



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

外泌體檢測技術在癌症診斷之應用與法規考量

顧國暉¹

前言

外泌體(Exosomes)為源自存活細胞，攜帶多種蛋白質、核酸片段等訊號因子之胞外體(Extracellular vesicles, EVs)，其扮演細胞間訊息傳遞，以及調控鄰近或遠端標的細胞之重要媒介，同時外泌體之訊息因子組成，也反映細胞當下的基因表現狀況。有鑑於前述特性，探討外泌體所含各種訊息因子與疾病之臨床關聯性，並篩選出適合作為特異性生物標記進行疾病檢測或診斷，成為目前備受矚目的研究趨勢。

近年已有相關研究成果佐證，以 EVs 作為特定類型癌症檢測標的之可行性，顯示外泌體檢測技術對於癌症診斷具有潛在臨床效益，應有機會發展為新興腫瘤液態切片檢測，有助於癌症之早期診斷或監控。本文旨在依據現有外泌體檢測技術與研究成果，相較於市面上其他技術的運用，分析其於癌症診斷之潛在優勢，並探討該技術應用於實驗室開發檢測(LDTs)以及設備試劑等醫療器材上市，可能需要之臨床前性能評估與相關法規考量。

臨床癌症檢測標的之發展現況

癌症之診斷主要是透過傳統組織切片檢查，直接採樣實質組織評估其惡性程度，並藉由偵測特定基因位點突變評估患者可能適用之治療方式；然而傳統組織切片檢查常受限於檢體取得不易、實質腫瘤之位置、大小與腫瘤異質性等因素，雖是確認癌病變的利器，但不易應用於癌症早期診斷、預測或遠端轉移監控等用途(如表一)。為提升臨床癌症檢測的應用範圍與量能，近年興起液態切片(Liquid biopsy)技術的研發趨勢，試圖以較低侵入性的方式，從周邊血液等體液識別腫瘤相關因子並加以分析，以達到癌症早期診斷、遠端轉移或復發監控等臨床需求。

¹ 財團法人醫藥品查驗中心醫療器材組

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表一、腫瘤液態切片檢測與傳統組織切片檢查之特性比較^[1, 2]

檢測類型	腫瘤液態切片檢測	傳統組織切片檢查
適用檢體	周邊血液或其他體液	實質組織
侵入性	低侵入性	高侵入性
執行難易度	易於重複執行實現即時病程監控	較受限於固定時間點之病程檢測
分析性能	高偽陰性率	低偽陰性率
影響檢驗準確度之潛在因素	腫瘤相關因子之表現量與半衰期、內源或外源性干擾因子等	腫瘤異質性等
臨床應用	可實現癌症早期檢測等應用	為癌症確認之標準方法

目前液態切片檢測主要以周邊血液的循環腫瘤細胞(Circulating tumor cells, CTC)與循環腫瘤 DNA (Circulating tumor DNA, ctDNA)為分析標的，檢測特定基因之表現或位點突變，評估癌症之病程或轉移情形，以及後續之用藥或預後預測。相較於 CTC 與 ctDNA 等標的，胞外體(Extracellular vesicles, EVs)因具有一些潛在優勢，也逐漸被視為腫瘤液態切片檢測之潛力分析標的。以採檢難度而論，EVs 於周邊血液的數量(約 $>10^9$ vesicles / ml)遠大於 CTC^[3]，且存在於其他多種類型體液，整體可取得性高於 CTC。另一方面，EVs 的來源是存活細胞，相對於即將凋亡細胞之腫瘤細胞釋出的 ctDNA，較能即時反映來源細胞之基因表現狀況，較有機會實現癌症早期診斷或監控^[3, 4, 5]。目前已有相關文獻分析 CTC、ctDNA、外泌體(Exosome) (EVs 的子群體之一，將在本文後段內容進行介紹)，作為腫瘤液態切片檢測標的之優勢與劣勢(如表二)，可供有意研發相關檢測技術之學研先進參考。

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表二、循環腫瘤細胞(CTC)、循環腫瘤 DNA (ctDNA)、外泌體(Exosomes)作為腫瘤液態切片檢測標的之優缺點比較^[6, 7]

檢測標的類型	優點	缺點
CTC	適用於癌細胞之型態與基因表現狀況評估、功能性檢測	低表現量、低專一性、難以建立標準化流程、受限於 CTC 異質性
ctDNA	高靈敏度、更新(renewal)迅速、反映腫瘤特異性基因變異	低表現量、易受其他游離 DNA 干擾、不適用功能性檢測
Exosomes	高靈敏度、血中濃度高、攜帶多種訊息因子、高穩定度	分離或純化不易、難以建立標準化流程、難以分離特定 EVs 子群體、不適用功能性檢測

