

LDT 试点新规解读

作者：顾泱 | 尤鹏飞 | 郑杜之韵¹

近年来，我国不断探索对 LDT 的监管。随着一系列新规的出台，有众多优秀的跨国及本土公司均参与到该领域的研究中。由于仍处于投石问路阶段，LDT 的概括性规定已经不能满足行业实践的要求，所以近期深圳、广州、杭州、北京和上海等地已经相继出台了鼓励政策以支持 LDT 行业的发展。2023 年年初，国家药监局综合司和国家卫健委联合发布《关于开展医疗机构自行研制使用体外诊断试剂试点工作的通知》（药监综械注〔2022〕101 号，下称“**国家 LDT 试点文件**”）。3 月，上海市药监局和上海市卫健委联合印发《上海市医疗机构自行研制使用体外诊断试剂试点实施方案》（沪药监械注〔2023〕55 号，下称“**上海 LDT 试点文件**”）。国家 LDT 试点文件和上海 LDT 试点文件的出台意味着我国对 LDT 行业的监管开始进入实施阶段，监管的路径开始走向清晰，对于未来在全国范围内形成更全面、成熟的监管体系有着重要的开拓意义。本文将对国家 LDT 试点文件和上海 LDT 试点文件的重点内容进行介绍，并对两份文件中的共同点与差异之处进行比较，以期对相关从业者提供参考。

LDT，全称为实验室自主研发的检测项目（Laboratory Developed Tests），是一种区别于已经获得上市批准的商业化体外诊断试剂（in Vitro Diagnostic，“IVD”）的产品，最初起源于美国。由于市场上缺少诊断特定疾病的已上市试剂产品，一些临床实验室选择发展和使用 LDT。1988 年，美国国会通过了临床实验室改进修正法案（Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA），在法规层面明确允许临床实验室研发和使用 LDT。

在我国，对于 LDT 的学术定义可以参考 2015 年国家卫生和计划生育委员会发布的《测序技术的个体化医学检测应用技术指南（试行）》中的表述，即“仅在实验室内部使用、不外售给其他实验室或医疗机构、但结果可以用于指导临床诊疗的检测项目”。

在 2000 年发布的《医疗器械监督管理条例》中，第十条曾规定“医疗机构根据本单位的临床需要，可以研制医疗器械，在执业医师指导下在本单位使用”，该条款在行政法规层面首次对 LDT 业务予以合法性认可。然而，在 2014 年及 2017 年修订的《医疗器械监督管理条例》中，该条文被删除。因此，在较长的一段时间内，虽然实践中也存在部分医疗机构从事提供 LDT 业务，但其法律和行政法规层面的依据却并不坚实。

¹ 实习生孙舒闻、王乐怡对本文的写作亦有贡献。

2021年后，现行有效的《医疗器械监督管理条例》（2021年版）第五十三条规定，“对国内尚无同品种产品上市的体外诊断试剂，符合条件的医疗机构根据本单位的临床需要，可以自行研制，在执业医师指导下在本单位内使用”。至此，LDT业务在行政法规层面终于有了合法性的正式依据，开启了我国LDT行业发展与监管的新篇章。然而，该条规定较为概括和笼统，对于“国内尚无同品种上市”的认定、“符合条件的医疗机构”的范围、“在执业医师的指导下”的理解、“自行研制”与“本单位”的边界等问题均不够明确，导致了实践中的许多争议与困惑，亟需进一步澄清。文首介绍的一系列新规即为行业提供了监管的思路与方向。下文我们将给读者梳理国家LDT试点文件和上海LDT试点文件的重点内容。

一、试点方案概览与监管分工

（一）发文机构与文件位阶层次

国家LDT试点文件的发文机构是国家药监局综合和规划财务司与国家卫健委办公厅，是由国家级主管部门直接发文。虽然其中明确列举的试点医疗机构范围均在北京，但从该文件的收函单位来看，试点工作的开展不仅面向北京，也面向上海。上海LDT试点文件则由上海市药监局与上海市卫健委联合发布，是基于国家LDT试点文件的基础上，针对上海地区作出的具体实施方案。

