

出國報告（出國類別：其他）

美國細胞及基因治療協會第 18 屆年會暨
國際法規管理者論壇基因治療工作組會
議「**American Society of Gene & Cell
Therapy (ASGCT) 18th Annual Meeting
/ International Pharmaceutical
Regulators Forum (IPRF) GTWG**」

服務機關：衛生福利部食品藥物管理署

姓名職稱：傅映先視察

派赴國家：美國

出國期間：104 年 5 月 12 日至 5 月 20 日

報告日期：104 年 7 月 22 日

摘要

美國細胞及基因治療協會 (American Society of Gene & Cell Therapy, ASGCT) 係由美國及全球細胞及基因治療領域之專業醫療人士所組成。該協會為持續推動創新醫療發展，於 104 年 5 月 13 日至 16 日假美國紐奧爾良舉辦第 18 屆年會。會議主題係針對細胞及基因治療之學研界研發進展進行發表，並擬邀請多國藥政單位就法規現況交流討論。本次年會係 2006 年之後最大型的會議，與會人士共計超過 1,800 位。

國際法規管理者論壇 (International Pharmaceutical Regulators Forum, IPRF) 係由美歐等國藥政單位及 WHO、APEC 等全球區域組織所組成。為積極促進法規國際協和，我國於 104 年初加入基因治療工作組，並參與相關電話會議事務，該工作組推動成果將作為制定國際管理規範之參考。本次基因治療工作組於 104 年 5 月 16 日至 17 日接續美國細胞及基因治療協會年會，召開首次面對面會議。

經主辦單位美國細胞及基因治療協會及國際法規管理者論壇邀請台灣於 104 年 5 月 15 日擔任大會與談人，並於工作組會議就基因治療之生物分佈(Biodistribution, BD) 議題，與各國代表交流討論。

此行重點主要藉此機會了解國際間細胞及基因治療等產學界研發現況，並就基因治療產品之生物分佈議題，與各國代表深入交流討論，並期與工作組成員國家之管理單位建立良好關係，汲取其他國家管理經驗，作為完善我國基因治療產品管理體系之參考依據，推動法規國際接軌，促進國人健康。

目次

壹、行程表.....	4
貳、內容摘要.....	5
參、心得.....	13
肆、建議.....	14
伍、附件.....	15

壹、行程表

日期	行程
104.5.12	台北桃園機場啟程赴美國紐奧爾良
104.5.13	18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy
104.5.14	18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy
104.5.15	18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy 【擔任大會與談人】
104.5.16	18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy International Pharmaceutical Regulators Forum 基因治療工作組會議
104.5.17	International Pharmaceutical Regulators Forum 基因治療工作組會議
104.5.18~20	美國紐奧爾良啟程返回桃園機場

貳、內容摘要

一、背景說明

美國細胞及基因治療協會係由美國及全球細胞及基因治療領域之專業醫療人士所組成。該協會為持續推動創新醫療發展，於 104 年 5 月 13 日至 16 日舉辦第 18 屆年會，與會人士超過 1,800 位。國際法規管理者論壇係由美歐等國藥政單位及 WHO、APEC 等全球區域組織所組成。為積極促進法規國際協和，我國於 104 年初加入基因治療工作組並參與相關事務。本次基因治療工作組於 104 年 5 月 16 日至 17 日接續美國細胞及基因治療協會年會，召開首次面對面會議。

經主辦單位邀請台灣於 104 年 5 月 15 日擔任大會與談人，並於工作組會議就基因治療之生物分佈(Biodistribution, BD)議題，與各國代表交流討論。期藉此機會了解國際間產學界研發現況，並與工作組成員國家之管理單位建立良好關係，共同推動法規國際接軌，促進國人健康。

二、基因治療產品之非臨床生物分布試驗要求

(一)新加坡 HSA：

分享一個案例，當使用相同細菌質體載體，治療人類免疫缺陷病毒及 B 型肝炎感染，無未有生物分布之相關考量；然而，相同載體用於治療人類乳突狀病毒感染，確在小鼠上發現腎毒性，推論可能是因為轉殖基因所造成。

