則與嚴格度自然也有差異。我國對於醫療器材之管理模式原則上參考美國,例如美國關於醫療器材等相關產品須於上市前經過 FDA 核准,始得於市面上銷售等程序規範,以及醫療器材之分級管理制度等。

為因應生物晶片類產品之發展, FDA 於 2003 年公佈了關於此類醫療器材的管理草案,經過公聽會及聆聽各方意見後,終於於今(2005)年 3 月 10 日正式公告"Class II Special Control Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test System"²⁸。期間經歷 Roche 公司(與 Affymetrix 合作開發)AmpliChip 的申請、許可及要求由 Class III 改為 Class II 等。如今應是塵埃落定,其他各家公司也可依循提出申請。

第一節、歷史沿革

美國聯邦政府於 1906 年實施的食品藥品法案(Food and Drugs Act)並未將醫療器材納入管理的範圍內,一直到 1938 年的食品藥物化妝品法案(Food Drug and Cosmetics Act)才將 FDA 的職權範圍擴展至醫療器材與化妝品上,並要求所有上述的產品在上市前必須充分證明其安全性²⁹。此法對於醫療器材的定義為:“用於診斷、治療、或是預防人類與動物疾病的任何器械、儀器、設備與裝置包括其零件與組成物,均為醫療器材”。當時如果產品上市後,經檢測發現含有有害物質或是會變質,或是製造過程不合乎衛生者, FDA 有權令產品下架,甚至於對製造者與供應商進行刑事追訴,但是當時 FDA 並無權對產品實施上市前的試驗與審核。直到 1962 年的 Kefauver-Harris 藥物修正案的實施, FDA 才有權要求藥品在上市前,必須經過 FDA 的核准,而且藥品除了安全性

²⁸ www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1546.pdf

²⁹ 21 U.S.C. 301 et seq.

之外，還必須證明其有效性才能獲得核准，不過該修正案僅適用於藥品，對於醫療器材與化妝品並無同等的規範。

隨著科技的進展，醫療器材越來越複雜，而且開始有侵襲性(invasive)的產品出現，對於病人的健康與生命有重大的影響，並導致諸多的醫療糾紛。因此，為因應各方的要求，1976年終於通過了醫療器材修正案(Medical Device Amendments，簡稱MDA)³⁰，此修正案賦予FDA對於醫療器材從研發、臨床試驗(含人體試驗)、生產、銷售與使用等各階段，都有管理的權力。而1990年的安全醫療器材法(Safe Medical Devices Act，簡稱SMDA)³¹更使FDA對於醫療器材的管理權擴大到設計有效性、瑕疵產品的回收、產品使用後的追蹤監控，並增加對於違規廠商的罰金處分等。依據此法，醫療器材的定義為：「符合以下條件之裝置、儀器、用具、機器、器械、植入物、體外試劑、或是其他類似及相關的物件(包括組件、零件與附件)：

(1) 明列於美國國家處方輯(National Formulary)或美國藥典(US Pharmacopeia)中的器材。

(2) 使用於動物或人類疾病或其他身體狀況的診斷、治療、緩解、治療或預防者。

(3) 影響動物或人體身體功能或結構，但並非依賴人體內的化學反應與代謝作用來達成其目的者」³²。

最後一段的定義是要區分藥品與醫療器材，而此定義幾乎將所有除了藥品之外的醫療相關產品都涵蓋在內。依此定義，臨床遺傳檢測的儀器與試劑，即使是預測性的檢驗，可能會屬於定義上所謂預防疾病的器材，或是診斷疾病以外的其他狀況(other conditions)的器材，當然可被歸類為醫療器材。

1997年的FDA現代化法案(FDA Modernization Act，簡稱FDAMA)，為美國有關醫療器材法規的最近修正。該法案藉著規範FDA的審核運作程序，間接影響到藥品與醫療器材的上市；其主要內容是加速部份特定新藥的核准，並且藉著免除上市前通知(premarket notification)程序來加速部分低風險的新醫療器材之上市。此外本法案規定在藥物查驗的過程中，允許FDA使用外部專家小組(outside consulting board)來協助審查。其實美國國會在1990年醫療器材

³⁰ Public Law 94-295

³¹ Public Law 101-629

³² The term “device” means:

an instrument, apparatus, implement, machine, contrivance, implant, in vitro reagent, or other similar or related article, including any component, part, or accessory, which is

(A) recognized in the official National Formulary, or the United States Pharmacopoeia, or any supplement to them,

(B) intended to use in the diagnosis of disease or other conditions, or in the cure, mitigation, treatment, or prevention of disease, in man or other animals, or

(C) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals, and which does not achieve its primary intended purpose through chemical action within or on the body of man or other animals and which is not dependent upon being metabolized for the achievement of its primary intended purposes.

安全法案中已制訂醫療器材上市後監督辦法，然而 FDAMA 仍賦予 FDA 在醫療器材上市後監督的工作上更多的處理權。新的醫療器材上市後監督辦法於 2002 年 6 月 5 日公告，並於 2002 年 6 月 8 日正式生效，主要目的在要求醫療器材廠商蒐集醫療器材功效性上的有用資料，用以揭露不可預期的產品副作用及其他相關資訊，以期保護大眾的健康。

有些醫療器材伴隨的問題與風險，即使在有臨床試驗資料輔助的狀態之下，也無法在尚未進入市場使用前進行預測。上市後監督的規定將幫助 FDA 和醫療器材製造商鑑定很少發生、但卻是潛在的嚴重問題。這些問題在產品開發時並未被明顯的揭露，或所鑑定的問題並未嚴重到不允許該產品上市。上市後監督辦法將提供早期評估醫療器材潛在風險的方法，並透過任何可能的工作來減低並病患可能遭受的風險，例如加強治療者教育訓練、加強產品標示或改變產品設計。

第二節、醫療器材分類及其管理模式

從醫療器材的定義來看，美國的立法試圖將所藥品以外的所有醫療產品，全部歸類為醫療器材，以致於醫療器材的種類繁多，各類品項的性質也迥異；而從法規的沿革趨勢來看，美國國會賦予 FDA 對於醫療器材的管理權限也越來越大，從上市後查核進展到上市前審查，最後又加上上市後的調查與監控。但是，如果所有的醫療器材都使用同一規格的審核方式，勢必造成醫療器材成本的增加，而且也增加 FDA 的行政負擔，此為醫療器材分級管理制度 (Medical Device Classification) 所由設。

依照最新的聯邦食品藥物化妝品法³³的規定，用於人的醫療器材依其個別的安全性與有效性分為三個等級³⁴。以下介紹醫療器材的分級原則與管理方式：

第一級醫療器材：低度危險性(Class I---Low Risk)

依照聯邦食品藥物化妝品法第 513 條的定義，凡是只受一般管制 (General Controls) 的管理就足以被認為具有可靠的安全性與有效性者，為第一級醫療器材。或是，雖然目前有關此醫療器材的資訊不足，以至於無法判斷是否一般管制的控管方式能夠確保該器材的安全性及有效性，但是，(1) 該器材並非用來支持 (supporting) 與維持 (sustaining) 人類生命，或是對於人類疾病的預防無實質的重要性，而且 (2) 對人體無產生疾病與傷害的潛在風險者，亦屬於第一級醫療器材。

所謂的一般管制，則規定在同法的第 501 條「攙雜」、第 502 條「錯誤標示」，第 510 條「登錄程序」，第 516 條「禁用」，第 518 條「通知與其他救濟」，第 519 條「紀錄與報告」以及第 520 條「人用醫療器材的一般管理條款」等各條文中。簡言之，即所有的醫療器材需符合一般管制

³³ Federal Food Drug and Cosmetics Act, Section 513, Classification of Devices Intended For Human Use.

³⁴ 美國分級標準以安全性及有效性作為依據，我國則是以危險性作為依據。

的規定，其規範內容包括註冊、列名、GMP³⁵、禁止不當標示、遵守銷售及廣告規定、傷害報告管理程序等。

其中最重要的是第 520 條，規定人用醫療器材的製造必須符合 GMP 的規範，以及 FDA 可限制部分醫療器材使用、銷售等，但是對於個人用器材(custom devices)、試驗性用途(investigational use)³⁶與人道性質(Humanitarian)的醫療器材則有一些例外性的規定。

第 510 條 k 項則規定，任何想要跨州鋪貨或是販售人用醫療器材者，必須在開始販售或是鋪貨前九十天，向 FDA 秘書處提出報告，即所謂上市前通知(premarket notification)，業界將之簡稱為 510(k)通知³⁷。而通知的內容則授權由秘書處訂定，大致的項目包括：基本資料、目錄、器材名稱、註冊號碼、分類、性能標準、標示、實質相等性比較、摘要、產品描述、生物相容性、以及色素添加物等。其中有部份毫無醫療風險可言的第一級醫療器材，FDA 可免除其 510(k)通知的義務，允許廠商直接在市場上販售。

第二級醫療器材：中度危險性(Class II ---Medium Risk)

部分醫療器材無法以一般管制確保其安全性與有效性，但仍可藉由特殊管制(special controls)來提供確保醫療器材的安全與有效的資料者，則被歸類在第二級醫療器材。而所謂的特殊管制的內容則包括公告的性能標準(performance standard)、上市後的調查、病人登錄、對器材的實質建議、以及 FDA 秘書處認為其他能確保醫療器材安全有效的必要措施等。

同法還提到，如果是用來支持與維持人類生命的醫療器材，秘書處必須認真檢討，並確認特殊管制是否能確保該醫療器材是有效且安全的、了解該特殊管制是如何確認的。換句話說，FDA 對於用來支持與維持人類生命的醫療器材。必須特別注意，本類醫療器材有可能被歸類至第三級醫療器材。除了受到特別管制的規範外，第二級醫療器材仍然要遵守一般管制的規定。

第三級醫療器材(Class III)：

若因為資訊不足而無法斷定一般管制足以確保該醫療器材為安全、有效，而同樣也因資訊不足而無法斷定特殊管制足以確保該醫療器材為安全有效，因而無法被歸類為第一級與第二級醫療器材，且同時該醫療器材是

³⁵ ISO9000 及 ISO13485 已將醫療器材 GMP 修改為 Quality System Regulation (QSR)。

³⁶ 新的醫療器材在進行人體試驗前，就必須先申請試驗性醫療器材例外(Investigational Device Exemption Application，簡稱為 IDE)，以免除部分一般管制的規定。

³⁷ Federal Food Drug and Cosmetics Act, Section 510: (k) Each person who is required to register under this section and who proposes to begin the introduction or delivery for introduction into interstate commerce for commercial distribution of a device intended for human use shall, at least ninety days before making such introduction or delivery, report to the Secretary (in such form and manner as the Secretary shall by regulation prescribe).

用來支持與維持人類生命、或對於人類疾病的預防有實質的重要性、或是對人體有產生疾病與傷害的潛在風險者，皆屬於第三級醫療器材

第三級醫療器材亦須經第 515 條上市前核准(premarket approval, PMA)的程序，以合理確認其安全與有效性，方得在市場上販售³⁸。而上市前核准最重要的條件，就是要有臨床試驗的結果，而且在產品開發時，也受到 FDA 的管理。

以上是美國醫療器材分級管理的原則，然而實務上依照第 513 條 b 項的規定，FDA 秘書處應組織分類工作小組(classification panels)。至於分類工作小組的分級標準是什麼？此涉及風險評估研究，並將原有的醫療器材加以分類。而對於新的醫療器材的初次分類，則必須按同法第 513 條 f 項「特定醫療器材的初次分類與再分類」的規定辦理。

聯邦食品藥物化妝品法第 513 條 f 項規定：

「在本法實施後才上市的任何人用的醫療器材，除非有下列的情況，否則應先歸類為第三級醫療器材³⁹：

- (1) 該醫療器材之類型(type)已被歸類為第一級或是第二級醫療器材、或是與已被歸類為第一級或是第二級醫療器材的類型雖不相同但是實質上是相等的(substantially equivalent)。或是
- (2) 秘書處已接受申請而將該醫療器材歸類為第一級或是第二級。」

所謂 510(k)的上市前通知，就是給廠商一個說明的機會，提供證據以闡明新的醫療器材與原先已分類為第一級或第二級的醫療器材是同一類型或是實質上相等的類型，而不需要經過臨床試驗才能上市，以期能快速地獲得 FDA 的許可而上市。而即使已經分類的醫療器材，FDA 也會接受廠商的申請而與以再分類(reclassification)。不過，因為第二級與第三級醫療器材管理方式並不同，通常由第三級的產品要重新分類為第二級前，FDA 必須先完成建立該器材的性能標準，才能重新分類。

而所謂的實質相等，係指新的醫療器材與已分類確定的醫療器材同樣安全、有效；依照 FDA 的說明，一個新的醫療器材，與已分類確定的醫療器材比較起來有相同的用途，而且隸屬於相同的技術領、或是雖然技術領域不同，但是並無增加安全與有效性方面的疑慮⁴⁰。因此，「實質相等」並非「完全相同」這麼狹隘，尚須考量其用途、材質、性能、安全、有效、標示、生物相容性及其他能相比較的性質等，經過整體的比較，而廠商在 510(k)通知中的說明愈詳細，被判定為實質相等的機會愈大。

³⁸ 此程序如同新藥上市之程序。

³⁹ <http://www.fda.gov/cdrh/devadvice/313.html#determine>

⁴⁰ 詳見於 Premarket Notification Review Program 6/30/86 (K86-3) blue book memorandum.

然無論是申請 510(k)或是上市前核准(PMA)，醫療器材的安全性與有效性是 FDA 考量的最重要因素。例如，在申請 PMA 文件中，廠商需證明新的醫療器材對人體有合理的安全性與有效性；而 510(k)中廠商則需要證明新的醫療器材與已分類確定的醫療器材是同樣安全有效的。然而，何謂安全與有效？其實法規並未明確定義，實質的內涵則留待 FDA 的裁量。事實上，世界上並沒有絕對安全的醫療器材，「安全」僅只是醫療器材使用的一種概念，任何一種相當安全的醫療器材，若使用者操作不當，仍可產生某種程度的危險性。因此，充其量，醫療器材臨床試驗僅只能夠規範其功效與安全概念的內在產品條件而已，所以安全可解釋為可接受的風險(acceptable risk)，而這種風險必須視個案情況而定。原本 FDA 認為「有效」是指醫療器材具備高度可靠的定量或定性條件，也就是具有分析的有效性(analytic effectiveness)，但是並不意味該器材的使用必定能達成期望臨床目的所具備的診斷或治療能力與性能，只要對醫師有參考價值即可，不一定能得到臨床上的有效性(clinical effectiveness)。然此一觀點引起高度的爭議，輿論傾向要求 FDA 對於器材的臨床有效性需加以審核。

美國的法規規定新的醫療器材或是檢驗試劑必須從第三級開始歸類，之後再依「從新分類」方式來降級。我國並未明定新的醫療器材應如何分級之程序。我國學者多將生物晶片歸類於第三等級之體外檢驗器材，並依現行醫療器材管理辦法裡的「第三等級產品」來管理，審查要點將著重在產品的安全、性能與功能，關於我國管理法規部分詳如後述。

第三節、Affymetrix 申請案例簡介

第一項、產品介紹

GeneChip 主要利用 Northern blotting 的概念，將原本轉漬在膜上的 target RNA 轉變成以 biotin 標示的 cRNA(由使用者提供 RNA 樣品而合成)。至於引子(probe)則是由 Affymetrix 公司事先直接在晶片上合成好，再經由 hybridization 的方式，將標示好的 cRNA 雜合到晶片上頭的引子上⁴¹。

第二項、申請過程及依據⁴²

依 21 U.S.C. 360 section 513 (f)(1)，若一設備未於 1976 年 5 月 28 日—即 the Medical Device Amendments of 1976 通過之日—之前跨州上市，稱作「修法後設備」(postamendments devices)，應自動被歸於 class III，而須為上市前審查；除非之後被 FDA 分類、再重新分類(reclassify)至 Class I 或 Class II，或

⁴¹ 請參閱，Affymetrix GeneChip 中文快速攻略本。資料來源：<http://www.affymetrix.com>，2005/4/02 拜訪。

⁴² 相關資料請參照， Rules and Regulations ，Federal Register: March 10, 2005 , Vol.70, No.46 , 11867-11869。資料來源：<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/05-4760.htm>，2005/4/28 訪。

FDA 依同法 section 513(i)認為該設備與一已判定的設備實質相似。必需該 class 能提供足夠的管理控制，以合理確保該 device 在其目的用途上的安全性與有效性，FDA 才會作出上述動作。

同法§ 513(f)(2)規定任何人依§ 510(k)為某一未曾分類的設備的申請上市前通知，應在收到一依§ 513(f)(1)將該設備歸類於 class III 的命令後三十日內向 FDA 要求依§ 513(a)(1)設定的標準，將該設備分類。FDA 應於收到此項要求的六十日內以書面命令將該設備分類。此一分類應是該設備的起始分類。在對該設備分類的命令發布後的三十日內，FDA 應於聯邦公報（Federal Register）上發佈此一分類的公告。

FDA 在 2004 年 10 月 29 日發佈 the Affymetrix GENECHIP Microarray Instrumentation System 歸於 Class III 的公告。2004 年 11 月 3 日，Affymetrix 依 § 513 (f)(2)向 FDA 提出申請書(petition)，希望將係爭設備歸類至 Class II。

在審理該申請書後，FDA 作出判定，認為 Class II special controls 能提供該 device 安全性與有效性的合理保障。FDA 分配予此設備「Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems」的屬名(21 CFR §862.2570 - Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems)。Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems 被定義為一種用來測試及分類自一個臨床測試分析報告的多樣訊息的設備。此測試設備與一特定的分析報告一起使用，可衡量多樣相似的分析，建立單一指標以協助診斷。FDA 認為用「Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems」加以規制對健康無直接風險。然而不正確的結果，可能會不正確的診斷或不當的病人管理。此外，若此裝配失誤未產生任何結果，可能會拒絕或延遲有益的、適當的治療。FDA 所建議可緩和上述風險的方法載於“Class II Special Controls Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems”此份指導文件（the guidance document）中，包括成果確認(performance validation)與標示(labeling)。

