



致力法規科學
守護生命健康
Regulating Science, Service for Life

簡介次世代定序技術及美國的法規管理

李曜珊¹

前言

1977 年 Frederick Sanger 發明「鏈終止法 (Chain termination method)」的核酸定序技術，使得核酸序列成為分子生物技術的基礎資訊之一，Frederick Sanger 也因此獲得 1980 年諾貝爾化學獎的殊榮。1990 年由美國發起國際人體基因組計畫，參加的國家包括美國、英國、德國、日本、中國以及印度，原定於 1990~2005 年間，花費 30 億美元完成人類全基因體定序的工作，最終因私人團隊的加入，提早於 2003 年 4 月公告完成，共計完成 3.3 萬鹼基的定序。然而，第一代定序技術不論在通量、成本及速度等方面，都不能滿足日益增長的大規模全基因組定序需求，當次世代定序 (Next Generation Sequencing, NGS) 技術推出時，因可同時對大量的 DNA 進行定序，大幅降低定序成本，從美國國家衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) 所發表的歷年定序成本分析 (圖 1)^[1] 即可得知。定序成本因為 NGS 技術之開發，全基因體定序成本從 2003 年每個人 8 仟萬美金降至 2015 年的 1 仟元美金。NGS 與第一代定序技術相比，因為通量高、成本低特性，可快速且大量的定序個人基因序列，再透過臨床資料庫的驗證，期望找出其中的疾病易感基因和相關變異，作為疾病罹患風險的判斷或提供後續治療所需的相關資訊，已成為推動精準醫學之不可或缺的利器。為了因應 NGS 技術的複雜性和創新性，美國食品藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 積極擬訂相關法規。本文特就 NGS 技術的基本原理、美國 FDA 已核准上市的 NGS 產品及美國現行的法規及發展方向加以介紹，期望協助國內相關單位了解美國對於此類產品的管理模式，以為將來研發或法規制定的參考。

次世代定序 (Next Generation Sequencing, NGS)

NGS 又稱為第二代定序或基因高通量分析，為建構在第一代定序方法基礎上所開發出來的新技術，第一代定序方法存在通量低、成本高和耗時長的缺點，影響其大規模之應用，因此有 NGS 技術的發展。NGS 降低單一鹼基定序所需的成本，也讓當前的定序檢測不再受限於基因的大小或多寡。近幾年 NGS 在臨床上被廣泛地應用，包含偵測血

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組



液中游離的 DNA，以作為腫瘤基因突變的檢測方法，以及孕婦產前遺傳篩檢的診斷技術，加速了精準醫學的實現。本章節依序介紹第一代定序、第二代定序的技術原理，並整理兩代技術間的差異，以瞭解 NGS 的特點及相對優勢。