(二)歐盟 EMA：

- 1.通常生物分布試驗僅須執行一個物種，且應選擇最相關物種(Most Relevant Species)來進行。另依據歐盟規範，生物分布試驗需於符合優良實驗室操作規範(GLP)實驗室執行。
- 2.在非臨床階段就要求產品符合藥品優良製造規範(GMP)，因此於第一次用於人體時，產品之製程配方並不常有改變的情形發生。
- 3.由於歐盟之臨床試驗係由會員國各自管理，倘產品已有人體臨床資料之後，再回頭要求廠商提供動物生物分布試驗資料，實務上有困難，因此多半在第一次用於人體之前，就會要求生物分布試驗資料。

4. 如果使用具有複製能力之載體(Replication competent vector)，可在實驗動物上重複給予來模擬在人身上次發性病毒血症之情形
5. 生物分布試驗使用之劑量需盡量類似於臨床使用之劑量，試驗方式與一般毒理試驗進行的方式差不多，例如：10 倍劑量，作為安全性限度。如果 10 倍劑量注射體積，在實驗動物身上並不可行，則可考慮進行濃縮以減少注射體積。

(三)美國 FDA：

1. 目前並無強制規定生物分布試驗需單獨進行或合併毒理試驗進行，但將建議/鼓勵廠商於概念性驗證(Proof of concept)試驗裡，即納入生物分布試驗。
2. 針對生物分布試驗，大致分為兩類型：

活體內施打(In vivo administration)	多半會著重在血流量大的器官，而非全部器官檢體組(Panel)均需執行。
活體外施打(Ex vivo administration)(係指先將細胞用基因修飾過，再把細胞打回體內者)	多半不需要執行生物分布試驗，但目前規範裡仍保守寫個案考量。

3. 依據 2013 年規範，生物分布試驗需於臨床前階段進行，其分析觀察期間及動物犧牲期程要能涵蓋病毒持續 (Persistence)到清除 (Clearance) 的期間。

(四)韓國 MFDA：

目前共有 39 件基因治療臨床試驗、其中 3 件為第三期臨床試驗。上述 39 件共計 20 產品，依據載體類型可分為：細菌質體載體 12 件、腺病毒載體 5 件、活體外施打 2 件、痘病毒載體 1 件。產品適應症共計 27 項，與癌症相關者 14 項、與感染症相關者 5 項。

(五)瑞士 Swissmedic：

1. 基因治療產品在瑞士稱為移植產品(Transplant Product , TPP)。臨床試驗案審查時間為 60 天，約有 7 人負責審查。目前有 50 件臨床試驗，多半是細菌載體。
2. 生物分布試驗分析方法以「定量聚合酶鏈鎖反應(qPCR)」為主，生物分布試驗可以在「非 GLP」執行，不一定會和毒理試驗一起執行。
3. 需有生物分布試驗及病毒排出(Shedding)之早期觀察時間點，曾有觀察到細菌載

體於肌肉中快速分解的情形。

(六)日本 PMDA：再生醫學有兩種途徑

醫療機構	對於生物分布試驗資料，屬於非正式要求，但仍可能會要求申請者提供某種程度上的試驗資料。
產品	強制性，廠商必需提供生物分布試驗資料。

(七)其他：

- 1.一般而言生物分布試驗，每個器官組織需要執行至少 3 個樣品數，生物分布試驗可合併在概念性驗證試驗或毒性試驗執行，抑可單獨執行。但實務上，當毒性試驗與生物分布試驗並未同時執行時，會有一些缺點，因此建議一起執行。

生物分布試驗於非目標器官 (non-target organ)	毒性試驗結果	判讀
有分布	無毒性	尚可接受
有分布	有毒性	很難解釋

- 2.生物分布試驗及病毒排出資料對於臨床試驗設計很重要，有助於找到毒性訊號及病人收納條件。非臨床階段之生物分布試驗及安全性資料，有助於決定臨床階段觀察指標。

三、生物分布試驗資料之於臨床試驗設計考量

(一)基因治療產品範疇：

1. 非病毒載體(Non-viral vectors)(例如：細菌質體載體)
2. 複製缺陷病毒載體(Replication-deficient viral vectors) (例如：腺病毒載體)
3. 具複製能力溶瘤病毒載體(Replication-competent oncolytic vectors)
4. 微生物載體(Microbial vectors used for gene therapy)
5. 體外基因修飾細胞(Ex vivo genetically modified cells)