（二）监管职责分工

国家LDT试点文件中对各方主管部门的监管职责分工予以明确：

- 在中央与地方的监管分工上，由国家级主管部门（国家药监局会同国家卫健委）负责组织试点管理工作，由省级主管部门在各自行政区域内负责具体监管工作；
- 在药监局与卫健委的监管分工上，依然延续了既往的监管思路：药监局主要负责对产品的监管，包括试点产品的备案与备案后的产品质量监督管理；卫健委主要负责对医疗机构的监管，包括对试点医院使用试点产品的行为的监督管理。

此外，国家LDT试点文件与上海LDT试点文件中均强调了试点医院应对自制试剂质量安全和临床使用安全承担主体责任。

（三）试点方案任务及预期成果

总体而言，试点方案强调了要满足临床急需、保护患者权益，要落实医疗机构的主体责任，在北京与上海开展试点活动的目的是要形成可复制的管理路径和具体要求，从而为在全国范围内建立相关制度奠定基础。不过，本次试点方案依然是十分谨慎和小范围的。无论是国家LDT试点文件还是上海LDT试点文件，均将试点医疗机构范围仅限于医院，而不包括第三方医学检验实验室。此前上海市卫健委在2022年发布的《关于开展上海市公立医院高质量发展试点工作的通知》指出，“有条件的医院可按照有关规定开展自行研制体外诊断试剂试点”，为LDT试点工作指明宏观方向，且该通知的附件中列举的试点医院多达几十家。本次上海LDT试点文件则规定了小范围具体落地措施，仅列举了4家医院作为试点单位。

尽管本次发布的试点方案中尚未将第三方医学检验实验室纳入试点机构范围，但是我们理解，按照《医疗器械监督管理条例》第五十三条的规定，如果第三方医学检验实验室获得了《医疗机构执业许可证》，则其作为合法的医疗机构依然能够继续探索合规开展LDT业务的路径。我们也期待未来有更多的医院和第三方医学检验实验室被纳入到LDT试点的范围中，以满足临床检测的实际需要。

另外，值得一提的是，与最近大火的真实世界数据（RWD/RWE）相关，国家 LDT 试点文件与上海 LDT 试点文件中均提到了要探索 LDT 使用过程中产生的临床数据应用于 IVD 注册申报的路径，形成临床意义明确、受益明确的 LDT 向 IVD 转化模式。可见，由 LDT 向 IVD 转化的创新发展模式得到了明确支持和鼓励。实践中，LDT 业务发展的一大原因就是为了解决 IVD 产品注册周期长、来不及满足临床需求的缺口，从而作为传统 IVD 产品的有益补充。IVD 产品作为已经获得上市许可、能够大规模生产使用的商业化产品，其安全性更为可靠，依然应当是检测服务行业的主流。因此，鼓励 LDT 向 IVD 转化的创新发展模式，实际上也是将 LDT 作为 IVD 的前置过渡，有助于推进相关产品合理有序的研发进展。

此外，上海 LDT 试点文件中还提及了要优先满足试点医疗机构对罕见疑难病诊治、出生缺陷诊断等部分临床需求，明确了 LDT 业务的侧重点与鼓励方向。

二、试点医院和品种范围

（一）试点医院范围与要求

国家 LDT 试点文件中将北京协和医院、北京医院、中日友好医院、中国医学科学院肿瘤医院、中国医学科学院阜外医院和北京大学第一医院共 6 家医院列为试点医疗机构。上海 LDT 试点文件中将复旦大学附属肿瘤医院、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、复旦大学附属中山医院和上海交通大学医学院附属瑞金医院共 4 家医院列为试点医疗机构。