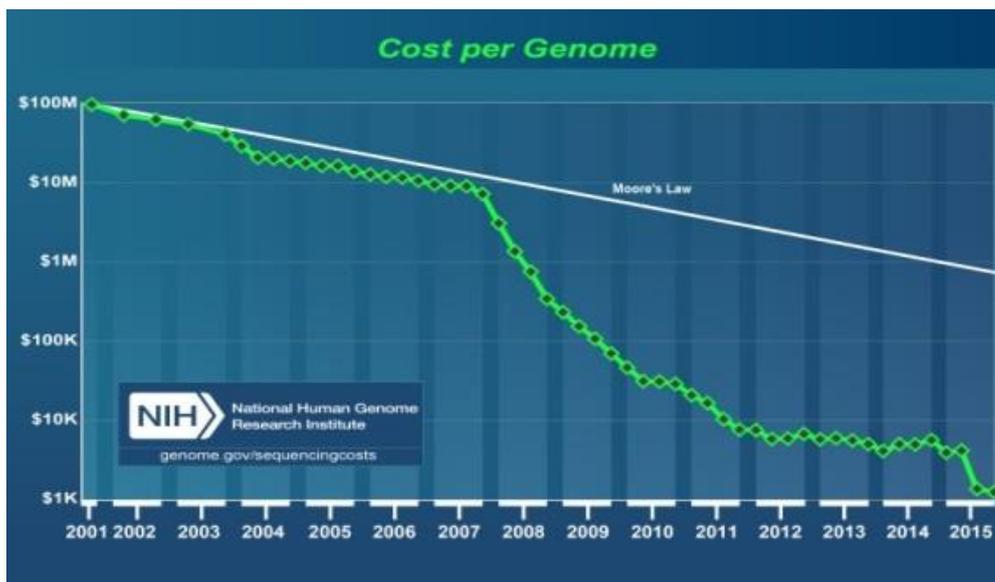


圖 1、美國國家衛生研究所(NIH)統計，全基因體定序花費成本變化^[1]

一、 第一代定序

傳統的鏈終止法(又稱 Sanger 定序法，1977 年由 Sanger 及 Coulson 所提出)、化學降解法(1977 年由 Maxam 及 Gilbert 所提出)、及以前述兩個方法為基礎所發展各種 DNA 定序技術，統稱為第一代定序技術。第一代定序技術應用的高峰，即為 2003 年完成了眾所矚目的人體基因組計畫(Human Genome Project, HGP)。

第一代定序技術多透過基因工程技術，將待測的基因序列切成小片段，並接入質體後轉染至細菌中，待測片段將隨著質體在菌體內大量複製，以進行後續定序反應。如 Sanger 定序法，其原理即為於反應試劑中，以單股 DNA 為模板，分別加入 DNA 聚合酶(polymerase)、引子(primer)、4 種去氧核苷酸(dNTP)，再依 4 種鹼基分類，分別加入一定比例以放射性同位素標記的雙去氧核苷酸(ddNTP)材料，由於此材料移除了羥基，進而於合成過程中隨機終止聚合反應，造成不同大小的 DNA 片段，再透過膠體電泳分析和顯影後，依據電泳帶的位置讀出待測的 DNA 序列。之後發展的螢光自動定序技術則是基於 Sanger 定序法原理，以螢光標記替代同位素標記，並採用光學取像系統達成自動化讀取序列的目標，進而發展出毛細管電泳技術，使單位時間內的



致力法規科學
守護生命健康

Regulating Safety, Service for Life

定序能力大幅提高，此類型自動定序儀應用最廣的代表，如 Applied Biosystems (ABI) 公司所開發的 3730 系列之自動定序儀，即為採用螢光標記技術搭配毛細管電泳技術的定序儀器^[2]。

二、次世代定序

2005 年 Roche 公司推出首台 NGS 定序儀 454 後，各家廠商陸續推出具有不同技術特點的定序平台。本段落將簡介 NGS 定序平台的基本原理與操作流程，主要可分為樣本庫製備(library preparation)、樣本庫擴增(library amplification)、定序反應(sequencing reaction)及後續之數據分析(data analysis)等步驟，如圖 2 所示^[3]。