胞外體之特性及於癌症病理機轉所扮演的角色

依據國際胞外體學會 (ISEV) 出版之 Minimal Information for Studies of Extracellular Vesicles 2018 (MISEV 2018) · EVs 被定義為「由細胞自然釋出，無法複製(不具細胞核)的雙層脂質結構顆粒」^[8]。源自生成機制、來源細胞等的差異，EVs 的異質性(Heterogeneity)往往表現在其多樣之顆粒大小與其內之訊息因子組成。由於 EVs 攜帶之來源細胞核酸、脂質、蛋白質、代謝物等多種訊息因子之特性(如表三、圖一)，可能在細胞間扮演訊息傳遞與基因表現調控之重要媒介；而 EVs 雖具有細胞間訊息傳遞的功能，其也攜帶細胞內不需要的生物分子，扮演將其釋放至細胞外的「垃圾袋」角色^[3, 5, 9]。

台灣藥物法規
資訊網法規公告台灣藥品
臨床試驗資訊TFDA 藥物
食品安全週報致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表三、胞外體之潛在訊息因子類型^[3, 5, 9]

核酸
DNA (如 : Genomic DNA, Mutated DNA 等) ²
RNA (涵蓋但不限於 mRNA, miRNA, lncRNA, piRNA, circRNA 等類型)
脂質
Ceramides, Cholesterol, Sphingomyelin
蛋白質
Tetraspanins (如 CD9, CD63, CD81), Adhesion molecules (如 Integrins), Antigen presentation (如 MHC class I and II / peptide complex)等、 MVB biogenesis proteins (如 Tsg101, Alix, Rab), Growth factors and cytokines, Signaling proteins, Cytoskeleton components (如 Actins, Cofilin-1, Moesin, Myosin, Tubulins, Vimentin), Transcription and translation (如 Histone, Ribosomal proteins), Metabolic enzymes, Chaperones, Death receptors (如 FasL), Iron transporter (如 Transferrin)等
代謝物
Amino acids (如 Glutamate), Lactate, Glycolysis intermediates, Tricarboxylic acid (TCA)-cycle intermediates, ATP, Leukotrienes, Prostaglandins 等

已知 EVs 之生成機制主要有二，其一是源自細胞膜內陷形成之初級內體(Early endosomes)，歷經訊息因子包覆與腔內小泡(Intraluminal vesicles, ILVs)成形，轉變為多囊泡體(Multivesicular bodies, MVBs)與細胞膜融合，最終釋出內部的 ILVs 至胞外，這些被釋出的 ILVs 即被稱為外泌體(Exosomes)，是主要的 EVs 子群體；另一類是直接源自細胞膜，藉由細胞膜蛋白、磷脂質、細胞骨架之重新分布與重組，形成微囊泡(Microvesicles, MVs)、膜外泌體(Ectosomes)等其他類型之 EVs 子群體。因應生成機制的差異，不同 EVs 子群體之大小與膜蛋白表現態樣，亦不盡相同(如圖一、圖二)^[3, 5]。