国家 LDT 试点文件与上海 LDT 试点文件中均对试点医院在人员配备、管理机制等方面提出了要求，其中的重点内容具体可以总结为以下几点：

1. 在人员配备方面：

- 试点医院的主要负责人对自制试剂的研发、制备和使用工作全面负责；
- 配备自制试剂项目负责人和质量负责人。二者均须为本单位专职人员，且上海 LDT 试点文件中进一步明确二者不得兼任的要求；
- 项目负责人负责自制试剂项目的立项、研究、验证、制备、使用等运行管理工作；和
- 质量负责人负责自制试剂质量管理体系的建立与运行、产品放行等质量管理工作。

2. 在机构管理机制方面：

- 设置必要的内部管理机构，具备相应的人员、场地、条件和能力；
- 建立相应的质量管理体系和内部审查制度；
- 设置相应的学术审查机构和伦理委员会；
- 建立防范自制试剂使用风险的管理机制，包括不良事件监测机制；
- 建立自制试剂信息管理系统，对自制试剂的研发、制备和使用进行全程追溯和动态管理；和
- 具有相应的诊疗科目和执业医师。

（二）伦理审查之外的学术审查

值得注意的是，试点方案中除了要求试点医疗机构按照《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》以及《医疗器械临床试验质量管理规范》等规定的相关要求设立伦理委员会进行伦理审查以外，还要求医疗机构建立**学术审查制度**对 LDT 项目的必要性、科学性、安全性等进行审查。上海 LDT 试点文件中具体指出，学术审查机构人员组成应当与所开展 LDT 研发、制备相适应，并由临床、检验、管理等不同专业的具有副高级以上专业技术职务的人员组成。开展学术审查的内容包括但不限于：

- 是否具有科学性和可行性，临床应用具有不可替代性；
- 是否能够保证安全、有效和质量可控；
- 是否具备开展自制试剂的条件和能力；
- 是否对可能存在的风险建立防控措施；
- 是否建立使用过程的质量控制措施；和
- 制备过程是否能符合质量管理体系相关要求。

从人员组成的规定来看，学术审查机构应当由临床、检验、管理等不同专业的具有副高级以上专业技术职务的人员组成，而伦理委员会根据《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》的规定，则主要由生命科学、医学、生命伦理学、法学等领域的专家和非本机构的社会人士组成。因此，两者从人员构成上存在一定的差异，我们理解，如果想要用同一个机构分别承担学术审查机构和伦理委员会的职责，则需要有相应的人员符合两者分别的要求。

（三）试点品种范围

根据《医疗器械监督管理条例》第五十三条的规定，LDT 产品应当是“国内尚无同品种产品上市”的体外诊断试剂，但管理条例并未阐明“国内尚无同品种产品上市”的具体判断标准和判断主体。国家 LDT 试点文件和上海 LDT 试点文件在《医疗器械监督管理条例》的基础上，补充了对试点品种相关产品的质量监管要求，明确了“国内尚无同品种产品上市”的**判断标准**和**判断主体**，并规定以指导目录的形式对试点品种范围进行监管。

- 就**品种判断标准**而言，试点文件明确了判断是否属于同品种产品的标准在于是否在于技术原理、预期用途方面存在实质性差异或者产品临床性能存在根本性改进，在临床诊断应用方面具有明显区别或产生新的临床诊断应用价值产品；
- 就**品种判断主体**而言，根据试点文件，由国家药监局会同国家卫健委指导技术机构组织专家论证决定；
- 就**指导目录监管路径**而言，试点文件规定试点医疗机构应通过省级药监局报送试点品种，国家药监局会同国家卫健委组织专家论证并形成试点品种指导目录，以规范 LDT 试点工作；
- 就**补充质量要求**而言，试点文件要求试点品种相关产品的技术成熟、临床意义明确，并有国内外临床诊疗指南推荐或者临床研究表明临床应用条件。

此外，相较国家 LDT 试点文件，上海 LDT 试点文件进一步明确了试点机构向药监局报送试点品种

的具体资料要求，实操性强。

三、试剂产品的使用要求

试点方案对医疗机构研制使用的具体试剂产品进行备案管理，并针对研发制备和使用管理等方面梳理了细致的监管规则，试点医疗机构在使用 LDT 产品时应当严格遵循，试点外医疗机构同样可以注意相关监管要点并适当参照执行。

