

一、前言

國科會自 113 年度起推動為期 4 年之政府科技發展計畫「微生物相在精準健康之研發及應用」，本計畫以微生物相精準健康應用產品開發為終點目標(end point)，致力研發本土特色菌株與疾病相關之生物標記及治療產品，促使微生物相科研力量轉化為產業創新能量，加速微生物相產品臨床應用及產業化推動。

本計畫深知**商品化最大關鍵實為法規的適從性**，而國際間對於微生物相產品的法規管理仍處於萌芽階段，不論是益生質(prebiotics)及益生菌(probiotics)是否適用食品或藥物的規範標準，或是糞菌微生物相移植(Fecal Microbiota Transplant, FMT)屬於新技術或藥品，各國管理方式不一，若我國衛生法規主管機關能儘速與相關學會及學者專家共同研商，釐清並完備法規、轉譯、產業等管理方式，將可推升臺灣成為精準醫療與生技優勢之島。

鑒於上述情況，此份工作研究報告中，將簡介(1)微生物相產品之法規現況；以「微生物相在精準健康之研發及應用」專案計畫聚焦研發之(2)次世代益生菌；(3)後生元為例，分析其在臨床及法規面之優勢及挑戰，希望能有助於專案後續引進法規主管機關討論凝聚共識，以落實研發成果產業化應用。

二、微生物相應用產品之法規現況

表一所列係依微生物相產品用途及類型分為四大類；在生物標記研究應用方面，各國在體外診斷試劑(*in vitro* Diagnostic Devices, IVD)、實驗室自行研發檢驗技術(Laboratory Developed Tests, LDTs)已有相關法規可以依循。FMT 在亞洲而言，臺灣相較於日本較有規劃，已在 2018 年公布《特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法》，而業界需在安全性、糞便資料庫等合規下進行 FMT 的產品研發，雖門檻較高，但已有廠商有意願承接，具有技術移轉之機會。活菌生醫產品(Live Biotherapeutic Product, LBP)為現階段新穎之技術，全球至今僅有 3 件微生物相藥物核准上市(澳洲 1 件、美國 2 件)，臺灣雖與歐盟、日本等國目前皆無專法規範，但國科會微生物相前期計畫如長庚研究團隊已有耕耘並技轉廠商，顯見國內研究單位之前瞻創新能力。

用途	疾病族群		所有族群	
產品 國家	LBP	FMT	IVD	LDTs
臺灣	尚無規範	特管法	V	V
美國	V	V	V	V
歐盟	已建立新醫藥 產品類別，尚 無規範	EMA 將決策 權授予成員國	V	V
日本	尚無規範	個案申請	V	V

表一 微生物相應用產品之各國法規現況

EMA : European Medicines Agency(歐洲藥品管理局)

三、次世代益生菌

表二所列为六大類微生物相治療產品在轉譯應用上的優勢與限制，由於目前「微生物相於精準健康之研發與應用」專案中，補助研究團隊主要聚焦於次世代益生菌 (next-generation probiotics, NGPs) 及後生元 (postbiotics) 之研發，故分別闡述如下。

微生物相治療產品		臨床/法規優勢	臨床/法規限制
糞便衍生物	糞菌移植(FMT)	<ul style="list-style-type: none"> ●包含捐贈者糞便中所有微生物 ●恢復微生物相平衡及治療數種疾病具臨床顯著效果 	<ul style="list-style-type: none"> ●高度複雜性、未充分定性 ●捐贈者招募及篩選困難 ●捐贈者間差異大 ●製造過程中產生的高變異性

