



# 亞法貝德生技電子報

## 公司新聞

本司張執行長應工業局委託工研院舉辦「優勢與利基醫材整合加值計畫—歐盟新醫療器材法規府到實務工作坊課程」邀請，於本月 9/10 講授「臨床評估之文獻檢索與實作」與「歐盟臨床評估計畫與臨床評估報告(CER)撰寫說明」，已順利圓滿達成。當天上午場引導學員設定關鍵字與學習檢索技巧，並透過臨床評估文獻檢索範圍、識別與評析說明，以實例歸納檢索結果，並評價文獻對產品影響之重要性。下午場以 MEDDEV 2.7.1 Rev.4 及其附錄說明臨床評估計畫內容、臨床評估概述、臨床評估執行、臨床評估報告撰寫技巧，並與學員討論常見困難點及因應解決方式。學員利用筆記型電腦完成知名醫材案例檢索，與各國醫材不良事件資料庫統計，同時也反映文獻檢索與評價整理深具挑戰性，這也正是本次課程舉辦的必要性。

本期電子報收錄歐盟醫療器械協調小組(MDCG)資訊，根據第 745/2017 號條例第 105 條所制定之參考指引，提供給各界參考範本。另外收錄 UK MHRA 於 9/1 發布自 01/01/2021 起醫材監管相關指引，與衛福部於 2020 年 7 月 16 日公告訂定「伴隨式體外診斷醫療器材技術基準」。本期也報導剛在 FDA 獲得 De Novo 上市許可之 Streck Cell-Free DNA BCT 之相關試驗，歡迎各界參考。

亞法貝德生技歡迎各界投稿與諮詢指教! [alfabetacro.com](http://alfabetacro.com)



工研院生醫所受試者招募，詳情請參閱本公司官網!

<http://www.alfabetacro.com/consent/>



### 「微創式顱內 OCT 術中輔助引導系統」技術意見調查

#### 1. 研究簡介

工研院生醫所團隊開發以光學同調斷層掃描(optical coherence tomography, OCT)來作為深腦刺激術之術中定位之輔助引導系統，可提供醫護人員較為豐富之定位資訊，因而提高術中定位之準確度並降低所需時間。期盼您能完成下列問卷，提供寶貴意見，感謝您的配合。

#### 2. 研究目的

- (1)主要目標—了解參與過DBS之神經內/外科醫師對於微創式顱內 OCT 術中輔助引導系統的了解與使用意願。
- (2)次要目標—收集了解參與過DBS之神經內/外科醫師對於現行DBS以及術中定位MER之滿意度與意見。

#### 3. 研究執行期間: 109年5月~109年10月。

#### 4. 研究對象: 神經內/外科醫師。



網路問卷連結 QR Code

<https://www.surveycake.com/s/eZVK4>

#### 5. 研究方法

透過網路問卷，收錄資料包含以下項目：(1)基本資料：年齡、性別、電子信箱、聯絡電話(選填)；(2)對於深腦刺激術以及現行術中定位MER是否了解以及滿意；(3)對於微創式顱內 OCT 術中輔助引導系統之了解與嘗試之意願。

#### 6. 受試者個人資料保護機制

這是一份匿名的網路調查研究，對於您因參加本活動而由本處取得，並於活動目的範圍內運用的個人資料，必將善盡保密之責。本問卷依據個資法蒐集、處理及利用您的個人資料包含識別個人年齡、性別、電子郵件地址、聯絡電話(選填)等。

#### 7. 試驗主持人與聯絡人姓名及地址

主持人: 江鴻志 單位: 工研院生醫所  
聯絡人: 羅時斌 單位: 工研院生醫所 電子郵件 SBLuo@itri.org.tw

#### 8. 研究資料之保存期限及運用規劃

2020/5/1~2020/10/31 本案委託亞法貝德生技協助於期間資料庫管理與建置。  
2020/11/1~2023/11/30 將交由工研院生醫所計畫團隊維護管控，資料保存年限為三年。



## ■ MDCG

◇ 歐盟醫療器械協調小組 (MDCG) 根據第 745/2017 號條例第 105 條通過的具有法律約束力的指導文件，其目標是確保在歐盟範圍內統一實施該條例的相關規定。

✓ [https://ec.europa.eu/health/md\\_sector/new\\_regulations/guidance\\_en](https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en)

◇ EUDAMED actor: 根據 MDCG 決定，歐盟已確認其準備從 2020 年 12 月 1 日開始部署 EUDAMED 演練者註冊模組。MDCG 強烈鼓勵會員國相關人員使用演練者註冊模組，包括演練者將單個註冊號 SRN 用作 MDR 中規定的內容。演練者應盡量避免雙重註冊，應該考慮獲得 SRN 的參與者符合演練者註冊要求，如製造商、經授權代表、進口商、生產商。