因此，本設備除了 21 U.S.C. 360 的一般管制外，尚須符合「Class II special controls Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems」此一特殊管制指南。

另外，FDA 未豁免本設備的上市前通知義務。依§ 510(m)，若 FDA 認為依§ 510(k)作上市前通知(pre-market notification)非提供屬於 class II 的設備安全性與有效性之合理保證所必須，可豁免該設備上市前通知的義務。

FDA 判定上市前通知是提供本設備安全性與有效性之合理保證所必須，因而未豁免該設備上市前通知的義務。是以，在此分類生效後，任何意欲在市場上銷售本設備之人，必須於其上市前按此特殊管制指南，向 FDA 提出含有其欲上市設備資訊的上市前通知申請書。

第三項、環境影響

FDA 依 21 CFR 25.34(b)認定該設施對人類環境無個別地或累加地顯著影

響。 因此，不需要作環境評估(an environmental assessment)或環境影響報告書(an environmental impact statement)。

第四項、 影響分析

FDA 已依 Executive Order 12866、the Regulatory Flexibility Act (5 U.S.C. 601-612)及 the Unfunded Mandates Reform Act of 1995 (Public Law 104-4)檢視此決定的影響。

Executive Order 12866 指示政府部門應評估可能的管制替代方法的所有成本與利益。而且，當管制是必需時，應選擇能極大化淨利益的管制方式。FDA 認為本決定非該行政命令所指涉之管制行為。

The Regulatory Flexibility Act 要求政府部門分析管制選擇以極小化該決定對小事業體(small entities)的影響。因將該設備歸於 class II 的分類，將免除該設備的製造商依§ 515 of the act (21 U.S.C. 360e)的要求進行上市前批准的成本，並可能因降低小型潛在競爭者的成本而讓其得以進入市場，FDA 擔保(certifies)⁴³此終局決定不會對大多數小事業體造成顯著影響。

The Unfunded Mandates Reform Act of 1995 的§ 202(a)要求政府部門在提出「所有包括任何可能致使州、地方與部落政府的支出總額或私營部門的支出達一年\$100,000,000 以上（隨通貨膨脹作調整後）之聯邦命令的決定」前，須備妥一份包含預期成本與利益的書面報告書。依最新(2003)的 Implicit Price Deflator for the Gross Domestic Product，調整後的門檻為 \$115 million。FDA 不認為此終局決定將導致任何等於或高於此數額的年支出。

第五項、 聯邦主義(Federalism)

FDA 依 Executive Order 13132 分析此終局決定。FDA 認定此決定不含有對各州、國家政府與各州關係、各級政府間權責分配有實質直接影響的政策。據此，FDA 斷定此決定不含有該執行命令所定義的聯邦暗示(federalism implications)，因而不需作聯邦主義總括影響報告。

第六項、 1995 年文書減量法(the Paperwork Reduction Act of 1995)

此終局決定不含大量資訊。因此，不需要由管理與預算局(the Office of Management and Budget)依 1995 年文書減量法進行清除工作。

第七項、 附件：Affymetrix 申請案的審查資料

510(k) Premarket Notification Database

Device Classification Name instrumentation for clinical multiplex test systems

510(k) Number	K042279
Device Name	AFFYMETRIX GENECHIP MICROARRAY INSTRUMENTATION SY
Applicant	<u>AFFYMETRIX, INC.</u> 3380 central expressway santa clara, CA 95051
Contact	Robert Lipshutz
Product Code	NSU
Date Received	08/23/2004
Decision Date	12/23/2004
Decision	approved evaluation of automatic class iii designa (AN)
Classification Advisory Committee	Clinical Chemistry
Review Advisory Committee	Toxicology
FOI ITEM	<u>LETTER</u>
Type	Evaluation of Automatic Class3 Designation
Reviewed by Third Party	No
Expedited Review	No

資料來源：

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=16003>，
2005/4/28 拜訪。

第四節、「Class II special controls Guidance Document: Instrumentation for Clinical Multiplex Test Systems」之簡介

FDA 在 2003 年就公佈了關於生物晶片類器材的管制文件草稿，經過了公開的說明，聆聽各方提出意見與報告之後，經過兩年的政策研商，在今（2005）年 3 月 10 日，公佈了 Class II Special Control Guidance Document: Instrumentation for Clinical multiplex Test Systems⁴⁴文件。

這分文件特別針對臨床上使用單一器材針對多種不同信號進行測試的醫療器材作特別的管制⁴⁵。而本文件中所謂的醫療器材，包含了整套測試的儀器，從

⁴⁴ 全文見 www.fda.gov/cdrh/oivd/guidance/1546.pdf

⁴⁵ 屬於 21 CFR 862.2570 規範範疇中的醫療器材。

測試用的晶片，乃至於整套分析的電腦軟硬體都屬其中。文件中也仔細的將其適用的範圍進行限制，原則上此類的醫療器材仍應隸屬於 Class III 的管制範疇，但若為符合本文件敘述，以檢測為主要功能的此類醫療器材（其中很可能包括生物晶片及其分析儀器之組合），則可以例外採用 Class II 的審查標準，提出報告，並證明相等性，就可以上市。FDA 也特別強調，這樣的作法之目的，就在於平衡審查效率與安全性。

基於這幾年來的經驗，FDA 評估此類醫療器材可能帶來健康上的風險，主要集中在對診斷結果可能出現的不準確的判讀。這個不正確的判讀結果，可能會導致不適當的診斷，甚而可能會使病患之管理不適當，而帶來危險的後果。這些錯誤的判讀，在整套醫療檢測器材使用的流程中：例如檢體採集、數據收集、乃至電腦統計分析，各階段中都有可能出現。因此，FDA 特別要求廠商，必須針對此部份，進行完善的風險評估報告，並詳加說明風險評估的方法，才能據此文件提出申請案。

第五節、FDA 審查程序之討論

作為美國的藥品、食品(包括膳食補充劑-美國之保健食品)、醫療器材、化妝品等等相關人體健康之各類商品的主要管制機構，FDA 所掌握的是極為龐大的經濟利益與市場——超過每年十兆美元的收益，相關市場佔了美國民眾超過四分之一的消費量⁴⁶。牽涉如此龐大的商業利益，加上維護大眾健康之公共利益的要求，FDA 的管制決策程序，牽涉了複雜的利益團體糾葛，當然也成了高度政治性的討論議題。

隨著生物科技的日新月異，各大藥廠研發能力提昇，以及大量的資金不斷投入新的研發與生產，相關醫藥產品的數量快速的提昇，FDA 面臨了非常大的挑戰。如何能夠有足夠的人力和物力，有效率的因應龐大的申請案件，又能夠善盡把關者的責任，做好風險之控管，使通過上市前審查程序的商品，不至於對大眾的健康造成威脅？

這個議題在美國的政壇、醫學界、法律學界、產業界已經被討論許久。本文嘗試針對幾個比較常被提及的觀點，作簡單的討論。他山之石，可以攻錯。或許美國所面臨的管制難題，也會出現在我國。且美國的應對及立法，亦常影響我國的立法與實務走向。如何記取其缺失的教訓，如何擷取其優點，才能真正訂出合乎國人最佳利益的法律與政策。

第一項、安全第一？CDRH 作為民眾健康安全的守門人

基於 FDA 一貫的理念，其進行上市前審查最重要的工作就是，針對產品的風險程度進行分級、審查，以保障公眾的健康安全。CDRH 在進行醫療器材的上市前程序審查時，希望能針對所有的申請文件作完整的行政審查及紀錄。

⁴⁶ President Bill Clinton & Vice President Al Gore, National Performance Review: Reinventing Drug & Medical Device Regulations 2 (1995) [hereinafter Nat'l Performance Review]; see also <<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00414.html>>(FDA home page).

資源的分配是 CDRH 首先面臨的課題，過去的「先到先服務」(first come, first serve)作法在面臨日漸提昇的申請件數量，如何加強效率就成了重點⁴⁷。也因此，對於醫療器材申請上市產品的歸類就顯得很重要，被歸類為高度風險的第三級醫療器材，FDA 將以較多的人力作完整的測試；而相對的，FDA 就分配給較中低度風險器材較少的資源及較簡便的審查程序。

提到人力資源，CDRH 內部有許多的科學研究實驗室，有論者也建議應該將機構編制內的所有科學專家和實驗室，都用來進行上市前審查的工作，以增加效率⁴⁸。不過，原則上，CDRH 認為仍然有必要持續研究工作，因為保護公共健康並不僅限於產品的審查。

然而，安全與效率之間的權衡，其間的利益衝突逐漸浮上檯面，而許多激進的改革 FDA 的建議也紛紛被提出，例如將審查程序外放至私人機構等提議，都曾引發熱烈討論。

再者，許多申請的文件在許多重要的資訊上有所闕漏。FDA 希望加強文件形式上的審查，如果在早期就發現有所闕漏，即應予以退件，才不會浪費了 FDA 檢驗科學家團隊的人力資源。

第二項、效率至上？法人化上市前審查程序的提議

如前段所提及，在大量且快速的產品問世且殷切等待上市許可的情況之下，無可避免的造成 FDA 審查效率之不彰。這種效率不張所帶來的影響，對產業界來說，每拖遲一天核准的程序，所造成的是無比可觀的商業損失，這種情況大大提昇了美國製藥產業、醫療用品製造業的內在成本，對於其競爭力造成很大的影響⁴⁹。美國國內的產業甚至擔心，長久以來美國在生物醫藥產業的領導地位，將因此而搖搖欲墜。對消費者來說，FDA 審查的機制在於降低生物醫藥品之風險，保護公眾的健康安全；但相對來說，許多急需新藥上市的重症患者，卻可能在 FDA 為了降低風險的過程中遭致不幸，慢速的審查程序，可能使許多創新的藥品或醫療用品無法臨床使用。報導指出，在 1965 到 1995 年間，有兩萬名以上的美國民眾因此來不及挽救其生命⁵⁰。1975 年，兩位藥理學家 William Wardell 和 Louis Lasagna 指出，「因為未能審查出新藥物的風險而貿然將藥品上市，固然會導致災難；但我們也常常忽略未能即時將藥品上市，而使病患來不及使用新藥所造成的損失⁵¹」。效率的提昇，對消費者權益的提昇的確具有相當重要的意義。從 FDA 的獨占權力來看，更會讓人擔心手握巨大商業利益的機構，加上外界無法透明得知的審查方法，也會讓人擔心在公權力的披風背後，是否會出現不當的利

⁴⁷ J. Schwartz, Promising Medical Devices to be Speeded to Market, Wash. Post, June 25, 1993, A2

⁴⁸ D. Bruce Burlington, An Overview From The Director of The Center For Devices And Radiological Health, 49 Food & Drug L.J. 175 (1994).

⁴⁹ David A. Kessler, Remarks by the Commissioner of Food and Drugs, 51 FOOD & DRUG L.J. 207, 208 (1996).

⁵⁰ Daniel Green, Obstacle Course for Drug Producers: Pressure for Reform of the U.S. Food & Drug Administration is Growing, Fin. Times, Aug. 21, 1995, 12.

⁵¹ William M. Wardell & Louis Lasagna, Regulation & Drug Development 73 (1975).

益交換⁵²。調查訪視相關廠商也發現，廠商即便得知某些不公正的情形，多半也擔心遭到 FDA 後續的報復，而不敢勇於擔當 whistleblower 的角色。

基於以上種種原因，私人化審查機制的呼聲開始出現。1995 年民主黨眾議員 Ron Wyden 提出相關改革法案。他有三點主張：(一)開放本國法人審查機構 (institutional review boards, IRBs) 能針對藥品、生物製劑、及醫療用品進行上市前審查。但 FDA 仍然保留在上述機構做出核准後，三十天內得否決(veto)該許可的權力。(二)賦予 FDA 和私人機構簽訂進行毒物測試、統計資料分析的委任何約的權力。(三)對於治療嚴重的、對生命有重大威脅的疾病之新研發藥品，可由 Department of Health and Human Service 部長所任命之專家團隊先行進行測試，若通過該測試則視為取得 FDA 之核准⁵³。

同年年底，民主黨參議員 Nancy Kassebaum 也提議主張：(一)若 FDA 無法在某一法定期限內完成百分之九十五的測試，則應該放第三人進行審查。(二)若已經在歐盟或英國審查通過者，則視為已經取得核准上市的許可⁵⁴。

面對強大的壓力，FDA 本身也有一些因應⁵⁵。例如，推動第一級和第二級的醫療器材委由國內其他單位進行審查。但是，此一改變普遍被批評範圍太小，甚至醫療器材產業，也因為委由私人單位審查必須另外繳交審查費用，而不願支持這樣的計畫。

法人化審查的立法並沒有通過，但針對其中內容的討論則包括⁵⁶：

(a). 法人機構審查之資格

相對於公立政府機關，私立性的法人審查機構或許能夠較具有效率，但是那些單位有能力進行審查？並沒有政府公權力背書的審查結果是否值得民眾相信？會不會因為太過講求「效率」，反而忽略了審查機制真正重要的功能---「風險控管」？這一連串的問題都會是反對者重要的考量。

因此，選擇具有審查能力的私人機構將十分重要，而這個重要的任務仍然應該由政府的主管機構來進行，必須要能明定基準，選擇適當的機構。由消費者、專業醫師、醫療院所，一起來協助政府主管機關來監督。市場的反應，其實也考驗著私人機構的公信力，若某私人機構的審查出了問題，將大大降低其在醫藥界的公信力。

(b). 外國審查的承認

這在向來不採用他國標準而以領導者自居的美國來說是不常見的，當然也導致了一些批評⁵⁷。不過，這個情況對台灣來說，卻滿值得考慮。所謂「先進國家」的審查結果如何來採用？每個國家都建立出不同的風險控管標準，基於國家文化

⁵² Peter Brimelow & Leslie Spencer, Food & Drugs & Politics, FORBES, Nov. 22, 1993, at 115.

⁵³ H.R. 1742, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

⁵⁴ Christina Kent, Controversial FDA Overhaul Advances in Congress: Several Bills in Preparation, Am. Med. News, Apr. 22, 1996, at 3.

⁵⁵ 60 Fed. Reg. 28,618 (June 1, 1995).

⁵⁶ Elizabeth Price, Teaching The Elephant To Dance: Privatizing The FDA Review Process. 51 Food & Drug L.J. 651.

⁵⁷ 諷刺的是，這個構想在私人化 FDA 的討論中被提出來，可是其實外國的衛生單位根本就不是一個「私人單位」。

的不同，能有一體適用？或必須經過那些程序來簡化其適用程序？都值得我們後續的討論，本段暫不處理，留待後文討論。

第三項、利益的妥協產物---FDAMA 1997

經歷了十多年的辯論，無數利益團體的遊說，FDAMA 可以說是一個多方妥協之下的產物⁵⁸。這個法案適度的賦予 FDA 外放審查權利至外部單位，但是並不若前段所提的徹底法人化審查程序般激進，新的法案仍然保留了 FDA 的管制結構，但是賦予（也要求）FDA 在考量自身能力後，適度的開放其權利，將部分審查權責外放至法人機構，而由 FDA 主管。本法案也要求修正審查之標準，要求修改複雜的審查程序，希望能使上市前審查的程序更加順暢，同時寄望能加強產業界和管制者的溝通。

國會的這個立法，仍然無法根本的解決關於醫藥用品管制程序的兩個對立矛盾—公眾對於安全的信心，以及市場對新藥上市審查程序效率的要求。但是在長久以來以科學家為主組成的這個管制單位，對於安全與風險的把關一向要求嚴格，以守門人的角色自居。不過在國會的立法介入之後，對於 FDA 的許多實質審查標準都有了重大影響。其目的在於增進審查的效率⁵⁹。

FDAMA 大多數的條款都在 1998 年開始生效，FDA 也開始針對許多審查的基準，準則和政策文件進行修正⁶⁰。FDA 主席也將此現代化過程當作機關的主要工作目標。當然，降低審查的標準及複雜的程序，無可避免的會引起部份保守傾向消費者團體的疑慮。不過本法案賦予 FDA 更多的上市後監督機制。只要能通過初步的上市審查，進到市場後，並不代表能通行無阻，如果有任何安全上的疑慮，仍然要靠著更完善的通報機制及上市後的監督程序，進行損害及風險的管理。

任何的 policy 選擇，都是價值之間的權衡，FDA 朝著更有效率的審查過程前進，一方面也是因應龐大的工作量及市場需求不得不的走向，但是如何在加速之餘，仍然做好公共安全的把關工作，就有賴 FDA 的努力，建立起人民及產業界的信心。

第四項、科學風險、管制機構與社會大眾

近幾十年來，科學的不確定性(scientific uncertainty)一直是熱門的議題；而關於科學不確定性的討論，在新興科技的議題之中，又格外令人關注。從核能安全的議題，一直到基因科技的進展，科技的日新月異帶給人們生活上很大方便，但由於伴隨著科技的不確定性所產生的風險，相對的也要由人們來承受。在生技醫藥產業也是如此，作為政府的管制機關，面臨了風險管理的責任，面對來自產業

⁵⁸ Pub.L. No. 105-115, 111 Stat. 2296 (codified in scattered sections of 21 U.S.C. (1994)).