（一）试剂产品备案管理

在试点品种遵循目录管理的基础上，试点文件规定医疗机构研制使用 LDT 产品前应当向所在地省级药监局申请备案。试点文件进一步细化规定了产品备案管理的诸多要求，包括需要提交的具体备案资料、监管备案程序、备案信息变化时的变更备案要求、不存在临床使用需要或出现重大安全风险等情形下的取消备案要求。

如前文所述，试点产品备案工作主要由省级药监局负责，但省级卫健委同样是 LDT 业务监管的重要主体。根据试点文件的规定，省级药监局应当及时将备案信息报送国家药监局、通报同级卫健委。此外，上海 LDT 试点文件特别规定，虽然试点产品由省级药监局进行备案，但药监局将会同同级卫健委在备案前开展审核评估。此外，省级药监局和省级卫健委在试点产品备案后监督检查方面仍然分别有着重要的监督管理职责。国家 LDT 试点文件和上海 LDT 试点文件都细致地规定了省级药监局和省级卫健委对行政区域内试点产品备案后监督检查工作的检查内容、检查时间点和互相及时通报要求，可见监管的重视态度。

1. 药监局备案后检查的内容和时间点：

- 检查内容：检查备案资料是否符合要求、研制产品与备案资料是否相符、研究制备过程是否符合生产质量管理规范（GMP）等问题；
- 检查时间点：备案后 3 个月内对备案产品开展现场核查，试点开展后（上海 LDT 试点文件规定为备案后）第 6 个月和第 12 个月对试点医院分别开展不少于一次监督检查；

2. 卫健委备案后检查的内容和时间点

- 检查内容：检查医疗机构是否符合资质条件要求、是否按照要求使用试剂产品；
- 检查时间点：试点开展（上海 LDT 试点文件规定为备案后）第 6 个月和第 12 个月内分别对医疗机构开展检查。

（二）试剂产品制备要求

根据试点文件规定，医疗机构自行制备试剂产品时，应当符合医疗器械生产质量管理规范（GMP）要求，保证试剂质量管理体系有效运行，严格按照经备案的自制试剂产品技术要求制备产品，保证自制试剂符合产品技术要求。我们理解，试点文件对于医疗机构的医疗器械生产质量管理规范和管理体系（GMP）的要求比较严格，实践中医院可能难以满足相应监管要求，因此大概率需要通过委托制备的方式进行。

除自行制备试剂外，试点方案创设性地规定了 LDT 产品的委托制备制度。《医疗器械监督管理条例》第五十三条规定，LDT 产品由医疗机构“自行研制”。在此基础上，国家 LDT 试点文件和上海 LDT

试点文件创设性地规定了 LDT 产品的委托制备制度，即医疗机构可以自行制备也可以委托符合资质的医疗器械生产企业制备 LDT 产品。相较于国家 LDT 试点文件，上海 LDT 试点文件在委托制备方面的制度探索更进一步。根据国家 LDT 试点文件，试点医院应当自行研究、制备试剂，仅在自身确不具备制备能力的情况下可以委托制备；上海 LDT 试点文件则明确，试点医院应当且仅需具备自行研发试剂的能力，可以自由委托符合资质的医疗器械生产企业制备 LDT 产品。在委托制备时，需要注意以下要点：