✓ [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md\\_sector/docs/2020-15-position-paper-actor-registration-module\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/md_sector/docs/2020-15-position-paper-actor-registration-module_en.pdf)

## ■ TFDA

◇ 衛福部於 2020 年 7 月 16 日公告訂定「伴隨式體外診斷醫療器材技術基準」。TFDA 建議臨床前測試應與國內已核准上市或美國、日本、加拿大、瑞士、澳洲及歐盟中至少一國核准上市之同類產品進行比對測試。若無同類產品可供比對測試，可依序擇一使用下列替代方案：(1) 與參考方法(reference method) 進行比對測試。(2) 符合採認標準或其他國際標準。(3) 普遍接受的產業測試方法。針對臨床性能評估，宜使用隨機對照試驗(randomized controlled trial, RCT)之研究設計。若採用其他試驗設計，例如採用特殊方法試驗設計，則須說明採用該試驗設計的合理性。單臂研究 (single arm study) 與比對測試 (comparative testing) 進行時，也需考量是否滿足使用條件集合式指標、反應參數，及應用適合的統計方法與制定允收條件。

✓ <https://www.fda.gov.tw/TC/siteListContent.aspx?sid=310&id=33957>

## ■ UK MHRA

◇ UK MHRA 於 9/1 發布自 01/01/2021 起醫材監管相關指引，其中 MHRA 將持續作為監管機構，現有的 CE Marking 將維持有效到 06/30/2023，之後將會需要 UKCA mark。自 01/01/2021 起 UK 上市的醫材會需要項 MHRA 註冊，並依據器材分類分級不同而有不同的寬限期。UK 境外的製造商將會需要建立 UK Responsive Person。詳情請見下方網址。

✓ <https://www.gov.uk/guidance/regulating-medical-devices-from-1-january-2021#the-role-of-the-mhra>



## Streck Cell-Free DNA BCT 允許長時間保存後的 cfDNA 檢測

血液中的 cell-free DNA (cfDNA) 已經被報導具有多種診斷用途的價值，例如癌症患者的病程監控，或是孕婦的產前檢測等等<sup>1</sup>。但是 cfDNA 在血清中的比例不高，而且由於血球細胞破裂造成的 genomic DNA (gDNA) 釋放到血清中，使其 DNA 總量上升但卻可能遮蔽原先作為分析標的的 cfDNA<sup>2</sup>。因此用於 cfDNA 檢測的血液採集程序需要有特殊的考量。原先已經獲得 CE 標示的 Streck Cell-Free DNA BCT (blood collection tube) 在今年 8 月 7 日經由 De Novo 途徑獲得 FDA 上市許可 (DEN200001)，依據其 IFU 可以在採血後常溫(6-37°C)保存長達 14 天，仍可進行 cfDNA 或是 gDNA 相關分析。另外用於循環腫瘤細胞(circulating tumor cells, CTCs)的分析則可在 15-30°C 保存達 7 天。

目前為止，已有多項臨床試驗證明 Streck BCT 維持 cfDNA 的含量在樣品長時間保存後仍與現採相當的能力。在一項包含 10 位乳癌轉移病患的試驗中，使用 Streck BCT 在室溫保存 2 天後，血液中的循環腫瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 含量仍和保存 2 小時的樣品沒有顯著差異，且來自細胞的 DNA 含量沒有顯著變化。但是同樣保存條件下使用 K2-EDTA BCT 則會發現 ctDNA 含量顯著降低，且來自細胞的 DNA 含量增加<sup>3</sup>。Warton *et al.* 的試驗則是發現類似結果，但保存時間延長為 4 天<sup>4</sup>。以上兩個試驗顯示出 Streck BCT 在維持 cfDNA 含量的能力比 K2-EDTA 更好。

另外兩項試驗則加入 Roche BCT 對比。在一項包含 6 名健康受試者的試驗中的採血後第 14 天，Streck BCT 雖然 gDNA 污染比 Roche BCT 高，但仍遠優於 K2-EDTA 採血管 (11.49 VS 2.73 VS 449.85)<sup>2</sup>。另外 Parackal *et al.* 的試驗則發現：20 位健康受試者使用 Streck BCT 的採血樣品在室溫存放 14 天後分離出的 cfDNA 濃度仍與現採樣品無顯著差異，而使用 Roche BCT 的採血樣品僅能保持 4 天<sup>5</sup>。