	糞便濾液移植(FFT)	<ul style="list-style-type: none"> ●降低病原體傳染給接受者的風險 ●複雜性較低，無細胞生物 	<ul style="list-style-type: none"> ●患者可近性降低(因需大腸鏡設備) ●作用機制未知，難以辨識關鍵品質及發展效力測試
	經處理糞便移植	<ul style="list-style-type: none"> ●降低病原體傳染給接受者的風險 ●增加/減少特定細菌細菌亞群 	<ul style="list-style-type: none"> ●存在未發現或新病原體傳播的潛在風險 ●後兩種方式的效果可能減低，因為可能排除了糞便中具治療重要性的物質
合成微生物群落		<ul style="list-style-type: none"> ●減少對捐贈者和捐贈樣本的依賴 ●降低有害病原體感染接受者的風險 ●已知微生物之組成利於品質保證和評估 	<ul style="list-style-type: none"> ●不代表整個糞便微生物群落 ●如何選擇和決定微生物組合具有挑戰性 ●這些群落的產生、培養、共培養和保存都非常困難，而且精確的重複性也很具挑戰性 ●合成微生物群落所有權的可能法律問題對其開發和商業化可能會影響
次世代益生菌		<ul style="list-style-type: none"> ●具有純培養的能力 ●菌株可以很好地分類和定義 ●個別益生菌株的產生、培養和保存相對簡單 	<ul style="list-style-type: none"> ●不能取代糞菌移植(FMT)且對腸道微生物群落的生態影響尚未可知 ●由於被歸類為食品補充劑而非藥物，因此法規指引有限 ●益生菌效力的保存期限和益生菌存活率的影響尚未可知 ●可能在某些臨床情況下產生副作用
改造細菌菌株		<ul style="list-style-type: none"> ●具備特定功能目標/個人化的能力 ●已知作用機制 ●易於確定關鍵品質屬性和開發效力測試 ●來自廣泛使用的菌株，因此容易製造 	<ul style="list-style-type: none"> ●不能取代糞菌移植(FMT)且對腸道微生物群落的生態影響尚未可知 ●由於涉及平常不會在人體中發現的基因或遺傳元素，可能會引起安全問題，因此法規指引有限 ●體內及人體療效尚不確定

噬菌體		<ul style="list-style-type: none"> ●高特異性、基因組可塑性 ●自動加藥能力，因倍增率而具有單劑量和低劑量使用的潛力 ●將對正常微生物相的破壞減至最低 ●多樣化劑型可混合使用 ●固有毒性較低 ●可以善加分類和定義不含活體微生物，可能與目前的製造和法規框架相容 	<ul style="list-style-type: none"> ●狹窄的宿主範圍會限制治療效果 ●細菌產生抗藥性 ●對人體的潛在免疫原性 ●品質評估和生產的有限法規指引 ●有關噬菌體效力和穩定性保存期限的未知因素 ●溶菌性噬菌體轉化為溫帶噬菌體 ●潛在的毒素載體，並透過轉導(transduction)在細菌間轉移基因
後生元 (postbiotics)	短鏈脂肪酸 外多醣體 胞外囊泡	<ul style="list-style-type: none"> ●不含活體微生物，可能與目前的製造和法規框架相容 ●耐受性可能比活體生物療法更好 ●可產生化學定義的物質，例如短鏈脂肪酸 	<ul style="list-style-type: none"> ●作用機制尚未完全明瞭，因此難以鑑定關鍵品質屬性和開發效力測試 ●可能是分泌型代謝物的複雜混合物，批次之間差異很大 ●在恢復微生物相平衡方面可能不太有效
抗菌胜肽		<ul style="list-style-type: none"> ●可以廣泛針對細菌、病毒、真菌 ●通常可抵抗細菌抗藥性 ●已知化學結構且與目前的製造和法規框架相容 ●具抗發炎及免疫調節效用 	<ul style="list-style-type: none"> ●全身及局部毒性 ●保存期限/易受蛋白分解而降解 ●活性易受生理化學條件影響，例如鹽分、血清、酸鹼值等 ●重複施用後會產生過敏反應

表二 六大類微生物相治療產品在轉譯應用上的優勢與限制

(摘自 Gut Microbes 2023, 15(1), 2186671)

傳統益生菌通常是指乳酸菌和雙歧桿菌的菌株，而近年來隨著人類腸道微生物菌群的特性分析，新類型或次世代益生菌(具有益處和治療特性的功能性細菌)正在被發掘、研發並用於疾病治療。在全球臨床試驗資料庫 ClinicalTrials.gov 登記與益生菌相關的臨床試驗數以千計，這些試驗正在研究各種獨立益生菌和益生菌組合對不同疾病和症狀的治療效果。其中 *Akkermansia muciniphila* 是最具前景的次世代益生菌之一，因為它是最常被研究指出對宿主有益的腸道微生物菌種。本會推動補助之「微生物相於精準健康之研發與應用」專案中，也有台大團隊已分離出本土 Akk 菌株，預計發展具有臨床治療潛力的微生物治療方法、確定其作用機制，並推動本土 Akk 菌在代謝性脂肪肝疾病(Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)病患的臨床應用。