有關不同 EVs 子群體之鑑別，MISEV 2018 考量 Exosomes、Microvesicles 等子

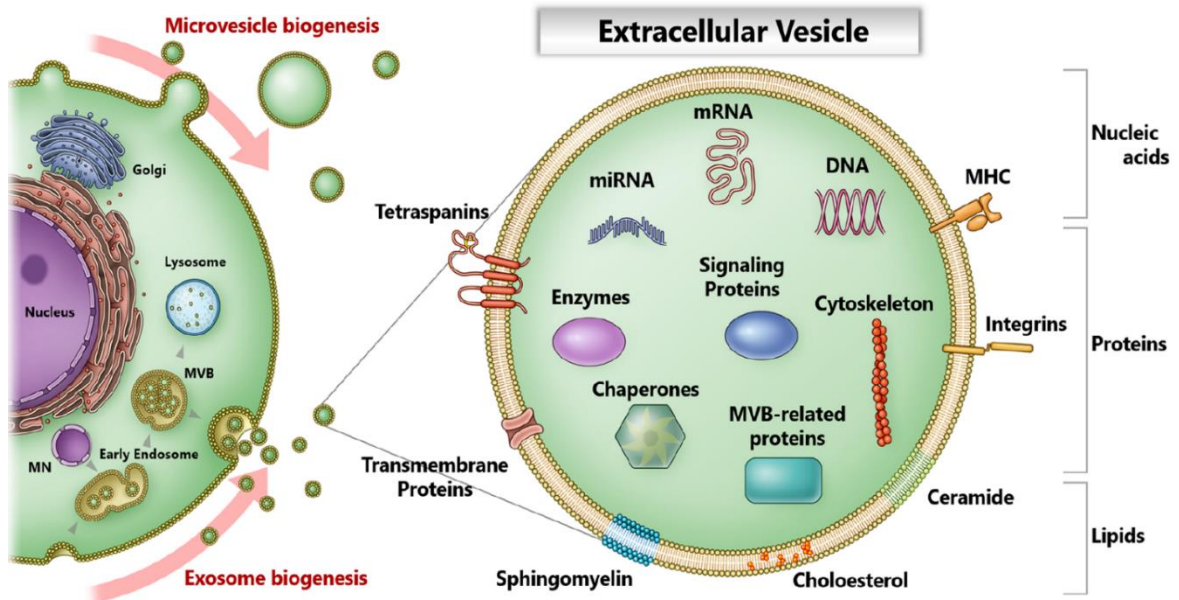
² 有關胞外體內涵蓋 DNA 類型之鑑別，有待相關學術研究之進一步探討與釐清。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

群體名稱，是依據 EVs 之生成機制進行定義，因此不建議在未確認亞細胞來源 (subcellular origin) (如：初級內體等內膜系統、細胞膜) 的情況，直接使用前述子群體名稱界定 EVs 類型。另，由於不同 EVs 子群體之生物標記表現，在學研界尚未達成共識，難以建立特異性生物標記與 EVs 亞細胞來源之關係，MISEV 2018 建議依據 EVs 的物理特性(大小³、密度⁴)、生化特性(膜面蛋白表現⁵)、狀態或來源細胞⁶等進行初步區分 [8]。



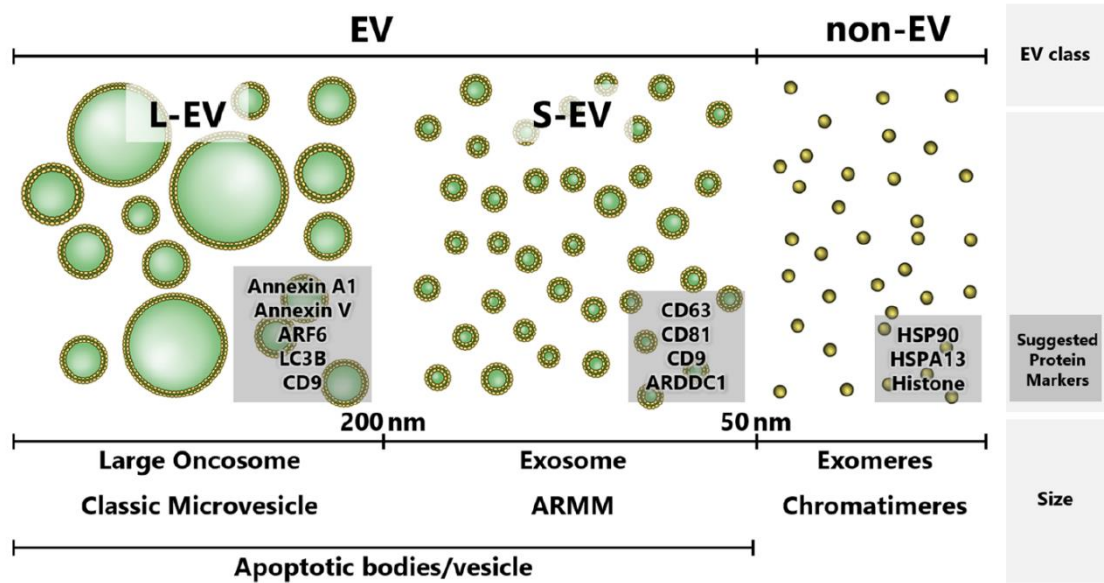
圖一、胞外體之生成機制及外泌體之訊息因子組成^[5]

³ 如粒徑 <200 nm 之 small EVs (sEVs)、粒徑 >200 nm 之 medium/large EVs (m/IEVs)。

⁴ 如低密度、中密度、高密度。

⁵ 如 CD63+/CD81+ EVs、Annexin A5-stained EVs 等。

⁶ 如 Podocyte EVs、Hypoxic EVs、Large oncosomes、Apoptotic bodies 等。



圖二、胞外體子群體之大小與表面蛋白表現態樣^[5]