⁵⁹ Jennifer Kulynych, Will FDA Relinquish The "Gold Standard" For New Drug Approval? Redefining "Substantial Evidence" in The FDA Modernization Act of 1997, 54 Food & Drug L.J. 127, 128

⁶⁰ Food & Drug Admin., FDA's FDAMA Accomplishments One Year After Enactment (Nov. 23, 1998) (FDA Talk Paper)

界、消費者團體、醫療團體、衛生團體的壓力，FDA 的處境其實相當艱難。

作為管制機構，首先要關注的應該是社會大眾的感知。研究顯示，一般民眾對於新科技（在本文指新藥、新醫療器材，如生物晶片）本身的疑慮及不信任，其實並不是最主要的，民眾所更不信任的可能是管制機構本身。而這就是 FDA 以及我國(及其他國家)的管制機關所面對的課題。

任何形式的上市審查程序，不論是效率取向或是安全取向，都是社會價值的權衡。管制機構應該要是著建立自己的公信力，接受公共論壇的多元意見，不要使社會大眾感覺到這個機構被利益團體所把持，才能夠建立初一套有說服力，而能為普遍接受的上市前審查機制，而達到對新興科技之風險控管的社會目標。

第四章、歐盟對醫療器材的管制規範模式

第一節、前言

在全球經濟增長過程中，生物技術產業展示出高速、持續的發展態勢。全球生物技術產業的研發力度加大，生物技術產業化能力加快。美國、歐盟和日本在世界生物技術產業發展中發揮著主導性作用。其中，美國是現代生物技術的發源地，目前美國生物技術產業不僅已經形成了相當的規模，而且發展勢頭強勁。歐盟是居於世界生物技術第二位的集團，不過其目前的生物產業規模只相當於美國的三分之一⁶¹。

雖然歐盟至今尚未公佈生物晶片相管管理法規，不過卻是第一個給予 Roche 與 Affymetrix 合作開發的 AmpliChip 產品 IVD 許可的單位⁶²。

簡而言之，歐盟對於生技藥品管制規範議題有三：

(一) 在過去二、三十年來，歐盟不斷針對不同藥物法規進行整合，整合對象除了歐洲各國之外，包括國際醫藥法規協會(International Conference for Harmonization, ICH)、世界衛生組織(World Health Organization, WHO)，生技藥品應如何規範，將尊重這兩單位要求，以達歐盟會員國之間規範的一致性(to ensure consistency)⁶³。同時為統一國際標準，美國與歐盟並簽署相互認可協定，詳後述之。

(二) 歐盟已於二〇〇三年底及二〇〇四年上半年公布相似生技醫藥的臨床試驗準則，原則上針對不同的生技藥品，可以允許各別公司和歐洲藥品檢驗局(European Medicines Agency, EMEA)討論如何進行臨床試驗⁶⁴；

(三) 生技藥品依不同分類等級(classification)來決定臨床試驗的審核作業。對於早期的干擾素及胰島素等生技藥品，臨床試驗程度可能不需要太複雜，但未來針對基因治療的生技藥物，產品在上市前，可想而知臨床試驗(clinical investigations)過程也會相當複雜⁶⁵。

第二節、歐盟醫療器材分類及其管理模式

對於醫療器材上市前審查之規範制度，其挑戰在於如何建立一個有效的管制架構以保障病人⁶⁶。歐盟對於醫療器材的管制規範分類相似似於前述美國的分級標準，依產品風險、保護層級的高低而區分。在進入市場前須符合一定的審查標準要求⁶⁷，如一定的檢驗測試(testing)，並有 Notified Body (could be private or

⁶¹ <http://www.blogchina.com/new/display/64331.html>

⁶² EU approves Roche's AmpliChip as in vitro device; competitors consider next moves, 11/6/04, PGx Reporter, www.pgxreporter.com

⁶³ Council Directive 93/42/EEC, Art. 13.

⁶⁴ <http://www.emea.eu.int/>

⁶⁵ Council Directive 93/42/EEC, Art. 15, annex VIII. Special requirements for custom-made devices are also prescribed in the Directive.

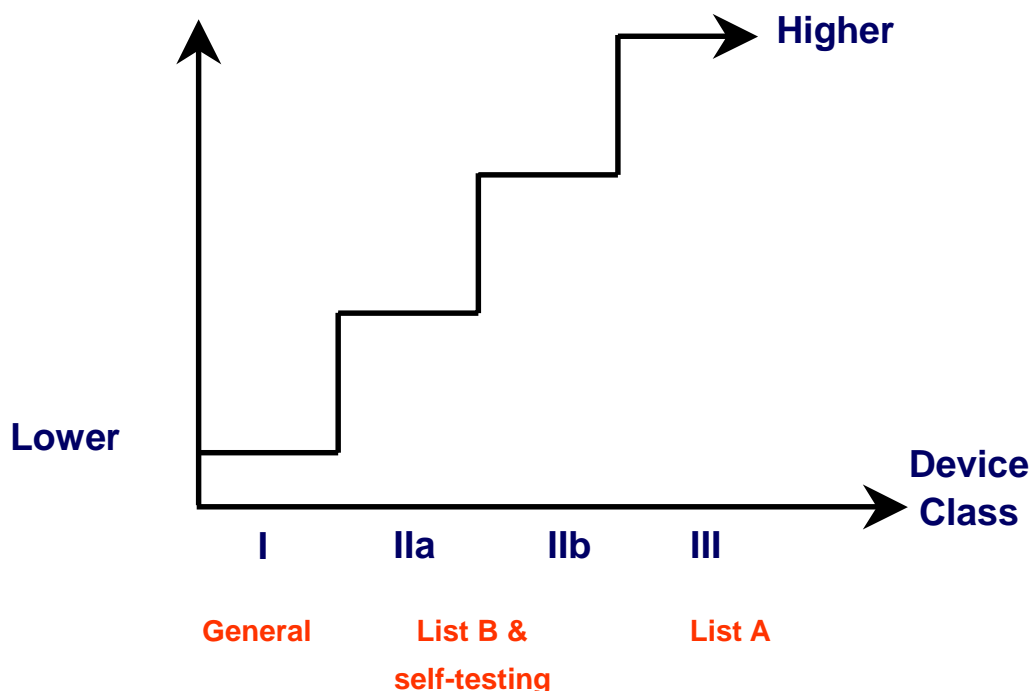
⁶⁶ 涉及管制規範理論，詳後述。

⁶⁷ Anselmann, EC Legislation, Council Directive 84/529 on the approximation of the laws of the Member States relating to electrically operated lifts, 1984 O.J. (L 300) 86. (effective Sept. 1986,

public)介入審查⁶⁸。

此外，歐盟對此管制規範架構之建立，尚須考量歐盟會員國間規範的一致性⁶⁹，以免造成不同規範適用後產生的貿易壁壘⁷⁰，因此，對於醫療器材規範的相互承認在歐盟會員國間亦具有一定重要性⁷¹。以下，將就歐盟對於醫療器材的分類標準作一簡介。

基本上歐盟對於醫療器材的分類標準，亦是基於該器材的風險高低而為以下的分類：



@Adopted from Nealda Leila M Yusof, Ph.D.
Regulatory Scientist, Centre for Medical Device Regulation
Health Sciences Authority

adopting CENELEC HD 395-1), The syringe is an example of the EU legal inconsistencies at the time work began on the medical device directives. In some Member States syringes were regulated as drugs, in another a medical device law governed them if sold as sterile, and in others they were subject to no regulations at all. Remarks by Norbert Anselmann, European Comm'n, The Forthcoming EC Legislation on Medical Devices: Provisional Results and Outlook 5-6, at the Reg. Aff. Professionals Soc'y Conference on International Harmonization of Medical Device Regulation (June 22-23, 1992), at 5-6.

⁶⁸ Council Decision 90/683: "The essential objective of a conformity assessment procedure is to enable the public authorities to ensure that products placed on the market conform to the requirements as expressed in the provisions of the directives, in particular with regard to the health and safety of users and consumers."

⁶⁹ Council Directive 93/42/EEC, Art. 2.

⁷⁰ E. Jongen, The Creation of an Internal Market For Industrial Goods in Europe Through Technical Harmonization, Standardization, Certification And Mutual Recognition (Jan. 1991).

⁷¹ Statement by Jacques MacMillan, European Comm'n, at U.S.-EU negotiations on Mutual Recognition Agreements (Apr. 1995).

歐盟對於醫療器材的現行規範有⁷²：

- (1) Active Implantable Medical Device Directive 90/385/EEC (AIMMD)⁷³：主動植入式醫療器材指令。
- (2) The Medical Device Directive 93/42/EEC (MDD)⁷⁴：一般醫療器材指令。
- (3) In Diagnostic Device Directive 98/79/EC (IVDD)⁷⁵：體外診斷器材指令。

其中涉及歐盟醫療器材的主要規範又集中於 MDD，其管制範圍涵蓋歐盟主要的醫療器材規範；同時 EU 亦根據 AIMMD、MDD、IVDD 訂定許多參考標準⁷⁶。

歐盟將醫療器材分為三大類：

- (1) 主動植入式醫療器材(active implantable medical device)：經由手術或醫療方法，全部或部份植入人體或插入並留置於人體孔道之主動裝置，所謂主動裝置是指藉電力或其他能源而達成其功能者。這類器材是歐盟最早公佈管理的醫療器材(90/385/EEC)。
- (2) 一般醫療器材(medical device)：供人類使用於以下用途之儀器、設備、用品、材料或其他除主動植入式醫療器材以外之物品：診斷、預防、追蹤、治療或減輕疾病；診斷、追蹤、治療或修整傷處或殘障部位；解剖或生理過程之檢查、置換或修正；生育控制。但不可藉藥性、免疫力或新陳代謝的方法在人體內達到其主要目的，但輔助前述功能之物品仍屬醫療器材。這項指令稱為 Medical Device Directive(93/42/EEC)，是最重要的醫療器材管理規定。
- (3) 體外檢驗器材(*in vitro* diagnostic device)：任何自成單位或由其他物件組成之任何試劑、試劑品、校正器、套組、控制物質、儀器、設備或系統形式之裝置，製造商設計用以檢查人體組織標本(含血液、組織切片等)之裝置，或用於以上目的之容器亦屬之。體外檢驗試劑的指令原本預定於1996年公佈，但因各國尚未達成共識，所以未能公佈，目前的指令編號是COM(95)130。

歐盟的醫療器材指令包含了絕大多數的醫療器材，以下簡單地說明其分

⁷² EU guidelines: http://www.mdc-ce.de/stand_02.htm

⁷³ See http://www.mdss.com/AIMDD/aimdd_directive.htm

⁷⁴ http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=en&numdo=31993L0042&model=guichett

⁷⁵ http://www.mdc-ce.de/downloads/Ivd_d_en.pdf

⁷⁶ http://www.mdc-ce.de/downloads/harm_st1.pdf

級原則。根據指令的附件九，醫療器材依據其風險程度可以分成四級。以下淺介其分級制度(Medical Device Classification)：

A. 分級制度：

I. EU Class I Device⁷⁷

這類器材在風險控管上層次最低，只要該醫療器材符合廠商對該器材的宣稱即可上市⁷⁸，而不需要 Auditing Notified Body (NB)的介入審查，但仍須提交警惕報告(Vigilance Reporting)。

II. EU Class IIa Device⁷⁹

相較於美國的分級制度，歐洲將第二級細分成 IIa、IIb，主要是針對中度危險度的醫療器材，二者相同之處在於 NB 仍會依 EN ISO9001、EN 46001 及 MDD 所訂之標準進行審查，同時並參照醫療器材的技術報告(Technical File)；而主要的差異在於技術報告的內容就 IIa 與 IIb 分類中對於臨床實驗的要求高低⁸⁰。在 IIa 中對於技術報告中的臨床證據要求，廠商可以以臨床報告或醫學文獻作為內容。

III. EU Class IIb Device

中度風險、所有植入式或長期使用之手術侵入裝置。Class IIa 及 Class IIb 的器材均需經由歐盟指定機構(Notified Body)驗證通過，才可以貼上 CE Mark。相對於 IIa，更重視臨床實驗。

III. EU Class III Device

Class IIb 與 Class III 主要是針對醫療器材的品質控制，特別是著重設計與生產的過程。此外，Class III 的醫療器材尚須經過製造廠商的臨床評估(clinical evaluation)，且該醫療器材於上市前須符合通過 Notified body 訂定的標準審查⁸¹。

因此，雖然歐盟對於醫療器材的分級管理制度主要如同美國的醫療分級制度⁸²，然歐盟因不同的要求標準更將 Class II 細分成 Class IIa 及 Class IIb，因而實質上，歐盟對於醫療器材的分級標準應為四級。

⁷⁷ The Annex VII of the MDD is required in this part.

⁷⁸ Special provisions govern Class I devices that have additional attributes, such as sterility or a measurement function.

⁷⁹ MDD Annex II.3.

⁸⁰ The evidence can be derived from clinical study, literature, competitors, etc.

⁸¹ European Commission Proposal for a Council Directive concerning medical devices (COM(91) 287 final-SYN 353) 4. A manufacturer of a Class III device avoids repetition of the same clinical investigations in more than one member state. Note that all devices, not just Class III devices, need clinical evidence.

⁸² In the United States, Class I consists of devices for which general controls, applicable to devices

在歐盟的分級管理制度下，製造商須自行選擇將醫療器材歸入那一級的分類標準⁸³；若送審後 NB 不認同製造商的分類歸類，且致無法解決產生爭議時，此時則視該爭議問題產生於哪一個會員國，由該會員國管轄。惟 EU Commission 基於確保醫療器材歸類一致性的國際性要求，發布醫療器材歸類的準則⁸⁴，以確保製造商、有權機關以及 NB 能夠對於醫療器材的分類達成一致性的標準⁸⁵。

B. 註冊登記(Registration)

製造商僅須對於 Class I 或進口的醫療器材為註冊登記，為該登記的有權機關則視該製造商或進口商公司登記於何歐盟會員國而定，歐盟則針對這些醫療器材的資訊建立一般性的資料庫⁸⁶。

C. 標準(Standards)

歐盟關於醫療器材的標準，主要是由兩個組織設定 - CEN⁸⁷與 CENELEC⁸⁸ - 其設定的過程則由各該製造商、使用者、認證機構等衛生健康專業人員之參與而成。標準訂定後，由歐盟各會員國遵守；各該會員國

generally, are deemed to be adequate. 21 U.S.C. §360c(a)(1)(A). General controls include authority to act against adulterated or misbranded devices, banning, registration and device listing, premarket notification (unless exempted), reporting, and compliance with good manufacturing practices. General controls apply to devices in all three classes. Class II devices are those needing some form of special controls, such as performance standards, postmarket surveillance, patient registries, guidelines (including guidelines on clinical data to be submitted in premarket notifications), recommendations, and other appropriate actions as the FDA deems necessary (e.g., adherence to voluntary standards). Id. §360c(a)(1)(B). Class III devices are those for which premarket approval is required due to both the inadequacy of general and special controls for that device, and the need for the device's safety and effectiveness to be demonstrated through testing; there is a presumption that a device belongs in Class III if it is purported to be for a use in supporting or sustaining life or presents a potential unreasonable risk, id. §360c(a)(1)(C), or if it is new technology not substantially equivalent to previously marketed devices, id. § 351(f). Due to a grace period for pre-1976 Class III devices (and post-1976 substantially equivalent devices) that ends only when the FDA by rule calls for premarket approval applications (PMAs) for such devices, id. §360e(b), the U.S. marketplace includes devices that the FDA previously has identified as needing comprehensive approval, but that never have undergone such approval. The agency still needs to either call for PMAs for these devices or reclassify them, a process that Congress through deadlines in the 1990 Safe Medical Devices Act has pressed the FDA to complete. Pub. L. No. 101-629, §4(b), 104 Stat. 4511, 4515 (codified at 21 U.S.C. §360e(i)).

⁸³ Mika Reinikainen, Classification of Medical Devices, remarks at Reg. Aff. Professional Soc'y Conference on International Harmonization of Medical Device Regulation, Washington, D.C. (June 22-23, 1992).

⁸⁴ Commission of the European Communities, Guidelines to the Classification of Medical Devices (Status: 1994-01-21) (3rd draft)

⁸⁵ Council Directive 93/42/EEC, Art. 13.

⁸⁶ The database also will include information on decisions by notified bodies that allow devices on the market and by competent authorities that take devices off the market. Norbert Anselmann, European Commission, The Forthcoming EC Directives on Medical Devices (Nov. 14, 1991)

⁸⁷ CEN is the world's largest regional standards group. It promotes the harmonization of European regional technical standards for non-electrical industrial products. Its membership comprises the national standards bodies of the EU (e.g., Germany's DIN, the United Kingdom's British Standards Institute, and France's AFNOR).

⁸⁸ CENELEC promotes harmonization of European regional standards in the electrotechnical field.

根據歐盟所訂標準而另訂定符合歐盟標準的國內規定⁸⁹。若歐盟未對某醫療器材設定標準時，製造商可自行適用適合的標準或準則⁹⁰。

D. 臨床試驗(Clinical Investigation)

凡醫療器材涉及人體組織時，則須符合臨床試驗的要求⁹¹，特別是針對植入性的 Class IIa 或 Class IIb 的醫療器材，製造商在臨床調查開始前需等待 60 天的作業時間。而臨床試驗的實施須根據 EN 540，即歐盟針對臨床試驗所訂之標準(good clinical practices, GCPs)⁹²，另外 International Standards Organization (ISO)也會發展相關的執行標準。

E. 醫療器材的品質(Quality System) ⁹³

製造商須符合歐盟對於 Class IIa、Class IIb 及 Class III 醫療器材的品質要求，且須經過客觀獨立的第三機關(i.e. Notified Body)認證。醫療器材的品質標準是根據 EN 46000 (採 ISO- 9000 標準)。

歐盟醫療器材分級指令一覽及上市程序相關規範⁹⁴：在上市程序方面，醫療器材指令所規定的模組可以圖 4-2 至圖 4-5 表示。CE Marketing Class I 的器材可循 A、A+E、A+D 或 A+F 模組來取得 CE 標誌，如圖 4-2；Class IIa 的器材可循 A+E、A+D、A+F 或不合設計管制的 H 模組來取得 CE 標誌，如圖 4-3；Class IIb 的器材可循 B+E、B+D、B+F 或不合設計管制的 H 模組來取得 CE 標誌，如圖 4-4；Class III 的器材可循 B+D、B+E 或包含設計管制的 H 模組來取得 CE 標誌，如圖 4-5。

⁸⁹ Council Directive 93/42/EEC, Art. 5.

⁹⁰ Council Directive 93/42/EEC, Art. 5.

⁹¹ Council Directive 93/42/EEC, Art. 15, annex VIII. Special requirements for custom-made devices are also prescribed in the Directive.