A. muciniphila 在腸道中含量豐富 (佔總細菌數的 0.5-5%)，被稱為黏蛋白利用細菌。許多研究顯示 *A. muciniphila* 與多種疾病呈反向關聯，包括肥胖症、糖尿病、心血管疾病和輕度發炎。Akk 活菌和巴氏消毒法處理的 Akk 菌對動物模型的體重、葡萄糖耐量和胰島素阻抗都有正向作用。Blautia 屬的物種通常也有抗發炎的效果，因此也是很有潛力的治療藥物。有研究顯示在自閉症小鼠模型中，口服 *B. stercoritis* MRx0006 能減緩社交障礙和焦慮行為，顯示此菌株可作為治療自閉症相關障礙的有效治療選擇。

雖然益生菌可能對健康和治療有許多好處，但在某些臨床情況下，益生菌仍可能會造成副作用或更糟的結果。舉例來說，儘管 *A. muciniphila* 可治療多種疾病，但在移植物抗宿主疾病(Graft-versus-host disease, GVHD)中，Akk 菌的黏液素降解能力會導致結腸黏液層流失及腸道發炎情況惡化。此外，益生菌通常無法完全取代或代替其他微生物菌叢的治療方法，例如，在使用抗生素後的腸道微生物群復原中，自體 FMT 提供了健康效益，而益生菌的使用卻延遲了微生物相的重建。

一般而言，益生菌是一種較純淨的細菌傳輸治療方式，具有已知的

組成物和製造成分，並且能夠達成個人化需求。然而，目前對於益生菌的治療規範極為有限，因為它們被視為營養補充品而非藥物。目前，益生菌治療藥品通常以活菌生醫產品(Live Biotherapeutic Products, LBPs)或先進治療產品(Advanced Therapeutic Products, ATPs)的方式進行管理。這些 LBPs 和 ATPs 需要高度量身訂做的法規管理規範，以確保民眾的安全與健康。而由於存活的和無法存活的微生物實際上會提供不同的效果，因此益生菌的保質期以及益生菌存活率仍待優化及確認。

四、後生元和抗菌胜肽(postbiotics and antimicrobial peptides)

後生元是發酵過程中產生的功能性生物活性化合物或副產品，包含但不限於維生素、細胞壁成分、蛋白質、胜肽、短鏈脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)、胞外多醣(exopolysaccharides, EPS)及細胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)等，經研究證實可促進人體健康。腸道環境內含有豐富的代謝物/蛋白質，這些代謝物/蛋白質來自宿主和微生物，對維持健康的腸道微環境非常重要，這些化學物質的改變可能是導致疾病發生的因素之一。

後生元可以對宿主、微生物相及其相互作用產生直接或間接的效益。不同的細菌種類乃至於真菌等多種來源所衍生的胞外多醣 (EPS)，都被發現具有雙歧桿菌效應。這表示 EPS 可以透過特別增強雙歧桿菌的生長來調節腸道微生物相，而雙歧桿菌是一種益生菌群，通常存在於人類腸道中，為宿主帶來健康效益。短鏈脂肪酸(SCFAs)則是另一種主要的後生元，做為微生物間之營養互補(cross-feeding)，或直接影響結腸細胞，調節腸道/結腸內的細胞活動。

抗菌胜肽(antimicrobial peptides, AMPs)是一種生物大分子，廣泛存在於不同的生物體內，包括人類、細菌和真菌。雖然目前已知的 AMPs 大多數是宿主衍生的防禦蛋白/胜肽，但微生物相等其他生物體也是 AMPs 的重要生產者。AMPs 針對細菌、病毒、真菌和寄生蟲具有廣泛

的抗菌活性，並具有免疫調節活性。AMPs 可透過多種作用機制發揮功能；AMPs 可藉由多種模式最終破壞細菌細胞膜的完整性，而且 AMPs 還被發現可移位(translocate)至目標細菌內，並抑制多種重要的細胞功能，例如 DNA/RNA 和蛋白質合成。最近 AMPs 被證實可調節宿主與微生物在腸道中的互動，以維持腸道的平衡。這些獨特的功能使 AMPs 成為一種很有潛力的治療藥物，既能對抗病原體，又能調節宿主的免疫平衡。目前有超過 30 種 AMPs 正在臨床試驗中接受評估，用以治療由病原體所引起的疾病，例如困難梭菌(*C. difficile*)、耐甲氧西林金黃葡萄球菌 (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA) 和念珠菌(*Candida*)。