來源細胞的種類、特性也是影響 EVs 訊息因子組成之重要因素。有鑑於 EVs 訊息因子組成，具有反映來源細胞基因表現狀況之特性，分析其中的訊息因子，將有助於瞭解來源細胞之生理功能或病理狀態。研究成果顯示，源自腫瘤細胞之 EVs 可刺激周圍細胞之癌症相關基因表現，同時具有促進細胞外基質(Extracellular matrix, ECM)重組、血管新生(Angiogenesis)、免疫反應調控、上皮細胞間質轉化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)等效果，說明 EVs 具有調控腫瘤微環境(Tumor microenvironment, TME)，或遠端轉移之特性，於癌症之病理機轉與病程發展扮演重要角色，同時也展示 EVs 作為腫瘤液態切片檢測分析標的之潛在價值^[3, 5]。

現行外泌體檢測技術於癌症檢測之應用

在 EVs 腫瘤液態切片檢測發展期間，建立合適之 EVs 分離或純化方法是目前須克服的首要課題。由於 EVs 子群體與其訊息因子組成之複雜性，不同技術或方法用於 EVs 純化之效果不盡相符，表四列舉常見 EVs 分離方法之適用時機、所需分離時間及其相對



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

優點與缺點^[10]，可供有意開發相關技術或產品之研究單位參考。

在分離或純化流程中，研發團隊須辨別樣本中的 EVs 與其他可被共同分離的非囊泡 (Non-vesicular) 物質(如：辨識參與 EVs 生合成之蛋白質)，方能針對目標 EVs 所攜帶的重要生理或病理訊息因子進行分析(如：特異性生物標記，會因細胞的生理病理變化而產生動態變化)。除了須考量適當的分離方法之外，後續應選用合適的多體學(multiomics) 分析與統計方法，搭配適當的試驗設計加以驗證，以期應用於臨床分析技術平台。

表四、胞外體分離方法之適用時機、所需分離時間、相對優點與缺點^[10]

分離方法	所需時間	適用時機	相對優點	相對缺點
Ultracentrifugation / Differential centrifugation	3-12 小時	由大體積生物體液分離	最常被使用，可搭配其他分離方法	所需設備昂貴、耗時、可能造成 EVs 變形、純度低(蛋白質積聚)、測試樣本體積限制等
Size exclusion (filtration + chromatography)	約 2 小時	由大體積生物體液分離，可搭配奈米超濾膜濃縮器	具可行性、迅速、價格低、汙染及 EVs 變形風險低	EVs 產率變動大
Immune affinity isolation (antibody against EVs surface proteins)	4-6 小時	高純度 EVs 分離、EVs 子群體分離等	高特異性及選擇性、高再現性等	可能存在抗體之交叉反應、價格高、產率低
Microfluidic technologies	5-14 微升/分	分離小體積生物體液	可搭配 Immune affinity 分離方法	尚處於開發階段、通量低、價格高
Participation with hydrophilic polymers	約 1 小時 (某些方法建議為隔夜)	-	價格相對低、EVs 產率高、操作簡易且不須昂	蛋白質複合體與脂蛋白汙染等



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

			貴設備	
Porous structures (Capturing EVs through in ciliated micropillar structure)	約 2 小時	選擇性分離粒 徑 40-100 奈 米之顆粒	純度、迅速	不適用於分離大 型顆粒、未以臨 床檢體確認效 果、生物體液體 積限制

近年來腫瘤微環境之研究顯示，腫瘤衍生外泌體(tumor-derived exosomes, TDE)在癌症病程發展的角色至為重要，值得重視，因此學研界正致力於相關研究，試圖從眾多 TDE 訊息因子尋找潛在特異性生物標記，以期發展新興液態切片檢測。參考評論性文章彙整之研究成果，源自不同類型檢體之 TDE 可採用不同的技術進行分離，搭配適當之訊息因子分析方法，將有機會應用於不同類型癌症之診斷、預後評估、療效監控、早期復發、風險評估，顯示 TDE 訊息因子組成之複雜性，以及 TDE 作為不同類型癌症檢測分析標的之潛在價值。以下表五以肝細胞癌與前列腺癌為例，列出腫瘤衍生外泌體液態切片檢測之研究成果。

表五、腫瘤衍生外泌體(TDE)液態切片檢測之研究成果(節錄評論性文章所列肝細胞癌與前列腺癌之研究成果)^[11]