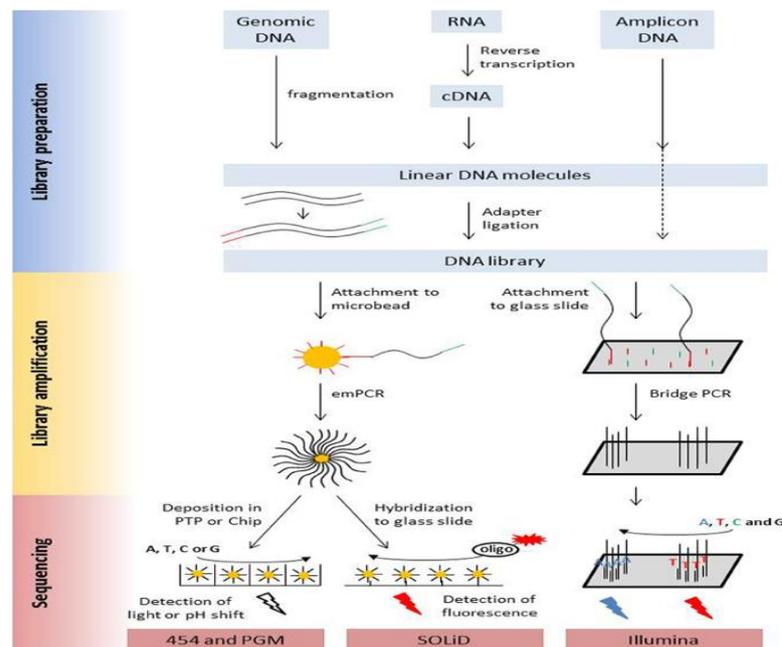


圖 2、次世代定序原理^[3]

(一) 樣本庫製備(library preparation)

採集待測樣本並進行核酸萃取後，再透過基因工程的方法，將待定序的基因序列隨機切割成大小不等的短片段，此步驟稱為核酸片段化(fragmentation)。接著再將這些短片段基因序列的末端接上轉接子(adapter)，以製成樣本庫。



致力法規科學
守護生命健康

Regulating Science, Service for Life

(二) 樣本庫擴增(library amplification)

將已接上轉接子的待測基因片段，置入表面帶有與轉接子互補序列的微磁珠 (micro-bead) 或晶片等固相介質上，進行乳化聚合酶鏈鎖反應 (emulsion PCR) 或橋式聚合酶鏈鎖反應 (bridge PCR) 等，以擴增待測基因片段。乳化聚合酶鏈鎖反應，係以乳化的方式將每一個模版 DNA 均勻分散至油滴中，每個油滴中含有一個球狀微粒，此時模版 DNA 利用微粒上的引子及油滴內的酵素和試劑，進行 PCR 放大反應，接續再將表面帶有大量 DNA 擴增產物的微磁珠放入微孔盤中 (盤上每小孔只能放一磁珠)，進行下一步驟的定序。而橋式聚合酶鏈鎖反應的特徵，在於 DNA 擴增後，於晶片表面產生叢集 (cluster) 現象，得以快速增幅單一 DNA 片段。

(三) 定序反應 (sequencing reaction)

不同的定序平台搭配使用不同的定序原理，如焦磷酸定序 (pyro-sequencing) 流程，為依序置入帶有 4 個不同鹼基的去氧核苷酸材料，利用聚合酶進行核苷酸接合時，釋出焦磷酸根離子 (pyrophosphate)，藉由 ATP 硫酸化酶 (ATP sulfurylase) 轉換產生 ATP，再由冷光酶 (luciferase) 接收 ATP 的能量，氧化冷光素 (luciferin) 而產生等比例之可見光，最後經由光感測器測得訊號，透過反覆的試劑置換與偵測，快速讀取大量的定序結果。又如 Reversible terminator 定序方法則類似 Sanger 法，叢集上的 DNA 先分開成單股，然後接上引子並以螢光標記的去氧核苷酸進行合成週期，一旦去氧核苷酸被接上正在合成的 DNA 片段，螢光分子就會被釋放，反覆進行螢光標記移除、試劑置換與影像偵測，即可迅速獲得大量的定序結果。另外亦有使用接合性定序 (sequencing by ligation) 方法，以取代傳統的聚合酶接合反應。

(四) 數據分析 (Data analysis)

於獲取大量的定序資訊後，須對所有小片段序列進行重組排列，以設法還原成原始的待測基因片段序列。此步驟需要生物資訊軟體的分析，如藉由已知資料庫的參考序列，根據其相似度進行比對 (mapping) 及計數 (counting) 的分析，以驗證序列資訊。

三、兩代定序技術的差異

表 1 整理兩代定序技術的差異，其中 NGS 列舉三家代表性公司的技術平台做為說明。綜合比較結果顯示，有別於第一代的定序技術，NGS 具有以下特點：1) 樣本庫製備及擴增於體外進行：第一代定序技術的樣本庫製備及擴增須依賴質體於大腸桿菌的轉染和繁殖，而 NGS 樣本庫的製備則不須經過質體複製的過程；2) 高通量：NGS 不依賴傳