備註：歐盟指出目前許多國家將細菌質體載體歸於基因改造相關法規管理。

- (二)一般在以下情形，需考量生物分布試驗，包含：新類型載體、載體架構之序列或基因調控區改變、製劑配方改變、給予途徑改變、劑量或施打期程改變、其他

修飾者。尤其是新類型載體於首次使用於人體前，均需提交生物分布試驗資料。

(三)當同時符合下列 5 種條件下，原則上不需另外提交生物分布試驗資料：

1. 相同給予途徑(Same ROA)
2. 相同載體主幹(Same vector backbone)且轉殖基因不具顯著差異
3. 相同載體血清型(Same vector serotype)
4. 相同載體且製程相同/相同製造廠(Same type of vector manufacturing process/manufacturer)
5. 已有高劑量使用於人體資料，擬於後續試驗採用低劑量之情形

(四)其他可能需執行生物分布試驗情形：

	情形	生物分布試驗
日本	腺病毒載體：宣稱細胞向性(Cell Tropism)不同	需要
	細菌質體載體：不同轉殖基因之其作用機轉不同，則可能引起的免疫原性不同。	--
新加坡	細菌質體載體：不同轉殖基因 (超過 4Kb 就算)	需要
瑞士	使用相同細菌質體載體主幹之治療性疫苗產品	不需重複進行
歐盟	新的細胞型態、新類型載體	需要
	相同血清型之線衛星病毒載體(AAV Vector)	暫時同意不用
	細菌質體載體差不多、轉殖基因也差不多 【但是以血友病治療而言，只要基因差異僅 5% 就足夠將嚴重疾病減緩為中程度疾病】	不用
	新的高劑量(大概是指 20-30 倍, 因為僅 Titer error 可能就 3 倍以上)	需要
美國	基因治療產品多半不會採注射劑劑型，因此並不會強迫廠商試驗最差情形(Worse scenario)(即 10-15 倍劑量)	--

(五)生物分布試驗資料對於毒性試驗及病毒排出試驗設計很有幫助，歐盟指出臨床階段著重在觀察疾病及毒性結果，實務上不太會要求病人做活組織檢查(Biopsy)，

因此就算在非臨床資料看到有器官之分布情形，也不會額外要求在”人體”身上之生物分布試驗資料。而對於體外基因修飾細胞，則會於臨床試驗時要求觀察細胞型態(Cell Morphology)。

(六)歐盟：

1. 生物分布試驗某種程度上像不完全之藥動學試驗，然而因為分析時點(Time point)無法像傳統藥動學試驗可達到 11 點，但至少需要執行 3-4 個分析時點(多半為 4-5 點)。
2. 生物分布試驗分析時點要能涵蓋平穩時期(Plateau)，看看斜率有無下降，及清除情形及趨勢變化。
3. 一般觀察期為 90 天，如無毒性結果或無變化且非嵌入基因載體，大致可接受小於 90 天；例如：免疫缺乏小鼠可能活不過 6 個月，所以 90 天大致可接受。
4. 目前已有將載體類型表列，裡面有一些載體嵌入(Vector Integration)之資料。例如：慢病毒載體(Lentivirus)不會嵌入、線衛星病毒載體血清型八(AAV8)目前爭論中。以前述表列資料為基礎，某些載體就算觀察到持續表現，也可能不需太過擔心嵌入情形發生。
5. 目前生物分布試驗使用之分析方法為「定量聚合酶鏈鎖反應(qPCR)」，但是定量聚合酶鏈鎖反應仍無法分辨/反映真實嵌入與否狀態。而且當基因套數不夠多，仍然有測不到的情形。
6. 病毒清除並不等於病毒持續(Clearance ≠ Persistence)，因為觀察的目的並不同。