癌症類型	檢體類型	外泌體生物標記	分離方法	分析方法	臨床應用
肝細胞癌	血清 lncRNA	lnc-FAM72D-3, lnc-EPC1-4,	UC	qPCR	D, P
	血漿 lncRNA	lnc-85	Patented reagent	RT-qPCR	D
	血清 miRNA	miR-224	PP	RT-qPCR	D, P
	血清 miRNA	miR-10 b-5p, miR-215-5p	UC	RT-qPCR	D, P
	血清 miRNA	miR-122, miR- 148a	PP	RT-qPCR	D, P
	血漿 miRNA	miR-1307-5p	PP	RT-qPCR	P
	血漿 miRNA	AFP, GPC3, ALB,	Nanowires	ddPCR	D



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

		APOH, FABP1, FGB, FGG, AHSG, RBP4, TF	and covalent bonds		
	血清 miRNA	miR-92b	PP	RT-qPCR	D, ER
	血漿 miRNA	miR-21	Microfluid platform	RT-qPCR	D, P, TM
前列腺癌	尿液 RNA	ERG, PCA3, SPDEF	UFC	RT-qPCR & proprietary test algorithm	D, RA
	血清 MP	EphrinA2	UC	ELISA	D
	血清 miRNA	let-7a, let-7c, miR-200b, miR-141, miR-21	MA	AuTNP-laminated plasmonic biosensor	D
	血清 miRNA	miR-1246	PP	Digital Nanostring nCounter	D, P
	血清 MP	PSMA, EpCAM	TE	Fluorescence detection	D

MP: Membrane protein; UFC: Ultra-filtration centrifugation; UC: Ultracentrifugation; PP: Polymer precipitation; MA: Membrane affinity; TE: Thermophoretic enrichment; D: Diagnosis; P: Prognosis; ER: Early recurrence; TM: Treatment monitoring; RA: Risk assessment

基於前述研究成果，首先於 2016 年問世之外泌體液態切片檢測，是由 Exosome Diagnostics Inc. (於 2018 年併入 Bio-Techne Corporation) 研發之 ExoDx™ Prostate (IntelliScore) Test (以下簡稱為 EPI Test)^[12] 檢測技術，同時該檢測也是少數正式投入臨床使用之外泌體檢測技術。

EPI Test 之適用族群為年齡 50 歲以上、前列腺特異抗原(Prostate Specific Antigen, PSA)表現量介於 2 至 10 ng/mL，難以判斷前列腺癌惡性程度之男性患者。EPI Test 藉



由即時定量反轉錄聚合酶連鎖反應(RT-qPCR)分析尿液檢體中，3種外泌體 mRNA 標的—PCA3 (Prostate Cancer Antigen 3)、ERG (V-ets Erythroblastosis Virus E26 Oncogene Homologs)、SPDEF (SAM-pointed Domain Containing Ets Transcription Factor)，將定量分析結果演算為 EPI Score。而由 EPI Score 分數，可顯示受檢者罹患高級別前列腺癌(high grade prostate cancer, HGPCa)之風險程度，協助醫師評估執行組織切片檢查之必要性^[13, 14]。若 EPI Score 分數未超過閾值，顯示受檢者罹患 HGPCa 之可能性較低，暫時只須採取追蹤觀察；反之則建議執行組織切片檢查，確認前列腺癌之級別與惡性程度。總合前述特性，EPI Test 僅須低侵入性的檢體收集方式，即可初步排除非高惡性度之受檢者族群，避免承受組織切片檢查的不適與風險。

外泌體檢測技術於癌症診斷之法規管理現況

有關外泌體液態切片檢測適用之法規管理模式，目前有 EPI Test 在美國與歐盟之管理現況可供參考。EPI Test 公司之研發實驗室，已在美國取得臨床實驗室改進修正案 (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) 認證，具備執行高複雜度檢測之資格。經確認其分析性能，目前 EPI Test 在美國是以實驗室自行研發檢驗技術 (laboratory developed tests, LDTs) 形式提供臨床服務，須將檢體送至由 Exosome Diagnostics Inc. 之 CLIA 認證實驗室執行檢測與分析^[13, 14]。此外，EPI Test 也在 2019 年被賦予突破性醫療器材資格 (Breakthrough Device Designation)，成為第一個取得突破性醫療器材資格之外泌體液態切片檢測^[15]，顯示該檢測之臨床效益受到美國食品藥物管理局 (U.S. Food & Drug Administration, U.S. FDA) 重視，日後 EPI Test 若在美國提交體外診斷醫療器材 (*In vitro* diagnostic, IVD) 之上市申請，應可加速其上市前核可 (Premarket Approval, PMA) 之審查程序。