⁹² Peter Duijst & Odile Gaffori, Implications of the European Harmonization for Clinical Investigation With Medical Devices, remarks at the Reg. Aff. Professional Soc'y Conference on International Harmonization of Medical Device Regulation 3-4, Washington, D.C. (June 22-23, 1992).

⁹⁴ 蘇志榮，應用整合定義功能IDEF0 模式探討醫療器材產業之品質保證系統，朝陽科技大學工業工程與管理研究所碩士論文，p.11-14。

CE Marking -- Class I

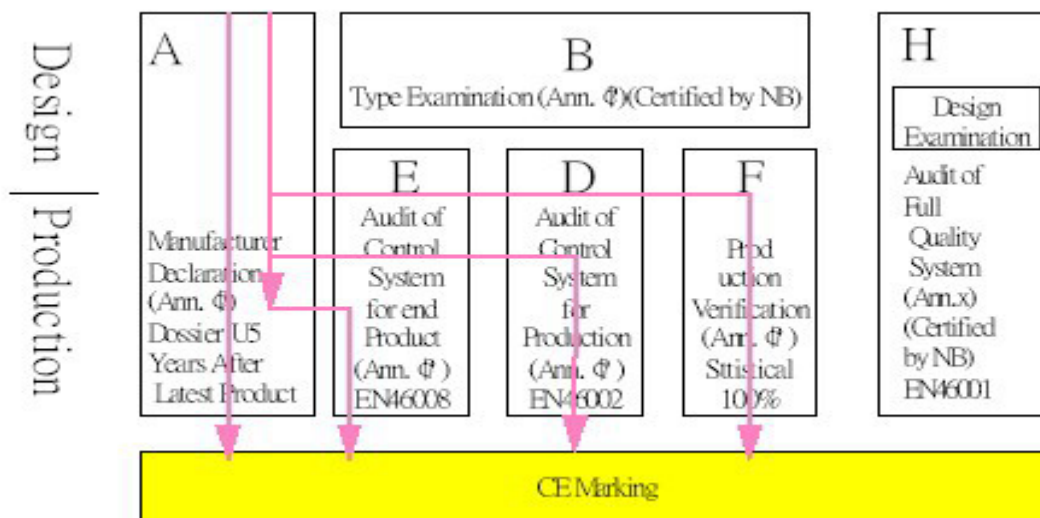


圖 4-2 歐盟醫療器材產品分類第一類產品上市程序

CE Marking - Class II a

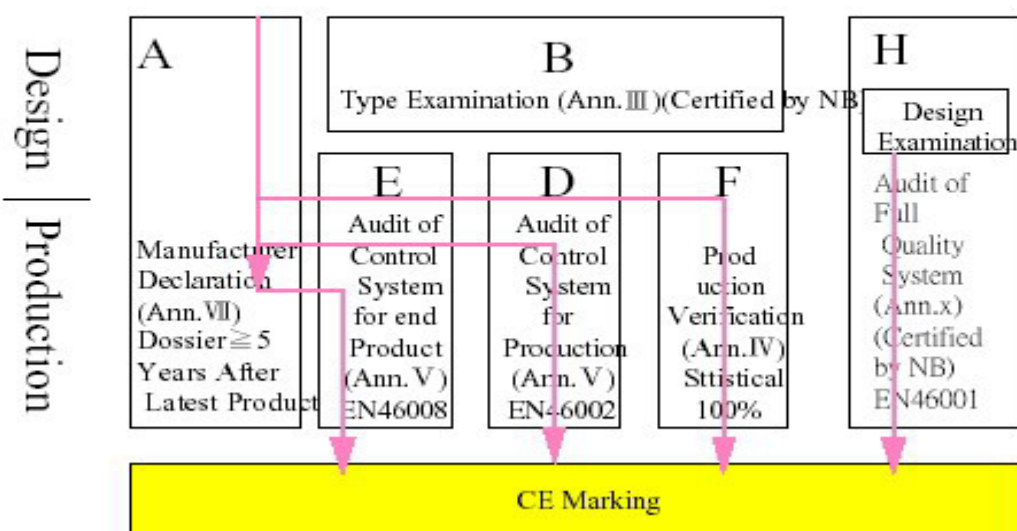


圖 4-3 歐盟醫療器材產品分類第二 A 類產品上市程序

CE Marking—Class IIb

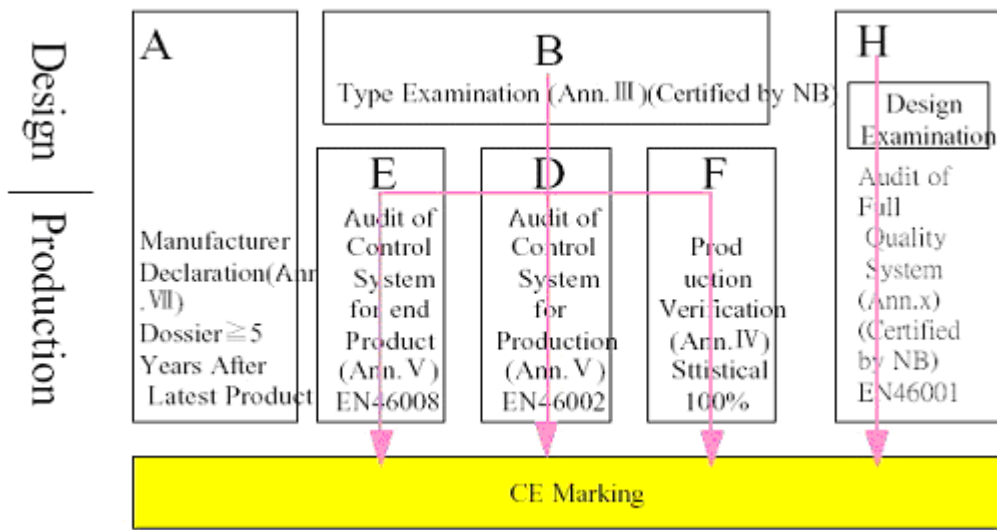


圖 4-4 歐盟醫療器材產品分類第二B類產品上市程序

CE Marking - Class III/AIMD

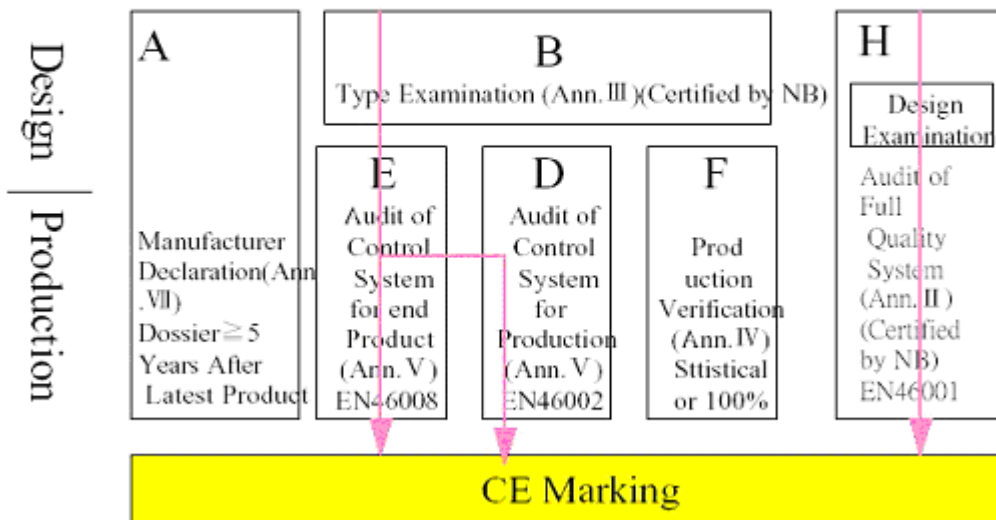


圖 4-5 歐盟醫療器材產品分類第三類產品上市程序

CE Marking for Medical Device

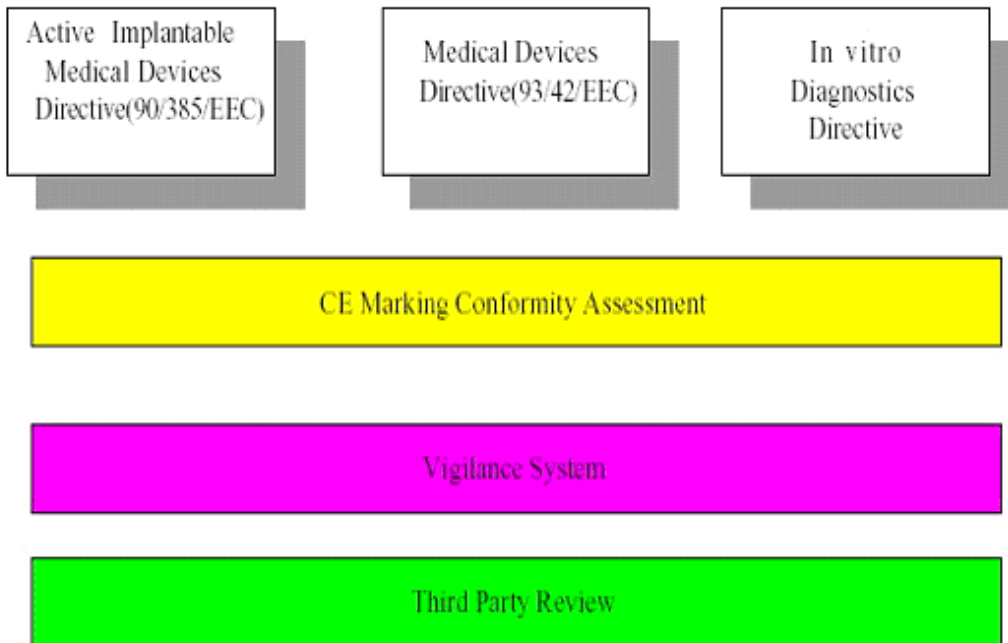


圖 4-6 歐盟醫療器材之 CE 標誌

歐盟對於醫療器材的管理機制，亦如同美國一般設有上市後監督的規定，稱為警戒系統(Vigilance System)，如圖 4-7 所示。此警戒系統係由歐盟全體會員國的衛生主管機關所共同運作管理，規定製造商在接獲醫療器材的傷害或副作用事件時，必須進行評估，並於 10~30 天之內通知衛生主管機關，同時製造商要提出因應對策，評估對策的成效，並保存完整的處理紀錄與報告。衛生主管機關會全程監控整個處理過程，必要時可以採取強制召回的行動，也會通知各會員國，因此業者不可因醫療器材指令提供了較多的上市彈性，而忽略了一旦有不良的產品銷售到歐洲而發生事故，其結果可能是在全歐都遭到制裁，同時面臨各國消費者的鉅額求償官司。

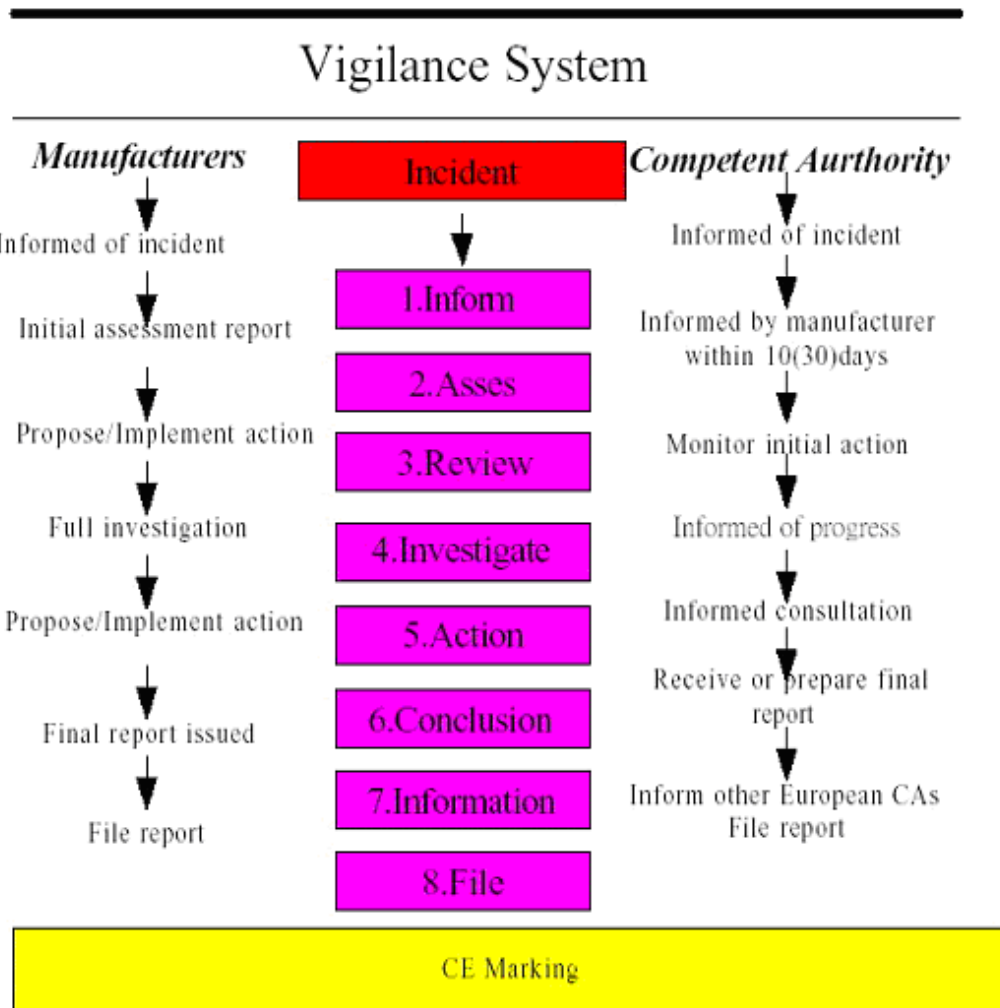


圖 4-7 歐盟醫療器材之預警系統流程圖

另外，一般醫療器材的業者較注重程序性的符合標準，對於歐盟相關規範中之附件裡的安全性要求則較為容易忽略。而為了保障使用者以及病患權益，並為防範因產品失效導致的回收問題及鉅額賠償，製造商應盡可能排除一切市場風險，並且進行嚴格的臨床評估，甚至在產品包裝及材料上，註明使用方法，並清楚標示以避免任何的人為疏失。並就儲存方式及運輸情形考量對醫療器材本身的功效及安全性之影響。至於歐盟對於醫療器材生產製造的規範可區分為下列幾個方向⁹⁵：

- (1) 器材與藥物間的反應。
- (2) 有關傳染及微生物污染的問題。製造商於品質保證系統中須執行適當的措施以做好醫療器材的清潔管制。
- (3) 器材的結構與環境交互作用下所產生的危害因子亦須列入醫療器材本身的設計參數。
- (4) 具有量測功能的醫療器材要確保其量測的精確度與穩定性，製造商也要

⁹⁵ 前揭註，p. 15。

標示該器材的精確度限制⁹⁶。

- (5) 放射性等危害性大的醫療器材種類，除須符合醫療或診斷用途外，在製造上須特別防範其洩漏，並注意其用於治療或診斷的劑量須符合醫學原理規定的人體可接受範圍限制。一如前述之風險分析，於此類型的醫療器材則更為重要。
- (6) 對於有關使用能源的醫療器材，則須注重其能源控制確保其使用功效⁹⁷。
- (7) 醫療器材須測試在各種環境中所產生的變數之影響力⁹⁸。

以上所述的各項，都屬於醫療器材製造商所應為的品質系統中的項目，以確保醫療器材的設計、製造、銷售、服務都符合醫療器材指令的要求，同時每一項器材的設計過程文件與記錄，都應完整保存，成為符合性評鑑當中所需要的技術文件檔案(Technical File)。

根據醫療器材種類及其消相對應的歐盟指令，以表分別列出所對應的調和標準。即所謂調和標準（亦可稱為已承認的標準）是指該標準"推定"符合指令（法規）的要求。所謂調和標準(Harmonised standards)是指由EC (European Commission) 及/或EFTA (European Free Trade Association)所指定制訂的標準，這些標準證實符合新的歐盟醫療器材指令(例如AIMD, MDD, IVDD)的基本規定(essential requirements)。此外，若其出處是刊載於歐盟官方期刊(Official Journal of the European Communities, OJEC)，則推定其符合相關（醫療器材）指令⁹⁹。

為了協調國際標準，美國與歐盟在1997年6月簽訂了相互認可協定¹⁰⁰，在這項協定裡，美國同意接受歐盟的品質系統稽核報告及器材型式認證報告；而歐盟則同意採認美方的上市後監督報告、510(k)的審查結果及GMP查核報告。所適用的範圍包括美國分類中的Class I及部份Class II產品，雙方約定以三年為過渡期。同時這項相互認可的協訂使得其他國家致力於修改國內醫療法規，以及加緊多邊協商達成一致的努力。

有論者建議有志投入醫療器材產業的業者，除了認識法規的規範外，應加以留意該產業競爭的環境及性質，求取邁向全球醫療法規標準化的目標，將醫療

⁹⁶ 歐盟對醫療器材進口的要求是根據產品特性而定，如具量測功能的醫療器材除了遵守醫療器材指令之外，尚需參照 80/181/EEC 有關法定計量單位的表示指令。

⁹⁷ 電性安全的相關指令如電磁相容性(89/336/EEC)與低電壓指令(93/68/EEC)等。

⁹⁸ 這些設計上的考量有震動、撞擊、零組件的穩固結合、周圍溫度、濕度或壓力的變化等。製造商在設計銷歐醫療器材標示與說明書時，建議參照ISO 7000 或EN 980 有關產品標示的標準。

⁹⁹ 同前揭註 82，p.17-18。

¹⁰⁰ Agreement on Mutual Recognition Between The United States of America and The European Community

器材建立一良好的管理流程，完善管理紀錄，而唯有通過國際規範標準的業者才能真正在醫療器材的市場上立足¹⁰¹。

第三節、AmpliChip CYP450 晶片：

於 2004 年 9 月 Roche 與 Affymetrix 合作開發¹⁰²的基因分析晶片 AmpliChip CYP450¹⁰³獲得歐盟的核可，成為全球第一片針對人體藥物代謝酵素 CYP450 的藥物基因檢測晶片產品¹⁰⁴。根據 Roche 公司的說明，這些基因的變異影響了個體之間對於許多藥物的代謝速率，這些藥物包括用於治療新血管疾病、高血壓、憂鬱症、注意力障礙及過動症、以及其他相關的疾病等¹⁰⁵。

AmpliChip CYP450 晶片雖是全球第一個針對藥物基因型分析的基因晶片，但能分析的基因型仍屬有限。且目前對於藥物基因型與藥物代謝之間的關連性仍待相關研究佐證，因此 AmpliChip CYP450 晶片是否能改變傳統的醫療行為仍待臨床實驗驗證之。美國 FDA 在 Roche 補提臨床實驗報告及相關研究數據顯示藥物基因型與藥物代謝之間的關連性後，准許 AmpliChip CYP450 在美國上市，並可望由 Affymetrix 生產製造 Roche 公司的 AmpliChip 微陣列系統¹⁰⁶。

AmpliChip CYP450 通過 EU 獲 CE Mark 及 FDA 的認證，將帶動其他生技公司研發更多的生物晶片，可預期的將來晶片將被用作「各種的癌症的差異鑑別診斷」，其中包括白血病、乳腺癌、肺癌、和大腸直腸癌等¹⁰⁷。AmpliChip CYP450 屬於一體外診斷晶片(*in vitro* diagnostic device)¹⁰⁸，在歐盟指令規範下，屬於 In Diagnostic Device Directive 98/79/EC (IVDD)的規範範圍¹⁰⁹，其在歐盟的風險分級等級屬於 Class IIb，其申請流程如圖 4-4 表示(B(E+D+F, H)，須經由 NB 認證通

¹⁰¹ 前揭註 88，p. 15。

¹⁰² Roche 公司所研發的 AmpliChip CYP450 微陣列系統是以 Affymetrix 微陣列系統作業平台為基礎。在今年 1 月時，Roche 公司和 Affymetrix 公司簽署一項協議給予 Roche 藥廠具有非排外性權來發展以 Affymetrix 公司的核心技術來研發人類診斷性產品。而且在協議中的一部分提到，Affymetrix 公司將可以生產製造 Roche 公司的 AmpliChip 微陣列系統。

¹⁰³ 位於瑞士巴塞爾的 Roche 公司在美國發表一項 AmpliChip CYP450 基因微陣列系統，這是該公司第一件作為在醫學臨床應用上的微陣列系統。這項產品能夠讓一般的臨床診斷實驗室鑑定出在兩個基因—CYP2D6 和 CYP2C19 的多型性 (polymorphism)；而這兩個基因在藥物代謝過程中扮演重要的角色。

¹⁰⁴ <http://cdnet.stic.gov.tw/techroom/market/main.htm> (2005/7/22 visited).