產  
業  
新  
知

除了 cfDNA 含量的保存能力，有兩項試驗則是檢驗 Streck BCT 保存 cfDNA 的品質。在包含 14 位受試者的試驗中，使用 Streck BCT 所得的 cfDNA，其 long fragments 比例比使用 K2-EDTA BCT 低(完整性較高)<sup>6</sup>。在 Sherwood *et al.* 包含 20 位有抽煙史的肺腺癌患者的試驗中，使用 Streck BCT 在採血後室溫存放 3 天沒有顯著 DNA 污染發生，同時偵測 *KRAS* mutation 的能力仍有 80%。使用 K2-EDTA BCT 在同條件下會則發現顯著 DNA 污染，並且偵測 *KRAS* mutation 的能力下降 50%<sup>7</sup>。

由於孕婦血液中的 cfDNA 含有來自胎兒的 DNA (cell-free fetal DNA, cffDNA)，因此還可以用於非侵入性的產前檢測(NIPT)<sup>8</sup>。在包含 120 名懷有一個男嬰的孕婦的試驗中，使用 Streck BCT 對孕婦採血保存 5 天後所偵測到的 Y 染色體基因 *SRY* DNA copy number 仍與現採相當 (33.4 VS 33 copies/ml)，且 cfDNA 總量不變。相較之下，使用 K3-EDTA BCT 在相同保存條件下 *SRY* DNA copy number 降低(25.9 VS 31 copies/ml)，且 cfDNA 總量上升<sup>9</sup>。另一項包含 20 名孕婦的試驗也發現類似的結果<sup>8</sup>。Fernando *et al.* 的試驗結果則證明使用 Streck BCT 存放後獲得的 cffDNA 足以進行後續試驗。在 20 名懷孕前 3 個月的孕婦中，使用 Streck BCT 對孕婦採血保存 14 天後偵測到的 cffDNA 以及 cfDNA 均與現採無顯著差異。相較之下，使用 K3EDTA BCT 在相同保存條件下 24 小時後 cfDNA 顯著上升，cffDNA 顯著下降。同時使用使用 Streck BCT 獲得的 cffDNA 可以經由全基因組放大(WGA)成功放大 80 倍<sup>10</sup>。

以上的 9 項試驗顯示 Streck Cell-Free DNA BCT 可以在長時間室溫保存採血樣品後仍維持相當的 cfDNA 數量與品質以進行後續分析，因而降低了相關程序的困難程度。



### 參考文獻

1. Alborelli I, *et al.* (2019) Cell-free DNA analysis in healthy individuals by next-generation sequencing: a proof of concept and technical validation study. *Cell Death & Disease*. 10(7):1 – 11.
2. Zhao Y, *et al.* (2019) Performance comparison of blood collection tubes as liquid biopsy storage system for minimizing cfDNA contamination from genomic DNA. *J. Clin. Lab. Anal.* 33(2):e22670.
3. Kang Q, *et al.* (2016) Comparative analysis of circulating tumor DNA stability In K3EDTA, Streck, and CellSave blood collection tubes. *Clin. Biochem.* 49(18):1354 – 60.
4. Warton K, *et al.* (2017) Evaluation of Streck BCT and PAXgene Stabilised Blood Collection Tubes for Cell-Free Circulating DNA Studies in Plasma. *Mol Diagn Ther.* 21(5):563 – 70.
5. Parackal S, *et al.* (2019) Comparison of Roche Cell-Free DNA collection Tubes to Streck Cell-Free DNA BCTs for sample stability using healthy volunteers. *Pract Lab Med.* 16:e00125.
6. Sorber L, *et al.* (2019) Circulating Cell-Free DNA and RNA Analysis as Liquid Biopsy: Optimal Centrifugation Protocol. *Cancers (Basel)*. 11(4): 458.
7. Sherwood JL, *et al.* (2016) Optimised Pre-Analytical Methods Improve KRAS Mutation Detection in Circulating Tumour DNA (ctDNA) from Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *PLoS ONE*. 11(2):e0150197.
8. Wong D, *et al.* (2013) Optimizing blood collection, transport and storage conditions for cell free DNA increases access to prenatal testing. *Clin. Biochem.* 46(12):1099 – 1104.
9. Wang Q, *et al.* (2015) Real-time PCR evaluation of cell-free DNA subjected to various storage and shipping conditions. *Genet. Mol. Res.* 14(4):12797 – 804.
10. Fernando MR, *et al.* (2010) A new methodology to preserve the original proportion and integrity of cell-free fetal DNA in maternal plasma during sample processing and storage. *Prenat. Diagn.* 30(5):418 – 24.