1. 受托制备的医疗器械生产企业资质：

- 具有医疗器械生产许可证且生产范围包括第二或第三类体外诊断试剂；
- 具备同类体外诊断试剂生产经验；

2. 委托合同和质量协议安排：

- 医疗机构应当与受托生产企业签订委托合同和质量协议，明确双方关于自制试剂质量安全等方面的权利、义务；

3. 医疗机构的责任义务：

- 监督管理受托生产企业的制备过程；
- 对受托生产企业制备试剂质量负责；

4. 受托生产企业的责任义务：

- 依据法律法规、医疗器械生产质量管理规范（GMP）、强制性标准、产品技术要求、委托合同和质量协议组织制备；
- 对制备行为负责；
- 接受委托方监督。

试点文件进一步提出了试剂产品的放行临床使用要求，规定由医疗机构负责成品放行，建立产品放行使用规程，明确放行标准和条件，试剂产品仅在经授权的放行人员按照质量管理体系要求审核确认后，方可应用于临床。

（三）试剂产品使用管理要求

根据国家 LDT 试点文件规定，试剂产品的具体使用要求包括在执业医师的指导下、配套医疗器械注册/备案合规、建立健全患者权益保护与风险控制、不良事件处理机制、向省药监局履行产品使用情况的定期报告义务。上海 LDT 试点文件的规定相较国家 LDT 试点文件的规定更为细致、严格，补充规定了医疗机构处理不良事件时的必要召回义务，并要求医疗机构建立自制试剂研发、制备、使用记录制度，保存相关文件记录不少于 3 年。

尤为值得注意的是，上海 LDT 试点文件规定，本机构的范围不包括医联体、医疗集团的其他医疗机构；自制试剂应当仅在本医疗机构内使用并在包装标签上清晰标识。《医疗器械监督管理条例》第五十三条规定 LDT 产品仅能在“本单位内部使用”但并未明确其含义范围，备受业界的关注。行业实践中常见同一集团内研发主体和医疗机构分立但合作开展 LDT 业务、医疗机构与外包独立医学实验室合作开展 LDT 业务、医疗机构与企业合作共建院内实验室开展 LDT 业务等不同的业务模式，该等模式的

合规性很大程度上取决于监管政策对于“本机构内”、“本单位内”范围的理解，因而对 LDT 业务开展而言具有重要意义。可以看到，上海 LDT 试点文件目前的监管思路比较严格，允许的产品使用范围仅限于医疗机构本身。我们理解在 LDT 试点工作开展初期，监管部门可能偏向采取更为谨慎保守的监管路径，在监管制度探索发展成熟的过程中，相应规定可能进行灵活的调整，我们亦将持续关注。

四、结语

鉴于 LDT 在临床实践中的巨大需求，近年来，我国对于 LDT 监管政策的探索已经进入新的阶段。在北京和上海试行的试点方案无疑为成熟的 LDT 监管体制建设提供了重要的制度蓝本，也为未来的制度探索铺开了道路。尽管目前出台的 LDT 业务试点政策整体比较谨慎，但我们理解这是符合我国现阶段 LDT 业务监管经验的选择，有助于在风险可控的情况下探索发展 LDT 完善的监管政策，我们也对未来的成熟 LDT 监管体系建设充满期待。我们相信，随着实践的检验和经验的积累，未来的政策铺开时将会更加灵活开放，以满足不同地区和不同企业的需求。

同时，国家 LDT 试点文件和上海 LDT 试点文件为合规开展 LDT 业务提供了诸多指导，在 LDT 监管政策不断成熟发展的情况下，我们建议试点医疗机构外的企业在开展 LDT 业务时，同样应当充分认识到业务监管合规的重要性，提前在机构人员配备、管理机制建设、试剂品种与产品选择、产品制备与使用规范等方面做好准备，在充分了解并适当参照前述监管规定的基础上制定相应的管理制度和流程并执行，争取先发优势，为未来发展先行奠定坚实的合规基础。

特别声明

汉坤律师事务所编写《汉坤法律评述》的目的仅为帮助客户及时了解中国或其他相关司法管辖区法律及实务的最新动态和发展，仅供参考，不应被视为任何意义上的法律意见或法律依据。

如您对本期《汉坤法律评述》内容有任何问题或建议，请与汉坤律师事务所以下人员联系：

顾泱

电话： +86 21 6080 0505

Email: aaron.gu@hankunlaw.com