¹⁰⁵ http://www.arconet.com.tw/biomedica/tech/tech_1.asp?idid=35 (2005/7/22 visited).

¹⁰⁶ 同上註。

¹⁰⁷ 見 9/9/2004 Pharmacogenomics 報導，

<http://www.pgxreporter.com/articles/view-article.asp?Article=20049820320> (2005/7/22 visited).

¹⁰⁸ 屬藥物基因型分析的基因晶片。AmpliChip CYP450 晶片擁有 15,000 點的核酸探針，可以用來檢測病患體內負責藥物代謝的細胞色素 P450(CYP450)2D6 及 2C19 的基因型。這二種型式的細胞色素與目前大約 25% 的處方藥代謝有關，若能在臨床診斷之前給予檢測，將有助於醫療人員開立正確的處方用藥。

¹⁰⁹ 體外檢驗器材(*in vitro* diagnostic device)：任何自成單位或由其他物件組成之任何試劑、試劑品、校正器、套組、控制物質、儀器、設備或系統形式之裝置，製造商設計用以檢查人體組織標本(含血液、組織切片等)之裝置，或用於以上目的之容器亦屬之。體外檢驗試劑的指令原本預定於 1996 年公佈，但因各國尚未達成共識，所以未能公佈，目前的指令編號是 COM(95)130。

過的 Type Examination 後，再分別通過依 EN46008 附件五所規定對產品(product)的監督控制系統，及依 EN46002 附件五對製造過程(production)的監督控制系統。且其 Design Examination 之品質控制系統亦須依 EN46001 附件十之規定。在通過 NB 之認證後，始獲得 CE Mark。至於獲得 CE 標誌後，更由於風險分級屬於 Class IIb，故依圖 4-6 所示，上市後之預警系統(Vigilance System)、第三機構的審查(Third Party Review)，皆屬於上市後的監督系統。

AmpliChip CYP450 晶片起初希望以特定試劑(analyte-specific reagent, ASR)申請美國 FDA 認證，不過在 FDA 壓力下，撤回申請，改依 *de novo* 510(k)途徑申請。結果該晶片在 2004 年 9 月獲得歐盟 CE Mark，而遲至 10 月方獲得 FDA 之認證。

至於廠商應如何準備資料通過歐盟醫療器材指令的要求，國內經濟部生物技術與醫療工業發展推動小組有開設培訓班可供廠商利用¹¹⁰，以製造符合國際標準的生物晶片等醫療器材，提升國際競爭力。

¹¹⁰ <http://www.biopharm.org.tw/news/07152005/pitdc/> (2005/7/22 visited).

第五章、我國現行相關管制法規

國內生物晶片的前景曾經看似輝煌，早在 2001 年晶宇生物科技公司即推出腸病毒晶片，而後隨著生物科技產業技術之進步，國內研究人員亦不斷研發生產實驗用或醫療用等各式各樣的生物晶片產品。但針對生物晶片上市之相關審查標準及法規卻是付之闕如。台灣生物晶片協會於 2002 年舉行研討會時，當時的理事長林敏雄即表示，有了審查標準之後，不但使用者安心、提升使用意願；生產者也可因需求面的肯定而展延市場，應可為「雙贏」舉措。當時衛生署亦已委託台大醫工所副教授林啟萬等學者，進行生物晶片上市審查指引研究；他亦於研討會中表示將建議衛生署採行兩種把關路線，一是由業者付費，將產品送交美國進行技術評鑑；二是集結國內相關實驗室，成立一個第三人的公正組織，在衛生署授權下，作技術面的鑑定。他並表示，將在計畫報告書中建議衛生署，將生物晶片歸類為體外檢驗器材 (In Vitro Diagnostic Devices, 簡稱 IVD)，並依現行醫療器材管理辦法裡的「第三級產品」來管理，審查要點將著重在產品的安全 (safety)、性能 (performance) 與功能 (function)¹¹¹。不過，直至今年 (2005 年) 3 月底，衛生署藥政處方公佈一個與生物晶片相關的審查基準，由，名為「多標的陣列平台基因診斷試劑—查驗登記審查指引：(以去氧核糖核酸標誌、變異及基因表現類多標的陣列平台診斷測試為例)」，共為十條著重於申請資料內容的審查指引，以及兩個關於考量臨床試驗及分析數據的附件，以下將連同國內其他醫療器材審查法規做介紹。

由於一個針對生物晶片、具完整內容、能兼顧程序與實體之審查基準尚未問世，因此本文仍將研究重點放在生物晶片於「醫療器材」應用方面的審查，因為相對於其他生物晶片產品，醫療用途的生物晶片的潛在風險是最高的。而且，依據衛署藥字第 0930311140 號公告，自 94.06.21 起，所有醫療器材 (包含體外診斷試劑) 須依醫療器材之管理公告規定，依其等級辦理查驗登記許可、符合醫療器材優良製造規範等相關規定，方能上市。因此，以下先針對我國醫療器材相關審查法規作整理，並簡介上述的審查指引草案，之後再探討目前我國生物晶片產品上市前的審查程序。

醫療器材上市前的審查，在我國的主管法規為「藥事法」，其他相關的法規還有「藥物製造工廠檢查辦法」、「藥物安全監視管理辦法」、「醫療器材優良製造規範」、「實施醫療器材優良製造規範注意事項」等；另外，還有衛生署裡歷年來所頒布的許多公告，例如醫療器材的分類分級規定等等，也都是醫療器材上市前管制所會牽涉到的規範，故先就上述各主要相關法規內容分別做整理之。

第一節、藥事法

(一) 第 4 條即明文規定「本法所稱藥物，係指藥品及醫療器材」，故醫療器材上

¹¹¹ 「生物晶片 審查規範闕如」2002.10.17 工商時報資訊科技，陳怡慈
<http://www.bio.idv.tw/data/data14/2002101701.htm>

市前審查之主管法規即為藥事法，許多與醫療器材相關的管理辦法或審查辦法，其法源均為藥事法中相關的法條規定。

(二)第 13 條中對醫療器材做了定義：「本法所稱醫療器材，係包括診斷、治療、減輕或直接預防人類疾病，或足以影響人類身體結構及機能之儀器、器械、用具及其附件、配件、零件。前項醫療器材，中央衛生主管機關應視實際需要，就其範圍、種類、管理及其他應管理事項，訂定醫療器材管理辦法規範之。」故生物晶片於醫療方面的應用，即屬於本法所定義之醫療器材的範圍，而中央衛生主管機關即衛生署，即據此制定相關的管理辦法或公告。

(三)第 14 條明文規定「藥商」包括了醫療器材販賣業者和醫療器材製造業者，第 18 條對「醫療器材製造業者」做了定義：本法所稱醫療器材製造業者，係指製造、裝配醫療器材，與其產品之批發、輸出及自用原料輸入之業者。藥事法施行細第 9 條、第 10 條、第 11 條、第 13 條等等便有做詳細的管制規定，例如藥商的應登記事項以及醫療器材製造業者應聘技術人員之醫療器材類別及其技術人員資格。

(四)第 23 條定義了不良醫療器材：本法所稱不良醫療器材，係指醫療器材經稽查或檢驗有左列各款情形之一者：

- 一 使用時易生危險，或可損傷人體，或使診斷發生錯誤者。
- 二 含有毒質或有害物質，致使用時有損人體健康者。
- 三 超過有效期間或保存期限者。
- 四 性能或有效成分之質、量或強度，與核准不符者。

(五)第 40 條係有關醫療器材的查驗與登記：「製造、輸入醫療器材，應向中央衛生主管機關申請查驗登記並繳納費用，經核准發給醫療器材許可證後，始得製造或輸入。前項輸入醫療器材，應由醫療器材許可證所有人或其授權者輸入。申請醫療器材查驗登記、許可證變更、移轉、展延登記、換發及補發，其申請條件、審查程序、核准基準及其他應遵行之事項，由中央衛生主管機關定之。」第 40 條至第 48 條為適用於所有藥物(包括藥品和醫療器材)的製造輸入，或查驗登記的相關法規；於施行細則第 23 條以下則對製造、輸入醫療器材之查驗登記有更詳細的規定：依本法第四十條規定申請製造、輸入醫療器材之查驗登記者，應填具申請書，連同審查費及左列文件，送請中央衛生主管機關核辦：

- 一 標籤、仿單及證照。
- 二 產品相關資料及完整技術性資料。
- 三 申請輸入醫療器材查驗登記者，其出產國家核准製售及國外原廠授權登記之證明文件及其中文譯本。
- 四 其他經中央衛生主管機關指定之文件。

申請製造、輸入之醫療器材屬新醫療器材或增加新醫療效能、應用者，除應依前項規定辦理外，並應檢附左列文件：

- 一 學術理論依據與有關研究報告及資料。
 - 二 安全性試驗報告及臨床試驗報告。
- (六)至於第五章之後的相關法規，則是著重於藥品與醫療器材的販賣、廣告、稽查取締、罰責等等的規定，與本計畫欲研究之「上市前規範」較無直接關聯，故不在此討論之。

第二節、醫療器材優良製造規範

此規範是民國 87 年 8 月 10 日，由行政院衛生署修正發佈，其法源依據為藥事法第五十七條及「藥物製造工廠設廠標準」第二條之一條之規定。此規範第壹章總則的第一條即明文規定：醫療器材製造工廠（以下簡稱製造業者）除應符合藥事法規定外，其品質制度應依本規範實施。第二條則為專用名詞定義，例如：「主動植入式醫療器材」：指以醫療或外科方式，將主動式醫療器材的全部或部分植入人體或人體之自然腔道內，並持續留置者。「植入式醫療器材」：指醫療器材以外科方式，全部或部分植入人體或人體之自然腔道內、替代上表皮或眼表面，並保留在人體內三十天以上，且只能藉由醫療或外科方式取出者。

第貳章則為此規範的主體規範，包括了品質系統的詳細要求、管理階層責任、製造業者的合約審查、設計上的開發規劃與審查、文件與資料的管制，並包括了製程、檢驗與測試及相關檢驗設備、不合格品的管制，後端規範則為矯正與預防措施、搬運儲存、包裝寄貨、品質紀錄與內部品質稽核的相關規範，最後還有人員的訓練、服務、統計技術鑑定與應用的規定等等。整部規範可說相當繁瑣，另外則還有其附屬的「實施醫療器材優良製造規範注意事項」的十多項細節補充規定。

第三節、藥物製造工廠設廠標準

此法規為民國 90 年修正公佈，法源為藥事法第五十七條第三項。本法規的第二條先概括規定了所有藥物製造工廠應有的基本條件及共同設備，再就不同種類的藥品或醫療器材製造工廠作詳細的規範，要求每一種藥物製造工廠基本應有的硬體設備環境。

第四節、藥物製造工廠檢查辦法

亦為民國 90 年修正公佈，法源為藥事法第七十一條第三項。第二條即明文規定應依本辦法實施檢查之藥物製造工廠如左：

- 一 藥品（包括中藥、西藥）及環境衛生用殺蟲劑製造、加工之工廠。
- 二 醫療器材製造、裝配之工廠。
- 三 其他與藥物有關製品之工廠。

檢查辦法中規定了主管機關定期或不定期之檢查方式，檢查的重點等等，以確保對於藥品或醫療器材製造工廠的管制。

第五節、藥物安全監視管理辦法

於民國 93 年 9 月 9 日公發布，法源為藥事法第四十五條第二項，係有關主管機關對於製造輸入的藥物安全性監管辦法，條文內容並不多，但第二條明定適用範圍包括了「經行政院衛生署公告指定之醫療器材」；此法規內容對於經查驗登記審核通過發證的新藥品或醫療器材作安全性監視期間的規定，其中醫療器材為自發證日起三年，於藥物安全監視期間，持有藥物許可證之藥商應積極收集國內、外藥物使用之安全資料，除依嚴重藥物不良反應通報辦法之規定為通報外，其他藥物不良反應須一併收錄，並列於藥物定期安全性報告內，依本署指定時間通報之。藥商未依規定進行通報者，衛生署得重新評估其安全性。而於國內完成臨床試驗或銜接性試驗並經衛生署核准之新藥，其新藥安全監視期間，各醫療院所不得再要求個別之進藥臨床試驗或試用。但以驗收為目的之產品化驗，不在此限。

第六節、藥品查驗登記審查準則—生物性體外診斷試劑之查驗登記

民國 90 年 12 月 5 日公發布，其法源為藥事法，係針對「生物性體外診斷試劑」的管理所定的規範。其中第一條定義了體外診斷藥物：「係指用來診斷疾病或在判定治療前、治療中、預防疾病或疾病復發等健康狀況所用之生物藥品、醫療器材或其他工具（如：電腦軟體等）。」而本基準所稱之「生物性體外診斷試劑」，主要指任何用來篩選供血者血源及其合適性(donor suitability)、測試病毒之感染，或是決定輸血之配合性(transfusion compatibility) 等衛生署以藥品列管之體外診斷試劑而訂定之化學、製造及管制等之相關規範。目前需辦理藥品查驗登記之生物性體外診斷試劑有：

- (一) 肝炎檢驗試劑
- (二) 人類免疫缺乏病毒檢驗試劑
- (三) 人類嗜 T 淋巴球病毒檢驗試劑
- (四) Anti-A、Anti-B 血型分類試劑

行政院衛生署則將適時檢討須辦理查驗登記之生物性體外診斷試劑品項，另行公告。

但須注意的是於民國 92 年 2 月 7 日發布的衛署藥字第 0920313362 號公告，將體外診斷試劑改列屬醫療器材管理。凡製造或輸入體外診斷試劑，均應符合藥事法暨醫療器材相關法規之規定辦理。其中公告事項第二項為：「原本署公告以藥品列管之「肝炎檢驗試劑」、「人類免疫缺乏病毒檢驗試劑」、「人類嗜 T 淋巴球病毒檢驗試劑」及「Anti-A、Anti-B 血型分類試劑」，改以醫療器材管理，列屬第三（高危險性）等級之醫療器材，新查驗登記案應即符合「醫療器材分類分級」及新管理模式等規定。」故此公告將上述生物性檢驗試劑及其他體外診斷試劑完全歸入醫療器材的管理範疇當中，須受藥事法及所有醫療器材相關的法規所規範。

第七節、醫療器材查驗登記審查準則

正式公佈施行於民國 93 年 12 月 30 日，係將上述繁雜的法規，整合出一專門針對醫療器材查驗登記的審查準則，其法源依據為藥事法第四十條第三項，主要內容為關於醫療器材之查驗登記與許可證之變更、移轉、展延登記及污損換發、遺失補發的規定，以國產生物晶片醫療器材為例(若為第三等級)，審查準則第 15 條即規定：申請國產第二等級或第三等級醫療器材查驗登記，應檢附下列資料：

- 一、醫療器材查驗登記申請書正、副本各一份。
- 二、黏貼或裝釘於標籤黏貼表上之中文仿單目錄、使用說明書、包裝及標籤各三份。
- 三、黏貼或裝釘於證照黏貼表上之醫療器材製造業藥商許可執照影本。
- 四、切結書(甲)。
- 五、臨床前測試及原廠品質管制之檢驗規格與方法、原始檢驗紀錄及檢驗成績書二份。
- 六、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等有關資料二份。但申請查驗登記之醫療器材如係儀器類產品者，得以涵蓋本款資料之操作手冊及維修手冊替代之。
- 七、國內製造廠符合醫療器材優良製造規範之證明文件。
- 八、學術理論依據與有關研究報告及資料。
- 九、臨床試驗報告。
- 十、發生游離輻射線器材之輻射線防護安全資料二份。