除了在美國提供臨床檢測服務，Exosome Diagnostics Inc. 早先也將 EPI Test 所須之檢體採集容器、外泌體 RNA 萃取試劑、定量分析試劑、分析軟體等要件整合為檢測套組，依循體外診斷醫療器材指令 (*In vitro* Diagnostic Directive, IVDD, Directive



98/79/EC)取得歐盟 CE 認證，並將該檢測套組命名為 EPI-CE Test，提供歐盟成員國於當地醫療院所或臨床實驗室使用(如下圖三)^[16, 17]。



圖三、外泌體液態切片檢測試劑(EPI-CE test)之操作流程^[16]

Exosome Diagnostics Inc.以 EPI Test 及 EPI-CE Test，攻佔美國與歐盟醫療器材市場之案例，使其成為各國產、學研界的關注焦點，同時帶動外泌體相關技術或產品的研發趨勢。目前國內應尚未有正式用於癌症診斷、預後評估、復發監控等用途之外泌體檢測技術或檢驗試劑，日後若有類似技術或產品導入國內臨床檢測，則須符合相關法規要求。以下將探討外泌體液態切片檢測，於我國可能適用之管理模式及上市法規途徑。

1. 以實驗室開發檢測(LDTs)形式提供臨床基因檢測服務

若外泌體檢測、分析技術是由醫療機構或特定實驗室自行建立與使用，且檢測內容符合「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法(以下簡稱特管辦法)」，附表四所載項目(項二：癌症篩檢、診斷、治療及預後之基因檢測)，則符合 LDTs 定義，自 111 年 7 月 1 日起，執行 LDTs 之醫療機構或特定實驗室，須依據特管辦法第 37 條第一項要求，取得中央主管機關認證^[18]。

申請認證所須資料與詳細期程，已列載於「精準醫療分子檢測實驗室認證申請須知」，我國食品藥物管理署(TFDA)主要將針對實驗室之儀器設備、人員資格、認證項目範圍、品質管理系統、標準作業程序、檢測能力評估之計畫書與證明文件、檢測項目分析確效報告等項目，進行書面審核與實地查核^[19]。其中有關檢測項目之分析確效內容，實驗室



可參照「精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引」所載要求，提供檢測項目之準確性、精密度/再現性、可報告區間、閾值、追溯性、靈敏度、特異性、干擾物質、安定性等測試之規格、方法及成績書^[20]，並針對檢測項目適用之檢體類型與分析標的，確認所用分離/富集方法，對於外泌體及其所含分析標的之純化效果，以佐證檢測結果之可信度。

經核定通過認證者，將予以認證實驗室之名稱、地址、負責人、品質主管以及認證之檢測項目，並界定檢測名稱、分析標的(含檢體型態、基因數及名稱)、檢測技術分類、檢測項目分類及關鍵儀器設備等資訊^[19]。為確保 LDTs 檢測服務之品質，目前主管機關制定認證之有效期間為 3 年，效期屆期者須於期滿前第六至第八個月間申請展延。此外，TFDA 保有針對實驗室之場所、儀器、設備、人員、品質管理、作業程序、檢測能力及檢測紀錄等，進行不定期查核之權力，得依據核定認證範圍要求實驗室，提供說明及佐證資料。

2. 以體外診斷醫療器材(IVD)形式販售給國內醫療院所

若外泌體相關技術被研發為檢驗試劑、設備、軟體或分析系統，提供臨床專業醫事人員用於腫瘤相關抗原或核酸分析，進行癌症診斷、預後評估、復發監控等用途，則符合「醫療器材許可證核發與登錄及年度申報準則」所載 IVD 定義^[21]，須依循「醫療器材管理法」第 25 條規定辦理登錄或查驗登記，始可製造或輸入^[22]。

IVD 產品適用之上市法規途徑，將因所屬醫療器材類別、風險等級，以及是否有國內已上市類似品而異，有關產品之分類分級判定結果，取決於其預期用途、適應症、性能、工作原理等特性。由於並未有直接相對應外泌體檢測之鑑別品項，以下依據「醫療器材分類分級管理辦法」^[23]附表所載鑑別，推測癌症外泌體檢測試劑設備可能之風險等級，此類 IVD 產品主要會是第二或第三等級之中、高風險醫療器材進行管理(如表六)。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

表六、對照現有鑑別品項，推測不同用途之癌症外泌體檢測試劑設備之可能風險等級^[23]