五、微生物相治療產品的臨床和法規管理挑戰

微生物相導向(microbiome-directed)之醫學時代來臨

隨著更多微生物相生物治療技術的開發並應用於臨床，目前的醫療保健系統可能會受到顯著的影響。從臨床的角度來看，由於微生物相與各種疾病相關，且會影響藥物的療效，因此微生物相科學的知識對於醫師能更妥善照顧病患是非常重要的，醫療人員將可更適切地開立處方藥物、提供醫療或飲食建議。

腸道微生物相的測量有可能成為身體健康檢查的一部分，以作為診斷和治療決策的指引，這些都需要前線醫護人員具備健全的微生物相知識。然而，微生物相科學本身仍處於起步階段，我們對微生物相作用的了解正在快速演進，但仍有許多關鍵問題尚未解決，例如：我們是否能夠定義健康的微生物相，以及微生物相變化與各種疾病的因果關係，這些問題都還待釐清。儘管如此，將微生物相科學融入醫學教育可以說是準備迎接微生物相導向醫學時代的必要步驟。

糞菌移植(Fecal Microbiota Transplant, FMT)現在已經成為困難梭狀芽孢桿菌感染(*Clostridium difficile* Infection, CDI)復發或抗藥性病患的標準治療方式，也是微生物相的治療應用最成功的範例之一。然而，只

有少數醫院有能力實施 FMT，這大大限制了醫療的可近性。通常 FMT 是以結腸鏡或灌腸的方式進行，使用的新鮮或冷凍糞便材料來自糞便庫、醫療團隊或接受者所認識的捐贈者。然而，由於需要對捐贈者及糞便材料本身進行廣泛的篩檢，因此尋找適當的捐贈者進行 FMT 極具挑戰性且費用昂貴。

糞便庫(例如 Openbiome)是提供容易取得且安全的 FMT 材料的另一種方式。然而，要從糞便庫取得 FMT，仍需進一步從法規、種族及財務方面進行考量。最近微生物相療法 Rebyota® 獲得美國食品藥物管理局(FDA)核准用於治療復發性 CDI，這確實讓微生物相臨床療法向前邁進了一大步。而目前仍亟需開發方便使用的 FMT 劑型，例如口服膠囊，以及其他 LBPs，作為 FMT 的替代品。