並有規定體外診斷醫療器材之查驗登記，除準用前述規定外，並應依中央衛生主管機關公告事項辦理；列屬醫療器材管理辦法第三等級經中央衛生主管機關公告應辦理檢驗之體外診斷醫療器材，並應依規定送驗。因此目前國內生物晶片醫療器材欲獲准上市許可，無論是體外檢驗試劑或植入性醫療器材，都應可依照此審查辦法，依其等級分類申請查驗登記許可。

第八節、衛生署之行政釋函公告

有關醫療器材審查管理的重要公告如下：

(一) 衛署藥字第 89034251 號公告

此公告之內容主旨為「醫療器材分類分級及其管理模式相關規定」，將醫療器材重新分為十六大類，且依產品所具危險性高低，分為一(低危險性)、二(中危險性)、三(高危險性)共三等級，醫療器材品項清單及其類別等級，如此公告的附件一所示。各等級醫療器材之管理模式及辦理查驗登記所須檢附之資料及其它相關規定，則如附件二，另管理模式中第一等級之部份品項無須辦理「醫療器材優良製造規範」者及第二等級之部份品項無須辦理查驗登記者，則列於附件三中。

附件一：醫療器材種類名稱之分類

共分為十六大項，各類別並有再細分品項，並於附件三中列出各類別中無須申請醫療器材優良製造規範之品項。

類別名稱
A：臨床化學及臨床毒理學用裝置
B：血液學及病理學裝置
C：免疫學及微生物學裝置
D：麻醉學科用裝置
E：心臟血管用裝置
F：牙科裝置
G：耳鼻喉科用裝置
H：胃腸病學-泌尿學科用裝置
I：一般及整型外科手術裝置
J：一般醫院及個人使用裝置
K：神經學科用裝置
L：婦產科用裝置
M：眼科用裝置
N：骨科用裝置
O：物理醫學科用裝置
P：放射學科用裝置

附件二：醫療器材之分級管理模式

一等級(Class I)	二等級(Class II)	三等級(Class III)
醫療器材優良製造規範 (GMP) (部份品項無須實施)	醫療器材優良製造規範 (GMP)	醫療器材優良製造規範 (GMP)
無須辦理查驗登記	查驗登記 (部份品項無須辦理查驗 登記)	查驗登記 + 臨床相關資料

說明：

a. 查驗登記應檢附：

(一)、出產國最高衛生單位出具之許可製售證明正本(國產者免附)。

- (二)、授權登記書正本(國產者免附)。
 - (三)、原廠檢驗規格與方法及檢驗成績書,或原廠自我宣告符合本署公告之標準。
 - (四)、原仿單、使用說明書正本及其詳細中文仿單稿、最小包裝、標籤。
 - (五)、藥商許可執照影本及國貿局出進口廠商登記卡影本。
 - (六)、產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等完整技術資料。
 - (七)、醫療器材優良製造規範(GMP)或品質系統文件(QSD)認可登錄證明函。
 - (八)、發生游離輻射線器材之輻射線防護安全資料。
- b.依藥事法施行細則第二十三條規定:申請製造、輸入之醫療器材屬新醫療器材或增加新醫療效能、應用者,除應依規定辦理外,並應檢附下列文件:
- (一)、學術理論依據與有關研究報告及資料。
 - (二)、安全性試驗報告及臨床試驗報告
- c.部分第三等級產品須在國內進行臨床試驗,以本署公告為準。

(二) 衛署藥字第 0910079179 號公告

主要為修訂 89 年 6 月 21 日「醫療器材分類分級」及其管理模式等相關公告(即衛署藥字第 89034251 號公告)之規定。將原附件一的分類品項,及附件三的「無須申請醫療器材優良製造規範之品項」作修正,並增加附件四「二等級無須查驗登記之醫療器材品項」。

(三) 衛署藥字第 0920324707 號公告-「體外診斷試劑查驗登記須知」

係為加強對體外診斷試劑之管理,規定於辦理查驗登記時,除應符合醫療器材查驗登記申請須知及相關之規定外,尚應依此「體外診斷試劑查驗登記須知」之規定,檢附相關資料以利審查。

(四) 衛署藥字第 0930311140 號公告

行政院衛生署 93.04.06 衛署藥字第 0930311140 號函,函轉有關目前國內醫療器材之管理,如下:

- 1、依該署 89.06.21 衛署藥字第 89034251 號公告及 91.12.20 衛署藥字第 0910079179 號修訂公告,醫療器材業重新分為十六大類,且依產品所具危險性高低,分為一(低危險性)、二(中危險性)、三(高危險性共三等級,所有醫療器材均應符合藥事法及上述公告管理規定,上述公告相關管理規定可逕行上該署網站/藥政處/一般申請須知/醫療器材項下查詢。
- 2、復據 91.12.20 衛署藥字第 0910079179 公告及 92.02.07 衛署藥字第 0920313362 號公告,體外診斷試劑已全面列屬醫療器材管理,凡製造或輸入體外診斷試劑,均應符合藥事法暨醫療器材相關公告規定辦理。
- 3、原屬該署 83.07.05 衛署藥字第 83040659 號公告「應辦理查驗登記之醫

療器材種類表」範圍之醫療器材，與原該署公告以藥品列管之「肝炎檢驗試劑」、「人類免疫缺乏病毒檢驗試劑」、「人類嗜T淋巴球病毒檢驗試劑」及「Anti-A, Anti-B 血型分類試劑」等四大項體外診斷試劑，以及涉及新檢驗項目、方法、原理等之體外診斷試劑，其查驗登記須即刻符合該署分類分級公告之相關規定外，其餘新納入醫療器材列管品項，給予緩衝期至 94.06.20。

4、 94.06.21 起，所有醫療器材（包含體外診斷試劑）須依醫療器材之管理公告規定，依其等級辦理查驗登記許可、符合醫療器材優良製造規範等相關規定，方能上市。各醫療單位於採購九十四年度之醫療器材時，宜要求廠商符合醫療器材管理相關規定。

5、 亦請各地方衛生局通知所轄之醫療院所及醫療器材藥商（包含體外診斷試劑廠商）94.06.20 前須申請符合醫療器材優良製造規範(GMP)評鑑之廠家與擬申請醫療器材（包含體外診斷試劑）查驗登記案件數，及協助調查該藥商目前加入之公會名稱，並請於 93.05.31 前，將上述調查資料函該署藥政處參處。

第九節、多標的陣列平台基因診斷試劑—查驗登記審查指引：（以去氧核糖核酸標誌、變異及基因表現類多標的陣列平台診斷測試為例）

第一條即說明此審查指引的目的為：「提供多標的陣列平台診斷試劑產品，申請上市所需之查驗登記及審查的指引。」因此關於生物晶片產品的上市前審查登記準則，將以此為基礎。並說明其主要規範以陣列(Array)為基礎的測試，且不限於核苷酸陣列，蛋白質或組織陣列的測試也可適用此審查指引。於第二條指出衛生署期望與相關研發廠商合作，建立明確的法規及標準，以促進多標的平行檢測陣列平台診斷試劑產品早日上市。

此基準將多標的平行檢測陣列平台診斷試劑依其功能可區分為檢測「基因型(Genetic)」及檢測「基因表現(Gene expression)」兩大類。「基因型」測試的申請廠商應清楚明確的說明試驗結果所得差異現象。對於 DNA 陣列測試方法應該謹慎設計，並具有高度的再現性，其功能表現亦應明確建立。臨床研究應該說明在研究族群中的疾病盛行率。而「基因表現」測試方法，在診斷、預測及篩檢，可能因這些因素的交互影響產生測試的結果有很大的不同，導致日後解釋的困難。廠商應該謹慎考慮陣列器材硬體的設計策略、品質管制、結果的再現性及數據的判讀與解釋。

於指引第四條中指示申請廠商所需準備的文件資料有：

- (一)、預期檢測的標的(Intended Use)
- (二)、宣稱使用的適應症
- (三)、使用的方法
- (四)、結果的判讀
- (五)、功能的表現
- (六)、臨床正確性(validity)

(七)、臨床判讀

(八)、廠商的宣稱用途

並且明文指出衛生署「將針對個別產品的特性，以個案方式處理，必要時得要求不同的資料以及統計分析方法。」，因而將不限於要求廠商只提供上述資料。

第五條為說明事項的建議，申請產品之預期檢測的標的應能詳細描述該測試所能測量的項目，為何進行測量的理由以及該測試所針對的特定族群以及採用的理由，此外某些測試也許有多種預期檢測的標的，因此對每一項預期檢測的標的應該分別提出申請，並提供各自獨立且不同的研究資料結果來支持。對不同的測試方式或多項的預期檢測的標的提出申請時，應與衛生署及所屬的相關單位諮詢與討論。接下來的第六條至最後的第十條，便詳細說明申請廠商提供之申請資料應有內容的一些範例或標準，例如其設計製造應符合「醫療器材優良製造規範」，器材分析方法的確效證明資料，陣列及數據的處理資料，以及臨床研究的資料提供等等，最後並有附錄一「設計及評估臨床試驗的一般考量」，及附錄二「分析陣列數據之統計之考量說明」。

第十節、我國醫療器材審查主管機關及醫療器材審查單位

以上便是我國目前對於醫療器材審查與管制相關的法規命令，主管機關即為行政院衛生署，至於專責審查檢驗的機構，相對於美國負責審查檢驗食品藥物的FDA，在我國主要為「藥物食品檢驗局」，在台灣北中南及東部均設有檢驗站，辦理地區性藥物、食品、化妝品之檢驗、調查研究有關事宜，就其品質衛生及安全，作系統性之評估，評估結果連同建議書陳送衛生署參考，在檢驗過程中，如發現問題較嚴重者，則會立即專案陳送衛生署處理。

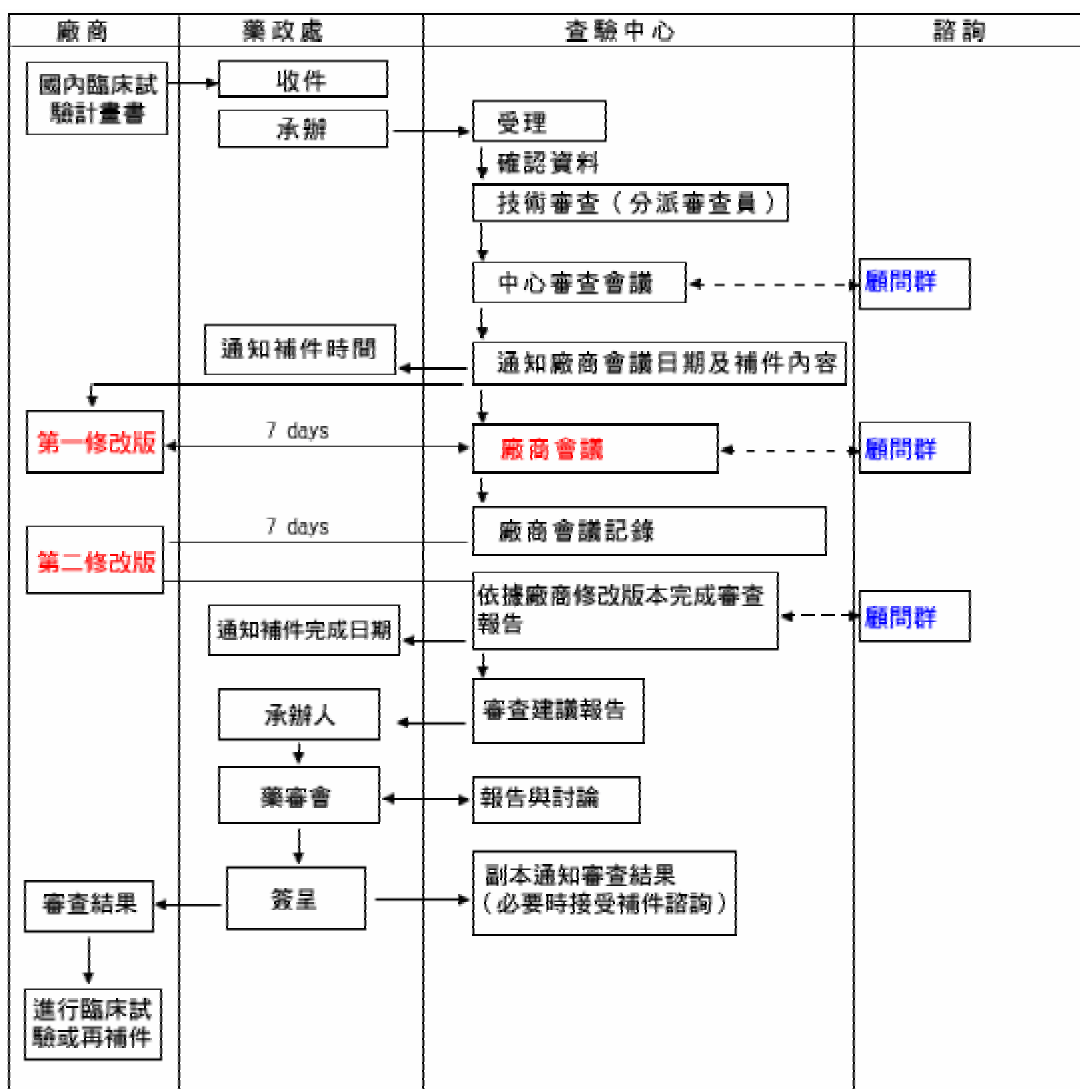
不論是國產或輸入醫療器材，要申請發給製造或輸入許可證時，依法都須經藥物食品檢驗局檢驗¹¹²。至於申請檢驗的流程則規定的相當簡要：廠商想製造或輸入藥物、食品添加物或含藥化妝品，請先到衛生署藥政處，食品衛生處或中醫藥委員會辦理查驗登記申請，等收到通知送驗之公文，再依公文說明將檢體送來檢驗局檢驗。

另外，衛生署為配合政府的「加強生物技術產業推動方案」，於民國87年7月13日正式成立了「財團法人醫藥品查驗中心」(Center For Drug Evaluation, CDE)。其目的除訓練醫藥品審查專業人才，提供藥品登記申請廠商直接對話之窗口，並協助衛生署加強國內法規修改以符合國際標準，進而建立嚴謹而有效率之新藥審核體系。其用意除在於配合推動生技製藥產業發展，更為國人用藥安全把關。

查驗中心的對談窗口機制，協助廠商了解技術性資料的補件需求，彙整其所有送審資料以提高審查成效。審查過程中，廠商補件時間以二個月為限。

¹¹² 資料來源：行政院衛生署藥物食品檢驗局網頁 <http://www.nlfd.gov.tw/default.htm>

新藥查驗登記審查流程圖：



圖表來源：財團法人醫藥品查驗中心 <http://www.cde.org.tw/>

另外，針對醫療器材的上市前檢驗審查，在我國還有一個相當重要的單位，就是「工業技術研究院—量測中心醫療器材驗證室」¹¹³。工研院量測中心於1998年11月獲得美國FDA認可，成為亞洲第一個醫療器材510(k)審查機構，於1999年1月起正式對外服務。量測中心是目前美國FDA所認可的全球12家機構中，唯一在亞洲地區獲得認可的機構，獲認可的項目包括血壓計、電子體溫計、注射針筒、醫用超音波系統及X光機等產品¹¹⁴。業者可以委託量測中心代為審查輸美醫療器材的510(k)，不必遠赴美國向FDA申請，免除因為語言、距離的障礙，以便及時將新產品輸往美國。量測中心除了提供美國510(k)的審查服務之外，也持續多年來協助衛生署革新國內醫療器材管理制度的工作，希望能在最短的時間之內協助政府把我國的醫療器材管理制度與國際規範相調和，以提昇國人醫療保

¹¹³ 量測中心醫療器材驗證室 <http://medical.cms.itri.org.tw/>

¹¹⁴ 醫療器材驗證室510(k)審查項目 <http://medical.cms.itri.org.tw/510k/index1.asp>

健福祉，同時為了確保量測中心的醫療器材安全評估技術持續進步，該中心積極參與全球醫療器材調和小組(Global Harmonization Task Force, GHTF)以及國際標準化組織(ISO)與其他與醫療器材相關的技術委員會活動，包括醫療器材品質系統稽核、醫療器材生物學評估與醫療器材滅菌等，以配合政府推動醫療器材國際調和的政策，引進最新的醫療器材標準資訊，也為各國政府促進醫療器材安全評估一致化貢獻心力。目前工研院量測中心可以代理 FDA 審查約 193 項醫療器材 510(k)上市前通知，中心審查通過後，可向 FDA 推薦准予上市，由 FDA 發給上市前通知(Clearance Letter)。除此之外，在非 FDA 授權項目之外的任何醫療器材，亦均可依據美國法規要求，為業者提供產品上市前審查的諮詢服務，以幫助業者早期確認產品的安全性與功效性，以便加速通過美國 FDA 或其他國家的上市審查。

第十一節、討論我國目前醫療用途生物晶片上市概況

本節整理了幾則近年來，和國內醫療用途生物晶片上市情形相關的新聞報導，有對生物晶片相關審查法規建言的學者或廠商，有已號稱通過上市許可的產品，亦有先斬後奏的醫療機構將未審查通過的晶片直接對民眾開放使用等等，希望藉此能檢討我國法規醫療器材審查法規對於生物晶片的審查是否仍有不足，針對生物晶片產品是否能有效管制或進一步該如何管制才能兼具產業發展與公共利益的保護。