分類代碼	中/英文名稱	等級	外泌體液態切片檢測可能的用途
B.4020	分析特定試劑 (Analyte specific reagents)	3	偵測外泌體中特定基因位點突變或腫瘤相關基因表現，提供癌症診斷、治療方式或用藥評估(伴隨式診斷)、預後或復發監控等用途之檢測試劑
C.4070	核糖核酸分析前處理系統 (RNA Preamplification Systems)	1, 2	協助外泌體 RNA 萃取之檢體自動化處理儀器或設備(第一等級)、用於分離及純化外泌體 RNA 之檢測試劑(第二等級)等
C.6010	腫瘤相關抗原免疫試驗系統 (Tumor-associated antigen immunological test system)	2	採用免疫化學技術(如：ECLIA、CMIA 等)定性或定量血清、血漿、尿液或其他體液中外泌體之腫瘤相關抗原，用於監控癌症病程、預後、復發、後遺症等用途之檢測試劑
C.6020	腫瘤細胞免疫磁性 分離及計數系統 (Immunomagnetic circulating cancer cell selection and enumeration system)	2	採用免疫磁珠等試劑或儀器，進行腫瘤衍生外泌體(TDE)分離與計數之分析系統，用於監測癌症病程、預後、復發等用途
C.6040	乳癌癒後基因表現測試系統 (Gene expression profiling test system for breast cancer prognosis)	2	分析外泌體中乳癌預後相關基因之多基因 RNA 表現，用於輔助乳癌預後診斷之檢測系統。

若產品屬第二或第三等級醫療器材，須參照「醫療器材許可證核發與登錄及年度申報準則」附表二與「體外診斷醫療器材查驗登記須知」^[24]，檢附所需資料向中央主管機關提交查驗登記申請。TFDA 將依申請商檢附之行政文件、技術文件(產品之結構、材料、規格、性能、用途、圖樣等資料)、臨床前測試及原廠品質管制資料進行書面審查。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

依據「體外診斷醫療器材查驗登記須知」，IVD 產品須執行之臨床前測試項目，通常包含(但不限於)靈敏度、特異性、干擾性研究、準確性、精密度/再現性、閾值確認、安定性、追溯性等，其中準確性測試結果須與國內已核准上市，或於美國、日本、加拿大、瑞士、澳洲及歐盟中至少一國上市之同類型產品進行比對，若無符合前述條件之比對品，可依序選擇參考方法、採認標準或其他國際標準、普遍接受的產業測試方法替代之^[24]。考量產品適用之檢體類型，以及外泌體分析標的之特性不盡相同，原廠須提供檢體採集方式、外泌體分離方法與條件等前處理步驟之測試資料。

除了確認臨床前分析性能，IVD 產品倘若為採用新檢驗項目、新方法、新原理、新臨床應用之第二等級無類似品醫療器材，或屬於第三等級醫療器材，皆須檢附學術理論依據與有關研究報告及資料，以及臨床評估報告^[24]，以佐證產品之臨床性能。

討論

依據外泌體訊息因子與不同類型癌症病程間之潛在關聯性，外泌體相關技術於腫瘤液態切片之應用，有望發展為癌症診斷、預後評估、療效監控、早期復發、風險評估等檢測技術或檢驗試劑。為實現以上臨床用途與效益，外泌體來源之腫瘤特異性生物標記之建立、外泌體分離與分析方法之選用，以及分析性能之確認與優化，皆為研發階段須克服的議題，也是最終影響外泌體液態切片之法規考量的重要因素。

此外，因外泌體之訊息因子組成因來源細胞之基因表現狀況而異，預先擬定外泌體檢測之用途、適用族群、檢體類型、分析標的類型等因素，將有助於研究所需臨床檢體之選用，可加速特異性生物標記之篩選，且有利於探討其與癌症病程間之臨床關聯性。檢測開發期間，研發單位亦須將分析標的類型與特性、所用分離與分析方式之效果、所需時間與成本、設備要求或技術門檻、臨床可行性等因素納入考量。開發中之外泌體檢測可依前述擬定特性挑選已上市之相同類型產品進行比對，確認分析性能之等同性或依據比對結果進行產品的提升與優化。