(七)美國：

1. 線衛星病毒載體為例，其生物分布試驗資料多半可觀察到快速上升及下降之單峰圖形。溶瘤病毒載體為例，則會上上下下持續很長一段時間多峰圖。
2. 對於病毒載體低量持續表現，主要著重在觀察有無副作用，不見得會要求觀察到完全清除。
3. 此外，不一定需完全做完生物分布試驗才可以進入臨床試驗階段。當廠商有一定程度資料，得先執行臨床試驗再後續補送長期試驗的資料。
4. 生物分布試驗一般不會在載體層次觀察，而會在細胞層次觀察變化，必要時會

加強觀察其功能是否受影響。

5. 如果想觀察載體之長期持續性，則需要進行嵌入試驗，可透過重複劑量給予感染細胞，強迫嵌入。

(八)新加坡：線衛星病毒載體可在 T 細胞測到，但是受限於人與動物之免疫系統不同，並無法在靈長類中觀察，因此無法納入動物常規觀察其生物分布情形。

四、生物分布試驗分析方法

(一)一般而言多會採用「定量聚合酶鏈鎖反應(qPCR)」方法

(二)加拿大：

1. 使用定量聚合酶鏈鎖反應之限制在於，如果引子序列太長靈敏度會下降，但如果引子序列太短則可能到處都測的到。
2. 之前有做過研究，生物分布試驗以定量聚合酶鏈鎖反應方法有檢測值，但是以原位雜交法(in situ Hybridization)為陰性結果。
3. 對於溶瘤病毒載體或許可採用報告基因(Reporter gene)方式來檢測。

(九)美國：

1. 定量聚合酶鏈鎖反應方法靈敏度要求為 50 copies of vector/uL DNA，依據分析方法確效建立標準曲線，線性範圍要能涵蓋欲檢測濃度，每個器官檢品均須加以確效，原則上單劑量 spike 可接受。
2. 樞紐性試驗原則上不可以使用帶有選擇性標記基因之載體，因為容易有免疫原性考量，但也允許廠商舉證。
3. 螢光酶(Luciferase)檢測方法不如定量聚合酶鏈鎖反應方法靈敏，因此就算生物分布試驗檢送螢光酶檢測資料，必要時仍然會要求重送定量聚合酶鏈鎖反應方法資料。
4. 毒理試驗需要符合 GMP，目前還在討論生物分布試驗需不需要 GMP。
5. 鼓勵廠商採用非動物犧牲之評估方式(Non-terminal Assessment)。

(十)日本：

1. 定量聚合酶鏈鎖反應方法靈敏度為 100 copies of vector/uL DNA。

2. 以大動物或人體組織而言，採用動物影像或是螢光酶方式效果很差，而且在人體身上使用螢光酶仍有疑慮。倘若可能以活組織切片取出組織，可採用免疫染色方式進行。

(十一)歐盟：

1. 生物分布試驗之分布型態及分布比例，遠比定量聚合酶鏈鎖反應數值重要。
2. 定量聚合酶鏈鎖反應方法係檢測核酸、影像方法係檢測蛋白質，或許以方法原理本身論述，兩種分析方法並沒有衝突。
3. 細菌質體載體以定量聚合酶鏈鎖反應方法，幾乎所有器官都可測的到。
4. 由於載體會分布到不同類型之細胞，因此建議觀察免疫相關蛋白質表現及免疫化學的情形。

(十二)新加坡：定量聚合酶鏈鎖反方法之靈敏度為 30-200 copies of vector/uL DNA。

(十三)瑞士：如果採用影像方式，陽性原則上不要求重作生物分布試驗，但是如果為陰性，則仍會提出相關要求。

五、生物分布試驗資料之於臨床試驗安全性考量

(一)日本：基因治療產品最常見之載體為線衛星病毒載體，已知其載體攝入可能會有性別差異的情形應予注意。

(二)美國

1. 以線衛星病毒載體血清第八型為例，倘採用巨細胞病毒啟動子(promotor)，治療巴金森氏症，原則上會在腦內觀察到很強的表現，少會再其他器官表現。
2. 有些情況下，當給予生長因子會增加表現載體表現，甚至通過。