例如 2001 年 6 月，晶宇生物科技公司所研發的腸病毒晶片便號稱已取得衛生署銷售許可¹¹⁵。腸病毒種類繁多，至少高達 66 種，且感染病徵複雜，判別不易，必須經由檢驗腸病毒存在與否方能確定診斷，但以往醫療機構檢驗腸病毒的方式為病毒培養鑑定法，耗時甚久，約花費 3 天至 3 周不等，且還需培養危險的傳染性病毒，所需要的防護措施與特別技術人員成本極高。有鑒於近幾年來腸病毒疫情有擴大趨勢，因此研發出低成本的腸病毒快速檢驗方法是有相當必要的。晶宇係先針對鑑定台灣常見腸病毒進行研發，全部流程在 8 小時內完成，準確率達 95%。不過當時國內衛生主管機關對於體外診斷醫療器材的管制相當有限，僅要求 Anti-A、Anti-B 血型分類試劑、肝炎檢驗試劑、HIV 檢驗試劑（人類免疫缺乏病毒抗體檢驗試劑）以及 HTLV 檢驗試劑需辦理藥品查驗登記之外，非屬上述類別之體外檢驗試劑與其他體外診斷醫療器材均列屬「暫無須辦理查驗登記之醫療器材」。

綜合以上關於我國生物晶片醫療器材之審查相關法規、主管機關、審查機關等的介紹，可知我國的藥政審查法規繁雜，程序繁複（多數國家亦然）。先不論如此繁複之審查，其結果是否確實替消費者把關，讓消費端能安心使用產品，但就生物晶片廠商而言，已著實是產品上市的一大障礙，例如 2003 年晶宇於 SARS 疫情期間開發完成的「SARS 病毒檢驗晶片」，在病毒進入人體內，尚未發

¹¹⁵ 晶宇公司網頁 <http://www.bio-drchip.com.tw/BACKGROUND.asp>

病及任何症狀前的「潛伏期」，透過病患唾液或喉部分泌物的取樣，在四小時內即可被檢測出來，檢出率極高，且相較於抗體檢驗需要採集受測者血液才能進行檢測，晶片檢驗法的非侵入性檢驗方式，可以減少人受檢時的恐懼與疼痛，同時所需的成本也約 500 至 800 元，比抗體檢驗便宜。當時中國大陸立即成立所謂「綠色通道」，將與 SRAS 相關醫療送審案件「隨到隨辦」，要求在一個月內完成審核，因此晶宇以快速審查的方式通過 SARS 病毒檢驗晶片的核准，獲得北京宣武醫院、301 總醫院採用，成為國內首顆打入彼岸的檢驗 SARS 病毒晶片。當時晶宇也向我國衛生署藥政處申請「免查證登記」，不過我國衛生署要求晶宇仍必需依規定申請，(當時)預估約需費時半年到一年時間，才能取得免查證登記。對此，晶宇公司總經理王獻煌感嘆我衛生主管機關空有協防的能力，在這緊急時候，反而沒有對岸運用生物晶片協助防疫有魄力¹¹⁶。

又如標榜「一滴血驗癌」的癌症診斷晶片—去年高雄醫學大學研發出的「癌症診斷晶片」，據稱可篩檢大腸癌、乳癌、肺癌、胃癌，只要腫瘤在 2 公釐大小左右，釋出的癌細胞已進入血液中，約每 10 萬到 1 千萬個血球細胞裡有 1 個癌細胞，這種晶片就能檢測出來，準確度高達 92%。高醫基因體醫學研究中心組長王照元並強調，這種晶片是以本國人的癌細胞基因株作指標，測試超過 500 人，靈敏度、特异性都相當高，目前已技術轉移廠商，預計量產上市；但民眾若有需要，高醫附設醫院也提供服務，每次收費 2 萬 4 千元，並在台灣生技大展中提供 200 個免費檢驗機會。然而當時衛生署尚未核准任何晶片上市，因此衛生署對此甚表重視。衛生署官員強調，生物晶片若是用於診斷疾病，更須確保準確、靈敏、誤差小，否則檢查結果若正常，事後民眾卻發現得了癌症，極易造成糾紛。故從此角度關之，生物晶片醫療器材的嚴格把關程序亦不無道理。

根據衛生署 3 月公佈之「多標的陣列平台基因診斷試劑—查驗登記審查指引」，申請文件應包含、但不限於下列要項：預期檢測的標的、宣稱使用的適應症與用途、使用的方法、結果的判讀、功能的表現、臨床的判讀與正確性等，並須詳細說明產品結構與功能、製造設計方式，各種臨床狀況考量、各種測試參數與臨床試驗數據資料等等。在採用標準部分，近來台灣臨床檢驗標準協會(TCCLS)在戚偉明醫師的努力下引進多項國際臨床檢驗標準協會(NCCLS)所制定之標準。同時針對臨床檢驗實驗室的認證工作，除已由中華民國實驗室認證體系(CNLA)建立醫學領域外，亦與美國病理學會(CAP)合作引進其認證體系，在量測數據分析的統計考量上，新公佈之審查指引的附件內容亦有詳細說明。這些標準的落實執行與制度的建立不僅有助於我國生物技術與醫療器材相關產業的基礎，將更是未來台灣生物晶片產業競爭力的重要指標。¹¹⁷

因此，隨著衛生署 93 年的公告規定，自民國 94 年 6 月 21 日起所有醫療器材(包含體外診斷試劑)須依醫療器材之管理公告，依其等級辦理查驗登記許可、

¹¹⁶ 2003-05-21/經濟日報/6版/企業要聞

¹¹⁷ 生物晶片研發與臨床法規管理趨勢——「醫療器材優良實驗室規範 (GLP)」研習會後記，林啟萬，生物醫學報導 10，<http://ibme.mc.ntu.edu.tw/brcweb/General/General3.htm>

符合醫療器材優良製造規範等相關規定方能上市，94 年新的「藥事法」施行，更規定所有醫療器材製造廠必須通過 GMP 規範，再加上新公佈之著重於器材確效證明的多標陣列平台基因診斷試劑審查指引，我國生物晶片作為醫療器材應用的製造、上市、商業銷售等似乎已明定了嚴格完整的審查路程，然而法規的沿革與實務之發展是否有完美的共鳴呢？

從以上簡介的生物晶片新聞內容，我們會發現消費者與廠商的需求角度實際上是有所差異的，並且針對不同功能的生物晶片也似乎應有不完全一樣的管制方式。舉例來說，站在業界廠商的角度來看，希望低成本、高效率的產品能盡快上市使其獲利，但對消費者而言，癌症的檢測不需速度極快，最重要的應是高準確度，因此對於此一類型疾病的檢測型生物晶片，政府的把關角度自然應著重於產品效能與實驗數據的正確性、可靠性等等，而多標陣列平台基因診斷試劑審查指引的內容與要求標準，正可達此目的；但若以 SARS 病毒檢驗晶片來說，社會大眾要求的除了準確度外，能快速、方便的即時偵測出病毒並隔離病患是首要條件，此時若還得遵循多標陣列平台基因診斷試劑審查指引內容逐項的確效要求與功能表現數據的考量，等到審查通過上市，便可能已流失了產品商機。

生物晶片上市前審查法規，對於消費者是一大保障，對廠商而言，通過政府明確的審查規範便是其產品上市最好的推薦函。此十條審查指引的內容相當豐富完整，但亦必須考量政府單位是否備有完善的能力去評估這些申請資料與數據，在廠商提出申請內容資料時，能確實為消費者把關，相對的亦不會過分嚴格管制而造成對產業發展的阻撓；另外是否該繼續針對生物晶片產業，單獨作一從審查程序到實質內容的完整規範、如何規範，而非僅給予幾條申請資料內容的審查指引，其他則任其繼續去配合其他繁複的醫療器材法規，也是值得研究探討，而是否可用單一審查基準去審查所有生物晶片產品，也是研究建議的修法方向之一。下一章節我們便從管制理論的角度，來討論生物晶片上市前審查制度的走向。

第六章、從管制理論出發看生物晶片上市前審查之制度

第一節、沒有管制的圖像—不作上市前審查，也沒有相關管制配套

本文前段逐一介紹了美國、歐洲及台灣現行法規對於醫療器材的管制規範。第一部份，主要針對各國醫療器材的相關上市前審查管制法規進行探討，並各作簡單的評論與討論；其後並針對率先在歐美通過上市前審查的晶片進行個案研究。重點放在：作為一個「新興科技」的產品，如何適用現行的法規於生物晶片？本章則將從相反方向的角度切入，從理論層面出發，試圖逐段理出最適當的管制脈絡，使生物晶片的科技能持續發展應用，並能保障公共健康，同時讓政府的管制資源更有效率。

在討論適當而有效率的管制模式之前，本文首先將試著想像一個「沒有管制」的畫面，也就是所有前述的上市前審查模式等等政府機構的介入全部不存在，即政府「無法可管」的情境。這個情境的假設其實相當重要，「照道理說」，管制決策者在決定適用何種程度、何種方式的管制模式，應該是建立在決策者心目中所勾畫出的「沒有管制」的情境之上。倘若針對「生物晶片的上市」不作管制，社會的運轉完全不會受到影響，那麼任何形式的管制都應該是不必要的。政府的管制不可避免的必須付出成本，而這個成本將由社會來支出，亦即納稅人的血汗錢。倘若花了各種成本進行管制，卻沒有增進社會的共益(social goods)，社會大眾豈不是成了白花錢的冤大頭。換言之，管制的目的就是要使社會變得「更好」，而這個比較的基礎就是「沒有管制」的情境。

假設政府對於「生物晶片」不作任何的管制。對於廠商來說，必要的科學研究仍會持續，包括晶片的用途、效果、及安全性等等。少了主管機關的背書，廠商可能必需花費比現在更多的資源，來像消費者說明他的商品，說服他的效果及安全性。廠商固然沒有上市審查或事後處罰等行政責任，仍然必須面對傳統民法的「侵權行為」責任，甚至有可能有刑法上的責任存在，因此廠商仍然必須投入一定的成本在安全性的控管上。

不過，對於消費者來說，面對新興科技的產物，一旦少了主管機關的背書，信心程度可能會降低，寧願先不要使用該產品。即便有前述商品責任的保護，由於法律程序的繁瑣，加上許多不可回復的傷害（尤其生物晶片作為一種跟健康息息相關的醫療產品時）並非事後補償可以彌補的，一般民眾可能不願成為白老鼠，而不願意接受新興科技的產品。

再者，欲主張侵權責任，還必須面對一定程度的舉證難題。生物晶片的高度專業性及科學的不確定性，使得一般民眾舉證難度加高。又，相關侵權法規的責任如果過輕，則不肖廠商恐有賭博之心理，而置安全性於不顧。若侵權責任很高，且適用無過失責任，則廠商很可能無法負擔沈重的賠償而倒閉，後進其他廠商則可能放棄新科技的研究，使科技進步的腳步停滯。因此，完全不作任何的管制顯然並不是一項好的選擇。

本文主要係針對生物晶片上市前程序進行研究，因此，「上市前審查」（事

前許可)是我們主要欲探討的管制工具;「商品責任」則是另外一個常用的管制工具,本文將之搭配上市前審查進行討論。以下幾節的脈絡是,首先在第二節中,檢討生物晶片上市前審查制度的必要性,固然有許多知名學者反對事前許可制,但本文基本肯認上市前審查之必要性;第三節,緊接著討論上市前審查的方式與程度;第四節則討論通過事前審查而上市的生物晶片,是否仍需負擔商品責任,作為配套的管制工具。最後,本文試圖討論網路、全球化,可能帶來的管制衝擊。

第二節、上市前審查

不管任何形式的上市前審查制度,都課與生物晶片的廠商一定的責任,也因此增加了其成本。對於管制機關(政府)來說,也必須耗費人力與物力來進行審查,也增加了全民的成本。也因此,如果上市前審查沒有帶來其他的效益,那麼,針對生物晶片進行上市前審查,是不符合「成本—效益」(cost-benefit)的經濟原則的。

第一項、反對上市前審查制度

多位知名的經濟學家,如諾貝爾經濟學獎得主 Milton Friedman 等知名學者,都曾具體提出反對醫療產品上市前審查的理論。以下整理反對者的主要論點:

第一、市場與法院已經提供足夠誘因¹¹⁸。市場對於製造出不安全商品的廠商,自然有所處罰(商譽不佳、消費者不願意購買等等);加上可能付出的侵權責任,而遭到法院的處罰。這些足以提供生物晶片廠商相當的誘因仔細評估後上市,行政機關的事前審查並不能提供更大的誘因。

第二、嚴格的審查延緩了新產品的上市¹¹⁹。管制機關通常具有極端保守之性格。試想,倘若生物晶片等新科技產品在通過審查之後上市,若出現了問題,則絕對引起政治風暴。因此,管制機關將趨於保守,過度嚴格的審查與檢驗,勢必延緩的上市的時程。尤有甚者,由於審查的曠日費時,造成研發廠商根本放棄研究生產的機會,使新產品根本不會出現。在醫療產業,新的產品常常能解決許多重症,不論是上市時程的延後,或創新的減少,都不是病患及家屬所樂見的。因此,上市前審查將付出相當的社會成本。

第三、上市前審查的制度縮短了專利保護的期間。基於鼓勵科學創新的精神,專利制度以一定的獨占權來給予誘因。尤其在所謂的「新經濟」(New Economy)產業中,特別重要。因為此類產業(例如電子業、製藥業)的一大特色就是極高的研發成本,生技產業所需投入的研發人力、財力及時間相當可觀,如果沒有

¹¹⁸ Sam Peltzman, Regulation of Pharmaceutical Innovation: The 1962 Amendment 45-49 (1974)

¹¹⁹ Milton Friedman & Rose Friedman, Free to Choose: A Personal Statement 208-09 (1980), Ronald Coase, Economists and Public Policy, in Economics and Economists 59 (1994).

相當期間的專利獨占，使產業得以用較高的價格來彌補之前注入的成本，將會喪失創新和研發的動力。在獲得專利之後，到通過上市前審查之前的期間，廠商所獲得的專利保護，並沒有辦法獲得實質的經濟效益回收。這使得生物晶片廠商上市後獨占獲利的時間縮短，這可能也會導致廠商失去創新研發的動機¹²⁰。吾人所必須付出的社會成本，與前項所述類似。

第四、上市前審查造成市場的進入障礙(entry barrier)¹²¹。從鼓勵自由競爭市場的角度出發，上市前審查的制度提高了廠商的成本，也因此提高了市場的進入障礙。較小型的公司、或後進的公司，面臨過高的上市前審查的成本，可能無法負擔，因此無法進入此一市場，使市場的自由競爭程度降低。自由競爭的市場才能避免獨占所造成的「絕對損失」(Dead weight lost)，而提昇社會公益及效率。因此，上市前審查可能造成的進入障礙，將不利自由競爭，而付出一定的社會成本。

第二項、贊成上市前審查制度

上市前審查的制度，當然也有許多優點。本段整理學者代表性的學說如下：

第一、事前防範之成本較事後補救為低¹²²。在上市前審查的情況中，行政機關就像是匯集了消費者的訴訟權能，統一對違規的廠商課與懲罰性賠償金。以事前防範於未然取代事後大批訴訟的爭議，降低訴訟資源的浪費。

第二、評估此類醫療產品安全性的工作十分困難，由統一且具有資源的機關（也就是政府或其委託機構）來評估，比較避免浪費社會資源，也不會有重複評估的浪費¹²³。

第三、消費者與廠商資訊不對等，上市前審查的制度可以降低交易成本。對於高科技的產品，一般民眾(lay people)與具有專業知識的廠商有著資訊不對等(information asymmetry)的地位¹²⁴。有政府機關的審查許可作為一個訊號(signaling)，能作為消費者的參考，降低消費者的風險，也可以降低消費者自行收集資訊，進行安全與否之判斷的搜尋成本。

第四、市場力量的侷限¹²⁵。解除審查之後，商品的安全性及有效性沒有了政府機關的把關。在現今複雜的市場之中，有許多干擾的因素，例如大量的廣告，

¹²⁰ 在美國有 Hatch-Waxman Act 給予藥品部分專利保護期間回溯的規定，但並不是百分之百保證所有的時間都能完全彌補。

¹²¹ Peltzman, supra note 118, 11.

¹²² Daniel Spulber, Regulation and Market 28 (1989).

¹²³ 同上註

¹²⁴ Cass Sunstein, Administrative Substance, 1991 Duke L.J. 607, 619 (1991).