致力法規科學
守護生命健康

Regulating Science, Service for Life

統的毛細管電泳，且定序反應於晶片/微反應器上進行，可對數百萬個點同時定序，達成快速及高通量的結果，舉例來說 Illumina 開發的 HiseqX 系列，運行一天能獲得高達 900 G (Giga 十億) 鹼基的資料，而第一代定序技術運行一天所得到的資料量僅約 2.6 M (Mega 百萬) 鹼基；及 3) 成本降低：第一代定序之每百萬鹼基所需要的定序費用約 2400 元美金左右，而 NGS 可降低至 0.07 元美金，差異倍數可達萬倍之多。

表 1、兩代定序技術的比較^{[2] [4] [5] [6]}

DNA 定序技術	第一代	第二代(NGS)		
代表公司	ABI	Roche	Illumina	Life Technologies
技術平台	ABI 3730xl	454	HiSeqX	SOLiD
定序原理	Sanger	Pyrosequencing	Reversible terminators	Ligation
擴增方法	PCR (in vivo)	emulsion PCR (in vitro)	bridge PCR (in vitro)	emulsion PCR (in vitro)
單一反應讀取長度(bp)	400-900 ^{(註 1) [2]}	600-1000 ^{(註 2) [5]}	36~250 ^(註 2)	50-75 ^(註 2)
準確度	99.9% ^{(註 3) [6]}	99 %	99.9 %	99.9%
最大產出數據 (bases pair reads/day)	~2.6Mbp ^(註 1)	700 Mbp	~900 Gbp	~320 Gbp
定序費用 (USD/ million bp)	2400 ^(註 3)	9.5- 40	0.07-0.23	0.07-0.13

資料來源：Sara Goodwin, John D. McPherson & W. Richard McCombie, 2016^[4]

美國上市的次世代定序產品及法規管理概況

在美國，臨床實驗室所使用的檢測試劑或系統，主要依循兩類管理模式，一為實驗室自行研發的檢測試驗(Laboratory-Developed Test, LDT)；另一則為經美國 FDA 核准的體外診斷醫療器材(In Vitro Diagnostics, IVDs)。

LDT 是指在臨床醫學實驗室研發、製造，並僅限於在該實驗室使用的檢測試劑。現今美國 LDT 開發者多遵循臨床實驗室改進修正案(Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA)及醫療器材修正案(Medical Device Amendments Act, MDA)，採自我管理的方式。且已有許多 NGS 技術的臨床檢測，是藉由 LDT 管道將實驗結果應用於臨

^{註 1} ABI

^{註 2} Barba et al. 2014

^{註 3} 精準醫療藥品/醫材(試劑)發展趨勢與應用研討會



床醫療；然而近年來美國 FDA 意識到若 LDT 檢測結果的不正確性高，將導致錯誤的診斷決定，對病患產生很大的風險，因此於 2014 年 7 月發佈了 LDT 管理指引(Framework for Regulatory Oversight of Laboratory Developed Tests)草案，擬針對高風險 LDT 優先進行上市前審查。草案發布後引起了多方爭議，其他國家對 LDT 是否納入管理，仍持保留的態度。

由於 FDA 是否會列管 LDT 仍存在許多變因，因此本章節暫不予討論，將著重於 NGS 相關的 IVDs 產品的管理，依序介紹美國 FDA 已核准的基於 NGS 技術之 IVDs 上市產品，並舉例說明 NGS 產品如何於美國取得核准上市，另外，亦將摘述美國 FDA 最新發布的 NGS 指引內容，以供各方參考。

一、美國應用次世代定序技術上市之產品

截至目前為止，美國 FDA 共核准 2 項 NGS 儀器、3 項搭配試劑，並於 2016 年底開始，陸續核准 NGS 技術應用於癌症治療之伴同式診斷試劑，表 2 整理基於 NGS 技術於美國上市之產品資訊。