(二)歐盟

1. 對於生物分布試驗資料審查，將仰賴先前累積經驗及載體在目標及非目標器官之分布情形知識。例如：線衛星病毒載體，已知有很高濃度會累積分布在肝臟。
2. 目前所講的生物分布試驗，是指器官層次之表現情形，建議不要以單一數值來解讀生物分布試驗資料，應該整體通盤方式(BD Profile)來看，來檢視所有器官間之數據，可以淡化劑量效應。例如：以器官分布之型態來看，例如器官 A/B

之數值比例, 肝臟/肌肉=24)。

3. 當生物分布試驗資料數值異常時, 將提出疑問並建議廠商回頭去檢討其產品劑量/給予途徑/選用的基因啟動子是否適當。
4. 如果是組織特異性啟動子, 因僅會在目標器官有轉殖基因大量表現、病毒殼蛋白(Capsid protein)濃度會增加, 但其實多半影響毒理結果。而在非目標器官因為轉殖基因不表現, 所以影響不大。
5. 然而病毒殼蛋白濃度會增加, 所引起的免疫原反應是另一個議題, 因為轉殖基因在動物可能較輕或無免疫反應產生, 因此需於加強臨床監視。

叁、心得

- 一、美國細胞及基因治療協會歷史悠久，本次與會人士廣及大師級講員乃至尚在就學的年輕優秀研究者，會上開放問答時，係以科學邏輯、溫和有禮之態度進行對談，各方並對於講者未來研究方向及內容，提出好的參考建議。因此過程中，不論是講員、與談人、甚至是與會各界均可在此良好氛圍環境下學習成長。
- 二、大會也在會議期間，貼心安排協會新進成員歡迎時段，讓新舊會員及協會幹部輕鬆交流，讓參加成員與協會間建立更多專業及情感連結。由於美國細胞及基因治療協會成員人數多且專精領域廣泛，成員間如有疑問，可透過此場域對話，快速尋求研究方向指引、方法技術轉移或突破、實驗室間共同合作等，可深刻感受到美國學研能量的充沛及研發鏈精細健全。多位專業人士，都表示自己常年職業生涯都於協會發跡成長，因此十分推崇感念該協會之重要性及意義。
- 三、細胞及基因治療領域，目前除了美國以外，歐洲及日本都有上述類似的專業協會。此次討論之「生物分布試驗」議題，就是基於學研界經驗及未來發展需求，由該協會主動發起邀集法規單位，共同為此議題來貢獻大家的專業知識。因此，該協會除了是專業領域交流媒介外，也是法規管理單位就產品研發上市相關議題，溝通蒐集各界意見，或是推動技術品質提升之凝聚共識平台，實為藥政管理單位強而有力的合作夥伴。而美國 FDA 或歐盟 EMA，長期以來均與相關協會維繫相當良好的關係及對話，值得我國學習。
- 四、此外，大會期間亦邀請遺傳疾病之病友家屬以人文角度進行分享演講，陳述基因治療對於病友及其家族代表意義，病友治療歷程等等，病友本人及親屬們也長期參與美國細胞及基因治療協會年會等各項活動，對於學研臨床進展亦有相當認知了解，某種程度上也鼓舞並肯定了細胞及基因治療領域研究者之投入。
- 五、由於基因治療產品領域正蓬勃發展，相較於數年前臨床實驗案件亦快速增加，國外亦已有基因產品核准上市，美國及歐盟等國及 ICH 等均已制定多項法規指引，應盡速參酌國際規範，加速法規國際接軌。

肆、建議

- 一、美國目前有 450 件基因治療案件，並持續快速增加中，美國及歐盟均表示像是罕病領域因全球病人數目有限，未來在“第一期臨床試驗之跨國多中心”申請案審查，以及生物分布試驗資料透過適當機制資訊交換或分享之合作機會大幅增加，建議可在工作組後續討論如何進行。
- 二、基因治療工作組成員，多半已透過先前持續參與相關電話會議，建立良好夥伴關係，藉由本次面對面會議，深化基因治療領域之國際人脈網絡，對促進法規管理單位相互瞭解及管理法規資訊交換，實有非常大助益，建議長期穩健經營。

伍、附件



基因治療工作組面對面會議成員：Brazil, Canada, US, Singapore, EU, South Korea, Japan, Chinese Taipei, Australia, Thailand