至於外泌體檢測最終是以試劑設備(IVD)還是以臨床檢測服務(LDTs)上市，主要仍取



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

決於其關鍵之檢測或分析技術、供應模式與市場考量。就整體之上市困難度而論，外泌體液態切片檢測試劑可能屬新興中、高風險等級之醫療器材，且目前為無類似品醫療器材，須執行臨床性能評估，因此產品會有較高之上市困難度；選擇以 LDTs 形式於醫療院所進行臨床應用，將有機會以較短的時間，讓檢測技術投入臨床使用，並可將 LDTs 執行所蒐集到的實際臨床性能反饋，彙整成真實世界證據，將有助於未來 IVD 產品模式之上市。

結語

外泌體液態切片檢測具有相當程度之新穎性，至今成功投入臨床使用之檢測服務或試劑產品很少，目前僅蒐集到 EPI test 與 EPI-CE test 在美國與歐盟之範例，國內應尚無類似案例。目前 TFDA 並未針對外泌體液態切片檢測技術，或檢驗試劑制定特別之法規參考資料，日後若有此類技術或產品欲於國內醫療院所或特定實驗室使用，可初步參考我國 IVD 或 LDTs 之法規要求，或是已公告之 IVD 技術基準，以瞭解可能適用之上市法規途徑，並評估上市前所須完成之臨床前分析性能項目，以及執行臨床性能評估所須執行之重點。

註：本文為 112 年度「新興藥品及醫療器材法規諮詢輔導與法規科技評估」之執行成果之一。

參考文獻

1. *Feeney, L. et al.* Liquid biopsy in ovarian cancer: Catching the silent killer before it strikes. *World J Clin Oncol.* (2020); 11(11):868-889.
2. *Oshi, M. et al.* Urine as a Source of Liquid Biopsy for Cancer. *Cancers* (2021); 13, 2652.
3. *Tai, Y.L. et al.* Basics and applications of tumor-derived extracellular vesicles. *J Biomed Sci* (2019); 26(35)
4. *Crowley, E. et al.* Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol* (2013); 10:472-484.



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

5. *A. Yokoi, T. Ochiya.* Exosomes and extracellular vesicles: Rethinking the essential values in cancer biology. *Semin Cancer Biol.* (2021); 74:79-91
6. *Zhang, J. et al.* New Development of Biomarkers for Gastrointestinal Cancers: From Neoplastic Cells to Tumor Microenvironment. *Biomedicines* (2018); 6(3):87
7. *Jia, S. et al.* Clinical and biological significance of circulating tumor cells, circulating tumor DNA, and exosomes as biomarkers in colorectal cancer. *Oncotarget* (2017); 8(33): 55632–55645.
8. *Théry, C. et al.* Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines. *Journal of Extracellular Vesicles* (2018); 7(1)
9. *Yang, E. et al.* Exosome-mediated metabolic reprogramming: the emerging role in tumor microenvironment remodeling and its influence on cancer progression. *Signal Transduction and Targeted Therapy* (2020); 5(242)
10. *Mathew, M. et al.* Extracellular Vesicles as Biomarkers in Cancer Immunotherapy. *Cancers* (2020); 12(10): 2825
11. *Li, L. et al.* Advanced technologies for molecular diagnosis of cancer: State of pre-clinical tumor-derived exosome liquid biopsies. *Mater Today Bio.* (2023); 18
12. Exosomes—the next frontier in biomarker discovery and diagnostics
<https://www.nature.com/articles/d43747-020-01051-x>
13. Clinician Brochure of ExoDx™ Prostate (IntelliScore) (EPI)
14. Health Care Provider Guide of ExoDx™ Prostate Test
15. FDA Grants Breakthrough Device Designation to Bio-Techne's ExoDx Prostate (IntelliScore) (EPI) Test
<https://www.exosomedx.com/news-events/fda-grants-breakthrough-device-designation-bio-techne-exodx-prostate-intelliscore-epi>
16. ExoDx™ Prostate IntelliScore EPI CE-IVD
<https://www.exosomedx.com/europe/exodx-prostate-epi-ce-ivd>



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

17. Clinician Brochure of ExoDx™ Prostate (IntelliScore) (EPI-CE)
18. 特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法(110 年 2 月 9 日修正)
19. 精準醫療分子檢測實驗室認證申請須知(111 年 7 月 1 日公告)
20. 精準醫療分子檢測實驗室檢測與服務指引(111 年 7 月 1 日公告)
21. 醫療器材許可證核發與登錄及年度申報準則(110 年 4 月 29 日公告)
22. 醫療器材管理法(110 年 5 月 1 日公告)
23. 醫療器材分類分級管理辦法(110 年 12 月 9 日修正)
24. 體外診斷醫療器材查驗登記須知(110 年 5 月 1 日公告)