表 2、美國上市之 NGS 相關產品列表^{[7] - [14]}

品項	Device Name	Decision Date	510(k) Number	Applicant	Classification	Regulation Number	Product Code
NGS 儀器	MiSeqDx Platform	11/19/2013	K123989	Illumina, Inc.	Class II de novo classification	862.2265	PFF (high throughput DNA sequence analyzer)
NGS 搭配試劑	MiSeqDx Universal Kit 1.0	11/19/2013	K133136	Illumina, Inc.	Class 1	862.3800	PFT (reagents for molecular diagnostic test systems)
	Illumina MiSeqDx™ Cystic Fibrosis 139-Variant Assay	11/19/2013	K124006		Class II	866.5900	PFR (system, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, mutations & variants panel sequencing detection)



致力法規科學
守護生命健康

Regulating Science, Service for Life

	Illumina MiSeqDx Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay	11/19/2013	K132750		Class II	866.5900	PFS (system, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, variant gene sequence detection)
NGS 儀器及搭配試劑	Ion PGM Dx System	06/22/2017	K170299	Life Technologies Corporation	Class II 510(K) Exempt	862.2265	PFF (high throughput DNA sequence analyzer)
伴同式診斷試劑	Foundation Focus CDxBRCA	12/19/2016	P160018	Foundation Medicine, Inc.	Class III	N.A	PQP (next generation sequencing oncology panel, somatic or germline variant detection system)
	Oncomine Dx Target Test	06/22/2017	P160045	Life Technologies Corporation	Class III		
	Praxis Extended RAS Panel	06/29/2017	P160038	Illumina, Inc.	Class III		

(一) NGS 儀器及搭配試劑

1. MiSeqDx Platform

2013 年 11 月 19 日，美國 FDA 核准 Illumina 公司的 MiSeqDx platform (k123989)^[7]。這是第一台獲得美國 FDA 核准的 NGS 儀器，正式將 NGS 技術帶入臨床診斷的實際應用。除儀器本身外，FDA 同時核准搭配該儀器使用之三項試劑產品，包含一項通用的定序試劑 MiSeqDx universal kit 1.0(K133136)^[8]及兩項用於囊腫性纖維化(Cystic Fibrosis, CF)篩檢與診斷的檢測試劑 MiSeqDx cystic fibrosis 139-variant assay(K124006)^[9]及 MiSeqDx cystic fibrosis clinical sequencing assay (K132750)^[10]。

囊腫性纖維化是一種體染色體隱性遺傳疾病，病因主要係囊性纖維化跨膜轉導調節因子(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR)的突變所引起，MiSeqDx cystic fibrosis 139-variant assay(K124006)可同時檢測 139 個與臨床致病相關的 CFTR 基因突變及變異，其中包含美國醫學遺傳學和基因組學學會(American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG)及美國婦產科醫師學會(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)建議篩檢帶原



者的項目，可用於成年育齡期帶原者之篩檢、新生兒及兒童之驗證性檢測，或可疑病人之診斷^[9]。MiSeqDx cystic fibrosis clinical sequencing assay(K132750)為針對 CFTR 基因之蛋白編碼(protein coding)區域及內含子/外顯子邊界(intron/exon boundaries)所設計，可偵測大片段缺失(deletion)及深內含子突變(deep intronic mutation)，協助囊腫性纖維化之臨床診斷^[10]。

2. Ion PGM Dx System

2017 年 6 月 22 日，美國 FDA 核准第二台 NGS 儀器，為 Life Technologies Corporation 公司的 Ion PGM Dx system(K170299)^[11]，該項許可證除了定序儀器外，亦涵蓋相關配套的試劑組合，包括樣本製備抽取試劑、樣本庫製備、定序試劑和晶片、及分析質控的程式軟體。

(二) 伴同式診斷試劑 (Companion Diagnostic, CDx)