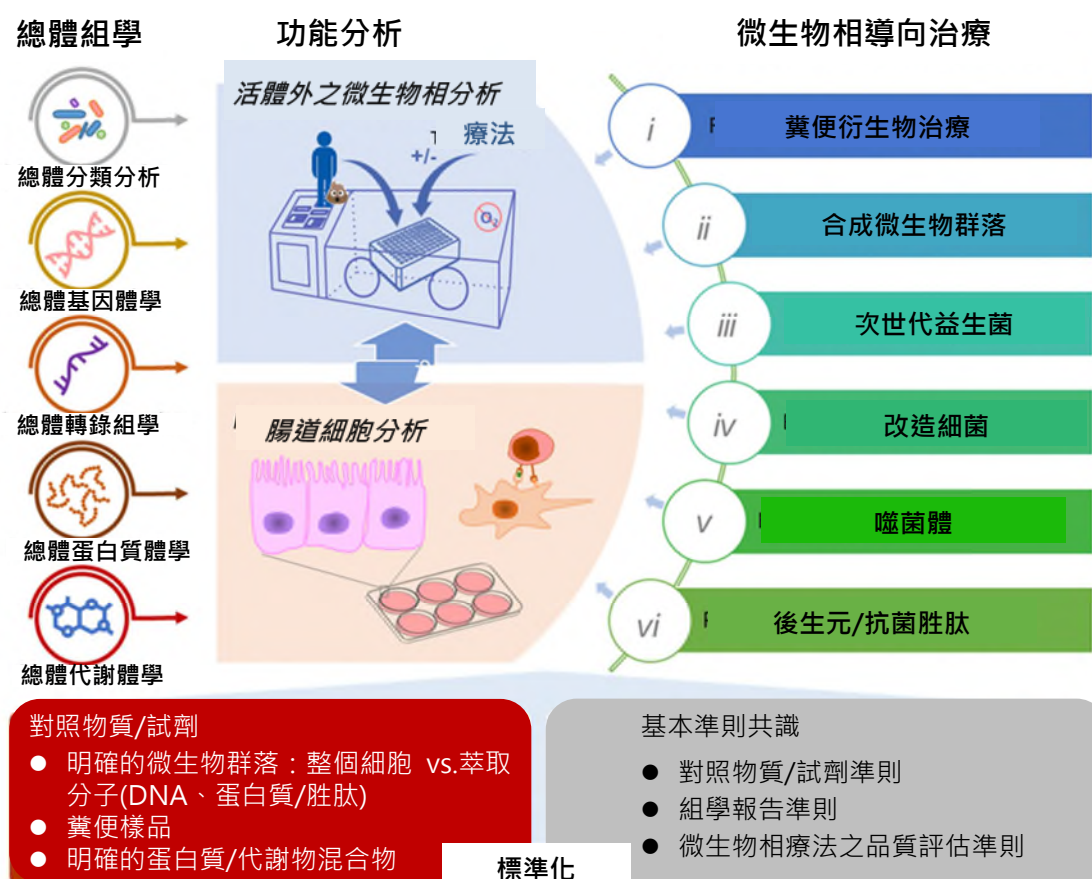
新興微生物相療法之品質評估

新興的微生物相療法也對衛生主管機關品質評估與法規管理的效率提出了挑戰。目前用於管理治療藥物的平台和方法主要是針對化學外源物質(chemical xenobiotics)或傳統生物製劑，例如針對個別病原體或人體細胞本身的單株抗體和疫苗。對於 FMT 等先進治療藥物，目前尚無廣泛被接受的管理方法。各國的衛生機關以不同的方式規範 FMT，有些機關將 FMT 視為生物製劑，例如加拿大衛生部 (Health Canada) 和美國食品藥物管理局 (FDA)，而其他機關(例如歐盟)則將其視為組織或藥物來規範。雖然衛生機關在廣泛篩檢 FMT 捐贈者方面已經做了很大的努力，例如及時更新篩檢標準以包括 SARS-CoV2 和猴痘病毒；然而，在鑑定糞便檢體特徵方面的進展卻相當有限或不足。由於健康的微生物相可能由超過 200 種具有不同生理特性的微生物所組成，因此使用瓊脂平板培養和菌落可視化的傳統微生物特性分析方法缺乏解析度，無法進行安全且有效率的品質評估。此外，其他非細菌成分，例如真菌、古生菌和細菌噬菌體，也被證實具有重要的代謝/致病功能。目前對於健

康微生物相的定義仍未達成共識，而能有效發揮有益微生物相功能的最基本成分也仍未可知。因此，微生物相療法的評估需要先進的技術，例如多體學(multi-omics)，才能有效地描述產品的物種和生物化學成分，另外也需要特殊的功能測試來評估微生物相的存活力和功能活性。

標準化的重要性

近年發展的多體學技術，包括總體基因體學(metagenomics)和總體蛋白質體學(metaproteomics)徹底改變了描述微生物相特性的方式。雖然多體學的資訊豐富且有其價值，但是對於研究和潛在生物標記的發現，多體學的應用仍受到大幅限制。由於多體學分析的每個步驟都可能導致最終結果出現偏差，包括分子萃取、樣本預處理、儀器測量及下游生物資訊分析，因此儘管有降低創新性的風險，仍需要將多體學之樣本製備、資料產生、分析和詮釋方法進行標準化，以應用於臨床和法規管理實務。製作微生物相分析的對照材料是達成多體學分析一致性和效率的一種方式(圖一)，不同類型的對照材料，包括萃取的總 DNA 混合物或定義明確的微生物群落的凍乾微生物細胞，都已經開發出來或在市面上銷售(例如 Zymo ZymoBIOMICS® 和 ATCC NGS 標準)。除了對照試劑材料之外，資料報告的一般準則與基本規範的共識也很重要(圖一)。例如過去曾開發一個報告格式用來評估潛在的作業流程偏差，包括敏感度、偽陽性相對豐度(False Positive Relative Abundance, FPRA)、多樣性和相似性等四項測量，為建立多體學報告準則的共識提供了一個很好的起點。目前有多個國際合作工作小組都在努力制定總體組學(meta-omics)方法的指引，例如國際微生物組與多體學標準聯盟 (IMMSA)、WHO 領導的微生物組參考試劑工作小組，以及國際總體蛋白質體學方案。這些努力對於多體學在臨床和法規管理實務中的應用，以及功能性檢測的開發非常重要(例如體外微生物相檢測和腸細胞模型)，可以達成微生物相療法的有效品質評估(圖一)。