¹²⁵ 張永健，論藥品、健康食品、食品之管制，國立台灣大學法律學研究所碩士論文，91 學年度，頁 114，(2003)。

使市場力量受到侷限。消費者沒有能力判斷商品優劣，就沒辦法用市場的力量來促使廠商將資源投注在研發及安全性的把關，反倒有可能將之投入廣告預算，對社會大眾的健康沒有幫助。

第五、商品責任（司法救濟）的困難與限制¹²⁶。其一，商品責任高額賠償的嚇阻效果僅限制於特別危險的商品，但對於沒有效果的商品，並沒有嚇阻作用。同時，在我國司法文化，不若美國好訟的文化，也沒有高額「懲罰性賠償金」的前例。對於廠商的警示效果十分有限。

第三項、小結

上市前審查的制度固然優劣互見，但本文傾向主張生物晶片上市前審查之必要性。主要理由如下：

第一、新興科技的科學不確定性(scientific uncertainty)。基於風險管理的觀念，面對新興科技商品的出現（如本文探討的生物晶片），伴隨新穎科技所來的，是知識的缺乏。不論如何完整的研究，都有可能目前科學能力未能思考到的部份，這部份有可能是有危險的。因此，適度的審查、許可與標示是必要的。

第二、我國司法文化不適合。在台灣鮮少聽到如美國一般令人瞠目結舌的損害賠償金額出現，加諸一般人民司法知識的缺乏，及對法院的恐懼，使許多案件並沒有通過司法程序解決。因此，若單純使用商品責任的管制工具，而沒有上市前審查，恐怕會使部份不肖廠商鑽法律之漏洞，或懷著賭博的心理，為了減低研究成本，草率將安全性不足的商品上市。

第三節、生物晶片上市前審查機制

第一項 內部審查或委外審查

在前段 FDA 上市前審查機制的討論中，有提及「私有化 FDA」(privatizing FDA)的呼聲。本段進一步進行更深入的討論，在贊成進行上市前審查的時候，由誰來審查？如何審查？為本文下一個要提出的問題。

進行生物晶片的上市前審查，負責審查的機構必須要能具有相當的能力，針對廠商提出的資料，送檢的產品，進行靈敏度、專一性、安全性等的研究。整個審查的過程花費相當多的金錢與研究能力。因此，傳統以來，行政機關（例如美國的 FDA、以及我國的衛生署）理所當然的一肩扛起審查的責任。然而，本來

¹²⁶ 同前註。也可參見，詹森林，消費者保護法增訂及修正條文要旨，台灣本土法學第 23 期，頁 212，(2003)。

就沒有規定醫療用品的審查一定要由政府機關進行，加之「私有化」風聲日起，也以起許多相關的討論，支持及反對委外審查的學者都提出了許多有力的見解。

第一款、支持委外審查的主張

主管機關負擔起上市前審查的工作，可能會有以下的問題產生。首先，主管機關的政治性格一定比較濃厚¹²⁷，這可能會造成主管機關的過度保守，也可能會因為廠商之間的遊說，而有不公平之嫌。相關的，廠商不敢對其政策與結果進行挑戰，也不會到法院主張自己的權利，以免遭到主管機關後續的報復（比如說，故意拖遲審查的時程等）¹²⁸。政府獨占的結果，使之可以為所欲為，而行政權的力量，也沒有被制衡¹²⁹。

再者，即使我們假設政府機關是非常認真且站在人民的權利著想的理想境界。內部審查將造成公務員人力的吃緊，機關內的研究人員將面臨成千上萬件審查的工作負擔，愈認真執行的政府機關，其壓力就愈大。如果將這分工作委外，政府機關將更有效率來完成其他更多的工作。

進一步說，如果把「上市前審查」的工作視為一個市場，開放競爭的結果可能可以促使品質的提昇、價格的下降。若政府自己獨占了這個市場，審查的品質、速度、價格都沒有競爭，對於「消費者」（製造廠商）來說，效率是比較低的¹³⁰。

第二款、反對委外審查的理由

不可諱言的，委外審查一定也有其困難存在。首先遇到的問題就是「誰來審查？」如果不是主管機關，要如何決定委託的機構？負責機構的選擇標準？它的公正性與專業性首先就會遭到挑戰。

私人的審查機構可能不像行政主管機關一樣，有「為天下蒼生謀幸福」的胸懷，作為一個營利機關，人民的信任程度可能會降低。人民可能也會擔心，為了增加收益，是否會降低成本，而使審查的水準下降。

有了許多不同的機構在競爭，固然避免了許多獨占的缺點。但卻很可能出現「亂槍打鳥」的送審行為，選擇審查較鬆的機構，或選擇關係親近的機構，或是在某機構被駁回之後，再往另外一個機構嘗試(forum shopping)¹³¹。

另外一個可能的擔心是，私人機構沒有公務員的責任與規範，受到相關廠商

¹²⁷ 張永健，前揭註 125，頁 116。

¹²⁸ Price, supra note 56, 653-57.

¹²⁹ 同前揭註

¹³⁰ Henry Miller, To America's Health: A Proposal to Reform the Food and Drug Administration 72-73 (2000).

¹³¹ Stephen Breyer, Regulation and Its Reform 142-46 (1982).

賄賂的可能性較大，將造成審查的放水¹³²。

第三款、我國生物晶片上市前審查應採委外審查

如果把審查的工作委外，本文認為可以增加管制的效率。關於主要對委外審查的批評，多半來自一些刻板印象，其實政府的能力並不一定比（有品質的）私人機構強；私人機關可能有的偏見，主管機關都也可能有；主管機關受到政商遊說的牽制甚至可能比私人機構更強，因此公正性的論點是不一定能成立的。我們所應該注意的是，主管機關能不能負起最後把關的責任，從選擇、授權具有品質的機構，到對審查機構審查品質的定期抽查與檢驗；乃至於對不肖機構的懲處機制。委外審查的缺點是可以被克服的，主管機關並不是完全放手，而是以更有效率的機制來進行管制。

針對生物晶片這種類似的新產品，非政府機構為了爭取成為認可審查的機構，更有動機積極的去接收新的知識，主管機關必須要能定期的與各委託機關溝通，確定審查的標準是合適的，也達到監督的功能。在節約了「親自動手」的工作之後，主管機關應該更有餘力做好監督的工作，也更能針對新的科技作更快速的吸收與研究。基於以上理由，本文主張生物晶片的上市前審查可以委外，更進一步說醫療產品、藥品等上市前審查，也都可以是用類似的模式。

第二項、嚴格審查或形式審查

目前在美國及歐盟的規定之下，生物晶片都被列入「第三級」醫療用品，也就是風險最高的等級，也因此，所需提供審查的資料，以及審查的嚴格度，相對之下都是最多的。本段想要探討的，是生物晶片的上市前審查，是否需要最嚴格的審查標準？

第一款、嚴格的實質審查

因為醫藥產品多為直接與人體接觸，甚至需要內服，而與人體產生化學作用，因此一般各國管制機關都對醫藥產品進行嚴格的實質審查。也因此，安全性是審查中一非常重要的議題。通常，新藥物都必須提出非常完整的試驗報告，其中包括各階段的試驗，人體試驗往往也是必須的。醫療器材方面，與藥物大多需要內服稍有不同；基於不同的醫療目的與使用方法，可概略分為必須侵入人體或是無須侵入人體兩種，所帶出來的安全風險自然也有所不同。

嚴格的實質審查的最大優點，當然是相對較高的安全性。愈完整的科學試驗報告，愈能提供主管機關更完整的判斷基礎，作成正確判斷的機率當然提高。對於消費者來說，能通過完整的嚴格審查，消費者使用購買的信心就更高。醫療器材的使用者，也就是實際操作該醫療器材的醫師及醫院，也可以得到更多的資

¹³² Price, supra note 56, 653.

料，再就其專業判斷，選用對其病患最有效果的商品來使用。

不過，嚴格的實質審查最大的缺點就是高昂的成本。對廠商來說，必須耗費相當的時間成本、研發成本和試驗成本。對於管制機關來說，也必須相對以更高的人力成本、試驗成本來因應。對消費者來說，等待新商品上市的時間拉長，也可能因廠商的成本增高轉嫁至消費者，而必需花費更多的價額。嚴格實質審查將會使前文所論反對上市前審查的種種事由，有成立的可能性。

第二款、形式審查

針對危險性較低，或已經有類似商品通過嚴格審查的新產品，管制機關所常用的審查密度就會較低。通常會要求廠商提起相關文件核准，只要廠商能證明其安全性高或是與某類似通過審查之商品實質相同，主管機關就會允許其上市。以醫療器材來說，美國 FDA 規定中的 Class I 醫療器材，就是採用這種審查模式。

形式審查的優點是節約成本。廠商仍然必須進行一定的試驗，但在風險相對較低的情況之下，管制機關不需要耗費額外的實質審查成本，也可以加速產品問世的時間表。管制機關應保留相關文件，在商品有疑義時，可要求該產品回收或下架，此時再來進行進一步的審查。

由於少了一道實質審查試驗把關，自然風險就提高了。形式審查的缺點就是安全性的降低，批評者也可能認為如此一來與沒有審查差別不大。消費者的信心可能也會稍微下降。

第三款、小結

針對生物晶片來說，由於屬於一種新興的科技，管制機關一般來說會採取較為謹慎的態度，所以我們可以看到，不管制美國還是歐盟，目前都將生物晶片放在最高風險的 Class III 醫療器材，而要求最嚴格的實質審查。這樣的分類是可以理解與預期的。

不過，生物晶片其實也可分為侵入性的與非侵入性的兩種，在管制的考量之下，似乎應該加以區別。本文原則上贊成初期以嚴格審查的態度來面對生物晶片，但是在非侵入性的晶片，也可考量降低其審查要求標準。在經過一段時期，生物晶片的發展更加穩定之後，其科技內涵更加確定，主管機關應適時調整其歸類，降低對其審查密度的要求。

若擔心形式審查、或較低密度的審查，將使上市前審查機制形同虛設，應該是多餘的煩惱了。廠商仍然必須付出成本提出相關文件與證明來符合相關的形式規定。若發生安全性問題，原本提出的文件可以加速管制機關的後續檢驗，廠商

也面臨商譽破壞的危機。

對於目前主要的廠商來說，審查的密度可說是他們最大的難題。不論是負責審查業務的工研院量測中心李子偉主任，以及晶宇生技公司的智權法務部蘇靜馨經理，都異口同聲的表示，生物晶片最大的特色是可以快速省時的針對許多變因進行檢測，但為了要達到醫學上可以信任及使用的效度，現行法規要求要有一定人數的人體測試，其中還必須包含一定比例的陽性受試者。這對公司造成很大的負擔，財力部分先不提，光要找到這麼多的受試者，本身就是一個障礙。

綜合以上所述，本文基本贊成目前以嚴格實質審查來查驗「侵入性」的生物晶片；針對「非侵入性」晶片，其審查標準可以降低。當然，若是類似癌症檢測晶片等，其靈敏度就相當重要，尤其要避免應為陽性卻未能測出的情況¹³³。主管機關並應該隨時檢討此分類，並和相關廠商溝通，在此類科技更加普及之後，適度檢討審查密度之合適性。

第四節、商品責任

在使用「上市前審查」的管制工具之後，通過審查獲得許可而上市的生物晶片，如果產生了安全性的問題，則製造廠商是否因為符合上市前審查的規定而能免除其商品責任？抑或商品責任仍難免除，仍需面對侵權行為法律的追訴？

第一項、維持商品責任規範

商品責任（無過失責任）制度的優點，有以下幾個論點：首先，可能面對的高額賠償金將迫使廠商加強安全性的把關，基於預防的原則，願意投入甚至比上市前審查更多的心力，來避免未來可能面對的訴訟損失。

其次，消費者本來就具有憲法所保障的訴訟權，商品責任的維持，只是更加確認了消費者的基本權利，同時藉由舉證責任之倒置、甚至是無過失責任的立法技術，使較居經濟及資訊優勢地位的廠商，負擔較多的訴訟責任。而法院的訴訟，也是司法權監督機制的展現，行政機關盡其職責，以上市前的審查來把關，若仍有漏網之魚，則有司法機制適時補位，做好第二階段的守門工作。

最後，商品責任所帶來的高額賠償，提供了消費者擔任檢驗者的誘因¹³⁴。消費者接觸到了有問題的商品，會願意站出來挑戰，試圖捍衛自己的權利，比較不會因種種壓力退縮。

第二項、廢除商品責任

¹³³ 統計上常見的 Type II error。

¹³⁴ Steven Shavell, Liability for Harm Versus Regulation of Safety, 13 J. Legal Stud. 353, 373 (1984).

廢除商品責任的一個有力主張，就是將使「上市前審查」較無意義。即便廠商努力符合主管機關的所有規定，仍可能面臨司法訴訟的風險，徒增廠商製造商品的成本。同時，高額的訴訟賠償，使通過上市審查的廠商，在定價時都必須考慮到能面對的賠償風險，將之計算在成本當中，而進一步提高了定價。美國就是一個明顯的例子，藥廠因為可能面對的商品責任，成本足足提高了數倍之多，將這個成本轉嫁到消費者身上的結果，而反應在商品定價之後，最後吃虧的反而可能是消費者¹³⁵。對社會整體來說，反而是不利益的。

再者，嚇阻的目標有可能藉由其他的管制手法來取代。例如「事後通報機制」的實施，對於商品出問題的廠商，採取適額的罰鍰，並可以以調扣執照，或是暫停審查該公司產品等處罰手段，同樣給予廠商足夠的嚇阻訊號¹³⁶。

訴訟程序本身曠日費時，其所必須耗費的成本和社會資源，比上市前審查的行政程序要高。而消費者也不一定有能力承擔高額的訴訟費用，保護消費者訴訟權的美意可能難以實踐。廠商擁有較高的財力，可能有資力請更多、更好的律師，最後在將訴訟的成本反應到定價上，吃虧的又是消費者。

第三項、小結

我國的司法文化與管制文化與美國不同。超高額的賠償金和喜於興訟的情景並不存在於我國。因此，本文認為商品責任機制可以和上市前審查並存。不過，不應採行無過失責任，而應該採取過失責任，在法院進行審理。

第五節、全球化對管制的影響

日趨迅速的全球化，當然也會對管制的機制造成影響。因此，考量在地特性之餘，也不能忽略了國外的管制對我國的衝擊和影響。尤其在 WTO 和聯合國、WHO 等國際組織的規範，加上四通八達的國際貿易，在建構我國生物晶片產業的管制機制時，還必須考量國際的因素。

首先要面對的，是所謂「先進國家」的標準對我國造成的影響。若當我國廠商的生物晶片商品，已經通過美國 FDA 的上市許可時，我國是否也應該放大門讓其直接在台灣上市呢？

作為安全的把關者，主管機關應該考量該產品所需試驗，是否與本國人民之特性有關？倘若東方人體質和西方人體質有所差異，有沒有可能出現「失之毫釐，差以千里」的情況，而導致安全性的疏漏？本文主張，取得歐美日等所謂「先

¹³⁵ Richard Manning, Changing Rules in Torts Law and the Market for Childhood Vaccines, 37 J Law & Econ 247 (1994).

¹³⁶ 張永健，同前註 125，頁 138。

進國家」的上市許可之後，應該可以簡化其在我國之上市前審查程序，以免徒增資源之浪費。但是，應該申請時要求針對我國民眾具有效度與信度的試驗資料，以確保其在我國上市之安全性，作為簡化其上市前審查的對價條件。

在全球化及網路發達的浪潮之下，如 FDA 等權威單位，可能會成為「上市前審查市場」的領導品牌。由於其檢察之公信力強，獲得其許可等於金牌加身，對產品銷量及消費者信心都有幫助，則大藥廠絕對將以通過 FDA 審查為唯一目標，加上流通之便利，倘若我國的審查不具效率與公信力，或許將不會有廠商要來此地投石問路。這會是主管機關的挑戰之一¹³⁷。

第六節、本章小結

整理本章對於我國管制生物晶片上市的學說討論，基於生物晶片本身的新穎特性，及科技的不確定性，和人體安全的重要，本文贊成建立生物晶片上市前審查的機制。但是主管機關應適當的加以分類，針對侵入人體的生物晶片以最嚴格實質審查為之，針對不侵入人體的生物晶片，降低其審查密度；同時，應定期檢討，因應科技的發展，在生物晶片科技穩定之後，降低審查的密度。最後，應以適度的商品責任配合上市前審查制度，採行過失責任，但加重廠商方的舉證責任。最後，我國管制機關必須要能因應國際潮流，採納先進國家之審查結果，但也要建立本身的公信力與效率。

簡單整理本文建議：具侵入人體性質的生物晶片的管制模式應為「上市前審查（委外審查）、嚴格實質審查、過失商品責任」；不具侵入人體性質的生物晶片之管制模式應為「上市前審查（委外審查）、簡單實質審查、過失商品責任」。

¹³⁷ 張永健，同前註，頁 217。

第七章、結論

由前文各國法規介紹，可以知道醫療器材規範制度的目的在建立一個有效的管制架構以保障病人。也因此，不論是美國、歐盟或我國都依產品風險、保護層級的高低，分為三級，對其進入市場前有不同的審查標準要求。

於本計畫進行中，歐盟與美國相繼核准了 Roche 與 Affymetrix 合作開發的 AmpliChip CYP450 晶片。最早 Roche 與 Affymetrix 係以 analyte-specific reagent 提出申請，希望規避上市前審查。但在 FDA 壓力下撤回，改依 *de novo* 510(k) 途徑提出申請。其實美國 FDA 於 2003 年年初(二月)即公佈生物晶片管理草案，但在無任何前例之下，仍先將此一晶片歸屬 Class III 審查標準。而後在經過雙方的溝通及補件，終於 FDA 允許其以 Class II (中度危險性)類- 21 CFR 862.23360-Drug Metabolizing Enzyme Genotyping System 上市。亦即無法以一般管制確保其安全性與有效性，但可藉由特殊管制來提供、確保其安全與有效的資料。而所謂的特殊管制包括公告的性能標準、上市後的調查、病人登錄、對器材的實質建議、以及 FDA 秘書處認為其他能確保醫療器材安全有效的必要措施等。

本文認為 FDA 這樣的政策決策機制是相對靈活的。在 2003 年的草案之中，官方公佈了目前的研究看法，說明目前針對此類器材的基本立場，並提出兩套可行的方案(當然管制強度不同，以本段所述之文件為例，就包括了應歸類到 Class II 或 Class III 的討論)，在透過公眾的回饋，進行更深入的討論、研究，最後才公告出本文件。使部份符合本文件要求的生物晶片產品，能例外的採行 Class II 的管制規則，更快速的通過上市前審查程序。而其他尚未確定風險的生物晶片產品，仍必須回歸 Class III 的嚴格管制。透過此類 Guidance 的發佈，也使得有志投入研發並進入市場的廠商，有規則可循，並提供了他們發表意見、影響決策的機制，使溝通更有效率，管制也更能為廠商接受。

於 AmpliChip CYP450 晶片通過上市許可後，其競爭對手如 Tm Bioscience、JuriLab 等莫不躍躍欲試。我國衛生署於 FDA 在 2003 年公佈草案之後，即委由財團法人醫藥品查驗中心擬定規範，定於今年四月公佈。事實上，比較我國與美國之規範，可發現二者幾乎雷同。相較之下，歐盟雖然至今尚未公佈任何生物晶片管制法規，卻是第一個給予 AmpliChip CYP450 晶片上市許可的單位。可見並不是一定要有特定法規才能決定一項產品是否能上市。

生物晶片上市前審查法規，對於消費者是一大保障，對廠商而言，通過政府明確的審查規範便是其產品上市最好的推薦函。基於生物晶片本身的新穎特性，及科技的不確定性，和人體安全的重要，本文贊成建立生物晶片上市前審查的機制。但是主管機關應適當的加以分類，具侵入人體性質的生物晶片可採「上市前審查(委外審查)、嚴格實質審查、過失商品責任」；不具侵入人體性質的生物晶片則為「上市前審查(委外審查)、簡單實質審查、過失商品責任」。並建議衛生署能採與 FDA 相同的靈活管制反應，隨時視科技的發展，評估產品的風險度，作適當的調整，如此才能達到適當而有效率的管制。