伴同式診斷試劑係一種體外診斷醫療器材，藉由分析病人身上特定的生物標記(biomarker)，以預測某類藥物對於該病人是否有效及安全。該器材可用於輔助醫師確定特定的治療藥物對於病患的效益，或是潛在的副作用及風險，使整體治療方式朝向個人化醫療。自 2016 年 12 月至今，美國 FDA 已陸續核准了以下三項應用 NGS 技術於癌症治療之伴同式診斷試劑，顯示 NGS 已達到可作為輔助腫瘤治療臨床決策的工具，不失為癌症治療的重要里程碑。

1. Foundation focus CDxBRCA

Foundation medicine 公司開發之 Foundation Focus CDxBRCA (P160018)^[12]，用於檢測晚期卵巢癌患者之 BRCA1 及 BRCA2 基因突變，檢測的結果可用於篩選正在考慮使用 Rubraca 治療的卵巢癌患者，如果患者為 BRCA1 或 BRCA2 陽性反應者，可能適合接受 Rubraca 治療，此試劑需搭配 Illumina 公司開發之 HiSeqTM 4000 之定序平台使用。

2. Oncomine Dx target test

Life Technologies Corporation 公司開發之 Oncomine Dx target test (P160045)^[13]，為搭配 Ion PGM Dx (K170299)^[11]系統使用，可篩檢出與非小細胞肺癌(Non- Small Cell Lung Cancer, NSCLC)相關的 23 種基因突變，並同時檢測出 3 種與標靶藥物相關的基因變異(BRAF、ROS1 及 EGFR)，以幫助判斷病患是否適合某種特定的藥物治療，例如 BRAF 基因突變(BRAF V600E)為陽性的患者，適用 TAFINLAR® (dabrafenib) 和 MEKINIST® (trametinib) 進行合併治療，



ROS1 fusions 及 EGFR 突變(L858R, Exon 19 deletions)為陽性的患者，標靶治療藥品則建議 XALKORI® (crizotinib)及 IRESSA® (gefitinib)。

3. Praxis extended RAS panel

Illumina 公司開發之 Praxis extended RAS panel (P160038)^[14]，為搭配 MiSeqDx platform (k123989)^[7] 系統使用，用於檢測結腸直腸癌(colorectal cancer) 患者的腫瘤組織中 56 個 RAS 基因(KRAS 及 NRAS)有否突變，以協助確認患者是否適合接受 Vectibix® (panitumumab)治療。

二、NGS 相關產品上市所依循的法規途徑

美國 FDA 核准的第一台 NGS 儀器 MiSeqDx platform (k123989)，因當時申請上市時，尚無明確的法規可以依循，故 FDA 於 2013 年 9 月 13 日依據 FD & C Act 513(f)(1)自動將其判定為第三等級，隨即於 2013 年 9 月 23 日接受 Illumina 公司申請 De novo 分級程序，重新進行風險等級的判定，最後將其判定為第二等級，須符合特殊控制(special control)，提出 510(k)申請，並納入 21 CFR 862.2265 (product code: PFF^{註4})進行管理。2017 年，FDA 進而宣布歸類於 PFF 的產品得免除 510(k)申請要求(510(k) Exempt)。當年美國 FDA 核准的第二台 NGS 儀器 Ion PGM Dx System (k170299)，即是以 510(k) Exempt 途徑上市。

NGS 搭配的試劑之上市途徑，主要依其預期用途及風險程度決定分類分級。以 Illumina MiSeqDx (k123989)儀器的搭配試劑為例，通用的定序試劑 MiSeqDx universal kit 1.0(K133136)因產品風險較低，列屬第一等級；而用於囊腫性纖維化的檢測試劑 MiSeqDx cystic fibrosis 139-variant assay(k124006)/MiSeqDx cystic fibrosis clinical sequencing assay (k132750)則列屬第二等級(product code: PFR/PFS^{註5、註6})，須符合特殊管制，並提出 510(k)申請。伴同式診斷試劑 Foundation Focus CDxBRCA (P160018)、Oncomine Dx target test (P160045)及 Praxis extended RAS panel CDxBRCA (P160038)，因宣稱可輔助醫師決定治療用藥，如檢測結果不正確，將導致錯誤的臨床決策，故其產品風險性較高，FDA 將其

^{註4} NGS 搭配試劑 (含伴同式診斷試劑) PFF Definition: A high throughput sequencing technology performing targeted DNA sequencing of amplicons from a defined genetic region or a subset of genes in human genomic DNA from a clinical sample.