圖一 使用多重組學(omics)和體外功能分析以歸納微生物相和其衍生療法的特性 (摘自 Gut Microbes 2023, 15(1), 2186671)

微生物相治療產品之法規考量

雖然微生物相治療產品極具前景，但它在現實生活中的應用將大大挑戰整個醫療保健系統，也因此全球的衛生主管機關正在與臨床專業人員合作，致力於開發新穎的法規途徑，以提升管理此類先進生物治療藥物的能力。總體而言，我們需要從目前以宿主或單一病原體為目標的藥物，轉變為更廣泛以宿主與微生物相共生為目標的藥物。為了檢測宿主與微生物群體的共生關係，能夠更全面、更有效率地分析微生物相的先進技術顯得至關重要。隨著次世代定序(Next generation sequencing, NGS)和高解析度質譜儀(High-resolution mass spectrometry)等技術的發展，多體學方法變得更加可及、可負擔且資訊更豐富。這些先進的組學方法可

望應用於藥物開發、品質評估，甚至是生理生化檢查，以作為診斷及治療決策的指引。與此同時，新的生物測定方法也將被開發和應用於微生物相研究，以進行微生物相的功能評估，例如體外微生物相測定和體外腸道模型。因此，將這些組學方法和厭氧微生物相檢測運用到現行做法中，是為病人提供安全有效的微生物相治療的重要步驟。

值得注意的是，儘管近年來我們對微生物相的認識已顯著拓展，但仍有許多尚未發掘的知識，因此對宿主微生物相與藥物微生物相(drug-microbiome)互動機制的深入研究將是未來的優先研究議題。

六、結論與建議

微生物相療法的管理是現今全球法規主管機關面臨的共同挑戰，為使微生物相的前沿科技研發能促使法規並進，建議以下可能作法：

(一)邀請衛福部相關人員參與本會微生物相專案考評之法規面評審：依據先前經驗，若邀請衛福部食藥署、醫藥品查驗中心相關人員參與微生物相專案成果發表或研討會，較易無人出席或流於形式，建議藉由明(114)年本會微生物相專案進行第一年考評時，邀請衛福部相關人員共同審查，就法規考量面向提供執行團隊實質意見，也讓法規主管機關體認國內微生物相產品落地之瓶頸，期能合力輔導微生物相產品邁向商化，搶攻精準健康市場之灘頭堡。

(二)本會微生物相專案扣合「健康臺灣」之「聚焦基因檢測與精準醫療」政策，亟需建置配套法規：賴清德總統在「健康臺灣」政見所提「癌症治療三箭」為「提升早期癌症篩檢」、「聚焦基因檢測與精準醫療」及「建立百億癌症新藥基金」等政策，其中「聚焦基因檢測與精準醫療」可納入人體第二套基因組—微生物相及其衍生物之檢測，尤其近年來陸續有臨床研究證實腸道微生物相與癌症進程相關，甚至影響患者接受腫瘤治療的反應和效果(職 111 年工作研究報告之主題即為「腸道微生物組—癌症治療策略新契機」)，故本會專案補助執行相關計畫例如：發展

微菌代謝基因檢測促進精準健康與預防醫學，實與「健康臺灣」政策扣合，為因應政策，將持續邀請法規主管機關衛福部參與專案相關活動，籲請正視微生物相產品法規建置之需求。

(三)持續關注歐美日微生物相研發及商品化途徑：以全球發展趨勢而言，美國已有 LBP 上市產品及相關指引，歐日則加緊腳步跟進中，未來持續觀察並參照國際趨勢發展，研擬適合我國之微生物相研發及商品化規劃，將是本會微生物相專案未來推動之重點。

七、參考資料

1. Fekete et al. Microbiota-directed biotherapeutics: considerations for quality and functional assessment. *Gut Microbes* 2023, vol.15, no.1, 2186671.
2. Manrique et al. Past, present, and future of microbiome-based therapies. *Microbiome Res Rep.* 2024 Mar 18;3(2):23. doi: 10.20517/mrr.2023.80
3. Carlson, P. Regulatory Considerations for Microbiome Based Therapeutics. Division of Bacterial, Parasitic and Allergenic Products, Office of Vaccines Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, FDA
4. Microbiome therapies: a maturing movement
<https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/183944/microbiome-therapies-a-maturing-movement/>
- 5.本會「微生物相在精準健康之研發及應用」專案補助計畫資料