



美國 FDA 於 2018 年 7 月發表「在製造及病人後續追蹤過程中，反轉錄病毒載體(retroviral vector-based)之基因治療產品之反轉錄病毒複製能力(replication competent retrovirus)檢測」指引草案

發表單位：美國 FDA
發表時間：2018/07/11
類 別：指引草案

摘要整理：謝東儒
內容歸類：基因治療產品、化學製造管制、藥品品質與安全
關 鍵 字：Retroviral Vector-Based Gene Therapy、Testing for Replication Competent Retrovirus (RCR)

資料來源：[Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up-Draft Guidance for Industry](#)

- 重點內容：
1. 目前基因治療所使用的反轉錄病毒載體(retroviral vector)，多強調病毒載體經過修飾導致複製能力欠缺(replication-defective)之特性，以維護病人臨床使用之安全性。儘管如此，基因治療產品從上游生產病毒載體之初始細胞庫製備(vector producing cell master cell bank, VPC MCB, development)，到最終的病毒載體上清液生產(retroviral vector supernatant production)之過程中，仍然存在有遭受反轉錄病毒污染之風險。為了避免因為原本欠缺複製能力之病毒載體與其它外來的反轉錄病毒株之間發生重組(recombination)反應，進而產生出具有複製能力之反轉錄病毒(replication competent retrovirus, RCR)與隨之而來的可能危害，任何製程中可能導致基因治療產品 RCR 污染的風險因子都應該經過妥適的評估考量，並且以合適的檢驗管控 RCR。
 2. 本指引草案旨在補充另外兩份基因治療產品相關指引「Long Term



Follow-up Draft Guidance」(2018 年 7 月)與「CMC for INDs Draft Guidance」(2018 年 7 月)。本指引草案如經確定完成為最終版，擬將取代 2006 年 11 月發表之 RCR 檢測指引。

3. 對照 2006 年的 RCR 檢測指引，本指引草案修訂內容摘要如下：
 - (1) 免除原本對於病毒載體生產工作細胞庫(working cell bank, WCB)之 RCR 檢測建議。目前 FDA 建議進行之 RCR 檢測內容如下表：

Table. Recommendations for Product Testing

| Material to be Tested | Frequency of Testing | Testing for Expected RCR ¹ | Testing for Ecotropic RCR |
|---|----------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| | | Cells and Supernatant | Cells and Supernatant |
| MCB -Derived by transduction with ecotropic vector -Derived by transfection of retroviral vector plasmid | One-time | Yes | Yes |
| | | Yes | NA ² |
| Vector Harvest Material -EOP cells -Vector supernatant | Lot release | Yes Yes | NA |
| Ex vivo Transduced Cells | Lot release | Yes OR archive ³ | NA |

¹ RCR testing should be based on the type of vector envelopes used. Consult text in section III.A.1 of this document for details.

² NA, not applicable.

³ If an agreement reached with FDA to discontinue testing; consult text in section III.A.3 of this document.

- (2) 針對含病毒載體之足量上清液檢品執行 RCR 檢測，證明每劑產品少於 1 個 RCR(<1 RCR/dose)。上清液樣品份量之計算方法可參考附錄 Appendix 1-1。細胞檢品則仍維持與前一份指引建議相同，取樣標準為 1%或 10⁸ (取其較少者)。

有關 RCR 之檢測方式，建議待測檢品(載體上清液或細胞)應先與易受潛在 RCR 病毒感染之細胞株共同培養至少五個繼代數，搭配適當的指示細胞、PCR 或 ELISA 方法進行檢測。所有的檢測方法都應有合適的陽性與陰性對照組以評估其專一性、靈敏度及再現性，每一批次之載體上清液亦應測試是否會抑制 RCR 之檢測。



- (3) 前一份指引建議細胞經病毒載體轉導(transduction)後，其培養天數至少大於 4 天才須進行 RCR 檢測；少於 4 天者，則保留一定數量之檢品供後續相關 RCR 追蹤檢測。由於目前並無證據顯示轉導細胞之培養時間會影響 RCR 之生成，因此本指引草案修正為不論轉導後培養天數之多寡，所有反轉錄病毒載體轉導後之細胞皆應進行 RCR 檢測。
- (4) 如能累積足夠相關之生產製造與臨床經驗，證明轉導細胞產品能達到一致的 RCR 檢測結果為陰性，得酌予減免 RCR 檢測，FDA 建議廠商提供相關數據以支持減免 RCR 檢測之正當性。
- (5) 本指引草案亦建議廠商應針對接受治療之病人分別於治療前與治療後 3、6、12 個月，以及之後每年度進行 RCR 追蹤監測，最長達 15 年。若第一年度之所有監測結果皆為 RCR 陰性，可考慮免除後續每年度的臨床樣品之收集；反之，若有任何 RCR 陽性之結果，應進一步分析 RCR 並需要有更密集的追蹤計畫。
- (6) 本指引草案新增上市後考量事項：廠商應將 RCR 之立即與長期風險相關數據資料清楚呈現於仿單中。於取得上市許可後亦應持續對載體之製程與放行進行 RCR 檢測。若於施打後有病人死亡或產生腫瘤之事件，應收集相關組織進行 RCR 檢測。FDA 亦建議上市後對病人進行最長達 15 年的追蹤，以監測延遲性不良反應。