^{註5} PFR Definition: The CFTR gene mutation detection system is used to simultaneously detect and identify a specified panel of mutations and variants in the CFTR gene using sequencing methods. It is intended for carrier screening, as an aid in confirmatory diagnostic testing of individuals with suspected cystic fibrosis (cf), and as an initial test to aid in the diagnosis of individuals with suspected cf. It is not intended for stand-alone diagnostic purposes, prenatal diagnostic, or pre-implantation screening.

^{註6} PFS Definition: The CFTR gene variant detection system is used to sequence specified regions of the CFTR gene to detect gene variants. It is intended as an aid in confirmatory diagnostic testing of individuals with suspected cystic fibrosis (cf), those with atypical or non-classic presentation of cf, or when other mutation panels have failed to identify both causative mutations. It is not intended for screening (carrier, newborn, population, or pre-implantation), prenatal diagnostic, or used for stand-alone diagnostic purposes.



歸類為第三等級(product code：PQP^{註7})，須申請 PMA 上市。

三、美國 FDA 近期發布的 NGS 指引

美國 FDA 於 2016 年發布了以下三項以 NGS 為技術基礎的體外診斷醫療器材之指引草案，並規劃於 2017 年發表最終指引，國內業者宜注意相關指引的修訂動態，俾提早為研發產品的上市做準備。

(一) Infectious Disease Next Generation Sequencing Based Diagnostic Devices: Microbial Identification and Detection of Antimicrobial Resistance and Virulence Markers. (draft guidance)^[15]

本指引適用於以目標區間定序(targeted sequencing)或總體基因組定序(agnostic【metagenomic】sequencing)檢測傳染病病原、抗藥性、及致病性標記是否存在的 NGS 設備，不適用於檢測核酸之外的其他設備，也不適用於作為篩選血液、細胞或組織供體的設備。草案內容包含器材描述(device description)、器材驗證(device validation)等項目之法規建議，並於器材驗證章節，描述執行分析前因素(pre-analytical factors)、分析性能(analytical performance)、儀器與軟體(instrumentation and software)及臨床評估(clinical evaluation)等應注意的要點。

(二) Use of Standards in FDA Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing (NGS)-Based In Vitro Diagnostics(IVDs) Used for Diagnosing Germline Diseases. (draft guidance)^[16]

本指引適用於應用 NGS 技術檢測遺傳性疾病的體外診斷醫療器材。無論其檢測結果係直接給予患者或醫務人員均可適用，但當檢測結果直接給予消費者時，須增加額外的建議和管理。本指引不適用於篩檢、微生物基因檢測、風險預估、細胞游離 DNA 檢測、胎兒檢測、胚胎植入前遺傳檢測、腫瘤基因組定序、RNA 定序或作為伴同式診斷使用的產品。因為相關測試的性能特徵，並未涵蓋於指引中。本指引提供產品設計、開發與驗證的指導建議，開發人員應先確定產品的適應症，以決定適當的檢測性能，並進行相關的試驗以驗證是否達到預期的效能。

(三) Use of Public Human Genetic Variant Databases to Support Clinical Validity for Next Generation Sequencing(NGS)-Based In Vitro Diagnostics. (draft guidance)^[17]

^{註7} PQP Definition : A Next Generation Sequencing (NGS) oncology panel is a device used for the qualitative detection of germline or somatic variants in one or more cancer-related genes. The device is intended to be used on DNA or RNA isolated from human clinical specimens.



本指引中所討論的基因變異資料庫，僅包含人類遺傳變異，不包含用於微生物基因組鑑定、抗菌耐藥性檢測、致病性標記資料庫及作為分類和解釋基因變異的軟體。指引中亦說明可以透過使用美國 FDA 所認可的公共基因資料庫的臨床數據，來驗證檢測產品的臨床效能，以確保基因檢測結果有正確的臨床解讀，而非侷限於各個單位的獨立資料庫；如業者運用 FDA 認可的資料庫來驗證產品的臨床性能，FDA 可能不再要求額外的科學證據，美國 FDA 希望藉此能加速基於 NGS 技術平台的體外診斷試劑進入市場。指引也說明了資料庫的管理者或所有人，向美國 FDA 申請資料庫認可的流程，並詳述美國 FDA 如何進行審查及定期再評估已認可的資料庫。

結語

NGS 與現行的檢測技術有極大的差異，大多數的 IVD 僅能偵測少數與疾病相關的標的物質，而 NGS 技術透過臨床驗證，能一次同時找出多個疾病易感或變異基因，達到過去不能實現的精準治療目的。然而 NGS 所帶來龐大的資訊與高度的複雜性，須要使用新的評估方法，以確保產品的準確性、可靠性和臨床有效性。為了因應 NGS 技術的複雜性和創新性，美國 FDA 積極草擬 NGS 相關法規，亦試圖將 LDT 納入管理。本文概述美國已上市的 NGS 產品及法規管理概況，提供國內相關業者及法規單位參考，亦期望我國能儘速針對 NGS 訂定相關法規，使有意從事此項技術研發的廠商有所依循，以促進產業發展，實現精準醫療之目的。

參考文獻

1. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP) (<http://www.genome.gov/pfv.cfm?pageID=27541954>)
2. Applied Biosystems® Genetic Analyzers Gold-standard technologies for Sanger sequencing and fragment analysis applications (brochure).
3. Claudia Knief. Analysis of plant microbe interactions in the era of next generation sequencing technologies *Front. Plant Sci.*, 21 May 2014.
4. Sara Goodwin, John D. McPherson & W. Richard McCombie. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. *Nature Reviews Genetics* 2016; 17, 333–351.
5. Barba M., Czosnek H. 2 and Hadidi A. Historical Perspective, Development and Applications of Next-Generation Sequencing in Plant Virology. *Viruses* 2014, 6, 106-136.



致力法規科學
守護生命健康

Regulating Science, Service for Life

6. 精準醫療藥品/醫材(試劑)發展趨勢與應用研討會：精準醫學下的醫療器材發展策略，2017年5月18日。
7. (K123989) MiSeqDx Platform, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 11/19/2013)
8. (K133136) MiSeqDx Universal Kit 1.0, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 11/19/2013)
9. (K124006) Illumina MiSeqDx™ Cystic Fibrosis 139-Variant Assay, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 11/19/2013)
10. (K132750) Illumina MiSeqDx Cystic Fibrosis Clinical Sequencing Assay, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 11/19/2013)
11. (K170299) Ion PGM Dx System, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 06/22/2017)
12. (P160018) Foundation Focus CDxBRCA, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 12/19/2016)
13. (P160045) Oncomine Dx Target Test, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 06/22/2017)
14. (P160038) Praxis Extended RAS Panel, US FDA Decision Summary. (Decision Date: 06/29/2017)
15. Infectious Disease Next Generation Sequencing Based Diagnostic Devices: Microbial Identification and Detection of Antimicrobial Resistance and Virulence Markers. Draft Guidance for Stakeholders and Food and Drug Administration Staff. (Document issued on : 13/05/2016)
16. Use of Standards in FDA Regulatory Oversight of Next Generation Sequencing (NGS) - Based In Vitro Diagnostics (IVDs) Used for Diagnosing Germline Diseases. Draft Guidance for Stakeholders and Food and Drug Administration Staff. (Document issued on : 07/08/2016)
17. Use of Public Human Genetic Variant Databases to Support Clinical Validity for Next Generation Sequencing (NGS) - Based In Vitro Diagnostics. Draft Guidance for Stakeholders and Food and Drug Administration Staff. (Document issued on : 07/08/2016)